

UNICAMP

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Estudo fitoquímico do epicarpo de *Hymenaea*
courbaril var. *altissima*.

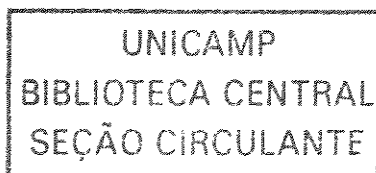
Síntese de derivados odoríferos do tipo
âmbar-gris e sesquiterpenos da classe drimano
a partir do (-)-ácido ózico.

Rosana A. Giacomini

Orientador: Prof. Dr. Paulo M. Imamura

Novembro/2002

i



UNIDADE BC
Nº CHAMADA T/UNICAMP
G346e
V EX
TOMBO BCI 52516
PROC 124103
C D X
PREÇO R\$11,00
DATA 13/03/03
Nº CPD

CM001B0292-3

BIB ID 294018

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

G346e

Giacomini, Rosana A.

Estudo fitoquímico do epicarpo de *Hymenaea courbaril* var. *altissima*. Síntese de derivados odoríferos do tipo âmbar-gris e sesquiterpenos da classe drimano a partir do (-)-ácido ózico / Rosana A. Giacomini. -- Campinas, SP: [s.n], 2002.

Orientador: Paulo M. Imamura.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Diterpenos. 2. Ambrox. 3. Bioautografia.
I. Imamura, Paulo M. II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

“Mesmo que tenhas ouro e pérolas,
o mais precioso são os lábios
com conhecimento”

Provérbios 20, 15.

Dedico este trabalho ao *Paulo* (meu *Lindinho*)
pela sua paciência, colaboração, incentivo,
orientação e muito, muito, muito amor
que me foi dado em todos os momentos.

E à *Laura Giovana*, nossa filha tão esperada,
pela sua graciosidade e por ter me mostrado
que a vida ainda pode ser muito melhor.

Agradecimentos Especiais:

Ao Senhor Deus pela vida.

Aos meus pais, Pedro e Emília,
pelo amor e dedicação.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Paulo M. Imamura pela orientação, experiência e conhecimentos transmitidos, pela amizade, compreensão e colaboração nos trabalhos e, acima de tudo, pelos exemplos de paciência, profissionalismo e integridade.

À equipe de pesquisa Inês, Maria del Pilar, Regina, Raquel, Elaine, Flávio e Marinaldo pela harmoniosa convivência e amizade.

Aos vizinhos Beatriz (Bia), Ana Lúcia, Luis Antônio, Cláudio, Gélson, Samísia, Sérgio e Marisa pelo alegre convívio.

Aos amigos Ítalo e Silvana pela amizade e apoio nos momentos difíceis.

Aos Professores Sebastião, Eva, Aderbal e Anita pelo incentivo e agradável convivência.

À equipe de apoio técnico Soninha, Sônia Crisóstomo, Paula, Zelinda, Cláudia, Cidão, Márcia, Fontana, Marcos e Cláudio pelo trabalho eficiente e competente.

Aos funcionários Néelson, Toninho, Neuza, Paula, Samuel, Maria, Bel e André pela presteza em seus serviços.

À minha grande amiga Roberta, por quem tenho um enorme carinho e gratidão, muito OBRIGADA por tudo!!!!

Às amigas da cidade: Priscila e Elizângela.

Aos meus familiares Célio, Paulo, Cristina, Reginaldo, Marlene, Júnior, Bruno, Vanessa, Bruna e Inêz (Dete) pelo carinho e incentivo.

A todos aqueles que, embora não tiveram seus nomes citados, colaboraram com a realização desta obra.

À FAPESP e ao CNPq pelo apoio financeiro.

Resumo

Do extrato hexânico do epicarpo de *Hymenaea courbaril* var. *altissima*, após esterificação com diazometano, foram isolados o ozato, o isoozato, o kolavenato e o zanzibarato de metila. Juntamente com estes diterpenos pertencentes à série *ent*-labdânica foram isolados os sesquiterpenos α -copaeno, óxido de cariofileno e espatulenol. A avaliação da reprodutibilidade da composição do extrato hexânico do epicarpo por um período de quatro anos mostrou que a resina constitui uma importante fonte de ácido ózico (36 a 46%), que utilizamos como material de partida para a realização do projeto de síntese.

A partir do ácido ózico isolado do extrato hexânico de *H. courbaril* var. *altissima* foram sintetizados os odoríferos do tipo âmbar-gris *ent*-Ambrox®, *ent*-isoambrox, *ent*-8-norambrox e o *ent*-8-norisoambrox. Estes dois últimos são inéditos dentro da série enantiomérica do âmbar-gris.

O ácido ózico também foi utilizado como material de partida no estudo da síntese de um *ent*-12-norsesquiterpeno de origem marinha pertencente à classe drimano, e na síntese de três derivados homólogos deste. Estes compostos foram submetidos a testes biológicos preliminares como o de bioautografia e o de citotoxicidade com *Artemia salina*. Os compostos mais ativos foram os três derivados do sesquiterpenos marinho que apresentaram valores de LC₅₀ moderados frente o teste de citotoxicidade com *Artemia salina*.

Abstract

Hexanic extract of the epicarp of *Hymenaea courbaril* var. *altissima* furnished, after esterification with diazomethane, methyl esters of ozic, isoozic, kolavenic e zanzibaric acids. These diterpene acids belong to the *ent*-labdanic series and were also isolated, in addition, the sesquiterpenes α -copaene, caryophyllene oxide and spatulenol. We have observed that the composition of the hexanic extract of epicarp for a period of four years, and we have demonstrated that resin is one of the most important source of ozic acid (36 at 46%). This ozic acid was used as starting material in all of our synthetic investigations.

We have synthesised the ambergris-type odorants *ent*-Ambrox®, *ent*-isoambrox, *ent*-8-norambrox and *ent*-8-norisoambrox from ozic acid. The last two odorants have not been described yet in the enantiomeric series.

Similarly, we have investigated the synthesis of a marine nor-12-sesquiterpene of drimane class and accomplished the synthesis of three homologues of it. All synthesised compounds were submitted to biologic tests, nominally bioauthography and *Artemia salina* citotoxicity. The most active compounds were the three marine nor-12-sesquiterpene homologues, which shown moderate LC₅₀.

I. DADOS PESSOAIS

Nome: Rosana A. Giacomini

RG. 4.209.352-1 - SSP/PR

CIC: 619.049.379-34

Filiação: Pedro Giacomini

Emília Sita Giacomini

II. FORMAÇÃO ACADÊMICA.

1. 1982-1984 - Habilitação Profissional de Magistério do Ensino de 2º grau.
Instituto de Educação Estadual de Londrina. Ensino de 1º e 2º grau.
Londrina - PR.
2. 1985-1989 - Bacharelado e Licenciatura em Química.
Universidade Estadual de Londrina.
Londrina - PR
3. 1990-1991- Especialização em Química Analítica.
Universidade de São Paulo - Instituto de Física e Química de São Carlos.
São Carlos - SP.
4. 1992-1995 - Graduação em Farmácia (Farmacêutico).
Universidade Estadual de Londrina.
Londrina - PR
5. 1996-1998 - Mestrado em Química Orgânica.
UNICAMP - Universidade de Campinas.
Campinas - SP
6. 1998-2002 - Doutorado em Química Orgânica.
UNICAMP - Universidade de Campinas.
Campinas - SP

III. ATUAÇÃO PROFISSIONAL.

1. Trabalhos publicados em Congressos.

- i. Isolamento de Rotenóides de *Tephrosia Candida*.
VI Semana de Química - 1989
Londrina - PR.
- ii. Rotenóides de *Tephrosia Candida*.
13ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química -SBQ - 1990.
Caxambú - MG.
- iii. Extração com Fluido Supercrítico de Multi-Resíduos de Pesticidas em Solos e Caracterização por Cromatografia Gasosa de Alta Resolução.
9º Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química Regional de São Carlos - 1990.
São Carlos - SP.

- iv. On 1,4-Diastereoselectivity in Chiral Allylsilane Addition to Chiral Aldehydes.
8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. 1998.
São Pedro - SP.
- v. 1,4-Asymmetric Induction in Chiral Allylsilane Addition to Aldehydes.
8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. 1998.
São Pedro - SP.
- vi. Estudo de Complexação do Ácido Ózico Extraído da *Hymenaea courbaril* var. *stilbocarpa* com Fe(CO)₅.
22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ - 1999.
Poços de Caldas - MG.
- vii. Sesquiterpenes from Fruit of *Hymenaea corbaril* var. *altissima*.
2nd IUPAC - International Conference on Biodiversity.
Belo Horizonte - MG.
- viii. Avaliação Bioautográfica e de Citotoxicidade da Resina Extraída do Gênero *Hymenaea* e de Derivados Sintéticos.
IX Simpósio Latino-Americano de Farmacobotânica e III Reunião Latino-Americana de Fitoquímica. - 1999.
Gramado - RS.
- ix. Structure of (-)-Methyl Ozate-Tricarbonyliron Complex.
22nd IUPAC - International Symposium on the Chemistry of Natural Products. 2000.
São Carlos - SP.
- x. Síntese do *Ent*-norambrox e do Epímero C-8 a partir do Ácido Ózico.
24^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ - 2001.
Poços de Caldas - MG.
- xi. Study of Tatsuno's Deoxygenation Reaction of Neopentyl Primary Alcohol.
9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. - 2001
Curitiba - PR.
- xii. Total Synthesis of *Ent*-Ambrox from Ozic Acid.
9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. - 2001
Curitiba - PR.

2. Trabalhos publicados em Revistas Periódicas.

- i. On 1,4-Diastereoselectivity in the Chiral Allylsilane Addition to Chiral α -Substituted Aldehydes. *Tetrahedron Letter*, 1998, 39, 5343-5346.
- ii. Chiral Allylsilane Additions to Chiral α -Substituted Aldehydes. *Journal Brazilian Chemical Society*, 1998, 9, 357-369.
- iii. A New ent-clerodane Diterpene from *Hymenaea courbaril* var. *altissima*. *Journal Brazilian Chemical Society*, 2002, 13, 389-391.
- iv. Síntese dos Analgésicos Paracetamol e Fenacetina e do Adoçante Dulcina: Um Projeto para Química Orgânica Experimental. *Química Nova*, 2002, 25.

Símbolos e abreviações

δ	→ deslocamento químico.
$[\alpha]_D$	→ rotação ótica específica.
ax	→ axial.
CCD	→ cromatografia de camada delgada.
CG-EM	→ cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas.
COSY	→ correlação homonuclear.
d	→ dubleto
dd	→ duplo-dubleto.
ddd	→ duplo-duplo-dubleto.
dl	→ dubleto largo.
DMAp	→ dimetilaminopiridina.
DMF	→ dimetilformamida.
EM-AR	→ espectrometria de massas de alta resolução.
eq	→ equatorial.
FA	→ fração de compostos ácidos.
FE	→ fração de compostos esterificados
FN	→ fração de compostos neutros.
HMQC e HSQC	→ correlação heteronuclear.
IC ₅₀	→ concentração inibitória (50%).
IV	→ infravermelho.
J	→ constante de acoplamento.
LC ₅₀	→ concentração letal (50%).
m	→ multiplete.
m/z	→ razão massa/carga.
<i>m</i> -CPBA	→ ácido metacloroperbenzóico.
Me	→ metila.
Ph	→ fenila.
ppm	→ parte por milhão.
q	→ quarteto.

qd	→ quarteto de dubletos.
Rf	→ índice de retenção
RMN ^{13}C	→ ressonância magnética nuclear de carbono.
RMN ^1H	→ ressonância magnética nuclear de hidrogênio.
s	→ singleto
sl	→ singleto largo
t	→ tripleto.
t.a.	→ temperatura ambiente.
td	→ triplo-dublete.
THF	→ tetraidrofurano.
tl	→ tripleto largo.
Ts	→ toсила.

Sumário

Capítulo I - Estudo Fitoquímico do extrato hexânico do epicarpo de <i>Hymenaea courbaril</i> var. <i>altissima</i> .	1
Capítulo 2 - Síntese de odoríferos do tipo âmbar-gris a partir do ácido ózico isolado de <i>Hymenaea courbaril</i> var. <i>altissima</i> .	14
Capítulo 3 - Estudo da síntese do enantiômero do norsesquiterpeno marinho e síntese de três derivados análogos a partir do ácido ózico.	42
Capítulo 4 - Testes de atividade biológica preliminares de alguns compostos isolados e sintetizados.	53
Conclusão	57
Experimental	59
Bibliografia	101
Anexos	
Tabelas com dados de RMN ^1H e ^{13}C .	110
Espectros	E-001

Índice dos Espectros (Anexo)

ozato de metila	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-001
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-002
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-003
	Espectro de COSY	E-004
	Espectro de HETCOR	E-005
isoozato de metila	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-006
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-007
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-008
	Espectro de COSY	E-009
	Espectro de HETCOR	E-010
kolavenato de metila	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-011
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-012
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-013
	Espectro de COSY	E-014
	Espectro de HETCOR	E-015
zanzibarato de metila	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-016
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-017
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-018
	Espectro de COSY	E-019
	Espectro de HETCOR	E-020
α -copaeno	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-021
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-022
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-023
óxido de cariofileno	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-024
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-025
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-026
espatulenol	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-027
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-028
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-029

<i>ent</i> -Ambrox® (1)	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-030
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-031
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-032
	Espectro de COSY	E-033
	Espectro de HETCOR	E-034
Composto 4	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-035
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-036
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-037
	Espectro de COSY	E-038
	Espectro de HSQC	E-039
Composto 5	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-040
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-041
Composto 6	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD)	E-042
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD)	E-043
	Espectro de COSY	E-044
	Espectro de HMQC	E-045
Composto 7	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD)	E-046
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD)	E-047
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-048
	Espectro de COSY	E-049
	Espectro de HSQC	E-050
Composto 8	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-051
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-052
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-053
	Espectro de COSY	E-054
	Espectro de HSQC	E-055
Composto 9	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-056
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-057
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-058
	Espectro de COSY	E-059
	Espectro de HSQC	E-060

Composto 10	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-061
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-062
	Espectro de COSY	E-063
	Espectro de HETCOR	E-064
Composto 11	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-065
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-066
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-067
	Espectro de COSY	E-068
	Espectro de HSQC	E-069
Composto 12a	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-070
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-071
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-072
	Espectro de COSY	E-073
	Espectro de HETCOR	E-074
Composto 12b	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-075
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-076
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-077
	Espectro de COSY	E-078
	Espectro de HSQC	E-079
Composto 17	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-080
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-081
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-082
	Espectro de COSY	E-083
	Espectro de HETCOR	E-084
Composto 18	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-085
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-086
	Espectro de COSY	E-087
	Espectro de HMQC	E-088
Composto 19	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-089
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-090
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-091
	Espectro de COSY	E-092
	Espectro de HETCOR	E-093

Composto 20	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-094
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-095
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-096
	Espectro de COSY	E-097
	Espectro de HSQC	E-098
Composto 21	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-099
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-100
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-101
	Espectro de COSY	E-102
	Espectro de HETCOR	E-103
Composto 22	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-104
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-105
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-106
	Espectro de COSY	E-107
	Espectro de HETCOR	E-108
Composto 23	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-109
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-110
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-111
Composto 24	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-112
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-113
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-114
Composto 25	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)	E-115
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)	E-116
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-117
	Espectro de COSY	E-118
	Espectro de HETCOR	E-119
Composto 26	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-120
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-121
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-122
	Espectro de COSY	E-123
	Espectro de HETCOR	E-124

Composto 27	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-125
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-126
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-127
	Espectro de COSY	E-128
	Espectro de HETCOR	E-129
Composto 28	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-130
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-131
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-132
	Espectro de COSY	E-133
	Espectro de HSQC	E-134
Composto 30	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-135
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-136
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-137
	Espectro de COSY	E-138
	Espectro de HETCOR	E-139
Composto 31	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-140
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-141
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-142
	Espectro de COSY	E-143
	Espectro de HSQC	E-144
Composto 32	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-145
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-146
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-147
	Espectro de COSY	E-148
	Espectro de HETCOR	E-149
Composto 33	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-150
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-151
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-152
	Espectro de COSY	E-153
	Espectro de HETCOR	E-154

Composto 36	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-155
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-156
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-157
	Espectro de COSY	E-158
	Espectro de HSQC	E-159
Composto 37	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-160
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-161
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-162
	Espectro de COSY	E-163
	Espectro de HETCOR	E-164
Composto 38	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-165
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-166
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-167
	Espectro de COSY	E-168
	Espectro de HSQC	E-169
Composto 39	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-170
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-171
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-172
	Espectro de COSY	E-173
	Espectro de HSQC	E-174
Composto 40	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-175
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-176
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-177
	Espectro de COSY	E-178
	Espectro de HETCOR	E-179
Composto 41	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-180
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-181
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-182
	Espectro de COSY	E-183
	Espectro de HETCOR	E-184

Composto 42	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-185
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-186
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-187
	Espectro de COSY	E-188
	Espectro de HETCOR	E-189
Composto 43 e 44	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)	E-190
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)	E-191
Composto 45	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-192
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-193
	Espectro de Infra-vermelho (filme)	E-194
	Espectro de COSY	E-195
	Espectro de HETCOR	E-196
Composto 54	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	E-197
	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	E-198
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-199
Composto 55	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)	E-200
	Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)	E-201
	Espectro de Infra-vermelho (KBr)	E-202
	Espectro de COSY	E-203
	Espectro de HSQC	E-204

Capítulo I - Isolamento de terpenóides do extrato hexânico do epicarpo de *Hymenaea courbaril* var. *altissima*.

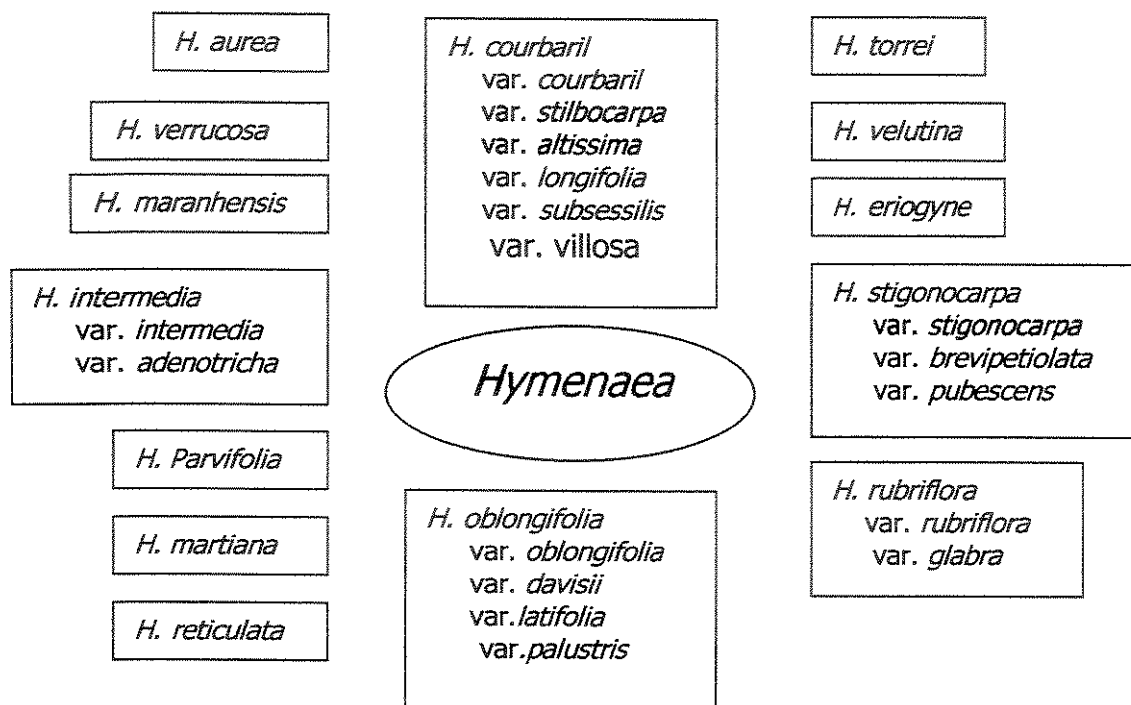
1 - Introdução

Os terpenos constituem uma ampla classe de produtos naturais com atividades biológicas pronunciadas como anti-bacteriana, anti-inflamatória e citotóxica.¹

Geralmente as plantas superiores da família Leguminosae (Fabacea), subfamília Caesalpinioideae e tribo Detarieae, são grandes produtoras de resinas ricas em diterpenos, constituindo-se uma fonte importante de matéria-prima de interesse comercial. Entre os vários gêneros da tribo Detarieae produtoras de resina, as espécies do gênero *Hymenaea* tem se mostrado como uma das mais importantes, ocorrendo em clima tropical e subtropical, principalmente na África e América do Sul.²

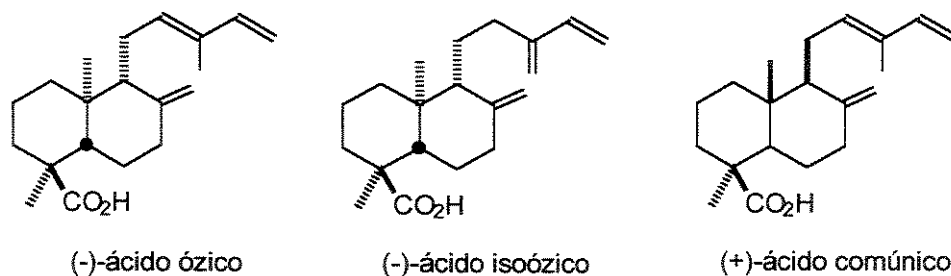
O gênero *Hymenaea*, conhecido popularmente por jatobá, é formado por 14 espécies (Esquema 1), sendo a maioria encontradas no Brasil na região do Amazônia, podendo estender-se até o Sudeste do país. O gênero *Hymenaea courbaril* ocorre em uma vasta área geográfica, desde a América Central até o Sudeste do Brasil e compreende 6 variedades: *courbaril*, *altissima*, *longifolia*, *stilbocarpa*, *subsessilis* e *villosa*, sendo que na região Sudeste encontra-se as variedades *courbaril altissima* e *courbaril stilbocarpa*.

Esquema 1 – O gênero *Hymenaea*.



A resina presente no epicarpo de *Hymenaea* é composta predominantemente por diterpenos ácidos da série labdânica, acompanhado de alguns sesquiterpenos em menor quantidade. A resina constitui-se uma importante fonte de ácidos diterpênicos como ózico que foi isolado pela primeira vez em 1966 de *Daniellia ogea*,³ e isoózico um isômero de posição da ligação dupla. O ácido comúnico, um epímero do (+)-ácido ózico, tem sido utilizado na síntese de derivados odoríferos do tipo âmbar-gris,⁴ bem como na síntese de sesquiterpenóides da classe drimano que exibem atividade antimicrobiana.⁵

Figura 1 – Ácidos diterpênicos com esqueleto labdânico.



2. Resultados e Discussão

O trabalho teve início com a coleta dos frutos de *H. courbaril* var. *altissima* e var. *stilbocarpa* na Fazenda Santa Elisa (IAC - Instituto Agronômico de Campinas, Campinas - SP) e de *H. stigonocarpa* que foi coletada na região da Serra do Cipó - MG. A exsicata de *H. courbaril* var. *altissima* foi depositada no Herbário do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas sob o número GS 01/03.

O epicarpo dos frutos foi separado da poupa, lavado com água, seco a temperatura ambiente e na sombra. Após a secagem do material, este foi moído e extraído com hexano por maceração para fornecer o extrato hexânico. Posterior extração da torta restante com diclorometano mostrou que a fração contendo os ácidos diterpênicos havia sido extraída eficientemente com hexano.

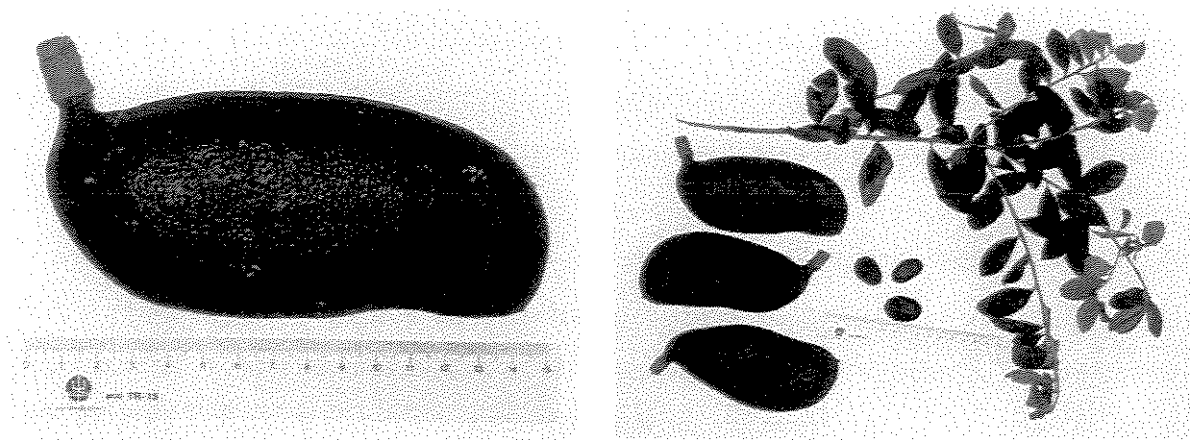
A análise por CG-EM dos extratos hexânicos (Tabela 1), após esterificação, mostrou que o extrato de *H. courbaril* var. *stilbocarpa* é o menos promissor como fonte de ácidos diterpênicos (4% de isoozato de metila e apenas traços de ozato de metila). O extrato de *H. stigonocarpa* apresentou-se rico nestes ácidos (39,7% de isoozato de metila e 21,2 de ozato de metila), entretanto a separação destes compostos é bastante difícil por se tratar de um caso de isomeria de posição da dupla ligação.

Tabela 1- Porcentagem de ozato e isoozato de metila por quilograma de epicarpo seco e moído das espécies *H. courbaril* var. *altissima* e *stilbocarpa* e *H. stigonocarpa*.

	<i>H. courbaril</i> var. <i>altissima</i>	<i>H. courbaril</i> var. <i>stilbocarpa</i>	<i>H. stigonocarpa</i>
material seco/moído (g)	1000	1000	1000
extrato hexânico (g)	59	95	115
% ozato de metila	46,5	traços	21,2
% isoozato de metila	5,7	4	39,7

A espécie por nós escolhida para realizar o estudo fitoquímico e o projeto sintético foi *H. courbaril* var. *altissima* que mostrou ser a mais abundante em ácido ózico (36-46%) apresentando pequena quantidade do seu isômero isoóxico (de traços até 5%). As árvores desta espécie são grandes, chegando a medir 40 metros de altura. Os frutos apresentam tamanhos variados, sendo que os de uma semente medem aproximadamente 5,0 X 3,0 cm e os de 2 a 6 sementes medem acima de 12,0 X 5,0 cm.² As sementes são obovóides a elipsóides (Figura 2).

Figura 2 – Folhas, frutos e sementes de *H. courbaril* var. *altissima*.



A cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas juntamente com a comparação dos dados da biblioteca eletrônica Wiley 275.L e índices de retenção da literatura^{6,7} foi a metodologia utilizada para se fazer a abordagem fitoquímica do extrato hexânico do epicarpo de *H. courbaril* var. *altissima* (Tabela 2).

Tabela 2 – Índice de retenção dos compostos majoritários no extrato hexânico de *H. courbaril* var. *altissima*.

composto	IR (observado)	IR (literatura) ⁶
α -copaeno	1381	1376
cariofileno	1424	1418
germacreno-D	1489	1480
germacreno-A	1502	1503
espatulenol	1586	1576
óxido de cariofileno	1589	-
isoozato de metila	2217	2228
ozato de metila	2319	2256
kolavenato de metila	2375	-
zanzibarato de metila	2583	-

Embora o ácido zanzibárico seja um diterpeno mais raro, nenhum composto inédito foi isolado neste extrato. O isolamento do ácido zanzibárico foi feito pela primeira vez em 1965 por Ourisson e Hugel⁸ a partir da resina de *Trachylobium verrucosum* que, segundo Langenheim, foi unida ao gênero *Hymenaea* como *H. verrucosa*.²

Os frutos de *H. courbaril* var. *altissima* foram coletados e manipulados em condições semelhantes durante 4 anos para se avaliar a reprodutibilidade da composição no período. O extrato hexânico foi analisado por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas e os dados obtidos no período de 1998-2001 estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 3 – Porcentagem dos compostos majoritários (CG/EM) no extrato hexânico do epicarpo de *H. courbaril* var. *altissima* no período 1998-2001.

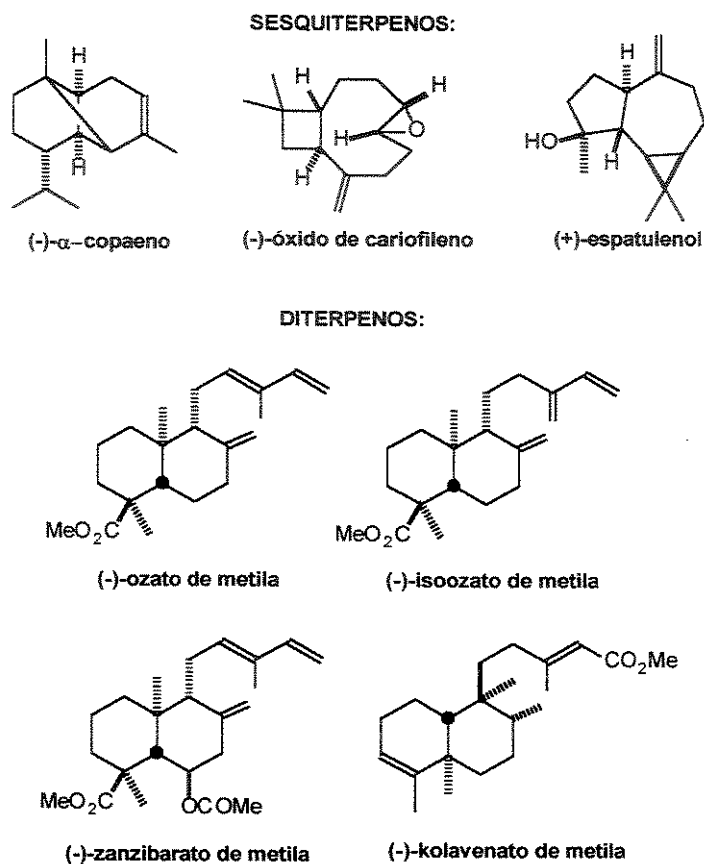
Composto	1998 (%)	1999 (%)	2000 (%)	2001 (%)
α -copaeno	8,2	6,2	10,9	4,5
cariofileno	traços	1,9	5,4	1
germacreno-D	traços	5,9	14,1	1,8
germacreno-A	traços	2,1	4,2	1,9
espatulenol	10,8	3,7	4,6	4,9
óxido de cariofileno	traços	2,2	traços	2
isoozato de metila	traços	5,7	4,4	1,9
ozato de metila	43	46,5	36,5	40
kolavenato de metila	26,6	10,5	1,5	23
zanzibarato de metila	3,8	4,5	3,6	1,9

A avaliação qualitativa e quantitativa do perfil do extrato hexânico referente ao período mencionado (1998-2001) mostrou que existe boa reprodutibilidade na composição do epicarpo de *H. courbaril* var. *altissima*, mas alguns compostos oscilam bastante quanto a proporção no extrato (Tabela 3). Entre os diterpenos, observa-se que o ozato de metila (36 - 46%) e zanzibarato de metila (1,9% - 4,5%) são os mais estáveis, enquanto que o kolavenato de metila (1,5% - 26,6%) é o que apresenta maior variação. De modo geral, o somatório dos sesquiterpenos e diterpenos majoritários no extrato apresenta-se estável, somando em torno de 90%, enquanto que os 10% restantes referem-se a isômeros, principalmente dos sesquiterpenos como copaeno, germacreno, cariofileno, onde cada isômero encontra-se em quantidade próxima ou inferior a 1%. Podemos concluir que *H. courbaril* var. *altissima* se mostra como uma fonte rica e estável de ácido ózico para ser utilizado como matéria-prima nas sínteses.

Além da análise por CG-EM do extrato de *H. courbaril* var. *altissima* também foram isolados por cromatografia de coluna em sílica-gel (Figura 3) os

sesquiterpenos (-)- α -copaeno, (-)-óxido de cariofileno, (+)-espatulenol e os diterpenos (-)-ozato de metila, (-)-isoozato de metila, (-)-zanzibarato de metila e (-)-kolavenato de metila. Estes terpenos tiveram suas estruturas confirmadas por RMN de ^1H , ^{13}C e rotação ótica.

Figura 3 – Terpenos majoritários isolados do extrato hexânico do epicarpo de *H. courbaril* var. *altissima*.



Do extrato hexânico do epicarpo de *H. courbaril* var. *altissima* foi feita extração ácido/base a fim de separar os compostos ácidos (FA) dos neutros (FN). A FN foi submetida a cromatografia de coluna em sílica-gel e a eluição com éter de petróleo:acetato de etila 97:03, forneceu o (-)- α -copaeno como um óleo incolor, (R_f = 0,74 - hexano:acetato de etila 9:1), o (-)-óxido cariofileno como óleo amarelado (R_f = 0,5 - hexano:acetato de etila 9:1) e o espatulenol como um óleo incolor (R_f = 0,2 - hexano:acetato de etila 9:1). Os demais compostos observados pela análise de CG/EM (cariofileno e germacreno-A e -D) não foram isolados por cromatografia de coluna em sílica-gel.

O α -copaeno apresentou $[\alpha]^{20}_D = -5^\circ$ (c 7,97, CHCl_3), (literatura $[\alpha]^{20}_D = -6,3^\circ$, c 1,20, não especifica o solvente).⁹ O óxido de cariofileno e o espatulenol apresentaram algumas impurezas que foram observadas no espectro de RMN de ^1H e ^{13}C resultando em um valor de rotação óptica abaixo daquele encontrado na literatura. Os valores experimentais foram $[\alpha]^{20}_D = -30,4^\circ$ (c 0,28, CHCl_3), (literatura: $[\alpha] = -57,7^\circ$ (c 0,60, CHCl_3)¹⁰ e $[\alpha]^{20}_D = +4,0^\circ$ (c = 4,2, CHCl_3), respectivamente.

No espectro de RMN ^1H (E-021) do α -copaeno observaram-se como sinais mais característicos uma metila ligada em carbono insaturado em δ 1,68 e um hidrogênio vinílico em δ 5,22. O espectro de RMN ^{13}C (E-022) apresentou 15 carbonos dos quais, quatro são metílicos (CH_3), três são metilênicos (CH_2), seis são metínicos (CH) e 2 são quaternários (C). Os sinais mais característicos são um carbono quaternário olefínico em δ 144 e um carbono metínico insaturado em δ 116.

O espectro de RMN ^1H (E-024) do óxido de cariofileno apresentou como sinais mais característicos três metilas, sendo a mais desprotegida em δ 1,21 (C-12) que está ligada à oxirana, e dois hidrogênios de olefina terminal em δ 4,9. No espectro de RMN ^{13}C (E-025), mostrou 15 carbonos, dentre eles, três metílicos (CH_3), seis metilênicos (CH_2), três metínicos (CH), e três quaternários (C).

Os espectros RMN ^1H (E-027) e ^{13}C (E-28) do espatulenol mostraram algumas semelhanças com os espectros do óxido de cariofileno, entre elas, a presença de três metilas, sendo a mais desprotegida em δ 1,29 (C-15), ligada em carbono carbinólico, e dois hidrogênios olefínicos e terminais em δ 4,7. No espectro de RMN ^{13}C observou-se a presença dos 15 carbonos sendo três metílicos (CH_3), cinco metilênicos (CH_2), quatro metínicos (CH) e três quaternários. Todos os dados obtidos concordam com os da literatura¹¹ para os três sesquiterpenos e estão mostrados nas Tabelas 4 e 5.

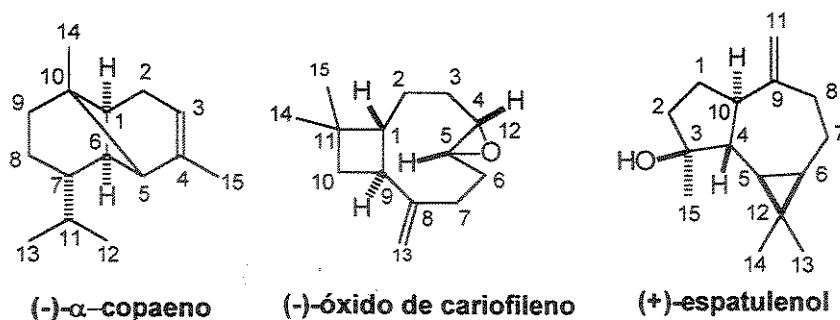


Tabela 4 - Dados de RMN ^1H dos sesquiterpenos de *H. courbaril* var. *altissima*.

hidrogênio	α -copaeno	óxido de cariofileno	espatulenol
	δ (ppm)/ multiplicidade	δ (ppm)/ multiplicidade	δ (ppm)/ multiplicidade
1	1,51-1,74 m	1,78 tl	1,91 qd
2	2,20 tl	1,57-1,72 m	1,56 dd
3	5,22 tl	0,94-1,02 m	1,78 ddd
4	-	2,08-2,18 m	-
5	2,10-2,12 m	2,89 dd	1,31 t
6	1,51-1,74 m	1,28-1,38 m	0,47 dd
7	1,51-1,74 m	2,23-2,30 m	0,72 ddd
8	1,51-1,74 m	2,08-2,18 m	1,00-1,03 m
9	1,51-1,74 m	2,33-2,38 m	1,98 dtd
10	-	2,63 dd	2,04 tl
11	1,51-1,74 m	1,57-1,72 m	2,42 dd
12	0,85 d	-	-
13	0,87 d	1,22 s	4,66 sl
14	0,80 s	4,87 sl	4,69 sl
15	1,68 s	4,99 sl	-
		1,02 s	1,04 s
		1,00 s	1,06 s
			1,29 s

Tabela 5 -Dados de RMN ^{13}C dos sesquiterpenos de *H. courbaril* var. *altissima*.

carbono	α -copaeno		óxido de cariofileno		espatulenol	
	δ (ppm)		δ (ppm)		δ (ppm)	
1	54,2	CH	50,8	CH	27,0	CH ₂
2	36,2	CH ₂	27,2	CH ₂	42,0	CH ₂
3	116,1	CH	39,1	CH ₂	81,2	C
4	144,0	C	59,8	C	53,6	CH
5	44,3	CH	63,7	CH	30,1	CH
6	44,7	CH	30,2	CH ₂	27,7	CH
7	36,9	CH	29,8	CH ₂	25,0	CH ₂
8	21,8	CH ₂	151,8	C	39,1	CH ₂
9	30,1	CH ₂	48,7	CH	153,7	C
10	39,4	C	39,7	CH ₂	54,6	CH
11	32,2	CH	34,0	C	106,5	CH ₂
12	19,9	CH ₃	17,0	CH	20,5	C
13	19,7	CH ₃	112,7	CH ₂	26,3	CH ₃
14	19,3	CH ₃	29,9	CH ₃	16,6	CH ₃
15	23,1	CH ₃	21,6	CH ₃	28,9	CH ₃

Após esterificação com diazometano da FA, esta foi submetida a separação cromatográfica em coluna de sílica-gel. Através desta técnica só foi possível obter uma fração enriquecida com os ésteres metílicos dos ácidos ózico, isoózico e kolavênico. A separação dos três compostos foi feita posteriormente por cromatografia de camada preparativa com sílica impregnada com 20% de nitrato de prata. O ácido zanzibárico foi obtido da mesma coluna como um sólido branco (ponto de fusão 132-134 °C), $R_f = 0,48$ - hexano:acetato de etila 8:2 e $[\alpha]_{20}^D = -37,5$ ($C = 2,04$, CHCl_3).

Os três primeiros compostos, ou seja, ozato, isoozato e kolavenato de metila já haviam sido isolados pelo nosso grupo de pesquisa da espécie *H. courbaril* var. *stilbocarpa*.¹² A comparação dos dados de RMN ^1H (E-001, E-006, E-011), ^{13}C (E-002, E-007, E-012) e rotação ótica dos três compostos, com aqueles obtidos anteriormente, confirmaram as estruturas químicas para os três compostos (Tabelas 6 e 7).

O ácido zanzibárico, com esqueleto do tipo labdânico, é um diterpeno bastante raro. A comparação dos espectros de RMN ^1H (E-016) e ^{13}C (E-017) do zanzibarato de metila com os espectros do ozato de metila mostrou muitas semelhanças. Os sinais correspondentes a hidrogênios olefínicos da dupla exocíclica e

do dieno conjugado na cadeia lateral, são semelhantes para ambos os compostos. Pelo espectro de RMN ^1H observava-se ainda, como diferença predominante, a presença de um singlete em δ 1,94 integrando para três hidrogênios e um sinal em δ 4,85 como tripleto de dubletes integrando para um hidrogênio. Estes deslocamentos químicos nos levaram a pensar na presença de um grupo acetila e um hidrogênio carbinólico. A análise do espectro de RMN ^{13}C mostrou a presença de 23 carbonos correspondentes a cinco carbonos metílicos (CH_3), sete carbonos metilênicos (CH_2), cinco carbonos metínicos (CH) e 6 carbonos quaternários (C). A presença de dois carbonos a mais em relação ao ozato de metila, sendo um metílico em δ 21,0 e um quaternário em δ 170,5 é concordante a presença de um grupo acetila ligado ao sistema decalínico. A comparação dos sinais nos espectros de RMN ^1H do ozato de metila com o zanzibarato de metila indicou como possibilidade a substituição de um dos hidrogênios no carbono 6 pelo grupo acetila e os espectros em duas dimensões COSY (E-019) e HETCOR (E-020) confirmaram esta suspeita mostrando um acoplamento entre os hidrogênios 5 e 6. A constante de acoplamento entre os hidrogênios 5 e 6 com um J^{H} = 11,0 Hz indicou uma relação 1,2-*trans*-diaxial entre eles permitindo a atribuição inequívoca do produto. Todos os dados de RMN de ^1H (E-016) e ^{13}C (E-017) encontrados para o zanzibarato de metila são concordantes com os da literatura⁸ e estão descritos nas Tabelas 6 e 7. O valor de rotação ótica encontrado foi $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = -37,5$ ($c = 2,04$, CHCl_3).

DITERPENOS:

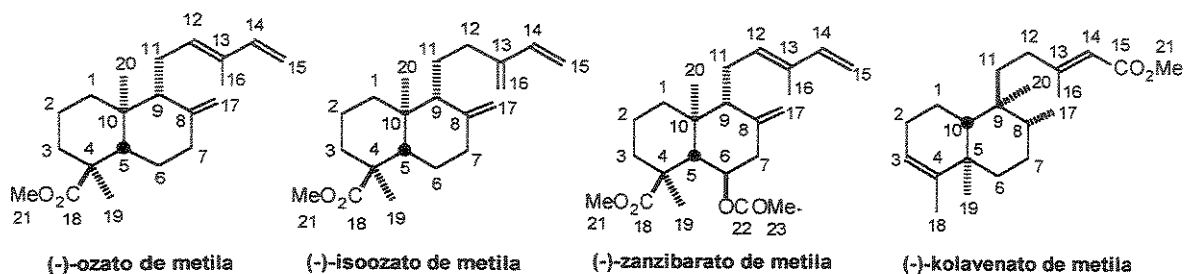


Tabela 6 - Dados de RMN ¹H dos diterpenos de *H. courbaril* var. *altissima*.

hidrogênio	ozato de metila	isoozato de metila	kolavenato de metila	zanzibarato de metila
	δ (ppm)/ multiplicidade	δ (ppm)/ multiplicidade	δ (ppm)/ multiplicidade	δ (ppm)/ multiplicidade
1	1,21-1,25 m 1,81 tdd	1,06-1,26 m 1,67-1,78 m	1,37-1,48 m	1,18-1,30 m 1,80-1,86 m
2	1,57-1,64 m	1,52-1,65 m	2,02-2,11 m	1,54-1,62 m
3	1,57-1,64 m 1,74-1,84 m	1,52-1,65 m 1,67-1,78 m	5,20 sl	1,54-1,62 m 1,69-1,74 m
4	-	-	-	-
5	1,99 dd	1,96 dd	-	2,44 d
6	1,21-1,25 m 1,47 qd	1,06-1,26 m 1,46 qd	1,15-1,21 m 1,70-1,74 m	4,85 td
7	2,07 td 2,34 ddd	2,00-2,10 m 2,33-2,44 m	1,37-1,48 m	2,04 tl 2,72 dd
8	-	-	1,49-1,58 m	-
9	1,87 dl	1,67-1,78 m	-	1,91 sl
10	-	-	1,33 dd	-
11	2,16 ddd 2,39 dl	1,52-1,65 m 1,67-1,78 m	1,49-1,58 m	2,12-2,21 m 2,36-2,42 m
12	5,42 tl	2,00-2,10 m	1,91-2,02 m	5,40 tl
13	-	-	-	-
14	6,34 dd	6,34 dd	5,67 s	6,33 dd
15	4,89 d 5,06 d	5,06 d	-	4,90 d
16	1,77 s	4,99 sl 5,01 sl	2,17 d	1,76 s
17	4,48 sl 4,83 sl	4,58 d 4,86 d	0,81 d	4,62 s
18	-	-	1,59-1,60 m	-
19	1,17 s	1,15 s	1,01 s	1,14 s
20	0,76 s	0,72 s	0,72 s	0,82 s
21	3,67 s	3,67 s	3,69 s	3,68 s
22	-	-	-	-
23	-	-	-	1,94 s

Tabela 7 – Dados de RMN ^{13}C para os diterpenos isolados do extrato hexânico do epicarpo de *H. courbaril* var. *altissima*.

carbono	ozato de metila		isoozato de metila		kolavenato de metila		zanzibarato de metila	
	δ (ppm)		δ (ppm)		δ (ppm)		δ (ppm)	
1	38,4	CH ₂	38,4	CH ₂	18,3	CH ₂	38,1	CH ₂
2	18,7	CH ₂	18,4	CH ₂	26,8	CH ₂	18,0	CH ₂
3	37,2	CH ₂	37,0	CH ₂	114,8	CH	37,5	CH ₂
4	47,9	C	47,8	C	144,4	C	44,5	C
5	50,0	CH	49,9	CH	38,7	C	52,1	CH
6	26,8	CH ₂	26,8	CH ₂	36,8	CH ₂	71,3	CH
7	37,8	CH ₂	37,9	CH ₂	27,4	CH ₂	43,1	CH ₂
8	148,1	C	148,0	C	36,3	CH	143,7	C
9	57,3	CH	56,4	CH	38,2	C	56,2	CH
10	39,1	C	38,9	C	46,5	CH	38,4	C
11	23,2	CH ₂	22,1	CH ₂	36,4	CH ₂	22,9	CH ₂
12	133,9	CH	30,1	CH ₂	34,6	CH ₂	133,1	CH
13	133,7	C	147,0	C	161,7	C	133,9	C
14	141,8	CH	139,0	CH	120,4	CH	141,5	CH
15	110,2	CH ₂	113,2	CH ₂	167,2	C	110,3	CH ₂
16	12,1	CH ₃	115,6	CH ₂	19,1	CH ₃	11,8	CH ₃
17	108,3	CH ₂	106,8	CH ₂	15,9	CH ₃	111,5	CH ₂
18	179,5	C	179,4	C	18,0	CH ₃	179,5	C
19	16,9	CH ₃	16,5	CH ₃	19,9	CH ₃	16,5	CH ₃
20	14,9	CH ₃	14,8	CH ₃	18,3	CH ₃	15,4	CH ₃
21	52,2	CH ₃	51,9	CH ₃	50,7	CH ₃	51,6	CH ₃
22							170,5	C
23							21,0	CH ₃

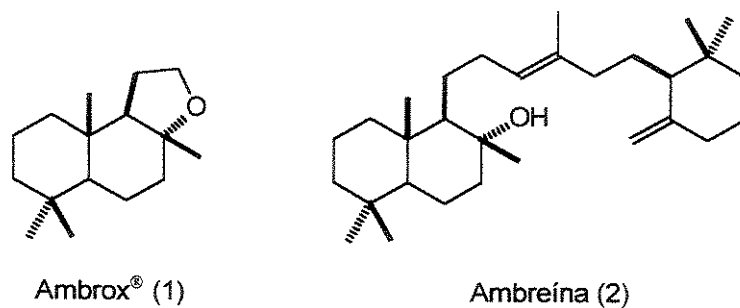
Capítulo 2 - Síntese de odoríferos do tipo âmbar-gris a partir do ácido ózico isolado de *Hymenaea courbaril* var. *altissima*.

1 - Introdução

Desde a antiguidade o âmbar-gris tem atraído o interesse do homem que o utilizava como droga, condimento, incenso, etc. Na atualidade, devido suas propriedades odoríferas e fixativas, tem ocupado um lugar de destaque na indústria de perfumaria.

O âmbar-gris é um produto metabólito resultante da digestão incompleta de alimentos que se acumula como uma concreção no intestino da baleia azul (*Physeter macrocephalus* L.) e posteriormente é eliminado como pedras no mar que chegam a pesar até 100 Kg.¹³ Este material, que flutua na superfície da água, após vários anos sofrendo a ação da luz solar e o ar, apresenta um odor agradável e muito desejado pelos perfumistas. Estas propriedades se devem principalmente à presença do (-)-óxido norlabdano 1 (Figura 4) que foi registrado pela Firmenich S.A. com o nome de Ambrox® e é resultante da decomposição da ambreína 2, o maior constituinte do âmbar-gris.

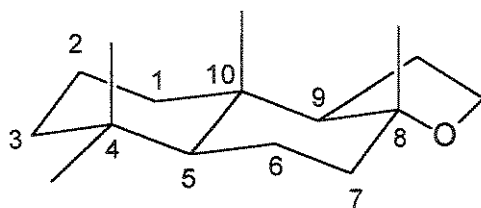
Figura 4 – Constituintes do âmbar-gris.



A escassez do material na atualidade, devido a sua demanda e a caça às baleias, tem estimulado os químicos orgânicos sintéticos a desenvolverem estratégias para a obtenção artificial deste material. Uma revisão recente tem abordado a importância e mostrado o crescente interesse sobre este assunto.¹⁴ A primeira síntese foi realizada em 1950 por Stoll e Hinder a partir do (-)-esclareol, obtido de *Salvia sclarea*.¹⁵ Desde então, várias propostas sintéticas foram apresentadas, muitas delas, levando à formação do racemato que apresenta o odor muito próximo do composto enantiomericamente puro.¹⁶⁻¹⁹ O *ent*-ambrox também foi obtido, mostrando que o enantiômero apresenta características olfativas diferentes e menos intensa.²⁰ Vários outros substratos naturais têm sido utilizados na tentativa da obtenção do odorífero, principalmente di- e sesquiterpenos como o (-)-drimenol,²¹ 3,5-óxido de manoil, ²² (-)-ácido abiético,²³ (-)-ácido comúncio,^{4,24} esclareol,^{25,26} e mais recentemente de monoterpenos como (+)-carvona²⁷ e tujona,^{28,29} polienos com a geranilacetona³⁰, ácido farnésico³¹ e também a partir de reações enzimáticas.³²

A propriedade olfativa do Ambrox® é altamente dependente da sua estereoquímica mostrando que não somente um grupo funcional está envolvido no efeito, mas a molécula como um todo. A teoria que melhor explica o odor semelhante ao âmbar-gris é a regra triaxial, onde as metilas dos carbonos 4, 8 e 10 encontram em posição axial (Figura 5).³³ A síntese do composto 8-desmetilado e seu epímero mostra que a ausência desta configuração compromete a qualidade do odorífero.³⁴

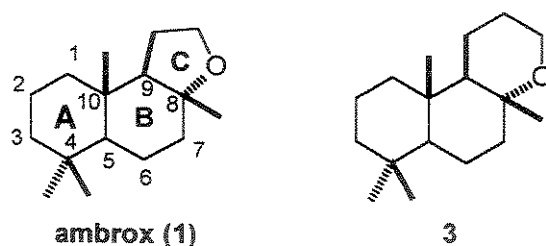
Figura 5 – Regra Triaxial



Baseado nesta teoria, existem vários grupos de pesquisa desenvolvendo metodologias sintéticas no intuito de se preparar análogos que possam substituir o Ambrox®.³⁵⁻⁴²

Alguns trabalhos mostram que o Ambrox® (1) e seu homólogo 3 (Figura 6) são os melhores representantes desta classe de compostos, já o enantiômero, os epímeros e outros derivados apresentam tons aromáticos distintos e, na maioria das vezes, menos intensos.⁴³⁻⁴⁴

Figura 6 – odoríferos do tipo âmbar-gris.



2 - Análise retrossintética

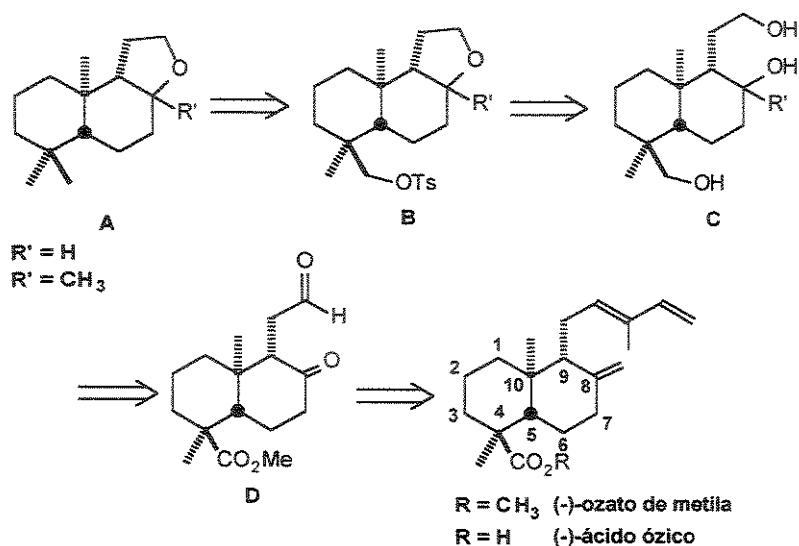
Os odoríferos do tipo âmbar-gris apresentam normalmente um sistema tricíclico, onde os anéis A e B possuem junção *trans*, uma metila angular em C-10, duas metilas geminais em C-4 e uma metila em C-8. Estas características são importantes para se obter as propriedades odoríferas do âmbar-gris.

A escolha do (-)-ácido ózico como material de partida para a síntese dos odoríferos se baseia no fato deste apresentar um sistema *trans*-decalínico, uma metila angular na posição 10, uma metila na posição 4 juntamente com um carbono passível de ser reduzido para fornecer as duas metilas geminais, uma dupla exocíclica na posição 8 e um dieno conjugado na cadeia lateral da posição 9 que possibilita a funcionalização a fim de se obter o terceiro anel (C).

Baseado nestes fatos, tivemos como proposta inicial a obtenção dos odoríferos com esqueleto A após a redução do intermediário tosilado B e este, por sua vez, seria preparado a partir do triol C. No caso dos odoríferos *ent*-8-norambrox e *ent*-8-epinorambrox (Esquema 4, p. 21), o triol seria preparado a partir do

intermediário tricarbonilado D que seria obtido pela ozonólise do ozato de metila. Nas sínteses do *ent*-ambrox e *ent*-isoambrox, seria necessário a formação de ligação carbono-carbono na posição 8 para introduzir uma metila no intermediário tricarbonilado D (Esquema 2).

Esquema 2 – Análise retrossintética para a síntese dos odoríferos do tipo âmbar-gris.



3 - Resultados e Discussão

3.1 - Síntese dos odoríferos *ent*-8-norambrox e *ent*-8-epinorambrox.

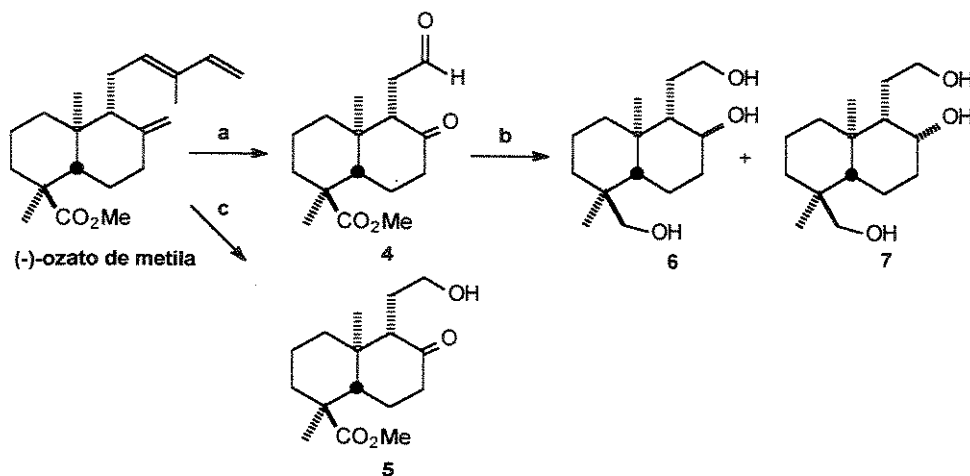
A difícil manipulação do ácido ózico, levou-nos a trabalhar com a sua forma esterificada. O extrato hexânico do epicarpo de *H. courbaril* var. *altissima* foi submetido a extração ácido/base, e a fração contendo os ácidos diterpênicos foi esterificada com diazometano para fornecer, após a separação por cromatografia de coluna em sílica gel, uma fração enriquecida com 80% de ozato de metila.

A fração enriquecida com ozato de metila foi submetida a reação de ozonólise em diclorometano para fornecer o ozonídeo que, em seguida, foi reduzido com trifenilfosfina para resultar no composto tricarbonilado 4 com 85% de rendimento (Esquema 3). O espectro de RMN 1H (E-035) de 4 mostrou um singlete em

δ 9,83 e o espectro de RMN ^{13}C (E-036) apresentou sinais referentes às três funções carboniladas em δ 178,8 (éster); 201,2 (aldeído) e 209,8 (cetona). No infra-vermelho (E-037) observou-se um sinal largo em 1724 cm^{-1} sem diferenciar as três carbonilas. A tentativa de redução do ozonídeo com NaBH_4 em metanol forneceu o ceto-álcool 5. Tal fato foi constatado quando se observou no espectro de RMN ^{13}C (E-041) a ausência do sinal em δ 201,2 referente a carbonila de aldeído e a presença de um carbono metilênico ligado em hidroxila em δ 62,3. Os rendimentos neste caso foram baixos (aproximadamente 20%) e o produto de fácil decomposição.

O composto tricarbonilado 4 foi reduzido com LiAlH_4 em THF para fornecer uma mistura de trióis 6 e 7 (1:3 trans/cis) com rendimento de 80% (Esquema 3). O espectro de infra-vermelho (E-048) apresentou um sinal de absorção característico para álcoois em aproximadamente 3300 cm^{-1} . Nos espectros de RMN ^1H (E-042, E-046) e ^{13}C (E-043, E-047) verificaram-se sinais na região entre δ 3,0 e 4,0 e δ 60-80 referentes a hidrogênios e carbonos carbinólicos, respectivamente. A proporção dos diastereoisômeros foi determinada por RMN ^1H (Figura 7) e mostrou integração de 1:3 baseado nos sinais referentes as metilas em δ 0,73:0,77 e 0,85:1,03 para os respectivos compostos 6 e 7.

Esquema 3 – Preparação dos intermediários para a síntese dos odoríferos desmetilados.



a - i. O_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$. ii. Ph_3P , CH_2Cl_2 , t.a. 85%.

b - LiAlH_4 , THF, t.a., 80%.

c - i. O_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$. ii. NaBH_4 , MeOH, t.a. 20%.

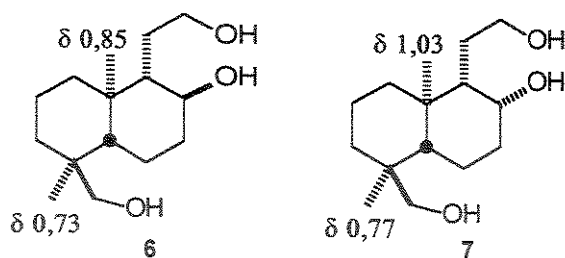
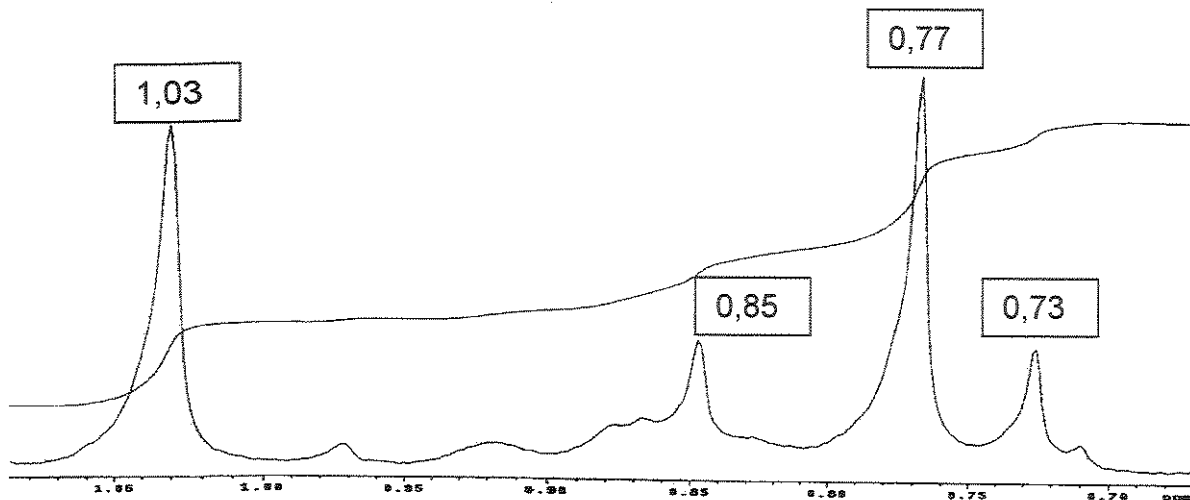
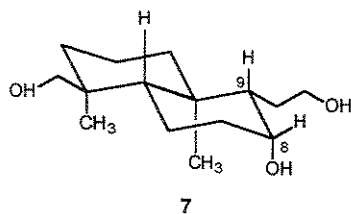


Figura 7 – Espectro parcial de RMN de ^1H (300 MHz) dos compostos 6 e 7.



A estereoquímica dos epímeros foi determinada por RMN ^1H através da constante de acoplamento entre os hidrogênios H-8 e H-9 (Figura 8). No espectro do composto 7, H-8 aparece em δ 3,89 como um dubleto largo com constante $^3J = 2,8$ Hz acoplado com H-9 que aparece em δ 1,16 como duplo-triplete com constantes $^3J = 2,8$ e $9,9$ Hz. A constante de acoplamento entre H-8 e H-9 de $2,80$ Hz indica que estes hidrogênios devem estar *cis* formando um ângulo diedro em torno de 60° (Figura 8).

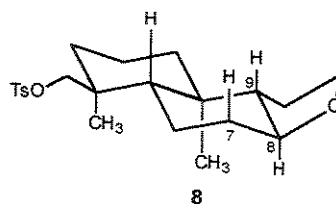
Figura 8 - Arranjo sinperiplanar entre H-8 e H-9 no triol 7.



Já para o composto 6, não foi possível concluir a estereoquímica mediante as constantes de acoplamentos, pois H-8 ficou sobreposto com o sinal do metanol deuterado e H-9 com 3H-14.

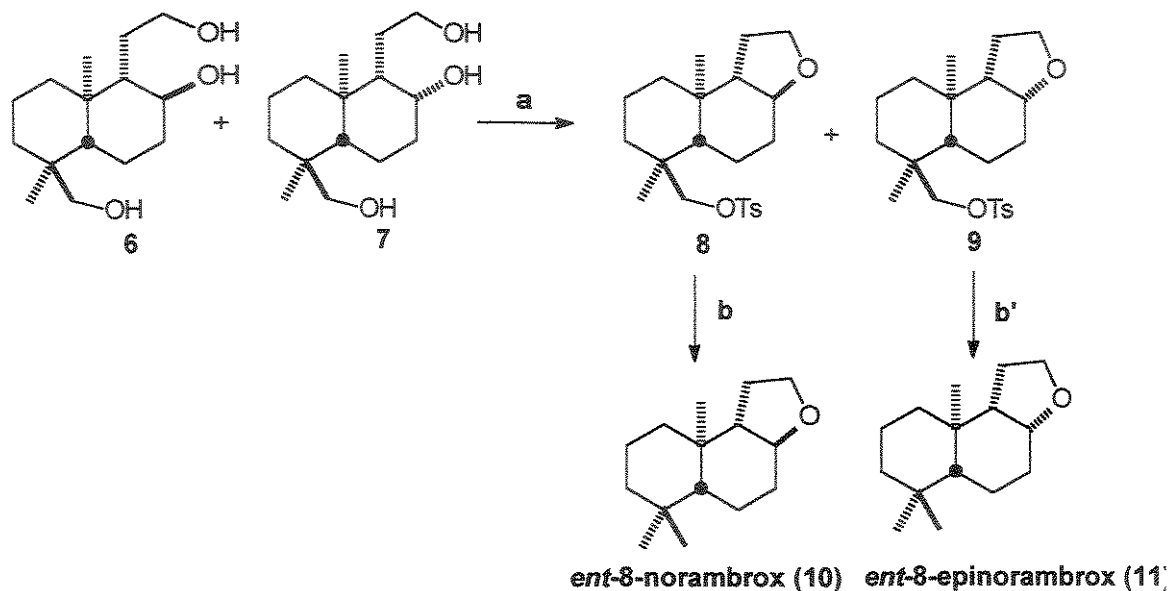
A mistura dos trióis 6 e 7, de difícil separação por cromatografia de coluna em sílica-gel, foi submetida a reação de tosilação com TsCl em piridina e forneceu os compostos 8 e 9 com 80% de rendimento. Nos espectros de infra-vermelho de 8 (E-053) e 9 (E-058) observaram-se os sinais de estiramento simétrico e assimétrico do grupo $S(=O)_2$ em 1175 e 1355 cm^{-1} , respectivamente. Nos espectros de RMN ^1H (E-051, E-056) observaram-se sinais na região de hidrogênios aromáticos do grupo tosila em δ 7,3-7,8 e a metila em δ 2,4. Nos dois casos, os hidrogênios carbinólicos (C-8) sofreram um efeito de proteção em aproximadamente 0,4 ppm após a ciclização e formação do anel C. Nos espectros de RMN ^{13}C (E-052, E-057) observaram-se, como mudanças predominantes, apenas a presença dos sinais referentes aos carbonos do grupo tosila em δ 128-145. Estes compostos foram separados por cromatografia de coluna, confirmando a proporção de 1:3 em quantidade de massa isolada. Também foi possível confirmar a estereoquímica do composto *trans* 8 pelo espectro de RMN ^1H . O espectro mostra que H-8 (δ 3,24) aparece como um triplo-dublete com constantes de acoplamentos $^3J = 4,5$ e $10,5\text{ Hz}$. A constante de $10,5\text{ Hz}$ indica que H-8 apresenta acoplamento *trans*-diaxial com H-7 e H-9 (Figura 9).

Figura 9 - Arranjo *trans*-diaxial entre os hidrogênios H-8 e H-9 no tosila 8.



A próxima etapa, redução do grupo tosila utilizando a metodologia de Tatsuno⁴⁵ (NaI/Zn em DMF), foi feita separadamente com 8 e 9 para fornecer o *ent*-8-norambrox (10) e o *ent*-8-epinorambrox (11), respectivamente (Esquema 4).

Esquema 4 – Sínteses dos derivados odoríferos desmetilados **10** e **11**.



a - TsCl, piridina, t.a., 80%.

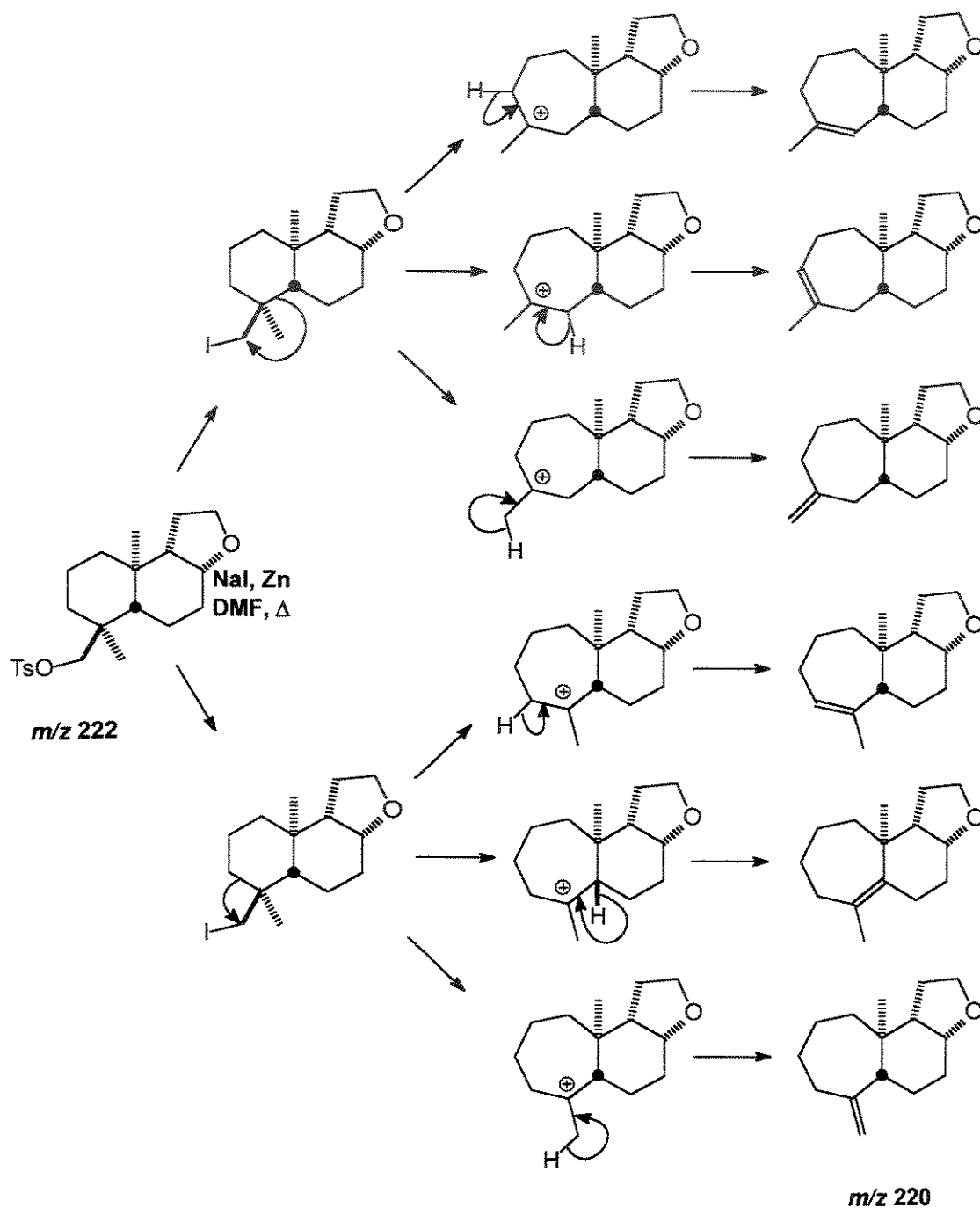
b = b' - NaI, Zn, DMF, 120 °C, 50%.

O isolamento e purificação das reações mostravam os compostos **10** e **11** aparentemente puros por cromatografia de camada delgada, mas os espectros de RMN ^1H e ^{13}C indicavam uma mistura de compostos, apresentando sinais com deslocamentos químicos na região de δ 4,6-6,0 e δ 100-140, respectivamente, além dos esperados para os odoríferos. A análise por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas mostrou também que, em cada caso, se tratava de misturas. O composto **10** com massa m/z 222 foi formado em 80% juntamente com outros 5 compostos apresentando massa m/z 220. No outro caso, o produto **11** com massa m/z 222, também foi o majoritário (65% na mistura), juntamente com outros 4 subprodutos com massa m/z 220.

A análise detalhada desses dados nos levou a pensar na possibilidade de estar ocorrendo um rearranjo no anel A do sistema *trans*-decalínico levando à formação de um carbocátion intermediário que sofre, subsequentemente, eliminação de hidrogênio fornecendo olefinas como sub-produtos. Após a formação de um intermediário iodo-alquil,^{46,47} haveria duas possibilidades do anel A se rearranjar

através da migração da ligação C-C para formar dois possíveis carbocátions cíclicos de 7 membros, onde em cada caso, haveria 3 possibilidades de eliminação que resultaria na formação de até 6 compostos olefínicos com massa m/z 220 (Esquema 5).

Esquema 5 – Rearranjo na reação de Tatsuno.



Diante da dificuldade de purificar os compostos 10 e 11 dos demais subprodutos, resolvemos submeter a mistura a reação de ozonólise, esperando que os subprodutos formassem ozonídeos. Nesta tentativa, conseguimos o *ent*-8-norambrox puro, mas com baixo rendimento (25%). Uma alternativa para se obter o composto puro foi reagir a mistura com ácido *m*-CPBA no intuito de epoxidarmos as olefinas. Neste caso observamos a formação de vários compostos mais polares por CCD e o derivado *ent*-8-norambrox foi recuperado na sua totalidade com sucesso. O epímero 11, juntamente com os 4 subprodutos, também foi submetido a reação de epoxidação para a sua purificação. Diante da possibilidade dos 4 subprodutos (olefinas) reagirem em ambas as faces com o ácido *m*-CPBA, esperávamos a formação de 8 epóxidos com massa *m/z* 236, o que foi confirmado por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas. Infelizmente pela pouca quantidade de massa isolada e a difícil separação dos subprodutos, estes não foram caracterizados.

Concluindo, os compostos 8 e 9 conduziram a formação dos odoríferos 10 e 11 com rendimento de 39% e 37% respectivamente, após a reação com ácido *m*-cloroperbenzóico para eliminar os subprodutos. Os dados de RMN ^1H (E-061, E-065) e ^{13}C (E-062, E-066) conferem com os da literatura para ambos epímeros.³⁴ O *ent*-8-norambrox (10) e o epímero 11 foram sintetizados em 4 etapas a partir do ozato de metila com rendimento total de aproximadamente 20%.

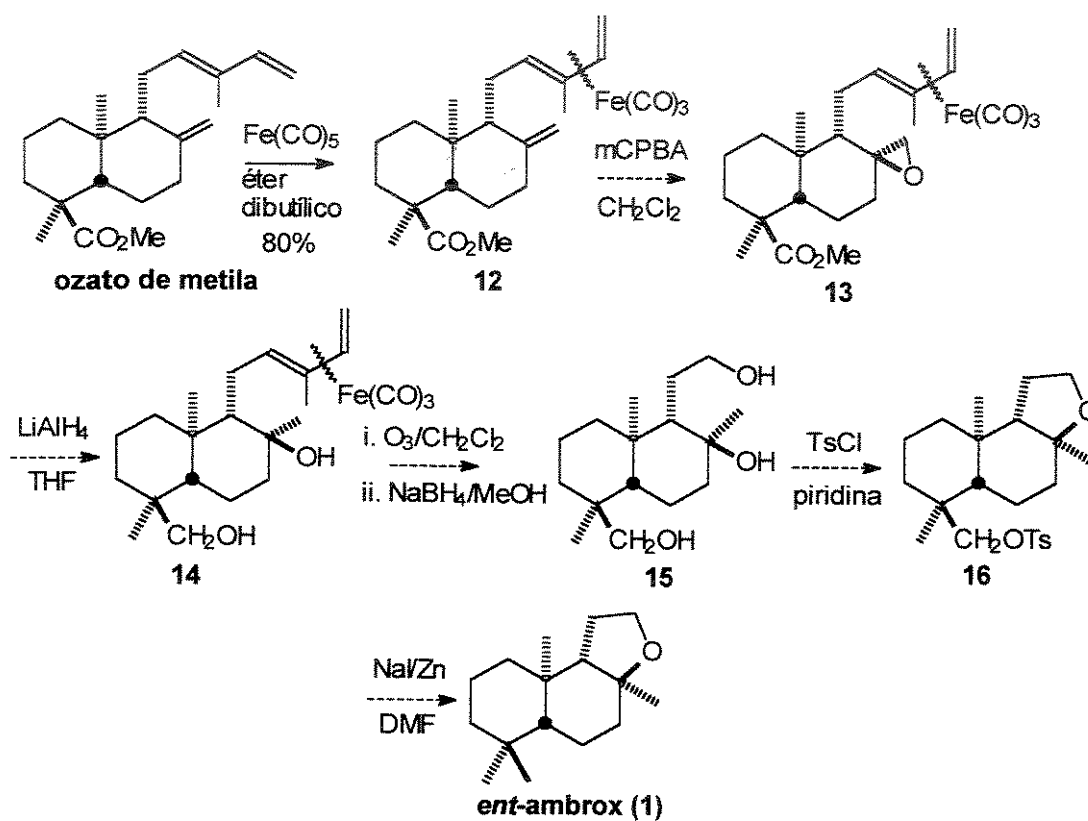
3.2. Síntese do *ent*-isoambrox (27).

Nas sínteses do *ent*-isoambrox e *ent*-ambrox, a partir do ozato de metila, investigamos a redução da cadeia lateral ligada em C-9 sem a perda do C-17.

Na primeira tentativa fizemos a complexação do sistema diênico conjugado com ferro-pentacarbonila como forma de diferenciar a reatividade deste sistema com a dupla exocíclica (C-17) do sistema *trans*-decalínico. Relatos da literatura mostram a possibilidade de se utilizar oxidantes de forma seletiva na presença do complexo dieno-ferrotricarbonila.⁴⁸ Com isso, pretendíamos fazer a epoxidação da dupla

exocíclica do complexo 12, que após redução do epóxido 13, nos forneceria o álcool terciário 14 em C-8. Subsequentemente, a descomplexação de 14 pela utilização de ozônio conduziria ao dieno, que em seguida, sofreria oxidação pelo próprio ozônio. O tratamento redutivo do ozonídeo com NaBH_4 levaria a formação de 15 que seria submetido a tosilação e, *in situ*, conduziria ao produto 16 após ciclização intramolecular. A redução de 16 na presença de NaI/Zn em DMF seguindo o procedimento de Tatsuno⁴⁵ conduziria finalmente ao *ent*-ambrox (1). Esquema 6

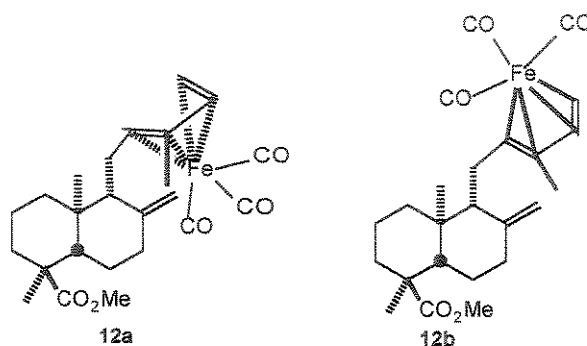
Esquema 6 – Primeira estratégia sintética para a síntese do *ent*-ambrox.



Seguindo a proposta descrita anteriormente, a fração enriquecida com ozato de metila foi submetida a reação de complexação com 3 equivalentes de Fe(CO)_5 em éter dibutílico durante 36 horas sob agitação e refluxo.⁴⁹ Após o tratamento da reação e purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel, foram obtidos dois sólidos diastereoisoméricos 12a e 12b com 80% de rendimento, na proporção de 3:2,

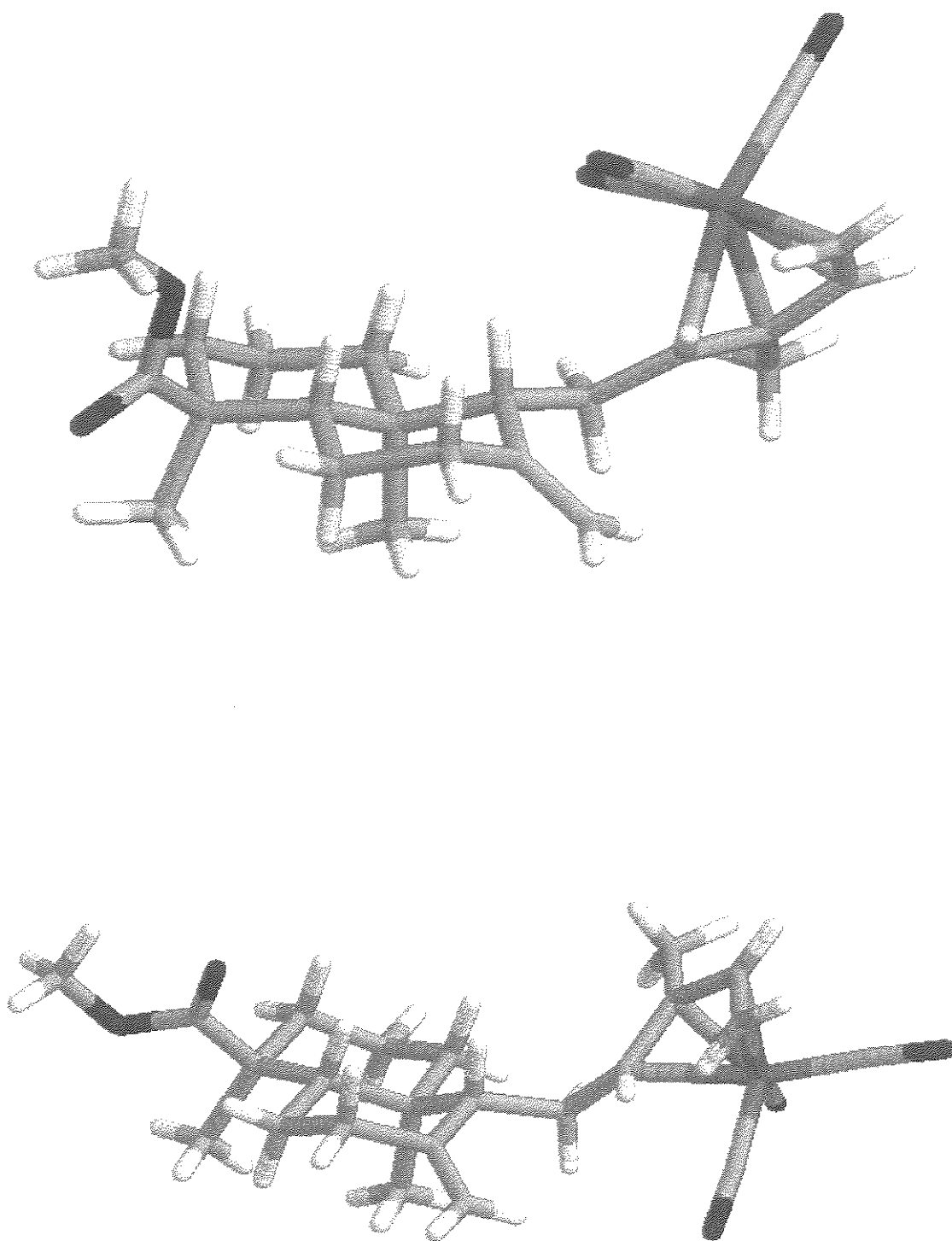
respectivamente (Figura 10). Nos espectros de infra-vermelho (E-072, E-077) observaram-se os estiramentos das carbonilas metálicas em 1950 cm^{-1} . Nos espectros de RMN ^1H (E-070, E-075) observaram-se grandes efeitos de proteção nos hidrogênios olefínicos, principalmente no H-15, apresentando sinais com deslocamentos químicos em δ 0,01 e 0,14 para os compostos 12b e 12a, respectivamente. Os hidrogênios ligados no carbono olefínico (C-13), nos dois casos, experimentaram um efeito de desproteção de aproximadamente 0,4 ppm. Nos espectros de RMN ^{13}C (E-071, E-076) de ambos também observaram-se as carbonilas metálicas em δ 212.

Figura 10 – Complexos dieno-ferotricarbonila.



A descomplexação com I_2 em THF dos complexos 12a e 12b levou a regeneração, nos dois casos, do (-)-ozato de metila ($[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -30,6^\circ$). Estes dados foram confirmados através de medidas de rotação ótica que, após a descomplexação, forneceu os valores de $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -29^\circ$ e -31° para 12a e 12b, respectivamente. Os dois complexos também tiveram suas estruturas determinadas por raio-X, mostrando que realmente se tratava da complexação do ferotricarbonila em ambas as faces do dieno (Figura 11).

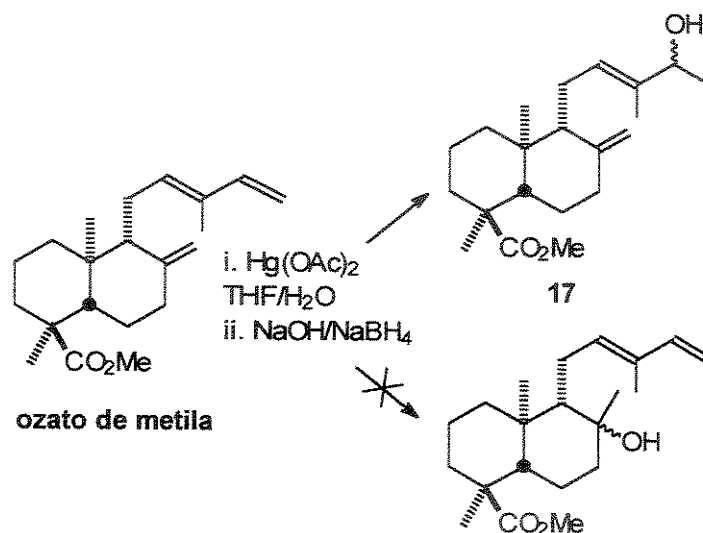
Figura 11 – Estruturas de raio-X dos complexos dieno-ferrotricarbonila **12a** e **12b**.



Na segunda etapa da proposta, a tentativa de epoxidar a dupla exocíclica dos complexos 12a e 12b com ácido *m*-CPBA levou a descomplexação e recuperação parcial do ozato de metila juntamente com uma mistura complexa de sub-produtos. A utilização do monoperoxiftalato de magnésio como oxidante mais brando, conduziu aos mesmos resultados. Estes dados apontam que reações oxidativas não são seletivas, neste substrato, quando aplicada na presença do complexo dieno-ferrotricarbonila.

Em uma outra tentativa de diferenciar a reatividade de olefinas com a finalidade de se manter o carbono pertencente a dupla exocíclica (C-17), utilizamos a reação de oximercuração-desmercuração. A literatura mostra que olefinas terminais dissustituídas são mais reativas que as olefinas terminais monossustituídas que, por sua vez, são muito mais reativas que as tri- e tetrassustituídas.⁵⁰ Neste intuito, pretendíamos que o nosso substrato ao reagir com 1 equivalente de acetato de mercúrio, formasse a ligação alquil-mercúrio apenas na dupla exocíclica em C-17, mantendo o dieno conjugado da cadeia lateral. Em seguida, a redução do complexo com NaBH₄ deveria fornecer o álcool terciário. A reação do ozato de metila com 1 equivalente de acetato de mercúrio em THF/H₂O por 12 horas, seguido pelo tratamento com NaBH₄, levou a formação do composto 17, mostrando que a olefina terminal monossustituída reagiu preferencialmente frente a dissustituída, neste caso (Esquema 7). Este fato se deve, provavelmente, ao fato da dupla Δ^{14} estar conjugada, modificando sua reatividade. O composto 17 mostrou no espectro de infravermelho (E-082) um sinal de absorção característico de álcoois em 3420 cm⁻¹. No espectro de RMN ¹H (E-080) observou-se o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios olefinicos H-14 e H-15 e a presença de um hidrogênio carbinólico (quarteto) em δ 4,18 acoplado a uma metila (dubleto) em δ 1,22. No espectro de RMN ¹³C (E-081) também observou-se a presença de um carbono carbinólico em δ 73,4 e uma metila em δ 21,3 e o desaparecimentos dos sinais relativos ao CH (C-14) e CH₂ (C-15).

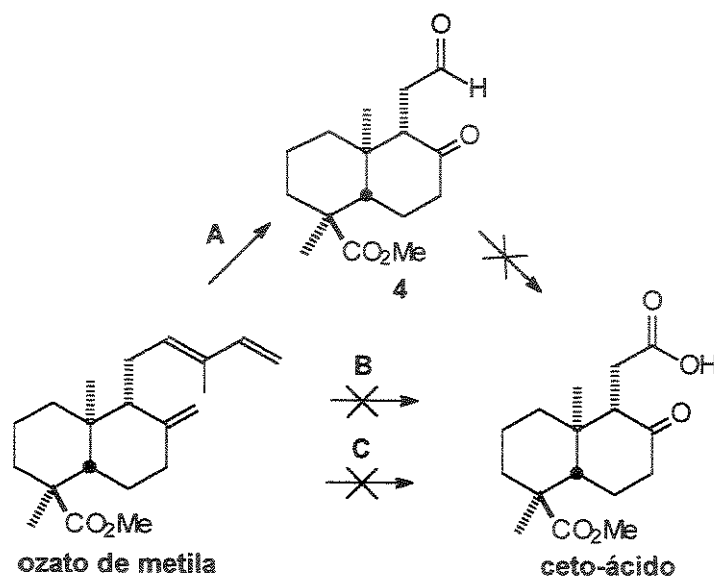
Esquema 7 – Reação de oximercuração-desmercuração.



Diante da impossibilidade de remover a cadeia lateral mantendo o carbono em C-17, tivemos como nova proposta para a síntese dos odoríferos, introduzir um carbono em C-8 estereosseletivamente a partir do ceto-aldeído 4. Explorando a diferença de reatividade das carbonila de aldeído e cetona, decidimos transformar o composto 4 em um ceto-ácido. Neste, poderíamos fazer a alquilação da cetona seguido pela redução da função ácida para obter o intermediário desejado.

A primeira tentativa para se obter o ceto-ácido foi oxidar o composto 4 nas condições de Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$).⁵¹ Neste caso a reação levou a formação de uma mistura complexa com sinais de decomposição, observado por CCD. O tratamento oxidativo com H_2O_2 do ozonídeo obtido a partir do ozato de metila também conduziu aos mesmos resultados. A terceira tentativa de obtermos o ceto-ácido consistiu na clivagem de olefinas utilizando-se sílica-gel impregnada com permanganato de potássio. Segundo esta metodologia, obteríamos diretamente a partir do ozato de metila, o ceto-ácido.⁵² Novamente obtivemos uma mistura complexa, levando-nos a abandonar esta estratégia sintética. As reações oxidativas testadas estão mostradas no Esquema 8.

Esquema 8 – Experimentos de oxidação a partir do ozato de metila.



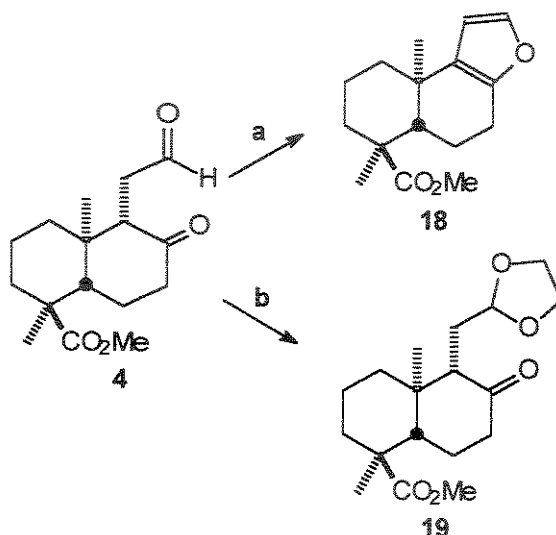
A - i. O₃/CH₂Cl₂; ii. Ph₃P, CH₂Cl₂; iii. CrO₃/H₂SO₄.

B - i. O₃/CH₂Cl₂; ii. H₂O₂.

C - sílica-gel/KMnO₄.

Ainda no intuito de explorar a reatividade distinta das carbonilas no intermediário 4, resolvemos proteger seletivamente o aldeído na presença da cetona. Assim, o composto 4 reagiu com etilenoglicol em benzeno utilizando-se ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador. Este procedimento levou a formação do composto 18 com rendimento de 48%. A substituição do catalisador por ácido canforsulfônico levou ao produto 19 desejado com rendimento de 90% (Esquema 9). No espectro de infra-vermelho (E-091) observou-se o desaparecimento do sinal de absorção relativo ao estiramento CHO em 2722 cm⁻¹ e na região de absorção de carbonilas, observaram-se absorções em 1724 e 1717 cm⁻¹ pertencentes às carbonilas de éster e cetona, respectivamente. No espectro de RMN ¹H (E-089) observaram-se sinais relativos aos 4 hidrogênios metilênicos da dioxolana em δ 3,76-3,95 e ao H-12 em δ 4,8. No espectro de RMN ¹³C (E-090) também observaram-se dois novos sinais relativos a um CH em δ 104 e ao CH₂ da dioxolana em δ 65.

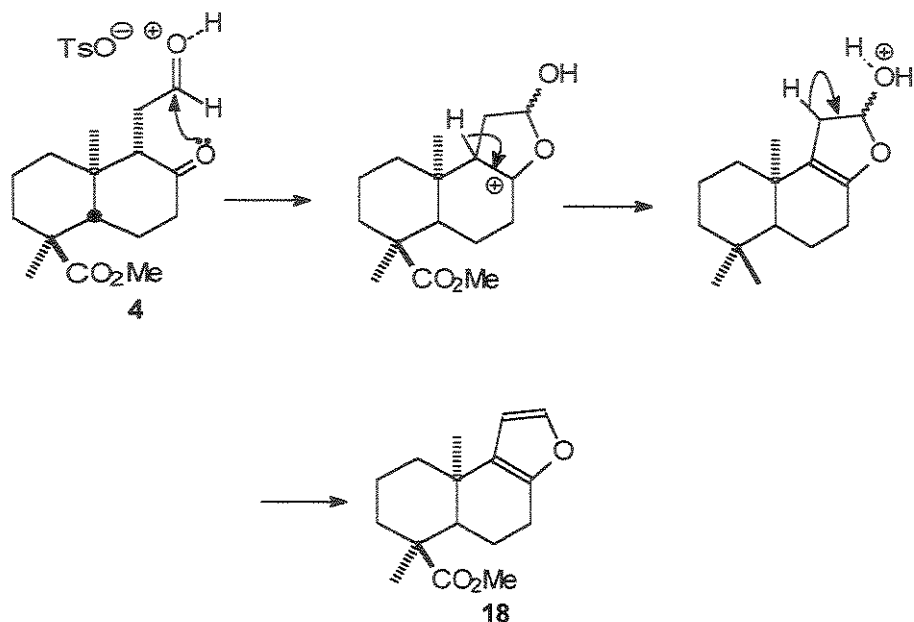
Esquema 9 – Reação de cetalação seletiva.



- a. etilenoglicol, ácido *p*-toluenossulfônico, benzeno, refluxo, 48%.
- b. etilenoglicol, ácido canforsulfônico, benzeno, refluxo, 90%.

O fato da reação ter ocorrido com sucesso depois da troca do catalisador, indica que este pode estar interferindo no mecanismo da reação. O ácido *p*-toluenossulfônico pode estar formando um par iônico livre com o substrato, o que facilitaria o ataque intramolecular formando um intermediário que em seguida sofre desidratação levando a formação do composto 18 (Esquema 10). Já com o ácido canforsulfônico, é possível que esteja formando um par iônico íntimo. Tal fato, associado ao maior volume do contra-íon (canforsulfonato), dificultaria o ataque intramolecular, favorecendo assim a formação da 1,3-dioxolana pelo ataque intermolecular do etilenoglicol. No espectro de RMN ¹H (E-085) do composto 18 pode-se observar os hidrogênios H-11 e H-12 na região de aromáticos em δ 6,08 e 7,11. No espectro de RMN ¹³C (E-086) observou-se a ausência dos carbonos carbonílicos da cetona (δ 210) e aldeído (δ 202) e a presença de dois carbonos quaternários e dois carbonos metínicos na região de aromáticos (δ 110-150).

Esquema 10 – Proposta mecanística para a obtenção do composto **18**.

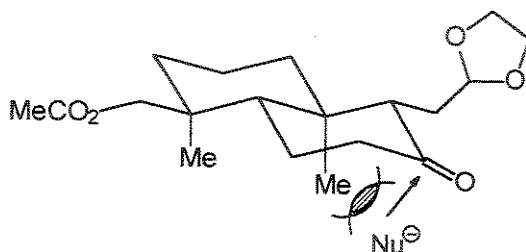


Após conseguirmos a proteção seletiva do aldeído, a próxima etapa se destinaria a formação da ligação carbono-carbono em C-8. O composto **19** foi tratado com metil-lítio, mas para nossa surpresa, recuperamos o material de partida integralmente. A tentativa de formar a ligação dupla ($\text{C}=\text{C}$) utilizando ílideo de fósforo também conduziu ao mesmo resultado. Neste ponto suspeitamos que poderia estar ocorrendo enolização do substrato, mas decidimos investigar uma terceira metodologia.

Segundo Corey, a adição de ílideos de enxofre pode conduzir diretamente a formação de epóxidos com a estereoquímica de adição controlada, dependendo do ílideo utilizado.⁵³ A princípio, os dois ílideos (sulfônio e oxossulfônio) preferem a adição axial por se tratarem de nucleófilos pouco volumosos. Como o sulfônio é menos estável, após a adição decompõe-se rapidamente para formar o produto axial. Já o oxossulfônio, por ser mais estável, consegue equilibrar e formar o produto termodinâmico, ou seja, o da adição equatorial. A metodologia foi aplicada no

substrato 19, apesar deste apresentar impedimento estérico na face *Re* devido a presença da metila C-10 e, a princípio, com o ataque axial desfavorecido (Figura 12).

Figura 12 – Ataque nucleofílico à carbonila do composto 19.

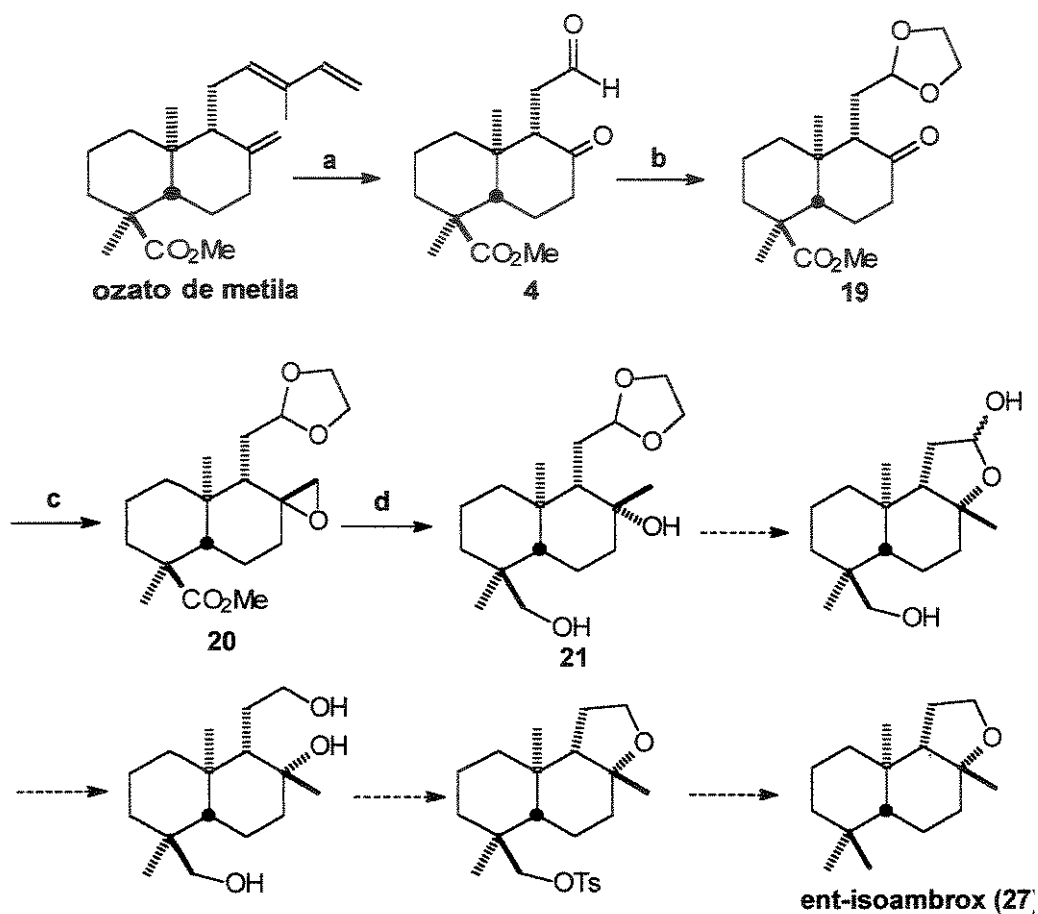


A preparação do ílideo foi feita *in situ*, pela adição de *n*-butil-lítio sobre iodeto de trimetilsulfônio que, em seguida, reagiu com o composto carbonilado 19 para fornecer 20 com rendimentos que variavam de 25-50%. No espectro de infravermelho (E-096) observou-se apenas um sinal de absorção de carbonila em 1717 cm^{-1} . No espectro de RMN ^1H (E-094) observou-se a proteção dos hidrogênios H-5, H-7 e H-9 de, aproximadamente, 0,4 ppm após a proteção da carbonila e a presença dos sinais relativos aos hidrogênios metilênicos da oxirana em δ 2,29 e δ 2,70. No espectro de RMN ^{13}C (E-095) observou-se a ausência do sinal em δ 210,0 relativo ao carbono carbonílico e a presença em δ 64,0 de mais um carbono metilênico pertencente à oxirana. A recuperação parcial do material de partida parecia ser, mais uma vez, indicativo de que estava ocorrendo enolização do substrato como mencionado por Corey, em alguns casos.

Prosseguindo a estratégia sintética, fizemos a redução de 20 com LiAlH_4 em THF e obtivemos 21 em 83% de rendimento. No espectro de infravermelho (E-101) observou-se um sinal intenso em 3445 cm^{-1} caracterizando o diol e ausência completa do sinal na região de estiramento $\text{C}=\text{O}$. O produto 21 apresentou no espectro de RMN ^{13}C (E-100) o deslocamento químico δ 30,9 da metila em C-8, valor este, característico para metila que se encontra em posição equatorial.⁵⁴ Este fato nos levou a concluir

que a estereoquímica de adição foi contrária a prevista pelo modelo de Corey, muito provavelmente devido ao impedimento estérico causado pela metila axial em C-10, como previsto por nós anteriormente. A partir deste ponto, a continuidade desta abordagem sintética levaria a formação de mais um derivado odorífero, o *ent*-isoambrox (Esquema 11).

Esquema 11 – Estratégia sintética para a síntese do *ent*-isoambrox (**27**).



a. i. O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; ii. Ph_3P , CH_2Cl_2 , t.a., 85%.

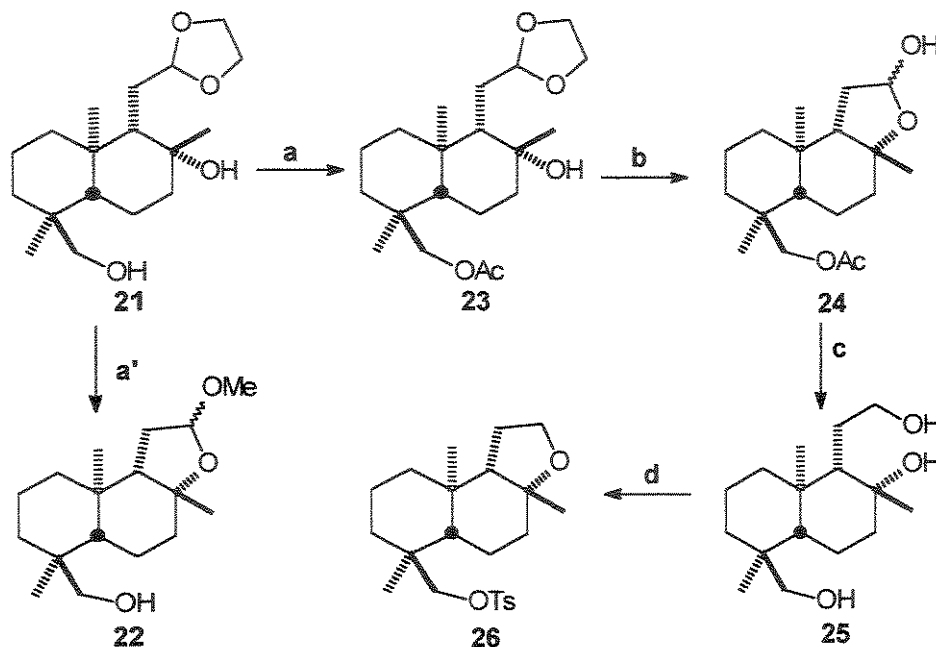
b. etilenoglicol, ácido canforsulfônico, benzeno, refluxo, 90%.

c. iodeto de trimetilsulfônio, *n*-butil-lítio, THF, -78°C - t.a., 25-50%.

d. LiAlH_4 , THF, t.a., 83%.

A desproteção do cetal 21 com *p*-toluenossulfonato de piridínio em refluxo de acetona, resultou em uma mistura complexa. A utilização de meio ácido (metanol/solução de HCl 1%, pH =3), conduziu a formação de 22 em 85% de rendimento. O produto 22 mostrou no espectro de RMN ^1H (E-104) como característica predominante a ausência dos sinais relativos aos hidrogênios metilênicos da dioxolana em δ 3,8-4,0 e presença de uma metoxila em δ 3,4. A troca de metanol por THF ainda em meio ácido, resultou em uma mistura complexa de difícil purificação. Resolvemos proteger o diol 21 na forma de acetato com anidrido acético em piridina. Desta forma, obtivemos o composto monoacetilado 23 com rendimento de 94%. No espectro de infra-vermelho (E-111) de 23 observou-se um sinal de absorção em 1733 cm^{-1} relativo à carbonila do acetato. Nos espectros de RMN ^1H (E-109) observaram-se a presença dos sinais relativos à dioxolana (δ 3,8-4,0) e ao grupo acetila (δ 2,07). O produto 23 foi submetido a reação de desproteção do cetal em THF/HCl 1% (pH = 3) por 12 horas para fornecer o lactol 24 com 75% de rendimento. Nos espectros de infra-vermelho do cetal e do lactol (E-114) não se observou nenhuma diferença significativa, mas no espectro de RMN ^1H (E-112) pode-se observar a ausência dos hidrogênios metilênicos da dioxolana em δ 3,8-4,0 e a presença do hidrogênio carbinólico H-12 em δ 5,45. Posteriormente, a redução do lactol 24 com LiAlH_4 em THF forneceu o triol 25 com 80% de rendimento. No espectro de infra-vermelho (E-117) observou-se a ausência da absorção na região de carbonila e um sinal bem intenso em 3424 cm^{-1} . No espectro de RMN ^{13}C (E-116) do triol 25 observou-se a ausência dos sinais com deslocamentos químicos em δ 171,1 (carbonila do grupo acetila) e δ 98,7 (CH carbinólico). A reação de tosilação do composto 25 com TsCl em piridina forneceu o tosilato 26 com rendimento de 82% (Esquema 12). O espectro de infra-vermelho (E-122) mostrou a presença de estiramentos simétrico e assimétrico S(=O)_2 em 1176 e 1361 cm^{-1} e ausência do sinal de absorção na região de álcoois. Nos espectros de RMN ^1H (E-120) e ^{13}C (E-121) observaram-se os sinais referentes a hidrogênios e carbonos aromáticos do grupo tosila em δ 7,4-7,8 e δ 128-144, respectivamente. Os espectros mostraram também que a formação do anel C protegeu os sinais relativos aos hidrogênios H-7, H-8, H-9 e H-12 e os respectivos carbonos.

Esquema 12 – Preparação de intermediários sintéticos para a síntese do *ent*-isoambrox (27).



a. anidrido acético, piridina, t.a., 94%.

a'. metanol, sol. HCl 1%, t.a., 85%.

b. THF, sol. HCl 1%. t.a., 75%.

c. THF, LiAlH₄, t.a., 80%.

d. piridina, TsCl, t.a., 82%.

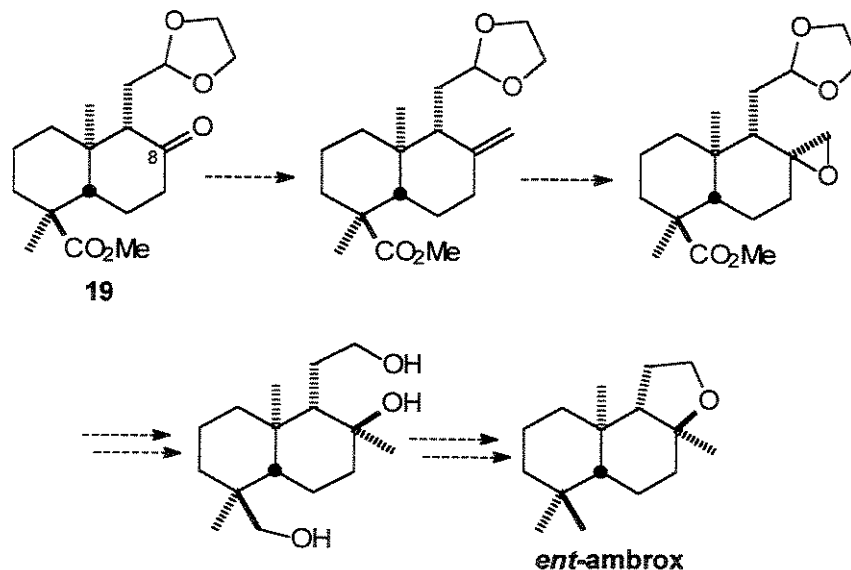
Na última etapa para a obtenção do *ent*-isoambrox (27), o produto tosilado 26 foi submetido a redução com NaI/Zn em DMF. Neste caso também se observou a formação de 4 subprodutos provenientes do rearranjo no anel A. A mistura foi tratada com ácido *m*-cloroperbenzóico e o *ent*-isoambrox (27) foi obtido com 36% de rendimento nas duas etapas. Os dados de RMN ¹H (E-125) e ¹³C (E-126) do composto 27 conferem com os da literatura.¹⁸ No espectro de RMN ¹³C verificou-se que a metila em C-8 possui deslocamento químico em δ 33,7, confirmando a posição equatorial quando comparado com compostos que apresentam estruturas semelhantes.⁵⁴

Através desta abordagem sintética o *ent*-isoambrox foi sintetizado em 9 etapas com rendimento total de 5,3%. Vale salientar que na última etapa a conversão do composto tosilado no produto final não é completa e sempre se recupera material de partida, assim como nas sínteses dos derivados desmetilados.

3.3. Síntese do *ent*-ambrox (1).

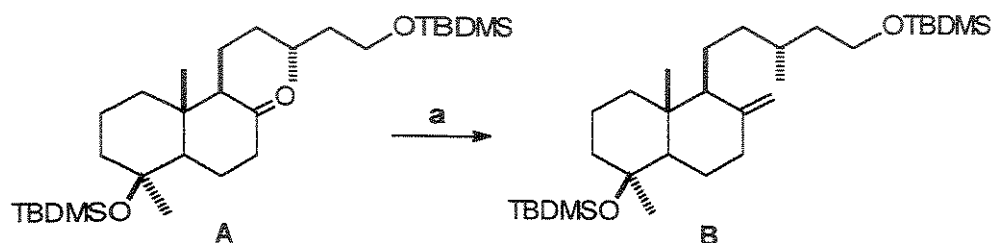
Na síntese do *ent*-ambrox, precisávamos de uma metodologia que introduzisse um carbono em C-8 na posição axial do intermediário 19. A olefinação da carbonila do composto 19 seguido da reação de epoxidação estereosseletiva e redução do epóxido formado, nos levaria ao intermediário desejado para concluirmos a síntese (Esquema 13). Como discutido anteriormente, o nosso substrato pareceu ser facilmente enolizável nas condições usuais de olefinação. Como sabemos, o caráter nucleofílico e básico de um ílideo podem competir, dependendo da acidez dos hidrogênios que se encontram em posição α à carbonila. No caso do caráter básico ser predominante, formar-se-ia o enolato que, nas condições de tratamento da reação, forneceria o material de partida.

Esquema 13 – Nova proposta para a síntese do *ent*-ambrox.



Seifert e colaboradores na síntese de um diterpeno com esqueleto labdânico prepararam a olefina B a partir do substrato A utilizando o reagente de Lombardo ($\text{Zn}/\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{TiCl}_4$ - Esquema 14).⁵⁵

Esquema 14 – Síntese de Seifert.



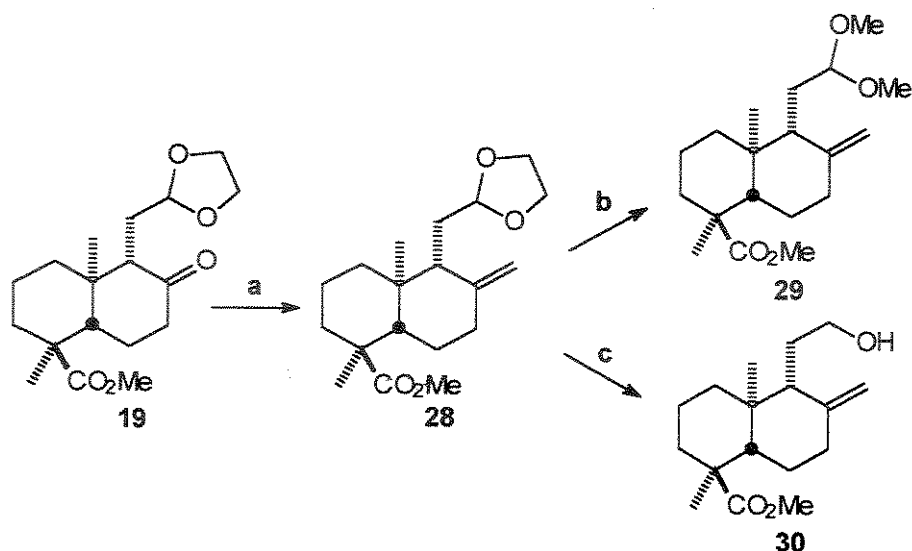
a. Zn , TiCl_4 , CH_2Br_2 , CH_2Cl_2 , t.a., 86%.

Este procedimento, segundo Lombardo, oferece condições brandas de olefinação, que impedem a enolização de cetonas.⁵⁶ Dadas as semelhanças do nosso substrato com o utilizado por Seifert, decidimos aplicar esta metodologia como rota alternativa para a síntese do *ent*-ambrox.

Seguindo o procedimento descrito na literatura,⁵⁷ o intermediário 19 reagiu com $\text{Zn}/\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{TiCl}_4$ para fornecer a olefina 28 com 70% de rendimento. O espectro de infra-vermelho (E-132) mostrou apenas um sinal de absorção de carbonila em 1713 cm^{-1} (carbonila de éster) e o sinal relativo ao estiramento $\text{C}=\text{C}$ em 1644 cm^{-1} . No espectro de RMN ^1H (E-130) observaram-se sinais referentes aos hidrogênios olefínicos em $\delta 4,61$ e $\delta 4,86$ e no espectro de RMN ^{13}C (E-131) verificou-se a ausência do sinal com deslocamento químico em $\delta 210$ (carbonila de cetona) e a presença do carbono quaternário em $\delta 148$ e CH_2 olefínico em $\delta 107$. A desproteção do cetol em meio ácido/metanol levou à formação do produto de transcetalização 29. A substituição do metanol por THF na desproteção forneceu três compostos, observados por CCD, que foram submetidos em mistura à próxima etapa. Após a redução da mistura com NaBH_4 em metanol, o composto 30 foi obtido com 81% de rendimento, nas duas etapas (Esquema 15). O álcool 30 mostrou um sinal de absorção

característico em 3383 cm^{-1} no espectro de infra-vermelho (E-137). Nos espectros de RMN ^1H (E-135) e ^{13}C (E-136) verificaram-se a ausência dos sinais relativos à dioxolana em $\delta 3,8-4,0$ e $\delta 4,88$ e em $\delta 63$ e $\delta 104$, respectivamente.

Esquema 15 – Preparação de intermediários para a síntese do *ent*-ambrox.



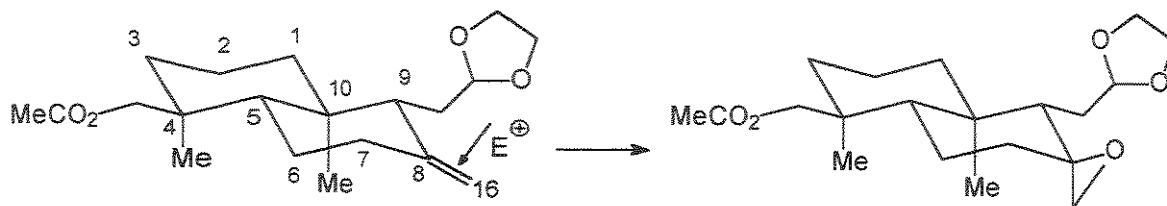
a - Zn, TiCl_4 , CH_2Br_2 , CH_2Cl_2 , t.a., 70%.

b - MeOH, HCl 1%, t.a.

c - i. THF, HCl 1%, t.a. ii. NaBH_4 , MeOH, t.a., 81%.

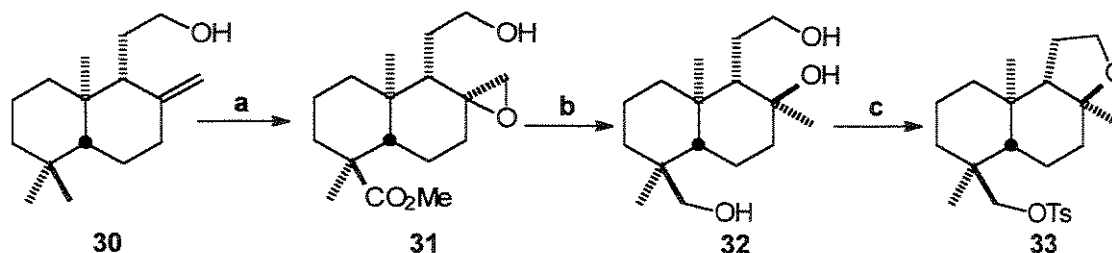
Na etapa seguinte, a estereoquímica do carbono em C-8 é definida pela aproximação do peróxido ao substrato. Como sabemos, no caso do ilídeo de enxofre, a aproximação do nucleófilo se deu estereosseletivamente pela face menos impedida, ou seja, contrária à metila em C-10. Já no uso do peróxido, a aproximação pela face menos impedida, deixaria o carbono (C-16) em posição axial e *syn* em relação à metila em C-10 (Figura 13).

Figura 13 – Ataque eletrofílico sobre a olefina do intermediário 28.



O tratamento de 30 com ácido *m*-cloroperbenzóico em CH_2Cl_2 a temperatura ambiente forneceu o epóxido 31 com 90% de rendimento. No espectro de infra-vermelho (E-142) de 31 observou-se o desaparecimento do sinal de absorção em 1643 cm^{-1} . Nos espectros de RMN ^1H (E-140) e ^{13}C (E-141) do composto 31 verificaram-se que houve a formação de apenas um epímero. Os sinais com deslocamentos químicos relativos aos hidrogênios olefínicos em $\delta 4,57$ e $\delta 4,84$ foram substituídos pelos hidrogênios da oxirana em $\delta 2,57$ e $\delta 2,86$. A redução de 31 com LiAlH_4 em refluxo de THF forneceu o triol 32 com 86% de rendimento que foi submetido à reação de tosilacão com TsCl em piridina para fornecer o tosilato 33 com rendimento de 62% (Esquema 16). O espectro de infra-vermelho (E-147) do triol 32 mostrou um sinal bem intenso na região de 3330 cm^{-1} e o desaparecimento do sinal de absorção de carbonila em 1724 cm^{-1} .

Esquema 16 – Preparação de intermediários para a síntese do *ent*-ambrox.



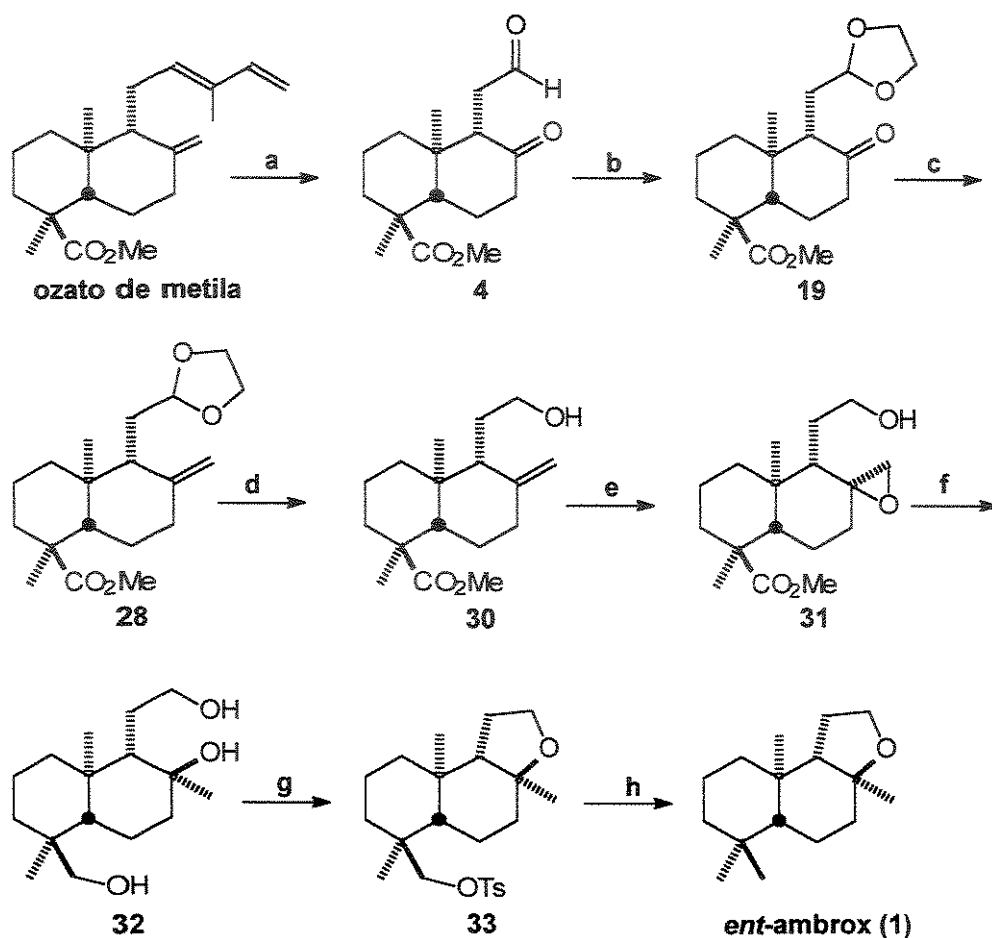
- ácido *m*-cloroperbenzóico, CH_2Cl_2 , t.a., 90%.
- LiAlH_4 , THF, refluxo, 86%.
- TsCl , piridina, t.a., 62%.

O espectro de RMN ^1H (E-150) do tosilato 33 apresentou deslocamentos químicos diferentes do tosilato 26 com fusão *cis* entre os anéis B e C, especialmente a metila angular em C-10 que está mais protegida em δ 0,83 (δ 0,89 para o composto 26) e a metila em C-8 que apresentou no espectro de RMN ^{13}C (E-151), um deslocamento químico de δ 21,2, valor característico para a posição axial, quando comparado com modelos semelhantes.⁵⁴ Estes resultados nos indicaram que a reação com o peróxido foi seletiva e forneceu o produto esperado.

Na última etapa, o tosilato 33 foi reduzido nas mesmas condições utilizadas anteriormente. Neste caso também se observou a formação de sub-produtos que foram eliminados após a reação com ácido *m*-cloroperbenzóico para fornecer o *ent*-ambrox com 58% de rendimento. A síntese, envolvendo 8 etapas a partir do ozato de metila, foi obtida com 12% de rendimento total (Esquema 17). Os dados de RMN ^1H (E-030) e ^{13}C (E-031) obtidos para o *ent*-ambrox estão de acordo com aqueles encontrados na literatura.¹⁸

Concluindo, os quatro derivados odoríferos do tipo âmbar-gris sintetizados neste trabalho apresentaram-se olfativamente ativos, com odores característicos e agradáveis.

Esquema 17 – Rota sintética do *ent*-ambrox.



- a. i. O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C . ii. Ph_3P , CH_2Cl_2 , t.a. 85%.
- b. etilenoglicol, ácido canforsulfônico, benzeno, refluxo, 90%.
- c. Zn , TiCl_4 , CH_2Br_2 , CH_2Cl_2 , t.a., 70%.
- d. i. THF, HCl 1%, t.a. ii. NaBH_4 , MeOH , t.a., 81%.
- e. $m\text{-CPBA}$, CH_2Cl_2 , t.a., 90%.
- f. LiAlH_4 , THF, refluxo, 86%.
- g. TsCl , piridina, t.a., 62%.
- h. NaI , Zn , DMF, 120°C , 58%.

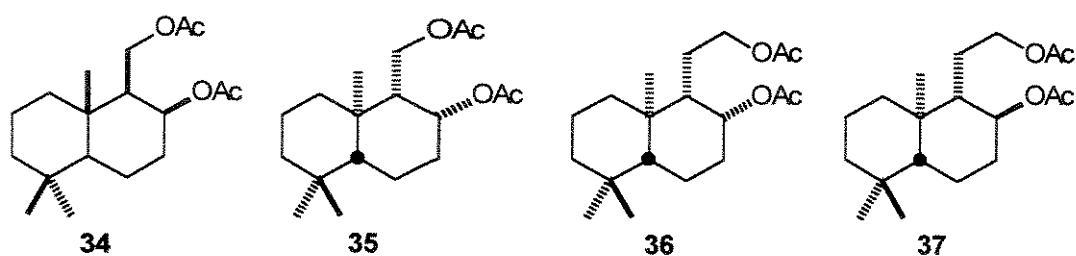
Capítulo 3 - Estudo da síntese do enantiômero do norsesquiterpeno marinho e síntese de três derivados análogos a partir do ácido ózico.

1. Introdução

Em 1997 Shin e colaboradores isolaram dez sesquiterpenóides pertencentes à classe drimano de esponja marinha do gênero *Dysidea*.⁵⁸ Entre estes compostos, sete são inéditos e exibem atividade antimicrobiana junto a cepas de bactérias marinhas. O sesquiterpeno 34, é um 12-norsesquiterpenóide incomum que se apresenta como um sólido branco, e exibiu IC₅₀ moderado nos ensaios microbianos frente a *Photobacterium leiognathi*.

Nosso objetivo nesta etapa do trabalho era sintetizar o enantiômero 35 e seus homólogos 36 e 37 a partir do ácido ózico obtido do extrato hexânico do epicarpo de *H. courbaril* var. *altissima* (Figura 14).

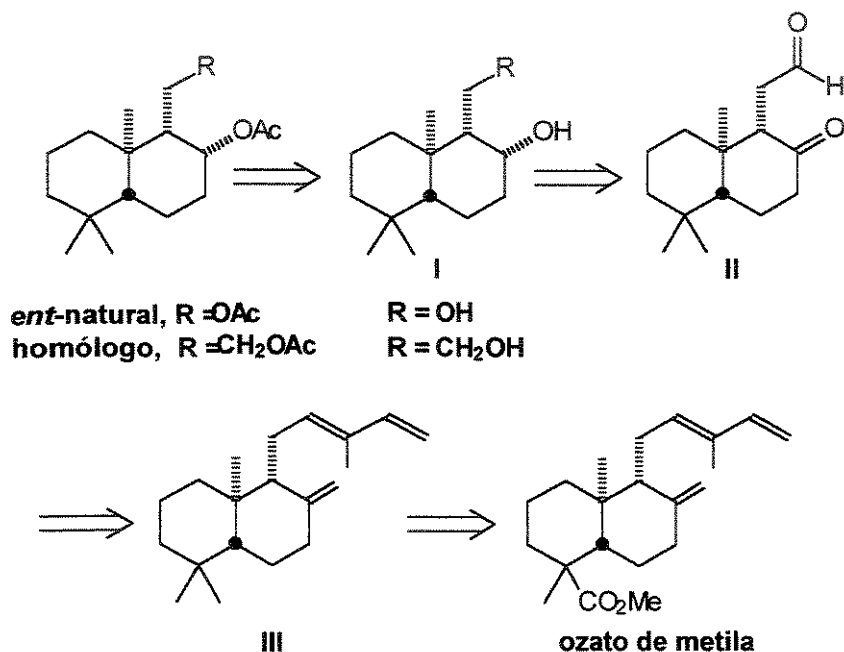
Figura 14 – Compostos com esqueletos drimanos.



2. Análise Retrossintética

Como proposta inicial, os sesquiterpenos com esqueleto do tipo drimano poderiam ser preparados a partir da acetilação do diol I, que a princípio, seria obtido após redução do intermediário dicarbonilado II. Na síntese do *ent*-natural haveria a necessidade de diminuir um carbono na cadeia lateral do sistema *trans*-decalínico além da reação de redução. O dicarbonilado II poderia ser preparado após ozonólise do hidrocarboneto III que seria obtido após a redução da posição neopentílica do ozato de metila (Esquema 18).

Esquema 18 – Análise retrossintética para a síntese de compostos com esqueleto drimano.

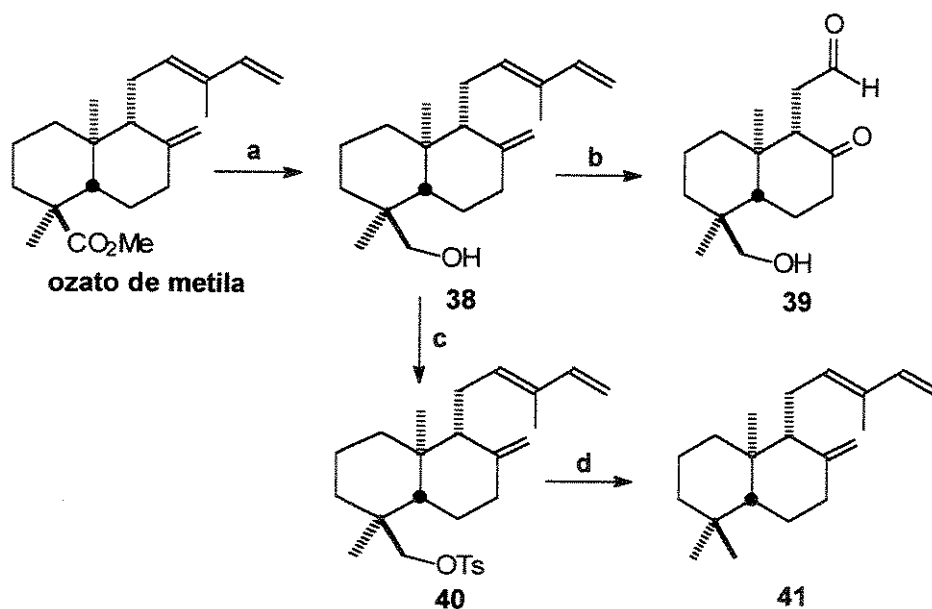


3. Resultados e Discussão

Seguindo a proposta mostrada no Esquema 18, fizemos a redução da função carbometoxi na posição neopentílica do ozato de metila utilizando LiAlH₄ em THF para obtermos o álcool 38 com 93% de rendimento. O espectro de infra-vermelho (E-167) do álcool 38 mostrou um sinal de absorção em 3318 cm⁻¹. No espectro de

RMN ^1H (E-165) verificaram-se a presença dos sinais em δ 3,13 e δ 3,43 após a redução do carbono neopentílico. A tentativa de realizar a ozonólise do álcool 38, resultou na formação do composto 39 com baixo rendimento (39%) e de difícil purificação. Resolvemos então fazer a tosilção do álcool 38 com TsCl em piridina para fornecer o composto 40 com 72% de rendimento. Nos espectros de RMN ^1H (E-175) e ^{13}C (E176) observaram-se sinais relativos ao grupo tosil com deslocamentos químicos entre δ 7,4 - 7,8 e δ 130 - 150, respectivamente. Este, em seguida, foi reduzido com Zn/NaI em DMF, para dar o hidrocarboneto 41 com 50% de rendimento (Esquema 19). Nesta reação também houve recuperação de material de partida e, como nos casos anteriores, também apresentou problemas com rearranjo no anel A. Observou-se por CG-EM a formação do produto principal com massa $m/z = 272$ em 80% na mistura, sendo os 20% restantes referentes a 2 subprodutos com massa $m/z = 270$.

Esquema 19 – Preparação de intermediários para a síntese de compostos com esqueleto drimano.



a - LiAlH_4 , THF, refluxo, 93%.

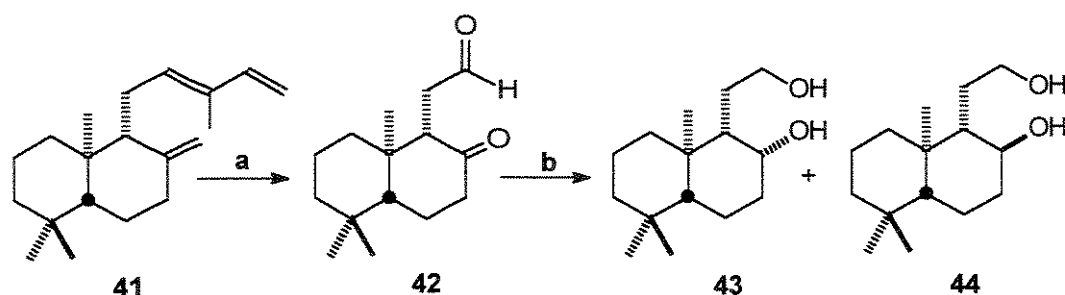
b - i. O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C . ii. Ph_3P , CH_2Cl_2 , t.a., 39%.

c - TsCl, piridina, t.a., 72%.

d - NaI, Zn, DMF, refluxo, 50%.

Em seguida o hidrocarboneto 41 foi submetido, em mistura com os subprodutos, a reação de ozonólise para fornecer o dicarbonilado 42 com rendimento 73%. No espectro de infra-vermelho (E-187) de 42 observou-se o um sinal de absorção da carbonila em 1710 cm^{-1} . O composto 42 foi reduzido com LiAlH_4 para fornecer uma mistura de dióis epiméricos em C-8 (43 e 44), inseparáveis por cromatografia de coluna em sílica-gel, com rendimento de 80% (Esquema 20). Observou-se por RMN ^{13}C (E-191) que a proporção dos compostos formados foi de aproximadamente 3:2 em favor do álcool axial 43. No espectro de RMN ^1H (E-190) observaram-se, na região entre $\delta = 0,74$ e $1,29$, sinais relativos às 6 metilas dos dois epímeros. No espectro de RMN ^{13}C verificaram-se sinais duplicados correspondentes aos dois epímeros como 6 CH_3 , 13 CH_2 , sendo que o carbono metilênico que está faltando pode estar sobreposto em $\delta = 18,9$ devido a sua intensidade, 6 CH e 4 carbonos quaternários.

Esquema 20 - Preparação de intermediários para a síntese de compostos com esqueleto drimano.

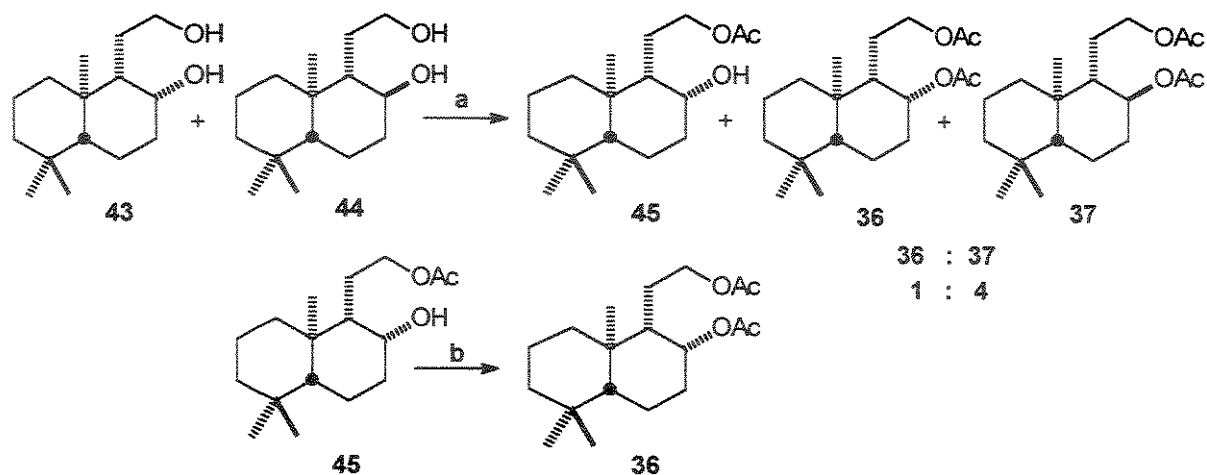


a - i. O_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$. ii. Ph_3P , CH_2Cl_2 , t.a., 73%.

b. LiAlH_4 , THF, t.a., 80%.

