



INSTITUTO DE QUÍMICA – IQ
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

“ESTUDOS PARA A PREPARAÇÃO DE TETRAIDROFURANOS SUBSTITUÍDOS A PARTIR DO α -(-)-BISABOOL E OBTENÇÃO DE ANÁLOGOS DE COMPOSTOS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA”.

Aluno: Antonio J. L. Giunti Dias

**Dissertação de mestrado orientada
pela Prof^a. Dr^a. Lúcia Helena Brito
Baptistella**

CAMPINAS, FEVEREIRO DE 2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP

D543e

Dias, Antonio José Loreno Giunti.

Estudos para a preparação de tetraidrofuranos substituídos a partir do α -(-)-bisabolol e obtenção de análogos de compostos com atividade biológica / Antonio José Loreno Giunti Dias. -- Campinas, SP: [s.n], 2009.

Orientadora: Lúcia Helena Brito Baptistella.

Dissertação - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Bisabolol. 2. Cicloeterificação. 3. Tetraidrofuranos. 4. (+)-tuberina. I. Baptistella, Lúcia Helena Brito. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Studies for the preparation of substituted tetrahydrofurans from α -(-)-bisabolol and synthesis of biologically active compounds analogues

Palavras-chaves em inglês: Bisabolol, Cycloetherification, Tetrahydrofurans, (+)-tuberine

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Lúcia Helena Brito Baptistella (orientadora), Cecília Maria Alves de Oliveira (IQ-UFG), Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 27/02/2009

“Fazer a coisa certa nos move para frente.”

(Al Gore, Prêmio Nobel da Paz em 2007)

**Este trabalho é dedicado aos meus pais,
“D. Áurea” e “Sr. Loreno” que sempre
prezaram por mim, e sempre me ajudaram
a fazer a coisa certa.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pois acredito que Ele olha por mim.

Aos meus pais, Antonio José Loreno Dias e Áurea Giunti Dias, pelos exemplos que são, e por todo o suporte que sempre me ofereceram.

À minha irmã Laureana (Nana) por toda paciência (ou falta dela...) que sempre teve comigo. Apesar das nossas brigas ela que nunca desistiu de mim! E um abraço para o Rogério!

Ao Instituto de Química da Unicamp por todo suporte que esta instituição oferece aos alunos de pós-graduação.

À empresa Citróleo, Indústria e Comércio de Óleos Essenciais Ltda (www.citroleo.com.br) da cidade de Torrinha – SP, pela doação do óleo de candeia, de onde isolamos o α -(-)-bisabolol.

Ao Prof. Dr. Ulf Friedrich Schuchardt do IQ-UNICAMP, pelo Cp_2TiCl_2 que ajudou a iniciar nossas pesquisas com este catalisador.

Ao Prof. Dr. Roberto Rittner Neto do IQ-UNICAMP pelo material de partida que nos providenciou, e pelas participações como suplente de minhas bancas examinadoras de qualificação e defesa.

Ao Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho do CPQBA-UNICAMP que providenciou os testes biológicos apresentados neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho do IQ-UNICAMP por participar da banca examinadora de qualificação deste trabalho e pelas importantes discussões e conselhos durante a avaliação.

Ao Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia do IQ-UNICAMP pelas também importantes discussões e conselhos durante o exame de qualificação e por participar da minha banca examinadora de dissertação.

À Prof^a. Dr.^a Cecília Maria Alves de Oliveira da UFG de Goiânia, e ao Prof. Dr. Eduardo Rolim de Oliveira da UFRGS de Porto Alegre, por aceitarem o convite para participar da banca examinadora de minha dissertação, respectivamente como membro e suplente.

Às minhas professoras de graduação que começaram a me ensinar o que é pesquisa científica: Prof^a. Dr^a. Ana Célia Ruggiero, Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Nepomuceno Dédalo (*in memorian*) e principalmente à Prof^a. Dr^a. Adriana Mendes Aleixo, cujo apoio ajudou a começar este mestrado.

A todos os técnicos que operaram os aparelhos de RMN neste período: Sônia Crisóstemo, Sônia Fanelli, Paula, Tiago e Anderson. Obrigado pela dedicação e pelo trabalho excelente de sempre.

A todos que passaram pelo laboratório I-224 durante o longo período que passei por lá: Prof. Herrera, Ilza, Nelson, Carlos Jr., Juliana, Ana Paula, Alessandra, Cíntia, Márcio, Jackeline, Daniele, Mariana, Miguel, Luiza, Nayara, Amauri, em especial André, Lucas, Júlio e Leandro. Aprendi muito com vocês. Hey Karen, não me esqueci de você!

A todos os meus amigos que estudaram no IQ-UNICAMP, Ilton “Baiano”, Rúbia, Leonardo, Tiago, Rodrigo, Tarsila, Paulão, Cabeça, Pedrão, Mayra Beloti Salvador (com a ajuda dela passei em QP021!), Lucídio, casal Humberto & Cintia, Gabi “Ruiva”, Rita, Adriana, Inês, Marinaldo e principalmente Fernanda Lupe.

A todos aqueles que moraram comigo nesse tempo todo: Samuel, Heder Frank, Hugão, o casal “Gábi” & Rafael Rocha, Raphael Garrido, Cury, Maranhão, Kyu, André “Smice” e em especial aqueles que mais me “aturaram”: Pércles “Pecão”, os irmãos Lucas & Paulo Ducati e Aline Bertuccelli (que na verdade foi minha vizinha). Obrigado pelas histórias que vamos sempre lembrar, pela amizade e pelos importantes problemas que vivemos (e ainda estamos vivendo!) no dia-a-dia.

Aos também amigos Marcus, Renata “Rena”, César, Kátia, Eduardo, Rafael e “Tio” Léo, que sempre me acolheram, mesmo fora dos treinos de Kung-fu.

Aos meus amigos de longa data Juliano Magalhães, Prof. Ms. Cristiano “Tchicho”, Luiz Fernando Rezende, Fernanda Fernandes, e aqueles que se perderam... pelos bons momentos que vivemos, e pelos que vamos viver!

E por fim, um dos mais importantes agradecimentos. Meu muito obrigado à Lúcia Helena Brito Baptistella, quem sempre me ajudou, sempre teve paciência (dentro de um certo limite, é claro!), e que no fim das contas, acredito que ela consegui transformar água em vinho... Obrigado pela ajuda e pela amizade que acredito ter surgido ao longo deste tempo todo.

CURRICULUM VITAE**Antonio José Loreno Giunti Dias**

Endereço Rua Shigeo Mori 81 – Cidade Universitária 1
 CEP.: 13084-080, Campinas, SP/Brasil
 Telefone: (19) 3342-3954
 Celular: (19) 8161-9159
 E-mail: joseloreno@gmail.com

1 FORMAÇÕES ACADÊMICAS E TITULAÇÃO

- 1998 - 2002** **Graduação em Farmácia.**
 Universidade Metodista de Piracicaba - Instituto Educacional Piracicabano, UNIMEP, São Paulo, Brasil.
- 2003 - 2009** **Mestrado em Química**
 Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, São Paulo, Brasil.
- *Título do trabalho desenvolvido:* “Estudos para a preparação de tetrahidrofuranos substituídos a partir do α -(-)-bisabolol e obtenção de análogos de compostos com atividade biológica”. *Orientadora:* Lúcia Helena Brito Baptistella.

2 EXPERIÊNCIAS PROFISSIONAIS:

- 2009** **FACULDADES INTEGRADAS MARIA IMACULADA**
 Docente contratado para lecionar as matérias: Química Farmacêutica e Tecnologia Farmacêutica para o curso de Farmácia.
 Faculdades Integradas Maria Imaculada.
 Rua Paula Bueno, 240 – Centro. Mogi Guaçu, SP.
 Fone (19) 3861-4066
- 2007 - 2008** **FARMACÊUTICO, RESPONSÁVEL POR VENDAS E CONTROLE DE ESTOQUE.**
 Entre as responsabilidades inclui pesquisa de mercado local, compras, política de preços, controle do estoque e atendimento aos clientes e aos fornecedores.
 Farmácia Menina (Dias & Giunti Ltda).
 Rua Domit Cecílio 547 (Praça da Rodoviária), Guaxupé, MG
 Fone: (35) 3551-4045.
- 2006 - 2007** **SERVIÇO NACIONAL DE APRENDIZAGEM COMERCIAL - SENAC/SP**
 Docente contratado para lecionar no curso “Técnico de Farmácia” durante 14 meses. Neste período fui responsável por 9 matérias:
 1. Higiene e Anatomia (Fisiologia e Anatomia)

2. Farmacologia
3. Farmacotécnica
4. Preparo de fórmulas Farmacêuticas I
5. Preparo de fórmulas Farmacêuticas II
6. Fitoterapia Prática
7. Cosmetologia
8. Controle de Qualidade
9. Homeopatia

Durantes os meses de Fevereiro, Março e Abril de 2007 fui convidado a fazer parte do grupo multiprofissional responsável pela atualização do curso técnico de farmácia de toda a rede do Senac/SP.

- 2004 - 2004 UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP**
Participação no Programa de Estágio Docente da UNICAMP na categoria de auxiliar didático (PED II) no curso de Química Tecnológica, na matéria Laboratório de Química Orgânica II, supervisionado pelo Prof. Dr. Sebastião Ferreira Fonseca, durante 6 meses.
Instituto de Química – UNICAMP – Campinas - (SP)
- 2002 - 2003 UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP**
Estágio de 12 meses com 1000 horas de atuação em Laboratório de Síntese Orgânica.
Orientadora: Lúcia Helena Brito Baptistella
Instituto de Química - Departamento de Química Orgânica.
- 2001 -2001 UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA**
Atuação como monitor no curso de Farmácia, na matéria Bioquímica I, supervisionado pela Profa. Dra. Maria de Fátima Nepomuceno Dédalo durante o segundo semestre do ano.
Faculdade de Ciências da Saúde – UNIMEP – Piracicaba – (SP)
- 1999 - 2001 UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA. – UNIMEP / CNPQ**
Bolsista CNPQ de Iniciação Científica onde foram realizados testes in-vitro contra a proliferação induzida de radicais livres.
Orientadora: Maria de Fátima Nepomuceno Dédalo.
Co-Orientadora: Ana Célia Rugiero
Faculdade de Engenharia, Arquitetura, e Urbanismo

3 CURSOS COMPLEMENTARES:

- 2003 Métodos físicos em Química Orgânica** (Estudo de métodos físicos de análises de compostos orgânicos com carga horária de 180 horas).
IQ – Unicamp. Prof^a Dr^a. Anita Jocelyne Marsaioli e Prof. Dr. Marcos Nogueira Eberlin

- 2003 Introdução à RMN de Carbono 13** (Introdução aos métodos de análise por RMN¹³C com carga horária de 180 horas)
IQ – Unicamp. Prof^a Dr^a. Anita Jocelyne Marsaioli
- 2004 Química Orgânica Avançada** (estudos de tópicos avançados em Química Orgânica com carga horária de 180 horas)
IQ – Unicamp. Prof Dr. Antonio Cláudio Herreira Braga.

4 PRODUÇÃO CIENTÍFICA, TECNOLÓGICA (Resumos em anais de eventos)

- 1 GIUNTI-DIAS, Antônio José Loreno, BAPTISTELLA, Lúcia Helena Brito; CARVALHO, João Ernesto, KOHN, Luciana K. **Atividade antiproliferativa de éteres cíclicos provenientes de sistemas bisabolanos**. In: 27^a REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 2006, Águas de Lindóica. 27 reunião anual da Sociedade Brasileira de Química - Livro de Resumos. São Paulo: Sociedade Brasileira de Química, 2006. p.21 MD023.
- 2 GIUNTI-DIAS, Antônio J. L.; BAPTISTELLA, Lúcia Helena Brito. **Synthesis of analogous of the C15-C23 fragment of Venustatriol**. In: BRAZILLIAN MEETING ON ORGANIC SYNTHESIS, 2005, Canela. 2005.
- 3 BAPTISTELLA, Lúcia Helena Brito; GIUNTI-DIAS, Antônio J. L. **Uso de reagentes de epoxidação para a síntese de sistemas tetraidrofuranicos a partir do bisabolol**. In: XXVI CONGRESSO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA. 27^a REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 2004, Salvador. 27 reunião anual da Sociedade Brasileira de Química - Livro de Resumos. São Paulo: Sociedade Brasileira de Química, 2004. p. QO255.
- 4 BAPTISTELLA, Lúcia Helena Brito; ROGIERI, Ana Paula; GIUNTI-DIAS, Antônio J. L.; HARDY, Lucas Drezzy. **Estudo visando a formação de anéis tetraidrofuranos e tetraidropiranos em sistemas sesquiterpênicos contendo hidroxilas gama-delta-insaturadas**. In: 26 REUNIÃO ANUAL DA SBQ, 2003, Poços de Caldas. 26 reunião anual da Sociedade Brasileira de Química - Livro de Resumos. São Paulo: Sociedade Brasileira de Química, 2003. p. QO046.
- 5 DIAS, Antônio José Loreno Giunti; BITENCOURT, Cláudia da Silva; FREITAS, Paulo Chanel D; NEPOMUCENO, Maria de Fátima; RUGIERO, Ana Célia. **Effect of Apigenin on the induced Lipid Peroxidation**. In: XXXI Reunião Anual da SBBQ (Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular), 2002, Caxambú. Programa e Resumos da XXX reunião anual da SBBQ. São Paulo: SBBQ, 2002. p. 223-223.

- 6 DIAS, Antônio José Loreno Giunti; BAPTISTELLA, Lúcia Helena Brito. **Preparação de derivados tetrahidrofuranos como intermediários úteis para poliéteres.** In: X Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp, 2002, Campinas. Unicamp: Pró Reitoria de Pesquisa, 2002.
- 7 DIAS, Antônio José Loreno Giunti; RUGGIERO, Ana Célia; DÉDALO, Maria de Fátima Nepomuceno. Evaluation of antioxidant capacity exercised by constituents of *Melissa officinalis* on Lipide Peroxidation in intact erythrocytes. In: 3rd. Congress of Pharmaceutical Sciences, 2001, Águas de Lindóia. European Journal of Pharmaceutical Sciences. New York: Elsevier, 2001. v. 13, p. S36-S36.
- 8 DIAS, Antônio José Loreno Giunti; RUGGIERO, Ana Célia; DÉDALO, Maria de Fátima Nepomuceno. **Avaliação da capacidade antioxidante de alguns fitoquímicos isolados de *Melissa officinalis*.** In: Congresso da faculdade de Ciências da Saúde, 2000, Piracicaba. 2000.
- 9 DIAS, Antônio José Loreno Giunti; RUGGIERO, Ana Célia; DÉDALO, Maria de Fátima Nepomuceno. **Avaliação da Capacidade Antioxidante de alguns fitoquímicos isolados de *Melissa officinalis* (erva cidreira) utilizando eritrócitos intactos.** In: VIII Congresso de Iniciação Científica da UNIMEP, 2000, Piracicaba. Anais do Congresso de Iniciação Científica. Piracicaba: Editora Unimep, 2000.

5 IDIOMA ESTRANGEIRO

Inglês avançado em conversação e leitura. Escrita intermediária.

RESUMO

O α -(-)-bisabolol é um sesquiterpeno abundante na natureza e pouco utilizado, como material de partida para rotas sintéticas. Neste trabalho, alguns métodos para a obtenção de anéis tetraidrofuranos (THF) 2,2,5 trissubstituídos a partir do α -(-)-bisabolol foram estudados, como aqueles utilizando de reações *syn*-oxidativas com o uso de PCC, e principalmente com o uso de *Am*CPB, MMPP, Oxone[®] e *t*-BuOOH/Cp₂TiCl₂. Este último sistema de reagentes levou a melhores resultados, onde o óxido de bisabolol B foi obtido com 74% de rendimento, 1:30h de reação e proporção trans/cis de 3:1.

Pequenas transformações de grupos funcionais permitiram a preparação de análogos de fragmentos portando anéis THF 2,2,5 trissubstituídos da (+)-tuberina, do venustatriol e do 23-acetato de tirsiferol, compostos de origem terpenica que apresentam atividade citoestática e/ou citotóxica *in vitro* comprovadas.

Apesar de aparentemente simples, algumas dessas transformações do anel THF se mostraram surpreendentes, como uma acetilação da hidroxila terciária do óxido de bisabolol, que só foi bem sucedida utilizando anidrido acético puro e irradiação por microondas, ou ainda uma ozonólise de olefina trissubstituída cuja redução por NaBH₄ levou à produção de um ceto-álcool.

De posse dos análogos terpenicos, estudos foram iniciados para a obtenção de um análogo da (+)-tuberina. Para tal, a porção fenol amina da tuberina foi sintetizada à partir de produtos obtidos comercialmente. Foram feitas reações de benzoilação e uma desbenzoilação seletiva e alguns experimentos para o acoplamento entre as porções fenol amina e a parte terpênia. No entanto, estes testes de acoplamento não levaram à bons resultados e exigem melhor investigação.

Adicionalmente bons resultados de alguns testes sobre atividade antineoplásica *in-vitro* de intermediários derivados do α -(-)-bisabolol foram bem interessantes, indicando um promissor campo de pesquisa, pois epóxidos derivados do óxido de

bisabolol B apresentaram alta seletividade às células de tumores renais da linhagem 786-0.

ABSTRACT

The α -(-)-bisabolol is a widespread natural sesquiterpene not usually used as starting material on synthetic routes. In this work, some methods for the preparation of 2,2,5 trisubstituted tetrahydrofurans (THF) from α -(-)-bisabolol were studied, as the use of PCC for the *syn*-oxidative additions and the use of MCPA, MMPP, Oxone[®] and *t*-BuOOH/Cp₂TiCl₂ for cycloetherification reactions. Better results were obtained with the last reagent system, that produced the bisabolol oxide B in 74% yield, reaction time of 1:30h and trans/cis relation of 3:1.

Functional group modifications of the 2,2,5-trisubstituted tetrahydrofuran system lead to some analogues of the fragments of some *in-vitro* cytostatic or cytotoxic terpenic compounds, like (+)-tuberine, venustatriol and thysiferol 23-acetate.

Some of these THF transformations showed themselves surprising, as the acetylation of the tertiary hydroxyl of bisabolol oxide B, which best result was reached using pure acetic anhydride and microwave radiation, or an interesting trisubstituted olefin ozonolysis followed by NaBH₄ reduction, that leads to a keto-alcohol derivative.

With the terpenic compounds in hands, studies were performed to obtain a (+)-tuberine analogue. The phenol amine of tuberine fragment was prepared from commercial compounds. Reactions of benzoilation and selective debenzoilations were performed and then some coupling reactions between the terpenic and phenol structures were tried. A better investigation of these coupling reactions is still necessary.

Additionally, *in-vitro* tests for antineoplastic activity of some intermediates obtained from α -(-)-bisabolol were performed, and interesting results were observed, showing a promising research field; epoxides derivate from bisabolol oxide B showed good selectivity against 786-0 renal cells carcinoma.

ÍNDICE GERAL

•	ÍNDICE DE FIGURAS _____	xix
•	ÍNDICE DE ESQUEMAS _____	xxi
•	ÍNDICE DE TABELAS _____	xxiii
•	LISTA DE ABREVIATURAS _____	xxv
I.	INTRODUÇÃO _____	1
1.1.	O α -bisabolol _____	1
1.2.	Éteres terpênicos tetraidrofurânicos 2,2,5 trissubstituídos _____	3
1.2.1.	Ciclizações eletrofílicas _____	5
1.2.2.	Cicloeterificação por epoxidação-ciclização _____	8
1.2.3.	Ciclização <i>syn</i> -oxidativa _____	11
II.	OBJETIVOS _____	14
III.	RESULTADOS E DISCUSSÃO _____	18
3.1.	Obtenção de anéis THF 2,2,5 trissubstituídos a partir do α -(-)-bisabolol _____	18
3.1.1.	Ciclização <i>syn</i> -oxidativa utilizando PCC _____	19
3.1.2.	Ciclização utilizando <i>Am</i> CPB _____	24
3.1.3.	Ciclização utilizando MMPP _____	26
3.1.4.	Ciclização utilizando Oxone [®] _____	28
3.1.5.	Ciclização utilizando <i>t</i> -BuOOH em presença de Cp_2TiCl_2 _____	30
3.2.	Obtenção de fragmentos homólogos do fragmento C_{15} - C_{23} do venustatriol (4) e do 23-acetato de tirsiferol (5), além de homólogos da porção terpênica da tuberina (7) _____	36
3.2.1.	Acetilação dos Óxidos de Bisabolol B (31 <i>R</i> e 31 <i>S</i>) _____	37
3.2.2.	Ozonólise dos produtos 31 e 55 _____	41
3.3.	Reações de benzoilação e desbenzoilação da fenol amina 72 e derivados. Tentativas de acoplamento entre as porções terpênica e fenol amina _____	47
3.3.1.	Benzoilação e desbenzoilação de fenol aminas _____	48
3.3.2.	Tentativas de acoplamento entre a porção terpênica e a porção fenol amina para formação do análogo da (+)-tuberina _____	53
3.4.	Testes biológicos _____	57
IV.	CONCLUSÃO _____	59
V.	PARTE EXPERIMENTAL _____	61
5.1.	Solventes, vidraria e gases utilizados nas reações _____	61
5.2.	Reações conduzidas sob ação de Microondas _____	62
5.3.	Reações de Ozonólise _____	64
5.4.	Separações Cromatográficas _____	64

5.5.	Análises Físicas e Físico-Químicas _____	65
5.6.	Procedimentos Experimentais _____	66
5.6.1.	Purificação do α -(-)-bisabolol (1) _____	67
5.6.2.	Reações de ciclização do α -(-)-bisabolol utilizando PCC _____	68
5.6.3.	Reações de ciclização do α -(-)-bisabolol utilizando <i>AmCPB</i> _____	71
5.6.4.	Reações de ciclização do α -(-)-bisabolol utilizando MMPP _____	72
5.6.5.	Reações de ciclização do α -(-)-bisabolol utilizando Oxone [®] _____	75
5.6.6.	Reações de ciclização do α -(-)-bisabolol utilizando Cp_2TiCl_2 e <i>t</i> -BuOOH _____	76
5.6.7.	Obtenção do linolol (53) a partir do óleo de pau rosa _____	78
5.6.8.	Obtenção dos óxidos de linalool (54) à partir do linalol (53) utilizando Cp_2TiCl_2 e <i>t</i> -BuOOH _____	79
5.6.9.	Obtenção dos acetatos de óxido de bisabolol B (55 <i>S</i> e 55 <i>R</i>) a partir dos óxidos de bisabolol-B (31 <i>R</i> e 31 <i>S</i>) _____	80
5.6.10.	Abertura de anéis cicloexenos utilizando reação de ozonólise e redução por Me_2S _____	83
5.6.11.	Abertura de anéis cicloexenos utilizando reação de ozonólise e redução por NaBH_4 _____	86
5.6.12.	Reações de benzoilação de fenol aminas _____	89
5.6.13.	Reações de desbenzoilação seletiva _____	93
VI.	BIBLIOGRAFIA _____	97
VII.	ESPECTROS SELECIONADOS _____	102

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Esqueleto terpênico do α -(-)-bisabolol (1)	2
Figura 2.	Estruturas do venustatriol (4), 23-acetato de tirsiferol (5), triterpeno 6 e (+)-tuberina (7), moléculas portando anéis THF com atividade biológica	3
Figura 3.	Tuberina isolada a partir da <i>Streptomyces amakusaensis</i>	16
Figura 4.	Dados de RMN ¹ H (em azul), de RMN ¹³ C (em vermelho) e dos experimentos de NOESY (em verde) dos compostos 31R e 31S	21
Figura 5.	Dióis 34 isolados	28
Figura 6.	Estrutura do Cp ₂ TiCl ₂	30
Figura 7.	Experimentos de NOESY dos compostos 55R e 55S	40
Figura 8.	Estrutura da 3-hidroxi-tiramina 74.	48
Figura 9.	Percentual de crescimento de células tumorais por 48 horas com diferentes concentrações de 31R (A), 31S(B), 44(C) e 55S(D)	58
Figura 10.	Gráfico mostrando temperatura vesus tempo (vermelho), e potência vesus tempo (verde) em um experimento típico de acetilação usando o aparelho de microondas “MicroSynth [®] ” da empresa Milestone	62
Figura 11.	Regressão linear para o aparelho de Microondas Brastemp [®]	64

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Obtenção do isotiocianosesquiterpeno 3 a partir de 1 _____	2
Esquema 2.	Processo de retirada do sistema com o anel THF de 4 e obtenção de 8 _____	4
Esquema 3.	Mecanismo geral da formação de anéis THF 2,2,5 dissustituídos com o uso de métodos eletrofílicos _____	5
Esquema 4.	Formação de anéis THF por iodoeterificação _____	6
Esquema 5.	Uso de TBCO para formação de anéis de 5 membros halogenados (13) e anéis de 5 membros oxigenados (14) _____	6
Esquema 6.	Uso de sais de Tálho para formação de anéis THF _____	7
Esquema 7.	Mercuriciclicização para formação de anéis THF _____	7
Esquema 8.	Selenociclicização para formação de anéis THF _____	8
Esquema 9.	Processo de substituição nucleofílica intramolecular entre alcoóis em epóxidos _____	9
Esquema 10.	Epoxidação utilizando AmCPB _____	9
Esquema 11.	Obtenção de anéis THF 2,2,5 trissustituídos usando VO(acac) ₂ _____	10
Esquema 12.	Uso de Oxone [®] e catalizador de Shi para obtenção de anéis THF _____	11
Esquema 13.	Obtenção de anéis THF utilizando a processos de dihidroxilação seletiva _____	11
Esquema 14.	Ciclicização <i>syn</i> -oxidativa _____	12
Esquema 15.	Obtenção de anéis THF 2,2,5 trissustituídos usando PCC _____	12
Esquema 16.	Uso de Re ₂ O ₇ em uma reação de oxidação <i>syn</i> -oxidativa _____	13
Esquema 17.	Produtos obtidos em trabalhos utilizando 1 como material de partida _____	15
Esquema 18.	Possibilidades de obtenção de análogos de fragmentos THF (em vermelho) de 4 e 6, representado pelas moléculas 36H. Também obtenção de análogos dos fragmentos THF (em azul) de 5 e 7, representado pelas moléculas 36Ac. Por fim, possibilidade de obtenção de 37, uma molécula análoga de 7 obtida à partir de uma das moléculas 36Ac. _____	15
Esquema 19.	Síntese da (+)-Tuberina (7) descrita por Taber _____	17
Esquema 20.	Produtos da reação entre 1 e PCC em meio ácido _____	19
Esquema 21.	Proposta para ciclicização <i>syn</i> -oxidativa por ação do PCC sobre o α -(-)-bisabolol _____	22
Esquema 22.	Proposta para obtenção de 40 à partir dos ésteres crômicos formados à partir da ação do PCC sobre as moléculas 31 _____	23

Esquema 23.	Possibilidades de obtenção de anéis THF a partir do α -(-)-bisabolol (1) _____	25
Esquema 24.	Produtos da reação entre 1 e <i>AmCPB</i> _____	25
Esquema 25.	Produtos da reação entre 1 e <i>MMPP</i> _____	27
Esquema 26.	Produtos da ação do Oxone [®] e acetona sobre 1 _____	29
Esquema 27.	Mecanismo cíclico de epoxidação utilizando <i>t</i> -BuOOH e complexos com metais de transição _____	30
Esquema 28.	Produtos da reação entre 1 e <i>t</i> -BuOOH catalizado por Cp_2TiCl_2 _____	31
Esquema 29.	Proposta para cicloeterificação sobre o α -(-)-bisabolol via epoxidação-ciclização por ação de <i>t</i> -BuOOH/ Cp_2TiCl_2 . _____	32
Esquema 30.	Obtenção dos produtos 52 a partir de 51, utilizando <i>t</i> -BuOOH/ Cp_2TiCl_2 _____	33
Esquema 31.	Obtenção de 31 a partir de 1, utilizando <i>t</i> -BuOOH e um catalizador de V^{5+} _____	33
Esquema 32.	Provável sequência de obtenção do produto 50 _____	34
Esquema 33.	Possível formação de 7 à partir de 54 _____	34
Esquema 34.	Projeto de obtenção dos fragmentos 46 e 56 _____	36
Esquema 35.	Exemplo de acetilação em hidroxila semelhante àquela presente em 31 _____	38
Esquema 36.	Proposta de ozonólise sobre olefinas de ciclohexenos _____	42
Esquema 37.	Resultados da ozonólise de 31 ou 55 seguida por redução com Me_2S . _____	43
Esquema 38.	Resultados da ozonólise e redução com NaBH_4 . _____	45
Esquema 39.	Proposta para a obtenção de 37 a partir de 79S _____	47
Esquema 40.	Proposta de obtenção do fragmento 39 _____	48
Esquema 41.	Principais produtos obtidos no processo de benzoilação _____	49
Esquema 42.	Principais produtos obtidos no processo de desbenzoilação _____	51
Esquema 43.	Possibilidades de obtenção de 84, 85, 86 e 37 utilizando reações tipo Mitsunobu _____	54
Esquema 44.	Proposta de mecanismo de obtenção dos análogos de 7, exemplificado pela obtenção de 37 à partir de 69S e 39. _____	54
Esquema 45.	Possibilidades de obtenção de ésteres sulfônicos à partir de 69S _____	56

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.	Resultados da reação entre bisabolol 1 e PCC _____	19
Tabela 2.	Deslocamentos químicos para 1 e 31S _____	20
Tabela 3.	Resultados da reação entre bisabolol 1 e AmCPB _____	25
Tabela 4.	Principais resultados da ciclização utilizando MMPP _____	27
Tabela 5.	Resultados da reação entre α -(-)-bisabolol 1 e peroxissulfato de potássio em tampão fosfato _____	29
Tabela 6.	Resultados da reação entre α -(-)-bisabolol 1 e <i>t</i> -BuOOH/ Cp ₂ TiCl ₂ _____	31
Tabela 7.	Resultados da acetilação de 31 sem uso de energia de microondas _____	37
Tabela 8.	Resultados da acetilação de 31 com uso de energia de microondas _____	39
Tabela 9.	Resultados da reação de ozonólise utilizando Me ₂ S como redutor _____	42
Tabela 10.	Resultados da reação de ozonólise utilizando NaBH ₄ como redutor _____	44
Tabela 11.	Resultados da benzoilação de fenol aminas _____	49
Tabela 12.	Resultados da besbenzoilação de fenol aminas _____	51
Tabela 13.	Condições usadas nas reações do tipo Mitsunobu para unir as porções terpenicas e fenol aminas _____	55
Tabela 14.	Condições usadas nas reações de triflação de 69S _____	56
Tabela 15.	Dados obtidos em uma das calibrações do aparelho de microondas Brastemp [®] _____	63

LISTA DE ABREVIATURAS

- AcOEt acetato de etila
- AmCPB ácido *m*-cloro perbenzóico
- CC..... cromatografia em coluna
- CCD cromatografia em camada delgada
- CCP cromatografia em camada preparativa
- D(-)DET..... D(-)-tartarato de dietila
- DEAD azodicarboxilato de dietila
- DIAD azodicarboxilato de di-isopropila
- DMAP..... dimetil amino piridina
- DMF dimetil formamida
- eq. equivalentes
- eV eletron-Volt.
- Cp₂TiCl₂..... bis-ciclopentadienil diclorotitanoceno.
- dd duplo dubleto
- MeOH..... metanol
- Me₂S dimetilssulfeto
- MMPP monoperoxiftalato de magnésio
- Oxone[®] mistura comercial de peroxissulfato de potássio e sais de potássio (2 KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄)
- PCC clorocromato de piridínio
- Ph₃P trifenilfosfina
- pir. piridina.
- s singleto
- SiMe₂Bu radical dimetila *t*-butila silila
- sl singleto largo
- t..... tripleto
- *t*-BuOOH ... hidroperóxido de *tert*-butila
- T.A. temperatura ambiente

- TBCO2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclo-exadienona
- Tf₂Oanidrido triflico
- THFtetraidrofurano.
- THPtetraidropirano.
- Ti(OiPr)₄tetraisopropóxido de titânio
- TMS.....tetrametilsilano
- TsCl.....cloreto de tosila
- VO(acac) ...acetoacetato de vanádio

I – INTRODUÇÃO

Um dos inúmeros temas que movem a síntese orgânica é a transformação de produtos abundantes na natureza em produtos menos comuns ou com outros fins. Com isto em mente, este trabalho visa propor um método para obtenção de anéis tetraidrofuranos (THF) 2,2,5-trissubstituídos a partir do α -(-)-bisabolol. Estes anéis são fragmentos ou análogos de fragmentos presentes em triterpenos e frações terpênicas de moléculas com ação antineoplásica, antibiótica ou antiviral. Antes da apresentação dos resultados e da discussão do trabalho serão mostradas algumas características do α -(-)-bisabolol e de algumas moléculas e fragmentos alvos. Também serão abordadas formas comuns de obtenção de anéis THF, com especial ênfase aos 2,5-dissubstituídos e, especialmente aos 2,2,5-trissubstituídos.

1.1 – O α -bisabolol

Descoberto inicialmente no óleo essencial das folhas de *Matricaria chamomilla* L., o α -(-)-bisabolol (6-metil-2-(4'-metil-3'-ciclohexenil)-5-hepten-2-ol) é um serquiterpeno do tipo bisabolano⁽¹⁾, muito versátil em suas atividades biológicas⁽²⁾. De amplo uso na indústria cosmética, promove aumento da permeabilidade cutânea^(2a) e possui comprovada atividade antiinflamatória^(2c), sendo estas duas suas principais funções, além é claro de possuir um suave e agradável odor amadeirado. Outras funções são: atividade inibidora *in vitro* de algumas enzimas P450 humanas^(2d), atividade antiespasmódica também *in vitro*^(2e), baixa atividade antifúngica e antibiótica em meios de cultura^(2f) e uma moderada atividade antioxidante^(2g).

Um ponto interessante sobre o α -(-)-bisabolol, no Brasil, são suas fontes. Na década de 50, Gottlieb⁽³⁾ encontrou no cerrado brasileiro uma planta cujo óleo possui uma grande quantidade da referida substância. Trata-se da *Vanillosmopsis erythropappa* Schultz, planta também conhecida como candeia e atualmente usada

como principal fonte de bisabolol no país. Mais tarde, com uma auxílio de uma extensa comparação de dados informações da literatura, O'Donnell & Shutherland⁽¹⁾ confirmaram que os produtos encontrados na *M. chamomila* L. e na *V. erythropappa* S. se tratavam da mesma molécula **1**.

Sob o ponto de vista químico, α -(-)-bisabolol (**1**, **figura 1**) apresenta configuração absoluta 2S, 1'S segundo confirmação obtida a partir de síntese⁽⁴⁾. Possui também duas insaturações igualmente substituídas "γ,δ"

equidistantes à hidroxila terciária em C₂. Uma destas olefinas se situa em um anel ciclohexeno do tipo *p*-mentânico e a segunda olefina é encontrada em uma ramificação linear. Estas características tornam **1** um grande desafio quando usado como material de partida em sínteses orgânicas. Tal desafio faz com que existam poucas referências de reações com este material de partida^(1; 5; 6). Entre os artigos apenas um trata de uma rota sintética de duas etapas, onde o produto natural 7-isotiociano-7,8-desidro- α -bisaboleno (**3**) foi sintetizado (**Esquema 1**)^(5d). Outras referências envolvem uso de **1** em biotransformações^(5a; 5b; 5c), derivatizações para identificar de produtos naturais semelhantes^(1; 6), ou ainda exemplificação de um método de oxidação alílica muito útil, limpo e altamente regioseletivo⁽⁷⁾.

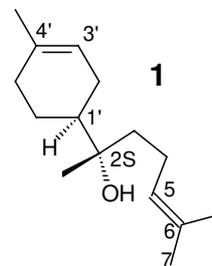
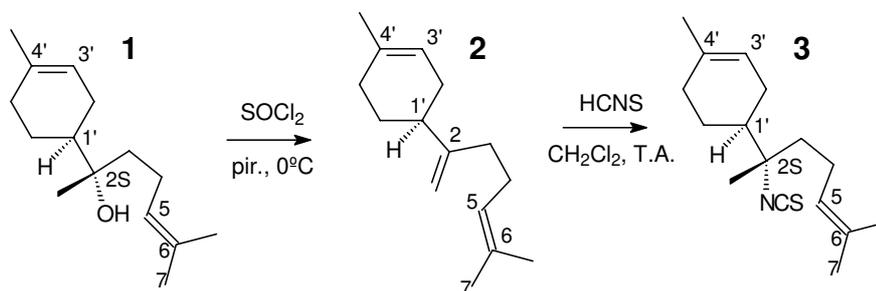


Figura 1: Esqueleto terpênico do α -(-)-bisabolol (**1**)



Esquema 1 – Obtenção do isotiocianosesquiterpeno **3** a partir de **1**^(5d).

Apesar do pouco uso do α -(-)-bisabolol, trabalhos anteriores em nosso laboratório^(5e) indicaram que suas características estruturais (em especial a olefina γ,δ

insaturada da ramificação linear) abrem margens para a exploração de rotas sintéticas para produtos com atividade farmacológica, em especial moléculas contendo éteres cíclicos como anéis tetraidrofuranos.

1.2 – Éteres terpênicos tetraidrofurânicos 2,2,5 trissubstituídos

Éteres cíclicos de 5 membros 2,2,5 trissubstituídos são muito comuns em compostos bioativos. Uma parcela destes compostos com esqueletos terpênicos é de especial interesse devido às potenciais atividades farmacológicas. Entre as várias moléculas com estas características, são exemplos o venustatriol (**4**) e o 23-acetato de tirsiferol (**5**) (**figura 2**) além de outras moléculas com esqueleto carbônico semelhante encontradas em algas marinhas do gênero *Laurencia sp*⁽⁸⁾. A molécula **5** possui atividade antineoplásica e se mostrou um inibidor potente e específico da fosfatase PP2A^(8e). Outro exemplo é o triterpeno **6** (**figura 2**) isolado a partir da *Caloncoba echinata*, uma planta encontrada na África tropical que apresentou potencial antiparasitário⁽⁹⁾. Por fim, um produto atrativo e pouco explorado é a (+)-tuberina (**7**), com atividade antibiótica⁽¹⁰⁾. Vale lembrar que a atividade de todas as moléculas citadas foi avaliada *in vitro*^(8, 9, 10).

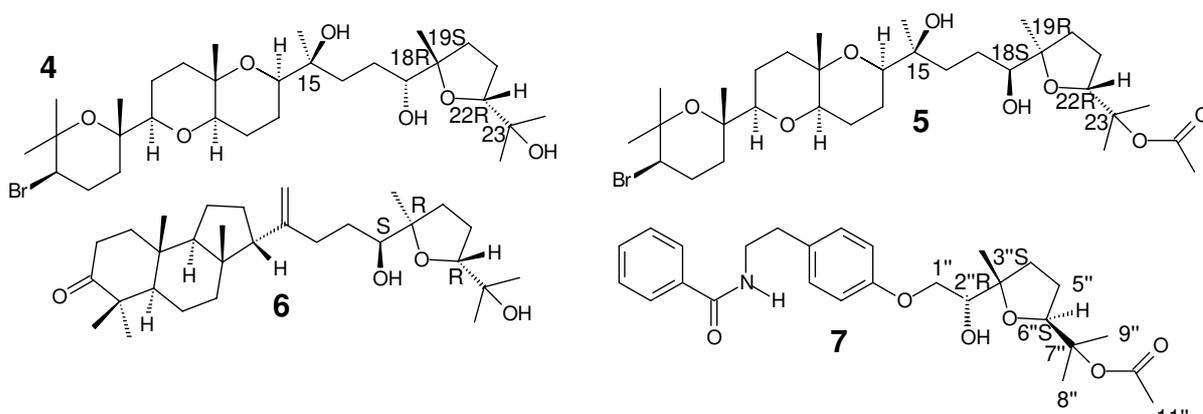
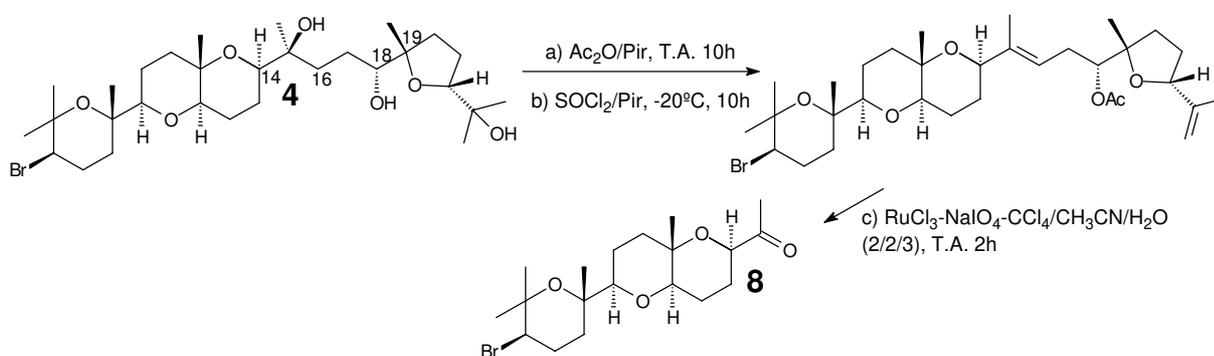


Figura 2 – Estruturas do venustatriol (**4**), 23-acetato de tirsiferol (**5**), triterpeno **6** e (+)-tuberina (**7**), moléculas portando anéis THF com atividade biológica^(8, 9, 10).

No momento é interessante destacar a molécula **4**, que além de possuir atividade anti-viral *in-vitro*^(8a), foi submetida a um estudo^(8c) onde a porção THF foi retirada em um processo de acetilação/eliminação/clivagem oxidativa (**esquema 2**). Em seguida, a citotoxicidade de **4**, **8** e outras moléculas semelhantes foi avaliada. Foi constatado que a ausência da porção THF em **8** reduz de forma significativa sua atividade quando comparada com a de **4**. Além disso, o mesmo estudo constatou que pequenas variações entre C14 e C19 podem alterar expressivamente a atividade citotóxica destes terpenos marinhos.



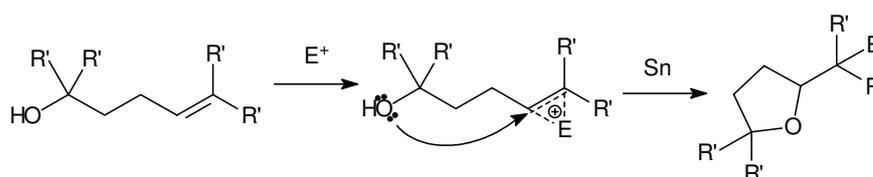
Esquema 2 – Processo de retirada do sistema com o anel THF de **4** e obtenção de **8**^(8c).

Na procura dos principais métodos de formação deste tipo de anel tetraidrofurânico, ou apenas daqueles que são 2,5 dissustituídos, pudemos encontrar algumas revisões interessantes escritas por Bovin⁽¹¹⁾; Harmange & Figadère⁽¹²⁾, Elliott⁽¹³⁾ e Wolfe & Hay⁽¹⁴⁾. Segundo os autores, existem várias formas de se obter estes sistemas, envolvendo diferentes materiais de partida e métodos de preparação. Neste trabalho, focaremos apenas aquelas preparações que utilizam alcoóis bishomoalílicos (outra nomenclatura para álcoois γ,δ -insaturados, à exemplo de **1**) como materiais de partida, e baseado nisso podemos adicionar a revisão de Hartung & Greb⁽¹⁵⁾.

Para facilitar o entendimento dos principais processos, podemos dividir os métodos para obtenção de anéis 2,5 dissustituídos em 3 grandes grupos: ciclizações eletrofílicas, cicloeterificação por epoxidação-ciclização e ciclização *syn*-oxidativas.

1.2.1 – Ciclizações eletrofílicas

O uso de eletrófilos leva à diminuição da densidade eletrônica nos carbonos da insaturação presente nos alcoóis γ,δ insaturados, com a formação de cátions iodônio, bromônio entre outros, dependendo do eletrófilo usado. De forma geral, as reações eletrofílicas seguem o mecanismo mostrado no **esquema 3**, onde “E” é a representação geral de um eletrófilo. Com a ativação do carbono γ e um ataque nucleofílico da hidroxila sobre o mesmo, é possível obtermos anéis THF.

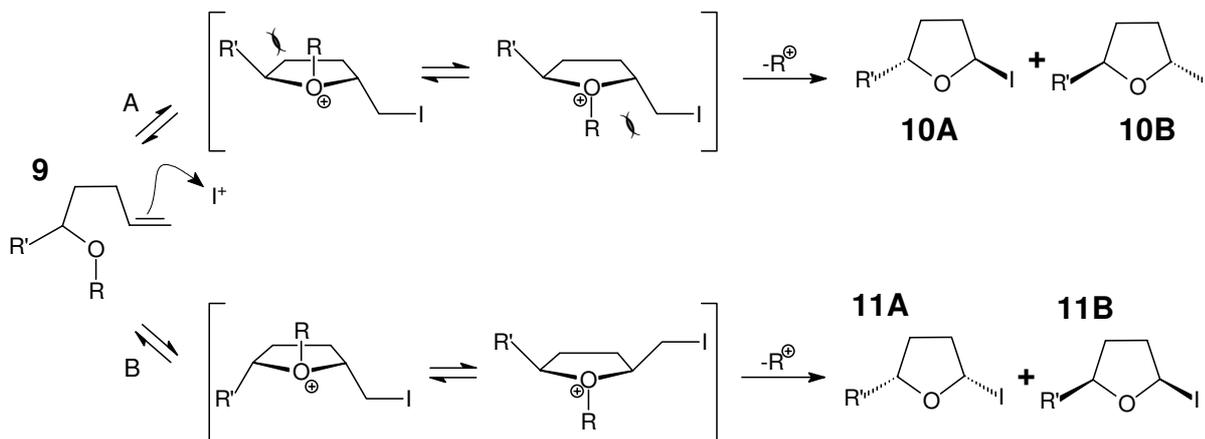


Esquema 3 – Mecanismo geral da formação de anéis THF 2,2,5 dissustituídos com o uso de métodos eletrofílicos.

Um dos principais métodos usados foi estudado por Bartlett e colaboradores^(16a), e posteriormente por Marek, Lefrançois & Normant^(16b) que trabalharam com iodoeterificação utilizando I_2 em CH_3CN . Segundo os resultados, a proporção *cis/trans* formada é influenciada pelos substituintes R em compostos hidroxílicos derivados de sistemas γ,δ -insaturados (**esquema 4**). Quanto maior e/ou melhor grupo abandonador for o substituinte R, maior a quantidade de produtos em *cis*, e quanto menor e/ou pior grupo abandonador for este substituinte, maior a quantidade de produtos em *trans*.

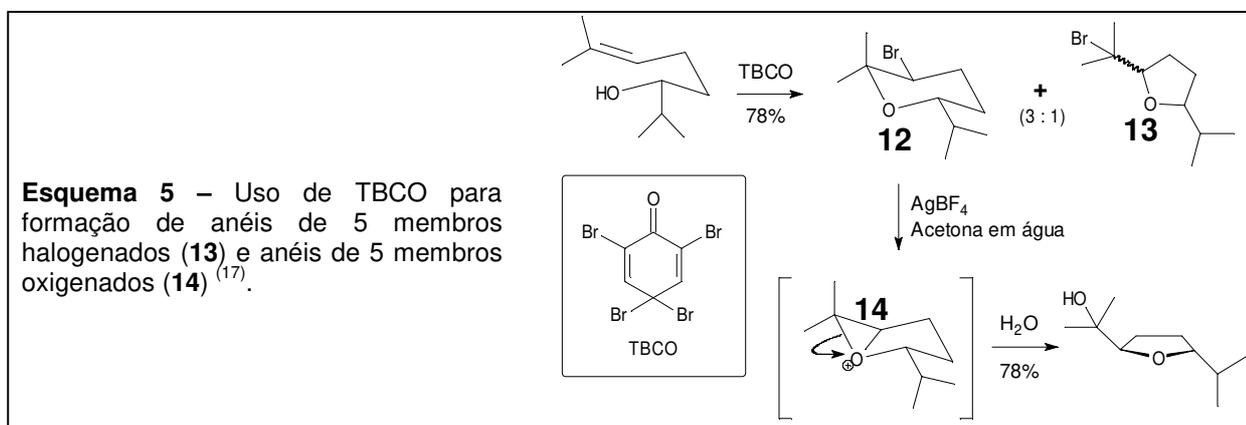
Conforme mostrado no **esquema 4**, na rota “A” temos preferencialmente formação de sistemas *trans*, onde “R” é representado por grupos relativamente pequenos (um hidrogênio ou uma metila), e assim o impedimento estérico destes grupos não é significativo, gerando produtos (**10A** e **10B**). Já na rota “B” podemos obter os produtos *cis* favoráveis (**11A** e **11B**), com “R” representado por CH_2Ph , $SiMe_2Bu$, ou ainda 2,6-diclorobenzil. No caso dos dois primeiros grupos ocorre um grande

impedimento estérico, e no caso do 2,6-diclorobenzil, além do impedimento estérico, este atua como bom grupo abandonador e aumenta a velocidade da reação, permitindo a formação mais expressiva dos produtos *cis*^(16a).



Esquema 4 – Formação de anéis THF por iodoeterificação^(16a).

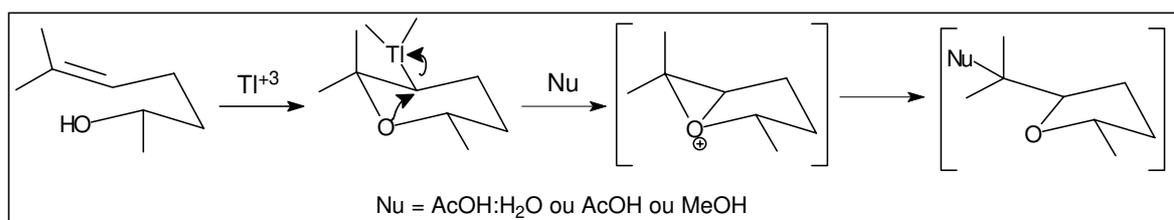
A bromoeterificação também é uma opção. Um reagente bastante interessante para este processo é o 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadienona (TBCO)⁽¹⁷⁾, indicado para obtenção de anéis tetraidropiranos (THP) bromados (**12**) apesar de existirem referências mostrando obtenção predominante de anéis THF bromados^(17c;17d;18). Porém, podemos também obter anéis THF sem bromo (**14**) com a contração de anéis THP^(17b) (**esquema 5**).



Esquema 5 – Uso de TBCO para formação de anéis de 5 membros halogenados (**13**) e anéis de 5 membros oxigenados (**14**)⁽¹⁷⁾.

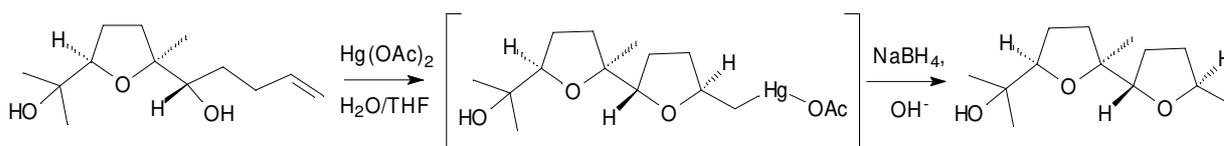
No **esquema 5**, após a formação de **12**, ocorre a formação de um sistema bicíclico [1,3,0] portando um cátion oxônio (**14**). Este cátion, após reagir com um nucleófilo (que no caso é H₂O), pode formar um anel THF 2,5 dissubstituído em *trans*^(17b).

Seguindo a linha de ciclização e retração de anel mostrada no **esquema 5**, podemos substituir reagentes bromados por reagentes com tálio, como trinitrato de tálio ou ainda triacetato de tálio, com formação de éteres de 5 membros com rendimento global (diante das duas etapas) de 68 até 80%, de acordo com o nucleófilo (solvente) e o sal de tálio usados (**esquema 6**)⁽¹⁹⁾.



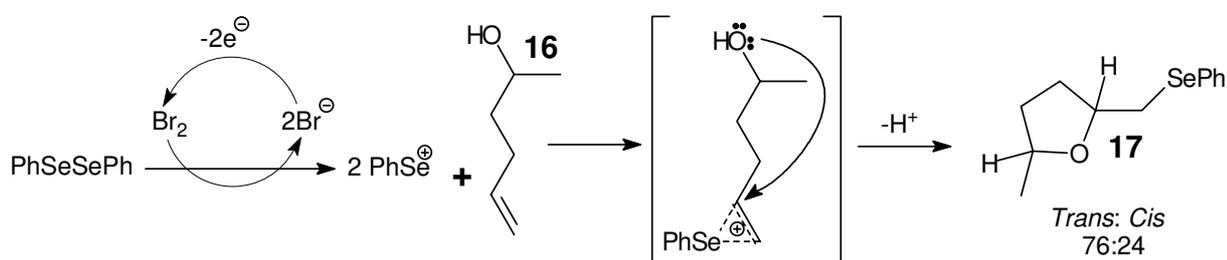
Esquema 6 – Uso de sais de Tálio para formação de anéis THF ⁽¹⁹⁾

Outro método é a mercuriciclização^(11,12,14), utilizada para obtenção de anéis THF com estereoquímica também majoritariamente *trans*⁽²⁰⁾. Este procedimento inclui a redução do composto organomercurial com NaBH₄, e é muito utilizado para a preparação de moléculas bis-THF^(20,11) (**esquema 7**). É interessante lembrar que, apesar de versátil, o uso de compostos de mercúrio pode implicar em toxicidade para o produto final formado⁽¹⁴⁾.



Esquema 7 – Mercuriciclização para formação de anéis THF ⁽²⁰⁾

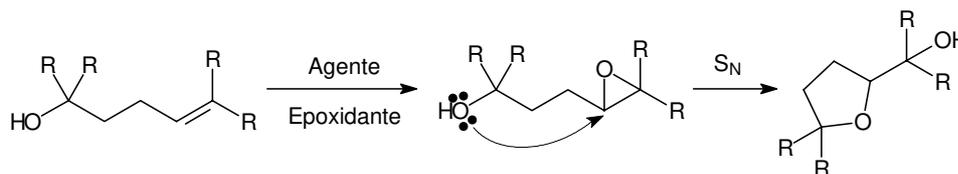
Um método bastante usado em cicloeterificações é o uso de organoselênios, processo denominado selenoeterificação. Em um estudo sistemático⁽²¹⁾ utilizando Δ^4 -alquenóis (mais um possível nome para os sistemas com hidroxilas γ,δ insaturadas) como materiais de partida, os alcoóis **16** levaram a formação de apenas anéis THF. Também neste caso, o **composto 16** mostrou preferência para a formação do anel *trans*. (**esquema 8**).



Esquema 8: Selenociclização para formação de anéis THF⁽²¹⁾

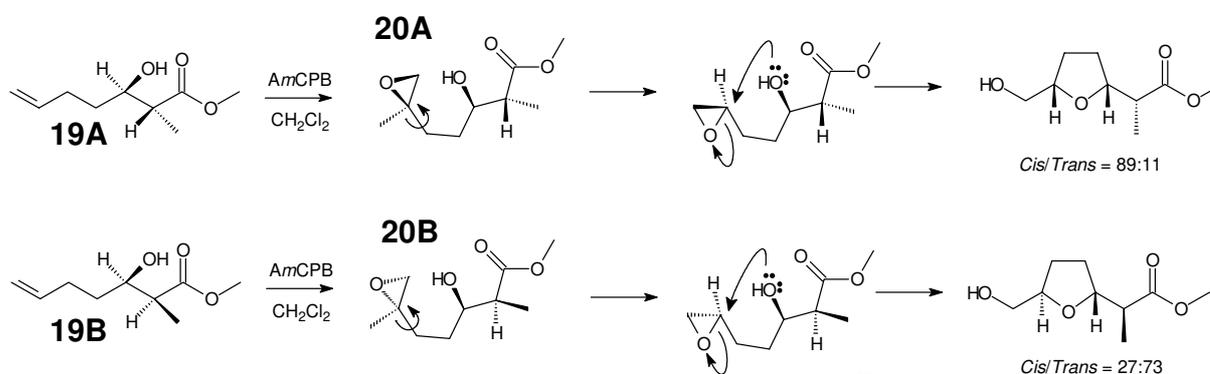
1.2.2 – Cicloeterificação por epoxidação-ciclização.

Desde as primeiras tentativas de obtenção de anéis THF para a síntese de antibióticos poliéteres, o processo de adição intramolecular de alcoóis sobre epóxidos é um dos mais utilizados^(15, 14, 22). Tal método também usa alcoóis γ,δ insaturados e é bastante semelhante ao mostrado no **esquema 3**, sendo que o objetivo é o mesmo, ou seja, epoxidar a dupla para tornar o carbono γ susceptível ao ataque dos elétrons da hidroxila (torná-lo mais eletrofílico). Desse modo, a hidroxila do álcool bishomoalílico encontra uma melhor condição para agir como nucleófilo (**esquema 9**). Porém, o grande diferencial (quando comparado com as ciclizações eletrofílicas) é a ausência de halogênios ou elementos potencialmente tóxicos.



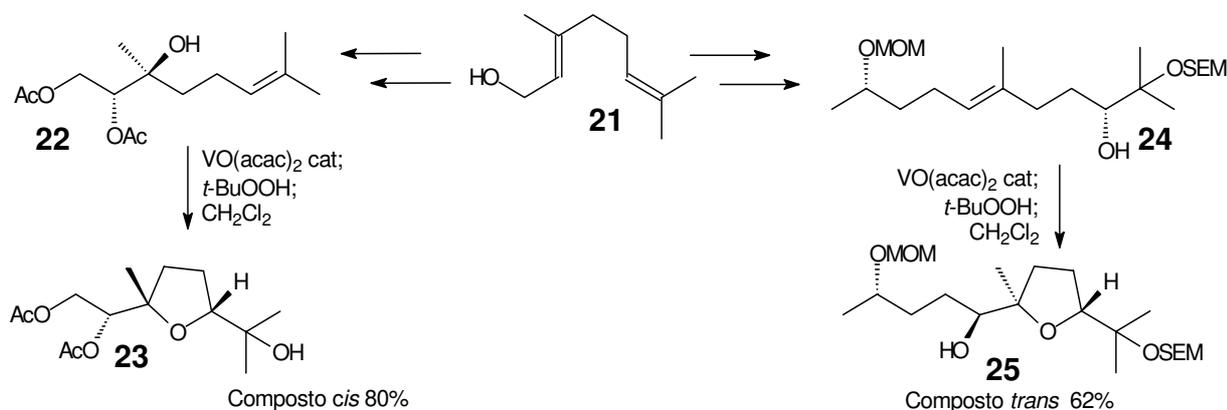
Esquema 9 – Processo de substituição nucleofílica intramolecular entre alcoóis em epóxidos.

Um dos exemplos é o uso de ácido *m*-cloroperbenzóico (*AmCPB*) para a formação destes tipos de anéis. Um exemplo do uso deste reagente é o trabalho de Iqbal, Pandey & Chauhan⁽²³⁾, onde utilizaram alcoóis γ,δ insaturados com uma função éster localizada em posições variadas (**esquema 10**, moléculas **19A**, **19B**). De forma interessante, compostos epiméricos geraram preferências opostas pelos compostos *cis* e *trans*, graças à formação de um complexo entre o *AmCPB* e ao impedimento estérico gerado pela metila α à hidroxila.



Esquema 10 – Epoxidação utilizando *AmCPB*⁽²³⁾.

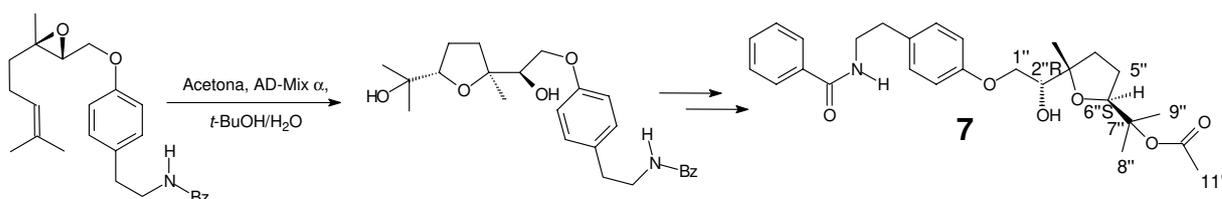
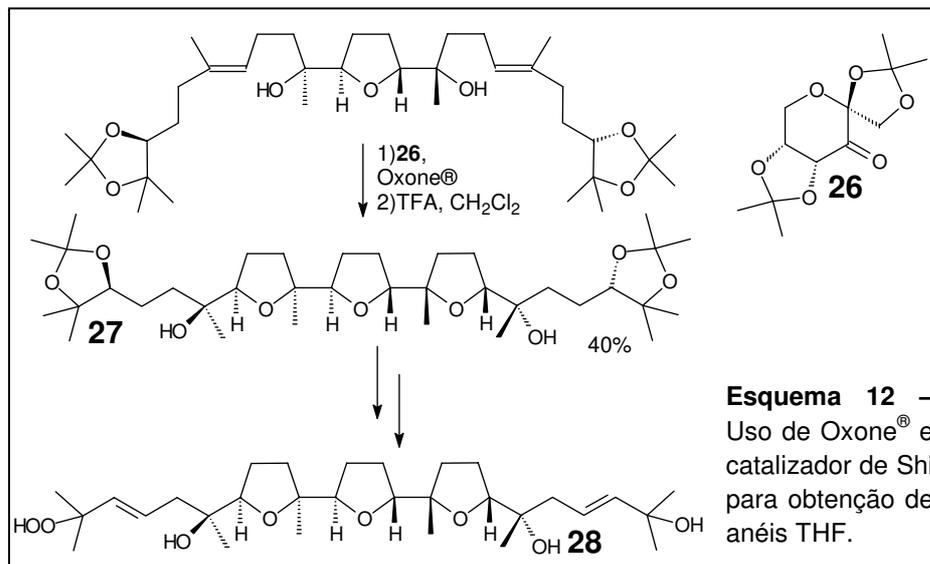
Outro método amplamente utilizado é o uso de *t*-BuOOH como agente epoxidante catalizado por metais de transição, em especial o uso de *t*-BuOOH e VO(acac)^(15, 24). Desenvolvido no final da década de 70 por Kishi⁽²²⁾, foi amplamente usado, inclusive por Shirahama na síntese de porções THF para poliéteres originados de algas marinhas do gênero *Laurência* sp.⁽²⁵⁾ (**esquema 11**).



No esquema acima podemos ver que Shirahama decidiu usar métodos diferentes com o mesmo material de partida. Apesar de Shirahama não explicar como chegou a estes produtos majoritariamente *cis* ou majoritariamente *trans*, podemos avaliar que o tamanho dos grupos funcionais ligados às **23** e **25**, devem gerar grande influência nos estados de transição que levam à formação dos mesmos.

Mais uma possibilidade para formação de sistemas THF à partir de alcoóis insaturados é o uso de agentes estereosseletivos, como a epoxidação com oxone utilizando o reagente de Shi. Um exemplo de uso deste tipo de reagente está no **esquema 12** (página 11), onde foi usado o catalizador de Shi (**26**) para formar preferencialmente o produto **27**, um intermediário para a formação da (-)-longilena (**28**)⁽²⁷⁾.

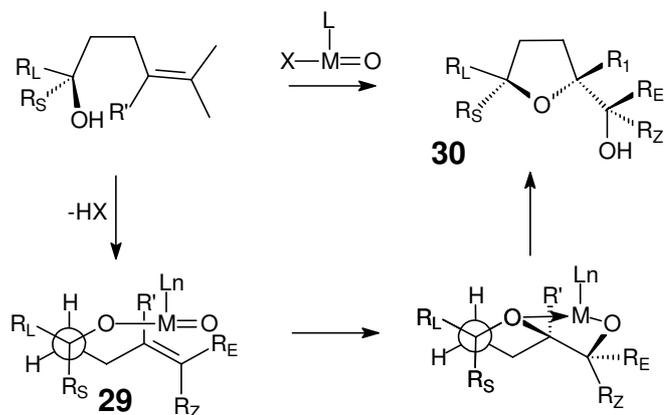
Uma inteligente opção para formação de anéis THF é a transformação de anéis THF a partir de epóxidos portando uma olefina bishomoalílica. Taber usou esta metodologia, utilizando a dihidroxilação seletiva de Sharpless em uma das etapas para a síntese de **7**^(10e) (**esquema 13**, página 11).



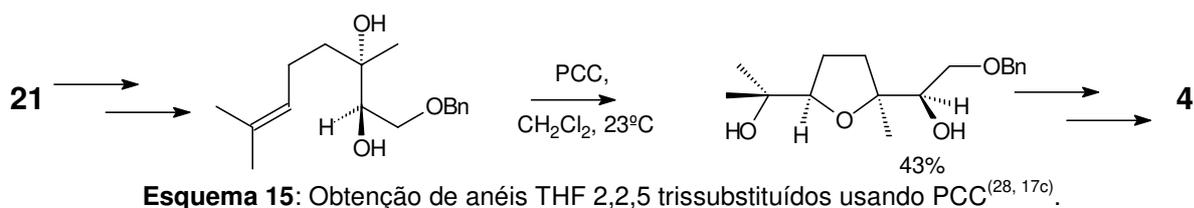
Esquema 13: Obtenção de anéis THF utilizando a processos de dihidroxilação seletiva ^(10e).

1.2.3 – Ciclização *syn*-oxidativa

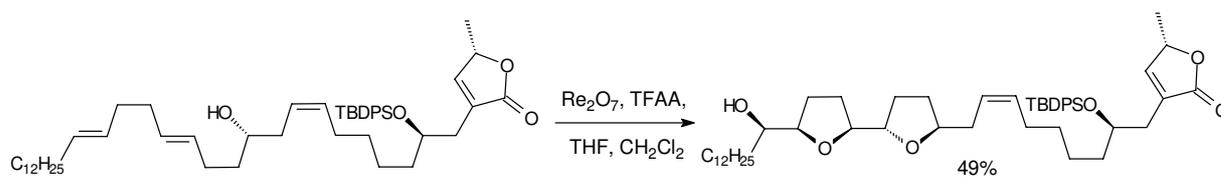
Outra opção para formar anéis THF é a oxidação *syn*-oxidativa⁽²⁸⁾. Este tipo de reação também forma anéis, preferencialmente em *trans*, (**30**) a partir de metais de transição (rênio ou crômio). Ocorre através de ciclizações oxidativas com o auxílio de hidroxialcenos e catálise ácida, onde ocorre a formação de um complexo alcóximetalico como **29** próximo do formato de cadeira^(28a) (**esquema 14**). Este complexo leva a uma adição *syn* sobre o alceno, isto é, os oxigênios ligados ao metal se ligam à olefina com aproximação sobre apenas uma das faces dos orbitais π , formando um composto como **30**.

Esquema 14 – Ciclização *syn*-oxidativa

Entre os reagentes para este tipo de metodologia estão aqueles baseados em Crômio^{VI}. Walba^(28e) foi um dos primeiros a relatar a possibilidade de usar esta metodologia, utilizando clorocromato de piridínio (PCC) para sínteses de anéis THF a partir de alcoóis γ,δ -insaturados. Esta já foi usada em sínteses complexas, como a síntese do venustatriol (**4**) descrita por Corey^(17c), em uma reação com 43% de rendimento (**esquema 15**).

Esquema 15: Obtenção de anéis THF 2,2,5 trissubstituídos usando PCC^(28, 17c).

Outro possível metal a ser usado neste tipo de reação é o Re^{VII}, na forma de Re₂O₇. Foi usado na formação de anéis THF, como demonstrado por Keinan & Sinha^(28c), usando ácido trifluoracético como fonte ácida para auxiliar no processo de ciclização (**esquema 16**), que ocorreu com 49% de rendimento.



Esquema 16 – Uso de Re_2O_7 em uma reação de oxidação *syn*-oxidativa.

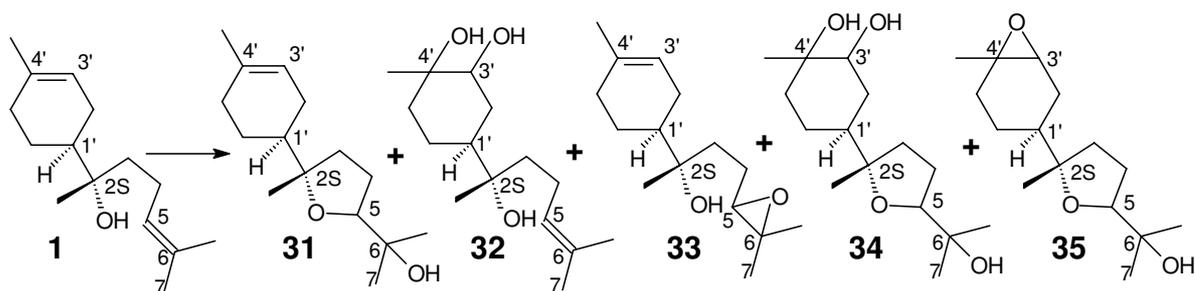
II – OBJETIVOS

Em trabalhos anteriores realizados em nosso grupo de pesquisa^(5e), uma série de testes para oxidação alílica regioseletiva de **1** foi realizada, e dentre esses alguns envolveram reações com PCC (clorocromato de piridínio). Esta reação não era muito reprodutiva e nem levava a bons rendimentos de produtos, no entanto o principal produto foi identificado como o tetraidrofurano **31** (**esquema 17**), um outro sesquiterpeno bisabolano também encontrado no óleo essencial de *M. camomilla* L. e nomeado de óxido de bisabolol B⁽⁶⁾. Uma característica interessante deste composto é a presença do anel 2,2,5 trissubstituído análogo àqueles presentes em todos compostos (**4 – 7**) mostrados na **figura 2** (página 3).

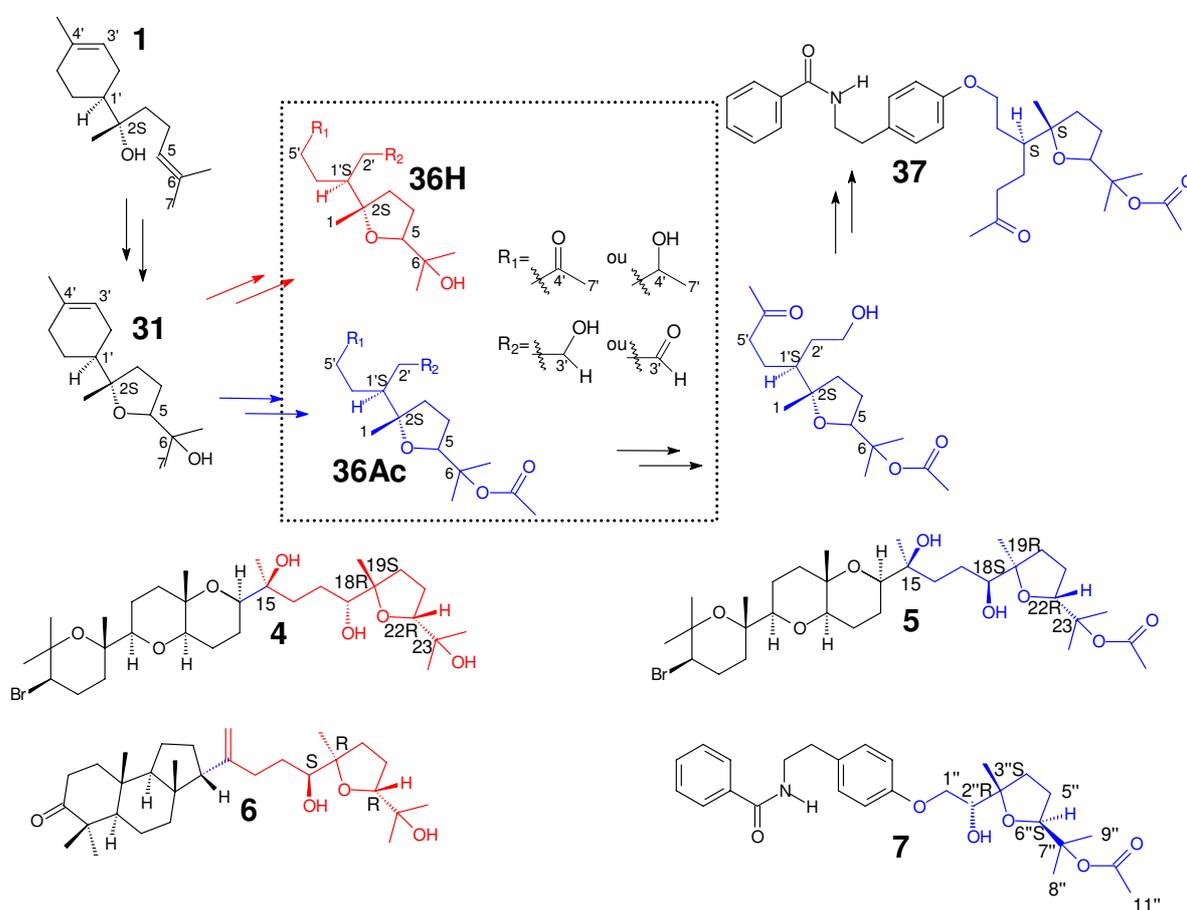
O óxido de bisabolol B **31** por si só pode ser considerado um produto de interesse por possuir algumas das atividades biológicas apresentadas pelo α -(-)-bisabolol, como atividade antiinflamatória^(2c), antiespasmódica^(2e), antimicrobiana^(2f) além de inibição de algumas enzimas P450^(2d). De acordo com pesquisa feita em literatura, são escassas os métodos descritos para a obtenção do composto **31**⁽⁶⁾ sendo em sua maioria apenas biocatálises^(5a, 5b, 5c), ou poucas rotas sintéticas utilizando **1** como material de partida^(6, 24).

No **esquema 17**, podemos verificar os resultados dos trabalhos que utilizam o α -(-)-bisabolol como material de partida para obtenção de **31**. Entre as biocatálises, os microorganismos utilizados foram: *Aspergillus niger*^(5a), *Glomerella cingulata*^(5b), e *Bipolaris sorokiniana*^(5c). O uso de *A. niger* forneceu os produtos **31** e **34**, enquanto *B. sorokiniana* fornece **31R** (produto **31** com C5R) e **33**. Já a *G. cingulata* possibilita o isolamento de **31S** (produto **31** com C5S), **32** (com C3'R, C4'R), **34A** (produto **34** com C5S, C3'R e C4'R) e **34B** (produto **34** com C5S, C3'S, C4'S).

Mencionando a síntese de **31** à partir de **1** que não utiliza biocatálise, verificamos o uso de um sistema epoxidante formado por acetoacetato de vanádio (VOAcac) e hidroperóxido de *tert*-butila (*t*-BuOOH). Esta reação gerou o produto **31** na proporção *cis/trans* de 82:18 e o produto **35** na proporção *cis/trans* de 87:13^(6, 24) (**esquema 17**).



Esquema 17 – Produtos obtidos em trabalhos utilizando 1 como material de partida.



Esquema 18 – Possibilidades de obtenção de análogos de fragmentos THF (em vermelho) de 4 e 6, representado pelas moléculas 36H. Também obtenção de análogos dos fragmentos THF (em azul) de 5 e 7, representado pelas moléculas 36Ac. Por fim, possibilidade de obtenção de 37, uma molécula análoga de 7 obtida a partir de uma das moléculas 36Ac.

Assim, a obtenção de **31** se mostrou um campo interessante para pesquisa, pois **1**, conforme já dito, é um composto com duas posições γ,δ -insaturadas em relação ao carbono carbinólico C₂, com as duas olefinas trissubstituídas, que as torna susceptíveis aos mesmos tipos de ataque. Assim, elegemos como um dos objetivos deste trabalho a procura de um método oxidativo seletivo apenas para a olefina C₅-C₆ de **1**, que possibilite bons rendimentos de **31**. Além disso, com o óxido de bisabolol B em mãos, poderíamos facilmente chegar a produtos como **36H** e **36Ac**, fragmentos homólogos do fragmento C15-C23 de produtos naturais como **4** e **5**, além do análogo do fragmento C1''-C11'' da (+)-tuberina (**7**). Este último possibilitaria a preparação de estruturas como **37**, úteis para testes biológicos (**esquema 18**). O interesse pelos produtos **36H** e **36Ac** fica mais evidente depois de comprovado que alguns poliéteres marinhos possuem atividade alterada quando a porção THF é retirada ou modificada^(8f).

Ao procurarmos informações sobre **7**, descobrimos que existem na literatura duas moléculas com o nome tuberina. Uma delas é a molécula **7**, um alcalóide isolado das partes aéreas da *Haplophyllum tuberculatum*⁽¹⁰⁾. A outra molécula é uma enamida derivada de fenóis-aminas (**38**) com atividade antibiótica *in-vitro* e isolada da bactéria *Streptomyces amakusaensis*⁽²⁸⁾.

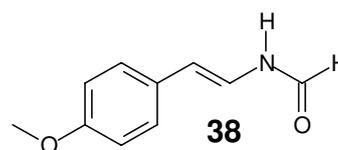
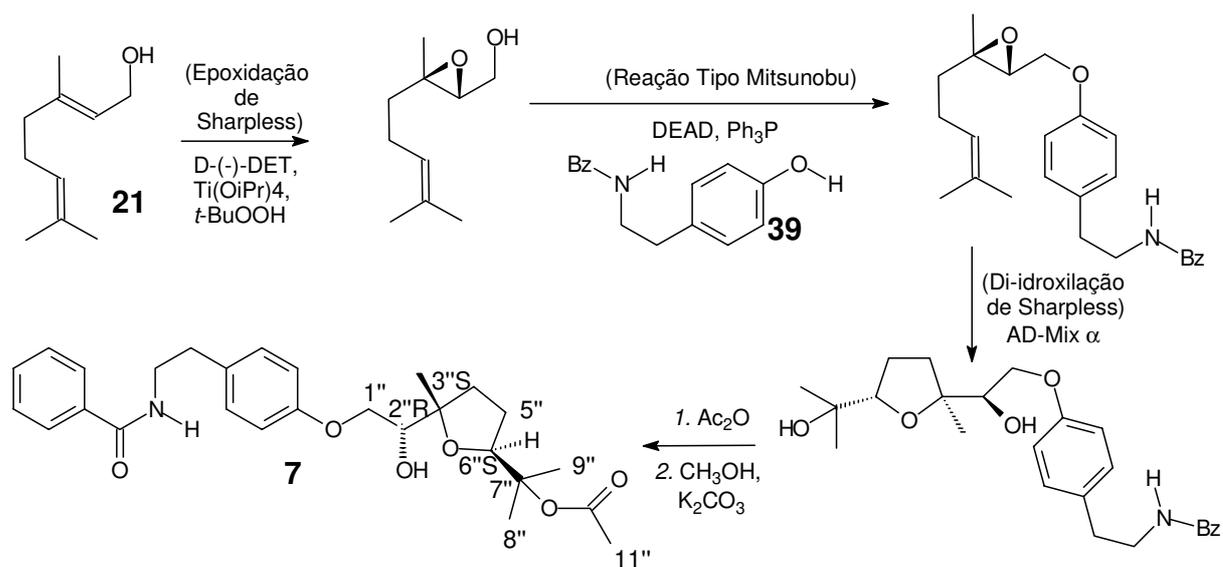


Figura 3 – Tuberina isolada a partir da *Streptomyces amakusaensis*

Após identificar a tuberina correta para nossos estudos, notamos que durante alguns anos a estereoquímica de **7** foi alvo de alguns estudos⁽¹⁰⁾, começando pelo artigo de sua descoberta^(10a) até a síntese de efetuada por Taber^(10e). Vale comentar que de nosso conhecimento é a única síntese publicada para a tuberina, utilizando geraniol **21** como material de partida (**esquema 19**) e alguns métodos já descritos na introdução, a (+)-Tuberina (**7**) e seu enantiomero foram obtidos, evidenciando assim a estereoquímica do produto natural.



Esquema 19 – Síntese da (+)-Tuberina (7) descrita por Taber^(10b).

Assim, possuindo bons métodos de produção dos derivados terpênicos **31** à partir de **1**, de produtos como **36Ac** à partir de **31**, e obtenção de fenil-aminas como **39**, passaremos para a tentativa de obtenção de análogos de **37** com a união de produtos semelhantes à **36Ac** e de produtos como **39** (seqüência em azul do **esquema 18**, pagina 15).

III – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este trabalho pode ser dividido em 3 principais partes. A primeira é a obtenção de anéis THF 2,2,5 trissubstituídos a partir do α -(-)-bisabolol **1**. A etapa seguinte é a obtenção de fragmentos homólogos do fragmento C15-C23 do venustatriol (**4**) e do 23-acetato de tirsiferol (**5**), além de homólogos da porção terpênica da tuberina (**7**). Por último são apresentados os resultados na preparação de um análogo de **5**, que envolve reações de obtenção de **39** e análogos, além de testes para o acoplamento entre as porções terpênica e fenol amina.

3.1 – Obtenção de anéis THF 2,2,5 trissubstituídos a partir do α -(-)-bisabolol

Para obtenção de **31** a partir de **1** concentramos nossos esforços na busca por métodos que utilizam ciclização *syn*-oxidativa e cicloeterificação por oxidação-ciclização. Relembrando o que já foi citado, as reações visando a olefina exocíclica do α -(-)-bisabolol também podem, em princípio, afetar a olefina endocíclica, levando a misturas indesejadas. Por esta razão, se fez especial atenção à purificação dos produtos. Entre os métodos sintéticos usados estão as ciclizações *syn*-oxidativas utilizando PCC e os processos de epoxidação-ciclização utilizando *Am*CPB, MMPP, Oxone[®] e também de *t*-BuOOH em presença de bis-ciclopentadienil diclorotitanoceno (Cp₂TiCl₂).

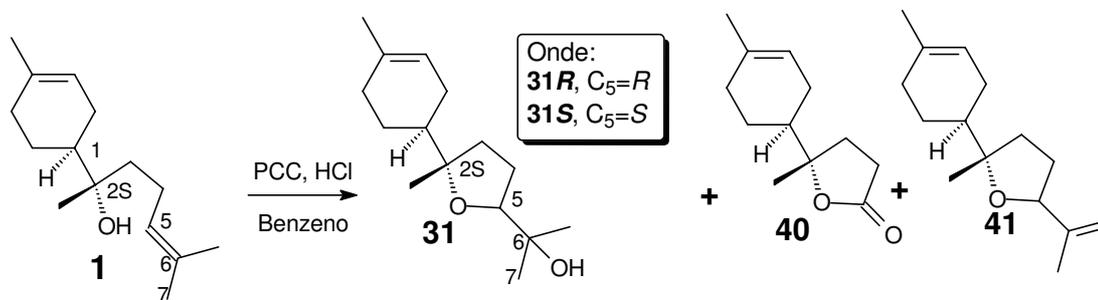
3.1.1 – Ciclização *syn*-oxidativa utilizando PCC

Como o uso de PCC é uma possibilidade para a formação de anéis THF 2,5 dissustituídos a partir de hidroxilas bis-homoalílicas^(17c, 28a, 28d, 28e), foi decidido dar seqüência aos estudos anteriores de nosso laboratório^(5e) e reinvestigar a utilização deste reagente para obter **31** a partir de **1**. Como esta reação é normalmente conduzida em meio ácido⁽²⁸⁾, foi decidido estudar a influência de sua concentração.

Os testes foram conduzidos com 3,0 eq. (equivalentes) de PCC, benzeno, onde o reagente de crômio é insolúvel, refluxo e HCl, cujas quantidades, assim como os produtos obtidos, são expressos na **tabela 1** e no **esquema 20**. Anteriormente em nosso laboratório^(5e) os melhores resultados na produção de **31** atingiram rendimento de 70% utilizando benzeno sob refluxo e 5eq de PCC, com 95% de conversão e baixa reprodutibilidade.

Tabela 1: Resultados da reação entre bisabolol **1** e PCC. Condições: PCC 3eq, benzeno, refluxo

	HCl	Tempo	Conversão	Resultado
1	0,8eq.	27h	65%	31 (77%)
2	2,5eq.	6h	42%	31 (69%) + 40 (traços) + 41 (traços)
3	3,4eq.	4h	86%	31 (21%) + 40 (traços) + 41 (traços)

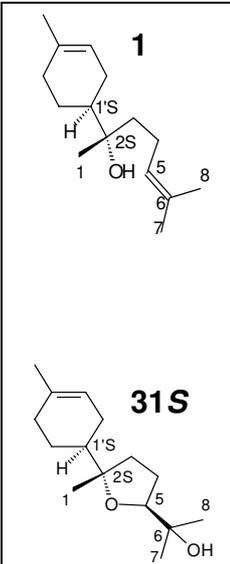


Esquema 20: Produtos da reação entre **1** e PCC em meio ácido.

Em todos os testes efetuados se observou a formação do óxido de bisabolol B **31** (vide comentário sobre diastereosseletividade adiante), no entanto a **tabela 1** mostra que o aumento da acidez diminui a conversão e/ou o rendimento da reação. Baixos rendimentos podem ser relacionados à obtenção de outros produtos, como **40** e **41** (**esquema 20**).

A obtenção de **31** pode ser confirmada pelos espectros de RMN, com a ausência de sinais de hidrogênio e carbonos típicos de **1**, tais como aqueles da olefina em C5-C6 e seus substituintes metilas, e o surgimento de novos sinais, indicando carbonos e hidrogênios próximos a funções oxigenadas. Os valores mostrados na **tabela 2** para os C e H do bisabolol **1** e do óxido de bisabolol B **31** foram os mais expressivos para comprovar esta transformação. Pelo espectro de RMN¹H, foi possível verificar a proporção de 7:3 entre os diastereoisômeros **31**.

