Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Síntese do Aripuanin

Aline Fernanda Nascimento

Orientador: Paulo Marcos Donate

Dissertação apresentada à Faculdade de
Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das exigências
para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área:
Química

RIBEIRÃO PRETO -SP

2005

Dedico esta dissertação à minha mãe Maria Luiza e ao meu pai José Lino, pelo amor e carinho de sempre. E com muito esforço deram condições para que eu pudesse estudar. Obrigada.

Agradecimentos

- Ao Prof. Dr. Paulo Marcos Donate, pela orientação, confiança e paciência.
- Ao Prof. Dr. Maurício Gomes Constantino e ao Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva, pela colaboração e amizade.
- Ao Djalma, Mércia e Virgínia pelas respectivas análises realizadas: IV, HPLC e RMN e além de tudo pela amizade.
- Aos amigos do laboratório: Álvaro, Chico, Cláudio, Daiane, Érica, Felipe, Luíz (Jamanta), Luís Felipe (Magrelo), Marcel, Marco (Boi), Mirela, Miro, Paulo, Rodrigo (Pena), Rosangela, Susimaire, Valdemar, Valquíria, Walter, Vinícius.
- Em especial, agradeço à Ana Lucia, Daniel, Kleber e Ricardo (PSTU), pelo auxílio prestado no dia a dia do laboratório e principalmente pelas orientações e sugestões ao meu trabalho.
- À Adriana, Andreza, Anderson, Carla, Cristina, Elen, Eliana, Josi, Mariza, Miriam e Rosane pela amizade e incentivo.
- À todas às pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.
- À Capes pela ajuda financeira.

ÍNDICE

ABREVIACÕES	ii
RESUMO	iii
SUMMARY	iv
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Plantas do gênero <i>Ficus</i>	02
1.2. Os carotenóides	04
1.3. Metabólitos de carotenóides cíclicos	07
1.4. O Aripuanin	13
2. OBJETIVO	15
3. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	17
4. CONCLUSÃO	38
5. PARTE EXPERIMENTAL	40
5.1. Índice de Compostos e Reações Descritas	43
5.2. Procedimento Experimental	47
6. SEÇÃO DE ESPECTROS	79
6.1. ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, IV	81
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	178

ABREVIACÕES

Bn: grupo benzila

COSY: correlation spectroscopy

CTAB: brometo de cetiltrimetilamônio

DMAP: 4-N,N-dimetil-aminopiridina

DPEA: N,N,N-diisopropiletilamina

HMQC: *heteronuclear multiple-quantum correlation*

HPLC: *high performance liquid chromatography*

IV: infravermelho

MOM: grupo metoximetila

NOE: *nuclear Overhauser effect*

PPTS: *para*-toluenossulfonato de piridínio

RMN: ressonância magnética nuclear

Red-Al®: bis (2-metoxi-etoxi)-hidreto de alumínio e sódio

TBDMS: grupo *terc*-butildimetilsilila

THF: tetra-hidrofurano

TMS: tetrametilsilano

RESUMO

As plantas do gênero *Ficus* são conhecidas popularmente por figueiras e foram as primeiras plantas cultivadas pelo homem, os quais utilizavam os frutos para alimentação, as folhas na medicina e o caule na indústria.

Recentemente, um novo produto natural denominado Aripuanin (**30**), o nor-sesquiterpeno (3*S*,5*R*,6*R*,7*E*,9*ξ*)-megastigmano-7-en-3,5,6,9-tetrol, foi isolado das folhas da espécie *Ficus aripuanensis* C.C. Berg, da família Moraceae, uma das principais famílias presentes na floresta amazônica. A síntese do composto **30** ainda não foi descrita na literatura.

Apesar de não haver indícios do uso da *Ficus aripuanensis* na medicina tradicional, várias espécies do gênero *Ficus* são muito utilizadas na medicina popular como agente anti-helmíntico, anti-reumático, antifúngico, antibacteriano, antiinflamatório, antiulcerativo e ainda no tratamento de leucorréia e lepra.

O produto natural **30** possui uma grande semelhança estrutural com compostos derivados dos megastigmanos, que são considerados substâncias derivadas dos carotenóides por clivagem oxidativa da cadeia poliênica conjugada. Esses compostos têm sido continuamente isolados de diferentes espécies de plantas e apresentam grande importância comercial devido as suas propriedades aromatizantes.

Neste trabalho, foi realizada a primeira síntese total do Aripuanin (**30**), num total de nove etapas sintéticas, partindo-se da isoforona (**34**) comercial, com um rendimento global de 4,8%.

SUMMARY

The plants of the *Ficus* genus, known as fig trees, were the first plants cultivated by the men, which make use of their fruits in the alimentation, their leaves in the medicine and the stalk in the industry.

Recently, a new natural product denominated Aripuanin (**30**), the norsesquiterpene (3*S*,5*R*,6*R*,7*E*,9*ξ*)-megastigmane-7-ene-3,5,6,9-tetrol, was isolated from the leaves of *Ficus aripuanensis* C.C. Berg (Moraceae), one of the main families of the Amazonian forest. The synthesis of compound **30** was not described in the literature yet.

In spite of no use in traditional medicine has been described for *Ficus Aripuanensis*, some species of the *Ficus* genus are used in folk medicine for their anthelmintic, antirheumatic, antifungal, antimicrobial, antibacterial, antiulcer and anti-inflammatory properties, in leucorrhea and leprosy.

The natural product **30** is structurally similar to the megastigmane derivatives, which are considered to be substances derived from carotenoids by oxidative cleavage of conjugated double bonds. These compounds have been isolated continuously from different species of plants, and have commercial importance due their flavoring properties.

In this work, was performed the first total synthesis of Aripuanin (**30**), in nine synthetic steps, starting from readily available isophorone (**34**), in 4.8% total yield.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Plantas do gênero *Ficus*

O Brasil possui um rico território, cortado por grandes rios e com um vasto reino vegetal e animal. Sua flora é a mais magnífica que se conhece. Há plantas medicinais de alto valor terapêutico, algumas delas sem similares estrangeiras. Possui também as melhores madeiras florestais, servindo às construções civil e naval, à marcenaria e à escultura. Para a arborização de ruas e jardins a flora brasileira ostenta inúmeras espécies de grande beleza, com o colorido das flores e a suavidade de seus perfumes.¹

As figueiras foram às primeiras plantas cultivadas pelo homem. Gregos, romanos e outros povos da antiguidade utilizavam fartamente os figos na alimentação, as folhas na medicina e o caule na indústria. Essas plantas pertencem ao gênero *Ficus*, o mais importante da família Moraceae. Existem cerca de 1.000 espécies, localizadas principalmente nas áreas tropicais e subtropicais.²

As figueiras ou gameleiras, nomes vulgares pelos quais as plantas do gênero *Ficus* são conhecidas, são facilmente aclimatáveis nas condições mais diversas, desde à beira-mar, nas dunas quentes da Líbia, ou até nas planícies frias dos Andes.³

No Brasil existem 59 espécies do gênero *Ficus*. A maior parte é encontrada na floresta amazônica, sendo riquíssimos em espécies os Estados do Amazonas e do Acre. Na região Norte crescem 48 espécies, no Centro Oeste 27, no Nordeste 20, no Sudeste 19 e no Sul 12 espécies. Nas florestas do sul da Bahia, no Espírito Santo, em Minas Gerais e no Rio de Janeiro, o número de espécies tem aumentado, mas no sul do país esse número vem decrescendo. A maior parte das plantas do gênero *Ficus* são encontradas principalmente em lugares úmidos, daí a abundância de espécies nas regiões amazônicas e litorâneas do Brasil.²

Essas plantas se destacam pela sua importância nos ecossistemas tropicais, pois apresentam frutos comestíveis, suas folhas e látex possuem propriedades medicinais e o caule é utilizado tanto na indústria quanto no paisagismo.

O sistema radicular de suas raízes é tão extenso que chega a formar um emaranhado capaz de fixar o solo e impedir a erosão. Embora muitas espécies possam fixar encostas e conter até imensos rochedos, algumas delas não possuem esse tipo de raiz. O caule estrutural das figueiras as torna indispensável em parques e jardins de grandes dimensões, além da enorme sombra que propiciam.

Os frutos (figos) servem de alimentos para a maioria dos animais silvestres. Sendo que a espécie *Ficus carica* apresenta frutos que podem ser comidos crus pelo homem.^{2,3}

O suco leitoso que verte do caule e das folhas é muito utilizado na região amazônica no combate a vermes, tais como o *Ancilostomo duodenalis* e o *Ascaris lumbricoides*.⁴

De modo geral, as plantas do gênero *Ficus* têm sido muito utilizadas na medicina popular como agente anti-helmíntico, anti-reumático, antifúngico, antibacteriano, antiulcerativo, antiinflamatório e, ainda, no tratamento de leucorréia e lepra.⁵⁻⁸

1.2. Os Carotenóides

Os carotenóides são pigmentos naturais sintetizados pelas plantas e alguns microorganismos.⁹

Em geral, a estrutura dos carotenóides é formada por oito resíduos de isopreno, sendo também conhecidos como tetraterpenóides (40 C). Possuem uma cadeia poliênica ramificada central, podendo apresentar nas extremidades grupos lineares como no licopeno (1) ou grupos cíclicos como no β -caroteno (2).

Os carotenóides podem ser divididos em dois grupos: o grupo dos hidrocarbonetos, também chamado de carotenos e o grupo das xantofilas que apresentam funções oxigenadas, como a zeaxantina (3) e a rodoxantina (4).

Licopeno (1)

β -Caroteno (2)

Zeaxantina (3)

Rodoxantina (4)

A combinação deste sistema conjugado com os grupos terminais funcionalizados, formam a estrutura característica desta classe de produtos naturais.^{9,10}

Nos animais, os carotenóides encontram-se dissolvidos em gorduras ou combinados com proteínas na fase aquosa. Nos vegetais, são encontrados junto à clorofila, além de serem os constituintes principais das cores de algumas flores.⁹

Os carotenóides possuem importantes funções. Nos vegetais, atuam como protetores de sistemas sensíveis à luz e também como pigmentos auxiliares na absorção da luz durante a fotossíntese.^{11,12}

Os carotenóides absorvem a luz em comprimentos de onda diferentes daqueles absorvidos pela clorofila e, portanto, são receptores suplementares de luz, capacitando as plantas a captarem a maior parte da energia disponível na luz solar. A variação nas proporções destes pigmentos auxiliares é responsável pela diversidade das cores dos organismos fotossintetizadores.

Nos animais, o β -caroteno em especial, atua como precursor da vitamina A (5), também chamada de Retinol, e de seus derivados como o Retinal (6) e o Ácido Retinóico (7).^{11,12}

O Retinal (6), ou Retinaldeído, encontra-se reversivelmente associado às proteínas visuais. Quando a luz atinge a retina, ocorre uma série de reações fotoquímicas, gerando um impulso nervoso que é a base da transdução visual. O Retinol (5) e o Ácido Retinóico (7) agem como hormônios esteroidais, atuando na regulação do crescimento e na diferenciação celular.¹³

Vitamina A (5) **Retinal (6)** **Ácido Retinóico (7)**

Além disso, os carotenóides, de modo geral, possuem um importante papel como antioxidante, no combate contra os radicais livres, que pode reduzir os riscos de vários tipos de câncer, a progressão de doenças neurodegenerativas e até mesmo doenças do coração.¹¹⁻¹⁴ Dessa forma, o aumento no consumo de alimentos ricos em carotenóides (frutas e legumes), propicia um aumento na proteção contra vários tipos de doenças.

1.3. Metabólitos de carotenóides cíclicos

Os carotenos (40 C) podem sofrer clivagem oxidativa da cadeia poliênica, dando origem a produtos com menor número de átomos de carbono. Vários trabalhos têm sido publicados na literatura, mostrando como reações deste tipo podem ocorrer nas plantas.¹⁵

As ligações mais comumente fragmentadas são aquelas entre os átomos de carbono 9 e 10, 8 e 9, 7 e 8, 6 e 7; conforme demonstrado a seguir:

O oxigênio singlete é conhecido pela sua propriedade efetiva na clivagem oxidativa de duplas ligações conjugadas, podendo ser gerado sob irradiação na região do infravermelho próximo. Dessa forma, vários pesquisadores¹⁵ propuseram que oxidações semelhantes, envolvendo intermediários de vida curta, como A, B ou C, mostrados no *esquema 1*, também podem ocorrer em sistemas biológicos.

Esquema 1

Steven¹⁶ mostrou que carotenóides do tomate são rapidamente degradados por enzimas e que há uma grande correlação entre a concentração de certos produtos de degradação e a do seu provável carotenóide precursor. Sanderson e colaboradores¹⁷ também demonstraram que o β -caroteno (**2**) presente nas folhas do chá preto é degradado enzimaticamente, tendo a β -ionona (**8**) como principal produto, além de várias outras substâncias voláteis não identificadas, algumas das quais devem ser derivadas exclusivamente da parte central da cadeia poliênica.

Através de experimentos de laboratório,¹⁸ pode-se observar que a foto-oxigenação exaustiva do β -caroteno (**2**) gerou vários produtos, tais como: β -ionona (**8**), desoxixantoxina (**9**), dihidroactinidiolida (**10**), 6-hidroxi-2,2,6-trimetilciclohexanona (**11**) e ácido gerônico (**12**). Enquanto que o seu correspondente hidroxi-derivado, a zeaxantina (**3**), quando submetida a este mesmo tratamento, forneceu: 3-hidroxi-5,6-epóxido- β -ionona (**13**), loliolida (**14**), 2,4-hidroxi-2,6,6-trimetilciclohexanona (**15**), ácido hidroxigerônico (**16**), 3-hidroxi-

β -ciclocitral (**17**) e isololiolida (**18**). As estruturas de todos esses compostos são mostradas na *figura 1*.

Figura 1

Após diversos estudos,¹⁵ pesquisadores confirmaram que os carotenóides são os únicos precursores de compostos oxigenados contendo de 9 a 15 átomos de carbono e que esses compostos são produzidos em sistemas biológicos por mecanismos análogos ao da foto-oxigenação.

Existe um grande número de compostos considerados como produtos de degradação primária dos carotenóides por clivagem oxidativa da cadeia poliênica. Esses produtos naturais são vastamente encontrados em óleos essenciais, chás, tabaco etc, e possuem uma grande importância comercial devido as suas propriedades aromatizantes.¹⁹⁻²³

Flavorizantes são substâncias que conferem ou intensificam o sabor e o aroma de alimentos e bebidas. Os flavorizantes, em especial os aromatizantes, são responsáveis pelo reconhecimento, seleção e pela aceitação dos alimentos.

A quantidade e a qualidade dos aromatizantes produzidos pelos vegetais depende de fatores genéticos e são influenciados pela forma de amadurecimento e de armazenamento do vegetal. O processo realizado depois da colheita também é de vital importância.²³

O poder flavorizante de derivados de sesquiterpenos (15 C) contendo oxigênio é considerado relativamente pequeno ou quase nulo. A situação é diferente para os nor-compostos contendo de 1 a 3 átomos de carbono a menos, que ocorrem como metabólitos de sesquiterpenos e são geralmente caracterizados pelo seu forte aroma.

Na *figura 2* são mostrados alguns exemplos desses produtos naturais com propriedades aromatizantes, encontrados no reino vegetal, tais como: megastigmano-4,6,8-trien-3-ona (**19**), 3-hidroxi- β -ionol (**20**), 3-hidroxi- β -ionona (**21**), 5,6-epoxi-3-hidroxi- β -ionol (**22**), 3-oxo- α -ionol (**23**), 3-oxo- α -damascona (**24**), 3-hidroxi-7,8-dehidro- β -ionol (**25**), 3-oxo-7,8-dihidro- α -ionol (**26**), 3,6-dihidroxi-megastigmano-7-en-9-ona (**27**), blumenol-A (**28**), damascenona (**29**), aripuanin (**30**).

Figura 2

Embora esses compostos sejam considerados como produtos de degradação primária dos carotenóides, eles também podem ser interconvertidos a uma série de outros compostos correlatos, através de simples reações como redução de dupla ligação, desidratação, redução de grupos carbonílicos etc. Como por exemplo, a 3-hidroxi- β -ionona (**21**) que pode dar origem as outras cetonas tais como: megastigmano-3,5,7-trien-9-ona (**31**), 3-oxo-megastigmano-7-en-9-ona (**32**), megastigmano-5,7-dien-3-ona (**33**), mostradas na *figura 3*.

Figura 3

1.4. O Aripuanin

Aripuanin é o nome usual do (3*S*,5*R*,6*R*,7*E*,9*ξ*)-megastigmano-7-en-3,5,6,9-tetrol (**30**), um produto natural recentemente isolado das folhas da espécie *Ficus aripuanensis* existente na floresta Amazônica.^{5,24}

Apesar do uso da *Ficus aripuanensis* não ser descrito na medicina tradicional, várias espécies do gênero *Ficus* têm sido vastamente utilizadas na medicina popular da região amazônica, já comentado anteriormente.^{2,5}

O produto natural **30** é um nor-sesquiterpeno, composto por 13 átomos de carbono. É derivado dos megastigmanos, os quais possuem uma grande semelhança estrutural com alguns produtos de degradação primária dos carotenóides, com propriedades aromatizantes, mostrados nas páginas 9 e 11.

A síntese do Aripuanin (**30**) ainda não foi descrita na literatura até o momento. De acordo com os resultados de estudos realizados anteriormente, visando a síntese do ácido abscísico e de compostos análogos,²⁵ verificou-se que o produto natural **30** poderia ser sintetizado a partir do produto comercial isoforona (**34**).

A estratégia proposta para realizar a síntese do Aripuanin (**30**) utiliza-se de reações clássicas da química orgânica, conforme mostrado no *esquema 2*. Uma abordagem mais detalhada dessas reações será feita a seguir, onde se discutirá os resultados obtidos nesta síntese.

Esquema 2

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é realizar a síntese racêmica do produto natural (3*S*,5*R*,6*R*,7*E*,9*ξ*)-megastigmano-7-en-3,5,6,9-tetrol, também chamado de Aripuanin (**30**), cuja síntese ainda não foi descrita na literatura.

A rota sintética proposta para a realização da síntese do produto natural **30** pode ser visualizada no *esquema 2*, da página 14.

