

Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química

Estudo de Transformações Químicas em
Produtos Naturais Polifuncionalizados

Vladimir Constantino Gomes Heleno

*Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras
De Ribeirão Preto – USP, como parte das
exigências para a obtenção do título de
MESTRE EM CIÊNCIAS
Área de Química Orgânica*

Ribeirão Preto – SP
1999

Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química

Estudo de Transformações Químicas em
Produtos Naturais Polifuncionalizados

Vladimir Constantino Gomes Heleno

Orientador: Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva

Ribeirão Preto – SP
1999

À minha esposa,
Renata e ao meu
Filho, ou à minha **Filha**
que vem por aí...
Por todo o afeto,
compreensão, alegria
e amor que têm me
proporcionado

*À minha mãe,
Célia e ao meu
pai **Mauricio**
Por todo o apoio
Dado em toda minha
vida, sem o qual este
trabalho jamais poderia
ser realizado*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva, pela orientação, colaboração e paciência.

Ao Prof. Dr. João Baptista Sargi Bonilha (*in memoriam*) pela amizade e colaboração para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Milton Beltrame Júnior pela amizade e pelos ensinamentos importantes.

Ao Prof. Dr. Marcelo Miguel Martins Pelisson pela amizade e colaboração.

Ao Prof. Dr. Walter Vichnewski e todos os Docentes e demais integrantes do Grupo de Pesquisa em Fitoquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo pela colaboração, principalmente pela preparação das amostras de goyazensólido.

Ao Prof. Dr. Sérgio de Albuquerque pela realização dos testes de atividade biológica.

À Virgínia pela amizade, paciência, dedicação e esmero com que realizou as medidas de RMN, tão importantes para este trabalho.

Aos funcionários do Departamento de Química que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

À Ouro Fino-Produtos Veterinários e ao Dolivar pela colaboração.

Aos meus amigos do Departamento (Rodrigo, Ricardo, Leandro....) pela amizade e pelos bons momentos.

Aos meus irmãos Marcelo e Eneida pela amizade, pelo carinho e por todos os motivos que tenho de me orgulhar de vocês.

Aos meus amigos Wilson, Ludson, Eduardo Gula e Tarciso pelos vários momentos nestes incontáveis anos de amizade.

Aos meus familiares que estiveram presentes nas várias etapas de minha vida.

Aos colegas de todos esses anos do Laboratório de Síntese Orgânica pela colaboração e pelas discussões valiosas.

À CAPES, à FAPESP e ao CNPq pelo suporte financeiro.

ÍNDICE

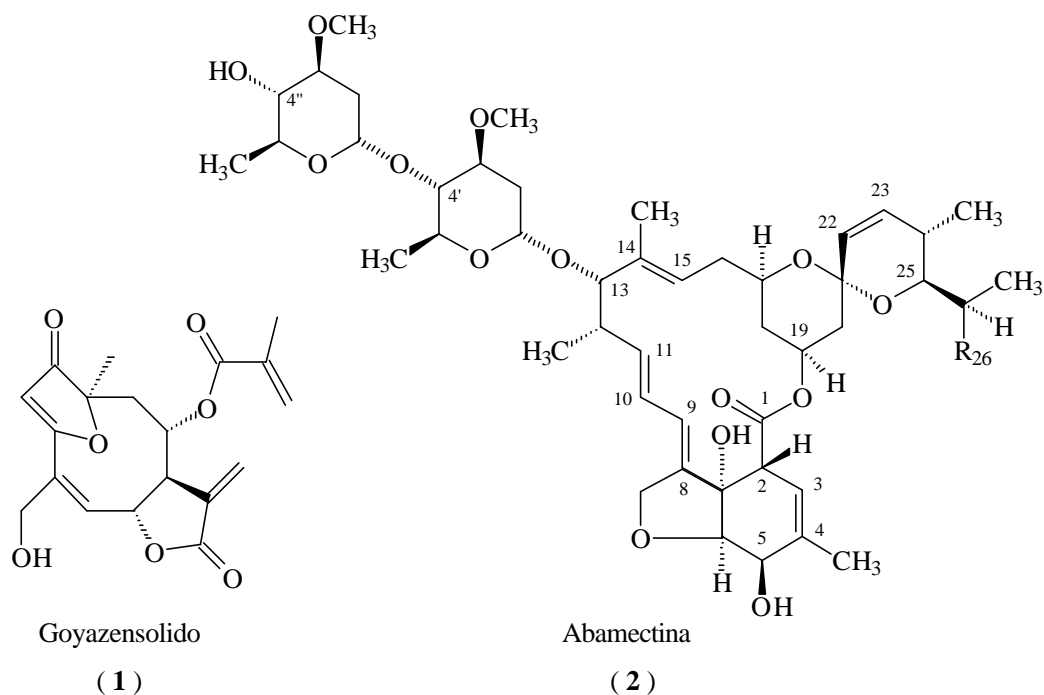
Abreviaturas e Símbolos.....	i
Resumo.....	ii
Summary.....	iv
1. Introdução.....	1
2. Objetivo.....	18
3. Discussão dos Resultados.....	19
3.1. Introdução.....	19
3.2. Hidrogenação de ?- e ?-iononas.....	20
3.3. Hidrogenação de abamectina.....	26
3.4. Hidrogenação de goyazensolido.....	31
3.5. Reação de goyazensolido com cloreto de dimetil- sulfamoila.....	60
3.6. Reação de goyazensolido com dióxido de manganês.....	62
3.7. Desoxigenação do grupo -CH ₂ OH do goyazensolido.....	63
3.8. Reação de goyazensolido com ftalimida.....	69
4. Parte Experimental.....	79
5. Espectros Suplementares.....	114
Apêndice.....	155
6. Referências Bibliográficas.....	157

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

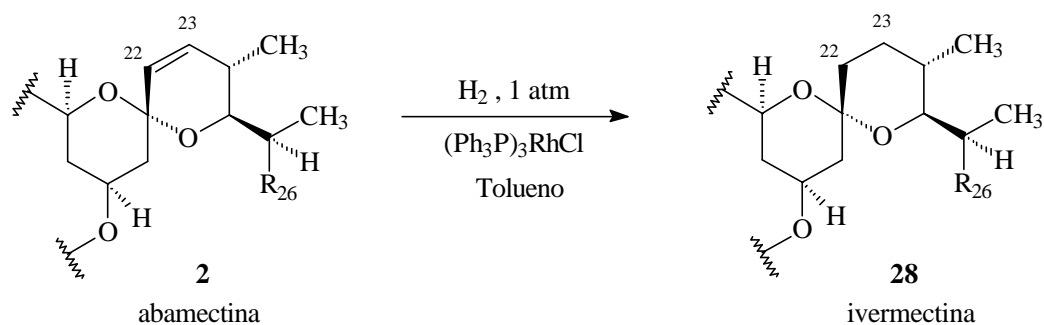
Ccd	cromatografia em camada delgada
DEPT 135	reforço sem distorção por transferência de polarização
NOE	efeito Overhauser nuclear
NOE DIFF	efeito Overhauser nuclear diferencial
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
Pd/C	paládio sobre carbono
Pt/C	platina sobre carbono
IV	infravermelho
RMN	ressonância magnética nuclear
¹ H-RMN	ressonância magnética nuclear de hidrogênio 1
¹³ C-RMN	ressonância magnética nuclear de carbono 13
TMS	tetrametilsilano
?	deslocamento químico
Ac	acetil
Ph	fenil
Et	etil
DME	dimetóxi-etano
THF	tetra-hidrofurano

RESUMO

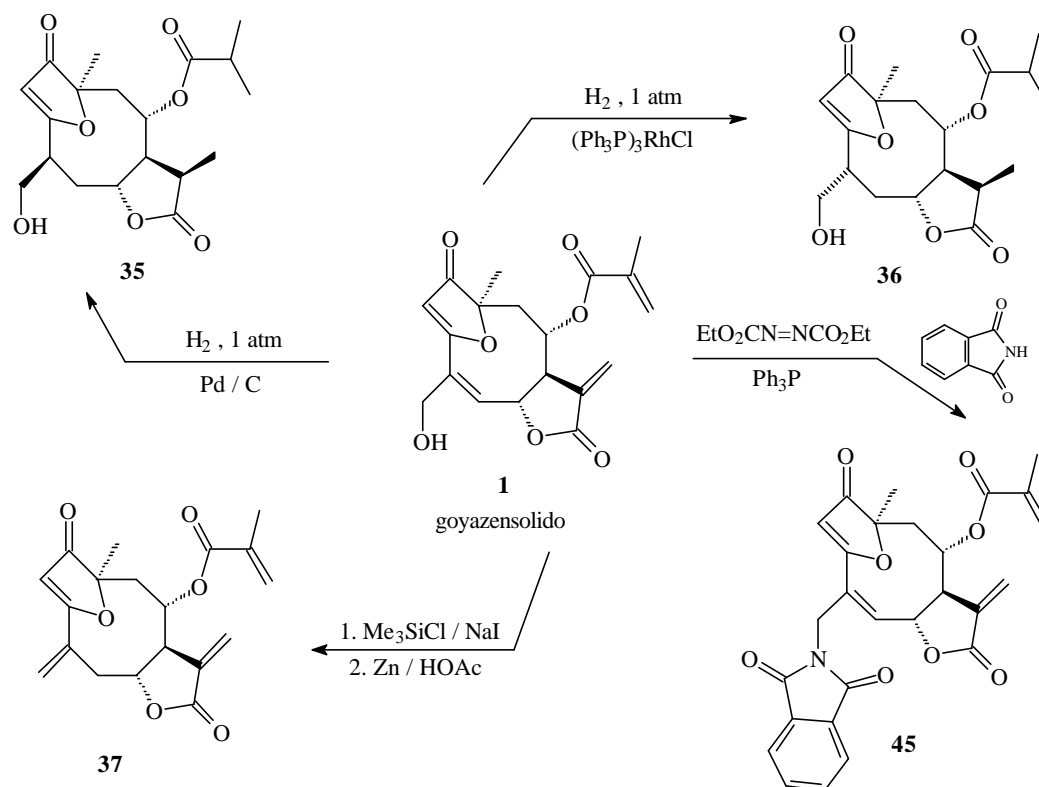
Neste trabalho são descritas algumas transformações químicas que foram efetuadas em dois produtos naturais diferentes: o goyazensolido (**1**) e a abamectina (**2**).



A abamectina foi apenas hidrogenada na posição C₂₂-C₂₃ para produzir ivermectina, substância utilizada extensivamente em veterinária.



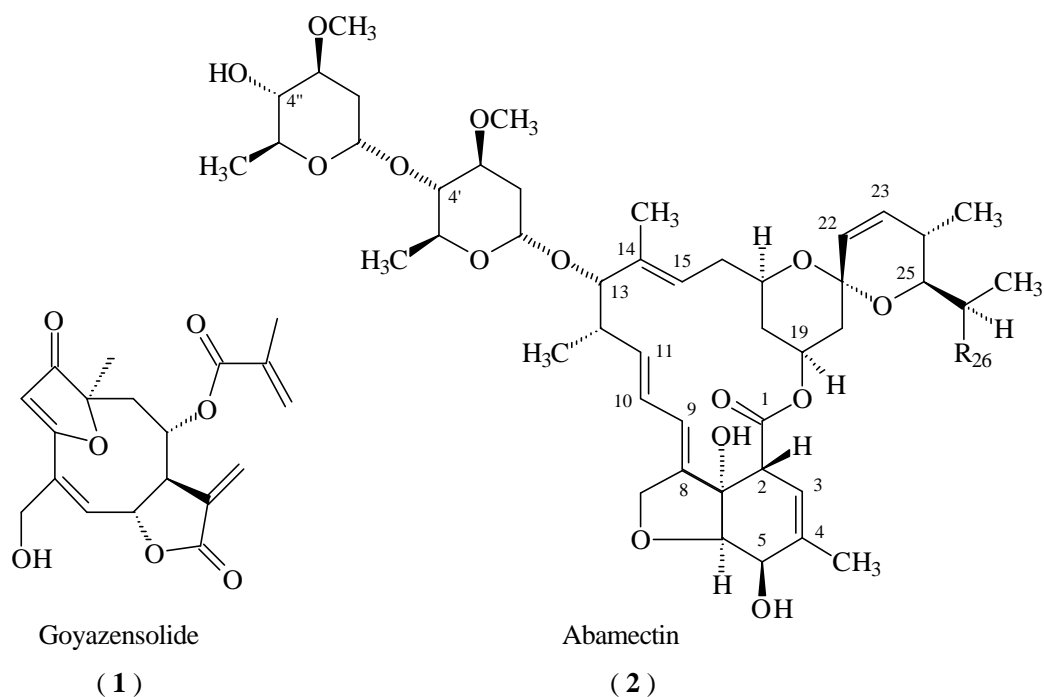
O goyazensolido foi submetido a duas hidrogenações (com catalisadores diferentes), a uma desoxigenação e à transformação em um derivado de ftalimida.



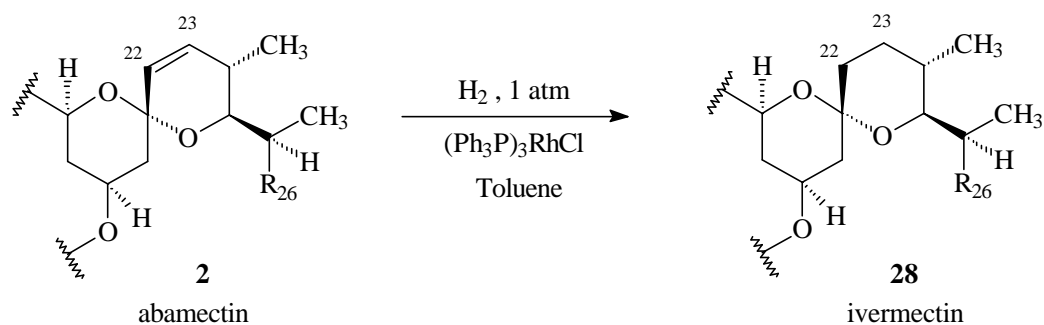
Os dois compostos obtidos nas hidrogenações são estéreo-isômeros, tendo sido a estéreo-química de cada um determinada através de uma análise detalhada de seus espectros de ^1H RMN, com a ajuda de técnicas especiais (NOE).

SUMMARY

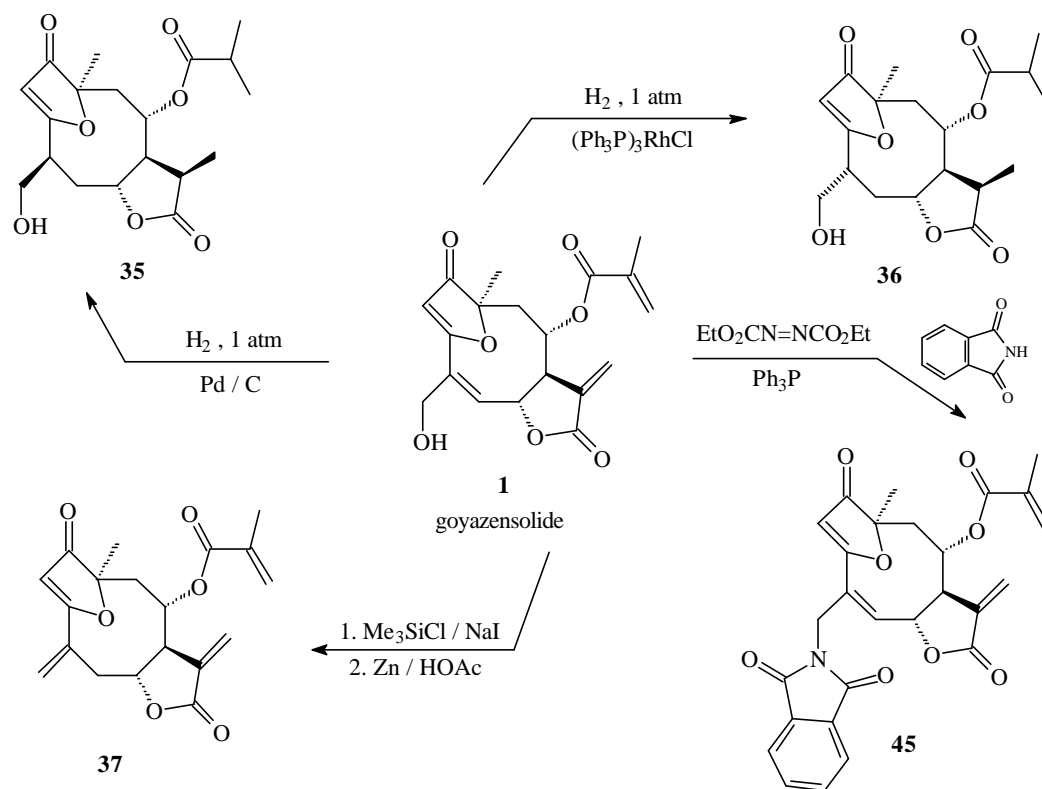
In this work we describe some chemical transformations which were effected in two different natural products: goyazensolide (**1**) and abamectin (**2**).



Abamectin was only hydrogenated in position C₂₂-C₂₃ to produce ivermectin, a product extensively used for prevention and cure of parasitic infections of farm animals.



Goyazensolide was submitted to two hydrogenations (with two different catalysts), to a deoxygenation and to the transformation in a phthalimide derivative.



The two different compounds obtained in the hydrogenation reactions are stereoisomers; their stereochemistry was determined through a detailed analysis of their ^1H NMR spectra, including NOE measurements.

1. INTRODUÇÃO

Os produtos naturais, a maior fonte de inspiração para os químicos orgânicos sintéticos, constituem uma variedade tão extensa de estruturas que faz a natureza parecer, na perspectiva humana, uma fonte inesgotável de novos produtos. Essa variedade deixa atônitos até os mais criativos químicos. Não nos deve surpreender que, dentre tanta riqueza, seja possível encontrar produtos úteis para todos os fins em abundância.

A química orgânica sintética, hoje ainda no princípio de seu desenvolvimento, não tem condições de acompanhar a vertiginosa velocidade com que são descobertos sempre mais novos produtos naturais. Mesmo as sínteses realizadas por químicos de extraordinária habilidade deixam a desejar em termos de eficiência real pois, quando os produtos são muito complexos, as sínteses envolvem invariavelmente muitas etapas e, conseqüentemente, resultam em baixo rendimento.

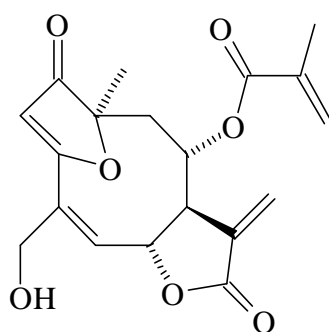
O grande interesse despertado por vários produtos naturais complexos, ou substâncias similares a certos produtos naturais, reveste assim de grande importância uma variação da química orgânica sintética: a transformação de produtos naturais abundantes em produtos naturais menos abundantes, ou em produtos não naturais que tenham interesse por sua atividade biológica ou por qualquer outra. Sem a justificação filosófica das sínteses totais, as sínteses parciais têm igual valor pela complexidade dos problemas

envolvidos, trazem igual contribuição ao conhecimento científico e têm utilidade talvez maior, por suprir um meio alternativo e mais rápido para produzir resultados cada vez mais requisitados.

Um problema fundamental das sínteses parciais está ligado à expressão “produtos naturais abundantes”. “Abundante” é, obviamente, um termo relativo; quando a disponibilidade de um produto natural é menor do que as quantidades de matérias primas normalmente usadas nos laboratórios de síntese orgânica, o químico sintético é confrontado com a necessidade de desenvolver técnicas e métodos de trabalho modificados para contornar as peculiares dificuldades que surgem em consequência das pequenas quantidades com que é forçado a trabalhar. Detalhes como a pureza dos solventes, ou o vazamento de gás em uma reação de hidrogenação, podem ganhar importância a ponto de assumir proporções desencorajadoras.

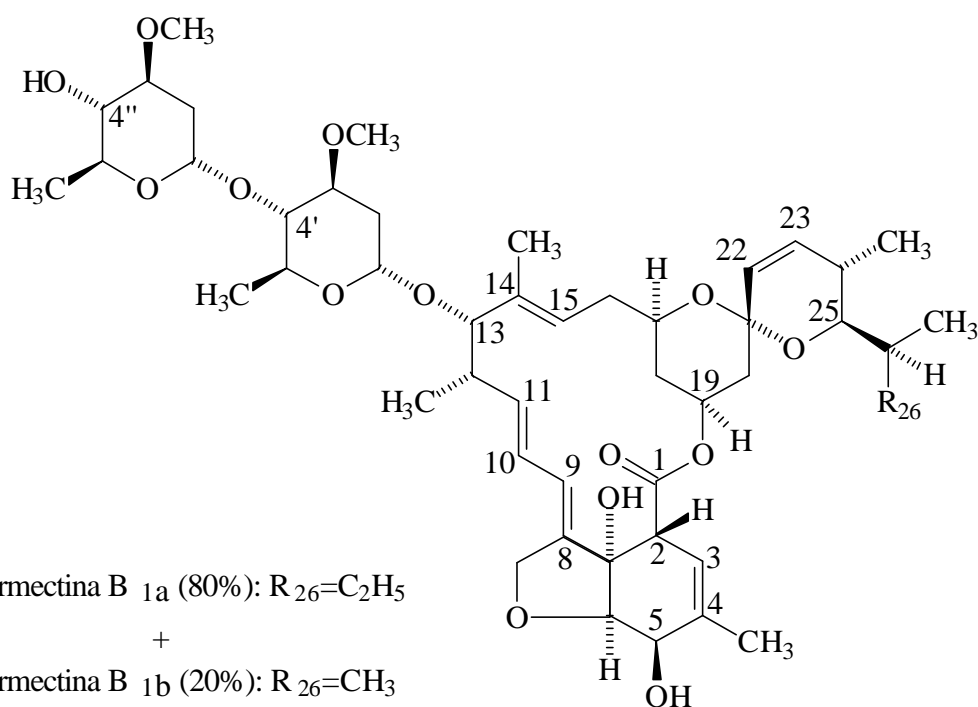
Em contrapartida, quando se consegue um bom resultado, um produto de grande complexidade estrutural é produzido em uma única etapa, ou em um número bem reduzido de etapas.

Neste trabalho descrevemos sínteses parciais realizadas com produtos naturais de dois tipos bem distintos: o goyazensólido (**1**), um sesquiterpeno contendo uma α -metileno- β -lactona, foi uma de nossas matérias primas; a outra foi a abamectina (**2**), um antibiótico contendo uma lactona macrocíclica.



Goyazensolido

(1)



Abamectina

(2)

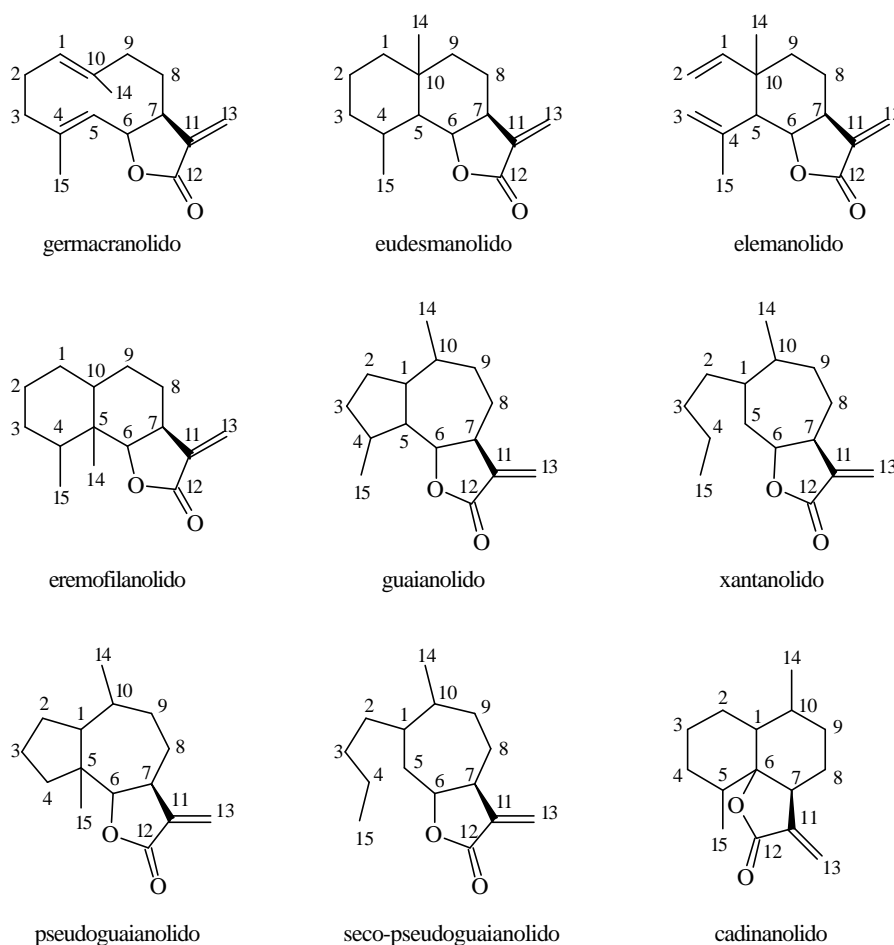
Os sesquiterpenos¹ constituem uma classe bem conhecida de produtos naturais. Em especial, aqueles que têm em sua estrutura uma γ -metileno- γ -lactona são

freqüentemente biologicamente ativos² e têm sido objeto de inúmeros estudos sintéticos.³

O goyazensolido possui uma estrutura que o classifica como um germacranolido ou, mais especificamente, como um heliangolido, segundo os autores que o isolaram inicialmente.⁴ (alguns autores preferem ser ainda mais específicos e classificar os compostos com estrutura similar à do goyazensolido como furo-heliangolidos).⁵

As lactonas sesquiterpênicas podem ser classificadas em muitos tipos segundo o esqueleto básico de sua estrutura⁶ (figura 1).

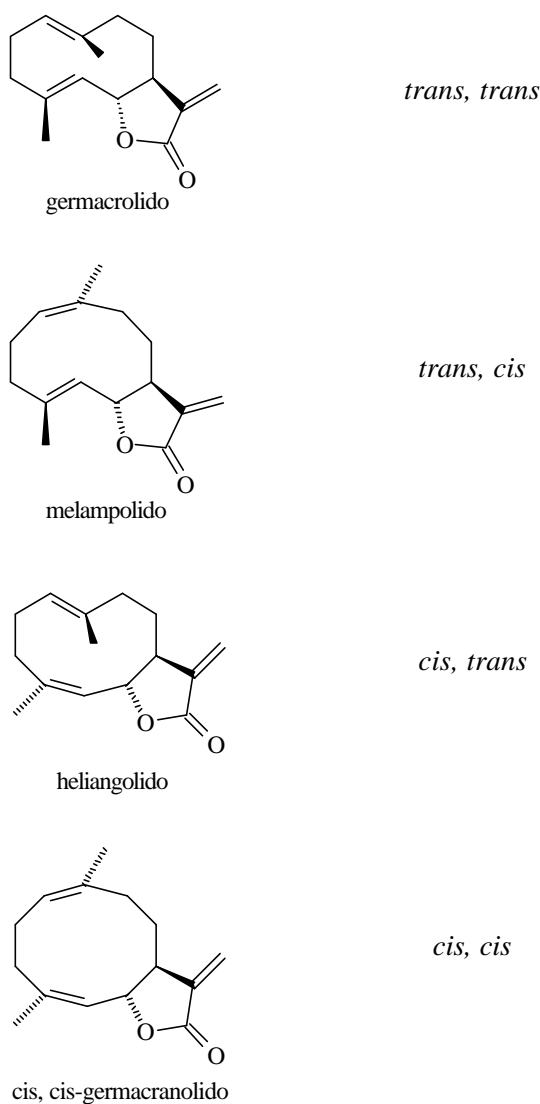
Figura 1: Principais tipos estruturais de lactonas sesquiterpênicas.



Os germacranolidos, como se observa, têm um anel de 10 membros em sua estrutura. A biogênese proposta para esses compostos é através de uma ciclização direta do pirofosfato de farnesila, seguindo-se algumas oxidações em posições determinadas.

Como os germacranolidos possuem duas duplas ligações (C=C) em um anel suficientemente grande para conter duplas *trans* (E), pode-se ainda classificá-los em quatro sub-tipos conforme a estereo-química das duplas (figura 2).

Figura 2: Tipos configuracionais de germacranolidos.



Devemos observar, neste ponto, que a representação da estéreo-química através de cunhas e ligações pontilhadas que aparece na figura 2 foi simplesmente reproduzida como está na literatura original.⁶

Em nosso entendimento esse tipo de representação tem sido usado na literatura com excessiva liberdade de interpretação, gerando dubiedade e, freqüentemente, provocando sérias dúvidas sobre qual é a verdadeira estéreo-química de um composto. Fischer⁶ menciona, ele próprio, alguns problemas nesse sentido, mas a nosso ver as soluções apresentadas por ele não estão isentas de problemas.

Há dois principais problemas causadores dessa dificuldade de interpretação:

1. Falta de clareza sobre qual é o plano de referência;
2. Dubiedade na utilização:
 - a) alguns autores usam a cunha para significar “para fora” do plano de referência (em direção ao leitor);
 - b) outros autores (ou às vezes os mesmos) usam a cunha para significar “para cima”.

Conforme a posição em que é desenhada a figura, e *conforme o plano de referência que se toma*, “para fora” do plano (em direção ao leitor) pode também significar “para baixo”, dando origem a dúvidas sobre o que o autor pretende com o desenho.

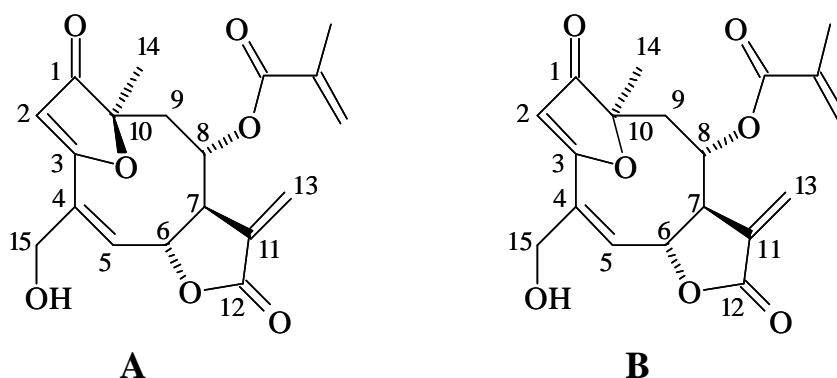
Como exemplo, considere-se a figura 3. A ligação equatorial desenhada está “para baixo” e “para fora” do plano, vindo em direção ao leitor. Qual das duas representações é a correta?

Figura 3: Ligações em um ciclo-hexano



Mencionamos este assunto porque encontramos alguma dificuldade na interpretação da representação usada para o goyazensolido na literatura original (figura 4).⁴

Figura 4: Representação do goyazensolido na literatura original (A) e neste trabalho (B)



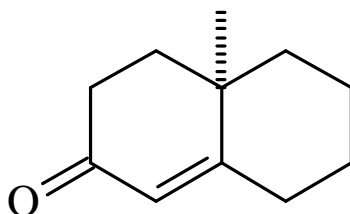
A ligação C_{10} -O do anel furânico representada como cunha, certamente com alguma intenção que estava clara na mente dos autores, causou-nos inicialmente a impressão de

que o oxigênio do anel furânico estaria acima do “plano” médio do anel de 10 membros, quando na verdade ele está para baixo desse plano médio. Somente compreendemos realmente a estereo-química deste composto após examinar detidamente com um estereoscópio a projeção (proveniente de uma análise por raio-X) estereoscópica de um composto relacionado apresentada à página 1447 da mesma referência.

Um assessor da FAPESP, ao examinar um dos projetos de nosso laboratório, incorreu no mesmo engano, mostrando que há dificuldade real para interpretar aquela representação.

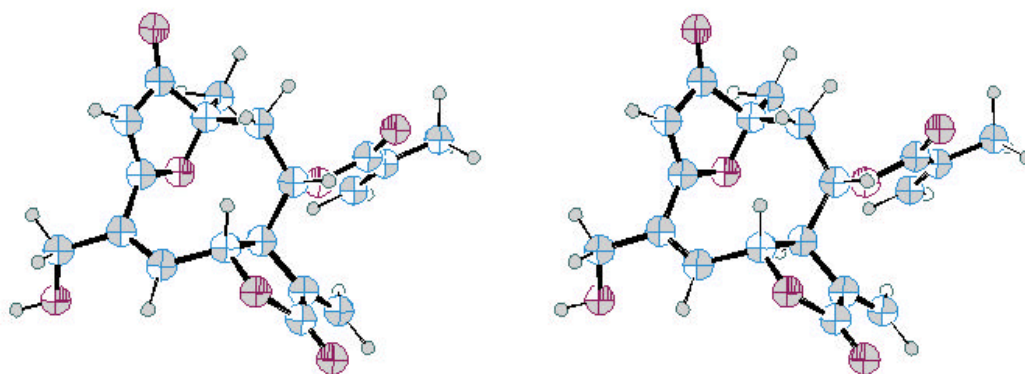
Por essa razão, no restante deste trabalho usaremos a representação da figura 4 (B). O carbono 10 encontra-se na junção dos anéis; basta imaginar as três ligações que pertencem a anéis como estando aproximadamente no plano do papel, e o grupo CH_3 (14) para trás do plano define completamente a estereo-química deste centro. É uma situação muito similar ao caso de uma octalona, como representada na figura 5, cuja estereo-química geralmente é bem compreendida por todos.

Figura 5: Representação de uma octalona



Na figura 6 apresentamos a projeção estereoscópica da conformação mais estável do goyazensolido conforme calculada pelo programa PC Model. O exame dessa figura com auxílio de um estereoscópio (ver Apêndice) dá uma idéia bem melhor da estereo-química, trazendo também alguma informação sobre a complexa conformação desse composto.

Figura 6: Projeção estereoscópica do goyazensolido
(Calculada)

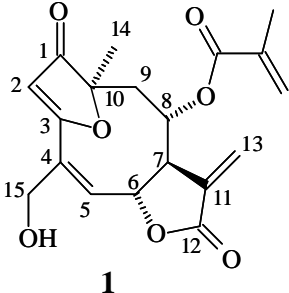
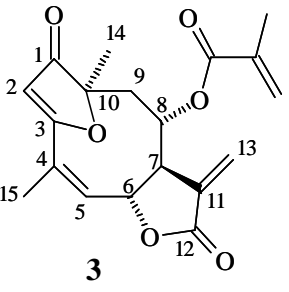
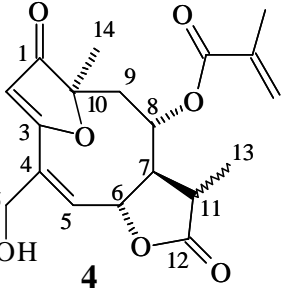


No Laboratório de Produtos Naturais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo foram isolados vários sesquiterpenos, vários deles apresentando atividade biológica. O interesse de nosso grupo de Síntese Orgânica em iniciar atividades de pesquisa em Transformações de Produtos Naturais propiciou a oportunidade de elaborar um projeto temático de pesquisa, com objetivo principal, do ponto de vista sintético, de estudar transformações químicas do mais abundante dos heliangolidos isolados pelo grupo de Fitoquímica, ou seja, o goyazensolido (**1**). O próprio goyazensolido é biologicamente

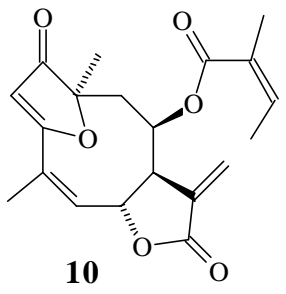
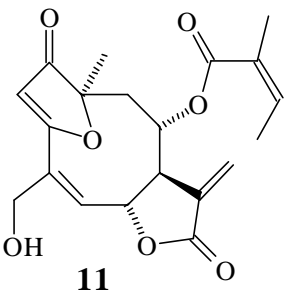
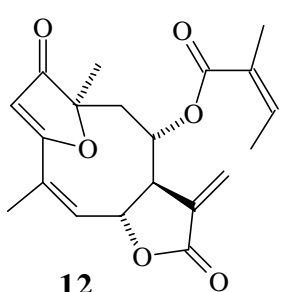
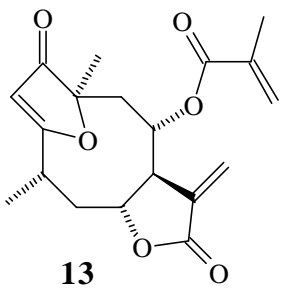
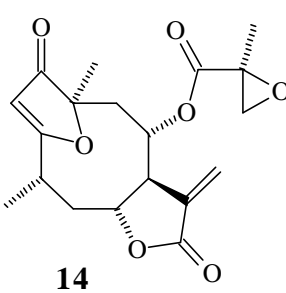
ativo, e vários produtos de estrutura similar também apresentam atividade biológica. Como exemplo, damos a seguir uma tabela com informações sobre vários desses compostos.

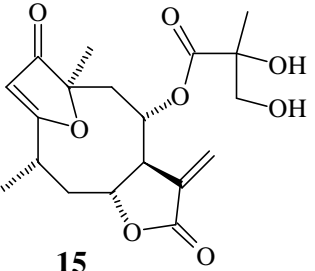
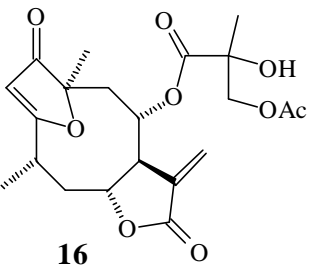
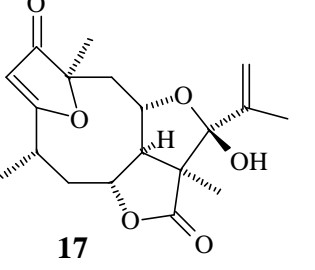
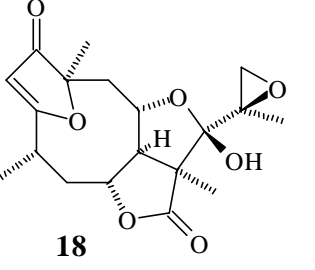
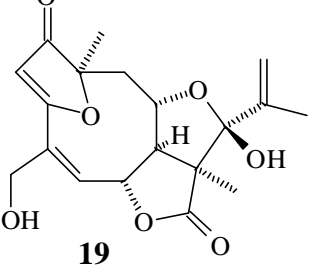
Tabela 1

Produtos isolados pelo grupo de Fitoquímica da FCFRP-USP

Estrutura	Nome	Origem	Atividade Biológica	Ref.
 <p>1</p>	Goyazensolido	<i>Eremanthus goyazensis</i>	Esquistossomí-cida citotóxico	3,4
 <p>3</p>	15-Desoxigoyazensolido	<i>Vanillosmopsis erytropappa</i>	Anti-edematog.	4
 <p>4</p>	11(H),13-Di-hidro-goyazensolido	<i>Eremanthus goyazensis</i>	analgésica	4

<p>5</p>	Eremantolido A ⁷	<i>Eremanthus incanus</i>		7
<p>6</p>	Eremantolido B	<i>Eremanthus incanus</i>		7
<p>7</p>	Eremantolido C ⁸	<i>Eremanthus glomerulatus</i>	moluscicida	8
<p>8</p>		<i>Eremanthus glomerulatus</i>	moluscicida	8
<p>9</p>		<i>Eremanthus glomerulatus</i>	moluscicida	8

 <p>10</p>	15-Desoxi- budleino A ⁹	<i>Calea lantanoides</i>	<ul style="list-style-type: none"> - inibição de larvas de <i>S. estercoralis</i> - antibacte- riana - antifúngica 	9
 <p>11</p>	Centraterina ¹⁰	<i>Proteopsis furnensis</i>		10
 <p>12</p>	Licnofolido	<i>Proteopsis furnensis</i>	Anti-bacteriana	10
 <p>13</p>	4,5-Di-hidro-15- desoxigoyazensolido	<i>Eremanthus seidelii</i>		4
 <p>14</p>		<i>Eremanthus seidelii</i>		4

 <p>15</p>		<i>Eremanthus seidelii</i>		4
 <p>16</p>		<i>Eremanthus seidelii</i>		4
 <p>17</p>		<i>Eremanthus seidelii</i>	Anti-bacteriana	4
 <p>18</p>		<i>Eremanthus seidelii</i>		4
 <p>19</p>		<i>Eremanthus goyazensis</i>	Anti-bacteriana	4

Observando essas estruturas, fica evidente que transformações para converter esses compostos uns nos outros devem ser possíveis, além de que não deve ser necessário, em vários casos, um número grande de transformações. Sabemos, no entanto, que compostos assim polifuncionalizados são extremamente sensíveis a um grande número de reagentes, podendo sofrer várias transformações indesejadas. Por isso nossa pesquisa inicial foi de caráter exploratório. Procuramos encontrar alguns reagentes capazes de realizar transformações razoavelmente seletivas nesses compostos para no futuro elaborar alguns projetos de sínteses parciais dirigidas.

A segunda matéria prima que utilizamos, mencionada anteriormente, foi a abamectina, um antibiótico produzido por fermentação de *Streptomyces avermitilis*.¹¹ Na verdade, essa fermentação dá origem a vários compostos de estrutura relacionada (ver estrutura geral na figura 7), que são denominados como descrito a seguir. Há quatro grupos principais, denominados avermectina A₁, A₂, B₁ e B₂; os compostos “A” têm um substituinte metóxi no carbono 5, enquanto nos compostos “B” o substituinte em 5 é hidróxi; os compostos com índice “1” têm uma dupla ligação entre os carbonos 22 e 23, enquanto que nos compostos de índice “2” essa ligação é simples e ocorre um grupo OH axial no carbono 23; finalmente esses quatro pares são subdivididos com letras no índice: os de índice “a” (A_{1a}, A_{2a}, B_{1a}, B_{2a}) têm um substituinte *sec*-butila no carbono 25, ao passo que os de índice “b” (A_{1b}, A_{2b}, B_{1b}, B_{2b}) têm um substituinte isopropila

naquela posição. Todas essas estruturas estão definidas resumidamente na figura 7 e na tabela 2.

Figura 7: Avermectinas

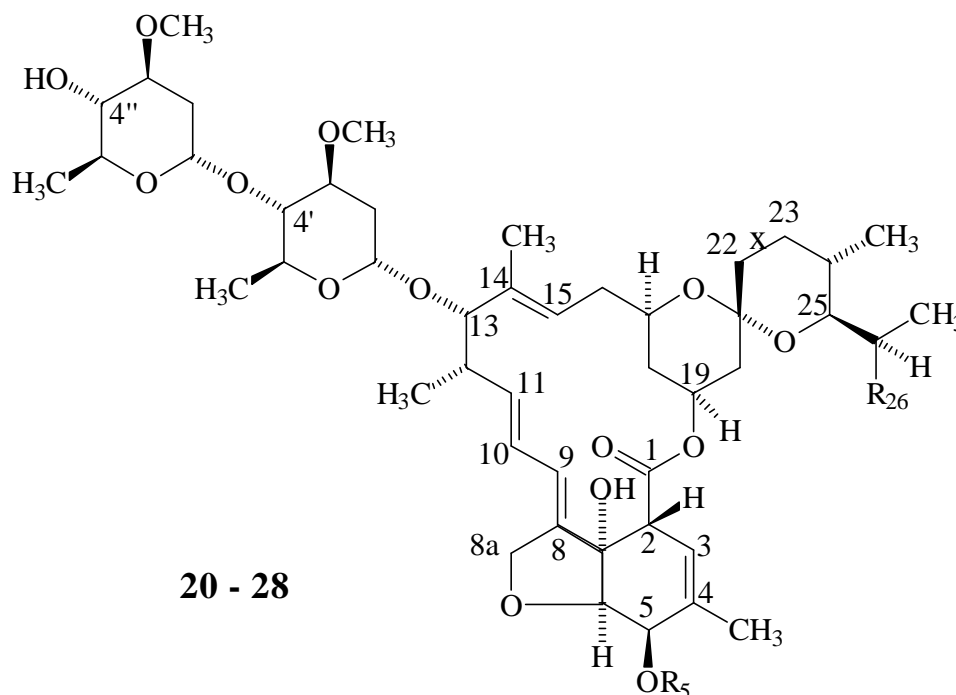


Tabela 2

Avermectinas

Avermectina	R ₅	R ₂₆	C ₂₂ -X-C ₂₃
A _{1a} (20)	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH=CH-
A _{1b} (21)	CH ₃	CH ₃	-CH=CH-
B _{1a} (22)	H	C ₂ H ₅	-CH=CH-
B _{1b} (23)	H	CH ₃	-CH=CH-
A _{2a} (24)	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CHOH-
A _{2b} (25)	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CHOH-
B _{2a} (26)	H	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CHOH-
B _{2b} (27)	H	CH ₃	-CH ₂ -CHOH-
Ivermectina (28)	H	> 80% C ₂ H ₅ < 20% CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -

Apenas três de todos esses compostos são produzidos em grande quantidade na fermentação: A_{2a} , B_{1a} e B_{2a} . A avermectina B_{1a} é a mais importante industrialmente por duas razões: ela própria é muito ativa contra um grande número de parasitas de animais de fazenda, e serve como material de partida para a produção do material semi-sintético hidrogenado nas posições 22, 23, conhecido como ivermectina, extensamente utilizado para a prevenção e cura de infecções de parasitas em animais.

Deve-se observar ainda que separar os compostos de índice “a” dos compostos de índice “b” é difícil e impraticável em larga escala; como ambos têm atividades biológicas semelhantes, as avermectinas são comumente usadas como misturas dos dois componentes. Neste caso são definidas como A_1 , A_2 , B_1 e B_2 , que significa uma mistura de não menos que 80% dos componentes “a” (índice) e não mais que 20% dos componentes “b” (índice). A avermectina B_1 é comercializada na forma de uma mistura como essa, com o nome de “abamectina”. “Ivermectina” é o produto de hidrogenação da abamectina, e também é comercializada na forma de mistura como definido acima.

Propusemo-nos a estudar a reação de redução de abamectina para produzir ivermectina como parte de um convênio entre nosso Laboratório de Síntese Orgânica e uma empresa de produção de produtos veterinários, a Ouro Fino, que estava muito interessada neste processo de redução.

Considerando a alta funcionalização da molécula, principalmente a presença de grande número de ligações duplas (C=C), é surpreendente que tenhamos tido problemas muito maiores com a purificação do produto do que com a redução propriamente dita.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi de pesquisar métodos para efetuar modificações químicas, de modo eficiente e seletivo, em produtos naturais altamente funcionalizados, com vistas a futuras aplicações em transformações de produtos naturais abundantes em outros menos abundantes, ou em produtos não naturais que tenham propriedades de interesse biológico ou outras.

3. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. - Introdução

Nesta seção serão apresentados os resultados experimentais obtidos, com uma discussão dos aspectos característicos de cada reação e análise detalhada dos dados espectroscópicos dos vários produtos obtidos.

A apresentação segue, em princípio, a ordem em que foram feitos os experimentos reais no laboratório, mas algumas inversões foram introduzidas para melhorar a compreensibilidade.

A identificação dos átomos de carbono e hidrogênio nesta seção não segue nenhuma norma ou recomendação oficial. Os dados de ^1H e ^{13}C RMN são apresentados na forma recomendada pela American Society for Testing and Materials.¹²

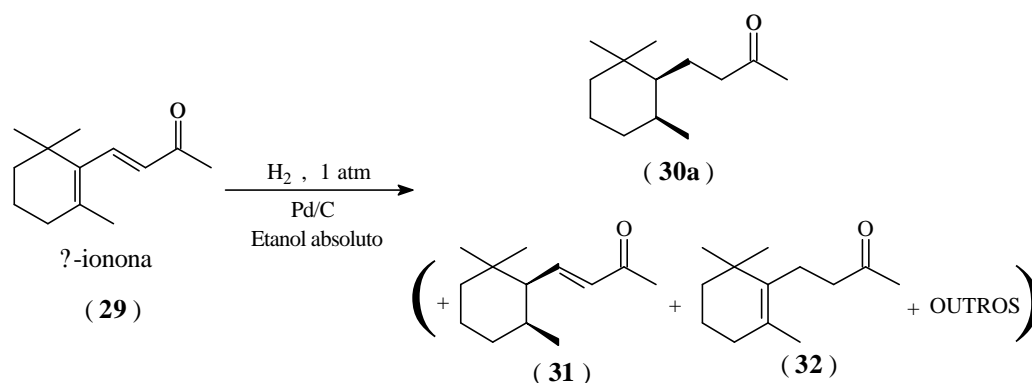
3.2. – Hidrogenação de α - e β -iononas

Para atingir nossos objetivos de desenvolver métodos de transformação adequados para converter produtos naturais abundantes (como o goyazensólido) em outros menos abundantes, pretendíamos iniciar com um estudo de hidrogenação do goyazensólido.

Nenhum experimento nesse sentido foi possível logo no início, pois ainda não dispúnhamos de amostras do substrato e nem de aparelhagem adequada para as análises. Preferimos, então, adquirir experiência em reações de hidrogenação utilizando substratos mais simples, como α - e β -ionona, passíveis de produzirem resultados úteis e facilmente analisáveis com o equipamento que tínhamos à disposição (espectrômetro Varian EM-360, 60MHz para ^1H e espectrômetro Bruker AC-80, 80MHz para ^1H , 20MHz para ^{13}C).

Antes de iniciar essas hidrogenações fizemos vários experimentos hidrogenando ciclo-hexeno para modificar a aparelhagem e o método, afim de conseguir condições adequadas para medir o consumo de hidrogênio de forma razoavelmente reprodutível nas condições em que pretendíamos fazer as reações futuras (quantidade muito pequena de substrato).

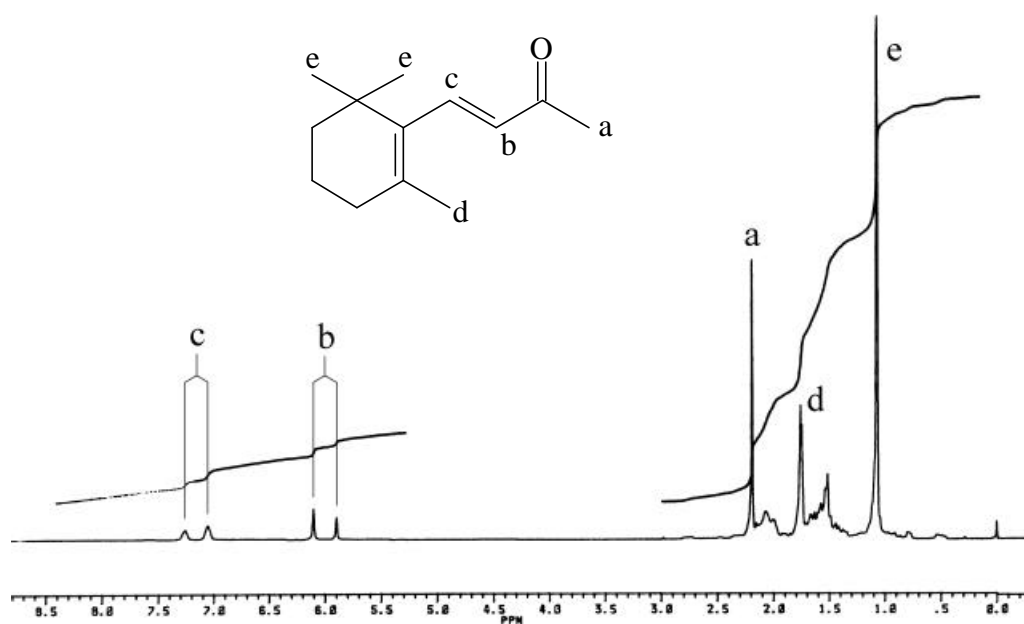
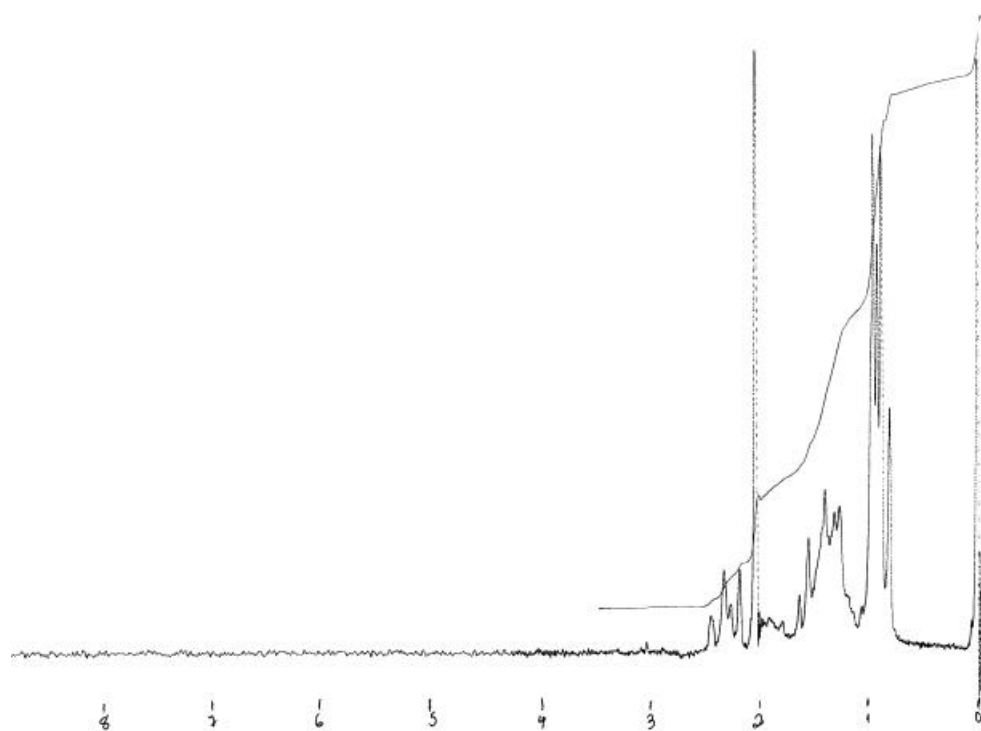
O primeiro composto com mais de uma dupla (C=C) a ser submetido à hidrogenação foi a β -ionona (**29**):



Esperávamos que alguns compostos parcialmente hidrogenados, como **31** e **32**, pudessem se formar nessas reações, mas na verdade somente o composto **30a** foi obtido em quantidade apreciável (na ccd havia apenas pequenas manchas de impurezas).

