

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS**  
**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA**

**INVERSÃO DA FUSÃO LACTÔNICA EM DERIVADOS DA  
EREMANTINA E SÍNTESE DO MIQUELIOLIDO**

***JOSÉ CARLOS FERREIRA ALVES***

SOB A ORIENTAÇÃO DA PROFESSORA  
EDNA CRUZ FANTINI (*IN MEMORIAM*)

Tese submetida como requisito parcial para  
obtenção do grau de Mestre em Química – área de  
concentração em Química Orgânica.

Itaguaí, Rio de Janeiro

Setembro, 1993

**INVERSÃO DA FUSÃO LACTÔNICA EM DERIVADOS DA  
EREMANTINA  
E SÍNTESE DO MIQUELIOLIDO**

**José Carlos Ferreira Alves**

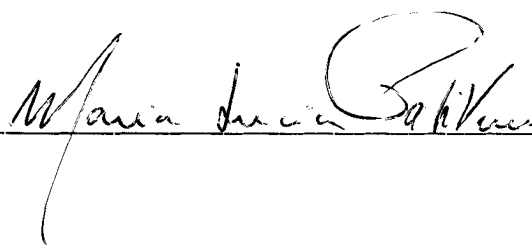
Aprovado em 03/09/1993

Dra. Helena Maria Carvalho Ferraz  
(I.Q./USP)



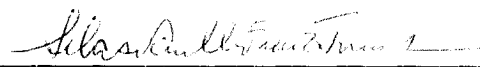
---

Dra. Maria Lúcia Patitucci  
(I.Q./UFRJ)



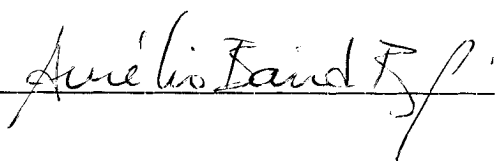
---

Dr. Silas Varella Fraiz Jr.  
(DEQUÍM/UFRRJ)



---

Dr. Aurélio Baird Buarque Ferreira  
(DEQUÍM/UFRRJ)  
(Suplente)



---

A meus pais, e em especial à minha mãe, por ter me proporcionado desde cedo o estudo e a formação, que mesmo distante sempre esteve ao meu lado apoiando-me e dando-me força para vencer os obstáculos.

À memória da Prof<sup>a</sup> **Edna Cruz Fantini** pelo seu exemplo de amizade, dedicação, dignidade pessoal e sobretudo de profissionalismo sempre demonstrado junto àqueles que com ela conviveram.

## AGRADECIMENTOS

À Prof<sup>a</sup> Edna Cruz Fantini (*in memoriam*) pela orientação e constante estímulo.

Ao Prof. Silas Varella Fraiz Júnior pelo apoio e orientação na fase final deste trabalho.

Ao Prof. Aurélio Baird Buarque Ferreira por ter me proporcionado os primeiros conhecimentos da Química Orgânica e incentivo à carreira científica desde o curso de graduação.

A todos os professores do curso de Pós-Graduação em Química Orgânica pela transmissão de conhecimentos e amizade cultivada ao longo desses anos.

Aos funcionários Carlos, Osmar, Eli e em especial, a Aurea, pelo esmero na obtenção dos espectros de RMN e pela agradável convivência.

Aos colegas e a todos que, de alguma maneira, contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao NPPN pela realização dos espectros de massas.

À FAPERJ, pela concessão da bolsa de Pré-mestrado.

Ao CNPq pelas bolsas de Iniciação Científica e Mestrado concedidas.

## ABREVIATÓES

Ac - acetila

Aq. - Aquoso

C.C.F. - cromatografia em camada fina

d - sinal duplo

dl - sinal duplo largo

dq - duplo sinal quádruplo

dt - duplo sinal triplo

DEAD - azodicarboxilato de etila

DMF - dimetilformamida

DMSO - dimetilsulfóxido

EM - espectrometria de massas

eq. - equivalentes

Esp. - espectro

ev. - elétron - volt

Exp. - experiência

Fig. - figura

g - grama

h - hora

HMPA - hexametilfosforamida

Hz - Hertz

IV -infravermelho

J - constante de acoplamento

M - molar

máx - máximo

MHz - megahertz

mi - mililitro

mm - milímetro

mmoles - milimoles

MsCl - cloreto de metanossulfonila

N - normal

nm - nanômetro

nº - número

NOE - "Nuclear Overhauser Effect"

Obs. - observação

pág. - página

p.f. - ponto de fusão

PhH - benzeno

(Ph)<sub>3</sub>P - trifenilfosfina

pi - piridina

ppm - partes por milhão

psi - "*pounds/square inches*" (libras por polegadas ao quadrado)

p-TsOH - ácido para-toluenossulfônico

R.B. - rendimento bruto

RMN<sup>13</sup>C - ressonância magnética nuclear de carbono-13

RMN<sup>1</sup>H - ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s - sinal simples

si - sinal simples largo

t.a. - temperatura ambiente

t-Bu - terc-butil

THF - tetrahidrofurano

TMS - tetrametilsilano

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Conversão biogenética de guaianolidos em pseudoguaianolidos	4
Esquema 2 - Biogênese de guaianolidos e ambrosanolidos.	6
Esquema 3 - Exemplos de derivados da Eremantina (1)	8
Esquema 4 - Comportamento do epóxido 24	9
Esquema 5 - Estratégias de síntese para construção do esqueleto hidroazulênico	11
Esquema 6 - Reação de Mitsunobu	35
Esquema 7 - Inversão da estereoquímica da $\delta$ -lactona 62	36
Esquema 8 - Inversão da $\gamma$ -lactona 66	37



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da mistura dos dienos 54 e 55	24
Figura 2 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da substância 52 em mistura	27
Figura 3 - Espectros das experiências de NOE da substância 58	30
Figura 4 - Espectro de RMNH (200MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da mistura das substâncias 52 e 58	33
Figura 5 - Comparação dos Espectros de RMN <sup>1</sup> H (200MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da mistura 43 e do produto bruto de inversão lactônica	40
Figura 6 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do produto bruto de inversão lactônica da substância 70	43
Figura 7 - Comparação dos espectros de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da substância 40 e do produto bruto de inversão lactônica	46
Figura 8 - Comparação dos espectros de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da substância 42 e do produto bruto de inversão lactônica	49

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Reações de hidrogenólise da substância 46 e do diol 50 com H <sub>2</sub> /catalisador	62
Tabela 2 - Reações das substâncias 50, 51, 52 e 58 com NaOH/DMF	70
Tabela 3 - Reações de inversão lactônica das substâncias 40, 43, 70 e 71	73
Tabela 4 - Tipos de ângulos diedros e seus valores correspondentes (em graus)	78
Tabela 5 - Possíveis conformações do anel de sete membros para as substâncias 76, 77, 78 e 79	78

**ÍNDICE DE ESPECTROS**

Espectro 1 - Substância 44 (RMN <sup>1</sup> H, 200MHz, CDCl <sub>3</sub> )	84
Espectro 2 - Substância 44 (correlação Homonuclear de <sup>1</sup> H x <sup>1</sup> H - COSY)	85
Espectro 3 - Substância 44 (IV, filme)	86
Espectro 4 - Substância 46 (RMN <sup>1</sup> H, 200 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	87
Espectro 5 - Substância 46 (Correlação Homonuclear de <sup>1</sup> H x <sup>1</sup> H - COSY)	88
Espectro 6 - Substância 46 (IV, KBr)	89
Espectro 7 - Substância 57 (RMN <sup>1</sup> H, 200 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	90
Espectro 8 - Substância 57 (Correlação Homonuclear de <sup>1</sup> H x <sup>1</sup> H - COSY)	91
Espectro 9 - Substância 57 (IV, KBr)	92
Espectro 10 - Substância 50 (RMN <sup>1</sup> H, 200 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	93
Espectro 11 - Substância 50 (Correlação Homonuclear de <sup>1</sup> H x <sup>1</sup> H - COSY)	94
Espectro 12 - Substância 50 (IV, KBr)	95

Espectro 13 - Substância 58 (RMN <sup>1</sup> H, 200 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	96
Espectro 14 - Substância 58 (Correlação Homonuclear de <sup>1</sup> H x <sup>1</sup> H - COSY)	97
Espectro 15 - Substância 58 (IV, KBr)	98
Espectro 16 - Substância 52 (RMN <sup>1</sup> H, 200 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	99
Espectro 17 - Substância 52 (Correlação Homonuclear de <sup>1</sup> H x <sup>1</sup> H - COSY)	100
Espectro 18 - Substância 52 (IV, KBr)	101
Espectro 19 - Substância 51 (RMN <sup>1</sup> H, 200 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	102
Espectro 20 - Substância 51 (IV, filme)	103
Espectro 21 - Substância 40 (RMN <sup>1</sup> H, 200 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	104
Espectro 22 - Substância 40 (Correlação Homonuclear de <sup>1</sup> H x <sup>1</sup> H - COSY)	105
Espectro 23 - Substância 40 (IV, filme)	106
Espectro 24 - Substância 47 (RMN <sup>1</sup> H, 200 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	107
Espectro 25 - Substância 47 (Correlação Homonuclear de <sup>1</sup> H x <sup>1</sup> H - COSY)	108
Espectro 26 - Substância 47 (IV, KBr)	109
Espectro 27 - Substância 48 (RMN <sup>1</sup> H, 200 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	110

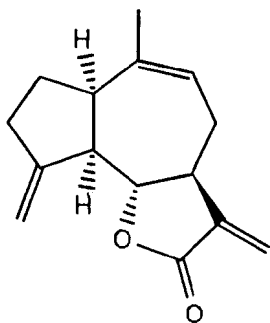
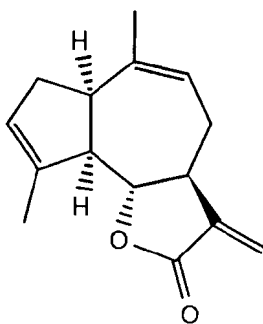
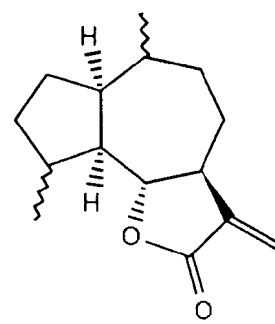
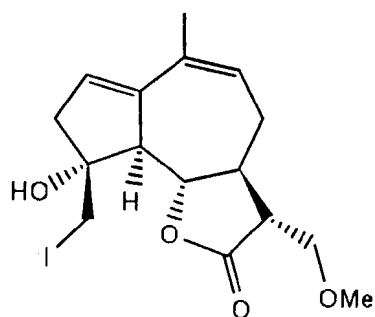
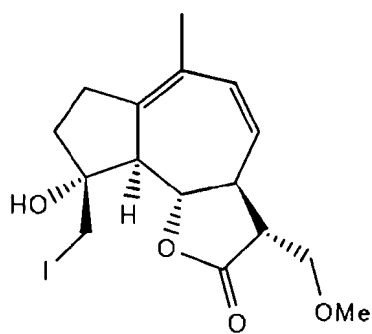
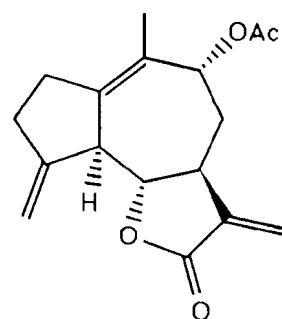
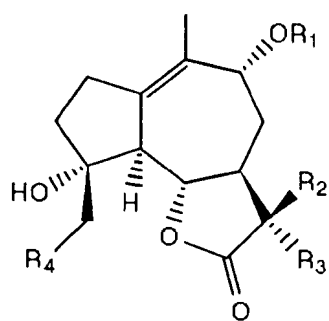
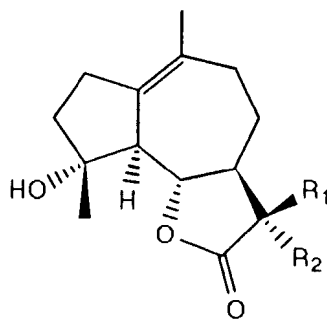
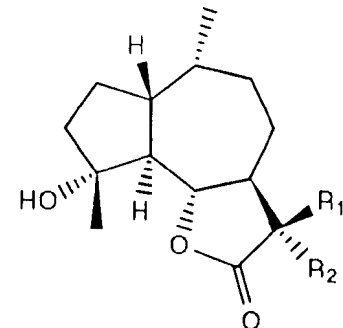
Espectro 28 - Substância 48 (Correlação Homonuclear de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY)	111
Espectro 29 - Substância 48 (IV, KBr)	112
Espectro 30 - Substância 41 (RMN $^1\text{H}$ , 200 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	113
Espectro 31 - Substância 41 (Correlação Homonuclear de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY)	114
Espectro 32 - Substância 41 (IV, filme)	115
Espectro 33 - Substância 42 (RMN $^1\text{H}$ , 200 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	116
Espectro 34 - Substância 42 (IV, filme)	117
Espectro 35 - Substância 43 (RMN $^1\text{H}$ , 200 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	118
Espectro 36 - Substância 43 (IV, filme)	119
Espectro 37 - Substância 45 (RMN $^1\text{H}$ , 200 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	120
Espectro 38 - Substância 45 (Correlação Homonuclear de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY)	121
Espectro 39 - Substância 45 (IV, filme)	122
Espectro 40 - Substância 45 (EM)	123
Espectro 41 - Substância 59 (RMN $^1\text{H}$ , 200 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	124

Espectro 42 - Substância 59 (Correlação Homonuclear de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY)	125
Espectro 43 - Substância 59 (IV, filme)	126
Espectro 44 - Substância 70 (RMN $^1\text{H}$ , 200 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	127
Espectro 45 - Substância 70 (Correlação Homonuclear de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY)	128
Espectro 46 - Substância 70 (IV, filme)	129
Espectro 47 - Substância 71 (RMN $^1\text{H}$ , 200 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	130
Espectro 48 - Substância 71 (Correlação Homonuclear de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY)	131
Espectro 49 - Substância 71 (IV, filme)	132
Espectro 50 - Substância 76 (RMN $^1\text{H}$ , 200 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	133
Espectro 51 - Substância 76 (Correlação Homonuclear de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY)	134
Espectro 52 - Substância 76 (IV, filme)	135

## RESUMO

Este estudo descreve a inversão *trans-cis* da fusão lactônica de derivados da Eremantina (1). Para isto, foram obtidos os sais carboxílicos das substâncias 40, 43, 70 e 71, que tiveram suas hidroxilas em C-6 ativadas, por intermédio dos respectivos mesilatos (MsCl, Et<sub>3</sub>N, THF), para o deslocamento intramolecular efetuado pelo carboxilato.

Paralelamente, foram investigados métodos de desoxigenação da posição C-9 da substância 46, objetivando a síntese da lactona sesquiterpênica natural – Miqueliolido (45). Tentativa inicial de desoxigenar esta posição através da hidrogenólise do Mesilato 53, mediada por NaBH<sub>3</sub>CN/HMPA, fracassou devido à reação de eliminação de ácido metanossulfônico, gerando os dienos 54 e 55. Esta desoxigenação também foi tentada, sem êxito, através da fotólise do acetato 57. Finalmente, hidrogenação da substância 50 (Pd-C 10%, 5 psi, 15 minutos) gerou uma mistura dos derivados 52 e 58 (3:1), que foram separados e convertidos às respectivas  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactonas 45 e 59, após eliminação de metanol (NaOH/DMF).

**1****40****43****54****55****70****46**,  $R_1=R_2=H$ ,  $R_3=CH_2OMe$ ,  $R_4=I$ **45**,  $R_1=R_2=CH_2$ **58**,  $R_1=H$ ,  $R_2=CH_2OMe$ **50**,  $R_1=R_2=R_4=H$ ,  $R_3=CH_2OMe$ **52**,  $R_1=H$ ,  $R_2=CH_2OMe$ **59**,  $R_1=R_2=CH_2$ **53**,  $R_1=Ms$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=CH_2OMe$ ,  $R_4=I$ **57**,  $R_1=Ac$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=CH_2OMe$ ,  $R_4=I$ **71**,  $R_1=Ac$ ,  $R_2=R_3=CH_2$ ,  $R_4=H$



## ABSTRACT

This study describes the *trans-cis* inversion of the lactonic fusion of Eremantine derivatives. Thus, the carboxylic salts of compounds 40, 43, 70 and 71 were synthesized and their hydroxy groups at the 6 position were activated by the formation of the respective mesylates (MsCl, Et<sub>3</sub>N, THF), which underwent further displacement by the carboxylate group.

Methods to deoxygenate the 9 position of the 46 derivative were also investigated aiming at the synthesis of the natural sesquiterpene lactone - Micheliolide (45). Attempts were made to deoxygenate this position by hydrogenolysis of the mesylate 53, with NaBH<sub>3</sub>CN/HMPA. However, the formation of the dienes 54 and 55 was verified. Also, the deoxygenation of this position by photolysis of the acetate 57 was unsuccessfully attempted. Finally, hydrogenation of 50 (Pd-C 10%, 5 psi, 15 minutes) led to a mixture of 52 and 58 (3:1) which, after separation, were transformed into 45 and 59, through elimination of methyl alcohol (NaOH/DMF).

# SUMÁRIO

Abreviações	vi
Índice de Esquemas	viii
Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	x
Índice de Espectros	xi
Resumo	xv
Abstract	xvii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Atividades biológicas das lactonas sesquiterpênicas	2
1.2. Feições estruturais dos guaianolidos e pseudoguaianolidos	2
1.2.1. Os guaianolidos	2
1.2.2. Os pseudoguaianolidos	3
1.3. Hipótese da biotransformação de guaianolido a pseudoguaianolido	4
1.3.1. Simulação do rearranjo guaianolido a pseudoguaianolido	7
1.4. Síntese das lactonas sesquiterpênicas	9
1.4.1. Construção do esqueleto hidroazulênico	10
1.4.2. Síntese da unidade estrutural $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactona	13
1.5. Transformações químicas da Eremantina (1)	13
1.6. Objetivos	15

1.7. Plano de trabalho	16
1.7.1. Acesso aos modelos	16
2. RESULTADOSE DISCUSSÃO	18
2.1. Síntese do modelo com ligações duplas 3, 4 e 9,10 (40)	18
2.2. Síntese do modelo com ligações duplas 1,10 e 4,15 (41)	19
2.3. Síntese do modelo com ligação dupla 1,10 (42)	20
2.4. Síntese do modelo sem ligações duplas (43)	21
2.5. Tentativas iniciais de síntese do Miqueliolido (45)	22
2.5.1. Via reação de hidrogenólise da substância 53 com NaBH <sub>3</sub> CN/HMPA	22
2.5.2. Via reação fotoquímica	25
2.6. Reinvestigação da reação de hidrogenólise da substância 46 com H <sub>2</sub> /Pd	26
2.6.1. Síntese do Miqueliolido (45) via reação de hidrogenólise com H <sub>2</sub> /Pd	28
2.7. Inversão da estereoquímica do carbono alcoxi de lactonas	35
2.7.1. Inversão <i>trans-cis</i> da fusão lactônica de derivados da Eremantina (1)	38
2.7.1.1. Inversão do modelo sem ligações duplas (43)	39
2.7.1.2. Inversão do modelo com ligações duplas 1,10 e 4,15 (70)	41

2.7.1.3. Inversão do modelo com ligações duplas 3,4 e 9,10 (40)	44
2.7.1.4. Inversão do modelo com ligações duplas 1,10 (71)	47
2.8. Conclusões	50
3. PARTE EXPERIMENTAL	52
3.1. Notas	52
3.2. Reações	54
3.2.1. Reação de Eremantina (1) com metanol e metóxido de sódio	54
3.2.2. Epoxidação do éter 44	55
3.2.2.1. Preparo da solução de ácido peracético	55
3.2.2.2. Reação do éter 44 com solução de ácido peracético	56
3.2.3. Reação do diepóxido 49 com KI/HOAc em acetona	56
3.2.4. Reação da substância 46 com MsCl/Et <sub>3</sub> N em diclorometano	58
3.2.5. Reação da substância 46 com anidrido acético/piridina	59
3.2.6. Fotólise do acetato 57	60
3.2.7. Reações de hidrogenólise da substância 46 e do diol 50 com H <sub>2</sub> /catalisador	60
3.2.7.1. Hidrogenólise de 46	60
3.2.7.2. Hidrogenólise de 50	62

3.2.8. Hidrogenação catalítica do aduto de metanol de Eremantina (44)	64
3.2.9. Reação de Eremantina (1) com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ em Benzeno	64
3.2.10. Reação de Eremantina (1) com ácido peracético	65
3.2.11. Reação do diepóxido 47 com $\text{KI}/\text{HOAc}$ em acetona	66
3.2.12. Reação da substância 48 com $\text{Zn}/\text{HOAc}$ em etanol	67
3.2.13. Reações das substâncias 50, 51, 52 e 58 com $\text{NaOH}/\text{DMF}$ -regeneração da função $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactona	68
3.2.14. Reação do dieno 41 e do diol 42 com anidrido acético/piridina	70
3.2.15. Reações de inversão lactônica das substâncias 40, 43, 70 e 71	71
Apêndice A - Análise conformacional para anéis de sete membros	76
Apêndice B - Espectros	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

# 1. INTRODUÇÃO

As lactonas sesquiterpênicas são substâncias naturais que possuem uma grande versatilidade química, bem como um amplo espectro de atividades biológicas.<sup>1</sup>

Por causa de suas interessantes propriedades, a literatura registra um grande número de trabalhos sobre o estudo da família das Compostas, onde estas substâncias são geralmente encontradas.<sup>1-3</sup> Além disso e motivado também pelo inerente desafio sintético, surgiu um enorme interesse pela síntese total desses sesquiterpenolidos.<sup>4-6</sup>

Nesta introdução serão feitas, a seguir, algumas breves considerações acerca das atividades biológicas das lactonas sesquiterpênicas, das feições estruturais dos guaianolidos e pseudoguaianolidos, bem como da hipótese da biotransformação do esqueleto guaiano a pseudoguaiano. Prosseguindo, considerar-se-á a síntese das lactonas sesquiterpênicas, focalizando a construção do esqueleto hidroazulênico e do anel lactônico. Por fim, será feito um breve histórico sobre os trabalhos que envolveram transformações químicas da Eremantina (1), matéria-prima natural e ponto de partida para a síntese dos derivados necessários à realização deste trabalho.

## 1.1. ATIVIDADES BIOLÓGICAS DAS LACTONAS SESQUITERPÊNICAS

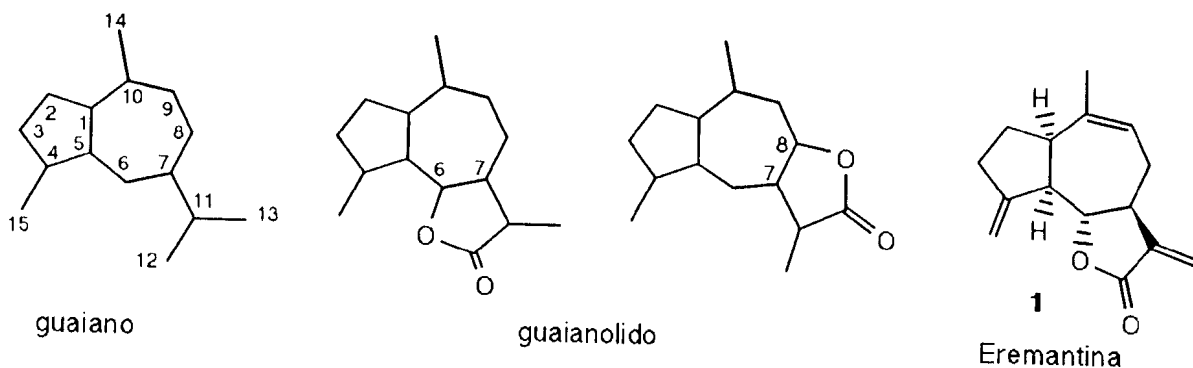
As propriedades biológicas dos sesquiterpenolidos são atribuídas, na maioria dos casos, à função  $\alpha$ -metilenolactona, por suas propriedades de sofrer reações de adição do tipo 1,4 com nucleófilos biológicos.<sup>7,8</sup>

São conhecidas lactonas sesquiterpênicas que possuem atividades biológicas variadas, tais como: anticarcinogênica,<sup>9-20</sup> anti inflamatória<sup>11, 21-23</sup>, antimicrobiana<sup>10, 24</sup>, inibidora da penetração de cercárias<sup>25</sup>, fungicida<sup>17</sup>, tóxica<sup>10</sup>, alergênica<sup>10, 22, 26</sup> e inibidora do crescimento de plantas.<sup>10,16</sup>

## 1.2. FEIÇÕES ESTRUTURAIS DOS GUAIANOLIDOS E PSEUDOGUAIANOLIDOS

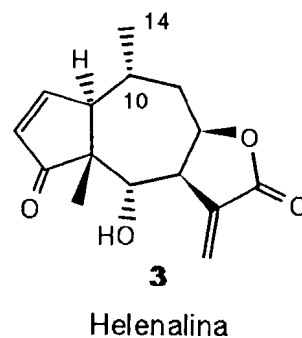
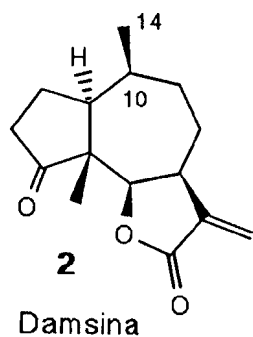
### 1.2.1. Os guaianolidos

Os guaianolidos possuem o esqueleto básico do biciclo [5, 3, 0] decano, característico dos sesquiterpenos denominados guaianos, ao qual foi inserido nas posições 6 e 7 ou 7 e 8 um anel  $\gamma$ -butirolactônico onde se encontra ligado em C-11 um grupo metílico ou um metileno vinílico e nas posições 4 e 10 dois grupos metílicos. Como exemplo desse grupo de substâncias pode-se citar a Eremantina (1), isolada das Compostas brasileiras *Eremanthus elaeagnus* e *Vanillosmopsis erythropappa*.<sup>25,27</sup>



## 1.2.2. Os Pseudoguaianolidos

Os pseudoguaianolidos também apresentam o esqueleto do biciclo [5, 3, 0] decano ao qual está associado um anel  $\gamma$ -lactônico. Geralmente possuem uma metila  $\beta$ -orientada em C-5 e dividem-se em ambrosanolidos e helenanolidos de acordo com a orientação da metila em C-10. Como exemplo de ambrosanolidos pode-se citar a Damsina (2) e de helenanolidos, a helenalina (3).

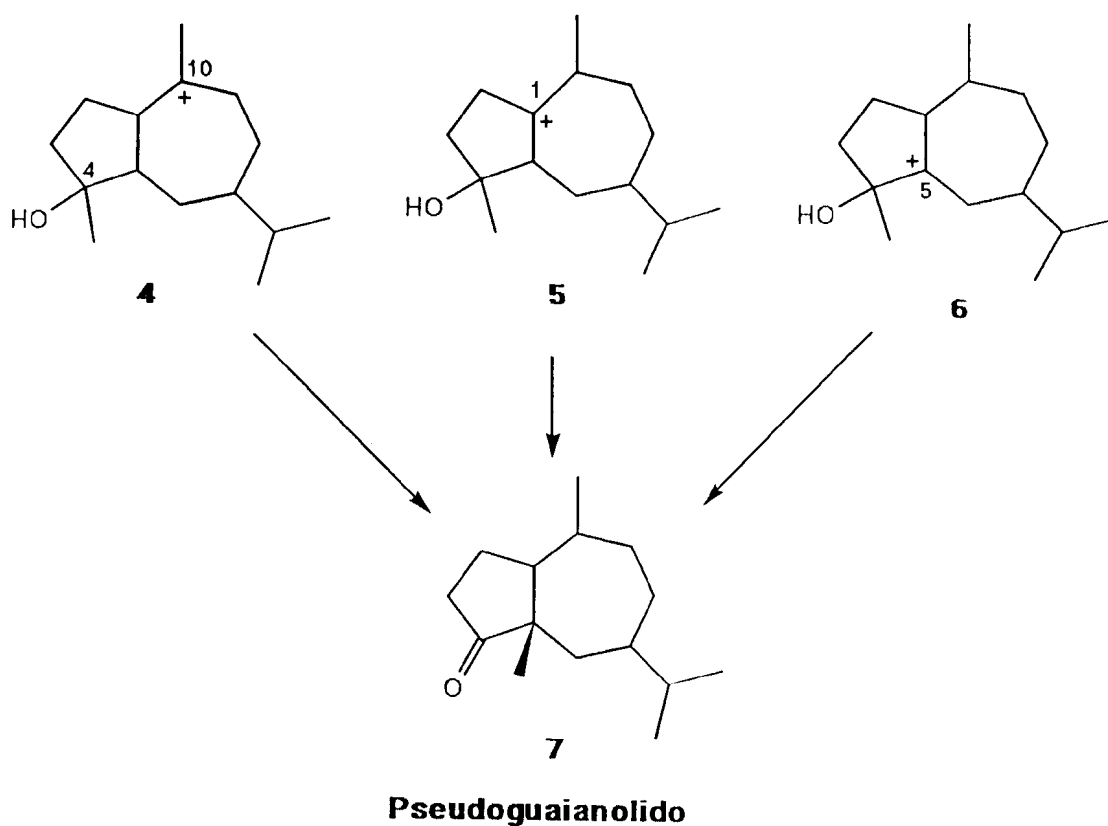




### 1.3. HIPÓTESE DA BIOTRANSFORMAÇÃO DE GUAIANOLIDO A PSEUDO-GUAIANOLIDO

O esquema 1 contém, resumidamente, algumas hipóteses para a biotransformação de guaianolidos em pseudoguaianolidos.<sup>28</sup>

**Esquema 1<sup>28</sup> - Conversão biogénica de guaianolidos em pseudoguaianolidos**



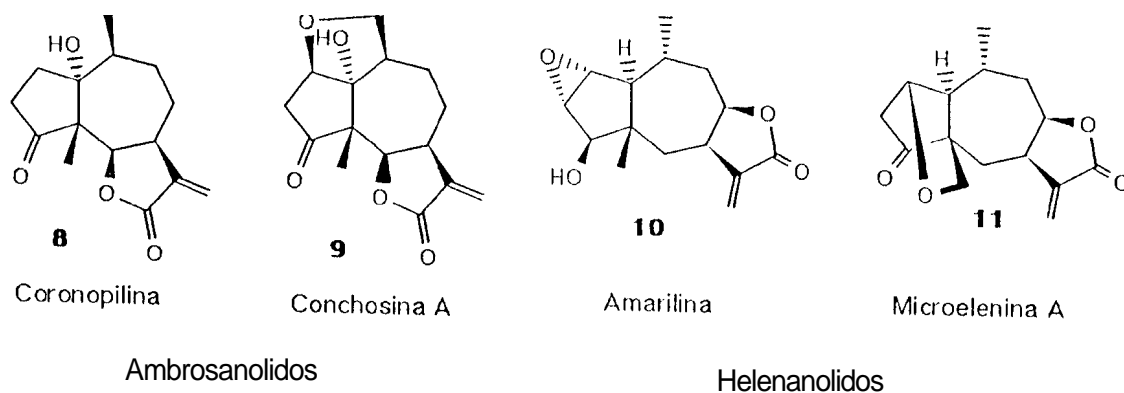
Os centros catiônicos em C-10, C-1 ou C-5 contribuiriam para o desencadeamento do rearranjo do esqueleto, desde que o guaianolido fosse portador de um grupamento hidroxila em C-4.

No entanto, estas hipóteses não estão de acordo com as características estruturais dos dois tipos de pseudoguaianolidos<sup>1</sup> (Quadro 1). Tais características são:

**Ambrosanolidos** - metila *beta* orientada em C-10; lactona em C-6, C-7, oxigênio *beta* orientado em C-6 (8 e 9).

**Helenanolidos** - metila *alfa* orientada em C-10; lactona em C-7, C-8; oxigênio *alfa* ou *beta* orientado em C-8 (10 e 11).

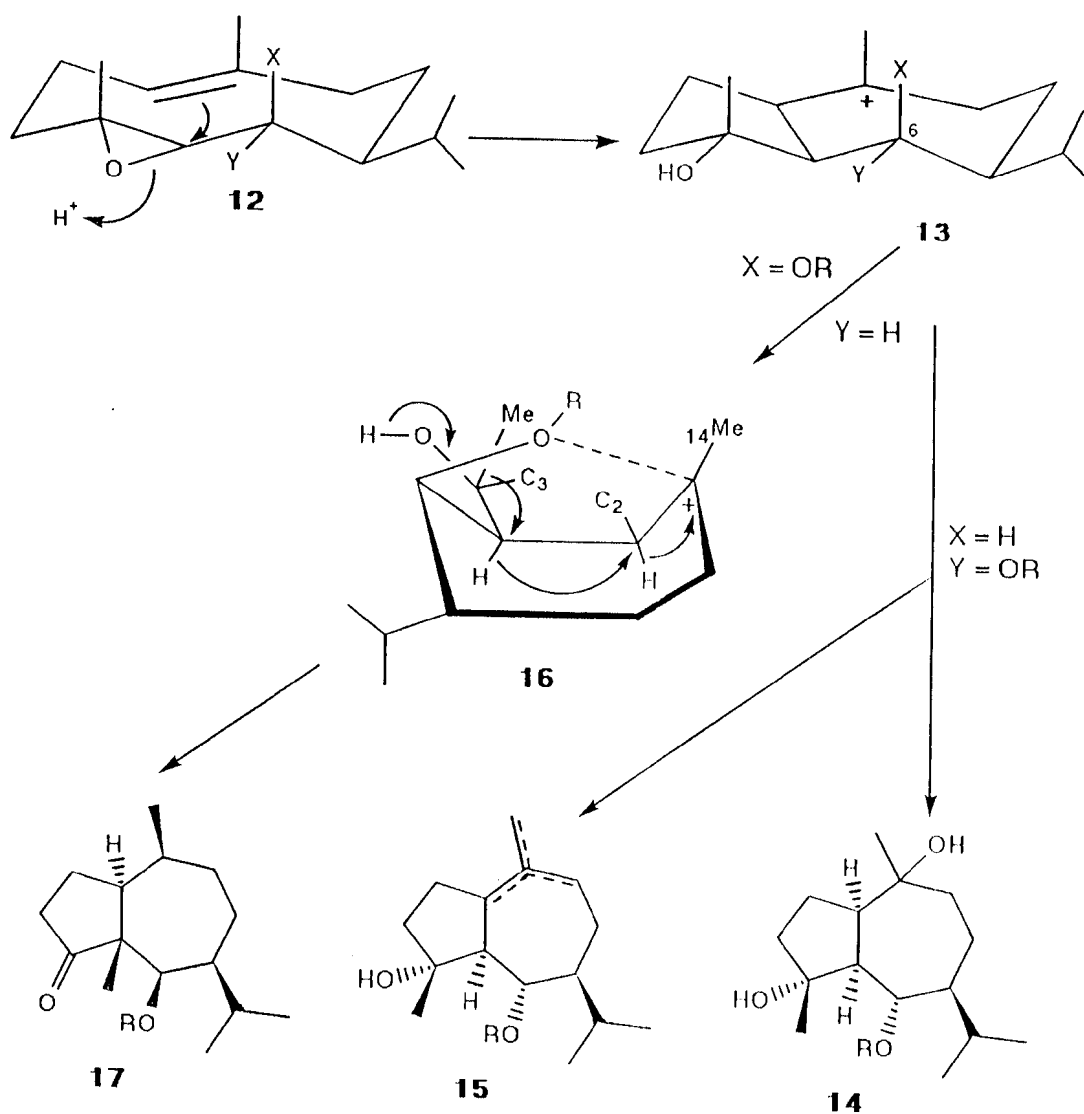
#### Quadro 11. Pseudoguaianolidos



Para acomodar tais particularidades estruturais, foi proposto<sup>29</sup> que os helenanolidos seriam formados a partir de um melampolido (1, 10 (z), 4, 5 (E) -

ciclododecadienolido) e os guaianolidos e ambrosanolidos a partir de um germacrolido (1, 10 (E), 4, 5 (E) - ciclododecadienolido) (Esquema 2).

### Esquema 2<sup>29</sup> - Biogênese de guaianolidos e ambrosanolidos



No esquema 2 o 4,5 epoxi-germacrolido 12 geraria um intermediário com centro catiônico em C-10 (13). A estereoquímica de 13 em C-6 definiria as duas possibilidades:

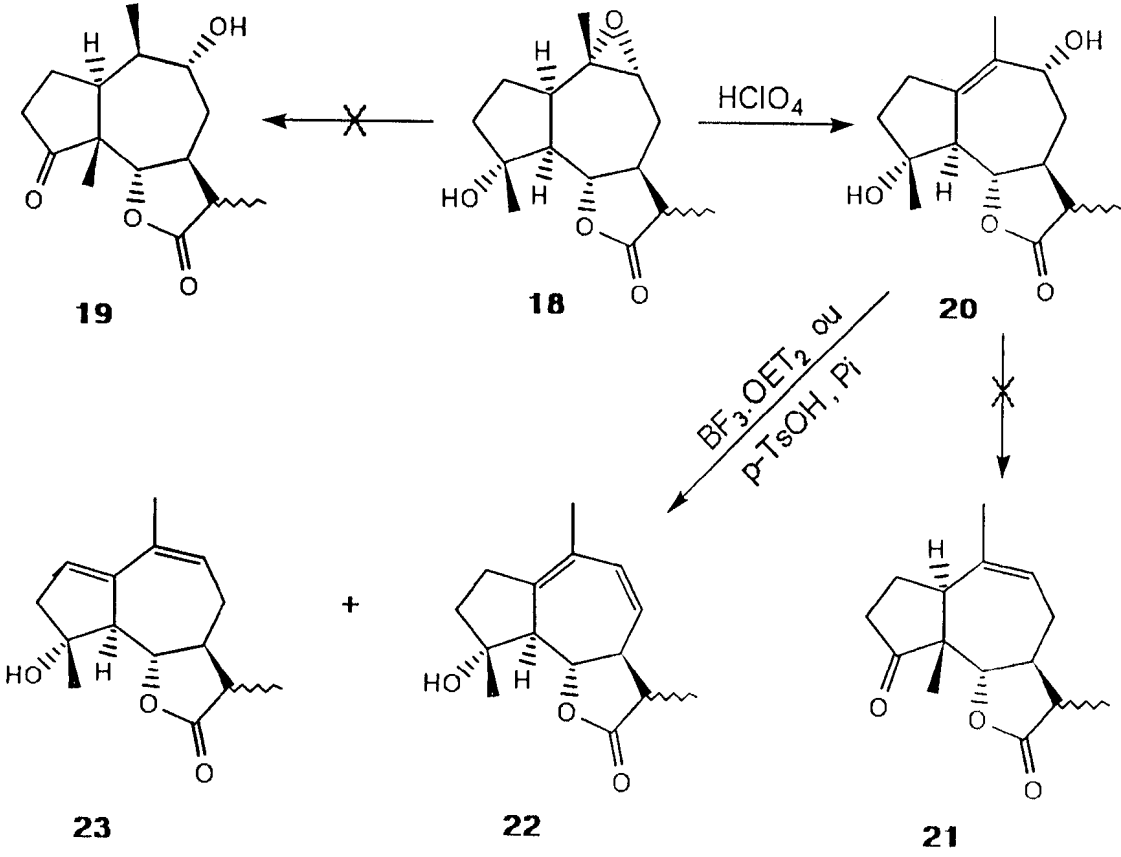
- a. Se a função oxigenada fosse *alfa* orientada, ocorreria a formação de guaianolidos (14 e 15).
- b. Se a função oxigenada fosse *beta* orientada, ela poderia estabilizar o centro catiônico em C-10, como em 16, de modo a favorecer as migrações dos hidretos em C-1 e C-5 e da metila em C-4, originando o esqueleto dos ambrosanolidos (17).

### 1.3.1. Simulação do rearranjo guaianolido a pseudoguaianolido

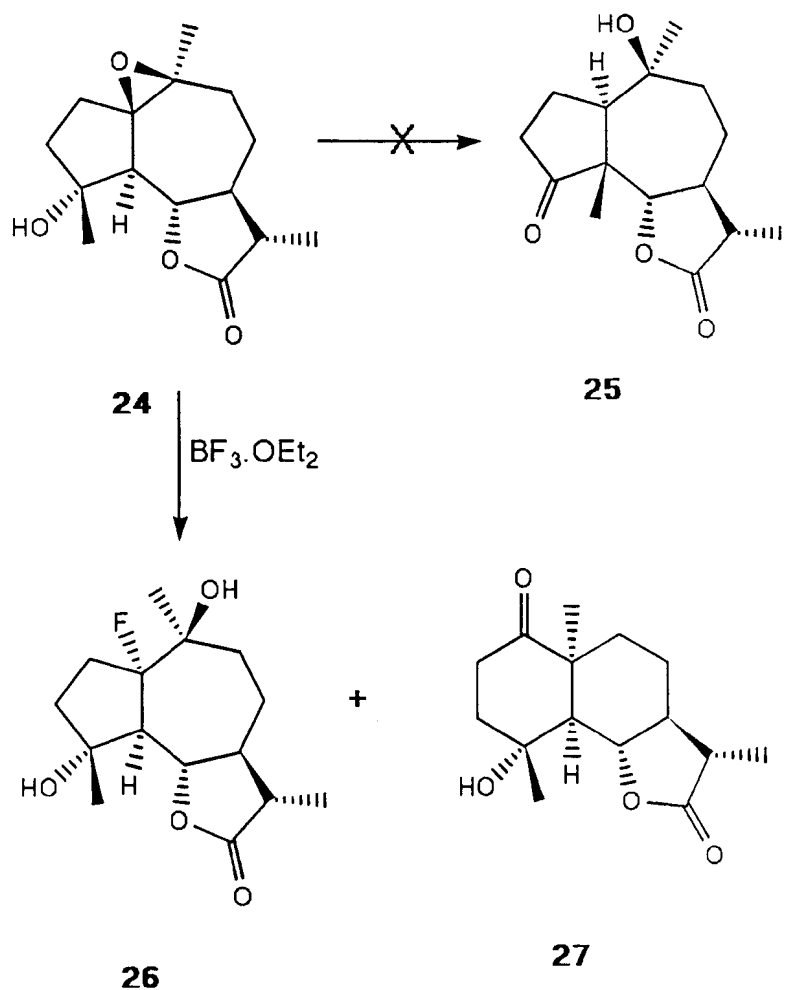
Na busca de subsídios para as hipóteses biogenéticas da conversão de guaianolidos em pseudoguaianolidos, desencadeada por centros catiônicos em C-10, C-1 e C-5 (Esquema 1), algumas tentativas de simular *in vitro* as migrações necessárias não alcançaram sucesso. Foram elas:

- a. Derivados da Eremantina (1), portadores de centros catiônicos potenciais em C-10 (18) e em C-1 (20), quando tratados com ácidos, formaram produtos de eliminação dos prótons em C-1 e C-2, respectivamente (Esquema 3).<sup>30</sup>
3. Reação do epóxido 24 com  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  forneceu, principalmente, um produto de incorporação de flúor (26) e outro de migração da ligação C-5, C-1 para C-1, C-10 - o eudesmanolido 27 (Esquema 4).<sup>31</sup>

Esquema 3<sup>30</sup> - Exemplos de derivados da Eremantina (1)



### Esquema 4<sup>31</sup> - Comportamento do epóxido 24



### 1.4. SÍNTESE DAS LACTONAS SESQUITERPÊNICAS

Na síntese das lactonas sesquiterpênicas, em seus variados esqueletos, estão envolvidos dois tipos de problemas, que são:

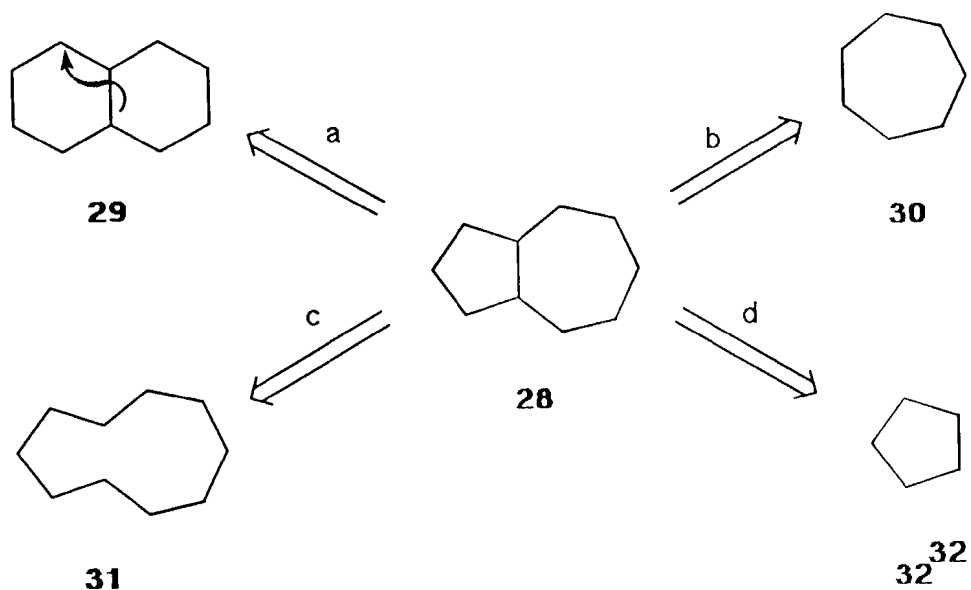
- a. Construção do esqueleto básico;
- b. Formação da unidade estrutural  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactona.

A seguir, serão feitas algumas considerações a respeito da construção do esqueleto hidroazulênico, característico dos guaianos e pseudoguaianos, bem como sobre a formação da unidade  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactona.

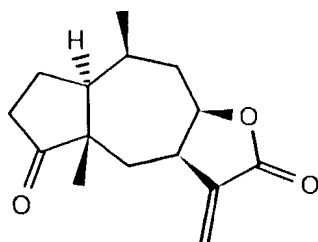
#### **1.4.1. Construção do esqueleto hidroazulênico**

A construção do esqueleto hidroazulênico pode ser feita a partir das quatro estratégias básicas mostradas no Esquema 5.<sup>32</sup>

Esquema 5<sup>32</sup>. Estratégias de síntese para construção do esqueleto hidroazulênico.



