

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUIMICA

*Este exemplar
corresponde a redacção
final da Tese defendida
por Maria Amélia de A. C. Ortellado
e aprovada pela comissão julgadora
em Campinas, 22/12/86
Afluente*

ESTUDOS SOBRE ALCALOIDES

DITERPENICOS

MARIA AMÉLIA DE ALMEIDA CEZAR ORTELLADO

ORIENTADORA: PROFA. DRA. ANITA JOCELYNE MARSAIOLI

TESE DE MESTRADO - 1986

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Em memória de minha mãe Amélia,

... Sempre perseverante no trabalho nobre e honroso, atendendo aos deveres que lhe competiram realizar; e, mesmo que as tuas mãos doloridas e calejadas rogassem um gllento que não lhe chegaram prosseguira esperando, firme e sobranceira, recordando que o fruto nunca precede à florescência e que esta desponta nos dedos da planta que se dilacera para perpetuar a própria espécie. Deixara chagar, e, coroada com o suor, o sangue e as lágrimas do teu esforço, as flores da esperança no Céu responderão a tuas ansiedades com os frutos da paz e da felicidade...

Obrigada, com seu exemplo, nos ensinou a enfrentar a vida e...

... a morte.

"A minha família, especialmente à meu esposo Luís, e ao meu pai, Rogério...

pela compreensão e força nos momentos de depressão e pela confiança e carinho com os quais fui agraciada..."

"... A cada um a sua missão, a cada um o seu trabalho.
Não constrói a formiga o edifício de sua república e
imperceptíveis animalculos não elevam continentes?

Começou a nova cruzada. Apóstolos da paz universal,
que não de uma guerra, modernos São Bernardos,
olhai e marchai para a frente: a lei dos mundos
é a do progresso..."

Fénelon 10:3

"... Não vos conformeis com este mundo, mas trans
formai-vos pela renovação do vosso entendimento..."

Rm 12:2

AGRADECIMENTOS

- À Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli, minha orientadora, pela orientação e dedicação dispensada e por tudo que pude aprender nestes anos de convivência.
- Ao Prof. Dr. Armin de Meijere, pela oportunidade concedida para o desenvolvimento parcial deste trabalho experimental realizado no Instituto de Química Orgânica e Bioquímica da Universidade de Hamburgo (Alemanha).
- À todos os Profs. que dirigem o Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas que de uma forma ou de outra colaboraram e apoiaram no desenvolver deste trabalho.
- À Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPESP), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) pelo apoio financeiro.
- Ao Prof. Dr. Fred Yukio Fujiwara, Carlos e Angela pelos espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C no XL-100.
- À Profa. Dra. Connie Kascheres, ao Marcos, Mércia e Cidão pelos espectros de massa.
- Às Sras. funcionárias pela ajuda na obtenção dos espectros na região do infra-vermelho.
- à Nena e ao Pimpim, pela eficiência de ambos e pelos prestimosos auxílios dedicados no decorrer deste trabalho.
- Aos colegas de laboratório; especialmente ao Antonio, Lúcia, Adriana, Vera, pelo carinho e por estarem sempre prontos a prestar sua valiosa colaboração ao longo de todo trabalho.
- Ao Geovan, pelo apoio, incentivo e disponibilidade em todos os momentos.
- À todos os colegas do Curso de Pós Graduação pelo apoio e estímulo durante a realização dos cursos.
- À Taka e Graziela pelo excelente trabalho de datilografia.

- À Eliane pela dedicação na elaboração dos desenhos.
- Ao Laurindo pela amizade e ajuda no xerox.
- À todos aqueles cujo estímulo e colaboração forneceram condições para que o presente trabalho fosse realizado.

RESUMO

Motivados pela atividade analgésica e anestésica apresentada por alguns alcalóides diterpênicos naturais, fixamos esta classe de compostos como alvo de nosso estudo.

Visamos inicialmente localizar uma fonte de alcalóides diterpênicos em espécies brasileiras pertencentes a gêneros normalmente ricos em alcalóides diterpênicos. Estudos preliminares de três plantas (*Spirae* sp., *Escallonia* sp. e *Rubus urticefolius*) não evidenciaram a presença de alcalóides diterpênicos ou de qualquer outro alcalóide.

A ausência de alcalóides em espécies brasileiras poderia ser atribuída ao fato que são tropicais enquanto que as espécies ricas em alcalóides diterpênicos geralmente são cultivadas em áreas frias e em altitudes muito altas.

Passamos então para a segunda fase de nosso trabalho, objetivando sintetizar compostos análogos aos alcalóides diterpênicos, iniciando com substratos quirais, e relacionar a estrutura com a atividade.

A escolha adequada de substrato foi uma tarefa árdua e o uso de esteviosídeo da *Stevia rebaudiana*, e do ácido *ent*-agático do óleo de copaíba foi inadequado devido ao isolamento e problemas técnicos respectivamente.

Finalmente o ácido podocárpico conduziu-nos ao composto tetracíclico, dietil *N*-(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-6 β , 19-epimino) fosfato de dietila por reação fotoquímica de *N*-(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-il) fosforoamidato de dietila, ambos inéditos. A atividade analgésica deste composto e derivados será posteriormente testada pelo laboratório Roger Bellon na França.

ABSTRACT

The analgesic and local anesthetic activity shown by some diterpene alkaloids has motivated our studies in this field.

We have visualized our studies from two different approaches. The first was related to the isolation of diterpene alkaloids from Brazilian species of plants belonging to families of well known capacity to produce these compounds as secondary metabolites. The screening of three species of plants. (*Spirae* sp., *Escallonia* sp. e *Rubus urticefolius*) did not lead to the isolation of any alkaloids.

The lack of alkaloid in the Brazilian species could be assigned to the fact that they are tropical while those rich in alkaloids generally grow in cold areas and at very high altitudes.

The second approach, was the synthesis of diterpene alkaloid analogues, beginning with chiral substrates, and then relating the structure to the activity.

The choice of the adequate chiral substrate was a laborious task and the use of the stevioside from *Stevia rebaudiana*, and of *ent*-agathic acid from copaíba oil was inadequate due to isolation and technical problems.

Finally the podocarpic acid led to the tetracyclic compound, diethyl *N*-(12-methoxy-8,11,13-podocarpatrien-6,19-epimino) phosphonate by photochemical reaction of the diethyl *N*-(12-methoxy-8,11,13-podocarpatrien-19-yl) phosphoroamidate, both compounds have been synthesized for the first time. Testing the activity of this compound and its derivatives in the laboratories of Roger Bellon in France, will be the subject of future work.

ABREVIATURAS E SIMBOLOS

Ac	- Acetato
c	- Concentração (g/ml)
cc	- Cromatografia de adsorção em coluna
ccd	- Cromatografia de adsorção em camada delgada
cce	- Cromatografia de adsorção em camada espessa
d	- Duplete
dd	- Duplo duplete
DFL	- Desacoplamento em faixa larga
EM	- Espectro de massa
Ent	- Enantiômero
EtOH	- Etanol
FDF	- Frequência de desacoplamento fora de faixa
I.V.	- Espectro de absorção na região do infravermelho
J	- Constante de acoplamento
M ⁺	- Íon molecular
m	- Multiplete
Me	- Metil
m/z	- Relação massa/carga
MeOH	- Metanol
mmol	- Milimol
p	- Isômero para
m	- Isômero meta
o	- Isômero orto
p.e.	- Ponto de ebulição
p.f.	- Ponto de fusão
RMN- ¹ H	- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN- ¹³ C	- Ressonância magnética nuclear de carbono ¹³ C
s	- Singleto
sl	- Singleto largo
t	- Triplete
W _{1/2}	- Largura do sinal a meia altura
u.m.a.	- Unidades de massa atômica
α	- Efeito, configuração ou posição relativa a um grupo funcional

β	- Idem
δ, γ	- Efeito ou posição relativa a um grupo funcional
δ	- Deslocamento químico em ppm
δ_{as}, δ_s	- Deformação assimétrica e simétrica, respectivamente
$\delta_{calc.}$	
$\delta_{abs.}$	- Deslocamento químico calculado e observado respecti <u>vamente</u>
λ	- Comprimento de onda
ν	- Estiramento assimétrico
ϕ	- Fenil
pi	- Piridina
Bz	- Benzil

ÍNDICE

	<u>Página</u>
RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	viii
I. INTRODUÇÃO	1
II. PARTE FITOQUÍMICA - VIABILIDADE DE LOCALIZAR UMA FONTE DE ALCALÓIDES DITERPÊNICOS EM PLANTAS BRASI- LEIRAS	6
III. SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE ALCALÓIDES DITERPÊNICOS ...	7
III.A. Síntese utilizando o isoesteviol <u>18</u> como substrato quiral	9
III.B. Sínteses utilizando o ácido <i>ent</i> -agático <u>20</u> como substrato quiral	12
III.C. Sínteses utilizando o ácido podocárpico <u>49</u> como substrato quiral	32
III.D. Estudo comparativo dos espectros de RMN- ¹³ C de alguns derivados do ácido podocárpico ..	53
IV. PARTE EXPERIMENTAL	
I. Materiais e métodos	57
II.1. Coletas	60
II.2. Extração (partes aéreas da planta)	60
III.A. Coleta da matéria prima	61
III.B. Extração das folhas	61
III.C. Síntese utilizando o ácido <i>ent</i> -agático <u>20</u> como substrato quiral	63
III.C1. Fracionamento do óleo	63
III.C2. Purificação da fração A	64
III.C3. Purificação da fração B	64
III.C4. Constantes físicas do composto isolado ...	65
III.C5. Sínteses utilizando o ácido <i>ent</i> -agático <u>20</u> como substrato quiral	67
III.D1. Constantes físicas do ácido podocárpico ..	75
III.D2. Síntese utilizando o ácido podocárpico co- mo substrato quiral	75

Página

V. CONCLUSÃO	91
VI. BIBLIOGRAFIA	143

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema I	10
Esquema II	12
Esquema III	12
Esquema IV	32
Esquema V	34
Esquema VI	36
Esquema VII	41
Esquema VIII	44
Esquema IX	47
Esquema X	52
Esquema XI	62
Esquema XII	66

ÍNDICE DE TABELA

Tabela - Introdução de um átomo de Iodo no C-13 de <u>64</u>	55
--	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I	04
Figura II	25

RELAÇÃO DOS ESPECTROS

- (E-1) Espectro de I.V. do ácido *ent*-agático 20 (KBr).
- (E-2) Espectro de RMN- ^1H do ácido *ent*-agático 20 (DCl_3 , 60MHz).
- (E-3) Espectro de Massa do ácido *ent*-agático 20.
- (E-4) Espectro de I.V. de 29 (filme).
- (E-5) Espectro de RMN- ^1H de 29 (CCl_4 , 60 MHz).
- (E-6) Espectro de RMN- ^{13}C de 29 (CHCl_3 , 25,2 MHz).
- (E-7) Espectro de I.V. do ácido *ent*-podocarp-8(14)*en*-13-ona 21 (KBr).
- (E-8) Espectro de RMN- ^1H do ácido *ent*-podocarp-8(14)*en*-13-ona 21 (CCl_4 , 60 MHz).
- (E-9) Espectro de RMN- ^{13}C do ácido *ent*-podocarp-8(14)*en*-13-ona 21 (CHCl_3 , 25,2 MHz).
- (E-10) Espectro de I.V. do *ent*-agatato de dimetila 36 (filme).
- (E-11) Espectro de RMN- ^1H do *ent*-agatato de dimetila 36 (CDCl_3 , 60 MHz).
- (E-12) Espectro de Massa do *ent*-agatato de dimetila 36.
- (E-13) Espectro de I.V. do *ent*-isoagatato de dimetila 23.
- (E-14) Espectro de RMN- ^1H do *ent*-isoagatato de dimetila 23 (CDCl_3 , 60 MHz).
- (E-15) Espectro de I.V. do *ent*-agatato de metila 41 (filme).
- (E-16) Espectro de RMN- ^1H do *ent*-agatato de metila 41 (CCl_4 , 80 MHz).
- (E-17) Espectro de I.V. do *ent*-isoagatato de metila 24 (KBr).
- (E-18) Espectro de RMN- ^1H do *ent*-isoagatato de metila 24 (CDCl_3 , 80 MHz).
- (E-19) Espectro de I.V. do cloreto do *ent*-isoagatato de metila 42.
- (E-20) Espectro de I.V. da hidrazida do *ent*-isoagatato de metila 45.
- (E-21) Espectro de I.V. da acizila do *ent*-isoagatato de metila 46.
- (E-22) Espectro de I.V. do isocianato do *ent*-isoagatato de metila 47 (filme).
- (E-23) Espectro de RMN- ^1H do isocianato do *ent*-isoagatato de metila 47 (CDCl_3 , 100 MHz).
- (E-24) Espectro de I.V. do ácido podocarpico 49 (KBr).

- (E-25) Espectro de RMN- ^1H do ácido podocarpico 49 (CD_3OD , 270MHz).
- (E-26) Espectro de I.V. do ácido 12-*O*-acetil podocarpico (KBr).
- (E-27) Espectro de RMN- ^1H do ácido 12-*O*-acetil podocarpico (CDCl_3 , 270 MHz).
- (E-28) Espectro de I.V. do 12-*O*-metil podocarpato de metila 56 (KBr).
- (E-29) Espectro de RMN- ^1H do 12-*O*-metil podocarpato de metila 56 (CDCl_3 , 400 MHz).
- (E-30) Espectro de Massa do 12-*O*-metil podocarpato de metila 56.
- (E-31) Espectro de I.V. do ácido *O*-metil podocarpico 51 (KBr).
- (E-32) Espectro de RMN- ^1H do *O*-metil podocarpico 51 (CDCl_3 , 270 MHz).
- (E-33) Espectro de I.V. do cloreto do ácido *O*-metil podocarpico 52 (filme).
- (E-34) Espectro de RMN- ^1H do cloreto do ácido 12-*O*-metil podocarpico 52 (CDCl_3 , 60 MHz).
- (E-35) Espectro de I.V. da hidrazida do ácido 12-*O*-metil podocarpico 53 (Nujol).
- (E-36) Espectro de I.V. da azida do ácido 12-*O*-metil podocarpico 44 (Nujol).
- (E-37) Espectro de I.V. do isocianato do 12-*O*-metil podocarpico 54 (KBr).
- (E-38) Espectro de RMN- ^1H do isocianato do 12-*O*-metil podocarpico 54 (CCl_4 , 60 MHz).
- (E-39) Espectro de RMN- ^{13}C do isocianato de 12-*O*-metil podocarpico 54 (CHCl_3 , 25,2 MHz).
- (E-40) Espectro de I.V. de 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amida 57 (KBr).
- (E-41) Espectro de RMN- ^1H de 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amida 57 (CCl_4 , 60 MHz).
- (E-42) Espectro de RMN- ^{13}C do 12-metoxi-8,11,13 podocarpatrien-19-amida 57 (CHCl_3 , 25,2 MHz).
- (E-43) Espectro de I.V. do 12-*O*-metil podocarpol 59 (KBr).
- (E-44) Espectro de RMN- ^1H do 12-*O*-metil podocarpol 59 (CCl_4 , MHz).
- (E-45) Espectro de Massa do 12-*O*-metil podocarpol 59.
- (E-46) Espectro de RMN- ^{13}C do 12-*O*-metil podocarpol 59 (CHCl_3 , 25,2 MHz).
- (E-47) Espectro de I.V. do 12-*O*-metil podocarpol 60 (KBr).
- (E-48) Espectro de RMN- ^1H de 12-*O*-metil podocarpol 60 (CCl_4 , MHz).

- (E-49) Espectro de I.V. do 12-*O*-metil-podocarpinaldoxina 61 (KBr).
- (E-50) Espectro de RMN- ^1H do 12-*O*-metil-podocarpinaldoxina 61 ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$, 60 MHz).
- (E-51) Espectro de Massa do 12-*O*-metil-podocarpinaldoxina 61.
- (E-52) Espectro de RMN- ^{13}C do 12-*O*-metil-podocarpinaldoxina 61 ($\text{CDCl}_3 + \text{CCl}_4$, 25,2 MHz).
- (E-53) Espectro de I.V. de 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amina 58 (KBr).
- (E-54) Espectro de RMN- ^1H de 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amina 58 (CCl_4 , 60 MHz).
- (E-55) Espectro de I.V. do *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-fosforoamidato de dietila 62 (filme).
- (E-56) Espectro de RMN- ^1H do *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrienil-19)-fosforoamidato de dietila 62 (CCl_4 , 109 MHz).
- (E-57) Espectro de Massa do *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrienil-19) fosforoamidato de dietila 62.
- (E-58) Espectro de RMN- ^{13}C do *N*(12-metoxi 8,11,13-podocarpatrie - nil-19)- fosforoamidato de dietila 62 (CHCl_3 , 25,2 MHz).
- (E-59) Espectro de I.V. do *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-6 β , 19-epimino)-fosfonato de dietila 63 (filme).
- (E-60) Espectro de RMN- ^1H do *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-6 β ,19-epimino)-fosfonato de dietila 63 ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$, 100 MHz).
- (E-61) Espectro de Massa do *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien - 6 β , 19-epimino)-fosfonato de dietila 63.
- (E-62) Espectro de RMN- ^{13}C do *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-6 β , 19-epimino)-fosfonato de dietila 63 (CHCl_3 , 25,2 MHz).
- (E-63) Espectro de I.V. do *N*(12-metoxi-13-iodo-8,11,13-podocarpatrien-19-il)-fosforoamidato de dietila 64 (filme).
- (E-64) Espectro de RMN- ^1H do *N*(12-metoxi-13-iodo-8,11,13-podocarpatrien-19-il)- fosforoamidato de dietila 64 ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$, 100 MHz).
- (E-65) Espectro de Massa do *N*(12-metoxi-13-iodo-8,11,13-podocarpatrien-19-il)-fosforoamidato de dietila 63.
- (E-66) Espectro de RMN- ^{13}C do *N*(12-metoxi-13-iodo-8,11,13-podocarpatrien-19-il)-fosforoamidato de dietila 64 (CHCl_3 , 25,2 MHz).

I. INTRODUÇÃO

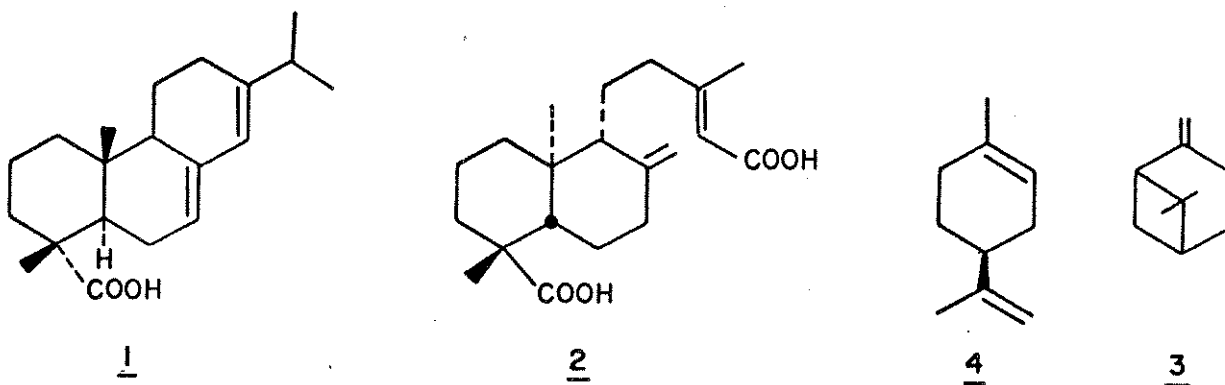
Desde antigas épocas, o homem sempre utilizou recursos do reino vegetal e animal como medicamentos e como venenos seletivos. Com o passar dos séculos a necessidade de obter substâncias biologicamente ativas e de interesse econômico deu origem à Química dos Produtos Naturais.

No início do século passado começou-se a isolar os primeiros princípios ativos de plantas cujas estruturas levaram por vezes mais de 30 anos para serem elucidadas.

Mais recentemente surgiu uma gama imensa de inovações nas metodologias de isolamento, técnicas instrumentais e sínteses de produtos naturais resultando no desenvolvimento desta área da química de tal forma que nos dias de hoje, um pesquisador pode isolar, sugerir a estrutura e configuração absoluta de um composto inédito, em questão de meses. Para a determinação irrefrutável de uma estrutura completamente nova, existem duas opções. O estudo de difração de raio X do composto na forma cristalina e sua síntese. Esta última opção é certamente mais demorada porém muitas vezes utilizada pois não somente permite a confirmação estrutural do composto como também é uma forma alternativa de obtê-lo em grandes quantidades (quando há interesse industrial). Esta síntese pode ser feita a partir de substratos aquirais e reagentes aquirais resultando em produtos racêmicos. Entretanto a atividade de um composto (natural ou sintético) pode estar associada a um único enantiômero levando assim à necessidade de se desenvolver tanto na pesquisa acadêmica como nas indústrias (principalmente farmacêutica) técnicas para resolver modificações racêmicas.

Formas alternativas de se obter um produto quiral são: usar substratos aquirais e auxiliares quirais que induzem um excesso enantiomérico desejado (síntese assimétrica) ou utilizar compostos quirais de fácil acesso como substratos.

No Brasil, em especial, esta última opção parece bastante atraente devido à disponibilidade de substratos quirais naturais. Neste contexto podemos citar o ácido abiético 1, obtido da goma resina de pinho, o ácido *ent*-agático 2, diterpeno da fração ácida do óleo de copaíba comercial, assim como o *beta* pino 3, facilmente obtido na destilação da resina do pinho e o limoneno 4, principal componente do óleo de laranja.



A vantagem do uso desses substratos quirais é que a síntese assimétrica destes compostos já foi feita "*in vivo*".

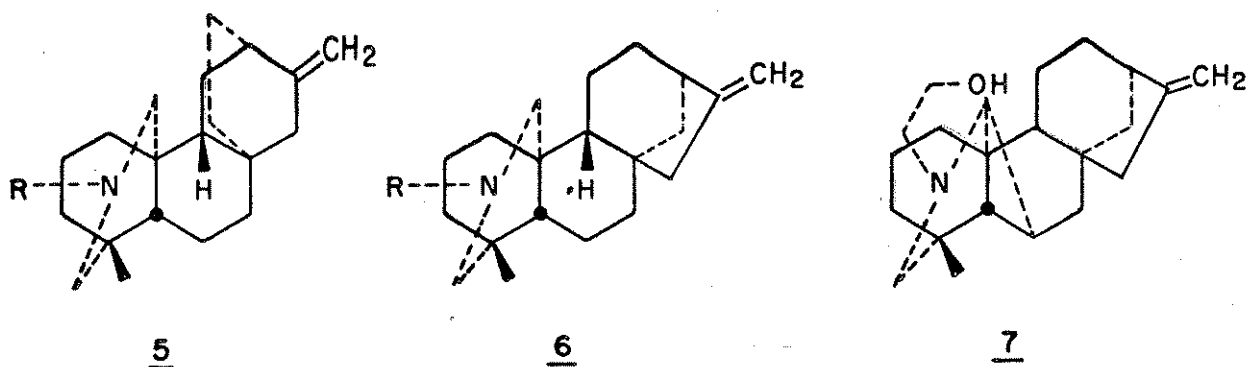
As reações subsequentes deverão ser planejadas utilizando reações estereosseletivas permitindo assim o fácil acesso a um produto opticamente puro.

A escolha do substrato quiral a ser utilizado depende da molécula alvo a ser sintetizada.

Dessa forma planejamos obter alcalóides diterpênicos e análogos através de isolamento e de síntese a partir de subs-

tratos quirais e testar o potencial analgésico dos compostos ob-
tidos.

A avaliação do potencial analgésico dos alcalóides di-
terpênicos é importante pois embora exista na literatura refe-
rências sobre o efeito analgésico e anestésico local de alcalói-
des diterpênicos, tais como a atisina 5, veatchina 6 e songari-
na 7 [17] não existe um estudo sistemático sobre a atividade des-
tes compostos relacionada a variação estrutural.



Paralelamente a este trabalho, deparamos com várias
publicações sobre outros alcalóides ativos largamente emprega-
dos na medicina para aliviar a dor. Entre eles encontramos a
morfina 8, a qual possui um aspecto terapêutico negativo, a de-
pendência.

A investigação de novos analgésicos que fossem mais
eficientes que a morfina 8 mas que não apresentasse o mesmo in-
conveniente, originou a descoberta de compostos de estruturas
diversas tais como alilprodina 9 e endorfina 10 que também pos-
suíam atividade análoga da morfina.

A partir de dados correlacionando estrutura e ativida-
de dos compostos 8, 9 e 10, Portoghese e col [18], elaboraram
um modelo de receptor opioide que pudesse explicar o comporta-

mento destes compostos e seus derivados.

Como indicado na Figura I, o receptor opióide parece consistir de três pontos principais de contato: A, P e T, sendo P um ponto hidrofóbico, T um ponto que pode formar pontes de hidrogênio através do grupo G e A um ponto aniônico. Dependendo de sua natureza estrutural os analgésicos do tipo opióide interagem com um, dois ou três pontos do receptor.

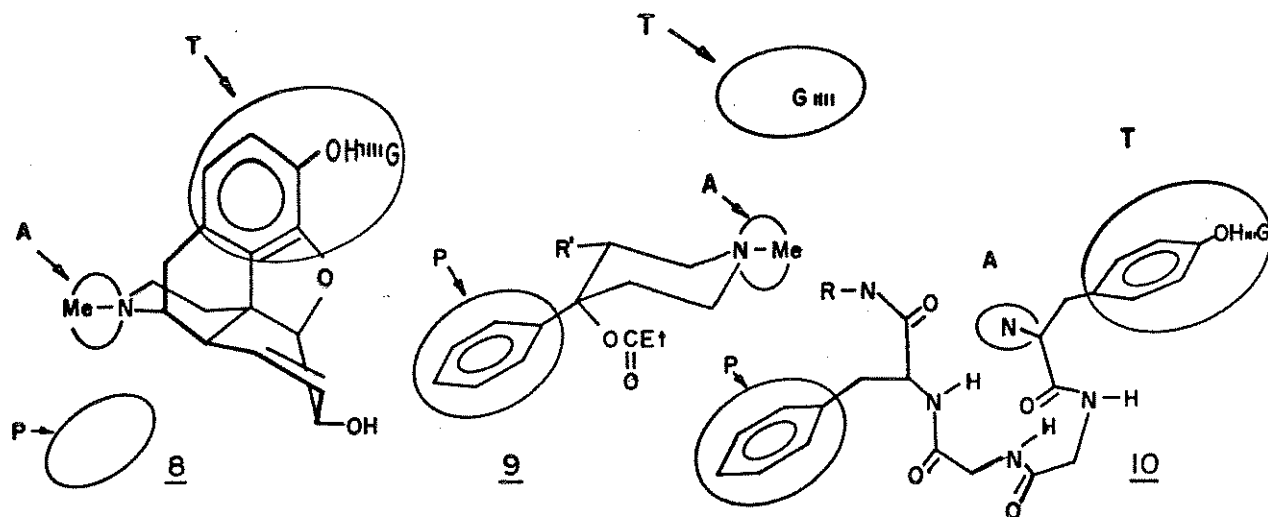
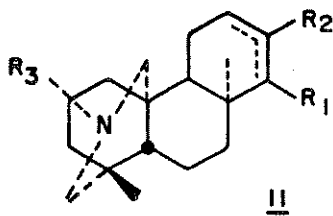


Figura I. Ilustração esquemática de interação da morfina 8, alilprodina 9 e endorfina 10 com pontos de receptores opióides A, P e T.

A hipótese de que haveria um receptor opióide do tipo apresentado na Figura I com o qual interagiriam compostos 8, 9 e 10 [17] aliado ao fato de que alcalóides diterpênicos naturais apresentaram efeitos analgésicos levou-nos a idealizar a síntese de compostos do tipo 11, nos quais poderíamos sinteticamente introduzir pontos hidrofílicos e hidrofóbicos e testar a capacidade analgésica destes compostos.



Decidimos então iniciar o estudo sobre alcalóides diterpênicos visando:

1. Localizar uma fonte de alcalóides diterpênicos em plantas brasileiras.
2. Sintetizar alcalóides diterpênicos a partir de subtratos quirais.

Posteriormente, com o apoio de um farmacólogo, testar esses compostos e tentar correlacionar estrutura com atividade farmacológica.

II. PARTE FITOQUÍMICA - VIABILIDADE DE LOCALIZAR UMA FONTE DE ALCALÓIDES DITERPÊNICOS EM PLANTAS BRASILEIRAS

Almejando descobrir uma fonte natural de alcalóides diterpênicos no Brasil, fizemos uma triagem de três plantas brasileiras Spirae s.p. e Rubus urticifolius (Rosaceae) e Escalonia s.p. (Escalloniaceae) todas pertencentes à respectiva família de plantas que já haviam fornecido alcalóides diterpênicos, em espécies de regiões altas e frias [19].

Nossa abordagem fitoquímica envolveu a sistemática clássica para isolamento de alcalóides de plantas [61]. O extrato bruto foi submetido a extração com solução de ácido clorídrico 2N. A solução aquosa após neutralização foi extraída com cloreto de formio e o solvente foi evaporado à vácuo.

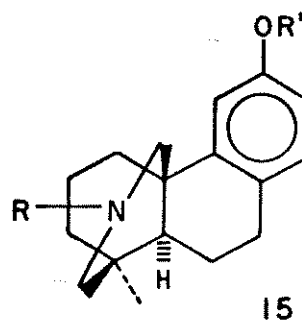
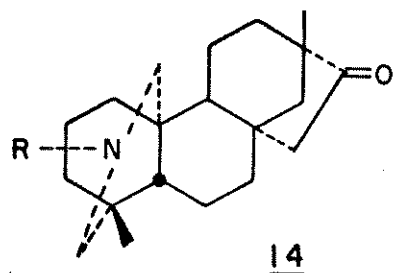
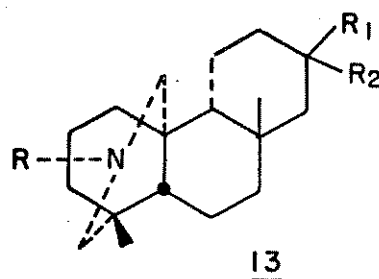
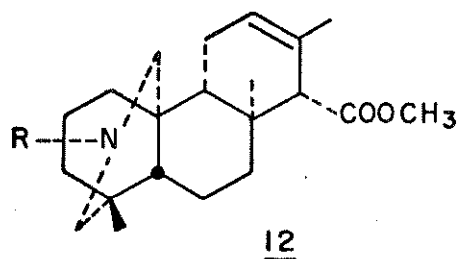
O extrato assim obtido foi aplicado em placas cromatográficas de camada delgada as quais foram reveladas com reagentes específicos para alcaloides (tal como: Dragendorff [2]). E também foi submetido ao teste de Meyer [18], o qual é mais sensível a presença de alcalóides do que o teste anterior, ambos fornecendo resultados negativos.

Como nossos estudos fitoquímicos não evidenciaram a presença de alcalóides diterpênicos ou de qualquer outro alcalóide, nós nos propusemos então passar para a segunda fase de nosso trabalho ou seja síntese de alcalóides diterpênicos a partir de substratos quirais.

III. SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE ALCALÓIDES DITERPÊNICOS

INTRODUÇÃO

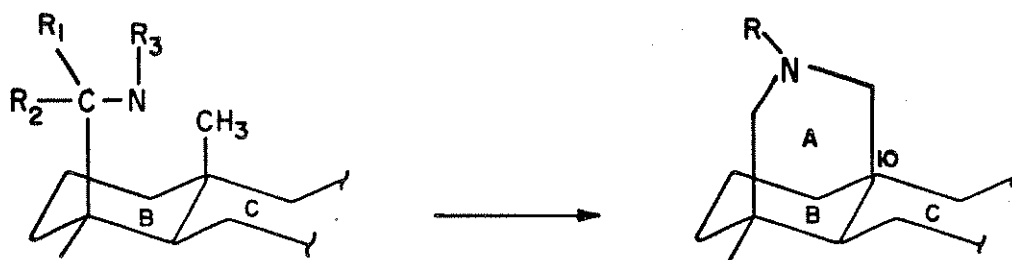
Tomando por base o receptor de analgésicos do tipo opióide idealizado por Portoghese e colaboradores (Fig. 1) [18] visualizamos a síntese de alcalóides diterpênicos a partir de substratos quirais. Estes compostos teriam no anel A o centro aniônico, enquanto que o radical R poderia ser um ponto hidrofílico ($R = -(CH_2)_n\text{-}\text{O}^-\text{H}$) ou hidrofóbico ($R = -(CH_2)_n\text{-}\text{O}$) dependendo de sua natureza e possuindo distâncias iguais (em Angstrom) aos pontos correspondentes dos compostos relacionados na Figura 1: morfina 8, alilprodina 9 e endorfina 10. As estruturas 12, 13, 14 e 15 indicadas abaixo poderiam ser tomadas como alvos de nosso trabalho de síntese.



A reação chave para a obtenção destes alcalóides seria a reação fotoquímica de derivados nitrogenados, que daria

origem ao anel A através da funcionalização de CH não ativado (no caso CH_3 em C-10).

O uso desta metodologia restringiu a escolha de substratos quirais. Sendo então apropriados somente os que pudessem ser facilmente transformados em derivados que apresentassem uma relação 1,3 diaxial entre o CH não ativado e o $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{R}_2-\text{C}-\text{N}-\text{R}_3 \end{array}$ como indicado abaixo:



Os produtos finais poderiam ser submetidos a ensaios biológicos. Caso um composto apresentasse atividade biológica desejada então poderíamos estudar as variações estruturais capazes de aumentar ou diminuir alguns dos efeitos biológicos principais para a obtenção do composto cujo espectro de ação fosse o mais desejado.

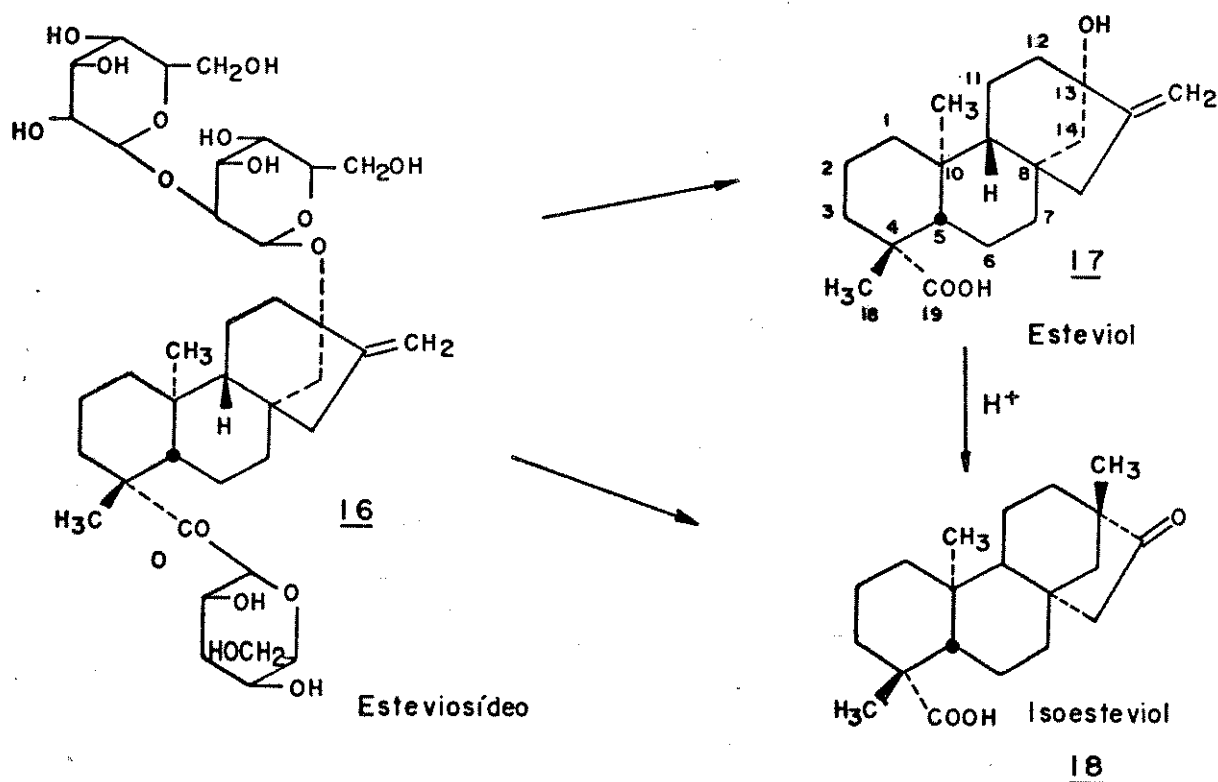
III.A. SÍNTESE UTILIZANDO O ISOESTEVIOL 18 COMO SUBSTRATO QUIRAL

Estratégia de Síntese

A estrutura do esteviosídeo 16 encontrado na natureza é uma combinação da aglicona, o esteviol e três moléculas de glicose.

O esteviosídeo é isolado da *Stevia rebaudiana* e é trezentas vezes mais doce que a sacarose. Quando puro, apresenta-se sob forma de cristais microscópicos prismáticos, sedosos e alongados.

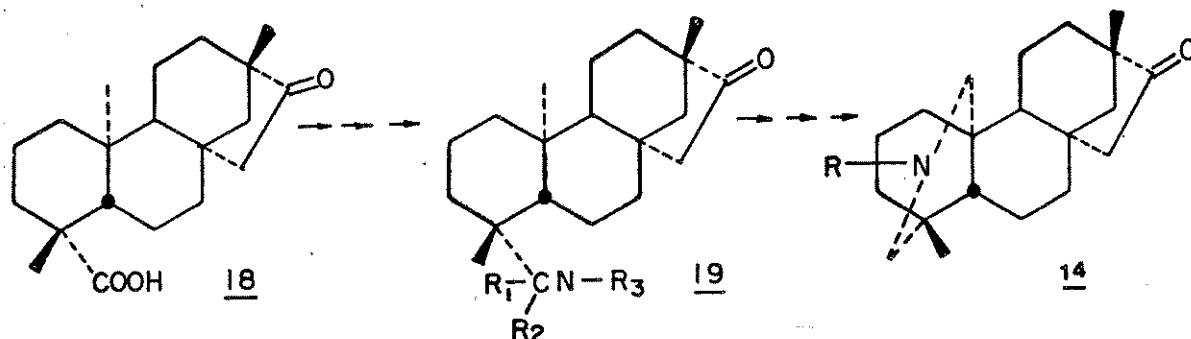
A hidrólise de 16 em meio ácido fornece a aglicona 18 a qual é um diterpeno tetracíclico denominado isoesteviol 18. O isoesteviol 18 provém de um rearranjo do esteviol 17 em meio ácido como indicado abaixo:



O esteviol 17 pode ser obtido por hidrólise enzimática do esteviosídeo 16.

O grupo carboxila na posição 19 de 18 e 17 com uma relação 1,3 diaxial com a metila do carbono-10 torna estes compostos muito atraentes para nossos objetivos. Isto porque o grupo funcional em C-19 pode facilmente ser transformado num derivado nitrogenado apropriado 19 para reações fotoquímicas levando a alcalóides diterpênicos do tipo 14 (Esquema I).

ESQUEMA I



Desenvolvimento da síntese

Após uma consulta ao Prof. Dr. Ediomar Angelucci (ITAL-Campinas-SP) [51] e a Eng. Terezinha Witkowski (IPT-S.P.--SP) os quais desenvolveram métodos de purificação do esteviosídeo vimos que o isolamento desse substrato seria bastante difícil. Passamos então, a visualizar uma forma de obter facilmente a aglicona 16. Para tanto submetemos o extrato aquoso bruto concentrado de *Stevia rebaudiana* a uma purificação grosseira precipitando os taninos, gomas e ácidos graxos na forma de sais de cálcio [52]. O filtrado foi levado a pH 2, com HCl, e aquecido a 70°C por duas horas, com o objetivo de hidrolisar o esteviosídeo 16 a isoesteviol 18. Extração da reação com o clorofórmio forneceu o isoesteviol 18 que se apresentou muito impuro.

Comparação do isoesteviol bruto com o produto de hidrólise de uma amostra autêntica esteviosídeo revelou que o isoesteviol 18 não era o produto majoritário deste extrato.

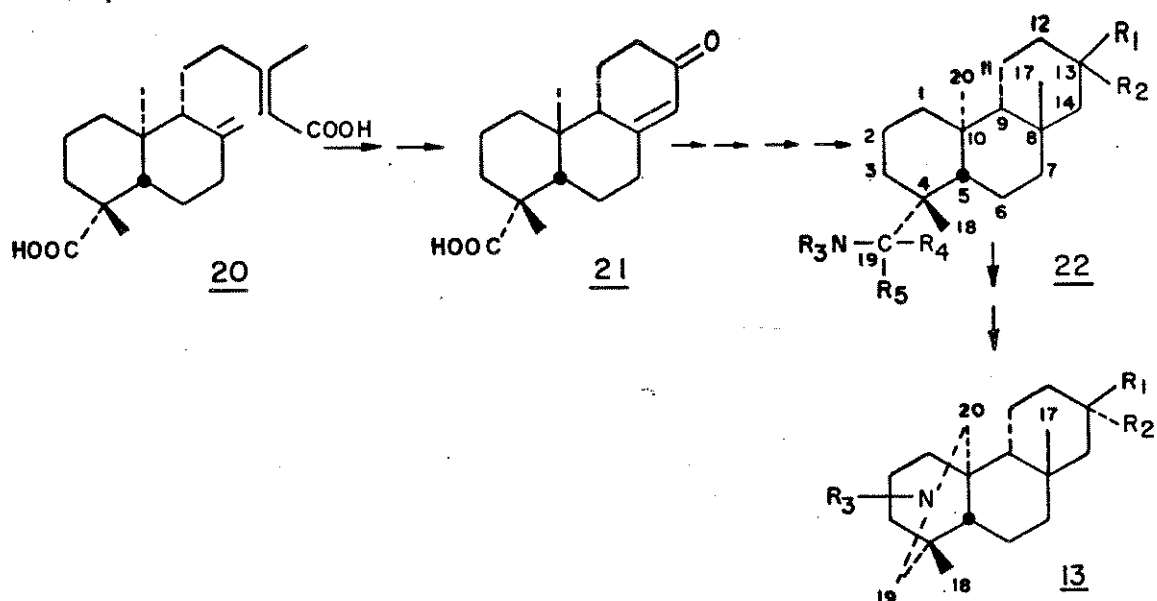
Estes resultados nos levaram à procura de um novo subtrato quiral de mais fácil acesso.

III.B. SÍNTESES UTILIZANDO O ÁCIDO *ENT*-AGÁTICO 20 COMO SUBSTRATO QUIRAL

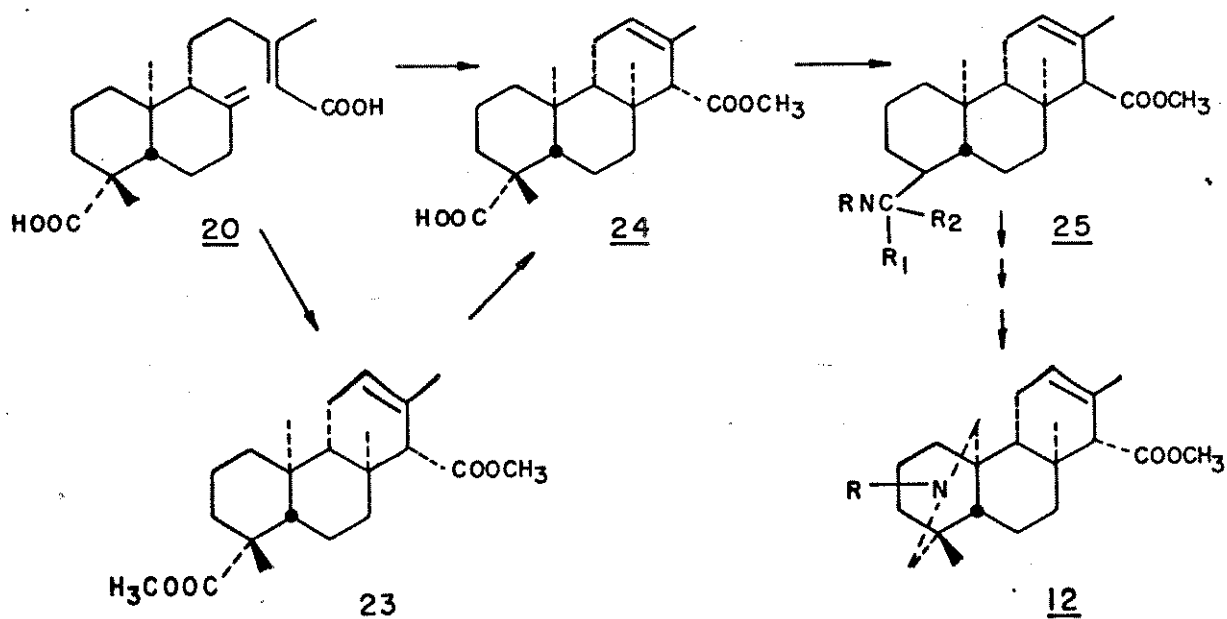
Estratégias de Sínteses

As possibilidades de sintetizarmos compostos de estruturas 12 e 13 a partir do ácido *ent*-agático 20, pareceu-nos caminhos sintéticos viáveis (Esquemas II e III), já que este apre

Esquema II

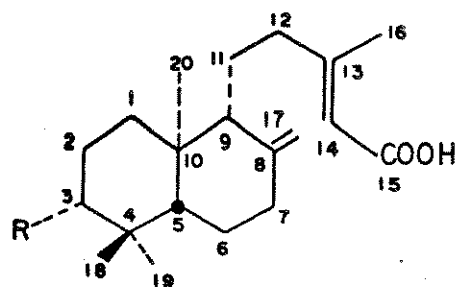


Esquema III



senta características necessárias para nossa síntese [20] e [21].

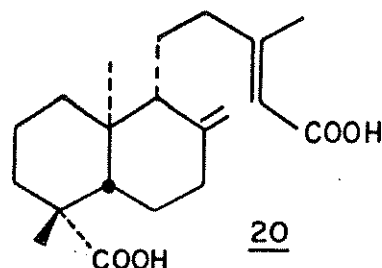
O ácido *ent*-agático 20 é facilmente obtido a partir do óleo de copaíba comercial, que é uma resina oleosa rica em ácidos resínicos. Do óleo de copaíba, são isolados também os seguintes ácidos: *ent*-3-hidroxi-labda-8,13-dien-15-óico (ácido-3-hidroxi-copálico) 26; *ent*-3-acetoxi-labda-8,13-dien-15-óico 27 e ácido copálico 28 [22, 23 e 24].



26 R=OH

27 R=OAc

28 R=H



Esta resina é extraída de cortes feitos no caule de árvores brasileiras, conhecidas vulgarmente como capaiibeiras.

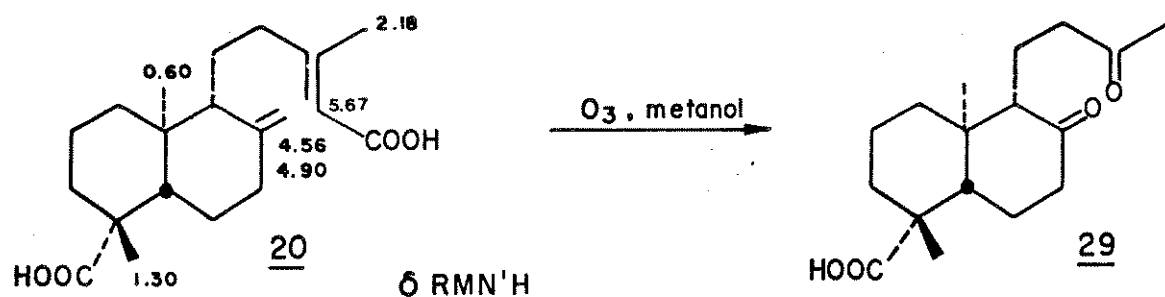
Sob este nome genérico, encontram-se diversas espécies da família *Caesalpinaceae*, entre elas: *Copaifera coriacea* M., *C. elliptica* M., *C. langsdorffii* Desf., *C. multijuga* e *C. reticulata* Ducke [25].

Desenvolvimento da síntese (Esquema II)

O ácido *ent*-agático 20 foi obtido pelo fracionamento, a diferentes gradientes de pH, do óleo de copaíba comercial. A pH 4 obteve-se a fração B que forneceu o substrato quiral 20 bruto com poucas impurezas sendo purificado por cristalização de metanol. A pH 1 obtivemos um produto bruto muito impuro A o qual foi cromatografado em coluna, fornecendo o ácido *ent*-agático puro 20.

O ácido *ent*-agático 20 foi identificado por comparação das suas constantes físicas e dados espectroscópicos com os de uma amostra autêntica. (E-1, E-2, E-3)

Seguindo o Esquema II proposto e de acordo com a literatura [28] o ácido *ent*-agático foi tratado com ozônio e metanol a baixa temperatura (-30°C) produzindo o diceto ácido 29 com rendimento de 34%.

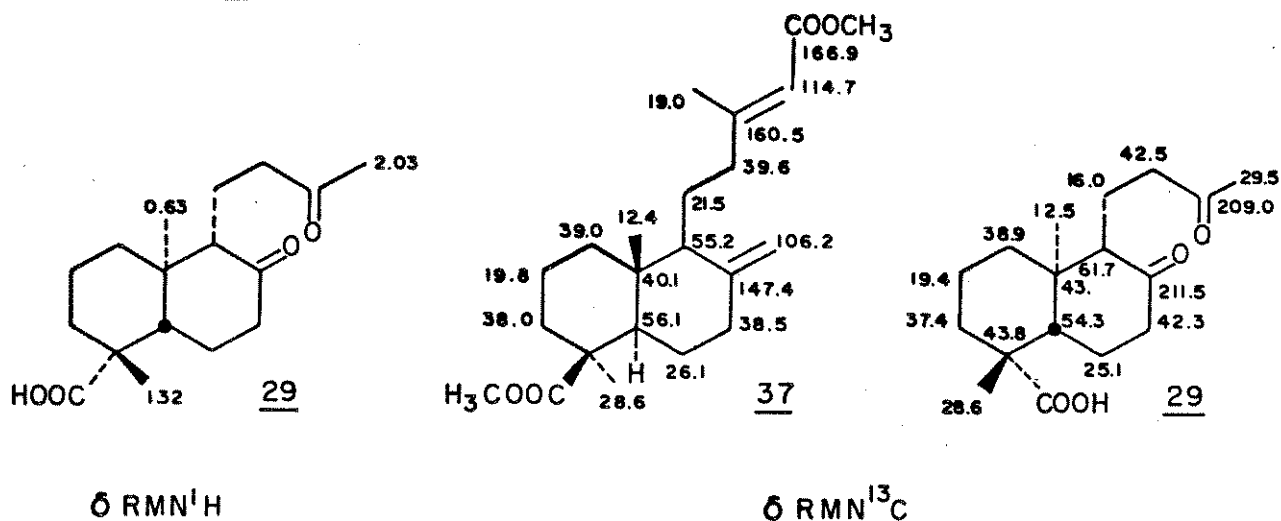


O composto 29^{*} é um produto oleoso, que apresentou rotação ótica $-14,1^{\circ}$. A análise do espectro no infra-vermelho (E-4) apresentou uma banda de absorção intensa e larga na região de $3660-3000\text{ cm}^{-1}$, característica de vibração de estiramento do grupo hidroxila de ácido e uma banda de absorção intensa e larga em 1700 cm^{-1} , característica para vibração de estiramento de grupo carbonila de cetonas saturadas [31]. O espectro de RMN-¹H (E-5), apresentou o desaparecimento dos singletos alargados em δ 4,65 e 5,00 atribuídos aos prótons geminais do carbono C-17 do composto de partida 20 e a ausência também do multiplete em δ 5,67 atribuído ao próton no C-14. A presença de três singletos em δ 0,63, 1,32 e 2,03 foi atribuída à absorção dos prótons metílicos sobre os carbonos C₄, C₁₀ e C₁₃ [32].

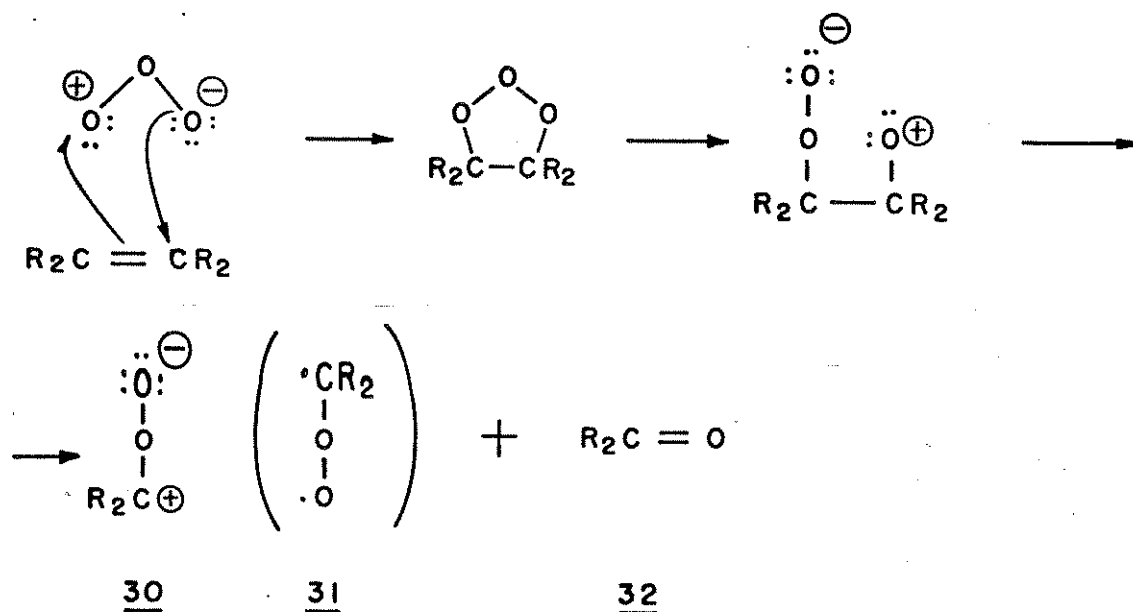
No espectro de RMN-¹³C (E-6), a atribuição foi feita levando em conta a teoria dos deslocamentos químicos e multipli

* O nome oficial deste composto é ácido 5-(3-butanona)-decaidro-1,4a-dimetil-6carbonil-1-naftaleno carboxílico(1S,1 α , 4 α , 5 α , 8 $\alpha\beta$).

cidade dos sinais no espectro parcialmente acoplado (FDFP) e utilizando 37 como modelo.

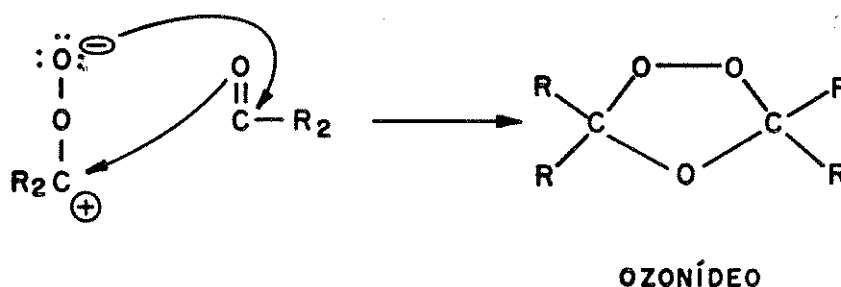


O mecanismo mais aceito para reação de ozonólise foi proposto por Criegee [35 e 36] e envolve uma adição dipolar do tipo 1,3 com formação de intermediários denominados nolozonídeo e ozonídeo. O molozonídeo que é um intermediário ciclístico, altamente instável, que sofre abertura do anel produzindo um provável intermediário dipolar que posteriormente é fragmentado num aldeído ou cetona e dois outros intermediários dipolares abertos diferentes (óxido carbonil 30 e biradical singlete 31) [37 e

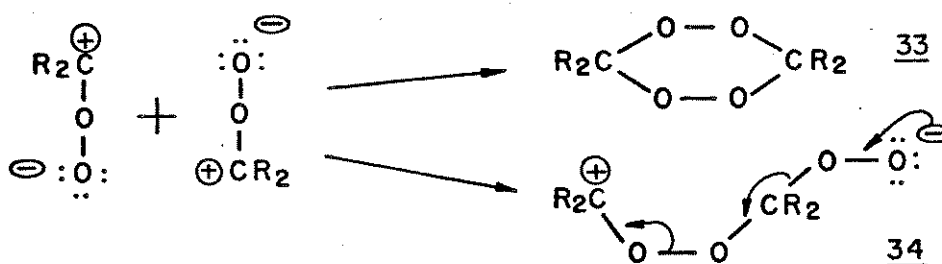


38|. Entretanto, 30 é considerado ser mais estável do que 31 em solventes próticos |36|.

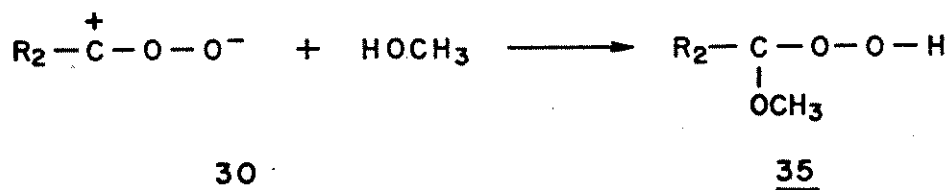
O intermediário 30 pode reagir novamente com o composto carbonílico 32 gerando o ozonídeo:



Assim como o intermediário 30 pode reagir com outra unidade igual sofrendo dimerização com a formação do bisperóxido 33 além de poder sofrer também dimerização fornecendo o intermediário dipolar 34, segundo o esquema

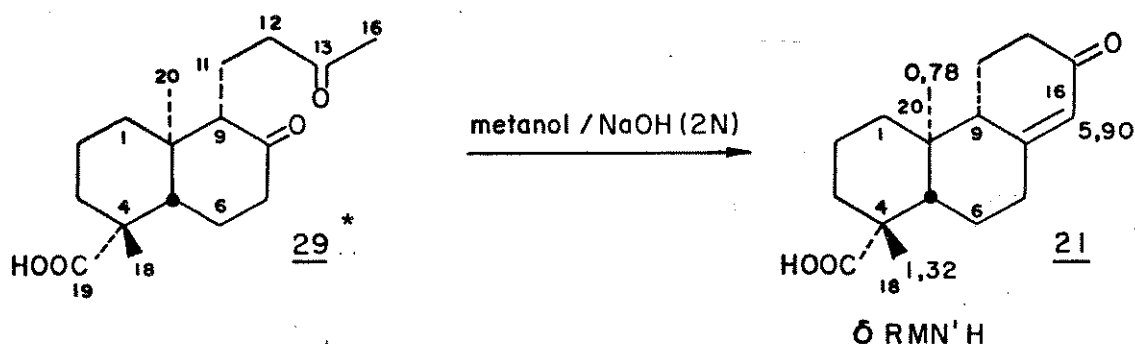


Em metanol, entretanto, o intermediário 30 reage com o álcool para formar metoxialquil hidropéroxido 35 como indica abaixo:



Por outro lado, é observado que não somente a ligação dupla carbono-carbono mas também uma das ligações simples carbono-carbono adjacente é clivada por ozonólises [36 e 39]. São as chamadas ozonólises anômalas de compostos carbonílicos α , β -insaturados, onde olefinas típicas sofrem ozonólises anômalas [36]. No nosso caso não detetamos este tipo de reação anômala.