Tabela 2 – Deslocamentos químicos para **1 e **31S****

	Núcleo	RMN ¹ H (deslocamento em ppm e multiplicidade entre parênteses)		RMN ¹³ C (deslocamento em ppm)	
		1	31S	1	31S
	1	1,11 (s)	1,22 (s)	24,7	27,3
	2	---	---	74,3	85,2
	5	5,13 (t)	3,79 (t)	126,6	83,9
	6	---	---	131,7	71,5
	7	1,65 (sl)	1,14 (s)	23,2	23,4
	8	1,63 (sl)	1,13 (s)	23,3	22,0
	1'	---	---	43,0	43,8

Com a formação de um novo centro quiral, fez-se necessária a diferenciação entre os diastereoisômeros **31S** e **31R**, (onde “*R*” e “*S*” são referentes à configuração do carbono C5* – **figura 4**), a partir de dados da literatura^(6, 5b) e de nossos dados experimentais. Apesar da dificuldade em separar a mistura de diastereoisômeros **31**, parte deles foi passível de isolamento utilizando cuidadosas cromatografias em coluna (CC). Tais produtos isolados possibilitaram efetuar experimentos de NOESY para confirmação da configuração neste centro. O sinal de H5 do composto majoritário apresenta uma interação com a metila em C1 menor do que a observada pela irradiação de H5 do composto minoritário, portanto se conclui que a relação, observada no espectro de RMN¹H da mistura de 7:3, é referente à **31S:31R** (**figura 4**). Apesar da diferença entre tais valores de incrementos (valores que persistem mesmo quando o experimento de NOESY é realizado após a retirada de O₂ da amostra), os dados obtidos com os produtos acetilados vindos de **31S** e **31R** representam uma evidência mais concreta sobre a configuração de C5 nestas moléculas (vide adiante). Além disso, as atribuições dos hidrogênios e carbonos para cada isômero foram confirmadas por comparação com dados de literatura^(6, 5b).

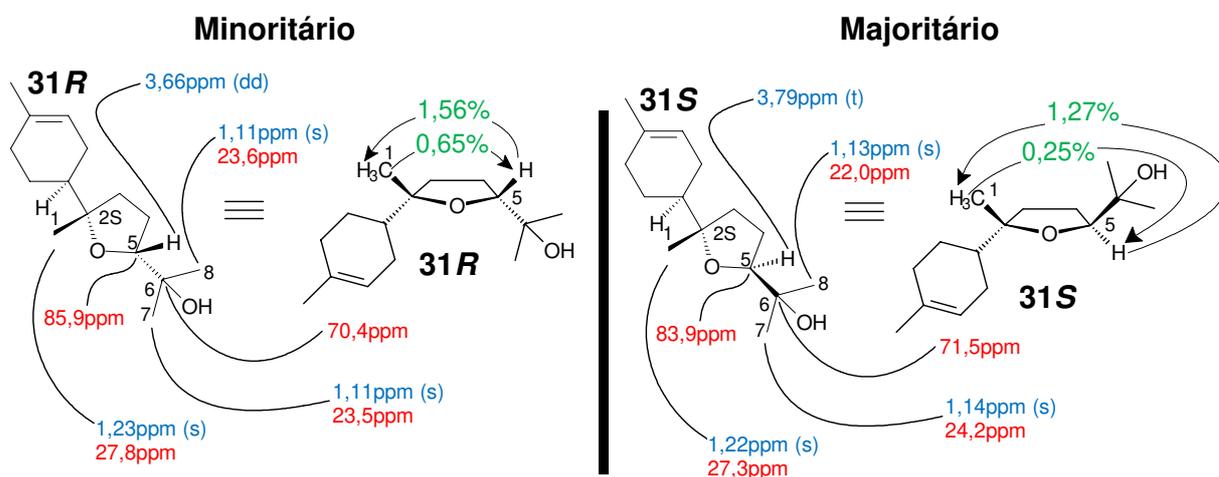
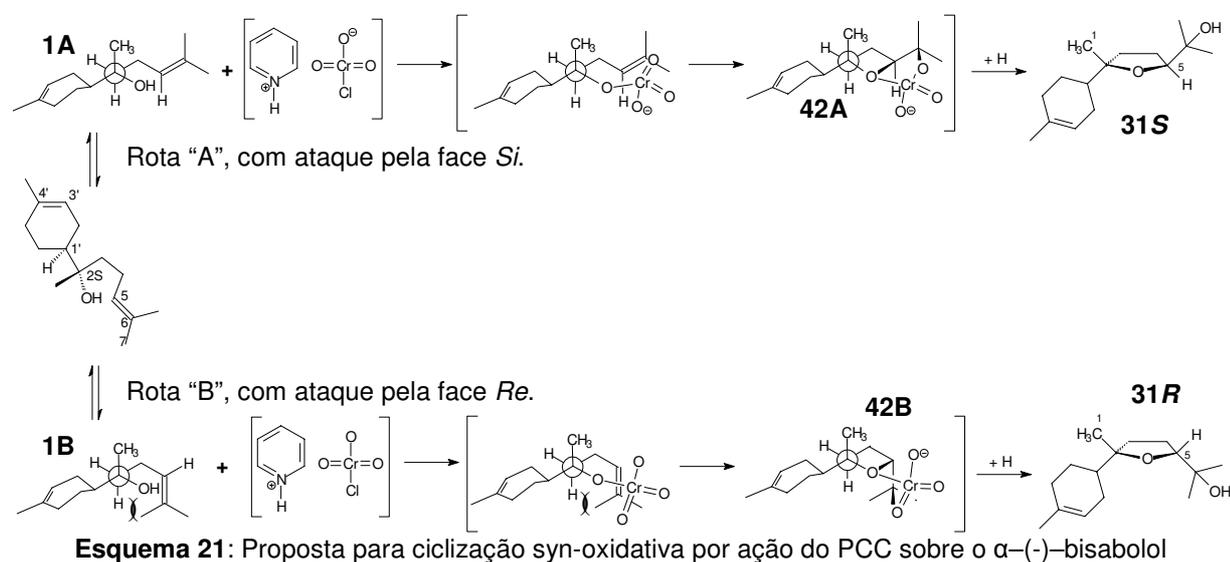


Figura 4 – Dados de RMN¹H (em azul), de RMN¹³C (em vermelho) e dos experimentos de NOESY (em verde) dos compostos **31R** e **31S**.

* Doravante várias moléculas de origem terpênica receberão a identificação **R** ou **S** junto à numeração. Esta identificação, da mesma forma que ocorre em **31R** e **31S**, são referentes à configuração do carbono C5 presente nas referidas moléculas.

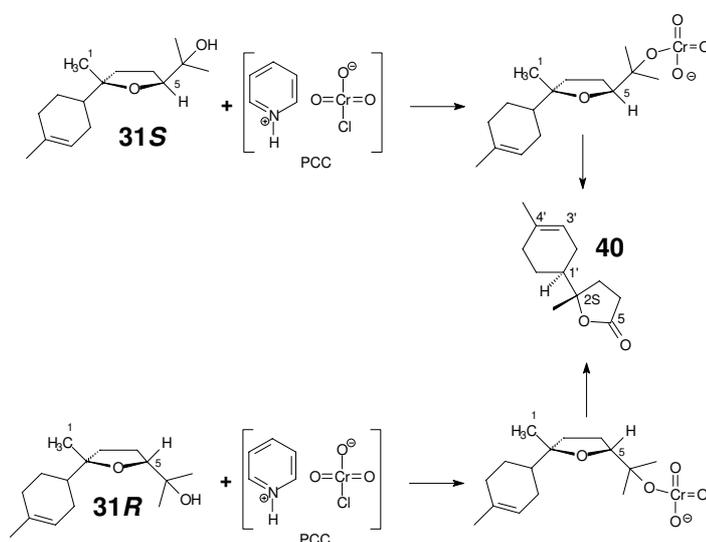
A obtenção de um produto majoritariamente *trans* pode ser explicada pela ciclização *syn*-oxidativa promovida pelo PCC. Conforme já sabemos, é necessária uma hidroxila para promover este tipo de ciclização, e no caso em específico do PCC, existe a necessidade de uma hidroxila terciária para que não ocorra a formação de carbonilas⁽²⁸⁾. Também é necessária uma insaturação, cujos ataques pelas faces *si* e *re* sejam diferenciados em energia como indicado pelas rotas “A” e “B” do **esquema 21**, baseado no trabalho de Towne & McDonald^(28a).



Neste esquema é possível verificar na rota “A”, um impedimento estérico menor quando comparado à rota “B”. Podemos reparar que este impedimento tem origem na aproximação entre as metilas da olefina em C5-C6 e o resto da molécula, em especial no arranjo **1B**. O impedimento estérico também pode ser observado nos arranjos do intermediário **42B**. Estes nos levam a entender que a provável origem da estereosseletividade em favor da formação de **31S**, está na preferência pela formação do complexo oxo alcoxi-metálico menos impedido, representado por **42A** com adição dos oxigênios sobre a face *Si* de C5-C6 em **1**.

Um dos prováveis responsáveis pelo baixo rendimento da reação com PCC é a forte característica oxidante do próprio reagente. A obtenção de **40** é indicativa disso,

com a oxidação dos produtos **31** e rompimento da ligação entre C5 e C6 causada pelo reagente de crômio (**esquema 22**). Apesar de impuras, amostras de **40** foram identificadas devido a alguns sinais como um multiplete entre 2,70 e 2,50ppm, indicando os hidrogênios ligados a C4, e ao sinal em 176,5ppm indicando uma carbonila de lactona. Estes sinais foram comparados aos de outra lactona semelhante isolada mais tarde neste trabalho (**47**), e foram idênticos aos da mesma lactona obtida por outro métodos em nosso laboratório⁽¹⁸⁾.



Esquema 22: Proposta para obtenção de **40** à partir dos ésteres crômicos formados à partir da ação do PCC sobre as moléculas **31**.

Outro responsável pelo baixo rendimento é o pH ácido do meio (recomendado em outras ocasiões para este tipo de reação)^(28a). O isolamento de **41** representa uma nova evidência que os produtos **31** formados podem ser consumidos por reações laterais, no caso a eliminação da hidroxila terciária devido à presença de uma maior quantidade de H⁺. Sinais característicos de RMN para **41** são dois singletos, um em 4,80ppm e outro em 5,03ppm representando os dois hidrogênios ligados a C7, sinais em 164,3 e 110,2ppm indicando C6 e C7 respectivamente. Alguns sinais em RMN¹³C como aqueles em 80,8ppm (C5), 43,9ppm (C1'), 134,2ppm (C4') e 120,6ppm (C3') mostram a semelhança entre **41** e **31**. Tais resultados mostram que o ambiente ácido para esta reação pode ser um fator limitante no caso do α -(-)-bisabolol.

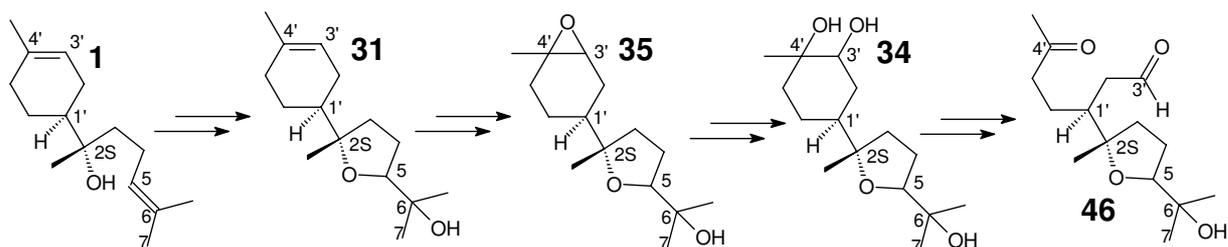
Para confirmar este efeito negativo da acidez sobre o composto **1** no processo de oxidação utilizando Cr^{6+} , foi realizada uma reação utilizando H_2CrO_4 / $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (reagente de Jones), com 2,0eq do reagente, em duas fases (água é éter etílico) e temperatura ambiente. Após 51 horas, foram recuperados 36% da massa inicial de α -(-)-bisabolol, e muitos outros produtos em quantidades não significativas.

Apesar do bom rendimento obtido com menor quantidade de ácido, a conversão não satisfaz. Além disso, a baixa reprodutibilidade da reação com PCC aliado à dificuldade de manipulação e de purificação do meio reacional criaram a necessidade de encontrar uma melhor alternativa para a formação de **31**.

3.1.2 – Ciclização utilizando *AmCPB*

O *AmCPB* é um peroxi-ácido muito comum em reações de epoxidação e também bastante usado na oxidação de Baeyer-Villiger. No já mencionado estudo anterior realizado em nosso laboratório^(5e), também foram feitos testes para a reação entre o α -(-)-bisabolol e o *AmCPB*. Foi verificado que a primeira olefina a epoxidar é a endocíclica, em C_3 - C_4 de **1**. Em um segundo momento ocorre a formação de epóxido em C_5 - C_6 , pré-requisito para obtenção dos desejados anéis THF 2,2,5 trissubstituídos a partir do α -(-)-bisabolol, como mostra o **esquema 9** (página 9).

Assim, para este trabalho foram exploradas as possibilidades de epoxidação total de **1** diante da ação do *AmCPB*. A obtenção de um produto epoxidado em C_3 '- C_4 ' não é o objetivo inicial do trabalho, porém este poderia também ser útil, pois **35** possibilita a obtenção de produtos como **34** e em seguida poderíamos promover uma clivagem oxidativa do diol vicinal⁽³¹⁾, gerando produtos como **46**, um dos objetivos deste trabalho (**esquema 23**).

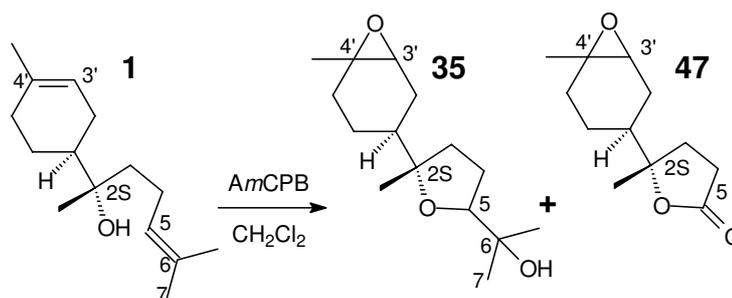


Esquema 23: Possibilidades de obtenção de anéis THF a partir do α-(-)-bisabolol (1).

Assim, as reações foram conduzidas em CH_2Cl_2 , à 0°C com 2,3eq de AmCPB e diferentes tempos de exposição. Os principais produtos e os respectivos rendimentos estão mostrados e na **tabela 3** e no **esquema 24**.

Tabela 3: Resultados da reação entre bisabolol 1 e AmCPB.

	Solvente	Tempo	Resultado
1	CH_2Cl_2	3h	35 76%; 47 1%
2	CH_2Cl_2	15:30h	35 45%; 47 12%



Esquema 24: Produtos na reação entre 1 e AmCPB.

A **tabela 3** indica que o tempo de exposição ao AmCPB influencia na obtenção do produto desejado **35**, pois quanto menor o tempo de exposição, maior o rendimento da mistura de diastereoisômeros **35**. Já o produto **47**, originário da clivagem oxidativa da ligação C5-C6 de **35**, é favorecido em tempos prolongados de reação.

Dados que indicam a formação da mistura de diastereoisômeros **35** são a ausência dos sinais de RMN¹H característicos de **1** já citados (página 24, **tabela 2**), o desaparecimento do sinal de Csp²-H em C3' (5,37ppm) e o aparecimento de novos sinais que indicam a formação de epóxidos diastereoisoméricos. Assim, sinais em 3,04 e 2,98ppm no espectro de RMN¹H são característicos de hidrogênios ligados à carbonos (CH) de epóxidos em ciclos de 6 membros, enquanto os demais (3,74 e 3,63ppm para o hidrogênio ligado à C5) e sinais de RMN¹³C como 43,3, 43,0, 39,1 e 39,0ppm para C1 confirmam a estrutura.

A identificação de **47** teve como base a ausência de sinais referentes a olefinas ou referentes a H-C-O em éteres THF. Sinais que indicavam epóxidos (3,08 e 3,01ppm no espectro de RMN¹H), outros que indicam γ -lactonas (176,8ppm) no espectro de RMN¹³C, e 1761cm⁻¹ no IV, além de sinais de hidrogênios vizinhos a carbonila (multiplete entre 2,71 e 2,47ppm indicando 2 hidrogênios no RMN¹H) ajudaram a confirmar a estrutura proposta. A identificação de **47** nos ajudou com outra lactona mostrada neste trabalho, a de estrutura **40**.

Apesar da formação de **35** ter ocorrido em bom rendimento pelo uso das condições indicadas na reação 1 da **tabela 3**, decidimos investigar outros métodos para ciclização do bisabolol.

3.1.3 – Ciclização utilizando MMPP.

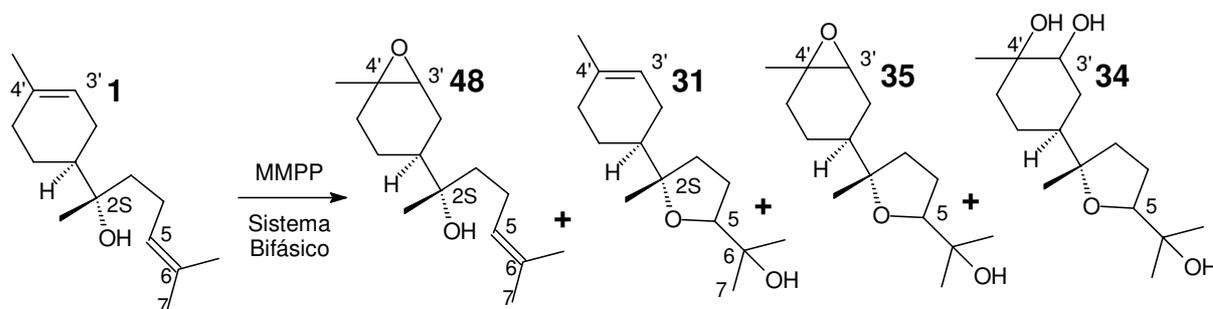
Passamos a explorar a reação entre **1** e o MMPP (monoperóxiftalato de magnésio)⁽³²⁾, um perácido mais estável que o AmCPB, de aquisição mais fácil e também um bom agente epoxidante.

As reações foram executadas a 50°C utilizando um sistema bifásico, com água, CHCl₃ e hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, um sal de transferência de fase em quantidade catalítica. Os principais resultados e as moléculas obtidas estão mostrados na **tabela 4** e no **esquema 25**, respectivamente.

Tabela 4: Principais resultados da ciclização utilizando MMPP.

	MMPP	Tempo	Tratamento	Conversão	Resultados
1	1.1eq	2:00h	(b)	58%	31 32%, 48 8%, 35 19%
2	2.5eq	1:30h	(a)	100%	35 48%,
3	2.5eq	1:30h	(b)	100%	35 48%, 34 23%
4	4,2eq	1:30h	(a)	100%	35 35%
5	5eq	1:30h	(b)	100%	35 57%, 34 29%

(a) Sem incluir neutralização da fase aquosa com NaHCO_3 . (b) Neutralizando a fase aquosa com NaHCO_3



Esquema 25 – Produtos da reação entre 1 e MMPP

Podemos observar que **31**, **35**, **34** e **48**, foram as principais moléculas obtidas neste sistema. **48** e **31** foram obtidas apenas em reações com baixa conversão, utilizando 1.1eq de MMPP. De acordo com as quantidades desses dois produtos (mostrados na **tabela 4**, reação 1) podemos afirmar que a epoxidação ocorre preferencialmente sobre a ligação C5-C6, formando **31** de forma majoritária, diferentemente do que ocorre com o *AmCPB*^(5e).

A formação de **48** também não foi estereosseletiva, com os dois epóxidos sendo detectados em cerca de 1:1 (sinais em 3,00 e 3,06ppm no espectro de RMN^1H).

O produto **34** indica que houve abertura dos epóxidos em C3'-C4' devido à catálise ácida e a presença de água no sistema. Sinais em 3,64 e 3,63ppm no espectro de RMN^1H (indicando H-C-OH), incremento significativo da banda de OH em 3307cm^{-1} no espectro de IV e, desaparecimento de todos os sinais de insaturações sugerem compostos como **34**.

De forma interessante, as análises de RMN¹³C indicaram o isolamento dos diastereoisômeros para **34**, e baseado em informações da literatura^(5b) foi possível identificar a estereoquímica dos produtos formados (**34R** e **34S**, figura 5). Os demais diastereoisômeros possíveis não foram detectados.

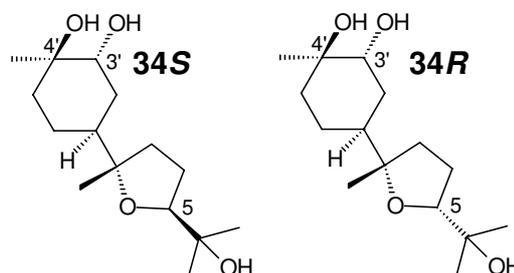


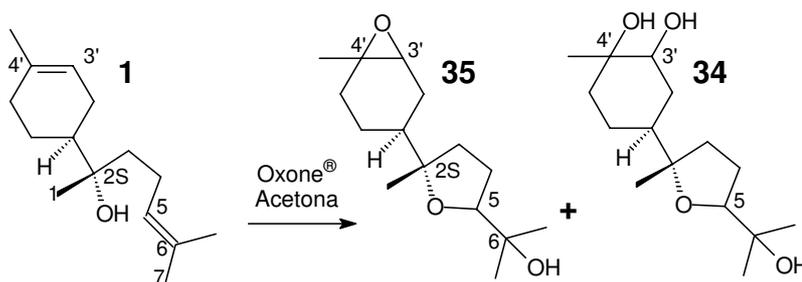
Figura 5 – Dióis **34** isolados.

De volta à **tabela 4**, podemos observar que ao aumentarmos a quantidade de MMPP, existe um acréscimo no rendimento do produto **34** com consumo total de **1**. O melhor resultado, em termos de rendimentos de produtos e conversão, foi obtido com 5eq de MMPP, com a neutralização do pH da fase aquosa no tratamento da reação. Provavelmente o diol **34** deve ser também formado nos outros casos (reações 2 e 4 da **tabela 4**), no entanto a não neutralização do meio deve ter lhe mantido na fase aquosa.

3.1.4 – Ciclização utilizando Oxone[®].

Ainda testando reações para formação de **31** (ou **35**), decidimos verificar o comportamento de um outro agente epoxidante diante de **1**, o peroxissulfato de potássio (2 KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄), comercialmente conhecido como Oxone[®], um reagente capaz de formar dioxiranos na presença de acetona⁽³³⁾. Neste caso são os dioxiranos os agentes epoxidantes que podem levar ao produto **31** desejado.

O primeiro teste⁽³³⁾ foi conduzido com 4,5eq de Oxone[®], em uma mistura 3:1 de acetona e água, à 0°C, durante 3 horas, e com adição de KOH para manter o pH neutro. Ao fim da reação, foram isolados 29% de **35**, e 10% de **34** (**esquema 26**). Neste meio foi possível verificar epoxidação total de **1** além da abertura do epóxido de **35**. Os sinais em espectros de **35** e **34** são idênticos aos obtidos anteriormente, e não houve indícios de estereosseletividade.



Esquema 26 – Produtos da ação do Oxone[®] e acetona sobre **1**,

Outro procedimento também descrito na mesma referência foi realizado, usando tampão fosfato (de pH neutro) em sistema bifásico benzeno/água e acetona, além de dibenzo éter-18-coroa-6 para auxiliar a transferência de fases⁽³³⁾. As principais condições de reação e os resultados estão presentes na **tabela 5**:

Tabela 5: Resultados da reação entre α -(-)-bisabolol **1** e peroxissulfato de potássio em tampão fosfato.

	Oxone [®]	Tampão Fosfato	Acetona	Tempo	Resultados
1	6,3eq	5,0ml	67eq	2:30h	64% de 35
2	4,3eq	3,2ml	41eq	18:00h	47% de 35 , 22% de 34

O maior rendimento de **35** mostrado na reação 1 da **tabela 4**, mostra que o uso de tampão para manter o pH 7 pode diminuir a probabilidade de abertura do epóxido via catálise ácida. Porém os testes indicaram que, com maior tempo reacional, se aumenta a produção de **34**, que seria adequado aos nossos objetivos.

3.1.5 – Ciclização utilizando *t*-BuOOH em presença de Cp_2TiCl_2 .

Apesar dos bons resultados mostrados até então, ainda procurávamos uma reação limpa, de fácil processamento e que apresentasse o óxido de bisabolol B (**31**) como produto majoritário, então passamos a explorar as reações com *t*-BuOOH (hidroperóxido de *t*-butila) coordenado a Cp_2TiCl_2 , (bisciclopentadienil dicloro titanoceno, **49**, figura 6), um reagente de titânio estável à água, ao ar e à temperaturas elevadas⁽³⁴⁾.

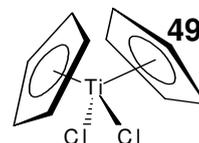
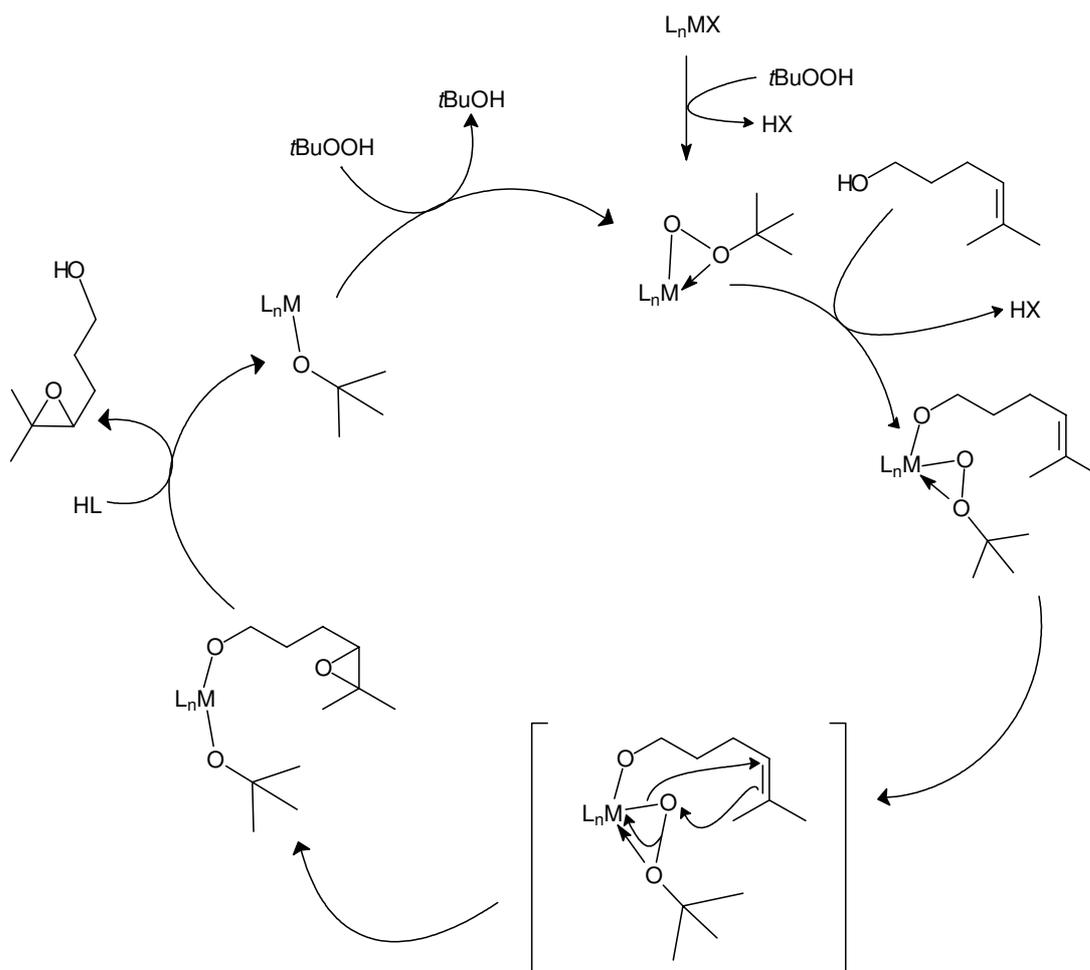


Figura 6 –
Estrutura do
 Cp_2TiCl_2



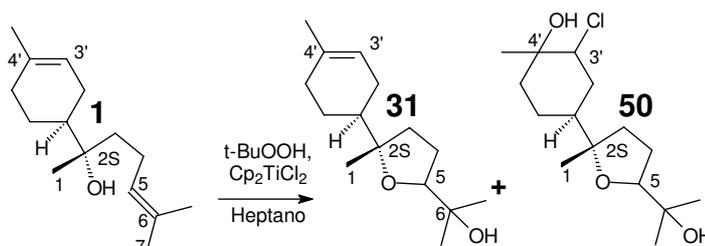
Esquema 27 – Mecanismo cíclico de epoxidação utilizando *t*-BuOOH e complexos com metais de transição.

Apesar de ter seu uso muito difundido em reações de epoxidação^(14, 15), o *t*-BuOOH usado sozinho é um agente oxidante fraco, necessitando de ativação. Para isso, usualmente é utilizado em complexos de metais de transição, e no caso de epoxidações os metais mais comuns são Ti^{+4} , Zr^{+4} e V^{+5} ^(15, 35). Para a epoxidação catalizada (em especial para os metallocenos de Ti^{+4} e V^{+5}), o mecanismo mais aceito é aquele desenvolvido por Sharpless^(36, 34a), que envolve a formação de um metal alquilperóxido proveniente de trocas de ligantes, cuja etapa lenta é a epoxidação do alceno (**esquema 27**). Inicialmente este mecanismo foi sugerido baseado na troca rápida de ligantes oxigenados sobre o $Ti^{(IV)}$, e como o ciclopentadieno é rico em elétrons acredita-se que esta troca de ligantes seja mais lenta quando utilizamos Cp_2TiCl_2 , favorecendo a etapa lenta do processo^(34a).

O uso deste tipo de reação com Cp_2TiCl_2 é indicado para epoxidações de álcoois alílicos^(34a) e bishomoalílicos^(34b), inclui o uso de heptano, onde o **49** é insolúvel, sob atmosfera inerte e 65°C de temperatura. As reações foram realizadas utilizando 0,2eq de Cp_2TiCl_2 . As principais condições testadas e os produtos formados estão indicados na **tabela 6** e no **esquema 28**, respectivamente.

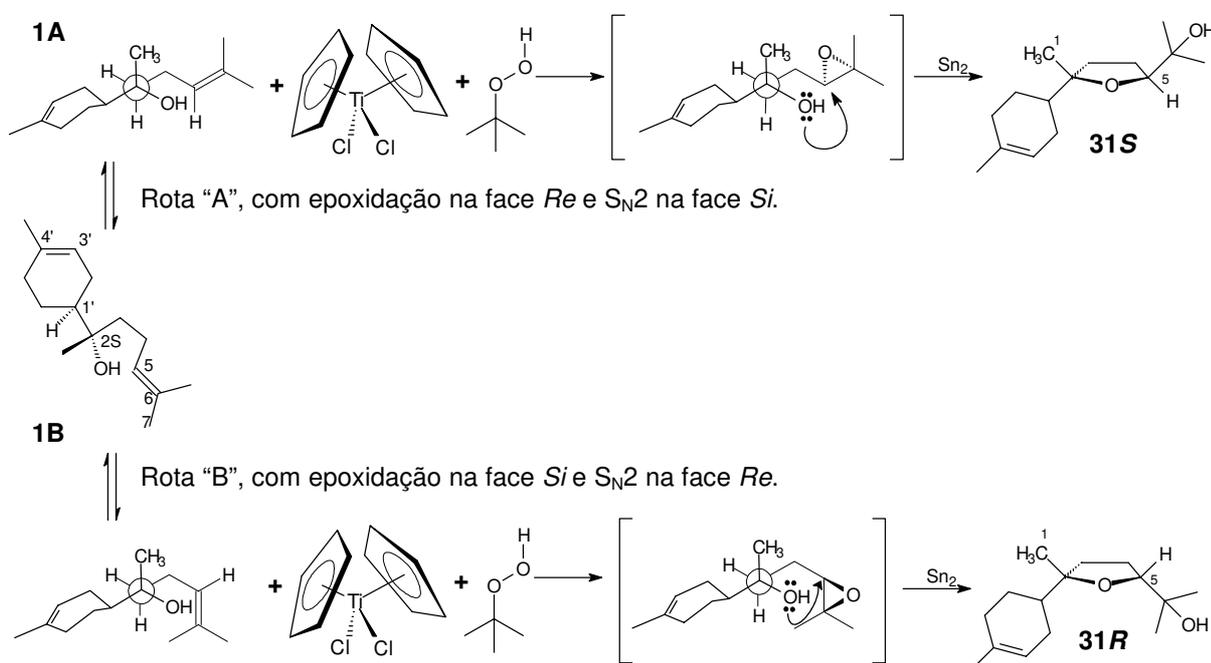
Tabela 6: Resultados da reação entre α -(-)-bisabolol **1**, *t*-BuOOH/ Cp_2TiCl_2 .

	<i>t</i> -BuOOH	Tempo	Resultados
1	1,7eq. (70% em água)	5 h	31 61%, 50 11%,
2	2,5eq. (70% em água)	1:30h	31 56%, 50 21%,
3	1,7eq. (5,0 – 6,0M em decano, $\leq 4\%$ de H_2O)	1:30h	31 74%, 50 16%,



Esquema 28 – Produtos da reação entre **1** e *t*-BuOOH catalizado por Cp_2TiCl_2

Estes resultados mostram que a reação gera dois produtos principais. Um deles é o óxido de bisabolol B (**31**), majoritário em todos os casos, e o outro é a cloridrina **50**. A obtenção de **31** como majoritário e o não isolamento de **48** (esquema 25, página 27), nos leva a sugerir que o complexo formado entre Cp_2TiCl_2 , *t*-BuOOH e α -(-)-bisabolol atua epoxidando preferencialmente a olefina presente em C5-C6 da molécula **1**, de forma mais seletiva que aquela apresentada pelos outros agentes oxidantes indicados.

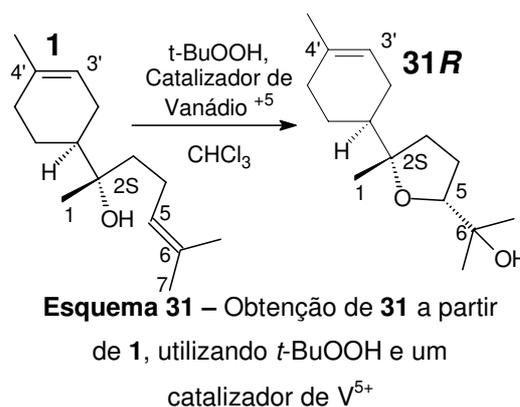
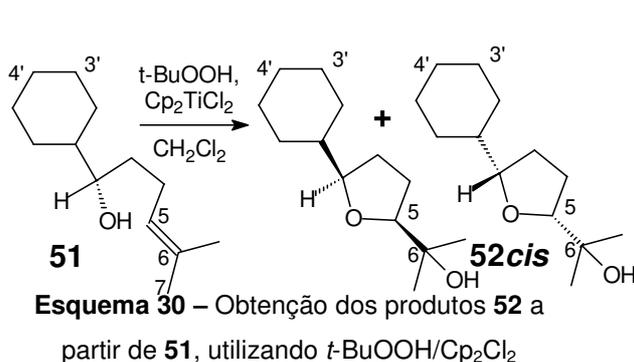


Esquema 29: Proposta para cicloeterificação sobre o α -(-)-bisabolol via epoxidação-ciclização por ação de *t*-BuOOH/ Cp_2TiCl_2 .

A reação apresenta melhor rendimento em ausência ou ainda com pequena quantidade de água, como pode ser observado comparando as reações 1, 2 e 3 da **tabela 6**. Em todos os casos foi obtida uma proporção de 3:1 entre os produtos **31S** e **31R**, observada pelo espectro de RMN^1H da mistura de diastereoisômeros formada. Esta proporção é muito semelhante àquela obtida com o PCC, mostrando estereosseletividades similares em duas reações que ocorrem por mecanismos diferentes. No mecanismo de adição *syn* oxidativo proposto para o PCC podemos

verificar que a adição do oxigênio sobre a face *Si* em C5 é simultânea à adição da hidroxila em C6 (**esquema 21**, página 22). Para que o produto **31S** seja majoritário na reação de epoxidação com *t*-BuOOH/Cp₂TiCl₂ de **1**, o epóxido deve ser formado majoritariamente sobre a face *Re* do carbono C5, da olefina para que na etapa seguinte, a hidroxila ligada ao C2 realize uma S_N2 sobre o mesmo, invertendo sua configuração (**esquema 29**).

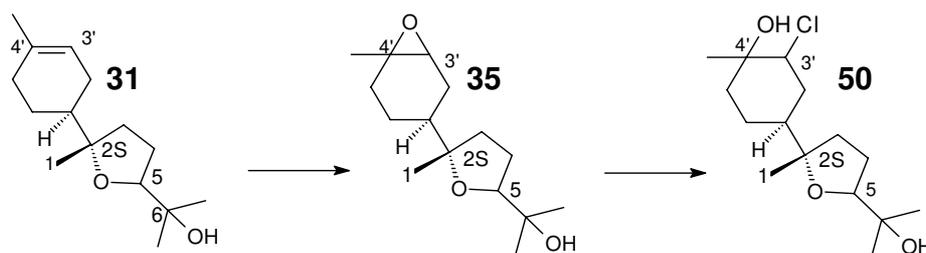
Outros estudos^(34b) utilizando *t*-BuOOH/Cp₂TiCl₂ e um material de partida semelhante **51** (**esquema 30**) mostraram uma seletividade favorável à formação de anéis com os substituintes em *cis* (*cis/trans* = 9:1). Com isto, podemos considerar que fatores como os substituintes do carbono carbinólico influenciam nos resultados obtidos. Além disso, uma das sínteses anteriores utilizando **1** como material de partida^(6, 24) com *t*-BuOOH catalizado por V⁺⁵ indica **31R** como produto majoritário (*cis/trans* = 4:1, **esquema 31**). Com isto, podemos concluir que não apenas a estrutura de **1** interfere, como também o reagente, com a presença de dois grupos volumosos como o ciclopentadienil influenciando no arranjo do intermediário metal alquilperóxido necessário para a obtenção de **31S** como majoritário.



Nesta reação também foi observada a formação de uma cloridrina identificada como **50**. Isto indica que o epóxido **35** também foi formado, mas em menor proporção, e sofreu abertura pelo Cl⁻ liberado no sistema (**esquema 32**). Alguns dados ajudaram a identificar **50**, como um sinal em espectro de RMN¹H em 4,00ppm e principalmente pares de picos na espectrometria de massa com 255m/z e 257m/z (respectivamente

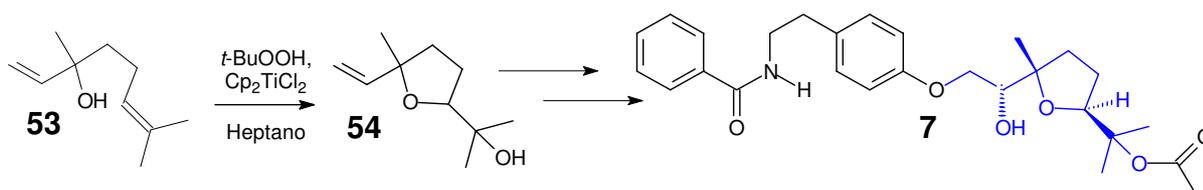
com 15% e 5% de intensidade), e 195m/z e 197m/z (respectivamente com 14% e 5% de intensidade) característicos de fragmentos portando os isótopos ^{35}Cl e ^{37}Cl . Além disso foram observados picos em 273m/z e 275m/z correspondente a $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$.

Comparando com os dados obtidos de outras moléculas (como **31**, **35** e **34**), o espectro de RMN^1H de **50** também indicou a presença do anel THF (tripleto em 3,77ppm característico do produto *trans* com C5S, e um duplo dubleto em 3,68 característico do produto *cis* com C5R) em uma proporção C5S/C5R de aproximadamente 3:1. Apenas duas moléculas, epiméricas em C5, foram encontradas nessa mistura, indicando que apenas um dos epóxidos foi formado, ou foi aberto pelo Cl^- . Neste último caso, o outro epóxido não foi isolado.



Esquema 32 – Provável sequência de obtenção do produto **50**

Para verificar a extensão da aplicação deste novo reagente, realizamos um simples teste com o linalool (**53**), um monoterpreno semelhante à cadeia C1-C7 do α -(-)-bisabolol, de onde poderíamos explorar a formação não de um análogo, mas sim da própria tuberina (**7**), segundo mostra o **esquema 33**. Apesar do linalool ser de extrema valia em seqüências para obtenção da tuberina, ele nos foi disponível apenas ao final de nosso trabalho. Assim, apenas esse teste para obtenção de **54** foi realizado.



Esquema 33 – Possível formação de **7** a partir de **54**.

A reação de cicloeterificação do linalool **53** foi feita com o complexo de Cp_2TiCl_2 (0,15eq) e *t*-BuOOH (1,6eq), em heptano, à 65°C, durante 45 minutos. Nesta o produto **54** foi isolado em 42% de rendimento. Do mesmo modo que ocorreu com **31**, a caracterização de **54** teve como base os sinais de RMN¹H em 3,80ppm (triplete) e 3,87ppm (duplo dubleto) indicando carbonos e hidrogênios próximos a funções oxigenadas, correspondentes a dados da literatura⁽³⁷⁾. Também por ressonância de hidrogênio foi possível verificar uma proporção entre isômeros de 3:1. Estes resultados foram tão interessantes que iniciaram um novo projeto de iniciação científica, desenvolvido paralelamente em nosso laboratório.

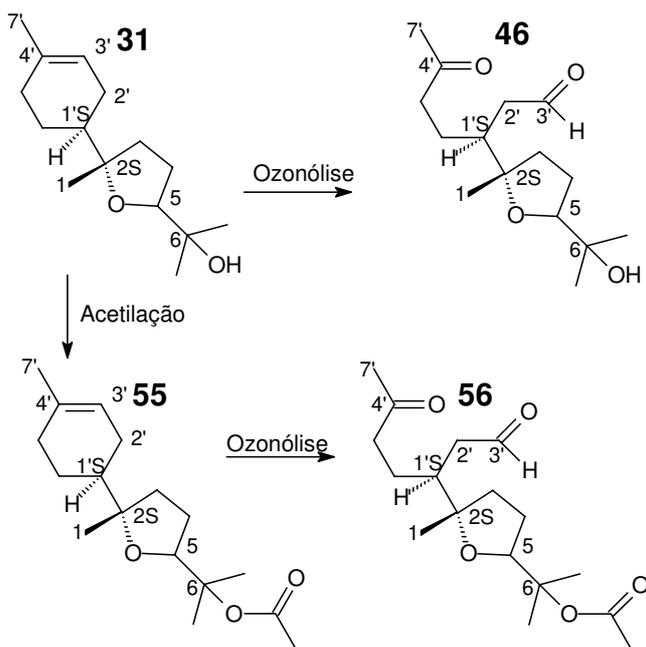
Durante a coluna cromatográfica para purificação do produto **54**, pequenas porções dos isômeros *trans* e *cis* foram isoladas, que ajudaram a estabelecer a proporção **54trans/54cis** de 3:2. Este resultado indica que praticamente não existe estereosseletividade na formação do novo centro C5 de **54**. Com isto, podemos confirmar que a presença do anel *p*-mentânico é muito importante na definição da estereosseletividade um pouco maior obtida para o produto **31**, quando **1** foi epoxidado por este mesmo tipo de reagente.

Como esta reação com Cp_2TiCl_2 , *t*-BuOOH e **1** se mostrou de extrema facilidade de operação, com um bom rendimento, predileção para epoxidação na olefina de C₅-C₆ de **1** e obtenção de maior proporção de **31S**, com configuração idêntica ao fragmento análogo de **7**, foi decidido seguir adiante para a próxima etapa do projeto, a abertura do anel cicloexeno presente em **31**.

3.2 – Obtenção de fragmentos homólogos do fragmento C₁₅-C₂₃ do venustatriol (4) e do 23-acetato de tirsiferol (5), além de homólogos da porção terpênica da tuberina (7)

De posse de um bom método para obtenção dos óxidos de bisabolol **31R** e **31S**, passamos para uma nova etapa do nosso trabalho, que trata da abertura do anel ciclohexênico dos compostos citados. Esta abertura pode nos levar a derivados análogos aos indicados no título, cujas estruturas são mostradas como **46** e **56** no **esquema 34**.

Para obtermos o análogo **46** do fragmento C₁₅-C₂₃ do 23-acetato de tirsiferol (**5**, página 3) e da porção terpênica de **7**, os diastereoisômeros do óxido de bisabolol B **31** (**31R** e **31S**) deverão ser submetidos à acetilação para obtenção dos acetatos do óxido de bisabolol **55R** e **55S**, e estes últimos serão submetidos a uma ozonólise. Para a obtenção do mesmo fragmento do venustratriol (**4**, página 3), o óxido de bisabolol B será submetido à ação do ozônio (**esquema 34**).



Esquema 34 – Projeto de obtenção dos fragmentos **46** e **56**.

A ozonólise foi escolhida como melhor opção para a clivagem oxidativa da olefina do ciclohexeno, pois o ozônio é um agente que pode atuar exclusivamente na olefina⁽³⁸⁾ de **31** ou **55**, sem oxidar outros pontos da molécula, em especial a ligação entre C5-C6. Esta ligação é de fácil rompimento diante de outros processos oxidativos, já que está entre dois carbonos ligados a oxigênios, e tal reação pode gerar uma lactona semelhante a **47** (**esquema 24**, página 25). Antes de iniciarmos as reações de

ozonólise foram feitos testes para verificar as condições ideais de acetilação da hidroxila presente em **31**.

3.2.1 – Acetilação dos Óxidos de Bisabolol B (**31R** e **31S**).

A obtenção do acetatos dos óxidos de bisabolol B **55R** e **55S** (novamente “R” e “S” referentes à configuração do carbono C5) a partir dos óxidos de bisabolol **31R** e **31S**, um processo aparentemente simples, se mostrou um pouco mais complicado que o esperado. Inicialmente foram feitos testes em condições brandas, mais tarde evoluímos para situações mais enérgicas, com o uso de aquecimento e, por fim, o uso de energia de microondas. Os principais resultados obtidos estão disponíveis nas **tabelas 7 e 8**.

Tabela 7: Resultados da acetilação de **31** sem o uso de energia de microondas.

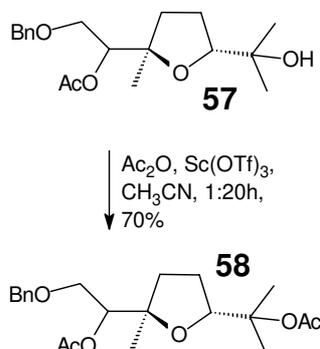
	Anidrido acético	Base	Solvente	Temperatura	Tempo	Resultado
1	20,8eq	pir., DMAP catalítico.	pir.	T. A.	16:30h	Sem conversão
2	10eq	pir. DMAP catalítico.	pir.	T.A.	2 dias	Sem conversão
3	24,5eq	27,7eq de trietilamina DMAP catalítico.	CH ₂ Cl ₂	T.A.	8 dias	20% de conversão, com 10% de 55
4	Solvente	DMAP Catalítico	anidrido acético	120°C	4h	98% de 55

As acetilações à temperatura ambiente⁽³⁹⁾ não foram eficientes, mesmo em tempos prolongados, chegando a permanecer por até 8 dias sem resultados satisfatórios. Nos primeiros testes foi utilizado anidrido acético em piridina (pir.), com

dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador (entradas 1 e 2, **tabela 7**). Também se usou anidrido acético, trietilamina e DMAP como bases catalizadoras, à temperatura ambiente (entrada 3). Neste caso **55** foi obtido em baixo rendimento, em reação com baixa conversão de **31** (entrada 3).

Ao pesquisarmos alguns exemplos de acetilações de hidroxilas terciárias em sistemas semelhantes a **31**, encontramos reações que utilizam condições especiais. A acetilação de **57** foi conduzida com triflato de scândio como ácido de Lewis para a obtenção de **58**⁽⁴⁰⁾ (**esquema 35**). Porém, outros exemplos da literatura se mostraram mais interessantes, e foi decidido realizar uma reação em condição mais enérgica,

Esquema 35 –
Exemplo de
acetilação⁽⁴⁰⁾
em hidroxila
semelhante
àquela presente
em **31**.



como recomendado grupo de Shirahama^(17d). Baseado nesta referência, uma acetilação de hidroxila terciária foi feita à 120°C, usando DMAP em quantidade catalítica e anidrido acético como reagente e solvente, e um melhor resultado foi obtido. Em nosso caso repetição dessas condições levou a 98% de **55**, como mostrado na **tabela 7**, entrada 4.

Verificando que é necessário uma condição enérgica para obtenção **55** a partir do óxido de bisabolol B **31**, e devido à experiências anteriores em nosso laboratório com reações ativadas por energia de microondas (MO)⁽⁴¹⁾, decidiu-se testar a influência do equipamento de microondas nesta acetilação, segundo mostra a **tabela 8**.

Iniciamos os dois primeiros testes com microondas no aparelho MicroSYNTH[®] da empresa Milestone[®], onde podemos ter controle de algumas variáveis da reação, principalmente potência do microondas e da temperatura do meio. Nos primeiros testes o meio reacional era semelhante àquele nas entradas 1 e 2 da **tabela 6**, e o maior diferencial seria a ação das microondas e conseqüente temperatura elevada. Foram testadas várias temperaturas, com variação livre de potência e os melhores resultados foram obtidos a 115°C durante 5 minutos, porém com rendimento baixo e consumo incompleto de **31** (**tabela 8**, entrada 1).

Tabela 8: Resultados da acetilação de **31** com o uso de energia de microondas.

	Anidrido acético	Base	Condição do MO.	Tempo	Resultado
1	10eq	pir. como solvente, + DMAP catalítico.	60°C, com potência livre	8 minutos	31 recuperado
			80°C com potência livre	8 minutos	31 recuperado
			100°C com potência livre	8 minutos	31 recuperado
			115°C com potência livre	5 minutos	33% de conversão, com 9% de 55
2	Solvente	---	4 Séries de 150°C com potência livre	1:10h	97% de 55
3	Solvente	---	3 Séries na potência 3 (165W) com temperatura livre	15 minutos	73% de 55

O segundo teste, utilizando o mesmo equipamento de microondas MicroSYNTH[®] visava seguir alguns dos quesitos da melhor obtenção de **55** mostrados na **tabela 7** entrada 4. Assim, **31** foi submetido à reação com anidrido acético a 150°C durante 70 minutos, divididos em 4 séries de exposição. Os resultados foram muito melhores.

Finalmente, outro teste (entrada 3 – **tabela 8**) foi feito utilizando aparelho de microondas de uso doméstico da marca Brastemp[®]. A reação de acetilação foi conduzida em uma ampola selada, com potência fixa. Segundo calibração feita no equipamento, a potência 3 da mesma representa 165W. Os resultados foram também bons, mas inferiores àqueles conseguidos com o equipamento de microondas MicroSYNTH[®].

Nestes procedimentos tanto o produto **55R** quanto o **55S** foram obtidos, em reações usando **31R** e **31S** respectivamente como materiais de partida. O tempo de reação não apresenta variação significativa entre os dois diastereoisômeros. Entre os sinais que caracterizam **55R**, estão a presença de 17 carbonos, com um sinal em 170,5ppm em RMN¹³C, característico de carbonila do grupo éster, a presença de um sinal de metila em 2,02ppm no espectro de RMN¹H característico de metila vizinha a

carbonila, de um duplo dubleto em 4,02ppm representando H5 também no espectro de RMN¹H e por fim, de um estiramento em 1736cm⁻¹ em IV, mais um sinal característico de carbonila de grupo éster.

Para **55S**, os principais sinais são semelhantes a **55R**. Neste caso o tripleto em 3,97ppm no espectro de RMN¹H caracteriza o H5.

Como as diferenças entre os principais sinais de **55R** e **55S** são poucas, foi decidido realizar um experimento de NOESY. Este experimento também ajudaria a confirmar a estereoquímica de **31R** e **31S**, cujos resultados apresentados na **tabela 2**, (página 20) poderiam levar a dúvidas. Assim, o sinal dos hidrogênios da metila em C1 foi irradiado nos dois produtos acetilados, e somente o hidrogênio ligado a C5 do produto cis **56R**, proveniente do composto minoritário **31R** apresentou incremento, que apesar de também ser um valor relativamente baixo, pode ajudar a confirmar o resultado mostrado na **figura 4**.

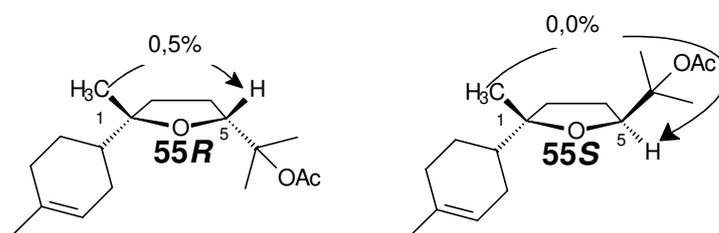


Figura 7 – Experimentos de NOESY dos compostos **55R** e **55S**

É importante salientar que, ao iniciarmos a acetilação da hidroxila terciária de **31**, acreditávamos em uma reação talvez um pouco mais difícil, mas não que necessitasse de condições tão enérgicas. De qualquer forma, a provável razão para estas dificuldades é o impedimento estérico em torno da hidroxila, ou talvez alguma interação estéreo-eletrônica entre o anidrido acético e o material de partida, pois existem relatos de esterificações em outras moléculas semelhantes (como formação de um grupo *p*-bromo-benzoil)⁽⁴²⁾ que demandam um pouco mais de tempo, porém não exigem condições tão enérgicas.

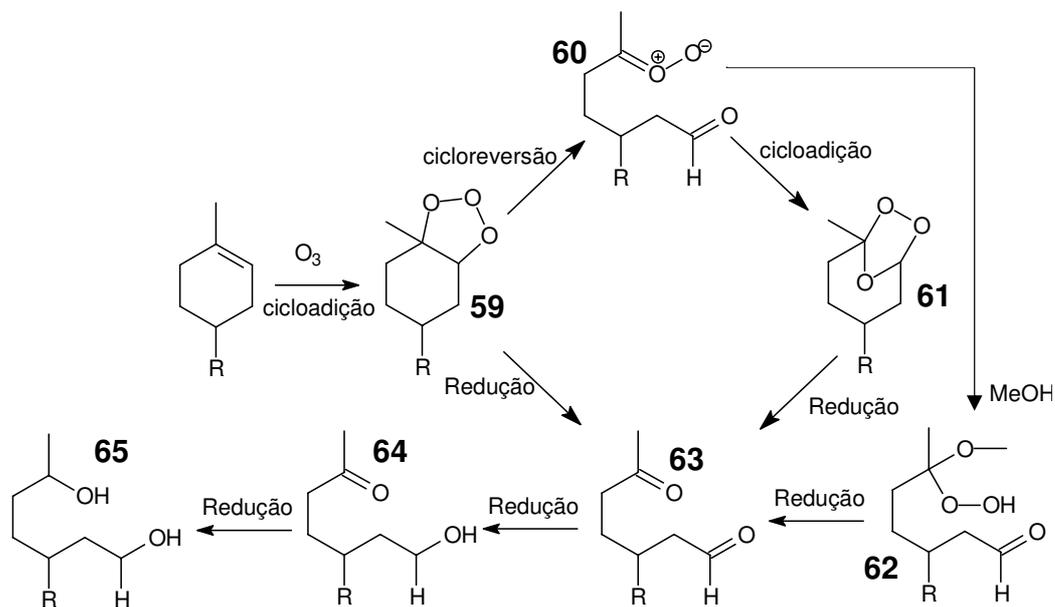
Adotando o procedimento da **tabela 8**, entrada 2 como padrão (devido ao melhor rendimento com o melhor tempo) para obtermos **55**, passamos então para uma nova etapa, a abertura nos anéis ciclohexênicos via reação de ozonólise.

3.2.2 – Ozonólise dos produtos 31 e 55

Conhecida por ser uma reação que promove a quebra de ligações σ C–C de alcenos em condições extremamente amenas (usualmente a -78°C)⁽⁴³⁾, a ozonólise deste tipo de grupo funcional ainda é fonte de discussão e estudo^(43b, 43e), porém de forma geral o mecanismo proposto por Criegee em 1975 é bastante aceito^(43a,43b) (**esquema 36**). Este apresenta 3 principais etapas. A primeira é a formação de um ozonídeo, chamado de “ozonídeo primário” (semelhantes a **59**), produzido por uma adição 1,3-dipolar (cicloadição [3+2]) entre uma olefina e uma molécula de O_3 . A segunda reação é a formação de uma carbonila e um óxido de carbonila, também chamado de peróxido zwitteriônico, ou simplesmente de intermediário de Criegee (tal como em **60**), vindo de uma cicloreversão 1,3-dipolar (cicloreversão [3+2]). Por fim, usando o mesmo tipo de reação (cicloadição 1,3-dipolar), ocorre a formação de um segundo ozonídeo, com o nome típico de “ozonídeo secundário” (semelhantes a **61**, apesar de alguns autores afirmarem que a ozonólise de ciclohexenos não forma este tipo de ozonídeo)^(43a, 43e).

Voltando aos nossos objetivos esquematizados na página 15 (**esquema 18**), podemos verificar que a obtenção de análogos dos fragmentos tetraidrofurânicos de **4**, **5**, **6** e **7** será possível pelo processo de ozonólise sobre os produtos **31** e **55**.

Após o tratamento com ozônio, os produtos precisam passar por processos de redução (**esquema 36**), e para nossos objetivos foram propostos dois tipos de redutores: Me_2S ^(44a) e NaBH_4 ^(44b).

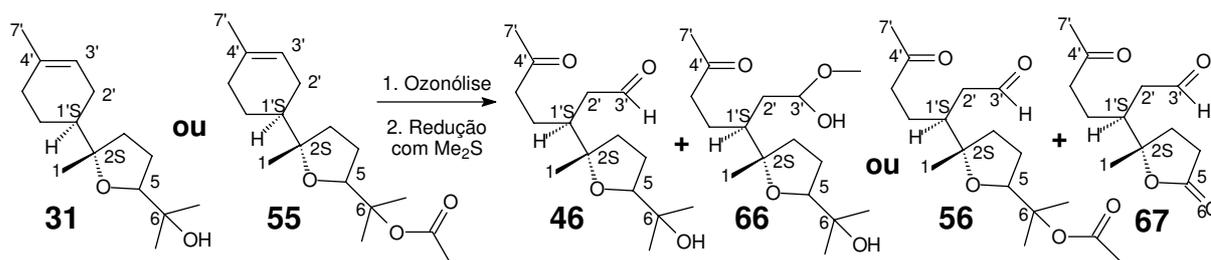


Esquema 36 – Proposta de ozonólise sobre olefinas de ciclohexenos.

Todas as ozonólises foram conduzidas utilizando um ozonizador de fácil montagem, porém sem controle da saída do ozônio formado, construído no IQ-UNICAMP segundo referência da literatura⁽⁴⁵⁾. Inicialmente as reações com **31** e **55** foram conduzidas a -78°C e a seguir o ozonídeo formado foi tratado com Me_2S . Nesta redução a temperatura variou lentamente de -78°C à temperatura ambiente durante aproximadamente 12h. O esquema **37** indica os principais produtos formados e as condições e resultados estão mostrados na **tabela 9**.

Tabela 9: Resultados da reação de ozonólise utilizando Me_2S como redutor.

	Material de partida	Solvente	Exposição ao O_3	Quantidade de Me_2S	Resultados
1	31	MeOH	21 minutos	6,9eq	46 e 66
2	31	CH_2Cl_2	31 minutos	22,0eq	51% de 46
3	55	CH_2Cl_2	20 minutos	8,6eq	56 e 67



Esquema 37 – Resultados da ozonólise de **31** ou **55** seguida por redução com Me_2S .

O primeiro teste foi conduzido com MeOH como solvente. De forma interessante, a mistura isolada (e de difícil separação) apresentou sinais como 3,35 e 3,34ppm no espectro de RMN^1H indicando metilas ligadas a oxigênios, e um CH em 104,5ppm no espectro de RMN^{13}C indicando a presença de dois hemiacetais como **66** na mistura. Apesar de não ser o produto desejado, hemiacetais como estes podem ser obtidos em metanol, quando hidroperóxidos como **62** podem ser formados (**esquema 36**). Assim, para evitarmos novos problemas CH_2Cl_2 foi adotado como solvente.

Os outros testes, feitos com CH_2Cl_2 como solvente e Me_2S como redutor, levaram a melhores resultados, com os aldeídos **46** e **56** isolados a partir de **31** e **55**, respectivamente (**esquema 37**).

Para as ozonólises de **31** foram feitos testes com dos produtos **31R** e **31S** separadamente, e foram isolados **46R** e **46S**. O rendimento da reação não apresentou grandes diferenças com a mudança de material de partida. Os sinais que caracterizam **46R** são: dubleto em 9,59ppm ($\text{H}3'$) e tripleto em 3,71ppm ($\text{H}5$) no espectro de RMN^1H ; estiramento em 1717cm^{-1} indicando carbonilas de cetona e aldeído na análise de IV; carbonos com deslocamento de 208,1 e 203,2ppm indicando $\text{C}4'$ e $\text{C}3'$ respectivamente no espectro de RMN^{13}C ; pico de 270,1000m/z no espectro de massa, indicando íon molecular do produto esperado. Para **46S** os sinais são: dubleto em 9,51ppm ($\text{H}3'$) e duplo dubleto em 3,45ppm ($\text{H}5$) no espectro de RMN^1H ; estiramento em 1717cm^{-1} indicando carbonilas de cetona e aldeído no espectro de IV; carbonos com deslocamento de 208,0 e 200,0ppm indicando $\text{C}4'$ e $\text{C}3'$ respectivamente no espectro de RMN^{13}C ; íon molecular de 270,0971m/z.

A **tabela 9** também mostra que **55** foi submetido a ozonólise com redução por Me_2S (entrada 3), e neste caso o material de partida era uma mistura de diastereoisômeros. Análise do produto isolado indicou **56** como majoritário em uma mistura com outro ceto-aldeído, identificado como **67**. No espectro de RMN^{13}C pudemos verificar a existência de um pequeno sinal a 176,6ppm (C_0) similar àquele obtido para o C5 nas lactonas obtidas anteriormente (**40**, **esquema 20**, página 19 e **47**, **esquema 24**, página 25). Por esse e outros sinais, acreditamos que o produto secundário é **67**. Os sinais que denunciam a formação de **56** são: dois dubletos em 9,75ppm e 9,50ppm ($\text{H}3'$ dos dois diastereoisômeros) e dois duplo dubletos em 3,69ppm e em 3,61ppm ($\text{H}5$ dos dois compostos) no espectro de RMN^1H ; carbonos com deslocamentos de 208,3 e 208,1ppm (indicando dois $\text{C}4'$), deslocamentos em 208,3ppm e 208,1ppm indicando dois carbonos $\text{C}3'$, e sinais em 170,3 e 170,2 comuns para carbonilas de ésteres (acetato).

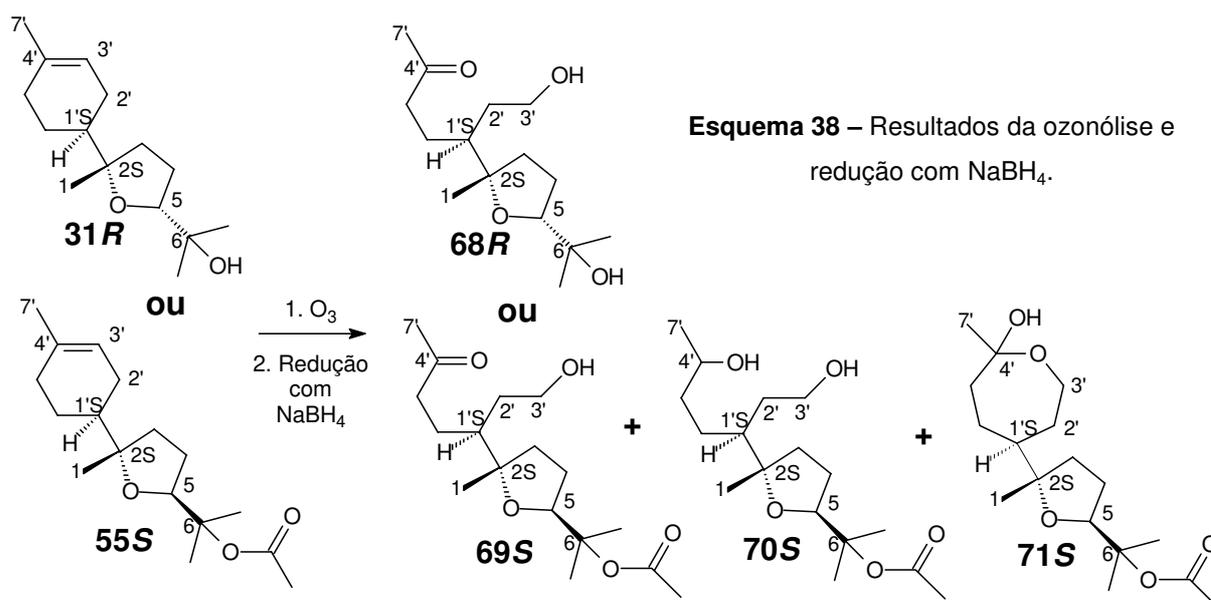
Como desejávamos reações de melhor rendimento, passou-se então a testar NaBH_4 como redutor, com **31** e **56** como materiais de partida. Por exposição ao ozônio à -78°C , seguido pela redução do ozonídio com NaBH_4 em MeOH, com a temperatura variando de -78°C à t.a., os resultados foram muito interessantes (**tabela 10** e **esquema 38**).

Tabela 10: Resultados da reação de ozonólise utilizando NaBH_4 como redutor.

	Partida	Exposição ao O_3	Quantidade de NaBH_4	Exposição ao NaBH_4	Resultados
1	31R	12 minutos	3,6eq	4h	60% de 68R
2	55S	15 minutos	3,0eq	2:15h	54% de 69S
3	55S	44 minutos	2,16eq	3:20h	51% de 70S , 16% de 71S

A princípio esperávamos a obtenção apenas de dióis semelhantes a **65** (**esquema 36**, página 42), tais como **70S**. Mas para nossa surpresa, produtos como **68R** e **69S** (**esquema 38**) foram isolados, mostrando redução seletiva. Em pesquisa da

literatura⁽⁴⁶⁾, encontramos algumas ozonólises em compostos semelhantes aos nossos que produziram ceto-alcoois semelhantes a **64**, (**esquema 36**). Porém nestas referências são usados hidretos especiais como triacetatoboroidreto de sódio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)^(46a, 46b) ou ainda a redução seletiva é conseguida após algumas etapas^(46c).



Para a obtenção de **68R**, utilizamos **31R** como material de partida, e os principais sinais que caracterizam o produto no espectro de RMN^1H são a presença de 3 hidrogênios com deslocamento químico entre 3,74 e 3,57ppm (H5 e 2 hidrogênios de H3'), e sinal de uma metila em 2,12ppm indicando os hidrogênios 7'. Outros sinais em espectro de RMN^{13}C são 209,5ppm, característico da carbonila C4', 86,3ppm (C5), 61,7ppm (C3') e 42,8ppm (C5'). Outros sinais interessantes são uma banda em 1703cm^{-1} no IV, indicando presença de carbonila de cetona, e um íon molecular de 271,1075m/z no espectro de massa.

Ao utilizar **55S** como material de partida conseguimos 3 produtos diferentes de acordo com o tempo de reação. **69S** foi caracterizado como um ceto-alcool, indicando a redução seletiva da molécula. Os principais sinais deste produto são: deslocamentos de hidrogênios como o duplo dubleto em 4,31ppm indicando H5, o multipletto em 3,73ppm

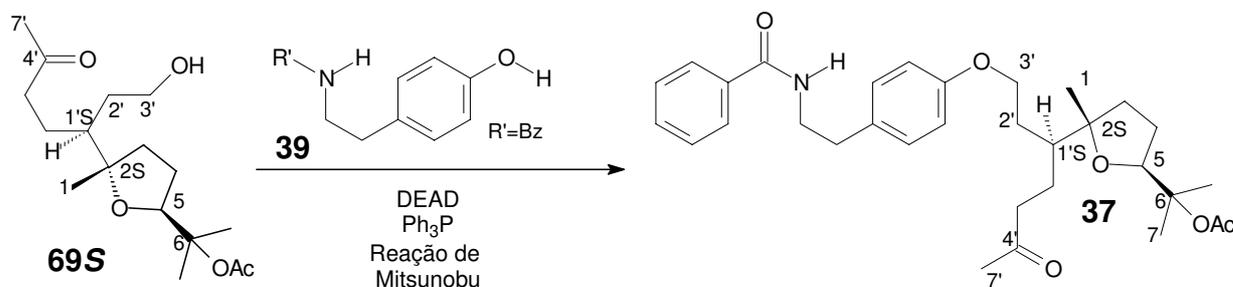
caracterizando os 2 hidrogênios carbinólicos H3', além de singletos em 2,12ppm (3 hidrogênios H7', metila vizinha à carbonila formada) e 1,96ppm (3 hidrogênios H10 da metila do acetato). O sinal no espectro de RMN¹³C em 42,7ppm (CH₂) é característico de carbono vizinho à carbonila (C5'). No espectro de IV podemos encontrar bandas em 1733cm⁻¹ e 1714cm⁻¹ que são características, respectivamente, de carbonila de éster e carbonila de cetona, além de banda larga em 3443cm⁻¹ que indica grupo hidroxílico.

O produto de redução total **70S**, também foi isolado a partir da ozonólise de **55S**. A presença dos seguintes sinais forneceu maior indicação do composto formado: deslocamentos de hidrogênios à 3,82, 3,76 e 3,64ppm indicando a presença de 3 hidrogênios ligados à carbonos carbinólicos, presença de deslocamentos de carbonos CH e CH₂ em regiões que confirmam suas características, no espectro de IV a presença de apenas uma banda de carbonila de éster em 1732cm⁻¹ e uma banda muito intensa de em 3401cm⁻¹ confirmando a presença de hidroxilas.

Nesta reação, outro produto foi isolado e identificado como **71S**, um hemiacetal provavelmente oriundo de reação intramolecular do ceto-alcool **69S**. Este produto apresentou sinal em espectro de RMN¹³C, plausível para um hemiacetal (C₀) em 108,5ppm, muito próximo ao sinal obtido anteriormente em outro produto deste trabalho (**66**, **esquema 37**, página 43). Sinais de RMN¹H como metila em 1,44ppm indicando H7' e multiplete entre 3,89 e 4,43 indicando 2 hidrogênios H3' também ajudaram a propor a estrutura de **71S**.

De forma geral, os resultados das reações de redução dos ozonídeos com NaBH₄ foram bem melhores que aqueles com Me₂S. Apesar dos rendimentos indicados na tabela **10** não serem tão expressivos, o simples fato de economizarmos uma etapa em uma possível transformação de **46R** a **68R** ou ainda uma transformação de **56R** a **69R**, torna a reação de redução do ozonídeo com hidreto mais atrativa do que aquela com dimetilssulfeto. Aqui vale ressaltar que, apesar da possibilidade de obtenção de acetais, o MeOH foi escolhido como solvente, pois este é um dos mais comuns para reduções com NaBH₄^(44,46).

Aqui vale lembrar que os compostos **46R**, **46S**, **68R**, **56**, **69S** e **70S** são importantes aos nossos objetivos. As 3 primeiras moléculas representam análogos do fragmento C₁₅-C₂₃ do venustatriol (**4**) e do triterpeno **6** (**figura 2**, página 3), enquanto as 3 últimas moléculas representam análogos do mesmo fragmento, porém do 23 acetato de tirsiferol **5**, além de serem homólogos da porção terpênica da tuberina **7** (**figura 2**, página 3). De acordo com nossos objetivos para síntese do análogo da tuberina (**esquema 18**, página 15), **69S** é o produto mais adequado para obtenção do análogo **37** da tuberina. Por ser um derivado terpênico hidroxilado em C3' torna a molécula apta, por exemplo, para o uso de uma reação de Mitsunobu com um derivado fenólico como **39** (**esquema 39**).



Esquema 39 – Proposta para obtenção de **37** a partir de **69S**.

Assim, com estes produtos em mãos passamos para a próxima etapa, a obtenção da porção fenólica **39** e o acoplamento desta última com **69S** para formação do análogo da tuberina.

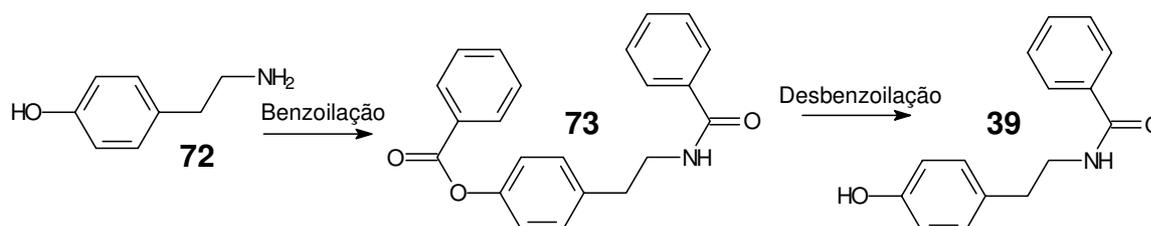
3.3 – Reações de benzoilação e desbenzoilação da fenol amina **72** e derivados. Tentativas de acoplamento entre as porções terpênica e fenol amina.

A última etapa deste trabalho pode ser dividida em 2 partes. A primeira é uso de reações de benzoilação e desbenzoilação seletiva para obtenção de **39** e derivados. A

segunda são as tentativas efetuadas para o acoplamento entre a porção terpênica **69S** à porção fenol amina **39** para síntese do análogo **37**.

3.3.1 – Benzoilação e desbenzoilação de fenol aminas

A porção fenol amina da (+)-tuberina **7** é um derivado N-benzoilado da tiramina (**72**), uma fenol amina disponível comercialmente na forma de cloridrato. Assim, bastaria benzoilar seletivamente a amina primária da tiramina para obtermos o produto **39** (**esquema 40**). Porém a hidroxila do fenol existente em **72** é também susceptível a benzoilação, e uma alternativa seria promover uma benzoilação total do cloridrato de **72** e em seguida uma desbenzoilação seletiva (**esquema 40**)^{10e}.



Esquema 40 – Proposta de obtenção do fragmento **39**.

Como **72** não era disponível em nosso laboratório, o Prof. Dr. Roberto Rittner Neto gentilmente nos cedeu um análogo, a 3-hidroxi-tiramina **74** na forma de cloridrato. Assim o desenvolvimento do processo de benzoilação começou utilizando o cloridrato de **74**, e mais tarde o cloridrato de **72**.

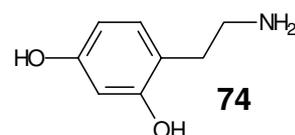
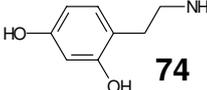
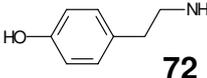
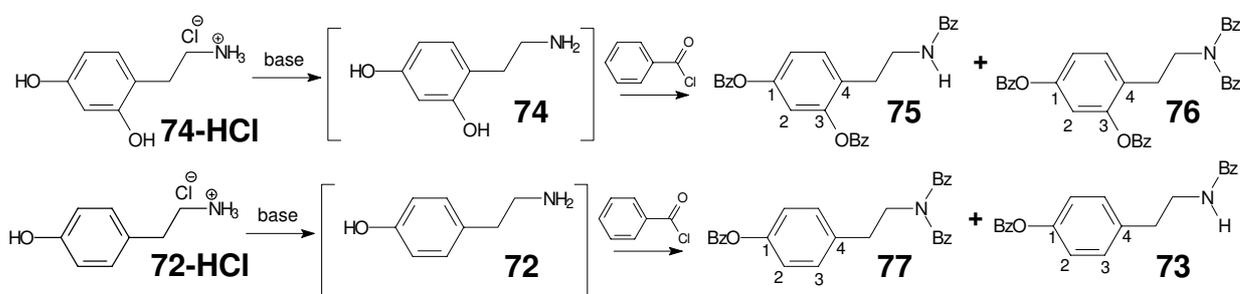


Figura 8 – Estrutura da 3-hidroxi-tiramina **74**.

As principais condições para a reação de N-benzoilação e O-benzoilação dos cloridratos de **74** e de **72** estão descritas na **tabela 11**, enquanto as principais moléculas obtidas estão no mostradas **esquema 41**.

Tabela 11: Resultados da benzoilação de fenol aminas.

	Material de partida	Base/ Solvente	Cloreto de benzoíla	Tempo (minutos)	Temperatura	Resultado
1	 74	sol. aq.de NaOH 10%	2,8 eq.	10	T.A.	9% de 75
2		pir.	7,7 eq.	130	100°C	80% de 76
3	 72	pir.	7,1 eq.	60	100°C	74% de 77
4		pir.	2,2 eq.	60	100°C	54% de 73



Esquema 41 – Principais produtos obtidos no processo de benzoilação.

Iniciamos as tentativas de benzoilação seguindo métodos simples aplicados em aulas práticas de graduação^(47a), com tratamento dos substratos com solução aquosa de NaOH 5% sob agitação, e uso de cloreto de benzoíla como agente de benzoilação. Apesar da reação gerar um produto interessante, este método não se mostrou eficiente pois **75** foi obtido com baixo rendimento (**tabela 11**, entrada 1). Para identificar o produto, inicialmente utilizamos a análise de IV, que indicou a presença de carbonila de éster (1742cm^{-1}) e de carbonila de amida (1645cm^{-1}). Porém restava saber se houve benzoilação completa ou parcial.

Ao pesquisarmos na literatura científica dados sobre estes produtos, encontramos apenas dados muito úteis sobre **73**⁽⁴⁸⁾. Em espectro de RMN¹³C, **75** apresentou uma carbonila em 167,5ppm indicando uma amida, e duas carbonilas em 164,3ppm (distinguíveis apenas na expansão do espectro) indicando presença de dois grupos ester. Já no espectro de RMN¹H, a presença de um sinal em 6,43ppm indicou a

presença de um hidrogênio ligado à nitrogênio, confirmado por banda em 3319cm^{-1} . Como estes dados são semelhantes aos dados encontrados para **73** (vide abaixo), conseguimos propor a estrutura de **75**.

Em busca de melhores resultados partimos para a benzoilação em piridina a 100°C e novamente usando cloreto de benzoíla como a gente de benzoilação^(10e). Com o uso do reagente em excesso tanto para **74** quanto para **72**, ocorreu di-benzoilação da amina primária presente nas moléculas, formando produtos totalmente benzoilados como **76** e **77**. Com um número menor de equivalentes de BzCl , o produto **73** pode ser isolado em um rendimento aceitável.

A identificação de **76** começou com a análise de IV, onde foi possível reparar a ausência de sinais de hidrogênios ligados a oxigênio ou a nitrogênio, além da presença de duas carbonilas de éster (1737cm^{-1} e 1753cm^{-1}) e um sinal de carbonila de amida (1646cm^{-1}). A ausência de sinais de hidrogênio ligado a nitrogênio de amida no espectro de RMN^1H também ajudou a identificar este produto. A última indicação veio do RMN^{13}C , com a presença de duas carbonilas de éster (ambas em $164,2\text{ppm}$, distinguíveis apenas na expansão do sinal) e apenas um sinal de carbonila de amida em $174,2\text{ppm}$, porém com o dobro da intensidade dos outros sinais de carbonos de carbonilas presentes no mesmo espectro. O aparecimento de apenas um sinal para as carbonilas de amida no RMN^{13}C pode ser explicado pela simetria dos grupos benzoato sobre o nitrogênio.

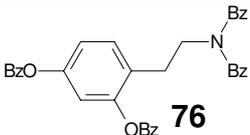
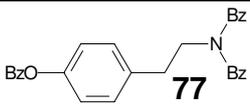
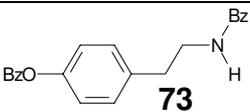
Como **77** é mais semelhante à **76**, seguimos os mesmos passos para identificar este novo produto. A presença de sinais de carbonilas de éster ($164,9\text{ppm}$ no espectro de RMN^{13}C e 1743cm^{-1} no IV), e de amidas ($173,9\text{ppm}$ no RMN^{13}C e 1650cm^{-1} no IV) foram achados importantes. Porém, assim como na identificação de **75**, a ausência de sinais indicando hidrogênios ligados a nitrogênio ou ainda à oxigênio foram os mais indicativos.

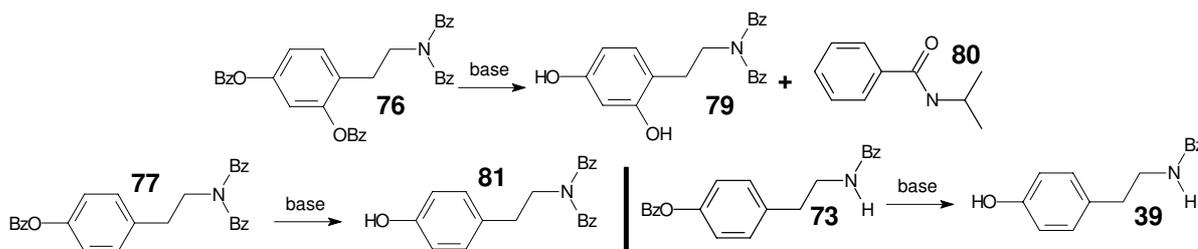
Já ao identificar **73** tivemos auxílio de dados da literatura⁽⁴⁸⁾ e alguns sinais típicos para este tipo de molécula foram confirmados, como a presença de sinais de hidrogênio ligado à nitrogênio, à $6,32\text{ppm}$ no espectro de RMN^1H e à 3352cm^{-1} no

espectro de IV, decisivos para identificação da estrutura. É claro que os sinais de carbonila também foram importantes para identificar este produto, e são eles: carbonos de carbonilas de éster em 165,3ppm no espectro de RMN¹³C e banda deste grupo funcional em 1730cm⁻¹ no IV; carbonos de carbonila de amidas em 167,6ppm no espectro de RMN¹³C e estiramento deste grupo funcional em 1637cm⁻¹ no IV.

Os produtos benzoilados **76**, **77**, e **73** foram testados em reações de desbenzoição seletiva. Os principais resultados estão presentes no **esquema 42** e na **tabela 12**.

Tabela 12: Resultados da desbenzoição de fenol aminas.

	Material de partida	Solvente	Base	Tempo	Resultados
1		PhH	12eq de isopropilamina	29h	79 e 80
2		MeOH	4,6eq de MeONa	3h	16% de 79
3		MeOH	1,7eq de K ₂ CO ₃	35 min.	56% de 79
4		MeOH	0,87eq de K ₂ CO ₃	45 min.	51% de 81
5		MeOH	0,72eq de K ₂ CO ₃	15 min.	75% de 39



Esquema 42 – Principais produtos obtidos nos processos de desbenzoição.

Como o primeiro produto benzoilado obtido foi **76**, este foi o primeiro a ser testado para desbenzoilação. Na entrada 1 da **tabela 12**, está indicado um teste para desbenzoilação seletiva baseada no uso de uma amina primária impedida^(47b), no caso a isopropilamina, com benzeno como solvente. Apesar de indícios da obtenção de **79**, comprovada por sinais em espectros de RMN, a N-isopropilbenzamida **80** dificultou a purificação do sistema.

Em outra tentativa de desbenzoilação seletiva, utilizamos como base o metóxido de sódio (MeONa)^(47c). Após 3 horas de reação houve consumo total do material de partida, no entanto o rendimento do produto **79** foi baixo (**tabela 12**, entrada 2).

A caracterização de **79** foi feita inicialmente com a análise do espectro de IV, mostrando presença de sinais de ligações entre hidrogênio e nitrogênio ou ainda oxigênio em 3381cm^{-1} e presença de duas bandas de carbonilas de amidas em 1692cm^{-1} e 1642cm^{-1} . O espectro de RMN¹H também não mostrou sinais de hidrogênios ligados à nitrogênio, e o de RMN¹³C mostrou presença de apenas carbonila de amida em 174,8ppm.

Voltamos nossa atenção para o uso de K_2CO_3 para esta reação, com base em algumas referências na literatura^(10e, 47d, 47e). Com **76**, foi a reação que levou ao melhor rendimento de **79** (**tabela 12**, entrada 3).

Seguindo o mesmo procedimento, mas com o uso de uma menor proporção de base, os derivados **77** e **73** foram submetidos às reações de desbenzoilação seletiva, com isolamento de **81** e **39**, respectivamente, em rendimentos satisfatórios (entradas 4 e 5, da **tabela 11**).

Assim como nos outros produtos benzoilados, a análise de **81** começou pela análise do espectro de IV, onde foram identificados sinais de carbonila de amida (1637cm^{-1}), de hidrogênio ligado à oxigenio ou nitrogênio (3318cm^{-1}), além da ausência de sinais de carbonila de ester. O espectro de RMN¹H mostrou ausência de hidrogênio ligado à nitrogênio, e o espectro de RMN¹³C mostrou um sinal de carbonila de amida em 174,6ppm, que nos ajudaram a concluir pela estrutura de **81**.