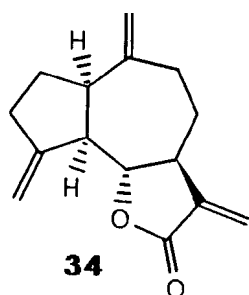
Na estratégia a o biciclo [5.3.0] decano (**28**) foi visualizado como sendo formado a partir de um precursor hidronaftalênico (**29**) que passaria por rearranjo de esqueleto. A síntese total da ( $\pm$ ) Confertina (**33**) foi feita utilizando-se essa estratégia.<sup>32</sup>



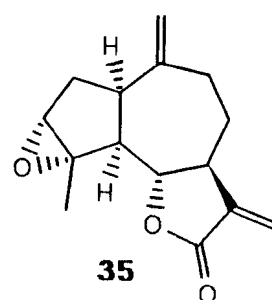
( $\pm$ )- Confertina (**33**)



Já na estratégia b utiliza-se de um derivado do cicloheptano (30) sobre o qual é construído o anel ciclopentânico. A ( $\pm$ ) - Desidrocostuslactona (34) e ( $\pm$ ) - Estafiatina (35) são exemplos de substâncias que foram sintetizadas através dessa estratégia.<sup>33</sup>

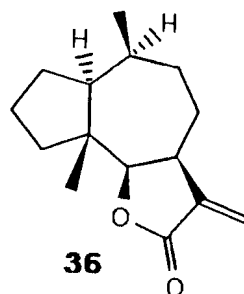


( $\pm$ )-Desidrocostuslactona



( $\pm$ )-Estafiatina

Na estratégia c seria utilizado um precursor derivado do ciclodecano (31) que passaria por rearranjo transanular para produzir o hidroazuleno correspondente. A ( $\pm$ )-4-Desoxidamsina (36) foi sintetizada por essa estratégia.<sup>34</sup>



( $\pm$ )-4-Desoxidamsina

Por fim, na estratégia de parte-se de um precursor ciclopentânico (32) sobre o qual constrói-se o anel cicloheptânico. Essa estratégia foi utilizada para sintetizar a ( $\pm$ ) Damsina (2).

#### 1.4.2. Síntese da unidade estrutural $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactona.

Existem numerosos métodos de síntese para construção da unidade estrutural  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactona. Não é nossa intenção apresentá-los aqui, uma vez que trabalhos de revisão já foram publicados.<sup>36-39</sup>

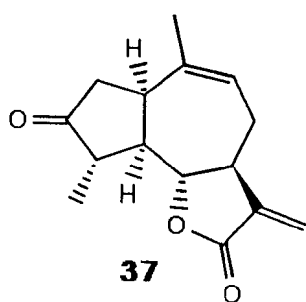
### 1.5. TRANSFORMAÇÕES QUÍMICAS DA EREMANTINA (1)

Como este trabalho foi estruturado no sentido de se utilizar a Eremantina (1) como matéria-prima natural e ponto de partida para a síntese de todos os derivados obtidos, serão feitas, a seguir, algumas considerações a respeito dos trabalhos que já foram realizados com este guaianólido.

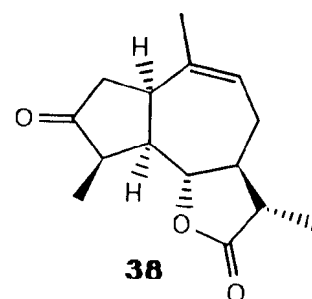
A busca de inibidores contra a penetração de cercárias de *Schistosoma mansoni* levou ao isolamento e caracterização da Eremantina (1), em 1972, extraída do óleo da madeira de *Eremanthus elaeagnus*.<sup>27</sup> No entanto, a configuração absoluta em C-1 não foi estabelecida. Posteriormente, foi demonstrado que Vanilosmina, isolada de *Vanillosmopsis erythropappa*, possuía a mesma estrutura de 1, motivo pelo qual este nome foi

abandonado<sup>40</sup>. Nesse trabalho, a configuração em C-1 foi elucidada com base em uma série de reações químicas, demonstrando que a junção dos anéis de 5 e 7 membros era *cis*, com os centros em C-1 e C-5 possuindo ambos configuração *R*. Estes resultados foram confirmados em trabalhos posteriores realizados com a Eremantina (1).<sup>41</sup>

Com vistas à obtenção de derivados potencialmente ativos, foram feitas modificações químicas em 1 visando-se a síntese de Eregoyazina (37) e Eregoyazidina (38) 42. Também foram sintetizadas a Desidrocostuslactona (34) e Estafiatina (35).<sup>43</sup>



Eregoyazina

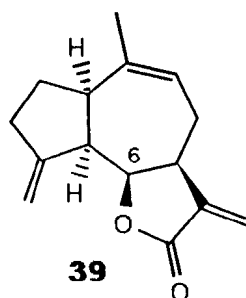


Eregoyazidina

A seguir, foram feitas transformações biomiméticas de 1 visando-se o desenvolvimento de intermediários que resultassem na formação de pseudoguaianolidos.<sup>30</sup>

Já a procura de precursores dos guaianólidos das séries  $\Delta^{1,10}$  e  $\Delta^{10,14}$  levou ao estudo da reatividade química dos epóxidos derivados de 1.<sup>44</sup>

Finalmente, foi abordada a química da função  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactônica. *Fantini* e *Rabi*<sup>45</sup> sintetizaram a 6-epi-eremantina (39), que se mostrou instável. Tal instabilidade foi atribuída a efeitos conformacionais.



6-epi-eremantina

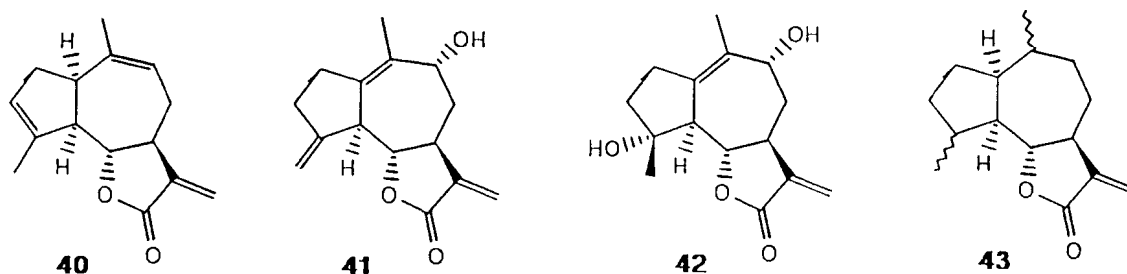
## 1.6. OBJETIVOS

Em virtude da instabilidade da 6-epi-eremantina sintetizada, pretendeu-se avaliar o comportamento de derivados da Eremantina (1) perante a reação de inversão da fusão lactônica, na tentativa de se obter epímeros mais estáveis.

## 1.7. PLANO DE TRABALHO

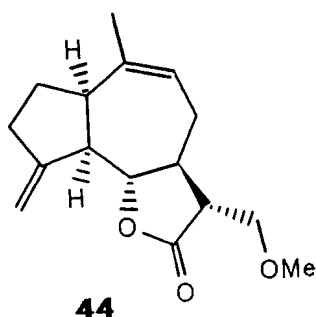
Idealizou-se, então, obter derivados que diferissem no grau de insaturação, assim como nas posições das ligações duplas do sistema hidroazulênico.

Assim, foram escolhidos os modelos 40, 41, 42 e 43 para serem submetidos às condições de inversão *trans-cis* da fusão lactônica.

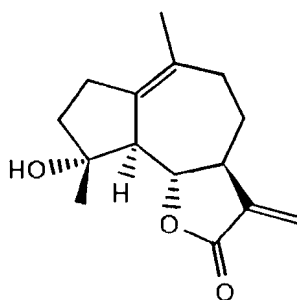


### 1.7.1. Acesso aos modelos

A Isoeremantina (40),<sup>46</sup> O dieno 41<sup>47</sup> e o diol 42<sup>48</sup> já foram sintetizados e seriam obtidos pelos mesmos procedimentos. Para a síntese do derivado 43 planejou-se a hidrogenação catalítica da Eremantina (1), protegida na forma de seu aduto de metanol (44).<sup>48</sup>



Mesmo já dispondo do modelo com ligação dupla 1,10 (o diol 42), foi também proposta a síntese do derivado 45, por se tratar de uma lactona sesquiterpênica de ocorrência natural o Miqueliolido, isolado de *Miquelia compressa*.<sup>49</sup>



**45**

Miqueliolido

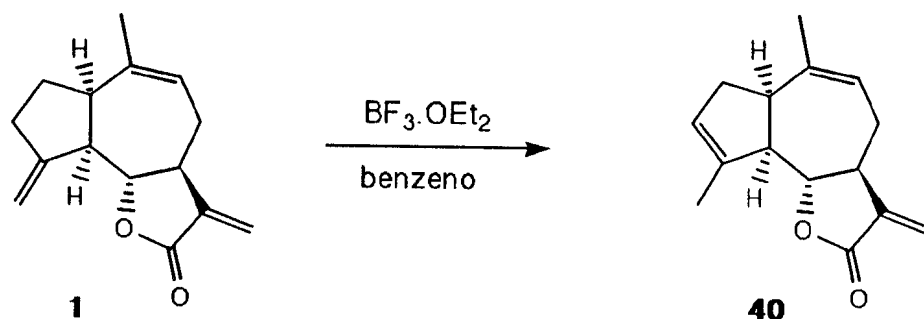
## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo são discutidos os resultados do trabalho experimental realizado. Assim, inicia-se pela descrição dos métodos para a obtenção dos modelos 40, 41, 42 e 43. A seguir são relatados alguns esforços inicialmente realizados na tentativa de se obter Miqueliolido (45) e a discussão dos resultados obtidos através da hidrogenólise da substância 46 com  $H_2/Pd$ , culminando com a descrição da síntese de 45.

Finalmente, aborda-se o estudo da inversão do carbono alcoxi das lactonas, cuja metodologia foi aplicada aos derivados da Eremantina (1).

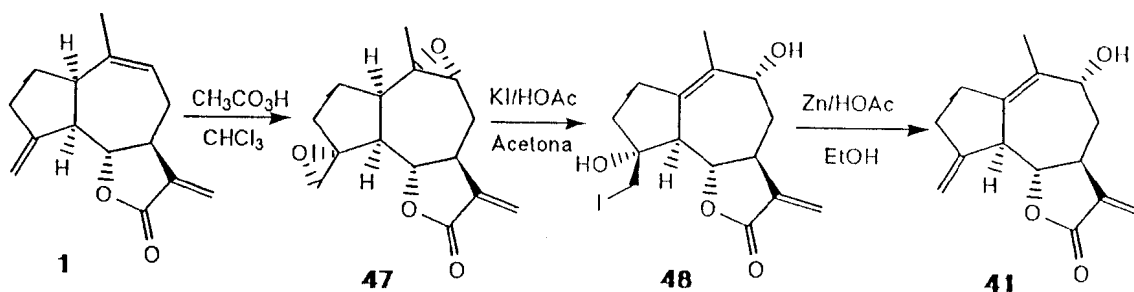
### 2.1. SÍNTESE DO MODELO COM LIGAÇÕES DUPLAS 3,4 E 9,10 (40)<sup>46</sup>

A obtenção do modelo 40 foi conseguida pela reação de isomerização da ligação dupla 4,15 da Eremantina (1) para a posição 3,4 promovida por  $BF_3 \cdot OEt_2$ /Benzeno.



## 2.2. SÍNTESE DO MODELO COM LIGAÇÕES DUPLAS 1,10 E 4,15 (41)<sup>47</sup>

A síntese do modelo 41 foi feita através da seguinte seqüência de reações:

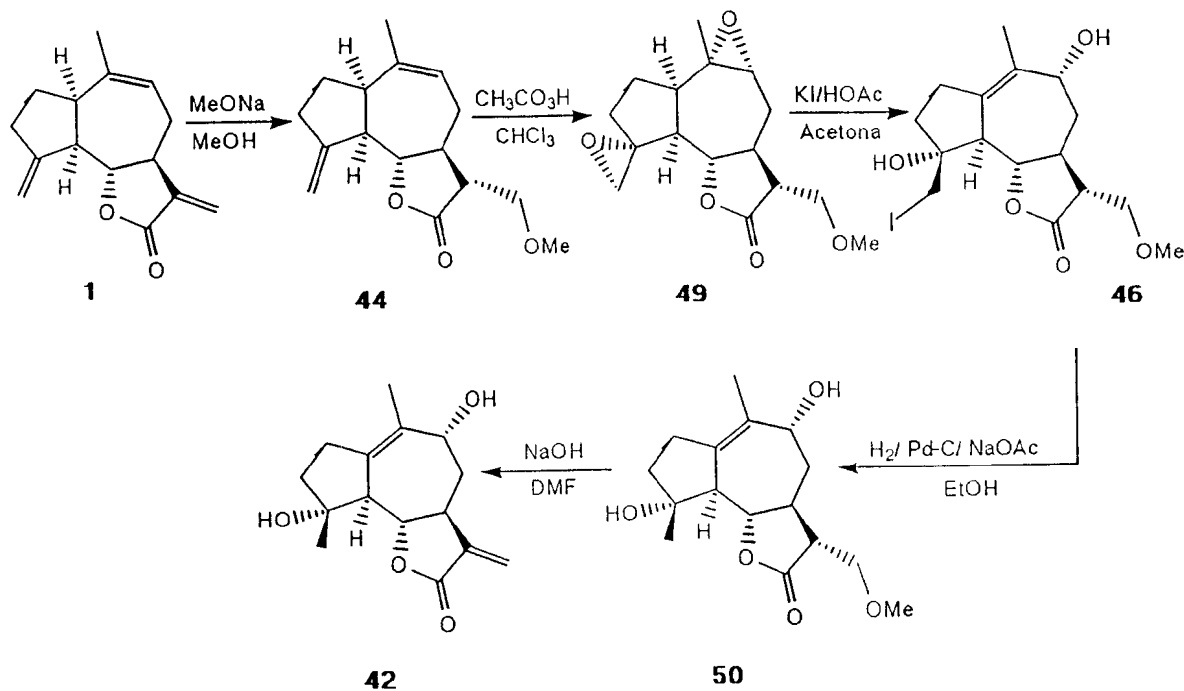


Eremantina (1), em presença de ácido peracético, produziu o diepóxido 47 que teve seus anéis oxirânicos abertos após tratamento com KI/HOAc/acetona, dando a substância 48. Esta teve a ligação dupla 4,15 regenerada após reação de eliminação de HOI, promovida por Zn/HOAc/EtOH, resultando na formação de 41.



### 2.3. SÍNTESE DO MODELO COM LIGAÇÃO DUPLA 1,10 (42)<sup>48</sup>

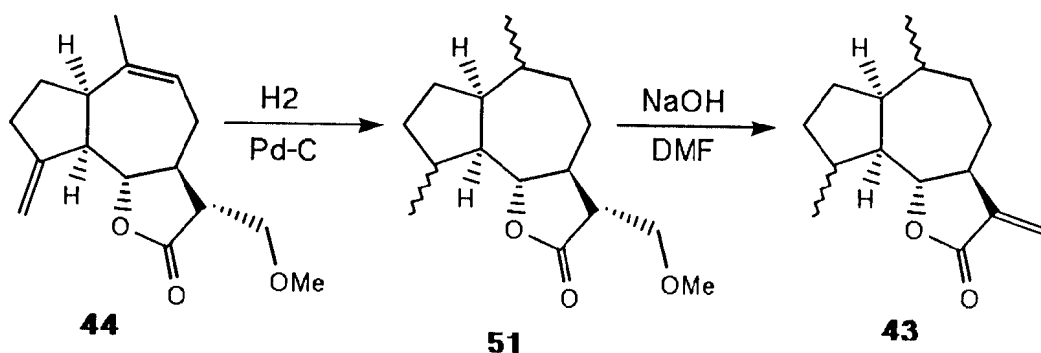
A obtenção do modelo 42 foi feita segundo a seqüência abaixo:



Assim, o tratamento da Eremantina (1) com solução de metóxido de sódio em metanol forneceu o aduto 44. Este, por sua vez, foi transformado no diepóxido 49 após tratamento com solução de ácido peracético. A abertura dos anéis oxirânicos de 49 foi feita com  $\text{KI}/\text{HOAc}/\text{Acetona}$  para fornecer a substância 46. Esta, através de reação de hidrogenação catalisada por paládio, sofreu hidrogenólise da ligação carbono-iodo para dar o diol 50. Finalmente, a função  $\alpha$ -metilenolactona foi regenerada pela eliminação de metanol, sendo obtido o derivado 42.

## 2.4. SÍNTESE DO MODELO SEM LIGAÇÕES DUPLAS<sup>(43)</sup>

Para a síntese do modelo 43 planejou-se a seguinte seqüência de transformações:



Assim, quando o aduto de metanol de Eremantina (44) foi submetido à hidrogenação catalítica (Pd-C 10%, 60 psi, 4 horas), verificou-se conversão total a um produto, caracterizado como 51, de acordo com os dados abaixo.

A partir da análise do espectro de RMN<sup>1</sup>H pôde-se constatar que as ligações duplas 4,15 e 9,10 tinham sido hidrogenadas devido à ausência de sinais na região de prótons olefínicos. Além disso, observou-se dois sinais duplos parcialmente sobrepostos a  $\delta$  1,09 (J = 6,3 Hz) e  $\delta$  1,08 (J = 6,4 Hz) além de um sinal duplo largo a  $\delta$  0,9 (J = 6,0 Hz), atribuídos às metilas em C-4 e C-10, respectivamente.

O espectro de RMN<sup>13</sup>C reforçou a análise anterior mostrando a ausência de sinais na região de carbono Sp<sup>2</sup>. Além disso, da contagem do

número de sinais relativos aos carbonos totalmente desacoplados, pode-se deduzir que se tratava de uma mistura de 4 produtos diastereoisoméricos, conforme esperado.

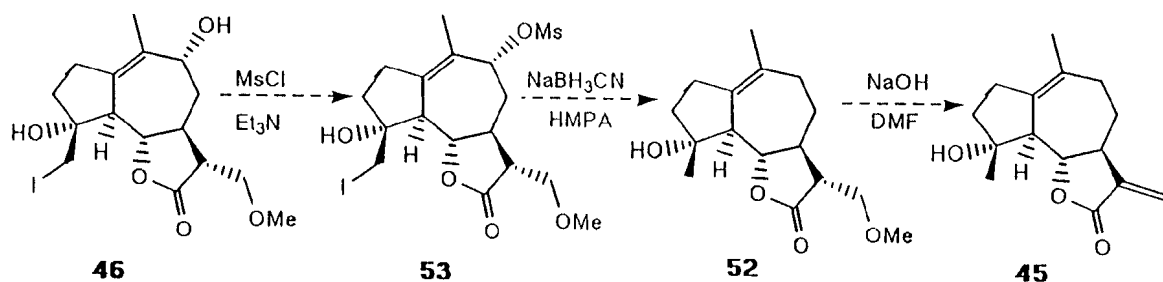
A seguir, esta mistura diastereoisomérica foi submetida à reação de eliminação de metanol para produzir 43.

## **2.5, TENTATIVAS INICIAIS DE SÍNTESE DO MIQUELIOLIDO (45)**

### **2.5.1. Via reação de hidrogenólise da substância 53 com $\text{NaBH}_3\text{CN/HMPA}$ <sup>50</sup>**

Conforme mencionado na seção 1.7.1., planejou-se a síntese do Miqueliolido (45). Assim, pensou-se, inicialmente, na desoxigenação em C-9 da substância 46.

No entanto, trabalhos anteriores 44 com derivados de 1 portadores de ligação dupla 10,14 objetivaram a desoxigenação em C-9, via haleto, sem alcançar êxito completo. Por outro lado, a literatura registra um método de desoxigenação de álcoois através de haletos e sulfonatos, que sofrem hidrogenólise com cianoboroidreto de sódio em HMPA.<sup>50</sup> Nossa estratégia foi proceder a conversão do derivado 46 ao álcool 52, segundo a seqüência de transformações a seguir:



Para isto, seria obtido o mesilato 53, que, em seguida, sofreria uma etapa de dupla hidrogenólise em C-9 e C-15. Por fim, seria feita a eliminação de metanol.

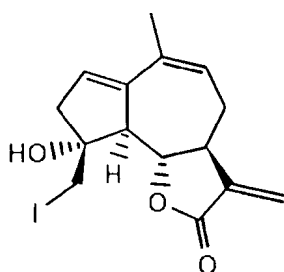
Quando 46 foi submetido a tratamento com MsCl/Et<sub>3</sub>N, em diclorometano, durante 10 minutos, verificou-se, na C.C.F., total conversão a um produto de R<sub>f</sub> maior, que foi submetido a RMN<sup>1</sup>H. Obteve-se o espectro mostrado na figura 1, a partir do qual pôde-se deduzir que se tratava da mistura dos dienos 54 e 55, devido às características descritas a seguir.





Hz) puderam ser atribuídos, nesta seqüência, ao próton lactônico em C-6, de 54 e 55. Além disso, a partir do cálculo das áreas das integrais relativas a estes sinais pôde-se constatar os dois produtos, em mistura, na seguinte proporção: 54 (56%) e 55 (44%).

Um dieno semelhante a 54, o dieno 56, já foi obtido anteriormente 44, como produto da reação da substância 48 com  $\text{HClO}_4$ .

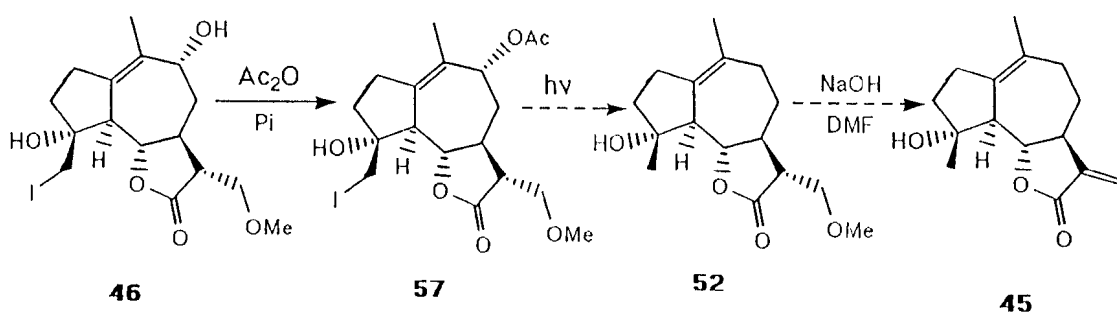


56

Uma comparação dos dados espectrais apresentados com os de 5644, reforçou a proposição da estrutura 54.

### 2.5.2. Via reação fotoquímica

A seguir, planejou-se a síntese de 45 via o acetato 57, uma vez que a literatura apresenta a transformação de acetatos e haletos nos respectivos alcanos via reação fotoquímica.<sup>51</sup> A seguinte seqüência de reações foi sugerida:



Com esta estratégia a substância 46 seria transformada no acetato 57, que sofreria fotólise em C-9 e C-15, dando o álcool 52. A seguir seria feita a restauração da unidade  $\alpha$ -metilenolactona.

Verificou-se, entretanto, que exposição do acetato 57 à irradiação ultravioleta, no comprimento de onda de 254 nm, gerou uma mistura complexa de difícil separação.

## **2.6. REINVESTIGAÇÃO DA REAÇÃO DE HIDROGENÓLISE DA SUBSTÂNCIA 46 COM H<sub>2</sub>/Pd**

Objetivando-se a obtenção de maior quantidade do diol 50 para ser usado na etapa de inversão lactônica, realizou-se o experimento 2 (Tabela 1, pág. 62), no qual a substância 46 foi submetida à hidrogenação catalisada por Pd usando-se uma pressão de hidrogênio superior (60 psi) àquela usualmente empregada (45 psi). Ao término da reação, a C.C.F. revelou a formação do diol 50, como produto majoritário, além de um produto de R<sub>f</sub> maior.

Do fracionamento cromatográfico desta mistura pôde-se isolar, em 2% de rendimento, esse produto de R<sub>f</sub> maior que foi analisado por RMN<sup>1</sup>H. O espectro obtido (figura 2) mostrou que se tratava, na realidade, de uma mistura de 2 produtos, devido à presença dos sinais triplos a  $\delta$  3,99 e  $\delta$  3,79, atribuídos aos prótons lactônicos em C-6, além dos sinais simples a  $\delta$  3,34 e  $\delta$  3,32 referentes às metoxilas em C-13. Verificou-se, também, a ausência de sinais na região característica de prótons carbinólicos, sugerindo assim a ocorrência de hidrogenólise em C-9. Além disso, o sinal simples a  $\delta$  1,64

sugeriu a presença de uma metila ligada a Carbono Sp<sup>2</sup>, indicando, assim, que um dos produtos tratava-se do álcool **52**.

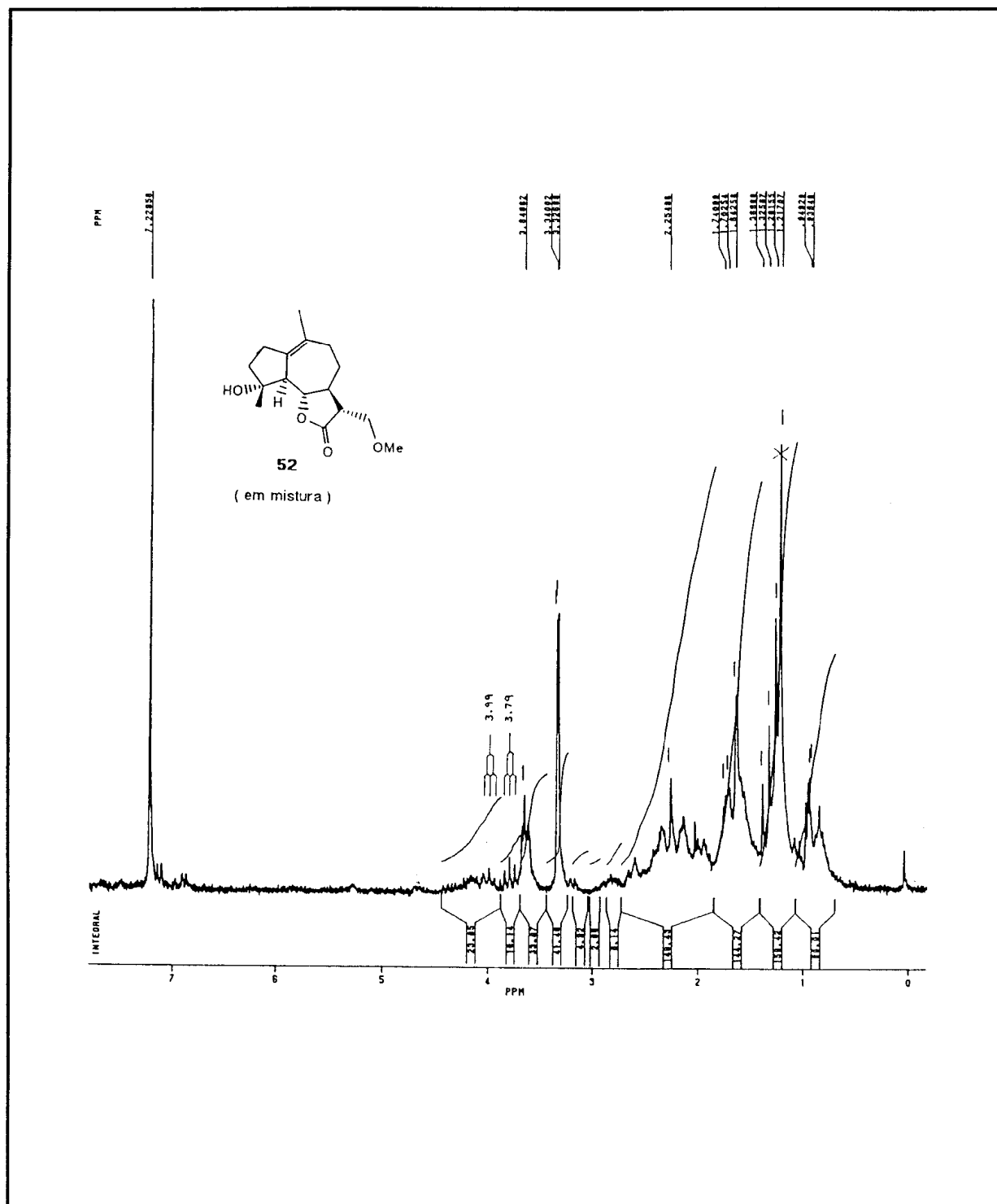


Figura 2 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **52** em mistura



A partir desses dados, passou-se a investigar esta reação mais detalhadamente com vistas à obtenção de Miqueliolido (45), via hidrogenação da substância 46.

### 2.6.1. Síntese do Miqueliolido (45) via reação de hidrogenólise com H<sub>2</sub>/Pd

De acordo com o que foi exposto na seção anterior, a ocorrência de hidrogenólise em C-9 do derivado 46 sugeriu o emprego deste método na obtenção do Miqueliolido (45). Assim, pensou-se em expor a substância 46 à atmosfera de hidrogênio, por um maior período de tempo, no limite máximo de pressão suportado pelo aparelho de Parr (60 psi).

No entanto, verificou-se que a exposição dessa substância à atmosfera de hidrogênio (60 psi), durante 48 horas (Exp. 3 - Tabela 1, pág. 62), gerou a mistura apolar em aproximadamente 15% de rendimento. Em vista destes resultados, pensou-se em isolar o diol 50 e, a seguir, submetê-lo à hidrogenação catalítica.

Assim, após hidrogenação catalítica do diol 50, nas condições da experiência 4 (Tabela 1 - pág. 62), verificou-se na C. C. F. total conversão a um produto de R<sub>f</sub> maior, que foi analisado por RMN<sup>1</sup>H.

O espectro obtido mostrou um sinal triplo a  $\delta$  3,99 (1 H, J = 10,3 Hz), atribuído ao próton lactônico em C-6. A presença dos duplos sinais duplos a  $\delta$  3,64 (1 H, J = 9,8 e 4,0 Hz) e  $\delta$  3,58 (1H, J = 9,8 e 3,3 Hz) foram condizentes com os prótons diastereotópicos em C-13. Já um sinal simples a  $\delta$  3,32 (3H) foi atribuído à metoxila ligada também a este carbono. Um sinal simples largo

a  $\delta$  2,16 (1H), trocável por D<sub>2</sub>O, e um sinal simples a  $\delta$  1,32 (3H), foram condizentes com o próton hidroxílico e a metila, ligados a C-4. Finalmente, um sinal duplo a  $\delta$  0,95 (3H, J = 7,2 Hz) foi atribuído à metila em C-10, indicando, assim, a hidrogenação da ligação dupla tetrassubstituída 1,10.

A definição da configuração relativa da metila em C-10 foi feita através de experimento NOE, cujos espectros são mostrados na figura 3. Assim, quando irradiou-se na frequência de absorção desta metila ( $\delta$  0,95), verificou-se um NOE de 3% no sinal de H-5 ( $\alpha$ ) -  $\delta$  2,33, indicando que ela está  $\alpha$  - orientada. Para confirmar esta orientação, foi feita irradiação na frequência de H-6 ( $\beta$ ), quando não se observou nenhum efeito.

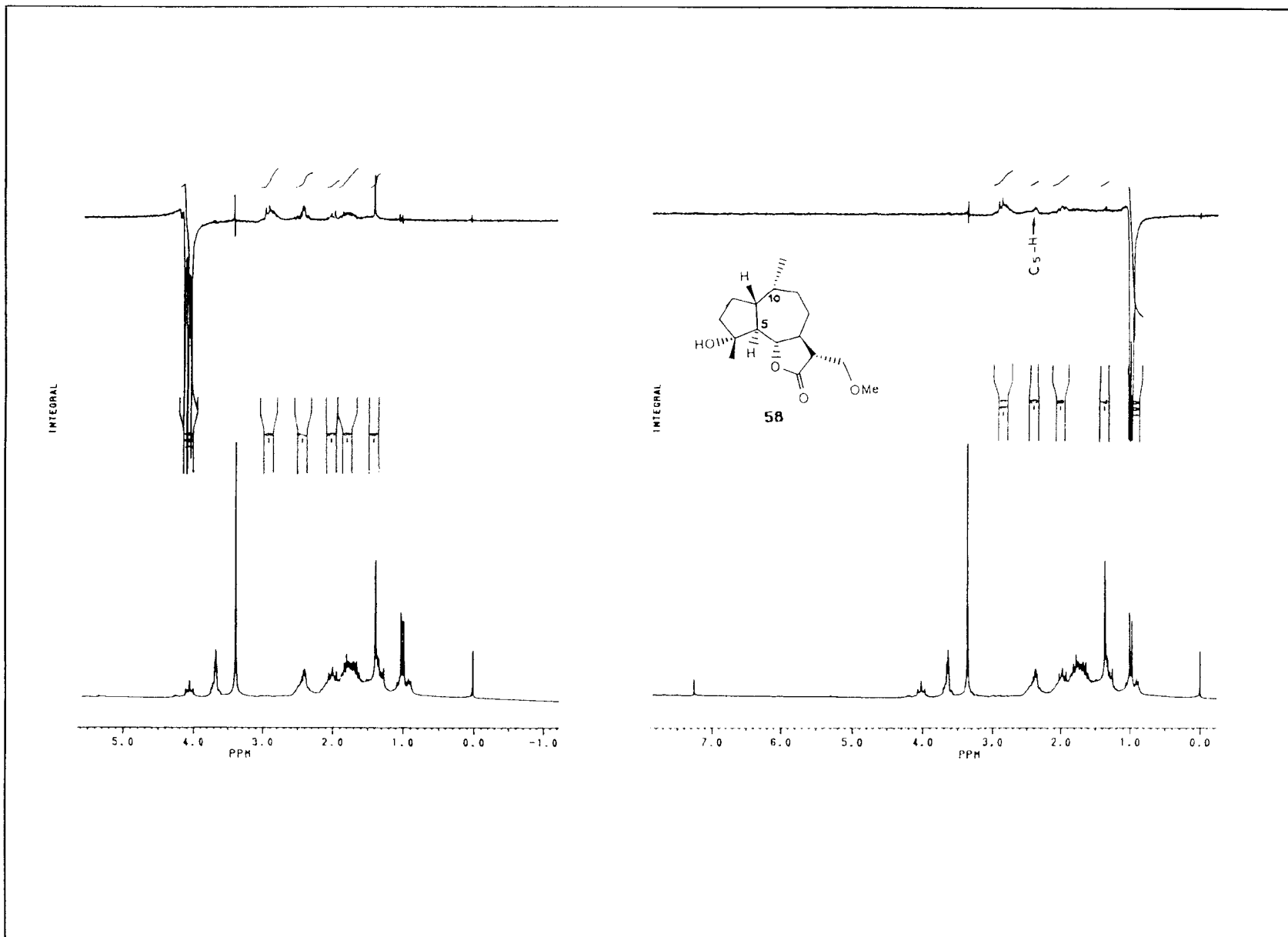
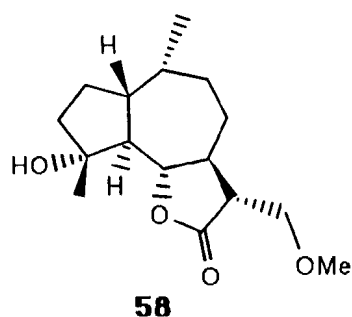
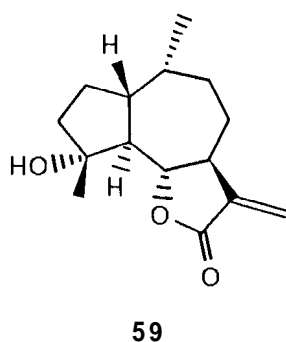


Figura 3 - Espectros das experiências de NOE da substância 58

A partir desses dados, propôs-se, então que o diol 50 tinha sido transformado no álcool 58.



Estes resultados mostraram-se interessantes por se tratar da obtenção de um derivado que possui fusão *trans* nos anéis de 5 e 7 membros, o que não é muito comum ocorrer nos guaianólidos<sup>1</sup>, mas é encontrado na maioria dos guaianos prenilados isolados de algas marinhas.<sup>52</sup> Além disso, após eliminação de metanol, foi obtida a  $\alpha$ -metilenolactona 59, cujos dados espectrais são apresentados a seguir.



O espectro de RMN<sup>1</sup>H mostrou os sinais duplos a  $\delta$  6,13 (1 H, J = 3,5 Hz) e  $\delta$  5,41 (1 H, J = 3,5 Hz) que foram condizentes com os prótons do metileno terminal da  $\gamma$ -lactona. Um sinal triplo a  $\delta$  4,02 (1 H, J = 10,2 Hz) pôde ser atribuído ao próton lactônico em C-6 e um sinal múltiplo a  $\delta$  2,88 (1 H), ao próton em C-7. Finalmente, um sinal simples a  $\delta$  1,34 (3 H) e um sinal duplo a  $\delta$  0,96 (3 H, J = 7,2 Hz) foram atribuídos às metilas em C-4 e C-10, respectivamente.

No espectro de absorção na região do infravermelho pôde-se observar uma banda de absorção larga centrada em  $3440\text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da ligação O-H e condizente com a hidroxila em C-4. A função a-metileno- $\gamma$ -lactona caracterizou-se por suas absorções típicas a  $1765$  e  $1660\text{ cm}^{-1}$ .

Em vista dos resultados mostrados acima, através dos quais ficou constatada a ocorrência de hidrogenólise em C-9, além de hidrogenação da ligação dupla tetrassubstituída 1,10, passou-se a executar esta reação em condições mais brandas, visando-se apenas a hidrogenólise em C-9, uma vez que este processo deve ocorrer numa etapa anterior à hidrogenação da ligação dupla 1,10<sup>53</sup>. Assim, foram feitos os experimentos 5 e 6 (Tabela 1, pág. 62), nos quais reduziu-se a pressão e o tempo de reação. Verificou-se, entretanto, que sempre se obtinha a mistura dos álcoois 52 e 58. A seguir foi feito o experimento 7 no qual usou-se um catalisador envenenado (PdS - C 5%). Após 1h e 30 minutos de reação, verificou-se, através da análise da C.C.F., que o substrato não tinha sido totalmente consumido e que a mistura de 52 e 58 permanecia. Com estes resultados as condições da experiência 6

foram mantidas devido à maior proporção do derivado 52 em relação a 58 (3:1), conforme ilustrado na figura 4.

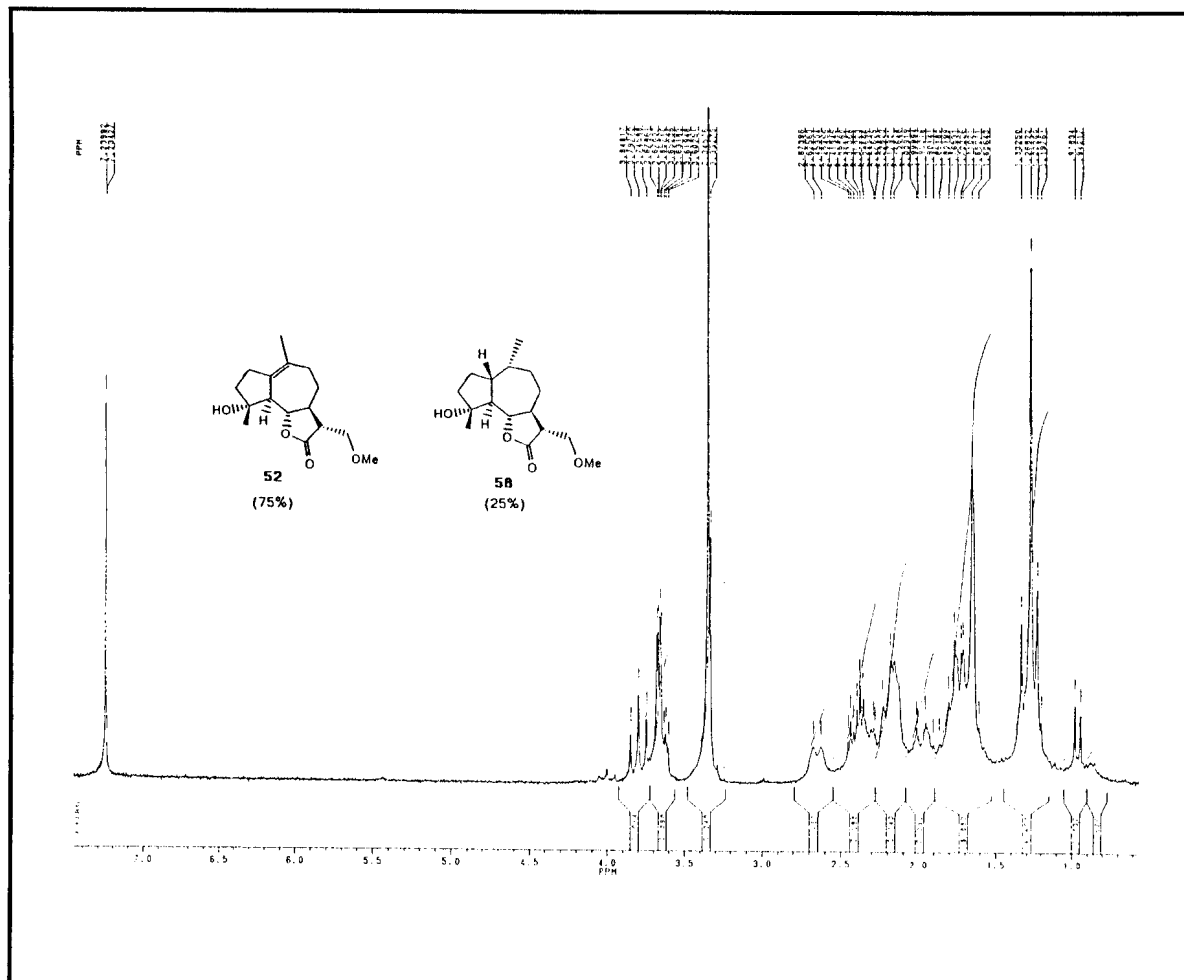


Figura 4 - Espectro de RMN $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura das substâncias 52 e 58.

Após cristalização, a substância 52 foi isolada e apresentou as características espectrais discutidas a seguir.

No espectro de RMN $^1\text{H}$  pôde-se observar um sinal triplo a  $\delta$  3,79 (1 H,  $J = 10,1$  Hz) atribuído ao próton lactônico em C-6. Um sinal múltiplo a  $\delta$  3,67 (2H) pôde ser atribuído aos prótons diastereotópicos em C-13. Já a metoxila ligada também a este carbono foi compatível com um sinal simples a

$\delta$  3,34 (3H). Um sinal duplo largo a  $\delta$  2,64 (1H,  $J = 10,1$  Hz) pôde ser atribuído ao próton alílico em C-5. Um duplo sinal triplo a  $\delta$  2,40 (1H) foi atribuído ao próton em C-11, com base na análise do espectro de correlação homonuclear bidimensional (2D) de hidrogênio e hidrogênio ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY). Pôde-se verificar neste espectro as interações de C-13H com C-11H. Os valores de  $J$  (12,0; 4,0 e 4,0 Hz) são relativos a um acoplamento axial-axial (C-11H - C-7H) e dois acoplamentos axial-equatorial (C-11H - C-13H). Um sinal duplo a  $\delta$  1,64 (3H,  $J = 1,5$  Hz) e um sinal simples a  $\delta$  1,26 (3H) foram condizentes com as metilas em C-10 e C-4, respectivamente.

No espectro de absorção na região do infravermelho pôde-se constatar a presença da hidroxila em C-4 devido à banda de absorção aguda, a  $3590\text{ cm}^{-1}$ , característica do estiramento da ligação O-H "livre". Já a carbonila da  $\gamma$ -lactona foi condizente com a banda de absorção localizada a  $1775\text{ cm}^{-1}$ , devida ao estiramento de C=O.

Quando o álcool 52 foi submetido às condições reacionais para eliminação de metanol, obteve-se o miqueliolido (45), cujos dados espectrais são apresentados a seguir.

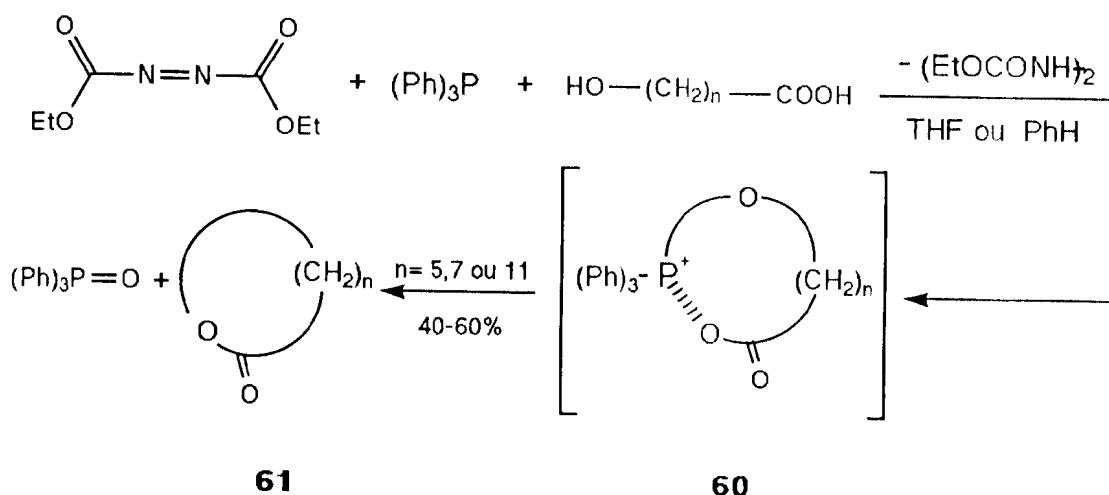
Os sinais duplos a  $\delta$  6,19 (1H,  $J = 3,3$  Hz) e 5,48 (1H,  $J = 3,3$  Hz) no espectro de RMN $^1\text{H}$ , foram compatíveis com o metileno terminal da  $\gamma$ -lactona. Um sinal triplo a  $\delta$  3,79 (1 H,  $J = 10,0$  Hz) foi atribuído ao próton e C-6, enquanto que um sinal múltiplo a  $\delta$  2,64 (2 H) foi compatível com os prótons em C-5 e C-7. Finalmente, os sinais simples a  $\delta$  1,66 (3 H) e  $\delta$  1,28 (3 H) puderam ser atribuídos às metilas em C-10 e C-4, respectivamente.