A ciclização do diceto-ácido 29 foi feita em solvente prótico e meio básico à temperatura ambiente. O produto de ciclização depois de purificado e cristalizado com rendimento de 41%, foi identificado através de seus dados físicos e espectroscópicos, sendo designado como ácido *ent*-podocarp-8(14)-en-13-ona 21. O produto 21 cristalizou de metanol, na forma de cristais incolores que apresentaram ponto de fusão 186-189°C e rotação ótica -13,2°.



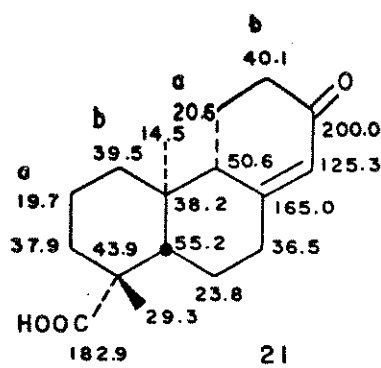
Pelo estudo do espectro de absorção na região do infra-vermelho (E-7), constatamos a presença de uma banda de absorção em 3700-3140 cm^{-1} correspondente a vibração estiramento do grupamento hidroxila, uma banda em 1710 cm^{-1} correspondente a vibração estiramento do grupo carbonílico do ácido carboxílico, e outra banda em 1675 cm^{-1} correspondente a vibração de estiramento do grupamento cetônico, insaturado cíclico.

O espectro de RMN-¹H (E-8) do composto 21, apresentou os seguintes sinais, que vem comprovar a ciclização do diceto-

* A numeração dos carbonos segue a numeração do composto de origem.

to-ácido 21. Em δ 5,90 observamos um singlete largo correspondente ao próton olefínico sobre o C-16, e a presença de dois singletes em δ 0,78 e δ 1,32, atribuídos aos prótons metílicos dos carbonos C₂₀ e C₁₈ respectivamente.

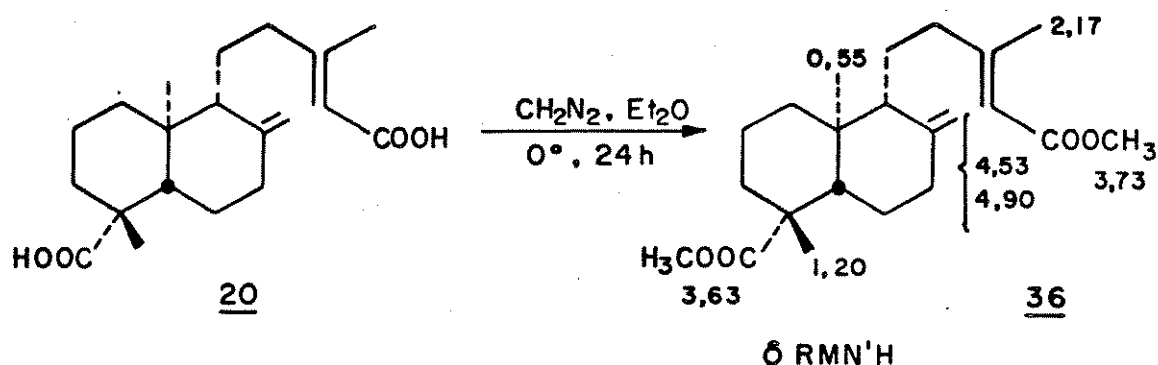
No espectro de RMN-¹³C (E-9) do composto 21, a atribuição foi feita levando em conta a teoria dos deslocamentos químicos e multiplicidade dos sinais no espectro parcialmente acoplado (FDFE).



Entretanto, como os compostos diceto-ácido 29 e o ácido *ent*-podocarp-8(14)-en-13-ona 21 foram obtidos com baixo rendimento, fato que aliado à baixa capacidade do ozonizador disponível na época levou-nos a optar pelo caminho de síntese indicado no Esquema III.

Desenvolvimento da Síntese (Esquema III)

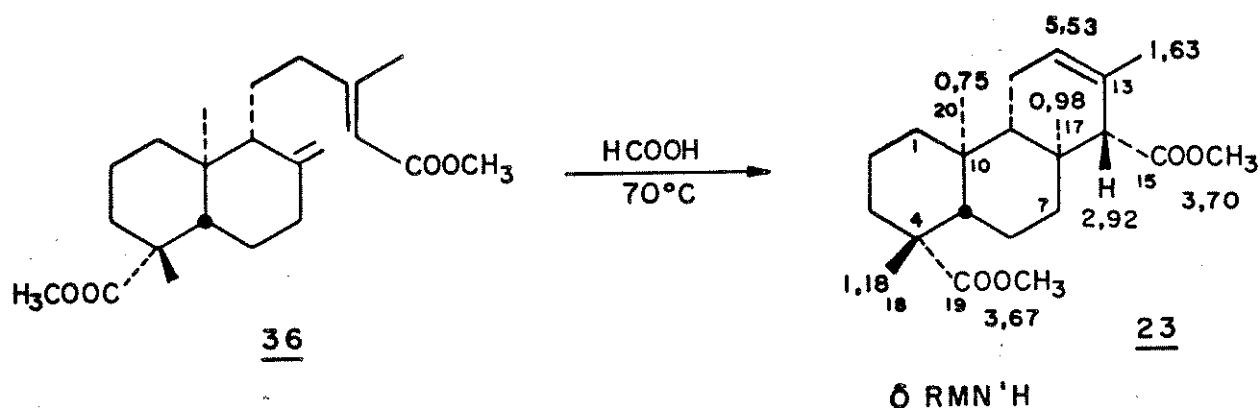
O ácido *ent*-agático 20 foi esterificado com diazometano em solução etérea fornecendo o *ent*-agatato de dimetila 36:



O espectro na região do infra-vermelho (E-10), não apresentou as absorções típicas de ácidos carboxílicos, mas permitiu visualizar uma banda um pouco larga na região de absorção de grupos carbonílicos de ésteres (1720 cm^{-1}) [31].

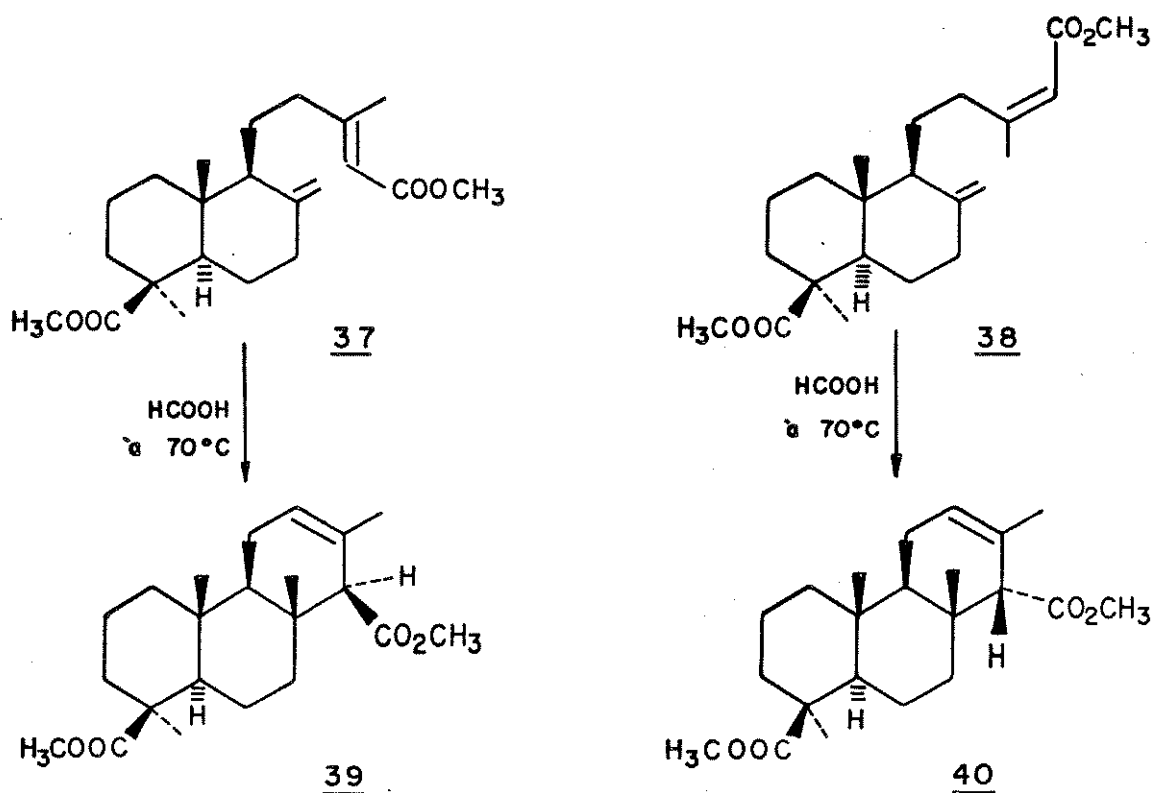
O espectro de ressonância magnética protônica (E-11), apresentou sinais em δ 3,63 (3H) e 3,73 (3H) correspondentes aos prótons metílicos dos dois grupos carbometoxílicos, os demais sinais observados no espectro não sofreram grandes alterações em relação ao composto de partida. O pequeno desdobramento do grupo metila em δ 2,17 sugere um acoplamento alílico dos prótons do grupo metílico com o próton olefínico, localizado em C-14 [33]. Estes dados coincidem com os reportados na literatura [7].

O *ent*-agatato de dimetila 36 foi ciclizado com ácido fórmico (99%) [33], dando como produto um sólido cristalino incolor, com ponto de fusão $128-129^\circ\text{C}$ e rotação ótica $-6,3^\circ$. Análise do espectro de RMN^{-1}H do *ent*-isoagatato de dimetila 23 (E-14), mostrou os seguintes sinais que são característicos de composto ciclizado:



Um multiplete com largura a meia altura da banda correspondente a 10 Hz foi observado em δ 2,92, atribuído ao próton metínico em posição pseudo-axial, adjacente ao grupo carbometoxi. O singlete em δ 1,62 foi atribuído aos prótons metílicos do grupo metila sobre o carbono C-13, que é visto em campo mais alto que o grupo correspondente do composto de partida, uma vez que a ciclização de 36 quebra a conjugação entre o grupo carbometoxi e a dupla ligação α, β , fazendo com que o grupo metila em C-13 que antes estava em posição β do grupo carbometoxi, portanto mais desprotegido passe a condição de grupo metila sobre a dupla não conjugada, portanto mais protegida. Um multiplete em δ 5,53 correspondente ao próton olefínico sobre o C-12. Além destes sinais observamos que o singlete em δ 0,75 correspondente aos prótons metílicos de C-20 sofre uma desproteção em 23 em relação a δ 0,55 em 36, ($\Delta\delta = 0,20$ ppm).

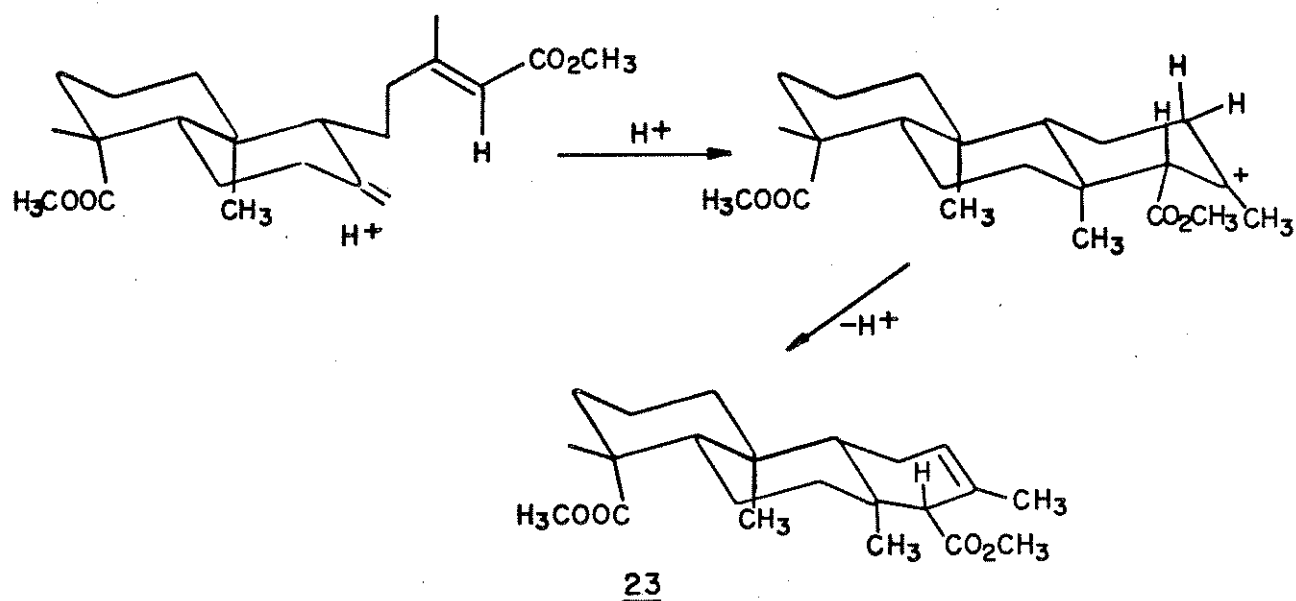
A reação de ciclização do éster 37 enantiômero de 36 usando ácido fórmico como catalizador, foi feita por Fétizon e col. [27], que constatou ser esta reação regio e estereoesletiva, obtendo um dentre os dois diastereoisômeros possíveis: o isômero *E* do *ent*-agatato de dimetila 37 forneceu 39 e o isômero *Z* do *ent*-agatato de dimetila 38 forneceu 40.



Como os isômeros óticos apresentam comportamento químico idêntico, diferindo somente na atividade ótica é de se esperar que o composto **36** enantiômero de **37** se comporte da mesma forma que **37** em relação a ciclização. Os dados físicos e espectroscópicos obtidos para o composto **23** foram comparados com os dados existentes na literatura [33] o que permitiu estabelecer a configuração relativa de **23**.

O mecanismo desta reação sugerido por Fétizon e col. [33], pode ser representado da forma a seguir.

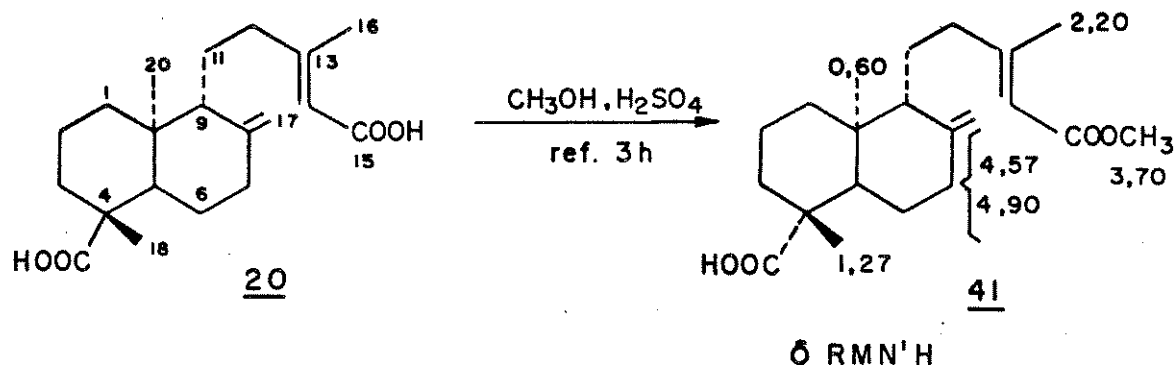
Como pelo caminho de síntese apresentado no Esquema III, visava-se obter o *ent*-isoagatato de metila **24** como intermediário, procurou-se então condições reacionais para que ocorresse a monometilação ou hidrólise do diester em C-19 de **23**.



Esterificação do ácido *ent*-agático 20 com metanol e ácido sulfúrico forneceu a metilação preferencial do grupo carboxila da cadeia lateral, o *ent*-agatato de metila 41. O qual foi identificado através das suas constantes físicas e análise de seus dados espectroscópicos: p.f. 63 - 65⁰C e rotação ótica - 64,3⁰. Análise do seu espectro na região do infra-vermelho (E-15), apresentou em 3400-2400 cm⁻¹ e em 1720 cm⁻¹ bandas de absorção correspondente às vibrações de estiramento de OH e C=O respectivamente, características para ácidos carboxílicos.

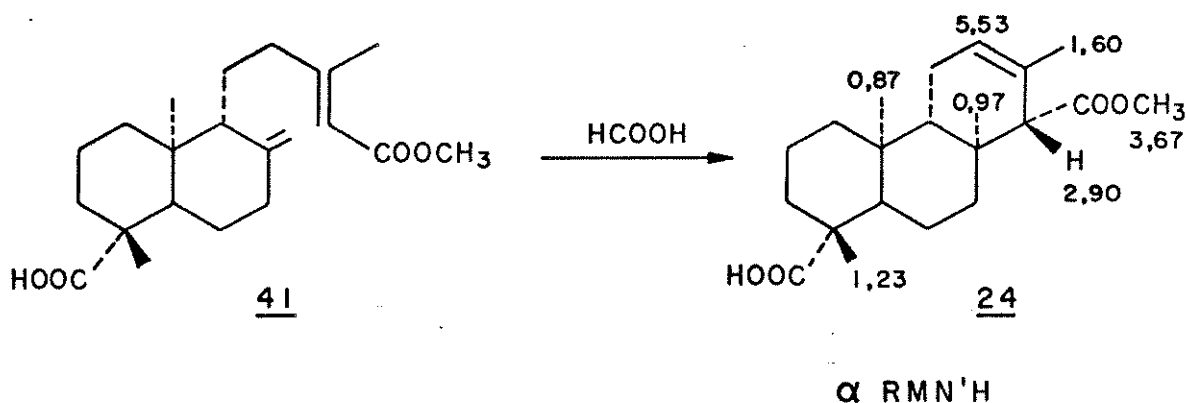
O espectro de RMN-¹H (E-16) apresentou apenas um único sinal em δ 3,70 correspondente aos prótons metílicos de apenas um grupo carbometoxi, diferindo do *ent*-agatato de dimetila 36, os demais sinais observados no espectro não sofreram grandes alterações em relação ao composto 36.

O *ent*-isoagatato de metila 24 foi ciclizado com ácido fórmico dando um produto sólido cristalino incolor com p.f. 121-123⁰C.



O espectro na região do infra-vermelho (E-17) apresentou em $3700-3100\text{ cm}^{-1}$ uma banda de absorção intensa e muito larga correspondente a vibração de estiramento do grupo hidroxila do ácido e em 1730 e 1707 cm^{-1} duas bandas de absorções, e foram atribuídas às vibrações de estiramento da carbonila do éster e ácido respectivamente.

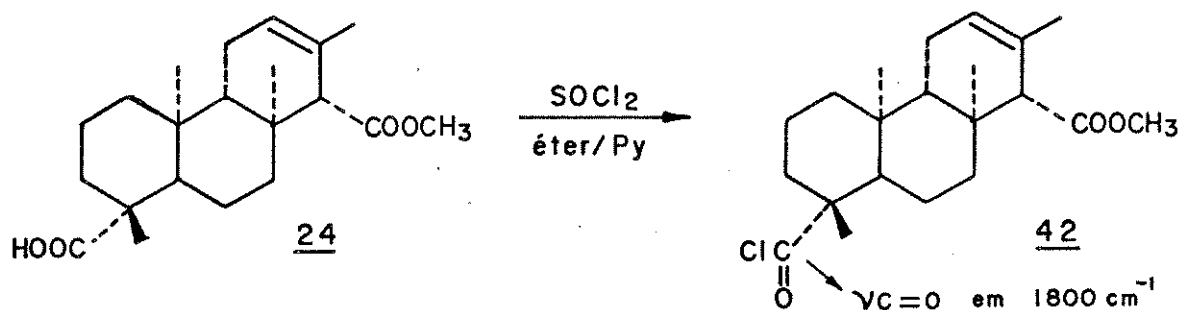
O espectro de RMN-¹H (E-18) apresentou apenas um único sinal em δ 3,67 correspondente aos prótons metílicos de apenas um grupo carbometoxi situado no C-14, diferindo do *ent*-isoagatato de dimetila 23, os demais sinais observados no espectro não sofreram grandes alterações em relação ao composto 23.



Com o objetivo de transformar 23 em 24, o *ent*-isoagatato de dimetila 23 foi tratado com 1,5 diazabicyclo [5,4,0] un

decen -5 (DBU) em *o*-xileno a uma temperatura reacional de 165° por 48 horas como descrito na lit. [34] fornecendo o *ent*-isoagatato de metila 24 (48% de rdt.) que mostrou-se idêntico, em todos os aspectos, ao composto acima citado 24.

Dando continuidade ao desenvolvimento da síntese, o isoagatato de metila 24 foi transformado no cloreto de ácido 42 [29] reagindo com cloreto de tionila em éter etílico e piridina. O produto da reação, um óleo amarelo claro (91% rendimento), muito sensível a umidade do ar, solidificou lentamente após algum tempo estocado em recipiente com vedação apropriada.



Devido a instabilidade este composto não foi isolado mas meramente caracterizado pelo seu espectro no infra-vermelho (E-19) indicando absorção típica de vibração de estiramento da carbonila de um cloreto de ácido em 1800 cm^{-1} .

De posse do cloreto de ácido 42 o qual é um intermediário apropriado para a obtenção de vários derivados nitrogenados tais como amidas, acil azidas, passamos à escolha do intermediário a ser fotolisado. Neste contexto, baseados em trabalhos de Apsimon e col. [29] optamos pela fotólise de acil azida como meio de obtermos o anel A de 12. Assim sendo, achamos necessário ampliar nossos conhecimentos sobre fotoquímica e fotólise de acil azida. As moléculas no estado fundamental, com raras exceções encontram-se no estado singlete. A conversão de seu es

tado fundamental singlete para o estado tripleto, por absorção direta de luz, representa um processo proibido, ou de baixa probabilidade.

De acordo com o diagrama de Jablonski [48], Fig.2, esta conversão é possível através de um processo que envolve cruzamento entre sistema seguido de conversão interna (pode sofrer transição com ou sem emissão de radiação).

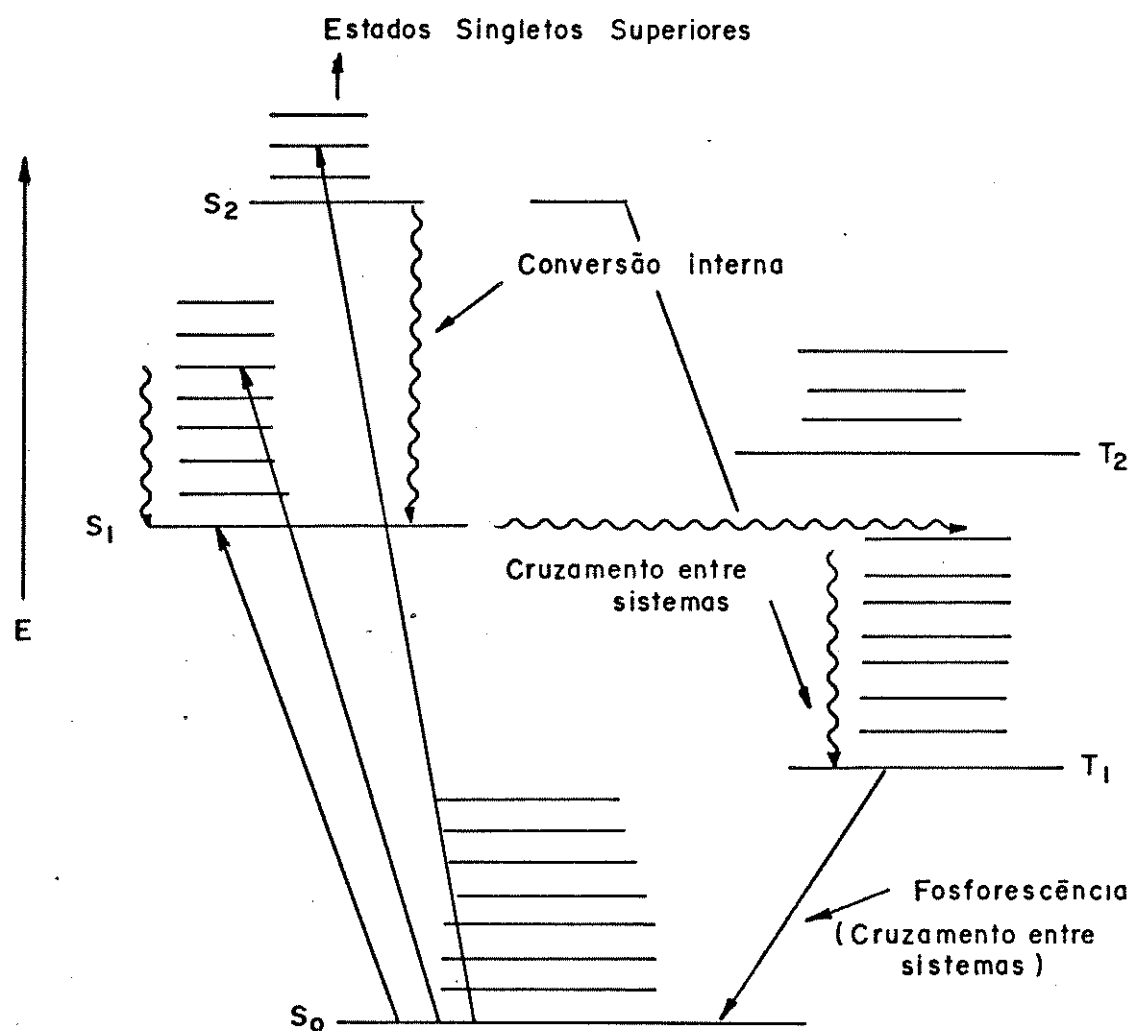


Figura 2 - Transformações de energia devido à absorção de radiação no ultra-violeta.

Comprimento de onda, A	Energia Relativa	
	Alta-Pressão de Mercúrio ^a	Média-Pressão de Mercúrio ^b
13,673	...	15.3
11,287	...	12.6
10,140	...	40.6
5770-5790	10.14	76.5
5461	0.88	93.0
4358	1.00	77.5
4045-4078	0.39	42.2
3650-3663	0.54	100.0
3341	0.03	9.3
3126-3132	0.60	49.9
3022-3028	0.06	23.9
2967	0.20	16.6
2894	0.04	6.0
2804	0.02	9.3
2753	0.03	2.7
2700	...	4.0
2652-2655	0.05	15.3
2571	...	6.0
2537	100.00	16.6 ^c
2482	0.01	8.6
2400	...	7.3
2380	...	8.6
2360	...	6.0
2320	...	8.0
2224	...	14.0

Distribuição de Energia em Lâmpadas de Alta
e Média Pressão de Mercúrio

^a Divisão de Lâmpada Hanovia, Industrias
Engelhard, Newark, N.J., lâmpada SC-2537.

^b Tipo Hanovia A, 673 A, 550w lamp.

^c Radiação Contrária.

O estado tripleto possui elétrons com spins desemparelhados, sendo portanto, di-radicalar.

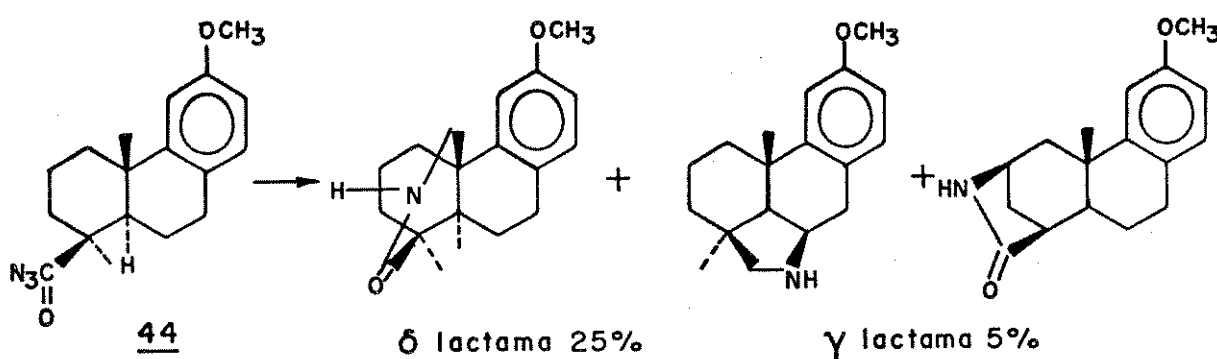
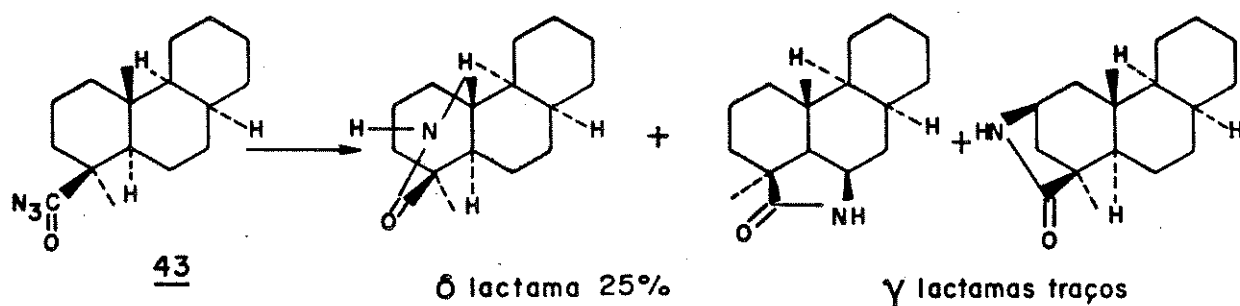
A molécula de nitrogênio ao passar do seu estado fundamental singlete para o estado eletrônico singlete excitado (S_1 e S_2) absorve radiação ultravioleta, e um dos elétrons é promovido para um orbital de energia mais alta do que o que ocupava no estado fundamental. O estado singlete excitado possui elétrons com spins emparelhados [49 e 50].

A fotoquímica das moléculas em solução é, na verdade a química dos estados excitados. Controlando-se cuidadosamente a frequência da luz utilizada em ~ 290 nm é possível excitar seletivamente os elétrons associados aos grupos específicos de átomos de acil azida, sem alterar significativamente os níveis energéticos dos demais elétrons. É esta seletividade que torna a fotoquímica um instrumento viável para se obter lactama.

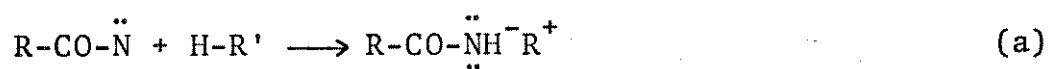
Os acil nitrenos são as espécies formadas por fotólises de acil azidas que reagindo intramolecularmente formam lactamas. A estrutura do produto de inserção intramolecular (ciclicização) depende da reatividade do local onde ocorrerá a inserção e de fatores estéricos.

As ligações C-H terciárias são mais reativas do que as secundárias, e as ligações C-H primárias são as menos reativas. Por outro lado, em sistemas rígidos temos que levar em conta um outro fator que é a distância entre a ligação CH e o acil nitreno, o que leva as vezes à formação preferencial de lactamas proveniente da reação do C-H primário, mesmo na presença de C-H secundários.

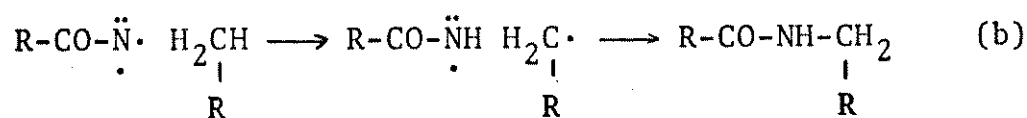
Como ilustração podemos citar a fotólise das acil azidas 43 e 44 a seguir.



A formação de lactama em solventes apolares por fotólise de acil azida poderia envolver o acil nitreno no estado tripleto como apresentado em (a), onde a primeira etapa da reação envolveria a abstração do nitrogênio:



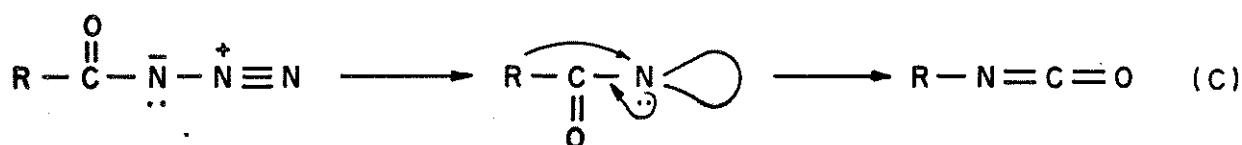
A partícula carregada no solvente não polar formaria um par iônico o qual levaria a não carregada RCONHR' . A formação da lactama poderia também envolver um nitrogênio tripleto como mostra em (b):



A lactama poderia igualmente ser obtida pelo caminho (a) ou por inserção de nitreno na ligação C-H como em (b).

Entretanto parece que a inserção de carbonil nitreno, a velocidades detectáveis, só ocorre no estado singlete [54].

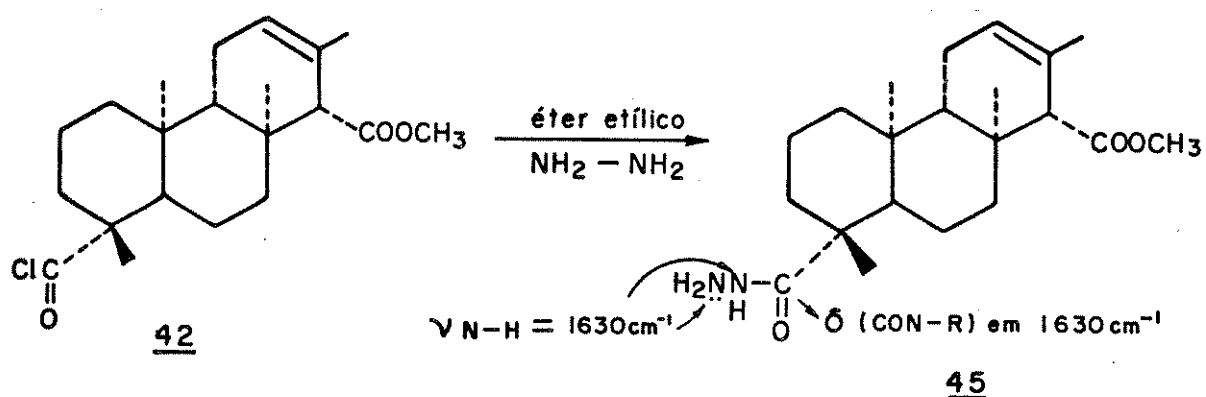
Uma reação lateral que ocorre nestas reações (c) é o processo concertado, na qual a perda de nitrogênio e formação do produto (isocionato) são simultâneos denominado de rearranjo de Curtius [47]:



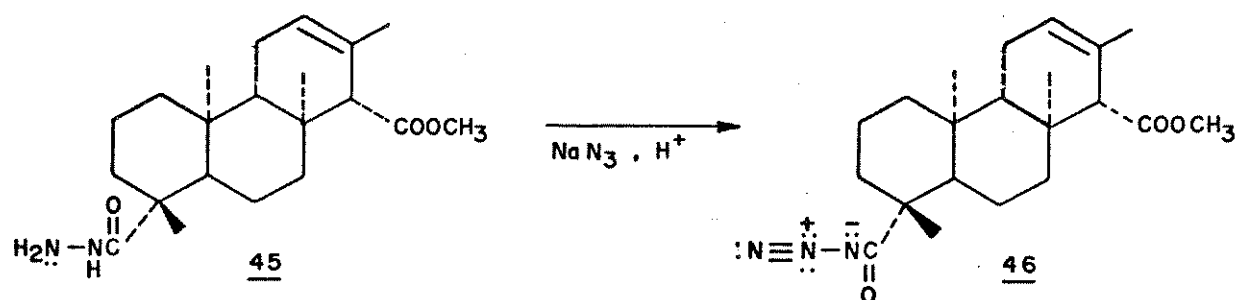
O resultado da fotólise da acil azida derivada de 35 não poderia ser a priori determinado, no que se refere à formação preferencial de δ ou γ lactama, uma vez que pequenas alterações estruturais levam a resultados totalmente diferentes.

Com o objetivo de obter a acil azida derivada de 42 foi feito a adição de hidrato de hidrazina dissolvida em éter etílico ao cloreto de ácido 42 a 0°C, como descrito na literatura [29], fornecendo, após recristalização, um sólido cristalino incolor de p.f. de 157-161°C e rotação ótica de -45,8°. A análise do seu espectro na região do infra-vermelho (E-20), apresentou em 3320 cm⁻¹ uma banda de absorção média e fina, correspondente a vibração de estiramento do grupo N-H da hidrazida 45 e em 1630 cm⁻¹ foi observada também uma banda de absorção que foi atribuída à deformação do grupo CON-R.

A hidrazida 45 adquiriu coloração amarelo-alaranjado após algum tempo de exposição à luz e a temperatura ambiente.



A acil azida 46 foi obtida a partir da hidrazida 45 |29| e uma solução saturada de nitrito de sódio em ácido acético.

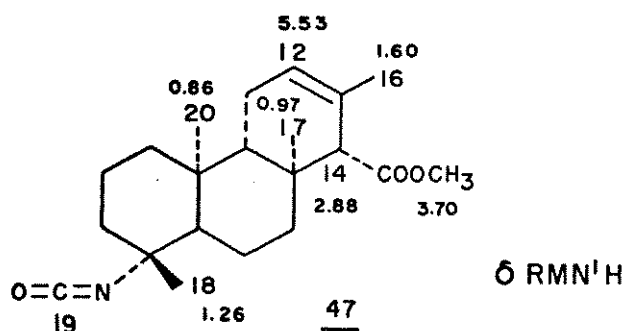


As acil azidas em geral são óleos ligeiramente amarelados e muito sensíveis a temperatura, fornecendo o isocianato (c). A acil azida 46 sofre decomposição térmica parcial "in situ" por rearranjo de Curtius não sendo possível evitá-lo por completo quando o meio reacional está sendo tratado. Por esse motivo, não foi possível fazer a purificação deste composto 46. Entretanto, o espectro no infra-vermelho (E-21) mostra uma banda em 2140 cm^{-1} correspondente à vibração de estiramento assimétrica de $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ do grupo acil azida e outra banda em 2260 cm^{-1} correspondente a vibração do estiramento assimétrico

do grupo isocianato.

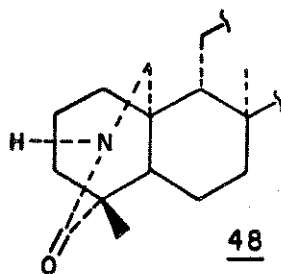
Conforme descrito na literatura [29] uma solução de hexano da acil azida 46 foi irradiada usando uma lâmpada ultravioleta HPK 125 W numa cela fotolítica de quartzo. Onde a cela fotolítica possuía uma camisa de refrigeração contendo água gelada a qual se encontrava entre a fonte de luz e a cela para manter a reação gelada. A reação foi mantida sob atmosfera de nitrogênio. O progresso da reação foi monitorado através de espectros no infra-vermelho, constatando-se após seis horas o total desaparecimento da banda em 2140 cm^{-1} correspondente a vibração estiramento assimétrica do grupo azida e formação da banda em 2260 cm^{-1} correspondente a vibração estiramento do grupo isocianato.

Após purificação e recristalização isolou-se o isocianato 47 na forma de cristais incolores com p.f. de $60-64^{\circ}\text{C}$. O espectro de RMN^{-1}H (E-23), apresentou sinais em δ 0,86 (3H), 0,97 (3H) e 1,26 (3H) atribuídos aos prótons metílicos sobre o C-10, C-8 e C-4, estes e os demais observados no espectro não sofreram grandes alterações em relação ao *ent*-isoagatato de metila 24.



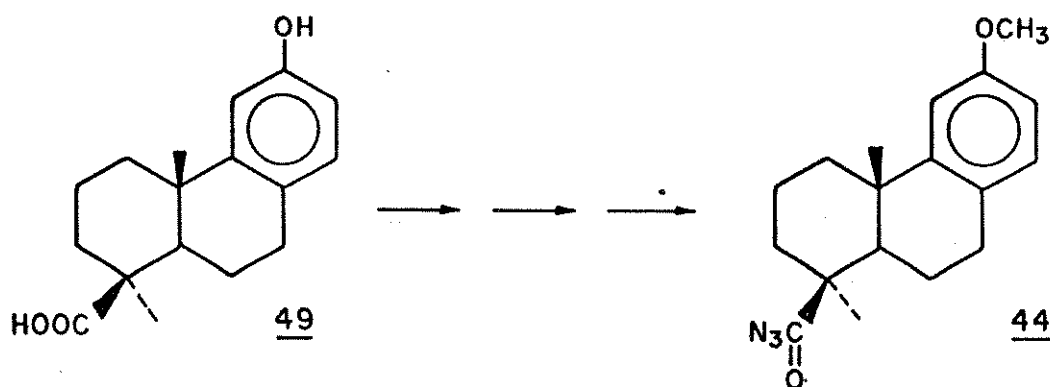
A reação de fotólise da acil azida 46 não nos forneceu a lactama 48 e esse insucesso poderia ser atribuído a problemas técnicos ao fato do composto 46 possuir um cromófo

ro ($C=C-CH-COOCH_3$) que absorve na região do ultravioleta próximo ao do grupo acil azida fornecendo produtos secundários inesperados. Uma solução a este problema seria fazer a reação de hidrogenação da dupla endocíclica no C-12 e C-13 e/ou redução do grupo carbometoxi para álcool.



Diante do exposto, o passo seguinte seria obter as variáveis ótimas (estrutura x fotólise) que nos levasse ao composto 48.

Entretanto ao invés de trabalharmos com duas variáveis simultaneamente o que poderia levar algum tempo para descobrir as condições ideais de trabalho, optamos por repetir uma reação da literatura (utilizando 44, obtido de 49, como substrato [29] e testarmos a fotólise.



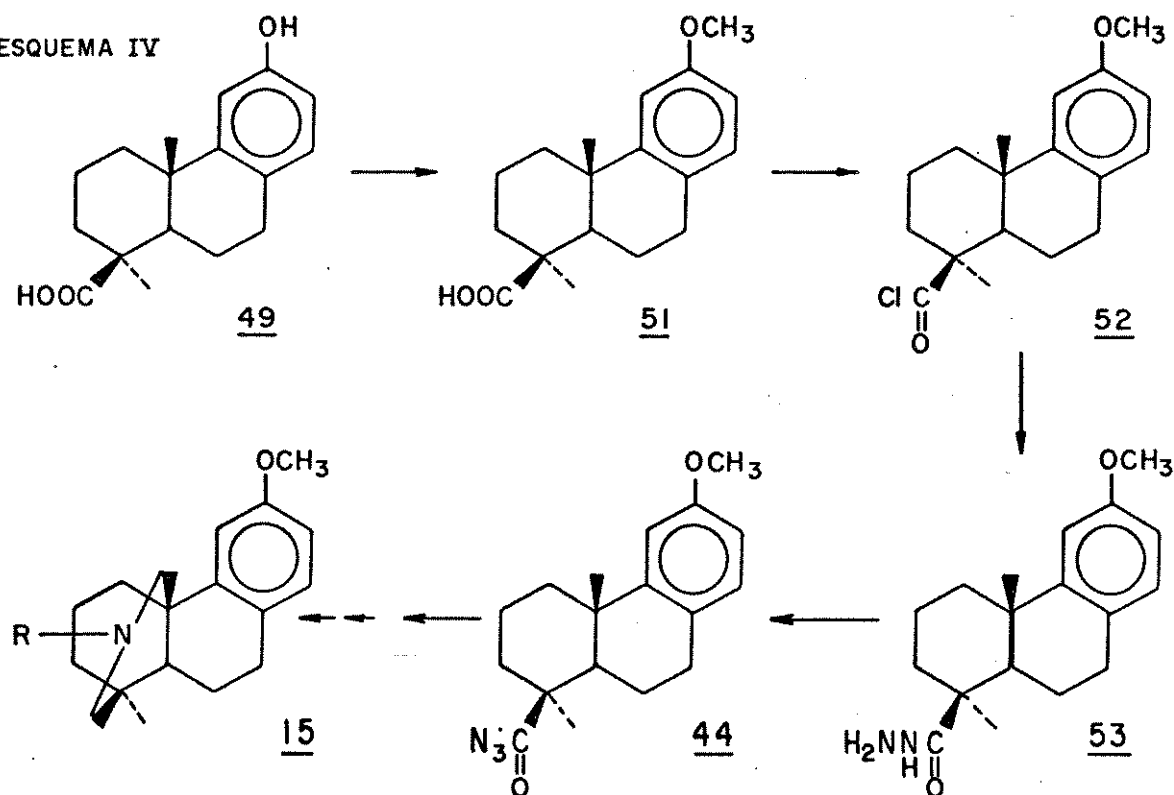
III.C. SÍNTESES UTILIZANDO O ÁCIDO PODOCÁRPICO 49 COMO SUBSTRATO QUIRAL

Estratégia de Síntese

O ácido podocárpico 49 é o correspondente majoritário da fração ácida da resina do *Podocarpus cupressina* originário de Java. Este composto pode ser adquirido comercialmente na Koch Light Laboratories Ltd. Este último fato certamente facilitou nosso objetivo proposto anteriormente de obter 44 a partir de 49.

Nesse caso a síntese foi muito simplificada uma vez que seguimos a literatura [29] seguindo o Esquema IV.

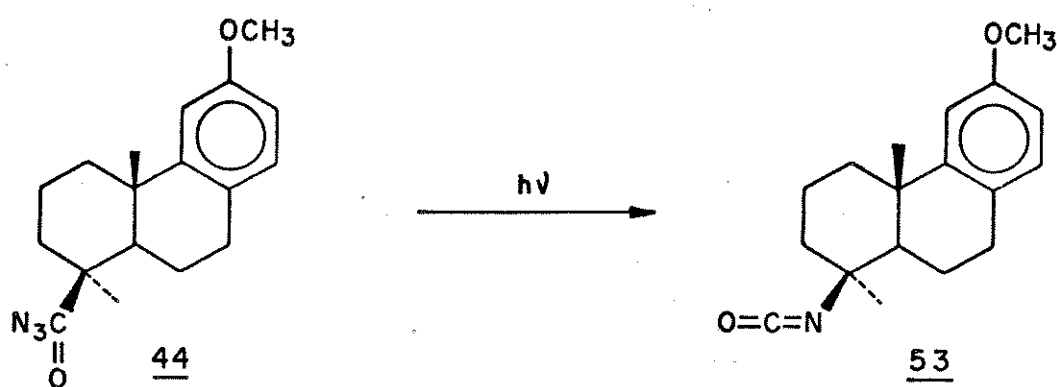
ESQUEMA IV



Desenvolvimento da Síntese

Como o caminho é uma repetição da literatura [29] e a identificação dos compostos 49, 51, 52, 53, e 44 foi feita por comparação de dados com os da literatura achamos desnecessário discutí-los.

Da reação de fotólise de 44 isolamos como único produto o isocianato 53:



Muito embora todos os cuidados foram tomados no que se refere à temperatura, atmosfera inerte, lâmpada Hanovia para irradiar a solução e aparelho de quartzo.

Passamos então a avaliar quais seriam as possíveis falhas técnicas na nossa fotólise e nesse interim tomamos conhecimento de que este método não era muito repetitivo* e paralelamente vimos na literatura [53] um método recente para inserção de nitrogênio.

O método descrito por Ernesto Suarez e col. [53] que envolve a fotólise de fosforamidatos o qual segundo a literatu-

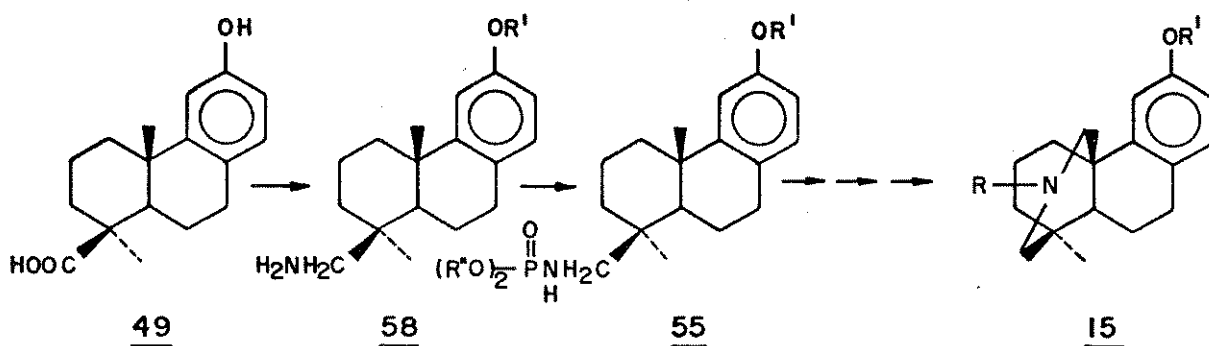
* Comunicação pessoal do Prof. Dr. D. Barton.

ra fornece produtos com rendimento de ~100% enquanto que a fotólise dos outros derivados de nitrogênio (incluindo as acil azidas), fornece rendimento baixo, mesmo sob condições operacionais ótimas.

Assim pensamos em obter fosforamidatos do tipo 55 derivados de diterpenos para realizarmos a inserção de nitrogênio e achamos conveniente utilizarmos o ácido podocárpico 49 como substrato quiral uma vez que o mesmo pode ser adquirido comercialmente.

A estratégia visualizada para este fim encontra-se no Esquema V de síntese.

ESQUEMA V



Desenvolvimento da Síntese

A utilização do ácido podocárpico 49 como composto de partida poderia nos conduzir, pela estratégia mostrada no Esquema V, a derivados do tipo 15.

O composto 58 poderia ser obtido através de redução de amidas, hidroxilaminas e outros derivados nitrogenados. Optamos inicialmente pela redução da amida.

Assim, quando primeiramente o ácido podocárpico 49 foi esterificado em uma solução de metanol, sulfato de metila e hidróxido de sódio 4N, obteve-se dois produtos majoritários o 12-*O*-metil podocarpato de metila 56 e o ácido 12-*O*-metil podocárpico 51.

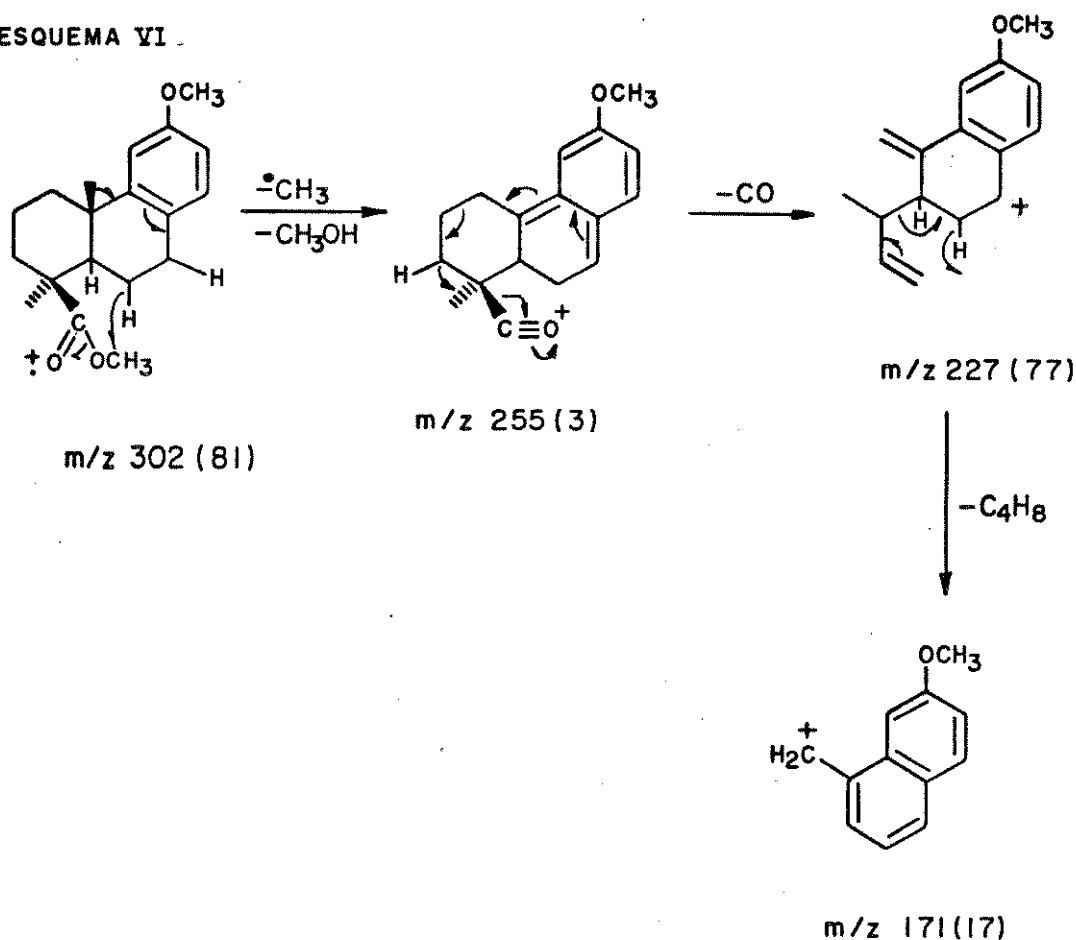
O 12-*O*-metil podocarpato de metila 56 foi identificado através de análise de seus dados espectroscópicos. Análise do seu espectro na região do infra-vermelho (E-28), apresentou em 1712 e em 1165 cm^{-1} bandas de absorção correspondentes à vibração de estiramento de -CO-O- e C-O-C características de ésteres e éteres respectivamente.

O espectro de RMN- ^1H (E-29) apresentou sinais em δ 3,58 (3H) e 3,69 (3H) correspondentes aos prótons metílicos do grupo carbometoxílico e etílico sobre os carbonos C_4 e C_{12} respectivamente, os demais sinais observados no espectro não sofreram grandes alterações em relação ao composto de partida.

A esterificação total foi ainda corroborada pela análise do espectro de massa (E-30), o qual apresentou íon molecular em m/z 302, e outros picos em m/z 287 (11), 255 (3), 243 (5), 227 (77), 173 (13), 171 (17), 161 (17), 147 (17) e 45 (100). Muito embora a fragmentação destes compostos já tivesse sido estudada achamos importante estudá-la pois seu conhecimento foi útil na interpretação de dados de massa de derivados inéditos deste sistema. O pico em m/z 255 ocorre com intensidade relativa muito baixa devido o éster estar na posição axial e subsequente formação das espécies M^+-47 ($\text{CH}_3 + \text{CH}_3\text{OH}$) envolvendo a perda de um hidrogênio originado do anel B e do C(1). O pico em m/z 227 ocorre com intensidade relativa alta e sofre subsequente perda do monóxido de carbono para formação do íon M^+-75 , o qual elimina C_4H_2 , procedente de C(2) e C(4) e um hidrogênio do anel B,

para dar origem a espécie M^+ 131 | 60|. A fragmentação do composto encontra-se no Esquema VI abaixo:

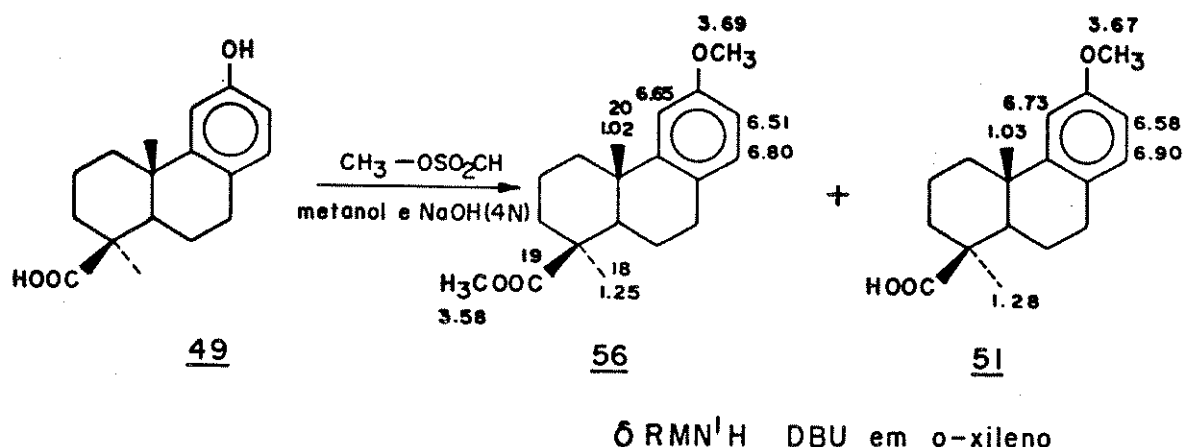
ESQUEMA VI



E o ácido 12-*O*-metil podocárpico 51 apresentou em seu espectro na região do infra-vermelho (E-31) em $3610\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ uma banda de absorção intensa e muito larga correspondente a vibração de estiramento do grupo hidroxila do ácido e em 1695 cm^{-1} uma banda de absorção a qual foi atribuída a vibração de estiramento da carbonila do ácido.

O espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-32) apresentou um único sinal em δ 3,67 correspondente aos prótons metoxílicos no C-12, diferecendo do 12-*O*-metil podocarpato de metila 56, os demais sinais observados no espectro não sofreram grandes alterações em rela-

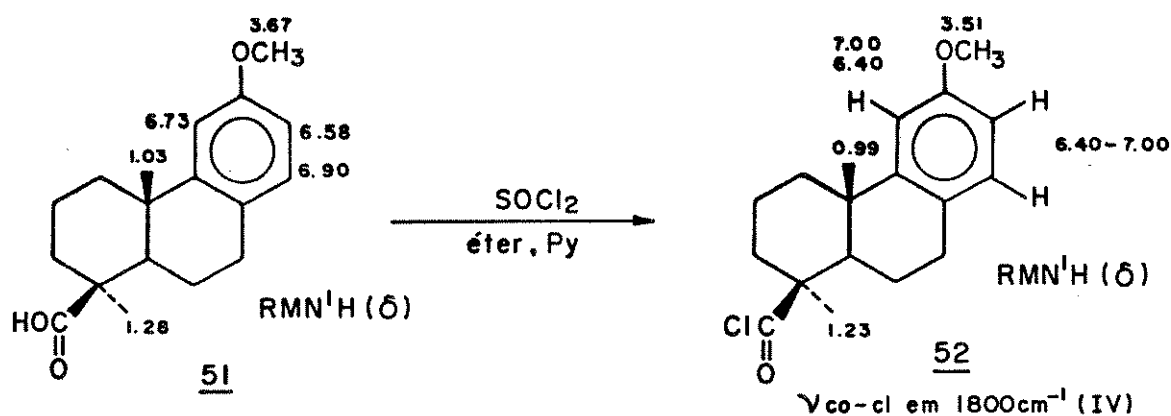
ção ao composto 56.