A mistura dos dióis 43 e 44 foi submetida à reação de acetilação em piridina e anidrido acético a temperatura ambiente para fornecer o composto monoacetilado 45 a partir do álcool axial e o composto diacetilado 37 a partir do álcool equatorial em mistura com um pouco do composto diacetilado 36 proveniente do álcool axial. Nesta etapa, uma parte do álcool axial também sofreu diacetilação, o que não permitiu a obtenção exclusiva de 37. Após separação cromatográfica de 45 e 36+37, o composto monoacetilado 45 foi submetido a condições mais energéticas (anidrido acético, piridina, DMAP e aquecimento)⁵⁹ para permitir a acetilação na posição axial e fornecer o composto 36 com 90% de rendimento (Esquema 21). No espectro de infra-vermelho (E-194) do composto monoacetilado 45 observaram-se sinais de absorção característicos em 3493 cm^{-1} e em 1739 cm^{-1} . No espectro de RMN ^1H (E-192) verificou-se a presença da acetila em $\delta 2,06$. Nos compostos diacetilados 36 e 37 observaram-se, em cada caso, sinais referentes a dois grupos acetilados em $\delta 2,05$ (E-155) e $\delta 2,07$ (E-160). A atribuição da estereoquímica de 36 e 37 foi feita através da constante de acoplamento do hidrogênio H-8. No composto 36 o sinal referente a H-8 apresentou-se como um triplo-dubleto com deslocamento químico em $\delta 4,74$ e constantes de acoplamentos $J = 4,9$ e $11,0\text{ Hz}$ enquanto no composto 37, H-8 apareceu como um quarteto com constante de acoplamento de $J = 2,9\text{ Hz}$ em $\delta 5,06$. Estes dados nos indicam que em 36 o hidrogênio H-8 está em axial e acopla com H-9 e H-7ax com uma constante de 11 Hz (triplete), e com o hidrogênio H-7eq acopla com constante $J = 4,9\text{ Hz}$ (dubleto). Já em 37, o hidrogênio H-8 está em equatorial e acopla com H-9 e os dois hidrogênios H-7 com a mesma constante $J = 2,9\text{ Hz}$ (quarteto).

Esquema 21 – Síntese de compostos com esqueleto drimano análogos ao produto natural marinho.



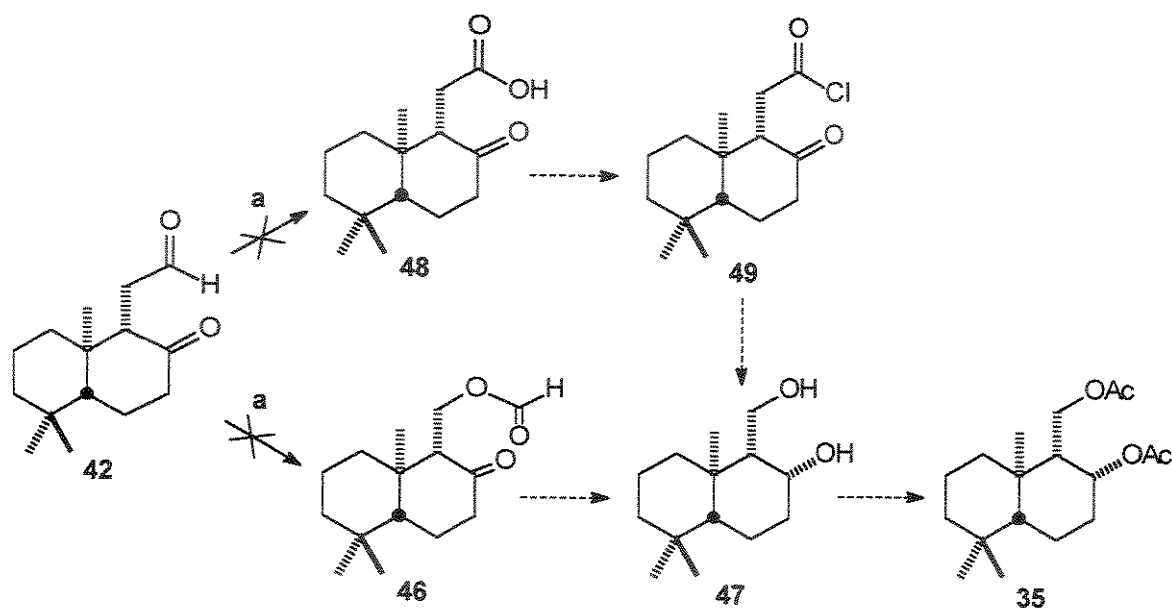
a - anidrido acético, piridina, t.a.

b - anidrido acético, piridina, DMAP, 80 °C, 90%.

Para realizarmos a síntese do enantiômero do produto natural marinho 35, precisávamos remover um carbono (C-12) na cadeia lateral do sistema *trans*-decalínico. Em uma primeira abordagem sintética iniciamos com uma reação de Baeyer-Villiger a partir de 42 que, a princípio, poderia nos fornecer dois produtos dependendo do grupo migrante (Esquema 22). No caso de C-11 migrar, levaria a formação do formiato 46, que após redução, conduziria ao álcool 47. Outra possibilidade seria a migração do hidrogênio, e neste caso, levaria a formação do ácido carboxílico 48. Após a formação do cloreto de ácido 49, a partir de 48, poderíamos aplicar a metodologia de Sherman⁶⁰ que utiliza o ácido *m*-cloroperbenzóico para obtenção de um peróxido misto, que pode, subsequente, sofrer rearranjo para formação de carbonato que se decompõe para fornecer o álcool 47 correspondente, com a perda de um carbono na forma de CO₂.

Entretanto, a reação do dicarbonilado 42 com ácido *m*-CPBA em CH₂Cl₂ conduziu a uma mistura complexa de produtos.

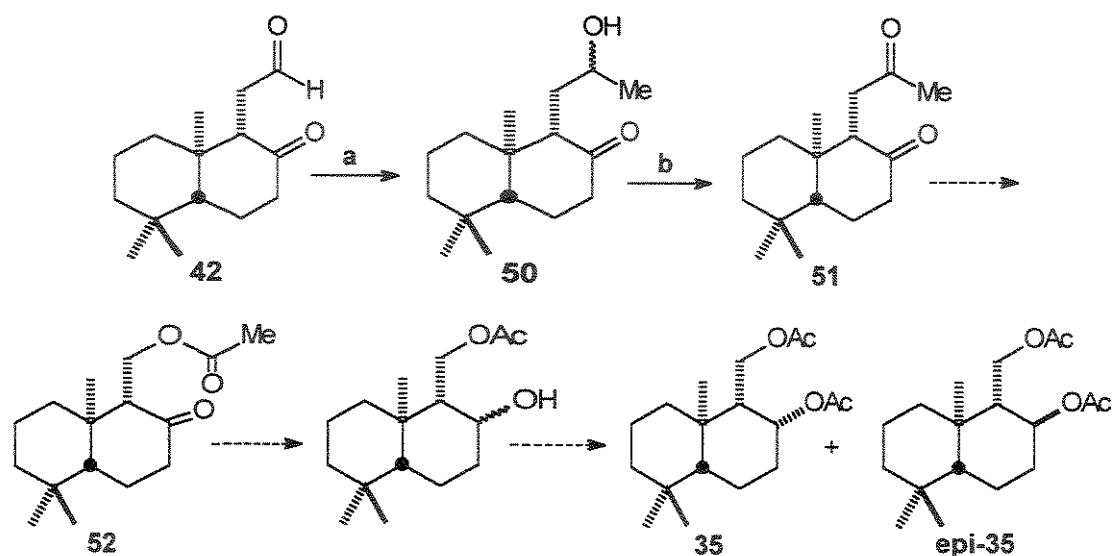
Esquema 22 – Proposta para a síntese do enantiômero do produto natural marinho.



a - *m*-CPBA, CH₂Cl₂, t.a.

Outra tentativa para a síntese de 35 foi baseada na adição de metil-lítio sobre o substrato 42 com o intuito de obtermos o ceto-álcool 50 (Esquema 23). Pela nossa experiência com este substrato, sabíamos que a carbonila em C-8 era facilmente enolizável, e no tratamento da reação haveria a regeneração da função cetona. Também é do nosso conhecimento que a função aldeído é mais reativa frente cetonas em reações de adição nucleofílica. Diante do sucesso na obtenção de 50, a oxidação do álcool deveria fornecer da metil-cetona 51 que em seguida, após reagir com ácido *m*-cloroperbenzóico, nos forneceria 52. A redução de 52 com LiAlH₄ seguido pela acetilação deveria conduzir ao produto 35 e seu epímero, como mostrado no Esquema 23.

Esquema 23 – Nova proposta para a síntese de 35.

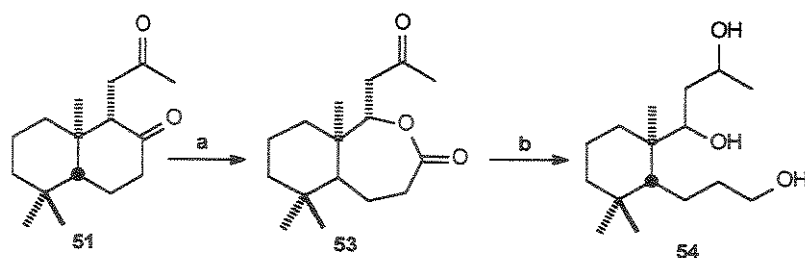


a - MeLi, THF, - 78 °C.

b - Jones, acetona, t.a.

Nesta abordagem, as duas primeiras etapas para a obtenção da dicetona 51 foram bem sucedidas, mas a reação de Baeyer-Villiger ocorreu no anel B do sistema *trans*-decalínico levando, provavelmente, a formação do produto 53 que após redução com LiAlH₄ nos forneceu o triol 54 (Esquema 24). O espectro de infra-vermelho (E199) de 54 mostrou um sinal de absorção bem intenso em 3399 cm⁻¹. No espectro de RMN ¹H (E-197) observaram-se um hidrogênio carbinólico em δ 4,0 e uma metila dubleto, acoplada a este hidrogênio, em δ 1,23. No espectro de RMN ¹³C (E198) verificaram-se dois carbonos carbinólicos em δ 71 e δ 78. Por uma questão prática, os intermediários obtidos nesta abordagem sintética não foram caracterizados.

Esquema 24 – Preparação do composto **54**.

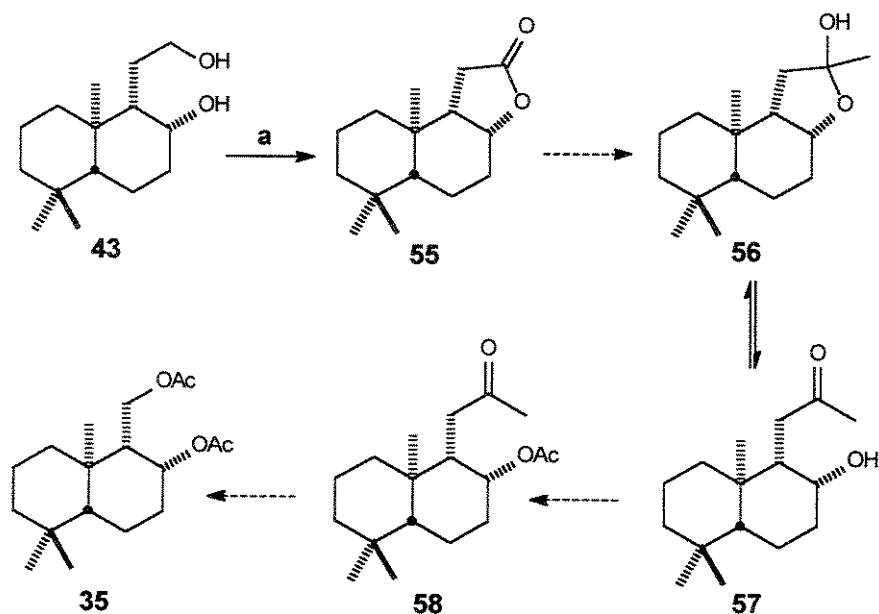


a - *m*-CPBA, CH₂Cl₂, t.a.

b - LiAlH₄, THF, t.a.

A última abordagem sintética que testamos com a finalidade de sintetizar o composto **35** está mostrada no Esquema 25. Através desta metodologia pretendíamos, após a preparação da lactona **55**, fazer a adição de metil lítio a fim de se obter o lactol **56**. Este que, a princípio, estaria em equilíbrio com a hidroxí-cetona **57** seria submetido a reação de acetilação para fornecer **58**. A reação de Baeyer-Villiger sobre **58** resultaria no produto final **35**.

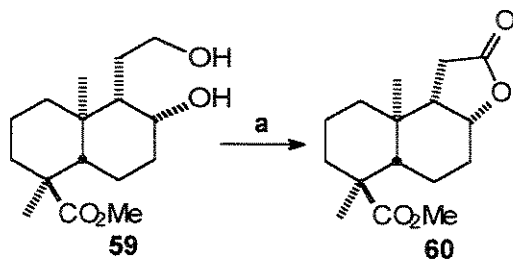
Esquema 25 – Preparação da lactona **55**.



a - KMnO₄, CuSO₄, CH₂Cl₂, t.a. 10%.

Até neste momento, conseguimos obter a lactona 55 a partir do diol 43 com rendimentos baixos (10%) seguindo a metodologia descrita por Jefford.⁶¹ O espectro de infra-vermelho (E-202) de 55 mostrou a carbonila de lactona em 1764 cm^{-1} . Nos espectros de RMN ^1H (E-200) e ^{13}C (E-201) e de duas dimensões como COSY (E-203) e HSQC (E-204), observaram-se sinais com deslocamentos químicos e correlações concordantes com a estrutura. O hidrogênio H-8 em δ 4,5 como um tripleto largo ($J = 4,8$) indicou que este se encontra em equatorial, definindo a estereoquímica do terceiro anel. A função lactona foi confirmada, mais uma vez, pela presença do carbono quaternário em δ 178. O estudo com modelo, o diol 59, nos forneceu o produto 60 com rendimentos também da mesma ordem, embora a literatura relate rendimentos em torno de 80% para este tipo de transformação (Esquema 26).

Esquema 26 – Preparação da lactona 60.

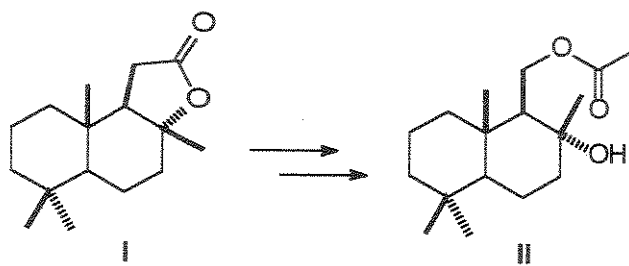


a - KMnO_4 , CuSO_4 , CH_2Cl_2 , t.a. 10%.

Outras metodologias de oxidação foram testadas no intuito de se conseguir otimizar os rendimentos da primeira etapa como clorocromato de piridínio adsorvido em alúmina⁶² e o reagente de Fetizon,⁶³ mas nenhuma conduziu aos resultados esperados.

A proposta é promissora e ainda pretendemos continuar este trabalho, pois a literatura relata com bons rendimentos a adição de metil-lítio sobre o lactona I, comercialmente disponível, seguido pela adição de peróxido para a preparação do intermediário II (Esquema 27).⁶⁴

Esquema 27 – Síntese de Vlad.



Capítulo 4 - Testes de atividade biológica preliminares de alguns compostos isolados e sintetizados.

1. Introdução

Mesmo reconhecendo o inestimável valor do estudo fitoquímico ou sintético *per si*, é interessante que também se investigue a atividade biológica dos compostos através de testes preliminares. Os testes biológicos mais específicos, como por exemplo contra células cancerígenas, são caros e mais elaborados necessitando de uma infra-estrutura apropriada para sua realização. Por outro lado, instituições que dispõe de tais condições, requerem algum indício de que o composto possa ter alguma atividade biológica para a realização dos testes específicos, principalmente por causa do alto custo das análises.

2. Bioensaio de letalidade com *Artemia salina*.

O método que utiliza camarão de água salgada (*Artemia salina*), foi proposto por McLaughlin como um ensaio simples para determinar LC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) de compostos puros e extratos.^{65,66} A técnica se baseia no princípio da toxicidade que os compostos bioativos apresentam em doses mais elevadas. Assim, a mortalidade *in vivo* de organismos mais simples na escala zoológica pode indicar a bioatividade de novos compostos. Vários compostos conhecidos como biologicamente ativos foram testados com *Artemia salina* mostrando uma boa correlação entre citotoxicidade larval e atividade biológica.⁶⁷

Os dados obtidos nas concentrações de 1000, 100 e 10 ppm de amostras foram analisados pelo programa Finney, desenvolvido por McLaughlin para análise

estatística e determinação dos valores de LC_{50} . Valores de $LC_{50} \leq 1000$ são considerados ativos para extratos e < 30 , muito ativos para substâncias puras.

Os compostos testados foram (A) ácido ózico (extrato bruto); (B) ozato de metila (extrato metilado); (C) ceto-aldeído; (D) triol; (E) álcool diacetilado (mistura cis:trans); (F) triacetilado e os três compostos G, H e I, análogos ao sesquiterpeno natural de origem marinha (Figura 15). Estes três últimos compostos (G, H e I), foram testados em concentrações menores, sendo G e H nas concentrações de 500, 50 e 5 ppm e I nas concentrações de 750, 75 e 7,5 ppm. Os resultados estão apresentados na Tabela 10.

Figura 15 - Compostos submetidos aos testes de citotoxicidade e bioautografia.

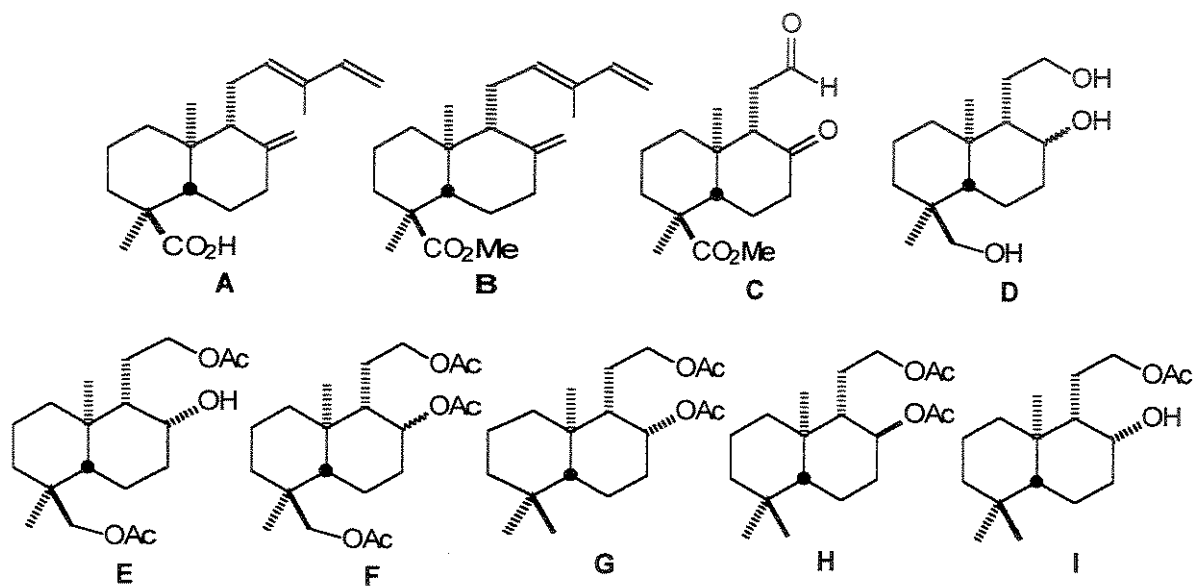


Tabela 8 - Resultados dos testes com *Artemia salina*.

Substâncias testadas	LC ₅₀ em µg/mL
Branco	-
A	-
B	1243
C	65
D	-
E	93
F	157
G	18,5
H	16,7
I	21,5

Observando os resultados apresentados na Tabela 8, e sabendo que substâncias puras que apresentam $LC_{50} < 30$ são considerados muito ativas, verificamos que os derivados do produto natural marinho (G e H) são potencialmente ativos. Em terceiro, o derivados marinho I monoacetilado, também mostrou-se bastante ativo.

3. Teste de atividade bactericida e fungicida (bioautografia).

Estes testes foram realizados com a finalidade de avaliar as atividades antimicrobianas do extrato e algumas substâncias sintetizadas. A metodologia foi iniciada por Fuchs em 1970 com o objetivo de isolar em escala semipreparativa e identificar antibióticos.⁶⁷ Em 1995 Saxena adaptou a técnica para se fazer uma investigação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais e substâncias puras sobre placas cromatográficas.⁶⁸ Após a eluição dos compostos que estão sendo estudados em uma placa cromatográfica, foram inoculados bactérias ou fungos na

forma de suspensão (100 a 200 µL) contendo aproximadamente 10⁶ células/mL em um meio de cultura adequado que foi preparado sobre a superfície desta placa. A atividade biológica é positiva quando se observa na placa cromatográfica um halo de inibição de crescimento do microorganismo sobre a substância investigada.

O antibiótico de controle utilizado foi o cloranfenicol na concentração de 5 mg/mL, e o fungicida utilizado foi o ciclopirox olamina na concentração de 10 mg/mL. As amostras foram preparadas na concentração de 2 mg/mL. Nas placas inoculadas foram aplicados 1 µL do antibiótico ou antifúngico e 10 µL do composto a ser avaliado. Os resultados estão mostrados nas Tabelas 11 e 12.

Tabela 9 - Resultados do teste bioautográfico com bactérias.

Bactéria	Resultados
<i>Bacilo subtilis</i> (CCT 0089)	+ A, + C
<i>Salmonella tiphymurium</i> (CCT 1978)	-
<i>Escherichia coli</i> (CCT 1457)	+ A
<i>Rodococcus equi</i> (CCT 0541)	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (CCT 4295)	-

Tabela 10 - Resultados do teste bioautográfico com fungos.

Fungos	Resultados
<i>Aspergillus niger</i> (CCT 1435)	-
<i>Penicillium funiculosum</i> (CCT 0490)	-
<i>Fusarium oxysporium</i> (CCT 3244)	-
<i>Rhizopus orizae</i> (CCT 4964)	-

Conclusão

O estudo fitoquímico do epicarpo de *H. courbaril* var. *altissima* mostrou que a resina é rica em ácido ózico (40%) e uma fonte promissora de matéria-prima para a síntese de derivados odoríferos do tipo âmbar-gris e sesquiterpenos da classe drimano. Nenhum composto inédito foi isolado da mesma.

Foram sintetizados quatro derivados odoríferos a partir do ácido ózico isolado da resina. Os rendimentos totais foram: 12% para o *ent*-ambrox (1), 5,6% para o *ent*-isoambrox (27) e aproximadamente 20% para os derivados desmetilados *ent*-8-norambrox (10) e seu epímero 11. Os compostos apresentaram odores característicos e agradáveis.

Na síntese dos sesquiterpenos pertencentes a classe drimano realizamos vários estudos com a finalidade de se obter o enantiômero do produto natural marinho e obtivemos três derivados deste.

Testes de atividades biológicas como o de citotoxicidade com *Artemia salina* e de bioautografia foram realizados com alguns produtos naturais isolados de *H. courbaril* var. *altissima* e outros por nós sintetizados. Os melhores resultados foram encontrados no teste de citotoxicidade com *Artemia salina* para os derivados do produto natural marinho.

Experimental

Procedimentos gerais

As reações anidras foram realizadas em atmosfera de argônio ou nitrogênio. Os solventes e reagentes foram tratados segundo recomendações da literatura.⁶⁹ Nas reações de ozonólise, utilizou-se um ozonizador construído nas oficinas do Instituto de Química da UNICAMP sob orientação do Prof. Dr. Paulo M. Imamura.

Os equipamentos utilizados para a caracterização dos compostos foram os seguintes:

- Ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C - Varian Gemini 2000 (300 MHz para o ^1H e 75 MHz ^{13}C) e Varian Inova 500 (500 MHz para o ^1H e 125 MHz ^{13}C).
- Infravermelho - Perkin Elmer 1600 FTIR .
- Espectrometria de massas - VG-Autospec, 70 eV.
- Cromatografia gasosa - HP 5890/5988-A
- Rotação ótica - Polamat A da Carl-Zeiss Jene com lâmpada de mercúrio.
- Análise elementar - Analisador elementar Perkin Elmer 2400.
- Ponto de fusão - Micro-Química - Aparelho de Ponto de Fusão - MQAPF-31

Preparação dos extratos

Os frutos de *Hymenaea courbaril* variedade *altissima* foram coletados na Fazenda Santa Elisa (IAC - Instituto Agronômico de Campinas - SP) em setembro de 1998-2001, a variedade *stilbocarpa* apenas em setembro de 1998 e a espécie *H. stigonocarpa* em julho de 1999 na Serra do Cipó - MG. O epicarpo (casca do fruto) foi separado da polpa, lavado com água, seco à temperatura ambiente e à sombra. Após a secagem, o epicarpo foi moído em moinho Wiley seguindo-se a preparação dos extratos:

- *H. courbaril* var. *altissima* - Em 1000 g de epicarpo seco e moído foi adicionado 1,5 L de hexano. Após 24 h o solvente foi separado por filtração e evaporado. O procedimento de extração foi repetido 2 vezes utilizando-se volumes 0,8 e 0,5 L de hexano, subsequentemente. Após a evaporação de todo hexano, obteve-se um total de 53 g de extrato.

- *H. courbaril* var. *stilbocarpa* - Em 210 g de epicarpo seco e moído foi adicionado 0,5 L de hexano. Após 24 h o solvente foi evaporado e o procedimento de extração repetido 2 vezes utilizando volumes de 0,2 e 0,1 L de hexano, subsequentemente. Após a evaporação de todo hexano, obteve-se 20 g de extrato.

- *H. courbaril* var. *stigonocarpa* - Em 200 g de epicarpo seco e moído, foi adicionado 0,5 L de hexano. Após 24 h o solvente foi evaporado e o procedimento de extração foi repetido 2 vezes utilizando volumes de 0,2 e 0,1 L de hexano, subsequentemente. Após a evaporação de todo hexano, obteve-se 23 g de extrato.

Análises dos extratos por cromatografia gasosa

As injeções foram feitas em cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas HP 5890/5988-A, equipado com coluna ultra-2 (similar a DB-5) com dimensões de 25 m X 0,2 mm X 0,33 μ m. O gás de arraste foi o Hélio com fluxo de 1 mL/min. A temperatura do injetor foi de 250 °C e do detetor de 280 °C. O programa de temperatura foi de 80 a 300 °C com uma variação de 3 °C/min. O volume de amostra injetado foi da ordem de 1 μ L na concentração de 10 mg/ml em éter etílico. O índice de retenção foi obtido utilizando as mesmas condições de injeção pela coinjeção do extrato com a mistura de hidrocarbonetos C₁₁-C₃₀. O espectrômetro de massas operou com detetor de impacto de elétrons (70 eV) e faixa de *m/z* 40-400.

Obtenção da fração enriquecida com ácidos diterpênicos

O extrato hexânico de *H. courbaril* var. *altissima* (5 g) foi diluído em 50 mL de éter etílico e extraído 3 X com 20 mL de solução de KOH 10%. As fases orgânica e aquosa foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 e evaporada para fornecer 1,65 g de compostos neutros (FN).

A fase aquosa foi colocada em banho de gelo e em seguida, adicionou-se 50 mL de acetato de etila e HCl concentrado (gota a gota) até a neutralização. Novamente as fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 e evaporada para fornecer 3,35 g de compostos ácidos (FA).

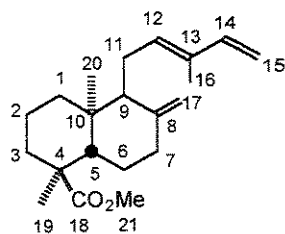
Manipulação da FA

Normalmente, 100 mL da solução etérea de diazometano (0,5 M) é suficiente para esterificar os ácidos diterpênicos contidos em 10 g do extrato hexânico do epicarpo de *H. courbaril* var. *altissima*.

Após a extração ácido/base, como descrita acima, 3,35 g da FA foi transferida para um erlenmeyer de 250 mL forrado com papel alumínio e com tampa. A FA diluída com 50 mL de éter etílico, e o erlenmeyer tampado foi colocado em banho de gelo (0 °C). Após 15 minutos, a solução etérea de diazometano foi adicionada em pequenas porções (5 mL) até a completa esterificação dos ácidos diterpênicos. O acompanhamento foi feito por cromatografia de camada delgada que mostrou predominantemente, ao término da reação, a substituição dos compostos com $R_f = 0,15$ pelos de $R_f = 0,51$. O banho de gelo foi retirado e adicionou-se MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado para fornecer 3,5 g dos compostos esterificados (FE).

Isolamento dos ésteres metílicos derivados dos ácidos diterpênicos a partir da FA.

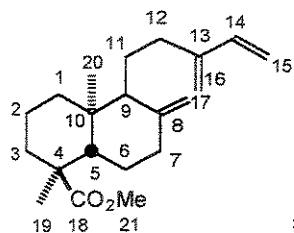
A fração FE foi submetida a separação cromatográfica por coluna em sílica-gel. A coluna foi eluída com éter de petróleo/acetato de etila 95/05 para fornecer uma fração contendo a mistura de ozato de metila, isoozato de metila e kolavenato de metila. Seguido desta fração, foi eluído 200 mg de um sólido branco ($R_f = 0,48$ em hexano/acetato de etila 8/2) que foi caracterizado como zanzibarato de metila. A primeira fração contendo os três ésteres foi submetida a separação por cromatografia de camada preparativa com sílica-gel impregnada com 20% de nitrato de prata, utilizando benzeno:acetato de etila 8:2 como eluente. Em cada placa foi aplicado 70 mg da mistura e recuperou-se 50 mg do ozato de metila ($R_f = 0,2$), 5 mg de isoozato de metila ($R_f = 0,6$) e 10 mg do kolavenato de metila ($R_f = 0,8$). A seguir estão descritos os dados físicos para os quatro compostos.



ozato de metila - óleo incolor, $[\alpha]^{20}_D = -30,6^\circ$ (c 2,5, CHCl_3), $R_f = 0,61$ (hexano:acetato de etila 9:1). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,76 (3H, s, H-20), 1,17 (3H, s, H-19), 1,21-1,25 (2H, m, H-1eq e H-6eq), 1,47 (1H, qd, $J = 12,94$; 4,39, H-6ax), 1,57-1,64 (3H, m, H-2eq,ax, H-3eq), 1,74-1,84 (1H, m, H-3ax), 1,77 (3H, s, H-16), 1,81 (1H, tdd, $J = 12,34$; 2,93, 1,46, H-1ax), 1,87 (1H, dl, $J = 10,74$, H-9), 1,99 (1H, dd, $J = 12,94$; 2,68, H-5), 2,07 (1H, td, $J = 12,94$; 5,12, H-7ax), 2,16 (1H, ddd, $J = 10,74$; 6,35; 6,59, H-11), 2,34 (1H, ddd, $J = 12,94$; 4,39; 2,30, H-7eq), 2,39 (1H, dl, $J = 6,35$, H-11), 3,67 (3H, s, H-21) 4,48 (1H, sl, H-17), 4,83 (1H, sl, H-17), 4,89 (1H, d, $J = 10,74$, H-15), 5,06 (1H, d, $J = 17,33$, H-15), 5,42 (1H, tl, $J = 6,59$, H-12), 6,34 (1H, dd, $J = 10,74$, 17,33, H-14). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 12,1 (C-16, CH_3), 14,9 (C-20, CH_3), 16,9 (C-19, CH_3), 18,7 (C-2, CH_2), 23,2 (C-11, CH_2), 26,8 (C-6, CH_2), 37,2 (C-3, CH_2), 37,8 (C-7, CH_2), 38,4 (C-1, CH_2), 39,1 (C-10, C), 47,9 (C-4, C), 50,0 (C-5, CH), 52,2 (C-21, CH_3),

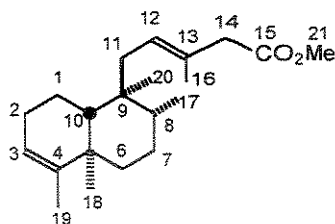
57,3 (C-9, CH), 108,3 (C-17, CH₂), 110,2 (C-15, CH₂), 133,7 (C-13, C), 133,9 (C-12, CH), 141,8 (C-14, CH), 148,1 (C-8, C), 179,5 (C-18, C). IV (filme) 3085, 2985, 2931, 2867, 1728, 1643, 1605, 1387, 1244, 1172, 1129, 1102, 989, 890, 757 cm⁻¹. EM (70 eV) m/z do pico base: 121 (100%), m/z dos principais fragmentos: 81 (75%), 175 (65%), 41 (64%), 91 (61%), 105 (55%), 316 (54%), 241 (44%), 257 (35%).

Espectros: E-001 a E-005.



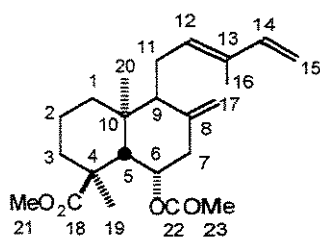
isoozato de metila - óleo incolor, $[\alpha]^{20}_D = -23,6^\circ$ (c 0,72, CHCl₃), R_f = 0,61 (hexano:acetato de etila 9:1). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,72 (3H, s, H-20), 1,15 (3H, s, H-19), 1,06-1,26 (2H, m, H-1eq e H-6eq), 1,46 (1H, qd, $J = 12,82$; 4,03, H-6ax), 1,52-1,65 (4H, m, H-2eq,ax, H-3eq, H-11eq), 1,67-1,78 (4H, m, H-1ax, H-3ax, H-9, H-11ax), 1,96 (1H, dd, $J = 12,45$; 2,93, H-5), 2,00-2,10 (2H, m, H-7eq, H-12), 2,33-2,44 (2H, m, H-7ax, H-12), 3,67 (3H, s, H-21), 4,58 (1H, d, $J = 1,46$, H-17), 4,86 (1H, d, $J = 1,46$, H-17), 4,99 (1H, sl, H-16), 5,01 (1H, sl, H-16), 5,06 (1H, d, $J = 10,98$, H-15), 5,22 (1H, d, $J = 17,58$, H-15), 6,34 (1H, dd, $J = 17,58$; 10,98, H-14). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 14,8 (C-20, CH₃), 16,5 (C-19, CH₃), 18,4 (C-2, CH₂), 22,1 (C-11, CH₂), 26,8 (C-6, CH₂), 30,1 (C-12, CH₂), 37,0 (C-3, CH₂), 37,9 (C-7, CH₂), 38,4 (C-1, CH₂), 38,9 (C-10, C), 47,8 (C-4, C), 49,9 (C-5, CH), 51,9 (C-21, CH₃), 56,4 (C-9, CH), 106,8 (C-17, CH₂), 113,2 (C-15, CH₂), 115,6 (C-16, CH₂), 139,0 (C-14, CH), 147,0 (C-13, C), 148,0 (C-8, C), 179,4 (C-18, C). IV (filme) 3082, 2929, 2856, 1727, 1644, 1594, 1383, 1347, 1244, 1125, 986, 891, 816 cm⁻¹. EM (70 eV) m/z do pico base: 121 (100%), m/z dos principais fragmentos: 257 (70%), 41 (75%), 241(50%), 81 (45%), 187 (27%), 301 (21%), 316 (4%).

Espectros: E-006 a E-010



kolavenato de metila - óleo incolor, $[\alpha]^{20}_D = -58,0^\circ$ (c 0,28, CHCl_3), Rf = 0,61 (hexano:acetato de etila 9:1). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,72 (3H, s, H-20), 0,81 (3H, d, $J = 6,87$ H-17), 1,01 (3H, s, H-18), 1,15-1,21 (1H, m, H-6eq), 1,33 (1H, dd, $J = 12,36$; 1,50, H-10), 1,37-1,48 (4H, m, H-7eq,ax, H-1ax,eq), 1,49-1,58 (3H, m, H-8, H-11), 1,59-1,60 (3H, m, H-19), 1,70-1,74 (1H, m, H-6ax), 1,91-2,02 (2H, m, H-12), 2,02-2,11 (2H, m, H-2ax,eq), 2,17 (3H, d, $J = 1,23$), 3,69 (3H, s, H-21), 5,20 (1H, sl, H-3), 5,67 (1H, s, H-14). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 15,9 (C-17, CH_3), 18,0 (C-18, CH_3), 18,3 (C-20, CH_3), 18,3 (C-1, CH_2), 19,1 (C-16, CH_3), 19,9 (C-19, CH_3), 26,8 (C-2, CH_2), 27,4 (C-7, CH_2), 34,6 (C-12, CH_2), 36,3 (C-8, CH), 36,4 (C-11, CH_2), 36,8 (C-6, CH_2), 38,2 (C-9, C), 38,7 (C-5, C), 46,5 (C-10, CH), 50,7 (C-21, CH_3), 114,8 (C-3, CH), 120,4 (C-14, CH), 144,4 (C-4, C), 161,7 (C-13, C), 167,2 (C-15, C). IV (filme): 2949, 2876, 1721, 1647, 1435, 1383, 1357, 1226, 1150, 1027, 1102, 914, 857, 795 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z do pico base: 189 (100%), m/z dos principais fragmentos: 95 (80%), 120 (54%), 107 (52%), 271 (17%), 318 (13%), 287 (9%).

Espectros: E-011 a E-015



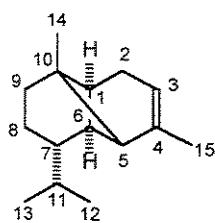
zanzibarato de metila - sólido branco com ponto de fusão 132-134 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]^{20}_D = 37,5^\circ$ (c = 2,04, CHCl_3), Rf = 0,48 (hexano/acetato de etila 8:2). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,82 (3H, s, H-20), 1,14 (3H, s, H-19), 1,18-1,30 (1H, m, H-1), 1,54-1,62 (3H, m, H-2a, H-2e, H-3), 1,69-1,74 (1H, m, H-3), 1,76 (3H, s, H-16), 1,80-1,86 (1H, m, H-1), 1,91 (1H, sl, H-9), 1,94 (3H, s, H-23), 2,04 (1H, tl, $J = 10,99$, H-7), 2,12-2,21 (1H, m, H-11), 2,36-2,42 (1H, m, H-11), 2,44 (1H, d, $J = 10,99$, H-5), 2,72 (1H, dd, $J = 5,13, 10,99$, H-7), 3,68 (3H, s, H-21), 4,62 (1H, s, H-17), 4,85 (1H, td, $J = 5,13; 10,99$, H-6), 4,90 (1H, d, $J = 10,62$, H-15), 4,96 (1H, s, H-17), 5,06 (1H, d, $J =$

17,21, H15'), 5,40 (1H, tl, $J = 6,41$, H-12), 6,33 (1H, dd, $J = 10,62$, 17,21, H-14). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 11,8 (CH_3 , C-16), 15,4 (CH_3 , C-20), 16,5 (CH_3 , C-19), 18,0 (CH_2 , C-2), 21,0 (CH_3 , C-23), 22,9 (CH_2 , C-11), 37,5 (CH_2 , C-3), 38,1 (C, C-10), 43,1 (CH_2 , C-7), 44,5 (C, C-4), 51,6 (CH_3 , C-21), 52,1 (CH, C-5), 56,2 (CH, C-9), 71,3 (CH, C-6), 110,3 (CH_2 , C-15), 111,5 (CH_2 , C-17), 133,1 (CH_2 , C-12), 133,9 (C, C-13), 141,5 (CH, C-14), 143,7 (C, C-8), 170,5 (C, C-22), 179,5 (C, C-18). IV (pastilha de KBr) 2982, 2948, 2841, 1735, 1721, 1604, 1434, 1386, 1359, 1237, 1174, 1144, 1129, 1052, 1028, 1000, 908, 886, 856, 842, 746, 711, 639 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z pico base: 43 (100%), m/z principais fragmentos: 314 (7%), 255 (7%), 239 (12%), 173 (21%), 159 (15%), 145 (11%), 131 (10%), 119 (12%), 105 (15%), 93 (17%), 81 (38%), 55 (27%).

Espectros: E-016 a E-020

Isolamento dos sesquiterpenos a partir da FN

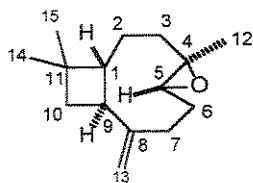
A fração FN (1,65 g) foi submetida a separação por cromatografia de coluna em sílica-gel. A coluna (100 g de sílica-gel) foi eluída inicialmente com éter de petróleo e as frações coletadas foram de aproximadamente 10 mL. O α -copaeno foi o primeiro composto a ser eluído da coluna entre as frações 5 a 10 fornecendo 500 mg. A partir da fração 11 o eluente utilizado foi éter de petróleo:acetato de etila 97:03. O óxido de cariofileno foi coletado entre as frações 25-33 fornecendo 100 mg do composto ainda impuro e o espatulenol foi coletado entre as frações 35-45 para fornecer 180 mg do composto.



α -copaeno - óleo incolor, $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -5^\circ$ (c 7,97, CHCl_3), $R_f = 0,74$ (hexano:acetato de etila 9:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,80 (3H, s, H-14), 0,85 (3H, d, $J = 4,67$, H-12), 0,87 (3H, d, $J = 4,67$, H-13), 1,51-1,74 (8H, m, H-1, H-6, H-7, H-11, H-8_{ax,eq}, H-9_{ax,eq}), 1,68 (3H, s, H-15), 2,10-2,12 (1H, m, H-5), 2,20 (2H, tl, $J = 1,78$, H-2_{ax,eq}), 5,22 (1H, tl, $J = 1,78$, H-3). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 19,3 (C-14,

CH₃), 19,7 (C-13, CH₃), 19,9 (C-12, CH₃), 21,8 (C-8, CH₂), 23,1 (C-15, CH₃), 30,1 (C-9, CH₂), 32,2 (C-11, CH), 36,2 (C-2, CH₂), 36,9 (C-7, CH), 39,4 (C-10, C), 44,3 (C-5, CH), 44,7 (C-6, CH), 54,2 (C-1, CH), 116,1 (C-3, CH), 144,0 (C-4, C). IV (filme): 3026, 2955, 2871, 2849, 1635, 1464, 1446, 1384, 1369, 1161, 968, 887, 785 cm⁻¹. EM (70 eV) m/z do pico base: 119 (100%), m/z dos principais fragmentos: 161 (99%), 105 (96%), 91 (51%), 41 (37%), 204 (24%).

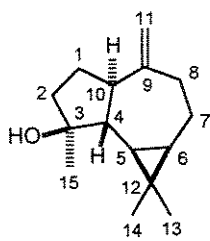
Espectros: E-021 a E-023



óxido de cariofileno - óleo incolor, $[\alpha]_D^{20} = -30,4^\circ$ (c 0,60, CHCl₃),

Rf = 0,50 (hexano:acetato de etila 9:1). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,94-1,02 (1H, m, H-3eq), 1,00 (3H, s, H-14), 1,02 (3H, s, H-15), 1,22 (3H, s, H-12), 1,28-1,38 (1H, m, H-6eq), 1,57-1,72 (3H, m, H-2ax, H-10ax,eq), 1,78 (1H, tl, $J = 10,0$, H-1), 2,08-2,18 (2H, m, H-3ax, H-7eq), 2,23-2,30 (1H, m, H-6ax), 2,33-2,38 (1H, m, H-9), 2,63 (1H, dd, $J = 18,31; 9,76$), 2,89 (1H, dd, $J = 10,62; 4,39$), 4,87 (1H, sl, H-13), 4,99 (1H, sl, H-13). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 17,0 (C-12, CH₃), 21,6 (C-15, CH₃), 27,2 (C-2, CH₂), 29,8 (C-7, CH₂), 29,9 (C-14, CH₃), 30,2 (C-6, CH₂), 34,0 (C-11, C), 39,1 (C-3, CH₂), 39,7 (C-10, CH₂), 48,7 (C-9, CH), 50,8 (C-1, CH), 59,8 (C-4, C), 63,7 (C-5, CH), 112,7 (C-13, CH₂), 151,8 (C-8, C). IV (filme): 3068, 2928, 2859, 1726, 1678, 1631, 1455, 1384, 1368, 1279, 1165, 1121, 963, 890, 863 cm⁻¹. EM (70 eV) m/z do pico base: 41 (100%), m/z dos principais fragmentos: 79 (68%), 91 (51%), 69 (41%), 55 (35%).

Espectros: E-024 a E-026



(+)-espatulenol - óleo incolor com $[\alpha]_D^{20} = +4,0^\circ$ (c = 4,2, CHCl₃), Rf =

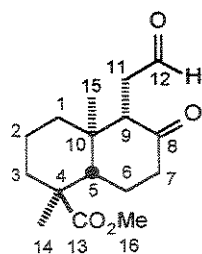
0,33 (hexano/acetato de etila 9:1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,47 (1H, dd, $J = 9,64; 11,78$, H-5), 0,72 (1H, ddd, $J = 6,43; 9,64; 10,71$, H-6), 1,00-1,03 (1H, m, H-7), 1,04

(3H, s, H-13), 1,06 (3H, s, H-14), 1,29 (3H, s, H-15), 1,56 (1H, dd, $J = 6,10$; 11,96, H-2), 1,61-1,66 (1H, m, H-1), 1,78 (1H, ddd, $J = 2,20$; 6,10; 11,96, H-2), 1,91 (1H, qd, $J = 6,10$; 11,23, H-1), 1,98 (1H, dtd, $J = 1,71$; 6,10; 14,16, H-7), 2,04 (1H, tl, $J = 13,30$, H-8), 2,21 (1H, td, $J = 6,10$; 11,23; H-10), 2,42 (1H, dd, $J = 6,10$; 13,30, H-8) 4,66 (1H, sl, H-11), 4,69 (1H, sl, H-11'). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 16,6 (CH_3 , C-14), 20,5 (C, C-12), 25,0 (CH_2 , C-7), 26,3 (CH_3 , C-15), 27,0 (CH_2 , C-1), 27,7 (CH, C-6), 28,9 (CH_3 , C-15), 30,1 (CH, C-5), 39,1 (CH_2 , C-8), 42,0 (CH_2 , C-2), 53,6 (CH, C-4), 54,6 (CH, C-10), 81,2 (C, C-3), 106,5 (CH_2 , C-11), 153,7 (C, C-9). IV (filme) 3380, 3081, 2951, 2927, 2865, 1636, 1455, 1375, 1293, 1248, 1151, 1130, 1096, 1011, 915, 889, 760, 642 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z do pico base: 43 (100%) m/z dos principais fragmentos: 205 (22%), 187 (9%), 159 (20%), 147 (15%), 131 (15%), 119 (30%), 105 (33%), 91 (48%), 79 (37%), 67 (26%), 55 (26%).

Espectros: E-027 a E-029

Procedimentos para a obtenção dos compostos semi-sintéticos.

Composto 4 - O ozato de metila (2,4 g, 7,59 mmol) foi dissolvido em 50 mL de diclorometano, resfriado a 78 °C, e um fluxo de 200 ml/min de ozônio foi borbulhado na solução durante 5 h ou até o aparecimento da cor azul na solução. Após este tempo, um fluxo de nitrogênio foi borbulhado durante 5 min para eliminar o excesso de ozônio. Neste momento, a reação foi transferida para um banho de gelo (0 °C) e adicionou-se 3 equivalentes de trifenilfosfina (7,5 g, 28,6 mmol). Esta permaneceu sob agitação até que todo o ozonídeo fosse consumido (aproximadamente 12 h). Após este período, o solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando-se o eluente éter de petróleo/acetato de etila 85/15 para fornecer 1,8 g de 4 com 85% de rendimento.

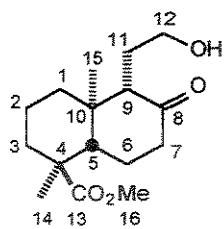


Composto 4 - sólido branco, ponto de fusão 74-76 °C, rotação ótica

$[\alpha]^{20}_D = + 54,2^\circ$ (c 2,51, CHCl_3), $R_f = 0,5$ (hexano:acetato de etila 1:1). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,78 (3H, s, H-15), 1,22 (3H, s, H-14), 1,33 (1H, ddl, $J = 12,94$; 4,76, H-1ax), 1,58-1,63 (3H, m, H-2ax,eq, H-1eq), 1,64-1,67 (1H, m, H-6ax), 1,69 (1H, td, $J = 2,93$; 1,71, H-3ax), 1,71-1,82 (2H, m, H-3eq, H-6eq), 2,23-2,29 (1H, m, H-7ax) 2,45-2,50 (3H, m, H-11ax,eq, H-5), 2,96 (1H, sl, H-9), 2,97 (1H, qd, $J = 9,52$; 0,98, H-7eq), 3,72 (3H, s, H-16), 9,83 (1H, s, H-12). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 15,6 (C-15, CH_3), 16,9 (C-14, CH_3), 17,8 (C-2, CH_2), 25,5 (C-6 CH_2), 37,1 (C-3, CH_2), 37,1 (C-7, CH_2), 38,5 (C-1, CH_2), 40,6 (C-10, C), 41,3 (C-11, CH_2), 47,4 (C-4, C), 48,1 (C-5, CH), 52,5 (C-16, CH_3), 58,4 (C-9, CH), 178,8 (C-13, C), 201,2 (C-12, CH), 209,8 (C-8, C). IV (filme) 2935, 2820, 2722, 1724, 1440, 1387, 1249, 1190, 1168, 1147, 1116, 964, 677 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z do pico base: 123 (100%), m/z dos principais fragmentos: 224 (39%), 252 (19%), 281 (16%). Análise elementar para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$: valor calculado: C 68,55; H 8,63; valor encontrado: C 68,66; H 8,65.

Espectros: E-035 a E-039

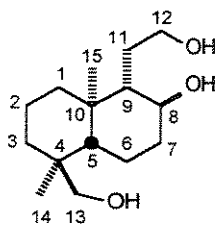
Composto 5 - A partir de 0,8 g (2,53 mmol) de ozato de metila foi feito a reação de ozonólise com 20 mL de CH_2Cl_2 a - 78 °C com fluxo de 100 mL/min de ozônio. Após 2 horas o solvente foi evaporado e o ozonídeo dissolvido em MeOH. Adicionou-se 10 equivalente de NaBH_4 e a reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Após este tempo o solvente foi evaporado, o produto reacional redissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com solução saturada de NH_4Cl e seco com MgSO_4 . O produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando-se o eluente éter de petróleo/acetato de etila 85/15 para fornecer 125 mg do composto 5 com 18% de rendimento. Por ser de fácil decomposição, não foi possível fazer a caracterização completa.



Composto 5 - RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 15,1 (C-15, CH_3), 16,6 (C-14, CH_3), 17,7 (C-2, CH_2), 24,7 (C-6, CH_2), 25,7 (C-3, CH_2), 36,9 (C-7, CH_2), 38,1 (C-1, CH_2), 41,4 (C-10, C), 42,0 (C-11, CH_2), 47,3 (C-4, C), 48,2 (C-5, CH), 52,1 (C-16, CH_3), 61,2 (C-9, CH), 62,4 (C-12, CH_2), 178,8 (C-13, C), 212,5 (C-8, C).

Espectros: E-040 a E-041

Compostos 6 e 7- Em um balão de duas bocas foi adicionado 380 mg (10,27 mmol) de LiAlH_4 . O balão foi colocado sob fluxo de nitrogênio, agitação e, em banho de gelo, adicionou-se 20 mL de THF. Logo em seguida, adicionou-se uma solução do composto dicarbonilado 4 (1,4 g, 5,0 mmol) em 30 mL de THF. O banho de gelo foi retirado e a reação foi aquecida até o refluxo. Após 3 h a reação foi levada a t.a. e colocada novamente em banho de gelo. Algumas gotas de água foram adicionadas cuidadosa e lentamente para eliminar o excesso de hidreto e logo em seguida a reação foi tratada adicionando-se gotas de uma solução de NaOH 15% até a solução tornar-se límpida. A fase orgânica foi filtrada, lavada com solução saturada de cloreto de amônio e concentrada em rota-evaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando-se como eluente diclorometano/metanol 95/05 para fornecer a mistura dos epímeros 6 e 7 com 80% de rendimento na proporção de 1:3, respectivamente. Apenas uma pequena quantidade de cada triol foi obtido na forma pura e permitiu a caracterização de ambos.

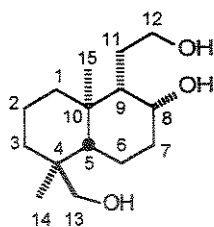


Composto 6 - sólido branco, R_f = 0,37 (diclorometano:metanol 9:1).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0,73 (3H, s, H-15), 0,82-0,87 (1H, m, H-9), 0,94 (1H, dd, J = 3,66; 12,82, H-1), 1,14-1,38 (5H, m, H-3,5,6,7), 1,42-1,54 (4H, m, H-2,7,11), 1,57-1,63 (1H, m, H-6), 1,66-1,79 (2H, m, H-1,11), 1,96-2,03 (1H, m, H-7), 2,99 (1H, d, J =

10,99, H-13), 3,30-3,40 (1H, m, H-8), 3,34 (1H, d, $J = 10,99$, H-13), 3,53-3,58 (2H, m, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): δ 14,2 (C-15, CH_3), 17,1 (C-14, CH_3), 17,9 (C-2, CH_2), 20,5 (C-6, CH_2), 31,1 (C-11, CH_2), 35,5 (C-3, CH_2), 36,3 (C-7, CH_2), 37,7 (C-10, C), 38,5 (C-4, C), 38,5 (C-1, CH_2), 47,6 (C-5, CH), 56,0 (C-9, CH), 63,6 (C-12, CH_2), 70,9 (C-13, CH_2), 72,0 (C-8, CH). Análise elementar para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$: valor calculado: C 70,27; H 11,01; valor encontrado: C 70,24; H 10,96.

Espectros: E-042 a E-045

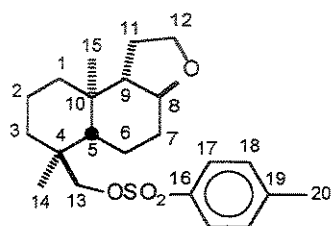


composto 7 - sólido branco, ponto de fusão 180-182 °C, $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -36,6^\circ$ (c 0,93, MeOH). $R_f = 0,31$ (diclorometano:metanol 9:1). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 0,77 (3H, s, H-15), 0,89 (1H, dd, $J = 13,49$; 3,27, H-1eq), 1,03 (3H, s, H-14), 1,16 (1H, dt, $J = 9,94$; 2,98 H-9), 1,20-1,23 (1H, m, H-3eq), 1,27-1,30 (1H, m, H-5), 1,35-1,38 (1H, m, H-2eq), 1,41-1,51 (3H, m, H-3ax, H-11ax,eq), 1,57-1,73 (8H, m, H-1ax, H-2ax, H-6ax,eq, H-7eq, 3 OH), 1,86-1,89 (1H, m, H-7ax), 2,99 (1H, d, $J = 11,07$, H-13), 3,36 (1H, d, $J = 11,07$, H-13), 3,51-3,56 (1H, m, H-12), 3,60-3,65 (1H, m, H-12), 3,89 (1H, d, $J = 2,71$, H-8). RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD): δ 17,0 (C-14, CH_3), 17,8 (C-2, CH_2), 18,1 (C-15, CH_3), 18,8 (C-6, CH_2), 28,6 (C-11, CH_2), 35,8 (C-7, CH_2), 36,5 (C-3, CH_2), 38,4 (C-10, C), 38,7 (C-4, C), 40,0 (C-1, CH_2), 49,8 (C-5, CH), 51,9 (C-9, CH), 61,9 (C-12, CH_2), 68,5 (C-8, CH), 72,1 (C-13, CH_2). IV (filme) 3303, 2945, 2901, 2866, 1465, 1433, 1391, 1288, 1194, 1064, 1051, 997, 974, 951, 616 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z do pico base: 207 (100%), m/z dos principais fragmentos: 81 (62%), 163 (54%), 189 (31%), 225 (29%). Análise elementar para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$: valor calculado: C 70,27; H 11,01; valor encontrado: C 70,33; H 11,05.

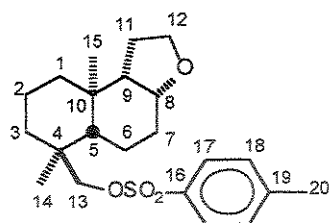
Espectros: E-046 a E-050

Compostos 8 e 9 - Em um balão de 25 mL foi colocado 170 mg (0,66 mmol) da mistura dos compostos 6 e 7. e 13 mL de piridina. À solução adicionou-se 6 equivalentes (760 mg, 3,998 mmol) de cloreto de tosila e a mistura permaneceu sob

agitação por 6 horas a temperatura ambiente. Após este tempo, a solução foi vertida em um funil de separação e adicionou-se 30 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada exaustivamente com solução de HCl 5% até eliminar toda a piridina. A fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃ e seca com MgSO₄. Após a evaporação do solvente o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer 150 mg do composto 8 e 50 mg de 9 como sólidos com 80% de rendimento.



composto 8: sólido branco, ponto de fusão: 126-128 °C, R_f = 0,28 (hexano:acetato de etila 8:2), [α]_D²⁰ = - 3,2° (c = 2,66, CHCl₃). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 0,78 (3H, s, H-14), 0,82 (3H, s, H-15), 1,07-1,11 (1H, m, H-1 ou 3), 1,16-1,23 (5H, m, H-2,5,7,9), 1,28-1,33 (1H, m, H-1 ou 3), 1,43-1,50 (3H, m, H-1,3,6), 1,56-1,68 (2H, m, H-6,11), 1,71-1,77 (1H, m, H-11), 2,02-2,05 (1H, m, H-7), 2,45 (3H, s, H-20), 3,24 (1H, td, *J* = 4,52; 10,50, H-8), 3,53 (1H, d, *J* = 9,28, H-13), 3,70 (1H, d, *J* = 9,28, H-13), 3,83-3,90 (2H, m, H-12), 7,35 (2H, d, *J* = 8,42, H-18), 7,78 (2H, d, *J* = 8,42, H-17). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (C-15, CH₃), 16,9 (C-14, CH₃), 17,4 (C-6, CH₂), 20,0 (C-2, CH₂), 21,6 (C-20, CH₃), 24,5 (C-11, CH₂), 31,8 (C-7, CH₂), 35,5 (C-1 ou C-3, CH₂), 36,1 (C-10, C), 36,7 (C-4, C), 38,6 (C-1 ou C-3, CH₂), 48,3 (C-5, CH), 57,9 (C-9, CH), 67,2 (C-12, CH₂), 77,1 (C-8, CH), 77,7 (C-13, CH₂), 127,8 (C-17, CH), 129,8 (C-18, CH), 132,8 (C-19, C), 144,7 (C-16, C). IV (pastilha de KBr) 2944, 2924, 2870, 1598, 1460, 1388, 1355, 1194, 1176, 1145, 1098, 1049, 1020, 987, 969, 934, 852, 822 cm⁻¹. EM (70 eV) m/z do pico base: 207 (100%), m/z dos principais fragmentos: 69 (26%), 81 (37%), 91 (44%), 107 (22%), 135 (16%), 163 (21%), 191 (20%), 220 (33%), 392 (35%). EM-AR: calculada: 392,20213 encontrada: 392,20209. **Análise elementar** para C₂₂H₃₂O₄S: valor calculado: C 67,37; H 8,22; valor encontrado: C 67,37; H 8,32. Espectros: E-051 a E-055

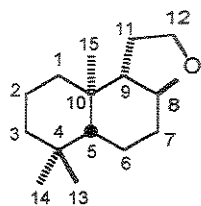


composto 9: sólido branco, ponto de fusão: 115-116 °C, $R_f = 0,37$ (hexano:acetato de etila 8:2), $[\alpha]^{20}_D = -19,0^\circ$ ($c = 3,14$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,80 (3H, s, H-14), 0,83-0,89 (1H, m, H-1 ou H-3), 0,91 (3H, s, H-15), 1,06 (1H, ddd, $J = 2,93; 5,49; 12,82$, H-6), 1,18 (1H, dd, $J = 2,20, 12,08$, H-5), 1,26-1,30 (1H, m, H-1 ou 3), 1,33-1,65 (7H, m, H-1,2,3,6,7,9), 1,81-1,89 (2H, m, H-11), 2,02 (1H, dq, $J = 1,83, 14,28$, H-7), 2,46 (3H, s, H-20), 3,47 (1H, d, $J = 9,52$, H-13), 3,63 (1H, td, $J = 1,83, 4,76$, H-8), 3,67-3,81 (2H, m, H-12), 3,76 (1H, d, $J = 9,52$, H-13), 7,35 (2H, d, $J = 8,06$, H-18), 7,78 (2H, d, $J = 8,06$, H-17). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 15,9 (C-14, CH_3), 17,1 (C-6, CH_2), 17,2 (C-2, CH_2), 17,6 (C-15, CH_3), 21,6 (C-20, CH_3), 27,1 (C-11, CH_2), 27,7 (C-7, CH_2), 35,3 (C-1 ou C-3, CH_2), 35,4 (C-10, C), 36,7 (C-4, C), 39,8 (C-1 ou C-3, CH_2), 45,5 (C-5, CH), 52,2 (C-9, CH), 66,3 (C-12, CH_2), 77,4 (C-8, CH), 77,8 (C-13, CH_2), 127,8 (C-17, CH), 129,8 (C-18, CH), 132,9 (C-19, C), 144,6 (C-16, C). IV (pastilha de KBr): 2984, 2930, 2870, 2820, 1600, 1465, 1389, 1354, 1195, 1100, 1046, 1026, 962, 842, 797, 670 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z do pico base: 207 (100%), m/z dos principais fragmentos: 91 (62%), 135 (16%), 163 (21%), 220 (31%), 392 (31%). EM-AR: calculada: 392,20213 encontrada: 392,20221. Análise elementar para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}$: valor calculado: C 67,37; H 8,22; valor encontrado: C 67,19; H 8,07.

Espectros: E-056 a E-060

Composto 10 - Em um balão de duas bocas de 25 mL equipado com barra magnética e condensador, foi adicionado 110 mg (0,28 mmol) do composto tosilado 8 e 6 mL de DMF. À solução mantida sob agitação, foi adicionado 210 mg (1,4 mmol) de NaI e 182 (2,8 mmol) mg de zinco em pó e a temperatura elevada a 120 °C por 6 horas. A mistura foi resfriada, diluída com diclorometano e filtrada. Em seguida a solução foi lavada sucessivamente com ácido clorídrico diluído e solução aquosa de tiosulfato. Após a concentração do extrato, este foi submetido a purificação por coluna cromatográfica utilizando éter de petróleo: acetato de etila 95:05 para fornecer 30 mg de produto (mistura do odorífero + produtos de rearranjo) com 48%

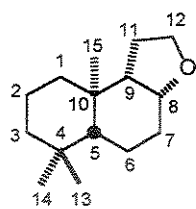
de rendimento. Após o tratamento desta mistura com 1 equivalente de ácido metacloroperbenzóico em diclorometano a temperatura ambiente (30 minutos), o produto 10 foi isolado como um óleo incolor com 39% de rendimento.



ent-8-norambrox (10) - óleo incolor, $R_f = 0,62$ (hexano:acetato de etila 9:1), $[\alpha]_D^{20} = + 21,1^\circ$ ($c = 1,5$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,84 (3H, s, H-14); 0,85 (3H, s, H-15); 0,89 (3H, s, H-13); 0,95 (1H, dd, $J = 12,08; 2,93$); 1,03-1,32 (4H, m, H-1, 3, 7, 9); 1,39-1,78 (7H, m, H-1, 2, 3, 6, 11); 2,15-2,22 (1H, m, H-7); 3,31 (1H, td, $J = 10,62$; 4,39, H-8); 3,86-3,91 (2H, m, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,5 (CH_3 , C-15); 19,1 (CH_2 , C-2); 21,2 (CH_2 , C-6); 22,0 (CH_3 , C-14); 25,1 (CH_2 , C-11); 32,9 (CH_2 , C-7); 33,6 (C, C-4); 34,3 (CH_3 , C-13); 37,3 (C, C-10); 40,2 (CH_2 , C-1); 42,9 (CH_2 , C-3); 56,2 (CH, C-5); 58,7 (CH, C-9); 67,9 (CH_2 , C-12); 78,2 (CH, C-8). EM (70 eV) m/z do pico base: 41 (100%) m/z dos principais fragmentos: 222 (15%), 207 (11%), 137 (15%), 123 (20%), 109 (20%), 95 (31%), 81 (40%), 67 (55%), 55 (69%).

Espectros: E-061 a E-064

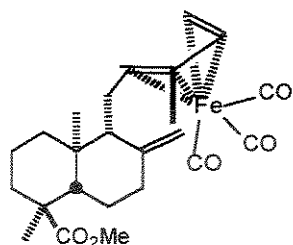
Composto 11 - Em um balão de duas bocas de 50 mL equipado com barra magnética e condensador, foi adicionado 400 (1,02 mmol) mg do composto tosilado 9 e 20 mL de DMF. À solução mantida sob agitação, foi adicionado 765 mg (5,1 mmol) de NaI e 663 (10,2 mmol) mg de zinco em pó e a temperatura elevada a 120°C por 6 horas. A mistura foi resfriada, diluída com diclorometano e filtrada. Em seguida a solução foi lavada sucessivamente com ácido clorídrico diluído e solução aquosa de tiosulfato. Após a concentração do extrato, este foi submetido a purificação por coluna cromatográfica utilizando éter de petróleo: acetato de etila 95:05 para fornecer 130 mg de produto (mistura do odorífero + produtos de rearranjo) com 57% de rendimento. Após o tratamento da mistura com 1 equivalente de ácido metacloroperbenzóico em diclorometano a temperatura ambiente (30 minutos), o produto 11 foi isolado como um óleo incolor com 37% de rendimento.



ent-8-epinorambrox (11) - óleo incolor, $R_f = 0,57$ (hexano:acetato de etila 9:1), $[\alpha]^{20}_D = -8,24^\circ$ ($c = 2,1$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86-0,89 (2H, m, H-1, 5); 0,87 (3H, s, H-14); 0,90 (3H, s, H-13); 0,93 (3H, s, H-15); 1,17 (1H, td, $J = 13,62$; 3,67, H-3); 1,35-1,39 (1H, m, H-6); 1,40-1,51 (3H, m, H-2, 3); 1,55 (1H, dt, $J = 13,62$; 3,21, H-6); 1,59-1,71 (3H, m, H-1, 7, 9); 1,84-1,91 (2H, m, H-11); 2,15 (1H, m, H-7); 3,67 (1H, td, $J = 4,74$; 1,53, H-8); 3,69-3,73 (1H, m, H-12); 3,80 (1H, q, $J = 8,11$, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 15,4 (CH_3 , C-15); 17,6 (CH_2 , C-2); 18,2 (CH_2 , C-6); 22,1 (CH_3 , C-14); 27,2 (CH_2 , C-11); 28,4 (CH_2 , C-7); 33,0 (C, C-4); 33,7 (CH_3 , C-13); 35,7 (C, C-10); 40,9 (CH_2 , C-1); 42,2 (CH_2 , C-3); 52,7 (CH, C-9); 53,0 (CH, C-5); 66,3 (CH_2 , C-12); 77,8 (CH, C-8). IV (filme): 3432, 2954, 2922, 2868, 1630, 1459, 1384, 1364, 1287, 1102, 1021, 986, 974, 874 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z do pico base: 137 (100%) m/z dos principais fragmentos: 222 (55%), 207 (21%), 183 (9%), 163 (9%), 149 (13%), 123 (32%), 109 (32%), 97 (69%), 81 (62%), 69 (91%), 55 (48%). EM-AR: calculada: 222,19837 encontrada: 222,19851.

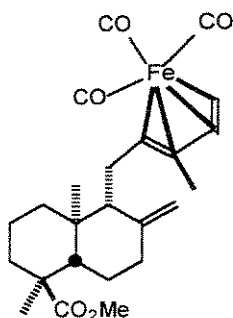
Espectros: E-065 a E-069

Compostos 12a e 12b - O ozato de metila (140 mg, 0,44 mmol) foi dissolvido em 9 mL de éter dibutílico, e então adicionou-se 3 equivalentes de ferro pentacarbonila. A reação permaneceu por 36 horas em refluxo e sob agitação, na ausência de luz. Após o término da reação, a solução foi filtrada em florissil e o solvente foi removido com pressão reduzida (30 mmHg). O bruto da reação foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente: éter de petróleo:acetato de etila 99:01) seguido por cromatografia de camada preparativa (eluente: éter de petróleo:acetato de etila 98:02, 3 eluições) para fornecer 95 mg 12a ($R_f = 0,59$ hexano:acetato de etila 98:02, 3 eluições) e 65 mg de 12b ($R_f = 0,59$ hexano:acetato de etila 98:02, 3 eluições) com rendimento de 80%.



complexo 12a - cristal amarelo, ponto de fusão 129-131 °C, $[\alpha]^{20}_D = -66,4$ (c 2,58, CHCl_3), Rf = 0,59 hexano:acetato de etila 98:02, 3 eluições. RMN ^1H 300 MHz, CDCl_3): δ 0,14 (1H, dd, $J = 7,93; 2,44$, H-15), 0,72 (3H, s, H-20), 1,01-1,06 (1H, m, H-12) 1,15 (3H, s, H-19), 1,18-1,26 (2H, m, H-1eq e H-6eq), 1,44 (1H, qd, $J = 12,81; 4,27$, H-6ax), 1,55 (1H, dd, $J = 7,93; 2,44$, H-15), 1,60-1,64 (4H, m, H-2ax,eq, H-3ax,eq), 1,72-1,79 (2H, m, H-9, H-11eq), 1,82-1,87 (2H, m, H-1ax, H-11ax), 1,95 (1H, dd, $J = 12,81; 2,75$, H-5), 2,02 (1H, dd, $J = 12,81; 4,57$, H-7ax), 2,21 (3H, s, H-16), 2,33 (1H, ddd, $J = 12,81; 4,57; 2,44$, H-7eq), 3,67 (3H, s, H-21), 4,70 (1H, sl, H-17), 4,88 (1H, sl, H-17) 5,08 (1H, tl, $J = 7,93$, H-14). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 14,4 (C-20, CH_3), 16,5 (C-19, CH_3), 18,2 (C-16, CH_3), 18,3 (C-2, CH_2), 24,4 (C-11, CH_2), 26,6 (C-6, CH_2), 36,7 (C-15, CH_2), 36,9 (C-3, CH_2), 37,6 (C-7, CH_2), 38,0 (C-1, CH_2), 39,5 (C-10, C), 47,7 (C-4, C), 49,7 (C-5, CH), 51,9 (C-21, CH_3), 58,8 (C-9, CH), 63,3 (C-12, CH), 82,2 (C-14, CH), 102,7 (C-13, C), 107,5 (C-17, CH_2), 147,4 (C-8, C), 179,4 (C-18, C), 212,5 (C-22, C). IV (filme) 3079, 2991, 2935, 2841, 2036, 1968, 1950, 1722, 1642, 1445, 1391, 1247, 1204, 1132, 1104, 622 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z do pico base: 372 (100%), m/z dos principais fragmentos: 290 (17%), 400 (12%), 356 (5%), 456 (3%), 316 (3%). EM-AR: calculada: 456,15995 encontrada: 456,15994. Análise elementar para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Fe}$: valor calculado: C 63,15; H 7,08; valor encontrado: C 63,11; H 7,27.

Espectros: E-070 a E-074

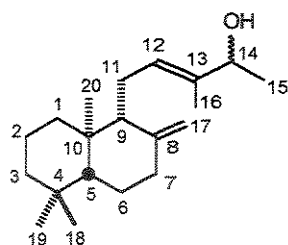


complexo 12b - sólido amarelo, ponto de fusão de 129-131 °C e rotação ótica $[\alpha]^{20}_D = +9,3$ (c 2,28, CHCl_3), Rf = 0,59 hexano:acetato de etila 98:02, 3

eluições. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,01 (1H, dd, $J = 8,06$; 2,56, H-15), 0,73 (3H, s, H-20), 1,13 (1H, tl, $J = 4,39$, H-12) 1,16 (3H, s, H-19), 1,19-1,30 (2H, m, H-1eq e H-6eq), 1,46 (1H, qd, $J = 12,82$; 4,76, H-6ax), 1,51 (1H, dd, $J = 8,06$; 2,56, H-15), 1,55-1,61 (3H, m, H-2ax,eq, H-3eq), 1,65-1,73 (2H, m, H-1ax,H-11ax), 1,86-1,90 (1H, m, H-3ax), 1,92-1,95 (2H, m, H-9, H-11eq), 2,01 (1H, dd, $J = 12,82$; 2,56, H-5), 2,13 (1H, td, $J = 12,82$; 5,12, H-7ax), 2,18 (3H, ddd, $J = 12,82$; 4,76; 2,20, H-7eq), 3,70 (3H, s, H-21), 4,42 (1H, s, H-17), 4,85 (1H, s, H-17) 5,14 (1H, tl, $J = 8,06$, H-14). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,8 (C-20, CH_3), 16,5 (C-19, CH_3), 18,3 (C-16, CH_3), 18,7 (C-2, CH_2), 24,3 (C-11, CH_2), 26,8 (C-6, CH_2), 36,3 (C-15, CH_2), 36,8 (C-3, CH_2), 37,6 (C-1, CH_2), 37,6 (C-7, CH_2), 39,0 (C-10, C), 47,7 (C-4, C), 49,8 (C-5, CH), 51,9 (C-21, CH_3), 58,3 (C-9, CH), 65,6 (C-12, CH), 81,4 (C-14, CH), 103,3 (C-13, C), 107,5 (C-17, CH_2), 148,0 (C-8, C), 179,4 (C-18, C), 212,6 (C-22, C). IV (filme) 2988, 2928, 2870, 2033, 1945, 1733, 1646, 1438, 1386, 1242, 1172, 1131, 893, 623 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z do pico base: 372 (100%), m/z dos principais fragmentos: 290 (20%), 400 (9%), 356 (7%), 456 (7%). EM-AR: calculada: 392,20213 encontrada: 392,20221. Análise elementar para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}$: valor calculado: C 67,37; H 8,22; valor encontrado: C 67,19; H 8,07.

Espectros: E-075 a E-079

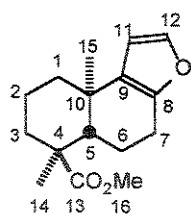
Composto 17 - 200 mg (0,44 mmol) do complexo dieno-ferrotricarbonila foi dissolvido em 2 mL de THF. Em seguida, adicionou-se 0,5 mL de água em banho de gelo (0 °C). Sobre a solução adicionou-se 140 mg (0,44 mmol) de acetato de mercúrio que permaneceu em agitação em banho de gelo por 30 minutos. Após este tempo, o banho de gelo foi retirado e adicionou-se 2 mL de solução NaOH 3M e 20 mg (0,53 mmol) de NaBH_4 que permaneceu em agitação por mais 12 horas. Após este período, foi adicionado 10 mL de solução saturada de K_2CO_3 e as fases orgânica e aquosa foram separadas. A fase orgânica foi secada com MgSO_4 , concentrada e submetida a purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando-se como eluente éter de petróleo/acetato de etila 9/1 para fornecer 100 mg de material de partida e 26 mg de produto 17 com 20% de rendimento.



Composto 17 - óleo incolor, $R_f = 0,15$ (hexano:acetato de etila 9:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,74 (3H, s, H-20), 1,16 (3H, s, H-19), 1,16-1,26 (2H, m, H-1, H-6), 1,22 (3H, d, $J = 6,23$, H-15), 1,45 (1H, qd, $J = 4,39$; 12,82, H-6), 1,56-1,62 (4H, m, H-2a, H-2e, H-3a, H-3e), 1,64 (3H, s, H-16), 1,68-1,83 (1H, m, H-1), 1,81, (1H, dl, $J = 12,08$, H-9), 1,97 (1H, dd, $J = 2,56$; 12,45, H-5), 1,96-2,08 (2H, m, H-7, H-11), 2,18-2,26 (1H, m, H-11), 2,32 (1H, dq, $J = 2,20$, 12,82, H-7), 3,67 (3H, s, H-21), 4,18 (1H, q, $J = 6,23$, H-14), 4,46 (1H, d, $J = 8,79$, H-17), 4,81 (1H, sl, H-17), 5,31 (1H, tl, $J = 6,23$, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 11,4 (CH_3 , C-16), 14,5 (CH_3 , C-20), 16,5 (CH_3 , C-19), 18,3 (CH_2 , C-2), 21,3 (CH_3 , C-15), 22,0 (CH_2 , C-11), 26,5 (CH_2 , C-6), 36,9 (CH_2 , C-3), 37,5 (CH_2 , C-7), 38,0 (CH_2 , C-1), 38,8 (C, C-10), 47,6 (C, C-4), 49,7 (CH, C-5), 51,8 (CH_3 , C-21), 57,0 (CH, C-9), 73,4 (CH, C-14), 107,9 (CH_2 , C-17), 125,7 (CH, C-12), 137,9 (C, C-13), 148,1 (C, C-8), 179,4 (C, C-18). IV (filme): 3422, 2974, 2932, 2866, 1724, 1644, 1445, 1387, 1247, 1197, 1173, 1147, 1130, 1104, 983, 738 cm^{-1} .

Espectros: E-080 a E-084

Composto 18 - 20 mg (0,07 mmol) do aldeído 4 foi diluído em 5 mL de benzeno seco. Foi utilizado 1 equivalente de etileno glicol e quantidade catalítica de ácido *p*-tolueno sulfônico. O sistema adaptado com Dean-Stark foi aquecido até o refluxo e permaneceu nesta temperatura por 30 minutos. Após este período o aquecimento foi desligado e quando a reação chegou a temperatura ambiente, adicionou-se solução de NaHCO_3 10%. A fase orgânica foi extraída e seca com MgSO_4 . O produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando como eluente éter de petróleo:acetato de etila 95:05 para fornecer 9 mg (48%) do composto 18.

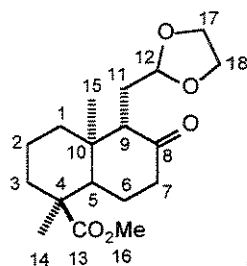


Composto 18 - óleo amarelo claro. $R_f = 0,73$ (hexano:acetato de etila

1:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (3H, s, H-14), 1,15 (3H, s, H-15), 1,30-1,39 (2H, m, H-1, H-6), 1,50-1,78 (5H, m, H-2a, H-2e, H-3a, H-3e, H-6), 1,82-1,86 (1H, m, H-1), 2,06 (1H, dd, $J = 1,83$; 12,09, H-5), 2,51-2,56 (2H, m, H-7a, H-7e), 3,58 (3H, s, H-16), 6,08 (1H, d, $J = 2,20$, H-11), 7,11 (1H, d, $J = 2,20$, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 16,1 (CH_3 , C-14), 18,0 (CH_2 , C-2), 21,7 (CH_2 , C-6), 23,6 (CH_3 , C-15), 24,1 (CH_2 , C-7), 33,8 (C, C-10), 36,9 (CH_2 , C-3), 37,4 (CH_2 , C-1), 46,5 (CH, C-5), 47,2 (C, C-4), 51,9 (CH_3 , C-16), 106,7 (CH, C-11), 129,8 (C, C-9), 140,7 (CH, C-12), 148,3 (C, C-8), 179,0 (C, C-13).

Espectros: E-085 a E-088

Composto 19 - Em um balão de duas bocas acoplado a Dean-Stark e condensador de refluxo foi adicionado 500 mg (1,78 mmol) do aldeído 4 que foi diluído em 30 mL de benzeno seco. Adicionou-se 0,12 mL (2,14 mmol) de etilenoglicol e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico. Após atingir a temperatura de refluxo, o meio reacional permaneceu durante 1 hora em agitação. O aquecimento foi retirado e quando se atingiu a temperatura ambiente a reação foi lavada com solução de NaHCO_3 5%, extraída com acetato de etila, e seca com MgSO_4 . O produto concentrado resultante foi purificado por cromatografia em sílica-gel utilizando-se como eluente a mistura de éter de petróleo:acetato de etila 85:15 para fornecer 500 mg do composto 19 com 90% de rendimento.



Composto 19 - sólido branco, ponto de fusão = 118 °C, $R_f = 0,44$

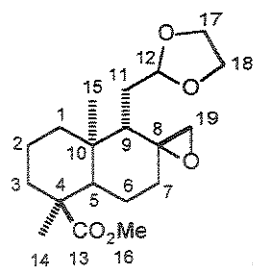
(hexano:acetato de etila 1:1), $[\alpha]_D^{20} = +43,2^\circ$ ($c = 2,56$, CHCl_3). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,71 (3H, s, H-14), 1,17 (3H, s, H-15), 1,32 (1H, td, $J = 4,15$; 12,94, H-1), 1,43

(1H, dd, $J = 6,84$; 13,43, H-11), 1,49-1,68 (4H, m, H-2a, H-2e, H-3, H-6), 1,69-1,79 (3H, m, H-1, H-3, H-6), 2,28 (1H, ddd, $J = 2,93$; 10,01, 16,36, H-11), 2,37-2,44 (4H, m, H-5, H-7a, H-7e, H-9), 3,68 (3H, s, H-16), 3,76-3,82 (2H, m, H-18), 3,87-3,95 (2H, m, H-17), 4,80 (1H, dd, $J = 2,93$; 6,84, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,9 (CH_3 , C-14), 16,5 (CH_3 , C-15), 17,7 (CH_2 , C-2), 25,8 (CH_2 , C-6), 25,9 (CH_2 , C-11), 36,9 (CH_2 , C-3), 37,9 (CH_2 , C-1), 41,2 (C, C-4), 41,8 (CH_2 , C-7), 47,3 (C, C-10), 48,2 (CH, C-5), 52,1 (CH_3 , C-16), 58,8 (CH, C-9), 64,6 (CH_2 , C-18), 64,7 (CH_2 , C-17), 103,4 (CH, C-12), 178,7 (C, C-13), 210,5 (C, C-8). IV (pastilha de KBr): 2950, 2886, 1722, 1471, 1429, 1410, 1389, 1247, 1189, 1168, 1143, 1115, 1050, 1014, 979, 959, 855 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z pico base: 87 (100%), m/z fragmentos principais: 324 (5%), 265 (9%), 163 (12%), 121 (6%), 73 (59%). EM-AR: calculada: 324,19367 encontrada: 324,19366.

Espectros: E-089 a E-093

Preparação do iodeto de trimetilsulfônio - em um balão de 25 mL tampado e protegido da luz foi adicionado 0,73 mL (10 mmol) de sulfeto de dimetila e 0,62 mL (10 mmol) de iodeto de metila. A mistura foi deixada durante 12 horas em repouso. O sólido branco formado foi recristalizado de etanol/água 95/05 e seco em Abderhauden com pentóxido de fósforo.

Composto 20 - Em um balão de 50 mL contendo 177 mg (0,86 mmol) de iodeto de trimetilsulfônio (1,4 eq.) foi adicionado 8 mL de THF seco sob agitação. Esta suspensão foi colocada em banho de gelo e então, adicionou-se 0,5 mL de *n*-butil lítio (1,5 M). Após 5 minutos foi adicionado 200 mg (0,62 mmol) do acetal 19 diluído em 2 mL de THF. A agitação foi mantida durante 30 minutos em banho de gelo e 1 hora a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado em rota-evaporador e a extração foi feita com hexano após a adição de 5 mL de água no balão. O produto obtido foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando-se como eluente éter de petróleo/acetato de etila 85/15 para fornecer 50 mg de 20 com 25% de rendimento.

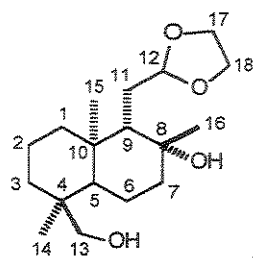


Composto 20 - sólido branco, ponto de fusão 63,2-64,4 °C e $[\alpha]_{20}^D = -26,6^\circ$ ($c = 1,28$, CHCl₃). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (3H, s, H-14), 1,10-1,27 (3H, m, H-1, H-6, H-11), 1,20 (3H, s, H-15), 1,30 (1H, ddd, $J = 2,44; 4,15; 13,92$, H-7), 1,48 (1H, ddd, $J = 0,98; 5,37; 15,38$, H-11), 1,54-1,64 (3H, m, H-2a, H-2e, H-3), 1,70-1,79 (4H, m, H-1, H-3, H-5, H-6), 1,93 (1H, dd, $J = 2,20; 12,45$, H-9), 1,99 (1H, td, $J = 4,88; 13,92$, H-7), 2,29 (1H, d, $J = 4,03$, H-19), 2,70 (1H, d, $J = 4,03$, H-19'), 3,66 (3H, s, H-16), 3,78-3,85 (2H, m, H-17), 3,91-3,99 (2H, m, H-18), 4,74 (1H, dd, $J = 3,78; 5,37$, H-12). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 14,8 (CH₃, C-14), 16,5 (CH₃, C-15), 17,6 (CH₂, C-2), 22,7 (CH₂, C-6), 25,6 (CH₂, C-11), 35,2 (CH₂, C-7), 36,9 (CH₂, C-3), 37,6 (CH₂, C-1), 38,8 (C, C-4), 46,8 (CH, C-5), 47,7 (C, C-10), 48,8 (CH₂, C-19), 49,1 (CH, C-9), 51,9 (CH₃, C-16), 57,4 (C, C-8), 64,7 (CH₂, C-17), 64,8 (CH₂, C-18), 104,8 (CH, C-12), 179,3 (C, C-13). IV (pastilha de KBr): 2935, 2887, 1717, 1431, 1421, 1393, 1244 cm⁻¹. EM (70 eV) m/z pico base: 73 (100%), m/z principais fragmentos: 338 (25%), 323 (11%), 263 (17%), 237 (19%), 121 (16%). EM-AR: calculada: 338,20932 encontrada: 338,20930. **Análise elementar** para C₁₉H₃₀O₅: valor calculado: C 67,47; H 8,94; valor encontrado: C 67,45; H 8,92.

Espectros: E-094 a E-098

Composto 21 - Em um balão de duas bocas equipado com barra magnética e condensador, foi pesado 67 mg (1,81 mmol) de LiAlH₄ e adicionado 15 mL de THF. Em seguida, uma solução de 300 mg (0,89 mmol) da oxirana 20 em 5 mL de THF foi introduzido via seringa no balão e a mistura foi aquecida a 70 °C durante 3 horas. Após este período, o aquecimento foi retirado e adicionou-se lentamente gotas de H₂O para eliminar o excesso de hidreto e em seguida adicionou-se solução de NaOH 15%, gota a gota, até formar um precipitado branco e a fase orgânica tornar-se límpida. A solução foi filtrada e lavada com solução saturada de NaCl. Após a concentração, o produto foi purificado por coluna de cromatografia em sílica-gel com éter de

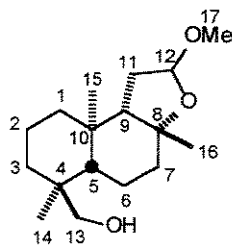
petróleo:acetato de etila 7:3 para fornecer 230 mg do diol 21 com 83% de rendimento.



Composto 21 - óleo incolor, $R_f = 0,35$ (hexano:acetato de etila 1:1), $[\alpha]^{20}_D = -22,4^\circ$ ($c = 3,42$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,77 (3H, s, H-14); 0,89-0,94 (1H, m, H-3); 0,98 (3H, s, H-15); 1,15 (3H, s, H-18); 1,20-1,36 (3H, m, H-1, 5, 9); 1,39-1,76 (9H, m, H-1, 2, 3, 5, 6, 7, 9); 1,86 (1H, dt, $J = 15,38$; 4,76, H-11); 3,11 (1H, d, $J = 10,99$, H-13); 3,41 (1H, d, $J = 10,99$, H-13); 3,80-3,98 (4H, m, H-16, 17); 4,91 (1H, dd, $J = 5,86$; 4,76, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 15,5 (CH_3 , C-15); 17,4 (CH_2 , C-2); 17,5 (CH_3 , C-14); 18,0 (CH_2 , C-6); 29,7 (CH_2 , C-11); 30,9 (CH_3 , C-18); 35,1 (CH_2 , C-1); 37,6 (C, C-4); 38,3 (C, C-10); 38,8 (CH_2 , C-3); 41,9 (CH_2 , C-7); 48,6 (CH, C-5); 53,3 (CH, C-9); 64,6 (CH_2 , C-16); 64,6 (CH_2 , C-17); 72,8 (C, C-8); 105,9 (CH, C-12). IV (filme): 3445, 2929, 2887, 1636, 1463, 1387, 1268, 1137, 1041, 974, 950, 910, 834 cm^{-1} .

Espectros: E-099 a E-103

Composto 22 - Em um balão de 25 mL foi adicionado 34 mg (0,11 mmol) do diol 21, 10 mL de metanol e solução de HCl 1% até pH 3,0. Esta solução foi agitada por 2 horas a temperatura ambiente para fornecer 26 mg do composto 22 como sólido branco com 85% de rendimento. O produto foi obtido com grau de pureza razoável após a extração. A tentativa de purificação por coluna cromatográfica em sílica-gel resultou em decomposição parcial do composto.

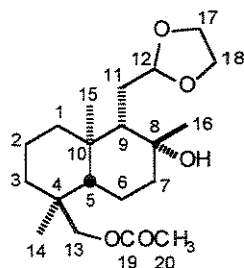


Composto 22 - sólido branco, ponto de fusão = 107-109 $^\circ\text{C}$, $R_f = 0,64$ (hexano:acetato de etila 1:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,82 (3H, s, H-14); 0,88-0,89 (1H, m, H-3); 0,92 (3H, s, H-15); 1,18-1,64 (10H, m, H-1, 2, 3, 5, 6, 7, 9);

1,26 (3H, s, H-16); 1,99-2,18 (3H, m, H-7, 11); 3,13 (1H, d, $J = 10,99$, H-13); 3,41 (1H, d, $J = 10,99$, H-13); 4,93 (1H, dd, $J = 5,86$; 4,39, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 16,4 (CH_3 , C-15); 17,7 (CH_2 , C-2); 18,1 (CH_3 , C-14); 18,3 (CH_2 , C-6); 30,8 (CH_3 , C-16); 34,9 (CH_2 , C-11); 35,4 (CH_2 , C-1); 35,5 (C, C-4); 35,7 (CH_2 , C-7); 37,5 (C, C-10); 41,1 (CH_2 , C-3); 44,7 (CH, C-5); 55,3 (CH_3 , C-17); 58,1 (CH, C-9); 71,9 (CH_2 , C-13); 82,6 (CH, C-8); 105,6 (CH, C-12). IV (filme): 3467, 2981, 2913, 2840, 1461, 1381, 1365, 1294, 1266, 1229, 1210, 1106, 1080, 1061, 989, 937, 857, 796 cm^{-1} .

Espectros: E-104 a E-108

Composto 23 - Em um balão de 50 mL foi adicionado 130 mg (0,42 mmol) do diol 21, 28 mL de piridina, 5 mL de anidrido acético e 57 mg de imidazol. A mistura permaneceu em agitação à temperatura ambiente por duas horas. Em seguida, o conteúdo do balão foi vertido em um funil de separação e adicionou-se 30 mL de acetato de etila. A solução foi lavada exaustivamente com solução de HCl 5% até eliminar toda a piridina. A fase orgânica foi neutralizada com solução de NaHCO_3 5%, seca com MgSO_4 e concentrada. Após purificação do produto por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando éter de petróleo:acetato de etila 8:2, obteve-se 135 mg do composto 23 com 92% de rendimento.

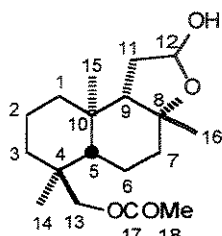


Composto 23 - sólido branco, ponto de fusão = 89-90 °C, $R_f = 0,55$ (hexano:acetato de etila 1:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (3H, s, H-14); 0,92-0,94 (1H, m, H-3); 0,99 (3H, s, H-15); 1,09-1,76 (12H, m, H-1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11); 1,88 (1H, dt, $J = 15,38$; 4,76, H-11); 2,07 (3H, s, H-20); 3,64 (1H, d, $J = 10,99$, H-13); 3,82-3,98 (5H, m, H-13, 16, 17); 4,94 (1H, t, $J = 5,86$, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 15,6 (CH_3 , C-15); 17,4 (CH_2 , C-2); 17,6 (CH_3 , C-14); 18,4 (CH_2 , C-6); 21,1 (CH_3 , C-20); 29,9 (CH_2 , C-11); 31,1 (CH_3 , C-18); 35,7 (CH_2 , C-1); 36,6 (C, C-4); 38,5 (C, C-10); 38,9 (CH_2 , C-3); 42,1 (CH_2 , C-7); 49,4 (CH, C-5); 53,5 (CH, C-9); 64,7 (CH_2 , C-16); 64,7 (CH_2 , C-17); 72,7 (C, C-8); 72,7 (CH_2 , C-13); 105,9 (CH, C-12); 171,1 (C, C-19). IV (filme):

2960, 2925, 2849, 1733, 1465, 1418, 1386, 1254, 1138, 1057, 1040, 1026, 973, 945, 914 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z do pico base: 73 (100%) m/z dos principais fragmentos: 354 (1%), 339 (7%), 232 (8%), 193 (25%), 175 (44%), 135 (24%), 123 (8%), 99 (72%), 81 (12%), 55 (7%).

Espectros: E-109 a E-111

Composto 24 - Em um balão de 25 mL foi adicionado 135 mg (0,38 mmol) do composto monoacetilado 23, 10 mL de THF e três gotas de HCl 1% (pH próximo a 3). A mistura foi deixada em agitação por 12 horas. A solução foi neutralizada com solução de NaHCO_3 5%, seca com MgSO_4 e concentrada. Após purificação por cromatografia em sílica-gel utilizando éter de petróleo:acetato de etila 8:2, obteve-se 92 mg do composto 24 com 78% de rendimento.



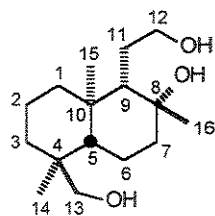
Composto 24 - óleo incolor, $R_f = 0,52$ (hexano:acetato de etila 1:1).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,81-0,94 (1H, m, H-3); 0,89 (3H, s, H-14); 0,91 (3H, s, H-15); 1,06-1,68 (10H, H-1, 2, 3, 5, 6, 7, 9); 1,32 (3H, s, H-16); 2,01-2,20 (2H, m, H-7, 11); 2,07 (3H, s, H-18); 3,19 (1H, d, $J = 3,29$, OH); 3,67 (1H, d, $J = 10,62$, H-13); 3,85 (1H, d, $J = 10,62$, H-13); 5,45 (1H, ddd, $J = 5,86; 5,76; 3,29$, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 16,4 (CH_3 , C-15); 17,5 (CH_2 , C-2); 18,0 (CH_3 , C-14); 18,5 (CH_2 , C-6); 21,1 (CH_3 , C-18); 31,1 (CH_3 , C-16); 35,5 (C, C-4); 35,8 (CH_2 , C-11); 35,9 (CH_2 , C-7); 35,9 (CH_2 , C-1); 36,4 (C, C-10); 49,9 (CH_2 , C-3); 45,8 (CH, C-5); 58,9 (CH, C-9); 73,0 (CH_2 , C-13); 82,7 (C, C-8); 98,7 (CH, C-12); 171,1 (C, C-17). IV (filme): 3414, 2927, 2851, 1737, 1465, 1381, 1240, 1085, 10335, 1010, 913, 737 cm^{-1} .

Espectros: E-112 a E-114

Composto 25 - Em um balão de duas bocas de 100 mL equipado com barra magnética foi adicionado 37 mg (1 mmol) de LiAlH_4 e adicionado 25 mL de THF. À suspensão foi adicionado 90 mg (0,29 mmol) do lactol 24 em 5 mL de THF, via

seringa, e a mistura foi mantida sob agitação por 3 horas a temperatura ambiente. O aquecimento foi retirado, e adicionou-se gotas de H₂O até eliminar o excesso de hidreto. Adicionou-se em seguida uma solução de NaOH 15%, gota a gota, até formar um precipitado branco e a fase orgânica tornar-se límpida. A solução foi filtrada e lavada com solução saturada de NaCl. Após a concentração o material foi purificado por coluna de cromatografia em sílica-gel com éter de petróleo:acetato de etila 1:1 para fornecer 63 mg do triol 25 com 80% de rendimento.



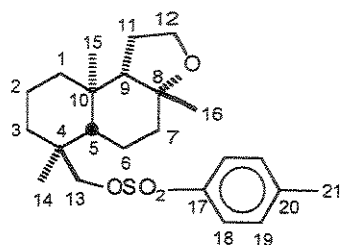
Composto 25 - sólido branco, ponto de fusão 175-176 °C, *R_f* = 0,30

(diclorometano:metanol 9:1). RMN ¹H (300 MHz, piridinaD₅) δ 0,88-0,89 (1H, m, H-5); 0,91 (3H, s, H-14); 1,00 (1H, td, *J* = 13,18; 2,56, H-1), 1,23-1,47 (2H, m, H-2, 3); 1,32 (3H, s, H-16); 1,34 (3H, s, H-15); 1,61-2,04 (9H, m, H-1, 2, 3, 6, 7, 9, 11); 2,34-2,46 (1H, m, H-11); 3,36 (1H, d, *J* = 10,62, H-13); 3,72 (1H, d, *J* = 10,62, H-13); 3,92 (2H, m, H-12). RMN ¹³C (75 MHz, piridinaD) δ 16,5 (CH₃, C-15); 18,4 (CH₂, C-2); 18,4 (CH₃, C-14); 19,0 (CH₂, C-6); 30,1 (CH₂, C-11); 31,6 (CH₃, C-16); 36,3 (CH₂, C-3); 38,4 (C, C-10); 39,0 (C, C-4); 39,6 (CH₂, C-1); 43,0 (CH₂, C-7); 49,2 (CH, C-9); 55,5 (CH, C-5); 65,1 (CH₂, C-12); 71,5 (CH₂, C-13); 72,0 (CH, C-8). IV (filme): 3424, 2917, 2865, 1635, 1465, 1378, 1170, 1048, 1012, 979, 952, 795 cm⁻¹. EM (70 eV) *m/z* do pico base: 95 (100%) *m/z* dos principais fragmentos: 270 (6%), 239 (5%), 221 (22%), 211 (27%), 181 (36%), 163 (23%), 135 (24%), 123 (93%), 109 (74%), 81 (80%), 71 (52%), 55 (67%). EM-AR: calculada: 270,21950 encontrada: 270,21946.

Espectros: E-115 a E-119

Composto 26 - Em um balão de 10 mL com barra magnética foi adicionado 60 mg (0,22 mmol) do triol 25 e 4,5 mL de piridina. À solução em agitação adicionou-se 130 mg (0,68 mmol) de cloreto de tosilato e a mistura permaneceu sob agitação por 6 horas a temperatura ambiente. Após este tempo, a solução foi vertida em um funil de separação e adicionou-se 10 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada exaustivamente com solução de HCl 5% até eliminar toda a piridina. A fase

orgânica foi lavada com solução de NaHCO_3 e seca com MgSO_4 . Após a evaporação do solvente o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer 74 mg do composto 26 com 82% de rendimento.



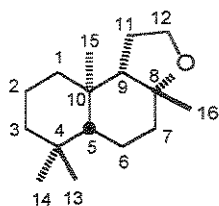
Composto 26 - sólido branco, ponto de fusão: 79-81 °C, $R_f =$

0,25 (hexano:acetato de etila 8:2), $[\alpha]^{20}_D = -18,2^\circ$ ($c = 1,4$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,81 (3H, s, H-15); 0,84-0,95 (1H, m, H-3); 0,89 (3H, s, H-14); 1,04 (3H, s, H-16); 1,07-1,62 (9H, m, H-1, 2, 3, 5, 6, 9); 1,79 (1H, ddd, $J = 13,16; 8,85; 4,31$, H-7); 1,95-2,10 (3H, m, H-7, 11); 2,46 (3H, s, H-21); 3,48 (1H, d, $J = 9,18$, H-13); 3,65-3,81 (2H, m, H-12); 3,75 (1H, d, $J = 9,18$, H-13); 7,36 (2H, d, $J = 8,62$, H=19); 7,78 (2H, d, $J = 8,62$, H-18). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 15,5 (CH_3 , C-15); 17,4 (CH_2 , C-6); 17,8 (CH_3 , C-14); 18,2 (CH_2 , C-2); 21,7 (CH_3 , C-21); 26,6 (CH_2 , C-11); 28,1 (CH_3 , C-16); 35,1 (CH_2 , C-7); 35,3 (CH_2 , C-1); 35,9 (C, C-4); 36,9 (C, C-10); 40,5 (CH_2 , C-3); 45,2 (CH, C-5); 56,8 (CH, C-9); 64,6 (CH_2 , C-12); 77,8 (CH_3 , C-13); 81,0 (CH, C-8); 127,7 (CH, C-19); 129,7 (CH, C-18); 132,9 (C, C-20); 144,5 (C, C-17). IV (filme): 2964, 2925, 2874, 1598, 1465, 1394, 1361, 1189, 1176, 1098, 1029, 961, 948, 815 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z do pico base: 391 (100%) m/z dos principais fragmentos: 219 (56%), 135 (34%), 91 (23%).

Espectros: E-120 a E-124

Composto 27 - Em um balão de duas bocas equipado com barra magnética e condensador foi adicionado 2 mL de DMF, 273 mg (1,82 mmol) de NaI e 237 mg (3,64 mmol) de Zn em pó. Em seguida, foi adicionado 74 mg (0,18 mmol) do composto tosilado 26 e o balão foi aquecido a 120 °C por 6 horas. A mistura foi resfriada, diluída com diclorometano e filtrada. Em seguida a solução foi lavada sucessivamente com ácido clorídrico diluído e solução aquosa de tiosulfato. Após a concentração do extrato, este foi submetido a purificação por coluna cromatográfica utilizando éter de petróleo: acetato de etila 95:05 para fornecer 46 mg de produtos

(mistura do odorífero + produtos de rearranjo) com 62% de rendimento. Após reação da mistura com 1 equivalente de ácido metacloroperbenzóico em diclorometano a temperatura ambiente (30 minutos), o produto foi purificado por cromatografia de coluna e isolado 15 mg do *ent*-isoambrox (27) com rendimento de 32%.



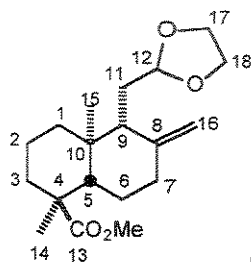
ent-isoambrox (27) - óleo incolor, $R_f = 0,63$ (hexano:acetato de etila

9:1), $[\alpha]^{20}_D = -7,1^\circ$ ($c = 0,6$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,80-0,85 (2H, m, H-1, 5); 0,87 (3H, s, H-14); 0,89 (3H, s, H-16); 0,90 (3H, s, H-15); 1,06 (3H, s, H-13); 1,17 (1H, dd, $J = 12,18$; 4,06, H-3); 1,29-1,48 (5H, m, H-9, 2, 6); 1,50-1,65 (3H, m, H-1, 3, 7); 1,82 (1H, ddd, $J = 13,66$; 8,86; 4,43, H-11); 2,06 (2H, m, H-7, 11); 3,75 (2H, m, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 15,0 (CH_3 , C-15); 18,5 (CH_2 , C-2); 18,6 (CH_2 , C-6); 22,3 (CH_3 , C-14); 26,6 (CH_2 , C-11); 28,4 (CH_3 , C-13); 33,1 (C, C-4); 33,7 (CH_3 , C-14); 35,8 (CH_2 , C-7); 36,1 (C, C-10); 41,5 (CH_2 , C-1); 42,1 (CH_2 , C-3); 52,6 (CH, C-5); 57,2 (CH, C-9); 64,7 (CH_2 , C-12); 81,3 (CH, C-8). IV (filme): 2929, 2872, 2665, 1460, 1388, 1364, 1270, 1205, 11147, 1121, 1096, 1077, 1052, 1033, 1005, 974, 927, 882 cm^{-1} .

Espectros: E-125 a E-129

Composto 28 - Em um balão de 25 mL sob fluxo de nitrogênio foram colocados 900 mg (13,8 mmol) de zinco em pó ativado⁷⁰, 8 mL de THF seco e 0,32 mL (4,56 mmol) de dibromometano. A mistura sob agitação foi resfriada a temperatura de -40°C e então, adicionou-se gota-a-gota 0,40 mL (2,32 mmol) de TiCl_4 . O banho foi removido e a mistura permaneceu sob agitação a 5°C por 3 dias. Após este período, a reação foi colocada em banho de gelo (0°C) e adicionou-se 1,6 mL de diclorometano. Uma solução preparada com 750 mg (2,32 mmol) do cetal 19 em 1,6 mL de diclorometano foi transferida para o balão reacional. O banho foi removido e a reação permaneceu sob agitação por 1,5 hora. A mistura foi diluída com 5 mL de pentano e adicionaram-se cuidadosamente 2 mL de solução de bicarbonato de sódio saturada. A fase orgânica foi transferida para um erlenmeyer e o resíduo foi lavado com pentano. As fases combinadas foram secas com sulfato de sódio e evaporada. O

produto foi purificado por coluna cromatografica em sílica-gel utilizando como eluente éter de petróleo/acetato de etila (95:05) para fornecer 540 mg de 28 com 73% de rendimento.

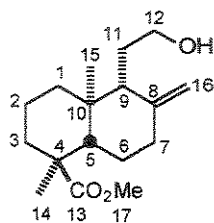


Composto 28 - sólido branco, ponto de fusão 115-116 °C, $R_f = 0,72$ (hexano:acetato de etila 1:1), $[\alpha]_D^{20} = -21,7^\circ$ ($c = 2,07$, CHCl_3). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,70 (3H, s, H-15), 1,15 (3H, s, H-14), 1,20-1,24 (2H, m, H-1,6), 1,45 (1H, qd, $J = 4,27, 12,82$, H-6), 1,55-1,61 (3H, m, H-2,6), 1,66-1,80 (4H, m, H-1,3,11), 1,89 (1H, tdl, $J = 2,13, 12,66$, H-11), 2,00-2,07 (2H, m, H-5,9), 2,09 (1H, td, $J = 4,27, 12,66$, H-7), 2,35 (1H, ddd, $J = 2,13, 4,27, 12,82$, H-7), 3,66 (3H, s, H-13), 3,81-3,84 (2H, m, H-16), 3,95-3,98 (2H, m, H-17), 4,61 (1H, sl, H-18), 4,86 (1H, sl, H-18), 4,86-4,89 (1H, m, H-12). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 14,6 (CH_3 , C-15), 16,5 (CH_3 , C-14), 18,4 (CH_2 , C-2), 26,6 (CH_2 , C-6), 28,5 (CH_2 , C-11), 36,9 (CH_2 , C-3), 37,6 (CH_2 , C-7), 37,9 (CH_2 , C-1), 38,5 (C, C-4), 47,7 (C, C-10), 49,5 (CH, C-5), 51,8 (CH_3 , C-19), 52,0 (CH, C-9), 64,6 (CH_2 , C-16), 64,7 (CH_2 , C-17), 103,9 (CH, C-12), 107,3 (CH_2 , C-18), 147,9 (C, C-8), 179,1 (C, C-13). IV (pastilha de KBr): 2949, 2887, 2865, 1713, 1644, 1437, 1411, 1388, 1243, 1129, 1104, 1049 cm^{-1} . EM-AR: calculada: 322,21441 encontrada: 322,21458.

Espectros: E-130 a E-134

Composto 30 - Em um balão de 25 mL foram pesados 100 mg (0,31 mmol) da olefina 28 e adicionados 6 mL de THF. À mistura sob agitação, foram adicionados gota-a-gota 2 mL de solução HCl 1%. A reação permaneceu sob agitação por 12 horas e foi tratada com solução de bicarbonato de sódio 5%. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. O produto foi submetido à próxima etapa sem prévia purificação. Desta forma, este foi dissolvido em 12 mL de MeOH e deixado sob agitação. Adicionaram-se 30 mg (0,79 mmol) de NaBH_4 e a reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas, quando se observou apenas um produto por CCF. O metanol foi evaporado e o material foi dissolvido em diclorometano e

lavado com solução saturada de NH_4Cl . A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. O produto foi isolado e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando-se como eluente éter de petróleo/acetato de etila (85:15) para fornecer 77 mg do álcool 30 com 89% de rendimento nas duas etapas.

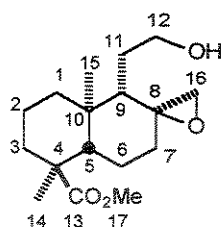


Composto 30 - óleo incolor, $R_f = 0,60$ (hexano:acetato de etila 1:1),

$[\alpha]_D^{20} = -15,3^\circ$ ($c = 6,20$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,72 (3H, s, H-15), 1,15 (3H, s, H-14), 1,19-1,26 (2H, m, H-1,6), 1,46 (1H, qd, $J = 4,39, 12,82$, H-6), 1,54-1,87 (8H, m, H-1,2,3,9,11), 1,99 (1H, dd, $J = 2,93, 12,45$, H-5), 2,05 (1H, td, $J = 5,13, 12,82$, H-7), 2,35 (1H, ddd, $J = 2,20, 4,39, 12,82$, H-7), 3,49-3,58 (1H, m, H-12), 3,67 (3H, s, H-17), 3,70-3,78 (1H, m, H-12), 4,57 (1H, sl, H-16), 4,84 (1H, sl, H-16). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 15,4 (CH_3 , C-15), 17,2 (CH_3 , C-14), 19,1 (CH_2 , C-2), 27,3 (CH_2 , C-6), 27,5 (CH_2 , C-11), 37,5 (CH_2 , C-3), 38,3 (CH_2 , C-7), 38,6 (CH_2 , C-1), 39,3 (C, C-4), 48,3 (C, C-10), 50,3 (CH, C-5), 52,5 (CH_3 , C-17), 53,3 (CH, C-9), 62,9 (CH_2 , C-12), 107,5 (CH_2 , C-16), 148,4 (C, C-8), 179,6 (C, C-13). IV (filme): 3383, 3079, 2930, 2866, 1726, 1643, 1445, 1387, 1245, 1197, 1173, 1129, 1046, 981, 892, 737 cm^{-1} . EM-AR: calculada: 280,20385 encontrada: 280,20346.

Espectros: E-135 a E-139

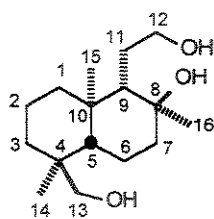
Composto 31 - Em um balão de 25 mL foram pesados 70 mg (0,25 mmol) do álcool 30 e adicionados 5 mL de diclorometano. A mistura sob agitação foi colocada em banho de gelo e adicionaram-se 86 mg (0,5 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzóico (pureza ~ 50%). A reação permaneceu sob agitação por 3h, suficiente para o consumo de todo material de partida. A mistura foi tratada com solução de metabissulfito de sódio e em seguida lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. O produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando éter de petróleo/acetato de etila (85:15 e 75:25) para fornecer 31 como um sólido incolor em 90% de rendimento.



Composto 31 - $R_f = 0,39$ (hexano:acetato de etila 1:1), ponto de fusão 51-53 °C, $[\alpha]_D^{20} = + 12,2^\circ$ ($c = 2,46$, CHCl_3). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,82 (3H, s, H-15), 0,94-1,01 (1H, m, H-11), 1,10-1,14 (1H, m, H-1) 1,16 (3H, s, H-14), 1,29-1,38 (2H, m, H-6,7), 1,50-1,60 (5H, m, H-2,3,6,11) 1,69-1,77 (3H, m, H-1,3,9), 1,90 (1H, dd, $J = 2,44$, 12,51, H-5) 1,96 (1H, tdd, $J = 2,14$, 4,58, 12,51, H-7), 2,57 (1H, d, $J = 3,97$, H-16), 2,86 (1H, dd, $J = 2,14$, 3,97, H-16), 3,46 (1H, ddd, $J = 5,19$, 8,55, 10,38, H-12), 3,63 (1H, dt, $J = 5,49$, 10,38, H-12), 3,66 (3H, s, H-17). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 14,9 (CH_3 , C-15), 16,4 (CH_3 , C-14), 17,6 (CH_2 , C-2), 24,1 (CH_2 , C-6), 25,1 (CH_2 , C-11), 35,8 (CH_2 , C-7), 36,7 (CH_2 , C-3), 37,7 (CH_2 , C-1), 39,4 (C, C-4), 47,4 (C, C-10), 49,1 (CH, C-5), 50,7 (CH_2 , C-16), 51,9 (CH_3 , C-17), 52,5 (CH, C-9), 59,2 (C, C-8), 63,5 (CH_2 , C-12), 178,9 (C, C-13). IV (filme): 3428, 2942, 2869, 1449, 1388, 1248, 1174, 1151, 1134, 1104, 1048, 978, 736 cm^{-1} .

Espectros: E-140 a E-144

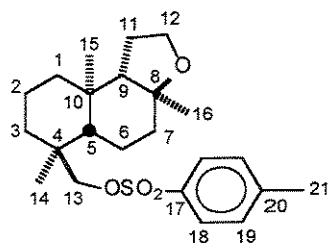
Composto 32 - Em um balão de duas bocas de 100 mL, sob fluxo de nitrogênio e equipado com magneto e condensador, foram adicionados 37 mg (1 mmol) de LiAlH_4 e 25 mL de THF. A mistura foi submetida a agitação em banho de gelo e transferiu-se uma solução do composto 31 preparada com 100 mg (0,34 mmol) em 10 mL de THF. O banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida sob refluxo por 3 horas. O aquecimento foi retirado e deixado atingir a temperatura ambiente. O balão foi aberto e colocado em banho de gelo. Adicionou-se água cuidadosamente até eliminar o excesso de hidreto de lítio e alumínio e em seguida adicionou-se gota-a-gota uma solução de NaOH 15% até a fase orgânica ficar transparente. A fase orgânica foi transferida para um erlenmeyer, e o precipitado foi lavado com éter etílico. As fases orgânicas foram secas com sulfato e sódio e evaporada. O produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando como eluente diclorometano/metanol (95:05) para fornecer 78 mg do triol 32 com 86% de rendimento.



Composto 32 - $R_f = 0,34$ (diclorometano:metanol 9:1), ponto de fusão 129-130 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,73 (3H, s, H-14), 0,83 (3H, s, H-15), 0,90-0,99 (1H, m, H-1), 1,19 (3H, s, H-16), 1,11-1,34 (5H, m, H-3,5,6,9), 1,40-1,71 (6H, m, H-1,2,6,11), 1,80-1,97 (2H, m, H-7), 3,07 (1H, d, $J = 10,99$, H-13), 3,44 (1H, d, $J = 10,62$, H-13), 3,68 (2H, t, $J = 5,49$, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 15,7 (CH_3 , C-15), 17,5 (CH_3 , C-14), 17,8 (CH_2 , C-2), 20,2 (CH_2 , C-6), 24,6 (CH_3 , C-16), 27,9 (CH_2 , C-11), 35,1 (CH_2 , C-3), 37,7 (C, C-4), 38,9 (CH_2 , C-1), 38,9 (C, C-10), 43,8 (CH_2 , C-7), 48,8 (CH, C-5), 59,2 (CH, C-9), 62,7 (CH_2 , C-12), 71,6 (CH_2 , C-13), 72,9 (C, C-8). IV (pastilha de KBr): 3330, 2928, 2861, 1477, 1450, 1076, 1051, 1031, 1000, 920 cm^{-1} .

Espectros: E-145 a E-149

Composto 33 - Em um balão de 25 mL foram pesados 70 mg (0,26 mmol) do triol 32 e adicionaram-se 5 mL de piridina. A mistura foi colocada sob agitação e adicionaram-se-lha 100 mg (0,52 mmol) de cloreto de tosila. A reação permaneceu sob agitação por 12 horas e então foi diluída com 10 mL de acetato de etila. A mistura reacional foi lavada com solução de HCl 5% até eliminar toda a piridina. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. O produto foi purificado com éter de petróleo/acetato de etila (90:10) para fornecer 33 como um sólido incolor em 62% de rendimento.

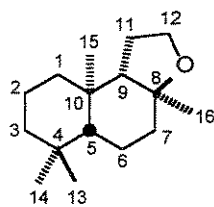


Composto 33 - $R_f = 0,24$ (hexano:acetato de etila 8:2), ponto de fusão 160-161 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,79 (3H, s, H-14), 0,83 (3H, s, H-15), 0,99-1,09 (1H, m, H-1), 1,05 (3H, s, H-16), 1,18-1,59 (9H, m, H-1,2,3,5,6,9), 1,64-1,82 (4H, m, H-7,11), 2,46 (3H, s, H-21), 3,55 (1H, d, $J = 9,16$, H-13), 3,70 (1H, d, $J = 9,16$, H-13), 3,78-3,94 (2H, m, H-12), 7,35 (2H, d, $J = 8,06$, H-19), 7,78 (2H, d, $J = 8,42$,

H-18). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 15,4 (CH_3 , C-15), 16,8 (CH_3 , C-14), 17,5 (CH_2 , C-2), 20,3 (CH_2 , C-6), 21,2 (CH_3 , C-16), 21,7 (CH_3 , C-21), 22,7 (CH_2 , C-11), 35,6 (CH_2 , C-3), 36,2 (C, C-4), 36,8 (C, C-10), 39,1 (CH_2 , C-1), 39,3 (CH_2 , C-7), 50,2 (CH, C-5), 59,9 (CH, C-9), 64,9 (CH_2 , C-12), 77,8 (CH_2 , C-13), 79,4 (C, C-8), 127,8 (CH, C-18), 129,7 (CH, C-19), 132,8 (C, C-20), 144,6 (C, C-17). IV (pastilha de KBr): 2928, 2877, 1597, 1475, 1450, 1359, 1189, 1174, 1097, 960, 856, 812 cm^{-1} . EM-AR: calculada: 406,21778 encontrada: 406,21758.

Espectros: E-150 a E-154

Composto 1 - Em um balão de 50 mL foi pesado 75 mg (0,18 mmol) do composto tosilado 33 e adicionou-se 18 mL de DMF. Foram adicionados 280 mg (1,87 mmol) de iodeto de sódio e 240 mg (3,69 mmol) de Zn em pó ativado à solução sob agitação.⁸ A mistura reacional foi deixada sob agitação a temperatura de 110 °C por 12 horas. Após este período o aquecimento foi retirado e deixou-se atingir a temperatura ambiente. A reação foi diluída com 20 mL de pentano, filtrada e lavada com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano e adicionaram-se 50 mg de ácido *m*-cloroperbenzóico (pureza ~ 50%). A mistura permaneceu sob agitação por 3 horas e em seguida foi tratada com solução saturada de metabissulfito de sódio e solução de bicarbonato de sódio 10%. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. O produto foi purificado com éter de petróleo:acetato de etila (95:05) para fornecer o *ent*-ambrox (1) com 58% de rendimento.

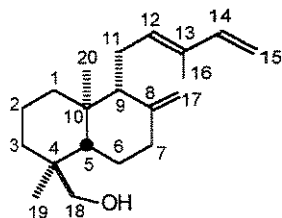


ent-ambrox[®] (1) - R_f = 0,85 (hexano:acetato de etila 80:20), ponto de fusão 75-76 °C. $[\alpha]_D^{20} = + 27,0^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,84 (3H, s, H-15), 0,85 (3H, s, H-14), 0,88 (3H, s, H-13), 0,94-1,05 (2H, m, H-1,5), 1,10 (3H, s, H-16), 1,36-1,51 (6H, m, H-2,6,7,9,11), 1,59-1,79 (3H, m, H-3,6,11), 1,92-1,98 (1H, m, H-7), 3,79-3,96 (2H, m, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 15,1 (CH_3 , C-15), 18,5 (CH_2 , C-2), 20,7 (CH_2 , C-6), 21,2 (CH_3 , C-14), 21,2 (CH_3 , C-16), 22,7 (CH_2 , C-11), 33,1 (C, C-4),

33,6 (CH₃, C-3), 36,2 (C, C-10), 39,8 (CH₂, C-7), 40,0 (CH₂, C-1), 57,3 (CH, C-5), 60,1 (CH, C-9), 65,0 (CH₂, C-12), 79,9 (C, C-8). IV (pastilha de KBr): 2921, 2869, 2841, 1765, 1456, 1378, 1274, 1218, 1160, 1084, 1068, 1025, 1007, 979, 955, 943, cm⁻¹.

Espectros: E-030 a E-034

Composto 38 - Em um balão de 100 mL com duas bocas e equipado com barra magnética e condensador, foi pesado 320 mg (8,65 mmol) de LiAlH₄ e adicionado 40 mL de THF. Em seguida foi transferido para o balão uma solução de 1,33 g (aproximadamente 3,35 mmol) da fração enriquecida com 80% de ozato de metila em 10 mL de THF e a mistura foi aquecida até 70 °C por 3 horas. Após resfriamento a temperatura ambiente foi adicionado água, gota-a-gota, até eliminar o excesso de LiAlH₄ e então, adicionado solução de NaOH 15% até formar um precipitado branco. A fase orgânica foi filtrada, seca com MgSO₄ e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando éter de petróleo:acetato de etila 85:15 para fornecer 900 mg do álcool 38 como um sólido branco com 93% de rendimento.

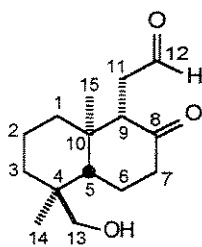


Composto 38 - sólido branco, ponto de fusão: 62-64 °C R_f = 0,19 (hexano:acetato de etila 9:1), [α]_D²⁰ = - 30,5° (c = 1,67, CHCl₃). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,78 (6H, s, H-19, H-20); 1,12 (1H, td, J = 12,51, 4,27, H-3); 1,30-1,44 (3H, m, H-1, 6); 1,47 (1H, dd, J = 12,51; 2,75, H-5); 1,58-1,66 (3H, m, H-2, 6); 1,77 (3H, d, J = 0,92, H-16); 1,79-1,84 (2H, m, H-3, 9); 2,05 (1H, td, J = 13,12; 5, 19, H-7); 2,16 (1H, ddd, J = 15,89; 10,99; 6, 71, H-11); 2,37-2,41 (2H, m, H-7, 11); 3,13 (1H, d, J = 10,68, H-18); 3,43 (1H, d, J = 10,99, H-18); 4, 47 (1H, d, J = 1,22, H-17); 4,83 (1H, d, J = 1,52, H-17); 4,89 (1H, d, J = 10,68, H-15); 5,05 (1H, d, J = 17,39, H-15); 5,43 (1H, t, J = 6,56, H-12); 6,34 (1H, dd, J = 17,39; 10,68, H=14). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 11,8 (CH₃, C-16); 14,9 (CH₃, C-20); 17,6 (CH₃, C-19); 18,6 (CH₂, C-2); 23,1 (CH₂, C-11); 23,9 (CH₂, C-6); 35,3 (CH₂, C-7); 37,7 (CH₂, C-1); 37,9 (C, C-4); 38,6 (CH₂, C-3); 39,3 (C, C-10); 48,3 (CH, C-5); 57,0 (CH, C-9); 72,0 (CH₂, C-18); 107,6 (CH, C-17); 109,8 (CH, C-15);

133,3 (C, C-13); 134,0 (CH, C-12); 141,6 (CH, C-14); 148,3 (C, C-8). IV (filme): 3324, 3092, 2933, 2866, 1653, 1434, 1381, 1176, 1050, 1016, 990, 890 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z do pico base: 81 (100%) m/z dos principais fragmentos: 288 (33%), 273 (21%), 257 (38%), 201 (7%), 189 (13%), 175 (14%), 147 (23%), 119 (33%), 107 (34%), 95 (35%), 55 (23%). EM-AR: calculada: 288,24532 encontrada: 288,24568.

Espectros: E-165 a E-169

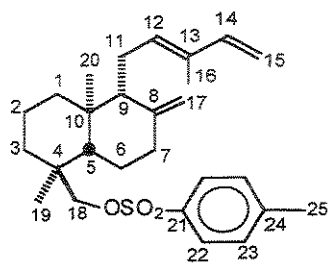
Composto 39 - O álcool 38 (100 mg, 0,35 mmol) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano e resfriado a -78°C . Um fluxo de ozônio foi borbulhado por aproximadamente 30 minutos (até coloração azul da solução). Após este tempo foi passado um fluxo de nitrogênio para eliminar o excesso de ozônio e adicionou-se 3 equivalente (275 mg, 1,05 mmol) de trifenilfosfina. A mistura ficou sob agitação durante 12 horas, e então, o solvente foi evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em sílica-gel utilizando éter de petróleo:acetato de etila 7:3 para fornecer 34 mg do composto 39 com 39% de rendimento.



Composto 39 - óleo amarelado, $R_f = 0,10$ (hexano:acetato de etila 1:1). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,78 (3H, s, H-15); 0,81 (3H, s, H-14); 1,18-1,26 (1H, m, H-1); 1,31-1,34 (1H, m, H-3); 1,50-1,70 (5H, m, H-1, 2, 3, 6); 1,98-2,04 (2H, m, H-5, 6); 2,25 (1H, d, $J = 14,95$, H-11); 2,38-2,48 (2H, m, H-7); 2,91 (1H, sl, H-9); 2,95 (1H, dd, $J = 9,76$; 1,22, H-11); 3,18 (1H, d, $J = 10,99$, H-13); 3,50 (1H, d, $J = 10,99$, H-13); 9,81 (1H, d, $J = 0,92$, H-12). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 15,6 (CH_3 , C-15); 17,6 (CH_3 , C-14); 18,1 (CH_2 , C-2); 23,0 (CH_2 , C-6); 35,2 (CH_2 , C-3); 37,0 (CH_2 , C-11); 38,1 (C, C-4); 38,9 (CH_2 , C-1); 41,2 (CH_2 , C-7); 41,2 (C, C-10); 46,5 (CH, C-5); 58,1 (CH, C-9); 71,6 (CH_3 , C-13); 201,3 (CH, C-12); 210,3 (C, C-8). IV (filme): 3430, 2930, 2870, 2727, 1721, 1707, 1460, 1388, 1266, 1237, 1187, 1048, 966, 737 cm^{-1} .

Espectros: E-170 a E-174

Composto 40 - Em um balão de 50 mL com barra magnética foi adicionado 900 mg (3,12 mmol) do álcool 38 e 15 mL de piridina. À solução em agitação foi adicionado 720 mg (3,77 mmol) de cloreto de toсила e a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 6 horas. Após este tempo, o meio reacional foi vertido em um funil de separação e adicionou-se 30 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada exaustivamente com solução de HCl 5% até eliminar toda piridina. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃ e seca com MgSO₄. Após a evaporação do solvente o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel com éter de petróleo:acetato de etila 95:05 para fornecer 1 g do composto 40 como um óleo incolor, com 72% de rendimento.

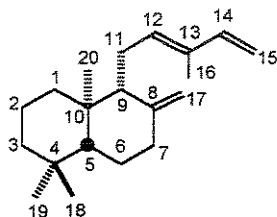


Composto 40 - óleo incolor, R_f = 0,38 (hexano:acetato de etila 9:1), $[\alpha]^{20}_D = -33,8^\circ$ (c = 4,03, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,71 (3H, s, H-20); 0,76 (3H, s, H-19); 0,98-1,12 (1H, m, H-3); 1,38-1,45 (2H, m, H-1, 5); 1,48-1,55 (2H, m, H-2); 1,74 (3H, s, H-16); 1,78 (2H, sl, H-3, 9); 1,85-1,95 (1H, m, H-7); 2,06-2,17 (1H, m, H-11); 2,25 (1H, dt, J = 12,82; 3,29, H-7); 2,33 (1H, m, H-11); 2,45 (3H, s, H-25); 3,49 (1H, d, J = 9,15, H-18); 3,72 (1H, d, J = 9,15, H-18); 4,45 (1H, d, J = 1,46, H-17); 4,79 (1H, d, J = 1,46, H-17); 4,88 (1H, d, J = 10,99, H-15); 5,04 (1H, d, J = 17,21, H-15); 5,39 (1H, t, J = 6,59, H-12); 6,32 (1H, dd, J = 17,21; 10,99, H-14); 7,35 (2H, d, J = 8,06, H-23); 7,78 (2H, d, J = 6,59, H-22). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 11,8 (CH₃, C-16); 14,7 (CH₃, C-20); 17,2 (CH₃, C-19); 18,3 (CH₂, C-2); 21,6 (CH₃, C-25); 23,0 (CH₂, C-11); 23,7 (CH₂, C-6); 35,2 (CH₂, C-1); 37,2 (C, C-4); 37,4 (CH₂, C-7); 38,2 (CH₂, C-3); 39,3 (C, C-10); 48,0 (CH, C-5); 56,7 (CH, C-9); 77,7 (CH₂, C-18); 107,8 (CH₂, C-17); 109,8 (CH₂, C-15); 127,8 (CH, C-22); 129,7 (CH, C-23); 132,9 (C, C-24); 133,4 (C, C-13); 133,7 (CH, C-12); 141,5 (CH, C-14); 144,6 (C, C-21); 147,7 (CH, C-8). IV (filme): 2933, 2866, 1653, 1606, 1454, 1361, 1182, 1109, 963, 904, 844, 665, 559 cm⁻¹. EM (70 eV) m/z do pico base: 91(100%) m/z dos principais fragmentos: 442 (46%) 417 (26%) , 361

(7%), 321 (6%), 255 (69%), 214 (43%), 173 (61%), 147 (63%). EM-AR: calculada: 442,25417 encontrada: 442,25407.

Espectros: E-175 a E-179

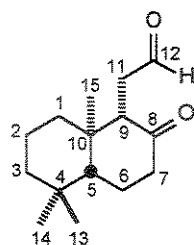
Composto 41 - Em um balão de duas bocas equipado com barra magnética e condensador foi pesado 1 g (2,26 mmol) do trieno tosilado 40 e adicionado 24 mL de DMF, 1,85 g (12,33 mmol) de NaI e 1,60 g (24,61 mmol) de Zn em pó. Em seguida, o sistema foi aquecido até 120 °C e permaneceu sob agitação por 6 horas. A mistura foi resfriada, diluída com diclorometano e filtrada. Em seguida a solução foi lavada sucessivamente com ácido clorídrico diluído e solução aquosa de tiosulfato. Após a concentração do extrato, este foi submetido a purificação por coluna cromatográfica utilizando éter de petróleo para fornecer 265 mg de produtos (mistura do hidrocarboneto 41 + produtos de rearranjo) com 43% de rendimento.



Composto 41 - $R_f = 0,90$ (hexano), $[\alpha]^{20}_D = -30,6^\circ$ ($c = 1,39$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,75 (3H, s, H-20); 0,83 (3H, s, H-19); 0,90 (3H, s, H-18); 1,05-1,82 (10H, H-1, 2, 3, 5, 6, 9); 1,77 (3H, sl, H-16); 1,93-2,21 (2H, m, H-7, 11); 2,35-2,43 (2H, m, H-7, 11); 4,46 (1H, d, $J = 1,46$, H-17); 4,83 (1H, d, $J = 1,46$, H-17); 4,90 (1H, d, $J = 10,62$, H-15); 5,05 (1H, d, $J = 17,21$, H-15); 5,43 (1H, t, $J = 6,59$, H-12); 6,34 (1H, dd, $J = 17,21$; 10,62). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 11,9 (CH_3 , C-16); 14,5 (CH_3 , C-20); 19,5 (CH_2 , C-2); 21,9 (CH_3 , C-19); 23,2 (CH_2 , C-11); 24,3 (CH_2 , C-6); 33,6 (C, C-4); 33,7 (CH_3 , C-18); 38,2 (CH_2 , C-7); 39,3 (CH_2 , C-1); 39,6 (C, C-10); 42,2 (CH_2 , C-3); 55,5 (CH, C-5); 57,1 (CH, C-9); 107,3 (CH_2 , C-17); 109,6 (CH_2 , C-15); 133,2 (C, C-13); 134,1 (CH, C-12); 141,5 (CH, C-14); 148,5 (C, C-8). IV (filme): 3085, 2931, 2845, 1783, 1642, 1605, 1458, 1442, 1387, 1366, 1201, 1090, 989, 888, 854, 755 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z do pico base: 41 (100%) m/z dos principais fragmentos: 272 (9%), 257 (19%), 216 (13%), 201 (13%), 147 (13%), 135 (22%), 119 (28%), 105 (39%), 91 (69%), 79 (87%), 67 (37%), 55 (52%).

Espectros: E-180 a E-184

Composto 42 - O composto 41 (1500 mg, 5,51 mmol) foi dissolvido em 50 mL de diclorometano e colocado em banho de gelo seco/etanol (-78 °C). Ozônio foi borbulhado à solução em um fluxo de 100 ml/min por 8 horas. Ao término da reação, foi passado um fluxo de nitrogênio para eliminar o excesso de ozônio e a mistura reacional foi levada a temperatura ambiente. Adicionaram-se então 4,5 g (17,17 mmol) de trifenilfosfina e a mistura permaneceu sob agitação por 2 horas. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando éter de petróleo/acetato de etila (95:05) para fornecer o aldeído 42 como um óleo incolor em 73% de rendimento.

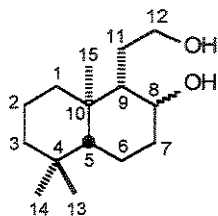


Composto 42 - $R_f = 0,22$ (hexano:acetato de etila 90:10). $[\alpha]_D^{20} = +87,8^\circ$ ($c = 1,48$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,75 (3H, s, H-15); 0,88 (3H, s, H-14); 0,99 (3H, s, H-13); 1,14-1,34 (2H, m, H-1,3), 1,43-1,74 (6H, m, H-1,2,3,5,6), 2,05-2,12 (1H, m, H-6), 2,25 (1H, dd, $J = 2,56$, 16,84, H-7), 2,33-2,52 (2H, m, H-7,11), 2,83-2,99 (2H, m, H-9,11), 9,83 (1H, d, $J = 0,73$, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 15,1 (CH_3 , C-15); 18,9 (CH_2 , C-2); 21,7 (CH_3 , C-14); 23,4 (CH_2 , C-6); 33,5 (CH_3 , C-13); 33,6 (C, C-4); 37,0 (CH_2 , C-11); 39,4 (CH_2 , C-1); 41,2 (C, C-10); 41,4 (CH_2 , C-7); 41,8 (CH_2 , C-3); 53,7 (CH, C-5); 58,2 (CH, C-9); 201,1 (CH, C-12); 210,1 (C, C-8). IV (filme): 2928, 2851, 1710, 1461, 1390, 1366, 1275, 1187, 1121, 736 cm^{-1} .

Espectros: E-185 a E-189

Compostos 43 e 44 - Em um balão de 100 mL equipado com um magneto e sob fluxo de nitrogênio, foram pesados 315 mg (8,51 mmol) de LiAlH_4 e adicionados 30 mL de THF. A mistura foi colocada em banho de gelo sob agitação e transferiu-se uma solução do aldeído (980 mg, 4,15 mmol) 42 em 10 mL de THF. O banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida em agitação por 3 horas. O balão foi aberto e colocado em banho de gelo. Adicionou-se água cuidadosamente até eliminar o excesso de hidreto de lítio e alumínio e em seguida adicionou-se gota-a-gota uma solução de

NaOH 15% até a fase orgânica ficar limpa. A fase orgânica foi transferida para um erlenmeyer e o precipitado foi lavado com éter etílico. As fases orgânicas foram secas com sulfato e sódio e evaporadas. O produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel utilizando como eluente éter de petróleo:acetato de etila (90:10; 80:20 e 50:50) sucessivamente para fornecer 810 mg da mistura de dióis 43 e 44 como um sólido incolor com 80% de rendimento. Os dados a seguir são dados para a mistura dos epímeros 43 e 44.

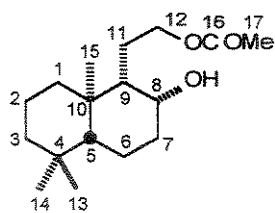


Compostos 43 e 44 - sólido branco, $R_f = 0,29$ (hexano:acetato de etila 50:50), ponto de fusão da mistura de epímeros = 152-158 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,74 (3H, s); 0,76 (3H, s); 0,81 (3H, s); 0,87 (6H, s); 1,29 (3H, s), 0,89-2,33 (.32H, m), 3,95-4,08 (4H, m), 4,31 (1H, sl), 5,51 (1H, d, $J = 3,29$). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,7 (CH_3), 16,8 (CH_3), 17,9 (CH_2), 18,9 (CH_2)*, 21,4 (CH_2), 22,0 (CH_3), 22,2 (CH_3), 29,1 (CH_2), 32,2 (CH_2), 33,5 (C), 33,6 (C), 33,7 (CH_3), 34,0 (CH_3), 36,6 (CH_2), 37,8 (CH_2), 38,3 (C), 38,9 (C), 39,0 (CH_2), 39,8 (CH_2), 42,3 (CH_2), 42,6 (CH_2), 51,6 (CH), 55,0 (CH), 56,5 (CH), 57,0 (CH), 61,6 (CH_2), 64,1 (CH_2), 67,3 (CH), 71,6 (CH).