No espectro de absorção na região do infravermelho pôde ser observada uma banda de absorção aguda a  $3550\text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da ligação O-H, compatível com a hidroxila em C-4. O sistema a-metileno- $\delta$ -lactônico pôde ser observado através de suas absorções características a  $1765$  e  $1670\text{ cm}^{-1}$ , atribuídas aos estiramentos de C=O e C=C, respectivamente.

## 2.7. INVERSÃO DA ESTEREOQUÍMICA DO CARBONO ALCOXI DE LACTONAS

Nas condições de lactonização de Mitsunobu<sup>54</sup> (Esquema 6), em que ocorre a ativação da hidroxila, pela formação do alcoxifosfônio 60, a inversão do centro carbinólico é conseguida pelo deslocamento nucleofílico efetuado pelo carboxilato.

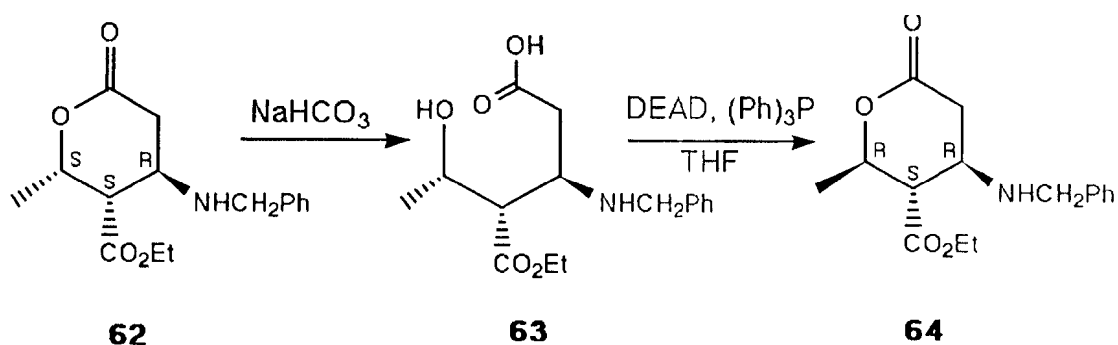
### Esquema 6<sup>54</sup> - Reação de Mitsunobu



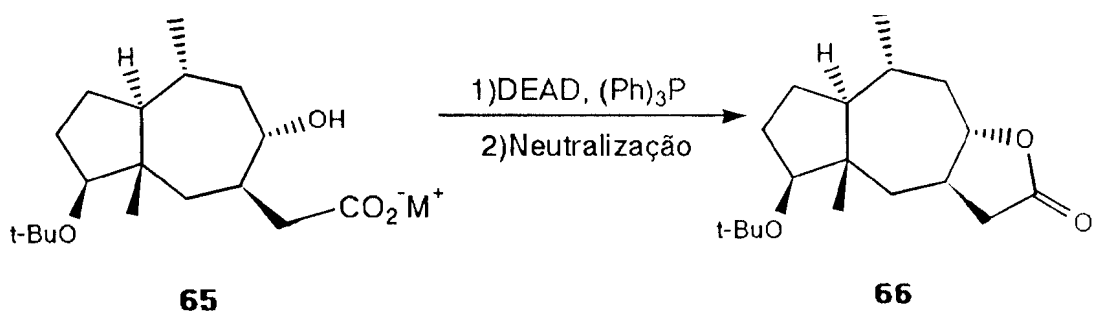


O emprego desta reação possibilitou a inversão da estereoquímica do carbono alcoxi da  $\delta$ -actona 62<sup>55</sup>, conforme mostrado no Esquema 7.

### Esquema 7<sup>55</sup>. Inversão da estereoquímica da $\delta$ -lactona 62

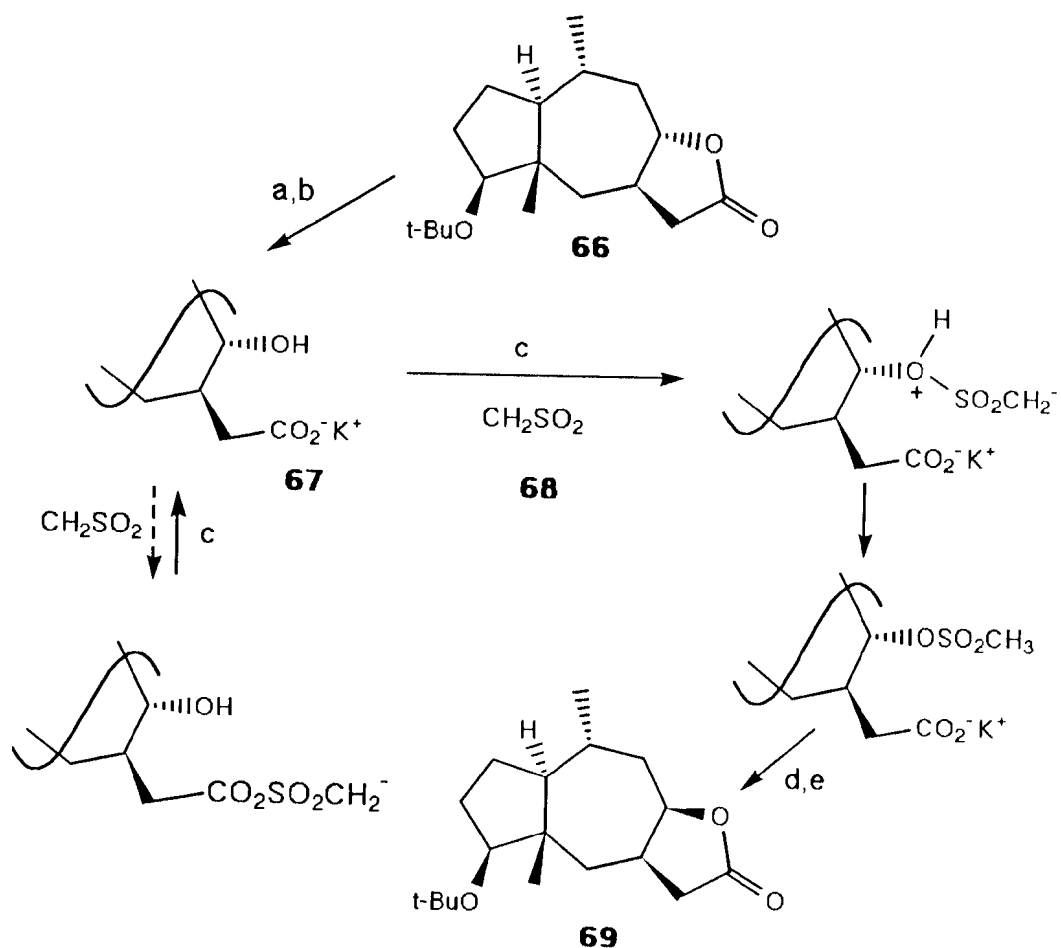


O uso da reação de Mitsunobu na inversão *trans-cis* da  $\gamma$ -lactona 66 não foi possível porque o hidroxiácido derivado de 65 relactonizou mais rápido do que reagiu para formar o alcóxifosfônio<sup>56</sup>, conforme a seqüência a seguir:



Objetivando-se ativar o grupo hidroxila em C-8 para deslocamento intramolecular, optou-se pelo uso de Cloreto de Metanossulfonila e Trietilamina em Tetrahidrofurano (condições em que ocorre a geração de sulfeno 57, 58). Este reage reversivelmente com o carboxilato e irreversivelmente com a hidroxila, conforme mostrado no Esquema 8.

**Esquema 8<sup>56</sup> - Inversão da  $\gamma$ -lactona 66**

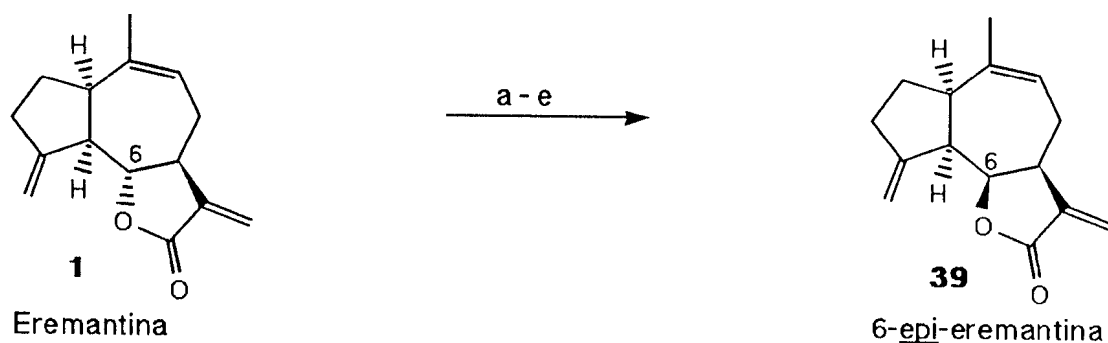


Condições reacionais:

- 1,2 eq. KOH aq., MeOH
- secagem
- 3,5 eq. MsCl, 4,4 eq. Et<sub>3</sub>N, THF, 0°C, 45 min.
- 4,4 eq. NaOH (0,13 N), 50°C, 1 hora.
- H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> → 69 : 66 (85:15, RMN<sup>1</sup>H).

### 2.7.1. Inversão *trans-cis* da fusão lactônica de derivados da Eremantina(1)

Um dos temas abordados anteriormente foi a conversão da Eremantina (1) em 6-epi-eremantina (39).<sup>45</sup> Tal transformação se processou segundo as etapas abaixo:



**Condições reacionais:**

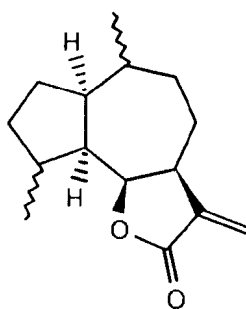
- 4,6 moles eq. de KOH aq.
- Secagem
- 6 moles eq. de MsCl, 7 moles eq. de Et<sub>3</sub> N, THF (0,1M) 0°C, 1 h e 0° -t · a., 3 h.
- 3,2 moles eq. NaOH (0,2 N); 50°C, 1 hora.
- H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

No nosso caso, os derivados 41 e 42 (protegidos na forma dos respectivos acetatos 70 e 71), 40 e 43 foram submetidos às mesmas condições reacionais utilizadas na conversão de 1 em 39.

A seguir serão descritos os resultados obtidos no processo de inversão lactônica destes derivados.

### 2.7.1.1. Inversão do modelo sem ligações duplas (43)

A partir da comparação dos espectros de RMN<sup>1</sup>H do material de partida e do produto bruto da reação de inversão lactônica de 43, pôde-se deduzir a ocorrência de inversão em C-6 devido à presença dos seguintes sinais: um sinal múltiplo a  $\delta$  6,35 e um sinal duplo a  $\delta$  5,55 ( $J = 2,6$  Hz) foram atribuídos aos prótons do metileno terminal da  $\gamma$ -lactona com fusão *cis* (72). Já um sinal múltiplo a  $\delta$  4,79 foi atribuído ao próton lactônico em C-6. Devido à pequena intensidade destes sinais, não foi possível fazer integração para cálculo da porcentagem de 72 na mistura. Entretanto, estimou-se que este produto constituía traços da mistura epimérica por comparação da altura dos sinais relativos ao produto de partida e ao produto de inversão lactônica.



72

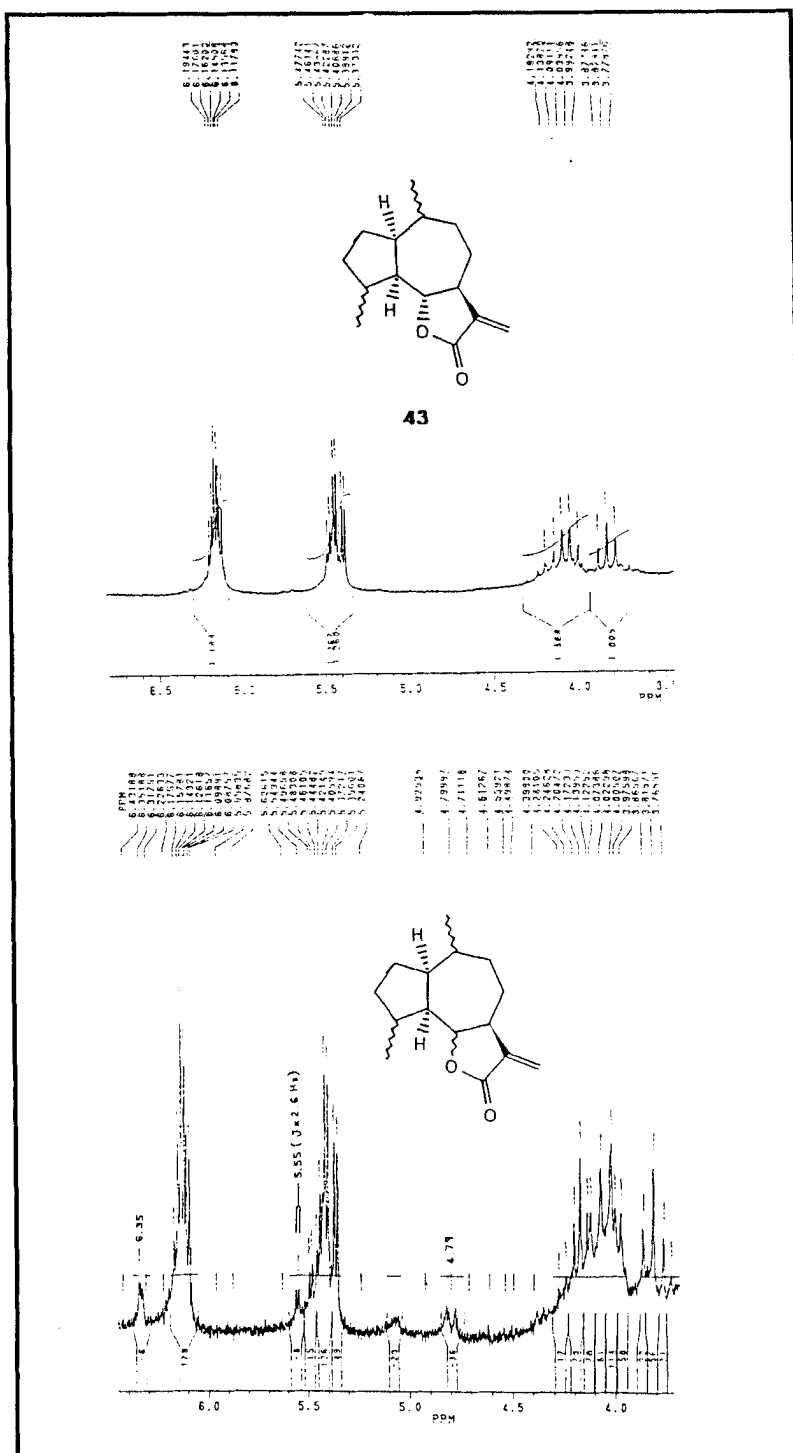
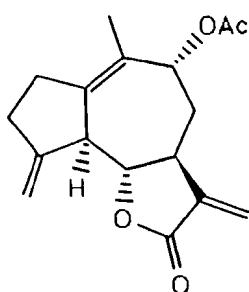


Figura 5 – Comparação dos espectros de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da mistura **43** e do produto bruto de inversão lactônica.

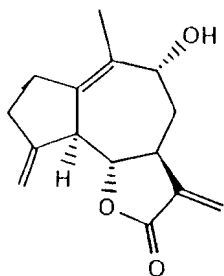
### 2.7.1.2. Inversão do modelo com ligações duplas 1,10 e 4,15 (70)<sup>59</sup>

Conforme mencionado na seção 1.7., o derivado portador de ligações duplas nas posições 1,10 e 4,15, escolhido inicialmente para ser submetido às condições de inversão lactônica foi o dieno 41. Entretanto, este derivado teve a hidroxila em C-9 protegida na forma do Acetato 70, para evitar reação de eliminação (seção 2.5.) quando exposto a  $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$ <sup>60</sup>.

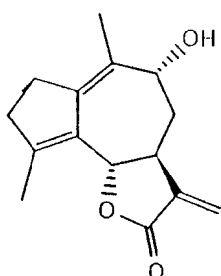


70

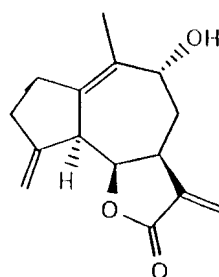
Após o processo de inversão lactônica, o produto bruto foi submetido à análise por  $\text{RMN}^1\text{H}$ . O espectro obtido sugeriu a presença da mistura dos possíveis produtos descritos a seguir, devido às seguintes características espectrais.



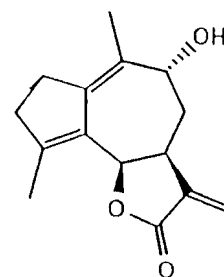
41



73



74



75

Os sinais múltiplos a  $\delta$  6,21 e  $\delta$  5,46 foram condizentes com os prótons do metileno terminal da  $\gamma$ -lactona de 74 e 75. Um sinal múltiplo a  $\delta$  5,10 foi atribuído aos prótons do metileno exocíclico em C-4 de 41 e 74. Já um sinal múltiplo a  $\delta$  3,85 pôde ser atribuído aos prótons lactônicos em C-6 das lactonas com fusão *cis*, 74 e 75, enquanto que um sinal múltiplo a  $\delta$  3,70 foi condizente com os prótons lactônicos em C-6 das lactonas com fusão *trans*, 41 e 73. A presença de um sinal simples a  $\delta$  2,02 foi atribuído à metila em C-4 de 73 e 75, sugerindo, assim, a isomerização da ligação dupla 4,15 para 4,5 formando um dieno conjugado.

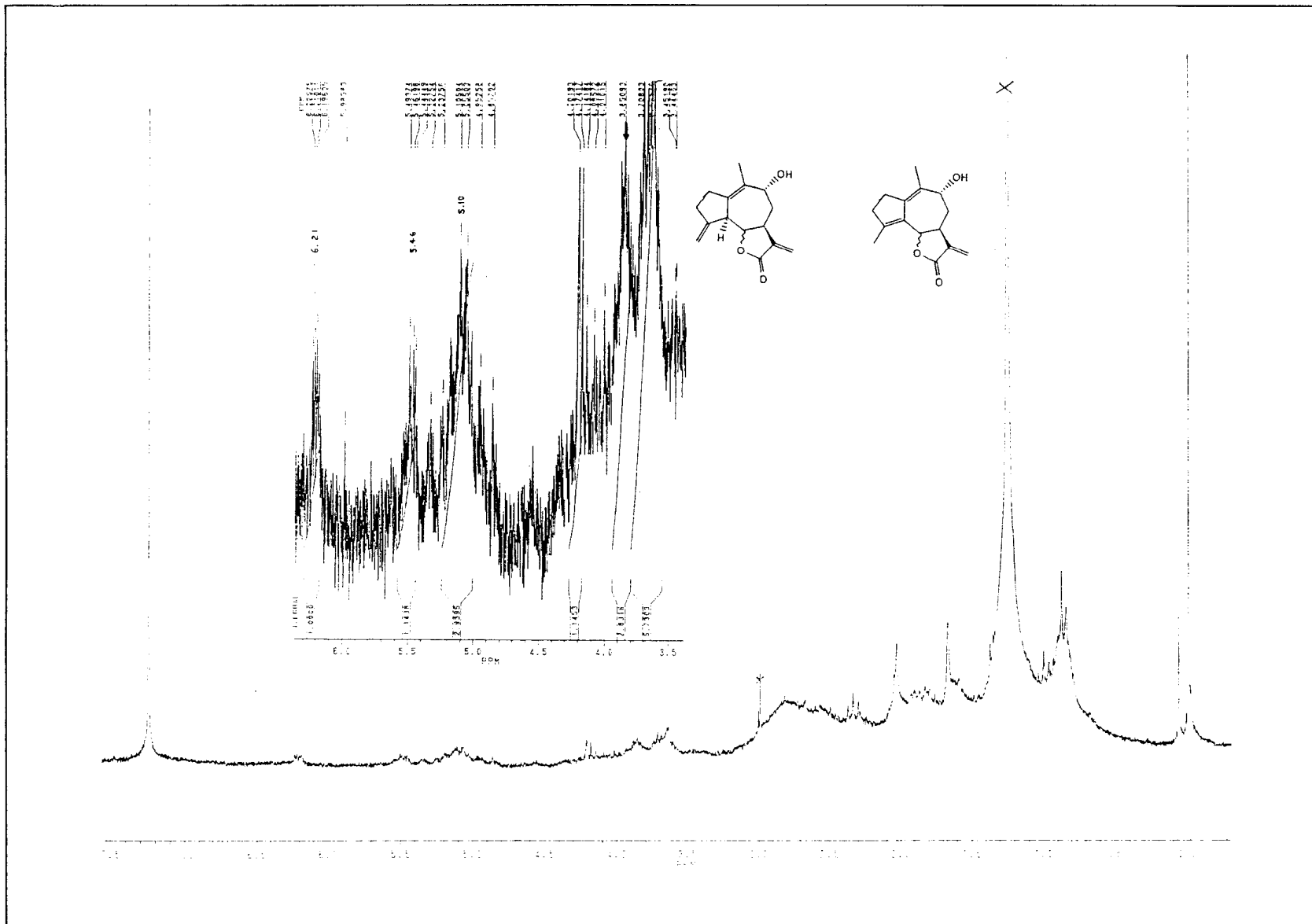


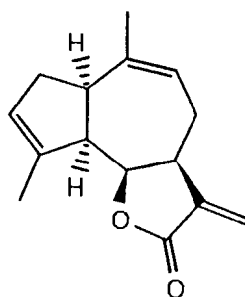
Figura 6 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto bruto de inversão lactônica da substância 70.



### 2.7.1.3. Inversão do modelo com ligações duplas 3,4 e 9,10 (40)<sup>59</sup>

Do processo de inversão da fusão lactônica da isoeremantina (40) resultou uma mistura que foi analisada por RMN<sup>1</sup>H. O espectro obtido mostrou sinais do produto de partida além dos sinais duplos a  $\delta$  6,24 ( $J = 2,0$  Hz) e 5,57 ( $J = 2,0$  Hz), característicos do metileno terminal da  $\gamma$ -lactona com fusão *cis* (76). A partir do cálculo das áreas das integrais relativas a estes sinais, pôde-se deduzir que este produto compunha 12% da mistura epimérica.

Devido à diferença razoável dos R<sub>f</sub> dos dois epímeros, a mistura foi submetida à separação cromatográfica, resultando no isolamento da 6-epi-isoeremantina (76), que apresentou as características espectrais a seguir.



**76**

6-epi-isoeremantina

A partir da análise do espectro de RMN<sup>1</sup>H unidimensional (1D) juntamente com o espectro de correlação homonuclear bidimensional (2D) de Hidrogênio e Hidrogênio (<sup>1</sup>H x <sup>1</sup>H-COSY) puderam ser feitas as seguintes atribuições: Os sinais duplos a  $\delta$  6,24 (1 H,  $J = 2,0$  Hz) e  $\delta$  5,57 (1H,  $J = 2,0$

Hz) foram atribuídos aos prótons do metileno terminal da  $\gamma$ -lactona. Um sinal simples largo a  $\delta$  5,52 (1H) e um sinal múltiplo a  $\delta$  5,20 (1H) foram compatíveis com os prótons olefínicos em C-3 e C-9, respectivamente. Já um sinal duplo largo a  $\delta$  4,77 (1H,  $J = 8,0$  Hz) pôde ser atribuído ao próton lactônico em C-6. Finalmente, os sinais duplos a  $\delta$  1,74 (3H,  $J = 1,6$  Hz) e  $\delta$  1,63 (3H,  $J = 1,3$  Hz) puderam ser atribuídos às metilas em C-4 e C-10, respectivamente.

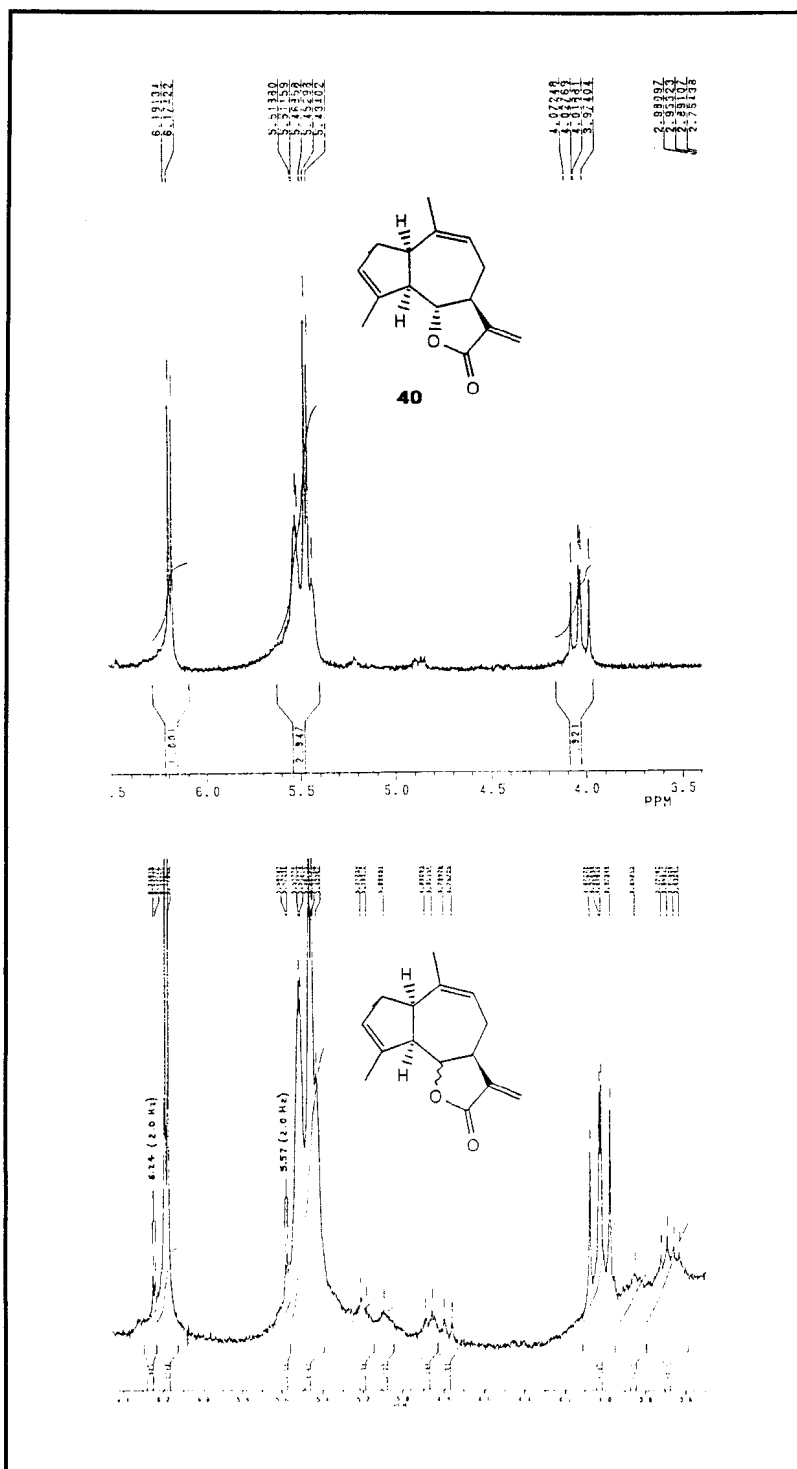
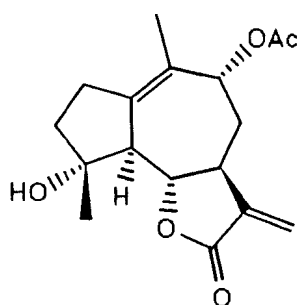


Figura 7 - Comparação dos espectros de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância 40 e do produto bruto de inversão lactônica.

#### 2.7.1.4. Inversão do modelo com ligação dupla 1,10 (71)<sup>59</sup>

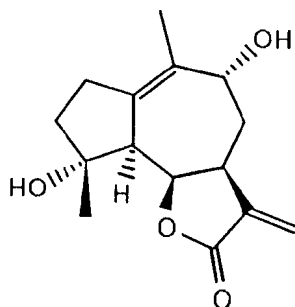
Antes de ser submetido ao processo de inversão lactônica, o derivado 42 teve sua hidroxila e C-9 protegida na forma do acetato 71, para evitar a ocorrência de reação de eliminação (vide seção 2.5.).



71

Verificou-se, entretanto, que o sal carboxílico derivado de 71 foi pouco solúvel em THF. Tentou-se substituir o solvente por DMF ou DMSO, mas em ambos os casos observou-se grande perda de material na fase de partição, de modo que o uso de THF foi mantido.

Assim, após o processo de inversão lactônica, obteve-se um produto bruto que foi analisado por RMN<sup>1</sup>H. O espectro obtido mostrou sinais relativos ao diol 42 além dos seguintes sinais que puderam ser atribuídos aos prótons de seu epímero em C-6 (77).



77

Os sinais simples a  $\delta$  6,37 e  $\delta$  5,62 foram condizentes com os prótons do metileno da  $\gamma$ -lactona. Já os duplos sinais duplos a  $\delta$  4,79 ( $J = 7,1$  e  $1,8$  Hz) e  $\delta$  3,75 ( $J = 10,5$  e  $4,5$  Hz) foram compatíveis com os prótons em C-6 e C-9, respectivamente. Do cálculo das áreas das integrais relativas aos sinais dos prótons do metileno terminal da  $\gamma$ -lactona pôde-se deduzir que o epímero de 42 em C-6 (77) constituía 53% da mistura epimérica.

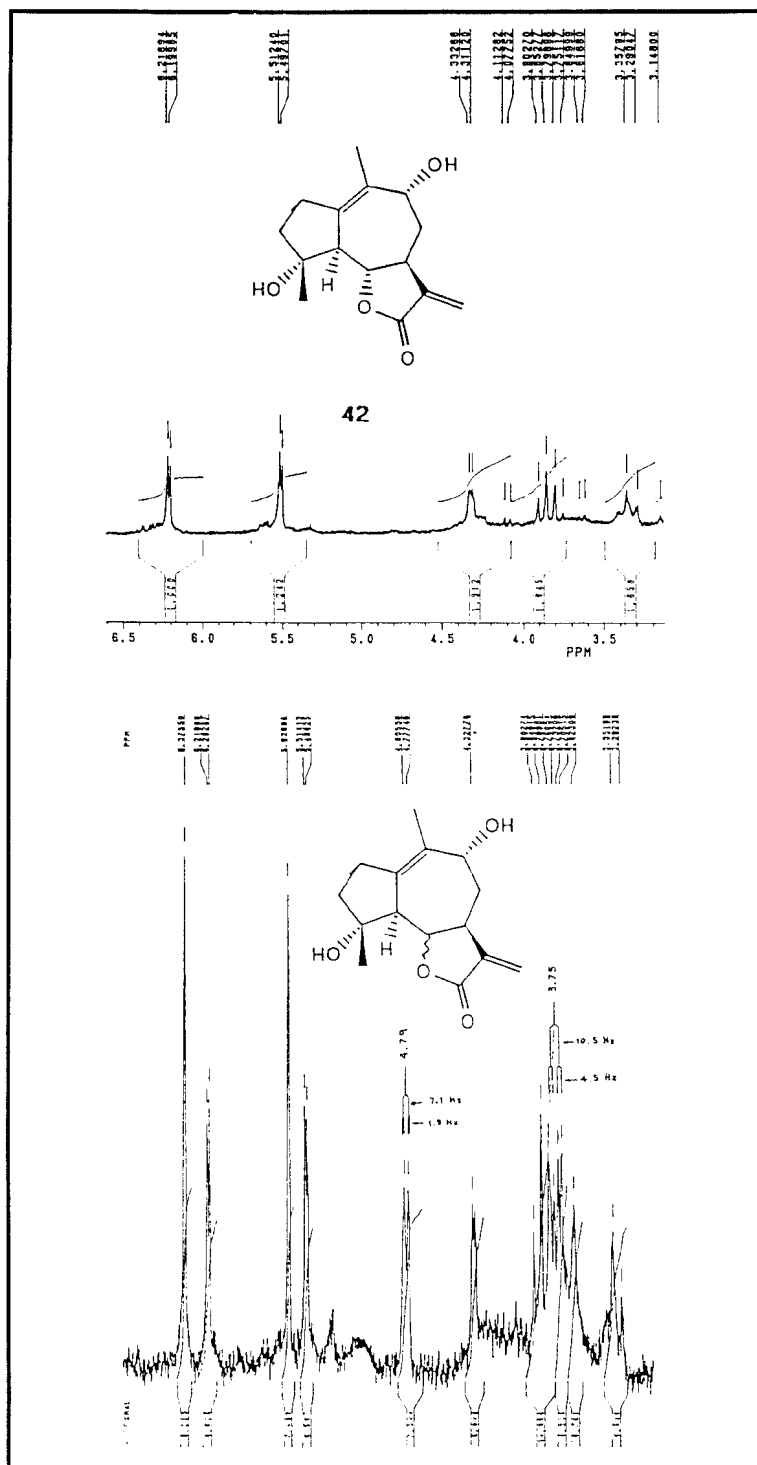


Figura 8 - Comparação dos espectros de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância 42 e do produto bruto de inversão lactônica.

## 2.8. CONCLUSÕES

**2.8.1. Foi estudada a inversão do centro carbinólico em C-6 de derivados da Eremantina (1) portadores de feições estruturais variadas. Deste estudo puderam ser destacados, resumidamente, os seguintes pontos:**

A - O modelo 41 forneceu uma mistura de produtos na qual pôde ser observada inversão lactônica (74 e 75) apenas em quantidade-traço. Isso pode ser atribuído à instabilidade do sistema, conforme evidenciado pela isomerização da ligação dupla 4,15 para 4,5 formando um dieno conjugado.

B - A ocorrência de inversão lactônica em quantidade-traço para o modelo 43 pode ser relacionada a efeitos conformacionais. Segundo análise pelo método sistemático e semiquantitativo de *De Clercq*,<sup>61,62</sup> para sistema hidroazulênico foram obtidas conformações de alta energia para os possíveis epímeros em C-6 da mistura diastereoisomérica de 43 (vide Apêndice A -Tabela 5).

C - Comparando-se as conversões dos modelos 40 e 42 pode-se deduzir que a conversão de 12% para 40 em relação à conversão de 53% para 42 também pode estar relacionada a efeitos conformacionais. Pelo método de *De Clercq*<sup>61,62</sup> se obtém conformação mais estável para o epímero de 42 em relação ao epímero de 40, conforme descrito no Apêndice A.

**2.8.2. Desenvolveu-se um método de síntese da lactona sesquiterpênica natural Miqueliolido (45). Deste estudo pôde-se concluir que:**

A - Não foi possível isolar o mesilato 53 devido à facilidade de eliminação do ácido metanossulfônico, gerando assim, os dienos conjugados 54 e 55.

B - A utilização do método de desoxigenação de álcoois, através da fotólise de acetatos, foi inviável para desoxigenar a posição C<sub>9</sub>, do derivado 57, por gerar uma mistura complexa de produtos.

C - O uso de pressões elevadas de hidrogênio (por exemplo, 55 psi) na hidrogenação catalítica do diol 50 produziu hidrogenólise da ligação C<sub>9</sub>-OH além da redução da ligação dupla tetrassubstituída 1,10. Além disso, verificou-se que a adição de hidrogênio a esta ligação dupla se processou, exclusivamente, pelo lado  $\beta$ , obtendo-se, assim, o derivado 58 com fusão *trans* nos anéis de 5 e 7 membros. A obtenção de tal produto permite vislumbrar a possibilidade de utilizá-lo como intermediário na síntese de guaianos prenilados isolados de algas marinhas.<sup>52</sup>

D - A hidrogenólise do diol 50, a 5 psi, produziu o derivado 52, em 75% de rendimento, que foi transformado, em seguida, a Miqueliolido (45), após regeneração da função  $\alpha$ -metilenolactona.

E - O Miqueliolido (45) também pode ser visualizado como um intermediário-chave para a transformação biomimética de guaianolido a pseudoguaianolido.



## 3. PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1. Notas

A - Os pontos de fusão (p. f.) foram determinados utilizando-se um aparelho Kofler (Reichert) e não foram corrigidos.

B - Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram registrados em um espectrômetro Perkin Elmer modelo 1420. As amostras foram analisadas sob a forma de pastilha (KBr) ou como filme líquido sobre placas de cloreto de sódio (NaCl).

C - Os espectros de RMN uni - (1D) e bidimensionais (2D) foram registrados em um espectrômetro Bruker AC - 200, operando a 200 MHz para hidrogênio (RMN<sup>1</sup>H) e 50, 3 MHz para carbono-13 (RMN<sup>13</sup>C) com pulsos de frequência e transformada de Fourier (FT). Os NOEs foram obtidos por diferença espectral, subtraindo-se os espectros registrados com irradiação nas frequências de absorção dos átomos de hidrogênio daqueles obtidos com irradiação em região livre de absorção. Utilizou-se o tetrametilsilano (TMS) como referencial interno. Os valores de deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram medidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). O número

de hidrogênios foi deduzido da integração relativa aos sinais. As multiplicidades dos sinais foram descritas como: s (sinal simples); si (sinal simples largo);  $\delta$  (sinal duplo); dl (sinal duplo largo); t (sinal triplo); m (sinal múltiplo); dd (duplo sinal duplo); dt (duplo sinal triplo); dq (duplo sinal quádruplo).

D - Os espectros de massas de baixa resolução (EM) foram obtidos a 70 ev, por impacto de elétrons, em espectrômetro VG AUTO SPEC Q. Os fragmentos foram expressos através da relação entre as unidades de massa atômica e carga ( $m/z$ ) e a abundância relativa dos picos em porcentagem (%).

E - Na experiência de fotólise da substância 57 utilizou-se um reator fotoquímico (Rayonet), equipado com lâmpadas de baixa pressão, emitindo radiação ultravioleta no comprimento de onda de 254 nm.

F - Nos métodos cromatográficos foram utilizadas cromatofolhas AL de silicagel 60 F<sub>254</sub> para cromatografia em camada fina, com 0,2 mm de espessura da camada. Também foram utilizadas placas de vidro, preparadas com silicagel Merck 60 H (Art. 7736). As purificações e isolamentos por cromatografia de absorção em coluna foram realizadas com silicagel com tamanho de partícula 0,063 - 0,20 mm (Vetec). A visualização das substâncias nas placas de cromatografia em camada fina (C.C.F.) foi realizada sob lâmpada de luz ultravioleta e/ou borrifando-se as placas com solução de Sulfato Cérico a 2% em Ácido Sulfúrico 2N e posterior aquecimento. As misturas eluentes, usadas nas separações cromatográficas, foram preparadas volume a volume (v/v) e foram expressas em porcentagem (%). Os valores de

Rf das substâncias estudadas foram medidos, servindo como orientação na análise das diferenças de polaridade das mesmas em C.C.F.

G - As evaporações dos solventes foram realizadas em evaporador rotatório (à pressão reduzida) controlando-se a temperatura do banho de água.

H - A Eremantina (1) utilizada foi extraída de *Eremanthus elaeagnus* ou de *Vanillosmopsis erythropappa*.

I - Os solventes e reagentes secos foram obtidos pelos tratamentos usuais. Os reagentes, quando necessário, foram purificados pelos métodos apropriados.

## 3.2. REAÇÕES

### 3.2.1. Reação de Eremantina (1) com metanol e metóxido de sódio

Dissolveu-se 1 (1,0 g - 4,34 mmoles) em metanol (19 ml). A esta solução adicionou-se solução recém-preparada de metóxido de sódio [sódio (0,04 g - 1,739 mmoles) e metanol (7,5 ml)]. Deixou-se a mistura reacional sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Após 20 horas a C.C.F. revelou que 1 tinha sido consumido e que havia se formado um produto de Rf menor. Adicionou-se água ao meio reacional e evaporou-se o metanol. A mistura foi acidificada com ácido clorídrico diluído até pH = 3,0 e transferida para funil de separação. Adicionou-se acetato de etila (40 ml), agitou-se e separou-se a primeira fase aquosa. A fase orgânica foi lavada com água (1 x 40 ml) e separada. A seguir, as fases aquosas foram extraídas com acetato de etila (2 x 40 ml). Os extratos orgânicos foram reunidos e a solução resultante foi seca

com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido à pressão reduzida, obtendo-se um óleo castanho (1,1049 g - 97%) identificado como o éter 44.

44:

C.C.F. (acetato de etila - hexano 1:1)

R<sub>f</sub> = 0,69 cor vermelho

RMN<sup>1</sup>H: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 1)

δ 5,47 (dl - J = 7,9 Hz, 1H, C-9H); 5,15 (si, 1H, C-15H); 4,97 (si, 1H, C-15H), 3,93 (t - J = 9,6 Hz, 1H, C-6H); 3,64 (d - J = 4,4 Hz, 2H, C-13H); 3,33 (s, 3H, C-16H); 1,78 (s, 3H, C-14H).

IV: (filme, Esp. 3) ν máx. 2920, 1775, 1660, 1440, 1320, 1180, 1100, 1005, 895 cm<sup>-1</sup>.

### **3.2.2. Epoxidação do éter 44**

#### **3.2.2.1. Preparo da solução de ácido peracético**

A uma solução de ácido acético glacial (37 ml), à temperatura ambiente, sob agitação magnética e ao abrigo de luz, adicionou-se peróxido de hidrogênio (37 ml, 30%). Após 30 minutos, adicionou-se clorofórmio (60 ml) e deixou-se prosseguir a reação sob vigorosa agitação magnética. Após 24 horas, a fase orgânica contendo o ácido peracético foi separada e usada na reação seguinte.

### 3.2.2.2. Reação do éter 44 com solução de ácido peracético

Colocou-se 44 (1,0 g 3,816 mmoles) para reagir com solução recém-preparada de ácido peracético, à temperatura ambiente, ao abrigo de luz e sob agitação magnética.

Após 48 horas, a C.C.F. revelou que 44 havia sido convertido a um produto de Rf menor. A mistura foi transferida para funil de separação, e, a seguir, lavada com água (2 x 40 ml), solução de bicarbonato de sódio 5% (2 x 40 ml) e novamente com água (2 x 40 ml). A camada orgânica foi separada e as fases aquosas, novamente extraídas com clorofórmio (3 x 40 ml).

Os extratos orgânicos foram reunidos e a solução resultante foi seca com sulfato de sódio anidro e filtrada sobre carvão ativo. A seguir, o solvente foi removido à pressão reduzida, obtendo-se um resíduo cristalino incolor (1,0772 g - 96%), caracterizado como o diepóxido 49, por comparação com amostra autêntica, através da C.C.F.

**49:**

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,29 cor marrom.

### 3.2.3. Reação do diepóxido 49 com KI/HOAC em Acetona

Dissolveu-se 49 (1,05 g - 3,571 mmoles) em acetona (6,3 ml). A esta solução adicionou-se ácido acético glacial (3,1 ml) e iodeto de potássio (0,652g 3,928 mmoles). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e

refluxo. Após 11 horas, a C.C.F. revelou o aparecimento de um produto de Rf menor e ausência total do produto de partida.

A mistura foi resfriada, diluída com acetato de etila, transferida para funil de separação e lavada com água (1 x 35 ml), solução de bicarbonato de sódio 5% (2 x 35 ml), solução diluída de tiosulfato de sódio (1 x 35 ml), e novamente com água (1 x 35 ml). Separou-se a fase orgânica e extraiu-se as fases aquosas com acetato de etila (2 x 35 ml). As frações orgânicas foram reunidas e a solução resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido à pressão reduzida. Obteve-se um resíduo sólido castanho (1,4 g - 98% R.B.) que foi purificado por recristalização (acetato de etila-hexano) e cromatografia de adsorção em coluna de gel de sílica, utilizando-se um gradiente crescente de acetato etila/hexano (45% em diante). Obteve-se 0,996 g (70%) de cristais levemente amarelados, caracterizados como a substância 46.

46:

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,11 cor azul escuro

p. f. = 109°C (decomposição)

RMN<sup>1</sup>H: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 4)

δ 4,22 (dd - J = 4,2 e 1,6 Hz, 1 H, C-9H); 3,86 (t- J = 10,3 Hz, 1H, C-6H); 3,67 (d - J = 4,2 Hz, 2H, C-13H); 3,60 (dd - J = 10,8 e 2,2 Hz, 1H, C-15H); 3,35 (s, 3H, C-16H); 3,30 (d - J = 10,8 Hz, 1H, C-15H); 2,90 (m, 1H, C-7H); 2,43 (dq - J = 12,2; 4,2 e 4,2 Hz, 1H, C-11H); 1,79 (s, 3H, C-14H).

IV: (KBr, Esp. 6) ν máx. 3500, 2920, 1780, 1440, 1310, 1210, 1155, 1125, 1040 cm<sup>-1</sup>.

### 3.2.4. Reação da substância 46 com MsCl/Et<sub>3</sub>N em diclorometano

A uma solução de 46 (0,0459 g - 0,109 mmoles) em diclorometano (0,6 ml), adicionou-se trietilamina (0,05 ml 0,36 mmoles) e cloreto de metanossulfonila (0,028 ml - 0,36 mmoles). Deixou-se a mistura à temperatura ambiente e sob agitação magnética. Após 10 minutos a C.C.F. revelou consumo total de 46 e aparecimento de um produto de R<sub>f</sub> maior. Adicionou-se água ao meio reacional, agitou-se, diluiu-se com diclorometano e transferiu-se para funil de separação. Separou-se a fase aquosa e lavou-se a camada orgânica com solução de bicarbonato de sódio 5% (1 x 20 ml) e água (1 x 20 ml). A seguir a camada orgânica foi separada e as fases aquosas extraídas com diclorometano (2 x 20 ml). Os extratos orgânicos foram reunidos e a solução resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido por evaporação à pressão reduzida. Obteve-se um óleo castanho (0,0477 g - 88%) que foi filtrado em gel de sílica. A seguir, uma alíquota do produto foi submetida a análise por RMN<sup>1</sup>H. O espectro obtido sugeriu a presença da mistura dos dienos 54 e 55 devido às seguintes características espectrais.