As condições de reação foram as normalmente utilizadas¹³ para esse tipo de transformação: pressão ambiente, etanol absoluto como solvente, e catalisador de paládio ou platina sobre carbono. Depois de 1 hora de reação já não se notava consumo de hidrogênio, e o resultado foi idêntico com cada um dos catalisadores, razão pela qual passamos a utilizar apenas paládio nos experimentos seguintes.

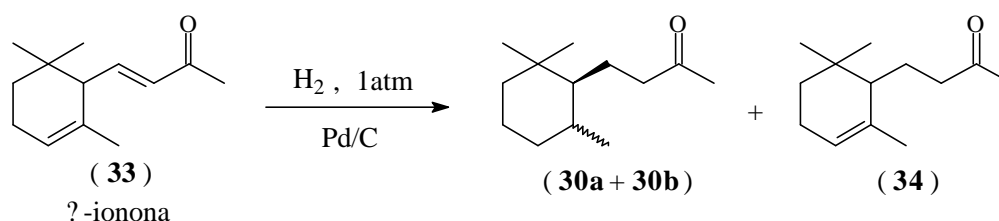
O isolamento do produto foi feito por filtração (para separar o catalisador) e evaporação do solvente. Purificou-se por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila 9:1.

Figura 8: Espectro de γ -iononaFigura 9: Espectro do produto de hidrogenação de γ -ionona

Quando se compara o espectro do material de partida (figura 8) com o espectro do produto obtido (figura 9) fica evidente que ocorreu hidrogenação das duas duplas ligações (C=C), pois o produto não contém sinais correspondentes a hidrogênios vinílicos, e os sinais dos grupos CH₃ sofreram a forte modificação que se poderia prever como consequência da hidrogenação da dupla (C=C) tetra-substituída no anel: o sinal do CH₃ anteriormente ligado à dupla deslocou-se para campo mais alto e tornou-se um dubleto, enquanto os dois CH₃ geminados, anteriormente idênticos por causa da simetria do anel, agora apresentam dois singletos distintos.

O espectro do produto (figura 9) é bem simples e não apresenta duplicação de sinais (dos grupos CH₃). Essa informação, combinada com o que se conhece sobre o mecanismo das hidrogenações^{14,15} leva à conclusão de que o produto deve ter a estereo-química indicada em **30a**.

Em seguida, fizemos a hidrogenação da β -ionona(**33**) nas mesmas condições:



Observando o espectro do material de partida (figura 10) nota-se desde logo a presença de uma certa quantidade de β -ionona como impureza. O espectro do produto de

hidrogenação (figura 11) mostra um resultado que indica uma pequena químio-seletividade do catalisador, pois o sinal em δ 5,2 sugere que uma parte das duplas ligações (C=C) do anel (não conjugadas) não foi reduzida.

O número de sinais na região dos grupos CH_3 do produto é maior do que no caso anterior, o que está de acordo com o que se deveria esperar dessa redução, com formação de **30a**, **30b** e **34**.

Figura 10: Espectro de β -ionona

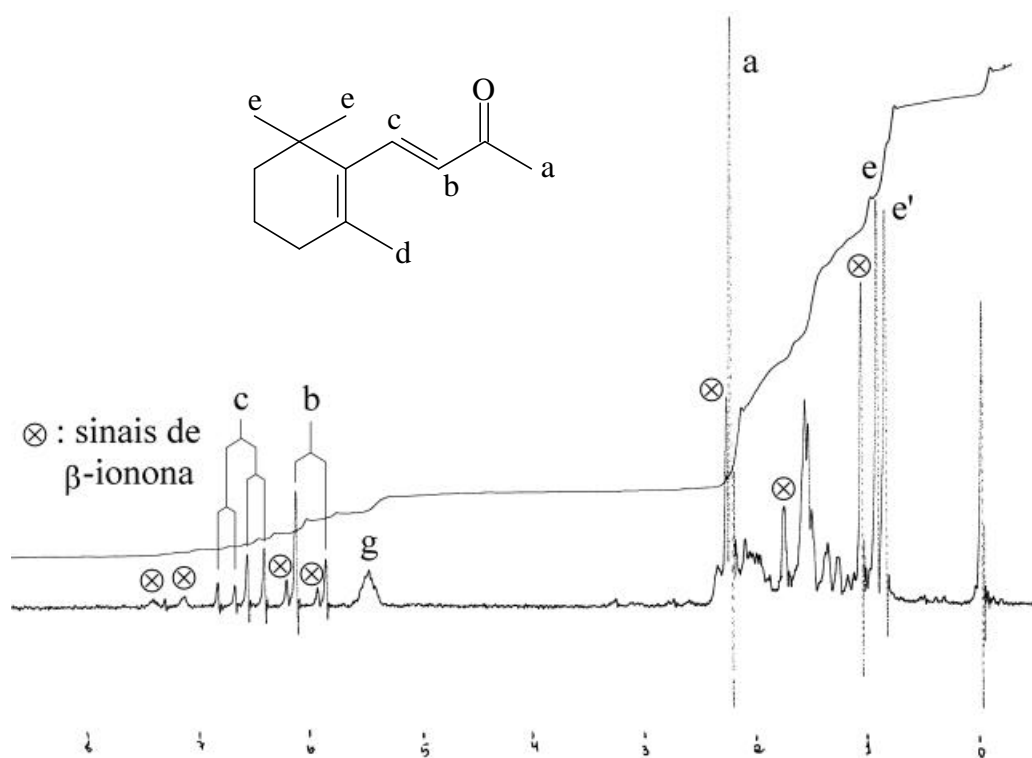
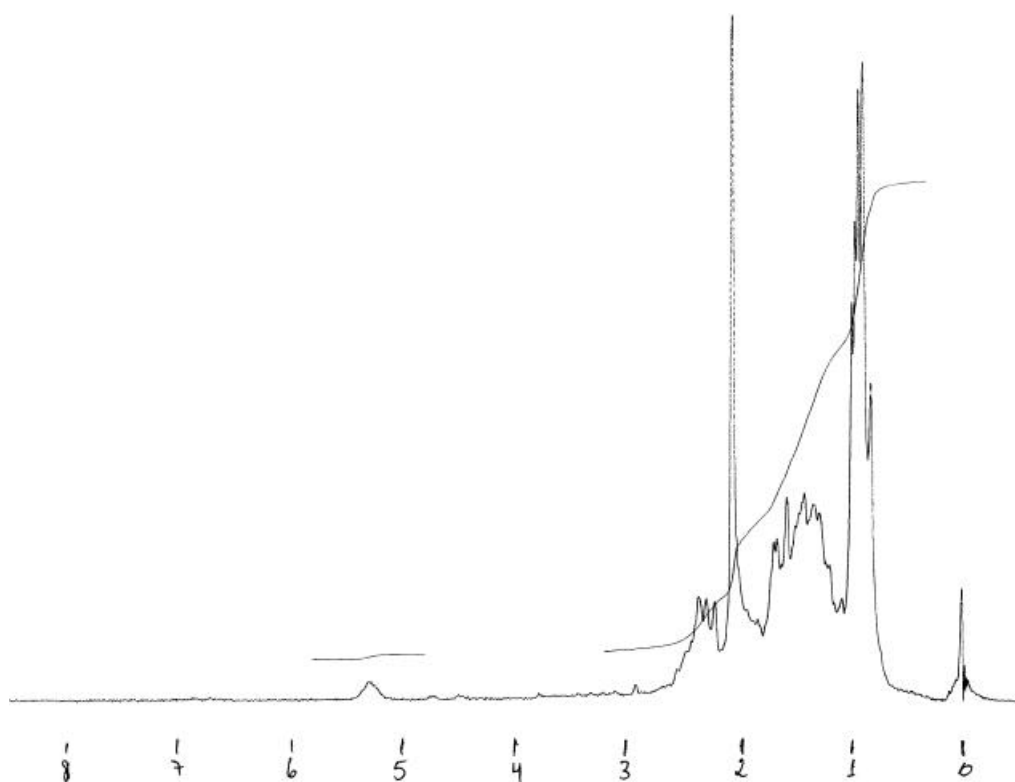
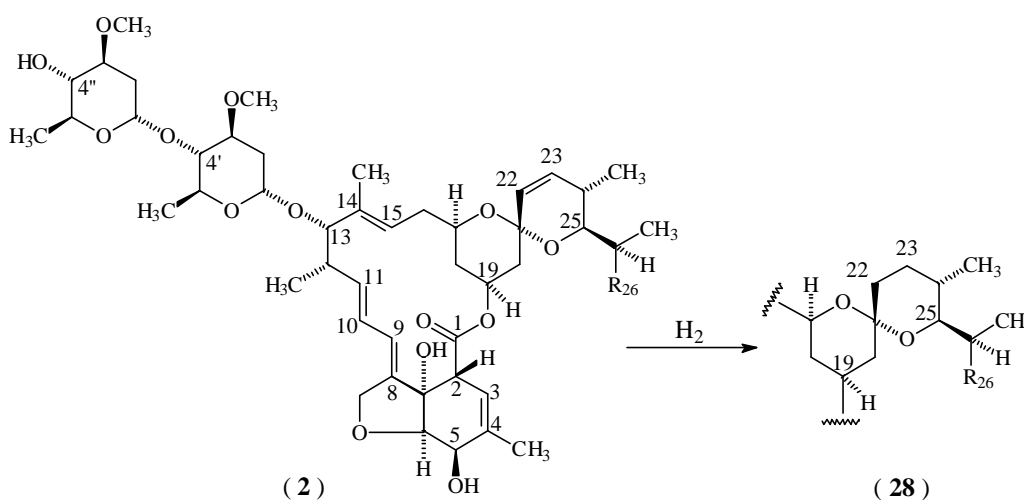


Figura 11: Espectro do produto de hidrogenação de γ -ionona

Pode-se concluir, na medida permitida pelo pequeno número desses experimentos exploratórios, que o catalisador Pd/C apresenta alguma seletividade, reduzindo duplas conjugadas preferencialmente a duplas isoladas.

3.3. – Hidrogenação de abamectina

Durante a execução do trabalho experimental referente a esta Dissertação o nosso laboratório estabeleceu um convênio com uma indústria de produtos veterinários (Ouro Fino) para desenvolver um estudo dos detalhes de uma reação de redução de “abamectina” (avermectina B₁) (**2**), produto natural obtido por fermentação de *Streptomyces avermitilis*, para “ivermectina” (**28**). Como já explicado na introdução, **2** e **28** são, na verdade, misturas de dois compostos, nos quais R₂₆ pode ser metila ou etila.



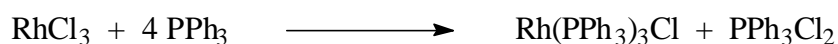
Essa transformação já foi descrita na literatura,^{16,17} porém as descrições não permitem uma fácil reprodução dos resultados, principalmente no que diz respeito ao isolamento e purificação do produto obtido.

Todas as descrições dessa reação utilizam catalisador de Wilkinson. Há várias descrições diferentes, utilizando várias

condições (variação de quantidade de catalisador, pressão, etc.), e os resultados não podem ser reproduzidos como se deveria esperar.

Decidimos verificar, entre outras possibilidades, a troca do catalisador por Pd/C a 5% que, além de ser mais acessível, seria muito mais facilmente removido do produto. O resultado, no entanto, foi uma mistura muito complexa de vários produtos, mostrando a inviabilidade da substituição do catalisador.

O catalisador de Wilkinson foi preparado como descrito por Harwood e Moody:^{18,19}



A redução de abamectina **2** foi efetuada à pressão e temperatura ambientes, utilizando tolueno como solvente. Não dispúnhamos de equipamento para fazer hidrogenações sob pressão, que permitiria o uso de uma quantidade menor de catalisador e uma possível maior facilidade para purificar o produto.

O processo de hidrogenação foi continuado até não se notar mais consumo de gás (cerca de 20 horas).

O isolamento foi feito evaporando-se o solvente e submetendo o resíduo a uma cromatografia ou a uma recristalização.

A cromatografia fornece uma parte do produto com boa pureza (cerca de 40% de rendimento) e uma outra parte quase igual (também~40%) de pureza inferior, mas ainda satisfatória

para uso veterinário. Todas as frações apresentavam uma certa cor amarela, de impurezas provenientes do catalisador.

Já a recristalização apresenta o problema principal de produzir cristais aparentemente puros, mas com concomitante separação de um óleo escuro que acaba por se depositar sobre os cristais, tornando o processo bastante ineficiente. Também foram experimentadas variações em que, após uma recristalização, o material era novamente dissolvido e filtrado em alumina, florissil[®] e sílica gel, ou aquecido com carvão ativo. Nenhum desses processos produziu resultado tão eficiente quanto a cromatografia.

O produto foi analisado por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C . Os espectros desses compostos estão reproduzidos na seção de espectros suplementares. Eles apresentam grande complexidade e uma descrição detalhada de suas particularidades fugiria ao escopo desta seção. Todos os sinais dos espectros foram confrontados com dados da literatura e com espectros de amostras autênticas.

As principais diferenças que se notam nos espectros de material de partida e de produto são relativas aos hidrogênios de C_{22} e C_{23} , que na abamectina absorvem em δ 5,82 (dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=1,7\text{Hz}$) e δ 5,60 (dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=2\text{Hz}$), e na ivermectina deixam de ser vinílicos e absorvem em campo mais alto, numa região onde ocorre superposição de muitos sinais. No espectro de ^{13}C a mudança é ainda mais visível: C_{22} muda de δ 136,2 (abamectina) para δ 35,7 (ivermectina) e C_{23} muda de δ 127,9 (abamectina) para δ 28,1 (ivermectina). Várias outras diferenças, algumas bem pronunciadas, são visíveis nos espectros.

Tabela 3Dados (lit.) de RMN ^1H de ivermectina e abamectina

H	Ivermectina ? (ppm)	Abamectina ? (ppm)
C ₂ H	3,30 (q, 2,0)	3,33
C ₃ H	5,44 (q, ~1)	5,46
C ₄ CH ₃	1,88 (s)	1,90
C ₅ OH	Não atribuído	2,38
C ₅ H	4,31 (t, 7,0)	4,34 (t, 6,0)
C ₆ H	3,99 (d, 6,0)	4,08 (d, 6,0)
C ₇ OH	4,16 (s)	4,01
C _{8a} H ₂	4,69 (d, d, ~14,2, ~2,0) 4,71 (d, d, ~14,2, ~2,0)	4,74 (d, d, 16,0, 2,0) 4,72 (d, d, 16,0, 2,0)
C ₉ H	~5,88 (m)	5,91 (m)
C ₁₀ H	~5,76 (m)	5,78 (m)
C ₁₁ H	~5,76 (m)	5,78 (m)
C ₁₂ CH ₃	1,17 (d)	1,18 (d)
C ₁₂ H	2,54 (m)	2,55
C ₁₃ H	3,96 (s largo)	3,98
C ₁₄ CH ₃	1,50 (s)	1,50
C ₁₅ H	5,00 (d, 10,0)	5,03 (d, d, 10,0, 4,0)
C ₁₆ CH ₂	2,35 (m)	2,2 – 2,4
C ₁₇ H	~3,65 (m)	3,90 (m)
C ₁₈ H ₂	Ax ~0,85 (q) Eq ~1,78 (d)	0,88 (q, 12) 1,80 (d largo, 12)
C ₁₉ H	5,38 (t, t, 5,0, 5,0)	5,44 (m)
C ₂₀ H ₂	Não atribuído	Eq 2,09 (dd, 12; 4) Ax 1,50 – 1,65
C ₂₂ H ₂ /C ₂₂ H	Não atribuído	5,82 (dd, 10; 1,7)
C ₂₃ H ₂ /C ₂₃ H	Não atribuído	5,60 (dd, 10; 2)
C ₂₄ H	Não atribuído	Não atribuído
C ₂₄ CH ₃	0,79 (d)	0,93
C ₂₅ H	3,59 (d, 11,0)	3,52 (d, 9)
C ₂₆ H	Não atribuído	1,50 – 1,65
C ₂₆ CH ₃	0,86 (d)	0,92
C ₂₇ CH ₂	Não atribuído	1,50 – 1,65
C ₂₈ CH ₃	0,94 (t)	0,95
C ₁ 'H	4,8 (d, ~3,0)	4,82 (d, 3)
C ₂ 'H ₂	Não atribuído	2,2 – 2,4
C ₃ 'H	~3,3 ou 3,6	3,66 (ddd, 12; 7; 4)
C ₃ 'OCH ₃	3,44 ou 3,45	3,46 ou 3,44
C ₄ 'H	3,26 (t, 9,0)	3,28 (t, 9,0)
C ₅ 'H	3,84 (d, q, 9,2, 9,0)	3,88 (d, q, 9; 6)
C ₅ 'CH ₃	1,28 ou 1,25 (d)	1,27
C ₁ ''H	5,42 (d, 3,0)	5,44 (d, 3,5)
C ₂ ''H ₂	Não atribuído	2,2 – 2,4
C ₃ ''H	~3,6 ou 3,81	3,52 (m)
C ₃ ''OCH ₃	3,44 ou 3,45	3,46 ou 3,44
C ₄ ''OH	2,52 (d, 1,9)	2,52
C ₄ ''H	3,18 (d, t, 1,9, 9,0)	3,20 (t, 9,5)
C ₅ ''H	3,78 (d, q, 9,5, 7,0)	3,81 (d, q, 9,5, 6,5)
C ₅ ''CH ₃	1,28 ou 1,25 (d)	1,30

Tabela 4Dados (lit.) de RMN ^{13}C de ivermectina e abamectina

C	Ivermectina ? (ppm)	Abamectina ? (ppm)
28	12,1	12,0
26a	12,4	12,9
14a	15,1	15,1
24a	17,4	16,4
6'	17,7	17,7
6''	18,4	18,4
4a	19,9	19,9
12a	20,2	20,2
27	27,3	27,5
24	31,2	30,6
16	34,5	~34,3
2'	34,2	~34,3
2''	34,2	~34,3
26	35,5	35,2
18	36,9	36,6
12	39,7	39,8
20	41,2	40,5
2	45,7	45,7
3'a	56,4	56,4
3''a	56,5	56,4
5'	67,2	67,3
5	67,7	67,8
19	68,7	~68,2
8a	68,4	~68,2
17	67,2	~68,4
5''	68,1	~68,4
25	76,7	75,0
4''	76,0	76,1
3''	78,2	78,3
3'	79,2	79,4
6	79,4	79,4
4'	80,4	80,5
7	80,4	80,5 (s)
13	81,8	82,0
1'	94,8	95,0
21	97,5	95,8
1''	98,5	98,5
15	118,1	118,1
3	118,3	118,4
9	120,4	120,4
10	124,7	124,8
23	28,1	127,9
14	135,0	135,2
22	35,7	136,2
4	137,8	137,9
11	138,0	~138,0
8	139,6	139,7
1 (CO ₂)	173,8	173,6

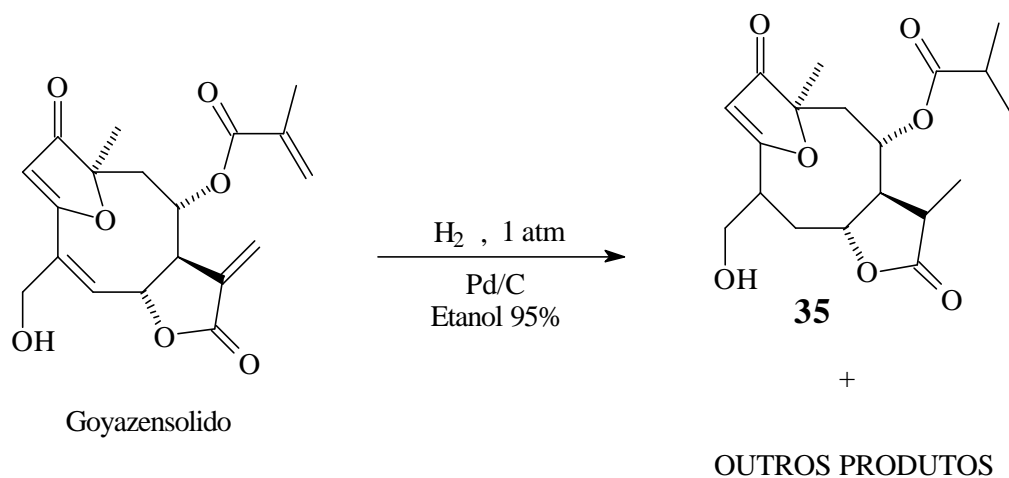
3.4. – Hidrogenação de goyazensolido

3.4.1 - Hidrogenação de goyazensolido com catalisador Pd/C

A hidrogenação de goyazensolido foi experimentada inicialmente com catalisador Pd/C. Mesmo este catalisador não tendo apresentado grande seletividade em nossos experimentos iniciais com as iononas e com a abamectina, consideramos que poderíamos obter algum produto de interesse na hidrogenação do goyazensolido, ainda que fosse totalmente hidrogenado.

Procuramos não interromper a reação enquanto ocorria consumo visível de hidrogênio. Mesmo assim, a análise dos produtos descrita a seguir mostra que ainda havia algum material apenas parcialmente hidrogenado.

A hidrogenação foi realizada à pressão ambiente, utilizando etanol a 95% como solvente, e paládio sobre carvão ativo a 5%, sem nenhum tipo de aditivo. A reação é razoavelmente rápida, “completando-se” em 2 horas. O isolamento do produto foi feito concentrando-se a mistura de reação num evaporador rotatório e submetendo o resíduo diretamente a uma cromatografia em coluna. Foram separadas três frações, aqui denominadas 40b, 40b2 e 40b3. Destas, a fração 40b3 mostrou ser constituída essencialmente pelo composto **35**:



De fato, a comparação do espectro de $^1\text{H-RMN}$ do composto **35** (figura 13) com o espectro do goyzensolido (figura 12) mostra que a hidrogenação ocorreu em quase todas as duplas ligações carbono-carbono, pois permaneceu apenas um hidrogênio vinílico.

Figura 12: Espectro de goyzensolido

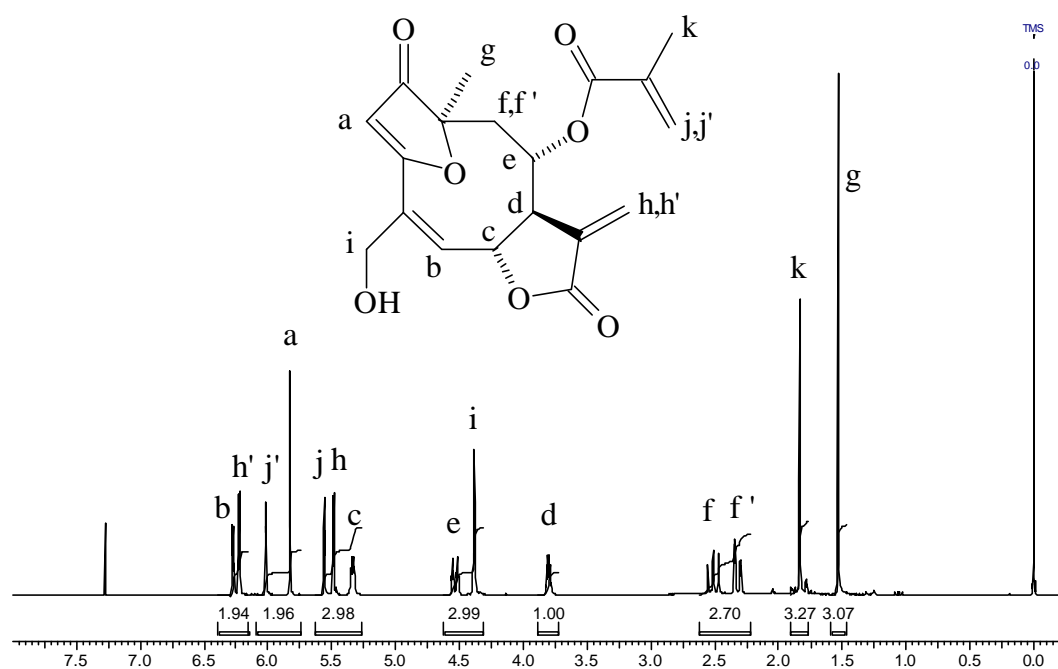
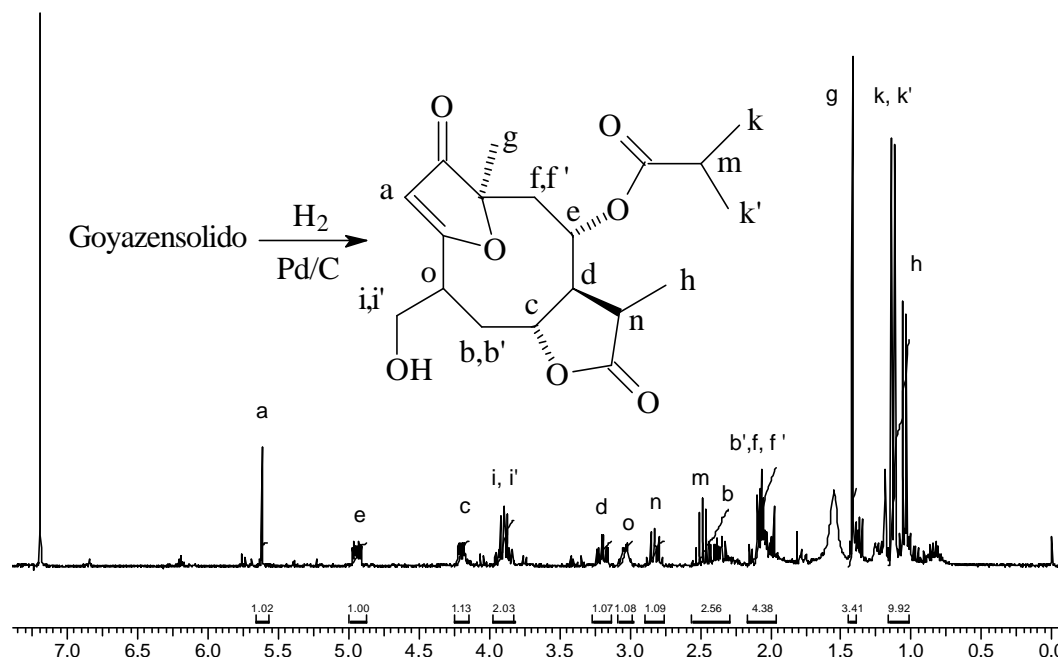


Figura 13: Espectro do composto **35**

O aparecimento de sinais correspondentes a grupos CH_3 (dubletos) juntamente com o desaparecimento do CH_3 vinílico (? 1,83ppm) do goyazensolido confirmam essa hipótese. Igualmente de acordo estão as mudanças no deslocamento químico de vários hidrogênios, notadamente $\underline{\text{Hc}}$ e $\underline{\text{Hd}}$, e o aparecimento dos sinais correspondentes a $\underline{\text{Ho}}$, $\underline{\text{Hn}}$ e $\underline{\text{Hm}}$.

Nas figuras 14 a 18 são apresentadas expansões do espectro da figura 13 (composto **35**). Observa-se que o sinal de $\underline{\text{Ha}}$ aparece como um dubleto ($J=0,6$ Hz), indicando que ocorre um acoplamento fraco com $\underline{\text{Ho}}$. O sinal de $\underline{\text{He}}$ é um duplo duplo dubleto, assim como o sinal de $\underline{\text{Hc}}$ (figura 14).

Na figura 15, vê-se à esquerda o sinal do grupo $-\text{CH}_2-\text{O}$, representado como $\underline{\text{Hi}}$, $\underline{\text{Hi}'}$ na fórmula porque os dois hidrogênios são não equivalentes; o sinal é claramente um conjunto de dois duplos dubletos, como esperado para a estrutura proposta (sistema ABX). O sinal de $\underline{\text{Hd}}$ é um duplo

triplete e o de H_n um duplo quarteto, enquanto que o sinal de H_o é muito complexo devido ao grande número de acoplamentos (com H_a, H_i, H_i', H_b, H_b').

Figura 14: Espectro do composto **35** – Expansão 1

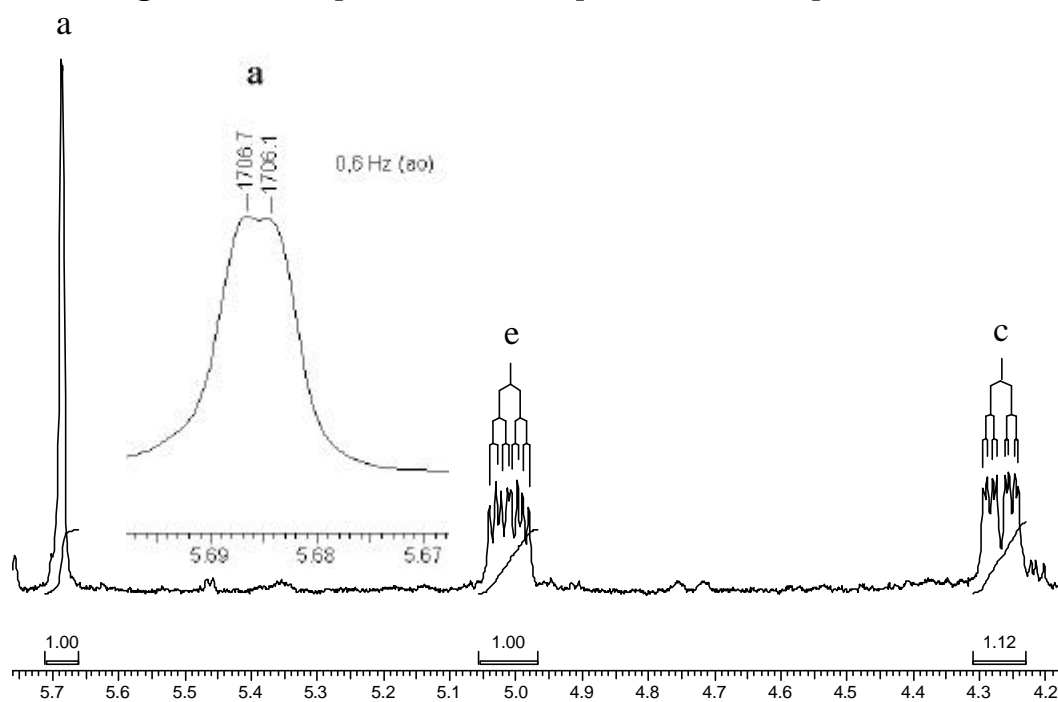
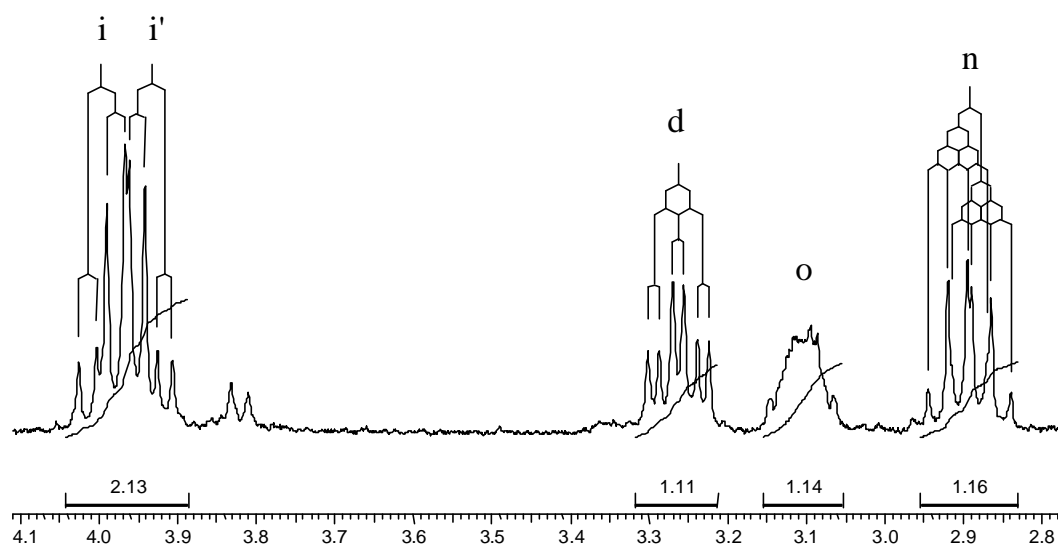


Figura 15: Espectro do composto **35** – Expansão 2



Os sinais dos hidrogênios Hm, Hb, Hb', Hf e Hf' estão na figura 16. Hm aparece como um hepteto e Hb como um duplo duplo dubleto; os sinais de Hb', Hf e Hf' estão parcialmente superpostos, tornando difícil a observação dos desdobramentos envolvidos. Tendo um conhecimento prévio dos valores de J_{fe} e de $J_{f'e}$, que podem ser medidos no sinal de He, fica relativamente simples encontrar os sinais de Hf e de Hf'. Os sinais de Hb', por outro lado, estão bem encobertos e só foram atribuídos no espectro original com muito trabalho e sem grande segurança.

Utilizando técnicas especiais, como J_{res} (ver Espectros Suplementares) e dupla irradiação (ver figura 17), a atribuição foi confirmada e todos os valores de constantes de acoplamento e de deslocamento químico puderam ser medidos.

De fato, espera-se para Hb' um duplo duplo dubleto; todos os quatro sinais da seção direita são visíveis na figura 17, e o valor já conhecido de $J_{bb'}$ (que pode ser medido no sinal de Hb) permite determinar que o único sinal visível da seção esquerda é o primeiro, localizando os três restantes sob o sinal de Hf.

Figura 16: Espectro do composto **35** - Expansão 3

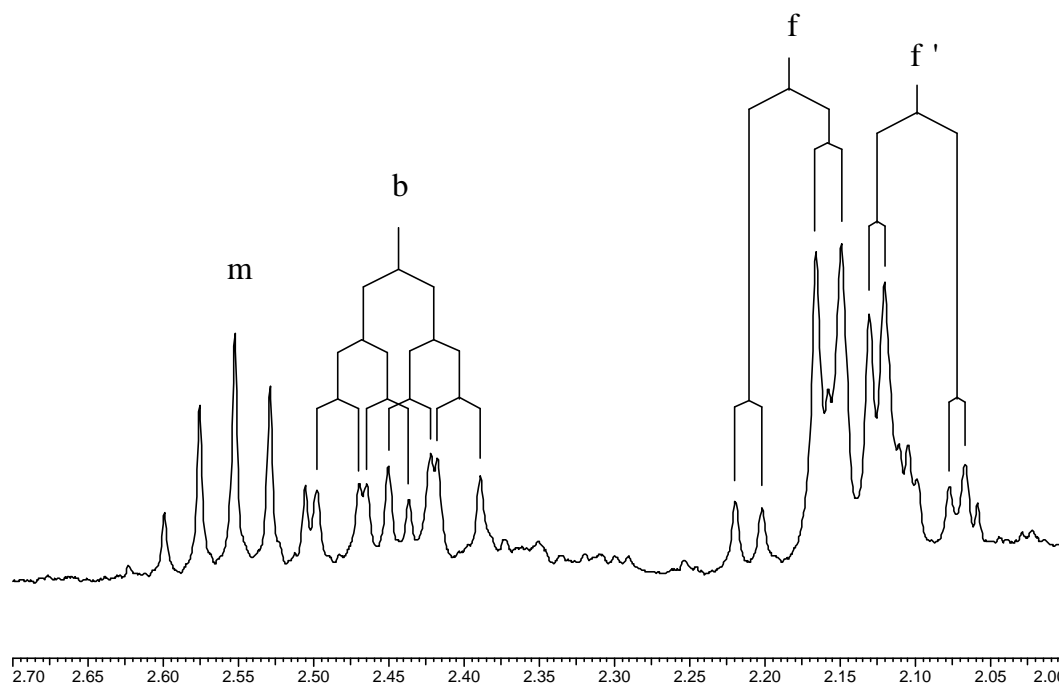
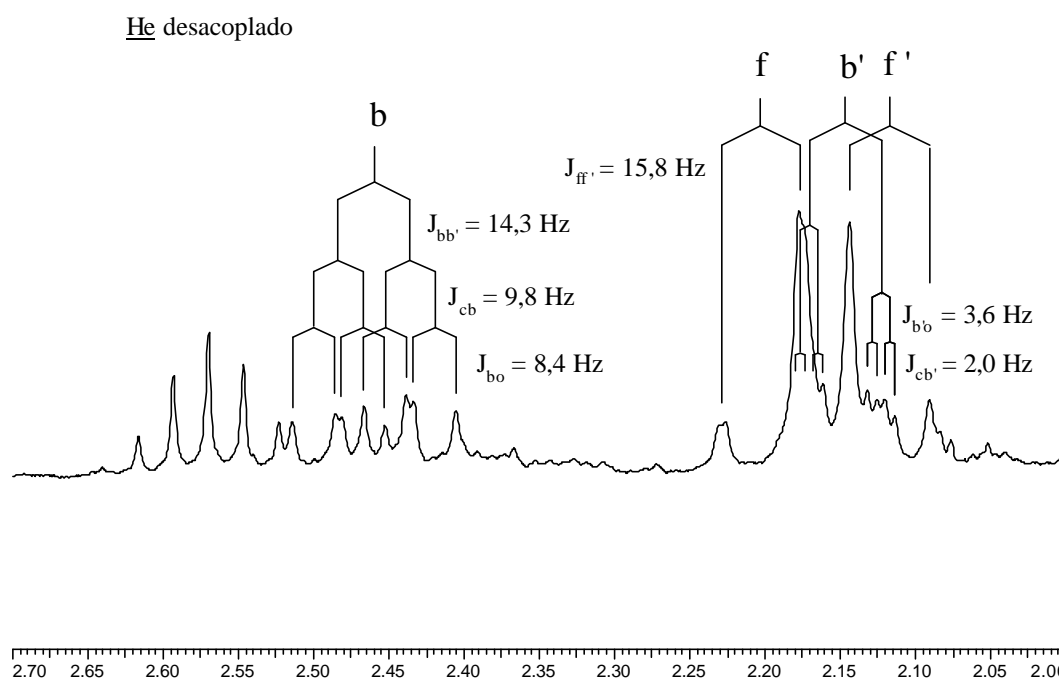
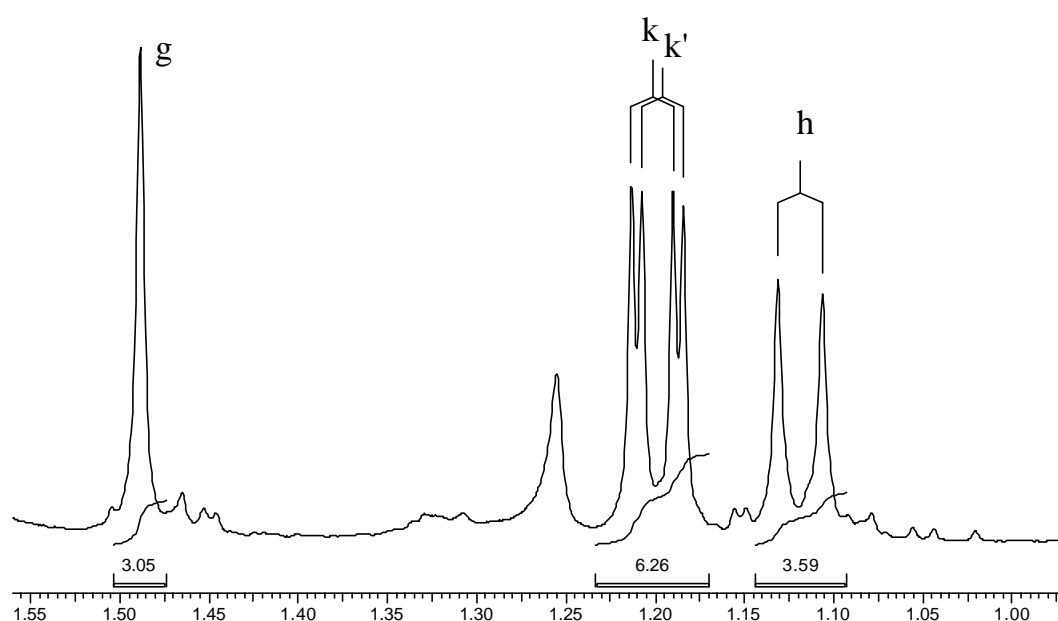


Figura 17: Espectro do composto **35** - Expansão 3 com He desacoplado



Finalmente a figura 18 mostra os sinais de todos os grupos $-CH_3$. CH_3g é um singlete e CH_3h um dubleto, exatamente como se poderia esperar; o sinal dos grupos CH_3k , por outro lado, apresentam a característica não tão óbvia de aparecerem como dois dubletos, devido à diferença entre os dois grupos CH_3k , consequência da assimetria da molécula.^{20,21}

Figura 18: Espectro do composto **35** - Expansão 4



O composto **35** apresenta dois novos centros assimétricos em relação ao goyazensólido. A questão da estereo-química desses dois centros será examinada adiante,

em conjunto com dados de outro isômero. Cabe aqui, porém, destacar que o espectro da fração 40b3 apresenta-se relativamente limpo e com sinais não duplicados, indicando claramente que essa fração é constituída essencialmente por apenas um isômero.

Ao contrário da fração 40b3, as frações 40b e 40b2 são, evidentemente, misturas. Seus espectros de ^1H -RMN (figuras 19 e 20) sugerem a existência de pelo menos quatro compostos em cada fração: o sinal que deve corresponder a Ha é bem isolado e ocorrem quatro sinais em cada espectro; há, porém, um produto principal, um secundário e outros dois em menor proporção em cada caso.

Figura 19: Espectro da fração 40b

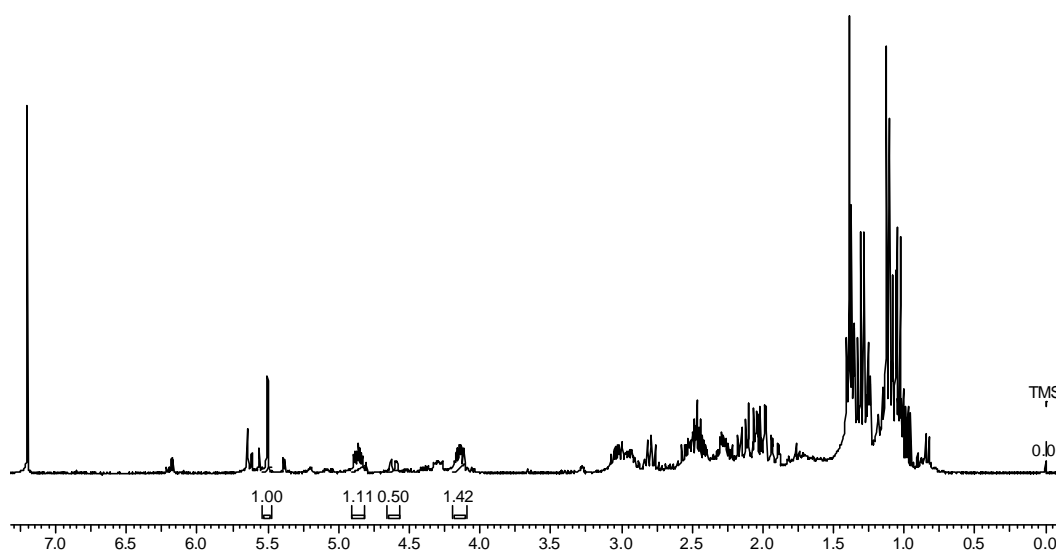
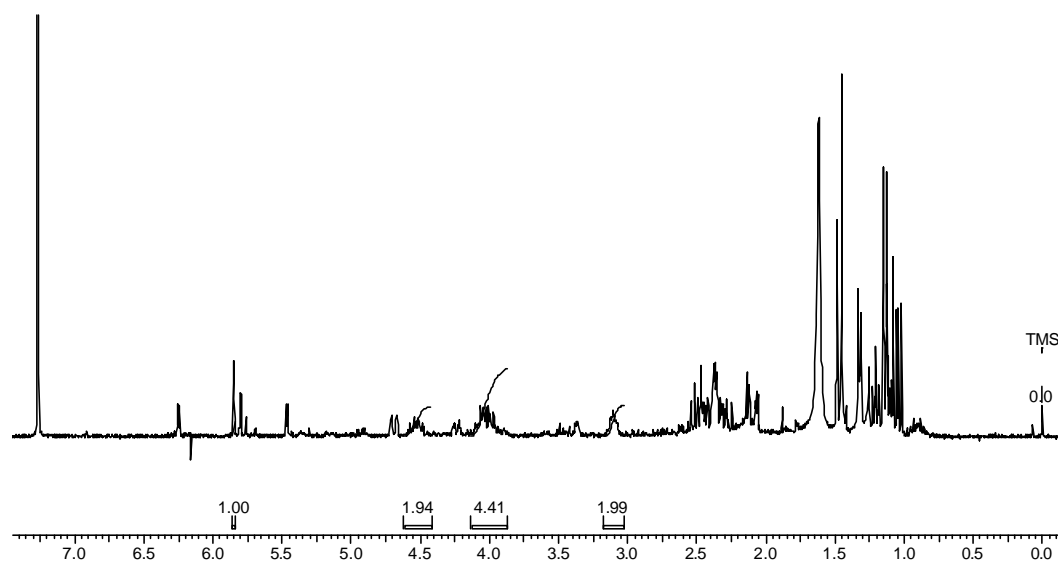


Figura 20: Espectro da fração 40b2



Há uma diferença notável entre essas duas frações: enquanto 40b2 mostra sinais no espectro que podem corresponder ao grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ (H_i , H_i'), 40b não tem esses sinais, indicando fortemente que os principais produtos aqui presentes são resultado de hidrogenólise do $-\text{OH}$ alílico do goyazensólido. Confirmando essa hipótese, o espectro de 40b tem mais sinais na região dos $-\text{CH}_3$ do que 40b2. Uma confirmação indireta é que 40b é a menos polar das três frações, pois é a primeira coletada na cromatografia em coluna.

Dessa forma podemos dizer que há indicações razoavelmente fortes de que o catalisador Pd/C promove hidrogenólise do $-\text{OH}$ alílico na maior parte dos produtos, já que a fração 40b (10,8mg) se constitui em mais da metade de todos os produtos obtidos (total 18,3mg).

Outra indicação interessante desses espectros diz respeito à reatividade relativa das duplas ligações (C=C) do goyazensólido. Aparentemente em todos os produtos a dupla da furanona permaneceu intacta, mostrando que essa é a menos reativa; a dupla do éster metacrilato e a dupla que contém o $-CH_2OH$ são as mais reativas, porque desapareceram em todos os produtos. Intermediariamente, mas deslocada no sentido da maior reatividade, situar-se-ia a dupla do grupo γ -metileno-lactona, que parece ter sido preservada em um dos produtos que aparecem na fração 40b2.

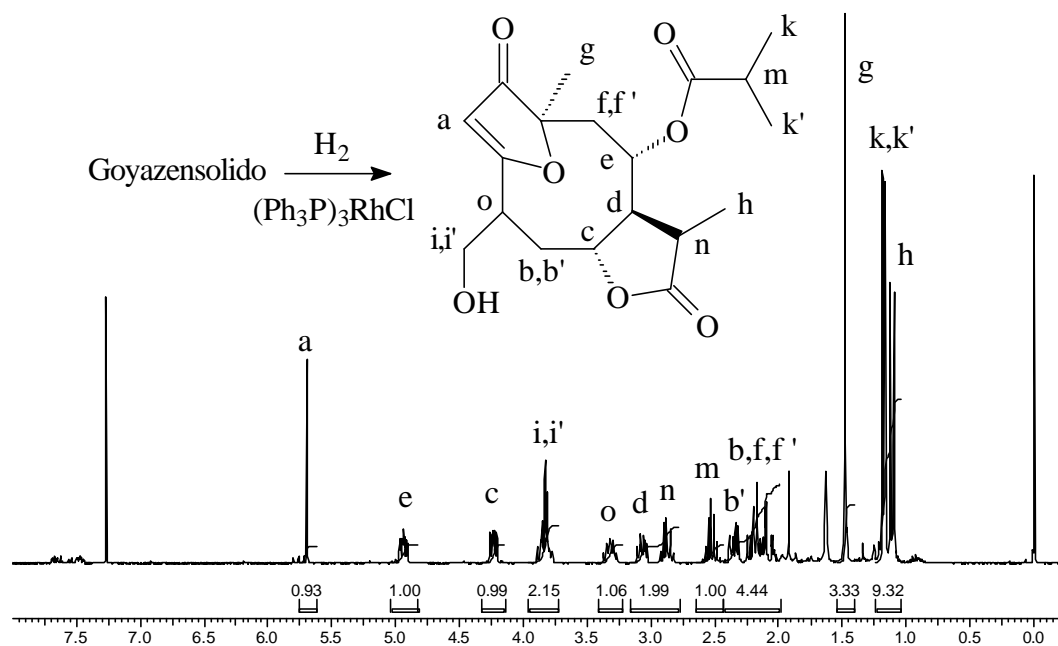
Esses resultados, apesar de muito interessantes e apesar de terem mostrado que essa hidrogenação com Pd/C pode produzir uma apreciável quantidade de produtos de interesse, não condizem com nosso principal objetivo de sintetizar outros produtos naturais a partir de goyazensólido. Para essa finalidade é necessário que as reações sejam seletivas, formando um número reduzido de produtos, em bom rendimento, que poderiam assim ser purificados e utilizados em outras reações subseqüentemente.

Decidimos, portanto, realizar a seguir um estudo da hidrogenação do goyazensólido utilizando o catalisador de Wilkinson, conhecido por sua seletividade que também comprovamos em nossos estudos de hidrogenação de abamectina.