* sinal duplicado.

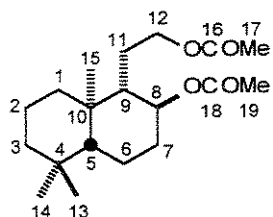
Espectros: E-190 a E-191

Compostos 45 e 37- Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 50 mg (0,21 mmol) da mistura de dióis 43 e 44 em 5 mL de piridina. A esta solução adicionou-se 0,05 mL de anidrido acético e a mistura permaneceu sob agitação até que todo material de partida fosse consumido (2 horas). Adicionaram-se 10 mL de acetato de etila e a fase orgânica foi lavada exaustivamente com solução de HCl 5% até eliminar toda a piridina. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. Os produtos foram purificados por cromatografia em sílica-gel utilizando-se éter de petróleo:acetato de etila (95:05) para fornecer 17 mg do produto diacetilado 37. A eluição posterior com éter de petróleo:acetato de etila (90:10) forneceu 25 mg do derivado monoacetilado 45, resultando em um rendimento médio de 70%.



Composto 45 - óleo incolor, $R_f = 0,35$, (hexano:acetato de etila 75:25). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,82-0,91 (2H, m, H-1,5), 0,86 (3H, s, H-14), 0,89 (3H, s, H-13), 1,00 (3H, s, H-15), 1,07-1,26 (4H, m, H-3,6,9), 1,38-1,81 (7H, m, H-1,2,6,7,11), 1,93-1,96 (1H, m, H-7), 2,06 (3H, s, H-17), 3,94 (1H, dl, $J = 2,44$, H-8), 4,04-4,10 (1H, m, H-12), 4,14-4,19 (1H, m, H-12). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 16,0 (CH_3 , C-15), 16,9 (CH_2 , C-6), 18,3 (CH_2 , C-2), 21,1 (CH_3 , C-17), 21,8 (CH_3 , C-14), 23,8 (CH_2 , C-11), 33,3 (C, C-4), 33,6 (CH_3 , C-13), 35,4 (CH_2 , C-7), 37,6 (C, C-10), 39,2 (CH_2 , C-1), 42,0 (CH_2 , C-3), 51,0 (CH, C-9), 55,9 (CH, C-5), 63,8 (CH_2 , C-12), 68,0 (CH, C-8), 171,0 (C, C-16). IV (filme): 3493, 2923, 2846, 1723, 1739, 1461, 1388, 1366, 1251, 1167, 1037, 1003, 957, 924 cm^{-1} . EM (70 eV) m/z do pico base: 109 (100%) m/z dos principais fragmentos: 204 (23%), 194 (25%), 189 (30%), 179 (89%), 137 (55%), 124 (54%), 121 (22%), 107 (32%), 95 (75%), 81 (69%).

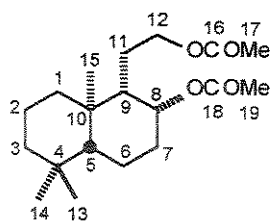
Espectros: E-192 a E-196



Composto 37 - óleo incolor, $R_f = 0,52$ (hexano:acetato de etila 75:25).RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,82 (3H, s, H-14), 0,84 (3H, s, H-15), 0,87-0,97 (2H, m, H-1,5), 0,89 (3H, s, H-13), 1,08-1,80 (11H, m, H-1,2,3,6,7,9,11), 2,05 (3H, s, H-17), 2,07 (3H, s, H-19), 3,90-3,95 (1H, m, H-12), 4,18-4,23 (1H, m, H-12), 4,74 (1H, td, $J = 4,88, 10,99$, H-8). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 14,1 (CH_3 , C-15), 18,3 (CH_2 , C-2), 20,4 (CH_2 , C-6), 21,1 (CH_3 , C-17), 21,4 (CH_3 , C-19), 21,6 (CH_3 , C-14), 27,1 (CH_2 , C-11), 32,6 (CH_2 , C-7), 33,2 (C, C-4), 33,4 (CH_3 , C-13), 38,5 (CH_2 , C-1), 38,6 (C, C-10), 41,9 (CH_2 , C-3), 51,4 (CH, C-9), 54,5 (CH, C-5), 65,3 (CH_2 , C-12), 76,1 (CH, C-8), 170,9 (C, C-16), 171,0 (C, C-18). IV (filme): 2948, 2866, 1739, 1461, 1366, 1243, 1029, 737, 608 cm^{-1} .

Espectros: E-160 a E-164

Composto 36 - Em um balão de 10 mL foram adicionados 10 mg (0,035 mmol) do composto monoacetilado 45 e 3 mL de piridina. A esta mistura sob agitação foi adicionado anidrido acético em excesso e DMAP. A reação foi mantida a temperatura de 80 °C por 3 horas e então foi levada a temperatura ambiente. A reação foi diluída com 5 mL de acetato de etila e lavada exaustivamente com solução de HCl 5% até eliminar toda a piridina. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. O produto foi purificado em coluna cromatografica de sílica-gel utilizando-se como eluente éter de petróleo:acetato de etila (95:05) para fornecer o composto diacetilado 36 com 90% de rendimento

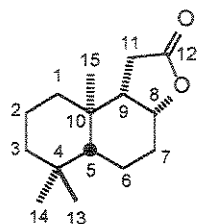


Composto 36 - óleo incolor, $R_f = 0,46$ (hexano:acetato de etila 75:25). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (3H, s, H-13), 0,89 (3H, s, H-14), 0,90-0,95 (2H, m, H-1,5), 0,97 (3H, s, H-15), 1,17-1,79 (11H, m, H-1,2,3,6,7,9,11), 1,95-2,00 (1H, m, H-7), 2,04 (3H, s, H-17), 2,07 (3H, s, H-19), 3,98-4,13 (2H, m, H-12), 5,05-5,07 (1H, m, H-8). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 15,4 (CH_3 , C-15), 17,4 (CH_2 , C-2), 18,4 (CH_2 , C-6), 21,1 (CH_3 , C-17), 21,5 (CH_3 , C-19), 21,7 (CH_3 , C-14), 23,9 (CH_2 , C-7), 32,0 (CH_2 , C-11), 33,3 (C, C-4), 33,4 (CH_3 , C-13), 37,7 (C, C-10), 39,1 (CH_2 , C-1), 42,0 (CH_2 , C-3), 50,0 (CH, C-9), 55,5 (CH, C-5), 63,6 (CH_2 , C-12), 70,8 (CH, C-8), 170,5 (C, C-16), 170,9 (C, C-18). IV (filme): 2928, 2851, 1739, 1362, 1246, 1033 cm^{-1} .

Espectros: E-155 a E-159

Composto 55 - Em um balão de 25 mL foram pesados 240 mg (1 mmol) da mistura de dióis 43 e 44 e adicionados 7 mL de diclorometano. A solução foi deixada em agitação para solubilizar o diol e então adicionou-se uma mistura de 2,2 g (13,9 mmol) de permanganato de potássio e 500 mg de sulfato de cobre pentaidratado na forma de pó e esta permaneceu sob agitação por 12 horas até que todo o diol fosse consumido. Adicionaram-se 5 mL de éter etílico e deixou-se em agitação por mais 30 minutos. A mistura reacional foi filtrada a vácuo em funil de Büchner contendo um pouco de sílica-gel e o precipitado lavado com éter etílico. O

produto foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica como fase estacionária e éter de petróleo:acetato de etila (95:05) como eluente para fornecer 25 mg da lactona **55**, com 10% de rendimento.



Composto 55 - sólido branco, ponto de fusão 139-140 °C, $R_f = 0,55$ (hexano:acetato de etila 80:20). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (3H, s, H-14), 0,88-0,92 (2H, m, H-1,5), 0,90 (3H, s, H-13), 0,93 (3H, s, H-15), 1,17 (1H, t, $J = 3,65, 13,82$, H-3), 1,38-1,58 (5H, m, H-2,3,6), 1,60-1,64 (1H, m, H-1), 1,67-1,75 (1H, m, H-7), 1,98 (1H, dd, $J = 4,80, 7,10$, H-9), 2,32-2,35 (1H, m, H-7), 2,39-2,51 (2H, m, H-11), 4,48 (1H, td, $J = 0,96, 4,80$, H-8). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,8 (CH_3 , C-15), 17,1 (CH_2 , C-6), 17,8 (CH_2 , C-2), 22,1 (CH_3 , C-14), 27,9 (CH_2 , C-7), 32,8 (C, C-4), 33,6 (CH_3 , C-13), 33,8 (CH_2 , C-11), 35,5 (C, C-10), 40,1 (CH_2 , C-1), 41,7 (CH_2 , C-3), 49,9 (CH, C-9), 51,8 (CH, C-5), 80,1 (CH, C-8), 178,2 (C, C-12). IV (filme): 2928, 2846, 1764, 1460, 1428, 1225, 1183, 1153, 1009, 991, 954, 931, 885, 684 cm^{-1} .

Espectros: E-200 a E-204

Bibliografia

1. Thomson, R. H. "The Chemistry of Natural Products", Second Edition, Blackie & Professional, Capítulo 3, 1993, 124-128.
2. Lee, Y-T; Langenheim, J. H. "Systematics of the Genus *Hymenaea*" Publications in Botany, University of California, 1975, 69, 1-109.
3. Bevan, C. W. L.; Ekong, D. E. U.; Okugun, J. I. "West African Timbers. Part XVI. Ozic Acid, a New Diterpene Acid from *Daniellia ogea*" *J. Chem. Soc. Chem Commun.* 1966, 2, 44-45.
4. Barrero, A. F.; Altarejos, J.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Ramos, J. M.; Salido, S. "Synthesis of Ambrox from Communic Acids" *Tetrahedron*, 1993, 49, 6251-6262.
5. Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Altarejos, J. "Selective Ozonolysis of Methyl Transcommunate, Synthesis of Drimanes" *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5515-5518.
6. Adams, R. P. "Identification of Essencial Oil by Gas Chromatography/Mass Spectroscopy", 1995, Allured Publishing Corporation.
7. van der Dool, H.; Kratz, P. D. "A Generalization of the Retention Index System Including Linear Temperature Programmed Gas-Liquid Partition Chromatography" *J. Chrom.* 1963, 11, 463-471.
8. (a) Hugel, G.; Ourisson, G. "Diterpènes de Trachylobium. Structure et Stéréochimie de l'Acide Zanzibarique" *Mémoires Présentés a la Société Chimique* 1965, 2903-2908. (b) Khoo, S. F.; Oehlschlager, A. C.; Ourisson, G. "Structure and Stereochemistry of the Diterpenes of *Hymeneae courbaril* (Caesalpinioideae) Seed Pod Resin" *Tetrahedron* 1973, 29, 3379-3388.
9. De Mayo, P.; Williams, R. E. "The Absolute Stereostructure of Copaene" *Tetrahedron*, 1965, 21, 619-627.
10. Kikuchi, T.; Heymann, H.; Tezuka, Y.; Supriyatna, S. "Constituents of *Sindora sumatrana* Miq. I. Isolation and NMR Spectral Analysis of Sesquiterpenes from the Dried Pods" *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 138-146.
11. Krebs, H. C.; Rakotoarimanga, J. V.; Habermehl, G. G. "Isolation of Spatulanol and (-)-Caryophyllene Oxide from *Vernonia mollissima* Don and ^1H and ^{13}C

Reassignment by Two-Dimensional NMR Spectroscopy" *Magn. Res. Chem.*, 1990, 28, 124-128.

12. Imamura, P. M.; Nogueira, R. T. "Estudo Fitoquímico da *Hymeneae courbaril* var. *stilbocarpa* e *Hymeneae courbaril* var. *altissima*. Cultura de Tecidos da *Hymeneae courbaril* var. *stilbocarpa*", Tese de Doutorado, 1999, Unicamp, Brasil.

13. Ohloff G. "Scent and Fragrances", 1990, 213-218, Springer-Verlag.

14. Tenius, B. S. M.; Schroeder, E. K. "Ambergris: Perfume e Síntese", *Química Nova*, 2000, 23(2), 225-230.

15. Stoll, M.; Hinder, M. "Odeur et Constitution. Les Substances Bicyclohomofarnesíques" *Helv. Chim. Acta* 1950, 33, 1251-1260.

16. Barco, A.; Benetti, S.; Bianchi, A.; Casolari, A.; Guarneri, M.; Pollini, G. P. "Formal Synthesis of Ambrox". *Tetrahedron*, 1995, 51, 8333-8338.

17. Zoretic, P. A.; Fang, H. "Synthesis of d,l-Norlabdane Oxide and Related Odorants: An Intramolecular Radical Approach." *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4779-4785.

18. Ohloff, G.; Giersch, W.; Pickenhagen, W.; Furrer, A.; Frei, B. "Significance of the Geminal Dimethyl Group in the Odor Principle of Ambrox." *Helv. Chim. Acta*, 1985, 68, 2022-2029.

19. Buchi, G.; Wuest, H. "The Synthesis of Racemic Ambrox." *Helv. Chim. Acta*, 1989, 72, 996-1000.

20. Mori, K.; Tamura, H. "Synthesis of Ambrein and Ambrox." *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 361-368.

21. Gonzáles-Sierra, M.; Rúveda, E. A.; López, J. T.; Cortés, M. J. "A New Synthesis of Ambrox and Related Compounds." *Heterocycles*, 1987, 26, 2801-2804.

22. Cambie, R. C.; Joblin, K. N.; Preston, A. F. "Chemistry of the Podocarpaceae XXX. Conversion of 8 α ,13-epoxylabd-14-ene into a Compound with an Ambergris-type Odours" *Aust. J. Chem.* 1971, 24, 583-591.

23. Koyama, H. Kaku, Y.; Ohno, M. "Synthesis of (-)-Ambrox from L-Abietic Acid." *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2867-2870.

24. Barrero, A. F.; Altarejos, J.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Ramos J. M.; Salido, S. "Preferential Oxidation Reactions of the Side Chain of Unsaturated Labdanes." *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1993, 130, 700-707.
25. Martres, P.; Perfetti, P.; Zahra, J-P.; Waegell, B.; Giraudi, E.; Petrzilka, M. "A Short and Efficient Synthesis of (-)-Ambrox from (-)-Sclareol Using a Ruthenium Oxide Catalyzed Key Step." *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 629-632.
26. Naf, F.; Decorzant, R.; Vial, C. "A Short Synthesis of Ambrox from Sclareol." *Tetrahedron*, 1987, 43, 1871-1879.
27. Haksma, A. A. V. H.; Swarts, H. J.; Jansen, B. J. M.; Groot, A. "S-(+)-Carvone as Starting Material in Synthesis (Part 4). Conjugate Addition of Cyanide and Grignard Nucleophiles Followed by Annulation to Functionalized Decalones." *Tetrahedron*, 1994, 50, 10073-10082.
28. Kutney, J. P. Chen, Y. H. "The Chemistry of Thujone. XVII. The Synthesis of Ambergris Fragrances and Related Analogues." *Can. J. Chem.* 1994, 72, 1570-1581.
29. Kutney, J. P. Cirera, C. "The Chemistry of Thujone. XX. New Enantioselective Syntheses of Ambrox and *epi*-Ambrox." *Can. J. Chem.* 1997, 75, 1136-1150.
30. Snowden, R. L.; Eichenberger, J-C.; Linder, S. M.; Sonnay, P.; Vial, C.; Schulte-Elte, K. H. "Internal Nucleophilic Termination in Biomimetic Acid Mediated Polyene Cyclizations: Stereochemical and Mechanistic Implications. Synthesis of Ambrox and its Diastereoisomers." *J. Org. Chem.* 1992, 57, 955-960.
31. Winter, B. "Ring-opened Analogues of Ambrox: Synthesis and Structure-Odour Relationships." *Helv. Chim. Acta.* 1989, 72, 1278-1283.
32. Akita, H.; Nozawa, M.; Shimizu, H. "Synthesis of decalin type chiral synthons based on enzymatic functionalisation and their application to the synthesis of (-)-ambrox and (+)-zonarol." *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9, 1789-1799.
33. Hopp R.; Mori, K. "Recent Developments in Flavor and Fragrance Chemistry." 1993, 34, VCH.

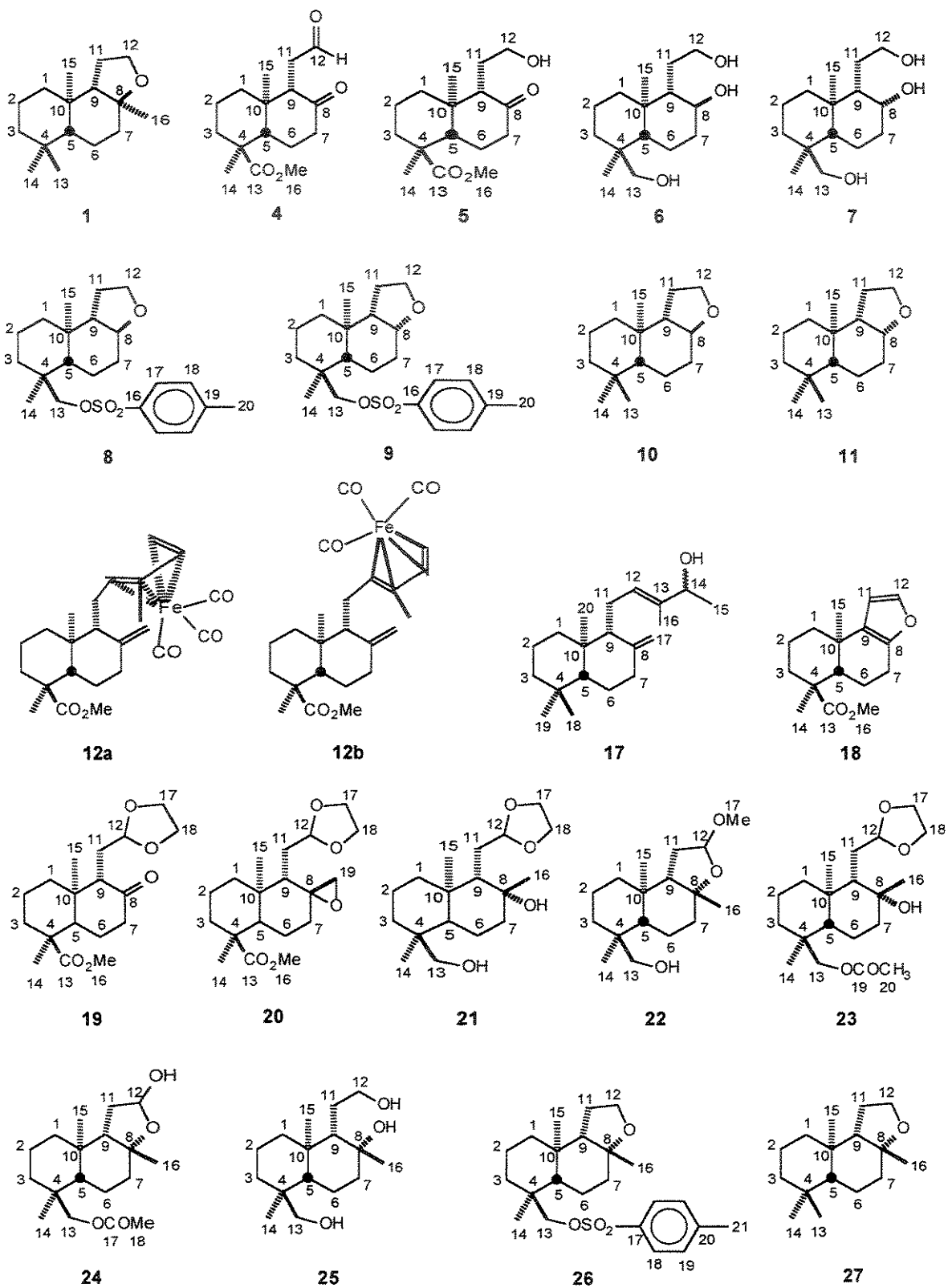
34. Peña, W.; López, J. T.; Cortés, M. "Synthesis of both epimers of 8-demethyl Ambrox." *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1992, 129, 168-170.
35. Bolster, M. G.; Groot, A.; Jansen, B. J. M. "The Synthesis of Ambrox-like Compounds Starting from (+)-larixol." *Tetrahedron*, 2001, 57, 5663-5679.
36. Gore, V. K. Desai, S. R.; Mayelvaganan, T.; Padmakumar, R.; Hadimani, S. B.; Bhat, S. V. "Convenient Synthesis of Decalin Systems of Bioactive Terpenoids." *Tetrahedron*, 1993, 49, 2767-2782.
37. Barrero, A. F.; Altarejos, J.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Ramos, J. M.; Salido S. "Amber-type Odorants from Communic Acids." *Tetrahedron*, 1993, 49, 9525-9534.
38. Martres, P.; Perfetti, P.; Zahra, J. P.; Waegell, B. "Synthesis of Norambracetal: A New Ambergris Derivative." *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3127-3128.
39. Urones, J. G.; Basabe, P.; Marcos, I. S.; Martín, D. D.; Sexmero, M. J.; Peral, M. H.; Broughton, H. B. "Chemistry of Labdanediol from *Cistus ladaniferus*, L. Synthesis of 12-Nor-ambreinolie and α - and β -Levantenolides." *Tetrahedron*, 1992, 48, 10389-30398.
40. Paquette, L. A.; Maleczka, R. E. Jr. "Enantioselective Total Synthesis of (-)-9-Epi-Ambrox, a Potent Ambergris-Type Olfactory Agent." *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 912-913.
41. Paquette, L. A.; Maleczka, R. E. Jr. "Adaptation of Oxyanionic Sigmatropy to the Convergent Enantioselective Synthesis of Ambergris-Type Odorants." *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 6538-6546.
42. Cambie, R. C.; Palmer, B. D. "Chemistry of the Podocarpaceae. The Preparation of Homologues of Ambrox and Isoambrox from Podocarpic Acid." *Aust. J. Chem.* 1982, 35, 601-612.
43. Ohloff, G.; Escher, S.; Giersch, W.; Niclass, Y.; Bernardelli, G. "Configuration-Odor Relationships in 5 β -Ambrox." *Helv. Chim. Acta*, 1990, 73, 1935-1947.
44. Ohloff, G.; Vial, C.; Demole, E.; Enggist, P. Giersch, W. "Conformation-Odor Relationships in Norlabdane Oxides." *Helv. Chim. Acta*. 1986, 69, 163-173.
45. Tatsuno, T.; Fujimoto, Y. "A Novel Method for Reductive removal of Tosyloxy and Mesyloxy Groups" *Tetrahedron Lett.* 1976, 37, 3325-3326.

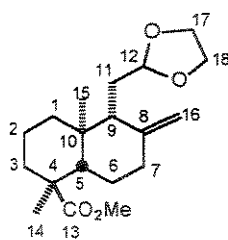
46. Kocovsky, P.; Cerný, V. "Reduction of Some Mesyloxy and Tosyloxy Steroids with Sodium Iodide and Zinc Dust" *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1979, 44, 246-250.
47. Coates, R. M.; Lee, H.-J.; Ravn, M. M. "Synthesis and Characterization of Abietadiene, Levopimaradiene, Palustradiene, and Neoabietadiene: Hydrocarbon Precursors of the Abietane Diterpene Resin Acids" *Tetrahedron*, 2001, 57, 6155-6167.
48. Franck-Neumann, M.; Kastler, A. "Diquinanes, Eight-Membered Carbocycles and New di-Bridged Bis- π -Allyl Complexes By Intramolecular Reactions of Unsaturated Tricarbonyl [Trimethylenemethane] Iron Complexes. Non Destructive Ozonolysis of Trimethylenemethane Complexes." *Synlett*, 1995, 61-63.
49. Alper, H.; Edward, J. T. "Reactions of Iron Pentacarbonyl with some Steroid Dienes" *J. Organometal. Chem.*, 1968, 14, 411-415.
50. Brown, H. C.; Geoghegan, P. J. Jr. "Solvomercuration-Demercuration. III. The Relative Rates of Mercuration of Representative Olefins in an Aqueous Tetrahydrofuran System" *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 1937-1941.
51. Jones, R. H.; Lemin, A. J.; Bowers, A.; Halsall, T. G. "The Chemistry of the Triterpenes and Related Compounds. Elucidation of the Structure of Polyporenic Acid C." *J. Chem. Soc.*, 1953, 3, 2548-2560.
52. Ferreira, J. T. B.; Cruz, W. O.; Vieira, P. C.; Yonashiro, M. "Carbon-Carbon Double Bond Cleavage Using Soli-Suported Potassium Permanganate on Silica Gel" *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 3698-3699.
53. Corey, E. J.; Chaykovsky, M. "Dimethyloxosulfonium Methylide $(\text{CH}_3)_2\text{SOCH}_2$, and Dimethylsulfonium Methylide $(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_2$. Formation and Application to Organic Synthesis" *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 1353-1364.
54. Barrero, A. F.; Altarejos, J. " ^{13}C NMR Data for Labdane Diterpenoids" *Magn. Reson. Chem.* 1993, 31, 299-308.
55. Seifert, K.; Pemp, A. "Enantioselective Total Synthesis of (+)-Labd-8(17)-ene-3 β ,15-diol and (-)-Labd-8(17)-ene-3 β ,7 α ,15-triol" *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 2081-2084.

56. Lombardo, L. "Methylenation of Carbonyl Compounds with $\text{Zn-CH}_2\text{Br}_2\text{-TiCl}_4$. Applications to Gibberellins" *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 4293-4296.
57. Lombardo, L. "Methylenation of Carbonyl Compounds: (+)-3-Methylene-Cis-P-Menthane (Cyclohexane, 4-Methyl-2-Methylene-1-(1-Methylethyl)-, R, R-)" *Org. Synth.*, 1987, 65, 81-89.
58. Paul, V. J.; Seo Y.; Cho, K. W.; Rho, J-R; Shin, J.; Bergquist "Sesquiterpenoids of the Drimane Class from a Sponge of the Genus Dysidea" *J. Nat. Prod.* 1997, 60, 1115-1120.
59. Hofle, G.; Steglich, W.; Vorbruggen, H. "4-Dialkylaminopyridines as Highly Active Acylation Catalysts" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978, 17, 569-583.
60. Sherman, N.; Denney, D. B. "Degradation of Acids to Alcohols by the Carboxy-Inversion Reaction" *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 3760-3761.
61. Jefford, C. W.; Li, Y.; Wang, Y. "A Selective, Heterogeneous Oxidation Using a Mixture of Potassium Permanganate and Cupric Sulfate" *Org. Synth.*, 1993, 71, 207-213.
62. Cheng, Y-S.; Liu, W-L.; Chen, S-H. "Pyridinium Chlorochromate Adsorbed on Alumina as a Selective Oxidant for Primary and Secondary Alcohols" *Synthesis*, 1980, 223-224.
63. (a) Fetizon, M.; Golfier, M.; Louis, J. M. "Oxidations par le Carbonate d'Argent sur Celite - XIII. Preparation de Lactones." *Tetrahedron*, 1975, 31, 171-176. (b) Fetizon, M.; Golfier, M.; Mourgues, P. "Sur le Mecanisme d'Oxidation des Alcools par le Carbonate d'Argent sur Celite." *Tetrahedron Lett.*, 1972, 4445-4448.
64. Kuchkova, K. I.; Chumakov, Y. M.; Simonov, Y. A.; Bocelli, G.; Panasencko, A. A.; Vlad, P. F. "A Short Efficient Synthesis of 11-Monoacetate of Drimanne-8 α -11-diol form Norambreinolide" *Synthesis*, 1997, 1045-1048.
65. McLaughlin, J. L.; Meyer, B. N.; Ferrigni, N. R.; Putnam, J. E.; Jacobsen, L. B.; Nichols, D. E. "Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plant Constituents" *Planta Medica*, 1982, 45, 31-34.
66. McLaughlin, J. L.; Colman-Saizarbitoria, T.; Anderso J. E. "Tres Bioensayos Simples para Quimicos de Productos Naturales" *Revista de la Sociedad Venezolana de Quimica*, 1995, 18, 13-18.

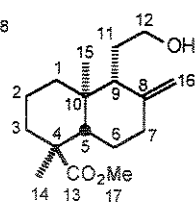
67. Homans, A. L.; Fuchs A. "Direct Bioautography on Thin-Layer Chromatograms as a Method for Detecting Fungitoxic Substances" *J. Chromatogr.*, 1970, *51*, 327-329.
68. Saxena, G.; Farmer, S.; Towers, G. H. N.; Hancock, R. E. W. "Use of Specific Dyes in the Detection of Antimicrobial Compounds from Crude Plant-Extracts Using a Thin-Layer Chromatography Agar Overlay Technique" *Phytochem. Anal.* 1995, *6*, 125.
69. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 1988. 3rd Ed. Pergamon Press.
70. Fieser, L. F.; Fieser M. "Reagents for Organic Synthesis" Wiley, New York, 1967, Vol. I, 1276.

ANEXOS

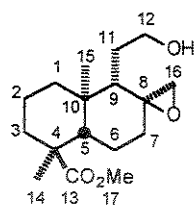




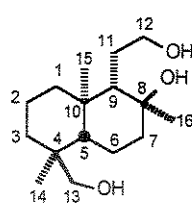
28



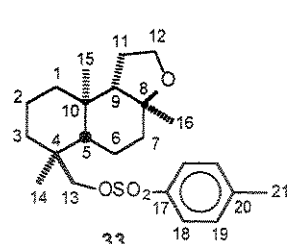
30



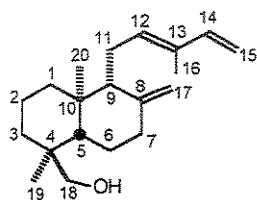
31



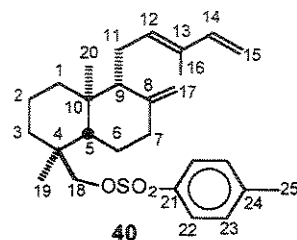
32



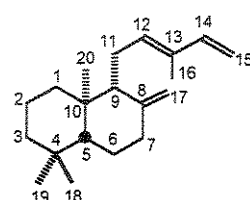
33



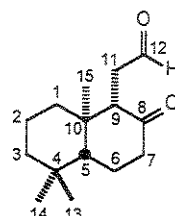
38



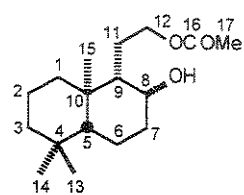
40



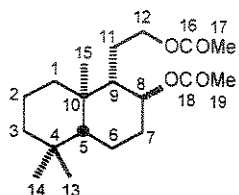
41



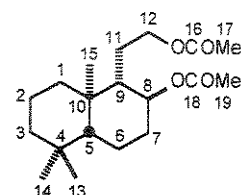
42



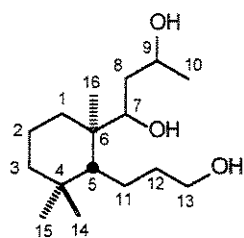
45



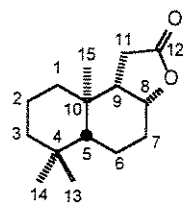
36



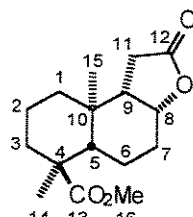
37



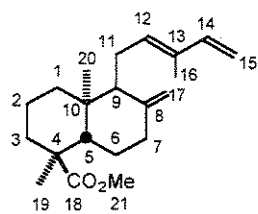
54



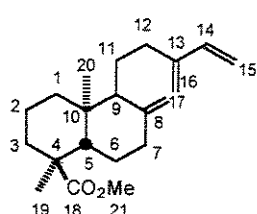
55



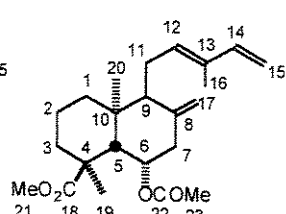
60



ozato de metila



isoozato de metila



zanzibarato de metila

Dados de deslocamento químico (δ) de ressonância magnética nuclear de ^1H

Coluna vertical - número do carbono correspondente

Coluna horizontal - número do composto

	1	4	5	6	7	8	9	10	11	18
1	0,94-1,05/ 1,14-1,34	1,,33/ 1,58-1,63		0,94	0,89/ 1,57-1,73	1,07-1,11	0,83-0,89	1,03-1,32/ 1,39-1,78	0,86-0,89/ 1,59-1,71	1,82-1,86
2	1,36-1,51	1,58-1,63		1,42-1,54	1,35-1,38/ 1,57-1,73	1,16-1,23	1,33-1,65	1,39-1,78	1,40-1,51	1,50-1,78
3	1,14-1,34/ 1,59-1,79	1,69/ 1,71-1,82		1,14-1,38	1,20-1,23/ 1,41-1,51	1,28-1,33	1,26-1,30	1,03-1,32/ 1,39-1,78	1,17/ 1,40-1,51	1,50-1,78
4	-	-		-	-	-	-	-	-	-
5	0,94-1,05	2,45-2,50		1,14-1,38	1,27-1,30	1,16-1,23	1,18	0,95	0,86-0,89	2,06
6	1,36-1,51	1,64-1,67 1,71-1,82		1,14-1,38	1,57-1,73	1,43-1,50 1,56-1,68	1,33-1,65	1,39-1,78	1,35/ 1,39-1,55	1,30-1,39 1,50-1,78
7	1,36-1,51	2,23-2,29 2,97		1,14-1,38 1,42-1,54	1,57-1,73/ 1,86-1,89	1,16-1,23	1,33-1,65/ 2,02	1,03-1,32/ 2,15-2,22	1,59-1,71	2,51-2,56
8	-	-		3,30-3,40	3,89	3,24	3,63	3,31	3,67	-
9	1,36-1,51	2,96		0,82-0,87	1,16	1,16-1,23	1,33-1,65	1,03-1,32	1,59-1,71	-
10	-	-		-	-	-	-	-	-	-
11	1,36-1,51	2,45-2,50		1,42-1,54 1,66-1,79	1,41-1,51	1,71-1,77	1,81-1,89	1,39-1,78	1,84-1,91	6,08
12	3,79-3,96	9,83		3,53-3,58	3,51-3,56/ 3,60-3,65	3,83-3,90	3,67-3,81	3,86-3,91	3,69-3,79/ 3,80	7,11
13	0,88	-		2,99/3,34	3,36	3,53/3,70	3,47/3,76	0,89	0,90	-
14	0,85	1,22		0,85	1,03	0,78	0,80	0,84	0,87	1,07
15	0,84	0,78		0,73	0,77	0,82	0,91	0,85	0,93	1,15
16	1,10	3,72		-		-	-	-	-	3,58
17						7,78	7,78			-
18						7,35	7,35			-
19						-	-			-
20						2,45	2,46			-

	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	1,32/ 1,69-1,79	1,10-1,27/ 1,70-1,79	1,20-1,36/ 1,39-1,76	1,18-1,64	1,09-1,76	1,06-1,68	1,00 1,61-2,04	1,07-1,62	0,80-0,85/ 1,50-1,65	1,20-1,24/ 1,66-1,80
2	1,49-1,68	1,54-1,64	1,39-1,76	1,18-1,64	1,09-1,76	1,06-1,68	1,23-1,47/ 1,61-2,04	1,07-1,62	1,29-1,48	1,55-1,61
3	1,49-1,68/ 1,69-1,79	1,54-1,64/ 1,70-1,79	0,89-0,94/ 1,39-1,76	0,88-0,89/ 1,18-1,64	0,92-0,94/ 1,09-1,76	0,81-0,94 1,06-1,68	1,23-1,47	0,84-0,95 1,07-1,62	1,50-1,65/ 1,17	1,66-1,80
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	2,37-2,44	1,70-1,79	1,20-1,36	1,18-1,64	1,09-1,76	1,06-1,68	0,88-0,89	1,07-1,62	0,80-0,85	2,00-2,07
6	1,49-1,68/ 1,69-1,79	1,10-1,27/ 1,70-1,79	1,39-1,76	1,18-1,64	1,09-1,76	1,06-1,68	1,61-2,04	1,07-1,62	1,29-1,48	1,20-1,24/ 1,45
7	2,37-2,44	1,30	1,39-1,76	1,18-1,64/ 1,99-2,18	1,09-1,76	1,06-1,68 2,01-2,20	1,61-2,04	1,79/ 1,95-2,10	1,50-1,65/ 2,00-2,12	2,09/2,35
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	2,37-2,44	1,93	1,20-1,36	1,18-1,64	1,09-1,76	1,06-1,68	1,61-2,04	1,07-1,62	1,29-1,48	2,00-2,07
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	2,28	1,10-1,27/ 1,48	1,86	1,99-2,18	1,09-1,76 1,88	2,01-2,20	1,61-2,04/ 2,34-2,46	1,95-2,10	1,82/ 2,00-2,12	1,66-1,80/ 1,89
12	4,80	4,74	4,91	4,93	4,94	5,45	3,92	3,65-3,81	3,67-3,82	4,86/4,89
13	-	-	3,11/3,41	3,13/3,41	3,64/ 3,82-3,98	3,65/ 3,85	3,36/ 3,72	3,48/ 3,75	1,06	3,66
14	0,71	0,90	0,77	0,82	0,85	0,89	0,91	0,89	0,87	1,15
15	1,17	1,20	0,98	0,92	0,99	0,91	1,34	0,81	0,90	0,70
16	3,68	3,66	1,15	1,26	1,17	1,32	1,32	1,04	0,89	4,61/4,86
17	3,76-3,82	3,78-3,85	3,80-3,98	3,36	3,82-3,98	-	-	-	-	3,81-3,84
18	3,87-3,95	3,91-3,99	3,80-3,98	-	3,82-3,98	2,07	-	7,78	-	3,95-3,98
19	-	2,70	-	-	-	-	-	7,36	-	3,66
20					2,07			-	-	-
21	-	-	-	-		-	-	2,46	-	-

	30	31	32	33	42	45	46	47	57	62
1	1,54-1,87/ 1,19-1,26	1,10-1,14/ 1,69-1,77	0,90-0,99/ 1,40-1,71	0,99-1,09/ 1,18-1,59	1,14-1,34/ 1,43-1,74	0,82-0,91/ 1,38-1,81	0,87-0,97/ 1,08-1,80	0,90-0,95/ 1,17-1,79	0,88-0,92/ 1,60-1,64	1,22-1,92
2	1,54-1,87	1,50-1,60	1,40-1,71	1,18-1,59	1,43-1,74	1,38-1,81	1,08-1,80	1,17-1,79	1,38-1,58	1,22-1,92
3	1,54-1,87	1,50-1,60/ 1,69-1,77	1,11-1,34	1,18-1,59	1,14-1,34/ 1,43-1,74	1,07-1,26	1,08-1,80	1,17-1,79	1,17/ 1,38-1,58	1,22-1,92
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	1,99	1,90	1,11-1,34	1,18-1,59	1,43-1,74	0,82-0,91	0,87-0,97	0,90-0,95	0,88-0,92	1,22-1,92
6	1,19-1,26/ 1,46	1,29-1,38/ 1,50-1,60	1,11-1,34/ 1,40-1,71	1,18-1,59	1,43-1,74/ 2,05-2,12	1,07-1,26/ 1,38-1,81	1,08-1,80	1,17-1,79	1,38-1,58	1,22-1,92
7	2,05-2,35	1,29-1,38/ 1,96	1,80-1,97	1,64-1,82	2,25/ 2,33-2,52	1,38-1,81/ 1,93-1,96	1,08-1,80	1,17-1,79	1,67-1,75	1,22-1,92 2,23-2,34
8	-	-	-	-	-	3,94	4,74	5,05-5,07	4,48	4,05
9	1,54-1,81	1,69-1,77	1,11-1,34	1,18-1,59	2,83-2,99	1,07-1,26	1,08-1,80	1,17-1,79	1,98	1,22-1,92
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	1,54-1,81	0,94-1,01/ 1,50-1,60	1,40-1,71	1,64-1,82	2,33-2,52/ 2,83-2,99	1,38-1,81	1,08-1,80	1,17-1,79	2,39-2,51	2,23-2,34
12	3,70-3,78	3,46/3,63	3,68	3,78-3,94	9,83	4,04-4,10/ 4,14-4,19	3,90-3,95/ 4,18-4,23	3,98-4,13	-	-
13	-	-	3,07/3,44	3,55/3,70	0,99	0,89	0,89	0,86	0,90	-
14	1,15	1,16	0,73	0,79	0,88	0,86	0,82	0,89	0,86	1,18
15	0,72	0,82	0,83	0,83	0,75	1,00	0,84	0,97	0,93	0,95
16	4,54/4,84	2,57/2,86	1,19	1,05	-	-	-	-	-	3,68
17	3,67	3,66	-	-	-	2,06	2,05	2,04	-	-
18	-	-	-	7,78	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	7,35	-	-	2,07	2,07	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	2,46	-	-	-	-	-	-

	ozato de metila	isoozato de metila	zanzibarato de metila	12a	12b	17
1	1,21-1,25/ 1,81	1,06-1,26/ 1,67-1,78	1,18-1,30/ 1,80-1,86	1,82-1,87 1,18-1,26	1,19-1,30/ 1,65-1,73	1,16-1,26/ 1,68-1,83
2	1,57-1,64	1,52-1,65	1,54-1,62	1,60-1,64	1,55-1,61	1,56-1,62
3	1,57-1,64/ 1,74-1,84	1,52-1,65/ 1,67-1,78	1,54-1,62/1,69-1,74	1,60-1,64	1,55-1,61/ 1,86-1,90	1,56-1,62
4	-	-	-	-	-	-
5	1,99	1,96	2,44	1,95	2,01	1,97
6	1,21-1,25/ 1,47	1,06-1,26/ 1,46	4,85	1,18-1,26/ 1,44	1,19-1,30/ 1,46	1,16-1,26/ 1,45
7	2,07/2,34	2,00-2,10/ 2,33-2,44-	2,04/2,72	2,02/2,33	2,13/2,36	1,96-2,08/ 2,32
8	-	-	-	-	-	-
9	1,87	1,67-1,78	1,91	1,72-1,79	1,92-1,95	1,81
10	-	-	-	-	-	-
11	2,16/2,39	1,52-1,65/ 1,67-1,78	2,12-2,21/ 2,36-2,42	1,72-1,79/ 1,82-1,87	1,65-1,73/ 1,92-1,95	1,96-2,08/ 2,18-2,26
12	5,42	2,00-2,10	5,40	1,01-1,06	1,13	5,31
13	-	-	-	-	-	-
14	6,34	6,34	6,33	5,08	5,14	4,18
15	4,89/5,09	5,06	4,90/5,06	0,14/1,55	0,01/1,51	1,22
16	1,77	4,99/5,01	1,76	2,21	2,18	1,64
17	4,48/4,85	4,58/4,86	4,62/4,96	4,70/4,88	4,42/4,85	4,46/4,81
18	-	-	-	-	-	-
19	1,17	1,15	1,14	1,15	1,16	1,16
20	0,76	0,72	0,82	0,72	0,73	0,74
21	3,67	3,67	3,68	3,67	3,70	3,67
22			-			
23	-		1,94			

	38	40	41	56		
1	1,30-1,44	1,20-1,29/ 1,38-1,45	1,05-1,82	0,84-1,80		
2	1,58-1,66	1,48-1,55	1,05-1,82	0,84-1,80		
3	1,12/ 1,79-1,84	0,98-1,12/ 1,78	1,05-1,82	0,84-1,80		
4	-	-	-	-		
5	1,47	1,38-1,45	1,05-1,82	0,84-1,80		
6	1,30-1,44/ 1,58-1,66	1,20-1,29	1,05-1,82	-		
7	2,05	1,85-1,95	1,93-2,21/ 2,35-2,43	3,65-4,03		
8	-	-	-	0,84-1,80		
9	1,79-1,84	1,78	1,05-1,82	3,65-4,03		
10	-	-	-	1,23		
11	2,16/ 2,37-2,41	2,06-2,17/ 2,33	1,93-2,21/ 2,35/2,43	0,84-1,80		
12	5,43	5,39	5,43	0,84-1,80		
13	-	-	-	3,65-4,03		
14	6,34	6,32	6,34	0,94		
15	5,05	4,88/5,04	4,90/5,05	0,80		
16	1,77	1,74	1,05-1,82	0,93		
17	4,47/4,83	4,45/4,79	4,46/4,83	-		
18	3,13/3,43	3,49/3,72	0,90	-		
19	0,78	0,76	0,83	-		
20	0,78	0,71	0,75	-		
21	-	-	-	-		
22	-	7,78	-	-		
23	-	7,35	-	-		
24	-	-	-	-		
25	-	2,45	-	-		

Dados de deslocamento químico (δ) de ressonância magnética nuclear de ^{13}C .

Coluna vertical - número do carbono correspondente

Coluna horizontal - número do composto

	1	4	5	6	7	8	9	10	11	18
1	40,0	38,5	38,1	38,5	40,0	35,5	35,3	40,2	40,9	37,4
2	18,5	17,8	17,7	17,9	17,8	20,0	17,2	19,1	17,6	18,0
3	42,5	37,1	25,7	35,5	36,5	38,6	39,8	42,9	42,2	36,9
4	33,1	47,4	47,3	38,5	38,7	36,7	36,7	33,6	33,0	47,2
5	57,3	48,1	48,2	47,6	49,8	48,3	45,5	56,2	53,0	46,5
6	20,7	25,5	24,7	20,5	18,8	17,4	17,1	21,2	18,2	21,7
7	39,8	37,1	36,9	36,3	35,8	31,8	27,7	32,9	28,4	24,1
8	79,9	209,8	212,5	72,0	68,5	77,1	77,4	78,2	77,8	148,3
9	60,1	58,4	61,2	56,0	51,9	57,9	52,2	58,7	52,7	129,8
10	36,2	40,6	41,4	37,7	38,4	36,1	35,4	37,0	35,7	33,8
11	22,7	41,3	42,0	31,1	28,6	24,5	27,1	25,1	27,2	106,7
12	65,0	201,2	62,4	63,6	61,9	67,2	66,3	67,9	66,3	140,7
13	33,6	178,8	178,8	70,9	72,1	77,7	77,8	34,3	33,7	179,0
14	21,2	16,9	16,6	17,1	17,0	16,9	15,9	22,0	22,1	16,1
15	15,1	15,6	15,1	14,2	18,1	14,1	17,6	14,5	15,4	23,6
16	21,2	58,4	52,1	-		132,8	132,9	-	-	51,9
17						127,8	127,8			
18						129,8	129,8			
19						144,7	144,6			
20						21,6	21,6			

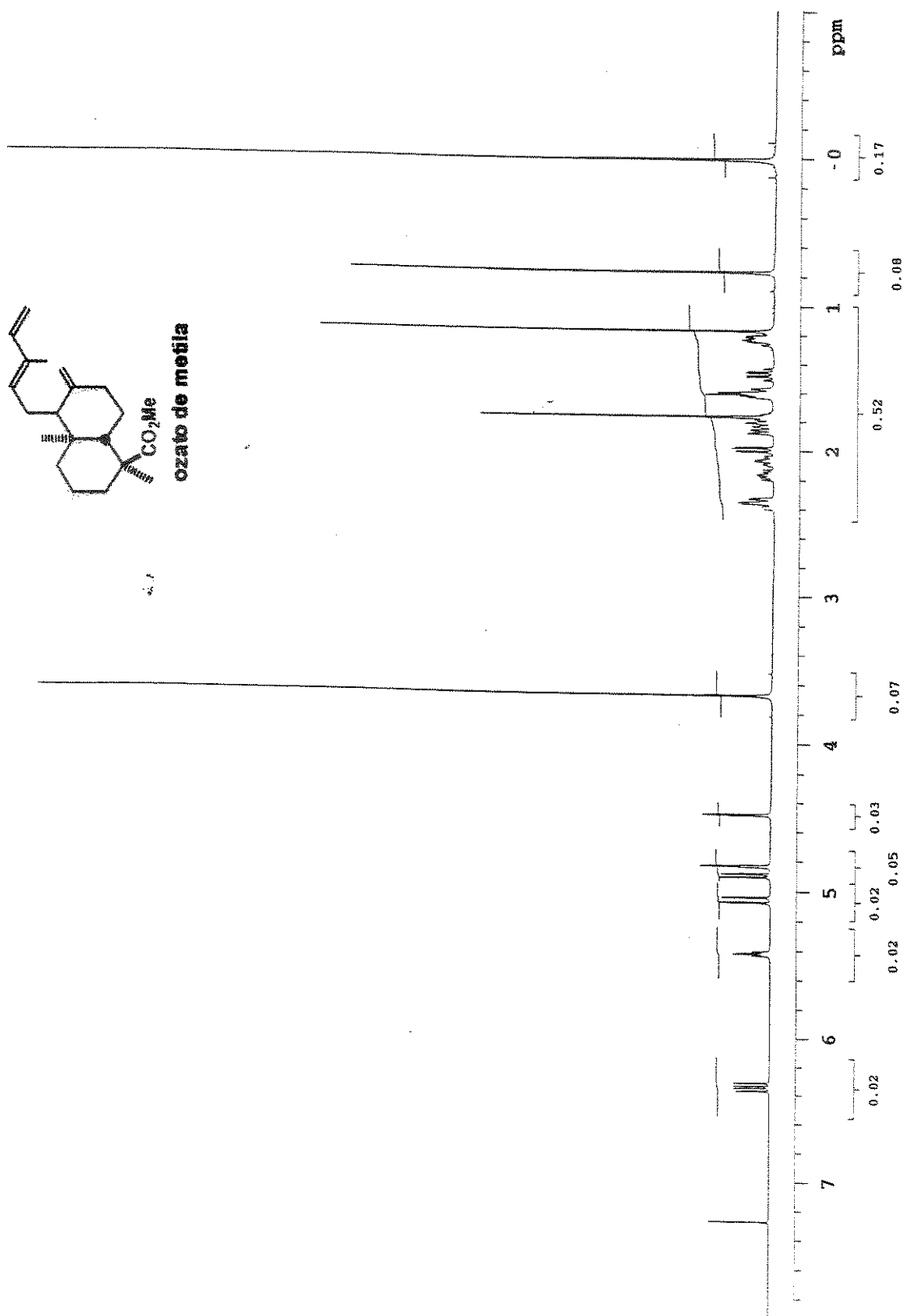
	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	37,9	37,6	35,1	35,4	35,7	35,9	39,6	35,3	41,5	37,9
2	17,7	17,6	17,4	17,7	17,4	17,5	18,4	18,2	18,4	18,4
3	36,9	36,9	38,8	41,1	38,9	40,9	36,3	40,5	42,1	36,9
4	41,2	38,8	37,6	35,5	36,6	35,5	39,0	35,9	33,1	38,5
5	48,2	46,8	48,6	44,7	49,4	45,8	55,5	45,2	52,6	49,5
6	25,8	22,7	18,0	18,3	18,4	18,5	19,0	17,4	18,6	26,6
7	41,8	35,2	41,9	35,7	42,1	35,9	43,0	35,1	35,8	37,6
8	210,5	57,4	72,8	82,6	72,7	82,7	72,0	81,0	81,3	147,9
9	58,8	49,1	53,3	58,1	53,5	58,9	49,2	56,8	57,2	52,0
10	47,3	47,7	38,3	37,5	38,5	36,4	38,4	36,9	36,1	47,7
11	25,9	25,6	29,7	34,9	29,9	35,8	30,1	26,6	31,1	28,5
12	103,4	104,8	105,9	105,6	105,9	98,7	65,1	64,6	64,7	103,9
13	178,7	179,3	71,9	71,9	72,7	73,0	71,5	77,8	28,4	179,1
14	14,9	14,8	17,5	18,1	17,6	18,0	18,4	17,8	22,3	16,5
15	16,5	16,5	15,5	16,4	15,6	16,4	16,5	15,5	15,0	14,6
16	52,1	51,9	30,9	30,8	31,1	31,4	31,6	28,1	33,7	107,3
17	64,7	64,7	64,6	55,3	64,7	171,1	-	144,5	-	64,7
18	64,6	64,8	64,6	-	64,7	21,1	-	129,7	-	64,6
19	-	48,8	-	-	171,1	-	-	127,7	-	51,8
20	-	-	-	-	21,1	-	-	132,9	-	
21	-	-	-	-	-	-	-	21,7	-	

	30	31	32	33	42	45	46	47	57	62
1	38,6	37,7	38,9	39,1	39,4	39,2	38,5	39,1	40,1	37,0
2	19,1	17,6	17,8	17,5	18,9	18,3	18,3	17,4	17,9	17,3
3	37,5	36,7	35,1	35,6	41,8	42,0	41,9	42,0	41,8	38,1
4	39,3	39,4	37,7	36,2	33,7	33,3	33,2	33,3	32,8	35,8
5	50,3	49,1	48,8	50,2	53,7	55,9	54,5	55,5	51,8	57,0
6	27,3	24,1	20,2	20,3	23,4	16,9	20,4	18,4	17,1	22,7
7	38,3	35,8	43,8	39,3	41,5	35,4	32,6	23,9	27,9	30,2
8	148,4	59,2	72,9	79,4	210,1	68,0	76,1	70,8	80,1	79,7
9	53,3	52,5	59,2	59,9	58,2	51,0	51,4	49,8	49,9	49,5
10	48,3	47,4	38,9	36,8	41,2	37,6	38,6	37,7	35,5	46,9
11	27,5	25,1	27,9	22,7	37,1	23,8	27,1	32,0	33,8	31,0
12	62,9	63,5	62,7	64,9	201,1	63,8	65,3	63,6	178,3	176,2
13	179,6	178,9	71,6	77,8	33,5	33,6	33,4	33,6	33,6	178,3
14	17,2	16,4	17,5	16,8	21,7	21,8	21,6	21,7	22,1	16,2
15	15,4	14,9	15,7	15,4	15,1	16,0	14,1	15,4	14,8	14,5
16	107,5	50,7	24,6	21,2	-	171,0	170,9	170,5	-	52,1
17	52,5	51,9	-	144,6	-	21,1	21,1	21,1	-	-
18	-	-	-	127,8	-	-	171,0	170,9	-	-
19	-	-	-	129,7	-	-	21,4	21,5	-	-
20	-	-	-	132,7	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	21,7	-	-	-	-	-	-

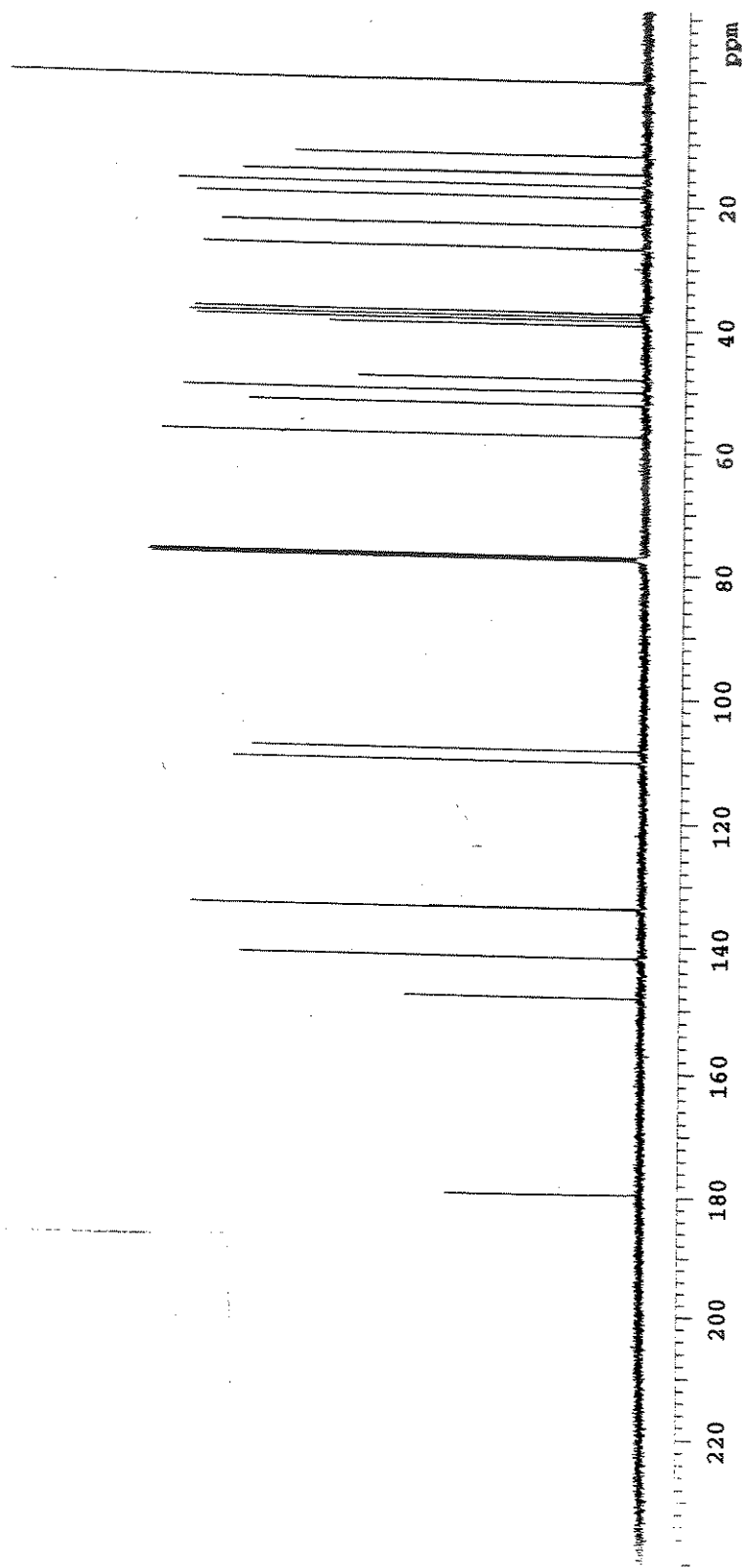
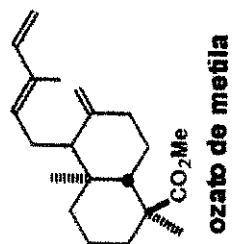
	ozato de metila	isoozato de metila	zanzibarato de metila	12a	12b	17
1	38,4	38,4	38,1	38,0	37,6	38,0
2	18,7	18,4	18,0	18,3	18,7	18,3
3	37,2	37,0	37,5	36,9	36,8	36,9
4	47,9	47,8	44,5	47,7	47,7	47,6
5	50,0	49,9	52,1	49,7	49,8	49,7
6	26,8	26,8	71,3	26,6	26,8	26,5
7	37,8	37,9	43,1	37,6	37,6	37,5
8	148,1	148,0	143,7	147,4	148,0	148,1
9	57,3	56,4	56,2	58,8	58,3	57,0
10	39,1	38,9	38,4	39,5	39,0	38,8
11	23,2	22,1	22,9	24,4	24,3	22,0
12	133,9	30,1	133,1	63,3	65,6	125,7
13	133,7	147,0	133,9	102,7	103,3	137,9
14	141,8	139,0	141,5	82,2	81,4	73,4
15	110,2	113,2	110,3	36,7	36,3	21,3
16	12,1	115,6	11,8	18,2	18,3	11,4
17	108,3	106,8	111,5	107,5	107,5	107,9
18	179,5	179,4	179,5	179,4	179,4	179,4
19	16,9	16,5	16,5	16,5	16,5	16,5
20	14,9	14,8	15,4	14,4	14,8	14,5
21	52,2	51,9	51,6	51,9	51,9	51,8
22			170,5	212,5	212,6	
23			21,0			

	38	40	41	56		
1	37,7	35,2	39,3	34,6		
2	18,6	18,3	19,5	18,5		
3	38,6	38,2	42,2	31,6		
4	37,9	37,2	33,6	35,6		
5	48,3	40,0	55,5	46,1		
6	23,9	23,4	24,3	41,3		
7	35,3	37,4	38,2	70,1		
8	148,3	147,7	148,5	41,9		
9	57,0	56,7	57,1	77,6		
10	39,3	39,3	39,6	24,6		
11	23,1	23,0	23,2	22,1		
12	134,0	133,7	134,1	37,8		
13	133,3	133,4	133,2	63,4		
14	141,6	141,5	141,5	34,3		
15	109,8	109,8	109,6	18,1		
16	11,8	11,8	11,9	22,2		
17	107,6	107,8	107,3			
18	72,0	77,7	33,7			
19	17,6	17,2	21,9			
20	14,7	14,7	14,5			
21	-	144,6				
22	-	127,8				
23	-	129,7				
24	-	132,9				
25	-	21,6				

Ozato de metila - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-001

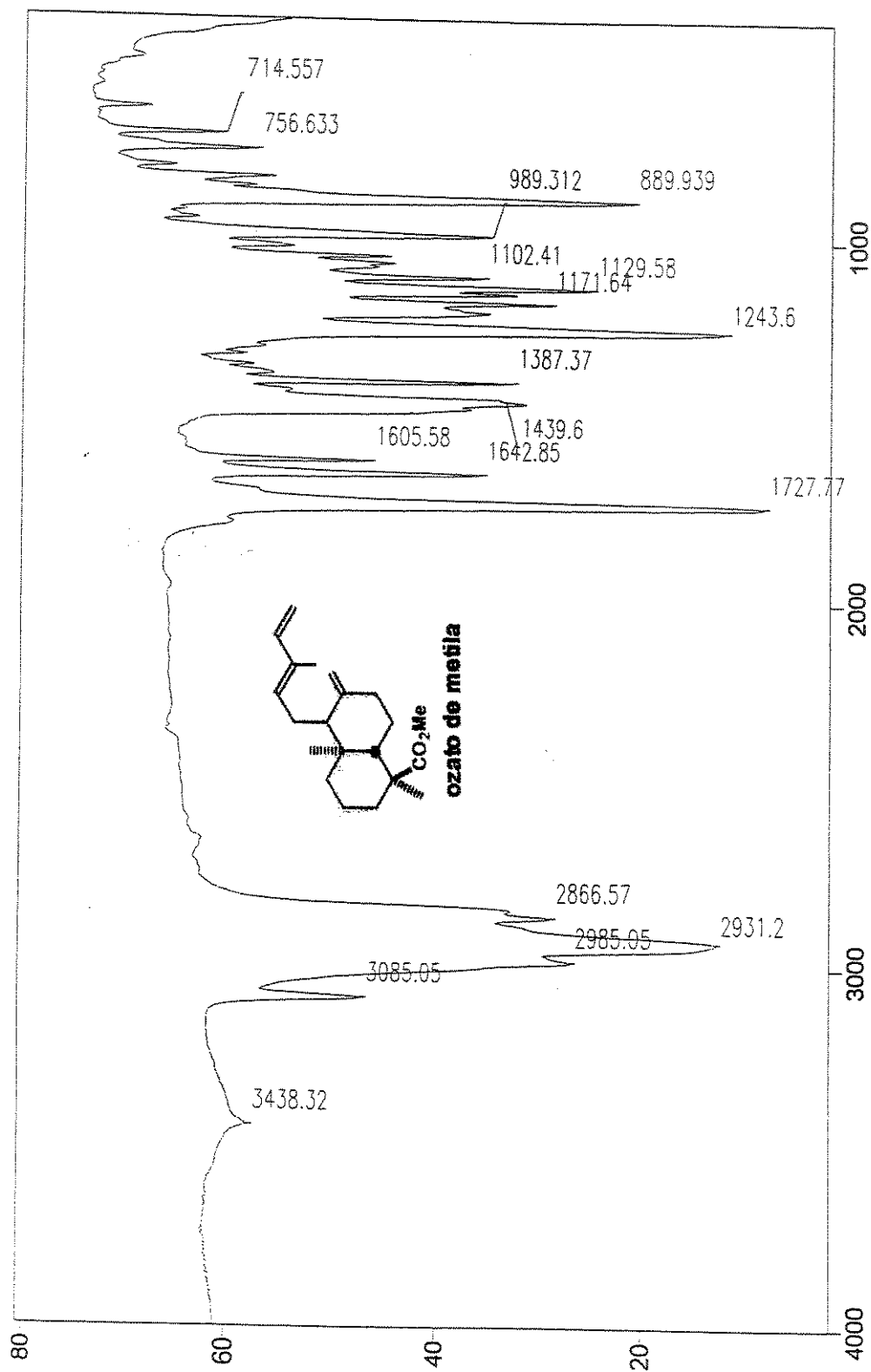


Ozato de metila - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-002



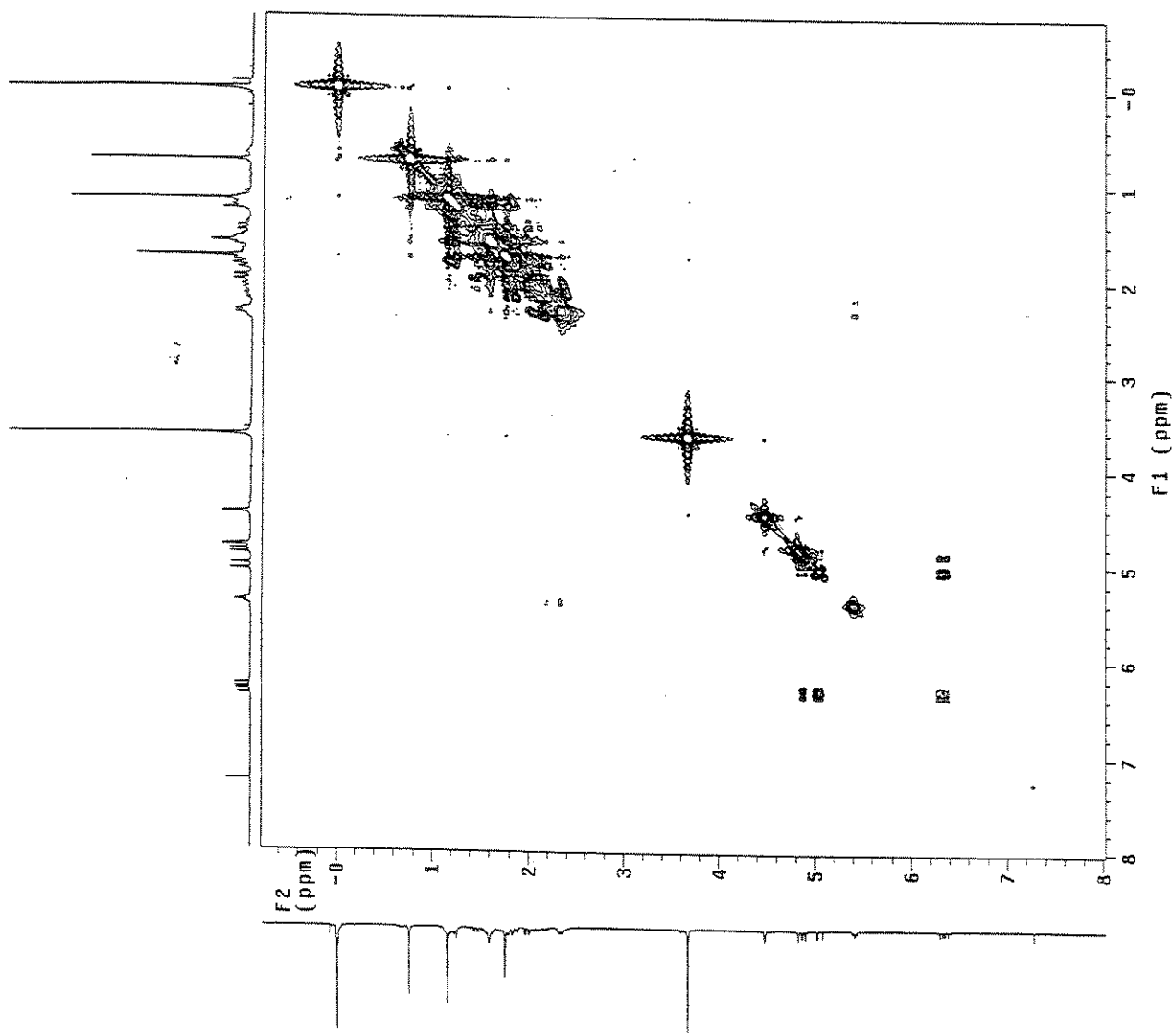
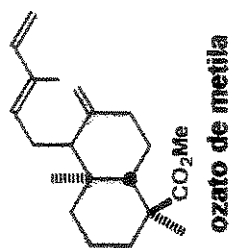
Ozato de metila - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-003

6/1/99 11:17 AM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Apod = Cosine
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 Sample Description: Rosana filmes 01/06/99
 16

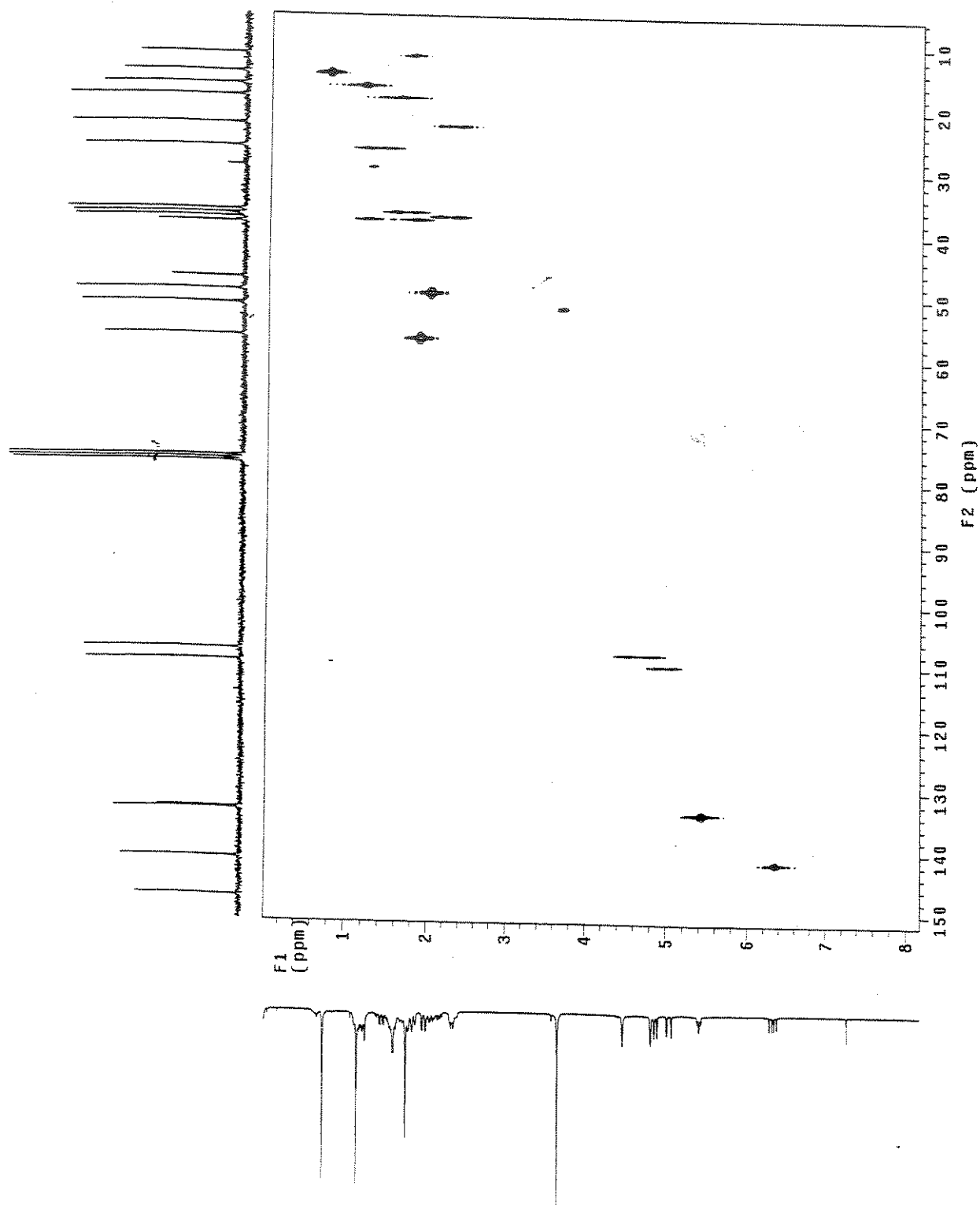
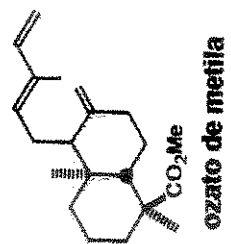


Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

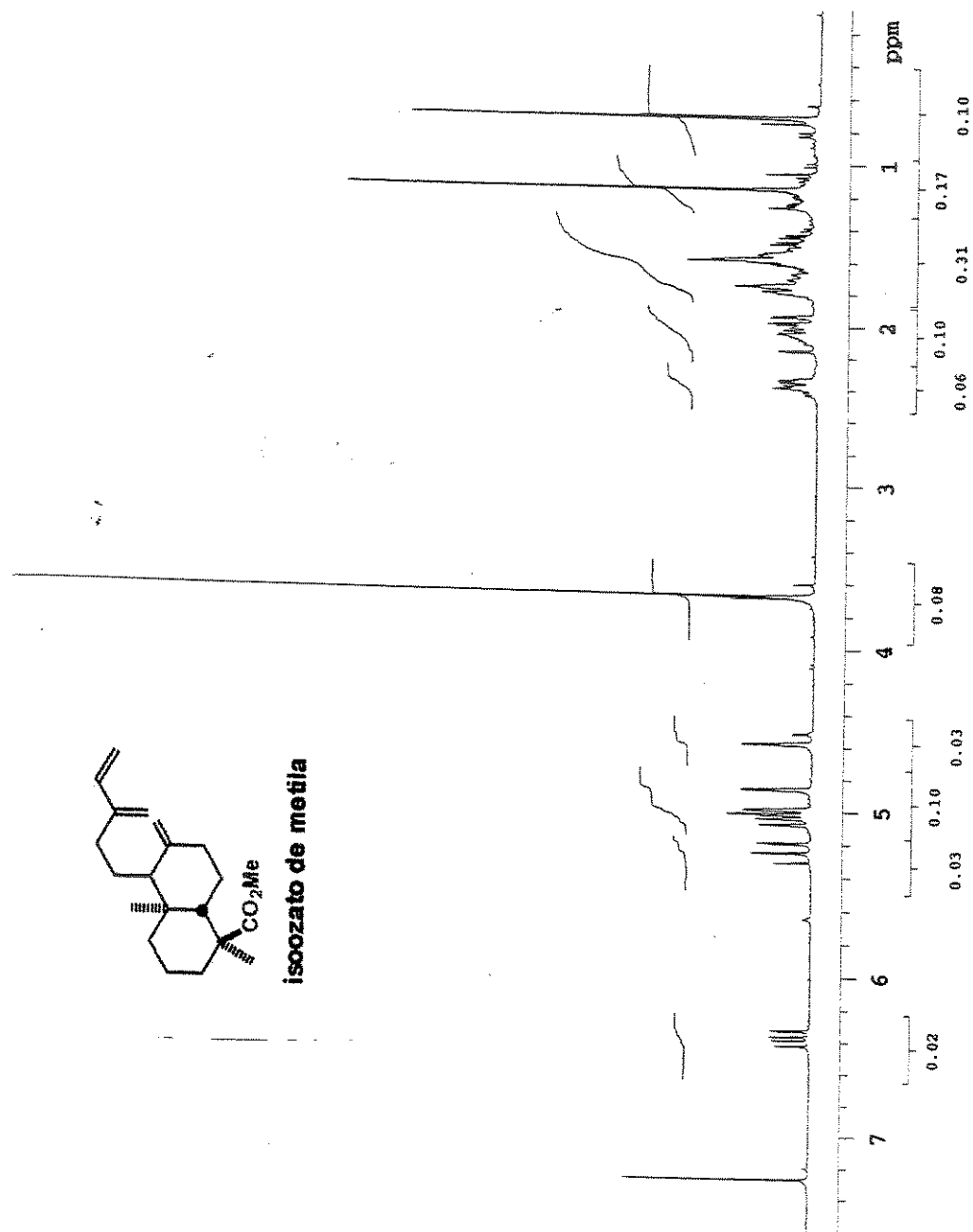
Ozato de metila - COSY - E-004



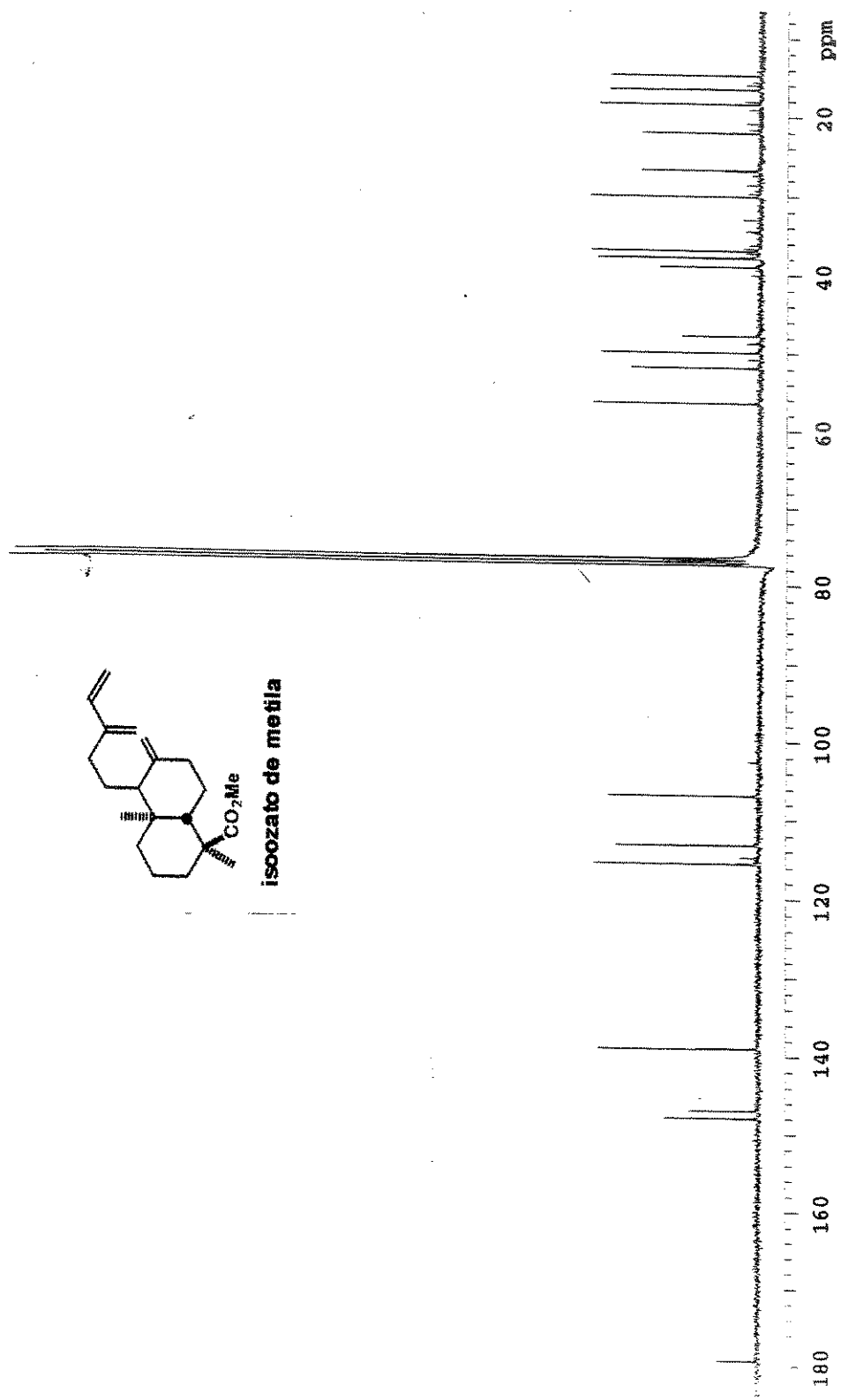
Ozato de metila - HETCOR - E-005



Isoozato de metila - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-006



Isoozato de metila - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-007



Isoozato de metila - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-008

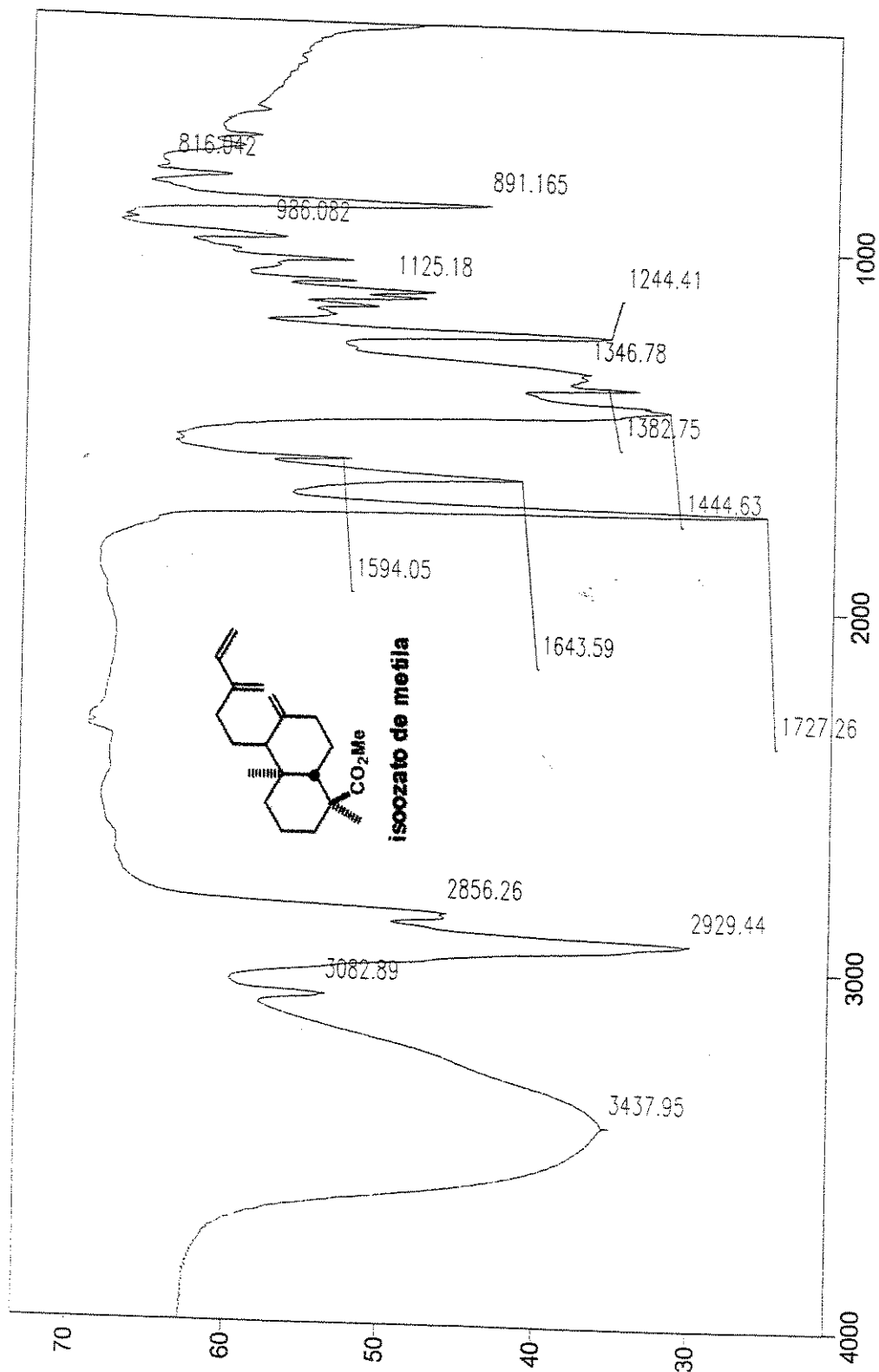
6/1/99 11:20 AM
Apod = Cosine

Mode = 2 (Mid-IR)

Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min

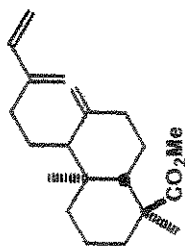
File Description: Rosana filmes 01/06/99

Scan = 16

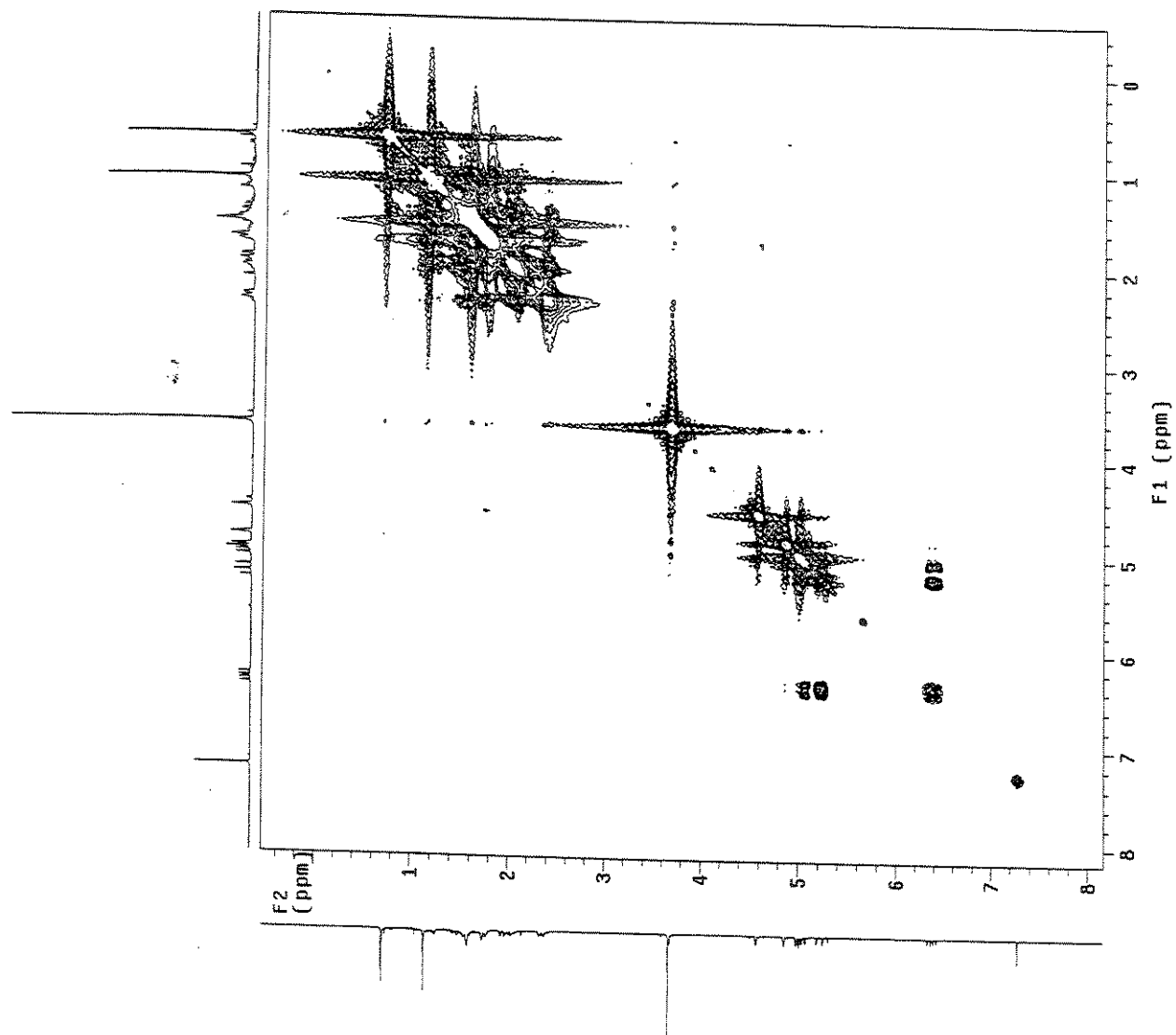


Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

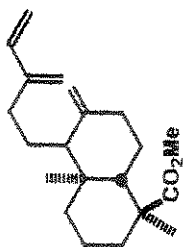
Isoozato de metila - COSY - E-009



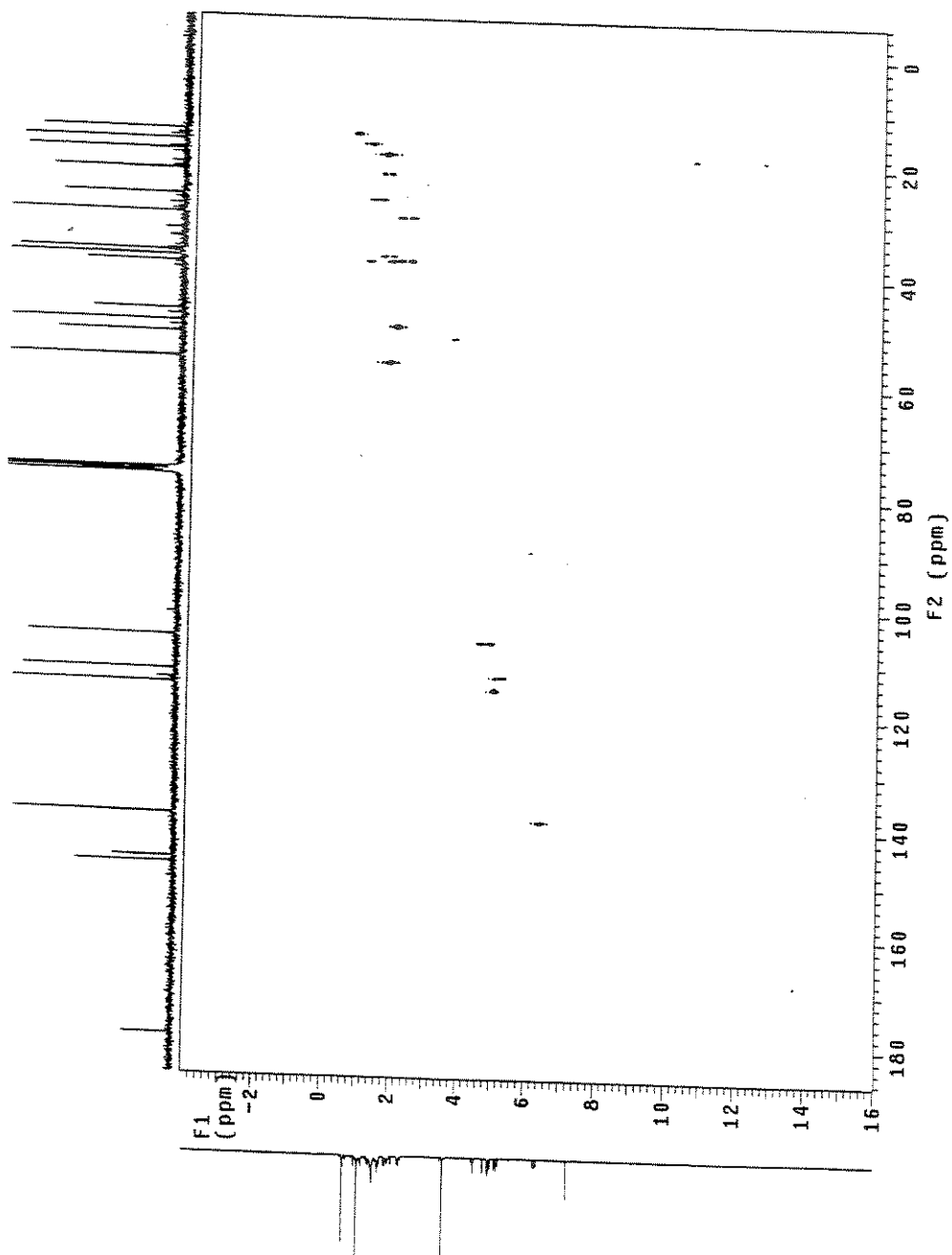
isoozato de metila



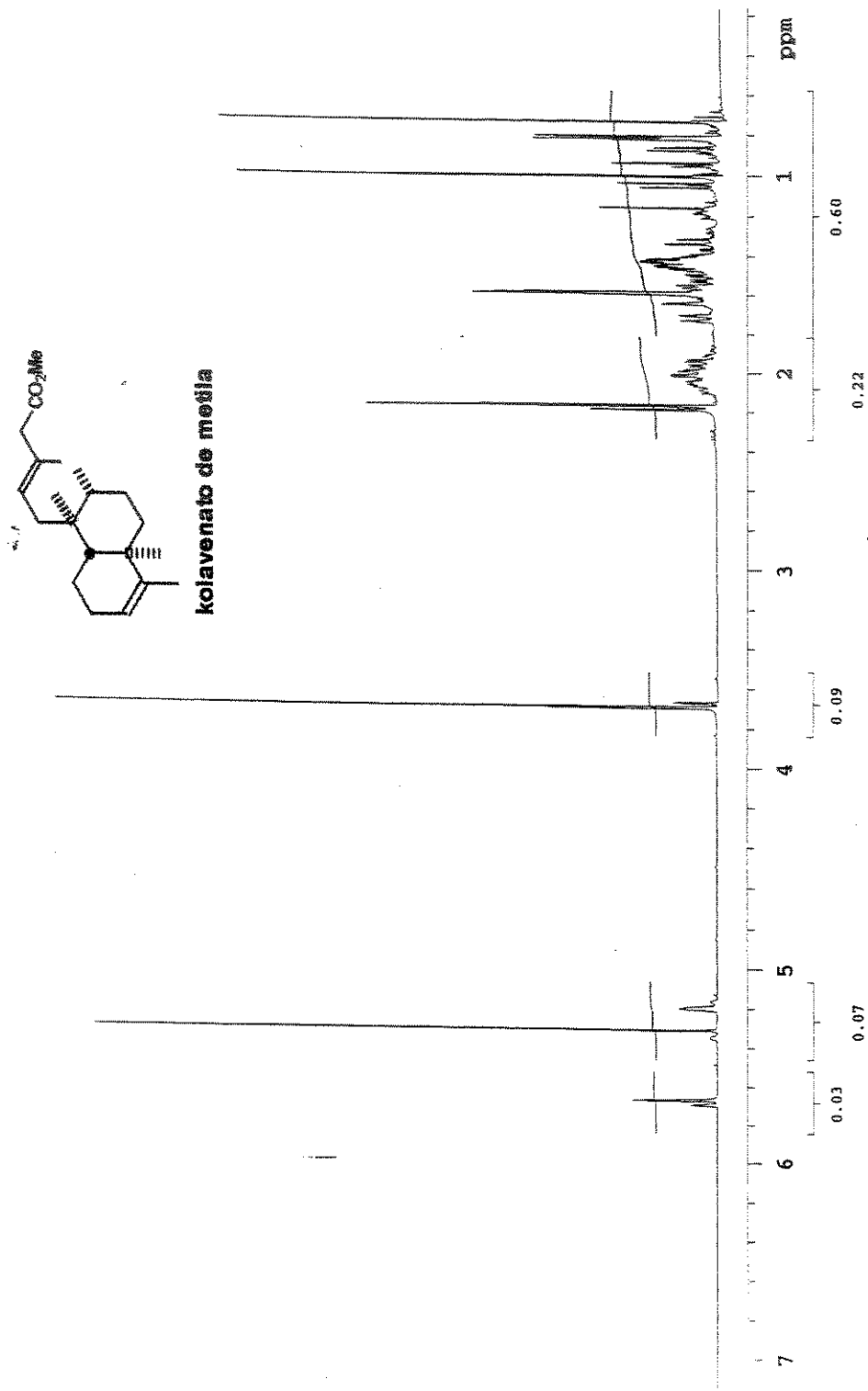
Isoozato de metila - HETCOR - E-010



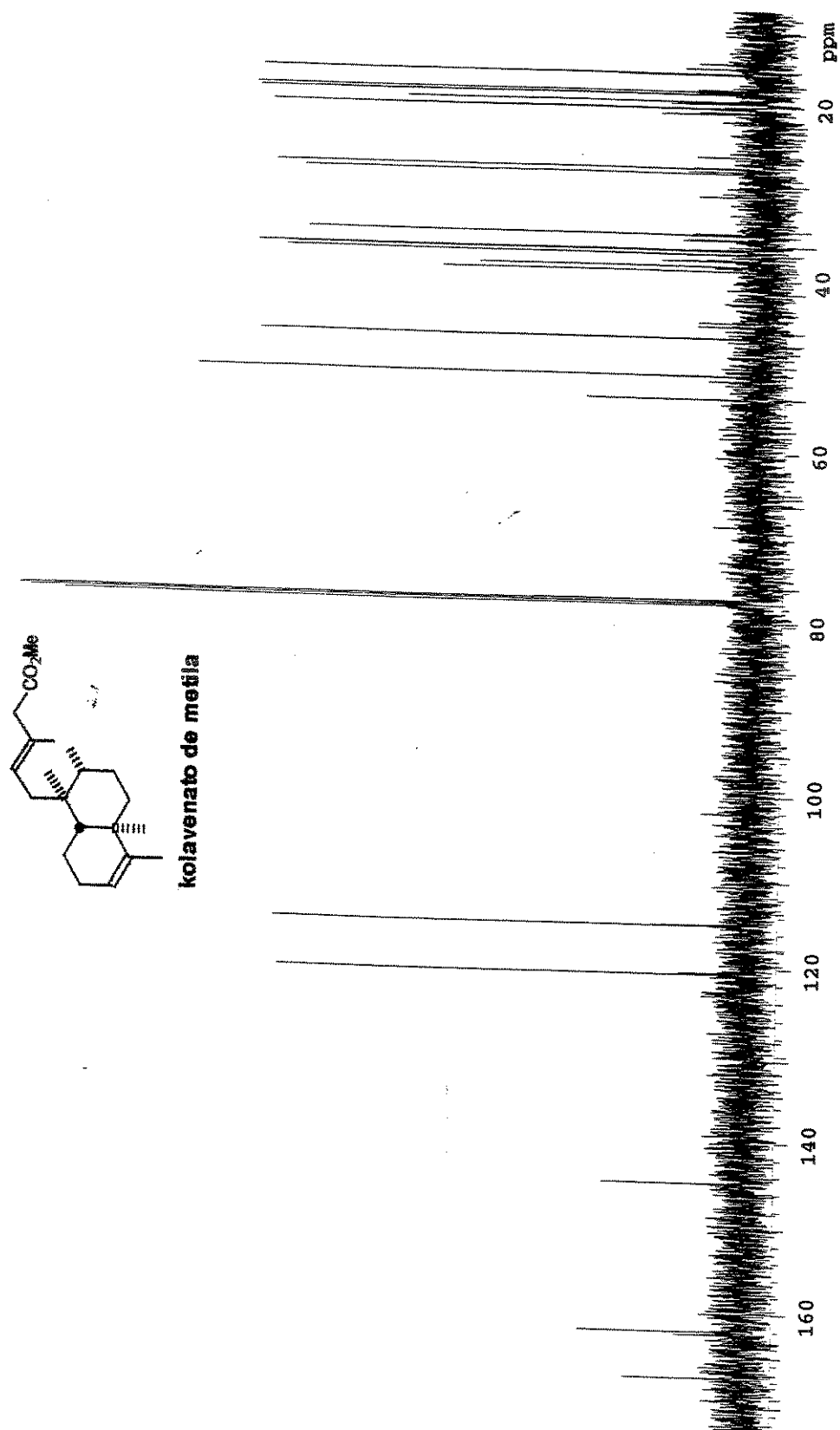
isoozato de metila



Kolavenato de metila - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-011

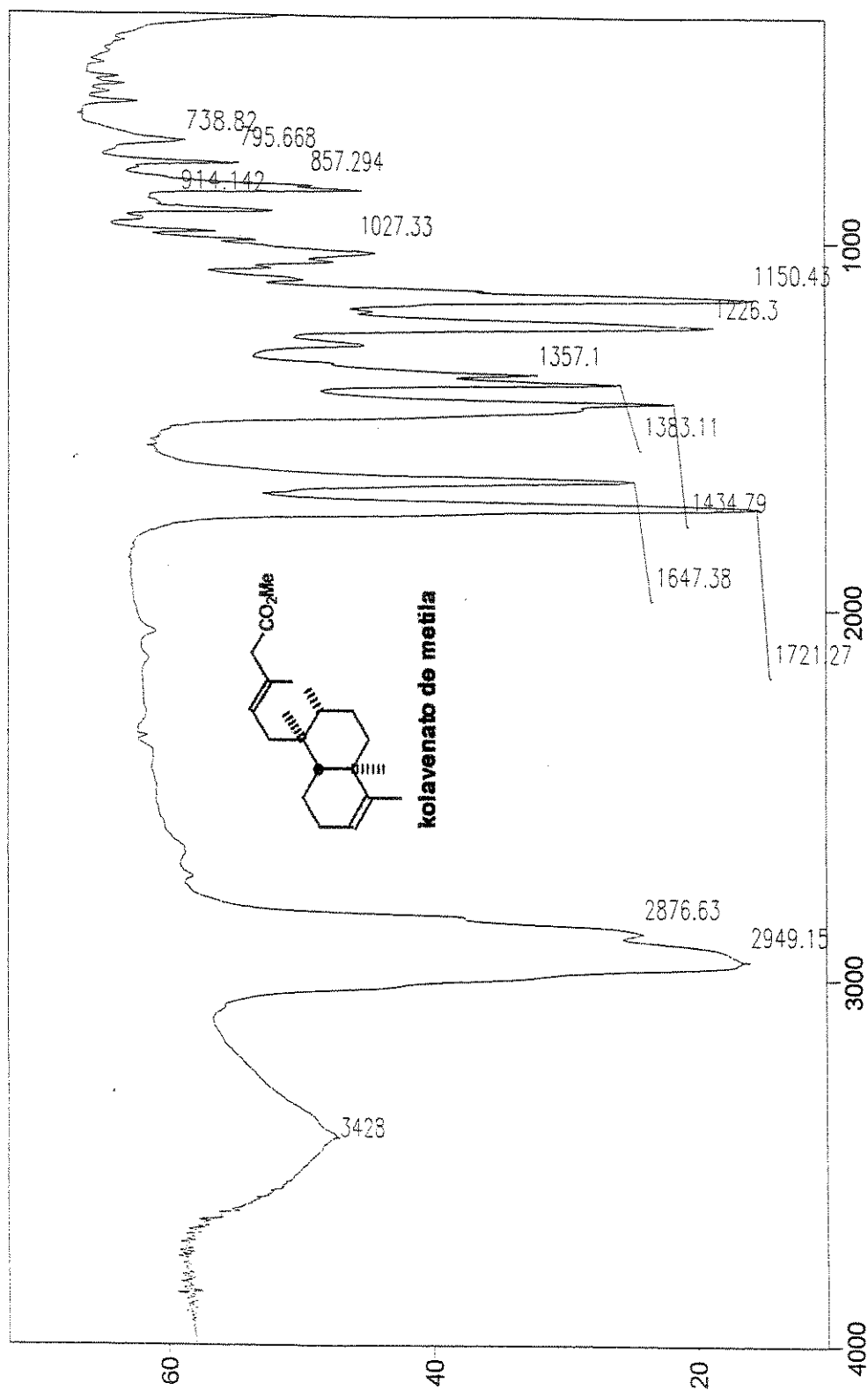


Kolavenato de metila - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-012



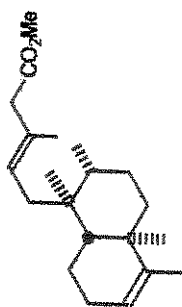
Kolavenato de metila - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-013

6/1/99 11:28 AM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Apod = Cosine
 Res = 4 cm⁻¹ 21 scans/min
 Sample Name: R21
 Sample Description: Rosana filmes 01/06/99
 Scan Range: 16

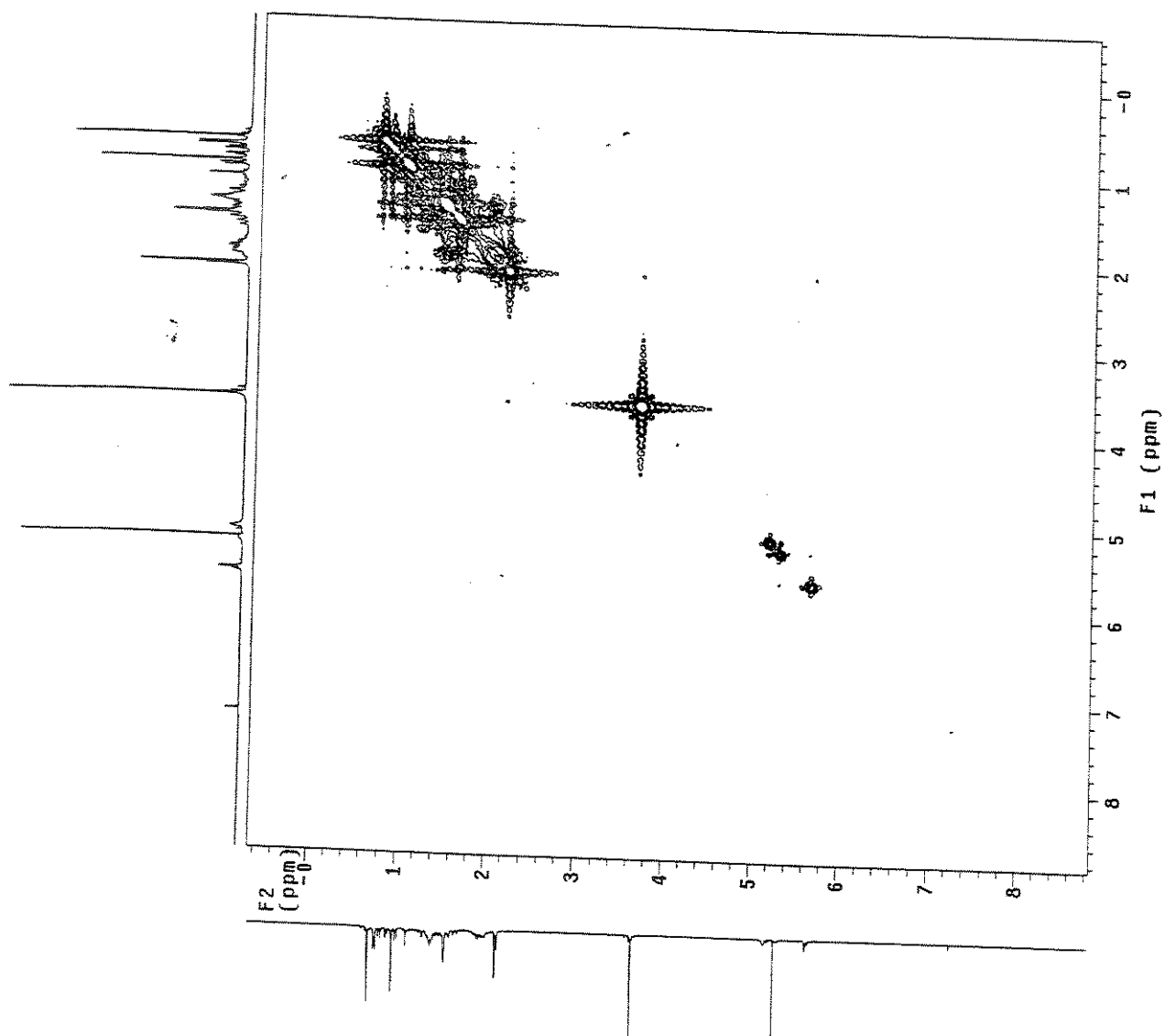


Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

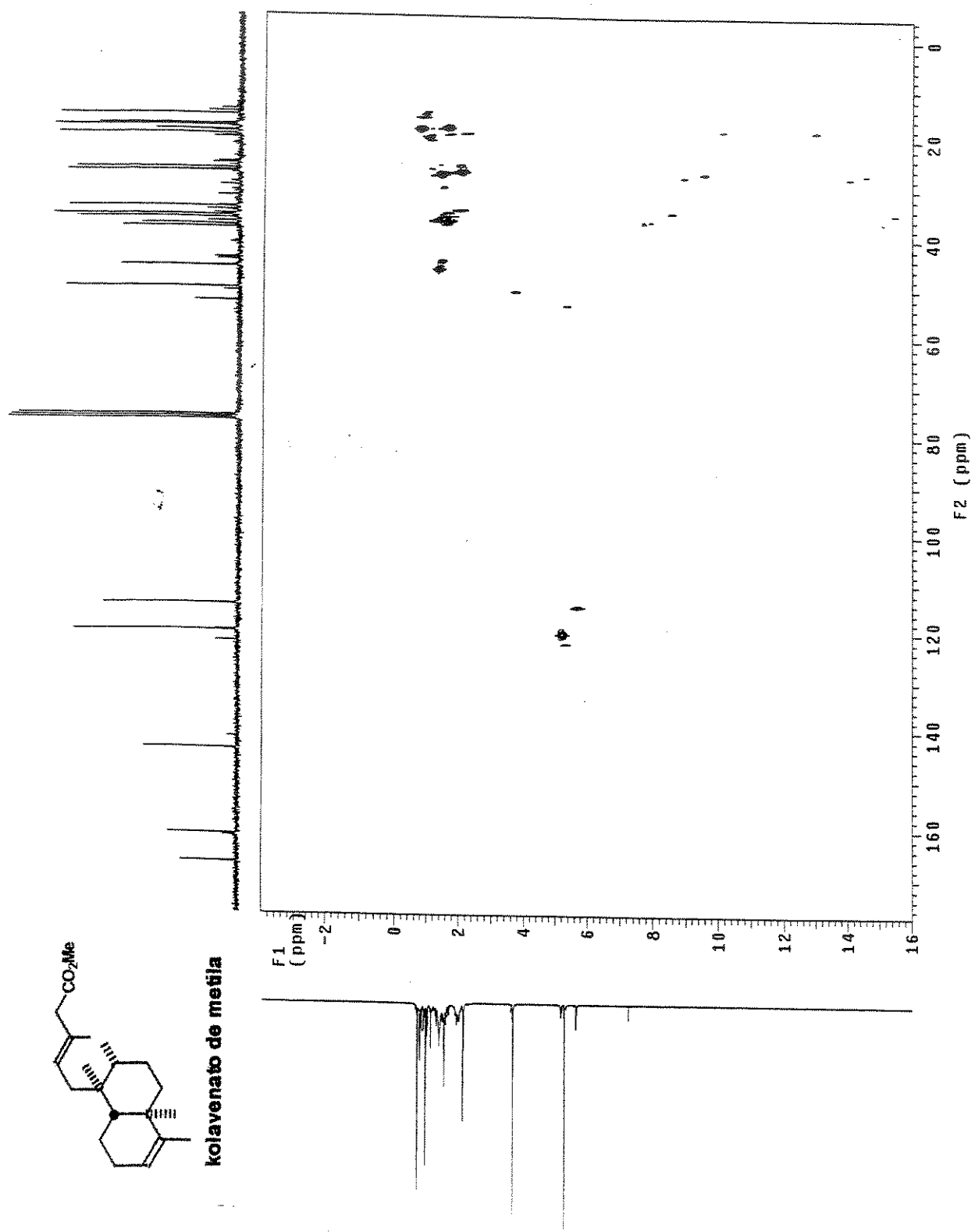
Kolavenato de metila - COSY - E-014



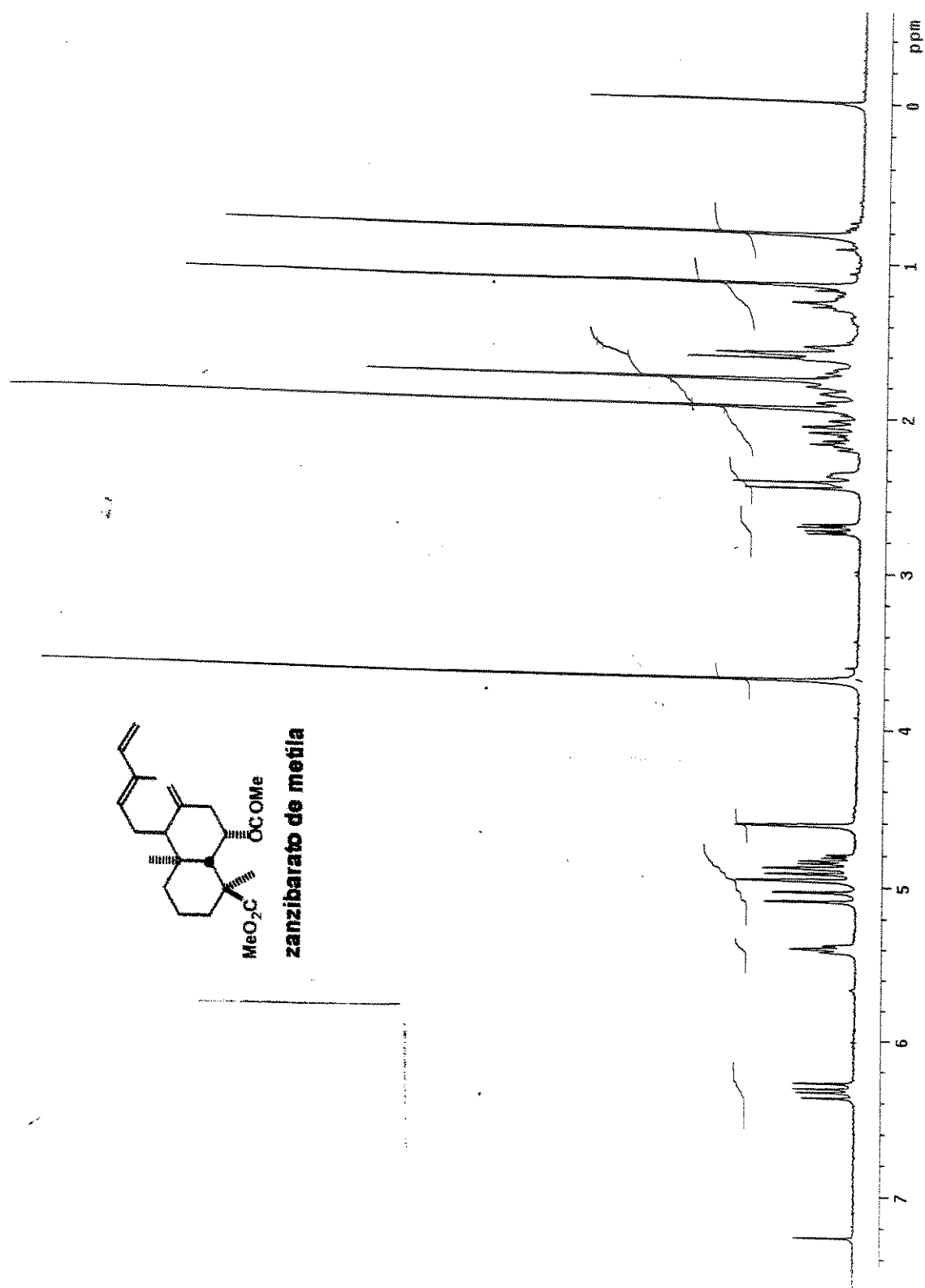
kolavenato de metila



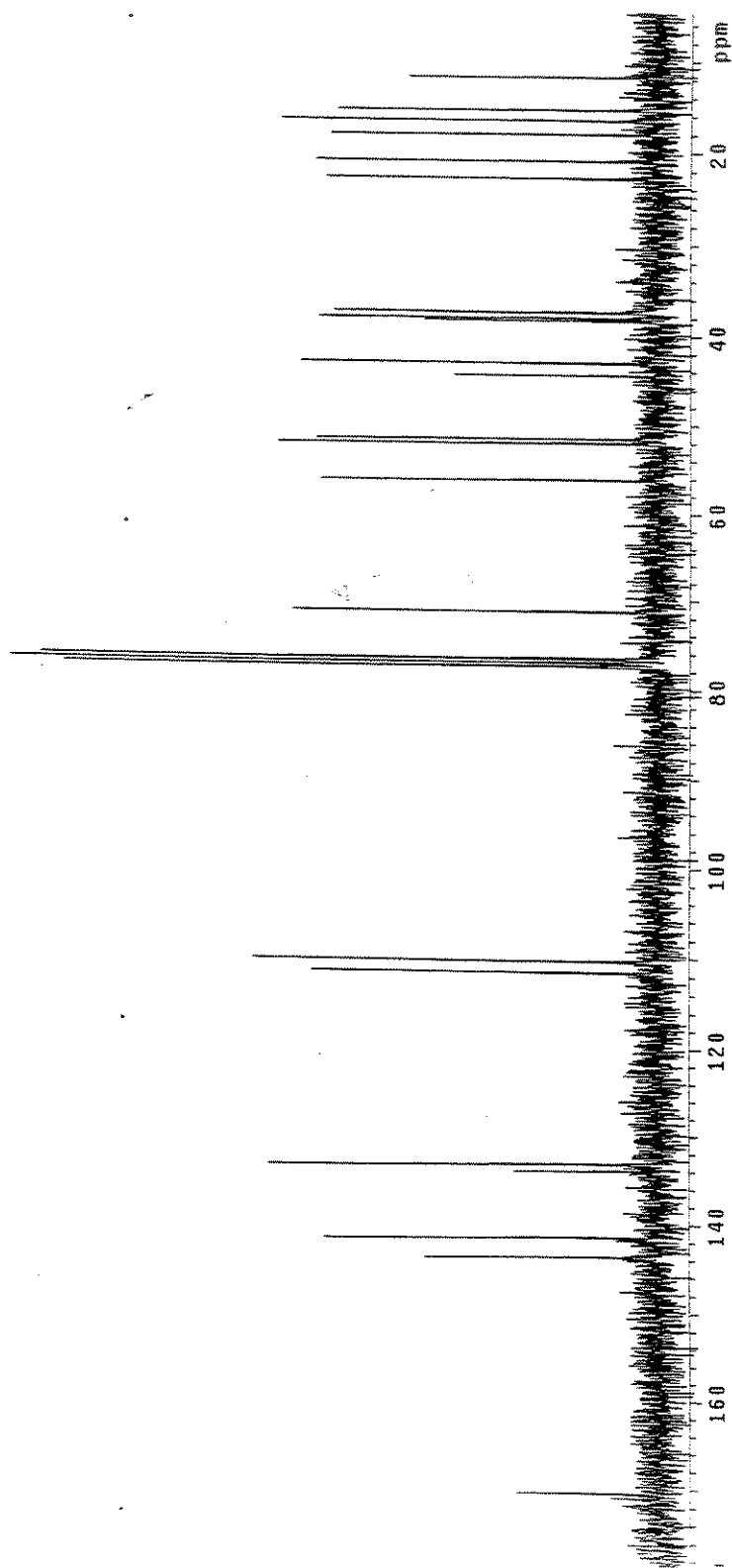
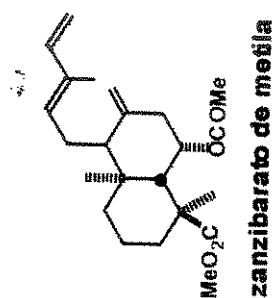
Kolavenato de metila - HETCOR - E-015



Zanzibarato de metila - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-016

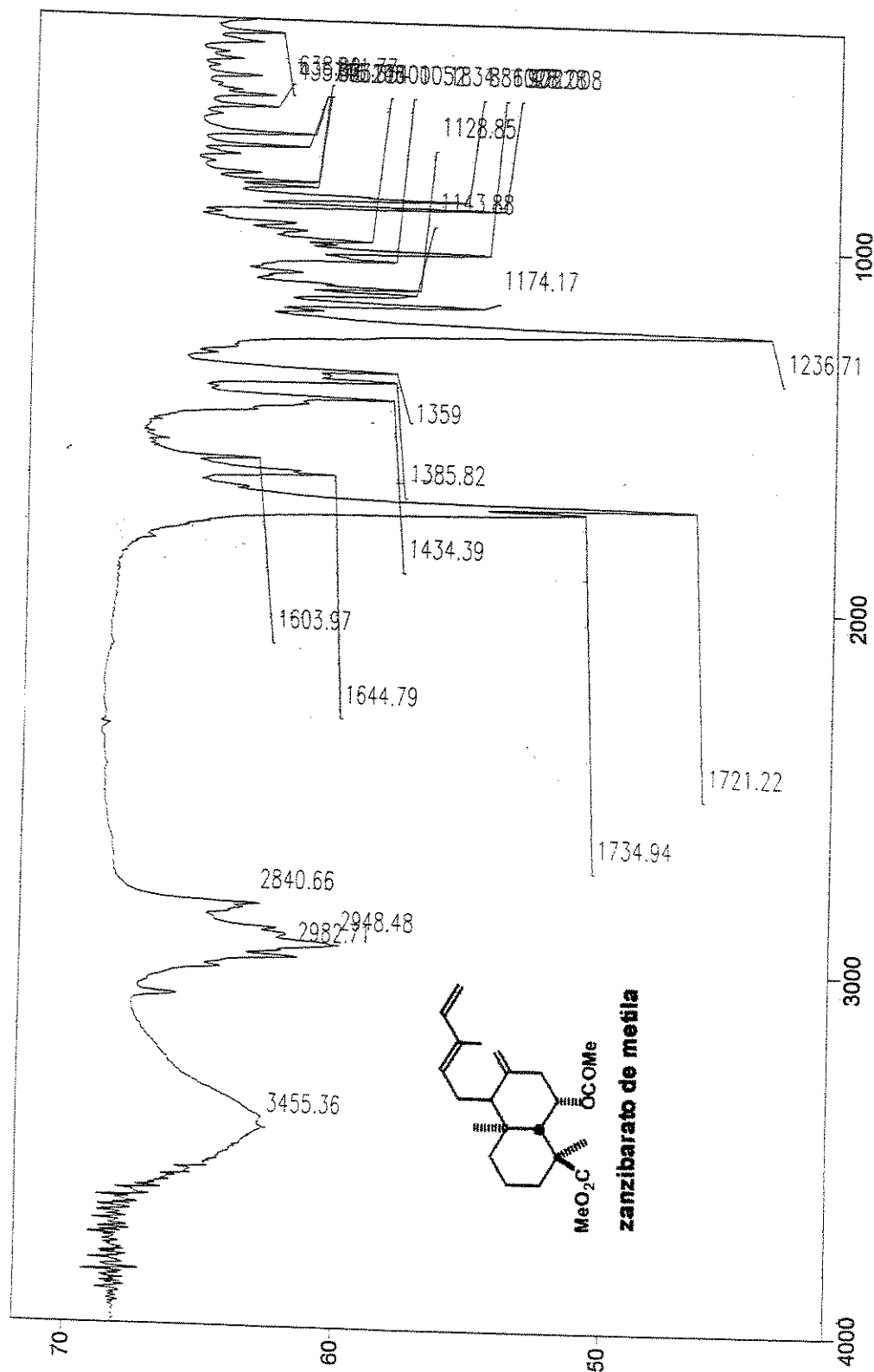


Zanzibarato de metila - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-017

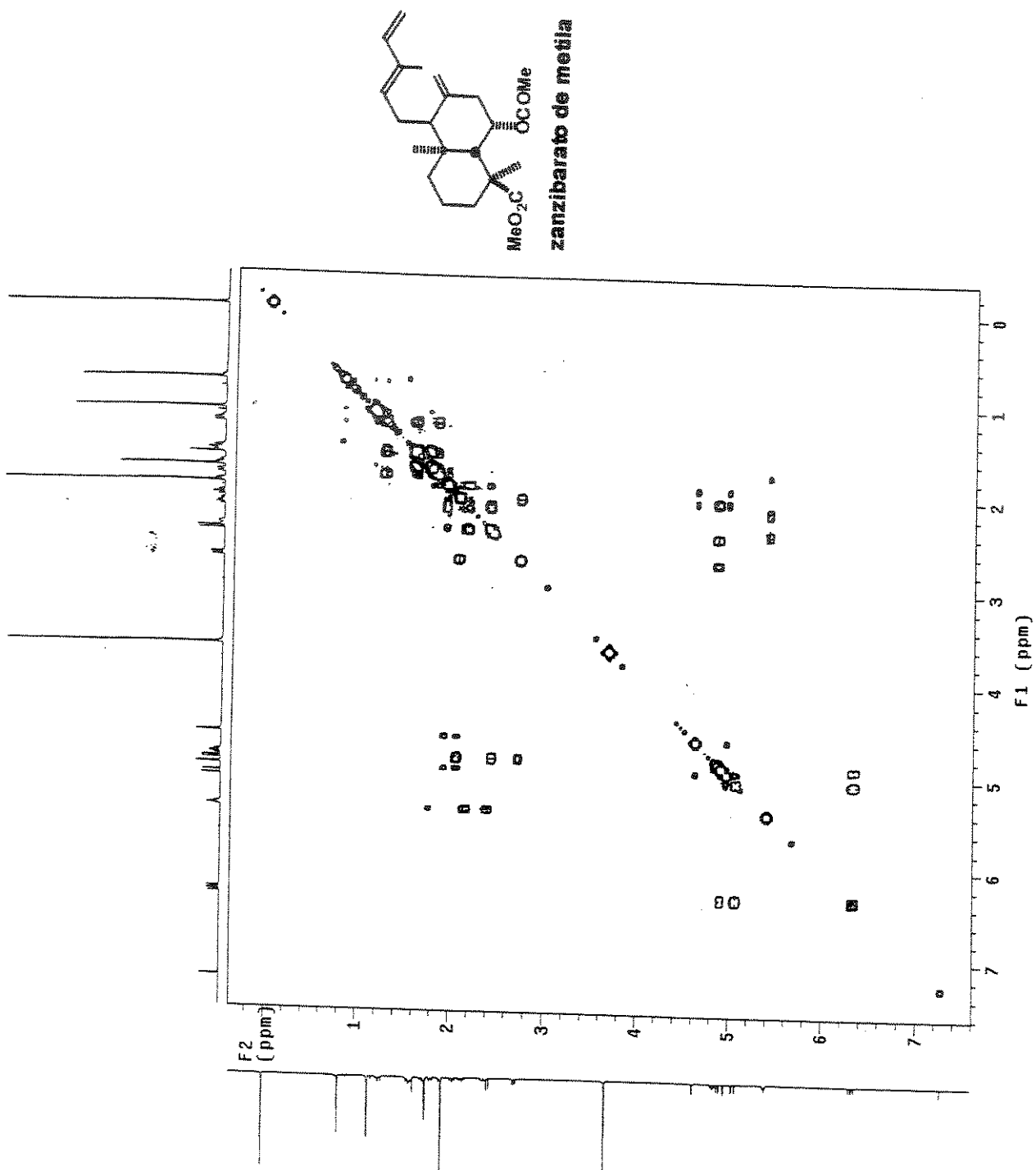


Zanzibarato de metila - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-018

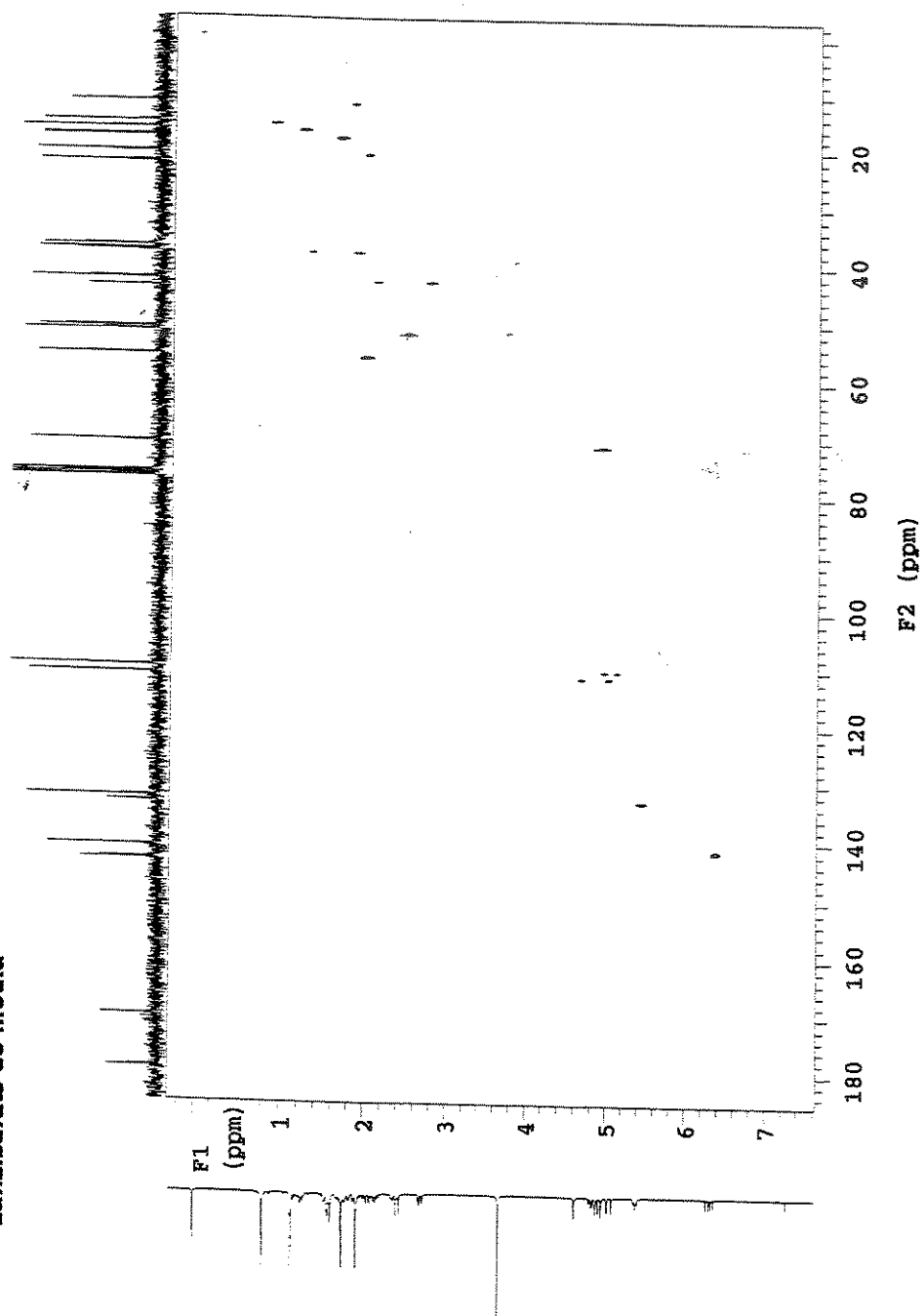
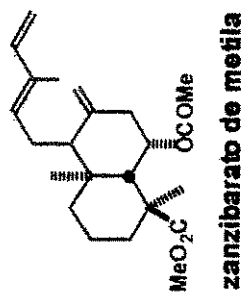
Sample # 1: R47
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Date: 2/21/00 9:54 AM
 Sample Description: Rosana KBr
 Resolution: Res = 4 cm-1
 Scans: 21 scans/min
 Apodization: Apod = Cosine
 S/N: 16



Zanzibarato de metila - COSY - E-019

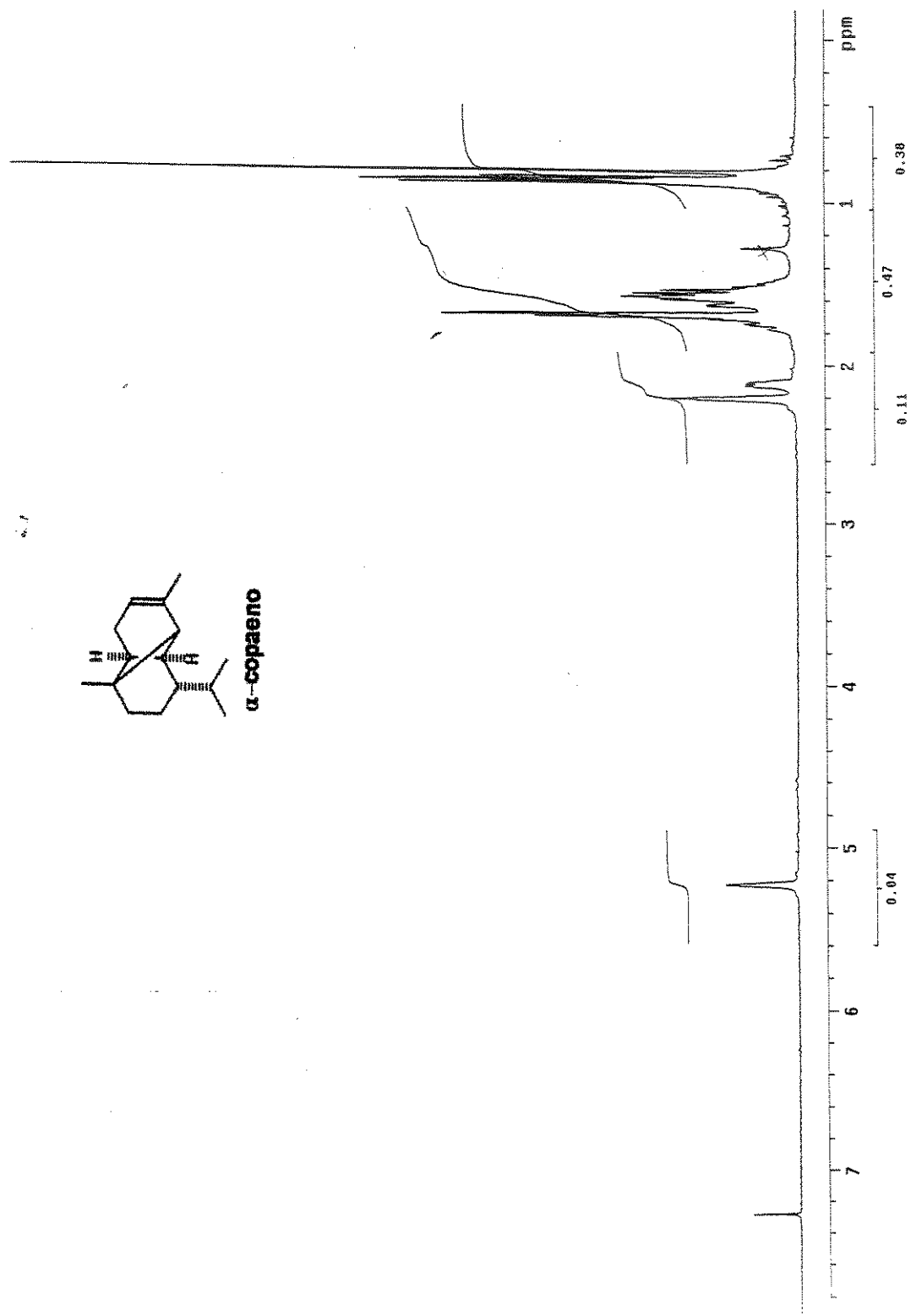
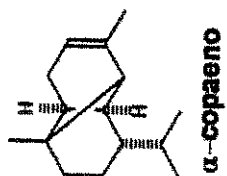


