

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



UNICAMP

INSTITUTO DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**"SÍNTESE DE CLERODANOS CONTENDO UNIDADE
HIDROXIBUTENOLIDA A PARTIR DO ÁCIDO (+)-
HARDWICKIICO"**



1150056517

 IQ
T/UNICAMP Id2s 1

ALUNA: REGINA MASSAE IDE

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO MITSUO IMAMURA

Junho/2003.

UNIDADE	I 10	
Nº CHAMADA	I 10	
V	EX	
TOMBO BCI	56517	
PROC.	10-12-10-3	
C	☐	D
PREÇO	R\$ 15,00	
DATA	07/12/03	
Nº CPD		

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

Id2s

Ide, Regina Massae

Síntese de clerodanos contendo unidade
hidroxibutenolida a partir do ácido (+)-hardwickiico /
Regina Massae Ide. -- Campinas, SP: [s.n], 2003.

Orientador: Paulo Mitsuo Imamura.

Dissertação (mestrado) – Universidade
Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Síntese. 2. Clerodanos. 3. Hidroxibutenolida.
4. Ácido (+)-hardwickiico. I. Imamura, Paulo Mitsuo.
II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

*Aos meus pais, Rosa e Massanobu
pelo amor, carinho e dedicação, pelo
exemplo de vida e pela constante
torcida.*

Amo muito vocês!!!

*Ao Aníbal pela alegria que trouxe
para minha vida, pelo apoio nos
momentos mais difíceis, pelo amor
incondicional e por fazer do mundo um
lugar melhor simplesmente pelo fato de
existir.*

*"Ando devagar, porque já tive pressa e levo hoje esse sorriso
porque já chorei demais..."*

*Hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe, levo apenas a
certeza de que muito pouco eu sei... Eu nada sei...*

*É preciso o amor pra poder pulsar, é preciso paz pra poder
sorrir, é preciso a chuva para florir...*

*Penso que talvez a vida seja simplesmente compreender a
marcha, e ir tocando em frente..."*

Almir Sater

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus:

"Os rios levantam, ó Deus, os rios levantam o seu ruído, os rios levantam as suas ondas. Mas o Senhor nas alturas é mais poderoso do que o ruído das grandes águas e do que as grandes ondas do mar."

Salmos 93:3-4.

*A Nossa Senhora, mãe de Jesus
e nossa.*

AGRADECIMENTOS

Ao prof^o. Dr. Paulo Mitsuo Imamura pela orientação, amizade, apoio, pelo exemplo de profissionalismo e pela infinita paciência.

Às professoras Laerte, Cleuza Conceição da Silva e Maria Helena Sarragiotto por terem me iniciado na “Química do Carbono”.

Aos professores Fred Fujiwara e Anita Marsaioli pelas lições de uso dos aparelhos de RMN.

Aos professores Dr. Ronaldo Aloise Pilli, Dr^a. Carol Hollingworth Collins e Dr^a Clara Megumi Abe Tanaka pelas sugestões dadas para a melhoria deste trabalho.

Aos meus irmãos Sandra e Ricardo pelo amor, apoio, e por serem os amigos que Deus escolheu para mim.

Ao S. Luiz, D. Marina e Mayumi por serem minha segunda família.

Aos amigos Fernando, Luciano, Adriane (e família), Ester e Tatiane por fazerem a minha vida melhor e por se fazerem presentes mesmo quando distantes.

À Gislaine e Jacqueline pela saudade da época em que estudávamos juntas.

Ao "ex-pessoal" do Bloco 31: Leila, Zottis, Júlio e Anderson.

À madrinha Iraci, tia Maria, Ditchan e Batchan pelo amor, pelos cuidados e pela torcida.

À Marília, Carlos, Diomar, Munemasa, Emília, Ricardo, Ana, Helena e Sílvia pela acolhida.

Ao pessoal do laboratório: Maria Del Pilar, Inês, Rosana, Marinaldo, Elaine, Catarina, Flávio e Fernanda pela ajuda constante, incentivo e amizade.

Aos “vizinhos”: professores Sebastião, Eva e Aderbal; Ana Lúcia, Lurdinha, André, Carlos, Mary, Karina, Luiz Antônio, Adriana, Marizinha, Lu Chen, Lucimar, Serginho, Mirele, Suzan e D. Maria pelo agradável convívio.

Ao João e ao Ramon, por tornarem as disciplinas mais divertidas.

À D. Rute pelo apoio técnico para a realização dos testes com *Artemia salina*.

À Soninha, Sonia Crisóstemo e Paula Pilli pelos espectros de RMN.

Ao Cidão, Zelinda, Cláudia e Márcia, pela simpatia e pela presteza na obtenção dos espectros de massas, rotação ótica e infra-vermelho.

Ao S. Fontana por trabalhar com tanto gosto, e pelas alegres visitas no laboratório.

À Paula e Samuel da xerox, ao Iveraldo do desenho e ao Marcos e Cláudio da vidraria.

Ao pessoal da biblioteca: Nelson, Lúcia, Toninho, Rose, Dara, Neuza, Sílvia e Laís.

Ao André, Bel, Celi e Rodrigo da CPG.

À Universidade Estadual de Campinas através do Instituto de Química pelas facilidades concedidas para a realização deste trabalho.

À CNPq, FAPESP e FAEP pelas bolsas e auxílios concedidos.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Neste trabalho descrevemos a síntese dos clerodanos hidroxibutenolidos inéditos 16-hidroxicleroda-4(18)-13-dien-16,15-olido e 15-hidroxicleroda-4(18)-13-dien-15,16-olido e da lactona cleroda-4(18),13-dien-16,15-olido, todos a partir do ácido (+)-hardwickiico. Os estudos sobre a síntese dos compostos 3,16-diidroxicleroda-4(18)-13-dien-16,15-olido e 4 α -16-diidroxiclerod-13-en-16,15-olido e a obtenção de vários sub-produtos também estão descritos.

Nosso interesse na síntese de compostos com unidade hidroxibutenolida advém do fato de que nos últimos anos tem sido reportado, na literatura, o isolamento e a síntese de vários compostos com este esqueleto carbônico que possuem atividade biológica interessante.

O ácido (+)-hardwickiico, um dos principais constituintes químicos presente na fração ácida do óleo de copaíba comercial, foi isolado como éster metílico, após esterificação com sulfato de dimetila e purificação em coluna cromatográfica de sílica gel.

A redução do (+)-hardwickato de metila obtido, com sódio metálico em *n*-propanol, seguida pela esterificação com diazometano e redução com LiAlH₄, forneceu o álcool correspondente saturado em 59% de rendimento. A desidratação deste álcool levou à formação da olefina correspondente (21%), que foi submetida à reação de fotooxidação, de acordo com a metodologia descrita na literatura por Faulkner, fornecendo uma mistura dos diastereoisômeros 16-hidroxicleroda-4(18)-13-dien-16,15-olido e 15-hidroxicleroda-4(18)-13-dien-15,16-olido (2:1) foi obtida em 15% de rendimento e foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel. A redução do composto 16- hidroxicleroda-4(18)-13-dien-16,15-olido com NaBH₄, seguido pelo tratamento com PCC, forneceu a lactona desejada, cleroda-4(18),13-dien-16,15-olido em 7% de rendimento.

A maioria dos compostos sintetizados foram submetidos ao ensaio de letalidade com *Artemia salina* Leach.

ABSTRACT

In this work we describe the syntheses of two new clerodanes containing the hydroxybutenolide moiety, 16-hydroxycleroda-4(18),13-dien-16,15-olide and 15-hydroxycleroda-4(18),13-dien-16,15-olide and the lactone cleroda-4(18),13-dien-16,15 olide, starting from (+)-hardwiickic acid. As study toward the syntheses of 3-16-dihydroxycleroda-4(18),13-dien-16,15-olide and 4 α -16-dihydroxyclerod-13-en-16,15-olide and the attainment of some sub-products is also described.

Our interest for the synthesis of compounds containing the hydroxybutenolide unit is due to the fact that in recent years literature has reported the isolation and synthesis of some compounds containing this structural feature that presented interesting biological activity.

The (+)-hardwiickic acid, one of the principal constituents of commercial copaiba oil, was isolated as its methyl ester after esterification with dimethyl sulfate and purification on a silica gel column.

Reduction of (+)-methyl hardwickiate with Na⁰ in *n*-propanol followed by esterification with diazomethane and reduction with LiAlH₄, furnished the correspondent saturated alcohol in 59% yield. Dehydration of this alcohol led to the correspondent olefin (21%), which was submitted to a photosensitized oxygenation reaction, using Faulkner's protocol. A mixture of diastereoisomeric 16-hydroxycleroda-4(18)-13-dien-16,15-olide and 15-hydroxycleroda-4(18)-13-dien-15,16-olide (2:1) was obtained in 15% yield and was separated by silica gel column chromatography. Reduction of 16-hydroxycleroda-4(18)-13-dien-16,15-olide with NaBH₄, followed by treatment with PCC, furnished the expected lactone cleroda-4(18),13-dien-16,15 olide in 7% yield.

Most of the syntetized compounds were submitted to a letality test with *Artemia salina* Leach.

CURRICULUM VITAE

I. DADOS PESSOAIS

Nome: Regina Massae Ide

R.G.: 6.608.112-5

C.P.F.: 006005349-60

Filiação: Massanobu Ide

Rosa Riuko Yaegashi Ide

II. FORMAÇÃO ACADÊMICA

1. 1993-1996 - Habilitação Profissional de Magistério do Ensino de 2º Grau.
Instituto de Educação Estadual de Maringá. Ensino de 1º e 2º Grau.

2. 1997-2000 – Licenciatura em Química.
Universidade Estadual de Maringá-UEM.
Maringá-PR.

III. ATUAÇÃO PROFISSIONAL

1. Trabalhos Publicados em Congressos

- Ide, R. M. (IC); Zottis, A. (PG); Vidotti, G. J. (PQ); Sarragiotto, M. H. (PQ)., “Constituintes Químicos de *Lygodium volubile* (Polypodiaceae)” apresentado na 22ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, realizada de 25 a 28 de maio de 1999, na cidade de Poços de Calda, MG.
- Ide, R. M. (IC); Zottis, A. (PG); Vidotti, G. J. (PQ); Sarragiotto, M. H. (PQ)., “Constituintes Químicos de *Lygodium volubile* (Polypodiaceae)” apresentado na XIV Semana de Química da Universidade Estadual de Maringá – UEM, de 15 a 19 de junho de 1998. Maringá-PR.
- Ide, R. M. (IC); Prado Filho, B. D. (PQ); Sarragiotto, M. H. (PQ). “Estudo Químico da planta *Lygodium volubile* (Polypodiaceae)” Participação no VIII Encontro Anual de Iniciação Científica, na Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, realizada de 27 a 30 de junho de 1999. Cascavel – PR.
- Ide, R. M. (IC); Sarragiotto, M. H. (PQ). “Estudo Químico da planta *Alchornea glandulosa* (Euphorbiaceae)”, apresentado no IX Encontro Anual de Iniciação Científica, realizada na Universidade Estadual de Londrina - UEL de 01 a 03 de setembro de 2000. Londrina – PR.

- Conegero, L. S. (PG); Ide, R. M. (IC); Souza, M.C.; Sarragiotto, M. H. (PQ). "Estudo Químico de Alchornea glandulosa (Euphorbiaceae)", apresentado na 24ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, na cidade de Poços de Caldas – MG, de 28 a 31 de maio de 2001.
- Ide, R. M. (PG); Costa, M. (PQ); Imamura, P. M.; (PQ). "Re-análise dos produtos da reação do hardwickato de metila com Na⁰ em n-propanol". apresentado na 26ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, na cidade de Poços de Caldas – MG, de 26 a 29 de Maio de 2002.

2. Publicação aceita pela revista Química Nova:

- "Constituintes Químicos de Alchornea glandulosa (Euphorbiaceae)". Pela autoria de: Conegero, L. S.; Ide, R. M.; Nazari, A. S.; Sarragiotto, M. H.; Dias Filho, B. P.; Nakamura, C. V.; Carvalho, J. E.; Foglio M. A.

ÍNDICE

Lista de Esquemas.....	xxv
Lista de Figuras.....	xxvi
Lista de Tabelas.....	xxvi
Lista de Espectros.....	xxvii
Símbolos e Abreviações.....	xxxi
1. Introdução	1
2. Objetivos	8
3. Resultados e Discussão.....	9
3.1. Obtenção do ácido hardwickiico (2).....	9
3.1.1. Introdução.....	9
3.1.2. Materiais e Métodos.....	10
3.1.3. Resultados e Discussões.....	12
3.2. Síntese do composto hidroxibutenolido 18 e da lactona 19	14
3.3. Obtenção do álcool 23	15
3.4. Caracterização dos sub-produtos formados na redução de 17 com sódio em <i>n</i> -propanol	20
3.5. Purificação e caracterização do composto 31	21
3.6. Reações para obtenção do tosilato 34 e do mesilato 35	28
3.7. Síntese do composto 24	32
3.8. Reação de fotooxigenação.....	44
3.9. Reações para obtenção da lactona 19	48
3.10. Deslocamentos Químicos de RMN ¹³ C para os compostos 18 e 19	50
4. Estudo sobre a síntese dos clerodanos hidroxibutenolidos 20 e 21	53
5. Perspectivas.....	60
6. Teste de Letalidade contra <i>Artemia salina</i> Leach.....	62
6.1. Introdução.....	62
6.2. Materiais e Métodos.....	63
6.3. Resultados e Discussões.....	67
7. Conclusão.....	70

8.	Parte Experimental.....	71
8.1.	Materiais e Métodos.....	71
8.1.1.	Reagentes e Solventes.....	71
8.1.2.	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono: RMN¹H e RMN¹³C.....	71
8.1.3.	Espectroscopia no Infravermelho (IV).....	72
8.1.4.	Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas (CG-EM).....	72
8.1.5.	Espectrometria de massas (EM).....	72
8.1.6.	Rotação Ótica Específica ([α]_D).....	72
8.1.7.	Métodos Cromatográficos.....	73
8.2.	Obtenção do hardwickato de metila (17).....	74
8.3.	Obtenção dos compostos 23 e 31.....	76
8.4.	Obtenção do composto 34	78
8.5.	Obtenção dos compostos 35, 36 e 37.....	80
8.6.	Obtenção do composto 32	82
8.7.	Obtenção do compostos 38	83
8.8.	Obtenção do composto 39	84
8.9.	Obtenção do composto 40	85
8.10.	Obtenção do composto 41	86
8.11.	Obtenção do composto 24	87
8.12.	Obtenção dos compostos 18 e 43.....	88
8.13.	Obtenção dos compostos 19, 44 e 45.....	90
8.14.	Obtenção do composto 46	92
8.15.	Obtenção do composto 26	93
8.16.	Obtenção do composto 42	94
9.	Referências Bibliográficas.....	96
10.	Espectros.....	105

LISTA DE ESQUEMAS

1.	Rota biossintética do ácido (+)-hardwickiico (2)	2
2.	Extração ácido/base do óleo de copaíba comercial.....	11
3.	Esterificação do ácido hardwickiico (2).....	11
4.	Análise retrossintética para obtenção do composto hidroxibutenolido 18 e da lactona 19.....	14
5.	Obtenção do álcool 23.....	17
6.	Mecanismo proposto para a formação de 31.....	24
7.	Reação de tosilação do álcool 23.....	28
8.	Reação de mesilação do álcool 23.....	30
9.	Mecanismo de formação do sub-produto 23.....	34
10.	Obtenção da olefina 24 via eliminação do iodeto 39.....	37
11.	Mecanismo de formação do sub-produto 40.....	40
12.	Fotooxidação do anel furano.....	45
13.	Reação de fotooxidação da olefina 24.....	46
14.	Obtenção da lactona 19.....	49
15.	Proposta para a preparação do composto hidroxibutenolido 21.....	53
16.	Proposta para a obtenção dos compostos hidroxibutenolidos 20 e 21.....	55
17.	Redução do hardwickato de metila (17) com DIBAL.....	56
18.	Reação de redução do álcool 26.....	58
19.	Nova rota proposta para a síntese do composto 21.....	61
20.	Procedimento para a diluição das amostras no teste com <i>Artemia salina</i> Leach.....	64

LISTA DE FIGURAS

1.	Estruturas diterpênicas.....	1
2.	Dados de RMN ^{13}C dos compostos 24 e 32	25
3.	Dados de RMN ^{13}C dos compostos 31 , 23 e 33	26
4.	Estruturas 23 e 33 na conformação cadeira e na projeção de Newman.....	27
5.	Sistema para a reação de fotooxidação.....	46
6.	Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C dos compostos 8 e 46 encontrados na literatura.....	51
7.	Compostos submetidos aos testes de letalidade com <i>Artemia salina</i> Leach.....	65

LISTA DE TABELAS

1.	Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o hardwickato de metila (17).....	13
2.	Tentativas de redução da Δ^3 do hardwickato de metila (17), feitas pelo nosso grupo de pesquisa.....	15
3.	Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o álcool 23	19
4.	Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o álcool 31	23
5.	Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o tosilato 34	29
6.	Preparação do composto 24 a partir de 34	33
7.	Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o composto 38	36
8.	Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o iodeto 39	39
9.	Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o composto 24	42
10.	Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para os compostos 18 e 19	52
11.	Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o composto 26	57
12.	Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o composto 42	59
13.	Concentrações dos compostos testados no teste de letalidade com <i>Artemia salina</i>	66
14.	Resultados dos testes de letalidade com <i>Artemia salina</i>	68

LISTA DE ESPECTROS

E-1.	Espectro no IV (filme) do hardwickato de metila (17).....	107
E-2.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do hardwickato de metila (17)...	107
E-3.	Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do hardwickato de metila (17)	108
E-4.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,5 MHz, CDCl_3) do hardwickato de metila (17).....	108
E-5.	Espectro no IV (filme) do álcool 23	109
E-6.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do álcool 23	109
E-7.	Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool 23	110
E-8.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool 23	110
E-9.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 26 + 23	111
E-10.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 17 + 27	111
E-11.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do éster 28	112
E-12.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do ácido 29	112
E-13.	Espectro no IV (pastilha de KBr) do álcool 31	113
E-14.	Espectro de massas de alta resolução do álcool 31	113
E-15.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do álcool 31	114
E-16.	Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool 31	115
E-17.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool 31	115
E-18.	Espectro de RMN bidimensional COSY do álcool 31	116
E-19.	Espectro de RMN bidimensional HETCOR do álcool 31	116
E-20.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do tosilato 34	117
E-21.	Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do tosilato 34	118
E-22.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,5 MHz, CDCl_3) do tosilato 34	118
E-23.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do mesilato 35	119
E-24.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 36	119
E-25.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 35 + 37	120
E-26.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 32 + 24	120
E-27.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 38	121
E-28.	Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto 38	122

E-29.	Espectro de RMN ^{13}C /DEPT (75,5 MHz, CDCl_3) do composto 38	122
E-30.	Espectro no IV (filme) do iodeto 39	123
E-31.	Espectro de massas do iodeto 39	123
E-32.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do iodeto 39	124
E-33.	Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do iodeto 39	125
E-34.	Espectro de RMN ^{13}C /DEPT (75,5 MHz, CDCl_3) do iodeto 39	125
E-35.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 40	126
E-36.	Espectro no IV (filme) da olefina 24	127
E-37.	Espectro de massas de alta resolução da olefina 24	127
E-38.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da olefina 24	128
E-39.	Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) da olefina 24	129
E-40.	Espectro de RMN ^{13}C /DEPT (75,5 MHz, CDCl_3) da olefina 24	129
E-41.	Espectro de massas do composto 41	130
E-42.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 41	130
E-43.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 42 + 24	131
E-44.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 18	132
E-45.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 18 + 43	132
E-46.	Espectro no IV (filme) do composto 18	133
E-47.	Espectro de massas de alta resolução do composto 18	133
E-48.	Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto 18	134
E-49.	Espectro de RMN ^{13}C /DEPT (75,5 MHz, CDCl_3) do composto 18	134
E-50.	Espectro no IV (filme) dos compostos 44 + 45	135
E-51.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 44 + 45	135
E-52.	Cromatograma da fração que contém os compostos 44 + 45	136
E-53.	Espectro de massas de alta resolução dos compostos 44 + 45	137
E-54.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da lactona 19	138
E-55.	Espectro no IV (filme) da lactona 19	138
E-56.	Espectro de massas de alta resolução da lactona 19	139
E-57.	Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) da lactona 19	140
E-58.	Espectro de RMN ^{13}C /DEPT (75,5 MHz, CDCl_3) da lactona 19	140

E-59.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 47 + aMCPB	141
E-60.	Espectro no IV (filme) do álcool 26	141
E-61.	Espectro de massas de alta resolução do álcool 26	142
E-62.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do álcool 26	142
E-63.	Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool 26	143
E-64.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool 26	143
E-65.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 42	144
E-66.	Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto 42	145
E-67.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,5 MHz, CDCl_3) composto 42	145

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

$[\alpha]_D$: rotação ótica específica

δ : deslocamento químico

ν : estiramento

Δ^3 : dupla ligação entre C-3/C-4

$\Delta^{4(18)}$: dupla ligação entre C-4/C-18

AcOEt: acetato de etila

aMCPB: ácido *meta*-cloroperbenzóico

ativ.: atividade

CCD: cromatografia em camada delgada.

CG-EM: cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

COSY: “correlated spectroscopy”

d: dubleto

DBU: 1,8-diazobicyclo-[5,4,0]-undec-7-eno

dd: duplo dubleto

DEPT: “distortionless enhancement by polarization transfer”

DIBAL: hidreto de diisobutil alumínio

DIPEA: diisopropiletilamina

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

E: espectro

ED₅₀: dose de fármaco necessária para atingir 50% do efeito farmacológico desejado

EM: espectrometria de massas

Et₂O : éter etílico

h ν : irradiação luminosa

HETCOR: “heteronuclear correlated spectroscopy”

HSQC: “heteronuclear single quantum correlation”

Hz: hertz

IV: infra-vermelho

J: constante de acoplamento escalar

LC₅₀: concentração letal de 50% de uma dada população-teste

LDA: diisopropilamideto de lítio

m: multiplete

M⁺: íon molecular

Me: grupo metil

MHz: megahertz

MM: massa molar

Ms: mesil

MsCl: cloreto de metanossulfonila

m/z: razão entre a massa do fragmento e sua respectiva carga elétrica

n-PrOH: *n*-propanol

[O]: oxidação

¹O₂: oxigênio singleto

⁻Oac: íon acetato

PCC: clorocromato de piridínio

ppm: parte por milhão

R_F: fator de retardamento em cromatografia planar (CCD)

RMN ¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1

RMN ¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono-13

s: singleto

sl: sinal largo

S_N2: substituição nucleofílica bimolecular

t: tripleto

t.a. : temperatura ambiente

TAACF: "Tuberculosis antimicrobial acquisition and coordinating facility"

THF: tetrahidrofurano

TMS: tetrametilsilano

Ts: toсила

TsCl: cloreto de *p*-toluenossulfonila

1. Introdução

Os terpenóides constituem a maior classe de produtos naturais. A grande diversidade estrutural dos terpenóides tem sido objeto de estudo dos pesquisadores desta área e também um desafio para os químicos sintéticos.¹

O interesse na obtenção destes compostos está no fato de muitos deles apresentarem atividades biológicas pronunciadas como antibacteriana, antiinflamatória e citotóxica.¹

Os diterpenóides formam um grande grupo de substâncias com 20 átomos de carbono, derivados do pirofosfato de geranilgeraniol. Podem ser lineares como o fitol, macrocíclicos (cembrano), bicíclicos (labdanos, clerodanos), tricíclicos (primaranos, abietanos) e tetracíclicos (giberelanos, kauranos).²

Algumas destas estruturas diterpênicas estão listadas na Figura 1. Estas substâncias são encontradas principalmente em plantas e fungos, e incluem os ácidos resínicos e os hormônios de crescimento de plantas como a gibberellina, etc.³

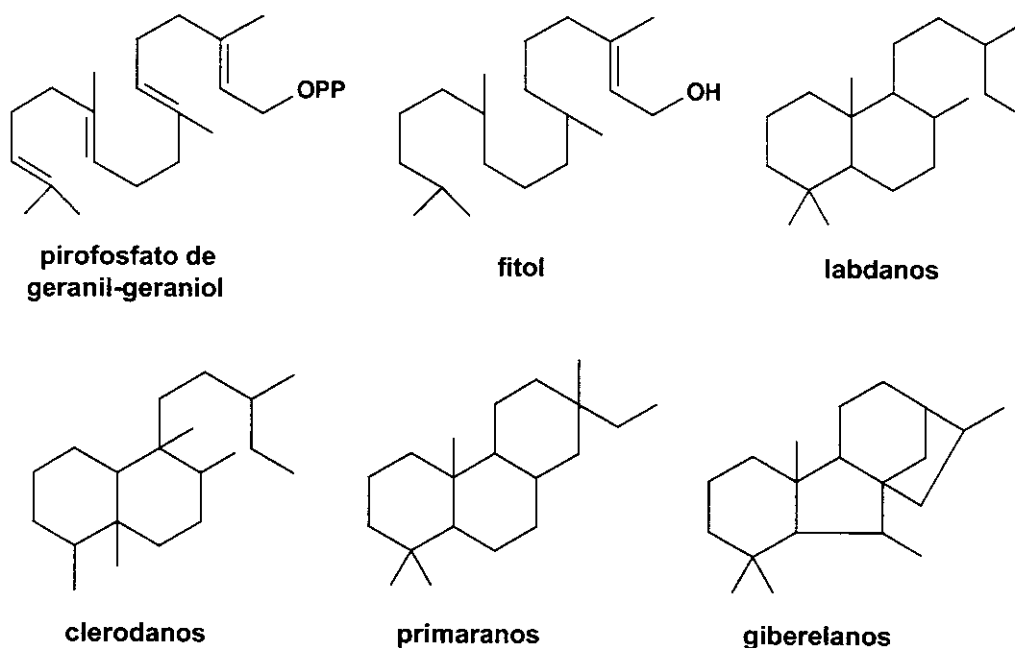
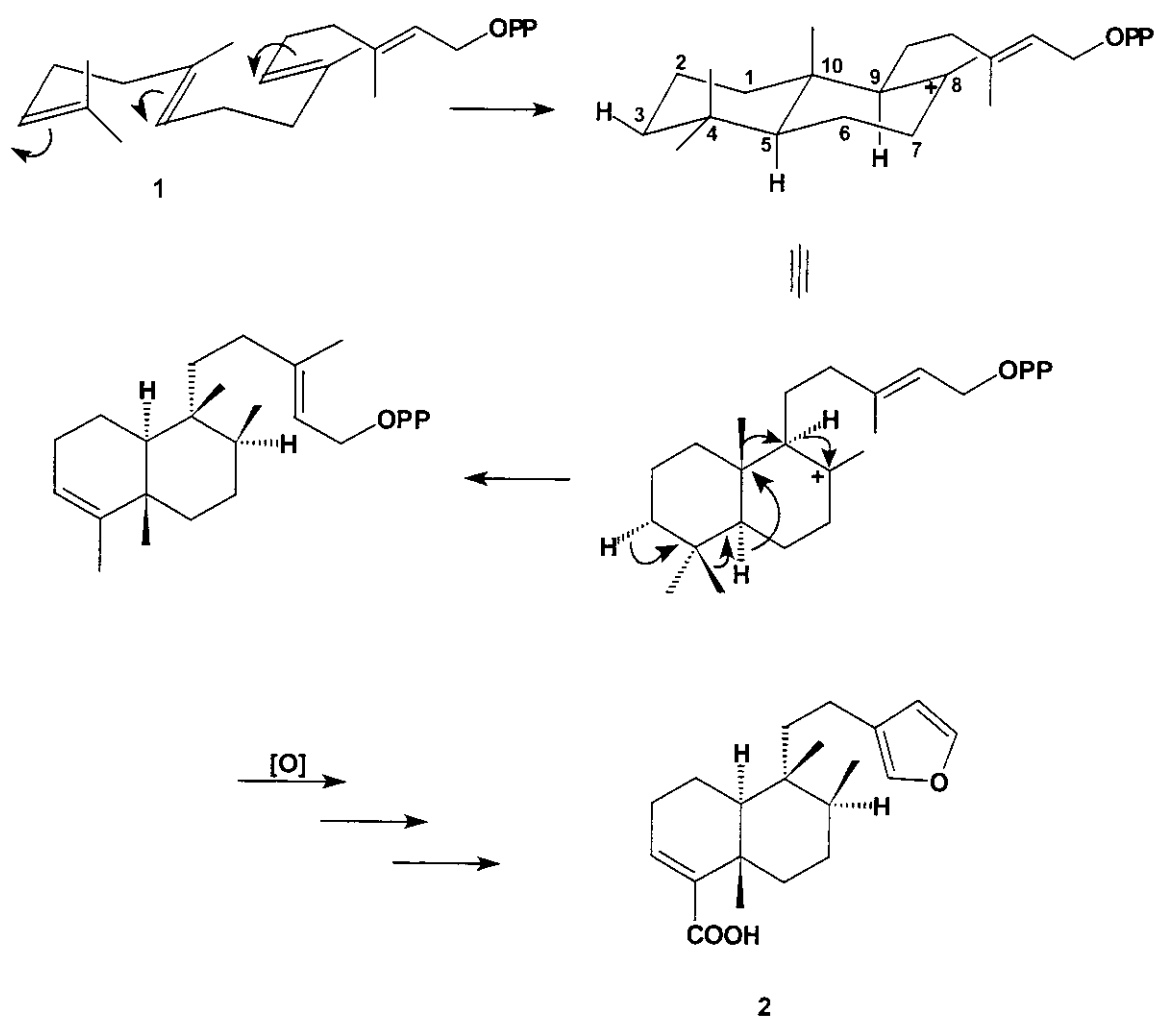


Figura 1 – Estruturas diterpênicas

INTRODUÇÃO

Os diterpenos policíclicos são produtos da ciclização do pirofosfato de geranil-geraniol por um caminho biossintético similar a biossíntese dos triterpenos, mas sem epoxidação prévia. Esta ciclização fornece um sistema decalínico (*cis* ou *trans*), sendo que as configurações dos carbonos C5, C8, C9 e C10, são determinadas pela cadeia flexível do *trans-trans*-pirofosfato de geranil geraniol 1. O rearranjo sincronizado de Wagner-Meerwein via cinco passos e inversão de cada centro, leva à formação do ácido hardwickiico 2⁴. (Esquema 1)



Esquema 1 – Rota biossintética do ácido (+)-hardwickiico (2)

INTRODUÇÃO

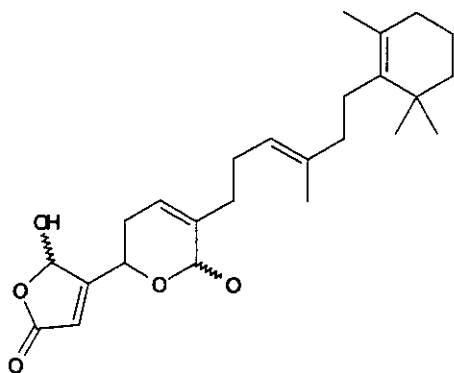
A larga distribuição de diterpenóides da série clerodano entre plantas e microorganismos faz deles um grupo importante de produtos naturais que constituem uma das maiores famílias de metabólitos secundários^{5,6}.

Atualmente, mais de 800 clerodanos tem sido isolados de várias fontes naturais dos quais um quarto deste total nos últimos 10 anos. Muitos destes compostos são mais conhecidos pelas suas propriedades “antifeedant”,⁶⁻⁹ antivirais e antitumorais¹⁰.

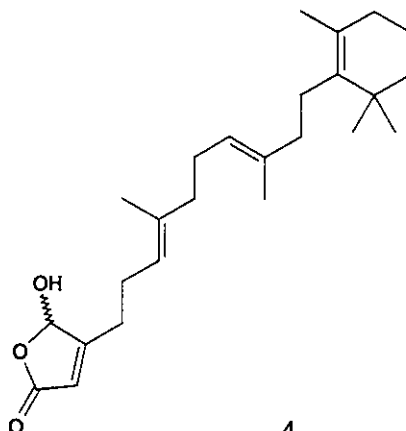
Dentre os clerodanos que tiveram suas atividades biológicas avaliadas, muitos deles apresentaram propriedades medicinais interessantes e são potencialmente úteis como agentes antivirais, antitumorais, antifúngicos, antibióticos, antiúlcera e psicotrópicos.^{5,6,10}

A unidade γ -hidroxibutenolida está presente em diversas classes de produtos naturais com atividade biológica, tais como: compostos analgésicos¹¹, citotóxicos¹²⁻¹⁴, antiinflamatórios^{11,15}, antibacterianos¹⁶⁻¹⁸, antifúngicos¹⁶ e inibidores de enzimas^{15,19}

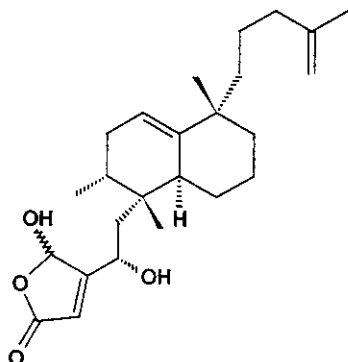
Dentre os produtos naturais isolados de organismos marinhos contendo unidade hidroxibutenolida, que tem despertado o interesse dos químicos sintéticos devido a suas propriedades farmacológicas, destacam-se o monoalido^{11,15,20-29} (3) luffariellolido^{15,21} (4), o disiolido^{19,30-35} (5) e o palauolido (6)^{18,36,37}.



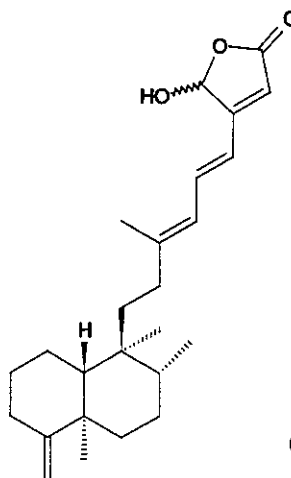
3



4



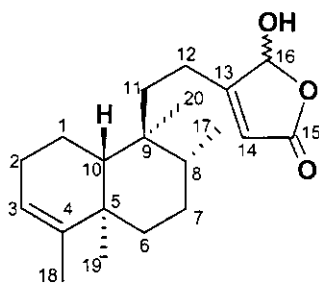
5



6

Diterpenos naturais da série clerodano, contendo unidade hidroxibutenolida na sua estrutura como **7**, são encontrados com frequência em plantas do gênero *Polyalthia*,^{12,16,38-45} *Acritopappus*,⁴⁶ *Premna*¹⁷ e *Cyathocalyx*,⁴⁷ sendo que muitas das espécies deste gênero são amplamente utilizadas na medicina popular como diuréticos⁴⁸ e antipiréticos.³⁹ Também são utilizadas como 'palitos' (chewing sticks) e para esterilizar recipientes de leite.¹⁷

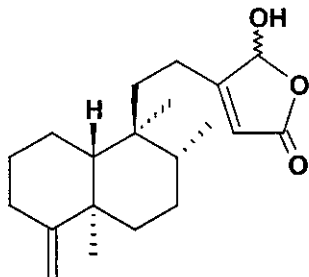
INTRODUÇÃO



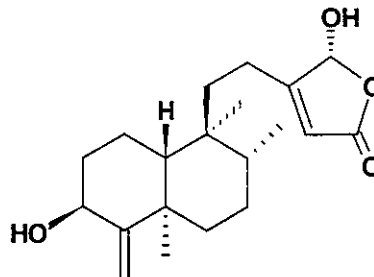
7

Além disso, alguns destes clerodanos hidroxibutenolidos tem mostrado atividades bastante significativas como “antifeedant”,³⁸ antimicrobianas,^{16,17,41-46} citotoxicidade contra células tumorais,^{12,16,39-44} toxicidade contra *Artemia salina*^{12,16,17,39-47} e *Aedes aegypti*,⁴⁷ entre outros.

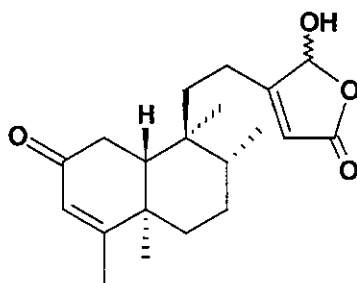
Do gênero *Polyalthia* foram também isolados os compostos **8**^{40,45,48}, **9**⁴⁴ e **10**⁴²⁻⁴³, sem haver, no entanto qualquer menção sobre sua bioatividade descrita.



8



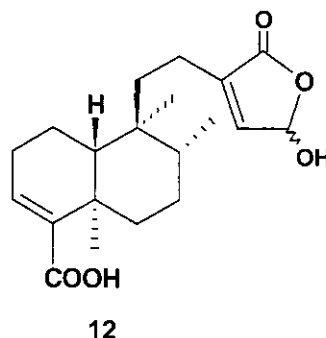
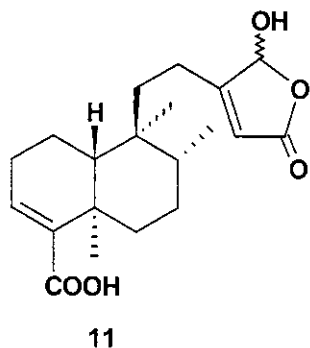
9



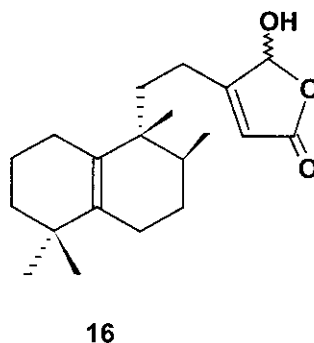
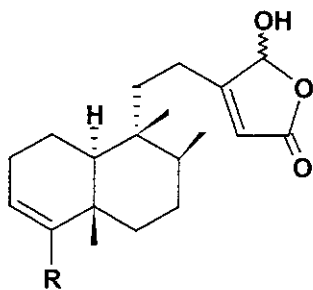
10

INTRODUÇÃO

De *Echinodorus grandiflorus* foram isolados os clerodanos hidroxibutenolidos **11** e **12**, sendo que estes compostos inibiram o crescimento de *Staphylococcus aureus* e *Cândida albicans* de maneira 2 vezes (halo de inibição de 1,00 cm) maior do que uma alíquota de (0,5 µL) do antibiótico cloranfenicol (halo de 0,5 cm).⁴



Embora esteja descrita na literatura várias sínteses de diterpenos da classe clerodano, há apenas 4 sínteses de clerodanos contendo unidade hidroxibutenolida como **7**,^{5,8, 25} **13**,⁴⁹ **14-16**,⁵⁰ sendo os quatro últimos, enantiômeros de produtos naturais.



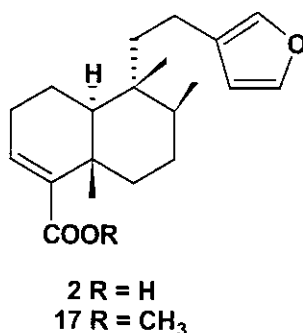
O diterpeno 16-hidroxi-cleroda-3,13(14)Z-dien-15,16-olido (**7**) foi isolado a partir de plantas como: *Acritopappus longifolius*,⁵ *Polyalthia longifolia*,³⁸ *Polyalthia viridis*,⁴¹ e *Premna oligotricha*.¹⁷ Este composto mostrou bioatividade significativa quando submetido a ensaios com *Artemia salina* e inibiu fortemente o crescimento de tumores em discos de batata. Apresentou também citotoxicidade em três

INTRODUÇÃO

diferentes linhas de células tumorais humanas¹² e atividade antibacteriana comparável com a da estreptomicina, contra bactérias Gram-positivas.¹⁷

A primeira síntese total do composto **7** foi relatada por Hagiwara *et al.*, em 1995.⁵

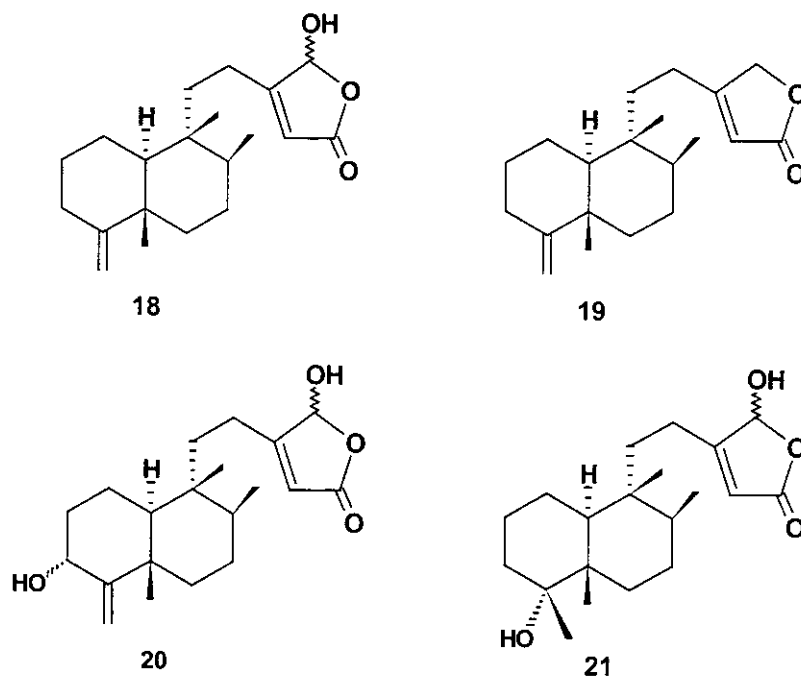
Entre 1998-2000, os diterpenos hidroxibutenolidos **13-16** foram sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa utilizando como material de partida o (+)-hardwickato de metila (**17**). O composto **15** foi o único que apresentou atividade contra tuberculose de modo significativo, de acordo com o protocolo utilizado pela TAACF (12,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$), com 85% de inibição de crescimento da *Mycobacterium tuberculosis*.⁵⁰ O composto **17** foi obtido através da esterificação do ácido **2** e este foi, por sua vez, isolado da fração ácida do óleo de copaíba comercial.



2. Objetivos

Com este trabalho, pretendemos explorar o uso de ácidos resínicos abundantes na natureza como material de partida em síntese de diversos produtos naturais visando, principalmente, compostos que apresentem atividade biológica.

Propusemos então a síntese do clerodano **18**, contendo unidade hidroxibutenolida e a lactona **19**, e eventualmente outros compostos como **20** e **21**, sendo que todos estes compostos são enantiômeros de produtos naturais isolados de *Polyalthia longifolia*^{40,45,49} e *P. barnesii*⁴⁴, utilizando o ácido (+)-hardwickiico (**2**) como material de partida.



Pretendemos também avaliar a atividade biológica dos compostos sintetizados, através de bioensaio toxicológico com larvas de camarão marinho (*Artemia salina*), desenvolvido por McLaughlin e colaboradores⁵¹.

3. Resultados e Discussão

3.1. Obtenção do ácido hardwickiico (2)

3.1.1. Introdução

O óleo de copaíba, também erroneamente descrito como bálsamo de copaíba, é extraído do tronco de árvores de diversas espécies do gênero *Copaifera* (Leguminosae).⁵²

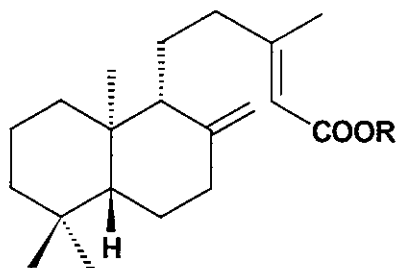
As copaíbas são árvores nativas da região tropical da América Latina e também da África Ocidental. Na América Latina são encontradas espécies na região que se estende do México ao norte da Argentina, principalmente nos estados brasileiros do Pará e Amazonas, e são popularmente conhecidas como copaibeiras ou pau d'óleo.^{52,53}

O óleo de copaíba é uma resina transparente, mais ou menos viscosa, tendo cor variável desde o amarelo-pálido até ao castanho-claro dourado, sendo algumas vezes incolor e um pouco opalescente. Seu cheiro é forte e penetrante e o sabor acre, persistente, um pouco amargo e muito desagradável. É mais reputado e mais caro quanto mais escuro e mais espesso, visto que o seu valor terapêutico parece se maior.⁵⁴

No Brasil, os óleos de copaíba são amplamente utilizados na medicina popular, como anti-inflamatório, antitético, adstringente, expectorante e cicatrizante.⁵²⁻⁵⁴

O óleo de copaíba é predominante constituído por misturas de sesquiterpenos e diterpenos e encontram diversas aplicações nas indústrias brasileira e europeia de cosméticos, perfumes, tintas e vernizes. Além disso, por ser uma fonte rica e renovável de hidrocarbonetos, seu uso como combustível ecologicamente limpo tem sido extensivamente avaliado.^{53,55}

Os principais constituintes do óleo de copaíba comercial são o ácido copálico (**22a**) e o ácido hardwickiico (**2**), sendo este último nosso material de partida na síntese do derivado hidroxibutenolido **18**, da lactona **19** e, eventualmente, de compostos como **20** e **21**.



22a R = H

22b R = CH₃

O ácido hardwickiico (**2**) pertence à classe de diterpenos clerodânicos e foi isolado pela primeira vez como o enantiômero (-) ($[\alpha_D^{25}] = -100,3^\circ$) por Misra *et al.* a partir de *Hardwickia pinnata*⁵⁶, sendo o diterpeno majoritário da resina desta planta⁵⁷. O ácido (+) – hardwickiico ($[\alpha_D^{25}] = +125,0^\circ$), por sua vez, foi isolado de *Copaifera officinalis*, por Cocker e colaboradores.⁵⁸

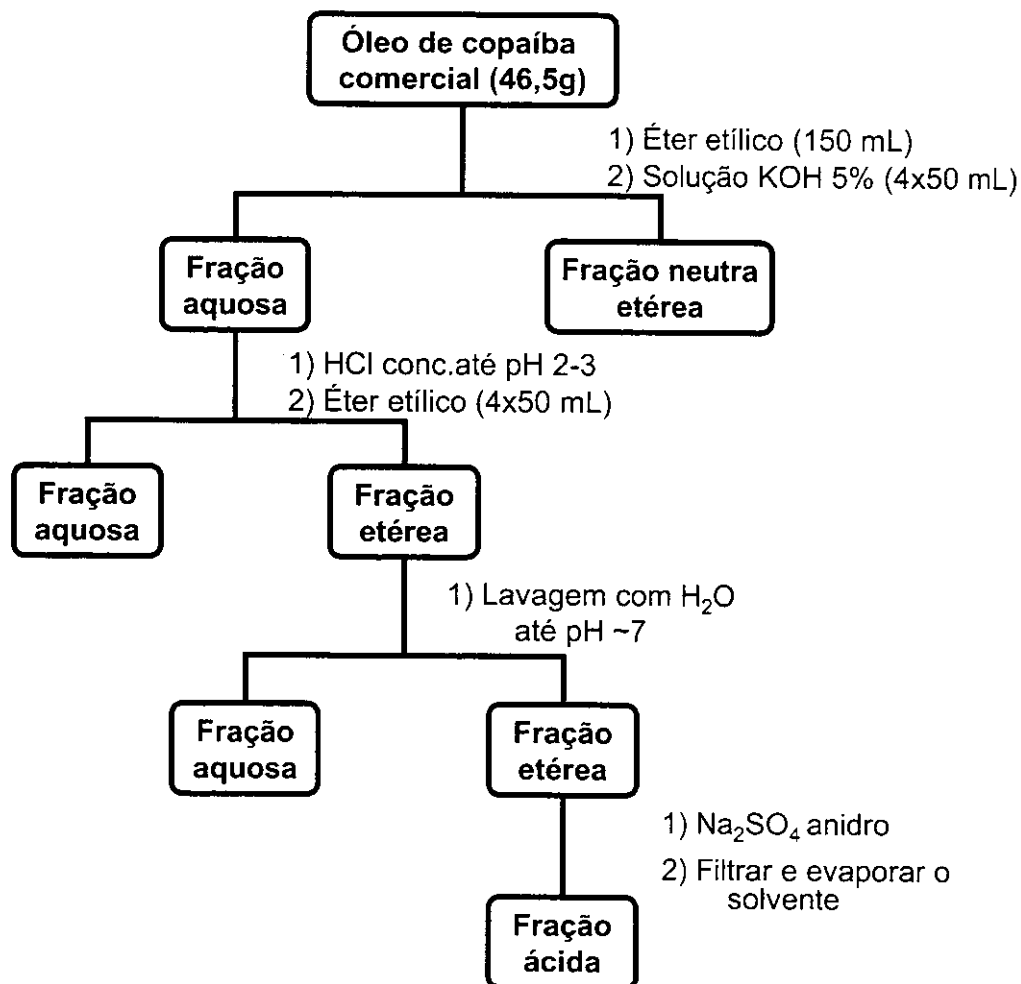
3.1.2. Materiais e métodos

O óleo de copaíba comercial foi primeiramente submetido a uma extração ácido/base (Esquema 2), em seguida, devido ao fato do ácido hardwickiico (**2**) e do ácido copálico (**22a**) apresentarem *R_s* muito próximos, dificultando assim a sua separação por coluna cromatográfica, a fração ácida obtida foi esterificada com sulfato de dimetila (Esquema 3)⁵⁹.

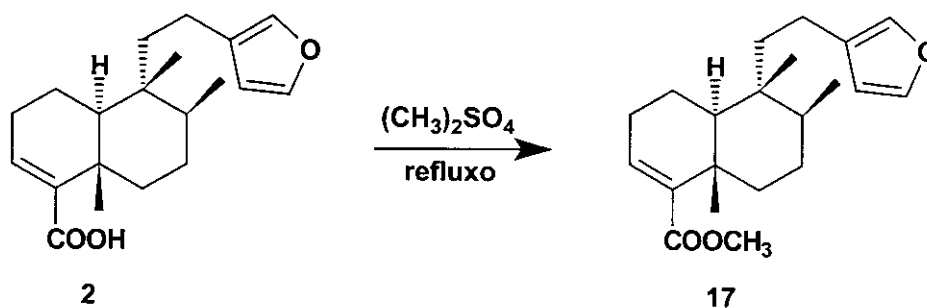
A purificação dos ésteres metílicos obtidos foi feita através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente, inicialmente, hexano puro. Após a eluição dos constituintes menos polares, foi utilizado como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (99:1), fornecendo frações constituídas basicamente de

RESULTADOS E DISCUSSÃO

hardwickato de metila (17), e de copalato de metila (22b). Sucessivas colunas nos levaram ao hardwickato de metila (17) puro.



Esquema 2 – Extração ácido/base do óleo de copaíba comercial



Esquema 3 – Esterificação do ácido hardwickiico (2)

3.1.3. Resultados e Discussão

O hardwickato de metila (17) se apresentou como um óleo transparente que, com o passar do tempo, tornou-se amarelado sem no entanto demonstrar sinais de decomposição por CCD, o que foi confirmado também por análise de RMN ^1H . Os dados de IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C e rotação ótica estão discutidos a seguir.

O espectro no IV (E-01) do hardwickato de metila (17) apresentou uma absorção em 1714 cm^{-1} , característico de ésteres α,β -insaturados (carbonilas de ésteres comuns absorvem em aproximadamente 1735 cm^{-1}). As absorções observadas no espectro de IV em 1501 e 873 cm^{-1} foram atribuídas ao anel furano.

O espectro de RMN ^1H (E-02) apresentou sinais observados em δ 6,24; 7,19 e 7,34, atribuídos aos hidrogênios do anel furano H-14, H-16 e H-15, respectivamente. Foram também observados um singleto em δ 3,68 relacionado aos prótons metílicos do éster e um tripleto em δ 6,59 atribuído ao H-3.

O espectro de RMN ^{13}C (E-03) mostrou 21 sinais, sendo que estes estão de acordo com os dados da literatura.⁶⁰ Em δ 51,1 observa-se o sinal correspondente ao grupo metoxila, e os sinais de C-13, C-14, C-15 e C-16 do anel furano foram observados, respectivamente, em δ 125,5; 110,9; 142,5 e 138,2.