Quanto a **39**, um fato interessante é sua baixa solubilidade em água e em solventes orgânicos (salvo MeOH), porém mesmo sendo pouco solúvel em CDCl_3 , foi possível fazer uma análise de RMN^1H , onde pudemos encontrar em 6,60ppm um sinal de hidrogênio ligado a nitrogênio. Além desse sinal, também foi possível observar, comparativamente a **73**, uma proteção em sinal de hidrogênio aromático, o que pode ser atribuído aos hidrogênios em orto ao fenol. Já as análises de IV mostram bandas em 3377cm^{-1} e 3330cm^{-1} indicando presença de ligação entre hidrogênio e nitrogênio e/ou oxigênio. Outro importante sinal no espectro de IV é a presença da banda em 1639cm^{-1} indicando carbonila de amida. Todas estas informações são compatíveis com os dados de literatura^(10e, 49), assim como o ponto de fusão entre 159 e 160°C.

3.3.2 – Tentativas de acoplamento entre a porção terpênica e a porção fenol amina para formação do análogo da (+)-tuberina.

A última parte deste trabalho foi a tentativa de acoplamento entre a porção fenol amina e a porção terpênica para formação do análogo **37** (**esquema 39**, página 47). Para tal, seria necessário tornar o carbono C3' de **69S** susceptível a um ataque nucleofílico e para isso, podemos transformar a hidroxila em grupos que possam tornar a ligação C–O mais fraca, como íons alcoxifosfônio ou ainda ésteres sulfônicos⁽⁵⁰⁾. Usualmente podemos usar reações tipo Mitsunobu ou ainda derivatizar **69** por reações de tosilção, mesilação ou triflação^(50a).

Inicialmente, para formação dos análogos da (+)-tuberina, foram testadas algumas reações do tipo Mitsunobu^(10e), utilizando **69S** como material de partida para formação do íon alcoxifosfônio **82** (**esquema 43**), com três opções de nucleófilos para ataque sobre este íon: as fenol aminas benziladas **79**, **81**, e **39**, o que permitiria formar os seguintes análogos de **7**: **84**, **85** e **37**. Os principais testes realizados são mostrados na **tabela 13**, e a proposta de mecanismo, exemplificada para a formação de **37**, à partir de **69S**, é mostrada no **esquema 44**.

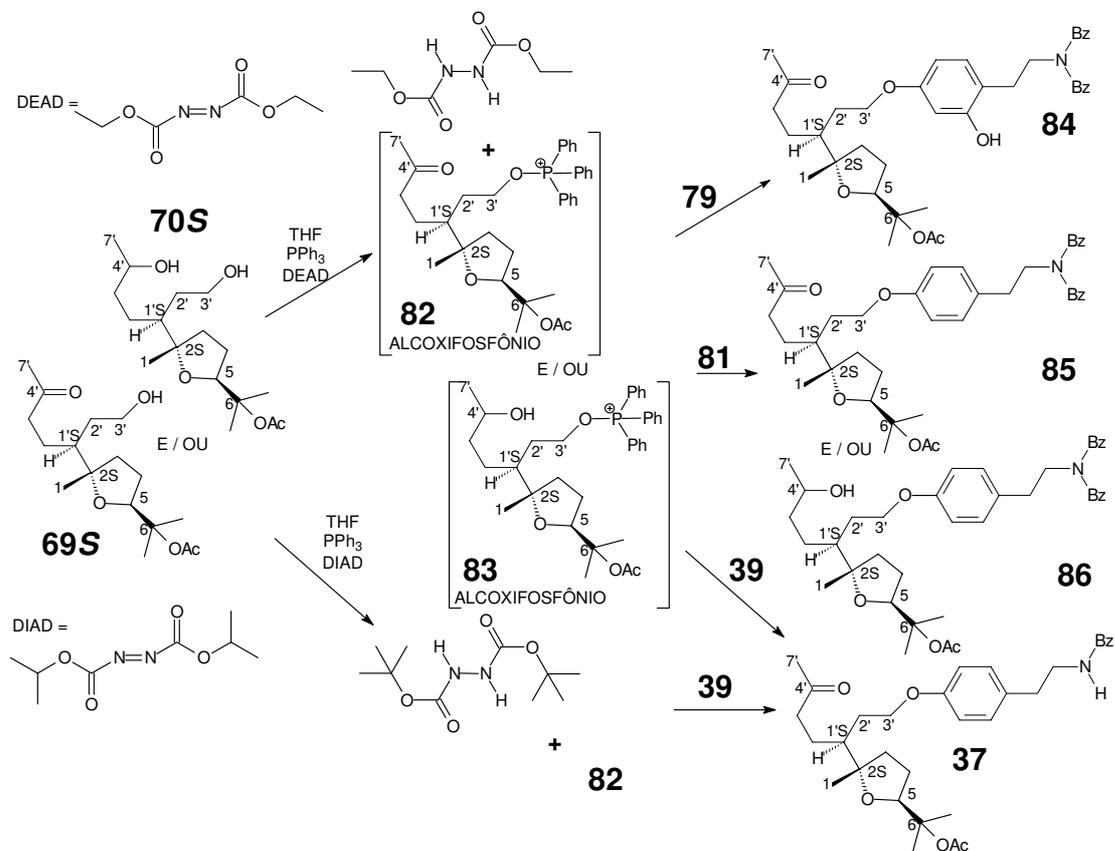
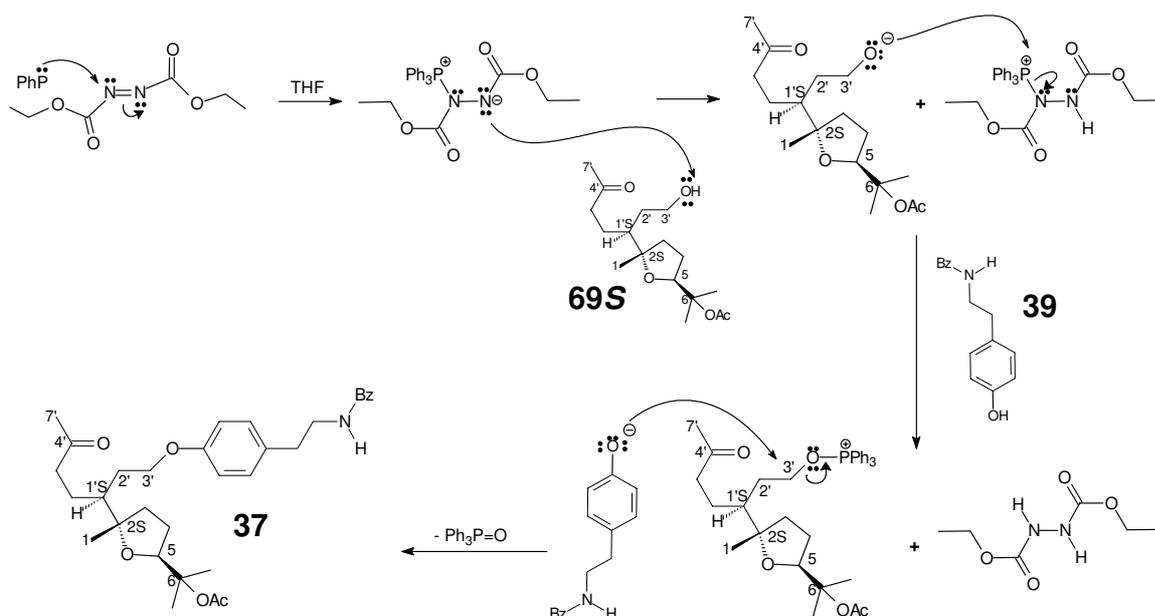
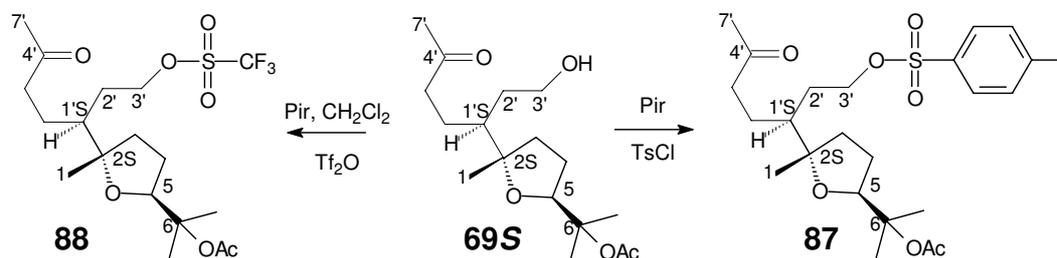
Esquema 43 – Possibilidades de obtenção de **84**, **85**, **86** e **37** utilizando reações tipo MitsunobuEsquema 44 – Proposta de mecanismo de obtenção dos análogos de **7**, exemplificado pela obtenção de **37** à partir de **69S** e **39**.

Tabela 13 – Condições usadas nas reações do tipo Mitsunobu para unir as porções terpenicas e fenol aminas.

	Terpeno	Composto Azo	Fenol Amina	Ph ₃ P	Solvente THF (C ₄ H ₈ O)	Tempo	Temperatura
1	69S , 0,19mmol	DEAD 1,4eq	79 , 1,1eq	1,4eq	1,0ml	11:00h	-10°C
2	69S e 70S 0,19mmol	DEAD 1,4eq	81 , 1,0eq	1,2eq	2,5ml	72:00h	de -10°C até 0°C
3	69S , 0,10mmol	DEAD 1,4eq	39 , 1,4eq	1,5eq	2,0ml	29:30h	de -10°C até 0°C
4	69S , 0,10mmol	DIAD 1,6eq	39 , 1,5eq	1,5eq	1,5ml	30:00h	de -10°C até 0°C

Ao final de todas as reações da **tabela 13** foram isolados óxido de trifetilfosfina, a hidrazina correspondente de cada composto azo utilizado e grande parte dos terpenos utilizados como materiais de partida. Esses resultados podem indicar reações de acoplamento em pequena escala, mas os produtos não puderam ser isolados. Aparentemente não houve grande diferença na troca dos compostos azo, pois ambos geraram resultados semelhantes (entradas 3 e 4). A natureza dos compostos terpênicos, com o uso dos compostos **69S** e **70S** também não levou a grandes diferenças, pois os compostos foram recuperados ao fim da reação. Devido aos poucos testes em pequena escala e aos resultados obtidos, acreditamos que novos estudos desta reação serão necessários.

Então, preocupados com o tempo disponível para o projeto, partimos para alguns testes para formação de derivados sulfônicos, pois são reações que podem ser acompanhadas com maior facilidade. Iniciamos com reações de tosilação^(50b) de **69S**, na tentativa de obter **87** (**esquema 45**). Utilizando cloreto de tosila (3,3eq) em piridina, a reação não foi completa mesmo após 29 horas. A análise de RMN¹H do bruto reacional mostrou produtos de origem terpênica, mas com um grande número de impurezas.



Esquema 45 – Possibilidades de obtenção de ésteres sulfônicos à partir de **69S**.

Na tentativa transformar a hidroxila de **69S** em um melhor grupo abandonador, passamos a tentar o processo de triflação^(50c) para formação de **88** (**esquema 45**). As principais condições estão na **tabela 14**.

Tabela 14 – Condições usadas nas reações de triflação de **69S**.

	69S	Anidrido Triflico	Piridina	CH₂Cl₂	Temperatura	Tempo
1	0,06mmol	2,2eq	10eq	1ml	0°C	2:00h
2	0,1mmol	6eq	10eq	5ml	de 0°C até T.A.	30:30h
3	0,04mmol	10eq	100eq	5ml	0°C	21 min.

Em todas nossas tentativas, o material de partida **69S** não foi consumido por completo. Mas mesmo sem consumo total, o material bruto obtido na reação 3 foi submetido a uma tentativa de substituição utilizando **39** como nucleófilo, NaHCO₃ e dimetil formamida (DMF) como solvente, sob condições descritas na referência 51. Após 21 horas de reação, recuperamos **69S** e **39**.

Infelizmente estes resultados (assim como as outras tentativas de acoplamento) indicam que as reações precisariam melhor estudadas, mas por questões de tempo esgotado isto não foi viável. Os experimentos para tal acoplamento deverão ser retomados, já que este trabalho abre possibilidades para a produção de uma série de análogos de **7** com potencial atividade biológica.

3.4 – Testes biológicos

Mesmo com a rota não concluída, alguns intermediários foram submetidos a testes de atividade biológica. Testes antiproliferativos *in-vitro* contra células neoplásicas⁽⁵²⁾ foram realizados com os intermediários **31R**, **31S**, **35** e **55S**. O grupo de pesquisas do Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho (CPQBA – Unicamp) testou essas substâncias contra as seguintes linhagens de células tumorais humanas: UACC62 (melanoma); NCI-ADR (mama com fenótipo resistência multidroga); 786-O (rim); NCI-460 (pulmão); MCF-7 (mama); PC-3 (próstata); OVCAR-3 (ovário); HT-29 (cólon), K-562 (leucemia), e os resultados estão mostrados nos gráficos da **figura 9**. Doxarubicina foi utilizada como controle positivo para estes testes.

O produto **31S** mostrou atividade citoestática para praticamente todas as linhagens de células tumorais, mas apenas em concentração mais alta (250µg/ml). O produto **31R** também necessitou das mesmas concentrações para apresentar atividade citotóxica para quase todas as linhagens. Ambos os produtos **31** se mostraram dose-dependente.

O teste com o produto **55S** mostrou atividade citoestática na concentração de 25µg/ml para as linhagens NCI-460 (pulmão), K-562 (leucemia), HT-29 (cólon), e NCI-ADR (mama com fenótipo resistência multidroga) de forma dose-dependente. Para todas as linhagens, **55S** apresentou citotoxicidade em 250µg/ml, também de forma dose-dependente. Tais resultados são um pouco melhores que aqueles observados com **31R** e **31S**.

O teste antiproliferativo de **35** se mostrou particularmente interessante devido à seletividade. Apenas para a linhagem de célula tumoral 786-O (rim) apresentou atividade citotóxica e citoestática de forma dose-dependente. Não apresentou nenhum outro tipo de atividade mesmo em doses mais altas, para outras células tumorais. Esta seletividade é muito interessante, pois podemos levantar a hipótese de menores efeitos colaterais ao utilizar **35** em testes *in-vivo*. Infelizmente **35** é uma mistura de 4 diastereoisômeros, o que dificulta a identificação do real produto com atividade.

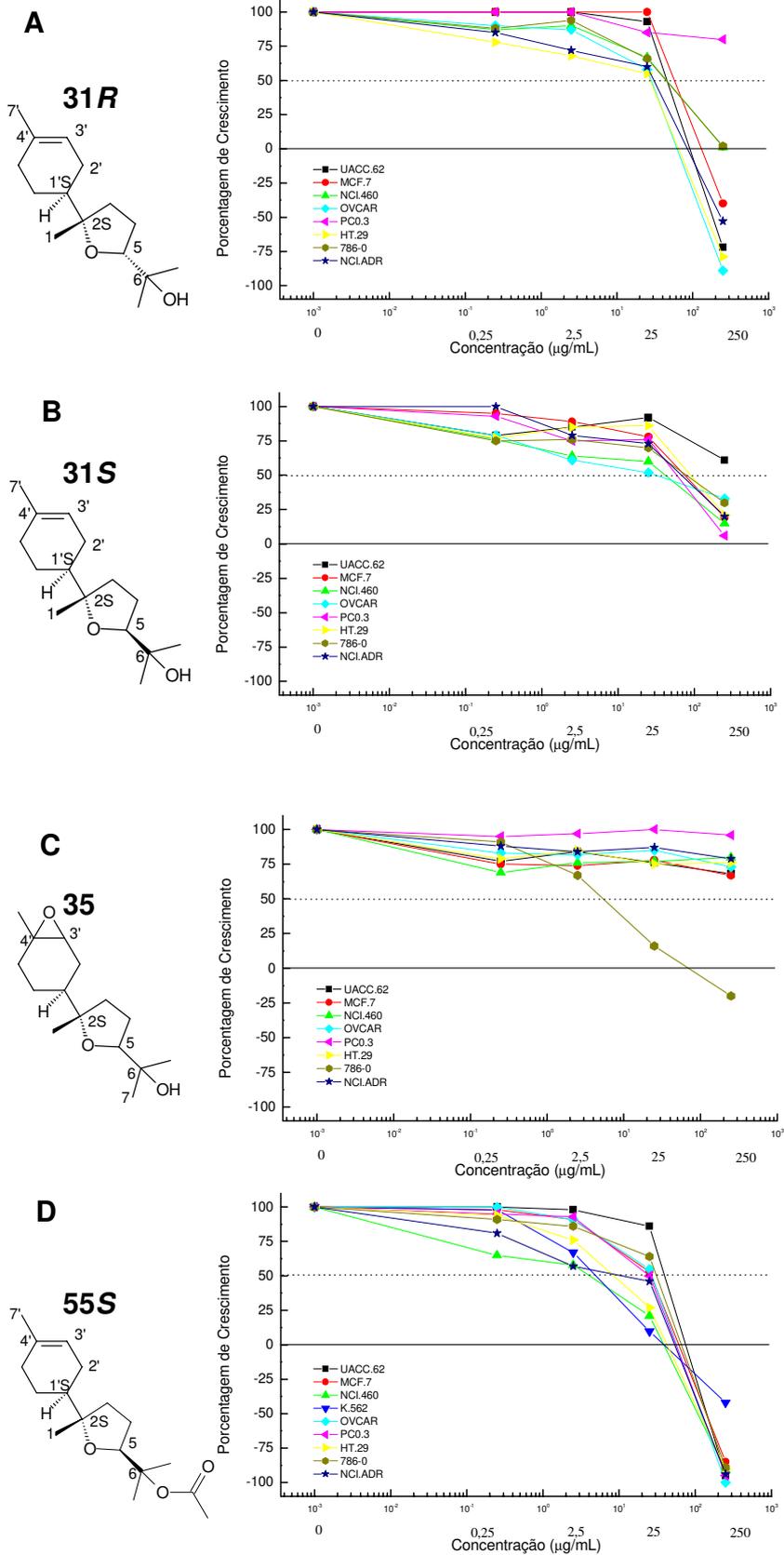


Figura 9 – Percentual de crescimento de células tumorais por 48 horas com diferentes concentrações de **31R** (A), **31S**(B), **35**(C) e **55S**(D).

IV – CONCLUSÃO

Este trabalho mostra que o α -(-)-bisabolol (**1**), apesar de ser um material de partida pouco explorado, permite a formação de vários derivados sesquiterpenos interessantes, entre eles análogos de fragmentos de moléculas que possuem anéis tetraidrofuranos 2,2,5 trissubstituídos com atividade biológica comprovada.

Também podemos afirmar que para sintetizar estes anéis THF à partir de **1** é interessante o uso de reagentes cujos mecanismos de reação envolvam a formação de um complexo com a hidroxila terciária do material de partida. Assim, o uso de PCC e o uso do sistema $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/t\text{BuOOH}$ são os mais indicados, pois permitem oxidação regioseletiva sobre a olefina em C5-C6. Especial destaque para o uso de $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/t\text{BuOOH}$ devido ao melhor rendimento da reação e a menor quantidade de produtos laterais.

No tocante à preferências pela formação majoritária de anéis *trans*, o grupo *p*-mentânico de **1** é de grande importância, tanto na reação com PCC quanto na reação com o sistema $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/t\text{BuOOH}$. Porém para este último, a natureza do complexo peroximetálico também é de grande importância.

A acetilação de **31** se mostrou mais difícil que o esperado e foram necessárias condições mais enérgicas, como por exemplo o uso de anidrido acético como reagente e solvente. Adicionalmente, reações em equipamentos de microondas foram mais rápidas do que aquelas com aquecimento convencional, sugerindo influência direta das microondas.

Pela ozonólise dos produtos **31** e **55** foi possível a obtenção dos sistemas análogos aos fragmentos dos produtos naturais indicados inicialmente neste trabalho. Os produtos **46R**, **46S** (esquema **35**, página 42) e **68R** (esquema **36**, página 44) representam análogos dos fragmentos C₁₅-C₂₃ do venustatriol (**4**) e do triterpeno **6**, enquanto **56S**, **69S** e **70S** representam análogos do 23-acetato de tirsiferol **5**, e da porção terpênica da (+)-tuberina **7**. Porém **69S** foi considerado mais adequado para

obtenção do análogo **37**, devido à interessante formação de dois grupos funcionais diferentes (cetona e álcool) na ozonólise de **55S** seguida por redução por NaBH₄.

Após a obtenção da porção fenol amina de **7** (e de alguns análogos), alguns testes de acoplamento entre as porções terpênicas e fenol-amina foram conduzidos. Infelizmente o que pode ser feito foi insuficiente pra se chegar a bons resultados nesses acoplamentos, e o trabalho deve prosseguir. Além disso, estudos de atividade biológica de alguns poucos produtos obtidos mostram que os derivados do bisabolol portando anéis THF 2,2,5 trissubstituídos possuem grande potencial biológico, o que estimula ainda mais a posterior continuação desta pesquisa.

V – PARTE EXPERIMENTAL

Seguem algumas informações sobre os materiais e métodos utilizados neste trabalho.

5.1 – Solventes, vidraria e gases utilizados nas reações:

As reações sensíveis a umidade foram efetuadas sob atmosfera de argônio (99,990%) e a vidraria foi seca em estufa (140°C) por um período mínimo de 4 h seguido de resfriamento em dessecador contendo sílica gel com indicador de umidade.

Purificações de solventes e alguns reagentes foram efetuadas segundo Perrin e colaboradores⁽⁵³⁾: benzeno foi tratado com cloreto de cálcio anidro, refluxo sobre sódio metálico, destilação e por fim armazenamento também sobre sódio metálico. Diclorometano foi seco seqüencialmente com cloreto de cálcio anidro, pentóxido de fósforo, e refluxado a partir deste último. Metanol foi refluxado a partir de uma mistura de magnésio metálico e iodo, destilado e armazenado sobre peneira molecular de 4 Å. Pentano e hexano foram destilados e armazenados sobre Na°. Trietilamina e piridina foram tratadas com hidróxido de sódio durante uma noite e destiladas. Materiais de partida sólidos ou ainda alguns produtos que necessitavam de secagem foram submetidos a alto vácuo em um equipamento constituído de um sistema de dedo-frio conectado a uma bomba Edwards 5, de duplo estágio. Demais solventes ou reagentes foram utilizados após destilações ou tratamentos clássicos, ou ainda como fornecidos pelos fabricantes.

Todas as evaporações de solventes conduzidas sob pressão reduzida foram efetuadas com rotaevaporadores Buchi 461 Water e “Labconco”, conectados a uma bomba de vácuo Buchi “Vac V-1000”, de dois canais.

5.2 – Reações conduzidas sob ação de Microondas.

As reações sob a ação de microondas foram realizadas em dois equipamentos. Um, da marca “MicroSynth[®]” da Milestone, especial para uso em laboratório de síntese, operando a 2,5 GHz com duplo magnetron com 1000W de potência pulsada disponível, com programas microprocessados e controle de tempo, temperatura, agitação magnética além de sensores de solventes Este aparelho usa frascos especialmente desenvolvidos para exposição às microondas e para o uso do sensor de temperatura (termopar) além de suportar até 25ml de solvente e 4bar (ou 5,92 atm) de pressão. Segue abaixo um gráfico típico dos experimentos conduzidas neste equipamento (figura 10)

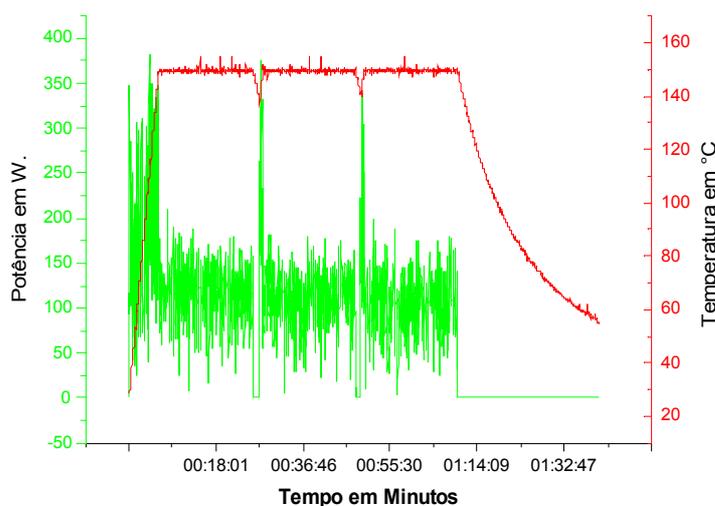


Figura 10 – Gráfico mostrando temperatura versus tempo (vermelho), e potência versus tempo (verde) em um experimento típico de acetilação usando o aparelho de microondas “MicroSynth[®]” da empresa Milestone.

O outro equipamento, de uso comercial da marca Brastemp[®], opera a 2,45 GHz, magnetron com até 950W de potência e calibração periódica segundo o seguinte procedimento (fornecido pelo Prof. Dr. Marco Aurélio Zezzi Arruda do IQ – UNICAMP):

- a) Pesar 200 g de água em béquer de plástico;

- b) Medir a temperatura inicial da água (T_i);
- c) Aquecer a primeira amostra por 120s (100% de potência);
- d) Medir a temperatura final da água (T_f) durante os 30s após o término do aquecimento;
- e) Esfriar até atingir novamente a temperatura ambiente;
- f) Repetir as etapas “b)” até “e)”, para 80, 60, 40 e 20% de potência;
- g) Calcular a potência da unidade de microondas:

$$\text{Potência} = (k \cdot C_p \cdot m \cdot \Delta T) \cdot t^{-1}$$

Onde:

$$\Delta T = T_{\text{final}} - T_{\text{inicial}} \text{ (}^\circ\text{C)}$$

$$m = 200\text{g}$$

t= tempo de aquecimento (em segundos)

$$k = 4,184 \text{ W/Cal (J)}$$

$$c_p = 1 \text{ cal/g }^\circ\text{C (calor específico da água)}$$

Como exemplos de calibração foram utilizados os seguintes dados **tabela 15** e regressão linear mostrada na **figura 11**:

Tabela 15 – Dados obtidos em uma das calibrações do aparelho de Microondas Brastemp[®].

Nível de potência do aparelho	T_{final}	ΔT	Tempo de aquecimento (segundos)	Potência calculada (W)
0	28*	0	0	0
2	31	3	24	104,6
4	34	6	24	209,2
6	37	9	16	313,8
8	42	14	24	488,1
10	46	18	24	627,6

* Neste caso, $T_{\text{final}} = T_{\text{inicial}}$

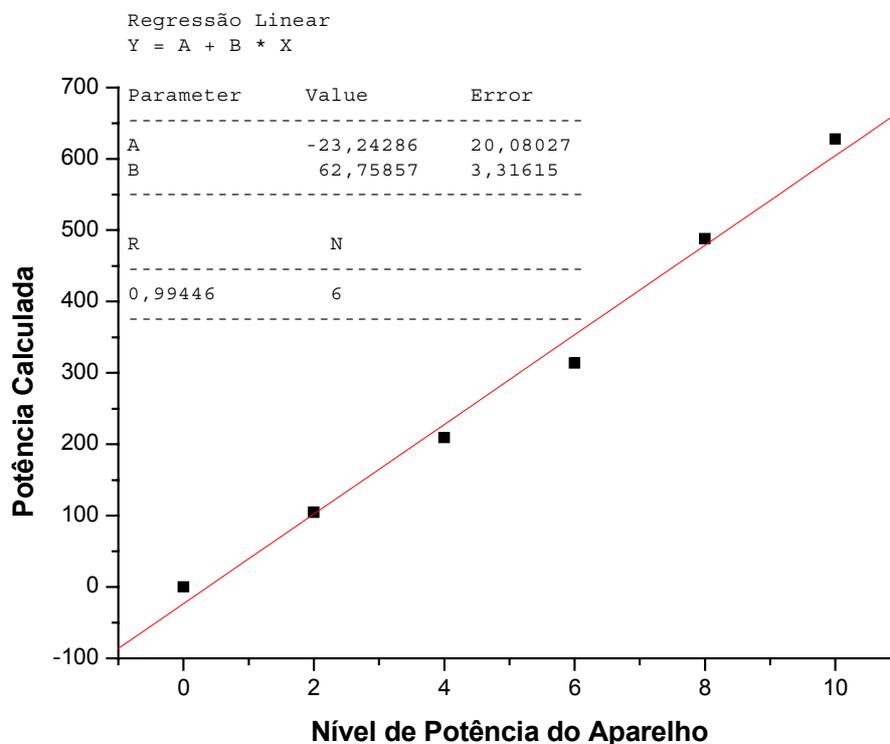


Figura 11 – Regressão linear para o aparelho de Microondas Brastemp®.

5.3 – Reações de ozonólise

Para as reações de ozonólise foi utilizado um gerador de ozônio de fácil construção montado no IQ – UNICAMP segundo o trabalho de Constantino e Medeiros⁽⁴⁵⁾.

5.4 – Separações Cromatográficas

Todas as cromatografias em coluna (CC) foram realizadas utilizando sílica gel 60 (70-230 mesh ou 40 -75 μ m). As colunas para retenção dos sais de cromo VI nas reações utilizando PCC foram empacotadas com florisil “Fischer Scientific”.

Já as cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando placas de sílica gel 60 suportadas em vidro ou cromatofolhas com sílica gel 60 em

espessura de 0,2 mm e indicador de fluorescência (UV 254 nm) suportada em placa de alumínio “Sorbent Technologies”. Cromatografias em camada preparativa (CCP) foram realizadas com placas de vidro recobertas com sílica GF e sílica G (na proporção de 1:1), ambas com 60Å, 5-15µm, e fabricadas por Sorbent Technologies[®], em espessura de 1,0 mm. Os compostos foram detectados na CCD por irradiação com lâmpada UV de 254 nm e/ou por revelação utilizando anisaldeído (para compostos terpênicos) ou iodo. Para as CCPs, os produtos foram detectados apenas por irradiação com lâmpada UV de 254 nm. A solução de anisaldeído para revelação contém 1% de *p*-anisaldeído, 2% de ácido sulfúrico utilizando ácido acético glacial como solvente.

5.5 – Análises Físicas e Físico-Químicas

Abaixo estão descritos os métodos físicos e físico-químicos utilizados para identificação de todas as moléculas descritas nesse trabalho, bem como os equipamentos utilizados.

- **Análises de Infravermelho:** Estas análises foram feitas com um espectrofotômetro da marca “Bomem”, “MB Series (FTIR)”, com resolução de 4 cm⁻¹. Todos os compostos oleosos foram avaliados na forma de filme sobre celas de NaCl. Já os compostos sólidos foram avaliados incorporando estes em pastilhas de KBr.
- **Análises de Ressonância Magnética Nuclear:** Todas as análises de RMN¹H feitas a 300MHz e RMN¹³C feitas a 75MHz, foram conduzidas em um aparelho modelo “Gemini 300” da marca “Varian”. Para os experimentos de RMN¹H a 500MHz e RMN¹³C a 125MHz, gCosy, gHSQC, e NOesy, foi utilizado o aparelho modelo “Inova 500” também da marca “Varian”. Já as análises de RMN¹H a 250MHz e RMN¹³C a 62,5MHz, foram feitas utilizando um aparelho “Advance DPX” da marca “Bruker”. Como referência externa foi utilizado o deslocamento químico do clorofórmio (7,27 ppm e 77,0 ppm para os sinais de RMN¹H e RMN¹³C, respectivamente). Como solvente das análises foi utilizado clorofórmio deuterado. Na ausência ou ainda na impossibilidade de identificação do sinal de

clorofórmio, foi utilizado TMS como referência externa (0,0 ppm). As absorções de RMN¹H e RMN¹³C são tabuladas na ordem decrescente de deslocamento químico “ δ ”.

- **Análises de Espectrometria de Massas:** Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um espectrometro “Autospec-Micromass-EBE-Alta Resolução”. Os espectros de massa de alta resolução foram realizados em um espectrômetro de massas VG Autospec através de injeção direta utilizando impacto de elétrons (EI, 70eV).
- **Determinação dos pontos de fusão:** Pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho específico da marca “Micro Analítica[®]”, modelo “MQAPF-301”.
- **Determinação da rotação óptica:** As medidas de rotação óptica foram feitas a temperatura ambiente em um polarímetro “PerkinElmer 341” e lidos diretamente a partir da raia D do sódio (589 nm). Os solventes são indicados em cada caso e as concentrações (c) são expressas em g/100 mL.

5.6 – Procedimentos experimentais:

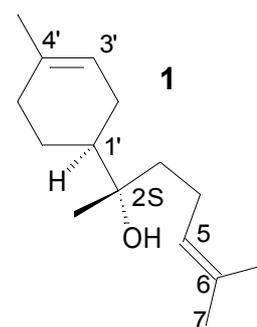
Segue abaixo os procedimentos experimentais adotados neste trabalho. Vale lembrar que, na maioria dos casos, a nomenclatura dos compostos foi fornecida pelo “Add-in” chamado “Name for ISIS/Draw and ISIS/Base da “ACD Labs”^{*} e mostrada entre colchetes. Porém, a numeração utilizada para as citações e para as atribuições dos sinais espectroscópicos dos compostos não segue esta nomenclatura, salvo a numeração do α –(–)–bisabolol (**1**) e da *N,O*-dibenzo tiramina (**73**). Estes dois últimos compostos foram usados para definir a numeração dos respectivos derivados e moléculas semelhantes, para facilitar a comparação entre as análises.

* A nomenclatura foi fornecida pelo “Add-in” chamado “Name for ISIS/Draw and ISIS/Base “ oferecido pela “ACD Labs”, obtido em setembro de 2008 no sítio <http://www.acdlabs.com/>. Este “Add-in” foi usado em conjunto com o programa “ISIS/Draw”, fornecida pela “Symyx[®] MDL Information Systems” também obtido em setembro de 2008 no sítio <http://www.mdli.com/>. Ambos sistemas fornecidos de forma gratuita para estudantes.

5.6.1 – Purificação do α -(-)-bisabolol (1)

O óleo essencial extraído do material triturado oriundo da *Vanillosmopsis erythropappa* Schultz foi diluído em solvente orgânico (diclorometano ou acetato de etila), seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado, e por fim concentrado sob pressão reduzida. Em seguida o produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano/acetato de etila 5% como eluente e obtendo até 69% de α -(-)-bisabolol, a partir do óleo essencial. O composto puro final se mostrou um óleo transparente com agradável odor madeirado.

α -(-)-bisabolol (1) – (1'S,2S)-6-metil-2-[4'-metilcicloex-3'-en-1'-il]hept-5-en-2-ol



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₅H₂₆O

MASSA MOLECULAR: 222,37

RMN¹H (500MHz, CDCl₃) δ : 5,37 (sl, 1H, H-3'); 5,13 (t, J=1,7Hz, 1H, H-5); 2,01-1,90 (m, 4H); 1,89-1,76 (m, 2H); 1,69 (sl, 3H, H-8 ou H-7); 1,65 (sl, 3H, H-7 ou H-8); 1,63 (sl, 3H, H-7'); 1,59-1,43 (m, 3H); 1,33-1,25 (m, 3H); 1,11 (s, 3H, H-1).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 134,1 (C4'); 131,7 (C6); 126,6 (C5); 120,5 (C3'); 74,3 (C2); 43,0 (C1'); 40,1 (CH₂); 31,0 (CH₂); 26,9 (CH₂); 24,7 (C1); 23,3 (C8 ou C7); 23,3 (CH₂); 23,2 (C7 ou C8); 21,1 (CH₂); 17,6 (C7').

IV (filme, cm⁻¹) ν_{\max} : 3423 (OH); 1976 (C=C).

5.6.2 – Reações de ciclização do α -(-)-bisabolol utilizando PCC

a) **Oxidação utilizando PCC:** Em um balão reacional de duas bocas foi adicionado 315mg de α -(-)-bisabolol **1** (1,4mmol) e este foi solubilizado em 9 ml de benzeno previamente tratado. Sob atmosfera de argônio foram adicionados 1,5g de celite, 884,7mg de PCC (4,1mmol – 2,9eq) e 3,2mL de ácido clorídrico (0,8eq). O meio reacional foi mantido sob atmosfera de argônio e agitação constante à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: diclorometano/ metanol 1%). Após 27 horas, o meio reacional foi passado por uma coluna de florisil, a qual foi lavada com éter etílico anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluente: diclorometano/metanol 0,3%). Os diastereoisômeros do óxido de bisabolol B foram isolados com rendimento de 50% (165,9mg) e em uma mistura de diastereoisômeros em uma proporção 7:3 ($C_5S:C_5R$). Após lenta CC utilizando éter de petróleo/ AcOEt 5% como eluente, em uma coluna de sílica flash com 3x20cm de sílica, foram obtidas porções puras dos produtos **31R** e **31S** que permitiram a análise dos dois produtos isolados. Os produtos **40** e **41** também foram obtidos com massas muito baixas e rendimentos menores que 1%.

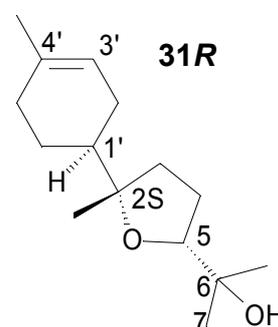
Produto (31R) – [2-{(2R,5S)-5-metil-5-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]tetraidrofurano-2-il}propan-2-ol]

FÓRMULA MOLECULAR: $C_{15}H_{26}O_2$

MASSA MOLECULAR: 238,37

ANÁLISE ELEMENTAR: Calculado (C=75,58%; H=10,99%).

Encontrado (C = 75,0%; H=10,4%).



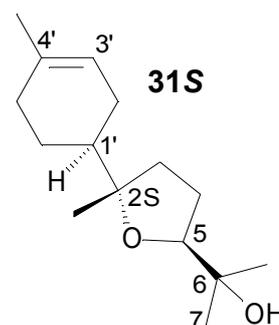
RMN¹H (500MHz, CDCl₃) δ: 5,38 (sl, 1H, H-3'); 3,66 (dd, J=9,7Hz; 7,5Hz, 1H, H-5); 2,26 (s, 1H, OH); 2,05 – 1,95 (m, 6H); 1,93 – 1,73 (m, 2H); 1,64 (sl, 3H, H-7'); 1,63 – 1,58 (m, 1H); 1,32 – 1,23 (m, 2H); 1,21 (s, 3H, H-1); 1,11 (s, 6H, H-7; H-8).

RMN¹³C (125MHz, CDCl₃) δ: 134,0 (C-4'); 120,0 (C-3'); 85,9 (C-5); 85,0 (C-2); 70,4 (C-6); 44,0 (C-1'); 35,7 (CH₂); 30,9 (CH₂); 27,8 (C-1); 27,1 (CH₂); 26,6 (CH₂); 24,4 (CH₂); 24,1 (C-7); 23,5 (C-7'); 23,6 (C-8).

IV (filme, cm⁻¹) v_{max}: 3461 (OH); 1685 (C=C).

EM (M/Z): Calculado (238,1933). Encontrado (143,0854 – 100%, 161,1078 – 41%, 238,1625 – 28%).

Produto (31S) – [2-((2S,5S)-5-metil-5-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]tetraidrofurano-2-il)propano-2-ol]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₅H₂₆O₂

MASSA MOLECULAR: 238,37

[α]_D: -72,5° (c 1,05, CHCl₃)

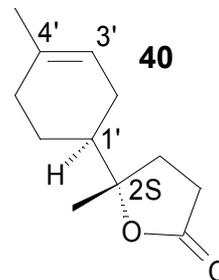
RMN¹H (500MHz, CDCl₃) δ: 5,38 (sl, 1H, H-3'); 3,79 (t, J=7,2Hz, 1H, H-5); 2,13 (sl, 1H); 2,00 – 1,70 (m); 1,63 (s, 3H, H-7'); 1,61 – 1,53 (m); 1,33 – 1,21 (1H, m); 1,22 (s, 3H, H-1); 1,14 (s, 3H, H-7); 1,13 (s, 3H, H-8).

RMN¹³C (125MHz, CDCl₃) δ: 120,5 (C3'); 134,1 (C4'); 85,1 (C2); 83,9 (C5); 71,5 (C6); 43,8 (C1'); 35,2 (CH₂); 30,9 (CH₂); 27,4 (CH₂); 27,3 (C1); 26,1 (CH₂); 24,3 (CH₂); 24,2 (C7); 23,4 (C7'); 22,0 (C8).

IV (filme, cm⁻¹) v_{max}: 3567 (OH);

EM (M/Z): Calculado (238,1933). Encontrado (143,0917 – 100%, 85,0543 – 32%, 238,1702 – 30%).

Produto (40) - [(5S)-5-metil-5-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]diidrofuran-2(3H)-ona]



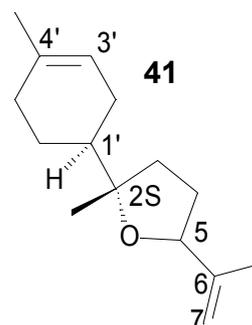
FÓRMULA MOLECULAR: C₁₂H₁₈O₂

MASSA MOLECULAR: 230,31

RMN¹H (500MHz, CDCl₃) δ: 5,37 (sl, 1H, H3'); 2,70 – 2,50 (m, 2H, H4); 2,15 – 1,36 (m, 9H); 1,66 (s, 3H, H7'); 1,34 (s, 3H, H-1).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 176,5 (C5); 134,2 (C4'); 119,3 (C3'); 89,0 (C2); 43,5 (C1'); 31,5 (C4); 30,5 (C5'); 29,1 (C3); 26,3 (C2'); 23,8 (C6'); 23,4 (C1); 22,3 (C7').

Produto (41) - [(2S)-5-isopropenil-2-metil-2-[(1S)-4-metilciclohex-3-en-1-il]tetraidrofurano]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₅H₂₄O

MASSA MOLECULAR: 220,35

RMN¹H (500MHz, CDCl₃) δ: 5,40 (sl, 1H, H-3); 5,03 (sl, 1H, H-7); 4,80 (sl, 1H, H-7); 4,31 (m, 1H, H-5); 2,24 – 0,80 (m); 1,73 (s, 3H, H-8); 1,66 (s, 3H, H-7'); 1,16 (s, 3H, H-1).

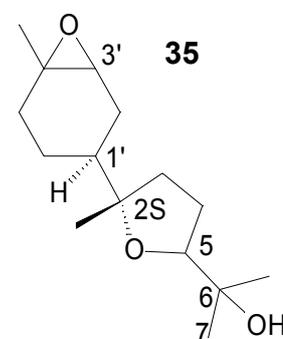
RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 164,3 (C6); 134,2 (C4'); 120,6 (C3'); 110,2 (C7); 85,5 (C2); 80,8 (C5); 43,9 (C1'); 35,6 (CH₂); 31,4 (CH₂); 30,9 (CH₂); 27,1 (CH₂); 24,2 (CH₂); 23,4(C7'); 23,3 (C8); 17,8 (C1).

IV (filme, cm⁻¹) v_{max}: 1727 (C=C); 1644(C=C).

5.6.3 – Reações de ciclização do α -(-)-bisabolol utilizando AmCPB

a) **Epoxidação utilizando AmCPB:** A uma suspensão de ácido *m*-cloroperbenzóico 50% (658,9mg; 1,17mmol, 2,1eq) em 10mL de diclorometano à 0° C, foi adicionado o bisabolol (130,1mg; 0,58mmol) dissolvido em 5mL de diclorometano. A reação foi mantida nessa temperatura por 1:30h sob agitação constante. Após, o meio reacional foi filtrado com celite, e extraído com diclorometano (3x). As frações orgânicas foram reunidas, lavadas com NaHCO₃, secas com sulfato de sódio anidro e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando CH₂Cl₂/AcOEt 25% e 30% como eluentes. O produto **35** foi obtido com 76% de rendimento (112,4mg) como uma mistura de diastereoisômeros. Também foi obtido o produto **47** também foi obtido, com 1% de rendimento (1,4mg).

Produto (35) – [2-{(5S)-5-metil-5-[6-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-il]tetraidrofuran-2-il}propan-2-ol]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₅H₂₆O₃

MASSA MOLECULAR: 254,36

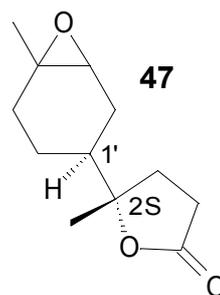
RMN¹H (500MHz, CDCl₃) δ : 3,74 (m, 1H, H-5); 3,63 (m, 1H, H-5); 3,04 (s, 1H, H-3'); 2,98 (t, J=4,6Hz, H-3'); 2,2 – 0,98 (m); 1,30 (s, 3H, CH₃); 1,19 (s, 3H, CH₃); 1,18 (s, 3H, CH₃); 1,17 (s, 3H, CH₃); 1,10 (s, 3H, CH₃); 1,09 (s, 3H, CH₃); 1,09 (s, 3H, CH₃); 1,08 (s, 3H, CH₃); 1,07 (s, 3H, CH₃); 1,06 (s, 3H, CH₃); 1,05 (s, 3H, CH₃).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 86,1 (C5); 85,5 (C5); 85,0 (C2); 84,7 (C2); 84,5 (C2); 84,4 (C2); 71,4 (C6); 70,4 (C6); 61,0 (C3'); 60,9 (C3'); 59,3 (C3'); 59,2 (C3'); 57,8 (C4'); 57,6 (C4'); 43,3 (C1'); 43,0 (C1'); 39,1 (C1'); 39,0 (C1'); 35,9 (CH₂); 35,6 (CH₂); 35,2 (CH₂); 34,9 (CH₂); 30,7 (CH₂); 30,8 (CH₂); 29,7 (CH₂); 29,4 (CH₂); 29,3 (CH₂); 28,0 (CH₂); 27,8 (CH₃); 27,7 (CH₂); 27,3 (CH₃); 27,2 (CH₃); 26,5 (CH₂); 26,4 (CH₂); 26,3 (CH₂); 26,0

(CH₂); 24,5 (CH₃); 24,3 (CH₃); 24,1 (CH₃); 23,6 (CH₃); 23,4 (CH₃); 24,1 (CH₂); 23,6 (CH₃); 23,4 (CH₃); 21,9 (CH₃); 20,7 (CH₂); 20,6 (CH₂).

IV (filme, cm⁻¹) ν_{\max} : 3496 (OH); 1377 (C–O–C).

Produto (47) – [(5S)-5-metil-5-[(3S)-6-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-il]diidrofuran-2(3H)-ona]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₂H₁₈O₃

MASSA MOLECULAR: 210,27

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ : 3,08 (s, 1H, H-3'); 3,01 (s, 1H, H-3'); 2,71 – 2,47 (m, 2H, H-8); 2,19 – 1,03 (m, 5H); 1,32 (s, 3H, H-7'); 1,33 (s, 3H, H-7'); 1,30 (s, 3H, H-1)

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 176,8 (C5); 88,7 (C2); 88,8 (C2); 60,6 (C3'), 58,7 (C3'); 57,8 (C4'); 57,9 (C4'); 39,1 (C1'); 42,8 (CH₂); 32,0 (CH₂); 31,1 (CH₂); 30,5 (CH₂); 29,1 (CH₂); 29,0 (CH₂); 27,2 (CH₂); 25,5 (CH₂); 24,5 (C7'), 23,4 (C-7'); 22,8 (CH₂); 22,4 (C1); 20,3 (CH₂).

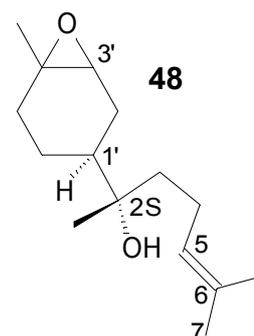
IV (filme, cm⁻¹) ν_{\max} : 1761 (C=O); 1377 (C–O–C)

5.6.4 – Reações de ciclização do α -(-)-bisabolol utilizando MMPP.

a) Epoxidação utilizando MMPP (Método a): Em um balão reacional de três bocas ligado a um funil de adição e a um condensador, foi adicionado 200mg de α -(-)-bisabolol (**1**) (0,90mmol), 13,5mg de hidrogênio sulfato de tetrabutilamônio, solubilizados em 6ml de CHCl₃, e 1,0ml de água. Com auxílio do funil de adição, uma solução de 540,8mg (0,94mmol, 1,0eq) de MMPP (85%) em 2,0ml de H₂O foi adicionada lentamente à 50°C sob agitação constante durante 2:00h. Logo em seguida, o meio reacional foi lavado com NaHCO₃ e extraído duas vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com H₂O e seca com Na₂SO₄. Após a evaporação do acetato de etila, o bruto reacional foi separado por CC utilizando

como eluente o sistema diclorometano/metanol 0,1% com polaridade aumentada gradativamente até diclorometano/metanol 2,0%. Foram isolados a mistura de diastereoisômeros 31*R* e 31*S* (69,1mg) que apresentou rendimento de 32%, além dos produtos **48** (17,2mg, 8% de rendimento) e **35** (43,7mg, 19% de rendimento).

Produto (48) – [(2*S*)-6-metil-2-[6-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-il]hept-5-en-2-ol]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₅H₂₆O₂

MASSA MOLECULAR: 238,37

RMN¹H (250MHz, CDCl₃) δ: 5,12 (t, J=7,1Hz, 1H, H5); 3,06 (s, 1H, H-3'); 3,00 (d, J=5,30Hz, 1H, H3'); 2,09 – 1,20 (m, 10H); 1,68 (sl, 3H, H-7); 1,66 (sl, 3H, H-6); 1,32 (s, 3H, H-7'); 1,06 (s, 3H, H-1).

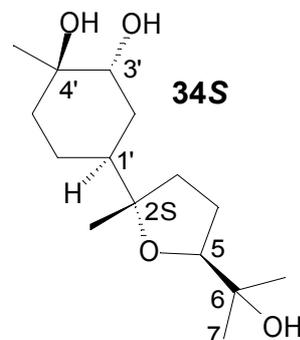
RMN¹³C (65,5MHz, CDCl₃) δ: 131,9 (C6); 124,4 (C5); 124,5 (C4); 74,0 (C2); 61,2 (C3'); 59,2 (C3'); 57,7 (C4'); 57,6 (C4'); 42,3 (C1'); 40,1 (CH₂); 39,7 (CH₂); 38,2 (C1'); 31,7 (C5'); 30,8 (C5'); 25,8 (CH₂); 25,7 (C7); 24,3 (C7'); 23,4 (C7'); 22,9 (C1); 22,2 (CH₂); 21,9 (CH₂); 21,7 (CH₂); 19,4 (CH₂); 17,6 (C8).

IV (filme, cm⁻¹) v_{max}: 3456 (C–O); 1650 (C=C); 1375 (C–O–C)

b) Epoxidação utilizando MMPP (Método b): em um método semelhante ao descrito no item **5.6.4-a**, com quase todos os componentes utilizados na mesma quantidade, porém utilizando 1,35g (2,5eq) de MMPP (85%) em uma reação de 1:30h. Durante o tratamento não foi feita a lavagem da solução orgânica com solução aquosa de NaHCO₃. O sistema de purificação por CC foi semelhante ao do item **5.6.4-a**. O produto **35** foi obtido com 57% (130,7mg) de rendimento e o produto **34** foi obtido com 29% (71,1mg). Utilizando outra CC nas mesmas condições descritas, porém utilizando uma quantidade maior de sílica gel,

pequenas porções (10mg e 12mg) dos produtos **34S** e **34R** foram isoladas, permitindo uma análise mais detalhada de ambos.

Composto (34S) – [(1R,2R,4S)-4-[(2S,5S)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]-1-metilcicloexano-1,2-diol]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₅H₂₈O₄

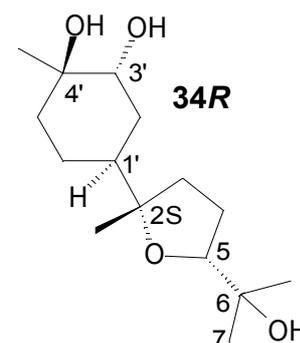
MASSA MOLECULAR: 272,38

RMN¹H (500MHz, CDCl₃) δ: 3,78 (t, J=7,3Hz, 1H, H5); 3,63 (sl, 1H, H3'); 1,92 – 0,86 (m, 11H); 1,28 (s, 3H, H7'); 1,22 (s, 3H, H1); 1,44 (s, 6H, H7; H8).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 85,0 (C2); 83,9 (C5); 73,9 (C3'); 71,5 (C6); 71,0 (C4'); 40,0 (C1'); 35,3 (C3); 33,4 (C5'); 30,8 (C2'); 27,6 (C7'); 27,3 (C1); 26,2 (C4); 24,3 (C8); 22,2 (C6); 22,1 (C7).

IV (filme, cm⁻¹) v_{max}: 3402 (O-H)

Composto (34R) – [(1R,2R,4S)-4-[(2S,5R)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]-1-metilcicloexano-1,2-diol]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₅H₂₈O₄

MASSA MOLECULAR: 272,38

RMN¹H (500MHz, CDCl₃) δ: 3,68 (dd, J=7,63Hz; 6,56Hz, 1H, H5); 3,64 (sl, 1H, H3'); 1,89 – 0,83 (m, 11H); 1,28 (s, 3H, H7'); 1,14 (s, 3H, H8); 1,13 (s, 3H, H7).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 86,1 (C5); 84,9 (C2); 74,0 (C3'); 71,0 (C4'); 70,5 (C6); 40,0 (C1'); 35,4 (C3); 33,4 (C5'); 30,3 (C2'); 27,8 (C1); 27,5 (C7'); 26,5 (C4); 24,1 (C8); 23,9 (C7); 22,3 (C6').

IV (filme, cm^{-1}) ν_{max} : 3407 (O-H)

5.6.5 – Reações de ciclização do α -(-)-bisabolol utilizando Oxone[®].

- a) Epoxidação utilizando Oxone[®] (método com tampão):** Uma solução de peroximonsulfato de potássio (Oxone[®], 1,98g, 3,2mmol, 6,3eq) em água (7ml) é adicionada gota a gota (durante 30 minutos) a uma mistura bifásica, mantida próxima à 10°C, sob agitação, contendo benzeno (10ml), solução tampão (7,0ml de tampão fostato pH7,5, na concentração final de 0,2M, constituído por 0,037mol.l⁻¹ de NaH₂PO₄ e 0,163mol.l⁻¹ de Na₂HPO₄) bisabolol (110mg; 0,50mmol), acetona (2,5ml, 34mmol) e éter dibenzo-18-coroa-6 (51,1mg; 0,14mmol). Durante a adição, o pH foi monitorado e mantido constante utilizando solução aquosa de KOH 0,5M. A mistura foi mantida próxima a 10°C durante 2:30h sob agitação e logo após a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, e depois de remover o solvente sob vácuo, o resíduo foi purificado com coluna cromatográfica utilizando CH₂Cl₂/MeOH 0,5% com aumento de polaridade até 3%. O produto **35** foi obtido com 64% de rendimento (81,6mg).
- b) Epoxidação utilizando Oxone[®] (método sem tampão):** Uma solução recém-preparada de peroximonsulfato de potássio (1,66g, 2,7mmol, 6,0eq) em água é adicionada gota à gota durante 30 minutos à uma mistura do bisabolol (110mg, 0,45mmol) em acetona e água (3:1, 24ml e 8ml respectivamente). Após o início da adição, o pH é ajustado para 7,5 e mantido nesse valor durante a reação, utilizando solução aquosa de KOH 0,5N. Após 4 horas, a mistura reacional é então acidificada até pH 3, utilizando solução aquosa de HCl 5% e extraída com CH₂Cl₂. O extrato orgânico é seco com Na₂SO₄ e o solvente é retirado sob ação de vácuo, obtendo-se então uma mistura de epóxidos. Essa mistura foi purificada por CC utilizando etér de petróleo/ AcOET 15% com polaridade aumentada gradativamente até 30%. Os epóxidos **35** foram obtidos com 29% de rendimento (33,1mg), além do produto **34** com 10% (12,3mg).

5.6.6 – Reações de ciclização do α -(-)-bisabolol utilizando Cp_2TiCl_2 e $t\text{-BuOOH}$

- a) **Epoxidação utilizando Cp_2TiCl_2 e $t\text{-BuOOH}$ (5,0 – 6,0M em decano, $\leq 4\%$ de H_2O):** Utilizando vidraria seca e sob atmosfera de argônio, uma solução de $t\text{-BuOOH}$ em decano (0,4ml; 2,3mmol, 1,9.eq) foi adicionada sobre uma suspensão de Cp_2TiCl_2 (46,2mg; 0,2mmol, 0,2eq) e bisabolol (250mg, 1,2mmol) em 4,0ml de heptano à 65°C . A reação foi mantida sob agitação por 1:30 h. Após simples filtração, o solvente foi retirado sob vácuo e o produto bruto obtido foi submetido à coluna cromatográfica, utilizando como eluente o sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 0,1%, com polaridade aumentada gradativamente até $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7,0%. Os diastereoisômeros **31R** e **31S** foram isolados em rendimento de 74% (210,5mg) na proporção de 7:3 ($\text{C}_5\text{S}:\text{C}_5\text{R}$). Após CC utilizando éter de petróleo/ AcOEt 5% como eluente, foi obtido porções puras dos produtos 6R e 6S que permitiram a análise dos dois produtos isolados. Também foi isolada uma mistura dos compostos clorados **50R** e **50S** com 21% de rendimento (72,9mg). Esta última mistura não foi separada para análise, porém a diferença de concentração e a comparação com outras moléculas permitiram uma análise de RMN mais detalhada.

Produtos (50) – [(4S)-2-cloro-4-[(2S)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofurano-2-il]-1-metilcicloexanol]

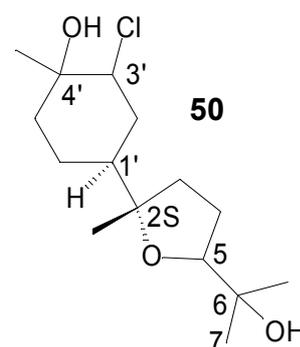
FÓRMULA MOLECULAR: $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{ClO}_3$

MASSA MOLECULAR: 290,83

IV (filme, cm^{-1}) ν_{max} : 3416 (O–H)

EM (M/Z): Calculado (291). Encontrado (143 – 100%, 157 – 42%, 49 – 40%, 273 – 27%, 275 – 9%, 255 – 15%, 257 – 5%, 195 – 14%, 197 – 5%, 291 – 4%).

CG/MS: Proporção da área no cromatograma entre majoritário e minoritário – 3:2



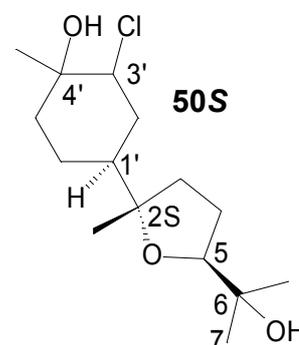
Produto (50S) – [(4S)-2-cloro-4-[(2S,5S)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]-1-metilcicloexanol]

FÓRMULA MOLECULAR: C₁₅H₂₇ClO₃

MASSA MOLECULAR: 290,83

RMN¹H (500MHz, CDCl₃) δ: 4,00 (m, 1H, H3'); 3,77 (t, J=7,2Hz, 1H, H5); 2,18 – 1,12 (m, 9H); 1,36 (s, 3H, H7'); 1,21 (s, 3H, H1); 1,13 (s, 3H, H8); 1,12 (s, 3H, H7).

RMN¹³C (125MHz, CDCl₃) δ: 84,8 (C2), 84,3 (C5); 72,0 (C4'); 71,8 (C6); 65,5 (C3'); 40,2 (C1'); 35,8 (C3); 33,0 (C5'); 31,9 (C2'); 29,3 (C7'); 27,5 (C1); 26,5 (C4); 24,5 (C8); 22,5 (C7); 22,2 (C6').



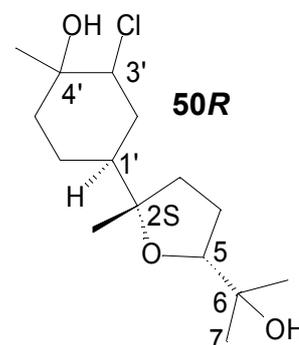
Produto (50R) – [(4S)-2-cloro-4-[(2S,5R)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]-1-metilcicloexanol]

FÓRMULA MOLECULAR: C₁₅H₂₇ClO₃

MASSA MOLECULAR: 290,83

RMN¹H (500MHz, CDCl₃) δ: 4,00 (m, 1H, H3'); 3,68 (dd, J=9,3Hz; 6,0Hz, 1H, H5); 2,18 – 1,12 (m, 9H); 1,36 (s, 3H, H-7'); 1,21 (s, 3H, H1); 1,14 (s, 3H, H8); 1,13 (s, 3H, H7).

RMN¹³C (125MHz, CDCl₃) δ: 84,8 (C2), 84,3 (C5); 72,0 (C4'); 71,8 (C6); 65,5 (C3'); 40,2 (C1'); 35,8 (C3); 33,0 (C5'); 31,9 (C2'); 29,3 (C7'); 27,5 (C1); 26,5 (C4); 24,5 (C8); 22,5 (C7); 22,2 (C6').



- b) **Epoxidação utilizando Cp₂TiCl₂ e *t*-BuOOH (70% em água):** Utilizando vidraria sob atmosfera de argônio, uma solução de *t*-BuOOH em água (0,12ml, 2,0eq) foi adicionada a uma suspensão de Cp₂TiCl₂ (22,4mg; 0,2mmol, 0,4eq) e α(-)-bisabolol **1** (118,4mg, 0,53mmol) em hexano à 60°C. A reação foi mantida sob

agitação por 5:00 h. Após simples filtração, o solvente foi retirado sob vácuo e o produto bruto obtido foi submetido à coluna cromatográfica para separação, como descrito no item **5.6.5-a**. Com conversão de 94% material de partida, os diastereoisômeros **31R** e **31S** apresentaram rendimento de 61% (76,8mg) na proporção de 7:3 (C₅S:C₅R). Após CC utilizando éter de petróleo/ AcOEt 5% como eluente, foi obtido porções puras dos produtos **31R** e **31S** que permitiram a análise dos dois produtos isolados. Também foi isolada uma mistura dos compostos clorados **50R** e **50S** com 16% de rendimento (64,7mg). Esta última mistura não foi separada para análise, porém a diferença de concentração e a comparação com outras moléculas permitiram uma análise de RMN mais detalhada.

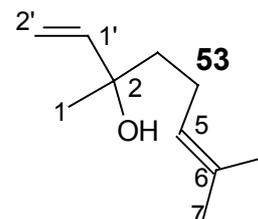
5.6.7 – Obtenção do linalol (**53**) a partir do óleo de pau rosa.

O óleo essencial extraído do material triturado oriundo da *Aniba rosaeodora* Ducke foi diluído em solvente orgânico (diclorometano ou acetato de etila), seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado, e por fim concentrado sob pressão reduzida. Em seguida o produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano/acetato de etila 5% como eluente e obtendo até 41% linalol (**53**) a partir do óleo essencial. O composto puro final se mostrou um óleo transparente com odor agradável.

Linalol (**53**) – [3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol]

FÓRMULA MOLECULAR: C₁₀H₁₈O

MASSA MOLECULAR: 154,25



RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 5,90 (dd, J=17,4Hz; 10,8Hz, 1H, H1'); 5,20 (dd, J=17,2Hz; 1,3Hz, 1H, H-2'); 5,11 (td, J=6,3Hz; 1,5Hz, 1H, H5); 5,05 (dd, J=10,8Hz; 1,3Hz, 1H, H2'); 2,02 (td, 17,6Hz; 6,6Hz, 1H, 2H, H4); 1,68 (s, 3H, H8); 1,60 (s, 3H, H7); 1,56 (m, 1H, H4); 1,27 (s, 3H, H1).

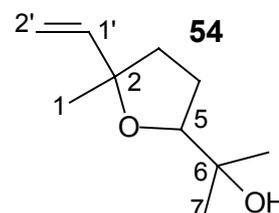
RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 145,0 (C1'); 131,7 (C6); 124,2 (C5); 116,2 (C2'); 73,4 (C2); 42,1 (C3); 27,9 (C8); 25,7 (C7); 22,8 (C4); 17,3 (C1).

IV (filme, cm⁻¹) v_{max}: 3407 (O–H); 1640 (C=C)

5.6.8 – Obtenção dos oxidos de linalool (54) à partir do linalol (53) utilizando Cp₂TiCl₂ e *t*-BuOOH

- a) **Epoxidação utilizando Cp₂TiCl₂ e *t*-BuOOH (5,0 – 6,0M em decano, ≤4% de H₂O):** Utilizando o método descrito no item 5.6.6-a, porém utilizando linalol (201,2mg; 1,30mmol) como substrato, Cp₂TiCl₂ (0,15eq) e *t*-BuOOH (1,6eq), em heptano, à 65°C, durante 45 minutos. A mistura dos diastereoisômeros **54trans** e **54cis** foi isolada com rendimento de 42% (92,9mg), na proporção *trans/cis* de 3:1, utilizando os mesmos métodos de cromatografia do item 5.6.6-a.

Produto (54) – [2-(5-metil-5-viniltetraidrofuran-2-il)propan-2-ol]

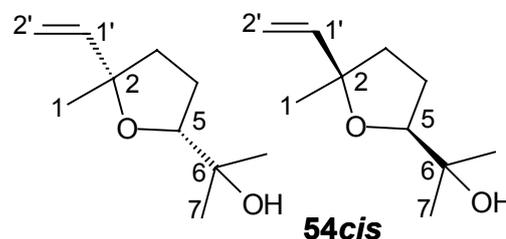


FÓRMULA MOLECULAR: C₁₀H₁₈O₂

MASSA MOLECULAR: 170,25

IV (filme, cm⁻¹) v_{max}: 3452 (O–H); 1741 (C=C); 1634 (C=C).

Produto (54cis) – [2-[(2R,5S)-5-metil-5-viniltetraidrofuran-2-il]propan-2-ol] misturado com [2-[(2S,5R)-5-metil-5-viniltetraidrofuran-2-il]propan-2-ol]



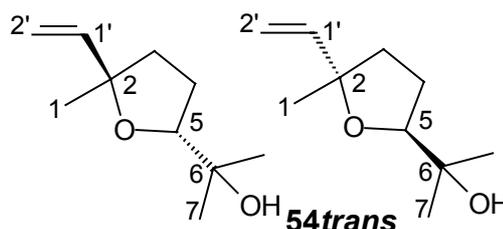
FÓRMULA MOLECULAR: C₁₀H₁₈O₂

MASSA MOLECULAR: 170,25

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 5,98 (dd, J=15,7Hz; 10,6Hz, 1H, H1'); 5,19 (dd, J=17,5Hz; 1,3Hz; 1H, H2'); 5,01 (dd; J=10,8Hz; 1,3Hz, 1H, H2'); 3,87 (dd, J=8,2Hz; 6,1Hz, 1H, H5); 1,98 – 1,70 (m, 4H, 3H, H4); 1,33 (s, 3H, H1); 1,24 (s, 3H, H8); 1,14 (s, 3H, H7).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 144,3 (C1'); 11,4 (C2'); 85,5 (C5); 82,8 (C2); 71,2 (C6); 37,8 (C4); 27,4 (C1); 26,5 (C3); 24,3 (C7); 26,0 (C8).

Produto (54trans) – [2-[(2R,5R)-5-metil-5-viniltetraidrofurano-2-il]propan-2-ol] misturado com [2-[(2S,5S)-5-metil-5-viniltetraidrofurano-2-il]propan-2-ol]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₀H₁₈O₂

MASSA MOLECULAR: 170,25

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 5,98 (dd, J=10,6Hz; 17,2Hz, H1'); 5,19 (dd, J=17,4Hz; 1,5Hz, H2'); 5,00 (dd, J=10,6Hz; 1,5Hz, H2'); 3,80 (t, 7,0Hz, H5); 1,95 – 1,81 (m, 3H); 1,76 – 1,71 (m, 1H); 1,32 (s, 3H, H1); 1,24 (s, 3H, H8); 1,14 (s, 3H, H7).

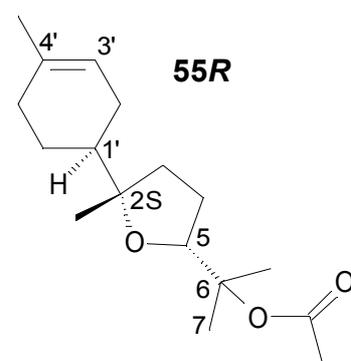
RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 143,7 (C1'); 111,3 (C2'); 85,5 (C5); 83,0 (C2); 71,1 (C6); 37,4 (C4); 27,2 (C1); 26,8 (C8); 26,3 (C3); 24,1 (C7).

5.6.9 – Obtenção dos acetatos de óxido de bisabolol B (55S e 55R) a partir dos óxidos de bisabolol-B (31R e 31S).

- a) Acetilação:** Uma solução de **31**, (79mg; 0,32mmol) em anidrido acético (3,0mL) foi aquecida a 120°C com agitação durante 4 horas. Depois de resfriada à temperatura ambiente, acetato de etila foi adicionado (20mL) e a mistura foi agitada em um ambiente bifásico com solução aquosa saturada de Na₂CO₃ durante uma noite. Após extração com acetato de etila (3x 20ml), as fases orgânicas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de NaCl e secas

sobre Na₂SO₄. Após filtração e evaporação do solvente, o produto acetilado foi obtido com 98% de rendimento (88,1mg).

Produto (55R) – [1-metil-1-((2R,5S)-5-metil-5-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]tetraidrofurano-2-il)etil acetato]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₇H₂₈O₃

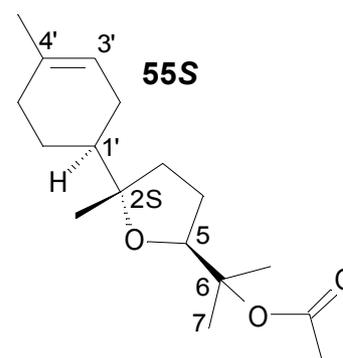
MASSA MOLECULAR: 280,40

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 5,38 (s, 1H, H3'); 4,02 (dd, J=7,63; 6,41, 1H, H5); 2,02 – 1,75 (m, 6H); 1,97 (s, 3H, H10); 1,65 (sl, 3H, H7'); 1,06 – 1,50 (m, 2H); 1,46 (s, 3H, H8); 1,45 (s, 3H, H7); 1,41 – 1,12 (m, 2H); 1,12 (s, 3H, H1); 0,93 (m, 1H).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 170,5 (C9); 134,0 (C4'); 120,6 (C3'); 85,5 (C2); 83,3 (C6); 87,2 (C5); 43,6 (C1'); 35,1 (CH₂); 31,0 (CH₂); 27,1 (CH₂); 26,9 (CH₂); 24,4 (CH₂); 23,6 (C1); 23,6 (C7'); 22,5 (C7); 22,7 (C10); 21,9 (C8).

IV (filme, cm⁻¹) v_{max}: 1736 (C=O); 1654 (C=C)

Produto (55S) – [1-metil-1-((2S,5S)-5-metil-5-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]tetraidrofurano-2-il)etil acetato].



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₇H₂₈O₃

MASSA MOLECULAR: 280,40

[α]_D: -40,6 (c 1,55, CHCl₃)

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 5,39 (sl, 1H, H2'); 3,97 (t, J=7,4Hz, 1H, H5); 2,00 (s, 3H, H10); 1,96 – 1,50 (m, 9H); 1,66 (s, 3H, H7'); 1,48 (s, 3H, H8); 1,46 (s, 3H, H7); 1,35 – 1,21 (m, 2H, H3'); 1,14 (s, 3H, H1).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 170,3 (C4'); 134,0 (C4'); 120,5 (C3'); 85,3 (C2); 84,4 (C5); 82,8 (C5); 82,8 (C6); 43,8 (C1'); 35,1 (CH₂); 31,0 (CH₂); 27,1 (CH₂); 26,9 (CH₂); 24,3 (C2'); 23,5 (C7'); 22,7 (C8); 22,5 (C10); 21,5 (C7); 21,1 (C1).

IV (filme, cm⁻¹) v_{max}: 1736 (C=O); 1655 (C=C).

b) Acetilação com uso de equipamento de microondas Microsynth[®]: As reações foram conduzidas em 3 frascos específicos para reações em microondas, cada um contendo uma solução de **31** (450mg, 1,6mmol) em anidrido acético recém destilado (25mL). A um deles foi conectado o termopar e o aparato foi irradiado por 1h, programado para a temperatura de 150°C segundo programação mostrada na **figura 11**. Depois de resfriar à temperatura ambiente, foi adicionado acetato de etila e a mistura foi agitada em um ambiente bifásico com solução aquosa saturada de Na₂CO₃ durante uma noite. Após extração com acetato de etila (3x 20ml), as fases orgânicas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de NaCl, secas Na₂SO₄. Após filtração e evaporação do solvente, o produto acetilado foi obtido com 97% de rendimento (435,3mg).

c) Acetilação com uso de equipamento de microondas Brastemp[®]: Uma ampola lacrada, contendo **31** (182,4mg, 0,82mmol) solubilizado em 3 ml de anidrido acético recém destilado, foi exposta à ação de microondas utilizando o nível de potência 3 (165W), em 3 séries de 6 minutos cada. Depois de resfriar à temperatura ambiente, foi adicionado acetato de etila ao meio reacional e a mistura foi agitada em um ambiente bifásico com solução aquosa saturada de Na₂CO₃ durante uma noite. Após extração com acetato de etila (3x 20ml), as fases orgânicas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de NaCl, secas sobre Na₂SO₄. Após filtração e evaporação do solvente, o produto acetilado foi obtido com 73% de rendimento (168,1mg).

5.6.10 – Abertura de anéis cicloexenos utilizando reação de ozonólise e redução por Me₂S.

a) **Ozonólise com redução do ozonídeo pelo uso de Me₂S:** Os produtos **31**, (110mg, 0,46mmol), solubilizados em CH₂Cl₂ (20 mL), foram resfriados a -78°C dentro de um borbulhador. Após exposição ao ozônio por 21 a 30 minutos, (tempo suficiente para que o meio se torne levemente azul), o meio foi borbuhlado por 5 minutos com gás N₂ ou gás Ar anidros para retirada do excesso de O₃ (o meio reacional perde a cor azul). Imediatamente após, foi adicionado 0,74ml (10mmol, 21,7eq) de Me₂S ainda à -78°C. Após 11 horas, o produto foi borbuhlado novamente com gás N₂ ou gás Ar anidro durante 30 minutos. Por fim, com a retirada do solvente sob pressão reduzida, o bruto reacional foi purificado por CC utilizando Hexano/Acetato de etila 50 a 60% como fase móvel. Os produtos **46** foram obtidos com 51% de rendimento (63,5mg). Cada um dos produtos, **46R** e **46S** foram obtidos em reações separadas.

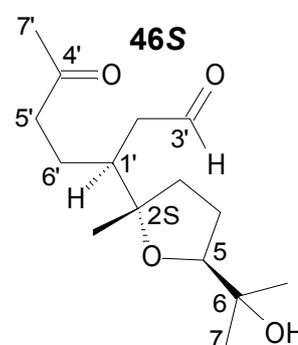
Produto (46S) – [(3S)-3-[(2S,5S)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]-6-oxoeptanal]

FÓRMULA MOLECULAR: C₁₅H₂₆O₄

MASSA MOLECULAR: 270,36

RMN¹H (500MHz, CDCl₃) δ: 9,59 (d, J=3,7Hz, 1H, H3'); 3,71 (t, J=7,6Hz, 1H; H5); 2,49 (m, 2H); 2,34 (ddd; J=17,6Hz; 8,8Hz; 3,9Hz, 1H); 2,10 (s, 3H, H7'); 2,16 (m, 2H); 1,90 (m, 1H); 1,79 (m, 3H); 1,49 (m, 3H); 1,30 (m, 1H); 1,15 (s, 3H, H8); 1,13 (s, 3H, H7); 1,03 (s, 3H, H1).

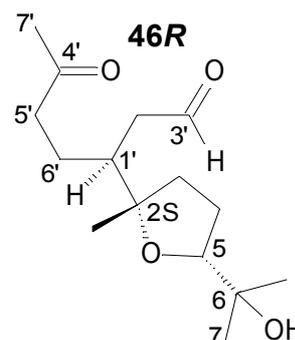
RMN¹³C (125MHz, CDCl₃) δ: 208,1 (C4'); 203,2 (C3'); 85,3 (C2); 84,3 (C5); 70,9 (C6); 45,1 (C2'); 41,8 (C5'); 41,8 (C1'); 33,3 (C6'); 29,8 (C7'); 27,2 (C1); 25,0 (C8); 25,0 (C4); 24,7 (C3); 22,9 (C7).



IV (filme, cm^{-1}) ν_{max} : 3521 (O–H); 1712 (C=O)

EM (M/Z): Calculado (270,1831). Encontrado (253,1019 – 100,0%, 235,0904 – 21,1%, 254,1048 – 15,6%, 270,1000 – 2,4%).

Produto (46R) – [(3S)-3-[(2S,5R)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]-6-oxoheptanal]



FÓRMULA MOLECULAR: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4$

MASSA MOLECULAR: 270,36

RMN¹H (300MHz, CDCl_3) δ : 9,51 (dd, $J=3,7\text{Hz}$; 1,1Hz, 1H, H3'); 3,45 (dd, $J=10,6$; 4,8Hz, 1H, H5); 2,52 (m, 2H); 2,27 – 2,17 (m); 2,15 (s, 3H, H7'); 1,93 – 1,58 (m); 1,24 (s, 3H, H1); 1,33 – 1,10 (m); 1,13 (s, 3H, H8); 1,07 (s, 3H, H7).

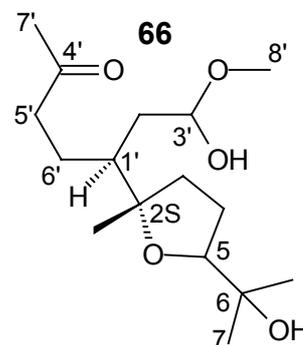
RMN¹³C (75MHz, CDCl_3) δ : 208,0 (C4'); 200,0 (C3'); 85,7 (C2); 85,6 (C5); 70,0 (C6); 44,0 (C2); 85,6 (C5); 70,0 (C6); 44,0 (C2'); 43,8 (C1'); 42,2 (C5'); 33,1 (C6'); 30,0 (C7'); 28,0 (C1); 25,9 (C7); 25,7 (C4); 24,5 (C3); 24,1 (C8).

IV (filme, cm^{-1}) ν_{max} : 3534 (O–H); 1717 (C=O)

EM (M/Z): Calculado (271,1931). Encontrado: (253,1023 – 100,0%; 271,1081 – 52,6%; 269,0954 – 49,2%; 270,0971 – 8,0%).

- b) Ozonólise com redução do ozonídeo pelo uso de Me_2S :** em um método semelhante ao descrito no item **5.6.10-a**, com quase todos os componentes utilizados na mesma quantidade, porém usando MeOH como solvente da reação, contendo pequenas quantidades de água. Com isso, a reação pode levar a produtos como **66**.

Produto (66) – [(5S)-7-metoxi-5-[(2S)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]heptan-2-ona]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₇H₃₂O₅

MASSA MOLECULAR: 316,43

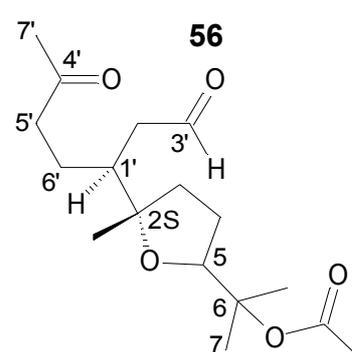
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 4,46 (dd, J=6,4Hz; 4,9Hz, 1H, H3'); 3,70 (m, 1H, H5); 3,35 (s, 3H, H8'); 3,34 (s, 3H, H8'); 2,14 (s, 3H, H7').

RMN¹³C (125MHz, CDCl₃) δ: 208,0 (C4'); 104,5 (C3'); 86,4 (C5); 86,1 (C2); 70,2 (C6); 53,9 (C8'); 52,9 (C8'); 43,1 (C1'); 42,9 (C5'); 36,6 (CH₂); 35,1 (CH₂); 30,0 (C7'); 26,1 (CH₂); 25,3 (CH₂); 23,6 (C8); 23,0 (C7).

IV (filme, cm⁻¹) v_{max}: 3437 (O–H); 2855 (CH(OMe)₂); 1716 (C=O)

- c) **Ozonólise com redução do ozonídeo pelo uso de Me₂S:** Em um processo semelhante ao descrito no item **5.6.10-a**, porém usando **55** como material de partida (87mg, 0,31mmol) e 0,2ml (2,7mmol, 8,7eq) de Me₂S para o tratamento do ozonídeo. Segundo análise de RMN¹C, o produto **56** foi obtido como majoritário em uma mistura (com massa total de 13,0mg) que também contém **67**.

Produto (56) [1-metil-1-((5S)-5-metil-5-[(1S)-4-oxo-1-(2-oxoetil)pentil]tetraidrofuran-2-il)etil acetato]



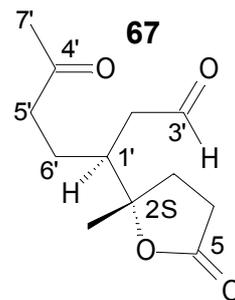
FÓRMULA MOLECULAR: C₁₇H₂₈O₅

MASSA MOLECULAR: 312,40

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 9,75 (d, J=1,8Hz, 1H, H3'); 9,50 (d, J=2,6Hz, 1H, H3'); 3,96 (dd, J=13,7Hz; 8,8Hz, 1H, H5); 3,61 (dd, J=9,7Hz; 7,0Hz, 1H, H5); 2,57 (m, 1H); 2,40 – 1,23 (m, 23H); 2,14 (s, 3H, H7'); 2,17 (s, 3H, H7'); 1,99 (s, 3H, H10); 1,98 (s, 3H, H10); 1,50 (s, 3H, H8); 1,46 (s, 3H, H8); 1,43 (s, 3H, H7); 1,39 (s, 3H, H7); 1,26 (s, 3H, H1); 1,18 (s, 3H, H1).

RMN¹³C (125MHz, CDCl₃) δ: 208,3 (C4'); 208,1 (C4'); 202,3 (C3'); 170,3 (C9); 170,2 (C9); 85,5 (C2); 85,8 (C2); 83,5 (C8); 83,2 (C8); 82,8 (C6); 82,6 (C6); 44,1 (C5'); 43,9 (C1'); 43,8 (C1'); 42,4 (C2'); 42,3 (C2'); 44,1 (C5').

Produto (67) – [(3S)-3-[(2S)-2-metil-5-oxotetraidrofuran-2-il]-6-oxoheptanal]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₂H₁₈O₄

MASSA MOLECULAR: 226,27

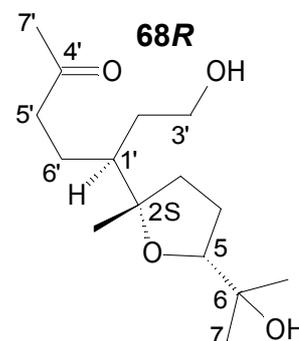
RMN¹³C (125MHz, CDCl₃) δ: 207,9 (C4'); 199,7 (C3'); 176,6 (C5); 85,9 (C2); 44,1 (C5'); 42,3 (C2'); 41,9 (C1').

5.6.11 – Abertura de anéis cicloexenos utilizando reação de ozonólise e redução por NaBH₄.

a) Ozonólise com redução do ozonídeo pelo uso de NaBH₄ (Método a):

Utilizando um borbulhador adaptado a um balão de 250ml, ozônio foi borbuhlado através de uma solução de **31R** (107mg, 0,45mmol) em metanol durante 12 minutos, à -78°C. Em seguida o ozônio foi substituído por argônio e hidreto de boro e sódio (44,1mg, 1,2mmol, 2,7eq) foi adicionado ainda à -78°C. Lentamente a temperatura foi elevada a T.A numa reação que durou 4 horas. Após isto o metanol foi evaporado deixando um resíduo que foi diluído em H₂O e extraído com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e solução aquosa saturada de NaCl, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por CC utilizando hexano/AcOEt 70% até 100%, o produto **68R** apresentou o rendimento de 60% (73,4mg).

Produto (68R) – [(5S)-7-hidroxi-5-[(2S,5R)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]heptan-2-ona]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₅H₂₈O₄

MASSA MOLECULAR: 272,38

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 3,74 – 3,57 (m, 3H, H5; H3'; H3'); 2,68 (m, 1H, H5'); 2,52 (m, 1H, H5'); 2,12 (s, 3H, H7'); 1,89 – 1,23 (m, 6H); 1,20 (s, 3H, H1); 1,15 (s, 3H, H8); 1,10 (s, 3H, H7).

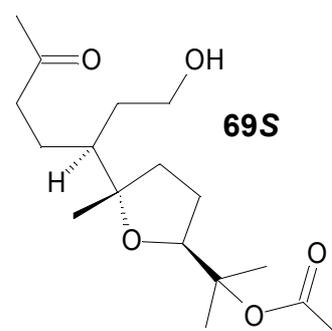
RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 209,5 (C4'); 86,5 (C2); 86,4 (C5); 70,1 (C6); 61,7 (C3'); 44,7 (C1'); 42,8 (C5'); 36,4 (C2'); 33,7 (C6); 30,0 (C7'); 27,8 (C1); 26,1 (C3); 25,0 (C4); 24,3 (C8); 24,0 (C7).