Zanzibarato de metila - HETCOR - E-020



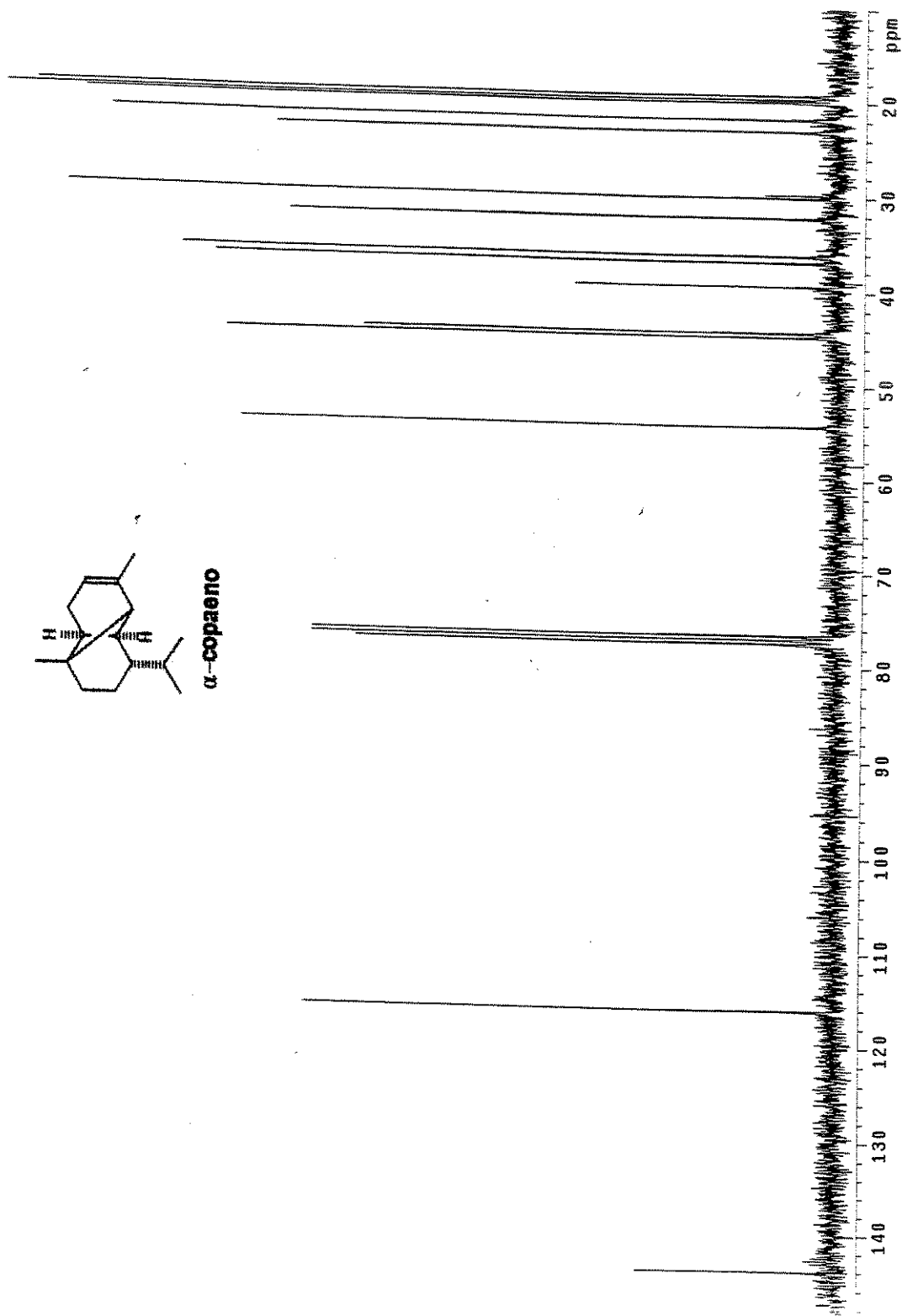
α -copaeno

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-021



α -copaeno

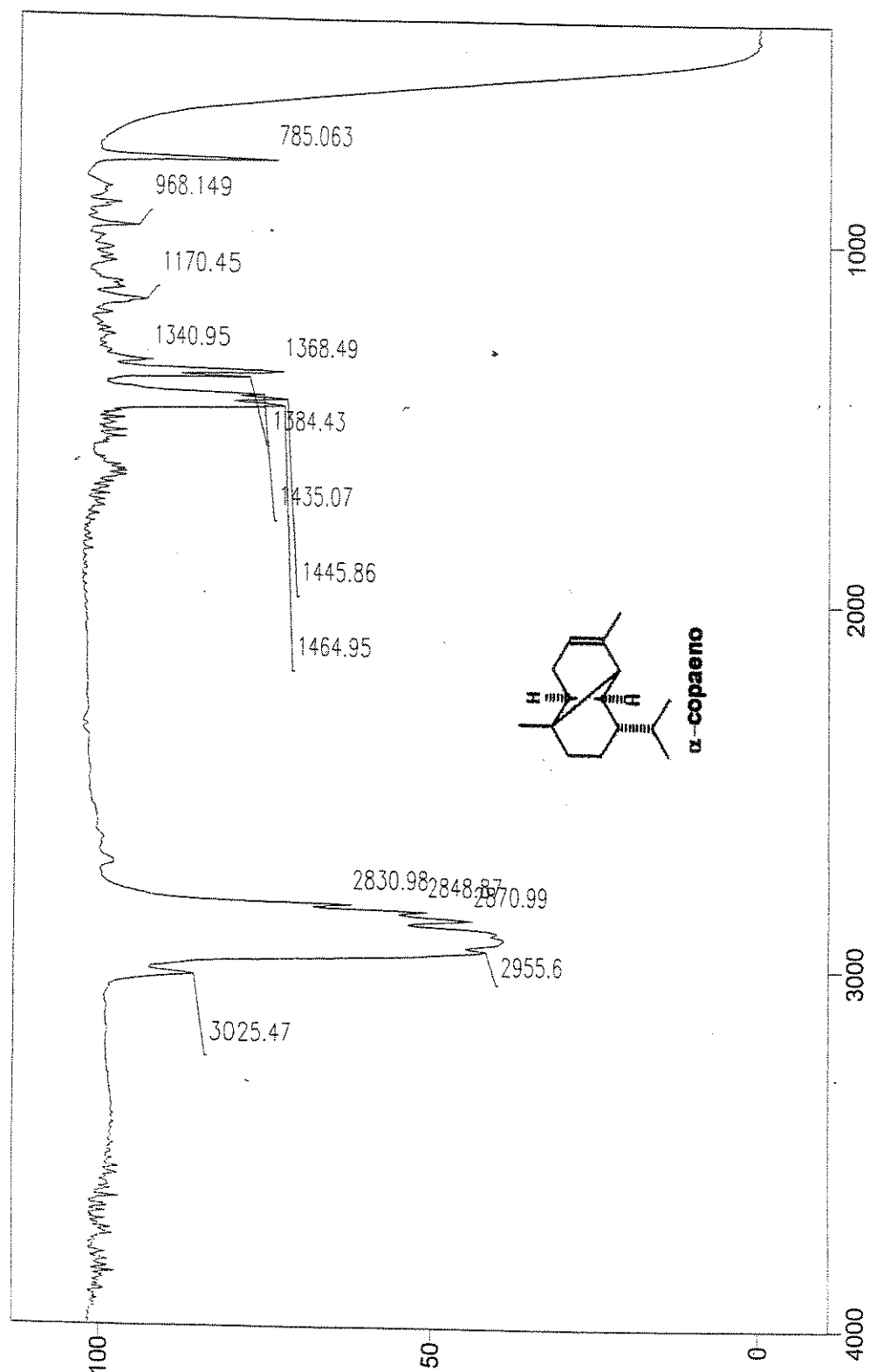
- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-022



α -copaeno

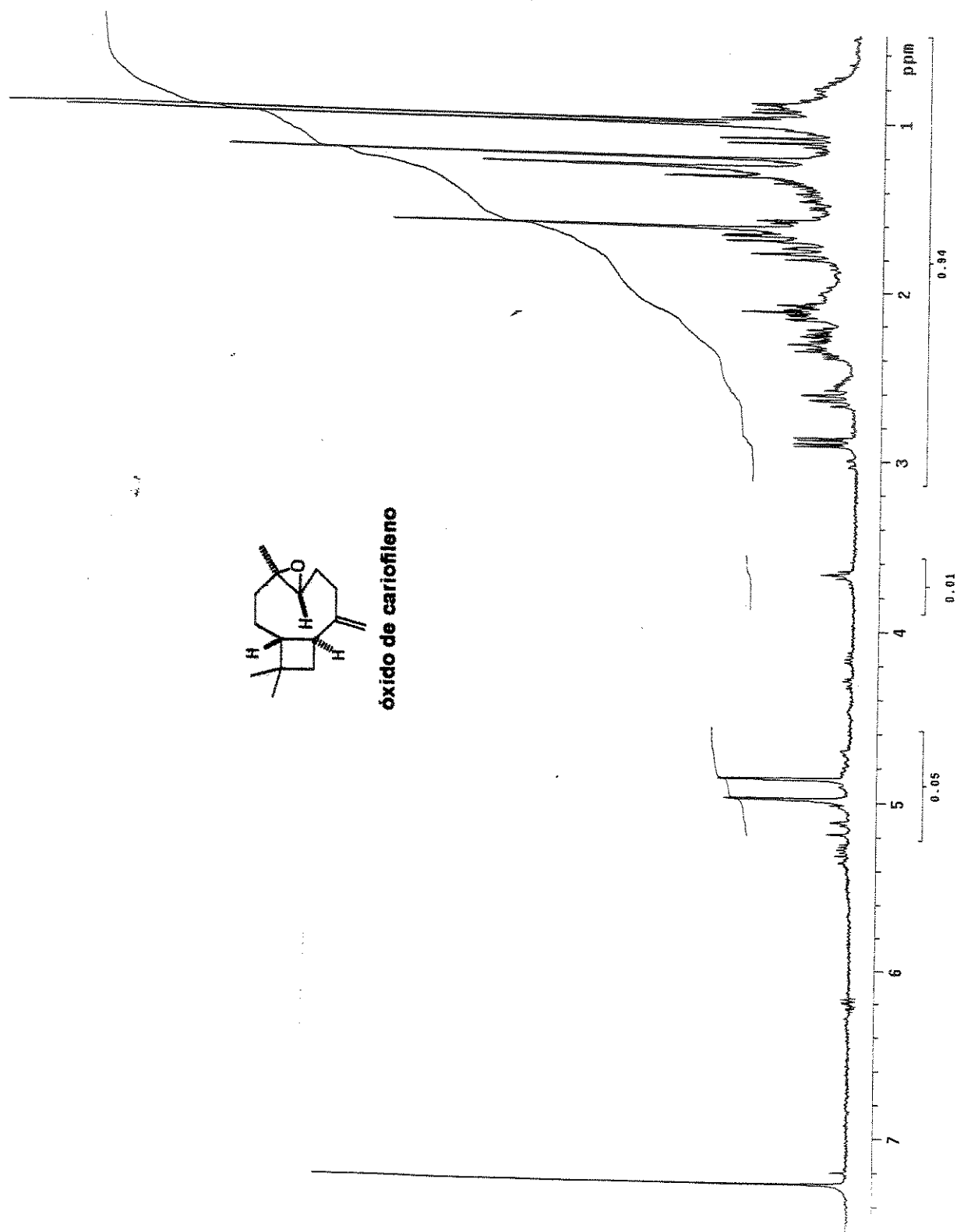
- Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-023

2 : BASELINE
Sample Description:
Date = 16
1/29/99 4:17 PM
Mode = 2 (Mid-IR)
Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
Apod = Cosine

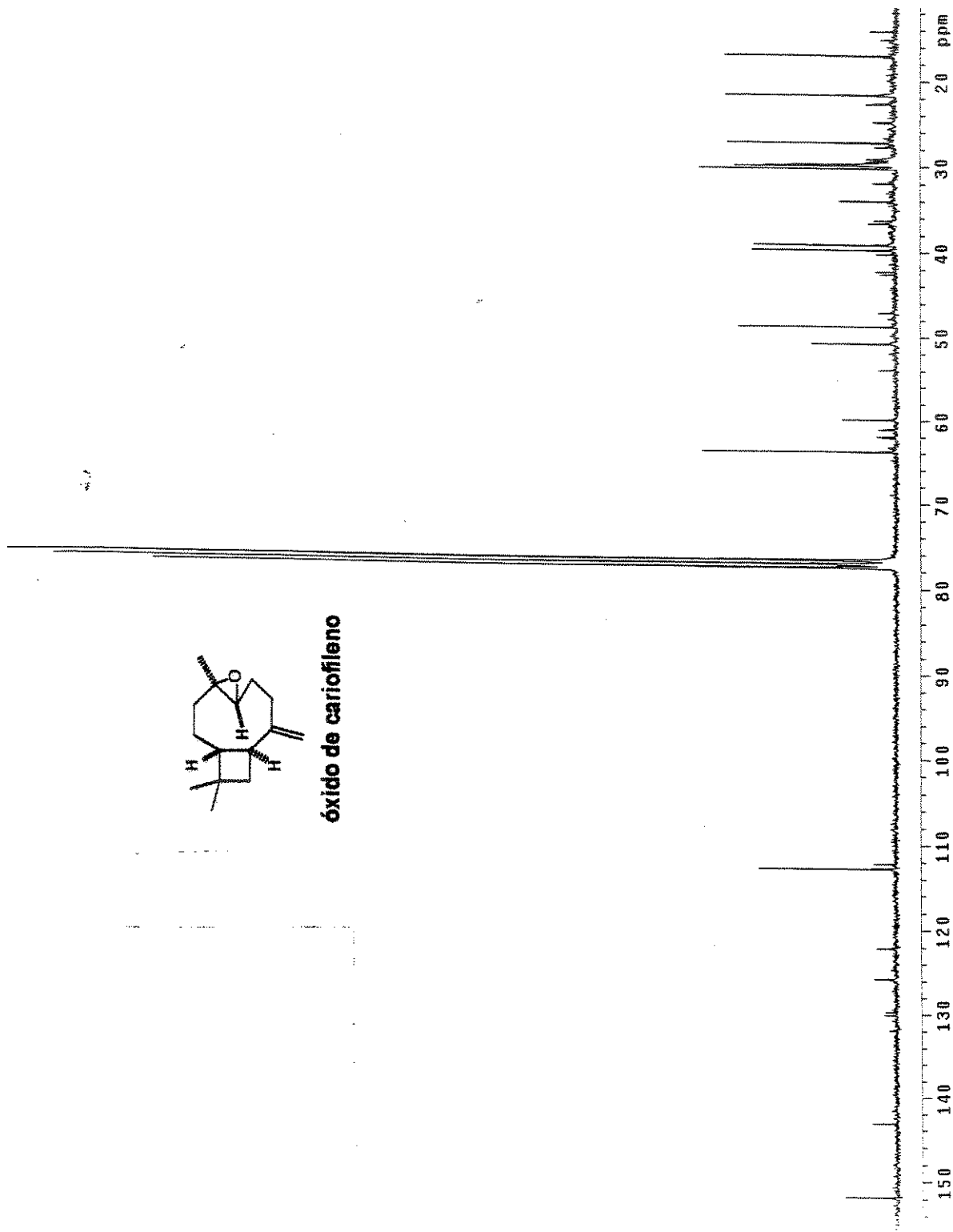


Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

Óxido de cariofileno - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-024

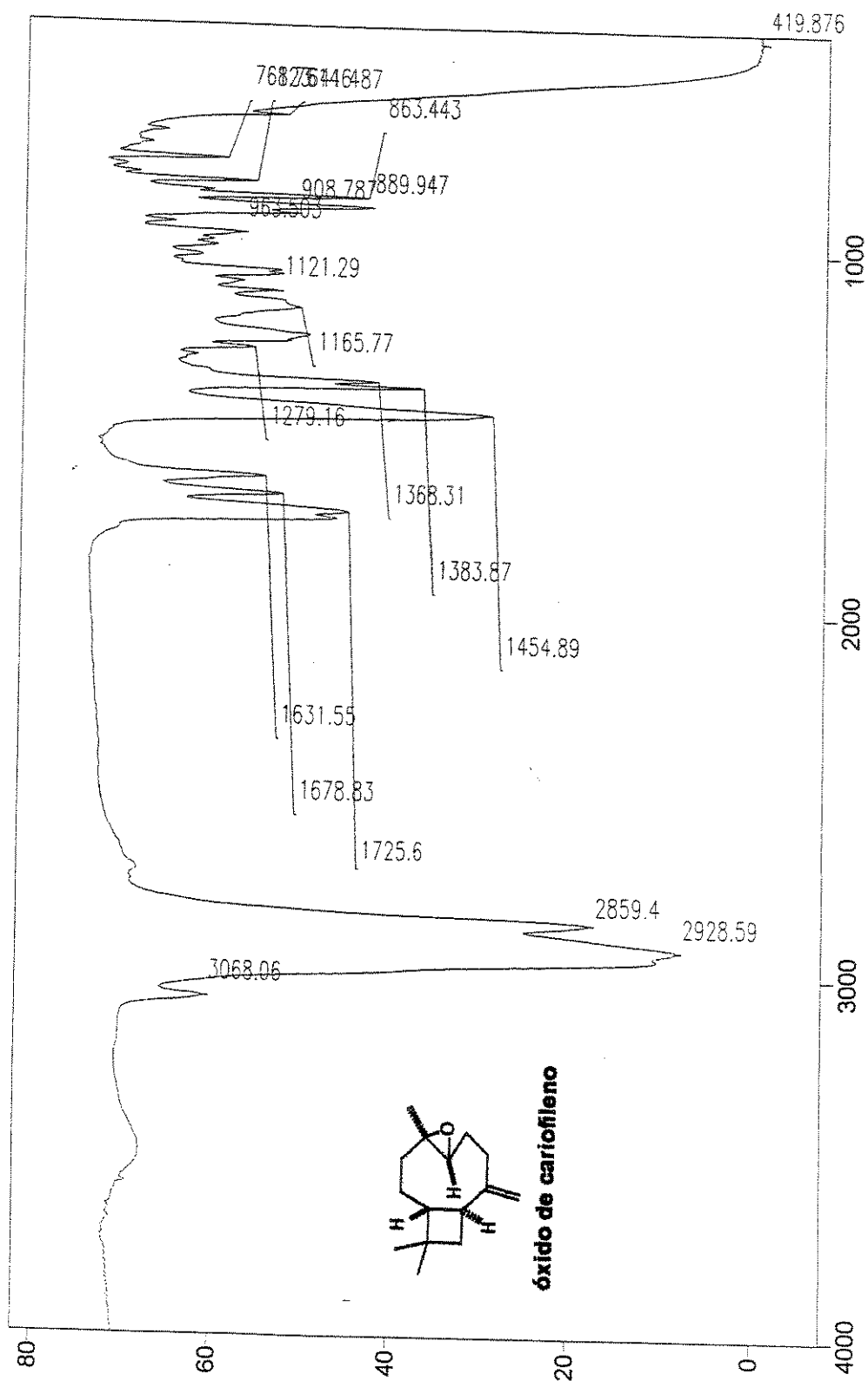


Óxido de cariofileno - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-025

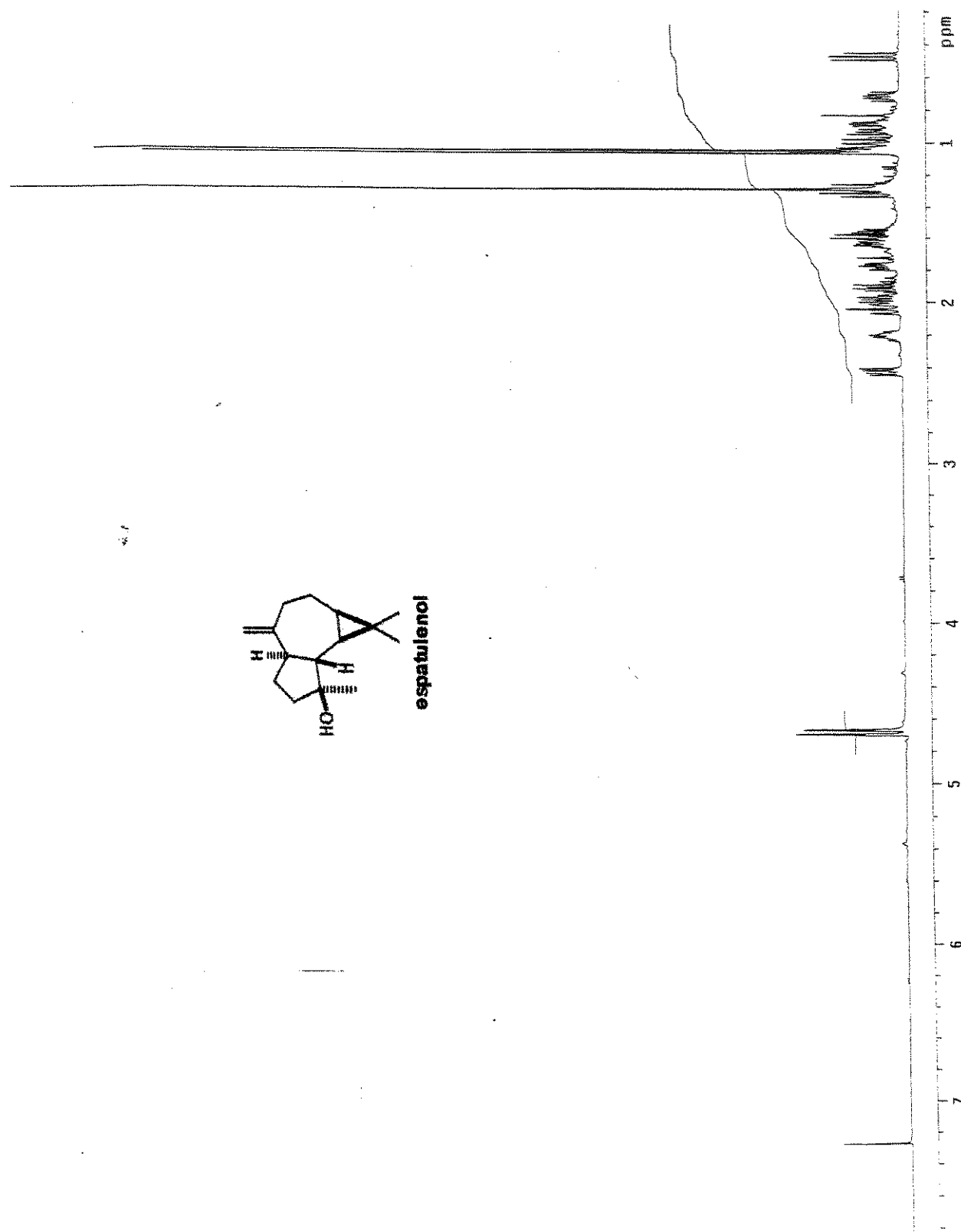


Óxido de cariofileno - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-026

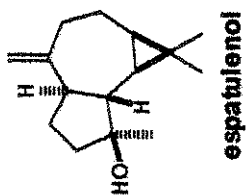
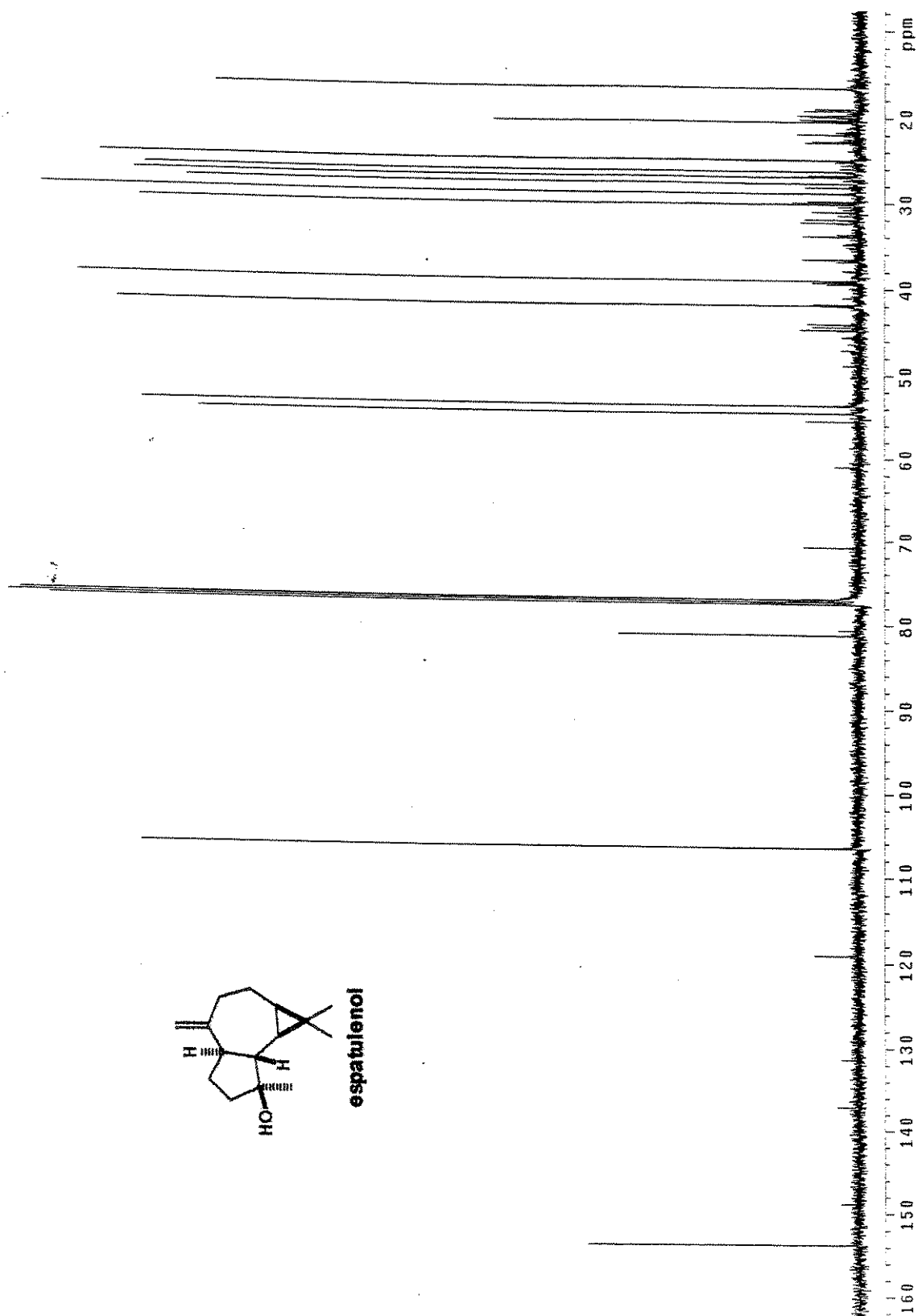
3 : B-3
 Mode = 2 (Mid-IR)
 1/29/99 4:52 PM
 Sample Description:
 n13 = 16
 Res = 4 cm-1 20 scans/min
 Apod = Cosine



Espatulenol- Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-027

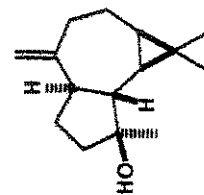
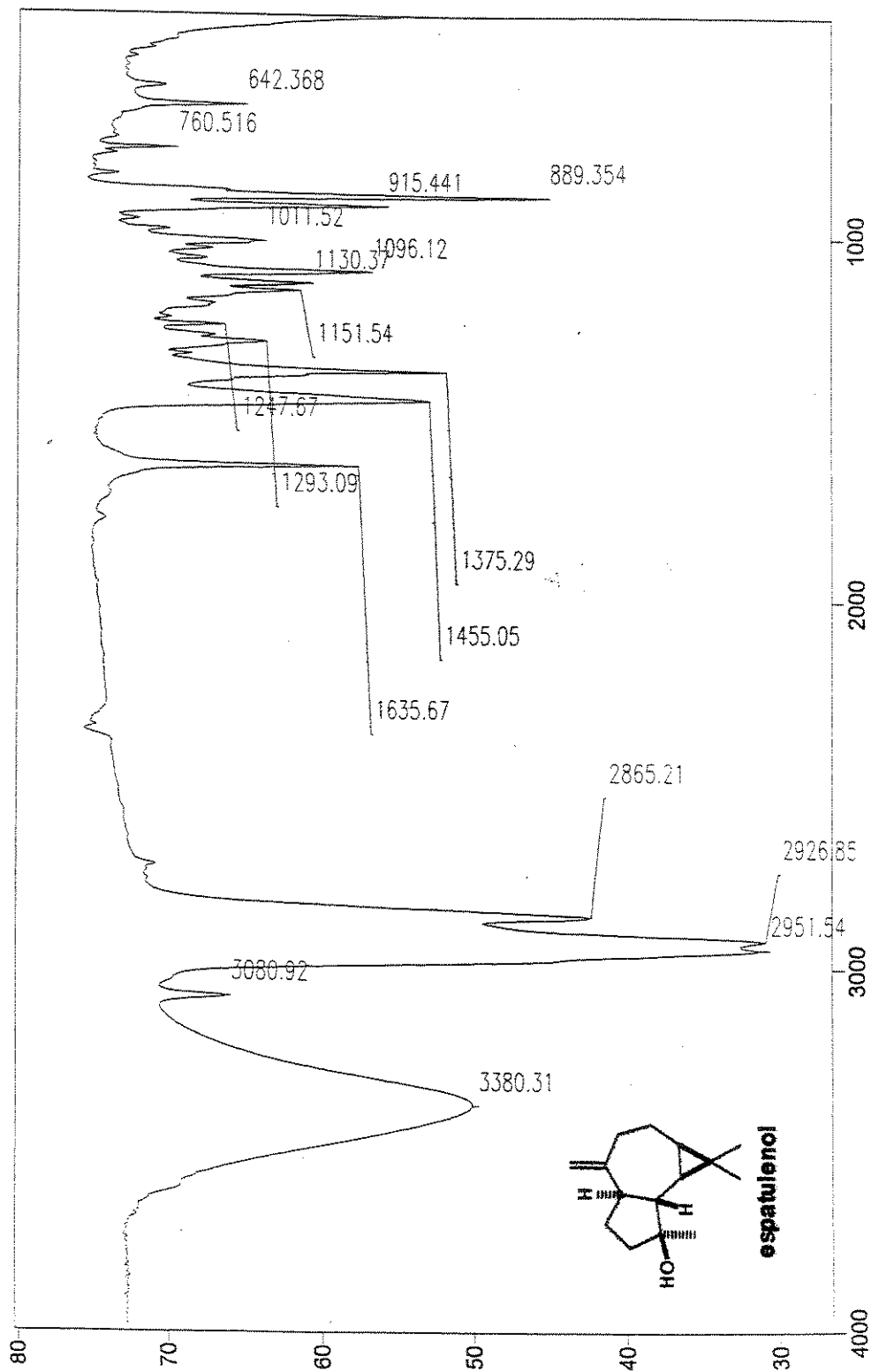


Espatulenol- Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-028



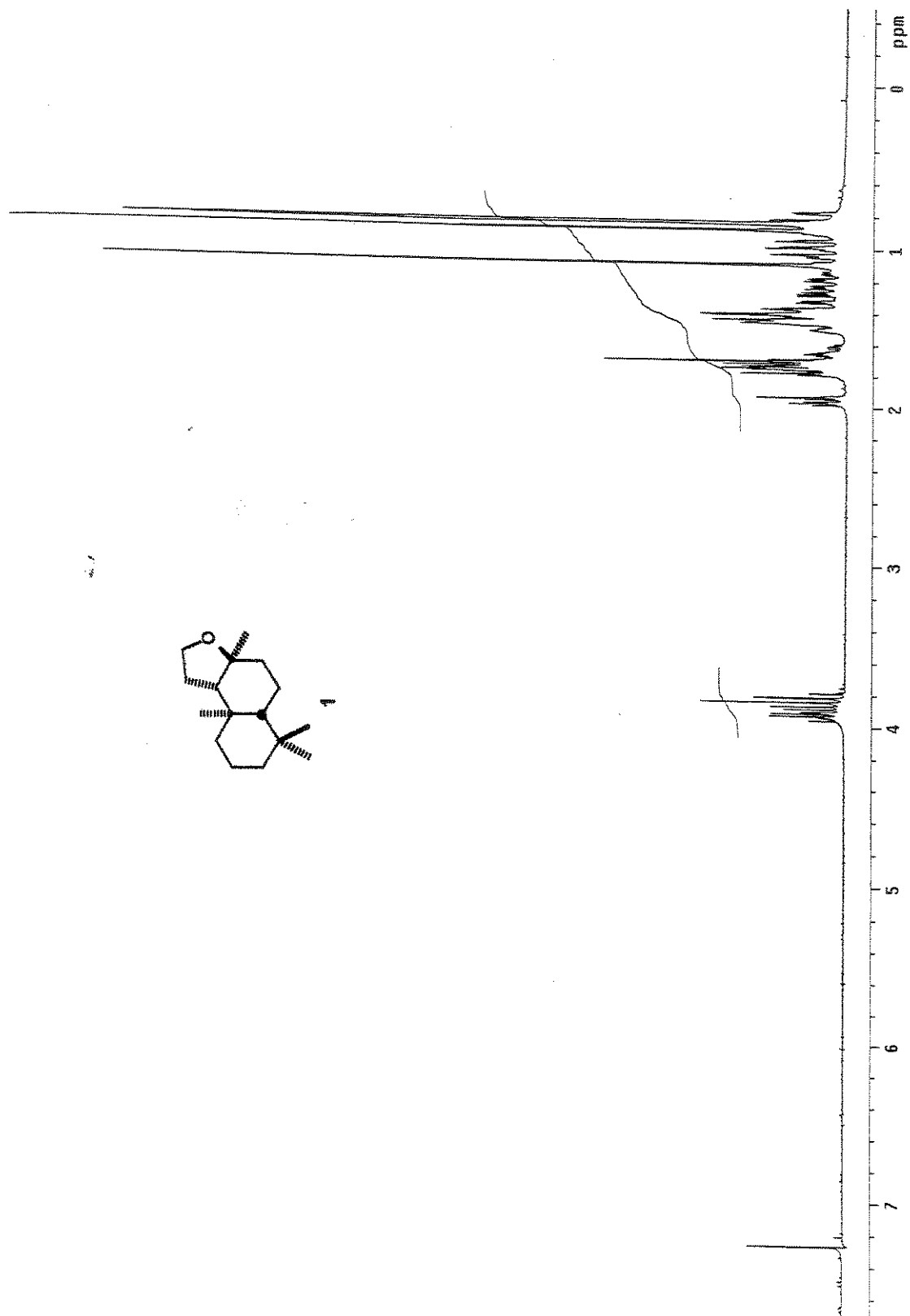
Espatulenol- Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-029

1 : R46
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Sample Description: Rosana filme
 2/15/00 3:47 AM
 Apod = Cosine
 Res = 4 cm-1 20 scans/min
 S = 16

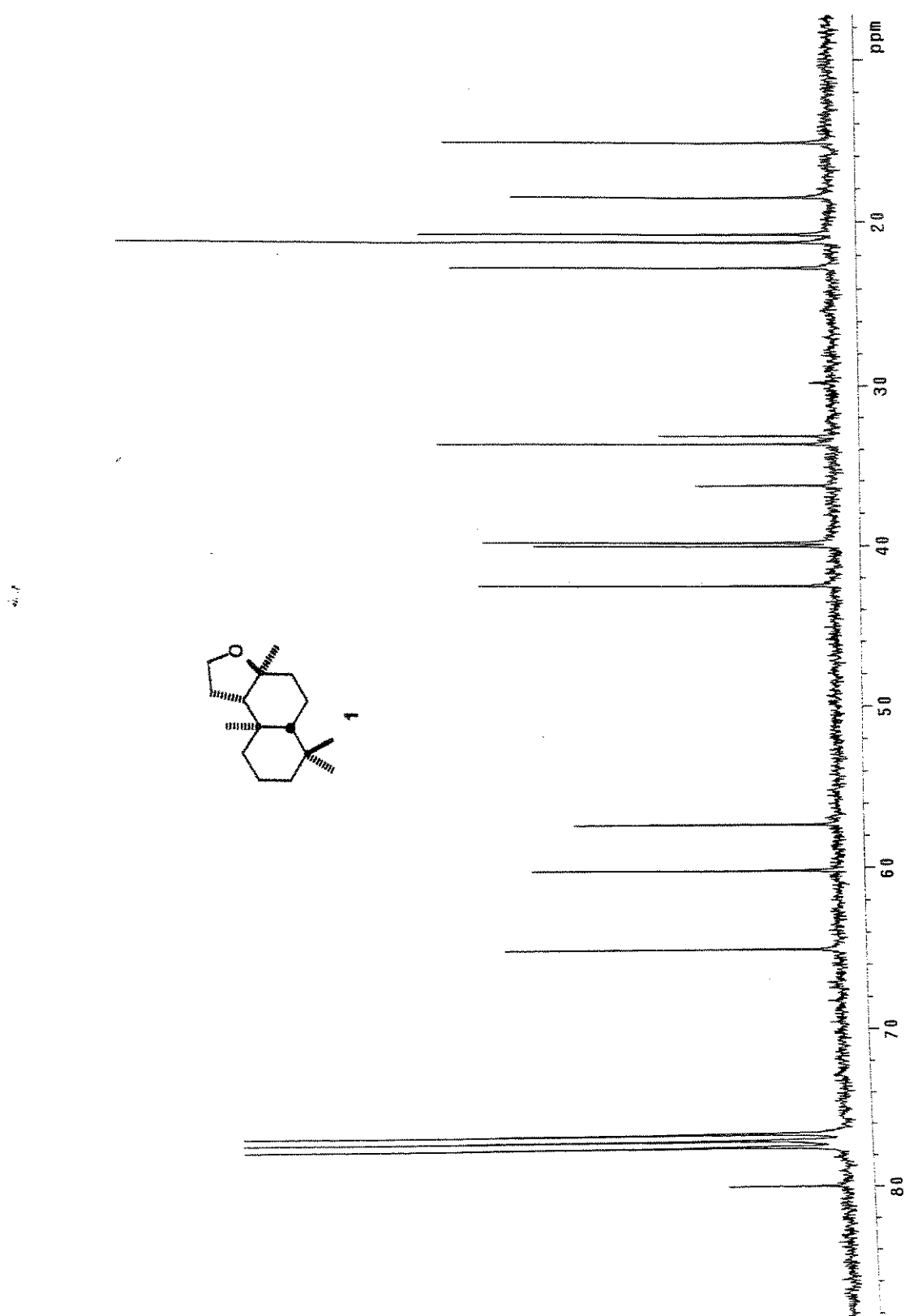


espatulenol

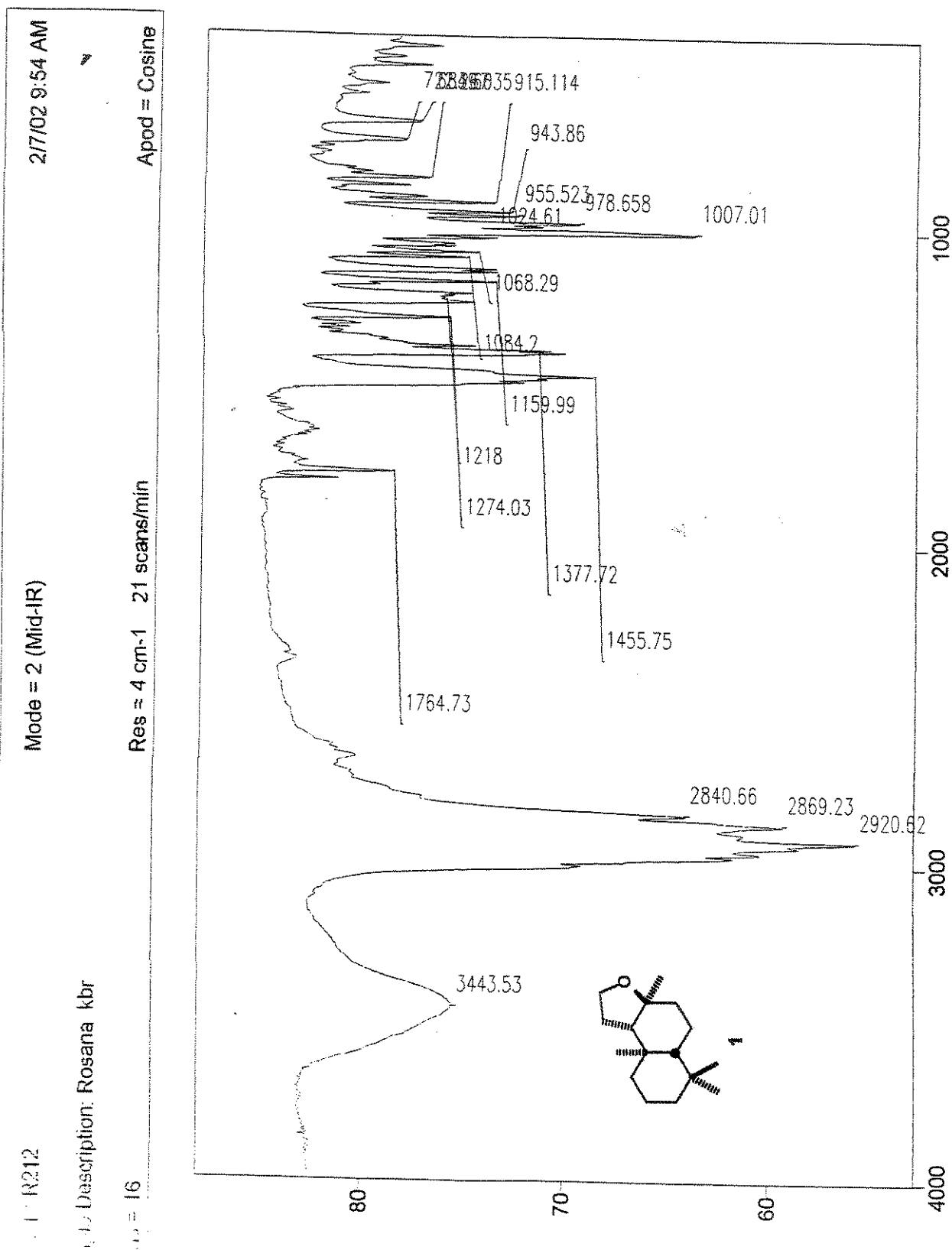
ent-Ambrox® - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-030



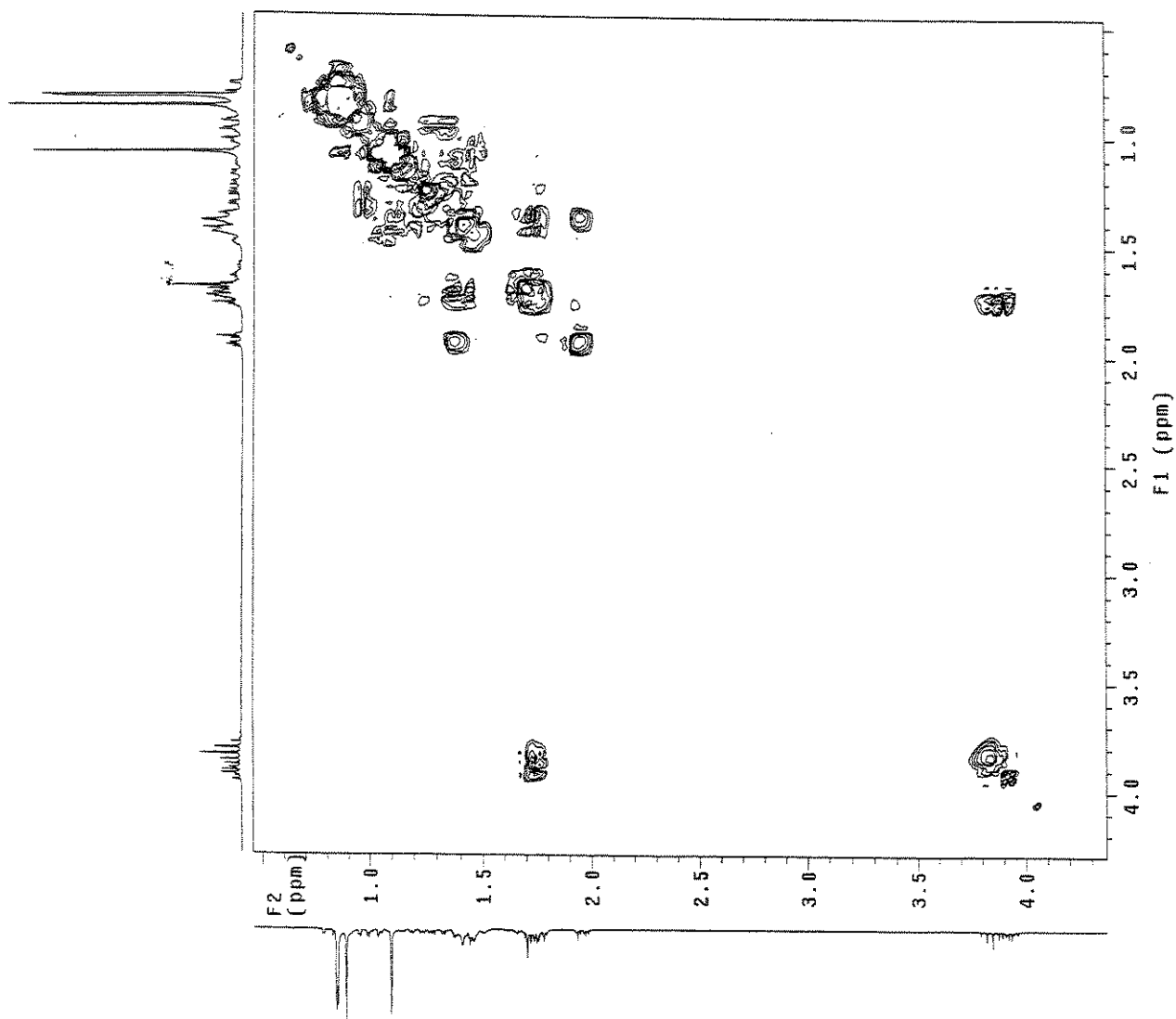
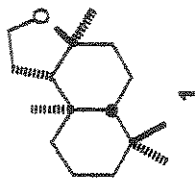
ent-Ambrox® - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-031



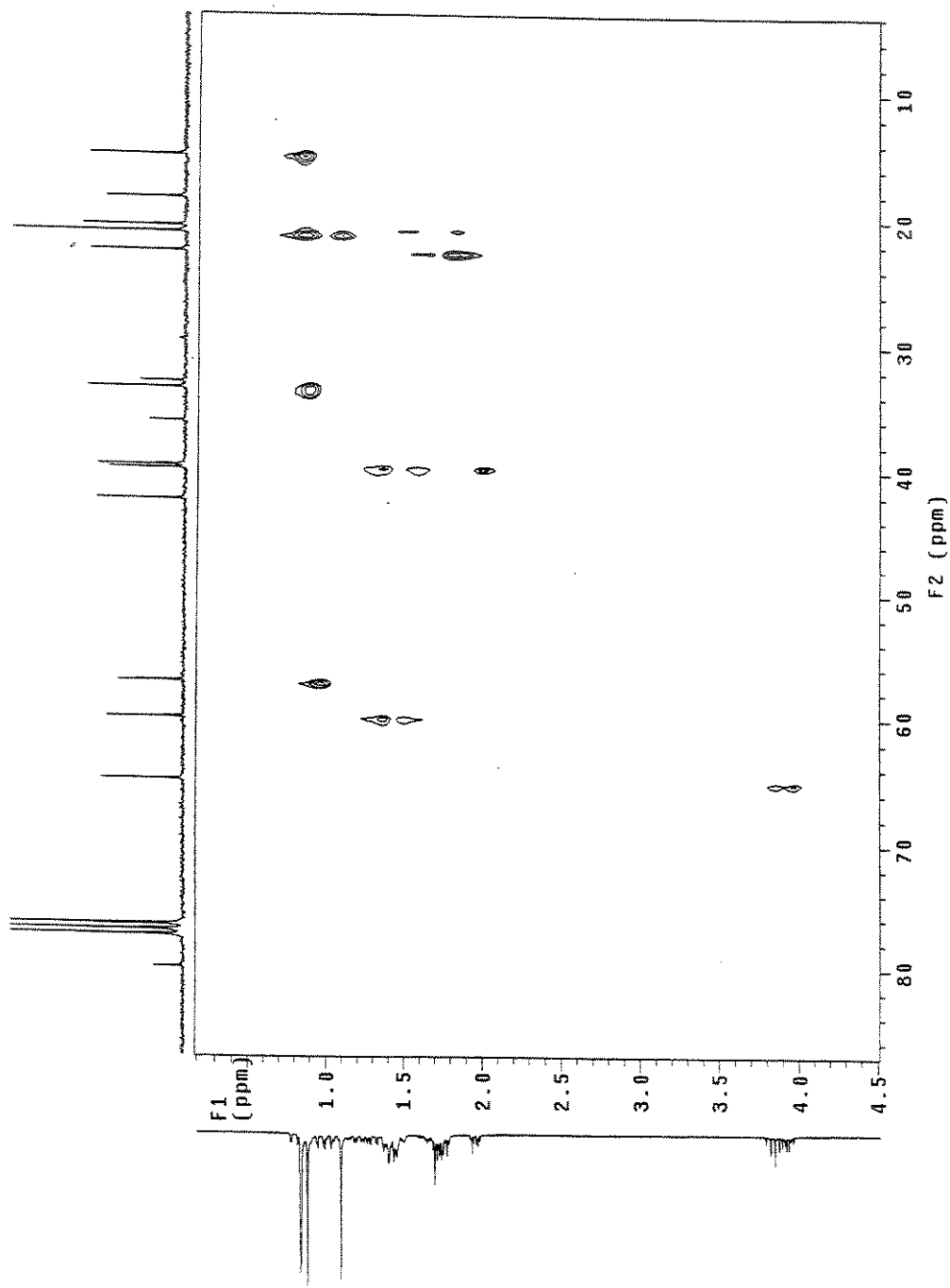
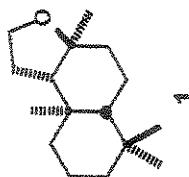
ent-Ambrox® - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-032



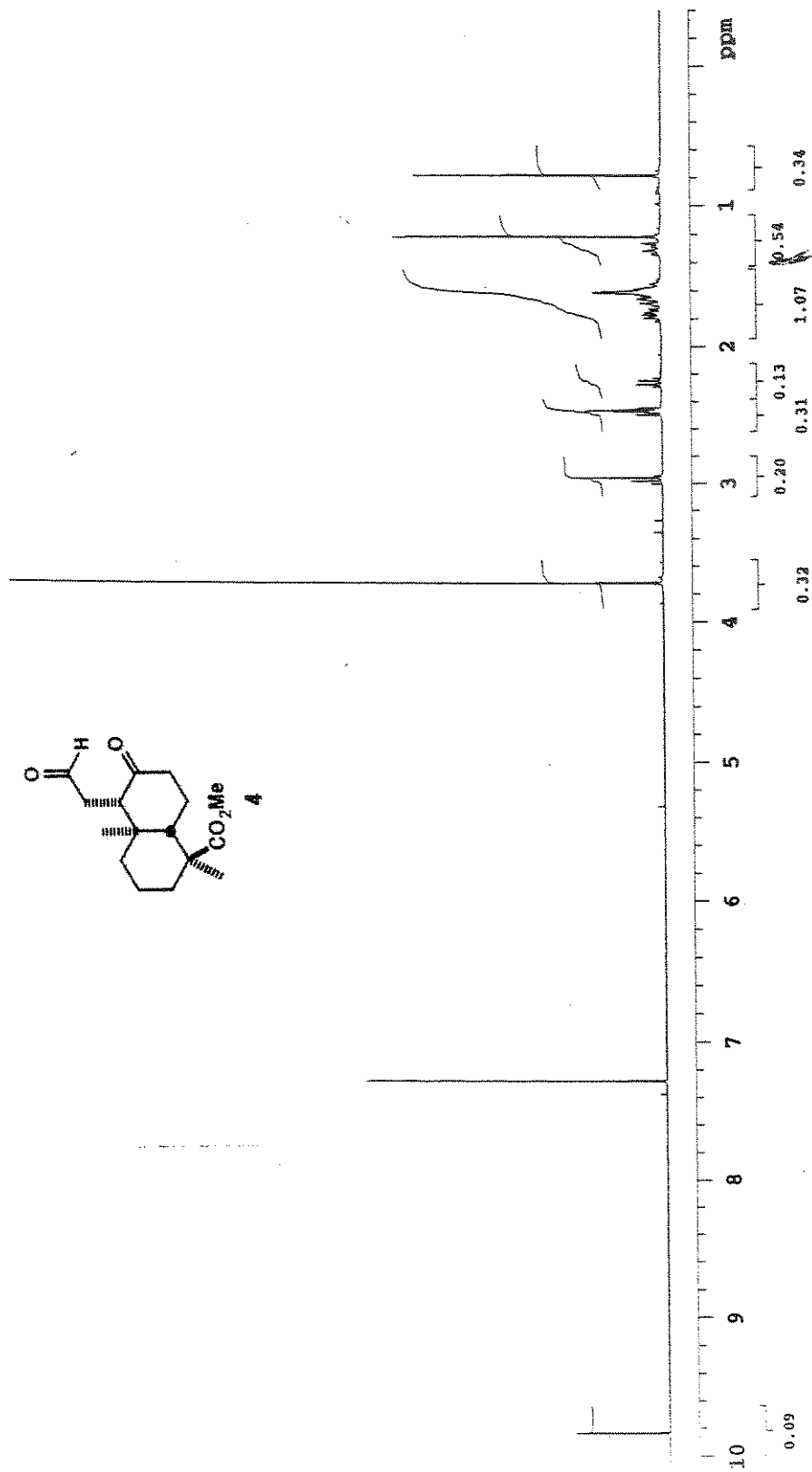
ent-Ambrox® - COSY - E-033



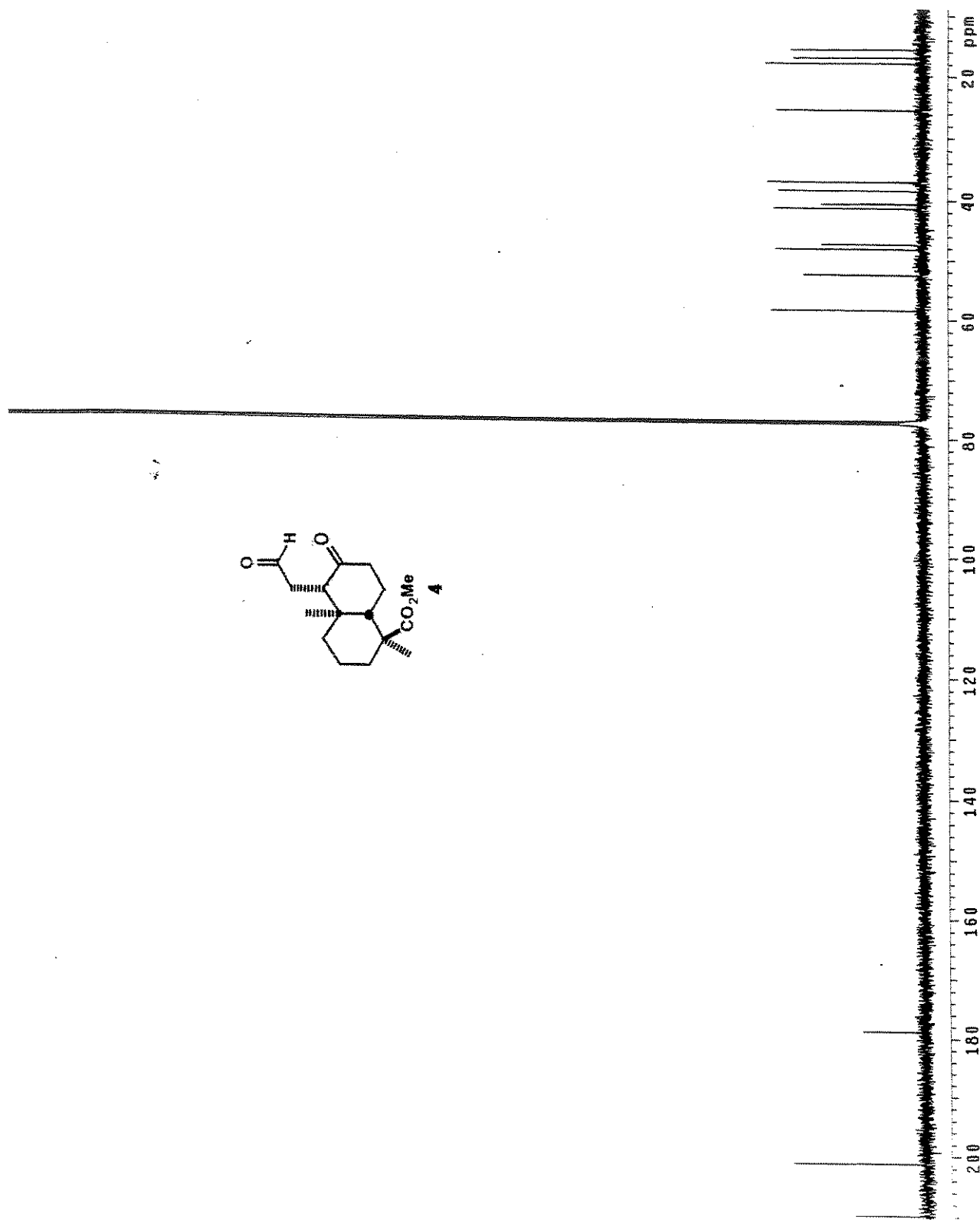
ent-Ambrox® - HETCOR - E-034



Composto 4 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-035

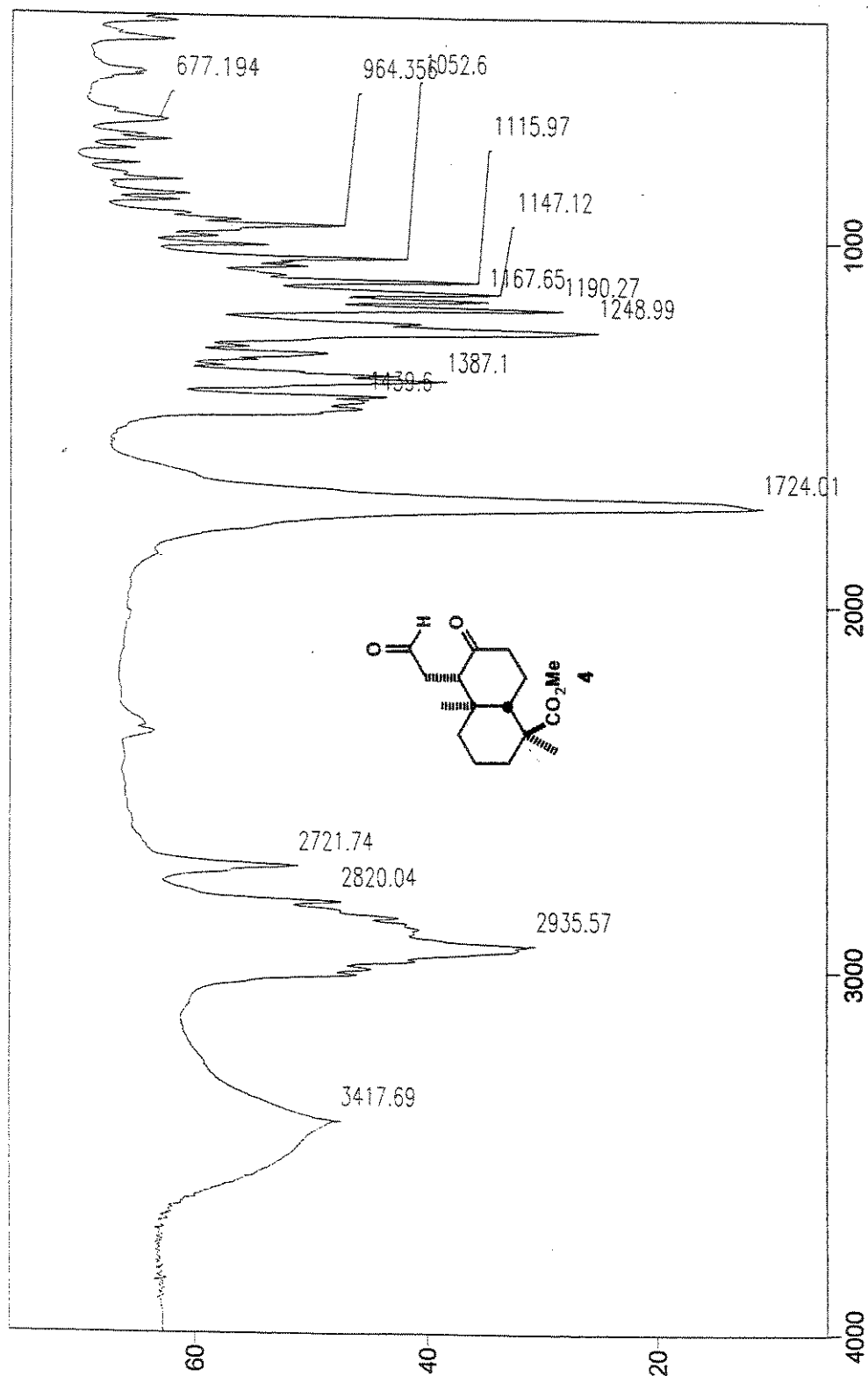


Composto 4 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-036



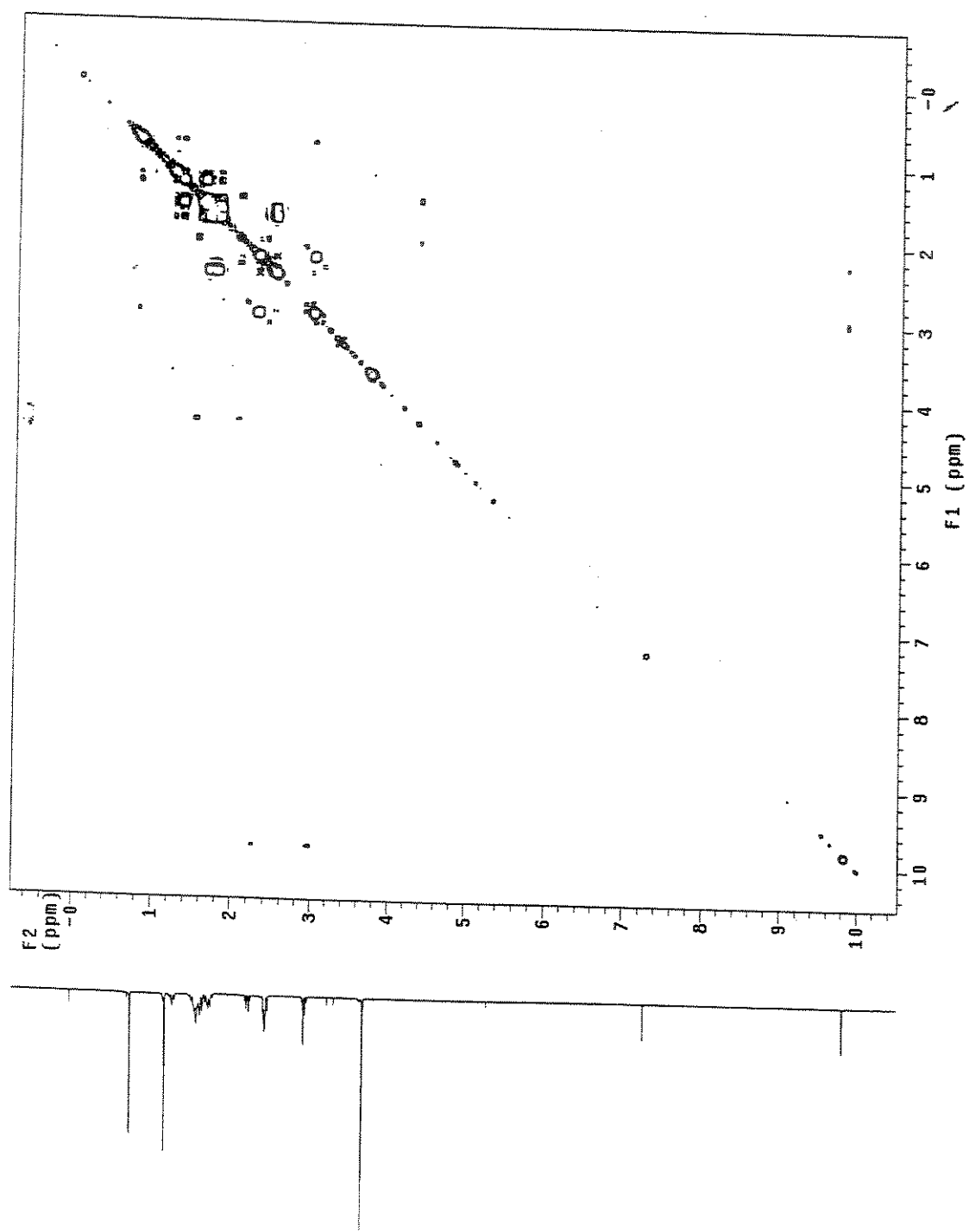
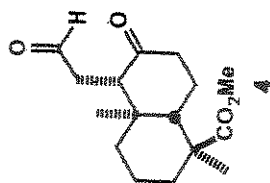
Composto 4 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-037

5/21/99 3:28 PM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Apod = Cosine
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 File Description: ROSANA KBr
 16

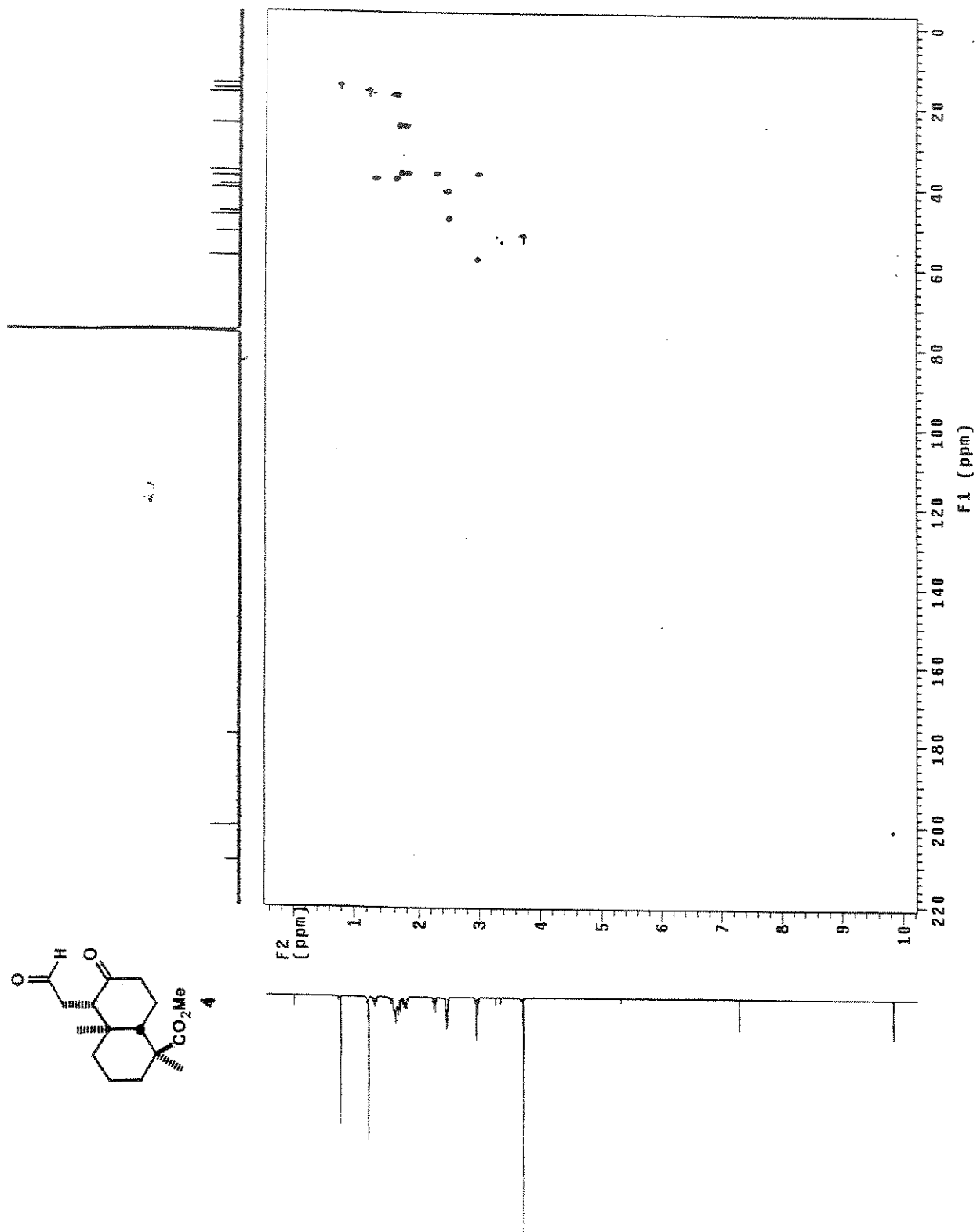
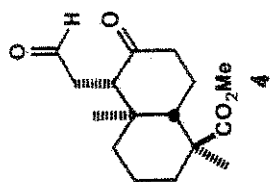


Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

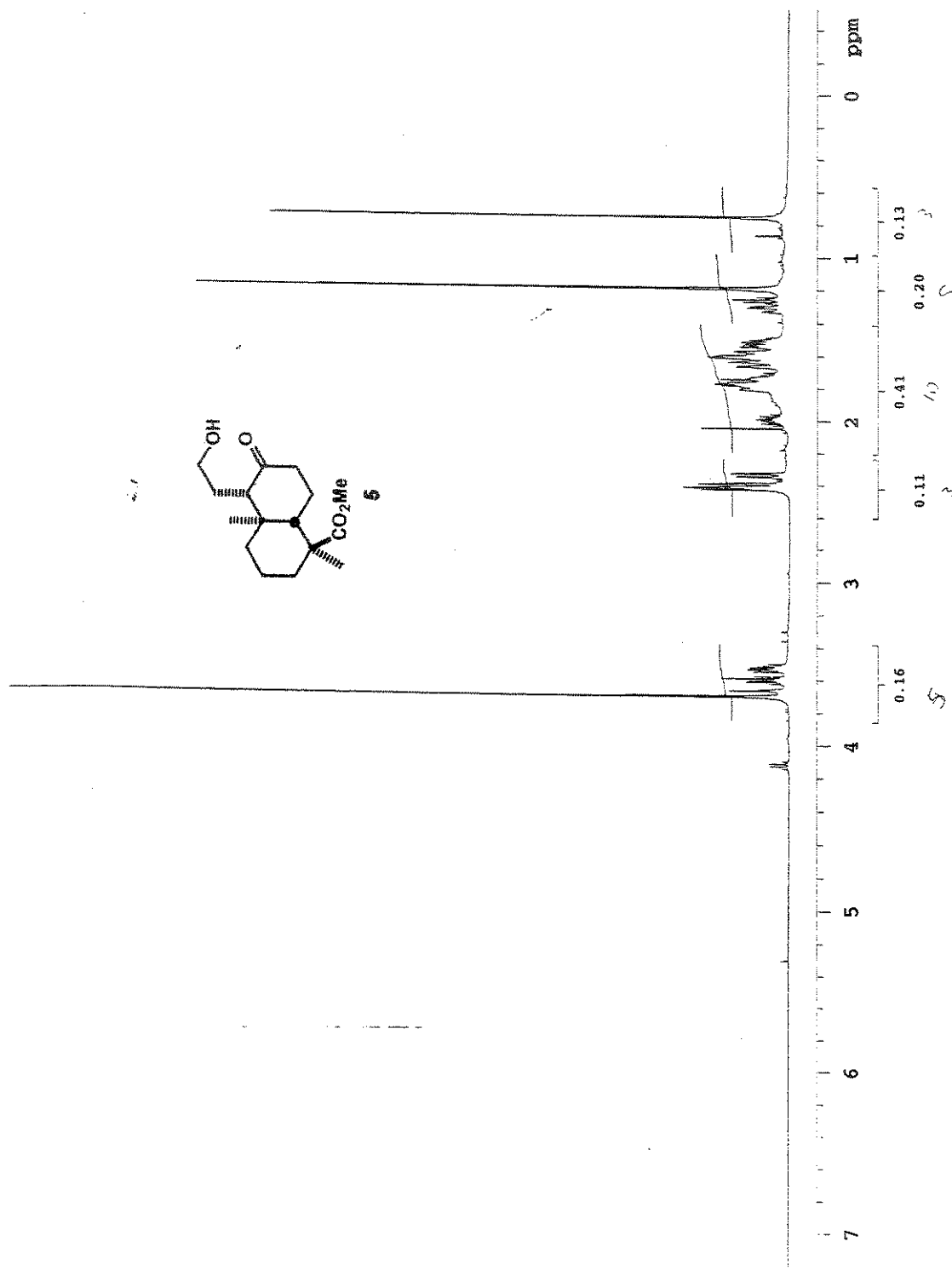
Composto 4 - COSY - E-038



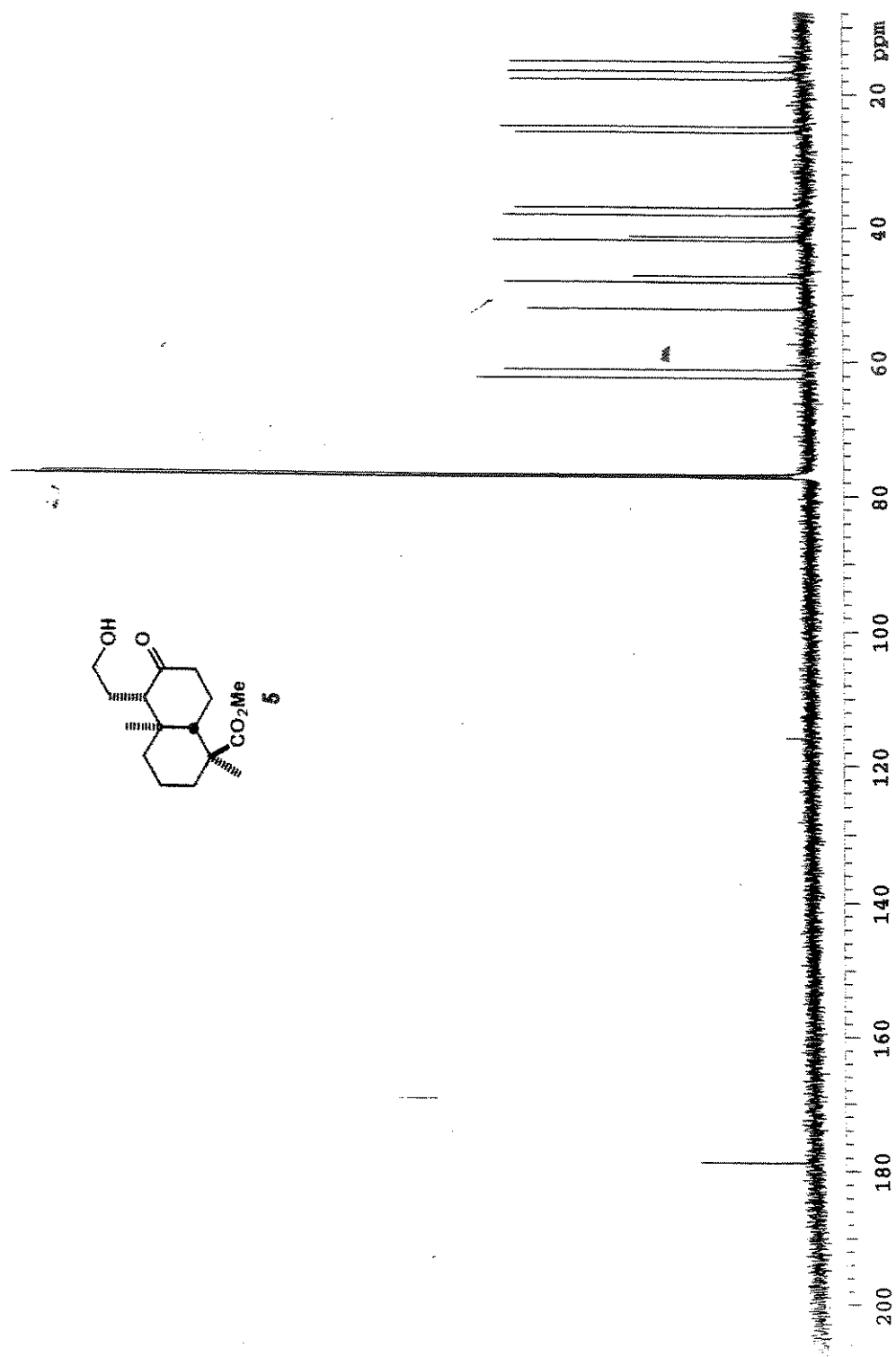
Composto 4 - HSQC - E-039



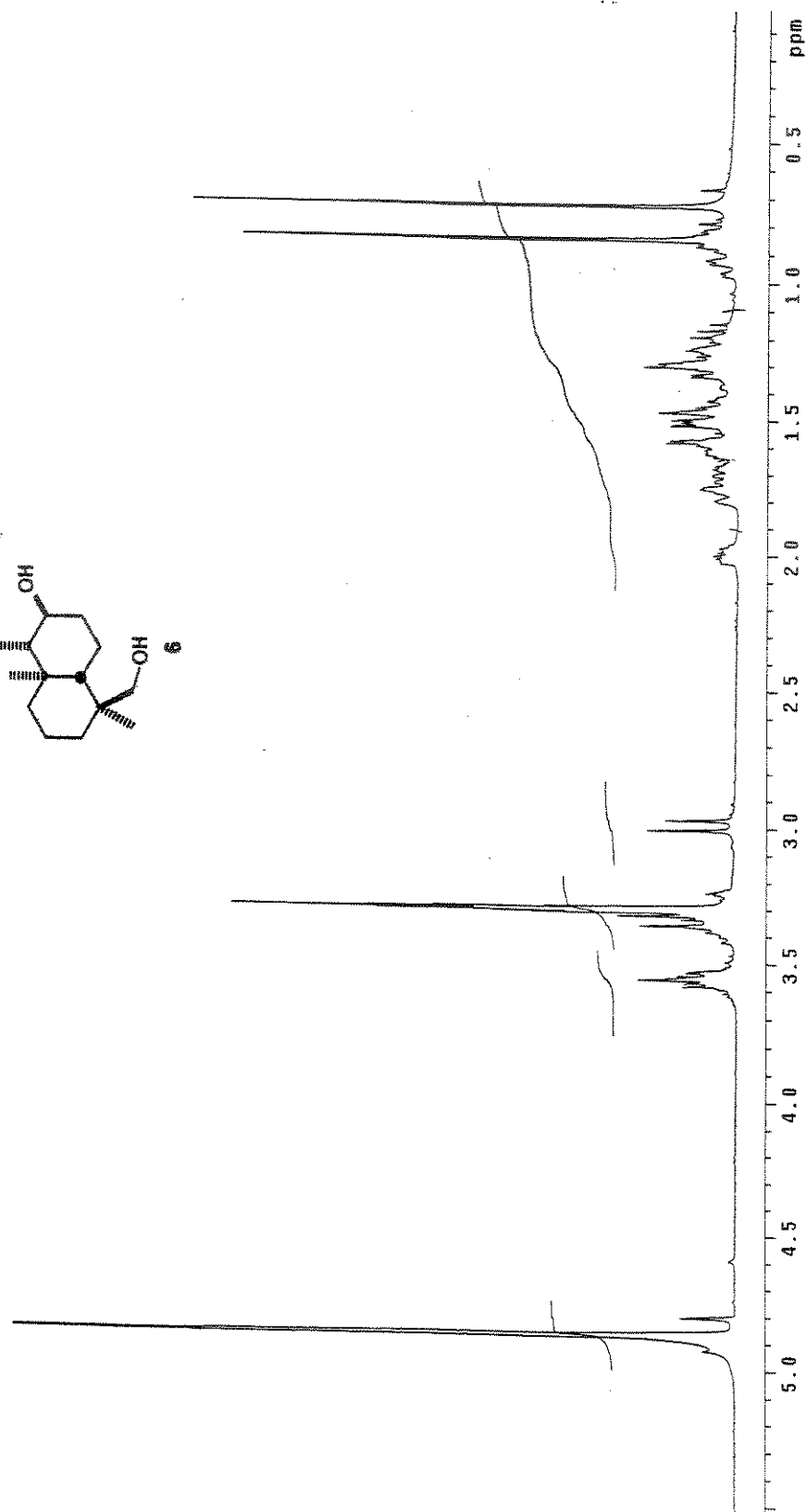
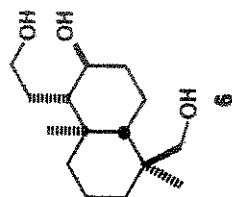
Composto 5 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-040



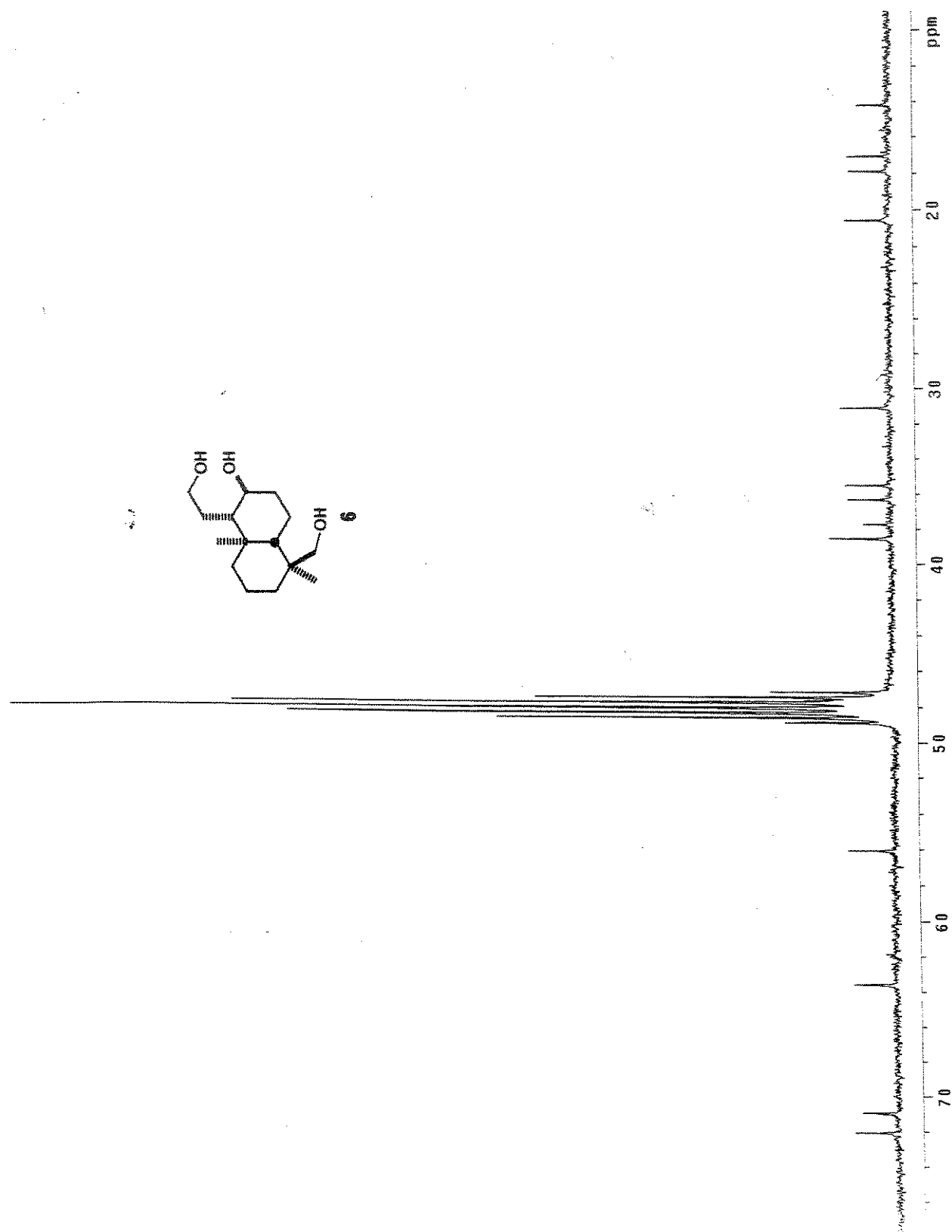
Composto 5 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-041



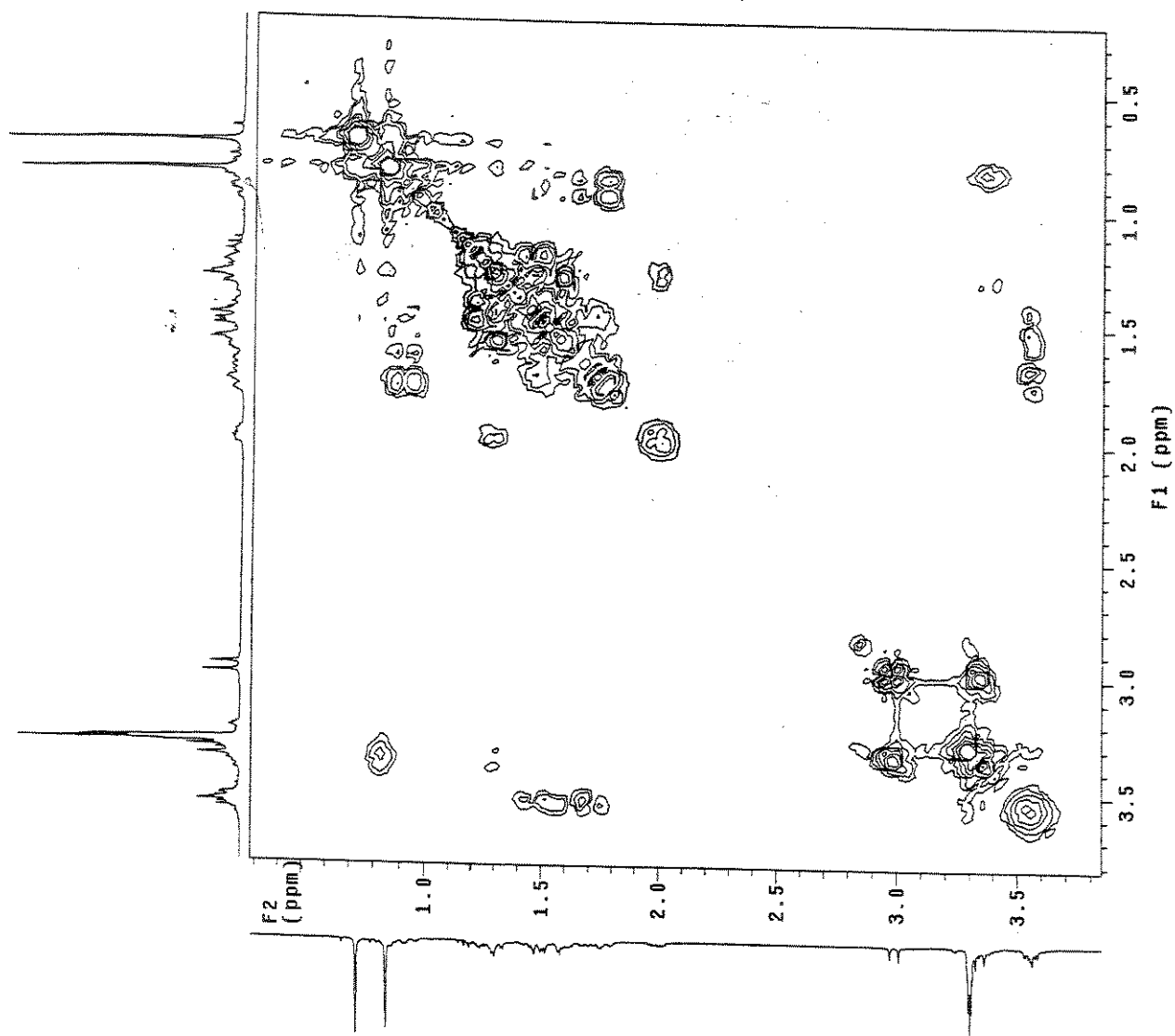
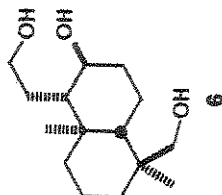
Composto 6 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) - E-042



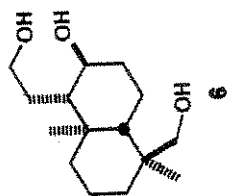
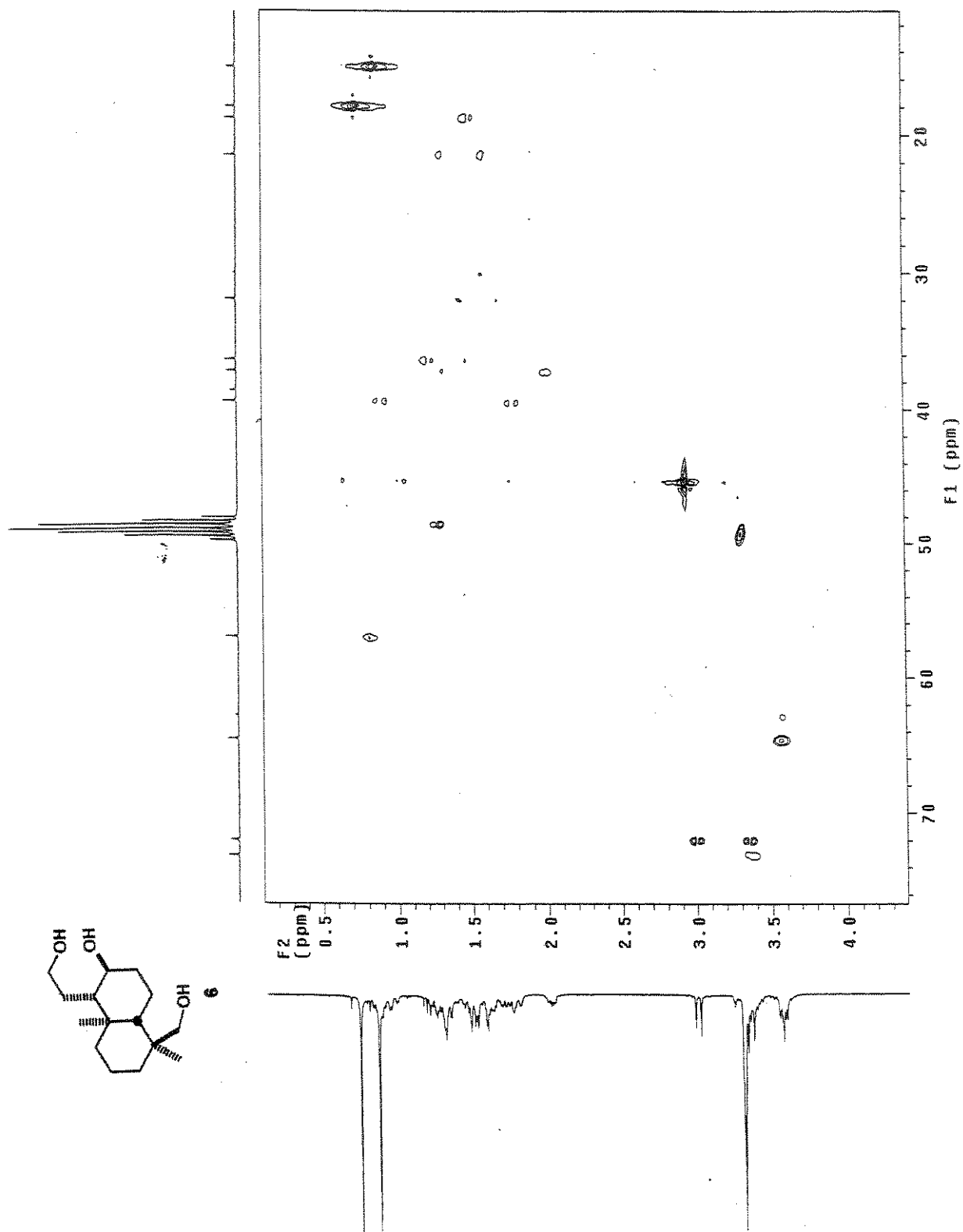
Composto 6 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) - E-043



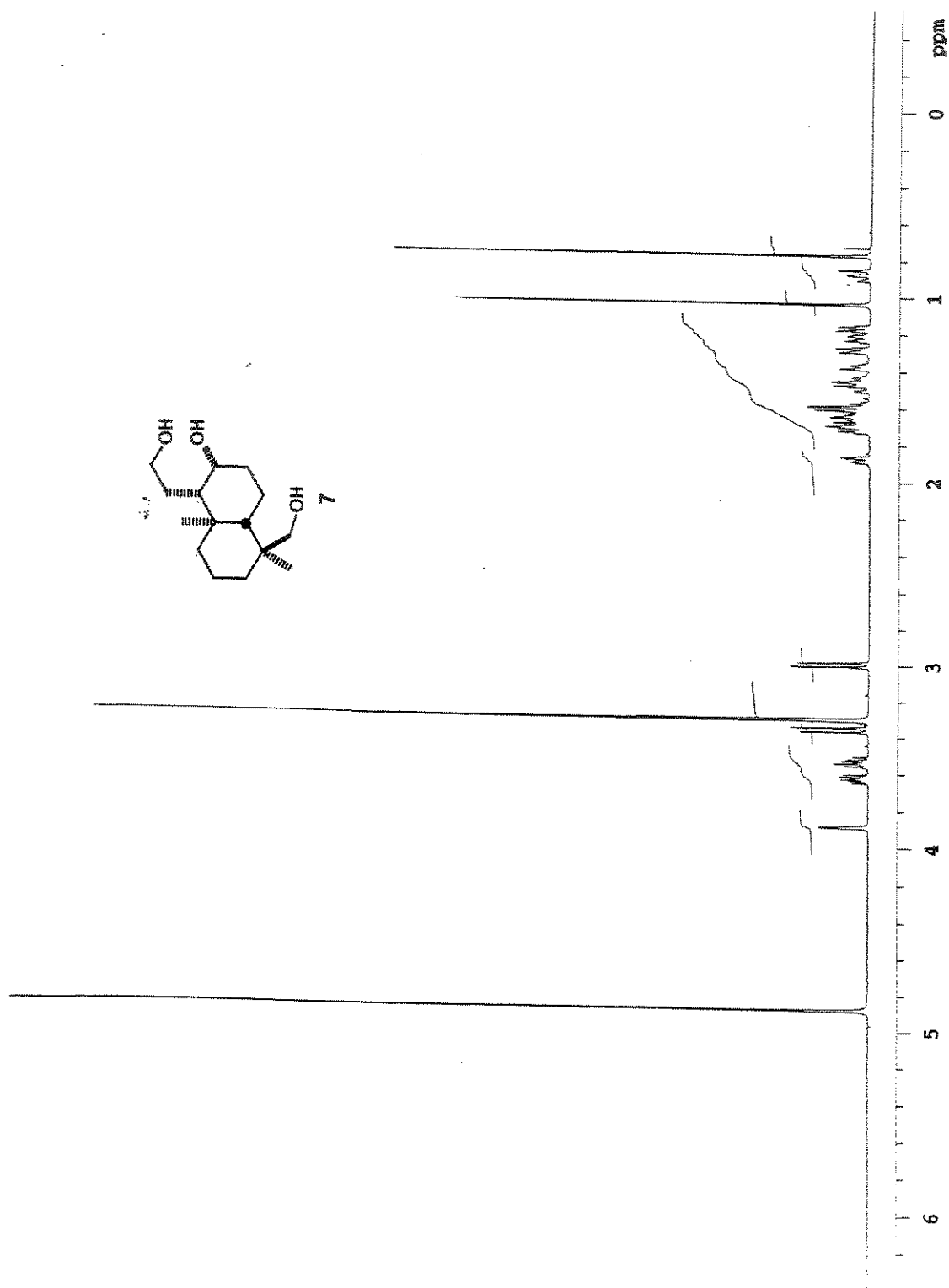
Composto 6 - COSY - E-044



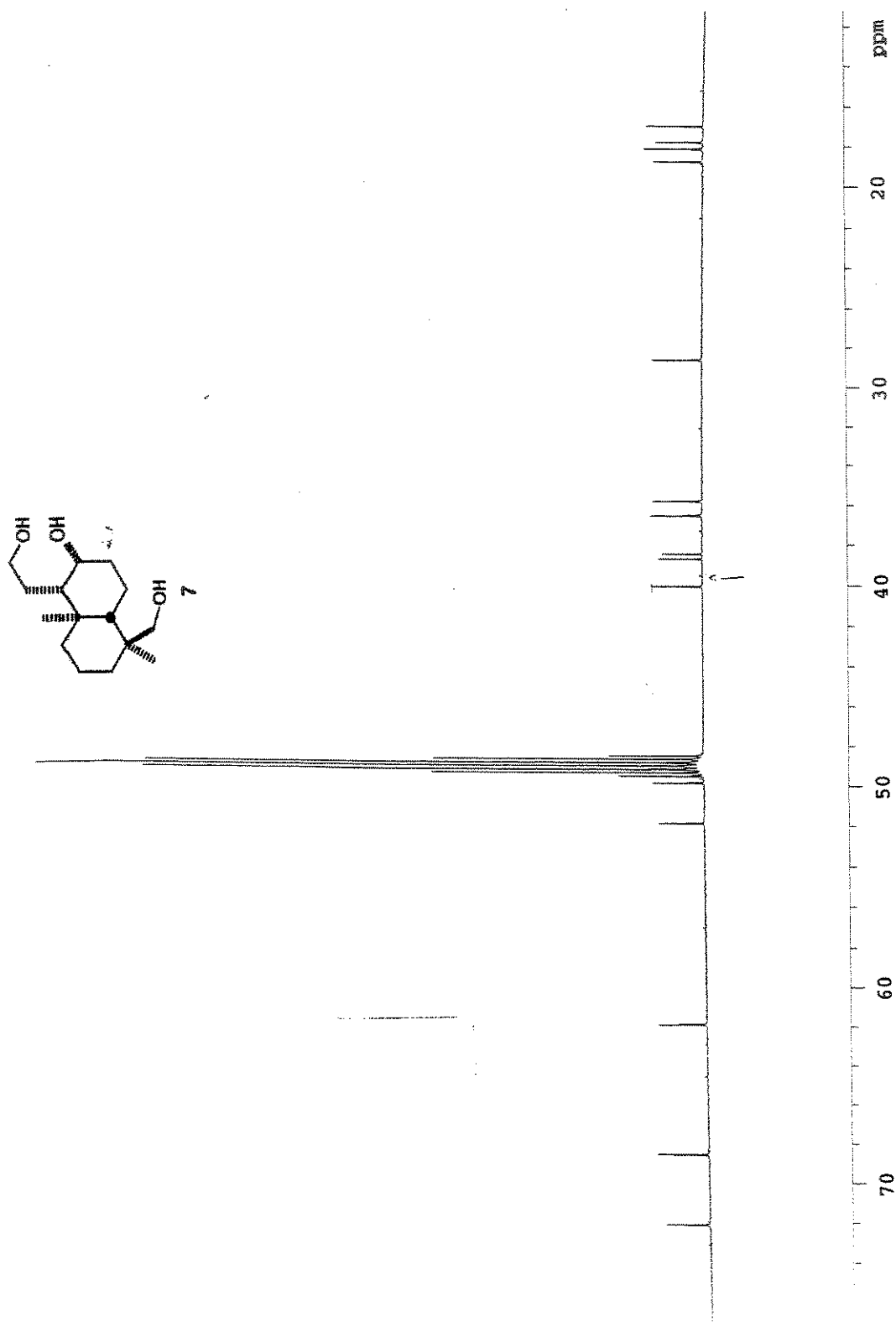
Composto 6 - HMQC - E-045



Composto 7 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) - E-046

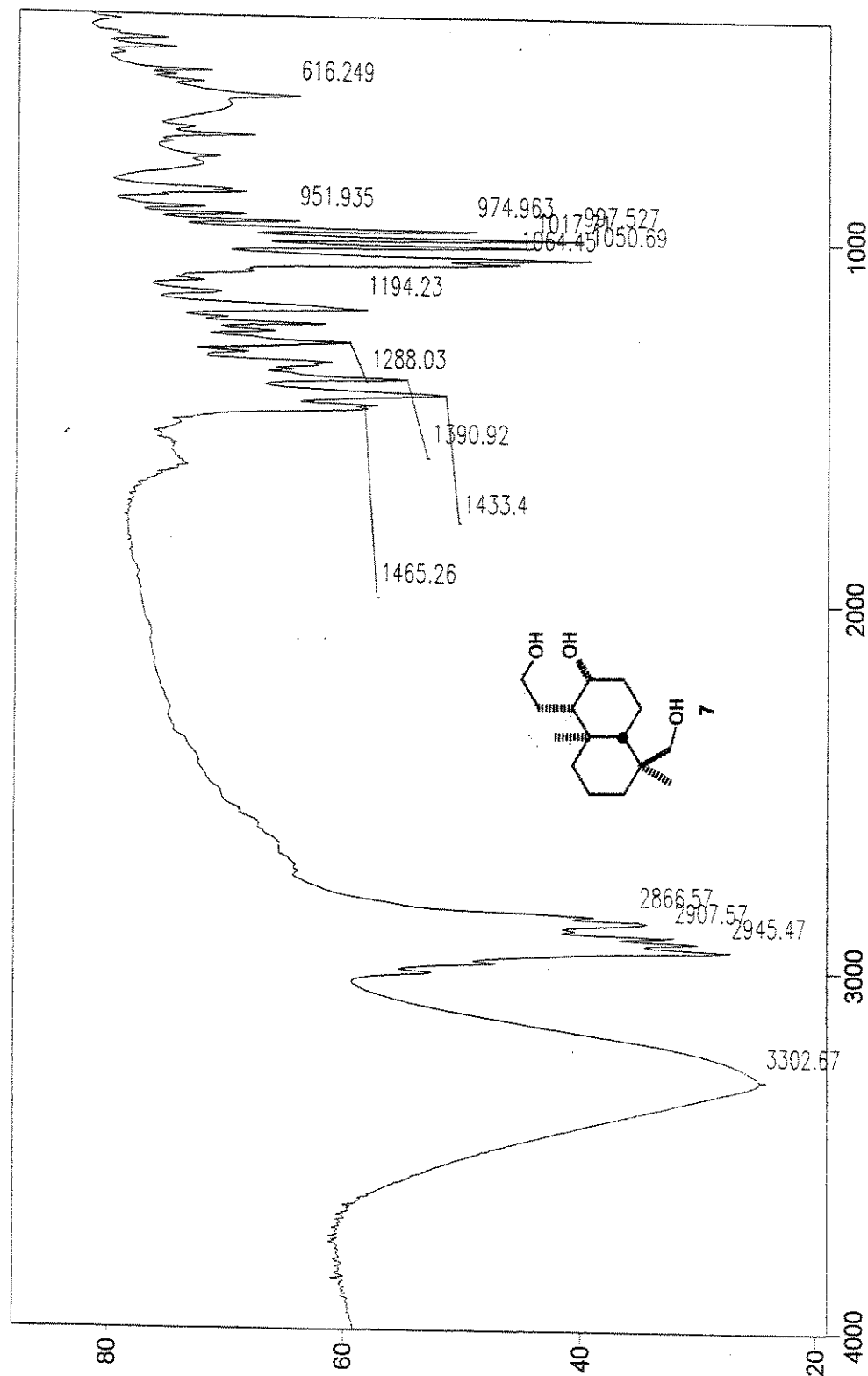


Composto 7 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) - E-047

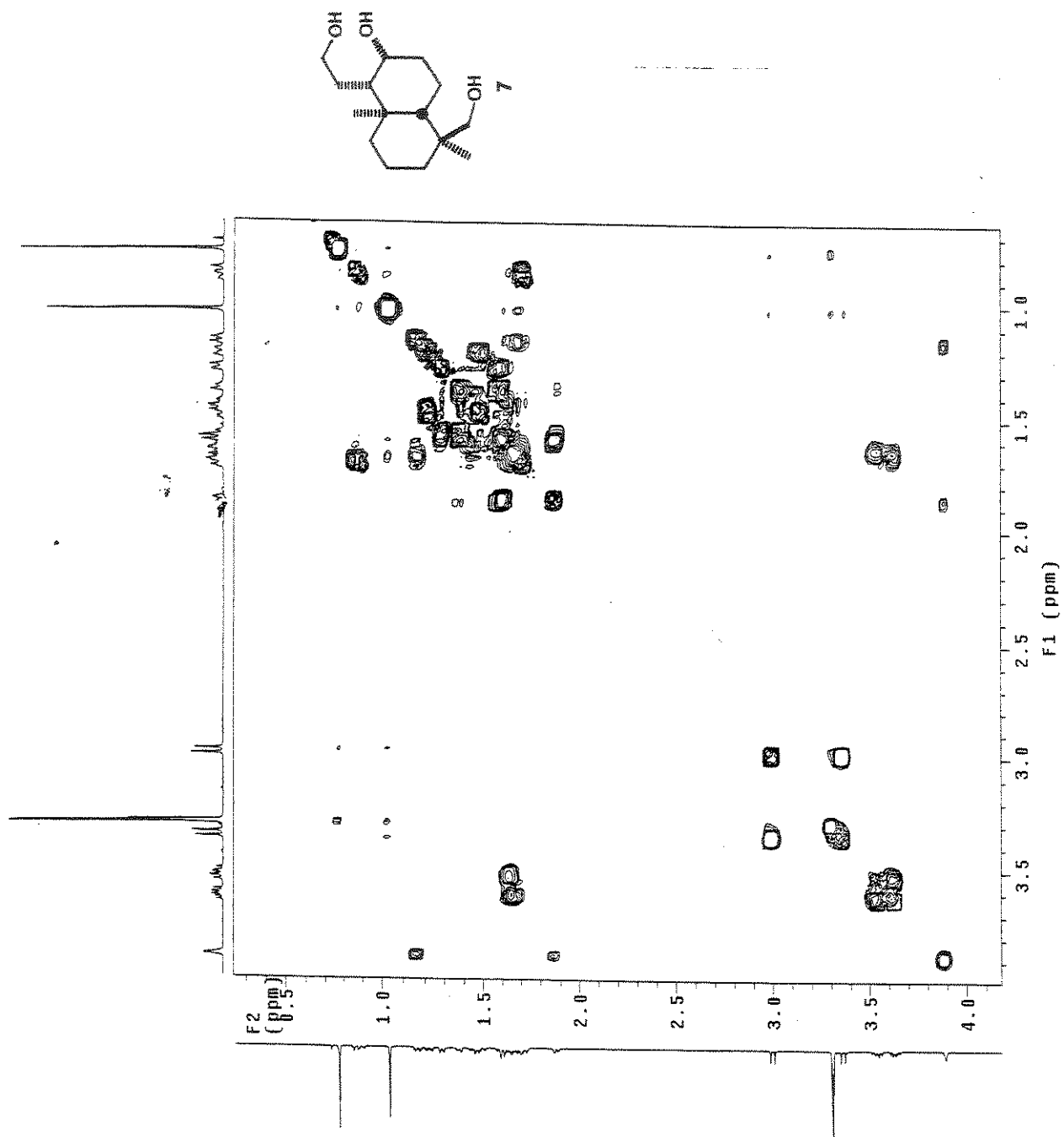


Composto 7 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-048

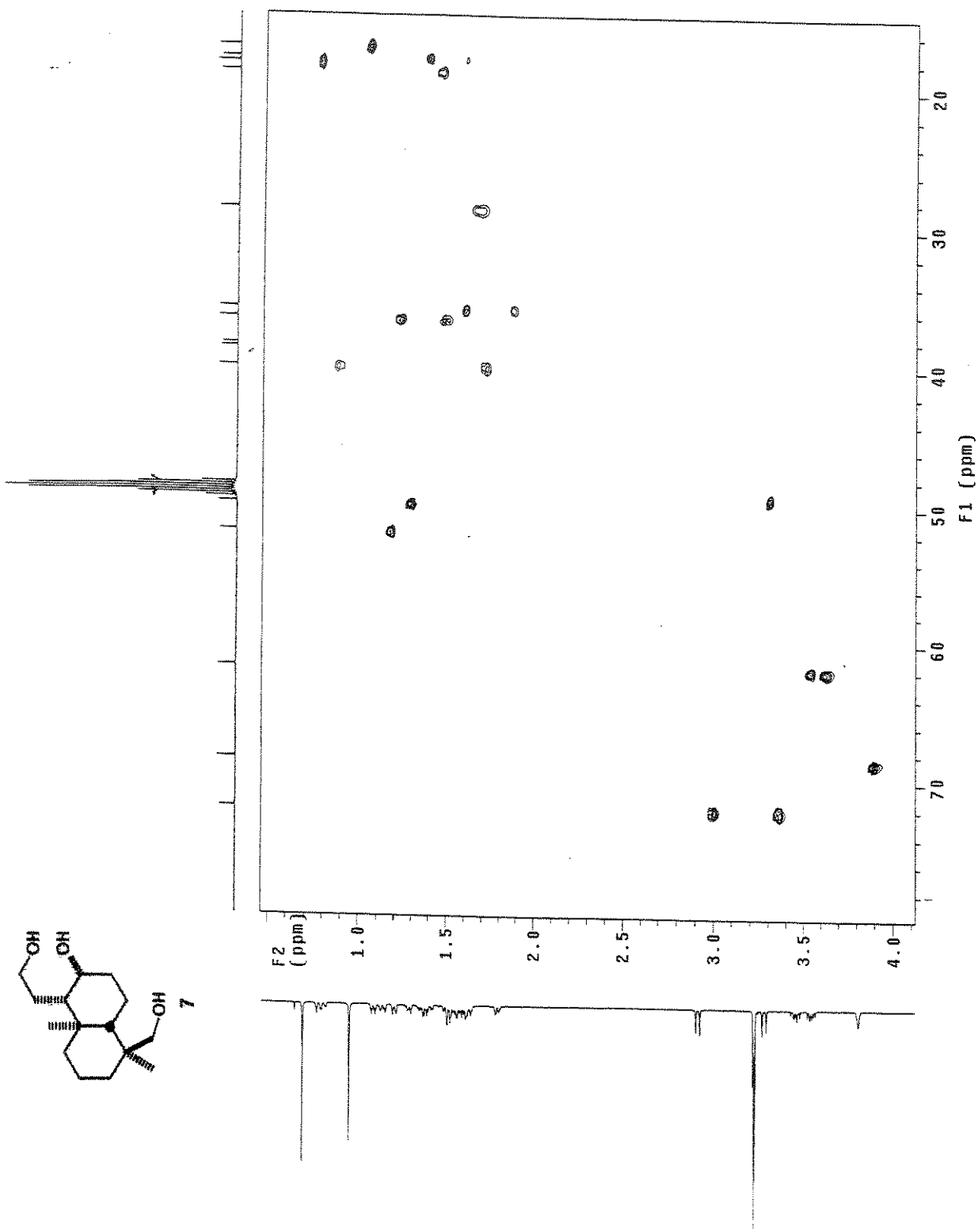
1: R18
 Date Description: Rosana
 Date: 6/2/99 3:23 PM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 Apod = Cosine
 Scan = 16



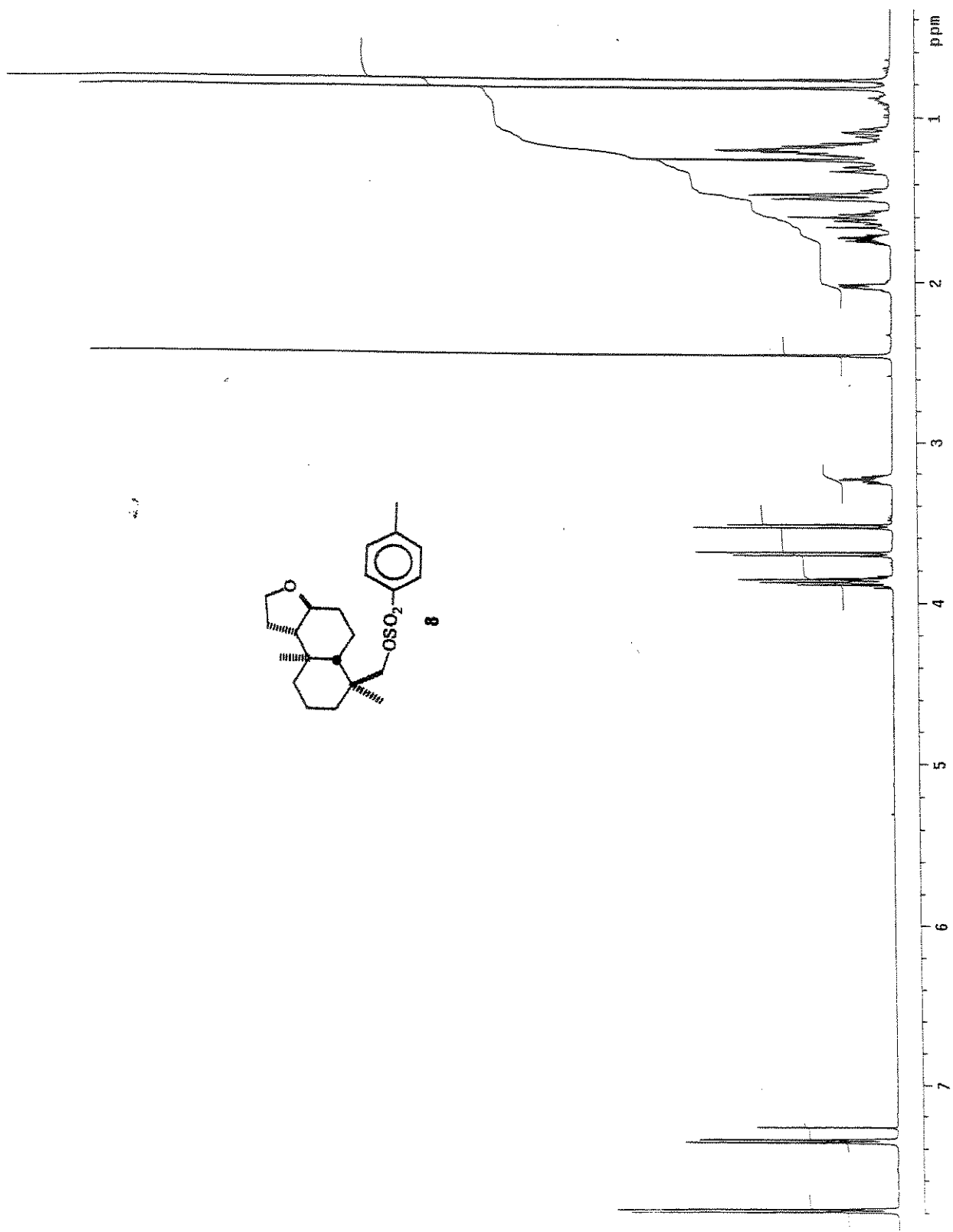
Composto 7 - COSY - E-049



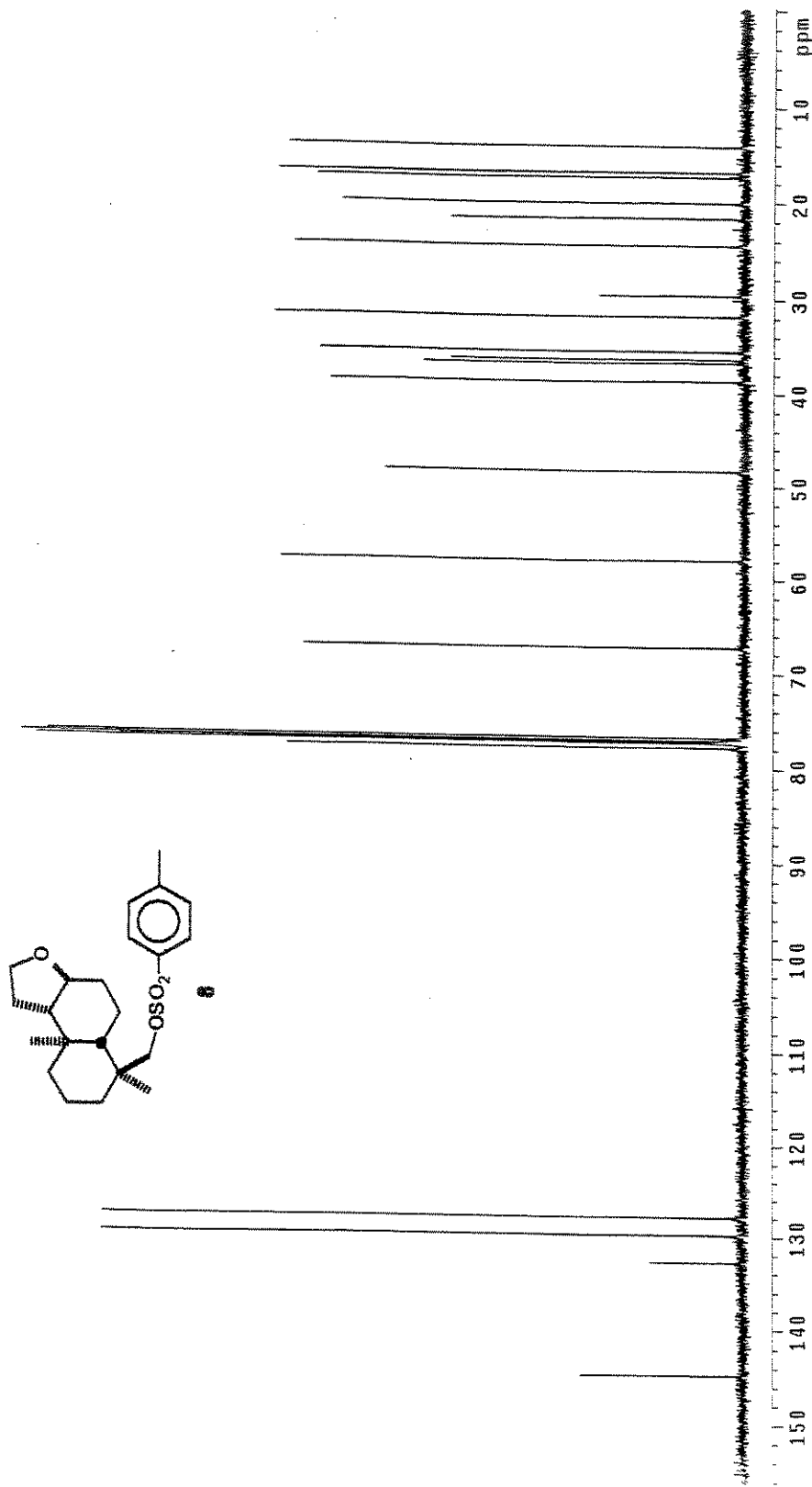
Composto 7 - HSQC - E-050



Composto 8 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-051

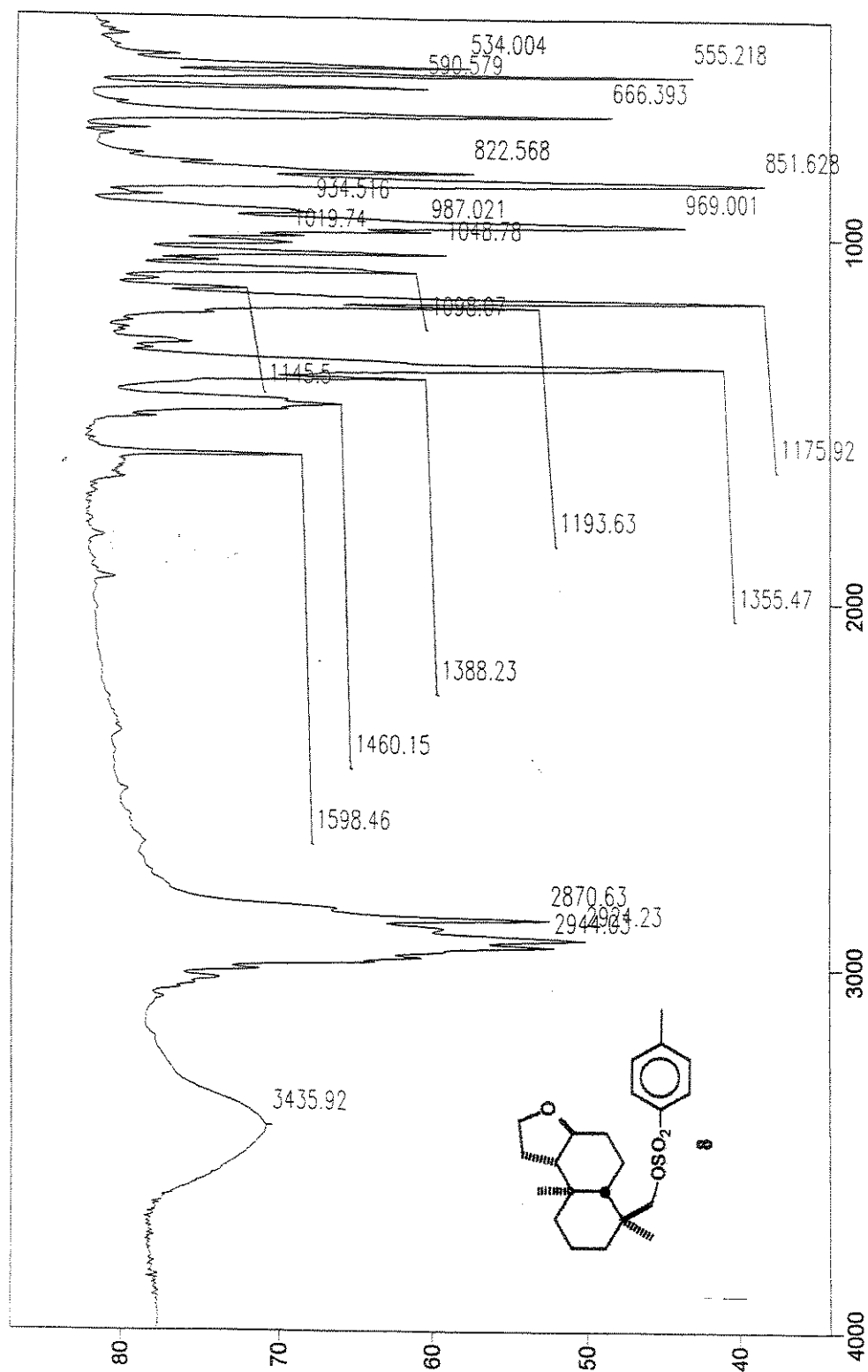


Composto 8 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-052



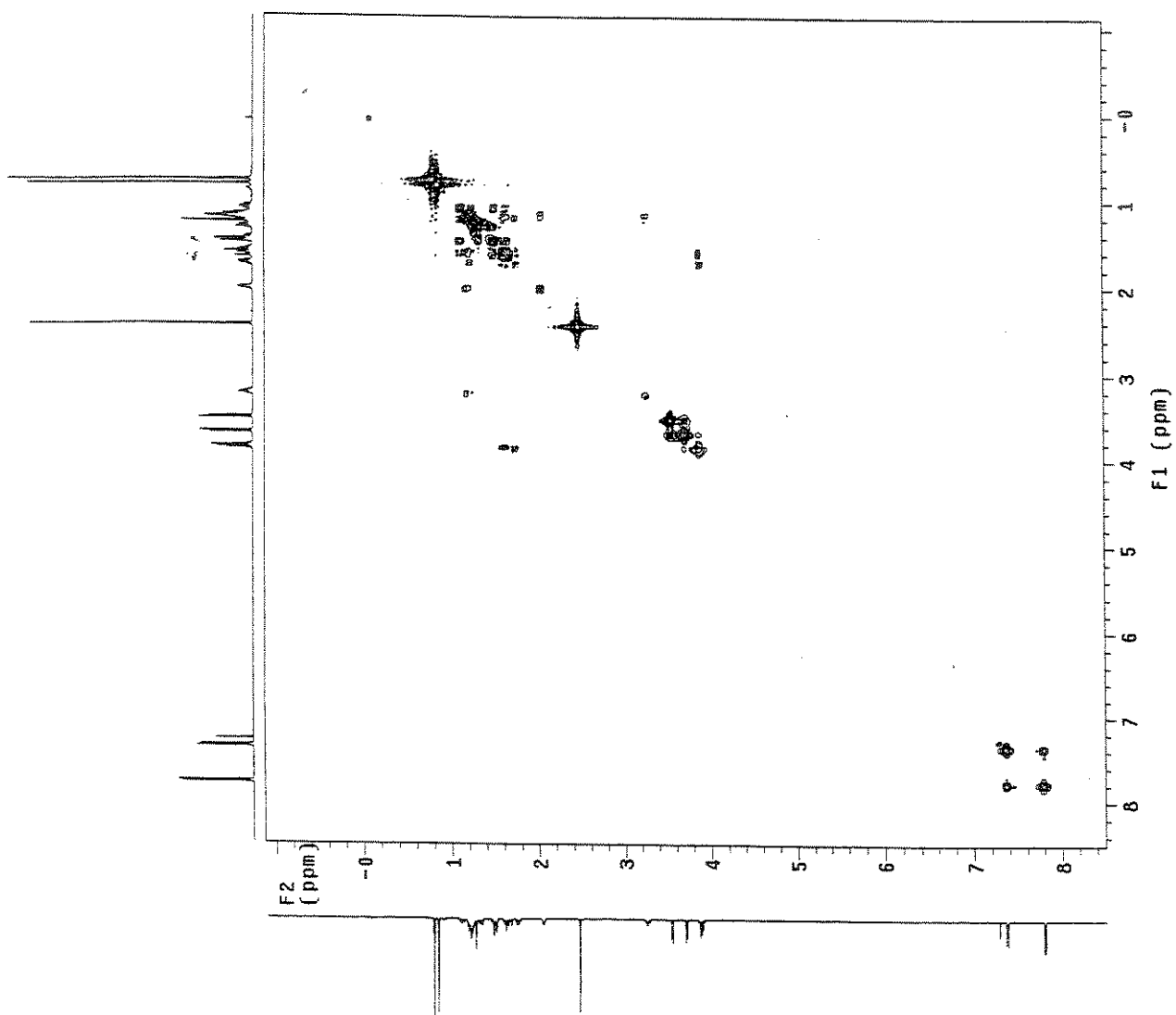
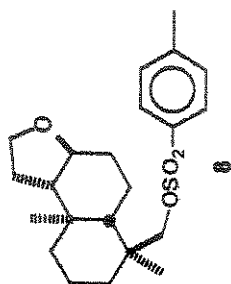
Composto 8 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-053

File # 1 : R69B
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Sample Description: Rosana KBr
 Scans = 16
 6/20/00 11:22 AM
 Apod = Cosine
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min

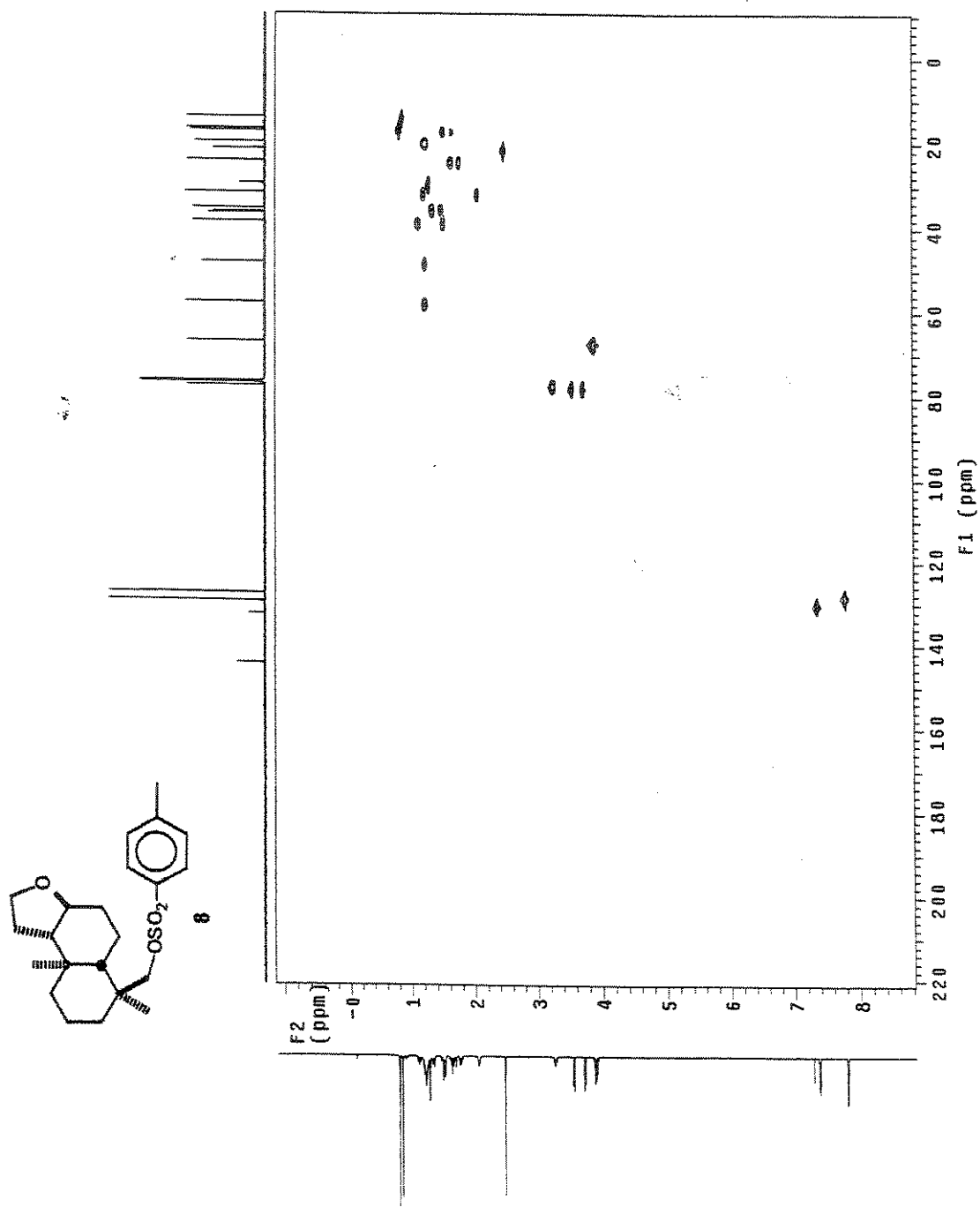


Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

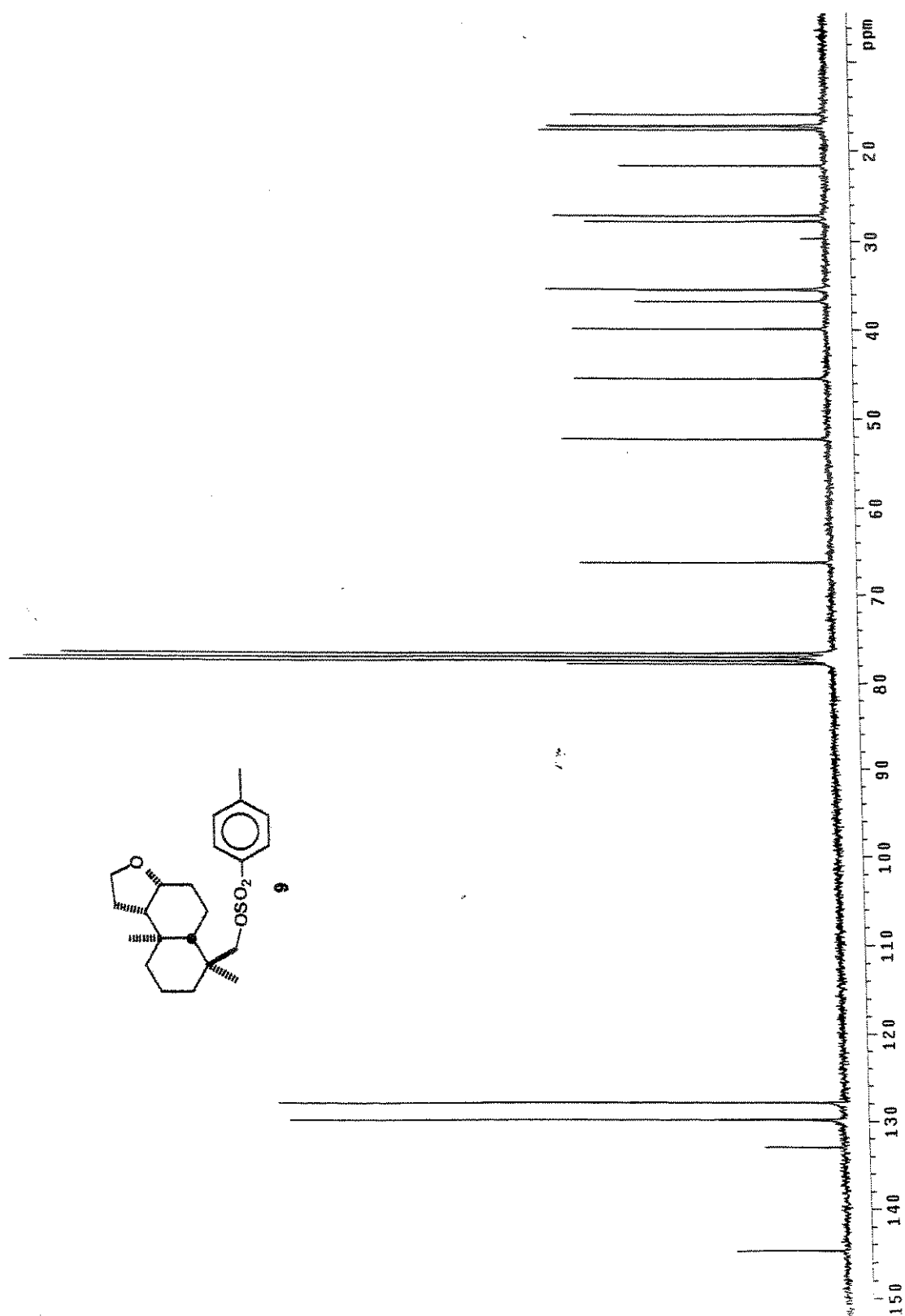
Composto 8 - COSY - E-054



Composto 8 - HSQC - E-055

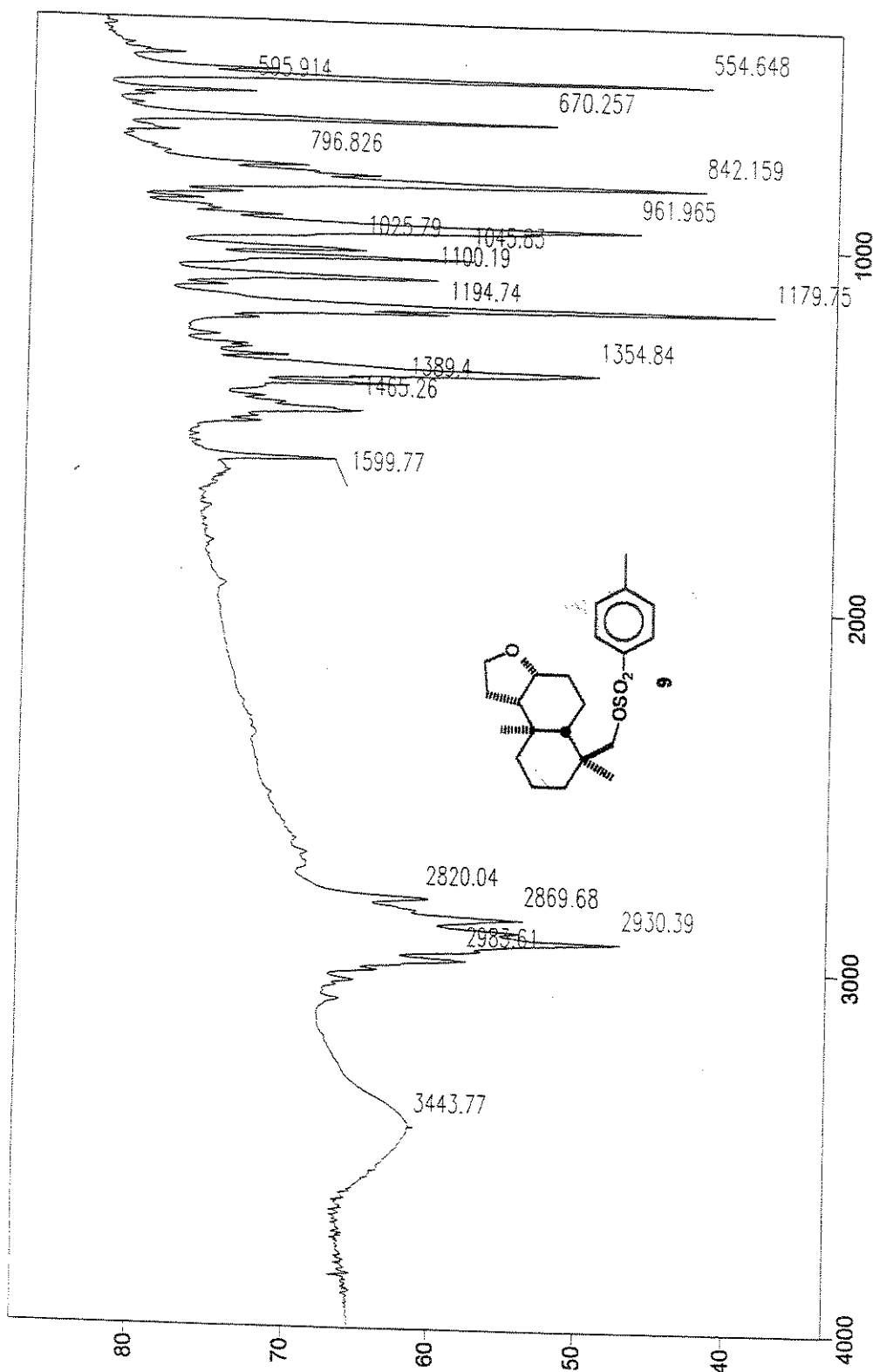


Composto 9 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-057



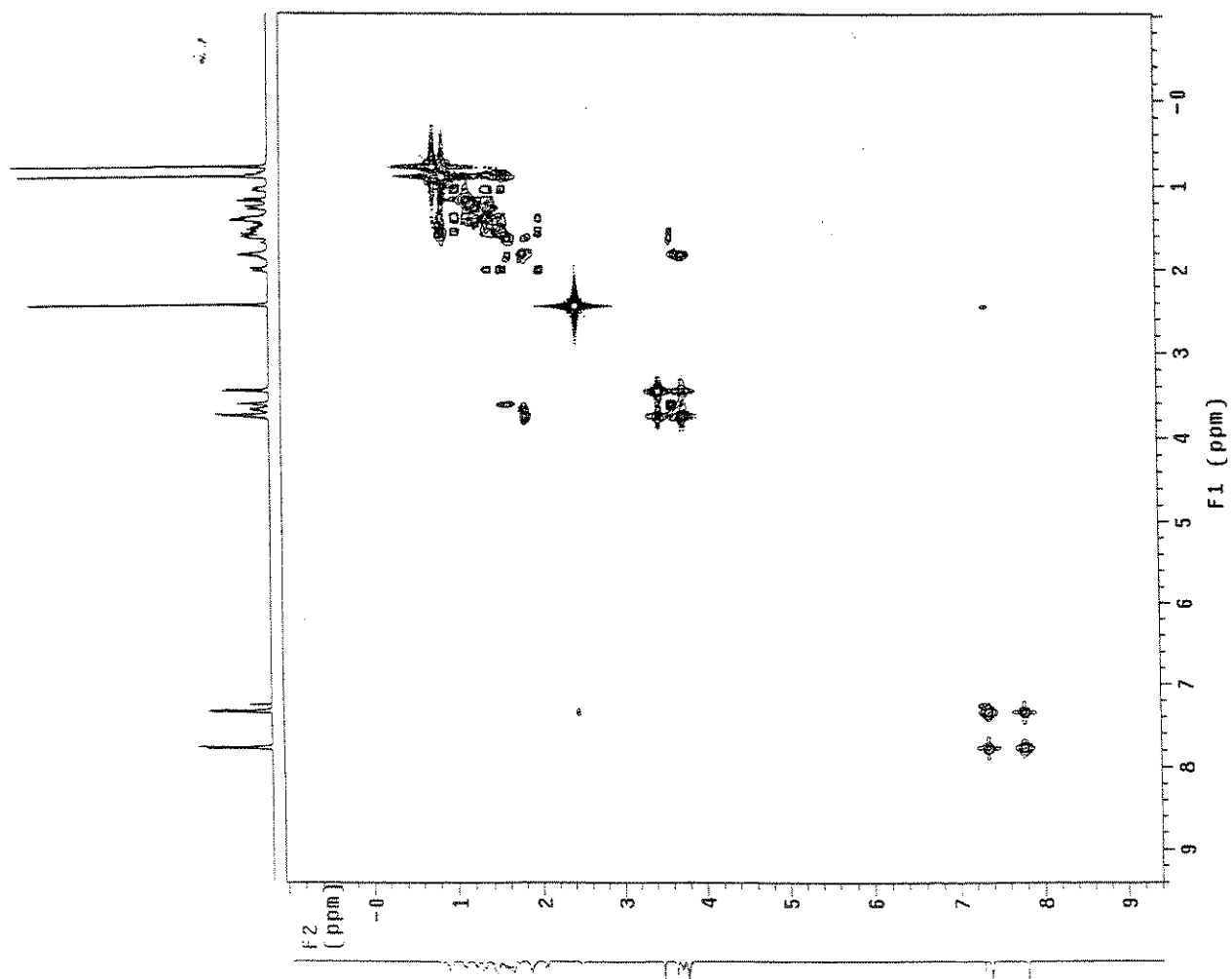
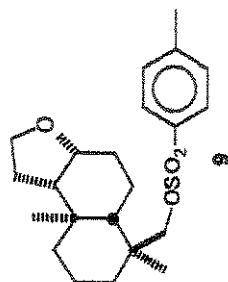
Composto 9 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-058