As atribuições para os demais carbonos foram feitos em comparação com os dados da literatura⁶⁰ e as informações obtidas pelo espectro de DEPT (E-04), estão listadas na Tabela 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

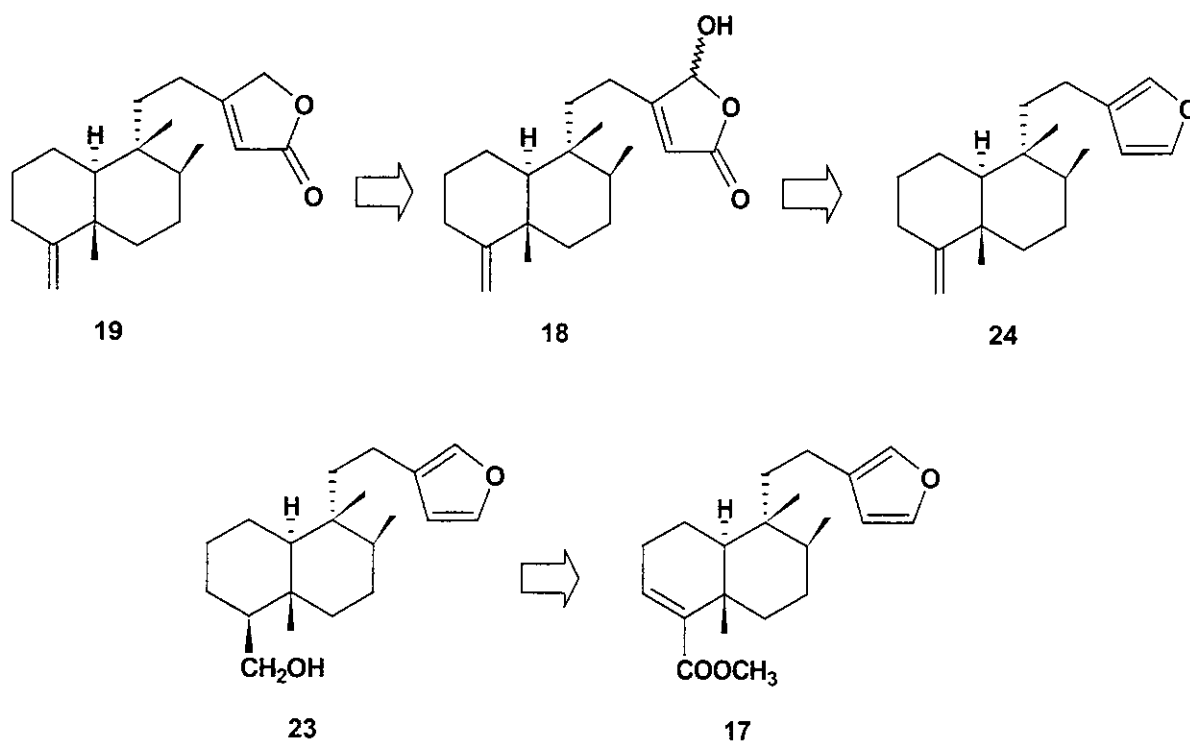
TABELA 1: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o hardwickato de metila (17)

Carbono	Composto 17	Literatura ⁶⁰	Tipo de Carbono
	δ (ppm)	δ (ppm)	
C-1	17,6	17,5	CH ₂
C-2	27,2	27,2	CH ₂
C-3	136,7	137,1	CH
C-4	142,3	142,7	C ₀
C-5	37,6	37,7	C ₀
C-6	35,9	36,0	CH ₂
C-7	27,3	27,3	CH ₂
C-8	36,3	36,3	CH
C-9	38,8	38,9	C ₀
C-10	46,6	46,6	CH
C-11	38,6	38,7	CH ₂
C-12	18,2	18,2	CH ₂
C-13	125,5	125,8	C ₀
C-14	110,9	111,2	CH
C-15	142,5	142,9	CH
C-16	138,2	138,6	CH
C-17	16,0	16,0	CH ₃
C-18	167,6	168,0	C ₀
C-19	20,8	20,7	CH ₃
C-20	18,3	18,3	CH ₃
OCH ₃	51,1	50,5	CH ₃

O valor de rotação ótica obtido para o hardwickato de metila (**17**) foi de $[\alpha]_D^{20} +121,5$ (c 1,4; CHCl_3).

3.2. Síntese do composto hidroxibutenolido **18** e da lactona **19**

Na nossa proposta inicial, a lactona **19** seria obtida a partir da redução do composto **18** e este, por sua vez, poderia ser preparado pela reação de fotooxidação da olefina **24**, sendo esta última obtida através da eliminação do álcool **23**. O álcool **23** poderia ser preparado através da redução do hardwickato de metila (**17**) (Esquema 4).



Esquema 4 - Análise retrossintética para obtenção do composto hidroxibutenolido **18 e da lactona **19****

3.3. Obtenção do álcool 23

O composto **23** havia sido preparado anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa,⁵⁹ onde foi feito um estudo da reação de redução seletiva da dupla ligação (C-3/C-4) do hardwickato de metila (**17**) (ver Tabela 2). Neste estudo foi observado que, quando ocorre a redução da olefina em C-3/C-4, ocorre também a hidrogenação do anel furânico levando a uma mistura de epímeros em C-13 (composto **25**).

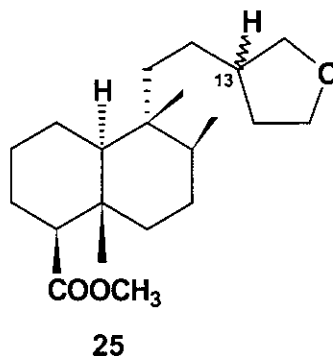


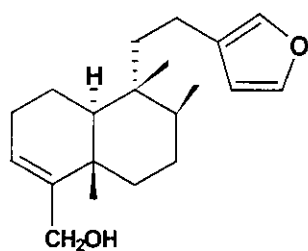
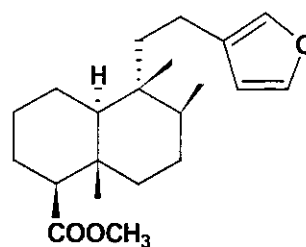
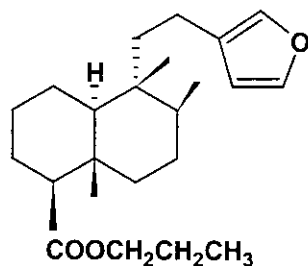
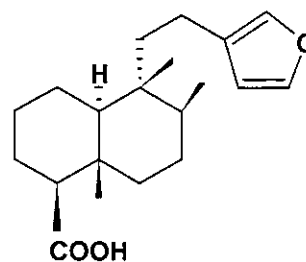
Tabela 2: Tentativas de redução da Δ^3 do hardwickato de metila (17**), feitas pelo nosso grupo de pesquisa⁵⁹**

Entrada	Condições	Compostos obtidos
1	H ₂ , Pd/C, BaSO ₄ , MeOH, 12 h	17 +25
2	Pd/C, H ₂ , MeOH, t.a., 3 h	17 +25
3	H ₂ , Pd/C, PtO ₂ , MeOH, t.a., 4 h	25
4	H ₂ , Pd/C, HCO ₂ NH ₄ , MeOH, t.a.	17
5	Zn/NiCl ₂ , metoxi-metanol/água, 2,5 h	17
6	Zn/NiCl ₂ , metoxi-metanol/água, ultrassom, 1,5 h	17
7	NiCl ₂ .6H ₂ O/NaBH ₄ , MeOH, t.a.	17

A hidrogenação seletiva da dupla ligação α,β -insaturada e do éster só foi conseguida quando a reação de redução foi feita com sódio e *n*-propanol para obter o álcool **23**.⁶¹

Utilizando esta metodologia⁶¹ o composto **23** foi obtido nos primeiros experimentos, entretanto observamos a formação de alguns subprodutos e recuperação do material de partida. Desta forma a reação foi repetida várias vezes mudando algumas condições de reação utilizadas para a redução do éster α,β -insaturado do hardwickato de metila (**17**), mas não foi possível otimizar o rendimento desta reação.

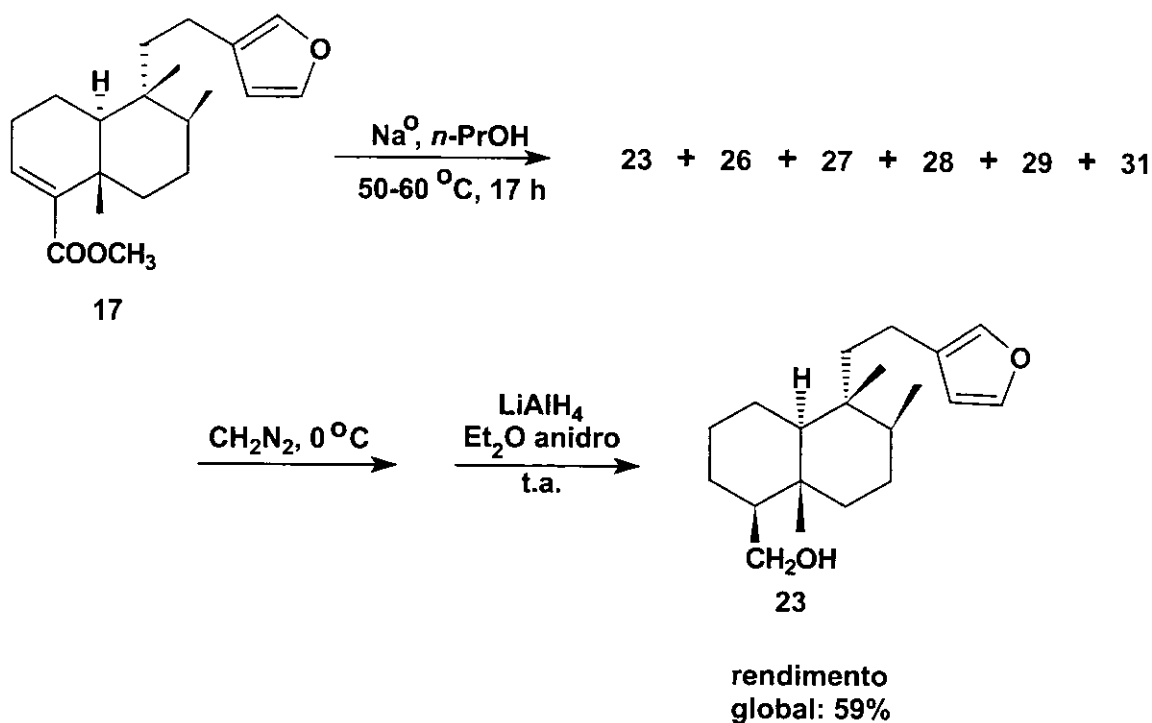
Após a manipulação do produto seguida de sucessivas purificações em coluna de sílica gel, utilizando como sistema de eluentes *n*-hexano/éter etílico nas proporções de 0,25; 0,5; 1; 5; 10; 15 e 20% de éter etílico, foi possível identificar por RMN ¹H o álcool **23** e outros produtos, como o álcool **26**, os ésteres **27** e **28** e o ácido **29**.

**26****27****28****29**

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido a dificuldade encontrada na purificação do produto da reação (**23**) e, visando aumentar o rendimento do mesmo, decidimos fazer a esterificação do produto bruto com diazometano, para esterificar o ácido **29**, e após fazer a redução da mistura de ésteres com LiAlH_4 e, só então, purificar os produtos de reação para obter o álcool **23**.

Seguindo este procedimento (Esquema 5) o álcool **23** foi obtido em 59% de rendimento. Este procedimento foi repetido várias vezes para obter maior quantidade do álcool **23** para dar continuidade a próxima etapa da síntese e também para comprovar a reprodutibilidade da reação.



Esquema 5 – Obtenção do álcool 23

O álcool **23** se apresentou como um óleo incolor. Os dados espectroscópicos de IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C obtidos para este composto estão descritos a seguir.

O espectro no IV (E-05) do composto **23**, apresentou uma banda larga de absorção em 3384 cm^{-1} , característico de grupamento hidroxila com ligação

hidrogênio intermolecular. As absorções observadas em 1502 cm^{-1} ($\nu\text{ C}=\text{C}$) e 873 cm^{-1} ($\nu\text{ =C-H}$) foram atribuídas ao anel furano.

No espectro de RMN ^1H (E-06) observou-se os sinais das metilas em δ 0,71 (3H, s, Me-20), 0,81 (3H, d, $J = 6,6\text{ Hz}$, Me-17) e 0,83 (3H, s, Me-19). Os prótons metilênicos em C-18 de um sistema ABX foram observados em δ 3,27 como dd, $J = 7,9\text{ Hz}$, $J = 10,4\text{ Hz}$ (1H) e em δ 3,84 como dd, $J = 2,6\text{ Hz}$, $J = 10,4\text{ Hz}$ (1H). Os sinais em δ 6,24 (1H, sl, H-14), 7,25 (1H, sl, H-16) e 7,34 (1H, sl, H-15) correspondem aos hidrogênios do anel furano.

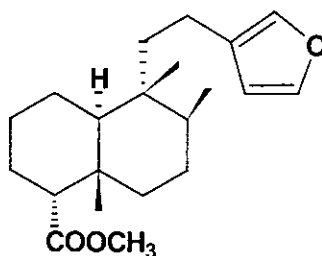
O espectro de RMN ^{13}C (E-07) apresentou um sinal em δ 63,6 correspondente a um carbono CH_2 carbinólico e um sinal em δ 54,4 relativo a um CH (C-4), confirmando assim a redução da olefina em C-3 e do carbometóxi em C-18. Os dados de RMN ^{13}C dos carbonos restantes estão listados na Tabela 3, com as informações obtidas pelo experimento DEPT (E-08), juntamente com os dados da literatura.⁶⁰

RESULTADOS E DISCUSSÃO

TABELA 3: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o álcool 23

Carbono	Composto 23	Literatura ⁶⁰	Tipo de Carbono
	δ (ppm)	δ (ppm)	
C-1	21,5	21,5	CH ₂
C-2	26,9	26,9	CH ₂
C-3	25,4	25,4	CH ₂
C-4	54,4	54,4	CH
C-5	37,0	37,0	C ₀
C-6	39,4	39,5	CH ₂
C-7	27,3	27,3	CH ₂
C-8	36,5	36,5	CH
C-9	38,8	38,9	C ₀
C-10	49,7	49,7	CH
C-11	38,5	38,5	CH ₂
C-12	18,1	18,1	CH ₂
C-13	125,8	125,9	C ₀
C-14	111,0	111,2	CH
C-15	142,7	142,9	CH
C-16	138,4	138,6	CH
C-17	16,1	16,1	CH ₃
C-18	63,6	63,6	CH ₂
C-19	15,1	15,2	CH ₃
C-20	18,2	18,1	CH ₃

Para a redução do hardwickato de metila (**17**), também foram feitas duas tentativas, trocando os reagentes por magnésio e metanol conforme metodologia citada na literatura por Hudlicky⁶² *et al.*, entretanto o composto esperado **30**, identificado por RMN ¹H em comparação com os dados da literatura⁶³, foi obtido com um rendimento muito pequeno, o que nos fez descartar esta metodologia.

**30**

3.4. Caracterização dos sub-produtos formados na redução de **17** com sódio em *n*-propanol

Como mencionado anteriormente, a reação de redução do hardwickato de metila (**17**) com sódio metálico em *n*-propanol forneceu, além do álcool **23**, o álcool **26**, os ésteres **27** e **28** e o ácido **29**, que foram identificados através de RMN ¹H.

A presença do composto **26** foi identificada junto com o composto **23** (E-09), (numa proporção de 1:1) onde mostrou um tripleto distorcido em δ 6,84 que integra para 1H referente ao H-3. Os prótons metilênicos ligados a C-18 foram observados em δ 3,84 (1H, dd, $J_{AB} = 10,3$ Hz, $J_{AX} = 2,8$ Hz) e em 3,28 (1H, dd, $J_{AB} = 10,3$ Hz, $J_{BX} = 8,1$ Hz). Os sinais do grupo metila foram observados em δ 0,71 (3H, s, Me-20); 0,83 (3H, d, $J = 2,6$ Hz, Me-17) e 0,84 (3H, s, Me-19) e os sinais dos hidrogênios do anel furano apareceram em δ 6,25 (1H, sl, H-14), 7,19 (1H, sl, H-16) e 7,34 (1H, sl, H-15).

A presença do éster **27** foi identificada juntamente com o hardwickato de metila (**17**). No espectro de RMN ¹H (E-10) foi observado a presença de duas

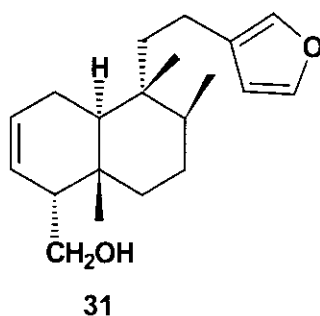
metoxilas em δ 3,63 (3H, s) e 3,69 (3H, s) atribuídos aos compostos **27** e **17** respectivamente e pela diferença de integração do sinal de H-14 (δ 6,25) do anel furano em relação ao sinal de H-3 (δ 6,60), que se apresentaram na proporção de 1:2.

O composto **28** foi isolado como um éster *n*-propílico, devido a reação de transesterificação ocorrida pelo uso do *n*-propanol como solvente. O espectro de RMN ^1H (E-11) do éster **28** apresentou um sinal em δ 3,98 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), referente aos prótons metilênicos do CH_2 ligado ao oxigênio, um multipletto em δ 1,62 referente ao outro grupamento metilênico e um tripleto em δ 0,94 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) referente à metila do grupo éster *n*-propílico.

O composto **29** foi isolado como ácido onde foi observado, em CCD, uma mancha mais polar e alongada característica de ácidos carboxílicos. No espectro de RMN ^1H (E-12) não se observou o sinal referente ao H-3 ligado a carbono insaturado na região de δ 6,60, nem os sinais do metileno que caracterizariam a presença do álcool **23**, na região de δ 3,84 - 3,27. O hidrogênio de ácido também não foi observado. Os demais sinais (hidrogênios do anel furano e metilas) apareceram no espectro com os valores de deslocamentos químicos esperados.

3.5. Purificação e caracterização do composto **31**

A repetição da sequência de reações descritas no Esquema 5 para obtenção de **23** em maior quantidade tornou possível a purificação e identificação de um outro sub-produto formado (composto **31**), que havia sido observado anteriormente mas que se encontrava em quantidade muito pequena.



Este sub-produto, formado com rendimento de 2,4%, foi identificado através da análise dos espectros de IV, EM, RMN ¹H, RMN ¹³C e dos experimentos de RMN 2D de COSY e HETCOR, como sendo o álcool **31**.

O espectro no IV (E-13) mostrou as absorções em 3402 cm⁻¹ (ν O-H) e em 1025 cm⁻¹, (ν C-OH), características para álcoois. O espectro de EM (E-14) apresentou o pico do íon molecular de intensidade bastante baixa, [M⁺] em m/z 302.

No espectro de RMN ¹H (E-15) foram observados dois multipletos que integram para 1 hidrogênio em δ 5,60 (1H) e um em δ 5,87 (1H), que foram atribuídos aos hidrogênios H-2 e H-3, respectivamente. Os hidrogênios metilênicos carbinólicos H-18 se apresentaram como um singlete largo em δ 3,71.

Os sinais das metilas foram observados em δ 0,81 (s, H-20), 0,84 (d, J = 6,2 Hz, H-17) e 0,97 (s, H-19).

Os sinais em δ 6,25 (1H, sl, H-14), 7,19 (1H, sl, H-16) e 7,33 (1H, sl, H-15) correspondem aos hidrogênios do anel furano.

Os experimentos de RMN ¹³C (E-16), apresentam 5 sinais de carbonos metínicos na região das olefinas (entre δ 90-160) que, através de simulação de espectro e da comparação com dados de modelos da literatura⁶⁰, foram atribuídos como sendo: δ 110,93 (C-14); 126,15 (C-2); 129,31 (C-3); 138,27 (C-16) e 142,51 (C-15).

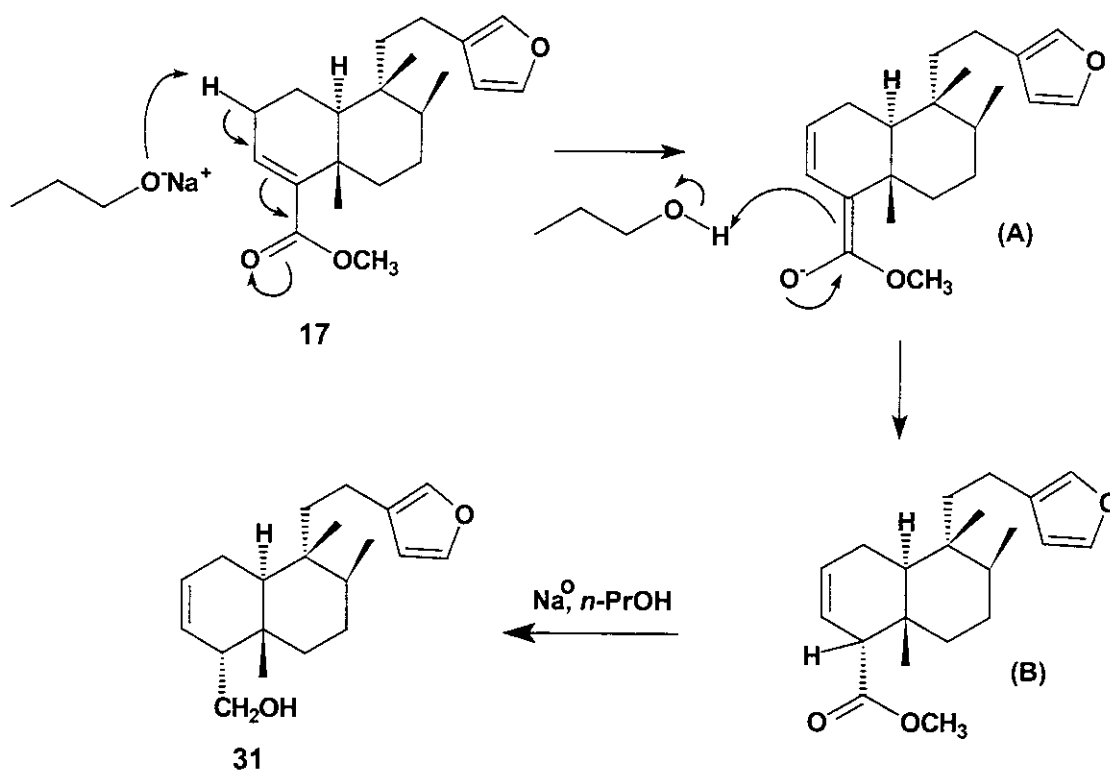
A atribuição para os demais carbonos foram feitos por comparação com os dados de modelos da literatura⁶⁰. As informações obtidas pelo espectro de DEPT (E-17) estão listadas na Tabela 4.

RESULTADOS E DISCUSSÃO**TABELA 4: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o álcool 31**

Carbono	Composto 31 δ (ppm)	Tipo de Carbono
C-1	23,6	CH_2
C-2	126,2	CH
C-3	129,3	CH
C-4	52,4	CH
C-5	29,8	C_0
C-6	36,6	CH_2
C-7	27,1	CH_2
C-8	37,3	CH
C-9	35,9	C_0
C-10	38,8	CH
C-11	38,4	CH_2
C-12	18,2	CH_2
C-13	125,6	C_0
C-14	110,9	CH
C-15	142,5	CH
C-16	138,3	CH
C-17	16,0	CH_3
C-18	63,5	CH_2
C-19	22,9	CH_3
C-20	18,2	CH_3

No espectro de COSY (E-18) do álcool **31** observa-se a correlação entre os hidrogênios H-2 (δ 5,60) e H-3 (δ 5,87) e no espectro de HETCOR (E-19) observou-se as correlações entre H-2 (δ 5,60) e C-2 (δ 126,15); e entre H-3 (δ 5,87) e C-3 (δ 129,31).

A formação da olefina em C-2/C-3, deve ocorrer, provavelmente, durante a reação do hardwickato de metila (**17**) com sódio em *n*-propanol, formando o intermediário A, conforme mecanismo mostrado no Esquema 6. O intermediário B seria então reduzido por sódio em *n*-propanol num processo radicalar, isto é envolvendo a transferência de elétrons.



Esquema 6 – Mecanismo proposto para a formação de 31

O intermediário (A) do Esquema 6 apresenta hibridização sp^2 em C-4, assim a entrada de um átomo de hidrogênio poderia ocorrer tanto pela face α quanto pela face β da molécula.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entretanto, a comparação dos dados de RMN ^{13}C do composto **31** com os compostos sintetizados **24** e **23** e os dados da literatura⁶⁰ para os compostos **32** e **33** nos leva a crer que a entrada do hidrogênio se fez pela face β da molécula, levando ao intermediário (B) (Esquema 6), que apresenta o H-4 na posição equatorial (C-4 com estereoquímica R).

Isto deve ocorrer devido à deformação do anel A do composto **31** causada pela hibridização sp^2 de C-2 e C-3, resultando em impedimento estérico na face α da molécula.

O efeito da introdução de uma ligação dupla entre C-2/C-3 pode ser observado nos valores de deslocamento químico de RMN ^{13}C dos compostos **24** e **32** (Figura 2).

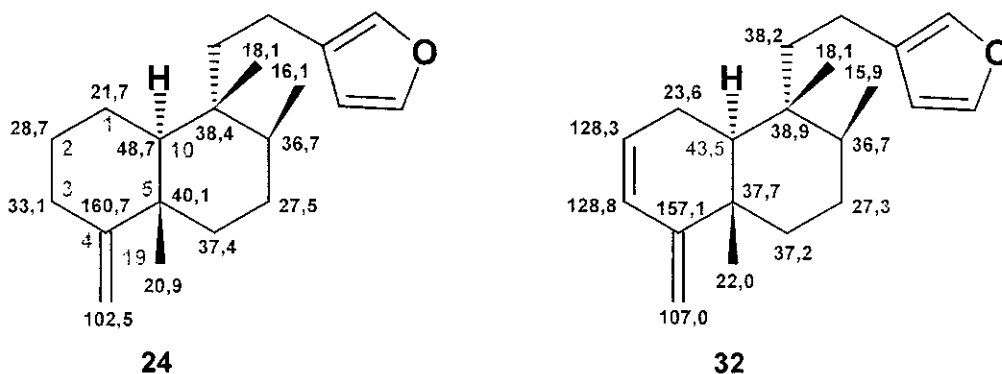


Figura 2 - Dados de RMN ^{13}C dos compostos **24 e **32****

Como esperado, o carbono alílico C-1 do composto **32** encontra-se mais desprotegido ($\Delta\delta = 1,9$) em relação ao do composto **24**, e os carbonos homoalílicos (C-5 e C-10) sofrem efeito de proteção ($\Delta\delta = -2,4$ e $-5,2$, respectivamente). O carbono alílico C-4, por ser C_{sp}^2 , apresenta-se um pouco mais protegido ($\Delta\delta = -3,6$).

O dados de RMN ^{13}C do composto **31**, quando comparados aos dados dos compostos **23** e **33** (Figura 3), apresentam os mesmos efeitos de proteção e desproteção observados para **32** em relação ao composto **24**.

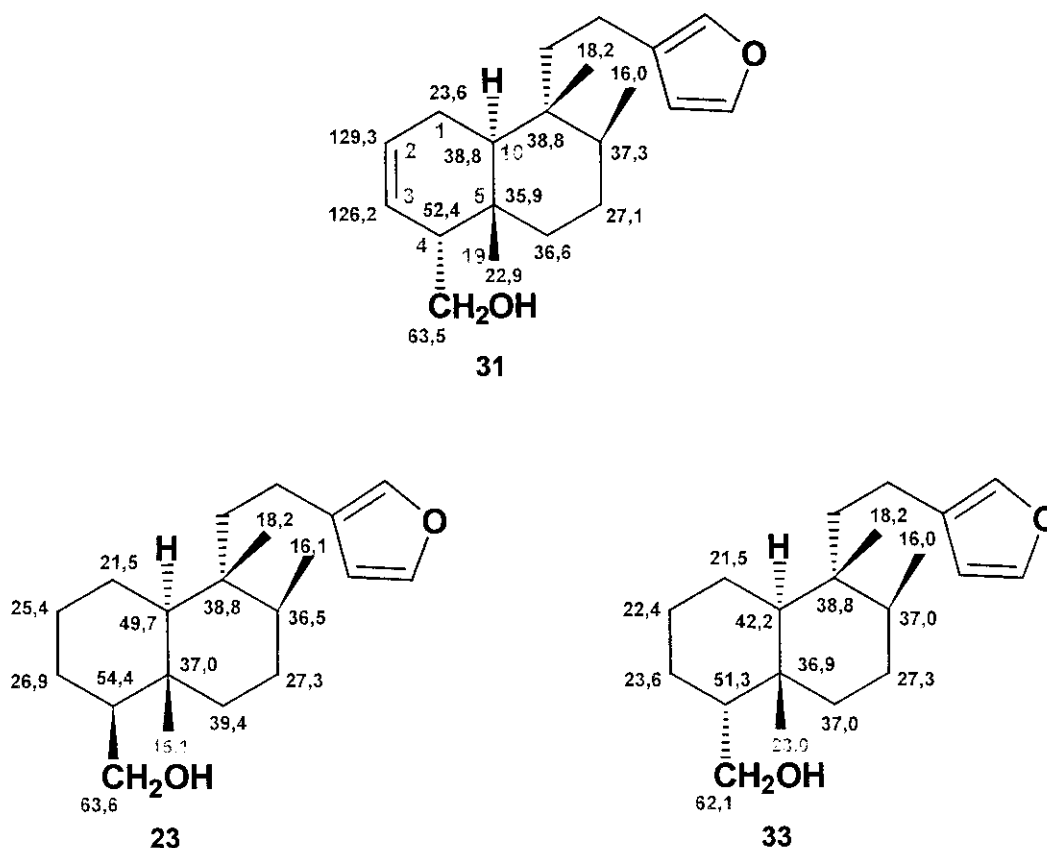
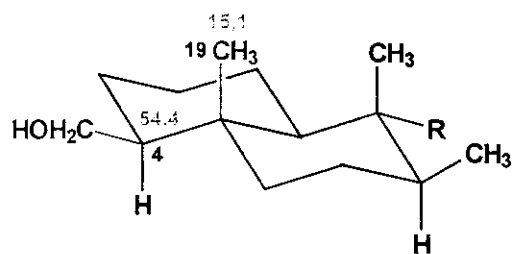


Figura 3 - Dados de RMN ^{13}C dos compostos **31**, **23** e **33**

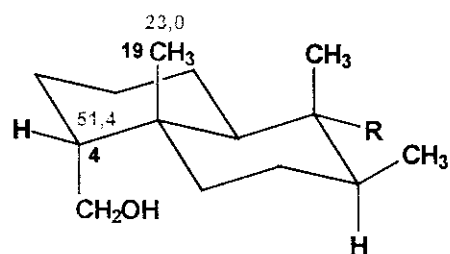
Entretanto, os valores de deslocamento químico de C-19 para os compostos **23** e **33** (epímeros em C-4), apresentam uma diferença significativa, sendo que C-19 do composto **33** apresenta-se mais desprotegido.

Observando a estrutura dos compostos **23** e **33** na conformação cadeira (Figura 4), podemos verificar que no composto **23** há interação γ -gauche entre o grupamento $-\text{CH}_2\text{OH}$ e a metila em C-19, que causa a proteção desta metila. No composto **33** estes grupamentos estão anti um em relação ao outro, não havendo interação γ -gauche entre os mesmos. Desta forma o C-19 de **33** encontra-se mais desprotegido do que C-19 de **23**, com valor de deslocamento químico bastante próximo do composto **31**. Concluímos assim que a estereoquímica de C-4 do composto **31** deve ser a mesma apresentada para C-4 do composto **33**.

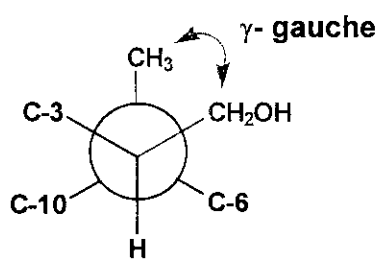
RESULTADOS E DISCUSSÃO



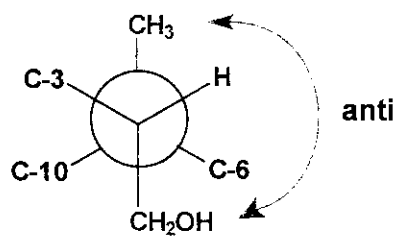
23



33



23



33

Figura 4 – Estruturas 23 e 33 na conformação cadeira e na projeção de Newman

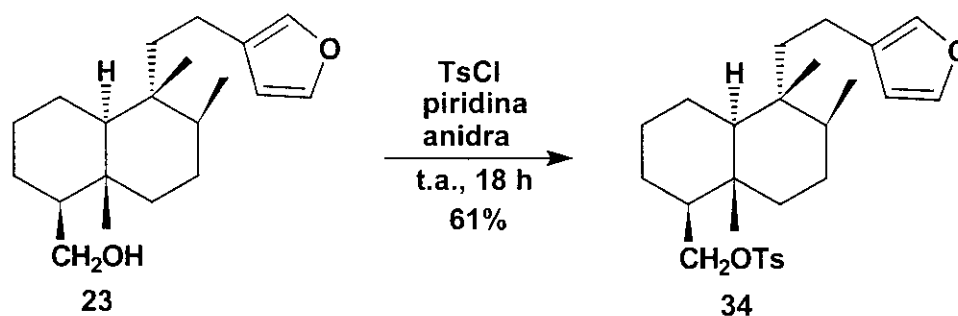
Nesta reação não foi observada a formação do epímero em C-4 do composto **31**.

3.6. Reações para obtenção do tosilato **34** e do mesilato **35**

É conhecido na literatura⁶⁴ que a hidroxila de um álcool primário é um péssimo grupo abandonador tanto para reação de substituição quanto para reação de eliminação.

Por este motivo, o álcool **23** foi submetido a uma reação de sulfonação, uma vez que os íons sulfonato apresentam-se como melhores grupos abandonadores (o ânion sulfonato é base conjugada de um ácido forte).

Para a obtenção do tosilato **34**, submeteu-se o álcool **23** a reação com cloreto de tosilato em piridina anidra, à temperatura ambiente por um período de 18 horas (Esquema 7). Após manipulação da reação e purificação do produto por cromatografia em coluna de sílica gel, obteve-se o composto **34** em rendimento de 61%.



Esquema 7 – Reação de tosilção do álcool **23**

O tosilato **34** foi caracterizado através dos dados de RMN ^1H (E-20) e RMN ^{13}C (E-21 e E-22).

No espectro de RMN ^1H do composto **34** a presença do grupo tosilato foi confirmada pelos sinais em δ 7,35 (3H, $1\text{H}_{\text{furan}} + 2\text{H}_{\text{benzeno}}$) e 7,78 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), correspondentes ao conjunto de hidrogênios do anel benzênico *para*-substituído, além do sinal da metila em δ 2,45.

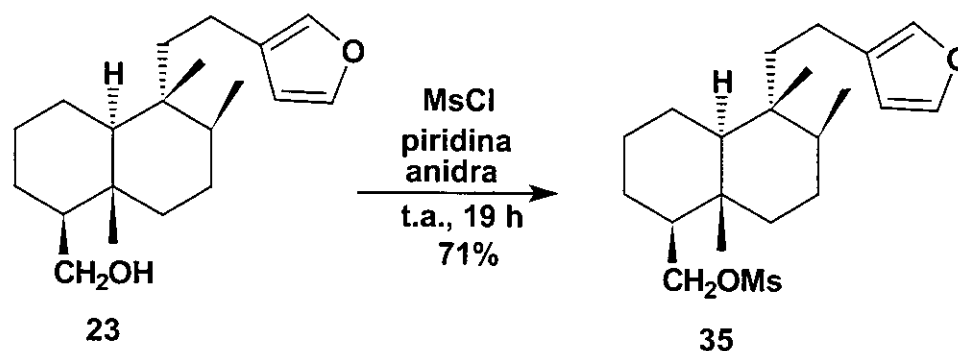
O espectro de RMN ^{13}C do composto **34** apresentou dados que estão de acordo com os da literatura⁶⁰ e estão apresentados na Tabela 5.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

TABELA 5: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o tosilato 34

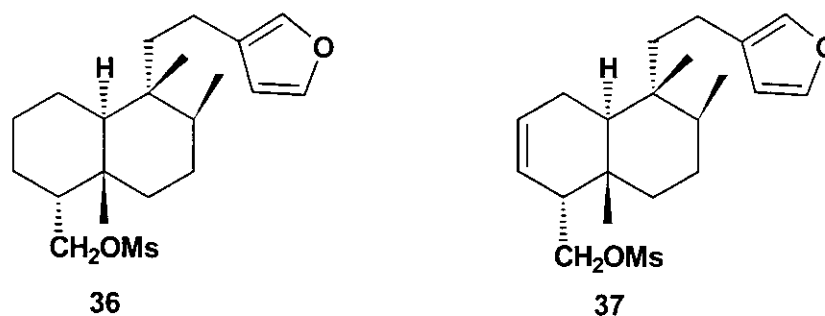
Carbono	Composto 34 δ (ppm)	Literatura ⁶⁰ δ (ppm)	Tipo de Carbono
C-1	21,3	21,3	CH ₂
C-2	26,4	26,5	CH ₂
C-3	25,3	25,3	CH ₂
C-4	50,5	50,6	CH
C-5	36,9	36,9	C ₀
C-6	39,1	39,2	CH ₂
C-7	27,0	27,1	CH ₂
C-8	36,3	36,3	CH
C-9	38,8	38,8	C ₀
C-10	49,5	49,6	CH
C-11	38,4	38,4	CH ₂
C-12	18,1	18,0	CH ₂
C-13	125,4	125,8	C ₀
C-14	110,9	111,2	CH
C-15	142,5	142,9	CH
C-16	138,2	138,6	CH
C-17	16,0	16,0	CH ₃
C-18	71,9	72,1	CH ₂
C-19	15,1	15,0	CH ₃
C-20	18,2	18,1	CH ₃
CH ₃ /CO	144,4	144,8 ⁱ	C ₀
Ac	129,6	130,0 ^o	CH
m-Ar	127,7	128,1 ^m	CH
p-Ar	133,1	133,5 ^p	C ₀
Ar-Me	21,7	21,7	CH ₃

Também foi feita a reação de mesilação do álcool **23** com cloreto de metanossulfonila (cloreto de mesila) em piridina anidra⁶⁵ (Esquema 8), para obtenção do correspondente mesilato **35**. O objetivo foi fazer a comparação de rendimento obtido com a reação do tosilato **34**, e na reação de eliminação tanto do tosilato **34** como do mesilato **35** para obtenção da olefina **24**.



Esquema 8 – Reação de mesilação do álcool **23**

Nesta reação obteve-se o composto **35** em rendimento de 71% e mais dois sub-produtos que foram identificados como sendo o composto **36** (7%) e o composto **37** (traços).



O composto **35** foi identificado através de análise do espectro de RMN ^1H (E-23) que apresentou um singlete em δ 2,99 (3H), o qual foi atribuído à metila ligada ao enxofre do grupamento mesila. Conforme esperado, este grupo metila apresentou um deslocamento químico mais desblindado do que as outras metilas da molécula devido à sua proximidade com o núcleo de enxofre.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Além disso, os hidrogênios metilênicos em H-18 foram observados em δ 3,89 como dd, $J_1 = 9,5$ Hz, $J_2 = 9,3$ Hz (1H) e em δ 4,40 como dd, $J_1 = 9,5$ Hz $J_2 = 3,7$ Hz, (1H). Como esperado, os deslocamentos químicos aparecem mais desblindados em relação aos hidrogênios metilênicos do H-18 do álcool **23** devido à presença do átomo de enxofre.

Os sinais das outras metilas foram observados em δ 0,71 (3H, s, Me-20), 0,82 (3H, d, $J = 6,7$ Hz, Me-17) e 0,87 (3H, s, Me-19).

Os sinais em δ 6,25 (1H, sl, H-14), 7,20 (1H, sl, H-16) e 7,34 (1H, sl, H-15) correspondem aos hidrogênios do anel furano.

O composto **36** (epímero do composto **35** em C-4) foi identificado através da análise do seu espectro de RMN ^1H (E-24), onde mostrou o sinal da metila ligada ao enxofre em δ 3,03 e os sinais dos hidrogênios metilênicos de H-18 em δ 4,30 como dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 9,5$ Hz (1H) e em δ 4,53 como dd, $J_1 = 4,9$ Hz, $J_2 = 9,5$ Hz (1H). Os outros sinais estão de acordo com o modelo observado na literatura⁵⁹ para o correspondente composto **36**.

A formação do epímero em C-4 deve ter ocorrido durante a reação de redução do hardwickato de metila (**17**) com sódio, que passa por um intermediário onde o C-4 é um carbono sp^2 , sendo que a captura de um átomo de hidrogênio pode ocorrer tanto pela face α ou β do plano da molécula.

Por outro lado a formação do composto **37** como sub-produto na reação de obtenção do mesilato **35** pode ser explicada devido a presença de traços do álcool **31** no material de partida (álcool **23**).

Devido ao fato de que o composto **37** apresenta R_F muito próximo ao do mesilato **35**, este não foi isolado e a identificação foi feita através da análise do espectro de RMN ^1H (E-25) da mistura de **35** e **37**. Observou-se no espectro dois multipletos em δ 5,51 e em δ 5,76, atribuídos à H-2 e H-3, respectivamente, para o composto **37**.

Ressaltamos aqui que, nem sempre quando se fez a repetição das etapas anteriores, os compostos foram totalmente purificados, de modo que os mesmos resultados foram observados em várias ocasiões.

3.7. Síntese do composto **24**

Para a obtenção do composto **24**, inicialmente foi testado o procedimento descrito por Ferrari *et al.*,⁶¹ onde a eliminação do grupo tosilato do composto **34** foi feita através de reação com alumina (atividade I) em éter etílico anidro. Entretanto a reação mostrou-se bastante demorada (72 horas) e não houve conversão total do material de partida.

Foi feita então uma tentativa de otimizar as condições desta reação para a obtenção do composto **24**, trocando o solvente da reação por THF, que possibilitaria um aquecimento maior durante a reação favorecendo, assim, a eliminação. Como não conseguimos um resultado satisfatório, decidimos testar outras metodologias para a eliminação do tosilato **34**, que estão resumidas na Tabela 6.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

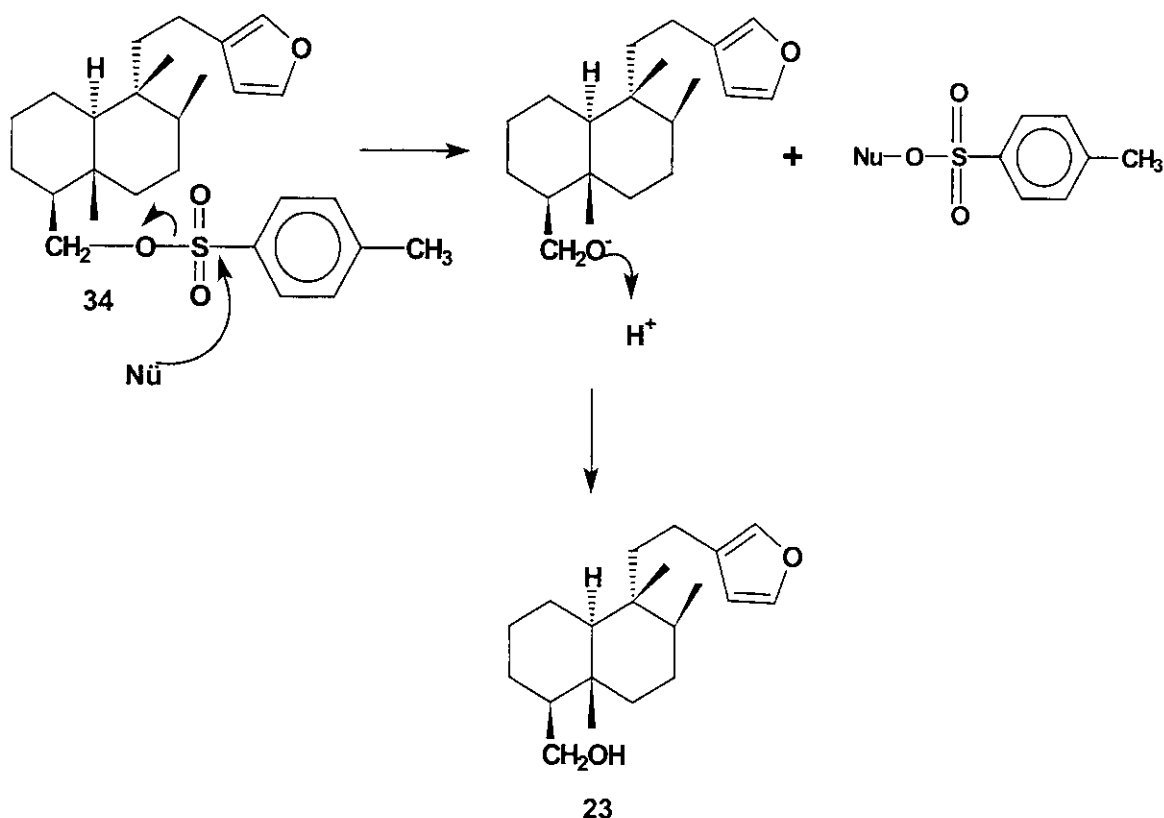
Tabela 6 : Preparação do composto 24 a partir de 34

Entrada	Condições experimentais	Compostos obtidos
1	Alumina (ativ. I), THF, refluxo, 43 h.	24 (13%) 23 (9%) 4 subprodutos que não foram identificados
2	Alumina (ativ. I), THF, refluxo, 61 h.	24 (15%) 34 (36%) 1 subproduto que não foi identificado
3	DBU, tolueno, refluxo, 22 h. ⁶⁶	34 (79%)
4	t-BuO ⁻ K ⁺ , DMSO, Et ₂ O, t.a , 24 h. ^{67,}	24 (12%) 34 (traços) 23 (28%) 1 subproduto que não foi identificado
5	NaH, DMSO, t. a , 14 h. ⁶⁸	24 + 32 (19%) 23 (14%) 2 subprodutos que não foram identificados
6	NaI, Zn, DMF, refluxo, 16 h. ⁶⁹	24 (11%) 38 (41%) 4 subprodutos que não foram identificados
7	t-BuOH, K, 75 °C, 48 h. ⁶⁷	24 (3%) 34 (20%) 23 (27%) 2 subprodutos que não foram identificados
8	LDA, (n-BuLi, diisopropilamina), THF, - 78 °C → t. a , 5 h. ⁶⁸	34 (88%)

Todas as metodologias testadas resultaram em uma mistura de produtos (exceto as reações com DBU e LDA, nas quais recuperou-se o material de partida) de difícil purificação, sendo que muitos dos sub-produtos formaram-se em

quantidade muito pequenas (menos de 1,0 mg), o que impossibilitou a identificação dos mesmos.

Um dos sub-produtos formados, que foi identificado por RMN ^1H , foi o álcool **23** (entrada 1, 4, 5 e 7), que pode ter sido formado pela hidrólise do éster sulfonato, com a quebra da ligação O-S do tosilato seguida da protonação do oxigênio, conforme mostrado no Esquema 9 :

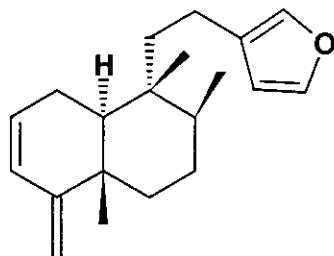
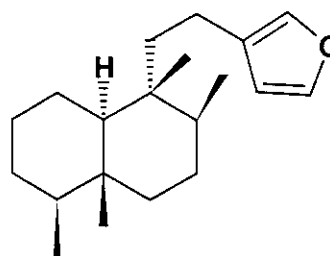


Esquema 9 – Mecanismo de formação do sub-produto 23

A formação do sub-produto **32** (entrada 5) deve provir, provavelmente, da reação de eliminação do álcool **31**. Devido a dificuldade encontrada na purificação do álcool **23**, quando se trabalha em escala maior (> 100 mg), o álcool **31** possivelmente estaria misturado com **23**, como foi observado na formação de **37** na reação de mesilação. O composto **32** não foi isolado mas foi identificado na mistura juntamente com a olefina **24** por RMN ^1H (E-26). No espectro foram

RESULTADOS E DISCUSSÃO

observados os dois multipletos característicos dos hidrogênios H-2 e H-3 ligados a átomos de carbonos olefinicos na região de δ 5,70 – 6,10 ppm.

**32****38**

O sub-produto **38** (entrada 6) foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 0,25%) do produto bruto da reação de eliminação do tosilato **34** com NaI/Zn. Neste caso o grupo tosilato sofreu eliminação redutiva, sendo convertido em um grupo metila.

O espectro de RMN ^1H (E-27) do composto **38** mostrou a presença de 4 metilas: δ 0,71 (s, 3H, Me-20), 0,74 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 0,78 (s, 3H, Me-20) e 0,80 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H) e nos espectros de RMN ^{13}C (E28 e E-29) as metilas apresentaram sinais em δ 13,22 (C-18), 15,14 (C-19), 16,16 (C-17) e 18,22 (C-20). Os demais dados de RMN ^{13}C encontram-se na Tabela 7, e estão de acordo com os dados da literatura⁶⁰.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

TABELA 7: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o composto 38

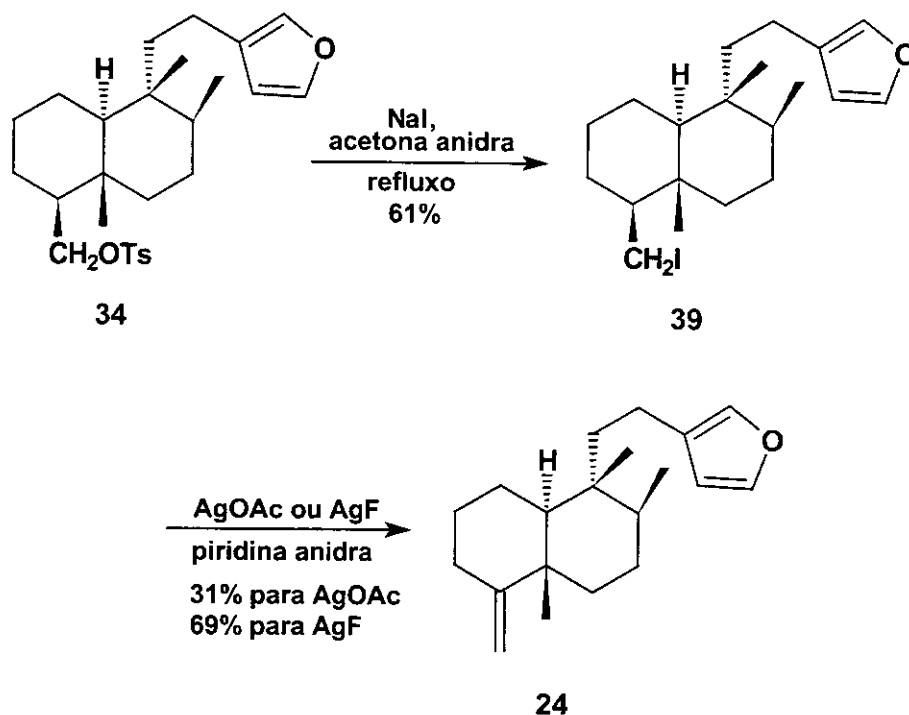
Carbono	Composto 38	Literatura ⁶⁰	Tipo de Carbono
	δ (ppm)	δ (ppm)	
C-1	21,5	21,5	CH ₂
C-2	27,4	27,4	CH ₂
C-3	30,8	30,8	CH ₂
C-4	46,1	46,1	CH
C-5	37,2	37,2	C ₀
C-6	39,3	39,3	CH ₂
C-7	27,4	27,4	CH ₂
C-8	36,6	36,6	CH
C-9	38,8	38,8	C ₀
C-10	49,8	49,8	CH
C-11	38,5	38,5	CH ₂
C-12	18,1	18,1	CH ₂
C-13	125,9	125,9	C ₀
C-14	111,1	111,1	CH
C-15	142,6	142,6	CH
C-16	138,4	138,4	CH
C-17	16,2	16,2	CH ₃
C-18	13,2	13,2	CH ₃
C-19	15,1	15,2	CH ₃
C-20	18,2	18,2	CH ₃

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em vista dos resultados obtidos, insistimos por várias vezes na reação de eliminação do mesilato **35** com alumina (atividade I) em THF sob refluxo. Não obtivemos sucesso e a olefina **24** foi sempre obtida com baixo rendimento (~15%), formação de dois subprodutos que não foram identificados por estarem presentes em pequenas quantidades e recuperação do material de partida (15%)..