Aripuanin (30)

3. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Para iniciar o estudo da síntese do Aripuanin (**30**) partiu-se de um produto comercial, a isoforona (**34**), que foi tratada com brometo de metil-magnésio (CH_3MgBr) e quantidades catalíticas de cloreto férrico, de acordo com o método de Kharasch e Tawney,²⁶ fornecendo a cetona desconjugada **35**, conforme mostrado no *esquema 3*.

O brometo de metila usado na preparação do CH_3MgBr foi obtido do formicida Bromex®. Nessa reação, o CH_3MgBr atua como base, abstraindo o próton da posição γ em relação à carbonila e o FeCl_3 atua como ácido de Lewis, formando uma ligação com o oxigênio da carbonila, evitando a adição do grupo metila do reagente de Grignard nessa posição.

Esquema 3

A isoforona desconjugada **35** obtida foi purificada por destilação sob pressão reduzida (2 mmHg), resultando num óleo amarelo claro, com 72% de rendimento, o qual foi devidamente caracterizado através de métodos espectroscópicos. Este produto não deve ser armazenado por um tempo prolongado, pois reverte ao material de partida, a isoforona (**34**), que é termodinamicamente mais estável.

Em seguida, o grupo carbonílico do composto **35** foi reduzido por tratamento com hidreto de alumínio e lítio,²⁷ usando éter etílico anidro como solvente, obtendo-se o álcool racêmico **36**, conforme mostrado no *esquema 4*. A purificação do produto bruto obtido foi realizada por destilação horizontal sob pressão reduzida (2 mmHg), fornecendo um óleo incolor, com 80% de rendimento, que foi devidamente caracterizado por análises espectroscópicas.

Esquema 4

A função hidroxila do composto **36** foi protegida na forma de éter de *tert*-butildimetilsilano, utilizando NaH como base, THF anidro como solvente e cloreto de *tert*-butildimetilsilila (TBDMSCl), sob refluxo de 24 horas.²⁸ O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (9:1), resultando num óleo amarelo claro, com 71% de rendimento, que foi caracterizado por métodos espectroscópicos como sendo o composto **41**, conforme mostrado no *esquema 5*.

Esquema 5

Dando sequência a rota sintética proposta inicialmente, foi realizada a reação de oxidação da dupla ligação do composto **41**, utilizando solução aquosa de permanganato de potássio (KMnO_4)^{25b} em meio neutro,²⁹ cujo pH foi controlado por adição de sulfato de magnésio (MgSO_4) ao meio reacional. Em presença de MgSO_4 os íons hidróxidos gerados no meio reacional são capturados e precipitados como hidróxido de magnésio.²⁹

Em virtude dessa reação ter sido realizada em meio aquoso muito diluído, ocorreram vários problemas durante a fase de extração. Depois de 15 horas de

reação (quando todo o MnO_4^- tinha sido reduzido), tentou-se extrair o resíduo da fase aquosa através de métodos convencionais, porém sem nenhum sucesso. Utilizou-se também um extrator contínuo líquido-líquido, durante vários dias, utilizando éter etílico e acetato de etila como solventes. Entretanto, mais uma vez, não se obteve sucesso nos processos de extração, o que não permitiu a identificação dos possíveis produtos formados ou mesmo da recuperação do material de partida (composto **41**).

A oxidação de olefinas por KMnO_4 ³⁰ envolve a formação de um éster cíclico de manganês **42**. Sob condições alcalinas (devido a geração de íons hidróxidos no meio reacional), a subsequente decomposição do composto **42** gera o glicol *cis* **44**, produzido pelo ataque do hidróxido ao manganês do composto **43**.

Já em condições reacionais neutras, decorrentes da adição de MgSO_4 ao meio reacional, a oxidação resulta na formação de uma hidroxí-cetona **46**. Nestas condições o composto **43** é oxidado por MnO_4^- para formar o composto **45**. Em seguida, a hidrólise aquosa gera a cetona **46**, antes que o hidróxido presente em menor quantidade possa atacar o manganês, gerando o glicol **44**. Desse modo parece que o permanganato e o íon hidróxido competem entre si para reagir com um intermediário comum **43**, conforme mostrado no *esquema 6*.

Esquema 6

Realizou-se uma nova tentativa de oxidação do composto **41** utilizando-se brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB)³¹ como catalisador de transferência de fase. Adicionaram-se cristais de KMnO₄ (1,5 equivalente) em uma mistura de diclorometano (2 mL), solução aquosa de NaOH a 40% (2 mL) e 0,1 equivalente de CTAB. Após 23 horas de reação, foi obtido um sólido branco que após as devidas análises espectroscópicas (¹H-RMN, ¹³C-RMN, IV) verificou-se não se tratar do produto oxidado de interesse, mas sim do próprio catalisador de transferência de fase (CTAB) utilizado na reação. Além disso, a presença do catalisador de transferência de fase dificultou o processo de extração da reação devido a formação de emulsão.

Diante das dificuldades encontradas na etapa de oxidação da dupla ligação, resolveu-se então proteger a hidroxila do composto **36** com diferentes grupos

protetores para, em seguida, testar novamente a reação com KMnO_4 , para dar seqüência à síntese proposta.

Assim, a hidroxila do composto **36** foi protegida com o grupo benzila através da reação com cloreto de benzila (BnCl)³² usando NaH como base, sob refluxo de THF anidro durante 25 horas, conforme mostrado no *esquema 7*. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (9:1), resultando na obtenção de um óleo incolor, com 63% de rendimento, que foi caracterizado como sendo o composto **47** desejado.

Esquema 7

O composto **36** também teve a sua hidroxila protegida na forma de metoxi-metil-éter, pelo tratamento do álcool **36** com a base *N,N*-diisopropiletilamina (DPEA) seguido de reação com clorometil-metil-éter (MOMCl)³³ conforme mostrado no *esquema 8*. O composto **48** obtido foi purificado por destilação horizontal sob pressão reduzida (2 mmHg), fornecendo um óleo incolor, com 91% de rendimento, que foi devidamente caracterizado por análises espectroscópicas.

Esquema 8

O álcool **36** também foi tratado com trietilamina (Et_3N), anidrido acético (Ac_2O) e 4-*N,N*-dimetil-aminopiridina (DMAP),³⁴ conforme mostrado no *esquema* 9. Obteve-se o acetato **49** desejado, na forma de óleo incolor, com 90% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (9:1).

Esquema 9

Dando seqüência à rota sintética proposta, as reações de oxidação das duplas ligações dos compostos **47**, **48** e **49** foram realizadas com solução aquosa de KMnO_4 .^{25b}

No caso dos compostos **47** e **48**, protegidos respectivamente com os grupos benzila (Bn) e metoximetila (MOM), não foi possível realizar a extração do produto da solução aquosa, mesmo variando-se o tipo de solvente orgânico utilizado na extração e utilizando-se um extrator contínuo líquido-líquido durante vários dias. É provável que tenham ocorrido reações paralelas, com a formação de subprodutos que tenham forte interação com a água.

Por outro lado, no caso da reação de oxidação do composto **49** foi possível extrair o produto formado utilizando éter etílico como solvente. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (1:1), resultando num óleo incolor, com 83% de rendimento, que foi caracterizado como sendo a hidroxí-cetona **50** de interesse, conforme mostrado no *esquema* 10.

Esquema 10

Como na reação de oxidação da dupla ligação do composto **49** foi gerado um novo centro quiral na molécula, obteve-se, então, a formação de quatro diastereoisômeros do composto **50**, o que dificultou bastante as análises espectroscópicas. Os sinais dos deslocamentos químicos presentes no espectro de ^1H -RMN da mistura estavam todos duplicados. Através da integral relativa dos sinais pôde-se determinar que a proporção entre os dois diastereoisômeros **50a** (*3S*, *5R*) e **50b** (*3S*, *5S*) é de 1:1, sendo os outros dois diastereoisômeros os seus respectivos enantiômeros.

Os estereoisômeros **50a** (*3S*, *5R*) e **50b** (*3S*, *5S*) foram então separados por HPLC, utilizando como fase móvel uma mistura de *n*-hexano:isopropanol (95:5) e uma coluna Shimadzu Shim-pack CLC-CN(M). Após a separação, o composto **50a** (*3S*, *5R*) cristalizou-se na forma de um pó branco cristalino (PF = 52-53°C), enquanto que o **50b** (*3S*, *5S*) permaneceu na forma de um óleo incolor.

A estereoquímica relativa entre os substituintes desses dois estereoisômeros foi determinada através de experimentos de diferença de NOE, os quais demonstraram que a relação entre os grupos acetila e hidroxila no composto **50a** (*3S*, *5R*) é *trans*, enquanto que no composto **50b** (*3S*, *5S*) é *cis*, conforme pode ser visualizado na *figura 4*.

Figura 4

Uma vez obtida a hidroxi-cetona **50**, deu-se sequência a rota sintética proposta no *esquema 2* (página 14), passando-se a estudar a reação de adição do acetileto metálico^{25a,35} derivado do 3-butin-2-ol à carbonila do composto **50** (utilizado como mistura dos diastereoisômeros **50a** e **50b**).

Inicialmente, foi preparado o diânion do 3-butin-2-ol, utilizando *n*-BuLi como base e THF anidro como solvente, à temperatura de -78°C, adicionando em seguida o composto **50** diluído em THF anidro. A mistura reacional foi mantida sob agitação à -78°C durante cinco horas. Porém, os resultados obtidos não foram satisfatórios devido a ocorrência da eliminação do grupo acetato, dando origem ao diol correspondente (composto **51**), além da degradação do material de partida.

Por causa disso, realizou-se uma reação de hidrólise³⁶ da hidroxi-cetona **50** (mistura de diastereoisômeros) com uma solução aquosa de K₂CO₃ a 10%, obtendo-se o diol **51**, conforme mostrado no *esquema 11*. O composto **51** obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (1:9), resultando num óleo incolor, com 90% de rendimento.

Esquema 11

Como o composto **51** também existe na forma de quatro diastereoisômeros, houve uma certa dificuldade nas análises espectroscópicas. Os sinais do espectro de ¹H-RMN da mistura estavam todos duplicados e pôde-se determinar que a proporção entre os diastereoisômeros **51a** (3*S*, 5*R*) e **51b** (3*S*, 5*S*) manteve-se em 1:1, sendo os outros dois diastereoisômeros os seus respectivos enantiômeros.

A separação desses dois diastereoisômeros foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato

de etila (1:1). Essa separação também foi 100% quantitativa, como já havia ocorrido na separação dos compostos **50a** e **50b**, embora o tempo decorrido para essa separação tenha sido muito maior do que o tempo gasto na separação dos diastereoisômeros **50a** e **50b** por HPLC. Após a separação, os dois diastereoisômeros cristalizaram-se na forma de sólidos incolores (composto **51a**: (3*S*, 5*R*): PF = 86-87°C, composto **51b** (3*S*, 5*S*): PF = 63-64°C).

Com o uso de experimentos de diferença de NOE pôde-se verificar a estereoquímica entre esses dois compostos. Conforme pode ser visualizado na *figura 5*, a relação entre as duas hidroxilas no composto **51a** (3*S*, 5*R*) é *trans*, enquanto que em **51b** (3*S*, 5*S*) é *cis*.

Figura 5

Como a separação da mistura dos diastereoisômeros **51a** e **51b** pode ser realizada por cromatografia líquida convencional, optou-se então por realizar primeiramente a reação de hidrólise do grupo acetato da mistura de diastereoisômeros **50a** e **50b** para somente depois realizar a separação dos diastereoisômeros **51a** e **51b**. Dessa maneira, pode-se prosseguir a rota sintética apenas com o diastereoisômero *trans* (**51a**) e assim facilitar as análises espectroscópicas das reações subseqüentes.

Algumas tentativas de adição do diânion do 3-butin-2-ol^{25a} à carbonila do diol **51a** foram realizadas, utilizando o mesmo procedimento já citado anteriormente na página 24 para a mistura de diastereoisômeros **50a** e **50b**, porém, não houve sucesso nessas reações, devido a decomposição do material de partida (composto **51a**), que pôde ser observado por cromatografia em camada delgada

(ccd). As análises dos espectros de ^1H -RMN dos materiais brutos obtidos confirmaram ter havido decomposição do composto **51a**.

Por causa desses resultados indesejados, foi necessário acrescentar duas novas etapas na rota sintética, realizando-se primeiramente a clivagem do grupo acetato do composto **50** e, em seguida, realizando a proteção das duas hidroxilas do composto **51a** com um grupo que não fosse sensível ao ânion do acetileto.

Assim, optou-se por proteger as hidroxilas do composto **51a** na forma de metoxi-metil-éter,³³ conforme mostrado no *esquema 12*, cuja reação deu origem a dois produtos, o composto dissustituído **53**, majoritário, com 75% de rendimento e o composto monossustituído **52**, minoritário, com 20% de rendimento. Esses dois compostos foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (8:2) como eluente, ambos resultando num óleo incolor, com um rendimento total de 95%.

Esquema 12

Novas tentativas de adição do diânion do 3-butin-2-ol^{25a,35} à carbonila dos compostos **52** e **53** foram realizadas separadamente, utilizando o mesmo procedimento anterior, porém, mais uma vez, resultaram na decomposição de ambos os materiais de partida **52** e **53**.

Diante da dificuldade de se realizar a adição desse diânion, decidiu-se proteger a hidroxila do 3-butin-2-ol (**54**) com cloreto de *tert*-butildimetilsilila (TBDMSCl),³⁷ utilizando imidazol como base e THF anidro como solvente, produzindo o composto **55**, com um rendimento de 92%, conforme mostrado no *esquema 13*.

Esquema 13

Em seguida, foi realizada a reação de adição do monoacetileto do composto **55** à carbonila dos compostos **52** e **53**. No caso do composto **53**, ocorreu a formação do produto **56** desejado, com 85% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, conforme mostrado no *esquema 14*. Porém, no caso do composto **52** monoprotetido ocorreu a decomposição do material de partida, o que demonstra que a presença da hidroxila livre na molécula do composto **52** atrapalha o ataque do ânion acetileto à carbonila.

Esquema 14

Nesta reação de adição foram gerados dois novos centros quirais na molécula e, conseqüentemente, foi produzido quatro novos pares de diastereoisômeros do composto **56**, numa proporção de 1:1:1:1. Os sinais do espectro de ^1H -RMN da mistura estavam todos sobrepostos, indicando que os deslocamentos químicos desses estereoisômeros são muito semelhantes. Os estereoisômeros do composto **56** não puderam ser separados e, por causa disso, não tiveram a relação estereoquímica entre eles definida.

Tentativas de efetuar a redução parcial da tripla ligação³⁸ do composto **56** (mistura de diastereoisômeros) utilizando LiAlH_4 não resultaram na formação do produto desejado, mas sim na degradação do material de partida.

Em uma nova tentativa de realizar a redução da tripla ligação do composto **56**, utilizando-se como agente redutor uma solução a 70% de Red-Al® [Bis(2-metoxi-etoxi)-hidreto de alumínio e sódio] em tolueno,³⁹ foi obtido o produto **57** desejado com 73% de rendimento, após purificação em coluna de sílica gel, conforme pode ser visualizado no *esquema 15*.

Esquema 15

O composto **57** também foi obtido na forma de quatro pares de diastereoisômeros, numa proporção de 1:1:1:1, determinada através dos valores das integrais do espectro de ^1H -RMN da mistura. Neste caso, nem todos os sinais apareceram sobrepostos (alguns deles estavam duplicados). Esses estereoisômeros também não puderam ser separados e, por causa disso, também não tiveram a relação stereoquímica entre eles definida.

Para finalizar a rota sintética inicialmente proposta neste trabalho, restava apenas realizar a hidrólise dos grupos protetores do composto **57** obtido.

Sabe-se que o grupo TBDMS é sensível em meio levemente ácido e que o grupo MOM pode ser hidrolisado sob condições ácidas em pH inferiores a 3. Dessa forma, várias tentativas de realizar a clivagem simultânea desses grupos protetores presentes no composto **57** foram realizadas.

De maneira geral, essas reações de clivagem resultaram principalmente na obtenção de dois produtos: o composto **58** decorrente da hidrólise parcial do material de partida **57** e o produto natural **30** de interesse. Em apenas uma das condições reacionais testadas foi formada também um terceiro composto, o

produto **59**, resultante do ataque do solvente usado (metanol) a uma das hidroxilas desprotegidas, conforme mostrado no *esquema 16*.

Esquema 16

Um resumo dos resultados obtidos nas tentativas de realização da hidrólise simultânea dos grupos protetores do composto **57** é mostrado na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1 - Reações de hidrólise dos grupos TBDMS e MOM do composto **57**.

Ácido utilizado	Solvente utilizado	T (°C)	Tempo de reação (h)	Rendimento		
				(58)	(59)	(30)
HCl (2 mol/L)	MeOH	t. a.	22	46%	-	-
PPTS (1eq)	MeOH	50	21	37%	-	22%
PPTS (2eq)	MeOH	50	42	42%	-	37%
PPTS (2eq)*	MeOH	50	48	30%	-	50%
PPTS (2eq)	MeOH	65	21	-	73%	-
PPTS (10eq)	<i>t</i> -BuOH	83	04	-	-	13%
PPTS (10eq)	<i>t</i> -BuOH	83	06	-	-	9%
PPTS (10eq)	<i>t</i> -BuOH	50	48	47%	-	-
PPTS (2eq)*	<i>i</i> -PrOH	50	48	27%	-	53%

* melhores resultados obtidos

Primeiramente, a hidrólise do composto **57** (mistura de diastereoisômeros) foi realizada utilizando 3 gotas de HCl (2 mol/L) dissolvido em metanol^{28,40} (pH=3), que, após 22 horas de reação à temperatura ambiente, forneceu o composto **58**, decorrente da hidrólise parcial dos grupos protetores, com 46% de rendimento, conforme mostrado no *esquema 17*, além de produtos de decomposição. Notou-se que, nessas condições, com o aumento do tempo reacional, como tentativa de hidrolisar o grupo MOM ainda remanescente no composto **58**, ocorreu a decomposição do produto formado. O composto **58** demonstrou ser muito instável, decompondo-se facilmente quando armazenado ou até mesmo quando diluído em solvente deuterado.

Esquema 17

Em seguida, testou-se realizar a reação de hidrólise utilizando um sal ácido mais fraco, o *para*-toluenossulfonato de piridínio (PPTS),^{28,41} que é muito utilizado na hidrólise de éteres presentes em moléculas sensíveis a meio fortemente ácido.