IV (filme, cm⁻¹) ν_{max}: 3406 (O–H); 1703 (C=O)

EM (M/Z): Calculado (272,1988). Encontrado (255,145 – 100,0%; 273,1227 – 81,9%; 314,1025 – 43,9%; 143,0581 – 43,5%; 271,1075 – 2,1%.

b) Ozonólise com redução do ozonídeo pelo uso de NaBH₄ (Método c): Foi utilizado o mesmo método mostrado 5.6.11-a, porém utilizando **55S** (101mg, 0,36mmol) como material de partida, com 15 minutos de exposição ao ozônio. A redução foi efetuada com NaBH₄ (41,7mg, 1,1mmol, 3,1eq) com 2:15h de exposição ao hidreto. Após purificação por CC utilizando hexano/AcOEt 40% até 100%, o produto **69S** foi isolado em rendimento de 54% (61,4mg).

Produto (69S) – [(5S)-7-hidroxi-5-[(2S,5S)-5-(1-acetil-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]heptan-2-ona]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₇H₃₀O₅

MASSA MOLECULAR: 314,42

RMN¹H (500MHz, CDCl₃) δ: 4,31 (dd, J=7,1Hz; 6,2Hz, 1H, H5); 3,73 (m, 2H, H3'); 2,73 (dt, J=15,9Hz, 7,0Hz, 1H, H5'); 2,54 (dt, j=15,9Hz; 6,0Hz, 1H, H5'); 2,12 (s, 3H, H7'); 1,96 (s, 3H, H10); 1,95 – 1,47 (m, 8H); 1,48 (s, 3H, H8); 1,44 (s, 3H, H7); 1,41 – 1,29 (m, 1H); 1,12 (s, 3H, H1).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 209,8 (C4'); 170,4 (C9); 86,7 (C2); 83,1 (C6); 82,7 (C5); 61,2 (C3'); 44,2 (C1'); 42,7 (C5'); 35,7 (C2'); 33,5 (C6'); 29,9 (C7'); 25,8 (C4); 24,0 (C3); 22,5 (C8'); 22,3 (C7); 21,9 (C10); 21,6 (C1).

IV (filme, cm⁻¹) v_{max}: 3443 (O–H); 1733 (C=O); 1714 (C=O);

- c) Ozonólise com redução do ozonídeo pelo uso de NaBH₄ (Método d):** Com o mesmo método mostrado em **5.6.11-a**, a reação foi conduzida com **55S** (113mg, 0,43mmol) como material de partida, com 44 minutos de exposição ao ozônio. A redução foi efetuada com NaBH₄ (44,8mg, 1,2mmol, 3,0eq) com 3:20h de exposição ao hidreto. Após purificação por CC utilizando hexano/AcOEt 70% até 100%, o produto **70S** foi isolado em rendimento de 51% (69,6mg), e o produto **71S** com rendimento de 16% (21,7mg).

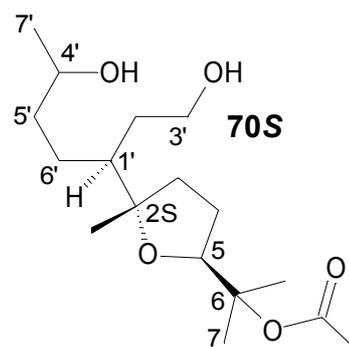
Produto (70S) – [(3S)-3-[(2S,5S)-5-(1-acetil-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]heptano-1,6-diol]

FÓRMULA MOLECULAR: C₁₇H₃₂O₅

MASSA MOLECULAR: 316,43

RMN¹H (500MHz, CDCl₃) δ: 4,05 (m, 1H, H5); 3,82 (m, 1H, H4'); 3,76 (m, 1H, H3'); 3,64 (m, 1H, H4'); 2,32-1,12 (m); 2,00 (s, 3H, H10); 1,99 (s, 3H, H10); 1,50 (3H, s, H7); 1,20 (s, 3H, H1); 1,20 (d, J=6,2Hz, 3H, H7'); 1,19 (s, 3H, H1); 1,90 (d, J=5,9Hz, 3H, H7'); 1,05 (s, 3H, H8); 1,03 (s, 3H, H8).

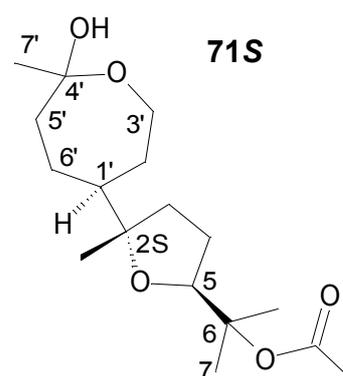
RMN¹³C (125MHz, CDCl₃) δ: 170,5 (C9); 170,4 (C9); 86,6 (C2); 86,5 (C2); 82,8 (C5); 82,7 (C5); 82,5 (C6); 68,4 (C4'); 67,4 (C4'); 61,8 (C3'); 61,7 (C3'); 45,0 (C1'); 44,5 (C1');



38,2 (C6'); 38,1 (C6'); 34,9 (C2'); 34,7 (C2'); 33,3 (C5'); 33,0 (C5'); 27,0 (C4'); 26,9 (C4); 21,6 (C3); 26,0 (C3); 22,7 (CH₃); 22,5 (CH₃); 22,4 (CH₃); 22,2 (CH₃); 22,1 (CH₃); 22,1 (CH₃); 22,1 (CH₃).

IV (filme, cm⁻¹) ν_{\max} : 3401 (O–H); 1732 (C=O)

Produto (71S) – [(5S)-5-[(2S,5S)-5-(1-acetil-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]-2-metiloxepan-2-ol]



FÓRMULA MOLECULAR: C₁₇H₃₀O₅

MASSA MOLECULAR: 314,42

RMN¹H (250MHz, CDCl₃) δ : 4,01 (m, 1H, H5); 3,89 – 4,43 (m, 2H, H3'); 1,96 (s, 3H, H10); 1,44 (s, 3H, H7'); 1,45 (s, 3H, H7, H8); 1,10 (s, 3H, H1).

RMN¹³C (62MHz, CDCl₃) δ : 170,5 (C9); 108,5 (C4'); 85,4 (C6); 82,7 (C5); 61,8 (C5'); 51,9 (C1'); 35,5 (CH₂); 34,8 (CH₂); 32,5 (CH₂); 26,3 (C3); 23,6 (C4); 23,5 (CH₃); 22,6 (CH₃); 22,5 (CH₃); 21,6 (CH₃); 21,5 (CH₃).

IV (filme, cm⁻¹) ν_{\max} : 3407 (O–H); 1735 (C=O)

5.6.12 – Reações de benzoilação de fenol aminas.

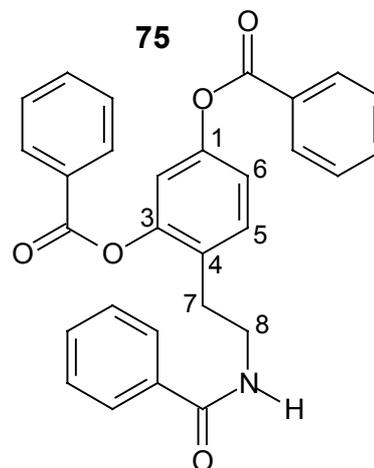
- a) **Benzoilação utilizando cloreto de benzila e NaOH:** Em um tubo de ensaio tampado foi adicionado 150mg (0,79mmol) de 3-hidroxi tiramina, 3ml de solução aquosa de NaOH 5% e 3 porções de 0,1ml de cloreto de benzoíla (1,1mmol, 1,4eq), em 3 adições, uma a cada minuto, intercalado com agitação vigorosa e constante. Após a última adição, a agitação foi mantida até completar 10 minutos. A seguir, o sólido foi filtrado, e lavado com H₂O gelada e recristalizado com etanol. Os produtos foram separados utilizando CCP com hexano/AcOEt 60% como fase móvel. O produto **75** foi obtido com 9% de rendimento (24,9 mg).

Produto (75) – [benzoato de 4-[(2-benzoilamino)etil]-3-hidroxifenila]

FÓRMULA MOLECULAR: C₂₂H₁₉NO₄

MASSA MOLECULAR: 361,39

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 8,01 – 7,21 (m, 14H); 6,43 (sl, 1H, NH); 3,77 (dd, J=12,8Hz; 6,6 Hz, 2H, H8); 3,00 (t, J=6,6Hz, 2H, H7).



RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 167,5 (HNCOPh); 164,3 (PhCOO); 164,3(PhCOO); 142,4 (C); 141,0 (C); 138,0 (C); 134,4 (C); 133,6 (CH); 131,4 (CH); 130,1 (CH); 128,0 (C); 127,9(C); 134,4 (C); 133,6 (CH); 131,4 (CH); 130,1 (CH); 128,7 (C); 128,6 (C); 128,5 (CH); 128,4 (CH); 127,0 (CH); 126,9 (CH); 124,0 (CH); 123,6 (CH); 41,0 (C7); 35,3 (C8).

IV (pastilha KBr, cm⁻¹) v_{max}: 3319 (O–H); 3065 (C–H aromático); 1742 (C=O ester); 1645 (C=O amida).

EM (M/Z): Calculado (361,1314). Encontrado (105,0019 – 100,0%; 77,0124 – 20,6%; 106,0044 – 7,4%; 344,0273 – 7,2%)

- b) Benzoilação utilizando cloreto de benzila e piridina:** Em um balão de 2 bocas foi adicionado 150mg (0,79mmol) de cloridrato de 3-hidroxi tiramina, 4,0ml de piridina, e 1,2ml (6,1mmol, 7,7eq) de cloreto de benzoila com aquecimento à 100°C. Após 130 minutos, o bruto reacional foi resfriado à T.A., solubilizado em diclorometano e seco sob vácuo para retirada do excesso de piridina. O bruto reacional foi purificado por CC utilizando hexano/ AcOEt 20 a 80% como eluente. O principal produto foi solubilizado em AcOEt, levado à 0°C e recristalizado com a adição de hexano gelado. O cristal em questão foi identificado como o produto **76**, com 80% de rendimento (360,2mg).

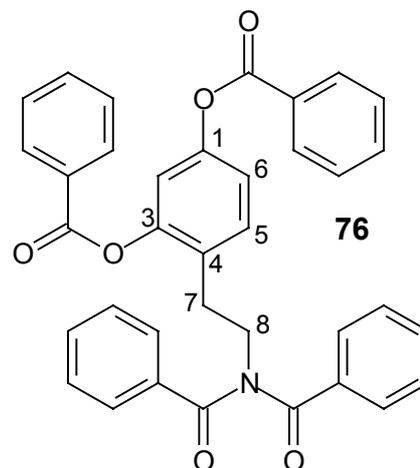
Produto (76) – [3-(benzoil)-4-[2-(dibenzoil)etil] fenil benzoato]

FÓRMULA MOLECULAR: C₃₆H₂₇NO₆

MASSA MOLECULAR: 569,61

PONTO DE FUSÃO: 133°C – 135°C

ANÁLISE ELEMENTAR: Calculado: (C=75,9%; H=4,8%; N=2,5%). Encontrado: (C=76,8%; H=5,0%; N=2,6%)



RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 8,08 (d, J=8,1Hz, 5H); 7,59 – 7,13 (m, 20H); 4,33 (t, J=7,7Hz, 2H, H8); 3,20 (t, J=8,4Hz, 2H, H7).

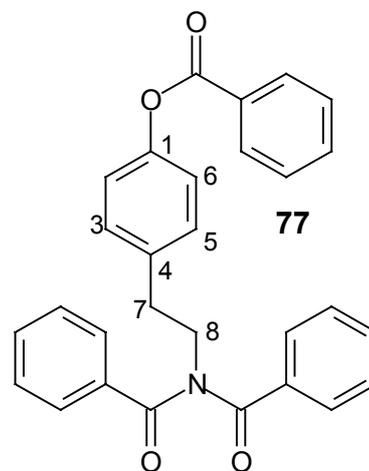
RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 174,2 (CONBz); 164,2 (COOBz); 164,2 (COOBz); 142,4 (C); 141,2 (C); 137,2 (C); 136,5 (C); 133,5 (C); 131,7 (CH); 130,1 (CH); 128,7 (CH); 128,4 (CH); 128,2 (CH); 128,3 (CH); 124,1 (CH); 123,5 (CH); 47,9 (C7); 34,5 (C8).

IV (pastilha KBr, cm⁻¹) v_{max}: 3067 (C–H aromático); 1737 (C=O ester); 1753 (C=O ester); 1646 (C=O amida).

- c) **Benzoilação utilizando cloreto de benzila e piridina:** Foi utilizado o método **5.6.12-b**, entretanto com cloridrato de tiramina (**72-HCl**) como material de partida (210mg, 1,2mmol) e 1,0ml (8,6mmol, 7,1eq) de cloreto benzóico. O produto **77** apresentou 74% de rendimento (398,7mg).

Produto (77) – [4-[2-(dibenzoil)etil] fenil benzoato]**FÓRMULA MOLECULAR:** C₂₉H₂₃NO₄**MASSA MOLECULAR:** 449,50**PONTO DE FUSÃO:** 135°C – 137°C

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (d, J=16,6Hz, 2H); 7,65 – 7,13 (m, 16H); 4,29 (td, J=6,0Hz; 4,9Hz, 2H, H8); 3,17 (dd, J=7,0Hz; 8,8Hz, 2H, H7).



RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 173,9 (HNCOPh); 164,9 (COOBz); 149,4 (C); 136,3 (C); 135,7 (C); 133,3 (CH); 131,5 (CH); 129,9 (CH); 129,4 (C); 128,5 (C); 128,3 (CH); 128,1 (CH); 128,0 (CH); 121,6 (CH); 48,2 (C7); 34,3 (C8).

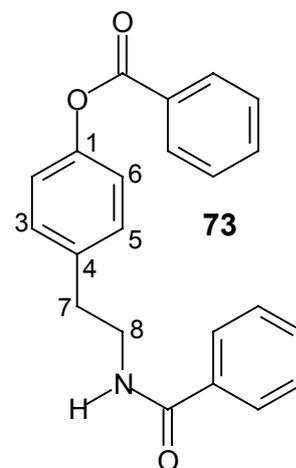
IV (pastilha KBr, cm⁻¹) v_{max}: 3067 (C–H aromático); 3031 (C–H aromático); 1743 (C=O ester); 1650 (C=O amida).

- d) **Benzoilação utilizando cloreto de benzila e piridina:** Novamente o método 5.6.12-b foi utilizado, porém com cloridrato de tiramina (**72-HCl**) como material de partida (2g, 11,5mmol) e 3,0ml (25,8mmol, 2,2eq) de cloreto benzóico. O produto **73** apresentou 54% de rendimento (2,1g).

Produto (73) – [4-[2-(benzoilamino)etil]fenil benzoato]**FÓRMULA MOLECULAR:** C₂₂H₁₉NO₃**MASSA MOLECULAR:** 345,39

RMN¹H (250MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (dd, J=7,1Hz; 1,4Hz, 1H); 7,73 – 7,15 (m, 12H); 6,32 (sl, 1H, NH); 3,71 (dd, J=13,0Hz; 6,8Hz, 2H, H7); 2,96 (t, J=6,9Hz, 2H, H8).

RMN¹³C (62MHz, CDCl₃) δ: 167,6 (HNCOPh); 165,3 (COOBz);



149,6 (C); 136,6 (C); 134,5 (C); 133,6 (CH); 131,5 (CH); 130,2 (CH); 129,9 (CH); 129,5 (C); 128,6 (CH); 126,9 (CH); 121,9 (CH); 41,2 (C7); 35,2 (C8).

IV (pastilha KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3352 (N–H); 3058 (C–H aromático); 3031 (C–H aromático); 1730 (C=O ester); 1637 (C=O amida).

5.2.13 – Reações de desbenzilação seletiva

- a) Desbenzilação utilizando K_2CO_3 :** Um balão contendo **76** (152mg, 0,27mmol) e K_2CO_3 (64mg, 0,46mmol, 1,7eq) foi deixado durante 2 horas sob alto vácuo. Em seguida, foi adicionado ao balão 3ml de MeOH, e a reação foi mantida durante 45 minutos, até a adição de HCl. Após CC utilizando hexano/AcOEt de 20% até 80%, o produto obtido passou por recristalização, onde o produto principal foi dissolvido em AcOEt, resfriado até 0°C , e depois, sobre a solução foi gotejado hexano. O cristal obtido (produto **79**) apresentou 51% de rendimento (50,1mg).

Produto (79) – [N-benzoil-N-[2-(2,4-diidroxifenil)etil]benzamida]

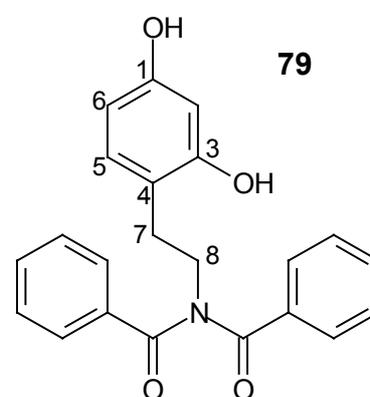
FÓRMULA MOLECULAR: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4$

MASSA MOLECULAR: 361,39

RMN¹H (500MHz, CDCl_3) δ : 7,34 – 7,09 (m, 11H); 6,80 – 6,63 (m, 3H); 4,22 (t, J=7,5Hz, 2H, H8); 3,00 (t, J=7,5Hz, 2H, H7).

RMN¹³C (75MHz, CDCl_3) δ : 174,8 (HNCOPh); 143,7 (C); 143,8 (C); 136,3 (C); 132,0 (CH); 128,8 (CH); 128,3 (CH); 121,5 (CH); 116,2 (CH); 115,3 (CH); 48,7 (C7); 34,3 (C8).

IV (pastilha KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3381 (O–H); 3055 (C–H aromático); 1692 (C=O amida); 1600 (C=O amida)

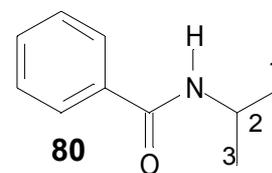


- b) Desbenzoilação utilizando MeONa:** Em um balão com atmosfera de argônio anidro foi adicionado 0,39mmol de MeONa (4,6eq) solubilizado em MeOH sobre uma suspensão do produto **76** (105,6mg, 0,19mmol) em metanol. A reação foi conduzida a -10°C , durante 3 horas. Após placa preparativa com Hexano/AcOEt 40% como fase móvel, o produto **79**, foi obtido com 16% de rendimento (11,0mg).
- c) Desbenzoilação utilizando isopropilamina:** Em um balão foi adicionado 100mg (0,18mmol) do produto **76**, 2ml de benzeno tratado e 0,13ml de isopropilamina (2,16mmol, 12eq). Após reação de 29 horas, o solvente foi evaporado sob vácuo e houve purificação com CCP usando hexano/ AcOEt 40% como fase móvel. Os produtos **79** e **80** foram isolados em pequenas quantidades. A determinação do rendimento de **79** devido à dificuldades na purificação.

Produto (80) – [N-isopropilbenzamida]

FÓRMULA MOLECULAR: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$

MASSA MOLECULAR: 163,21



RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ : 7,74 (dd, $J=6,8\text{Hz}$; $J=6,9\text{Hz}$; $J=1,6\text{Hz}$, 2H); 7,50 – 7,35 (m, 3H); 6,10 (s, 1H, NH); 4,28 (dt, $J=20,1\text{Hz}$; 6,6Hz. 1H, H2); 1,26 (d, $J=6,7\text{Hz}$, 6H, H1, H3).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 166,8 (HNCOPh); 134,9 (C); 131,3 (CH); 128,5 (CH); 126,9 (CH); 42,0 (C2); 22,8 (C1; C3).

- d) Desbenzoilação utilizando K₂CO₃:** Seguindo o mesmo procedimento descrito no item 5.6.13-a, porém utilizando **77** como material de partida (882mg, 2,0mmol), 306mg (2,2mmol, 1,1eq) de K₂CO₃ e 45 minutos de reação. O cristal obtido (produto **81**) apresentou 51% de rendimento (351,9mg).

Produto (81) – [N-benzoil-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]benzamida]

FÓRMULA MOLECULAR: $C_{22}H_{19}NO_3$

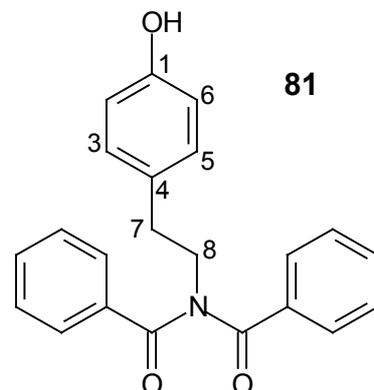
MASSA MOLECULAR: 345,39

PONTO DE FUSÃO: 115°C – 118°C.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 7,35 – 7,10 (m, 12H); 6,74 (m, 2H); 4,24 (td, J=5,7Hz; 4,8Hz; 2H, H8); 3,07 (dd, J=8,8Hz; 6,6Hz, 2H, H7).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 174,6 (HNCOPh); 154,7 (C); 136,5 (C); 131,9 (CH); 130,3 (CH); 129,9 (CH); 128,8 (CH); 128,2 (CH); 155,4 (CH); 48,8 (C7); 34,1 (C8).

IV (pastilha KBr, cm⁻¹) ν_{max}: 3318(O–H); 3065 (C–H aromático); 3021 (C–H aromático); 1635 (C=O amida).



- e) **Desbenzoilação utilizando K₂CO₃**: Um balão contendo **73** (2,1g; 6,2mmol) e K₂CO₃ (1,2g 4,5mmol, 0,7eq) foi deixado durante 2 horas sob alto vácuo. Em seguida, foi adicionado ao balão 10ml de MeOH, e a reação foi mantida durante 15 minutos, até a adição de HCl. Após CC utilizando hexano/AcOEt de 20% até 80%, como eluente o produto **39** foi isolado com 75% de rendimento (1,1g).

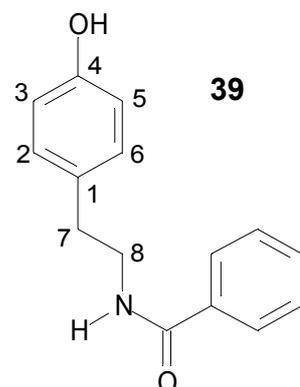
Produto (39) – [N-[2-(4-hidroxifenil)etil]benzamida]

FÓRMULA MOLECULAR: $C_{15}H_{15}NO_2$

MASSA MOLECULAR: 241,28

PONTO DE FUSÃO: 159°C – 160°C

RMN¹H (250MHz, CDCl₃) δ: 7,67 (m, 2H); 7,43 – 7,28 (m, 3H); 7,11 (d, 8,6Hz, 1H); 6,80 (m, 3H); 6,10 (sl, 1H, HN); 4,83 (sl, 1H, HO); 3,72 (dd, J= 13,0Hz; 7,0Hz, 2H, H8); 3,02 (t, J= 7,2Hz, 2H, H7).



IV (pastilha KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3330 (O–H e/ou N–H); 3062 (C–H aromático); 1639 (C=O amida).

VI – BIBLIOGRAFIA

1. O'Donnel, G.W; Sutherland, M. D. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 2021-2043.
2. (a) Cornwell, P. A.; Barry, B.W. *Int. J. Pharm.* **1995**, *177*, 101-112. (b) Nadharan, B. N. *Int. J. Toxicol.* **1999**, *18*, 33-40. (c) Jakovlev, V.; Isaac, O.; Thiemer, K.; Kunde, R. *Planta Med.* **1979**, *35*, 125-140 (d) Ganzera, M.; Schneider P.; Stuppner, H., *Live Sc.*, **2006**, *78*, 856-861 (e)Kunde, R.; Flaskamp, E.; Thiemer, K. *Planta Med.* **1980**, *39*, 38-50; CAN 93:107287 (f) Kedzia, B.; *Herba Polonica*, **1991**, *37*, 29-38; CAN 116:158677 (g) Ruberto, G.; Baratta, M. T. *Food Chem.* **2000**, *29*, 167-174
3. (a) O.R. Gottlieb; M. T. Magalhães. *Perfum. Essent. Oil Res.* **1958**, *49*, 711; (b) O. R. Gottlieb; M. T. Magalhães. *Boletim do Instituto de Química Agrícola* **1958**, *54*, 7-14.
4. Iwashita, T; Kusumi, T; Kakisawa, H. *Chem. Lett.* **1979**, 947-950.
5. (a) Miyazawa, M.; Funatsu, Y.; Kameoka H. *Chem. Express* **1992**, *7*, 573-576; CAN 113:148635 (b) Miyazawa. M; Nankai, H.; Kameoka, H. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 1077-80. (c) Limberger, R. P.; Ferreira, L.; Castilhos, T.; Aleixo, A. M.; Petersen, R. Z.; Germani, J. C.; Zuanazzi, J. A.; Fett-Neto, A.G.; Henriques, A. T. *Appl. Microbiol. Biotechn.* **2003**, *61*, 552-555. (d) Oliveira, C. M. de; Silva, C. C. da; Collins, C. H.; Marsaioli, A. J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 661-666. (e) Aleixo, A. M. *Desenvolvimento de metodologias para oxidações seletivas em esqueletos p-mentânicos. Utilização para transposição de 1,2 de enonas ou apenas de carbonilas. Aplicações em sínteses de produtos naturais - Tese de Doutorado.* Instituto de Química. Universidade Estadual de Campinas. **1999**.
6. Flaskamp, E.; Nonnenmacher, G.; Zimmermann, G; Isaac, O. *Z. Naturforsch*, **1981**, *36b*, 1023-1030
7. Baptistella, L. H. B.; Souza, I. M. O.; Gushikem, Y.; Aleixo, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 2695-2698.
8. (a) Fernandez, J. Z.; Souto, M. L.; Norte, M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 235-246 (b) Nishiguchi, G.A; Graham, J; Bouraoui, A; Jacobs, R. S.; Little, R. D. *J. Org.Chem.* **2006**, *71*, 5936-5941. (c) Fernández, J. J.; Souto, M. L.; Norte, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2237-2243 (d) Manríquez, C. P.; Souto, M. L. Gavín, M. N.; Fernández J. J. *Tetrahedron*, **2001**, 3117-3123. (e) Souto, M. L.; Manríquez, C. P.; Norte, M.; Leira, F.; Fernández, J. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *13*, 1261-1264. (f) Matsuzawa, S.; Suzuki, T.; Suzuki, M.; Matsuda, A.; Kawamura, T.; Mizumo, Y.; Kikuchi, K. *FEBS Lett.* **1994**, *356*, 272-274.

9. Ziegler, H. L.; Stærk, Dan; Christensen, J.; Olsen, C, E.; Sittie, A. A.; Jaroszewski, J. W. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1764 -1768.
10. (a) Sheriha, G. M.; Abouamer, K.; Elshtaiwi, B. Z. *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 884-446 (b) Gnan, S. O.; Sheriha, G. M. *J. Food Prot.* **1986**, *49*, 340-341. (c) McPhail, A. T.; McPhail, D. R.; Al-Said, M. S.; El-Domiaty, M. M.; El-Feraly, F. S. *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 3055-3057 (d) Al-Yahya, M. A.; Al-Rehaily, A. J.; Al-Said, M. S.; El-Feraly, F. S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 899-903. (e) Taber, D.F.; Bhamidipati, R. S.; Thomas, M. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3442-3444.
11. Boivin, T. L. B. *Tetrahedron*, **1987**, *15*, 3309-3362
12. Harmange, J.; Figadère, B. *Tetrahedron Asymm.* **1993**, *4*, 1711-1754
13. Elliott, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, *1*, 2301-2323
14. Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261-290
15. Hartung, J.; Greb, M.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 67-84.
16. (a) Rychnovsky, S. D.; Barlett, P.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3963-3964; (b) Marek I.; Lefrançois, J.M.; Normant J.F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1747-1748
17. (a) Kato, T.; Ichonose, I. Hosagai, T.; Kitahara, Y. *Chem. Lett.* **1976**, 1187-1190 (b) Ting, P. C.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2668-2671 (c) Corey, E. J.; Ha, D-C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3171-3174. (d) Hashimoto, M.; Kan, T.; Nozaki, K.; Mitsutoshi, Y.; Shirahama, H.; Matsumoto T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5088-5107;
18. Hardy, L. D. Estudos para transformações químicas em sistemas sesquiterpênicos do tipo bisabolano – Dissertação de Mestrado. Instituto de Química. Universidade Estadual de Campinas. **2007**
19. Ferraz, H. M. C.; Sano, M. K.; Ribeiro, C. M. R.; *Química Nova*, **1993**, *16*, 548-550
20. Amouroux R.; Folefoc G.; Chastrette F.; Chastrette M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2259-2262
21. Vukicevic R., Konstantinovic S.; Mihailovic M. L. *Tetrahedron.* **1991**, *47*, 859-865
22. Fukuyama, T.; Vranesic, B.; Negri, D.P.; Kishi, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *31*, 2741-2744.
23. Iqbal, J.; Pandey, A.; Chauban, B. P. S. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4143-4154.
24. Hartung, J.; Dress, S.; Greb, M.; Schmidt, P.; Svoboda, I.; Fuess, H.; Murso, A.; Stalke, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2388-2408.

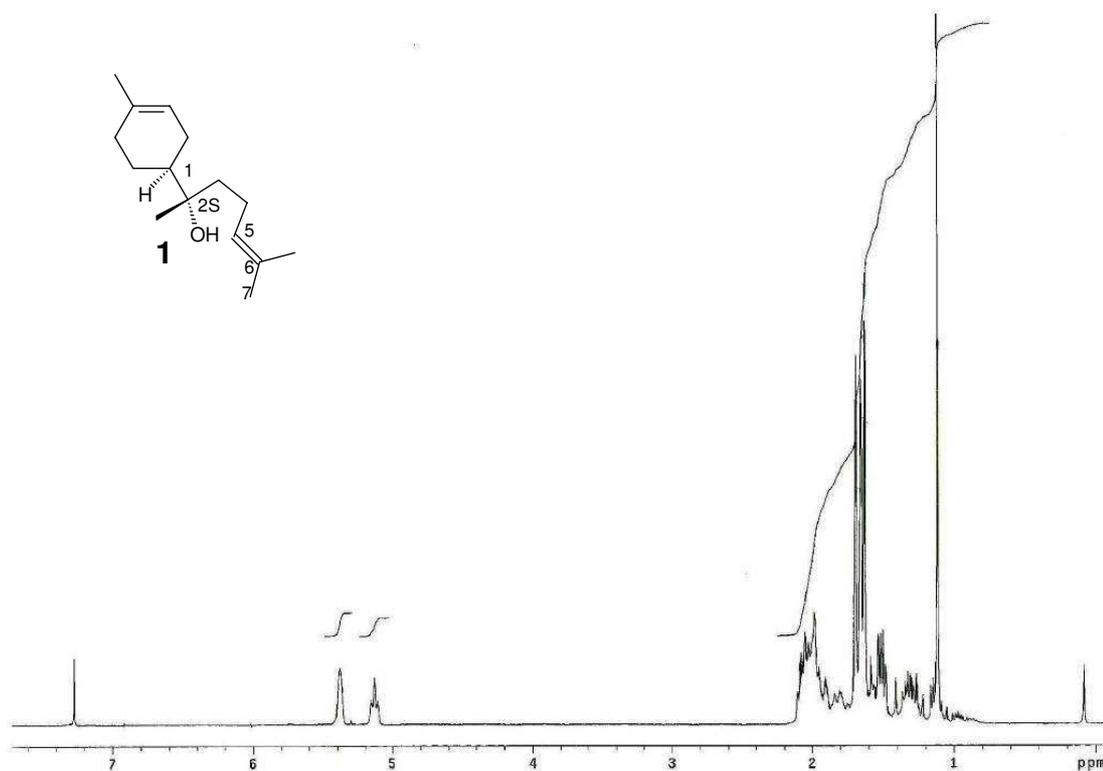
25. (a) Nozaki, K.; Shirahama, H. *Chem. Lett.*, **1988**, 1847-1848; (b) Hashimoto, M.; Kan, T.; Nozaki, K.; Mitsutoshi, Y., Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1143-1149;
26. Narayan, R. S.; Sivakumar, M.; Bouheld, E.; Borhan, B. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2489-2492.
27. Morimoti, Y.; Iwai, T.; Konoshita, T. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 6307-6309
28. (a) Towne, T. B.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 6022-6028
(b) Waddell, T. G.; Carter, A. D.; Miller, T. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 381-383
(c) D'Souza, L. J.; Sinha, S. C.; Lu, S-F.; Keinan, E.; Sinha, S. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5255-5262. (d) McDonald, F.E.; Towne, T. B. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5750-5751. (e) Walba, D. M.; Soudt G. S. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 727-730. (f) Schlecht, M. F.; Kim, H. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 53, 583-587.
29. (a) Harrison, I. T.; Kurtz, W.; Massey, I. J.; Unger, S. H. *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 588-591. (b) Hellberg, C.H.; Bakir, F. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1023-1030
30. Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39.
31. (a) Blair, M.; Andrews, P. C.; Fraser, B. H.; Forsyth, C. M.; Junk, P. C.; Massi, M.; Tuck, K. L. *Synthesis*, **2007**, 1523-1527; (b) Daumas, M.; Vo-Quang, Y.; Vo-Quang, L.; Le Goffic, F.; *Synthesis*, **1989**, 64-65
32. Brougham, P.; Cooper, M. S.; Cummerson, D. A.; Heaney, H.; Thompson, N. *Synthesis* **1987**, 1015-1017
33. Curci, R.; Fiorentino, M.; Trois, L.; *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4758-4760
34. (a) Sala, G.D.; Giordano, L.; Lattanzi, A.; Proto, A.; Scettri, A. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3567-3573; (b) Lattanzi, A.; Sala, G. D.; Russo, M.; Scettri, A. *Synlett*, **2001**, 9, 1479-1481
35. (a) Michaelson, R. C.; Palermo, R. E.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1990 – 1992. (b) Mihelich, E.D.; Daniels, K.; Eickhoff, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7690-7692. (c) Bach, R. D.; Wolber G. J.; Coddens, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6098-6099.
36. Ghong, A. O.; Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1587-1590
37. (a) Howell, A. R. Pattenden, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 10, 2715-2720 (b) Hartung, J.; Drees, S.; Geiss, B. Schm Schmidt, *Synlett*, **2002**, 2, 223-255 (c) Bohlmann, F.; Zeisberg, R. *Org. Magn. Reson.*, **1975**, 7, 426-432.
38. Smith, M. *Organic Synthesis 2nd ed.* Mc Graw Hill, New York, **2002**, 263-271
39. Hassner, A.; Krepski, L. R.; Alexanian V. *Tetrahedron*, **1978**, 34, 2069-2076
40. González, I. C.; Forsyth, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9099-9108.

41. a) Baptistella, L. H. B.; Neto, A. Z.; Onaga, H.; Godoi, E. A. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8407-8410 b) Baptistella, L. H. B. ; Cerchiaro, G. ; Caressato Junior, C. A . *Processo para síntese de quinamidas utilizando reação assistida por microondas.* **2003**. INPI PI0301194-1. 10 abr. 2003 (Depósito).
42. Caserta, T.; Piccialli, V.; Gomez-Paloma, L.; Bifulco, G. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 927-939
43. (a) Criegee, R. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1975**, *14*, 745-752. (b) Geletneky, C.; Berger, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1988**, 1625-1627. (c) Carruthers, W. *Some modern methods of organic synthesis*. 3rd ed. University Press, Cambridge, **1986**, 387-392; (d) Grossman, R. B. *The art of writing reasonable organic reaction mechanisms*. 2nd ed. Springer, New York, **2003**, 178. (e) Chung, B.; Zhang, J.; Donahue, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12363-12373.
44. (a) Mukai, C.; Katoaka, O.; Hanoaka, M.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5910-5918; (b) Ziegler, F. E.; Wallace, O. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3626-3636
45. Constantino, M. G.; Medeiros, E, F. de; *Química Nova* **1988**, *11*, 259-261.
46. (a) Ishmuratov, G. Y.; Kharisov, R. Y.; Yakovleva, M. P.; Botsman, O. V.; Muslukhov, R. R.; Tolstikov, G. A. *Russ. J. Org. Chem.*, **2001**, *37*, 37-39. (b) Ishmuratov, G. Y.; Yakovleva, M. P.; Ganieva, V. A.; Muslukhov, R. R.; Tolstikov, G. A. *Chem. Nat. Compd.*, **2005**, *41*, 41-44. (c) Izzo, I.; Pironti, V.; Monica, C. M.; Sodano, G.; Riccardis, F. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 8977-8980.
47. (a) *Vogel's textbook of practical organic chemistry* 5th ed. Pearson, London, **1989**, p. 955 (b) Bell, K. *Tetrahedron Lett.*, **1986** *27*, 2263-2264 (c) Grochowski, E.; Stepowska, H.; Salanski, P.; Jurczak, J. *Carbohydr. Res* **1988**, *177* 244-246. (d) Kinel, F.A.; Romo, J.; Rosenkranz, G.; Sondheimer, F. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4163. (e) Rastetter, W. H.; Nummy, L. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3149.
48. Gutiérrez, M.; Capson, T. L.; Guzmán, H, M.; González, J.; Ortega-Barría, E.; Quiñoá, E.; Riguera, R.; *J. Nat. Prod.*; **2006**, *69*, 1379-1383.
49. Ghosh, P.; Sil, P.; Das, S.; Thakur, S. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1389-1393.
50. (a) Smith, M. *Organic Synthesis*. 2nd ed. Mc Graw Hill, New York, **2002**, 102-113; (b) (c) Nicolau, K. C.; Lizos, D. E.; Kim S. W.; Schlawe, D.; De Noronha, R. G.; Longbottom, D. A.; Rodriguez, M. Bucci, M.; Cirino, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4460-4470.
51. Morishita, S.; Saito, T.; Hirai, Y.; Shoji, M.; Mishima, Y.; Kawakami, M. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1205-1209.
52. Fátima, Â, de.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; Carvalho, J. E.; Pili, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5437-5442

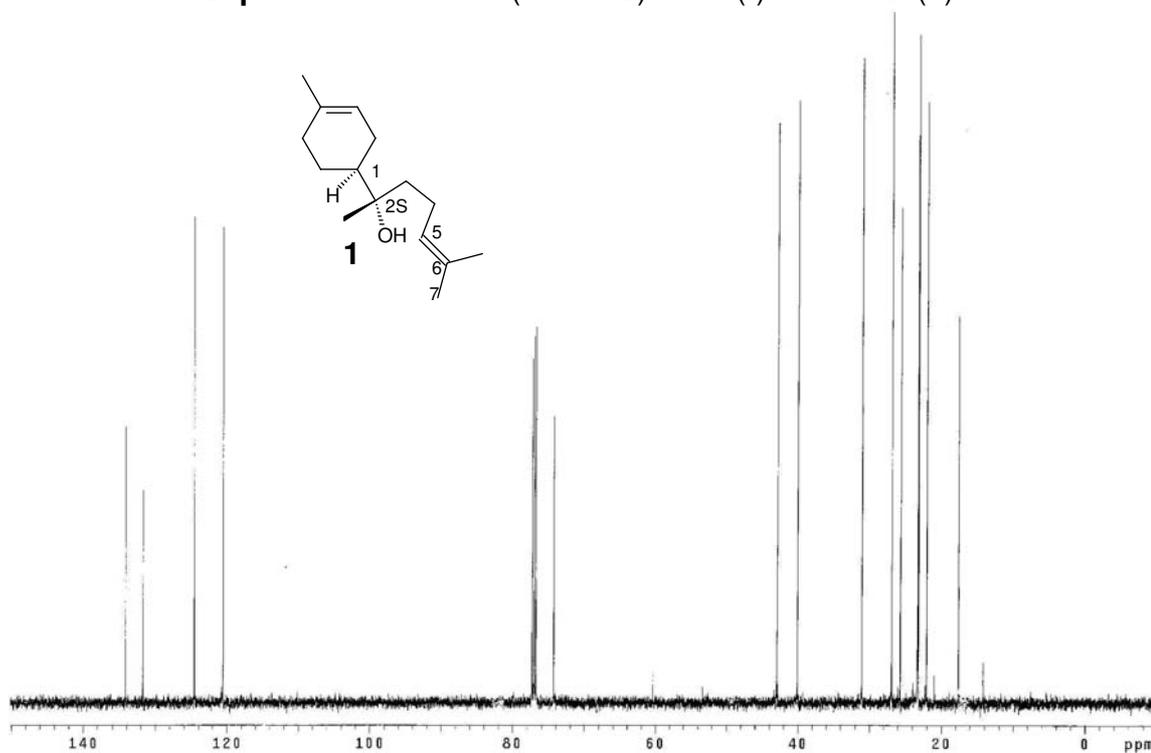
53. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Perrin, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals* Pergamon Press, 1983, Oxford

6 – ESPECTROS SELECCIONADOS

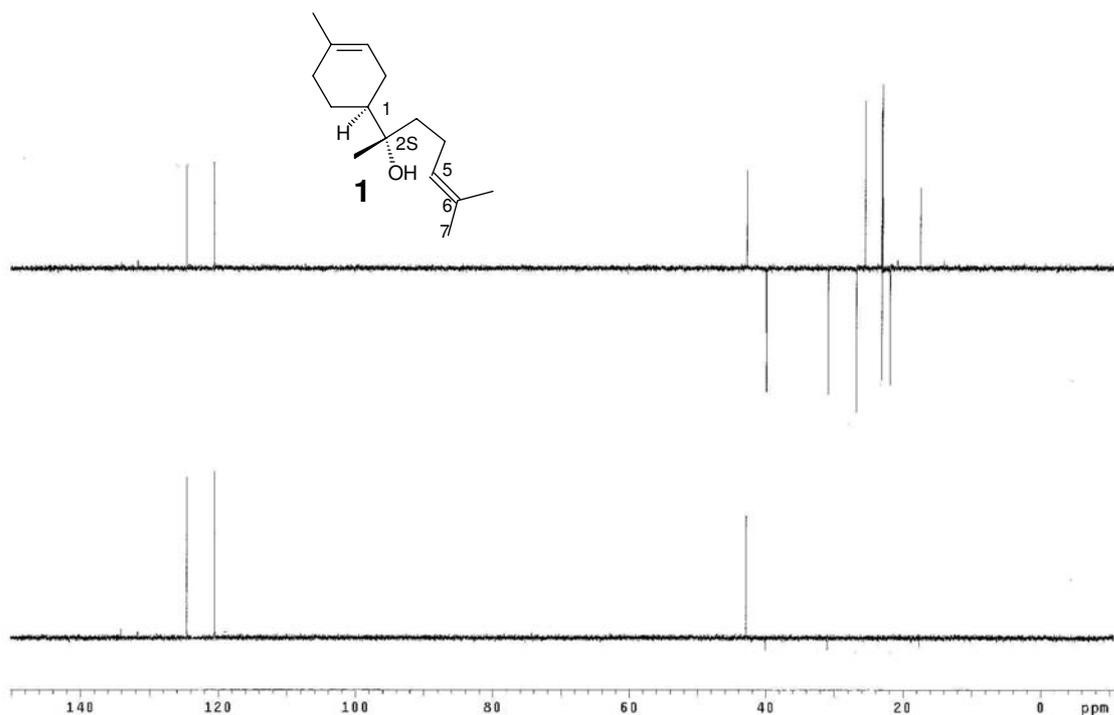
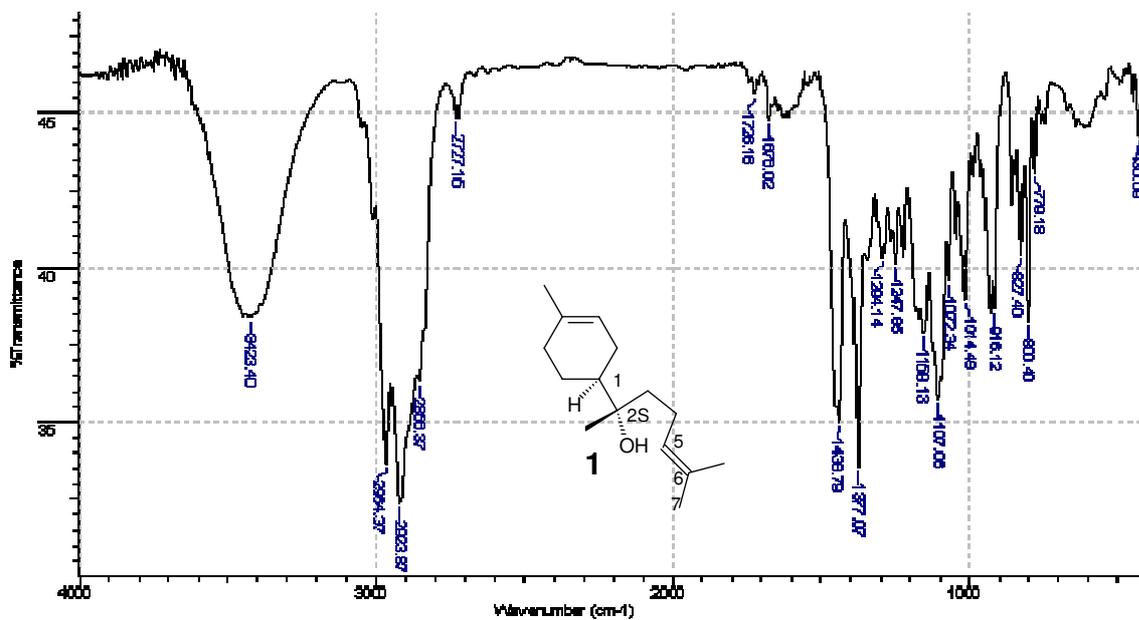
Segue agora os espectros utilizados na identificação das moléculas usadas e obtidas neste trabalho. Os métodos, aparelhos e especificações estão descritas o início da parte experimental (página 61).

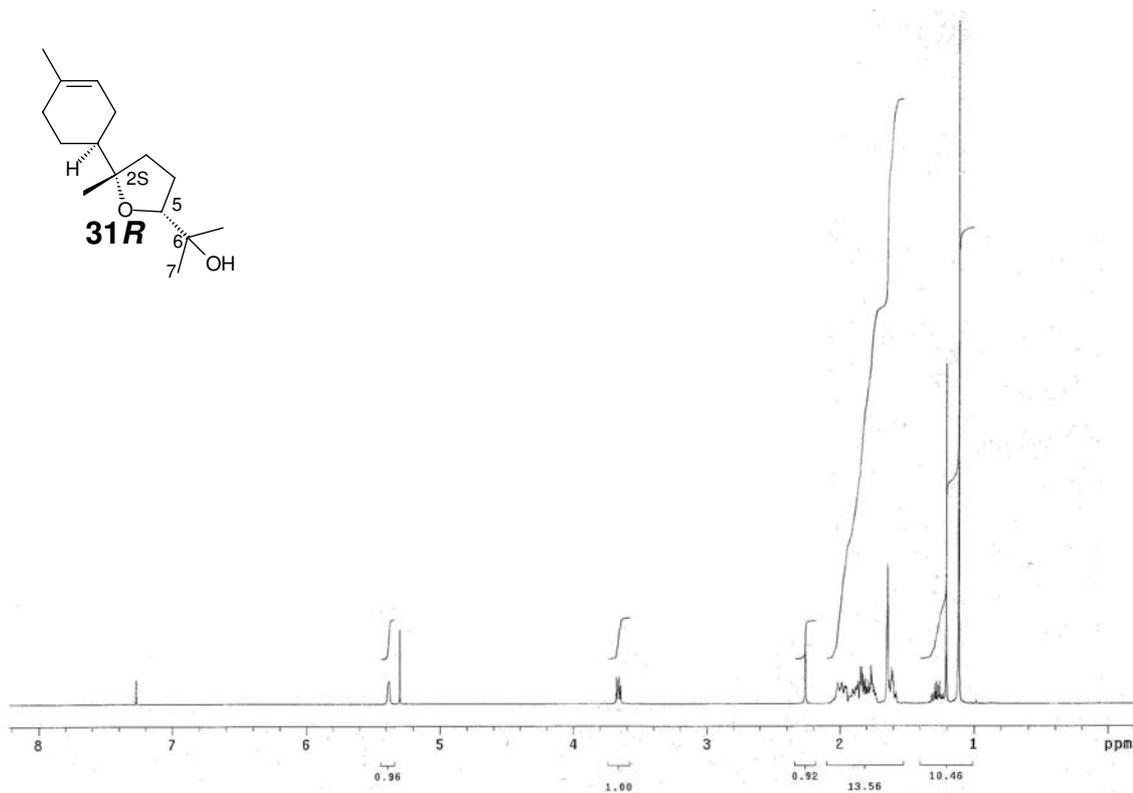


Espectro 1 – RMN ^1H (500MHz) do α -(-)-bisabolol (1).

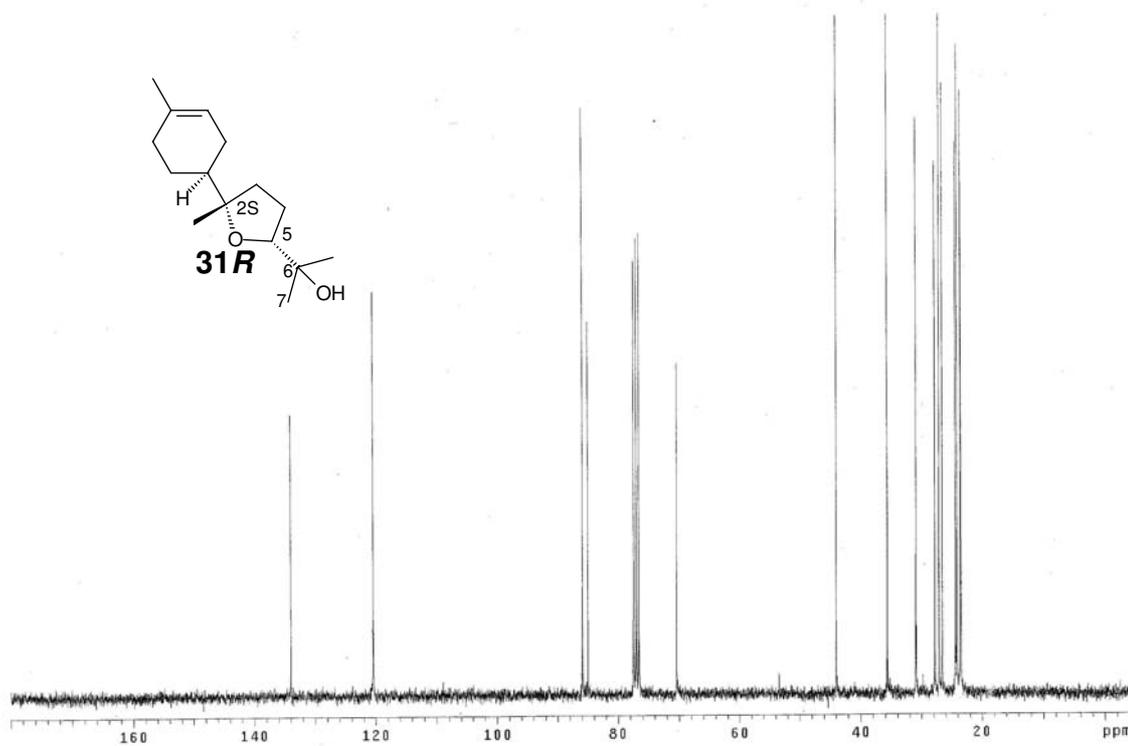


Espectro 2 – RMN ^{13}C (125MHz) do α -(-)-bisabolol (1).

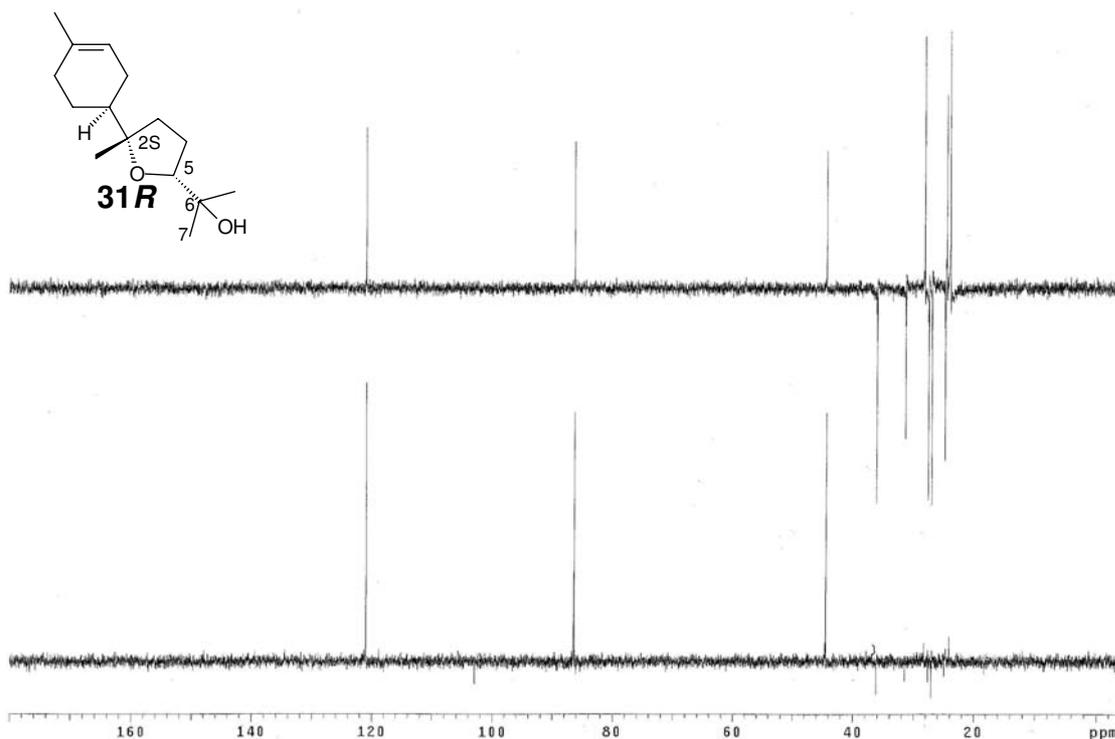
Espectro 3 – DEPT (125MHz, desacoplado a 500MHz) do α -(-)-bisabolol (1).Espectro 4 – IV do α -(-)-bisabolol (1).



Espectro 5 – RMN¹H (500 Mhz) do Oxido de Bisabolol B.C₅R (31R).

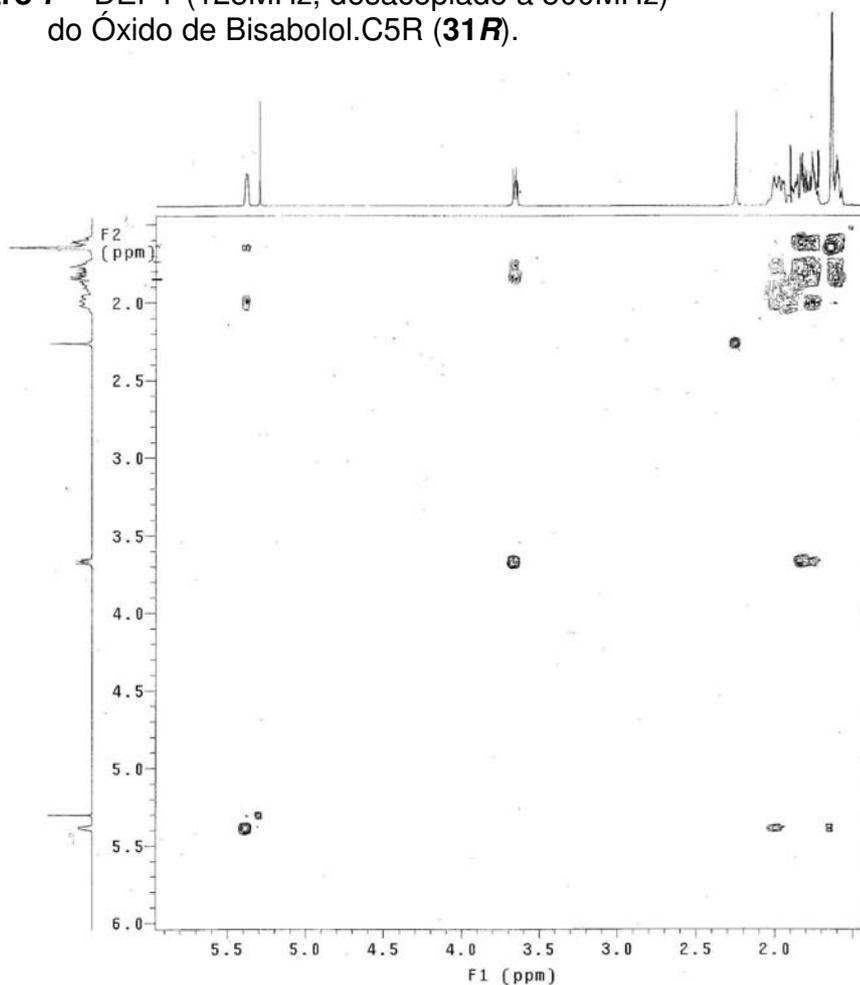
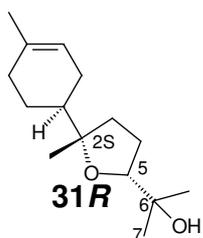


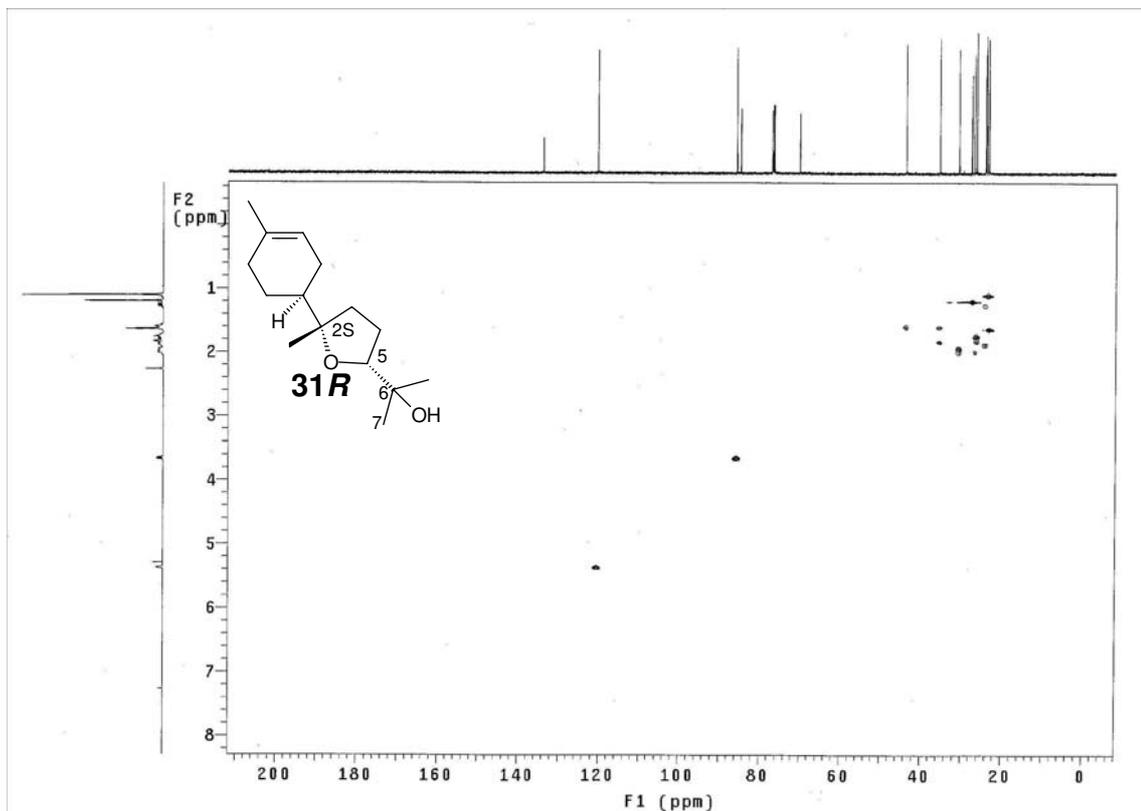
Espectro 6 – RMN¹³C (125MHz) do Óxido de Bisabolol.C₅R (31R).



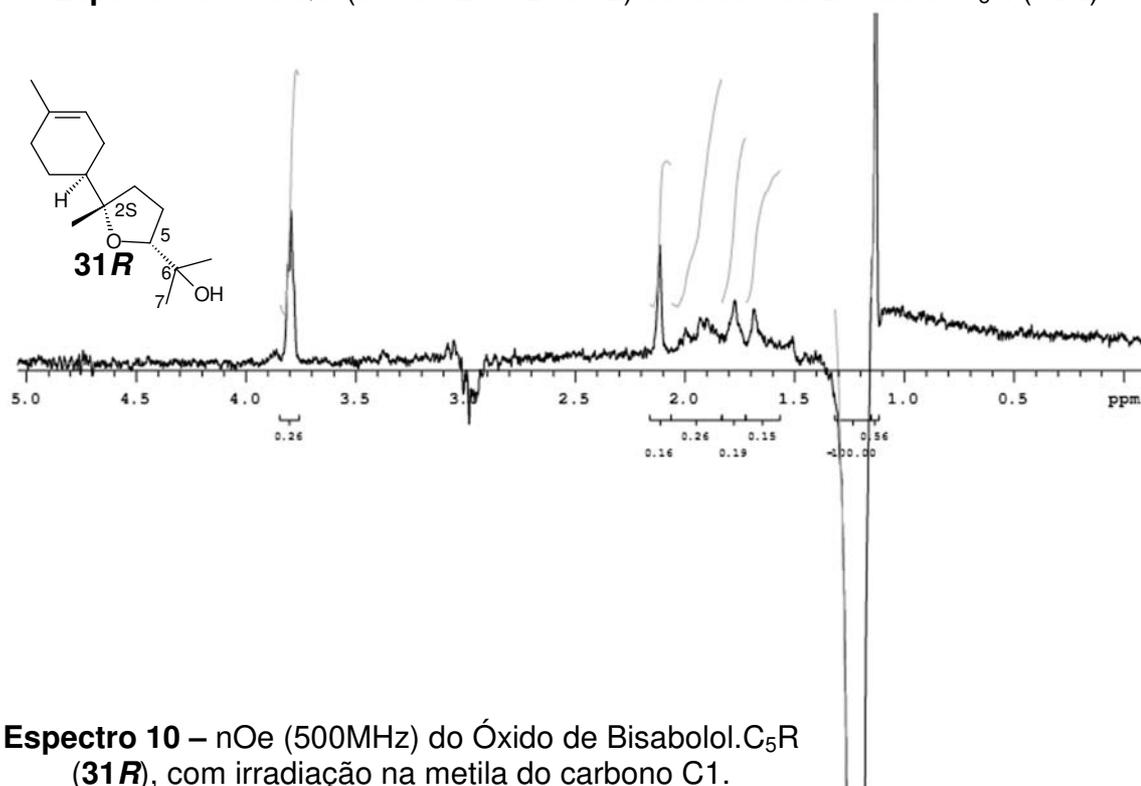
Espectro 7 – DEPT (125MHz, desacoplado a 500MHz) do Óxido de Bisabolol.C5R (**31R**).

Espectro 8 – gCOSY (500MHz) do Óxido de Bisabolol.C5R (**31R**).

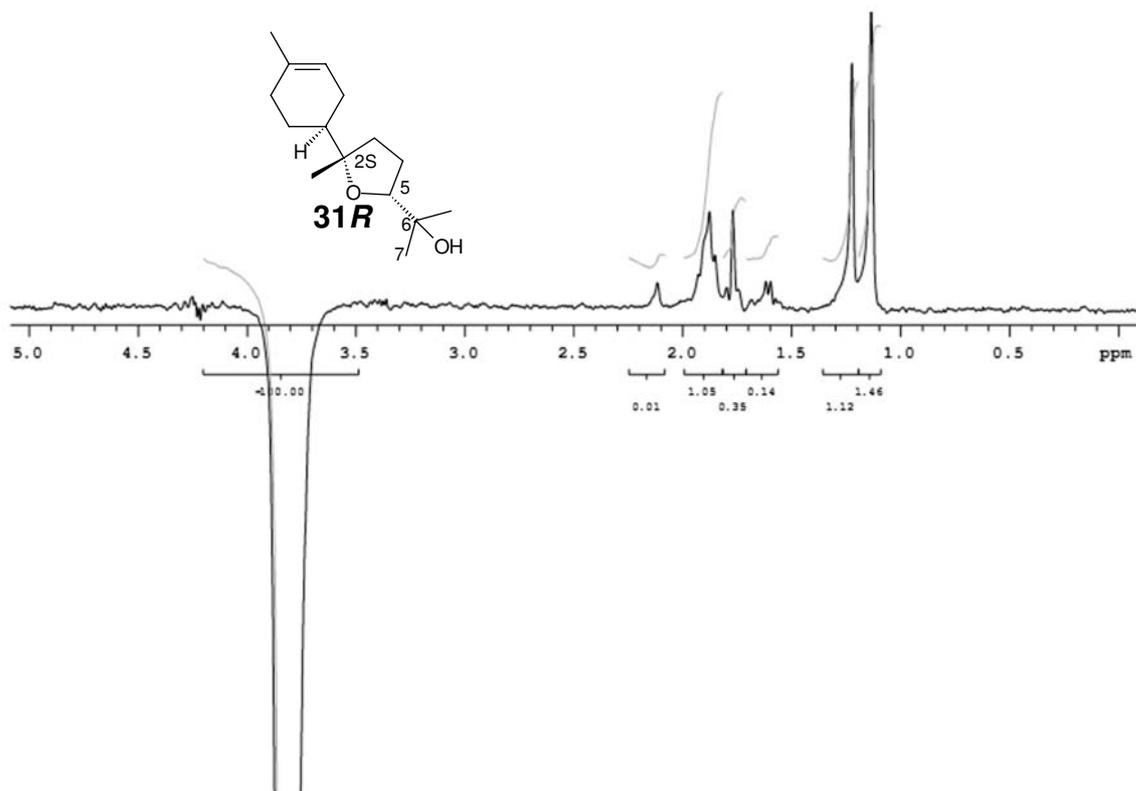




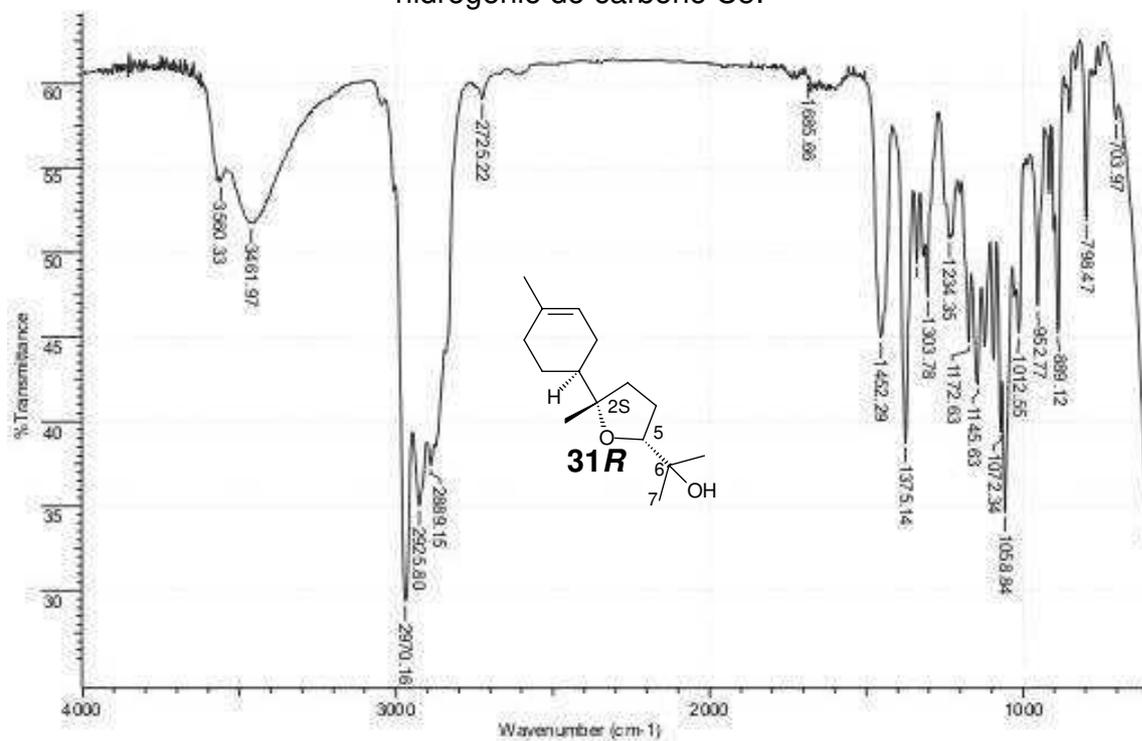
Espectro 9 – HSQC (500MHz e 125MHz) do Óxido de Bisabolol.C₅R (**31R**).



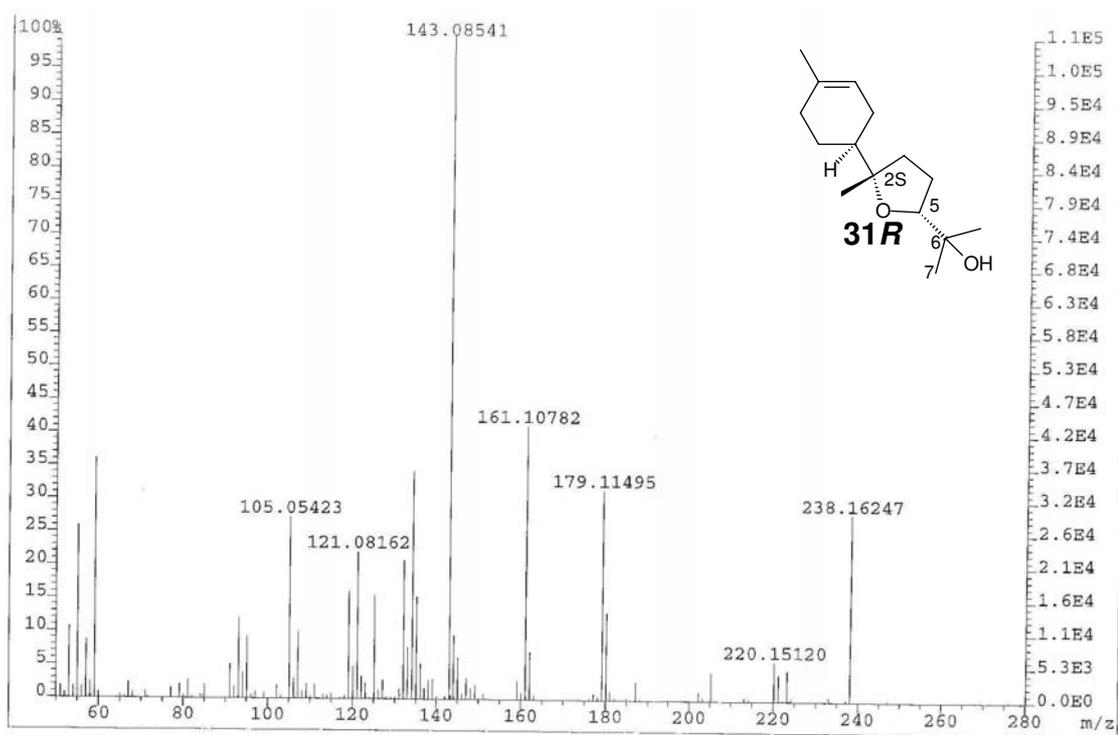
Espectro 10 – nOe (500MHz) do Óxido de Bisabolol.C₅R (**31R**), com irradiação na metila do carbono C1.



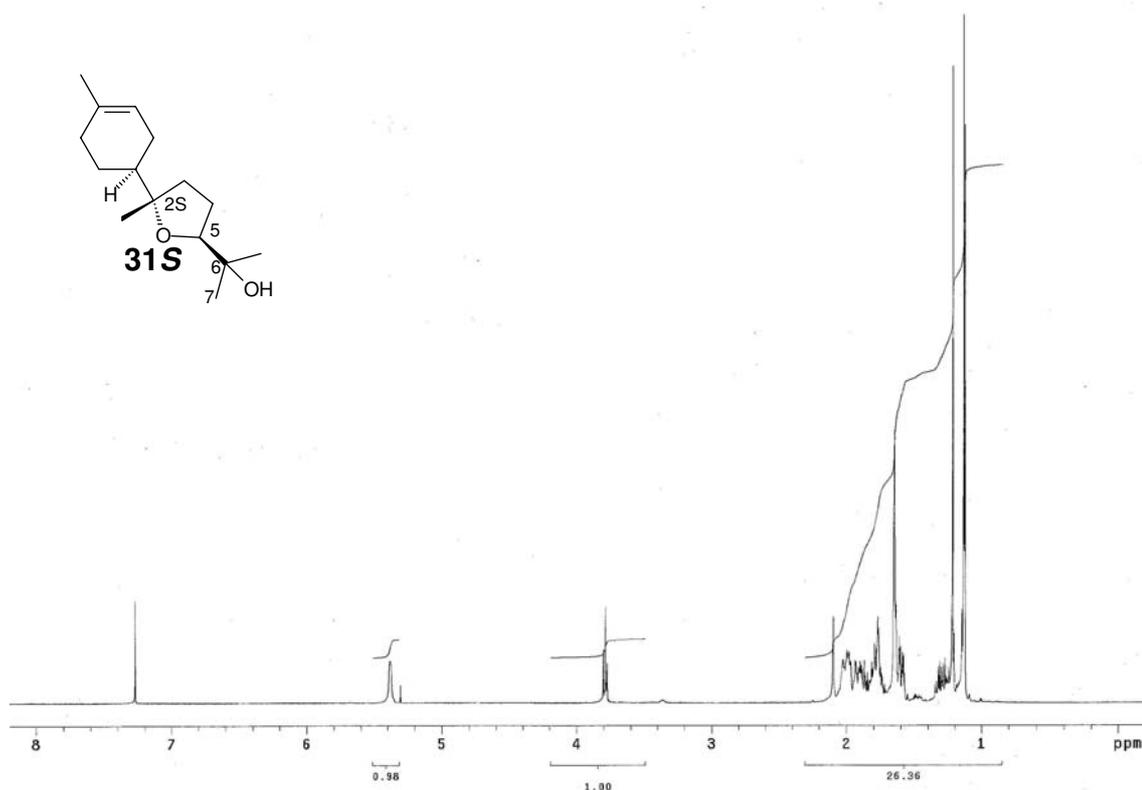
Espectro 11 – nOe (500MHz) do Óxido de Bisabolol.C₅R (**31R**), com irradiação no hidrogênio do carbono C5.



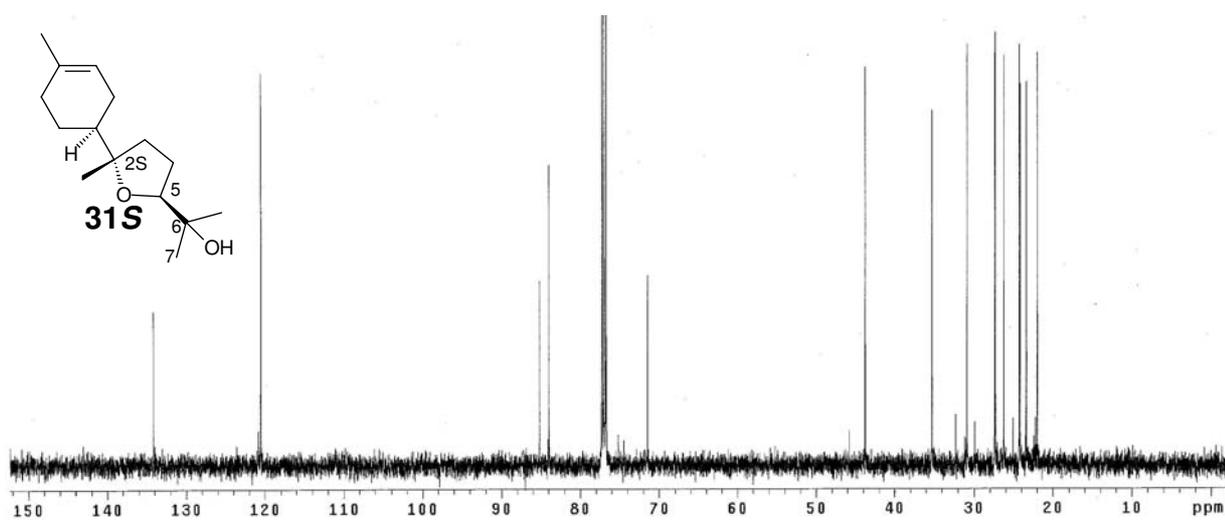
Espectro 12 – Espectro de IV do Óxido de Bisabolol.C₅R (**31R**).



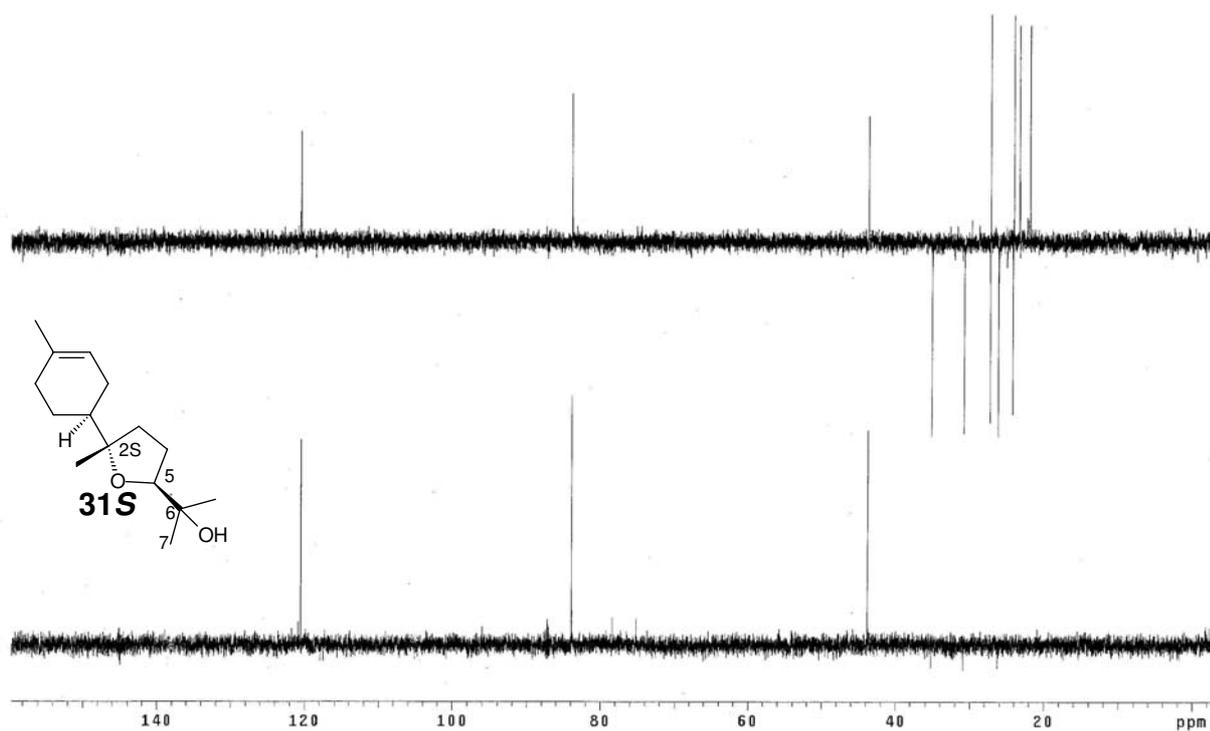
Espectro 13 – Espectro de massas de alta resolução do Óxido de Bisabolol.C₅R (**31R**).



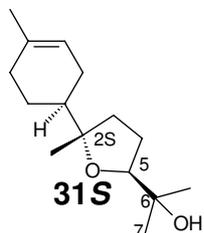
Espectro 14 – RMN¹H (500MHz) do Óxido de Bisabolol C₅S (**31S**).



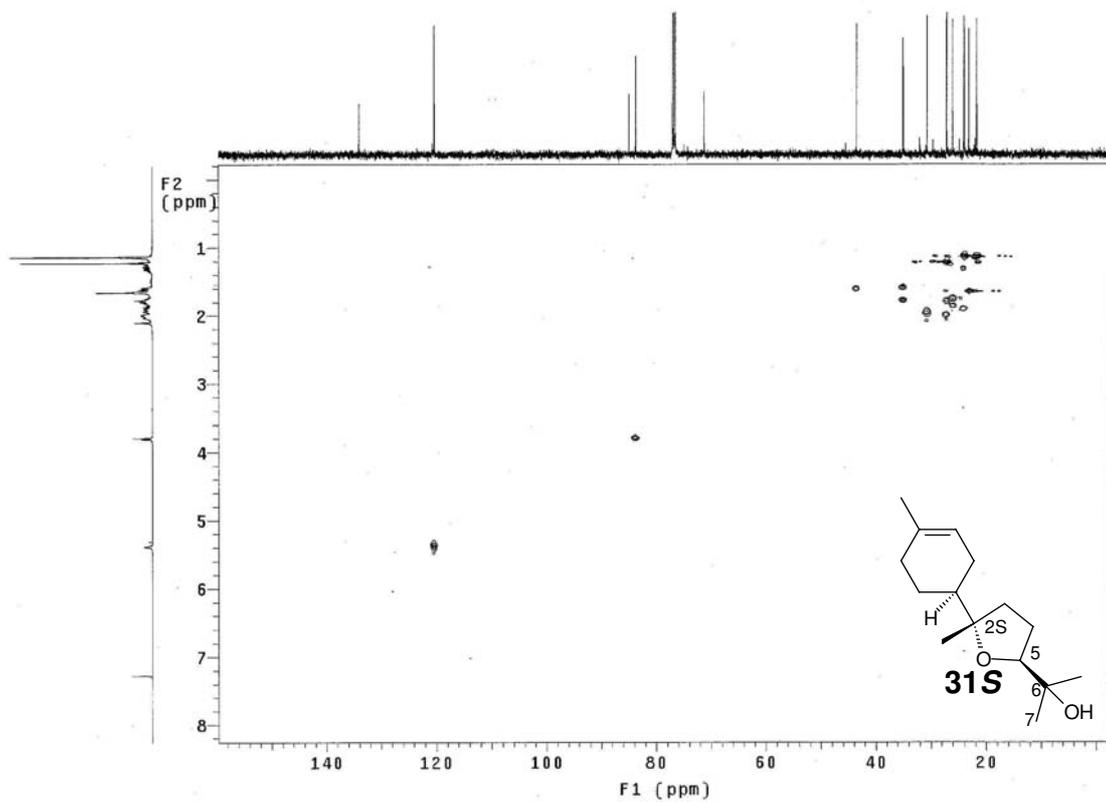
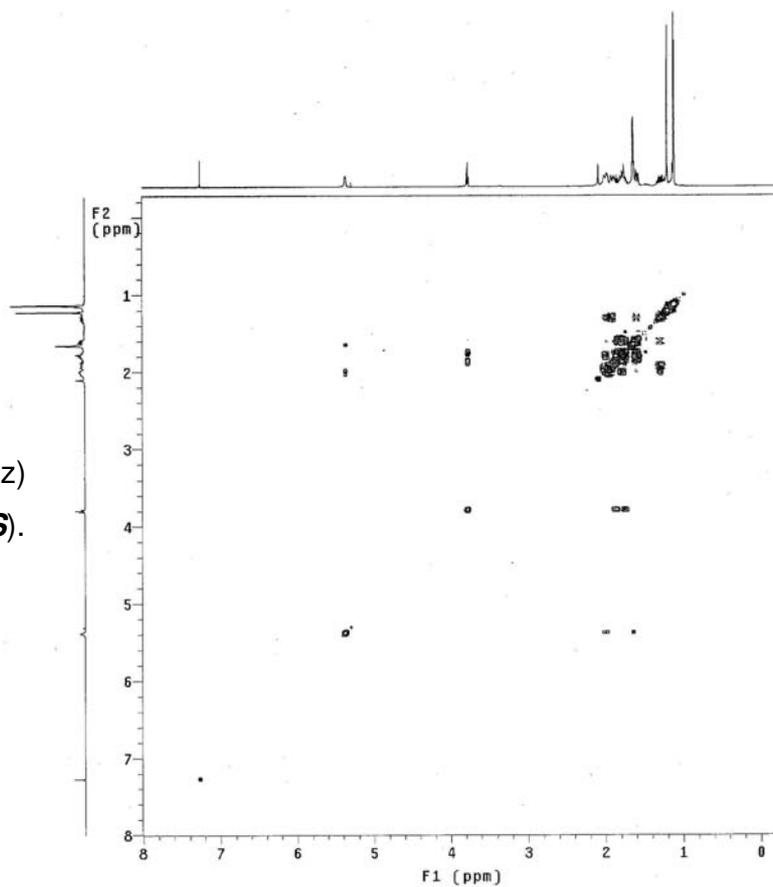
Espectro 15 – RMN¹³C (125MHz) do Óxido de Bisabolol C₅S (**31S**).