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Fig. 1, pág. 24)

#### 54

δ 5,85 (m, 1H, C-2H); 5,67 (dd -J = 11,6 e 2,5 Hz, 1H, C-9H); 4,20 (dd - J = 11,4 e 9,5 Hz, 1H, C-6H); 1,89 (s, 3H, C-14H)

#### 55

δ 5,57 (m, 1H, C-8H); 5,52 (m, 1H, C-9H); 4,38 (dd - J = 11,0 e 9,6 Hz, 1H, C-6H); 1,70 (s, 3H, C-14H).

### 3.2.5. Reação da substância 46 com anidrido acético/piridina

A uma solução de 46 (0,050g - 0,118 mmoles) em anidrido acético (0,8 ml) adicionou-se piridina (0,2ml). Deixou-se a mistura sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Após duas horas a C.C.F. revelou consumo total de 46 e aparecimento de um produto de Rf maior.

A mistura foi diluída com acetato de etila, vertida em um becher com gelo picado e agitada por dez minutos. A seguir, transferiu-se a mistura para funil de separação e separou-se a primeira fase aquosa. A camada orgânica, após ser lavada com solução de bicarbonato de sódio 5% (1 x 20 ml) e água (1 x 20 ml), foi separada. As fases aquosas foram extraídas com acetato de etila (1 x 25 ml). Os extratos orgânicos foram reunidos e a solução resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado à pressão reduzida. Obteve-se cristais incolores (0,0538 g - 98%) que foram caracterizados como o acetato 57, de acordo com os dados abaixo.

#### 57

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,33 cor azul escuro

p.f. = 166 - 167°C (decomposição)

RMN<sup>1</sup>H: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 7)

$\delta$  5,28 (dd - J = 5,0 e 1,7 Hz, 1 H, C-9H); 3,89 (t - J = 10,4 Hz, 1 H, C-6H); 3,68 (dd - J = 9,9 e 4,3 Hz, 1 H, C-13H); 3,56 (dd - J = 9,9 e 3,5 Hz, 2 H, C-13 H e C-15 H); 3,32 (s, 3 H, C-16H); 3,31 (d - J = 10,6 Hz, 1 H, C-15H); 2,78 (m, 1H, C-7H); 2,41 (dt, J = 8,7; 3,6 e 3,6 Hz, 1 H, C - 11H); 2,04 (s, 3H, C-18H); 1,74 (s, 3 H, C-14H).

IV: (KBr, Esp. 9)  $\nu$  máx. 3500, 2940, 1785, 1720, 1440, 1310, 1240, 1040 cm<sup>-1</sup>.



### **3.2.6. Fotólise do acetato 57**

Uma solução de 57 (0,0486g - 0,104 mmoles) em HMPA - H<sub>2</sub>O (95:5 - 9,0 ml), contida em um tubo de quartzo, foi submetida à irradiação ultravioleta (254 nm) em um reator fotoquímico. Após 4 horas, a mistura foi diluída com éter etílico e transferida para funil de separação. Após lavagem com água (12 x 30ml), a fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. Obteve-se um óleo levemente amarelado (0,0152g - 52%). A análise deste produto, por C.C.F., revelou que se tratava de uma mistura complexa, de difícil separação, devido à presença de várias manchas, na placa, de R<sub>f</sub> próximos.

### **3.2.7. Reações de hidrogenólise da substância 46 e do diol 50 com H<sub>2</sub>/catalisador**

Os dados para cada reação constam da Tabela 1 (pág. 62) e o procedimento geral foi o seguinte:

#### **3.2.7.1. Hidrogenólise de 46**

Uma mistura de 46 em etanol, acetato de sódio e Pd-C 10% foram submetidos à atmosfera de hidrogênio em aparelho de Parr. A reação foi acompanhada pela queda de pressão no meio reacional. Quando não houve mais consumo de hidrogênio a mistura foi analisada por C.C.F. Filtrou-se, adicionou-se água ao filtrado e concentrou-se em evaporador rotatório. A

seguir extraiu-se com acetato de etila e separou-se a fase aquosa. A fase orgânica foi lavada com água, solução de bicarbonato de sódio 5%, solução diluída de tiosulfato de sódio e água. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se as fases aquosas com cinco porções de acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, secos, filtrados e evaporados, obtendo-se, sempre, rendimento bruto quantitativo. Após filtração em gel de sílica (acetato de etila-hexano 80%) obteve-se:

**Exp. 1:**

**50** (0,187g - 90%) - cristais incolores.

p.f. = 142 - 144°C

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,03 cor azul

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 10)

δ 4,21 (dd - J = 4,7 e 2,0 Hz, 1 H, C-9H); 3,85 (t - J = 10,3 Hz, 1 H, C-6H); 3,67 (d - J = 4,3 Hz, 2, H, C-13H); 3,35 (s, 3 H, C-16H); 2,83 (m, 2 H, C-5H e C-7H); 2,44 (dt - J = 14,4; 4,3 e 4,3 Hz, 1 H, C-11H); 1,78 (s, 3 H, C-14H); 1,25 (s, 3H, C-15H).

IV: (KBr, Esp. 12) ν máx. 3500, 2930, 1760, 1445, 1200, 1140, 990 cm<sup>-1</sup>.

**Exp. 2:**

**50** (0,177g - 85%) + **52** em mistura (0.005g - 2,0%)

Devido aos Rf muito próximos (0,41 e 0,44), pensava-se, inicialmente, que esta mistura tratava-se de uma única substância. No entanto, após análise do espectro de RMN<sup>1</sup>H verificou-se que ela era composta por 2 produtos conforme dos dados abaixo.

RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, Fig. 2, pág 27)

$\delta$  3,99 (t - J = 10,3 Hz, 1 H, C-6H); 3,79 (t - J = 10,1 Hz, 1 H, C-6H); 3,64 (m, 4 H, C-13H); 3,34 (s, 3H, C-16H); 3,32 (s, 3H, C-16H); 1,64 (s, 3H, C-14H); 1,26 (s, 3 H, C-15H).

### Exp. 3:

50 (0,173g - 83%) + 52 em mistura (0,025g - 10%)

Tabela 1 - Reações de hidrogenólise da substância 46 e do diol 50 com H<sub>2</sub>/catalisador

Exp.	Substrato (g - mmoles)	EtOH (ml)	Catalisador (g - mmoles)	NaOAc (g - mmoles)	Pressão (psi)	Tempo (h)	Rf Produto (%)	Substrato sem reagir (%)
1	46 (0,3 - 0,71)	9,0	Pd-C 10% (0,075 - 0,07)	0,29 - 3,54	45	3:00	0,33 (~100)	0
2	46 (0,3 - 0,71)	9,0	Pd-C 10% (0,075 - 0,07)	0,29 - 3,54	60	2:30	0,03 + 0,41 + 0,44 (95) (5)	0
3	46 (0,3 - 0,71)	9,0	Pd-C 10% (0,075 - 0,07)	0,29 - 3,54	60	48:00	0,03 + 0,41 + 0,44 (85) (15)	0
4	50 (0,1 - 0,34)	3,0	Pd-C 10% (0,036 - 0,034)	—	55	0:30	0,41 (~100)	0
5	50 (0,05 - 0,17)	1,5	Pd-C 10% (0,018 - 0,017)	—	20	0:10	0,41 + 0,44 (60) (40)	0
6	50 (0,05 - 0,17)	1,5	Pd-C 10% (0,018 - 0,017)	—	5	0:15	0,41 + 0,44 (25) (75)	0
7	50 (0,01 - 0,034)	0,6	PdS-C 5% (0,01 - 0,0034)	—	5	1:30	0,41 + 0,44 (30) (30)	40

### 3.2.7.2. Hidrogenólise de 50

Uma mistura de 50, etanol e catalisador (Pd-C ou PdS-C) foi submetida à hidrogenação em aparelho de Parr. Após o tempo de reação, a mistura foi analisada por C.C.F., e a seguir, filtrada e evaporada. Após filtração em gel de sílica (acetato de etila-hexano 80%), obteve-se:

### Exp. 4:

58 (0,093 g - 98%) - cristais incolores.

p. f. = 84 - 85°C

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,41 cor laranja, passando a lilás com o tempo.

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 13)

δ 3,99 (t - J = 10,3 Hz, 1H, C-6H); 3,64 (dd - J = 9,8 e 4,0 Hz, 1H, C-13H); 3,58 (dd - J = 9,8 e 3,3 Hz, 1H, C-13H); 3,32 (s, 3H, C-16H); 2,35 (m, 2H, C-5H e C-11H); 2,16 (sl, 1H, trocável por D<sub>2</sub>O, C-4 OH); 1,32 (s, 3H, C-15H); 0,95 (d - J = 7,2 Hz, 3H, C-14H).

IV (KBr, Esp. 15) ν máx. 3480, 2930, 1780, 1460, 1410, 1345, 1195, 1100, 1000 cm<sup>-1</sup>.

#### Exp. 5:

Mistura de **52** e **58** (0,045 g) - óleo incolor.

#### Exp. 6:

Mistura de **52** e **58** (0,046 g) - óleo incolor.

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Fig. 4, pág. 33)

δ 3,79 (t - J = 10,1 Hz, 1H, C-6H de **52**) integral = 1,014;

δ 0,95 (d - J = 7,2 Hz, 3H, C-14H de **58**) integral = 1,032.

#### Exp. 7:

Mistura de **50**, **52** e **58** (0,006 g) - óleo incolor.

A seguir, as misturas de **52** e **58** (0,1 g), obtidas nos experimentos 3, 5 e 6 foram juntas e submetidas à recristalização, com hexano. Obteve-se:

**52** (0,04 g) - cristais incolores.

p. f. 108 - 109°C

C.C.F. (acetato e etila-hexano 1:1)

Rf = 0,44 cor lilás

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, esp. 16)

$\delta$  3,79 (t - J = 10,1 Hz, 1H, C-6H); 3,67 (m, 2H, C-13H); 3,34 (s, 3H, C-16H); 2,64 (dl - J = 10,1 Hz, 1H, C-5H); 2,40 (dt - J = 12,0, 4,0 e 4,0 Hz, 1H, C-11H); 1,60 (d - J = 1,5 Hz, 3 H, C-14H); 1,26 (s, 3H, C-15H).

IV (KBr, Esp. 18)  $\nu$  máx. 3590, 2940, 1775, 1455, 1385, 1205, 1180, 1100, 990  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.2.8. Hidrogenação catalítica do aduto de metanol de eremantina (44)

Uma mistura de 44 (0,0522g - 0,99 mmoles) em etanol (3,0 ml) e Pd - C 10% (0,021g - 0,0199 mmoles) foi submetida à hidrogenação (60 psi) em aparelho de Parr. Após 4 horas, C.C.F. revelou que 44 havia sido totalmente convertido a um produto de Rf maior.

A mistura foi filtrada e evaporada. Obteve-se um óleo incolor (0,0513g - 97%) identificado com 51 de acordo com os dados a seguir.

**51:**

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,69 cor rosa

RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 19)

$\delta$  4,25 a 3,95 [4, 15 (m) e 4,01 (t - J = 9,5 Hz), 1 H, C-6H]; 3,85 a 3,50 [3,74 (t - J = 9,1 Hz) e 3,65 (m), 3 H, C-6H e C-13H]; 3,33 (s, 3 H, C-16H); 1,15 a 1,05 [1,09 (d - J = 6,3 Hz) e 1,08 (d - J = 6,4 Hz), 3 H, C-15H]; 0,9 (dl - J = 6,0 Hz, C-14H).

V: (filme, Esp. 20)  $\nu$  máx. 2920, 1770, 1460, 1380, 1320, 1180, 1100, 995  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.2.9. Reação de Eremantina (1) com BF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub> em Benzeno

Dissolveu-se 1 (0,1g - 0,434 mmoles) em benzeno seco (0,13 ml). A esta solução adicionou-se BF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub> recém-destilado (0,6 ml - 0,478 mmoles).

Deixou-se a mistura à temperatura ambiente, sob agitação magnética e em condições anidras. Após 7 horas, a C.C.F. revelou que 1 tinha sido totalmente convertido a um produto de Rf maior.

Adicionou-se água ao meio reacional, agitou-se, transferiu-se para funil de separação e extraiu-se com éter etílico (1 x 25ml). Separou-se a fase aquosa e lavou-se a fase orgânica com solução de bicarbonato de sódio 5% (2 x 20 ml) e água (1 x 20 ml). A fase orgânica foi separada e as camadas aquosas extraídas com éter etílico (1 x 25 ml). Os extratos orgânicos foram juntos e a solução resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido por evaporação à pressão reduzida. Obteve-se um óleo levemente amarelado (0,082g - 82%) identificado como isoeremantina (40), segundo os dados abaixo.

#### **10:**

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,76 cor rosa

RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 21)

δ 6,18 (d - J = 3,4 Hz, 1H, C-13H); 5,60 a 5,40 [5,5 (m), 5,46 (d - J = 3,4 Hz), 3H, C-3H, C-9H e C-13H]; 4,02 (dd - J = 10,7 e 8,9 Hz, 1H, C-6H); 2,95 (dd - J = 17,9 e 8,4 Hz, 1H, C-8H<sub>eq</sub>); 1,91 (s, 3H, C-15H); 1,77 (s, 3H, C-14H).

V: (filme, Esp. 23) ν máx. 3010, 2910, 1760, 1660, 1625, 1440, 1375, 1305, 1260, 1145, 990, 815, 750, 665 cm<sup>-1</sup>.

#### **3.2.10. Reação de Eremantina (1) com ácido peracético**

Deixou-se 1 (0,1g - 0.434 mmoles) em contato com 7,0 ml de solução clorofórmica de ácido peracético, preparada como indicado na seção

3.2.2.1. Após 96 horas, análise da mistura reacional por C.C.F indicou a formação do diepóxido 47 como único produto resultante. A mistura foi extraída por procedimento análogo ao descrito na seção 3.2.2.2., obtendo-se, assim, um resíduo cristalino incolor (0,091g - 80%).

**47:**

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,40 cor marrom

RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 24)

δ 6,17 (d - J = 3,4 Hz, 1H, C-13H); 5,48 (d - J = 3,4 Hz, 1H, C-13H); 3,71 (dd - J = 11,3 e 9,6 Hz, 1H, C-6H); 3,14 (d - J = 4,1 Hz, 1H, C-15H); 3,05 (d - J = 5,0 Hz, 1H, C-9H); 2,89 (d - J = 4,1 Hz, 1H, C-15H); 1,37 (s, 3H, C-14H).

IV: (KBr, Esp. 26) ν máx. 2915, 1760, 1670, 1465, 1440, 1410, 1380, 1265, 1150, 1090, 930, 880, 815cm<sup>-1</sup>.

**3.2.11. Reação de diepóxido 47 com KI/HOAc em acetona**

Reação de 47 (0,09g) análoga à descrita no item 3.2.3. forneceu o produto bruto (0,13g). Após cromatografia de adsorção em coluna de gel de sílica (acetato de etila-hexano, 50%), obteve-se cristais levemente amarelados (0,110g - 82%) identificados como 48.

**48:**

C.C.F (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,16 cor azul escuro

p.f. = 119 - 120°C (decomposição)

RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 27)

$\delta$  6,22 (d - J = 3,3 Hz, 1H, C-13H); 5,52 (d - J = 3,3 Hz, 1H, C-13H); 4,32 (dd - J = 4,6 e 2,0 Hz, 1H, C-9H); 3,85 (dd - J = 11,2 e 9,9 Hz, 1H, C-6H); 3,63 (dd - J = 10,8 e 2,1 Hz, 1H, C-15H); 3,45 a 3,25 [3,32 (m, 2H, C-5H e C-7H), 3,29 (d - J = 10,8 Hz, 1H, C-15H)]; 1,80 (s, 3H, C-14H).

IV: (KBr, Esp. 29)  $\nu$  máx. 3510, 3400, 3030, 2880, 1760, 1665, 1410, 1315, 1220, 1175, 1135, 1040, 950 $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.2.12. Reação da substância 48 com Zn/HOAc em etanol

Uma mistura de 48 (0,104g - 0,266 mmoles), zinco em pó (0,261g - 3,99 mmoles), ácido acético (0,08ml) e etanol (4,15ml), foram submetidos a agitação magnética e refluxo. Após 15 minutos, verificou-se, através da C.C.F., que 48 havia sido convertido a um produto de Rf maior. A mistura foi resfriada e filtrada, lavando-se o zinco com etanol. A seguir, adicionou-se água ao filtrado e evaporou-se o etanol em evaporador rotatório à pressão reduzida. Transferiu-se o concentrado para funil de separação e extraiu-se com acetato de etila (1 x 25ml). A fase aquosa foi separada e a fase orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio 5% (1 x 20ml) e água (1 x 20ml). Separou-se a fase orgânica e extraiu-se as camadas aquosas com acetato de etila (1 x 25ml). As fases orgânicas foram reunidas e a solução resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida, obtendo-se um óleo levemente amarelado (0,064g - 98%) identificado como o dieno 41.

#### 41:

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,40 cor azul.

RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 30)



$\delta$  6,09 (d - J = 3,3 Hz, 1H, C-13H); 5,36 (d - J = 3,3 Hz, 1H, C-13H); 5,17 (sl, 1H, C-15H); 5,07 (sl, 1H, C-15H); 4,33 (dd - J = 3,9 e 1,3 Hz, 1H, C-9H); 3,68 (t - J = 10,1 Hz, 1H, C-6H); 3,71 (d - J = 10,1Hz, 1H, C-5H); 3,54 (m, 1H, C-7H); 1,82 (s, 3H, C-14H).

IV (filme, Esp. 32)  $\nu$  máx. 3450, 2920, 1760, 1660, 1440, 1410, 1310, 1260, 1145, 980, 760  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.2.13. Reação das substâncias 50, 51, 52 e 58 com NaOH/DMF-regeneração da função $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactona

Os dados para cada reação se encontram na Tabela 2 (pág. 70) e o procedimento geral foi o seguinte.

Aos derivados 50, 51, 52 e 58 foram adicionados o solvente e a solução de hidróxido de sódio. Após o tempo de reação, sob refluxo e agitação magnética, acidificou-se com ácido clorídrico diluído até pH = 3,0. Extraíu-se com acetato de etila, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se. A seguir, os produtos brutos foram submetidos à filtração em gel de sílica, obtendo-se:

#### Exp. 1:

**42** - óleo incolor.

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,13 cor azul.

RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 33)

$\delta$  6,20 (d - J = 3,4 Hz, 1H, C-13H); 5,50 (d - J = 3,4 Hz, 1H, C-13H); 4,31 (dd - J = 4,2 e 2,0Hz, 1H, C-9H); 3,85 (t - J = 9,9Hz, 1H, C-6H), 1,81 (d - J = 1,2Hz, 3H, C-14H); 1,27 (s, 3H, C-15H).

IV: (filme, Esp. 34)  $\nu$  máx. 3450, 2920, 1750, 1660, 1450, 1380, 1140, 990 $\text{cm}^{-1}$ .

## Exp. 2:

43 - óleo incolor

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,76 cor rosa.

RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 35)

$\delta$  6,25 a 6,05 [6,16 (m), 6,15 (d - J = 3,3 Hz), 6,12 (d - J = 3,5 Hz), 1H, C-13H]; 5,50 a 5,35 [5,43 (d - J = 3,2Hz), 5,42 (m), 5,38 (d - J = 3,2 Hz), 1H, C-13H]; 4,30 a 3,70 [4,13 (m), 4,03 (t - J = 10,3 Hz), 3,82 (t - J = 9,8Hz), 1H, C-6H]; 1,20 a 1,11 [1,16 (d - J = 6,4 Hz), 1,16 (d - J = 6,2 Hz), 3H, C-15H]; 1,02 a 0,95 [0,96 (d - J = 7,2Hz), 0,95 (d - J = 6,2Hz), 3H, C-14H].

IV: (filme, Esp. 36)  $\nu$  máx. 2920, 1760, 1665, 1460, 1260, 1150, 985, 820 cm<sup>-1</sup>.

## Exp. 3:

45 - cristais incolores

p.f. = 131 - 133°C.

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,50 cor lilás.

RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 37)

$\delta$  6,19 (d - J = 3,3 Hz, 1H, C-13H); 5,48 (d - J = 3,3 Hz, 1H, C-13H); 3,79 (t - J = 10,0Hz, 1H, C-6H); 2,64 (m, 2H, C-5H e C-7H); 1,66 (s, 3H, C-14H); 1,28 (s, 3H, C-15H).

IV: (KBr, Esp. 39)  $\nu$  máx. 3550, 2930, 1765, 1670, 1450, 1410, 1375, 1260, 1155, 990, 950 cm<sup>-1</sup>.

EM: (70 eV, Esp. 40)

m/z (%) M<sup>+</sup> 248 (23%), 230 (41%), 215 (26%), 202 (30%), 190 (100%), 175 (28%), 159 (26%), 145 (64%), 131 (33%), 119 (33%), 105 (50%), 91 (44%).

## Exp. 4:

59 - óleo incolor

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,50 cor laranja, passando a lilás com o tempo.

RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 41)

δ 6,13 (d - J = 3,5 Hz, 1H, C-13H); 5,41 (d - J = 3,5Hz, 1H, C-13H); 4,02 (t - J = 10,2Hz, 1H, C-6H); 2,88 (m, 1H, C-7H); 1,34 (s, 3H, C-15H); 0,96 (d - J = 7,2Hz, 3H, C-14H).

IV: (filme, Esp. 43) ν máx. 3440, 2940, 1765, 1705, 1470, 1380, 1150, 1000cm<sup>-1</sup>.

Tabela 2 - Reações das substâncias **50**, **51**, **52** e **58** com NaOH/DMF

Exp.	Substrato (g - mmoles)	DMF (ml)	NaOH 4N (ml - mmoles)	Tempo (h)	Produto Bruto (g - %)	Filtração em gel de sílica (eluente - %)
1	<b>50</b> (0,10g - 0,337)	2,20	(0,43 - 1,752)	2:00	(0,067 - 75)	AcOEt/Hexano - 80
2	<b>51</b> (0,05g - 0,188)	1,20	(0,24 - 0,977)	6:00	(0,037 - 84)	AcOEt/Hexano - 0,5
3	<b>52</b> (0,02g - 0,071)	0,50	(0,10 - 0,396)	3:00	(0,014 - 80)	CHCl <sub>3</sub>
4	<b>58</b> (0,02g - 0,070)	0,46	(0,09 - 0,364)	2:30	(0,015 - 85)	CHCl <sub>3</sub>

### 3.2.14. Reação do dieno **41** e do diol **42** com anidrido acético/piridina

Os derivados **41** (0,035 g - 0,142 mmoles) e **42** (0,03g - 0,113 mmoles) foram submetidos à acetilação por procedimento análogo ao descrito na seção 3.2.5. Obteve-se:

**70** (0,038 g - 95%) - óleo incolor.

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,65 cor violeta.

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 44)

δ 6,10 (d - J = 3,3 Hz, 1H, C-13H); 5,34 (d - J = 3,3 Hz, 1H, C-13H); 5,24 (dd - J = 5,4 e 1,3 Hz, 1H, C-9H); 5,16 (d - J = 1,1 Hz, 1H, C-15H); 5,08 (d - J = 1,1 Hz, 1H, C-15H); 3,68 (t - J = 10,0 Hz, 1H, C-6H); 3,54 (dl - J = 10,0 Hz, 1H, C-5H); 3,30 (dq - J = 11,8; 9,3 e 3,0 Hz, 1H, C-7H); 2,05 (s, 3H, C-17H); 1,82 (d - J = 1,2 Hz, 3H, C-14H).

IV: (filme, Esp. 46)  $\nu$  máx. 2940, 1770, 1740, 1660, 1445, 1370, 1240, 1135, 1020, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

**71** (0,032 g - 92%) - óleo incolor.

C.C.F. (acetato de etila-hexano 1:1)

Rf = 0,37 cor azul

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Esp. 47)

$\delta$  6,18 (d - J = 3,3 Hz, 1H, C-13H); 5,45 (d - J = 3,3 Hz, 1H, C-13H); 5,39 (dd - J = 4,7 e 2,0 Hz, 1H, C-9H); 3,85 (t - J = 10,8 Hz, 1H, C-6H); 3,14 (dq - J = 12,0; 10,8 e 2,5 Hz, 1H, C-7H); 2,89 (dq - J = 10,8; 2,4 e 2,4 Hz, 1H, C-5H); 2,03 (s, 3H, C-17H); 1,72 (s, 3H, C-14H); 1,27 (s, 3H, C-15H).

IV: (filme, Esp. 49)  $\nu$  máx. 3500, 2940, 1775, 1735, 1670, 1375, 1240, 1140, 990, 960, 820, 735  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.2.15. Reações de inversão lactônica das substâncias 40, 43, 70 e 71.

Os dados para cada reação constam da Tabela 3 e o procedimento geral foi o seguinte:

As substâncias 40, 43, 70 e 71 foram submetidas a tratamento com solução aquosa de hidróxido de potássio 4% (p/v). Após total solubilização, foi feita uma C.C.F. a qual revelou a presença exclusiva de uma mancha que não se deslocou da origem. Procedeu-se à evaporação e secagem.

A seguir os sais carboxílicos obtidos foram dissolvidos em THF. A solução foi colocada em banho de gelo à 0°C. Adicionou-se trietilamina e cloreto de metanossulfonila. Após 1 hora, retirou-se o banho e deixou-se à temperatura ambiente por 3 horas. Em seguida, adicionou-se solução de

hidróxido de sódio 0,2 N e deixou-se à temperatura de 50°C por 1 hora. A solução foi resfriada e acidificada com ácido clorídrico diluído até pH = 3,0. Transferiu-se para funil de separação, extraiu-se com acetato de etila, secou-se e evaporou-se. Obteve-se:

**Exp. 1:**

Produto bruto - 0,008 g (97%):

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Fig. 7, pág. 46)

δ 6,24 (d - J = 2,0 Hz, C-13H de **76**) (2 mm - 12%)

6,18 (d - J = 3,4 Hz, C-13H de **40**) (14,5 mm - 88%)

**Exp. 2:**

Produto bruto - 0,0156g (98%)

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Fig. 5, pág. 40)

δ 6,35 (m, C-13H de **72**); 5,55 (d - J = 2,6 Hz, C-13H de **72**).

**Exp. 3:**

Produto bruto - 0,0067 g (54%)

Mistura dos prováveis produtos: **41**, **73**, **74** e **75**.

RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, Fig. 6, pág. 43)

δ 6,21 e 5,46 (m, C-13H de **74** e **75**);

5,10 (m, C-15H de **41** e **74**); 3,85 (m, C-6H de **74** e **75**); 3,70 (m, C-6H de **41** e **73**); 2,02 (s, C-15H de **73** e **75**)

**Exp. 4:**

Produto bruto - 0,0062 g (91%)

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Fig. 8, pág. 49)

δ 6,37 (s, C-13H de **77**); 6,20 (d - J = 3,4 Hz, C-13H de **42**); 5,62 [s, C-13H de **77**; integral = 7,499 (53%)]; 5,50 [d - J = 3,4 Hz, C-13H de **42**; integral = 6,587 (47%)]; 4,79 (dd - J = 7,1 e 1,8 Hz, C-6H de **77**); 4,31 (dd - J = 4,2 e 2,0 Hz, C-9H de **42**); 3,85 (t - J = 9,9 Hz, C-6H de **42**); 3,75 (dd - J = 10,5 e 4,5 Hz, C-9H de **77**).

Tabela 3 - Reações de inversão lactônica das substâncias **40**, **43**, **70** e **71**

Reagentes	1	2	3	4
Exp. nº				
Substrato	<b>40</b>	<b>43</b>	<b>70</b>	<b>71</b>
g (mmoles)	(0,0082 - 0,0356)	(0,016g - 0,0684)	(0,0146g - 0,0507)	(0,0068 - 0,0222)
KOH 4% (ml - mmoles)	(0,1 - 0,0712)	(0,2 - 0,1368)	(0,14 - 0,1014)	(0,062 - 0,0444)
THF (ml)	0,40	0,70	0,50	0,22 <sup>a</sup>
Et <sub>3</sub> N (ml - mmoles)	(0,035 - 0,2492)	(0,066 - 0,4788)	(0,049 - 0,3549)	(0,021 - 0,1554)
MsCl (ml - mmoles)	(0,024 - 0,2136)	(0,032 - 0,4104)	(0,023 - 0,3042)	(0,010 - 0,1332)
NaOH 0,2 N (ml - mmoles)	(0,55 - 0,1146)	(1,10 - 0,2202)	(0,81 - 0,1632)	(0,36 - 0,0714)

a - Devido à baixa solubilidade do sal carboxílico derivado de **71** em THF tentou-se substituir o solvente por DMF ou DMSO. Em ambos os casos obteve-se um baixo rendimento (~50% - R.B.) devido a perdas na fase de partição. Assim, o uso de THF foi mantido.

Posteriormente, **40** (0,0962g - 0,418mmoles) foi submetido às mesmas condições da experiência 1. O produto bruto obtido (0,096 g) foi purificado por cromatografia de adsorção em gel de sílica (acetato de etila-hexano 20%). Separou-se uma alíquota de **76** (óleo incolor) para análise espectral. Foram obtidos os seguintes dados:

**76**:

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Esp. 50)

$\delta$  6,24 (d - J = 2,0 Hz, 1H, C-13H); 5,57 (d - J = 2,0 Hz, 1H, C-13H); 5,52 (sl, 1H, C-3H); 5,20 (m, 1H, C-9H); 4,77 (dl - J = 8,0 Hz, 1H, C-6H); 3,25 (m, 2H, C-5H e C-7H); 2,80 (m, 1H, C-8H<sub>eq</sub>); 2,01 (dd, J = 8,6 e 4,0 Hz, 1H, C-8H<sub>ax</sub>); 1,74 (d - J = 1,6 Hz, 3H, C-15H); 1,63 (d - J = 1,3 Hz, 3H, C-14H).

IV (filme, esp. 52)  $\nu$  máx. 3050, 2920, 1765, 1660, 1610, 1460, 1380, 1270, 1155, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

# APÊNDICE A



## APÊNDICE A

### ANÁLISE CONFORMACIONAL SISTEMÁTICA E SEMIQUANTITATIVA DE ANÉIS DE SETE MEMBROS APLICADA AO SISTEMA HIDROAZULÊNICO.

Em contraposição à fácil análise conformacional dos anéis de seis membros, a dos anéis maiores é substancialmente complicada pelo alto grau de pseudo-rotações possíveis.<sup>61</sup> Conseqüentemente, sistemas mais complexos, como o hidroazulênico, exigem maiores esforços para sua compreensão.

O método de *De Clercq*<sup>61,62</sup> para análise conformacional sistemática e semiquantitativa de hidroazulenos, apesar de sua simplicidade, tem-se mostrado suficiente para fornecer auxílio em diversos estudos sintéticos.<sup>63</sup>

Neste Apêndice serão apresentadas as análises conformacionais do anel de sete membros dos epímeros, em C-6, dos modelos 40, 41, 42 e 43, segundo o método de *De Clercq*.<sup>61,62</sup>

No entanto, antes de apresentar os dados referentes às análises conformacionais desses epímeros, serão feitas algumas considerações a respeito do método.

O procedimento de *De Clercq* baseia-se na observação de estruturas bidimensionais com os estereocentros definidos como *alfa* ou *beta* e é feito em três etapas:

- 1 - Avaliação das restrições torcionais de primeira ordem conduza um conjunto primário de conformações básicas.
- 2 - Avaliação energética de primeira ordem leva ao conjunto secundário, descartando-se as conformações de altas energias.
- 3 - Avaliações torcionais e energéticas de segunda ordem resultam na escolha do conjunto final ou da conformação final.

A etapa mais trabalhosa do processo é a primeira, que se baseia no conceito de ângulo de torção.

### **Tipos de ângulos diedros ou de torção**

É comum se usar tipos ou classes de ângulos diedros em lugar de seus valores exatos. Tal procedimento visa facilitar o estudo conformacional, no sentido de se comparar os ângulos de torção permitidos com aqueles realmente encontrados nas conformações básicas de um ciclo. Assim, cada classe ou tipo de ângulo é representado por letras maiúsculas, conforme ilustrado na Tabela 4.

**Tabela 4 - Tipos de ângulos diedros e seus valores correspondentes (em graus).**

OO (0 - 9)	CC (60 - 69)	O (0 - 19)
OA (10 - 19)	CD (70 - 79)	A (10-39)
AA (20 - 29)	DD (80 - 89)	B (30 - 59)
AB (30 - 39)	DE (90 - 99)	C (50 - 79)
BB (40 - 49)	EE (100 - 110)	D (70 - 99)
BC (50 - 59)		E (90 - 110)

Usando-se a metodologia de *De Clercq*<sup>61, 62</sup> foi possível chegar aos dados da Tabela 5.

**Tabela 5 - Possíveis conformações do anel de sete membros para as substâncias 76, 77, 78 e 79.**

Substância	Conformação	Ângulos de torção endocíclicos								Energia da conformação (KJ/mol)	Energia dos substituintes (KJ/mol)	Energia Total (KJ/mol)
		5,1	1,10	10,9	9,8	8,7	7,6	6,5	5,1			
76	BT (C <sub>1</sub> )	+B	+O	OO	-C	+B	//+A	-D	+B	—	—	—
	BT' (C <sub>1</sub> )	-B	-O	OO	+C	-B	//-A	+D	-B	—	—	—
77	BT' (C <sub>2</sub> )	+A	OO	+A	-D	+B	//+B	-D	+A	—	—	—
	BT' (C <sub>1</sub> )	+C	OO	-O	-B	+D	-A//	-B	+C	—	—	—
78	B (C <sub>S</sub> )	±OO	-CD	+AB	+BC//	-BC	-AB	+CD	±OO	11	24	35
	B' (C <sub>S</sub> )	-AB	-BC	//+BC	+AB	-CD	±OO	+CD	-AB	11	26	37
79	B' (C <sub>S</sub> )	±OO	+CD	-AB	-BC//	+BC	+AB	-CD	±OO	11	9	20
	BT' (C <sub>2</sub> )	+OA	+CC	-BB	//-BB	+CC	+OA	-CD	+OA	10	28	38

Para cicloheptenos a análise é apenas qualitativa, visto que valores discrepantes são encontrados para os ângulos de torção. Além disso, as energias para os substituintes do anel não são exatamente conhecidas. No entanto, considera-se as seguintes formas em ordem decrescente de estabilidade:



Para cicloheptanos descartam-se as conformações de alta energia, ou seja, aquelas que possuem energia de tensão total maior que 16KJ/mol.

Legenda:

B = conformação tipo bote.

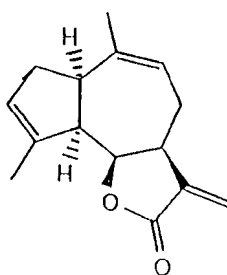
BT = conformação tipo bote torcido.

C = conformação tipo cadeira.

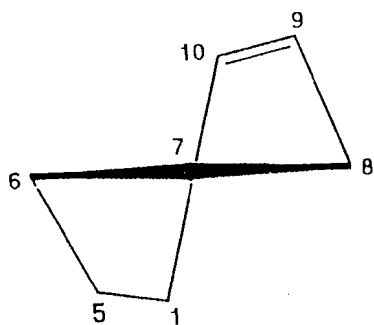
//indica o átomo seccionado pelo elemento de simetria ( $C_2$  para BT e  $C_s$  para B) ou o pseudo-eixo de simetria [ $C_2$  para BT ( $C_1$ ) ]. O super-escrito "linha" designa a imagem especular da forma simples do anel de 7 membros.

Diagramas Conformacionais:

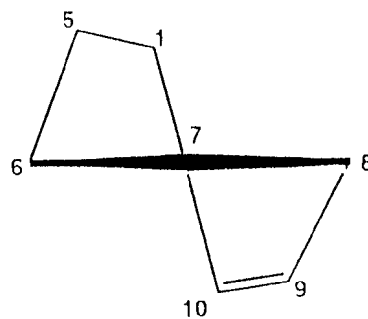
a) Para 76:



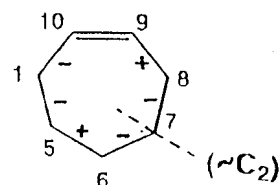
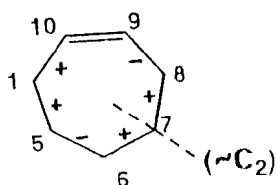
76



BT<sub>7</sub>



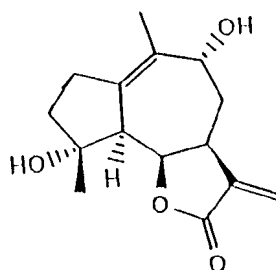
BT'<sub>7</sub>



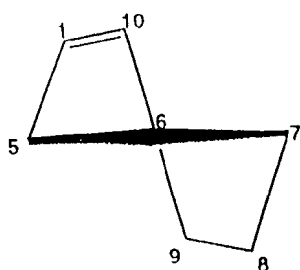
Obs.:  $\sim C_2$  indica um pseudo-eixo de simetria  $C_2$ ; O sub-escrito (7) indica o átomo seccionado pelo elemento de simetria e os sinais referem-se aos dos ângulos de torção.

Pela análise do modelo molecular nota-se uma aproximação das nuvens eletrônicas de  $C_9 = C_{10}$  e do sistema  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactônico, na conformação tipo  $BT_7$ . Assim, a conformação  $BT'_7$  deve ser mais estável.

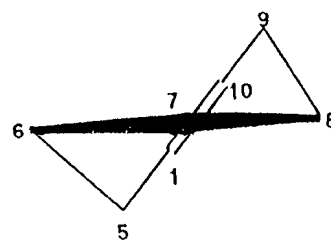
b) Para 77:



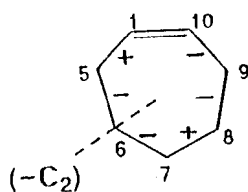
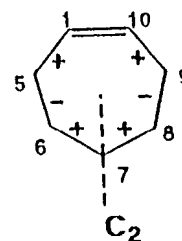
77



BT'6

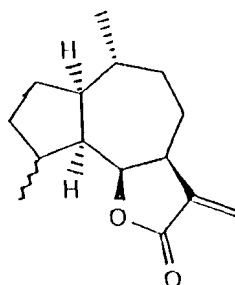


BT'7

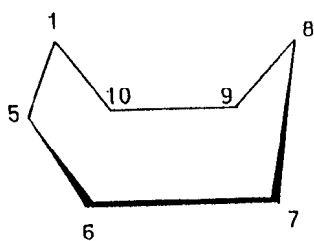
C<sub>1</sub>

Considerando-se a estabilidade dos confôrmeros do ciclohepteno pode-se deduzir que 77 se acomoda melhor na conformação tipo BT'<sub>7</sub>. Além disso, o efeito de proteção verificado em H<sub>9</sub> (deslocamento de  $\delta$  4,31 em 42 para  $\delta$  3,75 em 77) só ocorre se a conformação adotada for BT'<sub>7</sub>, devido a localização espacial deste Hidrogênio na região de proteção da nuvem eletrônica do sistema  $\alpha$ -metileno-lactônico, conforme verificado pela análise do modelo molecular.

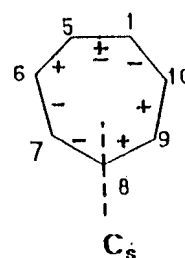
c) Para 78:



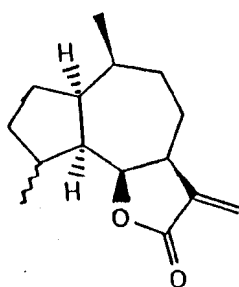
78



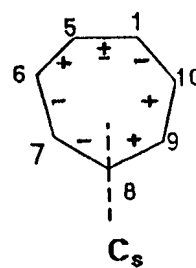
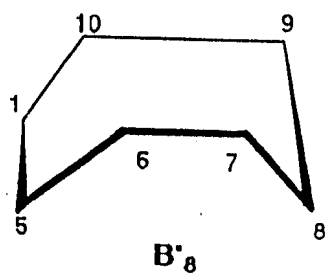
B<sub>0</sub>



d) Para 79:

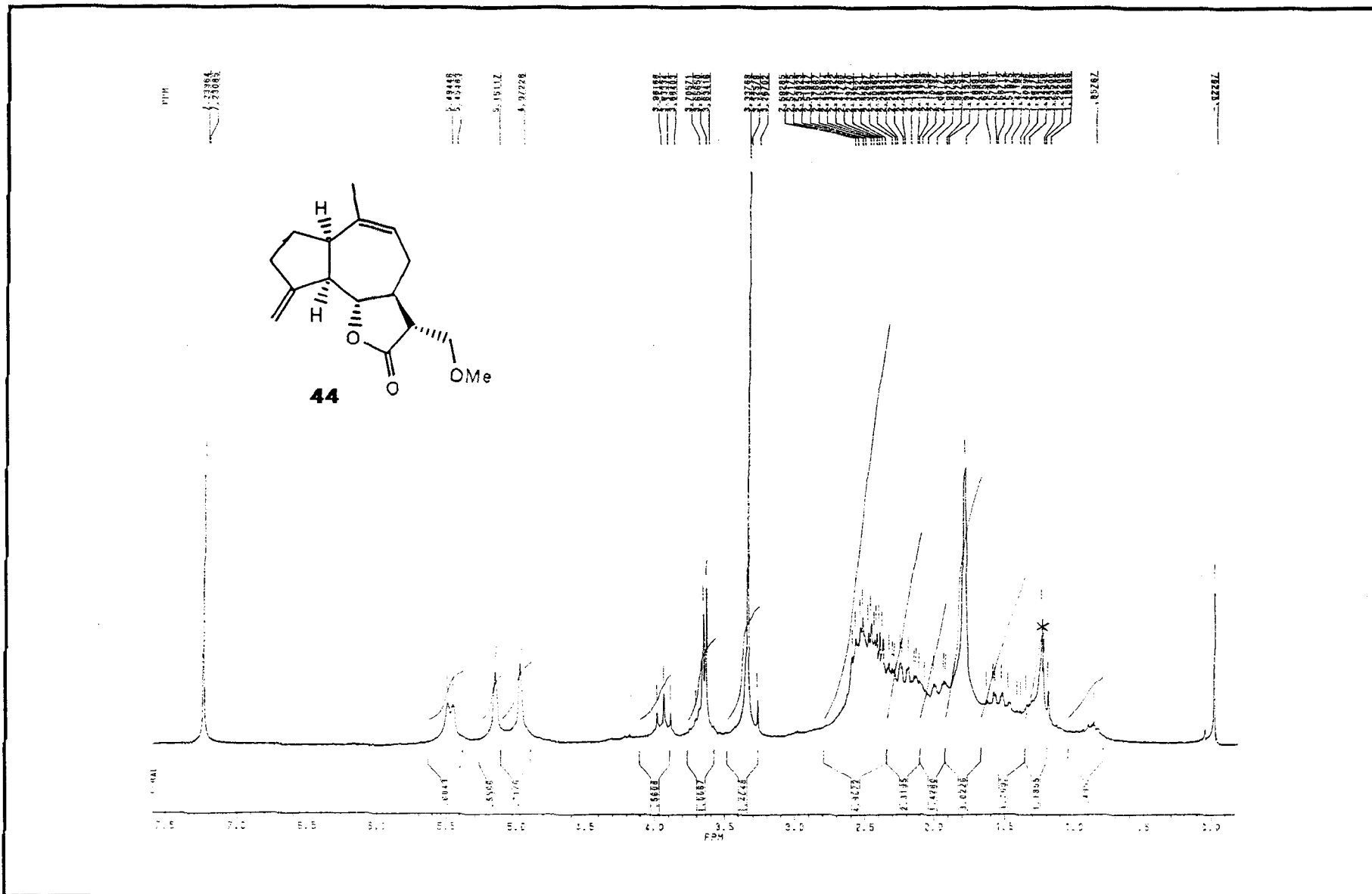


79

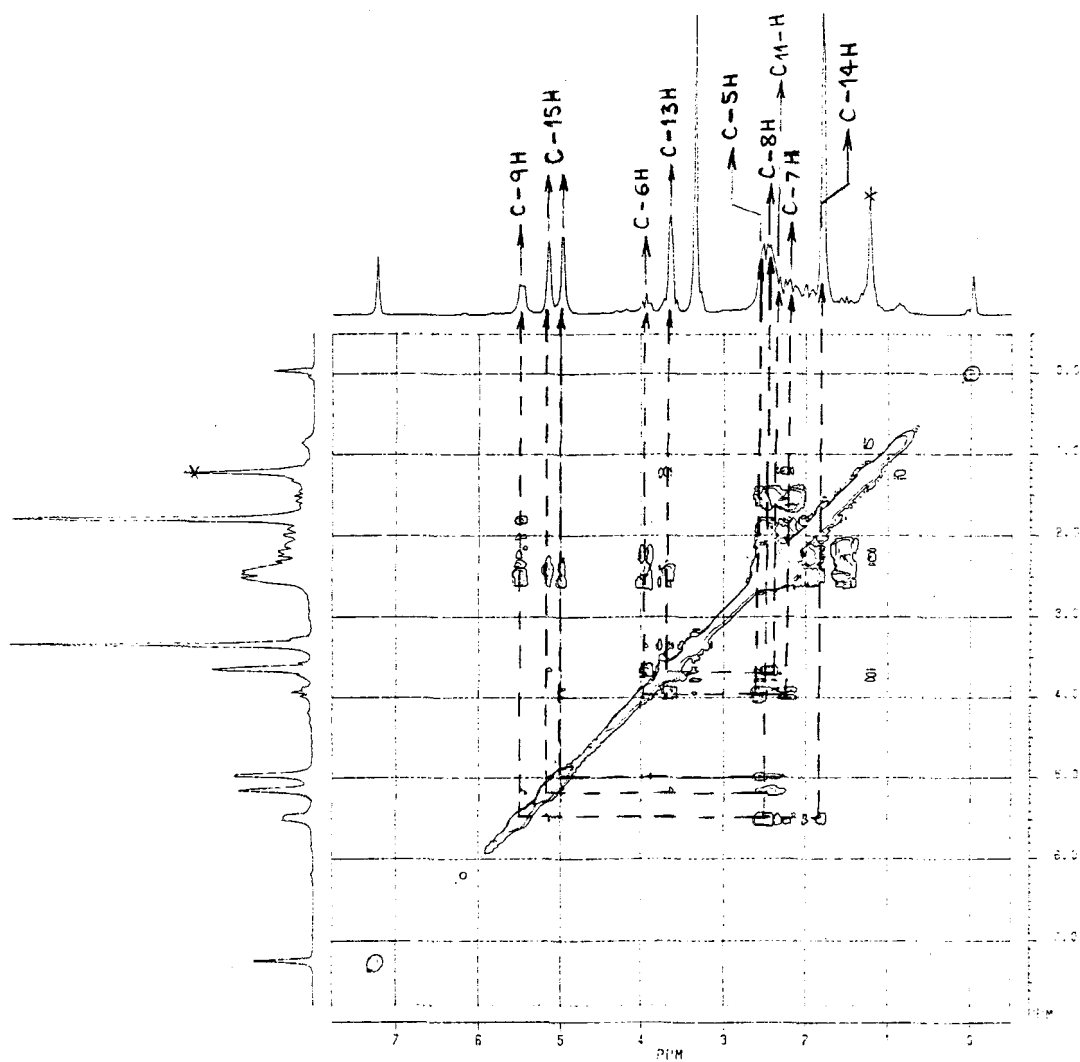
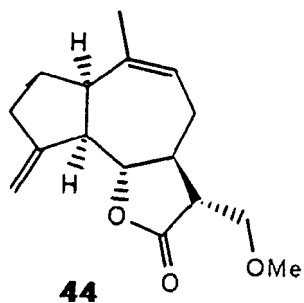