Com o objetivo de transformar 56 em 51, o 12-*o*-metil podocarpato de metila 56 foi tratado com 1,5 diazabicyclo[5,4,0]undecene-5 (DBU) em *o*-xileno à temperatura reacional de 165^o por 48 horas como descrito na literatura [34] fornecendo o ácido 12-*o*-metil podocárpico 51 (95% de rdt) o qual se apresentou idêntico, em todos os aspectos, ao composto acima citado 51.

Dando continuidade ao desenvolvimento da síntese, o ácido 12-*o*-metil-podocárpico 51 foi tratado com cloreto de tionila em éter etílico e piridina [29]. O produto bruto da reação, um óleo amarelo (88% de rdt) foi identificado através de análise de seus dados espectroscópicos: Análise do seu espectro na região do infravermelho (E-33), apresentou em 1800 cm⁻¹ banda de absorção correspondente a vibração de estiramento de -CO-Cl característica do grupo carbonila de um cloreto de ácido; a ausência de absorção em 3610-3100 cm⁻¹, atribuída à vibração de estiramento de OH, indicou que a reação ocorrera completamente.

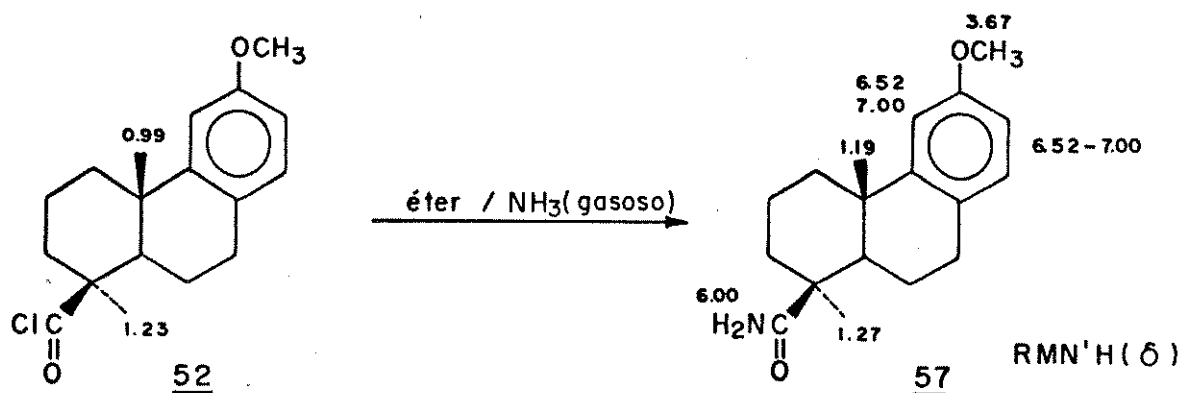
Os sinais observados no espectro de RMN-¹H (E-34) não sofreram grandes alterações em relação ao composto de partida 51.



O cloreto de 12-O-metil podocarpoila 52 em éter etílico anidro inicialmente foi tratado com amônia gasosa a temperatura ambiente, produzindo o 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19 amida 57 com rendimento de 87,6%.

O composto 57 é um sólido cristalino, incolor, que apresentou ponto de fusão de 149-150°C. A análise do espectro na região do infravermelho (E-40) do composto 57, em 3400 e 3200 cm^{-1} nos revelou duas bandas de absorções correspondente a vibração de estiramento assimétrico e simétrico de N-H, acoplado, característico de amidas primárias em ligação hidrogênio e uma banda de absorção em 1600 cm^{-1} , correspondente a vibração de estiramento da carbonila característica de amida.

No espectro de RMN^{-1}H (E-41) em CDCl_3 a amida 57 apresentou um sinal em δ 6,00 observamos um singlete alargado, que



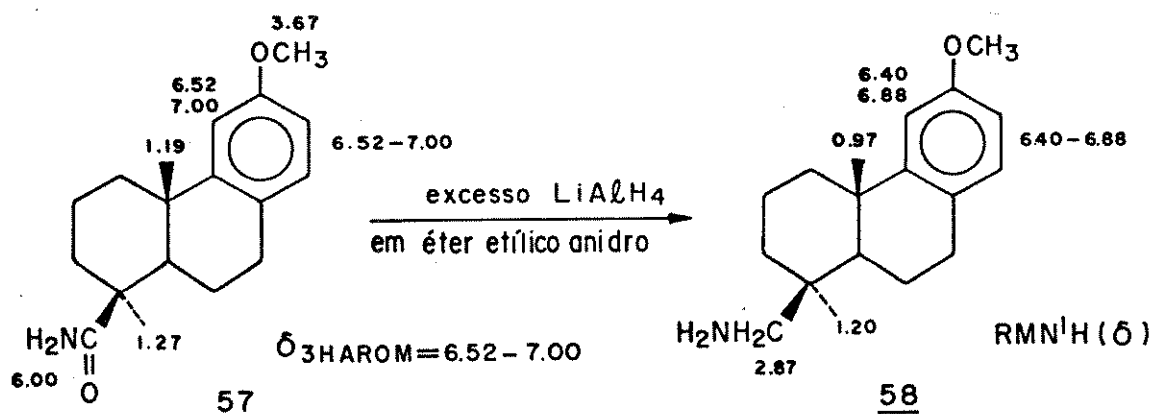
desaparecia com adição de D_2O à solução, o qual foi atribuído aos dois prótons amídicos. Os demais sinais não sofreram grandes alterações em relação ao composto de partida 52.

A redução da amida 57 forneceu a amina primária 58, usando-se hidreto de alumínio lítio em éter etílico anidro, que depois de purificado apresentou rendimento de 9,5% apenas.

A 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amida 57 foi submetida a reações de reduções alternativas com complexo bora no sulfeto de dimetila $((CH_3)_2SBH_3)$ [55], $NaBH_4$ em ácido metano sulfônico em sulfóxido de dimetila [56], não fornecendo resultados satisfatórios, no que concernia ao rendimento.

Pela análise do espectro do composto 58 na região na região do infra-vermelho (E-53), constatamos a redução de composto 58, através do desaparecimento da banda de absorção do grupo carbonila da amida em 1600cm^{-1} e mostrou as duas bandas de absorções correspondentes a vibrações de estiramento assimétrica de N-H em 3400 e 3300cm^{-1} características de amina primárias livres. No espectro de RMN^1H (E-54) do composto 61, notamos o aparecimento de um singlete em δ 2,87 correspondente aos prótons metilênicos do carbono C_{19} que vem constatar a redução do 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amida 57.

Os demais sinais não sofreram grandes modificações.



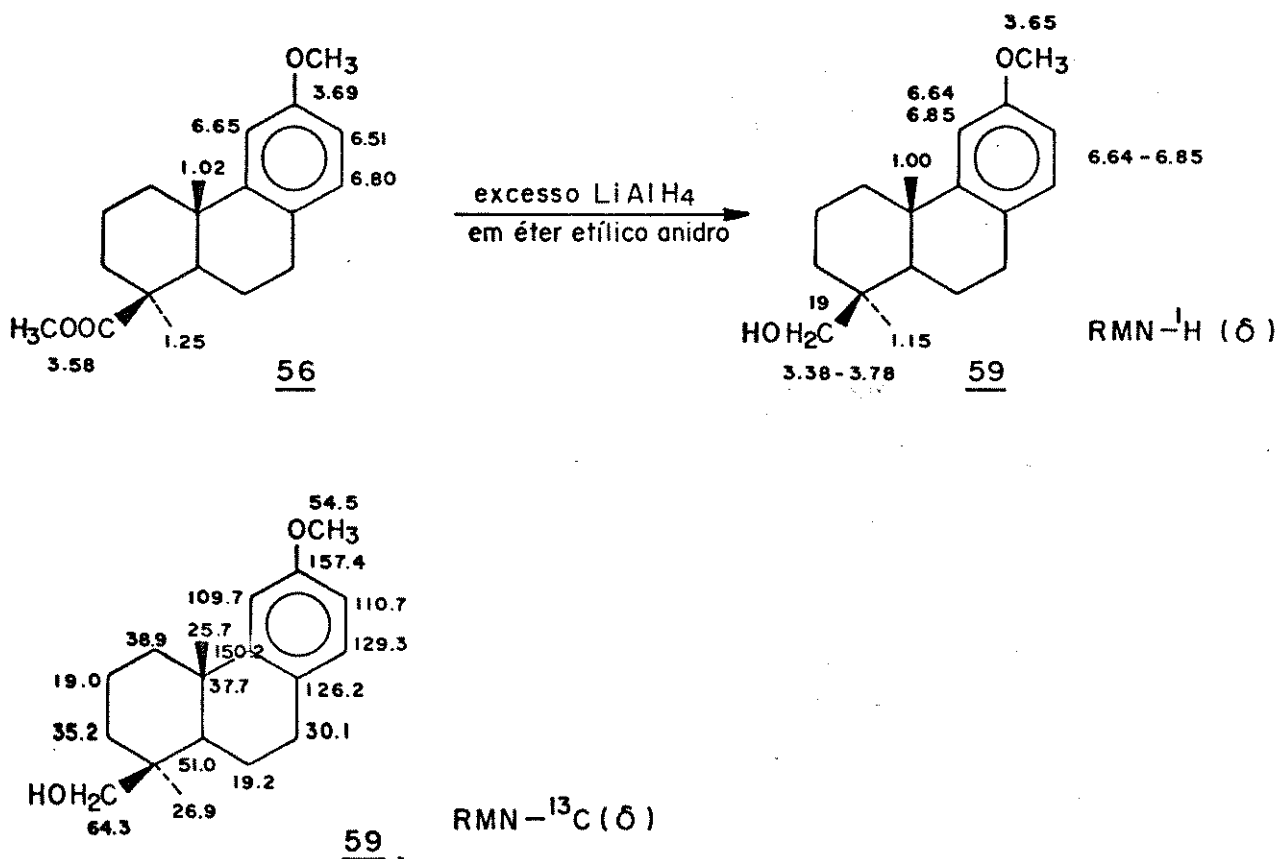
Devido ao fato das várias tentativas de redução da amida 57 para amina 58 forneceram rendimentos menores que 10%,

ficou clara a necessidade de buscarmos procedimentos sintéticos alternativos.

Optamos então pela obtenção da amina 58 a partir da redução de uma oxima.

Desta forma foi reduzido 56 com hidreto de alumínio LiAlH_4 em éter etílico anidro [40] produzindo o 12-O-metil podocarpol 59. Este álcool após purificação, forneceu cristais incolores na forma de agulhas, que apresentou ponto de fusão $89-91^\circ\text{C}$. O espectro de absorção (E-43) de 12-O-metil podocarpol 59 na região do infravermelho apresentou uma banda de absorção larga em 3400 cm^{-1} correspondente a vibração de estiramento de hidroxila.

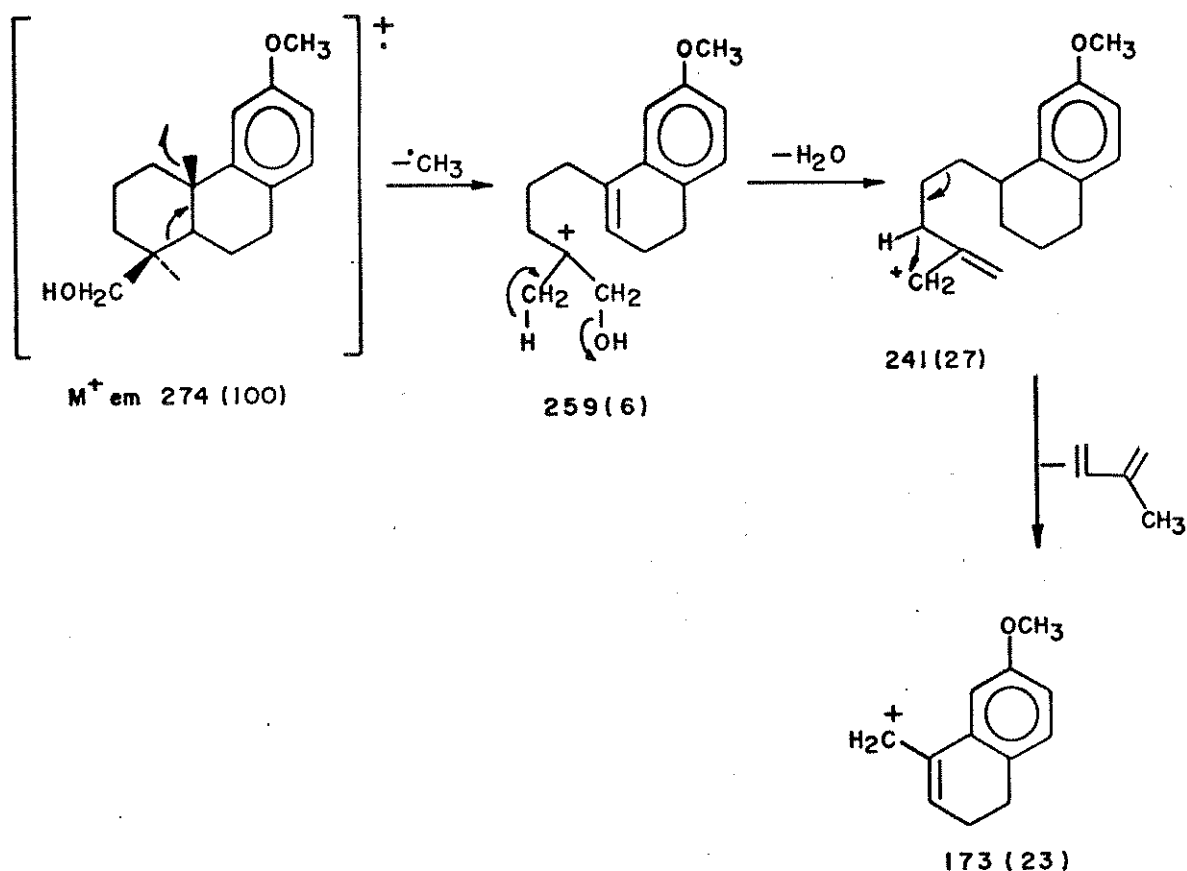
No espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-44) do composto 59, observamos o surgimento de dois dubletos em $\delta 3,38$ (parcialmente coberto pelo OCH_3) e $\delta 3,78$ ($J = 10\text{Hz}$) correspondente aos dois prótons metilênicos do carbono -19)



C-19, o qual vem evidenciar a redução do grupo carbometoxi. A estrutura 59 foi confirmada pela comparação dos dados espectrais de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C com os da literatura [57] e [58] respectivamente.

Apresentou no espectro de massa (E-45), os fragmentos abaixo (Esquema VII).

ESQUEMA VII

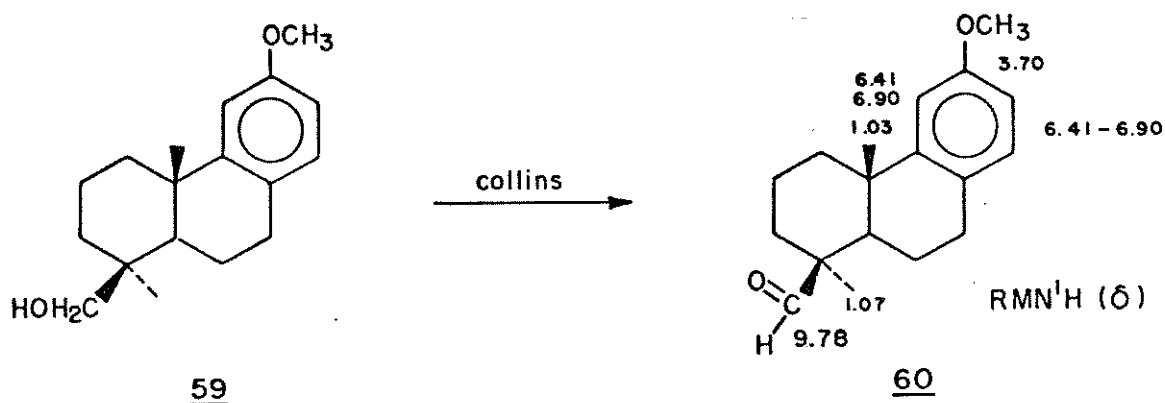


Transformamos a seguir o álcool primário num grupo aldeídico, submetendo 59 a uma oxidação com reagente de Jones, nas mesmas condições descritas da literatura [41] para obter o 12-*o*-metil podocarpol 60. Para um período de oxidação curto (15 minutos), foi observado em CCD uma mancha principal correspondente ao composto 60, que foi separado por cromatografia em coluna

de sílica gel fornecendo o 12-*O*-metil podocarpal 60 (93,2% de rdt) na forma de um sólido cristalino incolor comp.f. 127-130°C. O espectro na região do infravermelho (E-47) mostrou duas absorções em 2800 e 2720 cm⁻¹ correspondente a vibração de estiramento do C-H de aldeído, e outra absorção de intensidade forte em 1715 cm⁻¹ correspondente a vibração de estiramento de C=O de aldeído.

O espectro de RMN-¹H (E-48) do composto 60 apresentou um singlete em δ 9,78 atribuído ao próton do grupamento aldeídico em C₄.

Os demais sinais não sofreram grandes modificações, a não ser pelos prótons sobre o C-18 os quais sofreram proteção em relação aos de 59.

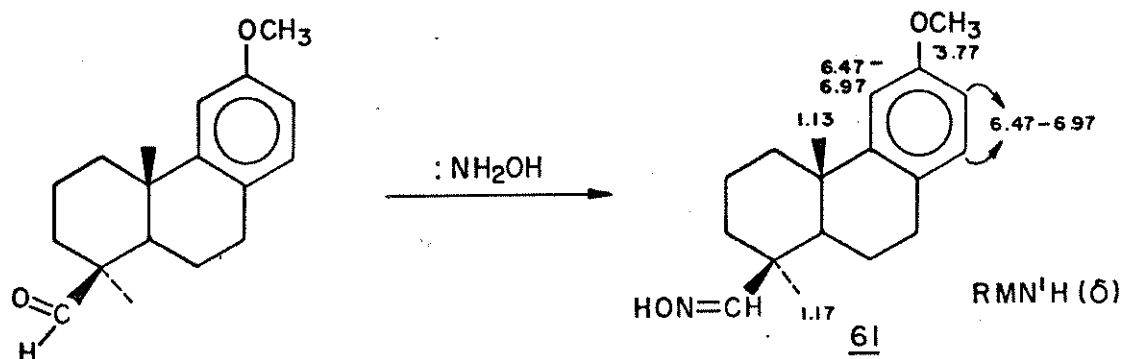


O 12-*O*-metil podocarpol 60 foi tratado com solução etanólica de cloreto de hidroxilamina em hidróxido de sódio produzindo o 12-*O*-metil-podocarpinaldoxima 61 (66,3% de rdt).

O composto 61 é um sólido cristalino incolor que apresentou ponto de fusão de 142-145°C, estando em concordância com a literatura [42]. Comparando os espectros de absorção na região do infravermelho (E-47) e (E-49), pertencentes aos compostos 12-*O*-metil podocarpol 60 e a 12-*O*-metil-podocarpinaldoxima 61 respectivamente, observamos que o espectro (E-49) do composto

61, apresenta uma banda de absorção em $3200-3600\text{ cm}^{-1}$ correspondente a vibração de estiramento do grupo O-H, enquanto no espectro (E-47) do composto 60 esta banda está ausente e também uma outra banda de absorção em 1715 cm^{-1} correspondente a vibração de estiramento do grupo C=N, são absorções típicas de oximas.

Pela análise do espectro de RMN- ^1H (E-50) da 12-O-metil podocarpinaldoxima 61, observamos um singlete em $\delta\ 7,47$ que foi atribuído ao próton sobre o carbono C-19. Os demais sinais não sofreram grandes modificações.

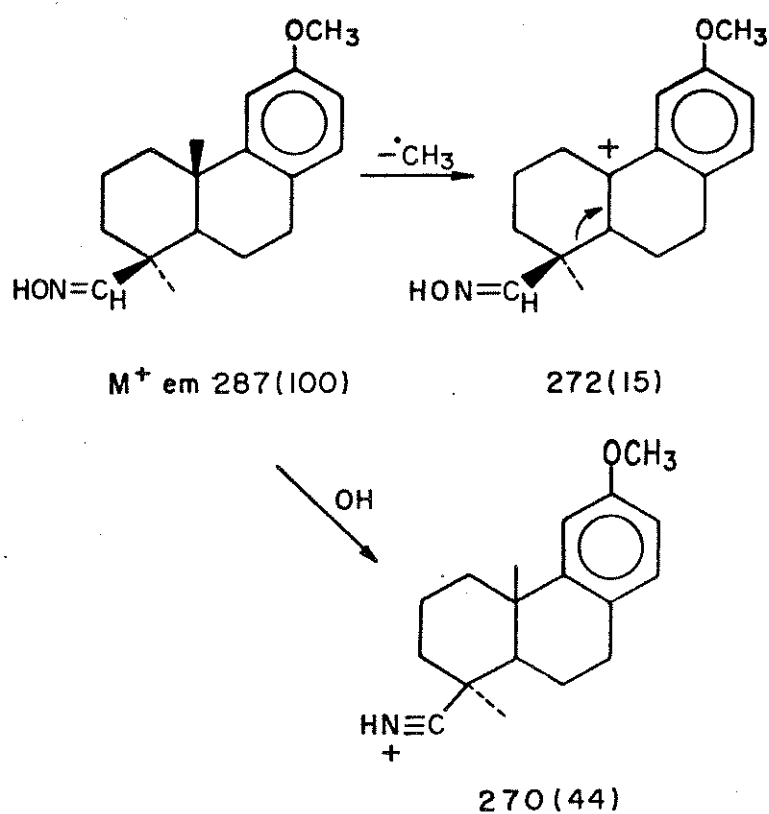


No espectro da massa (E-51) foram detetados picos correspondentes aos fragmentos a seguir (Esquema VIII).

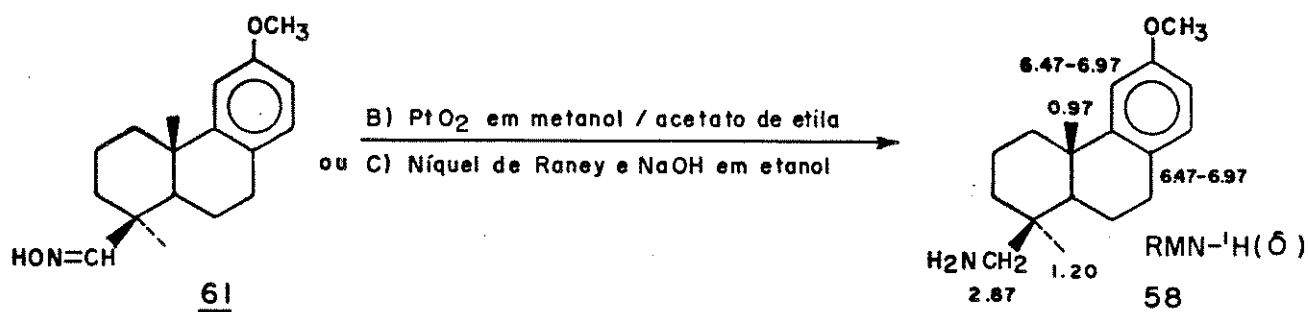
A obtenção de aminas a partir de oximas pode ser feita através de hidrogenação catalítica (PtO_2 , 3,3 atm H_2) [43]. A hidrogenação catalítica de 61 nestas condições, forneceu a amina 58 com 11,5% de rendimento, o que consideramos insatisfatório.

Os baixos rendimentos nas várias tentativas de obtenção da amina 58 podem ser atribuídos ao impedimento estérico do sítio reacional (C-19).

ESQUEMA VIII



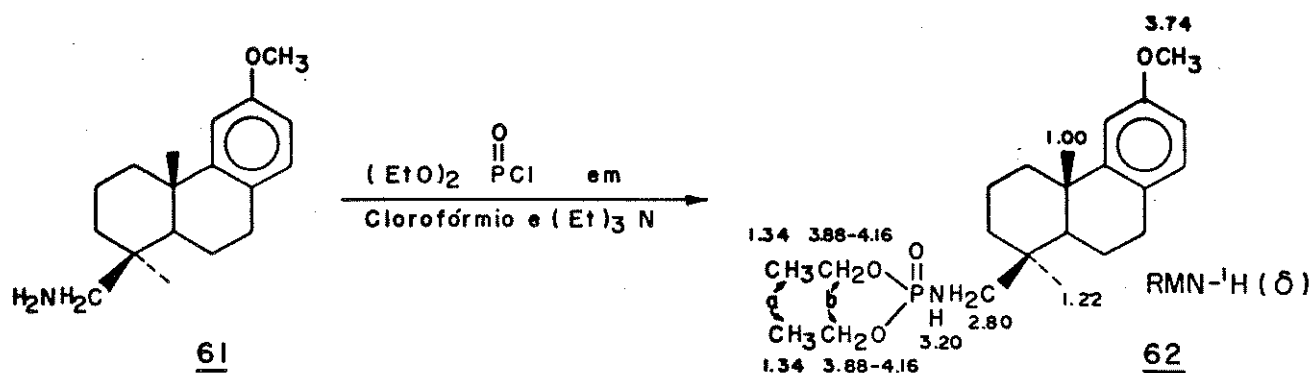
Procuramos então na literatura um outro método que pudesse fornecer a amina 58 com melhores rendimentos, e encontramos reduções com liga de Raney em soluções alcalinas [44]. Assim, o composto 61 foi submetido a estas condições e após uma hora de reação, a mistura foi filtrada sob celite e o solvente evaporado, obtendo-se um composto oleoso sem maior purificação foi constatado ser o composto 58 (91,1% de rdt) apresentando os mesmos dados espectrais acima citado (Espectros: IV (E-53) e RMN ^1H (E-54)).



A 12-metoxi-8,11,13 podocarpatrien-19-amina 58. foi tratada com uma solução contendo fosforocloridrato de dietila em clorofórmio seco na presença de trietilamina produzindo o *N*(12-metoxi-8,11,13 podocarpatrien-19-il) fosforoamidato de dietila 62, em 56% de rendimento, evidenciado pelos dados espectrais de IV, de RMN ^1H , de massa e RMN ^{13}C .

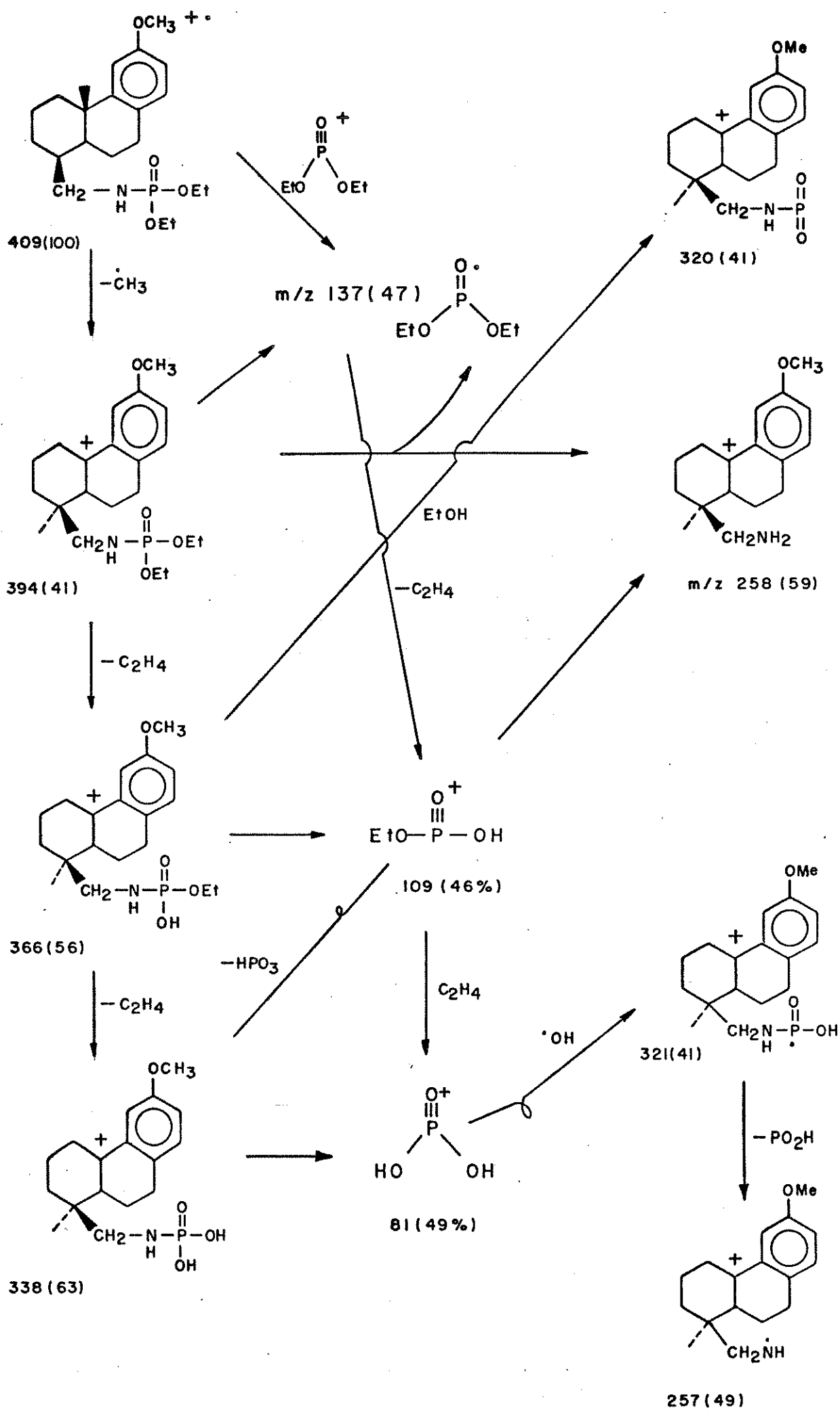
No espectro na região do infravermelho (E-55) apresentou duas bandas de absorções em 3450 e 1250 cm^{-1} correspondentes as vibrações de estiramentos dos grupos N-H e $(\text{RO})_2 - \text{P}(\text{O}) - \text{N R}_1\text{R}_2$ respectivamente e também quatro bandas de absorções em 1180 e 1050 , 970 e 750 cm^{-1} sendo que as duas primeiras corresponde a vibração de estiramento P-N-C respectivamente, absorções típicas dos grupamentos fosforamidatos de etila.

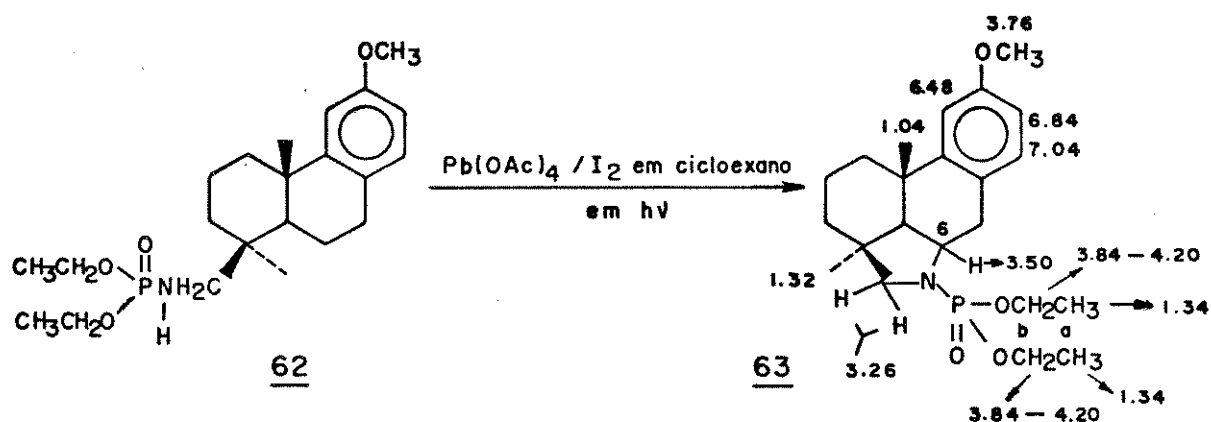
Pela análise do espectro de RMN- ^1H (E-56) do fosforamido de dietila 62, observamos um tripleto em $\delta 1,34$ que foi atribuído aos prótons (6 Ha) e também dois quartetos superpostos em $\delta 3,88 - 4,16$ correspondente aos prótons (4 Hb) dos dois grupos etoxilas. Além destes sinais, temos um multiplete alargado em $\delta 2,80$ atribuído aos prótons metilênicos que estão situados sobre o carbono C-19. O multiplete em $\delta 3,20$, o qual desaparece com adição D_2O foi atribuído ao H sobre nitrogênio.



O espectro de massa (E-57) que registrou íon molecular M^+ em m/z 409. A fragmentação do composto 62 foi proposta no Esquema IX em anexo.

O *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-il) fosforoamidato de dietila 62 foi submetido à reação de ciclização intramolecular com tetra-acetato de chumbo e iodo em cicloexano sob refluxo e irradiação com uma lâmpada de filamento de tungstênio (600 watts) por meia hora [53], controlou-se o desenvolvimento da reação por cromatografia em camada delgada, até que todo o composto 62 fosse consumido. Purificação do produto bruto obtido, forneceu o *N*(12-metoxi-8,11,13 podocarpatrien-6 β , 19-epimino) fosfonato de dietila 63 como um composto oleoso. O rendimento desta reação foi de 4%.

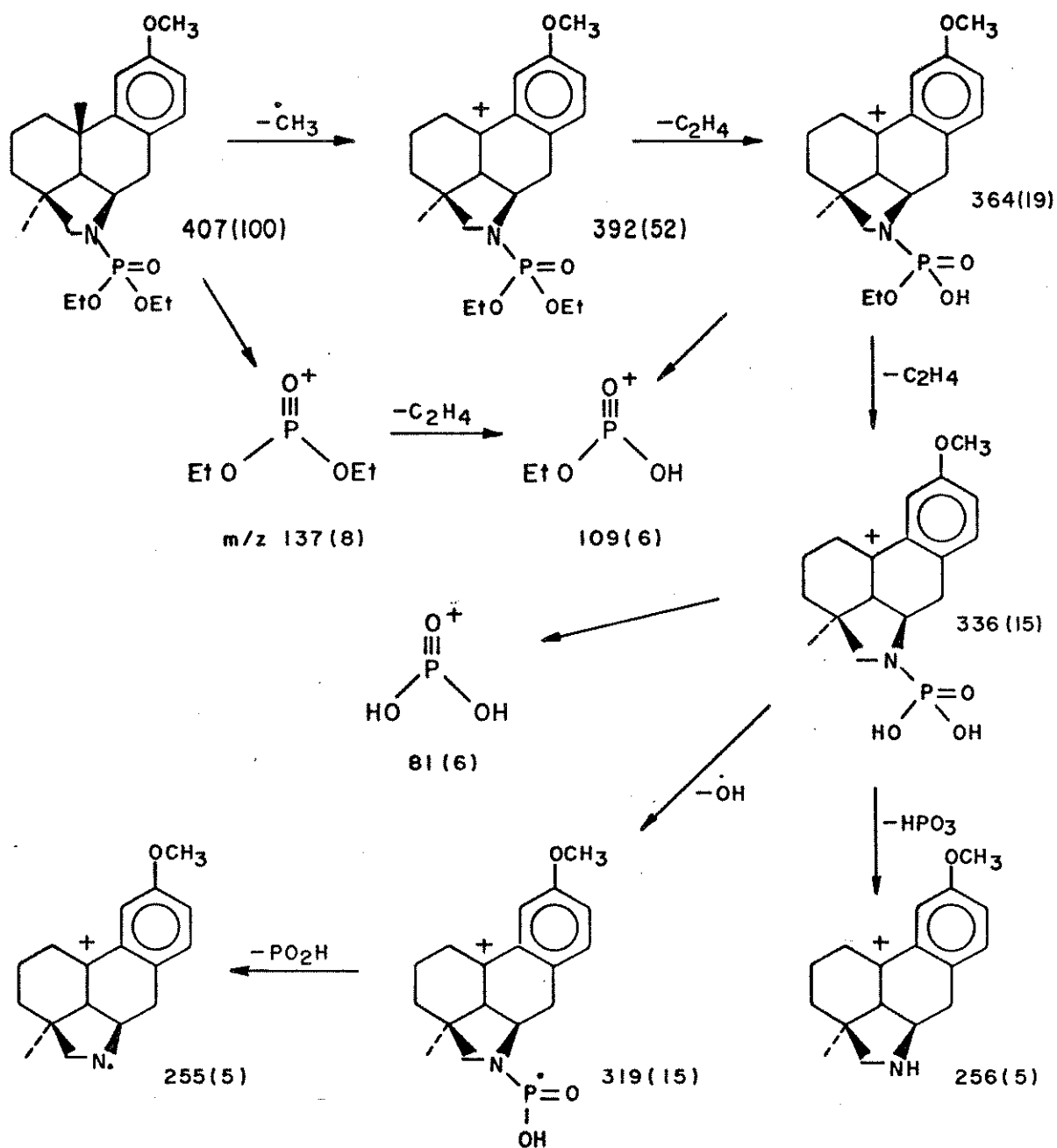




Comparando os espectros de absorção na região do infravermelho (E-55) e (E-59), pertencentes aos compostos 62 e 63 respectivamente, observamos que o espectro (E-55) do composto 62, apresenta uma banda de absorção em 3450 cm^{-1} correspondente a vibração de estiramento do grupo N-H, enquanto no espectro (E-59) do composto 63 esta banda está ausente.

A ciclização do composto 62 para 63 foi sugerida tomando por base a análise do espectro de RMH de ^1H (E-60) o qual se apresentou diferente do de 62. As absorções correspondentes a dois metilas angulares em δ 1,04 (H-20) e δ 1,32 (H-18) afastaram a possibilidade de diclização intramolecular ter ocorrido na metila 20. A presença de um multiplete correspondente a 3H em δ 3,00 - 3,50 atribuídos aos prótons sobre os C-19 e C-6 levou-nos a conclusão de que a reação de ciclização ocorreu em C-6 fornecendo um anel de cinco membros. A opção da ciclização ter ocorrido sobre o C-2 foi afastada levando em consideração as alterações sofridas nas absorções dos H-11 (δ 6,48) H-13 (δ 6,48) e H-14 (δ 7,04) do anel aromático. A atribuição dos demais sinais se encontra na estrutura 63.

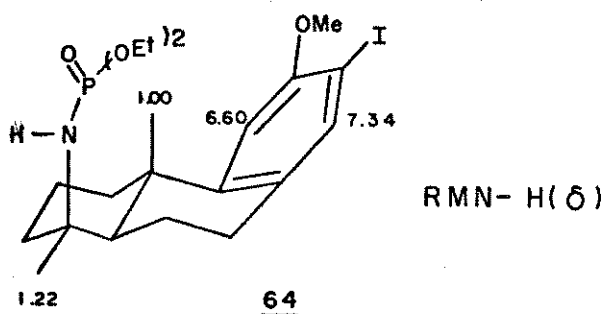
A ciclização intramolecular do radical fosforamidato foi ainda corroborada pela análise do espectro de massa (E-61) o qual apresentou M^+ em m/z 407.



Na tentativa de aperfeiçoar o rendimento do *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-6 β , 19-epimino)-fosfonato de dietila 63, variamos o tempo e a temperatura reacional, não obtendo entretanto melhores resultados. Finalmente, submetemos o *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-il)-fosforoamidato de dietila 62 à fotólise em presença de tetraacetado de prata ($\text{Ag}(\text{OAc})_4$) em acetona à temperatura ambiente [53].

O desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada até que todo o substrato fosse consumido, o produto bruto da reação foi purificado e identificado através de seus dados espectroscópicos.

O espectro de RMN- ^1H (E-64) de 64 apresentou absorções análogas às de 62 a não ser pela região de prótons aromáticos onde observamos uma alteração do sistema ABX dos prótons sobre C_{11} , C_{13} e C_{14} do composto 62 para AX em 64 apresentando somente dois singletos em δ 6,60 e 7,34 com integração correspondente a um próton cada um. E essa alteração seria coerente com um anel aromático tetrassubstituído. O que nos levou a sugerir a presença de um átomo de iodo no carbono C-13 de 64.

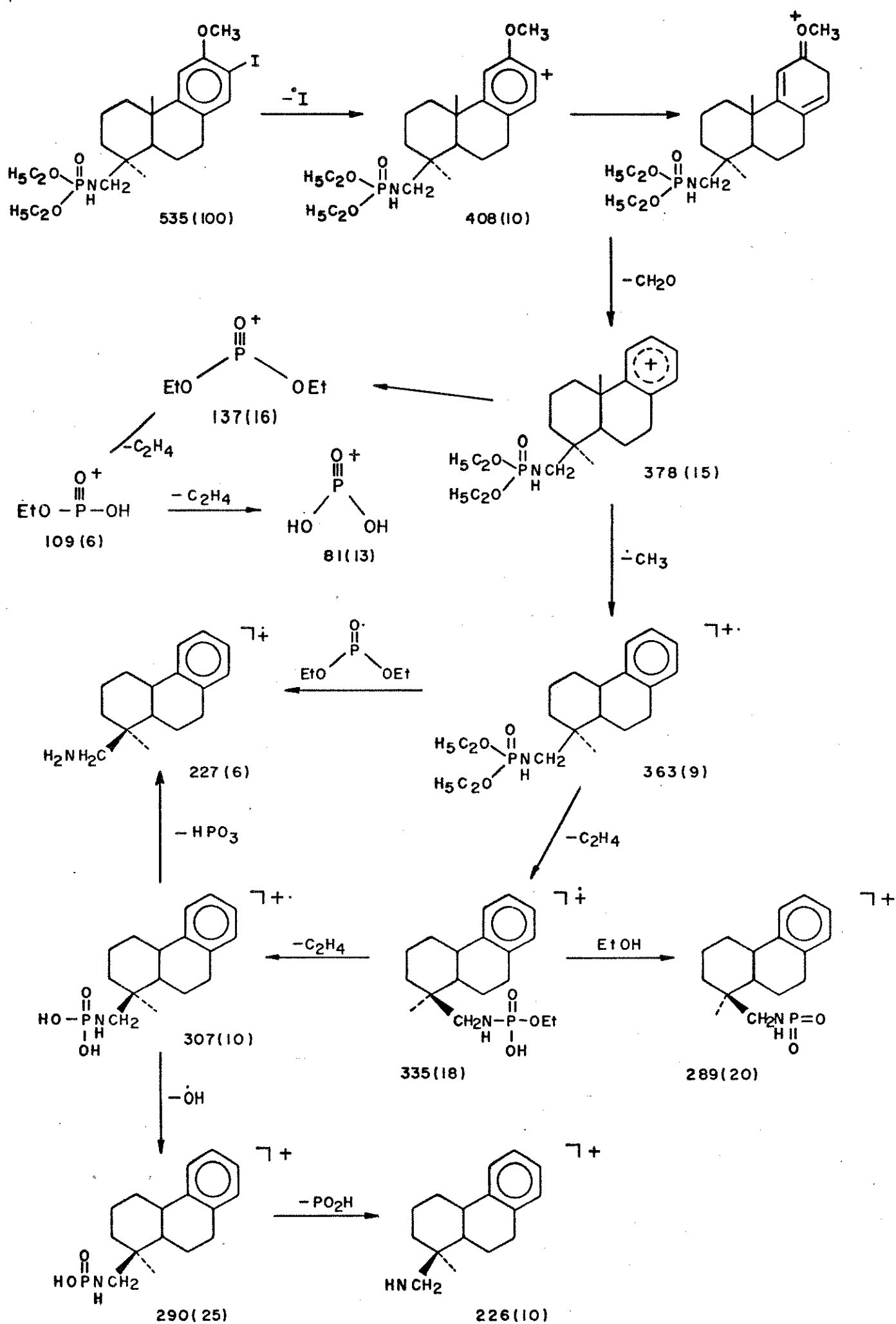


No espectro na região do infravermelho (E-63), as duas bandas de intensidade forte e fraca em 1750 e 870 cm^{-1} res

pectivamente, foram atribuídas à deformação fora do plano de C-H de anel benzênico tetrassubstituído.

A formação de *N*(12-metoxi-13,iodo-8,11,13-podocarpa trien-19-il)-fosforoamidato de dietila 64 foi corroborada pela análise do espectro de massa (E-65) que apresentou o pico correspondente ao íon molecular em m/z 535 (M^+ , 100) além de outros picos.

A análise e discussão dos espectros de RMN- ^{13}C dos compostos 54, 59, 61, 62, 63 e 64 serão apresentados no próximo tópico deste trabalho.



III.D. ESTUDO COMPARATIVO DOS ESPECTROS DE RMN- ^{13}C DE ALGUNS DERIVADOS DO ÁCIDO PODOCÁRPICO

As transformações químicas desta série de podocarpatrienos permitiu, de modo análogo a estudos anteriores realizados com 12-*O*-metil-podocarpol 59 e 12-*O*-metil podocarpal 60 uma análise comparativa de dados espectrais de RMN- ^{13}C dos efeitos de diferentes grupos substituintes. Estudamos os compostos 12-*O*-metil-podocarpinaldoxima 61, 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-isocianato 53, 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amida 57, *N*(12-metoxi-8-11,13-podocarpatrien-19-il)-fosforoamidato de dietila 62 e *N*(12-metoxi-13-iodo-8,11,13-podocarpatrien-19-il)-fosforoamidato de dietila 64.

As atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos das substâncias estudadas foram feitas com base na teoria dos deslocamentos químicos e multiplicidade dos sinais no espectro parcialmente acoplado (FDFP).

Os estudos de RMN ^{13}C destes derivados obtidos com a finalidade de introduzirmos o nitrogênio e compormos o anel A através de reação fotoquímica, pela funcionalização de CH não ativados nos conduziu a dados que foram conclusivo na elucidação do *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-6 β , 19-epimino) fosfonato de dietila 63.

O sinal em δ 40,3, no espectro de 63, foi atribuído para C_4 baseado no acoplamento a longa distância com o fósforo (d , $J^3 = 7,3\text{Hz}$) o qual foi análogo para o C-4 de 64 (δ 37,5, d , $J^3 \text{ C}_4\text{-P} = 7,2 \text{ Hz}$) e 62 (δ 37,2, d , $J^3 \text{ C}_4\text{-P} = 8,0 \text{ Hz}$). Os dois dubletos em δ 55,7 e δ 56,5 foram atribuídos para C-5 e para C-6 respectivamente, levando em consideração o $J^2 \text{ C}_6\text{-P} = 2,5$ e

$J^3 C_5-P=10$ Hz. O carbono 19 também mostrou um $J^2 C_{19}-P=3,5$ Hz. É interessante mencionar que o fechamento do anel no C_6 produz um efeito δ de proteção no C_{20} ($\Delta\delta(\underline{63}-\underline{62})=-4,2$ ppm) e C_1 ($\Delta\delta(\underline{63}-\underline{62})=-5,3$ ppm). Normalmente as interações 1,3-sin-axiais ($\delta s.a$) produzem desproteções, entretanto em alguns casos foram observadas proteções devido a interações do tipo δ e foram atribuídas a uma maior distância entre esses grupos.

Através de modelos "Drieding" de 62 e 63 constatou-se uma mudança na conformação do anel B de semi cadeira em 62 para barco torcido em 63, acarretando um aumento na distância entre C-20 e C-19. A distância entre o átomo de nitrogênio no C-6 e C-20 é também maior do que interações 1,3 sin-axial em cicloexanos na conformação cadeira. Ambos fatos podem explicar a proteção de C-20 em 63 quando comparado com 62 e 64. A alteração na conformação do anel B é provavelmente responsável pelo efeito de proteção observado no C-1 de 63.

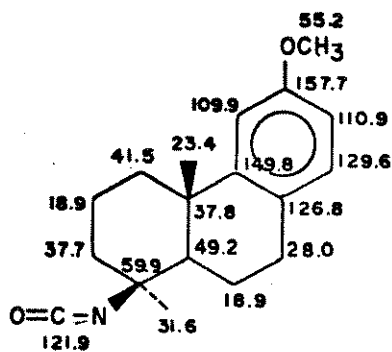
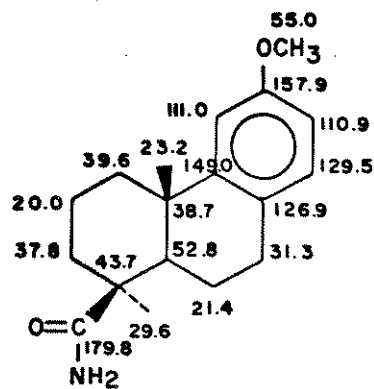
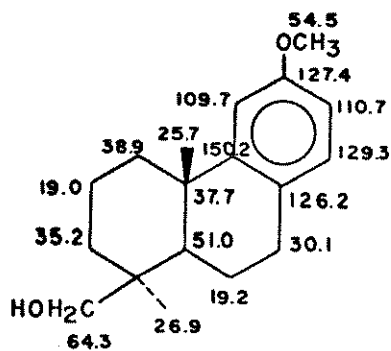
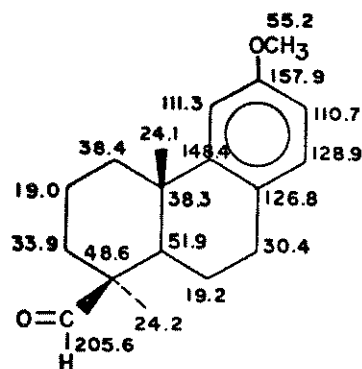
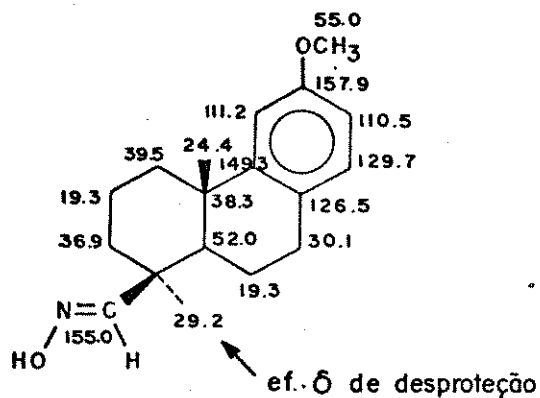
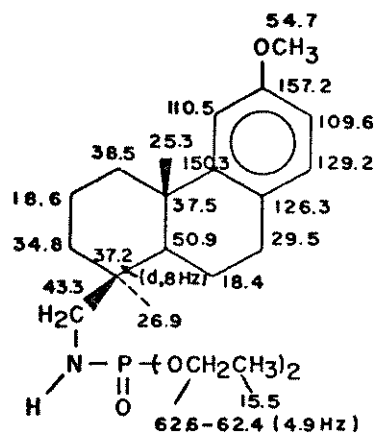
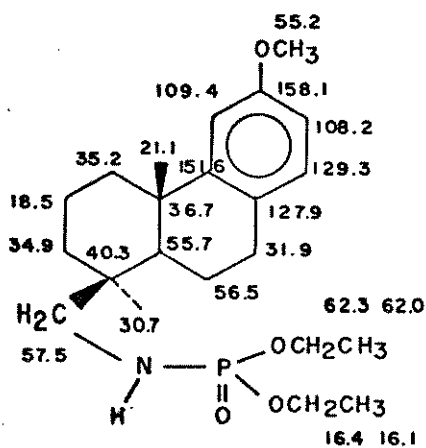
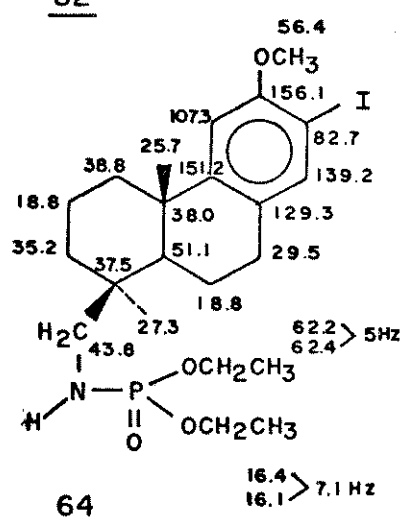
As variações observadas nos deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos de 64 *ipso*, *orto*, *meta* e *para* pela introdução de um átomo de iodo no carbono C-13, de 62 estão de acordo com os dados encontrados na literatura (tabela abaixo).

Dados teóricos dos deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos 64 em relação aos dados experimentais de 62.

Introdução de um átomo de Iodo no C-13 de 62:

	<i>ipso</i>	<i>o</i>	<i>m</i>	<i>p</i>
Iodo =	-32	+10	+3	+1

Carbono	Composto <u>62</u> (dados expe- rimentais).	Composto <u>64</u> (dados teó- ricos).	Composto <u>64</u> (dados expe- rimentais).
8	126,3	129,3	129,3
9	150,3	151,3	151,2
11	110,5	131,5	107,3
12	157,2	167,2	156,1
13	109,6	77,6	82,7
14	129,2	139,2	139,2

5457596061626364

IV. PARTE EXPERIMENTAL

I. MATERIAIS E MÉTODOS

a. Foram utilizados reagentes e solventes das marcas Aldrich, Carlo Erba, Merck, sendo para análise (P.A.). Outros reagentes foram tratados conforme descrito na literatura [1].

b. Cromatografias em colunas foram feitas em colunas de vidro com diâmetro variáveis, utilizando-se como adsorvente sílica gel da Carlo-Erba tipo S e da Merck tipo H 60, 70-230 mesh.

Os eluentes empregados foram orgânicos em ordem crescente de polaridade. A purificação dos mesmos foi feita por destilação. O controle das frações coletadas foi feito por cromatografia de camada delgada (CCD) e RMN-¹H.

c. Cromatografia de Camada Delgada (CCD). Usa-se placas de vidro 5x20 cm como suporte e sílica gel suspensa em água destilada como adsorvente.

Para a revelação das placas de CCD utilizou-se:

1) Lâmpada ultravioleta (254 nm) e também pulverização com metanol/H₂SO₄ 1:1, seguido de aquecimento até 100°C.

2) Revelador de terpenos [2] seguido de aquecimento a 100°C.

3) Solução de Dragendorff [3] seguido de pulverização com MeOH/H₂SO₄ e aquecimento a 100-120°C por 5 minutos.

d. Cromatografia por placa preparativa. Esta foi preparada

em placas de vidro de 10x20cm e sílica da Merck PF (254 + 366 mm) conforme no item anterior.

e. Ponto de fusão. Foram medidos em placa de aquecimento tipo Kofler instalada num microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische Werke A.G.) e não foram corrigidos.

f. Rotação ótica. Os valores de rotação ótica $[\alpha]_D$ foram determinados em um polarímetro fotoelétrico Carl Zeiss, (precisão 0,005) utilizando a linha D do sódio.

g. Espectroscopia no ultravioleta (U.V.). Os espectros de U.V. foram feitos num espectrofotômetro DMR-21 da Carl Zeiss usando como solvente metanol ou etanol.

h. Espectroscopia no infravermelho (I.V.). Estes espectros foram obtidos em pastilhas de KBr quando sólidos ou em filmes quando oleosos. O aparelho utilizado é o Perkin Elmer 399.

i. Espectroscopia de massa. Os espectros de massa foram obtidos num espectrômetro de massa modelo MAT 311A da Varian a 70 eV.

j. Ressonância magnética nuclear de próton. Estes espectros foram tirados a temperatura ambiente com um espectrômetro Varian T-60 e com um Varian XL-100-1S-FT (100 MHz) com transformada de Fourier usando como solvente clorofórmio deuterado ou tetracloreto de carbono, e como referência interna o tetrametilsilano (TMS).

Os deslocamentos químicos foram medidos em ppm e constantes de acoplamento (J) são fornecidas em Hertz.

k. Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C : Estes espectros foram obtidos com um espectrômetro Varian XL-100-1S-FT (25,2 MHz) com transformada de Fourier, o solvente usado foi clorofórmio e tetracloreto de carbono. Os deslocamentos foram calculados a partir da equação $\delta \text{TMS} = \delta \text{CHCl}_3 + 77,2$ e $\delta \text{TMS} = \delta \text{CCl}_4 + 96,0$.

PARTE FITOQUIMICA

II.1. COLETAS

As plantas *Spiraea* sp (Spiraea), *Escallonia* sp (Escalloniaceae) e *Rubus urticifolius* (Rosaceae) foram coletadas na região de Poços de Caldas (MG) e identificadas pelo Prof. Dr. Hemogenes Leitão Filho.

II.2. EXTRAÇÃO (partes aéreas da planta)

Os galhos e folhas foram moídos em moinho de facas do tipo Wiley e foram extraídos em um extrator do tipo Soxhlet, utilizando metanol como solvente. O solvente foi então evaporado a vácuo em um evaporador rotativo.

O extrato bruto foi dissolvido em clorofórmio, tratando-o a seguir com uma solução de ácido clorídrico (2N). A solução aquosa foi tratada com hidróxido de sódio 20% até pH 8 e foi extraída com clorofórmio.

Após evaporação da fração orgânica obteve-se um resíduo o qual foi fracionado por cromatografia em coluna e placa preparativa utilizando clorofórmio-metanol 15% como eluente, em cubas saturadas com vapor de amônia. Não detectamos a presença de alcalóides com revelador de alcalóides (Dragendorff [2] e reagente de Meyer [18]).

III.A. COLETA DA MATÉRIA PRIMA

As folhas moídas da *Stevia rebaudiana* foram cedidas pela Dra. Terezinha Witkowski do I.P.T. - SP.

Cristais de esteviosídeo padrão cedido pelo Dr. Eidiomar Agelucci (ITAL - Campinas-SP).