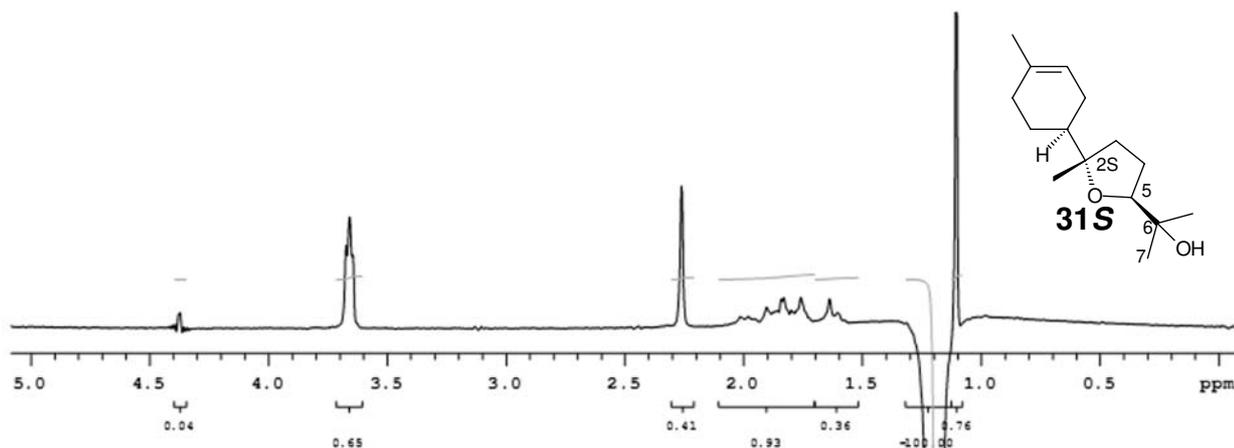
Espectro 16 – DEPT (125MHz) do Óxido de Bisabolol C₅S (**31S**).



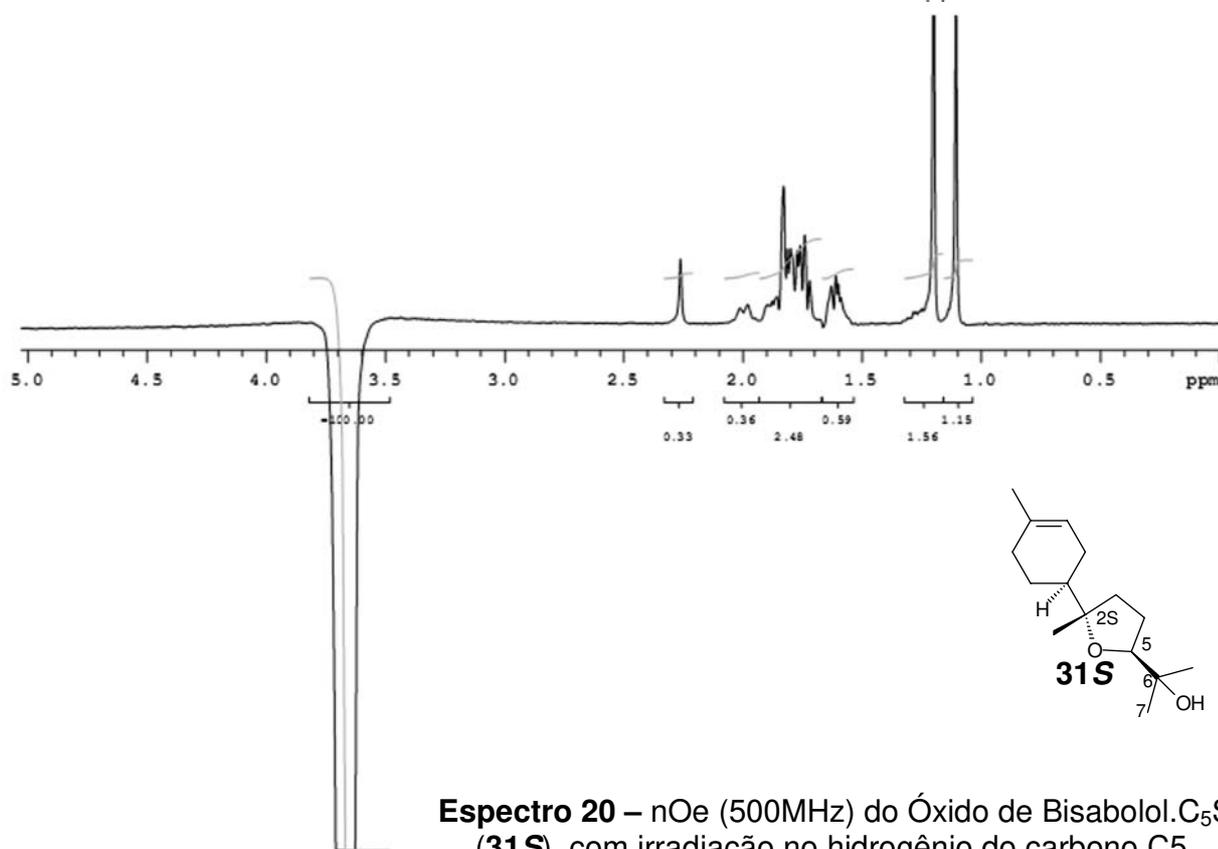
Espectro 17 – gCOSY (500MHz)
do Óxido de Bisabolol.C₅S (**31S**).



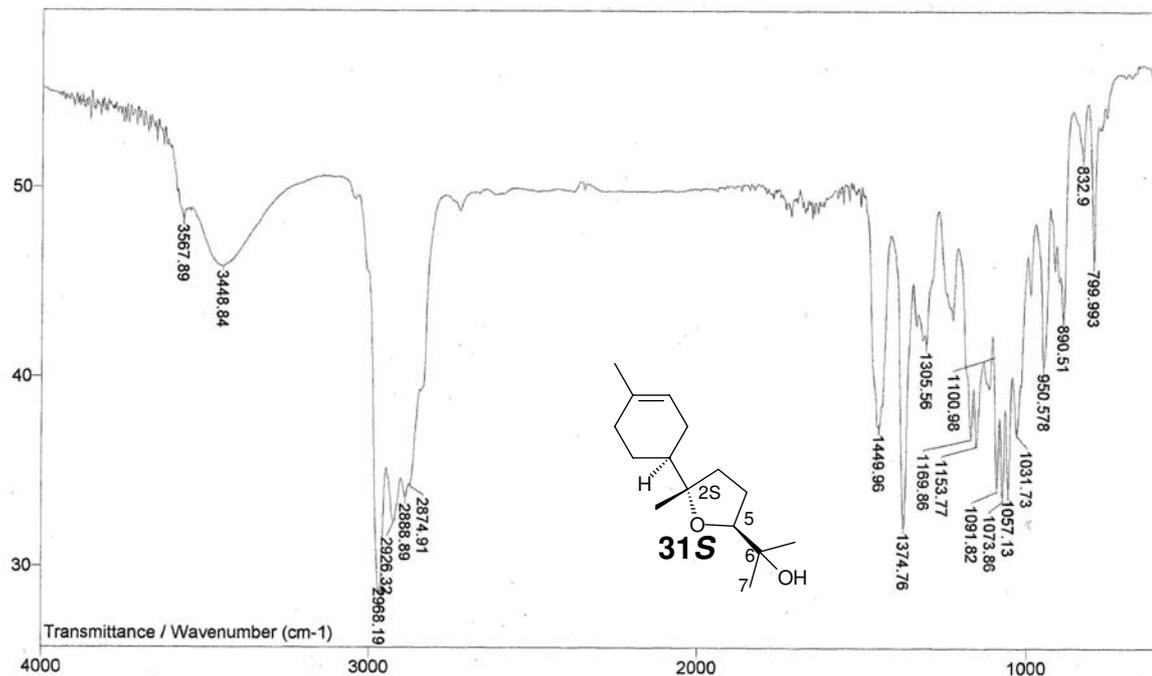
Espectro 18 – HSQC (500MHz e 125MHz) do Óxido de Bisabolol.C₅S (**31S**).



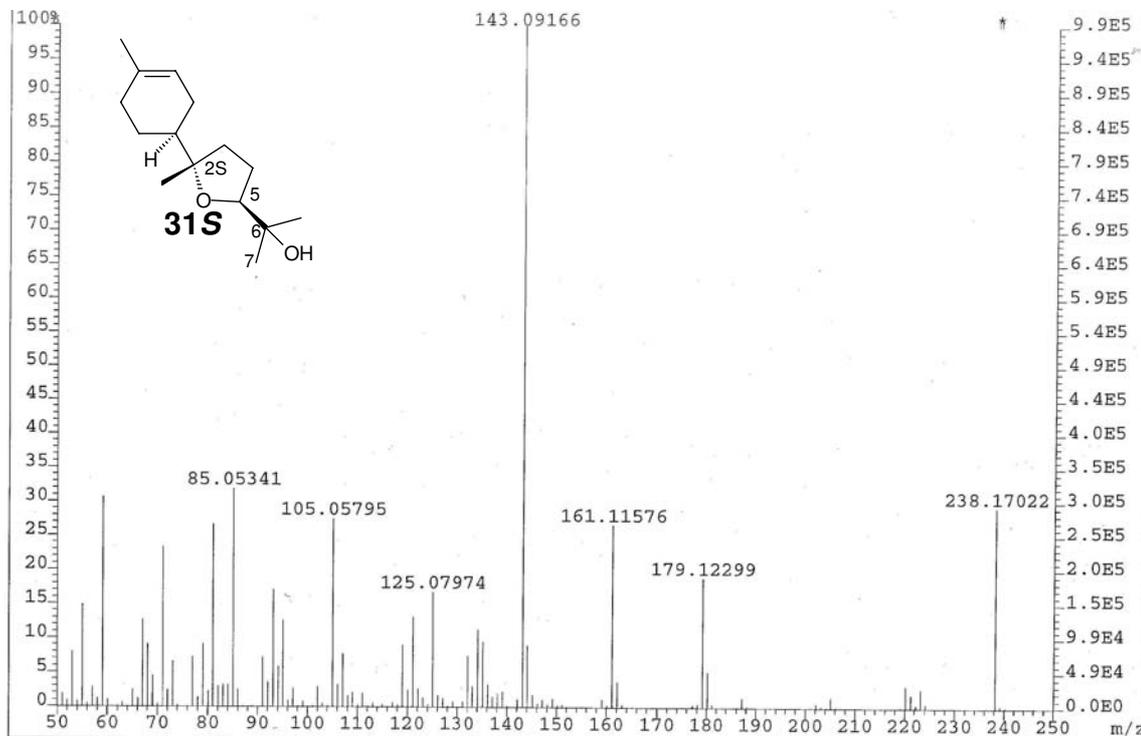
Espectro 19 – nOe (500MHz) do Óxido de Bisabolol.C₅S (31S) com irradiação na metila do carbono C1.



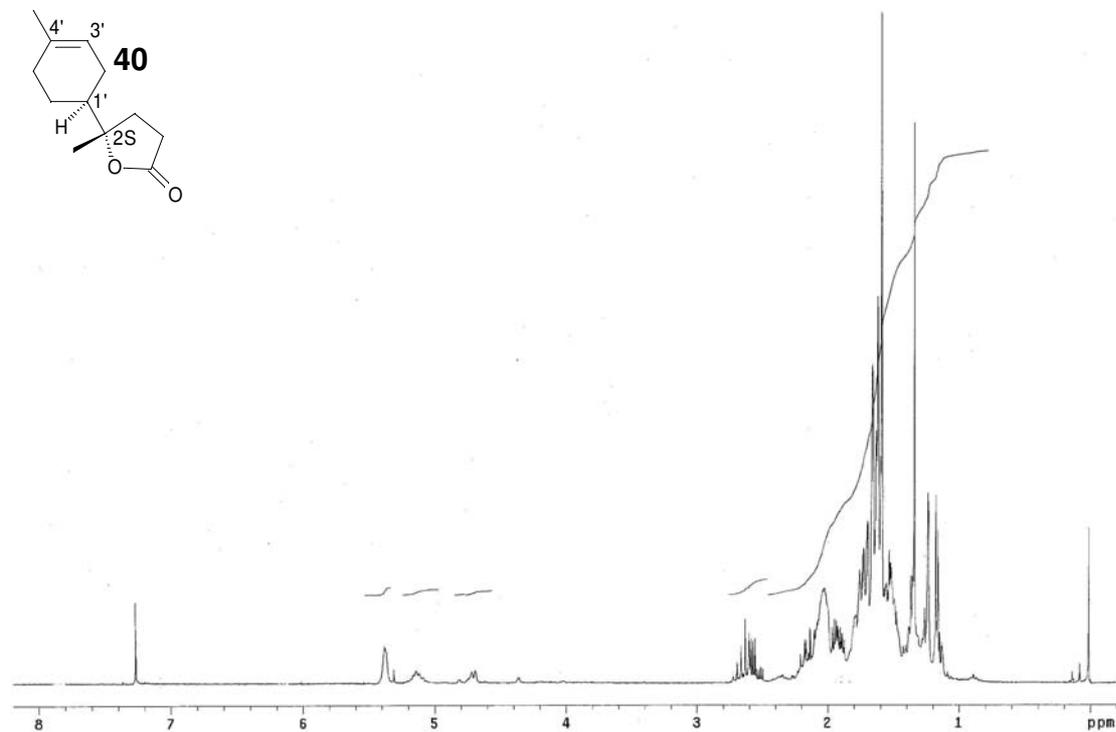
Espectro 20 – nOe (500MHz) do Óxido de Bisabolol.C₅S (31S), com irradiação no hidrogênio do carbono C5.



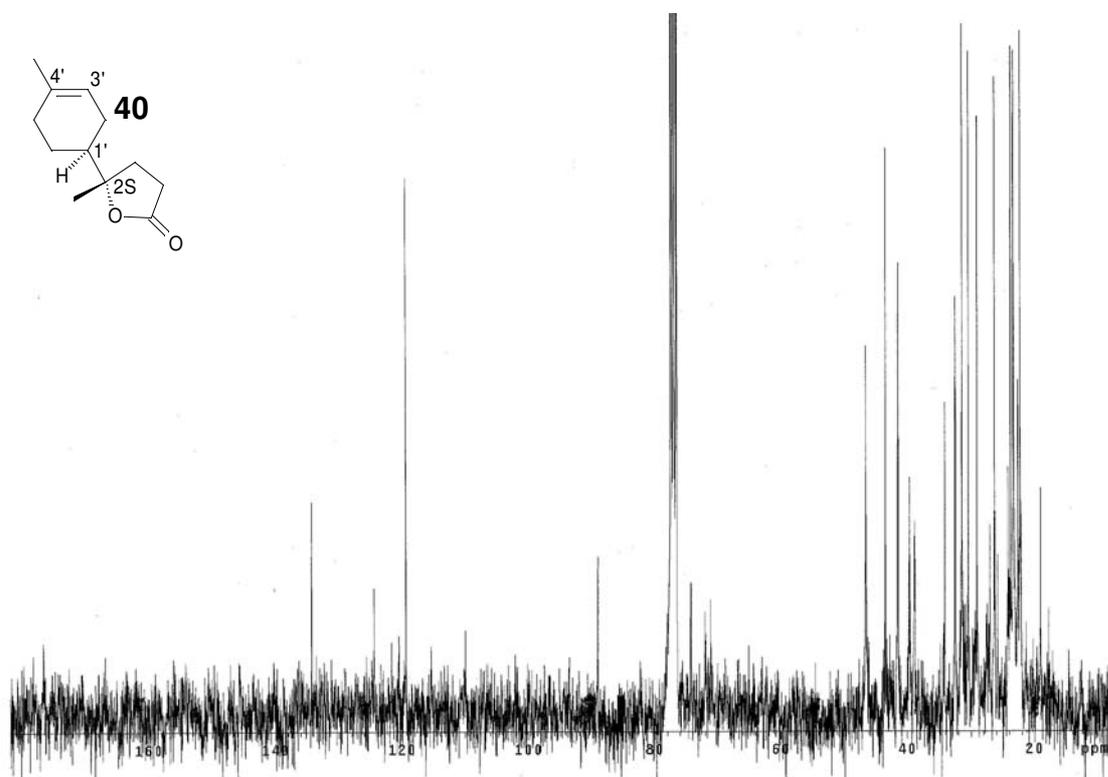
Espectro 21 – Espectro de IV do Óxido de Bisabolol.C₅S (**31S**).



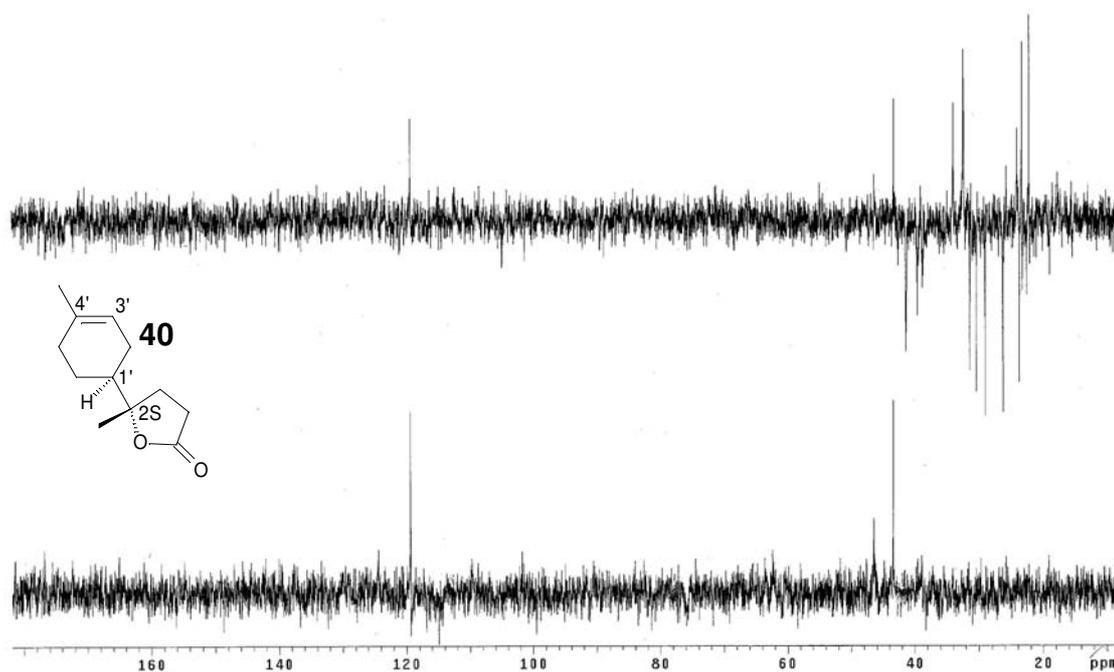
Espectro 22 – Espectro de massas de alta resolução do Óxido de Bisabolol.C₅S (**31S**).



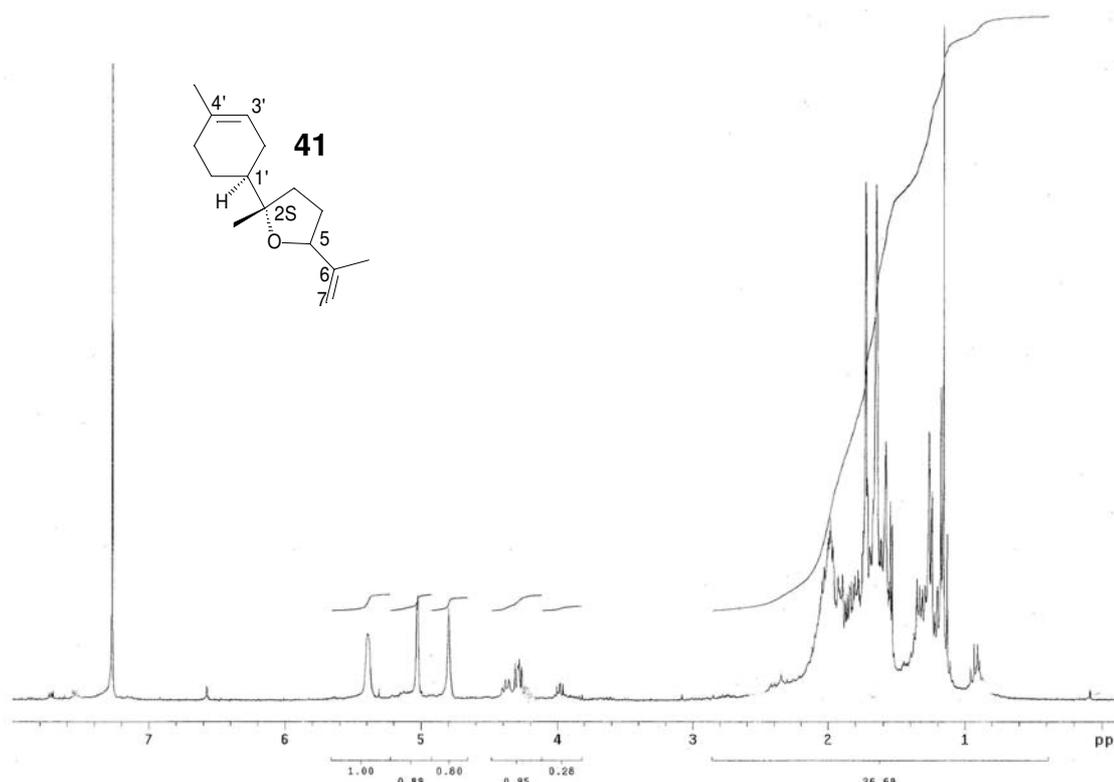
Espectro 23 – RMN ^1H (300MHz) do produto 40.



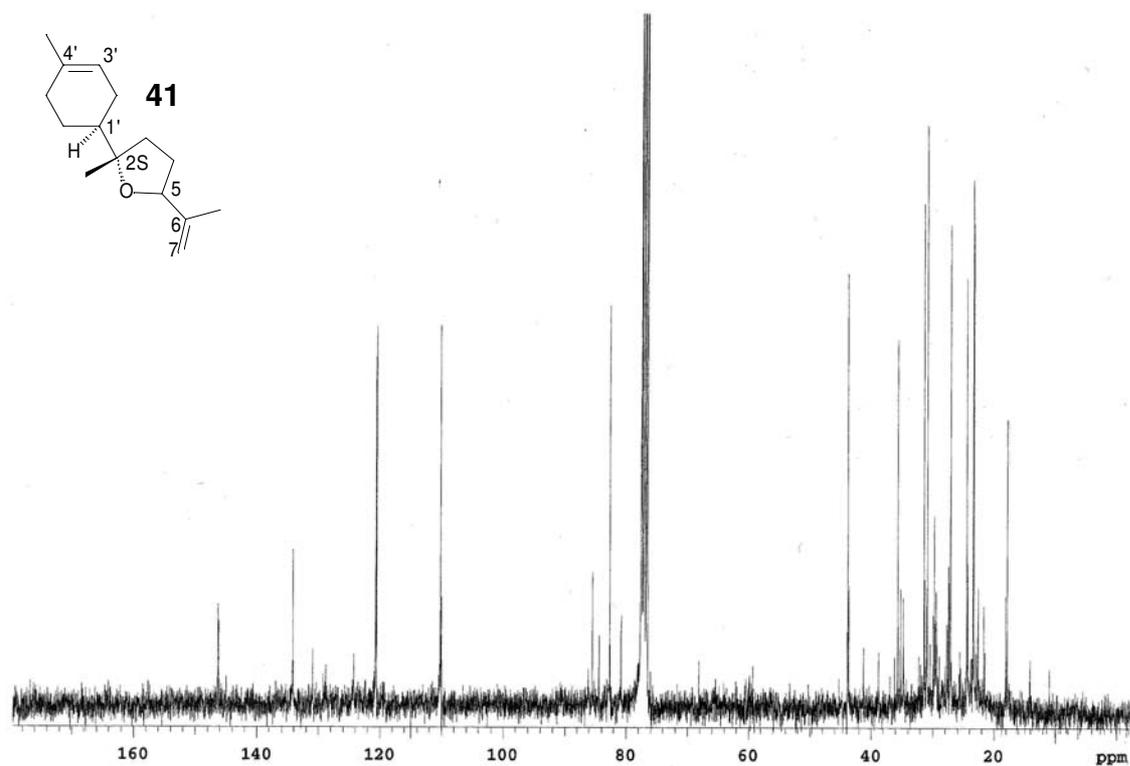
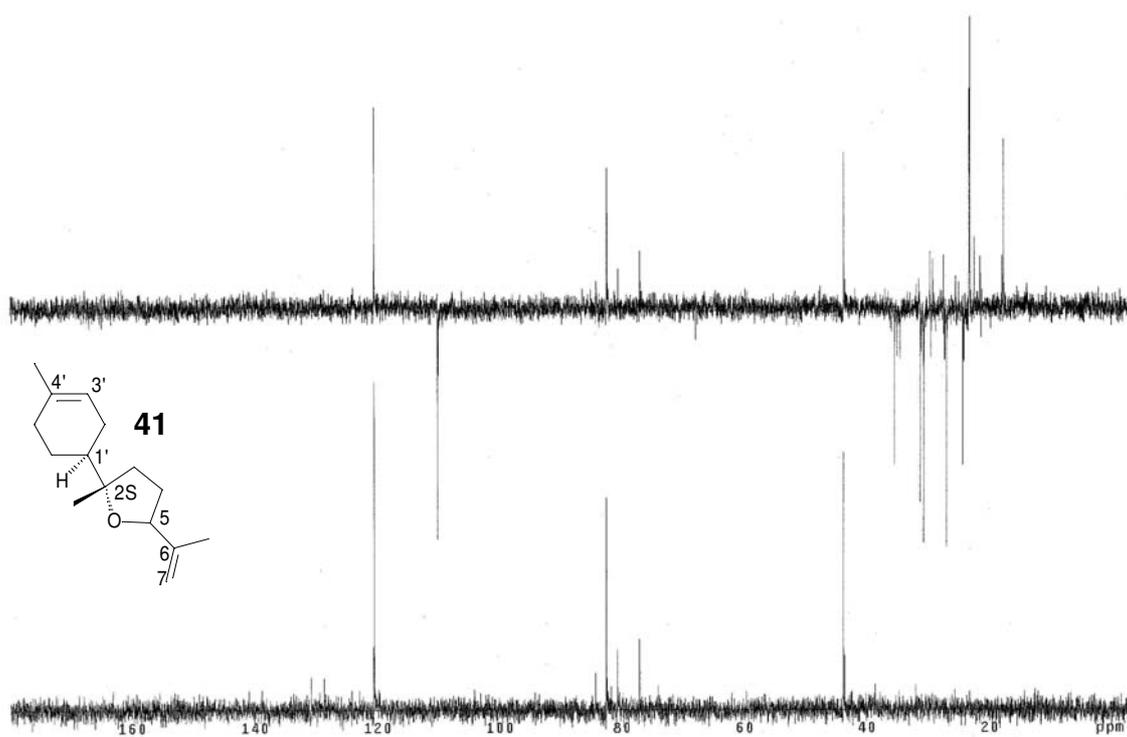
Espectro 24 – RMN ^{13}C (75MHz) do produto 40.



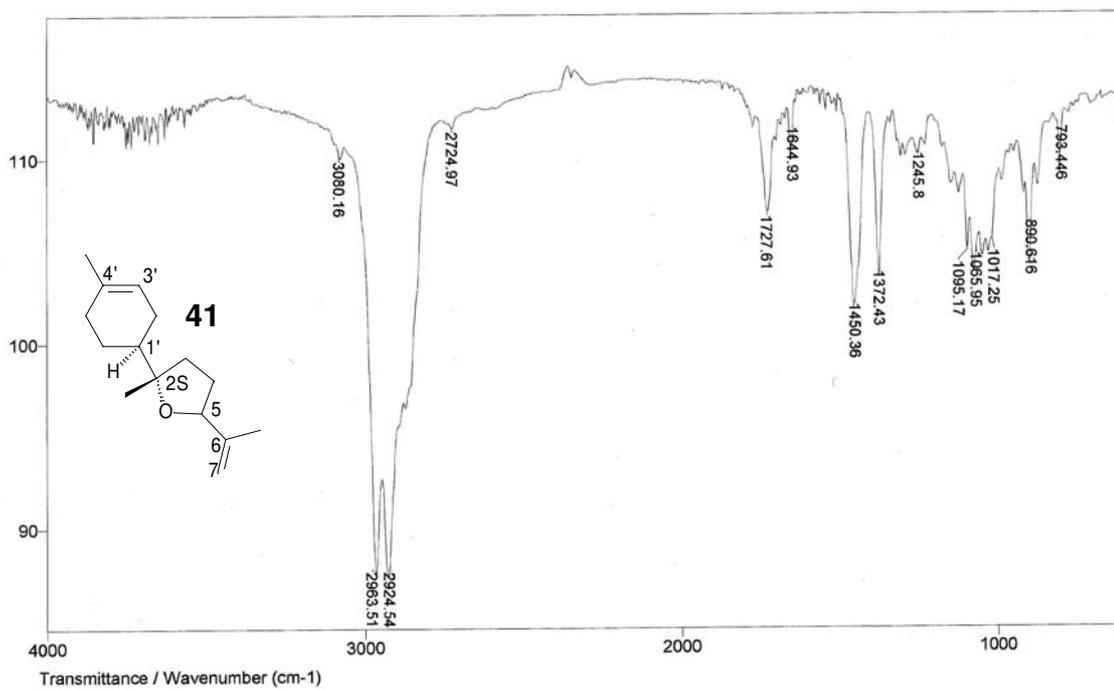
Espectro 25 – DEPT (75MHz) do produto 40.



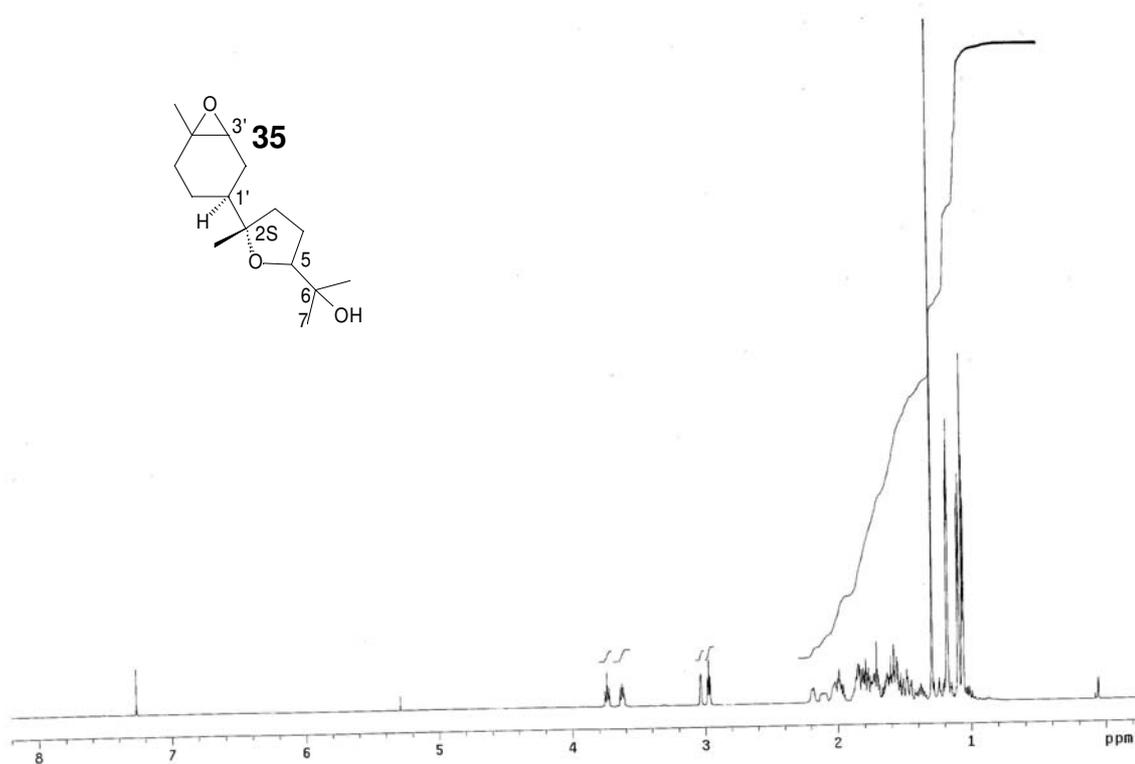
Espectro 26 – RMN ^1H (300Mhz) do produto 41.

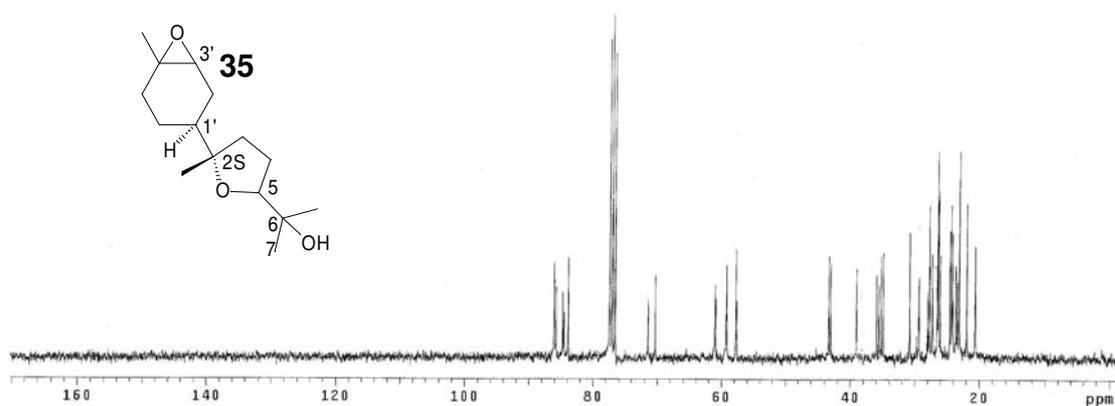
Espectro 27 – RMN¹³C (75Mhz) do produto 41.

Espectro 28 – DEPT (75Mhz) do produto 41.

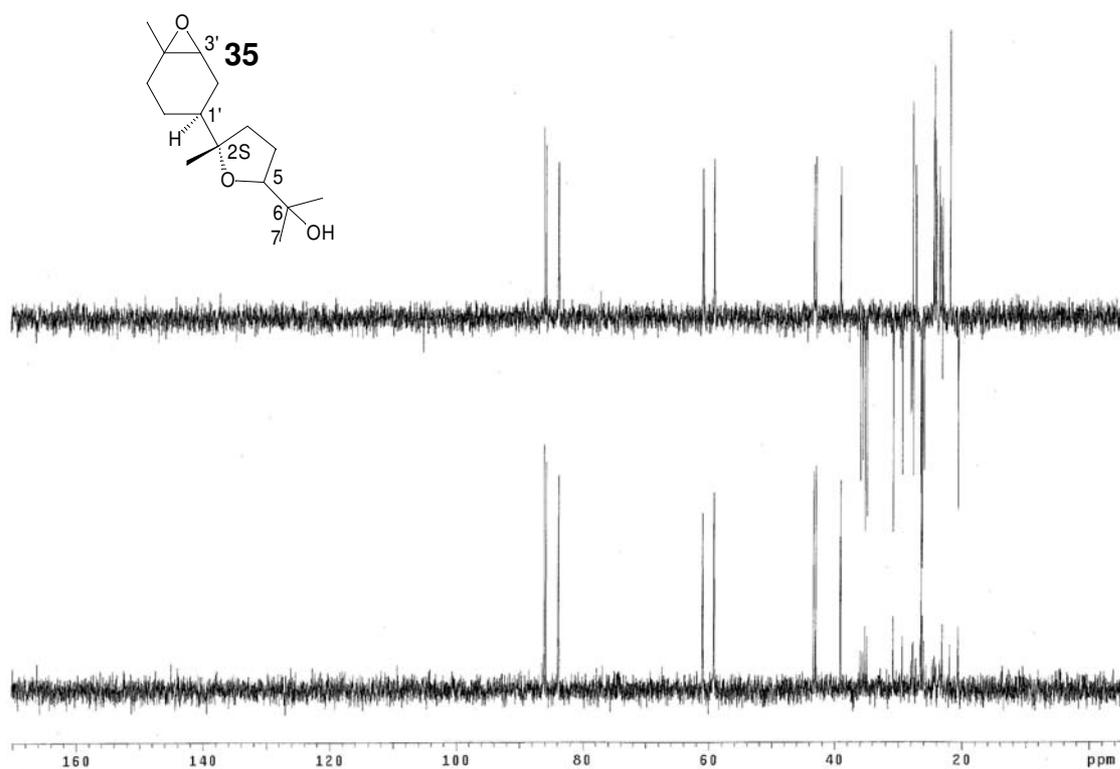


Espectro 29 – IV do produto 41.

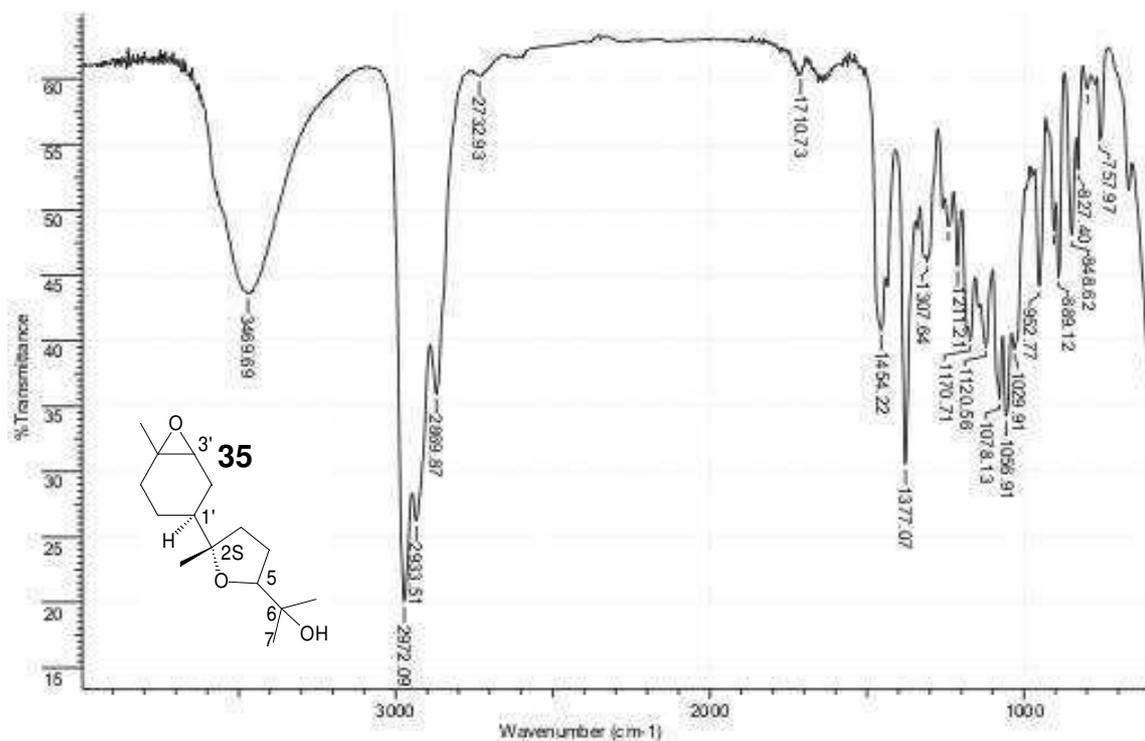
Espectro 30 – RMN¹H (500Mhz) do produto 35.



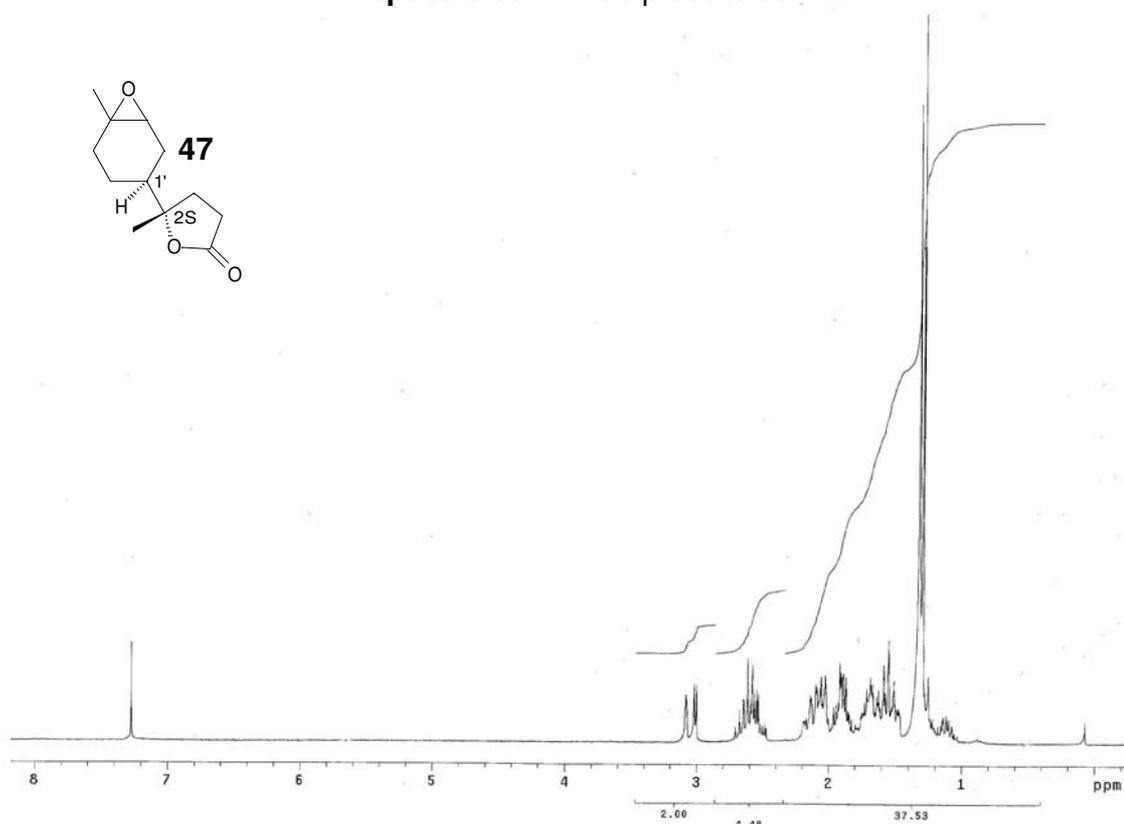
Espectro 31 – RMN¹³C (125MHz) do produto 35.

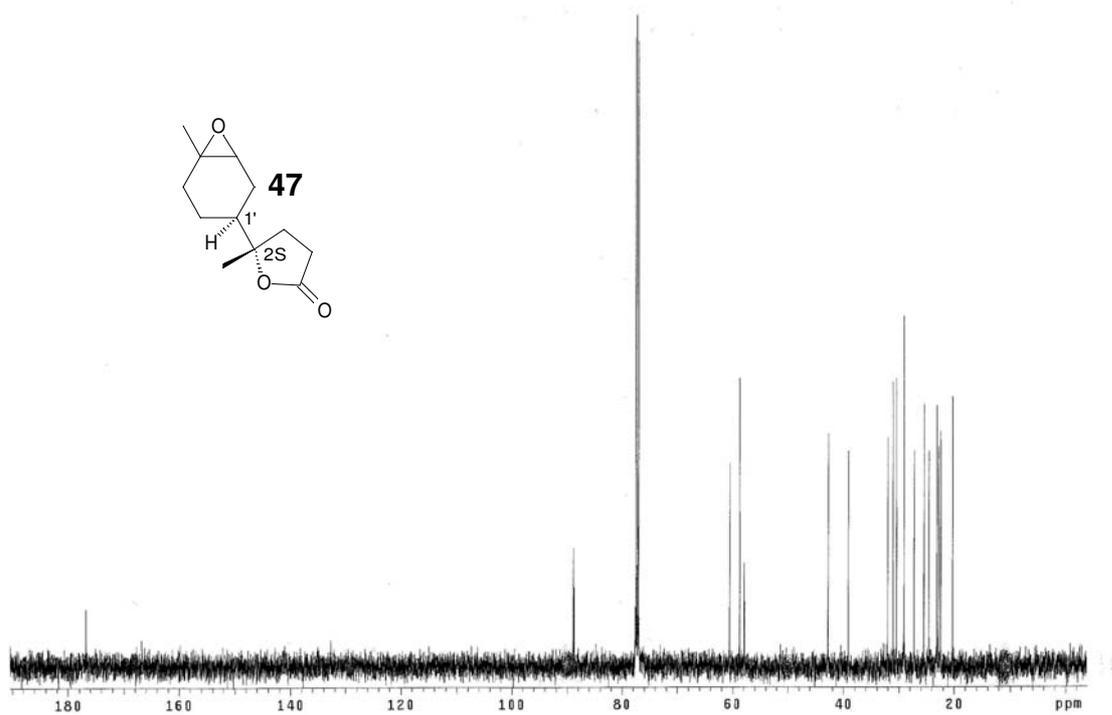


Espectro 32 – DEPT (125Mhz) do produto 35.

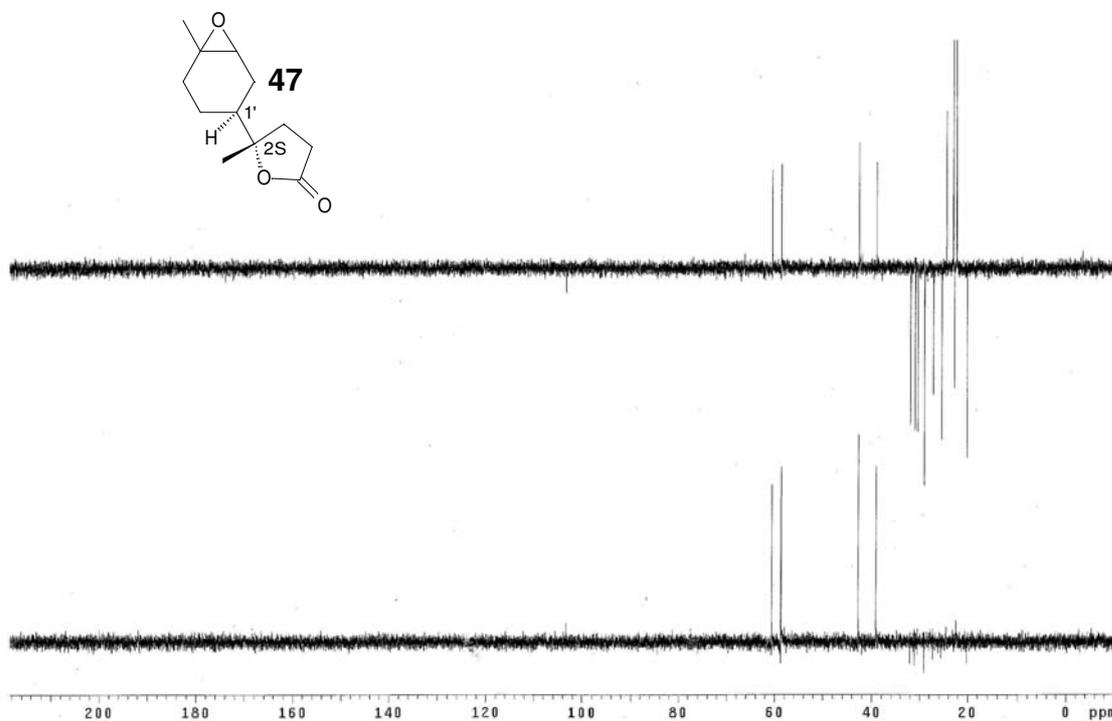


Espectro 33 – IV do produto 35.

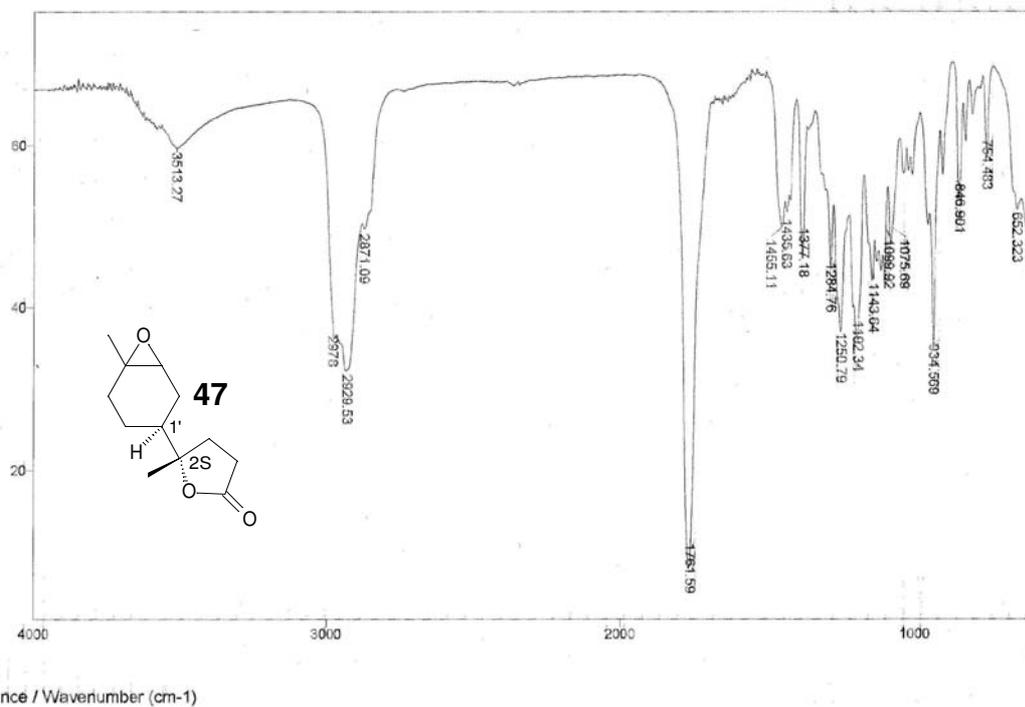
Espectro 34 – RMN¹H (300Mhz) do produto 47.



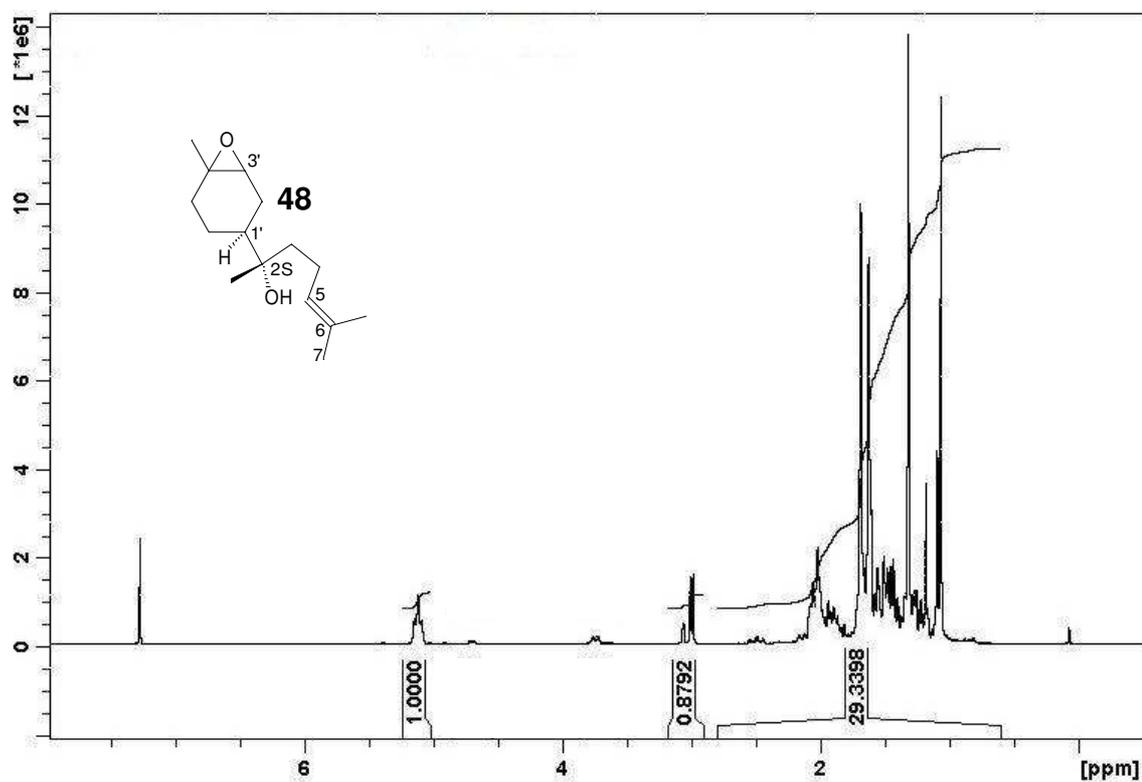
Espectro 35– RMN ^{13}C (125MHz) do produto 47.

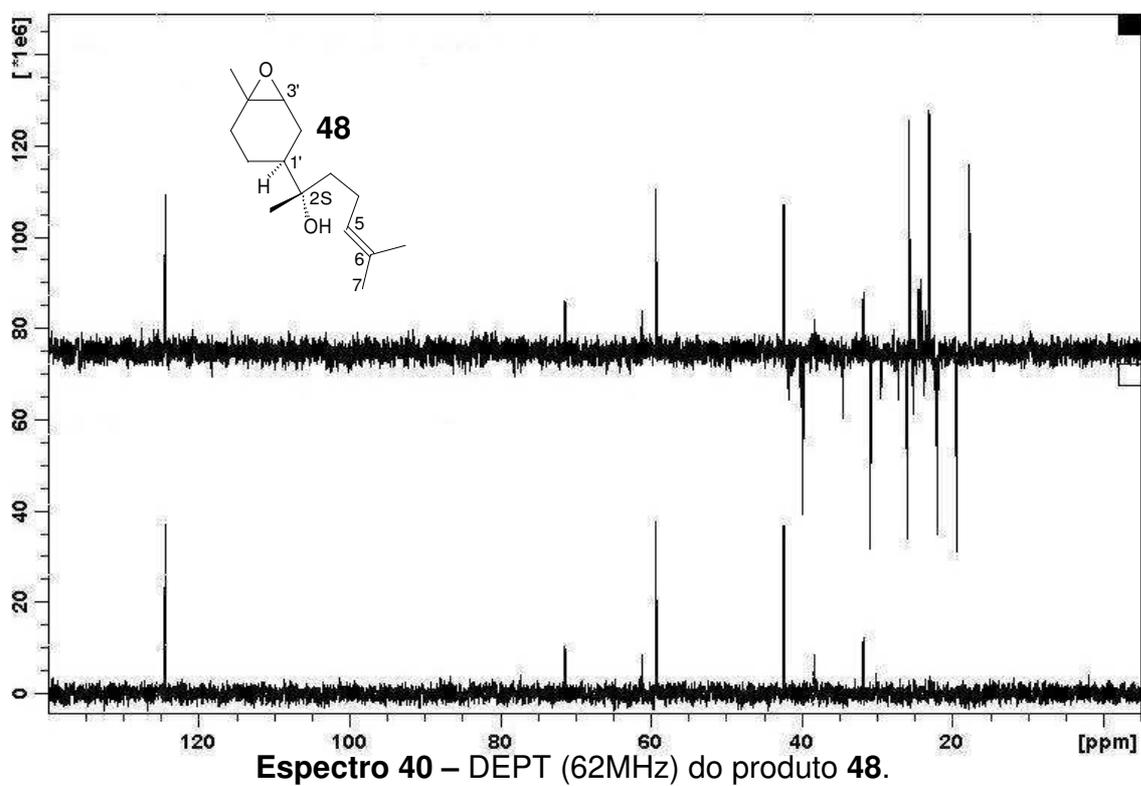
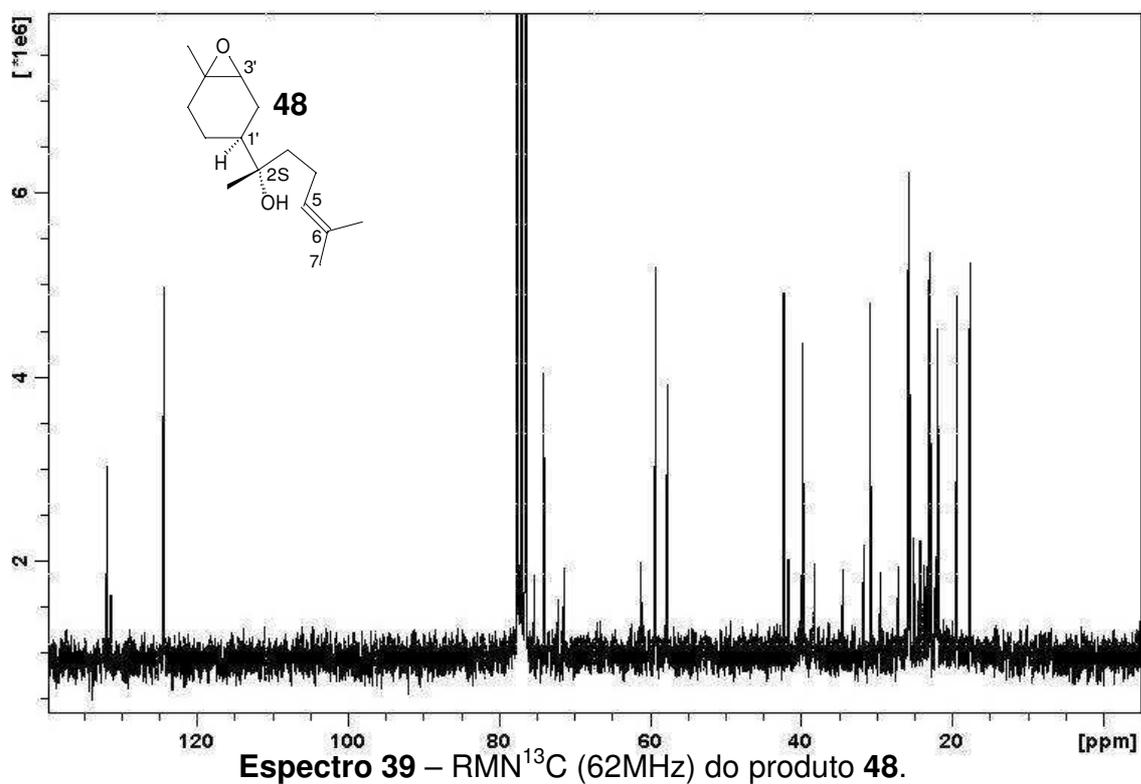


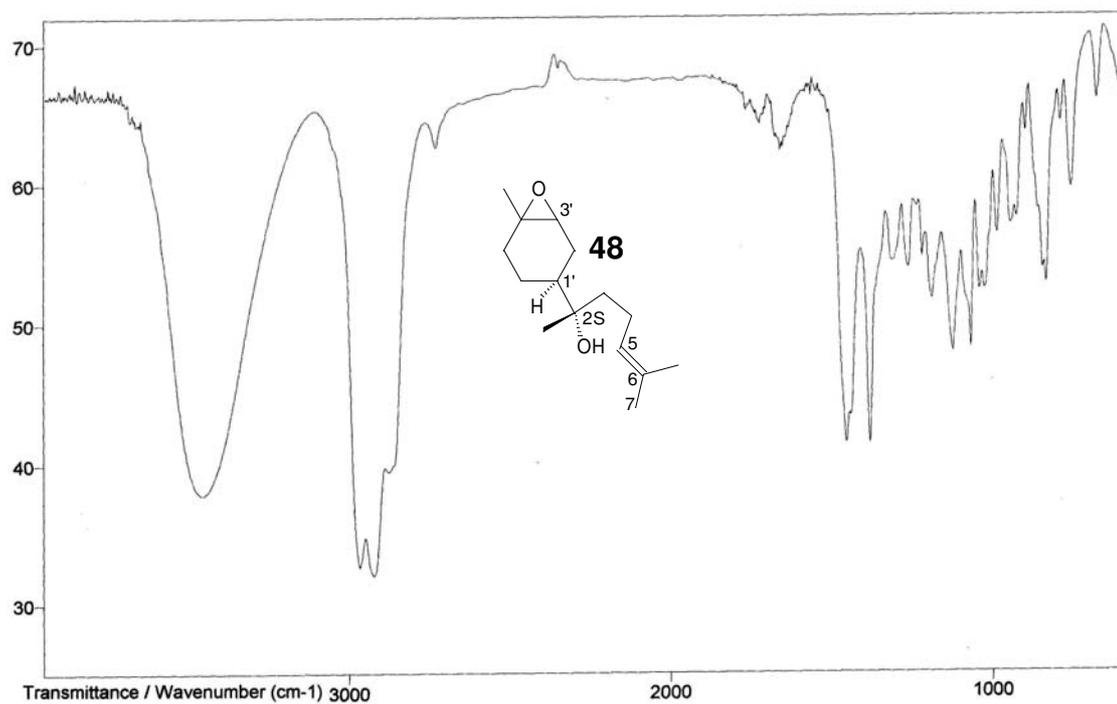
Espectro 36 – DEPT (125MHz) do produto 47.



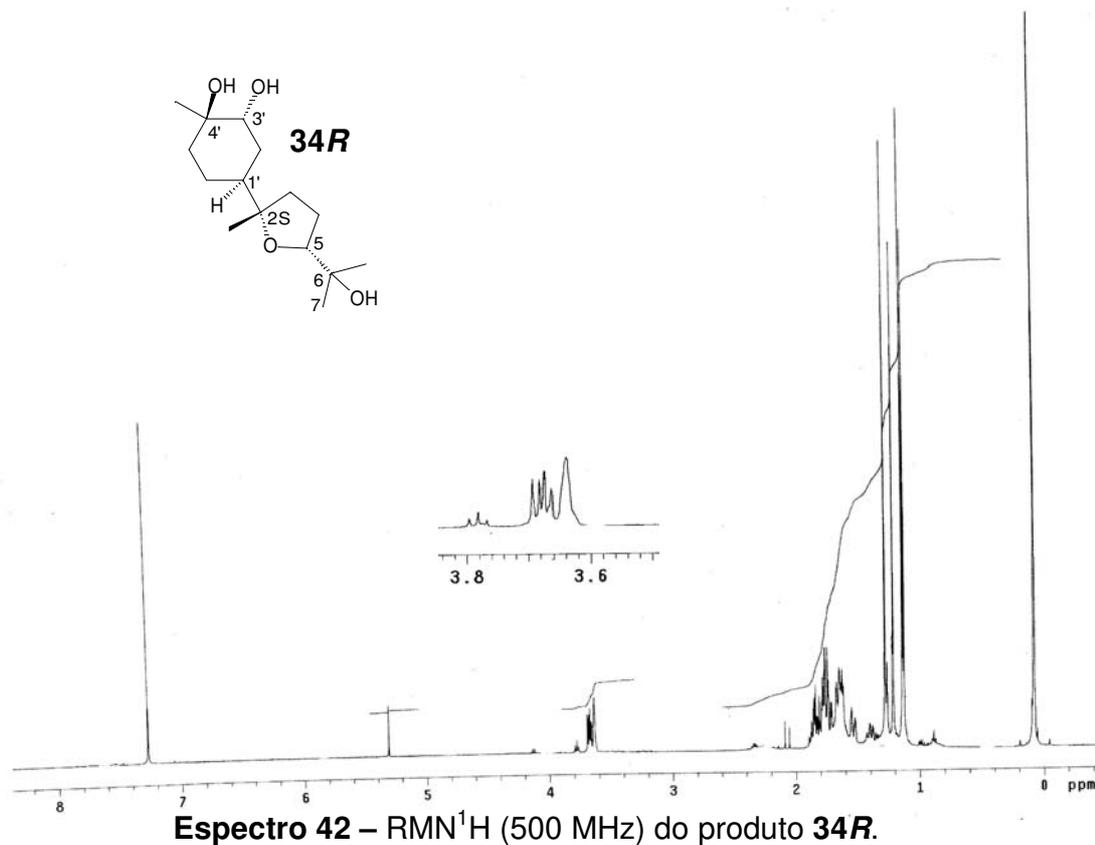
Espectro 37 – IV do produto 47.

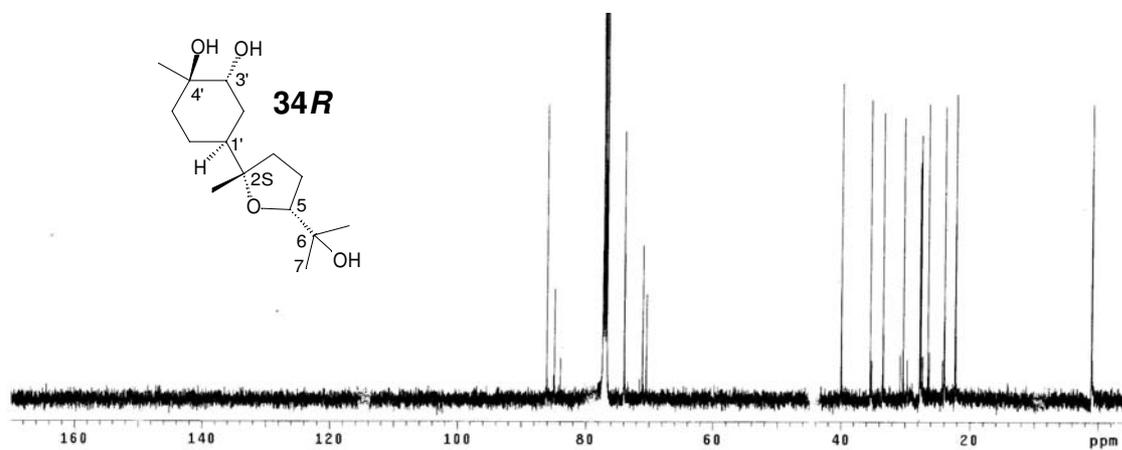
Espectro 38 – RMN¹H (250Mhz) do produto 48.



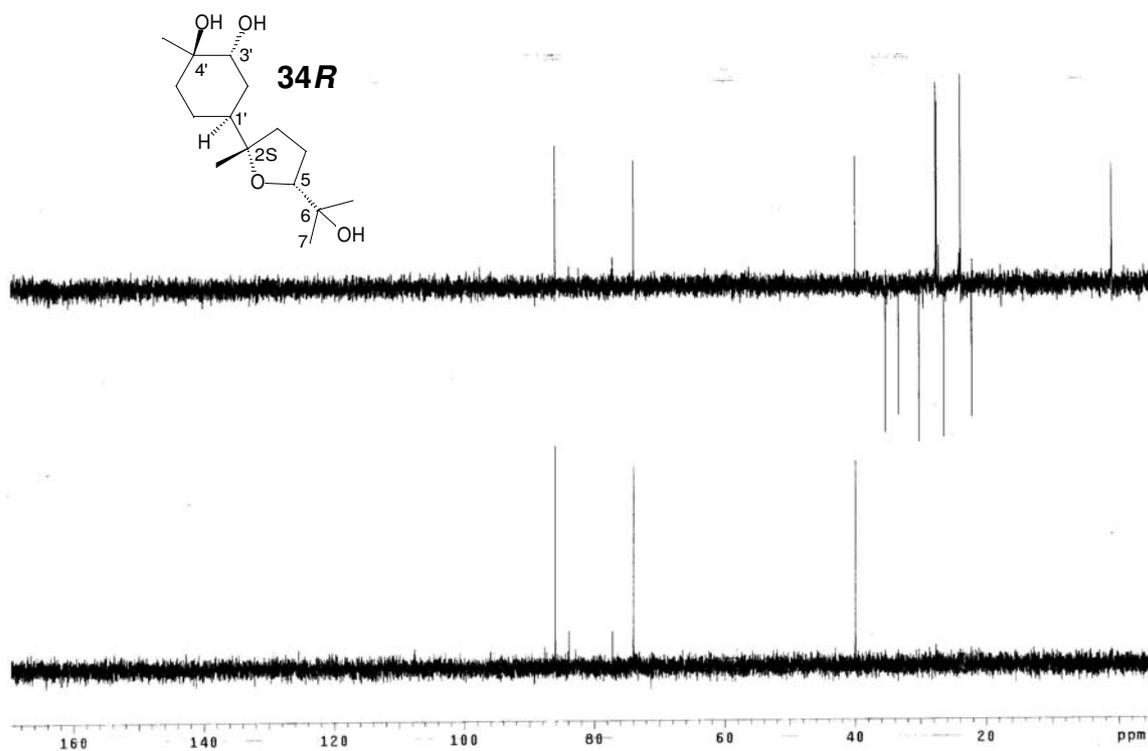


Espectro 41 – IV do produto 48.

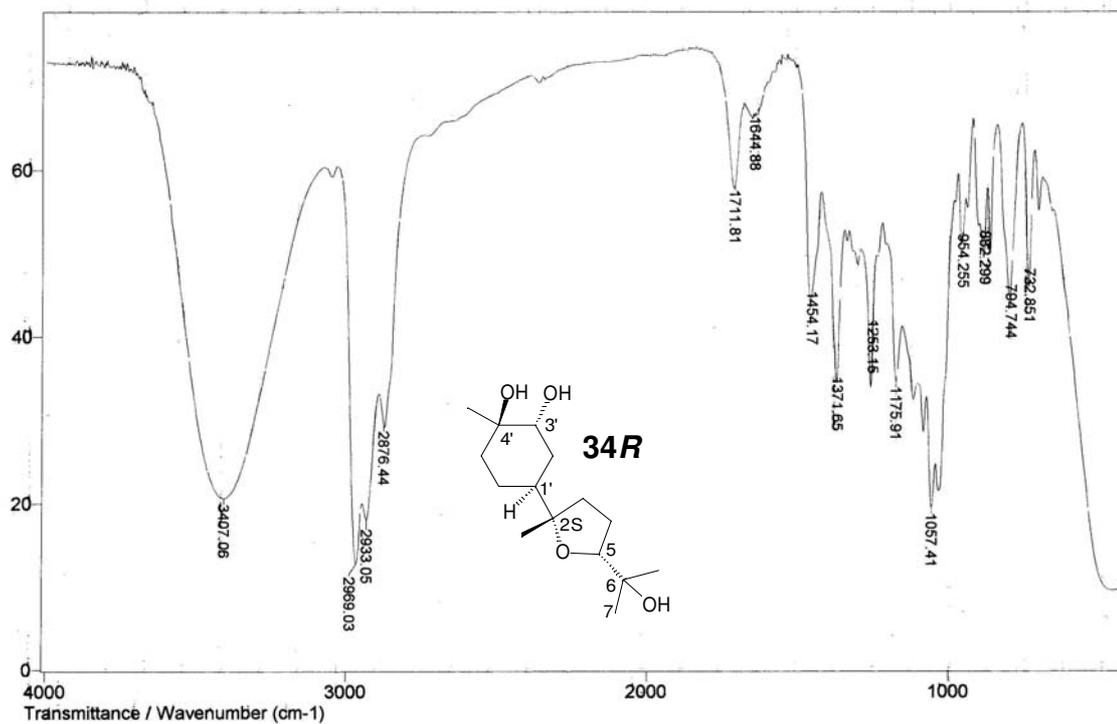
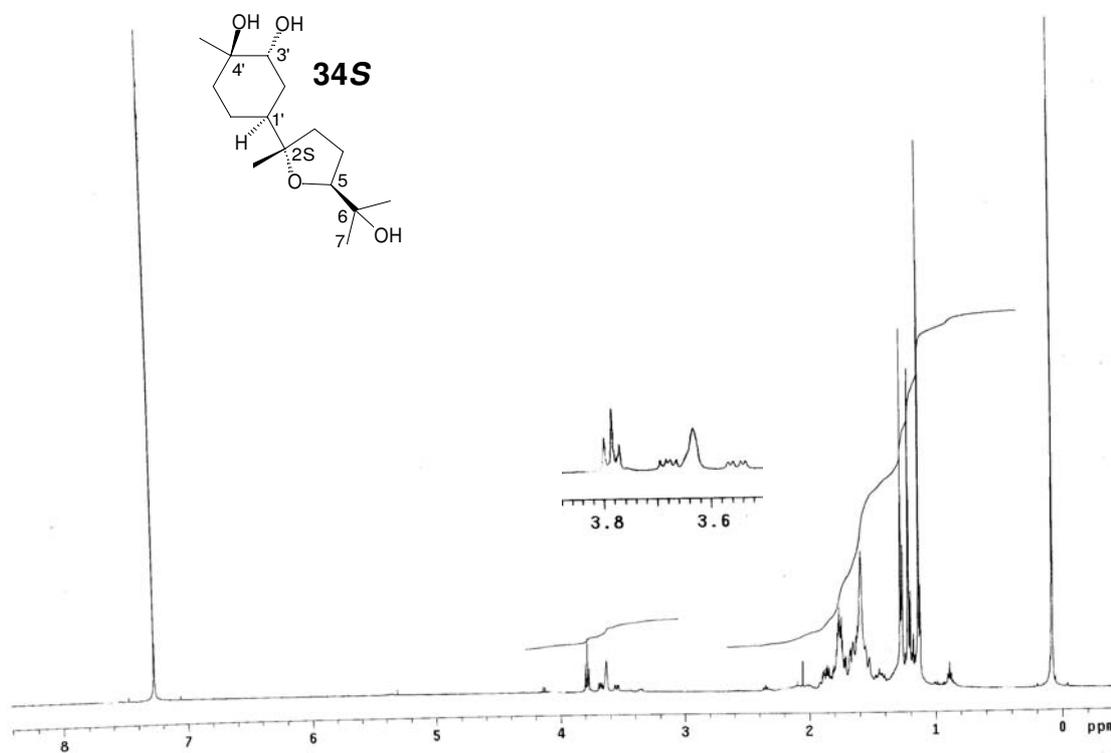
Espectro 42 – RMN¹H (500 MHz) do produto 34R.

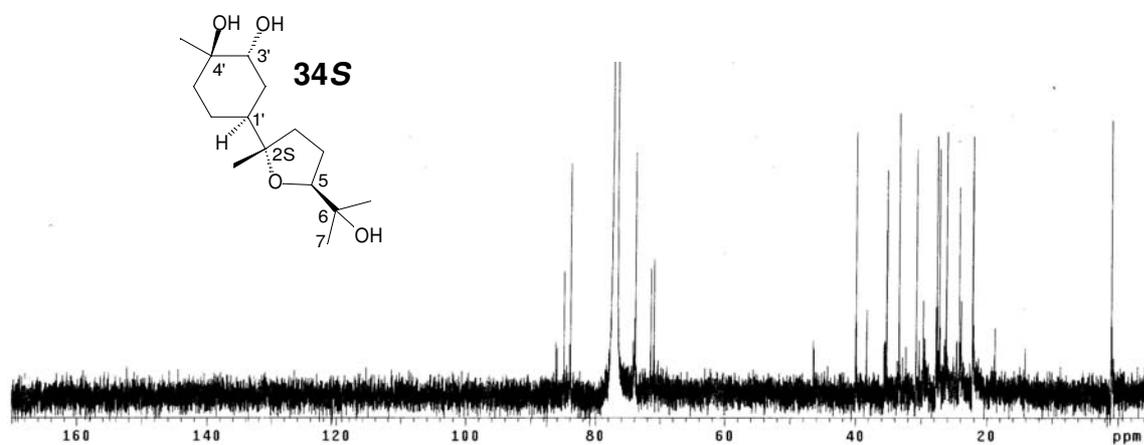


Espectro 43 – RMN ^{13}C (75 MHz) do produto **34R**.

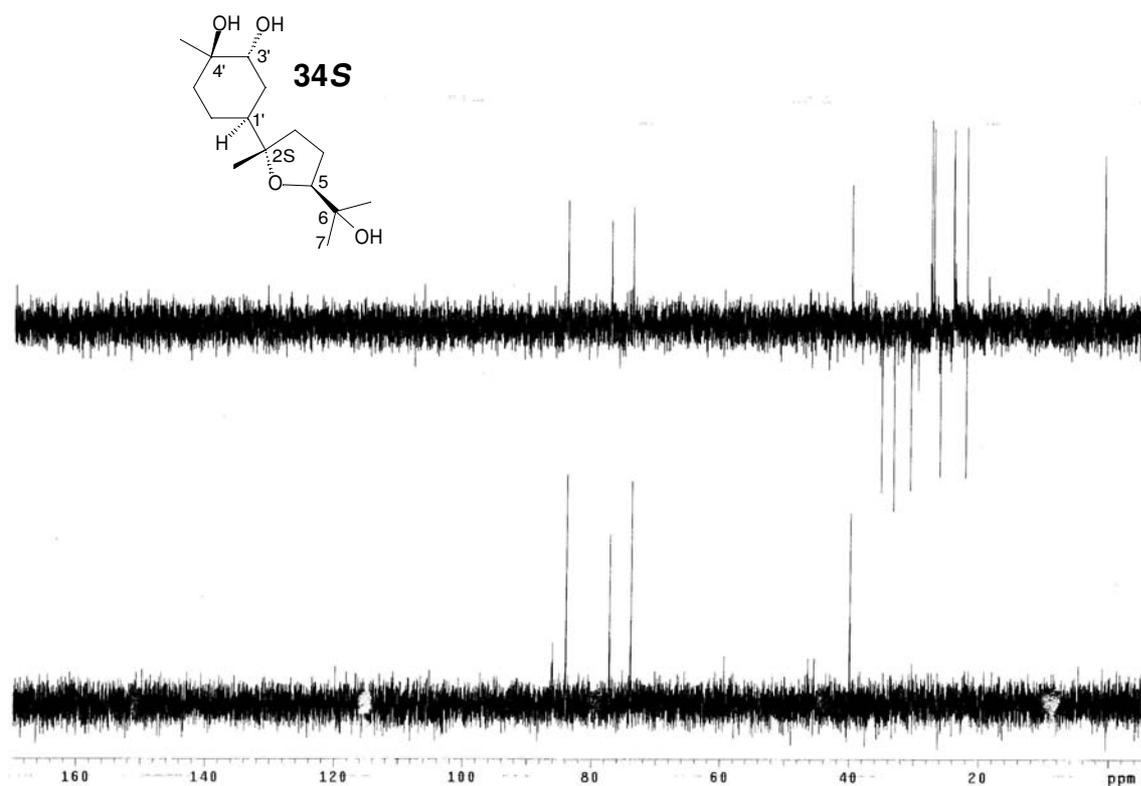


Espectro 44 – DEPT (75 MHz) do produto **34R**.

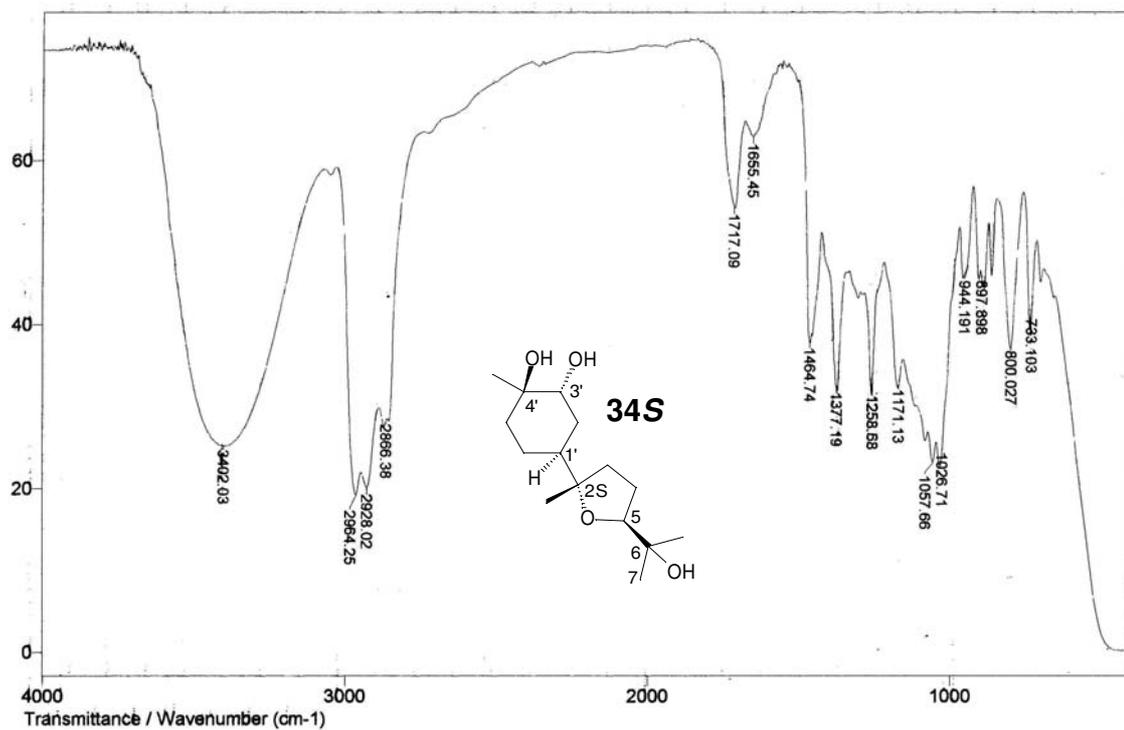
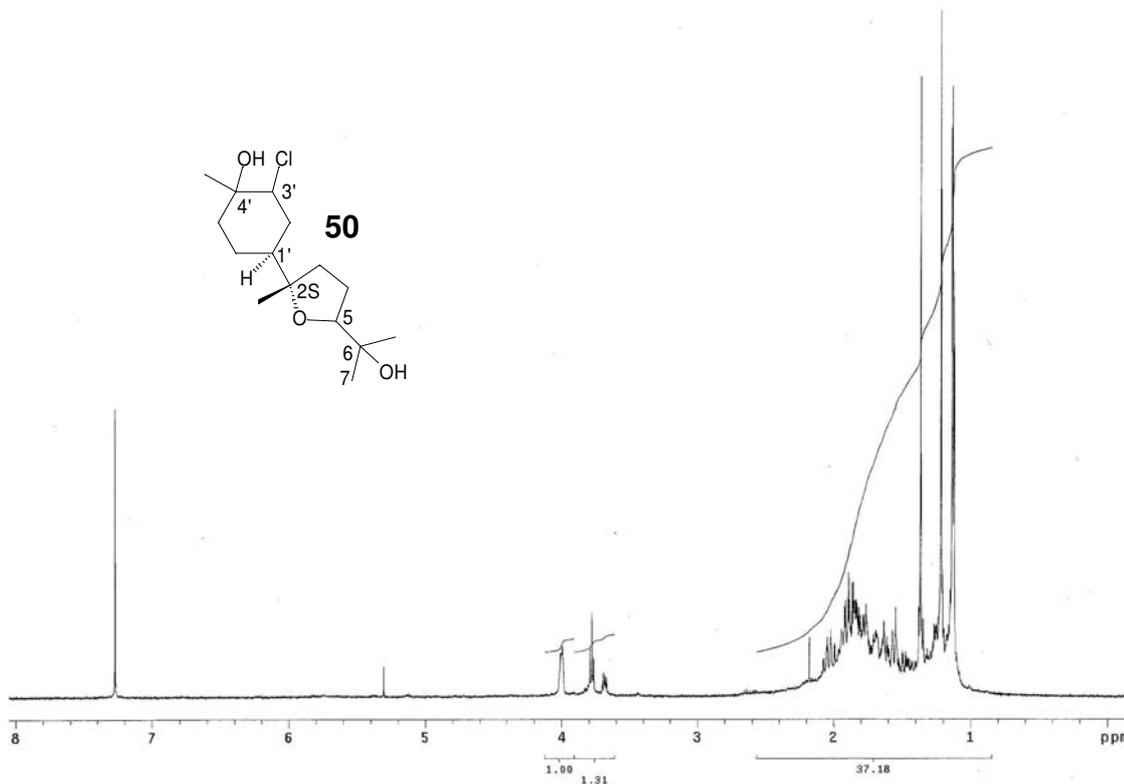
Espectro 45 – IV do produto **34R**.Espectro 46 – RMN¹H (500MHz) do produto **34S**.

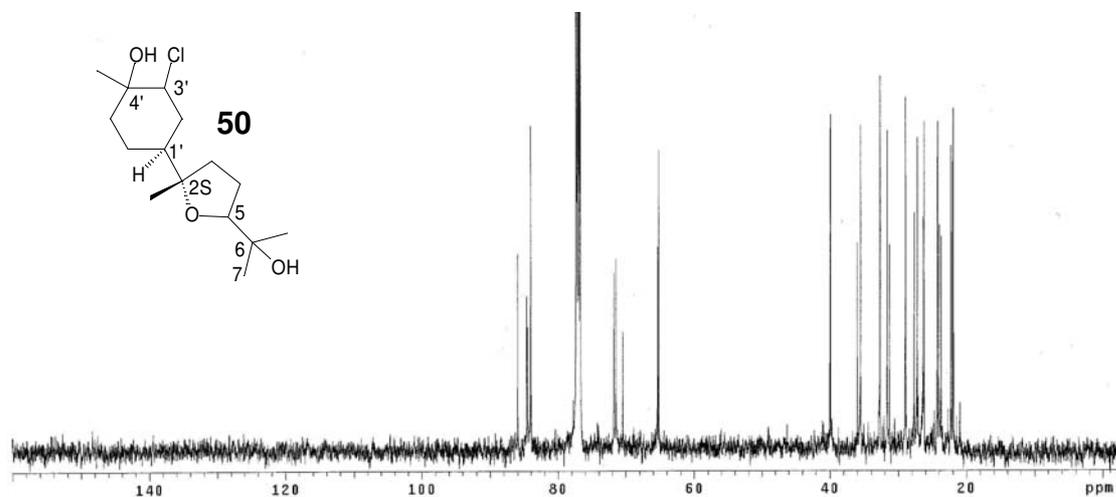


Espectro 47 – RMN^{13}C (125MHz) do produto 34S.