# **APÊNDICE B**

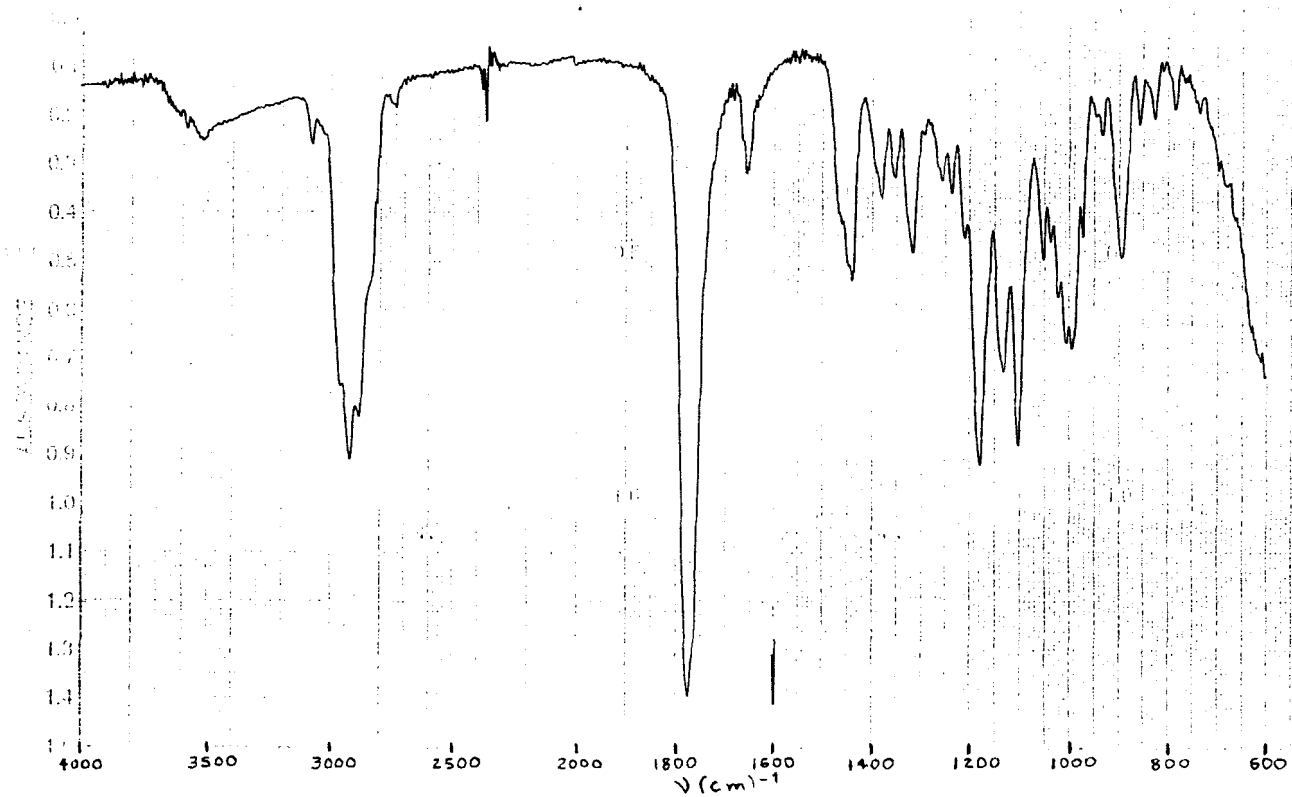
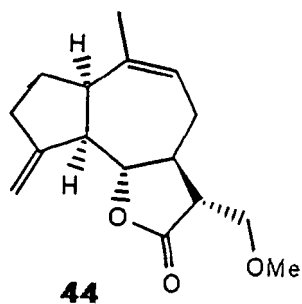




Espectro 1 - Substância 44 (RMN<sup>1</sup>H, 200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

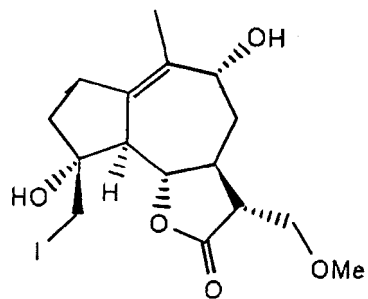


Espectro 2 - Substância **44** (correlação Homonuclear de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY)

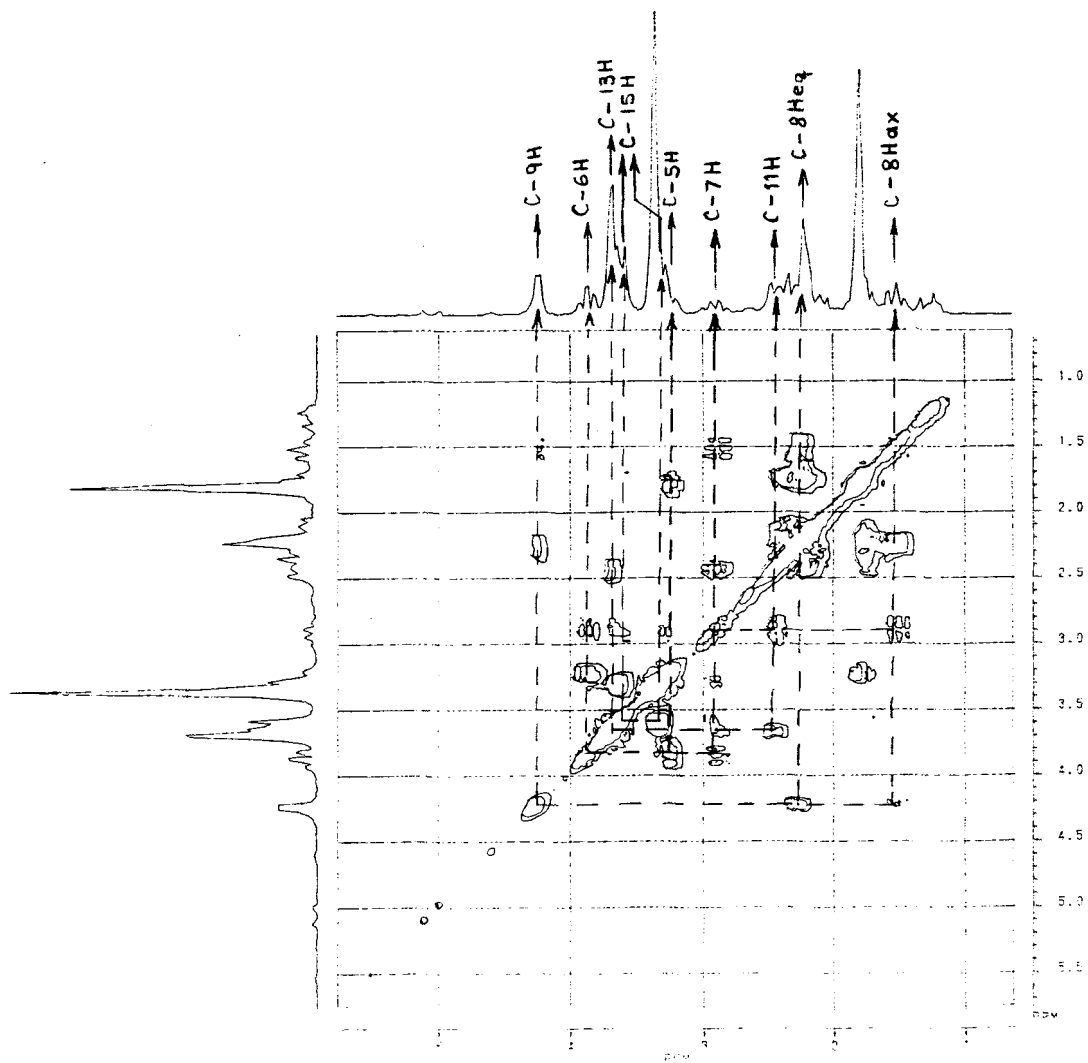


Espectro 3 - Substância 44 (IV, filme)

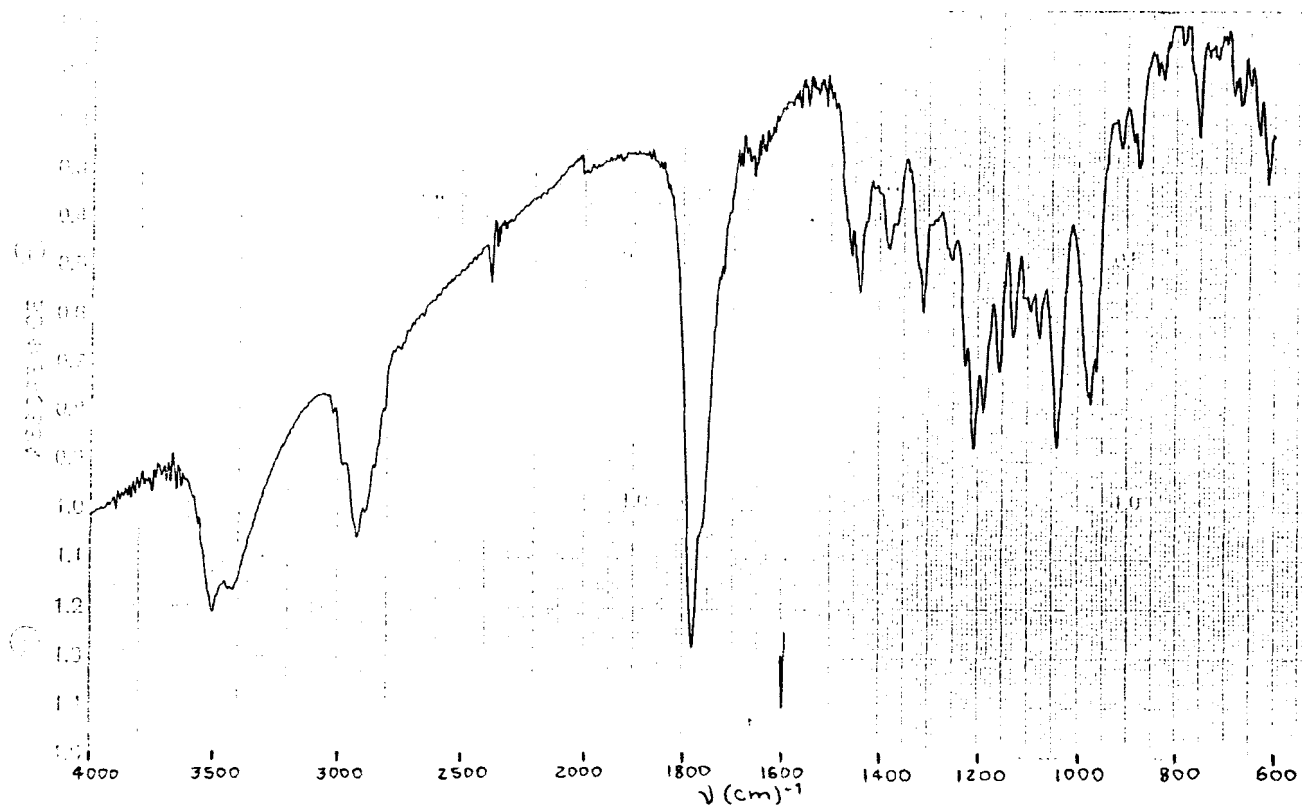
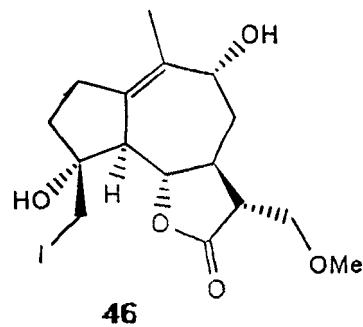




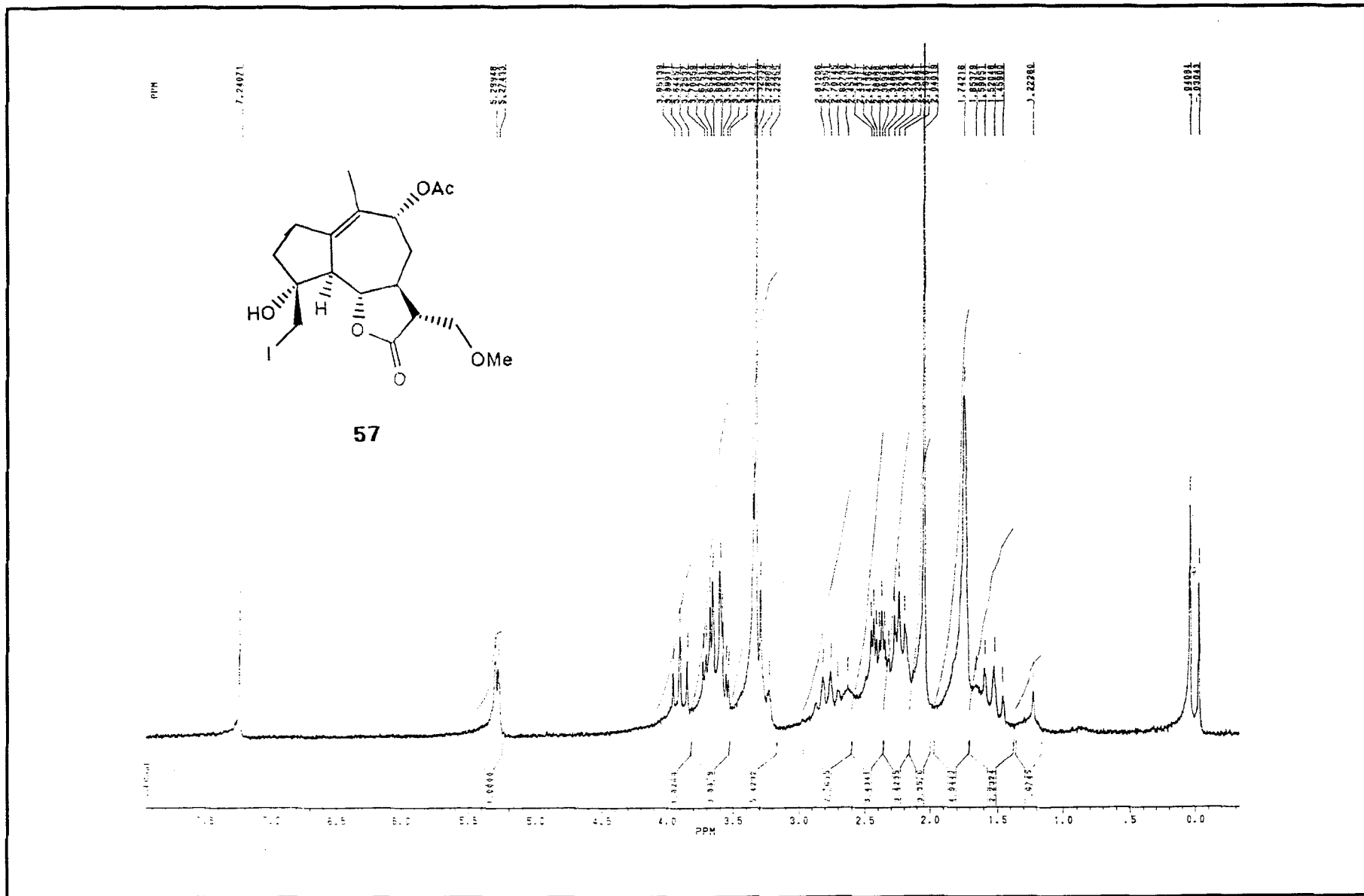
46



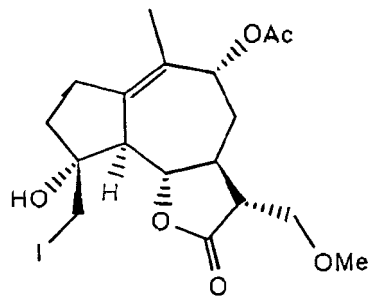
Espectro 5 - Substância 46 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY)



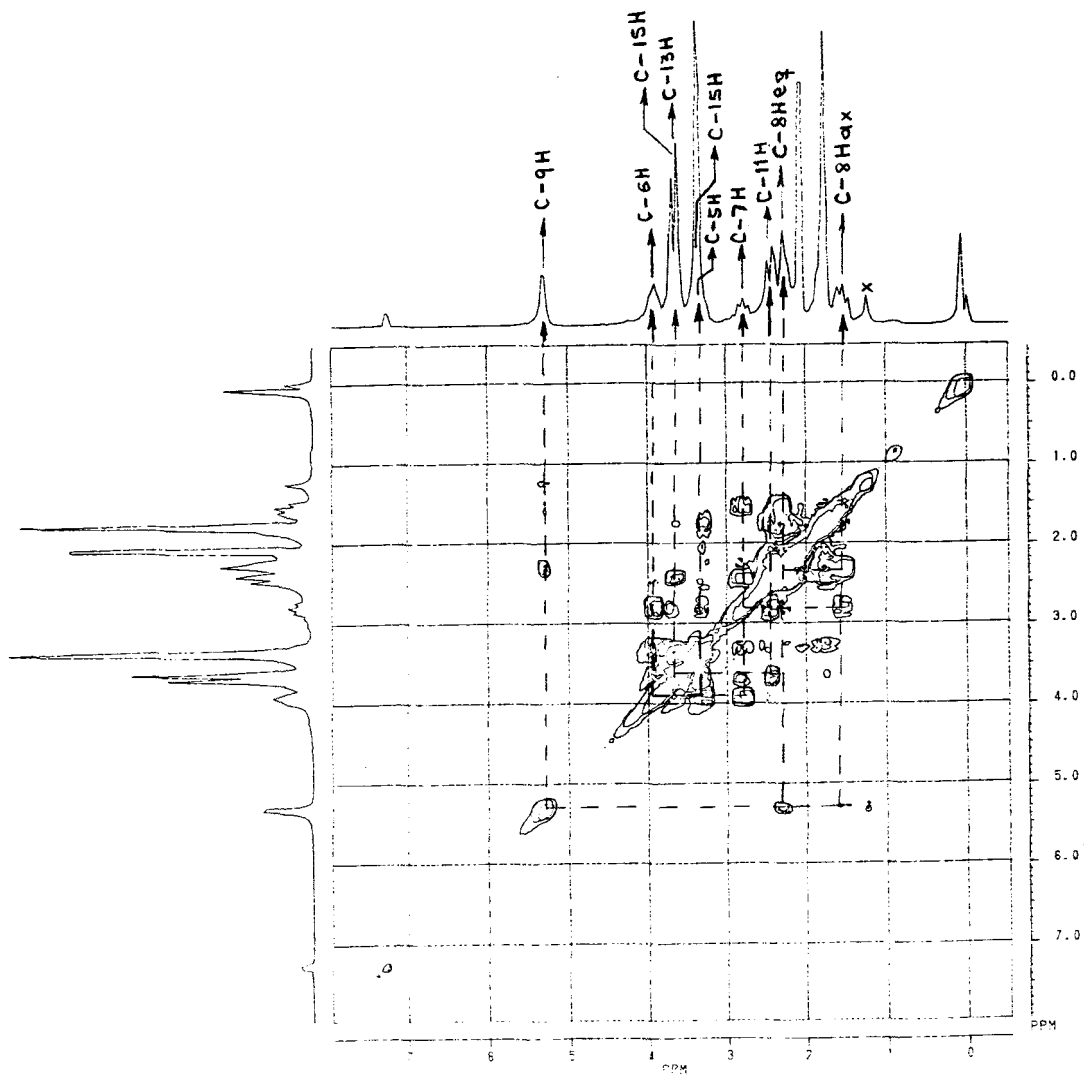
Espectro 6 - Substância 46 (IV, KBr)



Espectro 7 - Substância 57 (RMN<sup>1</sup>H, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

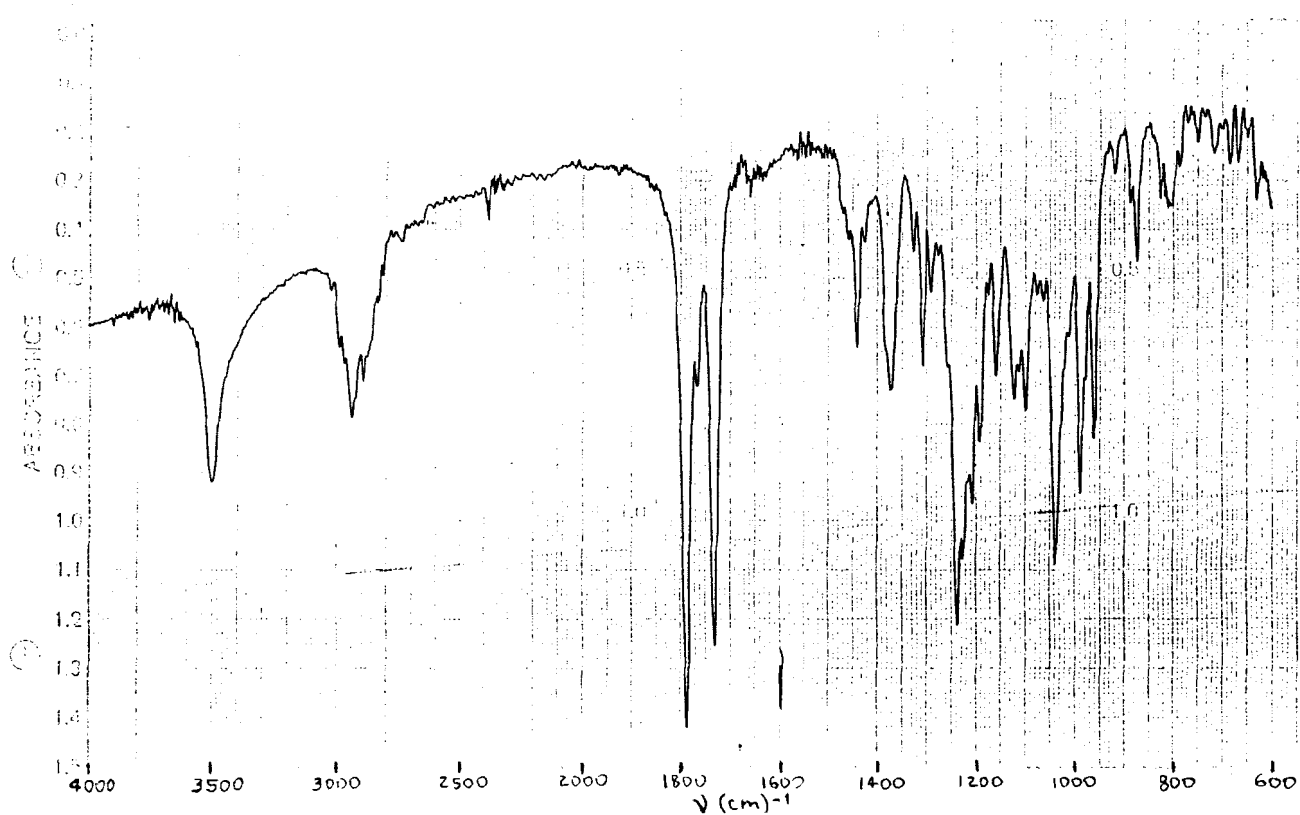
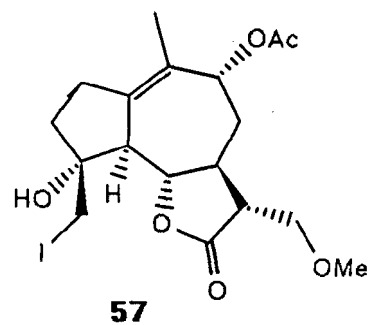


57

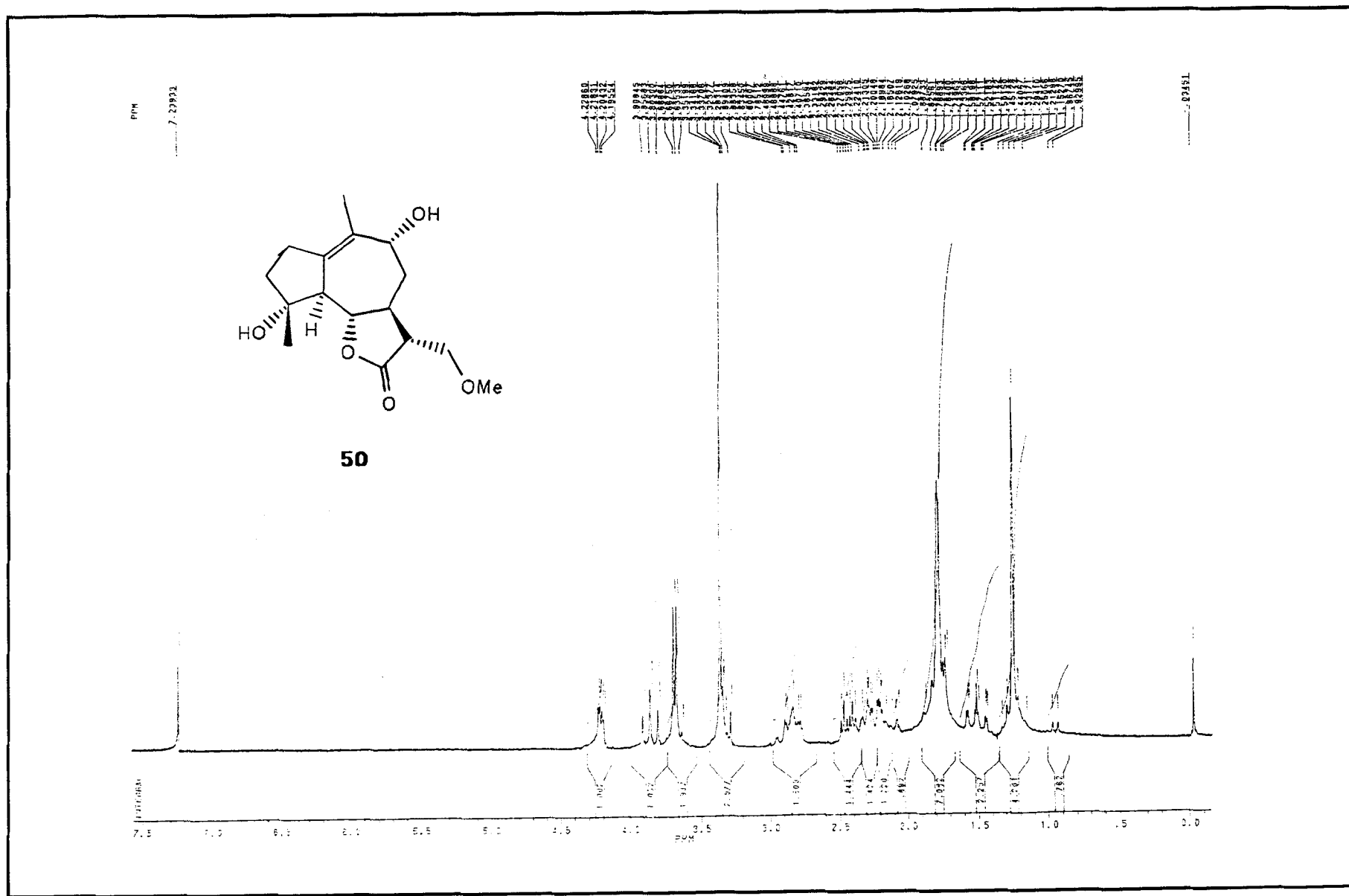


Espectro 8 - Substância 57 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY)

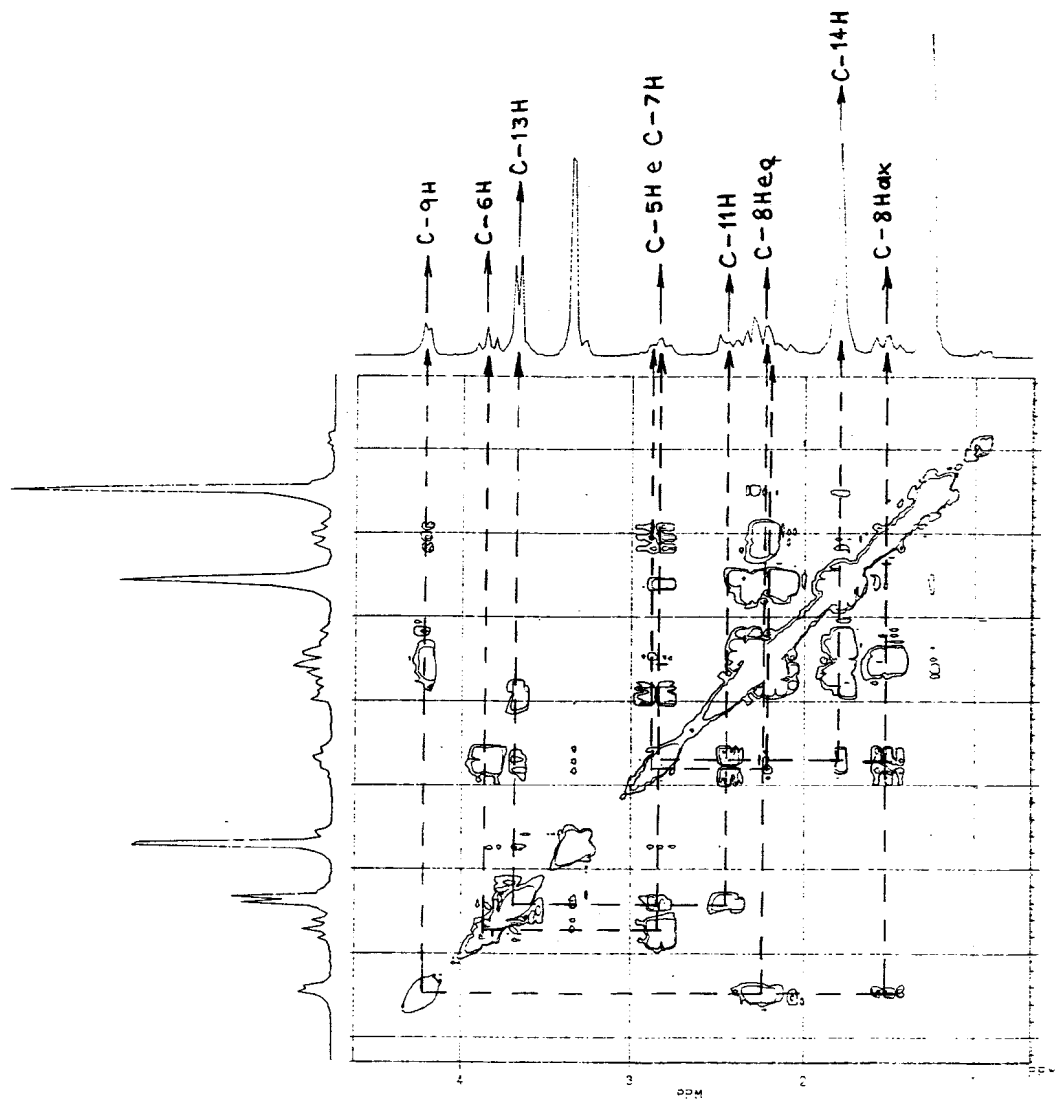
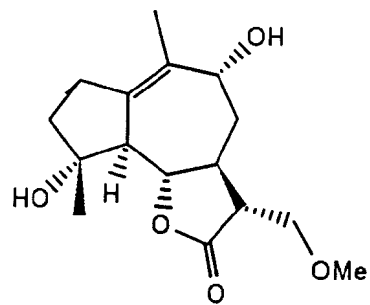




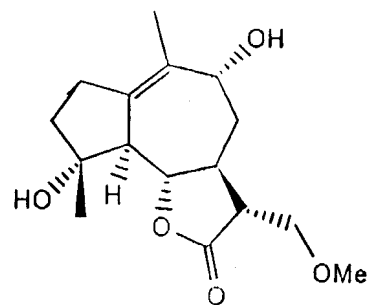
Espectro 9 - Substância 57 (IV, KBr)



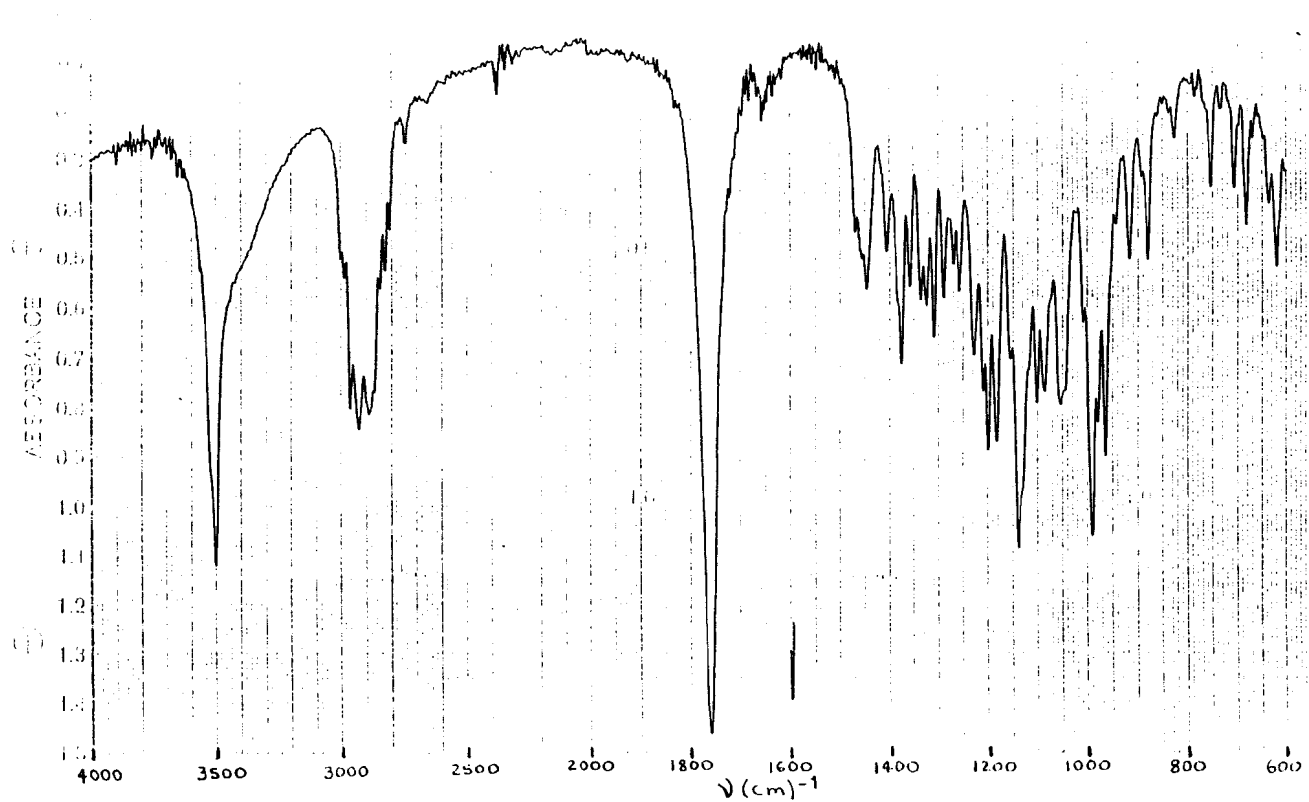
Espectro 10 - Substância 50 (RMN<sup>1</sup>H, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



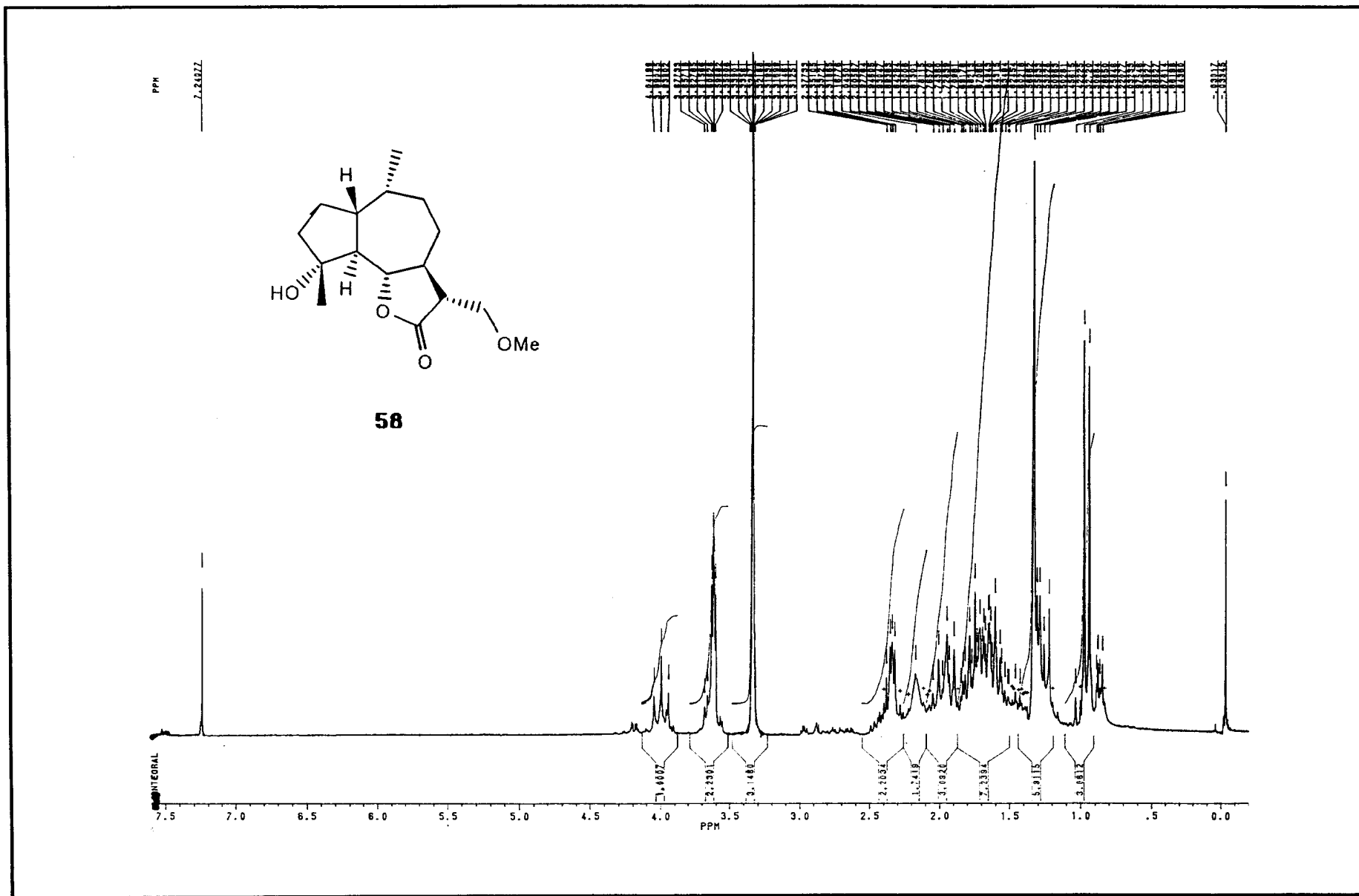
Espectro 11 - Substância 50 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY)



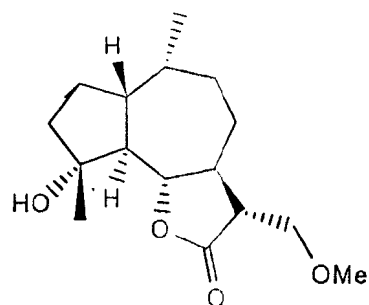
50



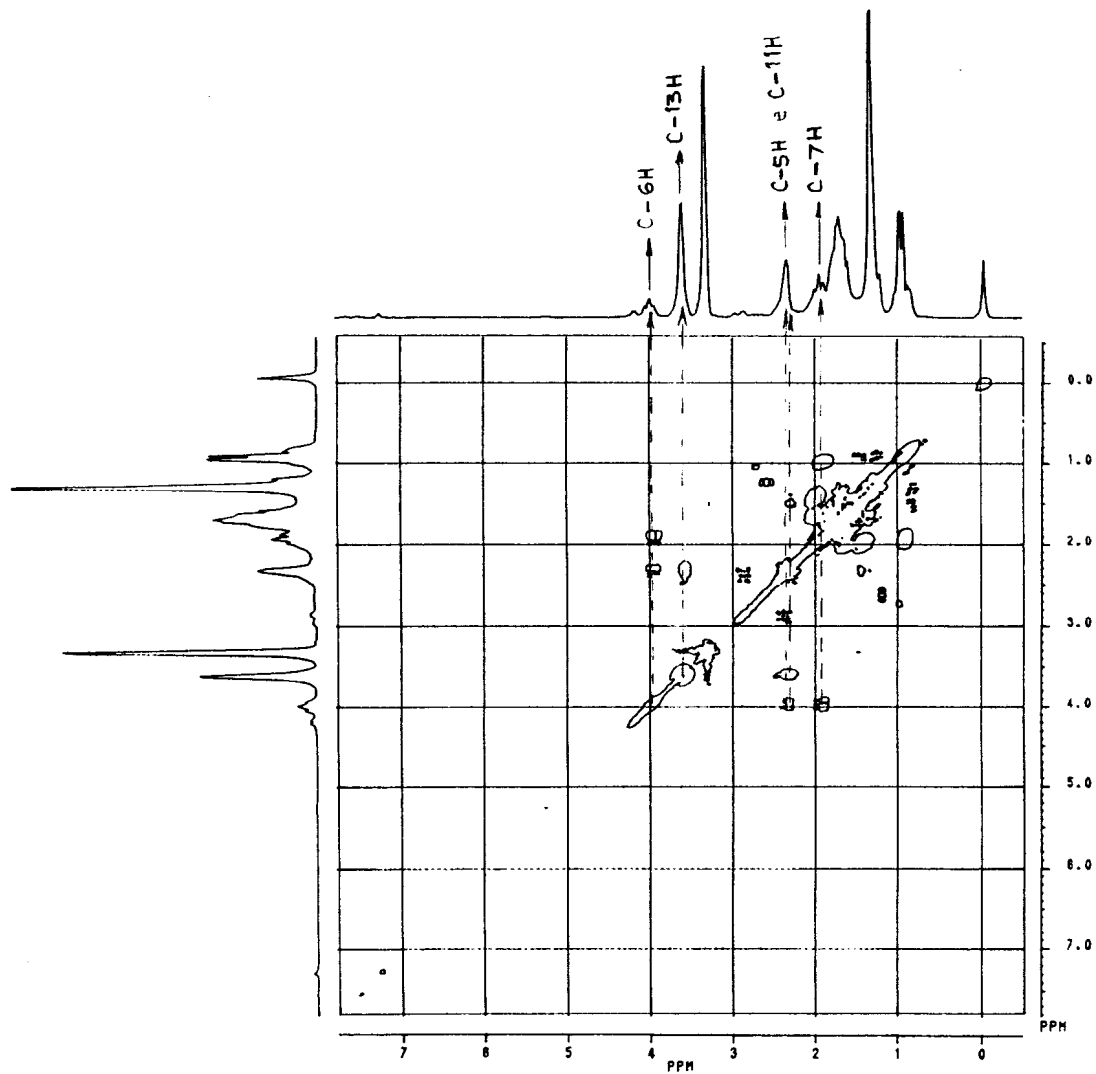
Espectro 12 - Substância 50 (IV, KBr)



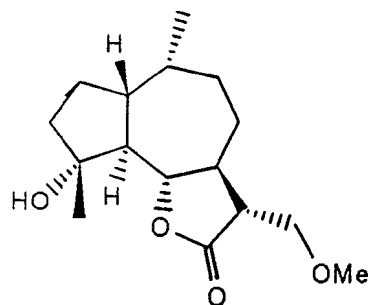
Espectro 13 - Substância 58 (RMN $^1\text{H}$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