Tentamos também fazer a eliminação direta do álcool **23** via formação de xantato⁷⁰ (Reação de Chugaev), mas também não obtivemos sucesso na formação da olefina **24**.

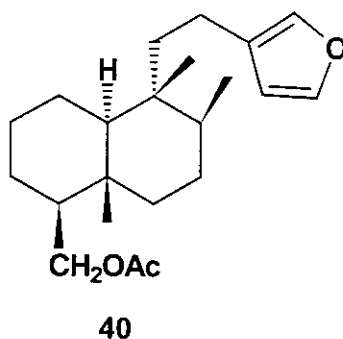
Decidimos então obter a olefina **24** através da reação do tosilato **34** com iodeto de sódio em acetona, sob refluxo, e a eliminação do iodeto **39** com acetato de prata ou fluoreto de prata na presença de piridina^{71,72}, conforme mostrado no Esquema 10.



Esquema 10 – Obtenção da olefina **24** via eliminação do iodeto **39**

Na primeira etapa, na substituição do grupo tosil pelo iodeto, obtivemos um rendimento de 61%. Na etapa seguinte, na eliminação do iodeto **39**, utilizamos acetato de prata onde obteve-se a olefina **24** em rendimento de 31%. (Rendimento global das duas etapas: 18%).

Obteve-se ainda nesta etapa o composto **40** em 35% de rendimento, produto da reação de substituição do iodeto por acetato.



O iodeto **39** foi identificado através de seus dados de IV, EM, RMN ^1H , RMN ^{13}C , que estão discutidos abaixo.

No espectro de IV (E-30) do composto **39** observou-se uma absorção em 599 cm^{-1} típica do estiramento da ligação C-I, além de bandas em 2872 e 2926 cm^{-1} características de $\nu\text{ C-H}$. O espectro de EM (E-31) apresentou pico do íon molecular $[\text{M}^+]$ em $m/z\ 414$, conforme o esperado.

No espectro de RMN ^1H (E-32) do composto **39** observamos os sinais dos hidrogênios metilênicos de H-18 em $\delta\ 2,79$ (dd, $J_1 = 9,5\text{ Hz}$, $J_2 = 11,0\text{ Hz}$, 1H) e em $3,58$ (dd, $J_1 = 2,4\text{ Hz}$, $J_2 = 9,5\text{ Hz}$, 1H) mais blindados que os prótons metilênicos de C-18 do álcool **23** ($\delta\ 3,27$ e em $\delta\ 3,84$), uma vez que o átomo de iodo é menos eletronegativo que o átomo de oxigênio. Os hidrogênios do anel furano e das metilas encontram-se com os deslocamentos esperados.

No espectro de RMN ^{13}C (E-33) observa-se o sinal atribuído ao C-18 ($\delta\ 38,96$) mais blindado do que o C-18 ($\delta\ 63,59$) do álcool **23**, conforme o esperado. Os dados de RMN ^{13}C encontram-se listados na Tabela 8, juntamente com os dados obtidos no experimento de DEPT (E-34).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

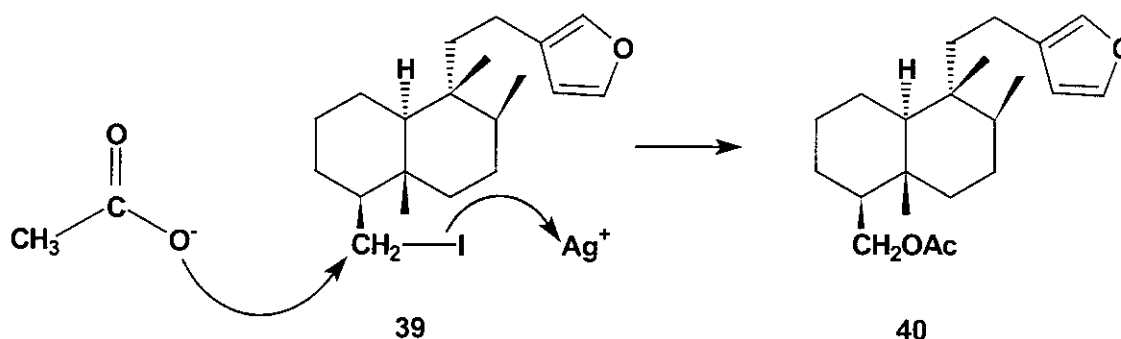
Tabela 8: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o iodeto 39

Carbono	Composto 39 δ (ppm)	Tipo de Carbono
C-1	18,2	CH_2
C-2	21,7	CH_2
C-3	26,8	CH_2
C-4	55,4	CH
C-5	39,4	C_0
C-6	38,7	CH_2
C-7	27,3	CH_2
C-8	36,6	CH
C-9	39,5	C_0
C-10	49,8	CH
C-11	28,3	CH_2
C-12	11,2	CH_2
C-13	125,6	C_0
C-14	111,0	CH
C-15	142,6	CH
C-16	138,3	CH
C-17	16,8	CH_3
C-18	39,0	CH_2
C-19	13,9	CH_3
C-20	18,3	CH_3

O composto **40** foi identificado através de seu espectro de RMN ^1H (E-35) onde se observou dois sinais relativos aos prótons metilênicos ligados a C-18 mais desblindados em δ 3,73 (dd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H) e em δ 4,24 (dd, $J_1 = 3,7$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz), devido à presença do grupo acetato.

Além dos sinais das metilas em δ 0,71 (s, 3H, Me-20); 0,81(d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me-17); 0,86 (s, 3H, Me-19), há um outro singlete que integra para 3 átomos de hidrogênio que foi atribuído à metila do grupamento acetato.

A formação do composto **40** se deve a substituição do grupo iodeto por um grupo acetato por mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ conforme mostrado no Esquema 11.



Esquema 11 – Mecanismo de formação do sub-produto 40

O tosilato **34** foi submetido novamente à sequência de reações propostas no Esquema 10 utilizando, desta vez na segunda etapa o AgF uma vez que o íon F^- é um nucleófilo mais fraco que o OAc^- . Obteve-se, assim, o composto **24** em rendimento de 69%. Podemos observar que o rendimento global das duas etapas para a obtenção da olefina **24** aumentou de 18% para 41%.

Com a maior quantidade da olefina **24** obtida, foi possível determinar o valor de rotação ótica deste composto ($[\alpha]_{\text{D}} = -20,0^\circ$ (CHCl_3 , c 1,00) e também obter os dados de IV, EM, RMN ^1H e RMN ^{13}C .

O espectro de IV (E-36) do composto **24** apresentou um pico de absorção em 3088 cm^{-1} , característico de alcenos, em 1779 cm^{-1} ($\nu\text{ C-H}$) e 1635 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$),

RESULTADOS E DISCUSSÃO

referentes ao metileno terminal. O espectro de EM de alta resolução (E-37) apresentou $[M^+]$ em m/z 286,2294, o que está de acordo com o esperado.

O espectro de RMN 1H (E-38) do composto **24** apresentou um sinal em δ 4,51 (2H, s, H-18) atribuído aos dois hidrogênios metilênicos terminais ligados a C-18. Este dado sugere que foi obtida uma estrutura bicíclica do tipo 4(18)-clerodano (estrutura exo-metileno). Os sinais correspondentes aos hidrogênios do anel furano aparecem em δ 6,25 (1H, sl, H-14); 7,25 (1H, sl, H-16) e 7,33 (1H, sl, H-15) e os sinais referentes às metilas encontram-se em δ 0,75 (3H, s, Me-20); 0,82 (3H, d, $J = 4,0$ Hz, Me-17), 0,84 (3H, s, Me-19).

Os sinais em δ 160,7 (C_0) e 102,5 (CH_2) no espectro de RMN ^{13}C (E-39) foram atribuídos respectivamente à C-4 e C-18. Os demais dados de RMN ^{13}C do composto **24** estão listados na Tabela 9 juntamente com os dados obtidos no experimento de DEPT (E-40) e os dados da literatura.⁶⁰

RESULTADOS E DISCUSSÃO

TABELA 9: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o composto 24

Carbono	Composto 24	Literatura ⁶⁰	Tipo de Carbono
	δ (ppm)	δ (ppm)	
C-1	21,7	21,8	CH ₂
C-2	28,7	28,7	CH ₂
C-3	33,1	33,1	CH ₂
C-4	160,7	160,6	C ₀
C-5	40,1	40,1	C ₀
C-6	37,4	37,4	CH ₂
C-7	27,5	27,4	CH ₂
C-8	36,7	36,7	CH
C-9	39,3	38,8	C ₀
C-10	48,7	48,7	CH
C-11	38,4	38,4	CH ₂
C-12	18,1	18,1	CH ₂
C-13	125,7	125,7	C ₀
C-14	111,0	111,0	CH
C-15	142,6	142,6	CH
C-16	138,4	138,4	CH
C-17	16,1	16,6	CH ₃
C-18	102,5	102,5	CH ₂
C-19	20,9	20,9	CH ₃
C-20	18,1	18,1	CH ₃

RESULTADOS E DISCUSSÃO

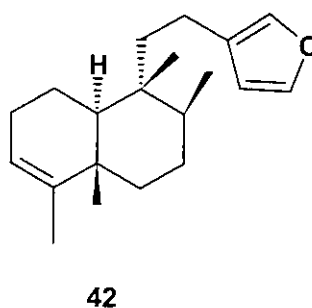
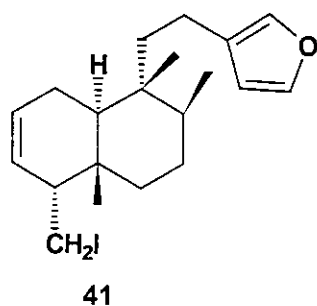
Também foi possível identificar em uma das frações da cromatografia, por RMN ^1H , uma mistura contendo o produto principal e o composto **32**.

Realizamos também um experimento para efetuar a substituição direta da hidroxila do álcool **23** pelo iodeto na expectativa de eliminar a etapa de tosilação/mesilação e melhorar o rendimento da olefina **24**.

Assim, o álcool **23** foi submetido à reação com trifenilfosfina, imidazol e iodo⁷³ em benzeno anidro. Infelizmente esta reação forneceu apenas uma mistura de compostos de difícil separação, da qual pudemos identificar em uma das frações obtidas o composto **41**.

O espectro de EM de **41** (E-41) apresentou o íon molecular com 2 unidades de massas a menos que o esperado para o iodeto **39**. Como os sub-produtos com dupla ligação em C-2/C-3 está presente em quase todas as reações por nós realizadas, sugerimos a estrutura **41** como sendo o composto formado nesta reação. Isto pode ser confirmado pelo espectro de RMN ^1H (E-42) de **41** que apresentou dois multipletos, um em δ 5,58-5,66 e outro em δ 5,74-5,84, característicos dos compostos com dupla ligação em C-2/C-3 por nós sintetizados.

O mesilato **35**, quando submetido às reações nas condições propostas no Esquema 10 utilizando-se na segunda etapa o AgF, apresentou um rendimento de 71% na obtenção do iodeto **39** (10% a mais em comparação com a reação com o tosilato **34**). Novamente observou-se a formação de sub-produtos com R_f semelhantes ao do iodeto **39**, ligeiramente menos polares, cujo espectro de RMN ^1H (E-43) revelou tratar-se de uma mistura da olefina **24** e de seu isômero **42**. Na etapa de eliminação do iodeto **39**, obteve-se o composto **24** com 70% de rendimento (rendimento global: 49%) , e o sub-produto **32**, identificado por RMN ^1H em 12% de rendimento.



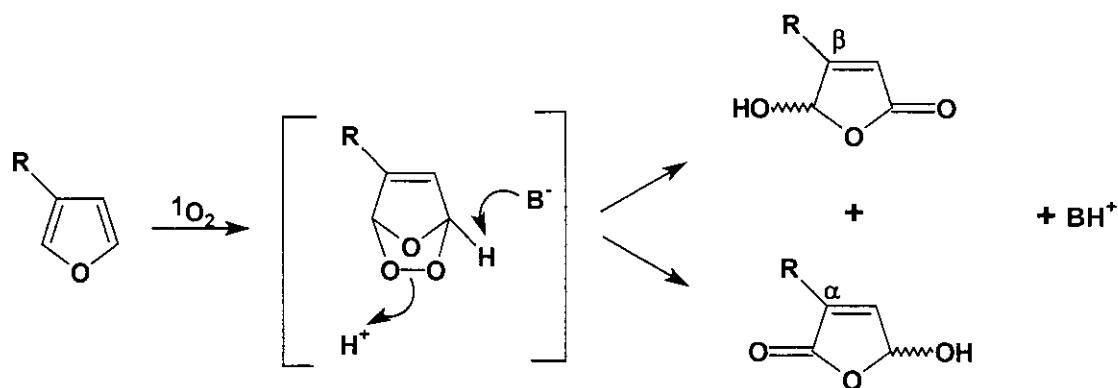
Uma vez otimizada a obtenção de **24**, prosseguimos com a nossa rota de síntese do hidroxibutenolido **18**.

3.8. – Reação de Fotooxigenação

Segundo a literatura^{21,59}, os compostos furânicos são muito susceptíveis a fotooxigenação. Dentre os métodos que tem sido desenvolvidos para a síntese de compostos hidroxibutenolidos, a que envolve a oxidação do anel furano com $^1\text{O}_2$ apresenta-se como o mais eficiente¹⁴.

O oxigênio singleto gerado por sensibilização com rosa de bengala ou azul de metileno, adiciona-se ao dieno de maneira 1,4 dando origem a peróxidos bicíclicos (Esquema 12). Esses endoperóxidos se decompõem com facilidade e geralmente são instáveis a temperaturas acima de $-20\text{ }^\circ\text{C}$, levando à formação de vários produtos.

Em geral, a fotooxidação de furanos 3-substituídos não é regioespecífica, dando origem aos regioisômeros 2-alkil-4-hidróxi- e 3-alkil-4-hidroxibutenolido.¹⁻³

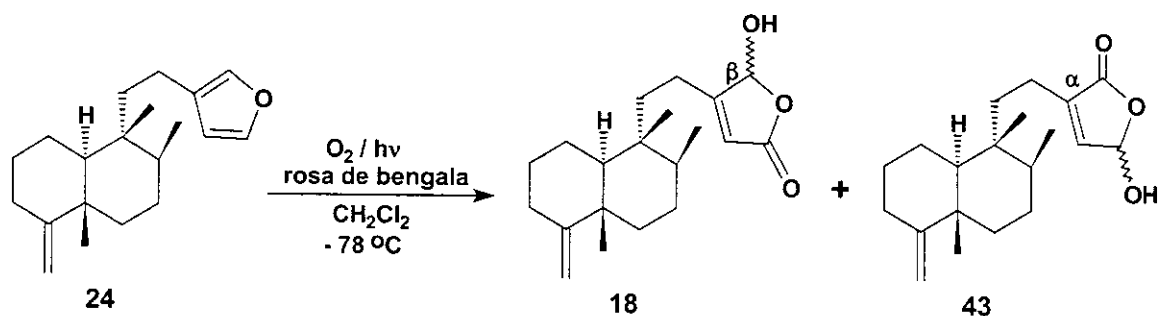


Esquema 12 – Fotooxidação do anel furano

A formação de um 3-alkil-4-hidroxibutenolido exige a remoção regioespecífica do hidrogênio de C-1 no endoperóxido. Para favorecer esta remoção o endoperóxido pode ser tratado com uma base impedida à baixas temperaturas, favorecendo a decomposição catalizada por base ao invés da decomposição térmica²¹.

Para a obtenção do clerodano hidroxibutenolido **18**, realizamos a reação de fotooxigenação da olefina **24** (Esquema 13), seguindo a metodologia proposta por Faulkner e Kernan²¹, usando rosa de bengala como sensibilizador em solução de CH_2Cl_2 , na presença de diisopropiletilamina (DIPEA). Esta base impedida tem como função favorecer a regioseletividade da reação, uma vez que a decomposição do intermediário endoperóxido formado pode levar também a formação de α -butenolidos.

A reação foi irradiada com lâmpada de halogênio, borbulhada com fluxo contínuo de oxigênio e permaneceu sob agitação, à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, por um período de 3 horas. (Figura 5). A reação foi acompanhada por CCD e, após consumo do material de partida, foi obtida uma mistura de regioisômeros α (**43**) e β (**18**) (numa proporção de 1:2), com rendimento de 71 %, identificados pelo seu espectro de RMN ^1H .



Esquema 13 – Reação de fotooxidação da olefina 24

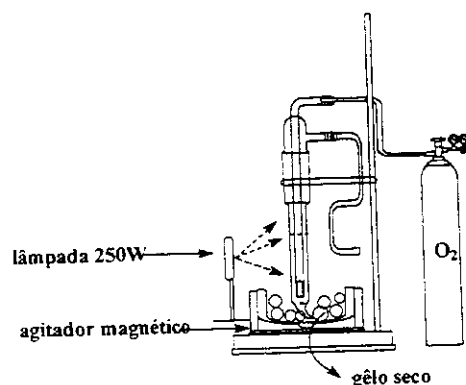


Figura 5 – Sistema para a reação de fotooxidação

Fonte: Tese de doutorado de Clara M. A. Tanaka⁴, UNICAMP 2000

Após purificação em coluna de sílica gel obtivemos uma fração contendo o hidroxibutenolido β **18** puro e uma fração contendo, além de **18**, o hidroxibutenolido α **43**, uma vez que estes regioisômeros apresentam R_F muito próximos, sendo de difícil separação.

No espectro de RMN 1H (E-44) do composto **18** observamos a presença de 4 sinais referentes aos hidrogênios do anel hidroxibutenolido onde os deslocamentos químicos aparecem em δ 5,76 (H-14) e em δ 5,90 (H-16). No espectro de RMN 1H (E-45) da fração contendo os dois regioisômeros observa-se,

RESULTADOS E DISCUSSÃO

além destes sinais, os sinais em δ 6,00 (H-15) e em δ 6,73 (H-14) característico do derivado hidroxibutenolido α -substituído. Estes valores estão em concordância com os valores encontrados na literatura^{14,74} para os compostos hidroxibutenolidos β -substituídos, onde os sinais de H-14 e H-16 são observados em aproximadamente δ 5,9 e 6,2, e os sinais dos compostos hidroxibutenolidos α -substituídos aparecem em aproximadamente δ 6,9 e 6,0 para os hidrogênios H-14 e H-15. Os sinais das metilas encontram-se com os deslocamentos e multiplicidades esperados e, assim, concluímos que obtivemos os regioisômeros α e β (compostos **43** e **18**, respectivamente) através da reação de fotooxigenação do composto **24**.

O composto **18** também foi identificado pela análise de seus espectros de IV, EM, RMN¹³C e pelo valor de rotação ótica $[\alpha]_D = -15,9$ (c 1,9; CHCl₃), sendo que na literatura^{40,45}, o enântiômero de **18** apresenta valores de rotação ótica $[\alpha]_D = +10$ (c 1,20; CHCl₃) para o produto natural isolado de *Polyalthia longifolia* e de *P. cheliensis*.

No espectro de IV (E-46) do composto **18** observou-se uma banda de absorção larga em 3291-3407 cm⁻¹ (ν O-H) e outra em 1725 cm⁻¹ (ν C=O). O espectro de EM de alta resolução (E-47) apresentou pico do íon molecular [M⁺] em m/z 318,1918, conforme o esperado.

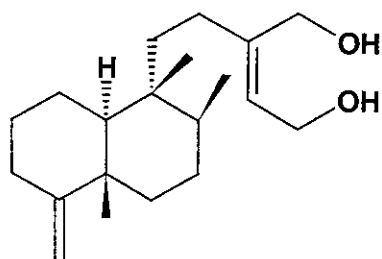
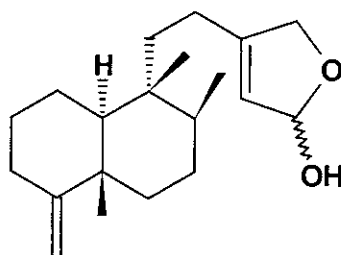
No espectro de RMN¹³C (E-48), observamos a presença de vinte sinais de carbonos. A presença dos sinais em δ 171,5 (C=O), 170,4 (C-13) e 117,0 (C-14) confirmaram a formação da porção β -butenolido da molécula.

A atribuição para os demais carbonos e as informações obtidas pelo espectro de DEPT (E-49), estão listadas na Tabela 10. (Item 3.10.)

Com a síntese do composto **18**, obtivemos o primeiro dos produtos propostos no nosso estudo para a obtenção de clerodanos com unidade hidroxibutenolida.

3.9. – Reações para a obtenção da lactona 19

Seguindo a rota sintética proposta para a lactona **19**, submetemos o composto **18** à reação de redução com NaBH_4 em metanol.⁴⁵ Em uma primeira tentativa, obtivemos um rendimento de 21% para a lactona **19**, e 50% para uma mistura de compostos bastante polares que, pela análise dos dados de RMN^1H , IV e EM, acreditamos se tratar do diol **44** e do lactol **45**.

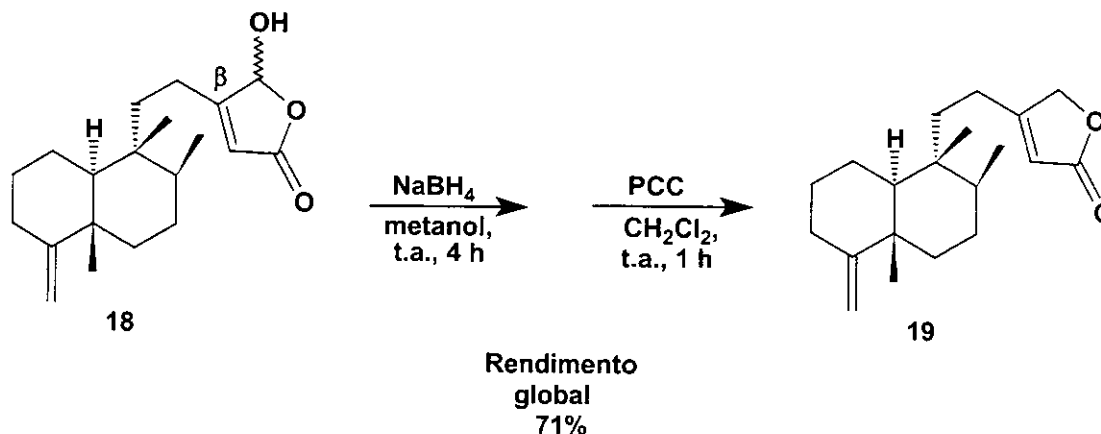
**44****45**

O espectro de IV (E-50) da mistura dos compostos **44** e **45** apresentou uma banda larga de absorção em 3510 cm^{-1} (ν O-H) e 2 picos na região das carbonilas em 1779 e 1749 cm^{-1} que foram atribuídas à forma aberta do lactol **45**.

O espectro de RMN^1H (E-51) da mistura de **44** e **45**, mostrou a ausência dos sinais relativos aos hidrogênios do anel furano, e sinais complicados nas regiões das metilas.

A presença destes dois compostos foi evidenciada pelo cromatograma de CG-EM (E-52) da mistura que mostra dois compostos principais com tempos de retenção em 25,5 min e 25,8 min, cujo espectro de EM de alta resolução (E-53) indica $[\text{M}^+]$ em m/z 304,2404 para o primeiro composto e $[\text{M}^+]$ em m/z 306,2559, o que está de acordo com o esperado para os compostos **45** e **44**, respectivamente.

Decidimos então realizar a redução do composto **18**, seguida de reação com PCC ,⁷⁵ para obter a lactona **19** e só então fazer a purificação por coluna de sílica gel (Esquema 14). Desta forma obtivemos a lactona **19** com um rendimento global de 71% nas duas etapas.



Esquema 14 – Obtenção da lactona 19

O espectro de RMN¹H (E-54) do composto **19** mostrou um dubleto em δ 4,73, indicando que o grupo hidroxila de C-16 do composto **18** foi reduzido. Além disso, os sinais das metilas e dos hidrogênios ligados a C-18 encontram-se com os valores de deslocamento químico e multiplicidades esperados.

O valor de rotação ótica encontrado para o composto **19** foi de $[\alpha]_D = -2,7$ (c 0,9; CHCl₃), enquanto que para o enantiômero de **19** a literatura⁴⁰ apresenta rotação ótica de $[\alpha]_D = +15,2$ (c 1,9; MeOH) para o produto natural isolado de *Polyalthia longifolia*. O composto **19** também foi identificado pela análise de seus espectros de IV, EM e RMN ¹³C.

No espectro de IV (E-55) do composto **19** observa-se um pico de absorção em 1779 cm⁻¹ (ν C=O) e outro em 1167 cm⁻¹ (ν C-O) característicos de lactonas. O espectro de EM de alta resolução (E-56), conforme o esperado, apresentou o [M⁺] em m/z 302,2245.

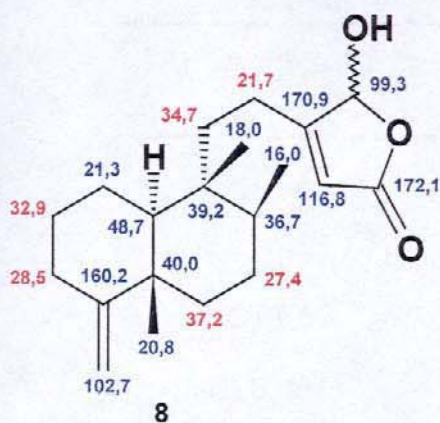
No espectro de RMN ¹³C (E-57), os sinais em δ 173,9 (C=O), 73, 1 (C-16), 170,9 (C-13) e 114,9 (C-14) confirmam a formação do anel lactônico no composto **19**.

A atribuição para os demais carbonos e as informações obtidas pelo espectro de DEPT (E-58), encontram-se na Tabela 11. (Item 3.10.)

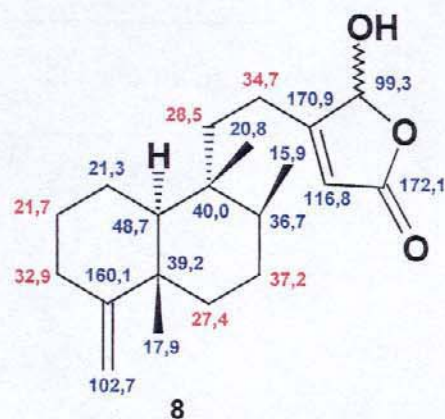
3.10. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para os compostos **18** e **19**

Os valores de deslocamento químico de RMN ^{13}C para os compostos **18** e **19** apresentaram atribuições discrepantes com relação a atribuição feita na literatura^{40,45} para seus enantiômeros (**8** e **46**, respectivamente) (Figura 6). Através do estudo de RMN ^{13}C feito pelo nosso grupo de pesquisa⁶⁰, nos levam a crer que ambas as referências apresentam dados de atribuição dos sinais de RMN ^{13}C incorretos. A atribuição de dados de RMN ^{13}C para os compostos **18** e **19** propostos neste trabalho encontram-se na Tabela 10, juntamente com os dados obtidos pelo espectro de DEPT para estes compostos.

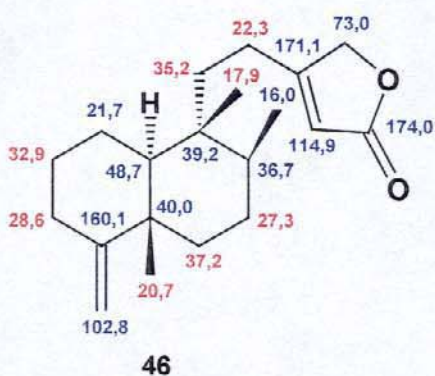
RESULTADOS E DISCUSSÃO



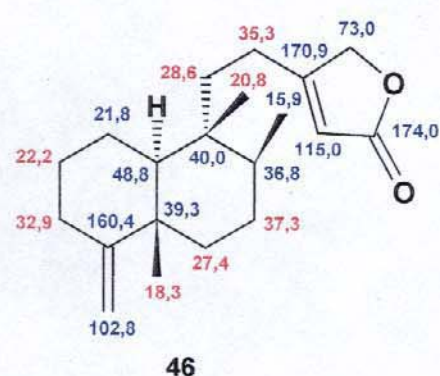
Phytochemistry, **38**
1995, p. 189-194.



Phytochemistry, **39**
1995, p. 447-448.



Phytochemistry, **38**
1995, p. 189-194.



Phytochemistry, **39**
1995, p. 447-448.

Figura 6 - Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C dos composto 8 e 46 encontrados na literatura^{40,45}

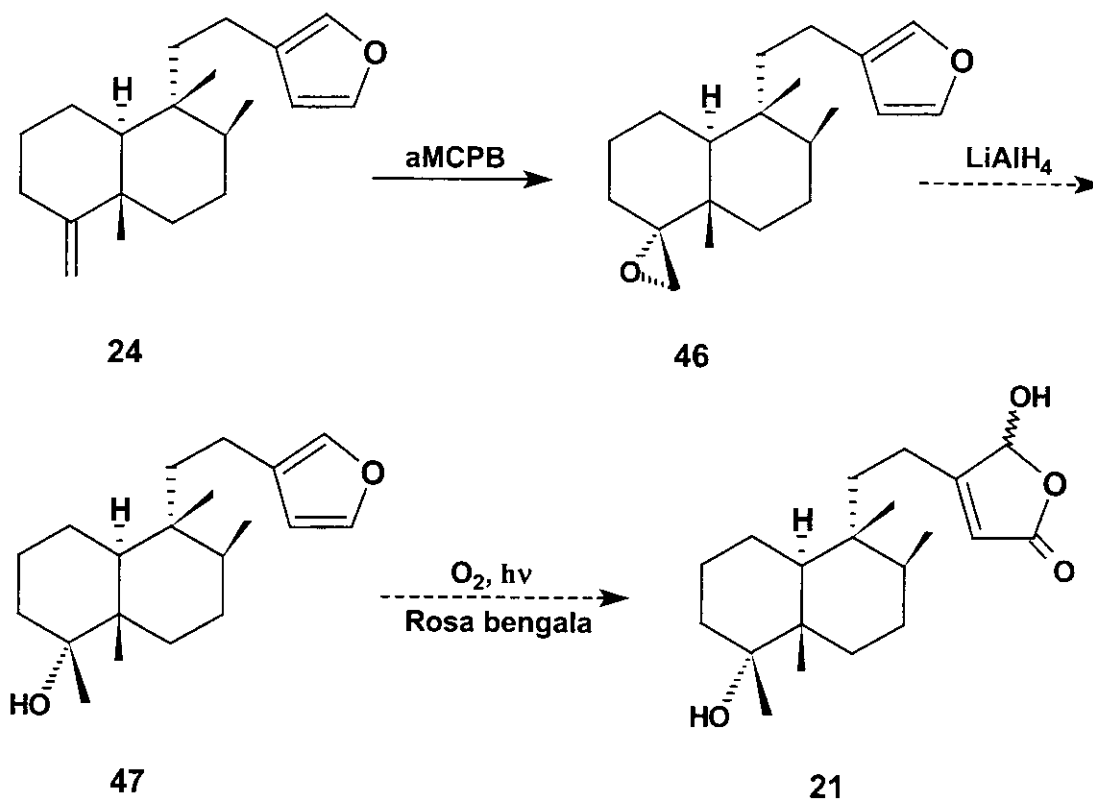
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 10: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para os compostos 18 e 19

Carbono	Composto 18	Composto 19
	δ (ppm)	δ (ppm)
C-1	21,3 (CH ₂)	21,9 (CH ₂)
C-2	28,6 (CH ₂)	22,3 (CH ₂)
C-3	32,9 (CH ₂)	28,7 (CH ₂)
C-4	160,2 (C ₀)	160,0 (C ₀)
C-5	40,0 (C ₀)	39,3 (C ₀)
C-6	37,2 (CH ₂)	37,3 (CH ₂)
C-7	27,3 (CH ₂)	27,4 (CH ₂)
C-8	36,7 (CH)	36,8 (CH)
C-9	39,2 (C ₀)	40,1 (C ₀)
C-10	48,7 (CH)	48,8 (CH)
C-11	34,7 (CH ₂)	37,3 (CH ₂)
C-12	21,7 (CH ₂)	22,3 (CH ₂)
C-13	170,4 (C ₀)	170,9 (C ₀)
C-14	117,0 (CH)	114,9 (CH)
C-15	171,5 (C ₀)	173,9 (C ₀)
C-16	99,0 (CH)	73,1 (CH ₂)
C-17	16,0 (CH ₃)	16,1 (CH ₃)
C-18	102,8 (CH ₂)	102,8 (CH ₂)
C-19	20,8 (CH ₃)	20,9 (CH ₃)
C-20	18,0 (CH ₃)	18,1 (CH ₃)

4. Estudo sobre a síntese dos clerodanos hidroxibutenolidos 20 e 21

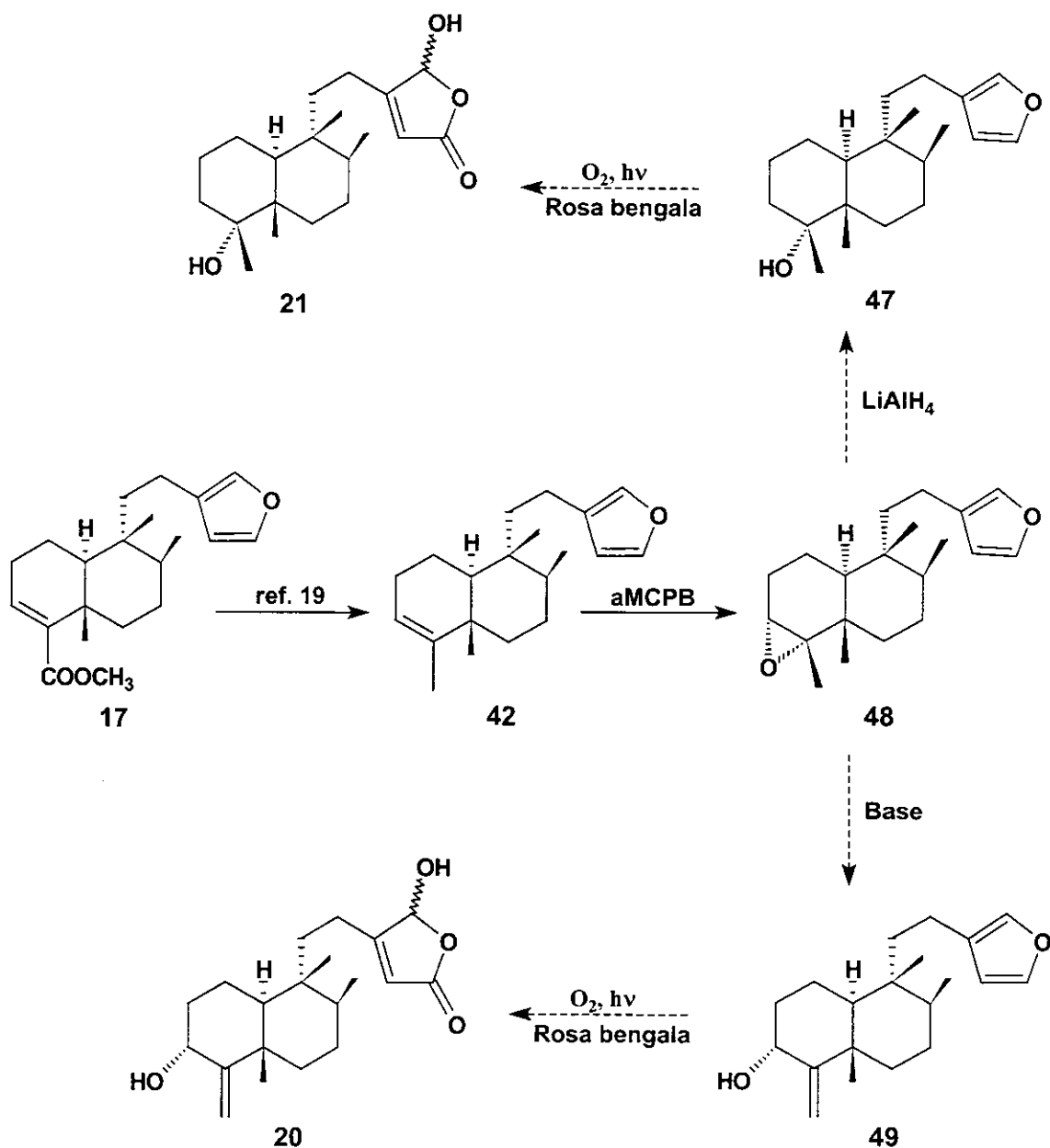
Para obtenção do composto **21**, iniciamos a seqüência de reações descritas no Esquema 15. O composto **24**, obtido na síntese anterior, foi submetido a reação de epoxidação⁶⁵ estereosseletiva, isto é, pela face α , menos impedida, para fornecer o composto **46**. Este foi identificado por análise de RMN ^1H (E-59) e mostrou ainda a presença do ácido *m*-cloroperbenzóico (aMCPB). Desta forma, numa tentativa de retirar o aMCPB, lavou-se o produto da reação com solução de metabissulfito de sódio, que infelizmente levou à decomposição do produto. Para levarmos adiante a síntese do composto **21**, de acordo com o Esquema 15, seria necessário preparar novamente o composto **24**, e por este motivo, esta rota foi temporariamente abandonada.



Esquema 15 – Proposta para a preparação do composto hidroxibutenolido 21

A síntese do composto **20** poderia ser feita através de duas reações consecutivas de fotooxigenação de **42**. Numa primeira etapa seria feita a introdução do grupo hidroxila em C-3 com concomitante isomerização da olefina para $\Delta^{4(18)}$ e depois a obtenção do hidroxibutenolido. Entretanto pode haver competição da reação de oxidação entre a olefina em C-3 e a unidade do anel furânico de **42**. Assim, uma das alternativas seria a de fazer epoxidação estereosseletiva da olefina de **42** em C-3, pela face α menos impedida, e em seguida promover a abertura do anel oxirano (em C-3/C-4) em meio básico. Finalmente a reação de fotooxidação do composto **49** deverá fornecer o composto **20**.

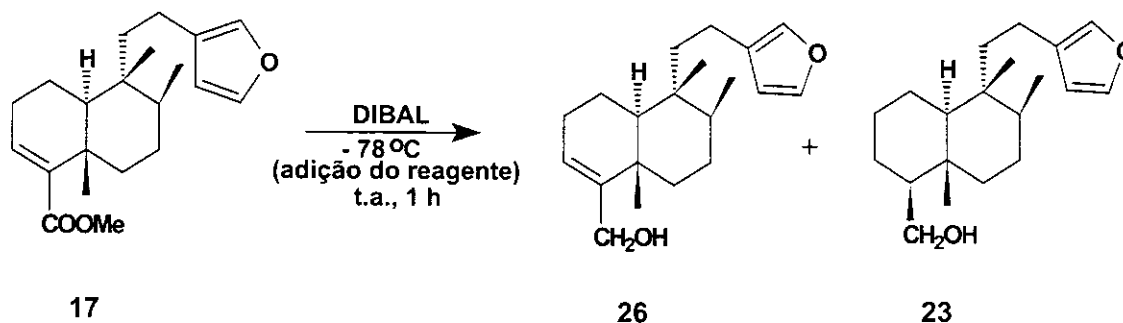
Entretanto, se a abertura do anel epóxido de **48** for feita com LiAlH_4 , o composto **47** será obtido e sua posterior reação de fotooxidação nos levará ao composto **21** (Esquema 16).



Esquema 16 – Proposta para a obtenção dos compostos hidroxibutenolidos 20 e 21

Nesta rota proposta para a síntese dos compostos 20 e 21 (Esquema 16), foi feita a reação de redução do hardwickato de metila (17),⁵⁰ com 2,2 equivalentes de DIBAL (diisobutilalumínio) 1,5 mol/L, em tolueno anidro. Durante a adição de DIBAL, manteve-se o meio reacional a -78°C e, após, a reação ficou sob agitação

por 1 hora a temperatura ambiente (Esquema 17). Obteve-se o composto **26** com rendimento de 47% e observou-se também a formação do produto **23**, em uma mistura de difícil separação.



Esquema 17 – Redução do hardwickato de metila (17**) com DIBAL**

O espectro de IV (E-60) do álcool **26**, apresentou uma banda larga de absorção em 3340 cm^{-1} (ν O-H) e um pico de absorção em 1025 cm^{-1} (ν C-OH). O espectro de EM de alta resolução (E-61) apresentou $[M^+]$ em m/z 302,2240, o que está de acordo com a estrutura do álcool **26**.

O espectro de RMN ^1H (E-62) do álcool **26** mostrou sinais característicos de um furano substituído em δ 7,20; 7,35 e 6,26. Os sinais em 4,10 ppm (2H) e em 5,58 ppm referem-se aos H-18 e H-3, respectivamente. Os sinais em δ 0,76 (3H,s), 0,85 (3H,d, $J = 6,43\text{ Hz}$) e 1,09 (3H, s) foram atribuídos respectivamente as metilas Me-20, Me-17 e Me-19.

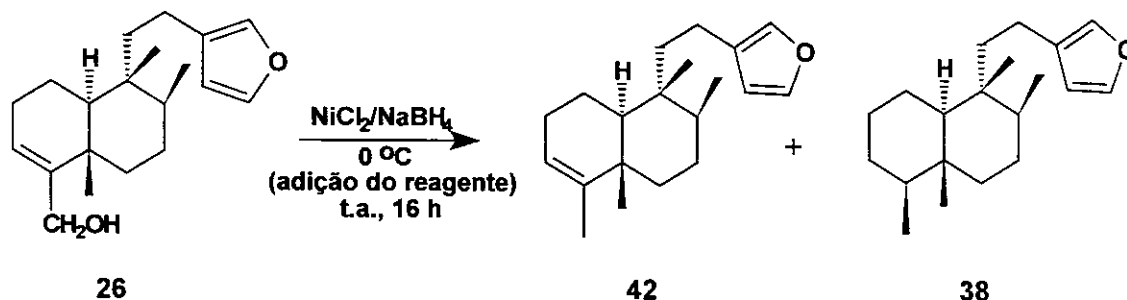
Os dados de RMN ^{13}C (E-63) e as informações obtidas pelo espectro de DEPT (E-64) para o álcool **26**, juntamente com os dados da literatura⁶⁰ encontram-se na Tabela 11.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

TABELA 11: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o composto 26

Carbono	Composto 26	Literatura ⁶⁰	Tipo de Carbono
	δ (ppm)	δ (ppm)	
C-1	18,3	18,2	CH ₂
C-2	26,6	26,6	CH ₂
C-3	121,9	122,3	CH
C-4	147,8	148,2	C ₀
C-5	37,9	37,5	C ₀
C-6	36,4	36,4	CH ₂
C-7	27,3	27,3	CH ₂
C-8	36,3	36,3	CH
C-9	38,8	38,8	C ₀
C-10	46,3	46,4	CH
C-11	38,6	38,6	CH ₂
C-12	18,3	18,2	CH ₂
C-13	125,6	125,9	C ₀
C-14	110,9	111,2	CH
C-15	142,5	142,9	CH
C-16	138,2	138,6	CH
C-17	16,1	16,0	CH ₃
C-18	62,9	63,1	CH ₂
C-19	21,4	21,4	CH ₃
C-20	18,3	18,3	CH ₃

O álcool **26** contendo **23** foi então submetido à reação de redução com $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ em diglima anidra⁷⁶, segundo o Esquema 18, dando origem ao composto **42** em 24% de rendimento e a um sub-produto que foi identificado como sendo **38** em 9% de rendimento.



Esquema 18 – Reação de redução do álcool **26**

O composto **42** foi identificado pelo seus espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C . O espectro de RMN ^1H (E-65) apresentou sinais em δ 6,24; 7,18 e 7,32 característicos do anel furano. O sinal em 5,18 ppm (1H) foi atribuído a H-3 e os sinais em δ 0,73 (3H, s); 0,81 (3H, d, $J = 6,2$ Hz); 1,00 (3H, s) e 1,54 (3H, sl, Me-18) foram atribuídos às metilas Me-20, Me-17, Me-19 e Me-18, respectivamente.

O espectro de RMN ^{13}C (E-66) apresentou 20 sinais, conforme o esperado, sendo que o sinais em δ 18,1 (CH_3) e 120,3 foram atribuídos a C-18 e a C-3 respectivamente.

Os dados de RMN ^{13}C e as informações obtidas no espectro de DEPT (E-67), estão de acordo com os dados da literatura⁶⁰ e se encontram na Tabela 12.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

TABELA 12: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para o composto 42

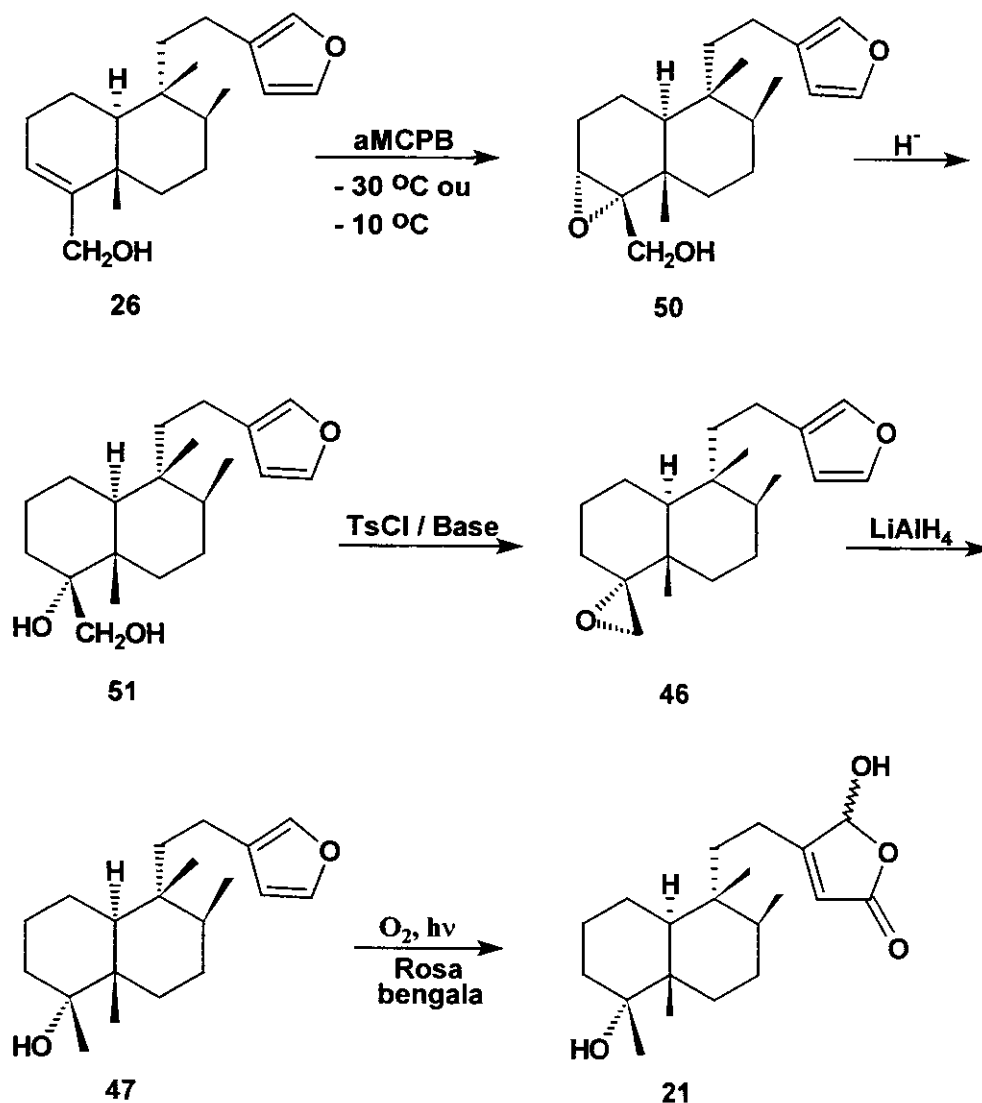
Carbono	Composto 42 δ (ppm)	Literatura ⁶⁰ δ (ppm)	Tipo de Carbono
C-1	18,3	18,2	CH ₂
C-2	27,0	26,7	CH ₂
C-3	120,4	120,6	CH
C-4	144,4	143,7	C ₀
C-5	38,2	37,9	C ₀
C-6	36,9	36,6	CH ₂
C-7	27,6	27,4	CH ₂
C-8	36,4	36,2	CH
C-9	38,8	38,4	C ₀
C-10	46,5	46,1	CH
C-11	38,6	38,5	CH ₂
C-12	18,4	18,2	CH ₂
C-13	125,7	125,2	C ₀
C-14	111,0	110,7	CH
C-15	142,5	142,3	CH
C-16	138,2	138,0	CH
C-17	16,2	16,1	CH ₃
C-18	18,1	17,9	CH ₃
C-19	20,0	19,8	CH ₃
C-20	18,4	18,2	CH ₃

O composto **42** foi submetido à reação de epoxidação seletiva com aMCPB em CH_2Cl_2 seco, sendo que o reagente foi adicionado a uma temperatura de -40°C . Após análise do espectro de RMN^1H , constatamos que, infelizmente, o epóxido esperado (composto **48**), não foi obtido, havendo a destruição da aromaticidade do anel furano.

5. Perspectivas

O composto **21** pode ser preparado alternativamente, fazendo a epoxidação direta do composto **26**, seguida da abertura *trans*-diaxial do epóxido **50** com hidreto para fornecer o diol **51**. A reação de tosilação de **51** forneceria o epóxido **46** e a abertura do anel epóxido com LiAlH_4 levaria ao o composto **47**. A reação de fotooxidação de **47** forneceria o produto desejado **21**, conforme sugerido no Esquema 19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Esquema 19 – Nova rota proposta para a síntese do composto 21**

O composto **20**, por sua vez poderia ser obtido retomando-se a rota sintética proposta no Esquema 15 (página 53). Para isso seria necessário recomeçar a síntese desde a primeira etapa até a obtenção da olefina **24** e prosseguir a seqüência de síntese apresentada.

6. Teste de letalidade contra *Artemia salina* Leach

6.1. Introdução

A busca por substâncias biologicamente ativas tem despertado grande interesse para os químicos sintéticos e fitoquímicos, na esperança de encontrar-se a cura para o câncer e para diversas doenças.