File # 1 : R69A
Sample Description: Rosana KBr
Scans = 16
Mode = 2 (Mid-IR)
6/20/00 11:30 AM
Apod = Cosine
Res = 4 cm-1 20 scans/min

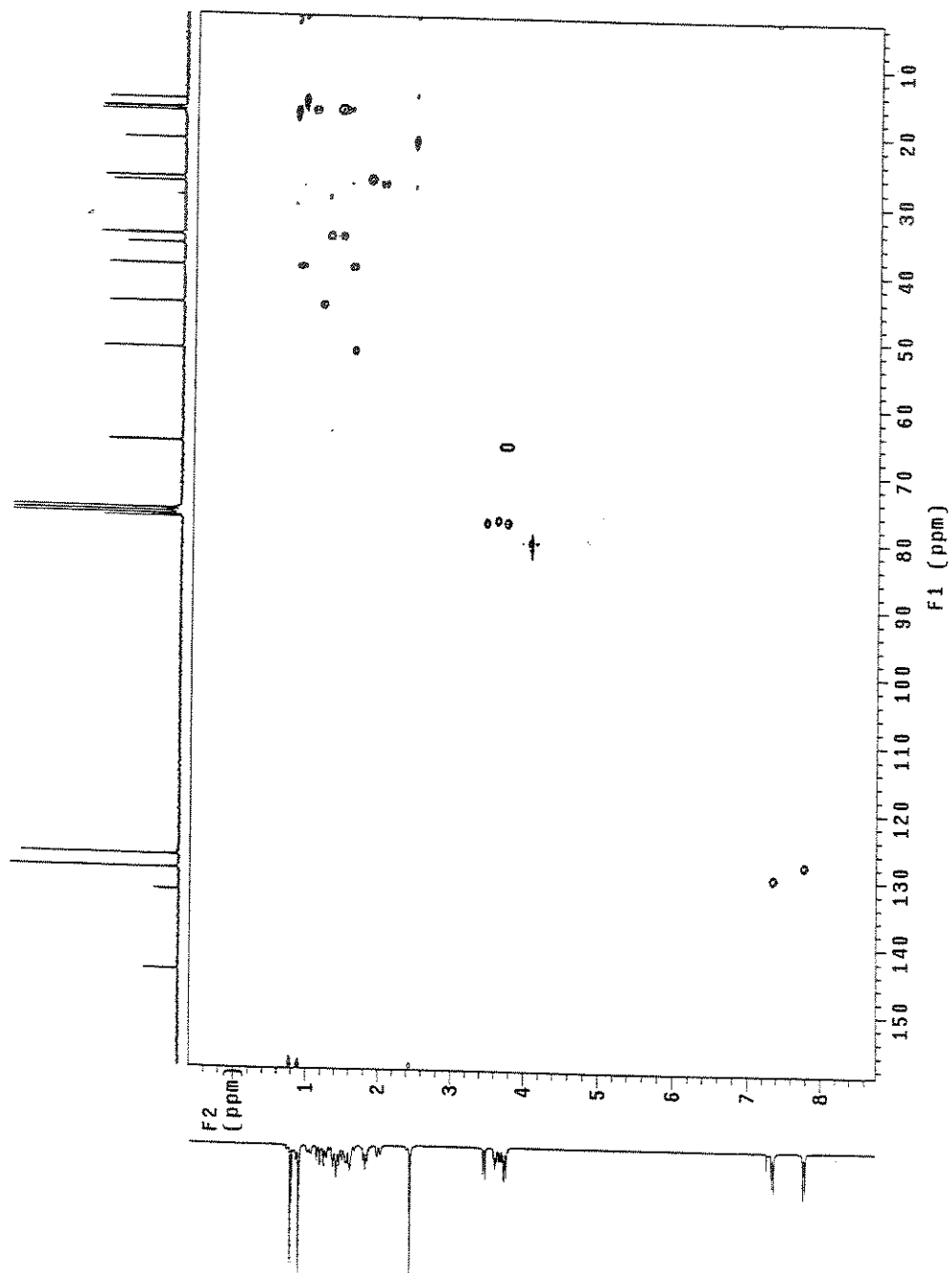
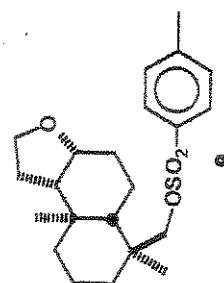


Transmittance / Wavenumber (cm-1)

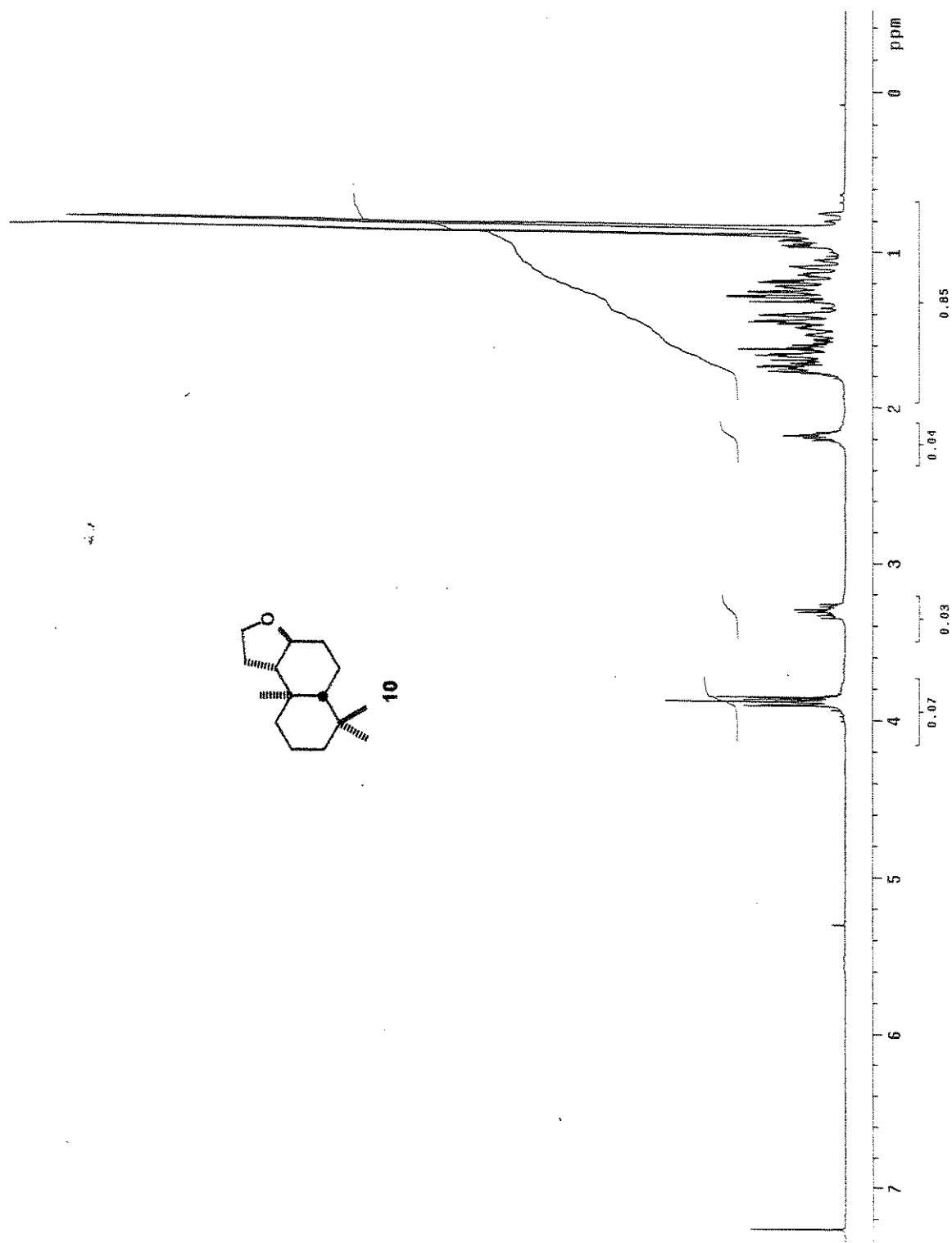
Composto 9 - COSY - E-059



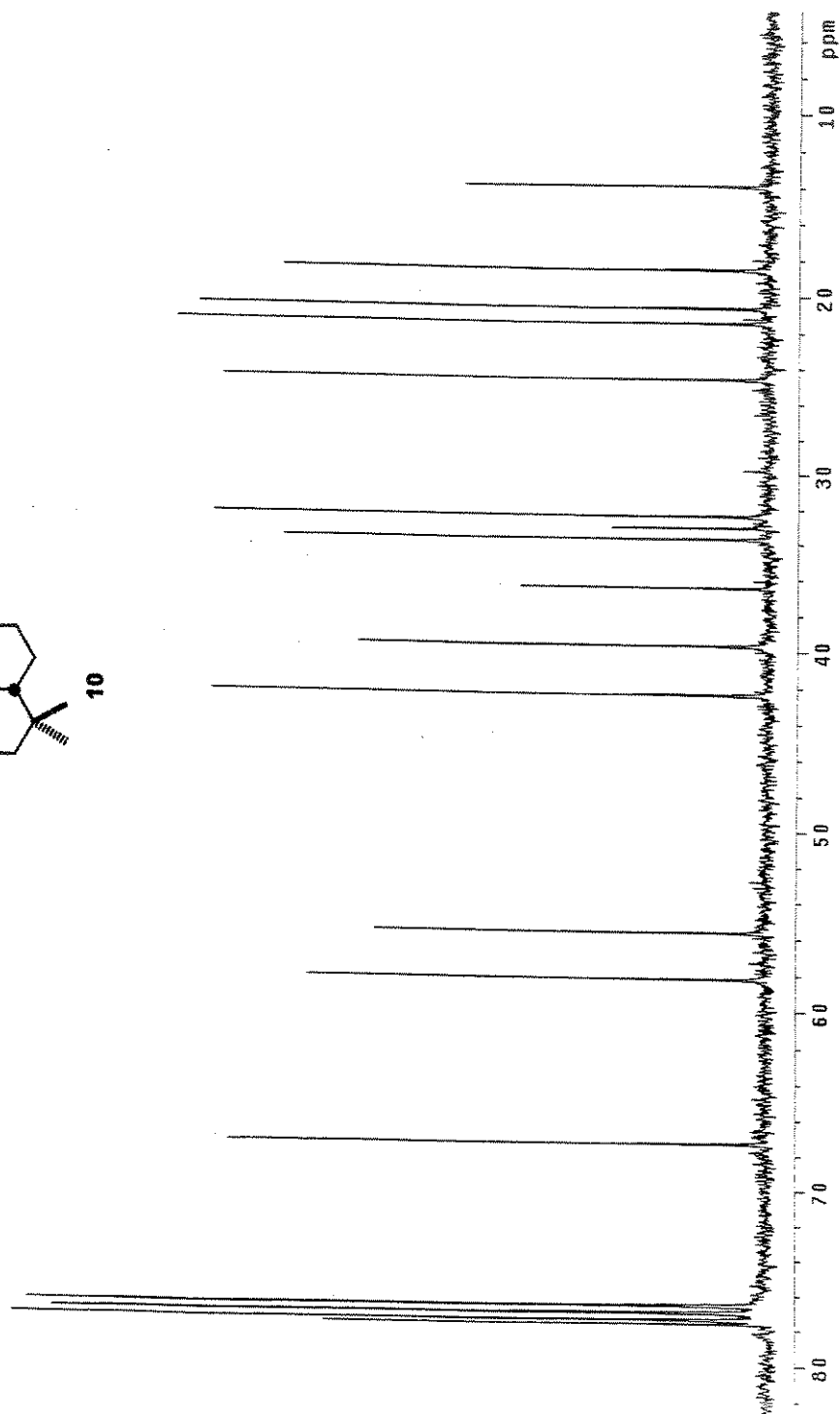
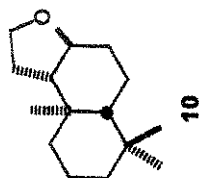
Composto 9 - HSQC - E-060



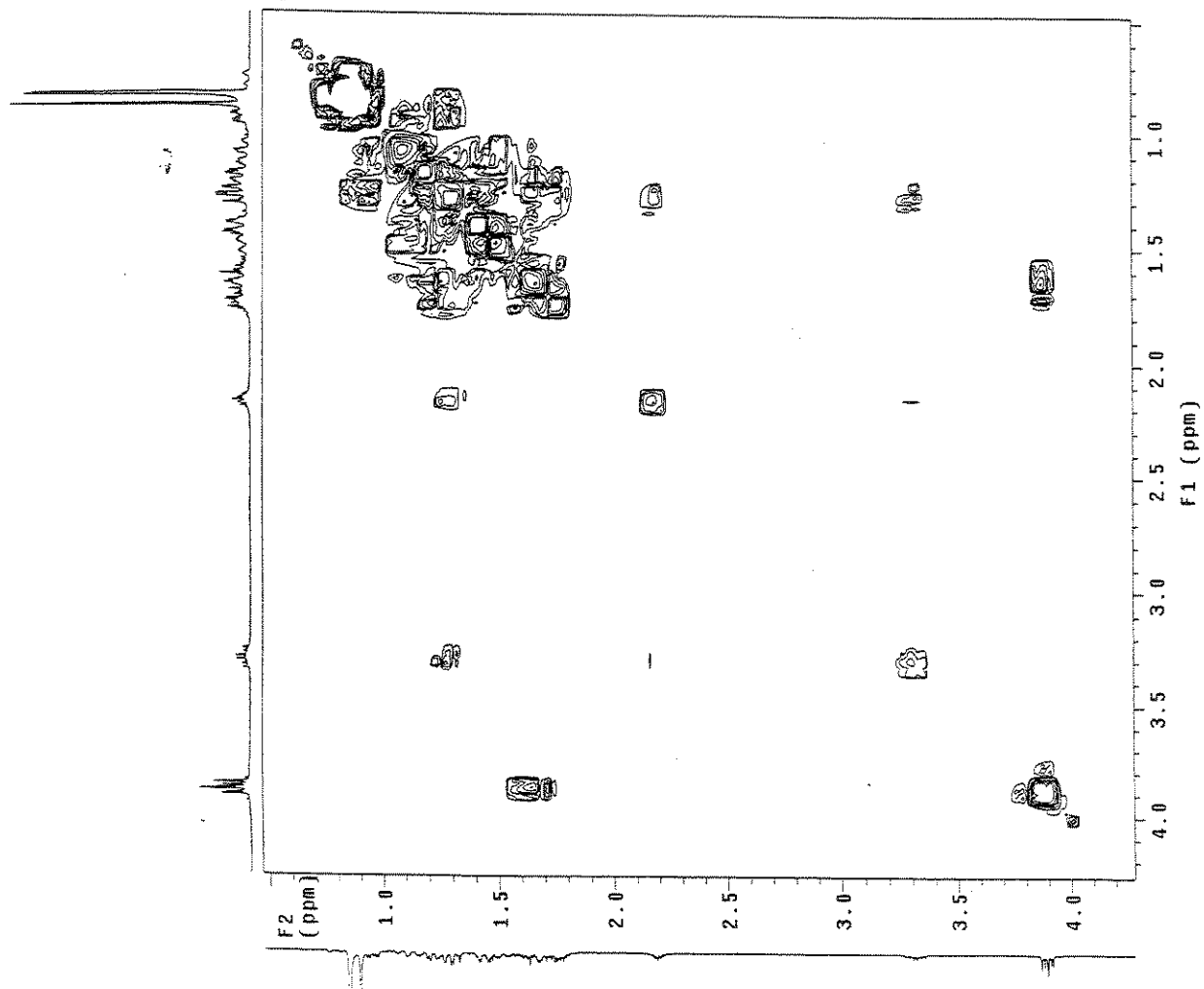
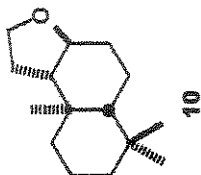
Composto 10 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-061



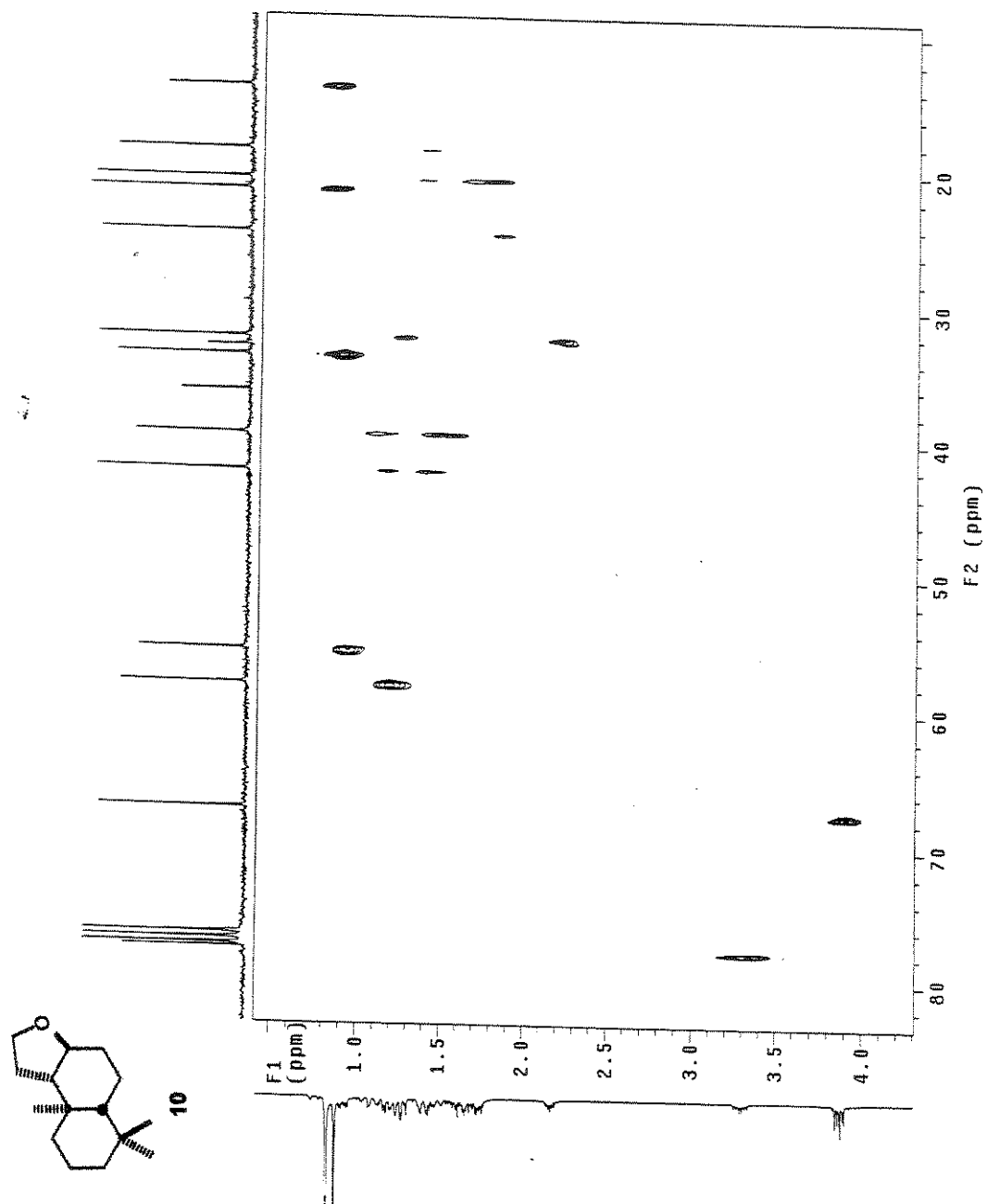
Composto 10 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-062



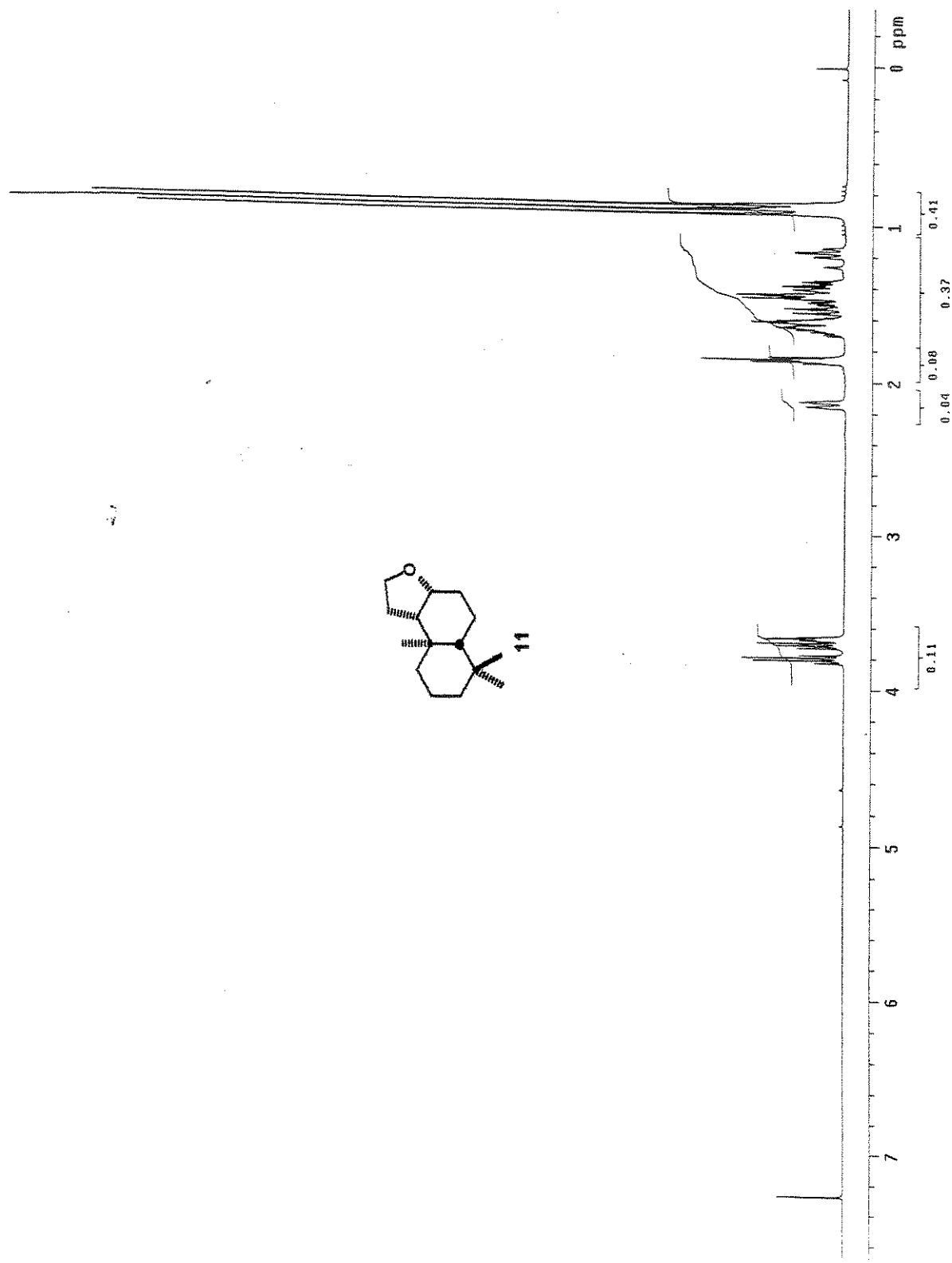
Composto 10 - COSY - E-063



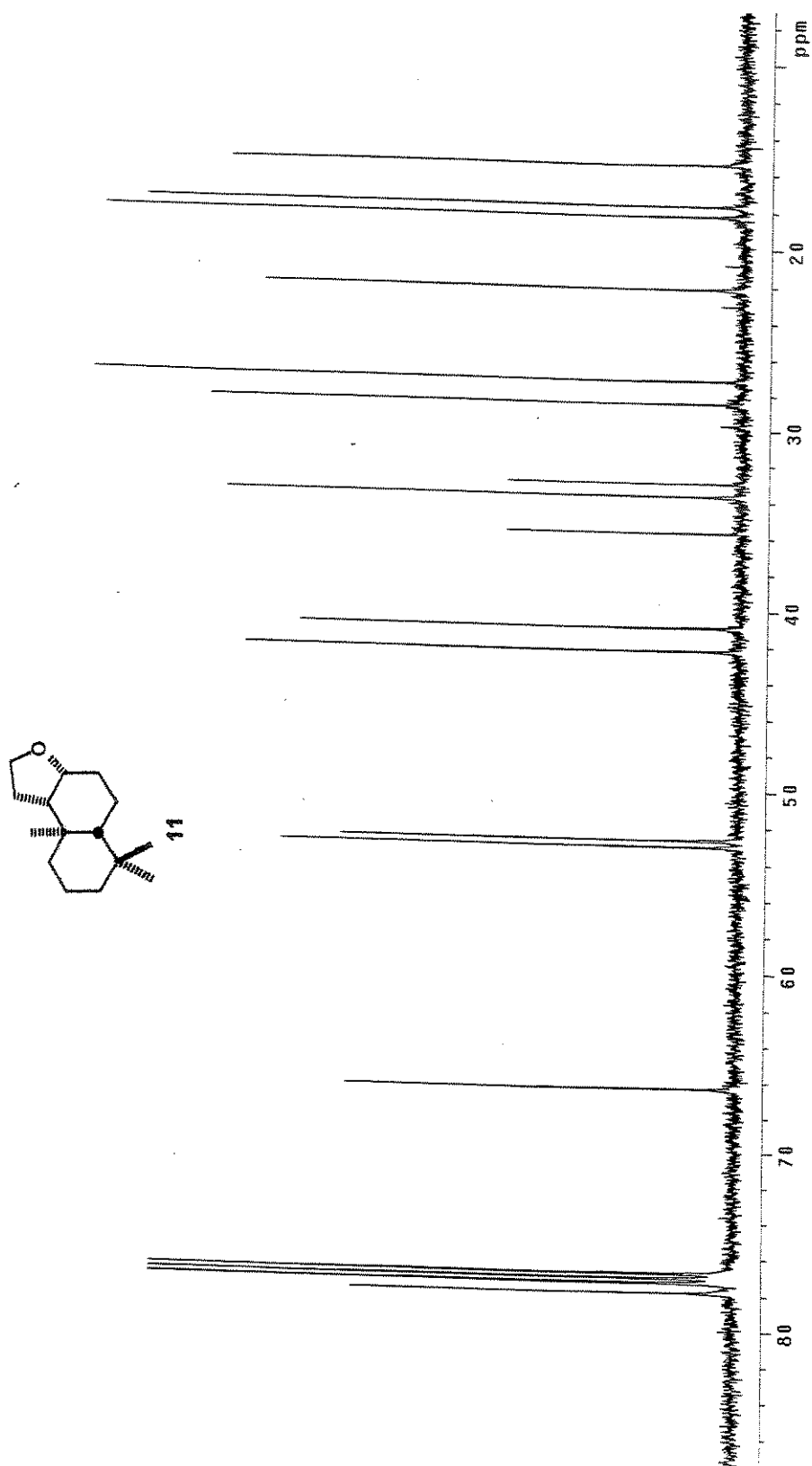
Composto 10 - HETCOR - E-064



Composto 11 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-065

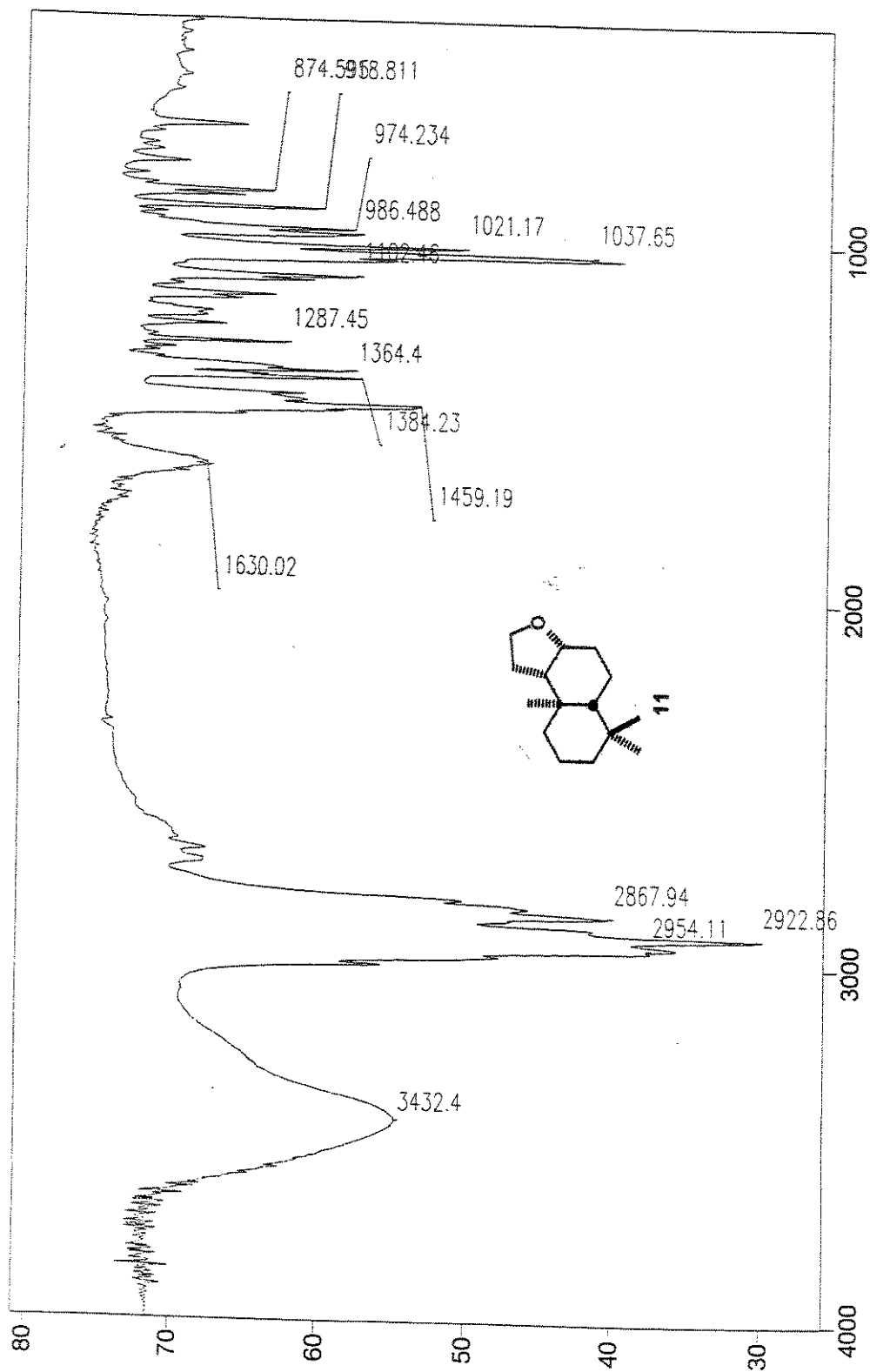


Composto 11 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-066

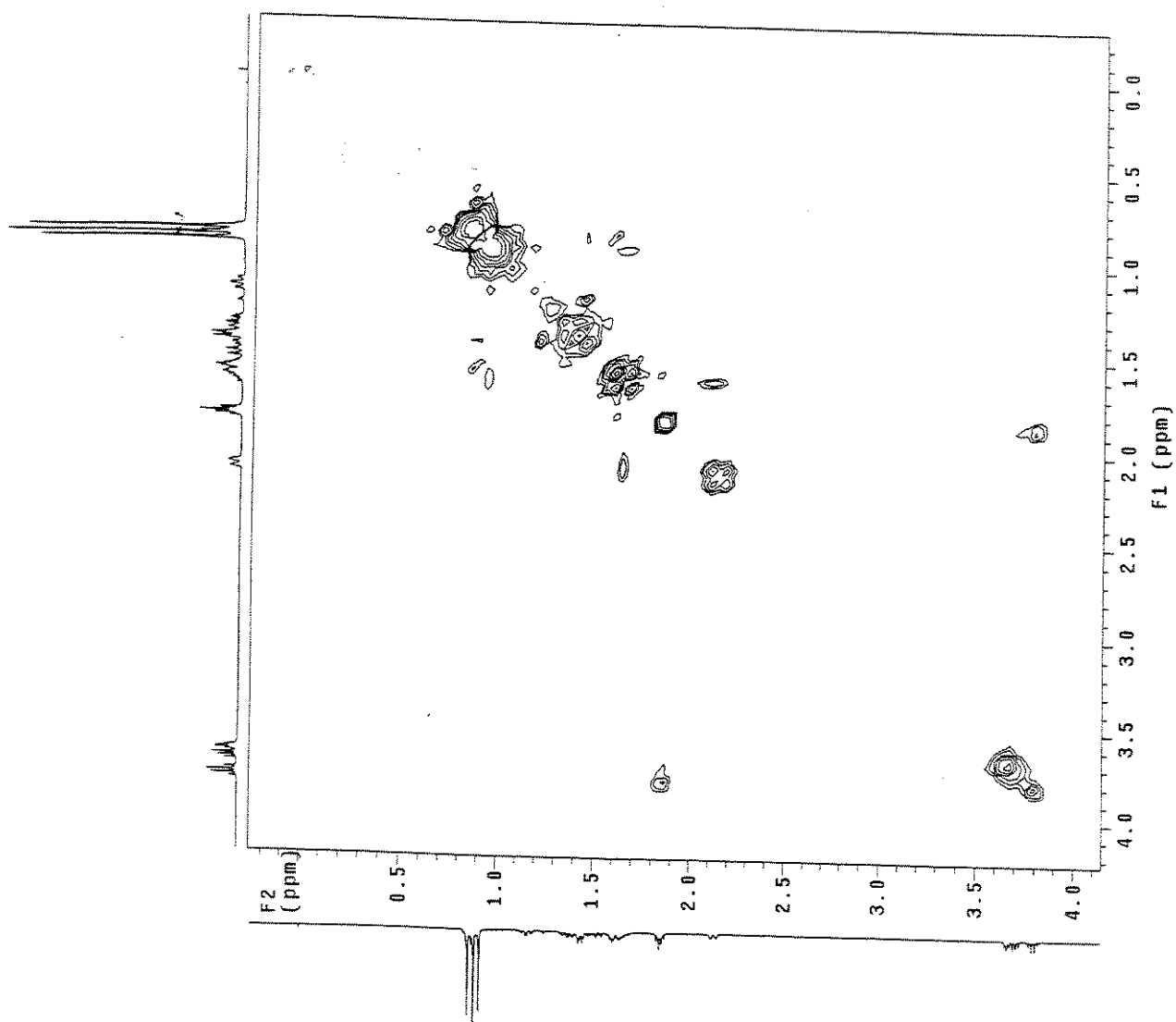
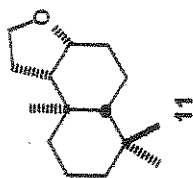


Composto 11 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-067

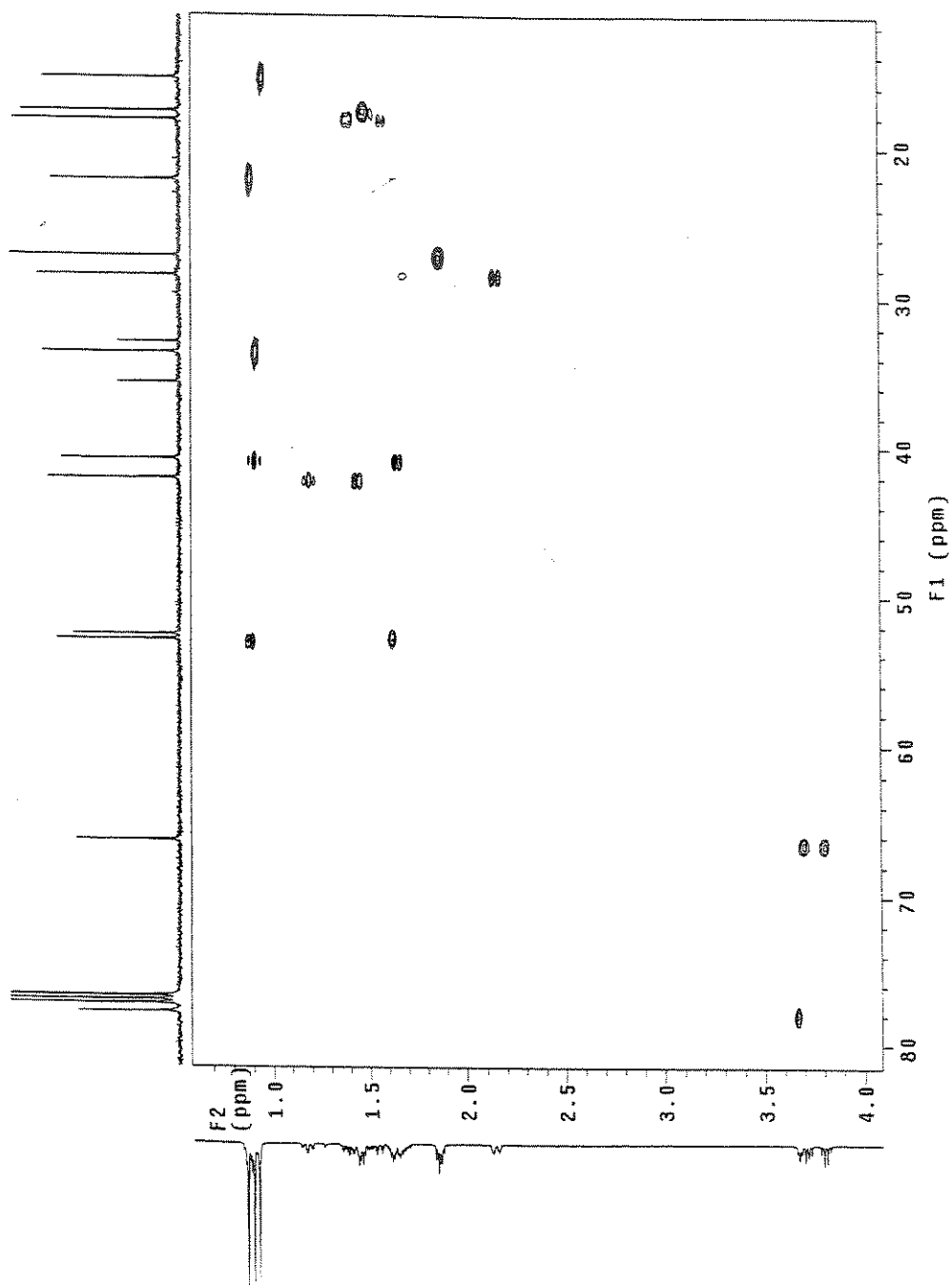
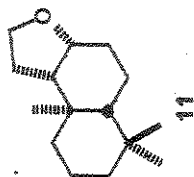
6/7/01 5:02 PM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Apod = Cosine
 Sample Description: KBr
 Res = 4 cm-1 20 scans/min
 16 = 16



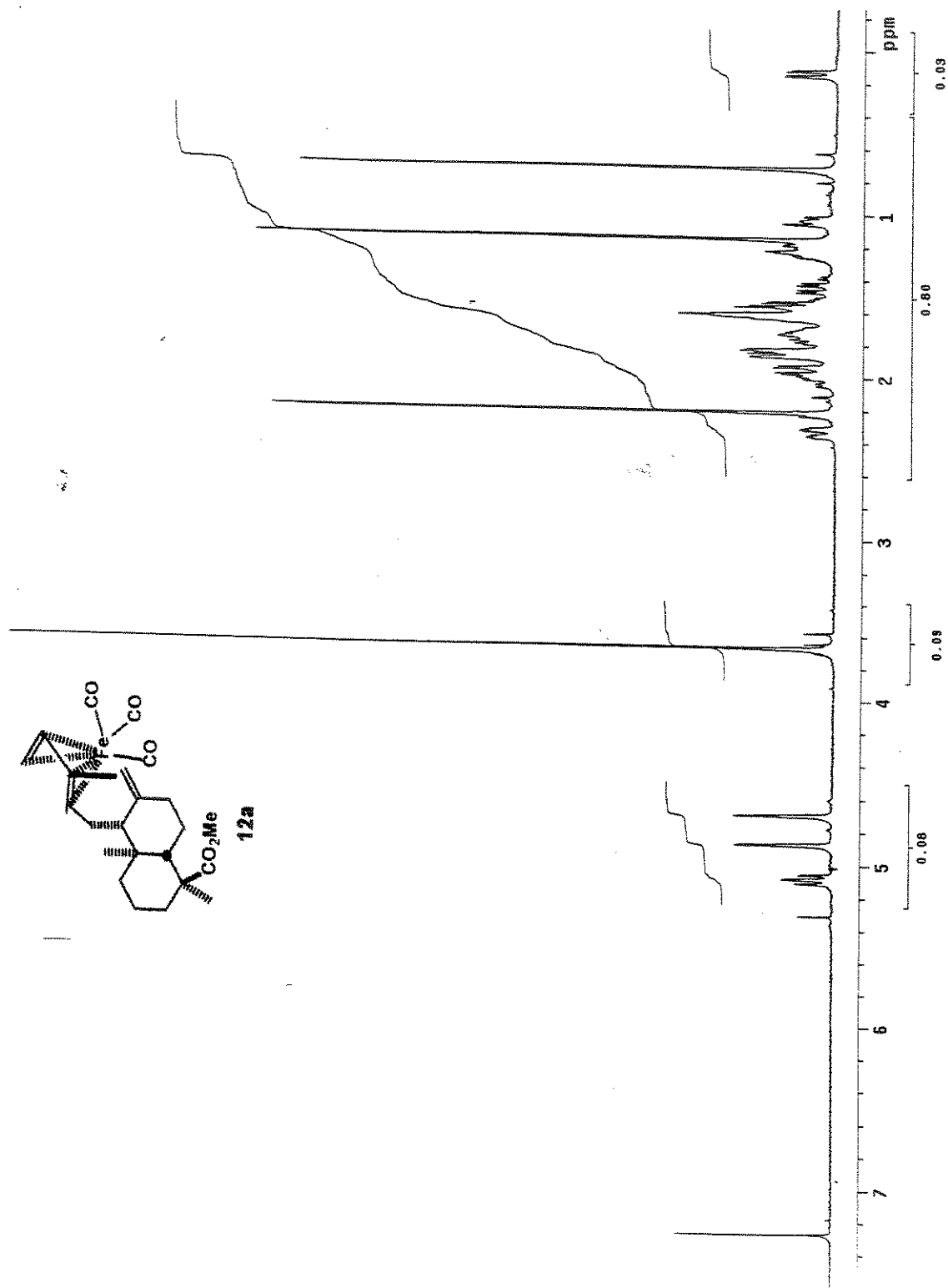
Composto 11 - COSY - E-068



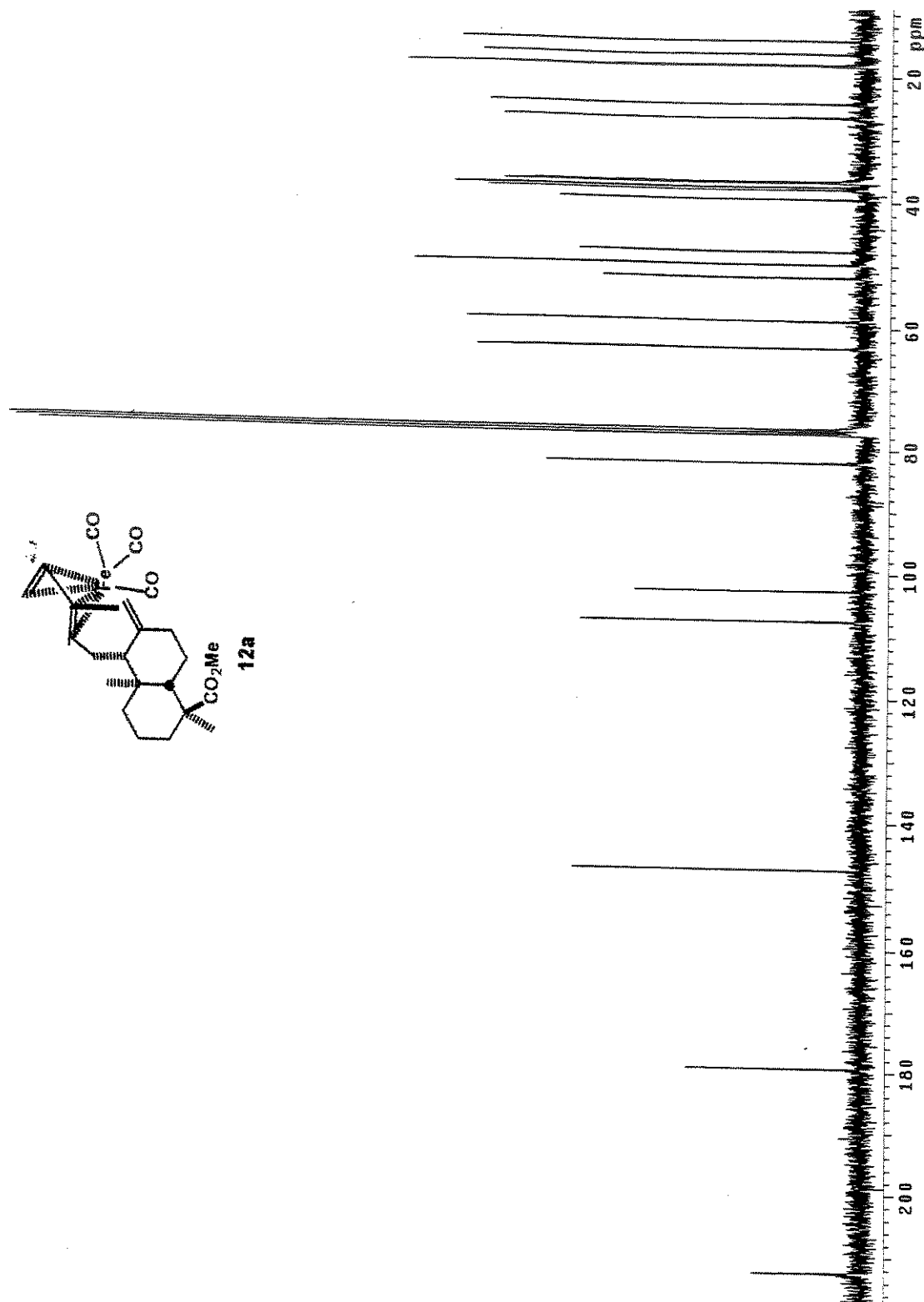
Composto 11 - HSQC - E-069



Composto 12a - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-070

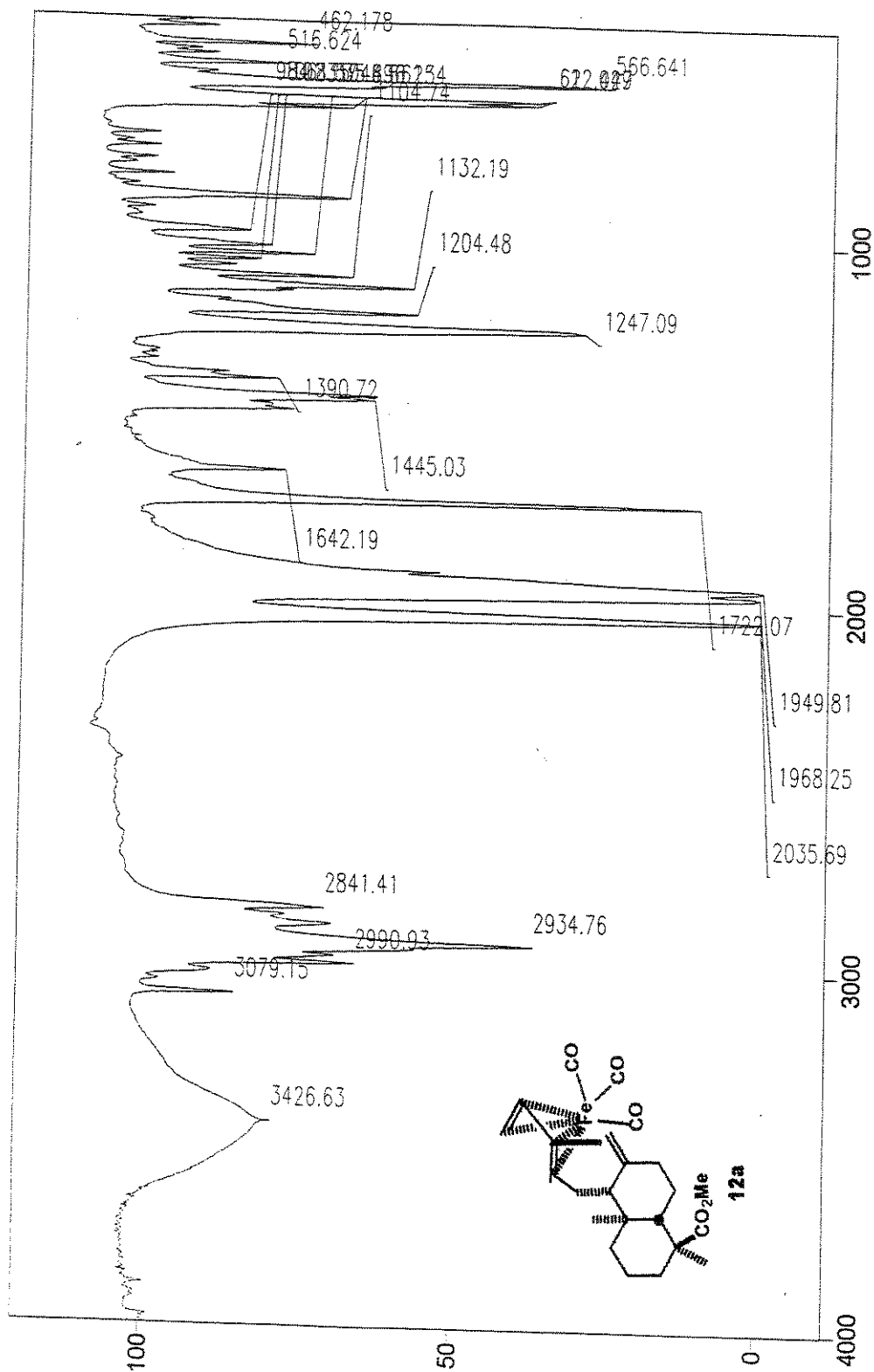


Composto 12a - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-071



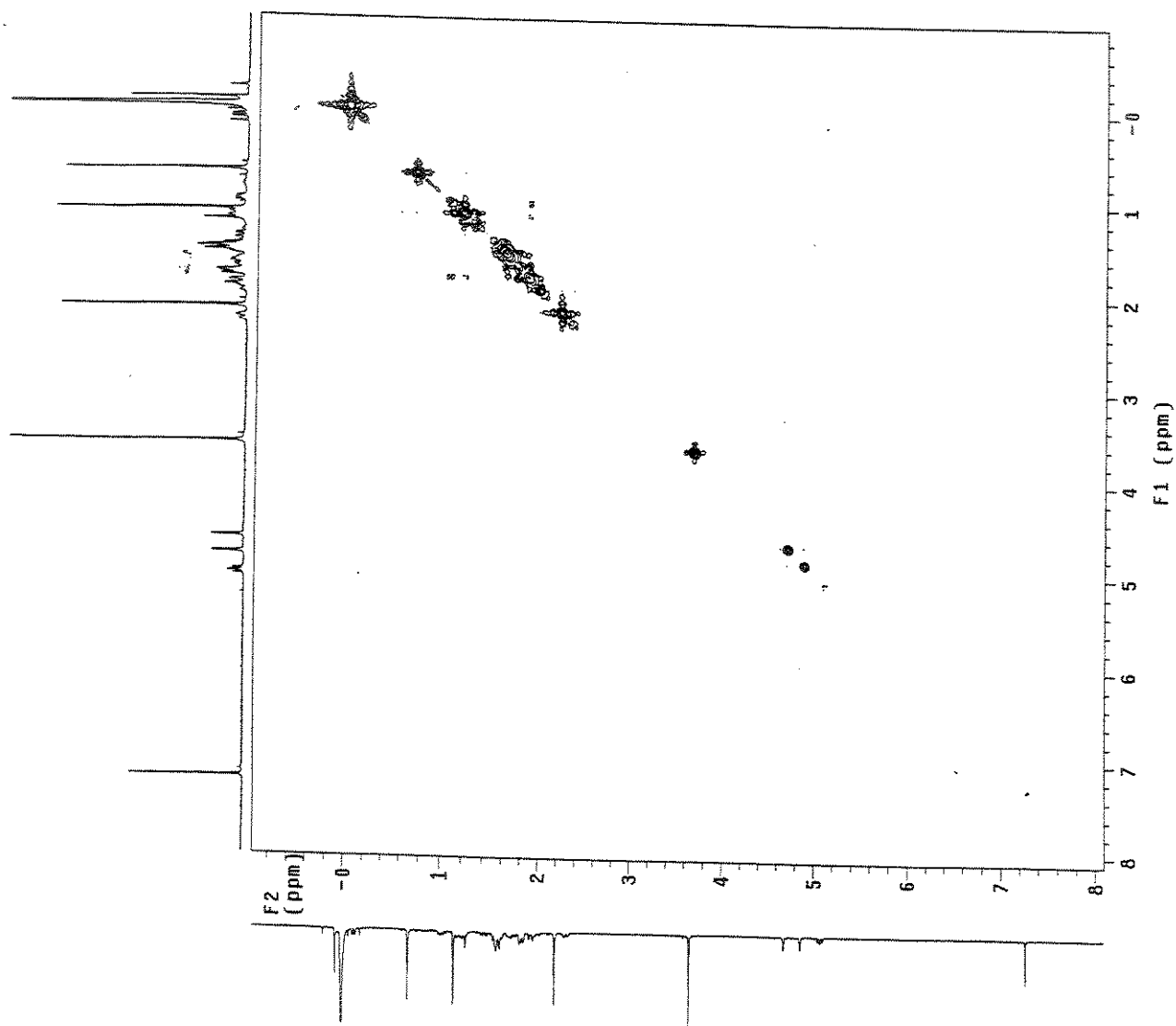
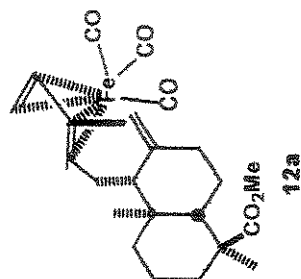
Composto 12a - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-072

1/29/99 5:31 PM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Apod = Cosine
 Res = 4 cm-1 20 scans/min
 Sample Description:
 115 = 16

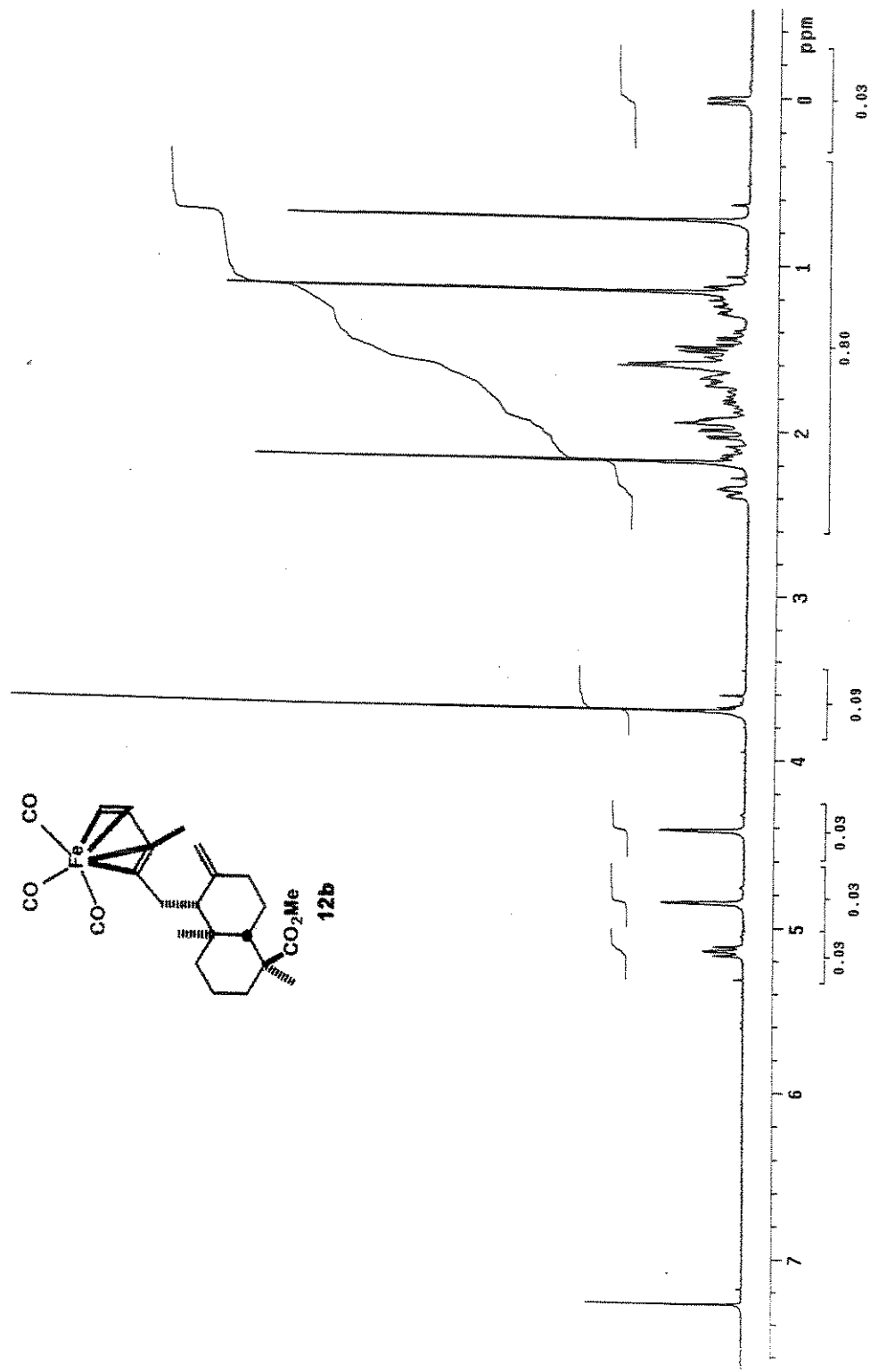


Wavenumber / Wavenumber (cm-1)

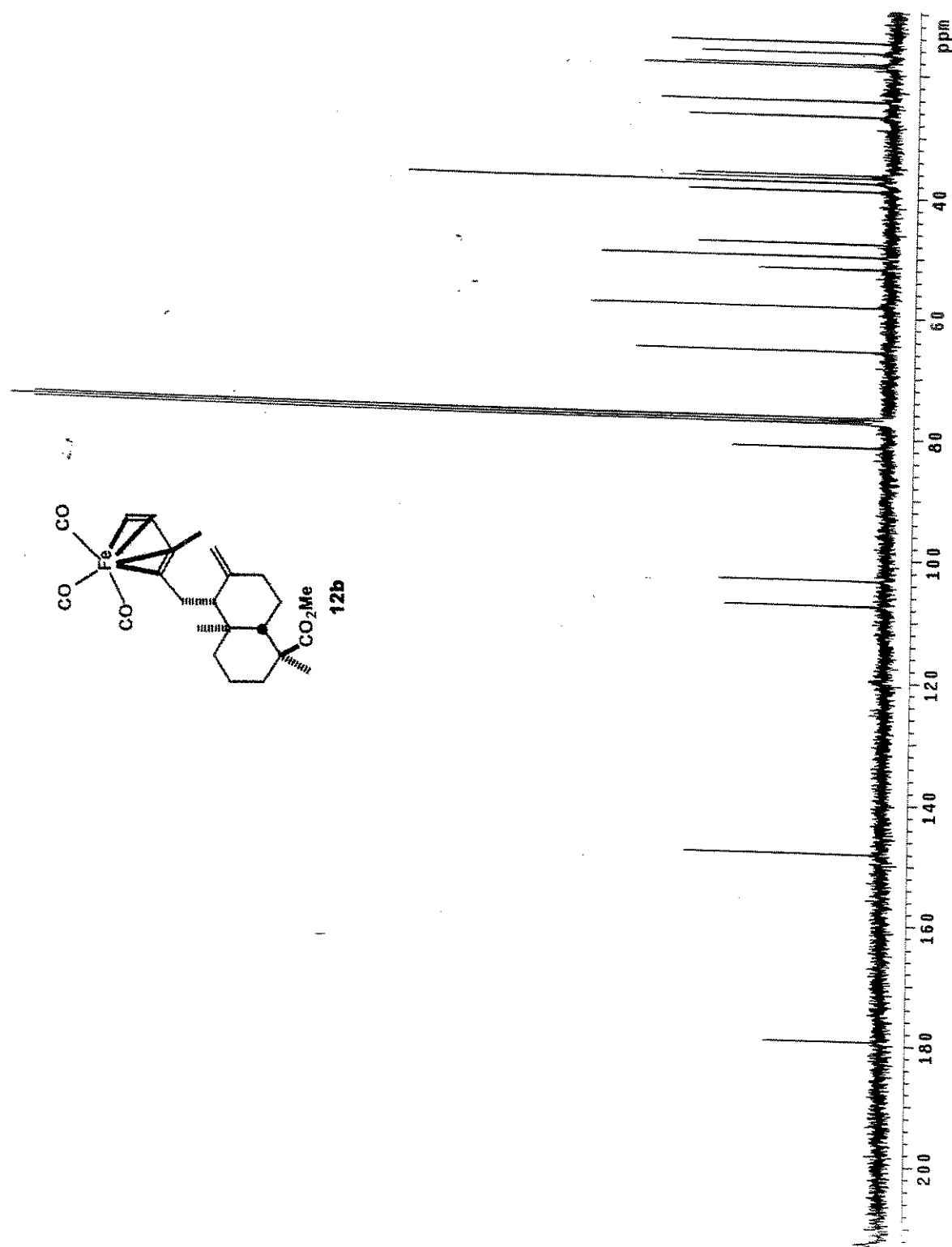
Composto 12a - COSY - E-073



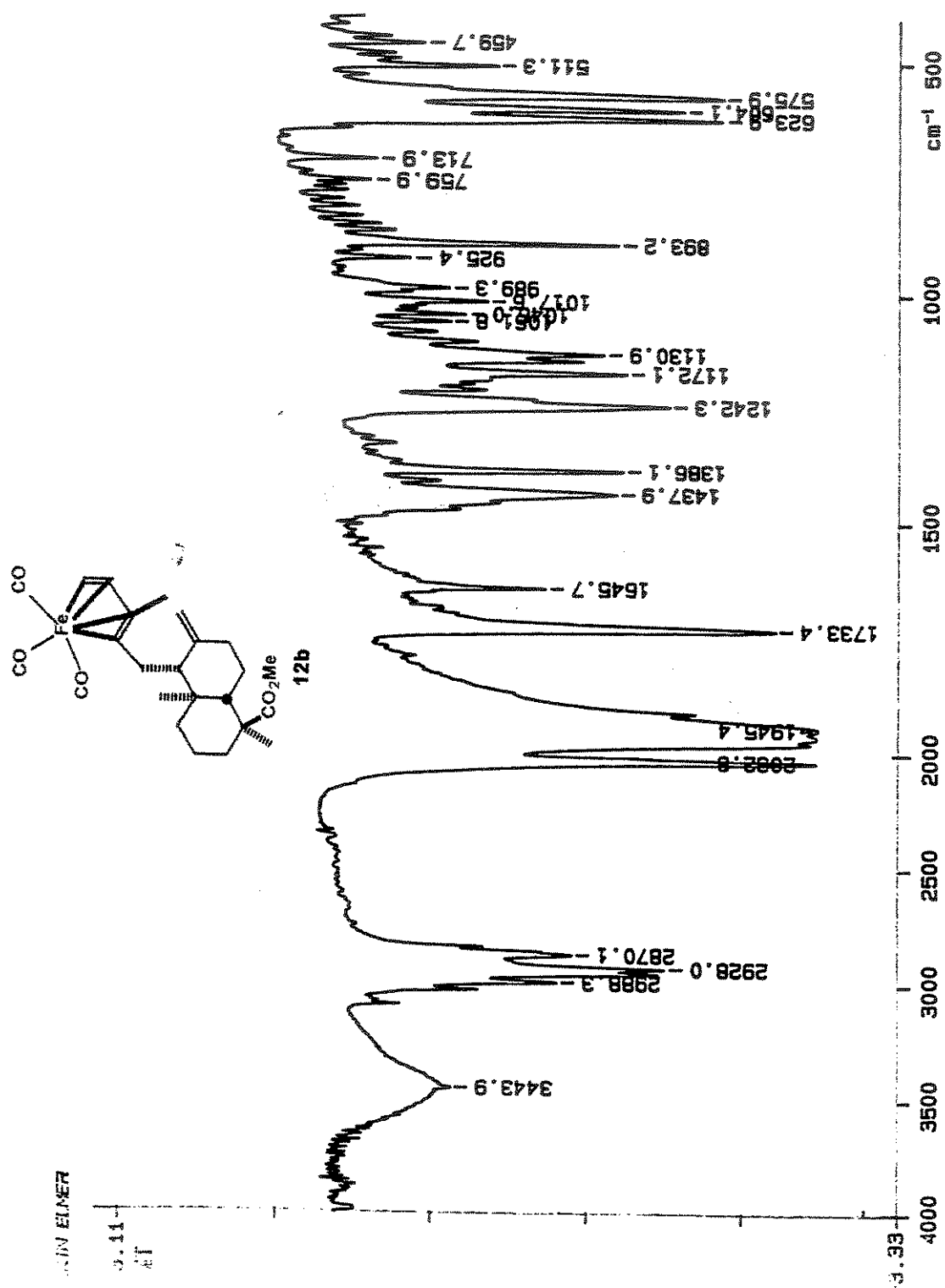
Composto 12b - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-075



Composto 12b - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-076

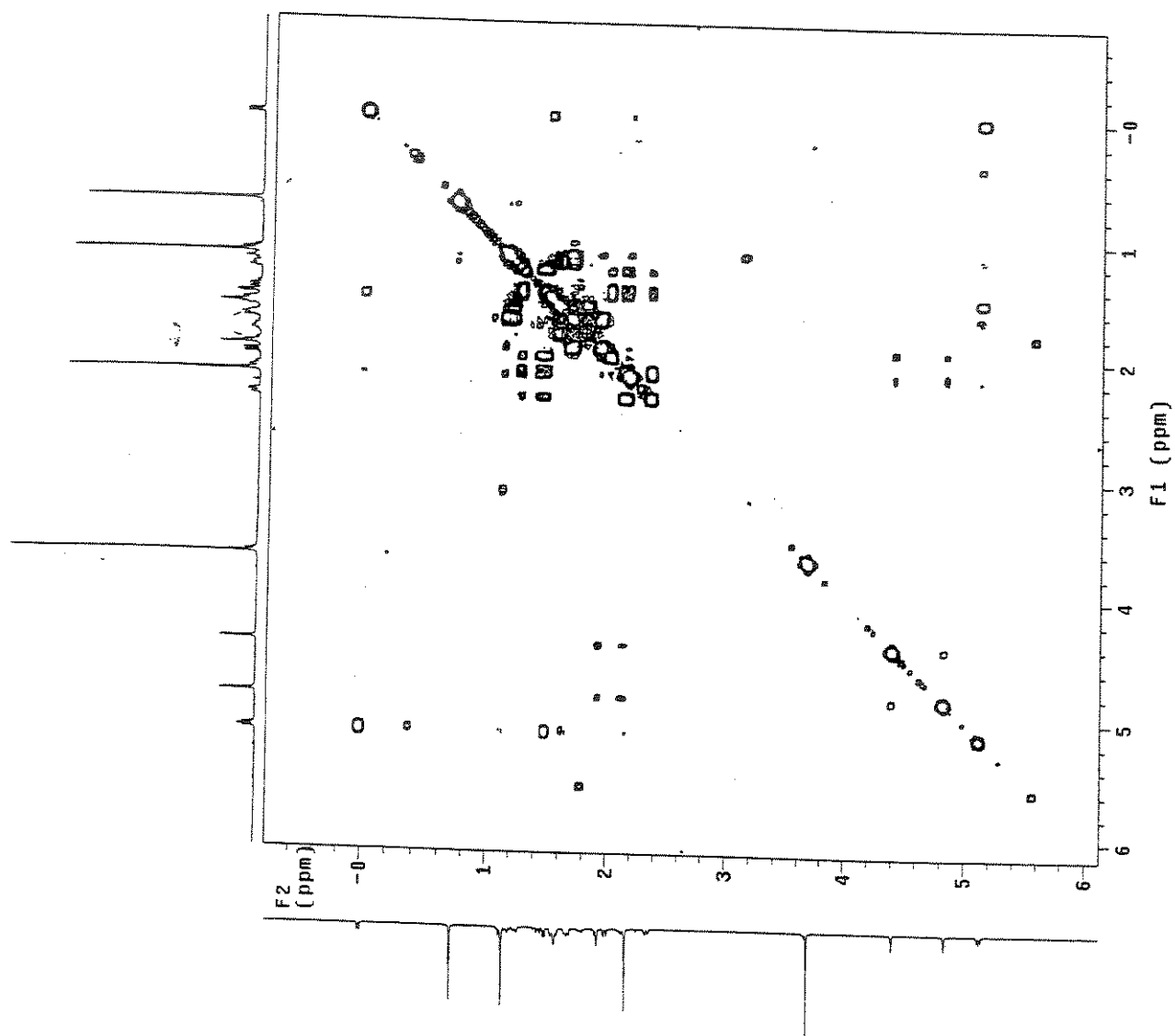
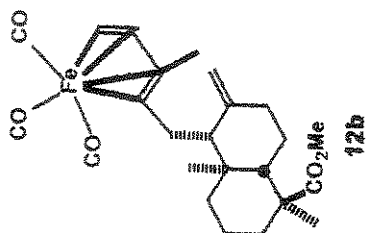


Composto 12b - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-077

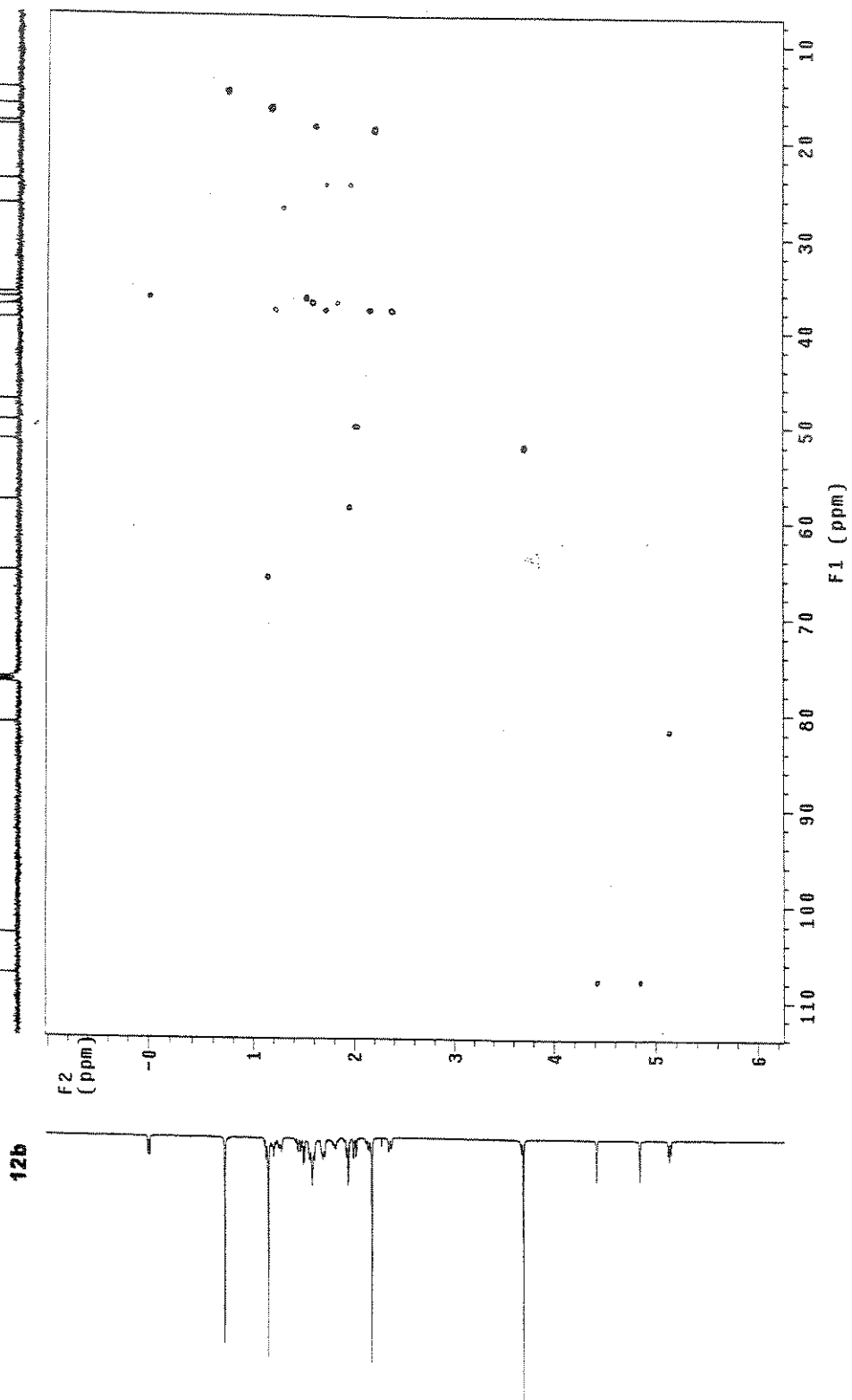
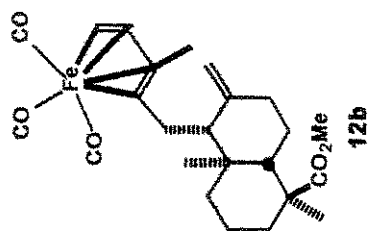


98/12/01 15:47
X: 4 scans, 4.0cm⁻¹, flat

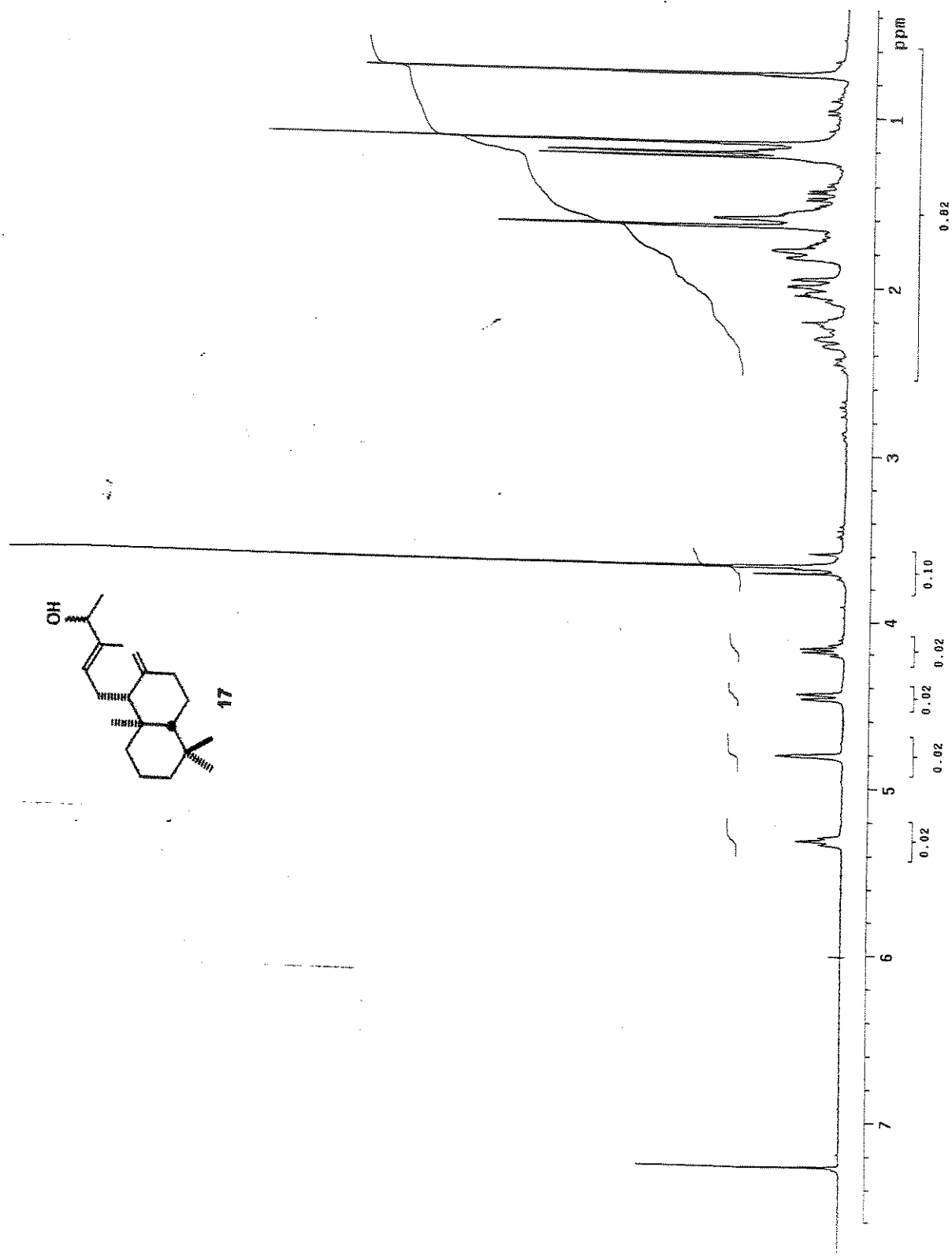
Composto 12b - COSY - E-078



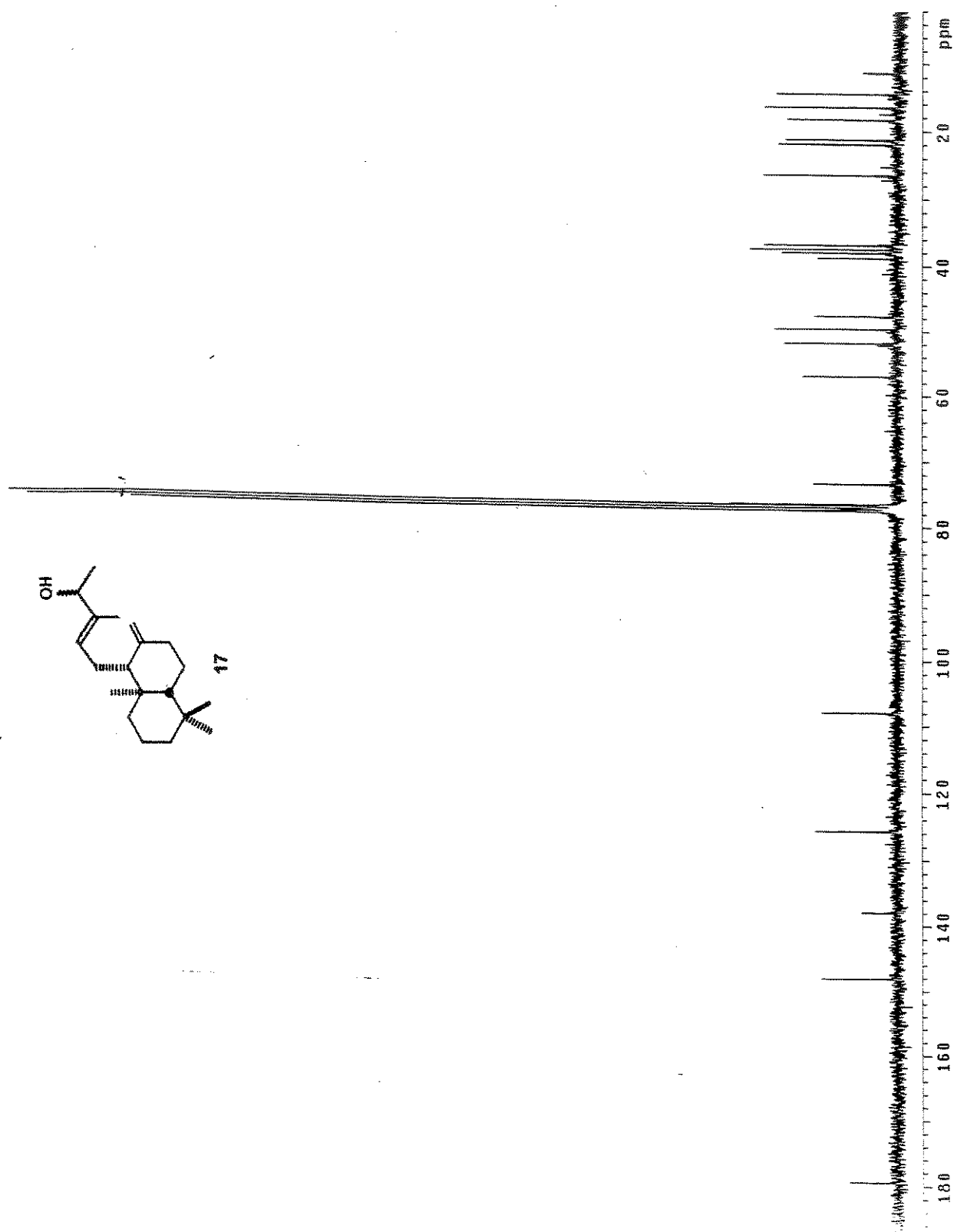
Composto 12b - HSQC - E-079



Composto 17 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-080

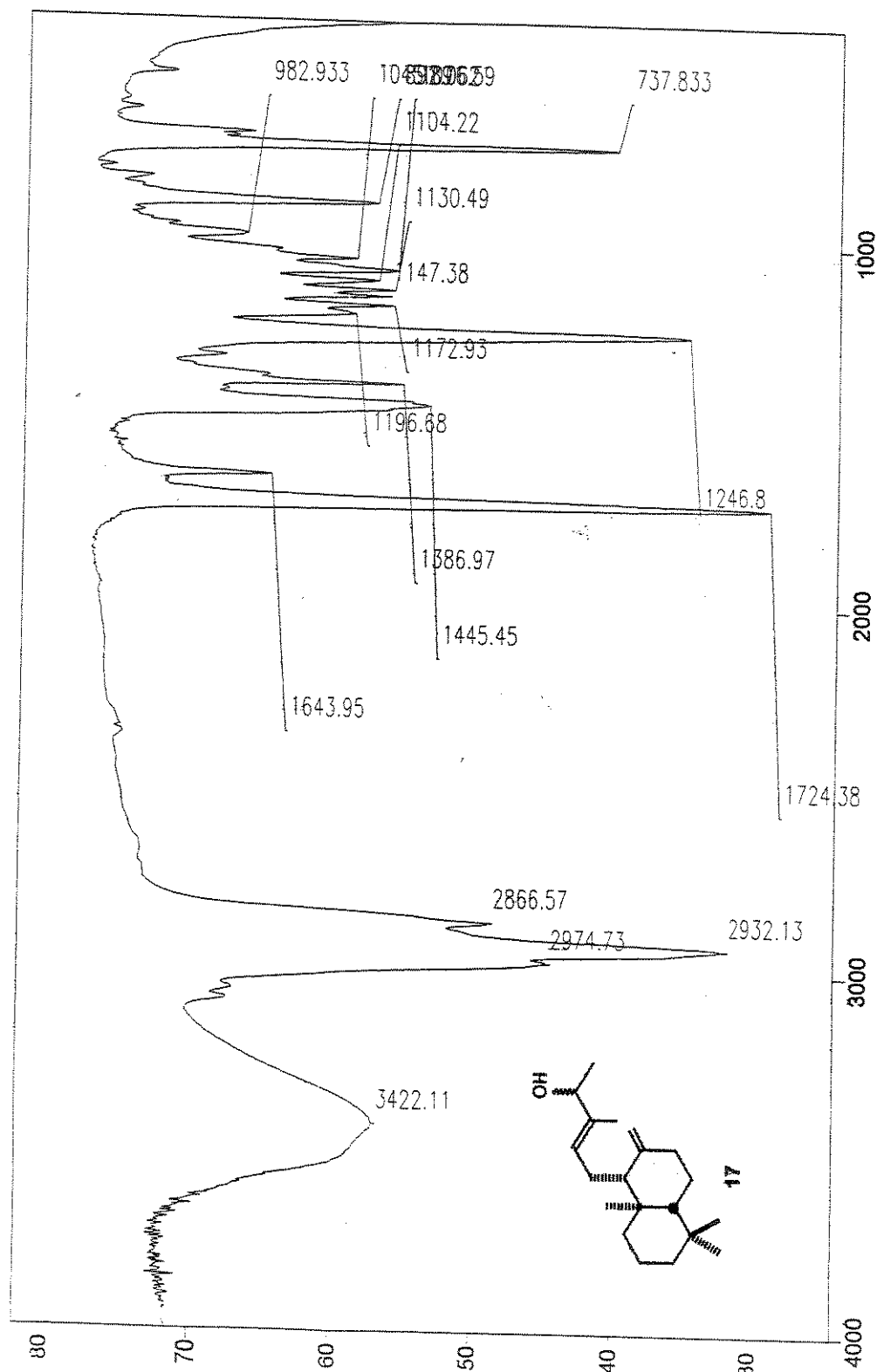


Composto 17 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-081

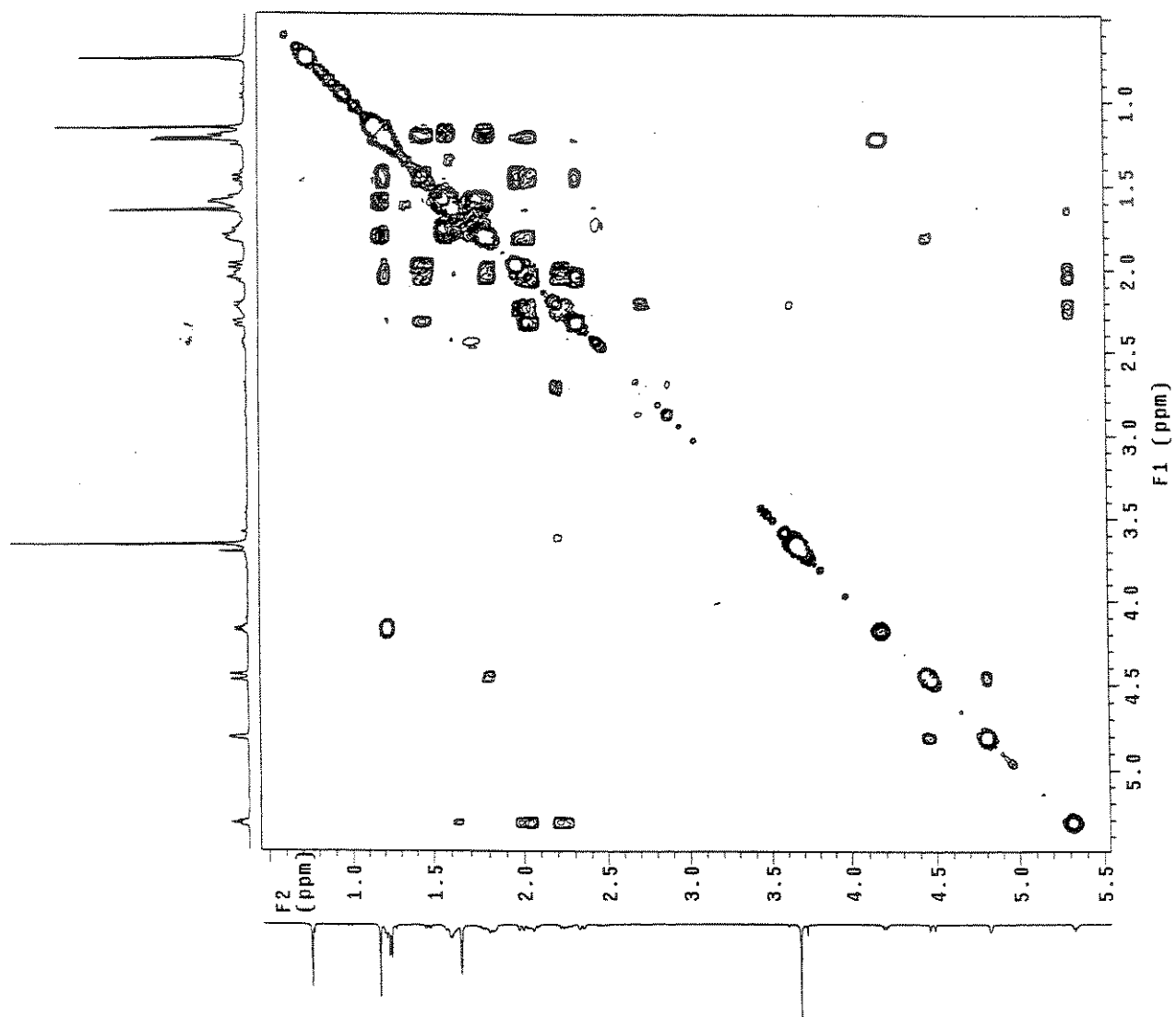
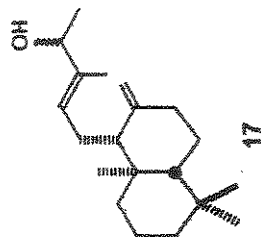


Composto 17 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-082

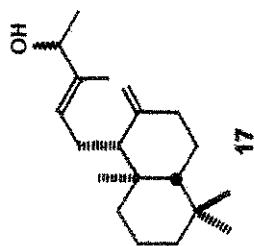
R44
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Description: Rosana filme
 2/21/00 9:49 AM
 Res = 4 cm-1 20 scans/min
 Apod = Cosine
 16



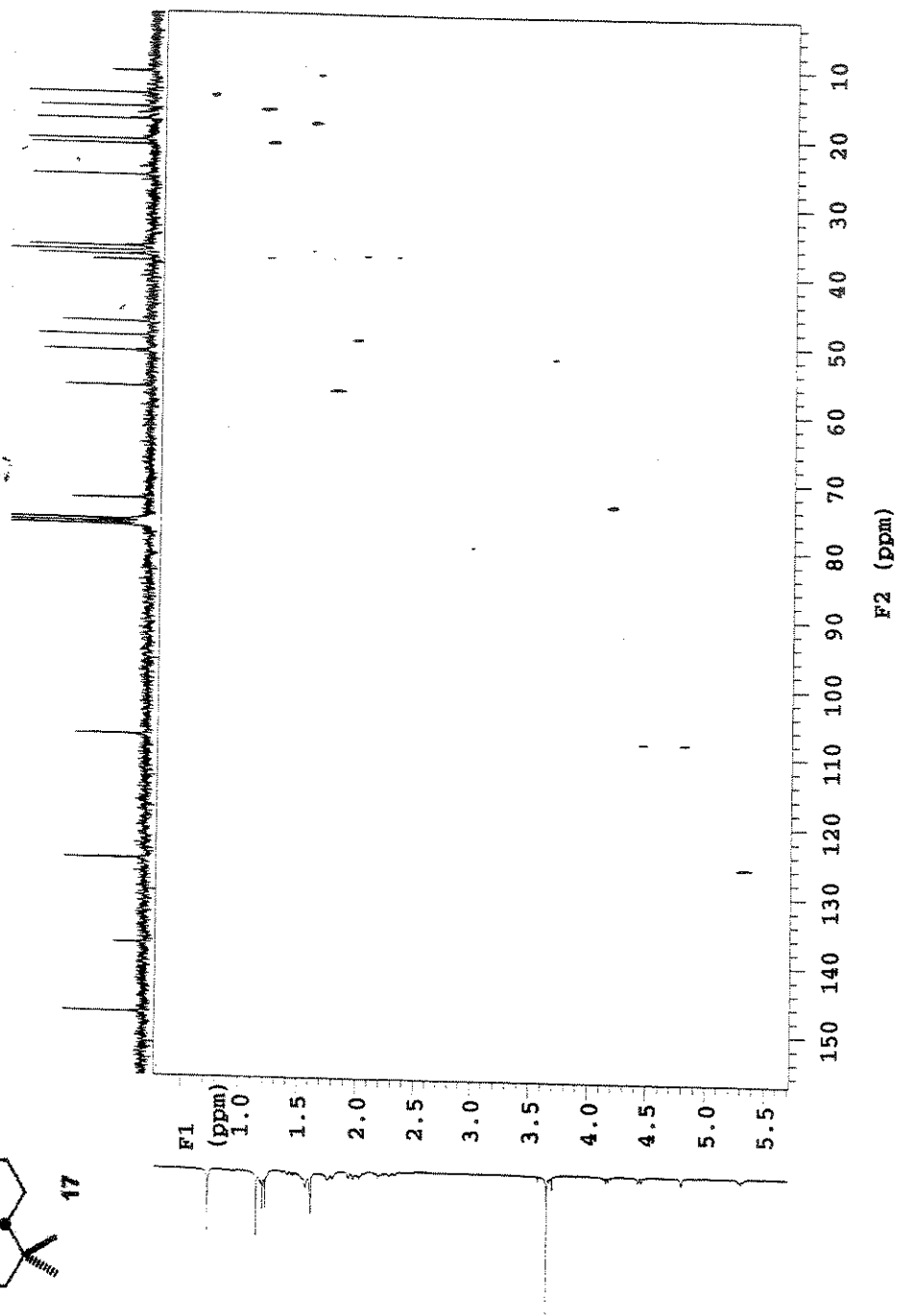
Composto 17 - COSY - E-083



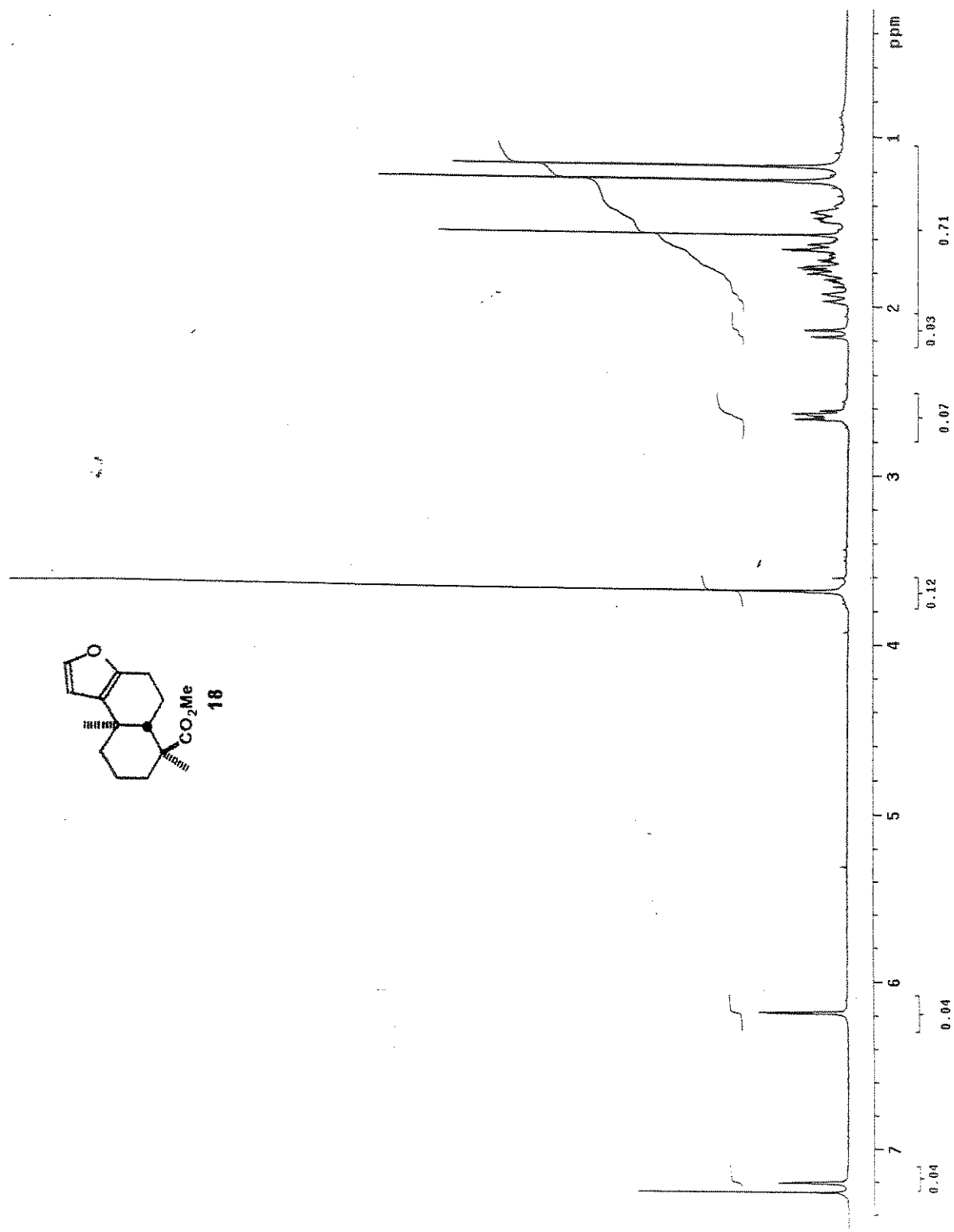
Composto 17 - HETCOR - E-084



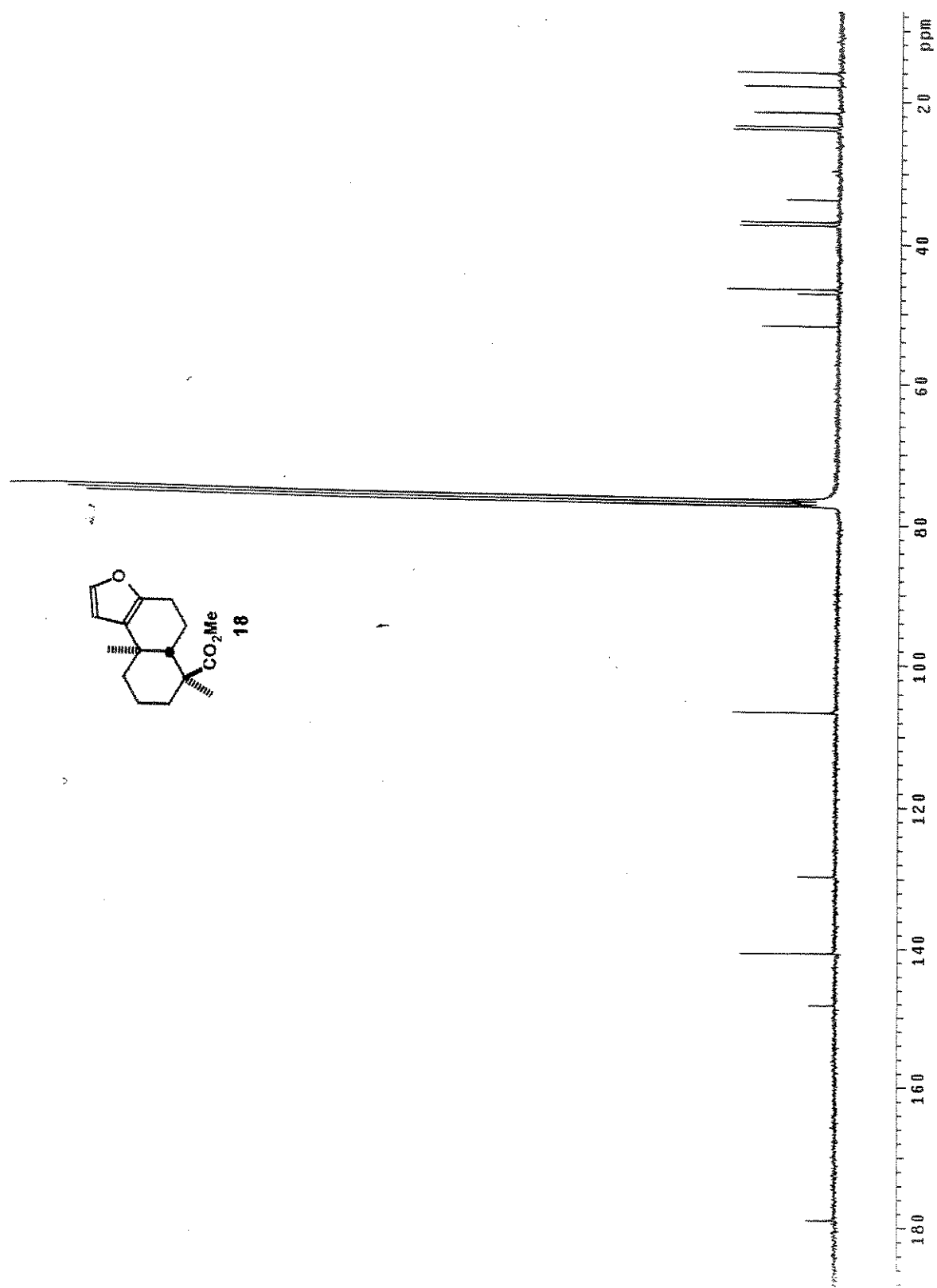
17



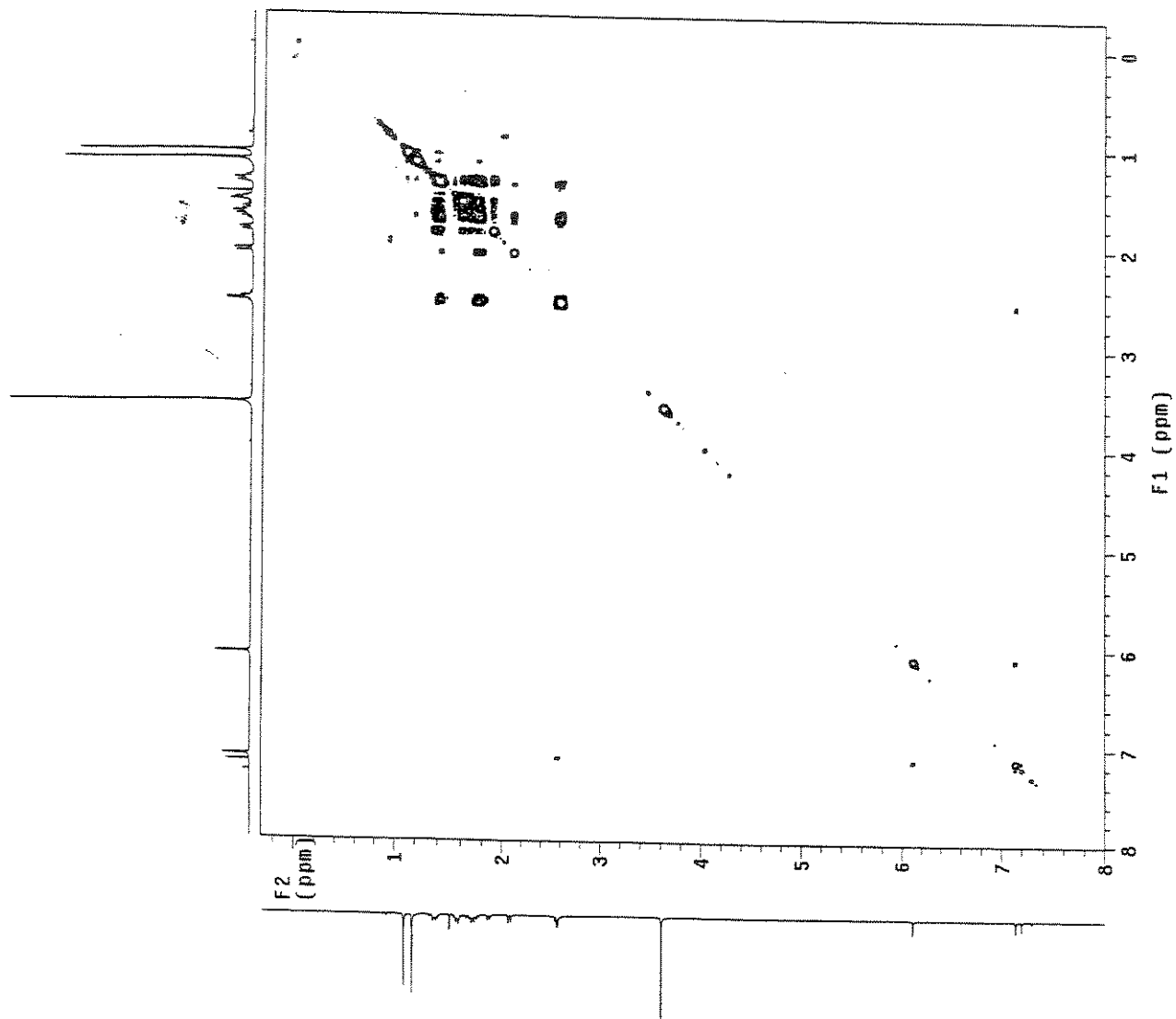
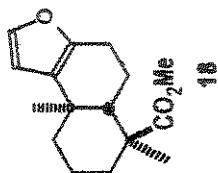
Composto 18 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-085



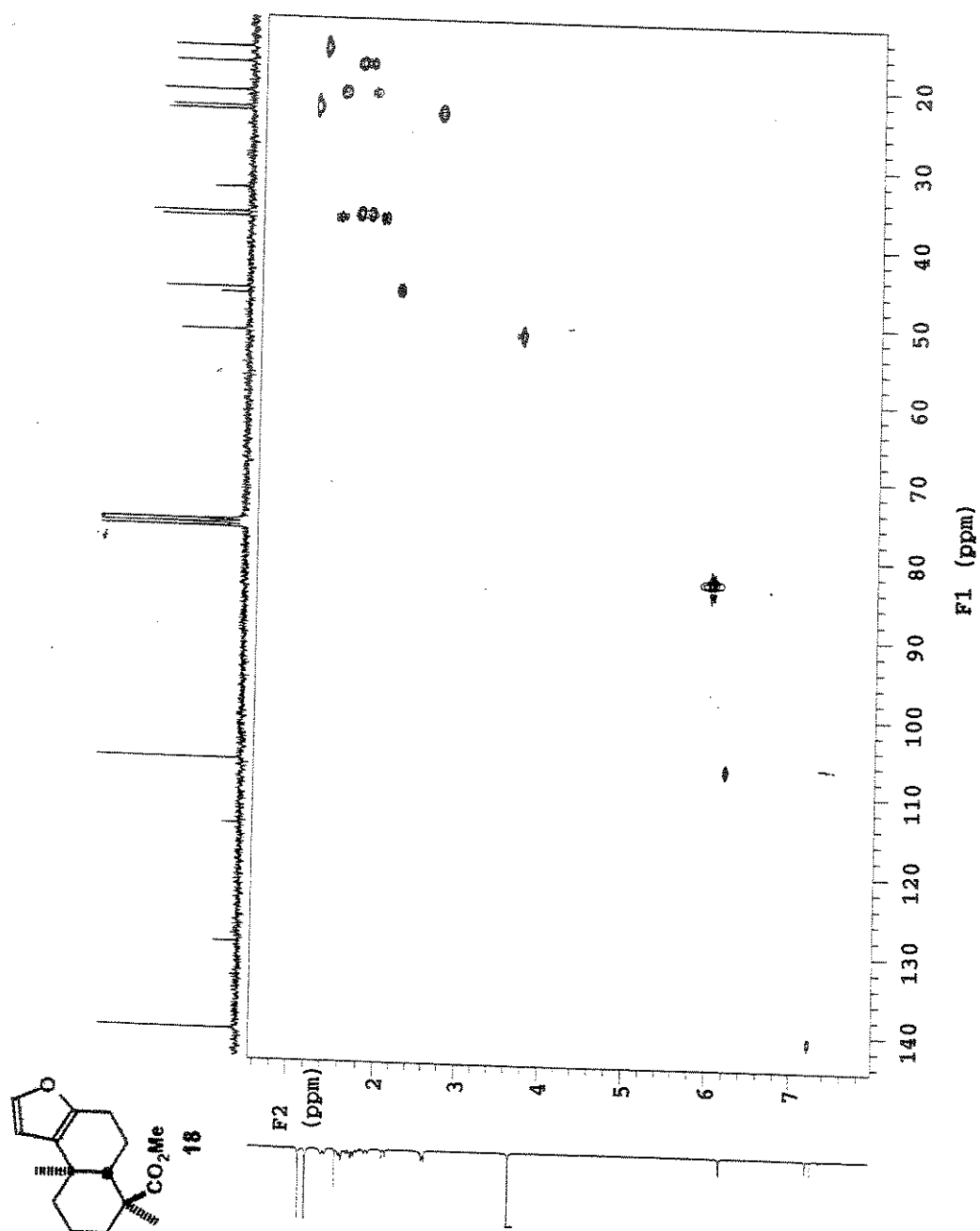
Composto 18 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-086



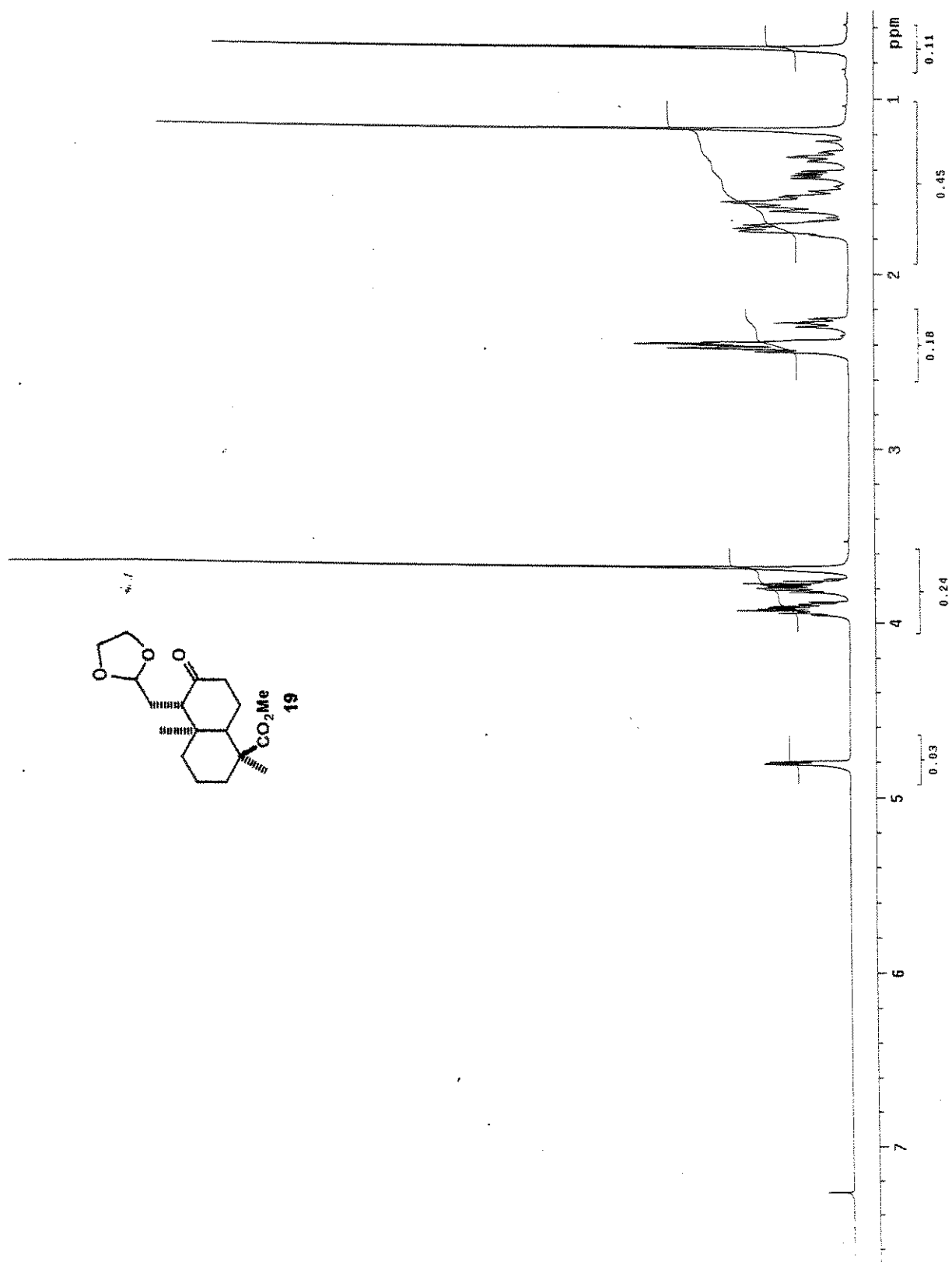
Composto 18 - COSY - E-087



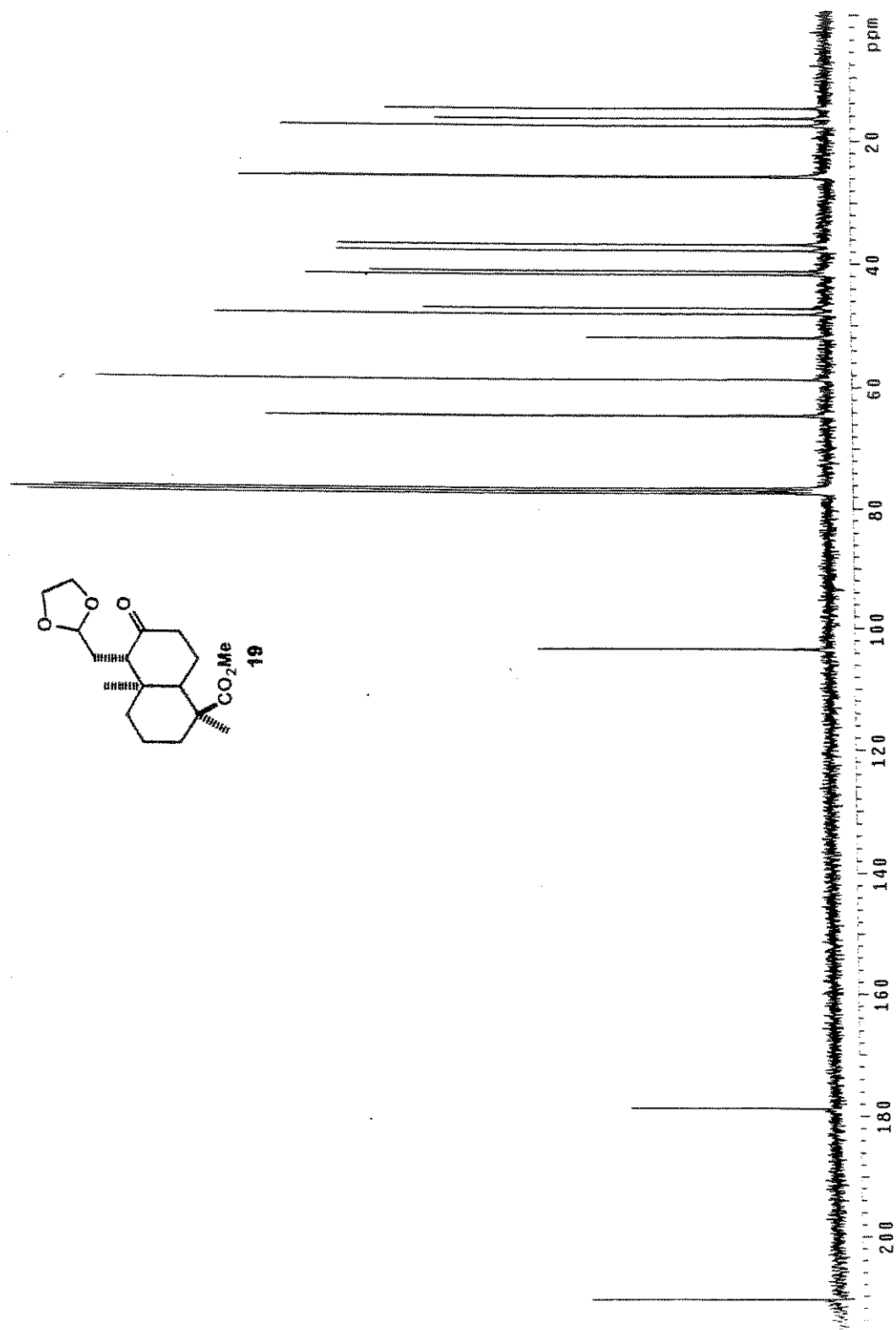
Composto 18 - HMQC - E-088



Composto 19 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-089

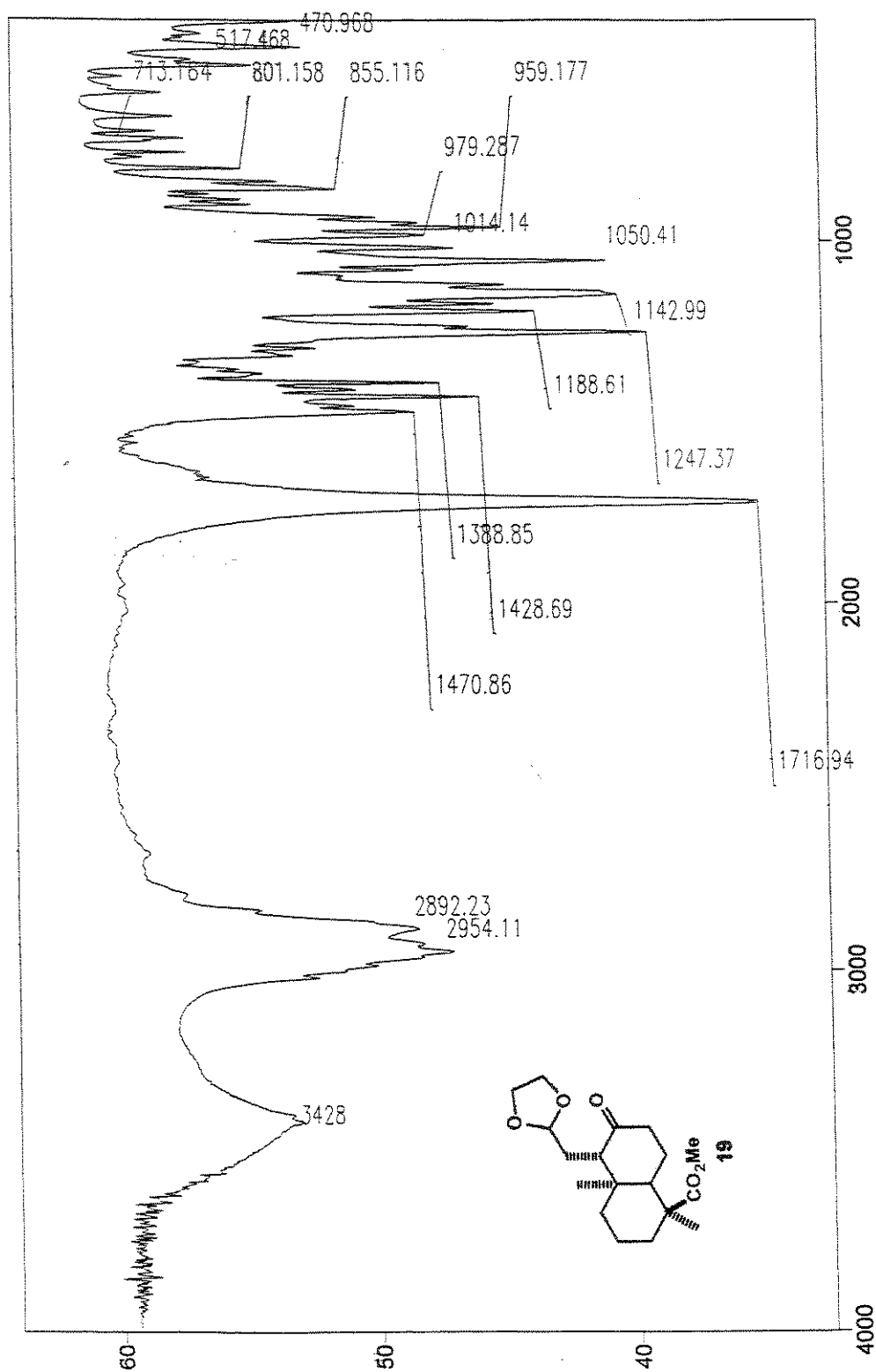


Composto 19 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-090



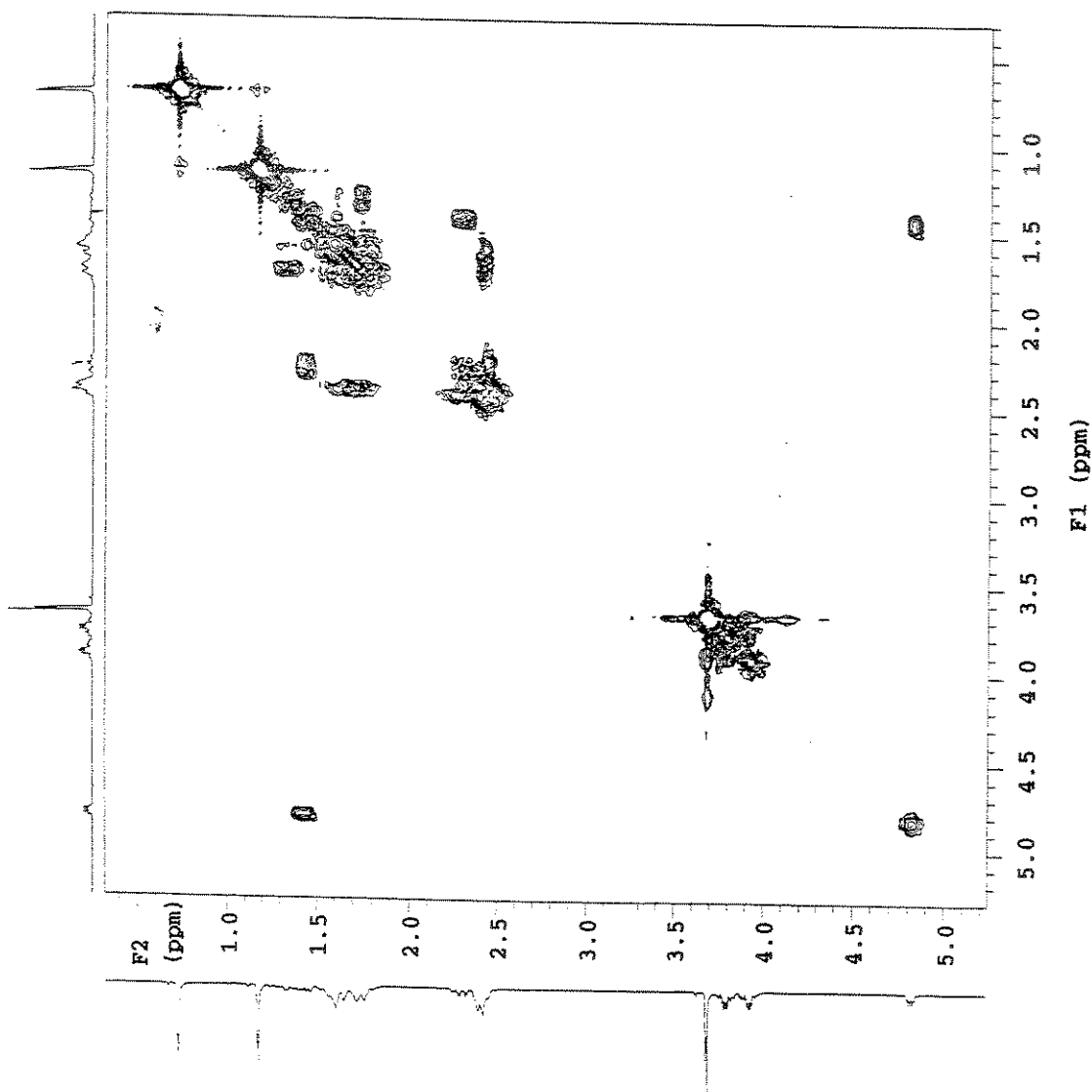
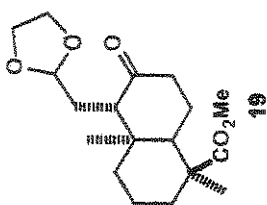
Composto 19 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-091

File # 1 : R55
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Date: 2/29/00 2:34 PM
 Sample Description: Rosaria KBr
 Apod = Cosine
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 Scans = 16

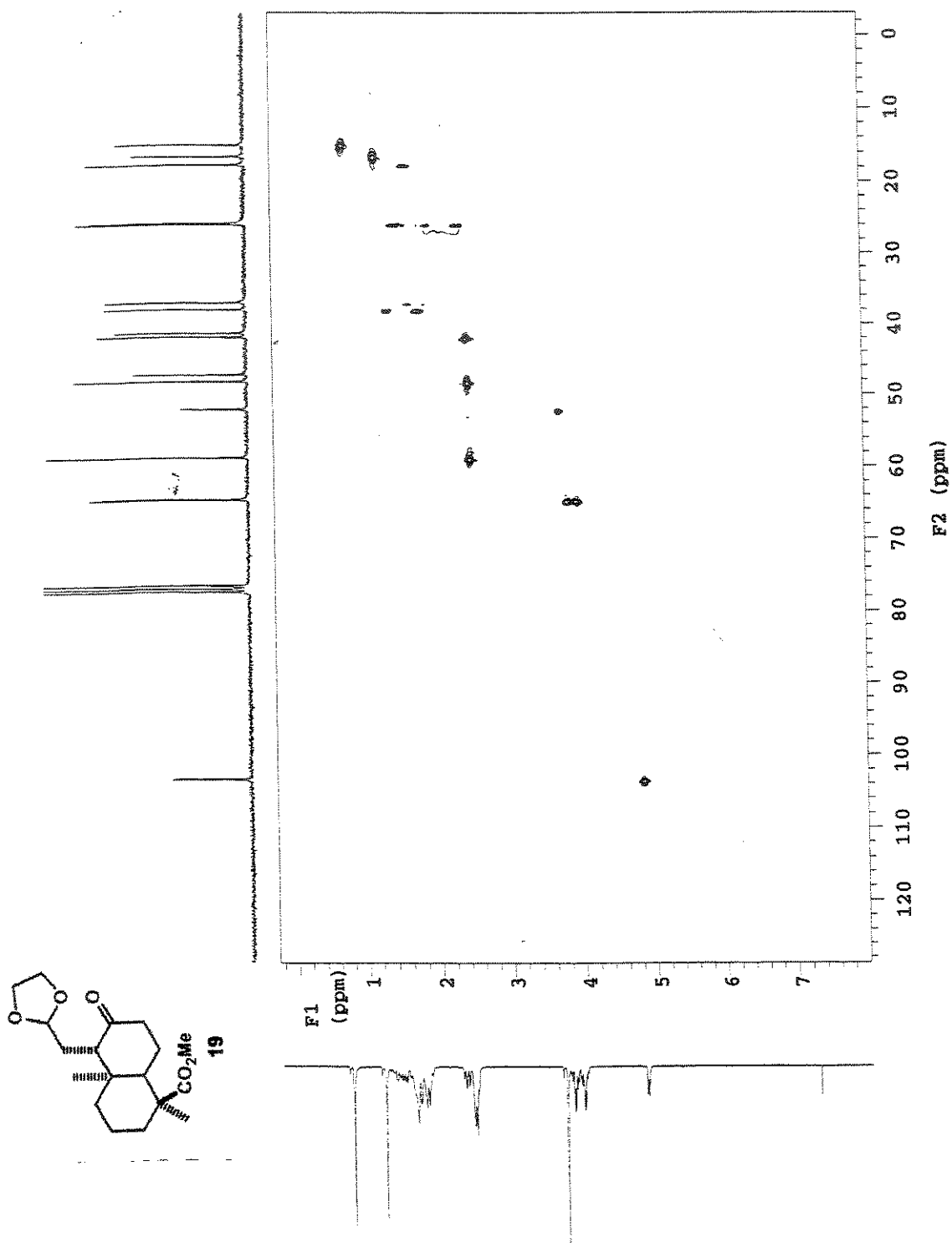


Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

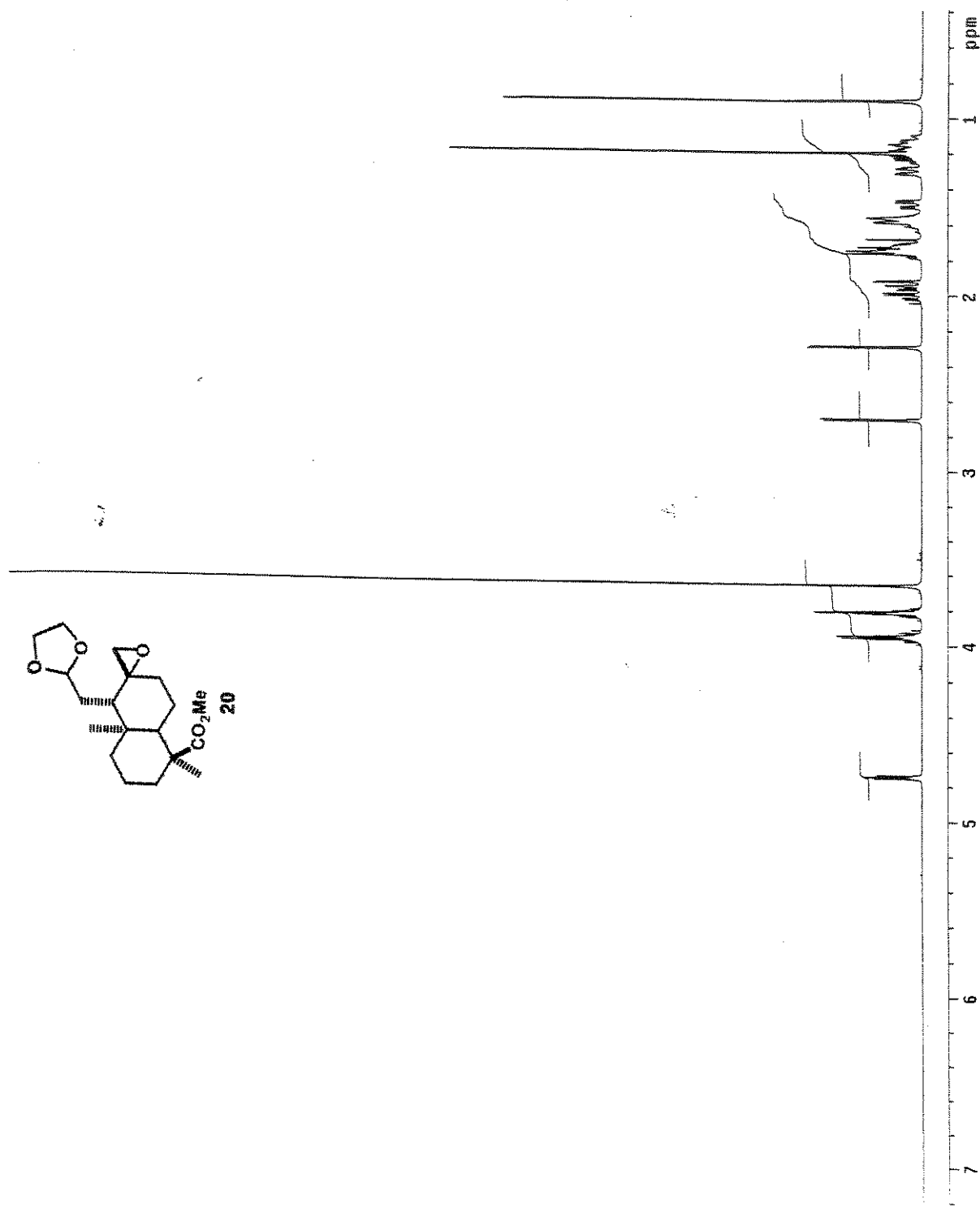
Composto 19 - COSY - E-092



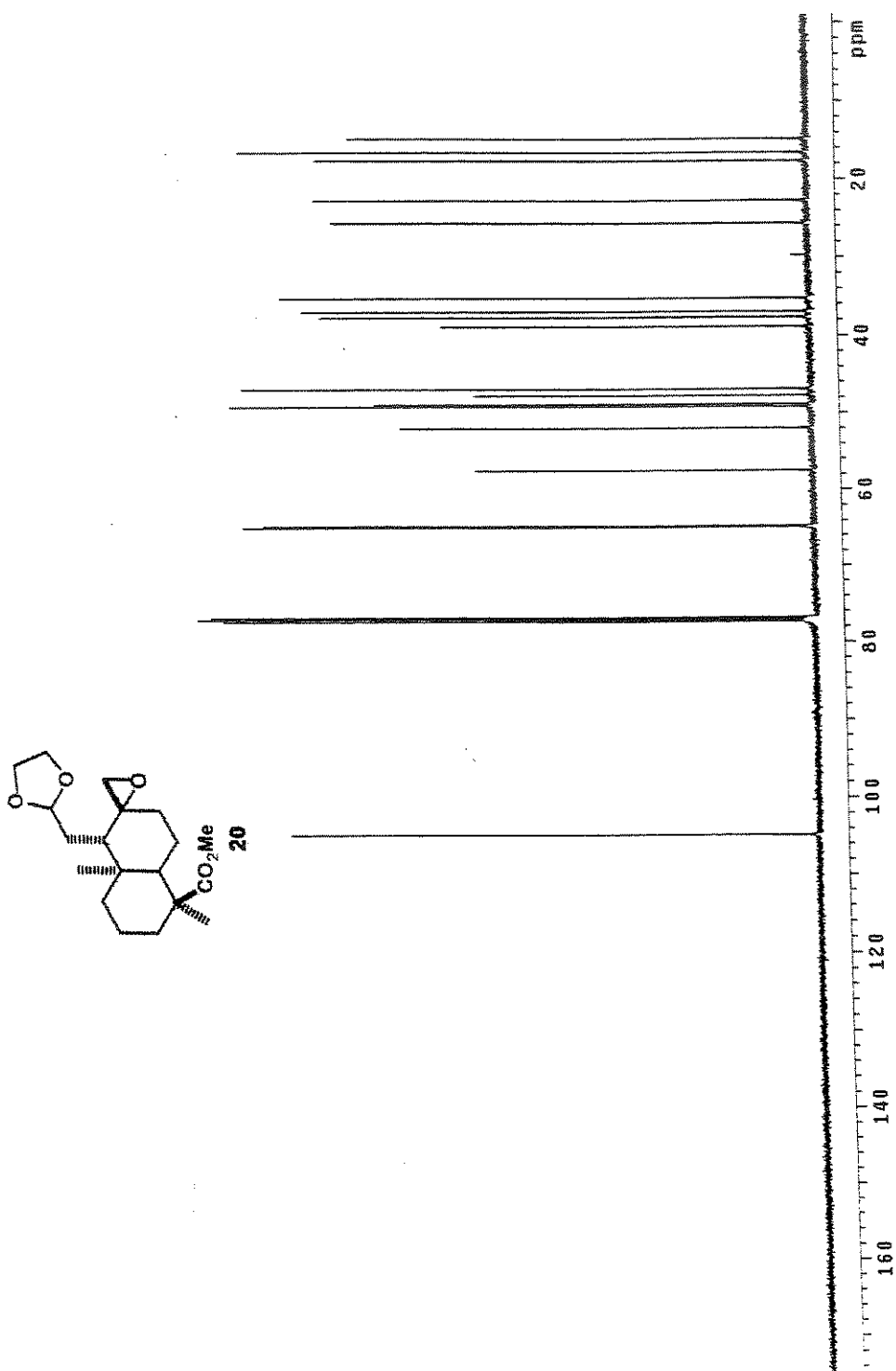
Composto 19 - HETCOR - E-093



Composto 20 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-094

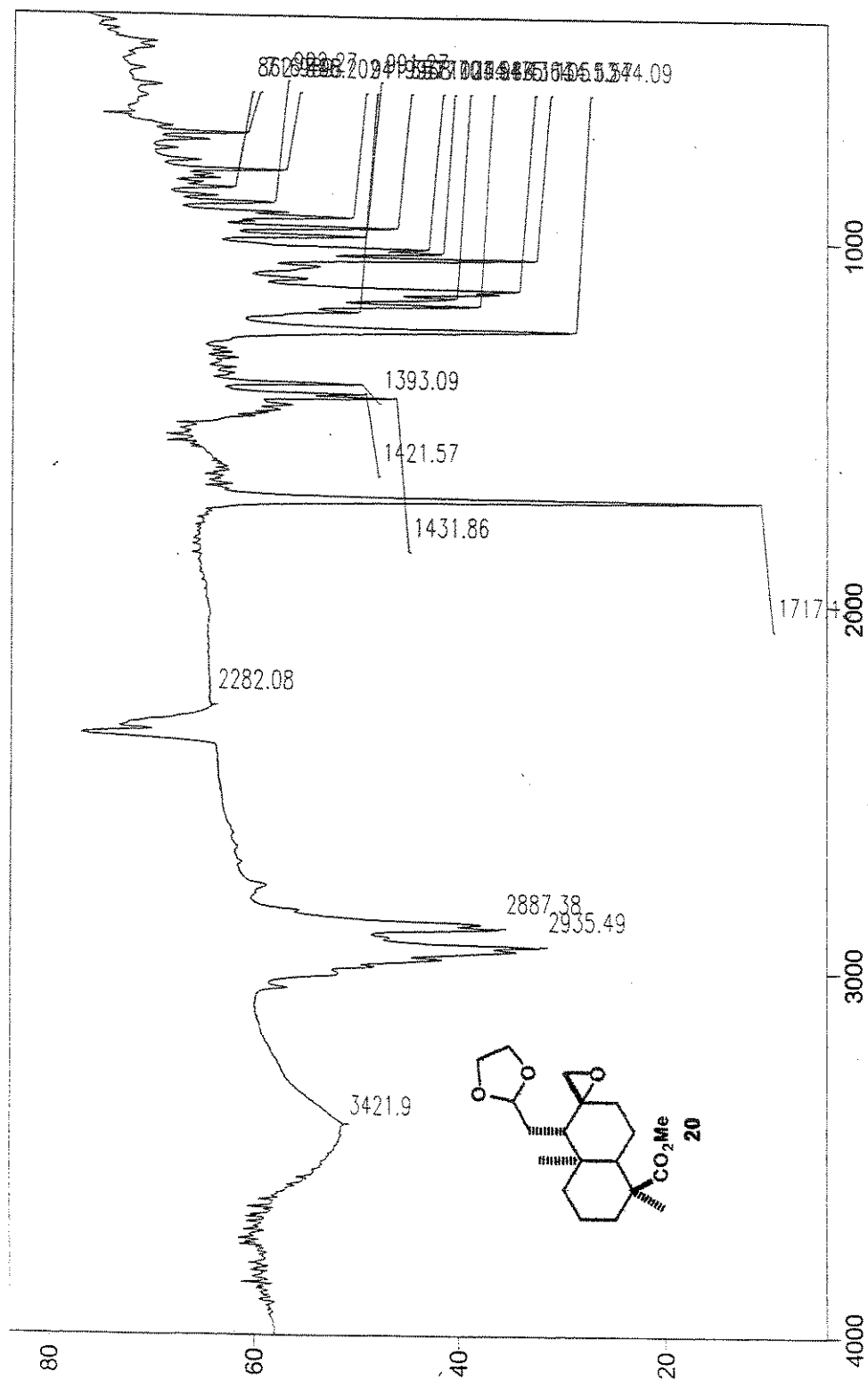


Composto 20 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-095



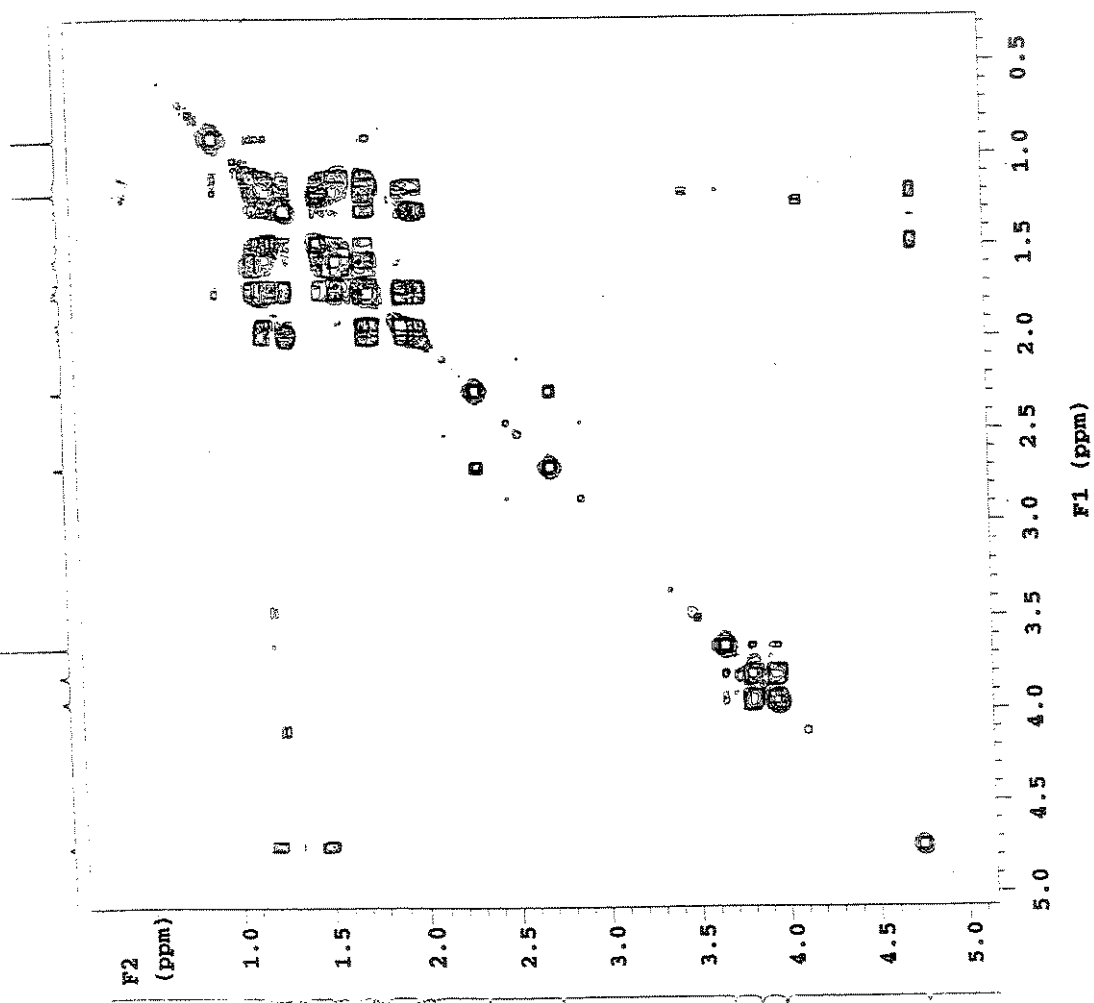
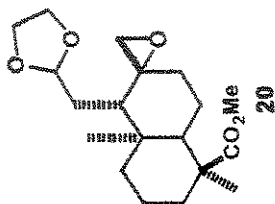
Composto 20 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-096