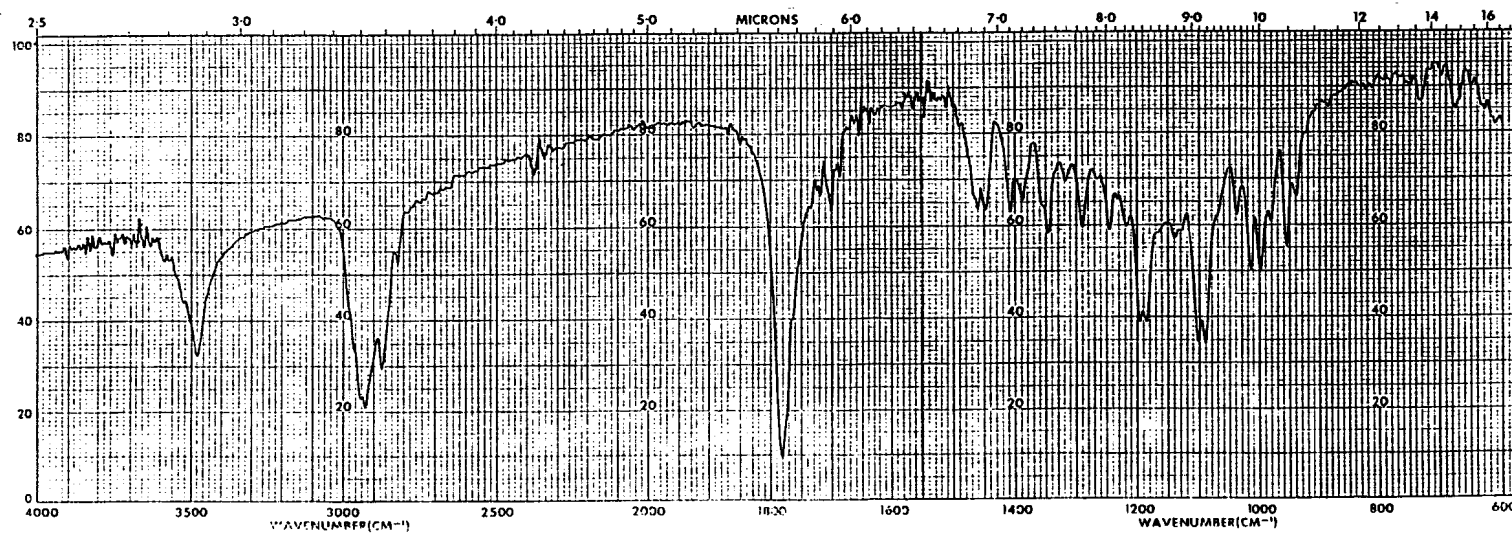
58



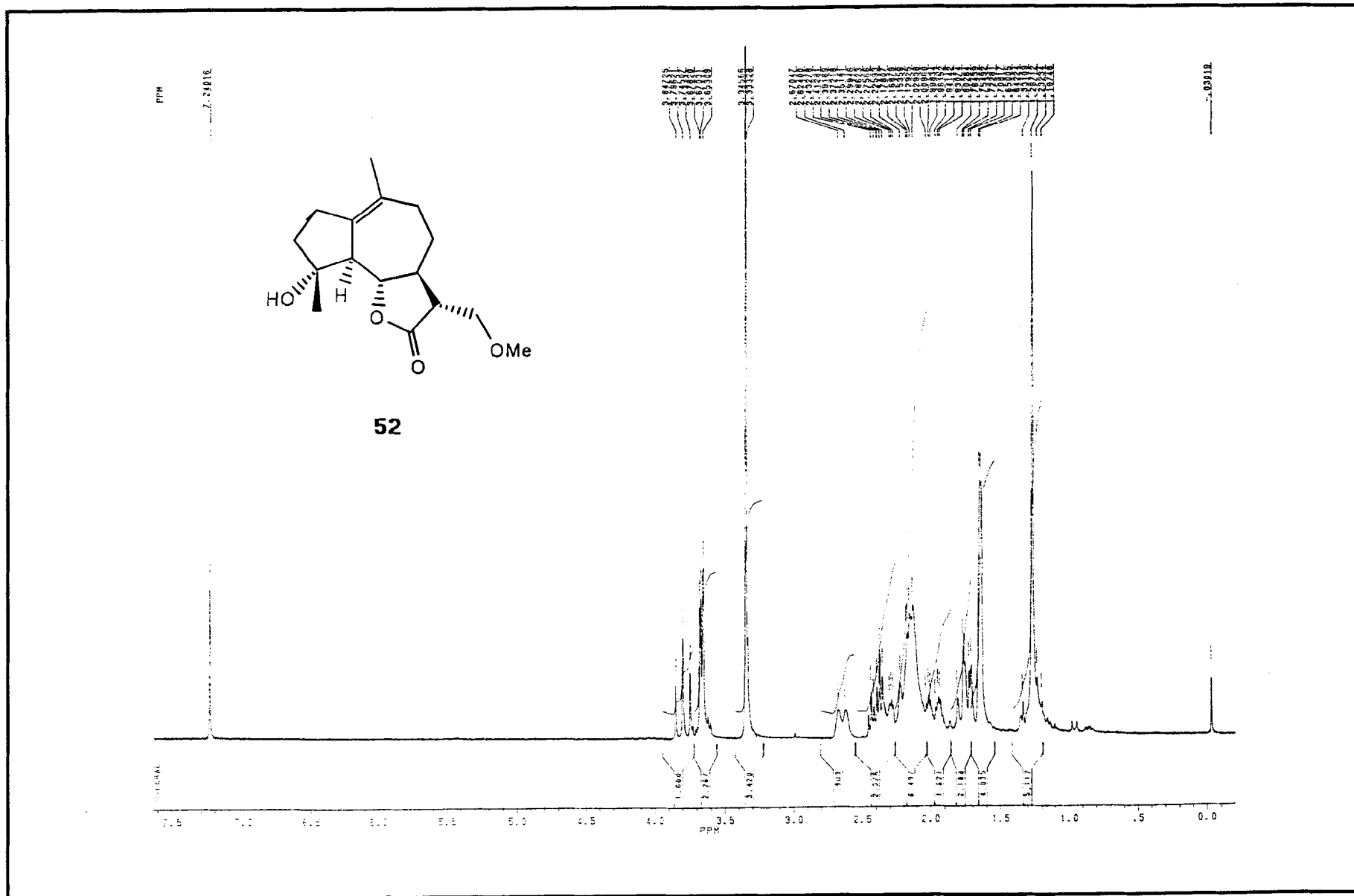
Espectro 14 - Substância 58 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY)



58

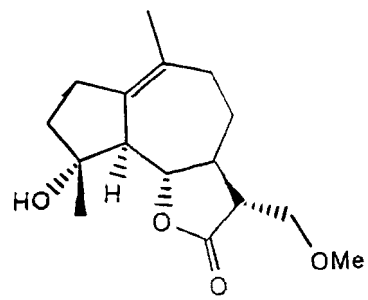


Espectro 15 - Substância 58 (IV, KBr)

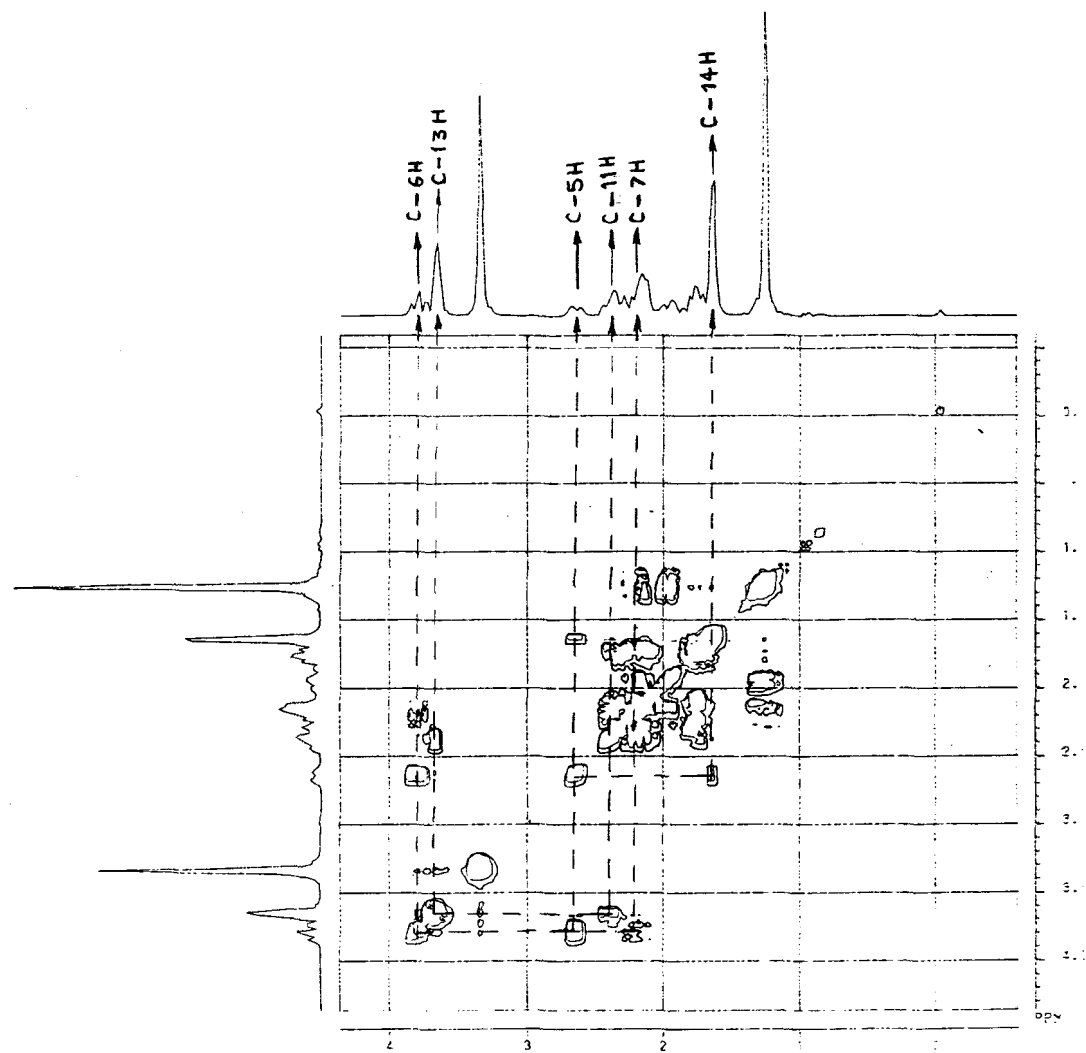


Espectro 16 - Substância 52 (RMN $^1\text{H}$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

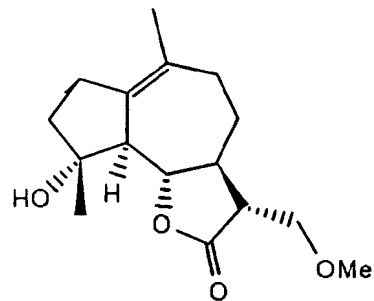




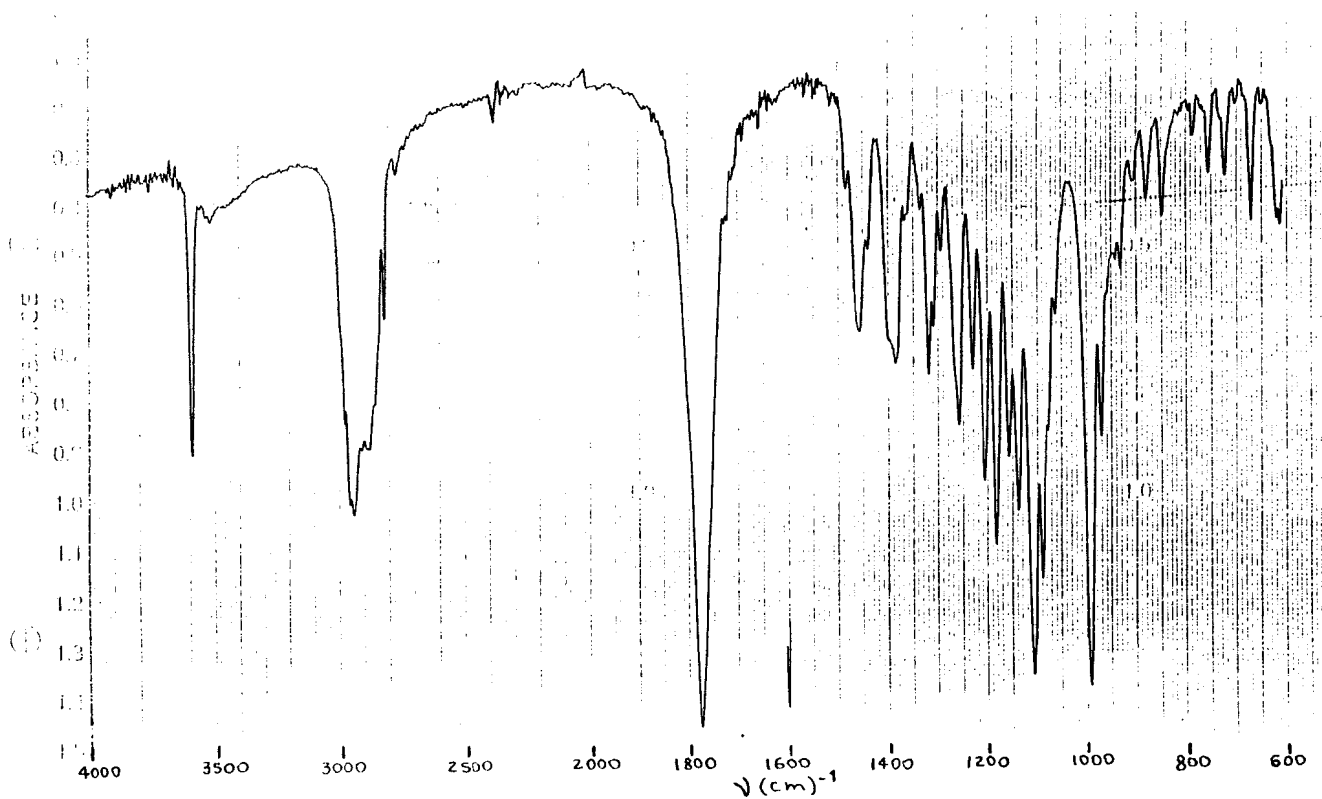
52



Espectro 17 - Substância 52 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY)

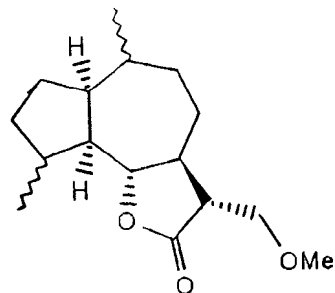


52

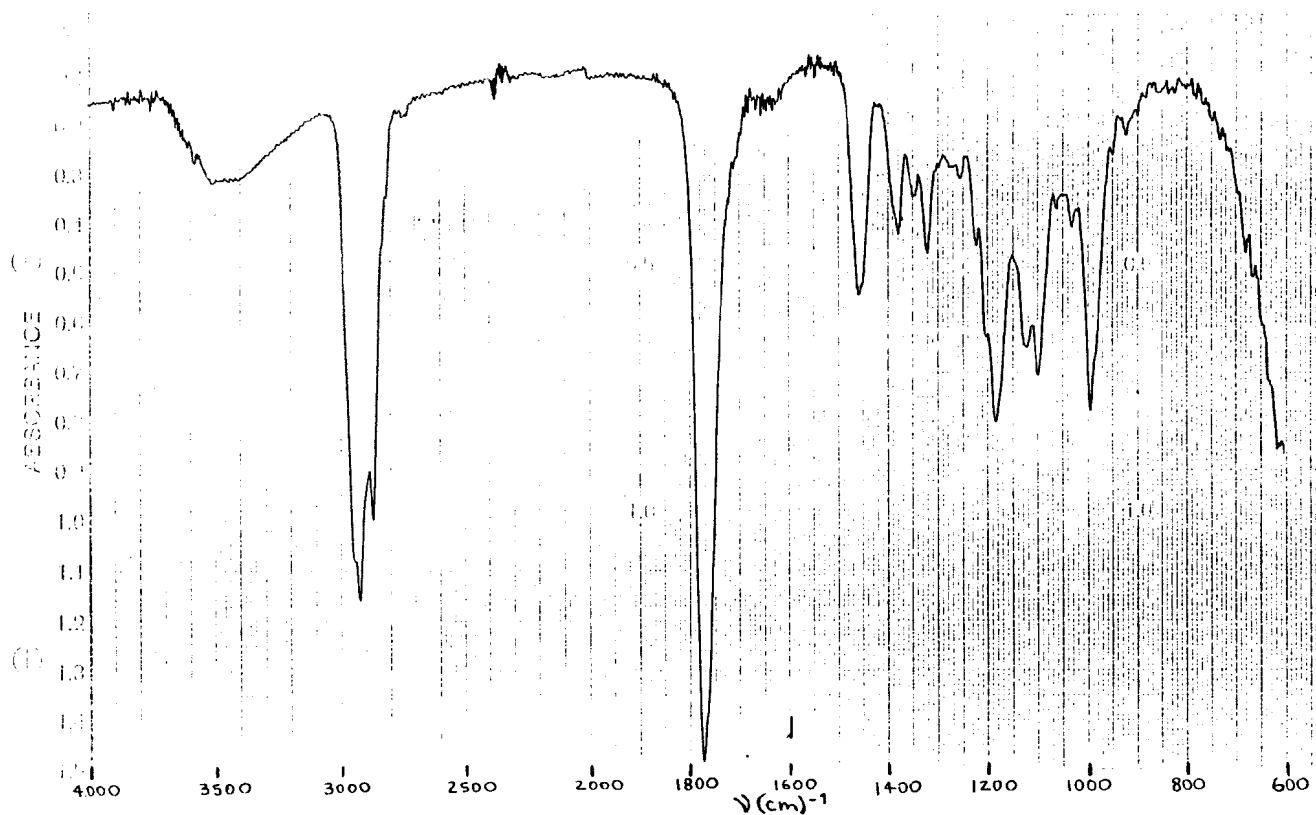


Espectro 18 - Substância 52 (IV, KBr)

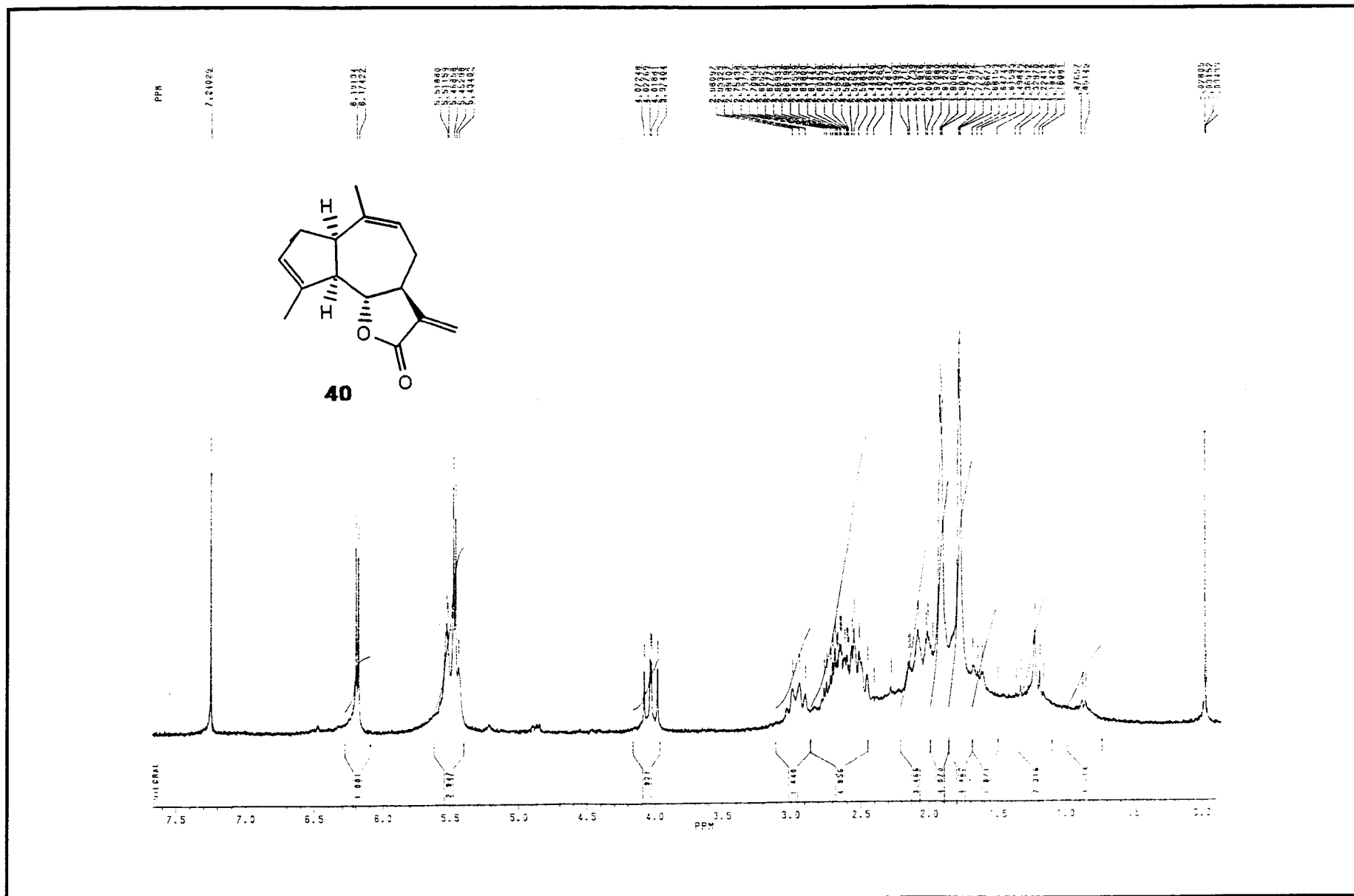




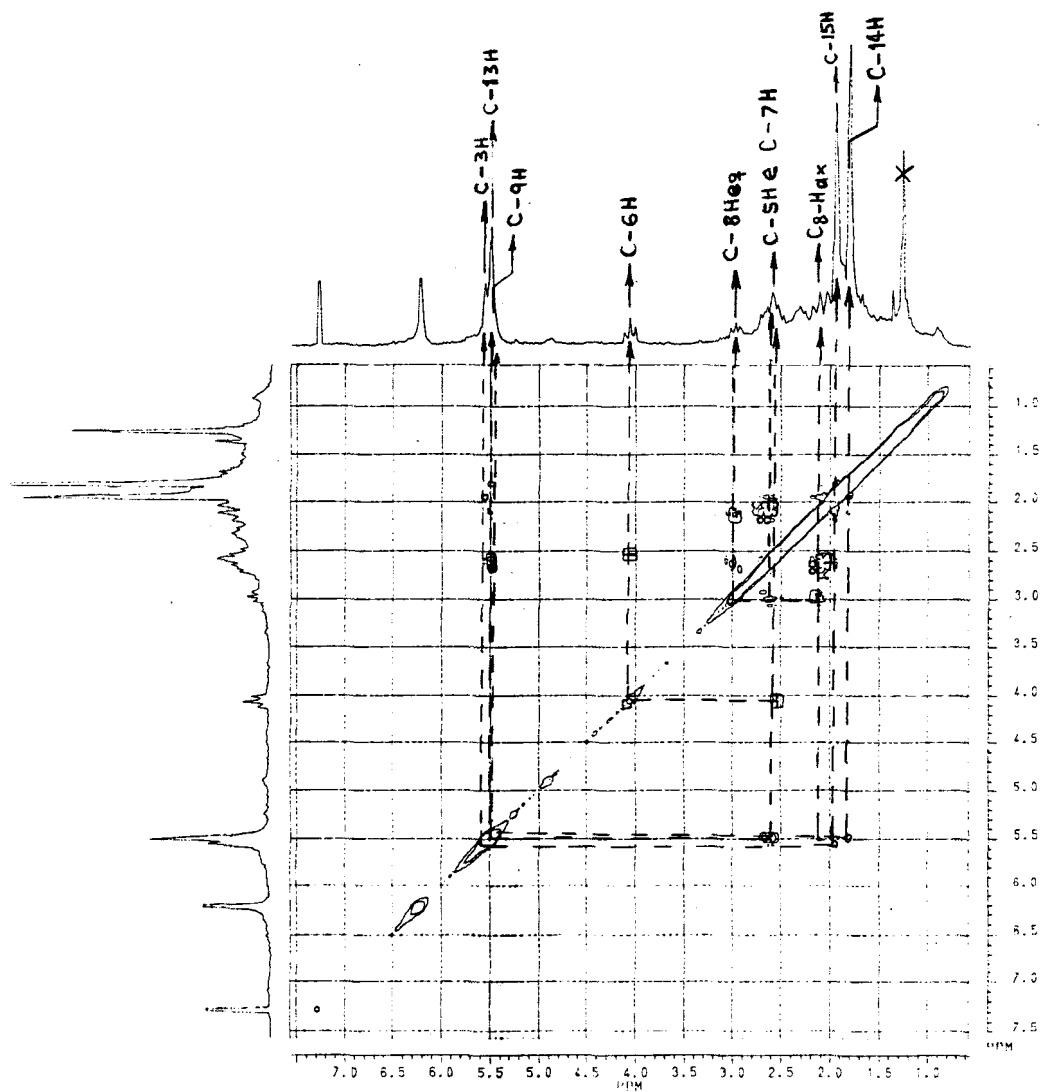
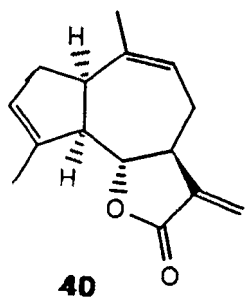
51



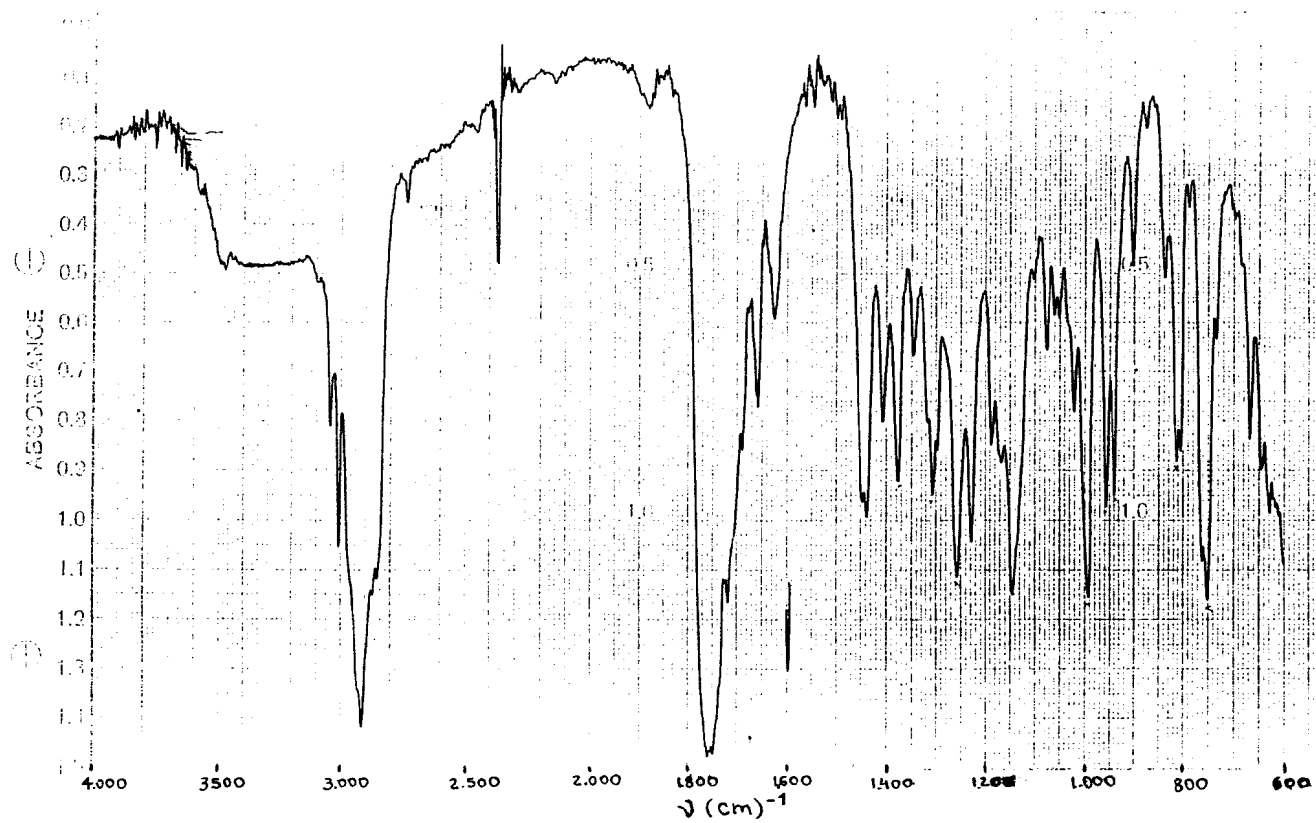
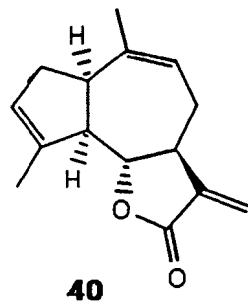
Espectro 20 - Substância 51 (IV, filme)



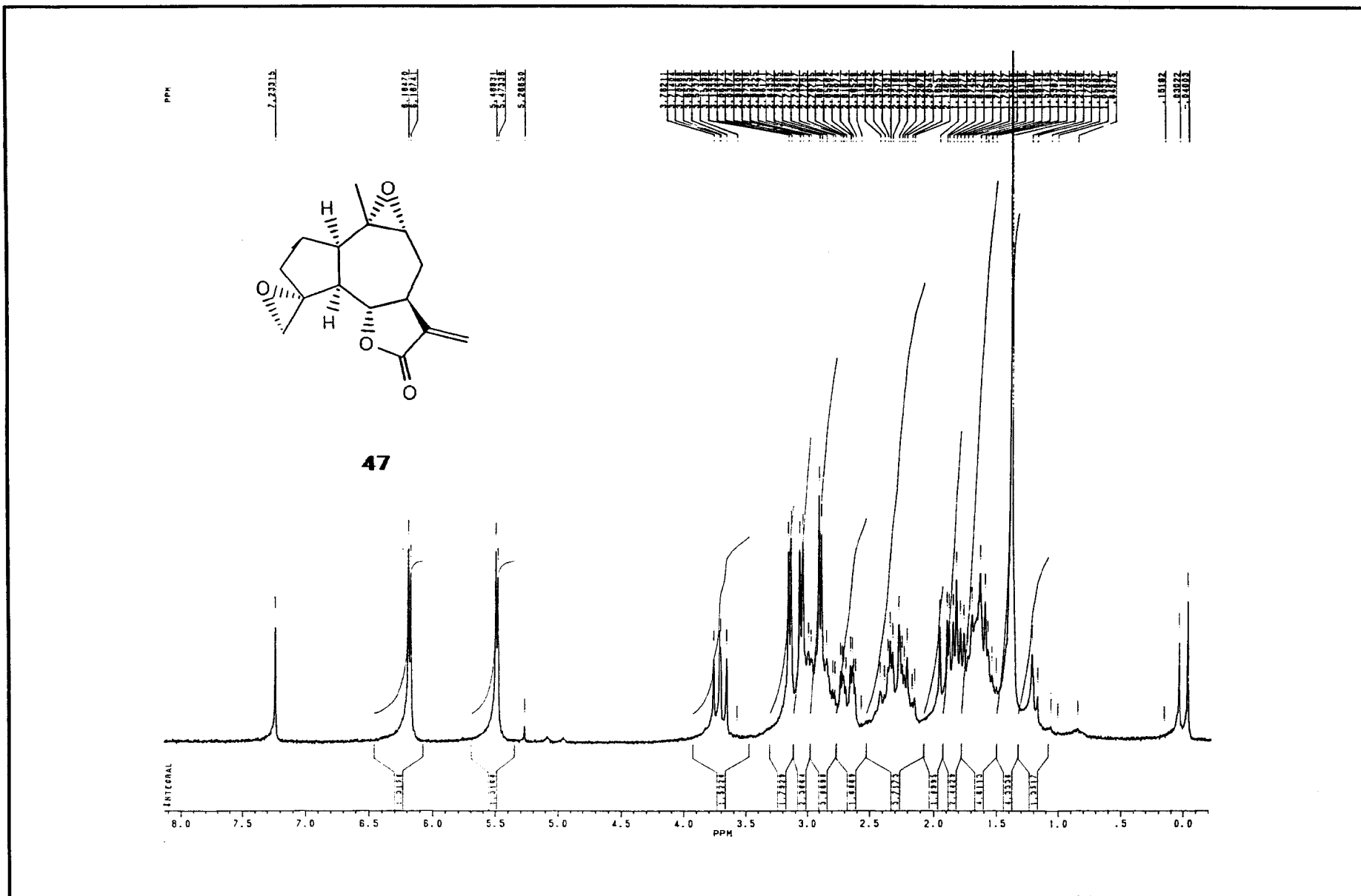
Espectro 21 - Substância 40 (RMN<sup>1</sup>H, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Espectro 22 - Substância 40 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY)

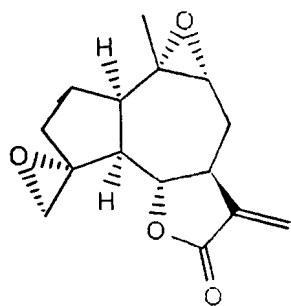


Espectro 23 - Substância 40 (IV, filme)

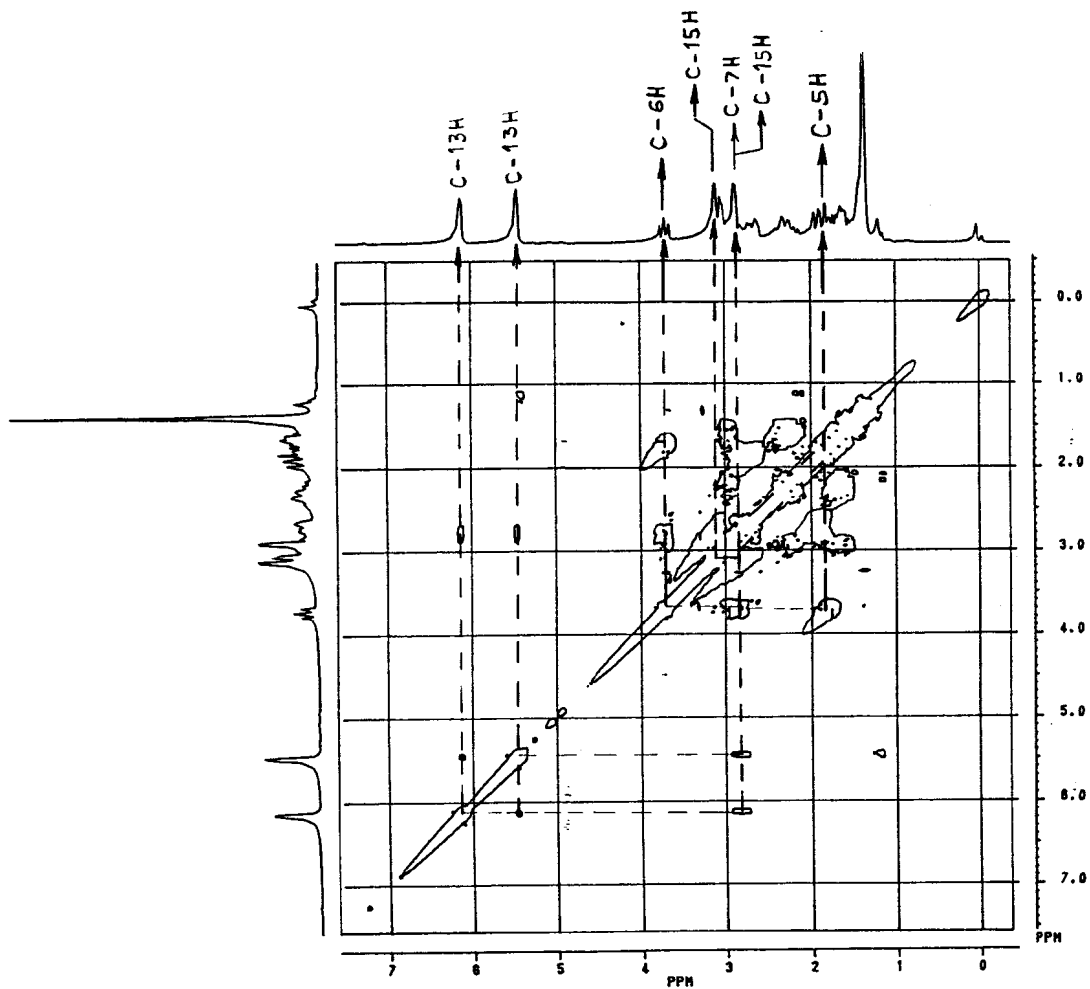


Espectro 24 - Substância 47 (RMN<sup>1</sup>H, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

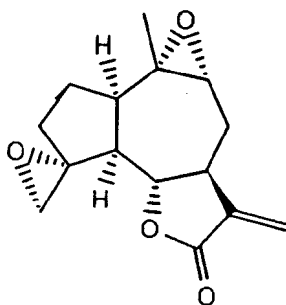




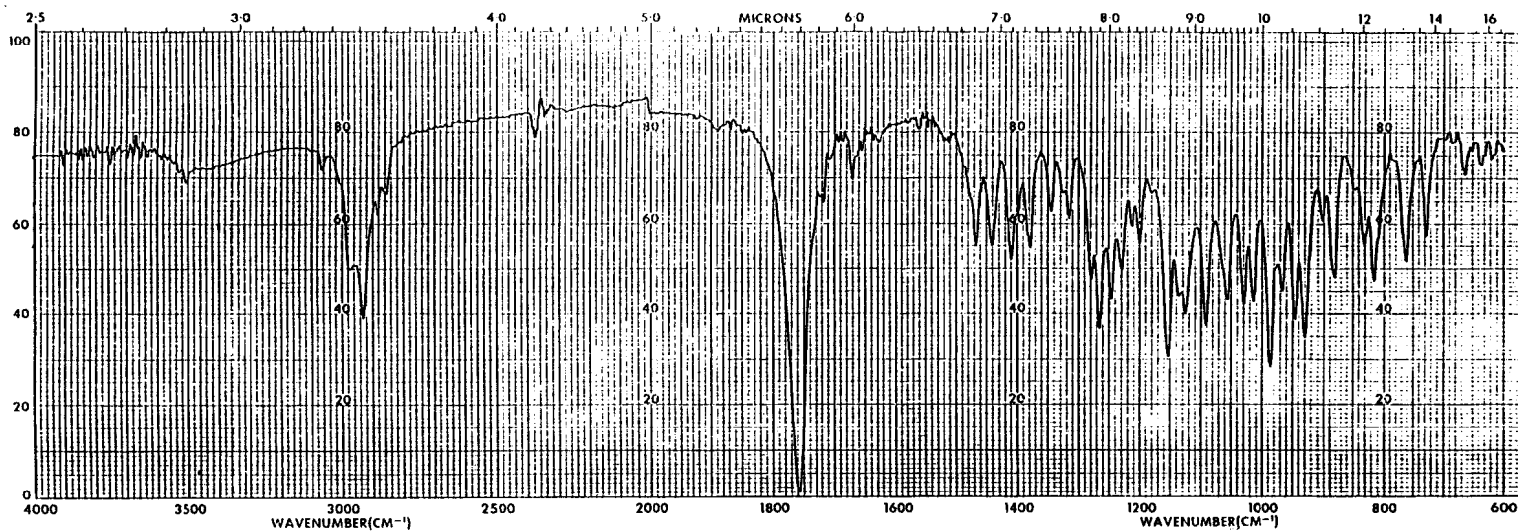
47



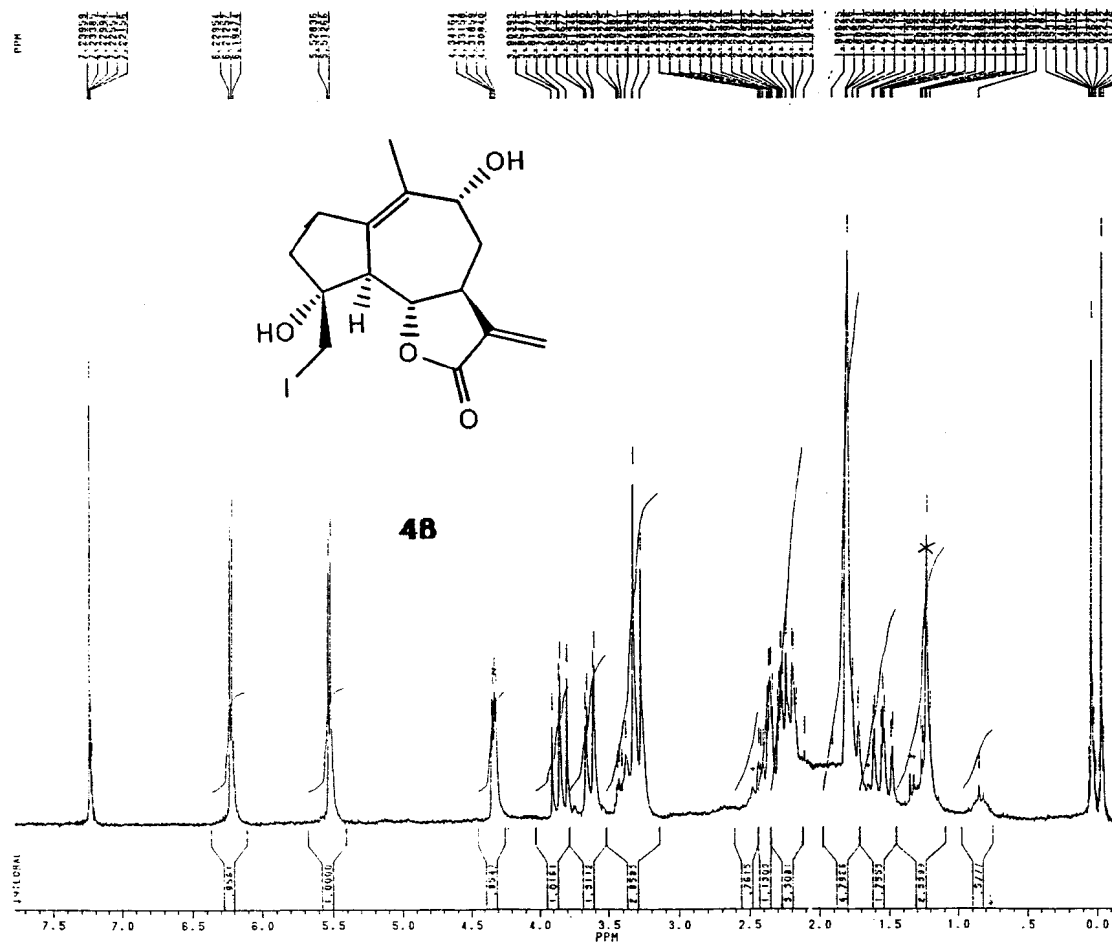
Espectro 25 - Substância 47 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H}$  x  $^1\text{H}$  - COSY)



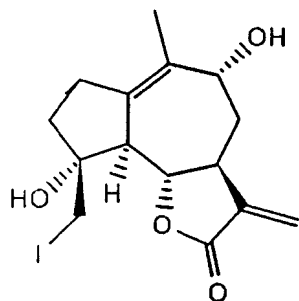
47



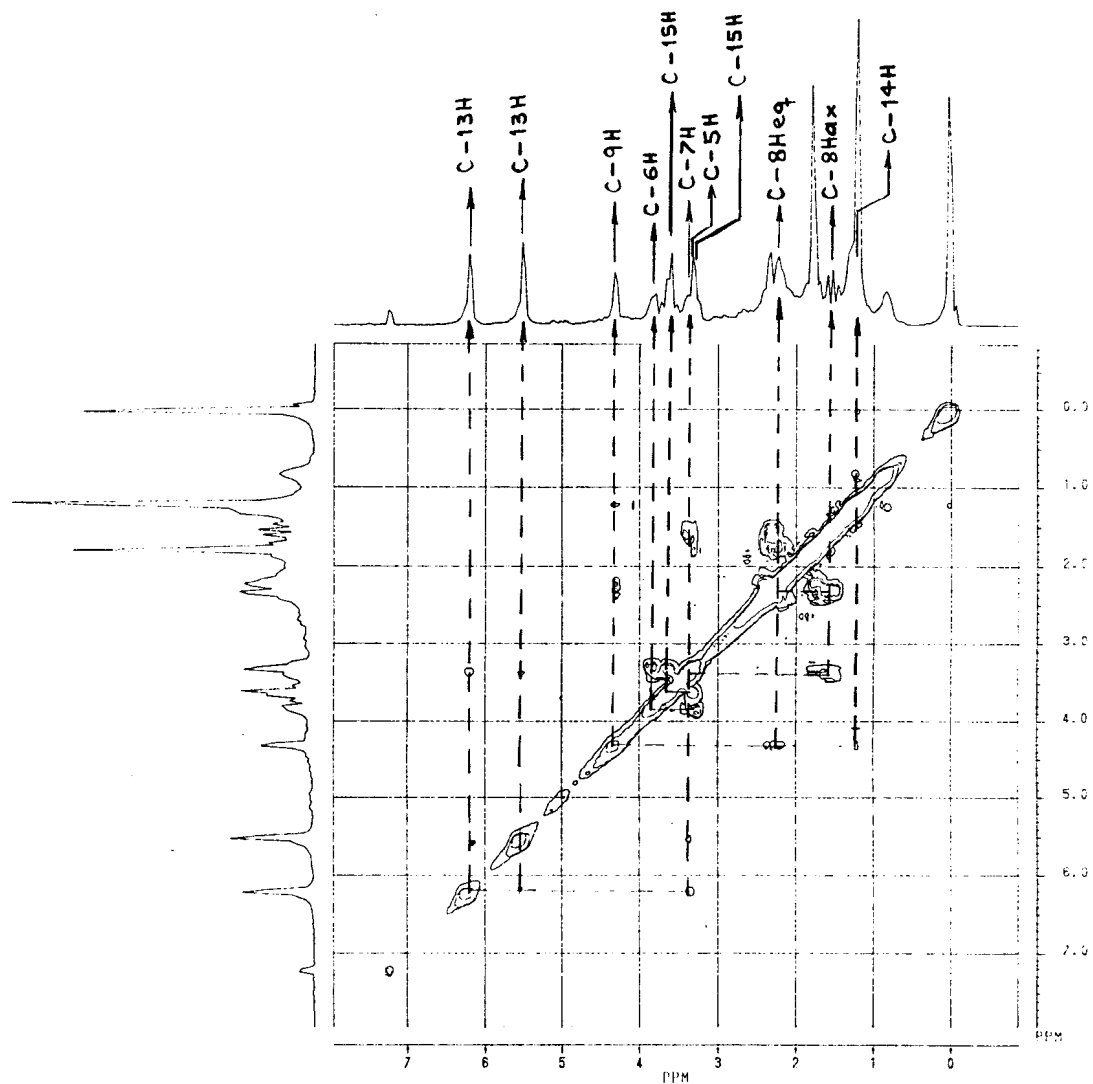
Espectro 26 - Substância 47 (IV, KBr)



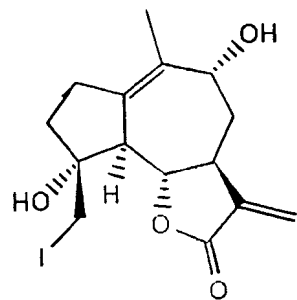
Espectro 27 - Substância 48 (RMN $^1\text{H}$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