3.4.2 - Hidrogenação de goyazensolido com catalisador de Wilkinson

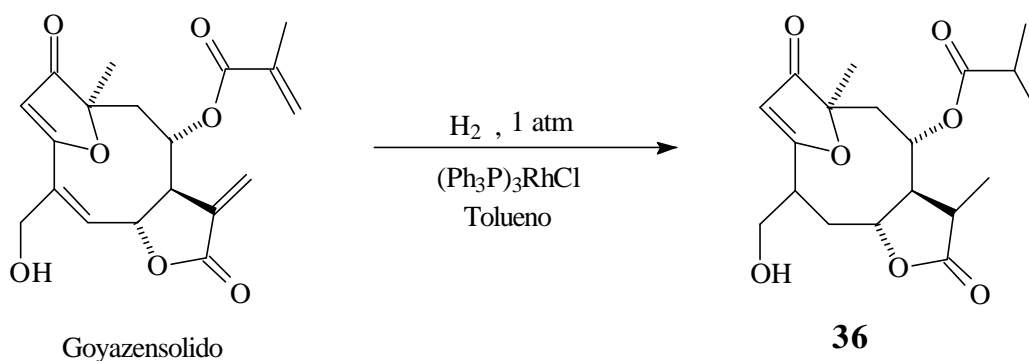
A hidrogenação do goyazensolido com catalisador de Wilkinson foi, como no caso anterior, efetuada à pressão ambiente. Utilizou-se tolueno seco como solvente, tendo sido o oxigênio cuidadosamente eliminado do meio antes de adicionar hidrogênio.²² Da mesma forma como fizemos anteriormente, procuramos não interromper a reação enquanto ocorria consumo visível de hidrogênio. Neste caso o tempo de reação foi de 7,5h contra 2h no caso do Pd/C. A mistura de reação foi filtrada através de sílica gel, o solvente foi evaporado e o resíduo cromatografado em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e hexano (8:2).

O espectro de ¹H-RMN do produto, reproduzido na figura 21, mostra logo de início um inconveniente dessa reação: é muito difícil eliminar do produto certas impurezas aromáticas (δ acima de 7,3) provenientes do catalisador. É possível que a apreciável polaridade do produto (que exige solventes bem polares para a cromatografia) seja a principal razão dessa dificuldade. Uma possibilidade de reduzir esse problema seria fazer a redução sob pressão com menor quantidade de catalisador; não experimentamos isso porque não dispúnhamos do equipamento necessário.

Figura 21: Espectro do composto **36**

O produto, porém, mostra-se isento de isômeros e contém quantidade muito pequena de outros sub-produtos, e foi obtido com rendimento praticamente quantitativo (devido à impureza do catalisador, a massa do produto cromatografado apenas uma vez foi superior à massa do material de partida).

A análise do espectro de $^1\text{H-RMN}$ leva à mesma estrutura do composto **35**, mas os espectros de **35** e de **36** são diferentes, mostrando que eles devem ser estéreo-isômeros.



De fato, nas expansões das figuras 22 a 25 podem-se observar as semelhanças e as diferenças entre **35** e **36**.

Figura 22: Espectro do composto **36** – Expansão 1

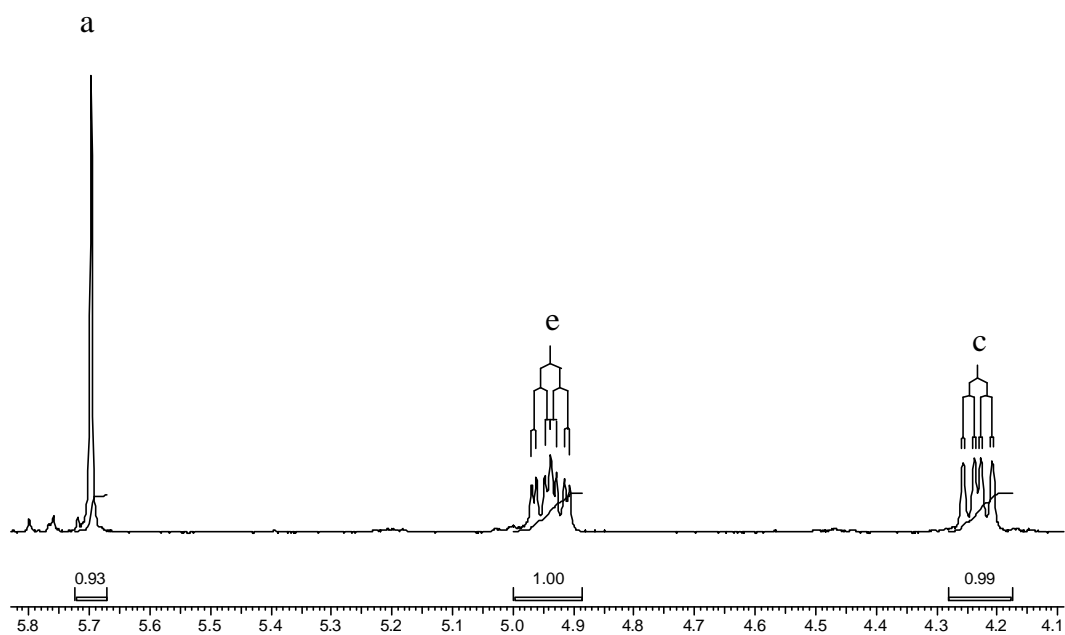


Figura 23: Espectro do composto **36** – Expansão 2

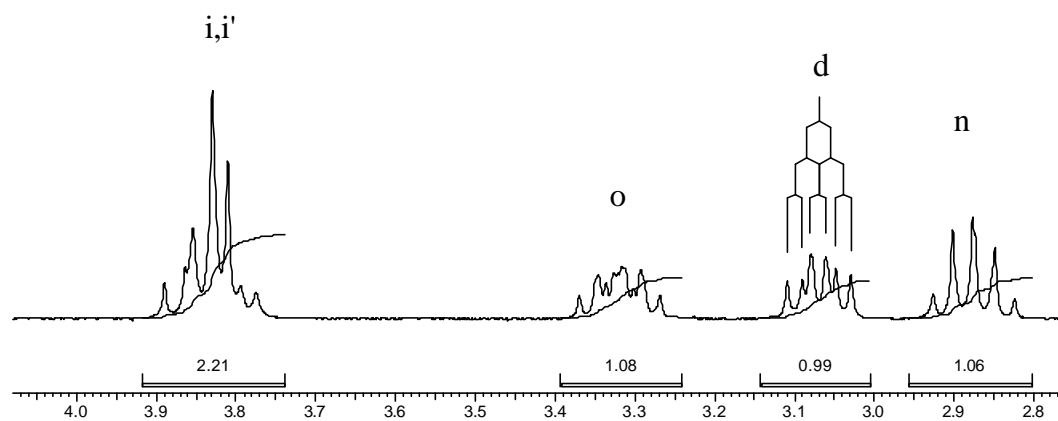
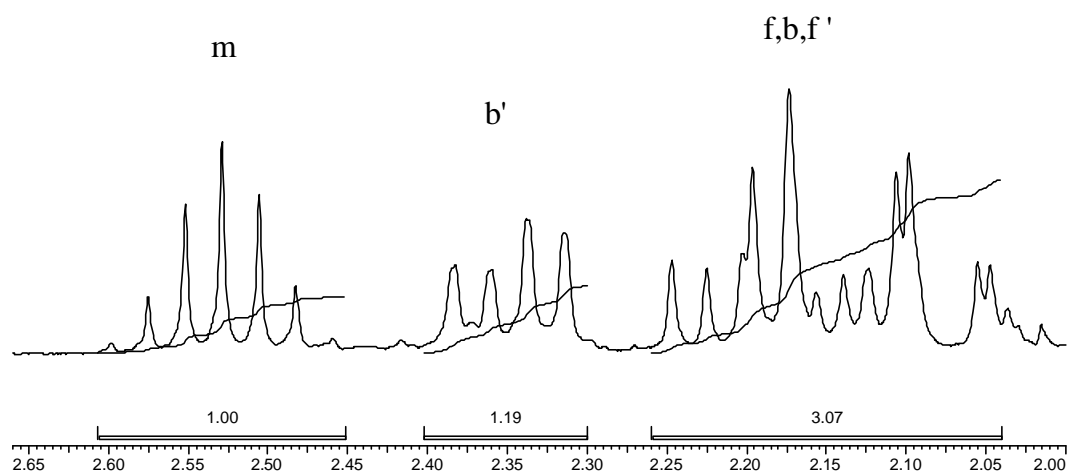
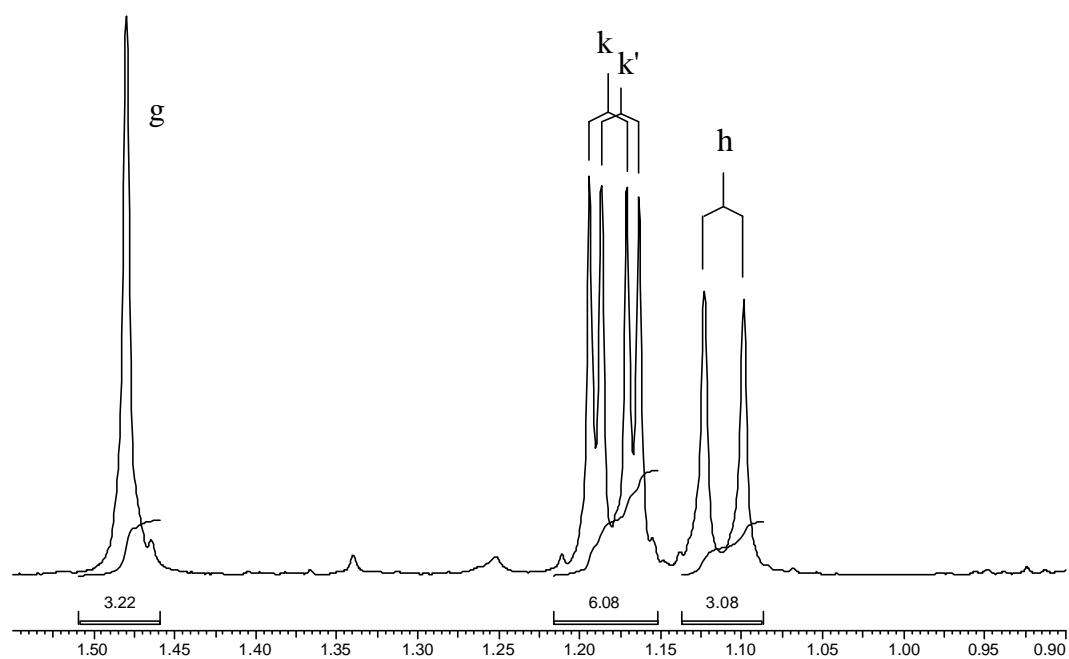
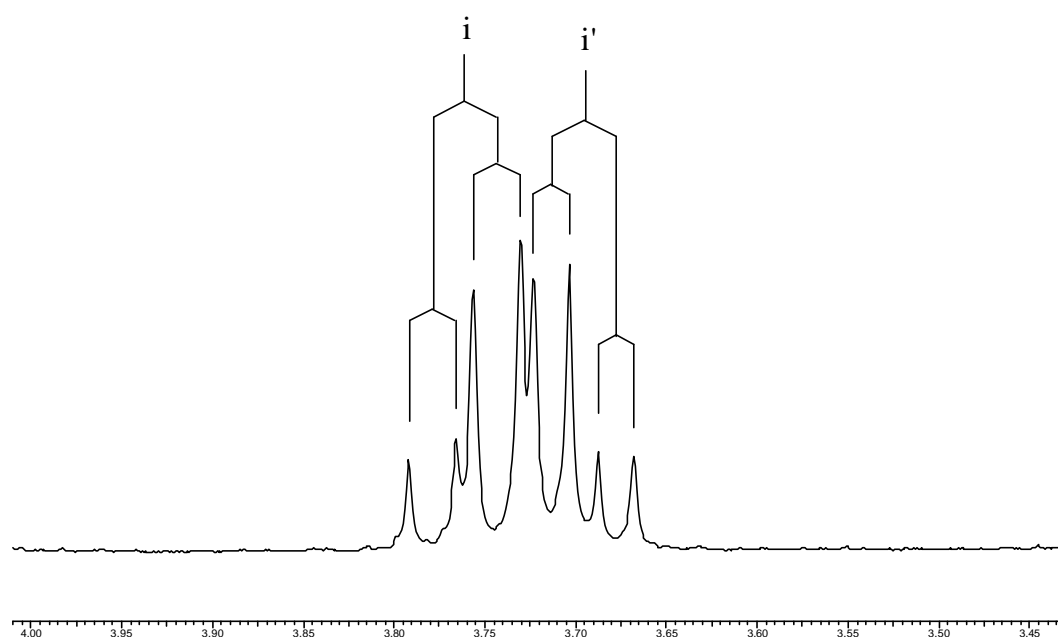


Figura 24: Espectro do composto **36** – Expansão 3Figura 25: Espectro do composto **36** – Expansão 4

Na figura 22 o sinal correspondente a Ha é um singlete, já evidenciando uma diferença. O sinal de He é um duplo duplo dubleto em que ocorreu coincidência dos dois picos centrais; o sinal de Hc parece um duplo dubleto, mas os picos estão um pouco largos, indicando a ocorrência de um terceiro acoplamento com J bem pequeno.

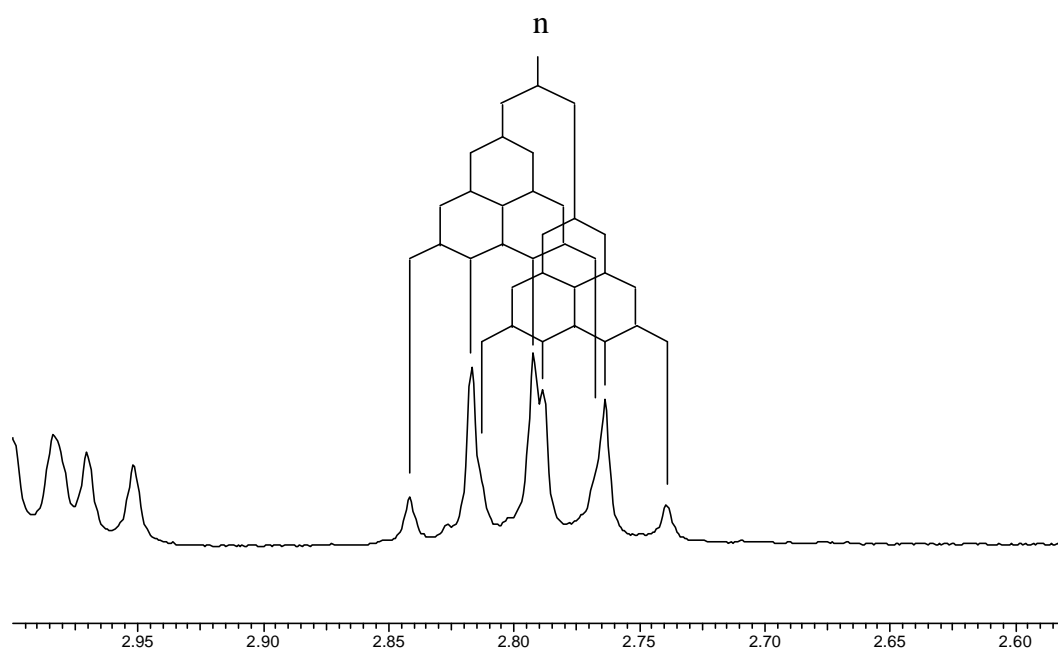
Na figura 23 à esquerda está o sinal do grupo $-\text{CH}_2\text{-O}$, chamado de Hi, Hi' na fórmula; como no caso do composto **35**, trata-se de um conjunto de dois duplos dubletos, constituindo a seção AB de um sistema ABX, mas a resolução deste espectro não permite ver com clareza todos os sinais. Na figura 26 é apresentada uma expansão de um espectro com melhor resolução, mostrando claramente os dois duplos dubletos.

Figura 26: Espectro com melhor resolução, mostrando Hi, Hi' do composto **36**



O sinal de H_o é novamente muito complexo e está em campo mais baixo do que H_d, ao contrário do que ocorre no composto **35**. O sinal de H_d ainda é um duplo triplete, apesar do aspecto diferente, e o sinal de H_n é um duplo quarteto quase superposto de forma a parecer um quinteto; em espectros bem resolvidos e bem expandidos, porém, é possível medir J_{dn} (8,3Hz) e J_{nh} (7,4Hz) com razoável precisão (ver figura 27).

Figura 27: Espectro com melhor resolução, mostrando H_n do composto **36**



O hepteto correspondente a H_m é bem visível na figura 24, pois o sinal de H_{b'} agora está mais separado; este sinal (de H_{b'}) tem agora o aspecto de um duplo dubleto, mas em espectros bem resolvidos e com boa expansão, assim como no espectro Jres (ver Espectros Suplementares), é possível ver e

medir um pequeno J de 0,8Hz. Os sinais de Hb, Hf e Hf' estão novamente superpostos, e são analisados em maior detalhe logo adiante.

Finalmente, na figura 25 estão os sinais correspondentes aos grupos $-CH_3$. Mais à esquerda o singlete de CH₃g, os sinais de CH₃k e CH₃k' em seguida formando dois dubletos como no composto **35**, e à direita o dubleto de CH₃h.

O desdobramento de Hf, Hf' e Hb' nesses espectros, da mesma forma como ocorre com o composto **35** (observe-se que Hb e Hb' estão invertidos quando se compara **35** com **36**; as razões dessa inversão ficarão claras na seção seguinte), não pode ser observado com facilidade devido à superposição de sinais. Na figura 28 observa-se que, novamente, tendo conhecimento prévio do valor de J_{fe} e de J_{fe} (que podem ser medidos no sinal de He), fica relativamente simples encontrar os sinais de Hf e de Hf'.

Como no caso anterior (composto **35**), os sinais de Hb, por outro lado, estão bem encobertos e para fazer uma atribuição segura foi necessário recorrer a técnicas especiais, como J_{res} (ver Espectros Suplementares) e um espectro com dupla irradiação: desacoplando He os sinais de Hf e de Hf' transformam-se em dois dubletos, deixando visíveis todos os sinais de Hb (ver figura 29).

Figura 28: Desdobramento de $\underline{\text{Hb}}$, $\underline{\text{Hf}}$ e $\underline{\text{Hf}}$ no espectro do composto **36**

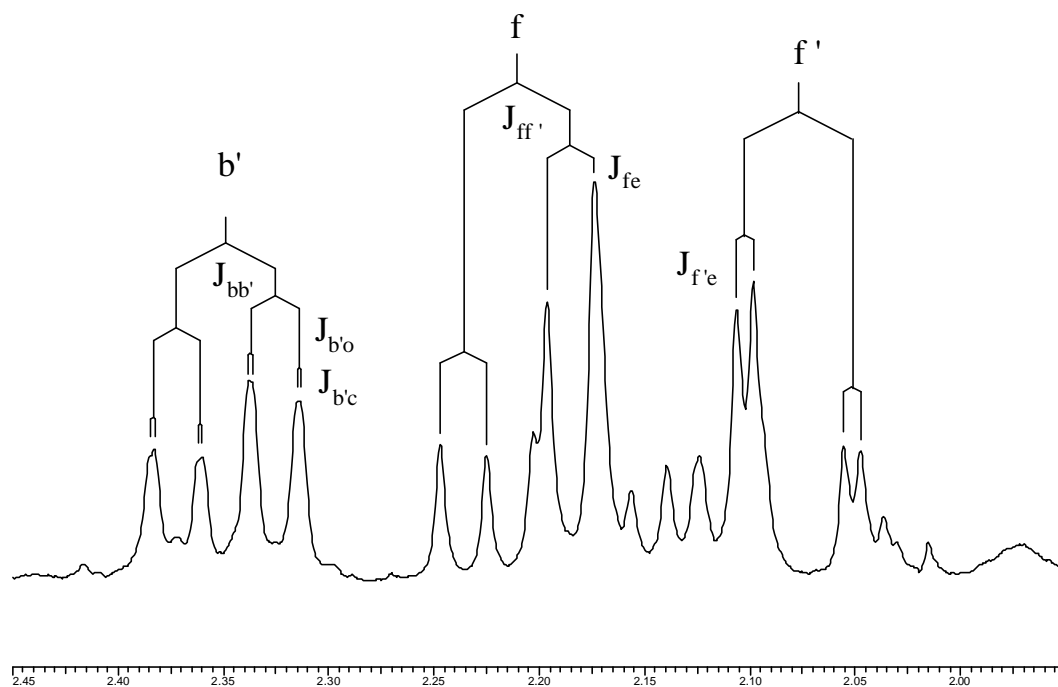
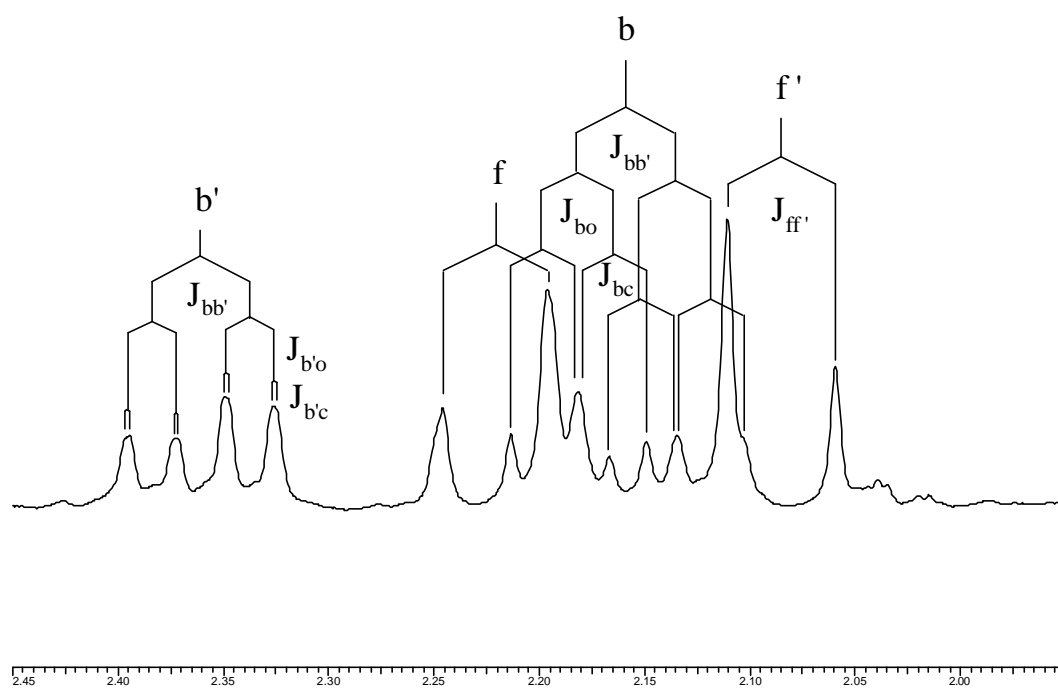


Figura 29: Desdobramento de $\underline{\text{Hb}}$ no espectro do composto **36** com $\underline{\text{He}}$ desacoplado



A análise desses espectros de ^1H RMN, como resumida aqui, permitiu a determinação de todos os deslocamentos químicos e todas as constantes de acoplamento dos compostos **35** e **36**. A estrutura básica desses dois compostos foi bem estabelecida, ficando claro que são dois estereo-isômeros. A determinação da estereo-química de cada um e outros resultados de análises serão discutidos na seção seguinte.

3.4.3 – Estereoquímica dos produtos de hidrogenação de goyazensolido

Nessas reações de hidrogenação do goyazensolido descritas nas seções anteriores formaram-se dois produtos distintos; fica claro, pelo exame dos espectros, que os dois possuem a mesma estrutura básica, diferindo pela estereoquímica relativa. Dois novos centros assimétricos são formados nessas reações, o que poderia levar, teoricamente, a quatro produtos diferentes. O fato de se formarem apenas dois (lembrando, porém, que há produtos não identificados na reação com Pd/C, que poderiam invalidar essa argumentação) já sugere que uma das duplas pode ter sido hidrogenada com maior estereo-seletividade do que a outra.

A estereo-seletividade obviamente existe no caso do catalisador de Wilkinson, pois apenas um produto foi isolado, e com alto rendimento. Como este catalisador, devido a seu grande volume, é sensível a impedimento estérico, a explicação mais simples para esse resultado seria que ambas as duplas ligações reduzidas teriam uma face estericamente mais impedida que a outra. (Estamos ignorando a dupla ligação do éster metacrilato, que também é reduzida mas não dá origem a estereo-isômeros).

Um exame cuidadoso de um modelo molecular revela que, de fato, isso ocorre. A dupla ligação do grupo γ -metileno-lactona (C₁₁-C₁₃, ou C_n-C_h) tem o acesso a uma de suas faces fortemente obstruído pelo éster metacrilato, enquanto a dupla que sustenta o CH₂OH (C₄-C₅, ou C_o-C_b) tem uma das faces

menos acessível do que a outra devido ao formato côncavo da estrutura policíclica. As figuras 30 a 33, a seguir, ilustram essa argumentação

Figura 30: Impedimento estérico da dupla C₁₁-C₁₃ do goyazensolido

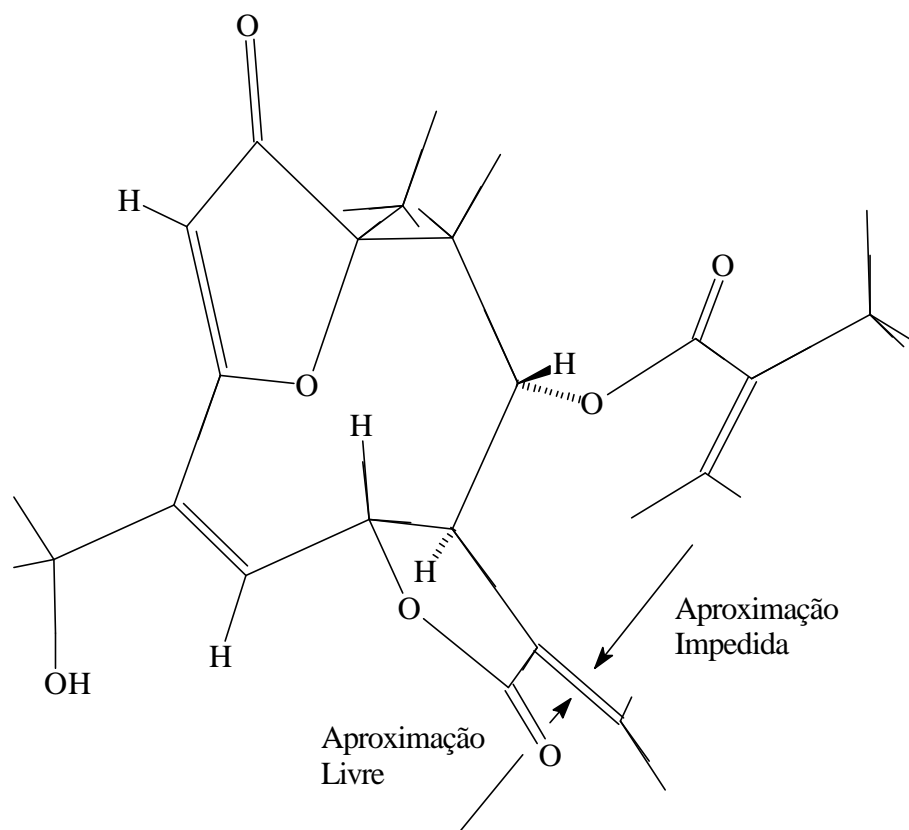


Figura 31: Projeção estereoscópica do modelo da figura 30

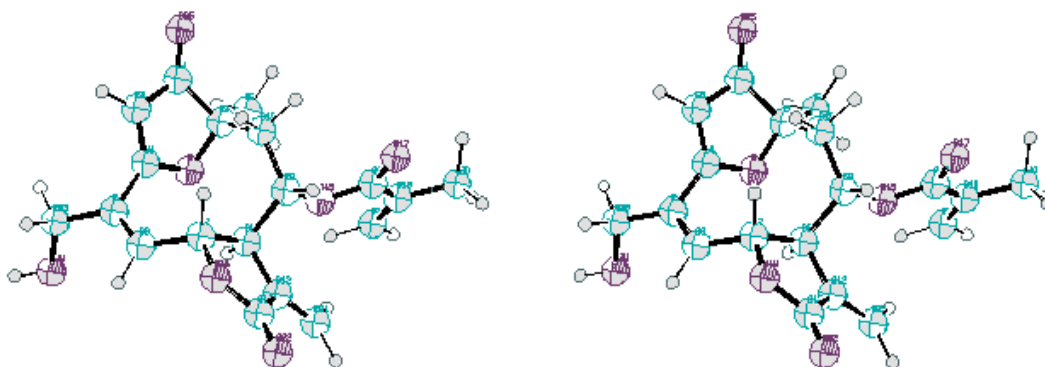


Figura 32: Impedimento estérico da dupla C₄-C₅ do goyazensolido

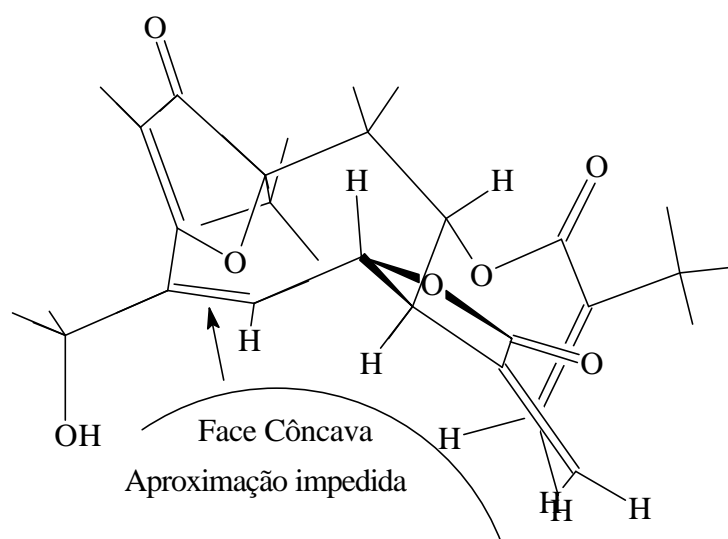
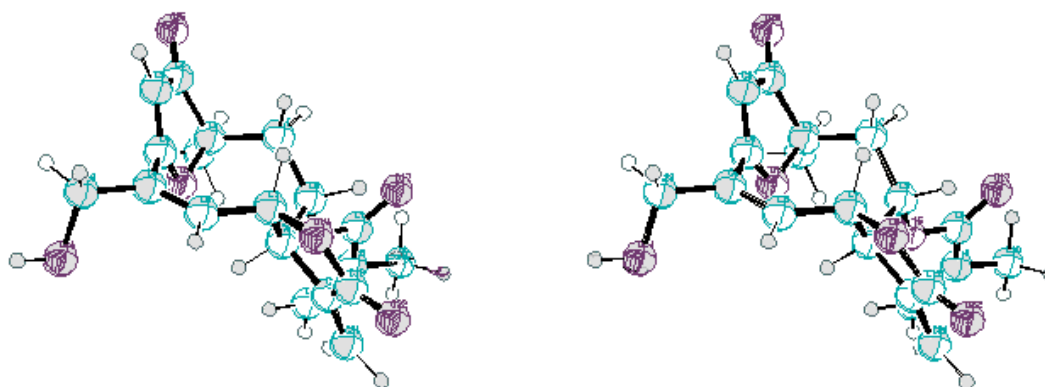


Figura 33: Projeção estereoscópica do modelo da figura 32



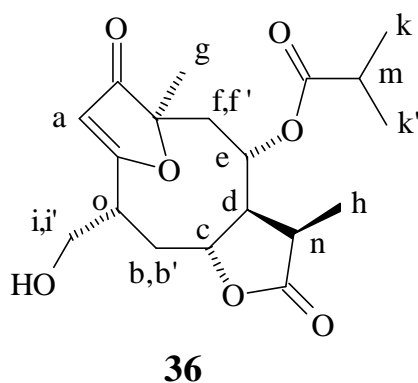
Apesar das projeções estereoscópicas auxiliarem fortemente a visualização tridimensional da molécula, não há substituto para o modelo material, que é sempre mais eficiente.

É importante lembrar, também, que as estruturas apresentadas nas figuras 30-33 correspondem à conformação

mais estável do gozansolido, segundo calculado pelo programa PC Model (as projeções estereoscópicas foram feitas com o programa Ortep, com dados de arquivo gravado pelo programa PC Model convertidos pelo programa Babel). Na realidade, devemos lembrar que há outras conformações possíveis, e a molécula real deve estar sofrendo conversões de uma conformação para outra no meio reacional. Em outras palavras, a molécula pode estar com uma conformação diferente da representada nas figuras no momento em que reage.

De acordo com essas considerações, o produto **36**, obtido por redução com o catalisador de Wilkinson, deveria ter a estereo-química representada na figura 34.

Figura 34: Estéreo-química proposta para **36** com base em considerações sobre impedimento estérico



Os deslocamentos químicos na RMN ^1H dos hidrogênios dos dois isômeros estão na tabela 5. A coluna da direita nessa tabela mostra a diferença de deslocamento químico ($\delta_{35} - \delta_{36}$) para cada hidrogênio. Se tomarmos como significativas apenas as diferenças superiores a 0,1 ppm, verificamos que

isso ocorre apenas para Ha, Hi, Hi', Ho, Hd, Hb, Hb'. Excetuando Hd, todos os outros hidrogênios dessa lista estão em torno do centro quiral Co, indicando que a diferença entre os dois isômeros pode estar na estereo-química desse centro.

Tabela 5

Deslocamentos químicos (ppm) dos isômeros **36** e **35**

	36	35	$\delta_{35}-\delta_{36}$
a	5,70	5,89	0,19
e	4,93	5,01	0,08
c	4,23	4,26	0,03
i	3,85	3,99	0,14
i'	3,80	3,93	0,13
o	3,37-3,27	3,15-3,07	
	3,33 M	3,10 M	-0,23
d	3,06	3,26	0,20
n	2,88	2,89	0,01
m	2,53	2,55	0,02
b	2,14	2,44	0,30
f	2,20	2,18	-0,02
b'	2,35	2,14	-0,21
f'	2,07	2,10	0,03
g	1,48	1,49	0,01
k	1,18	1,20	0,02
k'	1,17	1,19	0,02
h	1,11	1,12	0,01

Confirmando a hipótese, as maiores diferenças entre as constantes de acoplamento dos dois isômeros ocorre na vizinhança do centro quiral Co ($J_{b'o}$ e δJ_o), como se vê na tabela 6.

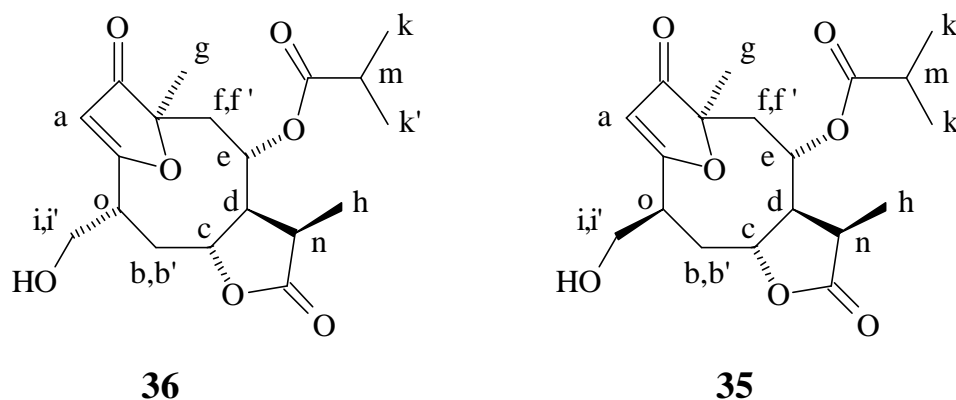
Tabela 6Constantes de acoplamento (Hz) dos isômeros **36** e **35**

	36	35	$J_{35}-J_{36}$
Jao	0,0	1,1	1,1
Jed	9,3	9,8	0,5
Jef	6,8	5,3	-1,5
Jef'	2,5	3,0	0,5
Jcb	8,6	9,7	1,1
Jcd	5,5	4,1	-1,4
Jcb'	0,8	1,4	0,6
Jii'	10,7	10,5	-0,2
Jio	7,9	6,7	-1,2
Ji'o	5,9	5,8	-0,1
Jdn	8,3	9,3	1,0
? J_o exp.	30,5	23,4	** -7,1**
? J_o calc.	31,8	25,7	-6,1
Jnh	7,4	7,5	0,1
Jmk	7,2	6,8	-0,4
Jbb'	14,0	14,3	0,3
Jbo	10,0	8,7	-1,3
Jff'	15,0	15,5	0,5
Jb'o	7,0	3,4	** -3,6**

Cabe aqui justificar a atribuição conferida a \underline{Hb} e \underline{Hb}' , que é semelhante à atribuição de \underline{Hf} e \underline{Hf}' neste trabalho. Escolhemos como \underline{Hb} e \underline{Hf} aqueles que apresentavam maiores valores de constantes de acoplamento quando comparados a seus geminados correspondentes, \underline{Hb}' e \underline{Hf}' . Dessa forma $J_{ef} > J_{ef}'$ para ambos os isômeros, assim como $J_{cb} > J_{cb}'$ (e $J_{bo} > J_{b'o}$). Não demos maior atenção aos hidrogênios \underline{Hf} , uma vez que aquela região da molécula tem a mesma estereoquímica nos dois isômeros; mas é interessante notar que, enquanto os sinais de \underline{Hf} e \underline{Hf}' aparecem na mesma ordem de deslocamento químico para ambos os isômeros (\underline{Hf} sempre à esquerda, em campo mais baixo), a ordem se inverte para \underline{Hb} e \underline{Hb}' . As medidas de NOE descritas logo adiante permitem concluir que \underline{Hb} é o hidrogênio ? (para baixo, ou para trás do plano) em ambos os isômeros.

Podemos dizer, neste ponto, que temos indicações razoáveis de que a estereo-química relativa dos dois isômeros é a apresentada na figura 35.

Figura 35: Estereo-química dos dois isômeros



As bases dessa atribuição são, no entanto, ainda frágeis, e procuramos a seguir mais confirmações.

A ocorrência de um $J_{ao} = 0,6$ Hz em **35**, enquanto em **36** $J_{ao} = 0$, reforça o aspecto de que a diferença entre os dois está no centro C_o . Mas acoplamentos alílicos desse tipo são fortemente dependentes do ângulo entre a ligação $C-H_{alílico}$ e o plano da dupla ligação²³ (tornando-se zero para $\theta=0$ e $\theta=180^\circ$, e máximo para $\theta=90^\circ$), e o ângulo naquelas estruturas, como se pode ver com o auxílio de modelos, é fortemente dependente da conformação. Pelos modelos parece que as conformações mais estáveis fazem θ variar entre 60 e 120° para **35**, e entre 30 e 0° para **36**, o que faz os valores observados de J_{ao} estarem de acordo com as estruturas propostas.

Experimentamos estabelecer a estereo-química do centro C_n através de cálculos de mecânica molecular. O valor de J_{dn} (8,3 Hz para **36** e 9,3 Hz para **35**) é semelhante para os dois isômeros, confirmando que C_n teria a mesma configuração nos dois casos. Cálculos de mecânica molecular com o programa PC Model forneceram valores de J entre 6,7 Hz e 9,2 Hz para moléculas com $\underline{CH_3h}$ em ?, e o programa GMMX forneceu a média de Boltzman de 7,1 Hz; invertendo a estereo-química de C_n ($\underline{CH_3h}$ em ?) os resultados ficaram entre 11,8 Hz e 13,0 Hz (PC Model), ou média 12,0 Hz (GMMX).

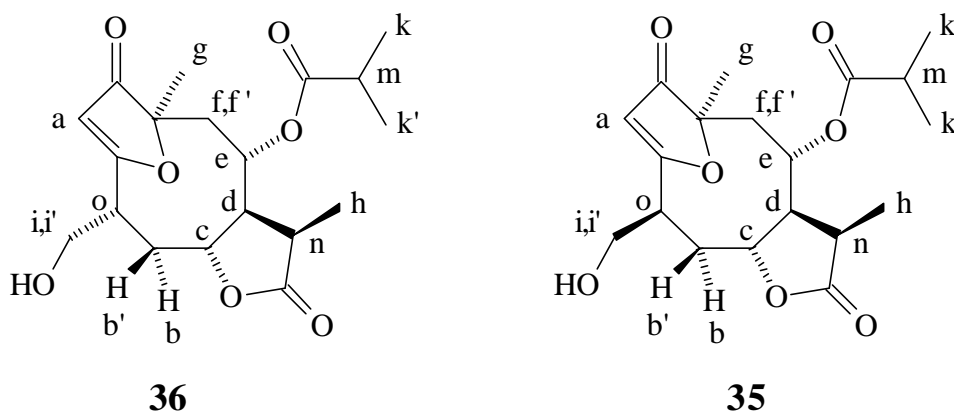
Pode-se interpretar isso como uma confirmação, mas o fato é que os valores experimentais estão incomodamente situados a meio caminho entre as médias de Boltzman correspondentes aos dois casos, provocando incertezas nessa confirmação.

Preferimos, portanto, recorrer aos espectros com medidas de NOE, que permitiram finalmente uma confirmação segura das estruturas propostas, permitindo ainda estabelecer a estereo-química de \underline{Hb} e $\underline{Hb'}$. Na tabela 7 estão resumidos os dados dos espectros NOE DIFF (cópias dos espectros na seção de Espectros Suplementares) e na figura 36 são mostradas as configurações dos dois isômeros, incluindo os hidrogênios \underline{Hb} e $\underline{Hb'}$.

Tabela 7
Efeito NOE dos isômeros **36** e **35**

H irradiado	Sinais reforçados	
	36	35
b (+f+f' em 36)	b', d, i, c (<u>e</u> , por f,f')	b', o, d, c (pouco)
b' (+f+f' em 35)	b, o, i, c	b, c, i (pouco) (<u>e</u> , por f,f')
c	b, b', h, d	b', h (pouco)
d	n, b [e, c fracos]	n, b
h (+k+k')	n, e, c (<u>m</u> , por k,k')	n, e, c (pouco) (<u>m</u> , por k,k')
n	d, h	d, h
o	Não efetuado	i, b

Figura 36: Configuração dos isômeros **36** e **35**



Resta, ainda, uma questão curiosa. Se o produto **36** foi formado com o catalisador de Wilkinson aproximando-se das duplas ligações pelo lado menos impedido estericamente, por

qual razão esse mesmo produto não se encontra entre os obtidos na hidrogenação com Pd/C?

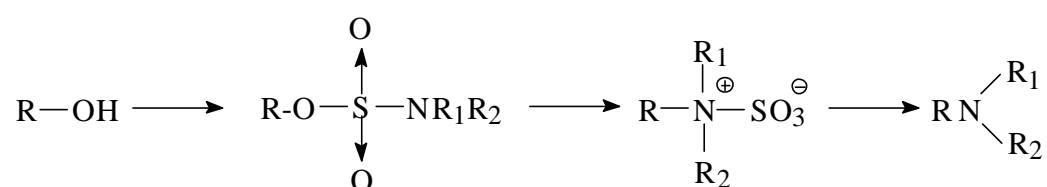
Acreditamos que dois fatores podem ter contribuído para esse resultado:

1. O catalisador Pd/C pode ter afinidade por outros grupos presentes na molécula além das duplas ligações (por exemplo, pelo oxigênio do anel da furanona), facilitando sua entrada pelo lado mais impedido;
2. É possível que quando o catalisador Pd/C aproxima-se pelo mesmo lado que o catalisador de Wilkinson, o complexo assim formado favoreça a hidrogenólise do grupo -OH (*favorecimento* em relação ao caso em que o catalisador vem pelo outro lado da dupla), levando então à formação de produtos da fração menos polar que, lembramos, era a principal fração em termos de quantidade.

3.5. – Reação de goyazensolido com cloreto de dimetil-sulfamoíla

Esta, como algumas outras das reações descritas adiante, foi uma transformação realizada não com a intenção de desenvolver seqüências sintéticas para obter outros produtos, naturais ou não, com estrutura diferente do goyazensolido; pretendia-se, aqui, apenas fazer uma pequena transformação de alguma das funções do goyazensolido que pudesse resultar em um produto com diferentes propriedades físicas, como solubilidade em água, que tem utilidade fundamental no uso de uma substância como fármaco e averiguar o efeito dessa transformação na atividade biológica.

Uma possibilidade interessante seria transformar o grupo -OH do goyazensolido em grupo amina, que pode produzir sais de amônio facilmente solúveis em água. Experimentamos o método descrito por White e Elliger,²⁴ que consiste em transformar um álcool no éster sulfamato, rearranjar o éster através de migração de grupo alquila de oxigênio para nitrogênio, e hidrólise para fornecer a amina.



No caso específico, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$. O goyazensolido foi tratado com hidreto de sódio e, em seguida, com cloreto de

dimetil-sulfamóila; o procedimento descrito por White foi seguido em todos os detalhes. O produto isolado foi uma mistura complexa de várias substâncias, como demonstrado pela ccd.

Como não havia predominância de nenhum dos produtos, a reação foi considerada insatisfatória e o método foi abandonado.

3.6. – Reação de goyazensolido com dióxido de manganês

O dióxido de manganês ativo é extensamente utilizado como oxidante suave e muito seletivo para converter álcoois alílicos a compostos carbonílicos (aldeído ou cetona).^{25,26}

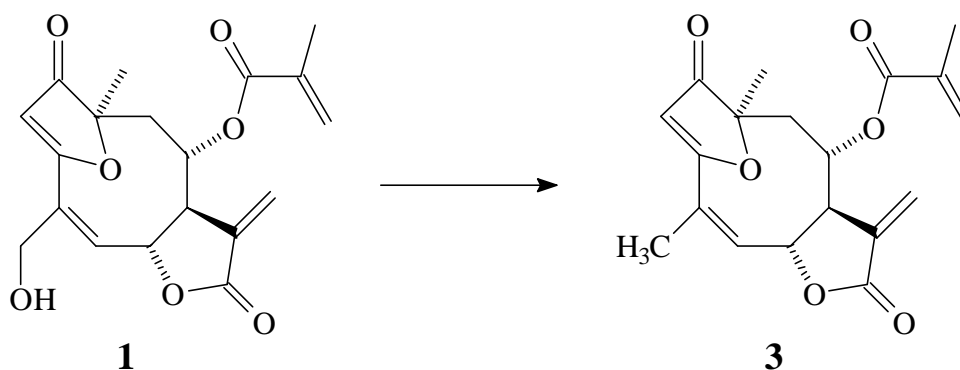
Como o goyazensolido contém um grupo álcool primário e alílico, decidimos experimentar este método para verificar se poderíamos obter um produto oxidado com relativa facilidade.

O resultado foi muito decepcionante. A reação mostrou-se muito demorada (mesmo após vários dias ainda havia material de partida), e no final uma quantidade muito pequena de produto pôde ser extraída do meio (~10%). O espectro deste material não tem nenhuma semelhança com o do goyazensolido, sugerindo total decomposição da estrutura original.

Decidimos que seria improdutivo investigar se o próprio goyazensolido ou algum produto de oxidação teria ficado retido no MnO₂ ou nos meios filtrantes, uma vez que nenhum produto que parecesse aproveitável foi obtido.

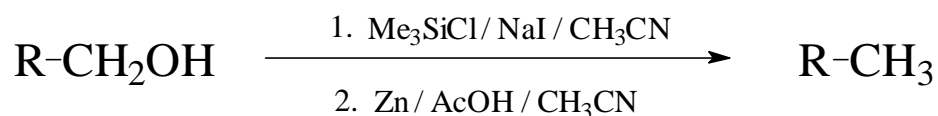
3.7. – Desoxigenação do grupo $-CH_2OH$ do goyazensolido

Uma transformação que poderia, em princípio, ser realizada em uma única etapa de síntese e poderia gerar um outro produto natural seria a desoxigenação do goyazensolido (**1**) para formar 15-desoxigoyazensolido (**3**):



Apesar de parecer, à primeira vista, uma transformação simples, verifica-se que a grande maioria dos métodos descritos na literatura^{27,28,29} envolve a utilização de um hidreto metálico (como LiAlH₄) ou metal dissolvido em amônia, que certamente não podem ser usados com moléculas polifuncionalizadas como o goyazensolido. Há várias outras funções sensíveis a esses reagentes que não queremos transformar nesta operação.

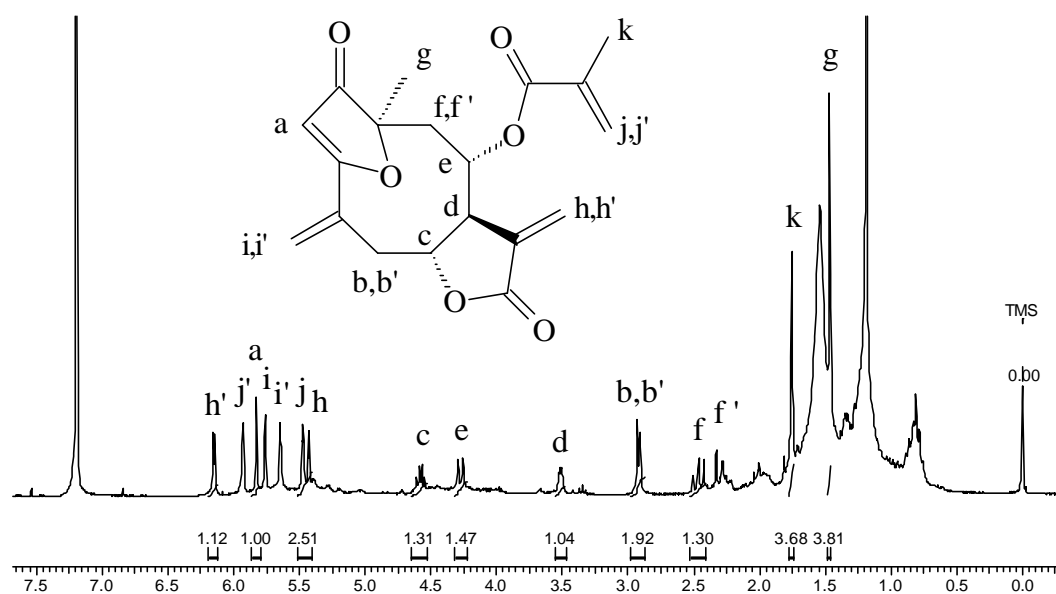
Decidimos experimentar o método descrito por Morita et al.³⁰ que consiste em tratar o álcool com cloro-trimetilsilano e iodeto de sódio, reduzindo em seguida o produto resultante com zinco metálico e pequena quantidade de ácido acético.



Aplicada ao goyazensolido, essa reação deu origem a um produto bruto de massa superior à do material de partida. Este produto apresentou quatro manchas na ccd, mais uma mancha similar à do material de partida. O espectro de ^1H -RMN é demasiadamente complexo para permitir qualquer análise frutífera.

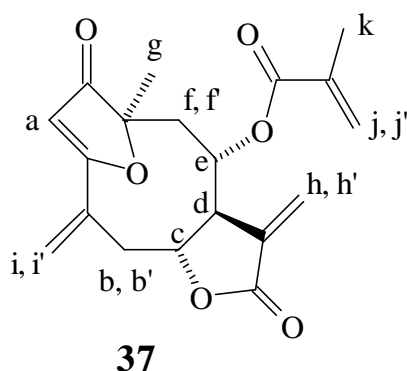
Foi realizada, então, uma purificação por cromatografia em coluna, separando-se e analisando-se 3 frações que se mostraram razoavelmente puras por ccd. Os espectros de ^1H -RMN dessas frações ainda não correspondiam a produtos puros, mas foi possível verificar que apenas uma dessas frações continha sinais que indicavam a presença das estruturas básicas do goyazensolido. Esta fração foi novamente purificada por cromatografia em coluna e deu origem ao espectro das figuras 37 - 41.

No espectro completo (figura 37) nota-se que o produto está razoavelmente isento de isômeros ou compostos de estrutura similar, mas contém um intenso sinal em δ 1,19 e outro um pouco menor em δ ~0,8 que correspondem a impurezas provenientes provavelmente dos solventes utilizados nessa época no laboratório.

Figura 37: Espectro do composto **37**

Um exame geral do espectro revela a ocorrência de sinais que correspondem bem à estrutura geral do goyazensolido. Os sinais dos grupos CH₃ (CH₃k e CH₃g) estão aproximadamente no mesmo lugar que no goyazensolido, o mesmo ocorrendo com Hf, Hf', Ha, Hd, He, Hh, Hh', Hj e Hj', sendo que alguns desses deslocaram-se mais do que outros. Uma mudança bem mais pronunciada verifica-se com Hb, Hc e, especialmente, com Hi, indicando que de fato deve ter havido uma modificação estrutural no grupo esperado. O não aparecimento de um sinal de CH₃ próximo a CH₃k, porém, descarta a possibilidade de ter ocorrido a transformação desejada.