R75
 Mode = 2 (Mid-IR)
 7/11/00 3:03 PM
 Description:
 16
 Res = 4 cm-1 20 scans/min
 Apod = Cosine

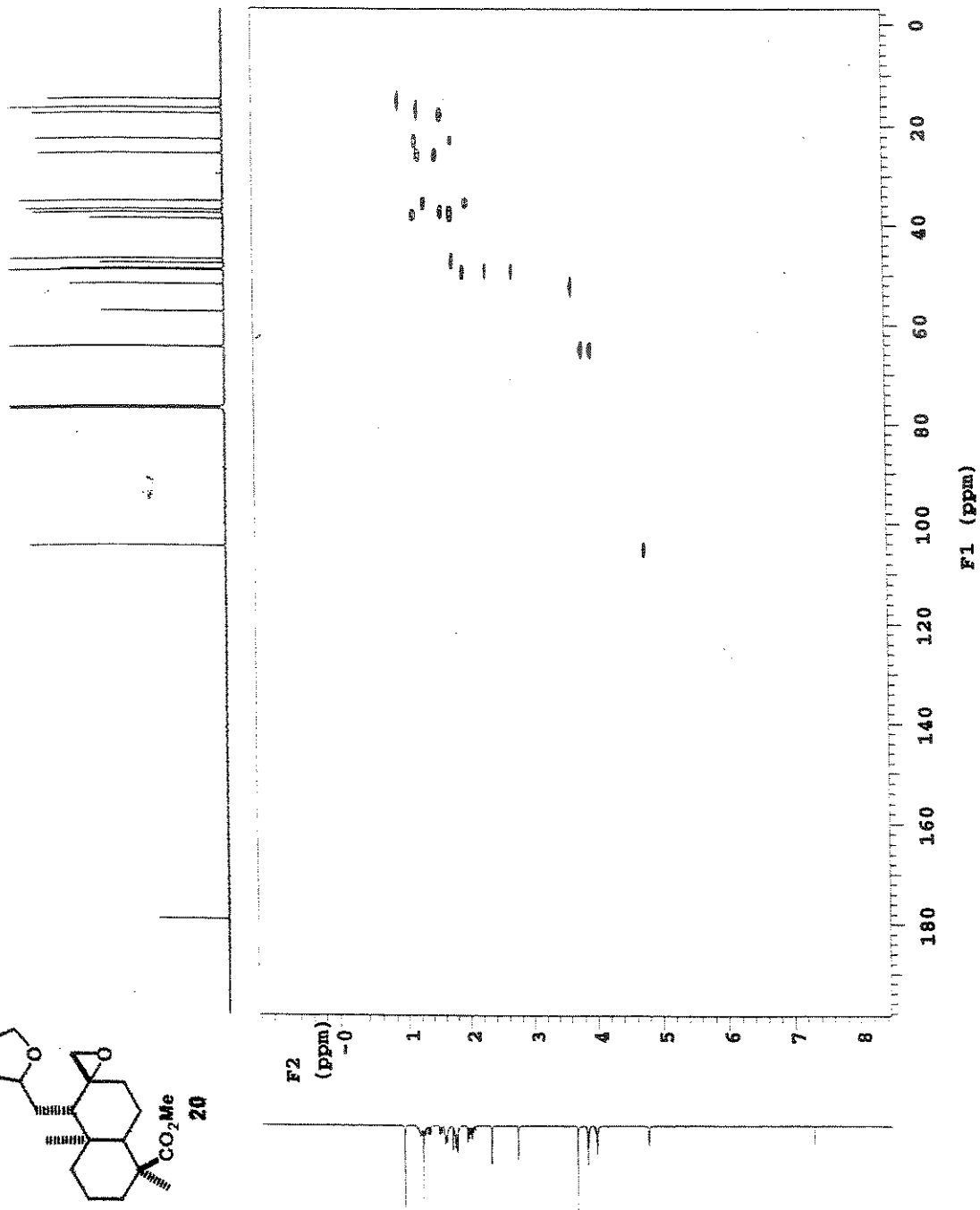
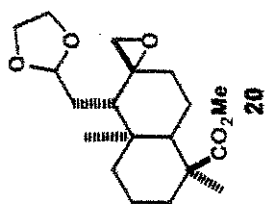


Wavenumber (cm⁻¹)

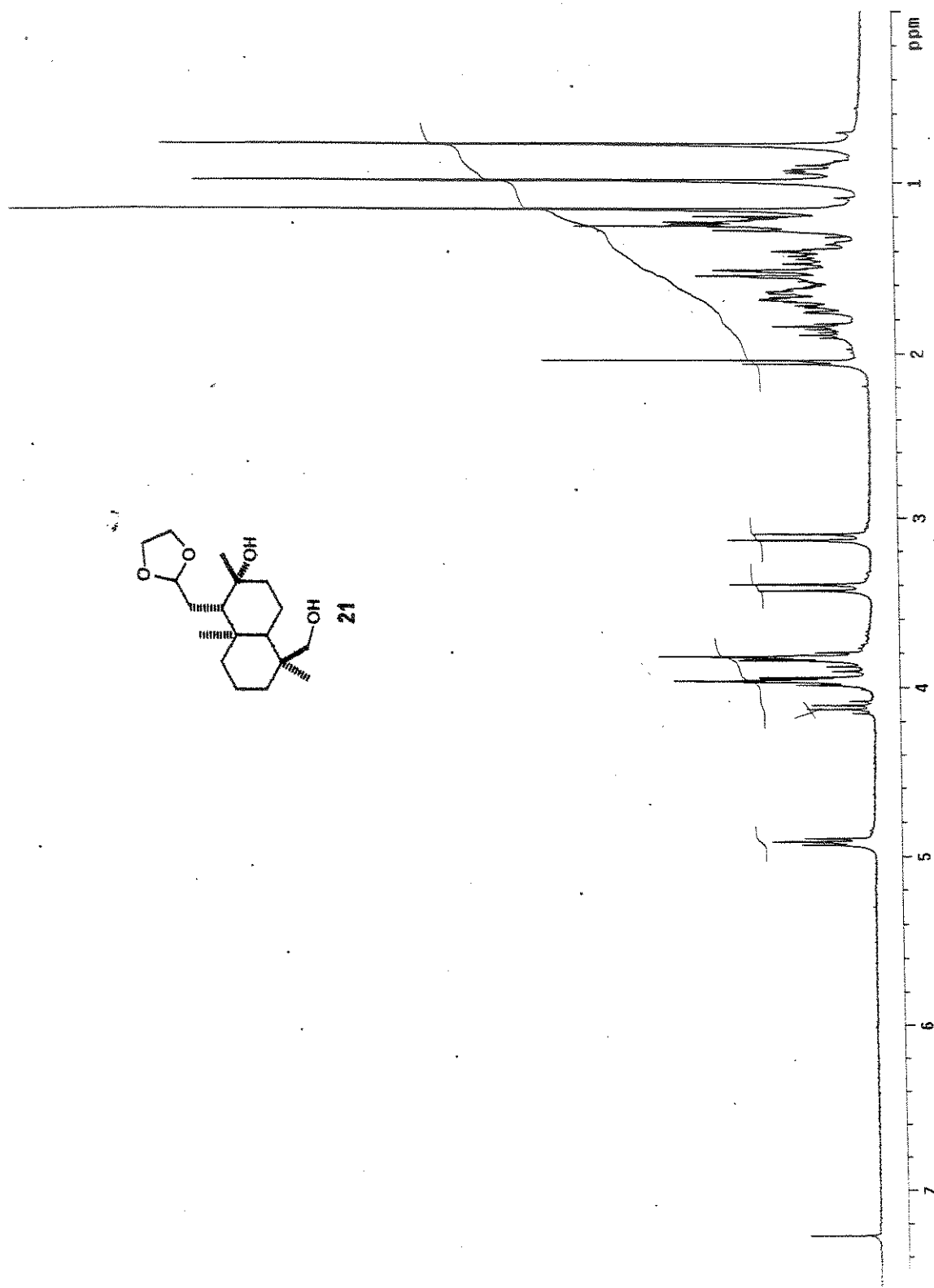
Composto 20 - COSY - E-097

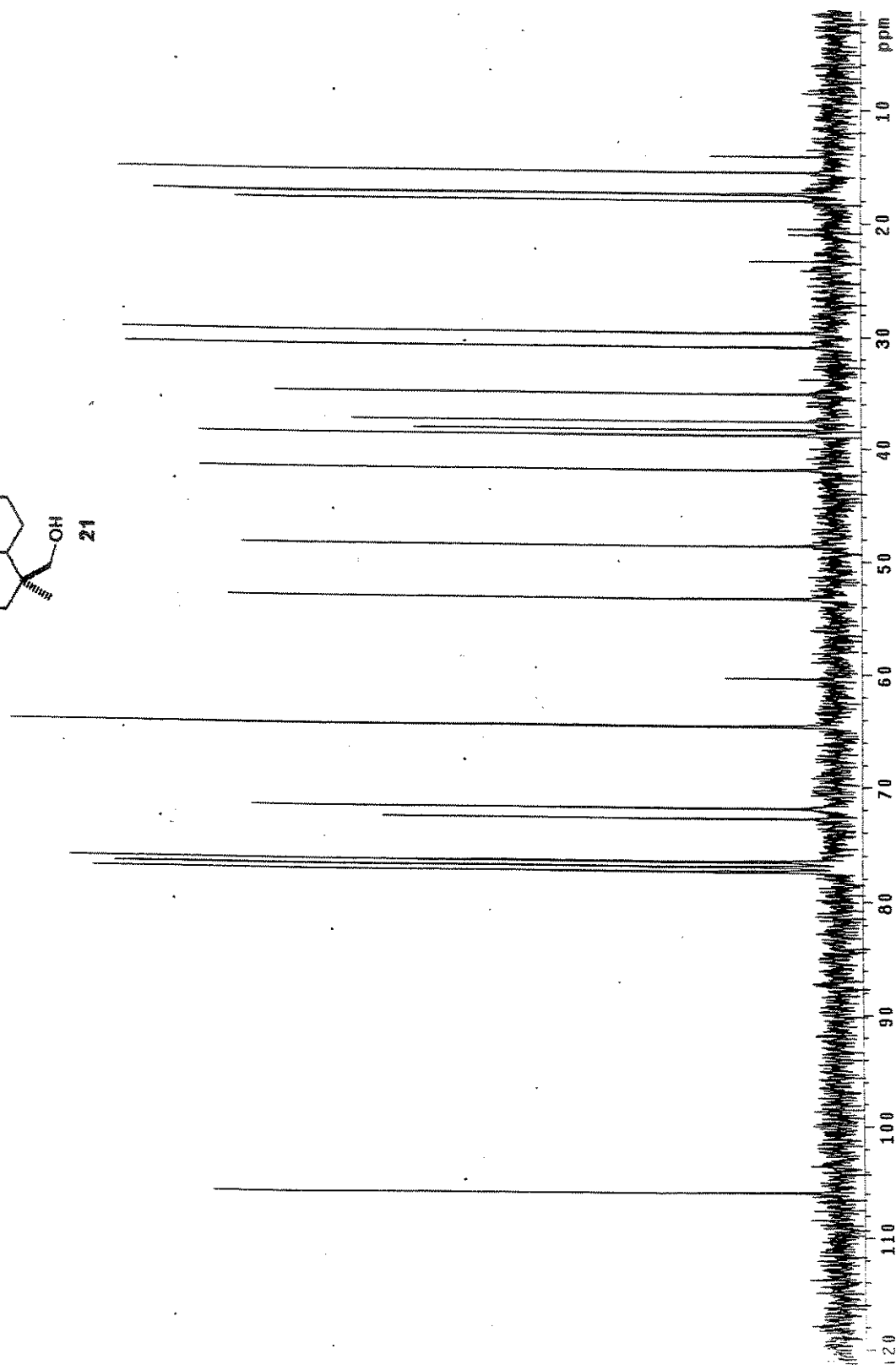


Composto 20 - HSQC - E-098



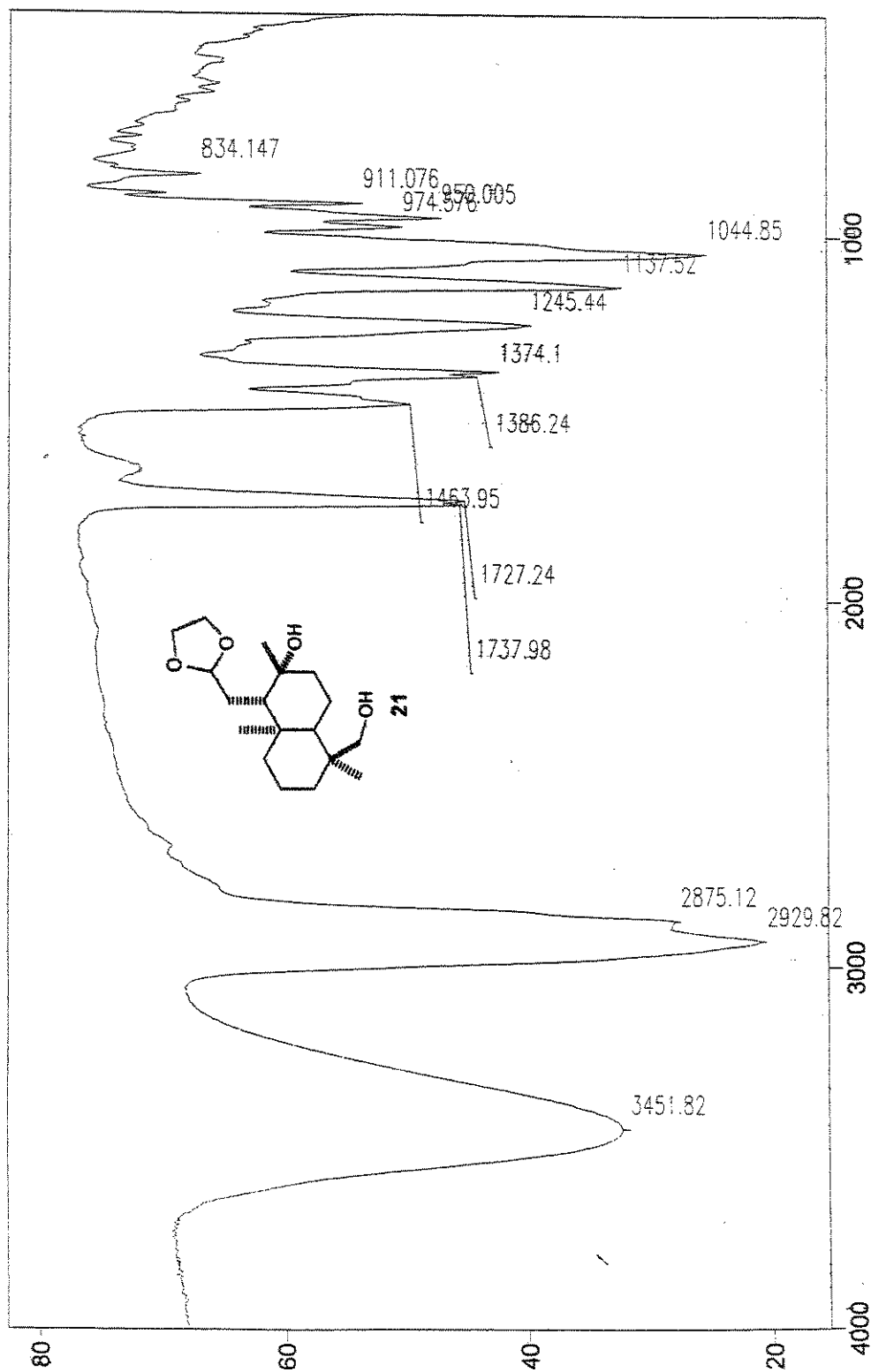
Composto 21 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-099



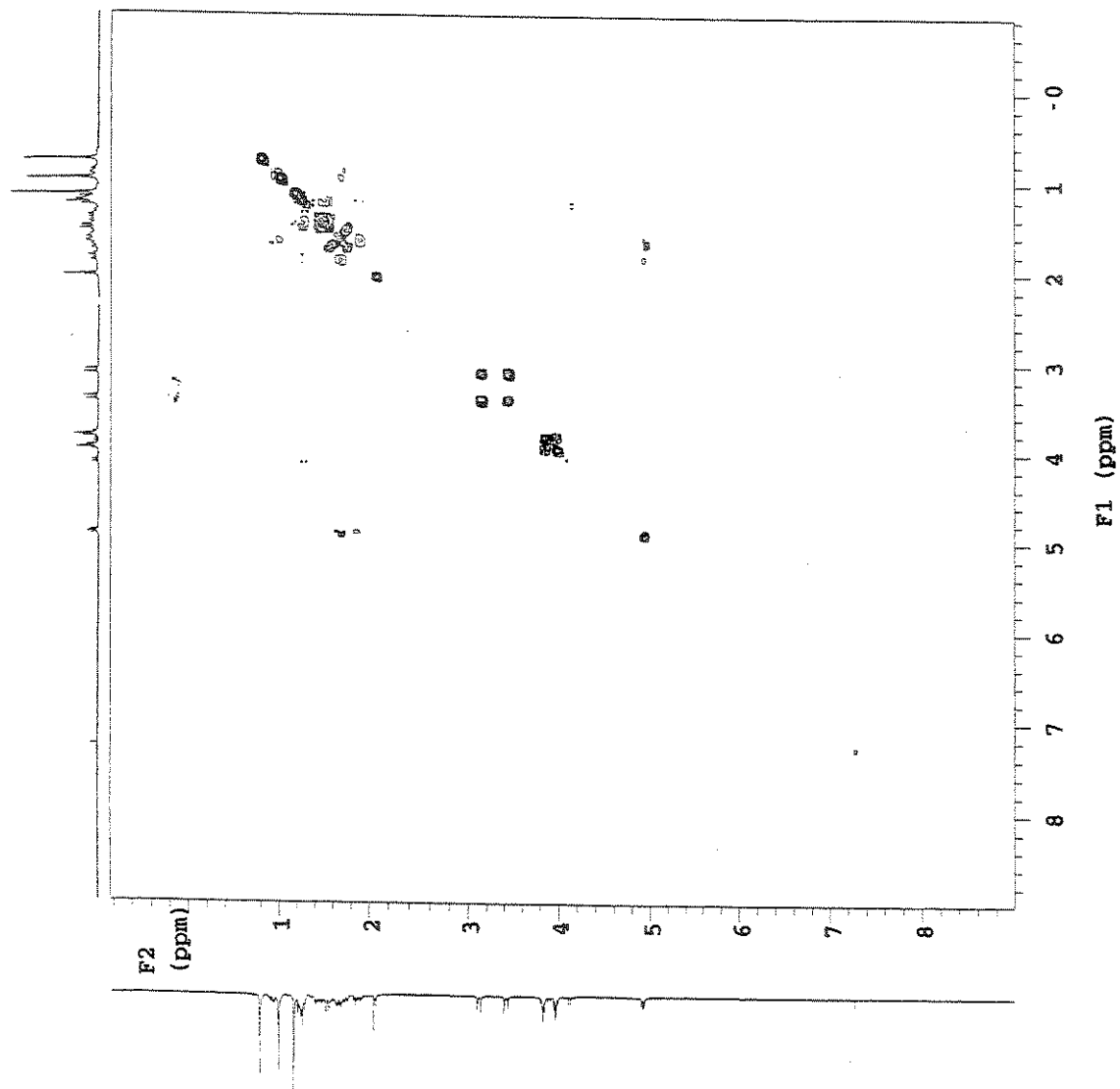
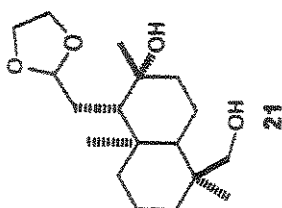
OCC12CCC3C(C1)C(C(C2)O)C(C3)COC4OCCO4

Composto 21 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-101

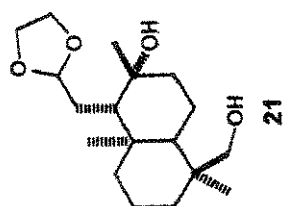
File: R124
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Date: 2/23/01 10:46 AM
 Sample Description: Rosana filme
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 Apod = Cosine
 NS = 16



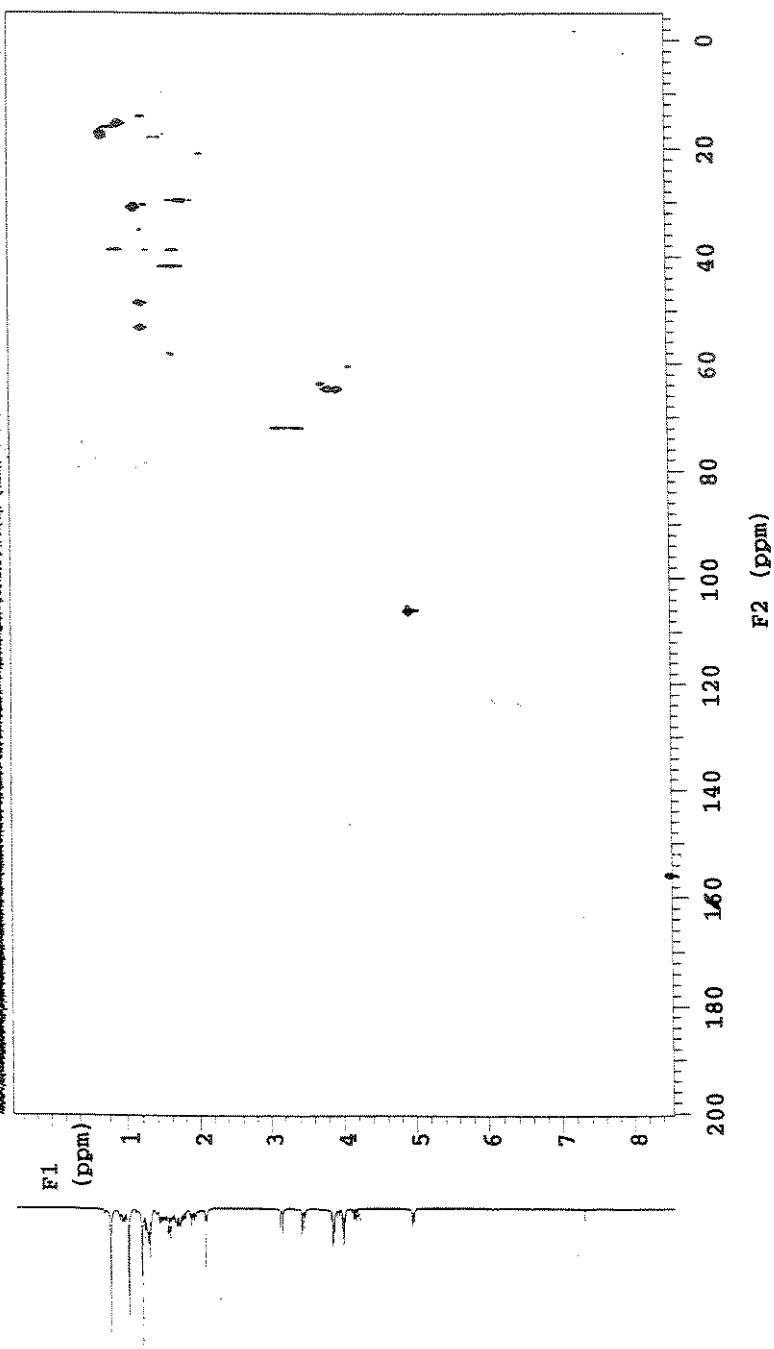
Composto 21 - COSY - E-102



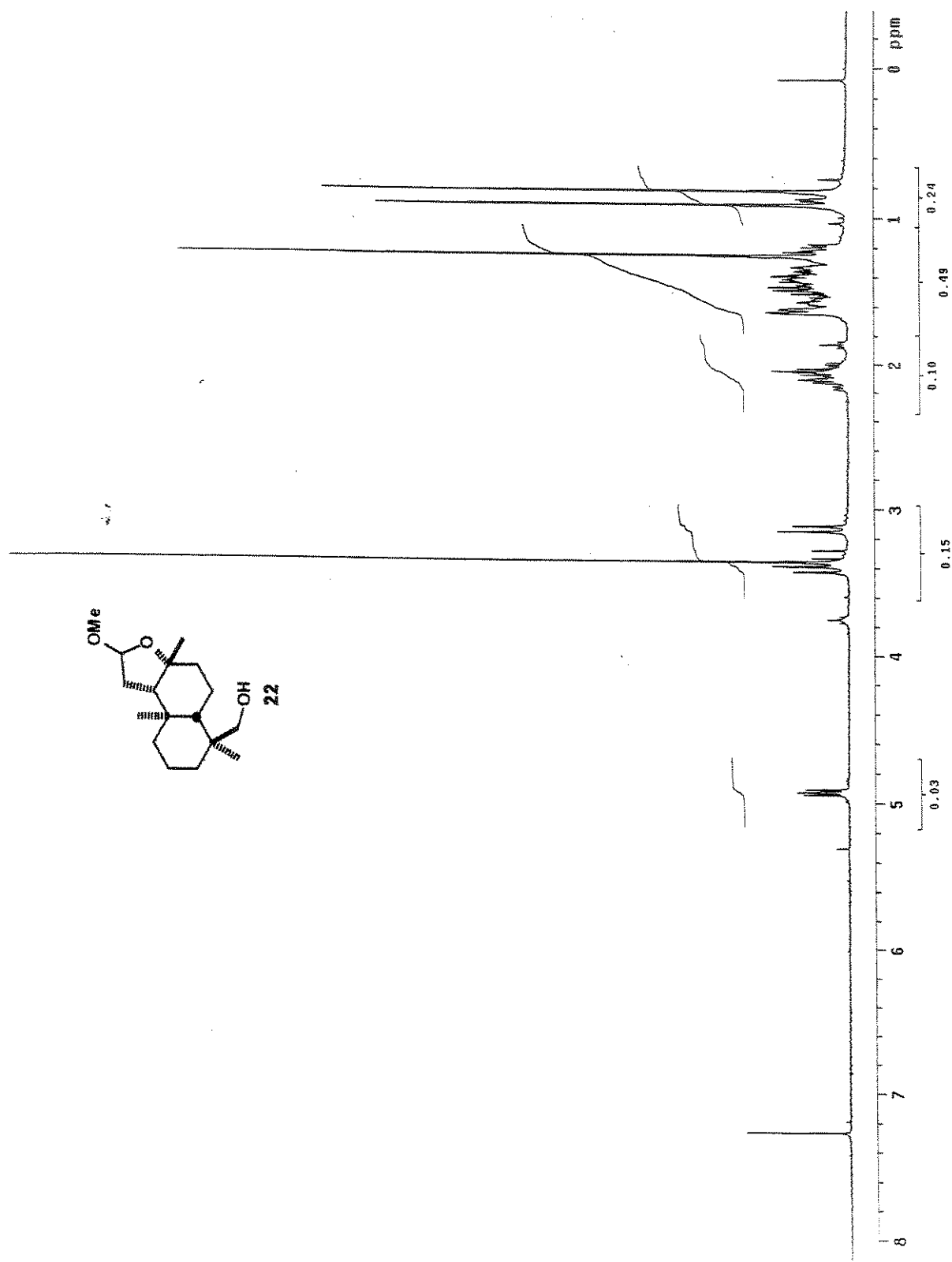
Composto 21 - HETCOR - E-103



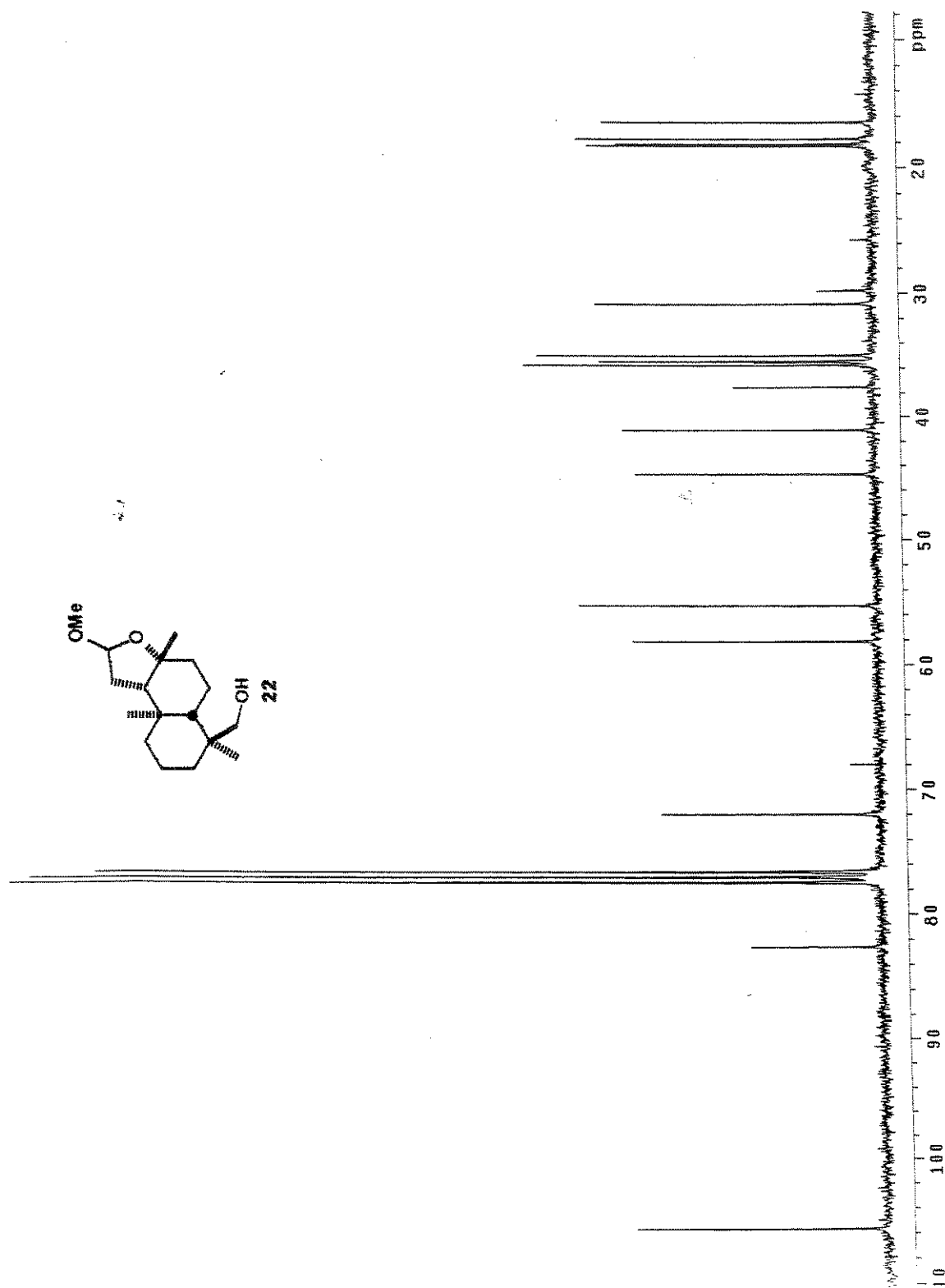
agominin



Composto 22 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-104

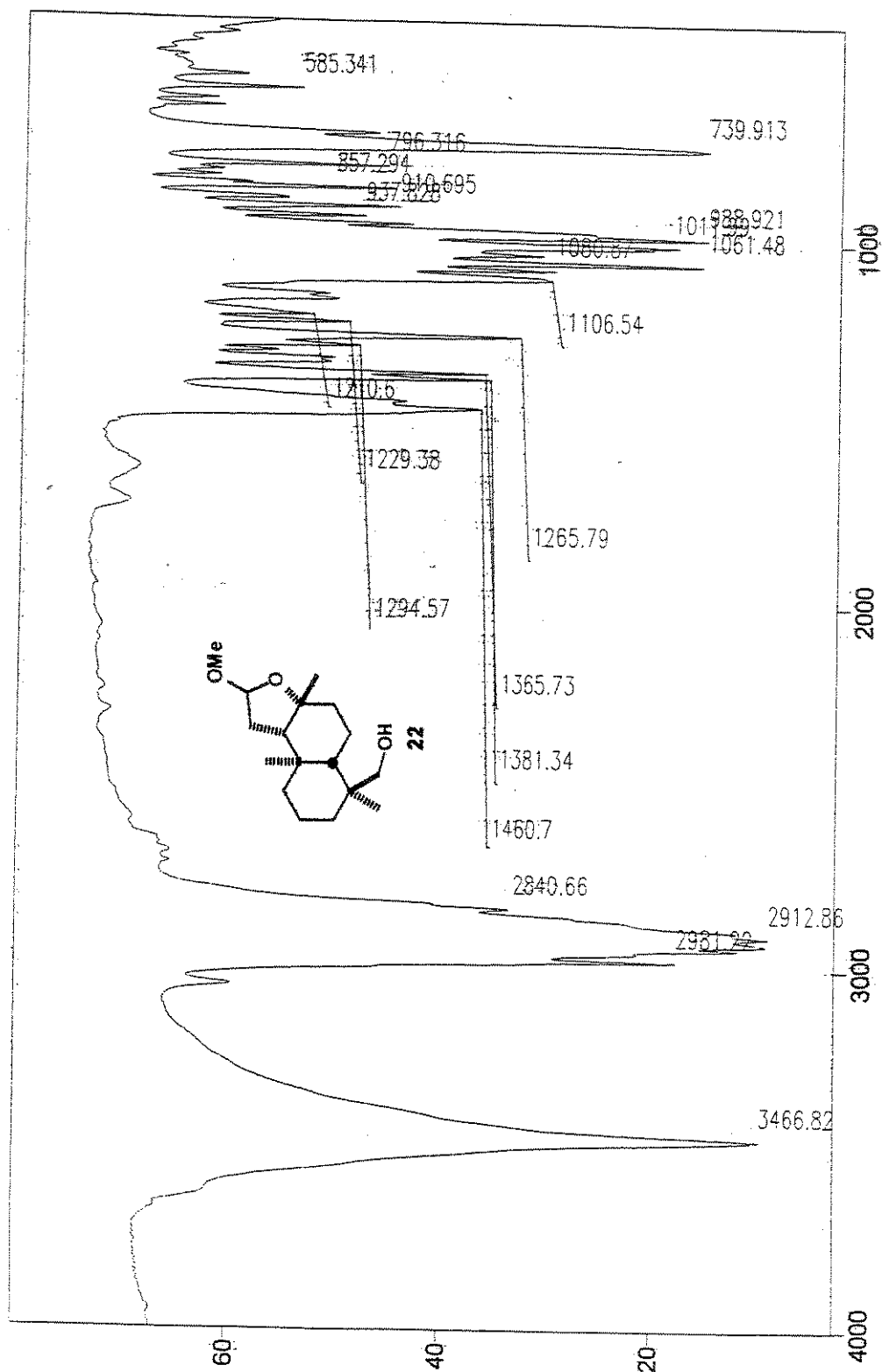


Composto 22 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-105

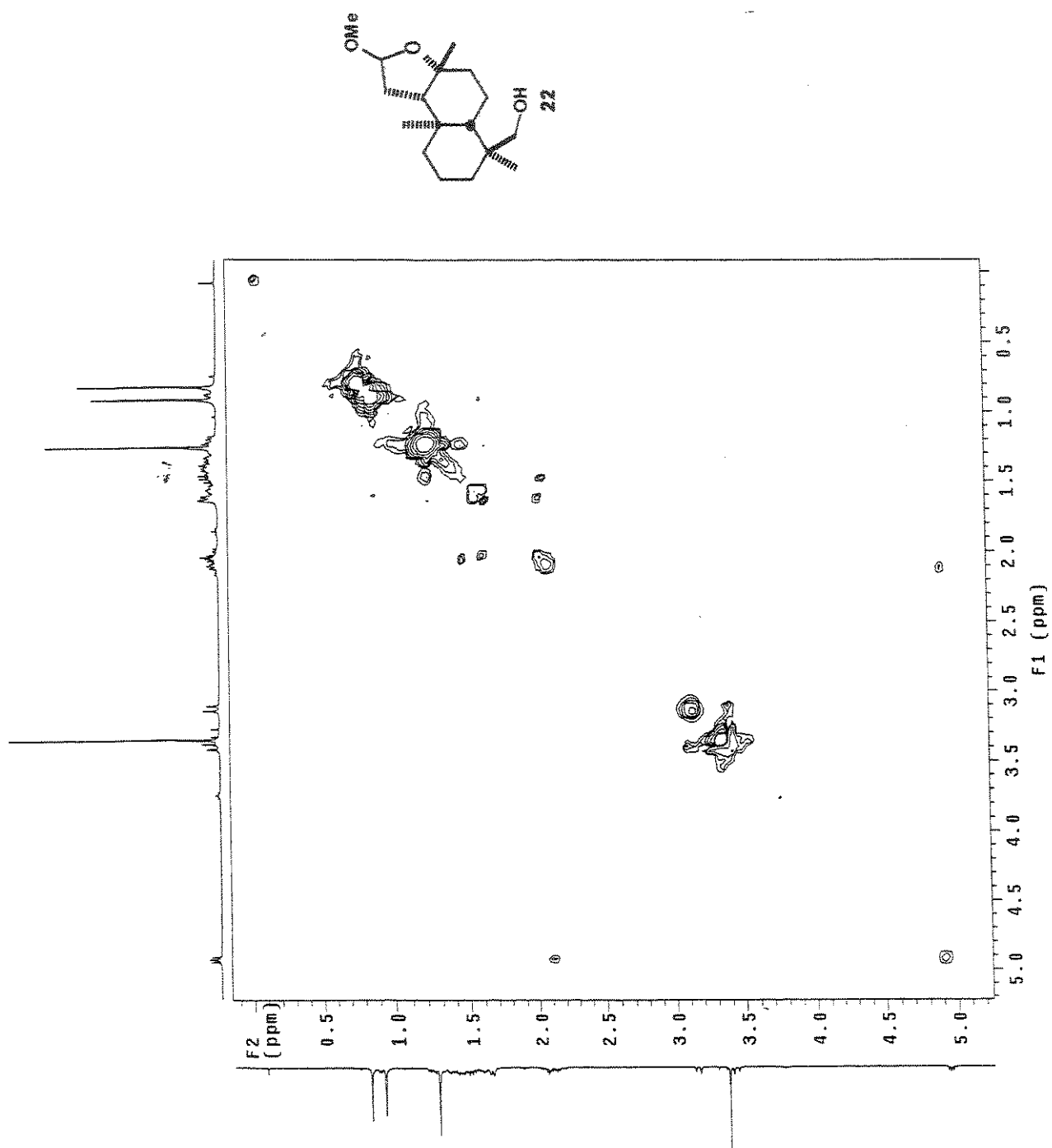


Composto 22 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-106

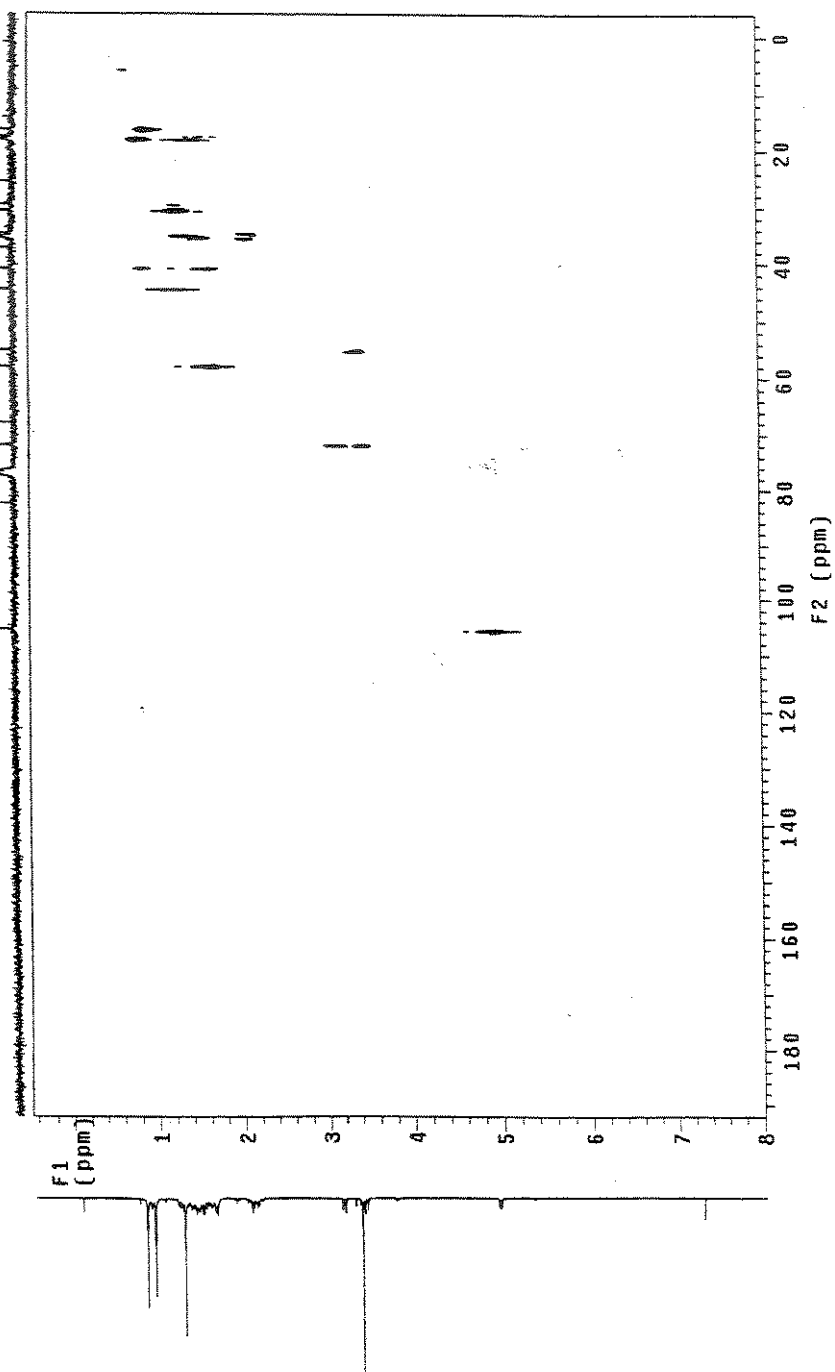
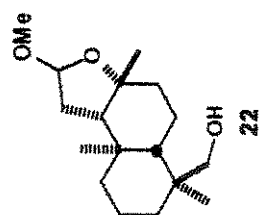
File # 3 : R135
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Sample Description: Rosana filme
 Scans = 16
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 Apod = Cosine
 4/24/01 3:15 PM



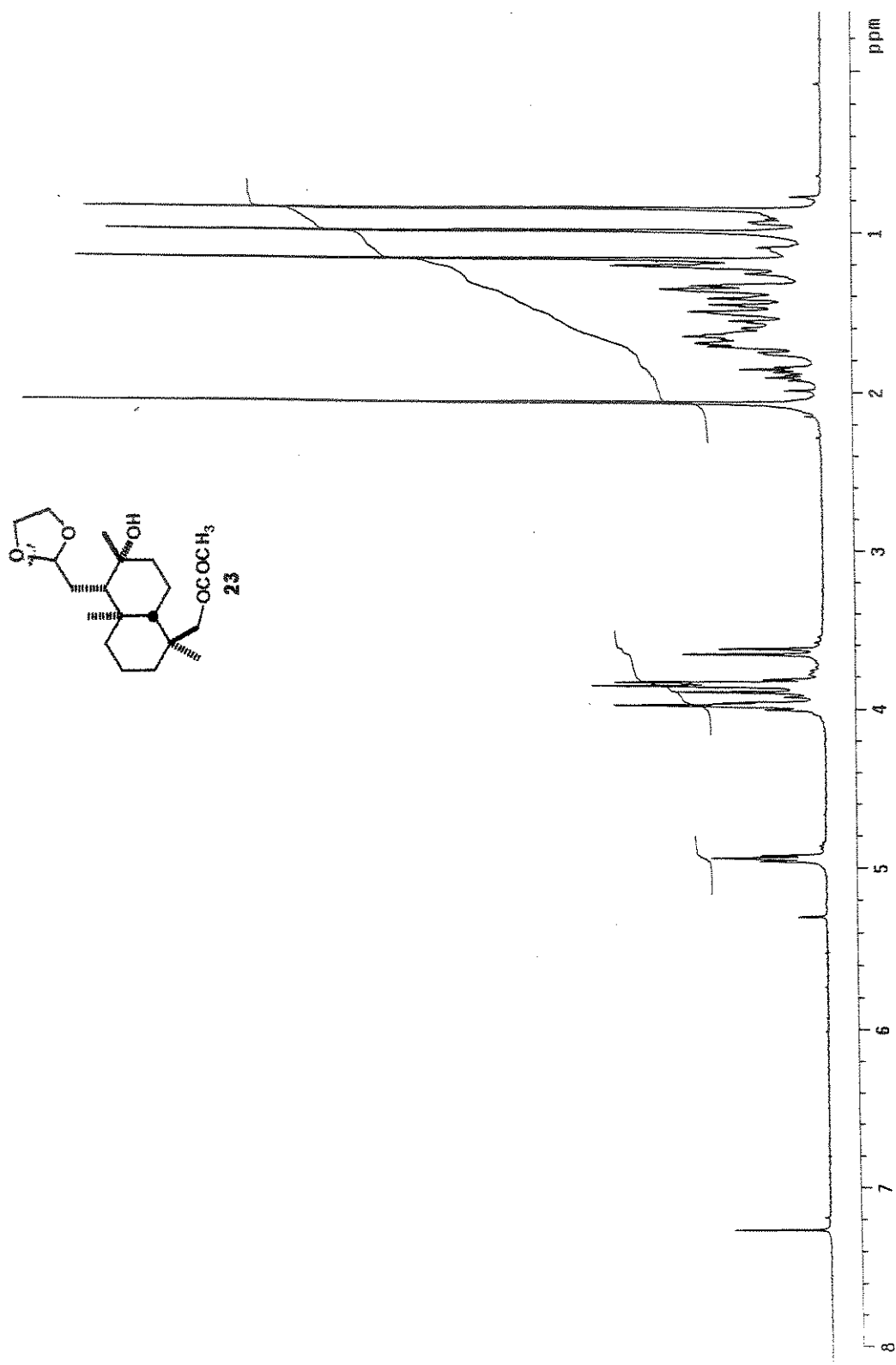
Composto 22 - COSY - E-107



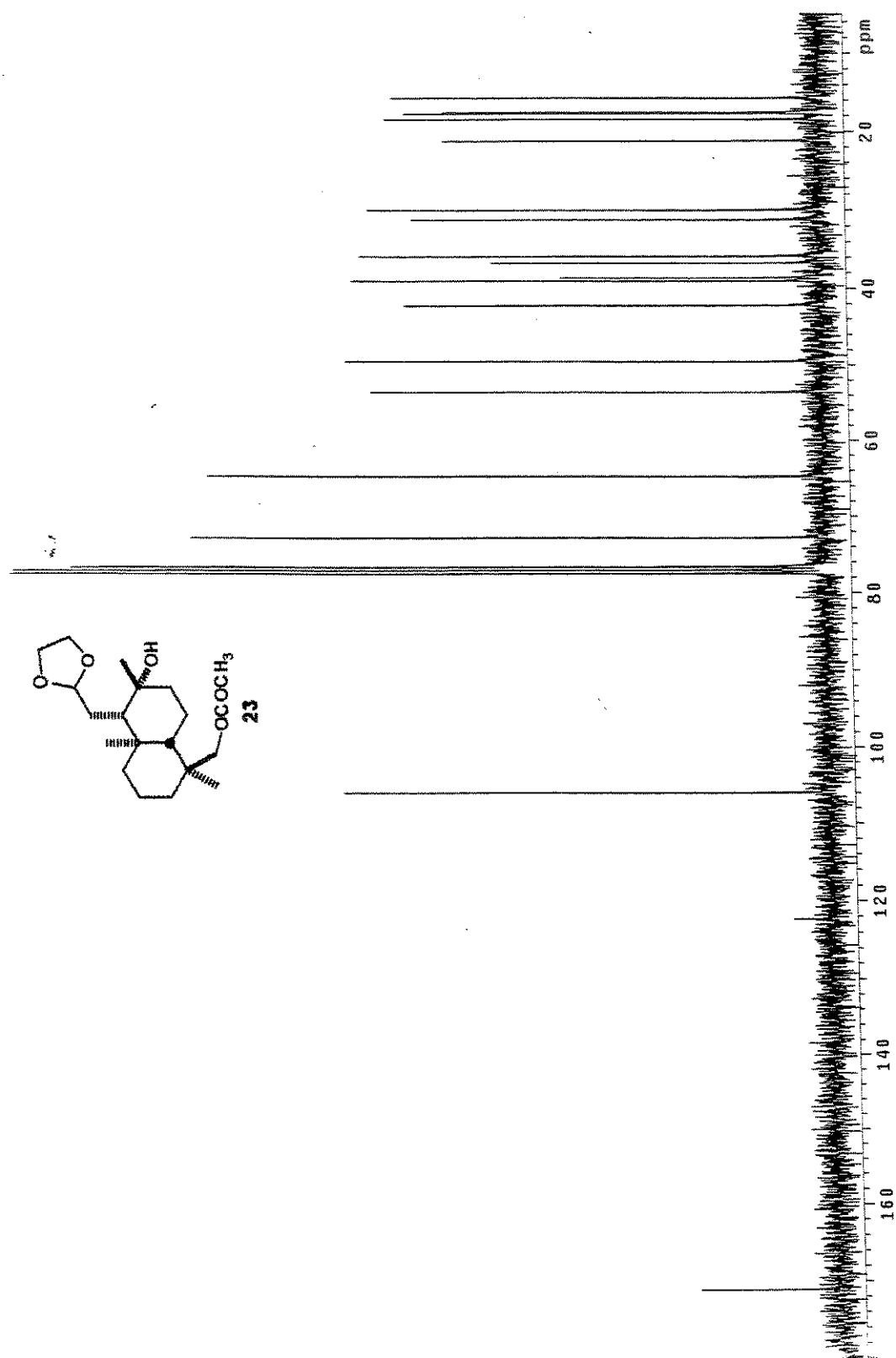
Composto 22 - HETCOR - E-108



Composto 23 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-109



Composto 23 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-110



Composto 23 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-111

4/24/01 3:12 PM

Mode = 2 (Mid-IR)

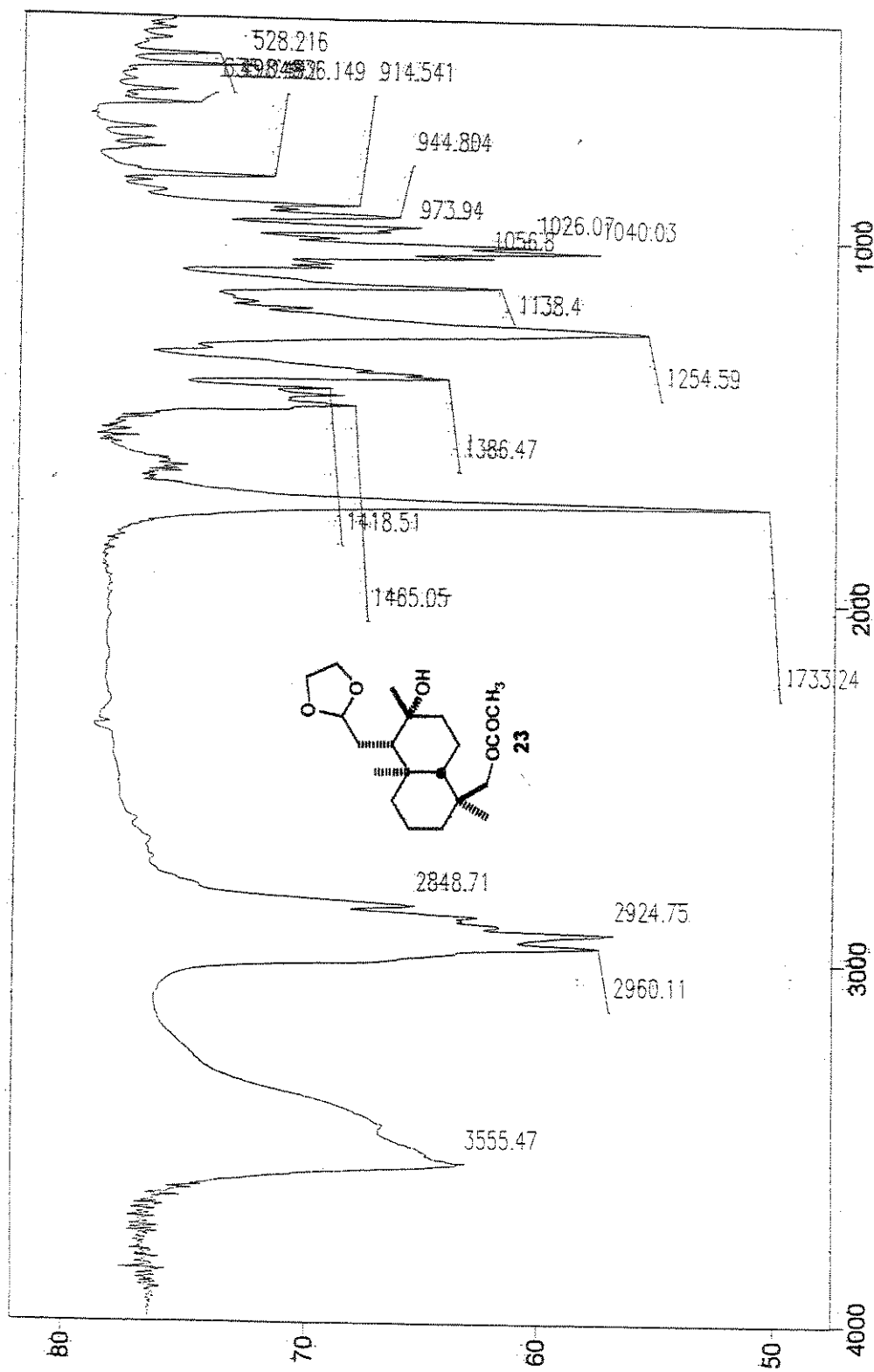
Apod = Cosine

File # 3: R139

Sample Description: Rosana KBr

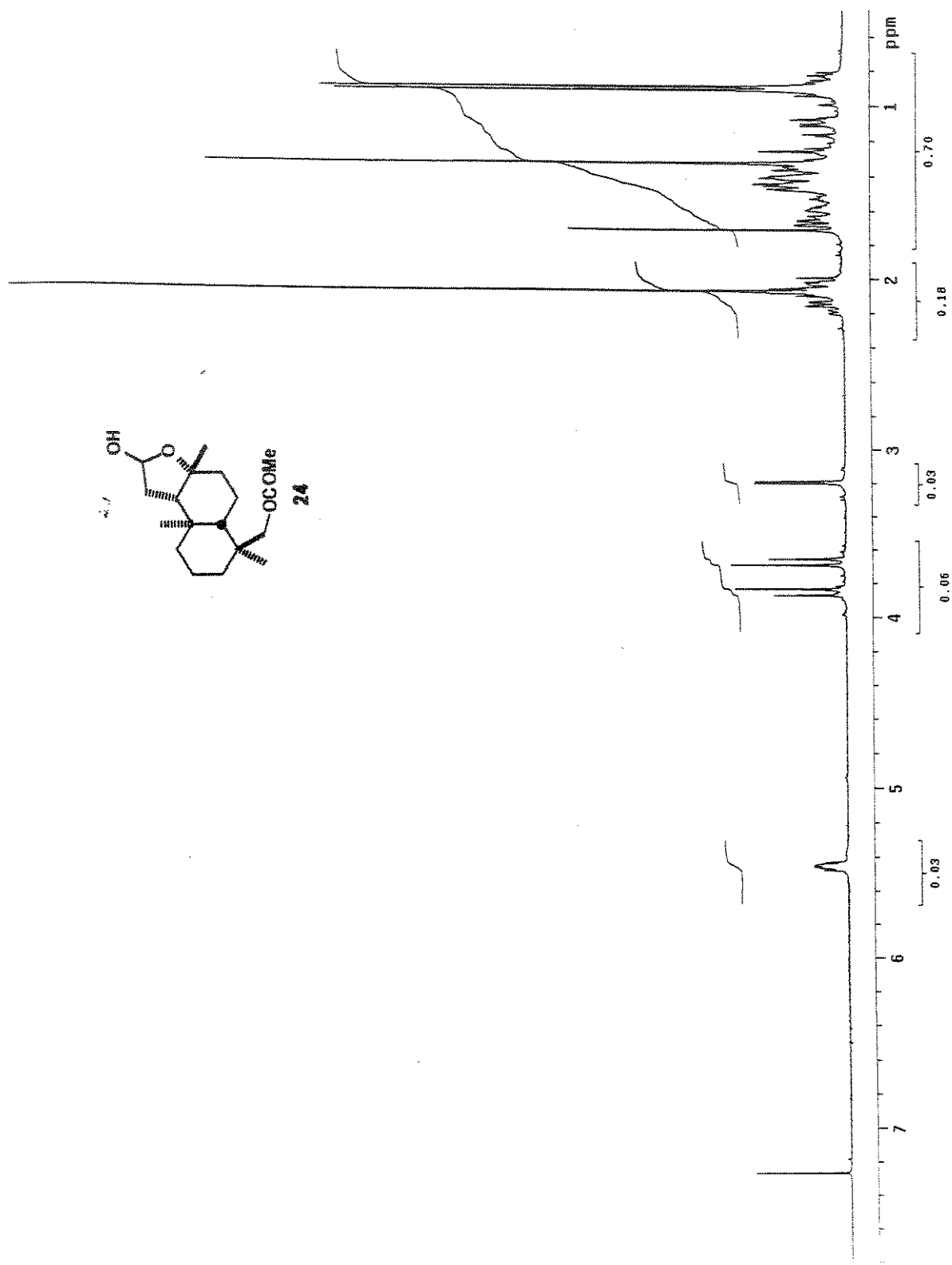
Res = 4 cm-1 20 scans/min

Scan = 16

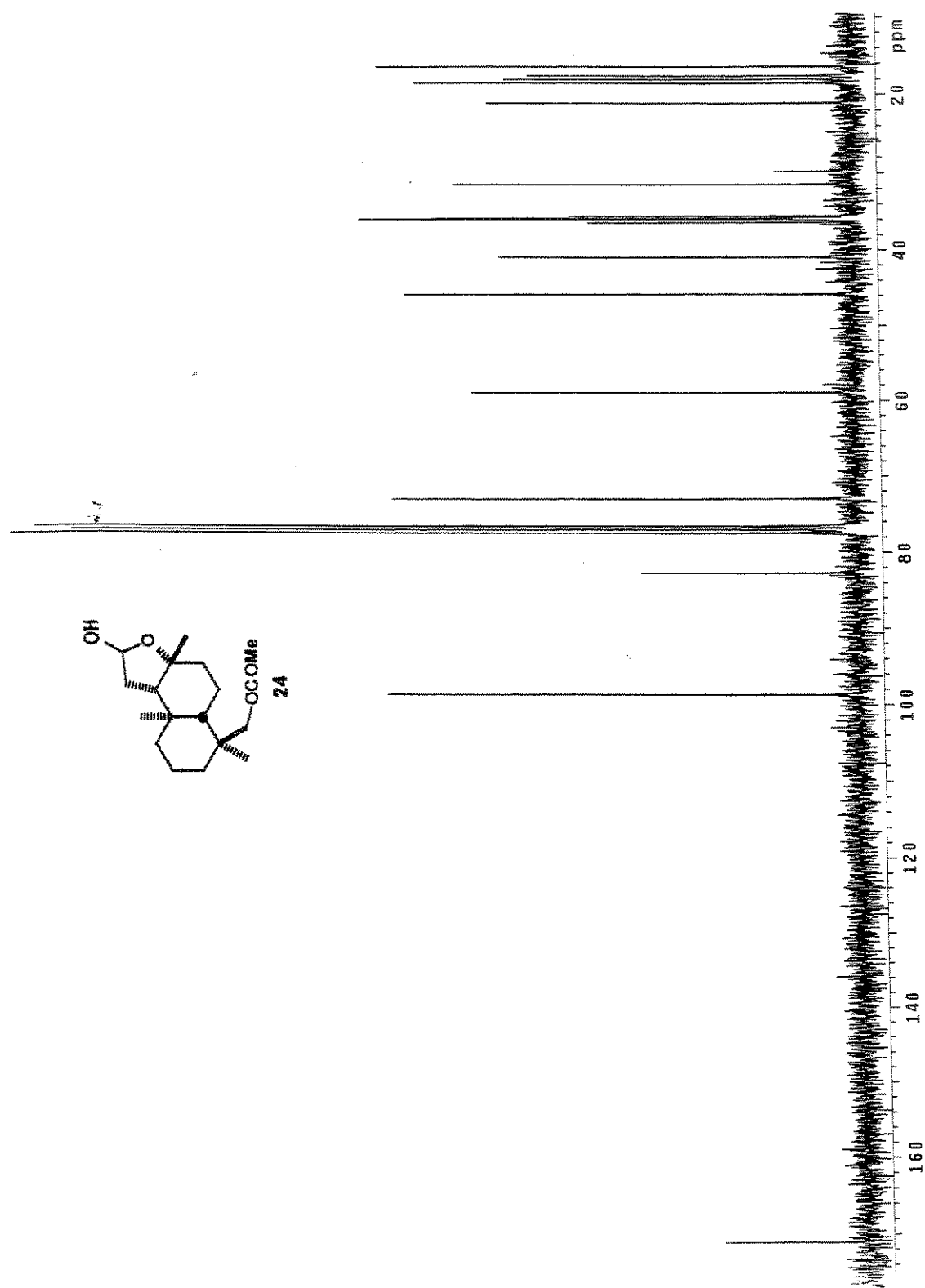


Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Composto 24 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-112



Composto 24 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-113



Composto 24 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-114

4/25/01 3:18 PM

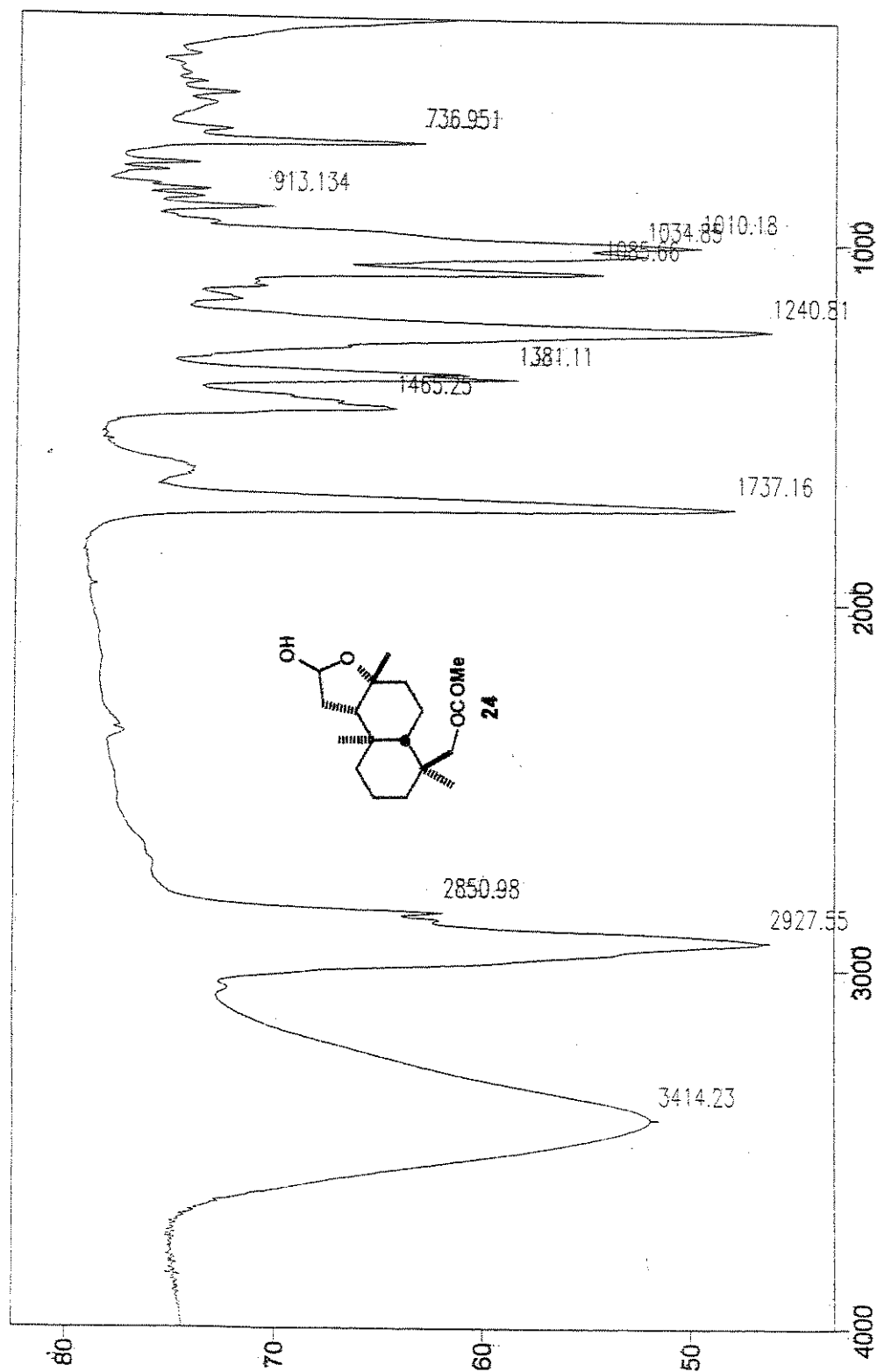
Mode = 2 (Mid-IR)

Sample Description: Rosana fil,me

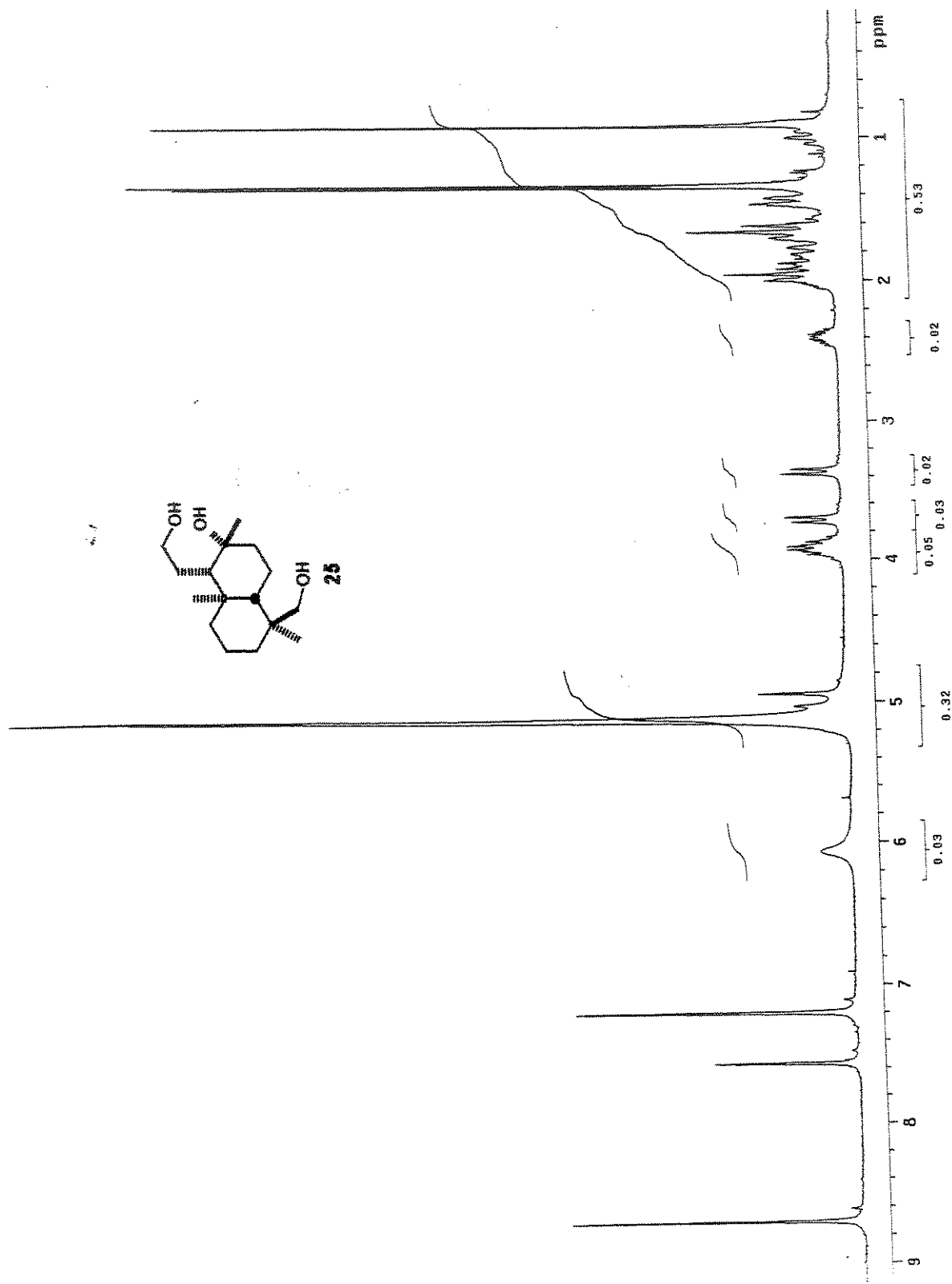
16 = 16

Res = 4 cm-1 20 scans/min

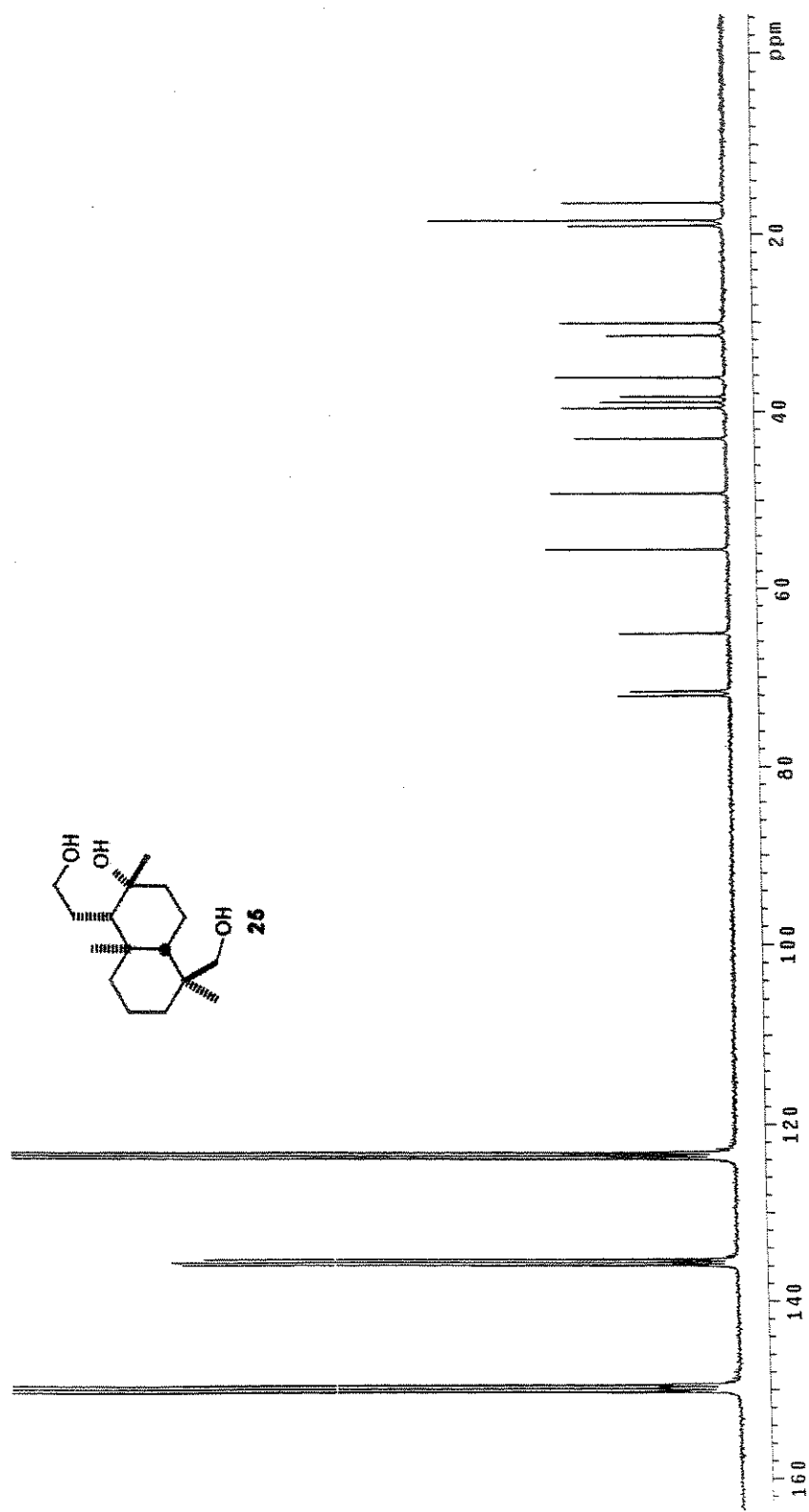
Apod = Cosine



Composto 25 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) - E-115

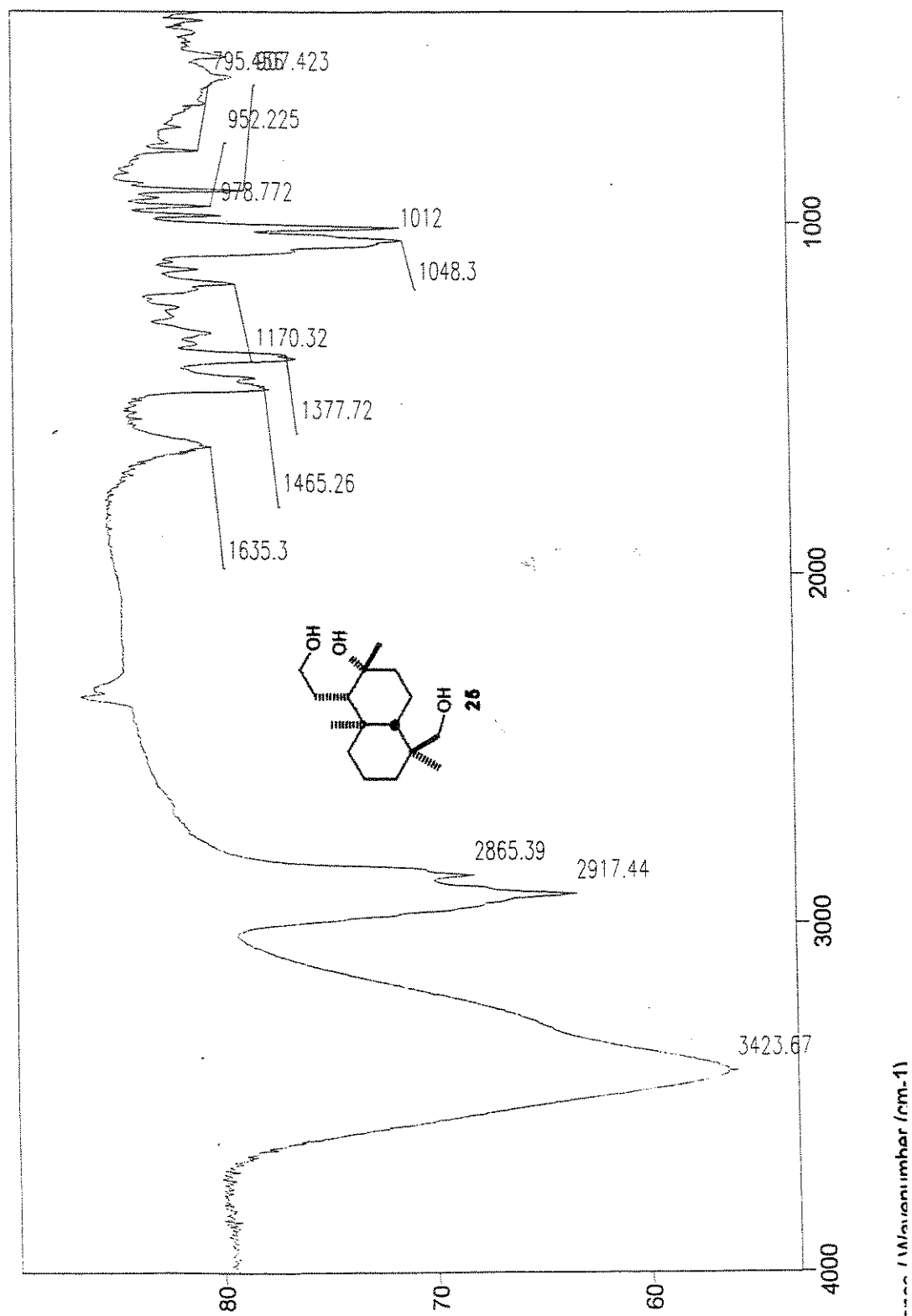


Composto 25 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) - E-116

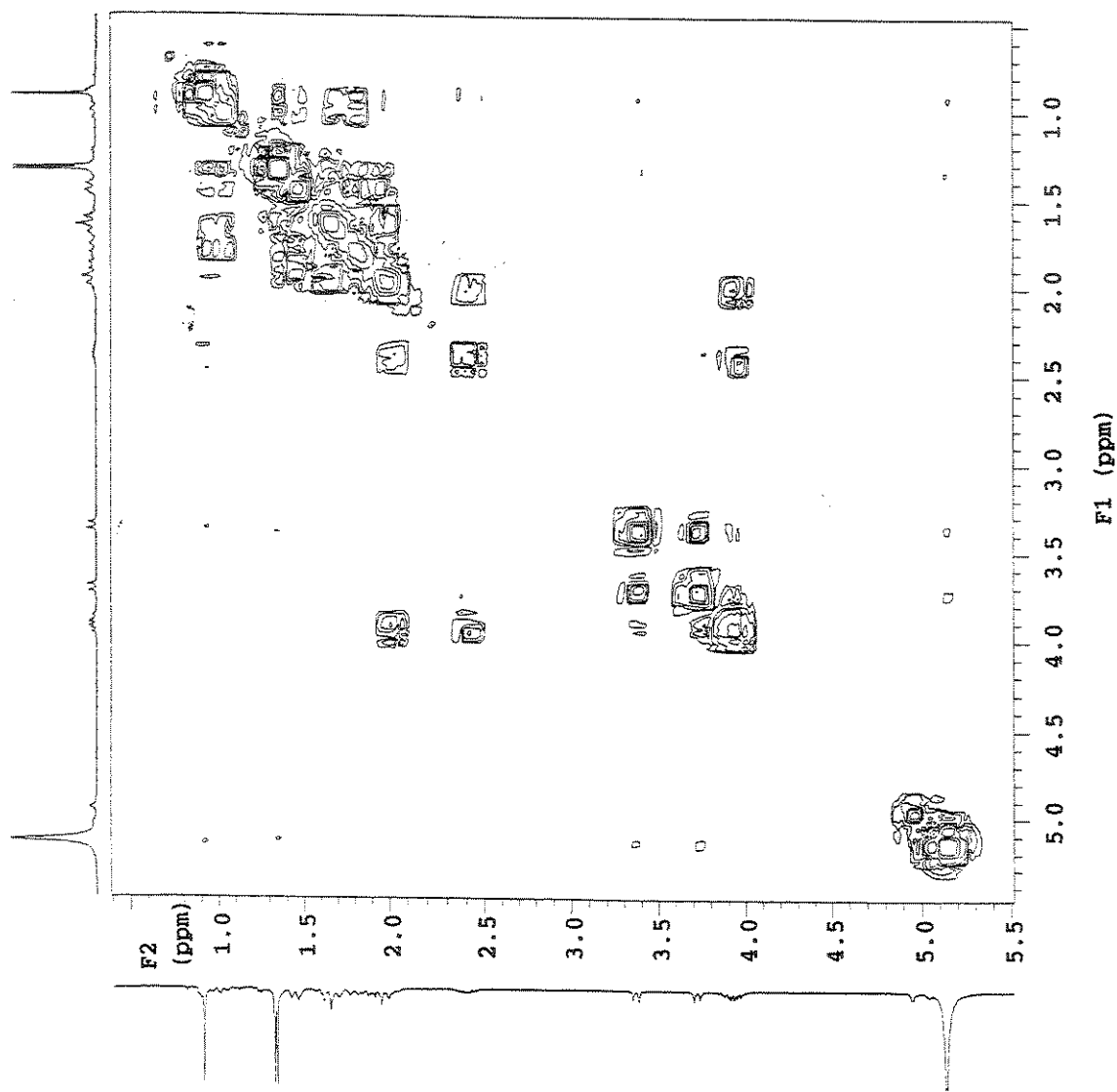
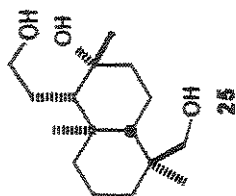


Composto 25 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-117

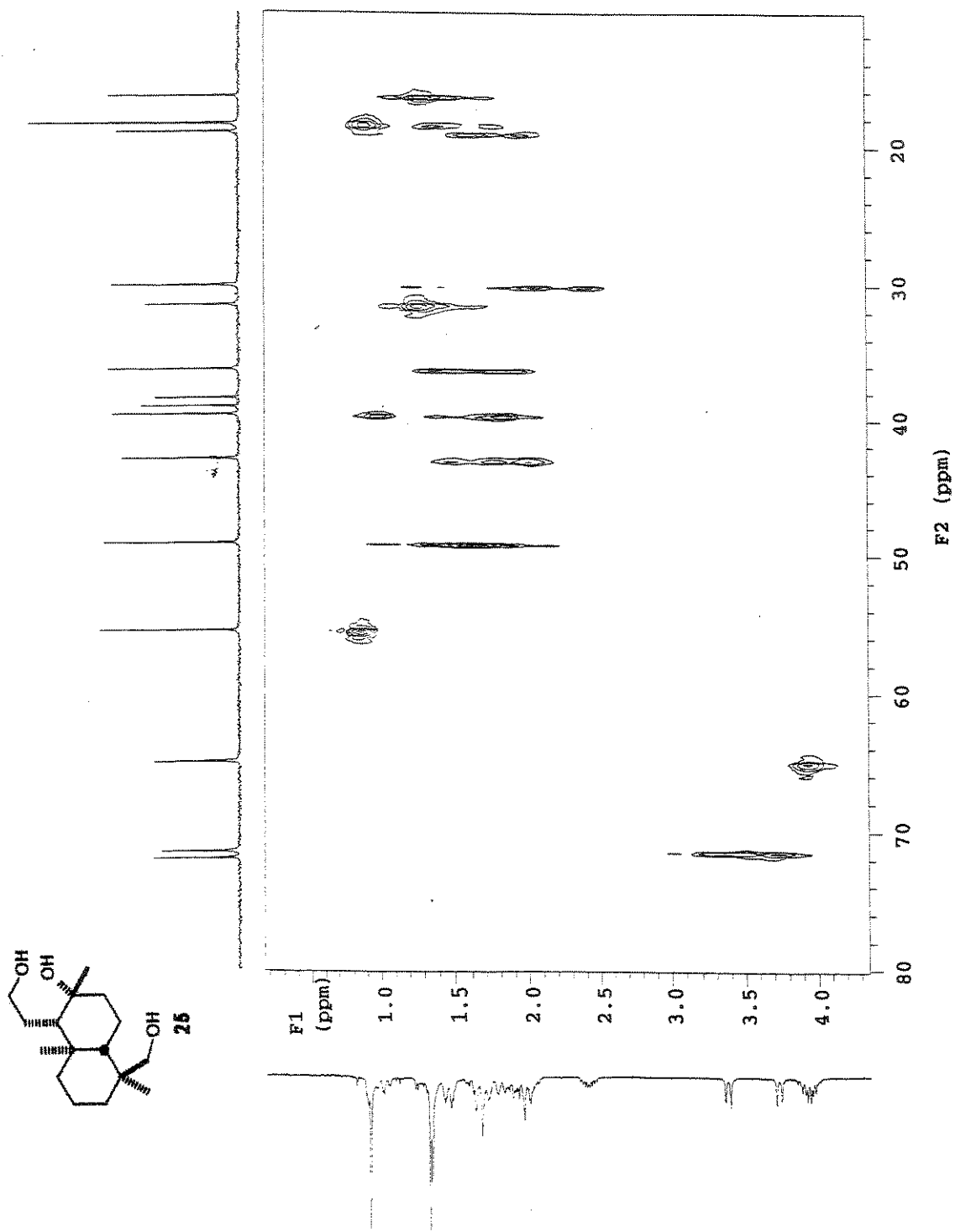
10/18/00 3:18 AM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 File Description: ROSANA KBr
 Apod = Cosine
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 16



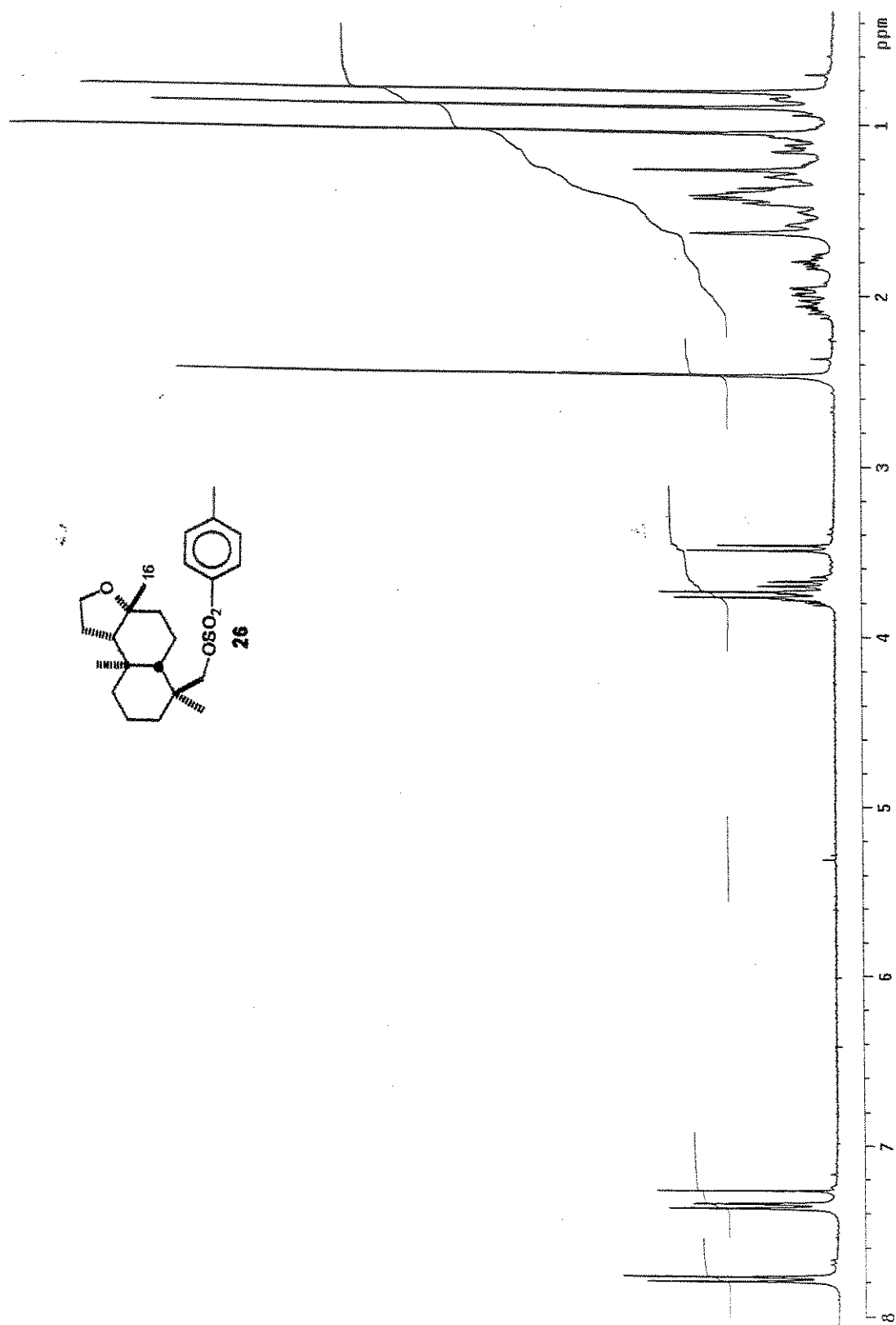
Composto 25 - COSY - E-118



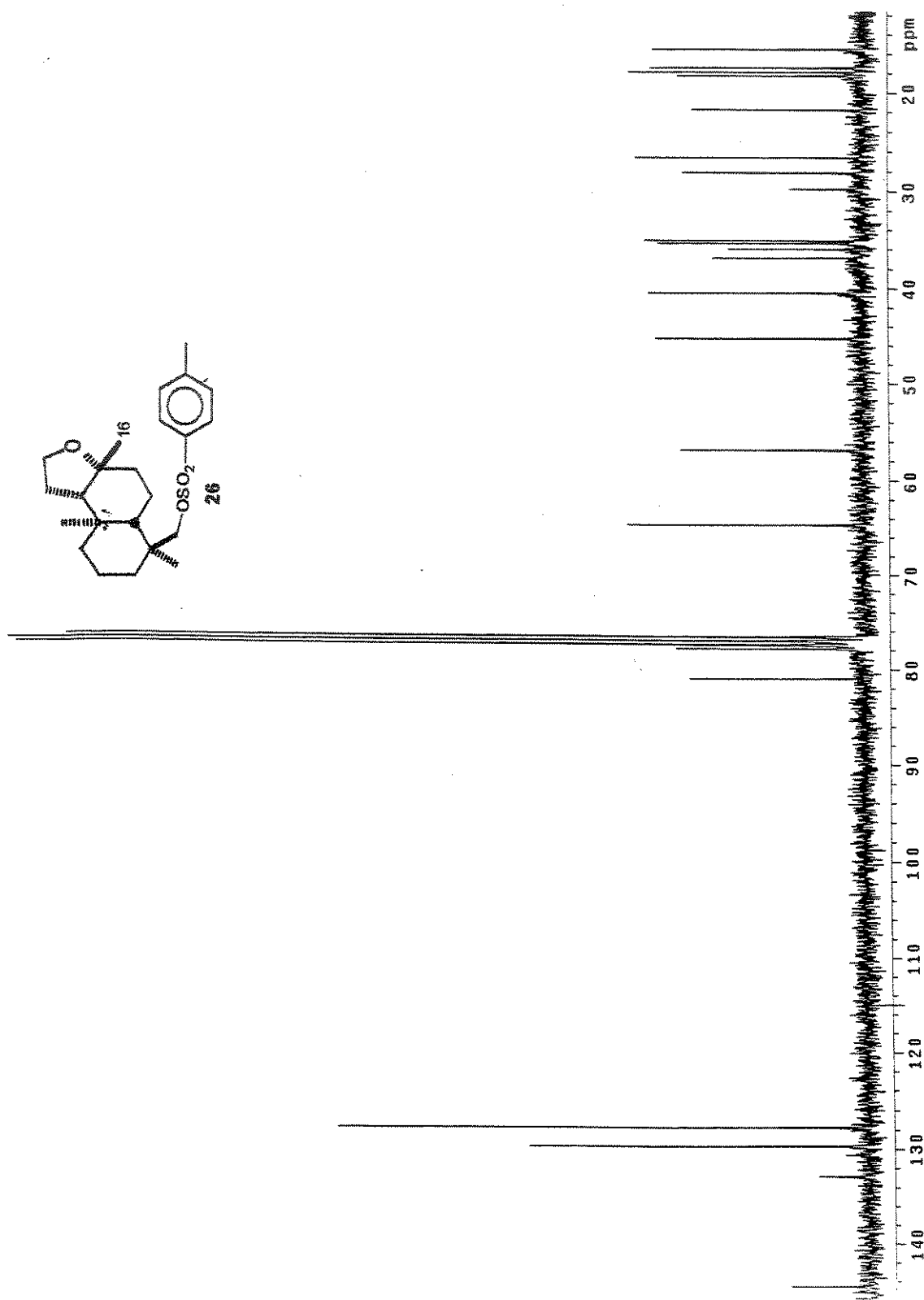
Composto 25 - HETCOR - E-119



Composto 26 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-120

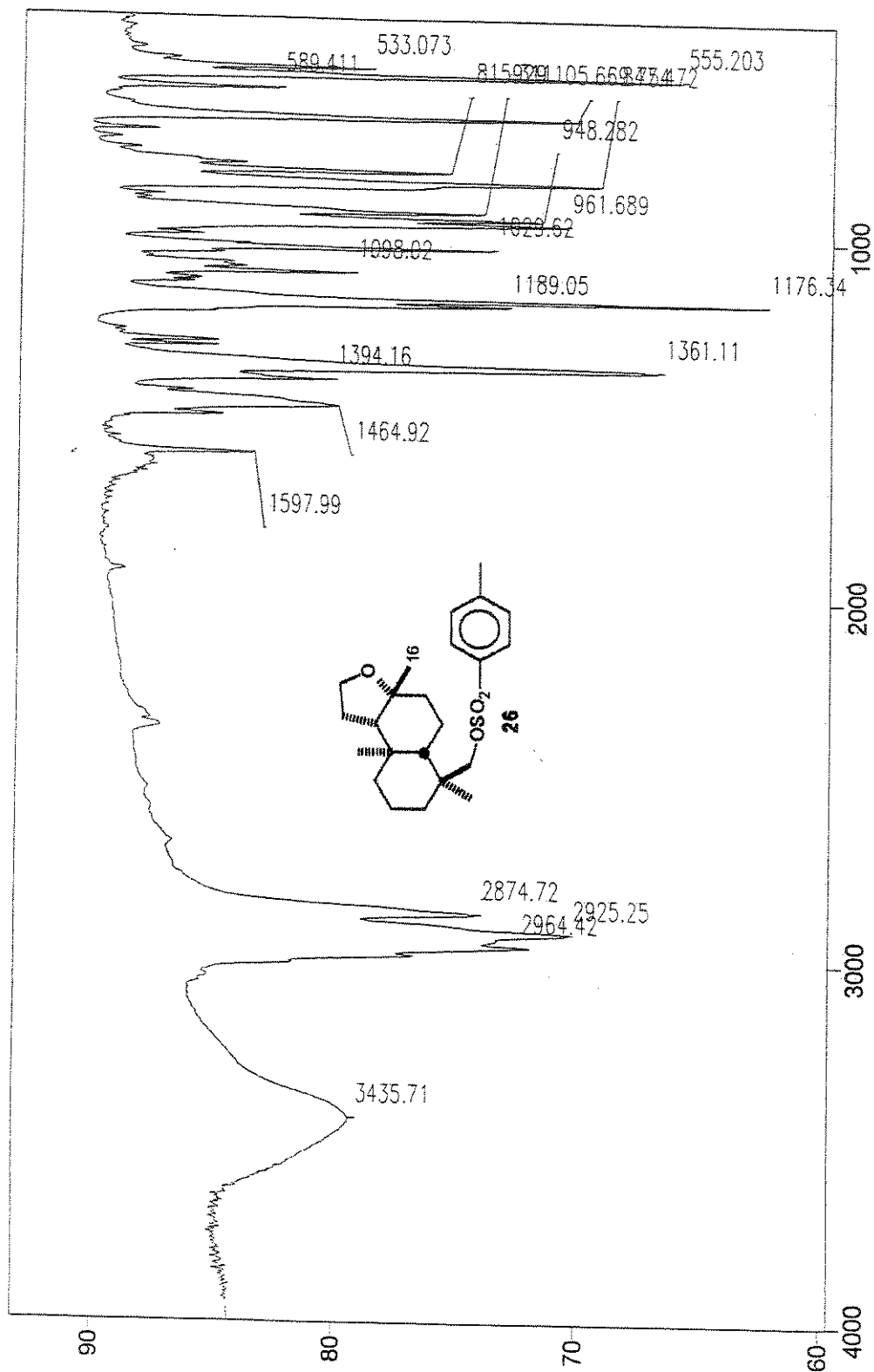


Composto 26 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-121

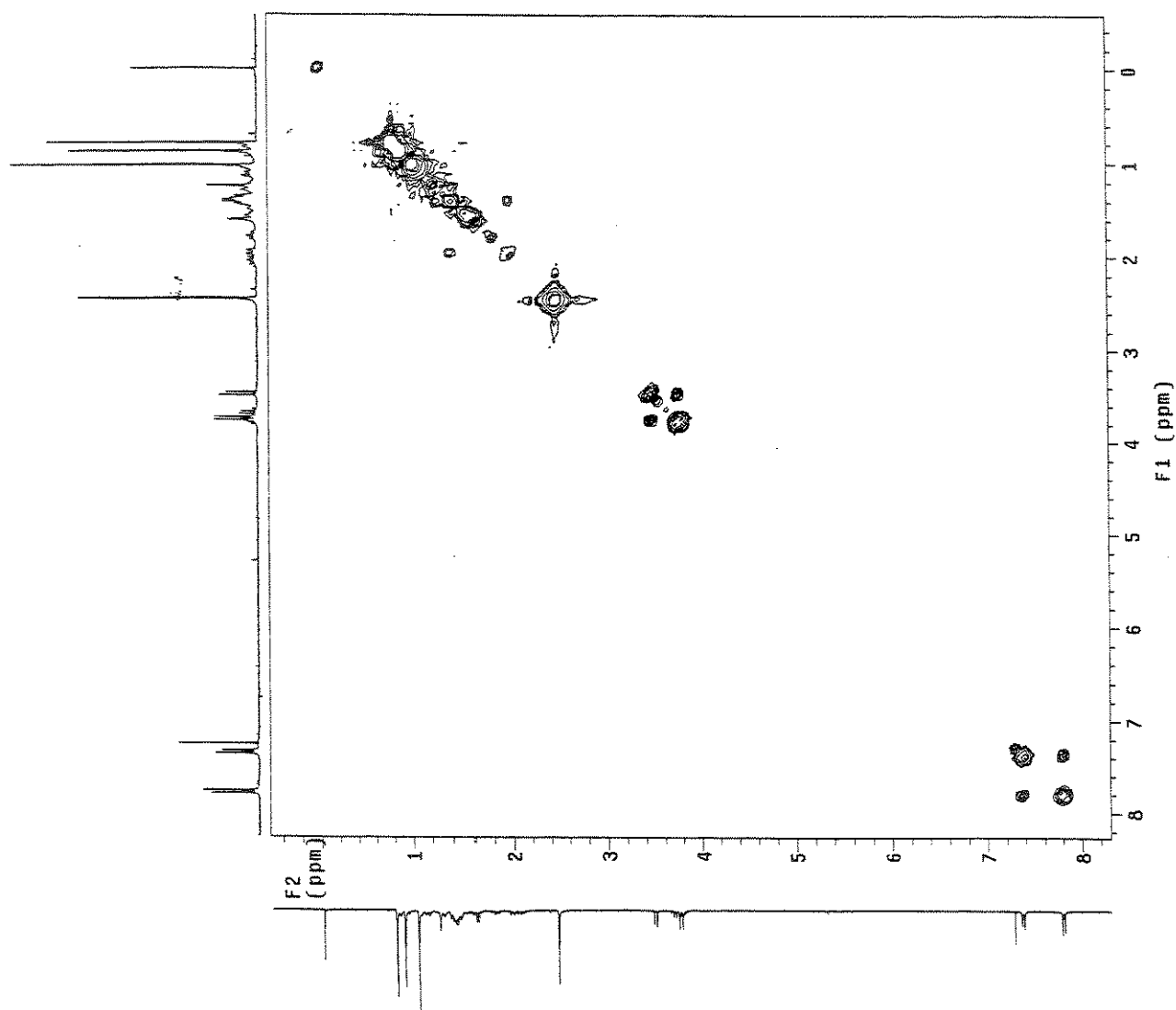
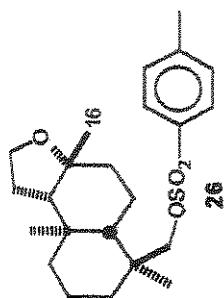


Composto 26 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-122

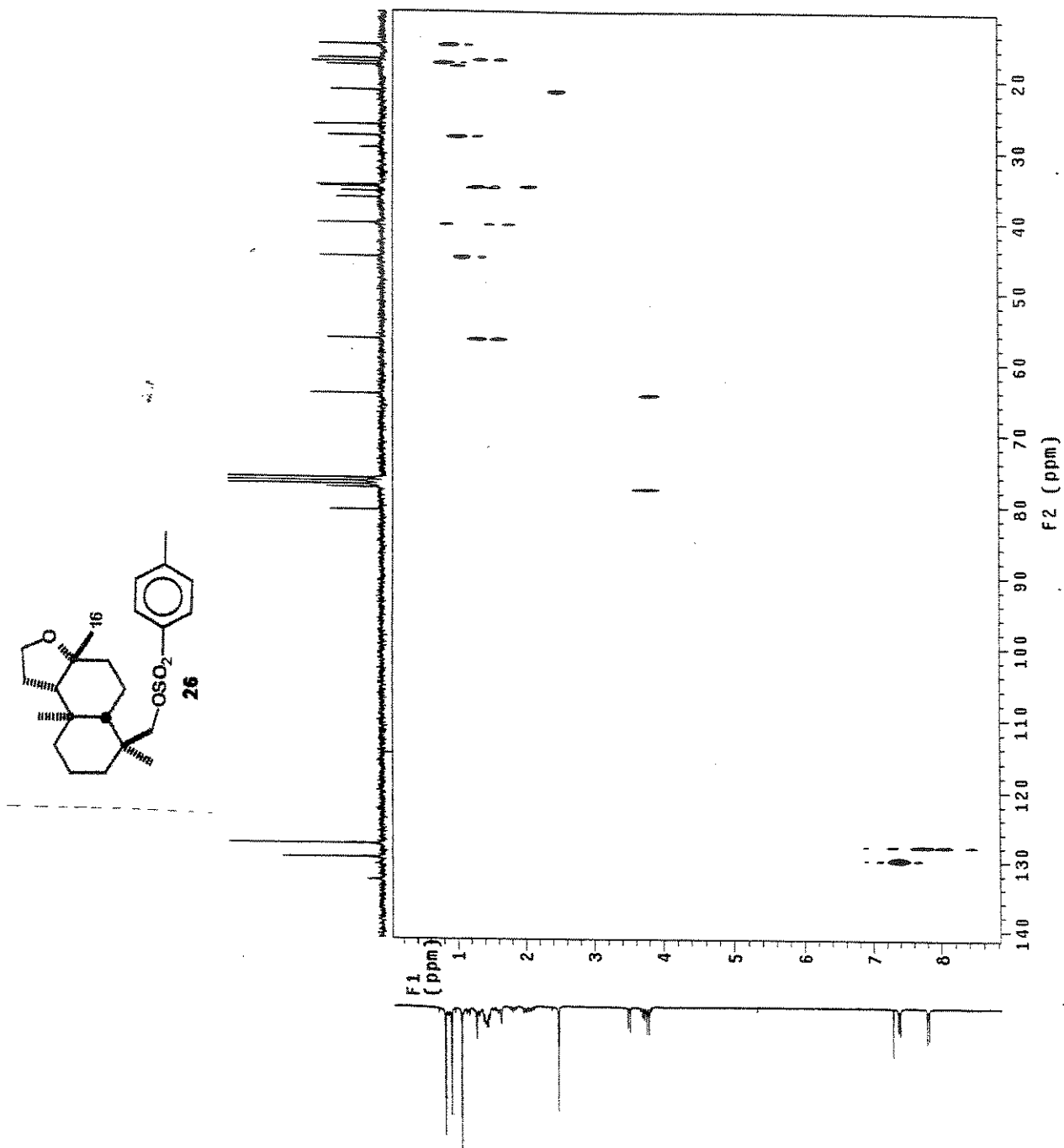
1 : R160
 Sample Description: Rosana KBr
 Date: 6/13/01 2:29 PM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 Apod = Cosine
 13 = 16



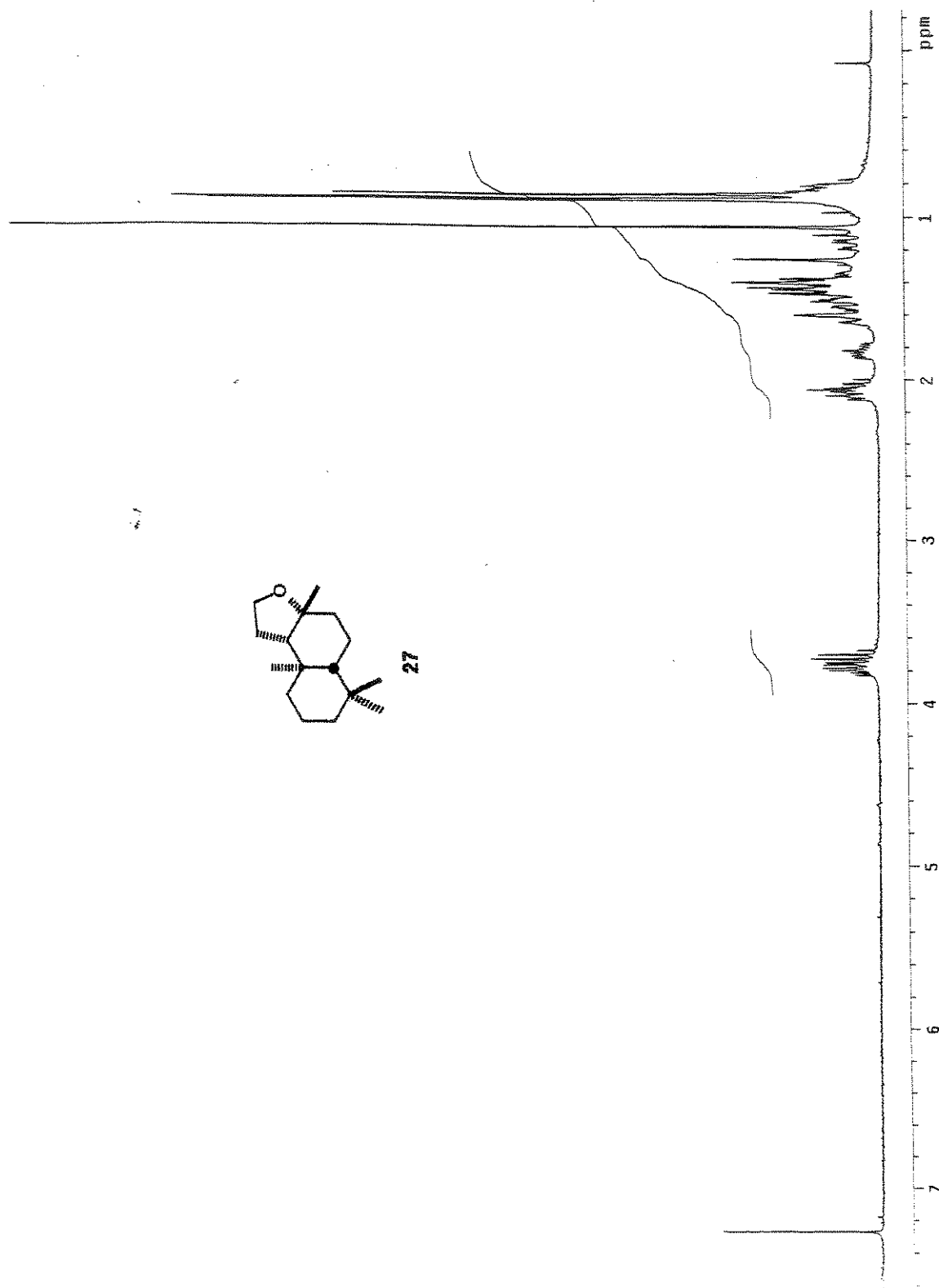
Composto 26 - COSY - E-123



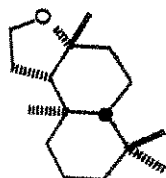
Composto 26 - HETCOR - E-124



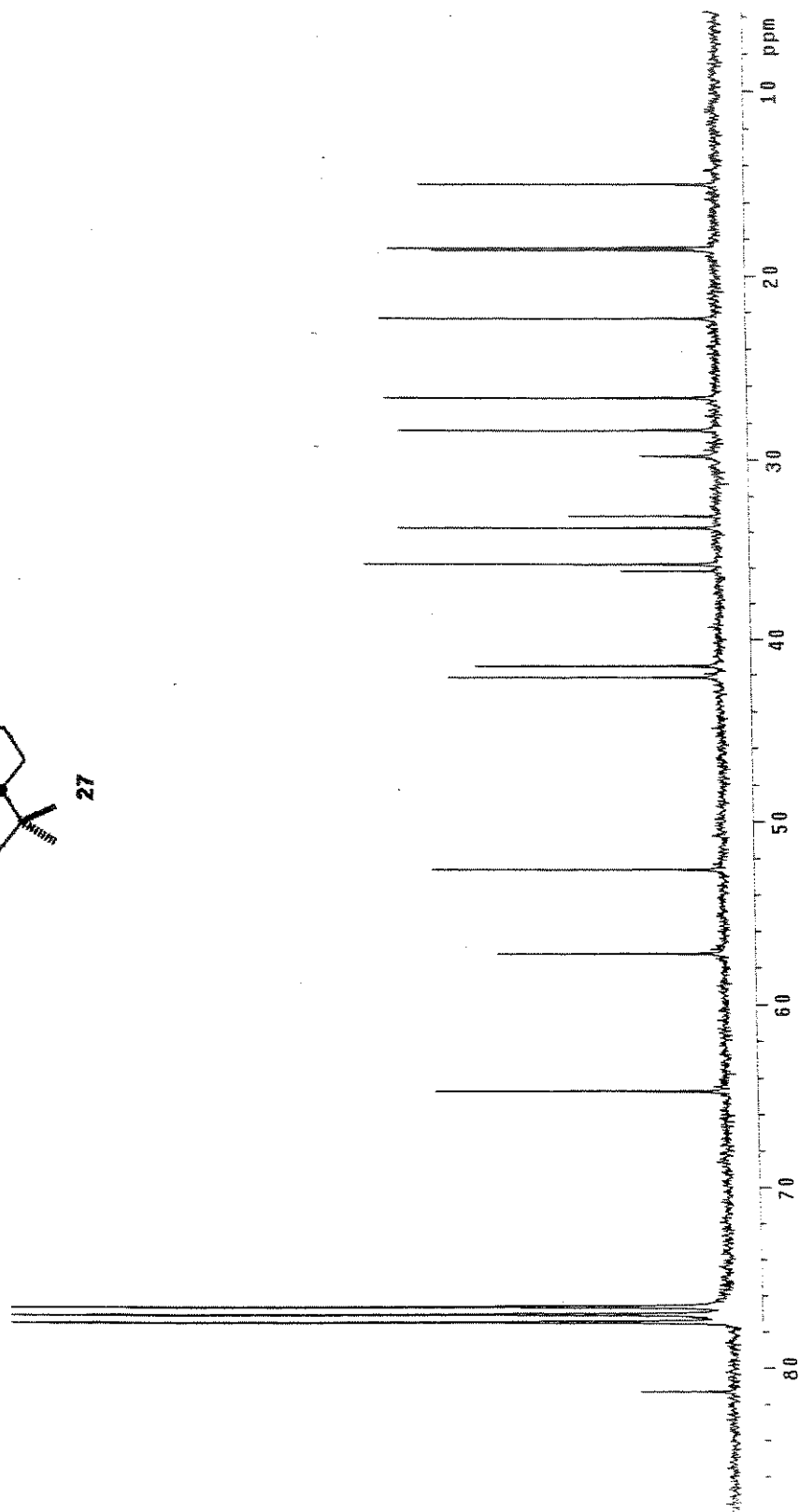
Composto 27 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-125



Composto 27 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-126

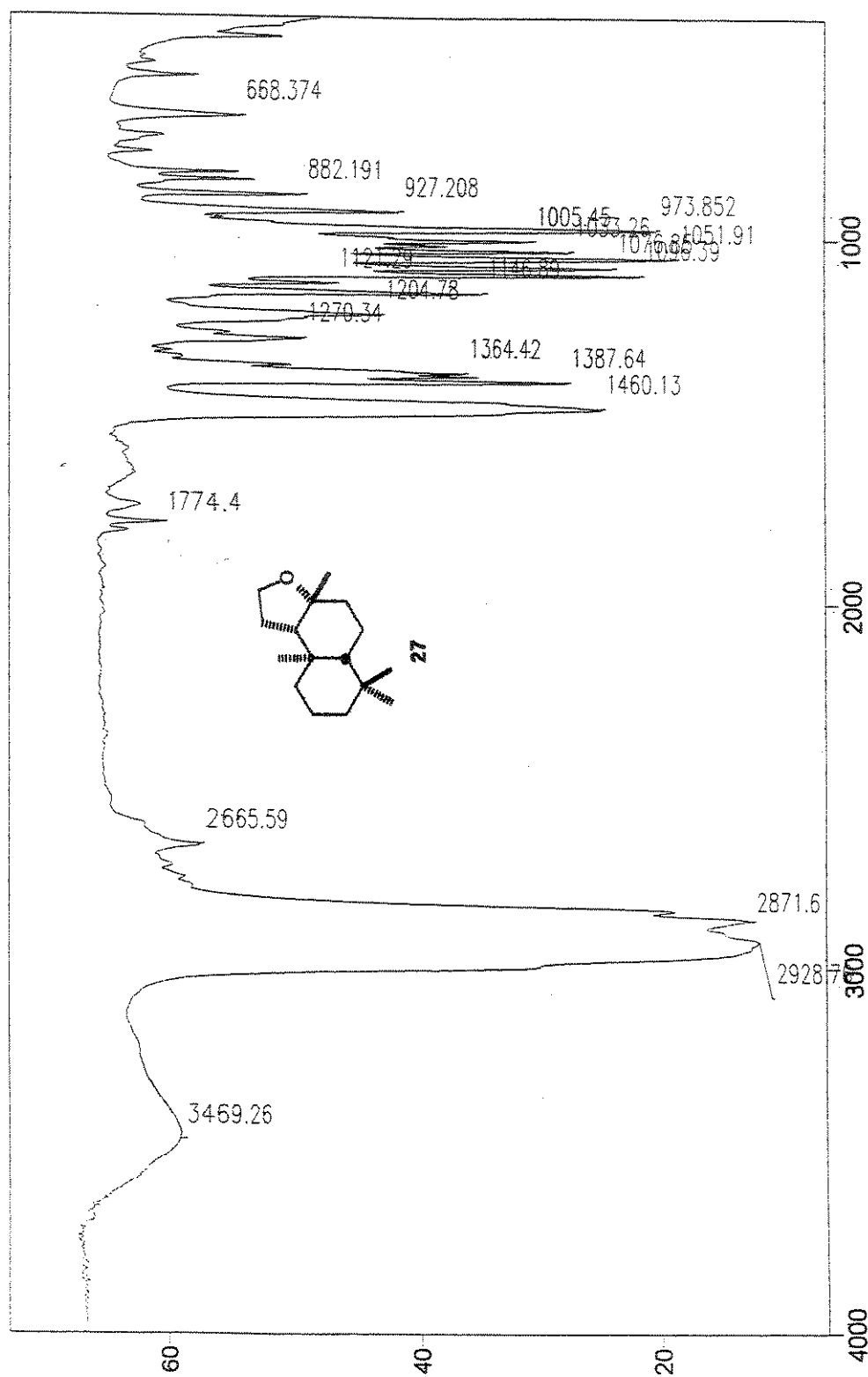


27



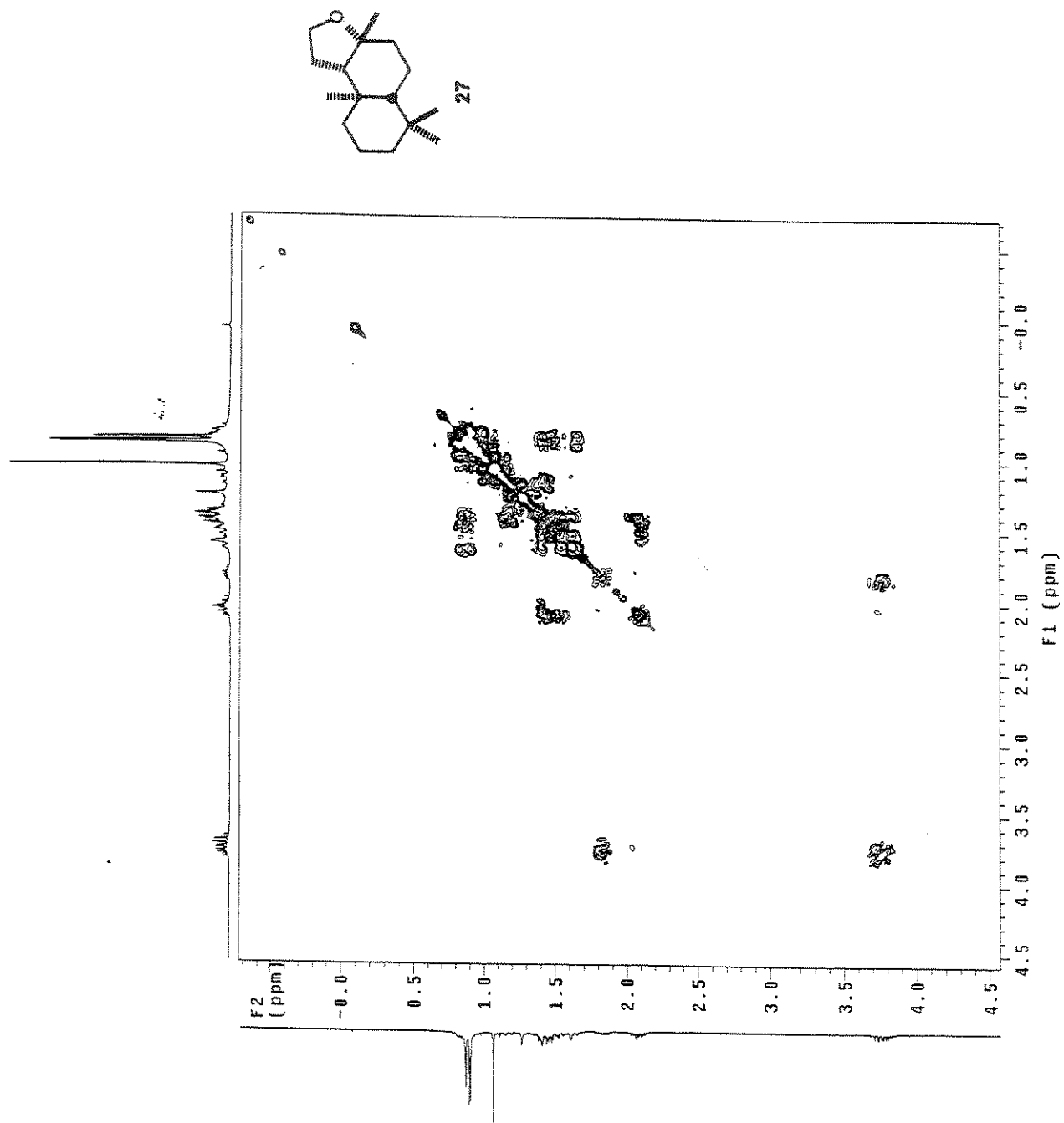
Composto 27 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-127

1: R158
 Mode = 2 (Mid-IR)
 6/28/01 10:15 AM
 Sample Description: Rosana filme
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 Apod = Cosine
 16

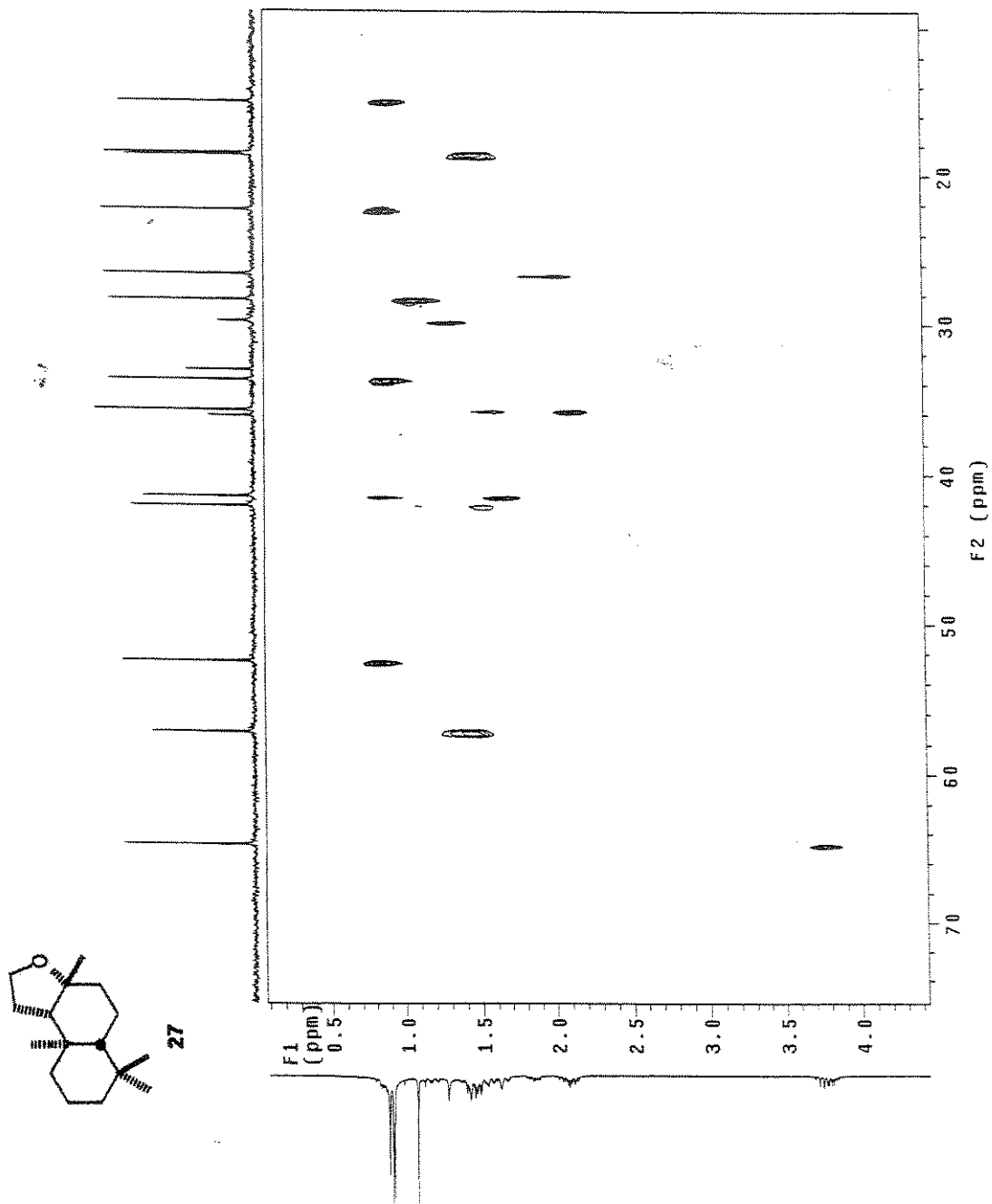


transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

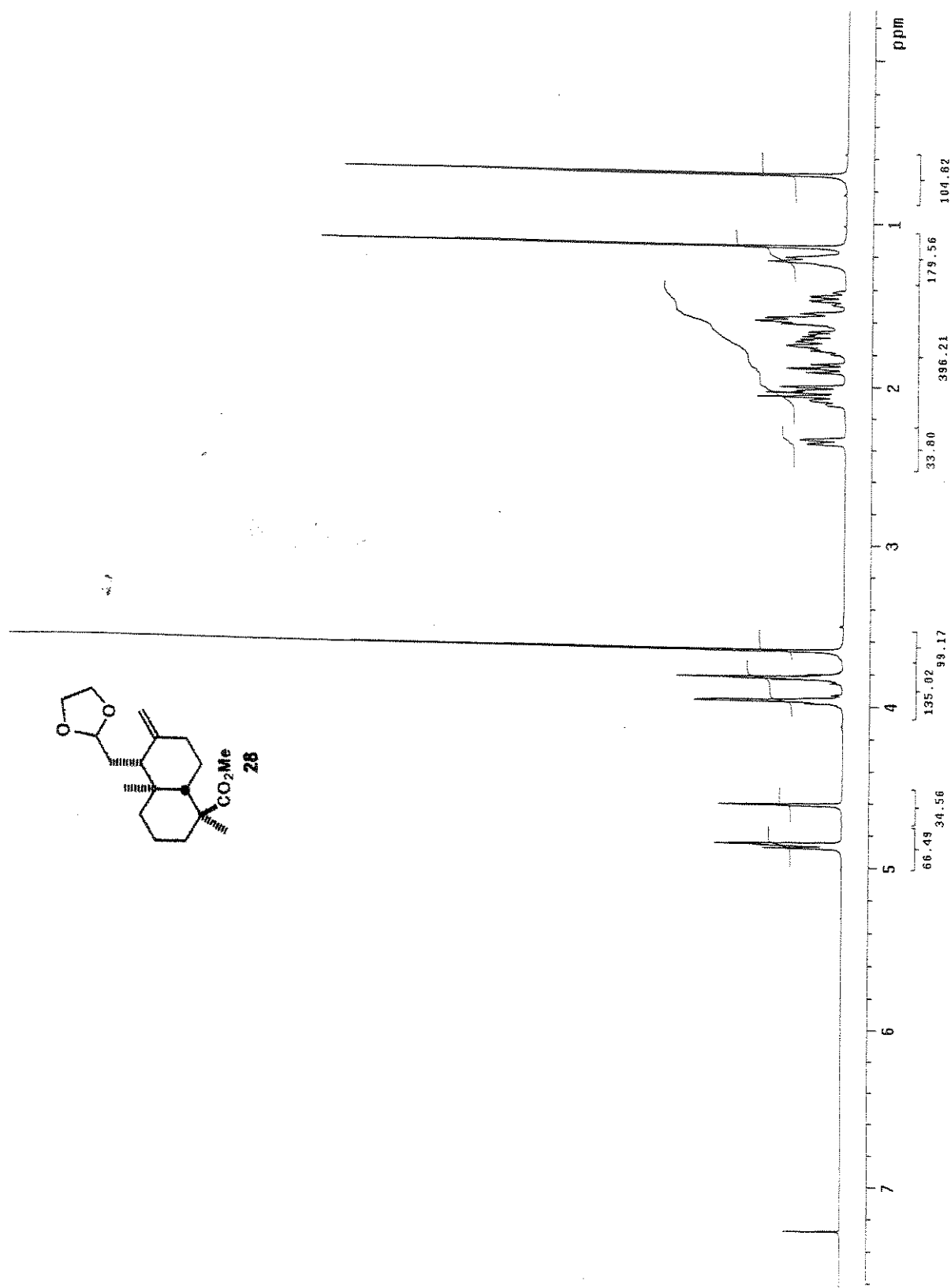
Composto 27 - COSY - E-128



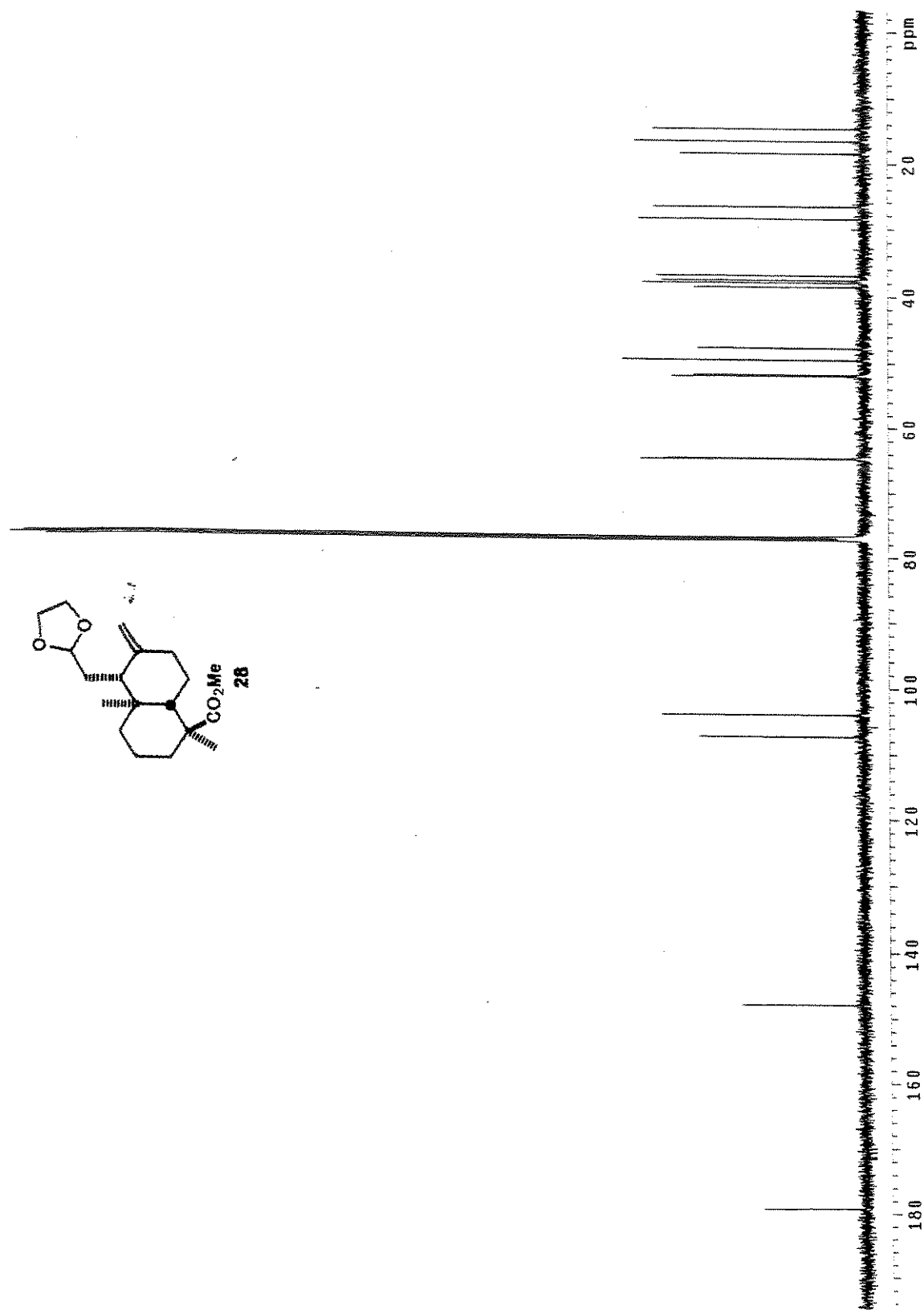
Composto 27 - HETCOR - E-129



Composto 28 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-130

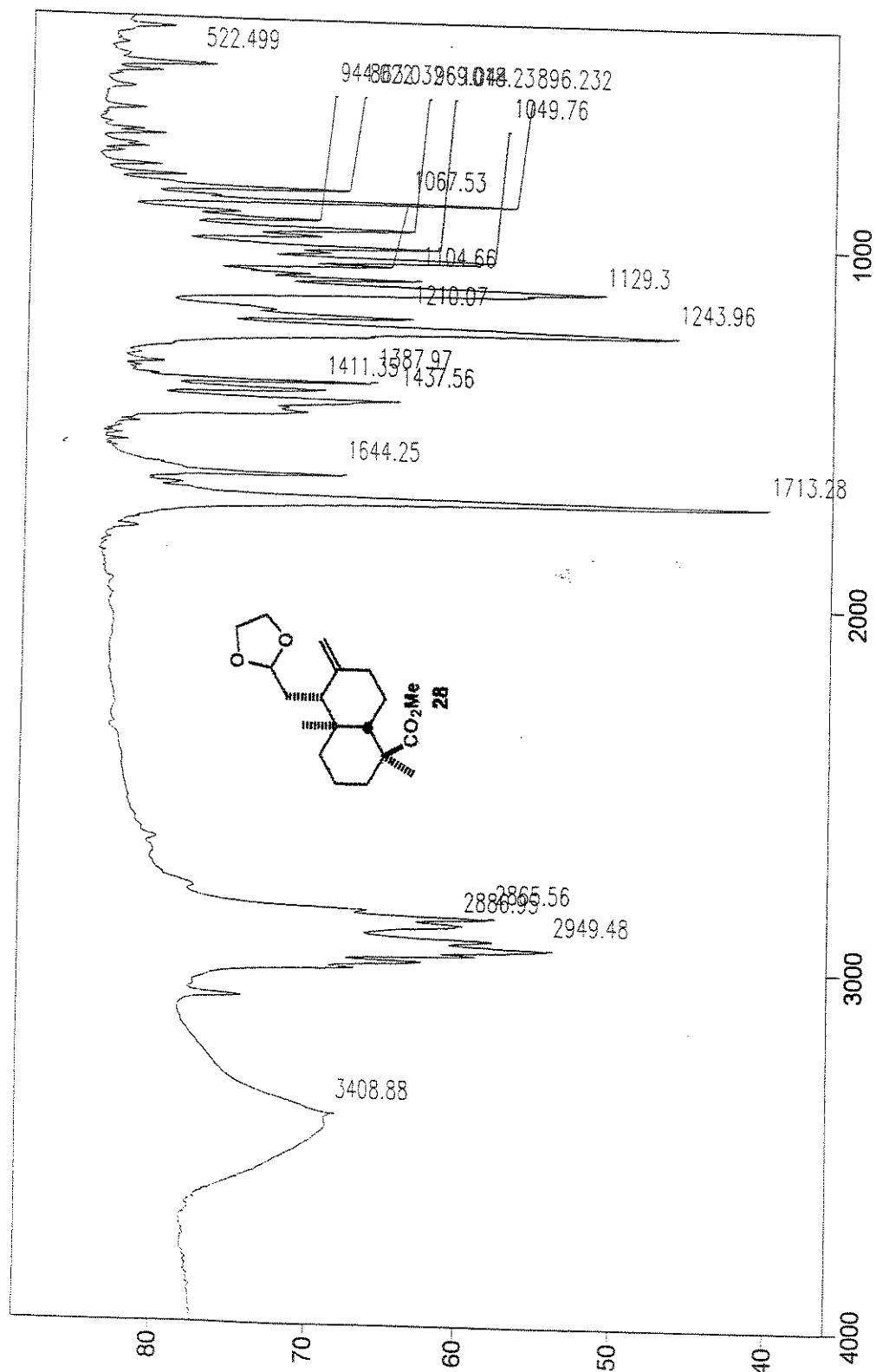


Composto 28 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-131

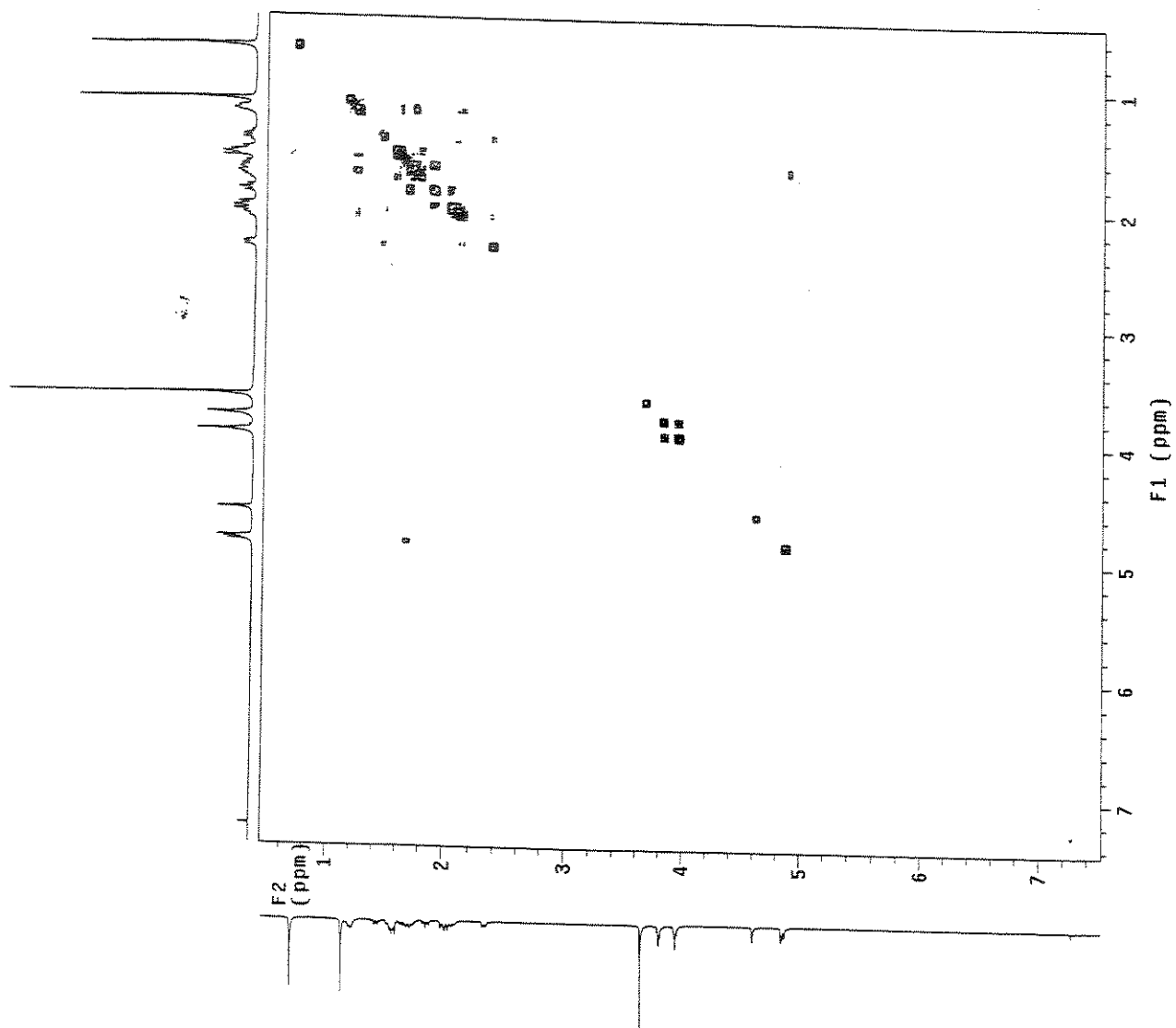
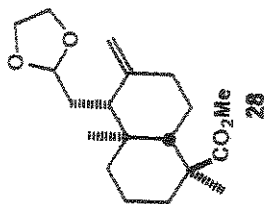