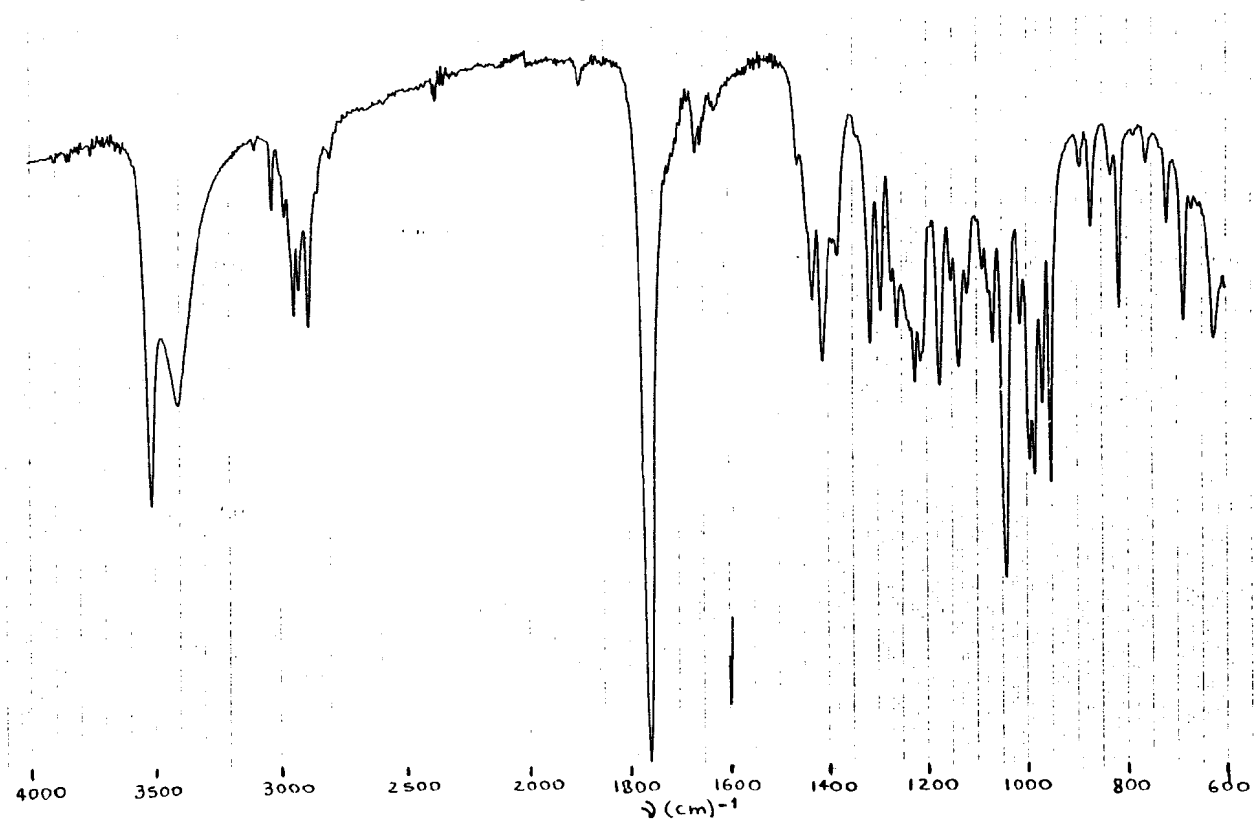
48



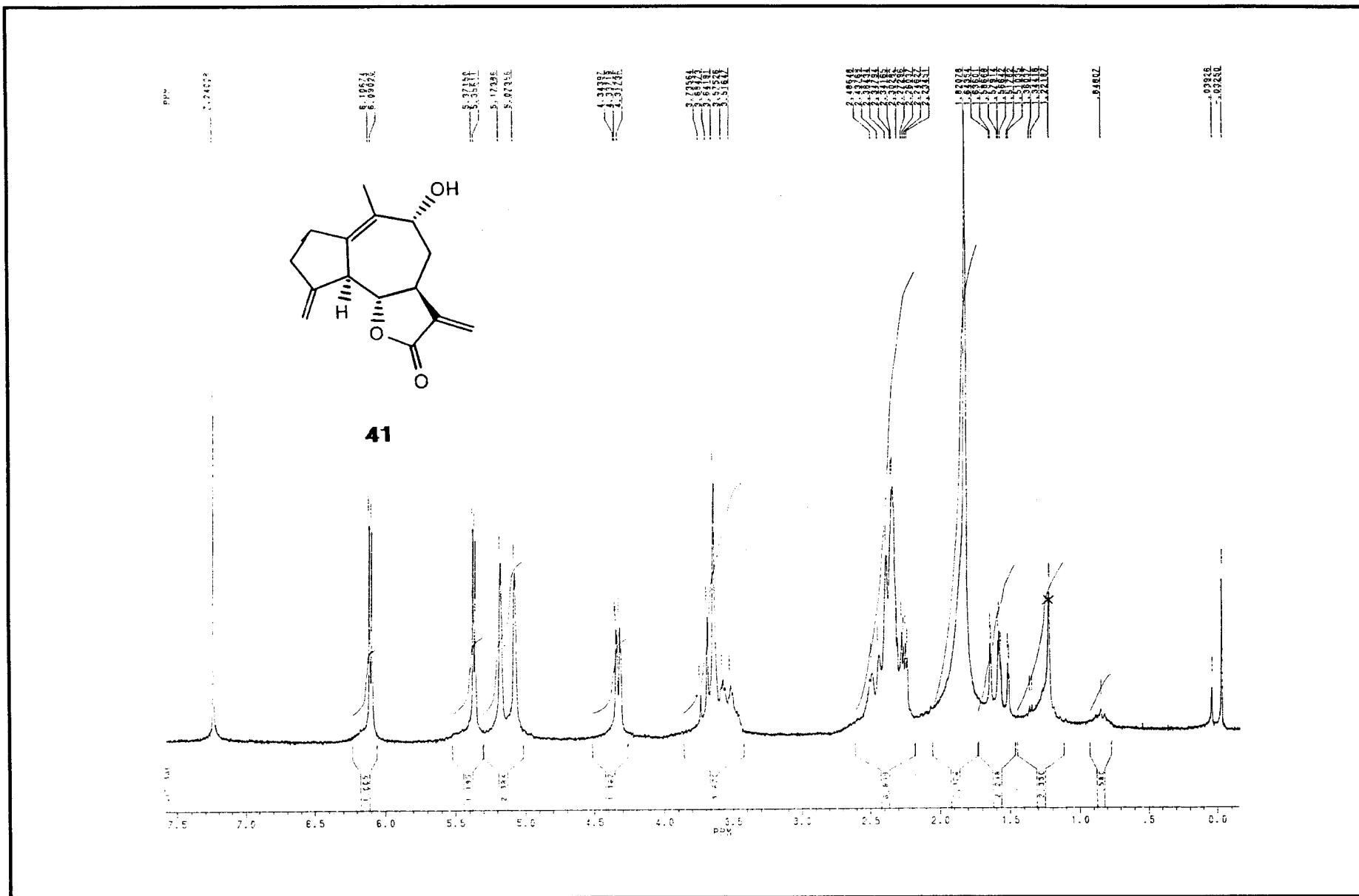
Espectro 28 - Substância 48 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY)



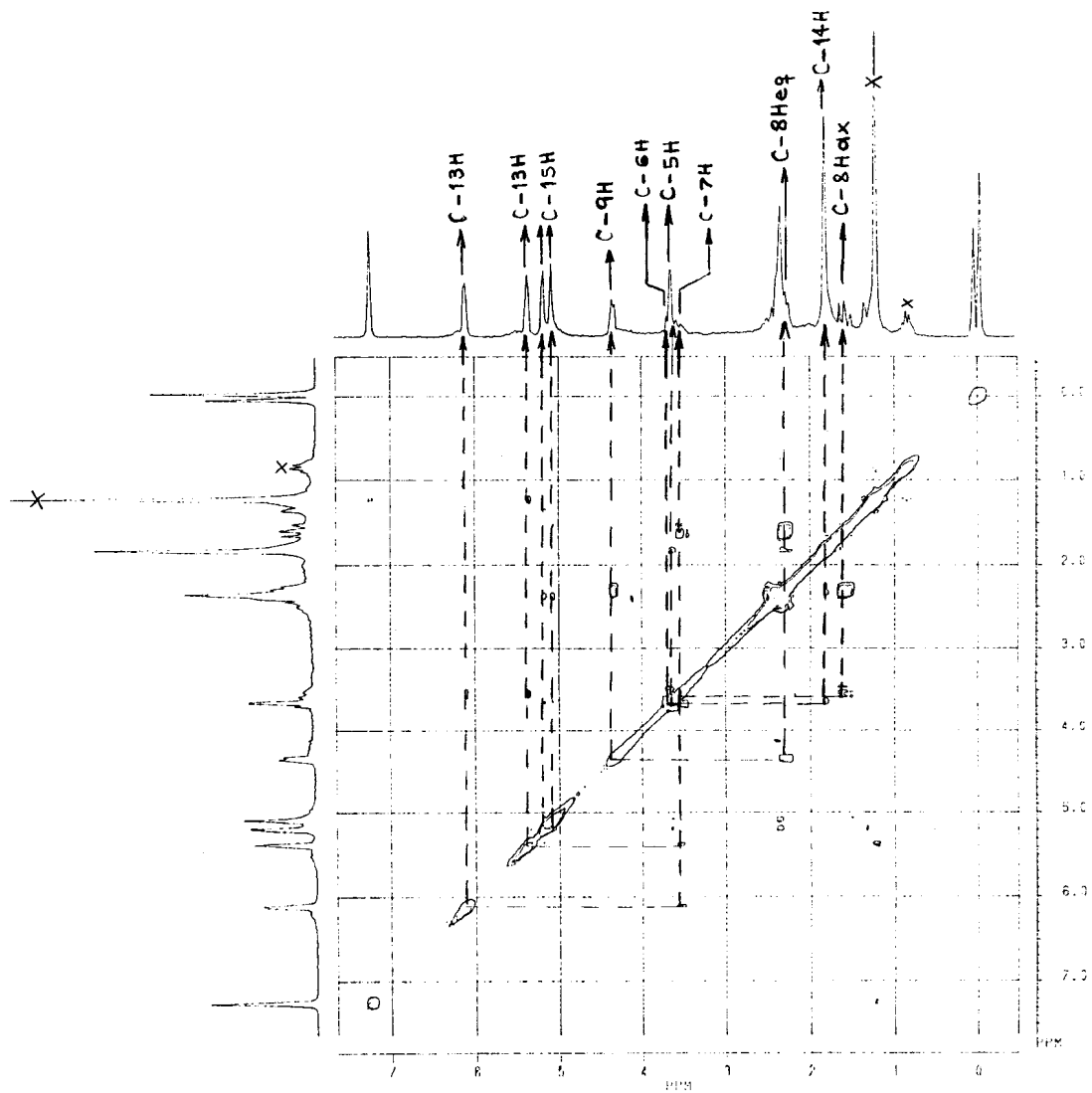
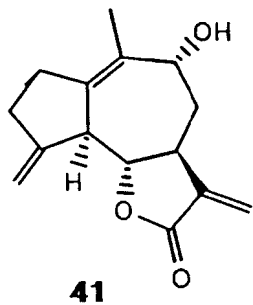
48



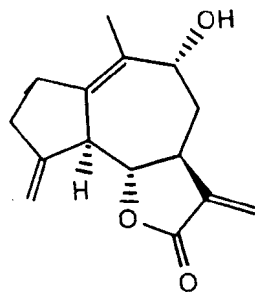
Espectro 29 - Substância 48 (IV, KBr)



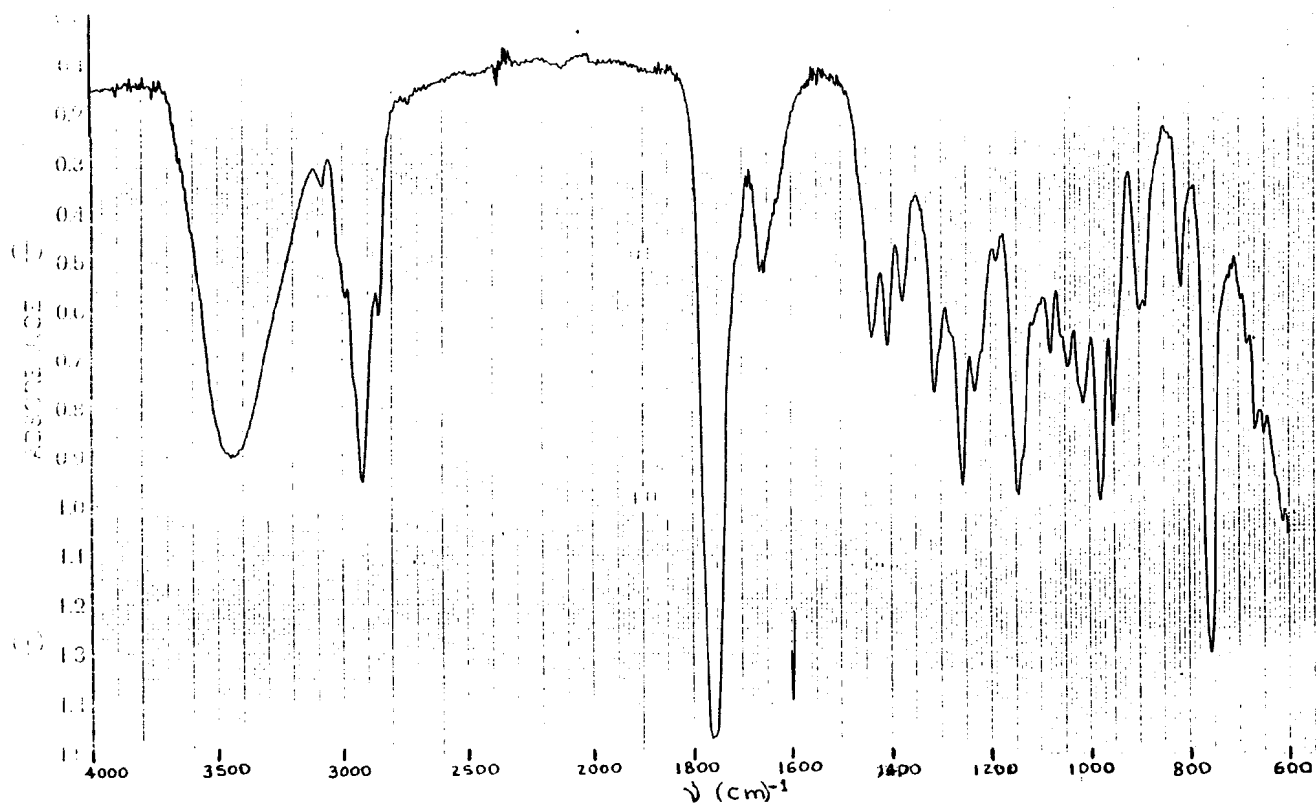
Espectro 30 - Substância 41 (RMN<sup>1</sup>H, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Espectro 31 - Substância 41 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY)



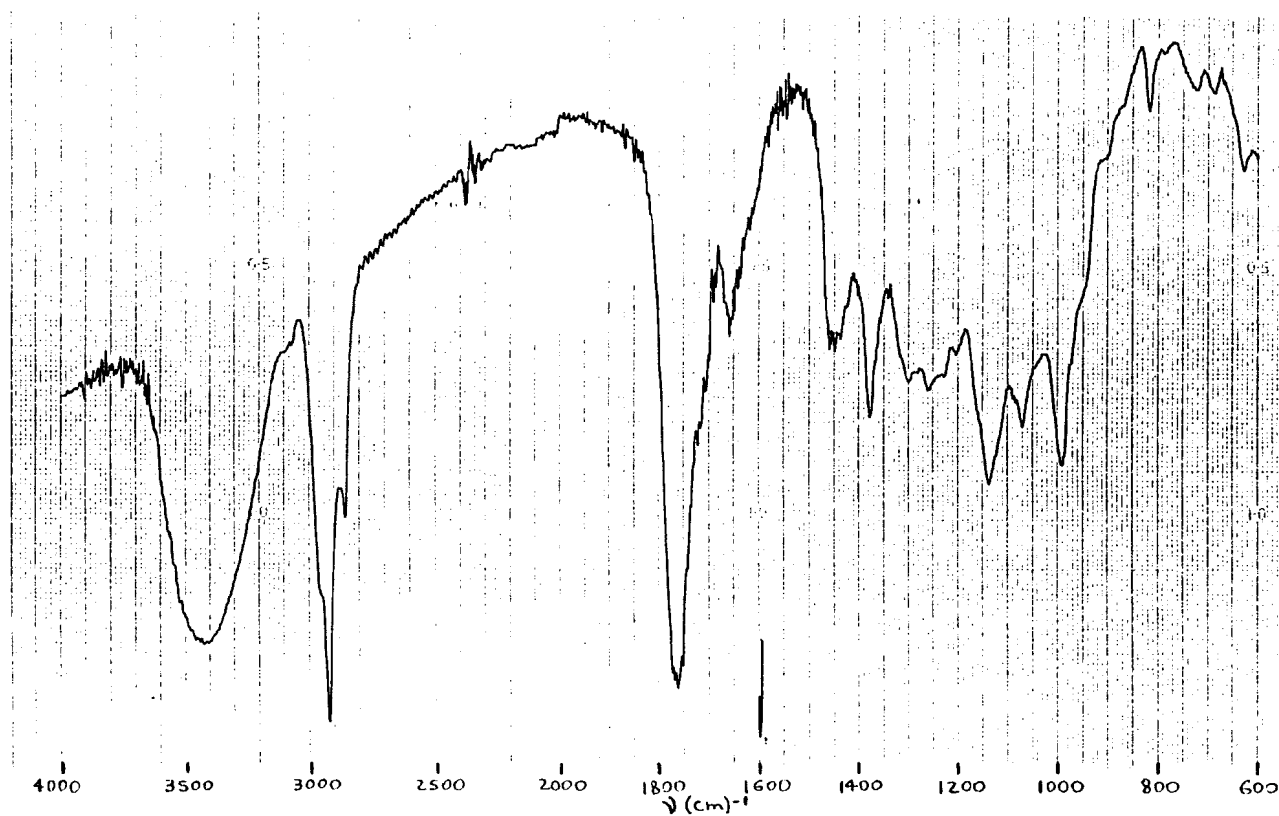
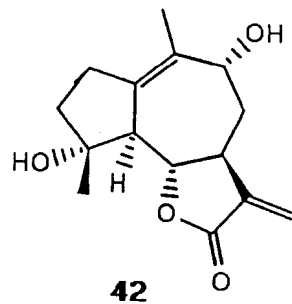
41



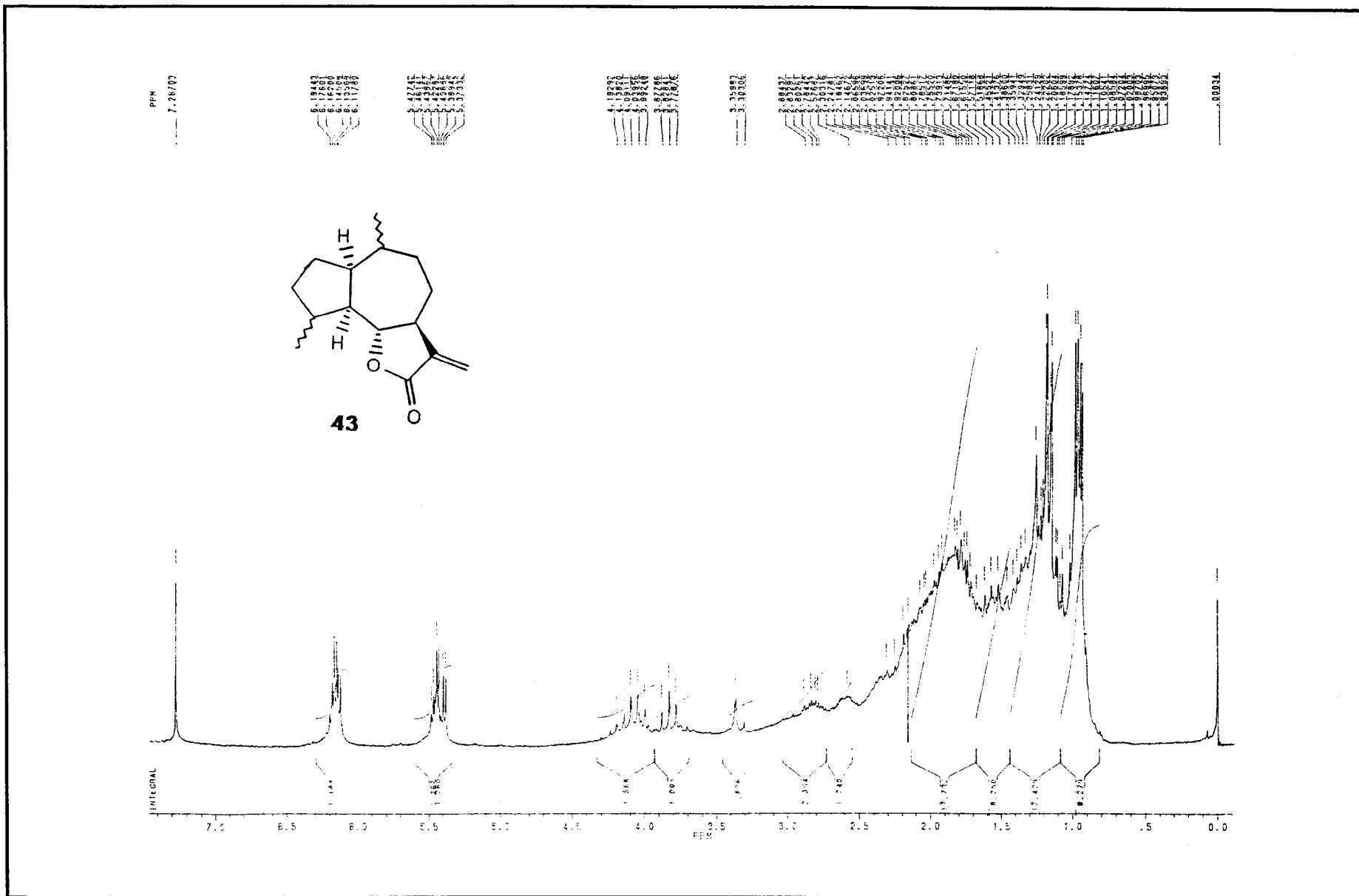
Espectro 32 - Substância 41 (IV, filme)



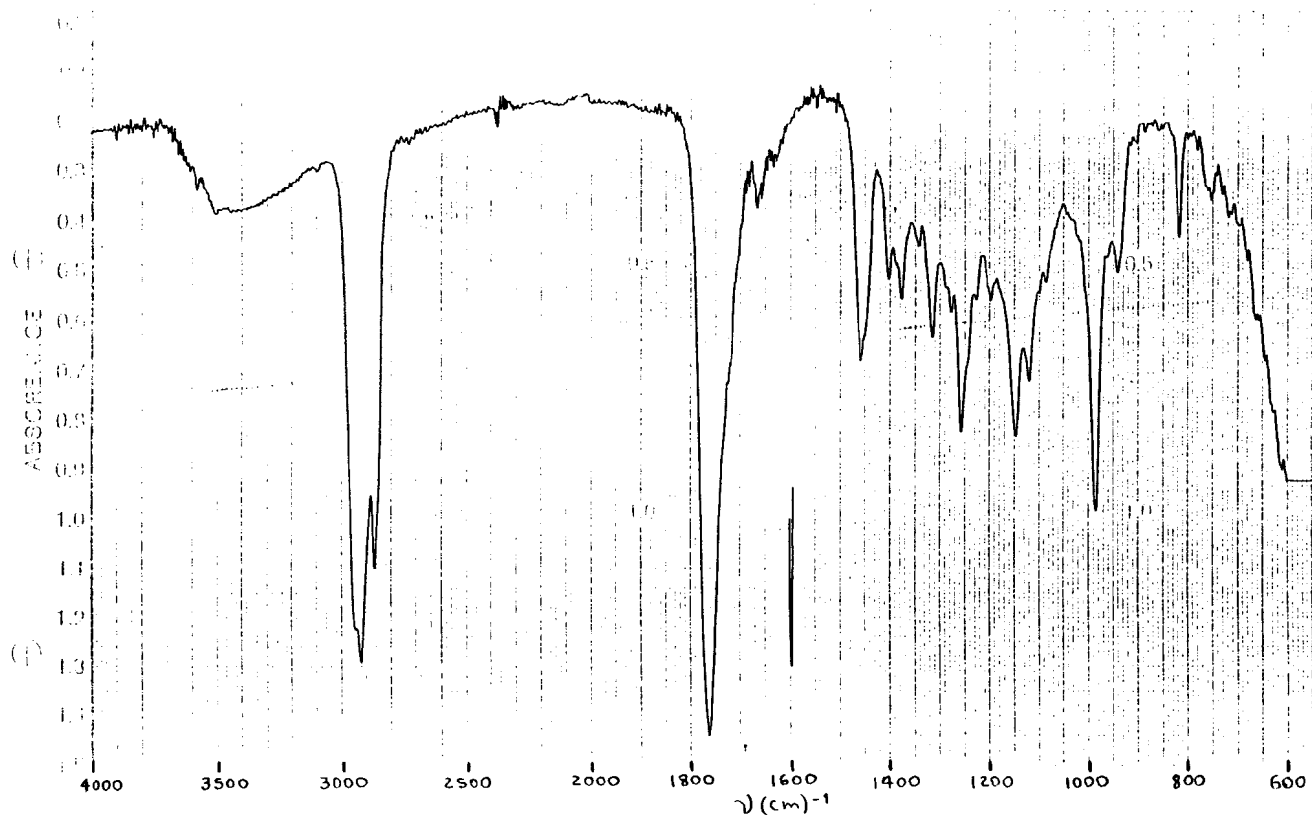
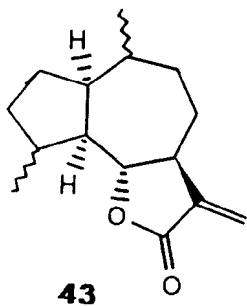




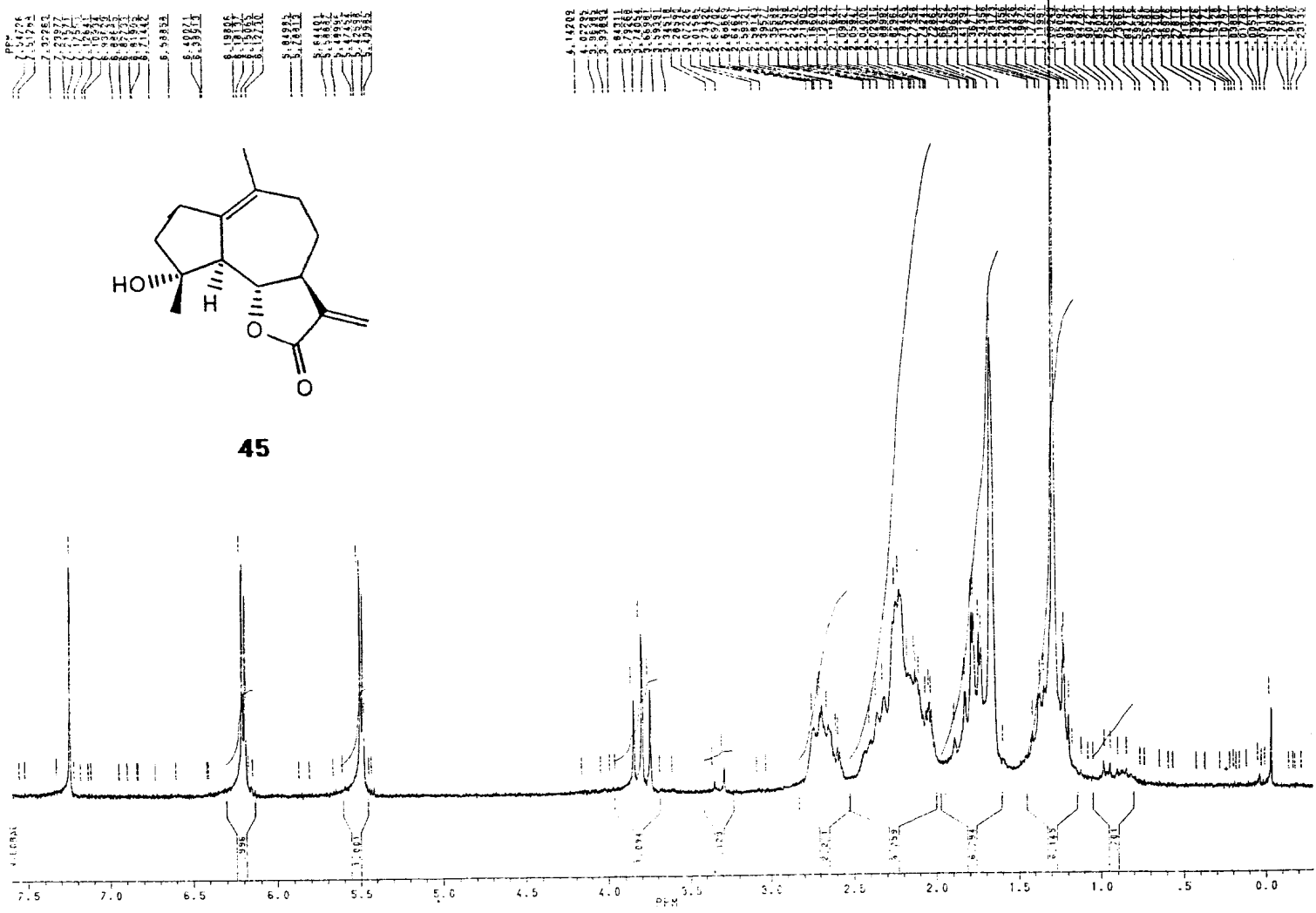
Espectro 34 - Substância 42 (IV, filme)



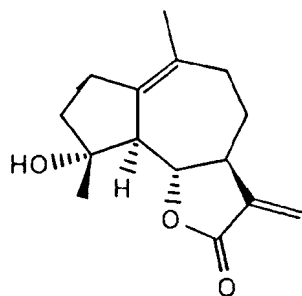
Espectro 35 - Substância **43** (RMN<sup>1</sup>H, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



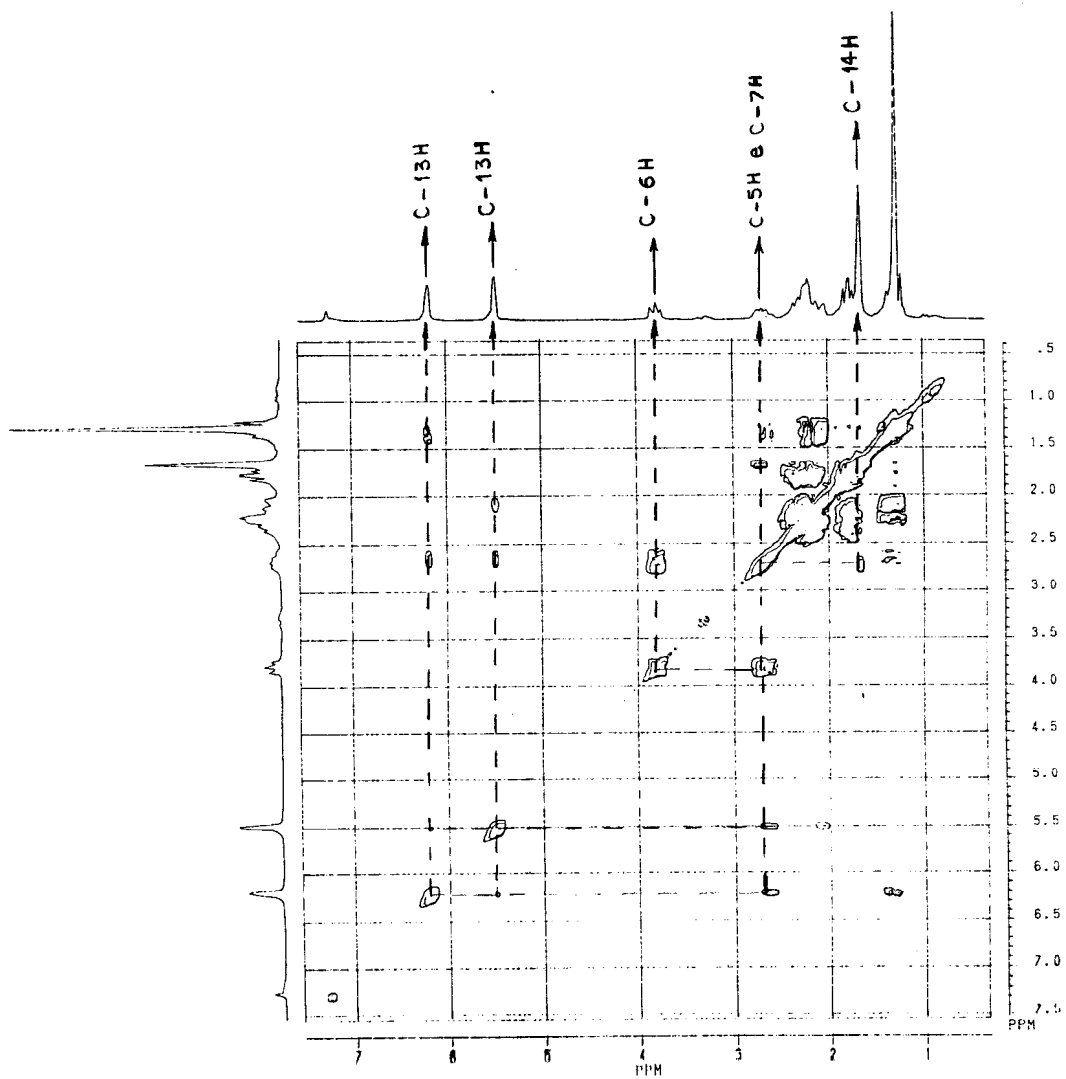
Espectro 36 - Substância **43** (IV, filme)



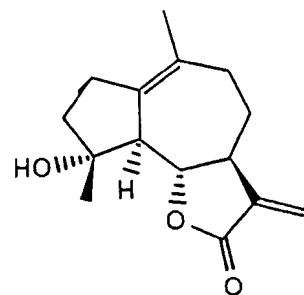
Espectro 37 - Substância 45 (RMN<sup>1</sup>H, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



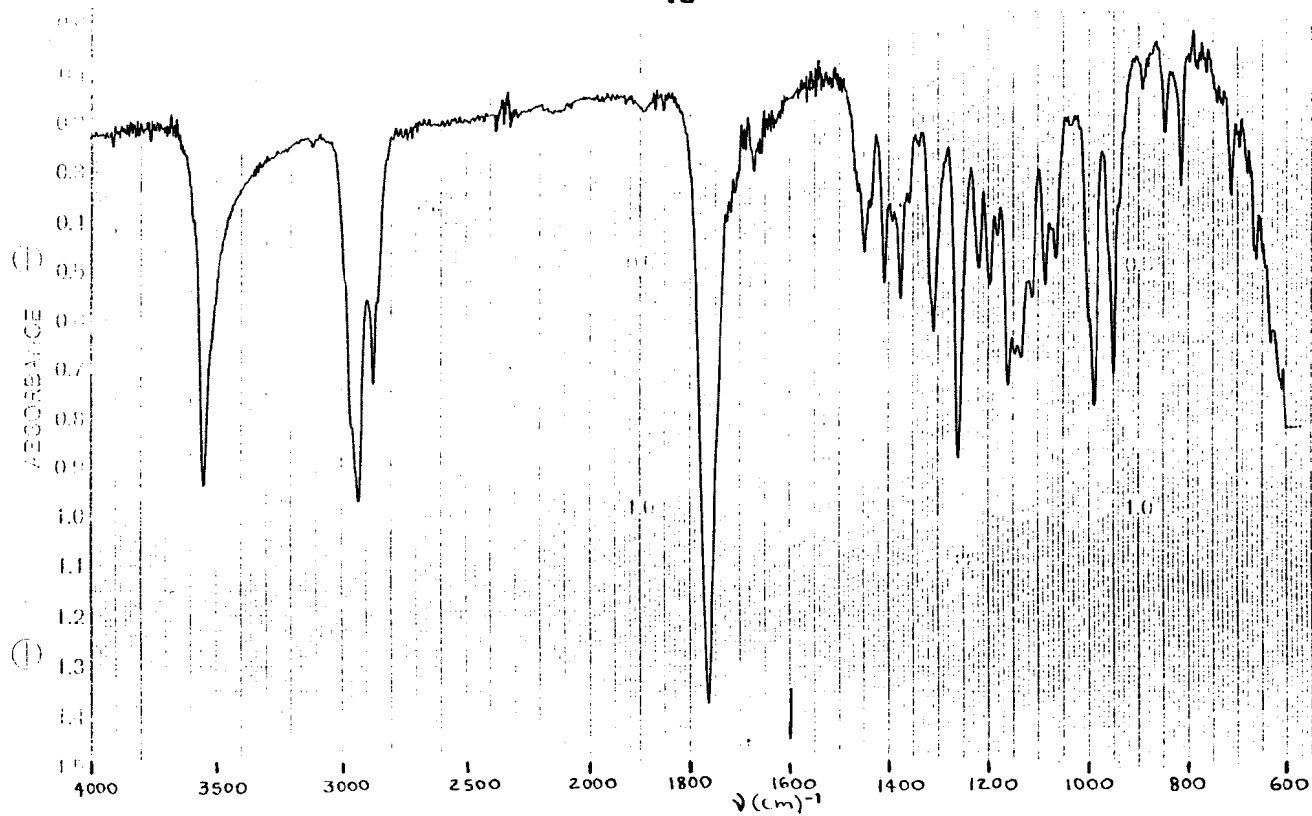
45



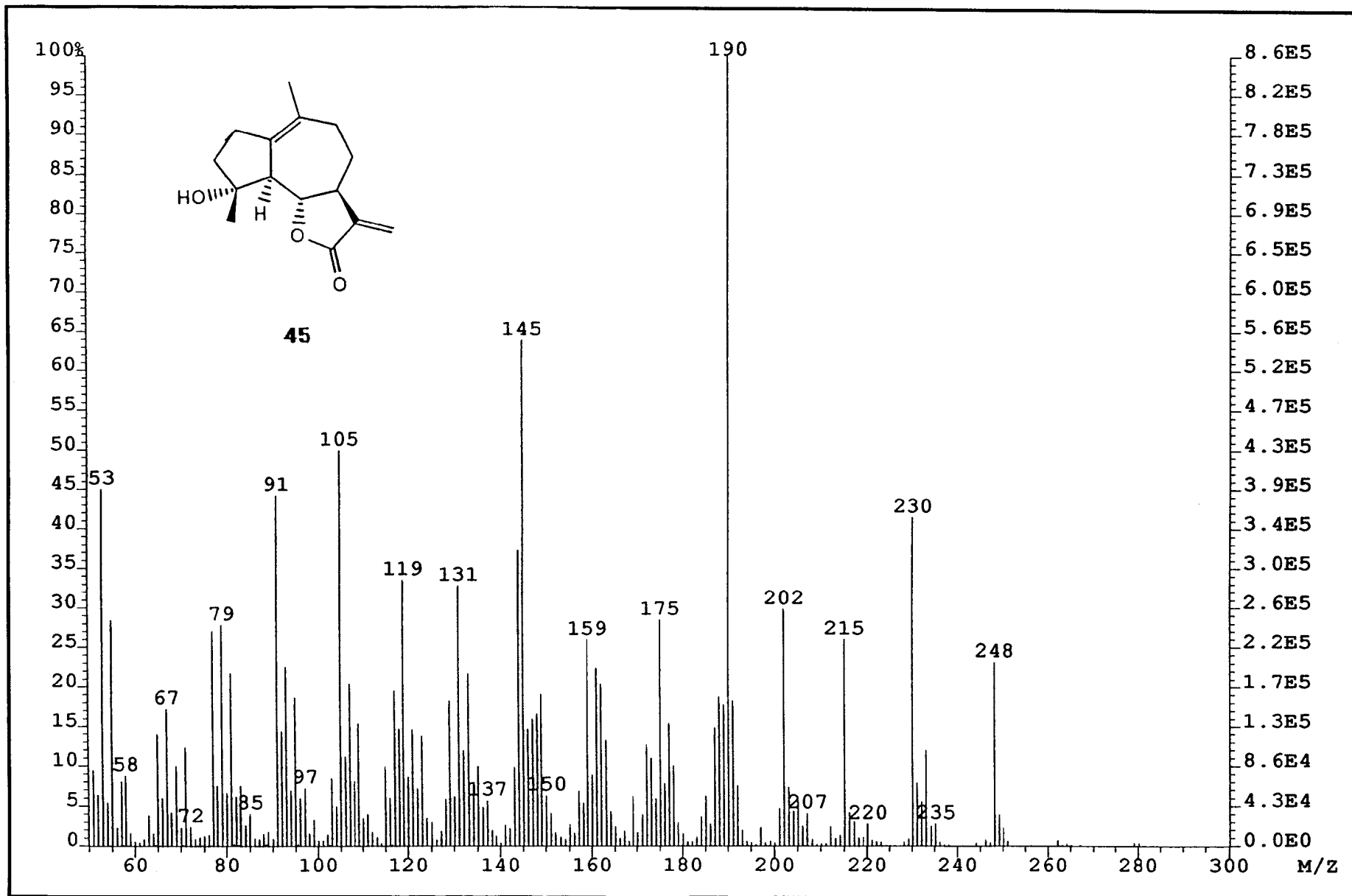
Espectro 38 - Substância 45 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY)



45

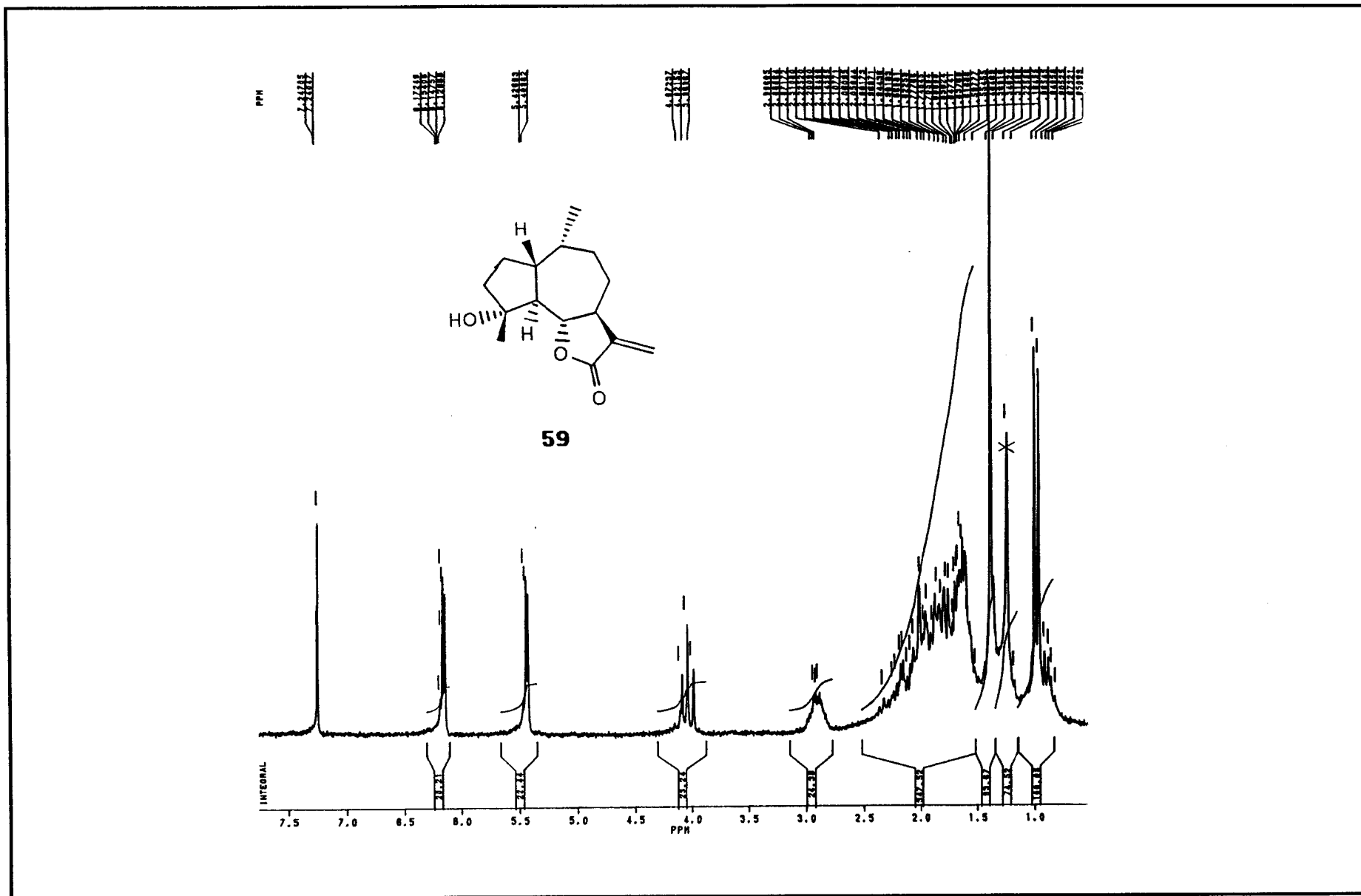


Espectro 39 - Substância 45 (IV, filme)

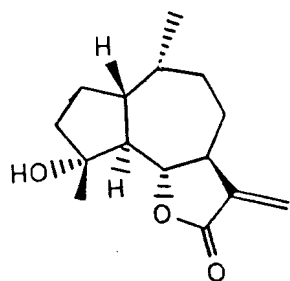


Espectro 40 - Substância 45 (EM)