A avaliação da atividade biológica destas substâncias depende de investigações farmacológicas, toxicológicas e medicinais e, neste contexto, devem ser levados em consideração a simplicidade, a rapidez, a reprodutibilidade e o baixo custo dos testes biológicos.⁷⁷

A comprovação de atividade biológica tem freqüentemente estimulado o desenvolvimento de novas sínteses parciais ou totais, principalmente porque os rendimentos obtidos de fontes naturais são, na maioria dos casos, muito baixos. Estas sínteses, que muitas vezes envolvem estruturas inéditas, permitiram testar e descobrir novos reagentes e reações, contribuindo assim para o avanço do desenvolvimento científico na área de química orgânica.⁷⁷

Em grandes doses os compostos bioativos são quase sempre tóxicos. Poderíamos dizer que a farmacologia é simplesmente toxicologia em doses menores, e que a toxicologia é simplesmente farmacologia em doses maiores. Por isso, a mortalidade *in vivo*, em um organismo simples da escala zoológica, pode ser usado como um monitor conveniente no descobrimento de produtos biologicamente ativos.⁷⁸

Além disso, um dos ensaios biológicos mais simples de ser monitorado é a letalidade, uma vez que considera apenas um critério (morto ou vivo), e que apresenta resposta quantitativa e tratamento estatístico relativamente fácil.⁷⁹

Um método geral para o “screening” de toxicidade de compostos consiste no Teste de Letalidade com *Artemia salina* Leach que tem sido usado para avaliar uma possível atividade inseticida ou antitumoral. Este teste também vem sendo aplicado no biomonitoramento para frações ativas de extratos vegetais, uma vez

que este bioensaio apresenta uma correlação positiva com os ensaios sobre células 9kb (carcinoma nasofaríngeo humano $p = 0,036$ e $kappa = 0,56$), onde os valores de ED_{50} para citotoxicidade são geralmente próximos a uma décima parte dos valores LC_{50} encontrados nos ensaios com *Artemia salina*.⁷⁸

6.2. Materiais e métodos

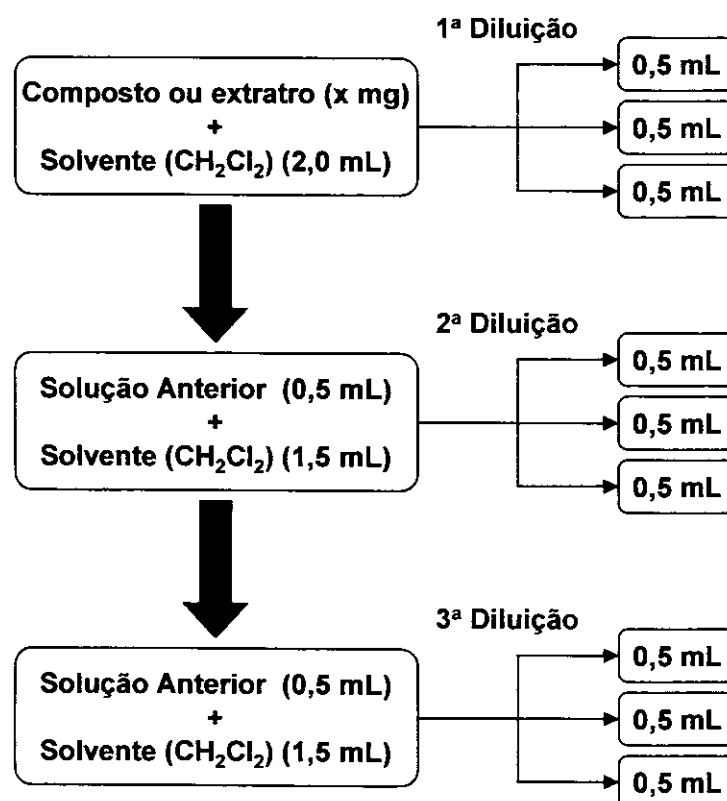
O bioensaio de letalidade com *Artemia salina* consiste na utilização do camarão de água salgada (*Artemia salina*) e foi proposto por McLaughlin e colaboradores.^{51,78}

Este bioensaio foi realizado em nosso laboratório segundo o protocolo de McLaughlin e colaboradores^{51,78}, com algumas modificações feitas nas concentrações das amostras devido ao fato de que a maioria dos compostos testados encontrava-se em menor quantidade do que 20 mg.

Os ovos de *Artemia salina* foram colocados para eclodir em solução de sal marinho (38 g/mL) em um recipiente pequeno parcialmente coberto (saboneteira plástica com parte da tampa cortada), pois as larvas possuem fototropismo positivo (são atraídas pela luz). Este sistema foi deixado em repouso sob a luz e a uma temperatura ambiente de cerca de 20 – 25 °C por 48 horas, para que os ovos se convertessem em larvas do tipo *nauplii*.

Para a diluição das amostras, utilizou-se o seguinte procedimento, em que o teste é feito em triplicata, sendo que as concentrações foram calculadas de acordo com a quantidade da amostra testada.

TESTE DE LETALIDADE CONTRA *Artemia salina* Leach



Esquema 20 – Procedimento para a diluição das amostras no teste com *Artemia salina* Leach.

Após a evaporação do solvente usado para o preparo das concentrações citadas na Tabela 13, adicionou-se a cada frasco-teste apenas uma única gota de DMSO, cerca de 2 mL da solução de sal marinho (38 g/mL) e dez larvas de camarão (*Artemia salina*) e, por fim, o volume em cada frasco foi ajustado com a solução salina até completar 5 mL.

Os 9 frascos-testes (para cada composto testado) e três frascos de controle (branco) foram deixados em repouso e descobertos e, após 24 horas, procedeu-se a contagem do número de larvas sobreviventes.

Os dados obtidos foram processados em um programa computacional (Probit), que foi desenvolvido pelas professoras Marinéia de Lara Haddad e Regina Célia Botequio de Moraes do Departamento de Entomologia da ESALQ/USP, para análise estatística para determinação dos valores de LC₅₀.

TESTE DE LETALIDADE CONTRA *Artemia salina* Leach

Foram testados os seguintes compostos: 17, 19, 23, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 38, 39, 40, 41 e a mistura de 44 + 45 (Figura 6), os demais compostos não foram testados por se encontrarem em uma quantidade muito pequena.

As concentrações testadas para cada composto encontram-se na Tabela 13.

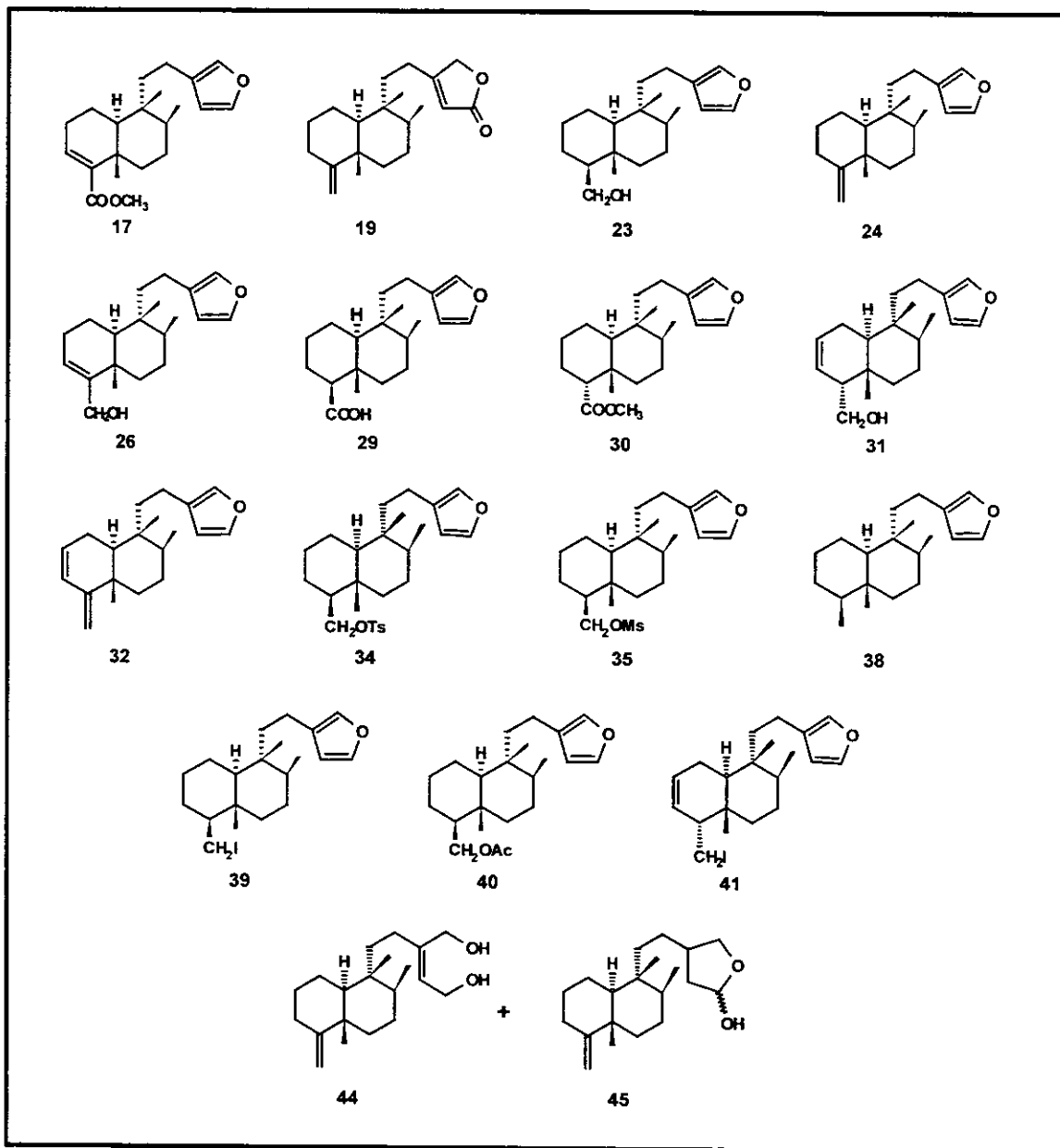


Figura 7 – Compostos submetidos aos testes de letalidade com *Artemia salina*.

TESTE DE LETALIDADE CONTRA *Artemia salina* Leach

Tabela 13 – Concentrações dos compostos testados no teste de letalidade com *Artemia salina*

Composto testado	Concentração da 1ª diluição (µg/mL)	Concentração da 2ª diluição (µg/mL)	Concentração da 3ª diluição (µg/mL)
17	1120	280	70
19	405	101	25
23	175	44	11
24	515	119	32
26	870	218	54
29	250	63	16
30	320	80	20
31	485	121	30
32	375	94	23
34	1015	254	63
35	1010	253	63
38	325	81	20
39	395	99	25
40	205	51	13
41	120	30	8
44+45	115	29	7

6.3. – Resultados e Discussão

No teste de letalidade com *Artemia salina* Leach , valores de $LC_{50} \leq 1000$ são considerados ativos para extratos e < 30 , muito ativos para substâncias puras.⁷⁸

Os resultados obtidos nos ensaios com *Artemia salina* com a maioria dos compostos sintetizados encontram-se listados na Tabela 14.

TESTE DE LETALIDADE CONTRA *Artemia salina* Leach

Tabela 14 – Resultados dos testes de letalidade com *Artemia salina*

Composto testado	LC ₅₀ (µg/mL)	Intervalo de confiança 95%
17	*	*
19	muito ativo**	**
23	muito ativo**	**
24	0,60	0,0 – 2,86 x10 ⁸ **
26	37,5	0,0 – 2,90 x 10 ⁵
29	41,0	25,4 – 66,1
30	muito ativo**	**
31	muito ativo*	*
32	muito ativo**	**
34	1190,8	336,6 – 4212,9
35	*	*
38	1,1	0,0 – 28,9
39	***	***
40	25,5	15,5 – 41,7
41	*	*
44+45	14,2	14,0 – 14,5

* O programa estatístico considerou que os dados obtidos não se ajustam ao modelo proposto.

** O composto foi muito ativo, para calcular o valor correto de LC₅₀ seria necessário repetir o teste com concentrações mais baixas.

*** O programa estatístico apresentou um resultado que não está compatível com o experimento.

TESTE DE LETALIDADE CONTRA *Artemia salina* Leach

Como pode ser observado nos resultados apresentados na Tabela 14, os ensaios com *Artemia salina* demonstraram que os compostos **24**, **38**, **40** e a mistura de **44 + 45** são muito ativos, uma vez que apresentaram $LC_{50} < 30$.

Os compostos **19**, **23**, **30**, **31** e **32** também demonstraram uma boa atividade, entretanto para obter-se o LC_{50} , seria necessário repetir o experimento com concentrações mais baixas.

7. Conclusão

Neste trabalho foram sintetizados dois compostos hidroxibutenolidos e uma lactona a partir do ácido (+)-hardwickiico. Os rendimentos totais foram: 15% para a mistura de regioisômeros butenolidos β (**18**) e α (**43**), numa proporção de 2:1 e 7% para a lactona **19**.

Além disso foi feito um estudo para a síntese dos compostos hidroxibutenolidos **20** e **21**, também a partir do ácido (+)-hardwickiico.

A purificação do álcool **31** possibilitou a elucidação da formação do composto **32**, que já havia sido identificado anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa⁵⁹, sem no entanto saber como este composto havia se formado.

O teste de letalidade com *Artemia salina* Leach foi realizado com a maioria dos compostos sintetizados, e os resultados demonstraram que o compostos **24**, **38**, **40** e a mistura de **44+45** são muito ativos, uma vez que apresentaram $LC_{50} < 30$.

Os compostos **19**, **23**, **30**, **31** e **32** também apresentaram atividade significativa no teste de letalidade com *Artemia salina* Leach, entretanto para obter-se o valor exato de LC_{50} seria necessário realizar novamente o teste utilizando uma concentração menor destes compostos.

8. Parte experimental

8.1. Materiais e métodos

8.1.1. Reagentes e Solventes

Foram utilizados reagentes e solventes de pureza para análise (PA) das marcas Aldrich, Carlo Erba, Fluka, Merck e Reagen. Os reagentes e solventes que exigiram maior grau de pureza foram obtidos através de métodos gerais de purificação, de acordo com técnicas descritas na literatura.⁸⁰

8.1.2. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono: RMN ^1H e RMN ^{13}C

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram registrados em espectrômetros BRUKER AW 80 MHz, VARIAN GEMINI 300 e VARIAN INOVA 500 MHz. O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado (CDCl_3) tendo como referência interna o TMS (δ 0,00) ou CHCl_3 (δ 7,27) para os espectros de RMN ^1H . Para os espectros de RMN ^{13}C foram usados como referência interna o TMS (δ 0,00) ou CDCl_3 (δ 77,00). Os deslocamentos químicos (δ) são dados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em hertz (Hz). As multiplicidades são indicadas como s (singleto), d (dubleto), t (triplete), dd (duplo dubleto), m (multiplete) e sl (singleto largo).

A interpretação dos espectros de RMN foi realizada com auxílio das técnicas bidimensionais de correlações homonucleares ^1H , ^1H (COSY e gCOSY) e heteronucleares ^1H , ^{13}C a uma ligação. (HETCOR e HSQC).

O número de hidrogênios ligados aos átomos de carbono foi determinado através dos espectros de RMN ^{13}C , com o auxílio das técnicas de RMN ^{13}C /DEPT (90 e 135, onde CH_3/CH = sinal positivo, CH_2 = sinal negativo e C_o = ausente).

8.1.3. Espectroscopia no infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram registrados no espectrofotômetro Perkin-Elmer 1600-Séries FTIR, em filme sobre célula de KBr (líquidos) ou em pastilhas de KBr (sólidos). Como padrão de referência, utilizou-se a absorção em 1601 cm^{-1} , de um filme de poliestireno, fornecido pelo fabricante.

8.1.4. Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas (CG-EM)

As análises por CG-EM foram realizadas empregando-se usando um cromatógrafo a gás Hewlett Packard 5890B Series II, acoplado a um detector seletivo de massas HP 5970-MSD, operando com uma fonte de elétrons com energia de ionização de 70 eV. As colunas capilares de sílica fundida empregadas foram: J & W Scientific DB-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm) ou HP-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm). Como gás de arraste foi utilizado hélio de alta pureza.

8.1.5. Espectrometria de massas (EM)

As análises por espectrometria de massas de baixa e alta resolução foram realizadas em um aparelho VG Autospec. Todas as análises feitas por espectrometria de massas de alta resolução estão dentro da faixa de erro aceitável (50 ppm).

8.1.6. – Rotação ótica específica ($[\alpha]_D$)

Os valores de rotação ótica $[\alpha]_D$ foram medidos em um polarímetro POLAMAT com lâmpada de mercúrio e precisão de $0,005^\circ$, empregando-se CHCl_3 como solvente. A rotação ótica específica, em função do comprimento de onda da

PARTE EXPERIMENTAL

raia D do sódio foi obtida conforme as seguintes conversões recomendadas pelo fabricante:

$\alpha_{20} = \alpha_T \cdot [1 - 0,000143 \cdot (T-20)]^{-1}$, conversão da rotação obtida com a lâmpada de mercúrio a temperatura ambiente T para 20 °C.

$\alpha_{Na} = \alpha_{Hg}^{20} \cdot 1,17543^{-1}$, conversão da rotação ótica obtida com lâmpada de mercúrio para a lâmpada de sódio a 20 °C.

$\alpha_D^{20} = \alpha_{Na} (c \cdot l)^{-1}$, rotação ótica específica.

T = rotação ótica lida no aparelho a temperatura T

c = concentração da amostra em g/100 mL

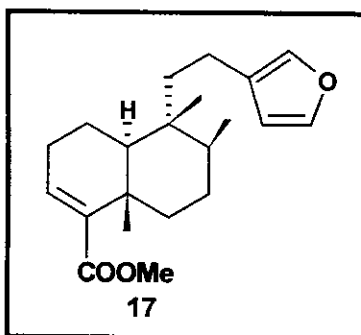
l (dm) = comprimento da cela

8.1.7. Métodos Cromatográficos

As cromatografias em coluna (CC) foram realizadas em sílica gel 60 (0,06-0,20 mm) da Merck, com granulometria 70-230 mesh, e desenvolvidas com solventes destilados. O diâmetro interno e a altura das colunas cromatográficas variaram de acordo com a quantidade de substrato a ser purificado.

As análises cromatográficas em camada delgada (CCD) analíticas para monitoramento das reações e acompanhamento da purificação dos produtos por cromatografia em coluna foram efetuadas em sílica gel GF₂₅₄ da Merck e em sílica gel TLC da Sorbent Technologies, suportadas sobre lâminas de alumínio. Os compostos foram visualizados por irradiação com lâmpada ultra-violeta (254 nm) e pulverizados com solução de H₂SO₄/anisaldeído/ácido acético/metanol (5:0,5:10:85), um revelador para terpenos, seguido de aquecimento em chapa.

8.2. Obtenção do hardwickato de metila (17)



Fórmula molecular: $C_{21}H_{30}O_3$

$[\alpha]_D = +121,5$ ($CHCl_3$, c 1,40)

MM = 330,5

A resina de óleo de copaíba comercial (46,5 g) contendo os ácidos diterpênicos foram inicialmente dissolvidos em éter etílico (150,0 mL) e a seguir foi feita uma extração ácido/base⁸¹ com solução aquosa de KOH 5% (4 x 50,0 mL). A fase aquosa foi acidificada com HCl até pH ~ 3 e em seguida extraída com éter etílico (4 x 60,0 mL). A fase etérea foi então lavada com solução saturada de NaCl até a neutralidade, seca com Na_2SO_4 e concentrada sob baixa pressão, rendendo 30,0 g de fração ácida.

Para esterificação da fração ácida utilizou-se o procedimento descrito por Ikan.⁸² Aos 30,0 g da fração ácida foram acrescentados uma solução básica contendo 6,1 g de NaOH em 118,0 mL de água destilada. A esta mistura foi acrescentada, sob agitação, 23,0 mL de sulfato de dimetila e deixou-se em refluxo sob agitação. Após 5 horas, acrescentou-se mais 10,0 mL de sulfato de dimetila e a reação foi deixada sob refluxo por um período de 16 horas.

O produto da reação foi submetido a extração com éter etílico (2 x 100,0 mL). A fase etérea foi extraída com solução de KOH 5% (2 x 100,0 mL), e a fração orgânica obtida foi lavada com solução saturada de NaCl até a neutralidade, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

A fração orgânica concentrada foi submetida a sucessivas cromatografias em coluna de sílica gel utilizando como sistema de eluentes: *n*-hexano, *n*-hexano/acetato de etila 0,5% e *n*-hexano/acetato de etila 1%, para purificação dos ésteres contidos nesta fração.

PARTE EXPERIMENTAL

O hardwickato de metila (17), 1,9 g, foi identificado através da análise dos dados espectroscópicos de IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C , comparando-se com os dados da literatura⁶⁰.

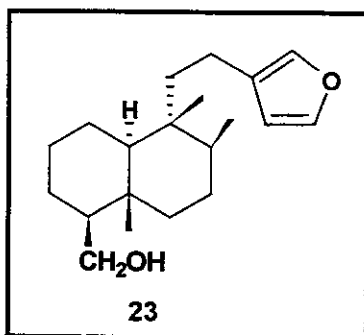
Dados espectroscópicos do composto 17:

IV (filme): 2953; 2871; 1714; 1501; 1434; 1251; 1197; 1063; 1024; 873; 786 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,76 (3H, s, Me-20); 0,83 (3H, d, J = 6,6 Hz, Me-17); 1,27 (3H, s, Me-19); 1,00 -1,80 (10H, m); 2,00 -2,40 (4H, m); 3,68 (3H, s, -OCH₃); 6,24 (1H, sl, H-14); 7,19 (1H, sl, H-16) e 7,34 (1H, sl, H-15).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 16,04 (CH₃, C-17); 17,59 (CH₂, C-1); 18,22 (CH₂, C-12); 18,32 (CH₃, C-20); 20,76 (CH₃, C-19); 27,22 (CH₂, C-2); 27,33 (CH₂, C-7); 35,94 (CH₂, C-6); 36,29 (CH, C-8); 37,64 (C₀, C-5); 38,62 (CH₂, C-11); 38,80 (C₀, C-9); 46,55 (CH, C-10); 51,13 (CH₃, C-21); 110,86 (CH, C-14); 125,46 (C₀, C-13); 136,65 (CH, C-3); 138,21 (CH, C-16); 142,32 (C₀, C-4); 142,53 (CH, C-15); 167,62 (C₀, C-18).

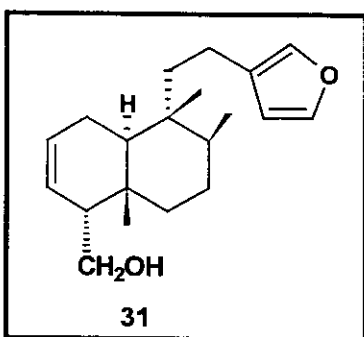
8.3. Obtenção dos compostos 23 e 31



Fórmula molecular: $C_{20}H_{32}O_2$

$[\alpha]_D = + 50,8$ ($CHCl_3$, c 2,46)

MM = 304,5



Fórmula molecular: $C_{20}H_{30}O_2$

MM = 302,5

Hardwickato de metila (17) (107,0 mg) foi dissolvido em 10,0 mL de *n*-propanol anidro e, em seguida, adicionado sódio metálico (641,0 mg) aos poucos. A mistura permaneceu em refluxo, sob agitação, durante 17 horas. Após este período acrescentou-se etanol, lentamente sob banho de gelo, até que todo o excesso de sódio fosse consumido. Foram adicionados 20,0 mL de água destilada à mistura e, em seguida, acidificada até pH ~ 1 com solução de HCl 1M e extraída com éter etílico. A fração etérea foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, rendendo 142,5 mg de material bruto. Este foi metilado com excesso de diazometano a 0 °C, e em seguida foi submetido à reação de redução com hidreto de lítio e alumínio. A uma suspensão de $LiAlH_4$ (32,8 mg) em 5,0 mL de éter etílico anidro, mantido a 0 °C, foi adicionado o produto de reação acima dissolvido em 12,0 mL de éter etílico anidro, gota a gota. Após o término da adição, o banho de gelo foi retirado e mantida a agitação à temperatura ambiente durante 40 minutos. Após este período, a reação foi tratada com éter etílico hidratado e em seguida adicionada uma solução de NaOH 10% até a destruição

PARTE EXPERIMENTAL

total do excesso de hidreto. A mistura foi filtrada e após evaporação do solvente, o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente *n*-hexano/acetato de etila 11%. Obteve-se o álcool **23** em 59% de rendimento, caracterizado anteriormente, e o composto **31** em 2,4% de rendimento.

Dados espectroscópicos do composto 23:

IV (filme): 3384; 2926; 2868; 1448; 1160; 1025; 873; 778 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,71 (3H, s, Me-20); 0,81 (3H, d, J = 6,6 Hz, Me-17); 0,83 (3H, s, Me-19); 1,00 –2,06 (16H, m); 2,12 –2,38 (2H, m); 3,27 (1H, dd, J = 7,9 Hz, J = 10,4 Hz); 3,84 (1H, dd, J = 2,6 Hz, J = 10,4 Hz); 6,24 (1H, sl, H-14), 7,25 (1H, sl, H-16) e 7,34 (1H, sl, H-15).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ: 15,13 (CH₃, C-19); 16,07 (CH₃, C-17); 18,09 (CH₂, C-12); 18,19 (CH₃, C-20); 21,48 (CH₂, C-1); 25,43 (CH₂, C-3); 26,91 (CH₂, C-2); 27,25 (CH₂, C-7); 36,46 (CH, C-8); 36,97 (C₀, C-5); 38,54 (CH₂, C-11); 38,82 (C₀, C-9); 63,59 (CH₂, C-18); 111,03 (CH, C-14); 125,75 (C₀, C-13); 138,39 (CH, C-16); 142,65 (CH, C-15).

Dados espectroscópicos do composto 31:

IV (Pastilha de KBr): 3402; 2963; 2930; 2872; 1460; 1160; 1025; 873; 778cm⁻¹.

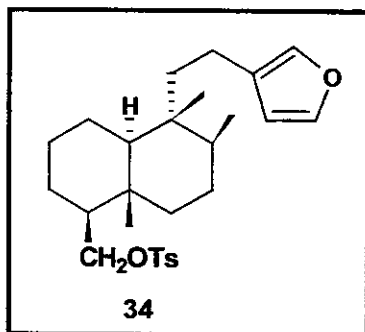
EM: m/z 302 [M⁺] (5), 207 (48), 189 (60), 123 (48), 96 (100), 55 (50).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,81 (3H, s, Me-20); 0,84 (3H, d, J = 6,2 Hz, Me-17); 0,97 (3H, s, Me-19); 1,20 –2,00 (14H, m); 2,12 –2,38 (2H, m); 3,71 (2H, sl)

5,60 (1H, m, H-2); 5,87 (1H, m, H-3); 6,25 (1H, sl, H-14), 7,19 (1H, sl, H-16) e 7,33 (1H, sl, H-15).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 15,99 (CH_3 , C-17); 18,22 (CH_3 , C-20); 18,22 (CH_2 , C-12); 22,91 (CH_3 , C-19); 23,58 (CH_2 , C-1); 27,09 (CH_2 , C-7); 29,77 (C_0 , C-5); 35,89 (C_0 , C-9); 36,62 (CH_2 , C-6); 37,33 (CH , C-8); 38,40 (CH_2 , C-11); 38,80 (CH , C-10); 52,41 (CH , C-4); 63,54 (CH_2 , C-18); 110,93 (CH , C-14); 125,56 (C_0 , C-13); 126,15 (CH , C-2); 129,31 (CH , C-3); 138,27 (CH , C-16); 142,51 (CH , C-15).

8.4. Obtenção do composto 34



Fórmula molecular: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}$

MM = 458,7

A uma solução do álcool **23** (151,7 mg) em 5,00 mL de piridina anidra, foram adicionados 593,2 mg de cloreto de tosila (cloreto de p-tolueno sulfonila), a 0 °C. Após retirar o banho, a reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por um período de 18 horas. Em seguida, adicionou-se éter etílico hidratado e a mistura foi lavada com solução de sulfato de cobre (5%) até remoção total da piridina. A fase etérea foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada, evaporada e cromatografada em coluna de sílica gel (eluída com sistema de solventes: *n*-hexano/acetato de etila 3%, *n*-hexano/acetato de etila 5% e *n*-hexano/acetato de etila 10%) para fornecer 62,9 mg do tosilato **34**, em 61% de rendimento.

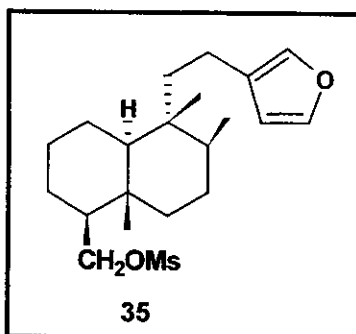
PARTE EXPERIMENTAL

Dados espectroscópicos do composto 34:

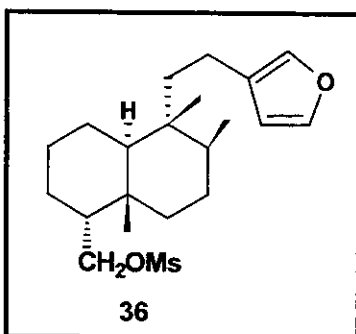
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,67 (3H, s, Me-20); 0,77 (3H, s, Me-19); 0,79 (3H, d, $J = 9,0$ Hz); 2,45 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 3,66 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 4,19 (1H, dd, $J_1 = 3,7$ Hz, $J_2 = 9,5$ Hz); 6,24 (1H, sl, H-14); 7,18 (1H, s, H-15); 7,35 (3H, $1\text{H}_{\text{furano}} + 2\text{H}_{\text{benzeno}}$); 7,78 (2H, d, $J = 8,4$ Hz).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 15,13 (CH_3 , C-19); 16,08 (CH_3 , C-17); 18,11 (CH_2 , C-12); 18,20 (CH_3 , C-20); 21,25 (CH_2 , C-1); 21,68 (CH_3 , Ar-Me); 25,26 (CH_2 , C-3); 26,44 (CH_2 , C-2); 27,04 (CH_2 , C-7); 36,34 (CH , C-8); 36,89 (C_0 , C-5); 38,43 (CH_2 , C-11); 38,80 (C_0 , C-9); 39,12 (CH_2 , C-6); 49,46 (CH , C-10); 50,50 (CH , C-4); 71,86 (CH_2 , C-18); 110,86 (CH , C-14); 125,43 (C_0 , C-13); 127,67 (CH , m-Ar); 129,63 (CH , Ac); 133,06 (C_0 , p-Ar); 138,19 (CH , C-16); 142,50 (CH , C-15); 144,40 (C_0 , CH_3/CO).

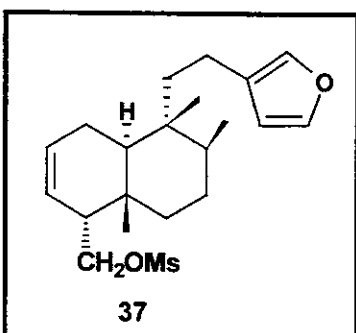
8.5. Obtenção dos compostos 35, 36 e 37

Fórmula molecular: $C_{21}H_{34}O_4S$

MM = 382,5

Fórmula molecular: $C_{21}H_{34}O_4S$

MM = 382,5

Fórmula molecular: $C_{21}H_{32}O_4S$

MM = 380,5

A uma mistura de 166,7 mg do álcool **23** em 16 mL de piridina anidra, foram acrescentados, gota a gota, 1,0 mL de cloreto de mesila e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente. Após 19 horas foram adicionados 25 mL de acetato de etila, e a mistura reacional foi lavada com solução de HCl 5% (3 x 30 mL) e com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 30 mL). Após secar a solução com $MgSO_4$ anidro, filtração e evaporação do solvente, o produto bruto foi submetido à separação por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se o seguinte sistema de eluentes: *n*-hexano/acetato de etila 10% e *n*-hexano/acetato

PARTE EXPERIMENTAL

de etila 11%. Obteve-se o mesilato **35** com 71% de rendimento, o mesilato **36** com 7% de rendimento e traços do composto **37**.

Dados espectroscópicos do composto 35:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : δ 0,71 (3H, s, Me-20), 0,82 (3H, d, $J = 6,7$ Hz, Me-17) e 0,87 (3H, s, Me-19); 1,00 –2,02 (15H, m); 2,10 - 2,38 (2H, m); 2,99 (3H, s, Me-S); 3,89 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 9,5$ Hz, $J_3 = 9,3$ Hz); 4,40 (1H, dd, $J_1 = 9,5$ Hz $J_2 = 3,7$ Hz); 6,25 (1H,sl, H-14); 7,20 (1H, sl, H-16) e 7,34 (1H, sl, H-15).

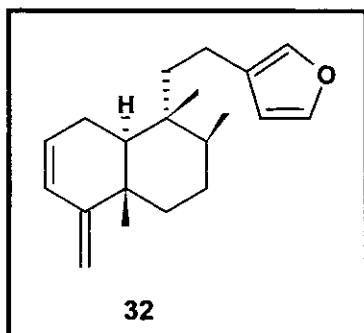
Dados espectroscópicos do composto 36:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : δ 0,72 (3H, s, Me-20), 0,83 (3H, d, $J = 6,2$ Hz, Me-17) e 1,11 (3H, s, Me-19); 1,18 –1,90 (15H, m); 2,20 - 2,40 (2H, m); 3,03 (3H, s, Me-S); 4,30 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 8,4$ Hz, $J_3 = 9,5$ Hz); 4,53 (1H, dd, $J_1 = 4,9$ Hz, $J_2 = 9,5$ Hz (1H); 6,27 (1H,sl, H-14); 7,27 (1H, sl, H-16) e 7,36 (1H, sl, H-15).

Dados espectroscópicos do composto 37:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : δ 0,74 (3H, s, Me-20), 0,84 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, Me-17) e 0,90 (3H, s, Me-19); 1,10 –2,10 (13H, m); 2,11 - 2,41 (2H, m); 3,01 (3H, s, Me-S); 3,91 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 9,2$ Hz); 4,43 (1H, dd, $J_1 = 3,7$ Hz $J_2 = 9,2$ Hz); 5,42 - 5,60 (1H, m, H-2); 5,65 – 5,86 (1H, m, H-3); 6,27 (1H,sl, H-14); 7,22 (1H, sl, H-16) e 7,36 (1H, sl, H-15).

8.6. Obtenção do composto 32



Fórmula molecular: C₂₁H₃₂O₄S

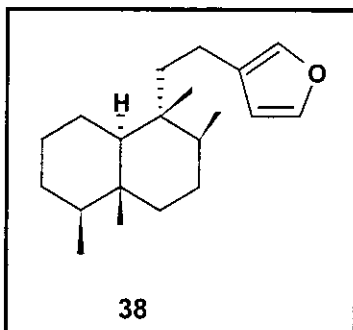
MM = 380,5

A uma solução de acetona contendo 44,8 mg de NaH a 0°C foram acrescentados uma solução do tosilato **34** (26,6 mg) em 3,00 mL de DMSO anidro. Esta mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por um período de ~ 14 horas. Em seguida a mistura reacional foi manipulada, acrescentando-se 20,0 mL de água destilada, seguida por extração com pentano (2 x 30,0 mL) e éter etílico (3 x 20,0 mL). A fração orgânica foi lavada com água destilada (2 x 30,0 mL), seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel, eluída no seguinte sistema de eluentes: *n*-hexano/acetato de etila nas percentagens de 0,25; 5 e 10%, obtendo-se uma mistura dos compostos **24** e **32** com rendimento de 19% e o álcool **23** com rendimento de 14%.

Dados espectroscópicos do composto 32:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,75 (3H, s, Me-20); 0,83 (3H, d, J = 5,9 Hz, Me-17); 1,06 (3H, s, Me-19); 1,10- 2,00 (12H, m); 2,02-2,39 (2H, m); 4,51 (2H, s, H-18); 6,23 (1H, sl, H-14); 7,25 (1H, sl, H-16) e 7,33 (1H, sl, H-15).

8.7. Obtenção do composto 38



Fórmula molecular: $C_{20}H_{32}O$

MM = 288,5

A uma solução do tosilato **34** (21,6 mg) em 5,00 mL de DMF anidro, foram acrescentados 34,5 mg de zinco tratado (zinco lavado com uma solução de HCl 1M, sob agitação por 1 minuto, lavado com água destilada até pH 7, etanol e éter etílico e seco na estufa) e 41,4 mg de NaI seco. A reação permaneceu sob agitação e refluxo durante um período de 16 horas. Em seguida acrescentou-se 20,0 mL de água destilada e extraiu-se com *n*-hexano (3 x 40 mL) e com éter etílico (2 x 40,0 mL). A fração orgânica foi lavada com água destilada e com solução saturada de NaCl, seca com $MgSO_4$, filtrada e evaporada. Após purificação do produto bruto por cromatografia em coluna de sílica gel eluída no seguinte sistema de solventes: *n*-hexano/acetato de etila 0,25% e *n*-hexano/acetato de etila 10%, obteve-se 5,5 mg do composto **38**, em 41% de rendimento.

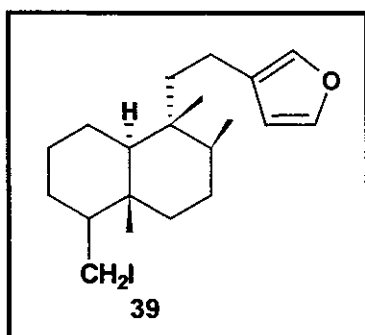
Dados espectroscópicos do composto 38:

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,71 (3H, s, Me-20), 0,74 (3H, d, $J = 6,2$ Hz); 0,78 (3H, s, Me-20) e 0,80 (3 H, d, $J = 6,6$, Hz); 0,90 –1,81 (15H, m); 2,00 -2,40 (2H, m); 6,25 (1H,sl, H-14), 7,19 (1H, sl, H-16) e 7,33 (1H, sl, H-15).

RMN ^{13}C (125,7 MHz, $CDCl_3$) δ : 13,22 (CH_3 , C-18); 15,14 (CH_3 , C-19); 16,16 (CH_3 , C-17); 18,10 (CH_2 , C-12); 18,22 (CH_3 , C-20); 21,52 (CH_2 , C-1); 27,37 (CH_2 , C-2); 27,41 (CH_2 , C-7); 30,79 (CH_2 , C-3); 36,60 (CH , C-8); 37,17 (C_o , C-5); 38,47

(CH₂, C-11); 38,75 (C₀, C-9); 39,33 (CH₂, C-6); 46,13 (CH, C-4); 49,79 (CH, C-10); 111,07 (CH, C-14); 125,90 (C₀, C-13); 138,37 (CH, C-16); 142,62 (CH, C-15).

8.8. Obtenção do composto 39



Fórmula molecular: C₂₀H₃₁OI

MM = 414,0

A uma solução do tosilato **34** (33,7 mg) em 6,00 mL de acetona anidra, foram adicionados 3677,6 mg de NaI. A reação permaneceu sob agitação e refluxo por 40 horas. Após esse período, o solvente foi evaporado e, em seguida, acrescentou-se 20,0 mL de água destilada e extraiu-se com éter etílico (4 x 30,0 mL). A fração etérea foi seca com MgSO₄, filtrada, evaporada e cromatografada em coluna de sílica gel eluída em *n*-hexano/acetato de etila 4% para fornecer 18,4 mg do iodeto **39** em 61% de rendimento.

Dados espectroscópicos do composto 39:

IV (filme): 2926; 2872; 1447; 1384; 1025; 873; 778; 599 cm⁻¹.

EM: m/z 414 [M⁺] (26), 319 (100), 191 (66), 149 (45), 123 (38), 96 (86), 81 (81), 67 (51), 55 (54).

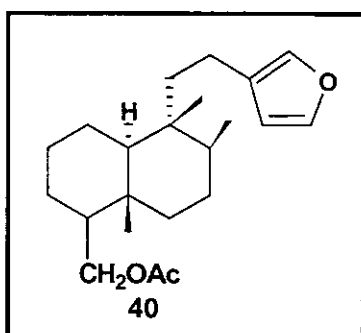
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,71 (3H, s, Me-20); 0,81 (3H, d, J = 6,6 Hz, Me-17); 0,81 (3H, s, Me-19); 1,00 –1,85 (15H, m); 2,00 -2,36 (2H, m); 2,79 (1H, dd, J₁

PARTE EXPERIMENTAL

= 9,5 Hz, $J_2 = 11,0$ Hz, H-18), 3,58 (1H, dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 9,5$ Hz, H-18), 6,24 (1H, sl, H-14), 7,19 (1H, sl, H-16) e 7,34 (1H, sl, H-15).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 11,20 (CH_2 , C-12); 13,87 (CH_3 , C-19); 16,81 (CH_3 , C-17); 18,24 (CH_2 , C-1); 18,28 (CH_3 , C-20); 21,65 (CH_2 , C-2); 26,83 (CH_2 , C-3); 27,31 (CH_2 , C-7); 28,27 (CH_2 , C-11); 36,55 (CH , C-8); 38,67 (CH_2 , C-6); 38,96 (CH_2 , C-18); 39,35 (C_0 , C-5); 39,51 (C_0 , C-9); 49,77 (CH , C-10); 55,35 (CH , C-4); 110,95 (CH , C-14); 125,56 (C_0 , C-13); 138,29 (CH , C-16); 142,56 (CH , C-15).

8.9. Obtenção do composto 40



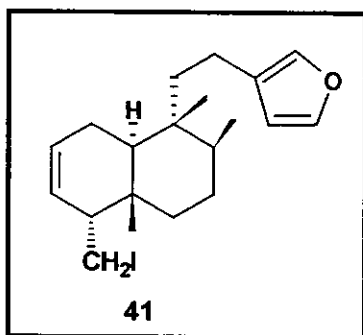
Fórmula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$

MM = 346,5

16,4 mg do iodeto **39** foram dissolvidos em 5,00 mL de piridina anidra. À esta solução foram adicionados 123,9 mg de AgOAc e a mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente durante 72 horas. O produto bruto foi filtrado à vácuo sobre Celite e, em seguida, adicionou-se éter etílico. A mistura reagente foi lavada com solução saturada de sulfato de cobre (CuSO_4) até remoção total da piridina e a fase etérea foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, eluída com o seguinte sistema de solventes: *n*-hexano/acetato de etila 0,25% e *n*-hexano/acetato de etila 4%, obteve-se 4,8 mg do acetato **40** em 35% de rendimento.

Dados espectroscópicos do composto 40:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,71 (3H, s, Me-20); 0,81 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, Me-17); 0,86 (3H, s, Me-19); 1,00 –1,85 (17H, m); 2,04 (3H, s , Me-grupo acetato); 2,10 -2,36 (2H, m); 3,73 (dd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J_1 = 3,7$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 6,25 (1H,sl, H-14), 7,19 (1H, sl, H-16) e 7,34 (1H, sl, H-15).

8.10. Obtenção dos composto 41

Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{OI}$

MM = 412,0

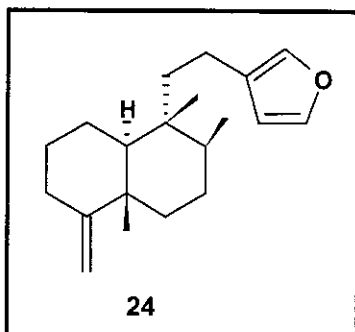
O álcool **23** (41,9 mg) foi dissolvido em 6,00 mL de benzeno anidro. Sobre esta mistura foram adicionados na sequência os seguintes reagentes: 94,5 mg de trifetilfosfina, 60,6 mg de imidazol e 101,3 mg de iodo. A mistura reacional foi deixada sob agitação a temperatura ambiente durante uma hora. Após esse período, o solvente foi evaporado e em seguida acrescentou-se 50,0 mL de éter etílico. O produto bruto da reação foi lavado com água destilada (3 x 20,0 mL), seco com MgSO_4 , filtrado, evaporado e cromatografado em coluna de sílica gel eluída em *n*-hexano, fornecendo uma mistura de 2,4 mg de compostos, dentre eles o composto **41**.

Dados espectroscópicos do composto 41:

EM: m/z 412 [M^+] (22), 317 (38), 123 (39), 95 (89), 81 (100), 67 (54), 55 (37).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 2,74-2,90 (m, H-18), 3,48-3,62 (m, H-18), 5,58-5,66 (1H, m, H-2), 5,74-5,84 (1H, m, H-3).

8.11. Obtenção do composto 24



Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{OI}$

$[\alpha]_{\text{D}}$ = - 20,0 (CHCl_3 , c 1,00)

MM = 286,5

18,4 mg do iodeto **39** foram dissolvidos em 6,00 mL de piridina anidra e, sobre esta solução, foram adicionados 101,2 mg de AgF. A reação permaneceu por 23 horas sob agitação a temperatura ambiente e, após este período, o produto bruto da reação foi filtrado em coluna de sílica gel, com uma camada superior de Celite e eluída com éter etílico. O solvente foi evaporado e o material foi submetido a cromatografia em coluna de sílica gel, eluída em *n*-hexano/ acetato de etila 0,25% e *n*-hexano/acetato de etila 6 %, obtendo-se 8,7 mg do composto **24**, com rendimento de 69%.

Dados espectroscópicos do composto 24:

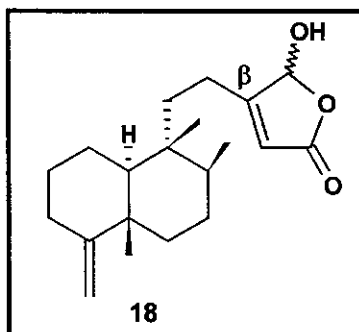
EM: m/z 286 [M^+] (10), 191 (82), 149 (45), 135 (29), 95 (100), 55 (24).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,75 (3H, s, Me-20); 0,82 (3H, d, J = 4,0 Hz, Me-17); 0,84 (3H, s, Me-19); 1,14- 1,94 (14H, m); 2,06-2,36 (2H, m); 4,51 (2H, s, H-18), δ 6,25 (1H, sl, H-14); 7,25 (1H, sl, H-16) e 7,33 (1H, sl, H-15).

RMN ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) δ : 16,08 (CH_3 , C-17); 18,10 (CH_3 , C-20); 18,10 (CH_2 , C-12); 20,87 (CH_3 , C-19); 21,74 (CH_2 , C-1); 27,51 (CH_2 , C-7); 28,70 (CH_2 , C-

2); 33,10 (CH₂, C-3); 36,69 (CH, C-8); 37,35 (CH₂, C-6); 38,41 (CH₂, C-11); 39,32 (C₀, C-9); 40,06 (C₀, C-5); 48,69 (CH, C-10); 102,50 (CH₂, C-18); 111,02 (CH, C-14); 125,74 (C₀, C-13); 138,35 (CH, C-16); 142,62 (CH, C-15); 160,66 (C₀, C-4).

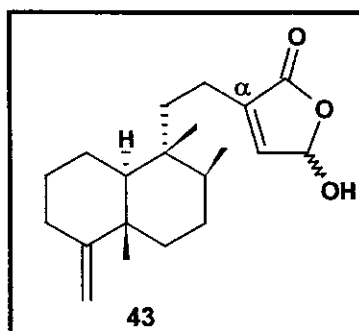
8.12. Obtenção dos compostos 18 e 43



Fórmula molecular: C₂₀H₃₀O₃

[α]_D = - 15,9 (CHCl₃, c 1,90)

MM = 318,1918



Fórmula molecular: C₂₀H₃₀O₃

MM = 318,1918

Foi preparada uma solução com 10,7 mg da olefina **24** dissolvidos em 25,0 mL de diclorometano. A seguir foi adicionada a esta solução rosa de bengala em quantidade catalítica (cerca de 0,9 mg) e 60 μL de diisopropiletilamina (DIPEA). A mistura reacional foi borbulhada com fluxo contínuo de oxigênio, mantida sob agitação a temperatura de -78°C (banho de gelo seco em acetona) e irradiada com lâmpada de halogênio por um período de 3 horas. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi submetido a cromatografia em coluna de sílica gel, eluída em *n*-hexano/acetato obtendo-se uma mistura dos compostos hidroxibutenolidos **18** e **43** numa proporção de 2:1 com rendimento de 71%.

PARTE EXPERIMENTAL

Dados espectroscópicos do composto 18:

IV (filme): 3407; 3291; 2923; 2856; 1725; 1640; 1153; 940; 894; 853 cm^{-1} .

EM (alta resolução): m/z 318,1918 [M^+] (5); 191,1679 (71); 163,1393 (21); 135,1113 (60); 95,0825 (100); 55,0528 (29).

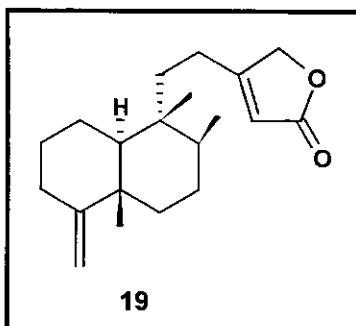
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,79 (3H, s, Me-20); 0,81 (3H, d, $J=5,9$ Hz, Me-17); 1,06 (3H, s, Me-19); 1,10-2,40 (16H, m), 4,51 (2H, d, $J=1,5$ Hz, H-18), 5,81 (1H, s, H-14); 5,98 (1H, s, H-16).

RMN ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) δ : 15,99 (CH_3 , C-17); 17,99 (CH_3 , C-20); 20,78 (CH_3 , C-19); 21,25 (CH_2 , C-1); 21,69 (CH_2 , C-12); 27,34 (CH_2 , C-7); 28,56 (CH_2 , C-2); 32,93 (CH_2 , C-3); 34,65 (CH_2 , C-11); 36,71 (CH , C-8); 37,18 (CH_2 , C-6); 39,23 (C_0 , C-9); 39,99 (C_0 , C-5); 48,67 (CH , C-10); 98,96 (CH , C-16); 102,77 (CH_2 , C-18); 116,99 (CH , C-14); 160,22 (C_0 , C-4); 170,39 (C_0 , C-13); 171,46 (C_0 , C-15);

Dados espectroscópicos do composto 43:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,00 (H-15); 6,73 (H-14); 4,44 (sl, H-18).

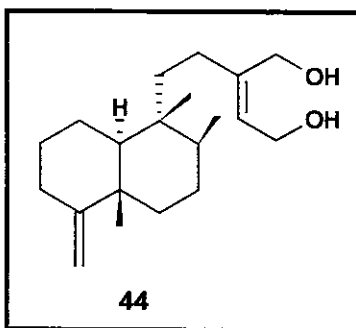
8.13. Obtenção dos compostos 19, 44 e 45



Fórmula molecular: $C_{20}H_{30}O_2$

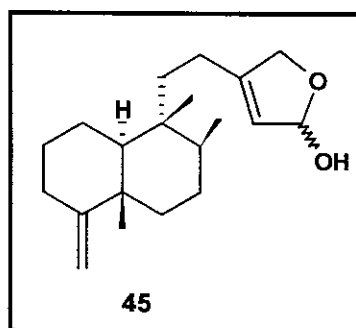
$[\alpha]_D = -2,7$ ($CHCl_3$, c 0,90)

MM = 302,2246



Fórmula molecular: $C_{20}H_{34}O_2$

MM = 306,2559



Fórmula molecular: $C_{20}H_{32}O_2$

MM = 304,2404

Foi preparada uma solução com 0,0290 g de $NaBH_4$ em 0,5 mL de MeOH (grau HPLC) e imediatamente sobre esta solução foram acrescentados 0,0180 g do composto hidroxibutenolido **18** dissolvidos em 2,5 mL de MeOH, a reação ficou sob agitação a temperatura ambiente por 4 horas. Após este período a reação foi neutralizada com 5 gotas de ácido fórmico e o solvente foi evaporado, obtendo-se assim uma mistura do diol **44** e do lactol **45**.

0,0218g de PCC foram dissolvidos em 0,3 mL de CH_2Cl_2 seco e sobre esta solução foram acrescentados a mistura dos compostos **44** e **45**, dissolvidos em 2,0 mL de CH_2Cl_2 . A reação ficou sob agitação a temperatura ambiente por 1 hora.

PARTE EXPERIMENTAL

O produto da reação foi submetido a uma coluna filtrante empacotada com sílica, com uma camada de 5 cm de alumina no topo, sendo eluída com éter etílico. O solvente foi evaporado e o produto bruto da reação foi submetido a cromatografia em coluna de sílica gel eluída com *n*-hexano/ acetato de etila 8%, obtendo a lactona **19** com rendimento global de 71%.

Dados espectroscópicos do composto 19:

IV (filme): 2927; 2866; 1779; 1635; 1449; 1382; 1167; 1023; 890 cm^{-1} .