Uma estrutura que poderia justificar razoavelmente o espectro da figura 37 seria a estrutura **37**:



A formação de **37** é facilmente explicada por um mecanismo de redução com rearranjo alílico, bem comum em reações envolvendo derivados alílicos. O espectro de ^1H -RMN também é compatível, de acordo com as atribuições feitas nas figuras 38 - 41.

Figura 38: Espectro do composto **37** - Expansão 1

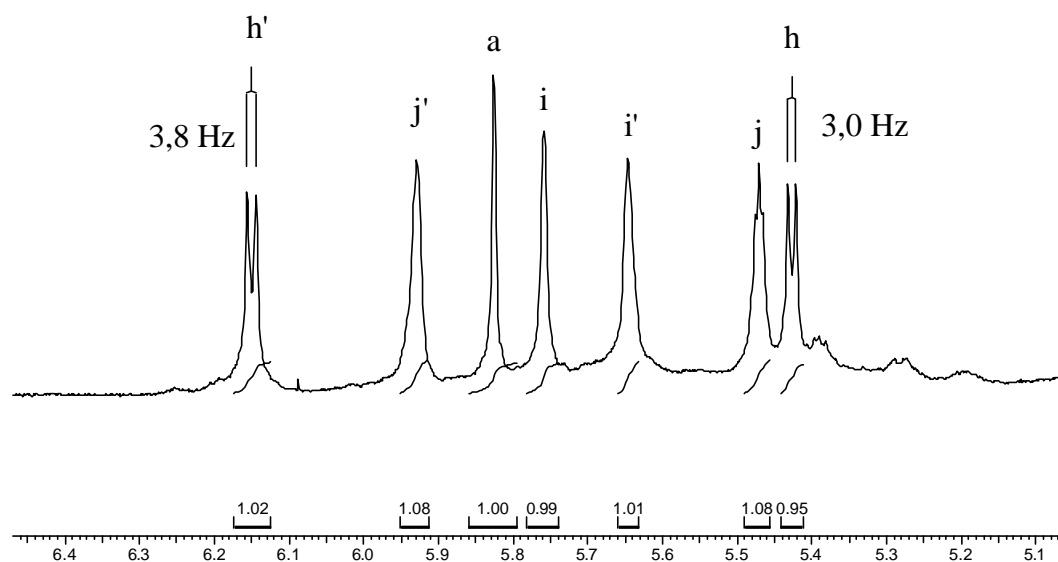


Figura 39: Espectro do composto **37** – Expansão 2

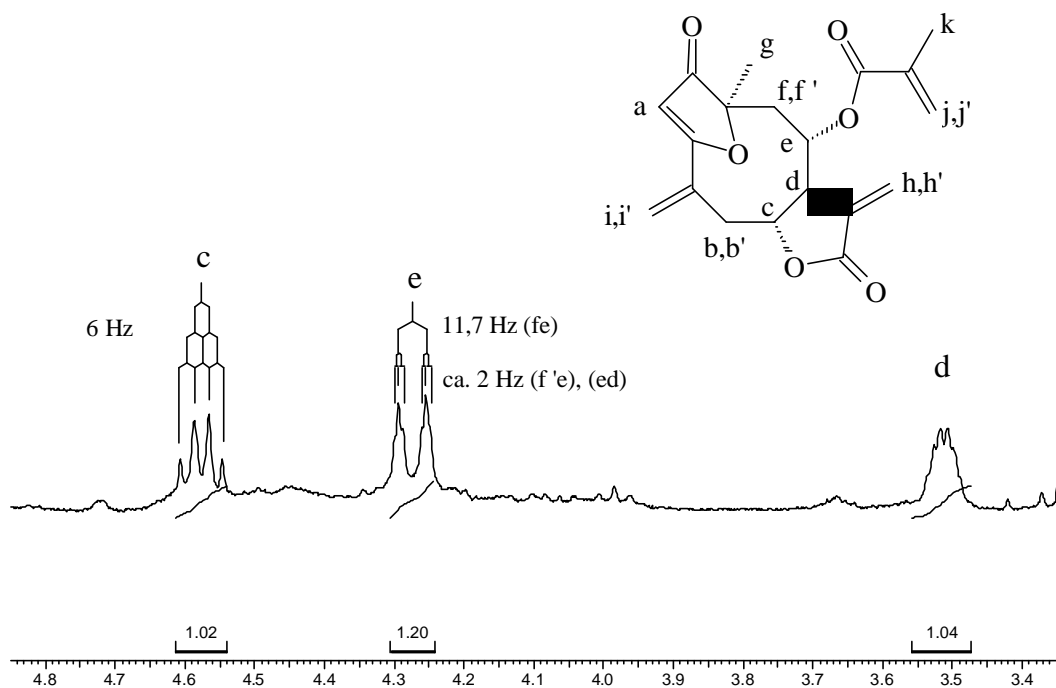


Figura 40: Espectro do composto **37** – Expansão 3

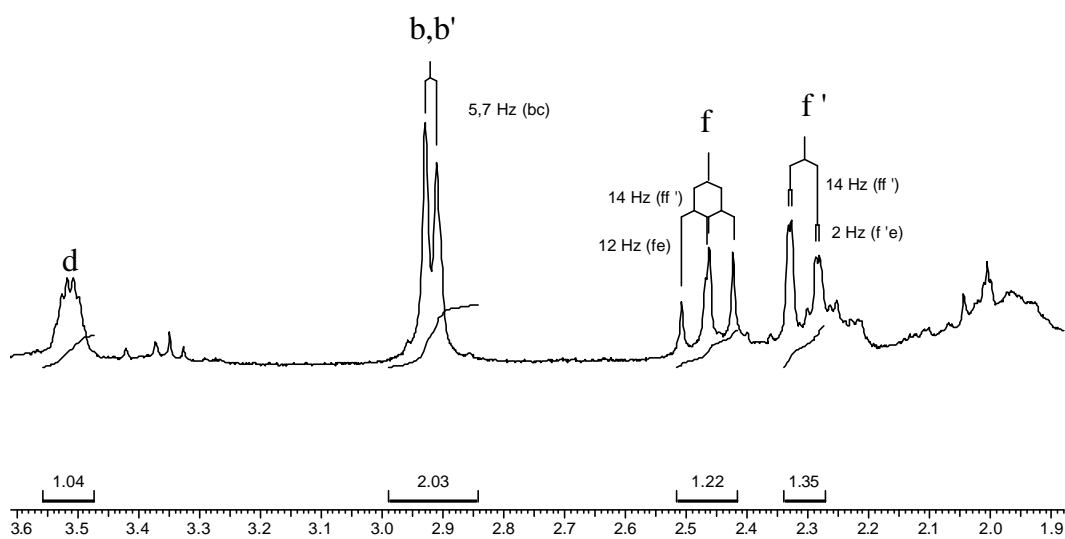
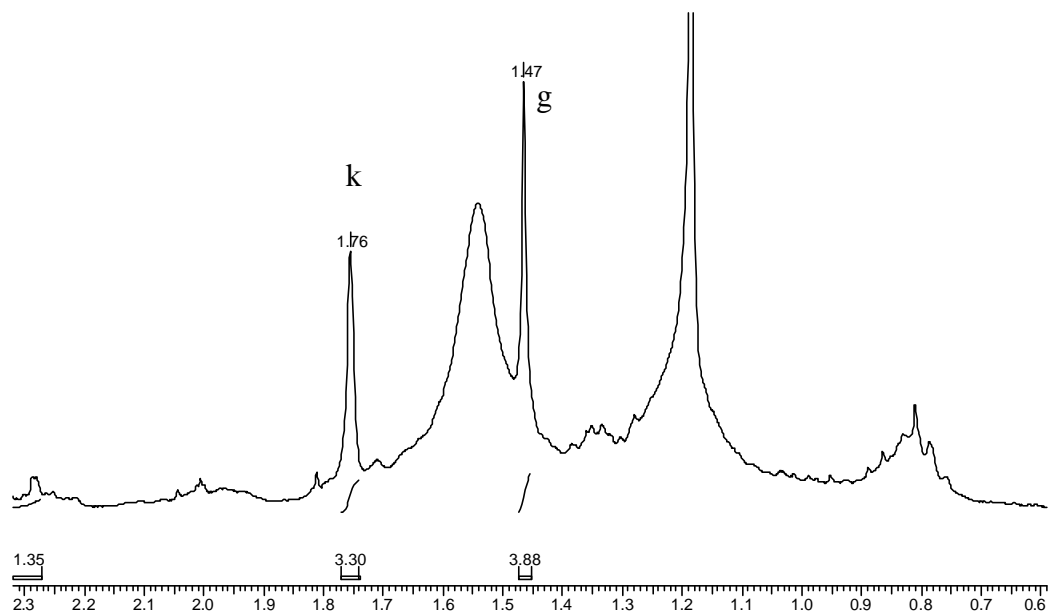
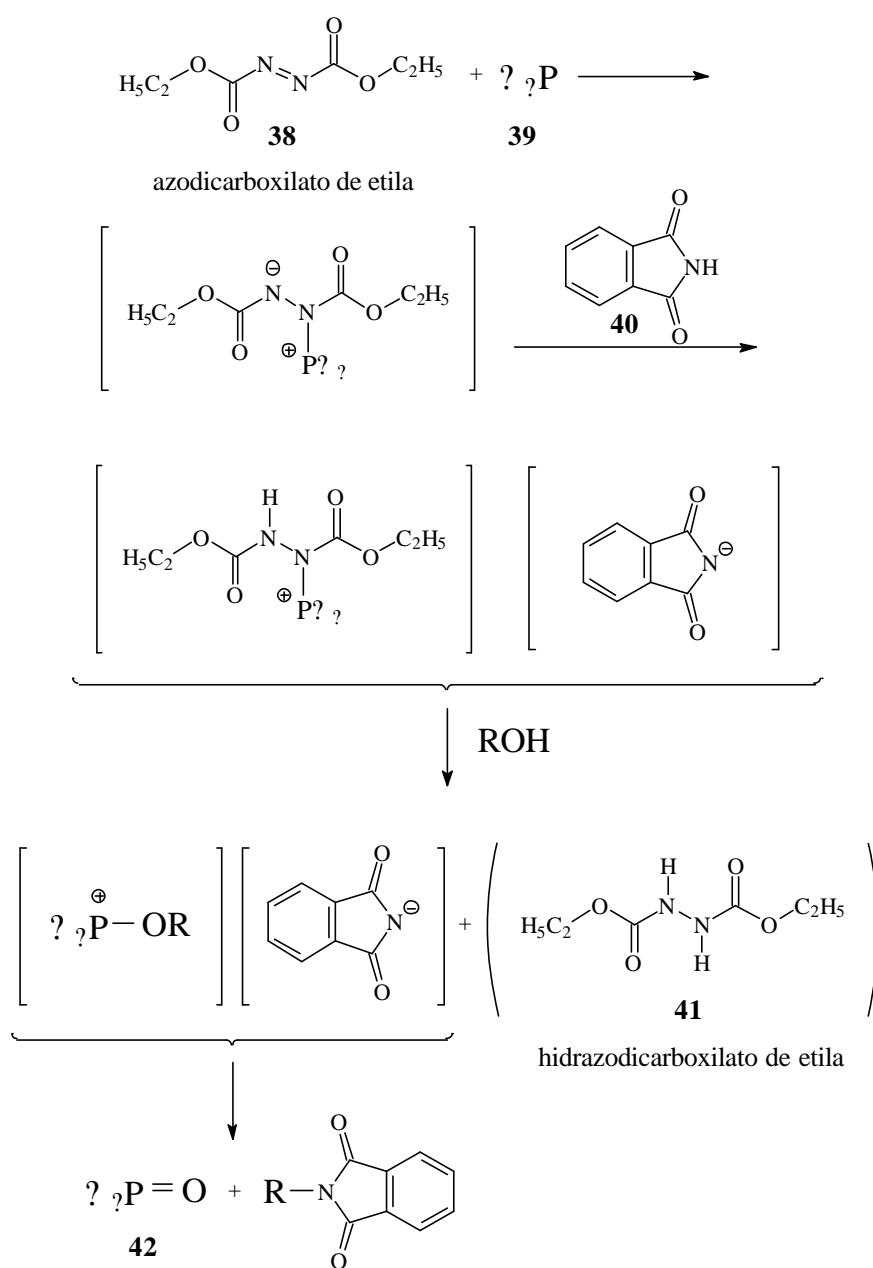


Figura 41: Espectro do composto **37** – Expansão 4

Uma particularidade curiosa nesses espectros é o conjunto de sinais correspondentes a H_b e H_c. Para corresponder à estrutura proposta é preciso admitir que os dois hidrogênios H_b têm o mesmo deslocamento químico e as constantes de acoplamento J_{cb} , $J_{cb'}$ e J_{cd} têm que ser aproximadamente iguais.

3.8. – Reação de goyazensolido com ftalimida

Uma reação interessante, realizada em condições bem suaves e, portanto, apropriada para o tipo de transformações que desejávamos efetuar, é a descrita por Mitsunobu.^{31,32}

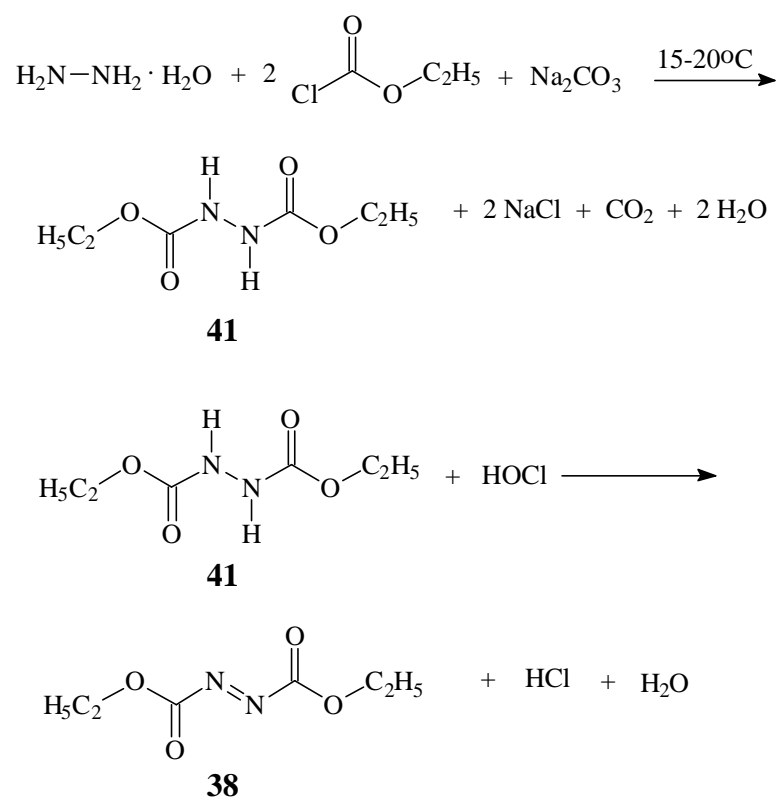


Consiste no tratamento de um álcool com o reagente preparado a partir de azodicarboxilato de etila, trifenil-fosfina e ftalimida, obtendo-se como produto o resultado da substituição do grupo -OH pelo grupo -ftalimido.

Esta transformação é especialmente interessante pelo fato de que vários derivados de ftalimida são ativos contra *Trypanosoma cruzi*.³³

Como não dispúnhamos de todos os reagentes necessários, foi preciso antes preparar azodicarboxilato de etila e ftalimida.

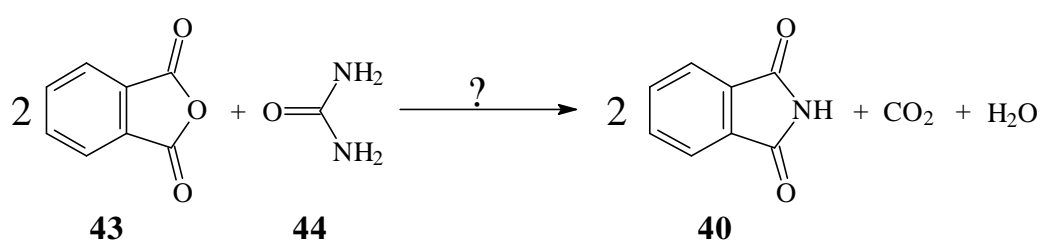
A preparação de azodicarboxilato de etila foi feita segundo procedimento descrito por Rabjohn,³⁴ consistindo em tratar cloroformiato de etila com hidrazina em presença de Na₂CO₃, seguindo-se uma oxidação com ácido hipocloroso, preparado *in situ* pela adição de cloro a um meio aquoso.



É importante destacar que este produto é potencialmente perigoso, podendo explodir por aquecimento.³⁵ De fato, Fieser³⁶ recomenda um procedimento alternativo³⁵ para preparação deste produto, por ser menos perigoso. A diferença entre os dois métodos está apenas na etapa de oxidação; ao invés de HOCl, Kauer³⁵ utiliza ácido nítrico como agente oxidante. Apesar de este último método ser aparentemente mais seguro e eficiente, não pudemos utilizá-lo na época por não termos à disposição o ácido nítrico fumegante (90-95% HNO₃) necessário.

A preparação dessa matéria prima, apesar de relativamente simples, é bem trabalhosa e elaborada, envolvendo cuidadoso controle de temperatura, adição simultânea de duas soluções diferentes em proporção apropriada, e manipulação complexa de aparelhagem elaborada na segunda fase, já que tivemos que preparar o cloro utilizado na reação de oxidação.

A preparação de ftalimida,³⁷ em contrapartida, é bem simples. Consiste apenas na fusão conjunta dos dois sólidos (anidrido ftálico e uréia) intimamente misturados por trituração.



Para utilização na reação com goyazensolido a ftalimida foi recristalizada com metanol.

Na reação de Mitsunobu, após testes iniciais, utilizamos uma quantidade maior do que a habitual de goyazensolido (100mg). O procedimento descrito foi seguido sem modificações significativas, exceto que a proporção apropriada entre reagentes e substrato foi determinada em experimentos iniciais acompanhando o desenrolar da reação por ccd.

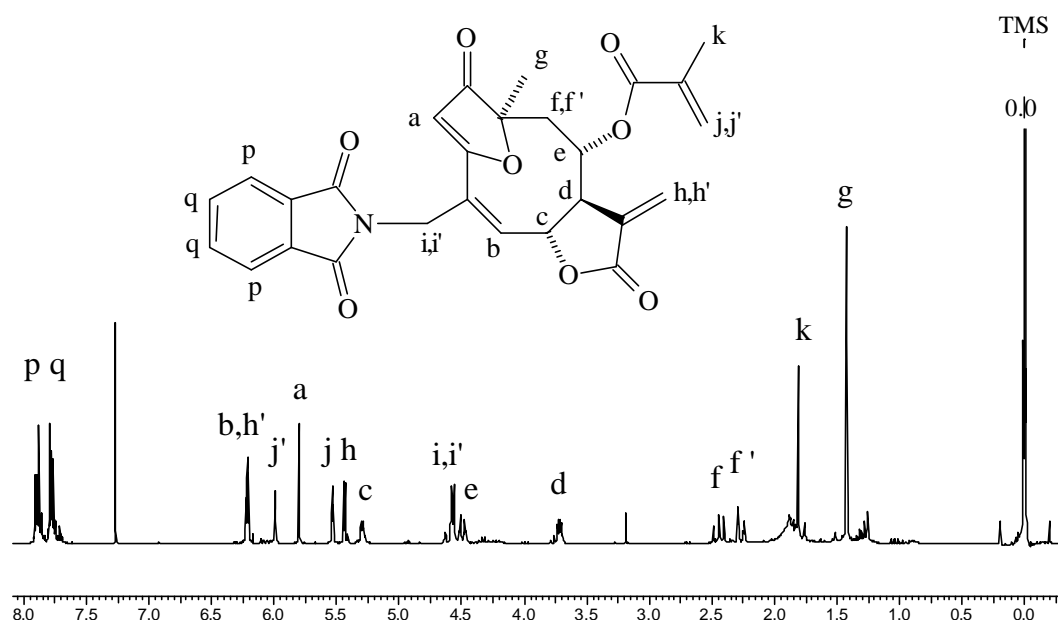
A separação e purificação do produto foram extremamente problemáticas. Várias cromatografias, realizadas com solventes diferentes e variando a proporção de sílica gel para substrato, produziram apenas uma parte do produto em forma razoavelmente pura. O rendimento da reação parece bom, pois de 100mg de goyazensolido obtivemos mais de 200mg de produto bruto que, a julgar pelos espectros de ^1H -RMN, contém proporção considerável do material desejado. Após várias cromatografias e uma cristalização-dissolução fracionada, obtivemos uma amostra aceitavelmente pura para análise e testes biológicos em rendimento de 19% (25,5mg). Este, porém, não é o rendimento da reação, pois várias outras frações das cromatografias continham o produto desejado.

Como obtivemos uma amostra em quantidade razoável para nossos objetivos imediatos, decidimos prosseguir nos estudos e deixar para o futuro uma investigação mais detalhada de métodos de separação como HPLC, quando dispuséssemos do equipamento necessário.

O espectro de ^1H -RMN do produto obtido é mostrado na figura 42. Quando comparado com o espectro de

goyzensolido, nota-se uma grande semelhança e, ao mesmo tempo, algumas diferenças que indicam que o produto tem a estrutura desejada. As diferenças mais marcantes são a presença dos sinais correspondentes aos hidrogênios H_p e H_q (aromáticos), e a mudança de posição (em relação ao espectro do goyzensolido) dos sinais dos hidrogênios H_i e H_b , exatamente os mais próximos do centro onde ocorreu a transformação química.

Figura 42: Espectro do composto **45**



Nas expansões das figuras 43 e 45 - 47 é possível observar mais detalhes. Na figura 43 estão os sinais dos hidrogênios H_p e H_q . Esses sinais têm a aparência de dois duplos dubletos cada grupo, constituindo um sistema que poderia até ser analisado como de primeira ordem. Fizemos, no entanto, uma simulação de um sistema $AA'BB'$ para obter o espectro calculado da figura 44.

Figura 43: Espectro do composto **45** - Expansão 1:
hidrogênios Hp e Hq

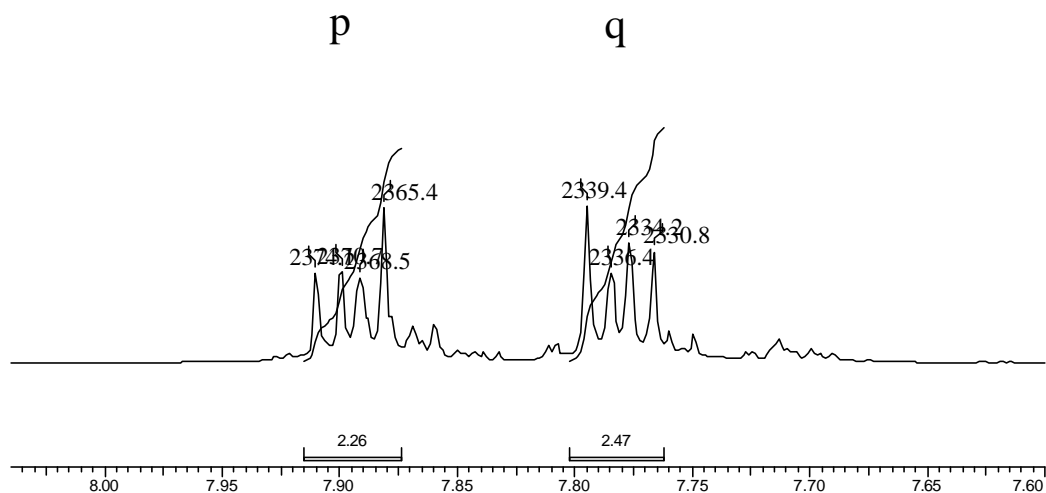
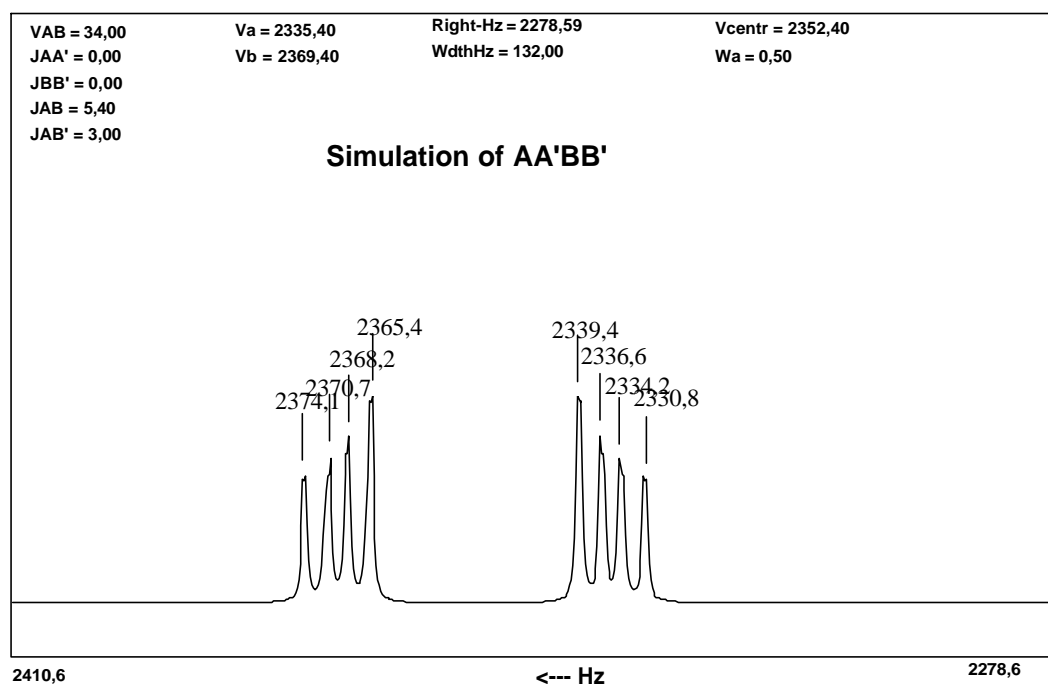


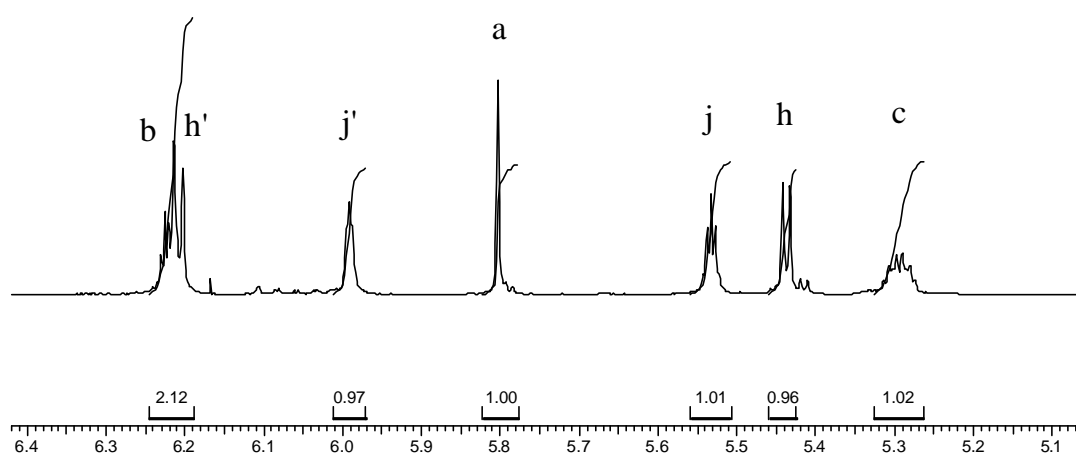
Figura 44: Simulação do espectro de Hp e Hq



Os valores registrados nesta figura não correspondem ao centro de cada banda, mas foi escolhido em cada caso um ponto do topo da banda que fornecia o valor mais próximo do espectro experimental. A boa coincidência entre o espectro experimental e o calculado leva à aceitação dos valores de $J=5,4\text{Hz}$ e $J=3,0\text{Hz}$ (utilizados para o cálculo) como correspondendo aos valores de J_{pq} (orto) e $J_{pq'}$ (meta).

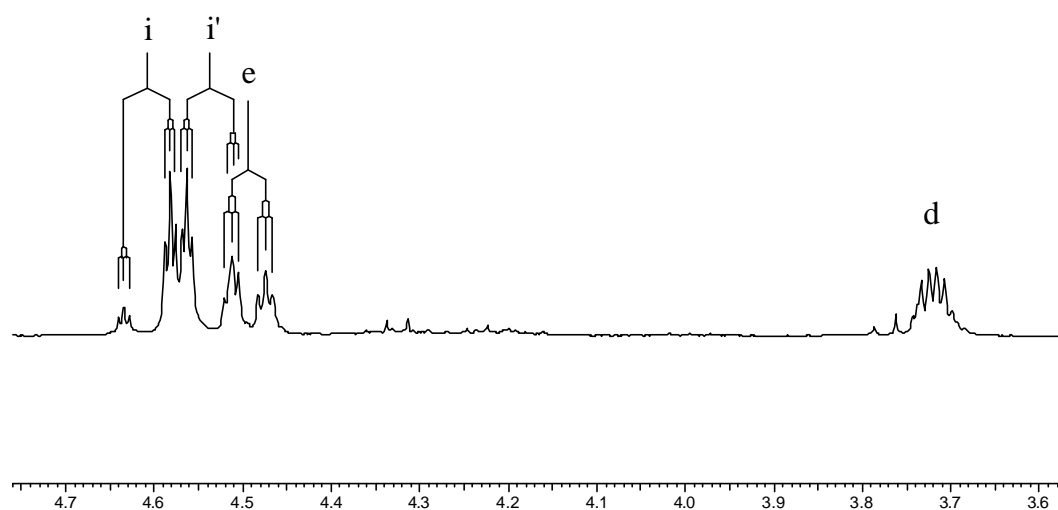
A expansão mostrada na figura 45 tem aspecto muito semelhante a expansões da região correspondente do espectro do goyazensolido: \underline{Hh} e $\underline{Hh'}$ com aparência de dubletos, \underline{Hj} e $\underline{Hj'}$ como “tripletos” ou “quintetos”, sendo as distâncias entre os picos maiores para \underline{Hj} do que para $\underline{Hj'}$, e também a aparência do sinal de \underline{Hc} .

Figura 45: Espectro do composto **45** - Expansão 2

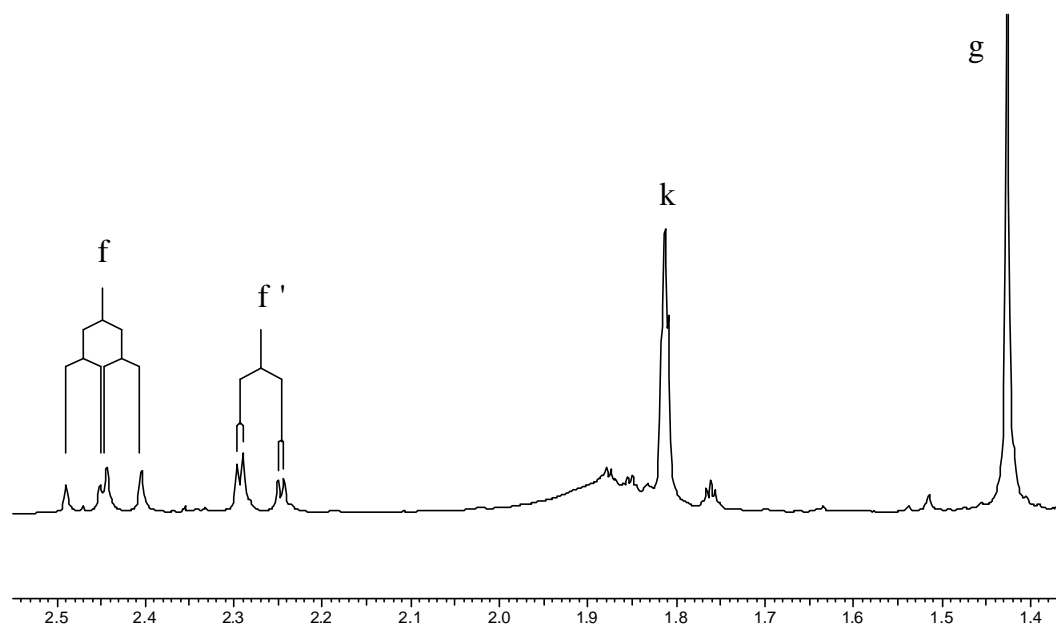


Na figura 46, nota-se que o sinal de Hi aparece separado do sinal de Hi', sendo, cada um, um duplo triplete; isto não ocorre no espectro de goyazensolido, onde Hi e Hi' têm deslocamentos químicos idênticos, e aparecem em campo mais alto do que o sinal de He. Já o sinal de He é muito semelhante nos dois compostos, constituindo um duplo triplete; no caso do composto **45** um dos tripletos está superposto ao pequeno triplete de Hi'. O sinal de Hd é complexo e muito semelhante nos dois espectros.

Figura 46: Espectro do composto **45** - Expansão 3



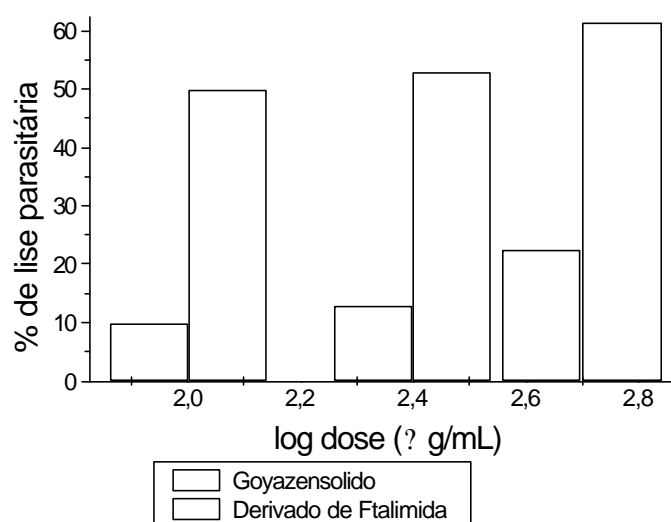
Finalmente, na figura 47 estão os sinais de Hf, Hf', CH₃k e CH₃g, com aspecto muito semelhante aos correspondentes sinais do goyazensolido; a maior diferença entre os dois espectros está no deslocamento químico de CH₃g: ? 1,53 para o goyazensolido e ? 1,43 para **45**.

Figura 47: Espectro do composto **45** - Expansão 4

Os resultados desta preparação foram relatados de forma resumida em um trabalho publicado em congresso.³⁸

A atividade biológica do composto **45** contra *Trypanosoma cruzi* (cepa Y) foi avaliada e comparada com a atividade do goyazensolido pelo Prof. Sérgio de Albuquerque, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Os resultados mostraram que **45** é, de fato, bem mais ativo do que o goyazensolido, conforme se pode observar no gráfico da figura 48.

Figura 48 – Atividade biológica do goyazensolido comparada à do derivado de ftalimida (contra *Trypanosoma cruzi*)

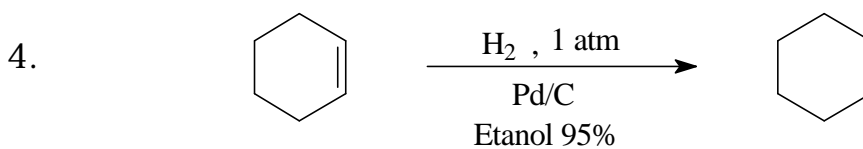
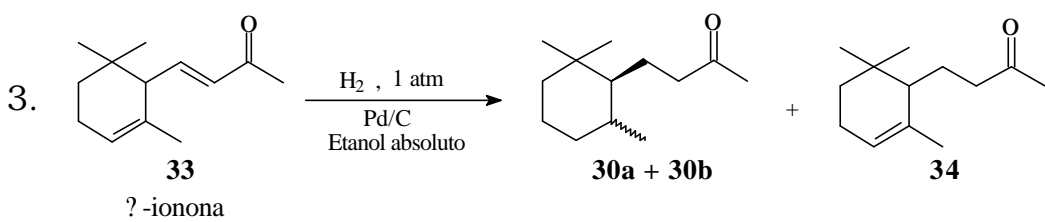
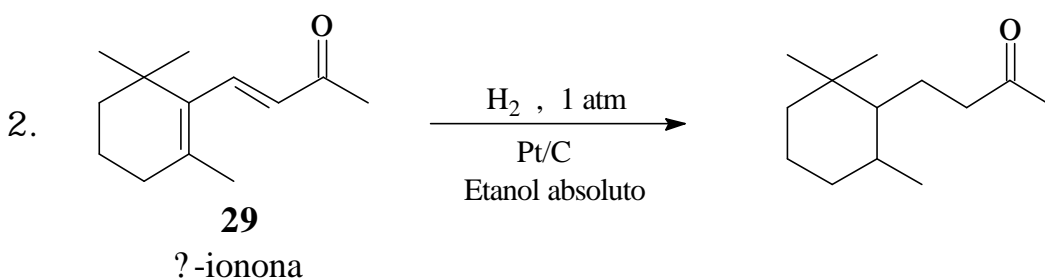
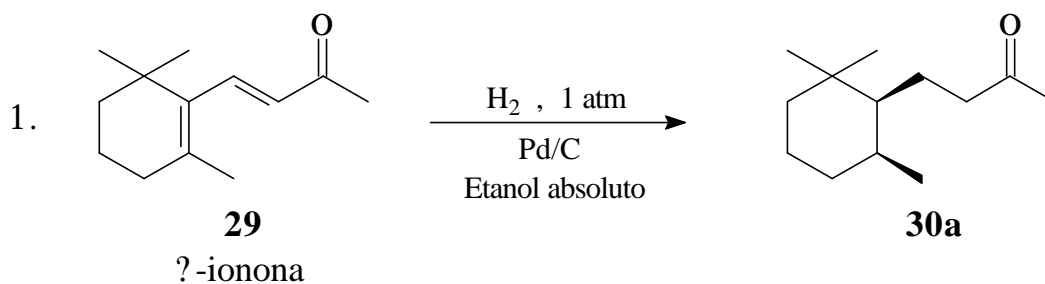


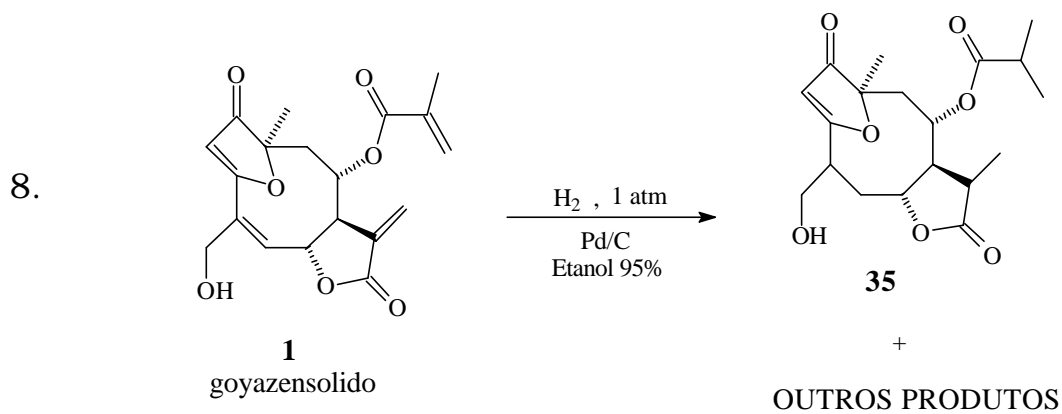
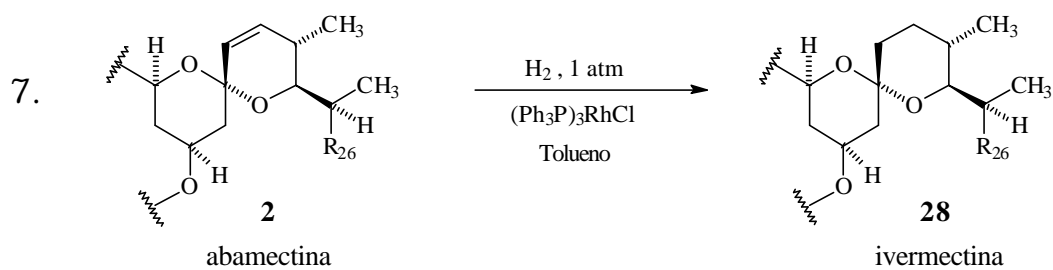
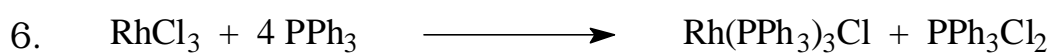
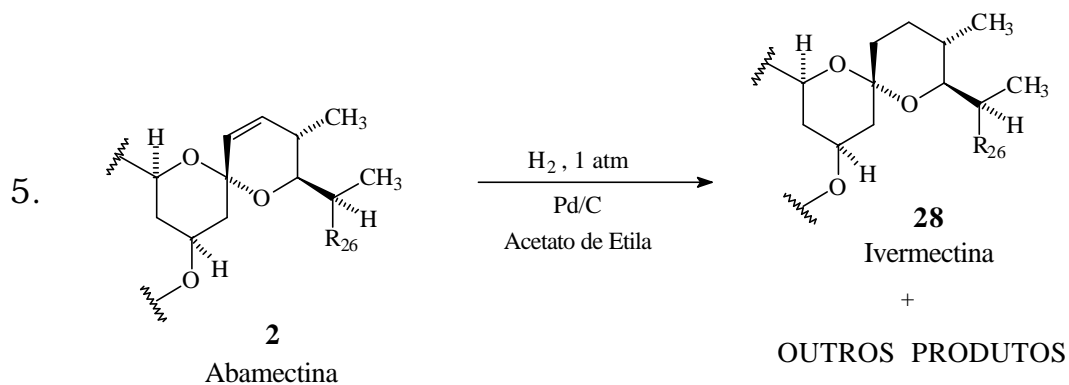
4. PARTE EXPERIMENTAL

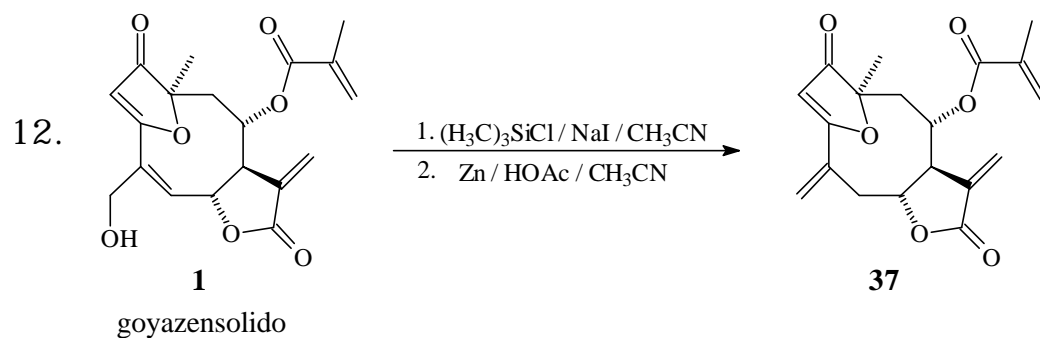
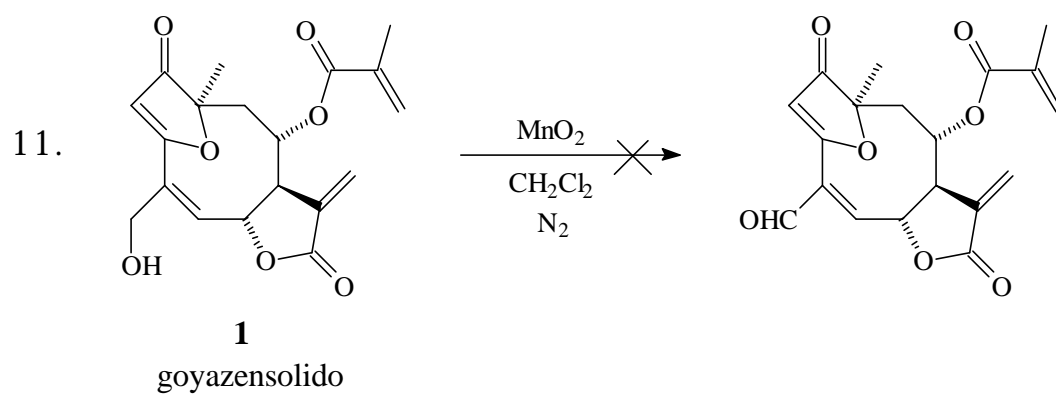
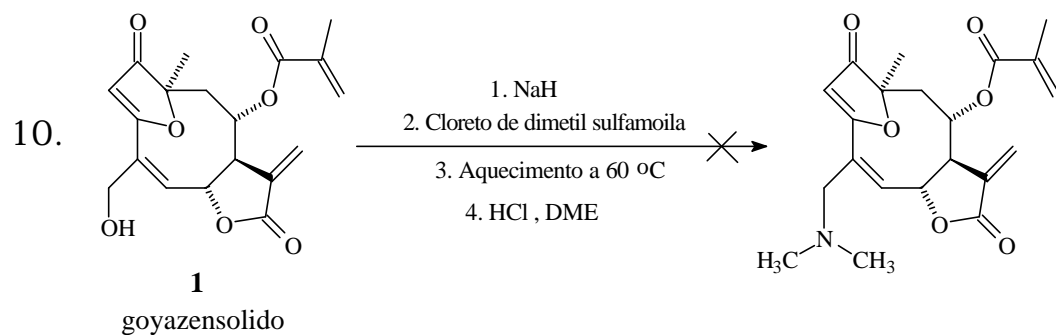
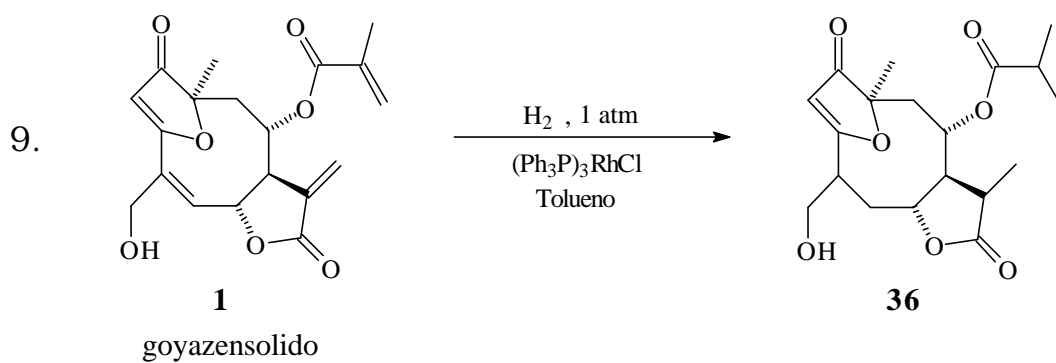
4.1. INTRODUÇÃO

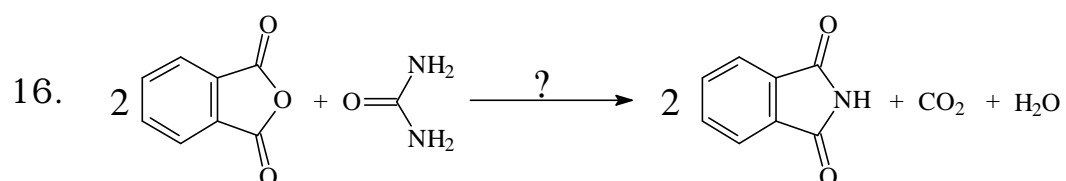
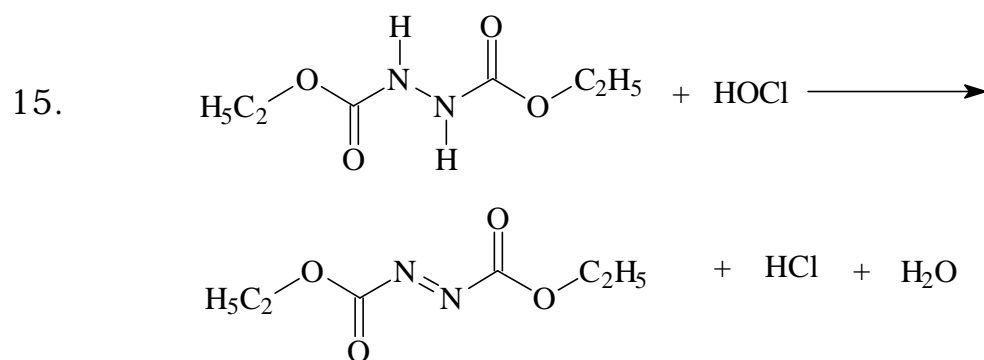
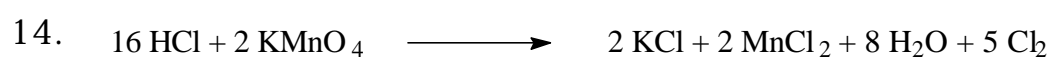
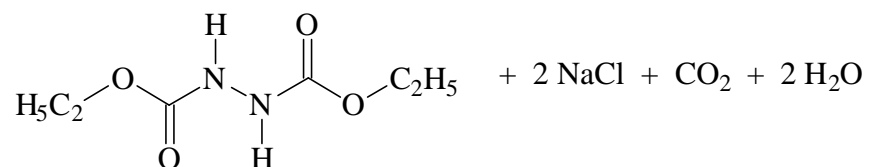
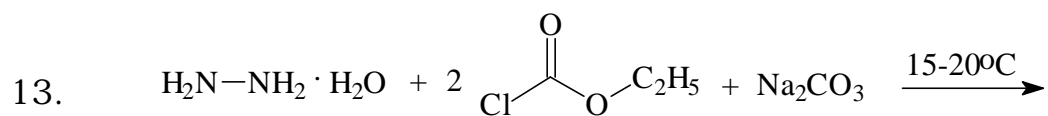
As análises por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) foram feitas com aparelhos Varian EM-360 (60MHz para ^1H), Bruker AC-80 (80MHz para ^1H , 20MHz para ^{13}C) e Bruker DPX-300 (300MHz para ^1H , 75MHz para ^{13}C). Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados com um espectrofotômetro Perkin-Elmer 1600-FT ou Nicolet 5ZDX. Análises por cromatografia em camada delgada (ccd) foram feitas com placas de sílica gel 60 da Merck?. Purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 da Merck?. Os pontos de fusão foram determinados com um bloco Kofler, utilizando um termômetro não aferido. Os solventes e reagentes foram purificados, quando necessário, pelos métodos usuais.³⁹

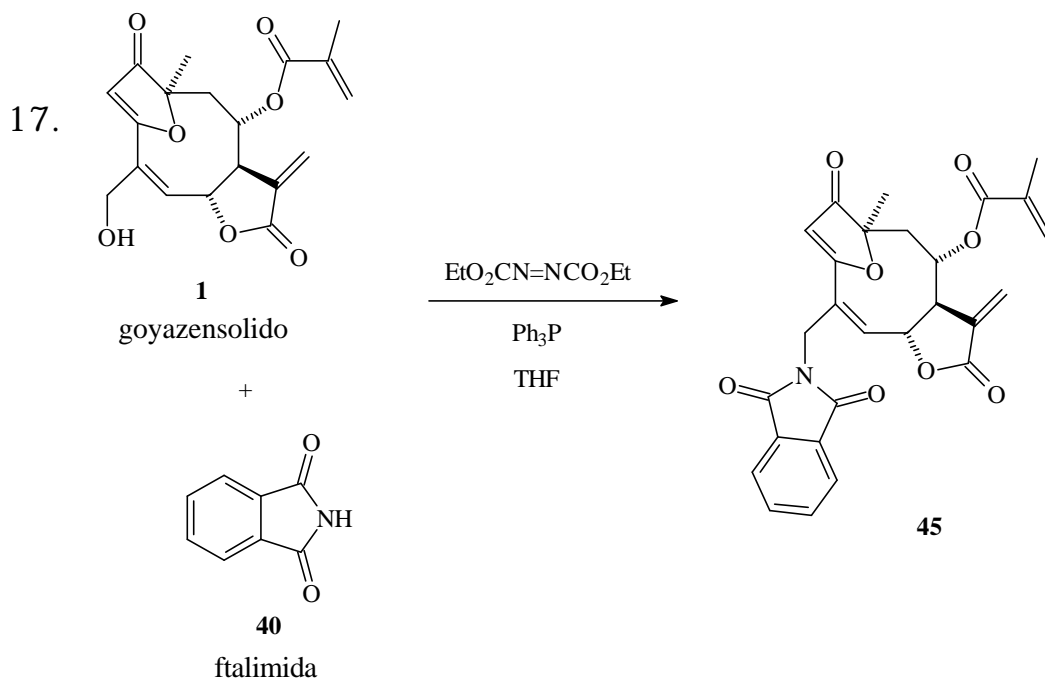
4.2. ESQUEMA DAS REAÇÕES DESCRITAS





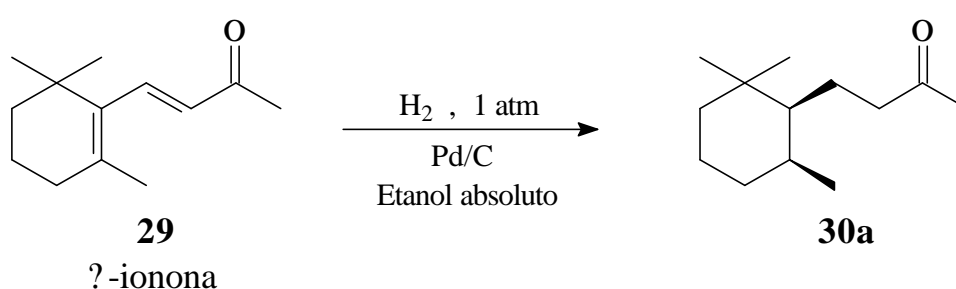






4.3. DESCRIÇÃO DOS EXPERIMENTOS

4.3.1. – Reação de hidrogenação de γ -ionona com paládio sobre carbono (Pd/C) como catalisador.