Na primeira tentativa de hidrólise do composto **57** utilizou-se 1 equivalente de PPTS^{40,41} dissolvido em metanol. A reação foi iniciada a temperatura ambiente, mas, decorridas algumas horas, como a hidrólise não estava se processando, a temperatura reacional foi aumentada para 50°C e, após 21 horas de reação, obteve-se o produto natural **30** desejado, com rendimento de 22%, juntamente com cerca de 37% do composto **58**. Os dois produtos obtidos foram separados e purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (1:1).

Essa reação foi repetida, utilizando 2 equivalentes de PPTS e variando o tempo reacional (mantendo a temperatura a 50°C). Após 42 horas de reação, nessas condições reacionais, obteve-se o composto **58** com 42% de rendimento e o produto natural **30** com 37% de rendimento. Após com 48 horas de reação, mantendo-se essas condições reacionais, o rendimento do composto **58** diminuiu de 42% para 30% e o rendimento do produto natural **30** aumentou de 37% para 50%, conforme pode ser visualizado no *esquema 18*. Porém, com o aumento suplementar do tempo reacional (acima de 48 horas), verificou-se, por cromatografia em camada delgada, que ocorria a decomposição dos produtos formados.

Esquema 18

Um novo teste de hidrólise do composto **57** foi realizado utilizando novamente 2 equivalentes de PPTS e metanol como solvente, mas, como tentativa de se diminuir o tempo de reação e melhorar o rendimento do produto **30**, a temperatura da mistura reacional foi aumentada de 50°C para 65°C (temperatura de refluxo do metanol). Porém, após 21 horas de reação nessas novas condições, ocorreu a formação do composto **59**, com rendimento de 73%, originário da adição do solvente em uma das hidroxilas, conforme mostrado no *esquema 19*. O composto **59** foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (2:8).

Esquema 19

Pelo espectro de ^1H -RMN da mistura dos quatro pares de diastereoisômeros do composto **59** formados, verificou-se que os sinais dos deslocamentos químicos estavam duplicados e pôde-se determinar que a proporção entre eles é de 1:1:1:1.

Para fins analíticos, uma pequena quantidade dos dois pares de diastereoisômeros do composto **59** foi separada por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (2:8). Ambos estereoisômeros permaneceram na forma de óleo amarelo claro.

Através da técnica de NOE-diff, pôde-se verificar que a estereoquímica relativa entre as duas hidroxilas vizinhas no composto **59a** (*3S*, *5R*, *6S*) é *cis*, enquanto que no composto **59b** (*3S*, *5R*, *6R*) é *trans*, conforme pode ser visualizado na *figura 6*. Isso demonstra claramente que o centro assimétrico do carbono metoxilado não interfere significativamente no deslocamento químico desses diastereoisômeros.

Figura 6

Uma nova tentativa de hidrólise do composto **57** foi realizada, utilizando dessa vez um solvente mais impedido estericamente e que não fosse capaz de se

adicionar a nenhuma das hidroxilas. Dessa forma, o *tert*-butanol foi testado inicialmente como solvente, utilizando-se nessa reação 10 equivalentes de PPTS⁴² e, após 4 horas de reação à 83°C (temperatura de refluxo do *t*-BuOH), obteve-se o produto natural **30**, porém, com um rendimento de apenas 13%, além de produtos de decomposição. Notou-se que após 6 horas de reação, nessas mesmas condições reacionais, começou a ocorrer decomposição do produto natural **30** formado (o rendimento caiu de 13% para 9%), o que demonstra que o produto natural **30** de interesse não resiste a temperaturas elevadas.

Essa reação foi então repetida, utilizando *t*-BuOH como solvente e 10 equivalentes de PPTS, mas a temperatura reacional foi mantida a 50°C. Neste caso, após 48 horas de reação, ocorreu apenas a formação do composto **58**, decorrente da hidrólise parcial dos grupos protetores, com 47% de rendimento.

Diante desses resultados, testou-se um terceiro e último solvente para a reação de hidrólise do composto **57**, nas mesmas condições reacionais do melhor resultado obtido até então. Nessa reação utilizou-se o isopropanol como solvente, 2 equivalentes de PPTS e manteve-se a temperatura reacional a 50°C. Depois de 48 horas nessas condições, o produto natural **30** foi obtido com 53% de rendimento, juntamente com o composto **58** que foi também obtido com rendimento de 27%, conforme mostrado no *esquema 20*.

Esquema 20

Essa última reação de hidrólise testada (2 eq. de PPTS, *i*-PrOH, 50°C) produziu o melhor resultado dentre todas as reações realizadas (cf. resultados mostrados na tabela 1 da página 30), embora o rendimento do produto natural **30**

tenha sido bastante próximo do resultado da reação realizada com 2 eq. de PPTS, MeOH, 50°C.

Como o produto natural **30** obtido encontra-se na forma de quatro pares de diastereoisômeros, a análise de seus espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram bastante dificultadas devido a sobreposição dos sinais. Porém, pela análise do espectro de ^1H -RMN da mistura pôde-se determinar que a proporção entre esses diastereoisômeros é de 1:1:1:1.

Para fins analíticos, uma pequena quantidade de dois pares dos diastereoisômeros do produto natural **30** foi separada por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (2:8). Ambos estereoisômeros permaneceram na forma de óleo incolor.

Através do experimento de diferença de NOE, pôde-se verificar que a estereoquímica relativa entre as duas hidroxilas vizinhas no composto **30a** (*3S*, *5R*, *6S*) é *cis*, enquanto que no composto **30b** (*3S*, *5R*, *6R*) é *trans*; conforme pode ser visualizado na *figura 7*. Neste caso, também se pôde verificar que o centro assimétrico referente ao carbono da cadeia lateral não influenciou no deslocamento químico desses diastereoisômeros.

Figura 7

Em resumo, a rota sintética proposta inicialmente no *esquema 2* (*página 14*) pôde ser concretizada com sucesso com algumas modificações. Devido aos problemas encontrados durante a realização da reação de oxidação da dupla ligação dos compostos **41,47-49** e também na reação de adição dos derivados de 3-butin-2-ol (**54**) à carbonila do composto **50**, tornou-se necessário incluir uma nova etapa de desproteção do acetato **50** e uma nova etapa de proteção das hidroxilas do

diol **51a** utilizando o MOMCl, conforme pode ser visualizado no *esquema 21* que resume todas as reações realizadas. As novas reações acrescentadas nessa nova estratégia sintética, apesar de haver aumentado o número de etapas reacionais, forneceram bons resultados.

A reação final de hidrólise do composto **57** também se mostrou um pouco problemática. Foram testados dois reagentes (HCl e PPTS) que são muito usados em reações de hidrólise do grupo protetor MOM e também foram utilizados diferentes solventes e temperaturas reacionais, na tentativa de melhorar o rendimento do produto natural **30**. O melhor resultado na reação de hidrólise do composto **57** foi obtido com o uso de 2 equivalentes de PPTS, isopropanol como solvente e 50°C de temperatura reacional que, após 48 horas, produziu um rendimento de 53% do produto natural **30** de interesse.

Como resultado global, o produto natural Aripuanin (**30**) foi obtido em sua forma racêmica a partir da isoforona comercial (**34**), com um rendimento total de 4,8% após 9 etapas sintéticas, o que pode ser considerado satisfatório, tendo em vista que essa é a primeira síntese realizada desse produto natural.

Esquema 21

4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste trabalho, demonstraram a viabilidade da rota sintética proposta inicialmente. O produto natural **30** desejado foi obtido, em sua forma racêmica, a partir da isoforona (**34**) comercial, com um rendimento total de 4,8%, após nove etapas sintéticas.

A realização dessa primeira síntese total do Aripuanin (**30**), baseou-se em reações tradicionais de relativa simplicidade, como as reações de redução, oxidação, proteção de grupos funcionais, dentre outras.

Nesta síntese em especial, a utilização dos grupos protetores foi muito importante para que a reação de oxidação da dupla ligação do composto **49** com KMnO_4 e a adição do acetileto metálico à carbonila do composto **53** fossem realizadas com sucesso. Embora os grupos protetores utilizados, MOM e TBDMS, geralmente sejam de fácil hidrólise, no caso do composto **57** esses grupos não puderam ser facilmente removidos, o que demonstra a dificuldade de se trabalhar com compostos polifuncionais e também a importância da escolha apropriada e do uso de grupos protetores em síntese orgânica.

Os rendimentos isolados de cada intermediário reacional tiveram valores bastante significativos, variando de 72% a 90%. Entretanto, na reação final de hidrólise dos grupos protetores do composto **57** obteve-se um rendimento de apenas 53%.

No decorrer do desenvolvimento da parte experimental, foi necessário separar os dois diastereoisômeros da hidroxí-cetona **51** para possibilitar uma adequada análise espectroscópica dos compostos obtidos. A partir dessa etapa, optou-se por seguir a rota sintética utilizando apenas um desses diastereoisômeros a fim de facilitar as análises espectroscópicas dos produtos obtidos nas reações subsequentes.

O produto natural final e seus principais intermediários sintéticos deverão ser submetidos a ensaios biológicos, a serem realizados por pesquisadores da FCFRP-USP.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Nesta seção, os compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (^1H -RMN) foram registrados a 400 MHz e a 500 MHz em um espectrômetro Bruker DRX-400 e Bruker DRX-500, respectivamente.

Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s= singlete, sl= singlete largo, d= dubleto, t= tripleto, q= quadrupeto, quin= quintupeto, dd= duplo dubleto, dt= duplo tripleto, ddd= duplo duplo dubleto, ddt= duplo duplo tripleto, ddq= duplo duplo quadrupeto, dddd= duplo duplo duplo dubleto, qd = quadruplo dubleto, qdd= quaduplo duplo dubleto, m= multipeto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Os espectros de ressonância magnética de carbono-13 (^{13}C -RMN) foram registrados a 100 MHz e a 125 MHz em um espectrômetro Bruker Avance DRX-400 e Bruker Avance DRX-500, respectivamente, e foram traçados de acordo com a conveniência, utilizando-se as seguintes técnicas:

$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ - Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio;

DEPT - *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*.

Os experimentos de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) e $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (HMQC) e o experimento de NOE-diff foram obtidos no espectrômetro Bruker DRX-500.

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer Spectrum RX IFTIR System, em celas de KBr para líquidos (filme) ou em pastilhas de KBr para sólidos.

Os espectros de massas (EM) de baixa resolução *não* puderam ser obtidos devido a problemas técnicos no espectrômetro HP GC/MS SYSTEM 5988-A do Departamento de Química da FFCLRP-USP, que permaneceu indisponível para análises durante um longo tempo.

Os pontos de fusão foram determinados em uma placa de aquecimento Kofler com um termômetro não aferido, instalada em um microscópico modelo Bristoline.

Para a realização de destilação horizontal, empregou-se um aparelho de destilação evaporativa horizontal Kugelrohrfen, marca Büchi modelo GKR-50.

As temperaturas registradas referem-se a temperatura do forno.

Para concentrar as soluções foram utilizados evaporadores rotatórios do tipo Buchler e Büchi, operando sob pressão reduzida de aproximadamente 30 mmHg.

As cromatografias em camada delgada (ccd) foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel 60 da Merck®. Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.⁴³

5.1. Índice de Compostos e Reações Descritas

1) 3,5,5-Trimetil-3-ciclo-hexen-1-ona (35)

2) 3,5,5-Trimetil-3-ciclo-hexen-1-ol (36)

3) *terc*-Butil-dimetil-(3,3,5-trimetil-ciclo-hexiloxi)-silano (41)

4) (3,5,5-Trimetil-ciclo-hex-3-eniloximetil)-benzeno (47)

5) 5-Metoximetoxi-1,3,3-trimetil-ciclo-hexeno (48) **6) Acetato de 3,5,5-trimetil-ciclo-hex-3-enil (49)** **7) Acetato de 3-hidroxi-3,5,5-trimetil-4-oxo-ciclo-hexil (50a e 50b)** **8) 2,4-Di-hidroxi-2,6,6-trimetil-ciclo-hexanona (51a e 51b)**

9) 2-Hidroxi-4-metoximetoxi-2,6,6-trimetil-ciclo-hexanona (52) e 2,4-bis-metoxi-metoxi-2,6,6-trimetil-ciclo-hexanona (53)

10) *tert*-Butil-dimetil-(1-metil-prop-2-iniloxi)-silano (55)

11) 1-[3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-but-1-inil]-2,4-bis-metoximetoxi-2,6,6-trimetil-ciclo-hexanol (56)

12) 1-[3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-but-1-enil]-2,4-bis-metoximetoxi-2,6,6-trimetil-ciclo-hexanol (57)

13) 2-(3-Hidroxi-but-1-enil)-5-metoximetoxi-1,3,3-trimetil-ciclo-hexano-1,2-diol (58)

14) 1-(3-Hidroxi-but-1-enil)-2,6,6-trimetil-ciclo-hexano-1,2,4-triol (30a e 30b)

15) 1-(3-Metoxi-but-1-enil)-2,6,6-trimetil-ciclo-hexano-1,2,4-triol (59a e 59b)

5.2. Procedimento Experimental

1) Preparação do 3,5,5-trimetil-3-ciclo-hexen-1-ona (35):

Em um balão de 250 mL de 3 bocas, provido de agitação magnética, condensador de refluxo, funil de adição e tubo para entrada de gás, mantido sob atmosfera inerte, adicionou-se magnésio metálico (2,0631 g; 84,9 mmol) e um cristal de iodo. Em seguida, o sistema foi aquecido com um secador até sublimar o iodo.

Adicionou-se 25 mL de éter etílico anidro e borbulhou-se o CH_3Br . A velocidade de borbulhamento foi controlada para manter um refluxo brando do solvente. Com o passar do tempo, a mistura reacional adquiriu uma coloração escura. Após o consumo de todo o magnésio, foram adicionados mais 60 mL de éter etílico anidro e o tubo de entrada de gás foi retirado.

A mistura foi resfriada à 0°C e adicionou-se FeCl_3 (0,3175 g; 1,96 mmol) dissolvido em 3 mL éter etílico anidro. Adicionou-se, lentamente, a isoforona (**34**) (9,0113 g; 65,3 mmol) dissolvida em 15 mL éter etílico anidro, mantendo-se a mistura reacional abaixo de 10°C . Terminada a adição, deixou-se a mistura reacional sob refluxo durante uma hora.

Depois disso, resfriou-se a mistura reacional à 0°C e adicionou-se uma mistura de ácido acético glacial (5 mL) e gelo moído (50 g), formando um sólido que dificultou a agitação. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com éter etílico. Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução saturada de NaHCO_3 , água, solução saturada de NaCl e secados com MgSO_4 anidro.

Após a evaporação do solvente, o resíduo foi destilado sob pressão reduzida (temperatura 48°C, pressão 1 mmHg), resultando num óleo amarelo claro, com rendimento de 72%, que foi caracterizado como sendo o composto **35** desejado.

Rendimento: 6,4879 g (47,0 mmol; 72%)

Dados espectroscópicos do composto 35:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5,50 (1H, s); 2,72 (2H, s); 2,32 (2H, s); 1,71 (3H, s); 1,04 (6H, s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 212,1 (C=O); 133,6 (=CH); 130,1 (C); 53,8 (CH₂); 44,2 (CH₂); 36,9 (C); 30,1 (2 CH₃); 23,0 (CH₃).

2) Preparação do 3,5,5-trimetil-3-ciclo-hexen-1-ol (36):

Em um balão de 250 mL de 3 bocas, provido de agitação magnética, funil de adição e condensador de refluxo, mantido sob atmosfera inerte, adicionou-se hidreto de lítio e alumínio (1,4094 g; 37,1 mmol) e 75 mL de éter etílico anidro.

O sistema reacional foi resfriado à 0°C e adicionou-se lentamente o composto **35** (5,6911 g; 41,2 mmol), dissolvido em 15 mL de éter etílico anidro. Após a adição, agitou-se a mistura reacional durante 30 minutos a temperatura ambiente e deixou-se sob refluxo durante 3 horas.

Em seguida, a mistura reacional foi resfriada à 0°C e adicionou-se na sequência, água gelada (1,5 mL), solução de NaOH a 15% (1,5 mL) e novamente água (4,5 mL). Filtrou-se o sólido branco formado, o qual foi lavado várias vezes com éter etílico. As soluções etéreas foram juntadas, secadas com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

O resíduo foi purificado por destilação horizontal a 50°C (2 mmHg), obtendo-se um óleo incolor, com rendimento de 80%, o qual foi caracterizado como sendo o composto **36** desejado.

Rendimento: 4,6174 g (32,98 mmol; 80%)

Dados espectroscópicos do composto 36:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5,10 (1H, s); 4,00 (1H, dddd, $J_1 = 11,9$ Hz, $J_2 = 9,3$ Hz, $J_3 = 5,6$ Hz, $J_4 = 3,5$); 2,22 (1H, dd, $J_1 = 16,4$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz); 1,87 (1H, ddq, $J_1 = 16,4$ Hz, $J_2 = 9,3$ Hz, $J_3 = 1,3$ Hz); 1,72 (1H, ddt, $J_1 = 11,9$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz, $J_3 = 1,3$ Hz); 1,65 (3H, s); 1,52 (OH, sl); 1,32 (1H, t, $J = 11,9$ Hz); 1,00 (3H, s); 0,98 (3H, s).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 131,5 (=CH); 128,5 (=C); 65,5 (CH-OH); 45,9 (CH_2); 39,6 (CH_2); 33,9 (C); 31,4 (CH_3); 29,5 (CH_3); 23,2 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 3338 (OH); 1669 (C=C); 1360 (OH); 1050 (C-O); 835 (C-H) dupla ligação.

3) Preparação do *tert*-butil-dimetil-(3,3,5-trimetil-ciclo-hexiloxi)-silila (41):

Em um balão de 50 mL de 3 bocas, equipado com condensador de refluxo, sob atmosfera inerte, adicionou-se hidreto de sódio (0,2610 g; 10,9 mmol), o qual foi lavado duas vezes com *n*-hexano anidro para eliminar o óleo mineral.

Adicionou-se 10 mL de THF anidro e uma solução do composto **36** (0,1930 g; 1,38 mmol) em 2 mL de THF anidro. Aqueceu-se a mistura reacional sob refluxo durante 3 horas.

Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e adicionou-se 0,2261 g (1,50 mmol) de TBDMSCl (cloreto de *tert*-butildimetilsilila) dissolvido em 2 mL de THF anidro. Aqueceu-se novamente a mistura sob refluxo por mais 21 horas e, depois disso, resfriou-se a mistura reacional com banho de gelo e adicionou-se gelo picado à solução até que não ocorresse mais evolução de gás.

As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter etílico. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com água, com solução saturada de NaCl e secados com MgSO₄ anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (9:1). Obteve-se um óleo amarelo claro com 71% de rendimento, o qual foi caracterizado como sendo o composto **41** desejado.

Rendimento: 0,2485 g (0,98 mmol; 71%).

Dados espectroscópicos do composto 41:

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 5,03 (1H, s); 3,92 (1H, dddd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 9,3$ Hz, $J_3 = 5,5$ Hz, $J_4 = 3,6$ Hz); 2,04 (1H, dd, $J_1 = 16,6$ Hz; $J_2 = 5,5$ Hz); 1,87 (1H, ddq, $J_1 = 16,6$ Hz, $J_2 = 9,3$ Hz, $J_3 = 1,3$ Hz); 1,61 (3H, s); 1,58 (1H, ddt, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, $J_3 = 1,3$ Hz); 1,32 (1H, t, $J = 12,0$ Hz); 0,97 (3H, s); 0,95 (3H, s); 0,88 (9H, s); 0,06 (6H, s).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 131,4 (=CH); 128,8 (=C); 66,6 (CH-O); 46,4 (CH_2); 40,2 (CH_2); 33,9 (C); 31,4 (CH_3); 29,5 (CH_3); 25,8 (3 CH_3); 23,3 (CH_3); 18,1 (C); -4,6 (2 $\text{CH}_3\text{-Si}$).

IV (cm^{-1}): 1675 (C=C); 1256 (Si- CH_3); 1082 (Si-C-O) _{sim}; 835 (C-H) dupla ligação.

4) Preparação do (3,5,5-trimetil-ciclo-hex-3-eniloximetil)-benzeno (47):

Em um balão de 25 mL com 3 bocas, equipado com condensador de refluxo e sob atmosfera inerte, adicionou-se hidreto de sódio (0,1210 g; 5,04 mmol), o qual foi lavado duas vezes com *n*-hexano anidro para retirar o óleo mineral.

Adicionou-se 8 mL de THF anidro e uma solução do composto **36** (0,1536 g; 1,09 mmol) em 1,5 mL de THF anidro. Aqueceu-se a mistura reacional sob refluxo durante 4 horas.

Em seguida, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se o 0,17 mL (0,1899 g; 1,50 mmol) de BnCl (cloreto de benzila). Aqueceu-se novamente a mistura sob refluxo por mais 21 horas e, depois disso, resfriou-se a mistura reacional com um banho de gelo e adicionou-se gelo picado à solução até que não ocorresse mais evolução de gás.

As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter etílico. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com água, solução saturada de NaCl e secados com MgSO₄ anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (9:1).

Obteve-se um óleo incolor com 65% de rendimento, o qual foi caracterizado como sendo o composto **47** desejado.

Rendimento: 0,1893 g (0,71 mmol; 65%).

Dados espectroscópicos do composto 47:

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,36 (5H_{arom} , m); 5,10 (1H, s); 4,58 (2H, s); 3,73 (1H, dddd, $J_1=11,9$ Hz, $J_2=9,4$ Hz, $J_3=5,6$ Hz, $J_4=3,3$ Hz); 2,27 (1H, dd, $J_1=16,4$ Hz, $J_2=5,6$ Hz); 1,96 (1H, ddq, $J_1=16,4$ Hz, $J_2=9,4$ Hz, $J_3=1,5$ Hz); 1,84 (1H, ddt, $J_1=11,9$ Hz, $J_2=3,3$ Hz, $J_3=1,5$ Hz); 1,64 (3H, s); 1,36 (1H, t, $J=11,9$ Hz); 1,01 (3H, s); 0,95 (3H, s).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 139,4 (C)_{arom}; 132,1 (=CH); 129,1 (=C); 128,7 (2 CH)_{arom}; 128,0 (2 CH)_{arom}; 127,8 (CH)_{arom}; 73,5 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 70,4 (CH-O); 42,9 (CH_2); 37,3 (CH_2); 34,2 (C); 31,8 (CH_3); 29,9 (CH_3); 23,8 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 1496 (C=C)_{arom}; 1099 (C-O-C)_{assim}; 1072 (C-O-C)_{sim}; 734 (C-H)_{arom}; 696 (C-H)_{arom}.

5) Preparação do 5-metoximetoxi-1,3,3-trimetil-ciclo-hexeno (48):

Em um balão de 15 mL de 2 bocas, mantido sob atmosfera inerte, adicionou-se 0,2042 g (1,46 mmol) do composto **36** e 2 mL de CH₂Cl₂ anidro. Resfriou-se a 0°C, adicionou-se 0,35 mL (0,2585 g; 2,0 mmol) de DPEA (N,N diisopropiletilamina) e, em seguida, adicionou-se lentamente 0,12 mL (0,1288 g; 1,6 mmol) de MOMCl (clorometil-metil-éter). Manteve-se a mistura reacional sob agitação a temperatura ambiente durante 2 horas.

Passado esse tempo, adicionou-se à mistura reacional uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e separou-se as fases. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂, lavada com solução aquosa a 10% de CuSO₄, água e, por último, com uma solução saturada de NaCl. Combinaram-se os extratos orgânicos, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida.

O resíduo foi purificado por destilação horizontal à 60°C sob pressão reduzida (2 mmHg), obtendo-se um óleo incolor, com rendimento de 91%, o qual foi caracterizado como sendo o composto **48** desejado.

Rendimento: 0,2442 g (1,33 mmol; 91%).

Dados espectroscópicos do composto 48:

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 5,10 (1H, s); 4,73 (1H, d, $J = 6,8$ Hz); 4,70 (1H, d, $J = 6,8$ Hz); 3,88 (1H, dddd, $J_1 = 12,1$ Hz, $J_2 = 9,5$ Hz, $J_3 = 5,6$ Hz, $J_4 = 3,5$ Hz); 3,39 (3H, s); 2,24 (1H, dd, $J_1 = 16,4$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz), 1,93 (1H, ddq, $J_1 = 16,4$ Hz, $J_2 = 9,5$ Hz, $J_3 = 1,3$ Hz); 1,76 (1H, ddt, $J_1 = 12,1$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz, $J_3 = 1,3$ Hz); 1,64 (3H, s); 1,35 (1H, t, $J = 12,1$ Hz); 1,00 (3H, s); 0,98 (3H, s).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 131,7 (=CH); 128,7 (=C); 94,9 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 71,7 (CH-O); 55,2 ($\text{CH}_3\text{-O}$); 43,2 (CH_2); 37,3 (CH_2); 33,8 (C); 31,4 (CH_3); 29,5 (CH_3); 23,3 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 1675 ($\text{C}=\text{C}$); 1104 (C-O-C) _{assim}; 1048 (C-O-C) _{sim}; 917 (C-H) _{dupla ligação}.

6) Preparação do acetato de 3,5,5-trimetil-ciclo-hex-3-enil (49):

Em um balão de 25 mL de 2 bocas, mantido sob atmosfera inerte, adicionou-se o composto **36** (1,0015 g; 7,15 mmol), 2,0 mL de CH_2Cl_2 anidro, 1,2 mL (0,8640 g; 8,54 mmol) de Et_3N (triethylamina), 0,8 mL (0,8640 g; 8,46 mmol) de anidrido acético (Ac_2O) e quantidades catalíticas (0,0872 g; 0,71 mmol) de DMAP (4-N,N-dimetilaminopiridina).

Agitou-se a mistura reacional a temperatura ambiente durante 3 horas. Após esse período, adicionou-se éter etílico, lavou-se com uma solução de HCl 2 mol/L, com solução saturada de NaHCO_3 e secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (9:1), obtendo-se um óleo incolor com 90% de rendimento, o qual foi caracterizado como sendo o composto **49** desejado.

Rendimento: 1,1773 g (6,47 mmol; 90%).

Dados espectroscópicos do composto 49:

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 5,12 (1H, s); 5,07 (1H, dddd, $J_1 = 11,9$ Hz, $J_2 = 9,1$ Hz; $J_3 = 5,8$ Hz, $J_4 = 3,8$ Hz); 2,28 (1H, dd, $J_1 = 16,4$ Hz, $J_2 = 5,8$ Hz); 2,04 (3H, s); 1,93 (1H, ddq, $J_1 = 16,4$ Hz, $J_2 = 9,1$ Hz, $J_3 = 1,3$ Hz); 1,72 (1H, ddt, $J_1 = 11,9$ Hz, $J_2 = 3,8$ Hz, $J_3 = 1,3$ Hz); 1,64 (3H, s); 1,44 (1H, t, $J = 11,9$ Hz); 1,01 (6H, s).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 170,8 (C=O); 131,7 (=CH); 128,2 (=C); 69,4 (CH-O); 41,8 (CH_2); 35,8 (CH_2); 33,7 (CH_3); 31,1 (CH_3); 29,4 (C); 23,2 (CH_3); 21,4 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 1733 (C=O); 1240 (C-C-(=O)-O) *assim*; 1034 (C-H) *dupla ligação*.

7) Preparação do acetato de 3-hidroxi-3,5,5-trimetil-4-oxo-ciclo-hexil (50a e 50b):

Em um balão de 250 mL, provido de agitação magnética, foi adicionado o composto **49** (0,2146 g; 1,17 mmol), 110 mL de água e MgSO_4 (0,5275 g; 4,38 mmol) para manter o pH neutro. Resfriou-se a mistura reacional a 0°C e adicionou-se lentamente uma solução de KMnO_4 (0,2242 g; 1,42 mmol) em água (70 mL), mantendo-se a temperatura abaixo de 6°C .

Depois de 15 horas de reação a temperatura ambiente, filtrou-se o MnO_2 formado e extraiu-se a fase aquosa com éter etílico. A solução etérea resultante foi secada com MgSO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida.

O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (1:1). Obteve-se um óleo incolor com 83% de rendimento, o qual foi caracterizado como sendo o composto **50** desejado.

Como o composto **50** obtido possui dois centros assimétricos, formou-se quatro diastereoisômeros do composto **50**, o que dificultou as análises espectroscópicas. Os sinais dos deslocamentos químicos presentes no espectro de ^1H -RMN da mistura estavam todos duplicados. Através da integral relativa dos sinais pôde-se determinar que a proporção entre os dois diastereoisômeros **50a** (3*S*, 5*R*) e **50b** (3*S*, 5*S*) é de 1:1, sendo os outros dois diastereoisômeros os seus respectivos enantiômeros.

Por causa disso, estes diastereoisômeros **50a** (3*S*, 5*R*) e **50b** (3*S*, 5*S*) foram separados por HPLC, utilizando como fase móvel uma mistura de *n*-hexano:isopropanol (95:5) em uma coluna Shimadzu Shim-pack CLC-CN(M).

Após a separação, o esteroisômero **50a (3S, 5R)** cristalizou na forma de um sólido branco cristalino com PF=52-53°C, enquanto que o esteroisômero **50b (3S, 5S)** permaneceu na forma de um óleo incolor.

A estereoquímica relativa entre esses dois compostos foi, determinada com uso da técnica de NOE-diff, sendo que a relação entre os grupos substituintes acetila e hidroxila no composto **50a (3S, 5R)** é *trans*, enquanto que no composto **50b (3S, 5S)** é *cis*.

Rendimento: 0,2096 g (0,98 mmol; 83%).

Dados espectroscópicos do diasteroisômero 50a (3S, 5R):

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,26 (1H, ddt, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 6,6$ Hz, $J_3 = 4,8$ Hz); 2,22 (1H, ddd, $J_1 = 14,4$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz); 2,11-2,05 (2H, m); 2,01 (3H, s); 1,86 (1H, dd, $J_1 = 13,9$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz); 1,38 (3H, s); 1,21 (3H, s); 1,17 (3H, s).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 215,8 (C=O)_{cet}; 170,3 (C=O)_{éster}; 74,5 (C-OH); 66,7 (CH-O); 43,1 (CH₂); 43,1 (CH₂); 43,1 (C); 27,6 (CH₃); 27,5 (CH₃); 27,4 (CH₃); 21,3 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 3447 (OH); 1745 (C=O)_{éster}; 1718 (C=O)_{cetona}; 1368 (OH); 1247 (C-C(=O)-O)_{assim}; 1167 (O-C-C)_{assim}; 1030 (C-O)_{álcool}.

Dados espectroscópicos do diasteroisômero 50b (3S, 5S):

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,27 (1H, tt, $J_1 = 11,6$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz); 2,43 (1H, ddd, $J_1 = 12,3$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz, $J_3 = 3,3$ Hz); 2,12 (1H, ddd, $J_1 = 13,1$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz, $J_3 = 3,3$ Hz); 2,07 (3H, s); 1,89 (1H, dd, $J_1 = 12,3$ Hz, $J_2 = 11,6$ Hz); 1,74 (1H, dd, $J_1 = 13,1$ Hz, $J_2 = 11,6$ Hz); 1,47 (3H, s); 1,29 (3H, s); 1,19 (3H, s).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 217,2 (C=O)_{cetona}; 170,8 (C=O)_{éster}; 75,1 (C-OH); 66,5 (CH-O); 45,0 (CH₂); 44,9 (CH₂); 43,3 (C); 28,7 (CH₃); 27,8 (CH₃); 26,8 (CH₃); 21,6 (CH₃).

IV (cm^{-1}): 3488 (OH); 1740 (C=O)_{éster}; 1703 (C=O)_{cetona}; 1368 (OH); 1250 (C-C(=O)-O)_{assim}; 1163 (O-C-C)_{assim}; 1031 (C-O)_{álcool}.

8) Preparação do 2,4-dihidroxi-2,6,6-trimetil-ciclo-hexanona (51a e 51b):

Em um balão de 15 mL, munido de agitação magnética, foi adicionado 0,6046 g (2,83 mmol) do composto **50** (mistura de diastereoisômeros), 4 mL de metanol e 4 mL de solução aquosa a 10% de K_2CO_3 . Agitou-se a mistura reacional a temperatura ambiente durante 30 minutos e, em seguida, o metanol foi evaporado sob pressão reduzida. Extraíu-se a fase aquosa com éter etílico, lavou-se com água, com solução saturada de NaCl, filtrou-se e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida.

O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (1:9), obtendo-se um óleo incolor, com 90% de rendimento, que foi caracterizado como sendo o composto **51** de interesse.

Como o composto **51** também existe na forma de quatro diastereoisômeros, houve uma certa dificuldade nas análises espectroscópicas. Os sinais do espectro de 1H -RMN da mistura estavam todos duplicados e pôde-se determinar que a proporção entre os diastereoisômeros **51a** (3*S*, 5*R*) e **51b** (3*S*, 5*S*) manteve-se em 1:1, sendo os outros dois diastereoisômeros os seus respectivos enantiômeros.

Os diastereoisômeros **51a** (3*S*, 5*R*) e **51b** (3*S*, 5*S*) gerados foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (1:1). O estereoisômero **51a** (3*S*, 5*R*) cristalizou na forma de sólido branco cristalino com PF = 86-87°C e o estereoisômero **51b** (3*S*, 5*S*) também se cristalizou na forma de sólido branco cristalino com PF = 63-64°C.

Através da técnica de NOE-diff, pôde-se verificar que a estereoquímica relativa entre as duas hidroxilas no composto **51a (3S, 5R)** é *trans*, enquanto que no composto **51b (3S, 5S)** é *cis*.

Rendimento: 0,4373 g (2,54 mmol; 90%).

Dados espectroscópicos do diastereoisômero 51a (3S, 5R):

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 4,38 (1H, ddt, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, $J_3 = 4,7$ Hz); 2,28 (1H, ddd, $J_1 = 14,0$ Hz, $J_2 = 4,7$ Hz, $J_3 = 2,3$ Hz); 2,01 (1H, ddd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 4,7$ Hz, $J_3 = 2,3$ Hz); 1,96 (1H, dd, $J_1 = 14,0$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz); 1,84 (1H, dd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 9,1$ Hz); 1,64 (OH, sl); 1,44 (3H, s); 1,27 (3H, s); 1,24 (3H, s).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 216,5 (C=O); 75,1 (C-OH); 63,8 (CH-OH); 47,5 (CH₂); 47,4 (CH₂); 43,6 (C); 28,2 (CH₃); 28,1 (CH₃); 27,8 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 3393 (OH); 1708 (C=O); 1374 (OH); 1044 (C-O) álcool.

Dados espectroscópicos do diastereoisômero 51b (3S, 5S):

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 4,26 (1H, tt, $J_1 = 10,6$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz); 2,62 (OH, sl); 2,40 (1H, ddd, $J_1 = 12,6$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz, $J_3 = 3,3$ Hz); 2,08 (1H, ddd, $J_1 = 13,1$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz, $J_3 = 3,3$ Hz); 1,87 (1H, dd, $J_1 = 12,6$ Hz, $J_2 = 10,6$ Hz); 1,72 (1H, dd, $J_1 = 13,1$ Hz, $J_2 = 10,6$ Hz); 1,42 (3H, s); 1,25 (3H, s); 1,20 (3H, s).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 217,3 (C=O); 74,8 (C-OH); 63,9 (CH-OH); 48,6 (CH₂); 48,1 (CH₂); 42,9 (C); 28,3 (CH₃); 27,6 (CH₃); 26,8 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 3391 (OH); 1705 (C=O); 1367 (OH); 1049 (C-O) álcool.

9) Preparação do 2-hidroxi-4-metoximetoxi-2,6,6-trimetil-ciclo-hexanona (52) e 2,4-bis-metoximetoxi-2,6,6-trimetil-ciclo-hexanona (53):

Em um balão de 25 mL de 2 bocas, equipado com agitação magnética e mantido sob atmosfera inerte, foi adicionado 0,1247 g (0,72 mmol) do composto **51a** dissolvido em 2 mL de CH_2Cl_2 anidro, 0,38 mL (0,2792 g; 2,16 mmol) de DPEA (N,N-diisopropiletilamina) e, em seguida, adicionou-se lentamente 0,22 mL (0,2318 g; 2,88 mmol) de MOMCl (clorometil-metil-éter). Deixou-se a mistura reacional sob agitação durante 4 horas a temperatura ambiente.