EM (alta resolução): m/z 302,2245 [M^+] (9); 191,1738 (78); 135,1120 (73); 95,0812 (100); 55,0416 (49).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,80 (3H, s, Me-20); 0,83 (3H, d, $J = 6,2\text{Hz}$, Me-17); 1,07 (3H, s, Me-19); 1,10-1,98 (14H, m); 2,00-2,40 (2H, m); 4,53 (2H, d, $J=1,5\text{ Hz}$, H-18); 4,73 (2H, d, $J = 1,5\text{ Hz}$, H-16); 5,82 (1H, t, $J = 1,6\text{ Hz}$, H-14).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 16,12 (CH_3 , C-17); 18,07 (CH_3 , C-20); 20,87 (CH_3 , C-19); 21,86 (CH_2 , C-1); 22,31 (CH_2 , C-2); 22,31 (CH_2 , C-12); 27,41 (CH_2 , C-7); 28,70 (CH_2 , C-3); 36,81 (CH, C-8); 37,26 (CH_2 , C-6); 37,26 (CH_2 , C-11); 39,32 (C_0 , C-5); 40,06 (C_0 , C-9); 48,80 (CH, C-10); 73,07 (CH_2 , C-16); 102,81 (CH_2 , C-18); 114,89 (CH, C-14); 159,97 (C_0 , C-4); 170,87 (C_0 , C-13); 173,85 (C_0 , C-15).

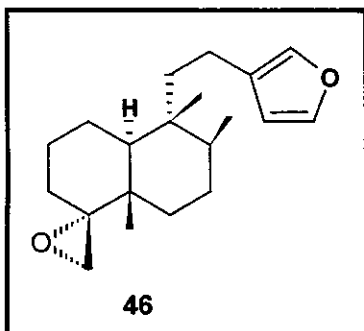
Dados espectroscópicos do composto 44:

EM (alta resolução): m/z 306,2559 [M^+] (10).

Dados espectroscópicos do composto 45:

EM (alta resolução): m/z 304,2404 [M^+] (10).

8.14. Obtenção do composto 46



Fórmula molecular: $C_{20}H_{30}O_2$

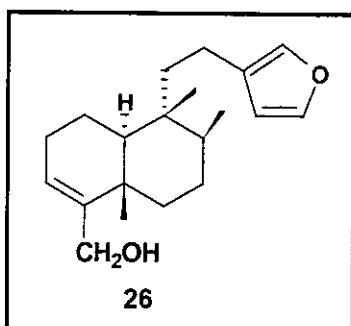
MM = 302,2

A olefina **24** (0,0303 g) foi diluída em 5 mL de CH_2Cl_2 seco e, em seguida, esta solução foi resfriada à $-40\text{ }^{\circ}C$ (banho acetonitrila/ CO_2) e sobre ela foram acrescentados 0,1217g de aMCPB. Após 15 minutos, o banho foi retirado e deixou-se a reação atingir a temperatura ambiente, sob agitação, em um período de 1 hora. O produto bruto foi manipulado, lavando-o sucessivamente com solução 10% de Na_2CO_3 e solução saturada de NaCl. A fração orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e evaporada. O produto foi submetido a cromatografia em coluna de sílica gel eluída com *n*-hexano/acetato de etila 2%, fornecendo uma mistura do composto **46** com aMCPB.

Dados espectroscópicos do composto 46:

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,72 (3H, s, Me-20); 0,79 (3H, d, $J = 6,2\text{ Hz}$, Me-17); 1,10 (3H, s, Me-19); 2,35 (1H, d, $J = 2,4\text{ MHz}$, H-18), 2,78 (1H, d, $J = 4,5\text{ MHz}$, H-18); 6,25 (1H, sl, H-14); 7,19 (1H, sl, H-15); 7,33 (1H, sl, H-16).

8.15. Obtenção do composto 26



Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$

$[\alpha]_{\text{D}} = + 38,4$ (CHCl_3 , c 1,56)

MM = 302,2240

0,2634 g do éster **17** foram dissolvidos em 9,0 mL de tolueno anidro. Esta solução foi resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e a seguir foram acrescentados, gota a gota, 1,2 mL de hidreto de diisobutil alumínio (1,5 mol/L). Após a adição do reagente, o banho de resfriamento foi removido e a mistura foi agitada por 1 hora a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Soluções aquosas de cloreto de amônio (8 mL) e ácido clorídrico diluído (1%) foram sucessivamente adicionados e a mistura ficou sob agitação por 14 horas. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com éter etílico (4 x 30 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com solução saturada de NaCl até pH neutro, secada com MgSO_4 anidro, filtrada e evaporada. O produto bruto foi submetido a uma filtração em coluna de sílica gel, usando-se o sistema de eluentes *n*-hexano/acetato de etila nas polaridades crescentes de 8, 10, 15 e 50%, fornecendo o composto **26** em 47% de rendimento.

Dados espectroscópicos do composto 26:

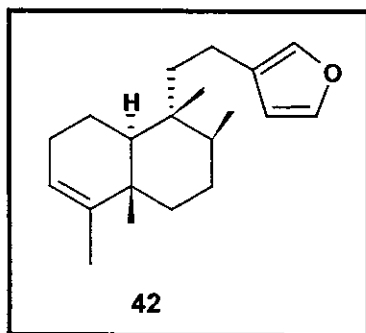
IV (filme): 3340; 2934; 2870; 1714; 1455; 1384; 1025; 873; 599 cm^{-1} .

EM (alta resolução): m/z 302,2240 [M^+] (12); 271,1988 (21); 189,1578 (100); 105,0675 (42); 95,0700 (75); 81,0426 (96); 55,0440 (31).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,76 (3H, s, Me-20); 0,85 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, Me-17); 1,09 (3H, s, Me-19); 1,20 -1,80 (11H, m); 2,00 -2,40 (4H, m); 4,10 (2H, sl, H-18); 5,58 (1H, sl, H-3); 6,26 (1H, sl, H-14); 7,20 (1H, sl, H-16); 7,35 (1H, sl, H-15).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 16,07 (CH_3 , C-17); 18,29 (CH_2 , C-1); 18,29 (CH_2 , C-12); 18,32 (CH_3 , C-20); 21,43 (CH_3 , C-19); 26,63 (CH_2 , C-2); 27,33 (CH_2 , C-7); 36,34 (CH , C-8); 36,37 (CH_2 , C-6); 37,85 (C_0 , C-5); 38,61 (CH_2 , C-11); 38,77 (C_0 , C-9); 46,32 (CH , C-10); 62,92 (CH_2 , C-18); 110,93 (CH , C-14); 121,91 (CH , C-3); 125,62 (C_0 , C-13); 138,24 (CH , C-16); 142,53 (CH , C-15); 147,79 (C_0 , C-4).

8.16. Obtenção do composto 42



Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$

MM = 286,5

0,0244 g do álcool **26** foram dissolvidos em 5 mL de diglima anidra, esta solução foi resfriada a 0 °C. Em seguida, 153,5 mg de NiCl_2 foram adicionados, seguido então pela adição de 117,0 mg de NaBH_4 , ocorrendo a formação imediata de um precipitado preto de borato de níquel. Após, o banho de gelo foi retirado e a mistura permaneceu sob agitação por um período de 16 horas. Lavou-se então o produto bruto da reação com CH_2Cl_2 . A solução orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, evaporada e submetida a cromatografia em coluna de sílica gel, sendo que as frações foram coletadas em *n*-hexano/acetato de etila nas polaridades 0,2, 15 e 16%, fornecendo o composto **42** em 24% de rendimento, com recuperação do material de partida de 36%.

Dados espectroscópicos do composto 42:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,73 (3H, s, Me-20); 0,81 (3H, d, $J = 6,2$ Hz, Me-17); 1,00 (3H, s, Me-19); 1,10 – 1,80 (10H, m); 1,54 (3H, sl, Me-18); 1,90 – 2,40 (4H, m); 5,18 (1H, sl, H-3), 6,24 (1H, sl, H-14), 7,18 (1H, sl, H-16) e 7,32 (1H, sl, H-15).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 16,15 (CH_3 , C-17); 18,11 (CH_3 , C-18); 18,25 (CH_2 , C-1); 18,37 (CH_3 , C-20); 18,40 (CH_2 , C-12); 20,03 (CH_3 , C-19); 26,96 (CH_2 , C-2); 27,59 (CH_2 , C-7); 36,36 (CH, C-8); 36,91 (CH_2 , C-6); 38,23 (C_0 , C-5); 38,61 (CH_2 , C-11); 38,77 (C_0 , C-9); 46,49 (CH, C-10); 110,98 (CH, C-14); 120,35 (CH, C-3); 125,73 (C_0 , C-13); 138,24 (CH, C-16); 142,50 (CH, C-15); 144,36 (C_0 , C-4).

9. Referências Bibliográficas

1. Thomson, R. H., *The Chemistry of Natural Products*, Blackie Academic & Professional, London, **1994**, 124-128.
2. Dev, S., Misra, R. *CRC Handbook of Terpenoids*, **1**, CRC Press, Boca Raton, Florida, **1995**, 10.
3. Newman, A. A. , *Chemistry of Terpenes and Terpenoids*, Academic Press., London, **1972**, 155-156.
4. Tanaka, C. M. A.; *Constituintes Químicos de Cinco Espécies de Echinodorus e Avaliação do Beta-pineno como Substrato para Obtenção de Quirons Mais Elaborados*. Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, **2000**.
5. Hagiwara, H., Inome, K., Uda, H. **A Total Synthesis of Antibacterial Clerodane, 16-hydroxycleroda-3,13(14)Z-dien-15,16-olide**. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1995**, 757-764.
6. Liu, H. J.; Shia, K. S.; Han, Y.; Sun, D. **Synthetic Studies on Clerodane Diterpenoids. The Total Synthesis of ($\pm$)-2-oxo-5 α ,8 α -13,14,15,16-tetranorclerod-3-en-12-oic Acid**. *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 645-647.
7. Hanson, J. R. **Diterpenoids**. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17,165-174.
8. Hanson, J. R. **Diterpenoids**. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 88-94.
9. Hanson, J. R. **Diterpenoids**. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19,125-132.
10. Liu, W. C.; Liao C. C. **A New and Highly Stereoselective Approach to cis-Clerodanes**. *Synlett* **1998**, 8, 912-913.
11. Boukouvalas, J.; Lachance, N. **A Mild, Efficient and General Method for the Synthesis of Trialkylsilyl (Z)-4-Oxo-2-alkenoates and γ - Hydroxybutenolides**. *Synlett* **1998**, 1, 31-32.
12. Zhao, G., Jung, J.H., Smith, D.L., Wood, K.V., McLaughlin, J.L. **Cytotoxic Cleroane Diterpenes from *Polyalthia longifolia***. *Planta Med.*, **1991**, 57, 380-383.
13. Habtemariam, S. **Cytotoxicity of Diterpenes from *Premna schimperi* and *Premna oligotricha***. *Planta Med.* **1995**, 61, 368-369.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

14. de la Torre, M. C., Garcia I., Sierra M. A. **An Approach to Furolabdanes and Their Photooxidation Derivatives from R-(+)-Sclareolide.** *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65, 661-668.
15. Pott, B. C. M.; Faulkner, D. J.; Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. **Chemical Mechanism of Inactivation of Bee Venom Phospholipase A₂ by the Marine Natural Products Manoalide, Luffariellolide, and Scalaradial.** *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5093-5100.
16. Rashid, M.A., Hossain, M.A., Hasan, C.M., Reza, M.S. **Antimicrobial Diterpenes from *Polyalthia longifolia* var. *pendulla* (Annonaceae).** *Phytother. Res.*, **1996**, 10, 79-81.
17. Habtemariam, S., Gray, A.I., Waterman, P.G. **Antibacterial Diterpenes from the Aerial Parts of *Premna oligotricha*.** *Planta Med.*, **1992**, 58, 109-110.
18. Sullivan, B.; Faulkner, J. **An Antimicrobial Sesterterpene from a Palauan Sponge.** *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 907-910.
19. Gunasekera, S. P.; McCarthy, P. J.; Kelly-Borges, M. **Dysidiolide: A Novel Protein Phosphatase Inhibitor from the Caribbean Sponge *Dysidea etheria* de Laubenfels.** *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8759-8760.
20. Katsumura, S.; Hori, K.; Fujiwara, S.; Isoe, S. **Regioespecific Synthesis of γ -Hydroxybutenolide. Photosensitized Oxygenation of Substituted 2-Trimethylsilylfuran.** *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4625-4628.
21. Kernan, M.R., Faulkner, D.J. **Regioselective Oxidation of 3-Alkylfurans to 3-Alkyl-4-hydroxybutenolides.** *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2773-2776.
22. Bury, P.; Hareau, G.; Kocienski, P. **Two Syntheses of Manoalide via Heteroatom-Assisted Alkyne Carbometallation.** *Tetrahedron* **1994**, 50, 8793-8808.
23. Soriente, A.; De Rosa, M.; Scettri, A.; Sodano, G. **A New Approach to Pyranofuranones, Advanced Intermediates for the Synthesis of Manoalide, Cacospongionolides and their Analogues.** *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8007-8010.

24. Katsumura, S.; Fujiwara, S.; Isoe, S. **Total Synthesis of Manoalide and Seco-Manoalide.** *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5827-5830.
25. de Silva, E. D.; Scheuer, P. J. **Manoalide, an Antibiotic Sesterterpenoid from the Marine Sponge *Luffariella variabilis* (Polejaeff).** *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1611-1614.
26. Garst, M. E.; Tallman, E. A.; Bonfiglio, J. N.; Harcourt, D.; Ljungwe, E. B.; Tran, A. **Total Synthesis of Manoalide.** *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4533-4536.
27. Katsumura, S.; Fujiwara, S.; Isoe, S. **Highly Efficient Total Synthesis of Manoalide and Seco-Manoalide via Pd(0) Catalyzed Coupling of Allylhalide with CO and 2-silyl-4-stannylfuran.** *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1173-1176.
28. De Rosa, M.; Giordano, S.; Scettri, A.; Sodano, G.; Soriente, A.; Pastor, P. G.; Alcaraz, M. J.; Payá, M. **Synthesis and Comparison of the Antiinflammatory Activity of Manoalide and Cacospongionolide B Analogues.** *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3232-3238.
29. Jacobs, R. S.; Culver, P.; Langdon, R. O'Brien, T.; White, S. **Some Pharmacological Observations on Marine Natural Products.** *Tetrahedron* **1985**, 41, 981-984.
30. Miyaoka, H.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. **Synthesis of Marine Sesterterpenoid Dysidiolide.** *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 911-914.
31. Miyaoka, H.; Kajiwara, Y.; Hara, Y.; Yamada, Y. **Total Synthesis of Natural Dysidiolide.** *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1429-1435.
32. Corey, E. J.; Roberts, B. E. **Total Synthesis of Dysidiolide.** *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12425-12431.
33. Boukouvalas, J.; Cheng, Y. X.; Robichaud, J. **Total Synthesis of (+)-Dysidiolide.** *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 228-229.
34. Brohm, D.; Philippe, N.; Metzger, S.; Bhargava, A.; Muller, O.; Lieb, F.; Waldmann, H. **Solid-Phase Synthesis of Dysidiolide-Derived Protein Phosphatase Inhibitors.** *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13171-13178.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

35. Miyaoka, H.; Yamada, Y. **Total Synthesis of Bioactive Marine Terpenoids.** *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 203-222.
36. Piers, E.; Wai, J. S. M. **Total Synthesis of the Sesterterpenoid ($\pm$) Palauolide.** *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1342-1343.
37. Piers, E.; Wai, J.S.M. **Stereoselective Total Synthesis of the Marine Sesterterpenoid ($\pm$)-palauolide.** *Can. J. Chem.*, **1994**, 72, 146-157.
38. Phadnis, A.P., Patwardhan, S.A., Dhaneshwar, N.N., Tavale, S.S., Row, T.N.G. **Clerodane Diterpenoids from *Polyalthia longifolia*.** *Phytochemistry* **1988**, 27, 2899-2901.
39. Chakrabarty, M., Nath, A.C. **A New Clerodane-type Butenolide Diterpene from the Bark of *Polyalthia longifolia*.** *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 256-258.
40. Hara, N., Asaki, H., Fujimoto, Y., Gupta, Y.K., Siongh, A.K., Sahai, M. **Clerodane and *Ent*-halimane Diterpenes from *Polyalthia longifolia*.** *Phytochemistry* **1995**, 38, 189-194.
41. Kijjoa, A., Pinto, M.M.M., Herz, W. **16-Hydroxy-3,13Z-kolavadien-16,15-olide from *Polyalthia viridis*.** *Planta Med.* **1989**, 55, 205-206.
42. Kijjoa, A., Pinto, M.M.M., Pinho, P.M.M., Tantisewie, B., Herz, W. **Clerodane derivatives from *Polyalthia viridis*.** *Phytochemistry* **1990**, 29, 653-655.
43. Kijjoa, A., Pinto, M.M.M., Pinho, M.M., Herz, W. **Clerodanes from *Polyalthia viridis*.** *Phytochemistry* **1993**, 34, 457-460.
44. Ma, X., Lee, I.-S., Chai, H.-B., Farnsworth, N.R., Soejarto, D.D., Cordell, G.A., Pezzuto, J.M., Kinghorn, A. D. **Cytotoxic Clerodane Diterpenes from *Polyalthia barnesii*.** *Phytochemistry* **1994**, 37, 1659-1662.
45. Hao, X. -J., Yang, X. -S., Zhang, Z., Shang, L.-J. **Clerodane Diterpenes from *Polyalthia cheliensis*.** *Phytochemistry* **1995**, 39, 447-448.
46. Bohlmann, F., Zdero, C., Gupta, R. K., King, R.M., Robinson, H. **Diterpenes and Tetranorditerpenes from *Acritopappus* species.** *Phytochemistry*, **1980**, 19, 2695-2705.

47. Wijerathne, E.M.K., da Silva, L.B., Tezuka, Y., Kikuchi, T. **Clerodane Diterpenoids from *Cyathocalyx zeylanica*. *Phytochemistry* 1995, 39, 443-445.**
48. Hasan, C.M., Islam, M. O., Rashid, M. A. **Clerodane Diterpene from *Polyalthia longifolia* var. *pendulla*. *Pharmazie*, 1995, 50, 227-228.**
49. Costa, M., Tanaka, C.M.A., Imamura, P.M., Marsaioli, A.J. **Isolation and Synthesis of a New Clerodane from *Echinodorus grandiflorus*. *Phytochemistry* 1999, 50, 117-122.**
50. Para uma síntese similar de um diterpeno hidroxibutenolido ver: (a) Imamura, P.M., Costa, M. **Synthesis of 16,18-Dihydroxycleroda-3,13Z-dien-16,15-olide, (+)-16-Hydroxycleroda-3,13Z-dien-16,15-olide, and (-)-Hydroxyhalima-5(10),13-dien-16,15-olide from (+)-Hardwickiic Acid., *J. Nat. Prod.* 2000, 63, 1623-1625.**
51. Meyer B. N., Ferrigni N. R., Putnam J. E., Jacobsen L. B., Nichols D. E., McLaughlin J. L. **Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plant Constituents. *Planta Med.*, 1982, 45, 31-34.**
52. Veiga Jr., V. F., Patitucci, M. L., Pinto, A. C. **Controle de Autenticidade de Óleos de Copaíba Comerciais por Cromatografia Gasosa de Alta Resolução. *Química Nova*, 1997, 20, 612-615.**
53. Veiga Jr., V. F., Pinto, A. C. **O Gênero *Copaifera* L. *Química Nova*, 2002, 25, 273-286.**
54. Corrêa, P. M. *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas*. Imprensa Nacional, Rio de Janeiro, 1984, 2, 370-375.
55. Spanevello, R.A., Vila, A.J. **7- α -acetoxyhardwickiic Acid: A Furanoid Clerodane. *Phytochemistry*, 1994, 35, 537-538.**
56. Misra, R.; Pandey, R. C.; Dev, S. **The Chemistry of the Oleo Resin from *Hardwickia pinnata*: A Series of New Diterpenoids. *Tetrahedron Lett.*, 1964, 3751-3759.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

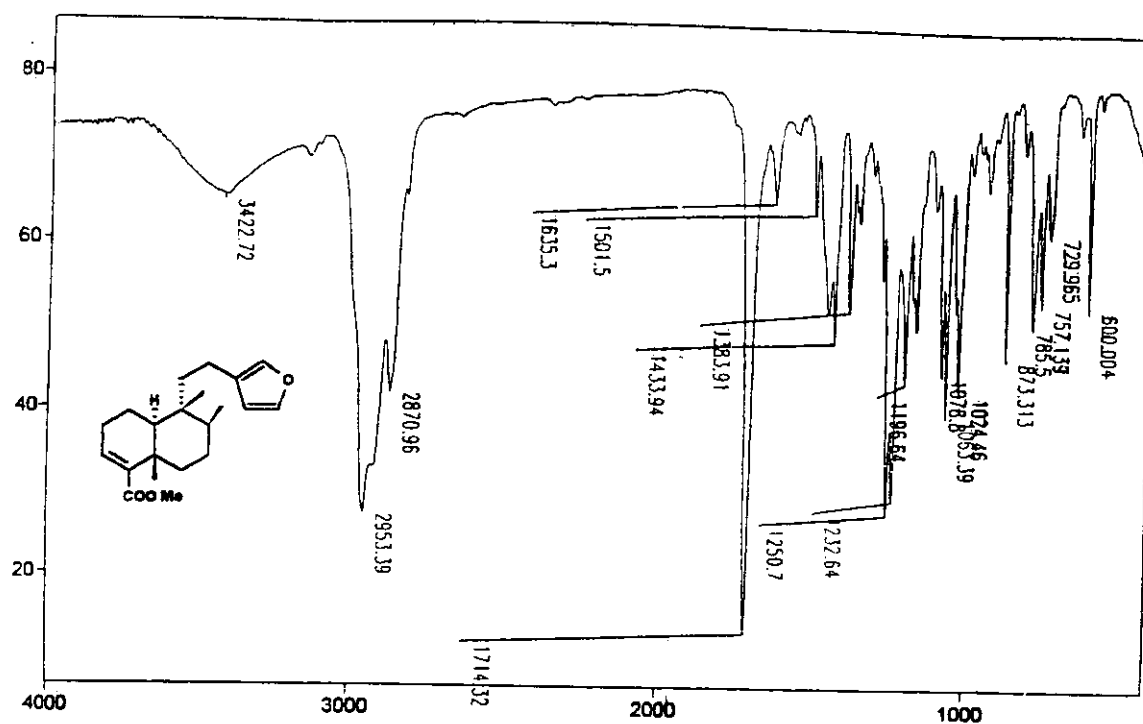
57. Misra, R., Pandey, R. C.; Dev, S. **Higher Isoprenoids – VIII. Diterpenoids from the Oleoresin of *Hardwickia pinnata* Part 1: Hardwickiic Acid.** *Tetrahedron*, **1979**, 35, 2301-2310.
58. Cocker, W.; Moore, A. L.; Pratt, A. C. **Dextrorotatory Hardwickiic Acid. An Extractive of *Copaifera officinalis*.** *Tetrahedron Lett.* **1965**, 1983-1985.
59. Costa, M. – *Síntese de Terpenos com Esqueleto $\Delta^{5(10)}$ – octalina e de Diterpenos Hidroxibutenolidos e Estudo de RMN ^{13}C de Clerodanos.* Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, **1997**.
60. Costa, M., Fujiwara F. Y., Imamura, P.M. **Assignment of ^{13}C NMR Data of Methyl (+)- hardwickiate and Its Derivatives.** *Magn. Reson. Chem.*, **1998**, 36, 542-544.
61. Ferrari, M., Pelizzoni, F., Ferrari, G. **New Diterpenoids with Clerodane Skeleton.** *Phytochemistry*, **1971**, 10, 3267-3269.
62. Hudlicky, T., Sinai-Zingde G., Natchus M. G. **Selective Reduction of α,β - Unsaturated Esters in the Presence of Olefins.** *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5287-5290.
63. Costa, M., Perles, E. C., Fujiwara, F. Y., Imamura, P. **Synthesis of Methyl Dihydrohardwickiate and its C-4 Epimer. Structural Amendment of Natural Crolechinic Acid.** *Phytochemistry*, **2000**, 53, 851-854.
64. Stretwieser, A., Heathcock C. H., Kosower E. M., *Introduction to Organic Chemistry*, Macmillan Publishing Company, 4^a Edição, New York, **1992**.
65. Lunardi, I. – *Síntese do Sesterterpeno Hyrtiosal a Partir do Ácido Copálico. Determinação da Configuração Absoluta do Produto Natural.* Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, **2002**.
66. Mori, K., Komatsu, M. **Synthesis and Absolute Configuration of Zonarol, a Fungitoxic Hydroquinone from the Brown Seaweed *Dictyopteris zonarioides*.** *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1986**, 95, 771-781.
67. (a) Geenevasen, J. A. J., Cerfontain, H. **1,3,5-Hexatriene Photochemistry. The Photo-isomerization of (Z)-3-(6',6'-dimethyl-2'-methylenecyclohexylidene)-1-propene.** *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1988**,

- 107, 631-634. (b) Barrero, A. F., Alvarez-Manzaneda, E. J., Chahboun, R., González Díaz, C. **New Routes Toward Drimanes and nor-Drimanes from (-)- Sclareol.** *Synlett*, **2000**, 11, 1561-1564.
68. Hendricksson, J. B., Cram, D. J., Hammond, G. S. *Organic Chemistry*, McGraw-Hill Book Company, New York, **1970**, 330-332.
69. Fujimoto, Y., Tatsuno, T. **A Novel Method for Reductive Removal of Tosyloxy and Mesyloxy Groups.** *Tetrahedron Lett.* **1976**, 37, 3325-3326.
70. Ling, T., Chowdhury C., Kramer, B. A, Vong, B. G., Palladino M. A, Theodorakis E. A. **Enantioselective Synthesis of the Antiinflammatory Agent (-)- Acanthoic Acid.** *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 8843-8853.
71. Horton, D., Weckerle, W. **A Preparative Synthesis of 3-amino-2,3,6-trideoxy-L-lyxo-hexose (Daunosamine) Hydrochloride from D-mannose.** *Carbohydr. Res.*, **1975**, 44, 227-240.
72. Rosso, C. R. S. *Síntese de Feromônios Frontalina e exo-Brevicomina.* Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, UNICAMP, **1998**.
73. Edwards, M. P., Ley, S. V., Lister, S. G., Palmer, B. D., Williams, D. J. **Total Synthesis of the Ionophore Antibiotic X-14547A (Indanomycin).** *J. Org. Chem*, **1984**, 49, 3503-3516.
74. (a) Siddiqui, S., Faizi, S., Mahmood, T., Siddiqui, B. S. **Two New Insect Growth Regulator Meliacins from *Azadirachta indica* A. Juss (Meliaceae).** *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1021-1025. (b) Siddiqui, B. S., Ghiasuddin, Faizi, S., Rasheed, M. **Triterpenoids of the Fruit Coats of *Azadirachta indica*.** *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 1006-1009. (c) Rodríguez, B., de la Torre, M. C., Bruno, M., Piozzi, F., Vassallo, N., Cirimina, R., Servettaz, O. **A Neo-clerodane Diterpenoid from *Teucrium asiaticum*.** *Phytochemistry*, **1997**, 45, 383-385. (d) Siddiqui, S., Faizi, S., Mahmood, T., Siddiqui, B. S. **Margosinolide and Isomargosinolide, Two New Tetranortriterpenoids from *Azadirachta indica* A. Juss (Meliaceae).** *Tetrahedron*, **1986**, 42, 4849-4856.

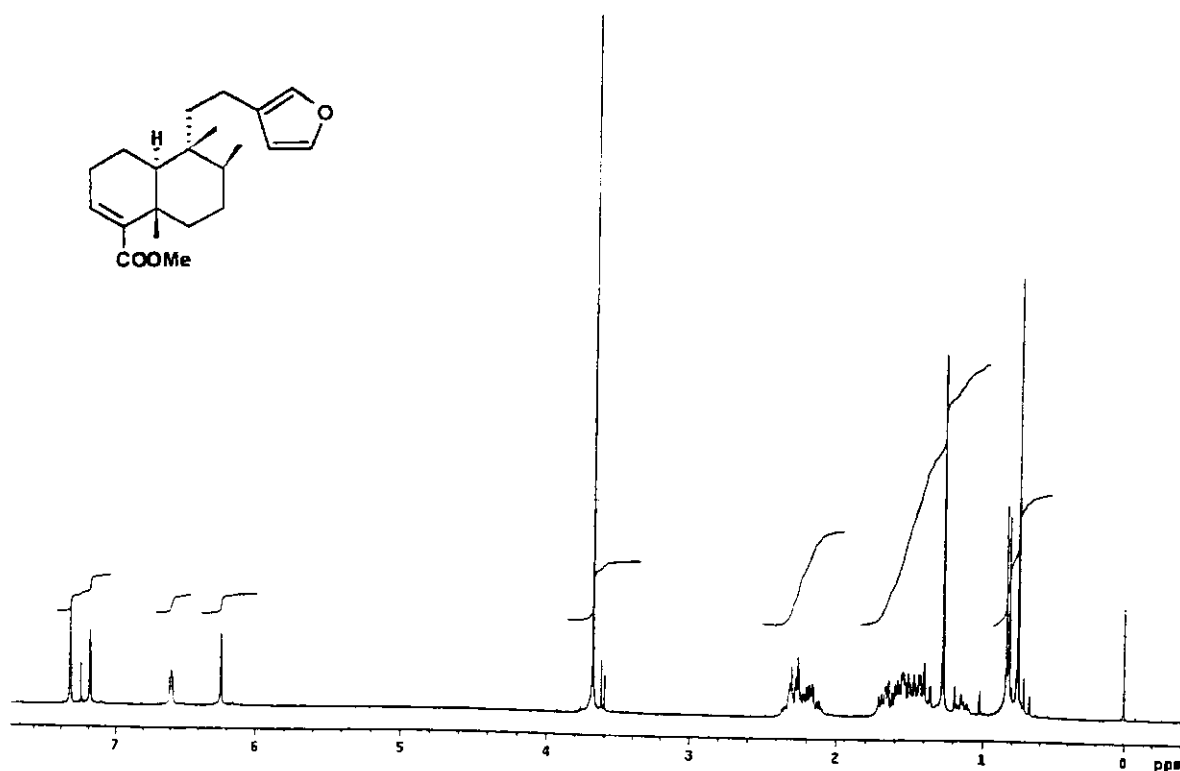
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

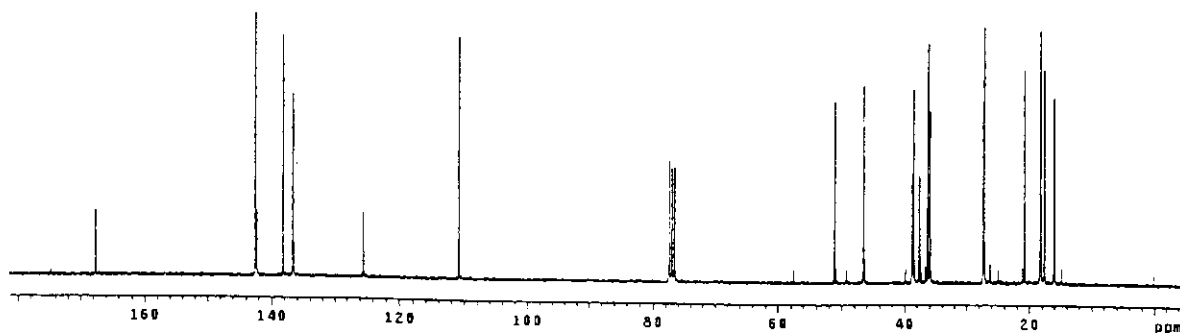
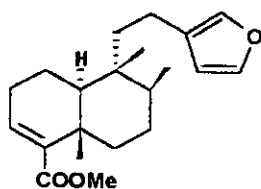
75. Corey, E. J., Suggs, J. W. **Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent for Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds.** *Tetrahedron Lett.* **1975**, 31, 2647-2650.
- 76.(a) Sarma, D. N., Sharma, R. P. **Reductive Removal of Allylic Functional Groups by Nickel Boride.** *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2581-2584. (b) Sarma, D. N., Sharma, R. P. **Nickel Boride Reductive Cleavage of Allylic Trimethylsilyl Ethers.** *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 371-372.
77. Braz-Filho, R. **Química de Produtos Naturais: Importância, Interdisciplinaridade, Dificuldades e Perspectivas. A Peregrinação de um Pacatubano.** *Química Nova*, **1994**, 17, 405-421.
78. McLaughlin, J. L., Colman-Saizarbitoria, T., Anderson, J. E. **Tres Bioensayos Simples para Quimicos de Productos Naturales.** *Rev. Soc. Venezolana Quim.*, **1995**, 18, 13-18.
79. Colegate, S. M., Molyneux, R. J. *Bioactive Natural Products – Detection, Isolation and Structural Determination.*, CRC Press, Boca Raton, Florida, **1993**, Capítulo 18, 441-456.
80. Perrin, D. D., Armarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, New York, Pergamon Press, **1980**.
81. Nunes, F.M.N. – *Síntese do ent-ambrox e de derivados odoríferos de âmber gris e estudo sobre a síntese do ent-peruol.* Tese de Mestrado, Instituto de Química, UNICAMP, **1994**.
82. Ikan, R., *Natural Products – A laboratory guide*, Israel Universities Press, Jerusalem, **1981**, 194.

10. ESPECTROS

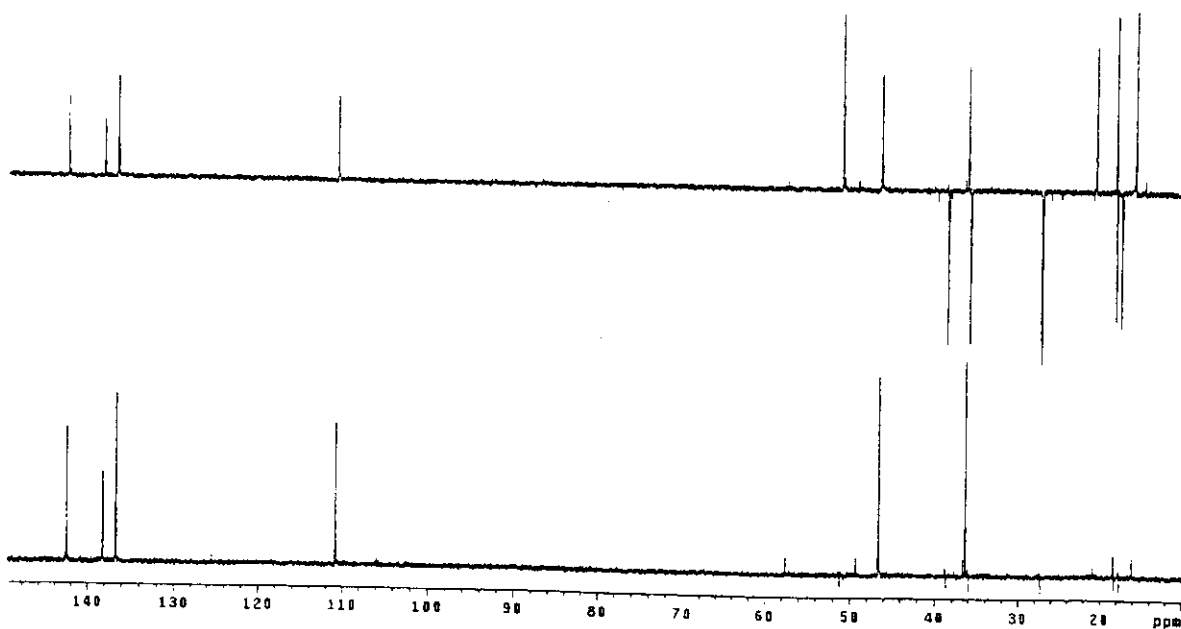
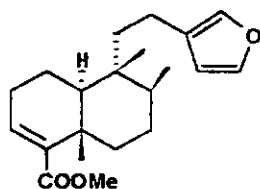


E-1. Espectro no IV (filme) do hardwickato de metila (17).

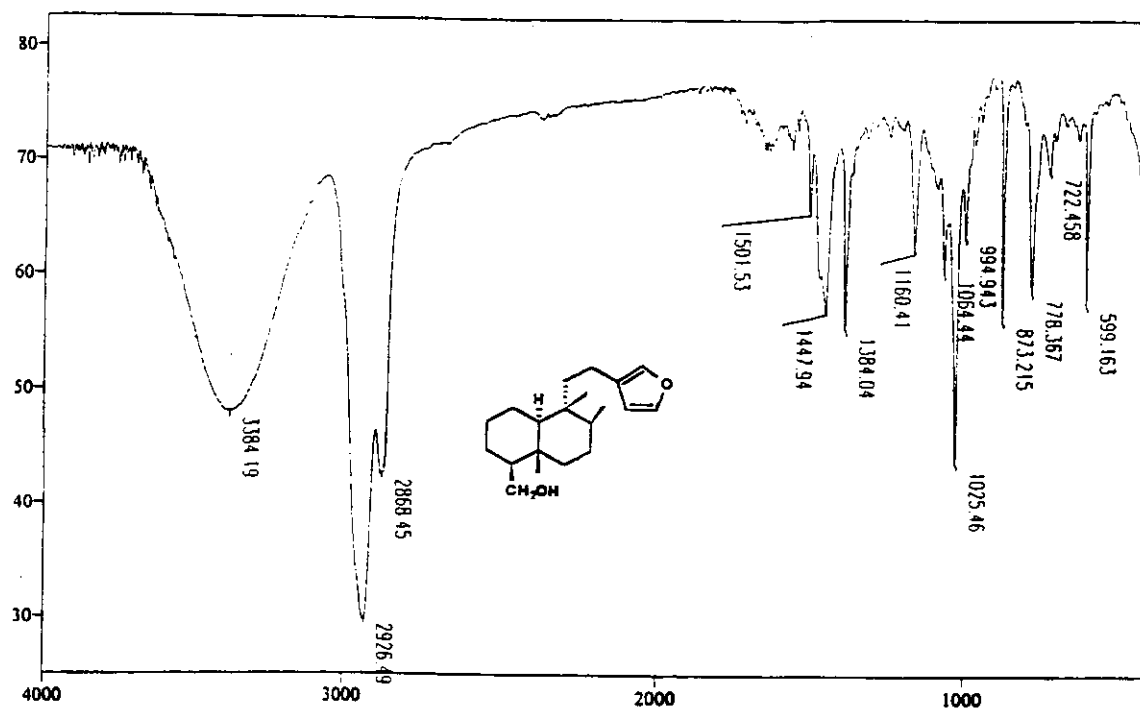
E-2. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do hardwickato de metila (17)



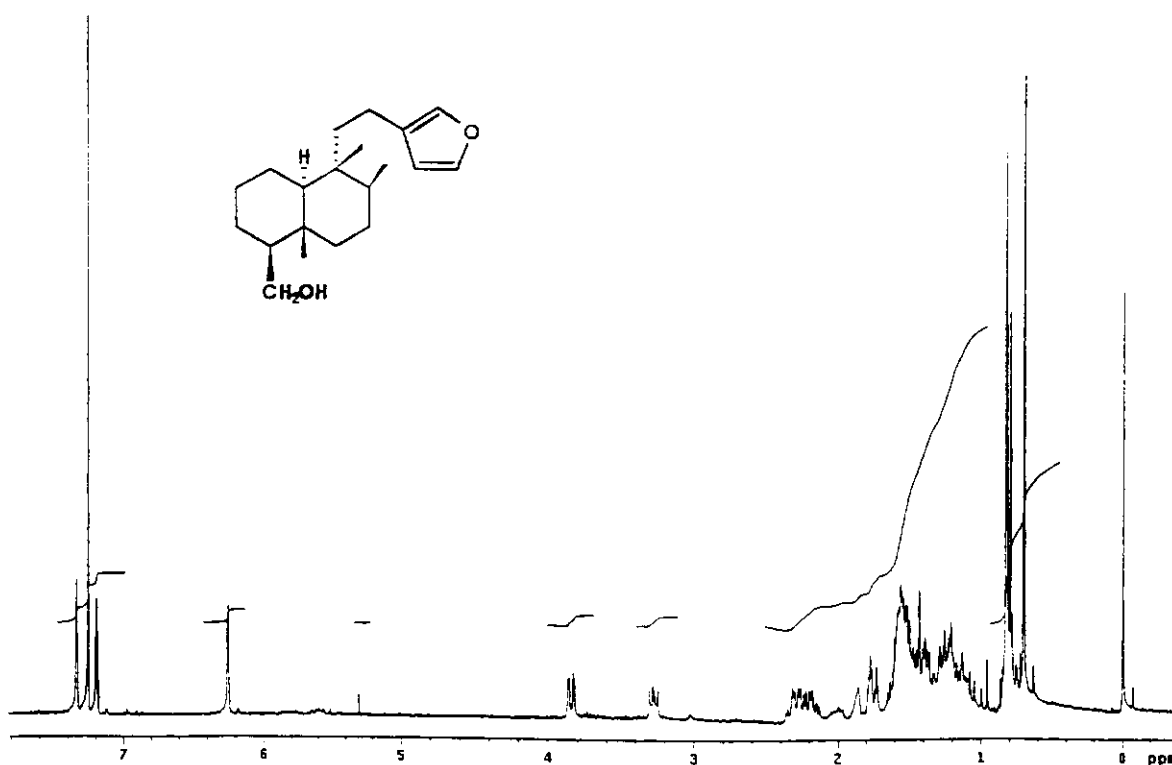
E-3. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do hardwickato de metila (17)

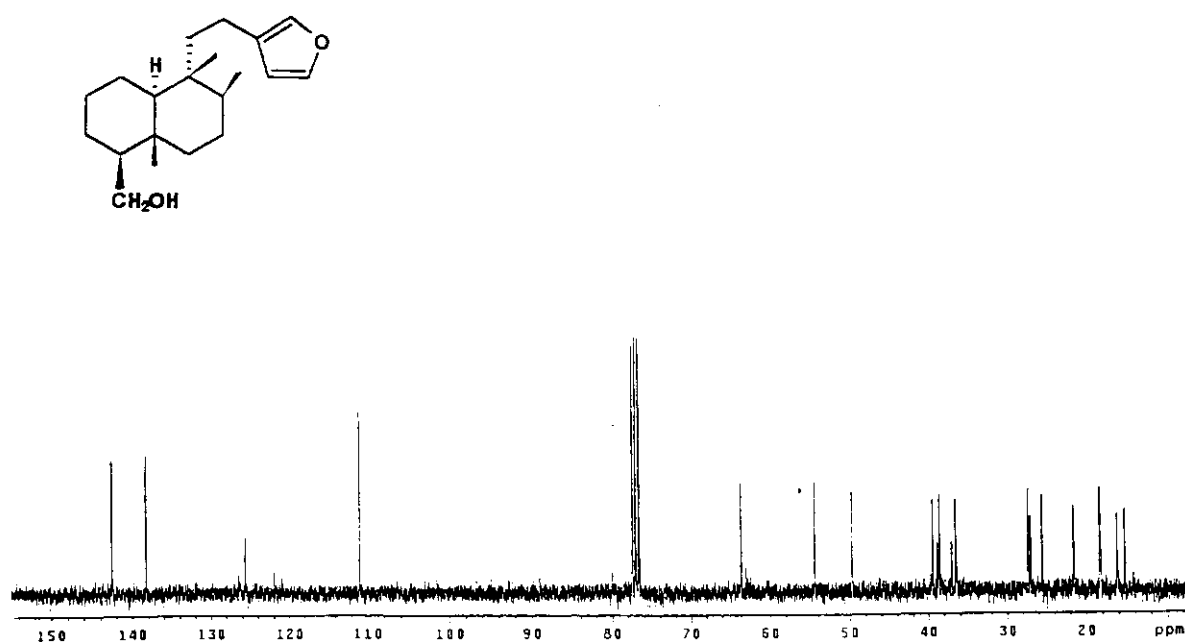
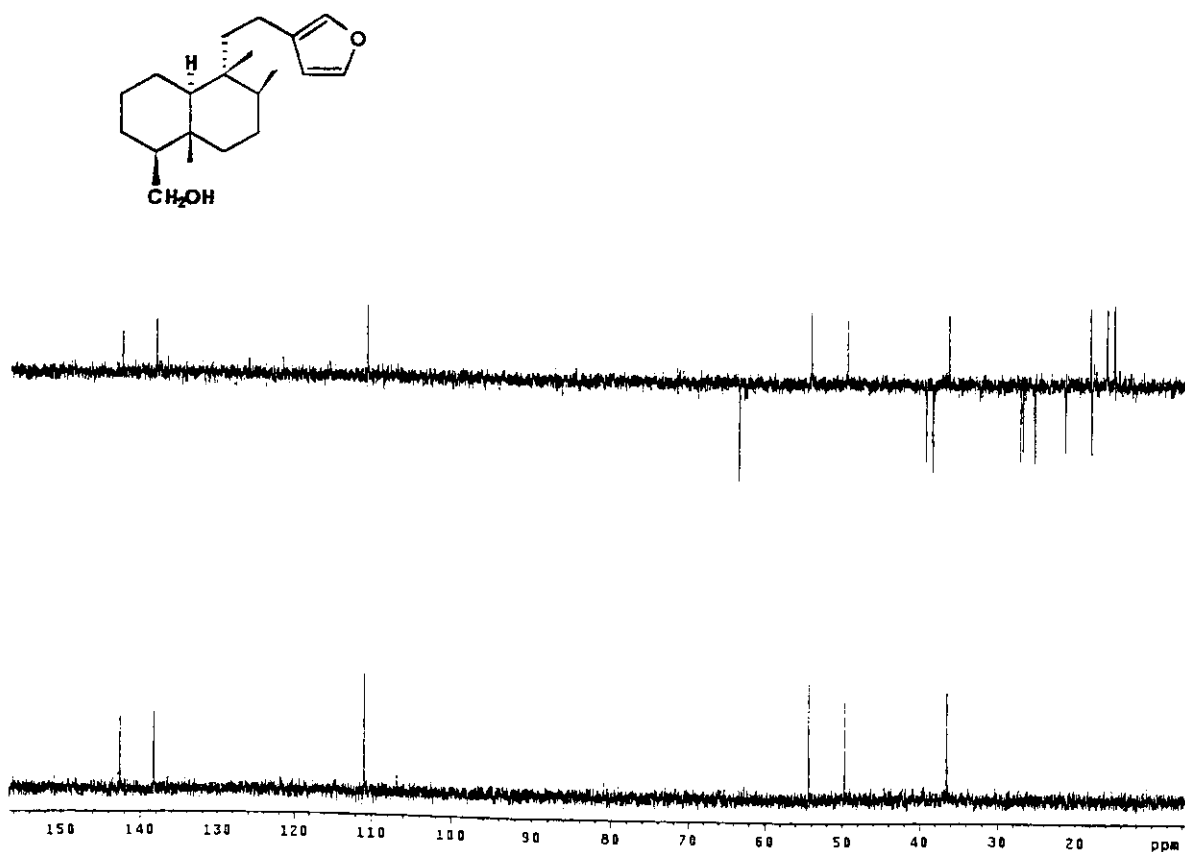


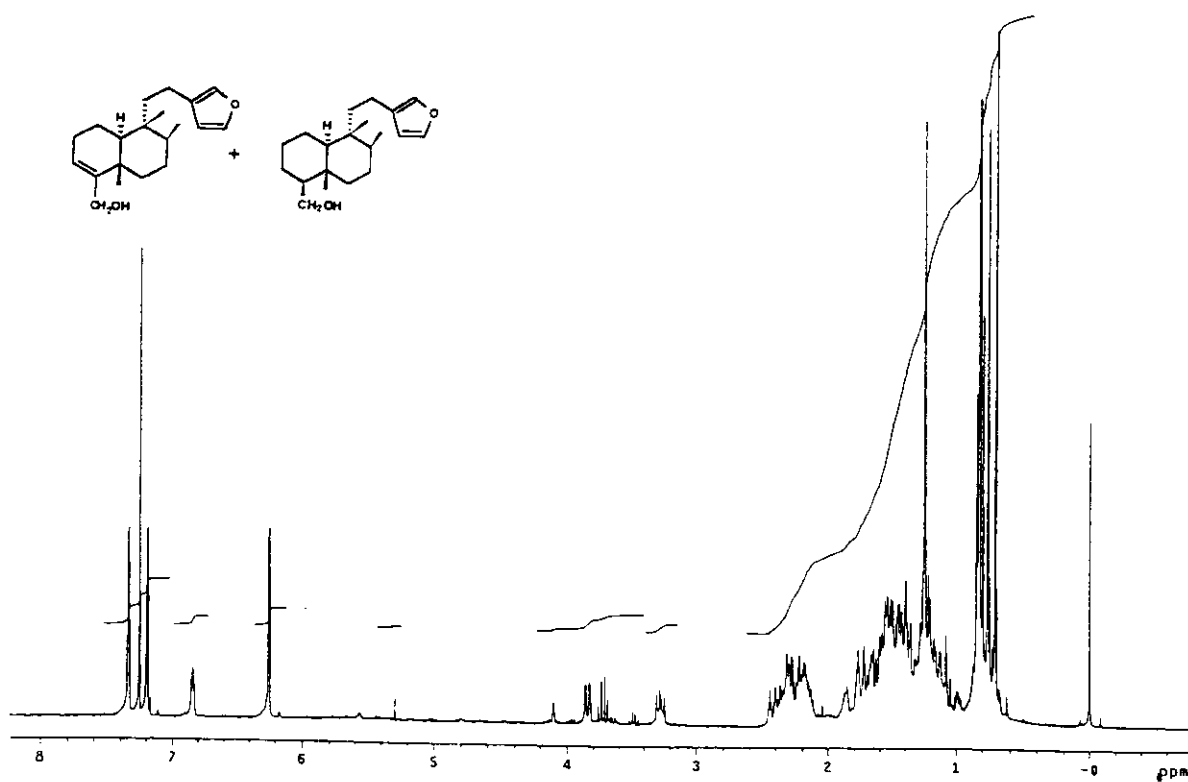
E-4. Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,5 MHz, CDCl_3)
do hardwickato de metila (17)



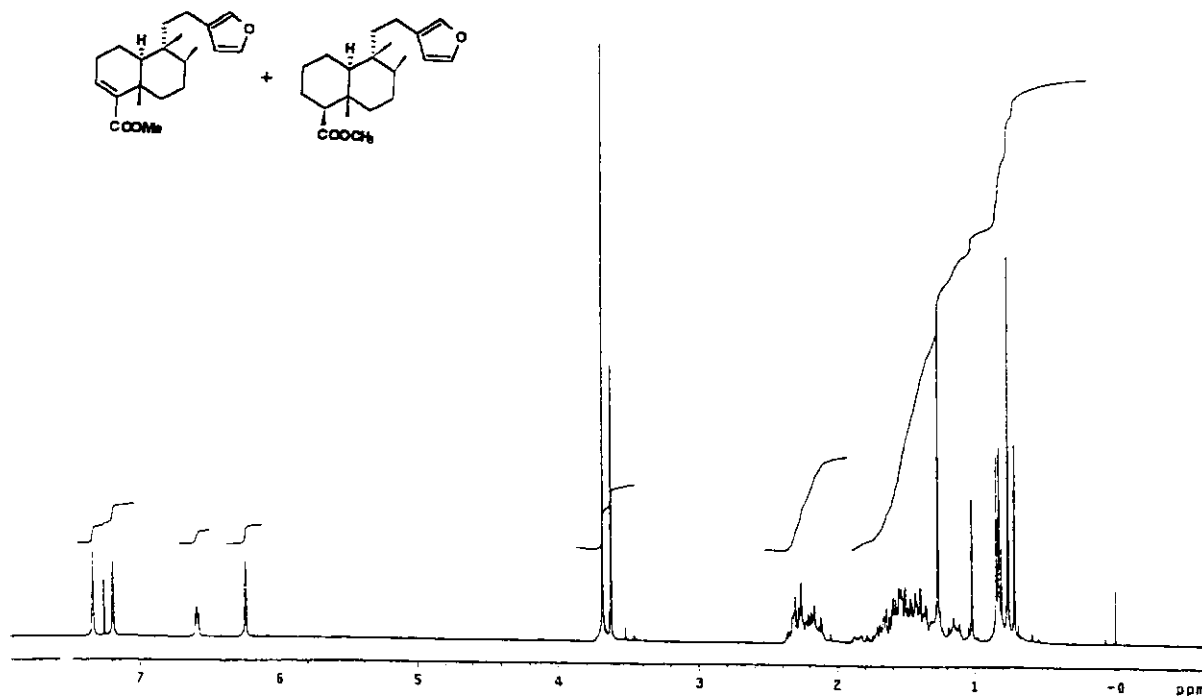
E-5. Espectro no IV (filme) do álcool 23

E-6. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do álcool 23.