Em um balão de três bocas, equipado com agitador magnético, septo de borracha e uma bureta de gás conectada a um cilindro de hidrogênio, foram colocados 6mL de etanol absoluto e 24mg de Pd/C. Em seguida, passou-se hidrogênio pelo sistema para a retirada de ar. Agitou-se a mistura por uma hora e meia sob atmosfera de hidrogênio, para total dissolução do gás no solvente e adsorção no catalisador. Adicionou-se, então, 193mg (1,0 mmol) de γ -ionona dissolvidos em 4mL de etanol absoluto.

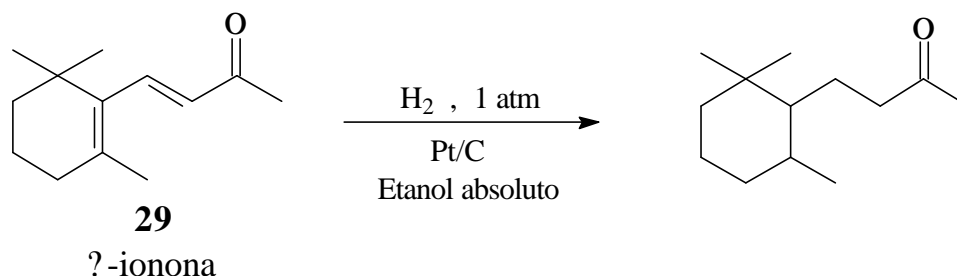
A mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, ao final da qual não se notava mais nenhum consumo de hidrogênio. A seguir, a mistura reacional foi filtrada em celite? à pressão reduzida e o solvente foi removido por evaporação.

Rendimento: 166mg (84%).

Composto 30a:

^1H -RMN (60MHz, CDCl_3) δ : 2,47-2,13 (m, 2H); 2,03 (s, 3H); 1,97-1,1 (m, 10H); 0,97 (s, 3H); 0,88 (s, 3H); 0,86 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

4.3.2. – Reação de hidrogenação de β -ionona com platina sobre carbono (Pt/C) como catalisador.



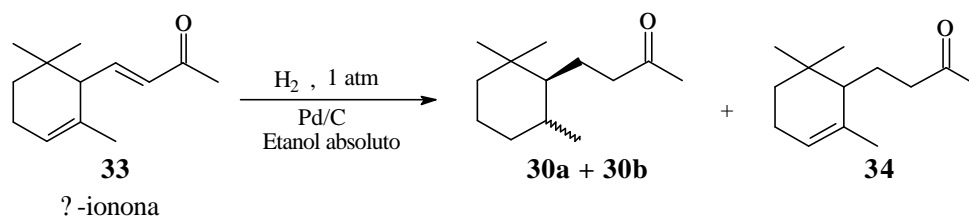
Em um balão de três bocas, equipado com agitador magnético, septo de borracha e uma bureta de gás conectada a um cilindro de hidrogênio, foram colocados 5,5mL de etanol absoluto e 15mg de Pt/C. Em seguida, passou-se hidrogênio pelo sistema para a retirada de ar. Agitou-se a mistura por uma hora e meia sob atmosfera de hidrogênio, para total dissolução do gás no solvente e adsorção no catalisador. Adicionou-se, então, 192mg (1,0 mmol) de β -ionona dissolvidos em 3,0mL de etanol absoluto.

A mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, ao final da qual não se notava mais nenhum consumo de hidrogênio. A seguir, a mistura reacional foi filtrada em celite? à pressão reduzida e o solvente foi removido por evaporação.

Rendimento: 145mg (74%).

$^1\text{H-RMN}$: idêntico ao do produto descrito no experimento anterior (4.3.1)

4.3.3. - Reação de hidrogenação de β -ionona com paládio sobre carbono (Pd/C) como catalisador.



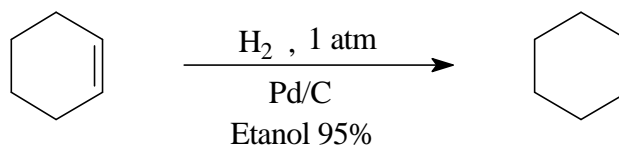
Em um balão de três bocas, equipado com agitador magnético, septo de borracha e uma bureta de gás conectada a um cilindro de hidrogênio, foram colocados 6mL de etanol absoluto e 25mg de Pd/C. Em seguida, passou-se hidrogênio pelo sistema para a retirada de ar. Agitou-se a mistura por uma hora e meia sob atmosfera de hidrogênio, para total dissolução do gás no solvente e adsorção no catalisador. Adicionou-se, então, 190mg (0,99 mmol) de β -ionona dissolvidos em 4mL de etanol absoluto.

A mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, ao final da qual não se notava mais nenhum consumo de hidrogênio. A seguir, a mistura reacional foi filtrada em celite? à pressão reduzida e o solvente foi removido por evaporação.

Rendimento: 180mg (92%, calculado com se o produto fosse **30**).

O espectro de 1H -RMN mostrou que o produto obtido é uma mistura (ver Discussão dos Resultados).

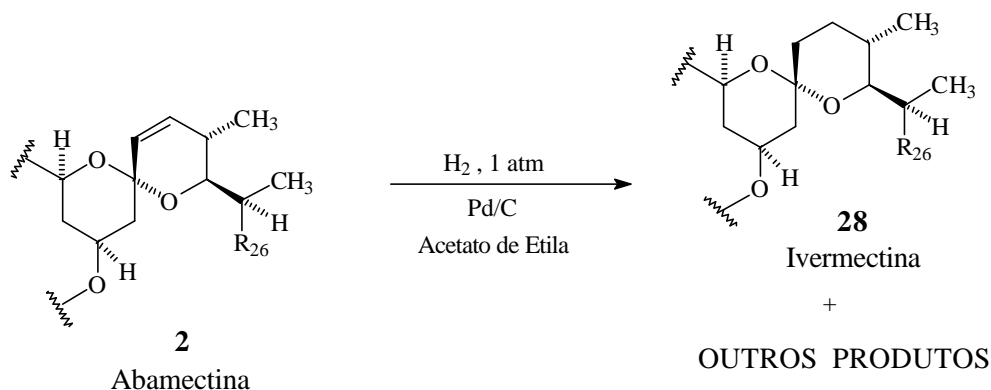
4.3.4. – Reação de hidrogenação de ciclo-hexeno com paládio sobre carbono (Pd/C) como catalisador.



Em um balão de três bocas, equipado com agitador magnético, septo de borracha e uma bureta de gás conectada a um cilindro de hidrogênio, foram colocados 5mL de etanol absoluto e 6mg de Pd/C. Em seguida, passou-se hidrogênio pelo sistema para a retirada de ar. Agitou-se a mistura por uma hora e meia sob atmosfera de hidrogênio, para total dissolução do gás no solvente e adsorção no catalisador. Adicionou-se, então, 41mg (0,50 mmol) de ciclo-hexeno dissolvidos em 2mL de etanol absoluto.

A mistura foi agitada à temperatura ambiente, anotando-se o consumo de hidrogênio a intervalos de 15 minutos.

4.3.5. – Reação de hidrogenação de abamectina com paládio sobre carbono (Pd/C) como catalisador.

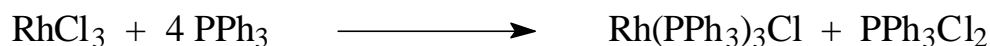


Inicialmente foram colocados no balão reacional, 20mL de acetato de etila e 20mg de Pd/C (5%). Após a preparação do sistema, feita exatamente como nas demais hidrogenações com Pd/C, adicionou-se 405mg (0,46 mmol) de abamectina dissolvidos em 10mL de acetato de etila com o auxílio de uma seringa. A mistura reacional foi agitada por três horas em atmosfera de hidrogênio. Ao final da reação, a mistura reacional foi filtrada em celite? previamente lavada com acetato de etila. Secou-se a solução com sulfato de magnésio, filtrou-se e removeu-se o solvente por evaporação.

Rendimento: 433mg de produto bruto.

Os espectros de ¹H e ¹³C-RMN e a ccd mostram que esse produto é uma mistura de várias substâncias.

4.3.6. – Reação de preparação de catalisador de Wilkinson a partir de tricloreto de ródio.



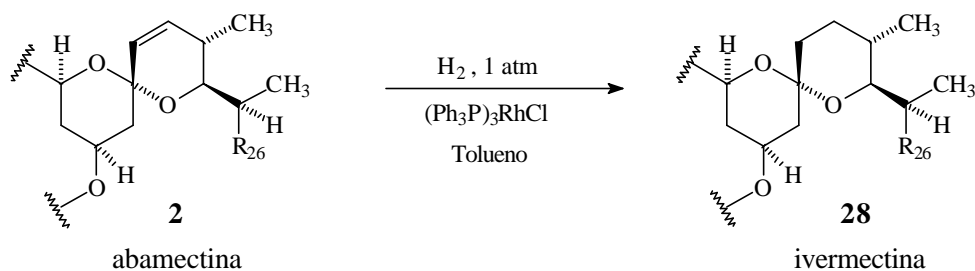
Em um balão equipado com um condensador de refluxo e uma saída de gás foi adicionada uma solução de 1,98g (7,5 mmol) de tricloreto de ródio tri-hidratado ($\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) em 70mL de etanol 95%. A seguir, o sistema foi purgado com nitrogênio por dez minutos.

Adicionou-se, então, uma solução de 11,8g (45 mmol) de trifenilfosfina em 345mL de etanol quente e toda a mistura reacional foi aquecida a refluxo por duas horas.

Filtrou-se à pressão reduzida a mistura reacional ainda quente e lavou-se o produto com pequenas porções de éter anidro. Secou-se o produto ao ar, obtendo-se um rendimento de 88% (6,5g).

P.f.=139-146°C (lit.⁴⁰ P.f.=157-158°C segundo Osborn *et al.* e 138°C (dec) segundo Bennett e Longstaff).

4.3.7. – Reação de hidrogenação de abamectina com utilização de catalisador de Wilkinson $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}]$



Em um balão de três bocas, foram colocados 403mg (0,46 mmol) de abamectina, 119mg (0,13 mmol) de catalisador de Wilkinson e 15mL de tolueno seco. Após toda a preparação do sistema como na hidrogenação de goyazensolido com catalisador de Wilkinson (ver adiante), a mistura reacional foi agitada por 20 horas em atmosfera de hidrogênio.

Métodos de Purificação:

a) Cromatografia

Após o final da hidrogenação de abamectina descrita acima, o solvente da mistura reacional foi removido por evaporação. O produto bruto foi, então, submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila na proporção de 3:1. Obteve-se por este método 159mg de ivermectina com um alto grau de pureza e mais 157mg de

ivermectina com pureza ainda satisfatória para o uso a que se destina industrialmente.

Rendimento total: 78,4%

b) Cristalização

Após o final da hidrogenação de abamectina similar à descrita acima, porém utilizando a metade da quantidade relativa de catalisador de Wilkinson, o solvente da mistura reacional foi removido por evaporação. A cada 2,5g de resíduo foram adicionados 10mL de etanol 95%. A mistura resultante foi aquecida em banho de água fervente para promover a dissolução da ivermectina e foi filtrada à pressão reduzida para retirar as impurezas insolúveis. Ao filtrado foram adicionados 25mL de formamida e a mistura resultante foi aquecida em banho de água fervente, obtendo-se uma solução sem turbidez, mas com forte coloração marrom. Neste ponto foram adicionados 5,0mL de água, aos poucos, até que se iniciou a cristalização. Retirou-se o aquecimento e a mistura foi agitada por uma noite. A solução de cor clara formada foi filtrada à pressão reduzida e o sólido foi lavado com duas porções de 8mL de uma mistura de água e etanol 95% na proporção de 3:1. O sólido, depois de seco em dessecador a 2mmHg por uma noite, foi dissolvido em 7,5mL de etanol 95% com aquecimento e a esta mistura foram adicionados 7,6mL de água aos poucos. A mistura foi retirada do banho de aquecimento e deixada em repouso por uma noite para promover a cristalização de ivermectina.

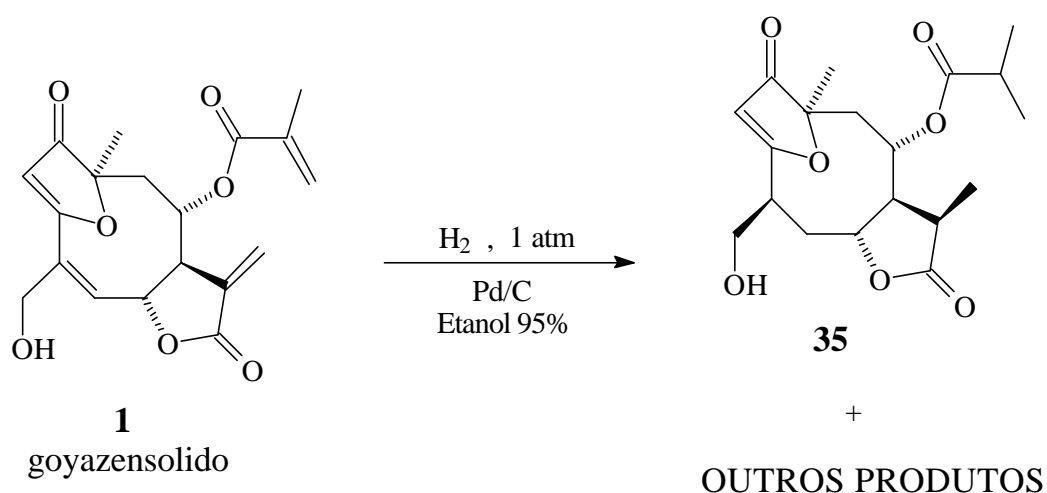
c) Filtração

Para a purificação por este método todos os cristais de ivermectina, obtidos na 2ª cristalização citada no método anterior, foram dissolvidos em etanol a quente. Após a dissolução, três alíquotas iguais, de 4,0mL cada, foram tomadas desta solução e, cada uma delas foi filtrada em uma seringa de 5mL contendo 3,0mL de agente filtrante (sílica gel 60, Florisil? ou alumina). As amostras filtradas em sílica gel 60 e Florisil? continham ainda muitas impurezas, o que foi facilmente notado pela coloração marrom. A amostra filtrada em alumina, por outro lado, apresentou coloração bem mais clara, indicando que a alumina havia retido boa parte das impurezas. O solvente foi removido por evaporação.

d) Carvão Ativo

A partir da mesma solução preparada ao início do item anterior, uma outra alíquota de 4,0mL da solução de ivermectina impura foi colocada em um balão com 0,15g de carvão ativo e a mistura foi aquecida a refluxo por 5 minutos. A coloração da solução após a filtração se apresentou bem mais fraca, assim como a filtrada em alumina. O solvente foi removido por evaporação.

4.3.8. – Reação de hidrogenação de goyazensolido com paládio sobre carbono (Pd/C) como catalisador.



Em um balão de três bocas, equipado com agitador magnético, septo de borracha e uma bureta de gás conectada a um cilindro de hidrogênio, foram colocados 2mL de etanol 95% e 1mg de Pd/C 5%. Em seguida, passou-se hidrogênio pelo sistema para a retirada de ar. Agitou-se a mistura por duas horas sob atmosfera de hidrogênio, para total dissolução do gás no solvente e adsorção no catalisador. Adicionou-se, então, 20mg (0,056 mmol) de goyazensolido dissolvidos em 1,5mL de etanol 95%.

A mistura foi agitada à temperatura ambiente por duas horas, ao final das quais não se notava mais nenhum consumo de hidrogênio. Filtrou-se a mistura reacional em celite? e removeu-se o solvente por evaporação. O produto

bruto (20,5mg) foi submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila e hexano na proporção de 8:2.

Foram separadas três frações, denominadas 40b (10,8mg), 40b2 (2,8mg) e 40b3 (4,7mg); as duas primeiras frações eram misturas de pelo menos quatro produtos cada uma (ver Discussão dos Resultados), mas a fração 40b3 (a mais polar) era constituída essencialmente pelo composto **35**.

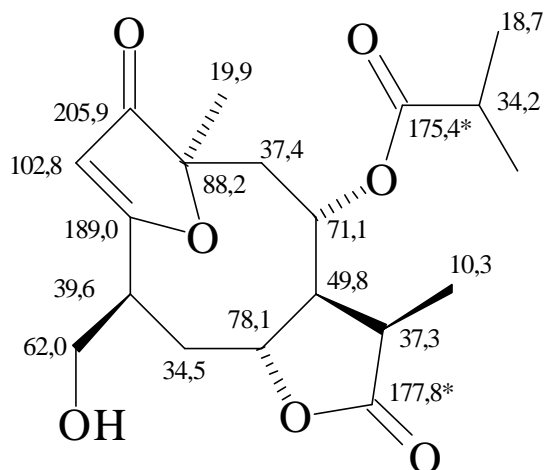
Rendimento de **35**: 4,7mg (23%).

Composto **35**:

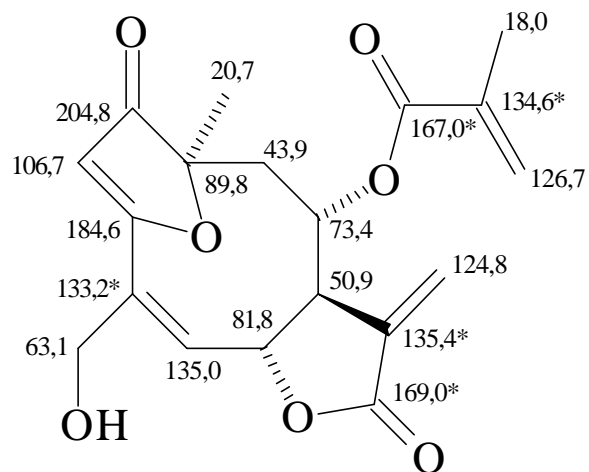
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 5,89 (d, 1H, $J=0,6\text{Hz}$); 5,01 (ddd, 1H, $J_1=9,8\text{Hz}$, $J_2=5,3\text{Hz}$, $J_3=3,0\text{Hz}$); 4,26 (ddd, 1H, $J_1=9,7\text{Hz}$, $J_2=4,1\text{Hz}$, $J_3=1,4\text{Hz}$); 3,99 (dd, 1H, $J_1=10,5\text{Hz}$, $J_2=6,7\text{Hz}$); 3,93 (dd, 1H, $J_1=10,5\text{Hz}$, $J_2=5,8\text{Hz}$); 3,26 (dt, 1H, $J_1=9,8\text{Hz}$, $J_2=9,3\text{Hz}$, $J_3=4,1\text{Hz}$); 3,10 (m, 1H, $J=23,4\text{Hz}$); 2,89 (dq, 1H, $J_1=9,3\text{Hz}$, $J_2=7,5\text{Hz}$); 2,55 (hept, 1H, $J=6,8\text{Hz}$); 2,44 (ddd, 1H, $J_1=14,3\text{Hz}$, $J_2=9,8\text{Hz}$, $J_3=8,4\text{Hz}$); 2,18 (dd, 1H, $J_1=15,5\text{Hz}$, $J_2=5,3\text{Hz}$); 2,14 (ddd, 1H, $J_1=14,3\text{Hz}$, $J_2=3,6\text{Hz}$, $J_3=2,0\text{Hz}$); 2,10 (dd, 1H, $J_1=15,5\text{Hz}$, $J_2=3,0\text{Hz}$); 1,49 (s, 3H); 1,20 (d, 3H, $J=6,8\text{Hz}$); 1,19 (d, 3H, $J=6,8\text{Hz}$); 1,12 (d, 3H, $J=7,5\text{Hz}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ : 205,9 (C=O); 189,0 (Cq); 175,4 (C=O); 157,8 (C=O); 102,8 (CH); 88,2 (Cq); 78,1 (CH); 71,1 (CH); 62,0 (CH_2); 49,8 (CH); 39,6 (CH); 37,4 (CH_2); 37,3 (CH); 34,5 (CH_2); 34,2 (CH); 19,9 (CH_3); 18,7 (CH_3); 10,3 (CH_3).

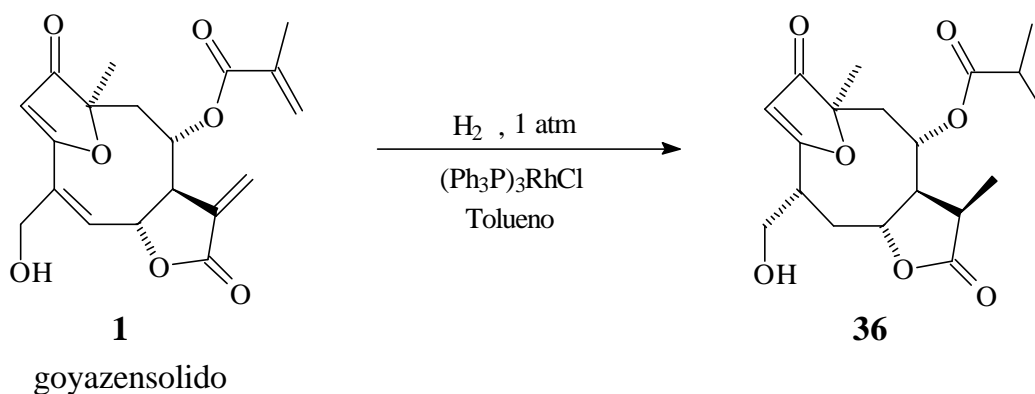
IV (filme líquido) ν_{max} : 3462, 1770, 1732, 1706, 1592, 1460, 1384, 1360, 1193, 1134, 1065, 810, 733 cm^{-1} .

Atribuições ^{13}C :

Atribuições para o goyazensolido (p/ comparação):



4.3.9. – Reação de hidrogenação de goyazensolido com utilização de catalisador de Wilkinson $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}]$



Em um balão de três bocas foram colocados 164mg (0,46 mmol) de goyazensolido e 89mg (0,089 mmol) de catalisador de Wilkinson ($(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$). Com auxílio de uma seringa, foram adicionados 24mL de tolueno seco e o sistema foi purgado com nitrogênio por 15 minutos. Em seguida borbulhou-se nitrogênio na mistura reacional para remover oxigênio dissolvido. A atmosfera de nitrogênio do interior do sistema foi trocada por uma atmosfera de hidrogênio, conectando-se alternadamente o sistema a uma trompa de vácuo e à entrada de hidrogênio, repetindo-se este processo por mais quatro vezes. A mistura reacional foi mantida sob forte agitação à temperatura ambiente na presença de hidrogênio por 7 horas e meia. Filtrou-se a mistura reacional em sílica e removeu-se o solvente por evaporação.

O resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e hexano 8:2.

Rendimento: 180mg (superior a 100%) de produto contendo, segundo análise por ^1H -RMN, considerável quantidade de material aromático, possivelmente proveniente do catalisador de Wilkinson. A análise por ccd, por outro lado, mostra que todo o material de partida havia sido consumido.

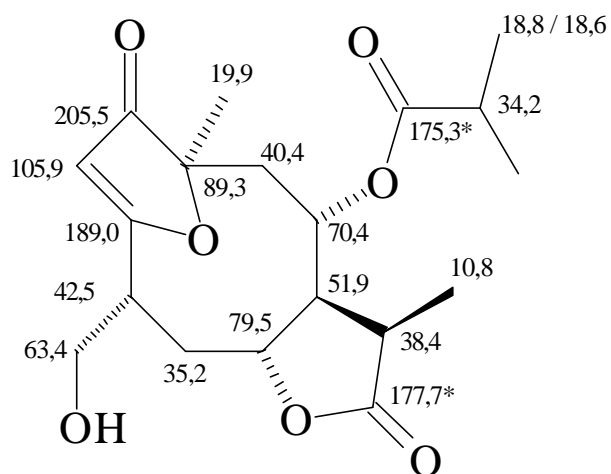
Amostras puras para as análises foram obtidas através de nova cromatografia em coluna de sílica gel utilizando maior proporção sílica gel/produto (60g de sílica gel para 1g de produto) e recolhendo apenas as frações mais puras, com uma recuperação de 50%.

Composto **36**:

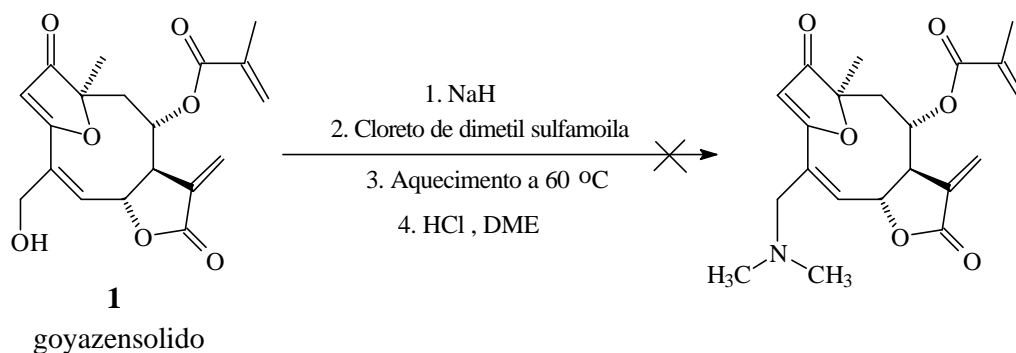
^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) δ : 5,70 (s, 1H); 4,93 (ddd, 1H, $J_1=9,3\text{Hz}$, $J_2=6,8\text{Hz}$, $J_3=2,5\text{Hz}$); 4,23 (ddd, 1H, $J_1=8,6\text{Hz}$, $J_2=5,5\text{Hz}$, $J_3=0,8\text{Hz}$); 3,85 (dd, 1H, $J_1=10,7\text{Hz}$, $J_2=7,9\text{Hz}$); 3,80 (dd, 1H, $J_1=10,7\text{Hz}$, $J_2=5,9\text{Hz}$); 3,33 (m, 1H, $J=30,5\text{Hz}$); 3,06 (dt, 1H, $J_1=9,3\text{Hz}$, $J_2=8,3\text{Hz}$, $J_3=5,5\text{Hz}$); 2,88 (dq, 1H, $J_1=8,3\text{Hz}$, $J_2=7,4\text{Hz}$); 2,53 (hept, 1H, $J=7,2\text{Hz}$); 2,35 (ddd, 1H, $J_1=14\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$, $J_3=0,8\text{Hz}$); 2,20 (dd, 1H, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=6,8\text{Hz}$); 2,14 (ddd, 1H, $J_1=14\text{Hz}$, $J_2=10\text{Hz}$, $J_3=8,6\text{Hz}$); 2,07 (dd, 1H, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=2,5\text{Hz}$); 1,48 (s, 3H); 1,18 (d, 3H, $J=7,2\text{Hz}$); 1,17 (d, 3H, $J=7,2\text{Hz}$); 1,11 (d, 3H, $J=7,4\text{Hz}$).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3) δ : 205,5 (C=O); 189,0 (Cq); 177,7 (C=O); 175,3 (C=O); 105,9 (CH); 89,3 (Cq); 79,5 (CH); 70,4 (CH); 63,4 (CH_2); 51,9 (CH); 42,5 (CH); 40,4 (CH_2); 38,4 (CH); 35,2 (CH_2); 34,2 (CH); 19,9 (CH_3); 18,8 (CH_3); 18,6 (CH_3); 10,8 (CH_3).

IV (filme líquido) ν_{max} : 3437, 1773, 1732, 1697, 1603, 1463, 1385, 1355, 1194, 1133, 1061, 756 cm^{-1} .

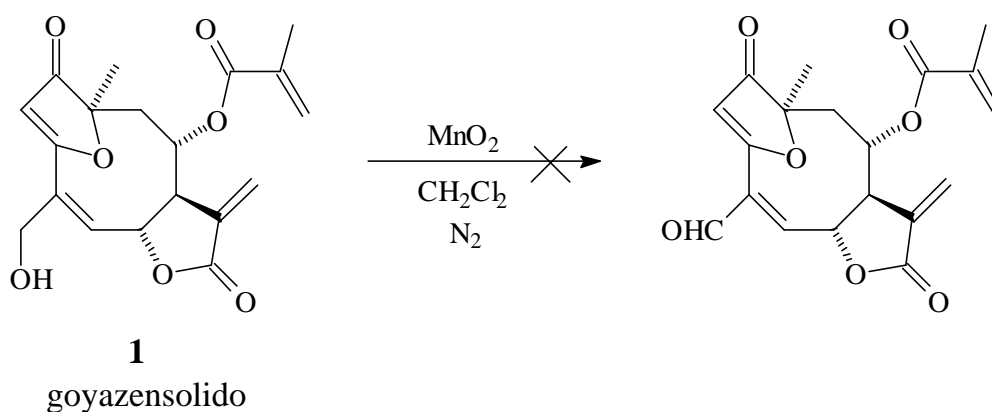
Atribuições ^{13}C :

4.3.10. – Reação de goyazensolido com cloreto de dimetil sulfamoila



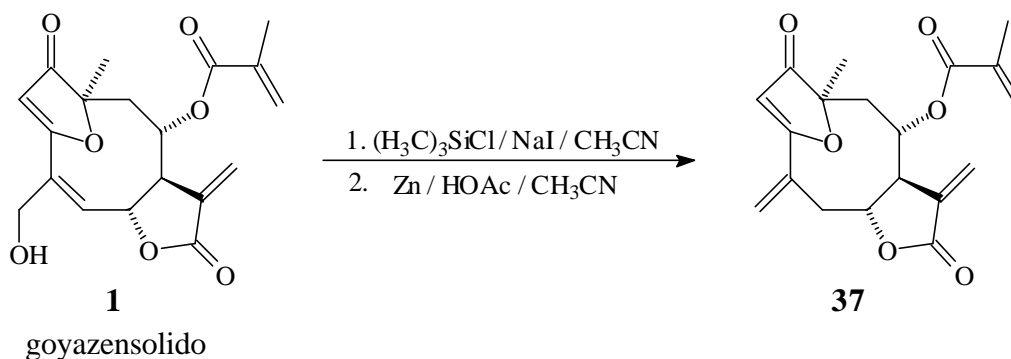
Goyazensolido (20mg, 0,057mmol) foi tratado da maneira descrita por White e Elliger,²⁴ apenas adaptando o processo de extração. O produto, obtido em pequena quantidade (5mg), era uma mistura complexa (ccd), e o processo foi descartado.

4.3.11. – Reação de goyazensolido com dióxido de manganês.



Em um balão de 15mL foram colocados 18mg (0,052 mmol) de goyazensolido, 212mg de MnO_2 ativo e 3mL de diclorometano. Manteve-se a mistura reacional sob agitação e à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio e protegida da luz. Após 8 dias, a análise cromatográfica mostrava a presença de quantidade considerável de material de partida. Após 20 dias a mistura foi filtrada através de celite? e o solvente foi removido por evaporação. O resíduo (1,7mg) foi analisado por 1H -RMN, verificando-se que não havia nenhuma semelhança com o espectro do goyazensolido.

4.3.12. – Desoxigenação do grupo $-CH_2OH$ do goyazensolido.



A uma mistura de goyazensolido (40mg; 0,11mmol) e iodeto de sódio anidro (49mg; 0,33mmol) em acetonitrila seca (3mL) foi adicionado cloreto de trimetil-silila (0,04mL, 0,25mmol) gota a gota sob agitação durante 20 minutos. Durante a adição, o recipiente reacional foi mantido aquecido a aproximadamente $49^\circ C$ (é recomendado³⁰ que seja entre 30 e $55^\circ C$). Em seguida a mistura reacional foi mantida a $45-52^\circ C$ por 2,5 horas. Adicionou-se, então, mais acetonitrila (1mL) e ácido acético (0,04mL) e resfriou-se à temperatura ambiente.

Depois foi adicionado pó de zinco (51mg, 0,78 mmol) (7eq.) à mistura amarelo escuro resultante. Após 15 minutos, a mistura foi aquecida a uma temperatura entre 75 e $85^\circ C$ com vigorosa agitação por 6 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e lavada com éter etílico. O filtrado foi lavado com solução diluída de bicarbonato de sódio (5 vezes), com solução de bissulfito de

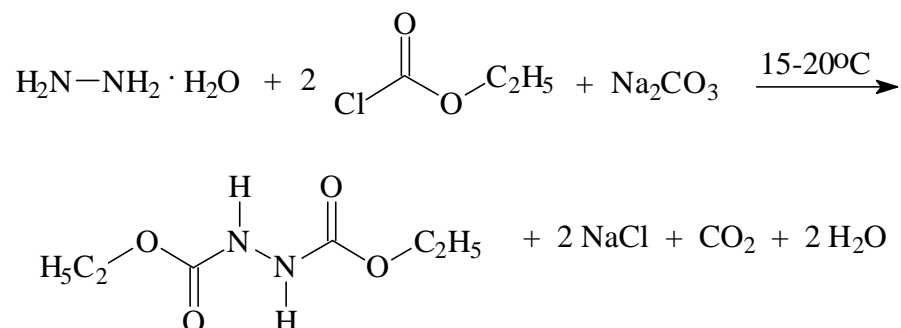
sódio (2 vezes) e, em seguida, foi seco com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por evaporação.

O produto bruto (60mg, superior à massa do material de partida) foi submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com acetato de etila e hexano 1:1. Foram isoladas três frações, que foram analisadas por ^1H -RMN. Apenas uma mostrava sinais que poderiam corresponder a uma estrutura semelhante à do goyazensólido, mas estava ainda muito impura e foi novamente cromatografada em coluna. O produto então obtido estava isento das impurezas anteriormente presentes, mas continha agora quantidade apreciável de uma nova impureza, possivelmente proveniente dos solventes usados na manipulação do material. Dessa forma, não houve como determinar o rendimento. Como, além disso, o produto pôde ser analisado e verificamos que não era o esperado, a reação não foi mais repetida.

Composto **37**:

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) δ : 6,15 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 5,93 (sl, 1H); 5,83 (s, 1H); 5,76 (sl, 1H); 5,65 (sl, 1H); 5,47 (sl, 1H); 5,42 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 4,58 (q, 1H, $J=6\text{Hz}$); 4,27 (dt, 1H, $J_1=11,7\text{Hz}$, $J_2=2\text{Hz}$); 3,51 (m, 1H, $J=14,4\text{Hz}$); 2,92 (d, 2H, $J=5,7\text{Hz}$); 2,46 (dd, 1H, $J_1=14\text{Hz}$, $J_2=12\text{Hz}$); 2,31 (dd, 1H, $J_1=14\text{Hz}$, $J_2=2\text{Hz}$); 1,76 (sl, 3H); 1,47 (s, 3H).

4.3.13. – Reação de preparação de hidrazodicarboxilato de etila.



Em um balão de 500mL de 3 bocas equipado com um agitador mecânico, foram colocados 15,7g (0,25 mol) de hidrato de hidrazina 80% e 125mL de etanol 95%. Resfriou-se a mistura a 10°C e iniciou-se a adição gota a gota de 48mL (54,3g, 0,50 mol) de cloroformiato de etila, sob agitação, sempre mantendo a temperatura abaixo de 20°C (variação entre 12 e 19°C). Após terem sido adicionados aproximadamente 24,0mL de cloroformiato de etila, iniciou-se a adição gota a gota de uma solução de 31,0g (0,25 mol) de carbonato de sódio mono-hidratado em 125mL de água, simultaneamente com o restante cloroformiato de etila. A adição dos reagentes foi controlada de tal forma que o cloroformiato de etila fosse todo adicionado antes de terminar a adição da solução de carbonato de sódio e a temperatura não atingisse 20°C.

Após a adição destes reagentes, que levou duas horas e meia, as paredes do balão foram lavadas com água(50mL ao todo) e a mistura reacional foi agitada por mais 30 minutos a ~15°C. Filtrou-se a mistura reacional à pressão reduzida e

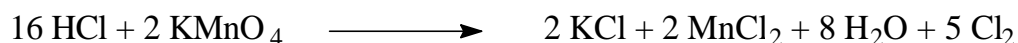
lavou-se o produto sólido com 200mL de água gelada. Secou-se o produto ao ar e, em seguida, por 2 a 3 horas em estufa a ~80°C. Foram obtidos 37,0g do produto seco.

Rendimento 84%.

Composto **41**:

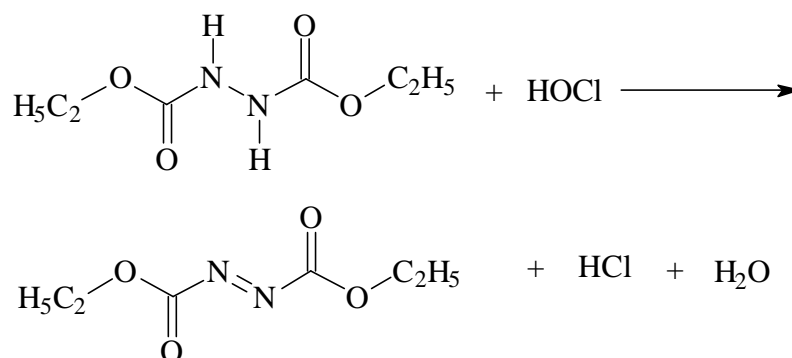
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 6,62 (sl, 2H); 4,21 (q, 4H, $J=7,2\text{Hz}$); 1,28 (t, 6H, $J=7,2\text{Hz}$).

4.3.14. – Reação de produção de cloro gasoso.



O cloro utilizado na reação do item seguinte foi produzido tratando-se uma quantidade determinada de permanganato de potássio com um excesso de ácido clorídrico concentrado. Cada 21,3g de KMnO_4 produz 23,9g de Cl_2 .⁴¹ Foram colocados em um kitassato de 500mL, 12,0g de permanganato de potássio e foi acoplado a este um funil de separação com aproximadamente 100mL de ácido clorídrico concentrado. Deixou-se cair lentamente o ácido clorídrico sobre os cristais de KMnO_4 e o cloro gerado foi conduzido até o meio reacional por meio de uma mangueira de borracha. A mistura resultante no kitassato deve ser agitada algumas vezes durante o processo.

4.3.15. – Reação de preparação de azodicarboxilato de etila.



Em um balão de 500mL de 3 bocas equipado com um agitador mecânico, foram colocados 25,0g de hidrazodicarboxilato de etila, 125mL de benzeno e 125mL de água. A mistura foi resfriada a 10°C e foi iniciada a passagem de cloro pelo sistema, borbulhando na mistura reacional sob forte agitação. O aumento da massa da mistura reacional devido à adição de cloro no meio, foi acompanhada para que a passagem de gás fosse interrompida assim que o acréscimo atingisse 12,5-13,5g, sempre mantendo a temperatura abaixo de 15°C. Neste ponto, já havia sido formada uma camada alaranjada transparente de benzeno que foi separada da aquosa. A fase aquosa foi extraída uma vez com benzeno e a fase total de benzeno foi lavada duas vezes com porções de 25mL de água, seguida de 5 porções de 25mL de solução 10% de bicarbonato de sódio até que se neutralizasse a solução. Lavou-se mais duas vezes com água e secou-se com sulfato de sódio anidro. Removeu-se o benzeno por evaporação e

destilou-se o produto* a pressão reduzida, através de uma coluna curta, a 65-66°C/~1mmHg.

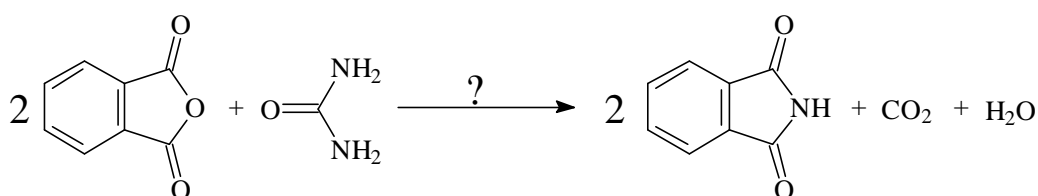
Rendimento: 21,2g de produto (86%).

Composto **38**:

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3): 4,51 (q, 4H, $J=7,1\text{Hz}$); 1,44 (t, 6H, $J=7,1\text{Hz}$).

*Deve-se tomar precauções ao se destilar o produto, pois este pode ser explosivo em tal situação, como citado em algumas referências.^{35,36}

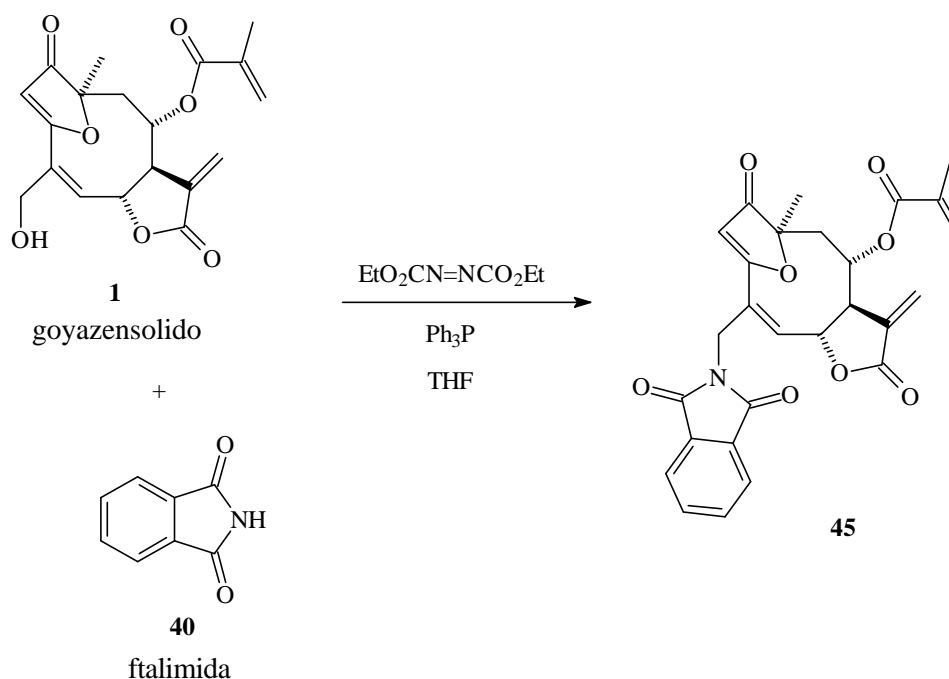
4.3.16. – Reação de preparação de ftalimida.



Inicialmente, foram triturados em um gral, 49,5g (0,33 mol) de anidrido ftálico e 10,0g (0,17 mol) de uréia. A mistura foi, então, colocada em um balão de 500mL de pescoço longo. O balão foi aquecido em banho de óleo a 180°C. Quando os reagentes estavam fundidos, uma efervescência se iniciou, o volume do material chegou a praticamente o triplo do inicial e a mistura solidificou-se. Neste ponto foi retirado o aquecimento. Após o resfriamento à temperatura ambiente, removeu-se o sólido do balão com aproximadamente 40mL de água, filtrou-se à pressão reduzida e lavou-se com um pouco de água. O produto foi seco a 100°C e foram obtidos 30,0g de ftalimida com P.f.=234-237°C (lit. P.f.=238°C).⁴²

Rendimento 62% (observou-se que uma parte considerável do produto foi perdida por sublimação devido ao tempo prolongado de aquecimento que foi inadvertidamente utilizado).

4.3.17. – Reação de goyazensolido com ftalimida.



Em um balão de 10mL foram colocados 15mg (0,088 mmol) de azodicarboxilato de etila; 13mg (0,091 mmol) de ftalimida; 23mg (0,089 mmol) de trifetilfosfina; 32mg (0,088 mmol) de goyazensolido e 3mL de THF seco. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e a reação foi acompanhada por ccd, utilizando-se acetato de etila/hexano 8:2 como eluente. Após 23 horas de reação, adicionou-se mais 13mg (0,087 mmol) de ftalimida; 23mg (0,089 mmol) de trifetilfosfina; 15mg (0,086 mmol) de azodicarboxilato de etila e 2mL de THF e a reação foi deixada por mais 18 horas sob agitação e à temperatura ambiente. O produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel utilizando-se acetato

de etila/hexano 9:1 como eluente. As frações contendo o produto principal resultaram em 67mg de material, que foi cromatografado novamente em coluna com acetato de etila/hexano 1:1.

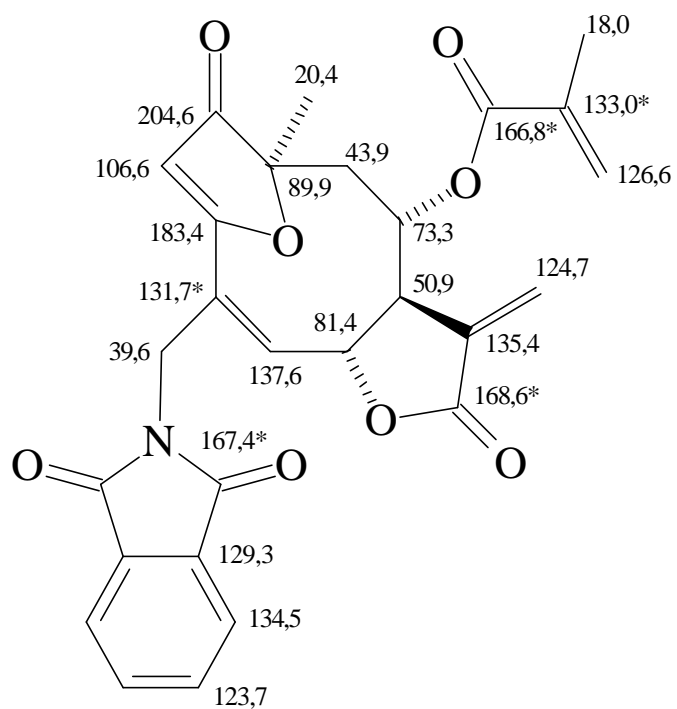
Rendimento: 26mg (60%).

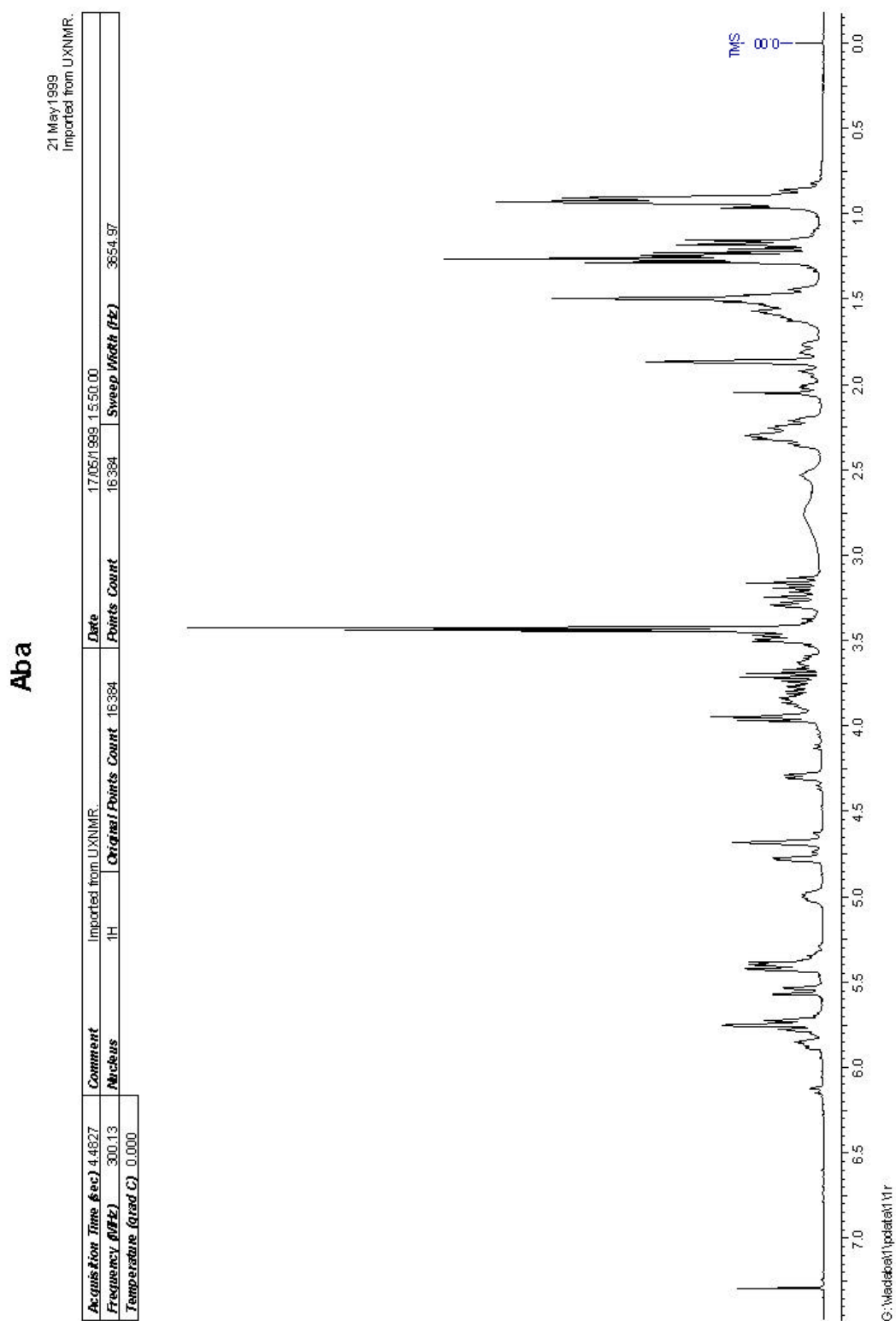
Composto **45**:

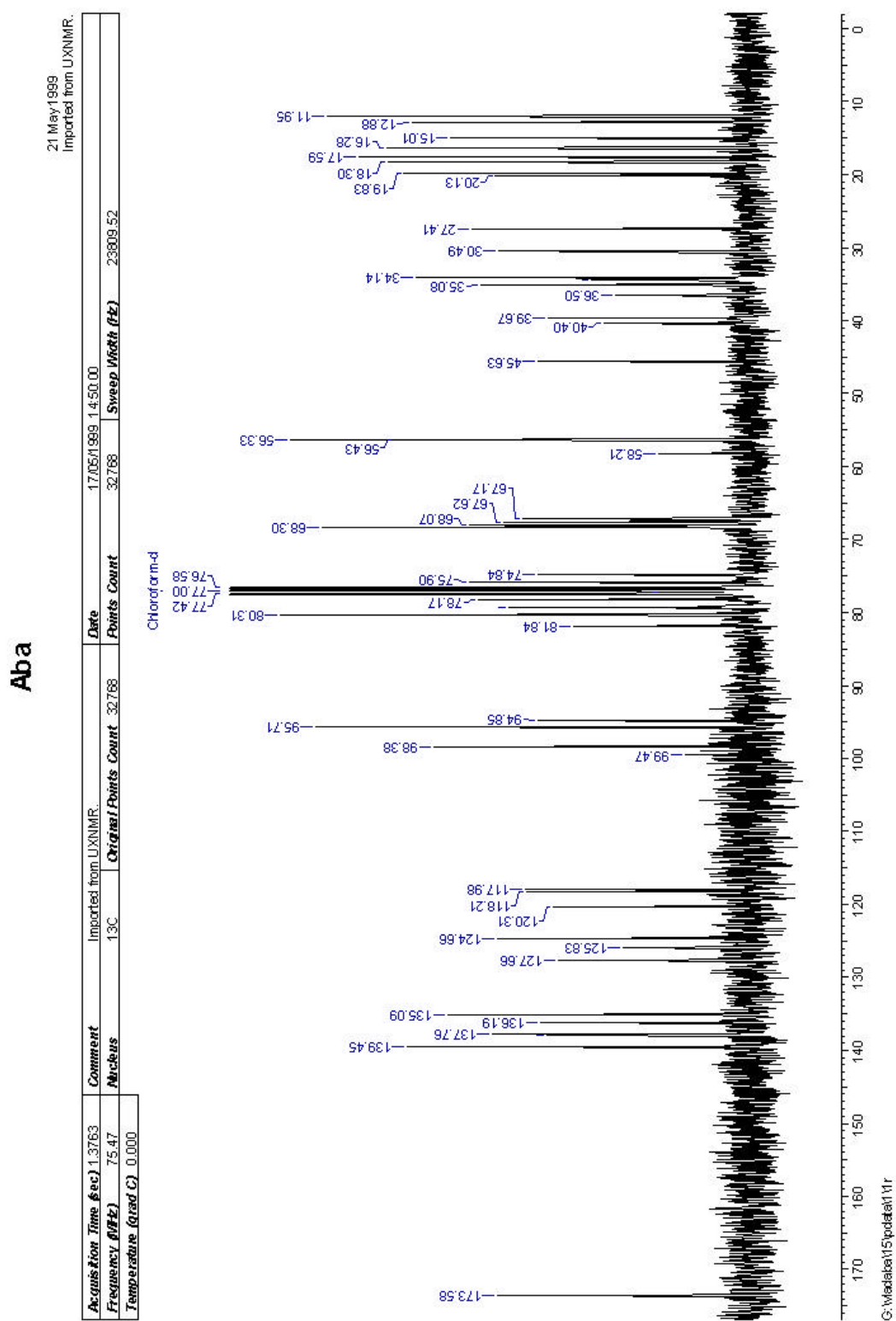
^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) δ : 7,90 e 7,78 (sistema AA'BB') ($J_1=5,4\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$); 6,22 (m, 1H, $?J=5\text{Hz}$); 6,20 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 5,99 (m, 1H, $?J=6\text{Hz}$); 5,80 (s, 1H); 5,53 (m, 1H, $?J=6\text{Hz}$); 5,43 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 5,29 (m, 1H, $?J=12\text{Hz}$); 4,60 (dt, 1H, $J_1=15,8\text{Hz}$, $J_2=2\text{Hz}$, $J_3=2\text{Hz}$); 4,54 (dt, 1H, $J_1=15,8\text{Hz}$, $J_2=2\text{Hz}$, $J_3=2\text{Hz}$); 4,49 (dt, 1H, $J_1=11,7\text{Hz}$, $J_2=2,5\text{Hz}$, $J_3=2\text{Hz}$); 3,72 (m, 1H, $?J=14\text{Hz}$); 2,44 (dd, 1H, $J_1=14\text{Hz}$, $J_2=11,7\text{Hz}$); 2,27 (dd, 1H, $J_1=14\text{Hz}$, $J_2=2\text{Hz}$); 1,81 (s-l, 3H); 1,43 (s, 3H).