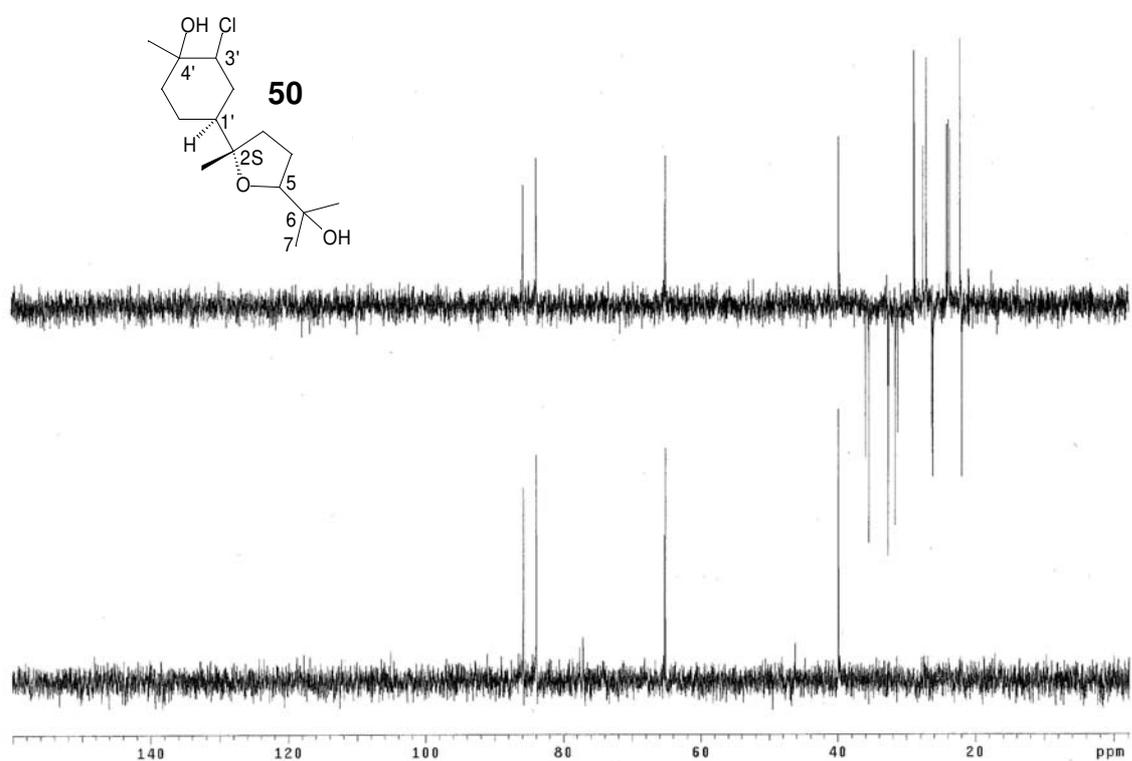


Espectro 48 – DEPT (125MHz) do produto 34S.

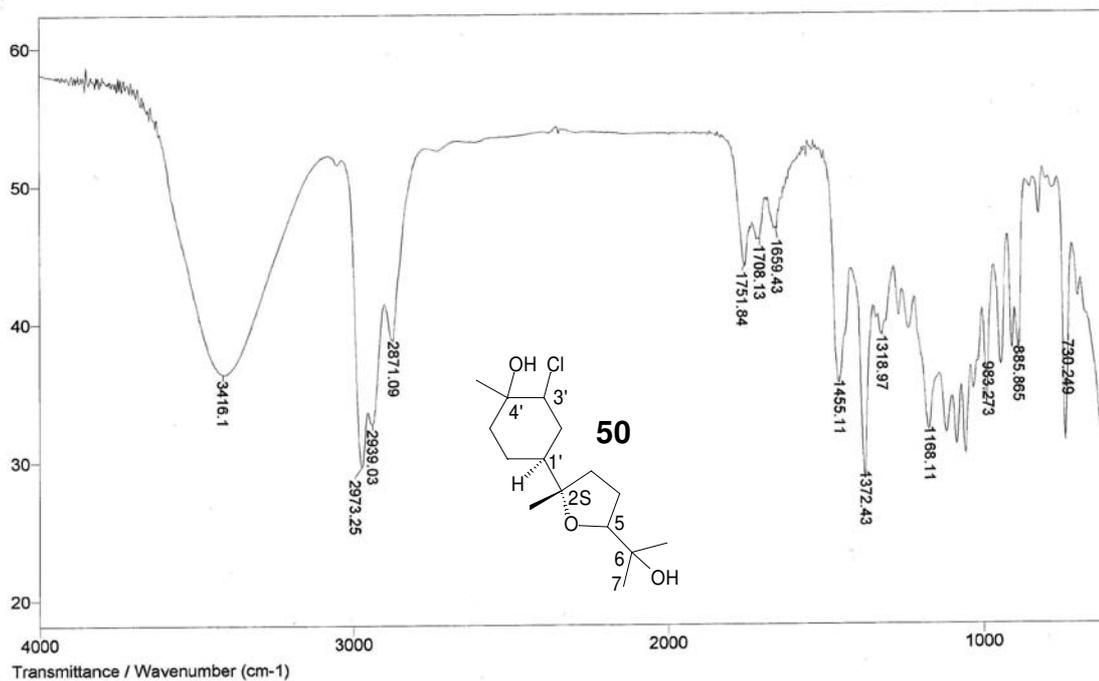
Espectro 49 – IV do produto **34S**.Espectro 50 – Espectro RMN¹H (500MHz) dos produtos **50S** e **50R**.



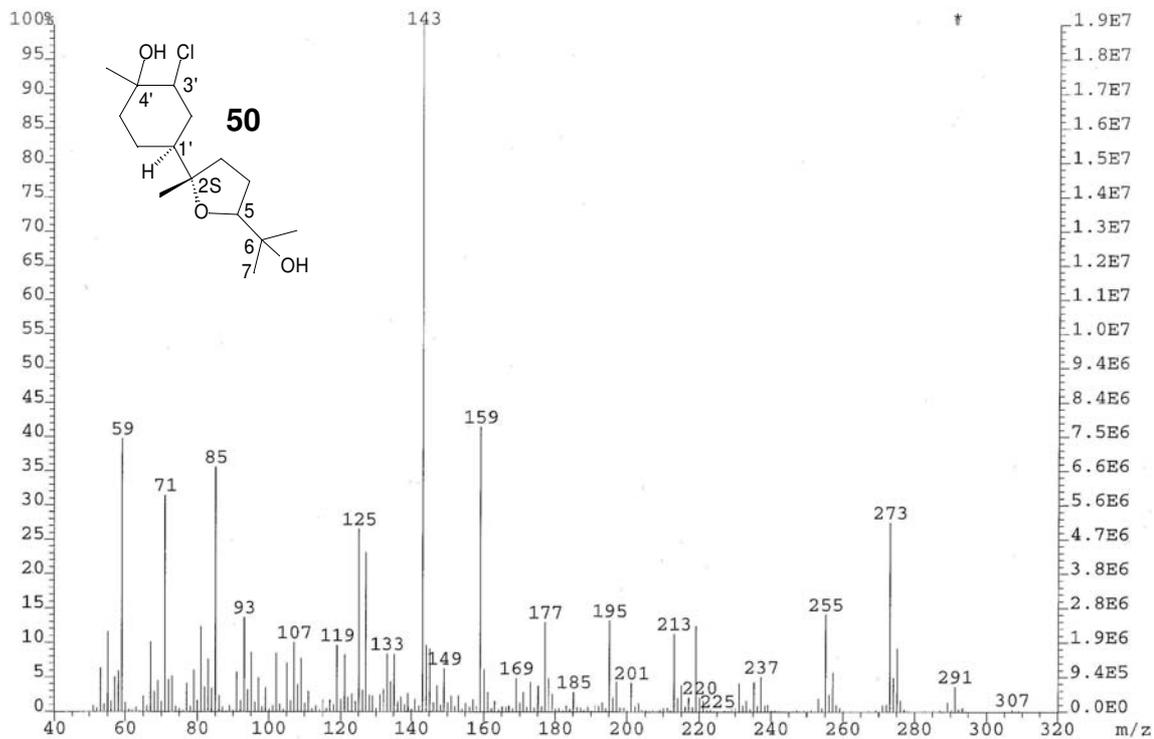
Espectro 51 – Espectro RMN ^{13}C (125Mhz) dos produtos **50S** e **50R**.



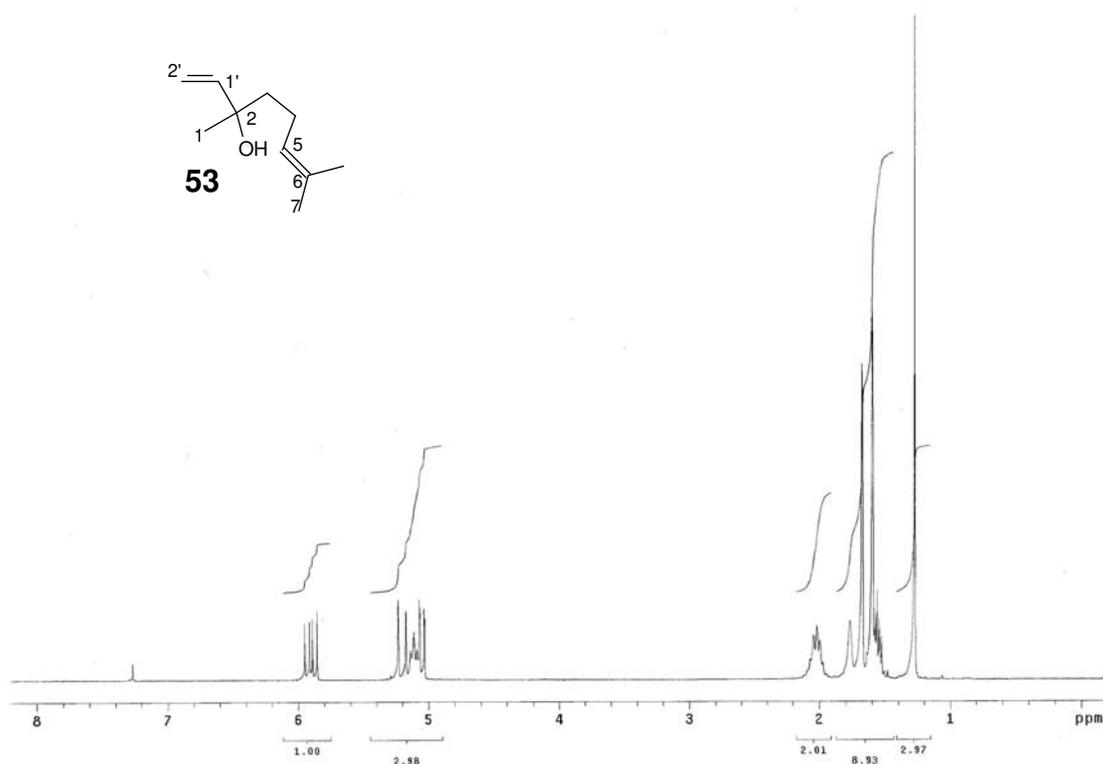
Espectro 52 – Espectro DEPT (125Mhz) dos produtos **50S** e **50R**.



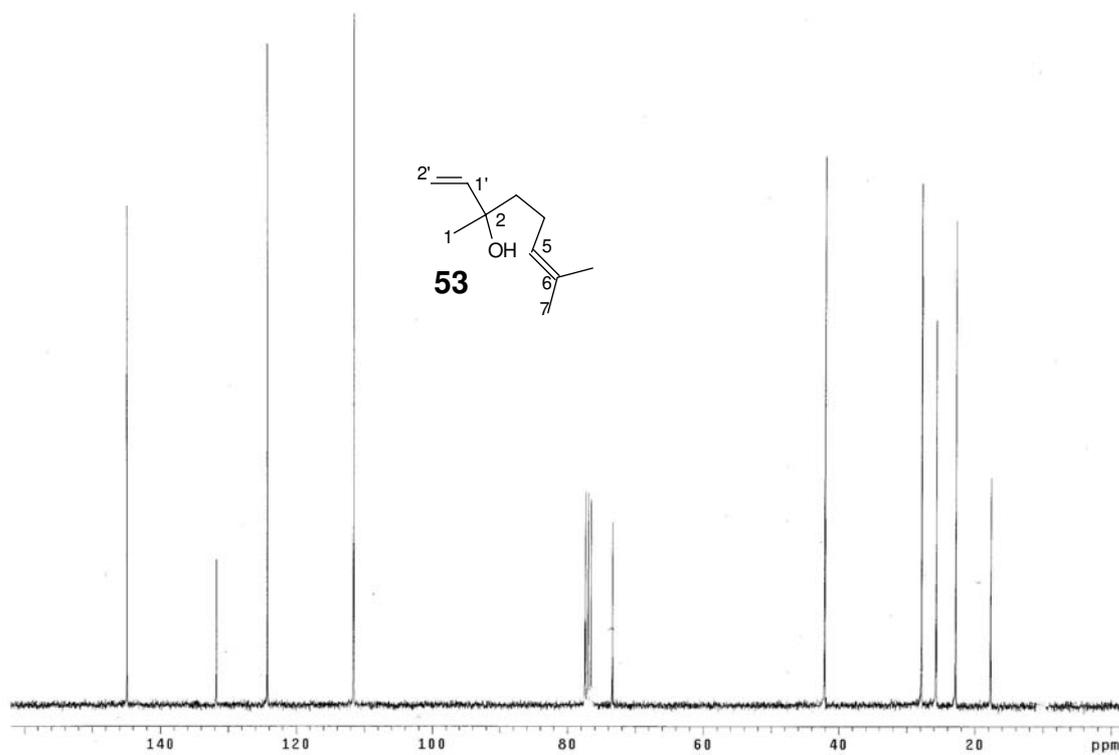
Espectro 53 – Espectro de IV dos produtos 50S e 50R.



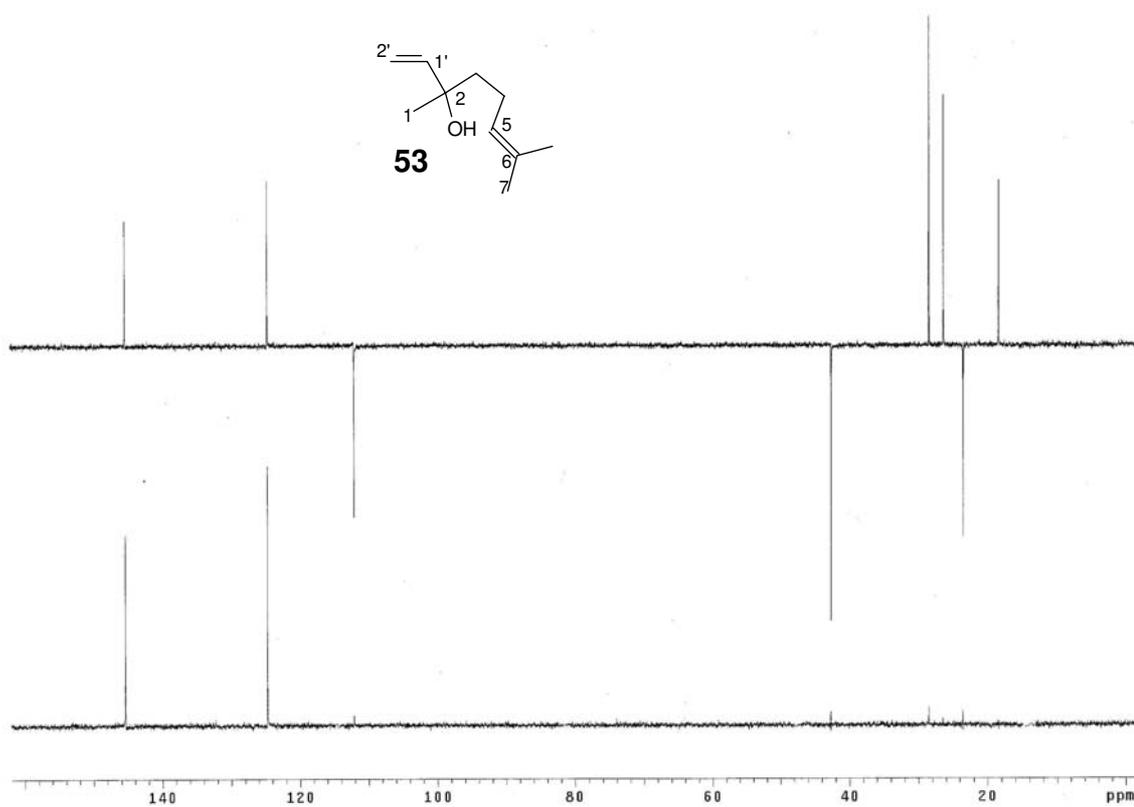
Espectro 54 – Espectro de massas de alta resolução dos produtos 50S e 50R.



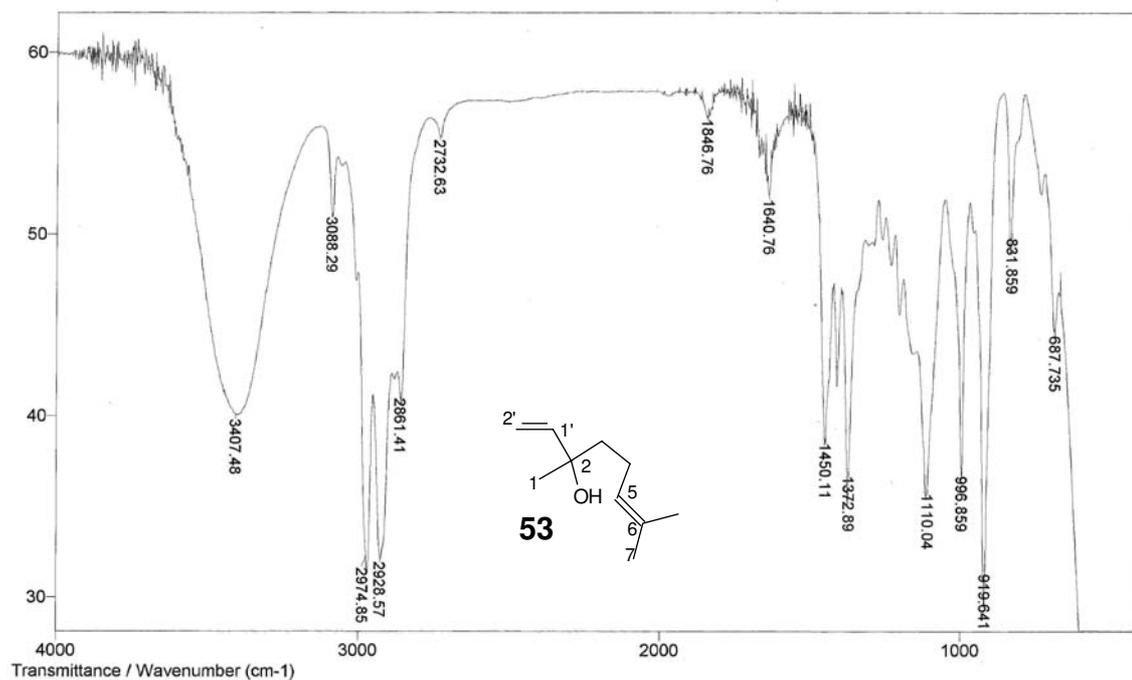
Espectro 55 – RMN ^1H (300MHz) do Linalol (53).



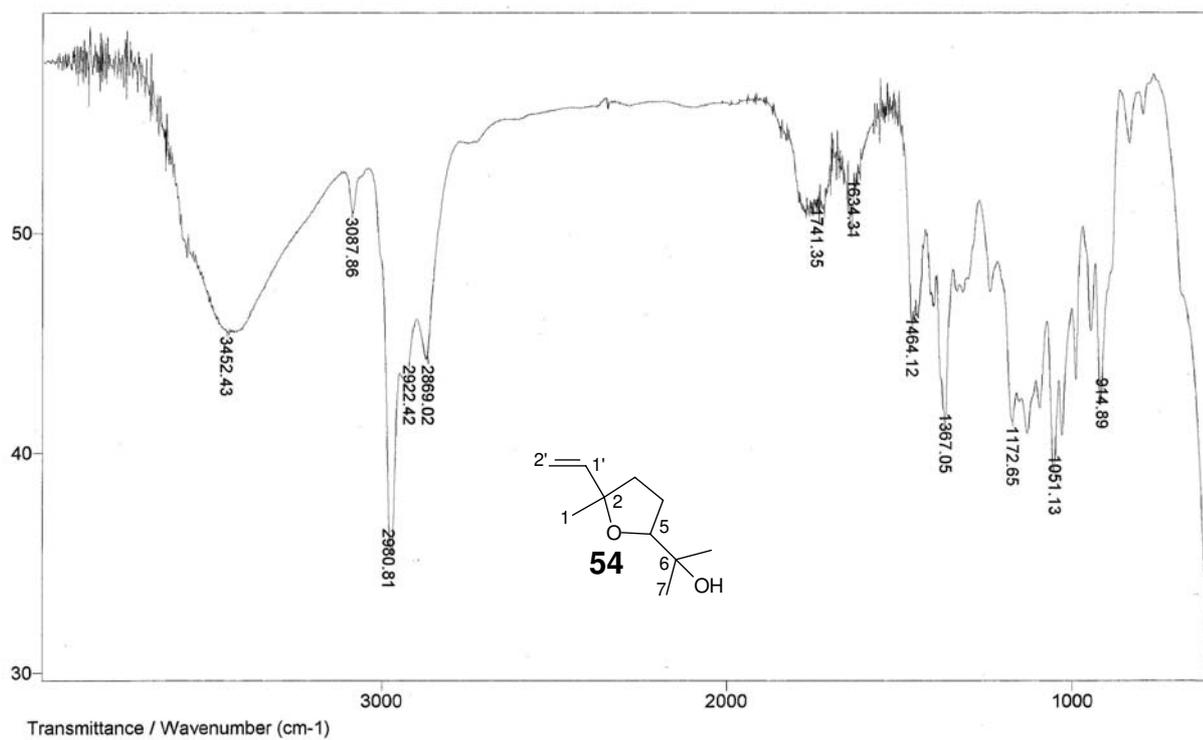
Espectro 56 – RMN ^{13}C (75MHz) do Linalol (53).



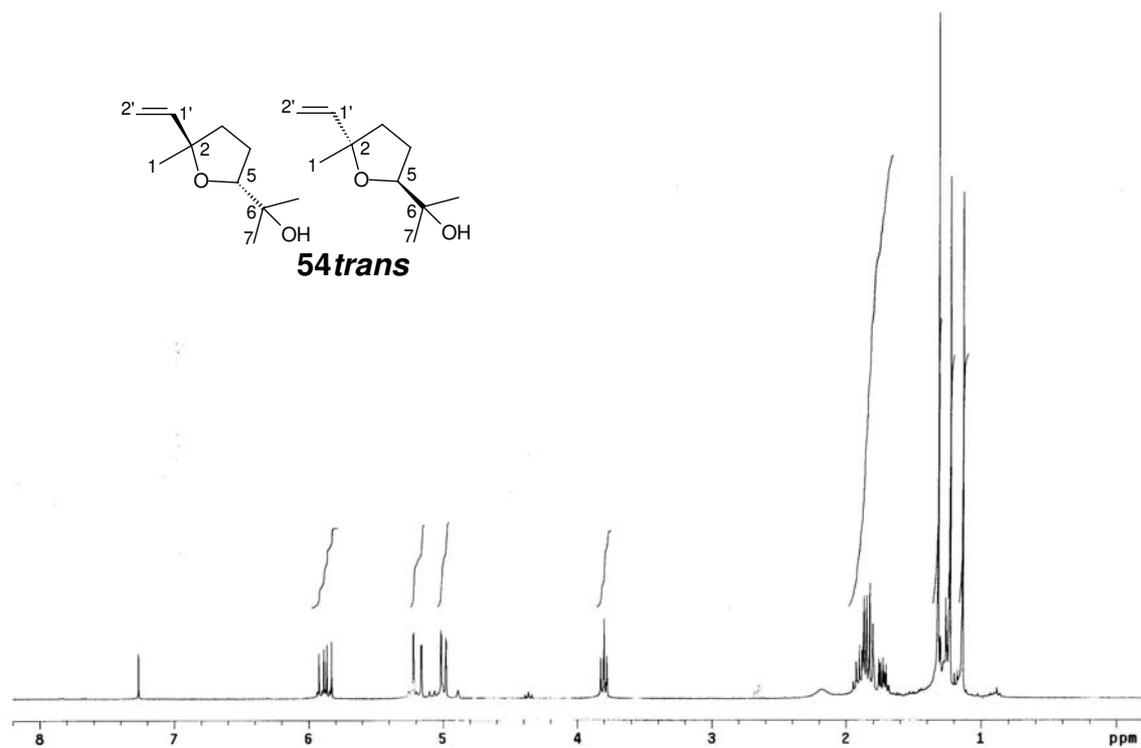
Espectro 57 – DEPT (75MHz) do Linalol (53).

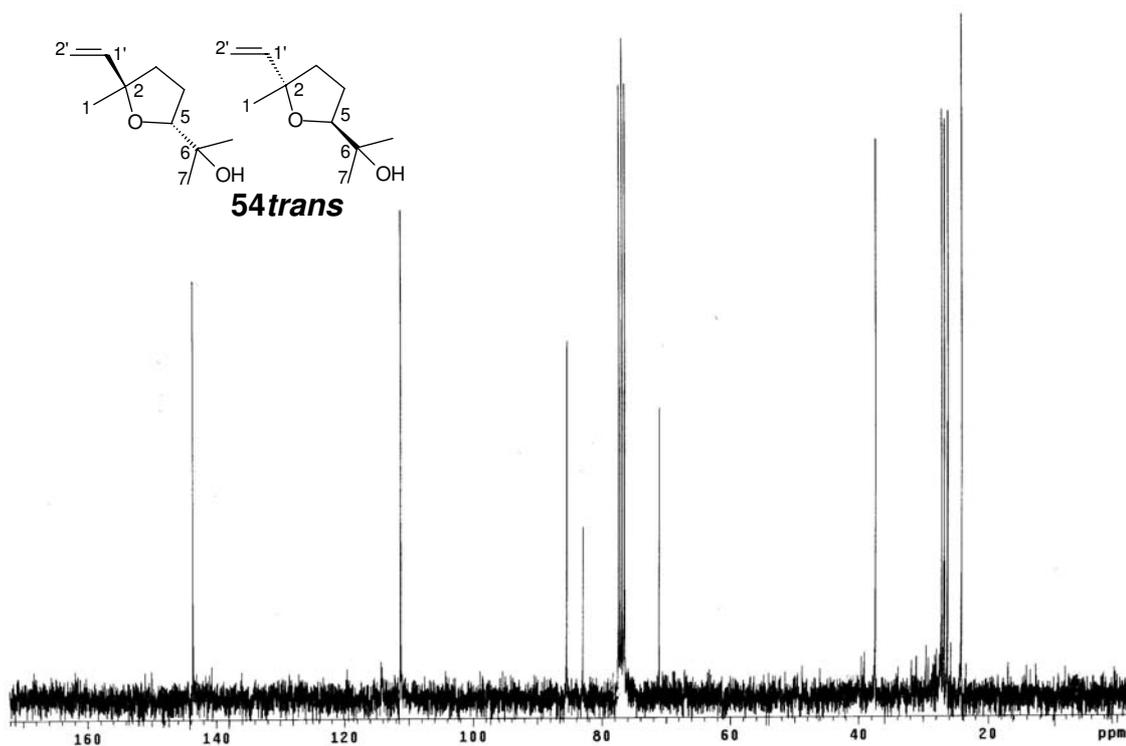


Espectro 58 – IV do Linalol (53).

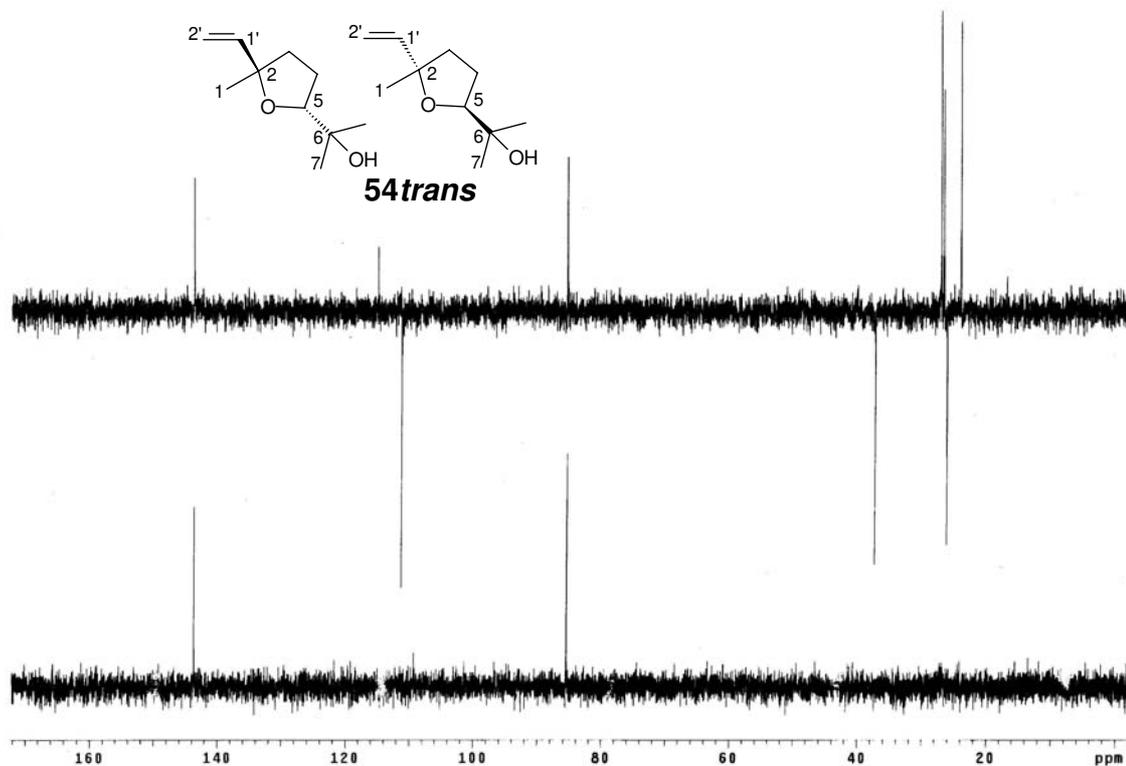


Espectro 59 – IV do produto 54.

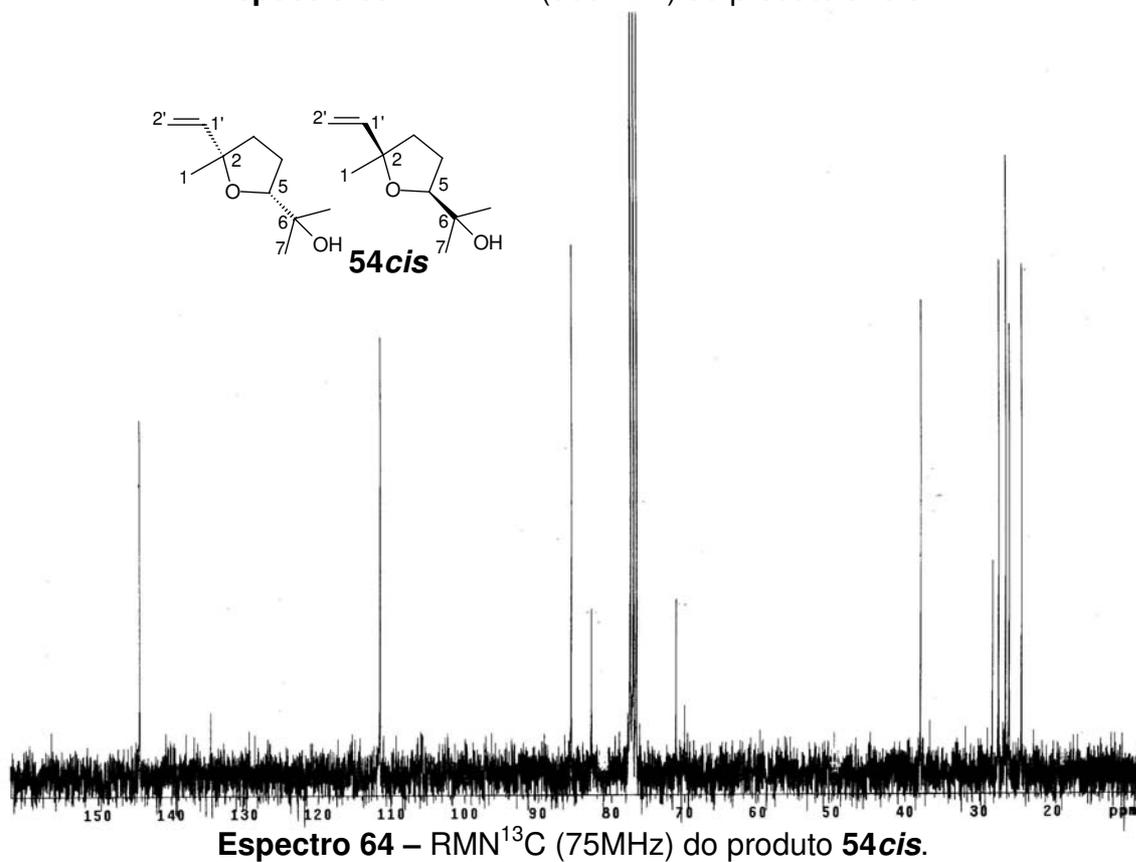
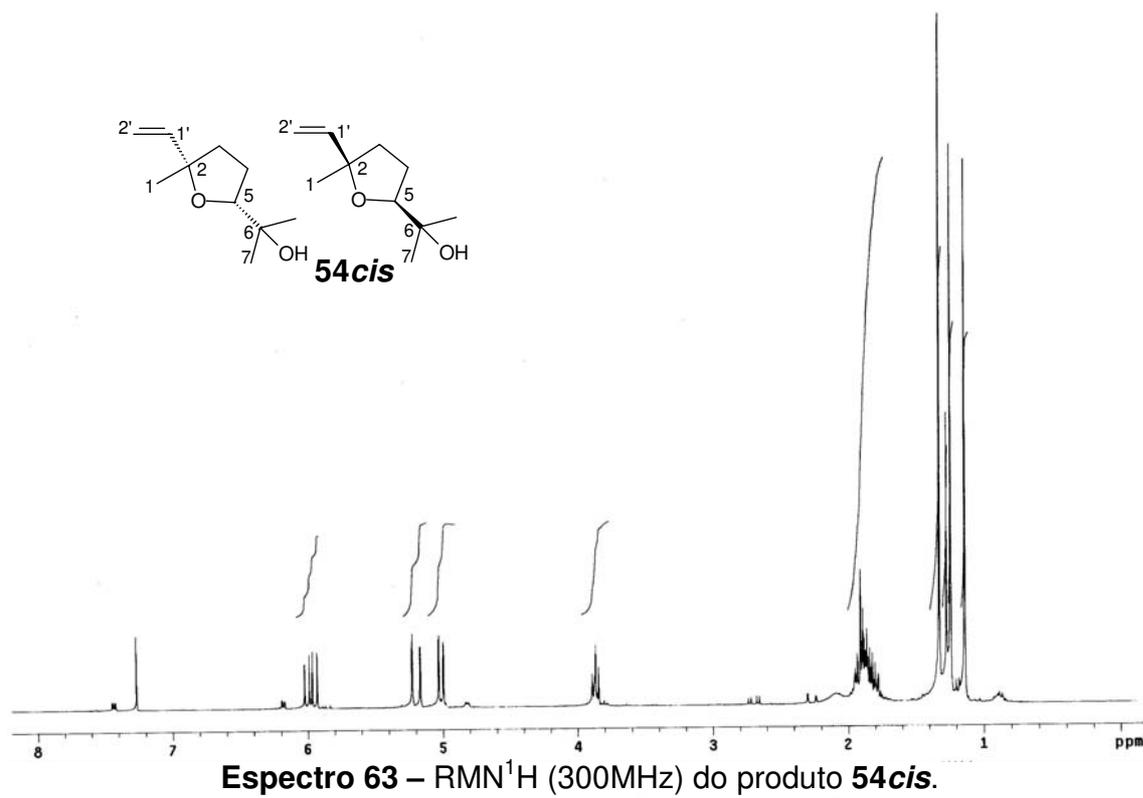
Espectro 60 – RMN¹H (300MHz) do produto 54trans.

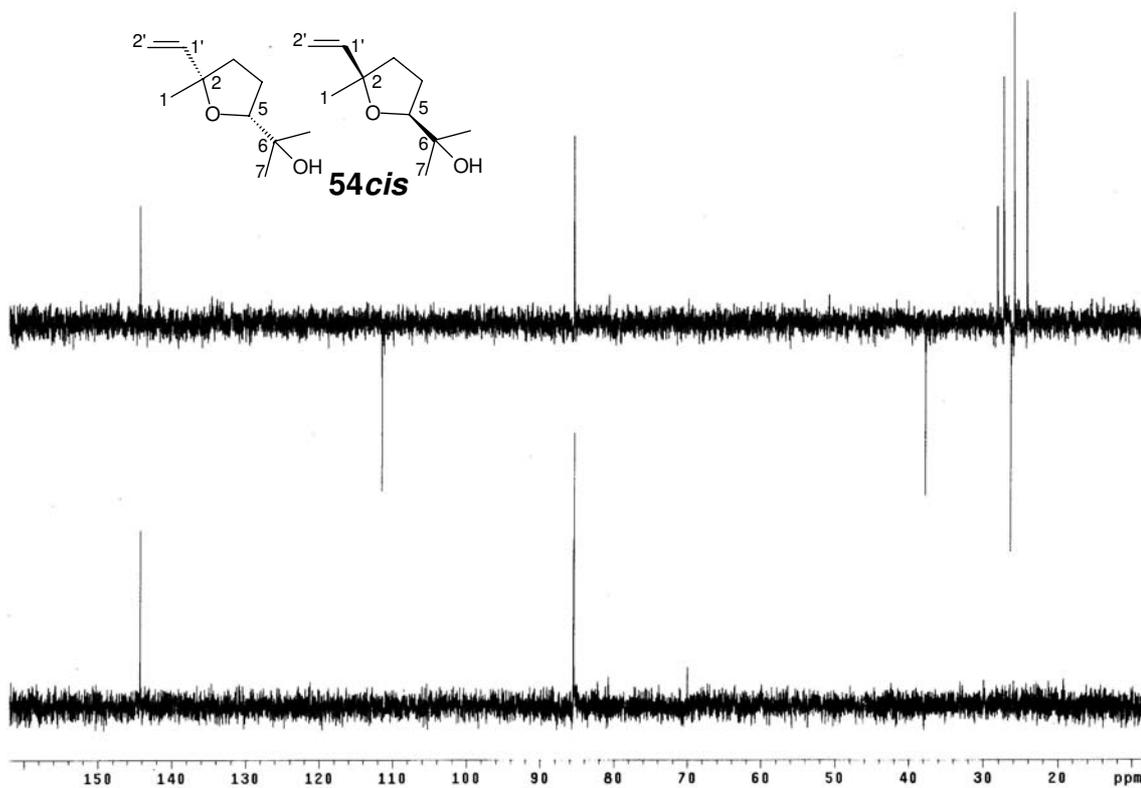
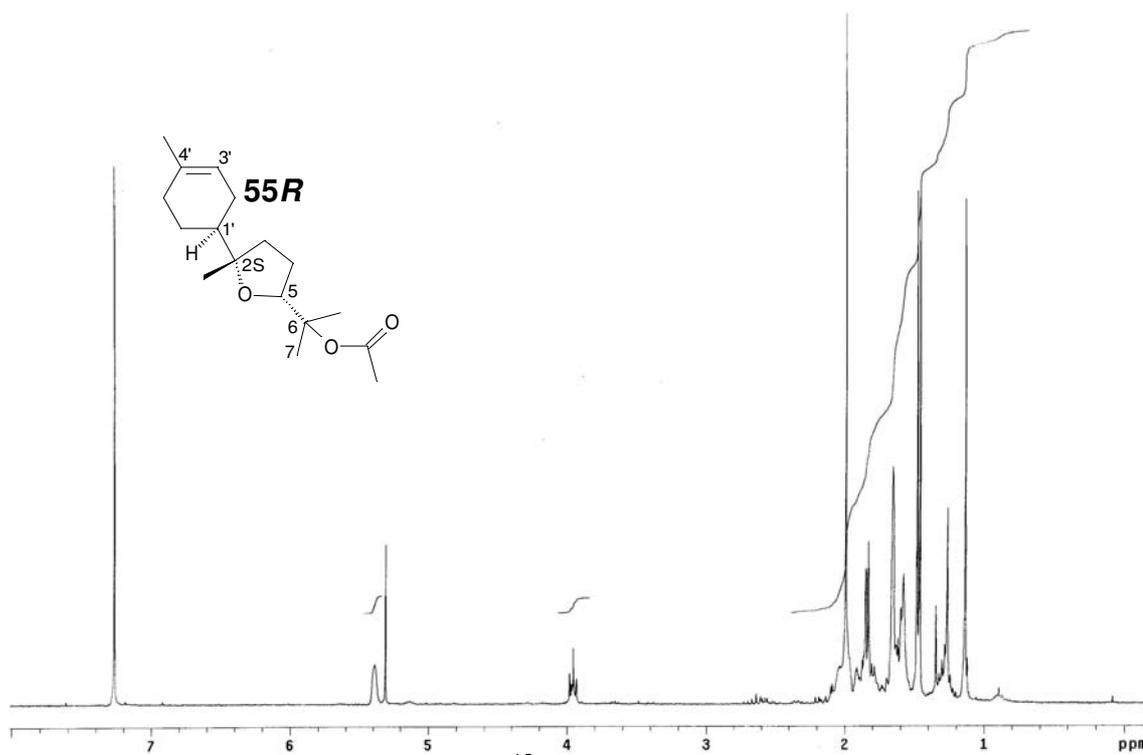


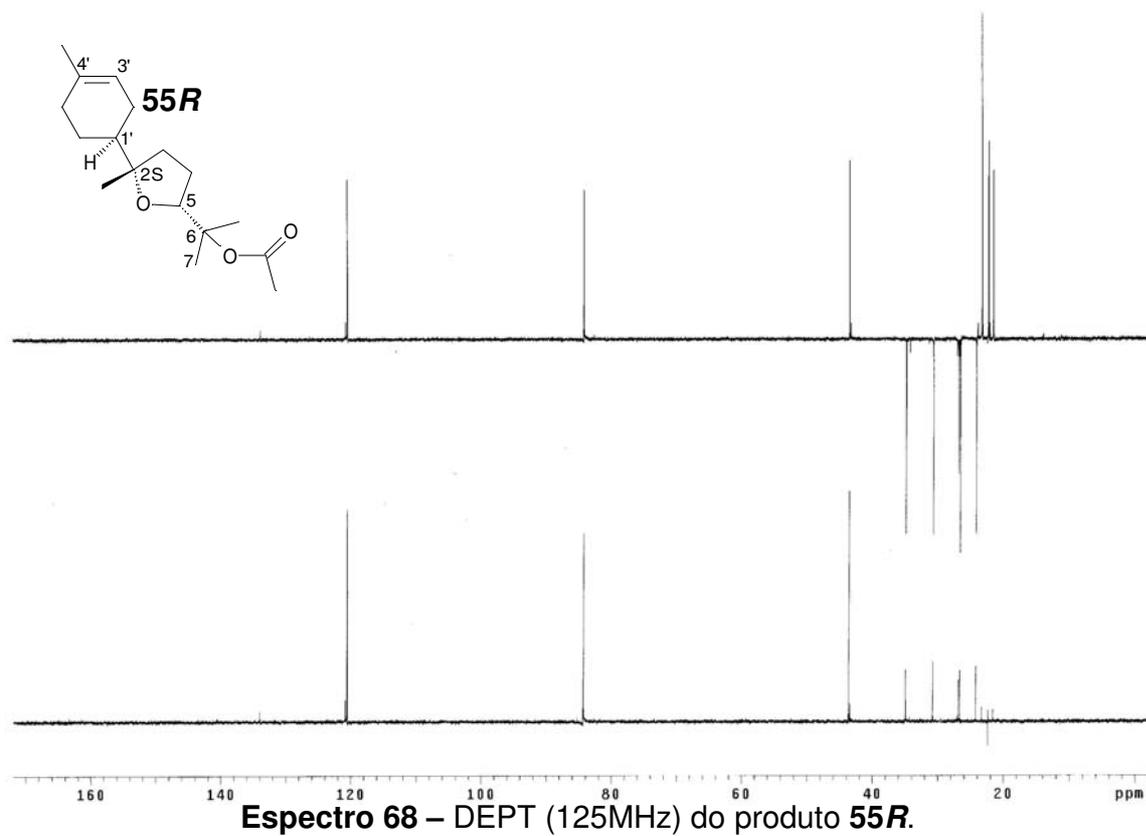
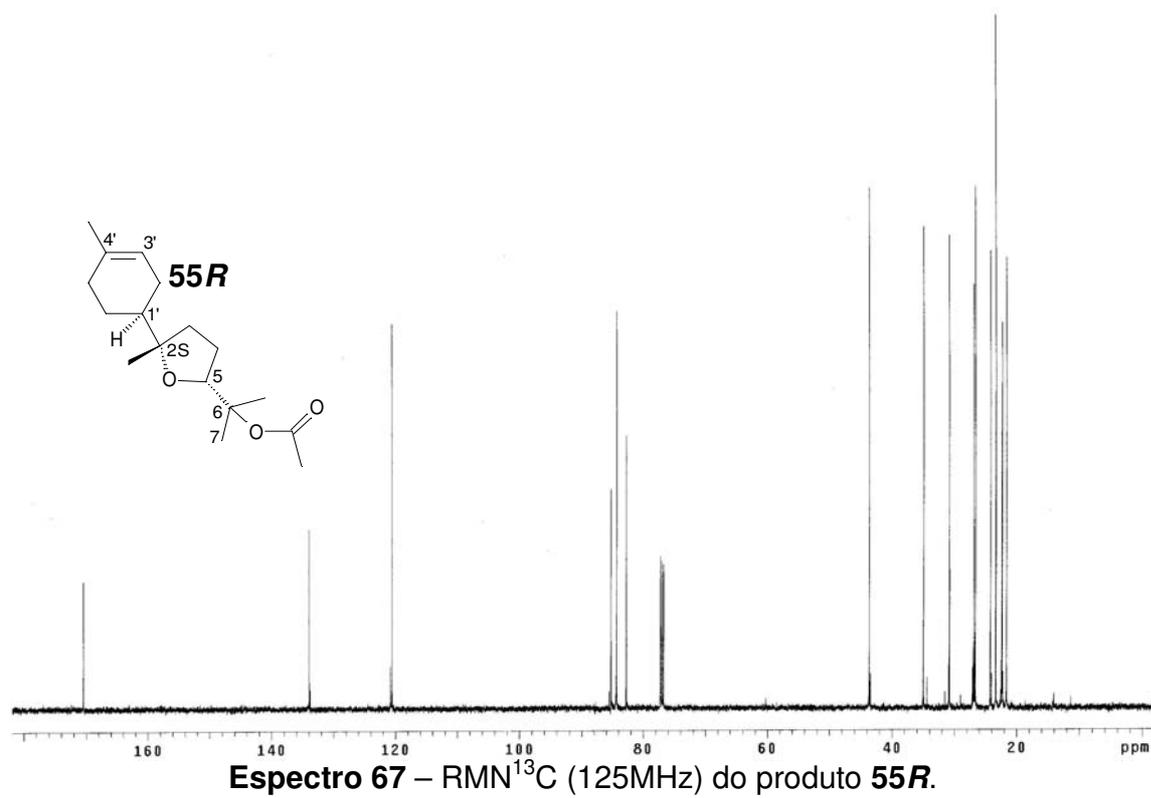
Espectro 61 – RMN ^{13}C (75MHz) do produto **54trans**.

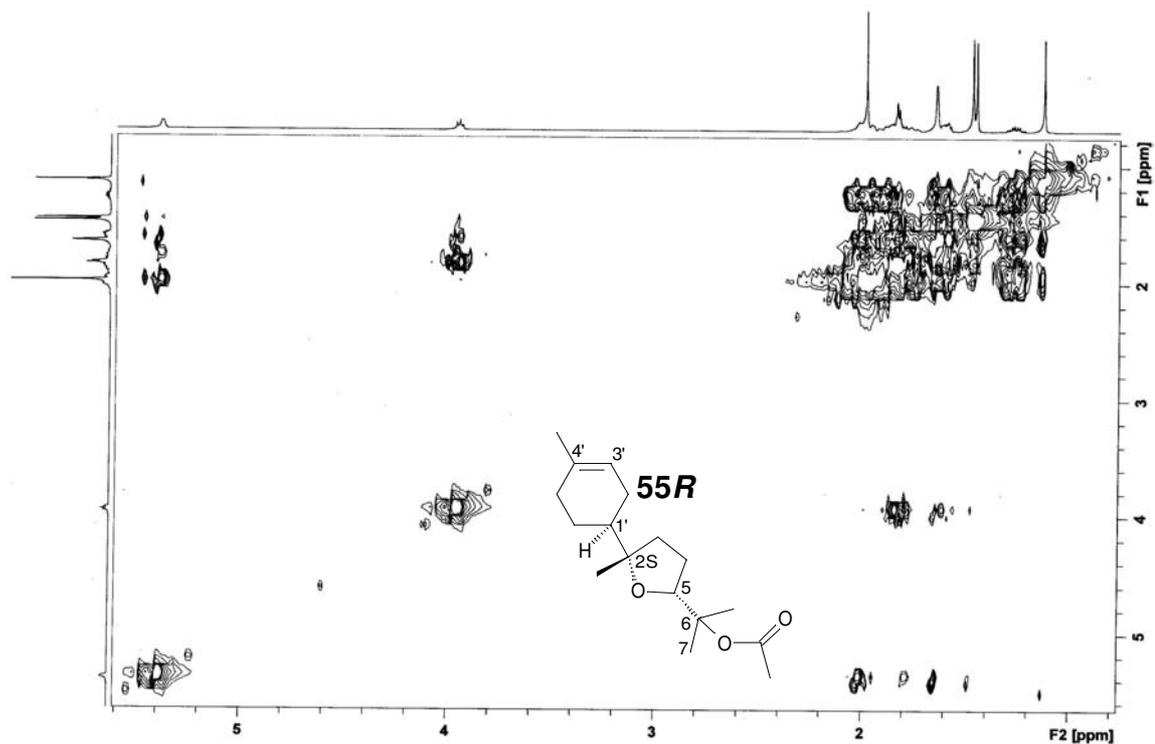


Espectro 62 – DEPT (75MHz) do produto **54trans**.

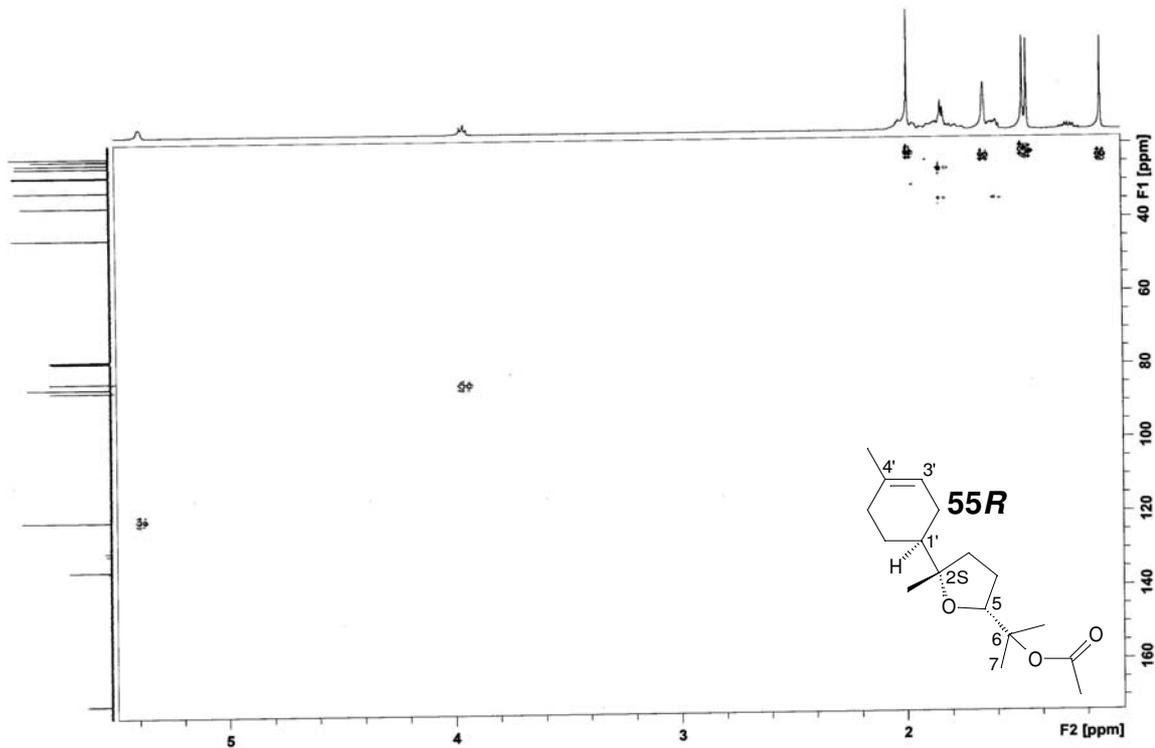


Espectro 65 – DEPT (75MHz) do produto **54cis**.Espectro 66 – RMN ^{13}C (300MHz) do produto **55R**.

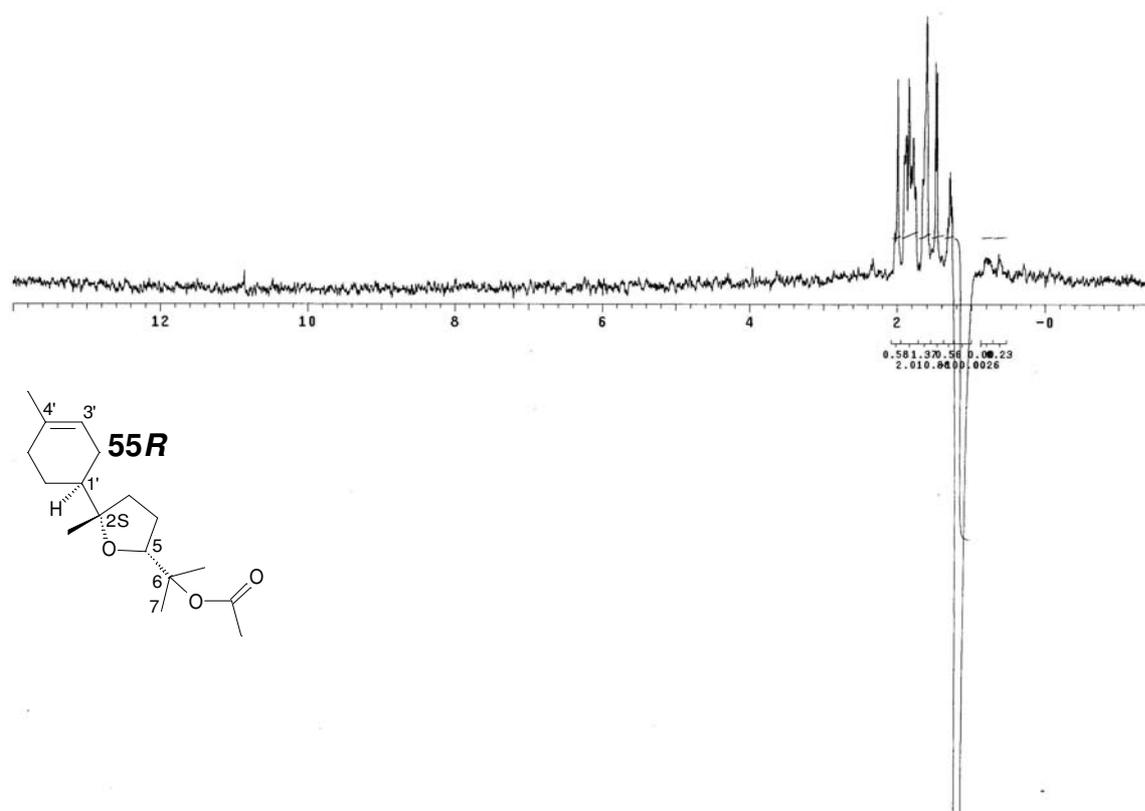




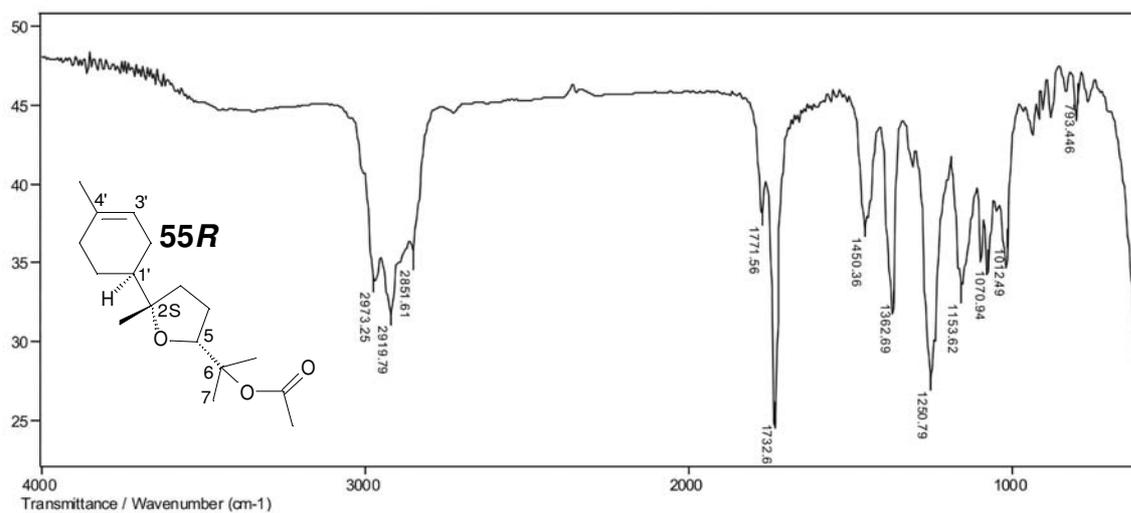
Espectro 69 – gCOSY (500MHz) do produto **55R**.



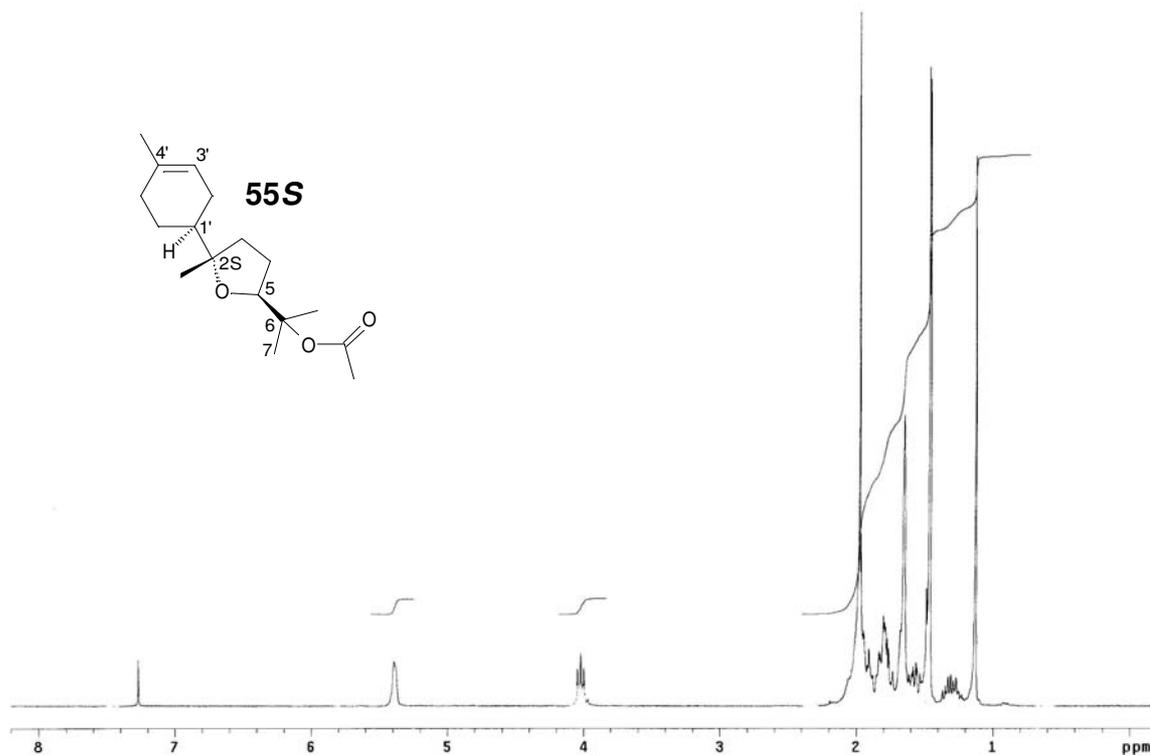
Espectro 70 – gHSQC (500MHz e 125MHz) do produto **55R**.



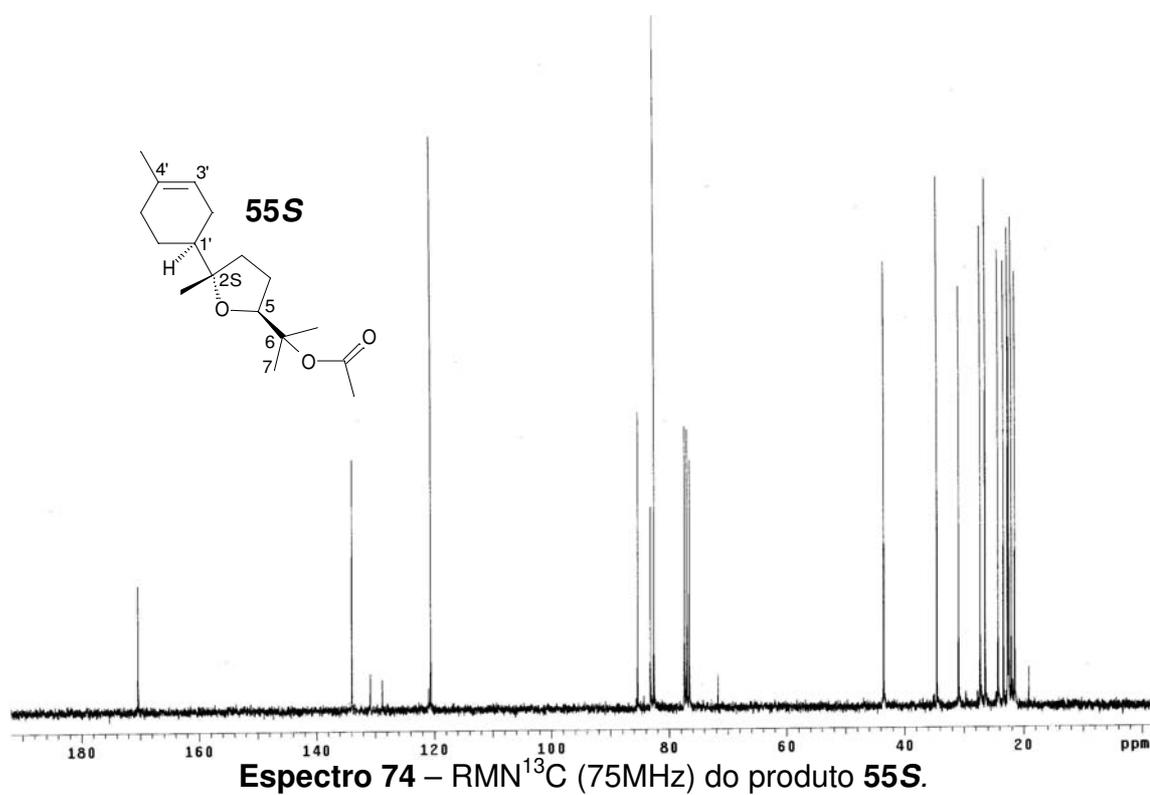
Espectro 71 – nOe (500MHz) do produto **55R**, com irradiação na metila do carbono C1.



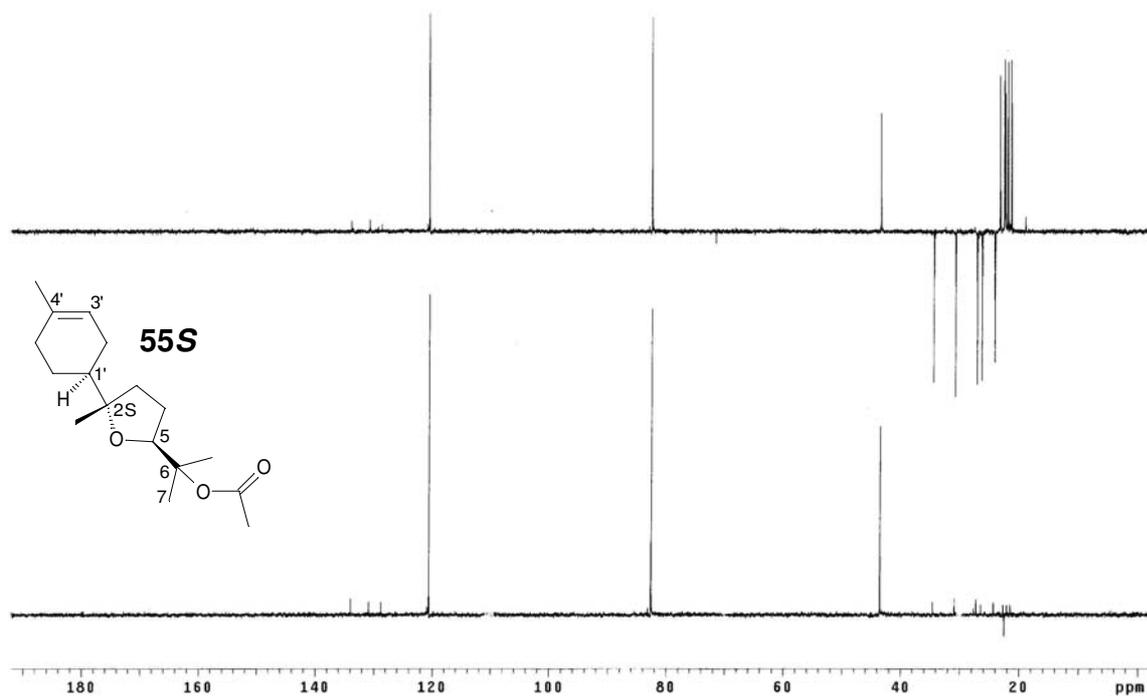
Espectro 72 – IV do produto **55R**.



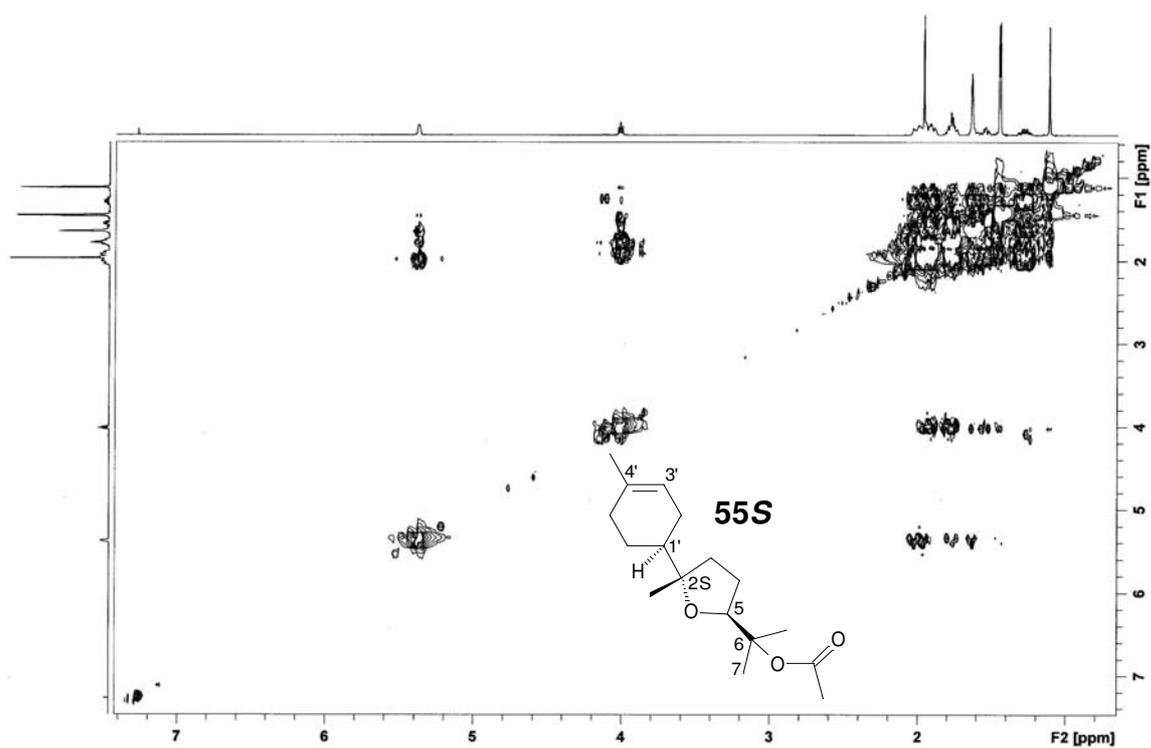
Espectro 73 – RMN ^{13}C (300MHz) do produto 55S.



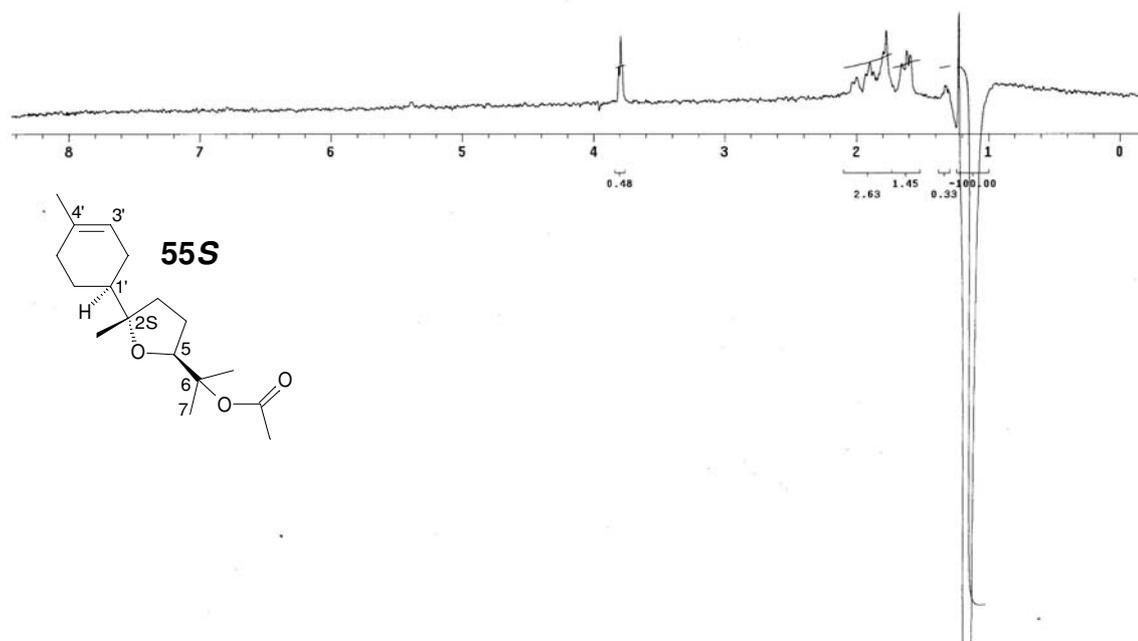
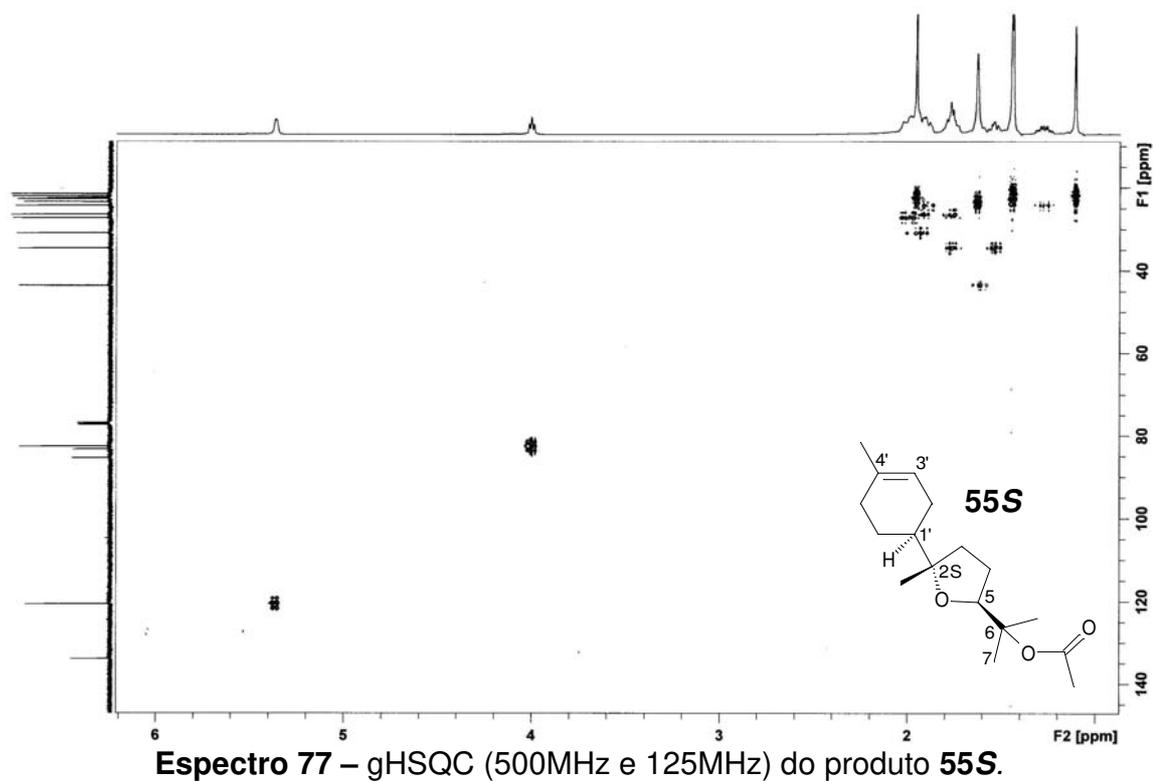
Espectro 74 – RMN ^{13}C (75MHz) do produto 55S.

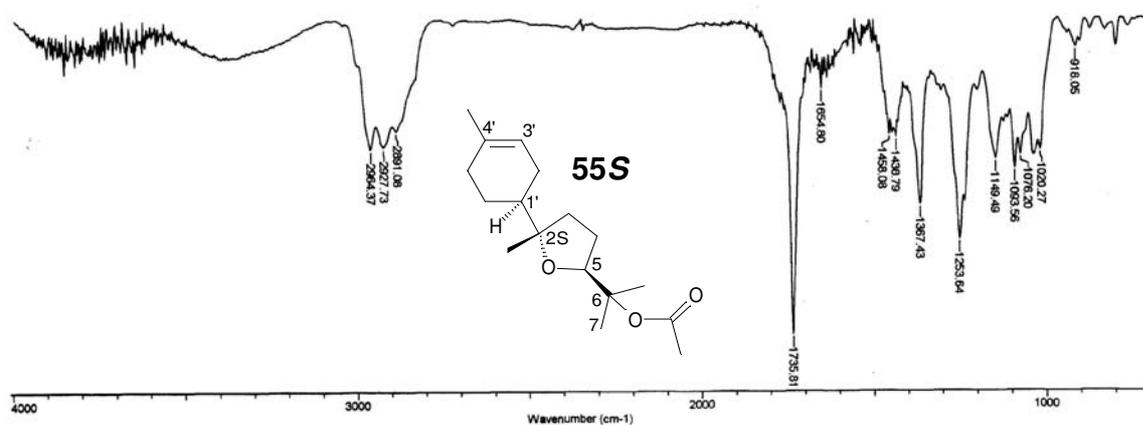


Espectro 75 – DEPT (75MHz) do produto 55S.

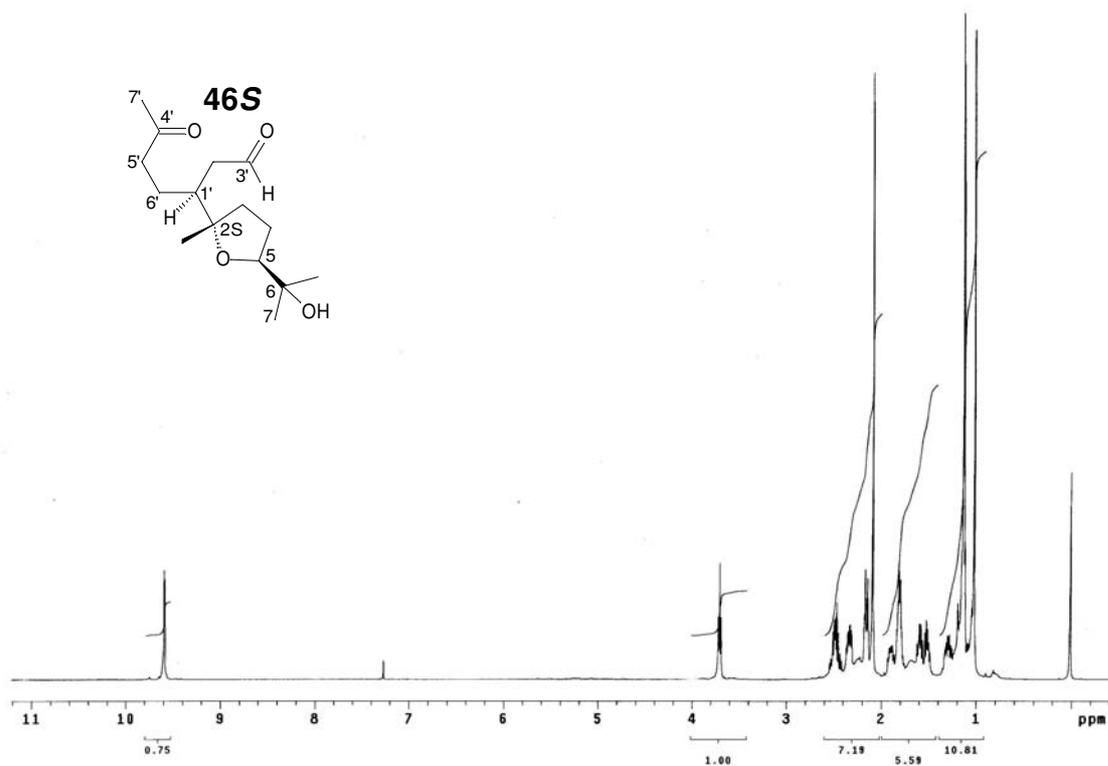


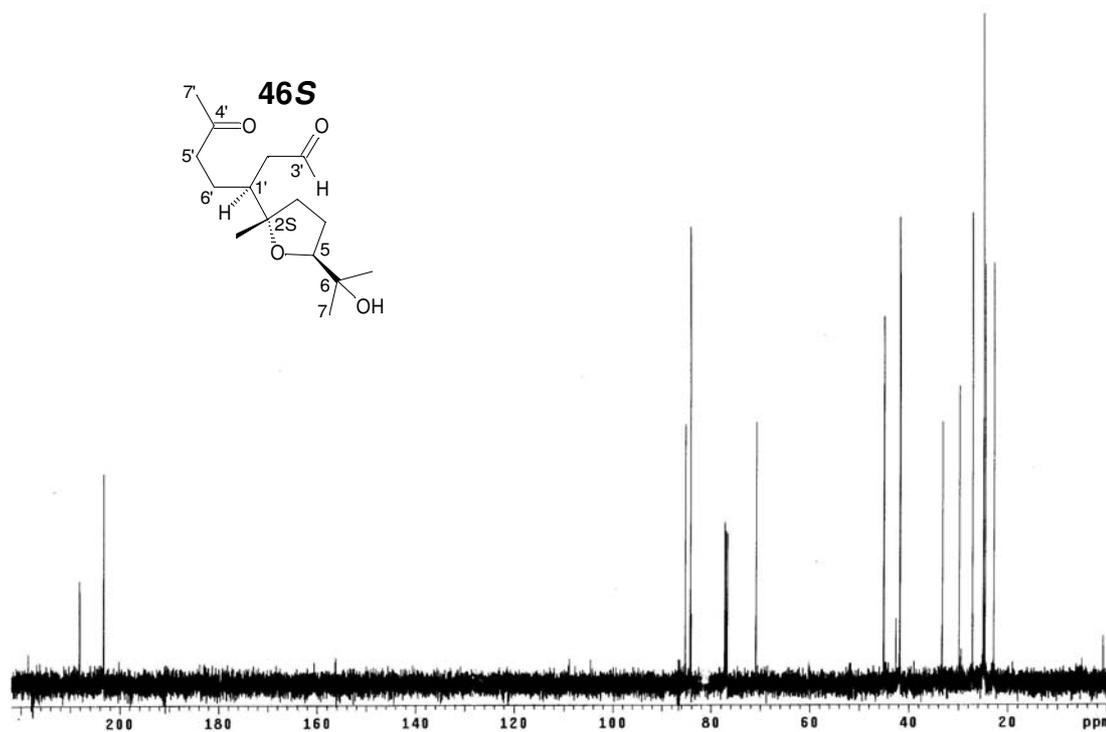
Espectro 76 – gCOSY (500MHz) do produto 55S.



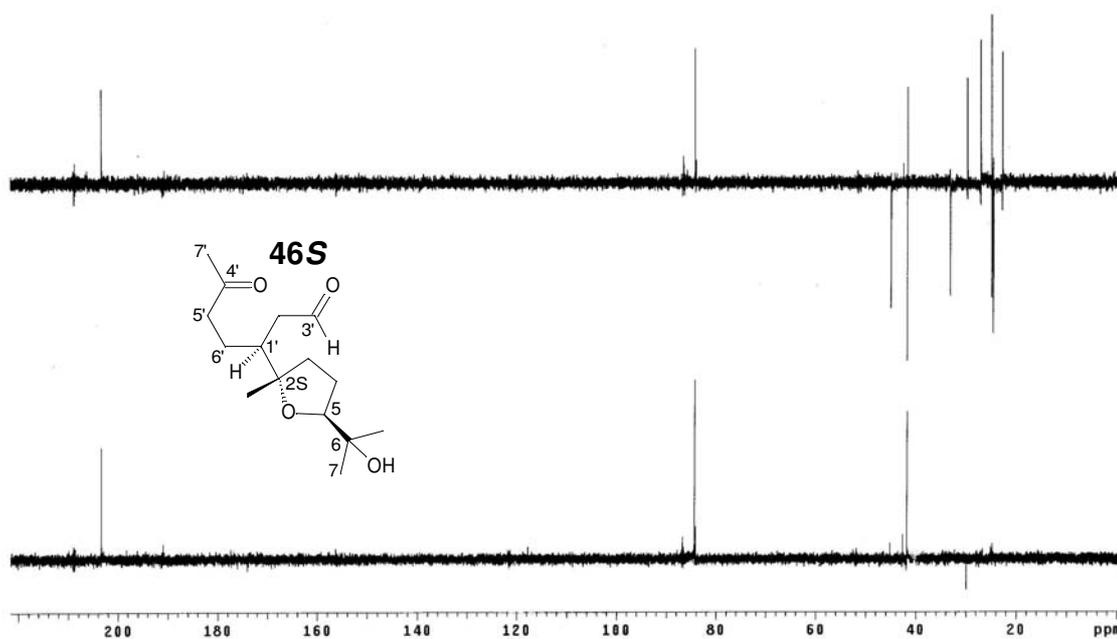


Espectro 79 – IV do produto 55S.

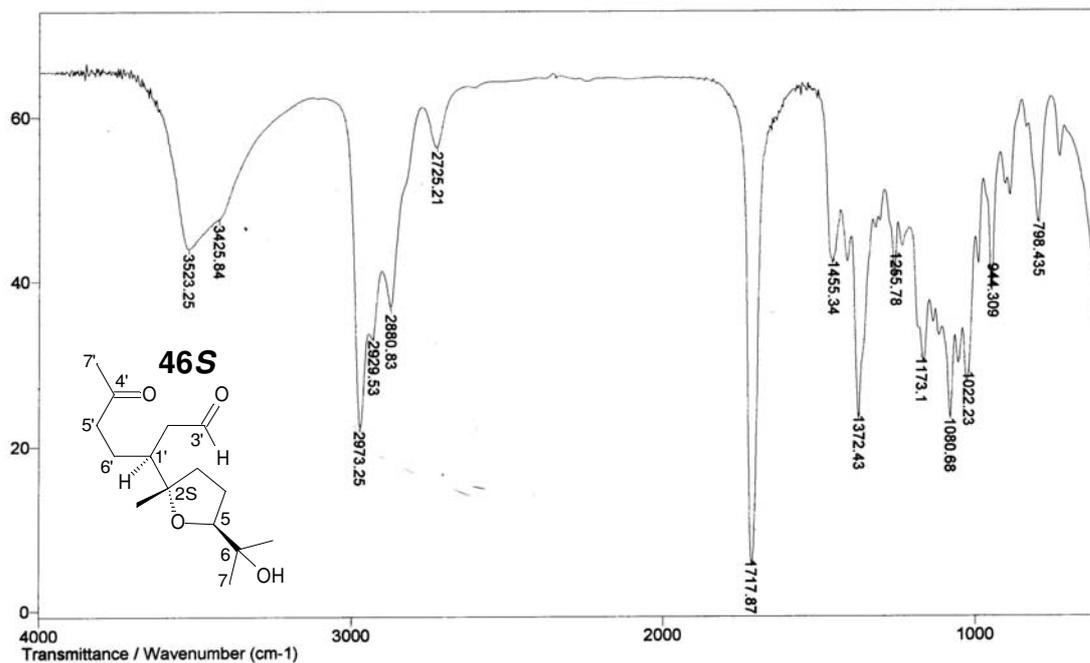
Espectro 80 – RMN¹H (500MHz) do produto 46S.