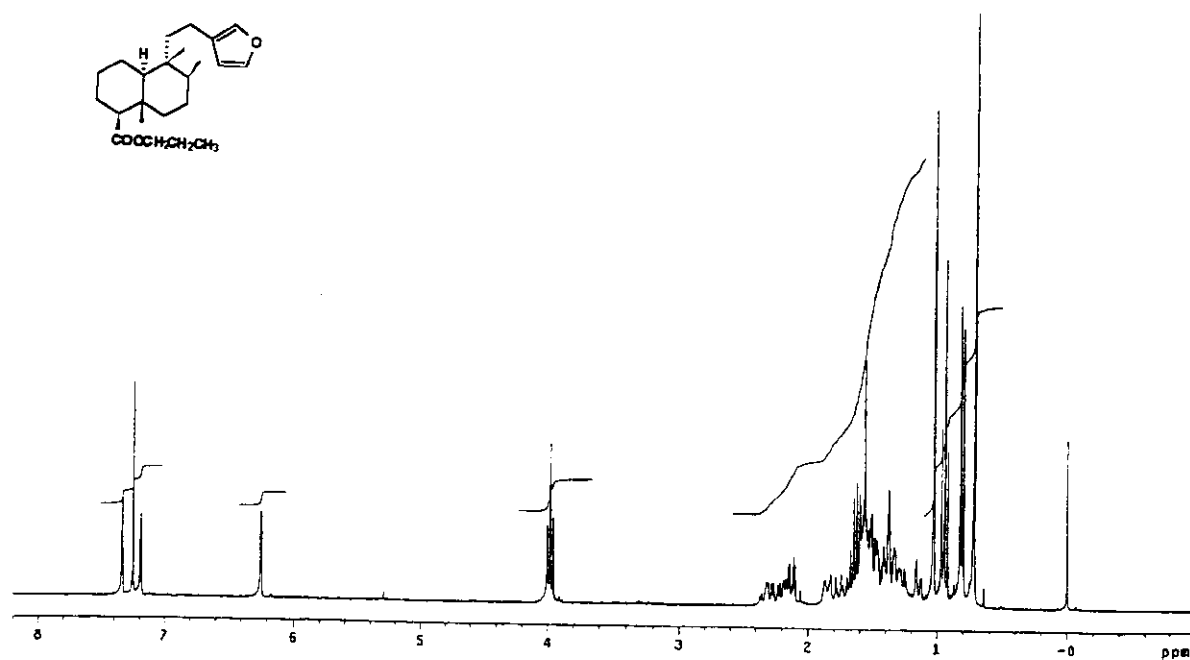
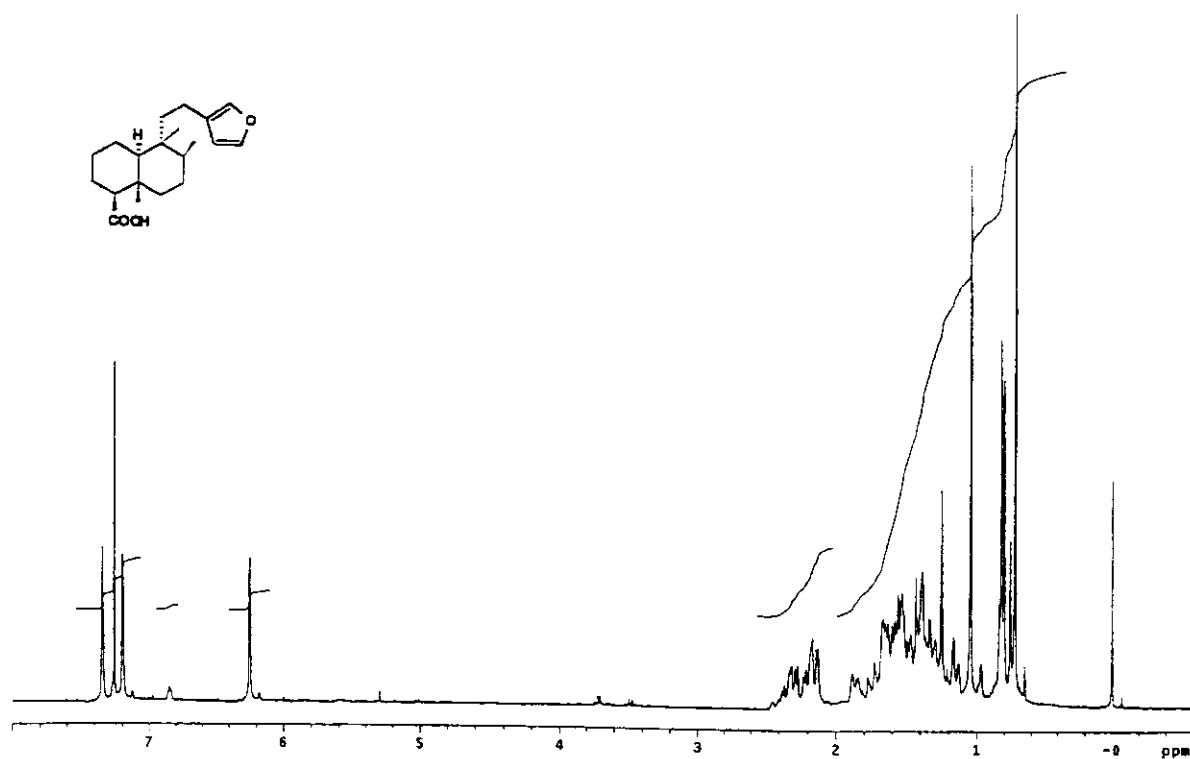
E-7. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool 23E-8. Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool 23

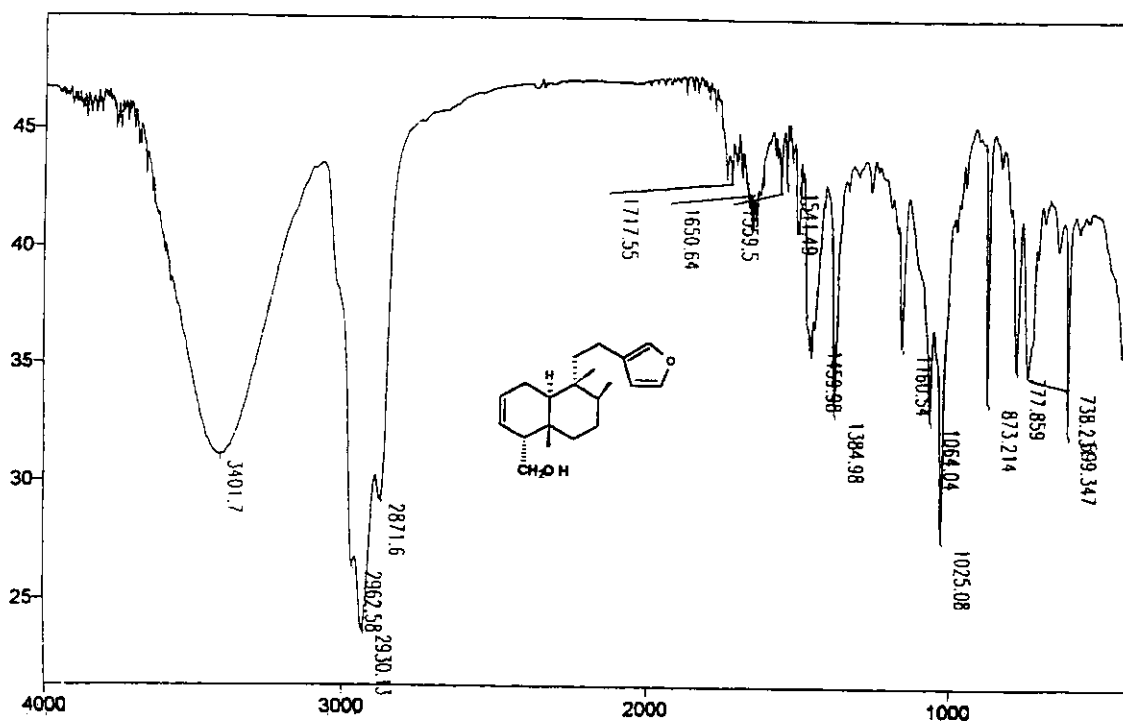


E-9. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 26 + 23

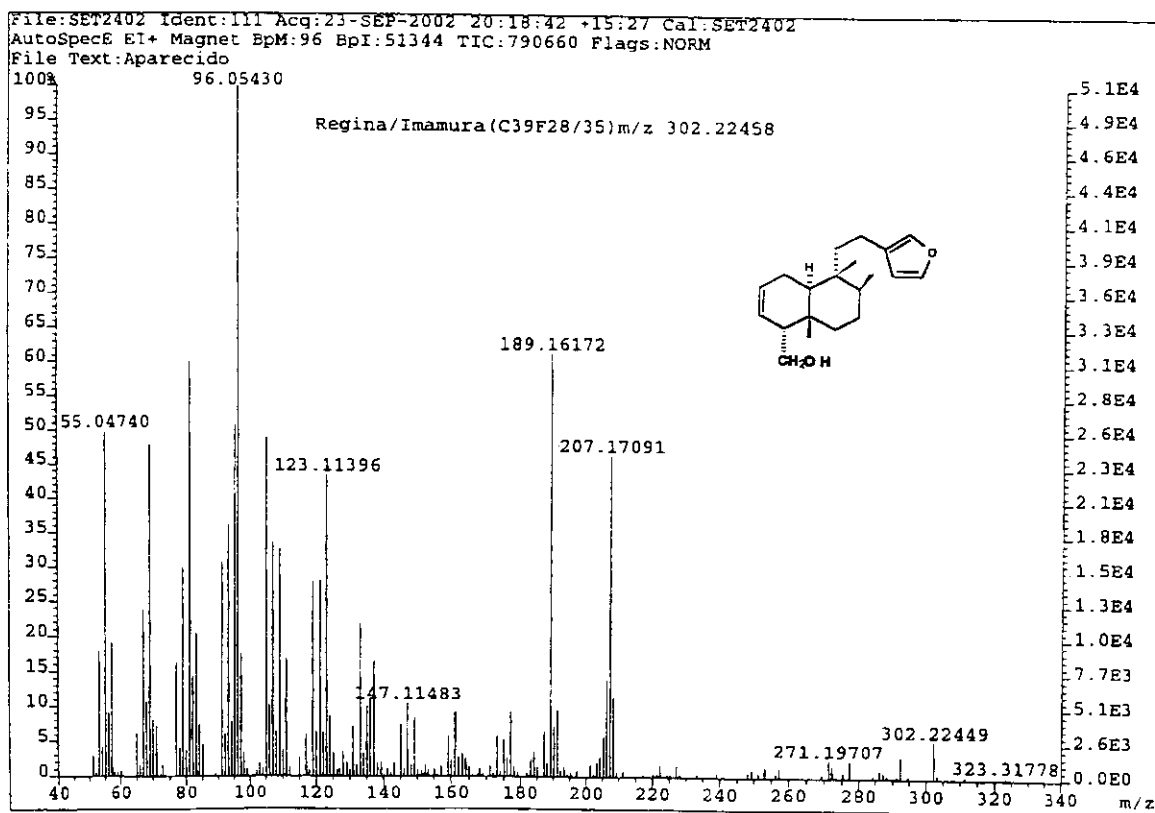


E-10. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 17+27

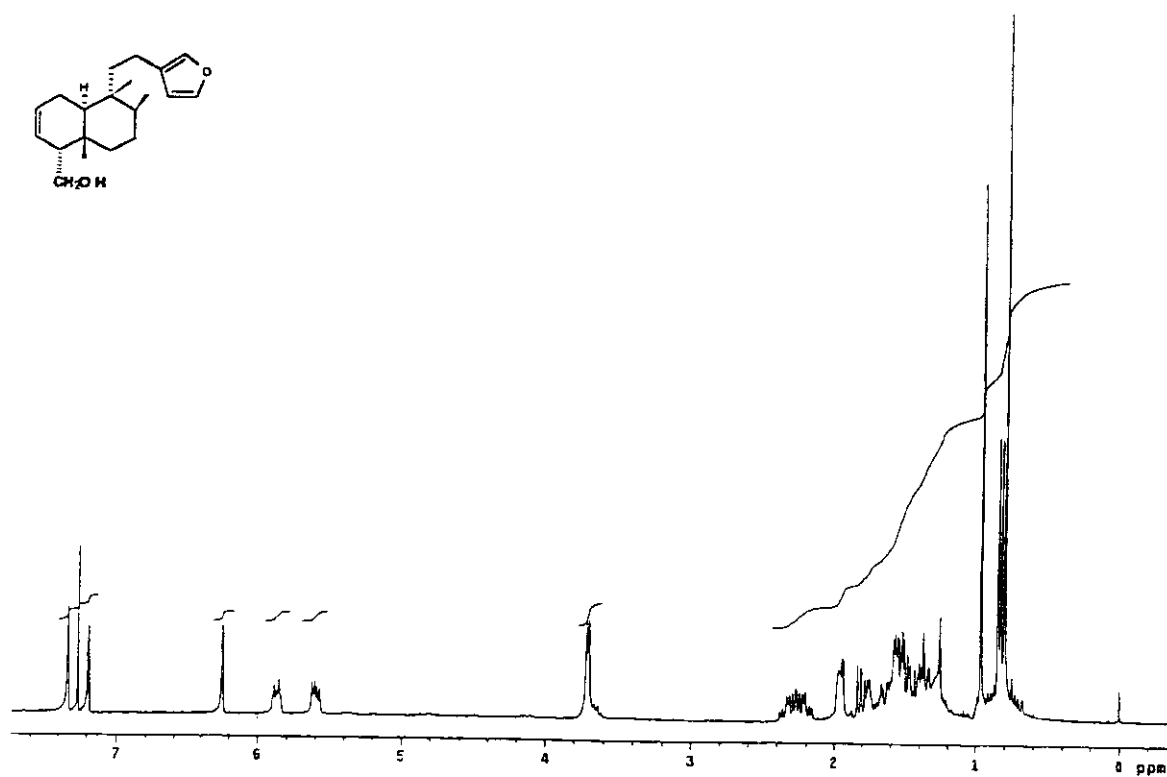
E-11. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do éster 28E-12. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do ácido 29



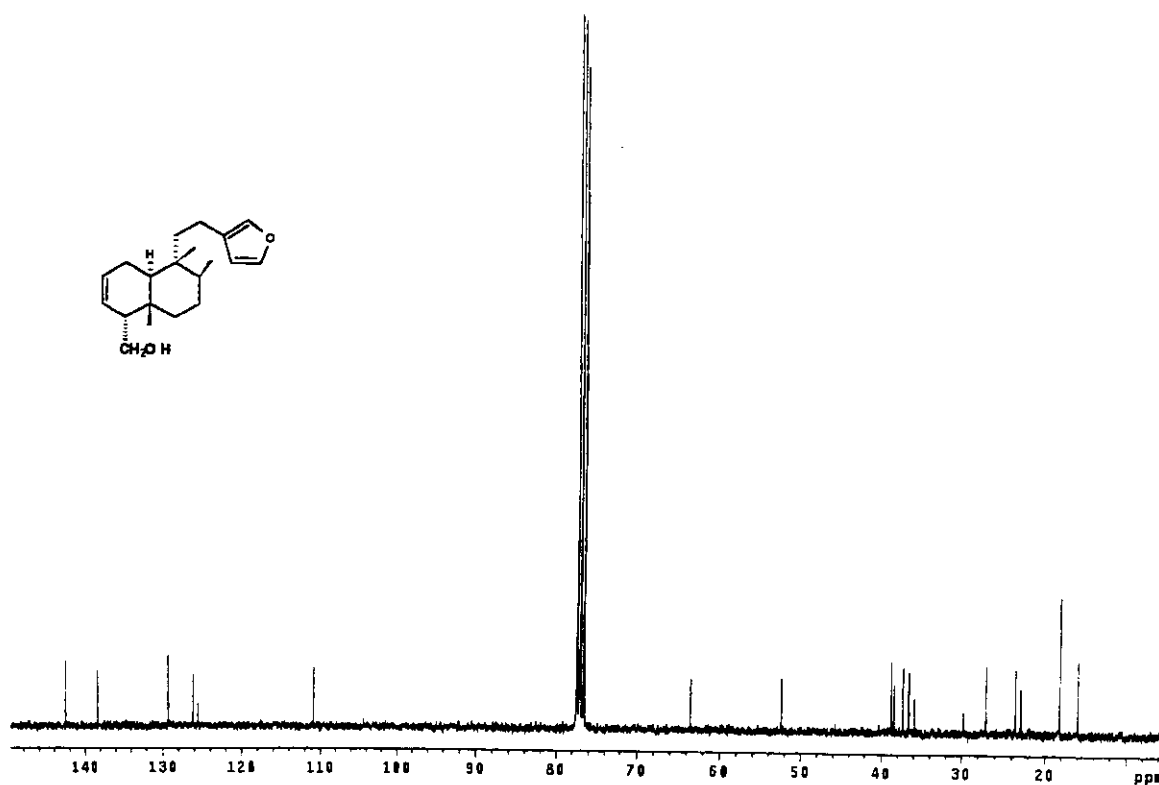
E-13. Espectro no IV (pastilha de KBr) do álcool 31.



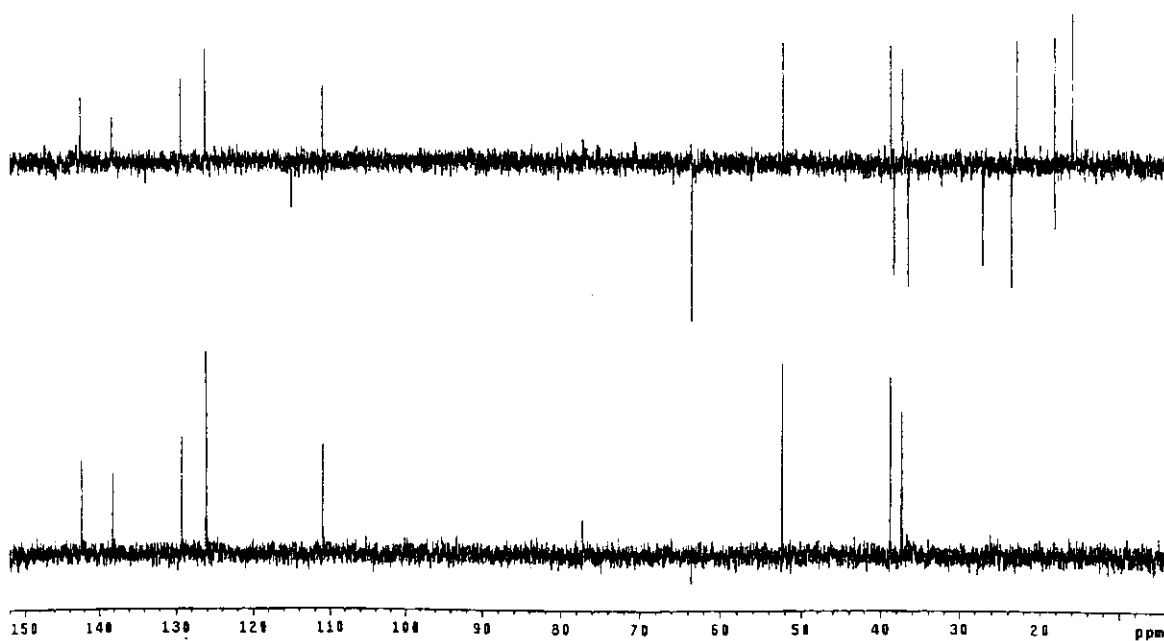
E-14. Espectro de massas de alta resolução do álcool 31



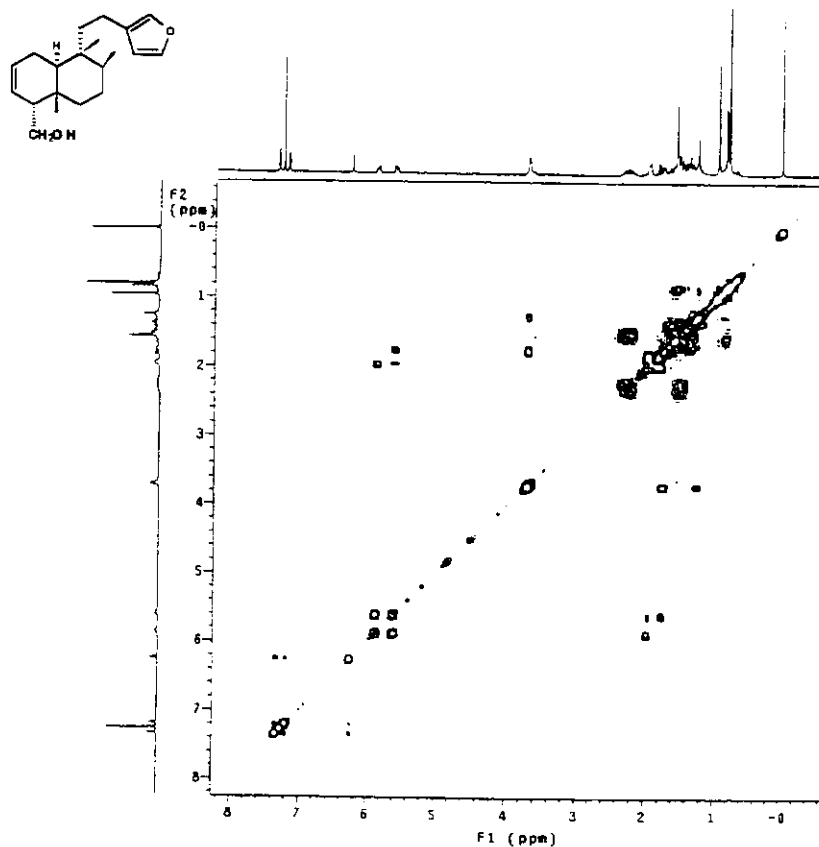
E-15. Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) do álcool 31



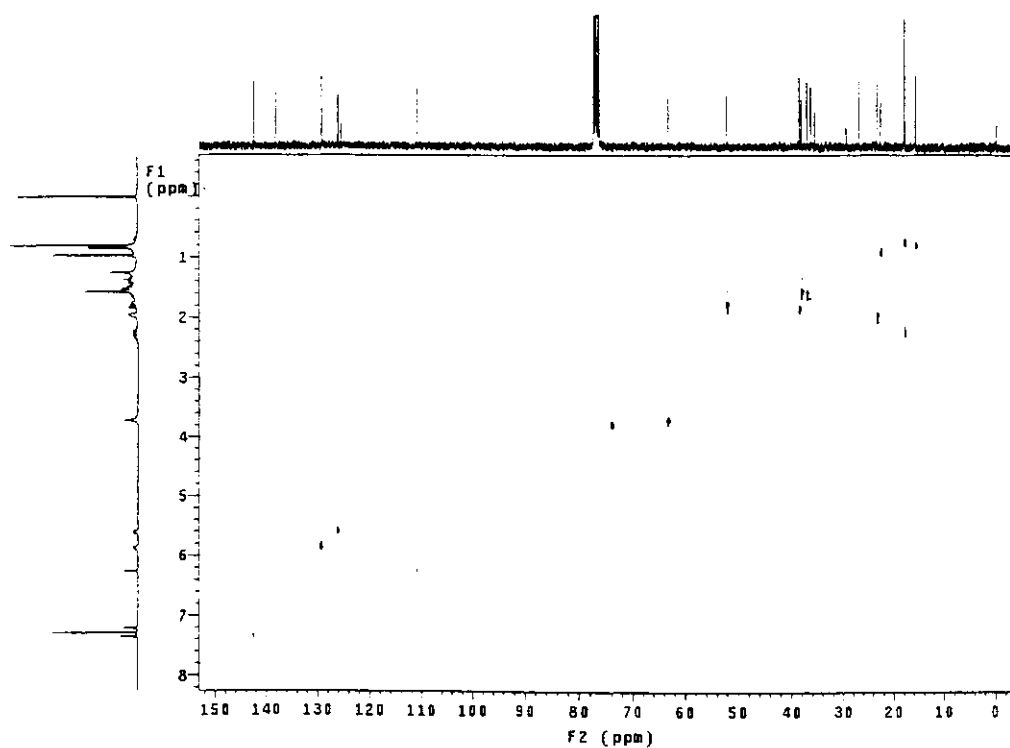
E-16. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool 31



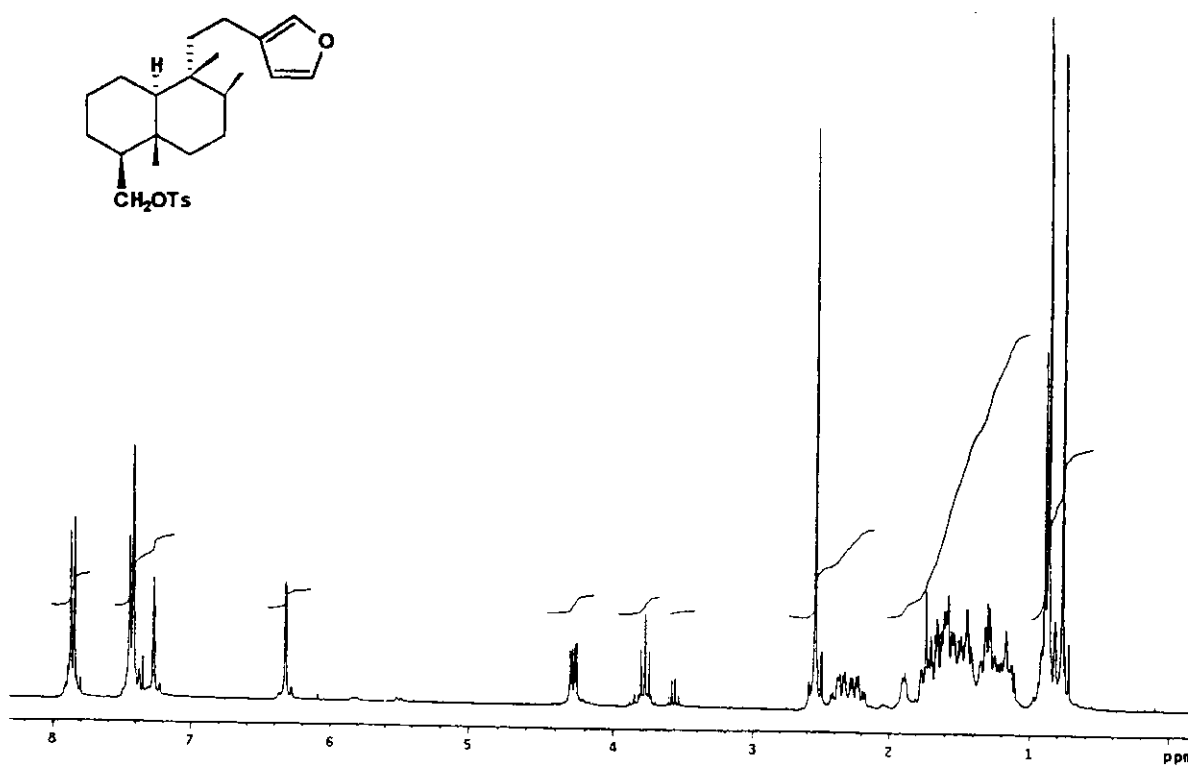
E-17. Espectro de RMN ^{13}C /DEPT (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool 31



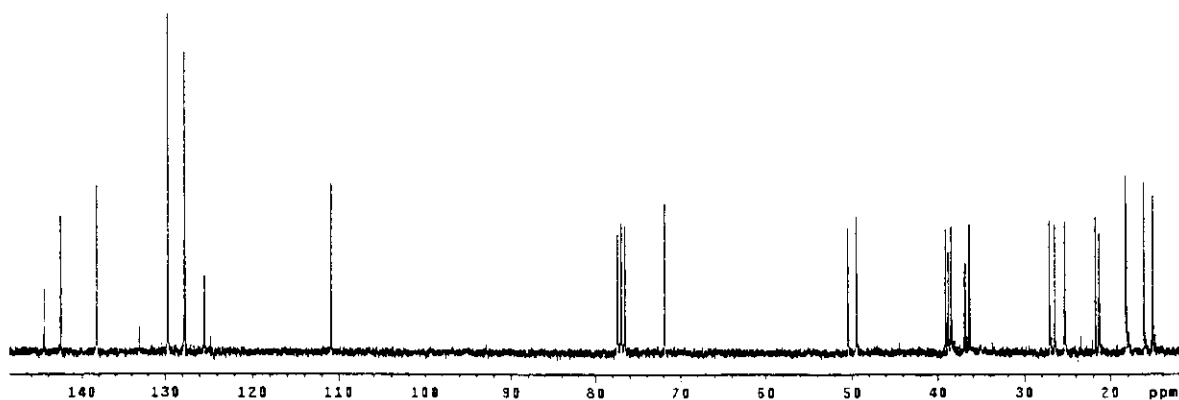
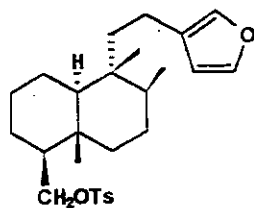
E-18. Espectro de RMN bidimensional COSY do álcool 31



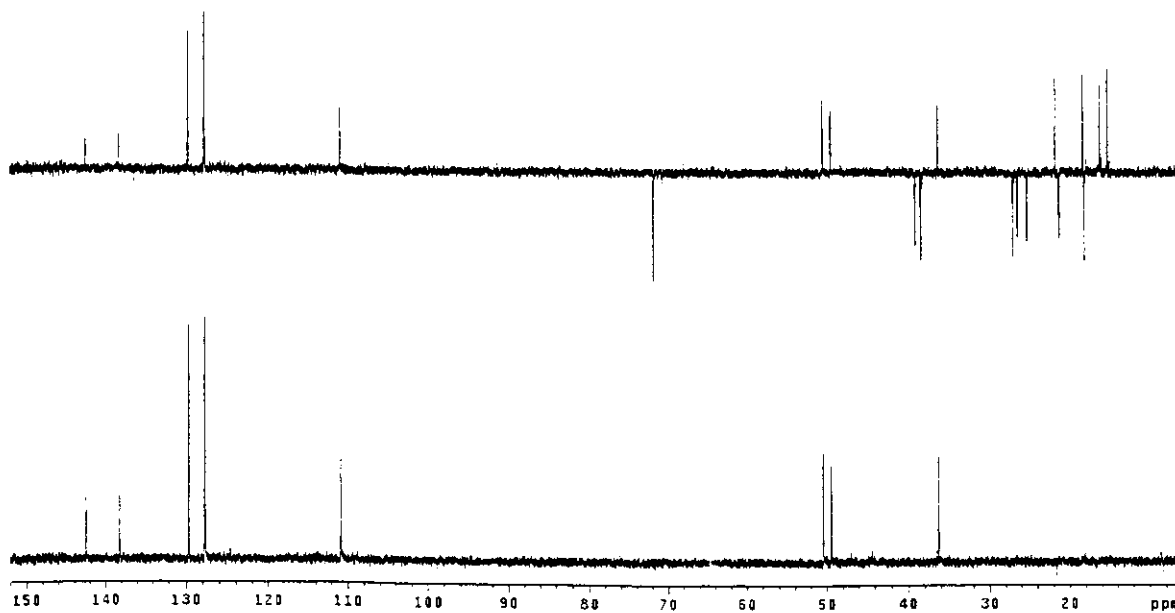
E-19. Espectro de RMN bidimensional HETCOR do álcool 31



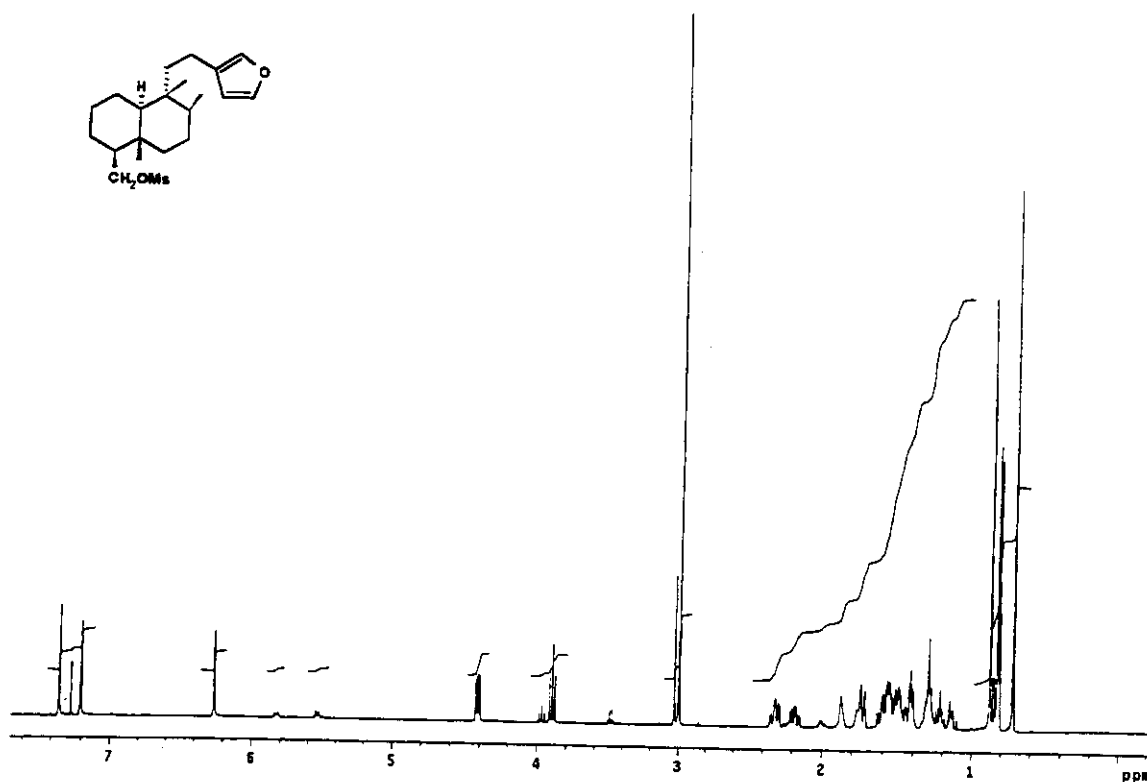
E-20. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do tosilato 34



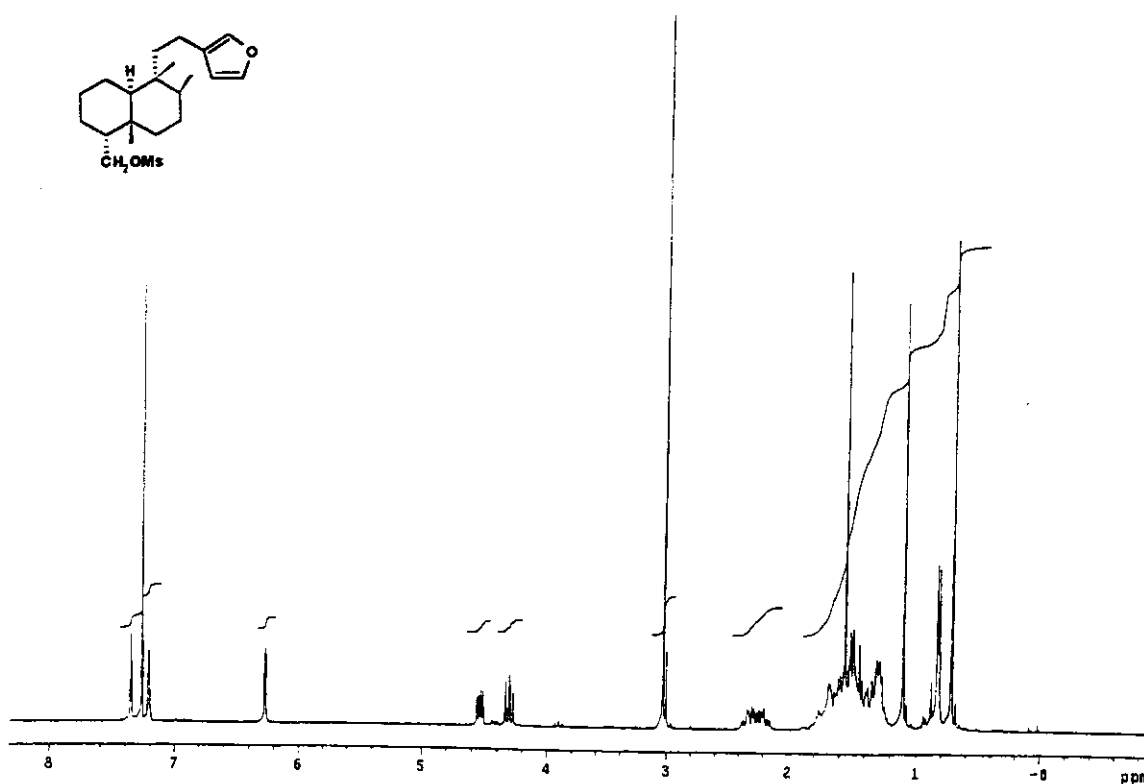
E-21. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do tosilato 34



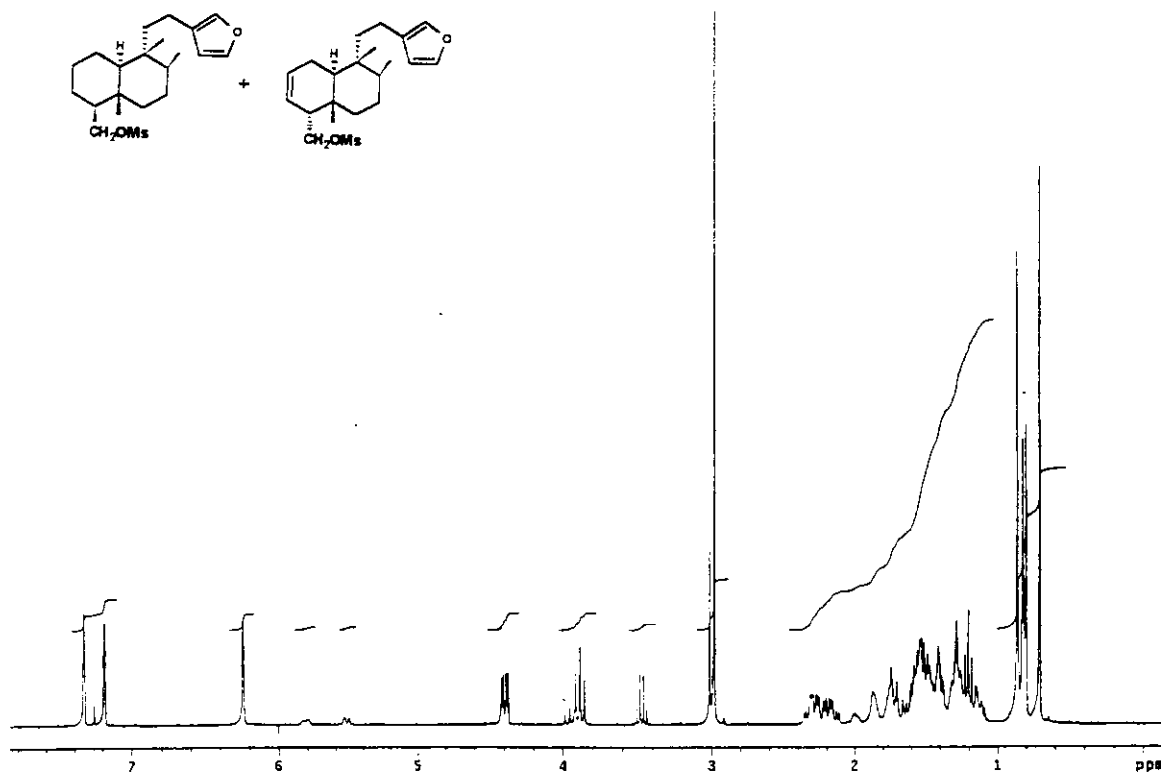
E-22. Espectro de RMN ^{13}C / DEPT (75,5 MHz, CDCl_3) do tosilato 34



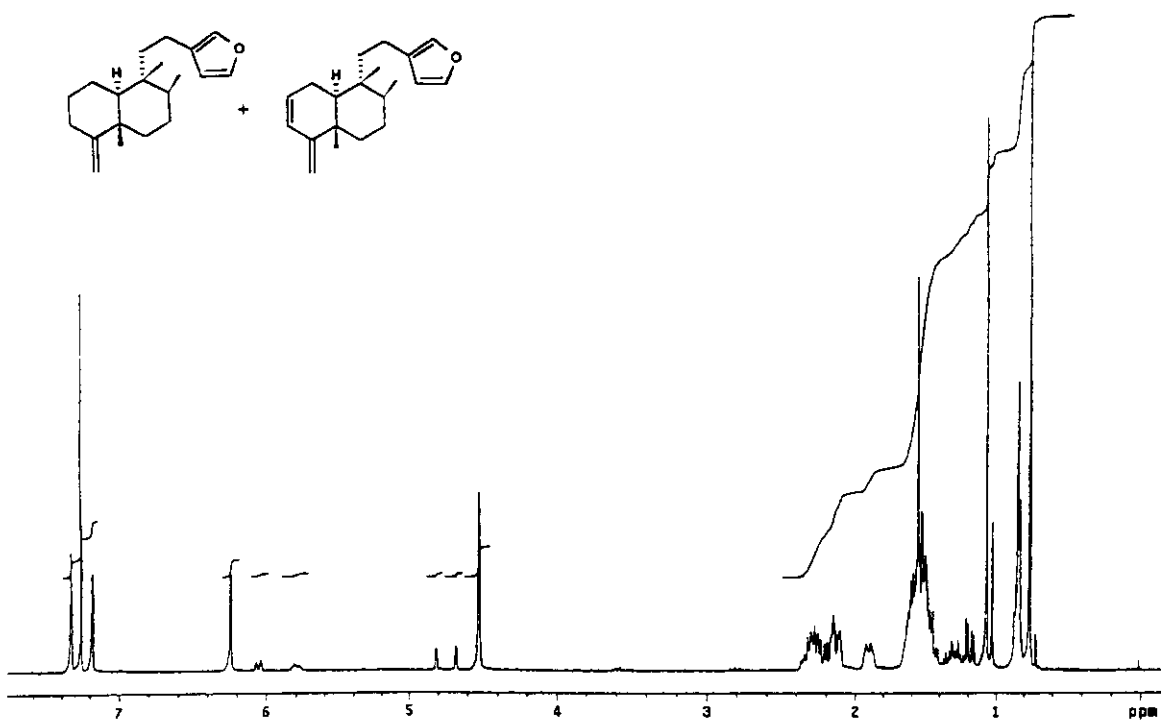
E-23. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do mesilato 35



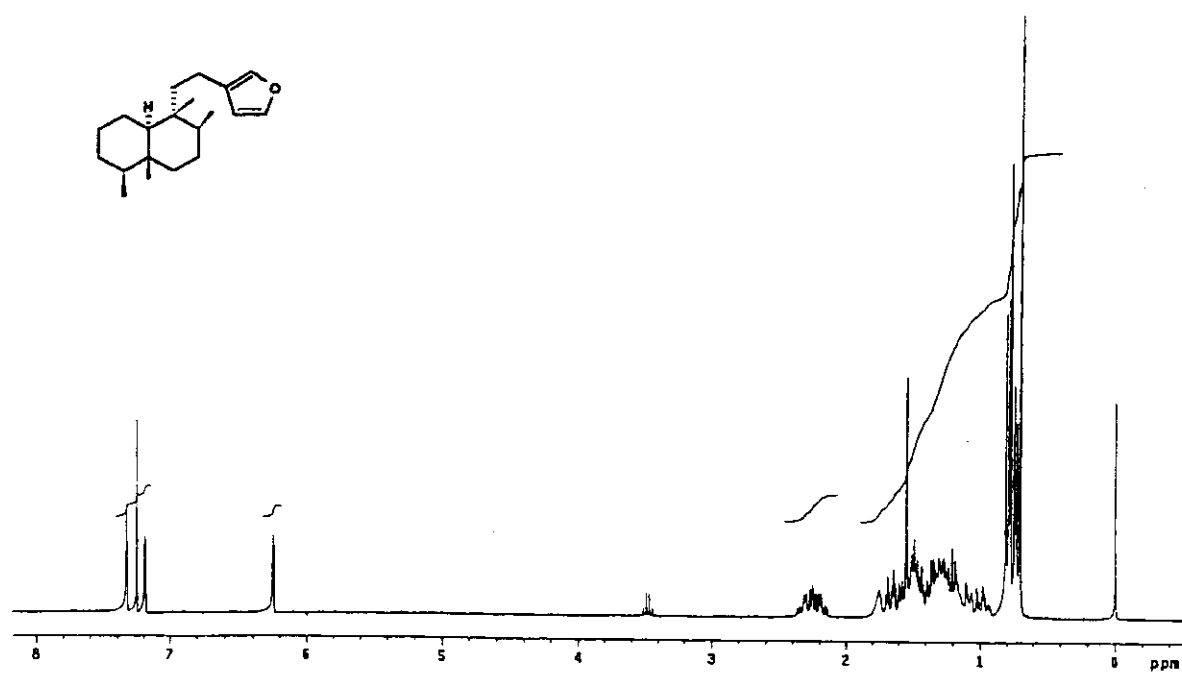
E-24. - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 36



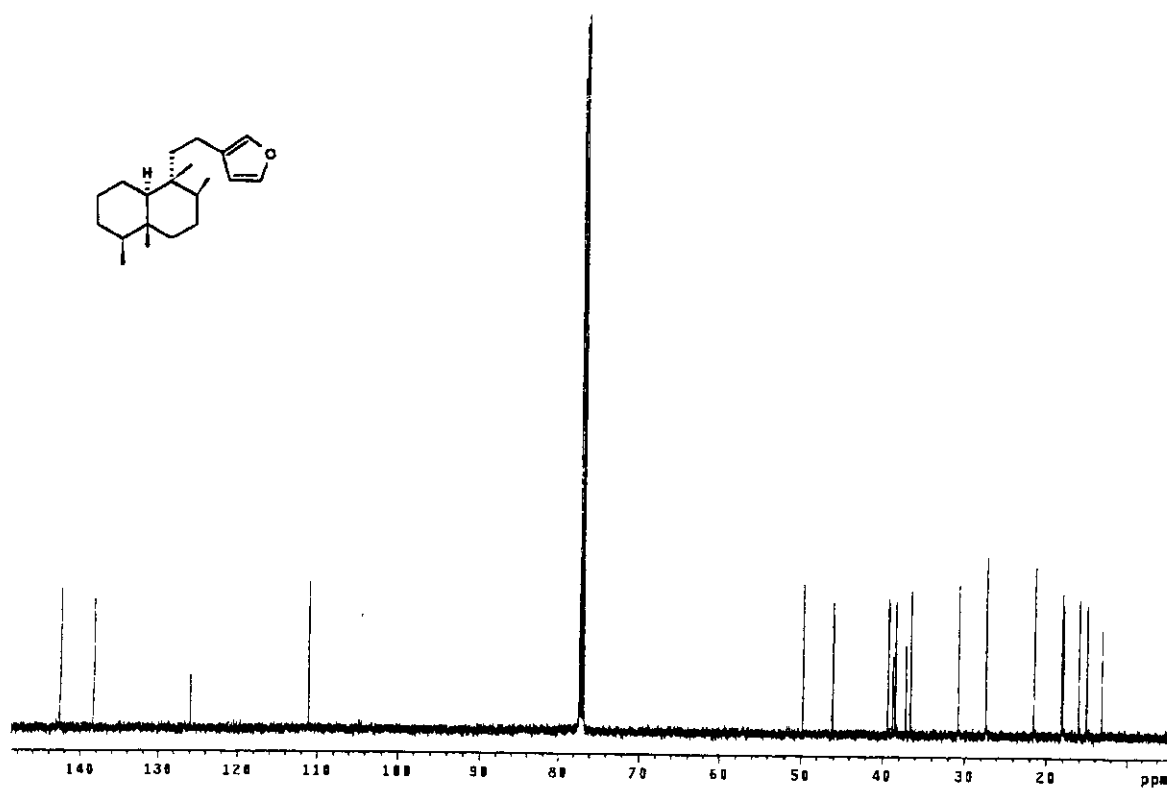
E-25. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 35 +37



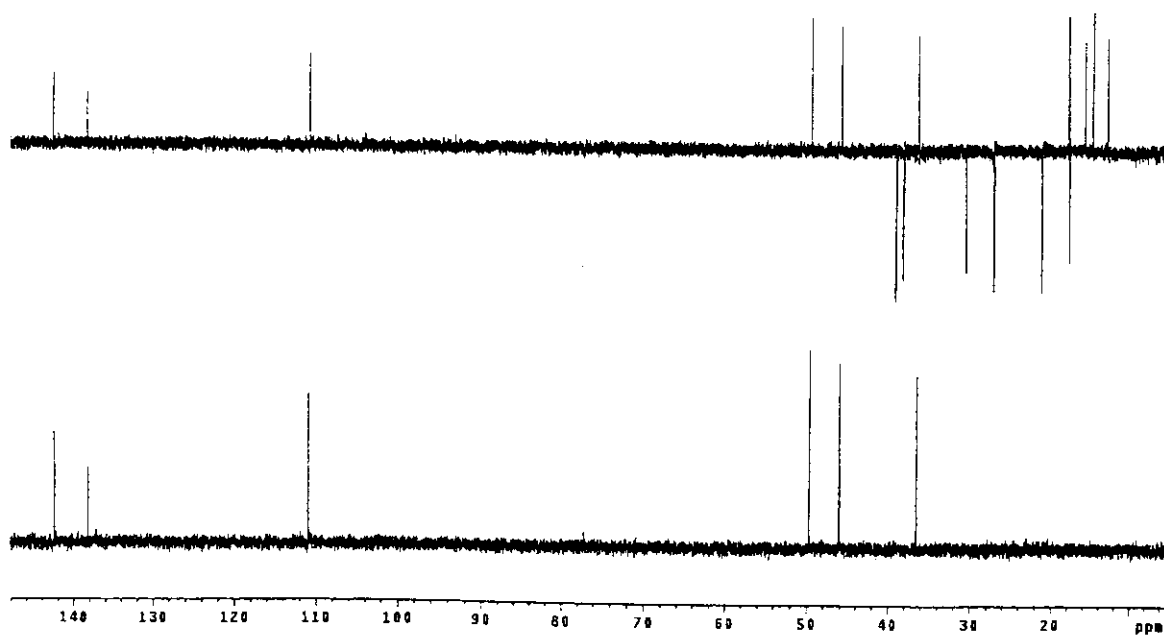
E-26. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 32 +24