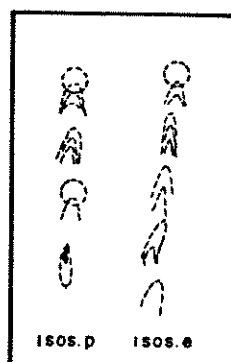
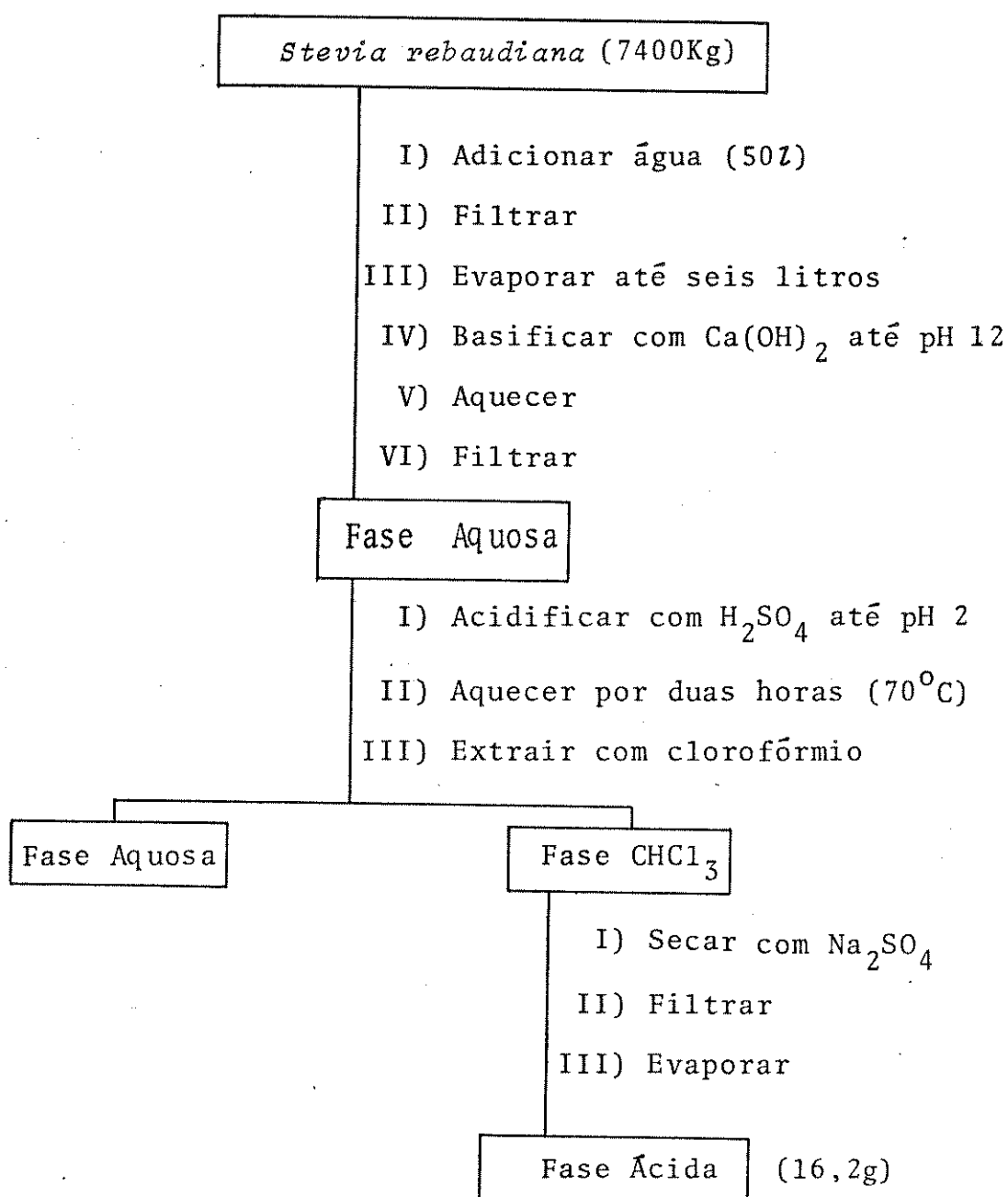
III.B. EXTRAÇÃO DAS FOLHAS

Extraiu-se as folhas à frio (7400 kg), utilizando água como solvente (50 l), filtrou-se e evaporou-se a vácuo em um evaporador rotativo até seis litros.

Adicionou-se hidróxido de cálcio à solução aquosa até pH 12, a seguir aqueceu-se à 50°C por uma hora. O precipitado foi filtrado à vácuo em funil de Buchner. A solução aquosa foi tratada com ácido sulfúrico concentrado até pH 2, foi imersa em banho-maria (70°C) durante duas horas sob rigorosa agitação magnética. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. Obteve-se um resíduo oleoso (16,2g).

Pegou-se pequena quantidade de esteviosídeo padrão, dissolveu-se em água e fez-se hidrólise como o anterior. Então, fez-se cromatografia em camada delgada do isosteviol extraído da planta (isos.e) e do isosteviol padrão (isos.p). Utilizou-se clorofórmio metanol 5% como eluente e revelou-se com revelador de terpenos. Observou-se várias manchas de difícil separação, indicada na página 62.

ESQUEMA XI : Separação do esteviosídeo



III.C. SÍNTESES UTILIZANDO O ÁCIDO *ENT*-AGÁTICO 20 COMO SUBSTRATO QUIRAL

ISOLAMENTO DO ÁCIDO *ENT*-AGÁTICO 20 DO ÓLEO DE COPAÍBA

III.C1. Fracionamento do óleo

O fracionamento do óleo de copaíba comercial foi feito em duas porções (484 g + 388 g) diferentes

Fração A

O óleo de copaíba em estado bruto (484 g) foi dissolvido em um litro (1000 ml) de éter etílico e em seguida extraído com uma solução aquosa de KOH à 5% (4x500 ml) sob agitação vigorosa. A fase etérea foi lavada várias vezes com uma solução saturada de NaCl, até que se mostrasse neutra ao papel indicador universal de pH. Em seguida secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se em um evaporador rotativo à pressão reduzida. Obteve-se um óleo escuro (377,5 com 78% de rendimento) denominada de fração neutra.

A fase aquosa (alcalina) foi neutralizada com uma solução de HCl a 1N, até aproximadamente pH 1,0 extraída com éter etílico (6x500 ml). A fase etérea foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, até que esta se apresentasse neutra (pH = 7) frente ao papel indicador de pH, e então seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada à pressão reduzida em evaporador rotativo. Obteve-se um óleo viscoso de cor marrom escura (79,7g, 14% de rendimento) do primeiro fracionamento ácido.

III.C2. Purificação da fração A

A fração ácida (79,7 g) foi cromatografada em uma coluna de vidro ($\phi_i = 10\text{cm}$), usando como adsorvente sílica gel (1300 g). A eluição foi feita com clorofórmio, gradiente de clorofórmio-metanol, sendo coletadas 260 frações de aproximadamente 500 ml. Das frações 221-234 obteve-se o ácido *ent*-agático (3,8 g), sendo que o composto majoritário foi o ácido copálico (20,3 g).

Obs.: Foi recuperado da coluna 72,4 g de material, o que corresponde a 91% do material de partida.

Fração B

A fração B neutra do óleo de copaíba no estado bruto (388 g) foi obtida utilizando o mesmo procedimento acima mencionado. Obteve-se um produto bruto oleoso (fração neutra) de coloração marrom escuro (329,8 g com 85% de rendimento).

A fase aquosa (alcalina) foi acidificada com uma solução de HCl a 1N, até pH 4,0 e extraída com éter etílico (6 x 500 ml). A fase etérea foi tratada da mesma maneira do que o primeiro fracionamento ácido.

III.C3. Purificação da fração B

Na segunda porção obteve-se a fração ácida (6,2 g, 1,6% de rendimento) forneceu o substrato quiral que nos interessa, quase que totalmente puro, o qual é o ácido *ent*-agático sendo necessário apenas purificação por recristalização. A crista-

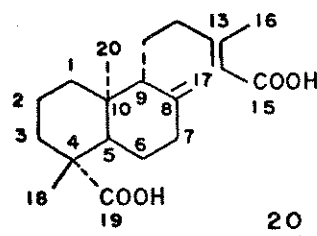
lização foi realizada em éter etílico sendo obtido o ácido ent-agático puro. Foi desnecessário o uso de cromatografia em coluna, evitando-se o uso de adsorvente e solventes em quantidades grandes.

Foi obtido duas frações, na forma de cristais amarelo claro (0,68 g) e de cristais incolores, em forma de agulhas (0,25 g), identificados através de dados espectrais ambos como ácido *ent*-agático, o segundo apresentando pureza total.

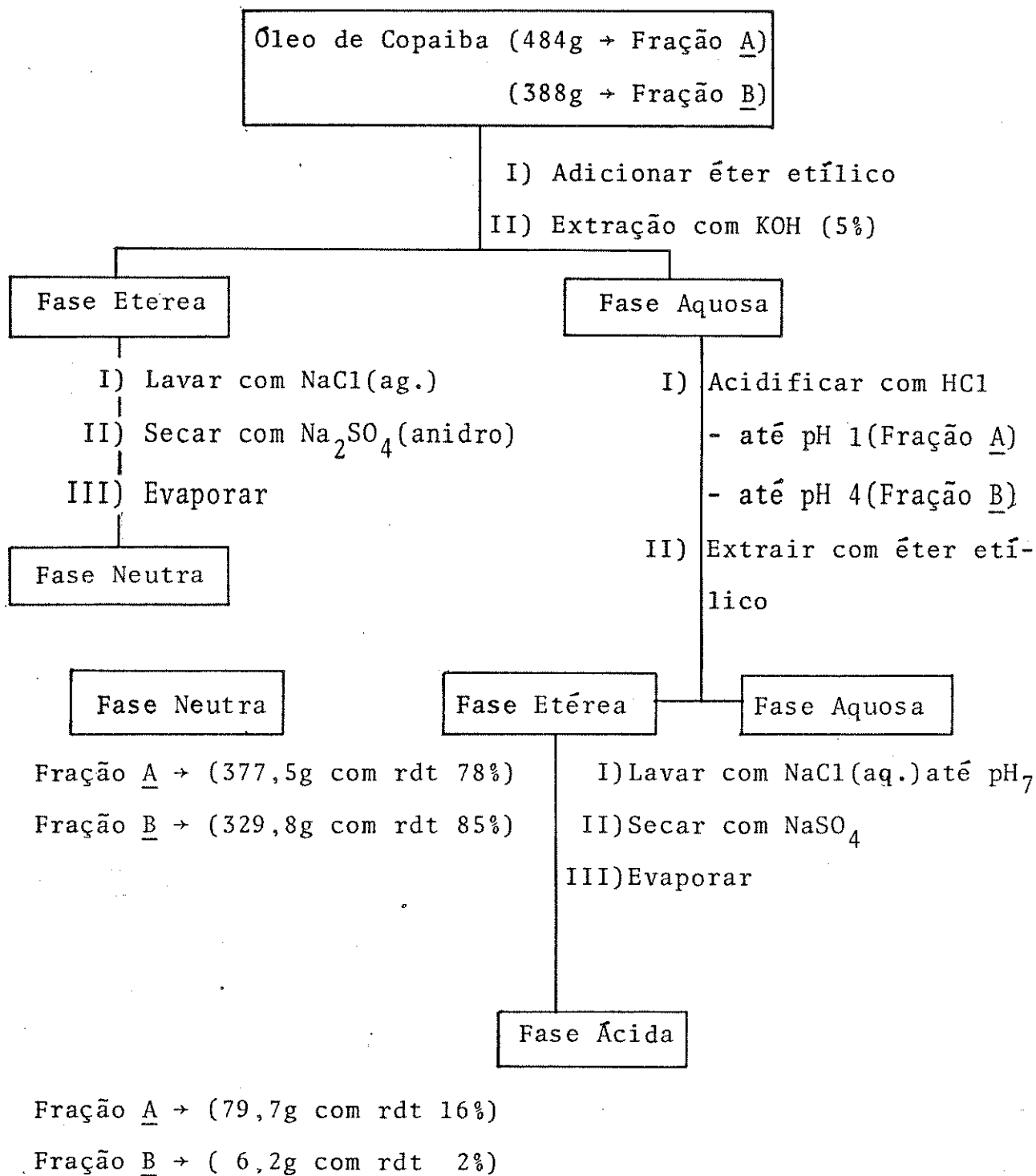
As águas-mãe (3,75 g) foram purificadas por cromatografia em coluna de vidro ($\phi = 2\text{cm}$), usando como adsorvente sílica gel (80 g). A eluição foi feita em $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 1%. Controlada por placa em camada fina verificou-se que das frações 10 até 32 continha o ácido ent-agático (2,5 g).

III.C4. Constantes físicas do composto isolado

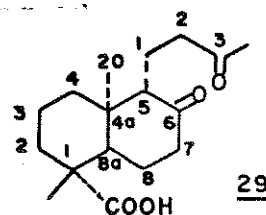
Ácido *ent*-agático 20



P.f. $202-205^{\circ}\text{C}$ (lit. [4]: 203°C). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 60^{\circ}$ (c.2, etanol) (lit. [4] $+65^{\circ}$) I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3400-2300 (νOH), 3070 ($\nu\text{C-H}$), 1690 ($\nu\text{C}=\text{C}=\text{O}$ conj.), 1650 ($\nu\text{-C}=\text{C}$ conj.) e 895 ($\delta\text{-C}=\text{CH}_2$) (E-1); RMN- ^1H (CDCl_3) δ 0,60 (s, 3H, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 1,30 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 2,18 (s, 3H, $\text{C}_{16}\text{-H}$), 4,56 (s1, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$), 4,90 (s1, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$), 5,67 (s1, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$) (E-2); E.M. (150°C) m/z(%) 334 (M^+ , 5), 319(10), 288(10), 222(3), 167(8), 161(8), 139(9), 136(18), 135(12), 133(10), 122(12), 121(29), 82(100) (E-3).

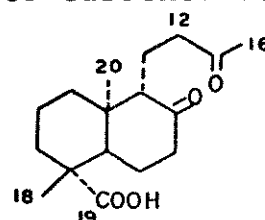
ESQUEMA XII: SEPARAÇÃO DO ÁCIDO ENT-AGÁTICO


III.C5. Sínteses utilizando o ácido *ent*-agático 20 como substrato quiral



obtenção do ácido 5-(3-butanona)-decaidro-1,4a-dimetil-6-carbonil-1-naftaleno carboxílico(1S[1 α , 4a α 5 α , 8a β]) 29.

Obs.: (Para facilitar a atribuição dos espectros mantivemos a numeração dos carbonos igual à dos carbonos do diterpeno de origem, ou seja

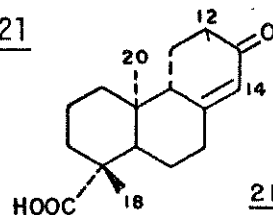


O ácido *ent*-agático (20) (2,06 g, 6,17 mmol) foi dissolvido em metanol à quente (60 ml). O sistema de reação constituiu-se de um balão de três bocas em uma das quais adaptamos um sistema de refrigeração representado por um copo de paredes duplas dentro do qual usamos uma papa refrigerante de nitrogênio líquido-acetona. Em outra boca adaptamos um termômetro, tendo-se o cuidado de manter a temperatura do sistema em torno de -30°C . Na terceira boca do balão, fizemos a entrada do ozônio (O_3). Na saída lateral do copo de refrigeração anexamos um sistema, contendo uma solução de KI onde o iodo ao ser oxidado dá a solução uma coloração amarela, indicando que o excesso de ozônio está sendo liberado. A reação durou cinco horas. Concluída a reação, evaporou-se o solvente, adicionou-se ao resíduo água e depois solução saturada de KI e extraímos com éter etílico (5 x 30 ml). As frações etéreas foram reunidas, lavadas com solu-

ção de bissulfito de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas. O produto bruto foi purificado através de uma coluna de vidro ($\phi = 2,5$ cm) utilizou-se sílica gel como adsorvente e como eluente o CHCl_3 , $\text{CHCl}_3/\text{metanol}$ 2% e 4%. Obtivemos o dicetoácido (29) (0,6 g, 34% de rendimento), na forma de um produto oleoso. $[\alpha]_D^{25} - 14,1^\circ$ (c 0,3, metanol); I.V.

$\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$ 3660-3000 ($\nu\text{-OH}$), 2940 ($\nu\text{C-H}$), 1700 ($\nu\text{C=O}$), 1440 ($\delta\text{C-H}$) (E-4); $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CCl_4) δ 0,63 (s, 3H, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 1,32 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 2,03 (s, 3H, $\text{C}_{16}\text{-H}$) (E-5); $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (CHCl_3) δ 12,9 (q, C_{20}), 16,0 (t, C_{11}), 19,4 (t, C_2), 25,1 (t, C_6), 28,6 (q, C_{18}), 29,5 (q, C_{16}), 37,4 (t, C_3), 38,9 (t, C_1), 42,3 (t, C_7), 43,4 (s, C_{10}), 43,8 (s, C_4), 54,3 (d, C_5), 61,7 (d, C_9), 181,4 (s, C_{19}), 209 (s, C_{13}), 211,5 (s, C_8) (E-6).

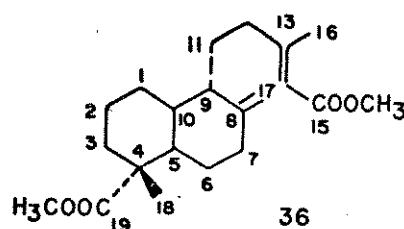
Ácido *ent*-podocarp-8(14)*en*-13-ona 21



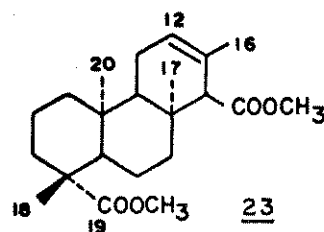
O composto (29) (0,60 g, 2,03 mmoles) foi dissolvido em metanol (13 ml) e hidróxido de sódio 2N (13 ml) e a solução foi agitada por uma hora à temperatura ambiente. Controlou-se a reação por placa. Concluída a reação adicionou-se água destilada e neutralizou-se com ácido clorídrico 2N. A solução resultante foi extraída com éter etílico (3 x 30 ml) e as frações etéreas foram reunidas. A fração etérea foi lavada com água destilada, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado em placa preparativa utilizou-se sílica gel como adsorvente e hexano-éter 5% como eluente. Isolou-se o composto (21) (0,23 g, 41% de rdt) cristalino de p.f. 186-189°C; $[\alpha]_D^{25} - 13,2^\circ$ (c 1, metanol); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700-

-3140 (ν -OH), 2960 (ν C-H), 1710 (ν C=O, ácido), 1675 (ν C=C,conj.) 1660 (ν C=C, conj.), 1470 (δ C-H) (E-7); RMN- ^1H (CCl_4) δ 0,78 (s, 3H, C_{20} -H), 1,32 (s, 3H, C_{18} -H), 5,90 (s, 1H, C_{15} -H) (E-8); RMN- ^{13}C (CHCl_3) δ 14,5 (q, C_{20}), 19,7 (t, C_2), 20,6 (t, C_{11}), 23,8 (t, C_6), 29,6 (q, C_{18}), 36,5 (t, C_7), 37,9 (t, C_3), 38,1 (s, C_{10}), 39,5 (t, C_1), 40,1 (t, C_{12}), 50,6 (d, C_9), 55,2 (d, C_5), 125,3 (d, C_{14}), 165,9 (s, C_8), 182,9 (s, C_{19}), 200,0 (s, C_{13}) (E-9).

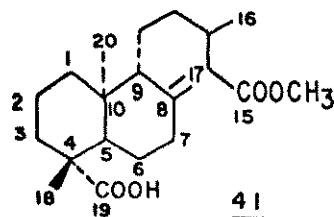
ent-agatato de dimetila 36



O ácido *ent*-agático 20 (2,4 g, 7,2 mmol) foi tratado com excesso de diazometano em solução etérea durante 24 horas a 0°C. Após a evaporação do excesso de reagente e do solvente obteve-se um resíduo oleoso, o qual foi cromatografado em uma coluna de vidro (ϕ = 3cm) utilizando-se sílica gel como adsorvente (40 g) e o clorofórmio como eluente. Isolou-se o *ent*-agatato de dimetila (36). I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) 3080 (ν CH), 1720 (ν C=O), 1650 (ν C=C conj.), 1230, 1150 e 890 (δ C=CH₂) (E-10), RMN- ^1H (CDCl_3) δ 0,55 (s, 3H, C_{20} -H), 1,20 (s, 3H, C_{18} -H), 2,17 (d, 3H, $J=1$ Hz, C_{16} -H), 3,63 (s, 3H, OCH_3), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 4,53 (s1, 1H, C_{17} -H), 4,90 (s1, 1H, C_{17} -H) e 5,68 (s1, 1H, C_{14} -H) (E-11); E.M. (62°C) m/z (%) 362 (M^+ ; 15), 347 (12), 305 (15), 302 (18), 249 (14), 236 (3), 189 (34), 185 (32), 181 (15), 180 (12), 163 (10), 161 (13), 155 (26) (E-12).

Ent-isoagatato de dimetila 23

O *ent*-agatato de dimetila 36 (1,3 g, 3,6 mmol) foi dissolvido em ácido fórmico (99%, 23,7 ml) e deixado sob aquecimento por uma hora a 70°C. Controlou-se a reação por placa. Concluída a reação, evaporou-se o ácido fórmico à pressão reduzida. O resíduo foi então deixado sob refluxo em metanol (23,7 ml), água (23,7 ml) e hidróxido de potássio (2,8 g) durante três horas. A solução foi extraída com éter etílico (4 x 25 ml) e as frações etéreas foram reunidas. A fração etérea foi lavada com água, seca sobre Na₂SO₂ anidro, filtrada e evaporada. O produto bruto (1,0 g) apresentou coloração marrom. A purificação foi feita em placa preparativa usando como eluente hexano/acetato 10% e obteve-se um composto cristalino amarelo que recristaliza do em metanol, forneceu composto cristalino incolor. P.f.: 128-129°C (lit. [6] 121°C); $[\alpha]_D^{25} -6,3^\circ$ (c1, etanol) (lit. [6]: +6,1° enantiômero); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 1735 (νC=O), 1440 de 1394 (δCH₃), 1235 e 1193 (νC-O) (E-13); RMN-¹H (CDCl₃) δ 0,75 (s, 3H, C₂₀-H), 0,98 (s, 3H, C₁₇-H), 1,18 (s, 3H, C₁₈-H), 1,62 (s, 3H, C₁₆-H), 2,92 (m, 1H, C₁₄-H), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 5,53 (m, 1H, C₁₂-H) (E-14).

Ent-agatato de metila 41

Dissolveu-se o ácido *ent*-agático (1,4 g, 4,0 mmol) em metanol anidro (44 ml) e adicionou-se ácido sulfúrico concen

trado (15 gotas) deixando-se a mistura sob refluxo com agitação, durante três horas. Controlou-se a reação por ccd . Terminada a reação, neutralizou-se com solução aquosa de hidróxido de sódio (2%), extraiu-se a mistura de reação com éter etílico (4x25 ml). Reuniu-se as frações etéreas e lavou-se com água destilada secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o éter etílico à pressão reduzida. O produto (1,3 g) foi cromatografado em uma coluna de vidro (ϕ 2,5 cm) utilizou-se sílica gel como adsorvente (30 g) e o clorofórmio como eluente. Isolou-se o *ent*-agatato de metila 41 (0,5 g, 35% de rendimento) um óleo viscoso que recristalizou após alguns dias de repouso em metanol forneceu cristais com p.f.: 63-65°C (lit. [7]: 60-62°C). $[\alpha]_D^{25} -64,3^\circ$ (cl, etanol) (lit. [7]: +63°, enantiômero); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) 3400-2400 ($\nu\text{-OH}$), 1720 ($\nu\text{C=O}$), 1660 ($\nu\text{C=C conj.}$), 1235 e 890 ($\delta\text{C=CH}_2$) (E-15); RMN- ^1H (CCl_4) δ 0,60 (s, 3H, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 1,27 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 2,20 (s, 3H, $\text{C}_{16}\text{-H}$), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 4,57 (sl, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$), 4,90 (sl, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$), 5,70 (sl, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$) (E-16).

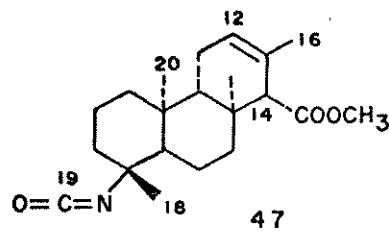
Ent-isoagatato de metila 24

a) Dissolveu-se o *ent*-agatato de metila 41 (0,56 g, 1,4 mmol) em ácido fórmico (8 ml) e aquecido a 70°C por uma hora. Evaporou-se então o ácido fórmico à pressão reduzida e neutralizou-se o resíduo com uma solução de hidróxido de potássio (10%) até pH 7. A solução foi extraída com éter etílico (4x25 ml) e as frações etéreas foram reunidas. A fração etérea foi lavada com água seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O produto foi cromatografado em uma coluna de vidro (ϕ = 2 cm) utilizou-se sílica gel como adsorvente (20 g) e hexano/acetato 20% co

mo eluente. Isolou-se o *ent*-isoagatato de metila 24 (0,3 g, 61% de rendimento) que foi recristalizado de metanol forneceu cristais incolores com p.f. 121-123°C (lit [6]: 187-195°C, decompõe-se). I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3700-3100 (ν -OH), 3010 (ν C-H), 1730 (ν C=O, ester), 1707 (ν C=O, ácido), 1690 (ν C=C) (E-17); RMN- ^1H (CDCl_3) δ 0,87 (s, 3H, C_{20} -H), 0,97 (s, 3H, C_{17} -H), 1,23 (s, 3H, C_{18} -H), 1,60 (s, 3H, C_{16} -H), 2,90 (m, 1H, C_{14} -H), 3,67 (s, 3H, OCH_3), 5,53 (s, 1H, C_{12} -H) (E-18).

b) Uma solução de DBU (6,5 ml) em *ent*-isoagatato de dimetila (0,6 g, 1,6 mmol) foi dissolvido em *o*-xileno (20 ml) e a mistura foi aquecida a 165°C por 48 horas. A mistura resultante foi extraída com éter etílico. O extrato etéreo foi acidificado com ácido clorídrico (5%) e lavado com carbonato de sódio (5%) e água destilada, seco sob sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou o solvente a vácuo, obtendo-se o *ent*-isoagatato de metila (24), o qual foi purificado através de uma coluna de vidro ($\phi = 2$ cm) usando sílica gel como adsorvente (25 g) e éter hexano 2:1 como eluente. Isolou-se o *ent*-isoagatato de metila (24) (0,3 g, 48% de rdt), que mostrou-se idêntico, em todos os aspectos, ao composto acima citado 24.

Isocianato do *ent*-isoagatato de metila 47



- Cloreto de ácido 42

Ent-isoagatato de metila 24 (0,32 g, 0,92 mmol) em

éter seco (9,5 ml) e piridina (1 gota) foi deixado reagir com cloreto de tionila (1 ml) por duas horas à temperatura ambiente. O precipitado de hidrocloreto de piridina foi removido por filtração e a solução evaporada. Foi obtido um óleo amarelo claro (0,34 g, 91% de rdt) o qual solidifica lentamente a temperatura ambiente. I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) 2950 ($\nu\text{C-H}$), 1800 ($\nu\text{C=O}$, cloreto de ácido), 1735 ($\nu\text{C=O}$, ester), 1452 ($\delta\text{C-H}$), 1200 ($\nu\text{C-O-C}$) (E-19).

- Hidrazida 45

O cloreto de ácido 42 (0,32g, 0,87mmol) em éter etílico (25 ml) foi dissolvido em hidrato de hidrazina (1 ml) e etanol anidro (4 ml) à 0°C. A mistura foi vigorosamente agitada por três minutos a qual foi colocada em água e extraída com éter etílico (4x15 ml) e as frações etéreas foram reunidas. O extrato etéreo foi lavado com água, seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado, fornecendo um produto cristalino amarelo pálido (0,31 g, 99% de rdt) que foi recristalizado de éter etílico forneceu cristais incolores com p.f.: 157-161°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -45,8^{\circ}$ (c.1, etanol); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3320 (νNH), 1730 (νCOOR , ester), 1630 ($\delta\text{CON-R}$) (E-20).

- Acil-azida 46

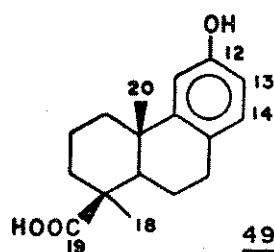
A hidrazida 46 (0,25 g, 0,69 mmol) foi dissolvida em ácido acético e resfriada à 0°C. Uma solução saturada de nitrito de sódio (0,12 g) em água foi adicionada e a mistura foi agitada por um minuto. A mistura foi diluída com água e extraída com n-hexano (4x12 ml) e as frações foram reunidas. O extrato foi lavado com água gelada, bicarbonato de sódio (5%) e água

gelada novamente, seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado, fornecendo um produto bruto oleoso (0,23 g, 91% de rendimento). I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) 2260 ($\nu\text{-N}=\text{C}=\text{O}$), 2140 ($\nu\text{-N}_3$), 1710 ($\nu\text{C}=\text{O}$, acil azida), 1730 ($\nu\text{C}=\text{O}$, ester), 1440 ($\delta\text{C-H}$) (E-21).

Fotólise de acil-azida 46

A solução de hexano da acil azida 46 foi irradiada usando uma lâmpada ultravioleta HPK 125 W, em uma cela fotolítica de quartzo ($\phi = 1$ cm). A cela de fotólise possuía uma capacidade de 150 ml devidamente envolvida em uma camisa de refrigeração contendo água gelada, a qual se encontrava localizado entre a fonte de luz e a cela fotolítica para manter a reação gelada. A reação foi mantida sob atmosfera de nitrogênio. Controlou-se a reação por espectros de I.V., houve completo desaparecimento da banda da acil-azida após seis horas. Foi evaporada a mistura reacional e foi obtido um óleo amarelo pálido (0,12 g), o qual foi cromatografado em uma coluna de vidro ($\phi = 0,5$ cm) utilizou-se sílica gel como adsorvente e um gradiente eluotrópico desde o hexano até clorofórmio. Isolou-se o isocianato 47 (1,5 mg, 9% de rdt) que foi recristalizado de clorofórmio forneceu cristais incolores com p.f. $60\text{-}64^\circ\text{C}$; I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) 2260 ($\nu\text{-N}=\text{C}=\text{O}$), 1730 ($\nu\text{C}=\text{O}$) (E-22); RMN- ^1H (CDCl_3) δ 0,96 (s, 3H, $\text{C}_{29}\text{-H}$), 0,97 (s, 3H, $\text{C}_{17}\text{-H}$), 1,26 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 1,60 (s, 3H, $\text{C}_{16}\text{-H}$), 2,88 (s, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 5,53 (s, 1H, $\text{C}_{12}\text{-H}$) (E-23).

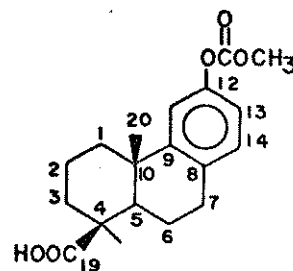
III.D1. Constantes físicas do ácido podocárpico (49)



P.f. 184-188°C (lit. [9]: 193°C); I.V. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700-3100 (νOH), 2960 ($\nu\text{C-H}$), 1700 ($\nu\text{CO-OH}$) 1620 ($\nu\text{C=C}$), 1470 (δCH), 1200 ($\nu\text{C-O}$) (E-24); RMN- ^1H (CD_3OD) δ 1,09 (s, 3H, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 1,26 (s, 3H $\text{C}_{18}\text{-H}$), 5,00 (s, 1H, OH), 6,50 (dd, 1H, $\text{J}=8$ e 2H_2 , $\text{C}_{13}\text{-H}$), 6,74 (d, 1H, $\text{J}=2\text{H}_2$, $\text{C}_{11}\text{-H}$), 6,85 (d, 1H, $\text{J}=8$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-H}$) (E-25).

III.D2. Síntese utilizando o ácido podocárpico como substrato quiral

Ácido 12-*O*-acetil podocárpico

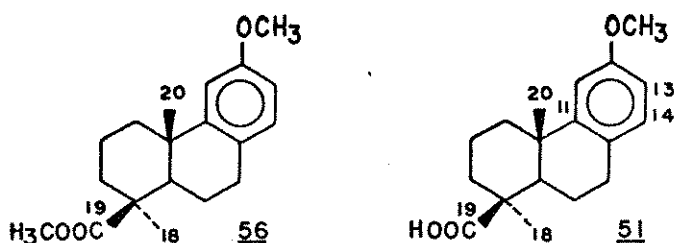


A solução de ácido podocárpico 49 (1,2 g; 4,4 mmol) em piridina seca (216 ml) foi tratada com anidro acético (72 ml) e deixada à temperatura ambiente por 16 horas. Controlou-se a reação por ccd.

Terminada a reação, adicionou-se água destilada (30 ml) a solução e extraiu-se com éter etílico (5x30 ml). As frações etéreas reunidas foram lavadas com ácido clorídrico 10% e com água, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. Obteve-se um sólido amarelo como produto (1,3 g), o qual foi cromatografado em uma coluna de vidro ($\phi = 2,5$ cm) utilizando sílica gel como adsorvente

hexano-éter (1:1) como eluente. Obteve-se o ácido 12-*O*-acetil podocárpico (0,97 g, 66% de rendimento) como produto cristalino incolor. P.f. 183,8-184, 2°C; I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700-3100 (ν -OH), 2950 (ν C-H), 1715 (ν C=O), 1690 (ν C=C), 1490 (δ CH) (E-26); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,09 (s, 3H, C₁₀-H), 1,30 (s, 3H, C₁₈-H), 2,21 (s, 3H, OCH₃), 6,76 (dd, 1H, J=9,2 Hz, C₁₃-H), 6,91 (d, 1H, J=2Hz, C₁₁-H), 6,99 (d, 1H, J=9Hz, C₁₄-H), 11,9 (s1, 1H, COOH) (E-27).

12-*O*-metil podocarpato de metila 56 e
ácido 12-*O*-metil podocarpico 51



O ácido podocárpico 49 (19,4 g, 70,8 mmol) foi esterificado em uma solução de metanol (290 ml), sulfato de dimetila (6,7 ml; 70,7 mmol) e hidróxido de sódio 4N (280 ml) e deixado a temperatura ambiente por um dia. Controlou-se a reação por placa. Concluída a reação acidificou-se o meio reacional com ácido clorídrico concentrado até pH 3. A solução foi extraída com clorofórmio (4x100 ml). Lavou-se o extrato clorofórmico com água destilada, secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se. O produto bruto (19,1 g) foi cromatografado em uma coluna de vidro (ϕ = 5 cm) usando sílica gel como adsorvente e um gradiente eluotrópico desde o hexano até éter etílico. Isolou-se dois produtos majoritários, o 12-*O*-metil podocarpato de metila 56 (11,1 g, 52%). P.f. 210-211,5°C; I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 2950 (ν CH), 1712 (ν -CO-O-), 1610 (ν C=C), 1440 (δ CH), 1165 (ν C-O-C) (E-28); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,02 (s, 3H, C₂₀-H), 1,25 (s, 3H, C₁₈-H), 3,58 (s, 3H, OCH₃), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 6,51 (dd, 1H, J=8 e 2 Hz, C₁₃-H),

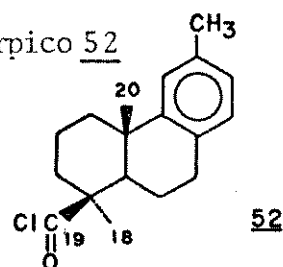
6,65 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$, $\text{C}_{11}\text{-H}$), 6,80 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_{14}\text{-H}$) (E-29)
 E.M. (60°) m/z (%) 302 (M^+ , 81), 255 (3), 227 (77), 171 (17),
 161 (17), 147 (17), 72 (21), 59 (28), 45 (100). (E-30).

E o ácido 12-*O*-metil-podocarpico 51 (8,3 g, 41%). P.f.
 156-159°C (lit. [10]: 158-161°C); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3610-3100
 (νOH), 2980 (νCH), 1695 ($\nu\text{CO-OH}$), 1610 ($\nu\text{C=C}$), 1470 (δCH), 1170
 ($\nu\text{C-O-C}$) (E-31); RMN- ^1H (CDCl_3) δ 1,03 (s, 3H, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 1,28 (s,
 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 3,67 (s, 3H, OCH_3), 6,58 (dd, 1H, $\text{C}_{13}\text{-H}$), 6,73 (d,
 1H, $\text{C}_{11}\text{-H}$), 6,90 (d, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$) (E-32).

- Uma solução de 12-*O*-metil-podocarpato de metila 56
 (0,70g, 2,3mmol) em DBU (6,8 ml) foi adicionada a *o*-xilêno (25
 ml) e a mistura foi aquecida a 165°C por 48 horas. A mistura re
 sultante foi extraída com éter etílico. O extrato etéreo foi
 acidificado com ácido clorídrico aq.(5%) e lavado com carbonato de
 sódio aq.(5%) e água destilada, seco sob sulfato de sódio anidro,
 filtrou-se e evaporou o solvente a vácuo, fornecendo o
 ácido *O*-metil podocárpico 51, o qual foi purificado através de
 uma coluna de vidro ($\phi = 2\text{ cm}$) usando sílica gel como adsorven
 te e éter/hexano 2:1 como eluente. Isolou-se o ácido-*O*-metil po
 docárpico 51 (0,63 g, 95% de rdt), que apresentou-se idêntico,
 em todos os aspectos, ao composto acima citado 51.

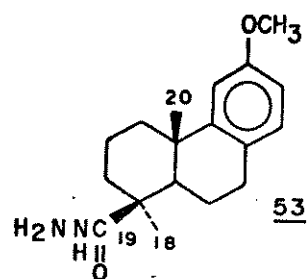
Fotólise da azida derivada do ácido -metil podocárpico 51.

Cloreto de ácido 12-*O*-metil-podocarpico 52



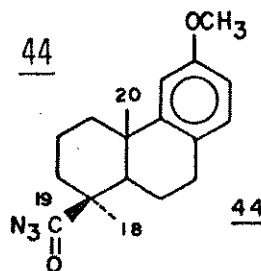
Ácido 12-*O*-metil-podocarpico 51 (9,0 g, 31,2 mmol) em éter seco (300 ml) e piridina (72 gotas) foi deixado reagir com cloreto de tionila (9 ml) por duas horas a temperatura ambiente. O precipitado do hidrocloreto de piridina foi removido por filtração e a solução evaporada. Foi obtido um produto oleoso amarelo claro (7,62 g, 88% de rdt). I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}} \text{ cm}^{-1}$ 2950 (ν CH), 1800 (ν CO-Cl), 1615 (ν C=C), 1465 (δ CH) (E-33); RMN- ^1H (CDCl_3) δ 0,99 (s, 3H, C_{20} -H), 1,23 (s, 3H, C_{18} -H), 3,51 (s, 3H, OCH_3), 6,40-7,00 (m, 3H, C_{arom} -H) (E-34).

Hidrazida do ácido 12-*O*-metil podocarpico 53



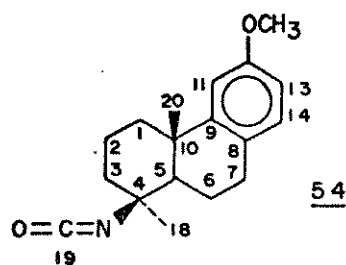
O cloreto do ácido 12-*O*-metil-podocarpico 52 (1,89g, 6,8 mmol) em éter etílico anidro (200 ml) foi adicionado em uma solução de hidrato de hidrazina 100% (8,8 ml) e etanol absoluto (43,8 ml) à 0°C. A mistura foi rigorosamente agitada por dez minutos, adicionou-se água destilada gelada, extraiu-se com éter etílico (4x50 ml) e as frações etéreas foram reunidas. A fase etérea foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. Foi cristalizado em acetato de etila fornecendo um produto cristalino amarelo de p.f.: 163-167°C (lit. [11]: 160°C); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{Nujol}} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$ 3425 (ν -NH $_2$), 1690 (ν -CON-R), 1600 e 1500 (núcleo aromático), 1450 (δ CH) (E-35).

Azida do ácido 12-*O*-metil podocarpico 44



A hidrazida 53 (1,80 g, 5,96 mmol) foi dissolvida em ácido acético e resfriada a 0°C . Uma solução saturada de nitrato de sódio (0,45 g) em água foi adicionado e a mistura vigorosamente agitada por dez minutos. A mistura foi diluída com água gelada e extraída com n-hexano (4x50 ml). O extrato foi lavado com água gelada, bicarbonato de sódio (5%) e água gelada novamente, seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado fornecendo um produto oleoso 44 (1,71g, 92% de rdt). I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) 2140 ($\nu\text{-N}_3$), 1710 ($\nu\text{CO-N}_3$), 1460 (δCH) (E-36).

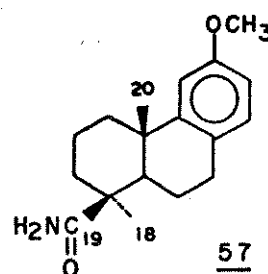
Isocianato do *O*-metil podocarpico 54



A solução de hexânica (150 ml) da azida de ácido 44 (1,60 g, 5,1 mmol) foi irradiada usando lâmpada ultravioleta Hanovia em uma cela fotolítica de quartzo ($\phi = 2\text{cm}$). A cela de fotólise possuía uma capacidade de 250 ml devidamente envolvida em uma camisa de refrigeração contendo metanol/ H_2O , a qual se encontrava localizada entre a fonte de luz e a cela fotolítica para manter a reação gelada. A reação foi mantida sob atmosfera de nitrogênio. Controlou-se a reação por espectro de I.V. Depois de 16 horas houve completo desaparecimento da banda de azida de ácido. Foi evaporada a mistura reacional e cromatografada em coluna de vidro ($\phi = 2\text{ cm}$) usando alumina neutra (grau IV) como adsorvente e um gradiente eluotrópico desde o hexano até éter etílico. Isolou-se um produto cristalino amarelo 54 (0,5g, 36,5% de rdt) de p.f. $61\text{-}64^{\circ}\text{C}$ (lit. $|\text{I}|$: 62°C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 87,3^{\circ}$ (c 1, etanol) (lit. $|\text{I}|$: $+ 89^{\circ}$); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 2280 (νNCO), 1610 e 1570 (núcleo aromático) (E-37); RMN- ^1H (CCl_4) δ 1,25 (s, 3H, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 1,38 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 3,59 (s, 3H, OCH_3), 6,40 a 6,90

(m, 3H, $C_{11,13,14}$ -H) (E-38); RMN- ^{13}C ($CHCl_3$) δ 18,9 (t, C_2), 23,4 (q, C_{20}), 28,0 (t, C_7), 31,6 (q, C_{18}), 37,7 (t, C_3), 37,8 (s, C_{10}), 41,5 (t, C_1) 55,2 (q, OCH_3), 59,9 (s, C_4), 109,9 (d, C_{11}), 110,9 (d, C_{13}), 121,9 (s, C_{19}), 126,8 (s, C_8), 129,6 (d, C_{14}), 149,8 (s, C_9), 157,7 (s, C_{12}) (E-39).

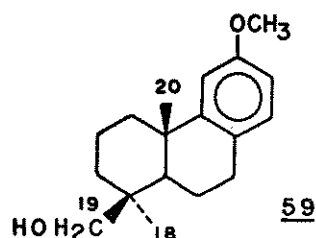
12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-
19-amida 57



O cloreto do ácido 12-O-metil-podocárpico 52 6,98g, 25,06 mmoles) foi dissolvido em éter seco (200 ml). O sistema de reação constituiu-se de um balão de duas bocas em uma das quais adaptamos um condensador para gases, refrigerado com etanol/gelo seco. Na outra boca do balão, fizemos a entrada da amônia gasosa, a qual foi previamente seca sobre sódio metálico. A solução foi agitada por uma hora a temperatura ambiente, filtrou-se, lavou-se com água destilada, secou-se sobre sulfato de sódio e evaporou-se. O produto bruto obtido (6,97 g) foi purificado através de uma coluna de vidro (ϕ = 4 cm) usando sílica gel como adsorvente e um gradiente eluotrópico desde o hexano até éter-etílico. Isolou-se o 12-metoxi-8,11,13 podocarpatrien-19-amida 57 (5,73 g, 87,6% de rendimento). I.V. $\nu_{\max}^{KBr}$ (cm^{-1}) 3400 e 3200 (νNH_2), 2950 (νCH), 1660 ($\nu CO-NH_2$), 1600 e 1500 (núcleo aromático) (E-40); RMN- 1H ($CDCl_3$) δ 1,19 (s, 3H, C_{20} -H), 1,27 (s, 3H, C_{18} -H), 3,67 (s, 3H, OCH_3), 6,00 (sl, 2H, NH_2), 6,52-7,00 (m, 3H, $C_{11,13,14}$ -H) (E-41) RMN- ^{13}C ($CHCl_3$) δ 20,3 (t, C_2), 21,4 (t, C_6), 23,2 (q, C_{20}), 29,6 (q, C_{18}), 31,3 (t, C_7), 37,9 (t, C_3), 38,7 (s, C_{10}), 39,6 (t, C_1), 43,7 (s, C_4), 52,8 (d, C_5),

55,0 (q, OCH₃), 110,8 (d, C₁₃), 111,0 (d, C₁₁), 126,9 (s, C₈), 129,5 (d, C₁₄), 149,0 (s, C₉), 157,4 (s, C₉), 179,8 (s, C₁₉) (E-42).

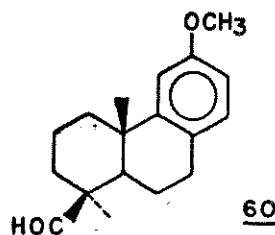
12-*O*-metil-podocarpol 59



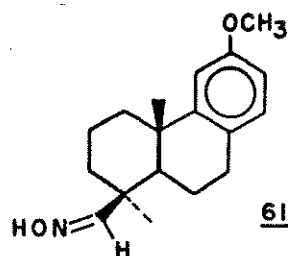
Dissolvemos o 12-*O*-metil podocarpato de metila 56 (11,2 g, 38 mmol) em éter etílico anidro (450 ml) e adicionamos LiAlH₄ em excesso. Deixamos a mistura refluxar por duas horas. Controlou-se a reação por cromatografia em camada delgada. Concluída a reação, eliminamos o excesso de LiAlH₄ adicionando à mistura de reação éter etílico aquoso e em seguida água. Extraímos o produto de reação com éter etílico (4x100 ml). As frações etéreas foram reunidas, secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e evaporadas à pressão reduzida. O produto bruto (10,9 g) foi cromatografado em uma coluna de vidro (φ = 8 cm) usando sílica gel como adsorvente e um gradiente eluotrópico desde hexano até éter etílico. Isolou-se o 12-*O*-metil-podocarpol 59 (9,95 g, 95,6% de rdt) como um sólido cristalino incolor de p.f. 88-91°C (lit. [12] 90-91,5°C); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3400 (νOH), 2960 (νCH), 1610 e 1570 (núcleo aromático) (E-43); RMN-¹H (CCl₄) δ 1,00 (s, 3H, C₂₀-H), 1,15 (s, 3H, C₁₈-H), 3,38-3,78 (q, J=10 Hz, CH₂OH), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 6,64 a 6,85 (m, 3H, C_{11,13,14}-H) (E-44); E.M. (125°C) m/z (%) 274 (M⁺; 100), 259 (6), 241 (27), 201 (10), 173 (23), 171 (14), 161 (39), 159 (12), 147 (37), 121 (17), 45 (11) (E-45); RMN-¹³C (CHCl₃) δ 19,0 (t, C₂), 19,2 (t, C₆), 25,7 (q, C₂₀), 26,9 (q, C₁₈), 30,1 (t, C₇), 35,2 (t, C₃), 37,7 (s, C₁₀), 38,7 (s, C₄), 38,9 (t, C₁), 51,1 (d, C₅), 54,5 (q, OCH₃),

64,3 (t, CH₂OH), 109,7 (d, C₁₁), 110,8 (d, C₁₃), 125,2 (s, C₈), 129,3 (d, C₁₄), 150,2 (s, C₉), 157,4 (s, C₁₂) (E-46).

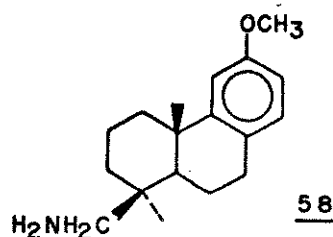
12-*O*-metil podocarpal 60



Tomamos o 12-*O*-metil podocarpal 59 (9,8 g, 35,8 mmol) dissolvemos em cloreto de metileno (200 ml). Esta mistura constitui a solução A. Em seguida preparamos o reagente de Collins [(C₆H₅N)₂CrO₃, instável] com diclorometano (700 ml) em piridina (33 ml, 1668 mmol), sob agitação resfriamos a mistura em um banho de gelo à 0°C, adicionamos trióxido de cromo (28,98 g, 289,8 mmol), e deixamos reagir por quinze minutos, esta é a solução B. A solução A foi adicionada gota a gota à solução B, sob agitação e o sistema de reação mantido a 0°C por quinze minutos, depois a temperatura ambiente por vinte e cinco minutos, sob atmosfera inerte. A reação foi controlada por cromatografia em camada delgada. Terminada a reação o precipitado foi filtrado e evaporado o solvente a 35°C, sob pressão reduzida. Obtivemos o 12-*O*-metil-podocarpal 60 (9,1 g, 93,2% de rdt) na forma de um sólido cristalino incolor, com p.f. 127-130°C; I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 2960 (νCH₃), 2925 (νCH₂), 2820 e 2720 (νCH), 1715 (νCOH), 1615 e 1575 (núcleo aromático), 1460 e 1340 (δCH), 1260 (νC=O) (E-47); RMN-¹H (CCl₄) δ 1,03 (s, 3H, C₂₀-H), 1,07 (s, 3H, C₁₈-H), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 6,41 a 6,90 (m, 3H, C_{11,13,14}-H), 9,78 (s, 1H, CHO) (E-48).

12-*O*-metil podocarpinaldoxima 61

Adicionou-se o 12-*O*-metil podocarpal 60 (8,9 g, 32,7 mmol) a uma solução etanólica de hidroxilamina, a qual foi preparada tratando cloridrato de hidroxilamina (18,2 g) com hidróxido de sódio (14,6 g) em etanol (900 ml) agitou-se por 30 minutos à temperatura ambiente. Formou-se um precipitado branco. Filtrou-se a solução, e tratou-se o filtrado com água destilada e extraiu-se com clorofórmio, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi cromatografado em uma coluna de vidro ($\phi = 4$ cm), usou-se sílica gel como adsorvente e um gradiente eluotrópico desde o hexano até éter etílico. Obteve-se o produto 12-*O*-metilpodocarpinaldoxima 61 (6,2 g, 66,3% de rdt) de p.f. 142-145°C (lit. [13]: 143°C); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 3200-3600 (νOH), 2960 (νCH_3), 2925 (νCH_2), 1620 ($\nu\text{C}=\text{N}$), 1610 e 1575 (núcleo aromático), 1440 e 1380 (δCH), 1265 ($\nu\text{C}=\text{C}$) (E-49); RMN- ^1H ($\text{CCl}_4 + \text{CHCl}_3$) δ 1,13 (s, 3H, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 1,17 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 6,47 a 6,97 (m, 3H, $\text{C}_{11,13,14}\text{-H}$), 7,47 (s, 1H, N-OH) (E-50); E.M. (125°C) m/z (%) 287 (M^{+} , 100), 272 (15), 253 (45), 228 (24), 213 (30), 200 (15), 199 (9), 186 (17), 121 (18), 96 (15), 86 (52), 81 (9), 72 (10), 70 (23), 59 (11), 44 (30) (E-51); RMN- ^{13}C ($\text{CHCl}_3 + \text{CCl}_4$) δ 19,3 (t, C_2), 24,4 (q, C_{20}), 29,2 (q, C_{18}), 30,1 (t, C_7), 36,9 (t, C_3), 38,3 (s, C_{10}), 38,9 (t, C_1), 39,5 (s, C_4), 52,0 (d, C_5), 55,0 (q, OCH_3), 110,5 (d, C_{13}), 111,2 (d, C_{11}), 126,5 (s, C_8), 129,7 (d, C_{14}), 149,3 (s, C_9), 155,0 (d, C_{19}), 157,9 (s, C_{12}) (E-52).

12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amina 58

Método A

Adicionou-se gradualmente LiAlH_4 (1,48g, 39 mmol) a uma solução contendo 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amida 52 (1,11 g, 3,9 mmol) em éter etílico anidro (120 ml). Deixamos a reação em agitação durante quatro horas a temperatura ambiente até que a reação completasse. Fizemos o tratamento para destruir o excesso de LiAlH_4 adicionado à mistura de reação éter etílico aquoso e em seguida água. Extraímos o produto de reação com éter etílico (4x20 ml). As frações etéreas foram reunidas, secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas e evaporadas à pressão reduzida. O produto bruto (0,68 g) foi cromatografado em uma coluna de vidro ($\phi = 1,5$ cm) usando sílica gel como adsorvente e um gradiente eluotrópico desde hexano até éter etílico. Isolou-se a 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amina 58 (0,10g 9,5% de rdt) como um produto oleoso. $[\alpha]_D^{25} + 41^\circ$ (c 0,5, CHCl_3); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3300 e 3400 (νNH_2), 2950 (νCH), 1660 (δNH_2), 1610 e 1580 (núcleo aromático), 1440 e 1380 (δCH), 1265 (νCH_2) (E-53); RMN- ^1H (CCl_4) δ 0,97 (s, 3H, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 1,20 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 2,87 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 6,40 a 6,88 (m, 3H, $\text{C}_{11,13,14}\text{-H}$) (E-54).

Método B

Dissolvemos a 12-metoxi-8,11,13 podocarpatrien-19-amida 52 (0,23 g, 0,8 mmol) em uma mistura de $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OH}$ (0,2 ml) e

Me_2SO (1 ml) utilizando um funil de adição durante um período de trinta minutos. Deixamos a reação em agitação por um dia a temperatura ambiente. Controlamos o desenvolvimento da reação por cromatografia em camada delgada e pouco do composto 52 foi consumido. Então, aquecemos à 70°C por uma hora. Concluída a reação a mistura foi adicionada em hidróxido de sódio 10% (1 ml). Extraímos o produto de reação com clorofórmio (4x5 ml). As frações clorofórmicas foram reunidas, secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada à pressão reduzida. O produto bruto (0,18g) , foi cromatografado em uma coluna de vidro ($\phi = 0,5$ cm) usando sílica gel como adsorvente e um gradiente eluotrópico desde hexano até éter etílico. Isolou-se a 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amina 58 (0,012 g, 5,3% de rdt). que mostrou-se idêntico, em todos os aspectos ao composto 58 acima citado.

Método C

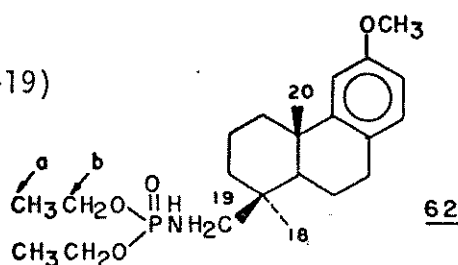
Dissolvemos a 12-O-metil podocarpinaldoxima 61 (3,6g, 12,70 mmol) em 55 ml de uma solução 5:1 de acetato de etila/metanol. Adicionamos quantidade catalítica de PtO_2 (2,9 g, 12,91 mmol) e deixamos sob atmosfera de hidrogênio com pressão de 3 atm e com agitação por seis horas. Controlamos o desenvolvimento da reação por cromatografia em camada delgada. Concluída a reação filtramos a mistura de reação sobre celite, evaporamos o solvente à pressão reduzida. O produto bruto (3,63 g) foi purificado através de placa preparativa usando sílica como adsorvente e hexano/éter 50% como eluente em uma cuba saturada com amônia. Obteve-se o 12-metoxi-8,11,13 podocarpatrien-19-amina 58 (0,41 g, 11,5% de rendimento), que mostrou-se idêntico, em todos os aspectos, ao composto acima citado 58.

Método D

A 12-*O*-metil podocarpinaldoxima 61 (2,4 g, 8,4 mmol) foi submetida a redução com Níquel de Raney recém preparado pelo seguinte procedimento: uma liga de (3,7g) foi adicionada em pequenas porções a uma solução de metanol (50ml) e hidróxido de sódio 2N (50ml) mantida sob agitação. A reação permaneceu durante uma hora à temperatura ambiente. A solução filtrada sob celite e evaporada fornecendo um produto oleoso que sem maior purificação foi constatado ser o composto 58 (2,4g, 91,1% de rdt), apresentando os mesmos dados espectrais acima citado.

N (12 metoxi-8,11,13-podocarpatrienil-19)

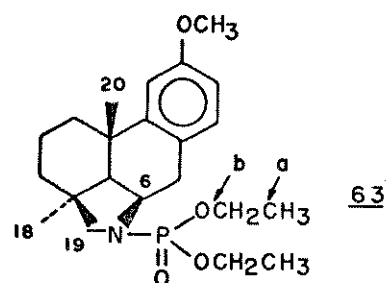
fosforoamidato de dietila 62



A 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amina 58 (20g, 7,3 mmol) foi adicionada a uma solução de fósforo cloridrato de dietila (0,9 ml, 7,4 mmol) em clorofórmio seco (8 ml) na presença de trietilamina (1,0 ml, 7,3 mmol) a 0°C. O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada durante três horas a temperatura ambiente. A reação foi controlada por cromatografia em camada delgada. Depois de terminada a reação, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO₃ (15 ml). A mistura resultante foi transferido para um funil de separação e extraída com clorofórmio (4x 30 ml). As frações clorofórmicas foram reunidas, lavando-se com água, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas. Obteve-se um produto bruto (2,03 g) o qual foi purificado em uma coluna de vidro (φ = 3 cm) utilizou-se sílica gel como adsorvente e hexano/clorofórmio (50%) como eluente. Isolou-se o *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-il) fosforoamidato de die

tila 62 (1,7 g, 56% de rdt) como um composto oleoso. $[\alpha]_D^{25} + 6,8$ (c 0,5, CDCl_3); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) 3450 ($\nu\text{N-H}$), 2960 (νCH), 1610 e 1575 (núcleo aromático), 1440 e 1380 (δCH), 1250 ($\nu(\text{RO})_2$ $\text{P}=\text{NR}_1\text{R}_2$), 1180 e 1050 ($\nu\text{P-O-C-alkyl}$), 970 e 750 ($\nu\text{P-N-C}$) (E-55). RMN- ^1H (CCL_4) δ 1,00 (s, 3H, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 1,22 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 1,34 (t, 6H, $\text{C}_a\text{-H}$), 2,80 (m, 2H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 3,20 (m, 1H, NH), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 3,88-4,16 (q, 4H, $\text{C}_b\text{-H}$) (E-56); E.M. (120°C) m/z(%) 409 (M^+ , 100), 394 (41), 366 (56), 321 (41), 338 (63), 320 (41), 258 (59), 257 (49), 242 (10), 227 (18), 169 (21), 168 (45), 161 (45), 137 (47), 109 (46), 93 (53), 91 (47), 81 (49), 65 (52) (E-57) RMN- ^{13}C (CHCl_3) δ 15,5 (q, C_a), 18,5 (t, C_2), 25,3 (q, C_{20}), 26,9 (q, C_{18}), 29,6 (t, C_7), 34,8 (t, C_3), 37,2 (s, C_4), 37,5 (s, C_{10}), 38,5 (s, C_1), 43,3 (t, C_{19}), 50,9 (d, C_5), 54,7 (q, OCH_3), 62,4-62,6 (t, C_a), 109,6 (d, C_{13}), 110,5 (d, C_{11}), 126,3 (s, C_8), 129,2 (d, C_{14}), 150,3 (s, C_9), 157,2 (s, C_{12}) (E-58).