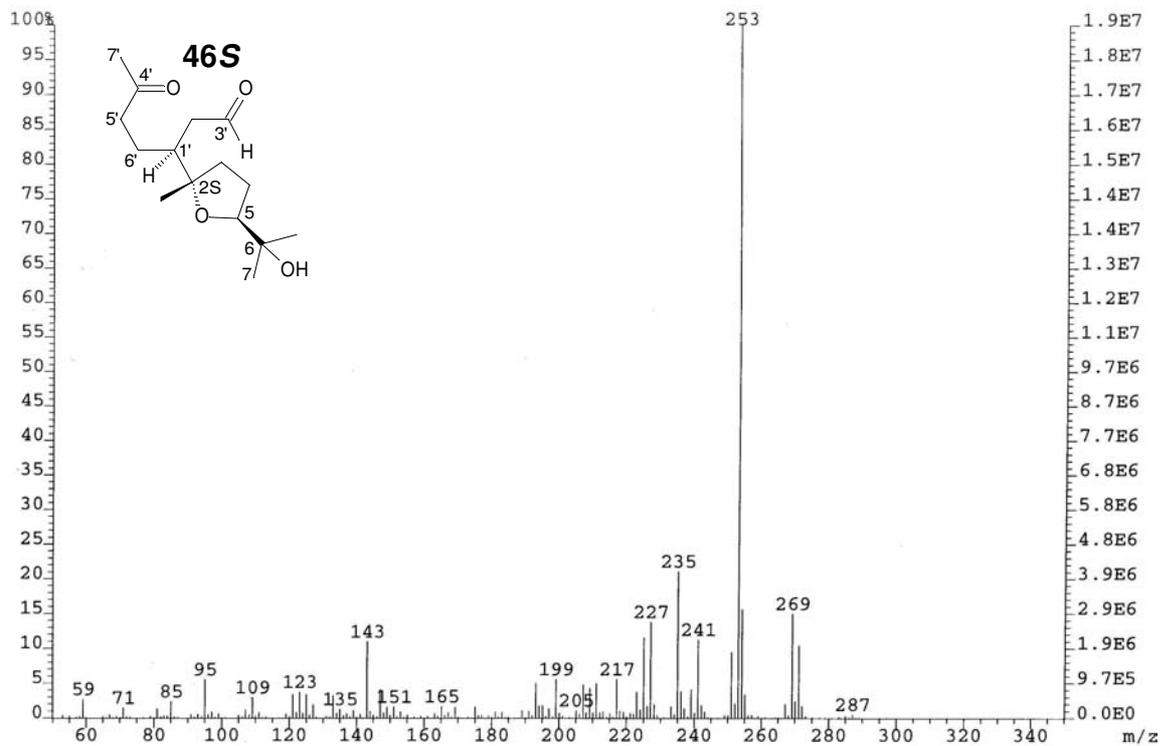
Espectro 81 – RMN ^{13}C (125MHz) do produto 46S.



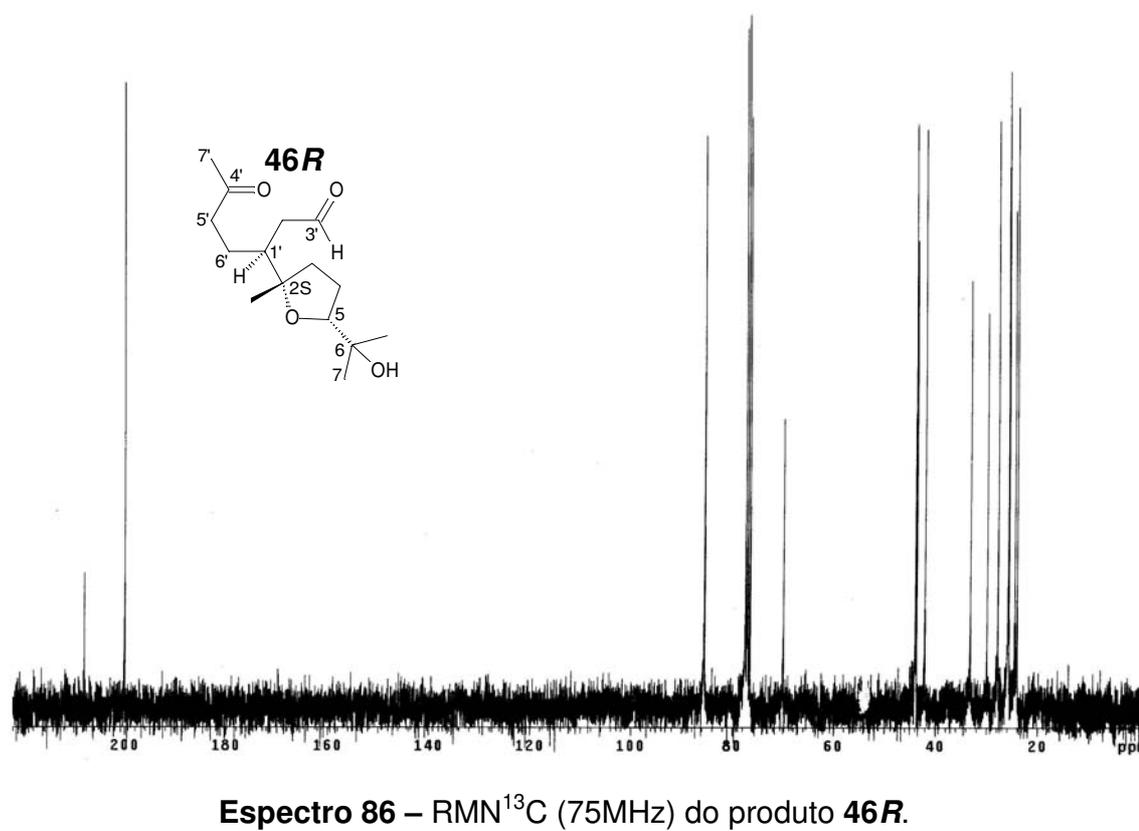
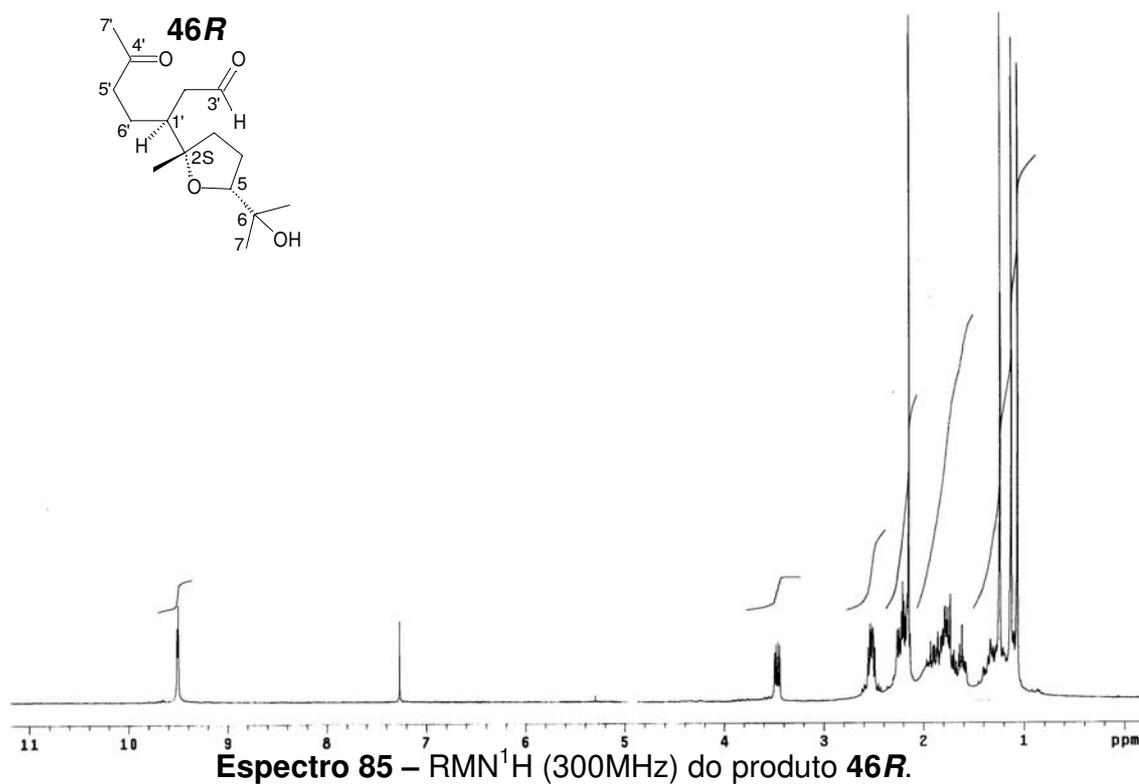
Espectro 82 – DEPT (125MHz) do produto 46S.

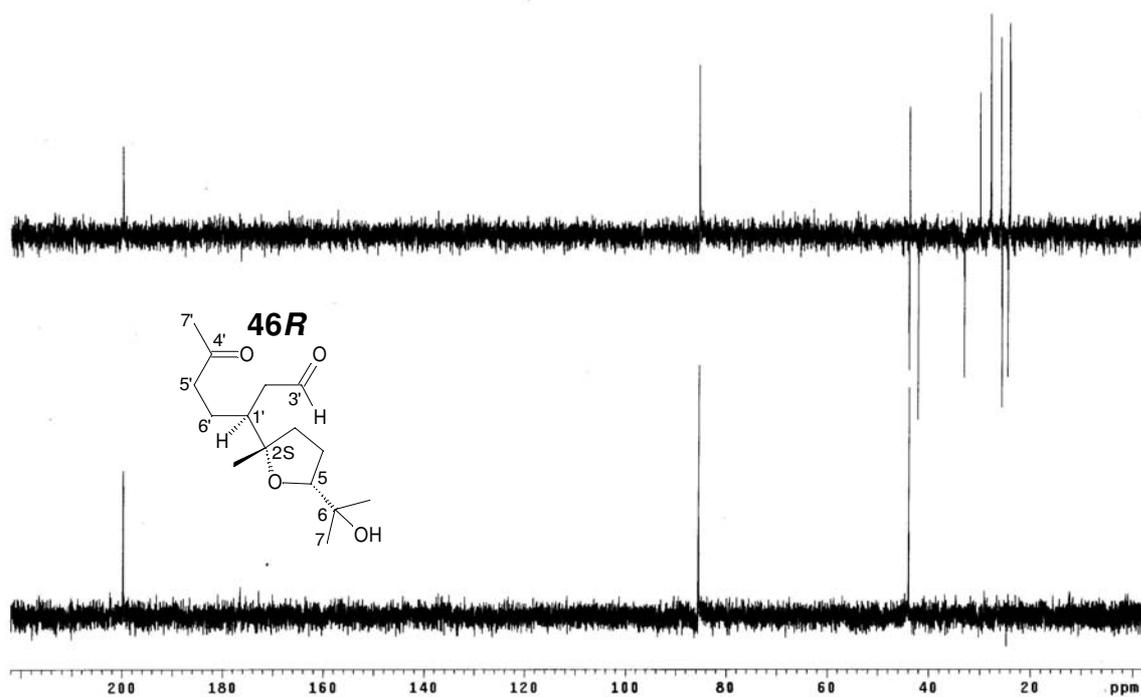
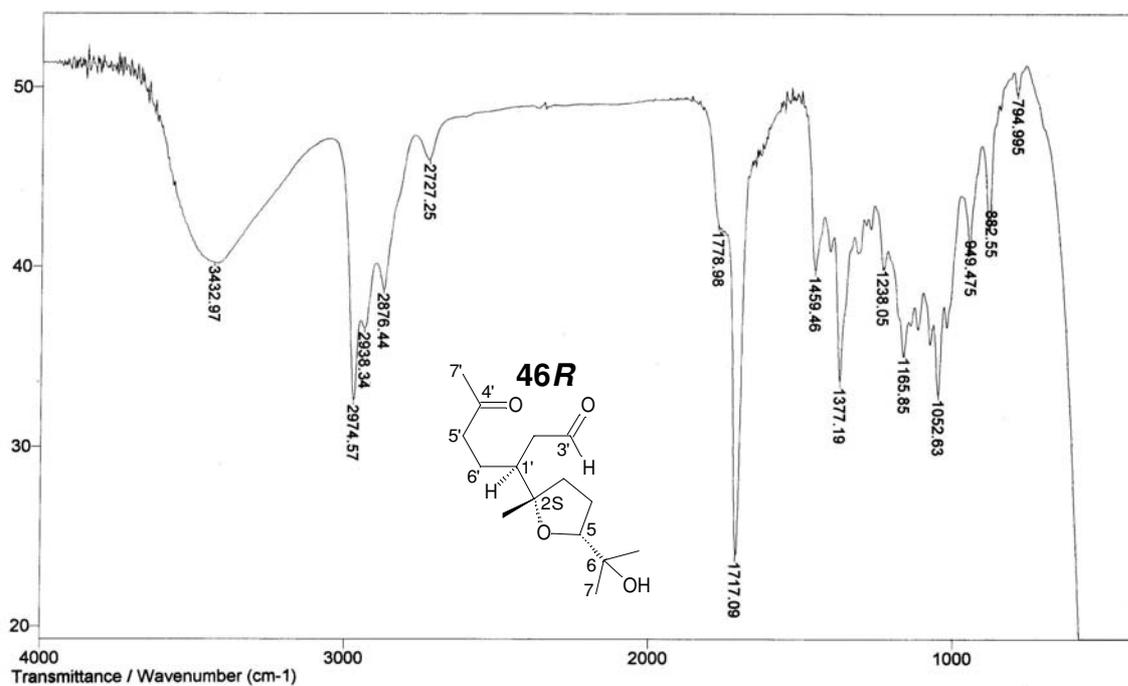


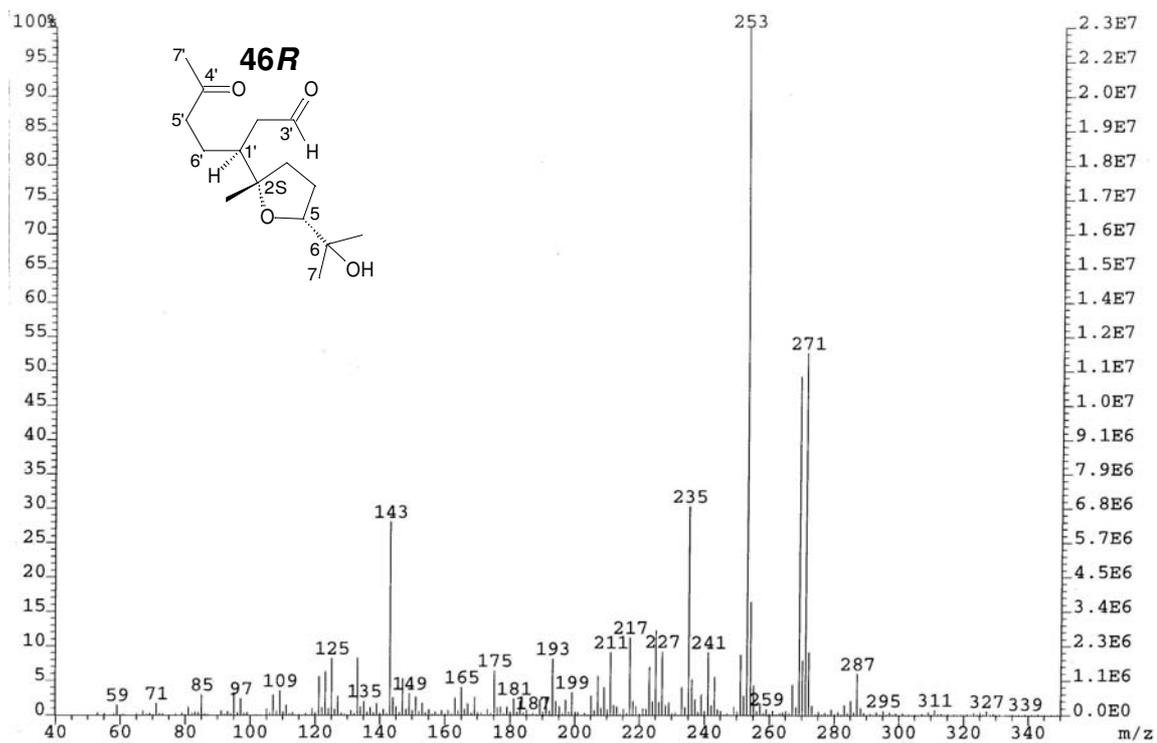
Espectro 83 – Espectro de IV do produto 46S.



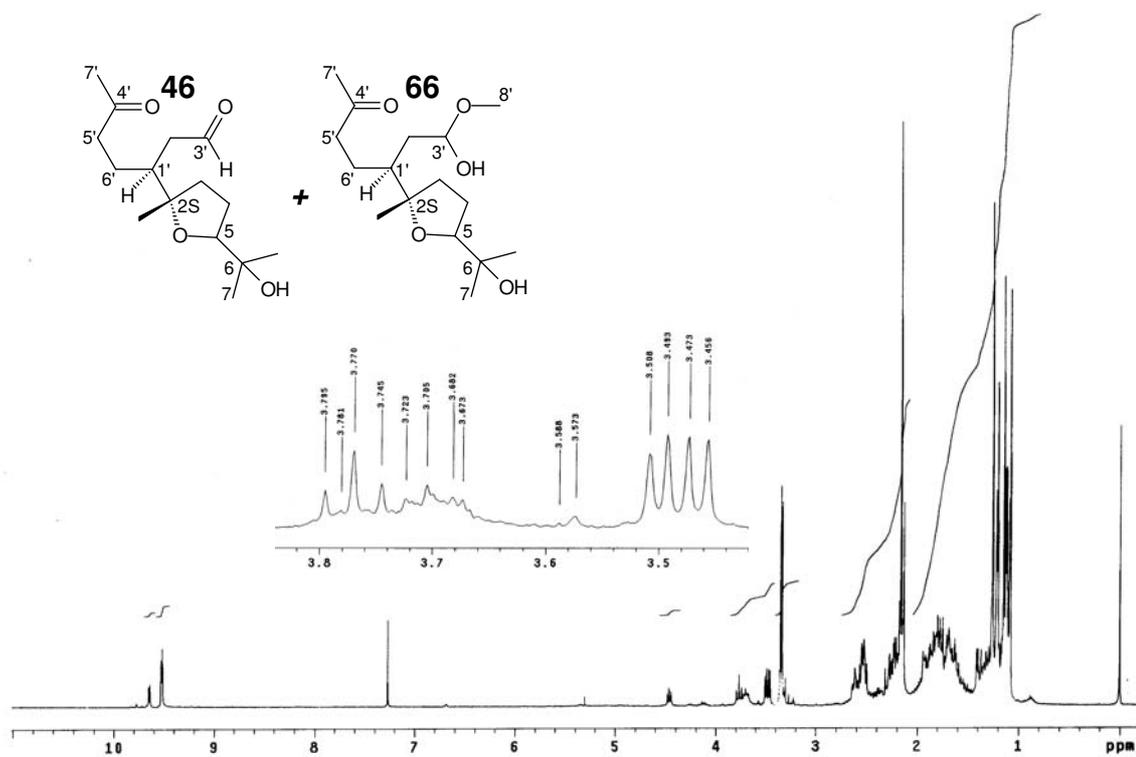
Espectro 84 – Espectro de massas de alta resolução do produto 46S.



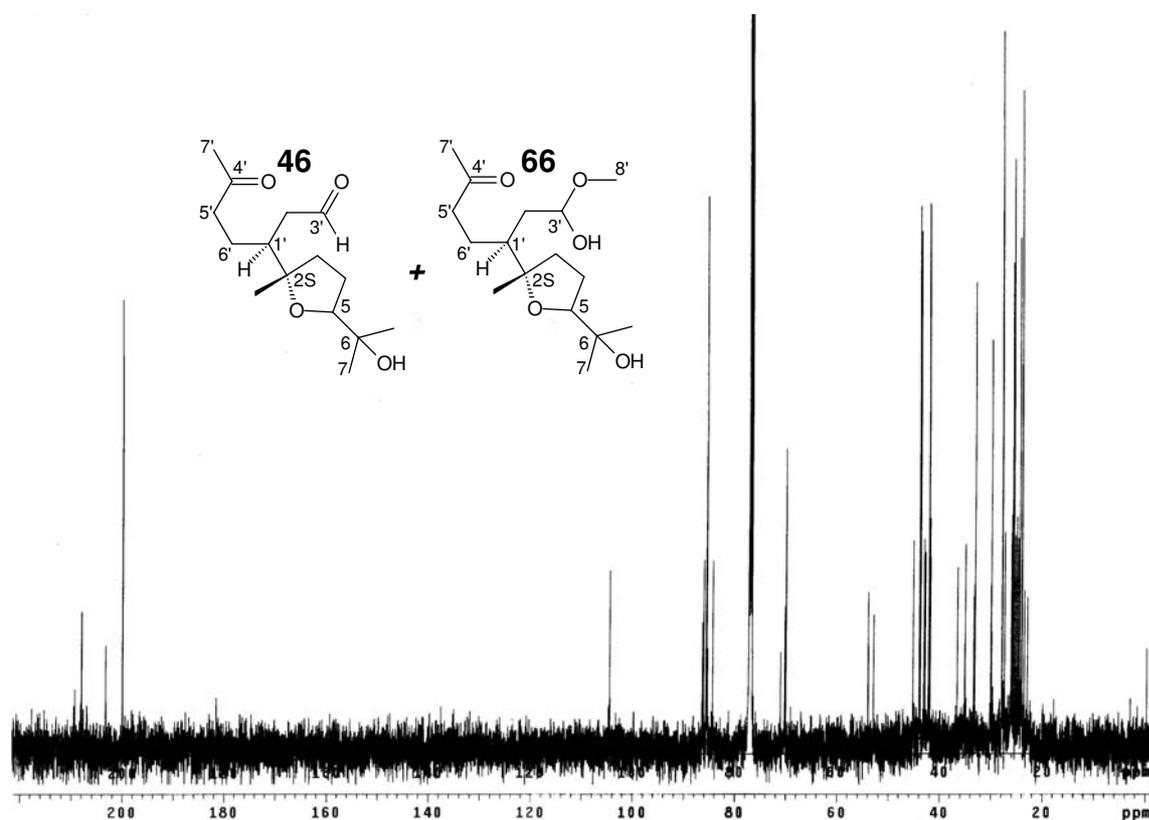
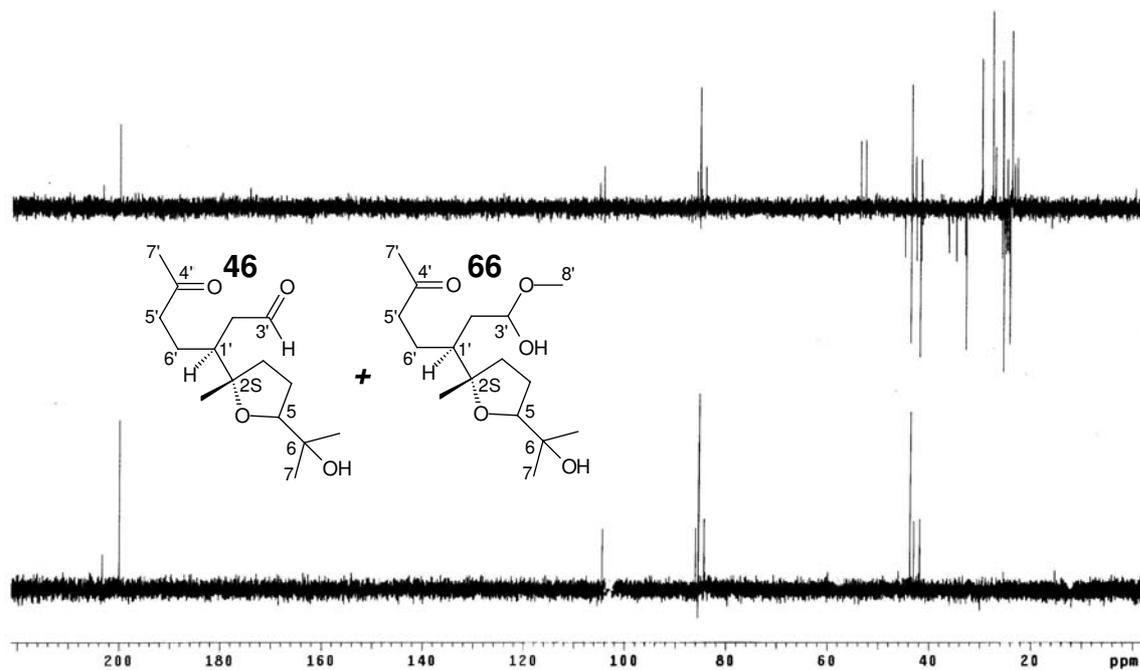
Espectro 87 – DEPT (75MHz) do produto **46R**.Espectro 88 – IV do produto **46R**.



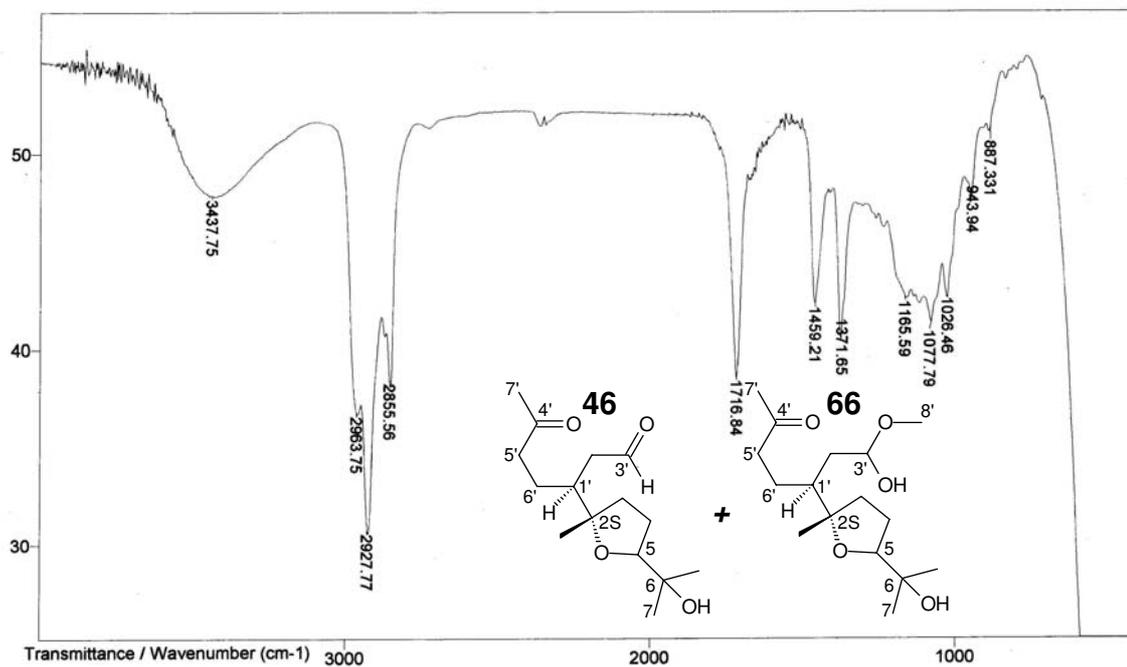
Espectro 89 – Espectro de massas de alta resolução do produto **46R**.



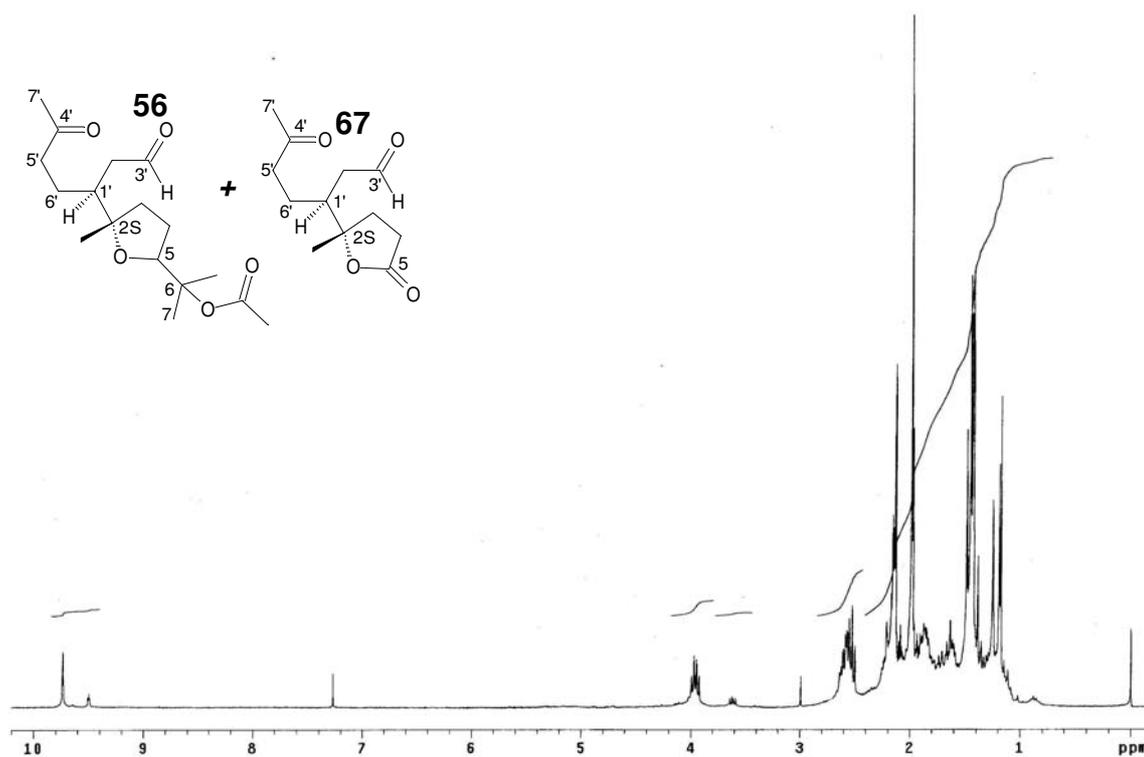
Espectro 90 – RMN¹H (300MHz) dos produtos **46** e **66**.

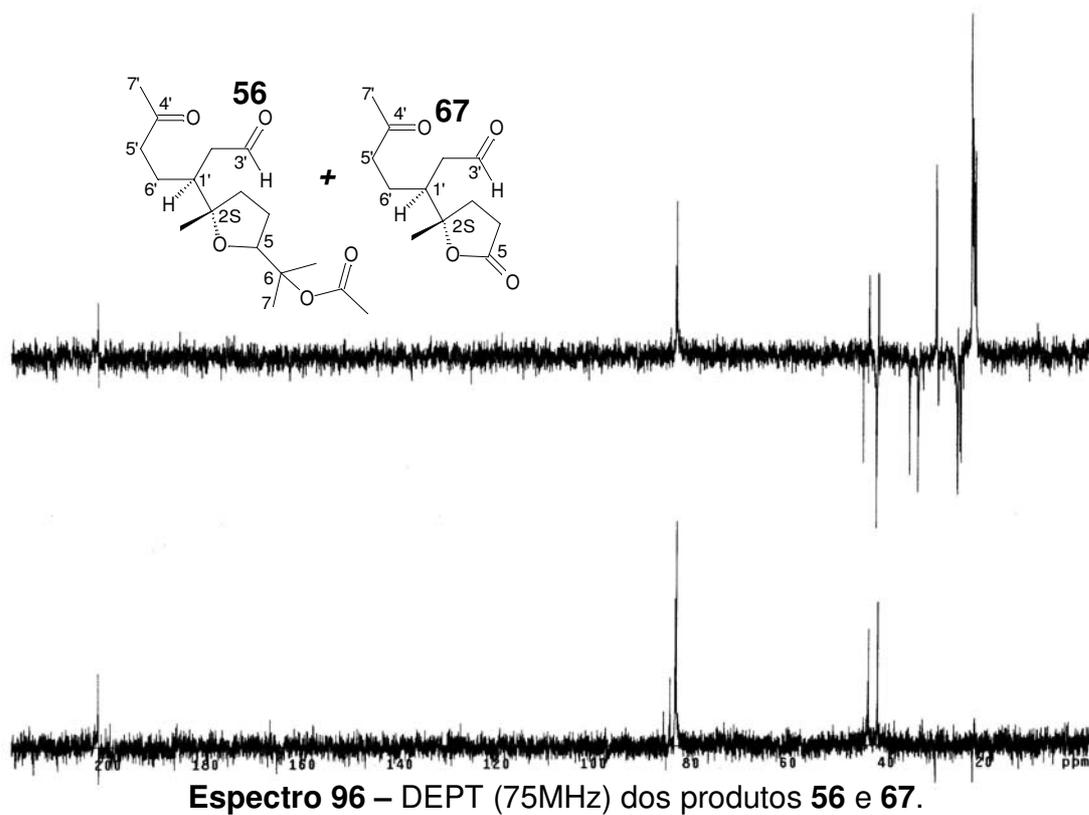
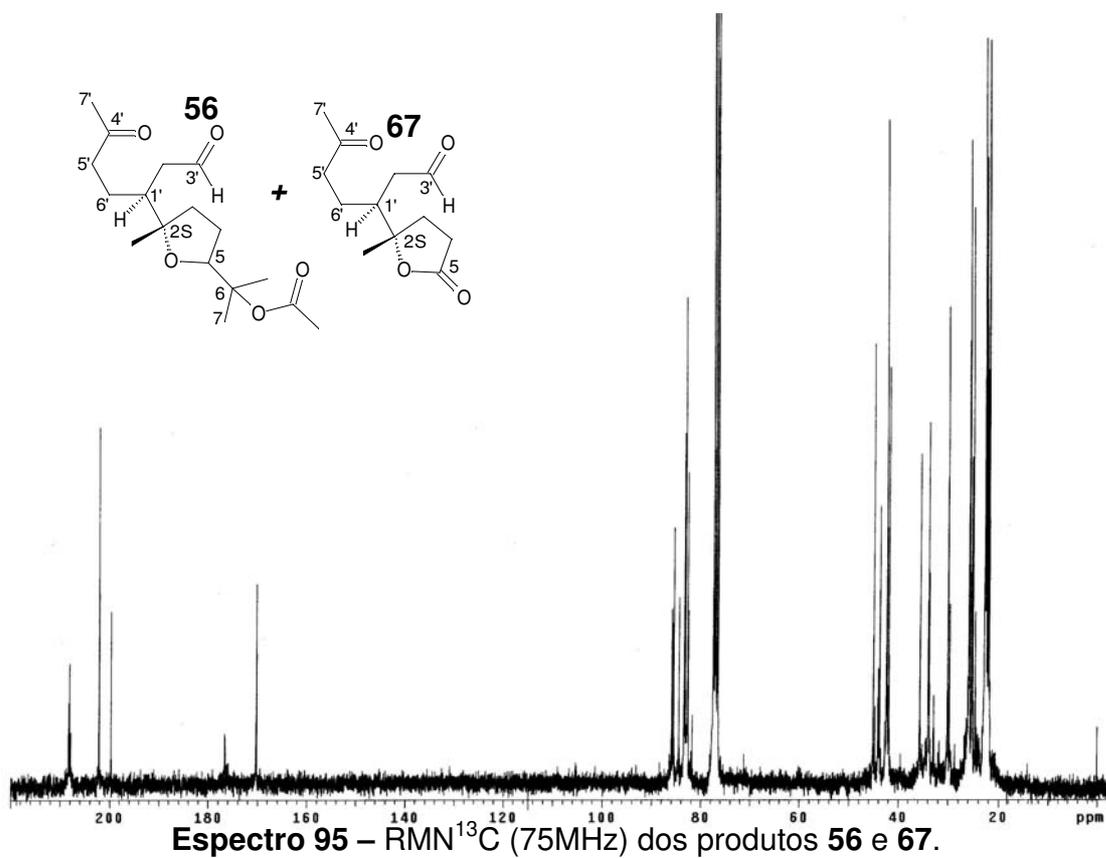
Espectro 91 – RMN¹³C (125MHz) dos produtos 46 e 66.

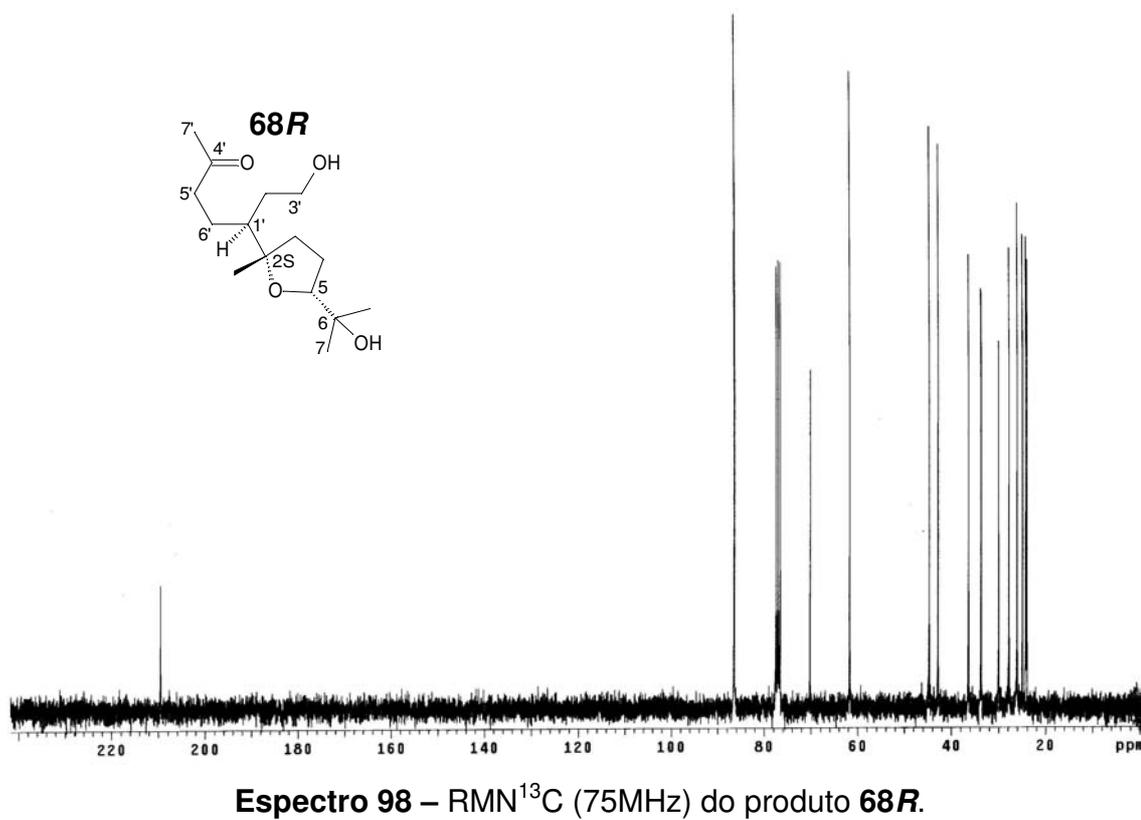
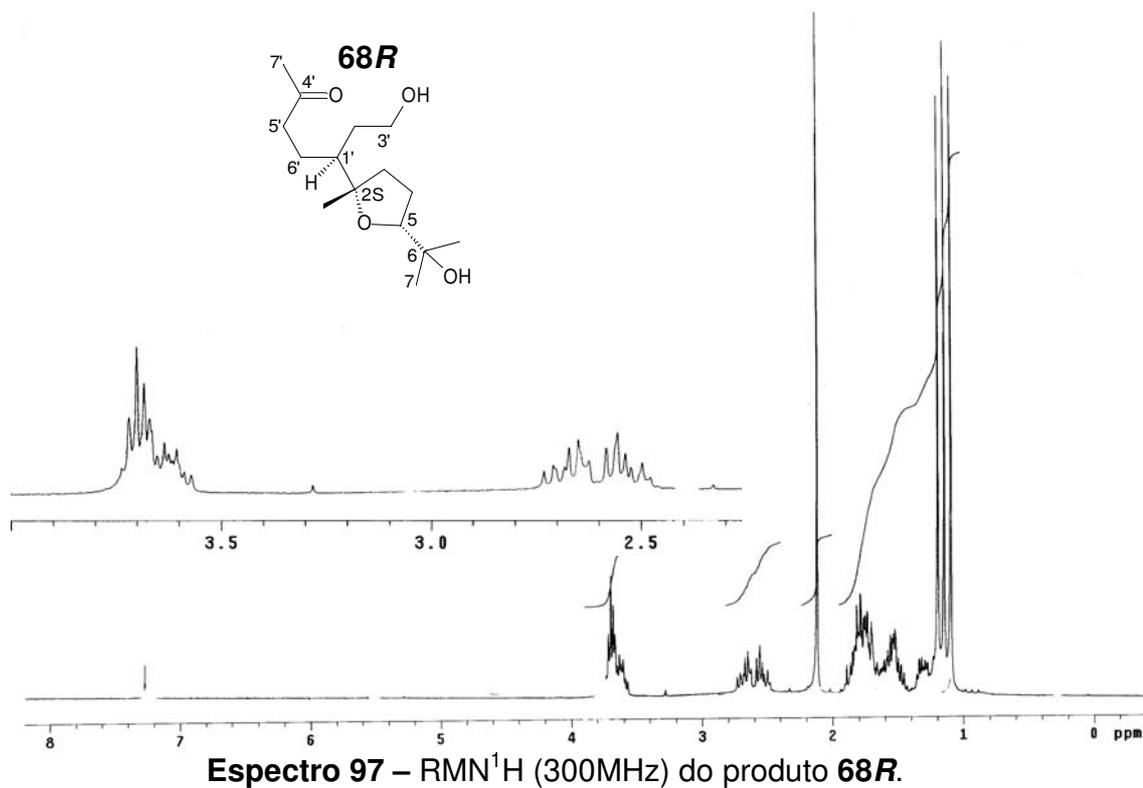
Espectro 92 – DEPT (125MHz) dos produtos 46 e 66.

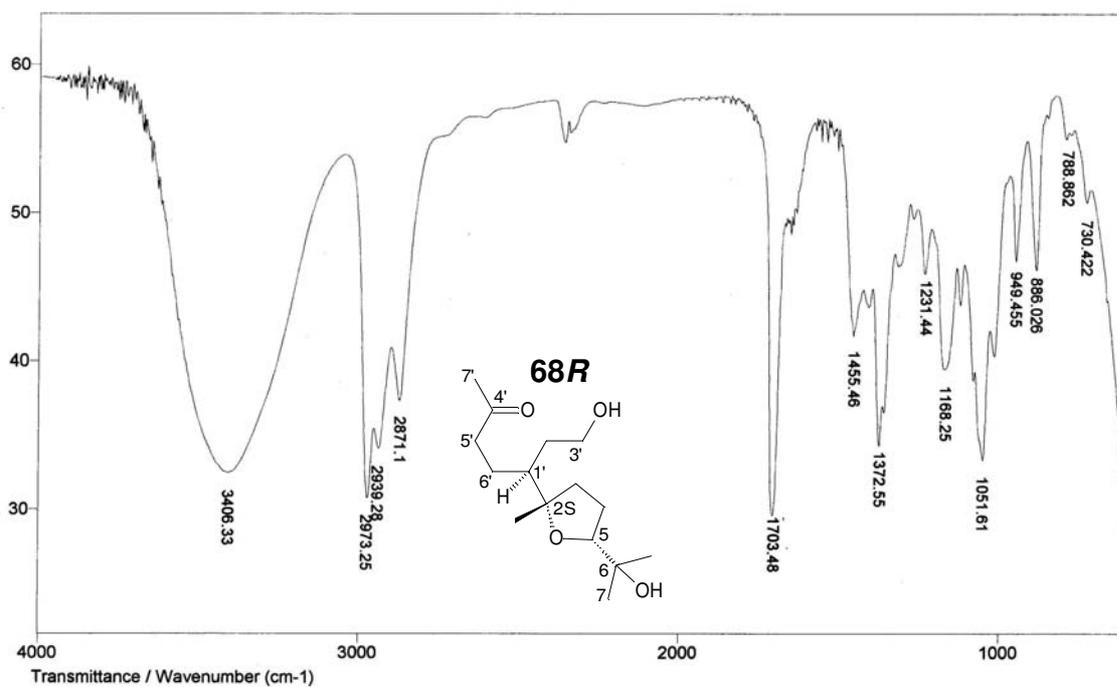
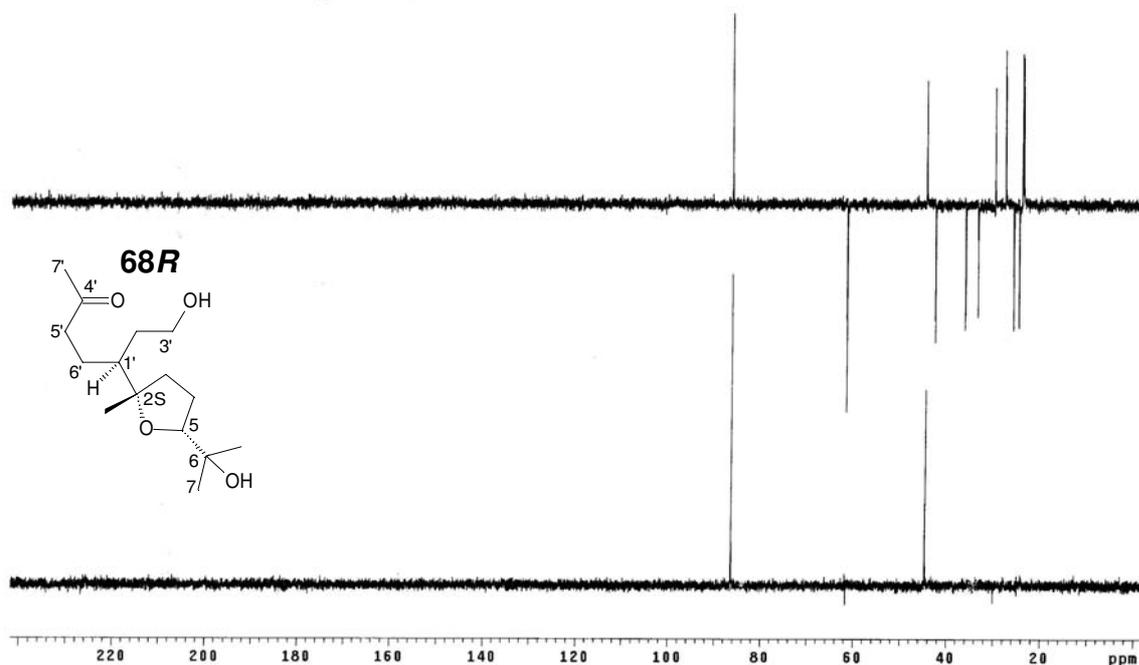


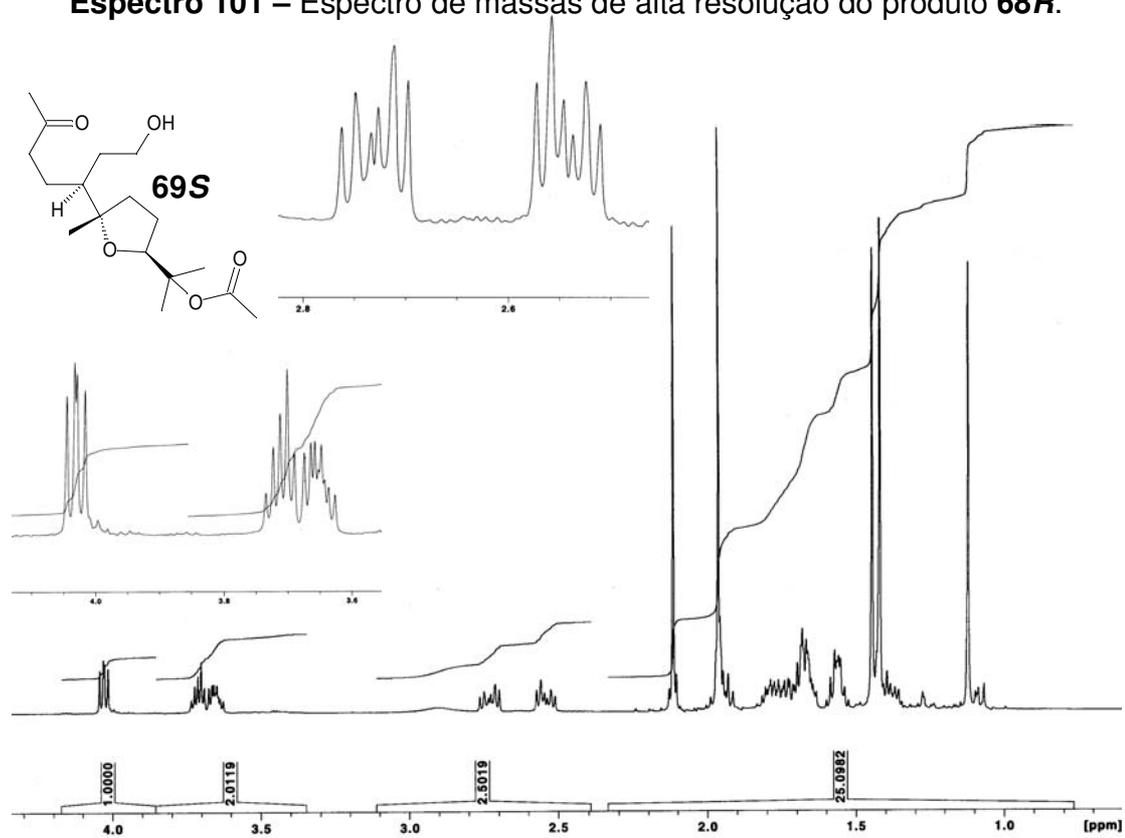
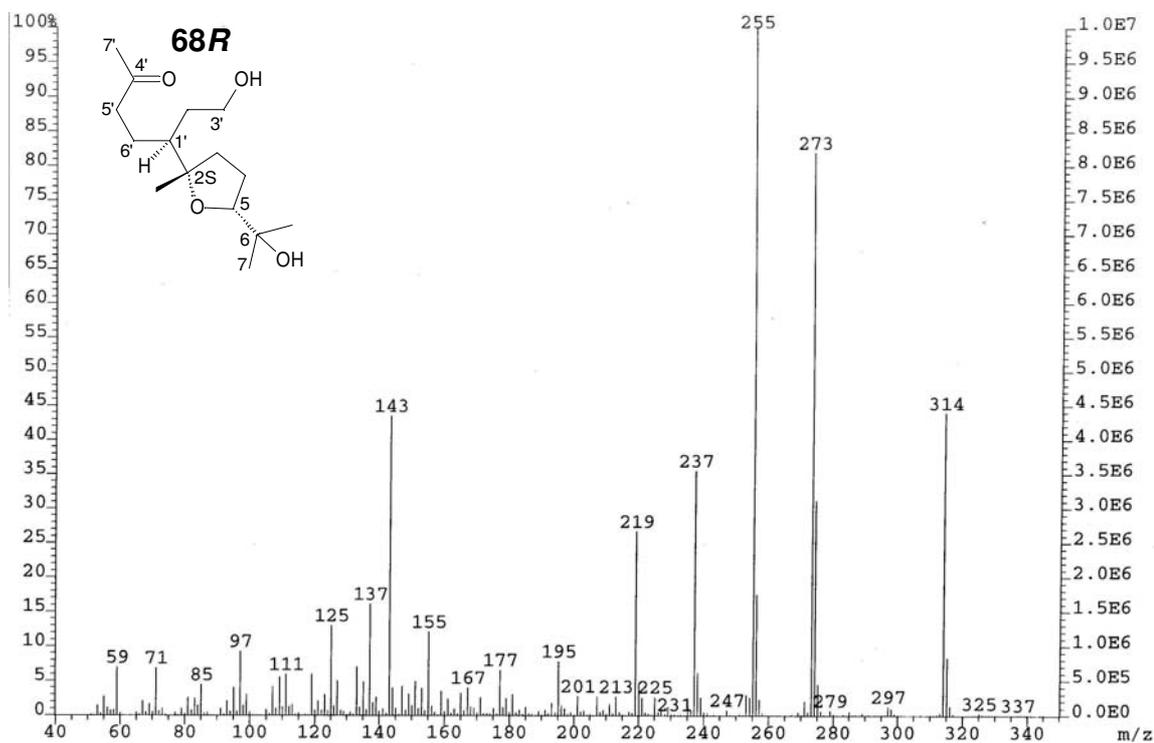
Espectro 93 – IV dos produtos 46 e 66.

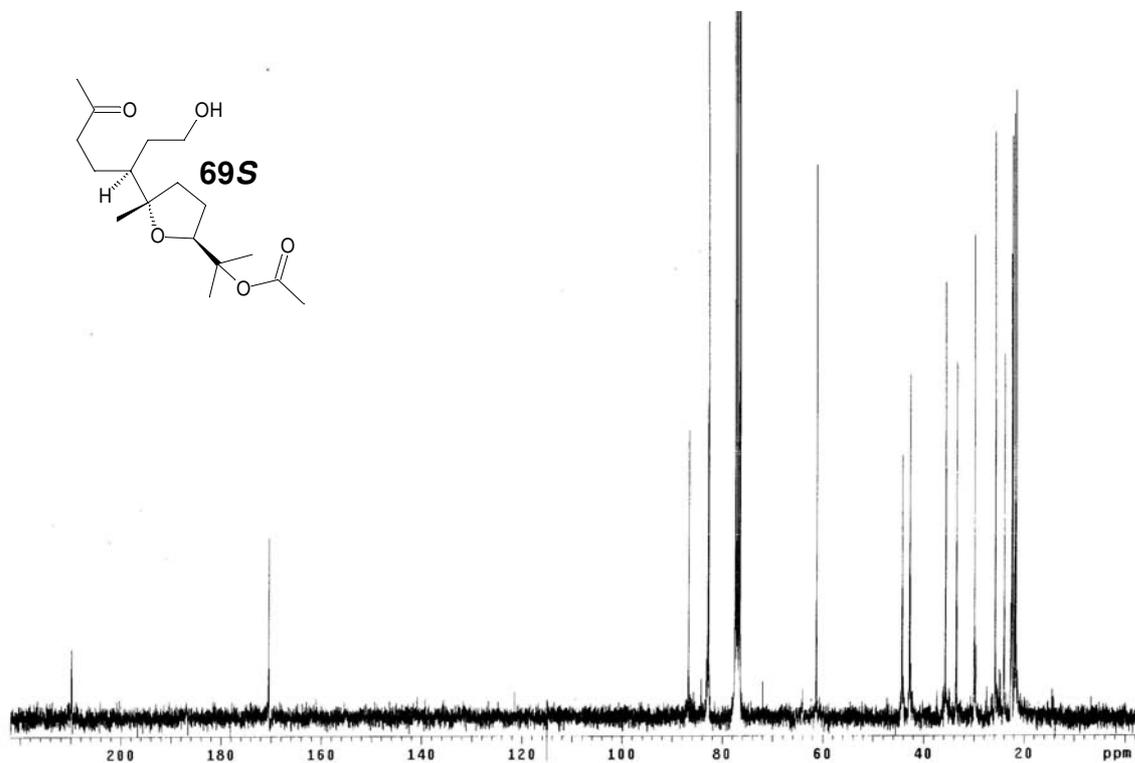
Espectro 94 – RMN¹H (300MHz) dos produtos 56 e 67.



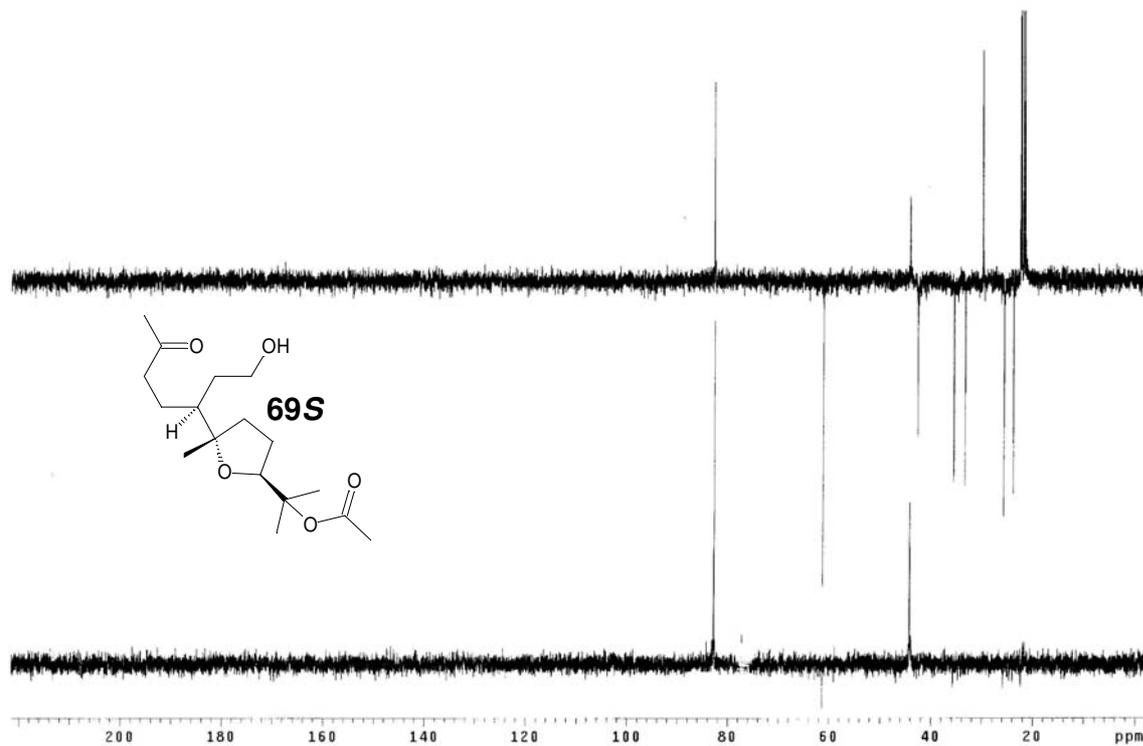




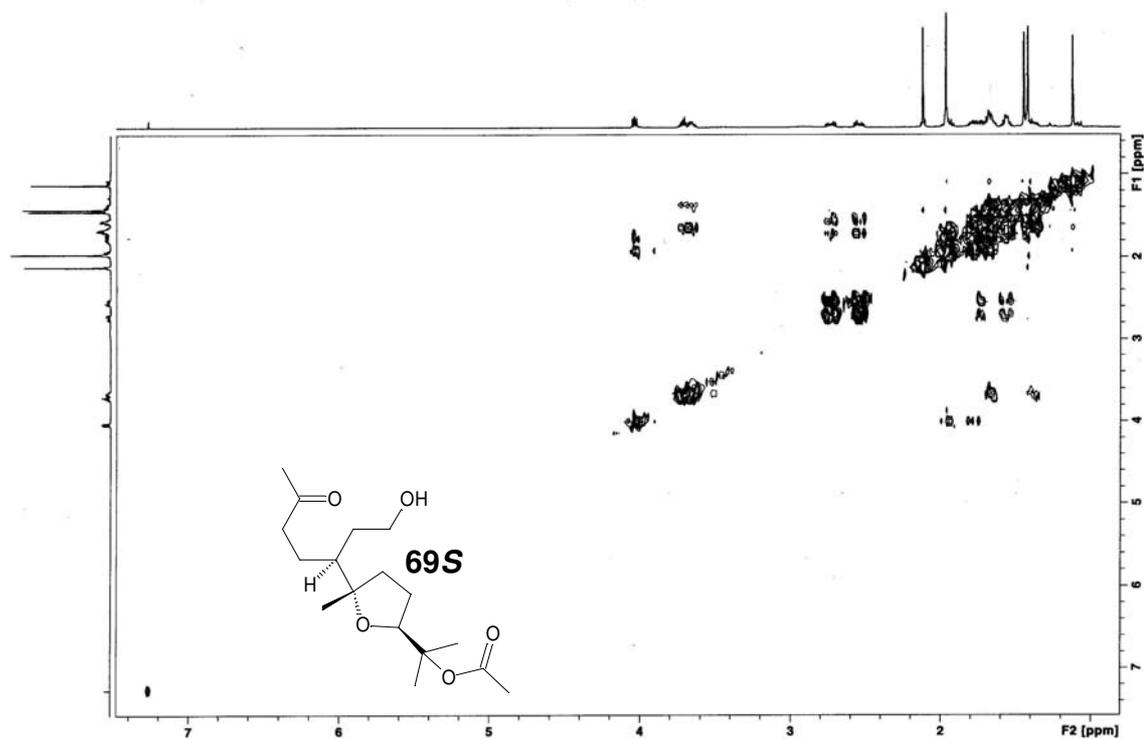




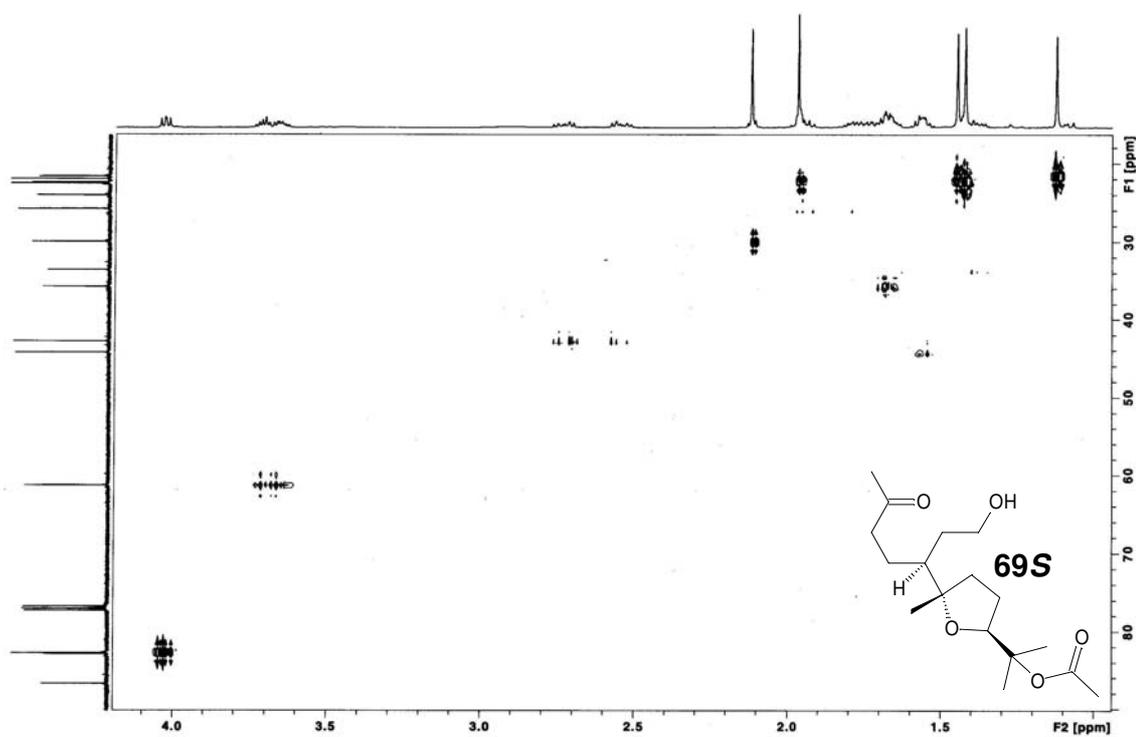
Espectro 103 – RMN ^{13}C (75MHz) do produto **69S**.



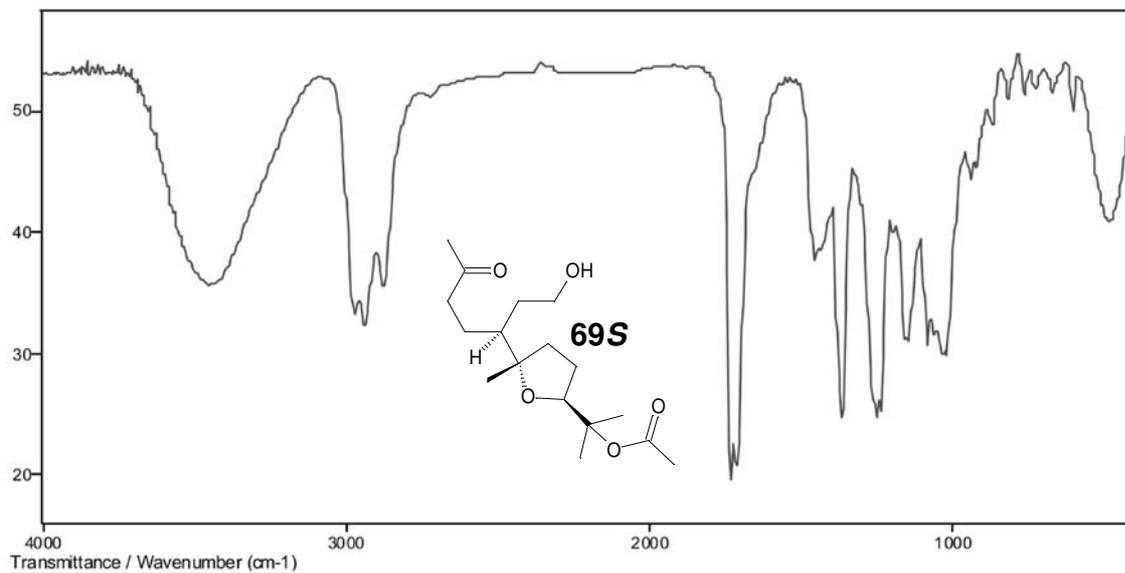
Espectro 104 – DEPT (75MHz) do produto **69S**.



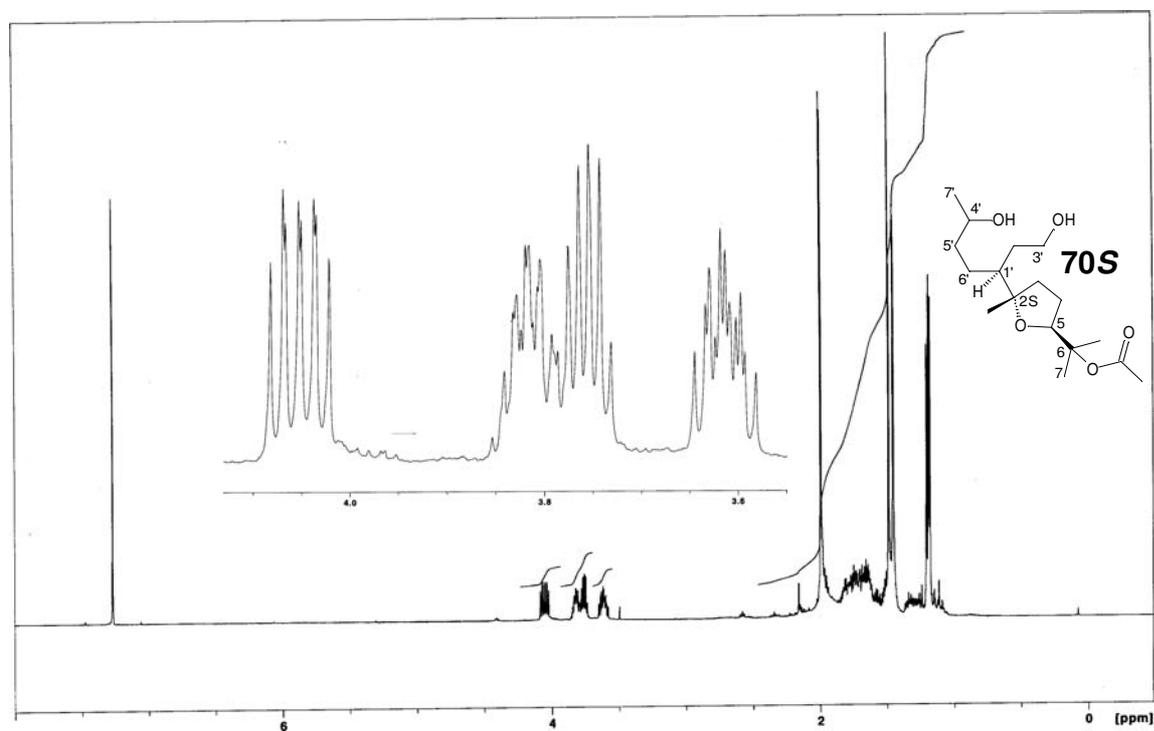
Espectro 105 – gCOSY (500MHz) do produto 69S.

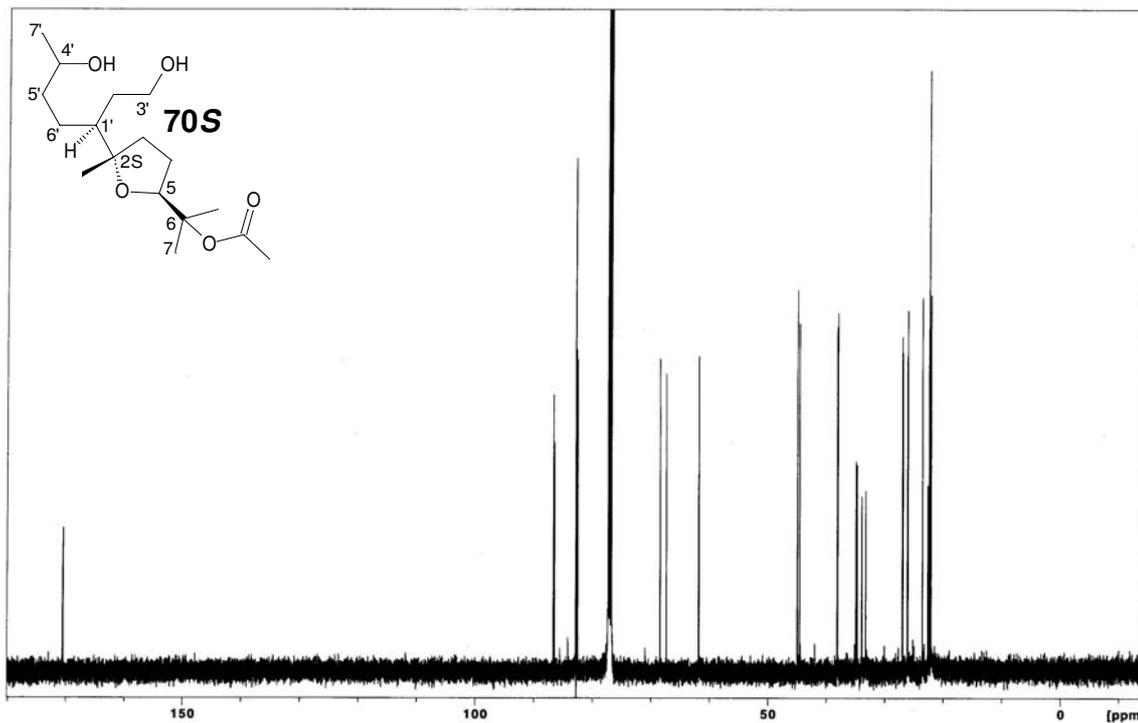
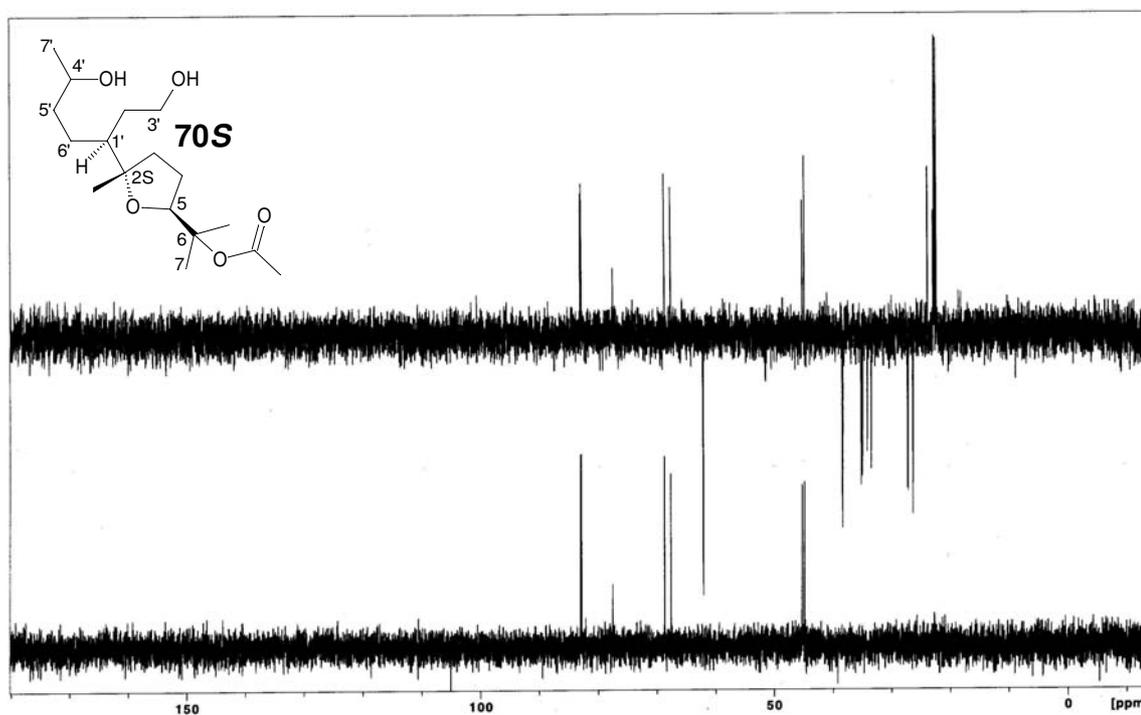


Espectro 106 – gHSQC (500MHz e 125MHz) do produto 69S.

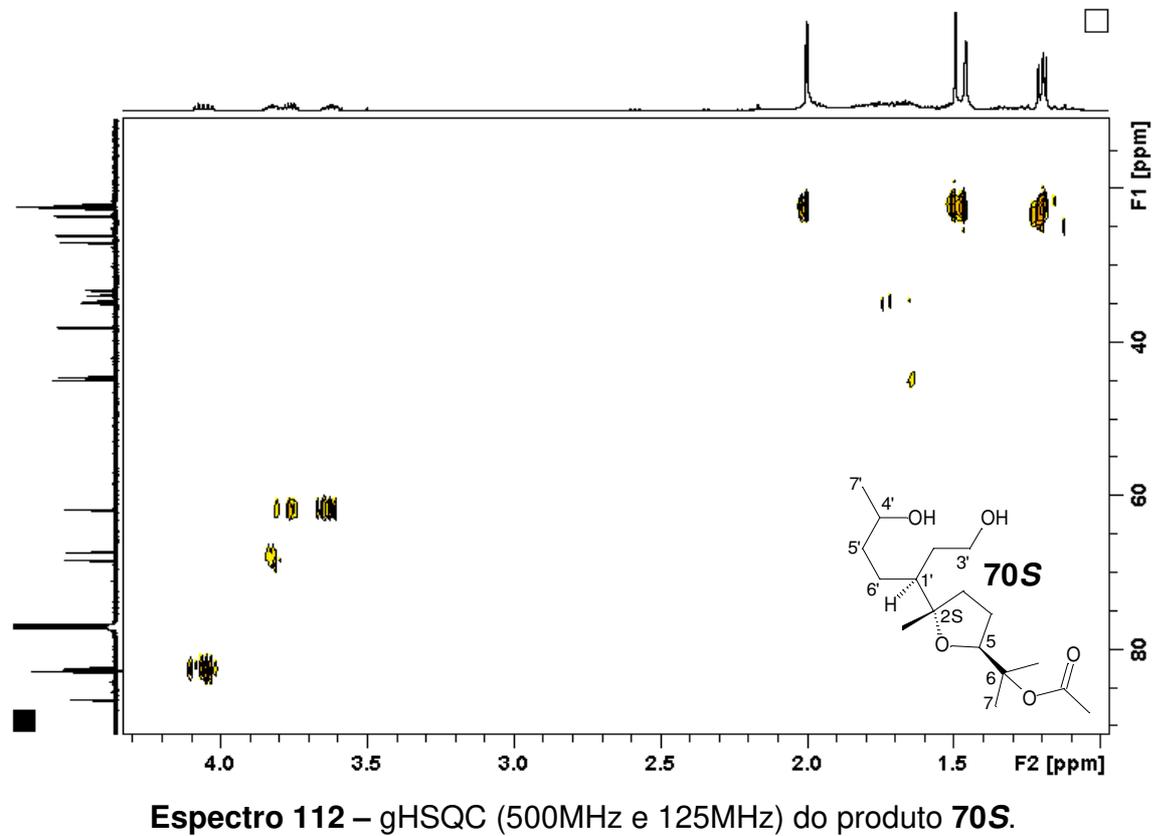
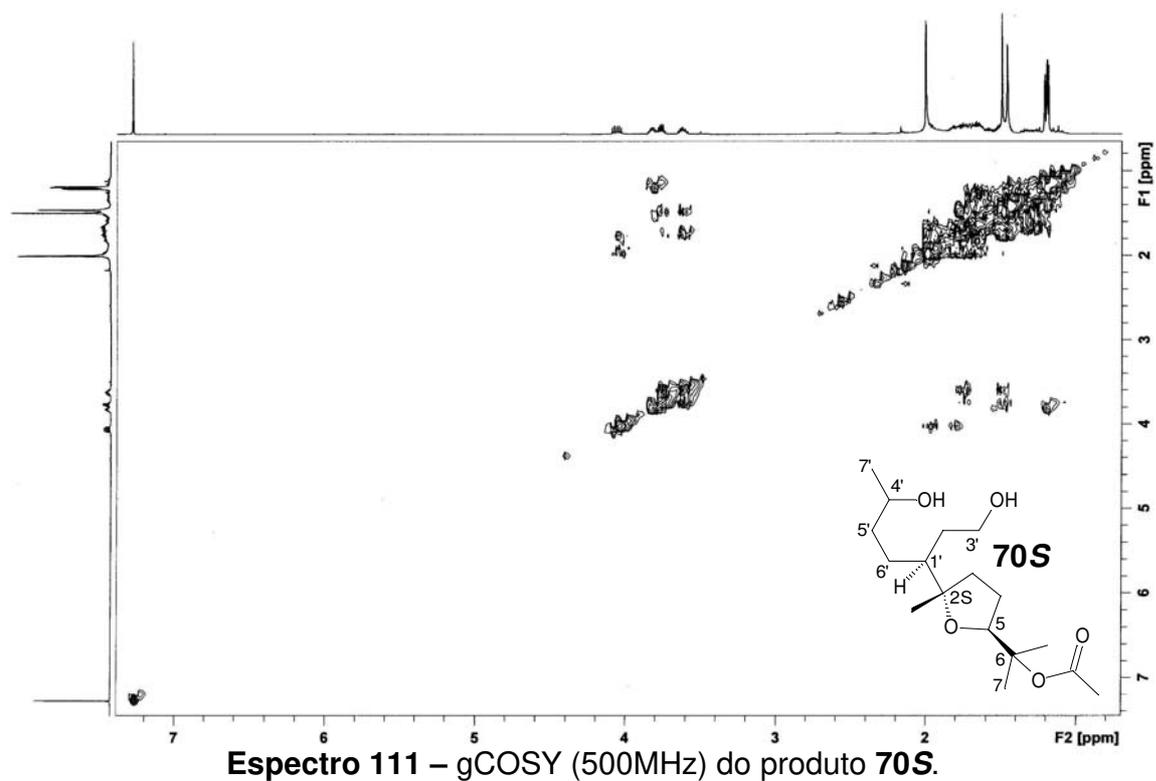


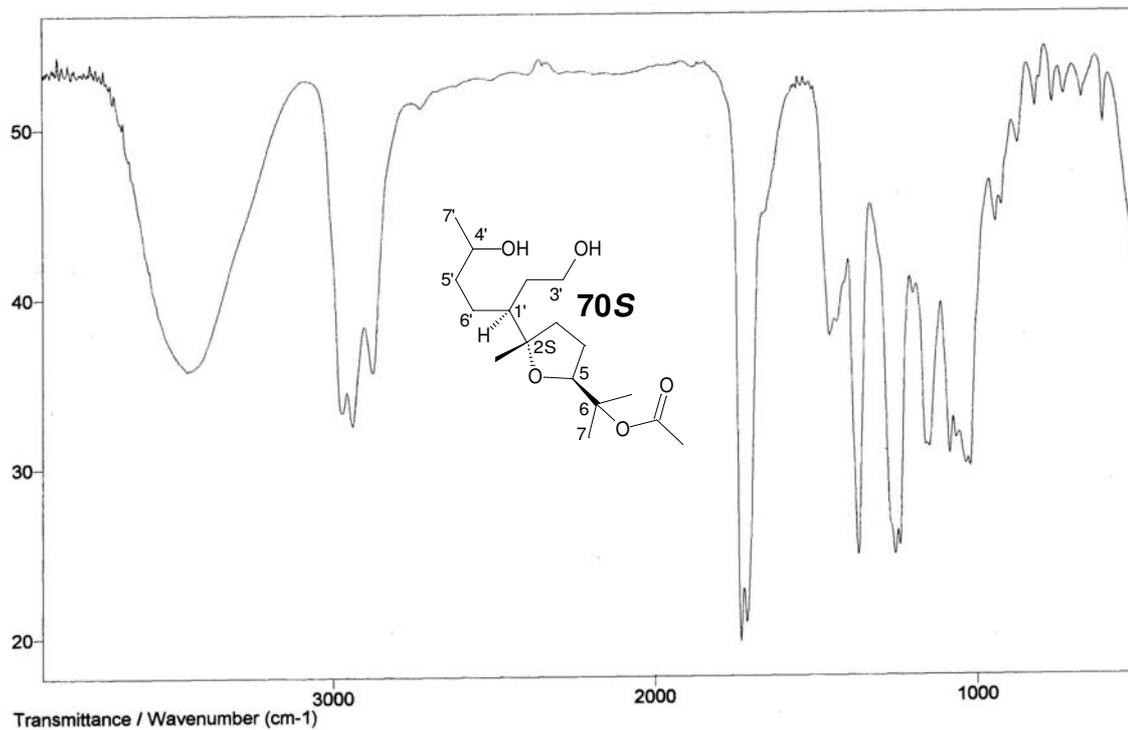
Espectro 107 – IV do produto 69S.

Espectro 108 – RMN¹H (500MHz) do produto 70S.

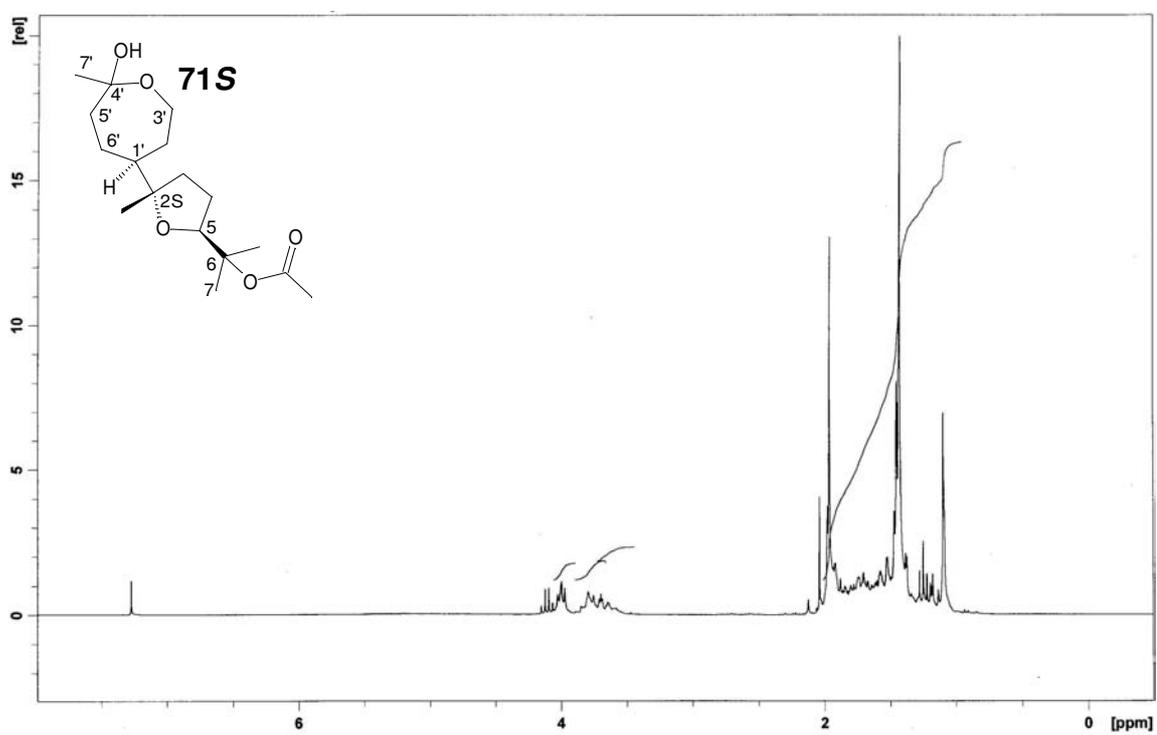
Espectro 109 – RMN¹³C (125MHz) do produto 70S.