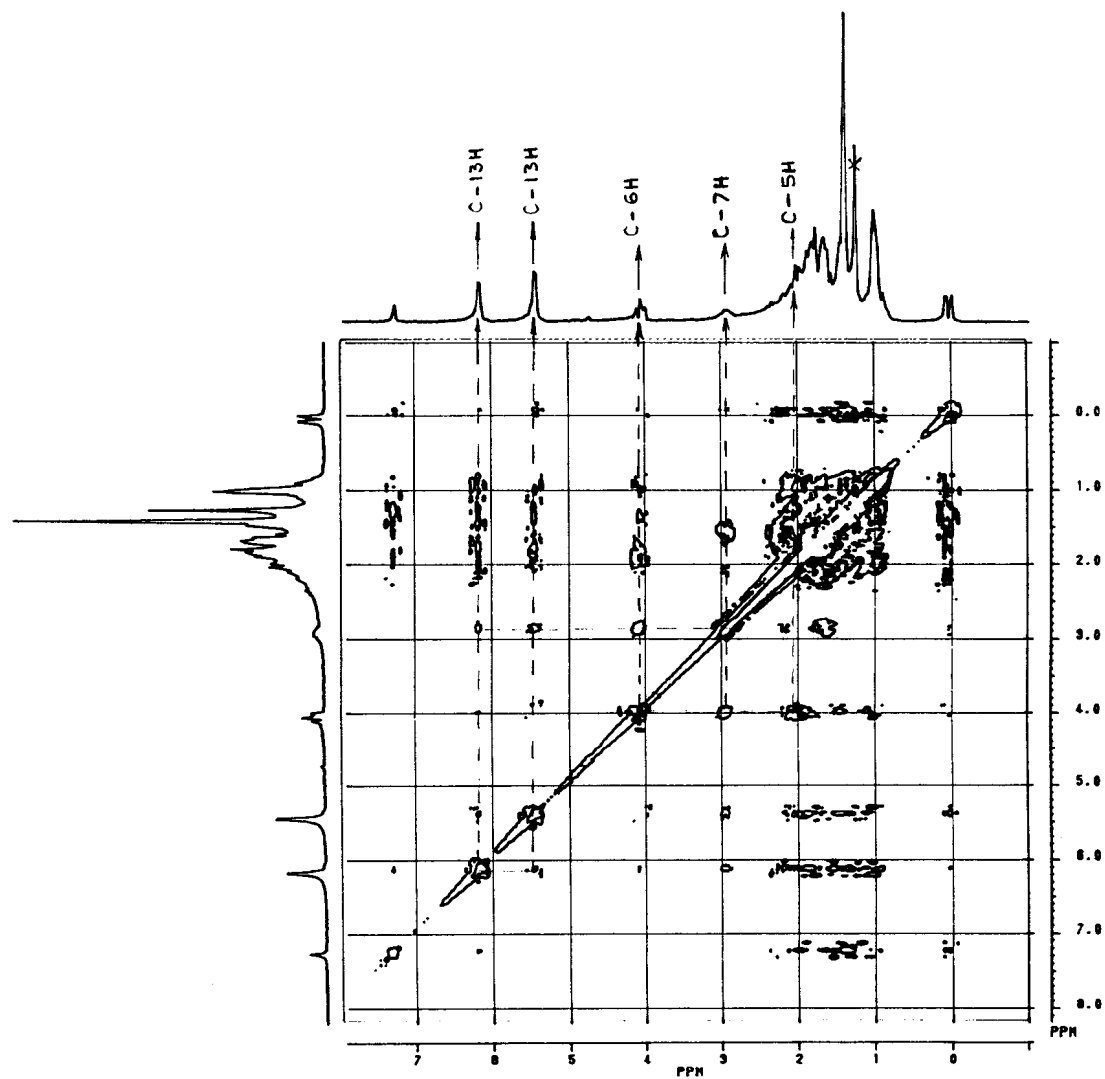




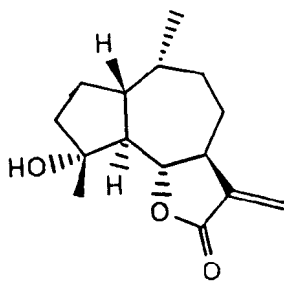
Espectro 41 - Substância 59 (RMN<sup>1</sup>H, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



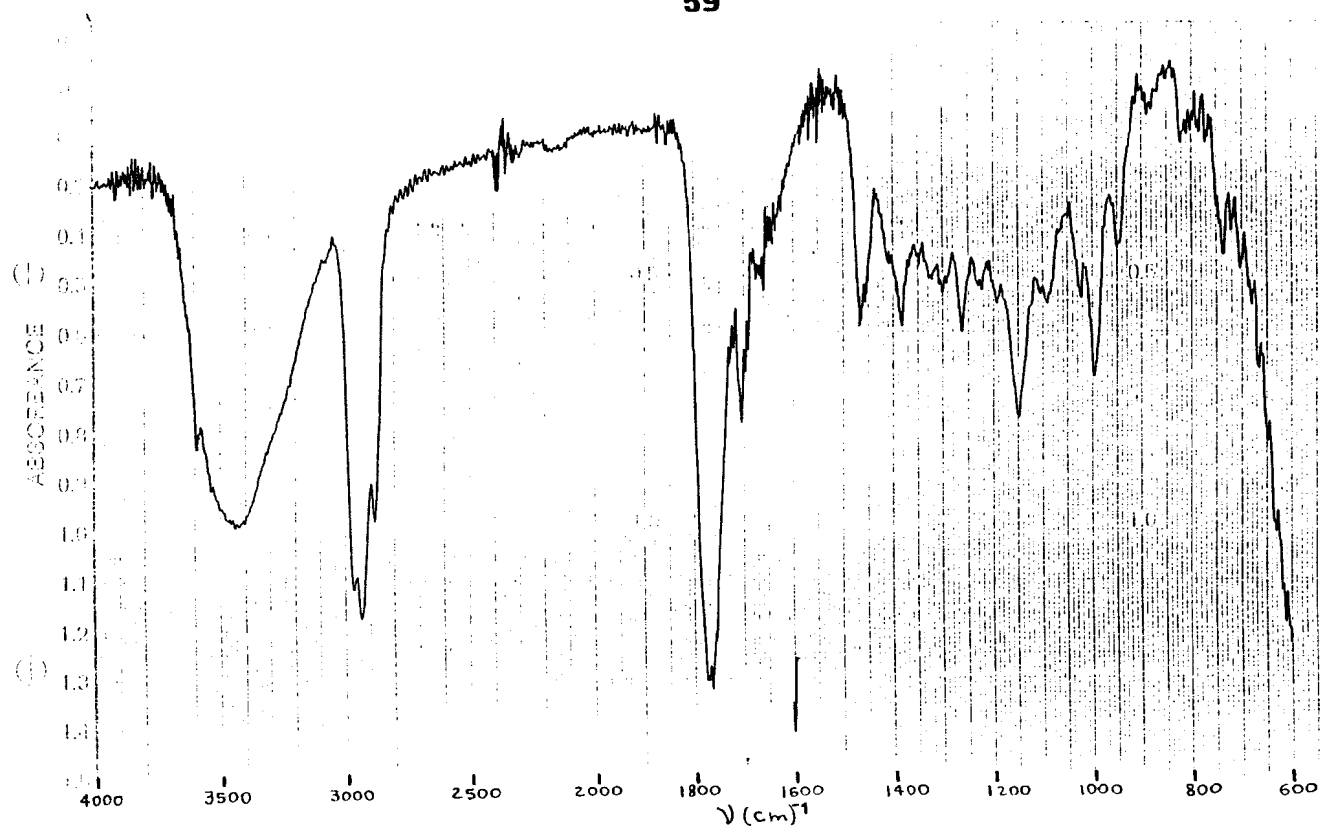
59



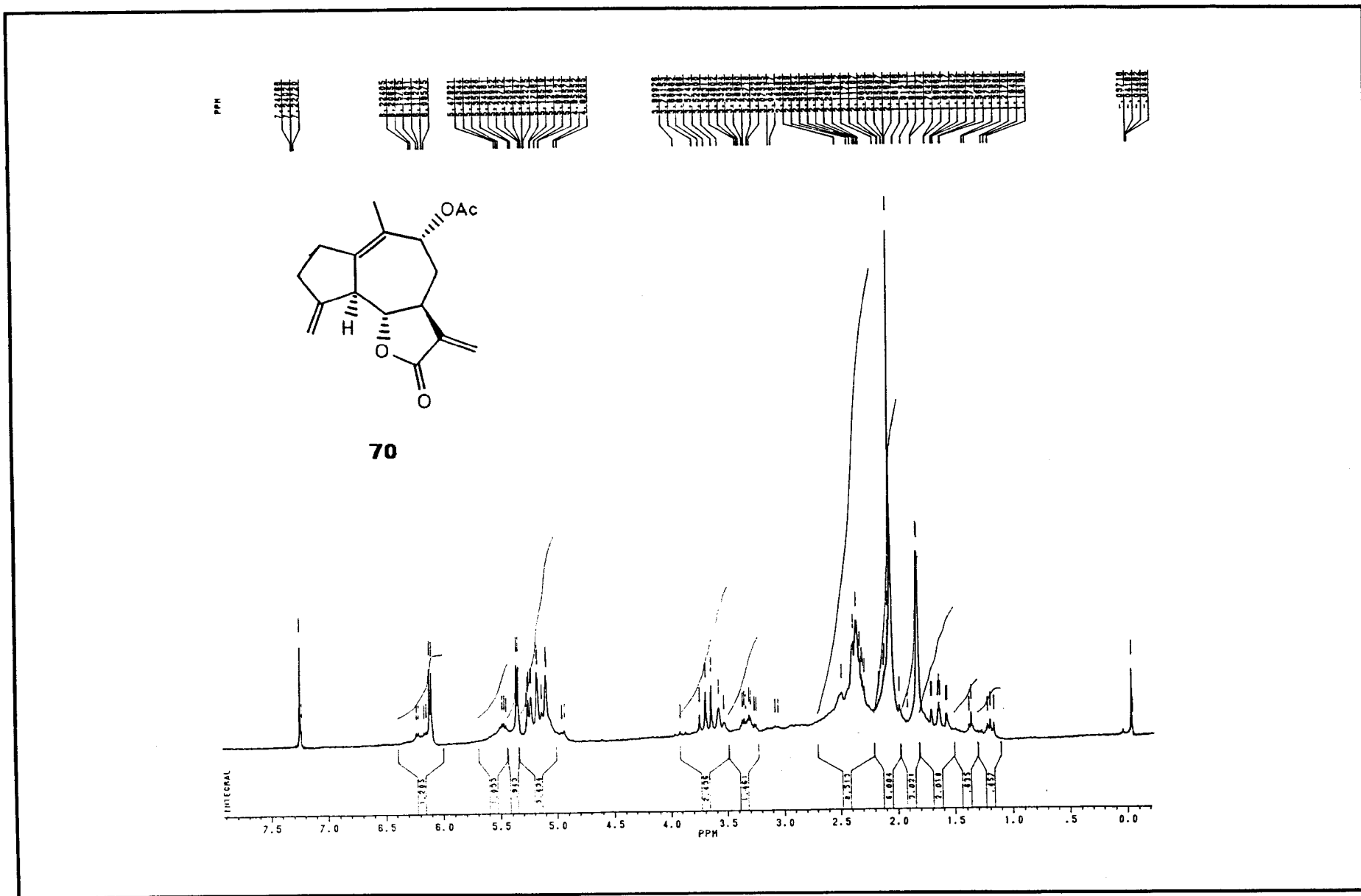
Espectro 42 - Substância 59 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY)



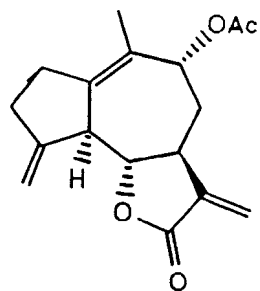
59



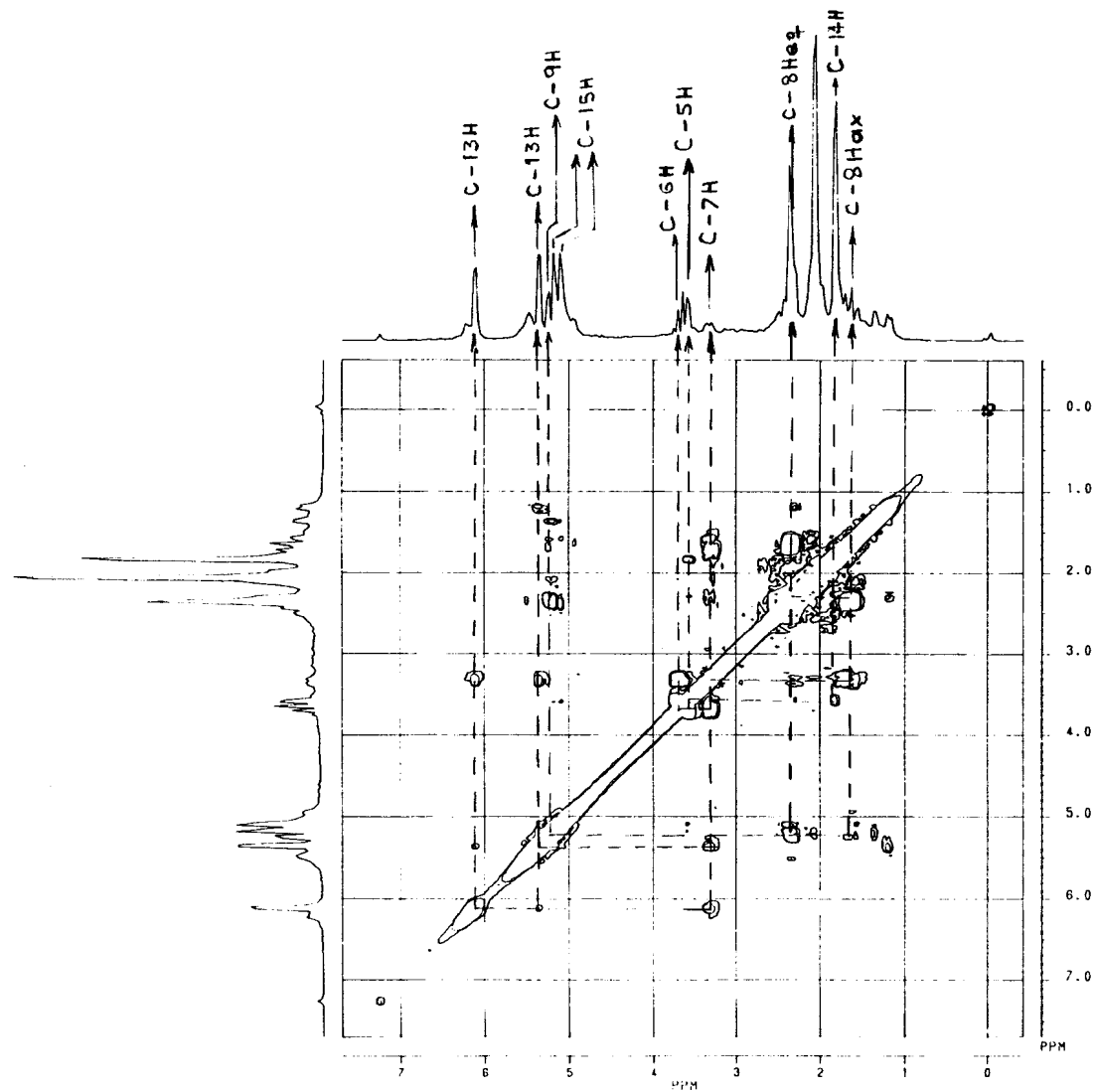
Espectro 43 - Substância 59 (IV, filme)



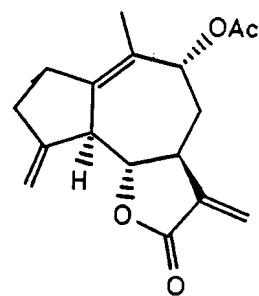
Espectro 44 - Substância 70 (RMN<sup>1</sup>H, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



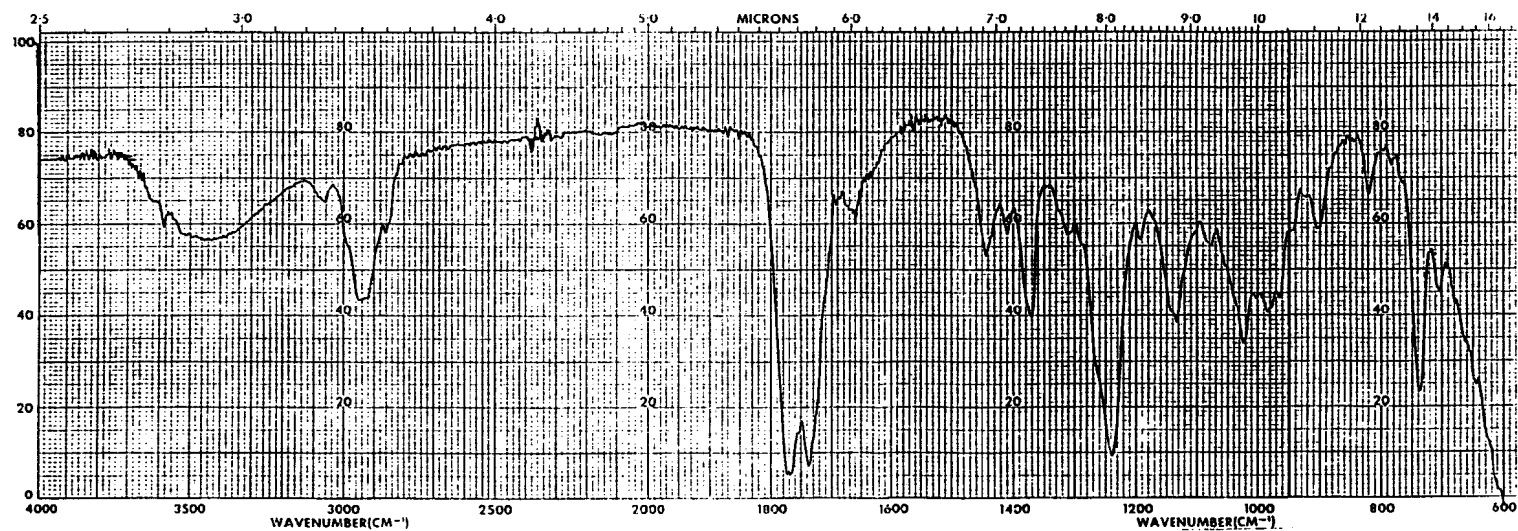
70



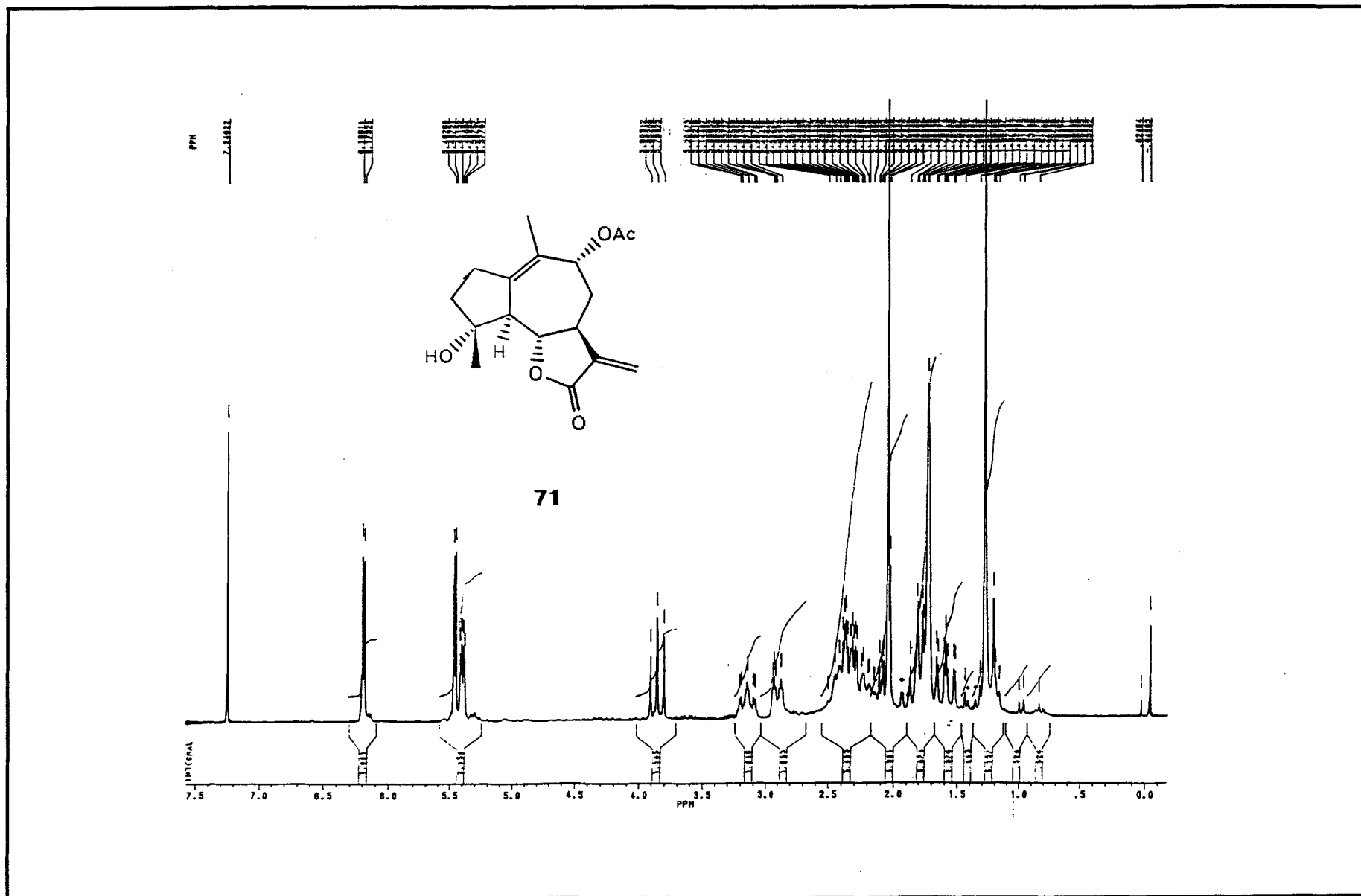
Espectro 45 - Substância 70 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY)



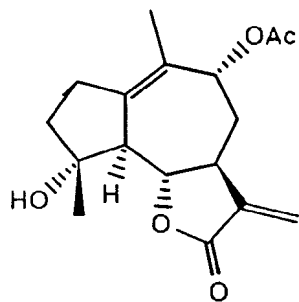
70



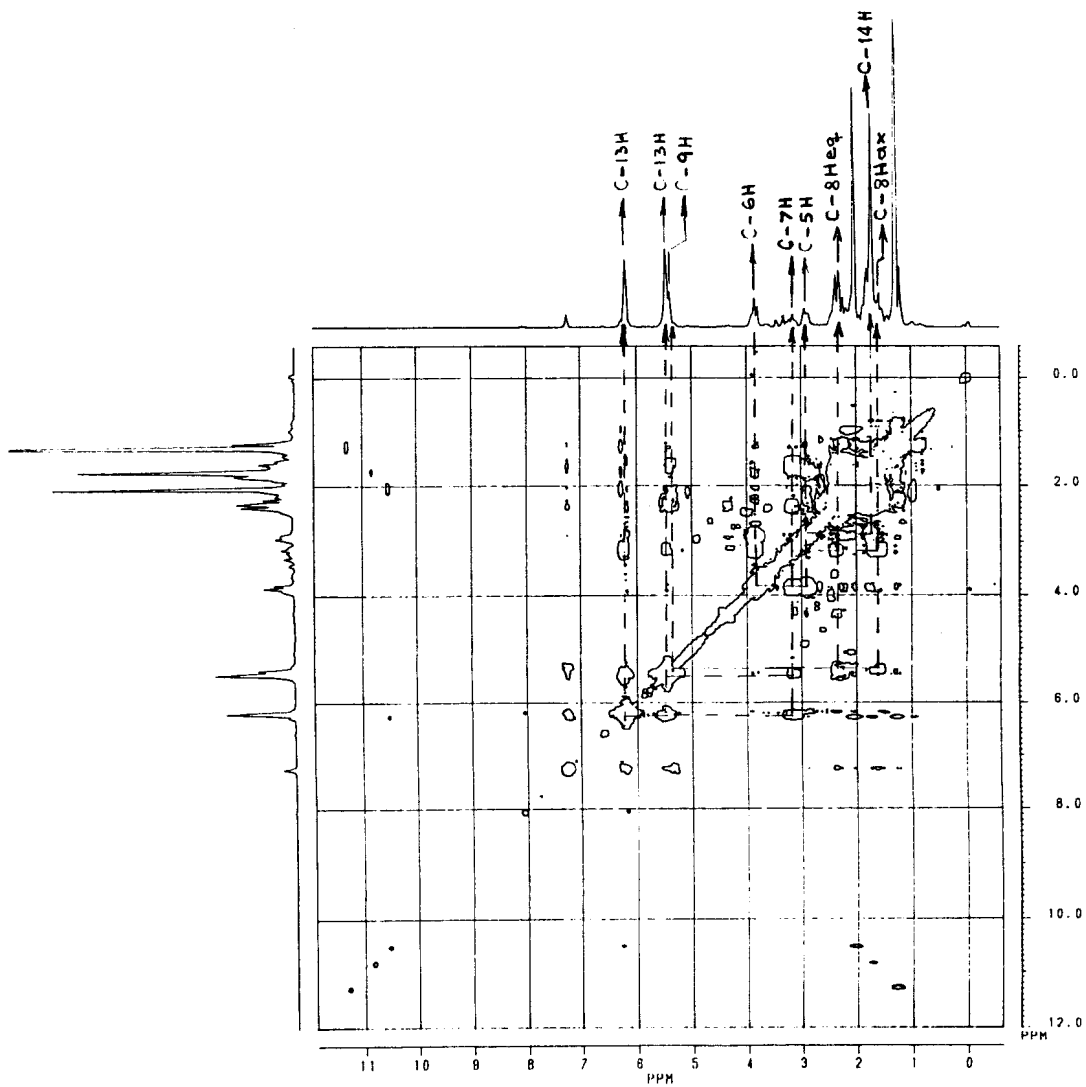
Espectro 46 - Substância 70 (IV, filme)



Espectro 47 - Substância 71 (RMN<sup>1</sup>H, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

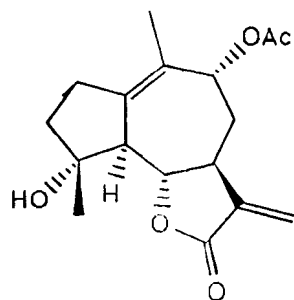


71

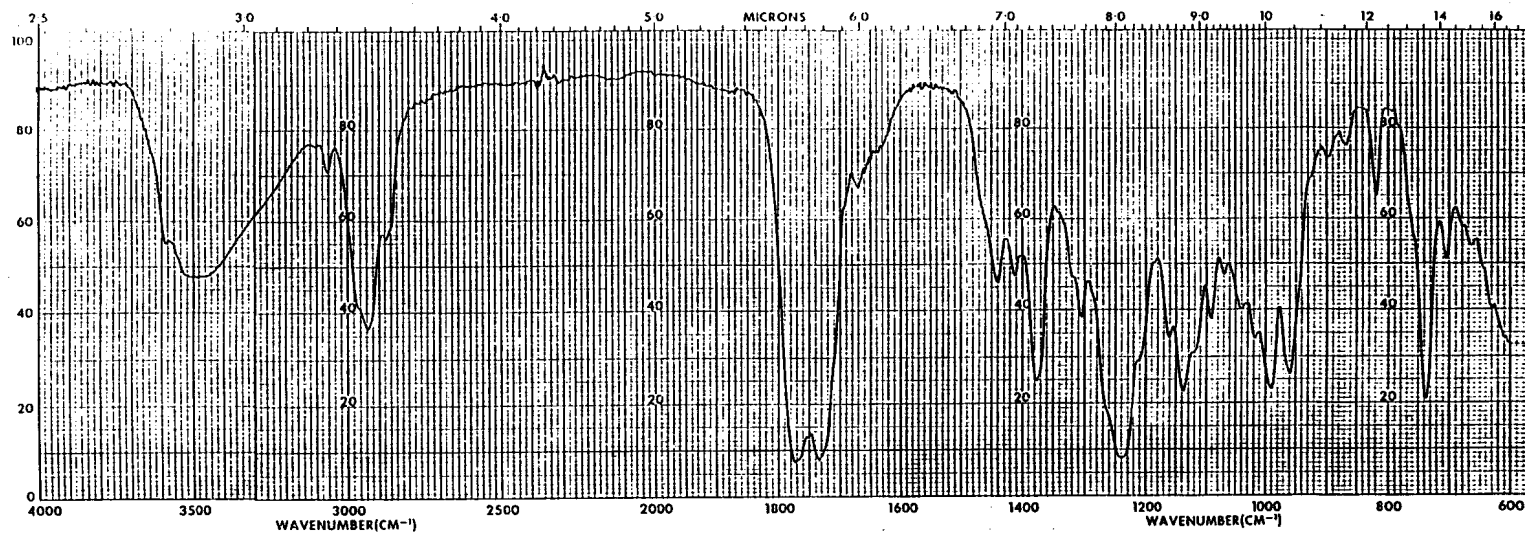


Espectro 48 - Substância 71 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H}$  x  $^1\text{H}$  - COSY)



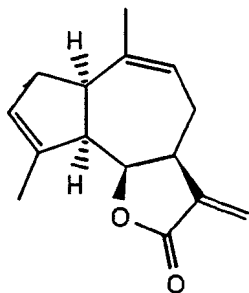


71

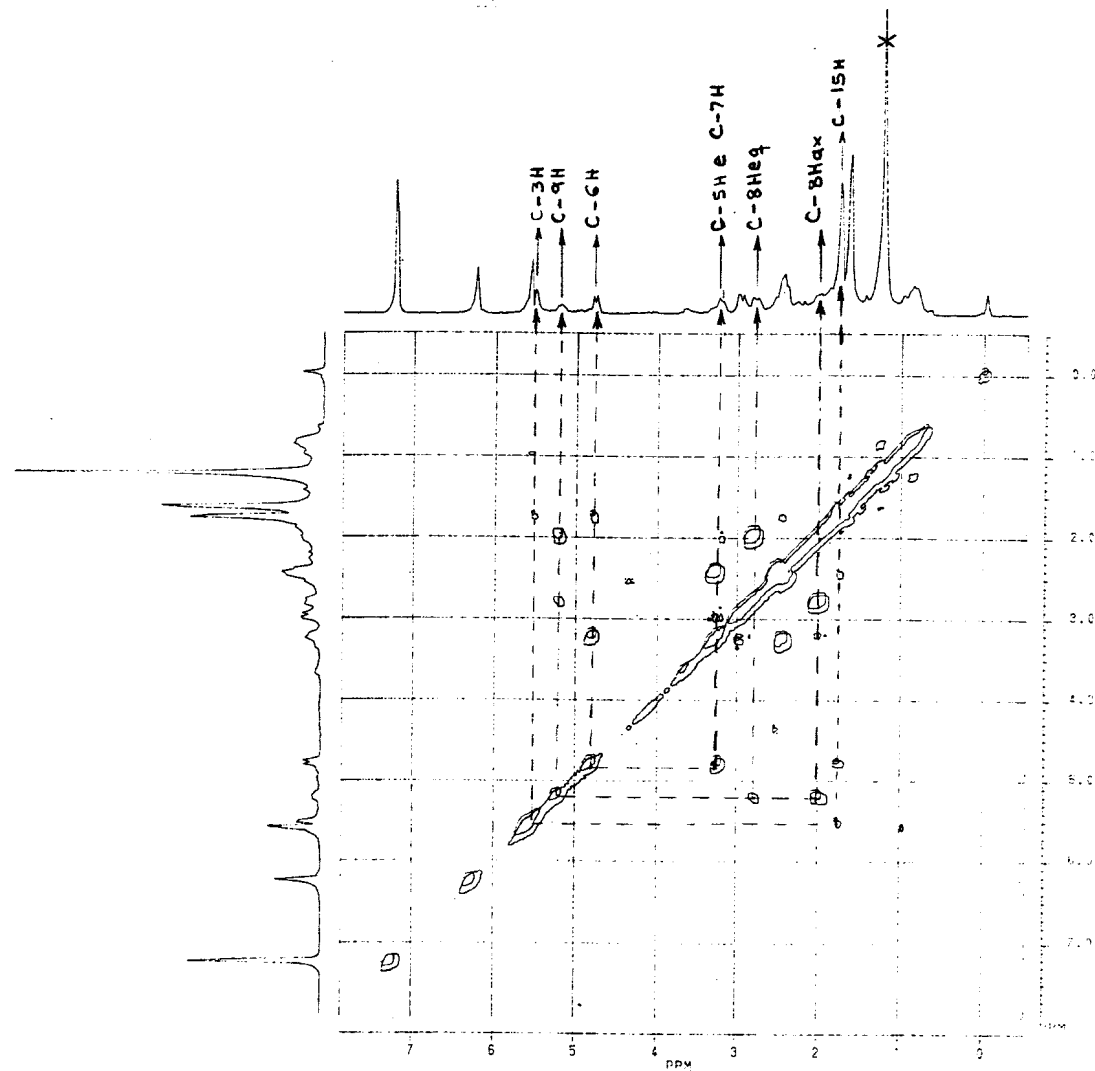


Espectro 49 - Substância 71 (IV, filme)

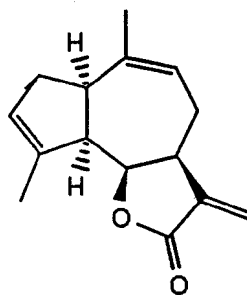




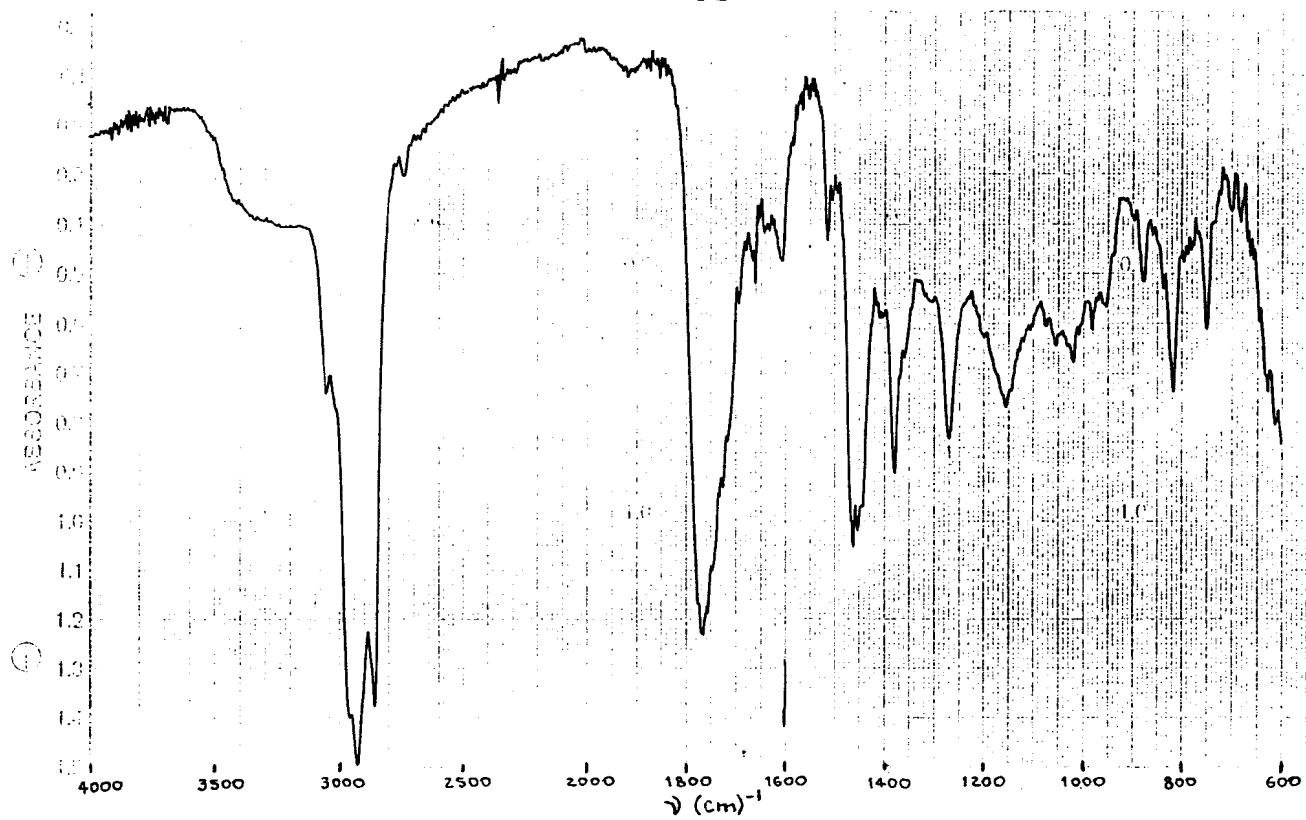
76



Espectro 51 - Substância 76 (Correlação Homonuclear de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY)



76



Espectro 52 - Substância 76 (IV, filme)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FISCHER, N. H.; OLIVER, E. J.; FISCHER, H. D. *The Biogenesis and Chemistry of Sesquiterpene lactones*. in: ZECHMEISTER, L. Progress in the chemistry of Organic Natural Products, Springer-Verlag, Wien: vol. 38, p. 42, 1979.
2. DEVON, T. K.; SCOTT, A. I. *Handbook of Naturally Occurring Compounds*. Academic Press, New York, vol. 2, 1972.
3. YOSHIOKA, H.; MABRY, T. J.; TIMMERMANN, B. N. *Sesquiterpene Lactones Chemistry, NMR and Plant Distribution*. Univ. Tokyo Press, Tokyo: 1973.
4. HEATHCOCK, C. H. *The Total Synthesis of Natural Products*. ed. J. Apsimon, J. Wiley, New York: vol. 2, 1973.
5. HEATHCOCK, C. H.; GRAHAM, S. L.; PIRRUNG, M. C.; PLAVAV, F.; WHITE, C. T. *The Total Synthesis of Natural Products*. ed. J. Apsimon, J. Wiley, New York: vol. 5, 1983.
6. VANDEWALLE, M.; DE CLERCQ, P., *Tetrahedron*, **41**, 1767, 1985.
7. KUPCHAN, S. M.; EAKIN, M. A.; THOMAS, A. M. *J. Med. Chem.* **14**, 1147, 1971.

8. KUPCHAN, S. M., HANSON, R. L.; LARDY, H. A. *Science*, **168**, 378, 1970.
9. KUPCHAN, S. M. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* **32**, 85, 1970.
10. RODRIGUEZ, E.; TOWERS, G. H. N.; MITCHELL, J. C. *Phytochemistry*, **15**, 1573, 1976.
11. LEE, K. H.; HUANG, E. S.; PIANTADOSI, C.; PAGANO, J. S.; GEISSMAN, T. A. *Cancer Research*. **31**, 1649, 1971.
12. WADDELL, T. G.; AUSTIN, A. M.; COCHRAN, J. W.; GEHART, K. G.; HALL, I. G.; LEE, K. H. *J. Pharm. Sci.* **68**, 715, 1979.
13. LEE, K. H.; IBUKA, T.; SIMS, D.; MUKAOKA, O.; KIYOKAWA, H.; HALL, H. I.; KIM, L. H. *J. Med. Chem.* **24**, 924, 1981.
14. RAFFAUF, R. F.; HUANG, P. K. C.; LE QUESNE, P. W.; LEVERY, S. B.; BRENNAM, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6884, 1975.
15. POWELL, R. G.; SMITH, C. P. *Antitumor Agents from Higher Plants*. In: RUNECKLES, V. C.; SWAIN, T. Recent Advances in Phytochemistry, Academic Press, New York: 1979, vol., 14, p. 23.
16. KUPCHAN, S. M. e COLS, *J. Org. Chem.*, **34**, 3867 e 3876, 1969.
17. KUPCHAN, S. M.; HEMINGWAY, R. J.; KARIM, A.; WERNER, D. *J. Org. Chem.* **34**, 3903 e 3908, 1969.
18. LEE, K. H.; IBUKA, T.; FURUKAWA, H.; KOZUKA, M.; WU, R.; HALL, H. I.; HUANG, H. C. *J. Pharm. Sci.* **68**, 1050, 1980.

19. LEE, K. H.; MECK, R.; PIANTADOSI, C. *J. Med. Chem.*, **16**, 229, 1973.
20. LEE, K. H.; KIMURA, T.; OKAMOTO, M.; COWHERD, C. M.; *Tetrahedron Lett.* 1051, 1976.
21. HALL, I. H.; LEE, K. H.; STARNES, C. O.; SUMIDA, Y.; WU, R. Y.; WADDELL, T. G.; COCHRAN, J. W.; GEHART, K. G. *J. Pharm. Sci.* **68**, 537, 1979.
22. DUPNIS, G.; BENEZRA, C.; SCHKEWER, G.; STAMPF, J. L. *Molecular Immunology.* **17**, 1045, 1980.
23. HALL, J. H.; STARNES, C. O.; LEE, K. H.; WADDELL, T. G. *J. Pharm. Sci.* **69**, 537, 1980.
24. CALZADA, J.; CICCIO, J. F.; ECHANDI, G. *Phytochemistry.* **19**, 867, 1980.
25. BAKER, P. M.; FORTES, C. C.; FORTES, E. C.; GAZZINELLI, G.; GILBERT, B.; LOPES, J. N. C.; PELLEGRINO, J.; TOMASSINI, T. C. B.; WICHINEWSKI, W. *J. Pharm. Pharmac.* **24**, 853, 1972.
26. IRWIN, M. A.; GEISSMAN, T. A. *Phytochemistry.* **8**, 2411, 1969.
27. VICHNEWSKI, W. e GILBERT, B. *Phytochemistry.* **11**, 2563, 1972.
28. GEISSMAN, T. A. *The Biogenesis of Sesquiterpene of Compositae, In: MABRY, T. J.; RUNIECKLES, V. C. Recints Advances in Phytochemistry, Academic Press, New York, vol. 6, p. 65, 1973.*
29. FISCHER, N. H. *Rev. Latinoamer. Quim.*, **9**, 41, 1978.

30. RODRIGUEZ, A. A. S. *Tese de Mestrado*. NPPN-UFRJ, 1979.
31. FISCHER, N. H.; WU-SHIN, Y. F.; CHIARI, G.; FRONCZEK, F. R.; WATKINS, S. F. *J. Natural Products*, **44**, 104, 1981.
32. HEATHCOCK, C. H.; DELMAR, E. G. e GRAHAM, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 1907, 1982.
33. RIGBY, J. H. e WILSON, J. Z. *J. Am. chem. Soc.* **106**, 8217, 1984.
34. MARSHALL, J. A. e SNYDER, W. R. *J. Org. Chem.* **40**, 1656, 1975.
35. DE CLERCQ, P. e VANDEWALLE, M. *J. Org. Chem.* **42**, 3447, 1977.
36. GRIECO, P. A. *Synthesis*, 67, 1975.
37. GAMMILL, R. B.; WILSON, C. A.; BRYSON, T. A. *Synth. Comm.* **5**, 245, 1975.
38. PETRAGNANI, N.; FERRAZ, H. M. C. e SILVA, G. V. *J. Synthesis*, 157, 1986.
39. HOFFMAN, H. M. R.; RABE, J. *Angew. Chem.*, **97**, 96, 1985; *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.*, **24**, 94, 1985.
40. CORBELLA, A.; GARIBOLDI, P.; JOMMI, G. e FERRARI, G. *Phytochemistry*. **13**, 459, 1974.
41. GARCIA, M.; DA SILVA, A. J. R.; BAKER, P. M.; GILBERT, B. e RABI, J. A. *Phytochemistry*, **15**, 331, 1976.



42. MACHADO, F. W. L. *Tese de Mestrado*. NPPN-UFRJ, 1977.
43. MAÇAIRA, L. A. *Tese de Mestrado*. NPPN-UFRJ, 1978.
44. FERREIRA, J. L. P. *Tese de Mestrado*. NPPN-UFRJ, 1985.
45. FANTINI, E. C. e RABI, J. A. *Ciência e Cultura*, 37 (7), Supl., 417, 1985.
46. MAÇAIRA, L. A.; GARCIA, M. e RABI, J. A. *J. Org. Chem.* **42**, 4207, 1977.
47. FANTINI, E. C. e RABI, J. A. *Ciência e Cultura*, 38 (7), Supl., 521, 1986.
48. FANTINI, E. C. *Tese de Doutorado*. IQ-UFRJ, 1985.
49. OGURA, M., CORDELL, G. A. e FARNSWORTH, N. R. *Phytochemistry*. **17**, 957, 1978.
50. HUTCHINS, R. O.; KANDASAMY, D.; MARYANOFF, C. A.; MASILAMANI, D. e MARYANOFF, B. E. *J. Org. Chem.* **42**, 82, 1977.
51. DESHAYES, H.; PETE, J. P.; PORTELLA, C. e SCHOLLER, D. *J. C. S. Chem. Comm.* 439, 1975.
52. DANISE, B.; MINALE, L.; RICCIO, R. *et al*; *Experientia*. **33**, 413, 1977.
53. HOUSE, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, W. A. Benjamin, INC. (Ed.), 23, 1972.
54. KURIHARA, T.; NAKAJIMA, Y.; MITSUNOBU, O. *Tetrahedron Lett.* 2455, 1976.

55. MELILLO, D. G.; LIU, T.; RYAN, K. *Tetrahedron Lett.* **22**, 913, 1981.
56. LANSBURY, P. T.; VACCA, J. P. *Tetrahedron*, **38**, 2797, 1982.
57. K. T. DOUGLAS e COLS. *J. C. S. Chem. Comm.* 353, 1975.
58. R. K. CROSSLAND e K. L. SERVIS. *J. Org. Chem.* **35**, 3195, 1970.
59. ALVES, J. C. F. e FANTINI, E. C. *16ª Reunião Anual da SBQ (QO-024)*, 1993.
60. ALVES, J. C. F., RABI, J. A. e FANTINI, E. C. *14ª Reunião Anual da SBQ (IC-32)*, 1991.
61. De CLERCQ P. J. *J. Org. Chem.*, **46**, 667, 1981.
62. De CLERCQ, P. J. *Tetrahedron*. **37**, 4277, 1981.
63. De CLERCQ, P. J. *J. Org. Chem.* **46**, 667, 1981; material suplementar e referências citadas.