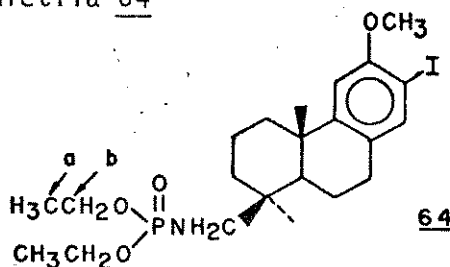
N (12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-6 β , 19-epimino)fosfonato de dietila 63



O *N* (12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-il) fosforoamidato 62 (1,6 g, 3,9 mmol) foi submetido a reação de ciclização intramolecular com tetraacetato de chumbo (17,3 g, 39,2 mmol) e iodo (5,0 g, 19,6 mmol) em cicloexano (140 ml) sob refluxo e irradiação com uma lâmpada a filamento de tungstênio (600 watts) foi deixado reagir por meia hora. A reação foi controlada em seu desenvolvimento por cromatografia em camada delgada até que se consumiu todo o composto 62. Concluída a reação filtrou-se a

mistura, o filtrado foi lavado com éter. O filtrado combinado foi lavado sucessivamente com NaOH aquoso, NaHSO₄ aquoso, NaCl aquoso, seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e evaporado. Foi obtido um produto bruto (1,55 g), o qual foi cromatografado em uma coluna de vidro ($\phi = 1,5$ cm), usando sílica gel como adsorvente e hexano/acetato 50% como eluente. Isolou-se o *N*(12-metoxi-8,11,13 podocarpatrien-6 β ,19-epimino) fosfonato de dietila 63 (64 mg, 4% de rdt). $[\alpha]_D^{25} + 4,1$ (c 0,5, CHCl₃); I.V. $\nu_{\text{filme}}^{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 2960 (ν CH), 1660 (ν C=C), 1610 e 1580 (núcleo aromático), 1440 e 1380 (δ CH), 1250 (ν (RO)₂ P-NR₁R₂), 1180 e 1050 (ν P-O-C), 970 e 750 (ν P-N-C) (E-59); RMN-¹H (CCl₄ + CDCl₃) δ 1,04 (s, 3H, C₂₀-H), 1,32 (s, 3H, C₁₈-H), 1,34 (t, 6H, C_a-H), 3,00-3,50 (m, 3H, C₁₉₋₆-H), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,84-4,20 (q, 4H, C_b-H), 6,48 (dd, 2H, C_{13,11}-H), 7,04 (d, 1H, C₁₄-H) (E-60); E.M. (125°C), *m/z* (%) 407 (M⁺; 100), 392 (52), 364 (19), 336 (15), 319 (15), 286 (29), 256 (5), 255 (5), 254 (21), 241 (21), 166 (26), 138 (13), 137 (8), 110 (26), 106 (6), 81 (6) (E-61). RMN-¹³C (CHCl₃) δ 16,1-16,4 (d, C_a), 18,5 (t, C₂), 21,1 (q, C₂₀), 30,7 (q, C₁₈), 31,9 (t, C₇), 34,9 (t, C₃), 35,2 (t, C₁), 36,8 (s, C₁₀), 40,3 (s, C₄), 55,3 (q, OCH₃), 55,7 (d, C₅), 56,6 (d, C₆), 57,5 (t, C₁₉), 62,0-62,3 (t, C_b), 108,1 (d, C₁₃), 109,4 (d, C₁₁), 127,9 (s, C₈), 129,3 (d, C₁₄), 151,6 (s, C₉), 158,1 (s, C₁₂). (E-62).

N(12-metoxi-13-iodo, 8,11,13-podocarpatrien-19-il) fosforoamidato de dietila 64



O *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-il) fosforoamidato de dietila 62 (0,36 g, 0,9 mmol) foi submetido a reação de ciclização intramolecular com tetraacetato de prata (1,33 g, 7,9 mmol) e iodo 1,12 g, 4,40 mmol) em cicloexano (32 ml) a temperatura ambiente e irradiação com uma lâmpada a filamento de tungstênio (600 watts) foi deixado reagir por vinte horas. A reação foi controlada, em seu desenvolvimento, por cromatografia em camada delgada até que se consumiu todo o composto 62. Concluída a reação filtrou-se a mistura, o filtrado foi lavado com éter. O filtrado combinado foi lavado sucessivamente com NaOH aquoso, N_2HSO_4 aquoso, NaCl aquoso, seco sobre Na_2SO_4 anidro, filtrado e evaporado. Foi obtido um produto bruto (0,29g), o qual foi cromatografado em uma coluna de vidros ($\phi = 1$ cm), usando sílica gel como adsorvente e hexano/acetato 50% como eluente. Isolou-se o *N*(12-metoxi-13 iodo-8,11,13-podocarpatrienil-19) fosfonato de dietila 64 (0,083 g, 17,6% de rdt). $[\alpha]_D^{25} + 35^\circ$ (c 0,5, CHCl_3); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3400 (νNH), 2920 (νCH), 1750 (δCH , fora do plano do anel benzênico tetrassubstituído), 1610 e 1580 (núcleo aromático), 1450 e 1380 (δCH), 1250 ($\nu(\text{RO})_2 \text{P-NR}_1 \text{R}_2$), 1180 e 1050 ($\nu\text{P-O-C-alquil}$), 970 e 750 ($\nu\text{R-N-C}$) (E-63); RMN- ^1H ($\text{CCL}_4 + \text{CDCl}_3$) δ 1,00 (s, 3H, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 1,22 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 1,34 (t, 6H, $\text{C}_a\text{-H}$), 2,80 (m, 2H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 3,20 (m, 1H, NH), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,84-4,12 (q, 4H, $\text{C}_b\text{-H}$), 6,60 (s, 1H, $\text{C}_{11}\text{-H}$), 7,34 (s, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$) (E-64); E.M. (120°C) m/z (%) 535 (M^+ ; 100), 440 (11), 408 (10), 409 (10), 378 (15), 363 (9), 335 (18), 307 (10), 290 (25), 289 (20), 287 (15), 226 (10), 167 (30), 155 (30), 161 (11), 137 (16), 127 (35), 111 (16), 110 (11), 109 (6), 99 (41), 96 (21), 82 (16), 81 (13) (E-65); RMN- ^{13}C (CHCl_3) δ 16,1-16,4 (d, C_a), 18,8 (t, C_2), 25,7 (q, C_{20}), 27,3 (q, C_{18}), 29,5 (t, C_7), 37,5 (s, C_4), 38,1 (s, C_{10}), 38,8 (t, C_3), 43,8 (t, C_1),

51,1 (d, C₅), 56,4 (q, OCH₃), 62,2 - 62,4 (d, C_b), 82,8 (s, C₁₃),
107,3 (d, C₁₁), 129,4 (s, C₈), 139,2 (d, C₁₄), 151,2 (s, C₉),
156,1 (s, C₁₂) (E-66).

O estudo fitoquímico preliminares das folhas e galhos das *Spirae* sp., *Escallonia* sp. e *Rubus urticefolius* não nos levou ao isolamento de alcalóides diterpênicos ou de qualquer tipo de alcalóide.

No entanto, a constatação da atividade analgésica e anestésica apresentada por alguns alcalóides diterpênicos descritos na literatura, levou-nos a tomar esta classe de compostos como alvo de nossa síntese, utilizando compostos quirais como substratos.

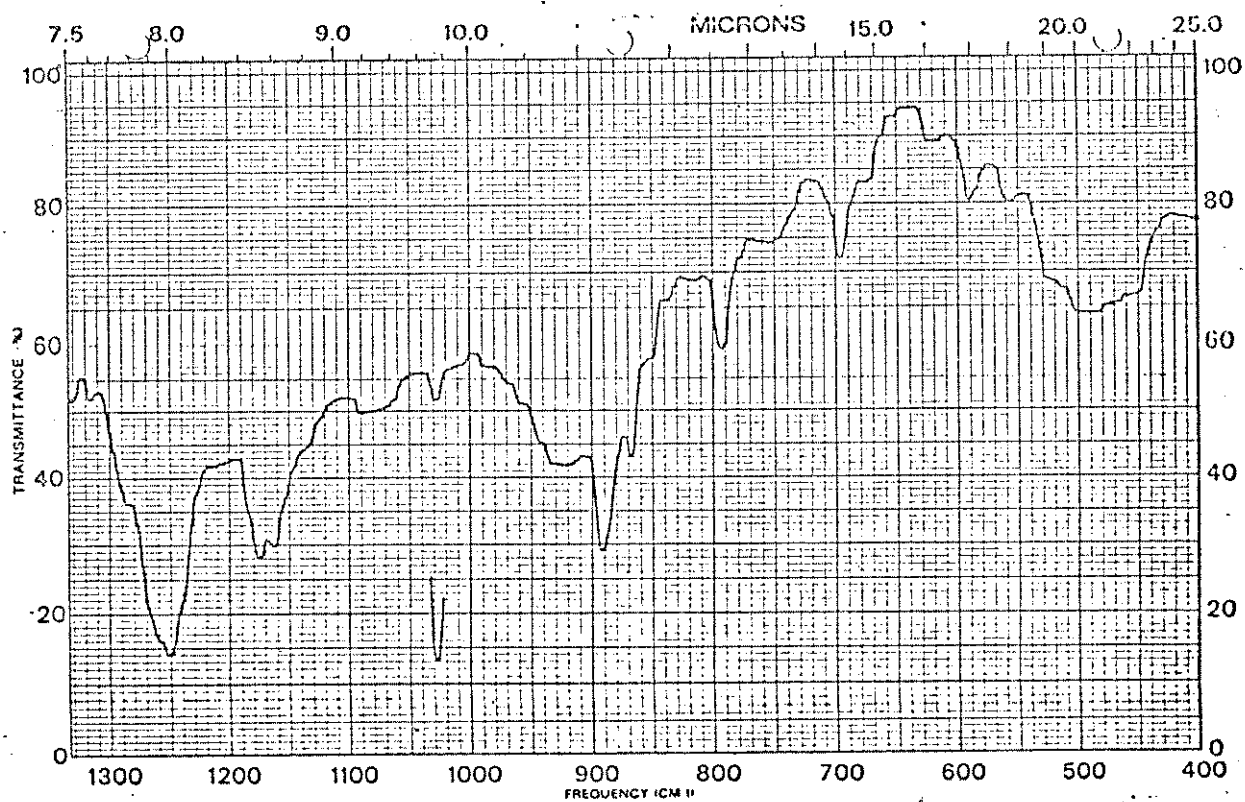
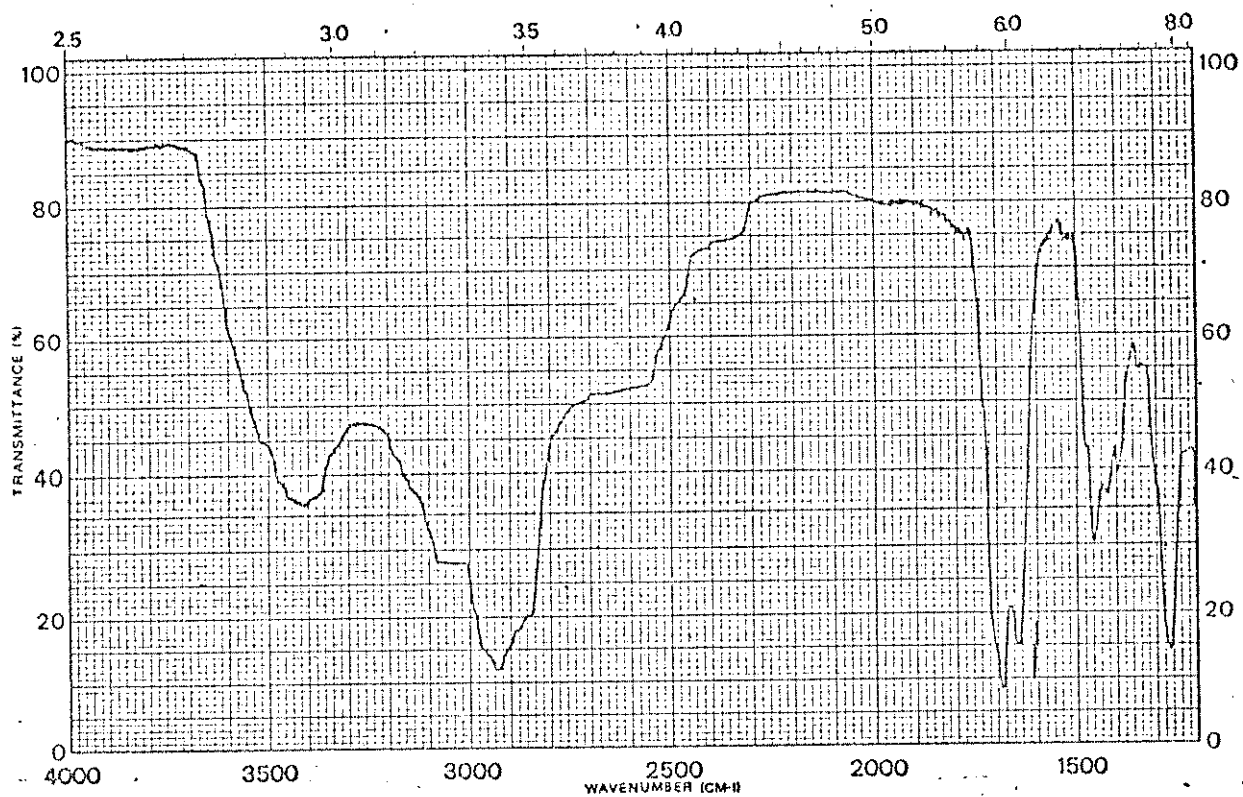
Os substratos quirais foram escolhidos de acordo com nossa idéia de introduzirmos o nitrogênio e compormos o ciclo A através de reação fotoquímica de derivados apropriados, pela funcionalização de CH não ativados.

Levando em conta as observações acima mencionadas testamos o isosteviol, ácido *ent*-agático e o ácido podocarpico como substratos quirais. O primeiro substrato foi abandonado após as primeiras tentativas devido à dificuldade de isolamento. O ácido *ent*-agático foi transformado em dois intermediários, de caminhos alternativos de síntese. O uso do intermediário ácido *ent*-podocarp-8(14)-en-13-ona foi inviável devido às dificuldades para obtê-lo em maior quantidade (~5g); o segundo intermediário a 19-acil-azida derivada do *ent*-agatato de metila após a fotólise não nos forneceu o composto desejado.

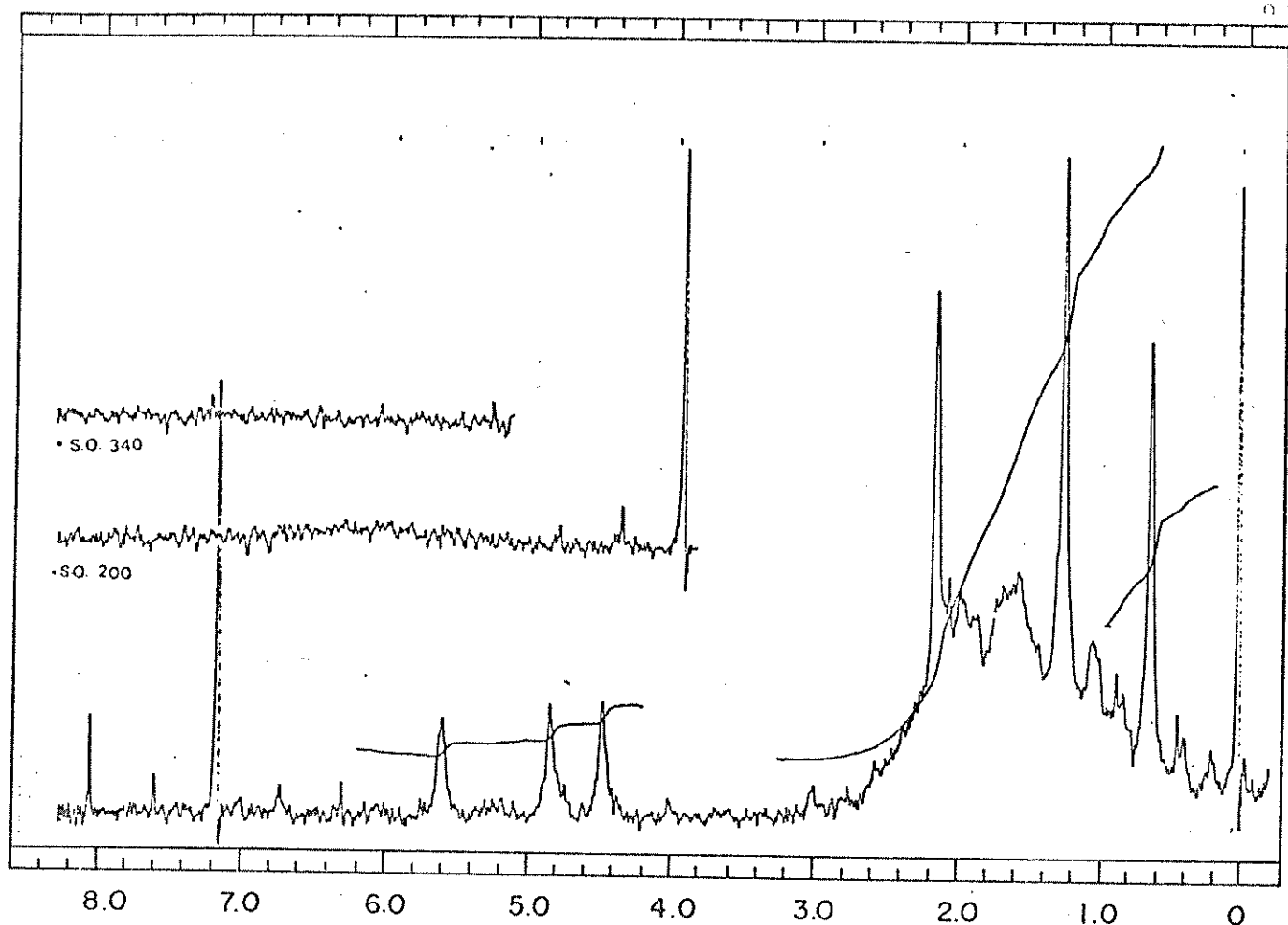
Tentativas de ciclizar a 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-acil azida derivada do ácido podocarpico também foram infrutíferas. A causa destes insucessos foi atribuída à conhecida instabilidade das acil azidas e não reprodutibilidade da reação fotoquímica de acil azidas. Finalmente, na reação fotoquímica do *N*-(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-il) fosfo

roamidato de dietila obtido a partir do ácido podocárpico, foi obtido majoritariamente o *N*-(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-6 β , 19-epimino) fosfonato de dietila. Este fato levou-nos a concluir que é viável a utilização da reação fotoquímica em $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{I}_2$ para funcionalizar estereosseletivamente a posição 6 do esqueleto diterpênico nos levando a obter somente o anel de cinco membros ao invés de seis, como foi reportado para fotólise de acil azidas.

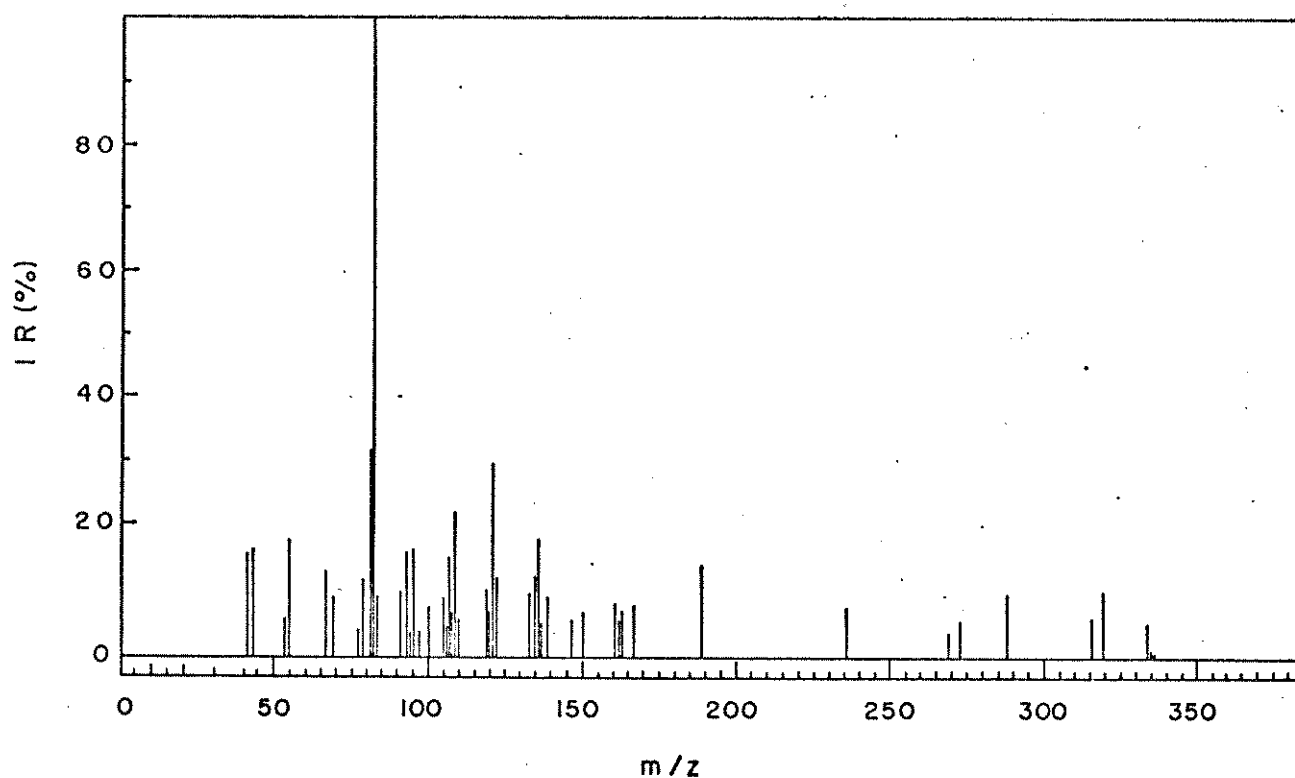
Concluindo, nosso trabalho deverá ser continuado de forma a otimizar os resultados da ciclização assim como obter derivados a serem submetidos a estudos farmacológicos.



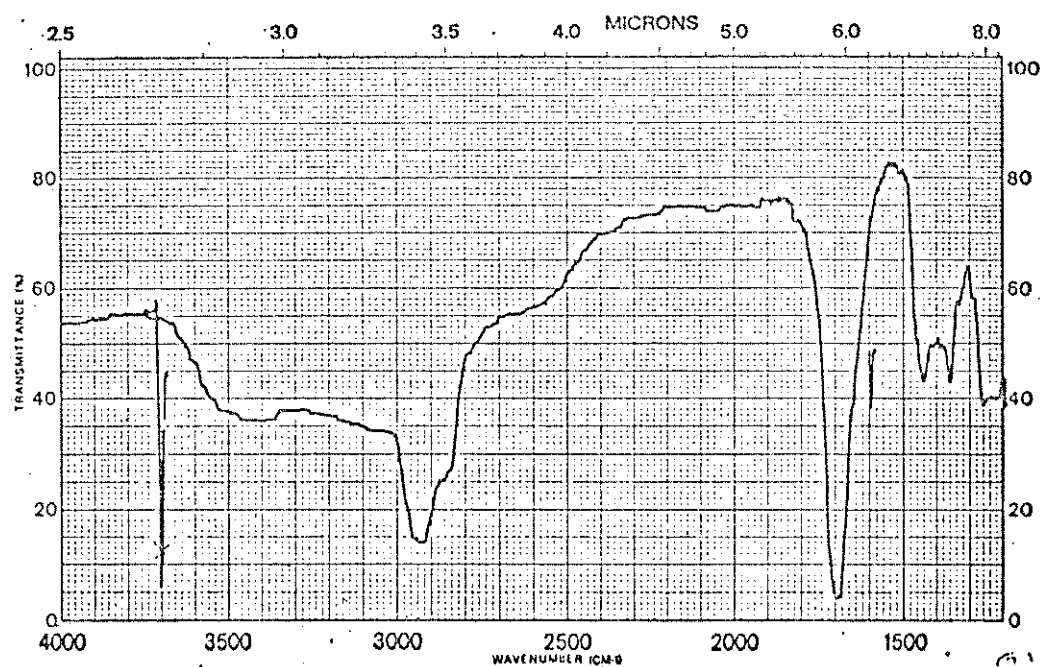
(E-1) Espectro de I.V. do ácido *ent*-agático 20 (KBr).



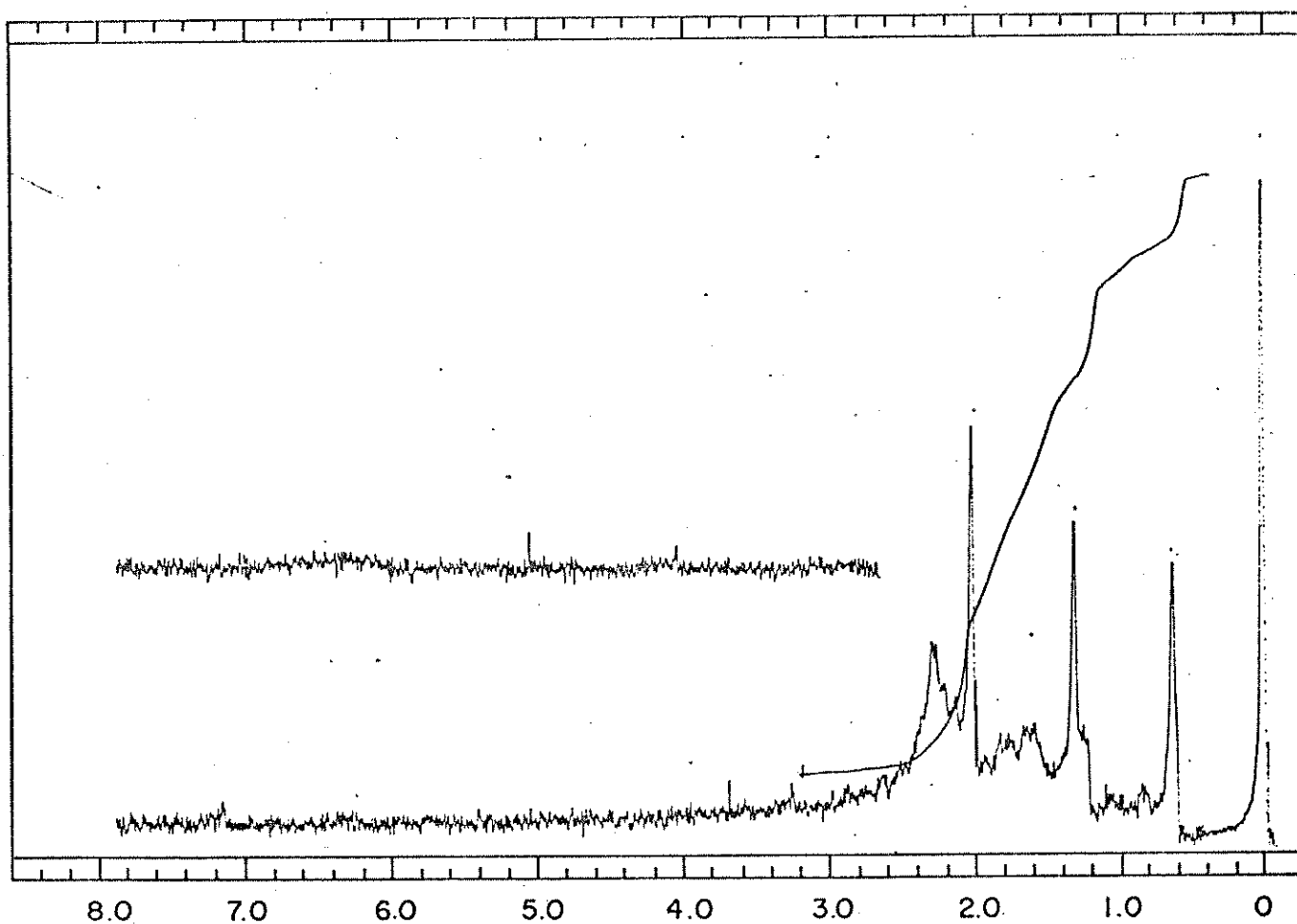
(E-2) Espectro de RMN- ^1H do ácido *ent*-agático 20 (CDCl_3 , 60MHz).



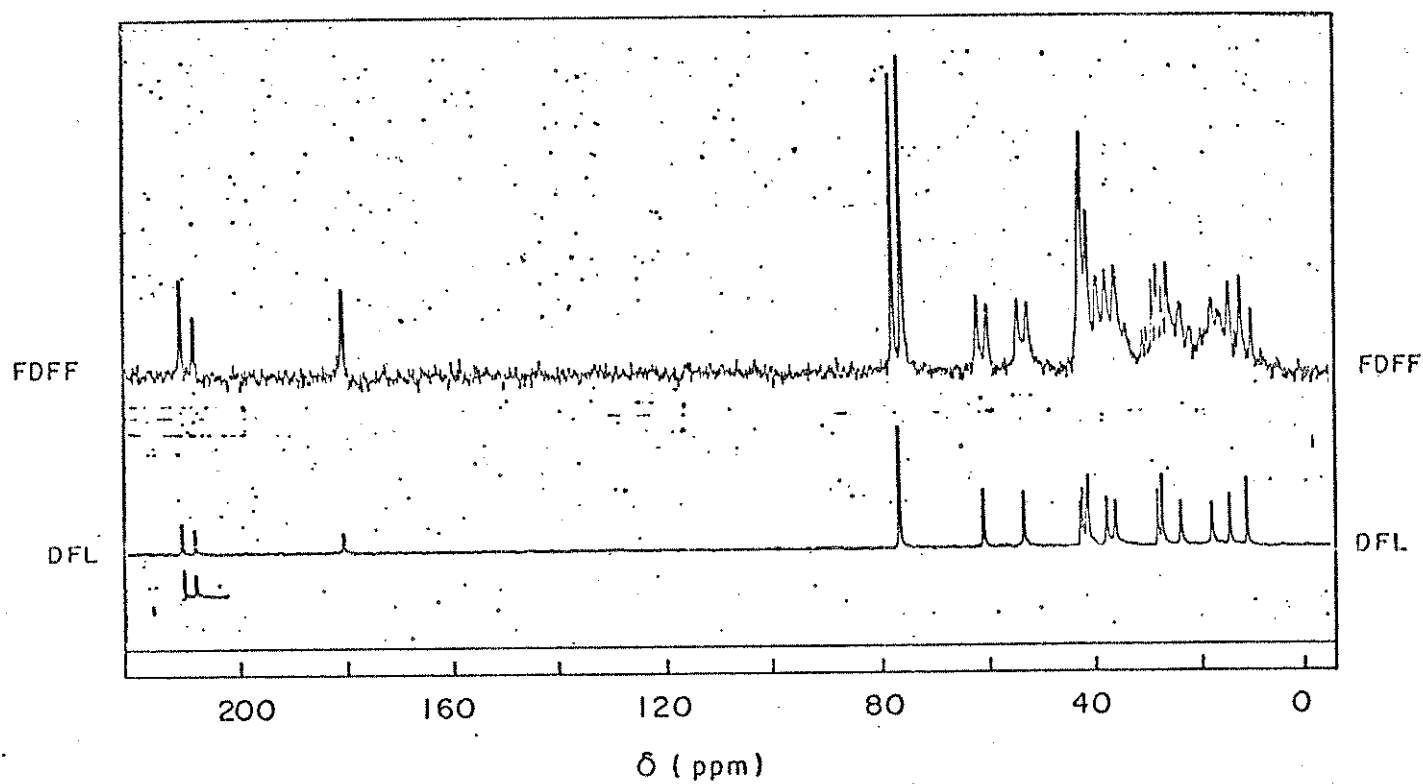
(E-3) Espectro de Massa do ácido *ent*-agático 20.



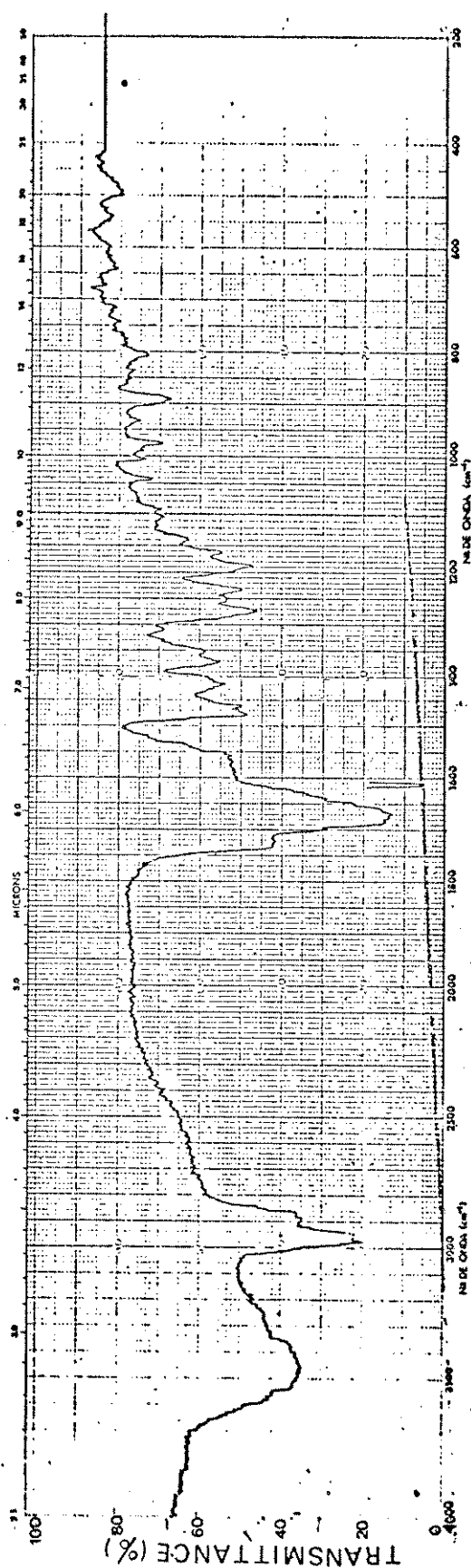
(E-4) Espectro de I.V. de 29 (Filme).



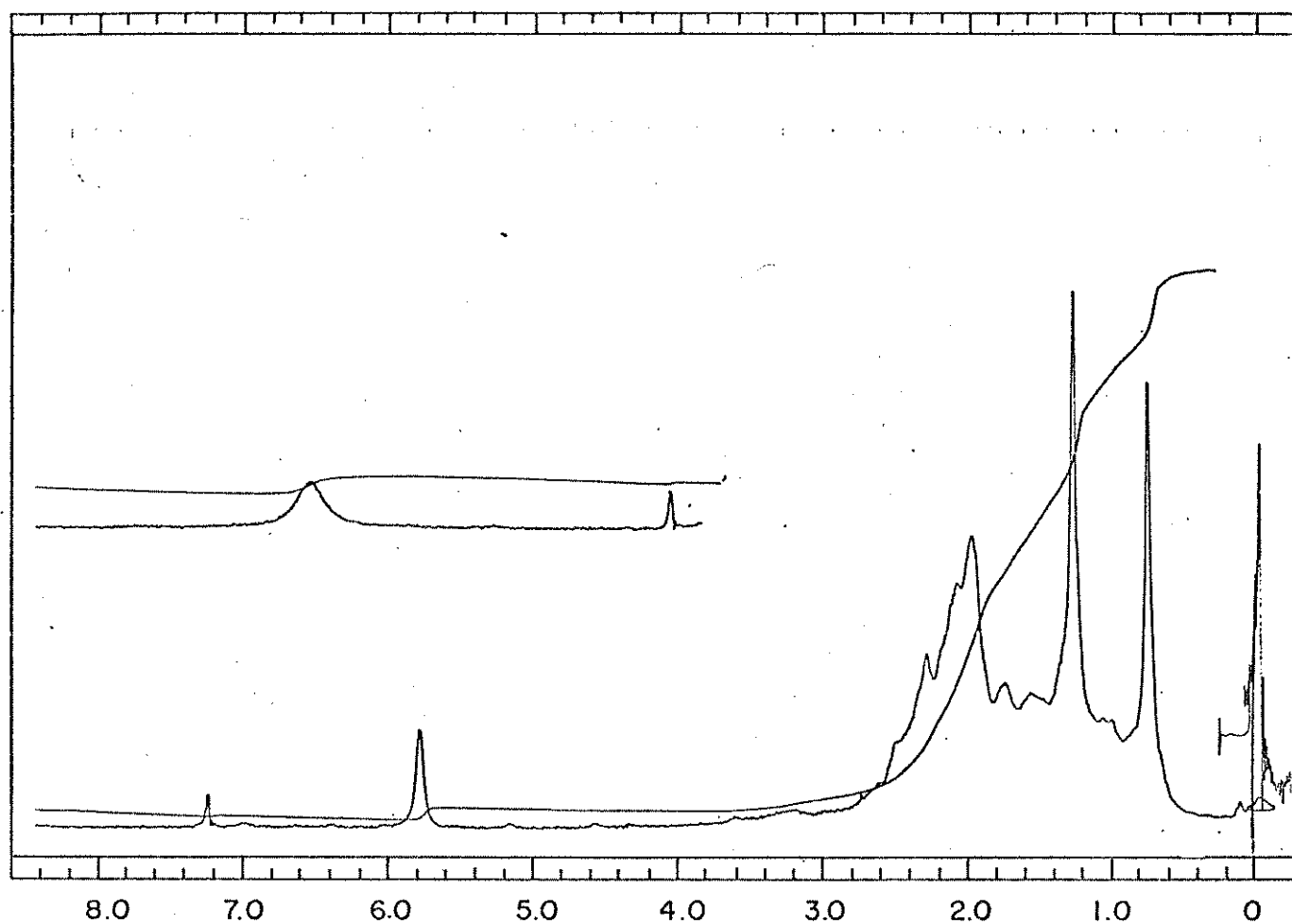
(E-5) Espectro de RMN- ^1H de 29 (CCl_4 , 60 MHz).



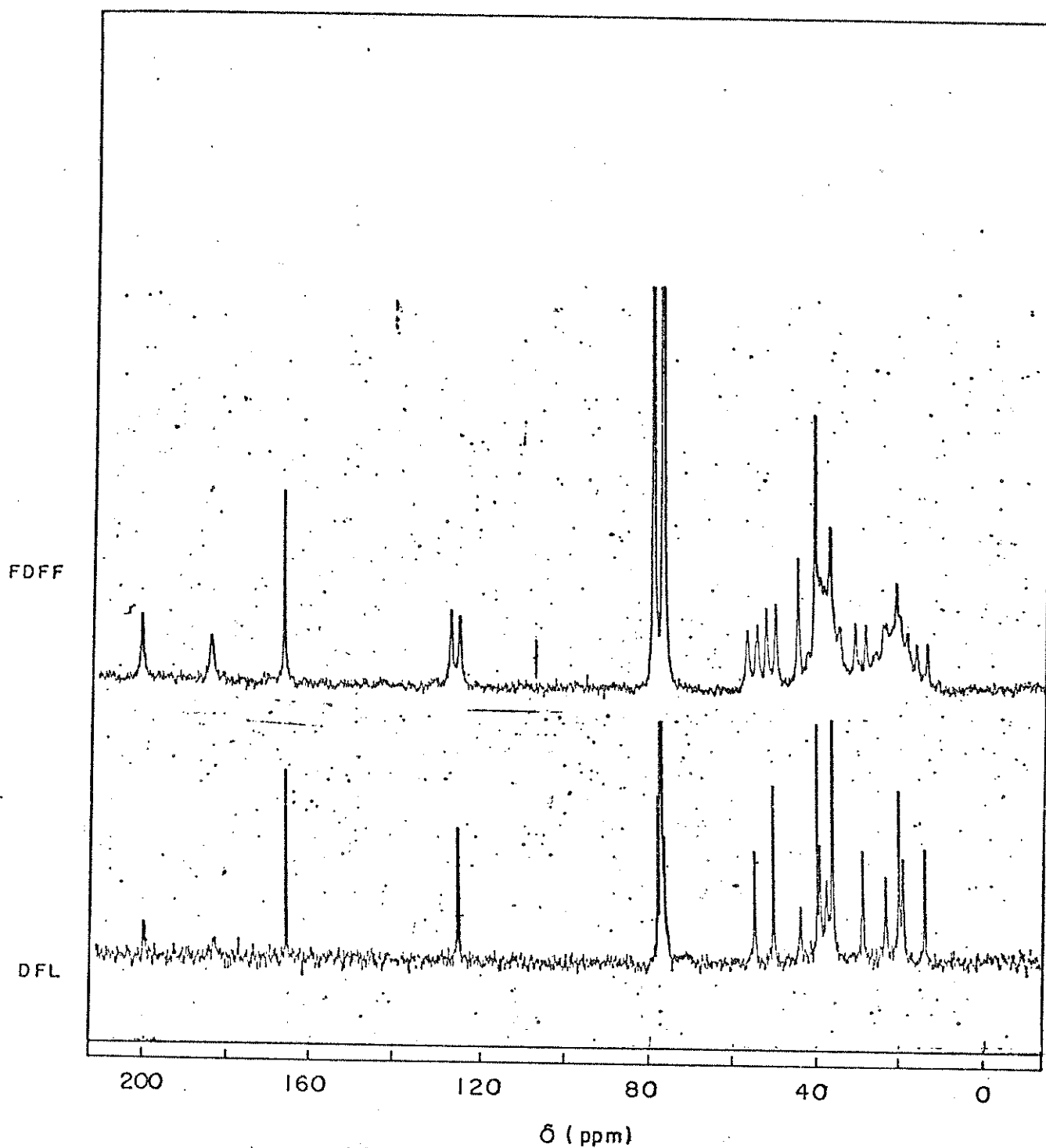
(E-6) Espectro de RMN- ^{13}C de 29 (CHCl_3 , 25,2 MHz).



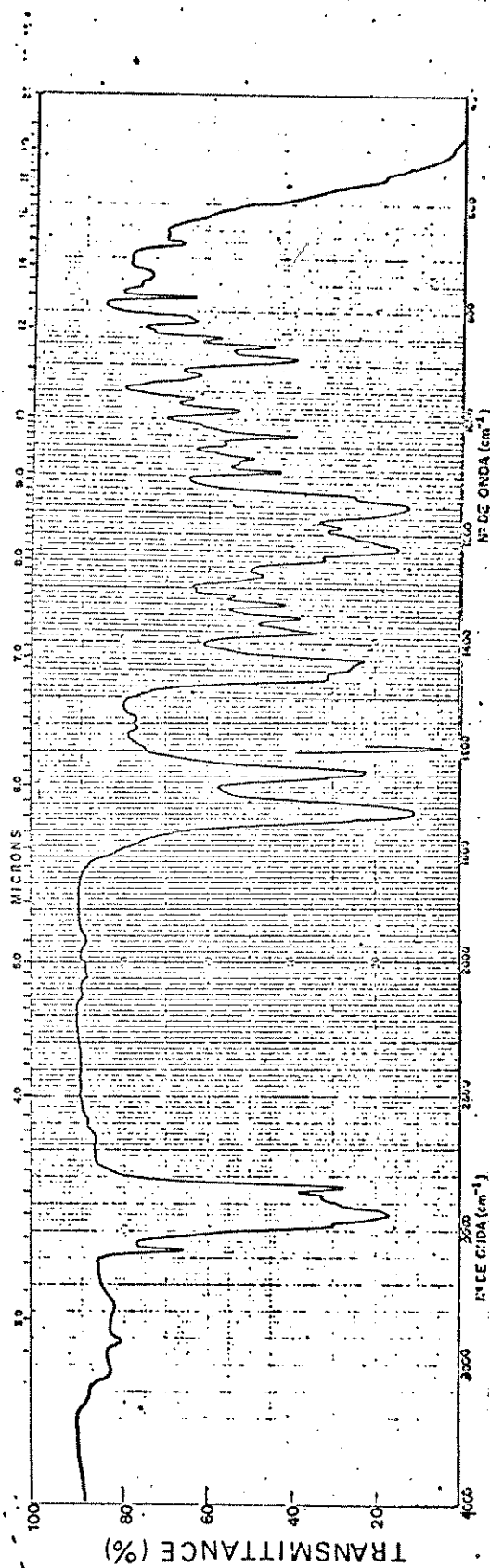
(E-7) Espectro de I.V. do ácido *ent*-podocarp-8(14)*en*-13-ona 21 (KBr).



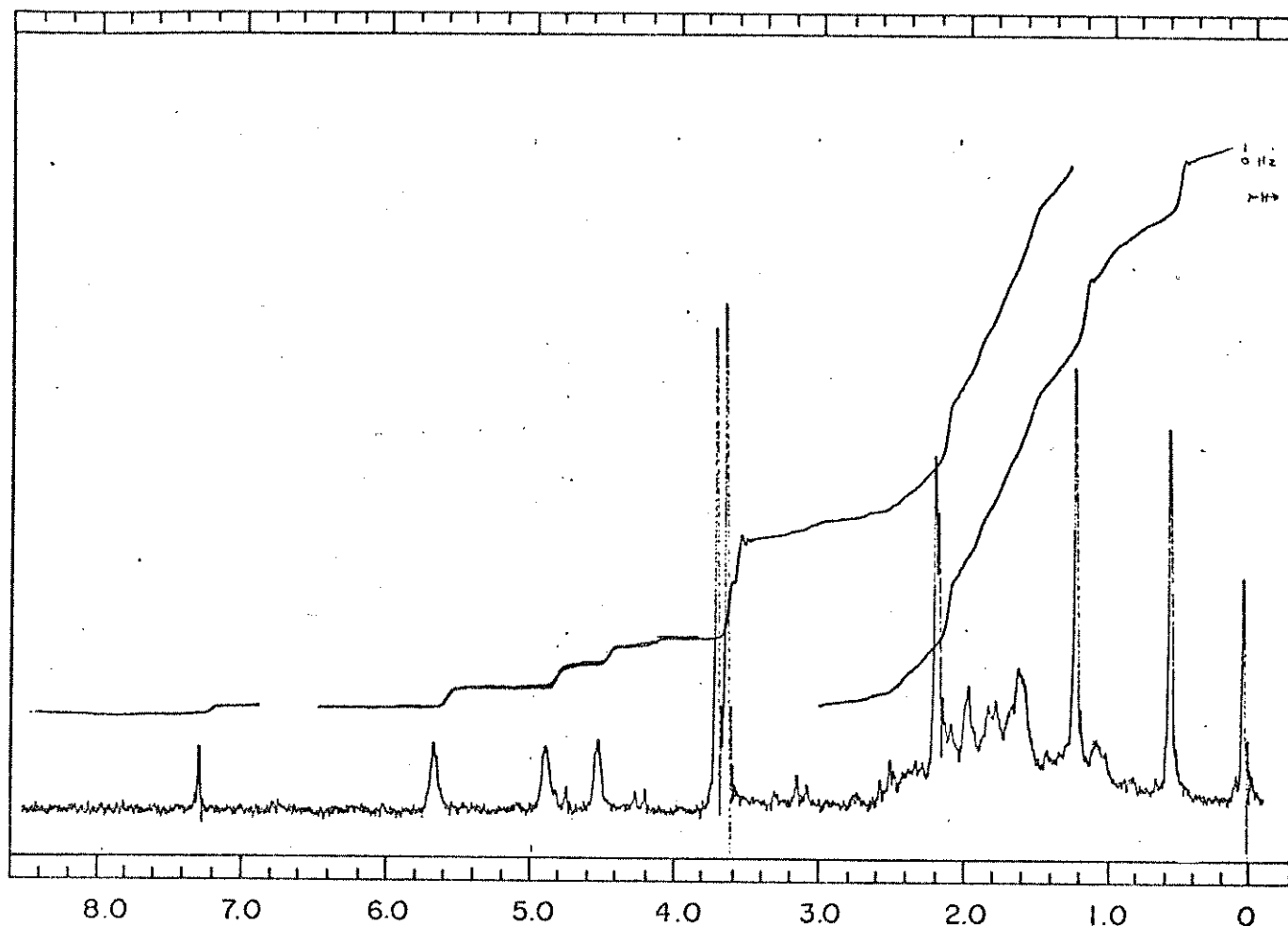
(E-8) Espectro de RMN- ^1H do ácido *ent*-podocarp-8(14)en-13-ona 21 (CCl_4 , 60MHz).



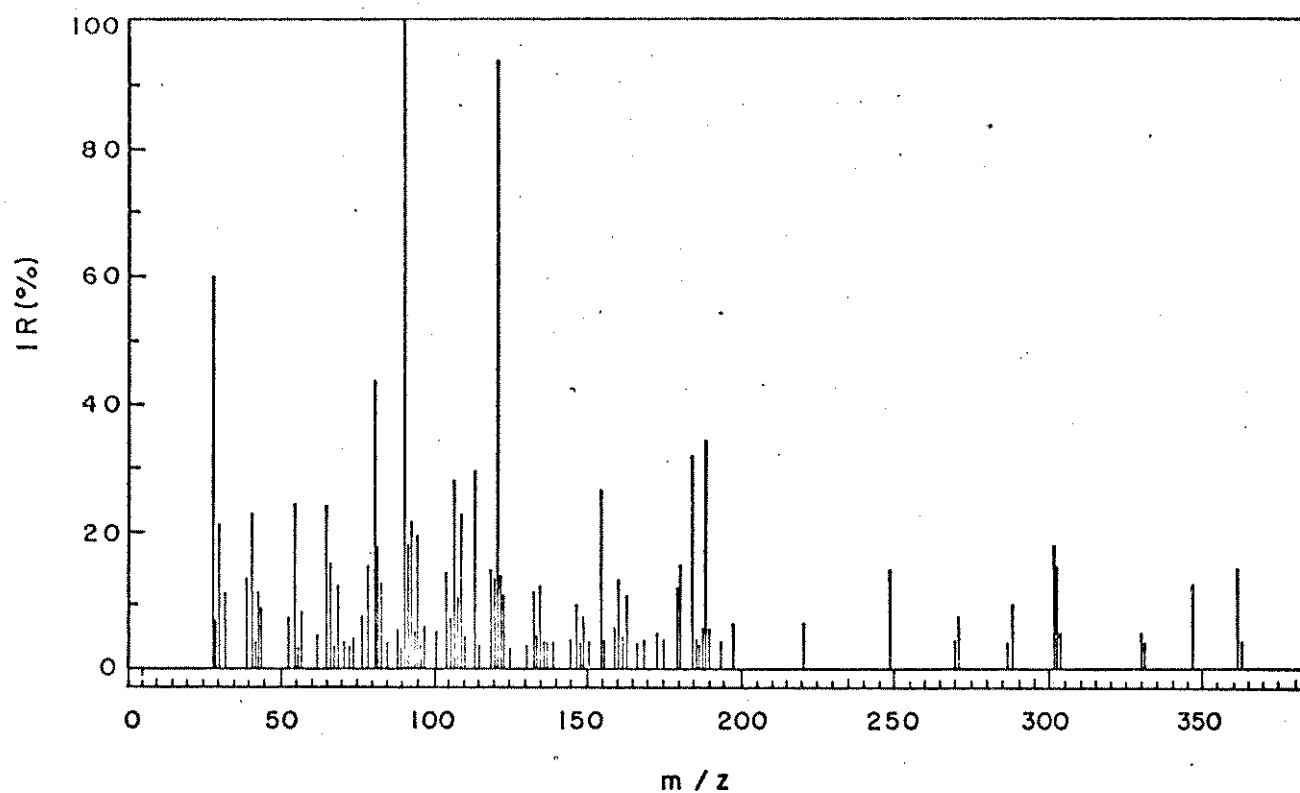
(E-9) Espectro de RMN- ^{13}C do ácido *ent*-podocarp-8(14)en-13-ona
21 (CHCl_3 , 25,2MHz).



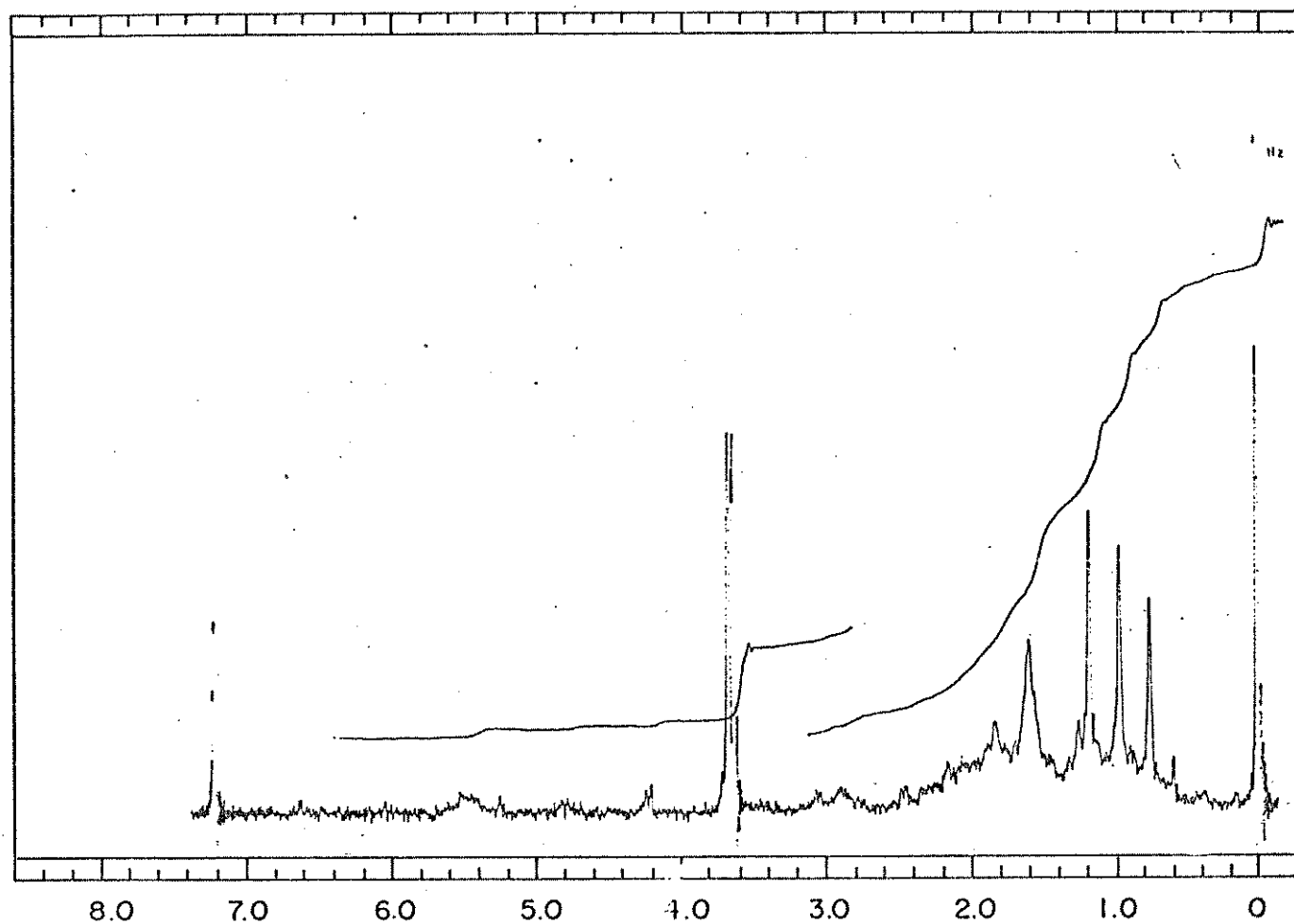
(E-10) Espectro de I.V. do *ent*-agatato de dimetila 36 (filme).



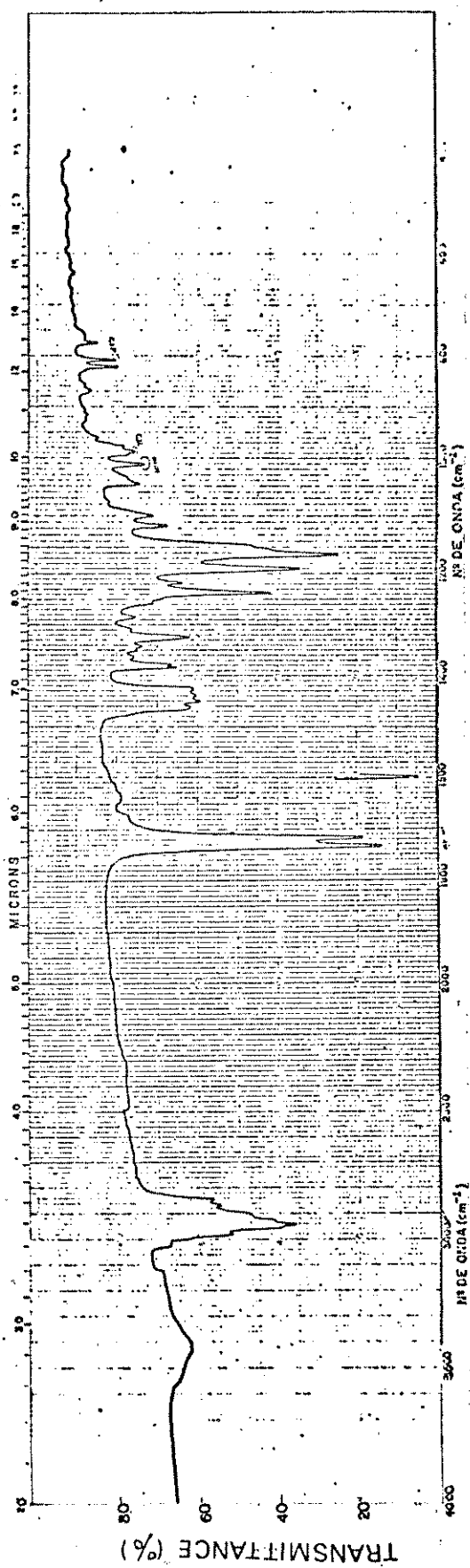
(E-11) Espectro de RMN- ^1H do *ent*-agatato de dimetila 36
(CDCl_3 , 60 MHz).