Passado esse tempo, adicionou-se solução aquosa saturada de NaHCO_3 e separaram-se as fases. Extraíu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 , lavou-se o extrato orgânico com água destilada, solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida.

Os compostos **52** e **53** obtidos foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (8:2). Ambos foram obtidos na forma de óleo incolor, o composto **52** com 20% de rendimento e o composto **53** com 75% de rendimento.

Rendimento (composto 52): 0,0313 g (0,14 mmol; 20%).

Rendimento (composto 53): 0,1414 g (0,54 mmol; 75%).

Rendimento total: 95%

Dados espectroscópicos do composto 52:

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 4,70 (2H, s); 4,18 (1H, ddt, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 7,1$ Hz, $J_3 = 4,8$ Hz); 3,40 (3H, s); 2,77 (OH, sl); 2,24 (1H, ddd, $J_1 = 14,2$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, $J_3 = 1,8$ Hz); 2,04 (1H, dd, $J_1 = 14,2$ Hz, $J_2 = 7,1$ Hz); 2,01 (1H, ddd, $J_1 = 13,9$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, $J_3 = 1,8$ Hz); 1,88 (1H, dd, $J_1 = 13,9$ Hz, $J_2 = 8,3$ Hz); 1,43 (3H, s); 1,25 (3H, s); 1,23 (3H, s).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 216,7 (C=O); 94,9 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 74,7 (C-OH); 68,8 (CH-O); 55,4 (CH_3); 44,3 (CH_2); 44,0 (CH_2); 43,1 (C); 27,8 (CH_3); 27,7 (CH_3); 27,5 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 3423 (OH); 1709 (C=O); 1374 (OH); 1103 (C-O-C)_{assim}; 1042 (C-O-C)_{sim}.

Dados espectroscópicos do composto 53:

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 4,72 (1H, d, $J_1 = 7,1$ Hz); 4,70 (1H, d, $J_1 = 7,1$ Hz); 4,59 (1H, d, $J_1 = 7,1$ Hz); 4,45 (1H, d, $J_1 = 7,1$ Hz); 4,33 (1H, tt, $J_1 = 11,1$ Hz, $J_2 = 4,3$ Hz); 3,40 (3H, s); 3,36 (3H, s); 2,55 (1H, ddd, $J_1 = 13,9$ Hz, $J_2 = 4,3$ Hz, $J_3 = 3,5$ Hz); 2,10 (1H, ddd, $J_1 = 13,1$ Hz, $J_2 = 4,3$ Hz, $J_3 = 3,5$ Hz); 1,63 (1H, dd, $J_1 = 13,1$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz); 1,62 (1H, dd, $J_1 = 13,9$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz); 1,31 (3H, s); 1,29 (3H, s); 1,11 (3H, s).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 211,4 (C=O); 95,2 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 92,0 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 79,6 (C-O); 68,3 (CH-O); 55,7 ($\text{CH}_3\text{-O}$); 55,3 ($\text{CH}_3\text{-O}$); 46,1 (CH_2); 46,0 (CH_2); 44,0 (C); 27,5 (CH_3); 27,2 (CH_3); 21,6 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 1708 (C=O); 1149 (C-O-C)_{assim}; 1102 (C-O-C)_{assim}; 1044 (C-O-C)_{sim}.

10) Preparação do *tert*-butil-dimetil-(1-metil-prop-2-iniloxi)-silano (55):

Em um balão de 50 mL de 2 bocas, munido de agitação magnética e sob atmosfera de N₂, adicionou-se 0,4254 g (0,47 mL; 6,0 mmol) de 3-buten-2-ol (**54**) dissolvido em 7 mL de THF anidro e 0,4085 g (6,0 mmol) de imidazol dissolvido em 7 mL de THF anidro.

Deixou-se a mistura reacional sob agitação a temperatura ambiente durante 30 minutos. Resfriou-se a mistura reacional a 0°C e, em seguida, adicionou-se 1,0551 g (7,0 mmol) de cloreto de *tert*-butildimetilsilila (TBDMSCl) dissolvido em 7 mL de THF anidro.

A reação foi deixada sob agitação durante 15 horas a temperatura ambiente. Depois disso, adicionou-se água e separaram-se as fases. Extraiu-se a fase aquosa com éter etílico, lavou-se o extrato orgânico com água destilada, solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

O resíduo foi purificado por destilação horizontal (30 mmHg; 50°C), obtendo-se um óleo incolor com rendimento de 92%, que foi caracterizado como sendo o composto **55** desejado.

Rendimento: 1,0212 g (5,5 mmol; 92%).

Dados espectroscópicos do composto 55:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4,50 (1H, qd, *J*₁= 6,6 Hz, *J*₂= 2,0 Hz); 2,36 (1H, d, *J*= 2,0 Hz); 1,41 (3H, d, *J*= 6,6 Hz); 0,89 (9H, s); 0,12 (3H, s); 0,10 (3H, s).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 86,4 (C) tripla; 71,1 (C-H) tripla; 58,7 (CH-O); 25,7 (3 CH_3); 25,3 (CH_3); 18,2 (C); -5,0 (CH_3 -Si); -4,7(CH_3 -Si).

IV (cm^{-1}): 3313 (C) tripla; 1258 (Si- CH_3) sim; 1104 (Si-O-C)_{assim}; 1052 (Si-O-C)_{sim}; 778 (C-H) tripla ligação.

11) Preparação do 1-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-but-1-inil]-2,4-bis-metoxi-metoxi-2,6,6-trimetil-ciclo-hexanol (**56**):

Em um balão de 25 mL de 2 bocas, munido de agitação magnética e sob atmosfera de N₂, adicionou-se 0,3864 g (2,10 mmol) do composto **55** dissolvido em 4 mL de THF anidro. Resfriou-se a solução a -78°C e, em seguida, adicionou-se 1,8 mL (2,34 mmol) de uma solução de *n*-BuLi em *n*-hexano (1,3 mol/L), deixando-se a mistura reacional sob agitação a -78°C durante 40 minutos.

Passado esse tempo, adicionou-se 0,2188 g (0,84 mmol) da cetona **53** dissolvida em 1 mL de THF anidro. A mistura reacional permaneceu sob agitação durante 5 horas nessa mesma temperatura.

Em seguida, adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio, separaram-se as fases e a fase aquosa foi extraída com éter etílico. A fase etérea foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (8:2), produzindo o composto **56** com rendimento de 85%.

Nesta reação de adição foram gerados dois novos centros quirais na molécula e, conseqüentemente, foi produzido quatro novos pares de diastereoisômeros do composto **56**, numa proporção de 1:1:1:1. Os sinais do espectro de ¹H-RMN da mistura estavam todos sobrepostos, indicando que os deslocamentos químicos desses estereoisômeros são muito semelhantes.

Os estereoisômeros do composto **56** não puderam ser separados e, por causa disso, não tiveram a relação estereoquímica entre eles definida.

Rendimento: 0,3163 g (0,71 mmol; 85%).

Dados espectroscópicos da mistura dos diastereoisômeros do composto 56:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4,81 (1H, d, *J*= 7,3 Hz); 4,69 (1H, d, *J*= 7,3 Hz); 4,65 (1H, d, *J*= 6,8 Hz); 4,62 (1H, d, *J*= 6,8 Hz); 4,54 (1H, q, *J*= 6,6 Hz); 4,53 (1H, q, *J*= 6,6 Hz); 3,91 (1H, tt, *J*₁= 11,1 Hz, *J*₂= 4,3 Hz); 3,39 (3H, s); 3,34 (3H, s); 2,20 (1H, ddd, *J*₁= 13,9 Hz, *J*₂= 4,3 Hz, *J*₃= 2,3 Hz); 1,82-1,63 (3H, m); 1,47 (3H, s); 1,40 (3H, d, *J*= 6,5 Hz); 1,39 (3H, d, *J*= 6,5 Hz); 1,14 (3H, s); 1,12 (3H, s); 0,86 (9H, s); 0,08 (3H, s); 0,07 (3H, s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 94,9 (CH₂); 91,6 (CH₂); 89,3 (C-OH); 83,7 (C) tripla; 82,9 (C) tripla; 77,8 (C-O); 69,6 (CH-O); 58,9 (CH-OSi); 56,3 (CH₃); 55,1 (CH₃); 43,7 (CH₂); 43,6 (CH₂); 41,2 (CH₂); 41,1 (CH₂); 40,3 (C); 29,3 (CH₃); 25,7 (3 CH₃); 25,3 (CH₃); 25,2 (CH₃); 23,1 (CH₃); 21,7 (CH₃); 18,1 (C); -5,1 (CH₃-Si); -4,7 (CH₃-Si).

IV (cm⁻¹): 3442 (OH); 1252 (Si-CH₃); 1145 (C-O-C) *assim*; 1101 (Si-O-C) *assim*; 1048 (C-O) *álcool*; 778 (OH).

12) Preparação do 1-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-but-1-enil]-2,4-bis-metoximetoxi-2,6,6-trimetil-ciclo-hexanol (57**):**

Em um balão de 25 mL de 2 bocas, munido de agitação magnética e sob atmosfera de N₂, foi adicionada 0,0411 g (0,09 mmol) do composto **56** e 2 mL de THF anidro. Resfriou-se a solução à 0°C e adicionou-se gota a gota 0,15 mL (0,54 mmol) de uma solução 70% de bis(2-metoxi-etoxi)-hidreto de alumínio e sódio (Red-Al®) em tolueno. Manteve-se a mistura reacional sob agitação durante 6 horas a temperatura ambiente.

Em seguida, resfriou-se a mistura à 0°C e adicionou-se água lentamente, formando-se um sólido branco, o qual foi filtrado e lavado várias vezes com éter etílico. O extrato orgânico foi secado com MgSO₄ anidro, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (8:2), obtendo-se o composto **57** com rendimento de 73%.

O composto **57** também foi obtido na forma de quatro pares de diastereoisômeros, numa proporção de 1:1:1:1, determinada através dos valores das integrais do espectro de ¹H-RMN da mistura. Neste caso, nem todos os sinais apareceram sobrepostos (alguns deles estavam duplicados). Esses estereoisômeros também não puderam ser separados e, por causa disso, também não tiveram a relação estereoquímica entre eles definida.

Rendimento: 0,0301 g (0,067 mmol; 73%).

Dados espectroscópicos da mistura dos diastereoisômeros do composto 57:

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 5,83 (1H, dd, $J_1 = 15,2$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz); 5,82 (1H, dd, $J_1 = 15,2$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz); 5,71 (1H, dd, $J_1 = 15,2$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz); 5,70 (1H, dd, $J_1 = 15,2$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz); 4,80 (1H, d, $J_1 = 7,3$ Hz); 4,73 (1H, d, $J = 7,3$ Hz); 4,68 (1H, d, $J = 6,8$ Hz); 4,65 (1H, d, $J = 6,8$ Hz); 4,30 (1H, qdd, $J_1 = 6,5$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz, $J_3 = 3,0$ Hz); 4,29 (1H, qdd, $J_1 = 6,5$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz, $J_3 = 3,0$ Hz); 3,99 (1H, tt, $J_1 = 11,6$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz); 3,42 (3H, s); 3,36 (3H, s); 2,26 (1H, ddd, $J_1 = 13,9$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz, $J_3 = 2,8$ Hz); 1,77 (1H, ddd, $J_1 = 13,4$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz, $J_3 = 2,8$ Hz); 1,76 (1H, ddd, $J_1 = 13,4$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz, $J_3 = 2,8$ Hz); 1,49-1,37 (2H, m); 1,16 (3H, s); 1,14 (3H, d, $J_1 = 6,5$ Hz); 1,10 (3H, s); 1,05 (3H, s); 0,89 (9H, s); 0,83 (3H, s); 0,79 (3H, s); 0,05 (3H, s); 0,04 (3H, s); 0,03 (3H, s).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 133,4 (HC=); 126,8 (=CH); 126,6 (=CH); 94,3 (CH_2); 90,6 (CH_2); 82,1 (C-OH); 77,8 (C-O); 69,2 (C-O); 68,2 (CH-OSi); 68,1 (CH-OSi); 55,8 (CH_3); 54,5 (CH_3); 43,7 (CH_2); 40,7 (CH_2); 40,6 (CH_2); 38,8 (C); 28,3 (CH_3); 28,2 (CH_3); 25,7 (3 CH_3); 24,2 (CH_3); 24,0 (CH_3); 20,8 (CH_3); 20,7 (CH_3); 17,6 (C); -5,4 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); -5,3 ($\text{CH}_3\text{-Si}$).

IV (cm^{-1}): 3561 (OH); 1250 (Si- CH_3); 1147 (C-O-C) _{assim}; 1099 (Si-O-C) _{assim}; 1051 (C-O) _{álcool}; 835 (C-H) _{dupla}; 775 (OH).

13) Preparação do 2-(3-hidroxi-but-1-enil)-5-metoximetoxi-1,3,3-trimetil-ciclohexano-1,2-diol (**58**):

Em um balão de 10 ml, munido de agitação magnética, adicionou-se 0,0371 g (0,08 mmol) do composto **57** dissolvido em 2 mL de MeOH e 3 gotas de HCl 2 mol/L. Deixou-se a mistura sob agitação durante 22 horas a temperatura ambiente.

Passado esse tempo, evaporou-se o metanol sob pressão reduzida, adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ e éter etílico. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter etílico. O extrato orgânico foi lavado com água destilada e secado com MgSO₄ anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (1:1), obtendo-se o composto **58** com rendimento de 46%.

O composto **58** demonstrou ser muito instável, tanto puro quanto em solução. Por causa disso, não se conseguiu realizar a separação dos diastereoisômeros do composto **58** e, conseqüentemente, a análise espectroscópica foi realizada apenas com a mistura.

Rendimento: 0,0110 g (0,038 mmol; 46%).

Dados espectroscópicos da mistura de diastereoisômeros do composto 58:

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 5,80 (1H, d, $J = 15,7$); 5,79 (1H, d, $J = 15,7$); 5,75 (1H, dd, $J_1 = 15,7$, $J_2 = 6,3$); 5,74 (1H, dd, $J_1 = 15,7$, $J_2 = 6,3$); 4,63 (1H, d, $J = 6,8$ Hz); 4,60 (1H, d, $J = 6,8$ Hz); 4,31 (1H, quin, $J = 6,3$); 4,30 (1H, quin, $J = 6,3$); 4,00 (1H, tt, $J_1 = 11,1$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz); 3,31 (3H, s); 2,07 (1H, ddd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz, $J_3 = 2,5$ Hz); 2,06 (1H, ddd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz, $J_3 = 2,5$ Hz); 1,90 (OH, sl); 1,72 (1H, ddd, $J_1 = 13,4$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz, $J_3 = 2,5$ Hz); 1,71 (1H, ddd, $J_1 = 13,4$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz, $J_3 = 2,5$ Hz); 1,53 (1H, dd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz); 1,52 (1H, dd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz); 1,47-1,36 (1H, m); 1,22 (3H, d, $J = 6,3$ Hz); 1,21 (3H, d, $J = 6,3$ Hz); 1,17 (3H, s); 1,16 (3H, s); 1,06 (3H, s); 1,01 (3H, s); 0,77 (3H, s); 0,74 (3H, s).

14) Preparação do 1-(3-hidroxi-but-1-enil)-2,6,6-trimetil-ciclo-hexano-1,2,4-triol (30a e 30b):

Em um balão de 10 mL, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 0,02404 g (0,054 mmol) do composto **57** dissolvido em 1 mL de isopropanol e 0,0272 g (0,11 mmol) de PPTS (*para*-toluenossulfonato de piridínio).

A mistura reacional foi aquecida a 50°C e deixada sob agitação durante 48 horas. Depois disso, evaporou-se o isopropanol sob pressão reduzida, obtendo-se um resíduo sólido composto pela mistura do PPTS e dois produtos.

Esse resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (1:1), obtendo-se o composto **58** com rendimento de 27% e o composto **30** desejado com 53% de rendimento.

Como o produto natural **30** obtido encontra-se na forma de quatro pares de diastereoisômeros, a análise de seus espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram bastante dificultadas devido a sobreposição dos sinais. Porém, pela análise do espectro de ^1H -RMN da mistura pôde-se determinar que a proporção entre esses diastereoisômeros é de 1:1:1:1.

Para fins analíticos, uma pequena quantidade de dois pares dos diastereoisômeros do produto natural **30** foi separada por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (2:8). Ambos estereoisômeros permaneceram na forma de óleo incolor.

Através da técnica de NOE-diff, pôde-se verificar que a estereoquímica relativa entre as duas hidroxilas vizinhas no composto **30a** (**3S**, **5R**, **6S**) é *cis*, enquanto que no composto **30b** (**3S**, **5R**, **6R**) é *trans*. Neste caso, pôde verificar que o centro assimétrico referente ao carbono da cadeia lateral não influenciou no deslocamento químico desses diastereoisômeros.

Rendimento (composto 58): 0,0042 g (0,015mmol; 27%).

Rendimento (composto 30): 0,0069 g (0,028 mmol; 53%).

Rendimento total: 80%

Dados espectroscópicos do composto 30a (3S, 5R, 6S):

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,75 (1H, d, *J* = 15,5 Hz); 5,68 (1H, dd, *J*₁ = 15,5 Hz, *J*₂ = 6,5 Hz); 4,20 (1H, quin, *J* = 6,5 Hz); 4,02 (1H, tt, *J*₁ = 11,6 Hz, *J*₂ = 4,6 Hz); 1,88 (1H, ddd, *J*₁ = 13,5 Hz, *J*₂ = 4,6 Hz, *J*₃ = 2,6 Hz); 1,55 (1H, ddd, *J*₁ = 12,5 Hz, *J*₂ = 4,6 Hz, *J*₃ = 2,6 Hz); 1,39 (1H, dd, *J*₁ = 12,5 Hz, *J*₂ = 11,6 Hz); 1,19 (OH, sl); 1,14 (9H, s); 1,12 (3H, d, *J*₁ = 6,5); 0,94 (3H, s); 0,72 (3H, s).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 134,1 (HC=); 131,4 (HC=); 79,9 (C-OH); 77,1 (C-OH); 69,3 (CH-OH); 65,1 (CH-OH); 48,1 (CH₂); 46,9 (CH₂); 40,3 (C); 29,4 (CH₃); 27,6 (CH₃); 25,4 (CH₃); 24,0 (CH₃).