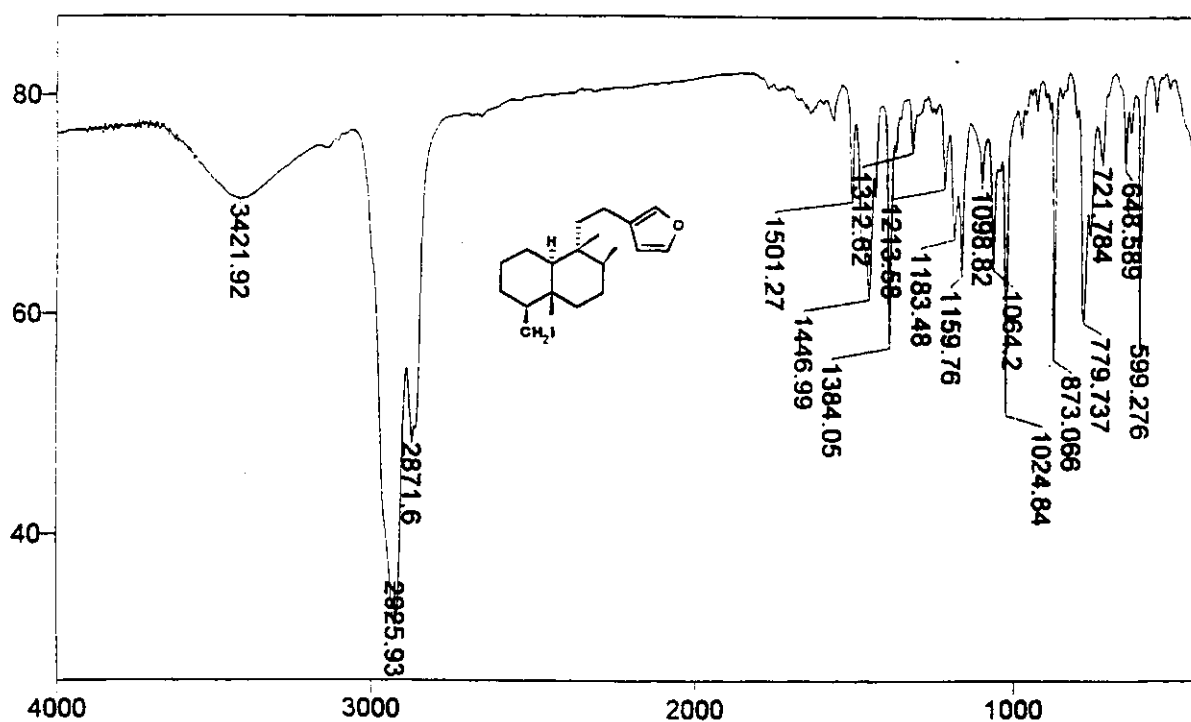
E-27. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 38



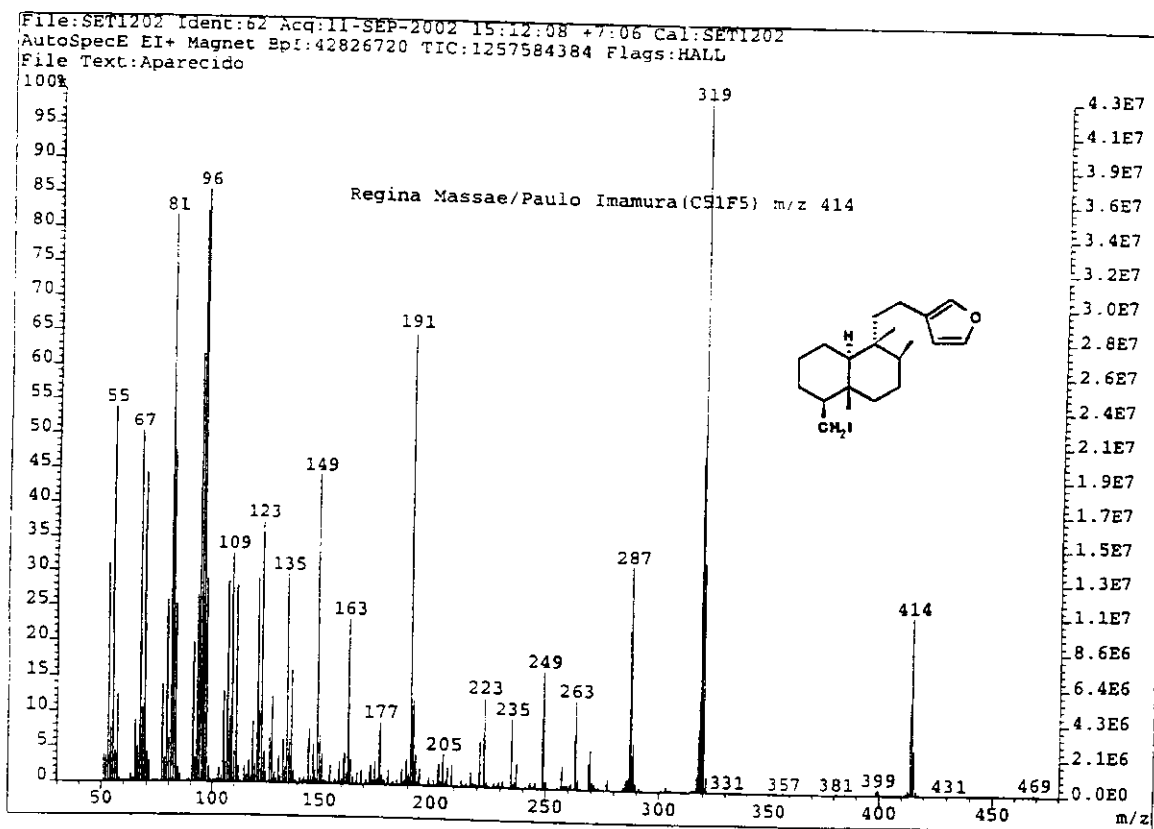
E-28. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto 38



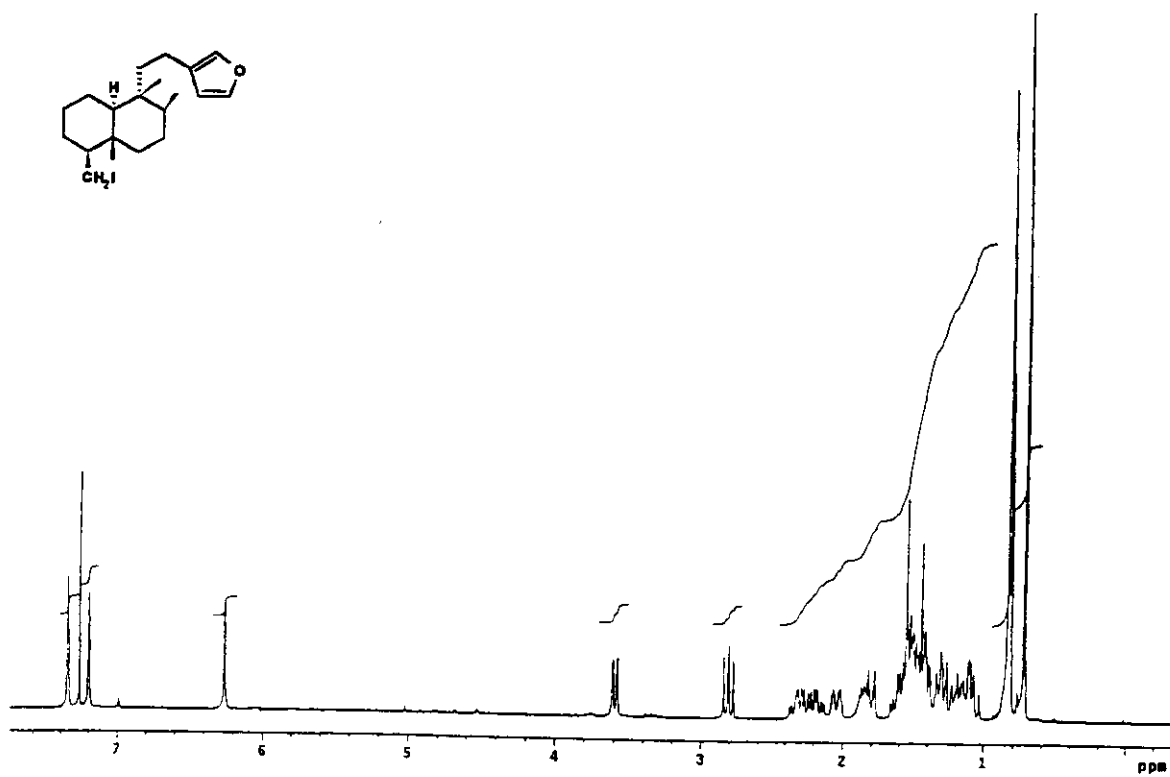
E-29. Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,5 MHz, CDCl_3) do composto 38



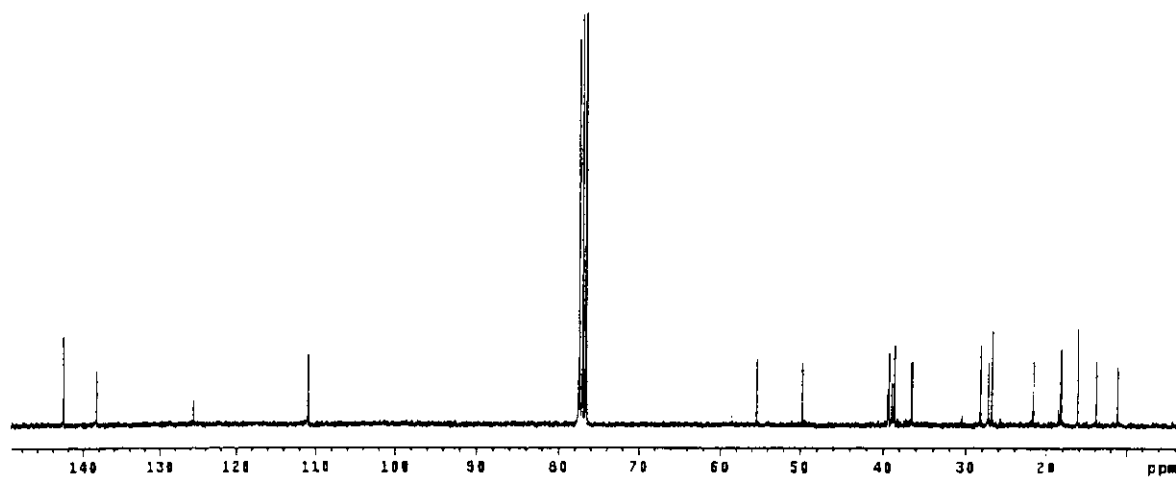
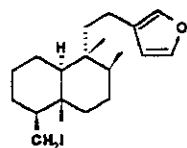
E-30. Espectro de IV (filme) do iodeto 39



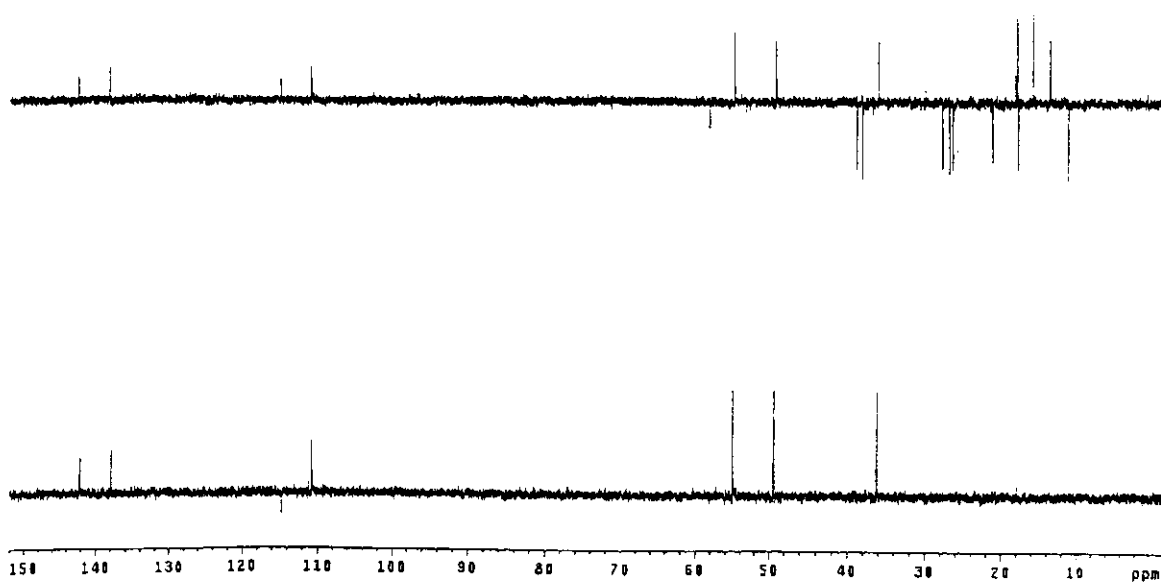
E-31. Espectro de massas do iodeto 39



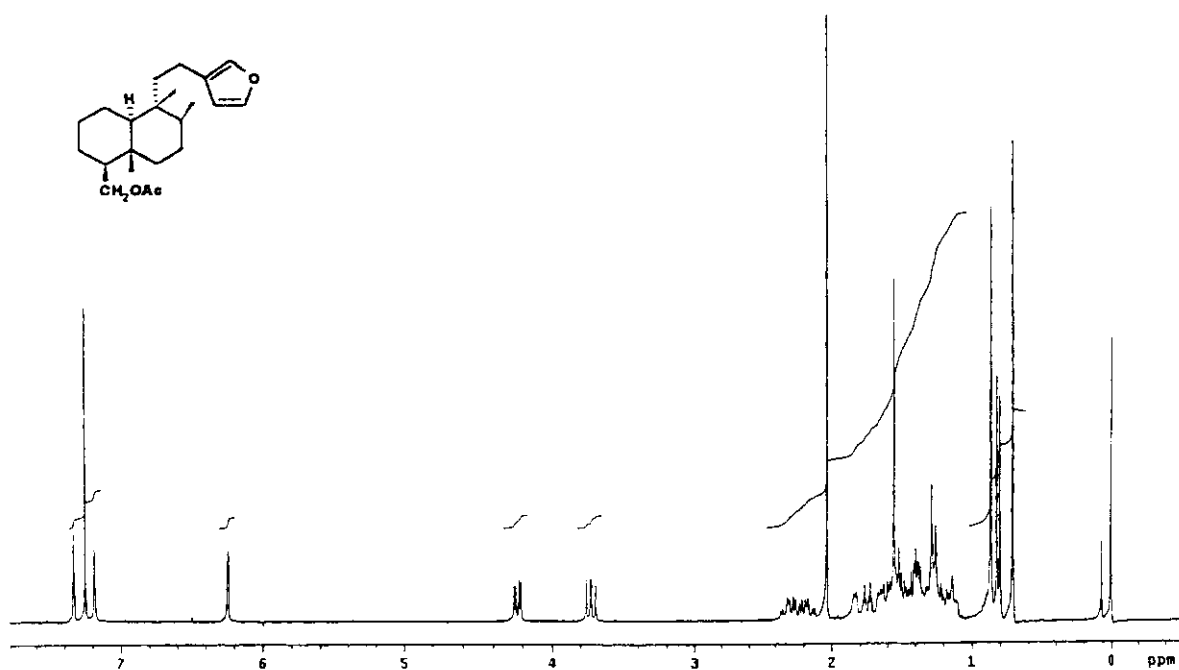
E-32. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do iodeto 39



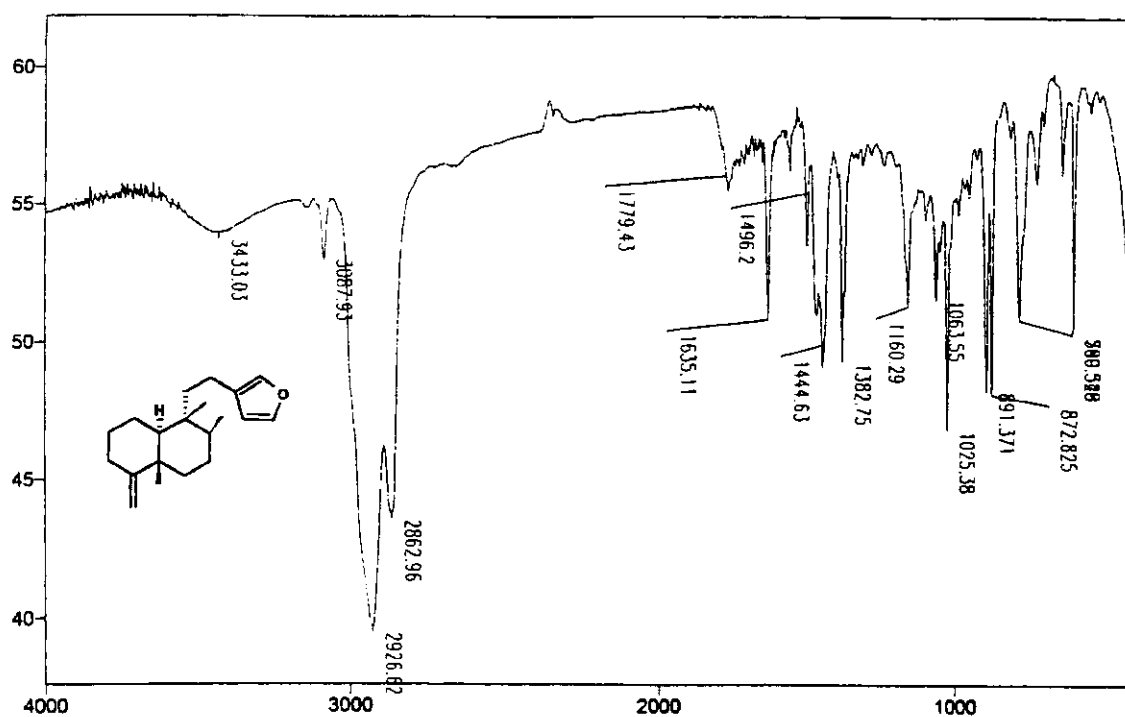
E-33. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do iodeto 39



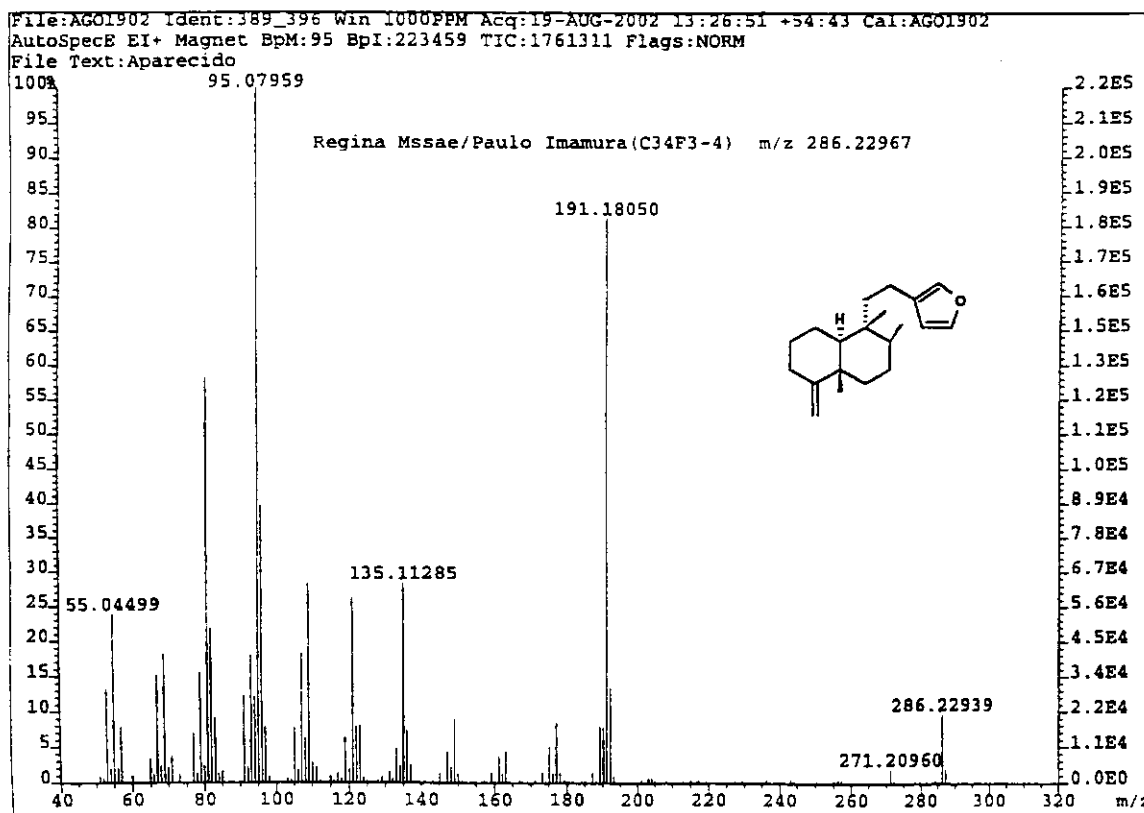
E-34. Espectro de RMN ¹³C/DEPT (75,5 MHz, CDCl₃) do iodeto 39



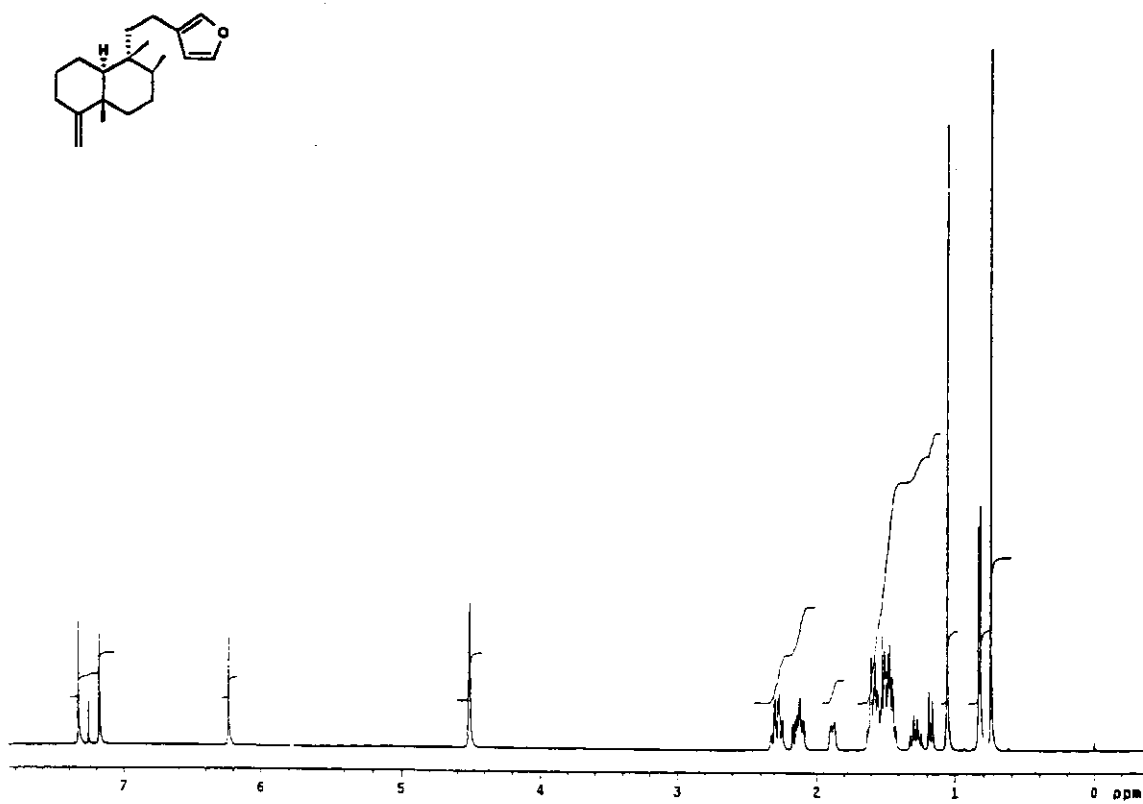
E-35. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 40



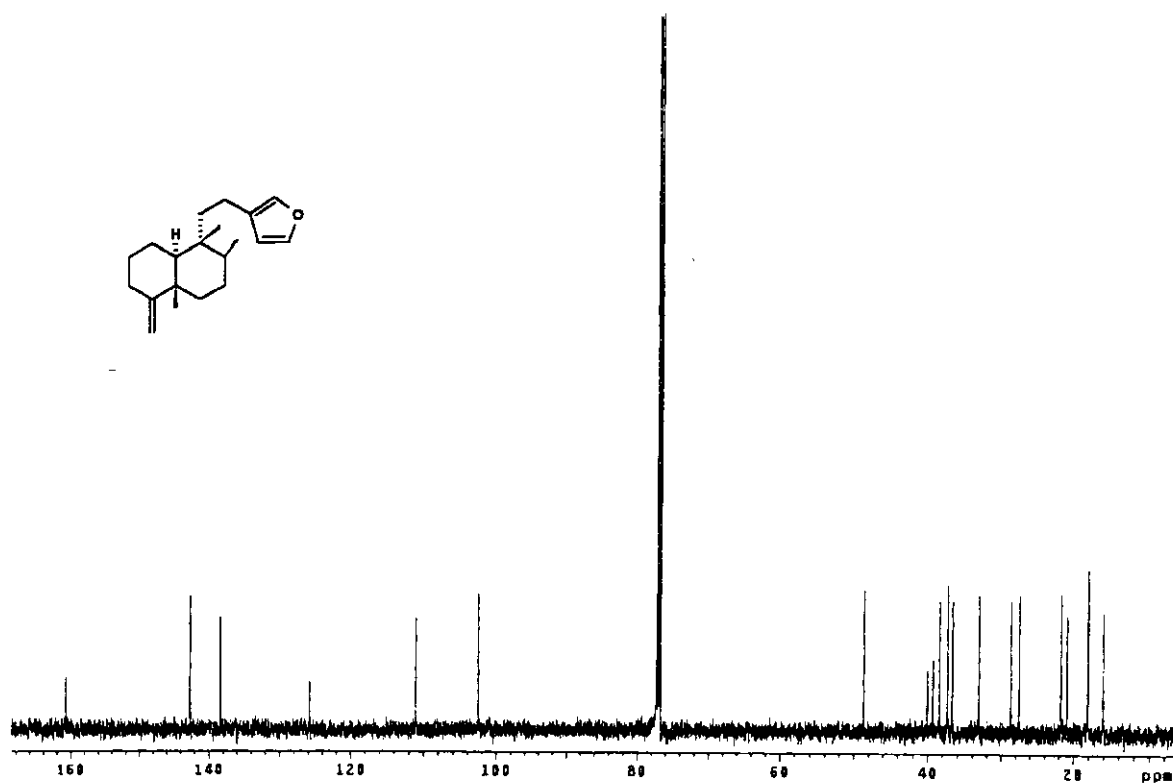
E-36 Espectro no IV (filme) da olefina 34



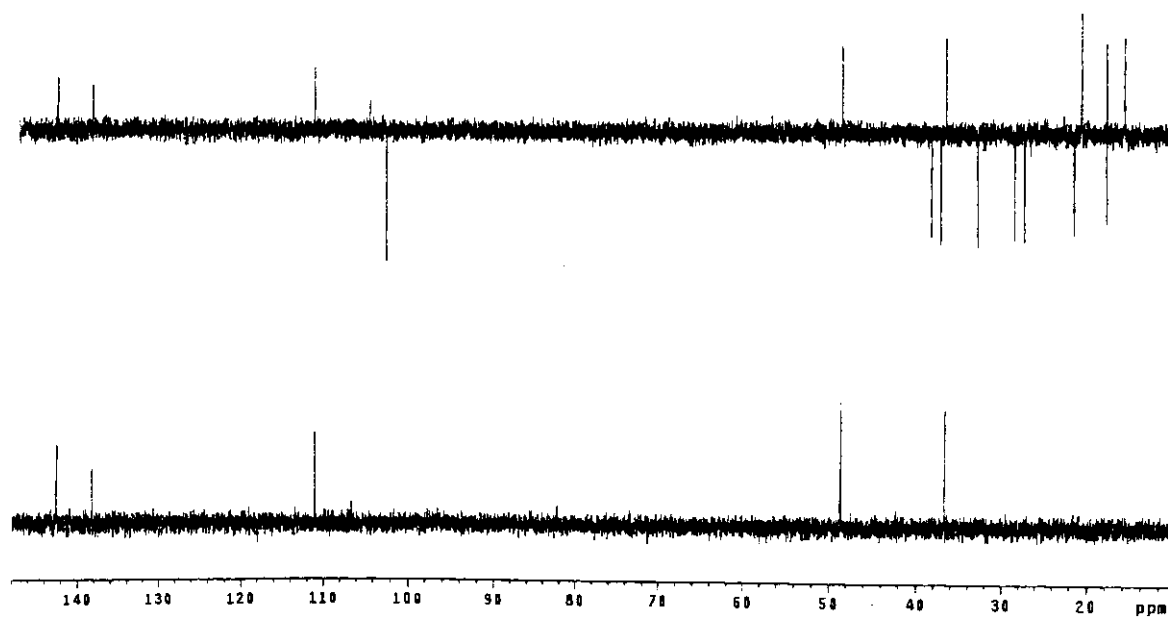
E-37. Espectro de massas de alta resolução da olefina 24



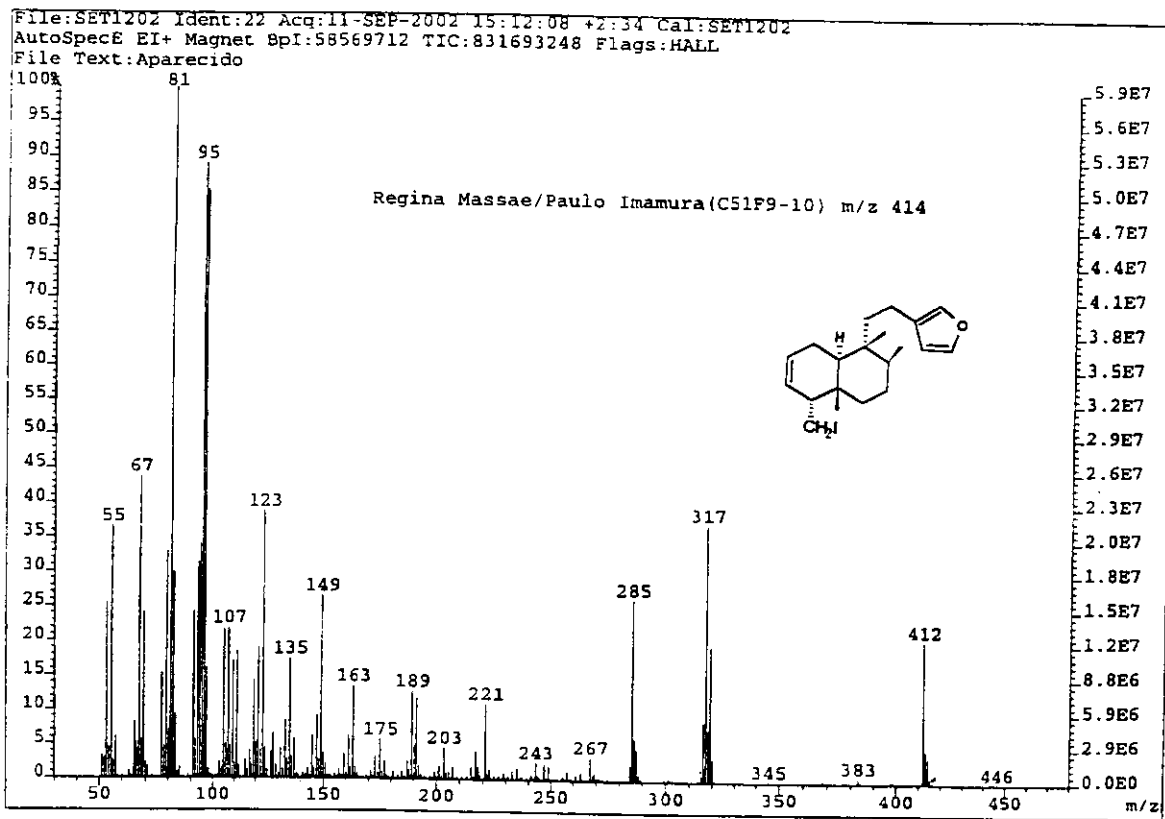
E-38. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da olefina 24



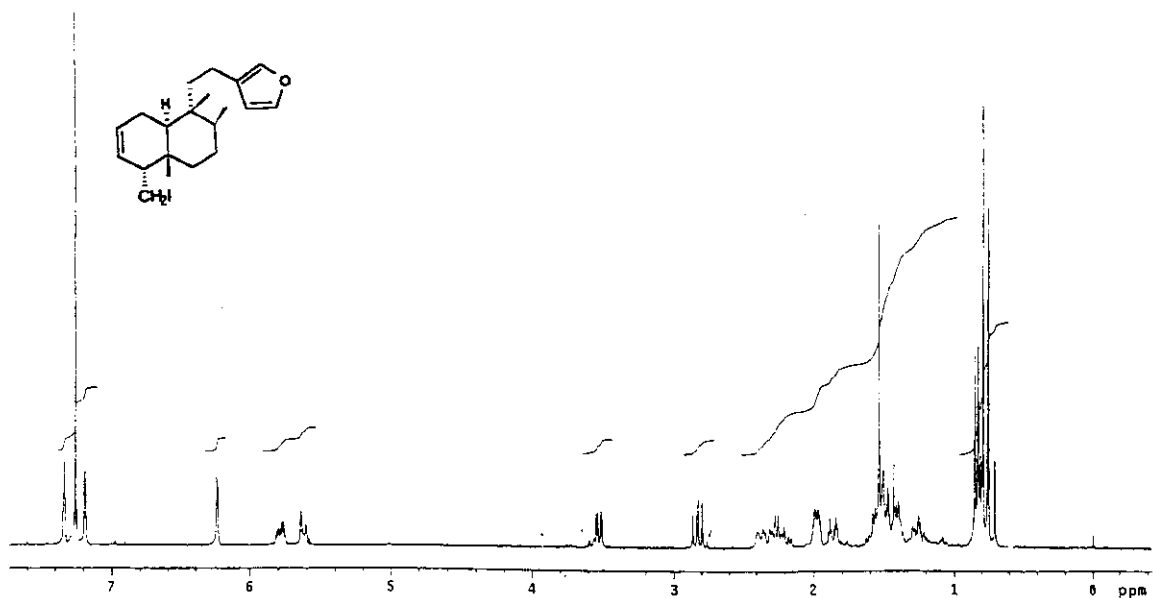
E-39. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) da olefina 24

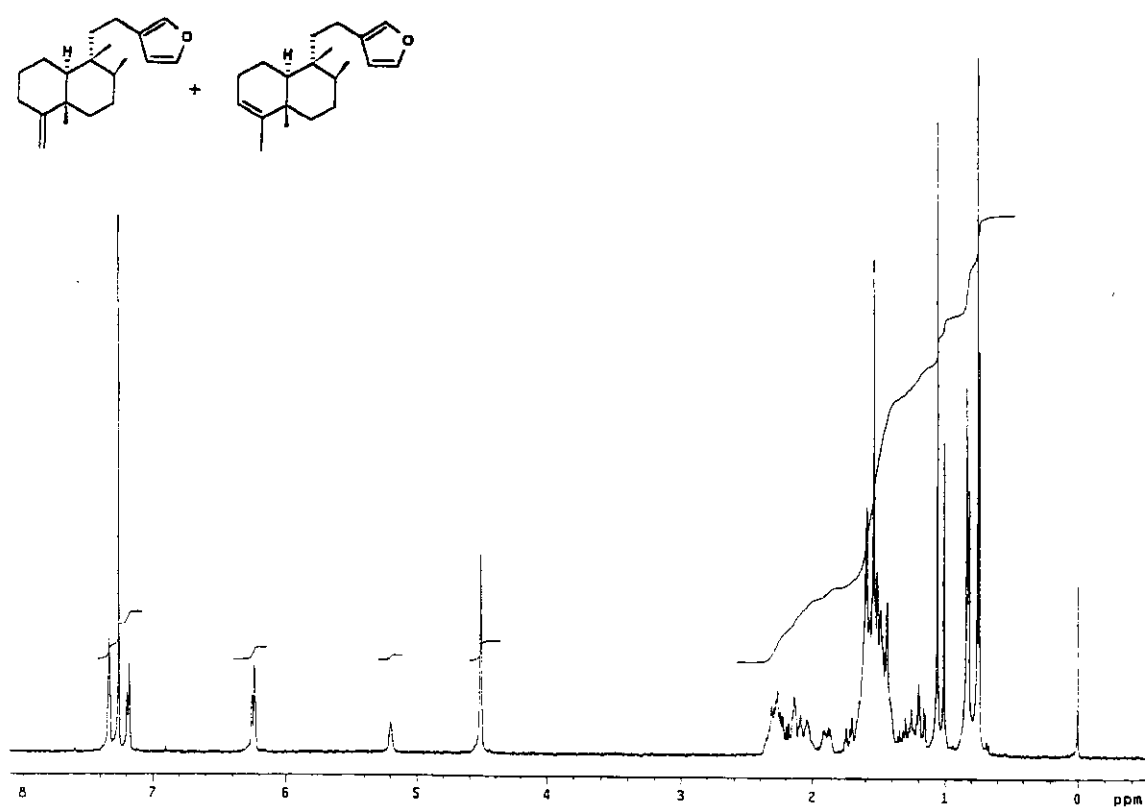


E-40. Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,5 MHz, CDCl_3) da olefina 24

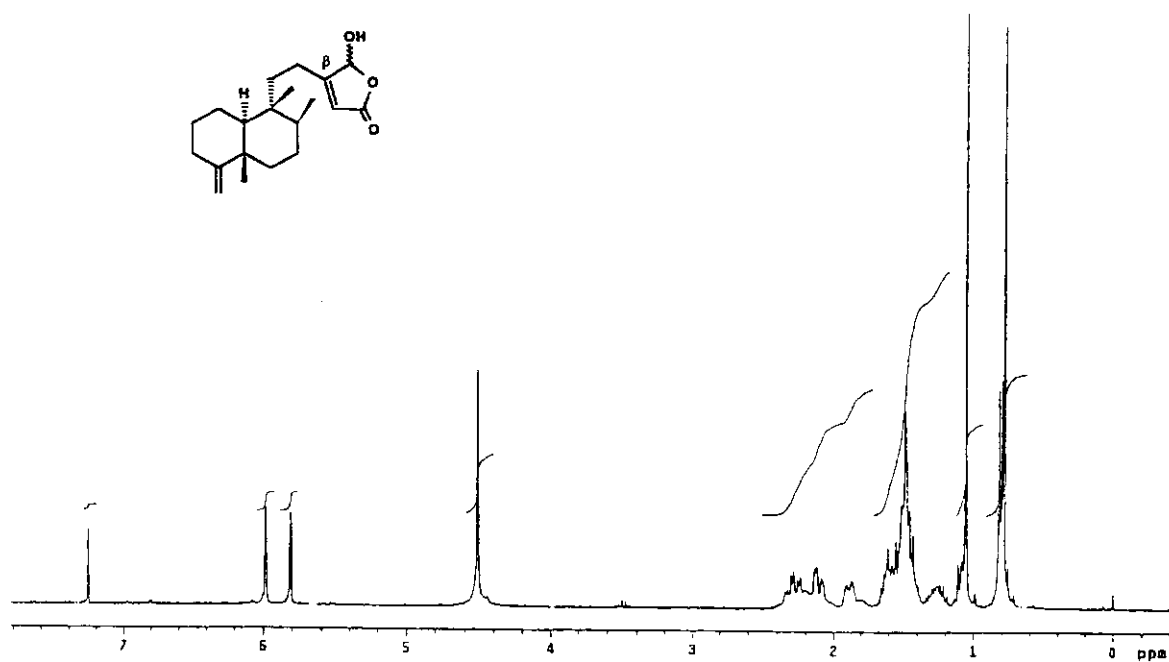


E-41. Espectro de massas do composto 41

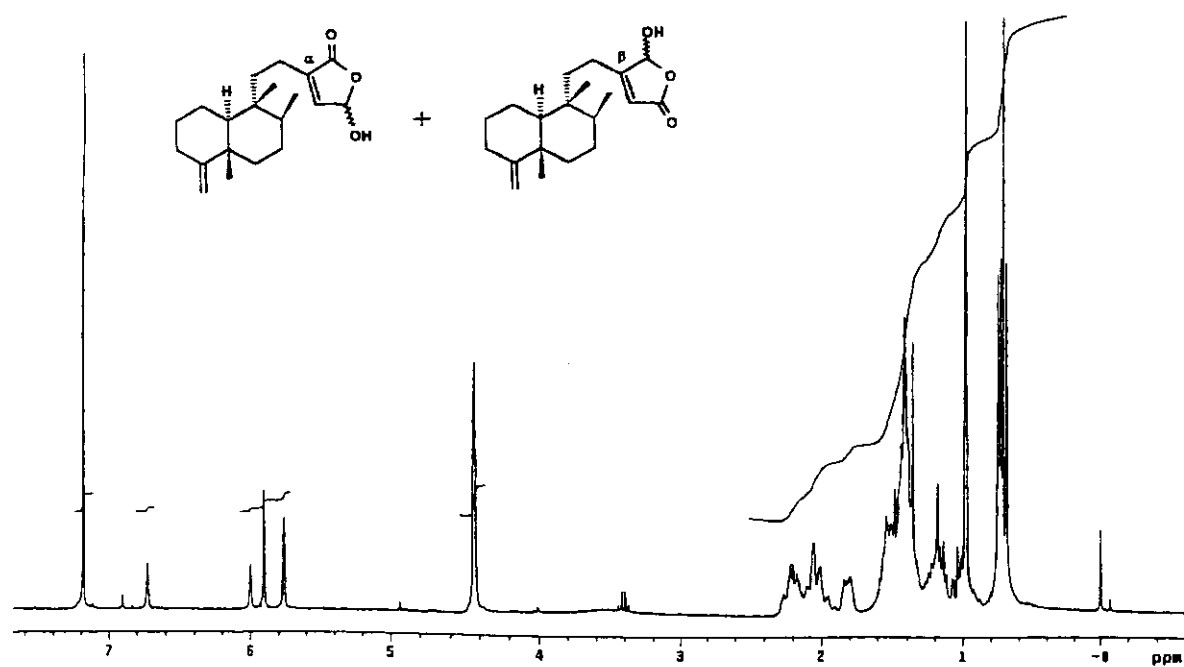
E-42. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 41



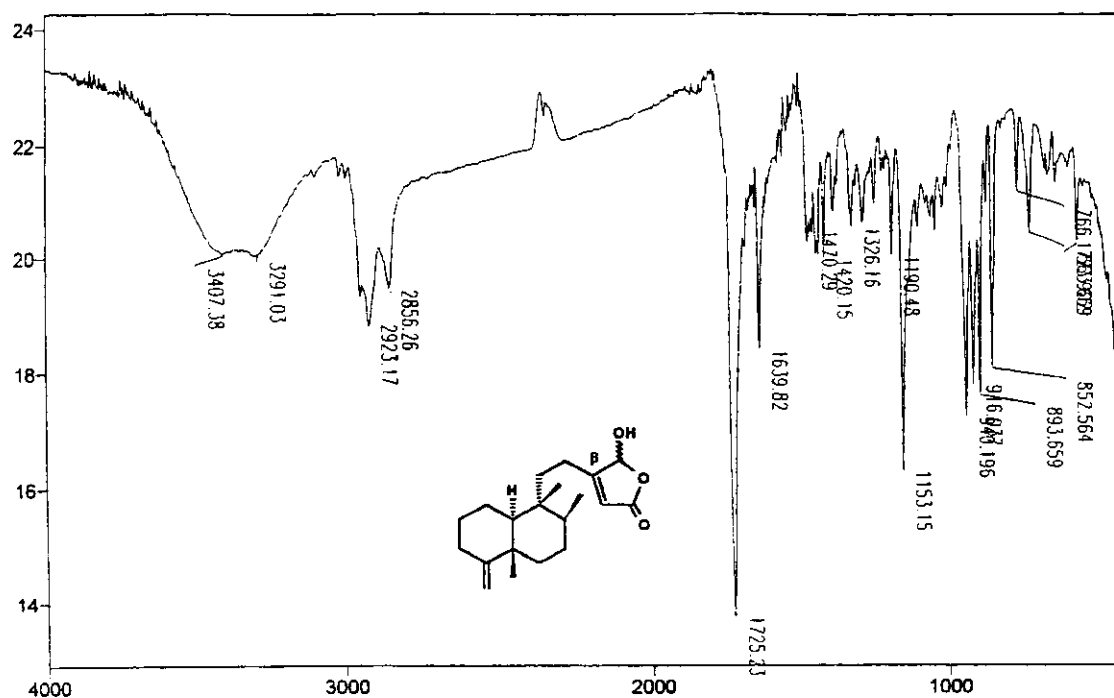
E-43. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 42 + 24



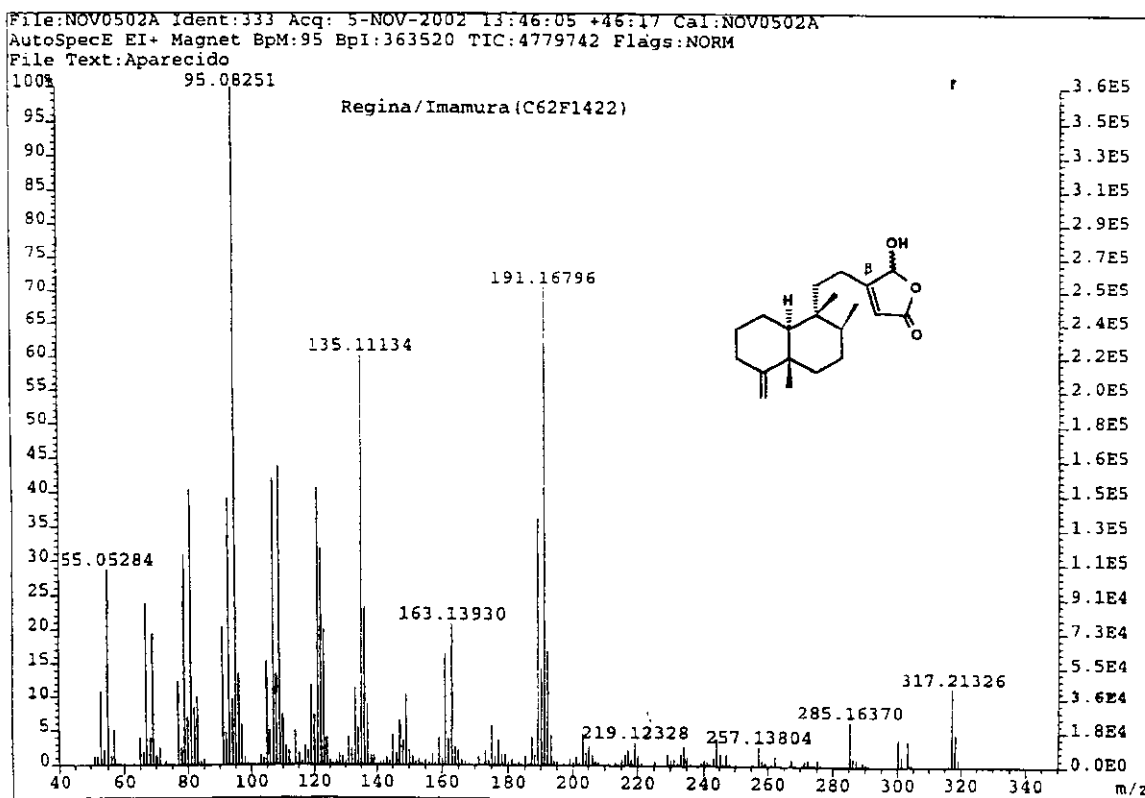
E-44. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 18



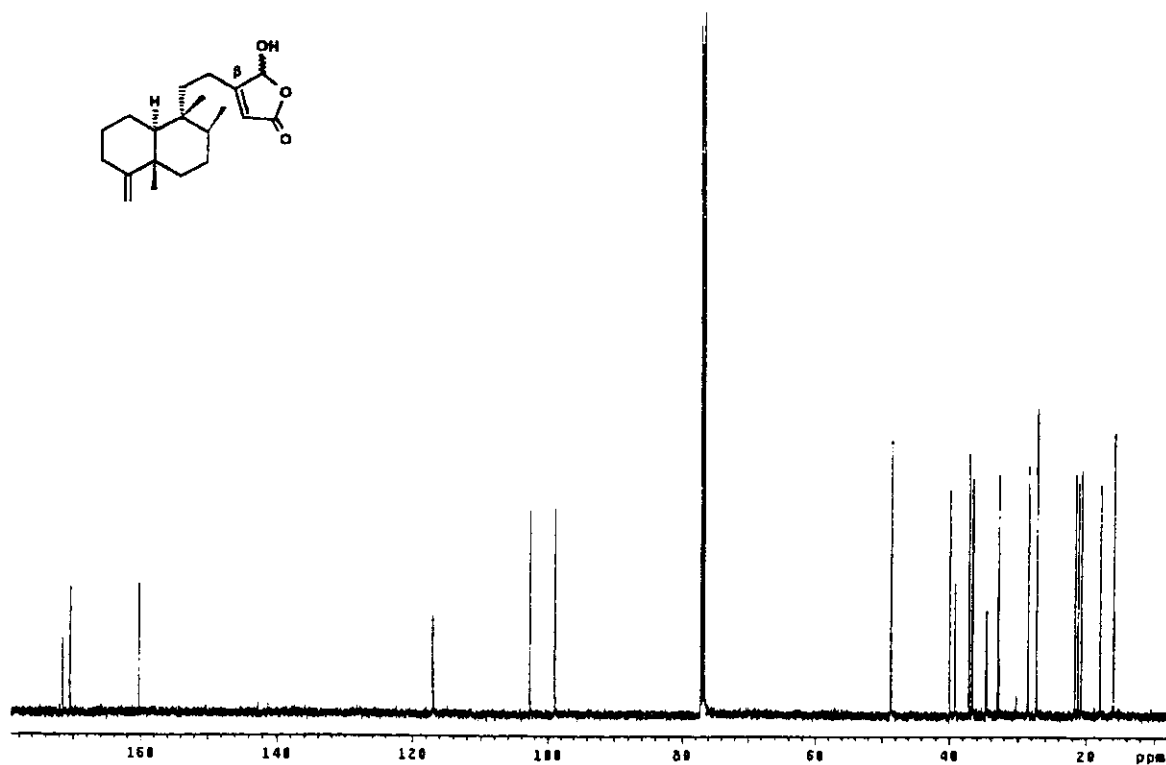
E-45. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 18 + 43



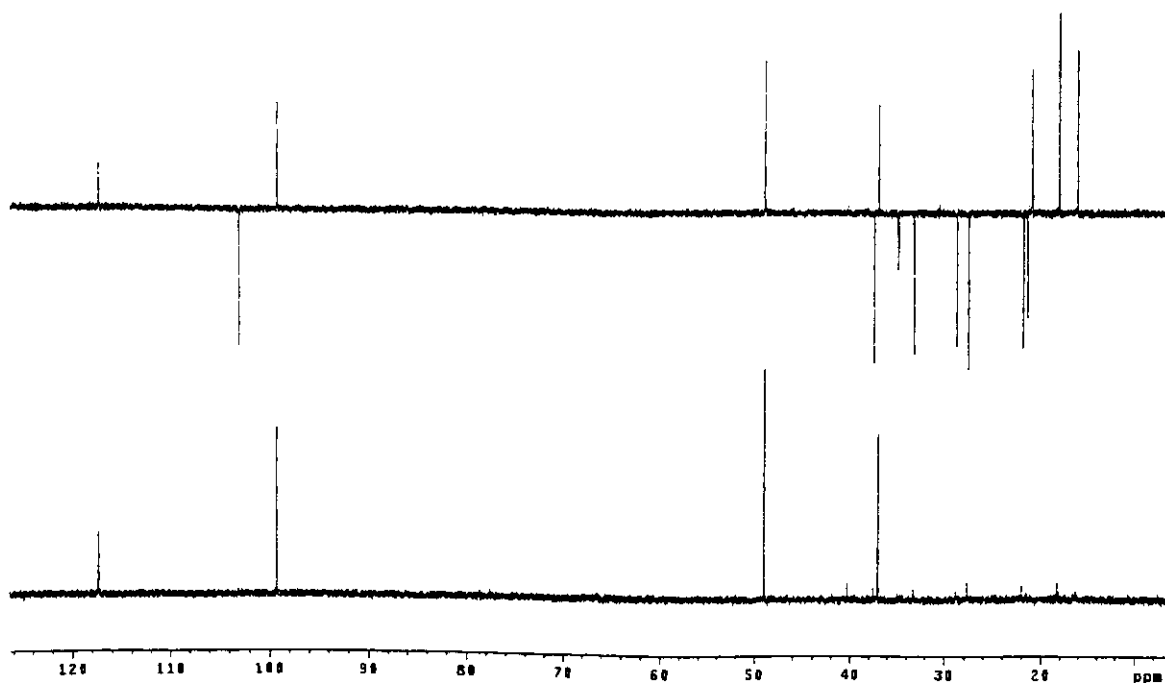
E-46. Espectro no IV (filme) do composto 18