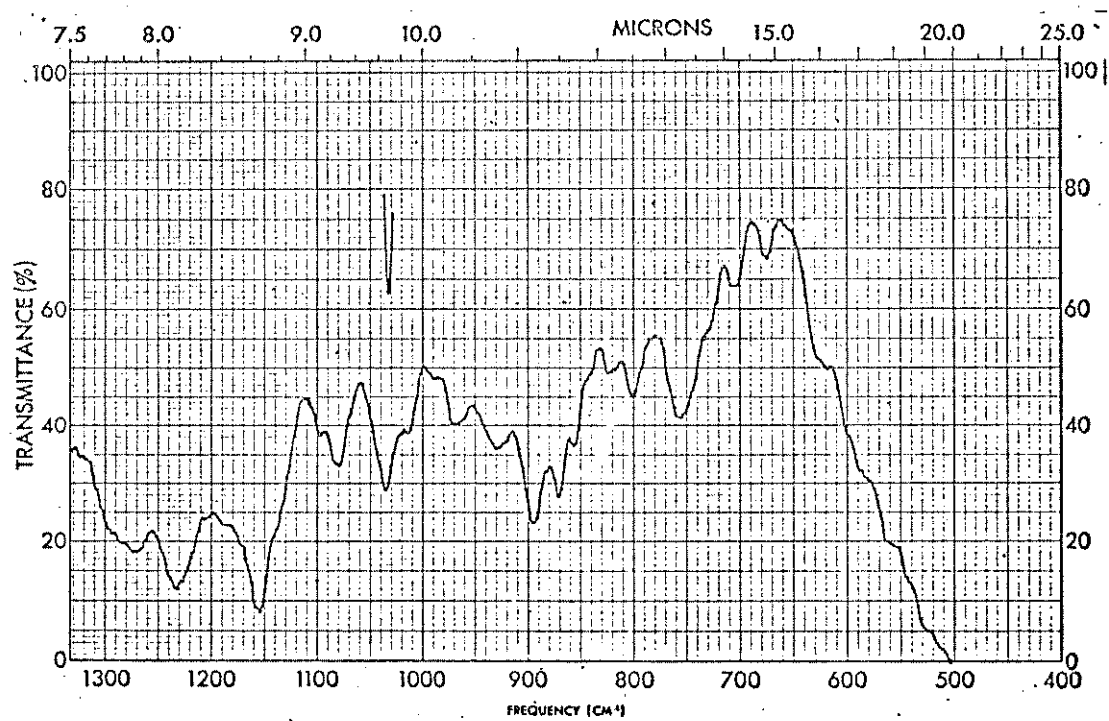
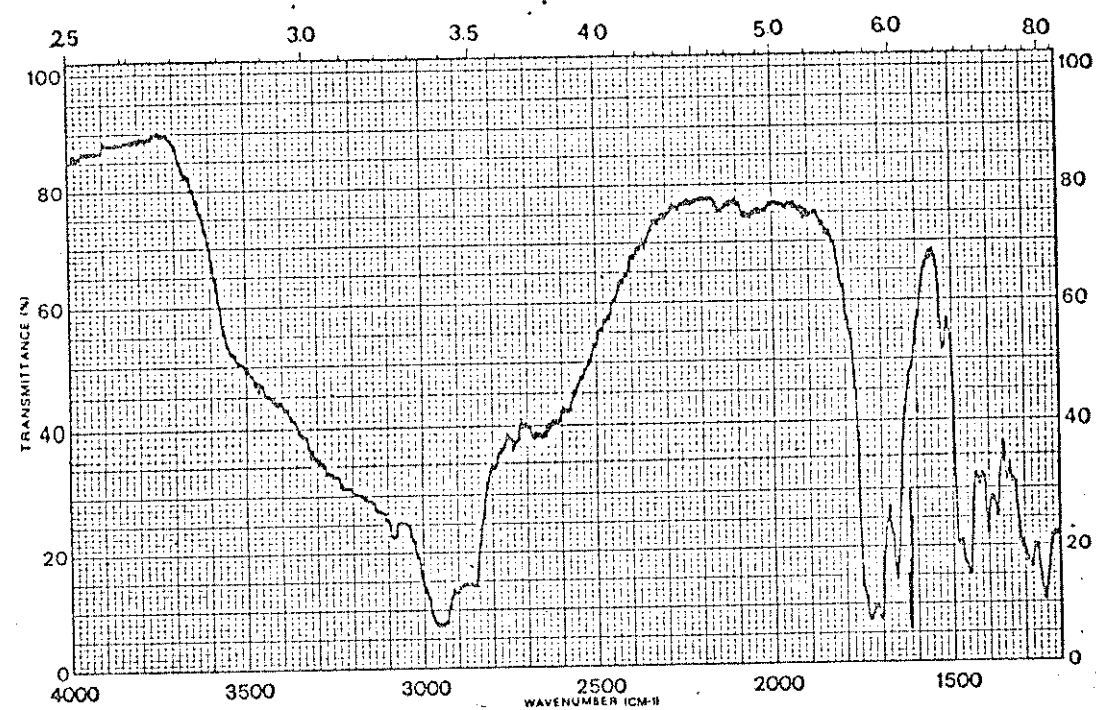
(E-12) Espectro de massa do *ent*-agatato de dimetila 36.



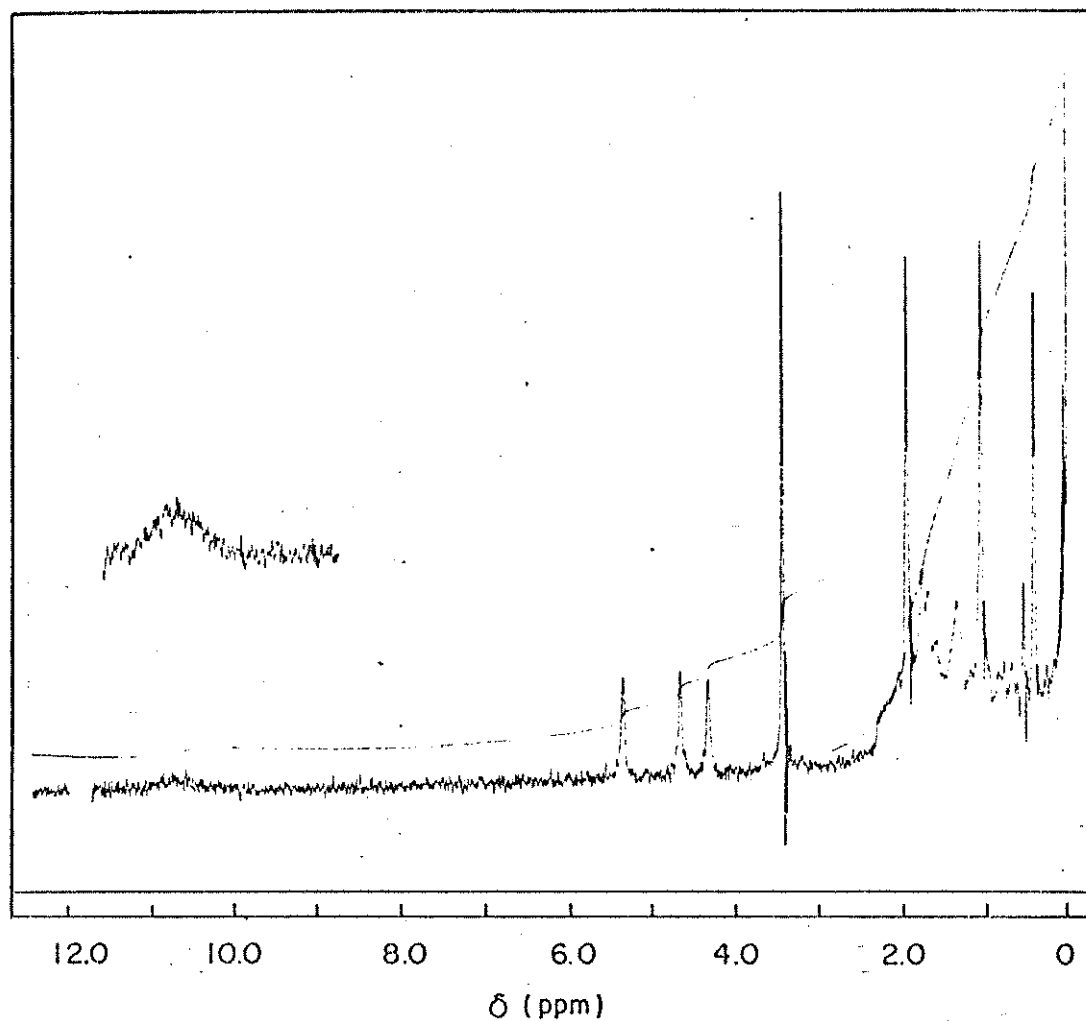
(E-14) Espectro de RMN- ^1H do *ent*-isoagatato de dimetila 23
(CDCl_3 , 60 MHz).



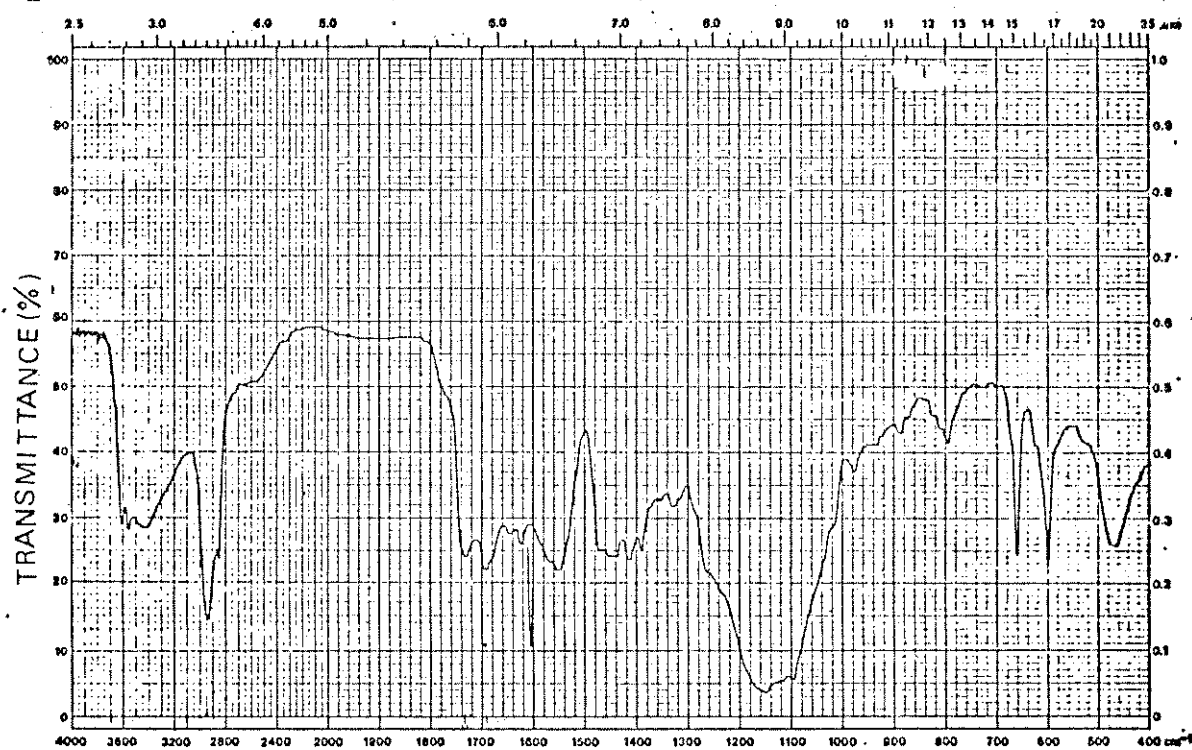
(E-13) Espectro de I.V. do *ent*-isoagatato de dimetila 23 (KBr).



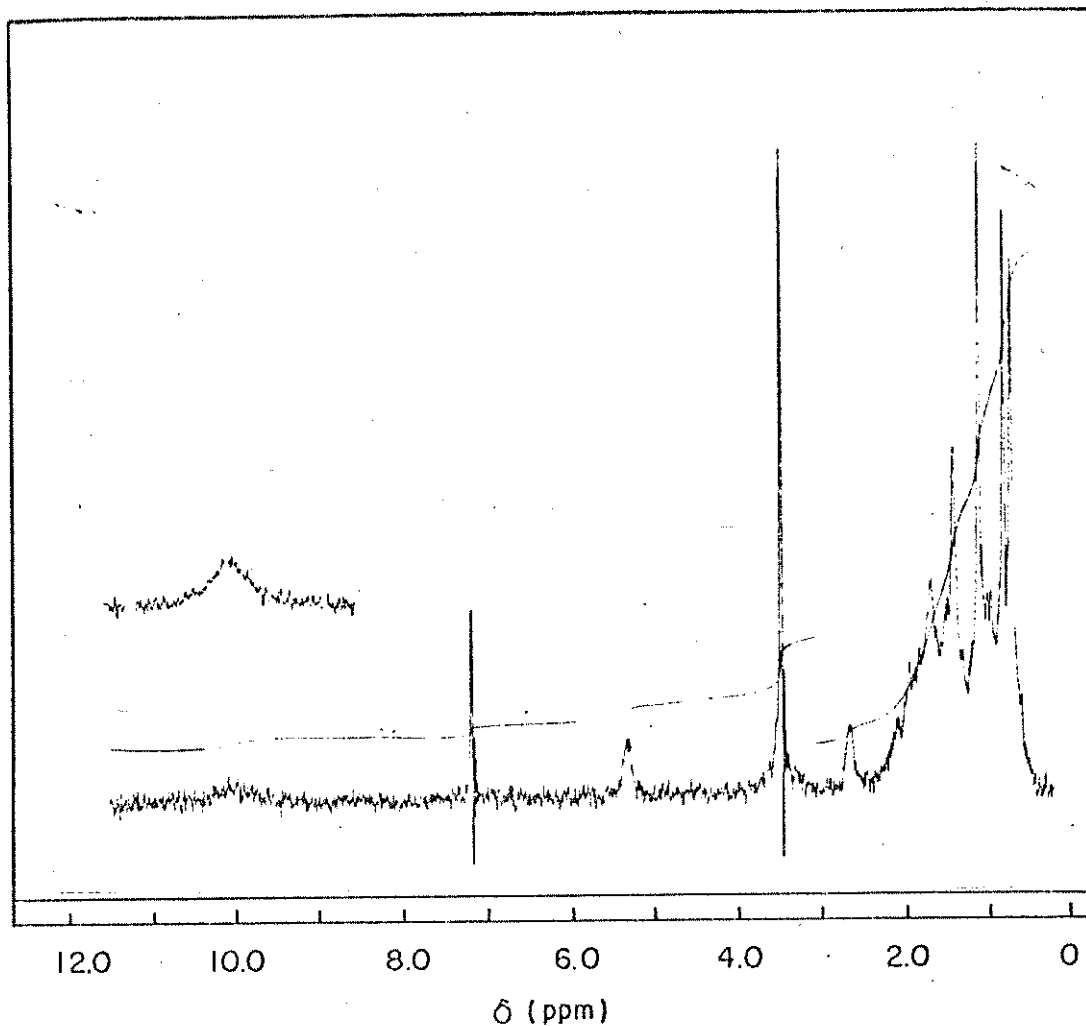
(E-15) Espectro de I.V. do *ent*-agatato de metila 41 (filme).



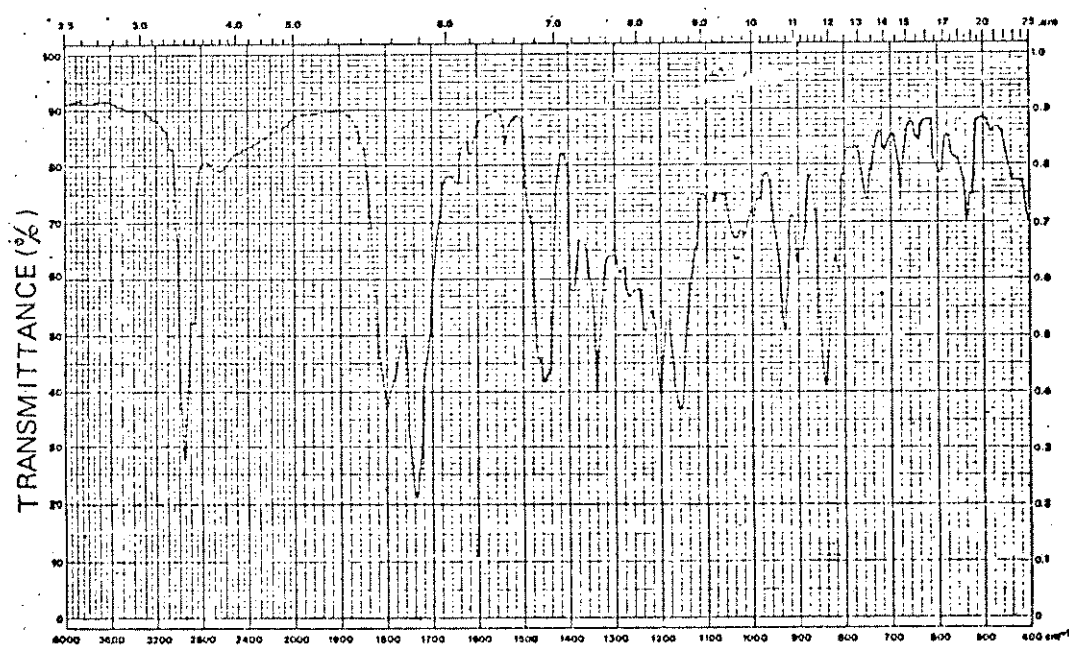
(E-16) Espectro de RMN- ^1H do *ent*-agatato de metila 41
(CCl_4 , 80 MHz).



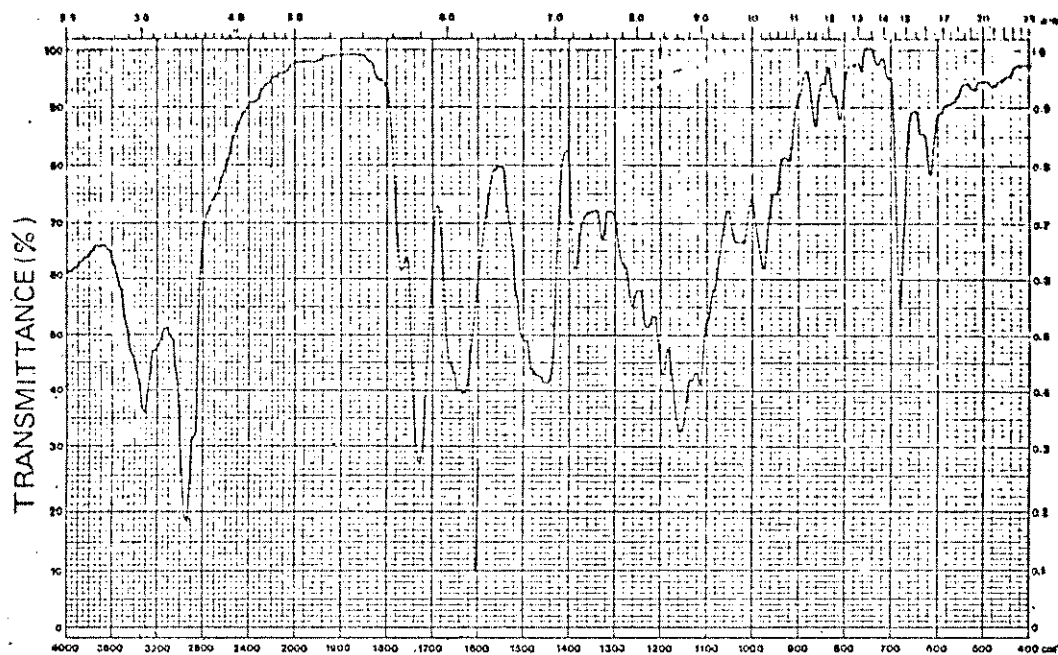
(E-17) Espectro de I.V. do *ent*-isoagatato de metila 24 (KBr).



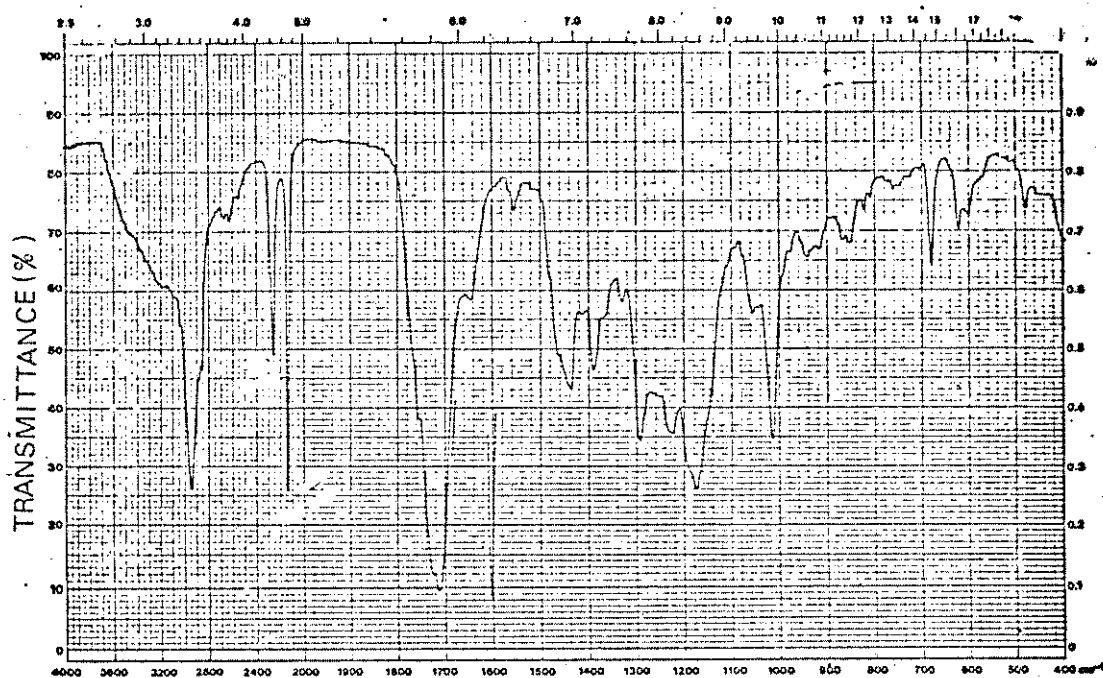
(E-18) Espectro de RMN- ^1H do *ent*-isoagatato de metila 24
(CDCl_3 , 80MHz).



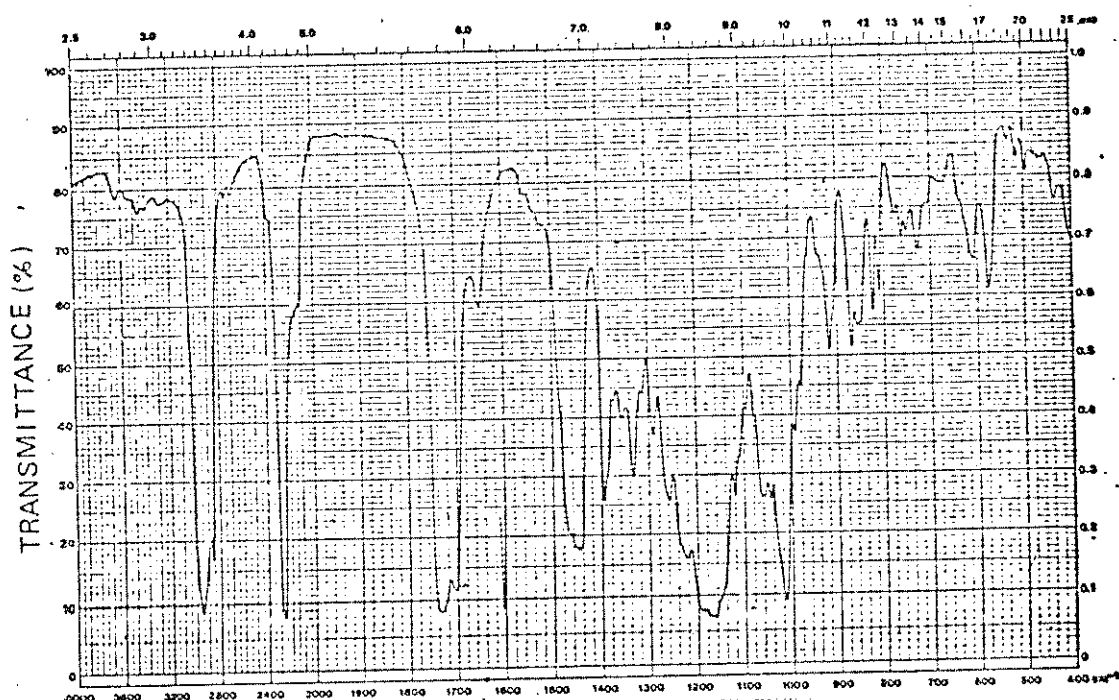
(E-19) Espectro de I.V. do cloreto do *ent*-isoagatato de metila 42 (filme).



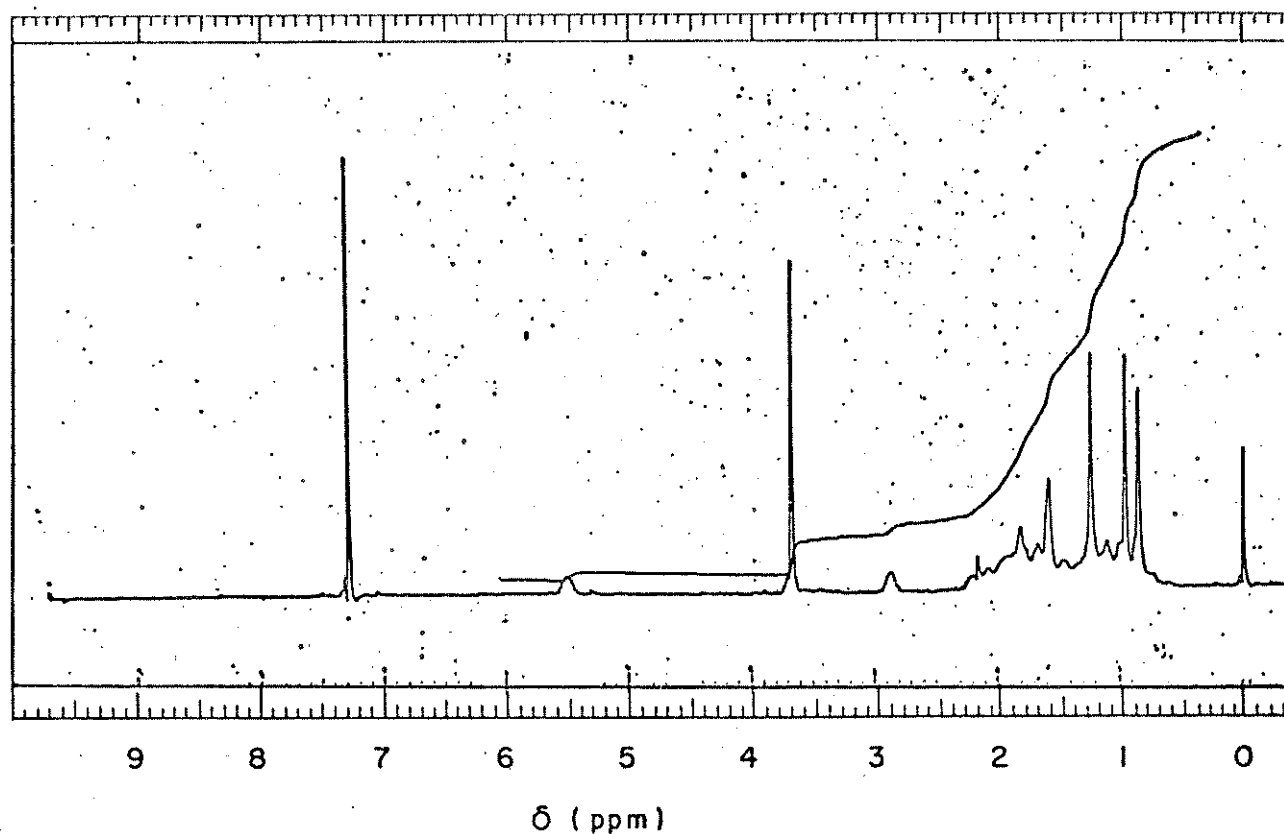
(E-20) Espectro de I.V. da hidrazida do *ent*-isoagatato de metila 45.



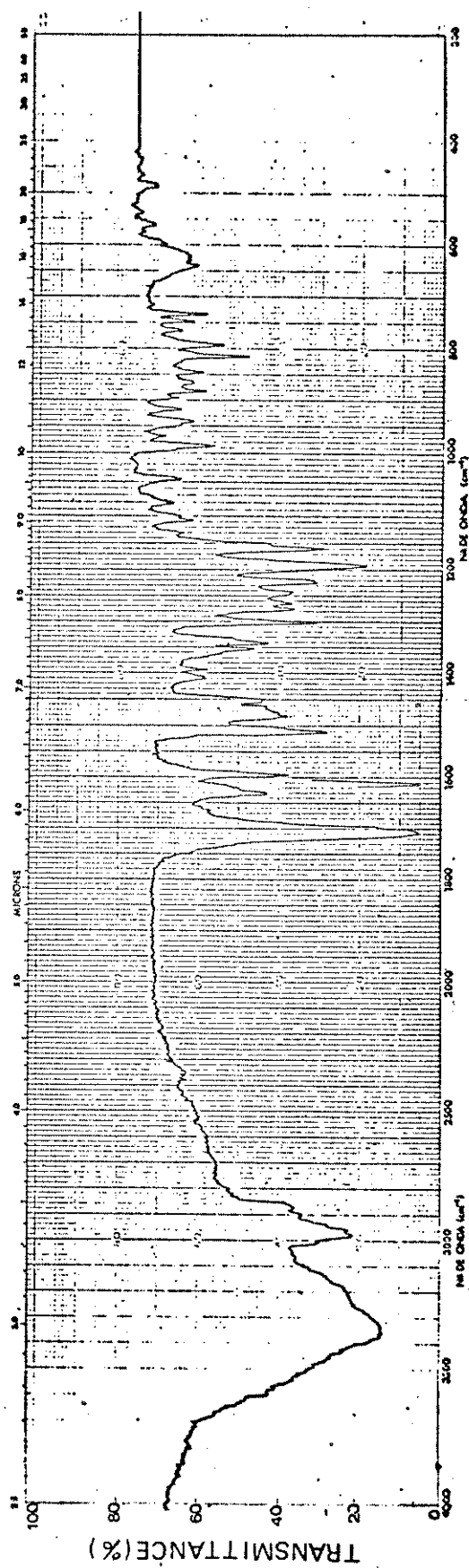
(E-21) Espectro de I.V. da acil-azida do *ent*-isoagatato de metila 46 (filme).



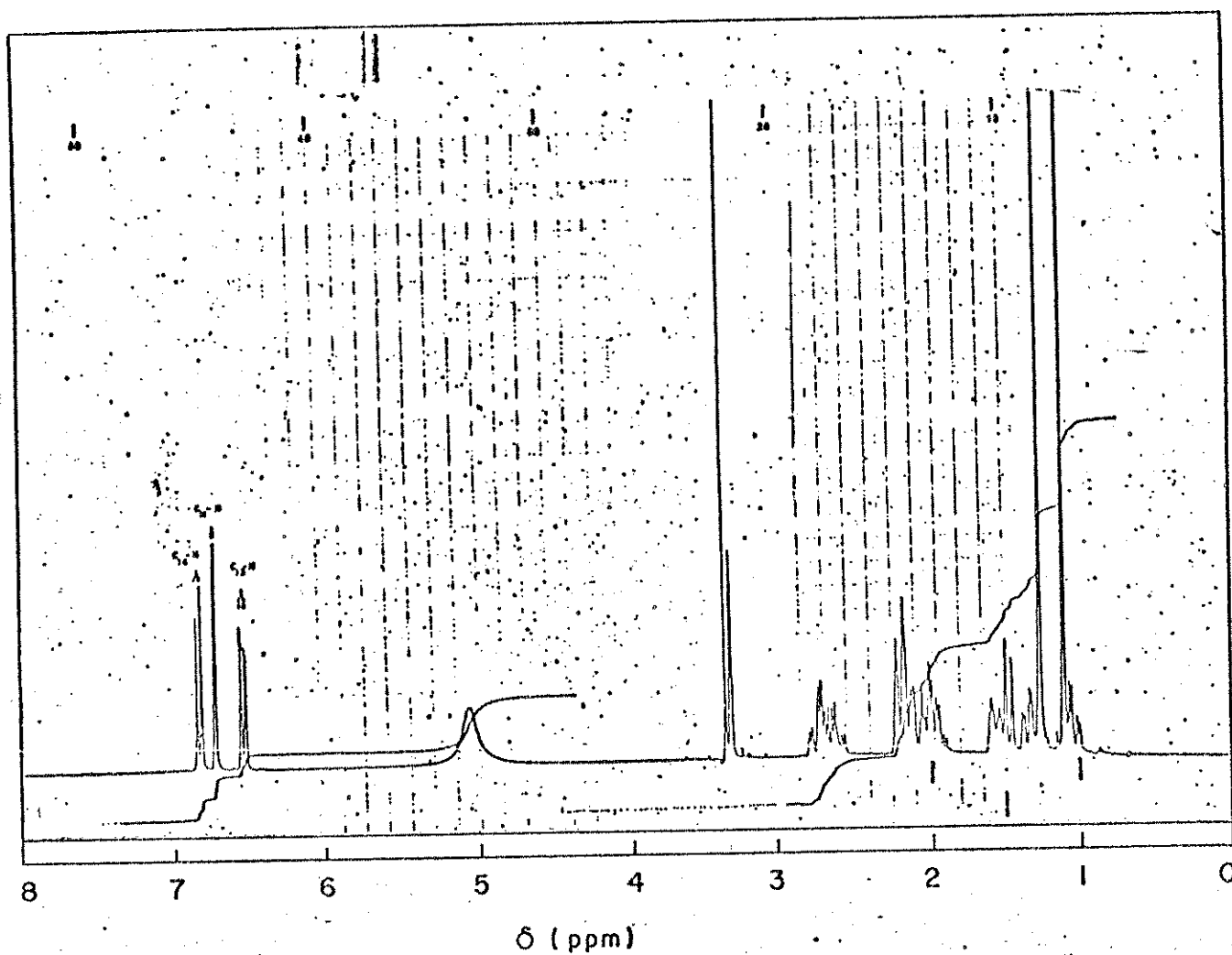
(E-22) Espectro de I.V. do isocianato do *ent*-isoagatato de metila 47 (filme).



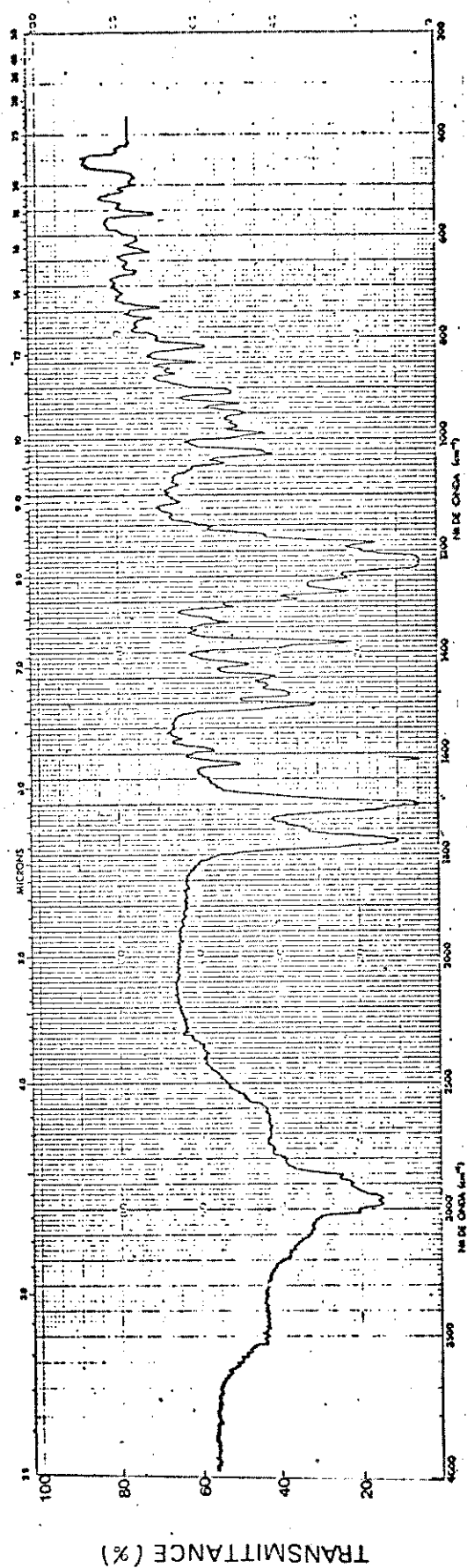
(E-23) Espectro de RMN- ^1H do isocianato do *ent*-isoagatato de metila 47 (CDCl_3 , 100 MHz).



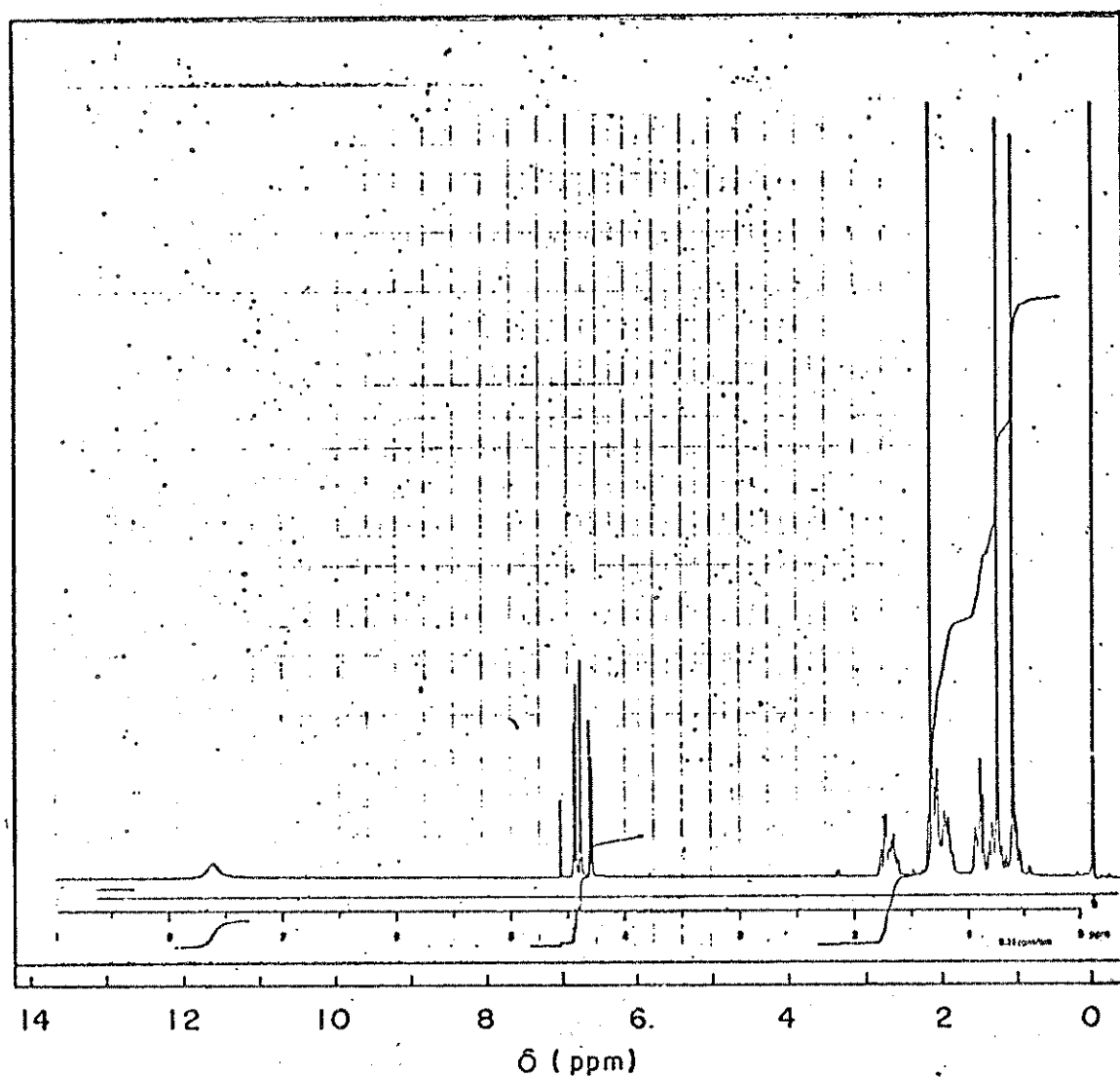
(E-24) Espectro de I.V. do ácido podocárpico 49 (KBr).



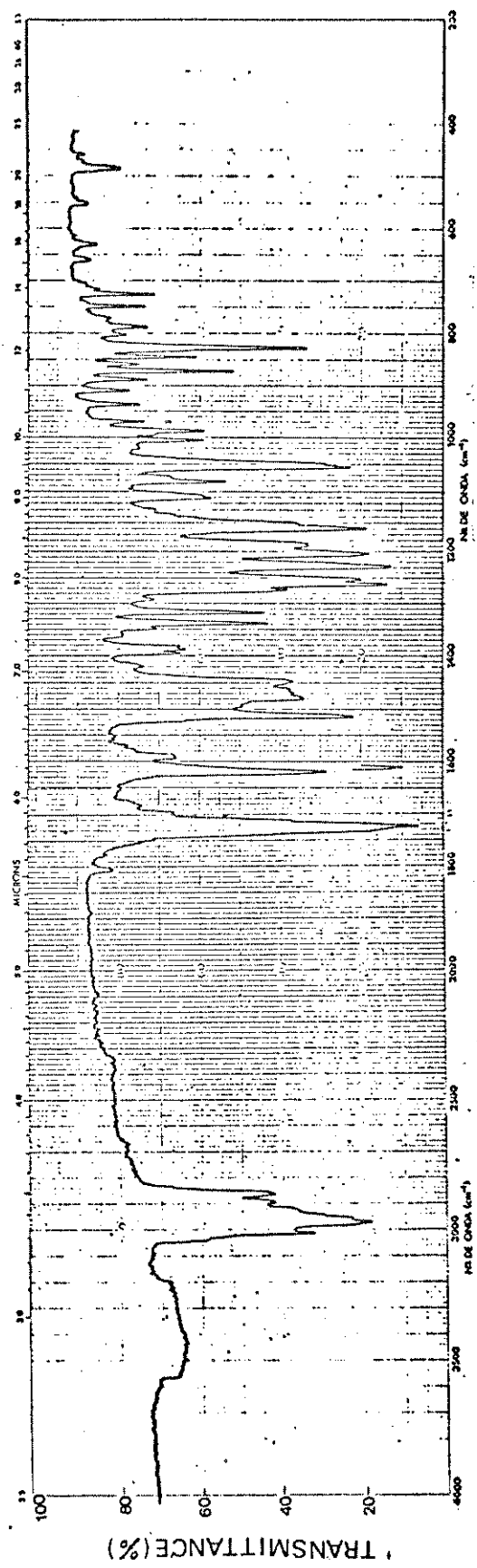
(E-25) Espectro de RMN- ^1H do ácido podocárpico **49**
(CD_3OD , 270 MHz).



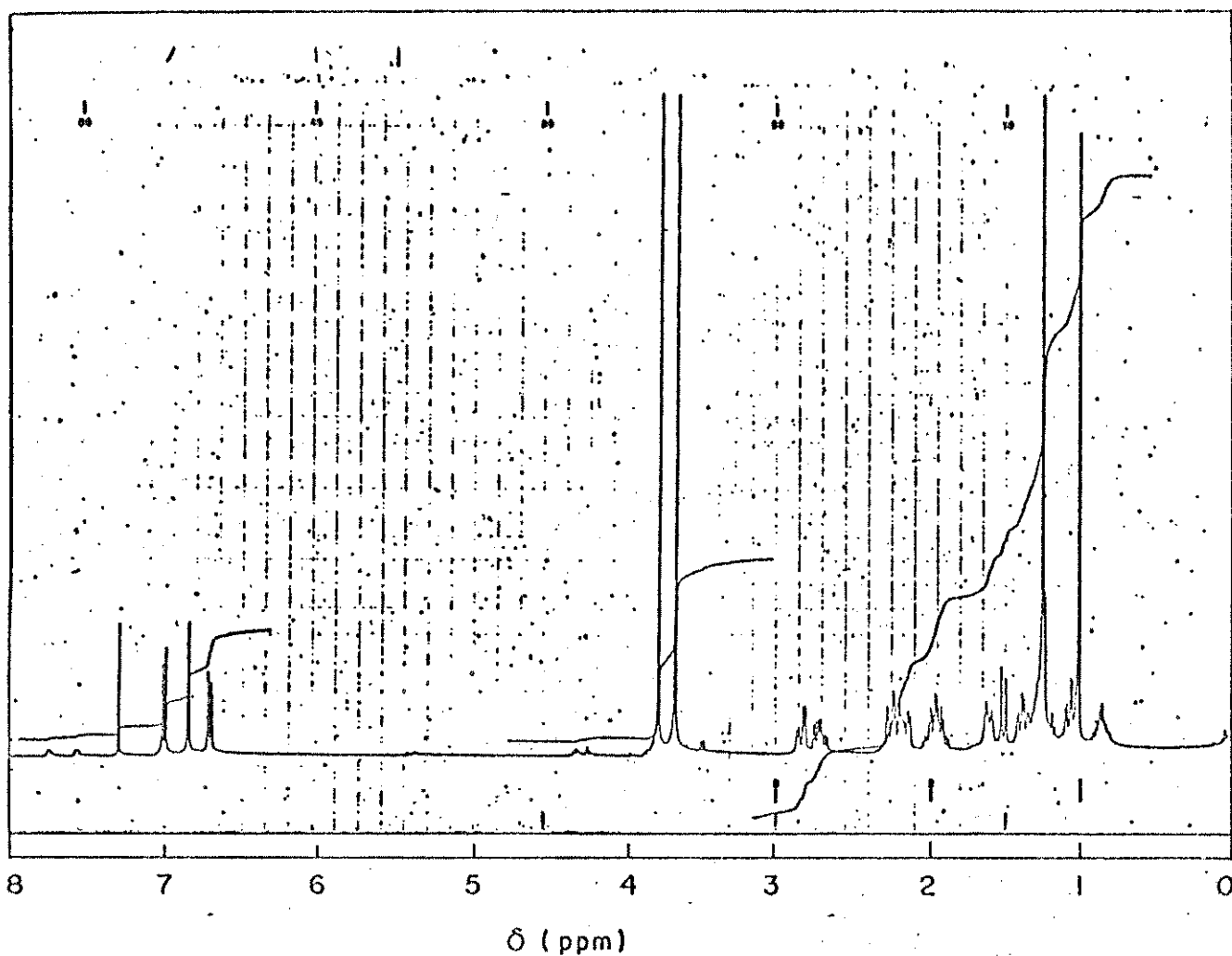
(E-26) - Espectro de I.V. do ácido 12-O-acetil-podocarpico (KBr).



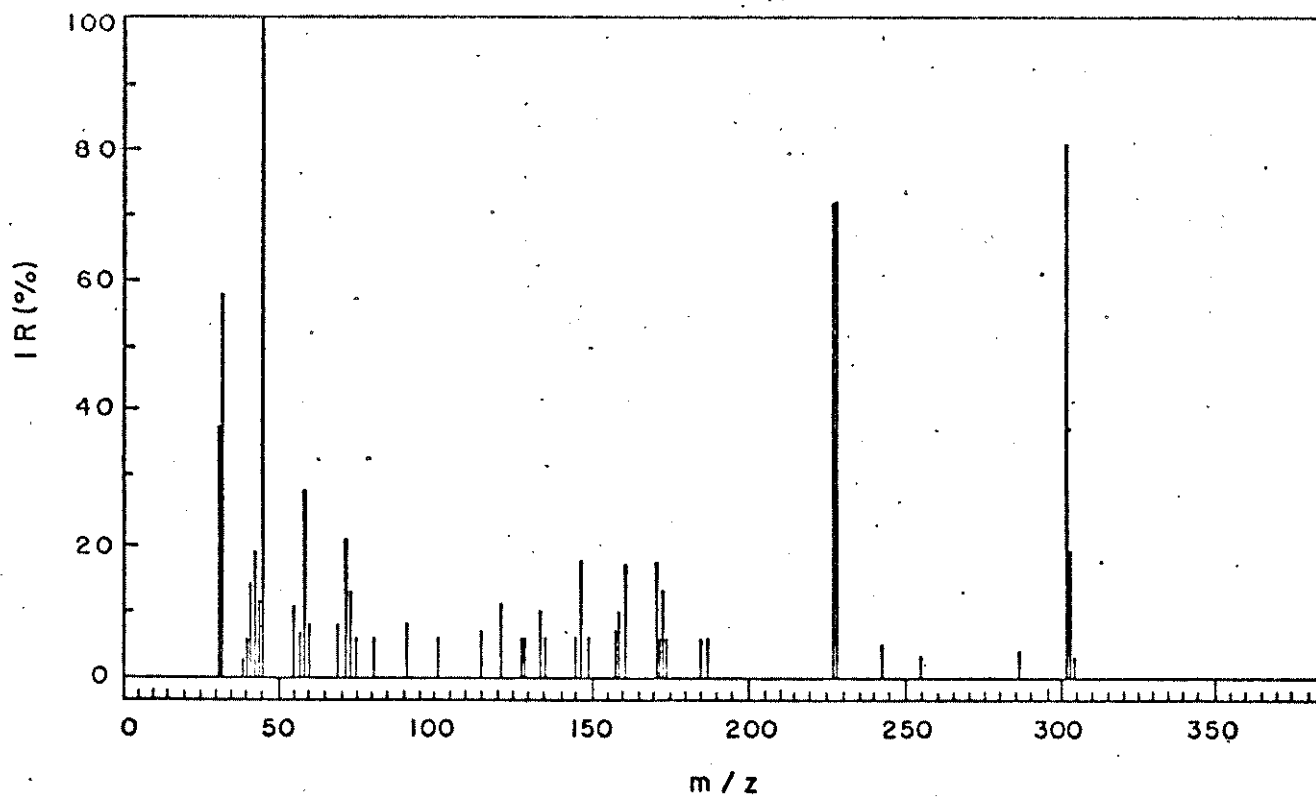
(E-27) Espectro de RMN- ^1H do ácido 12-*O*-acetil podocárpico (CDCl_3 , 270 MHz).

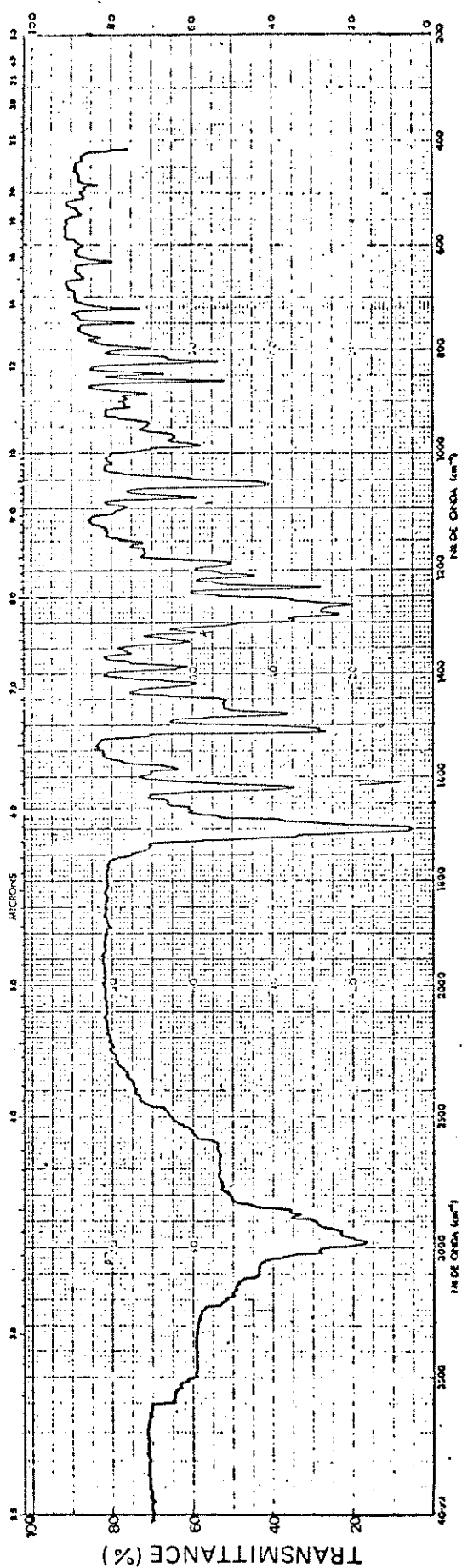


(E-28) Espectro de I.V. do 12-O-metil podocarpato de metila 56 (KBr).

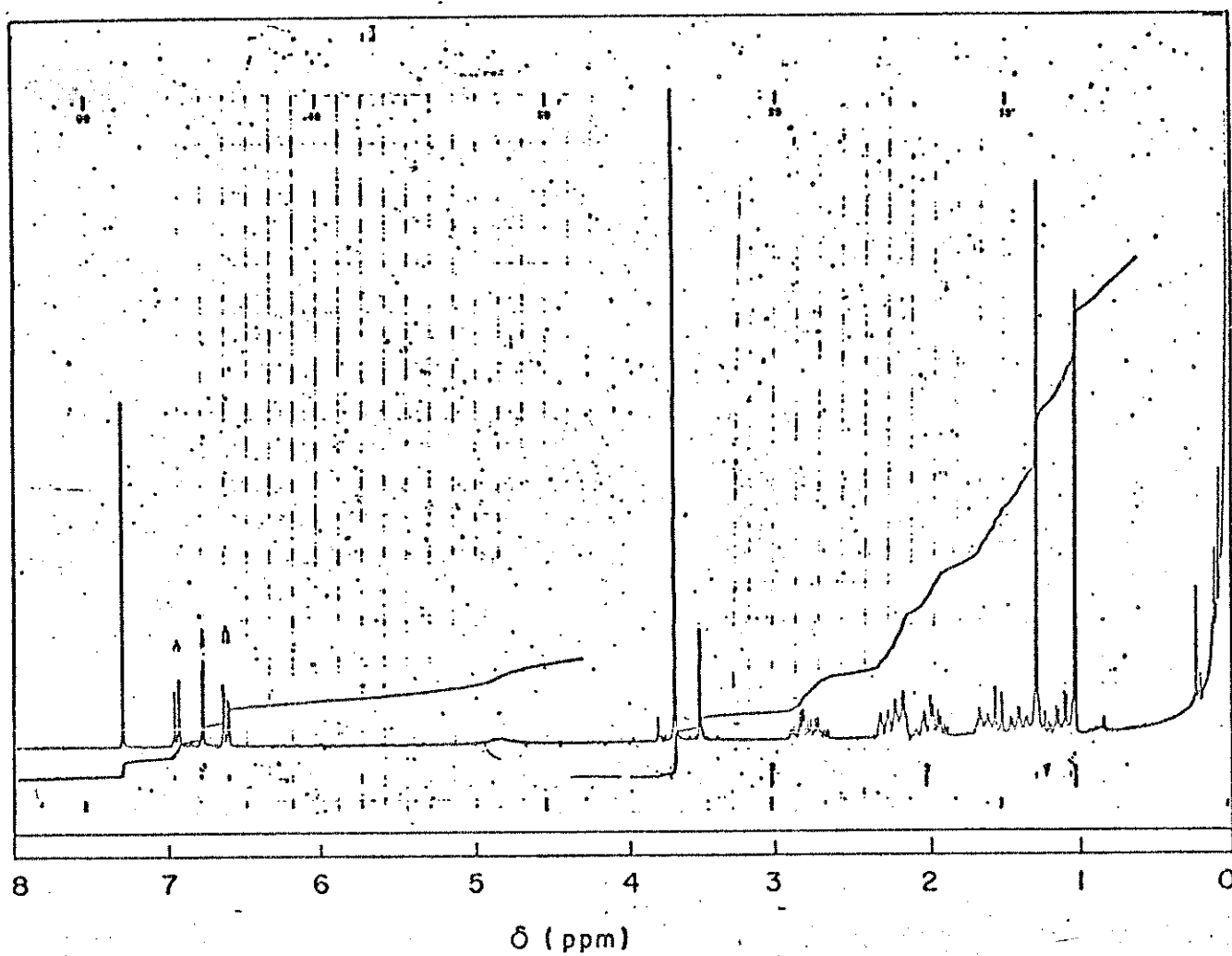


(E-29) Espectro de RMN- ^1H do 12-*O*-metil podocarpato de metila 56 (CDCl_3 , 400 MHz).