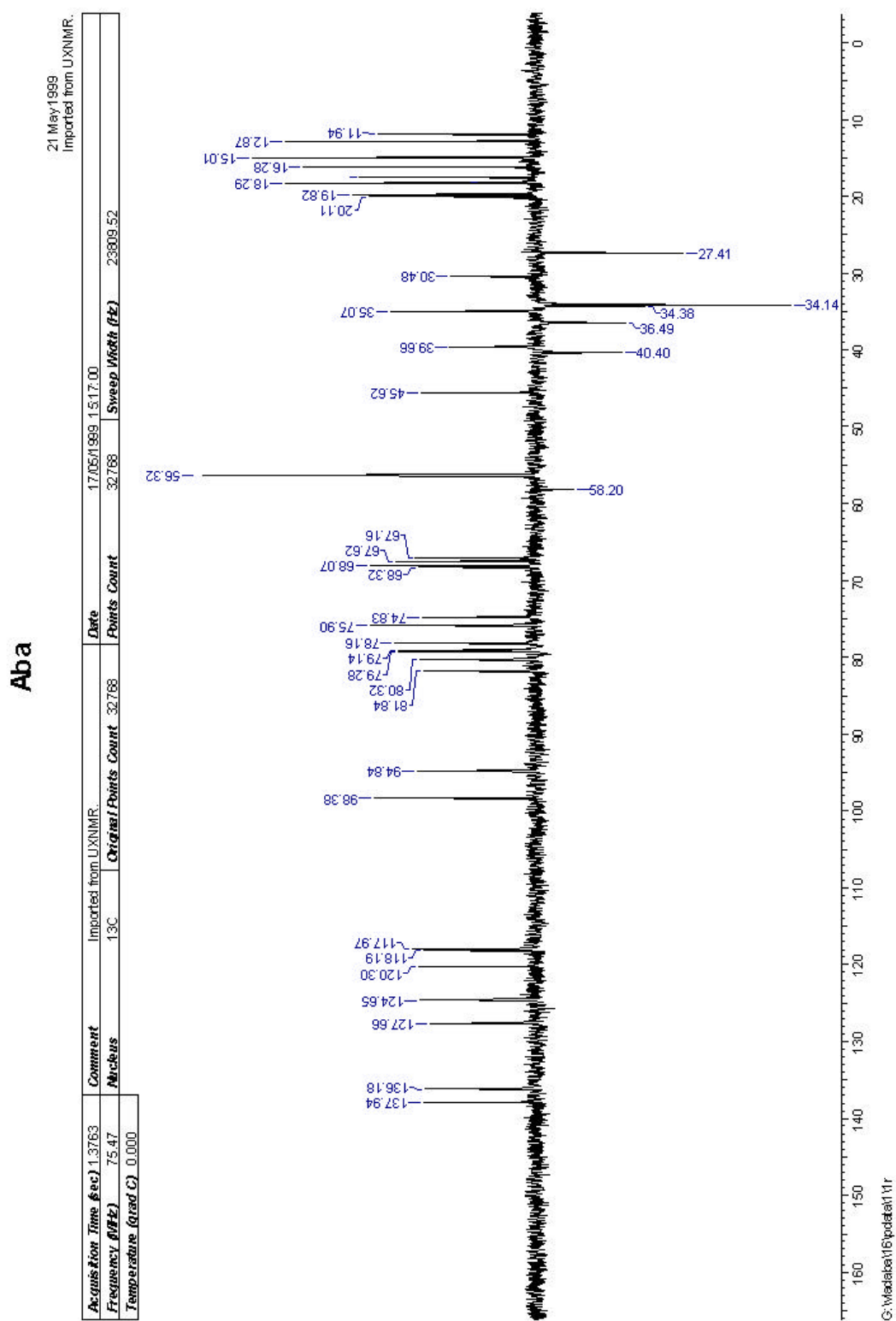
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3) δ : 204,6 (C=O); 183,4 (Cq); 168,6 (C=O); 167,4 (C=O); 166,8 (C=O); 137,6 (CH); 135,4 (Cq); 134,5 (CH aromático); 133,0 (Cq); 131,7 (Cq); 129,3 (Cq aromático); 126,6 (CH_2); 124,7 (CH_2); 123,7 (CH aromático); 106,6 (CH); 89,9 (Cq); 81,4 (CH); 73,3 (CH); 50,9 (CH); 43,9 (CH); 39,6 (CH_2); 20,4 (CH_3); 18,0 (CH_3).

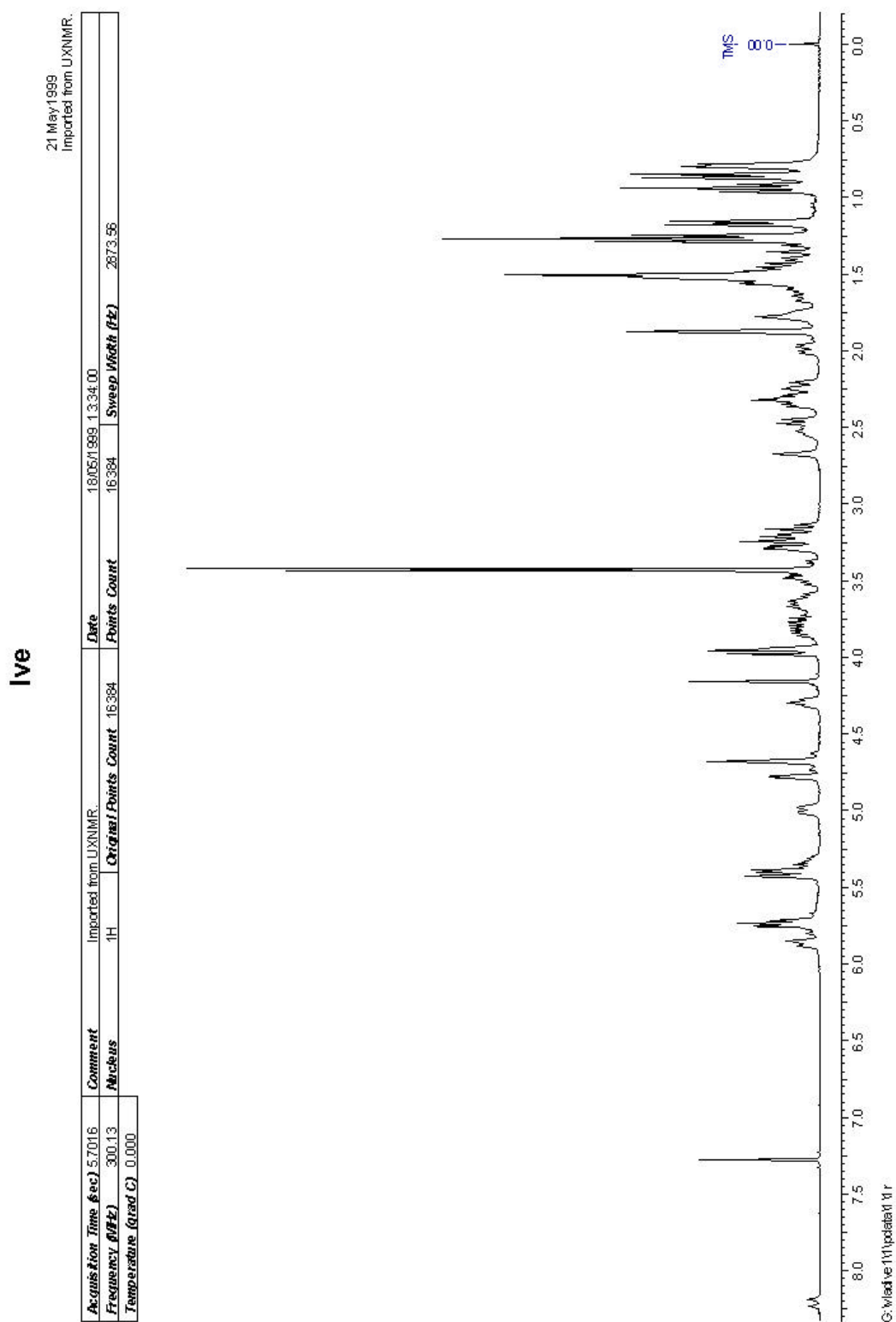
IV (filme líquido) ν_{max} : 1772, 1714, 1588, 1424, 1393, 1289, 1138, 916, 756, 722 cm^{-1} .

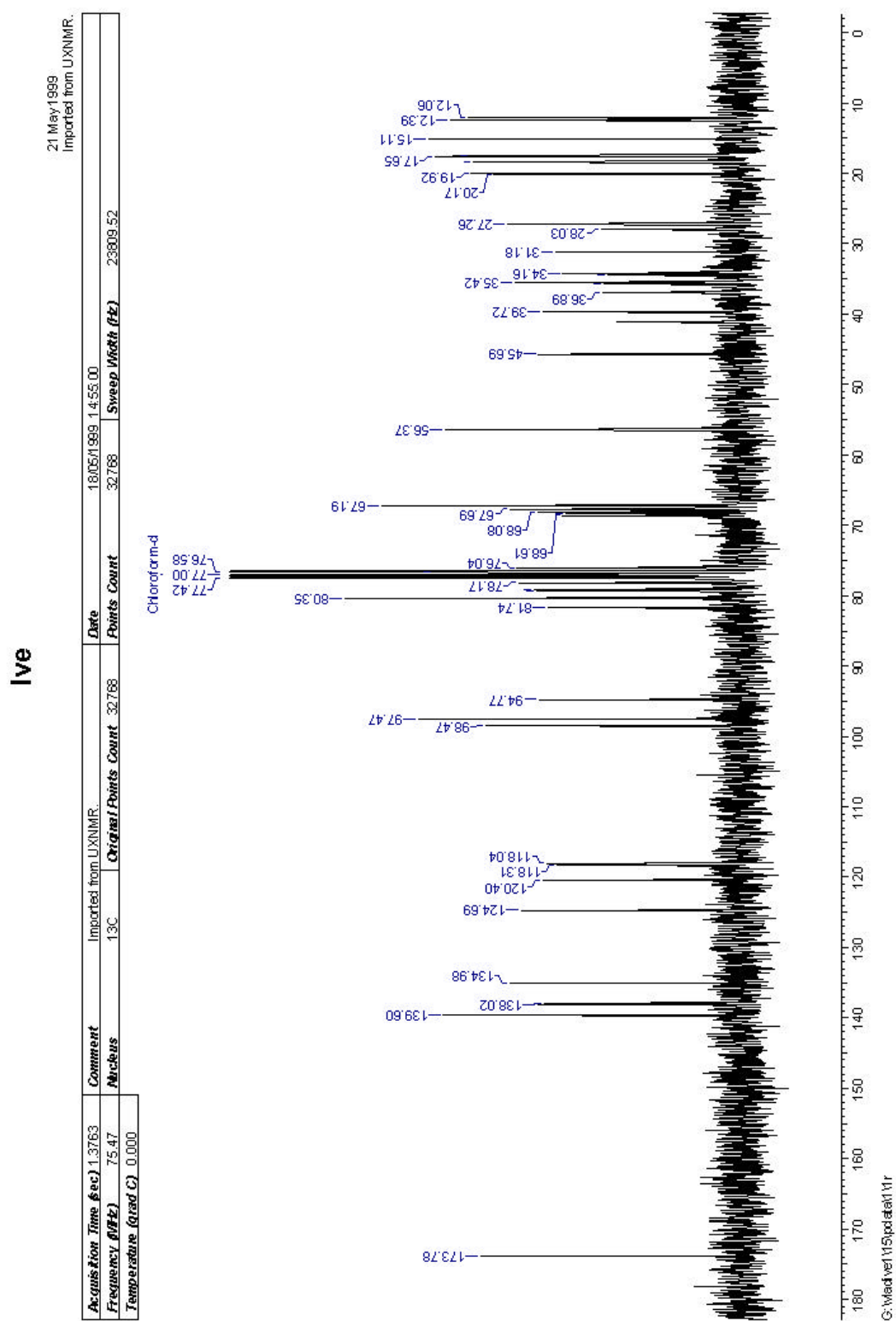
Atribuições ^{13}C :

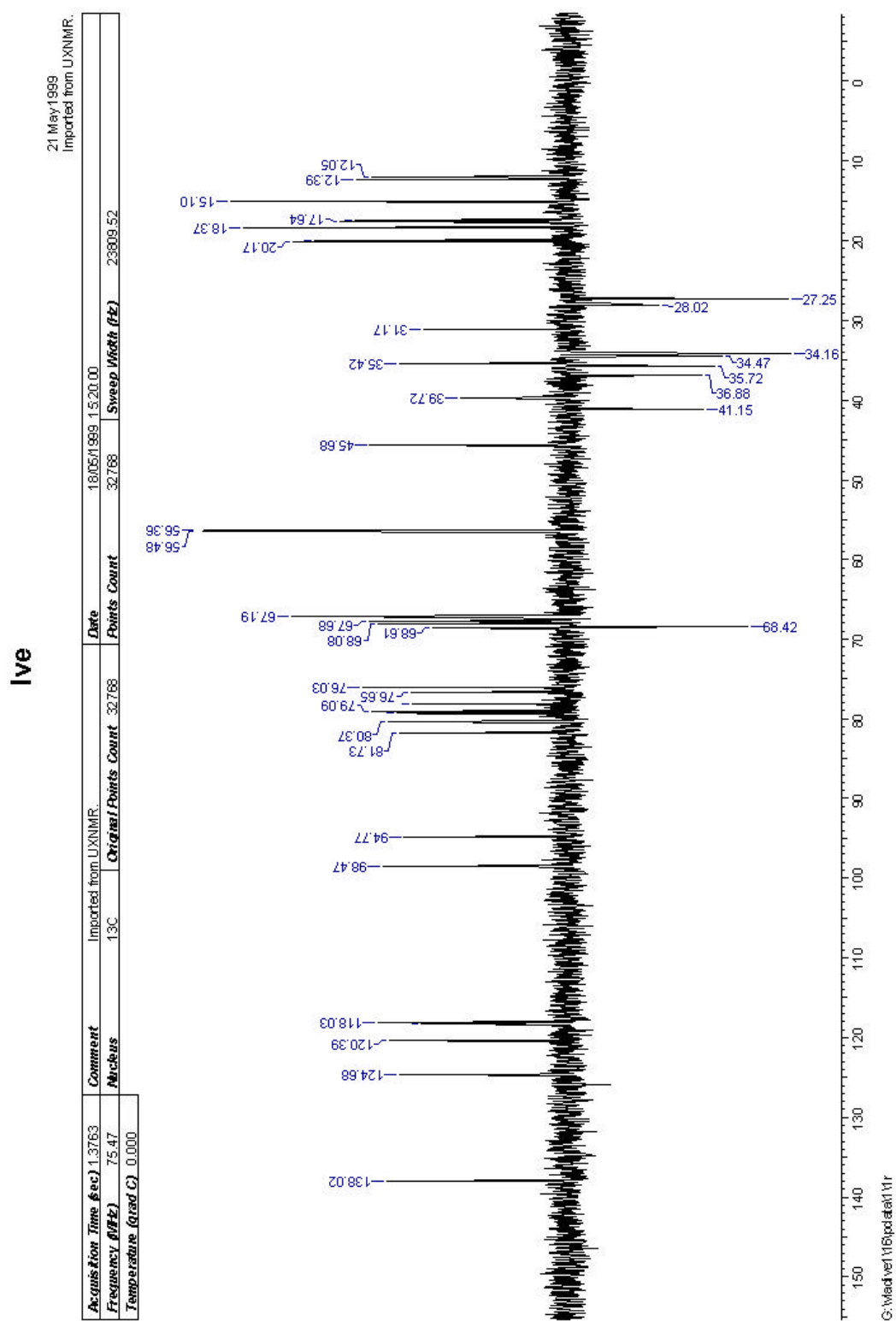
Espectro ^1H do composto **2**

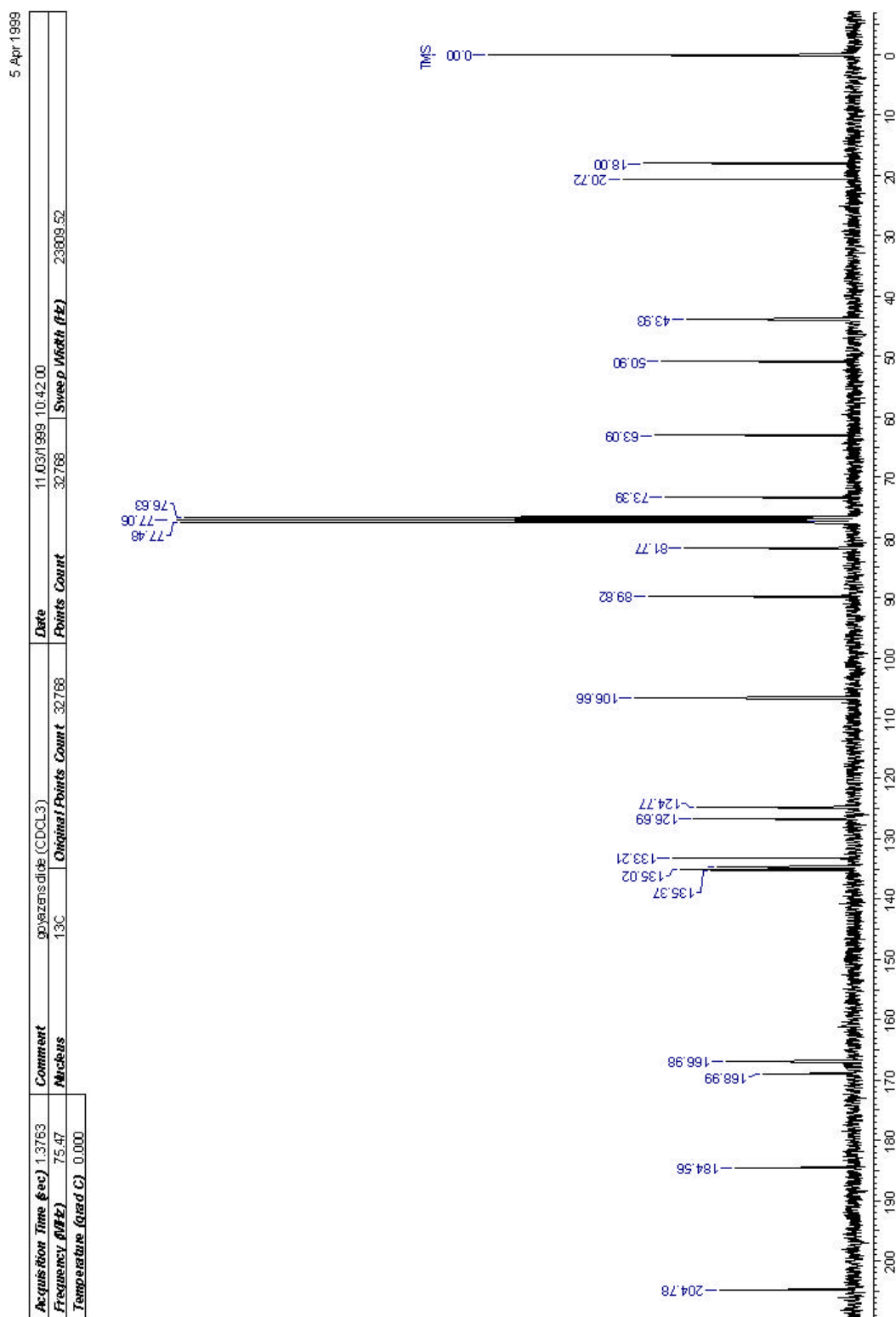
Espectro ^{13}C (BB) do composto **2**

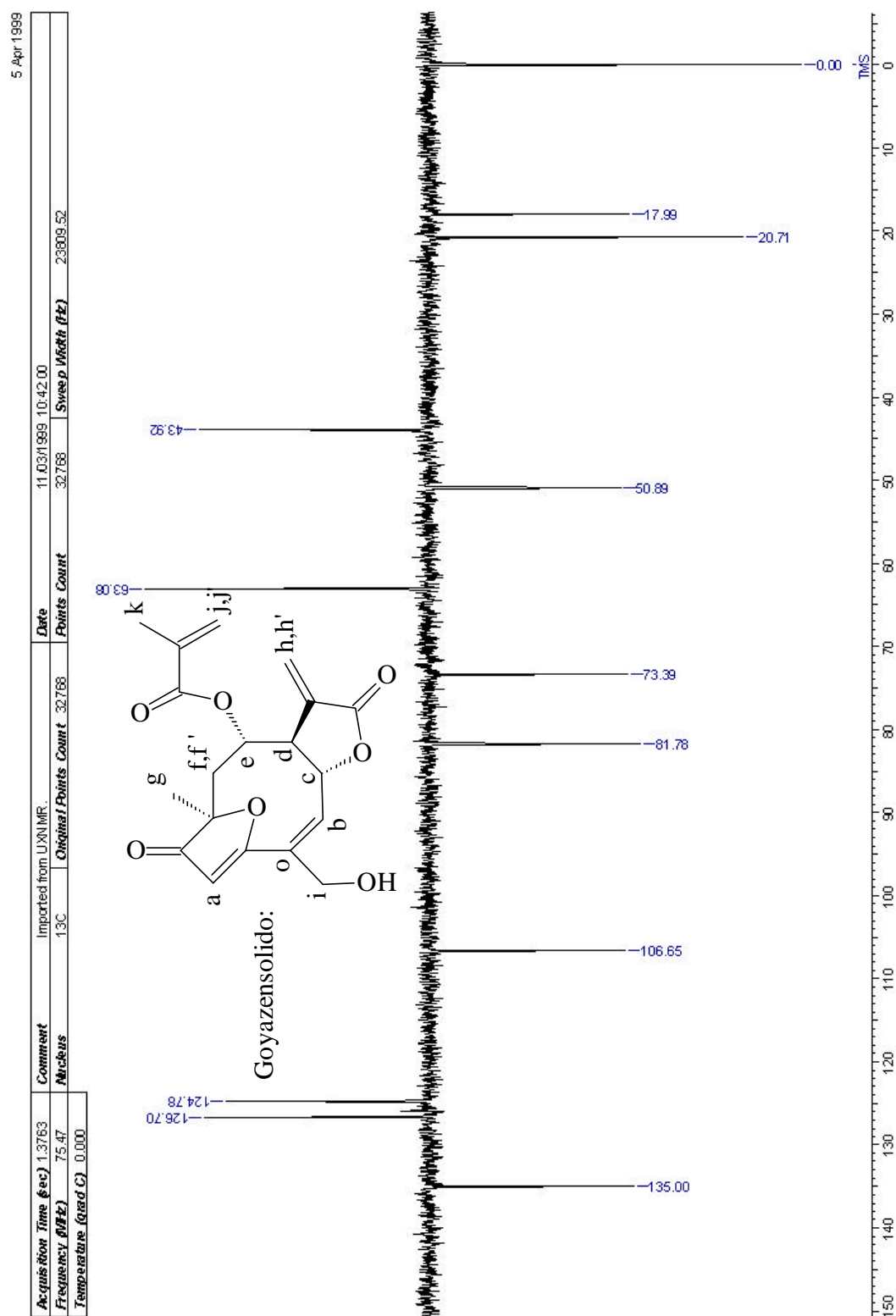
Espectro ^{13}C (DEPT 135) do composto **2**

Espectro ^1H do composto **28**

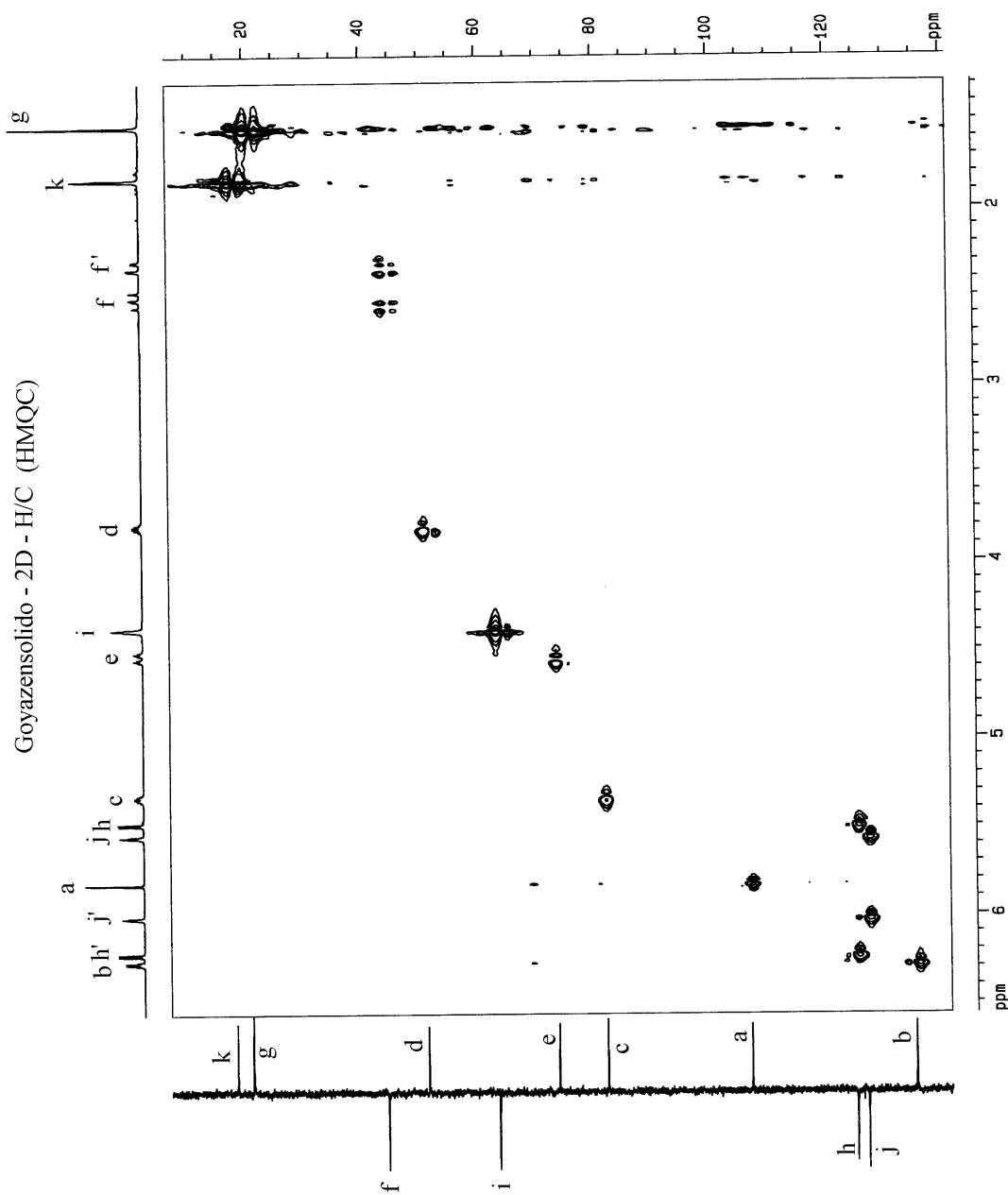
Espectro ^{13}C (BB) do composto **28**

Espectro ^{13}C (DEPT 135) do composto **28**

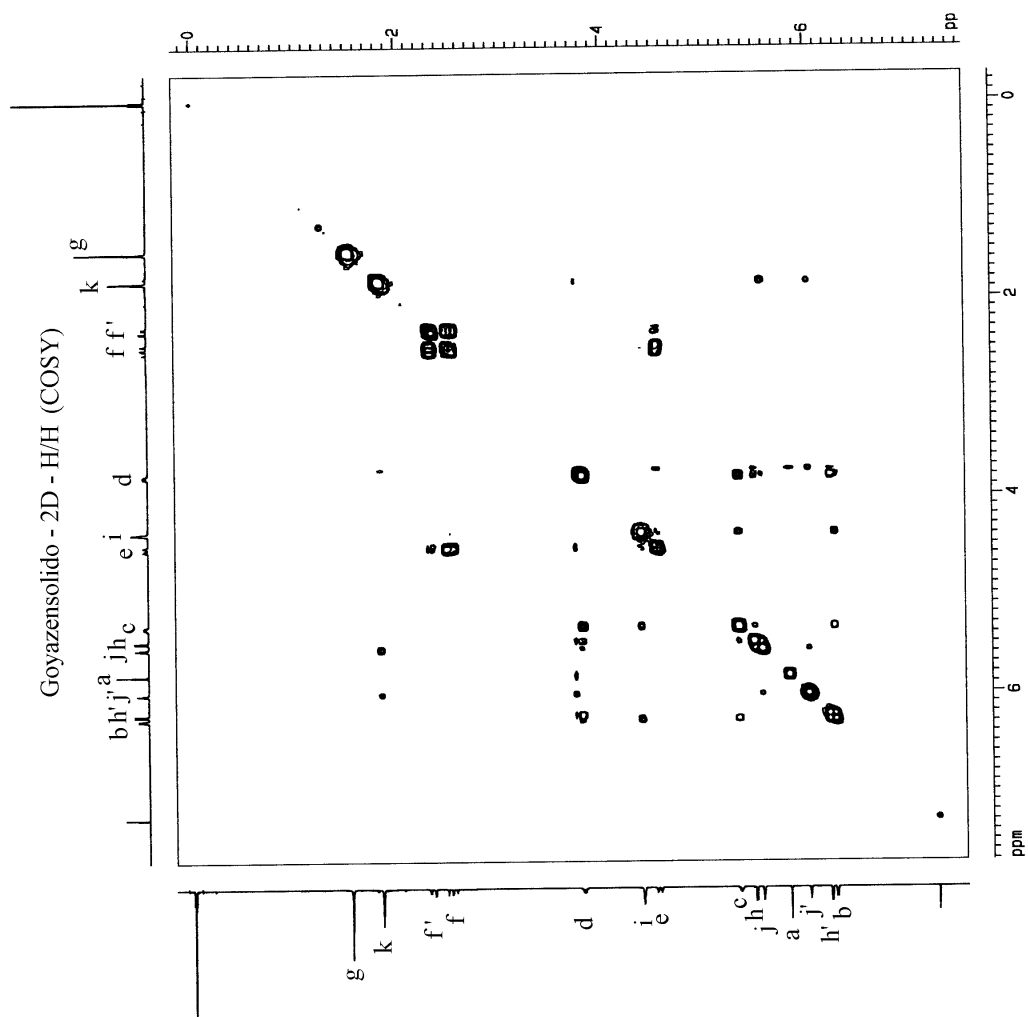
Espectro ^{13}C (BB) de goyazensolido

Espectro ^{13}C (DEPT 135) de goyazensolido

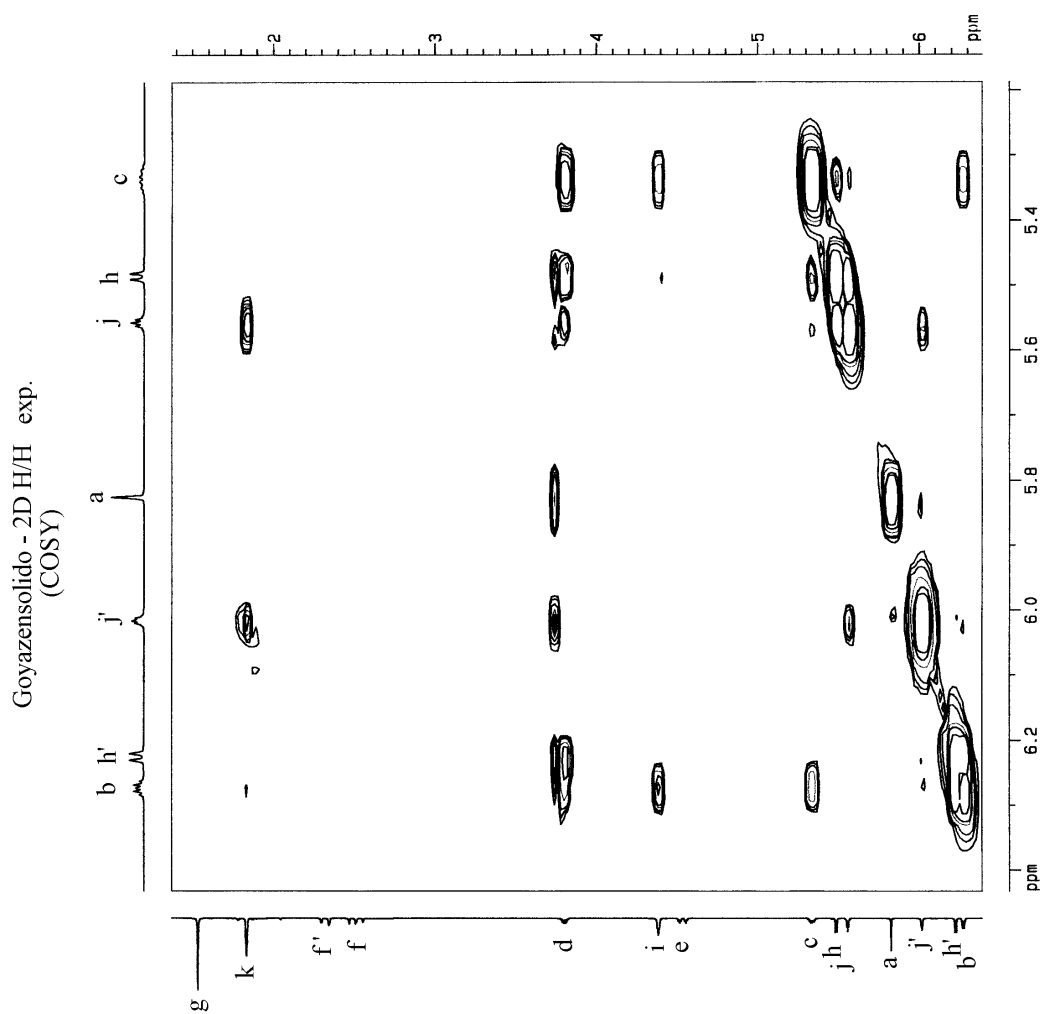
Espectro HMQC (2D H/C) de goyazensolido

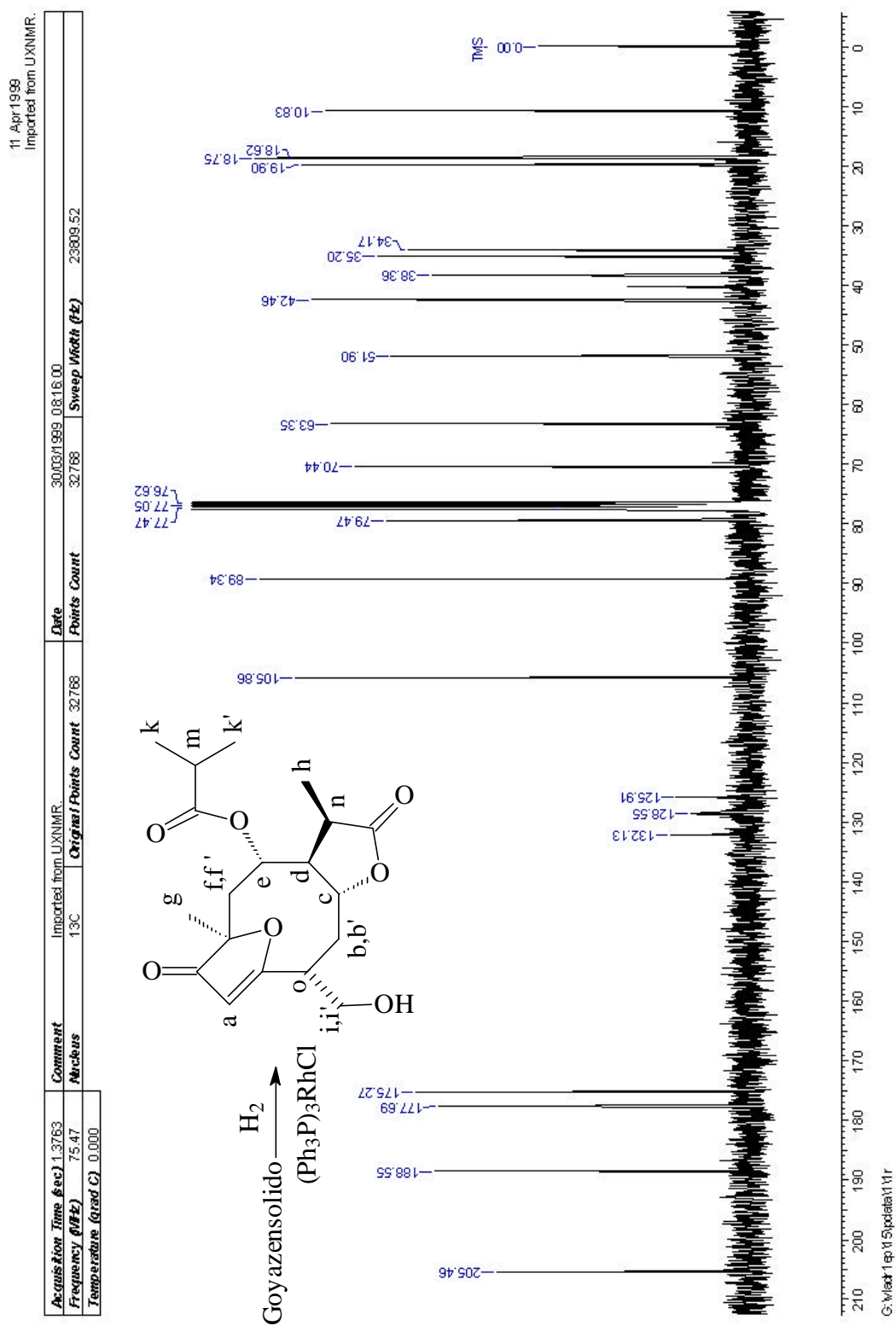


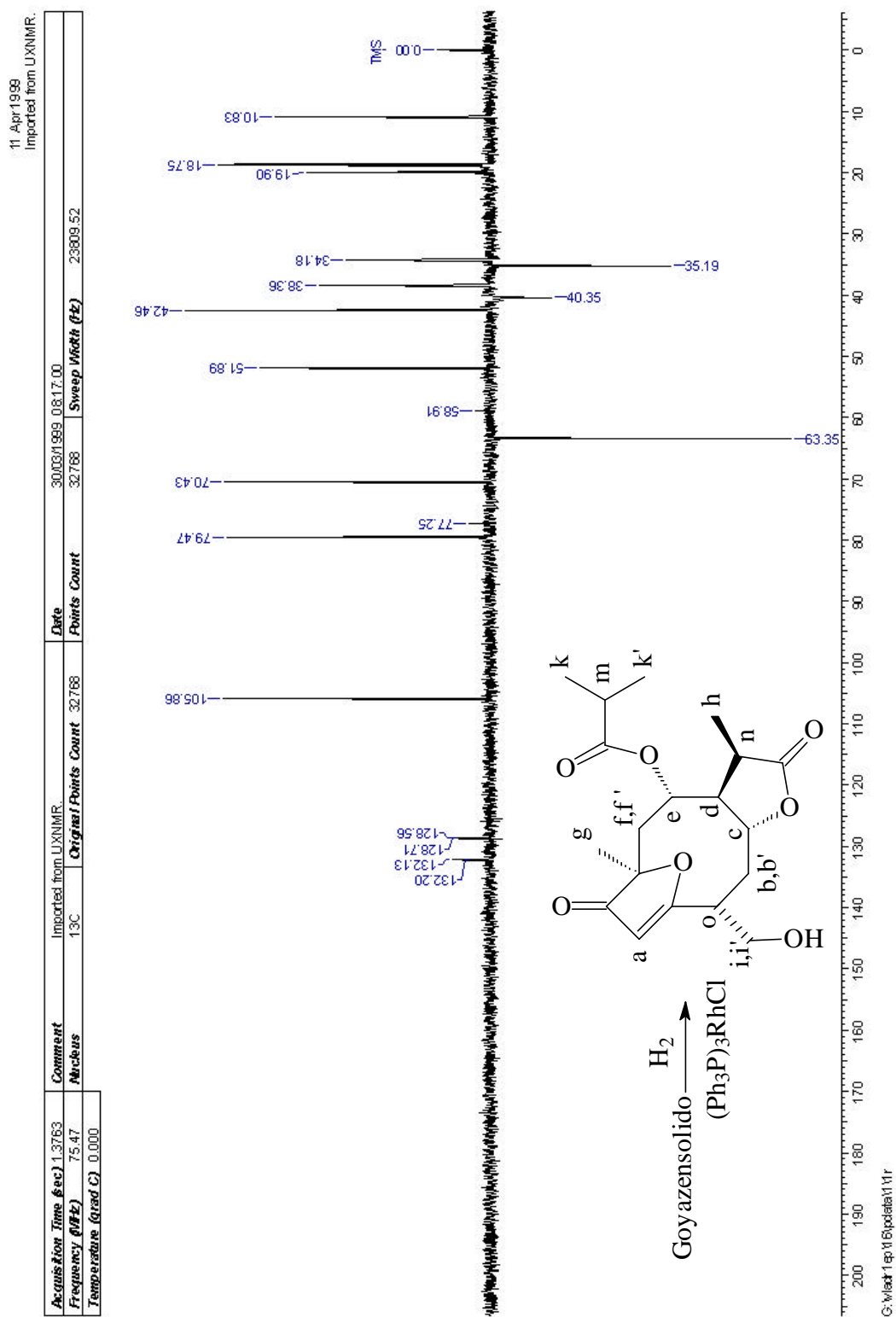
Espectro COSY (2D H/H) de goyazensolido

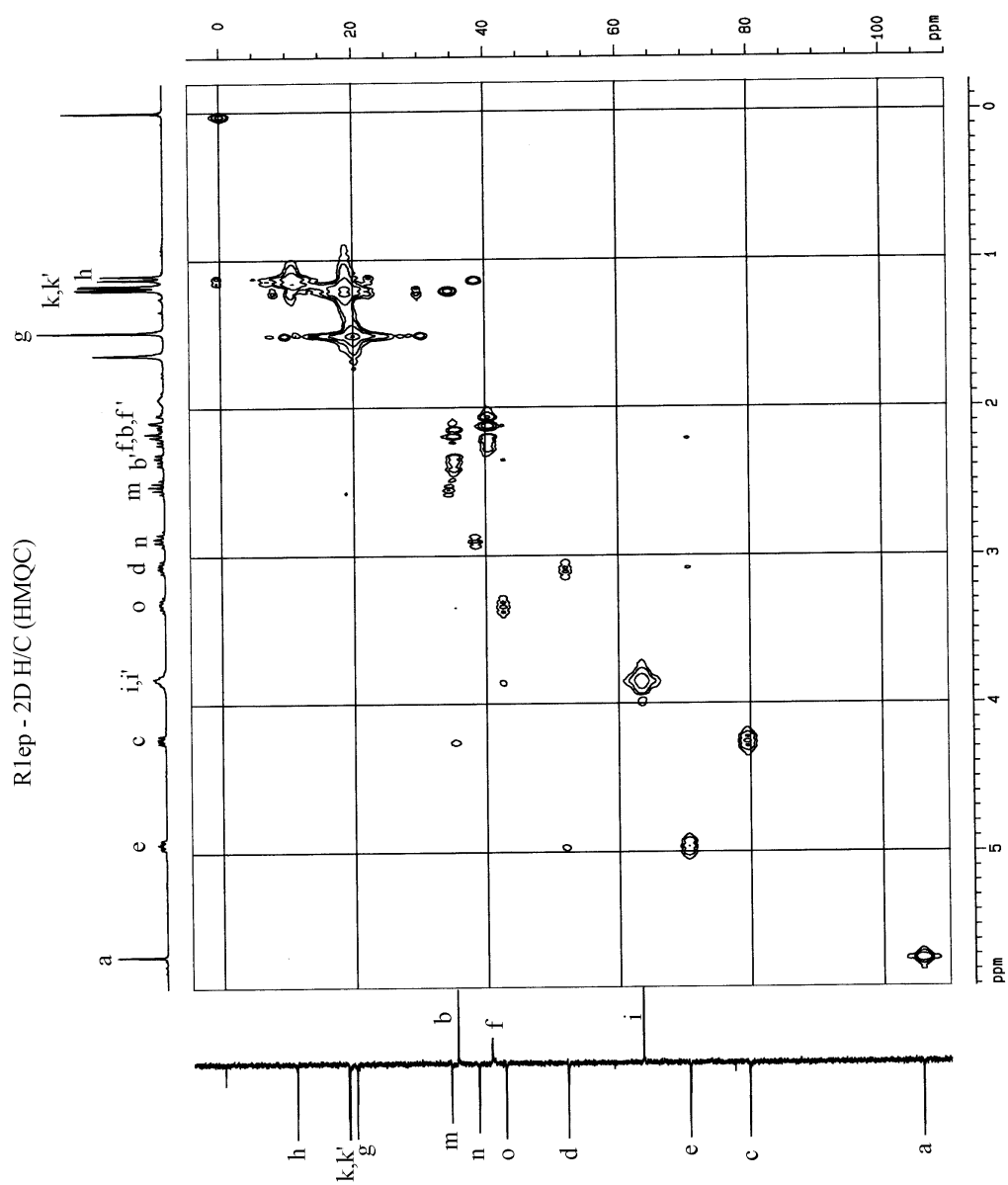


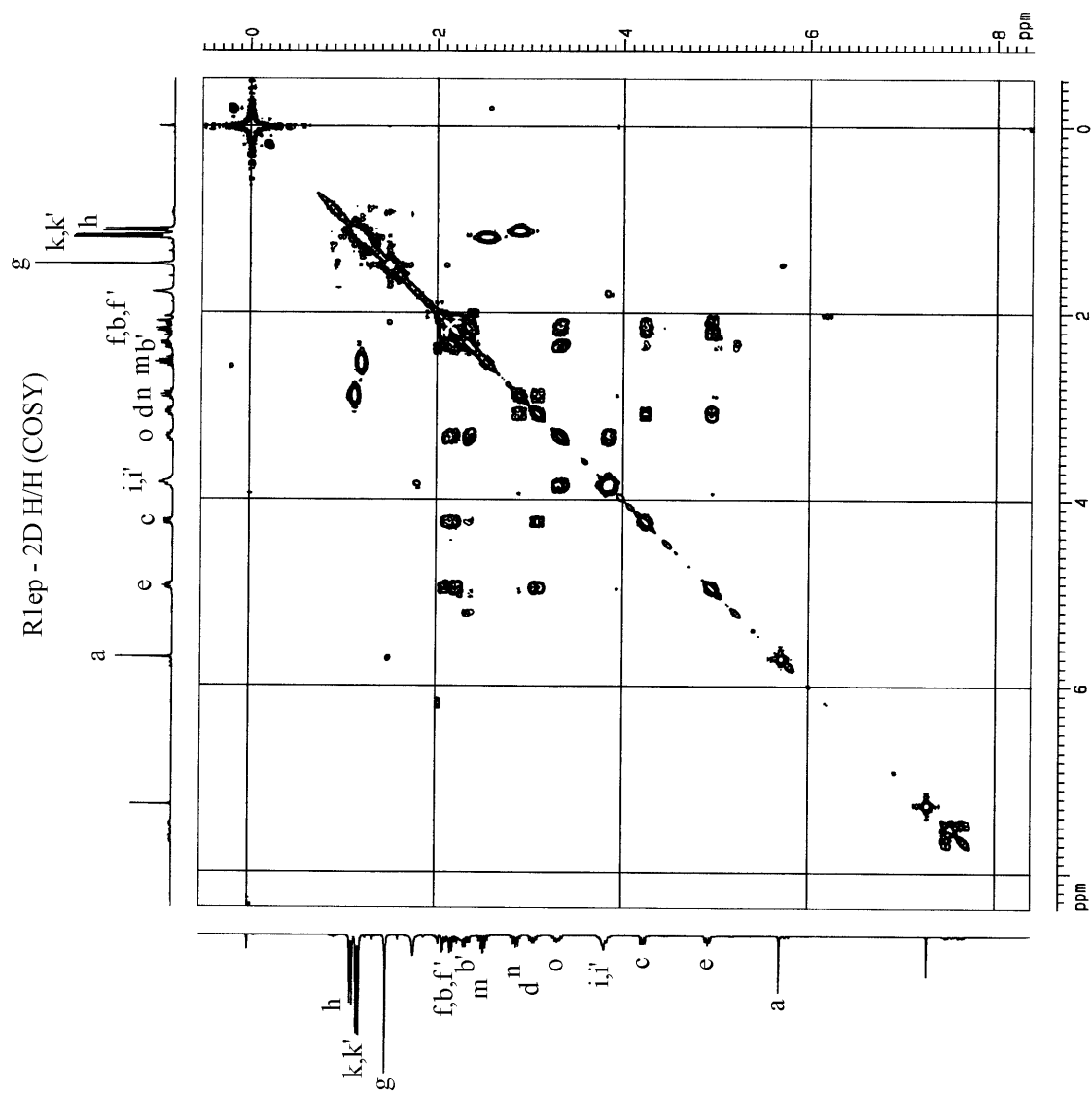
Espectro COSY (2D H/H) de goyazensolido (expandido)