Dados espectroscópicos do composto 30b (3S, 5R, 6R):

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,75 (1H, d, *J* = 15,7 Hz); 5,66 (1H, dd, *J*₁ = 15,7 Hz, *J*₂ = 6,5 Hz); 4,20 (1H, quin, *J* = 6,5 Hz); 4,01 (1H, tt, *J*₁ = 11,6 Hz, *J*₂ = 4,5 Hz); 1,88 (1H, ddd, *J*₁ = 13,5 Hz, *J*₂ = 4,5 Hz, *J*₃ = 2,5 Hz); 1,55 (1H, ddd, *J*₁ = 12,5 Hz, *J*₂ = 4,5 Hz, *J*₃ = 2,5 Hz); 1,44 (1H, dd, *J*₁ = 13,5 Hz, *J*₂ = 11,6 Hz); 1,37 (1H, dd, *J*₁ = 12,5 Hz, *J*₂ = 11,6 Hz); 1,14 (9H, s); 1,12 (3H, d, *J*₁ = 6,5); 0,98 (3H, s); 0,68 (3H, s).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 134,1 (HC=); 131,6 (HC=); 79,9 (C-OH); 77,1 (C-OH); 69,3 (CH-OH); 65,1 (CH-OH); 48,1 (CH_2); 46,9 (CH_2); 40,4 (C); 29,3 (CH_3); 27,6 (CH_3); 25,4 (CH_3); 24,1 (CH_3).

Dados de IV da mistura dos compostos 30a e 30b:

IV (cm^{-1}): 3395 (OH); 1699 (C=C); 1229 (C-O) álcool; 1368 (OH); 981 (C-H)_{dupla} ligação.

15) Preparação do 1-(3-metoxi-but-1-enil)-2,6,6-trimetil-ciclo-hexano-1,2,4-triol (59a e 59b):

Em um balão de 10 mL, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 0,1451 g (0,32 mmol) do composto **57** diluído em 5 mL de MeOH e 0,1608 g (0,64 mmol) de PPTS (*para*-toluenossulfonato de piridínio).

A mistura reacional foi aquecida a temperatura de refluxo do metanol (65°C) e deixada sob agitação por 21 horas. Depois disso, evaporou-se o metanol e o resíduo sólido obtido foi uma mistura do PPTS e do produto.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (2:8), obtendo-se o produto **59** com rendimento de 73%.

Como o produto **59** obtido também se encontra na forma de quatro pares de diastereoisômeros, pelo espectro de ¹H-RMN da mistura verificou-se que os sinais dos deslocamentos químicos estavam duplicados e pôde-se determinar que a proporção entre eles é de 1:1:1:1.

Para fins analíticos, uma pequena quantidade dos dois pares de diastereoisômeros do composto **59** foi separada por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (2:8). Ambos estereoisômeros permaneceram na forma de óleo amarelo claro.

Através da técnica de NOE-diff, pôde-se verificar que a estereoquímica relativa entre as duas hidroxilas vizinhas no composto **59a** (3*S*, 5*R*, 6*S*) é *cis*,

enquanto que no composto **59b** (**3S**, **5R**, **6R**) é *trans*. Isso demonstra claramente que o centro assimétrico do carbono metoxilado não interfere significativamente no deslocamento químico desses diastereoisômeros.

Rendimento: 0,0611 g (0,24 mmol; 73%).

Dados espectroscópicos do composto 59a (3S**, **5R**, **6S**):**

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,84 (1H, d, *J* = 15,4 Hz); 5,66 (1H, dd, *J*₁ = 15,4 Hz, *J*₂ = 6,5 Hz); 4,24 (1H, tt, *J*₁ = 11,6 Hz, *J*₂ = 4,6 Hz); 3,80 (1H, quin, *J* = 6,5 Hz); 3,27 (3H, s); 2,10 (1H, ddd, *J*₁ = 13,6 Hz, *J*₂ = 4,6 Hz, *J*₃ = 2,8 Hz); 1,76 (1H, ddd, *J*₁ = 12,5 Hz, *J*₂ = 4,6 Hz, *J*₃ = 2,8 Hz); 1,54 (1H, dd, *J*₁ = 13,6 Hz, *J*₂ = 11,6 Hz); 1,50 (1H, dd, *J*₁ = 12,5 Hz, *J*₂ = 11,6 Hz); 1,25 (3H, s); 1,24 (3H, d, *J*₁ = 6,5); 1,08 (3H, s); 0,86 (3H, s).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 132,3 (HC=); 131,1 (HC=); 78,6 (C-OH); 77,9 (C-OCH₃); 76,1 (CH-OH); 64,1 (CH-OH); 56,3 (CH₃-O); 46,7 (CH₂); 45,7 (CH₂); 39,0 (C); 28,7 (CH₃); 27,5 (CH₃); 24,6 (CH₃); 21,5 (CH₃).

Dados espectroscópicos do composto 59b (3S**, **5R**, **6R**):**

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,82 (1H, d, *J* = 15,6 Hz); 5,65 (1H, dd, *J*₁ = 15,6 Hz, *J*₂ = 6,5 Hz); 4,22 (1H, tt, *J*₁ = 11,6 Hz, *J*₂ = 4,6 Hz); 3,79 (1H, quin, *J* = 6,5 Hz); 3,30 (3H, s); 2,09 (1H, ddd, *J*₁ = 13,6 Hz, *J*₂ = 4,6 Hz, *J*₃ = 2,8 Hz); 1,95 (OH, sl); 1,73 (1H, ddd, *J*₁ = 12,5 Hz, *J*₂ = 4,6 Hz, *J*₃ = 2,8 Hz); 1,56 (1H, dd, *J*₁ = 13,6 Hz, *J*₂ = 11,6 Hz); 1,45 (1H, dd, *J*₁ = 12,5 Hz, *J*₂ = 11,6 Hz); 1,23 (3H, s); 1,22 (3H, d, *J*₁ = 6,5); 1,13 (3H, s); 0,79 (3H, s).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 132,2 (HC=); 131,3 (HC=); 78,6 (C-OH); 77,9 (C-OCH₃); 76,1 (CH-OH); 64,2 (CH-OH); 56,3 (CH₃-O); 46,9 (CH₂); 45,7 (CH₂); 39,2 (C); 28,5 (CH₃); 27,6 (CH₃); 24,6 (CH₃); 21,6 (CH₃).

6. SEÇÃO DE ESPECTROS

A numeração dos átomos de carbono dos compostos não segue nenhuma norma ou recomendação oficial. O objetivo da numeração dos compostos é facilitar a identificação dos átomos de hidrogênio nas atribuições realizadas em cada espectro.

Existem compostos descritos nesta seção que se apresentam na forma de mistura de quatro pares de diastereoisômeros e outros como dois pares de diastereoisômeros. Em alguns casos, não se conseguiu separá-los e, por causa disso, são apresentados e discutidos os dados espectroscópicos da mistura.

A proporção entre os diastereoisômeros (geralmente de 1:1) foi determinada pelas integrais dos espectros de ^1H -RMN da mistura dos dois isômeros.

6.1. ^1H -RMN, ^{13}C -RMN e IV.

Composto 36

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

Tabela 2 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **36**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,10	H ₆	s	
4,00	H ₃	dddd	$J_{3,2} = 11,9; J_{3,4} = 9,3; J_{3,4'} = 5,6; J_{3,2'} = 3,5$
2,22	H _{4'}	dd	$J_{4',4} = 16,4; J_{4',3} = 5,6$
1,87	H ₄	ddq	$J_{4,4'} = 16,4; J_{4,3} = 9,3; J_{4,2'} = 1,3$
1,72	H _{2'}	ddt	$J_{2',2} = 11,9; J_{2',3} = 3,5; J_{2',4} = 1,3$
1,65	H ₉	s	
1,52	OH	sl	
1,32	H ₂	t	$J_{2,2'} = J_{2,3} = 11,9$
1,00	H ₈ *	s	
0,98	H ₇ *	s	

* podem estar trocados

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 36: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 36:

Tabela 3 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **36**.

δ (ppm)	Atribuição*
131,5	C ₆
128,5	C ₅
95,6	CCl ₄
65,5	C ₃
45,9	C ₂
39,6	C ₄
33,9	C ₁
31,4	C ₇ **
29,5	C ₈ **
23,2	C ₉

* os carbonos foram atribuídos utilizando HMQC

** podem estar trocados

Espectro de IV do composto 36: **Tabela 4** – Dados espectrais de IV do composto 36.

ν (cm^{-1})	Atribuição
3338	Deformação axial de OH
1669	Deformação axial de C=C
1360	Deformação angular no plano de OH
1050	Deformação axial de C-O
835	Deformação angular fora do plano de C-H da dupla ligação

Composto 41

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

Tabela 5 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **41**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,03	H ₆	s	
3,92	H ₃	dddd	$J_{3,2} = 12,0$; $J_{3,4} = 9,3$; $J_{3,4'} = 5,5$; $J_{3,2'} = 3,6$
2,04	H _{4'}	dd	$J_{4',4} = 16,6$; $J_{4',3} = 5,5$
1,87	H ₄	ddq	$J_{4,4'} = 16,6$; $J_{4,3} = 9,3$; $J_{4,2'} = 1,3$
1,61	H ₉	s	
1,58	H _{2'}	ddt	$J_{2',2} = 12,0$; $J_{2',3} = 3,6$; $J_{2',4} = 1,3$
1,32	H ₂	t	$J_{2,2'} = 12,0$; $J_{2,3} = 12,0$
0,97	H _{7*}	s	
0,95	H _{8*}	s	
0,88	H ₁₂ ,H ₁₃ ,H ₁₄	s	
0,06	H ₁₀ ,H ₁₁	s	

* podem estar trocados

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 41: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 41:

Tabela 6 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **41**.

δ (ppm)	Atribuição
131,4	C ₆
128,8	C ₅
96,0	CCl ₄
66,6	C ₃
46,4	C ₂
40,2	C ₄
33,9	C ₁
31,4	C ₇ *
29,5	C ₈ *
25,8	C ₁₂ , C ₁₃ , C ₁₄
23,3	C ₉
18,1	C ₁₅
-4,6	C ₁₀ , C ₁₁

* podem estar trocados

Espectro de IV do composto 41: **Tabela 7** – Dados espectrais de IV do composto **41**.

ν (cm^{-1})	Atribuição
1675	Deformação axial de C=C
1256	Deformação axial de Si-CH ₃
1082	Deformação axial simétrica de Si-C-O
835	Deformação angular fora do plano de C-H da dupla ligação

Composto 47

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

Tabela 8 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **47**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,36	H _{arom}	m	
5,10	H ₆	s	
4,58	H ₁₀	s	
3,73	H ₃	dddd	$J_{3,2} = 11,9$; $J_{3,4} = 9,4$; $J_{3,4'} = 5,6$; $J_{3,2'} = 3,3$
2,27	H _{4'}	dd	$J_{4',4} = 16,4$; $J_{4',3} = 5,6$
1,96	H ₄	ddq	$J_{4,4'} = 16,4$; $J_{4,3} = 9,4$; $J_{4,2'} = 1,5$
1,84	H _{2'}	ddt	$J_{2',2} = 11,9$; $J_{2',3} = 3,3$; $J_{2',4} = 1,5$
1,64	H ₉	s	
1,36	H ₂	t	$J_{2,2'} = J_{2,3} = 11,9$
1,01	H _{7*}	s	
0,95	H _{8*}	s	

*podem estar trocados

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 47: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 100MHz) do composto 47:

Tabela 9 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **47**.

δ (ppm)	Atribuição
139,4	C ₁₁
132,1	C ₆
129,1	C ₅
128,7	C ₁₃ , C ₁₅
128,0	C ₁₂ , C ₁₆
127,8	C ₁₄
73,5	C ₁₀
70,4	C ₃
42,9	C ₂
37,3	C ₄
34,2	C ₁
31,8	C ₇ [*]
29,9	C ₈ [*]
23,8	C ₉

^{*}podem estar trocados

Espectro de IV do composto 47: **Tabela 10** – Dados espectrais de IV do composto 47.

ν (cm^{-1})	Atribuição
1496	Deformação axial de C=C aromático
1099	Deformação axial assimétrica de C-O-C
1072	Deformação axial simétrica de C-O-C
734	Deformação angular fora do plano de C-H aromático
696	Deformação angular fora do plano de C-H aromático

Composto 48

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

Tabela 11 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **48**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,10	H ₆	s	
4,73	H ₁₀	d	$J_{10,10'} = 6,8$
4,70	H _{10'}	d	$J_{10',10} = 6,8$
3,88	H ₃	dddd	$J_{3,2} = 12,1; J_{3,4} = 9,5; J_{3,4'} = 5,6; J_{3,2'} = 3,5$
3,39	H ₁₁	s	
2,24	H _{4'}	dd	$J_{4',4} = 16,4; J_{4',3} = 5,6$
1,93	H ₄	ddq	$J_{4,4'} = 16,4; J_{4,3} = 9,5; J_{4,2'} = 1,3$
1,76	H _{2'}	ddt	$J_{2',2} = 12,1; J_{2',3} = 3,5; J_{2',4} = 1,3$
1,64	H ₉	s	
1,35	H ₂	t	$J_{2,2'} = J_{2,3} = 12,1$
1,00	H _{7*}	s	
0,98	H _{8*}	s	

* podem estar trocados

Espectro de ^{13}C -RMN [^1H] (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 48: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 48:

Tabela 12 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **48**.

δ (ppm)	Atribuição
131,7	C ₆
128,7	C ₅
94,9	C ₁₀
71,7	C ₃
55,2	C ₁₁
43,2	C ₂
37,3	C ₄
33,8	C ₁
31,4	C ₇ *
29,5	C ₈ *
23,3	C ₉

*podem estar trocados

Espectro de IV do composto 48:

Tabela 13 – Dados espectrais de IV do composto 48.

ν (cm^{-1})	Atribuição
1675	Deformação axial de C=C
1104	Deformação axial assimétrica de C-O-C
1048	Deformação axial simétrica de C-O-C
917	Deformação angular fora do plano de C-H da dupla ligação

Composto 49

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

Tabela 14 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **49**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,12	H ₆	s	
5,07	H ₃	dddd	$J_{3,2} = 11,9; J_{3,4} = 9,1; J_{3,4'} = 5,8; J_{3,2'} = 3,8$
2,28	H _{4'}	dd	$J_{4',4} = 16,4; J_{4',3} = 5,8$
2,04	H ₁₁	s	
1,93	H ₄	ddq	$J_{4,4'} = 16,4; J_{4,3} = 9,1; J_{4,2'} = 1,3$
1,72	H _{2'}	ddt	$J_{2',2} = 11,9; J_{2',3} = 3,8; J_{2',4} = 1,3$
1,64	H ₉	s	
1,44	H ₂	t	$J_{2,2'} = J_{2,3} = 11,9$
1,01	H _{7,8}	s	

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 49: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 49:

Tabela 15 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **49**.

δ (ppm)	Atribuição
170,8	C ₁₀
131,7	C ₆
128,2	C ₅
69,4	C ₃
41,8	C ₂
35,8	C ₄
33,7	C ₈ [*]
31,1	C ₇ [*]
29,4	C ₁
23,2	C ₉
21,4	C ₁₁

*podem estar trocados

Espectro de IV do composto 49:

Tabela 16 – Dados espectrais de IV do composto 49.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição*
1733	Deformação axial de C=O
1240	Deformação axial assimétrica de C-C-(=O)-O
1034	Deformação angular fora do plano de C-H da dupla ligação

Composto 50a (3S, 5R)

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

*** Current Data Parameters ***

NAME : afn0m45a

EXPNO : 1

PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

AQ_mod : dgd

BF1 : 400.1300000 MHz

BF2 : 400.1300000 MHz

D[1] : 1.0000000 sec

DATE_1 : 06:36:13

DATE_d : Aug 27 2003

INSTRUM : spect

NS : 16

O1 : 2470.97 Hz

P[1] : 21.5 usec

PULPROG : zg30

RG : 512.0000000

SW : 20.6885 ppm

SW_h : 8278.146 Hz

TD : 65536

TE : 300.0 K

*** Processing Parameters ***

GB : 0.0000000

LB : 0.30 Hz

SI : 32768

*** 1D NMR Plot Parameters ***

Height : 13.82 cm

Width : 23.03 cm

ppm_cm : 0.00

Hz_cm : 1.48

AQ_time : 3.9583740 sec

Tabela 17 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **50a**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,26	H ₃	ddt	$J_{3,2ax} = 7,8; J_{3,4ax} = 6,6; J_{3,4eq} = J_{3,2eq} = 4,8$
2,22	H _{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 14,4; J_{4eq,3} = 4,8; J_{4eq,2eq} = 1,5$
2,11 - 2,05	H _{2eq} , H _{4ax}	m	
2,01	H ₁₁	s	
1,86	H _{2ax}	dd	$J_{2ax,2eq} = 13,1; J_{2ax,3} = 7,8$
1,38	H ₉	s	
1,21	H ₇ *	s	
1,17	H ₈ *	s	

*podem estar trocados

Tabela 18 – Interação NOE observada no experimento de NOE-diff ^1H -RMN do composto **50a**.

δ (ppm) irradiado	Atribuição	Efeito NOE observado
5,26	H ₃	H _{2eq} , H _{4eq}
1,38	H ₉	H _{4ax} , H _{4eq}

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 50a: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto 50a:

Tabela 19 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **50a**.

δ (ppm)	Atribuição*
215,8	C ₆
170,3	C ₁₀
74,5	C ₅
66,7	C ₃
43,1	C ₄ ,C ₂ ,C ₁
27,7	C ₇ **
27,6	C ₈ **
27,4	C ₉
21,3	C ₁₁

* os carbonos foram atribuídos utilizando HMQC

** podem estar trocados

Espectro de IV do composto 50a:

Tabela 20 - Dados espectrais de IV do composto 50a.