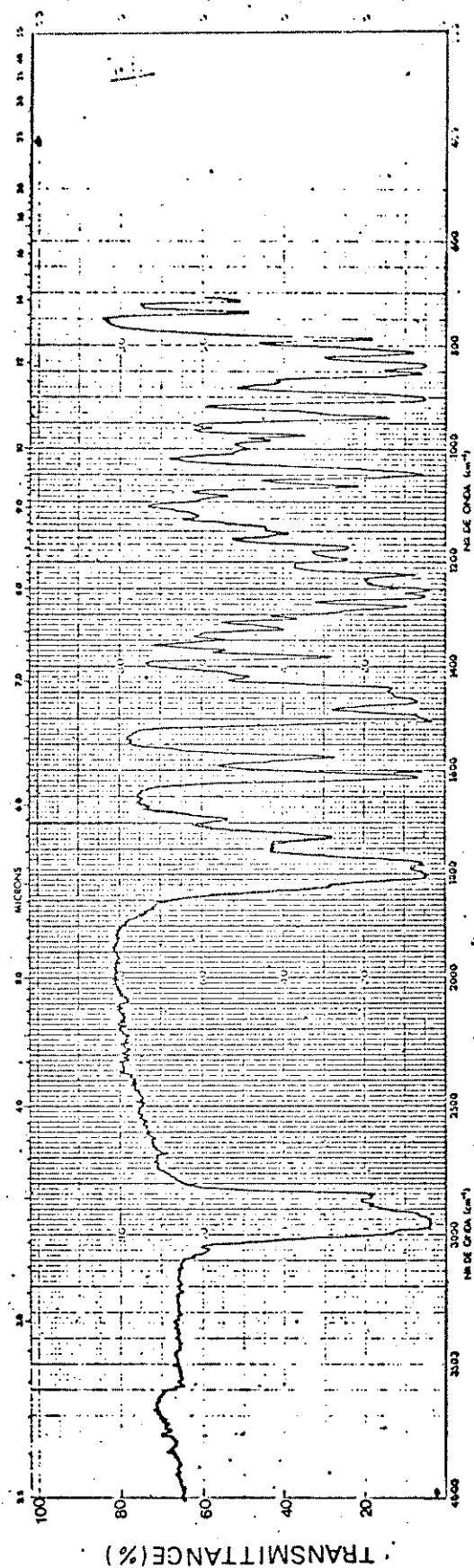




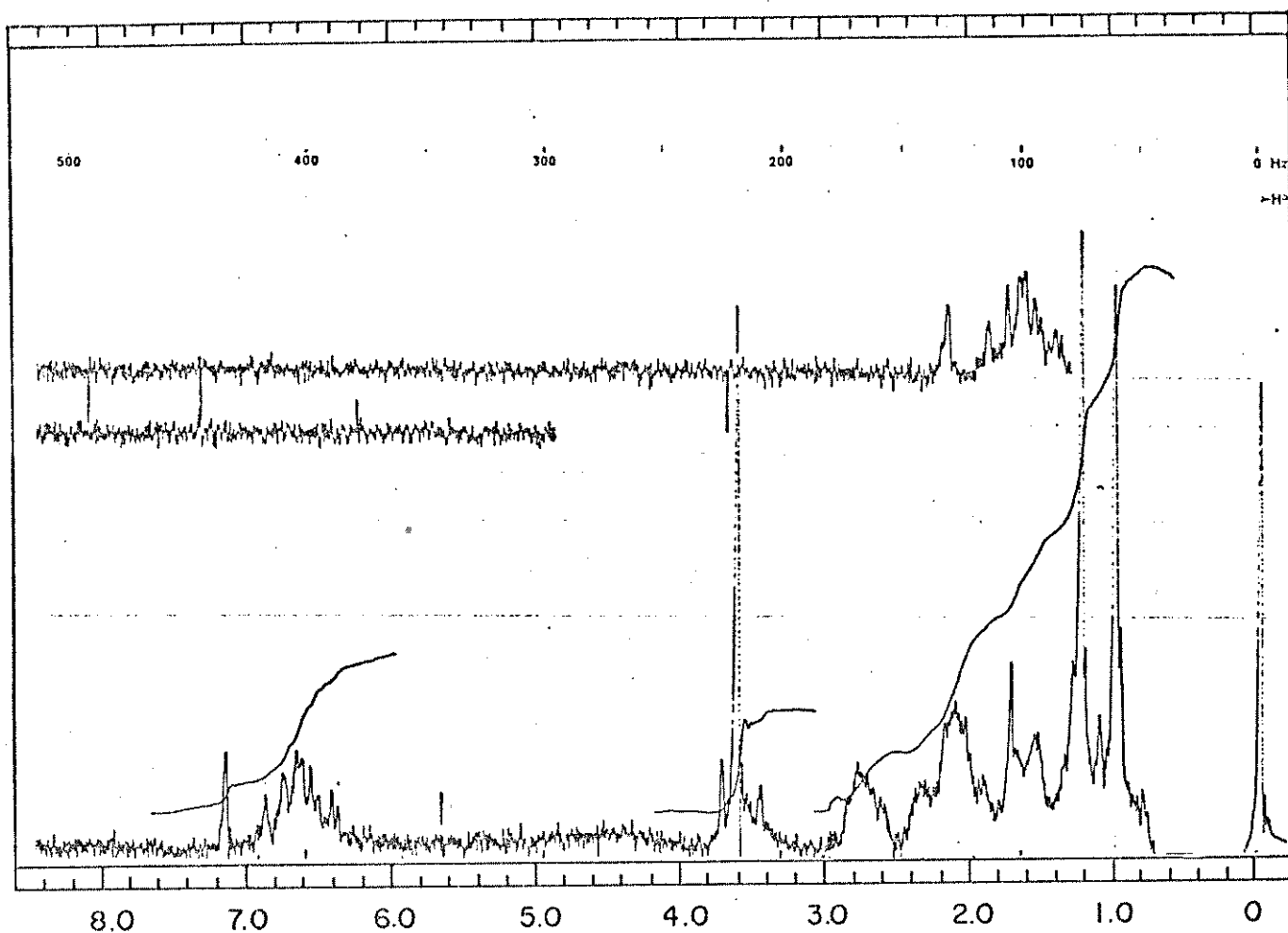
(E-31) Espectro de I.V. do ácido *O*-metil-podocarpico 51 (KBr).



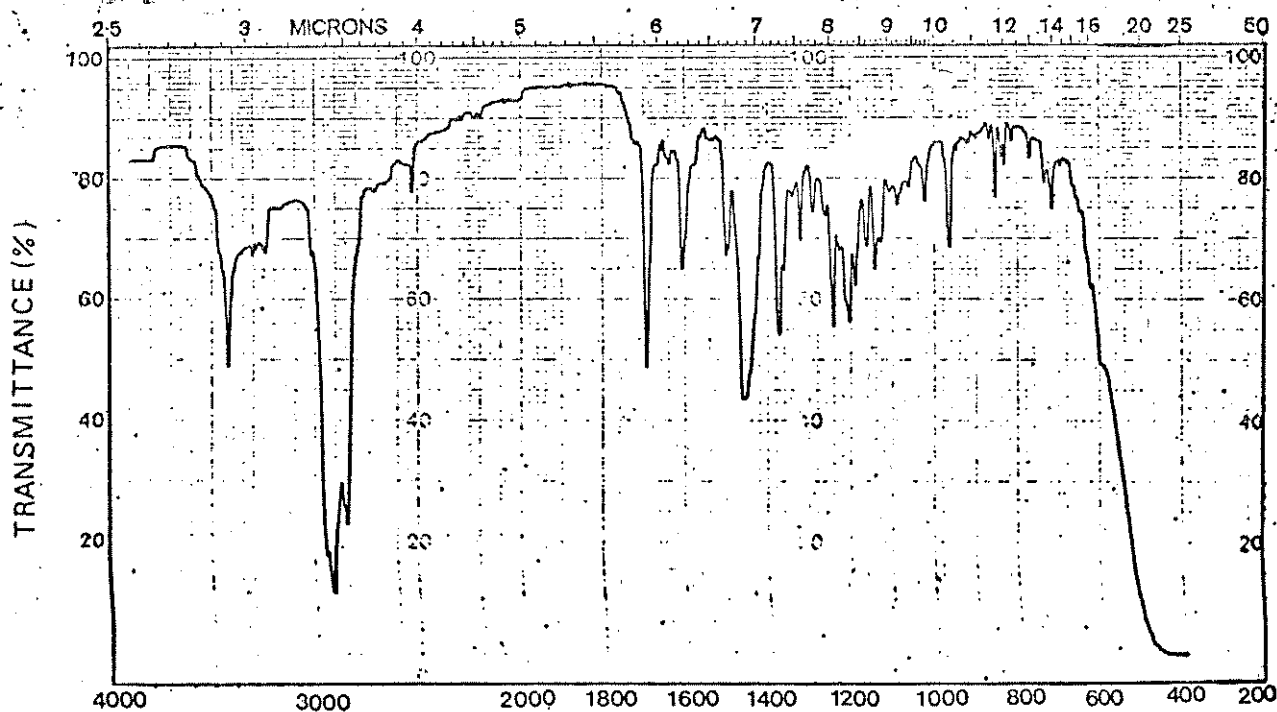
(E-32) Espectro de RMN- ^1H do *o*-metil-podocarpico **51** (CDCl_3 , 270 MHz).



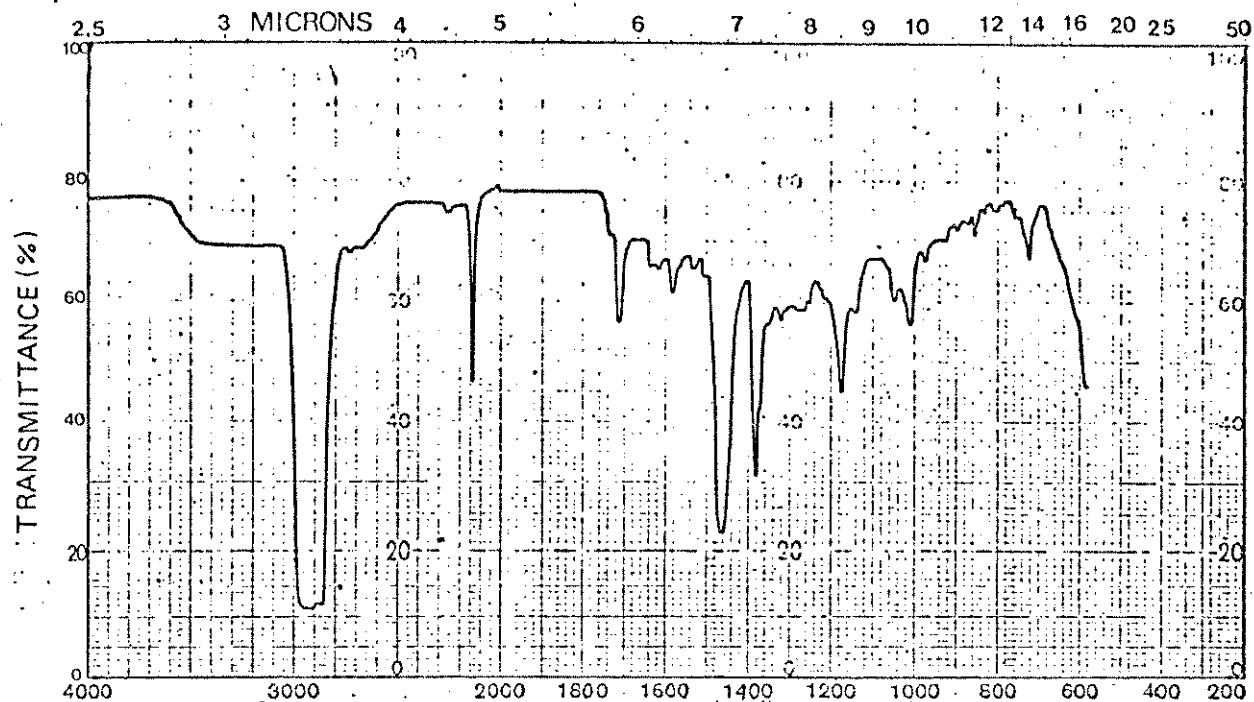
(E-33) Espectro de I.V. do cloreto do ácido *O*-metil podocarpico 52 (filme).



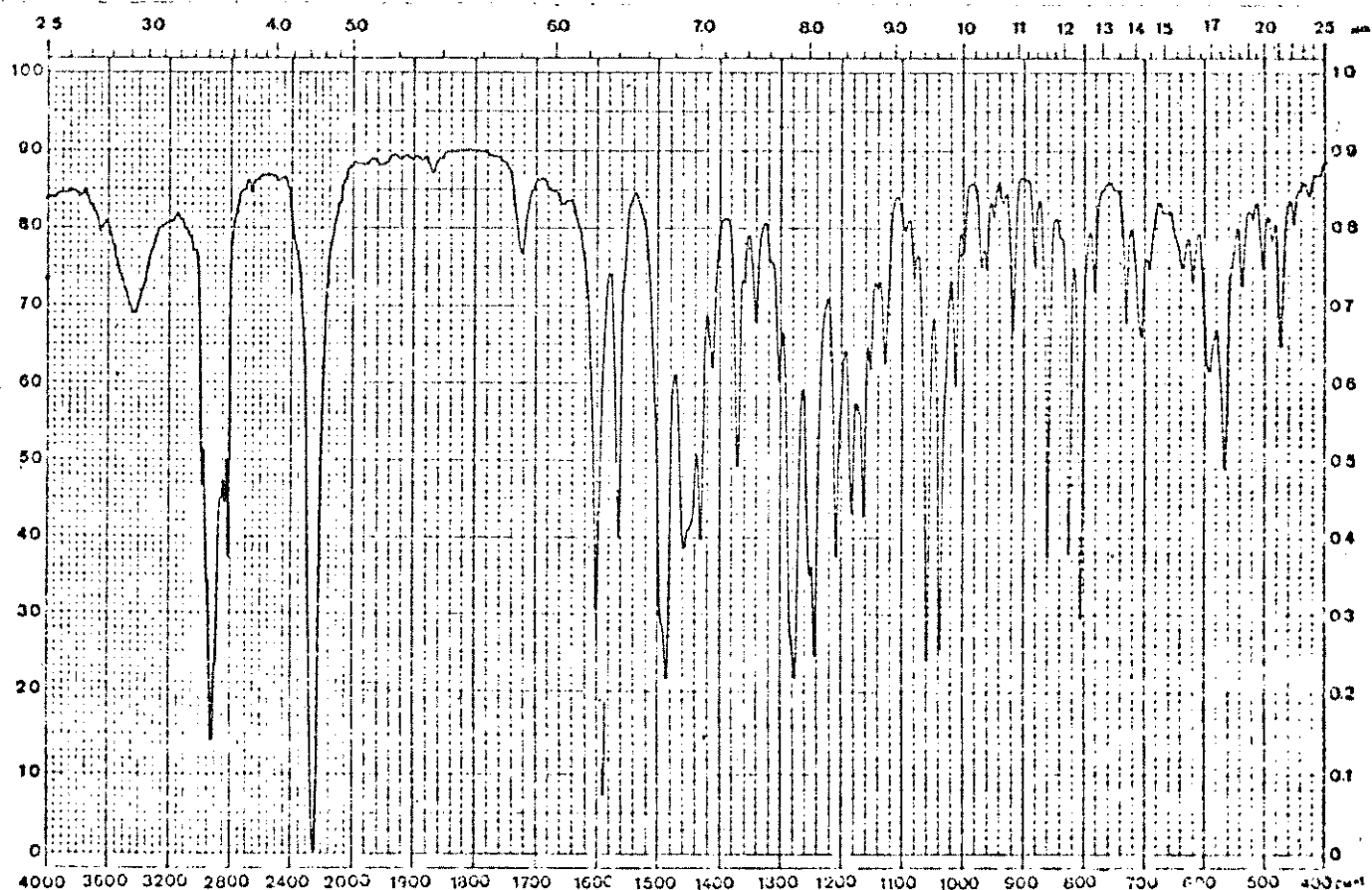
(E-34) Espectro de RMN- ^1H do cloreto do ácido 12-*O*-metil-podocarpico 52 (CDCl_3 , 60 MHz).



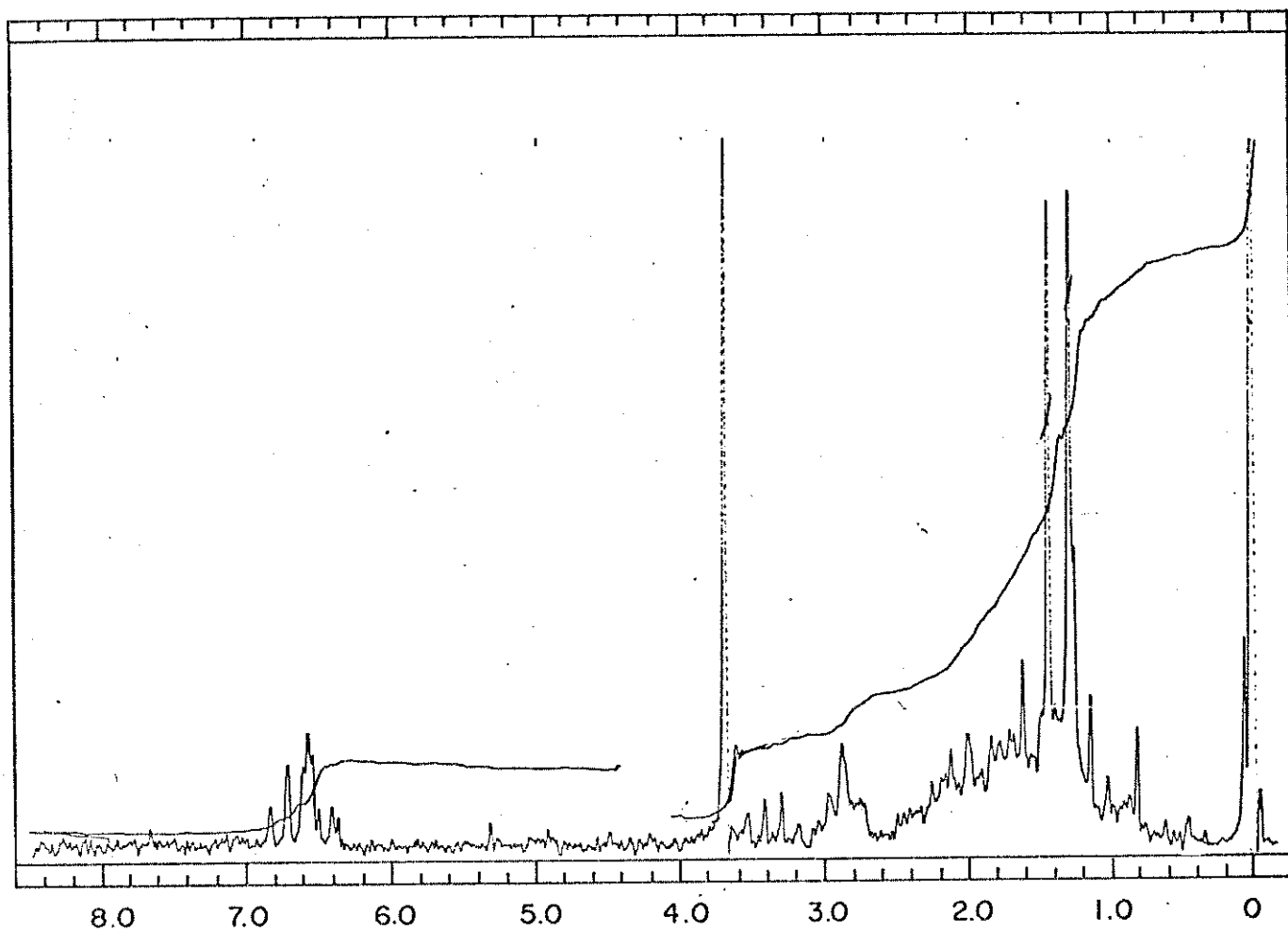
(E-35) Espectro de I.V. da hidrazida do ácido 12-*O*-metil-podocarpico 53 (Nujol).



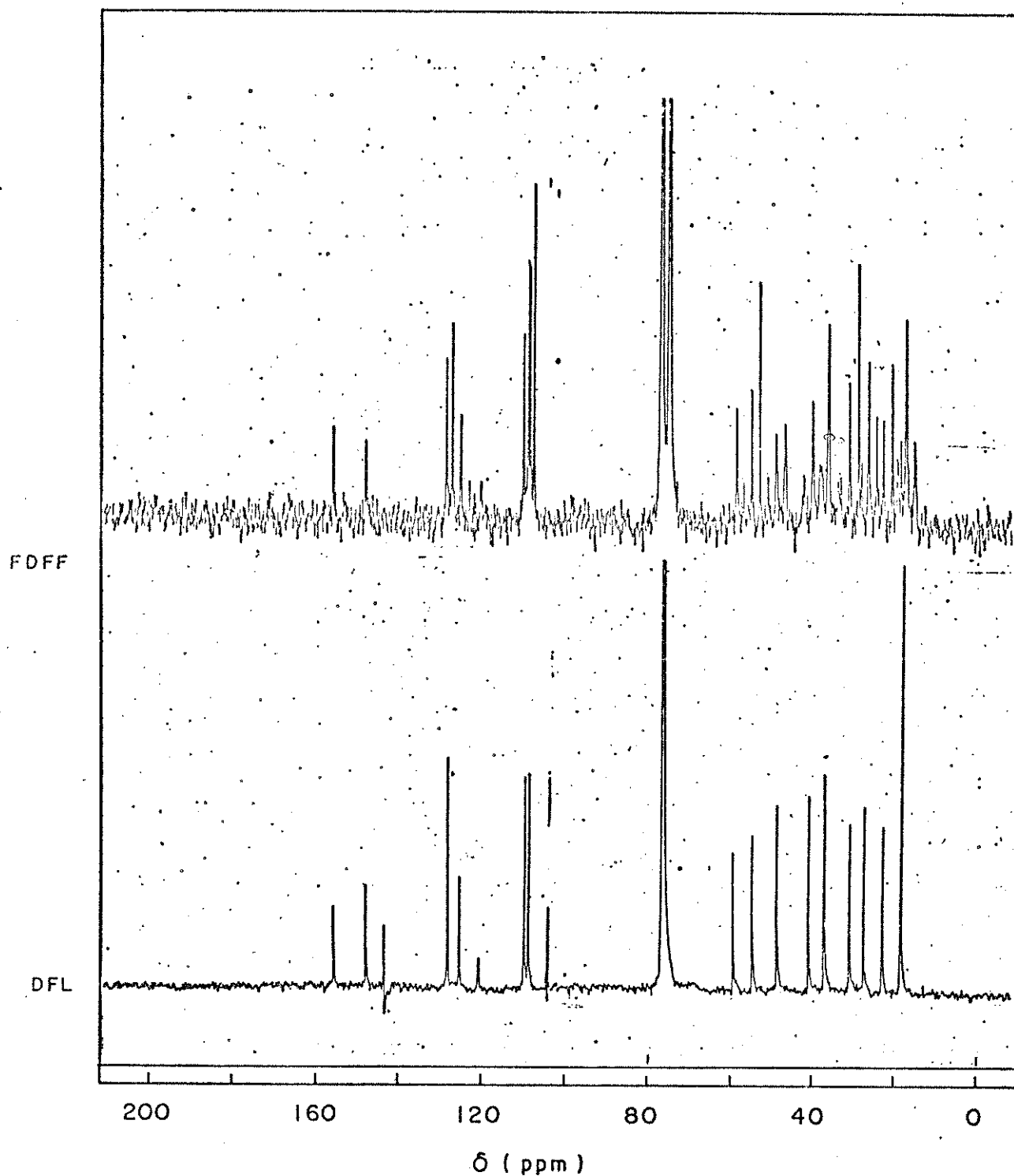
(E-36) Espectro de I.V. da azida do ácido 12-*O*-metil-podocar-pico 44 (Nujol).



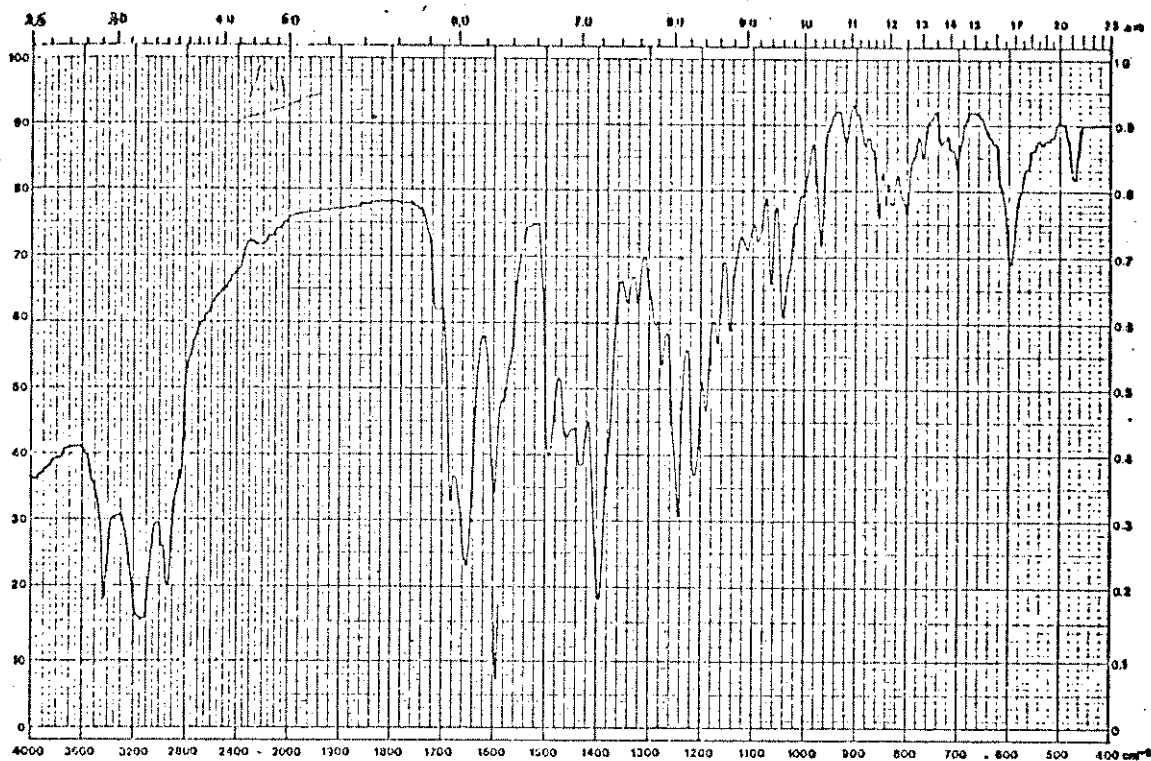
(E-37) Espectro de I.V. do Isocianato de 12-*O*-metil-podocarpi-co 54 (KBr).



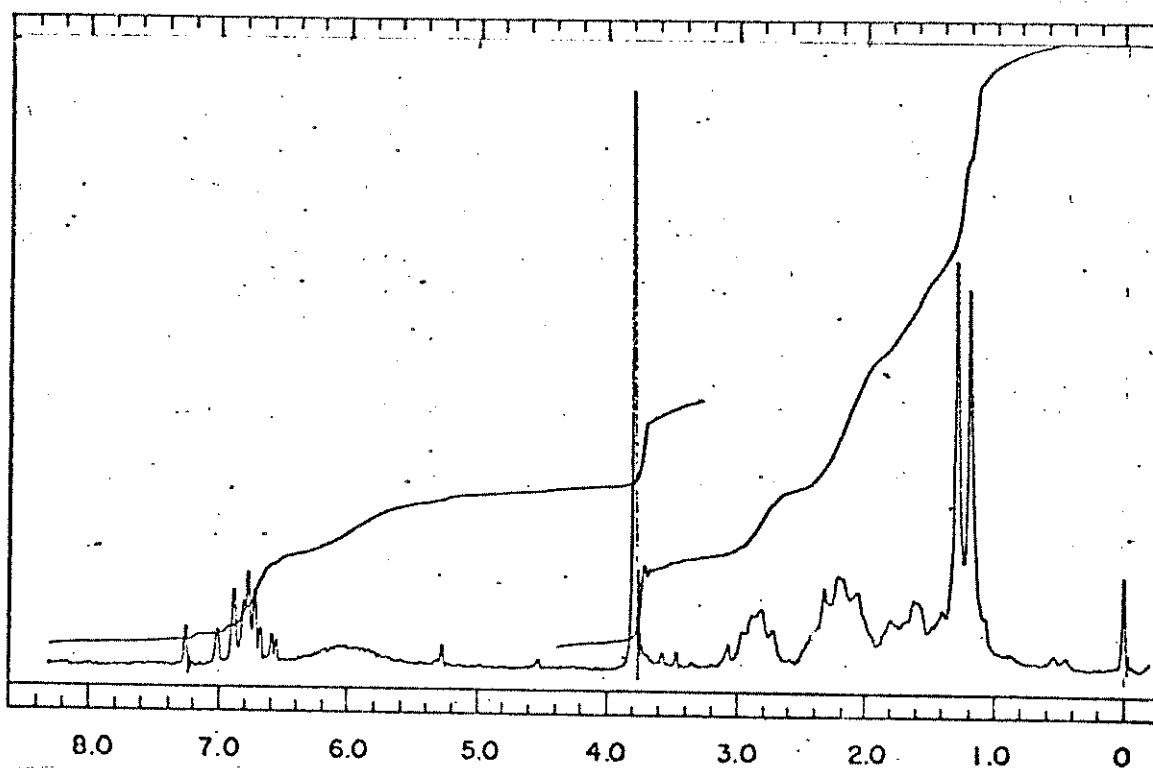
(E-38) Espectro de RMN- ^1H do isocianato do 12-*O*-metil-podocar-
pico 54 (CCl_4 , 60 MHz).



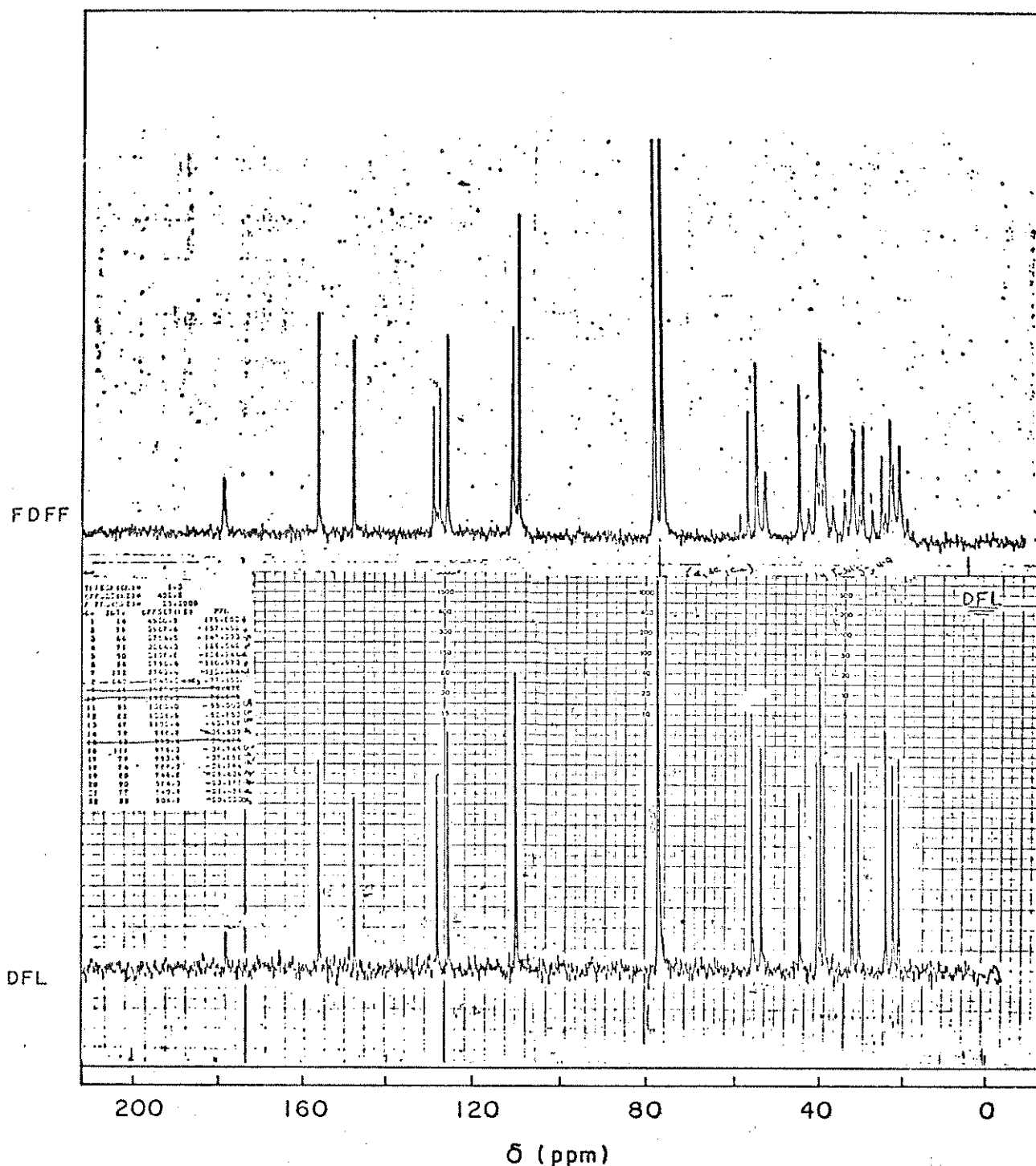
(E-39) Espectro de RMN- ^{13}C do Isocianato de 12-*O*-metil-podocar_pico 54 (CHCl_3 , 25,2 MHz).



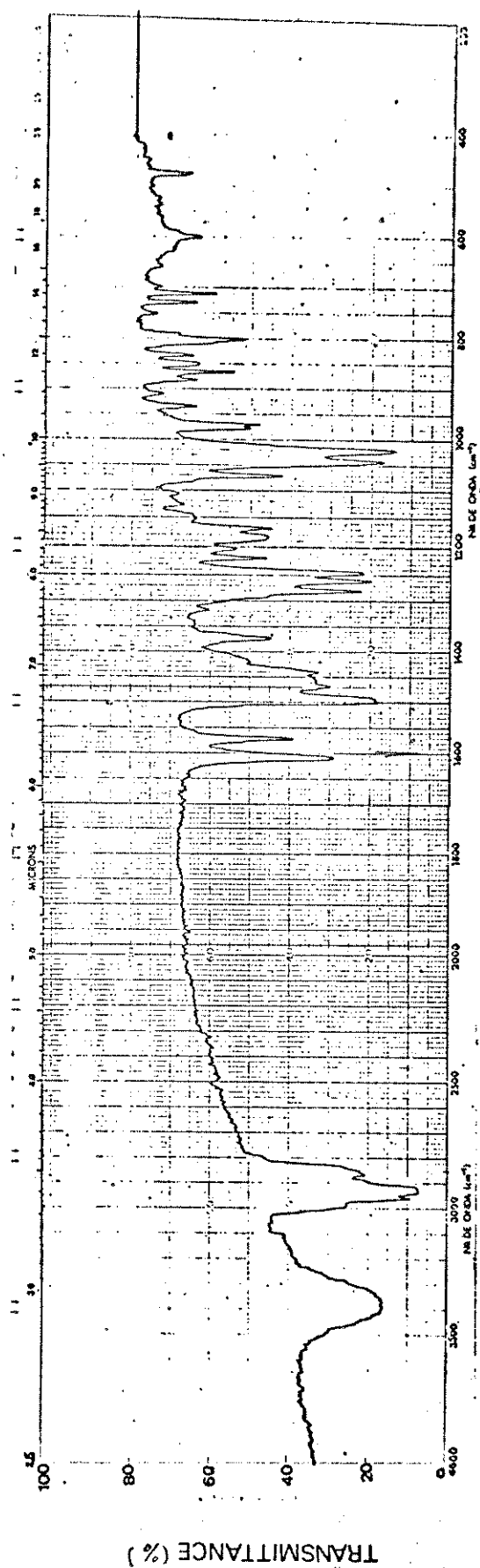
(E-40) Espectro de I.V. de 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amida 57 (KBr).



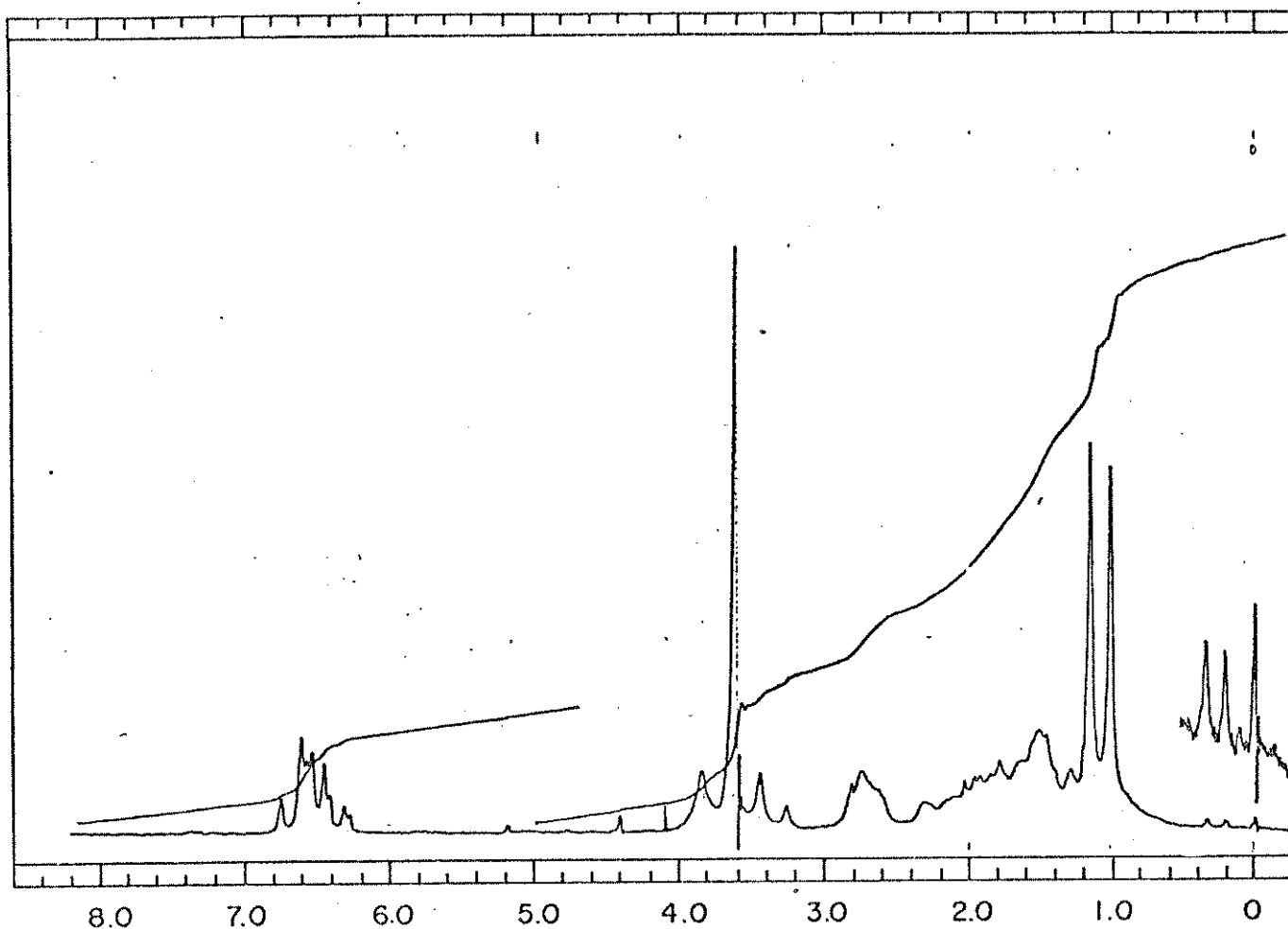
(E-41) Espectro de RMN- ^1H de 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-amida 57 (CCl_4 , 60 MHz).



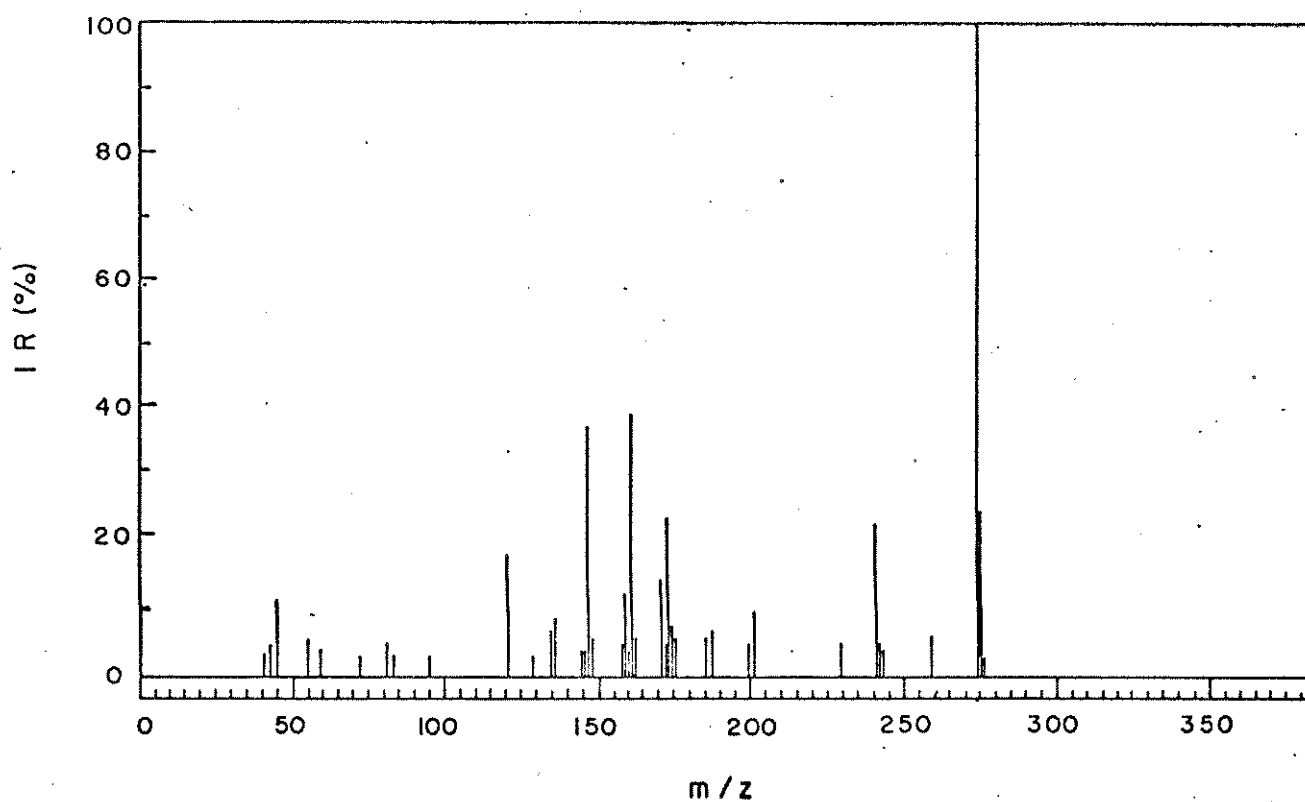
(E-42) Espectro de RMN- ^{13}C do 12-metoxi-8,11,13 podocarpa-trien-19-amida 57. (CHCl_3 , 25,2 MHz).



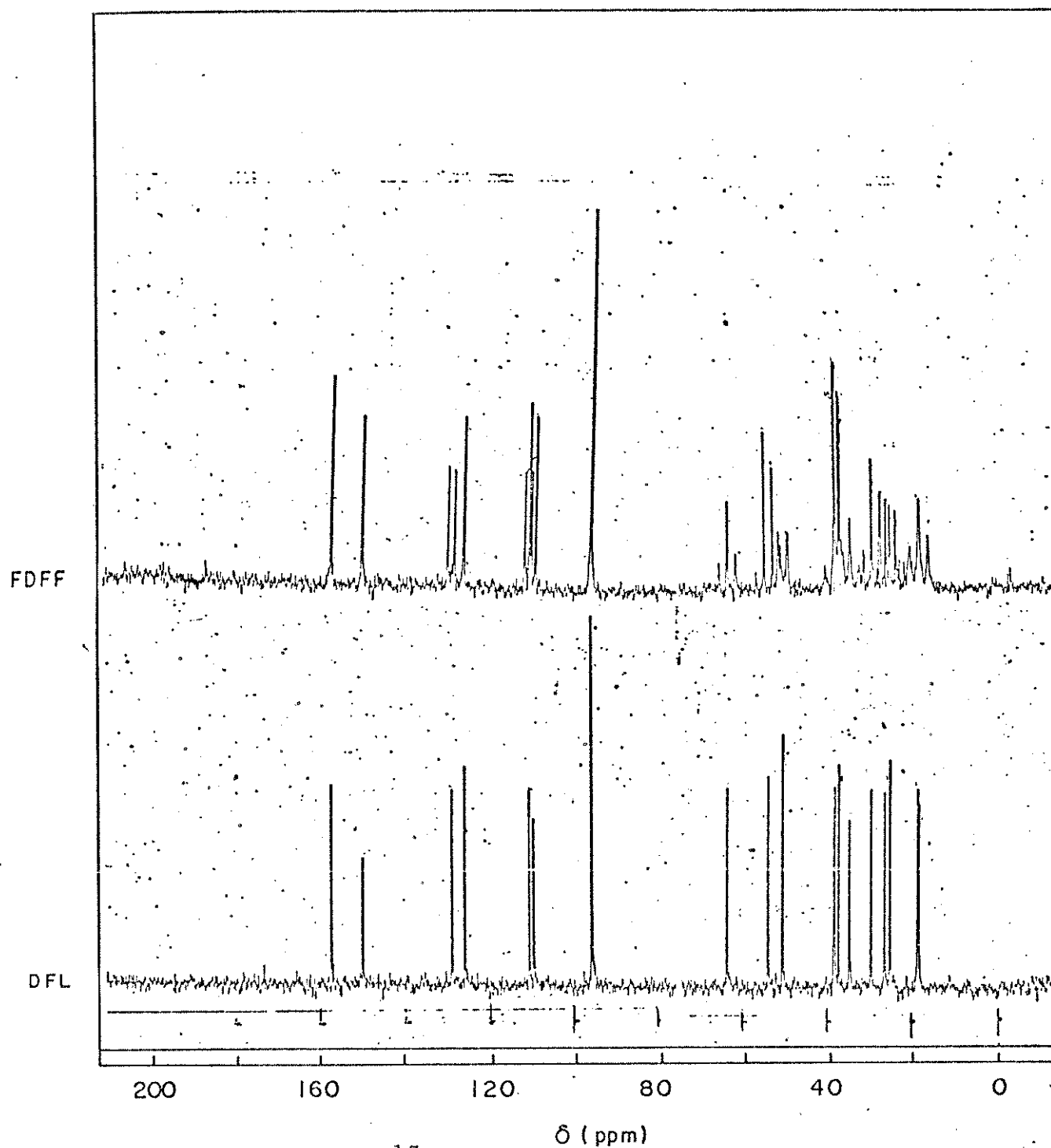
(E-43) Espectro de I.V. do 12-O-metil-podocarpol 59 (KBr).



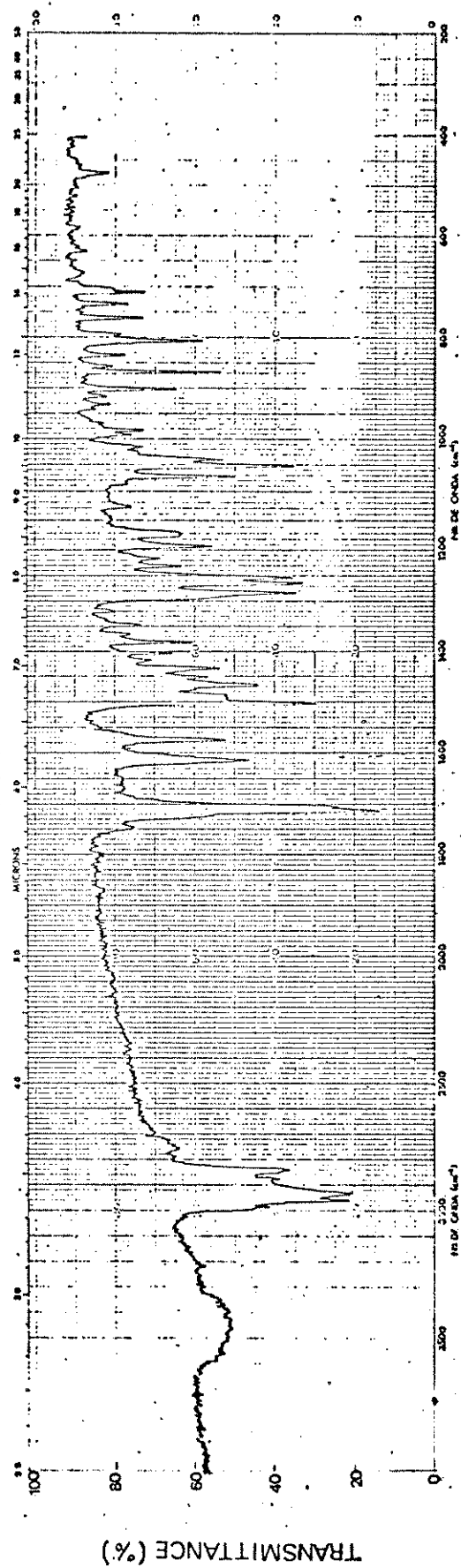
(E-44) Espectro de RMN- ^1H do 12-*O*-metil podocarpol 59 (CCl_4 , MHz).



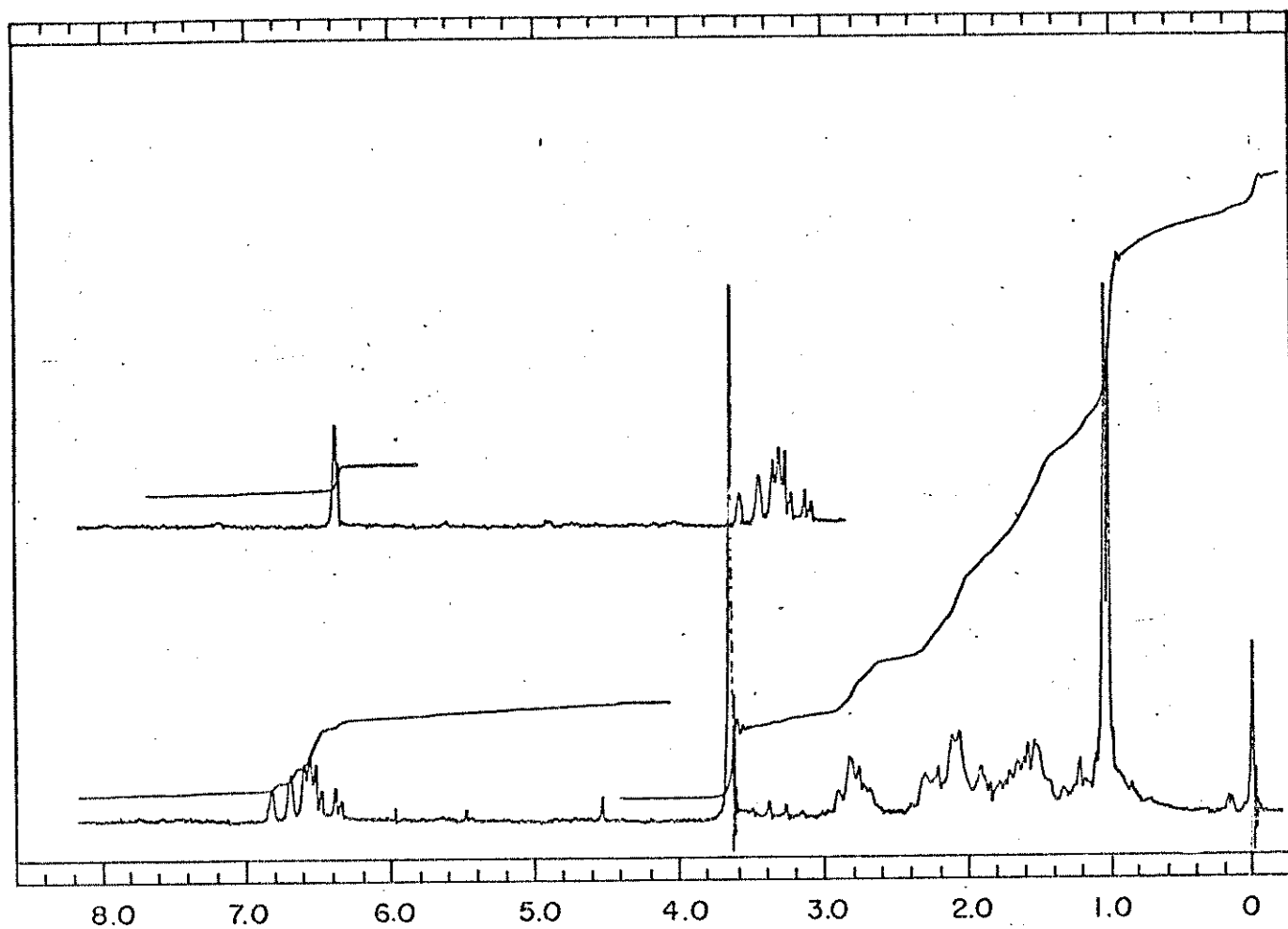
(E-45) Espectro de massa do 12-*O*-metil podocarpol 59.



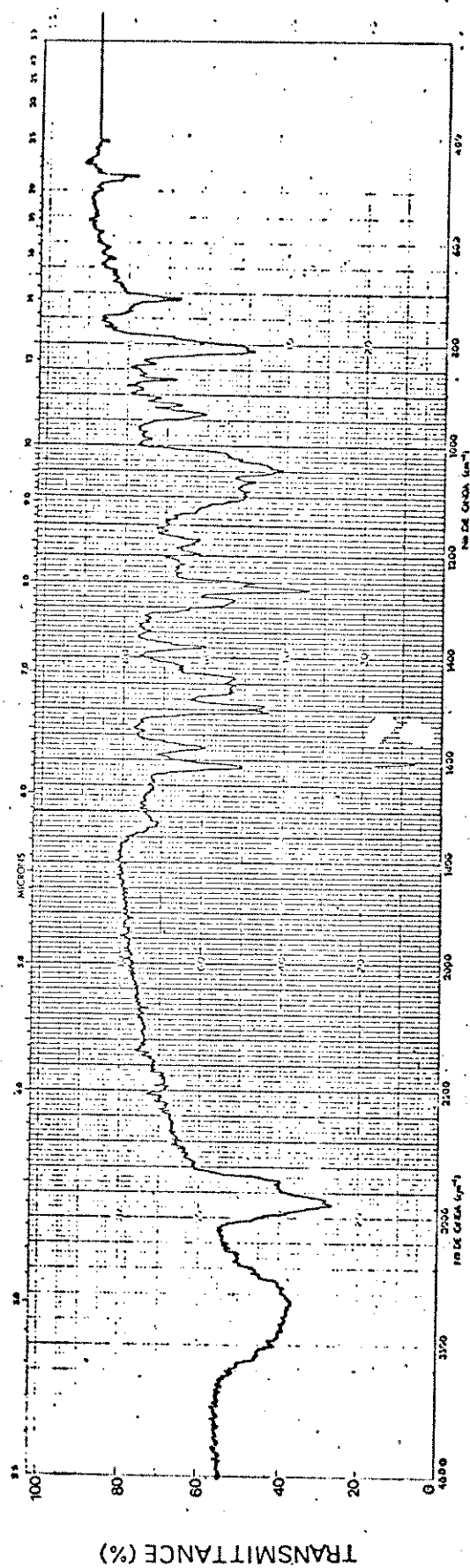
(E-46) Espectro de RMN- ^{13}C do 12-O-metil podocarpol 59. (CHCl_3 , 25,2 MHz).



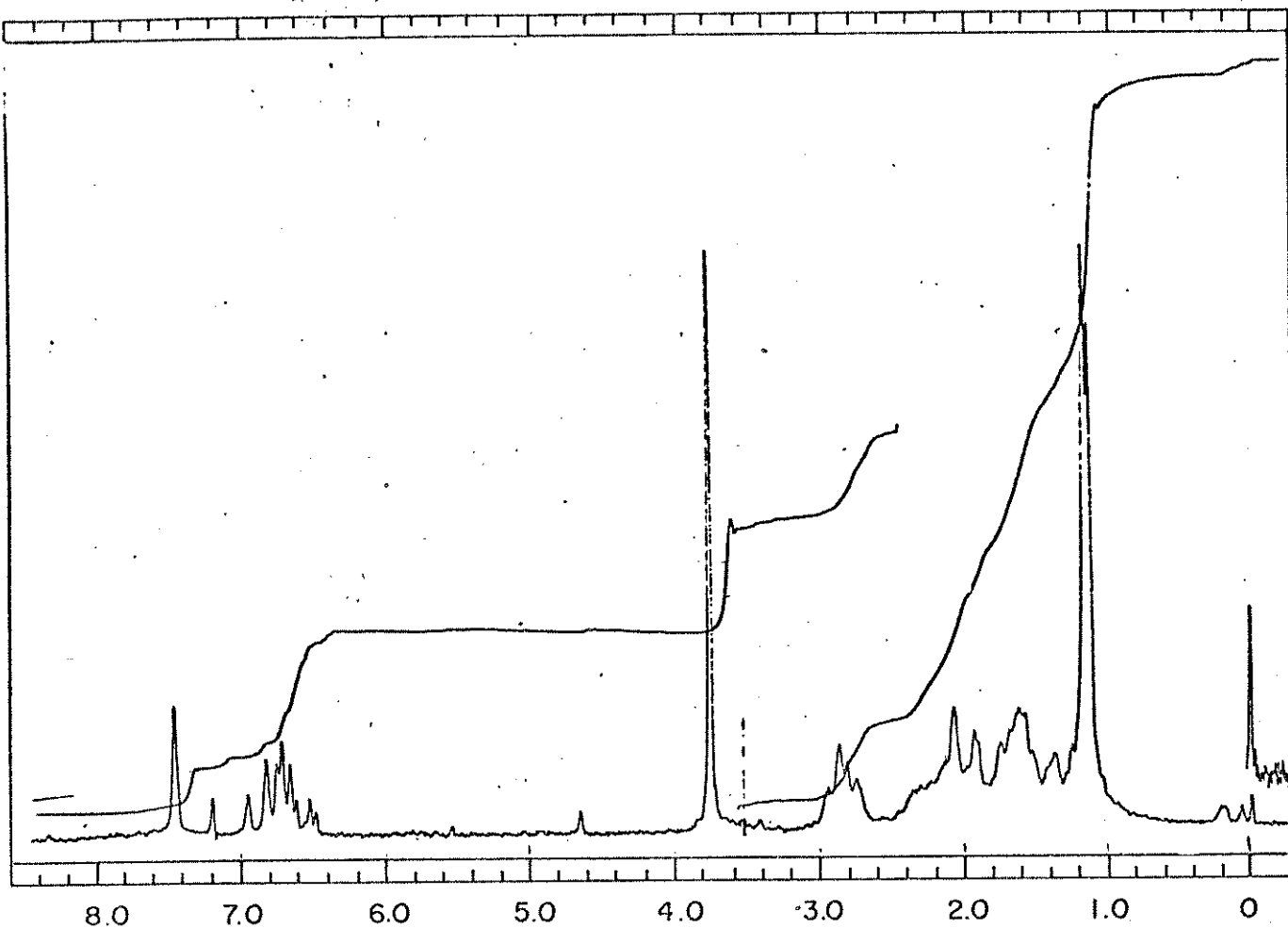
(E-47) Espectro de I.V. do 12-*O*-metil podocarpal 60 (KBr).