Composto 28 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-132

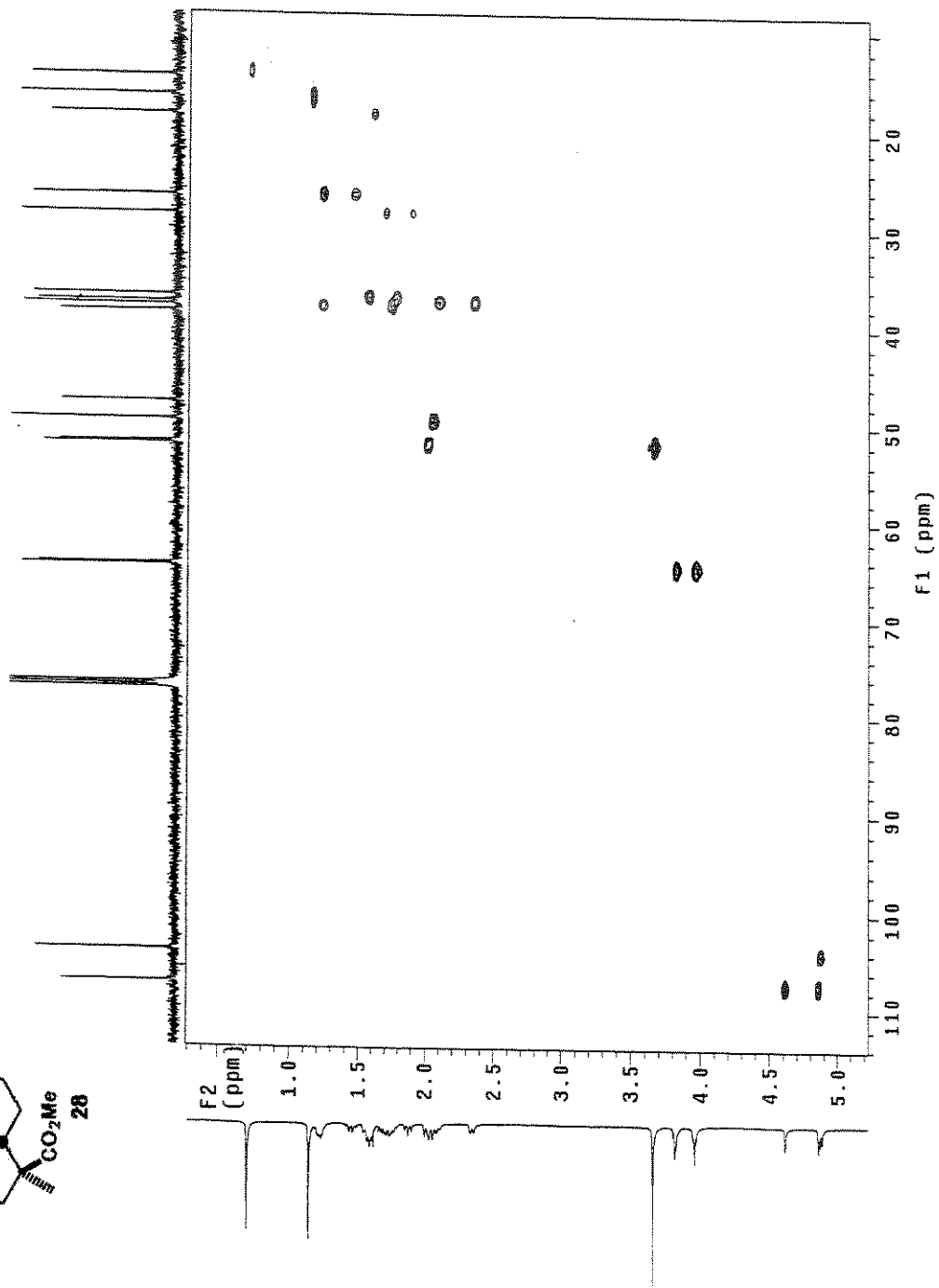
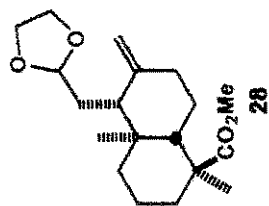
11/10/01 3:02 PM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 Apod = Cosine
 File Description: Rosana KBr
 Page 16



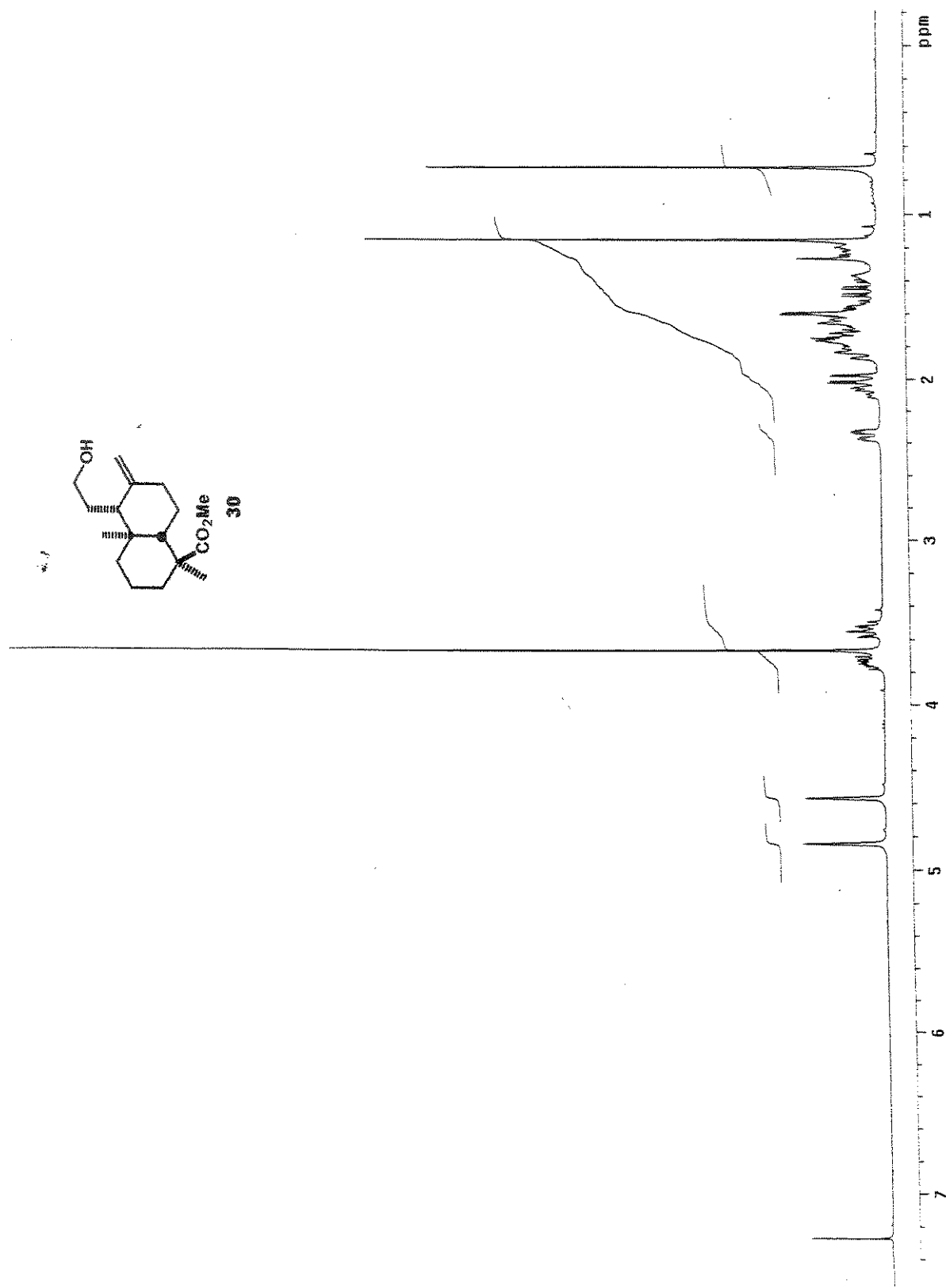
Composto 28 - COSY - E-133



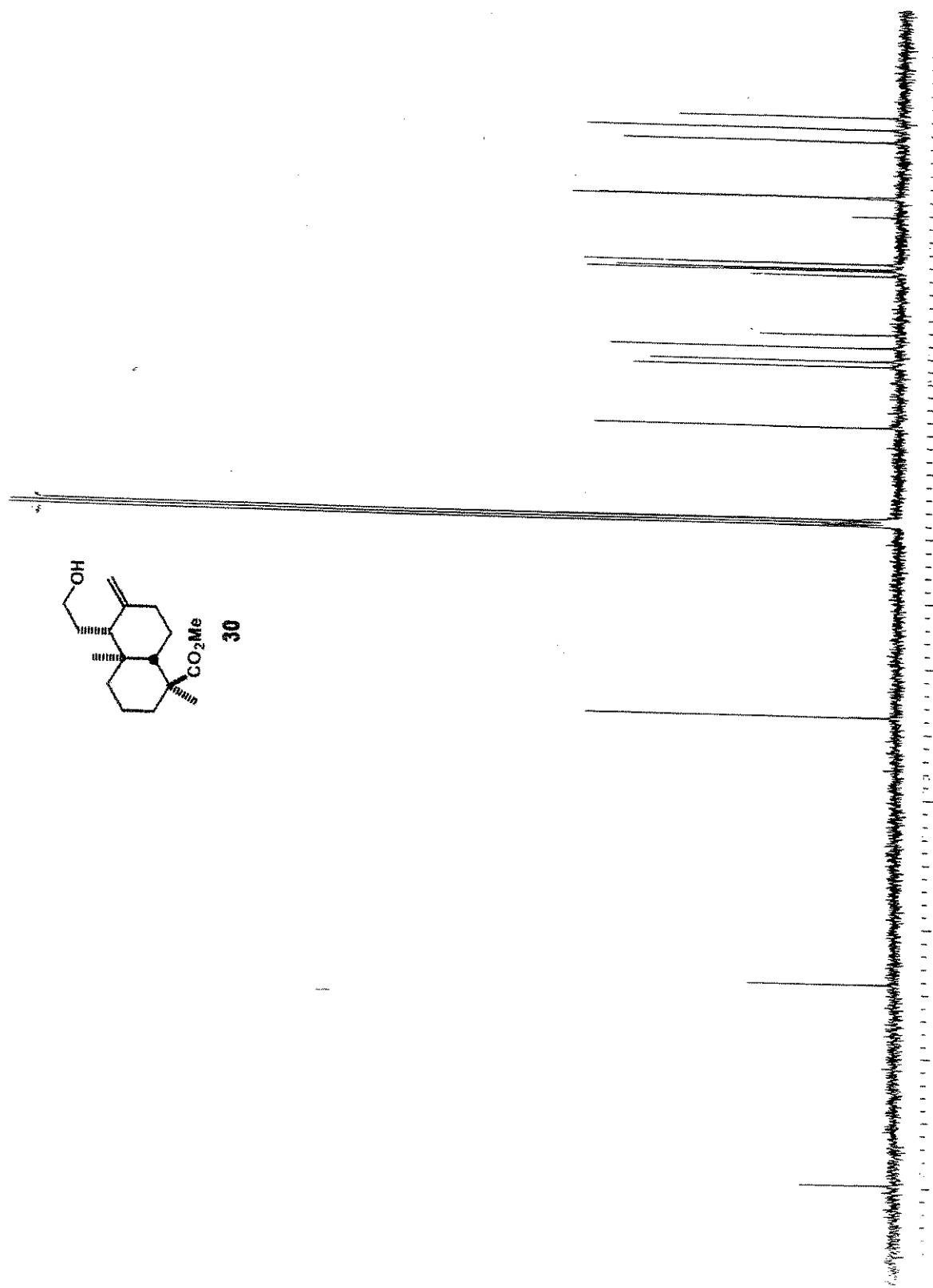
Composto 28 - HSQC - E-134



Composto 30 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-135

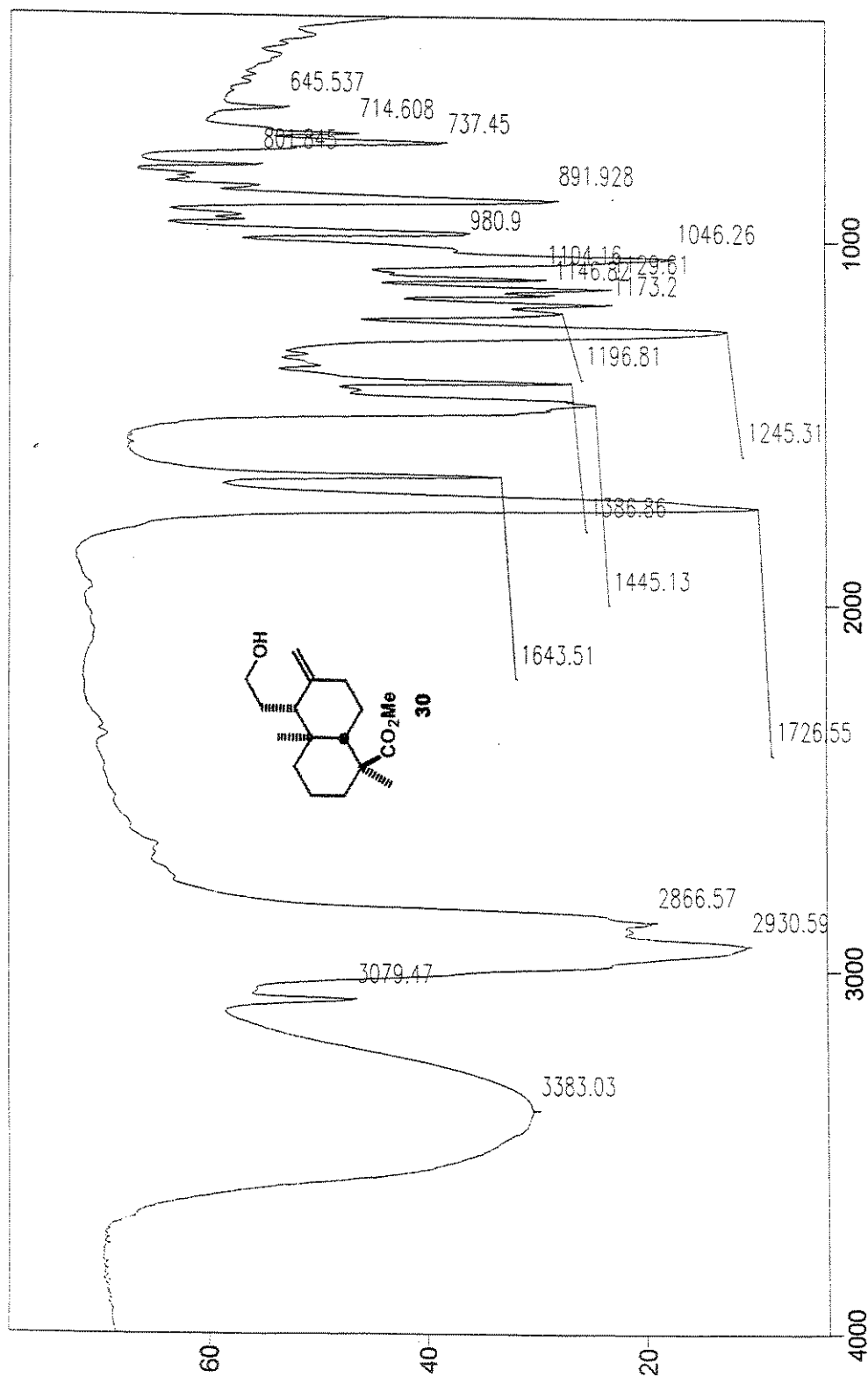


Composto 30 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-136

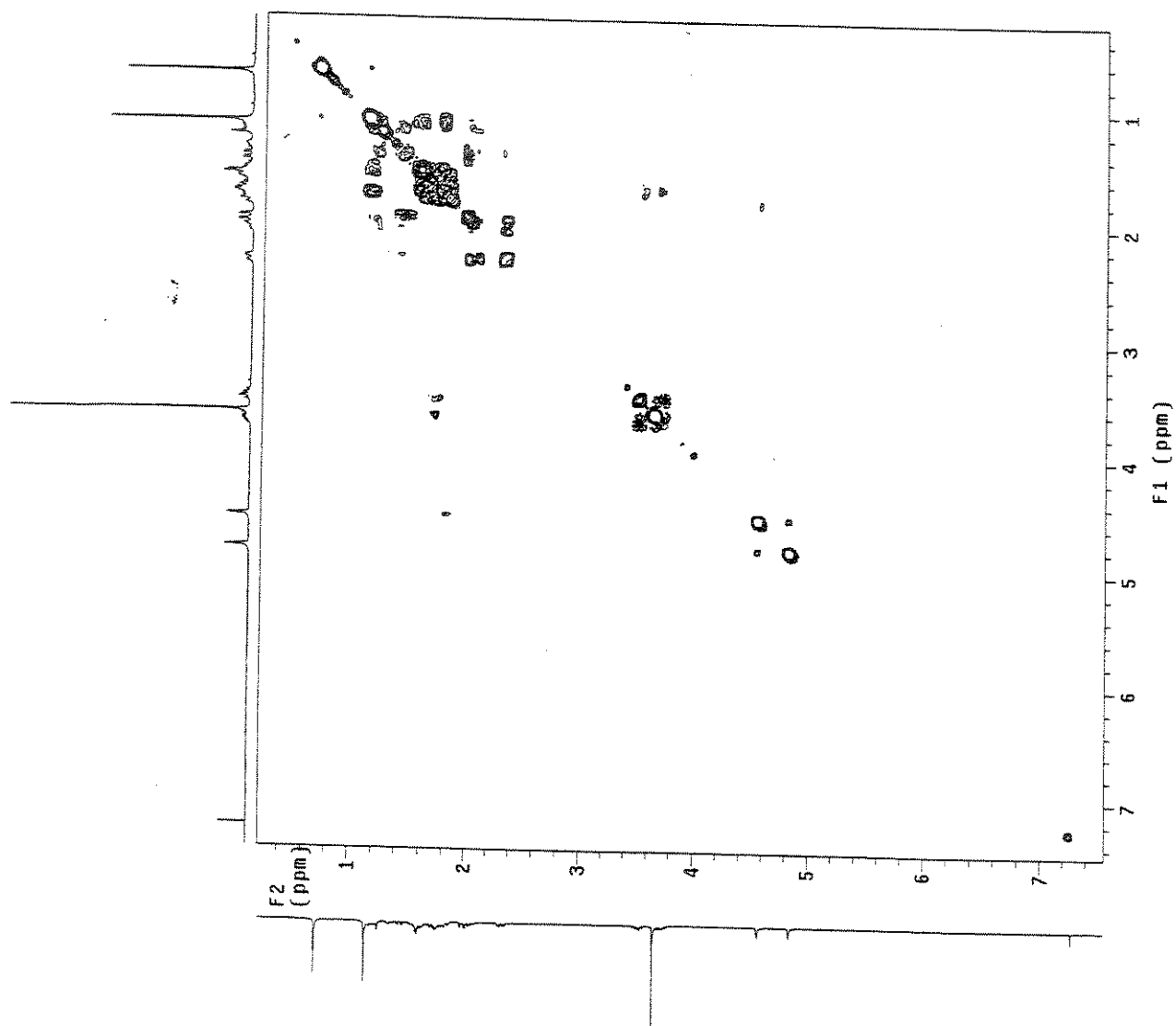
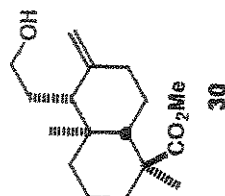


Composto 30 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-137

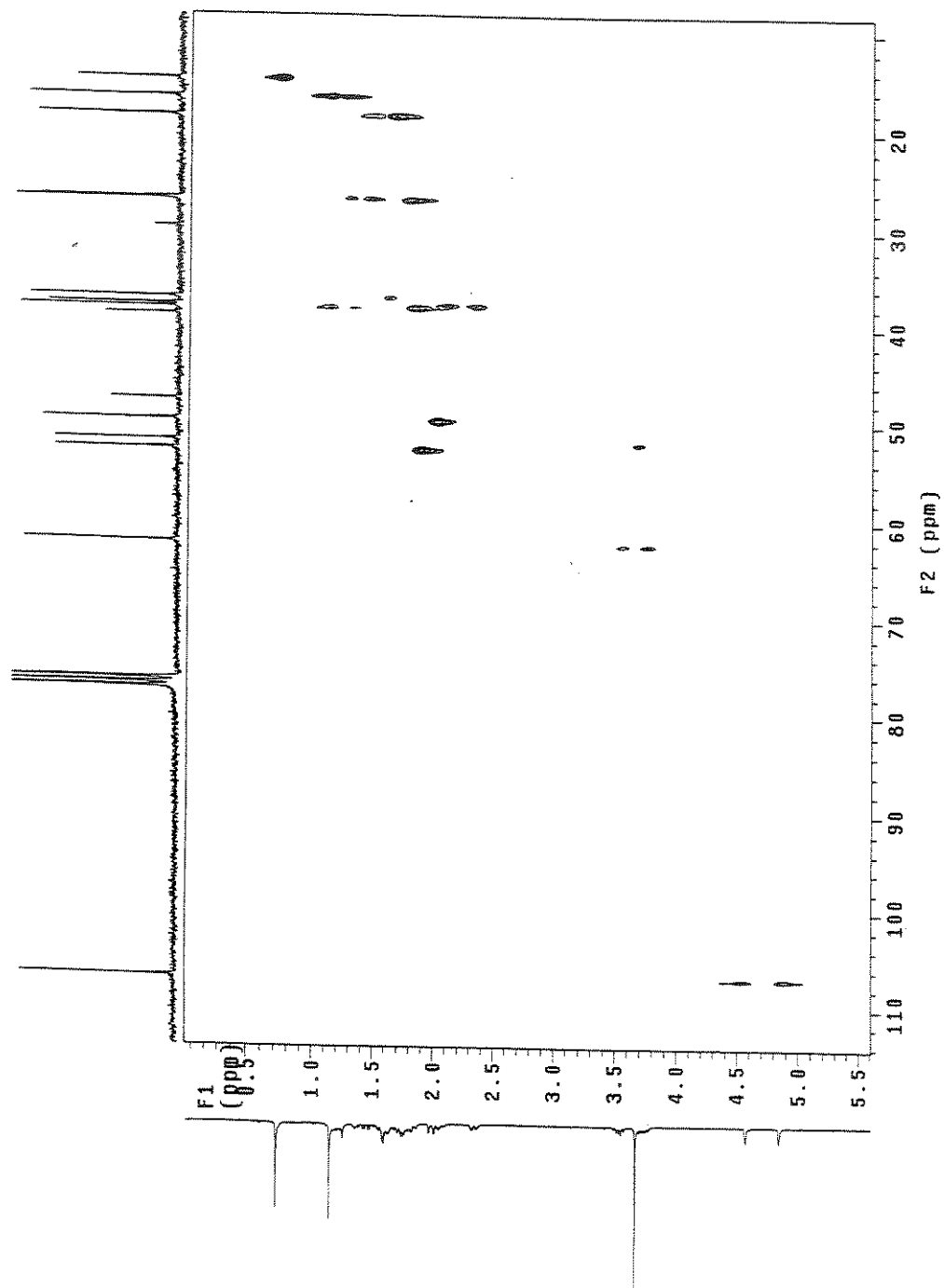
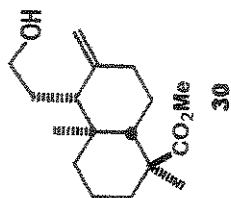
11/10/01 2:56 PM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Apod = Cosine
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 File Description: Rosana filme
 113 = 16



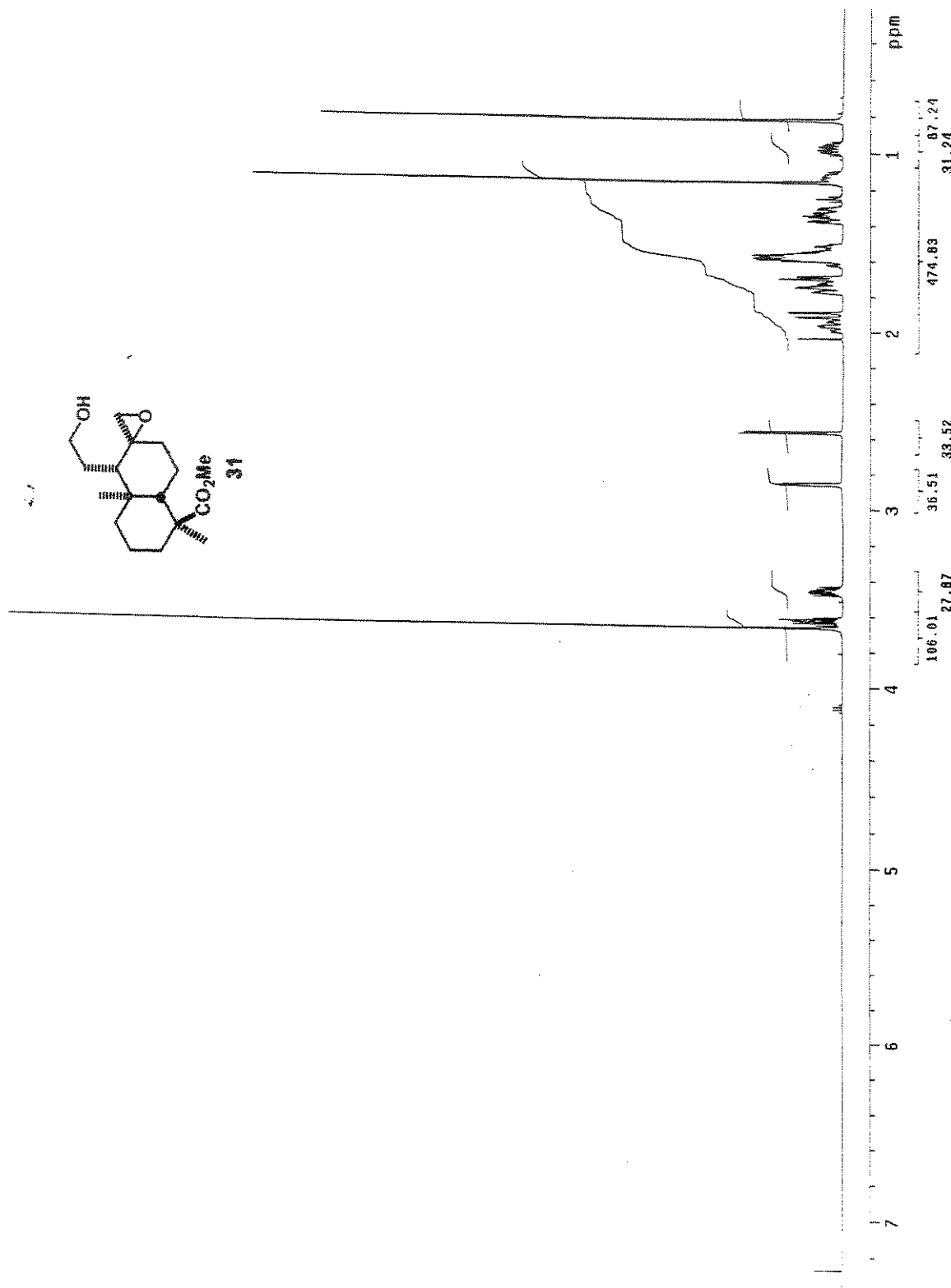
Composto 30 - COSY - E-138



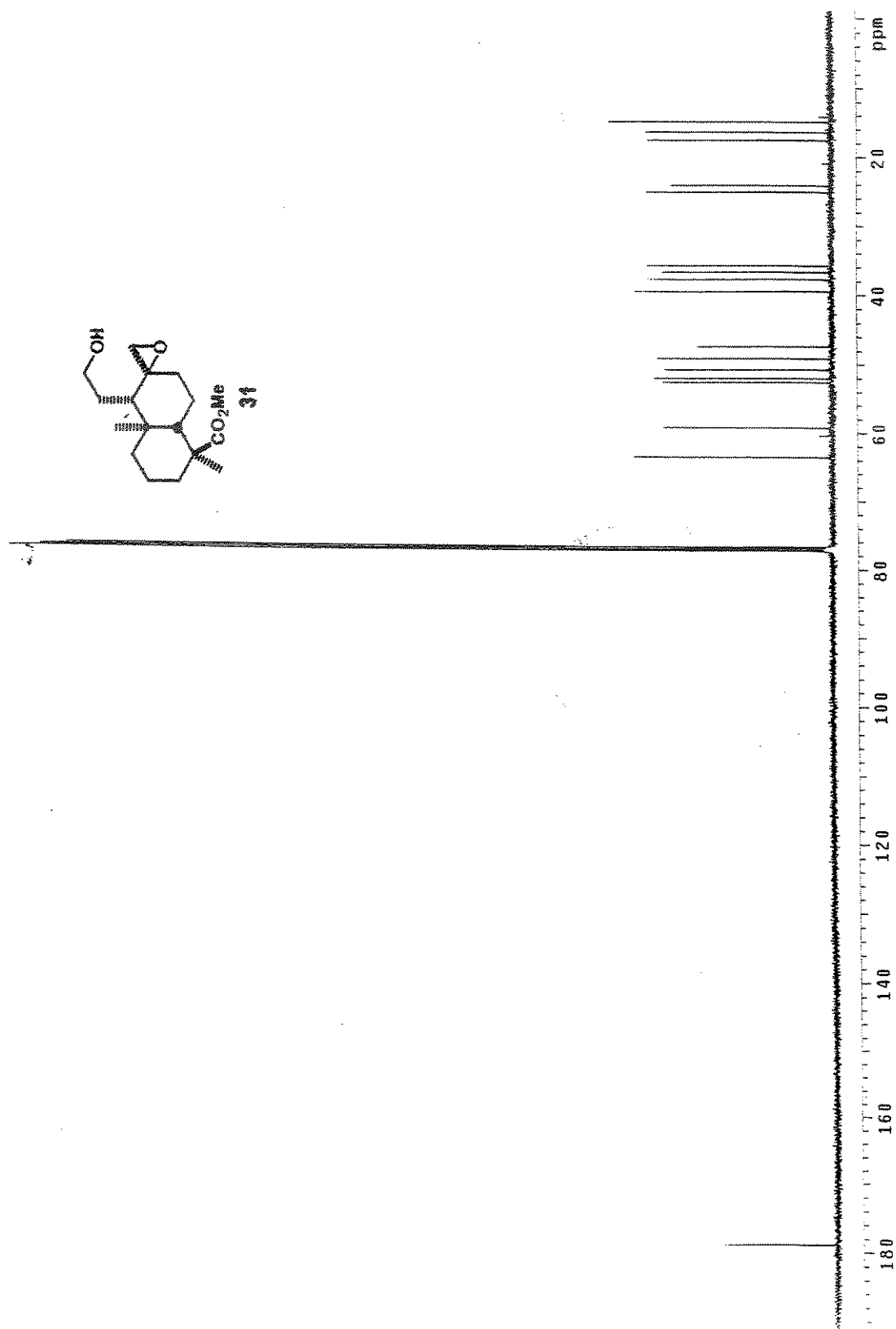
Composto 30 - HETCOR - E-139



Composto 31 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-140

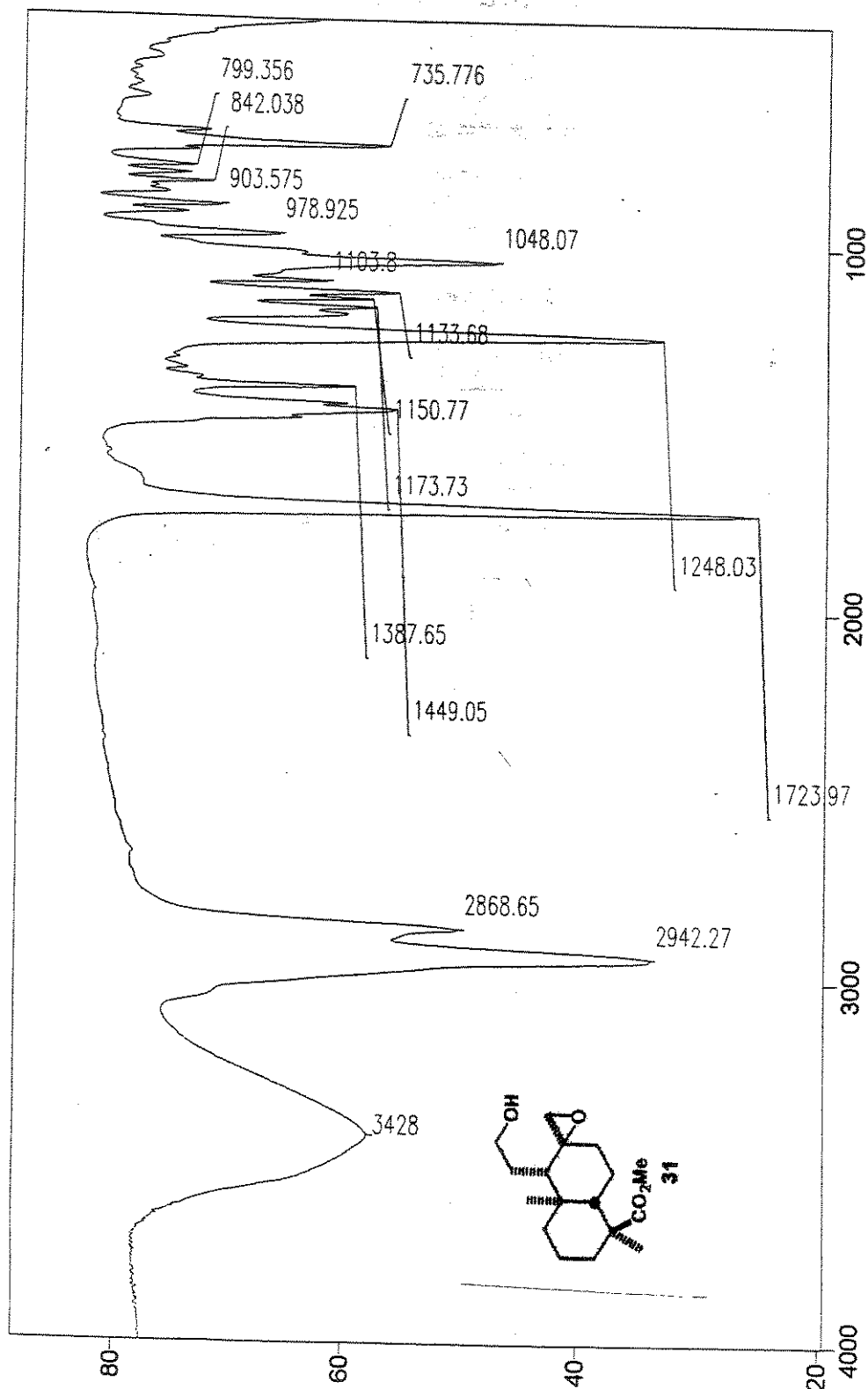


Composto 31 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-141

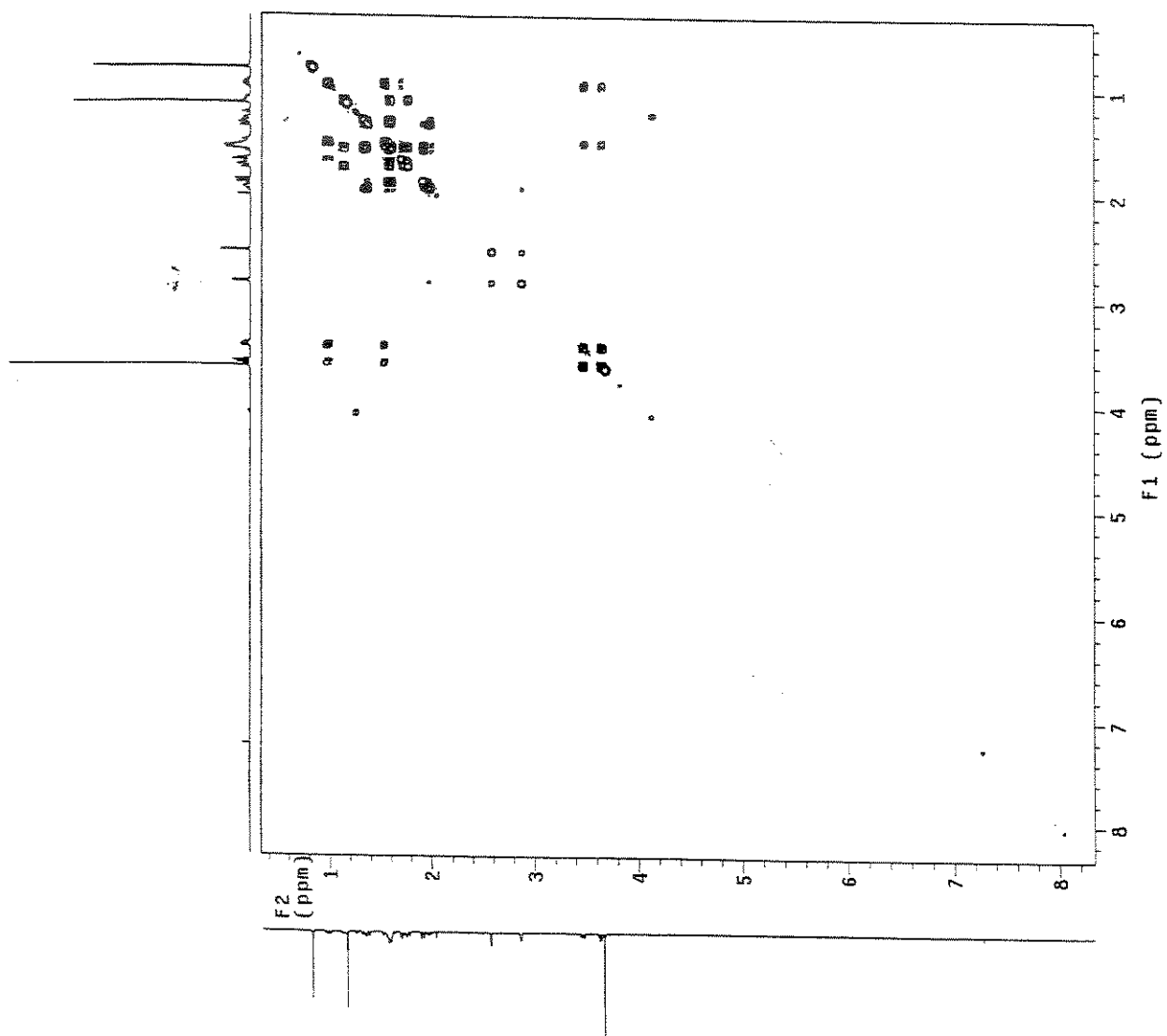
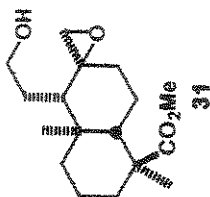


Composto 31 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-142

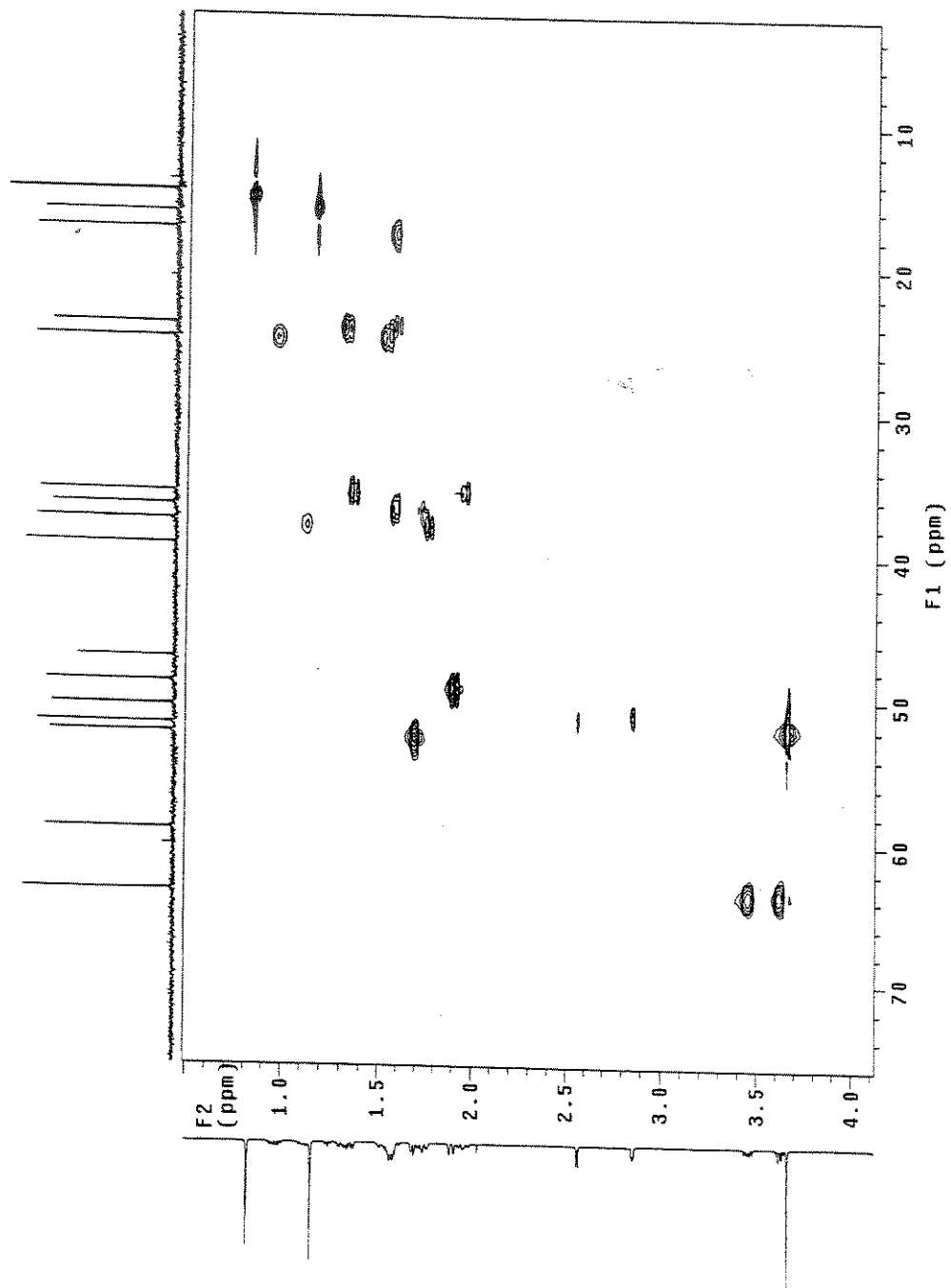
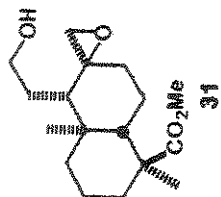
1 : R190
Sample Description: Rosana filme
11/10/01 2:48 PM
Mode = 2 (Mid-IR)
Res = 4 cm-1 20 scans/min
Apod = Cosine
113 = 16



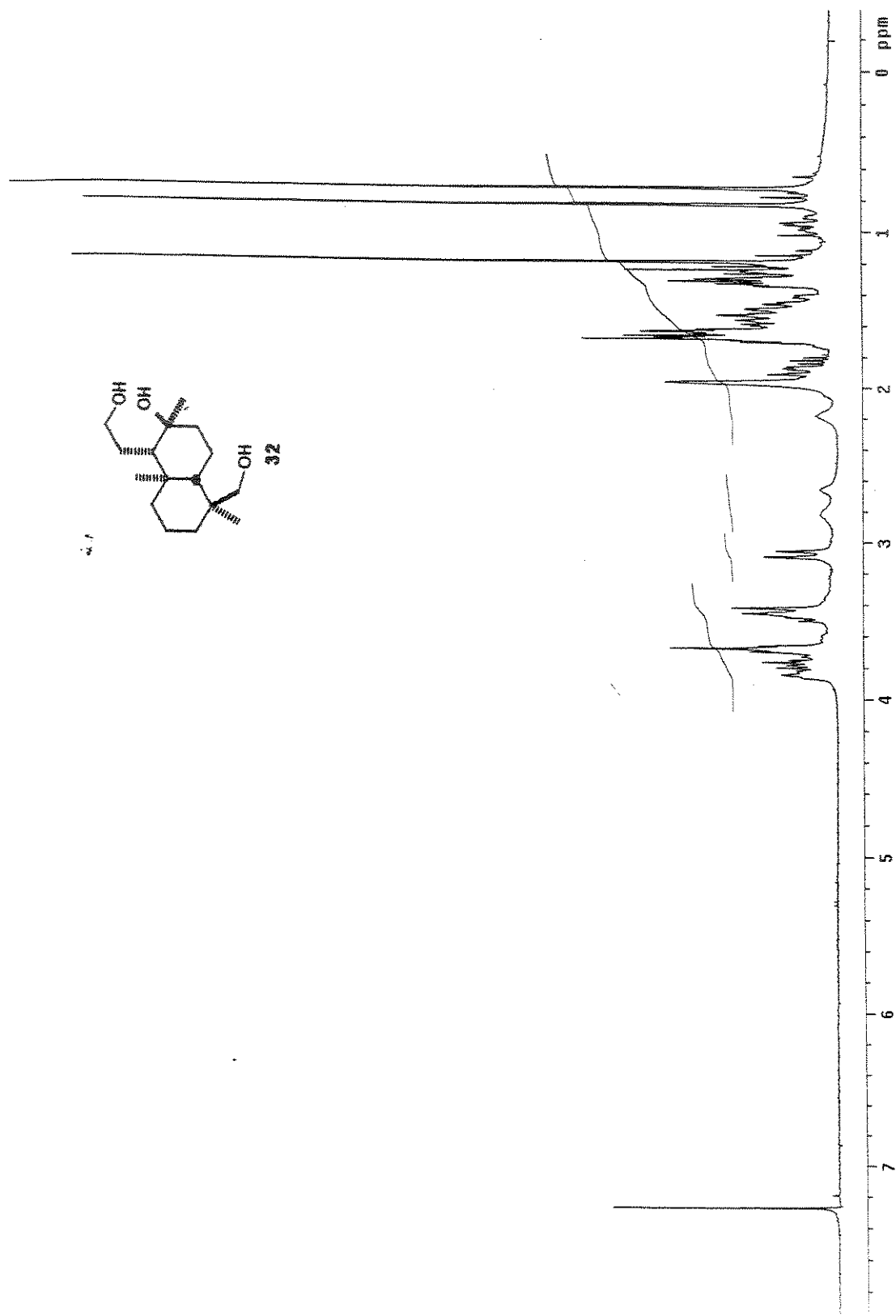
Composto 31 - COSY - E-143



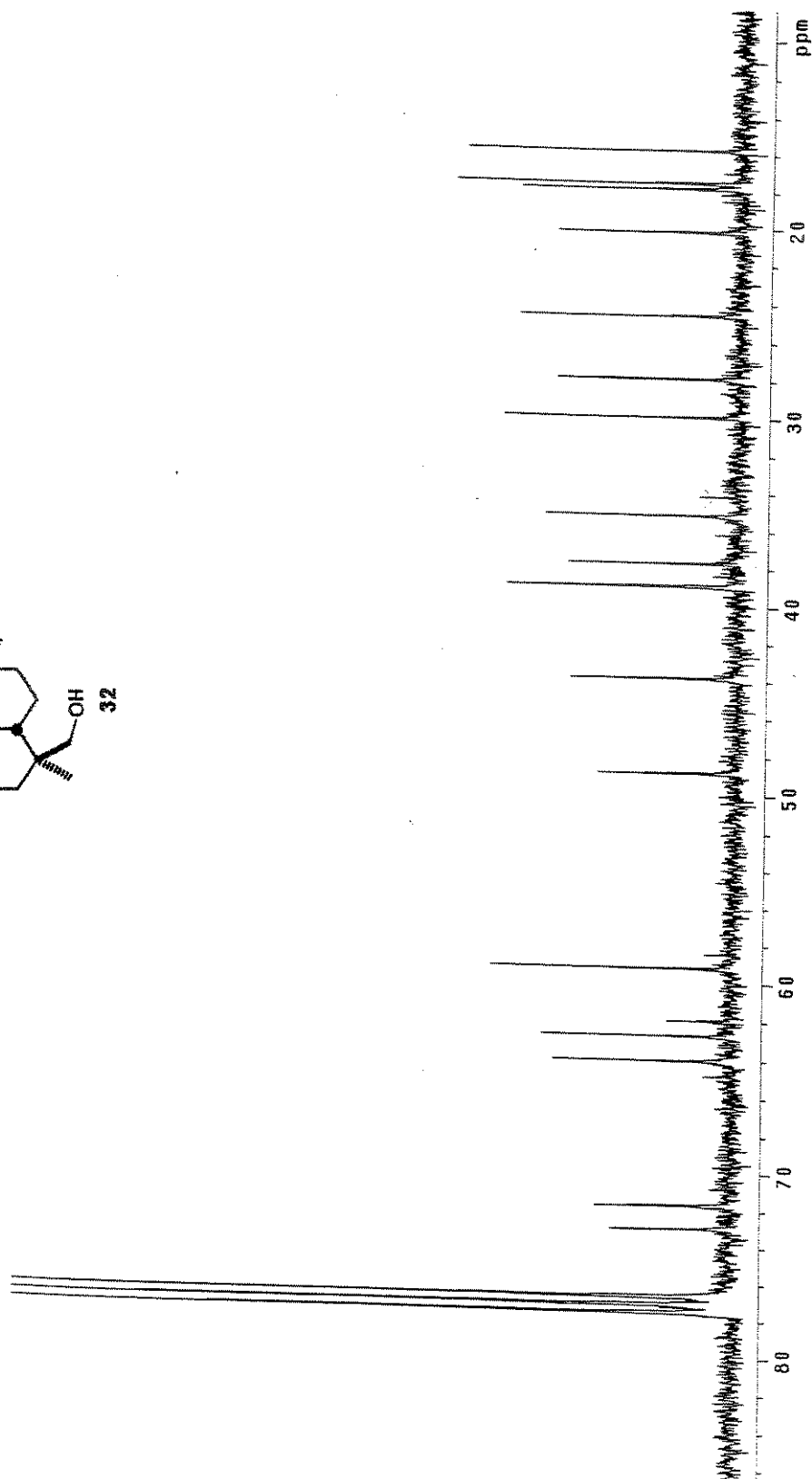
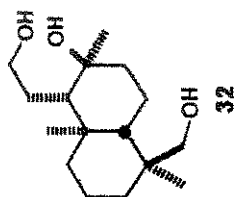
Composto 31 - HSQC - E-144



Composto 32 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-145

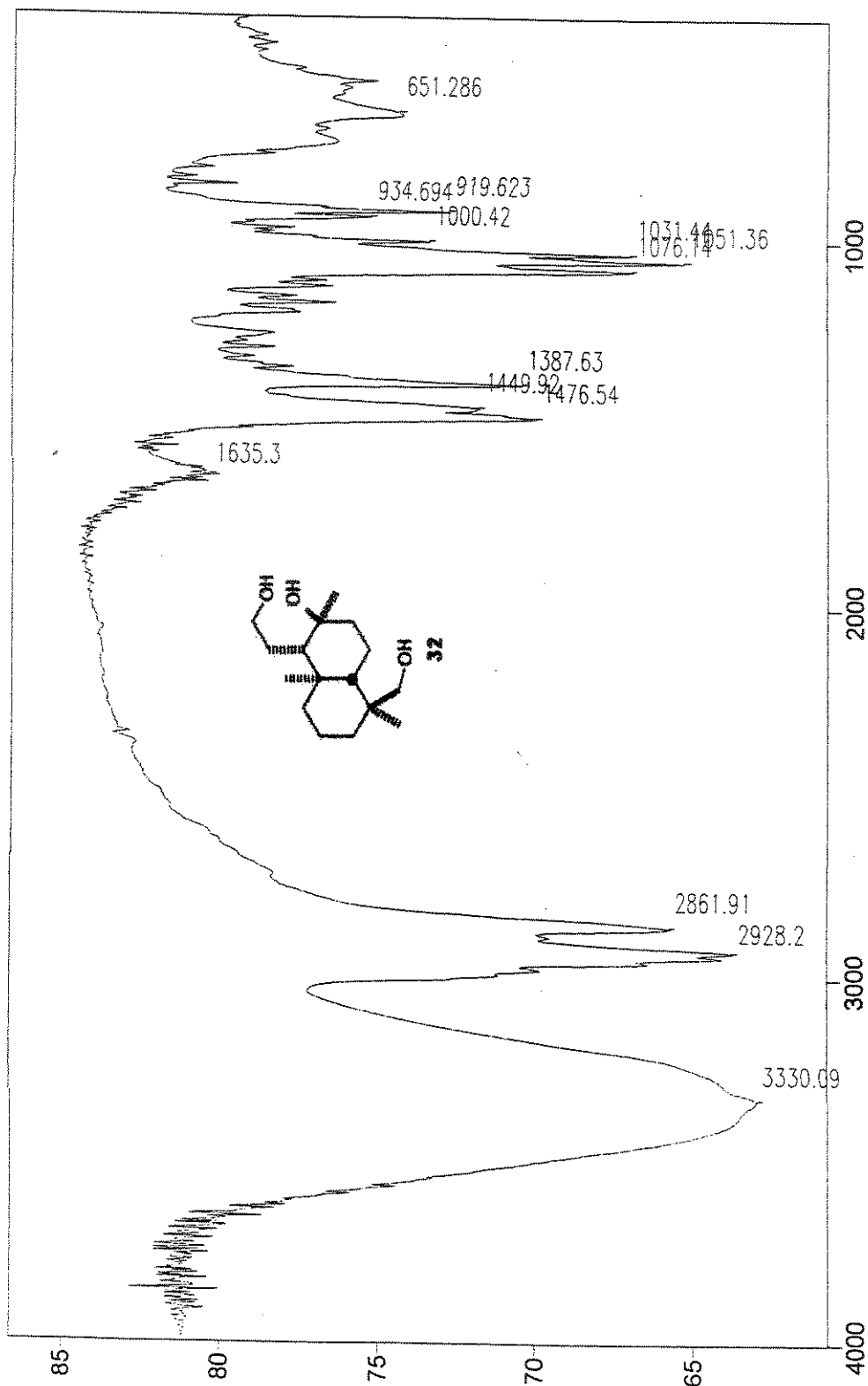


Composto 32 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-146



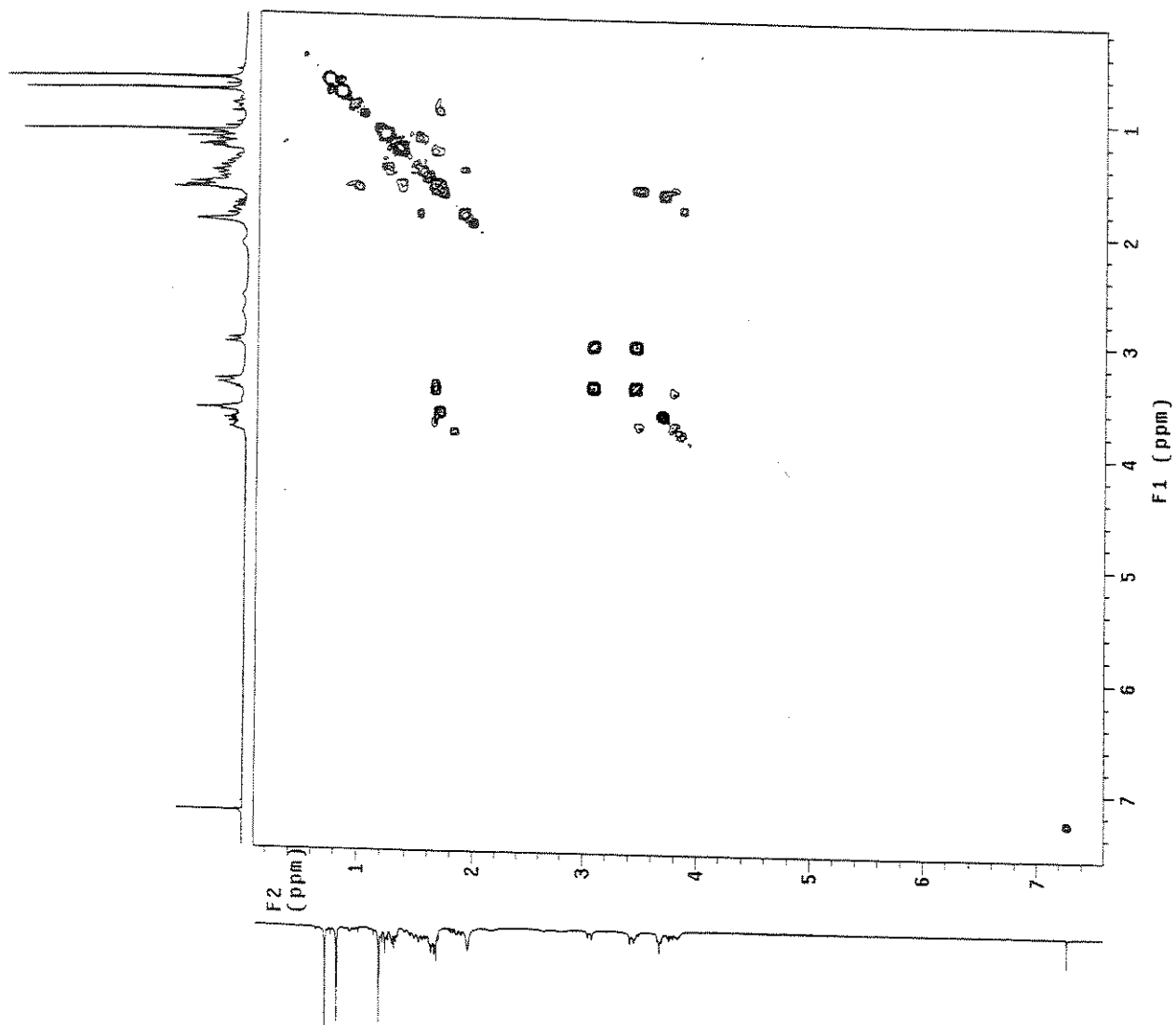
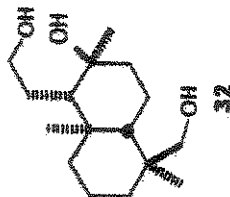
Composto 32 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-147

2/7/02 9:45 AM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Apod = Cosine
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 File Description: Rosana kbr
 Scan = 16

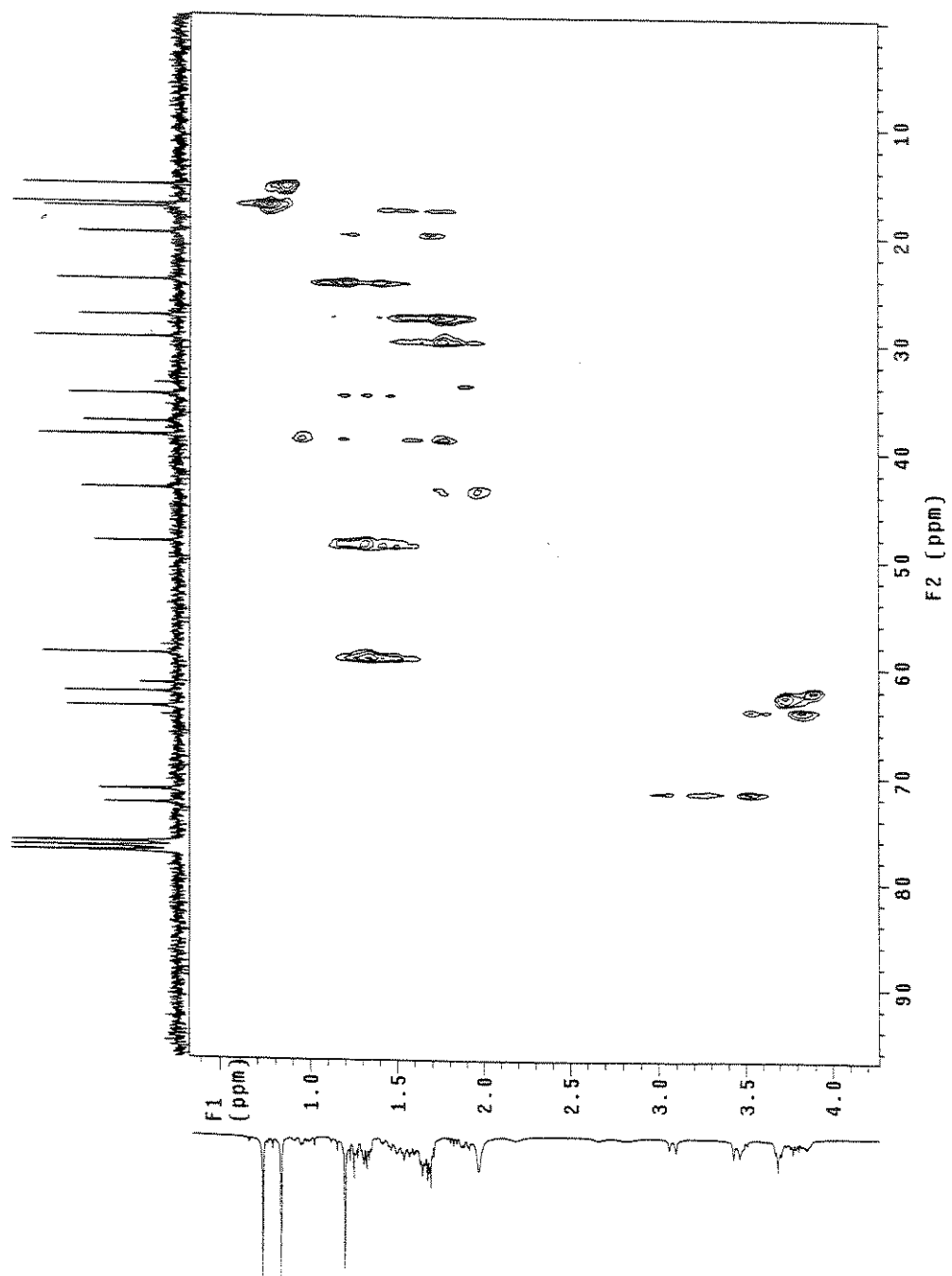
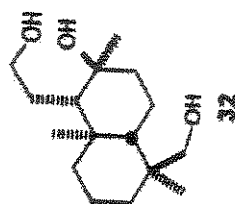


Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

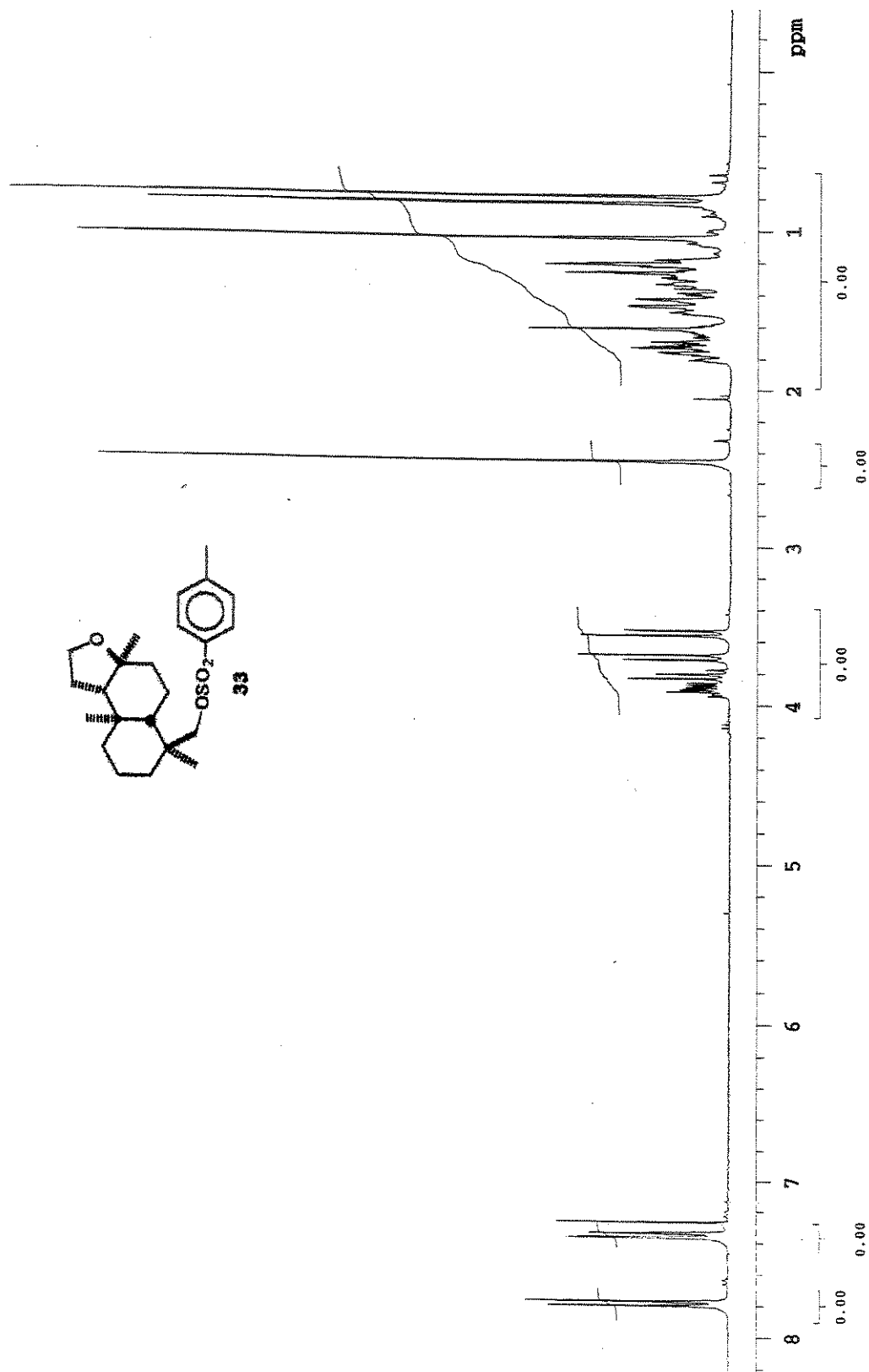
Composto 32 - COSY - E-148



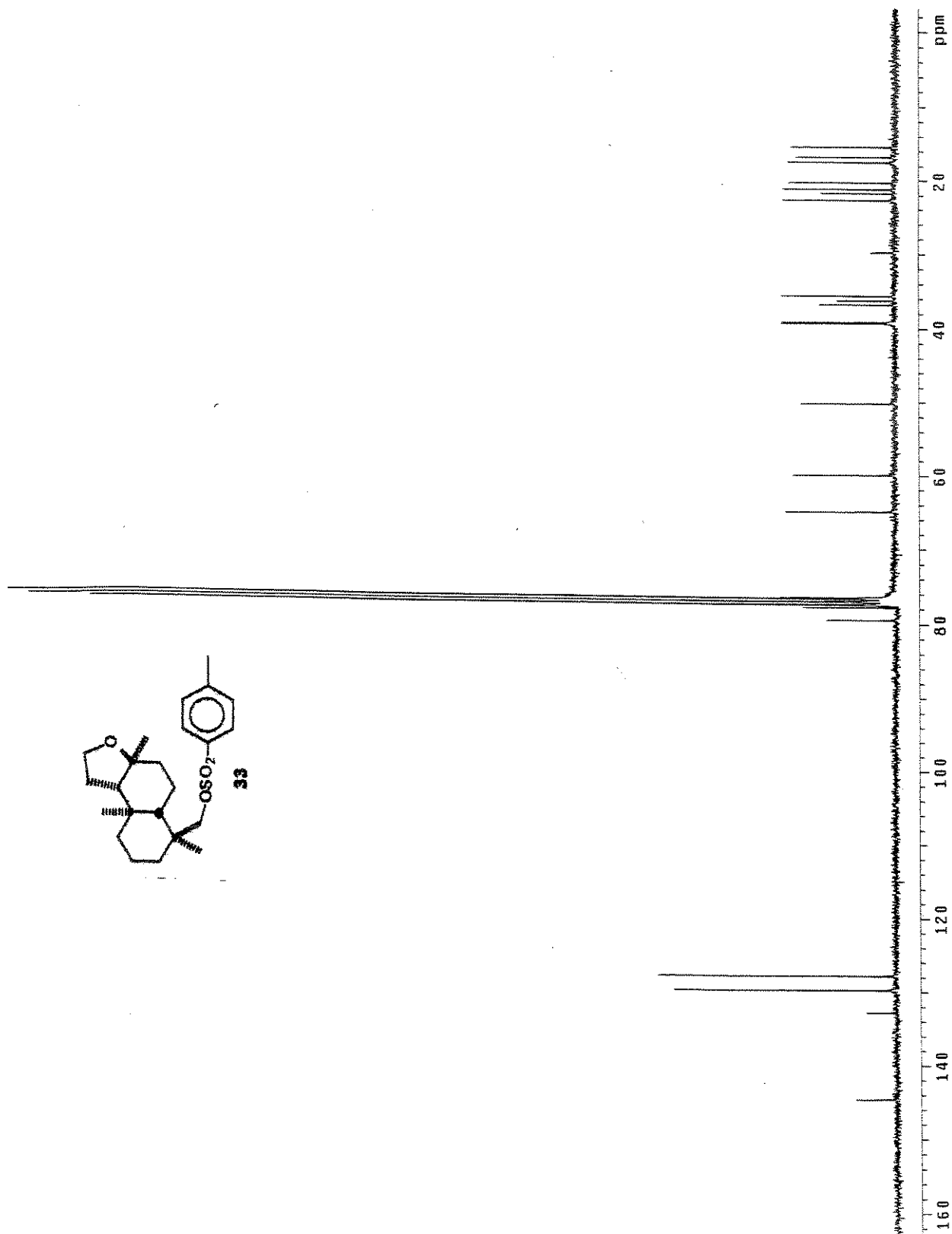
Composto 32 - HETCOR - E-149



Composto 33 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-150

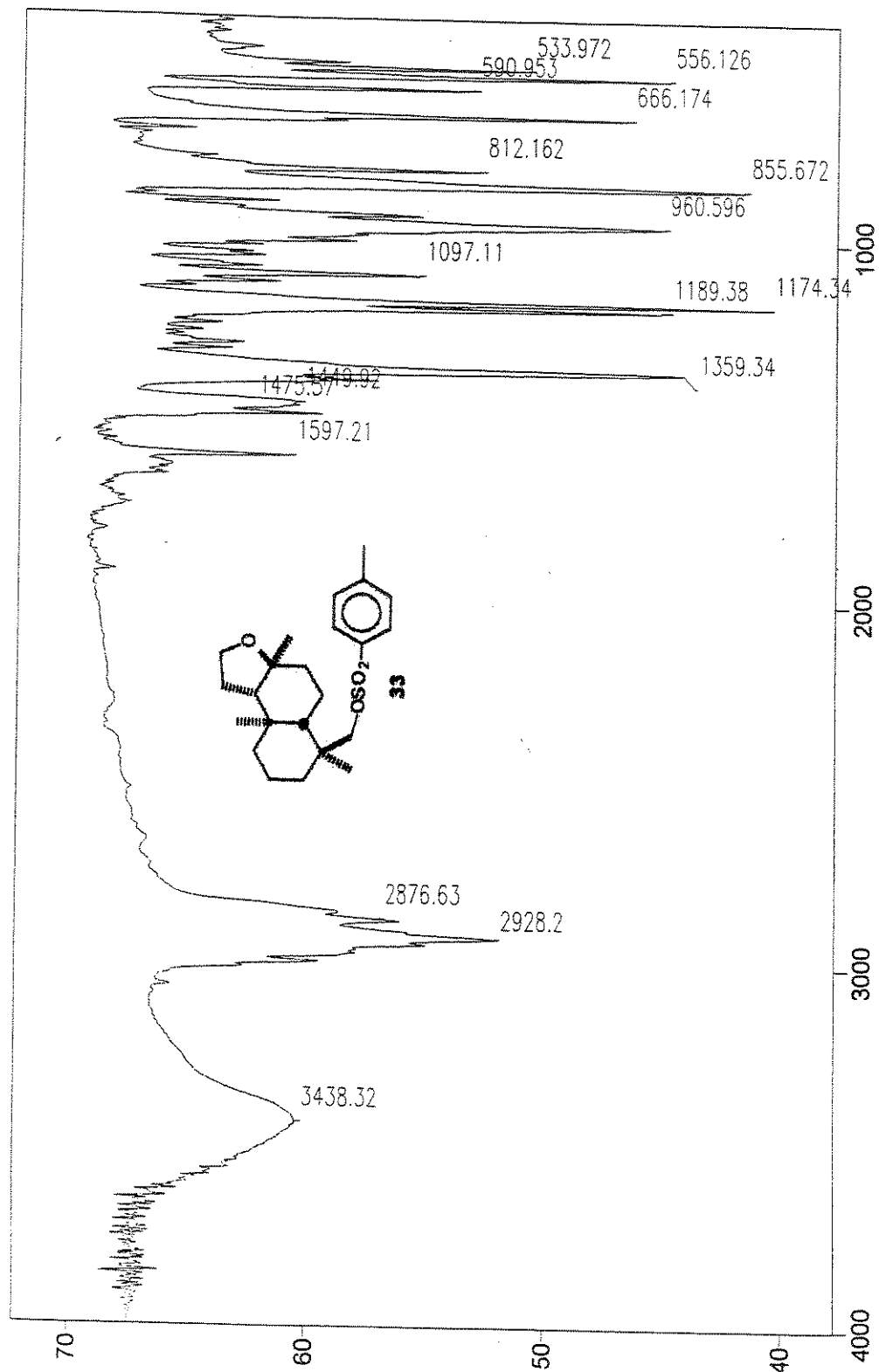


Composto 33 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-151

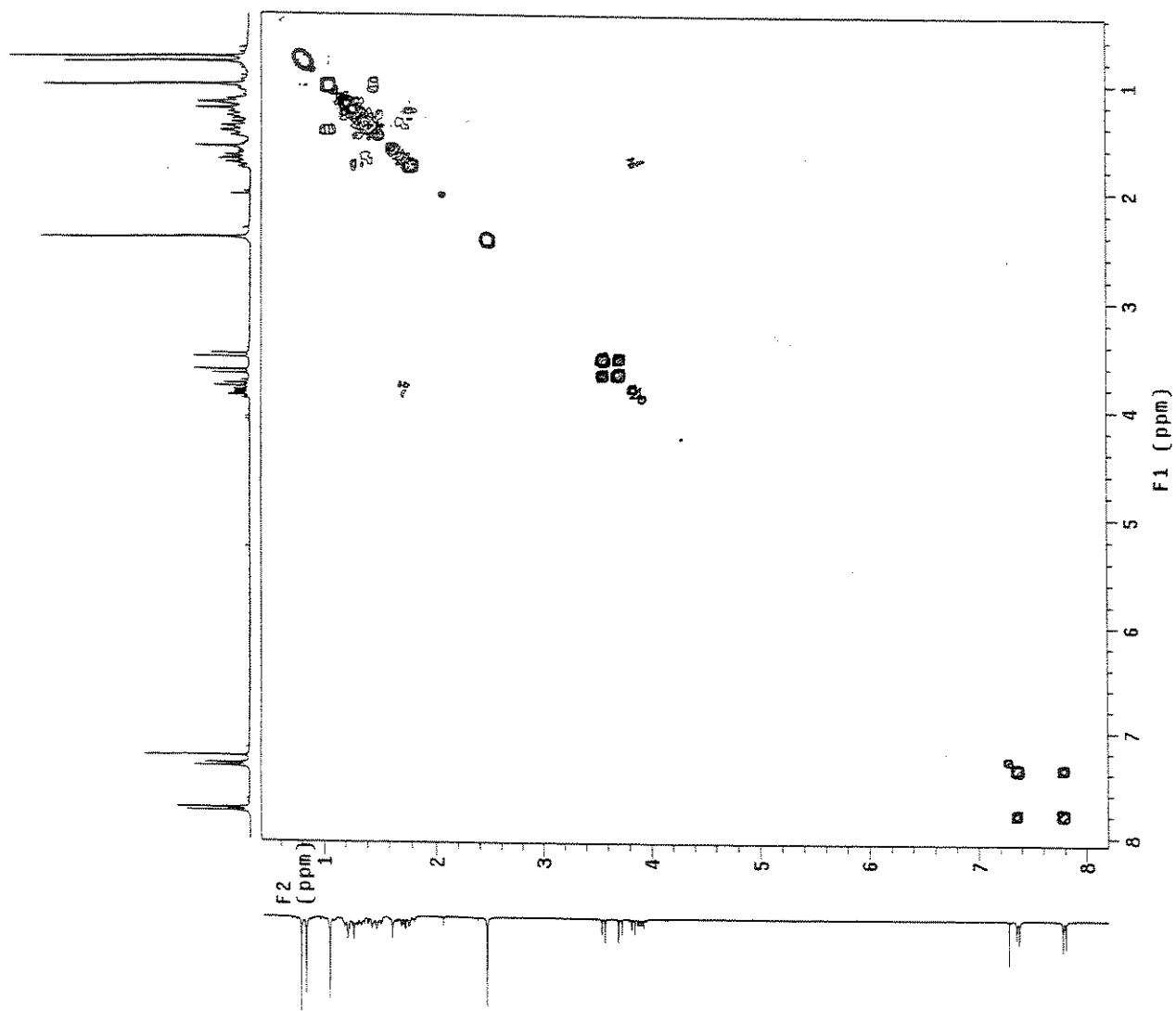
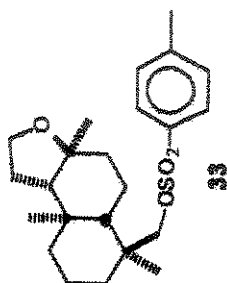


Composto 33 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-152

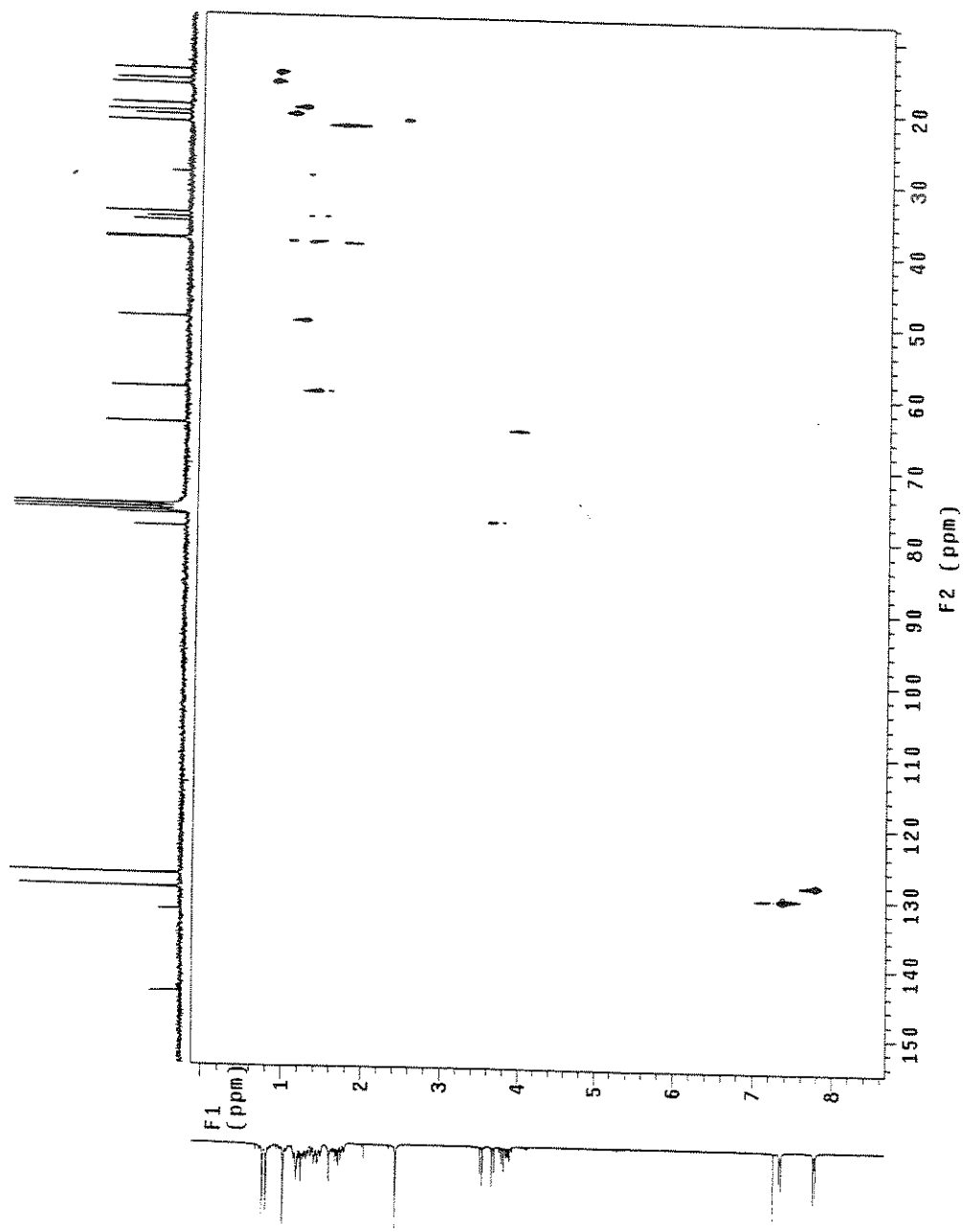
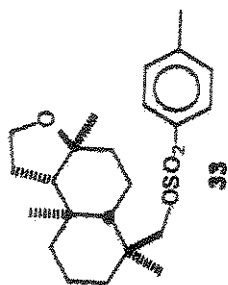
11/10/01 3:07 PM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 Apod = Cosine
 File Description: Rosana KBr
 File Name: 16



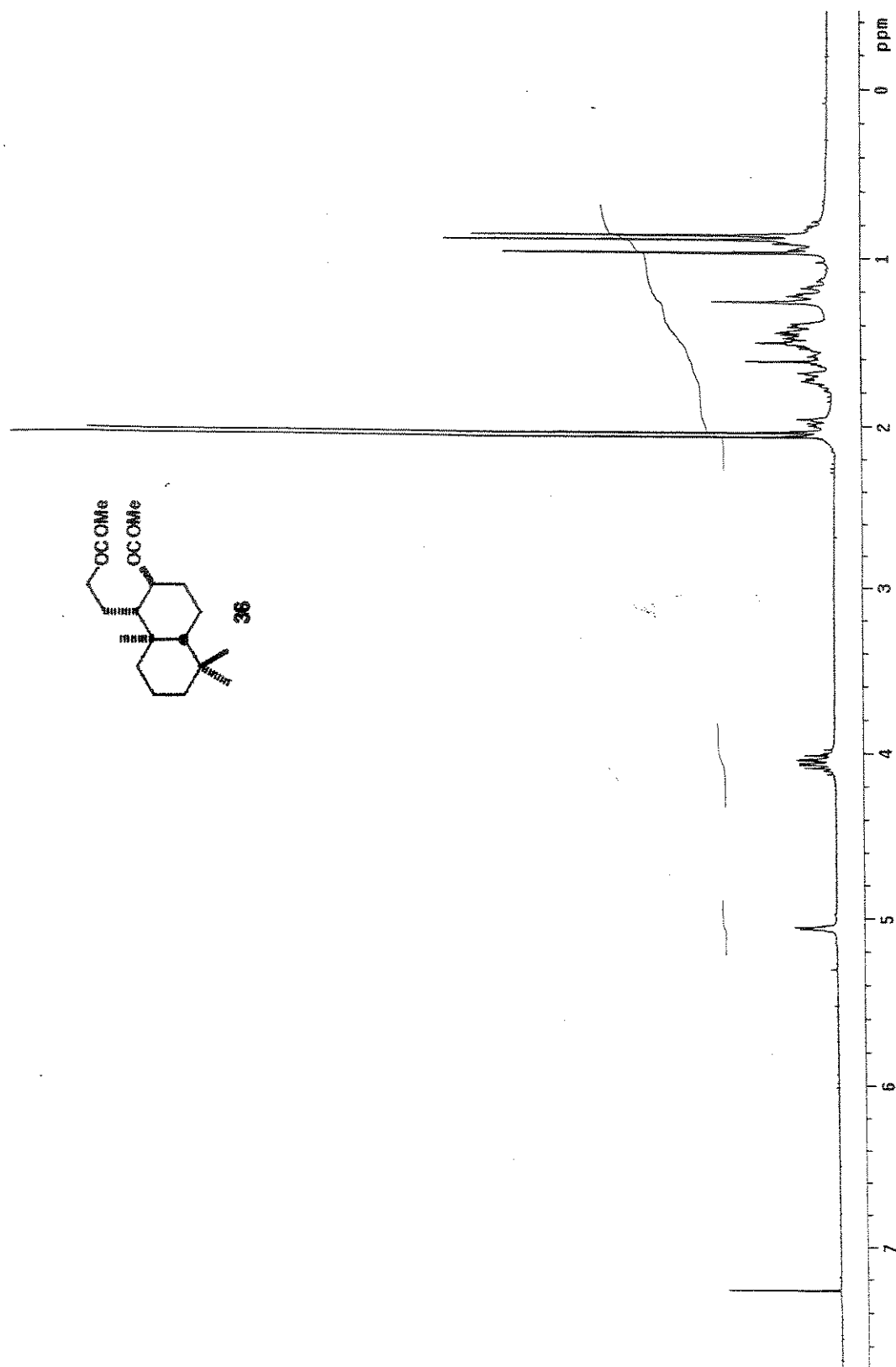
Composto 33 - COSY - E-153



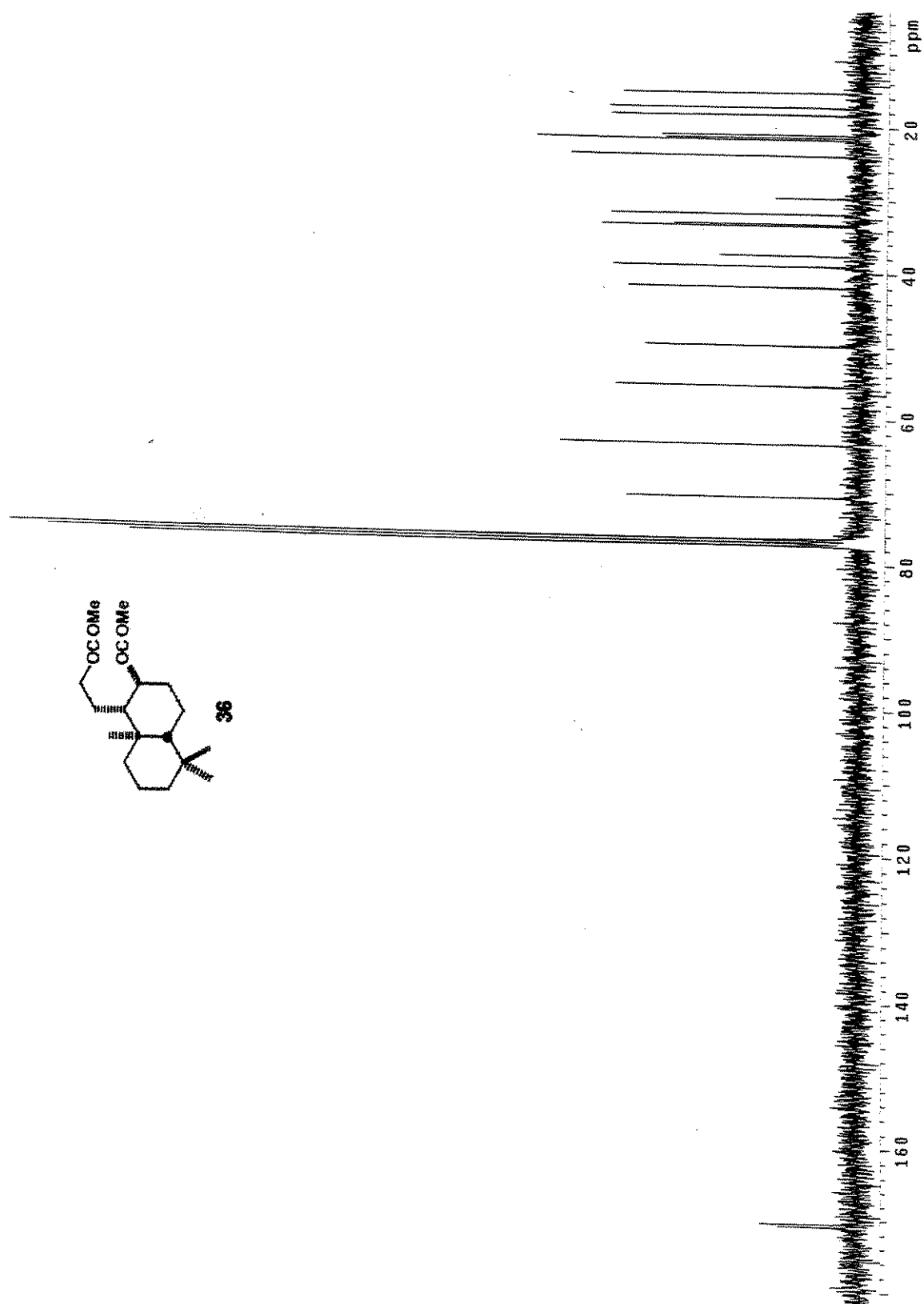
Composto 33 - HETCOR - E-154



Composto 36 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-155

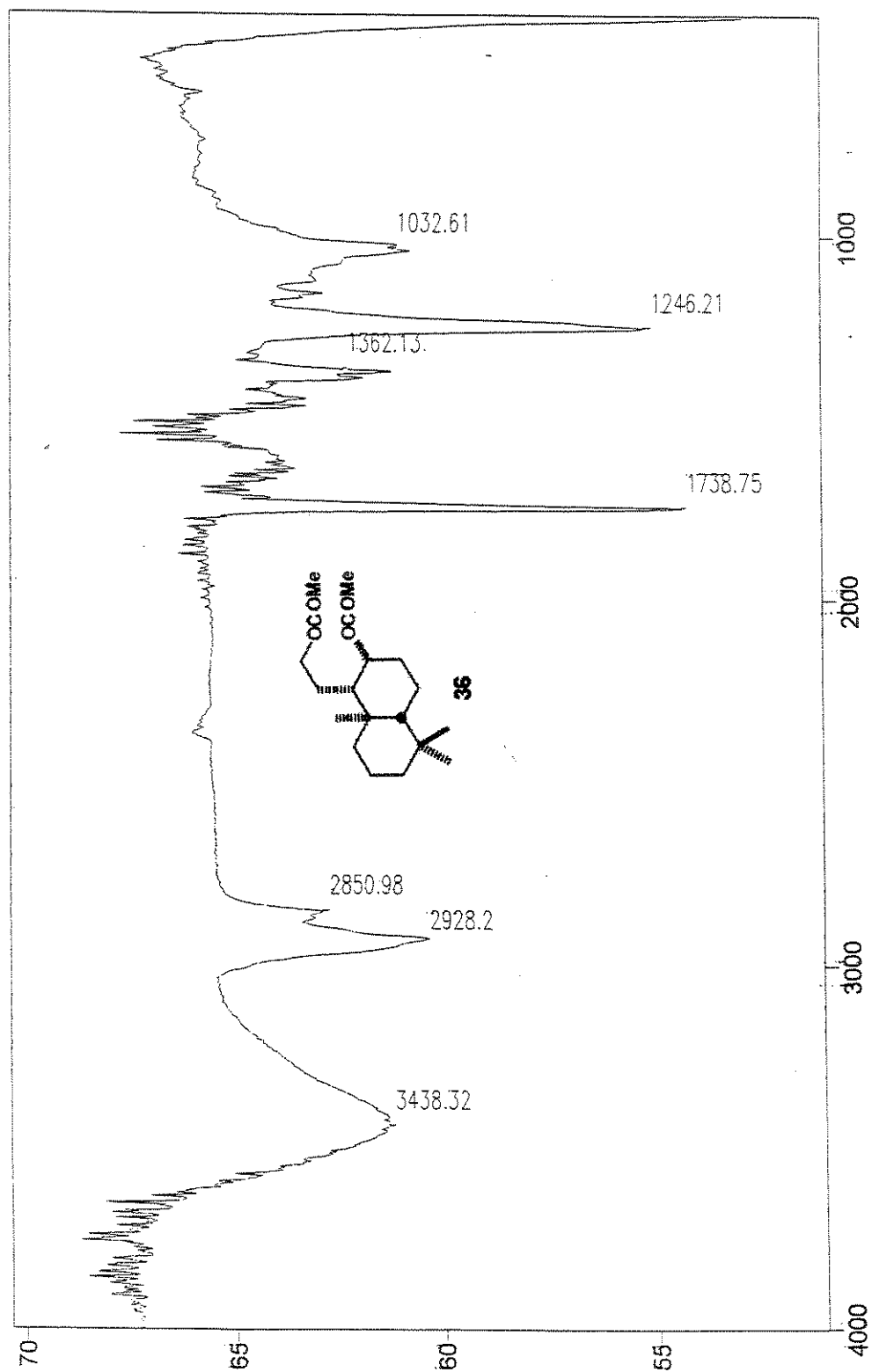


Composto 36- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - 156

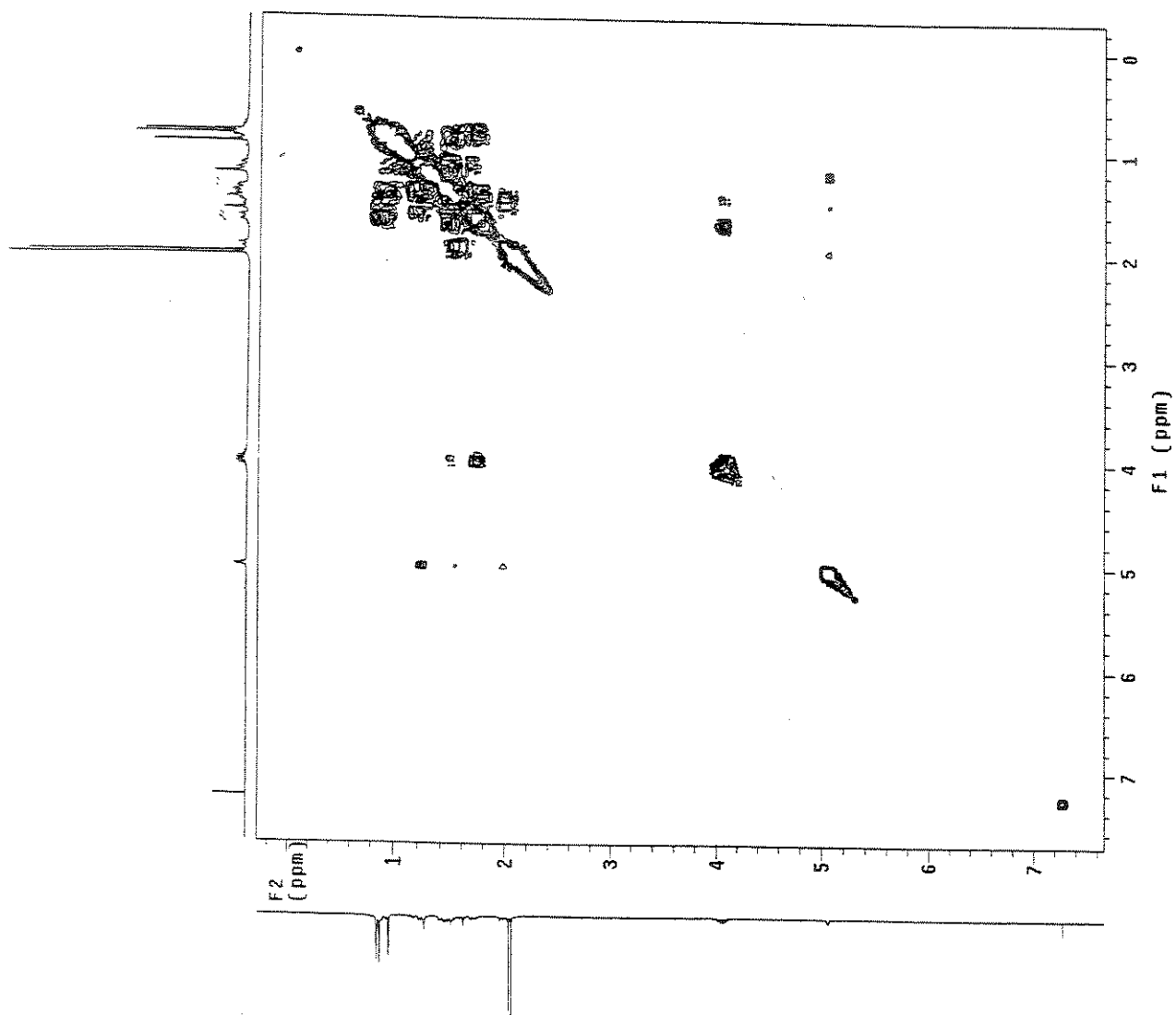
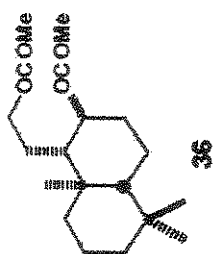


Composto 36- Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-157

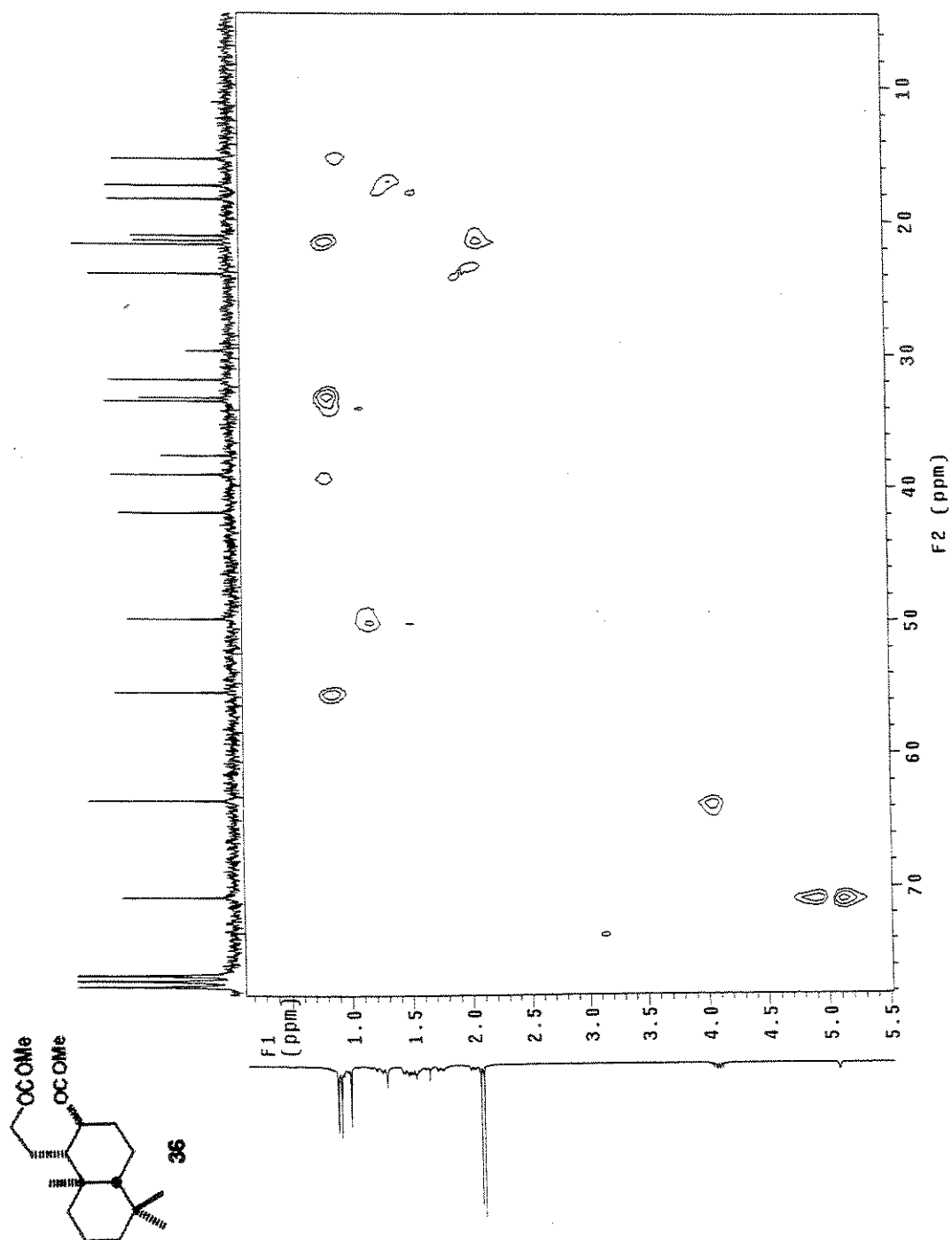
1: R206
11/28/01 11:10 AM
Mode = 2 (Mid-IR)
Apod = Cosine
Sample Description: Rosana filme
Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
Scan = 16



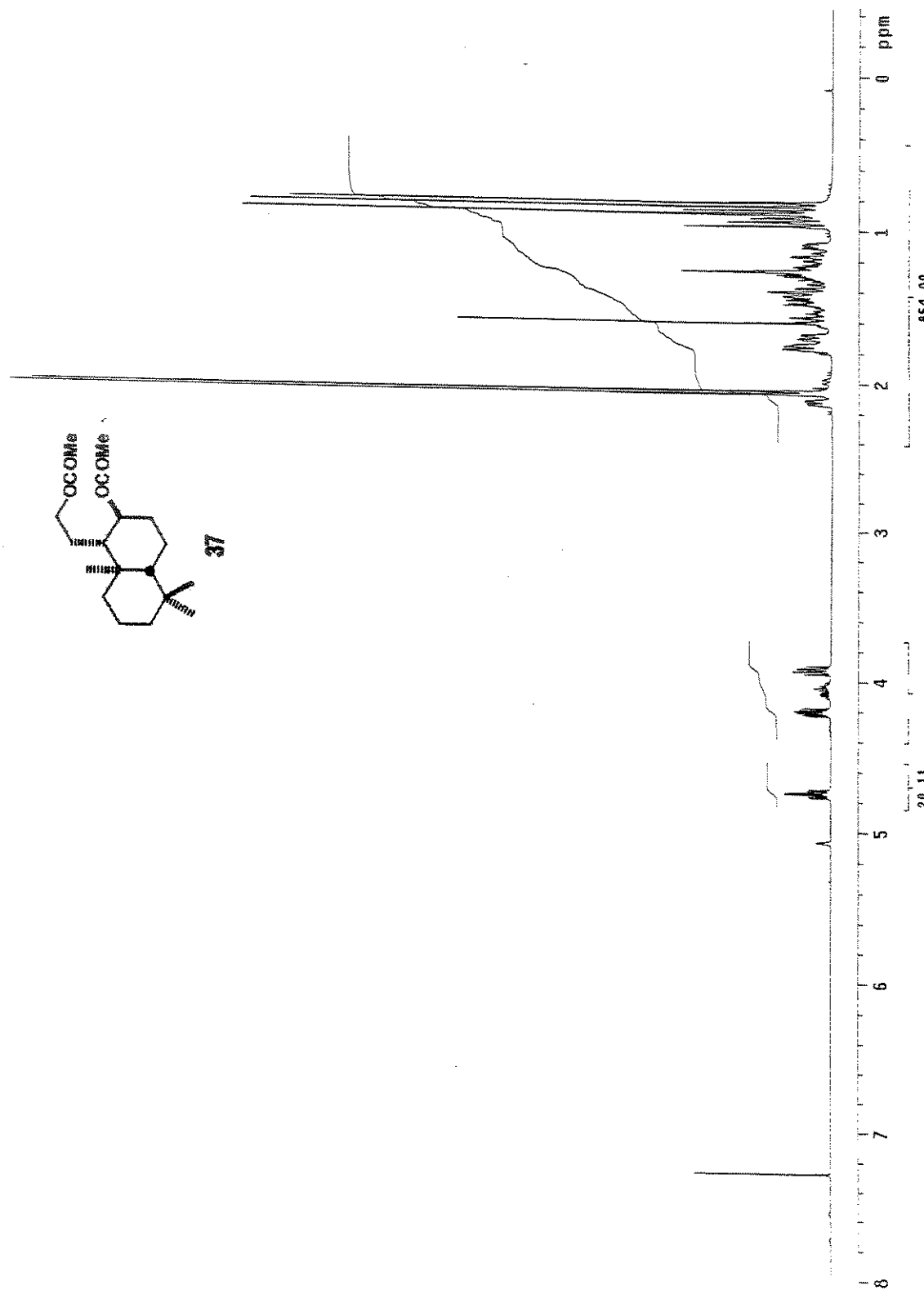
Composto36 - COSY - E-158



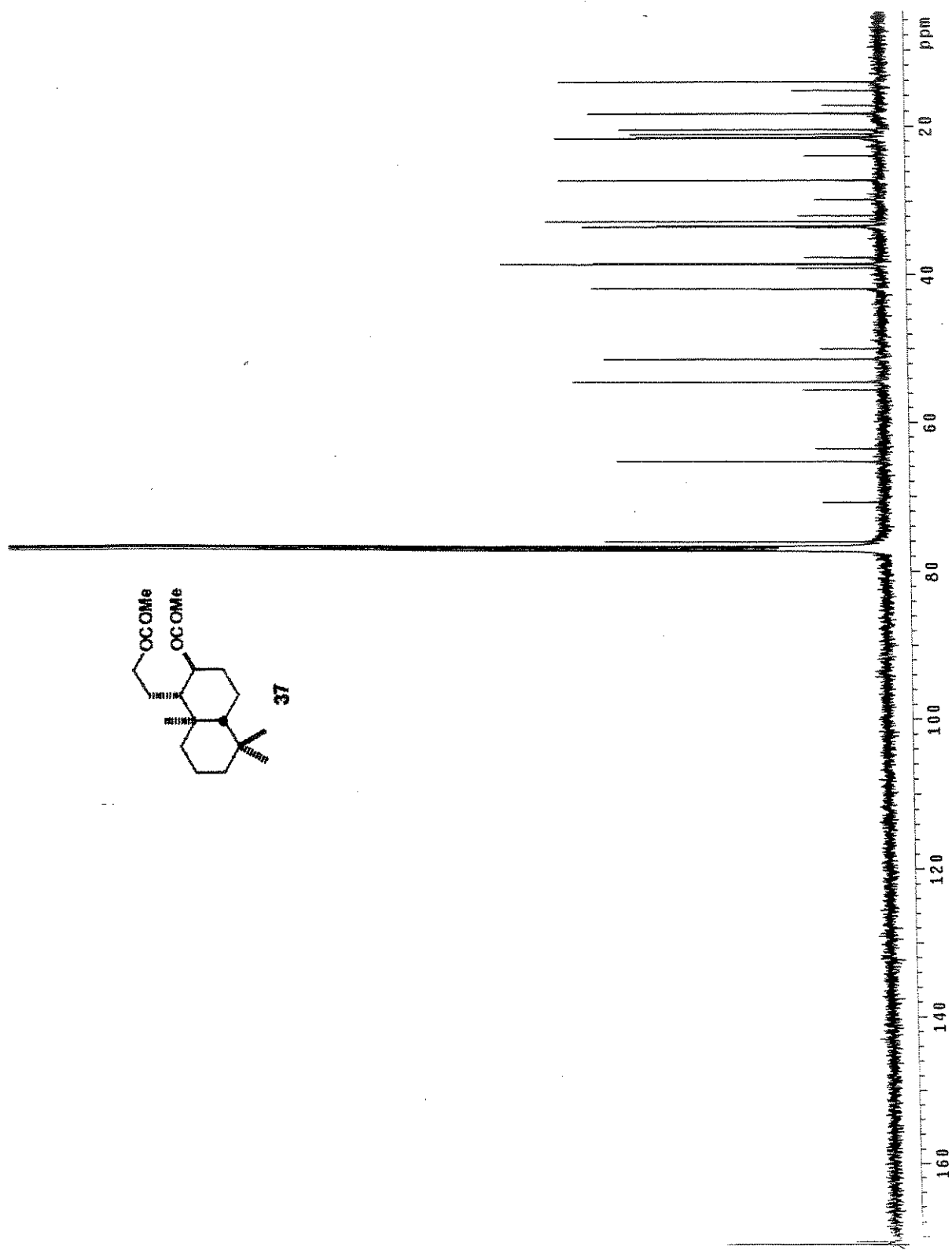
Composto 36 - HETCOR - E-159



Composto 37 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-160

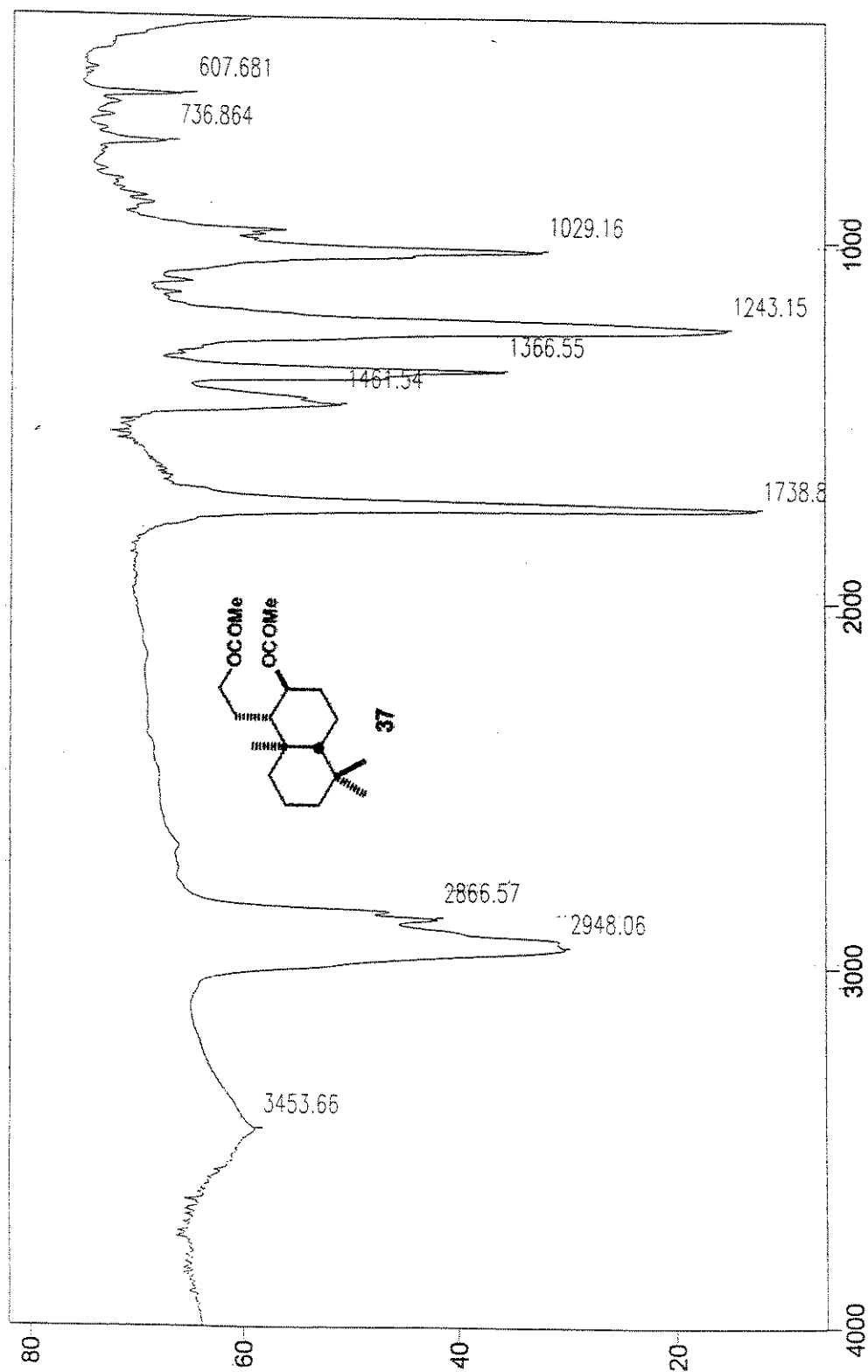


Composto 37 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-161

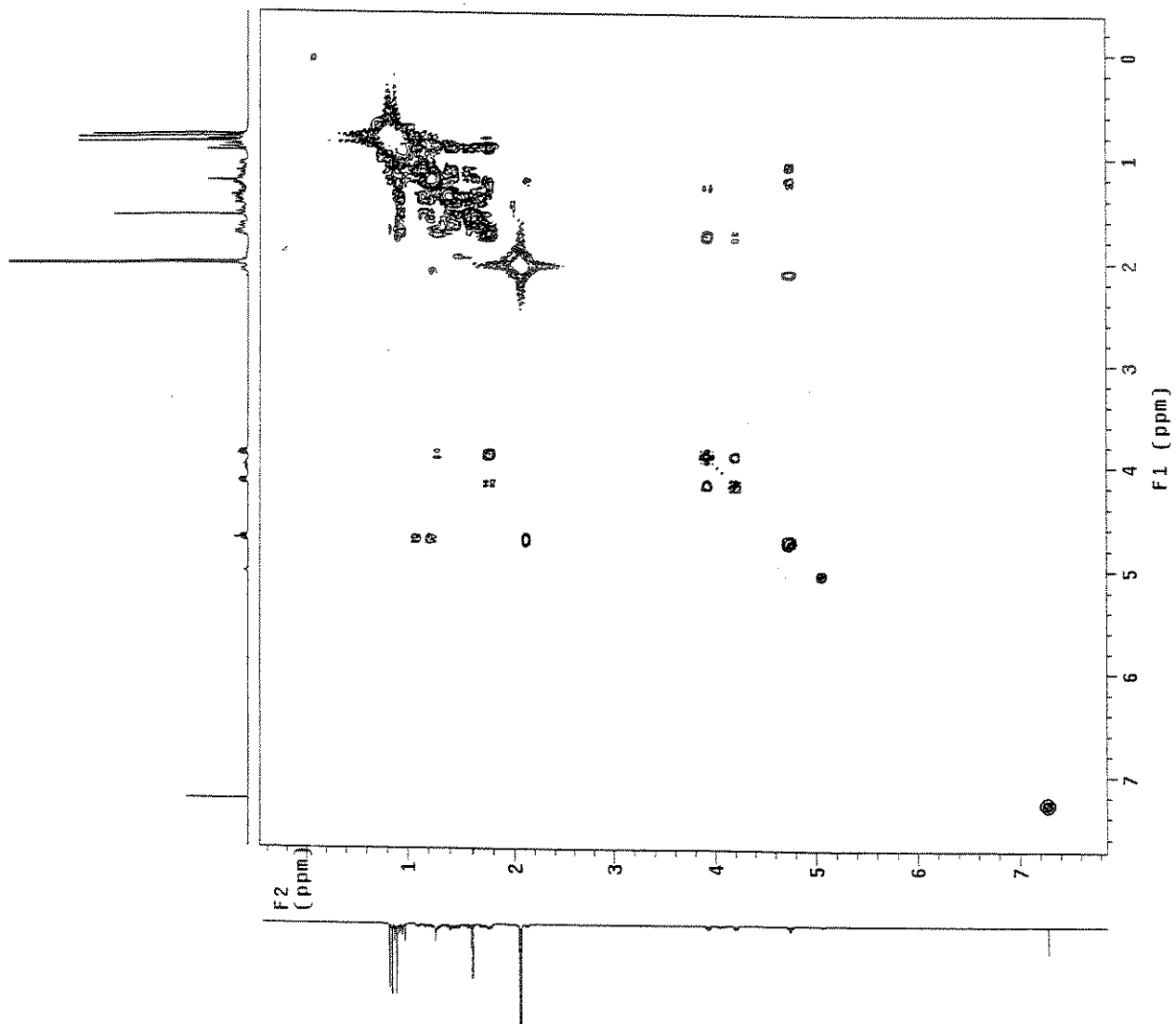
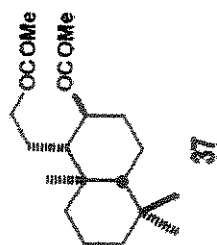


Composto 37 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-162

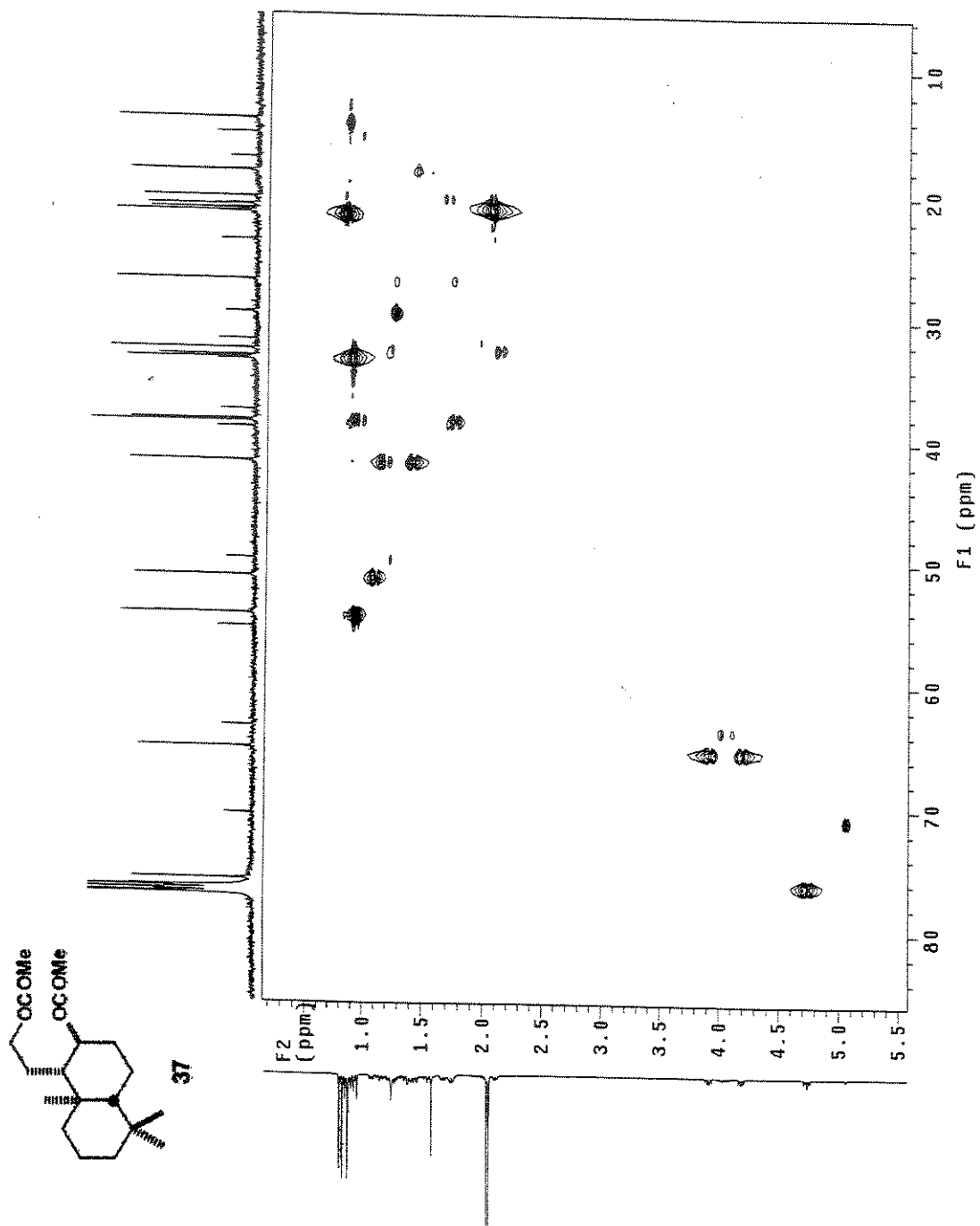
1: R205A
11/28/01 11:07 AM
Mode = 2 (Mid-IR)
Description: Rosana filme
16
Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
Apod = Cosine



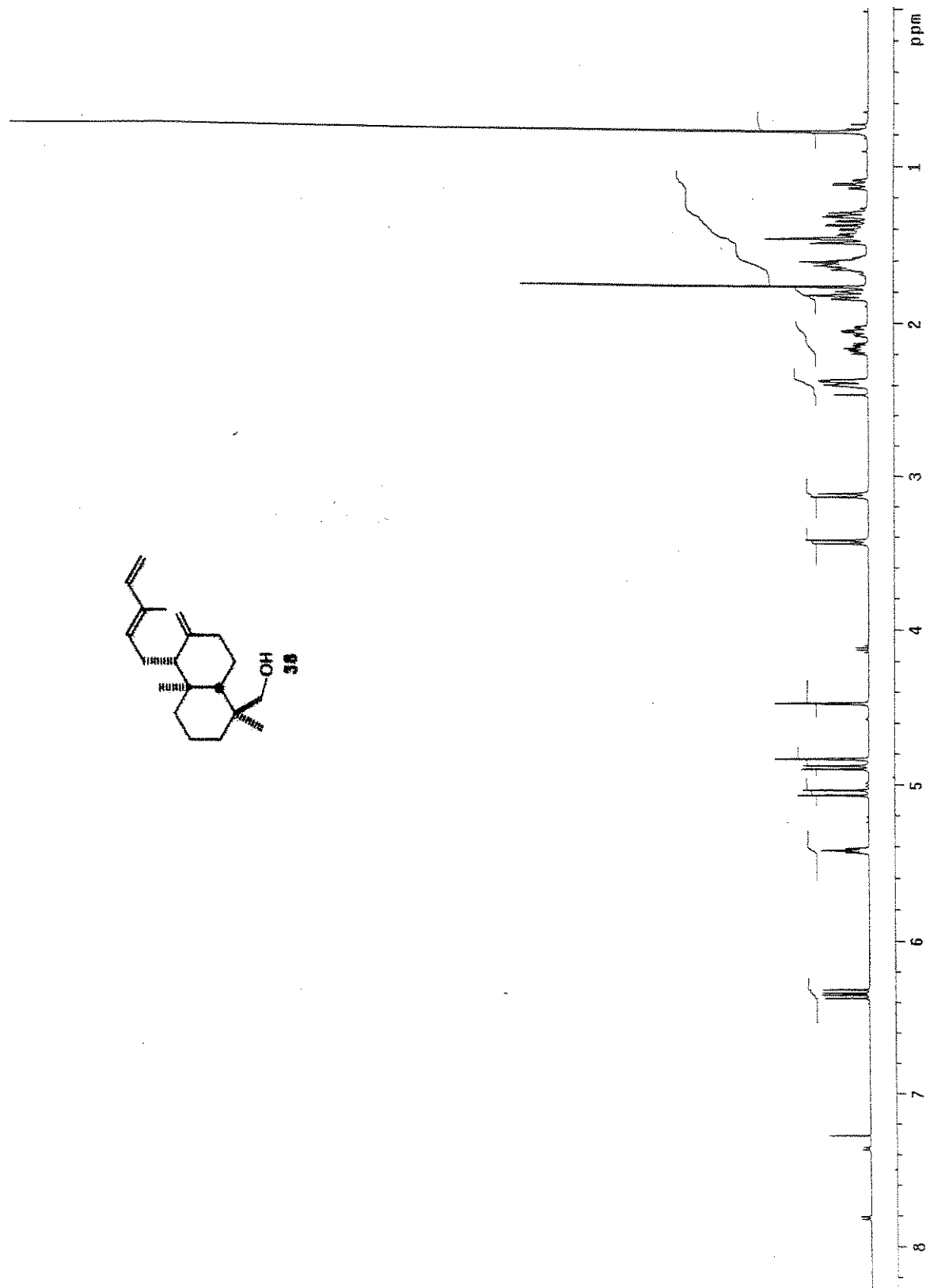
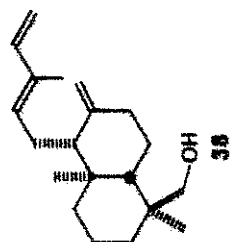
Composto 37- COSY - E-163



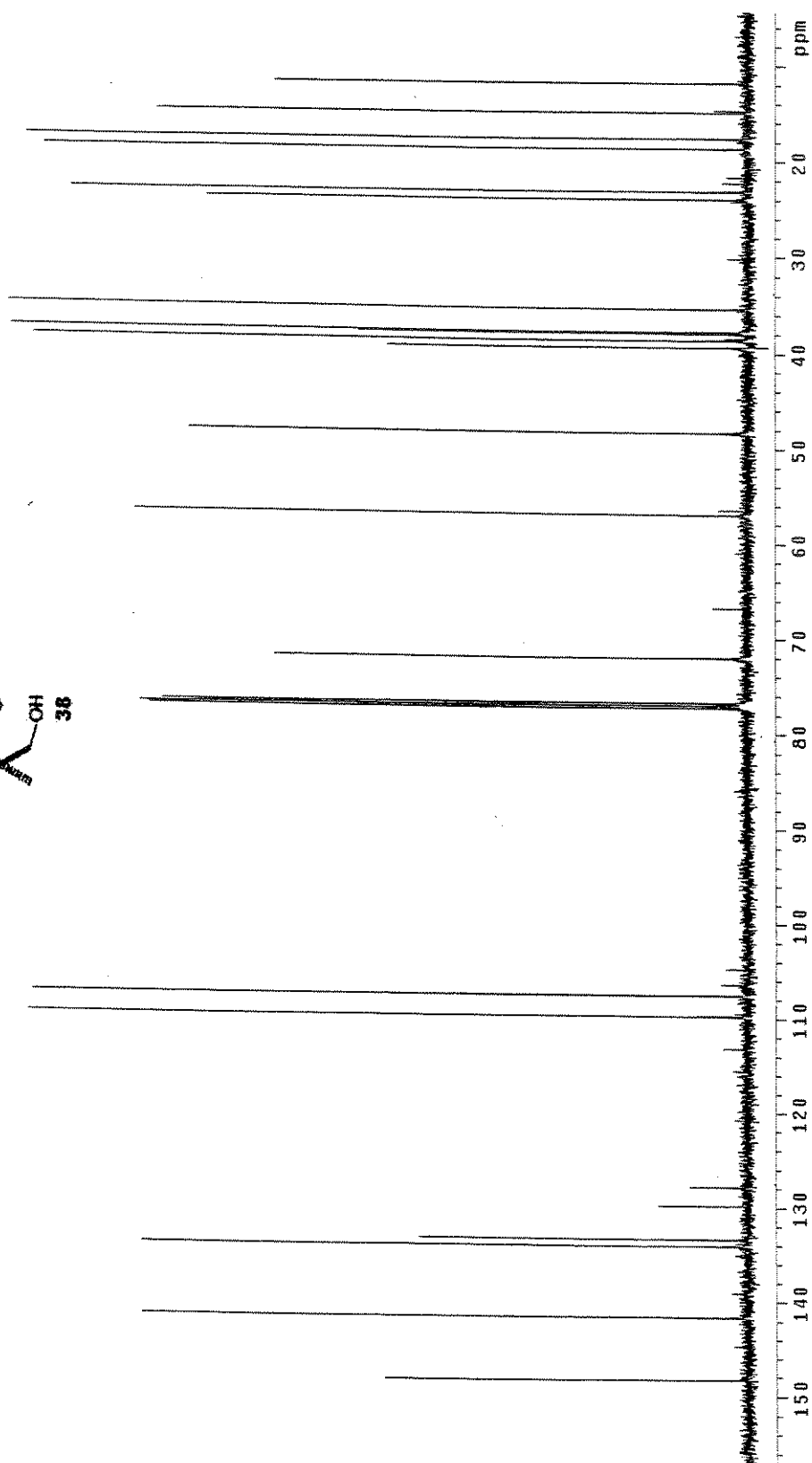
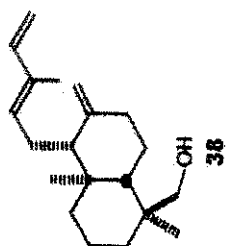
Composto 37- HSQC - E-164