ν (cm^{-1})	Atribuição
3447	Deformação axial de OH
1745	Deformação axial de C=O do éster
1718	Deformação axial de C=O da cetona
1368	Deformação angular no plano de OH
1247	Deformação axial assimétrica de C-C(=O)-O
1167	Deformação axial assimétrica de O-C-C
1030	Deformação axial de C-O do álcool

Composto 50b (3S, 5S)

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

Tabela 21 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **50b**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,27	H ₃	tt	$J_{3,2ax} = J_{3,4ax} = 11,6$; $J_{3,4eq} = J_{3,2eq} = 4,2$
2,43	H _{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 12,3$; $J_{4eq,3} = 4,2$; $J_{4eq,2eq} = 3,3$
2,12	H _{2eq}	ddd	$J_{2eq,2ax} = 13,1$; $J_{2eq,3} = 4,2$; $J_{2eq,4eq} = 3,3$
2,07	H ₁₁	s	
1,89	H _{4ax}	dd	$J_{4ax,4eq} = 12,3$; $J_{4ax,3} = 11,6$
1,74	H _{2ax}	dd	$J_{2ax,2eq} = 13,1$; $J_{2ax,3} = 11,6$
1,47	H ₉	sl	
1,29	H ₇ [*]	s	
1,19	H ₈ [*]	s	

*podem estar trocados

Tabela 22 – Interação NOE observada no experimento de NOE-diff ^1H -RMN do composto **50b**.

δ (ppm) irradiado	Atribuição	Efeito NOE observado
5,27	H ₃	H _{4eq} , H _{2eq} , H ₉
1,47	H ₉	H _{4eq} , H ₃

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 50b: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 50b:

Tabela 23 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **50b**.

δ (ppm)	Atribuição*
217,2	C ₆
170,8	C ₁₀
75,1	C ₅
66,5	C ₃
45,0	C ₂
44,9	C ₄
43,3	C ₁
28,7	C ₉
27,8	C ₈ **
26,8	C ₇ **
21,6	C ₁₁

* os carbonos foram atribuídos utilizando HMQC

** podem estar trocados

Espectro de IV do composto 50b:

Tabela 24 – Dados espectrais de IV do composto 50b.

ν (cm^{-1})	Atribuição
3488	Deformação axial de OH
1740	Deformação axial de C=O do éster
1703	Deformação axial de C=O da cetona
1368	Deformação angular no plano de OH
1250	Deformação axial assimétrica de C-C(=O)-O
1163	Deformação axial assimétrica de O-C-C
1031	Deformação axial de C-O do álcool

Composto 51a (3S, 5R)

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

Tabela 25 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **51a**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,38	H ₃	ddt	$J_{3,2ax} = 9,1; J_{3,4ax} = 7,8; J_{3,4eq} = J_{3,2eq} = 4,7$
2,28	H _{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 14,0; J_{4eq,3} = 4,7; J_{4eq,2eq} = 2,3$
2,01	H _{2eq}	ddd	$J_{2eq,2ax} = 13,6; J_{2eq,3} = 4,7; J_{2eq,4eq} = 2,3$
1,96	H _{4ax}	dd	$J_{4ax,4eq} = 14,0; J_{4ax,3} = 7,8$
1,84	H _{2ax}	dd	$J_{2ax,2eq} = 13,6; J_{2ax,3} = 9,1$
1,64	OH	sl	
1,44	H ₉	s	
1,27	H ₇ [*]	s	
1,24	H ₈ [*]	s	

*podem estar trocados

Tabela 26 – Interação NOE observada no experimento de NOE-diff ^1H -RMN do composto **51a**.

δ (ppm) irradiado	Atribuição	Efeito NOE observado
4,18	H ₃	H _{4eq} , H _{2eq}
1,43	H ₉	H _{4eq} , H _{4ax}

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 51a: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 51a:

Tabela 27 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **51a**.

δ (ppm)	Atribuição*
216,5	C ₆
75,1	C ₅
63,5	C ₃
47,5	C ₂
47,4	C ₄
43,6	C ₁
28,2	C ₇ **
28,1	C ₈ **
27,8	C ₉

* os carbonos foram atribuídos utilizando HMQC

** podem estar trocados

Espectro de IV do composto 51a:

Tabela 28 – Dados espectrais de IV do composto 51a.

ν (cm^{-1})	Atribuição
3393	Deformação axial de OH
1708	Deformação axial de C=O
1374	Deformação angular no plano de OH
1044	Deformação axial de C-O do álcool

Composto 51b (3S, 5S)

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

Tabela 29 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **51b**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,26	H ₃	ddt	$J_{3,2ax} = 9,1; J_{3,4ax} = 7,8; J_{3,4eq} = J_{3,2eq} = 4,7$
2,62	OH	sl	
2,40	H _{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 12,6; J_{4eq,3} = 4,0; J_{4eq,2eq} = 3,3$
2,08	H _{2eq}	ddd	$J_{2eq,2ax} = 13,1; J_{2eq,3} = 4,0; J_{2eq,4eq} = 3,3$
1,87	H _{4ax}	dd	$J_{4ax,4eq} = 12,6; J_{4ax,3} = 10,6$
1,72	H _{2ax}	dd	$J_{2ax,2eq} = 13,1; J_{2ax,3} = 10,6$
1,42	H ₉	s	
1,25	H ₇ *	s	
1,20	H ₈ *	s	

*podem estar trocados

Tabela 30 – Interação NOE observada no experimento de NOE-diff ^1H -RMN do composto **51b**.

δ (ppm) irradiado	Atribuição	Efeito NOE observado
4,26	H ₃	H _{4eq} , H _{2eq}
1,42	H ₉	H _{4eq} , H ₃

Espectro de ^{13}C -RMN [^1H] (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 51b: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 51b:

Tabela 31 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **51b**.

δ (ppm)	Atribuição*
217,3	C ₆
74,8	C ₅
64,0	C ₃
48,6	C ₂
48,1	C ₄
42,9	C ₁
28,3	C ₉
27,6	C ₇ **
26,8	C ₈ **

* os carbonos foram atribuídos utilizando HMQC

** podem estar trocados

Espectro de IV do composto 51b:

Tabela 32 – Dados espectrais de IV do composto 51b.

ν (cm^{-1})	Atribuição
3391	Deformação axial de OH
1705	Deformação axial de C=O
1367	Deformação angular no plano de OH
1049	Deformação axial de C-O do álcool

Composto 52

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

*** Current Data Parameters ***

NAME : afn0m55a

EXPNO : 1

PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

AQ_mod : dgd

BF1 : 400.130000 MHz

BF2 : 400.130000 MHz

D[1] : 1.000000 sec

DATE_t : 06:15:28

DATE_d : Oct 06 2003

INSTRUM : spect

NS : 16

O1 : 2470.97 Hz

P[1] : 21.5 usec

PULPROG : zg30

RG : 90.5000000

SW : 20.6885 ppm

SW_h : 8278.146 Hz

TD : 65536

TE : 300.0 K

*** Processing Parameters ***

GB : 0.0000000

LB : 0.30 Hz

SI : 32768

*** 1D NMR Plot Parameters ***

Height : 15.99 cm

Width : 22.92 cm

ppm_cm : 0.03

Hz_cm : 10.04

AQ_time : 3.9583740 sec

Tabela 33 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **52**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,70	$\text{H}_{10}, \text{H}_{10'}$	s	
4,18	H_3	dt	$J_{3,2ax} = 8,3; J_{3,4ax} = 7,1; J_{3,2eq} = J_{3,4eq} = 4,8$
3,40	H_{11}	s	
2,77	OH	sl	
2,24	H_{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 14,2; J_{4eq,3} = 4,8; J_{4eq,2eq} = 1,8$
2,04	H_{4ax}	dd	$J_{4ax,4eq} = 14,2; J_{4ax,3} = 7,1$
2,01	H_{2eq}	ddd	$J_{2eq,2ax} = 13,9; J_{2eq,3} = 4,8; J_{2eq,4eq} = 1,8$
1,88	H_{2ax}	dd	$J_{2ax,2eq} = 13,9; J_{2ax,3} = 8,3$
1,43	H_9	s	
1,25	H_7^*	s	
1,23	H_8^*	s	

* podem estar trocados

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 52: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 52:

Tabela 34 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **52**.

δ (ppm)	Atribuição*
216,7	C ₆
94,9	C ₁₀
74,7	C ₅
68,8	C ₃
55,4	C ₁₁
44,3	C ₂
44,0	C ₄
43,1	C ₁
27,8	C ₉
27,7	C ₇ **
27,5	C ₈ **

* Os carbonos foram atribuídos utilizando HMQC

** Podem estar trocados

Espectro de IV do composto 52:

Tabela 35 – Dados espectrais de IV do composto 52.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3423	Deformação axial de OH
1709	Deformação axial de C=O
1374	Deformação angular no plano de OH
1103	Deformação axial assimétrica de C-O-C
1042	Deformação axial simétrica de C-O-C

Composto 53

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

*** Current Data Parameters ***

NAME : afn0m55c

EXPNO : 1

PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

AQ_mod : dqd

BF1 : 400.130000 MHz

BF2 : 400.130000 MHz

D[1] : 1.0000000 sec

DATE_1 : 01:53:01

DATE_d : Oct 09 2003

INSTRUM : spect

NS : 16

O1 : 2470.97 Hz

P[1] : 21.5 usec

PULPROG : zg30

RG : 203.1999969

SW : 20.6885 ppm

SW_h : 8278.146 Hz

TD : 65536

TE : 300.0 K

*** Processing Parameters ***

GB : 0.0000000

LB : 0.30 Hz

SI : 32768

*** 1D NMR Plot Parameters ***

Height : 15.99 cm

Width : 22.92 cm

ppm_cm : 0.03

Hz_cm : 10.71

AQ_time : 3.9583740 sec

Tabela 36 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **53**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,72	H_{12}^*	d	$J_{12,12'} = 7,1$
4,70	$\text{H}_{12'}^*$	d	$J_{12',12} = 7,1$
4,59	H_{10}^{**}	d	$J_{10,10'} = 7,1$
4,45	$\text{H}_{10'}^{**}$	d	$J_{10',10} = 7,1$
4,33	H_3	tt	$J_{3,2ax} = J_{3,4ax} = 11,1; J_{3,2eq} = J_{3,4eq} = 4,3$
3,40	$\text{H}_{13}^\#$	s	
3,36	$\text{H}_{11}^\#$	s	
2,55	H_{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 13,9; J_{4eq,3} = 4,3; J_{4eq,,2eq} = 3,5$
2,10	H_{2eq}	ddd	$J_{2eq,2ax} = 13,1; J_{2eq,3} = 4,3; J_{2eq,,4eq} = 3,5$
1,63	H_{2ax}	dd	$J_{2ax,2eq} = 13,1; J_{2ax,3} = 11,1$
1,62	H_{4ax}	dd	$J_{4ax,4eq} = 13,9; J_{4ax,3} = 11,1$
1,31	$\text{H}_7^{##}$	s	
1,29	$\text{H}_8^{##}$	s	
1,11	H_9	s	

*, **, #, ## podem estar trocados

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 53: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 53:

Tabela 37 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **53**.

δ (ppm)	Atribuição [#]
211,4	C ₆
95,2	C ₁₂
92,0	C ₁₀
79,6	C ₅
68,3	C ₃
55,7	C ₁₁ [*]
55,3	C ₁₃ [*]
46,1	C ₂
46,0	C ₄
44,0	C ₁
27,5	C ₉
27,2	C ₇ ^{**}
21,6	C ₈ ^{**}

[#] os carbonos foram atribuídos utilizando HMQC

^{*}, ^{**} podem estar trocados

Espectro de IV do composto 53:

Tabela 38 – Dados espectrais de IV do composto 53.

ν (cm^{-1})	Atribuição*
1708	Deformação axial de C=O
1149	Deformação axial assimétrica de C-O-C
1102	Deformação axial assimétrica de C-O-C
1044	Deformação axial simétrica de C-O-C

Composto 55

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

Tabela 39 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **55**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,50	H ₃	qd	$J_{3,4} = 6,6; J_{3,1} = 2,0$
2,36	H ₁	d	$J_{1,3} = 2,0$
1,41	H ₄	d	$J_{4,3} = 6,6$
0,89	H ₇ , H ₈ , H ₉	s	
0,12	H ₅ [*]	s	
0,10	H ₆ [*]	s	

* podem estar trocado

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 55: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 55:

Tabela 40 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **55**.

δ (ppm)	Atribuição
86,4	C ₂
71,1	C ₁
58,7	C ₃
25,7	C ₇ , C ₈ , C ₉
25,3	C ₄
18,2	C ₁₀
-5,0	C ₆ [*]
-4,7	C ₅ [*]

* podem estar trocados

Espectro de IV do composto 55: **Tabela 41** – Dados espectrais de IV do composto 55.

ν (cm^{-1})	Atribuição
3313	Deformação axial de C-H da tripla ligação
1258	Deformação axial de $\text{CH}_3\text{-Si}$
1104	Deformação axial assimétrica de Si-O-C
1052	Deformação axial simétrica de Si-O-C
778	Deformação angular de C-H da tripla ligação.

Composto 56

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN apresentados a seguir são de uma mistura de quatro pares de diastereoisômeros do composto **56**, onde, todos os sinais aparecem sobrepostos.

A proporção desta mistura é de 1:1:1:1, calculada pelos valores das integrais.

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 56:

Tabela 42 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **56**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,81	H_{10}^*	d	$J_{10,10'} = 7,3$
4,69	$\text{H}_{10'}^*$	d	$J_{10',10} = 7,3$
4,65	H_{12}^{**}	d	$J_{12,12'} = 6,8$
4,62	$\text{H}_{12'}^{**}$	d	$J_{12',12} = 6,8$
4,54	H_{16}	q	$J_{16,17} = 6,6$
4,53	H_{16}	q	$J_{16,17} = 6,6$
3,91	H_3	tt	$J_{3,4ax} = J_{3,2ax} = 11,1; J_{3,4eq} = J_{3,2eq} = 4,3$
3,38	H_{13}^{***}	s	
3,34	H_{11}^{***}	s	
2,20	H_{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 13,9; J_{4eq,3} = 4,3; J_{4eq,2eq} = 2,3$
1,82-1,63	$\text{H}_{2eq}, \text{H}_{4ax}, \text{H}_{2ax}$	m	
1,47	H_9	s	
1,40	H_{17}	d	$J_{17,16} = 6,6$
1,39	H_{17}	d	$J_{17,16} = 6,6$
1,14	$\text{H}_7^\#$	s	
1,12	$\text{H}_8^\#$	s	
0,86	$\text{H}_{21}, \text{H}_{22}, \text{H}_{23}$	s	
0,08	$\text{H}_{19}^{\#\#}$	s	
0,07	$\text{H}_{18}^{\#\#}$	s	

*, **, ***, #, ## podem estar trocados

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 56: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 56:

Tabela 43 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **56**.

δ (ppm)	Atribuição [#]
94,9	C ₁₂
91,5	C ₁₀
89,3	C ₆
83,7	C ₁₄
82,9	C ₁₅
77,8	C ₅
69,6	C ₃
58,9	C ₁₆
56,3	C ₁₃ [*]
55,1	C ₁₁ [*]
43,7	C ₂
43,6	C ₂
41,2	C ₄
41,1	C ₄
40,3	C ₁
29,3	C ₈ ^{**}
25,7	C ₂₁ , C ₂₂ , C ₂₃
25,3	C ₁₇
25,2	C ₁₇
23,1	C ₇ ^{**}
21,7	C ₉
18,1	C ₂₀
-5,1	C ₁₉ ^{***}
-4,8	C ₁₈ ^{***}

[#] os carbonos foram atribuídos utilizando HMQC

^{*}, ^{**}, ^{***} podem estar trocados

Espectro de IV do composto 56: **Tabela 44** – Dados espectrais de IV do composto 56.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3442	Deformação axial de OH
1252	Deformação axial de Si- CH ₃
1145	Deformação axial assimétrica de C-O-C
1101	Deformação axial assimétrica de Si-O-C
1048	Deformação axial de C-O do álcool
778	Deformação angular fora do plano de OH

Composto 57

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN apresentados a seguir são de uma mistura de quatro pares de diastereoisômeros do composto **57**, onde, alguns sinais aparecem duplicados e outros sobrepostos.

A proporção desta mistura é de 1:1:1:1, calculada pelos valores das integrais.

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 57:

Tabela 45 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **57**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,83	H ₁₅	dd	$J_{15,14} = 15,2; J_{15,16} = 4,5$
5,82	H ₁₅	dd	$J_{15,14} = 15,2; J_{15,16} = 4,5$
5,71	H ₁₄	dd	$J_{14,15} = 15,2; J_{14,16} = 3,0$
5,70	H ₁₄	dd	$J_{14,15} = 15,2; J_{14,16} = 3,0$
4,80	H ₁₀ [*]	d	$J_{10,10'} = 7,3$
4,73	H _{10'} [*]	d	$J_{10',10} = 7,3$
4,68	H ₁₂ ^{**}	d	$J_{12,12'} = 6,8$
4,65	H _{12'} ^{**}	d	$J_{12',12} = 6,8$
4,30	H ₁₆	qdd	$J_{16,17} = 6,5; J_{16,15} = 4,5; J_{16,14} = 3,0$
4,29	H ₁₆	qdd	$J_{16,17} = 6,5; J_{16,15} = 4,5; J_{16,14} = 3,0$
3,99	H ₃	tt	$J_{3,2ax} = J_{3,4ax} = 11,6; J_{3,2eq} = J_{3,4eq} = 4,5$
3,42	H ₁₃ ^{***}	s	
3,36	H ₁₁ ^{***}	s	
2,26	H _{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 13,9; J_{4eq,3} = 4,5; J_{4eq,2eq} = 2,8$
1,77	H _{2eq}	ddd	$J_{2eq,2ax} = 13,4; J_{2eq,3} = 4,5; J_{2eq,4eq} = 2,8$
1,76	H _{2eq}	ddd	$J_{2eq,2ax} = 13,4; J_{2eq,3} = 4,5; J_{2eq,4eq} = 2,8$
1,49-1,37	H _{2ax} , H _{4ax}	m	
1,16	H ₉	s	
1,14	H ₁₇	d	$J_{17,16} = 6,5$
1,10	H ₇ [#]	s	
1,05	H ₇ [#]	s	
0,89	H ₂₁ , H ₂₂ , H ₂₃	s	
0,83	H ₈ [#]	s	
0,79	H ₈ [#]	s	
0,05	H ₁₈ ^{##}	s	
0,04	H ₁₉ ^{##}	s	
0,03	H ₁₉ ^{##}	s	

*, **, ***, #, ## podem estar trocados

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 57: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 57:

Tabela 46 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **57**.