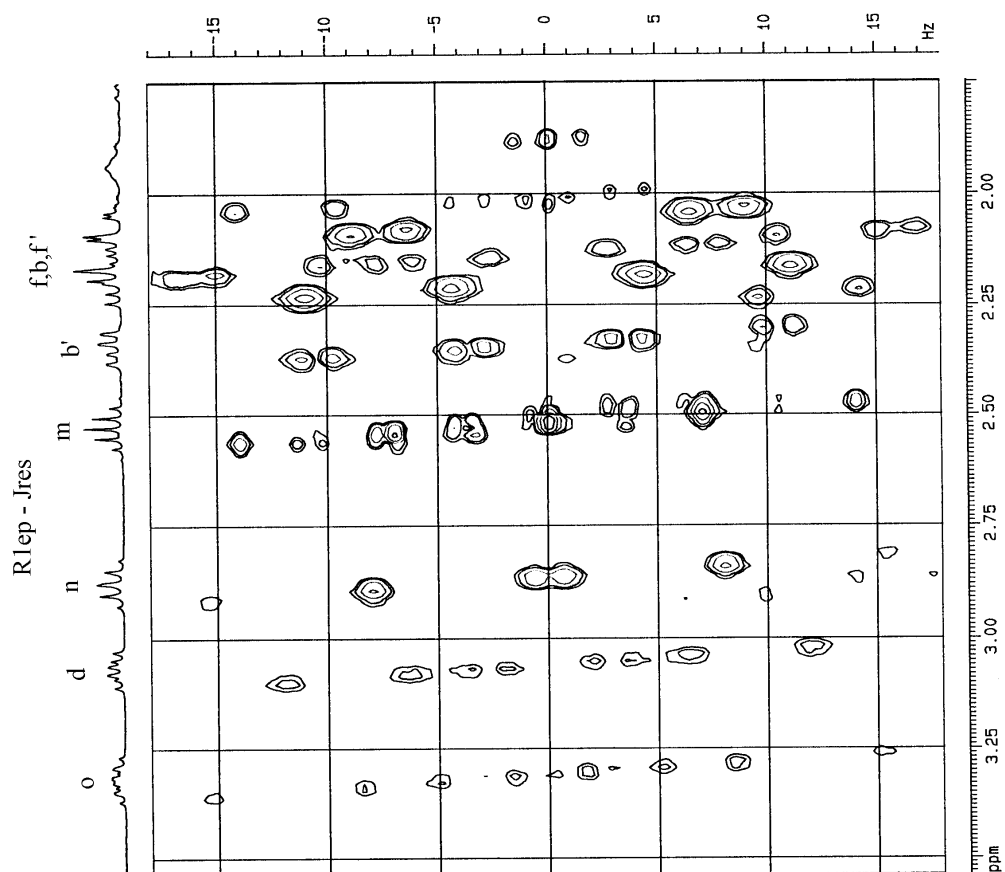


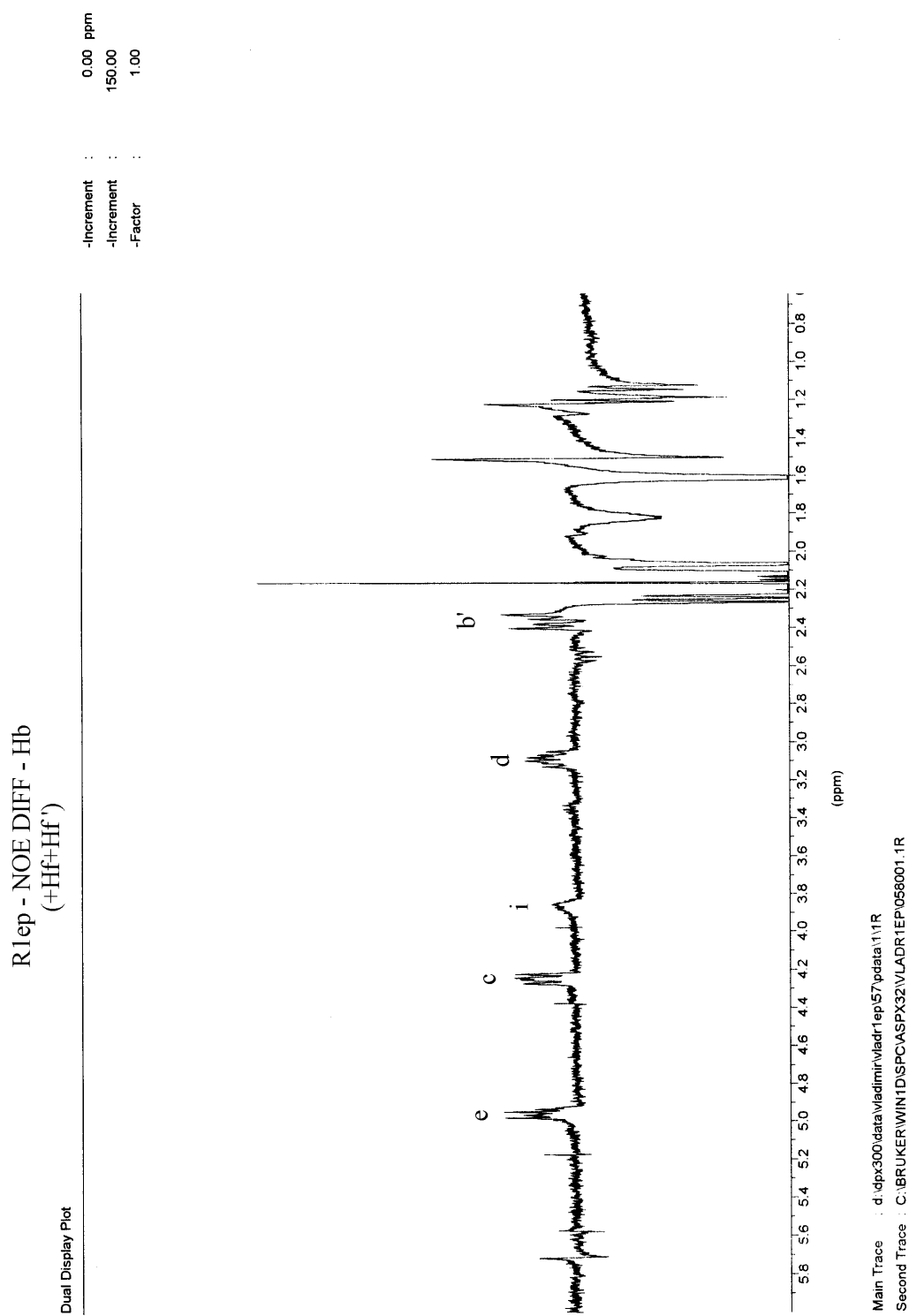
Espectro ^{13}C (BB) do composto **36**

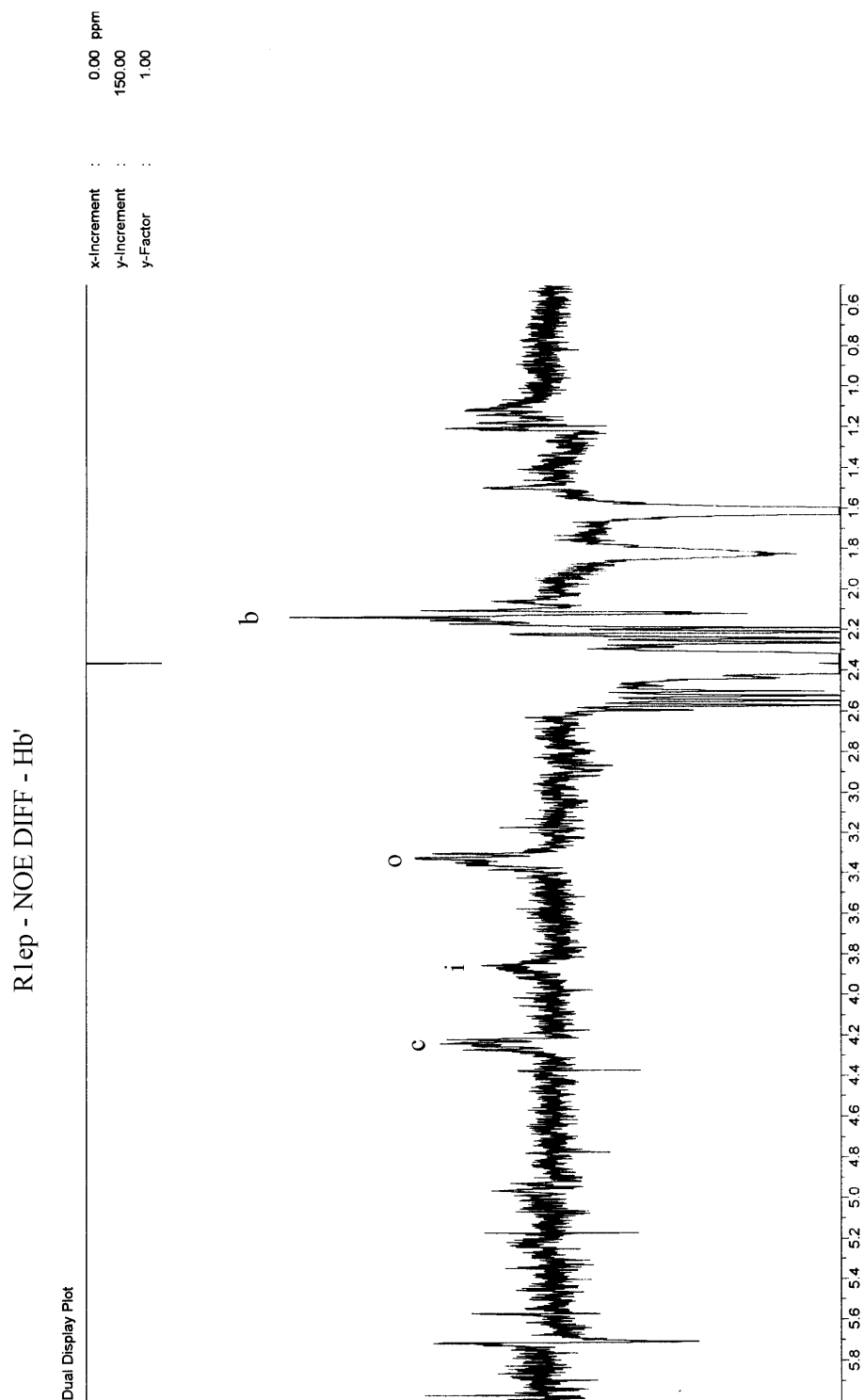
Espectro ^{13}C (DEPT135) do composto **36**

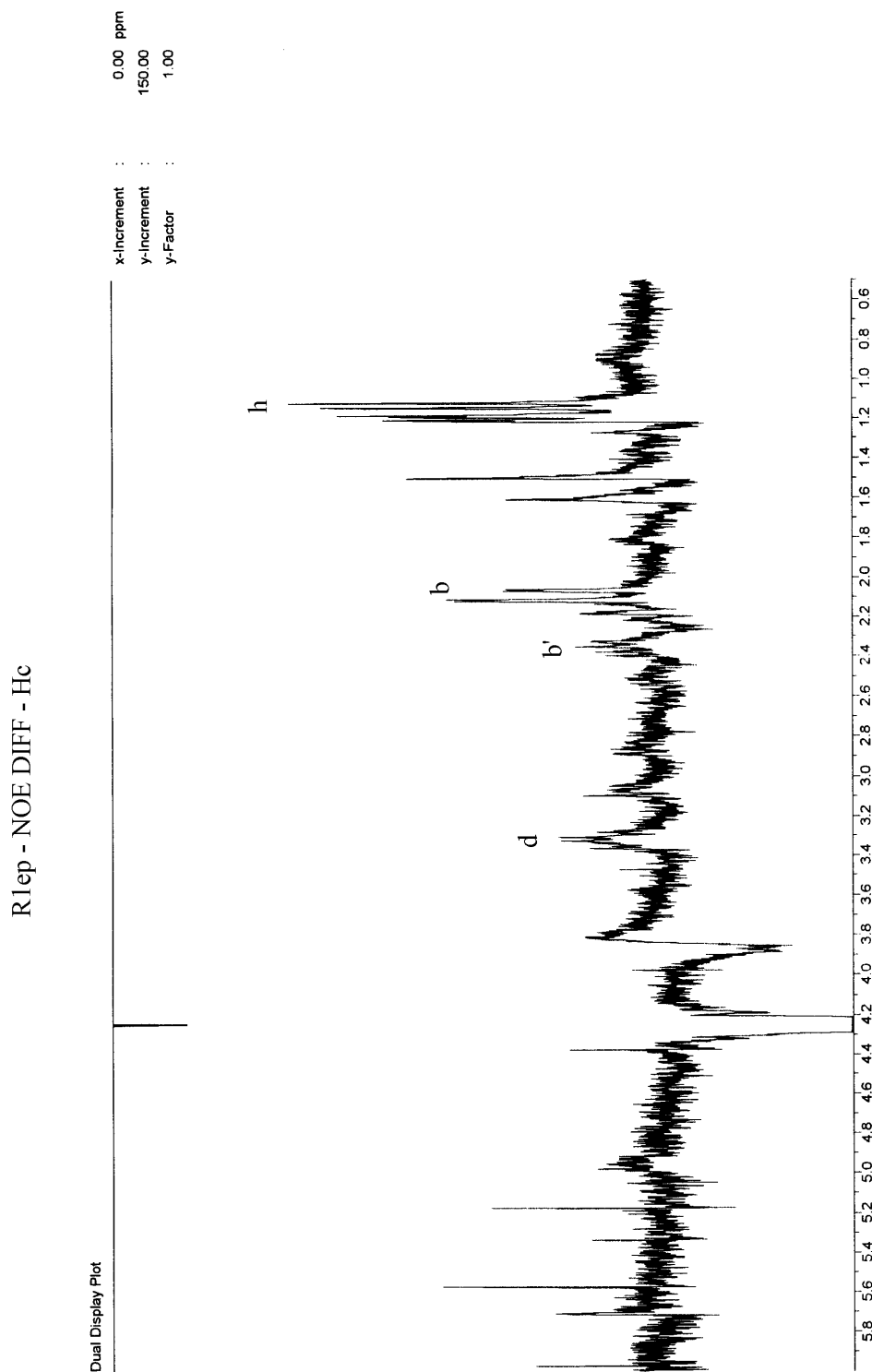
Espectro HMQC (2D H/C) do composto **36**

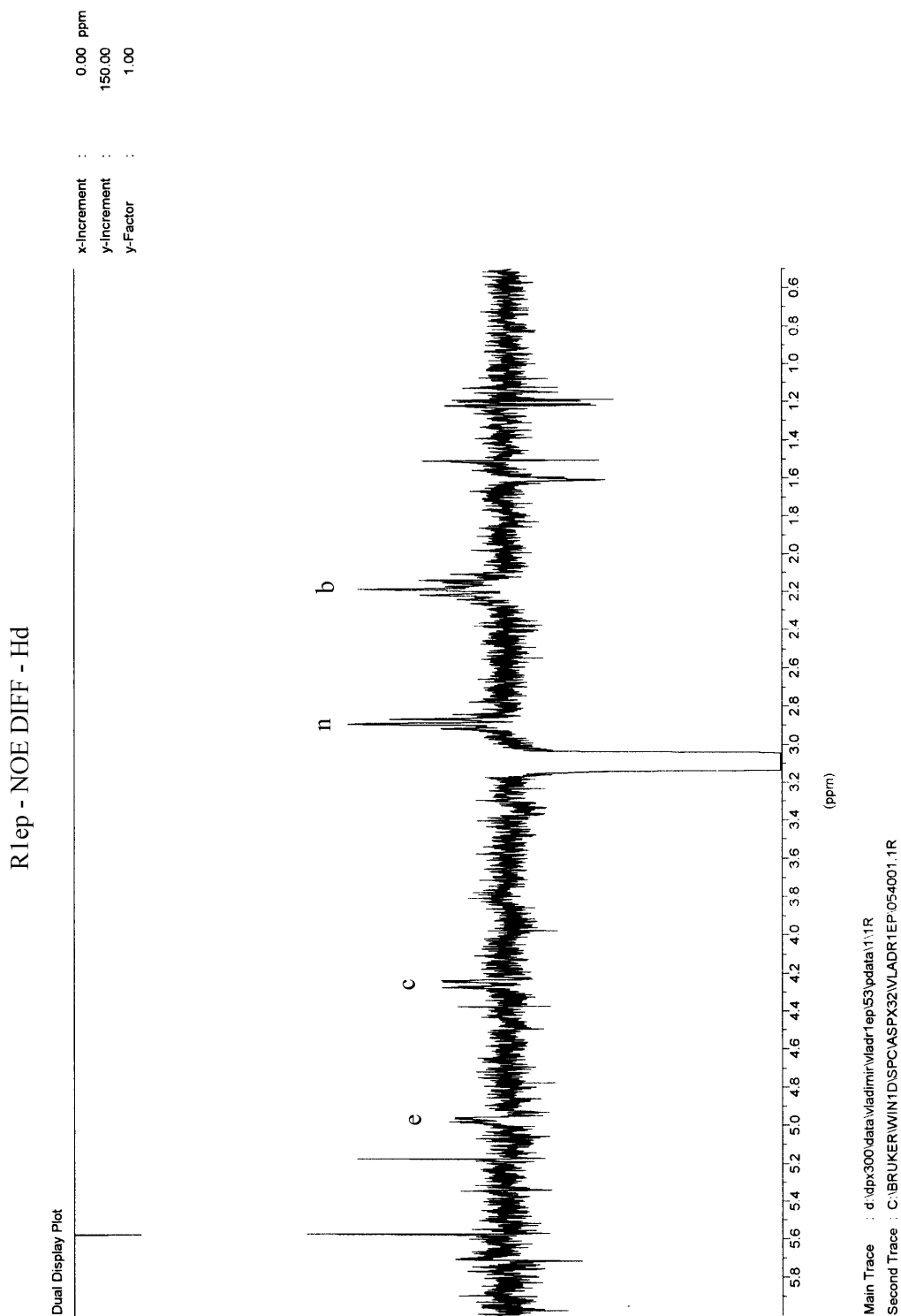
Espectro COSY (2D H/H) do composto **36**

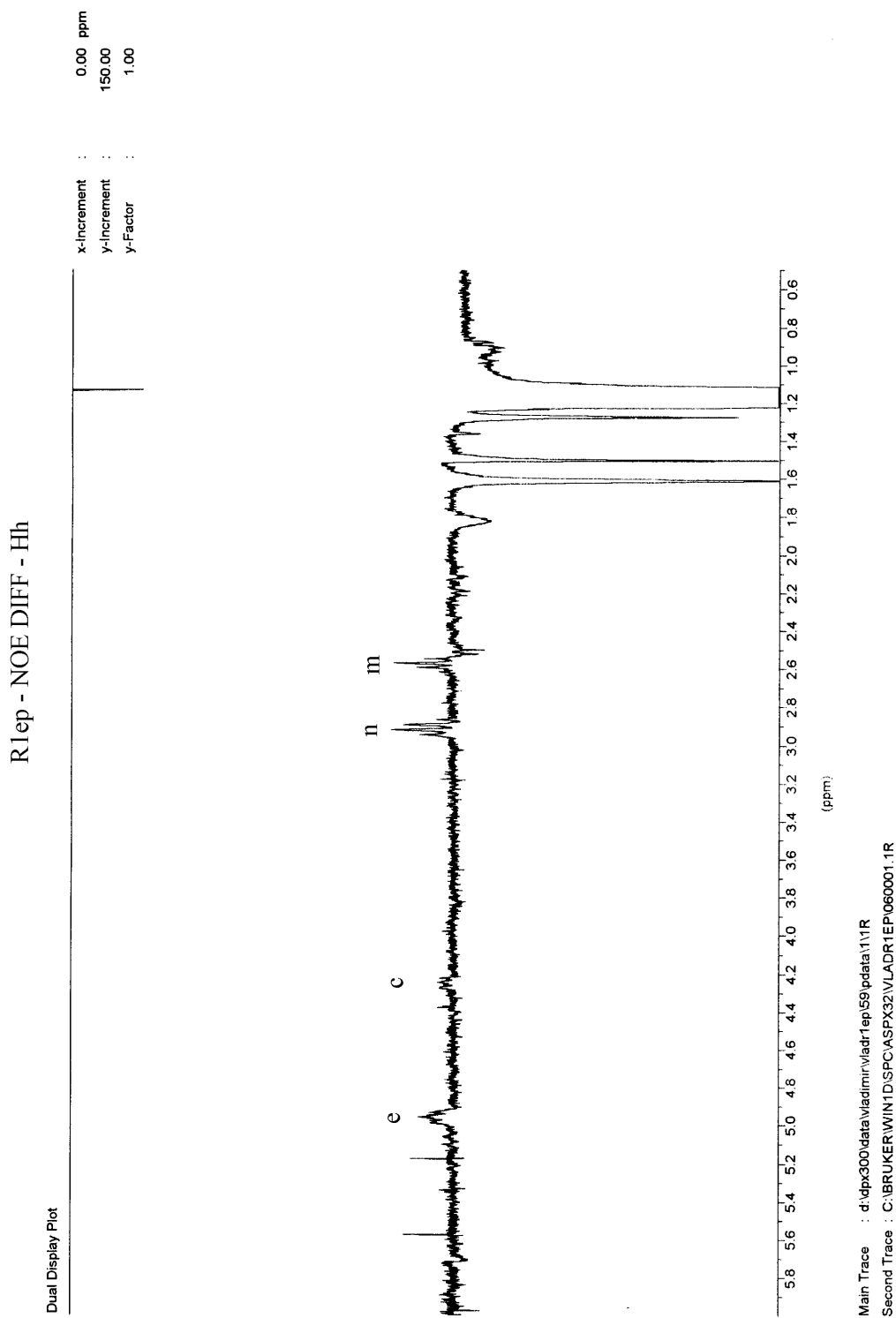
Espectro Jres do composto **36**

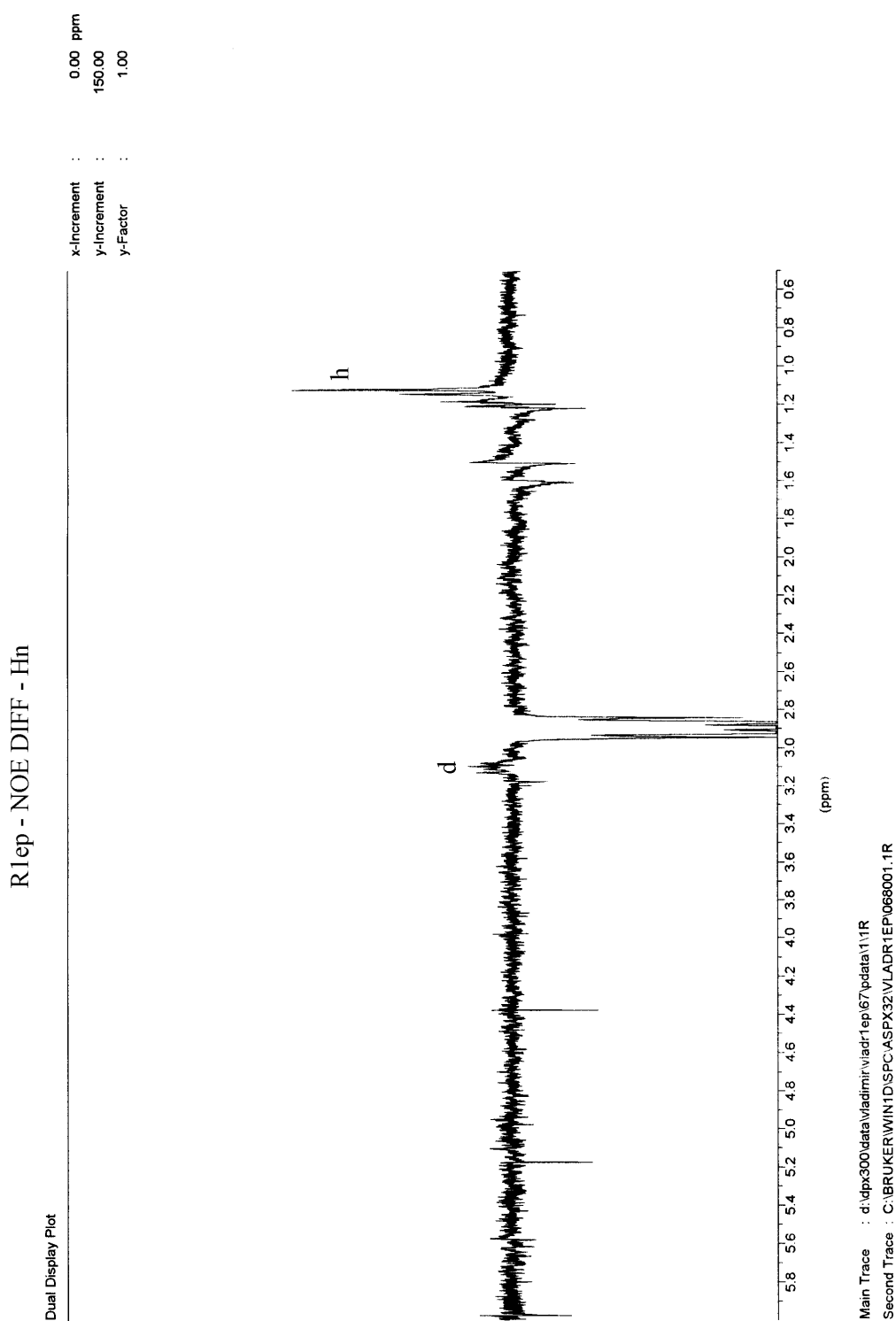
Espectro NOE DIFF do composto **36** – irradiação em Hb

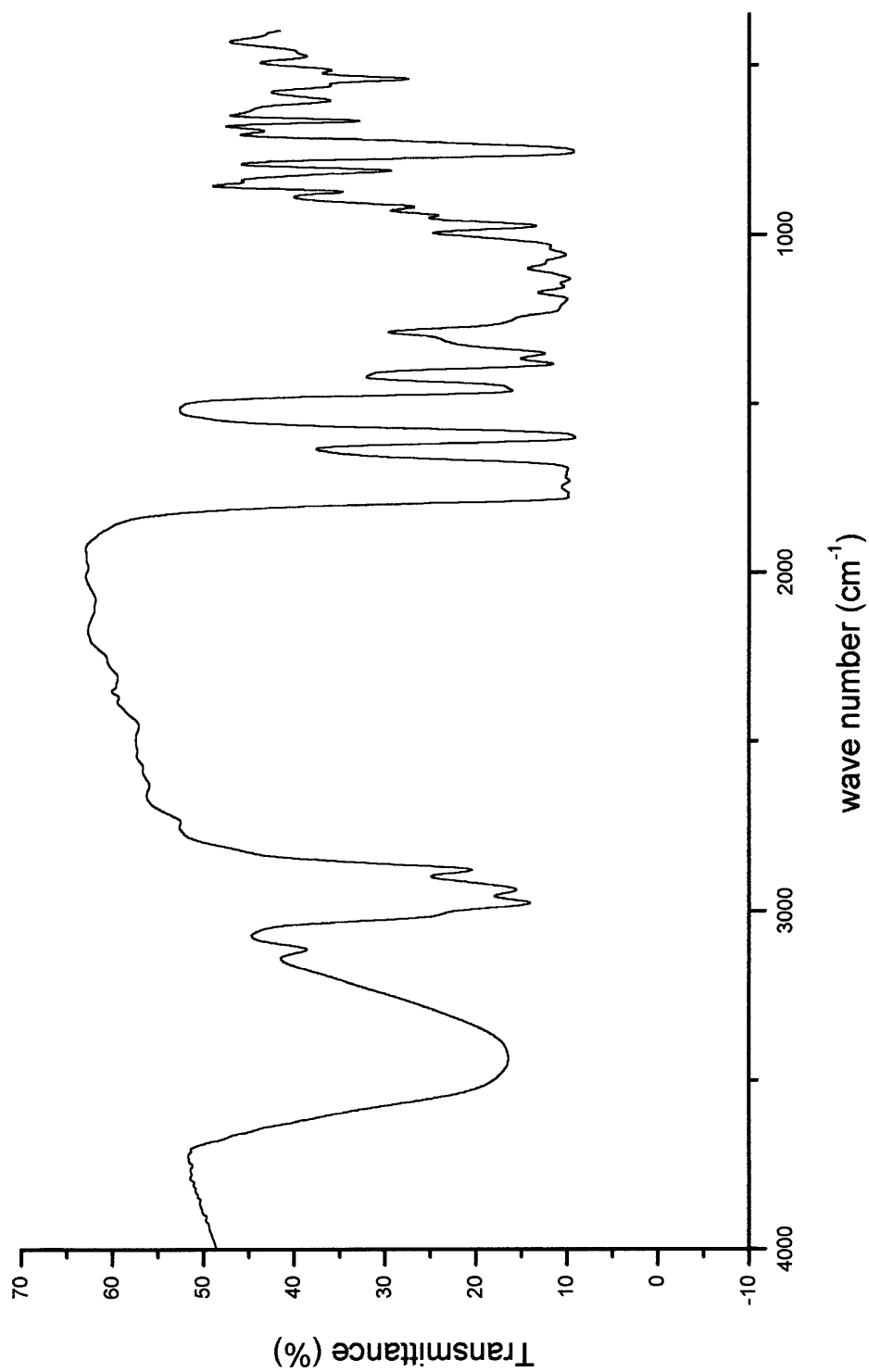
Espectro NOE DIFF do composto **36** – irradiação em Hb'

Espectro NOE DIFF do composto **36** - irradiação em Hc

Espectro NOE DIFF do composto **36** – irradiação em Hd

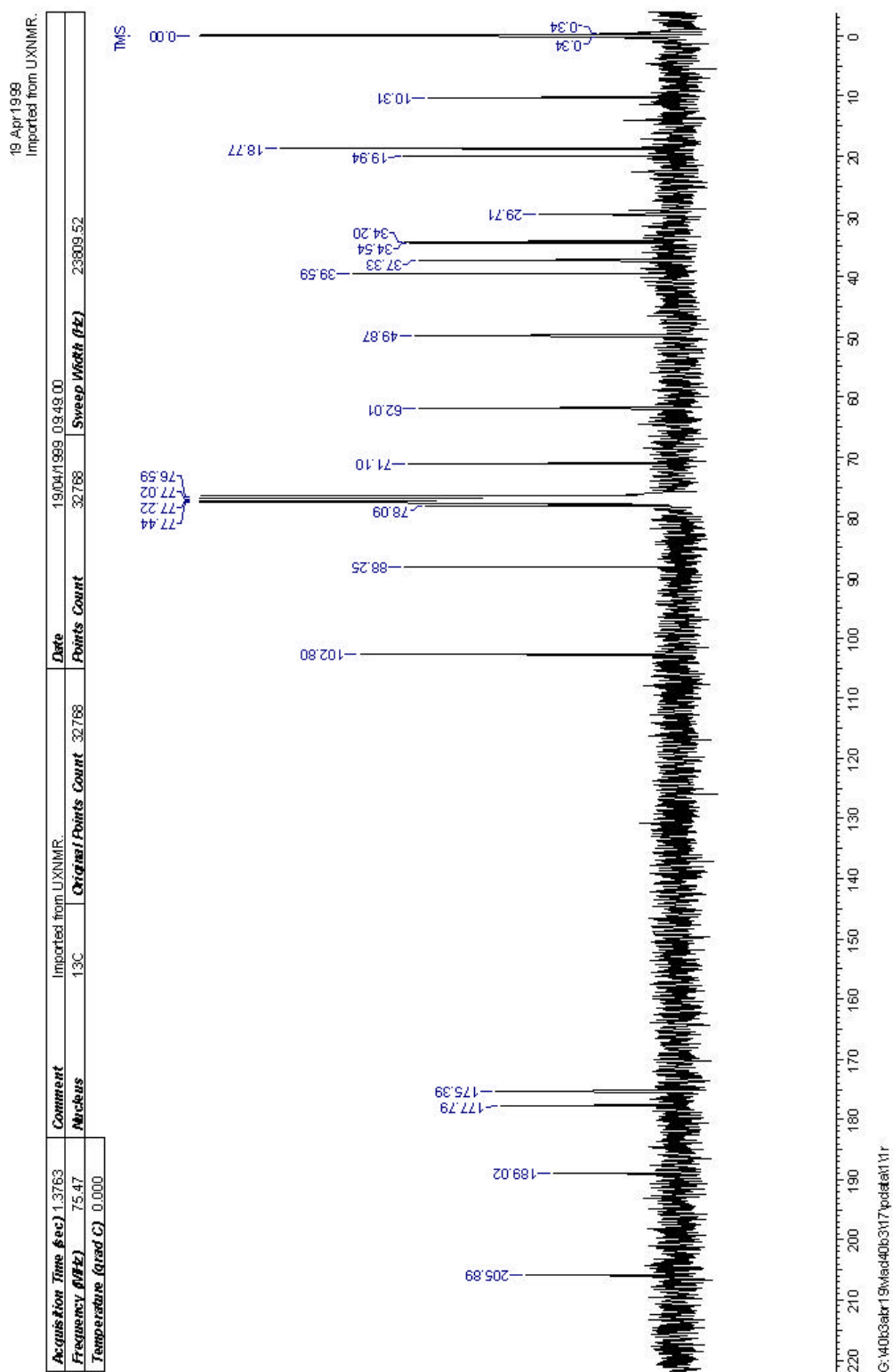
Espectro NOE DIFF do composto **36** – irradiação em Hh

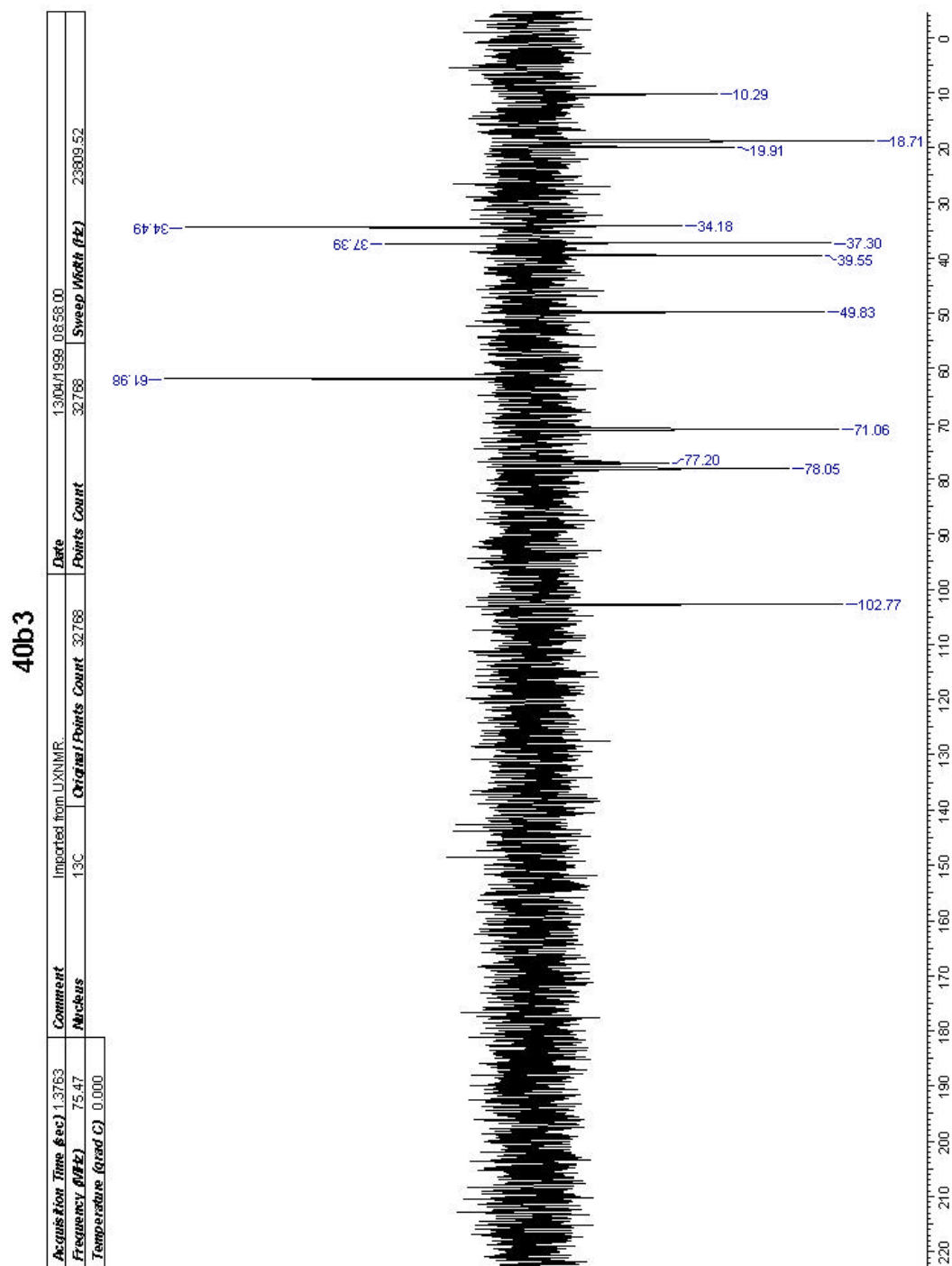
Espectro NOE DIFF do composto **36** – irradiação em Hn

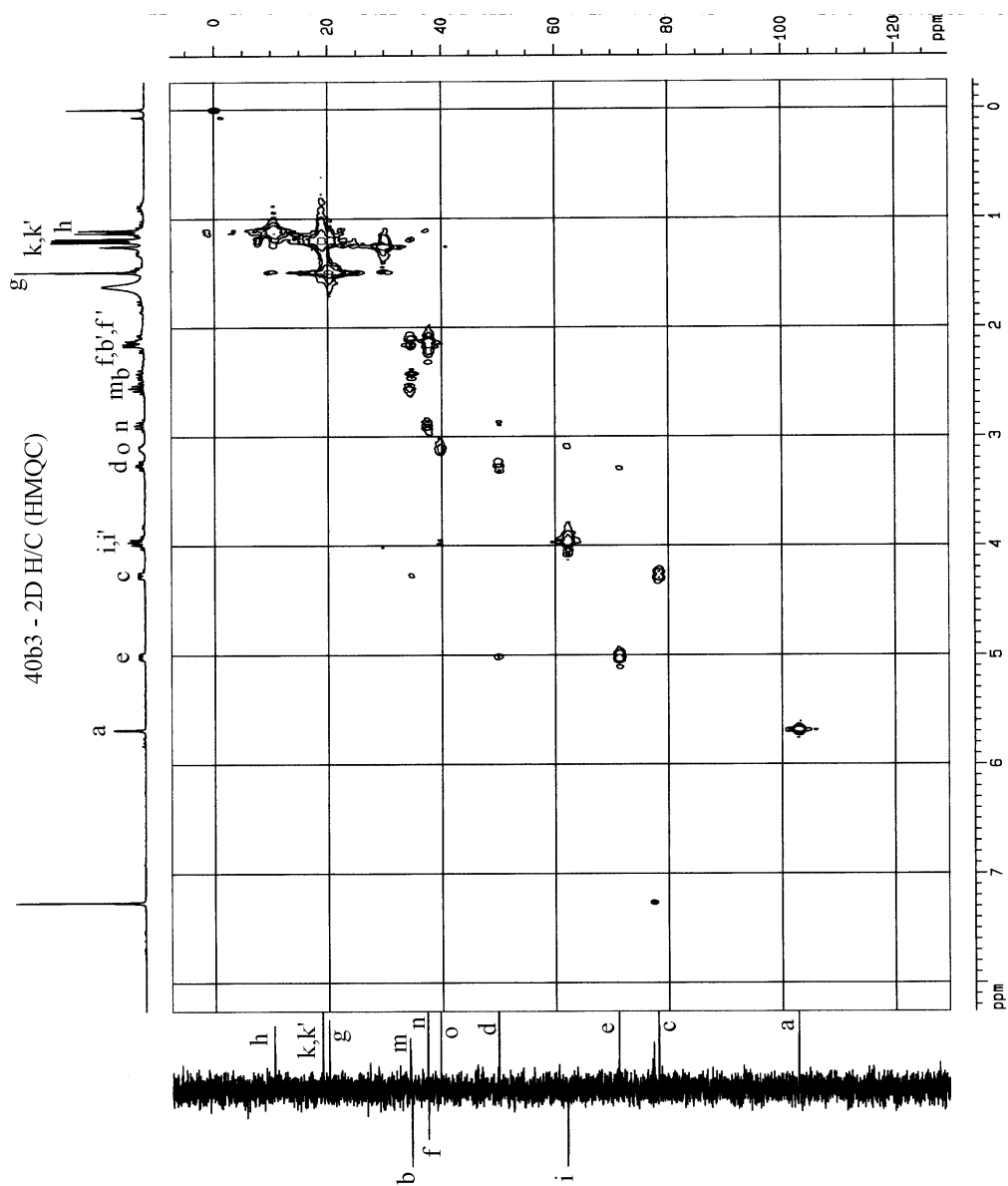
Espectro de Infra-Vermelho do composto **36**

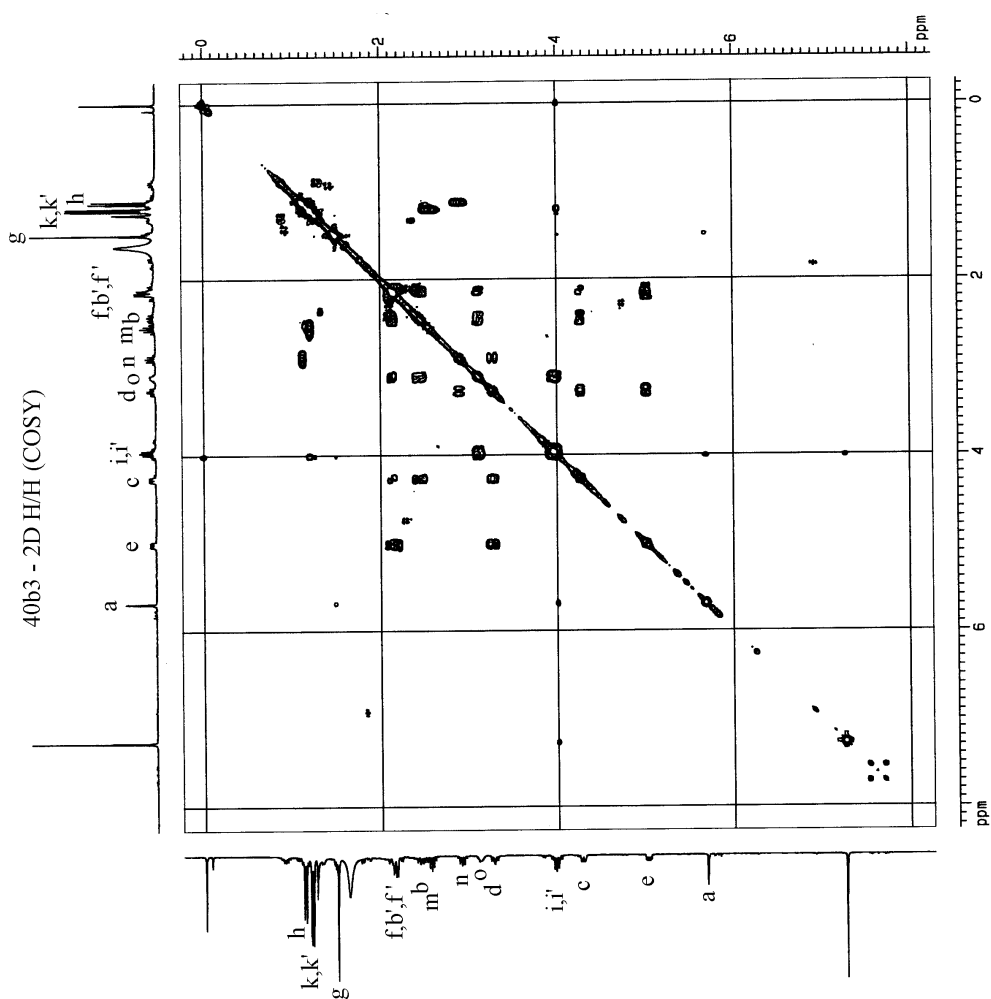
Espectro ^{13}C (BB) do composto **35**

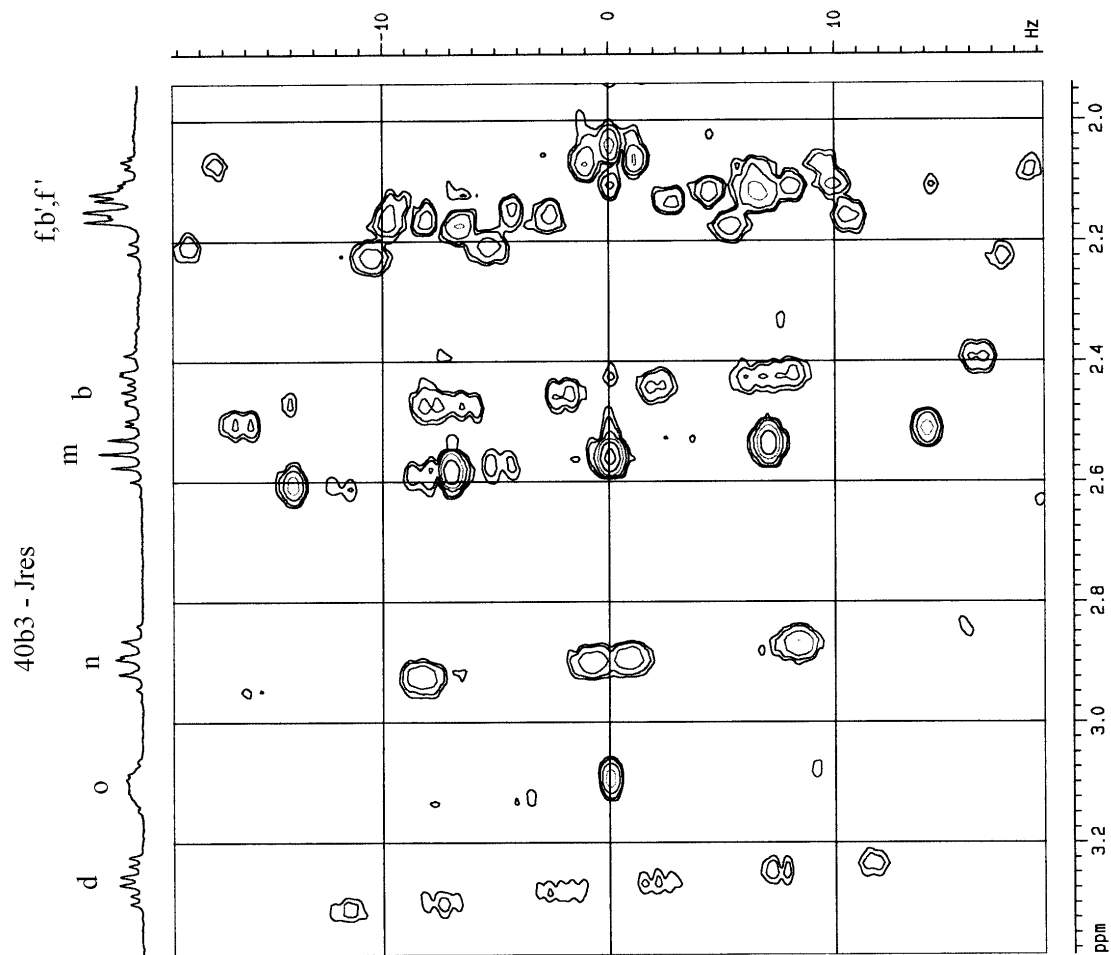
40b3

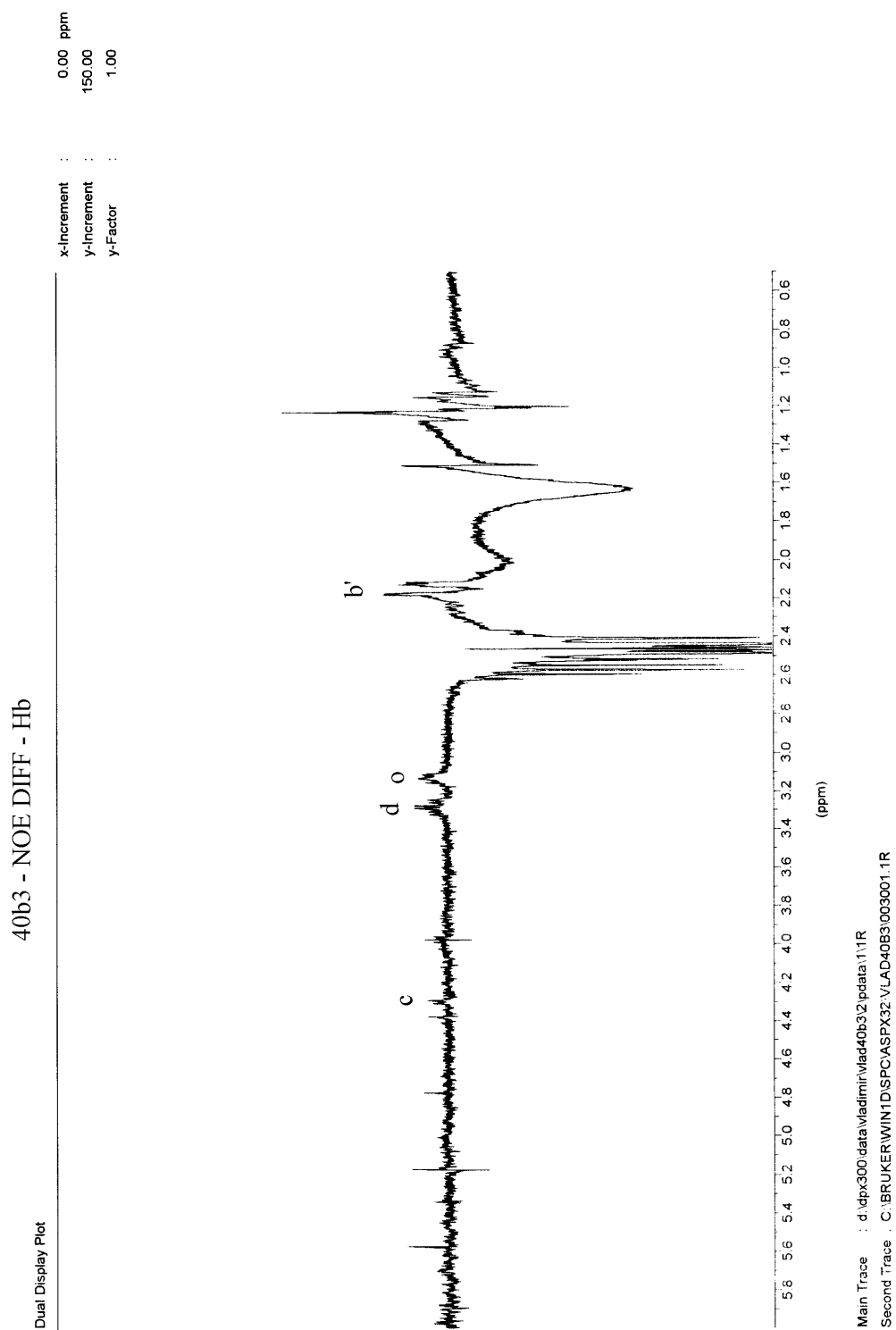


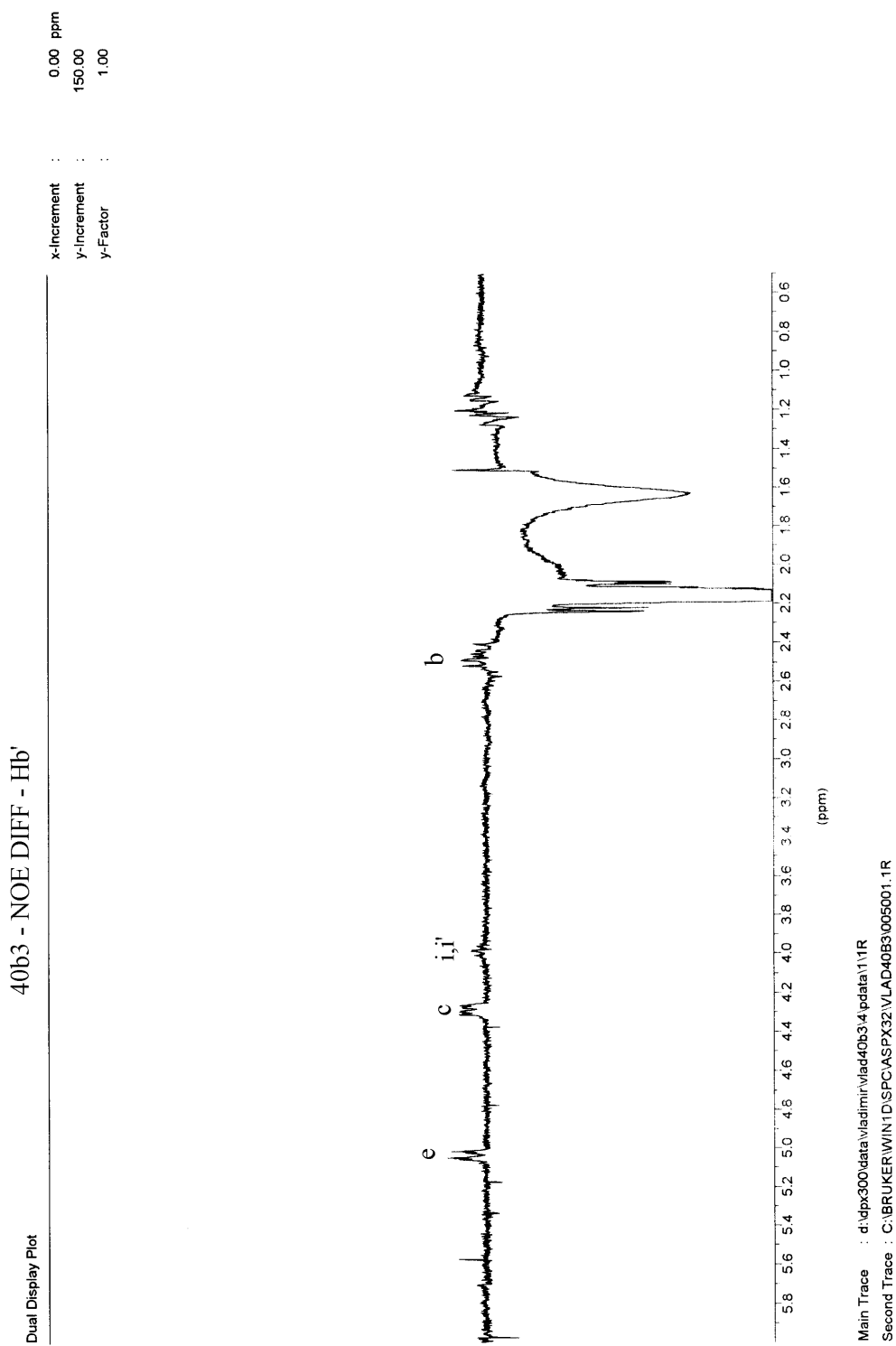
Espectro ^{13}C (DEPT 135) do composto **35**