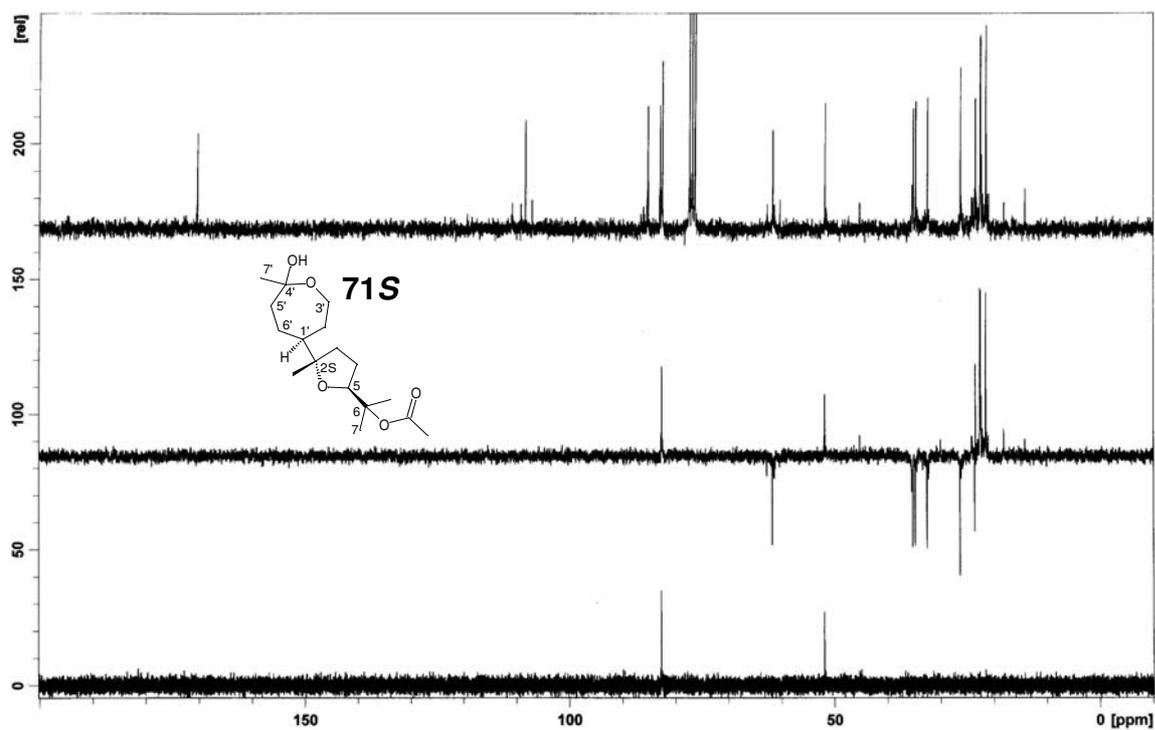
Espectro 110 – DEPT (125MHz) do produto 70S.



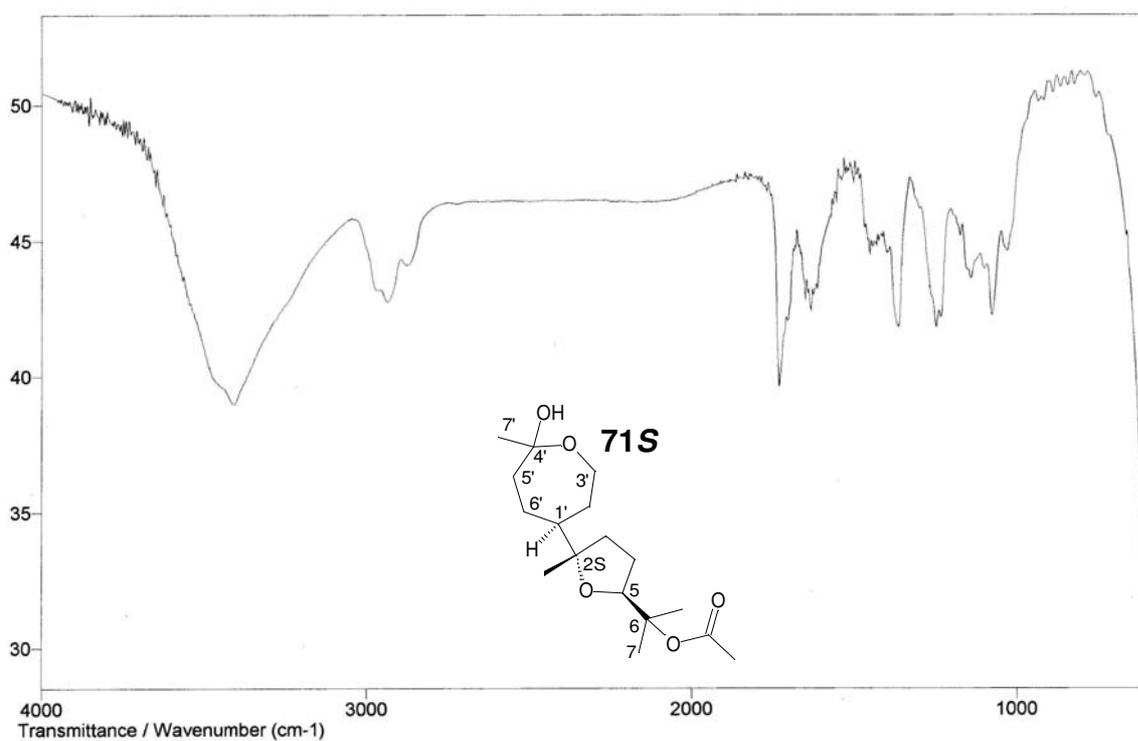


Espectro 113 – IV do produto 70S.

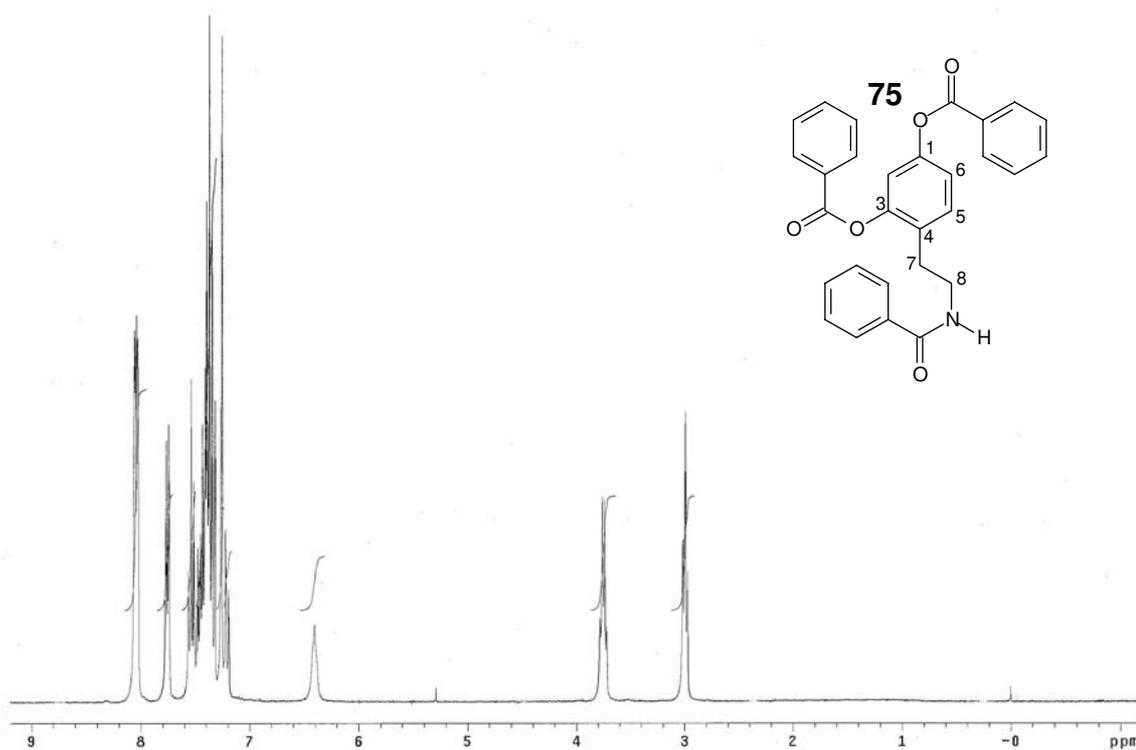
Espectro 114 – RMN¹H (250MHz) do produto 71S.



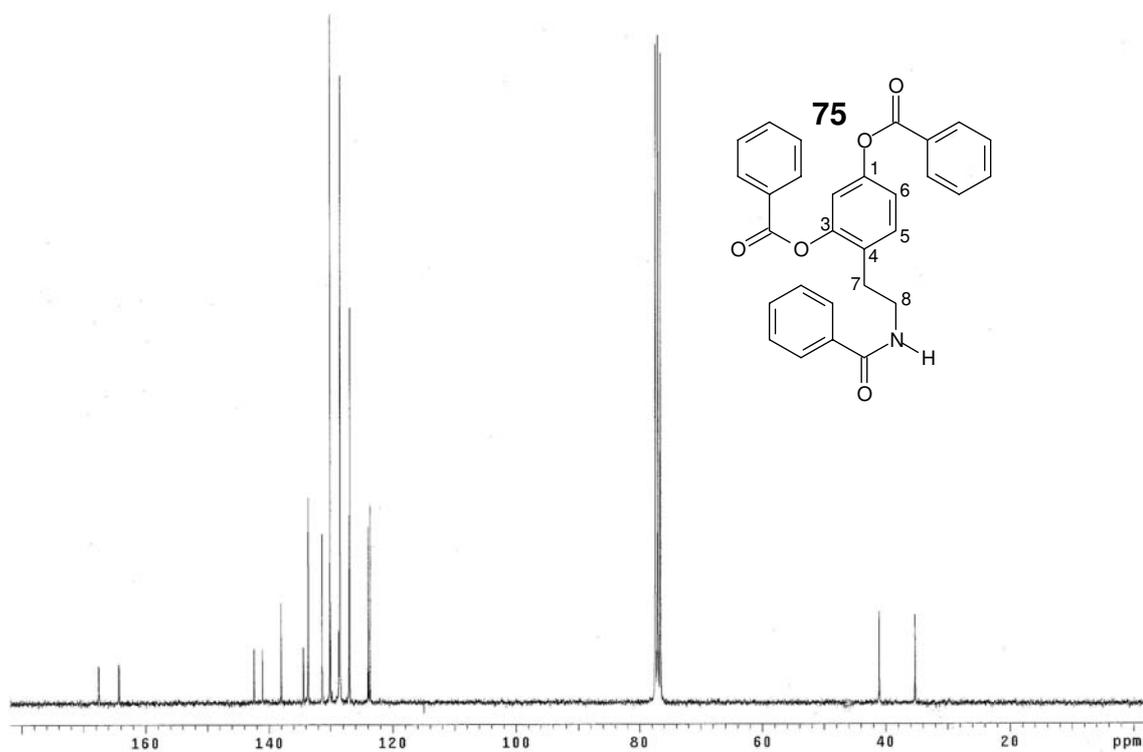
Espectro 115 – RMN¹³C e DEPT (62MHz) do produto 71S.



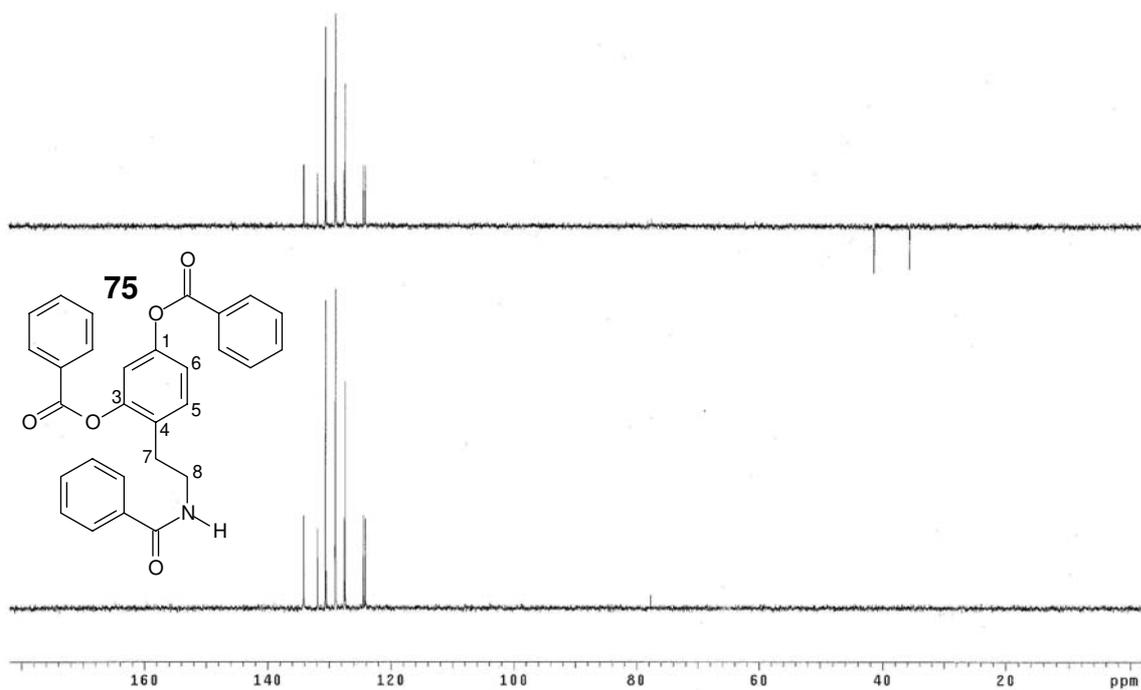
Espectro 116 – IV do produto 71S.



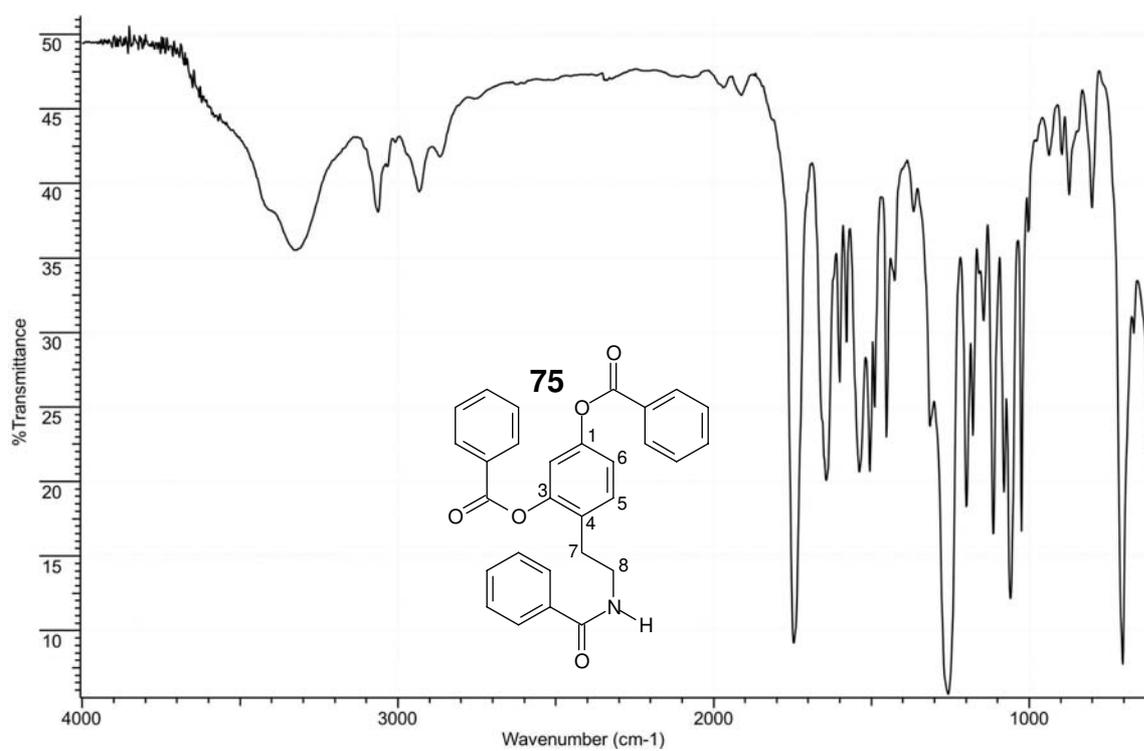
Espectro 117 – RMN ^1H (300MHz) do produto 75.



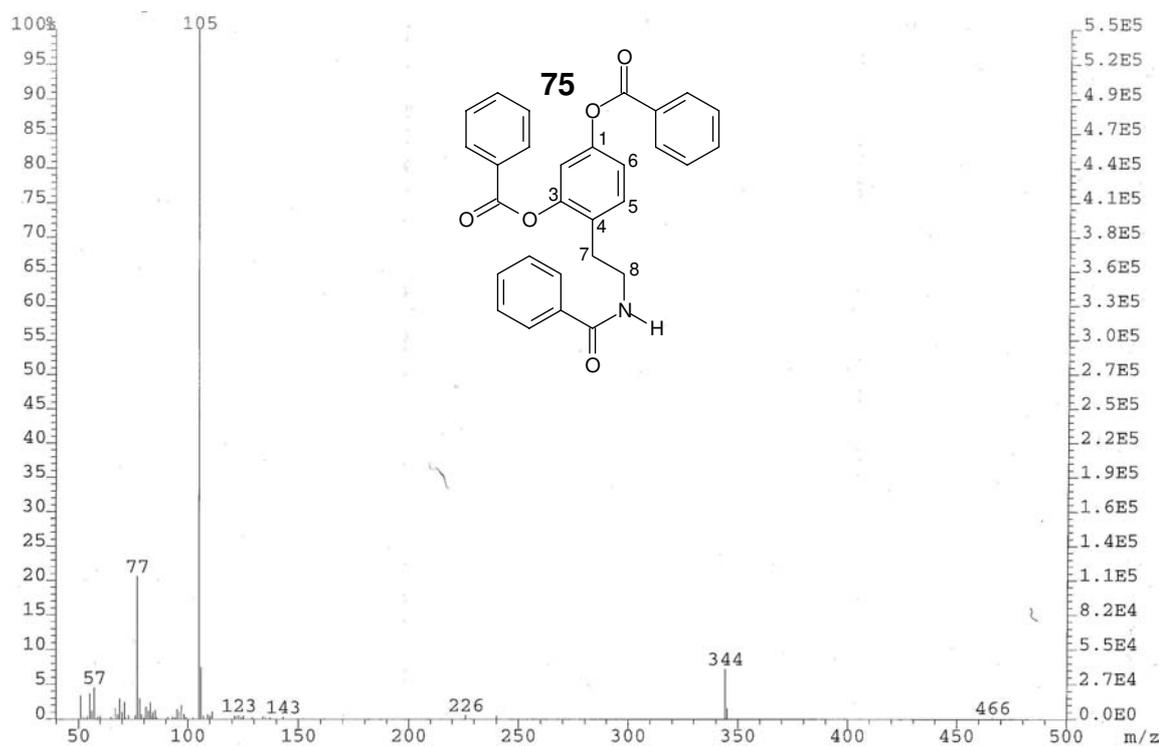
Espectro 118 – RMN ^{13}C (75MHz) do produto 75.



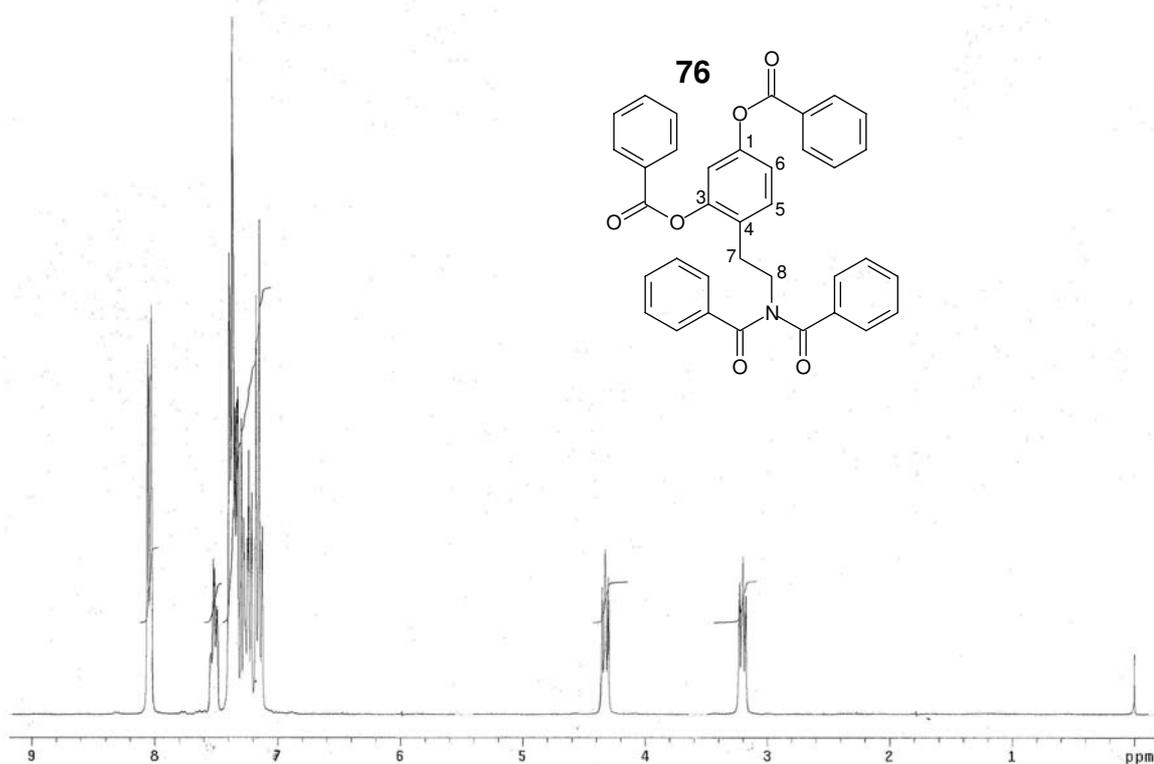
Espectro 119 – DEPT (75MHz) do produto 75.



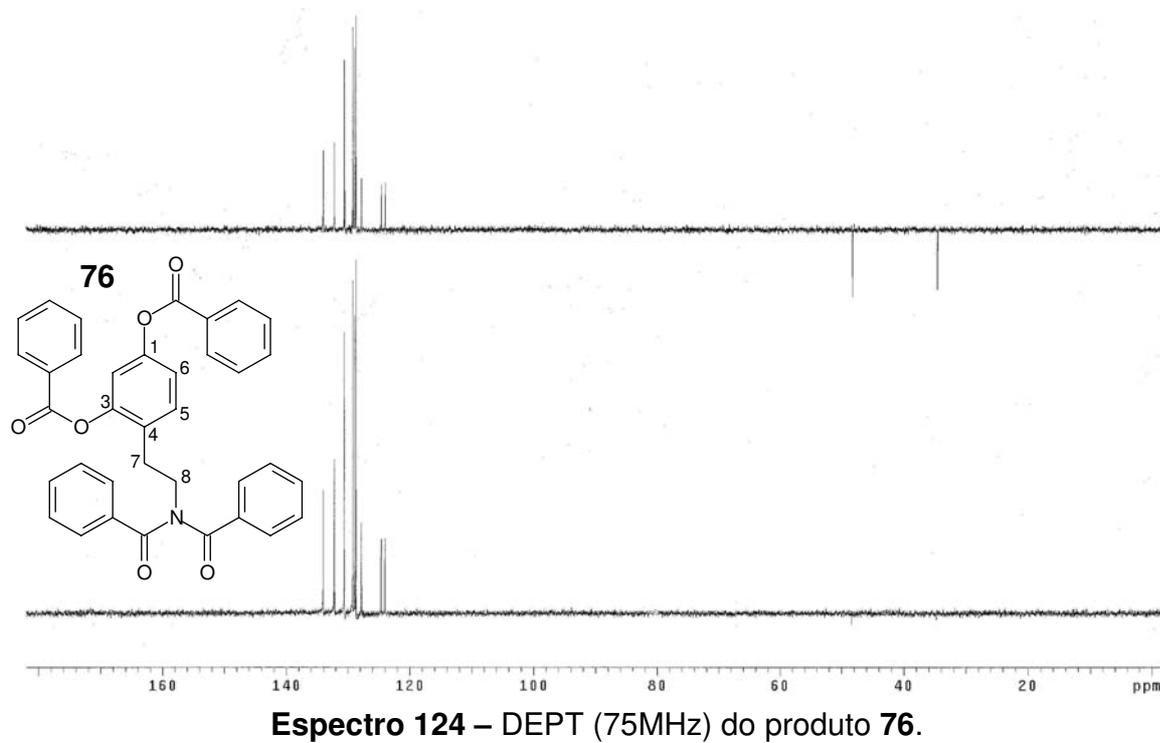
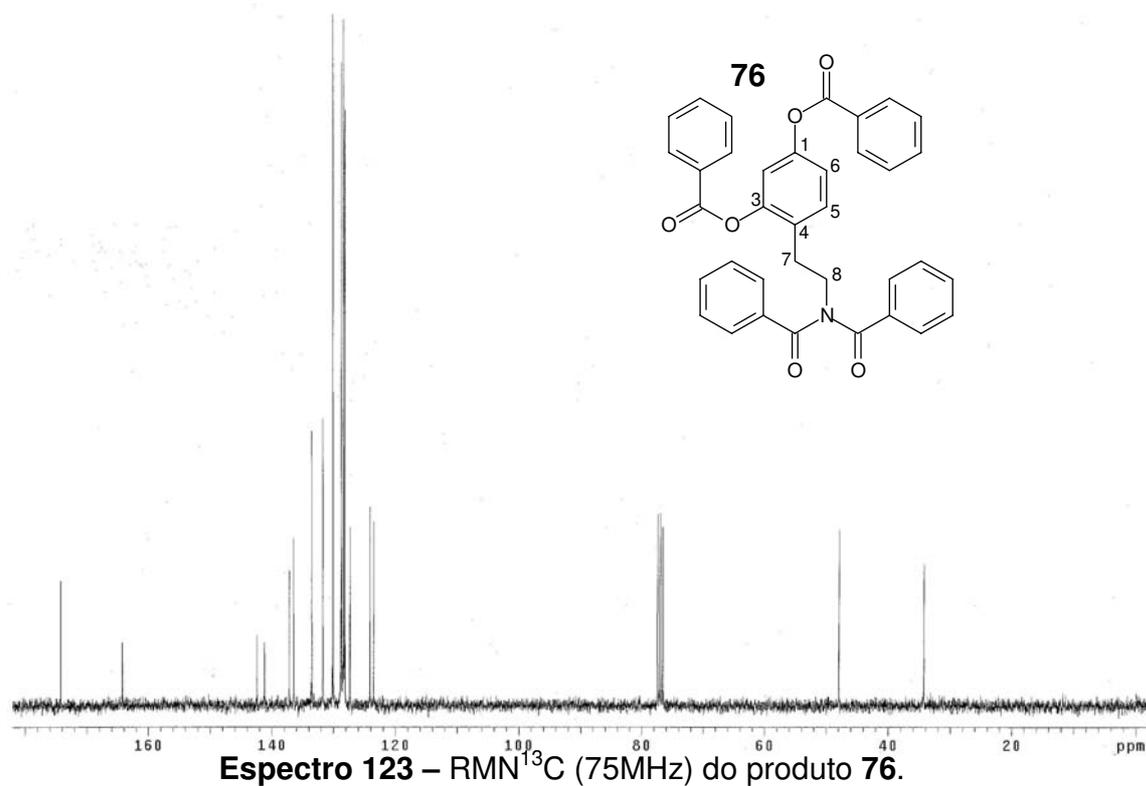
Espectro 120 – IV do produto 75.

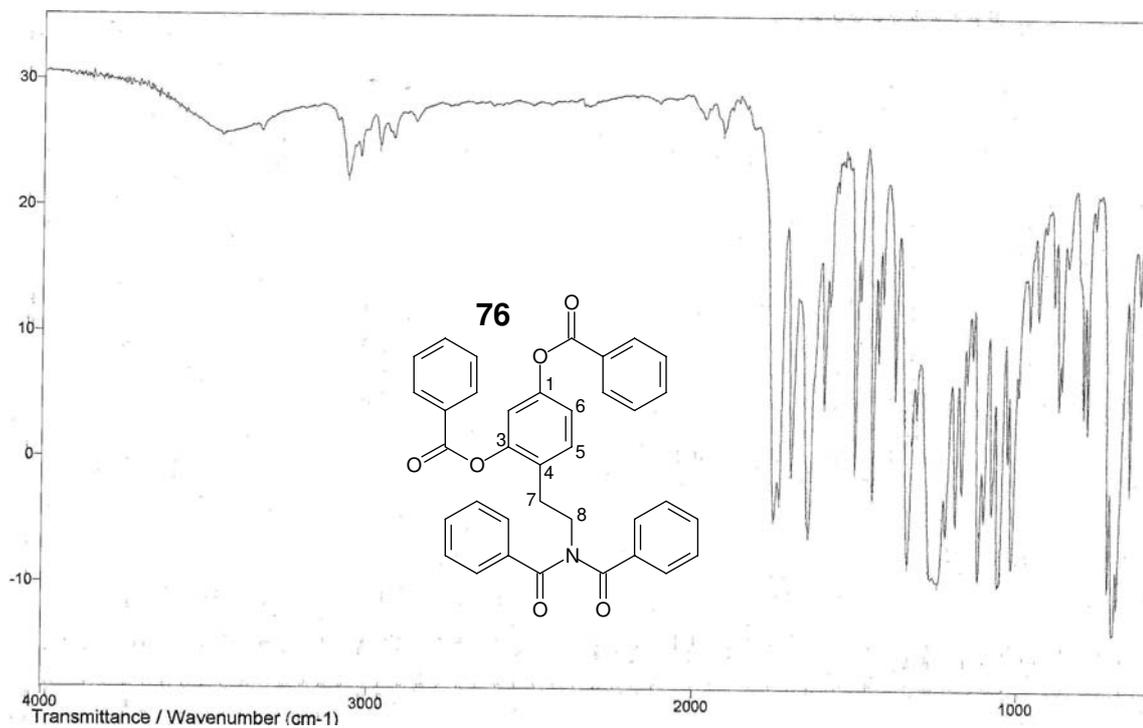


Espectro 121 – Espectro de massas de alta resolução do produto **75**.

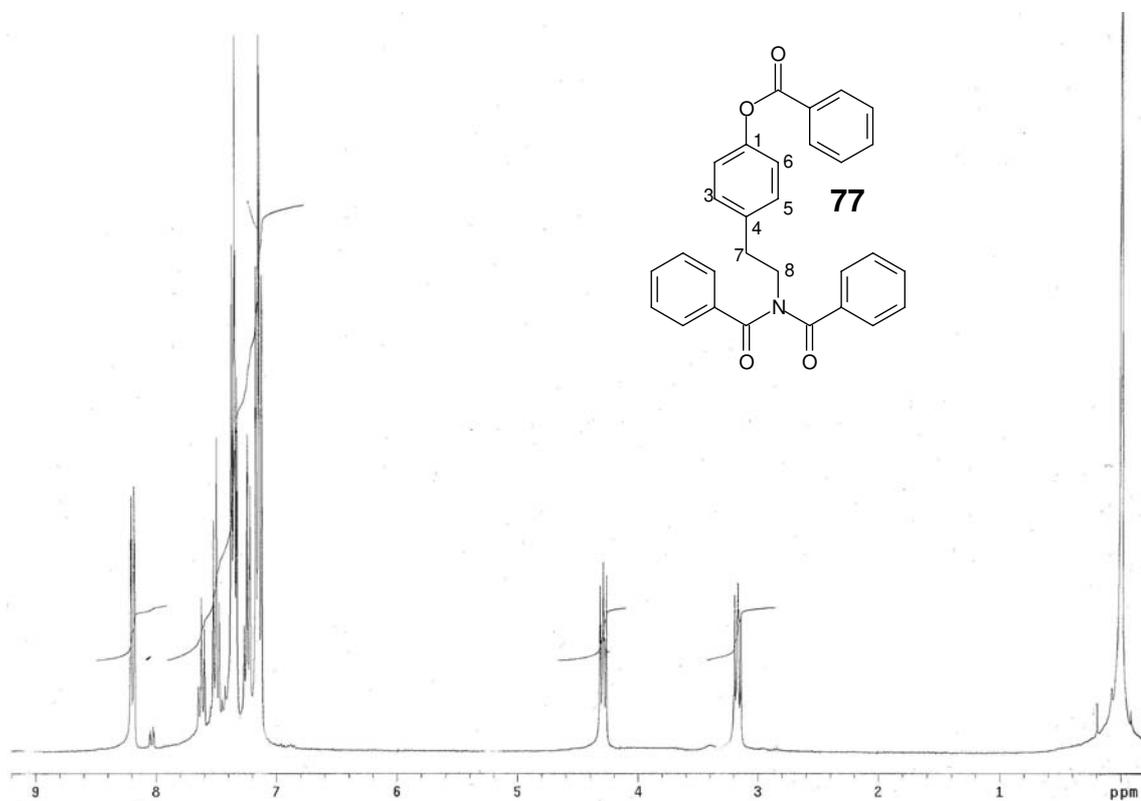


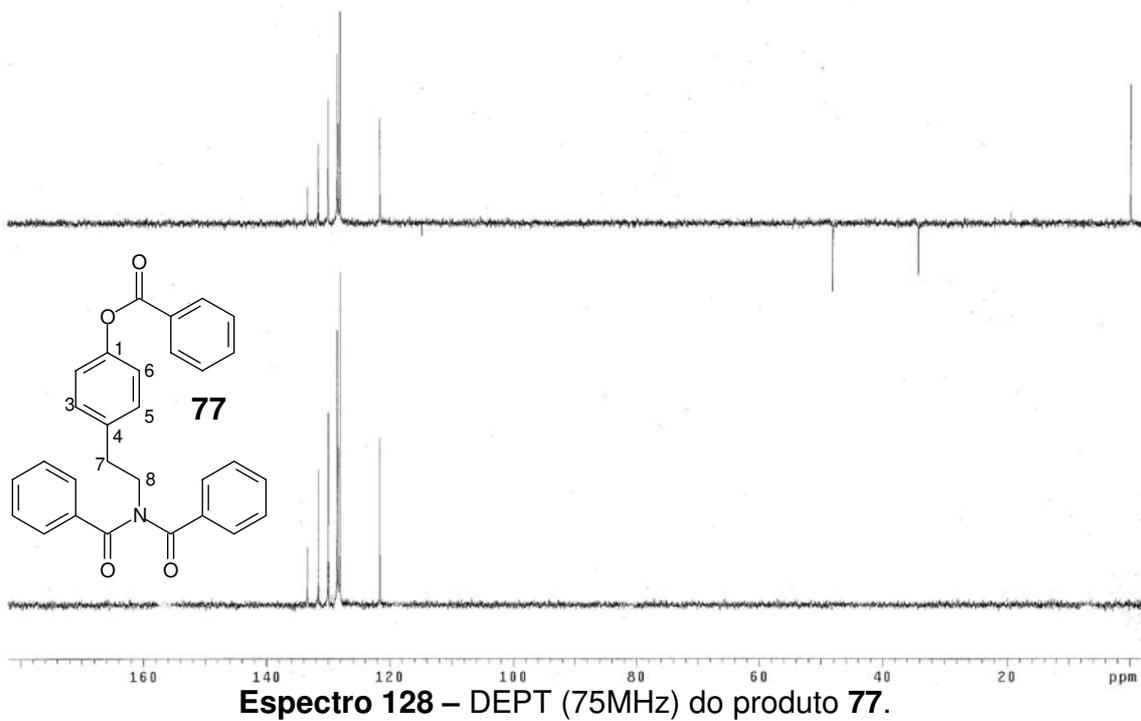
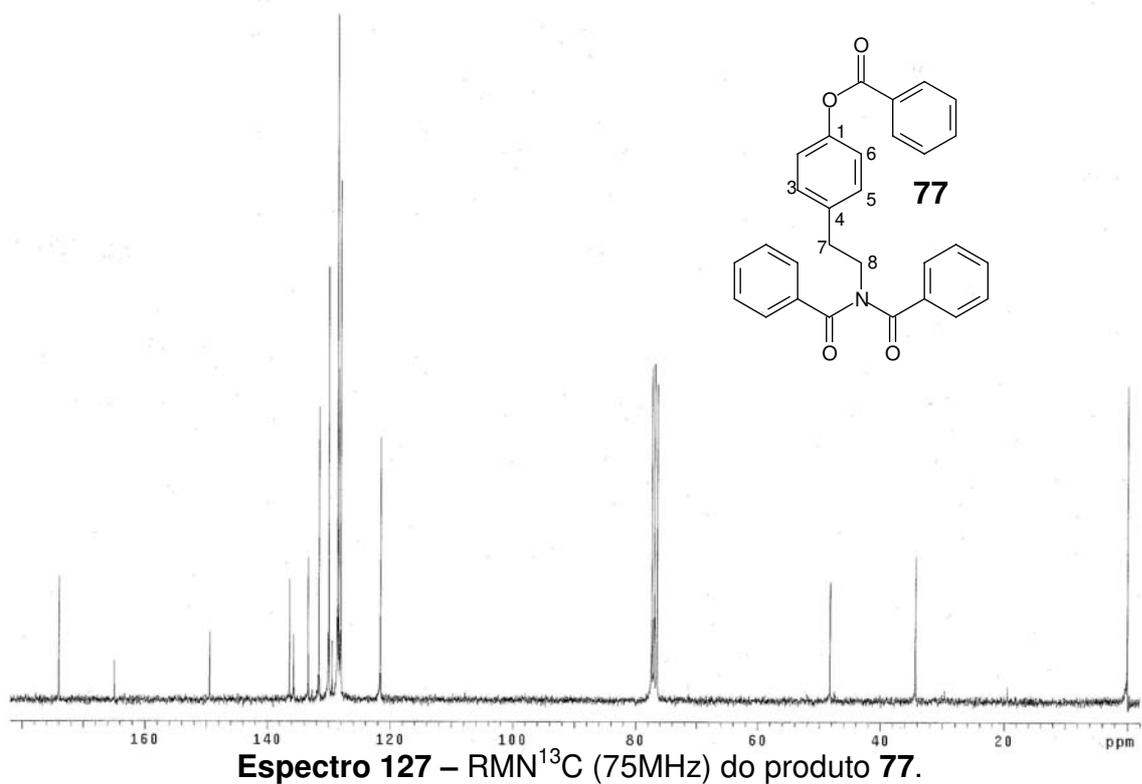
Espectro 122 – RMN¹H (300MHz) do produto **76**.

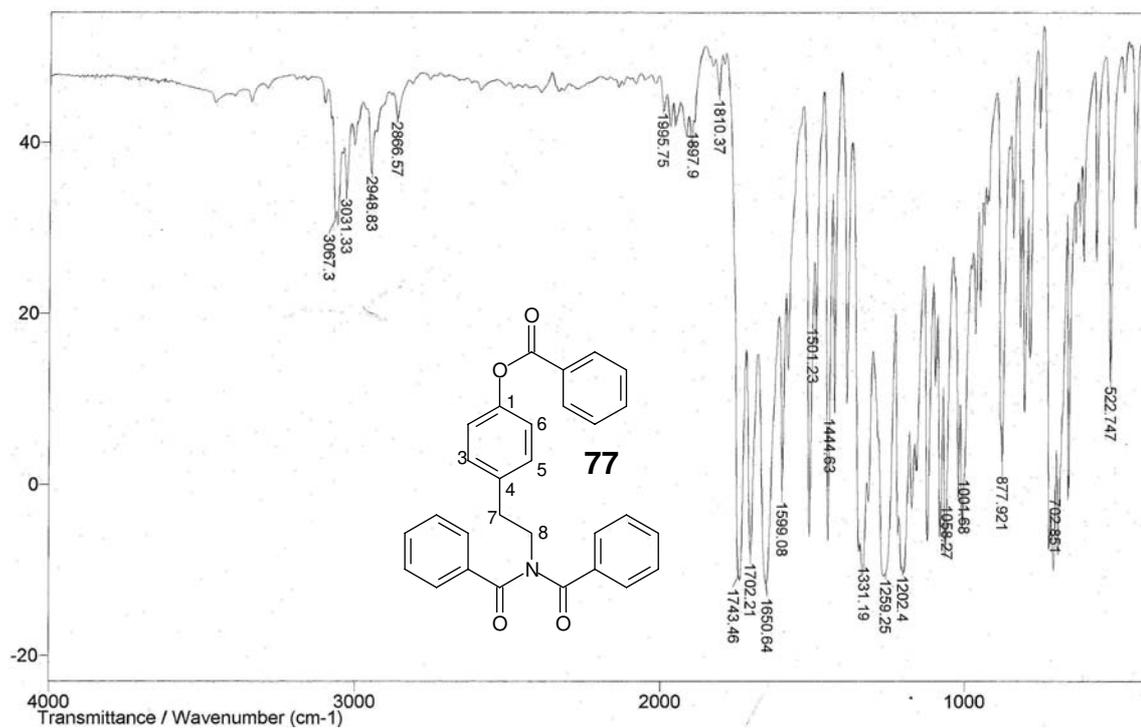




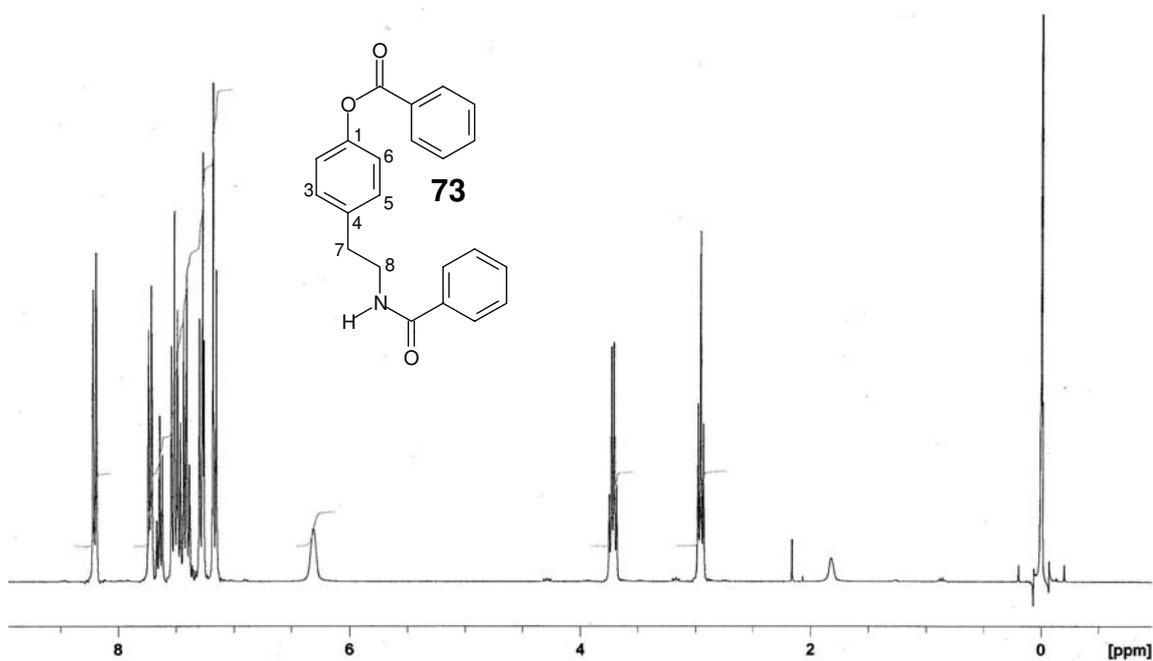
Espectro 125 – IV do produto 76.

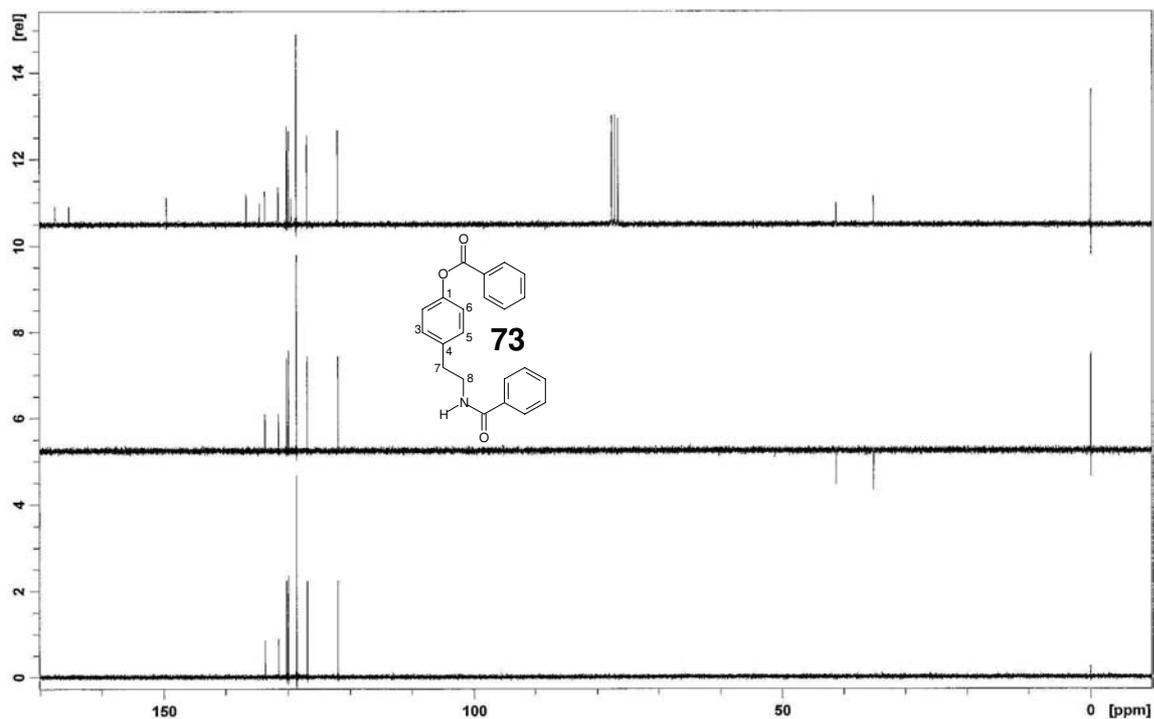
Espectro 126 – RMN¹H (300MHz) do produto 77.



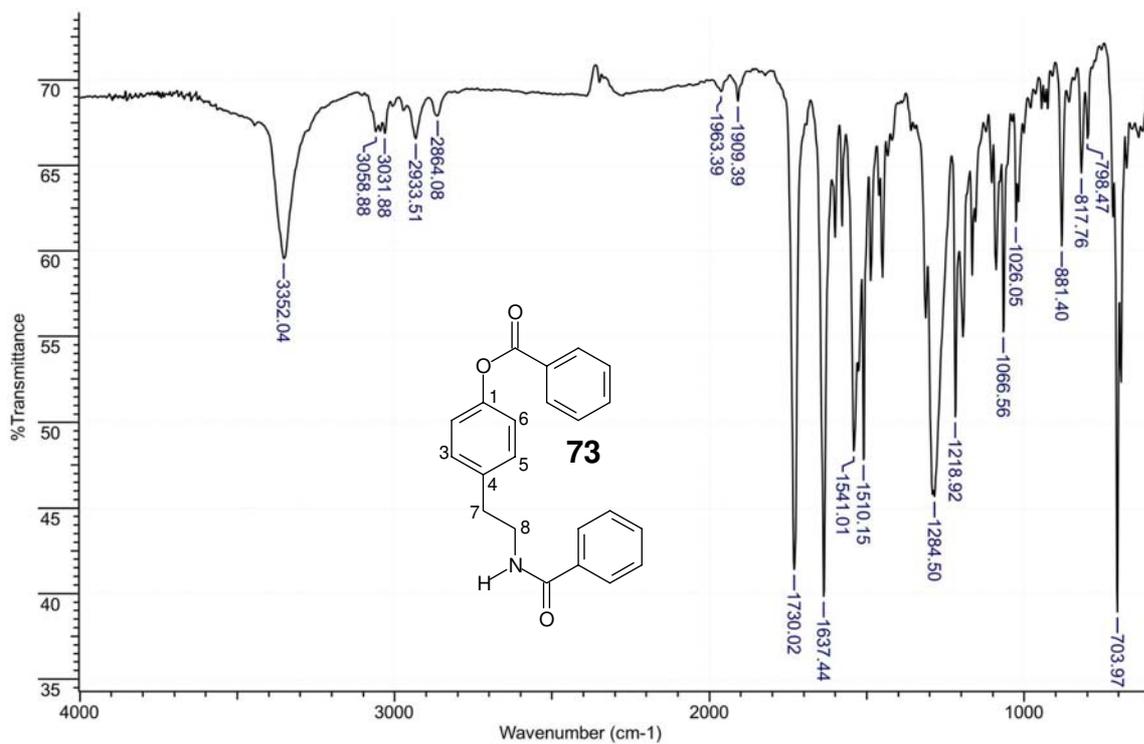


Espectro 129 – IV do produto 77.

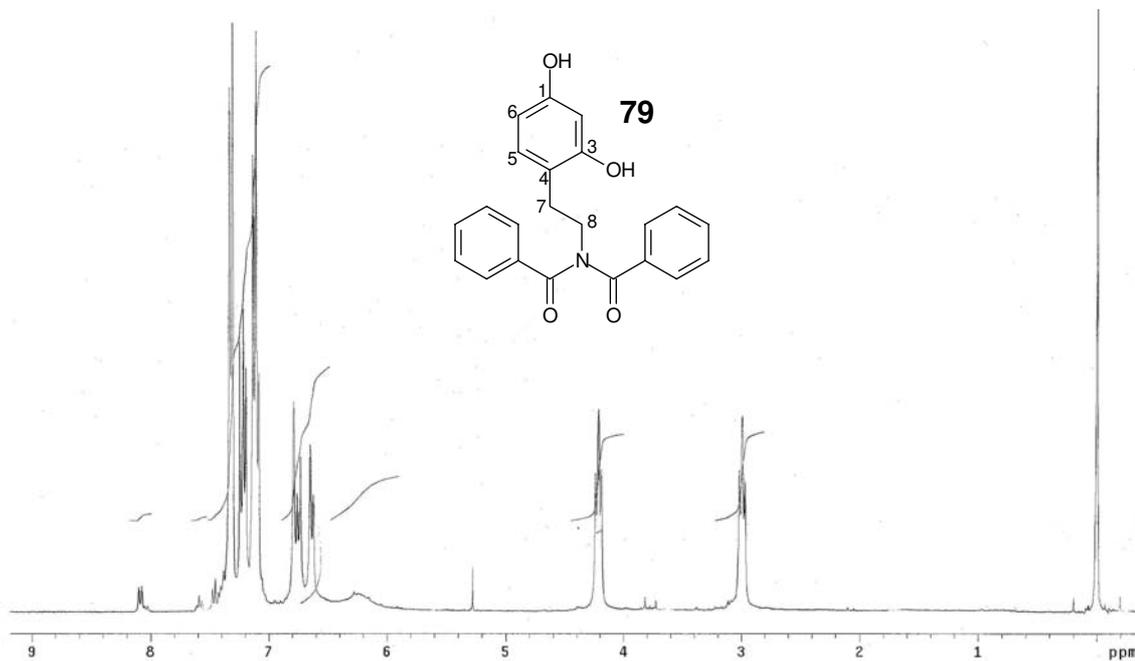
Espectro 130 – RMN¹H (300MHz) do produto 73.



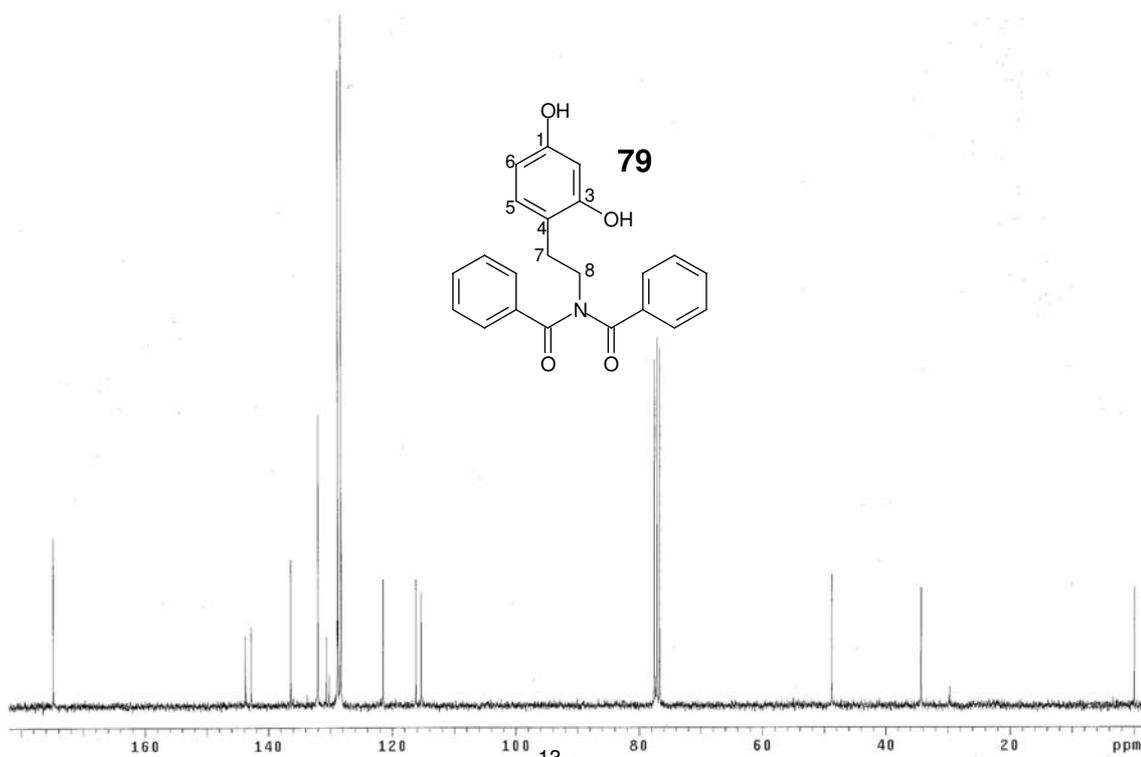
Espectro 131 – RMN¹³C (300MHz) e DEPT (300MHz) do produto **73**.



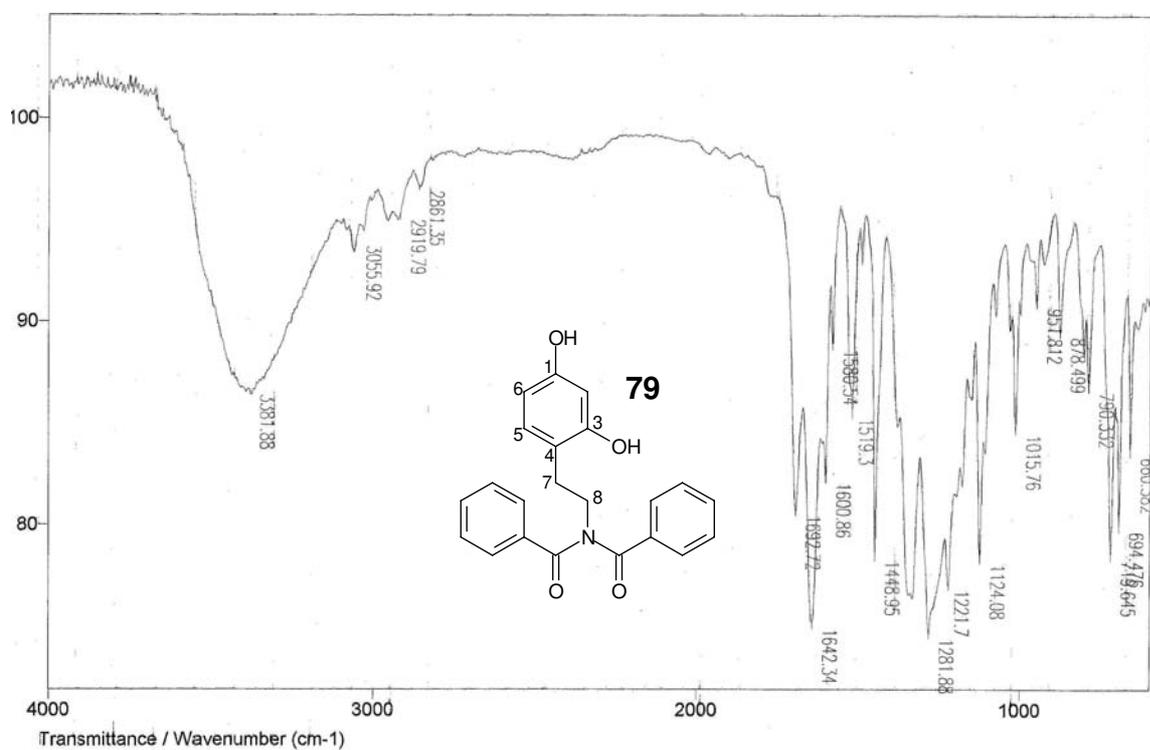
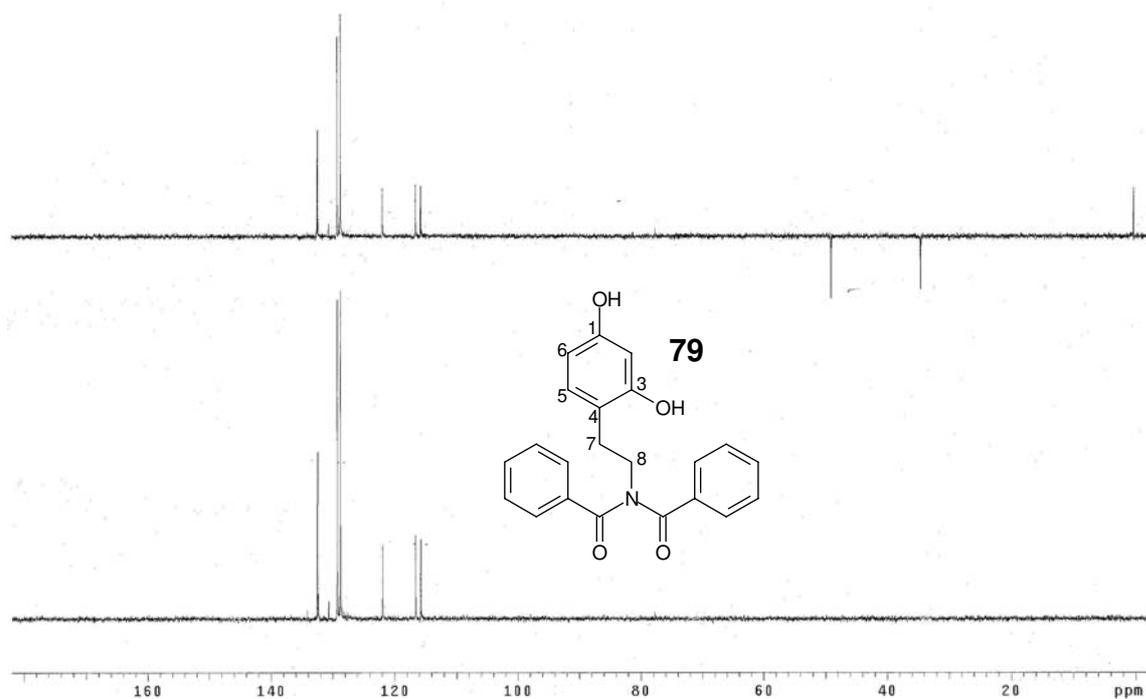
Espectro 132 – IV do produto **73**.

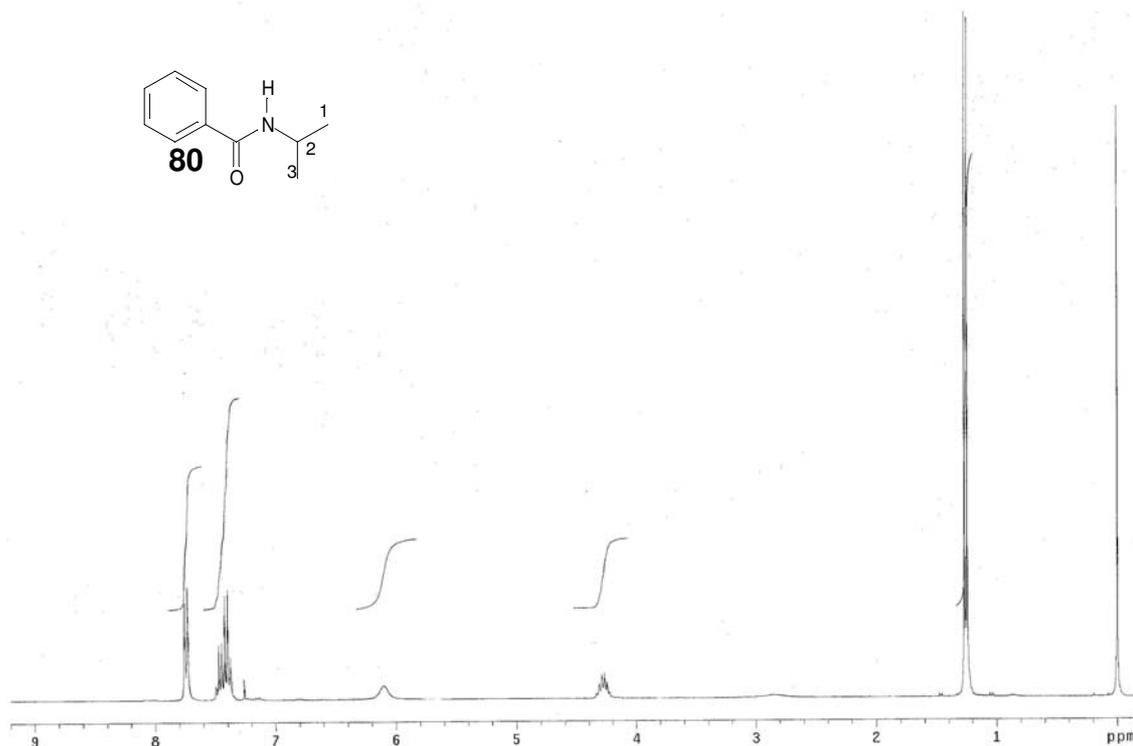
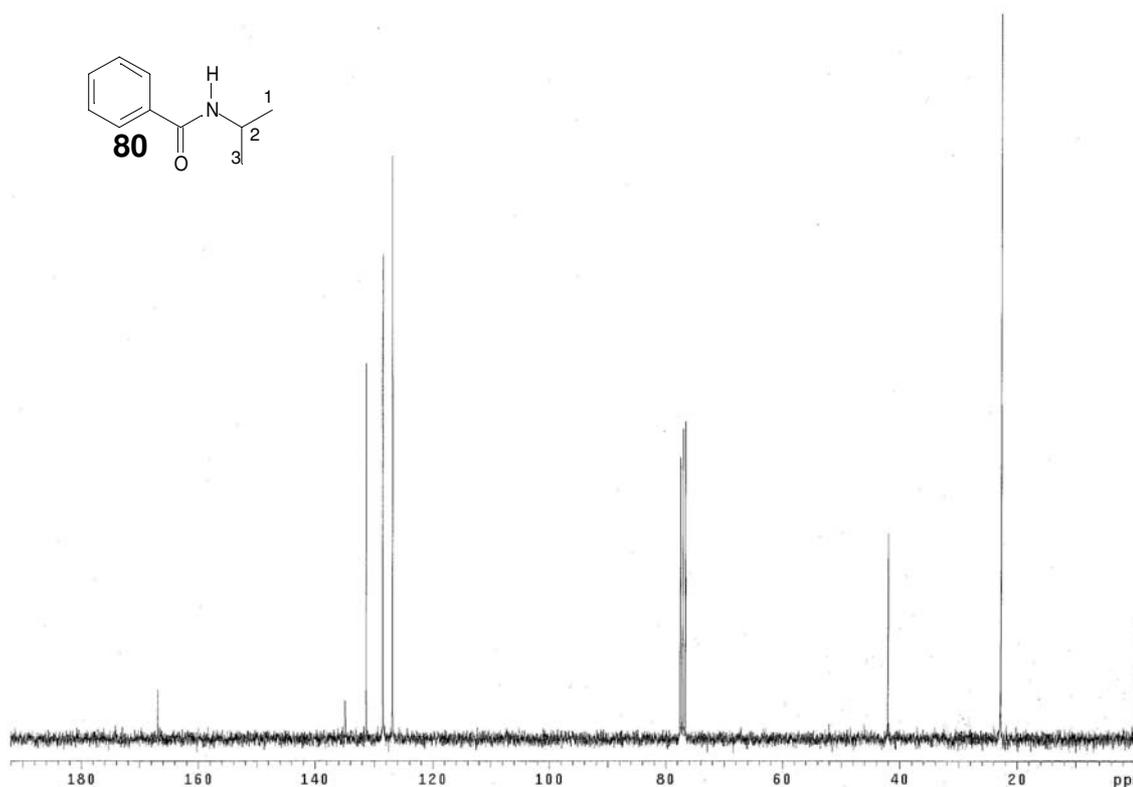


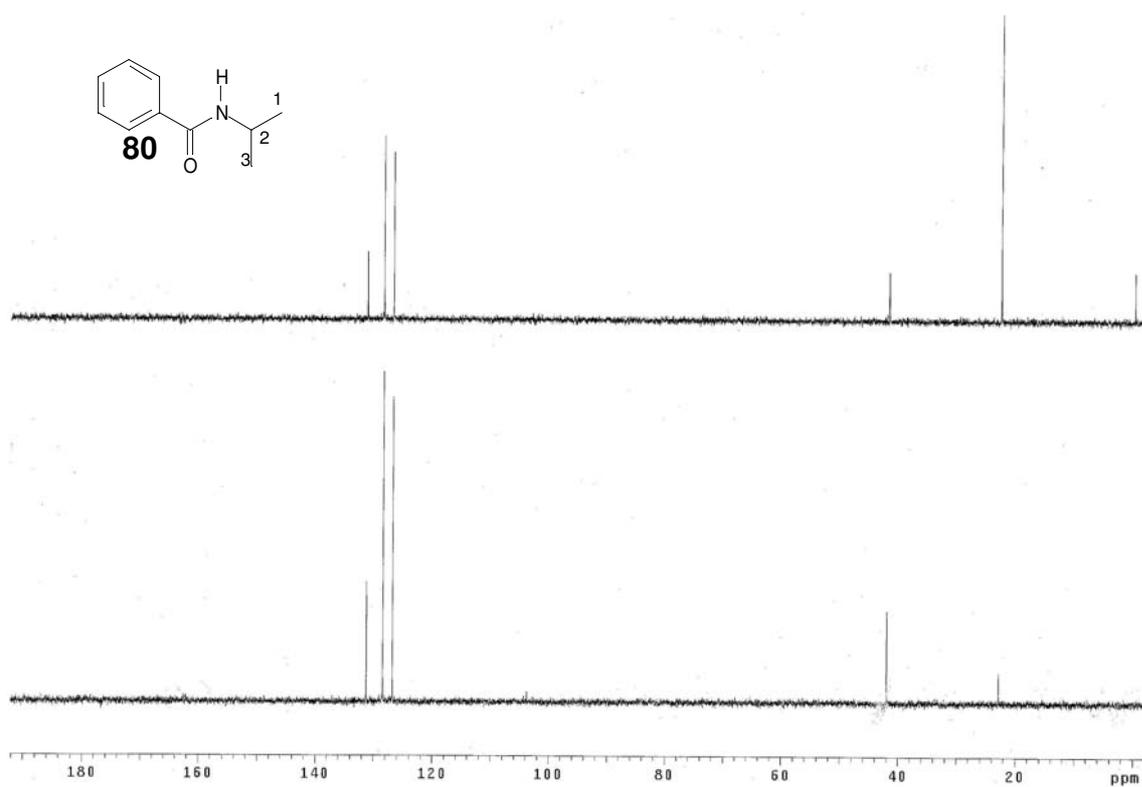
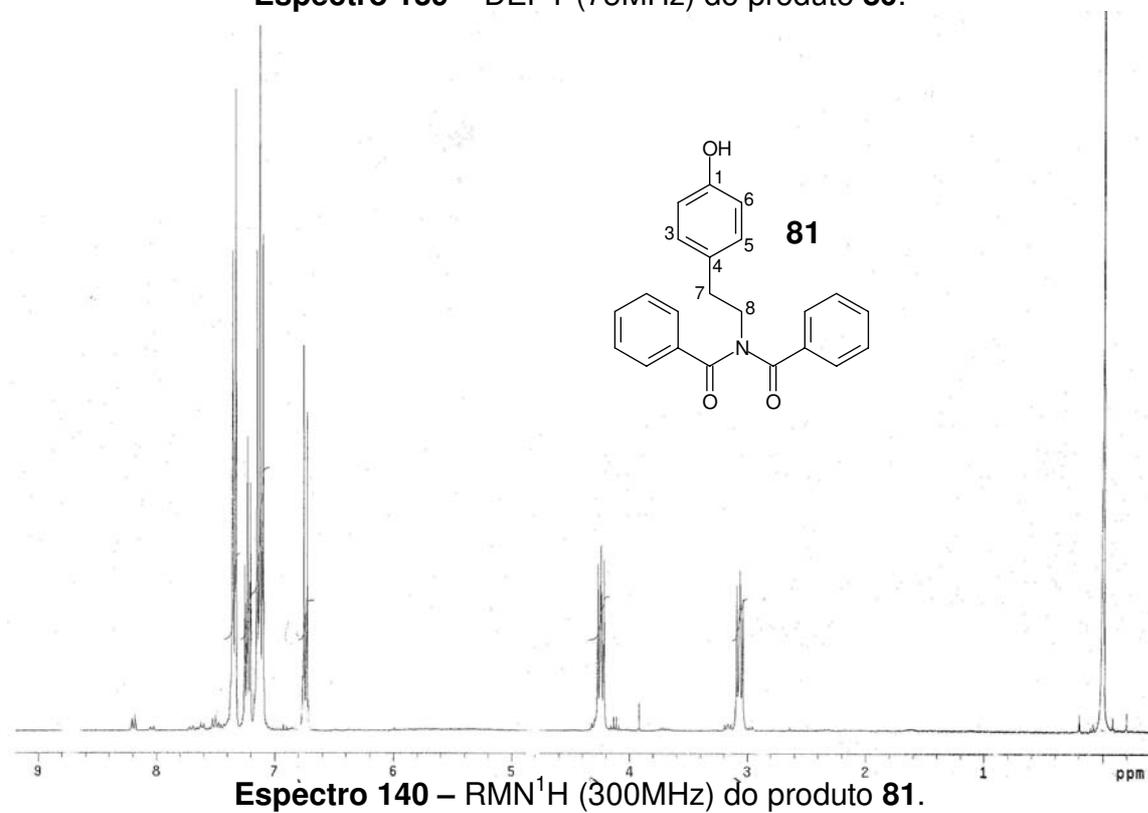
Espectro 133 – RMN ^1H (300MHz) do produto **79**.

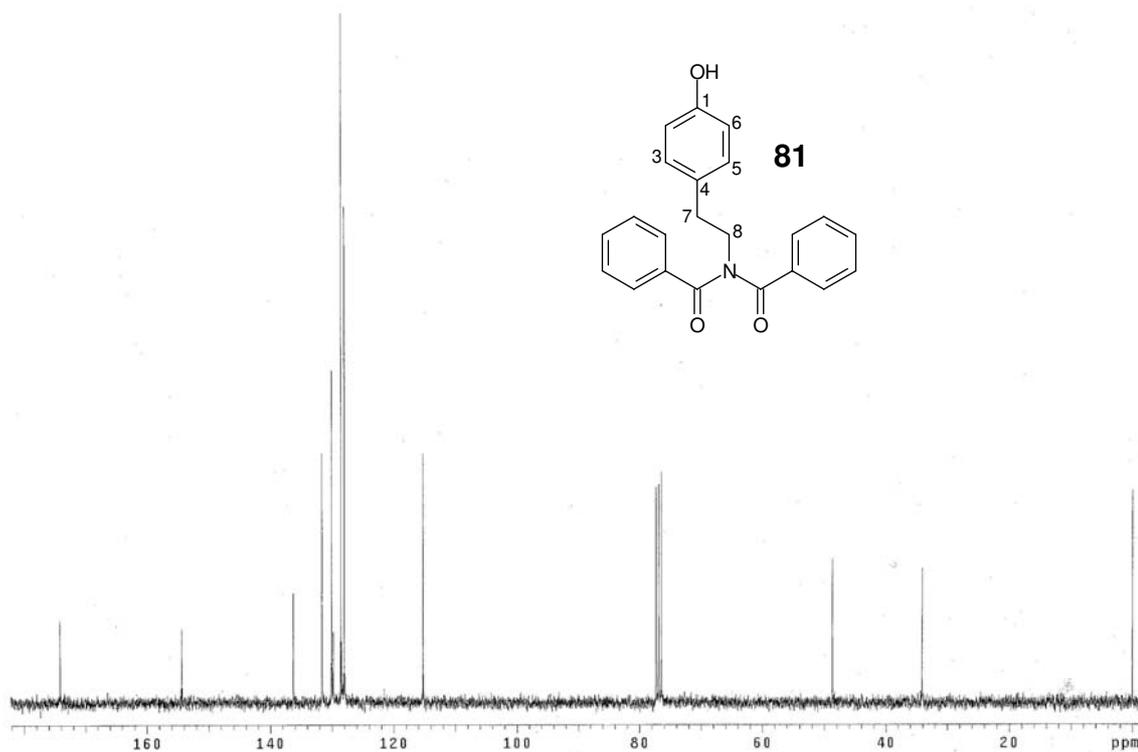
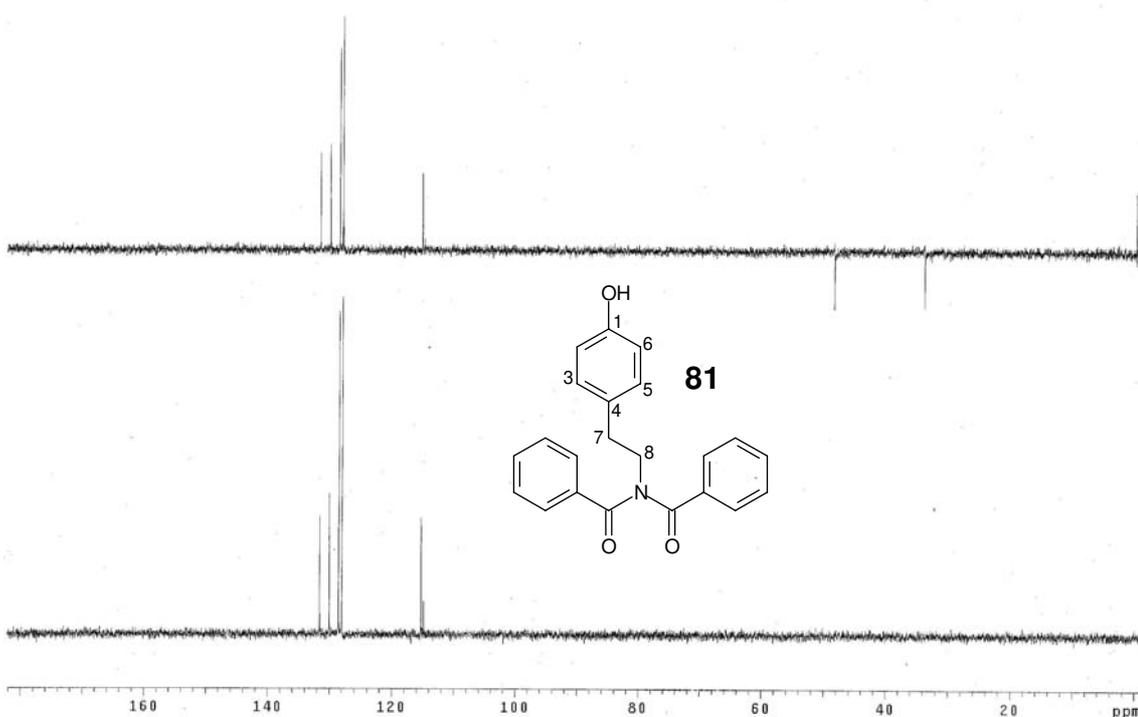


Espectro 134 – RMN ^{13}C (75MHz) do produto **79**.

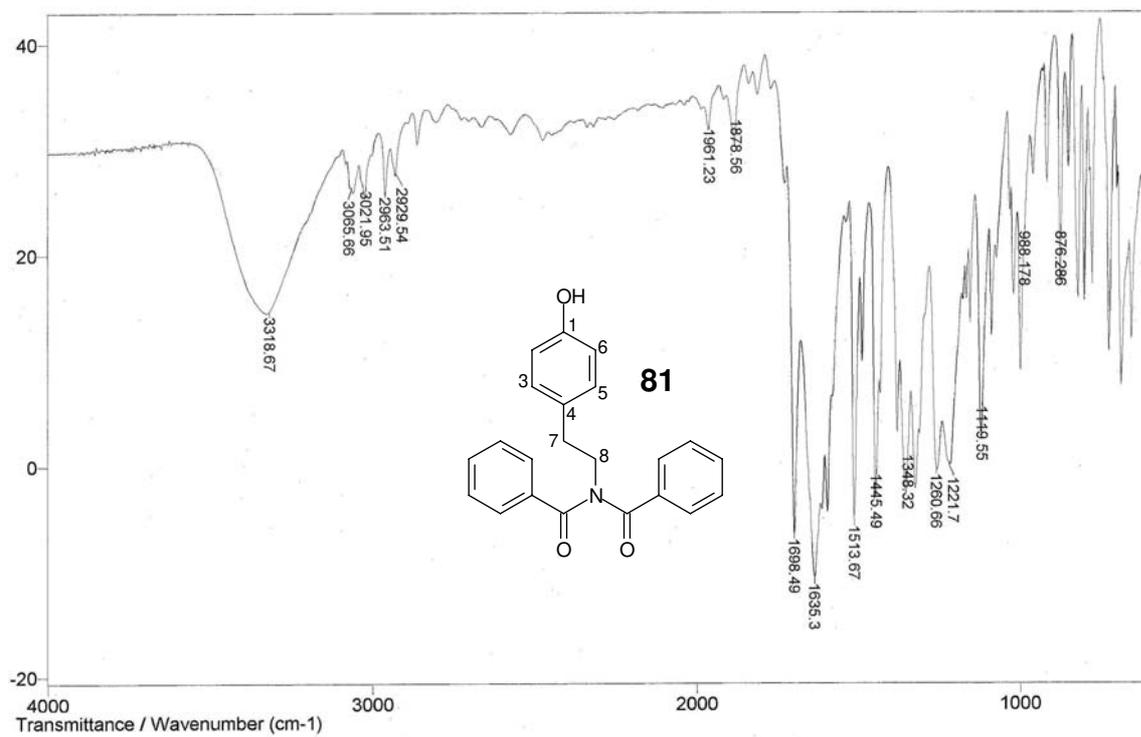


Espectro 137 – RMN¹H (300MHz) do produto 80.Espectro 138 – RMN¹³C (75MHz) do produto 80.

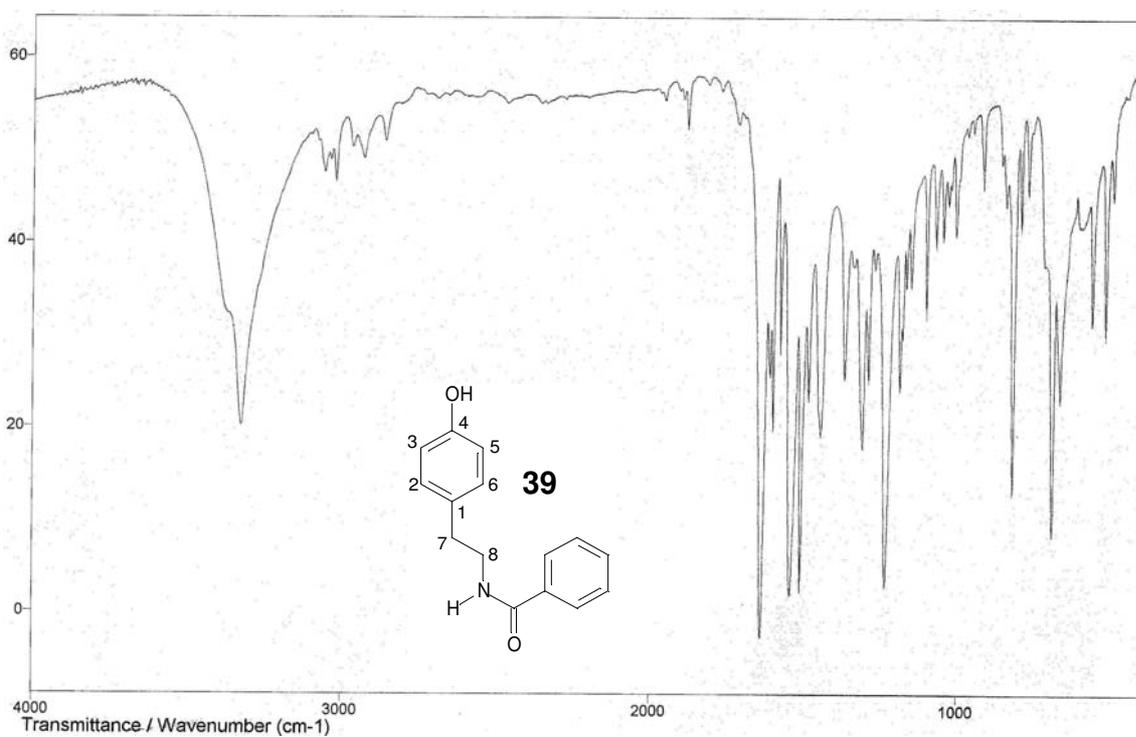
Espectro 139 – DEPT (75MHz) do produto **80**.Espectro 140 – RMN¹H (300MHz) do produto **81**.

Espectro 141 – RMN ^{13}C (75MHz) do produto 81.

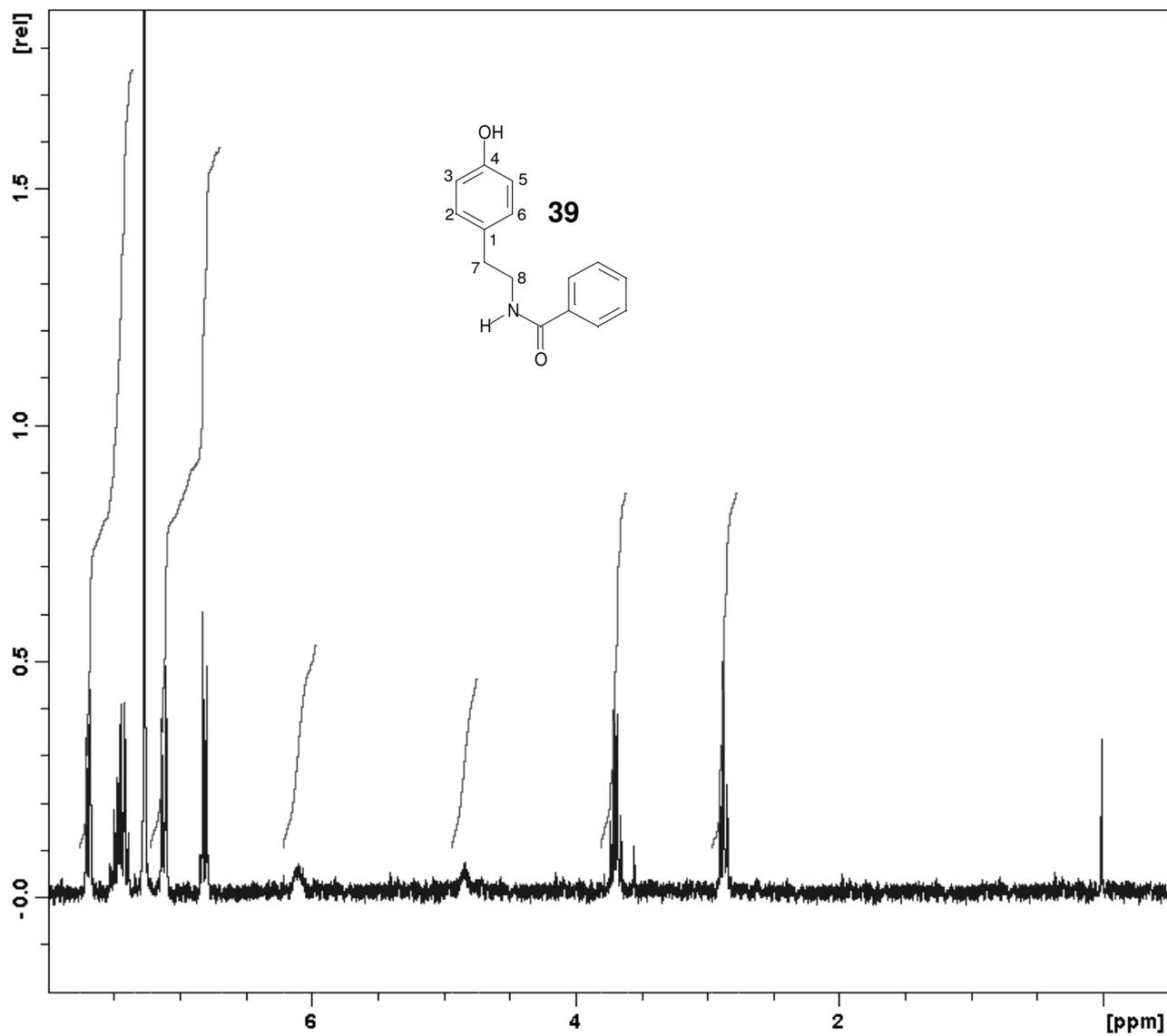
Espectro 142 – DEPT (75MHz) do produto 81.



Espectro 143 – IV do produto 81.



Espectro 144 – IV do produto 39.



Espectro 145 – RMN ^1H (75MHz) do produto **39**.