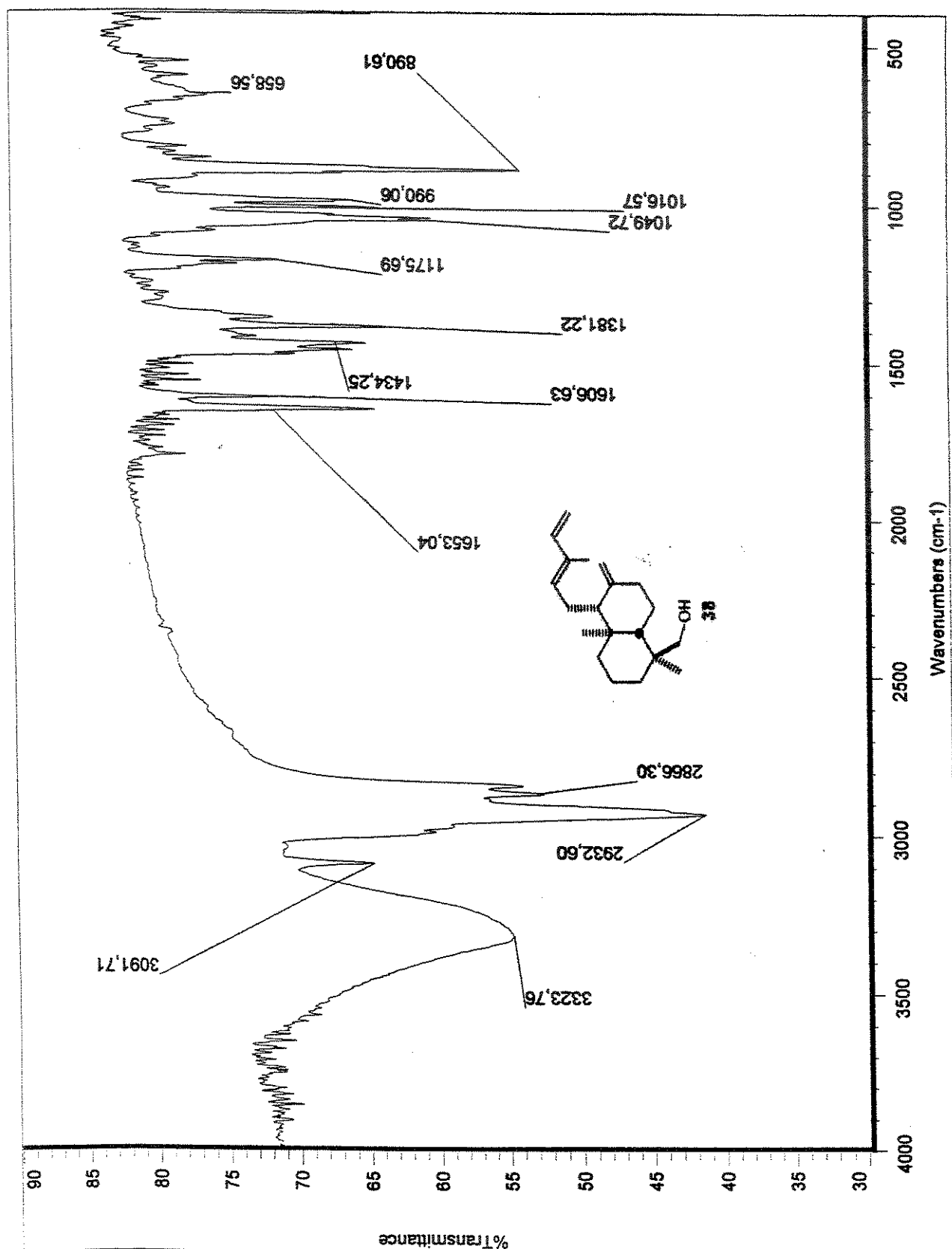
Composto 38 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-165



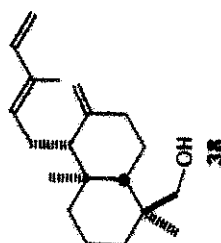
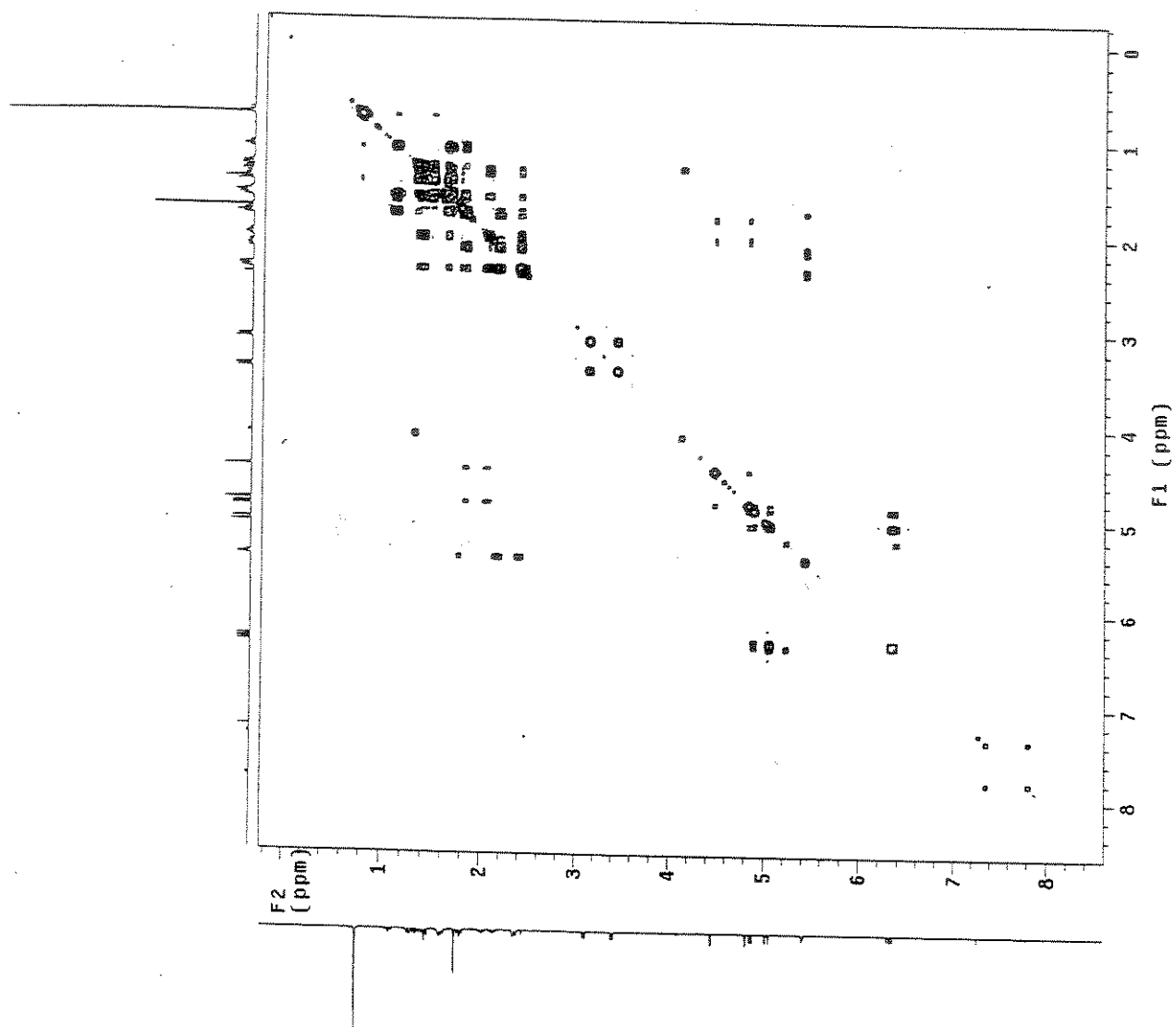
Composto 38 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-166



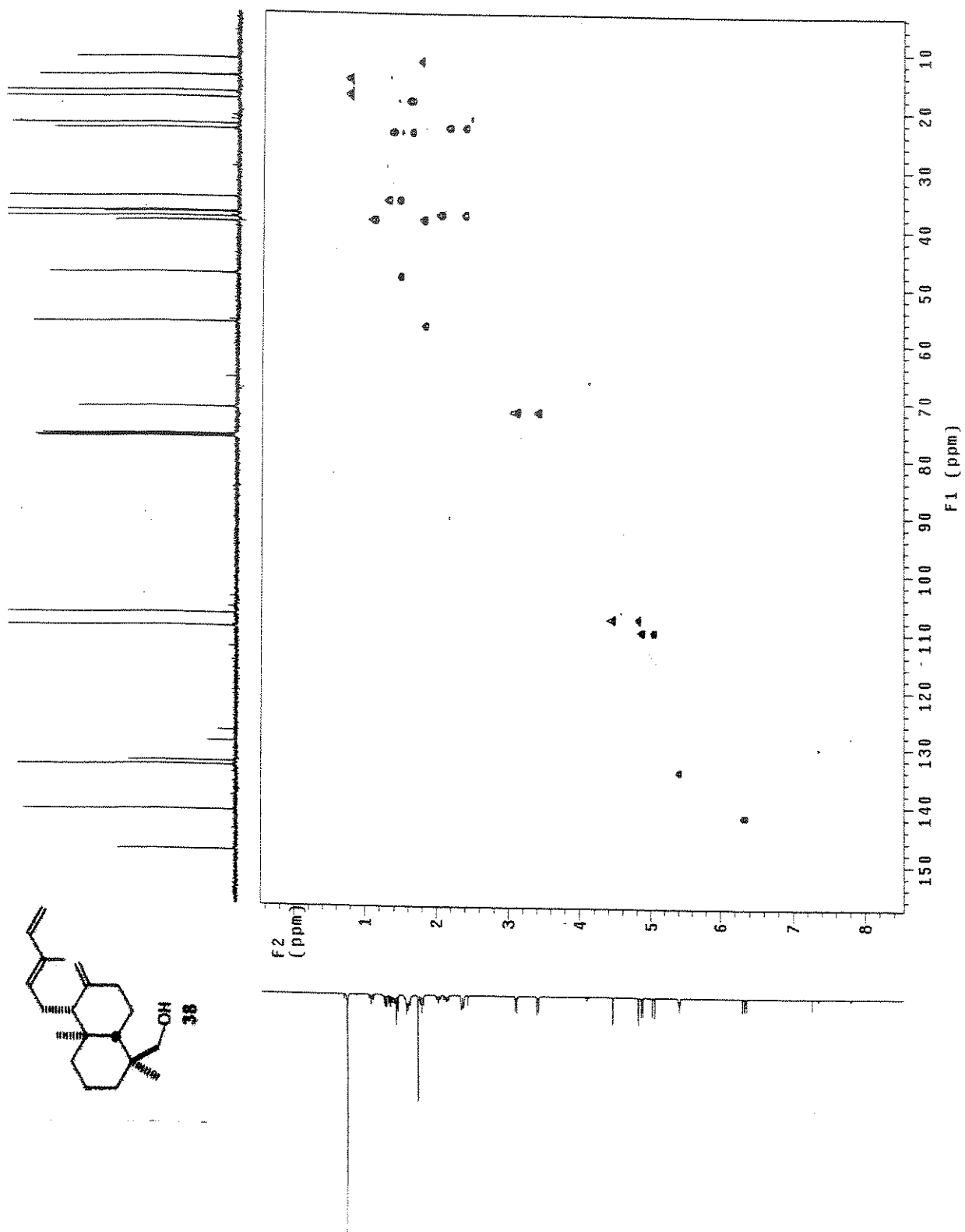
Composto 38 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-167



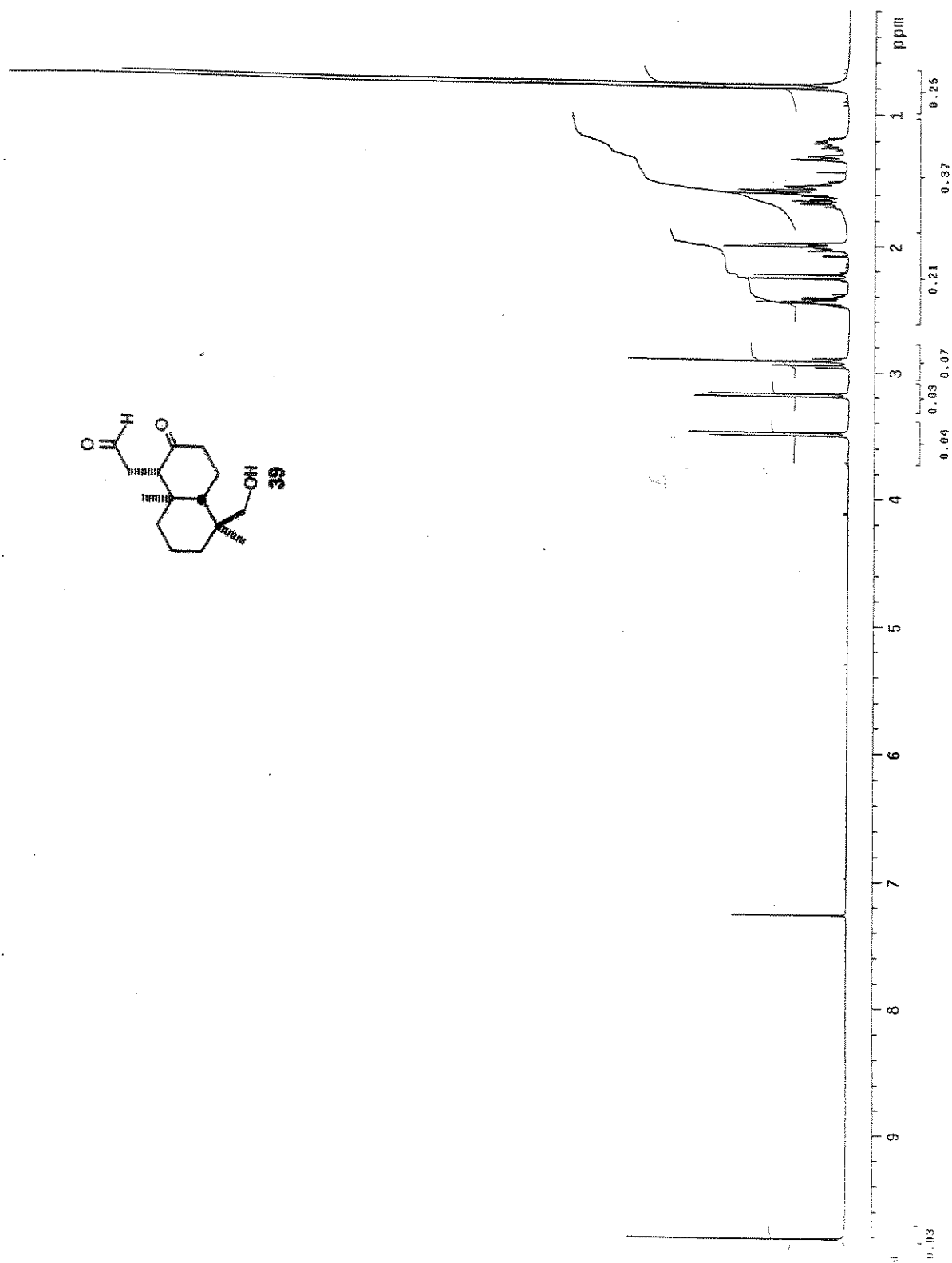
Composto 38 - COSY - E-168



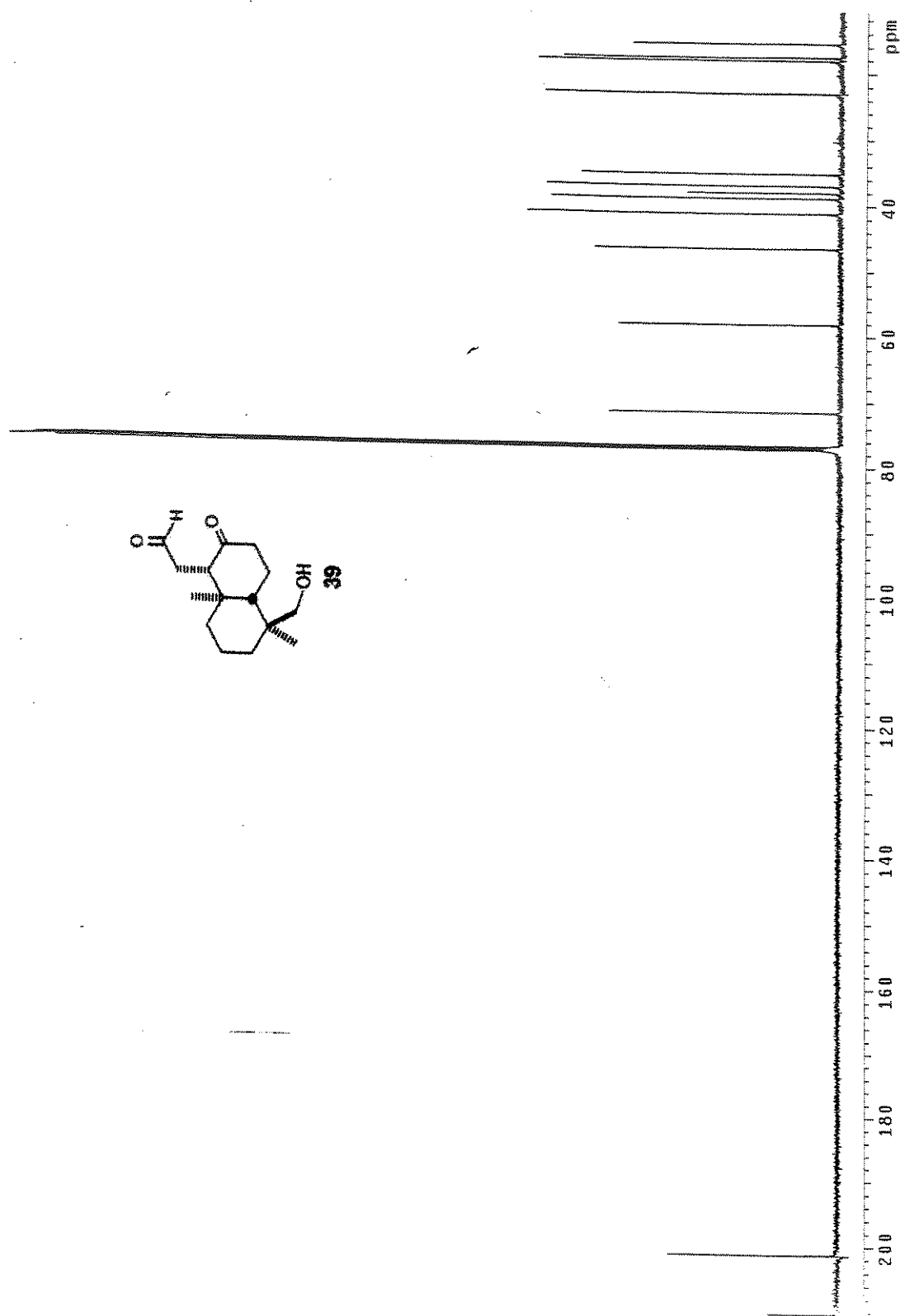
Composto 38 - HSQC - E-169



170
Composto 39 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-170

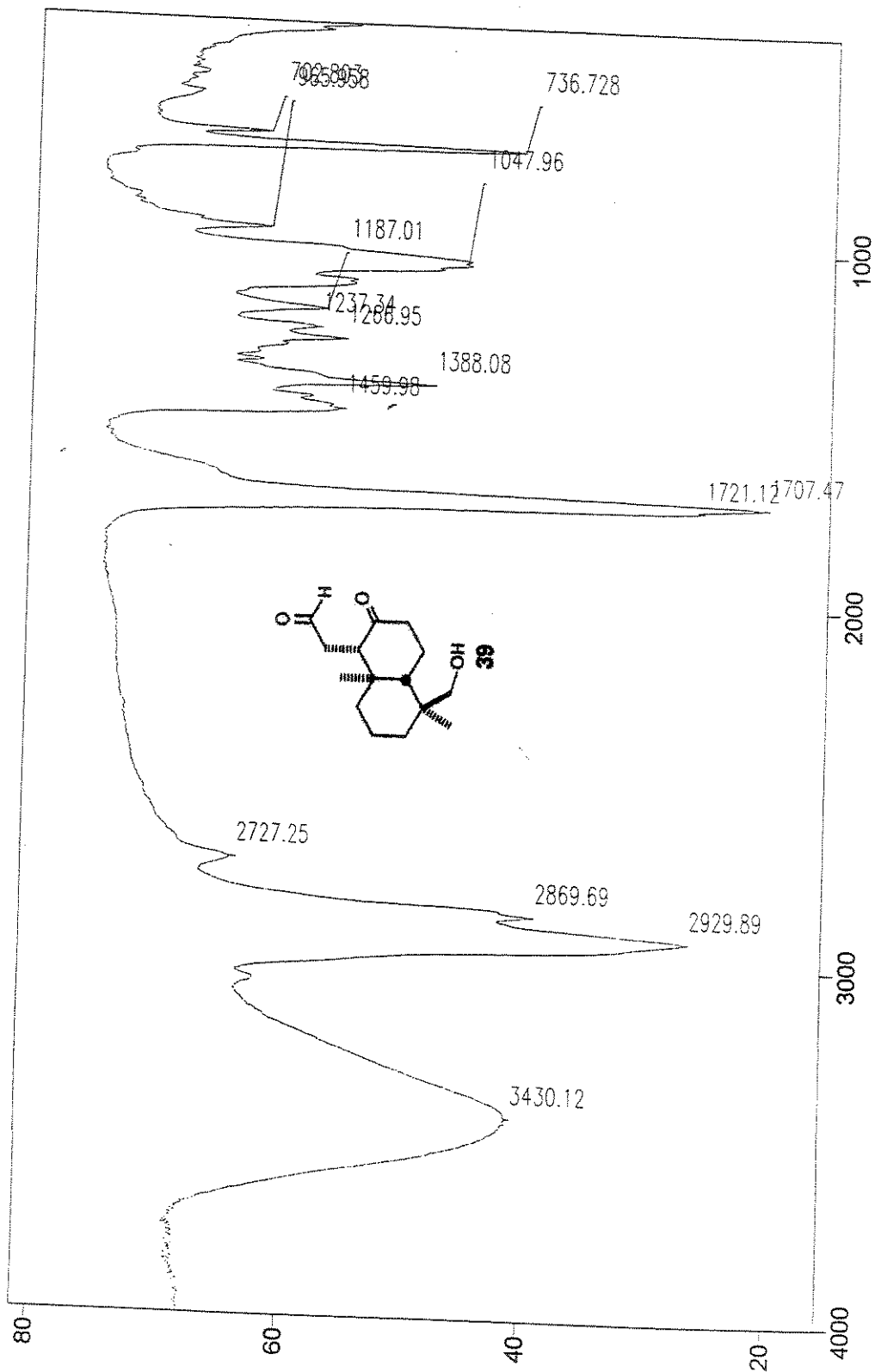


Composto 39 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-171

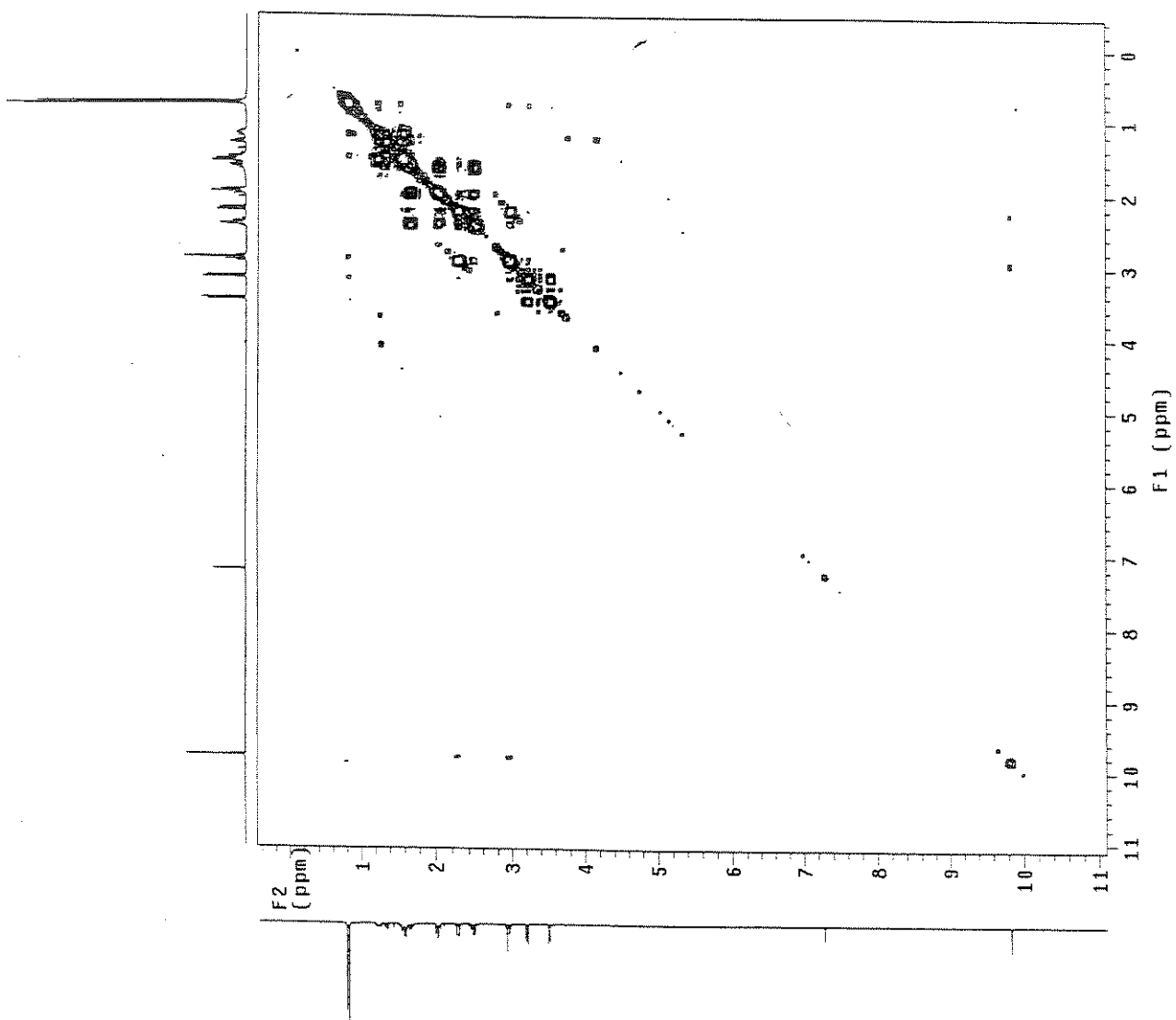
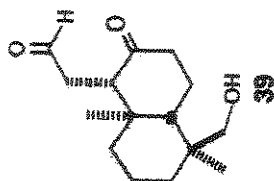


Composto 39 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-172

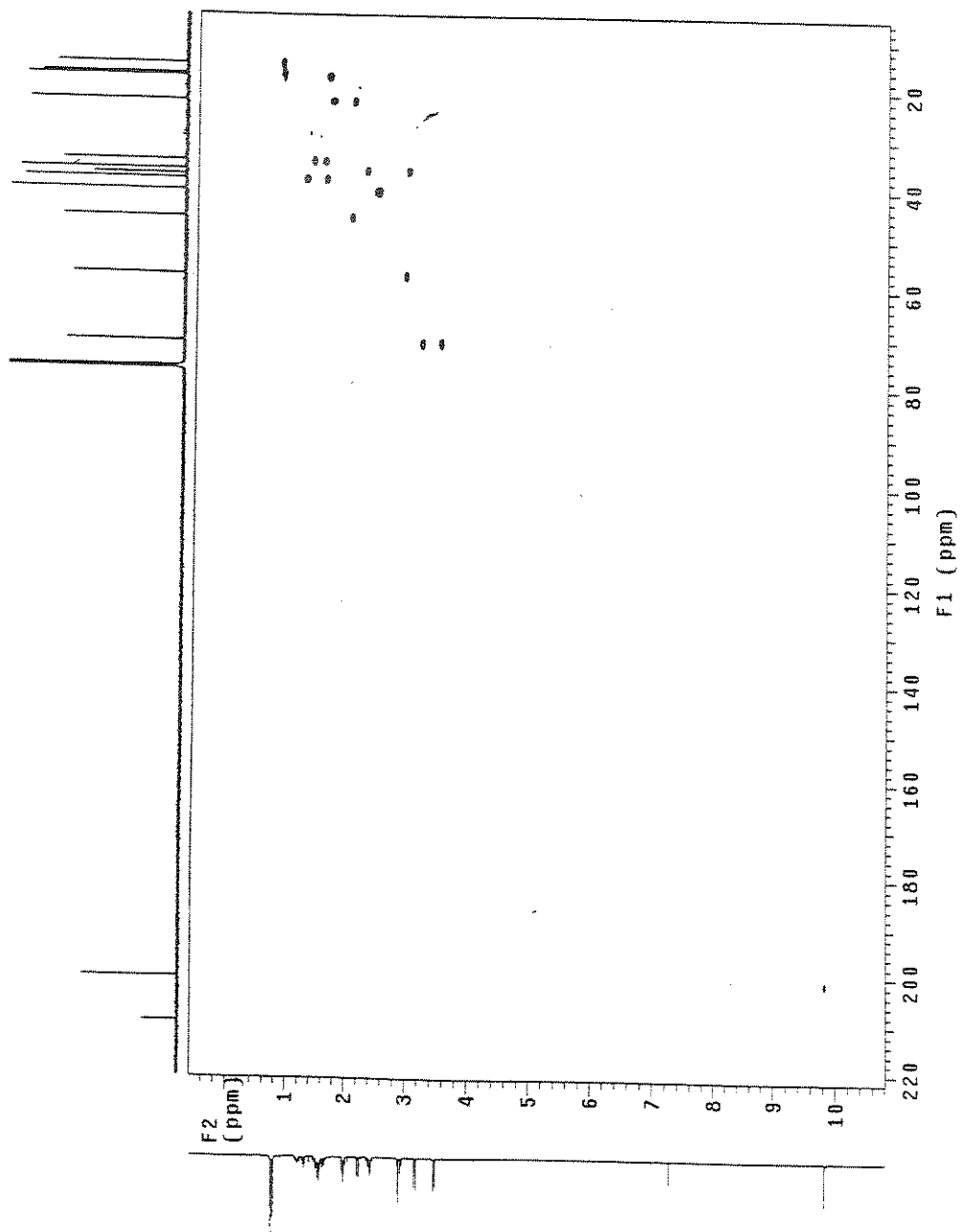
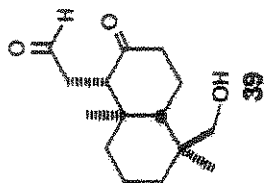
4: R94
 10/11/00 1:57 PM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Apod = Cosine
 File Description: Rosana
 Res = 4 cm-1 20 scans/min
 16



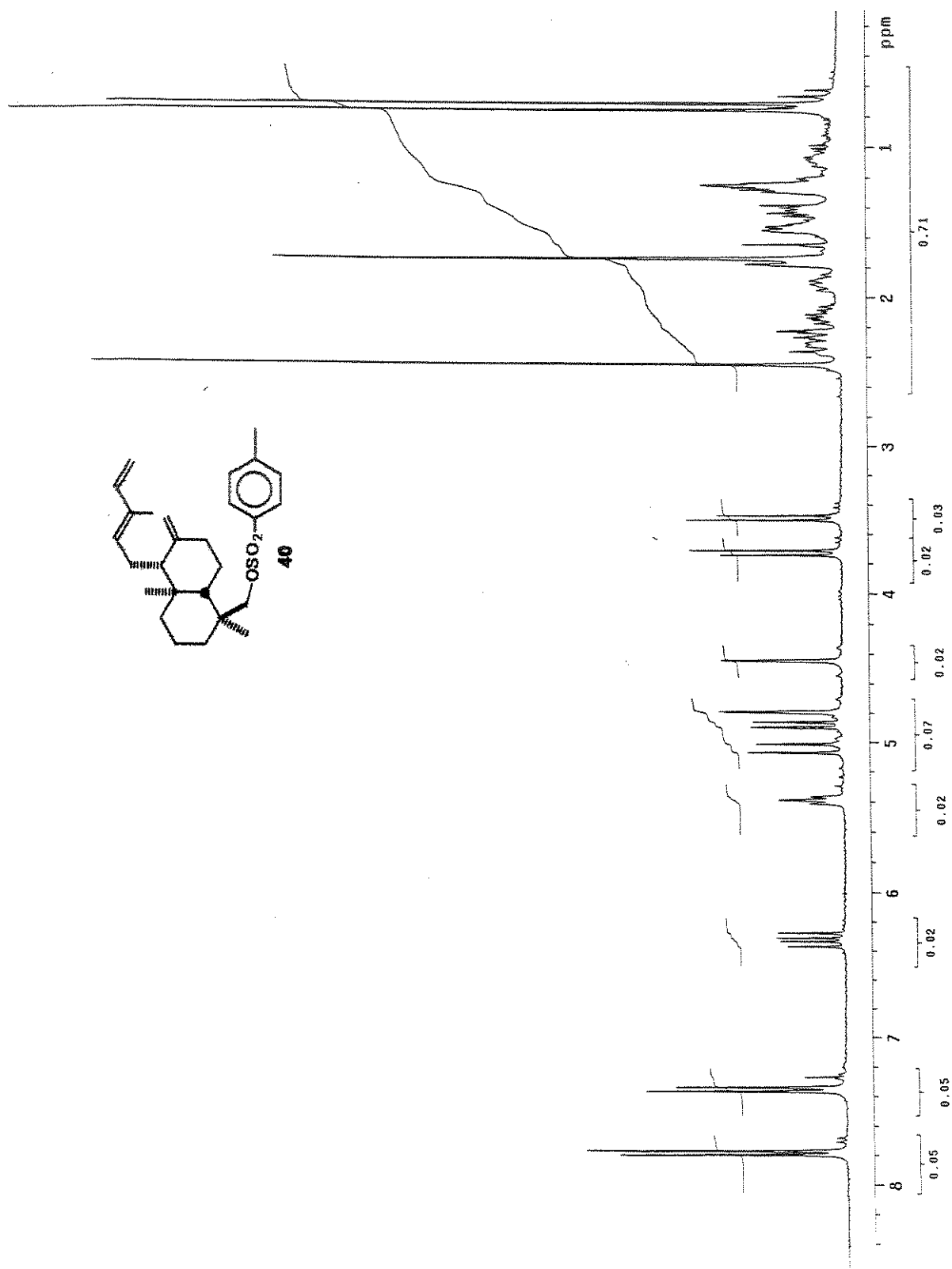
Composto 39 - COSY - E-173



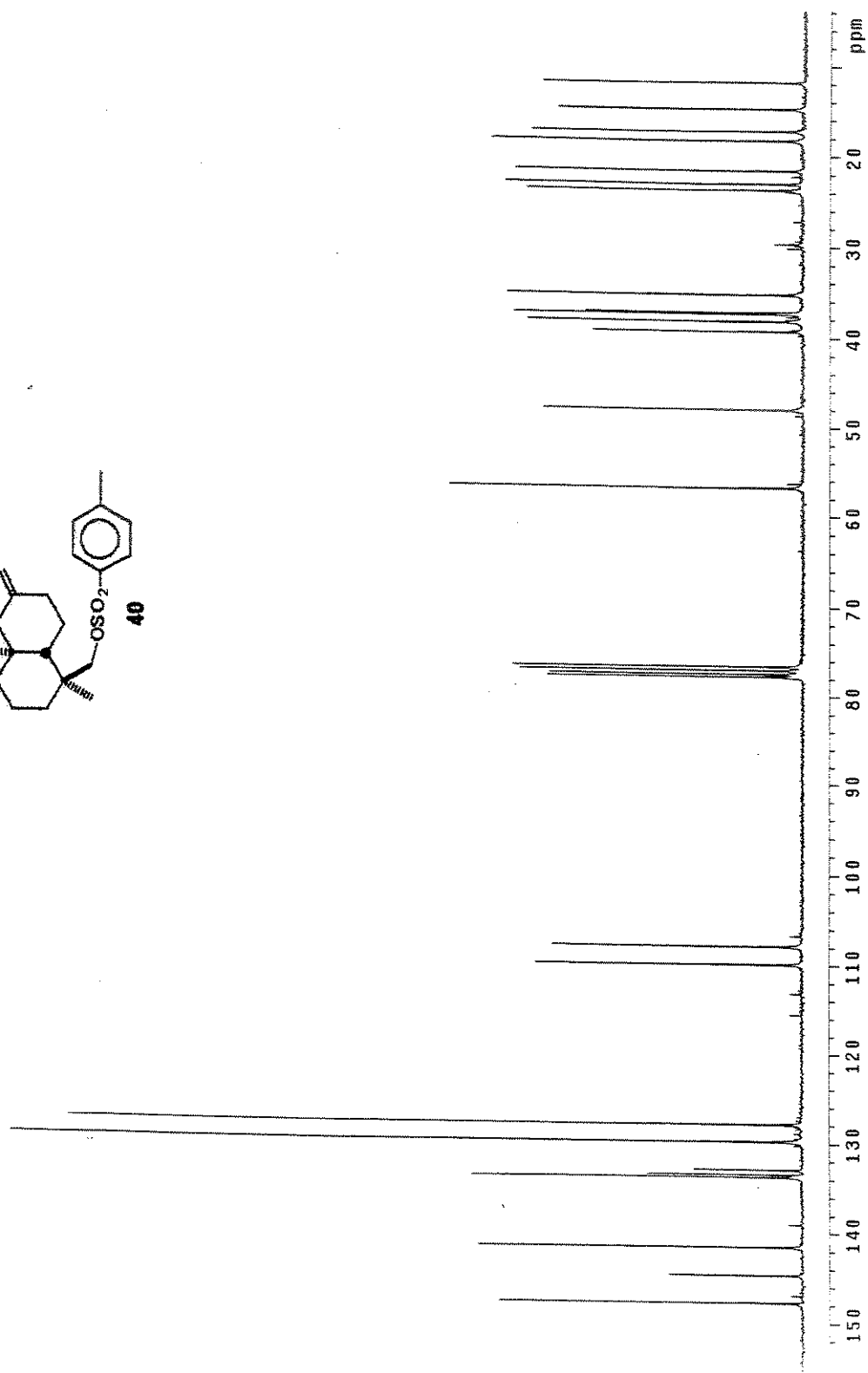
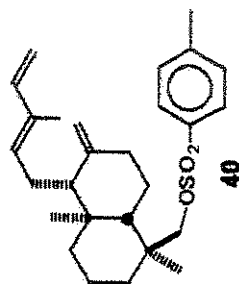
Composto 39 - HSQC - E-174



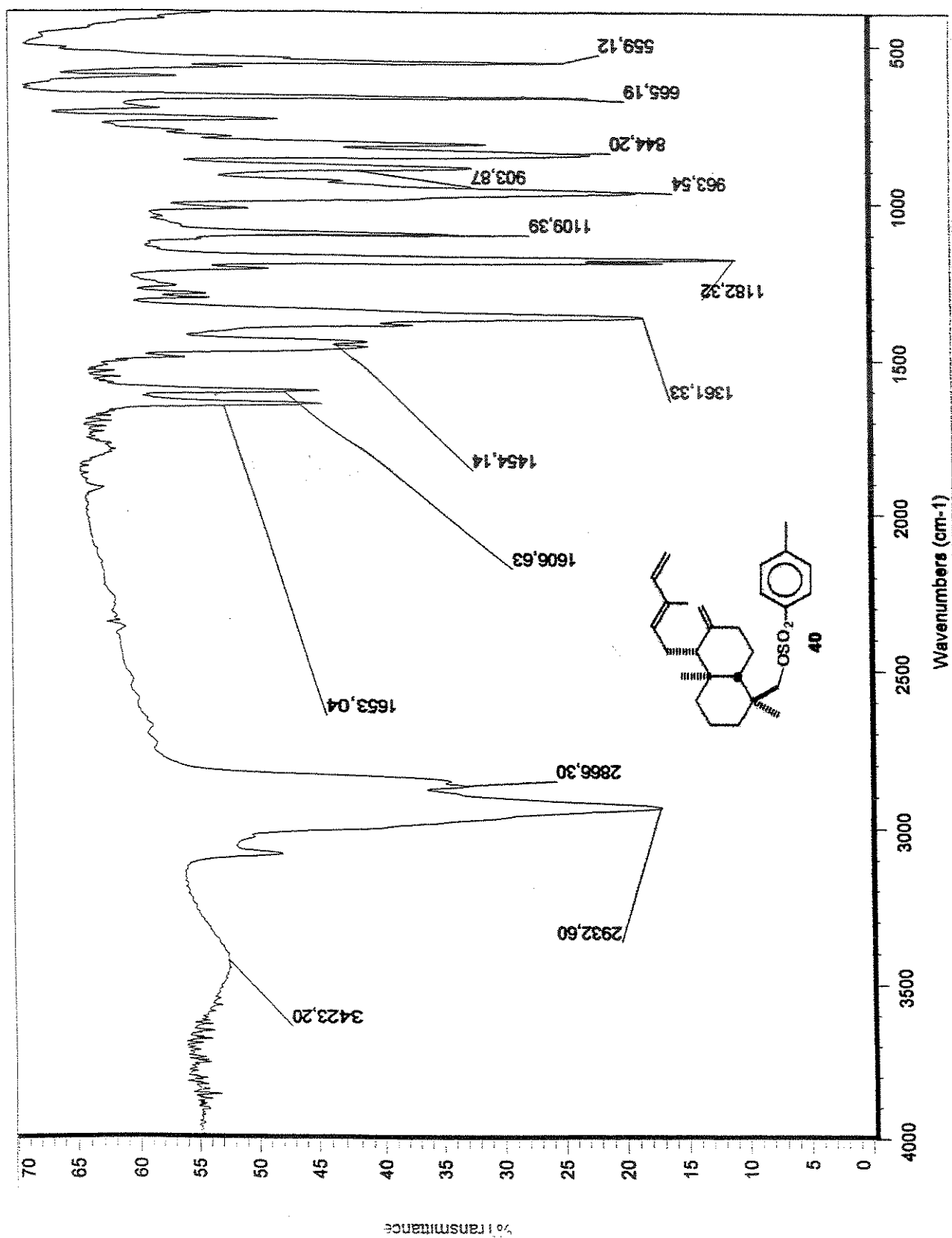
Composto 40 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-175



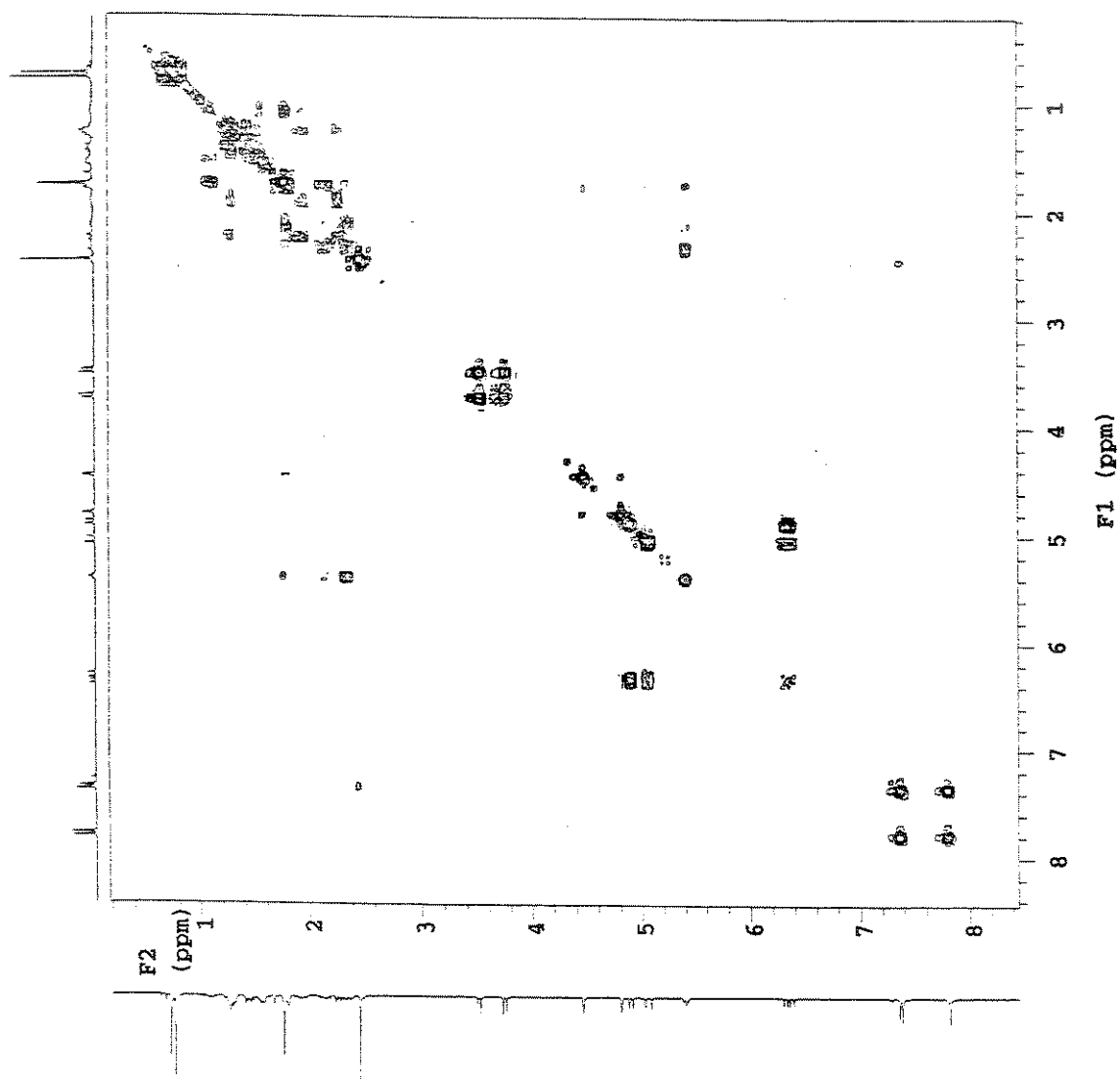
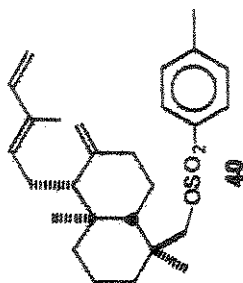
Composto 40 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-176



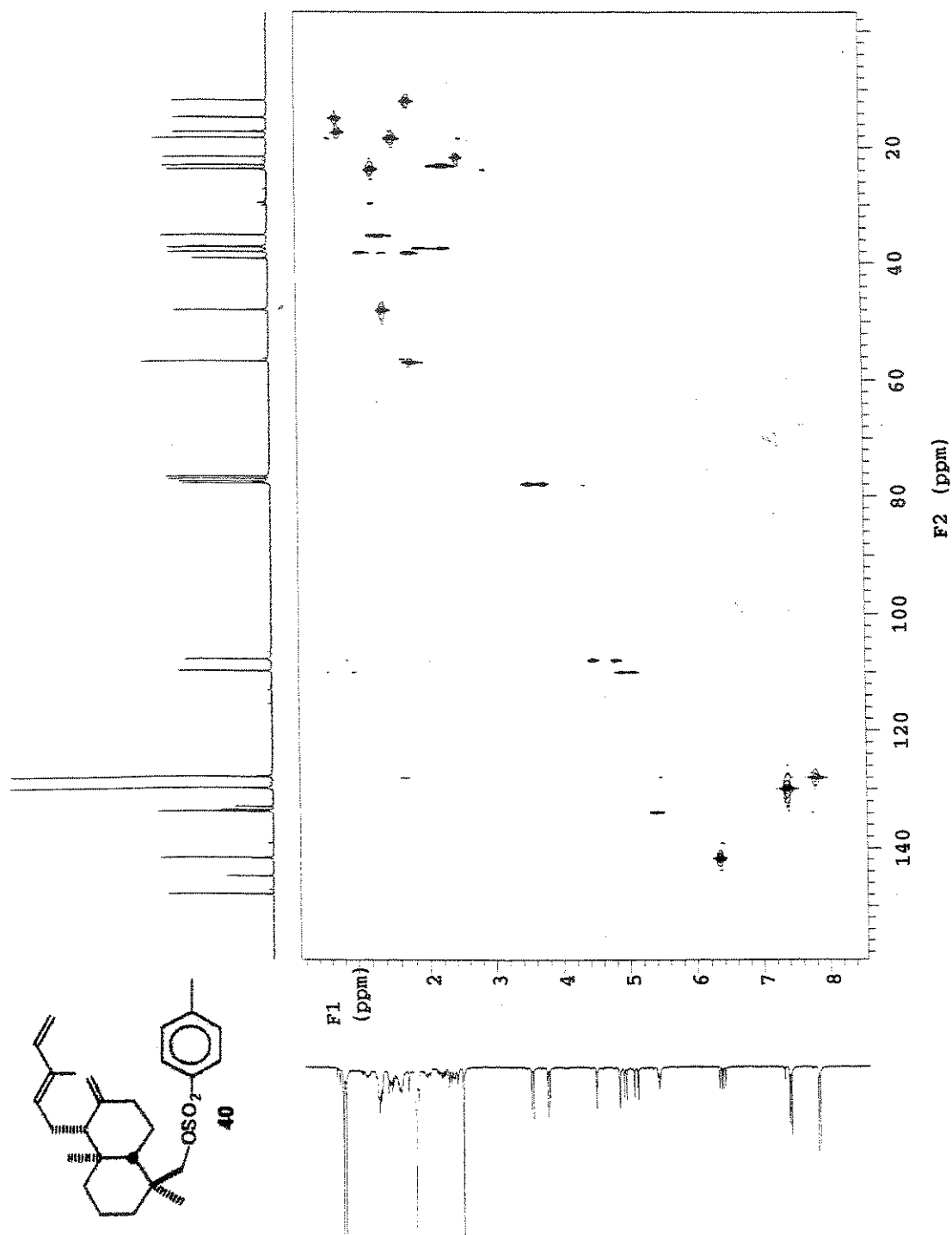
Composto 40 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-177



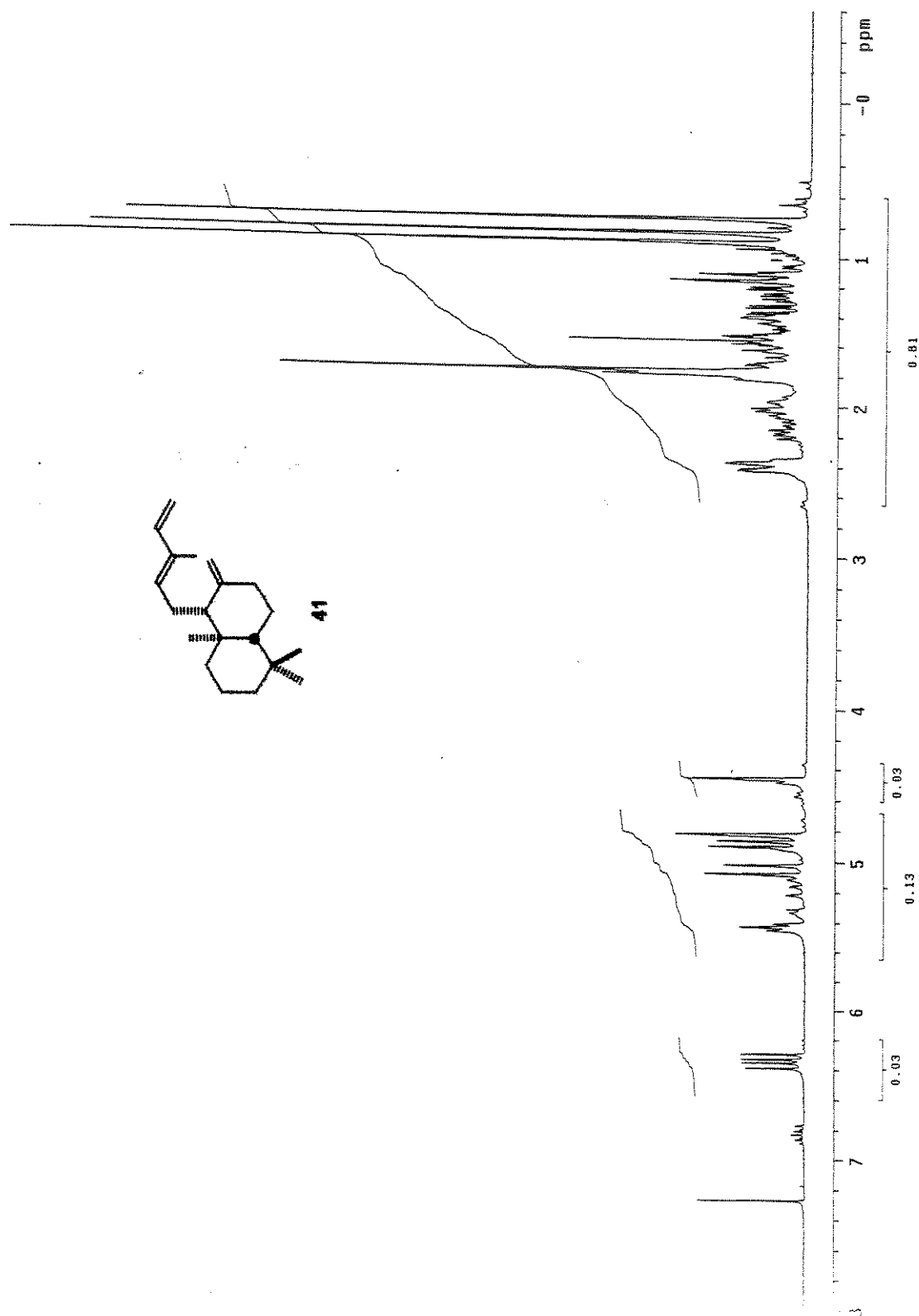
Composto 40 - COSY - E-178



Composto 40 - HETCOR - E-179



187
Composto 41 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-180

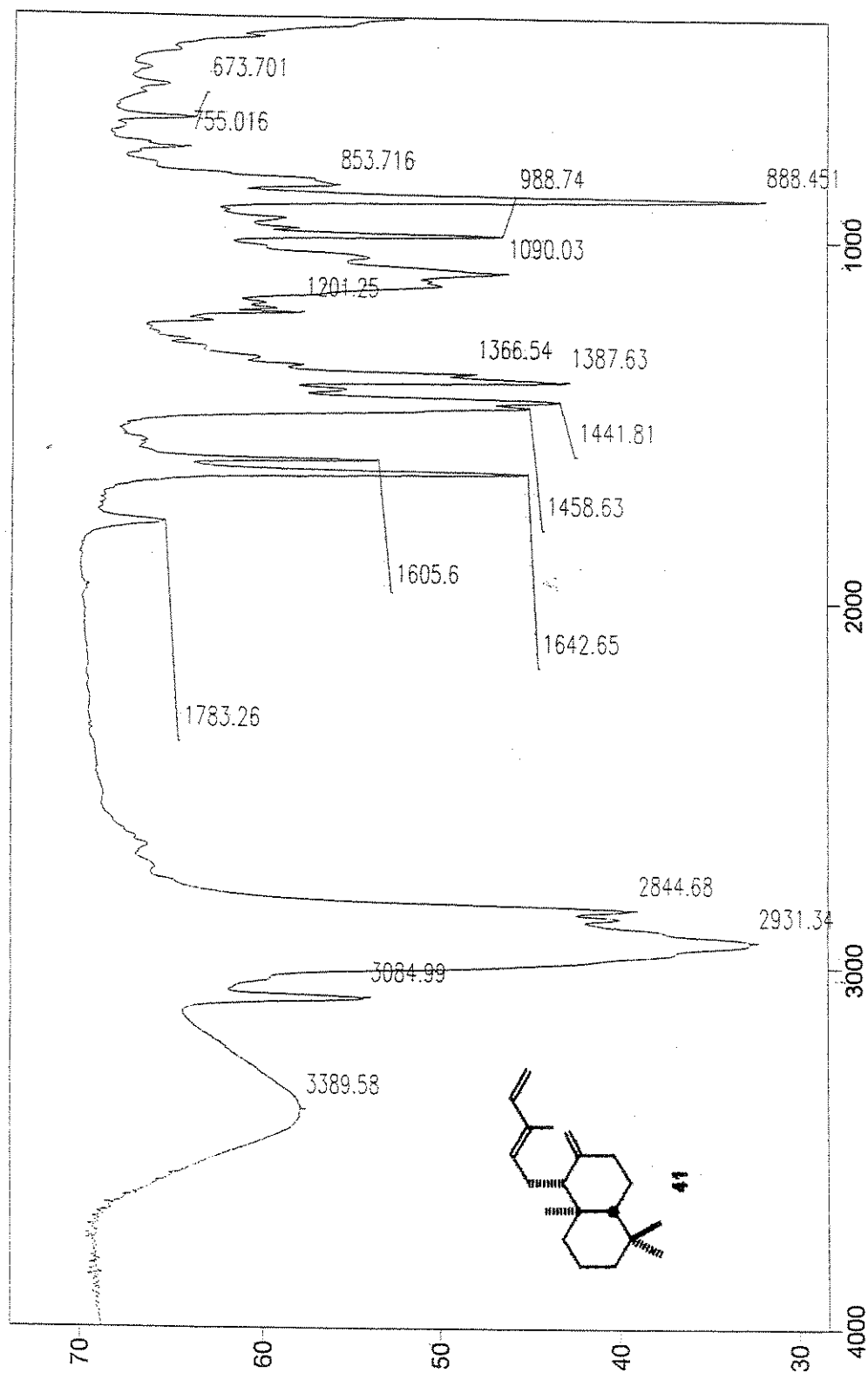


Composto 41 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-181

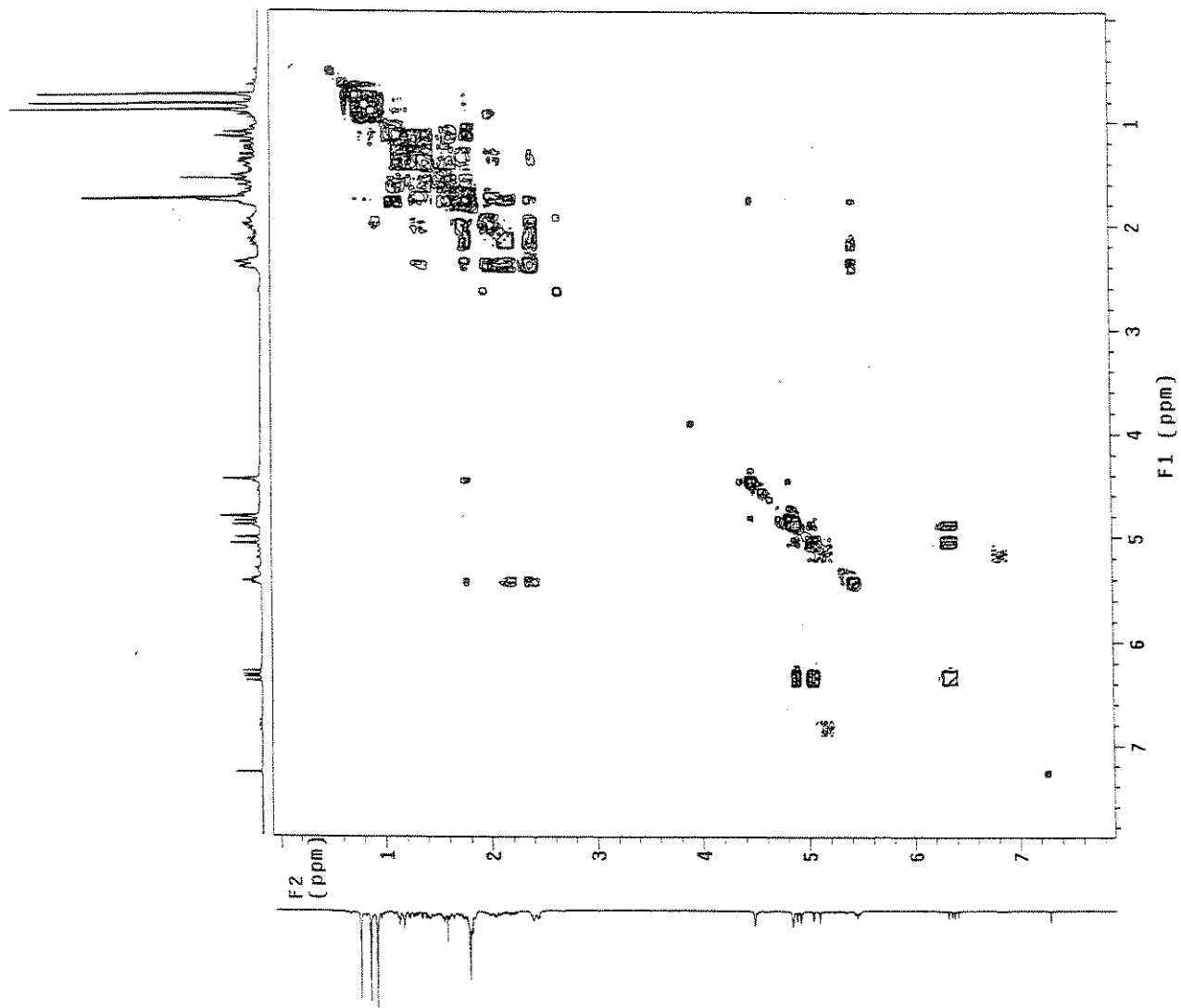
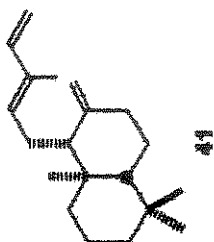


Composto 41 - Espectro de Infra-vermelho (filme) -E-182

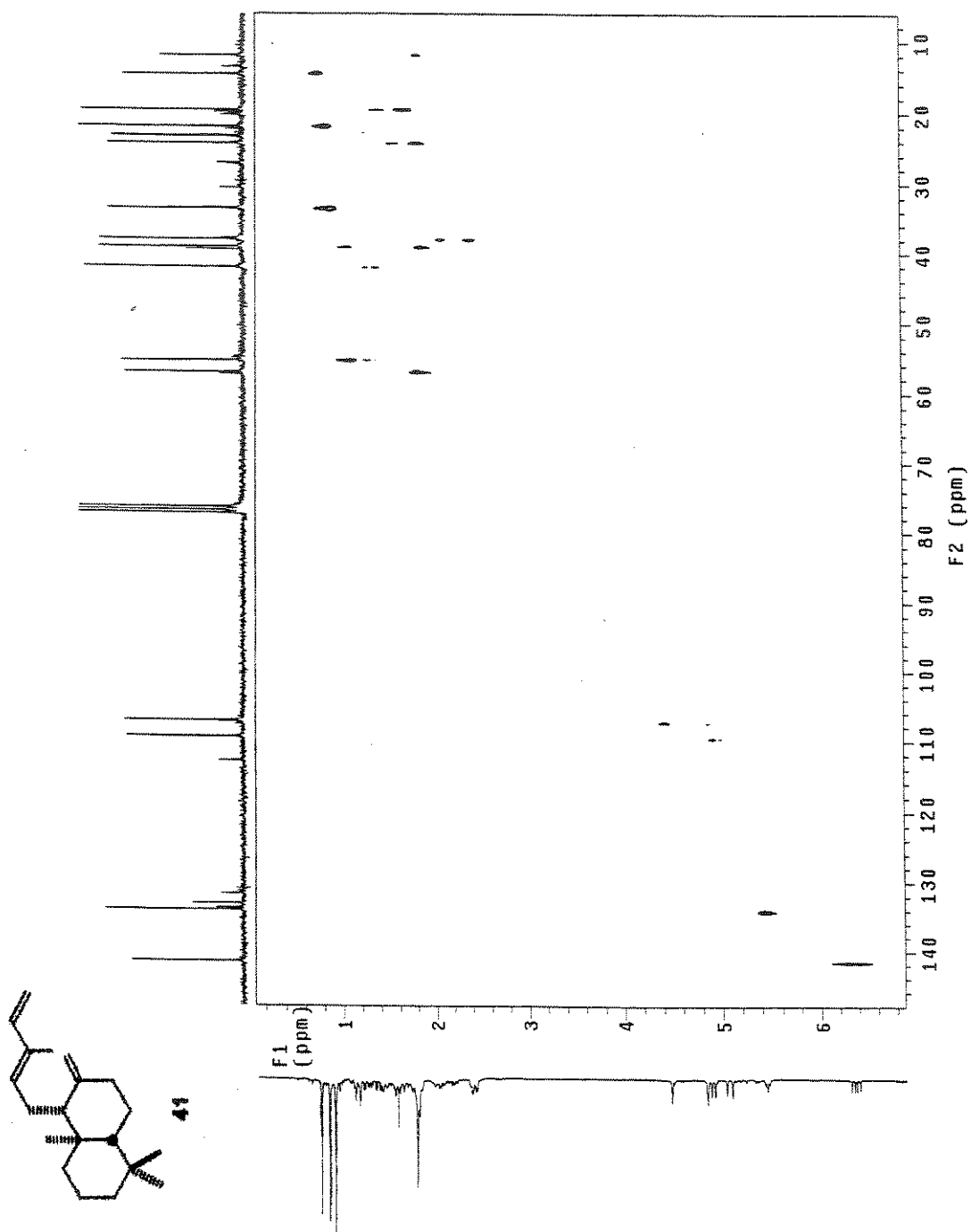
6/28/01 10:12 AM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Res = 4 cm-1 20 scans/min
 Apod = Cosine
 16
 Description: Rosana filme



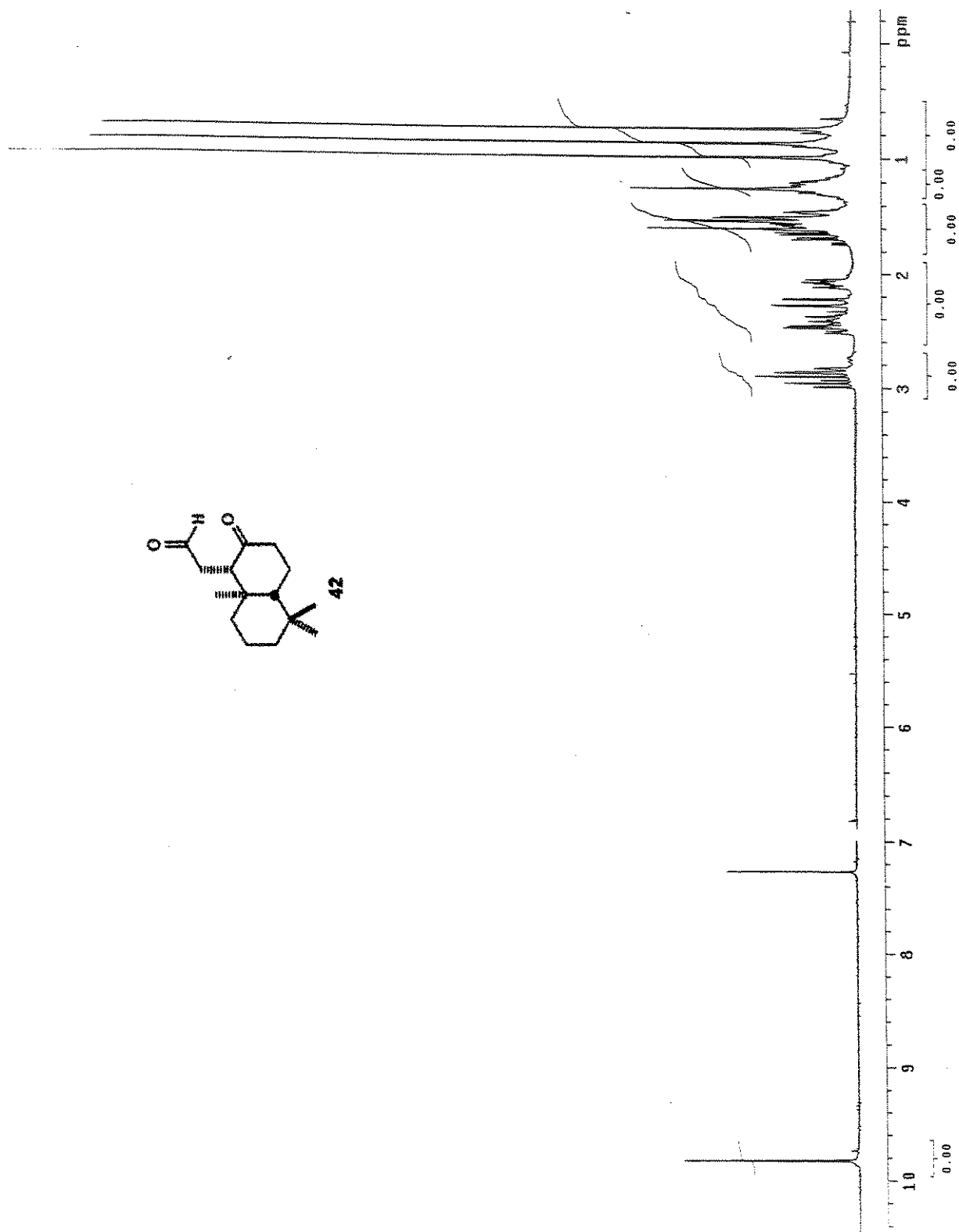
Composto 41 - COSY - E-183



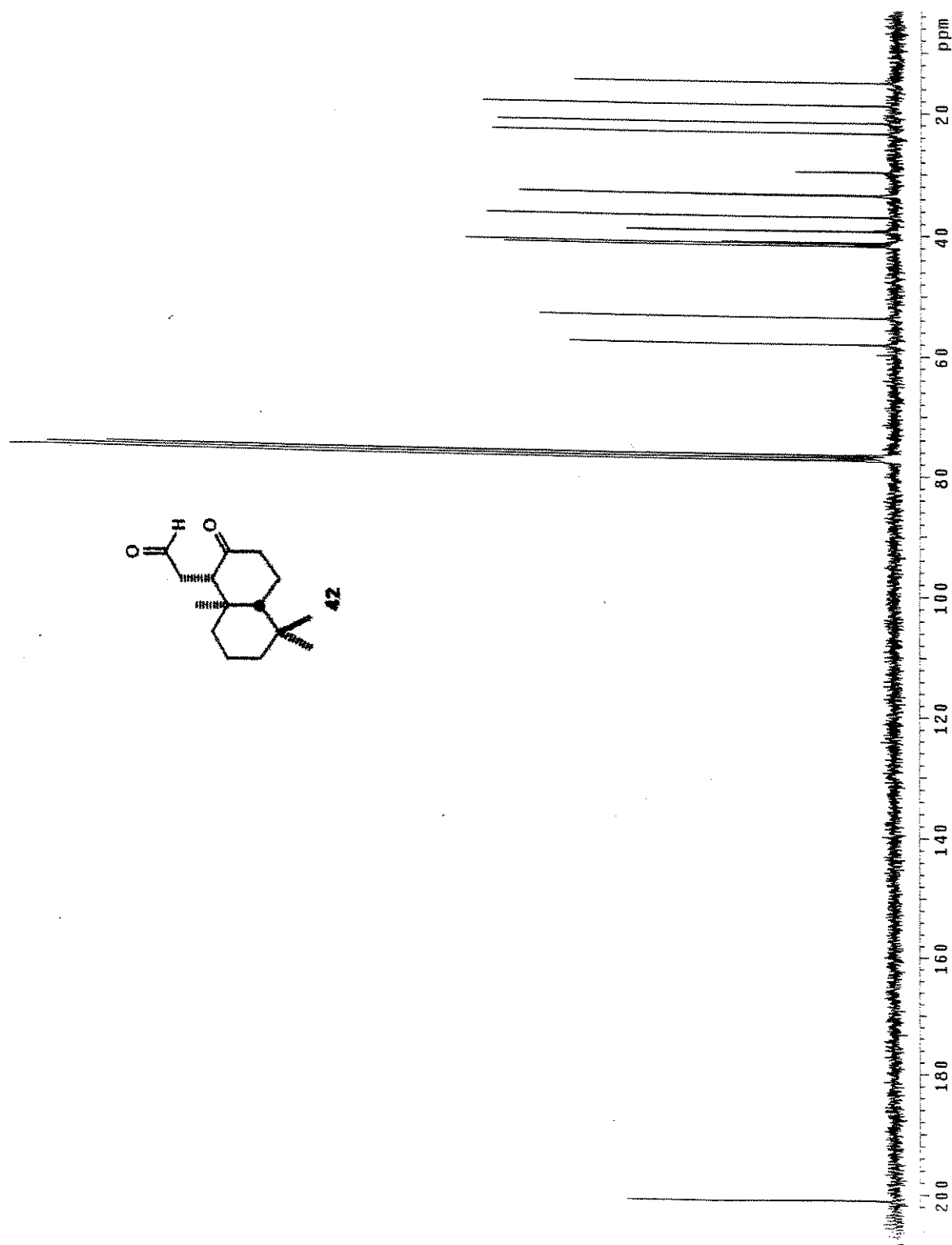
Composto 41 - HETCOR - E-184



Composto 42 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-185

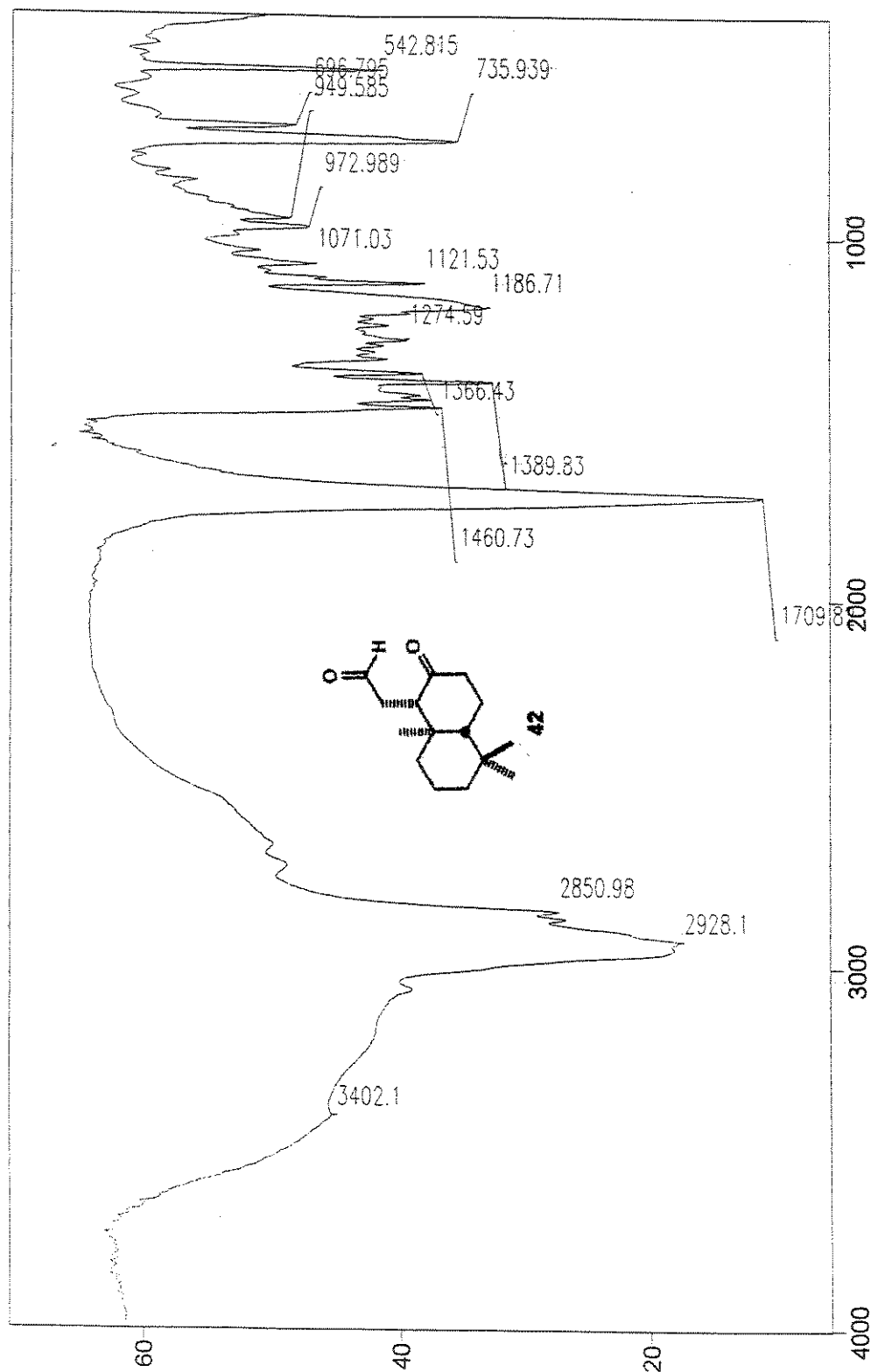


Composto 42 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-186



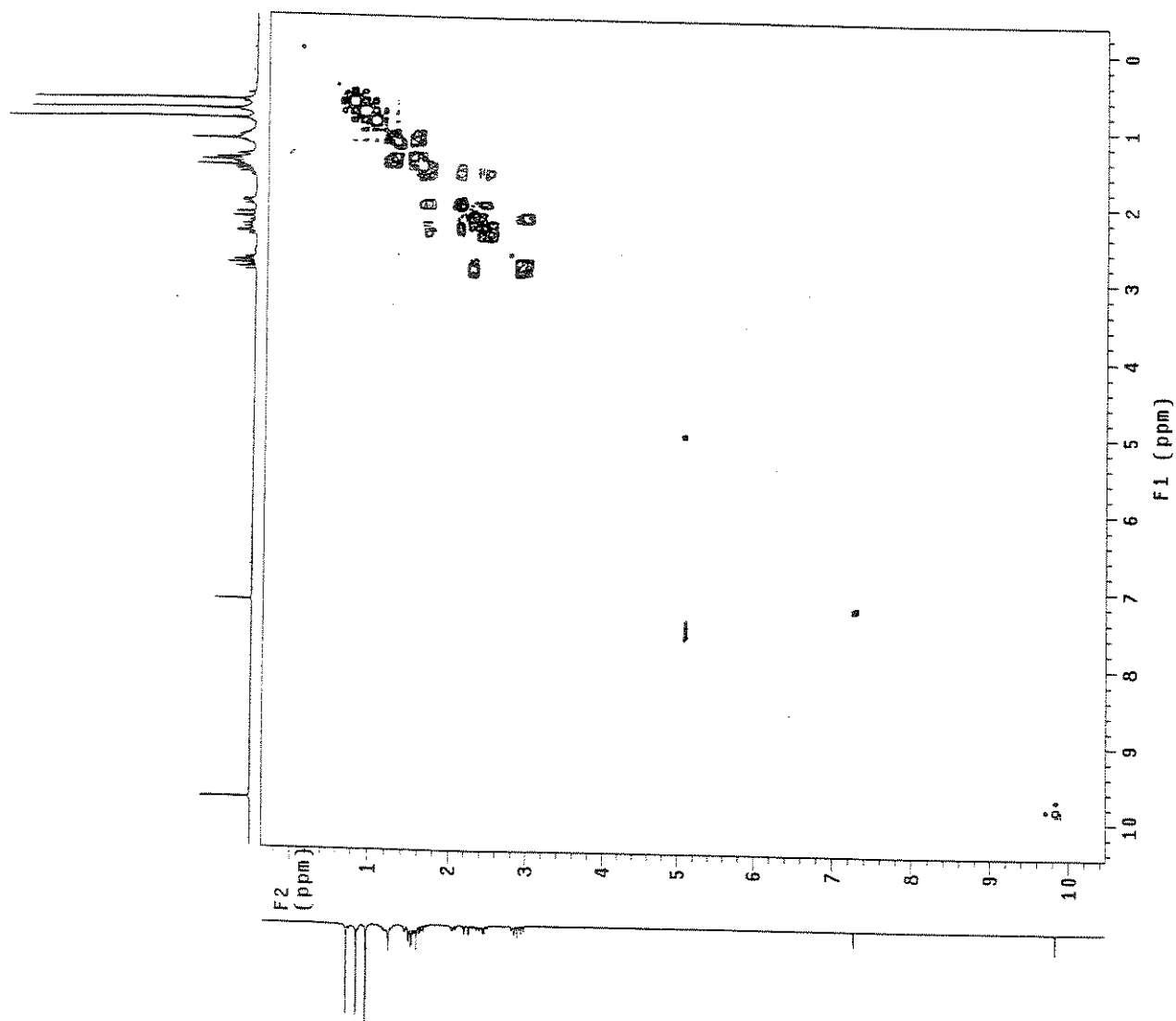
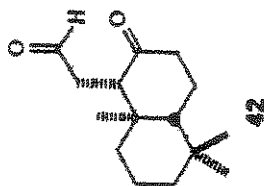
Composto 42 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-187

6/28/01 10:24 AM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Apod = Cosine
 Res = 4 cm-1 20 scans/min
 File Description: Rosana filme
 16

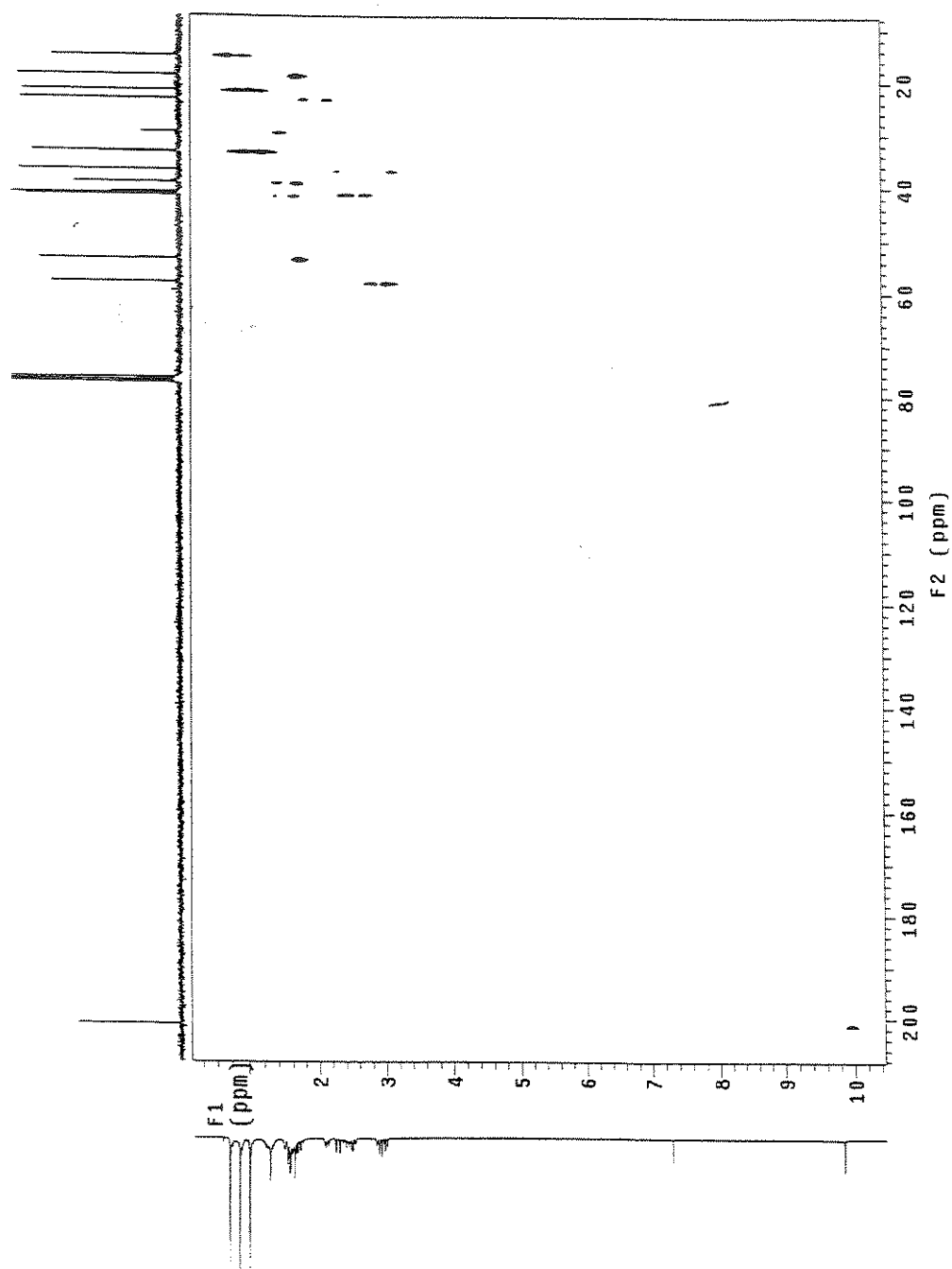
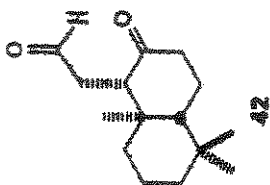


Transmittance / Wavenumber (cm-1)

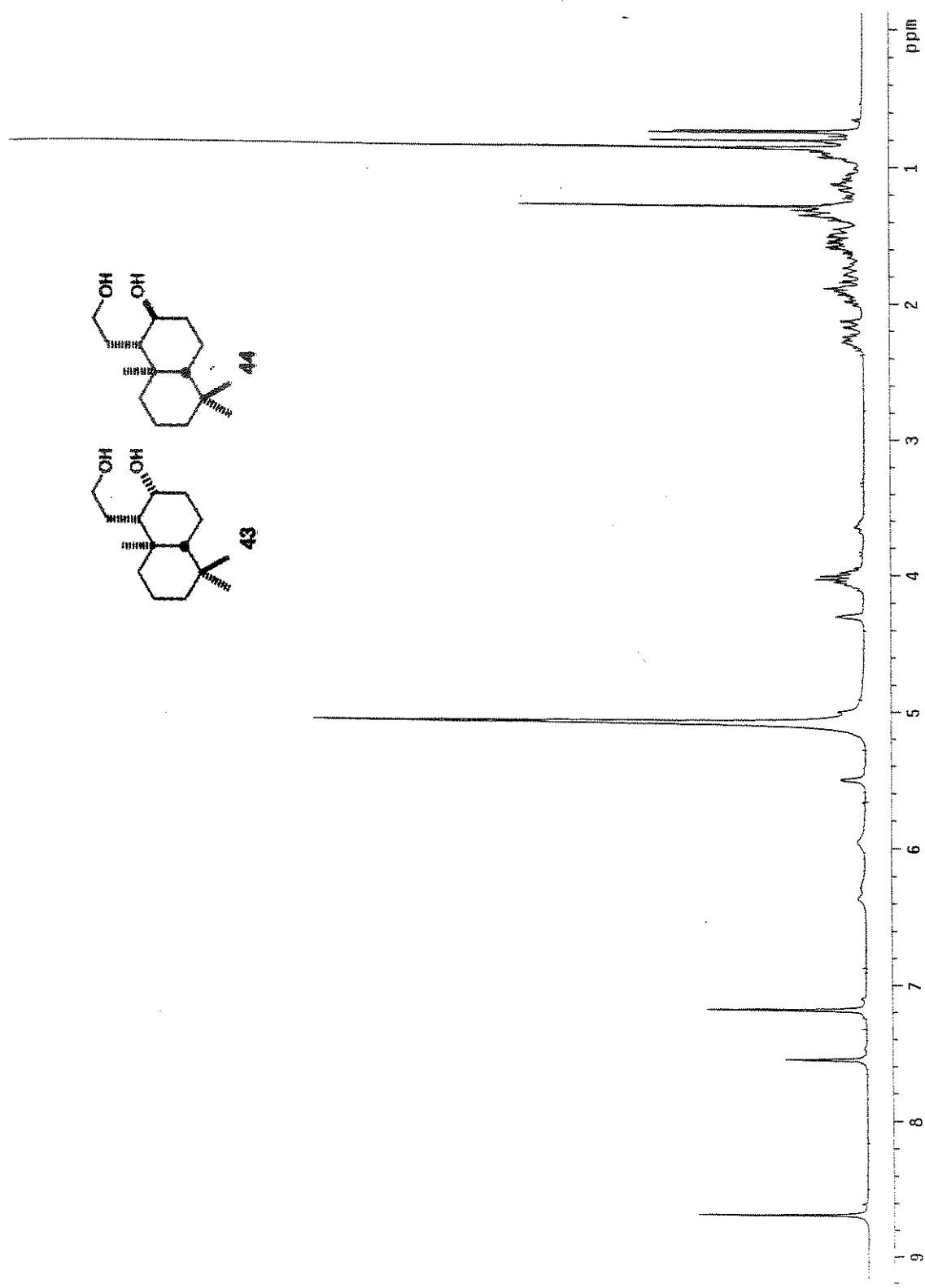
Composto 42 - COSY E-188



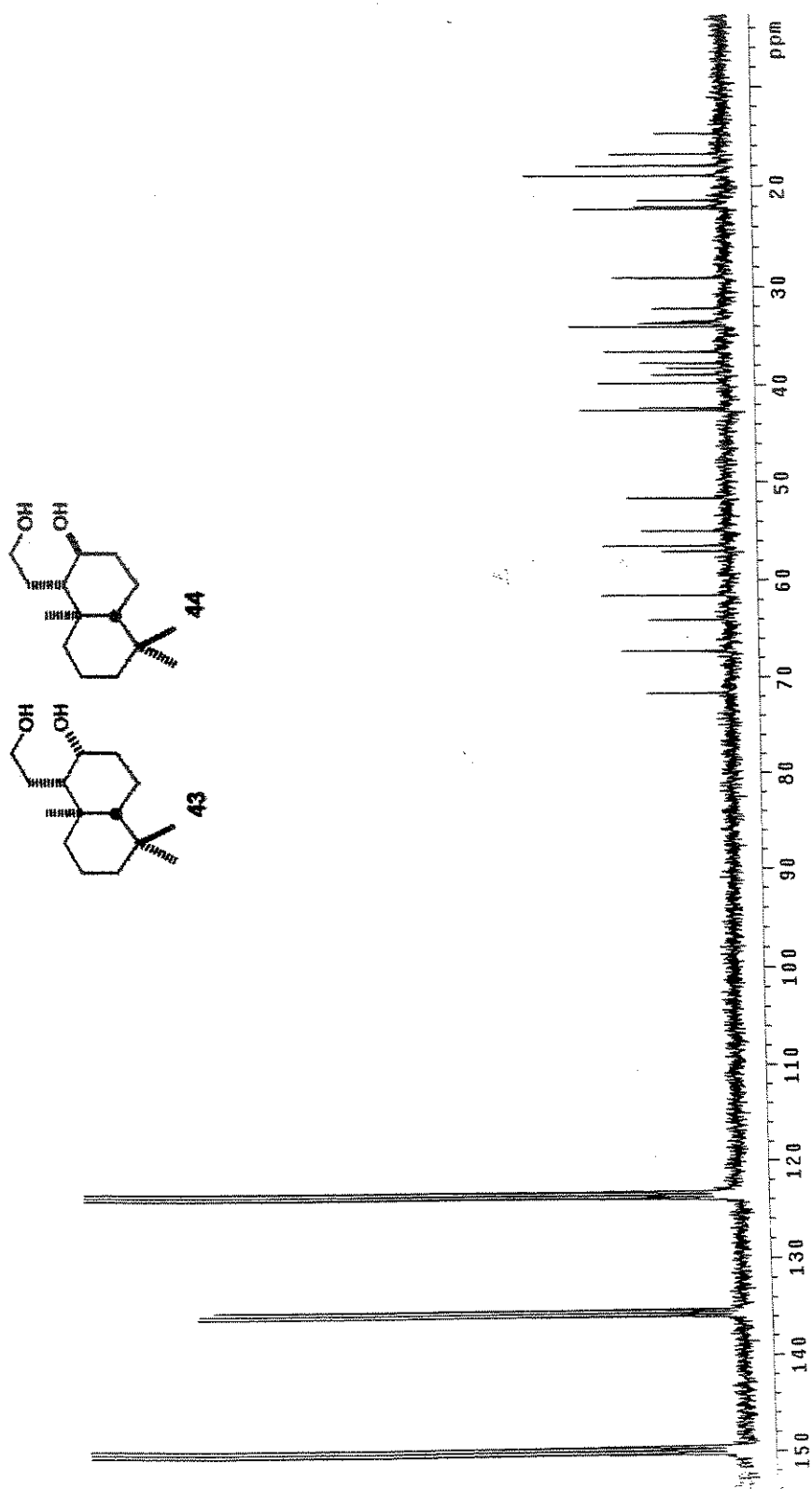
Composto 42 - HETCOR -E-189



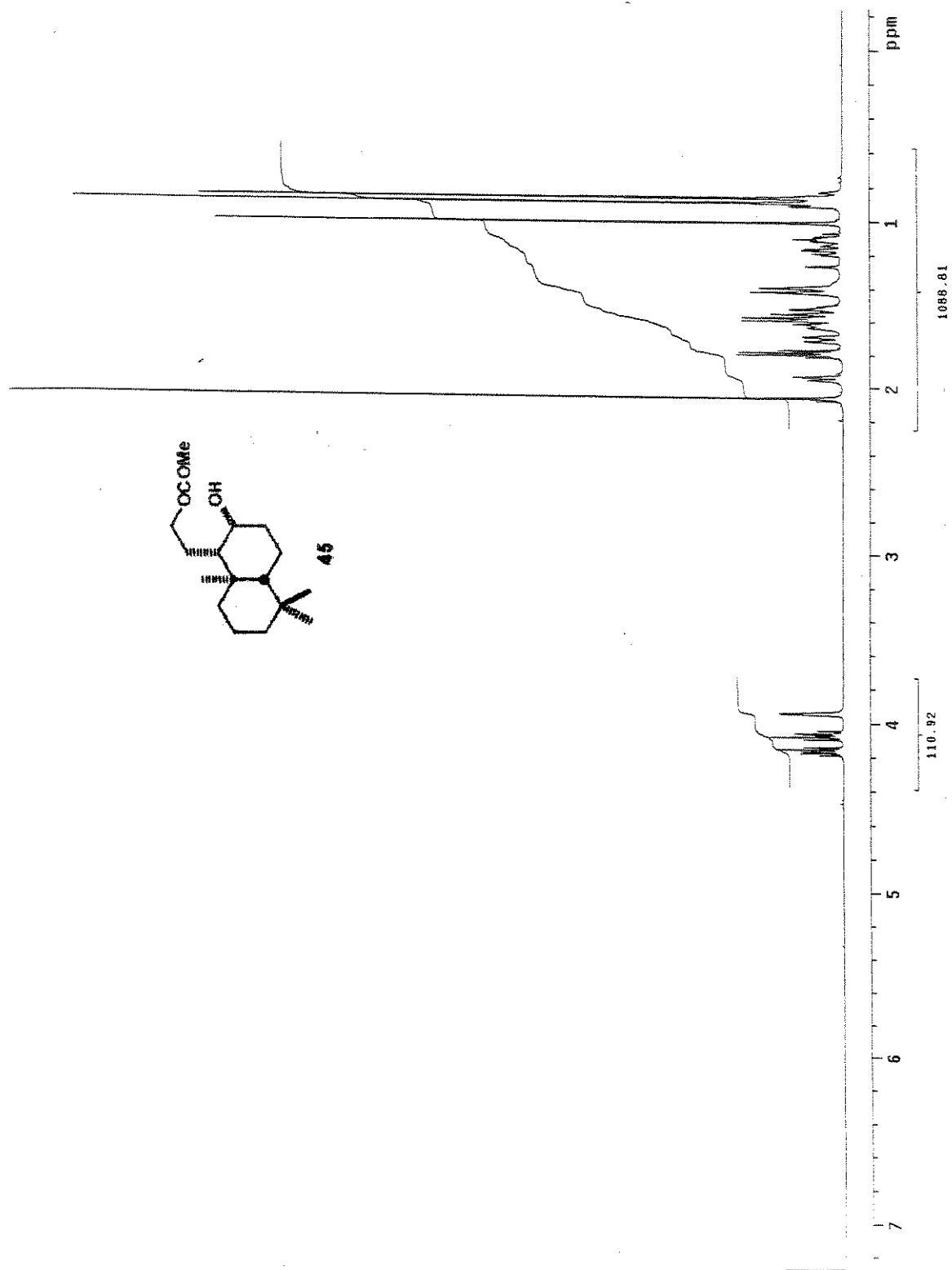
Compostos 43 e 44 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) - E-190



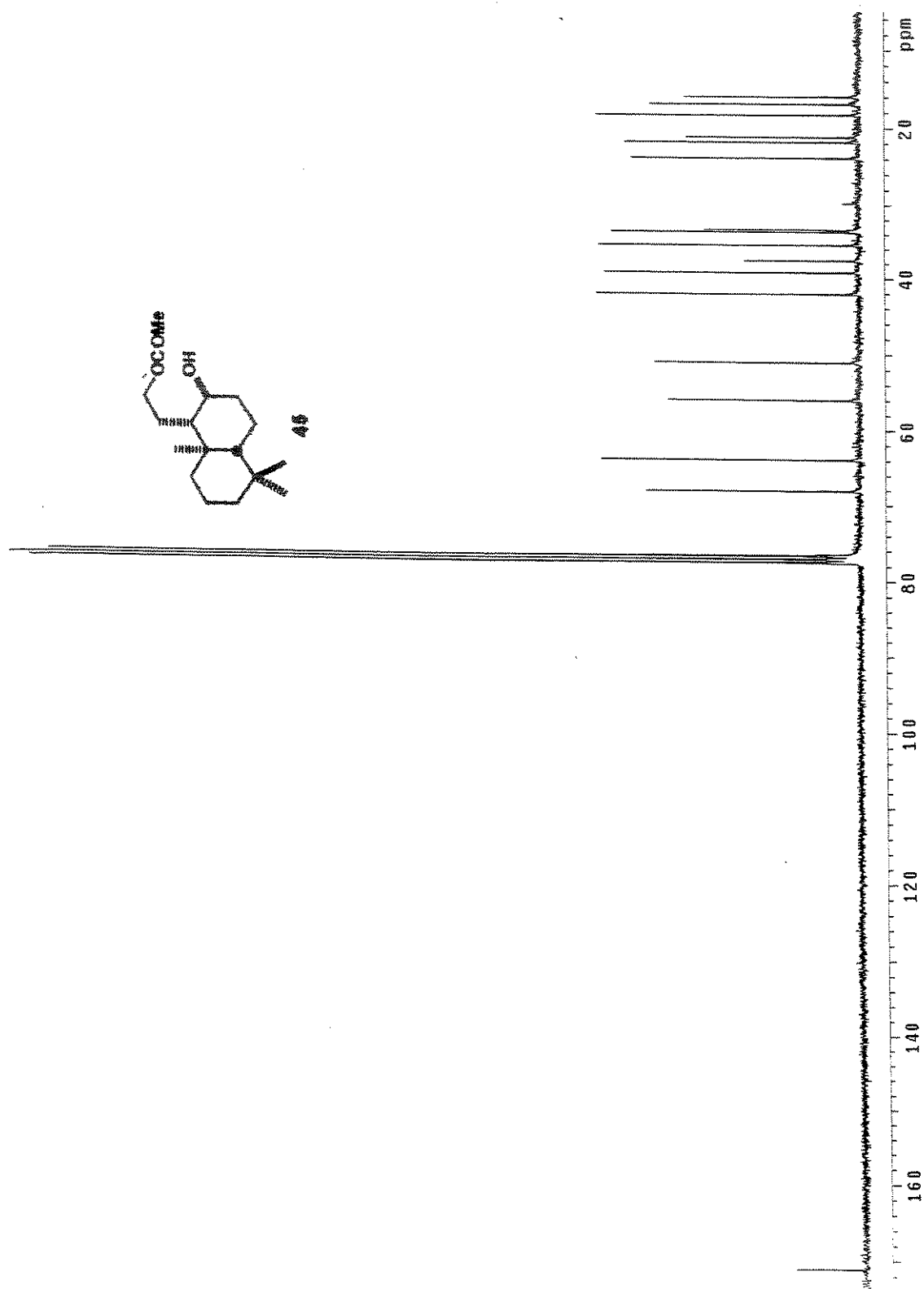
Compostos 43 e 44 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) -E-191



Composto 45 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-192

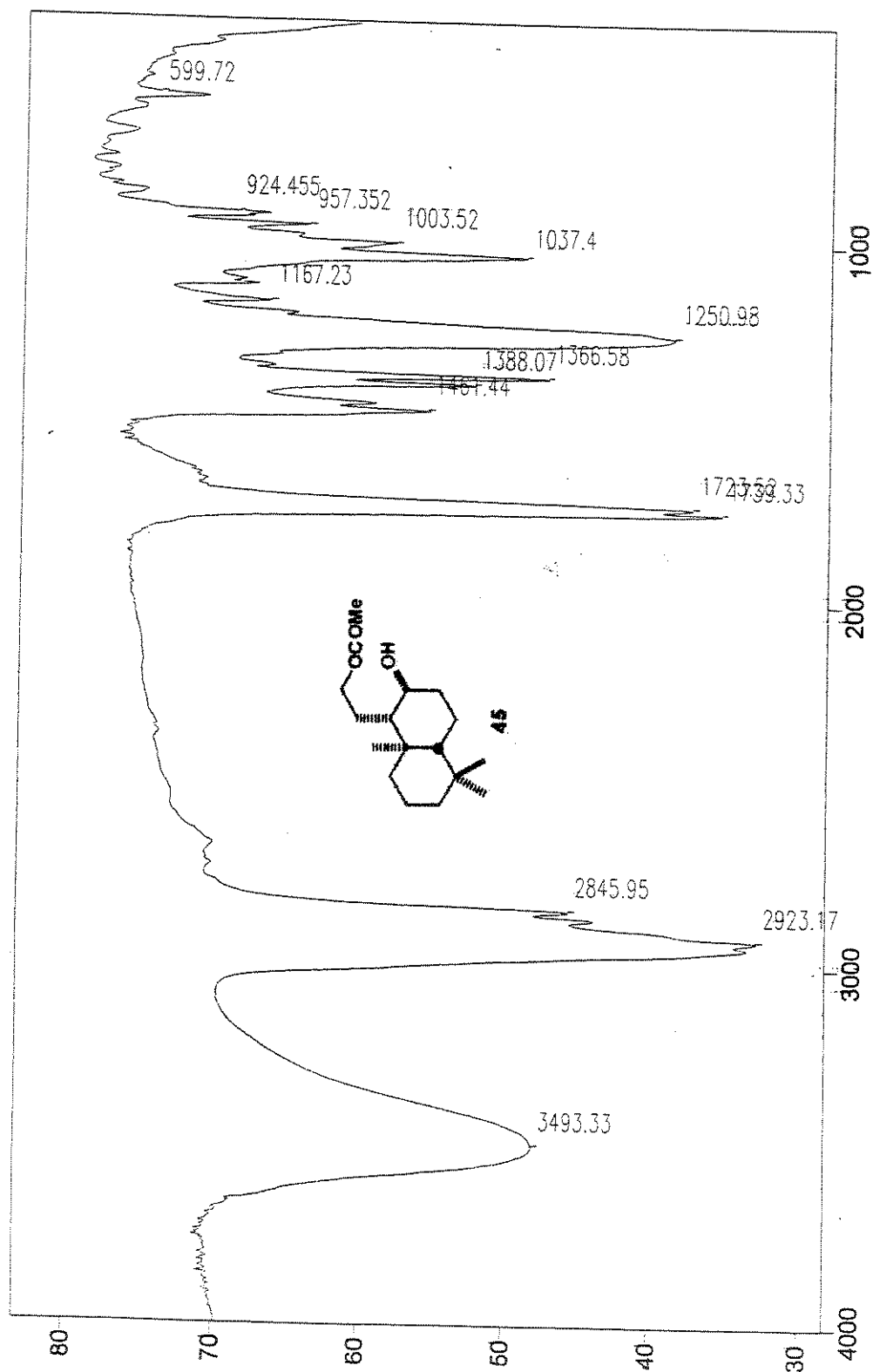


Composto 45 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-193

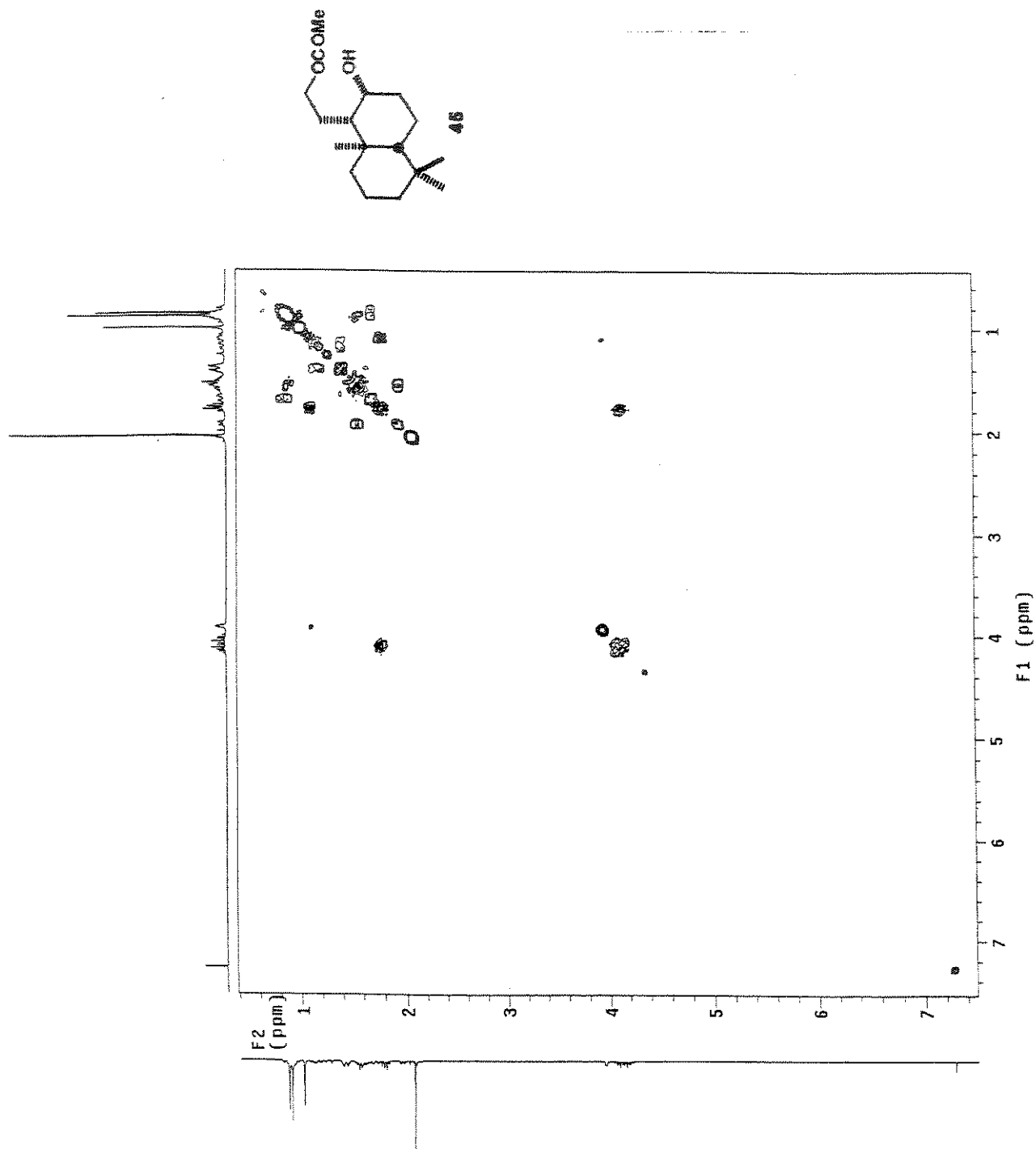


Composto 45 - Espectro de Infra-vermelho (filme) - E-194

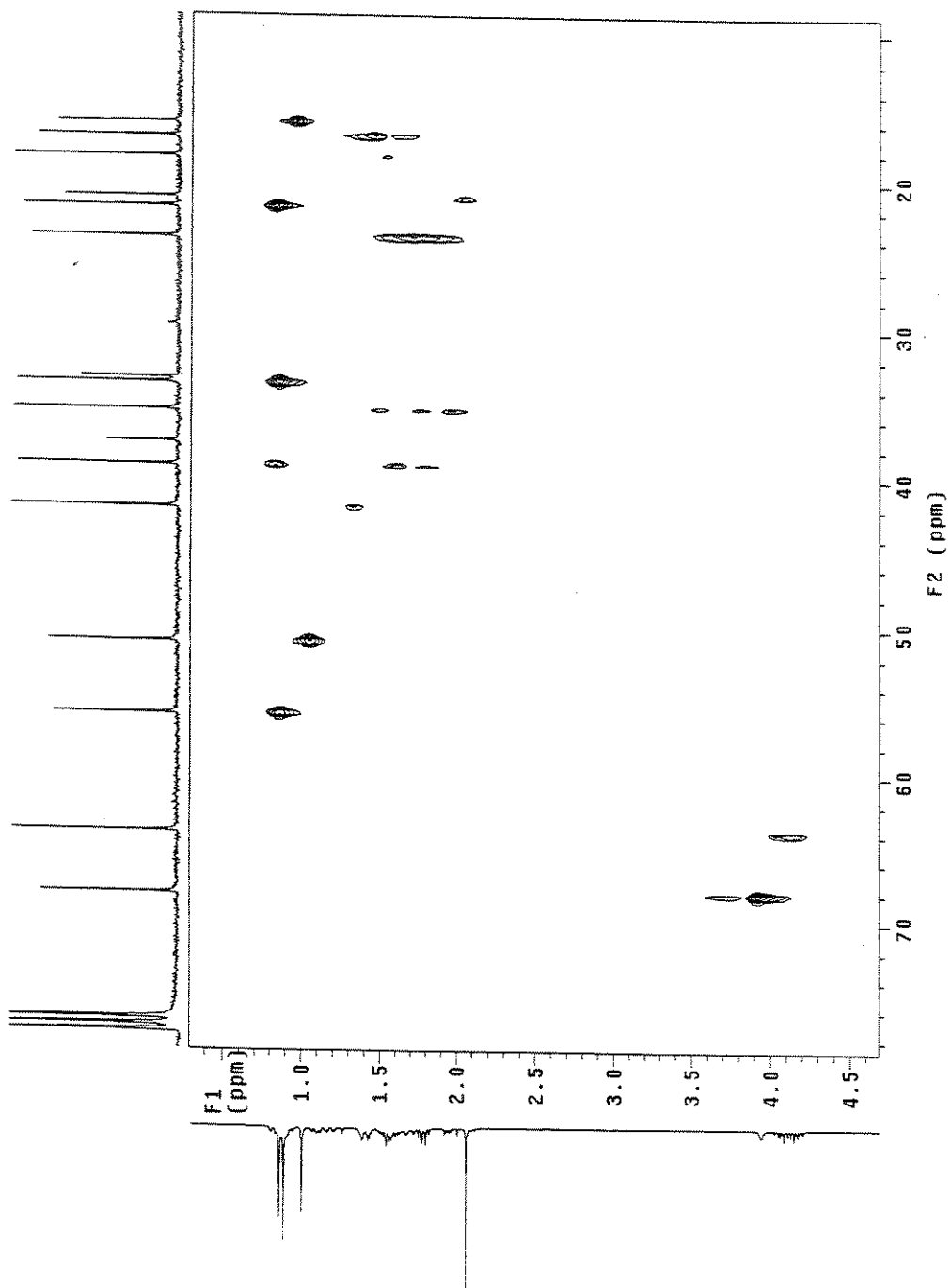
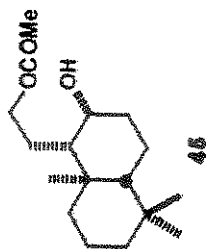
11/28/01 10:59 AM
Mode = 2 (Mid-IR)
Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
Apod = Cosine
Description: Rosana filme
16



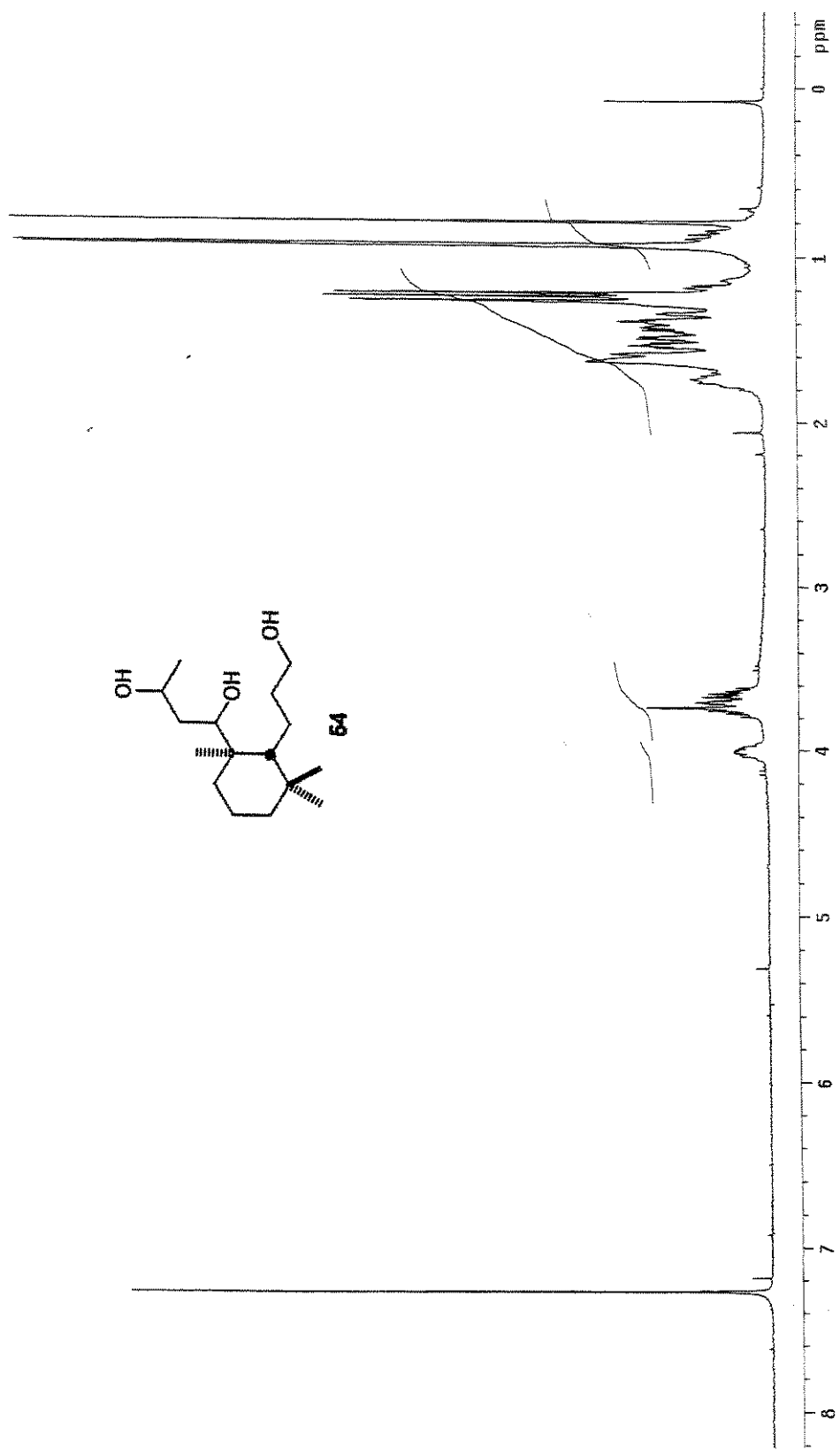
Composto 45 - COSY -E-195



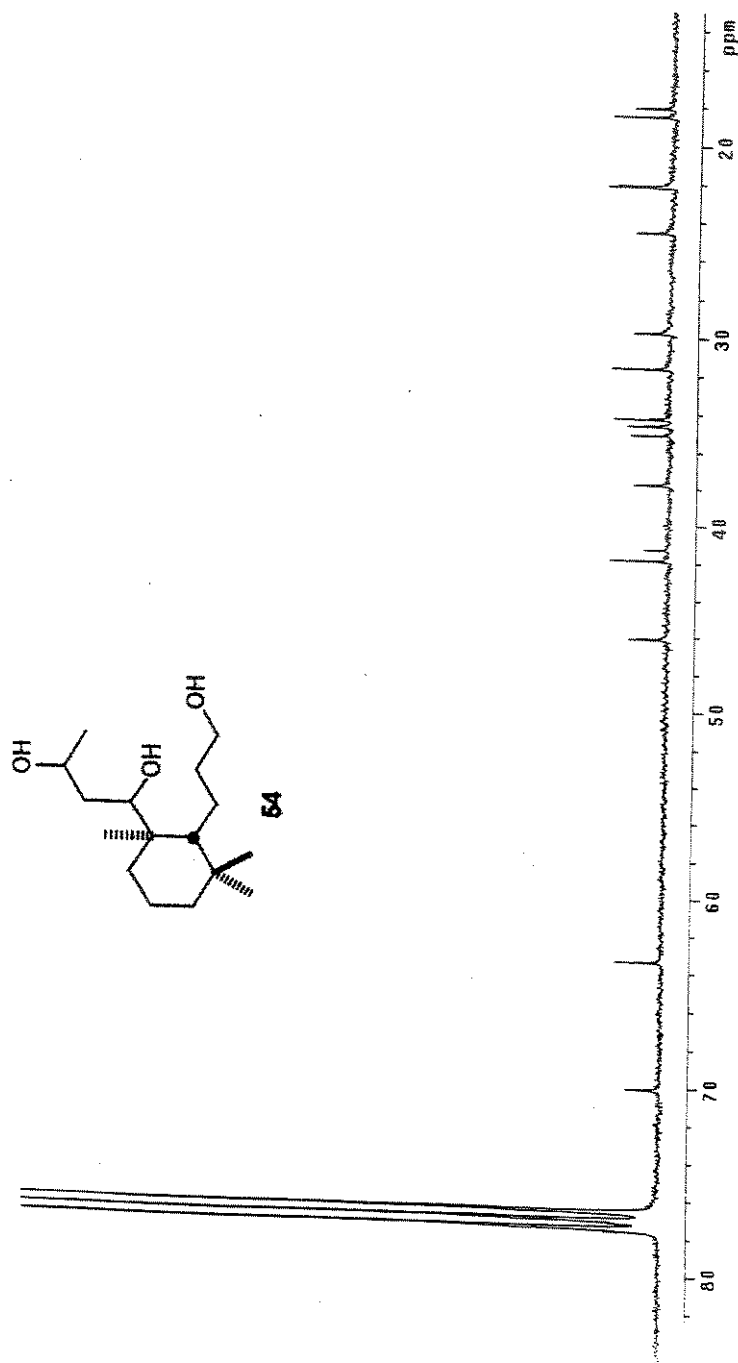
Composto 45 - HETCOR - E-196



Composto 54 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - E-197

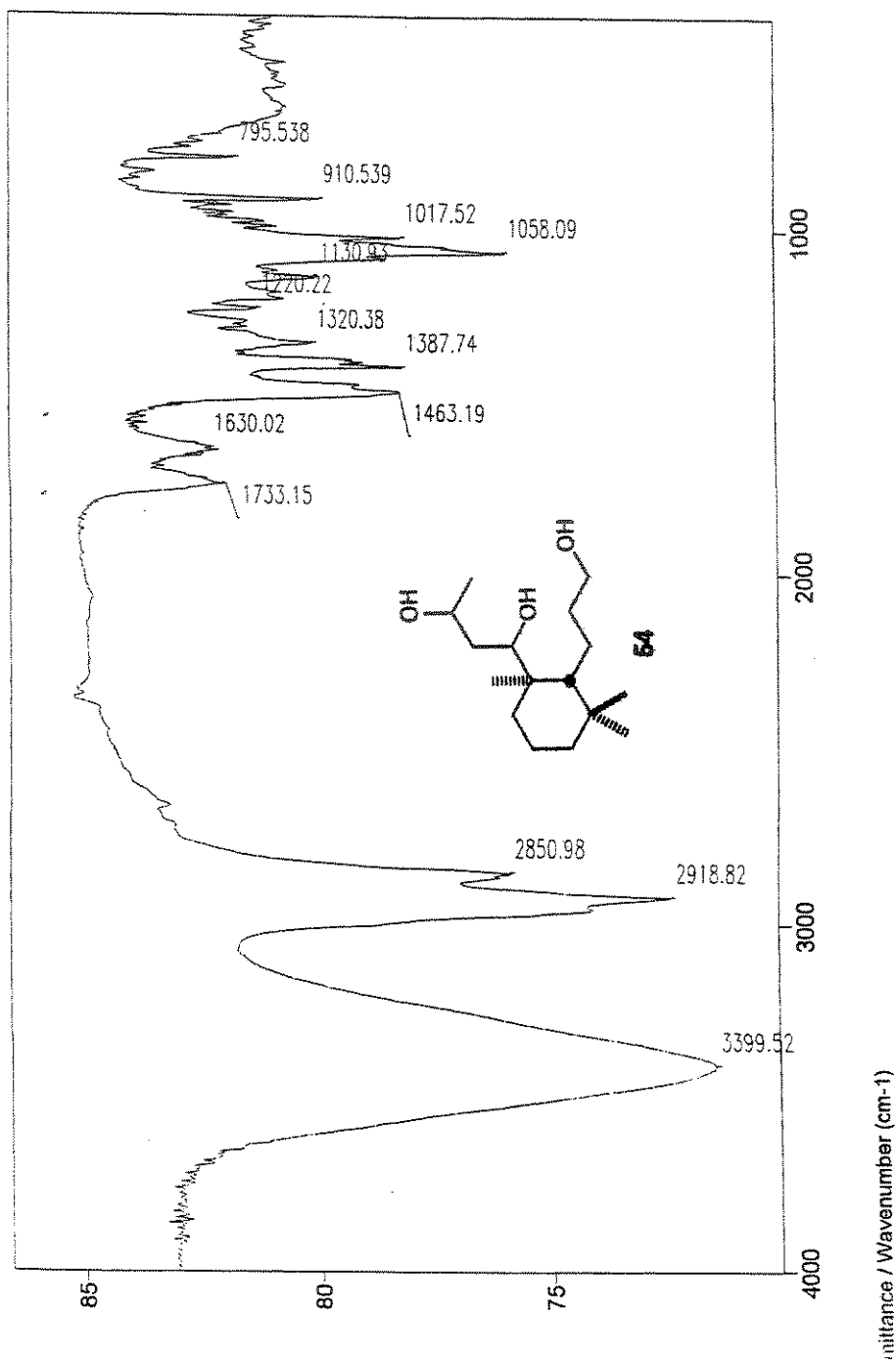


Composto 54 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - E-198

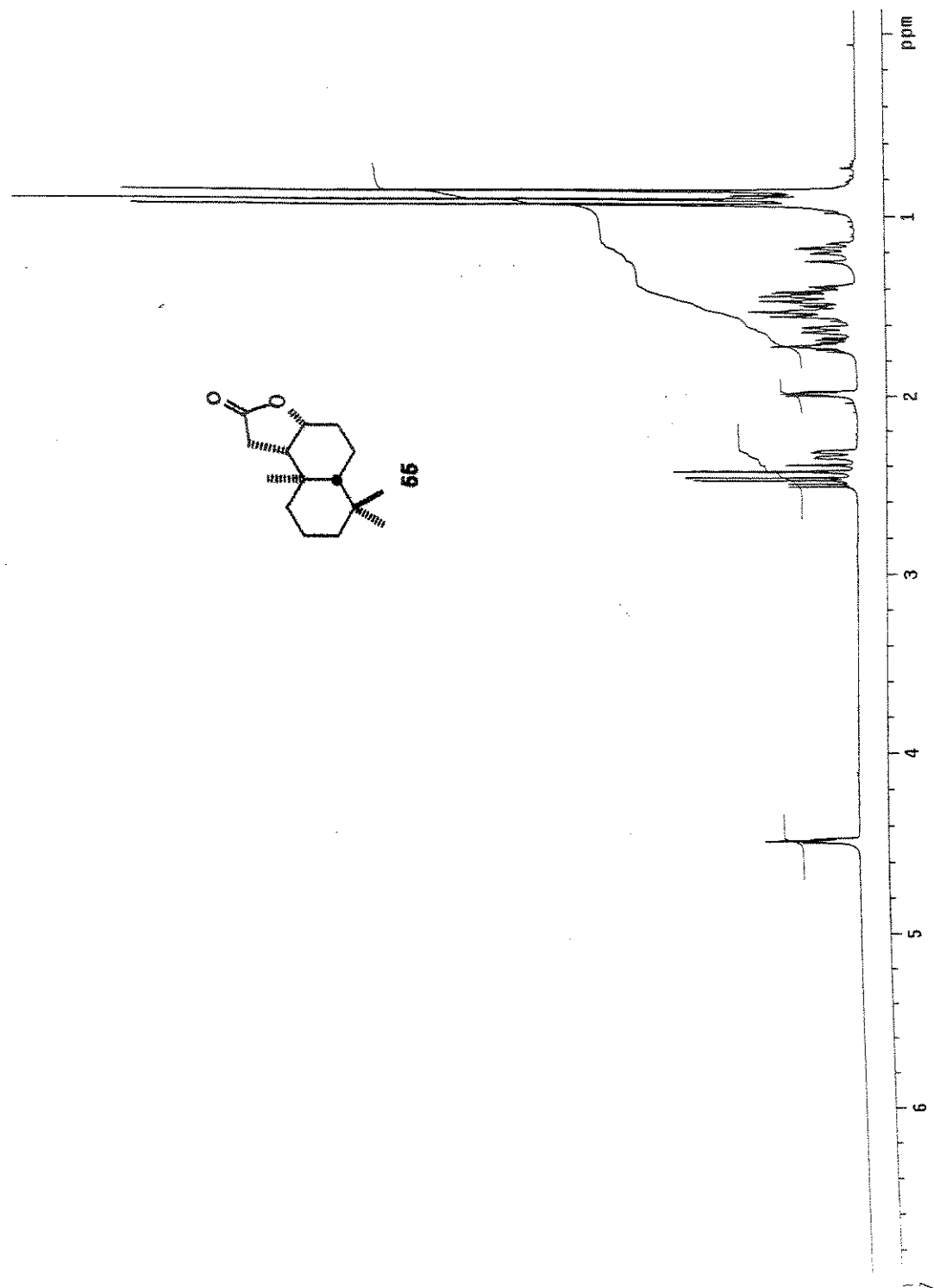


Composto 54 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-199

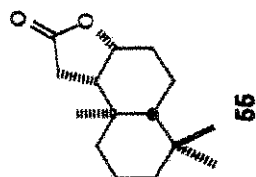
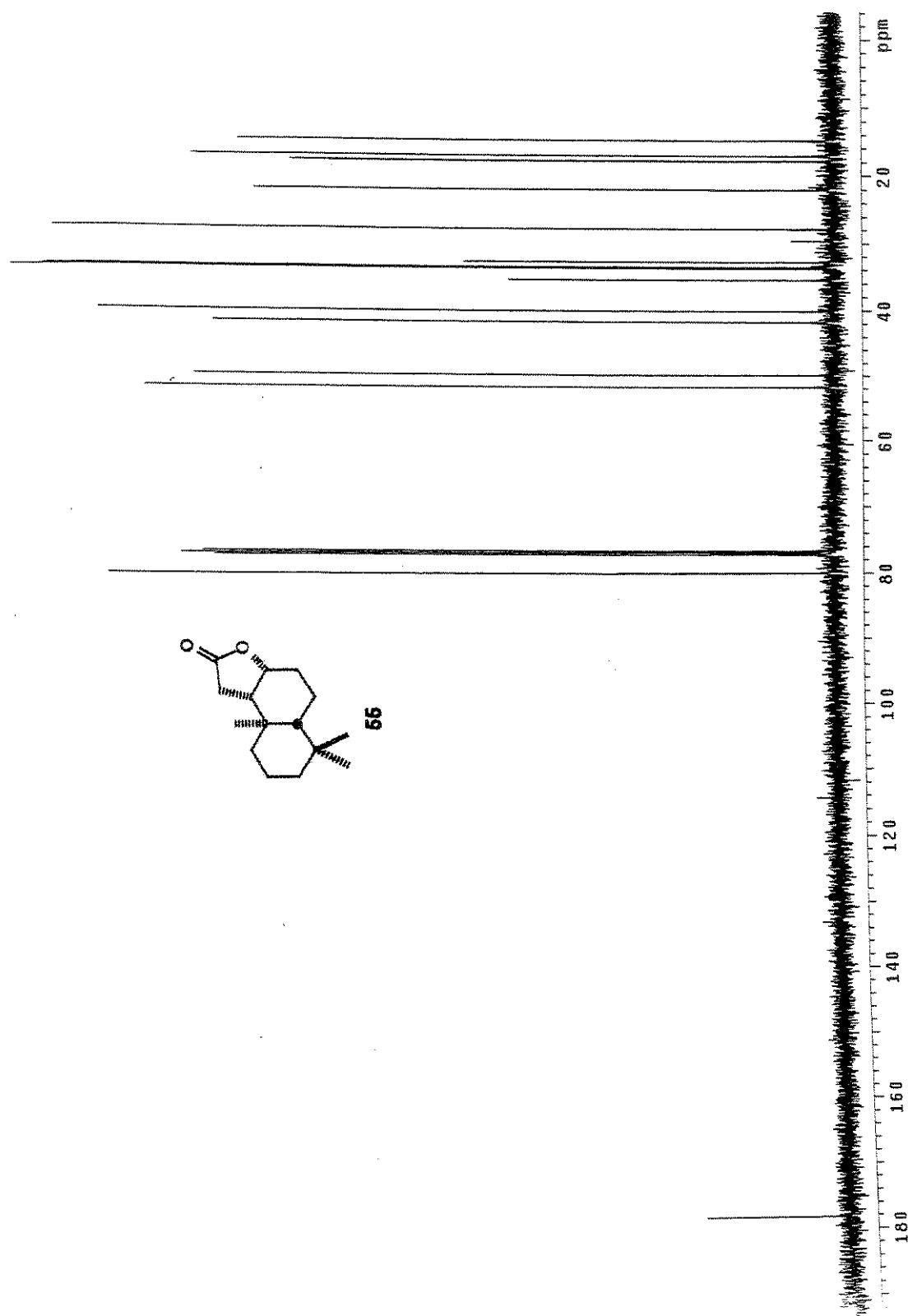
1: R203A
 2/7/02 10:10 AM
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Apod = Cosine
 Description: Rosana kbr
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 16



Composto 55 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) - E-200

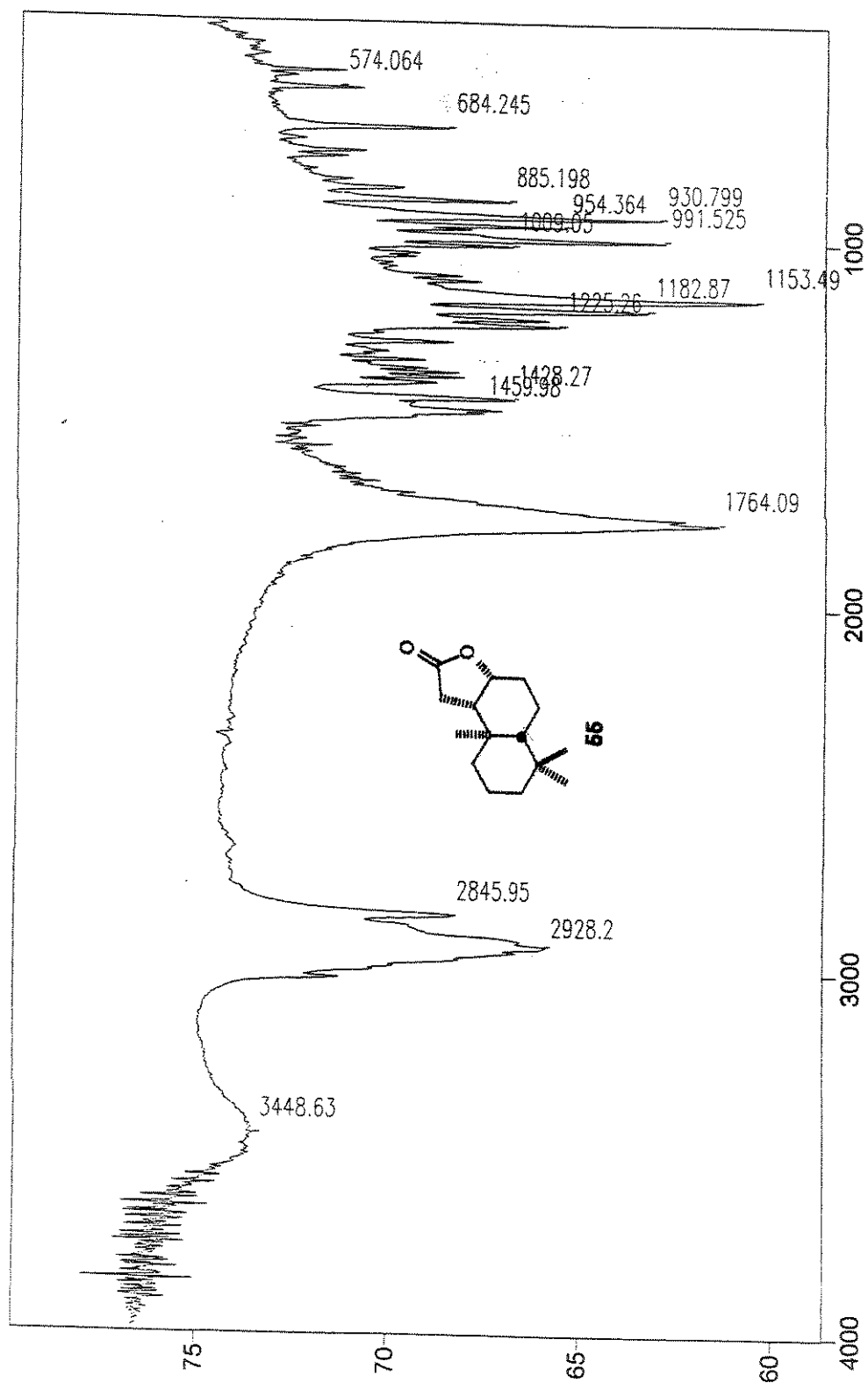


Composto 55- Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - E-201



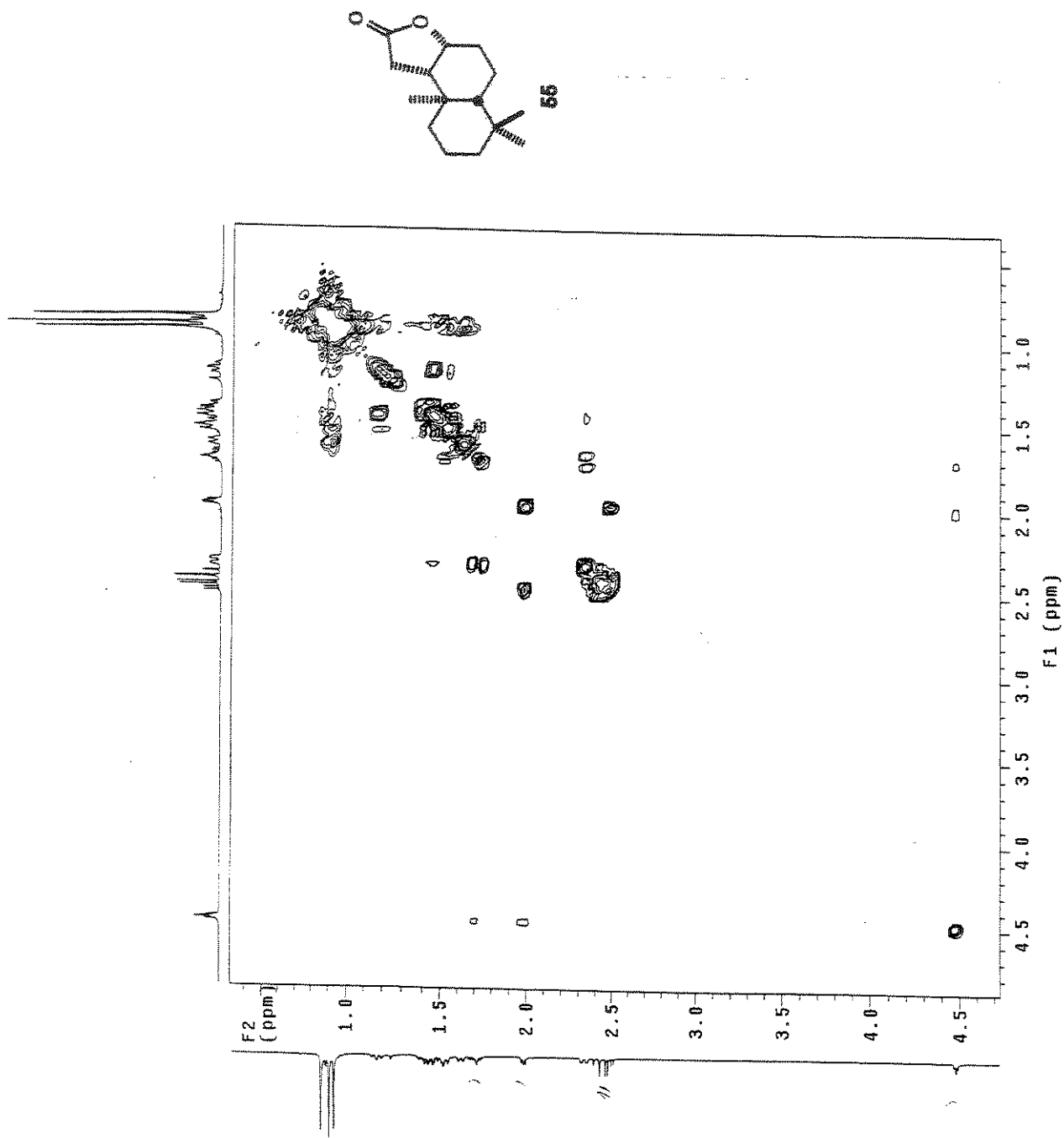
Composto 55 - Espectro de Infra-vermelho (KBr) - E-202

1: R220A
 2: Description: Rosana kbr
 3: 16
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 2/7/02 10:04 AM
 Apod = Cosine



Wavenumber (cm⁻¹)

Composto 55 - COSY - E-203



Composto 55 - HSQC -E-204