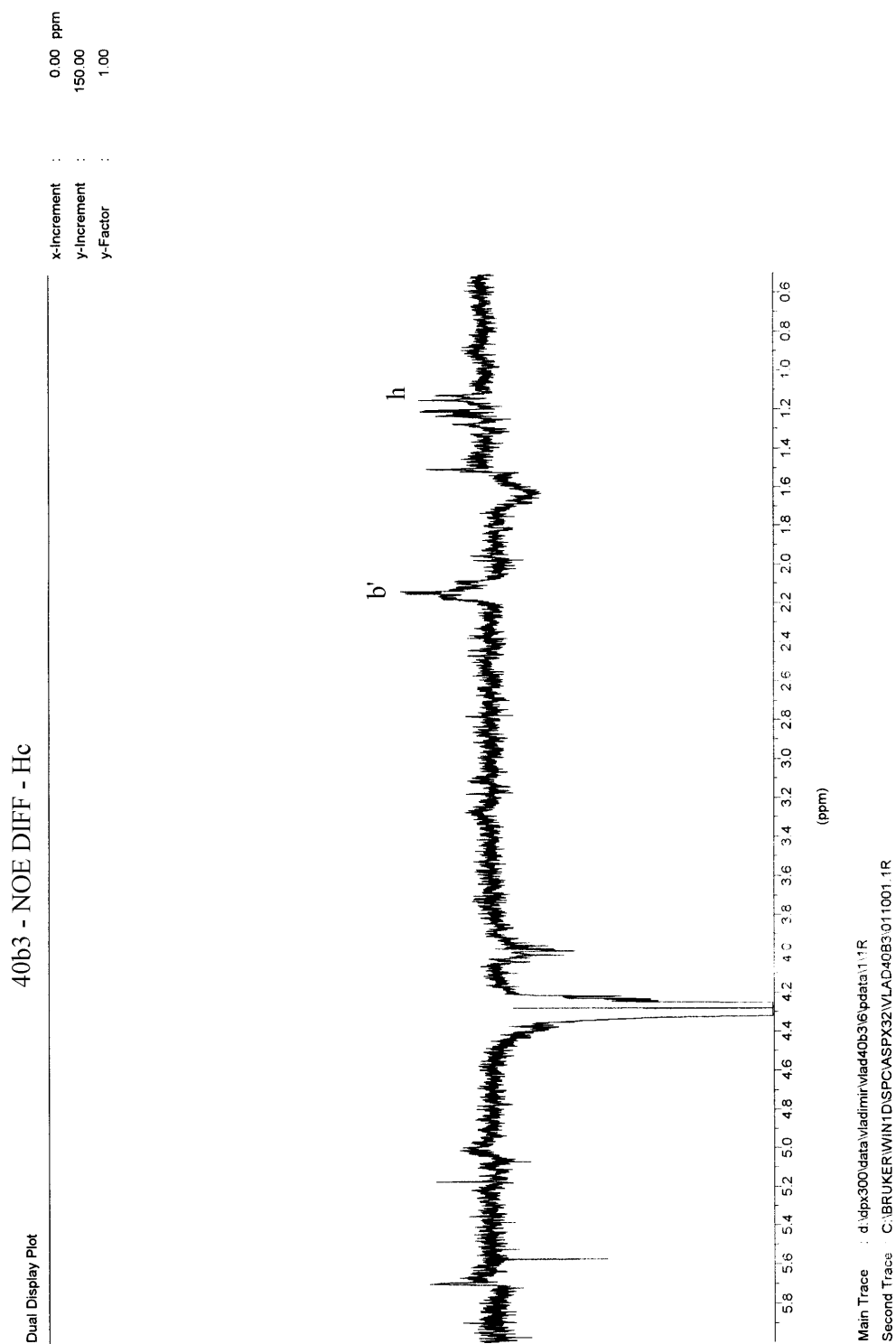
Espectro HMQC (2D H/C) do composto **35**

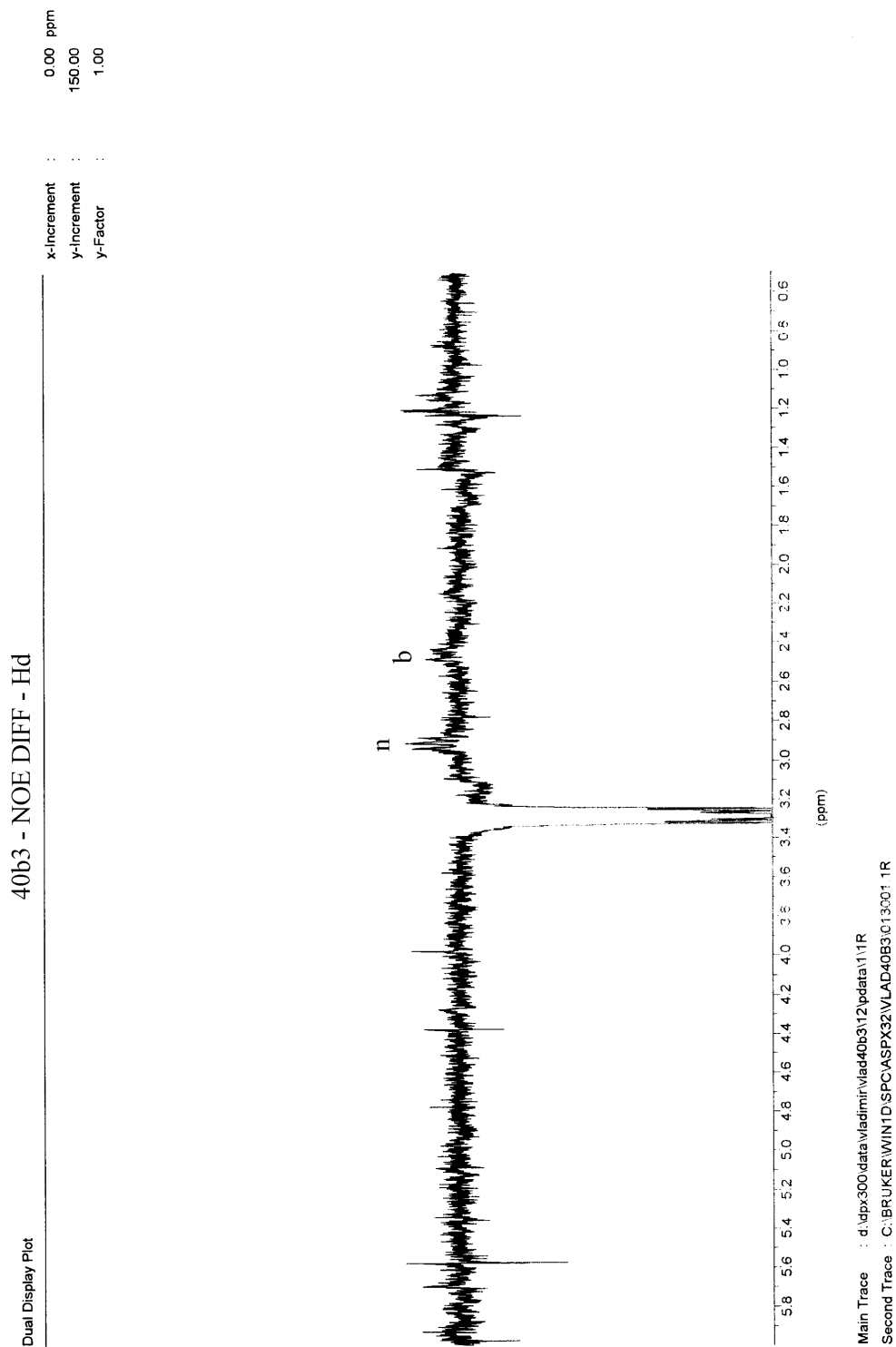
Espectro COSY (2D H/H) do composto **35**

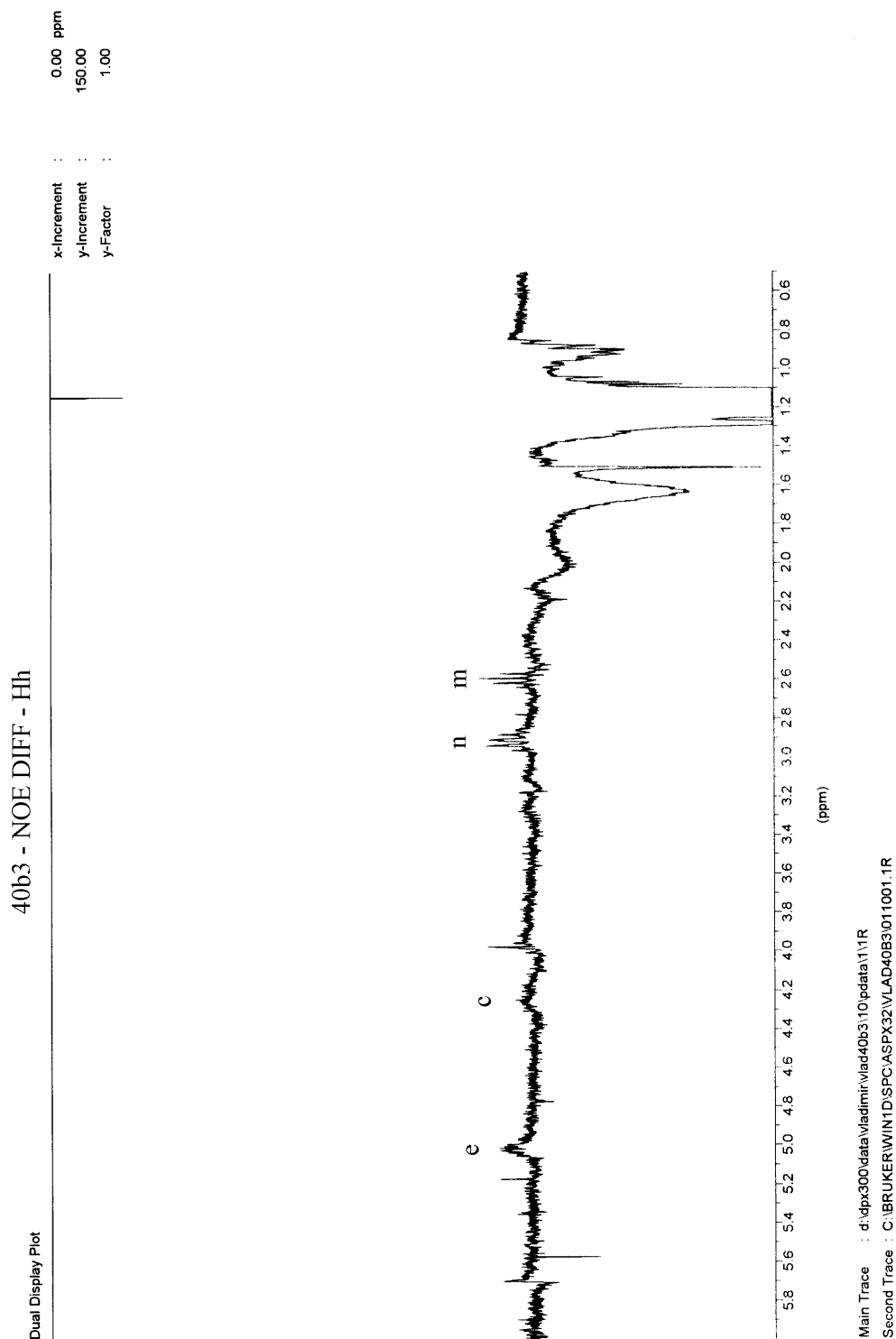
Espectro Jres do composto **35**

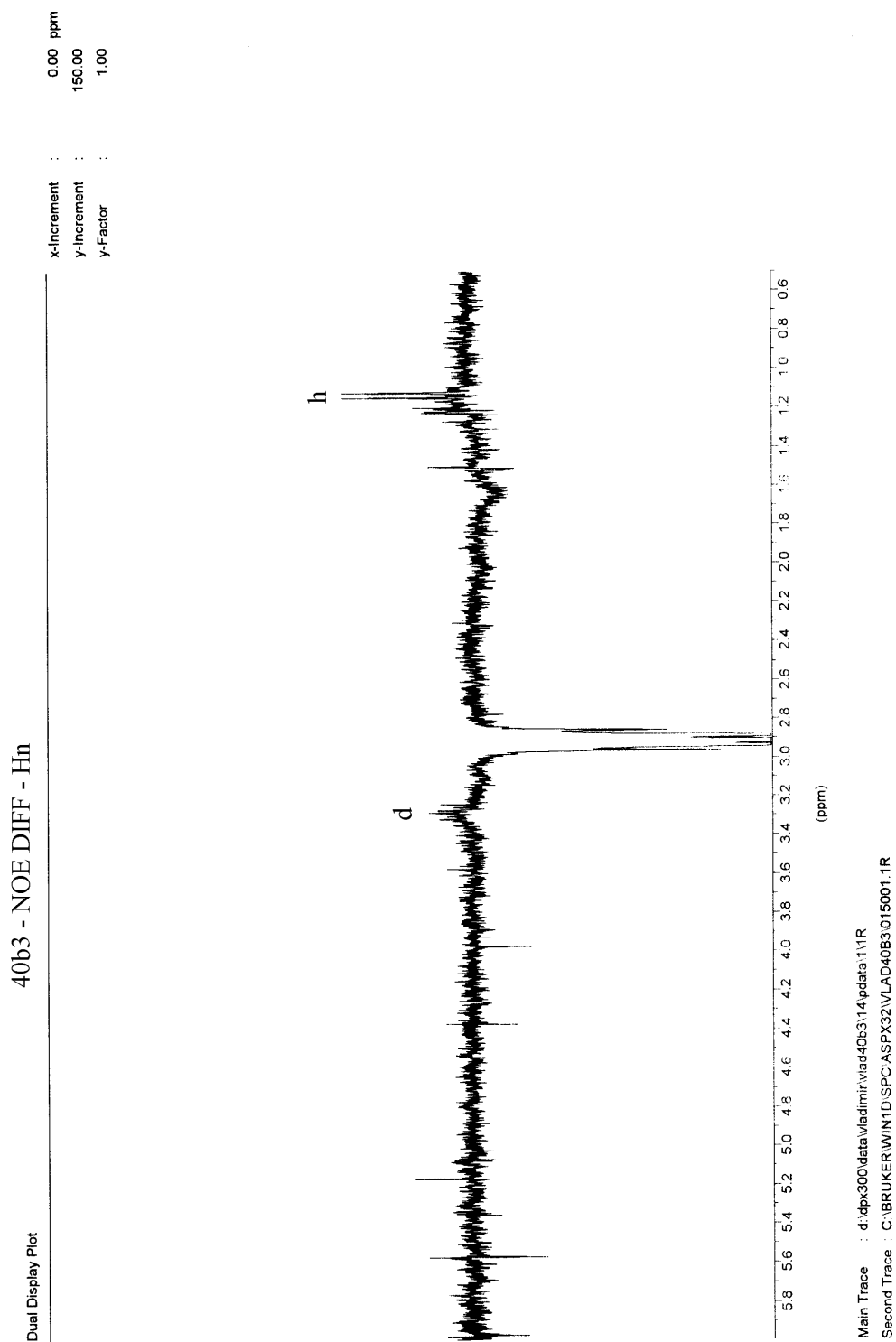
Espectro NOE DIFF do composto **35** – irradiação em Hb

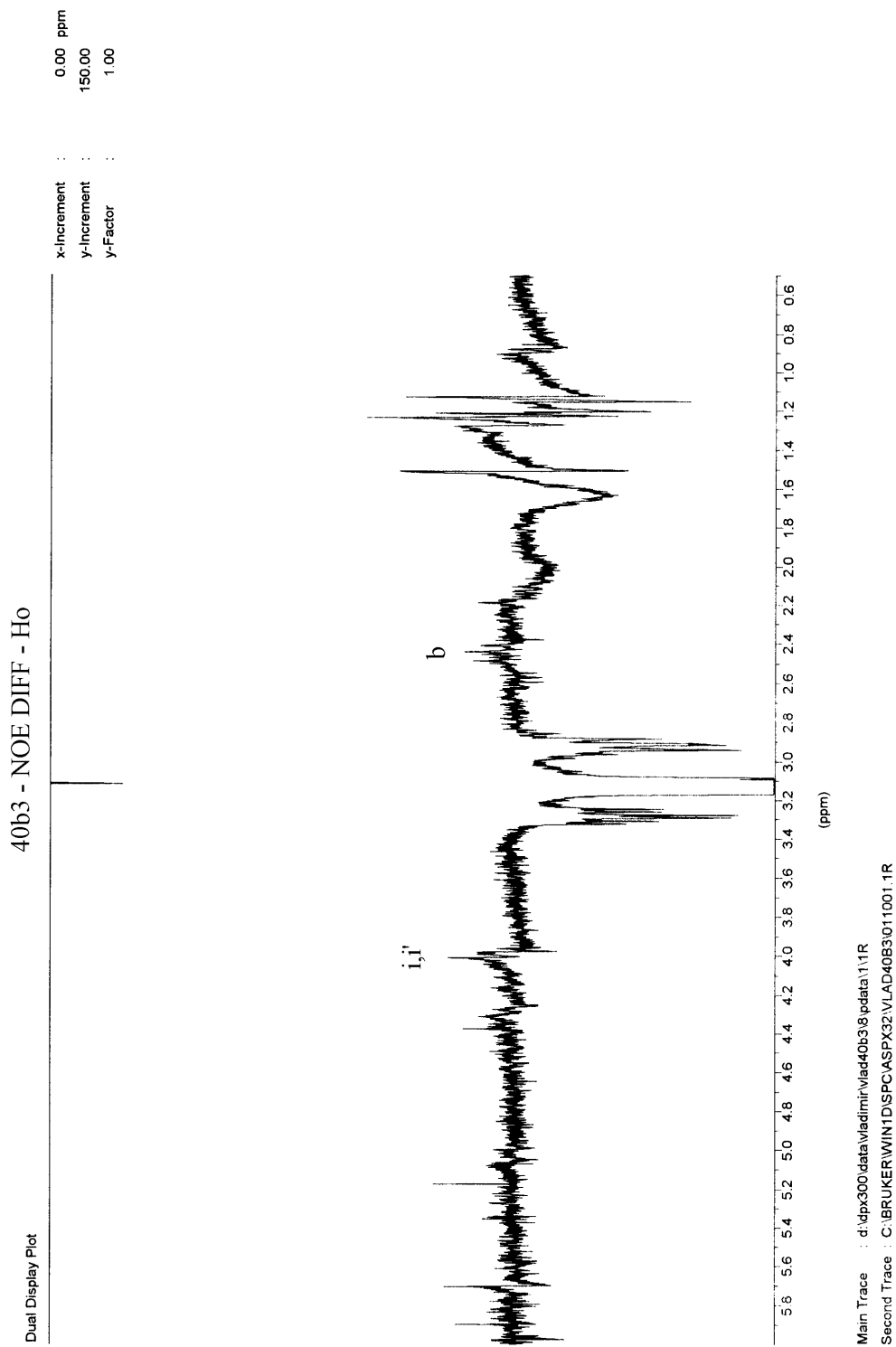
Espectro NOE DIFF do composto **35** – irradiação em Hb'

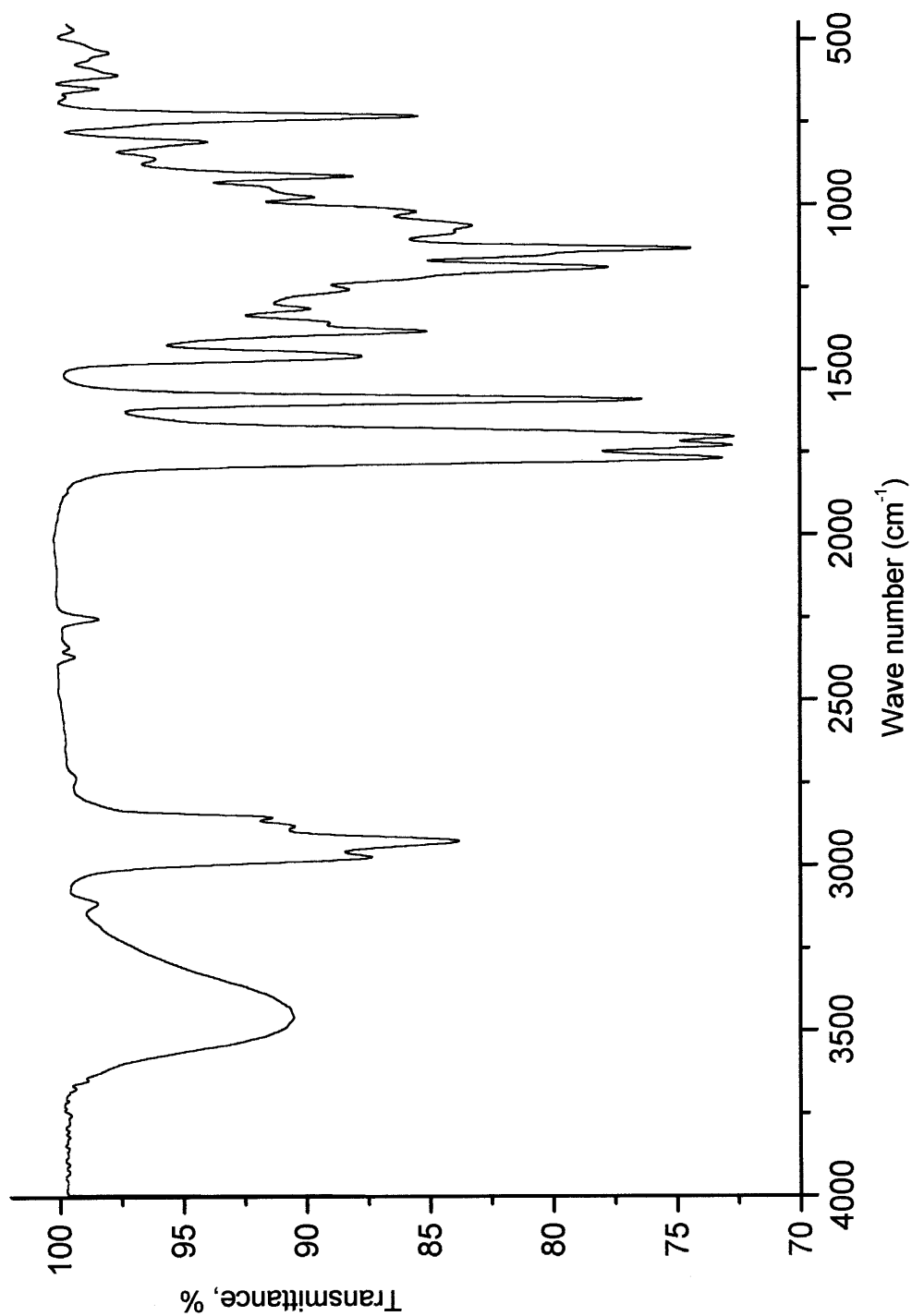
Espectro NOE DIFF do composto **35** – irradiação em Hc

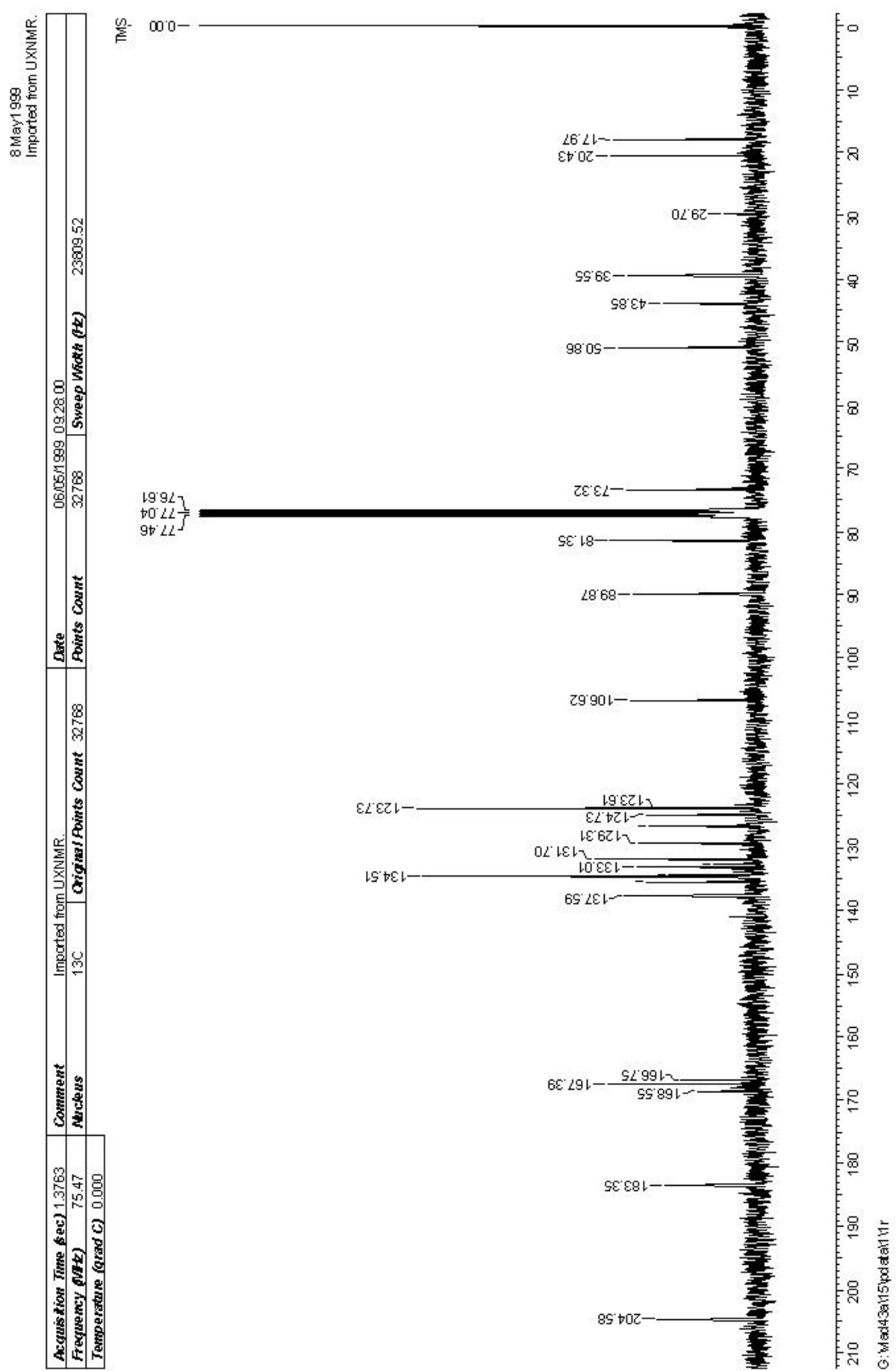
Espectro NOE DIFF do composto **35** – irradiação em Hd

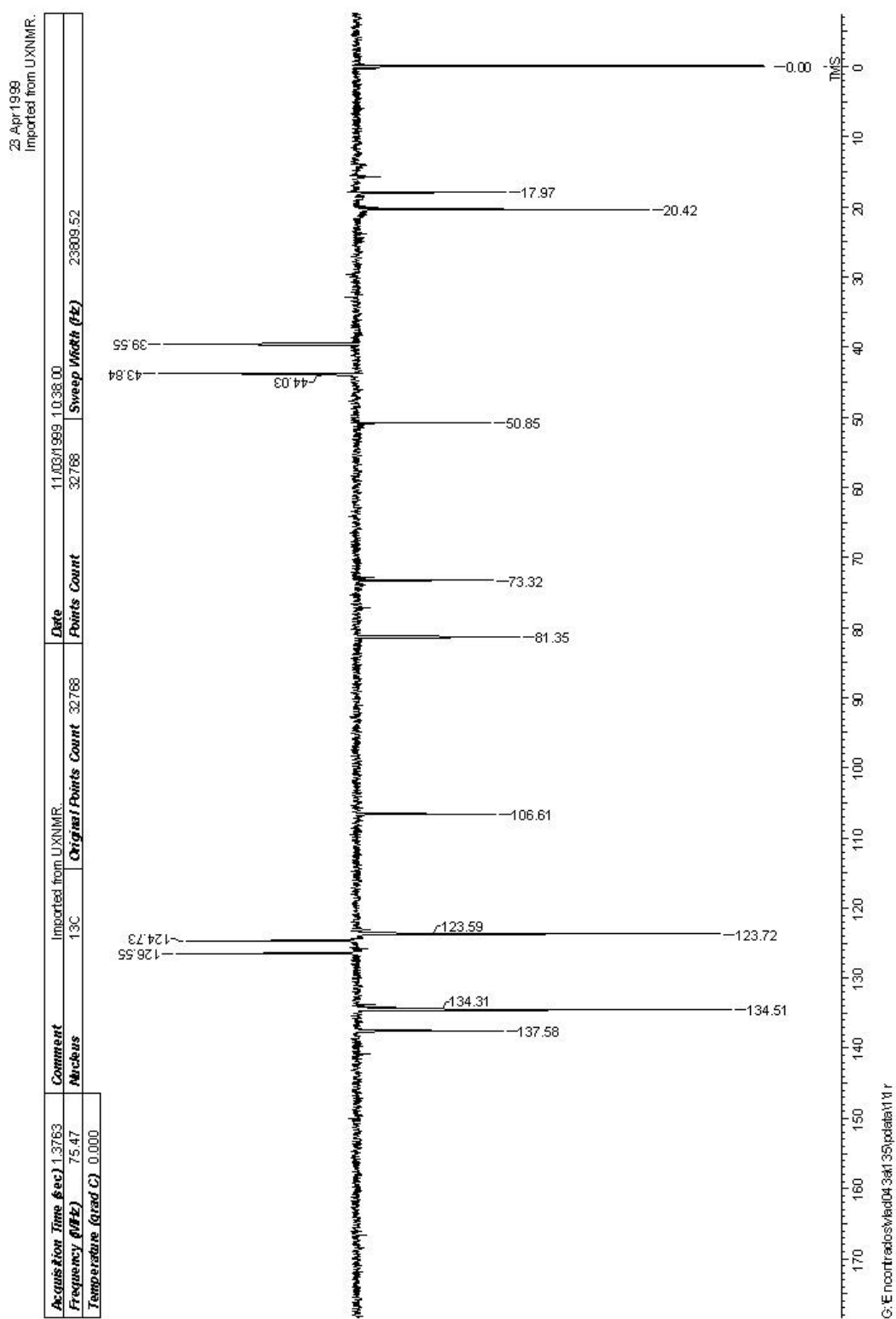
Espectro NOE DIFF do composto **35** – irradiação em Hh

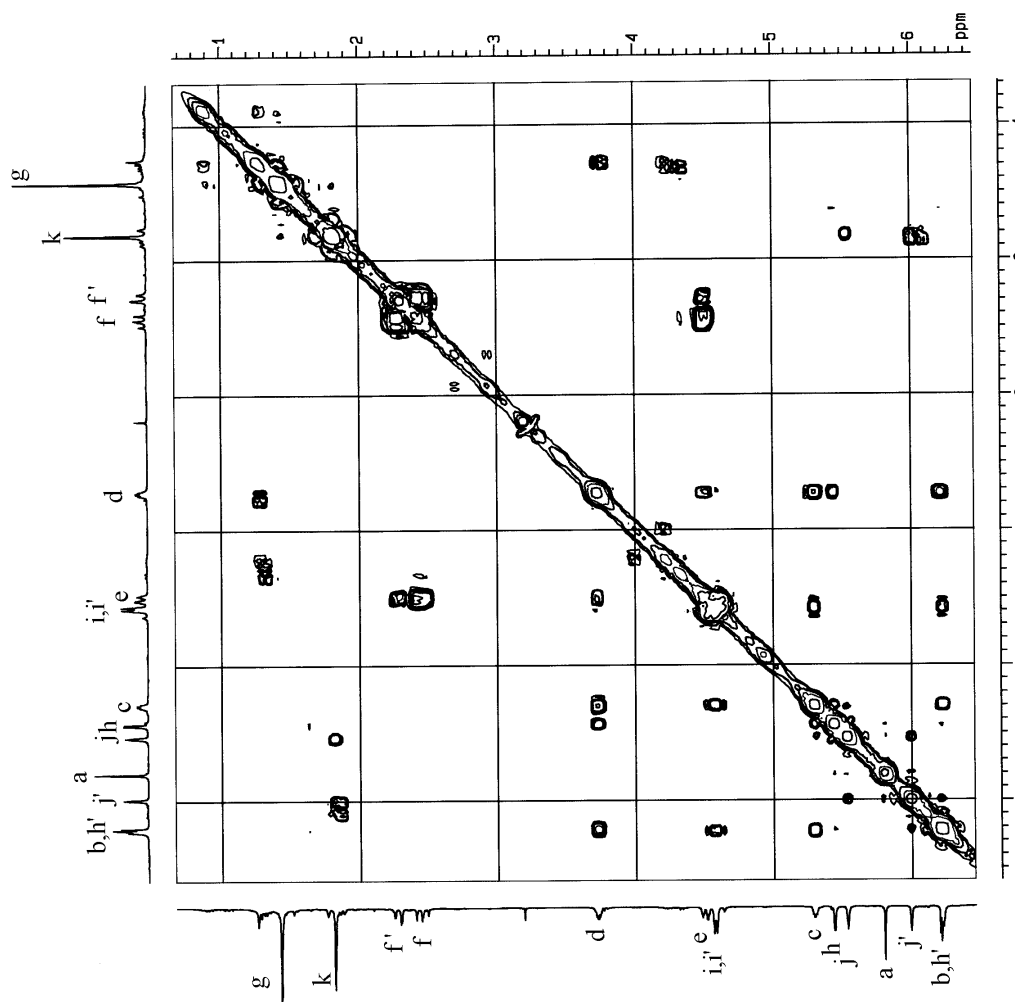
Espectro NOE DIFF do composto **35** – irradiação em Hn

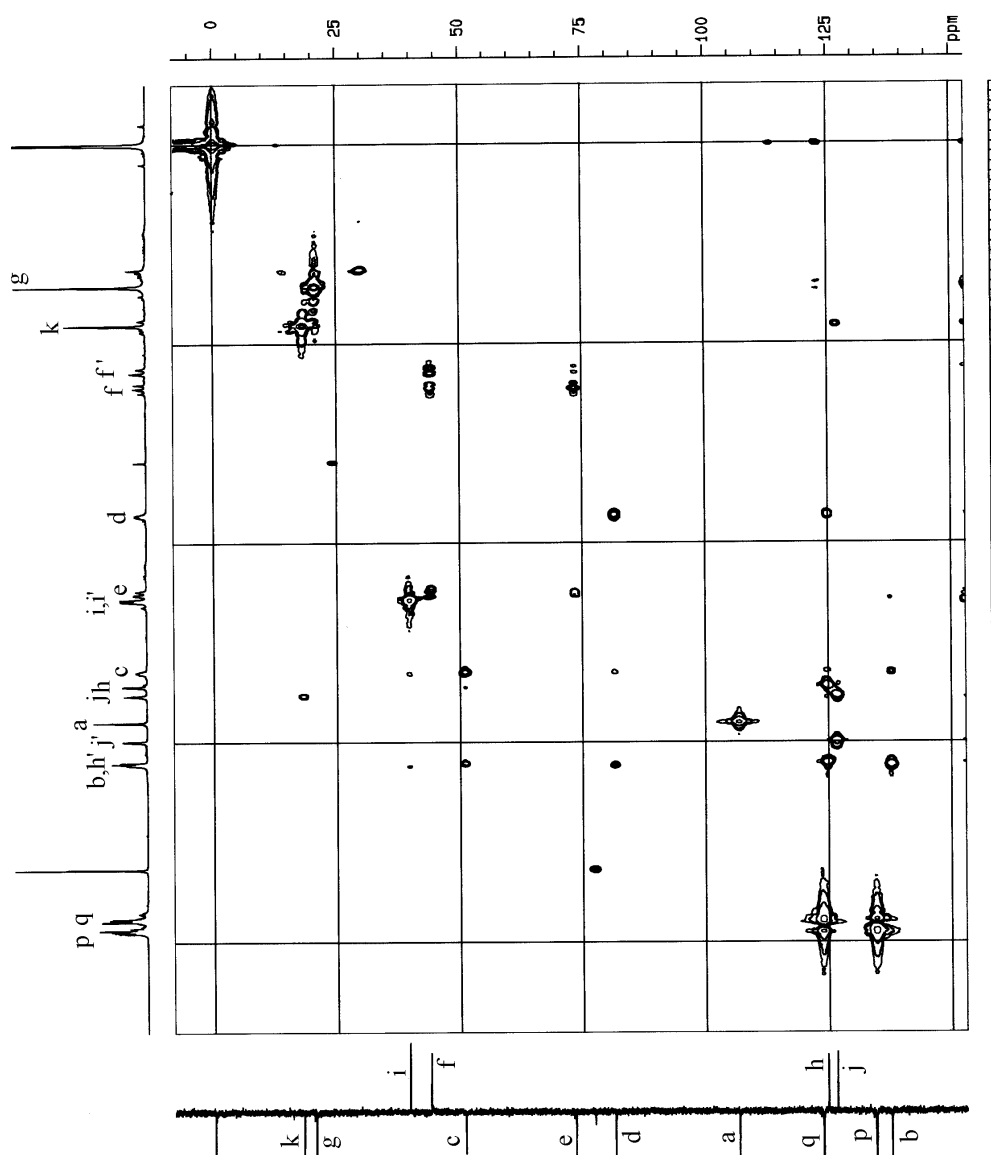
Espectro NOE DIFF do composto **35** – irradiação em H_o

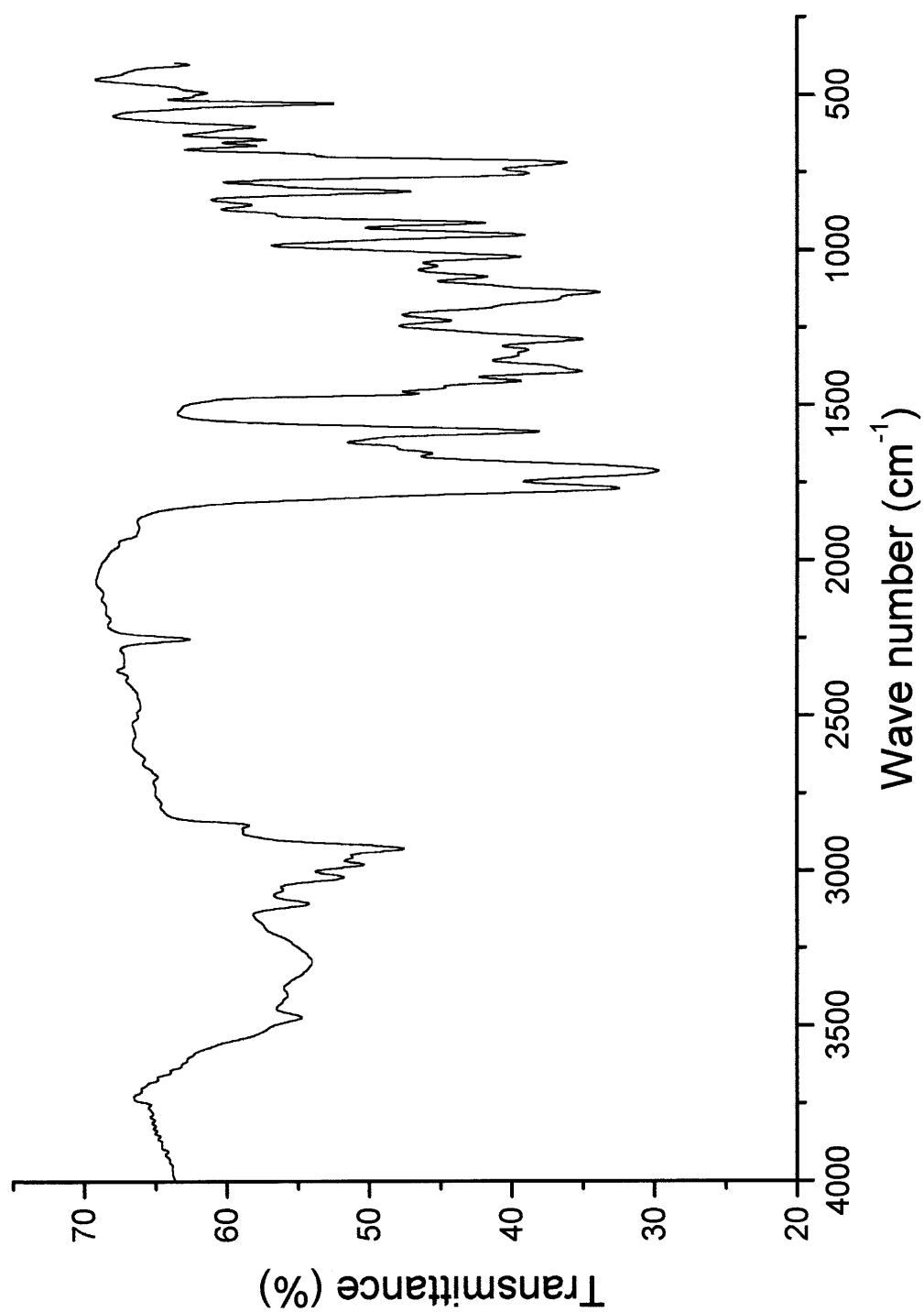
Espectro de Infra-Vermelho do composto **35**

Espectro ^{13}C (BB) do composto **45**

Espectro ^{13}C (DEPT 135) do composto **45**

Espectro COSY (2D H/H) do composto **45**

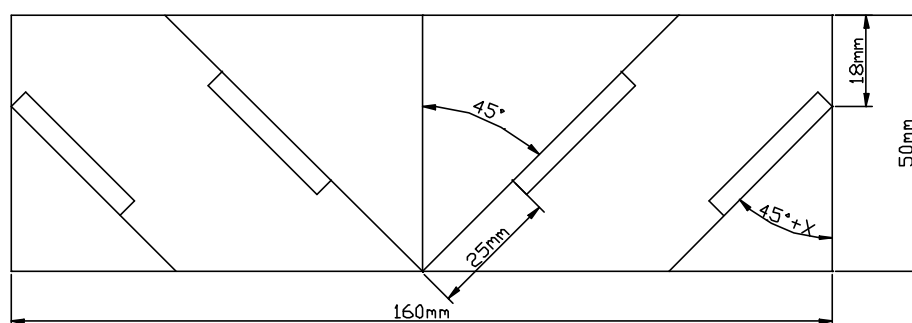
Espectro HMQC (2D H/C) do composto **45**

Espectro de Infra-Vermelho do composto **45**

APÊNDICE

Estereoscópio para observar as projeções
apresentadas neste trabalho

A observação das projeções estereoscópicas apresentadas neste trabalho pode ser feita de forma confortável com estereoscópios produzidos industrialmente ou com um aparelho simples, quase improvisado, que pode ser construído com quatro espelhos medindo 19 x 30mm, similar ao descrito por Constantino, da Silva e Pelisson.⁴³



A principal diferença entre este e o aparelho anteriormente descrito é que, no presente caso, a figura a ser observada é bem menor, permitindo que possam ser usados espelhos menores (dimensões acima) e facilitando um pouco o alinhamento. A altura interna da caixa pode ser reduzida de 30 para 20mm, o que permite ainda que a construção possa ser feita apenas com papel cartão (que tem rigidez satisfatória para essas dimensões); dois prismas de base triangular (ângulos de 90, 45 e 45°, catetos medindo 50mm) com 20mm

de altura, mais dois prismas de mesma altura e catetos de 32mm podem servir para suportar os espelhos na posição correta, e uma tira dobrada de papel cartão pode constituir a caixa. A principal dificuldade que advém desse sistema é que o alinhamento tem que ser feito com rapidez, ajustando o prisma pequeno na posição apropriada antes que a cola seque.

Uma vez montado, porém, o conjunto é bem resistente, como comprovado por várias unidades que construímos. No entanto, obtivemos unidades muito mais resistentes alojando o conjunto de papel cartão, depois de pronto, no interior de caixinhas de madeira (usamos a madeira utilizada para construção de aeromodelos, “balsa”, que é muito leve e pode ser adquirida em forma de lâminas de dimensões apropriadas para essa finalidade).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ Devon, T. K.; Scott, A. I. "Handbook of Naturally Occurring Compounds", Vol.2 (Terpenes), Academic Press, New York, 1972.
- ² Minnaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2115-2146.
- ³ Petragnani, N.; Ferraz, H. M. C.; da Silva, G. V. J. *Synthesis* **1986**, 157-183.
- ⁴ Vichnewski, W. *et al.* *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1441-1451.
- ⁵ Arant, M., "site" da internet:
<http://www.nlu.edu/chemistry/arant/arant.html>
- ⁶ Fischer, N. H. *Recent Advances in Phytochemistry* **1991**, *24*, 161-201.
- ⁷ Herz, W.; Kumar, N.; Vichnewski, W.; Blount, J. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2503-2506.
- ⁸ Barros, D. A. D.; Lopes, J. L. C.; Vichnewski, W.; Lopes, J. N. C.; Kulanthaivel, P.; Herz, W. *Planta Medica* **1985**, *51*, 38-39.
- ⁹ Vichnewski, W.; Goulart, E. G.; Herz, W. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 464-465.
- ¹⁰ Vichnewski, W.; Semir, J.; Leitão Filho, H. F.; Nakashima, C.; Lunardello, M. A.; Gutierrez, A. B.; Herz, W. *Rev. Latinoamericana de Quimica* **1990**, *21*, 28-29.
- ¹¹ Budavari, S. (Editor) "The Merck Index", 11th Edition, Merck & Co., Rahway, 1989. Monografias sobre "Abamectin" (n° 1, p. 1), "Avermectins" (n° 903, p. 140), "Ivermectin" (n° 5133, p. 825), e referências aí citadas.
- ¹² Günther, H. "NMR Spectroscopy, an Introduction", p. 406, John Wiley & Sons, New York, 1987.
- ¹³ Hudlicky, M. "Reductions in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York, 1986.

-
- ¹⁴ House, H. O. "Modern Synthetic Reactions", 2nd Edition, p. 1-34, Benjamin/Cummings, Menlo Park, 1972.
- ¹⁵ Doyle, M. P.; West, C. T. "Stereoselective Reductions", Dowden, Hutchinson & Ross, Stroudsburg, 1976.
- ¹⁶ Chabala, J. C.; Fisher, M. H. US Patent 4.199.569 para Merck & Co., 1980.
- ¹⁷ Chabala, J. C. *et al. J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1134-1136.
- ¹⁸ Harwood, L. M.; Moody, C. J. "Experimental Organic Chemistry: Principles and Practice", p. 511-513, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989.
- ¹⁹ March, J. "Advanced Organic Chemistry", 4th Edition, p. 771, John Wiley & Sons, New York, 1992.
- ²⁰ Jackman, L. M.; Sternhell, S. "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2nd Edition, p. 376, Pergamon Press, Oxford, 1978.
- ²¹ Jennings, W. B. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 307-322.
- ²² Ireland, R. E.; Bey, P. *Organic Syntheses Coll. Vol. VI*, p. 459, Noland, W. E. (Editor), John Wiley & Sons, New York, 1988.
- ²³ Jackman, L. M.; Sternhell, S. "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2nd Edition, p. 316, Pergamon Press, Oxford, 1978.
- ²⁴ White, E. H.; Elliger, C. A. *J. Amer. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5261.
- ²⁵ Haines, A. H. "Methods for the Oxidation of Organic Compounds", Academic Press, London, 1988.
- ²⁶ House, H. O. "Modern Synthetic Reactions", 2nd Edition, p. 259-272, Benjamin/Cummings, Menlo Park, 1972.
- ²⁷ Corey, E. J.; Achiwa, K. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3667-3668.
- ²⁸ Small, G. H.; Minnella, A. E.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3151-3152.

-
- ²⁹ House, H. O. "Modern Synthetic Reactions", 2nd Edition, Benjamin/Cummings, Menlo Park, 1972.
- ³⁰ Morita, T.; Okamoto, Y.; Sakurai, H. *Synthesis* **1981**, 32-33.
- ³¹ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
- ³² Mitsunobu, O.; Wada, M.; Sano, T. *J. Amer. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679-680.
- ³³ Albuquerque, S. *et al. Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **1991**, 86-Suppl.I, 234.
- ³⁴ Rabjohn, N. *Organic Syntheses Coll. Vol. III*, p. 375, Horning, E. C. (Editor), John Wiley & Sons, New York, 1955.
- ³⁵ Kauer, J. C. *Organic Syntheses Coll. Vol. IV*, p. 411, Rabjohn, N. (Editor), John Wiley & Sons, New York, 1963.
- ³⁶ Fieser, L. F.; Fieser, N. "Reagents for Organic Synthesis" Vol I p. 245, John Wiley & Sons, New York, 1967.
- ³⁷ Vogel, A. I. "A Textbook of Practical Organic Chemistry", p. 771, Longman Group Limited, London, 1970.
- ³⁸ Heleno, V. C. G.; da Silva, G. V. J. *Bollettino Chimico Farmaceutico* **1997**, *136*, 184.
- ³⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R.; "Purification of Laboratory Chemicals", 2^a Edição, Pergamon Press, Oxford, **1980**.
- ⁴⁰ Budavari, S. (Editor) "The Merck Index", 11th Edition, p. 336, Merck & Co., Rahway, 1989.
- ⁴¹ Buck, J. S.; Ide, W. S. *Organic Syntheses Coll. Vol. II*, p. 44, Blatt, A. H. (Editor), John Wiley & Sons, London, 1950.
- ⁴² Budavari, S. (Editor) "The Merck Index", 11th Edition, Merck & Co., Rahway, 1989.
- ⁴³ Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.; Pelisson, M. M. M. *Química Nova* **1998**, *21*, 337-340.