E-47. Espectro de massas de alta resolução do composto 18

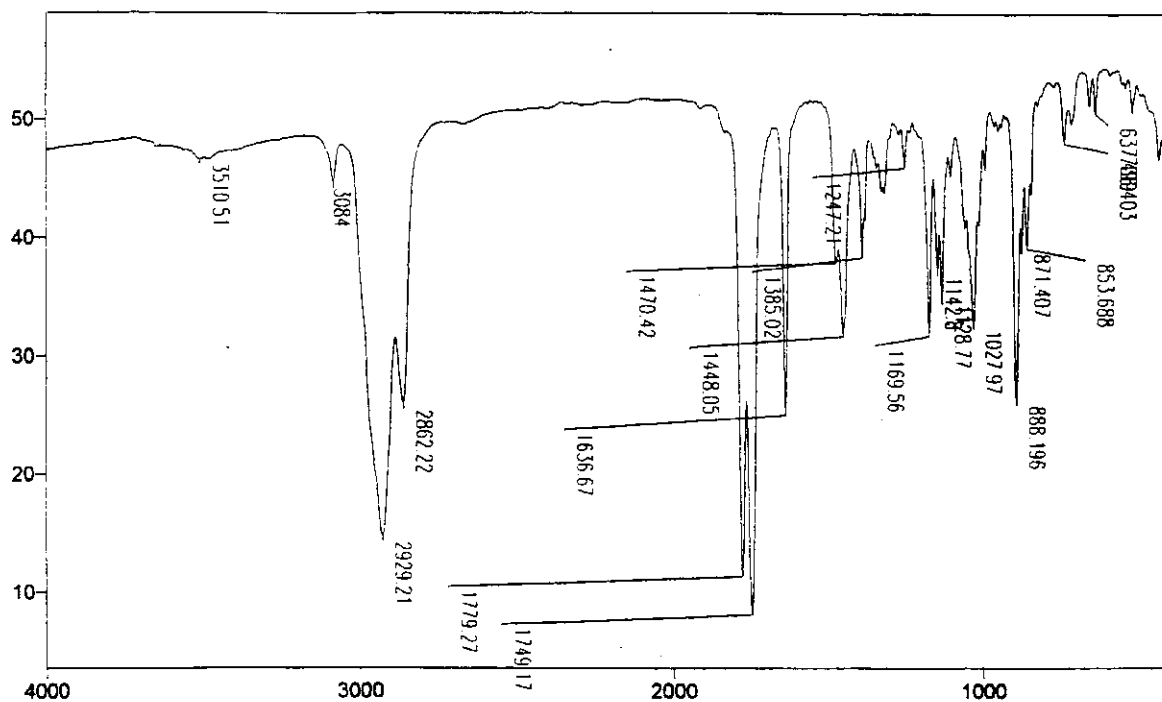


E-48. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto 18

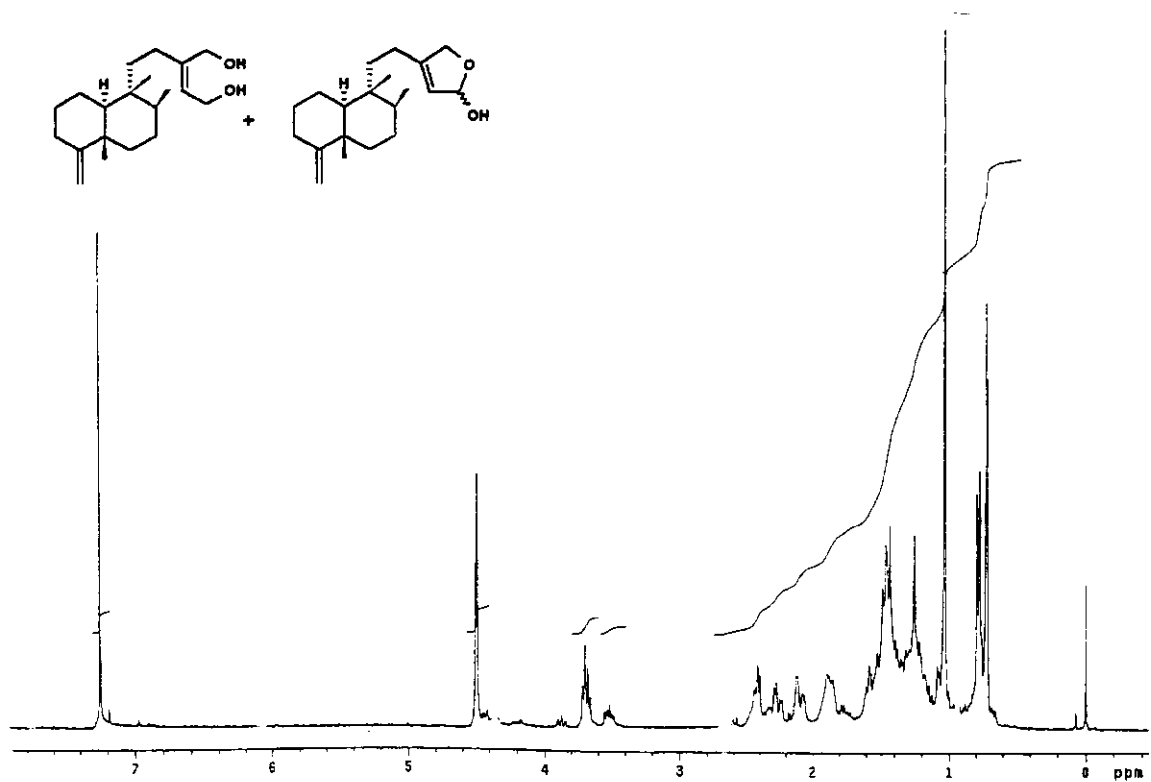


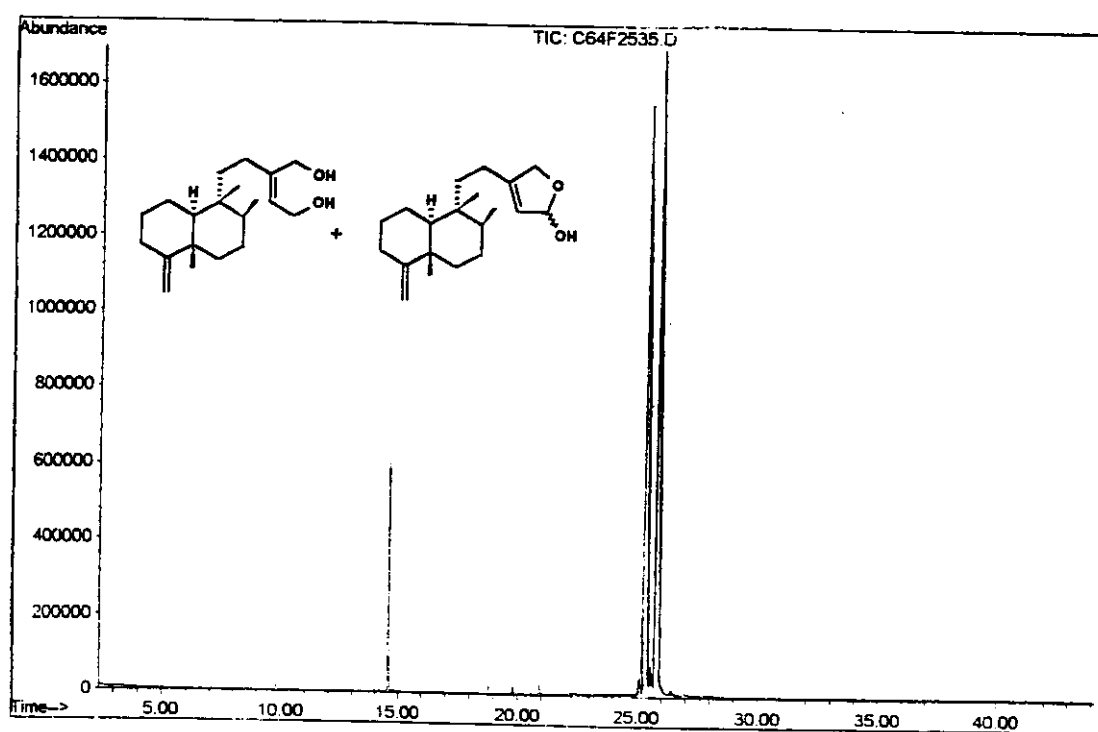
E 49 - Espectro de RMN ^{13}C /DEPT (75,5 MHz, CDCl_3) do composto 18

ESPECTROS

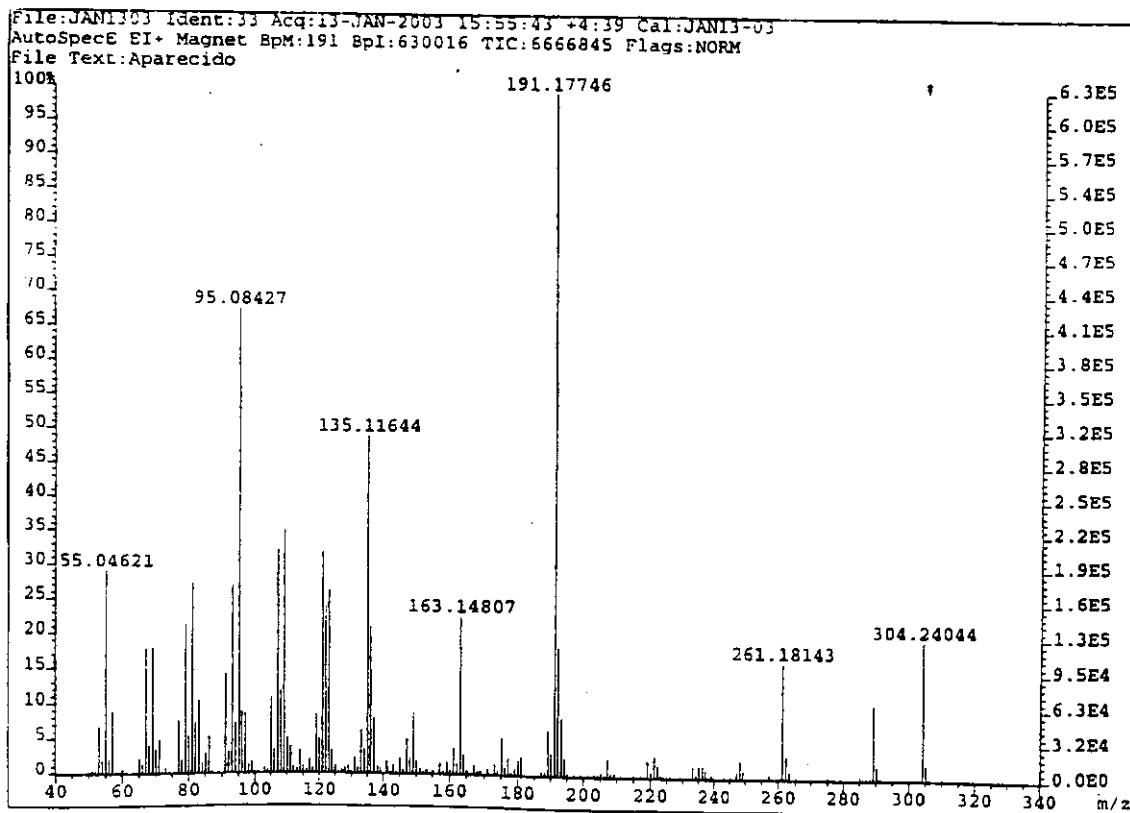
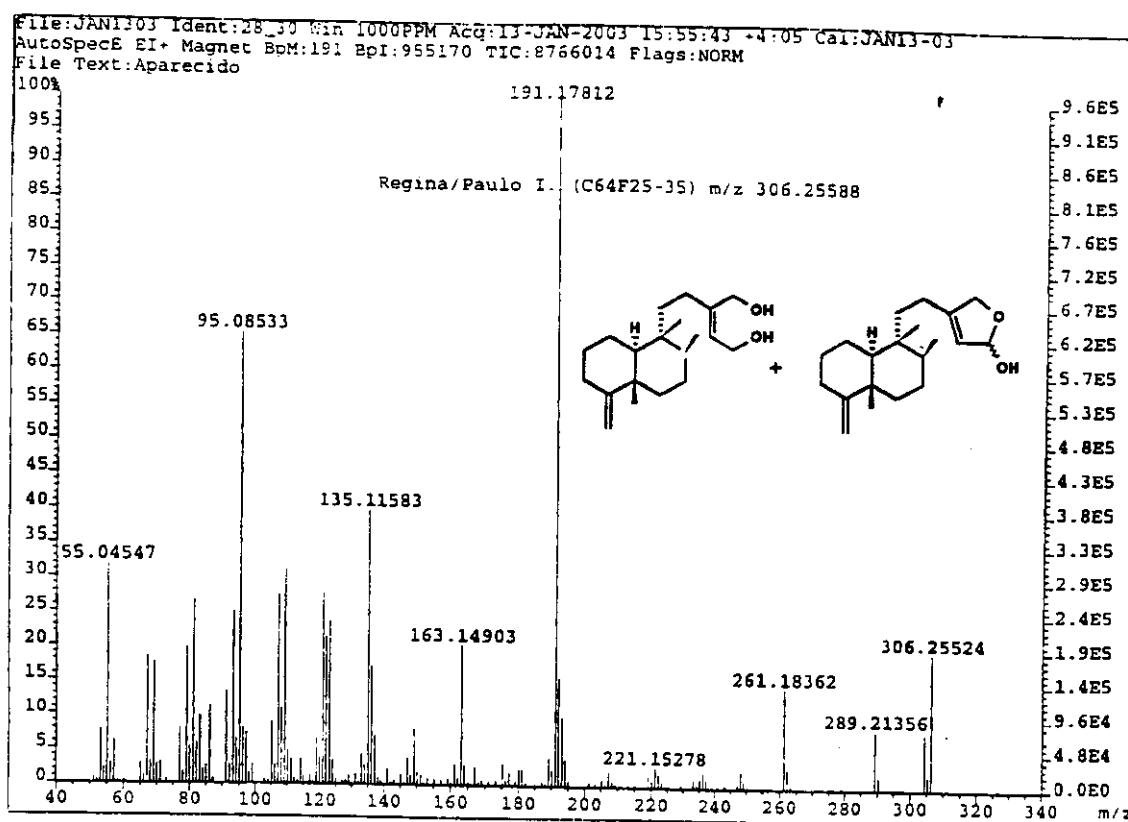


E-50. Espectro no IV (filme) dos compostos 44 +45

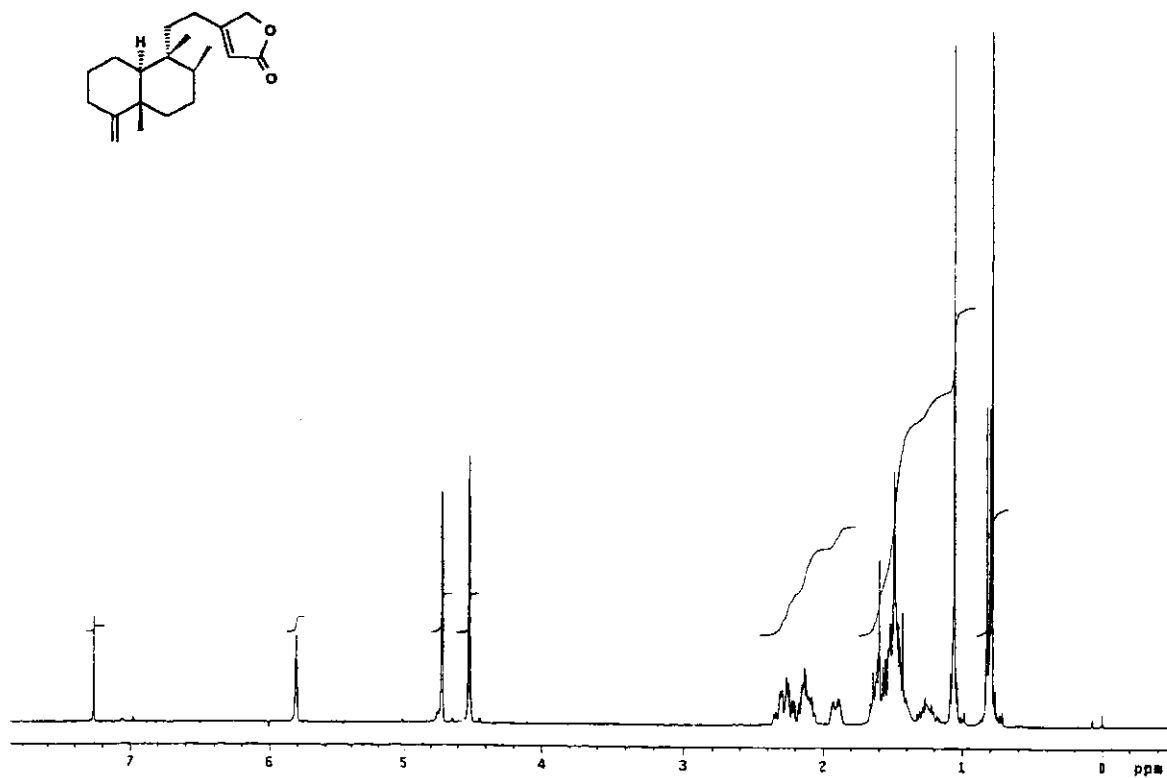
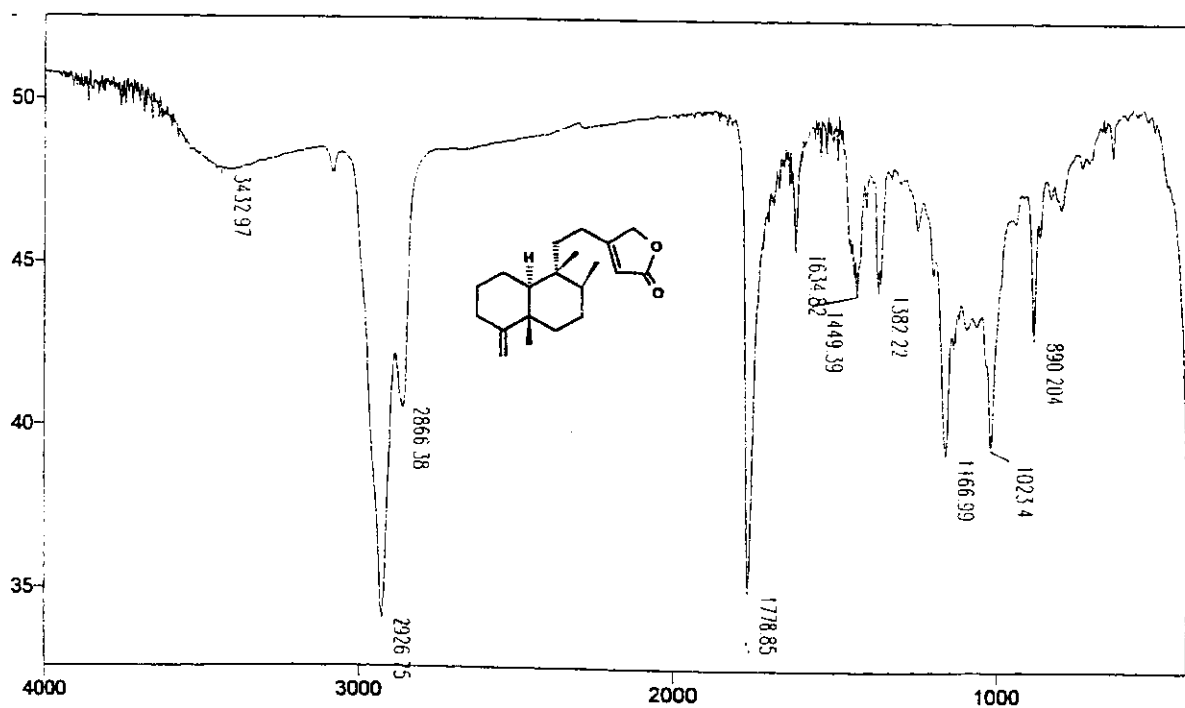
E-51. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) dos compostos 44+45



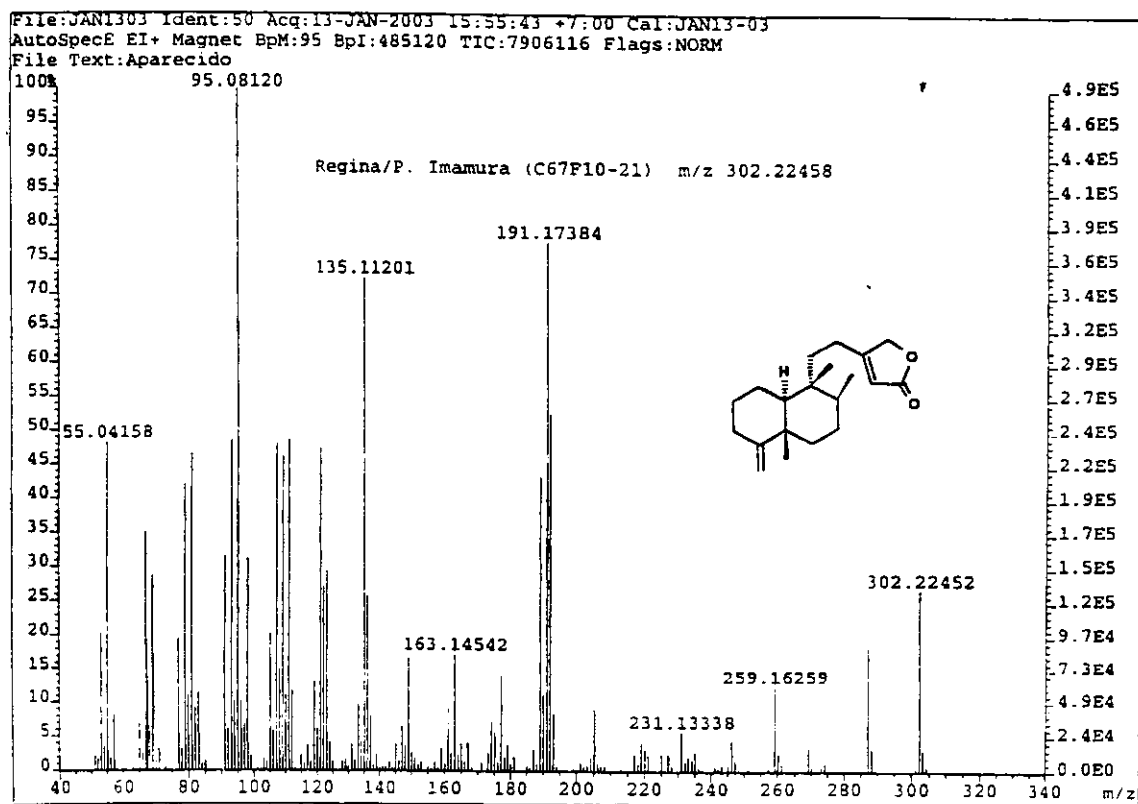
E-52. Cromatograma da fração que contém os compostos 44 + 45



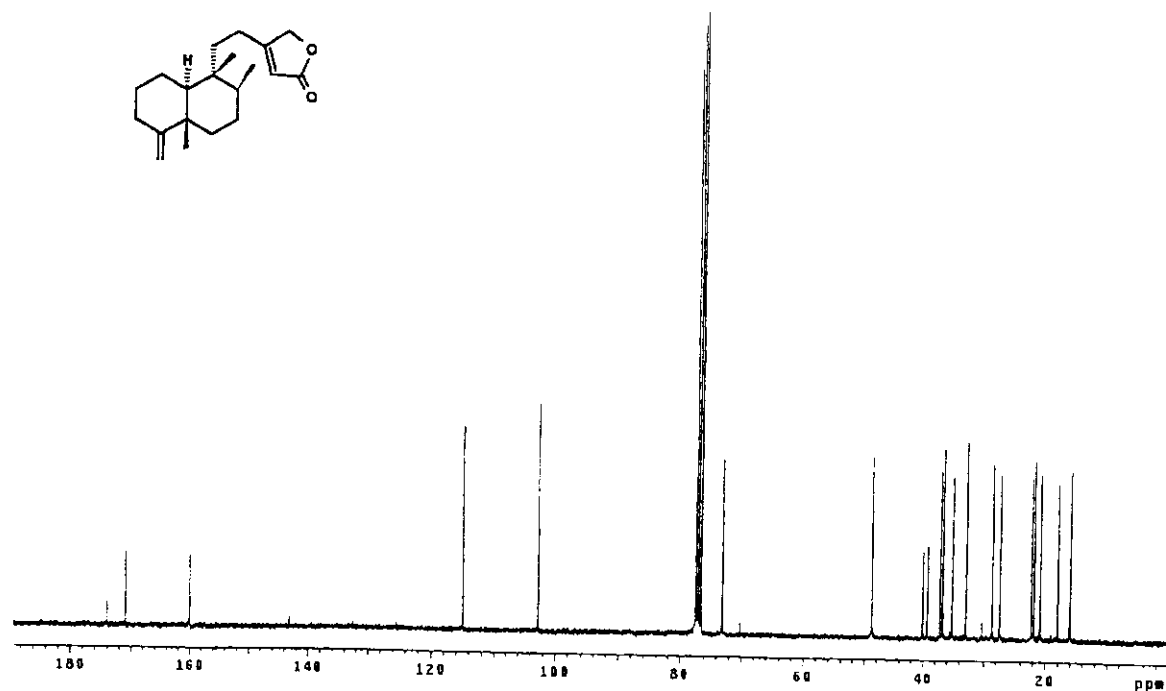
E-53. Espectro de massas de alta resolução dos compostos 44 + 45

E-54. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da lactona 19

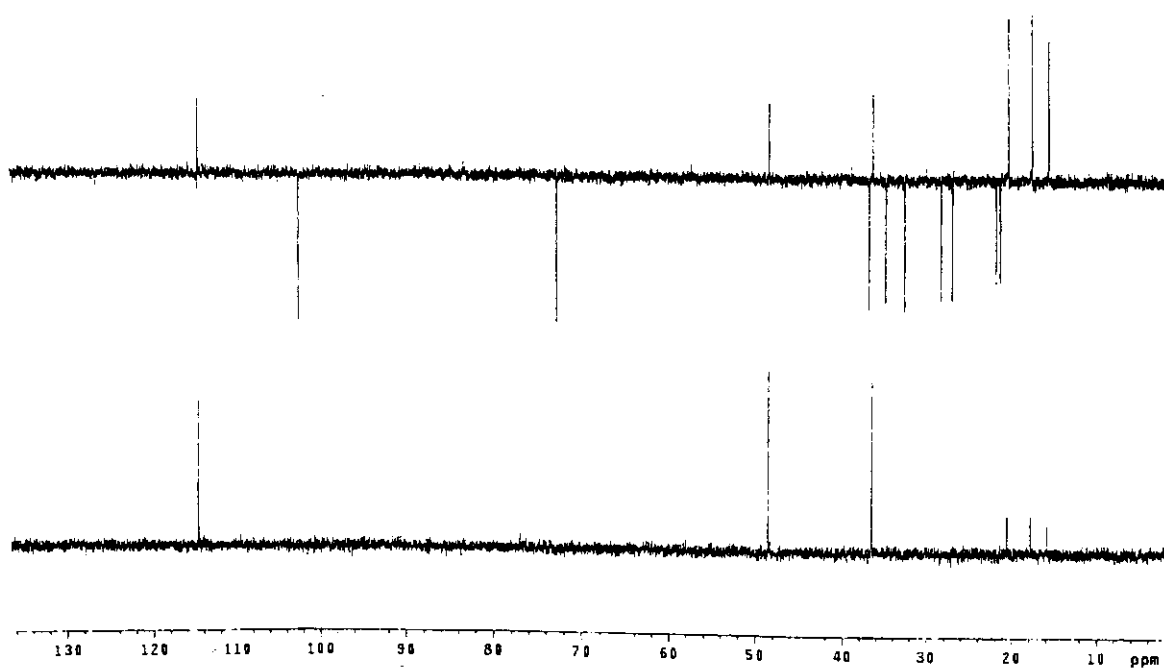
E-55. Espectro no IV (filme) da lactona 19



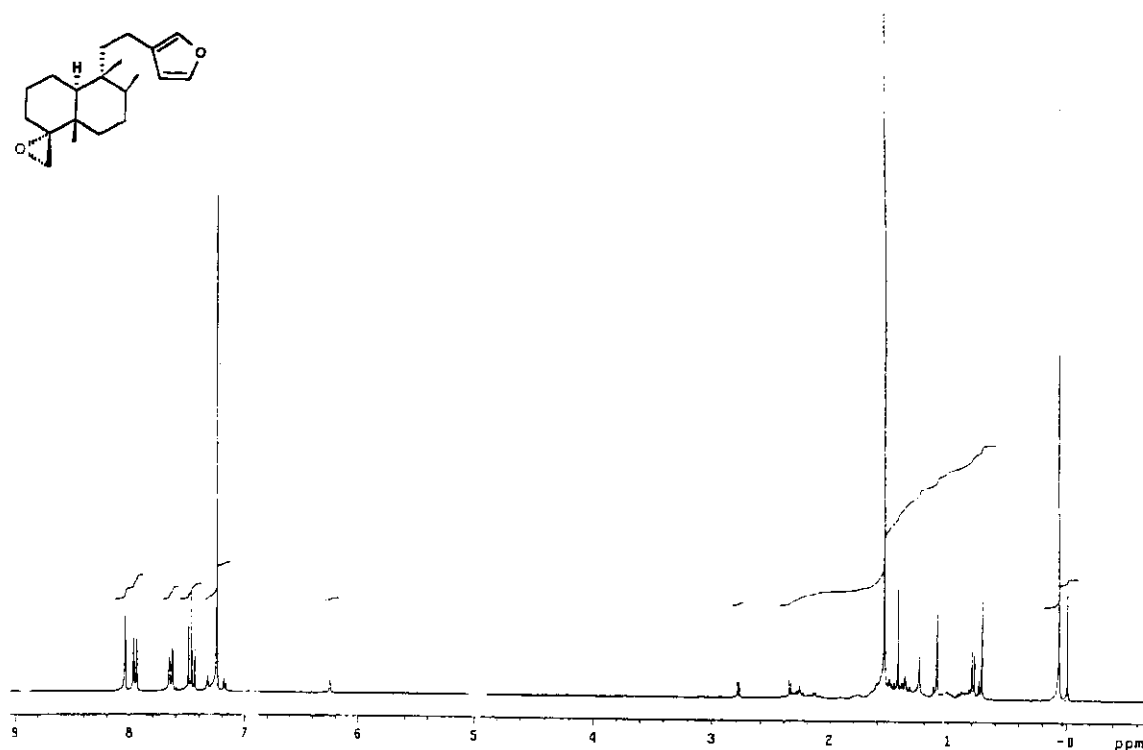
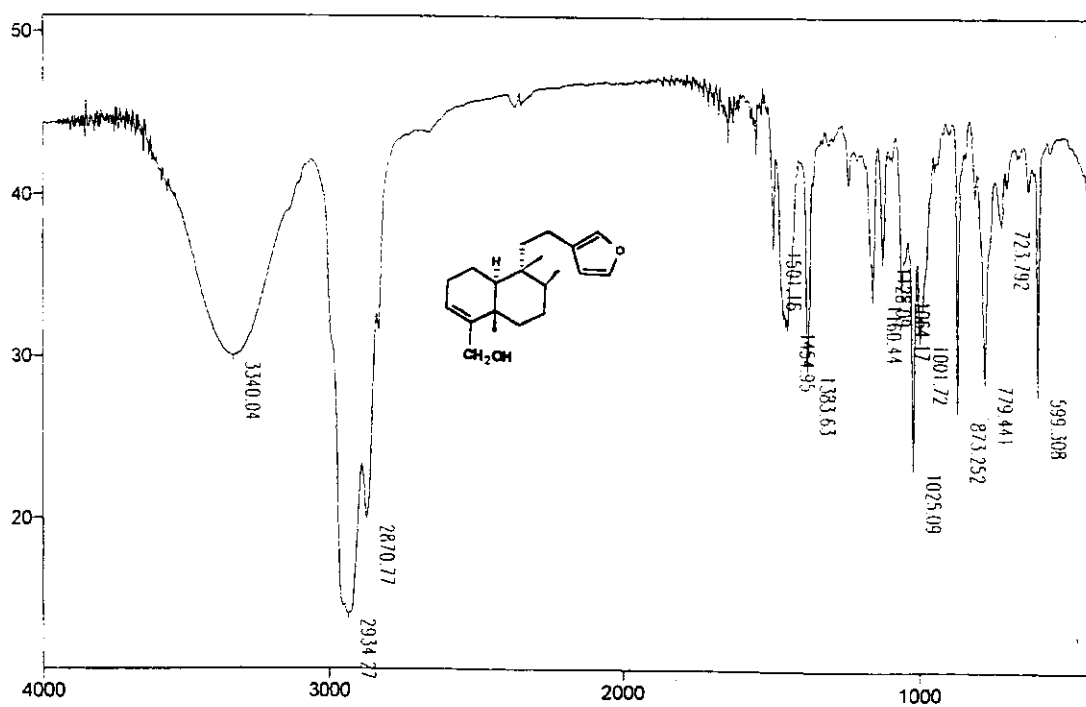
E-56. Espectro de massas de alta resolução da lactona 19



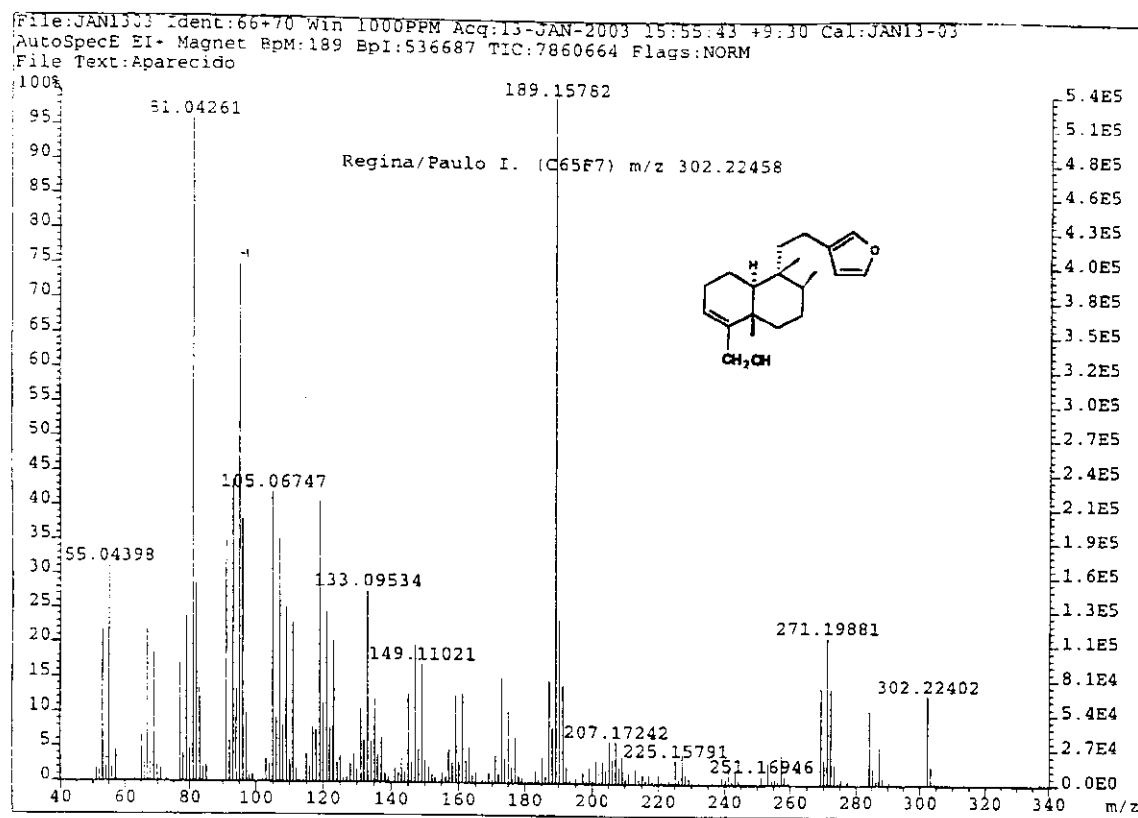
E-57. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) da lactona 19



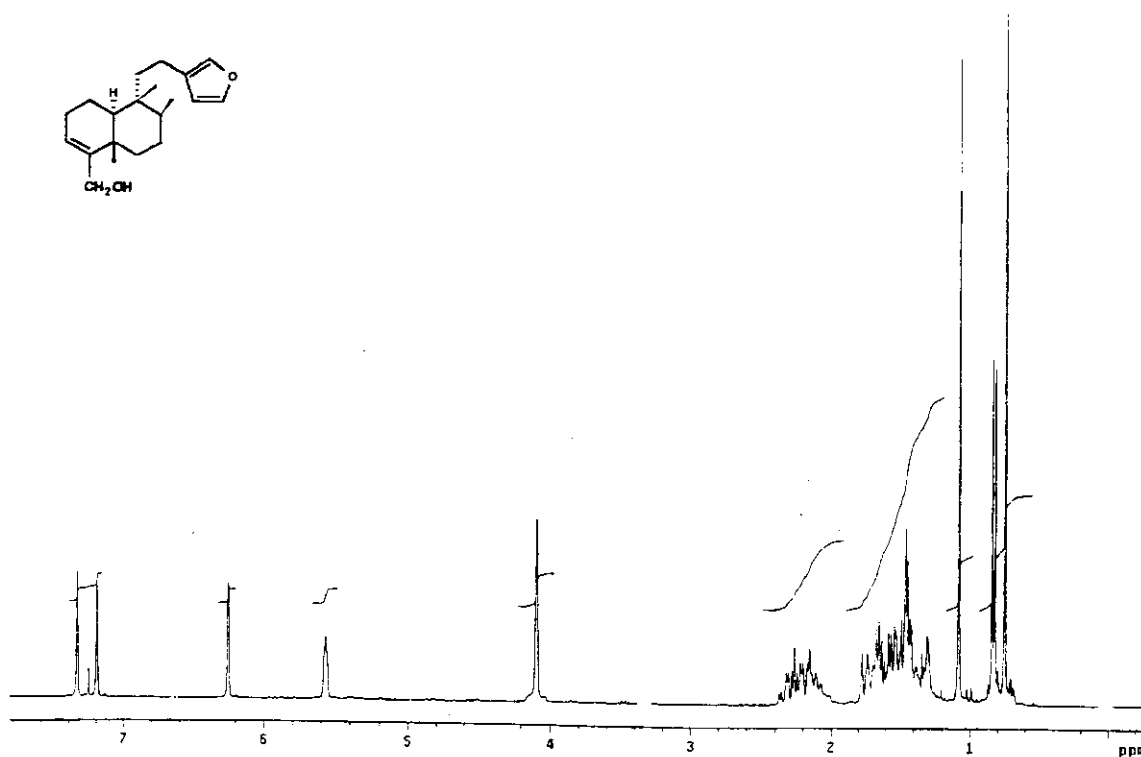
E-58. Espectro de RMN ^{13}C /DEPT (75,5 MHz, CDCl_3) da lactona 19

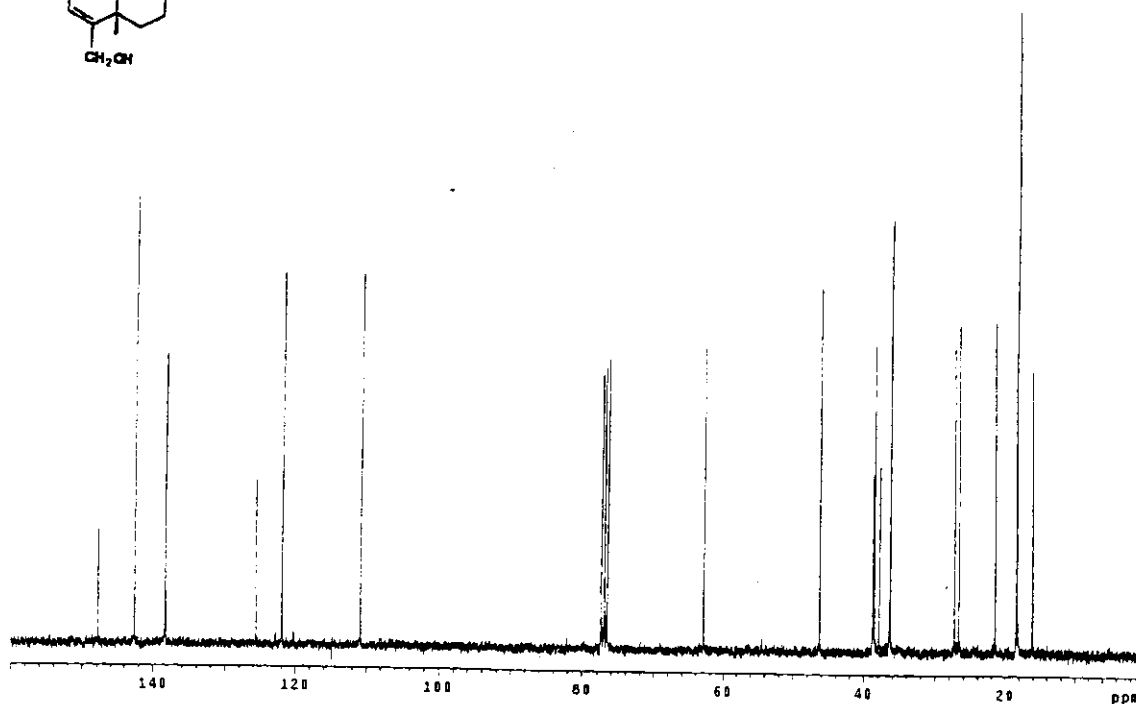
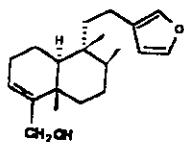
E-59. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 47 + aMCPB

E-60. Espectro de IV (filme) do álcool 26

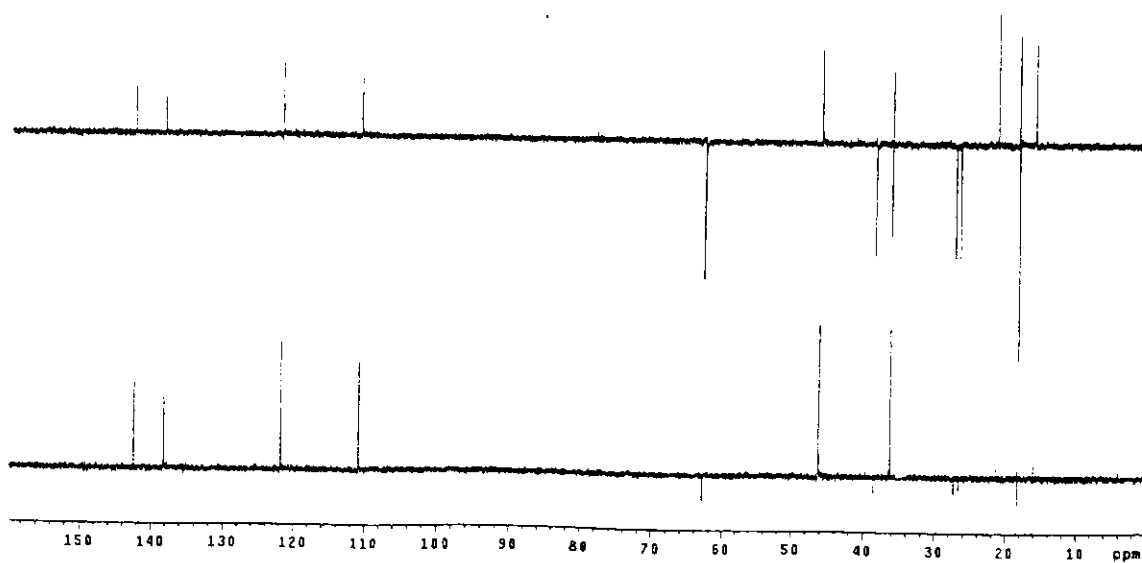


E-61. Espectro de massas de alta resolução do álcool 26

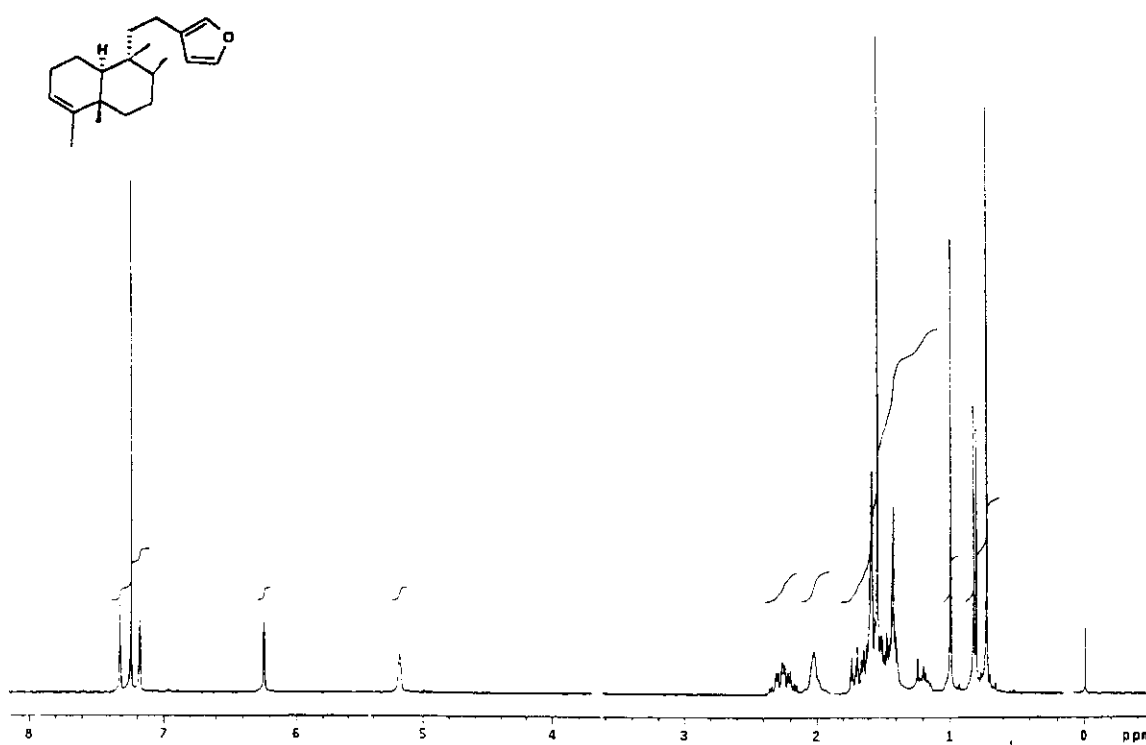
E-62. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do álcool 26



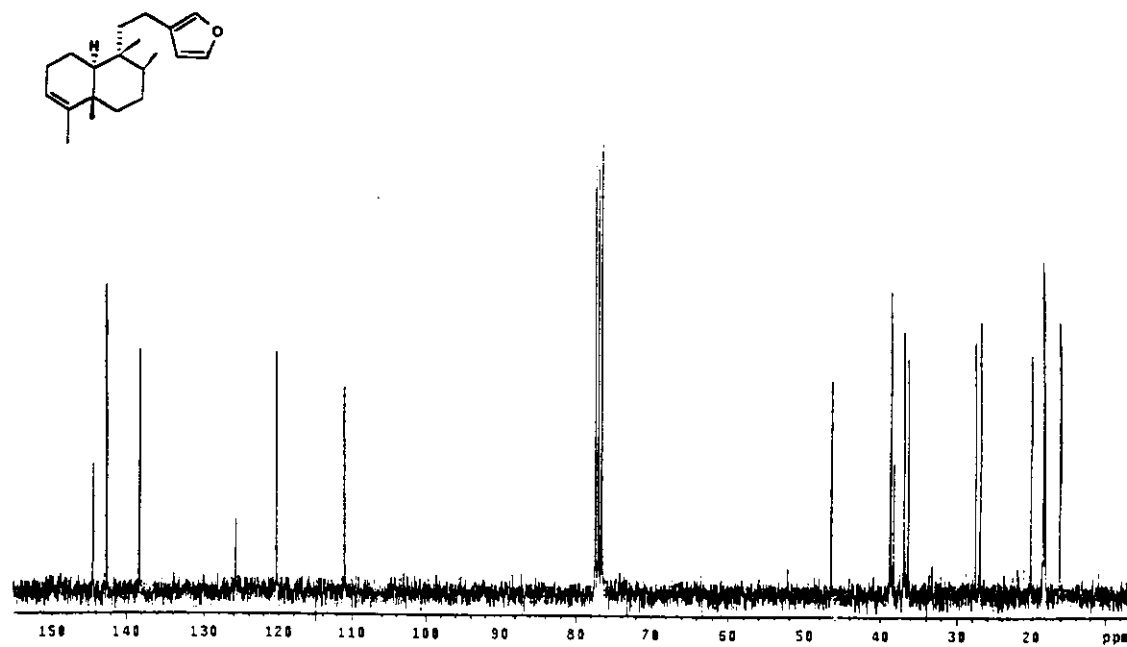
E-63. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool 26



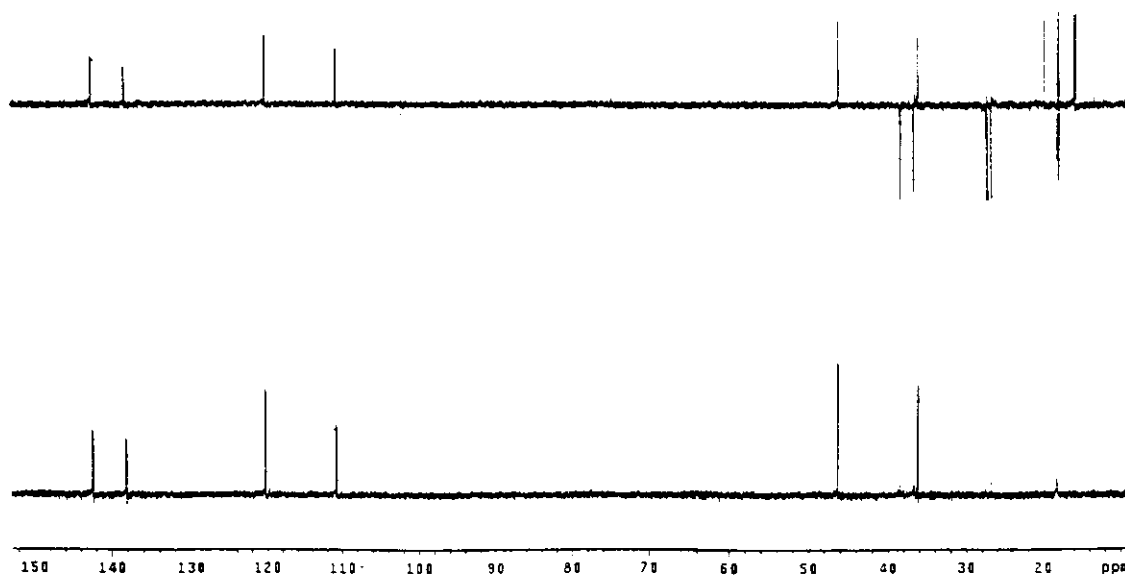
E-64. Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool 26



E-65. Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto 42



E-66. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto 42



E-67. Espectro de RMN ^{13}C /DEPT (75,5 MHz, CDCl_3) composto 42