δ (ppm)	Atribuição [#]
133,4	C ₁₅
126,8	C ₁₄
126,7	C ₁₄
94,3	C ₁₂
90,6	C ₁₀
82,1	C ₆
77,8	C ₅
69,2	C ₃
68,2	C ₁₆
68,1	C ₁₆
55,8	C ₁₃ [*]
54,5	C ₁₁ [*]
43,6	C ₂
40,7	C ₄
40,6	C ₄
38,8	C ₁
28,3	C ₈ ^{**}
28,2	C ₈ ^{**}
25,2	C ₂₁ , C ₂₂ , C ₂₃
24,2	C ₁₇
24,1	C ₉
20,8	C ₇ ^{**}
20,7	C ₇ ^{**}
17,6	C ₂₀
-5,4	C ₁₉ ^{***}
-5,3	C ₁₈ ^{***}

[#] os carbonos foram atribuídos utilizando HMQC

^{*}, ^{**}, ^{***} podem estar trocados

Espectro de IV do composto 57:

Tabela 47 – Dados espectrais de IV do composto 57.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3560	Deformação axial de OH
1250	Deformação axial de Si-CH ₃
1147	Deformação axial assimétrica de C-O-C
1099	Deformação axial assimétrica de Si-O-C
1051	Deformação axial de C-O do álcool
835	Deformação angular fora do plano de C-H da dupla ligação
775	Deformação angular fora do plano de OH

Composto 58

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN apresentados a seguir são de uma mistura de quatro pares de diastereoisômeros do composto **58**, alguns sinais aparecem duplicados e outros sobrepostos.

A proporção desta mistura é de 1:1:1:1, calculada pelos valores das integrais.

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 58:

Tabela 48 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **58**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,80	H ₁₀	d	$J_{10,11} = 15,7$
5,79	H ₁₀	d	$J_{10,11} = 15,7$
5,75	H ₁₁	dd	$J_{11,10} = 15,7; J_{11,12} = 6,3$
5,74	H ₁₁	dd	$J_{11,10} = 15,7; J_{11,12} = 6,3$
4,63	H ₁₄ [*]	d	$J_{14,14'} = 6,8$
4,60	H _{14'} [*]	d	$J_{14',14} = 6,8$
4,31	H ₁₂	quin	$J_{12,13} = 6,3$
4,30	H ₁₂	quin	$J_{12,13} = 6,3$
4,00	H ₃	tt	$J_{3,2ax} = J_{3,4ax} = 11,1; J_{3,2eq} = J_{3,4eq} = 4,5$
3,31	H ₁₅	s	
2,07	H _{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 13,6; J_{4eq,3} = 4,5; J_{4eq,2eq} = 2,5$
2,06	H _{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 3,6; J_{4eq,3} = 4,5; J_{4eq,2eq} = 2,5$
1,90	OH	sl	
1,72	H _{2eq}	ddd	$J_{2eq,2ax} = 13,4; J_{2eq,3} = 4,5; J_{2eq,4eq} = 2,5$
1,71	H _{2eq}	ddd	$J_{2eq,2ax} = 13,4; J_{2eq,3} = 4,5; J_{2eq,4eq} = 2,5$
1,53	H _{4ax}	dd	$J_{4ax,4eq} = 13,6; J_{4ax,3} = 11,1$
1,52	H _{4ax}	dd	$J_{4ax,4eq} = 13,6; J_{4ax,3} = 11,1$
1,47-1,36	H _{2ax}	m	
1,22	H ₁₃	d	$J_{13,12} = 6,3$
1,21	H ₁₃	d	$J_{13,12} = 6,3$
1,17	H ₉	s	
1,16	H ₉	s	
1,06	H ₇ ^{**}	s	
1,01	H ₇ ^{**}	s	
0,77	H ₈ ^{**}	s	
0,74	H ₈ ^{**}	s	

*, **, podem estar trocados

Composto 59a (3S, 5R, 6S)

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN apresentados a seguir são de uma mistura de dois pares de diastereoisômeros do composto **59a (3S, 5R, 6S)**, onde todos os sinais aparecem sobrepostos.

A proporção desta mistura é de 1:1, calculada pelos valores das integrais.

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 59a:

Tabela 49 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **59a**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,84	H ₁₀	d	$J_{10,11} = 15,4$
5,66	H ₁₁	dd	$J_{11,10} = 15,4; J_{11,12} = 6,5$
4,24	H ₃	tt	$J_{3,2ax} = J_{3,4ax} = 11,6; J_{3,2eq} = J_{3,4eq} = 4,6$
3,80	H ₁₂	quin	$J_{12,13} = J_{12,11} = 6,5$
3,27	H ₁₄	s	
2,10	H _{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 13,6; J_{4eq,3} = 4,6; J_{4eq,2eq} = 2,8$
1,76	H _{2eq}	ddd	$J_{2eq,2ax} = 12,5; J_{2eq,3} = 4,6; J_{2eq,4eq} = 2,8$
1,54	H _{4ax}	dd	$J_{4ax,4eq} = 13,6; J_{4ax,3} = 11,6$
1,50	H _{2ax}	dd	$J_{2ax,2eq} = 12,5; J_{2ax,3} = 11,6$
1,25	H ₉	s	
1,24	H ₁₃	d	$J_{13,12} = 6,5$
1,08	H ₇ [*]	s	
0,86	H ₈ [*]	s	

* podem estar trocados

Tabela 50 – Interação NOE observada no experimento de NOE-diff ^1H -RMN do composto **59a**.

δ (ppm) irradiado	Atribuição	Efeito NOE observado
5,84	H ₁₀	H _{2ax} , H _{4ax} , H ₁₂

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 59a: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 59a:

Tabela 51 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **59a**.

δ (ppm)	Atribuição *
132,3	C ₁₀
131,1	C ₁₁
78,6	C ₆
78,0	C ₁₂
76,1	C ₅
64,1	C ₃
56,3	C ₁₄
46,7	C ₂
45,7	C ₄
39,0	C ₁
28,7	C ₈ **
27,5	C ₇ **
24,6	C ₉
21,5	C ₁₃

* os carbonos foram atribuídos utilizando HMQC

**podem estar trocados

Composto 59b (3S, 5R, 6R)

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN apresentados a seguir são de uma mistura de dois pares de diastereoisômeros do composto **59b (3S, 5R, 6R)**, onde todos os sinais aparecem sobrepostos.

A proporção desta mistura é de 1:1, calculada pelos valores das integrais.

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 59b:

Tabela 52 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **59b**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,82	H ₁₀	d	$J_{10,11} = 15,6$
5,65	H ₁₁	dd	$J_{11,10} = 15,6; J_{11,12} = 6,5$
4,22	H ₃	tt	$J_{3,2ax} = J_{3,4ax} = 11,6; J_{3,2eq} = J_{3,4eq} = 4,6$
3,79	H ₁₂	quin	$J_{12,13} = J_{12,11} = 6,5$
3,30	H ₁₄	s	
2,09	H _{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 13,6; J_{4eq,3} = 4,6; J_{4eq,2eq} = 2,8$
1,95	OH	sl	
1,73	H _{2eq}	ddd	$J_{2eq,2ax} = 12,5; J_{2eq,3} = 4,6; J_{2eq,4eq} = 2,8$
1,56	H _{4ax}	dd	$J_{4ax,4eq} = 13,6; J_{4ax,3} = 11,6$
1,45	H _{2ax}	dd	$J_{2ax,2eq} = 12,5; J_{2ax,3} = 11,6$
1,23	H ₉	s	
1,22	H ₁₃	d	$J_{13,12} = 6,5$
1,13	H ₇ *	s	
0,79	H ₈ *	s	

* podem estar trocados

Tabela 53 – Interação NOE observada no experimento de NOE-diff ^1H -RMN do composto **59b**.

δ (ppm) irradiado	Atribuição	Efeito NOE observado
5,82	H ₁₀	H ₁₂

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 59b: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 59b:

Tabela 54 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **59b**.

δ (ppm)	Atribuição*
132,2	C ₁₀
131,3	C ₁₁
78,6	C ₆
77,9	C ₁₂
76,1	C ₅
64,2	C ₃
56,3	C ₁₄
46,9	C ₂
45,7	C ₄
39,2	C ₁
28,5	C ₈ **
27,6	C ₇ **
24,6	C ₉
21,6	C ₁₃

* os carbonos foram atribuídos utilizando HMQC

**podem estar trocados

Composto 30a (3S, 5R, 6S)

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN apresentados a seguir são de uma mistura de dois pares de diastereoisômeros do composto **30a (3S, 5R, 6S)**, onde todos os sinais aparecem sobrepostos.

A proporção desta mistura é de 1:1, calculada pelos valores das integrais.

Espectro de ^1H -RMN (CD_3OD , 500 MHz) do composto 30a:

Tabela 55 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **30a**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,75	H ₁₀	d	$J_{10,11} = 15,5$
5,68	H ₁₁	dd	$J_{11,10} = 15,5; J_{11,12} = 6,5$
4,20	H ₁₂	quin	$J_{12,13} = J_{12,11} = 6,5$
4,02	H ₃	tt	$J_{3,2ax} = J_{3,4ax} = 11,6; J_{3,2eq} = J_{3,4eq} = 4,6$
1,88	H _{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 13,5; J_{4eq,3} = 4,6; J_{4eq,2eq} = 2,6$
1,55	H _{2eq}	ddd	$J_{2eq,2ax} = 12,5; J_{2eq,3} = 4,6; J_{2eq,4eq} = 2,6$
1,43	H _{4ax}	dd	$J_{4ax,4eq} = 13,5; J_{4ax,3} = 11,6$
1,39	H _{2ax}	dd	$J_{2ax,2eq} = 12,5; J_{2ax,3} = 11,6$
1,19	OH	sl	
1,14	H ₉	s	
1,12	H ₁₃	d	$J_{13,12} = 6,5$
0,94	H ₇ *	s	
0,72	H ₈ *	s	

* podem estar trocados

Tabela 56 – Interação NOE observada no experimento de NOE-diff ^1H -RMN do composto **30a**.

δ (ppm) irradiado	Atribuição	Efeito NOE observado
5,75	H ₁₀	H _{2ax} , H _{4ax} , H ₁₂

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD , 125 MHz) do composto 30a: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CD_3OD , 125 MHz) do composto 30a:

Tabela 57– Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **30a**.

δ (ppm)	Atribuição*
134,1	C ₁₁
131,4	C ₁₀
79,9	C ₆
77,1	C ₅
69,3	C ₁₂
65,1	C ₃
48,1	C ₂
46,9	C ₄
40,3	C ₁
29,4	C ₈ **
27,6	C ₇ **
25,4	C ₉
24,0	C ₁₃

* os carbonos foram atribuídos utilizando HMQC

**podem estar trocados

Composto 30b (3S, 5R, 6R)

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN apresentados a seguir são de uma mistura de dois pares de diastereoisômeros do composto **30b (3S, 5R, 6R)**, onde todos os sinais aparecem sobrepostos.

A proporção desta mistura é de 1:1, calculada pelos valores das integrais.

Espectro de ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) do composto 30b:

Tabela 58 – Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **30b**.

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,75	H ₁₀	d	$J_{10,11} = 15,7$
5,66	H ₁₁	dd	$J_{11,10} = 15,7; J_{11,12} = 6,5$
4,20	H ₁₂	quin	$J_{12,13} = J_{12,11} = 6,5$
4,01	H ₃	tt	$J_{3,2ax} = J_{3,4ax} = 11,6; J_{3,2eq} = J_{3,4eq} = 4,5$
1,88	H _{4eq}	ddd	$J_{4eq,4ax} = 13,5; J_{4eq,3} = 4,5; J_{4eq,2eq} = 2,5$
1,55	H _{2eq}	ddd	$J_{2eq,2ax} = 12,5; J_{2eq,3} = 4,5; J_{2eq,4eq} = 2,5$
1,44	H _{4ax}	dd	$J_{4ax,4eq} = 13,5; J_{4ax,3} = 11,6$
1,37	H _{2ax}	dd	$J_{2ax,2eq} = 12,5; J_{2ax,3} = 11,6$
1,14	H ₉	s	
1,12	H ₁₃	d	$J_{13,12} = 6,5$
0,98	H ₇ *	s	
0,68	H ₈ *	s	

* podem estar trocados

Tabela 59 – Interação NOE observada no experimento de NOE-diff ^1H -RMN do composto **30b**.

δ (ppm) irradiado	Atribuição	Efeito NOE observado
5,75	H ₁₀	H ₁₂

Espectro de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD , 125 MHz) do composto 30b: Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) (CD_3OD , 125 MHz) do composto 30b:

Tabela 60 – Dados espectrais de ^{13}C -RMN $\{^1\text{H}\}$ do composto **30b**.

δ (ppm)	Atribuição*
134,1	C ₁₁
131,6	C ₁₀
79,9	C ₆
77,1	C ₅
69,3	C ₁₂
65,1	C ₃
48,1	C ₂
46,9	C ₄
40,4	C ₁
29,3	C ₈ **
27,6	C ₇ **
25,4	C ₉
24,1	C ₁₃

* os carbonos foram atribuídos utilizando HMQC

**podem estar trocados

Espectro de IV do composto 30b: **Tabela 61** – Dados espectrais de IV da mistura dos compostos 30a e 30b.

ν (cm^{-1})	Atribuição
3395	Deformação axial de OH
1699	Deformação axial de C=C
1368	Deformação angular no plano de OH
1229	Deformação axial de C-O do álcool
981	Deformação angular fora do plano de C-H da dupla ligação

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. G. Peckolt, *Revista da Flora Medicinal*, **1942**, 9(9), 453.
2. J. P.P. Carauta, *Albertoa*, **1989**, 2, 5.
3. D. Alzugaray, C. Alzugaray, *Flora Brasileira*, **1984**, 204.
4. G. Peckolt, *Revista da Flora Medicinal*, **1942**, 9(7), 333.
5. M. Nascimento, A. C. Arruda, M. S. P. Arruda, A. H. Müller, C. Y. C. Yoshioka, *Fitoterapia*, **1999**, 70, 628.
6. D. Lopes, C. T. Villela, M. A. C. Kaplan, J. P. P. Carauta, *Phytochemistry*, **1993**, 34, 279.
7. B. Baungartner, C. A. J. Erdelmeier, A. D. Wright, T. Rali, O. Sticher, *Phytochemistry*, **1990**, 29, 3327.
8. N. Jain, R. N. Yadava, *Fitoterapia*, **1994**, 65, 94.
9. E. O. Isler, *Carotenoids*, Birkhauser, Basel, **1971**, 3.
10. T.W. Goodwin, *Carotenoids, their comparative biochemistry*, Chemical Publishing Co. Inc., New York, **1954**, 1.
11. J. A. Olson, *Journal Nutr.*, **1989**, 119, 94.
12. S. K. Clinton, *Nutr. Rev.*, **1998**, 56, 35.
13. T. M. Devlin, "Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas", Ed. Edgard Blucher, São Paulo, 4ª.edição, **2000**, 935.
14. S. B. Kritchevsky, *J. Nutr.*, **1999**, 129, 5.
15. C. R. Enzell, I. Wahlberg, A. I. Aasen, "Progress in the Chem. of Org. Nat. Prod.", Eds. Wien-Spinger, Verlag, **1977**, 34, 1.
16. M. A. Stevens, *J. Amer. Soc. Horticult. Sci.*, **1970**, 95, 461.
17. G. W. Sanderson, J.G. Gonzalez, *J. Food Sci.*, **1971**, 36, 231.
18. S. Isoe, S. B. Hyeon, S. Katsumura, T. Sakan, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2517.
19. C. R. Enzell, *Pure and Applied Chem.* **1969**, 20, 497.
20. N. Ito, T. Etoh, H. Hagiwara, M. Kato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 1571.
21. O. Takazawa, H. Tamura, K. Kogami, K. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1982**, 55, 1907.
22. J. Wirth, W. Guo, R. Baumes, Z. Gunata, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, 49, 2917.

23. G. Ohloff, "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", Eds. Eds. Wien-Spinger, Verlag, **1978**, 35, 431.
24. M. N. da Silva, A. C. Arruda, M. S. P. Arruda, A. H. Müller, C. Y. C. Yoshioka, *Aripuanin: Um novo sesquiterpeno megastigmano isolado de Ficus aripuanensis*, Livro de Resumos da 23a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG, **2000**, resumo PN-015.
25. (a) P. M. Donate, "Síntese de Ácido Abscísico e Substâncias Correlatas", Tese de Doutorado, IQ-USP, São Paulo, **1984**. (b) M. G. Constantino, P. M. Donate, N. Petragani, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 253. (c) M. G. Constantino, P. M. Donate, N. Petragani, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 387.
26. (a) M. S. Kharasch, P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2308. (b) J. Meinwald, L. Hendry, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1446.
27. M. G. Constantino, P. M. Donate, D. Frederico, T. V. Carvalho, L. E. Cardoso, J. Zukerman-Schpector, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 3327.
28. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley: N. York, 2ª edição, **1991**.
29. K. B. Wiberg, K. A. Saegbarth, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2822.
30. M. B. Smith, "Organic Synthesis", McGraw-Hill **1994**, 281.
31. W. P. Weber, J. P. Shepherd, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 48, 4907.
32. S. Czernecki, C. Georgoulis, C. Provelenghiou, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 39, 3535.
33. G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1275.
34. G. Hofle, W. Steglich, H. Vorbruggen, *Angew. Chem. Inter. Ed.* **1978**, 17, 569.
35. L. Brandsma, "Preparative Acetylenic Chemistry", Elsevier: Amsterdam, **1971**.
36. J. J. Plattner, R. D. Gless, H. R. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8613.
37. H. Wetter, K. Oertle, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5515.
38. P. Nayler, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1954**, 4006.
39. H. J. Mayer, N. Rigassi, U. Schwieter, B. C. L. Weedon, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1424.
40. J. Auerbach, S. M. Weinreb, *J. Chem. Soc. Commun.* **1974**, 298.

41. N. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3772.
42. H. Monti, G. Leandri, M. Klos-Ringuet, C. Corriol, *Synth. Commun.* **1983**, 13(12), 1021.
43. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *"Purification of Laboratory Chemicals"*, Pergamon Press: Oxford, 2ª edição, **1980**.