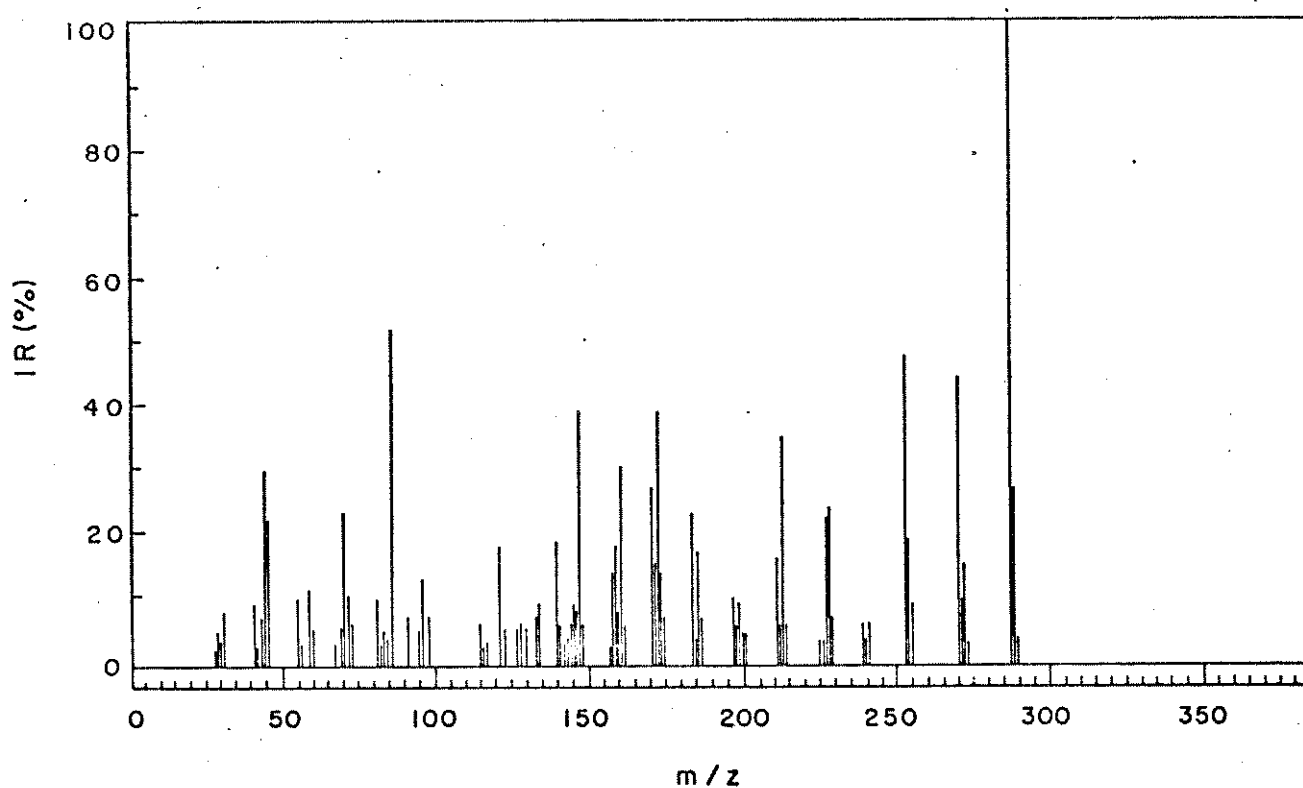
(E-48) Espectro de RMN- ^1H de 12-*O*-metil podocarpal 60 (CCl_4 , MHz).



(E-49) Espectro de I.V. do 12-*O*-metil podocarpinaldoxina 61 (KBr).



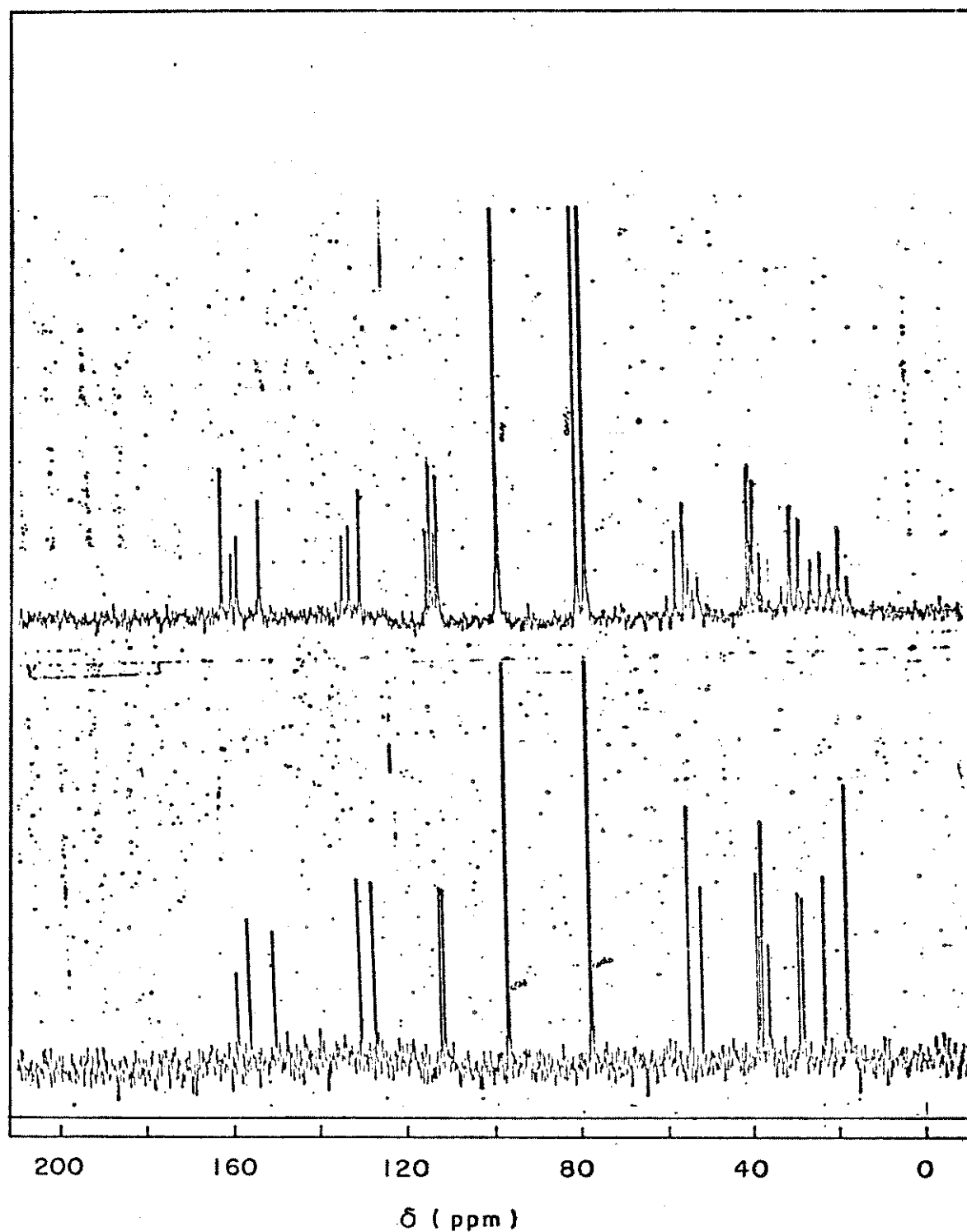
(E-50) Espectro de RMN- ^1H do 12-*O*-metil-podocarpinaldoxina 61.
($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$, 60 MHz)



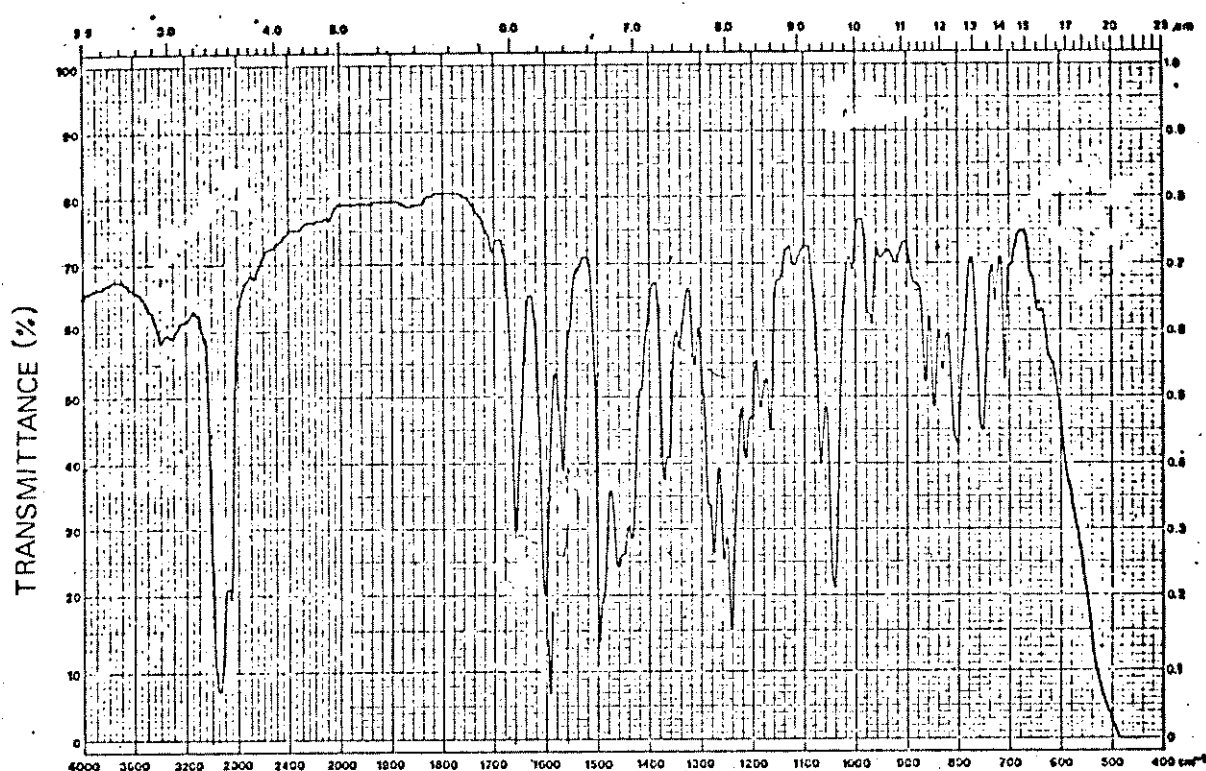
(E-51) Espectro de massa do 12-*O*-metil-podocarpinaldoxina 61.

FDFF

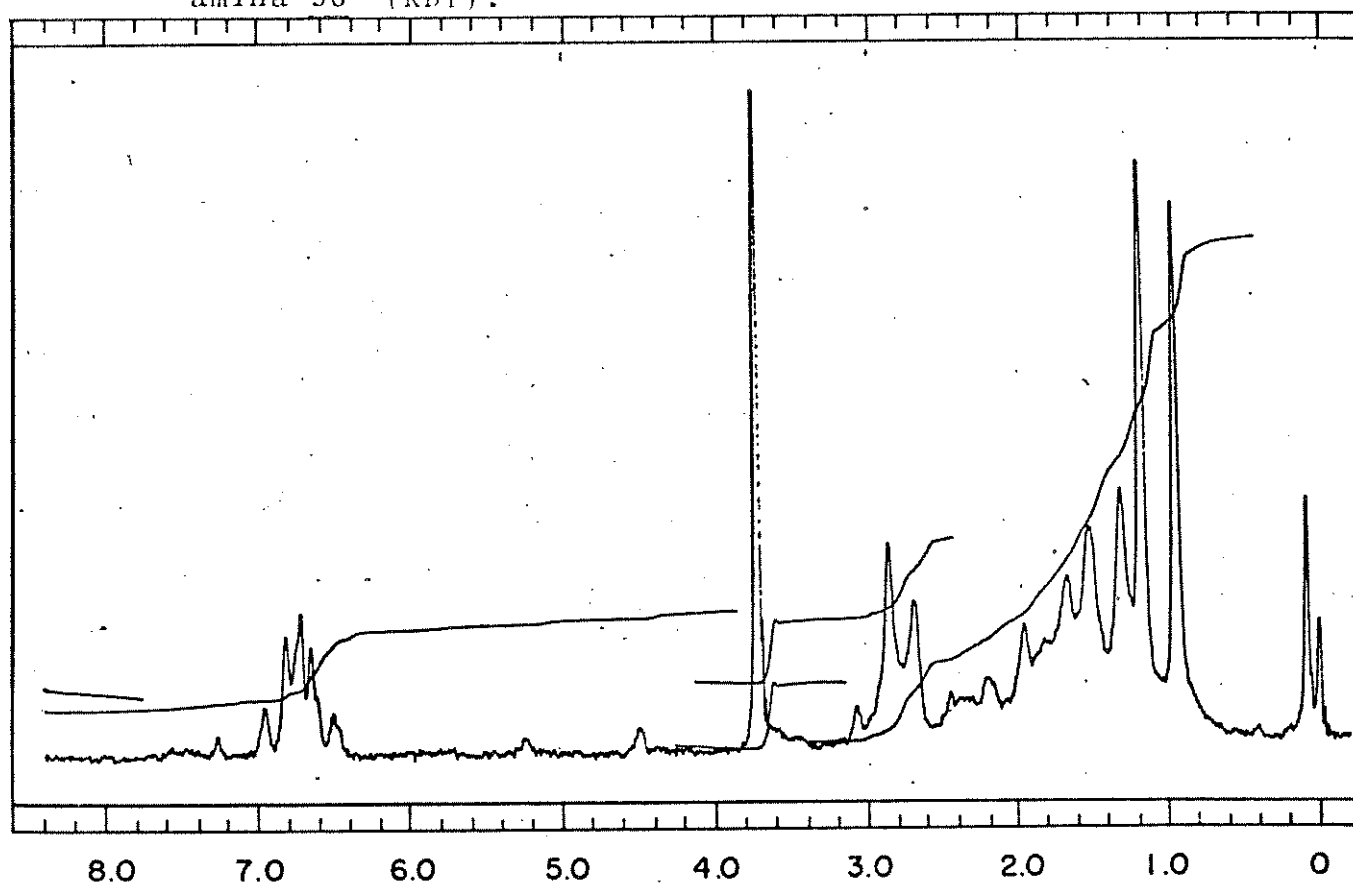
DFL



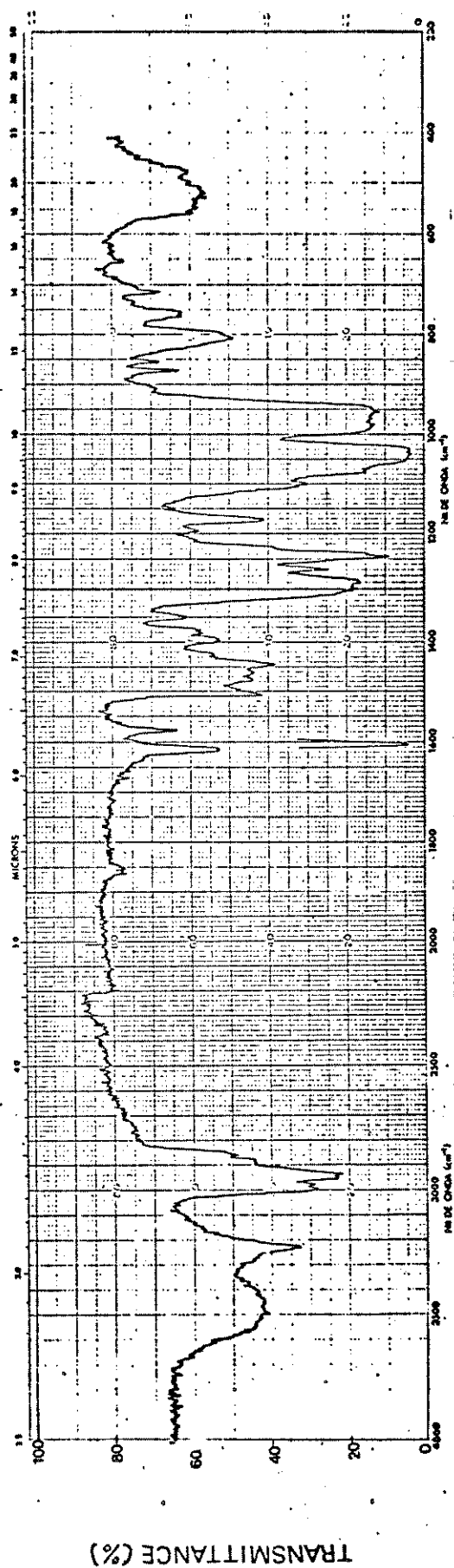
(E-52) Espectro de RMN- ^{13}C do 12-*O*-metil-podocarpinaldoxina 61
($\text{CDCl}_3 + \text{CCl}_4$, 25,2 MHz).



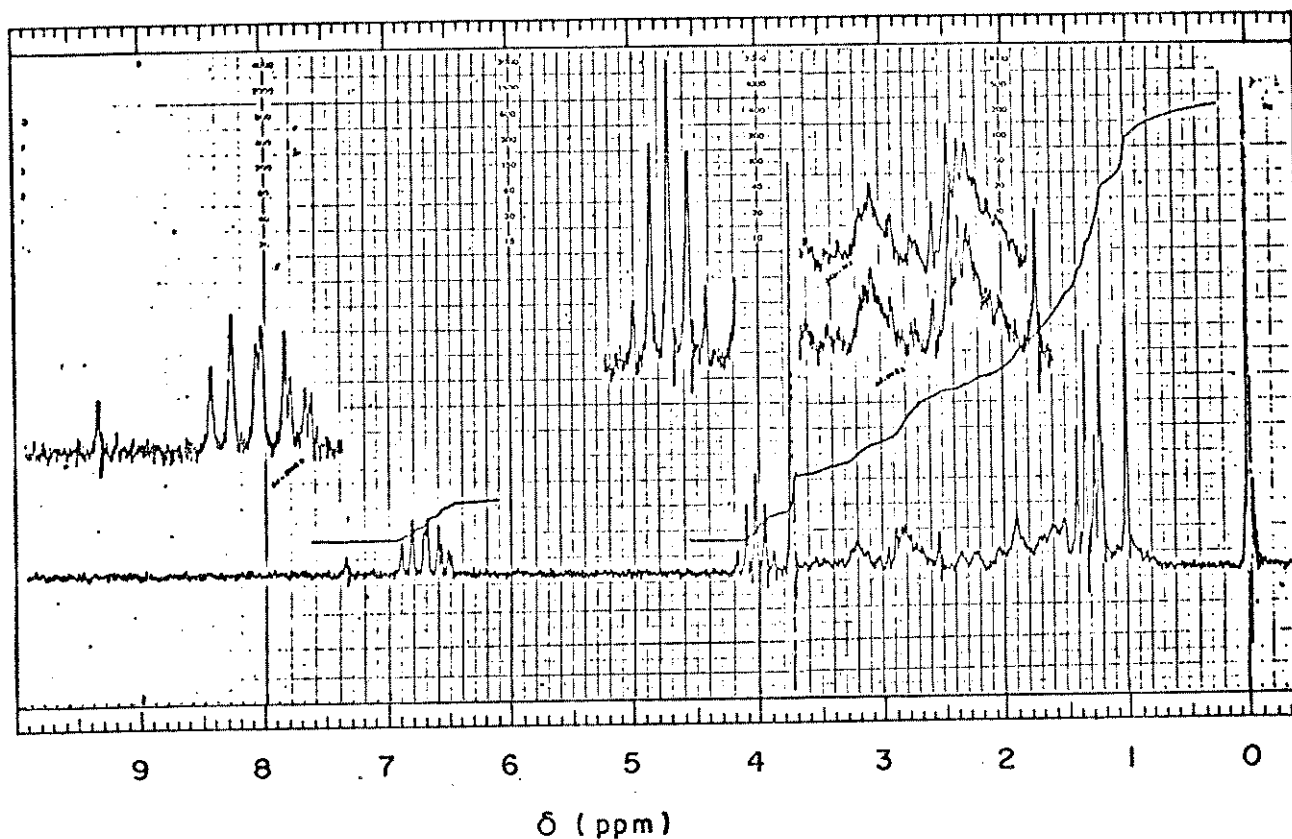
(E-53) Espectro de I.V. de 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-19-
amina 58 (KBr).



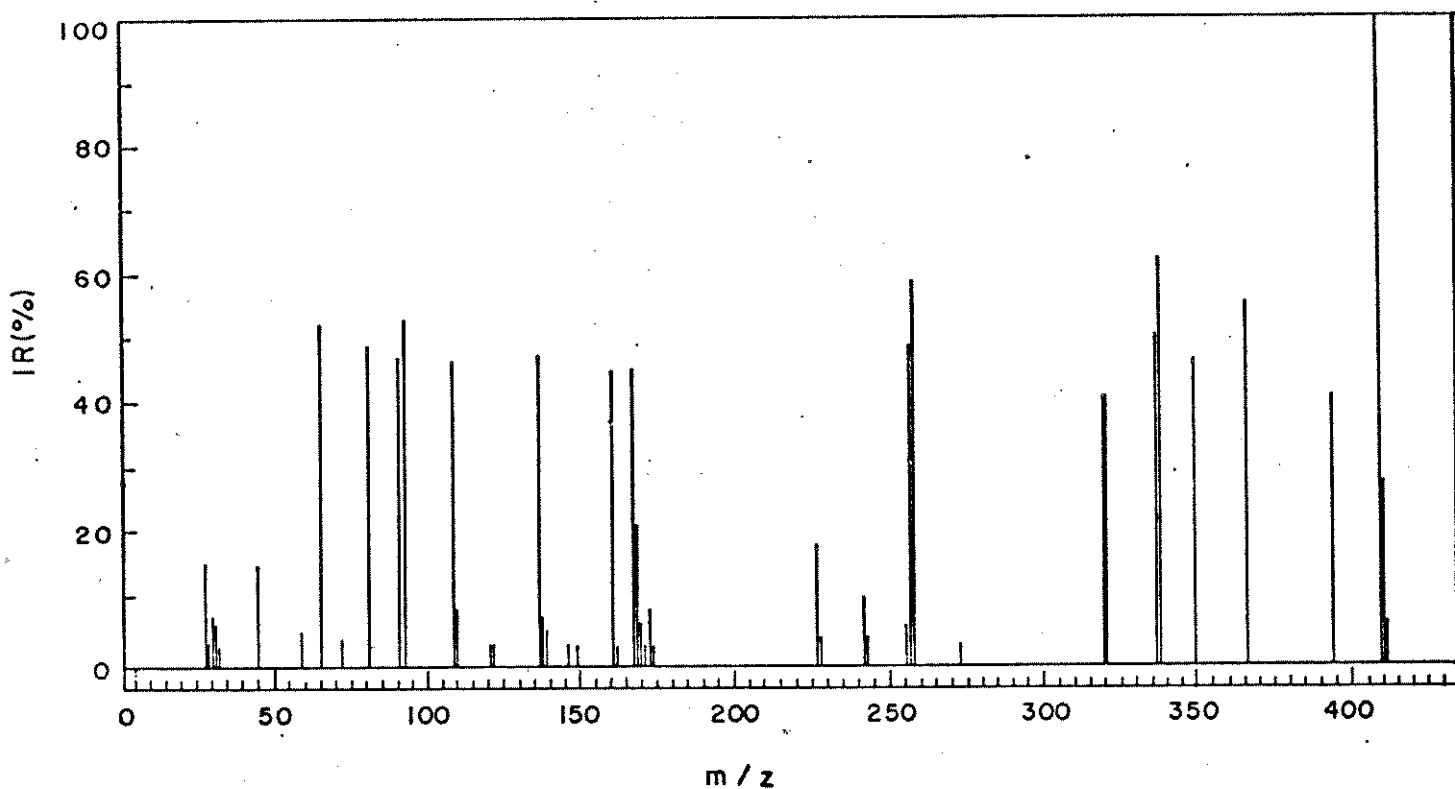
(E-54) Espectro de RMN-¹H de 12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-
19-amina 58 (CCl₄, 60 MHz).



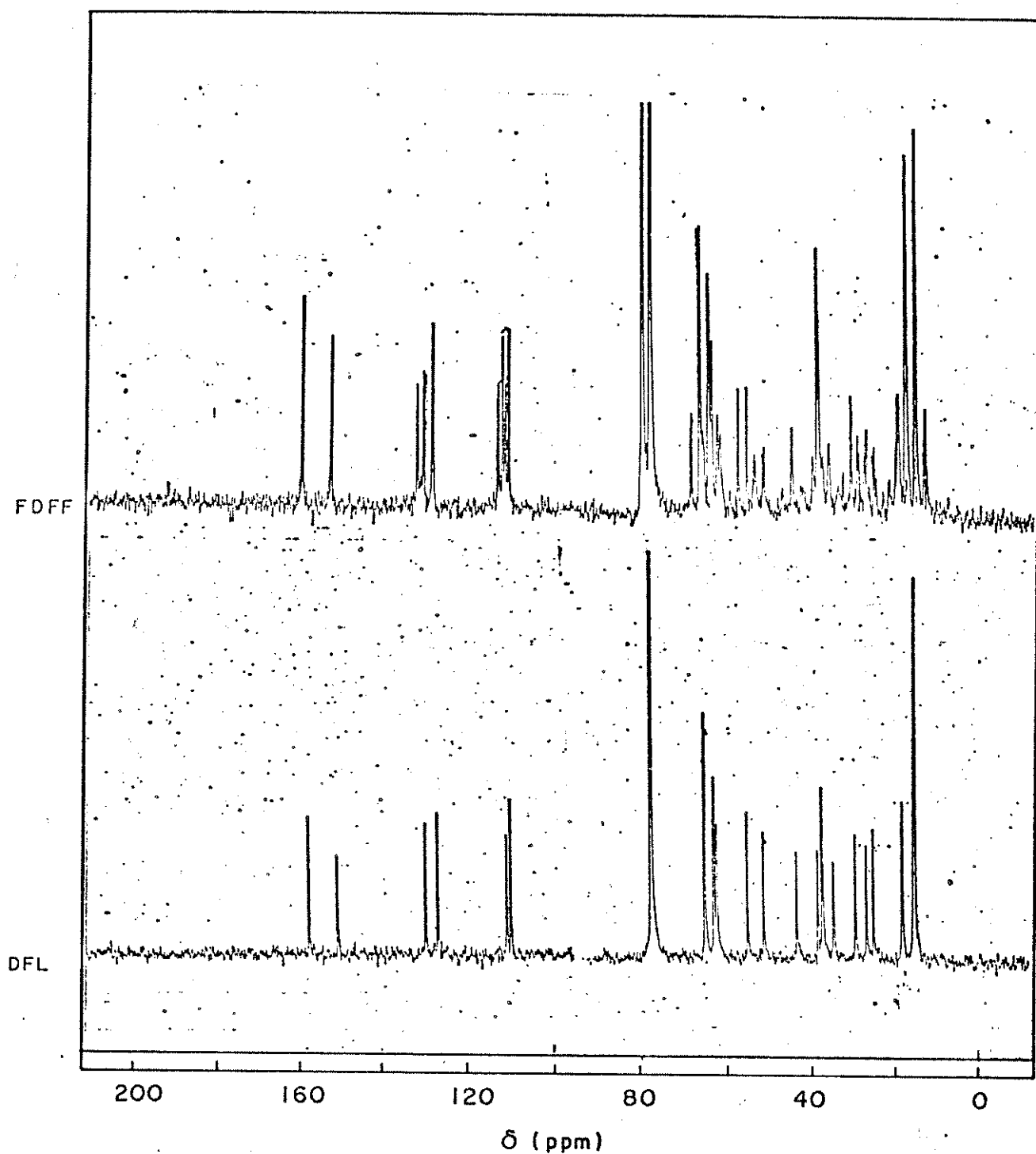
(E-55) Espectro de I.V. do *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien)-19-fosforoamidato de dietila 62 (filme).



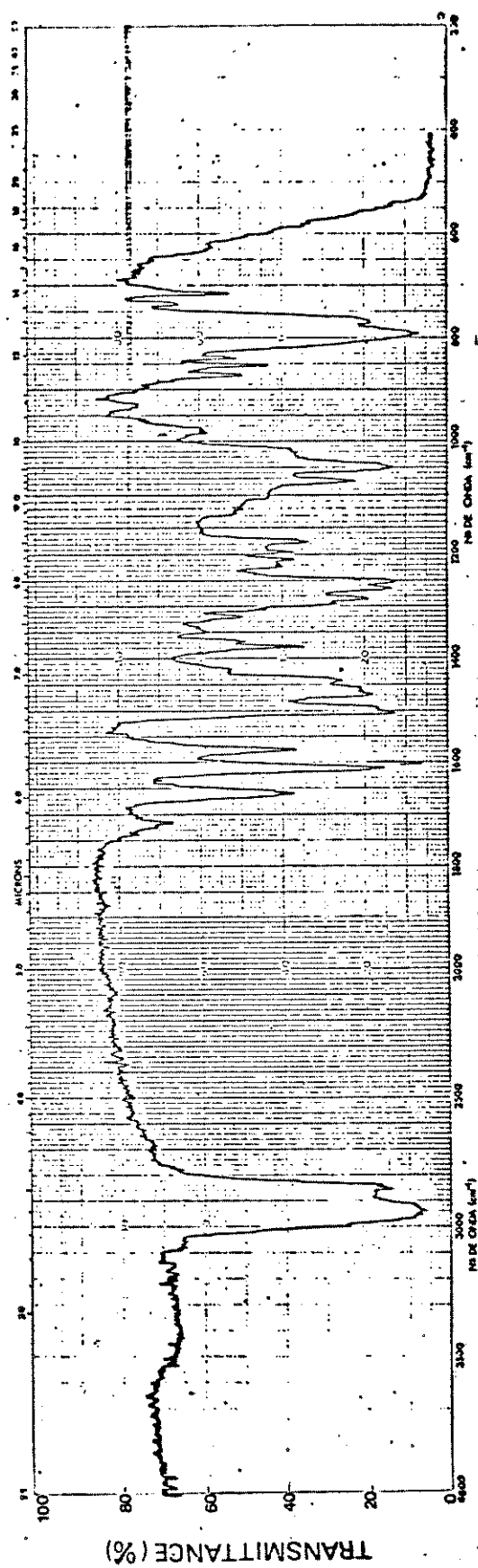
(E-56) Espectro de RMN- ^1H do *N* (12-metoxi-8,11,13-podocarpatrienil -19)-fosforoamidato de dietila 62 (CCl_4 , 100 MHz).



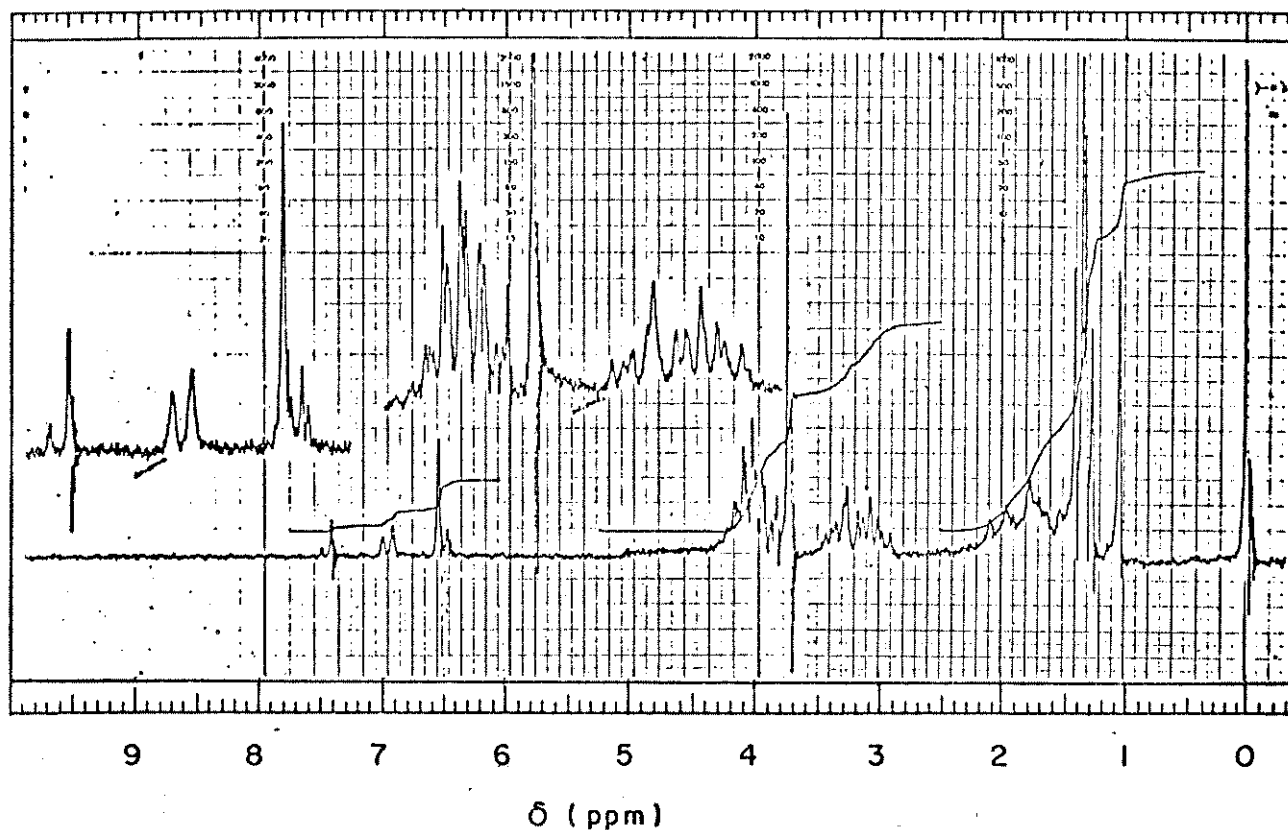
(E-57) Espectro de massa do *N* (12-metoxi-8,11,13-podocarpatrienil -19)-fosforoamidato de dietila 62.



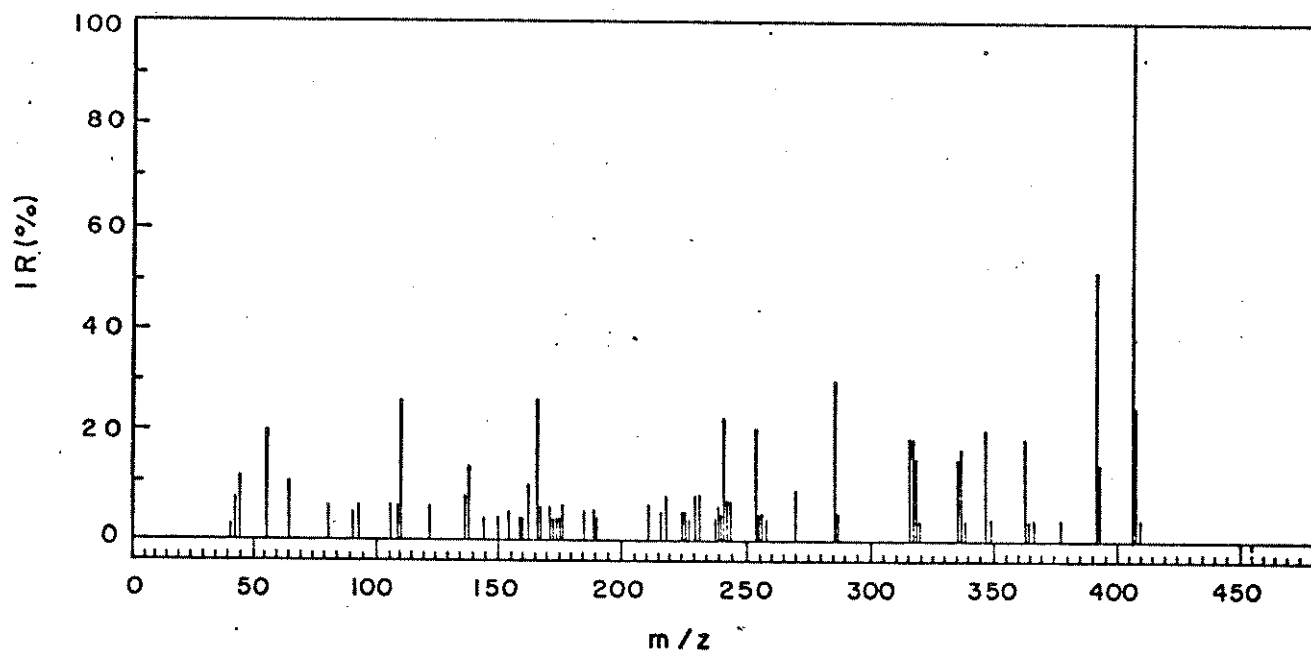
(E-58) Espectro de RMN- ^{13}C do M(12-metoxi-8,11,13-podocarpa-trienil-19)-fosforoamidato de dietila 62 (CHCl_3 , 25,2 MHz).



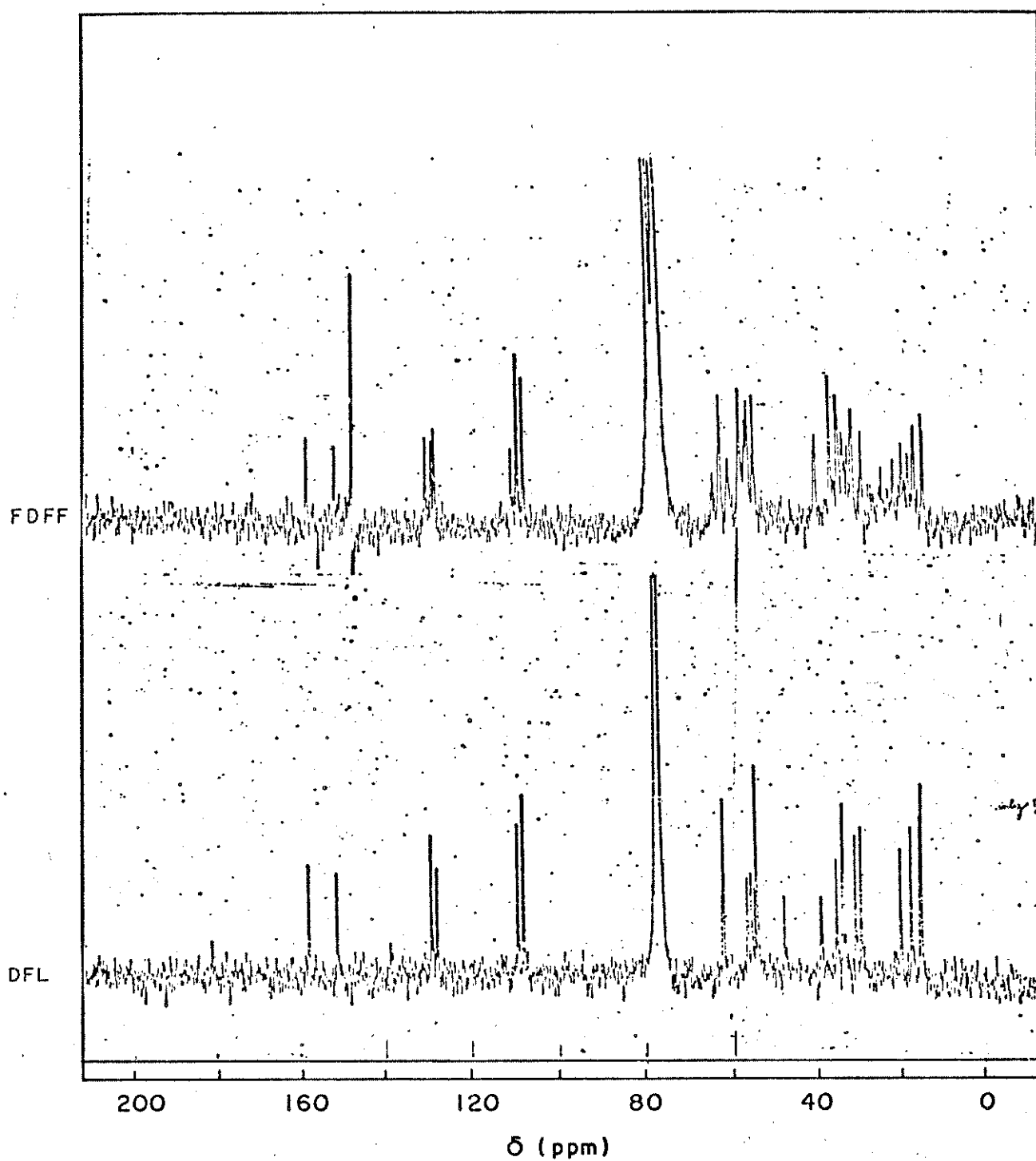
(E-59) Espectro de I.V. do *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-6 β ,19-epimino) -
fosfonato de dietila 63 (filme).



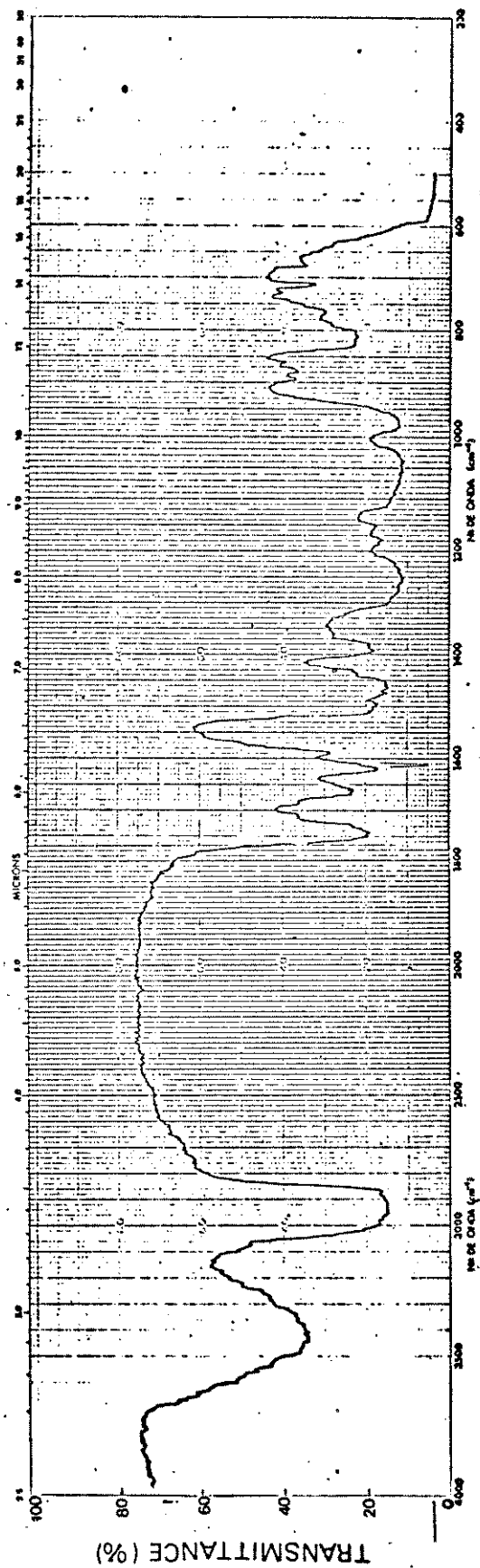
(E-60) Espectro de RMN- ^1H do *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-6 β ,19 - epimino)-fosfonato de dietila 63 ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$, 100 MHz).



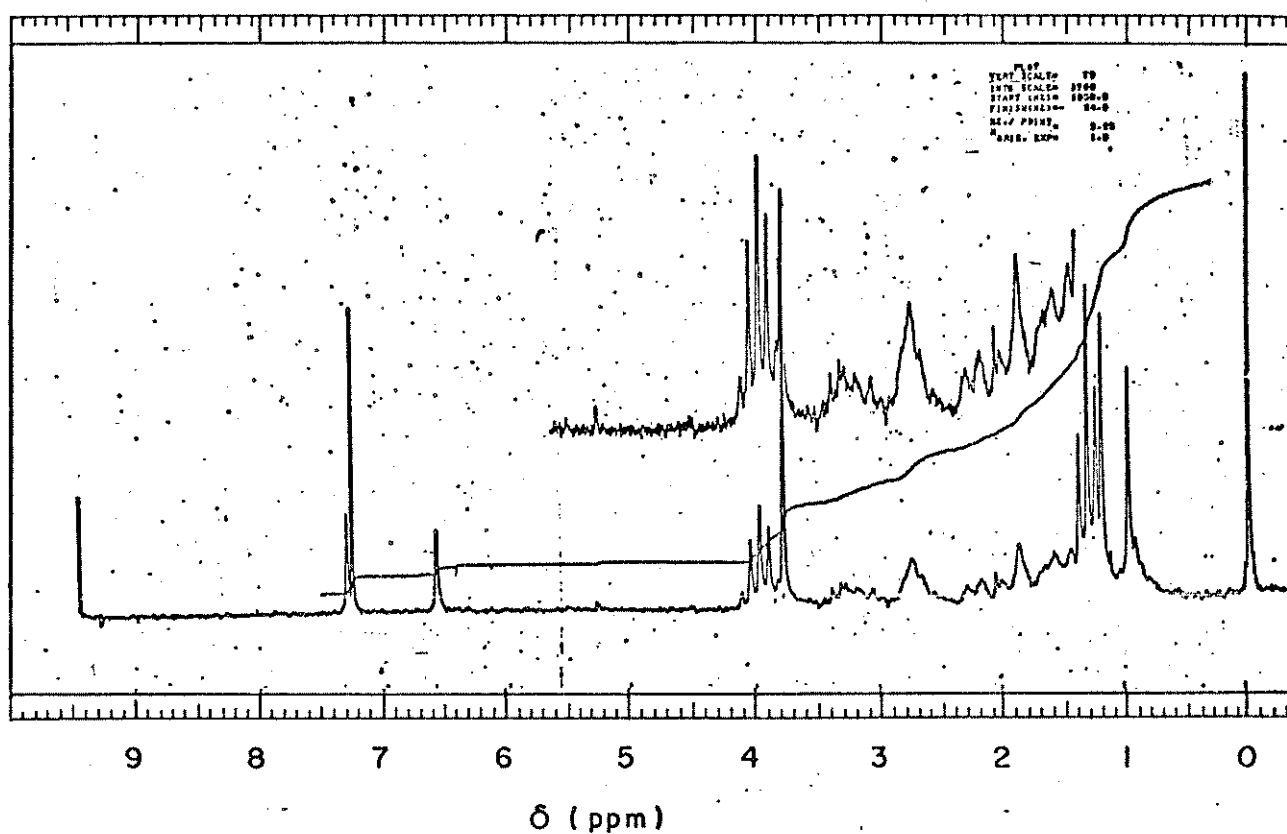
(E-61) Espectro de massa do *N*(12-metoxi - 8,11,13-podocarpatrien-6 β , 19 - epimino)-fosfonato de dietila 63.



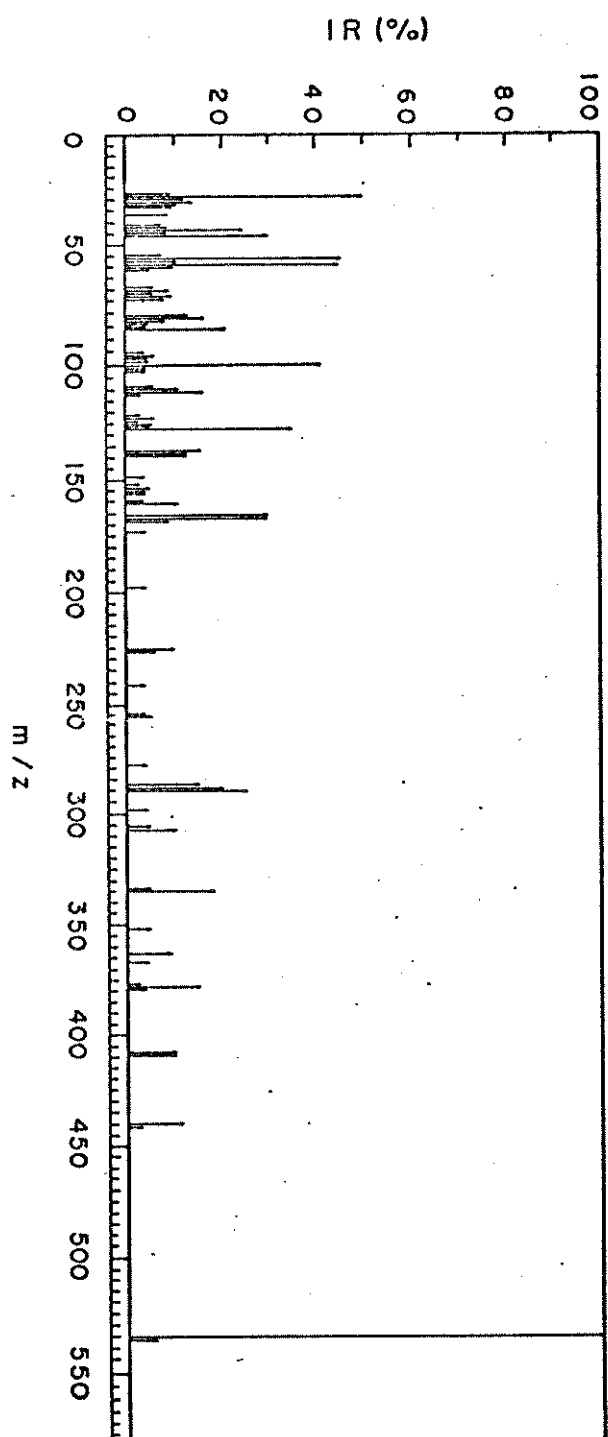
(E-62) Espectro de RMN- ^{13}C do *N*(12-metoxi-8,11,13-podocarpatrien-6 β , 19 - epimino)-fosfonato de dietila 63 (CHCl_3 , 25,2 MHz).



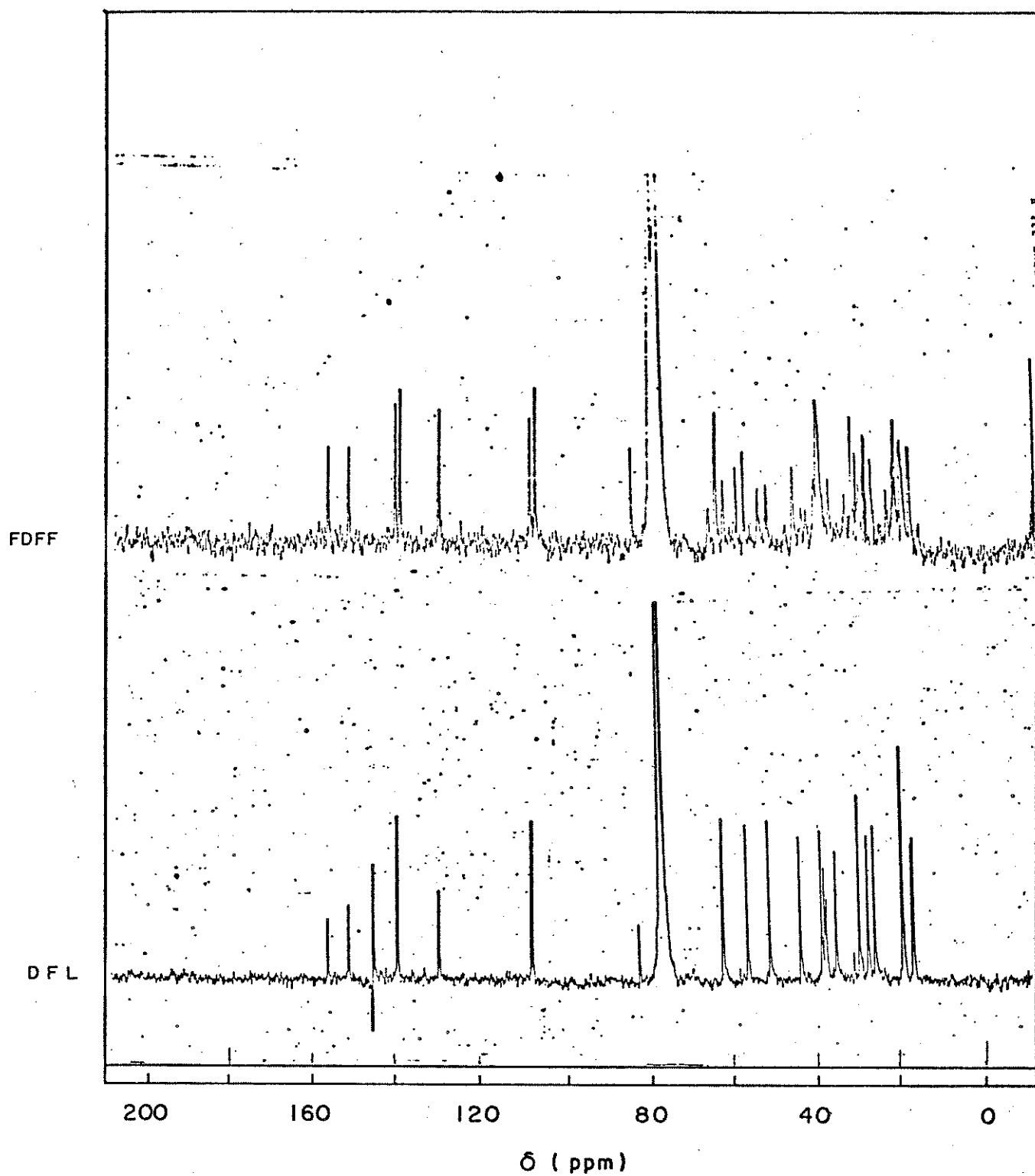
(E-63) Espectro de I.V. do N(12-metoxi-13-iodo-8,11,13-podocarpatrien-19-il)-
fosforoamidoato de dietila 64 (filme).



(E-64) Espectro de RMN- ^1H do *N*-(12-metoxi-13-iodo-8,11,1-podocarpatrien-19-il)-fosforoamidato de dietila 64 ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$, 100 MHz).



(E-65) Espectro de massa do *M*(-12-metoxi-13-iodo-8,11,13-podocarpatrien-19-il) fosforoamidato de dietila 63.



(E-66) Espectro de RMN- ^{13}C do *N* (12-metoxi-13-iodo-8,11,13-podocarpatrien-19-il)-fosforoamidato de dietila 64 (CHCl_3 , 25,2 MHz).

VI. BIBLIOGRAFIA

- |1| Vogel, "Solvents and Reagents" Text book of Practical Organic Chemistry, 268 (1978), Longman Group Ltd.
- |2| "Thin-Layer Chromatography" A Laboratory Hand book Editado x Egon Stohl. Traduc. por M.R.F. Ashworth pg. 873, (1969), reagente 97.
- |3| Ref. |2| p. 755.
- |4| Carman, R.M., Aust. J. Chem., 17, 390 (1964).
- |5| Euzell, C., Acta Chem. Scand, 15, 1303 (1961).
- |6| Bory, S., Khacmanh, D.D., Fetizon, M. Kône, M. e Anh N.T., Bull Soc. Chim. Fr. , 2310 (1963).
- |7| Fonseca, S.F. - Araucaria Angustifolia: Estudo Químico da Casca. Tese de Mestrado. Campinas, Instituto de Química - UNICAMP, 177 (1981).
- |8| Simonsen, S.J., Barton, D.H.R., "The Terpenes", 2 ed., Cambridge at The University Press, 446 (1961).
- |9| Ghafak, N.R., Dutta, D.K. e Ray, S.C., J. Am. Chem. Soc., 82, 1728 (1960).

- [10] Chang, F.C. e Wood, N.F., Tetrahedron Lett., 40, 2969 (1964).
- [11] Apsimon, J.W. e Edwards, O.E., Can. J. Chem., 40, 896 (1962).
- [12] Campbell, W.P., e Todd, D., J. Am. Chem. Soc., 64, 928 (1942).
- [13] Just, G. e Dalil, K., Tetrahedron Lett., 22, 2441 (1966).
- [14] Portoghese, P., Areja, B. e Larson, D.L., J. Med. Chem., 24, 782 (1981).
- [15] Kham, A.B. e Taiyab, H.M., Indian J. Pharm. Sci., 43, 120 (1981).
- [16] Saito, H., Ueyama, T., Naka, N., Yagi, J. e Okamoto, T., Chem. Pharm. Bull, 30 1844 (1982).
- [17] Pelletier, W., Glinski, J.A. e Joshi, B.S., Heterocycles, 20 1347 (1983).
- [18] Morila, T., "Manual de Soluções, Reagentes e Solventes", 326 (1968), Editora da Universidade de São Paulo.
- [19] Pelletier, S.W. e Mody, M.V., J. Nat. Prod. 43, 41 (1980).

- [20] Nakano, T. e Djerassi C., J. Org. Chem., 26, 161 (1961).
- [21] Mahajan, J.R. e Ferreira, G.A.L. - New Diterpenoids from Copaiba Oil. An. Acad. Brasil Ciências, 43, 611 (1971)
- [22] Brendelan, G. Síntese de *ent*-Isoagatolactona. Tese de Mestrado. Campinas, Instituto de Química - UNICAMP, 149 (1981).
- [23] Miranda, D.S. - Sínteses Estereoseletivas do *ent*-13 (16), 14 espongadien-12-sol e do Isocopalano, a partir do 12-iscopalen-15-oato de metila. Tese de Mestrado. Campinas, Instituto de Química - UNICAMP, 142 (1981).
- [24] Miranda, D.S.; Brendolan, G.; Imamura, P.M; Sierra, M.G.; Marsaioli, A.J. e Rúveda, E.A., J. Org. Chem., 46, 4851 (1981).
- [25] Correia, M.P. - Dicionário de Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas. Rio de Janeiro. Ministério da Agricultura, 370 (1931).
- [26] Ruzicka, L. e Hosking, J.R. Helv. Chim. Acta., 13, 1402 (1930).
- [27] Bory, S., Khacmanh, D.D., Fétizon, M., Koné, M. e Trong, Anh. N., Bull. Soc. Chim. Fr., 2347 (1975).

- [28] Ruzicka, L., Bernold, E. e Tallichet, A., Helv. Chim. Acta. 24, 223 (1941).
- [29] Apsimon, J.W. e Edwards, O.E., Can. J. Chem., 40, 896 (1962).
- [30] Hayashi, Y., Matsumoto, T., Hygano, T., Mishikawa, N., Uemura, M., Nishizawa, M., Togami, M. e Sakan, T. Tetrahedron Lett. 35, 3311 (1949).
- [31] Nakanishi, K. "Practical Infrared Absorption Spectroscopy" Holden - Day, Inc., San Francisco (1966).
- [32] Dyer, J.R. "Aplicações da Espectroscopia de Absorção dos Compostos Orgânicos", Editora da Universidade de São Paulo, (1969).
- [33] Fétizon, M., Bory, S. e Laszlo, P., Bull. Soc. Chim. Fr., 2310 (1963).
- [34] Parish, E. J. e Miles, D.H., J. Org. Chem., 38, 1223 (1973).
- [35] March, Jerry - Advanced Organic Chemistry, 2 ed., Tokyo, McGraw-Hill, 1328 (1977).
- [36] Bailey, P.S. - "Ozonation in Organic Chemistry", London, Academic Press, Vol. 1, 272 (1978).

- [37] Criegee, R., Angew. Chem., 14, 745-752 (1975).
- [38] Wadt, W. R. e Goddard, W.A., J. Am. Chem. Soc., 97, 3004 (1975).
- [39] Young, W.G., Makinnis, A.C., Webb, I.D., Roberts, J.D., J. Am. Chem. Soc., 68, 293-6 (1946).
- [40] Euze11, C.R. e Wahlberg, Acta Chem. Scand., 23, 871 (1969).
- [41] Hill, R.K., Joule, J.A. e Loeffler, L. J., J. Am. Chem. Soc., 84, 4951 (1962).
- [42] Just, G. e Dahl, K., Tetrahedron Lett., 22, 2441
- [43] Jones, W.H., Tristam, E.W. e Benning, N.F., J. Am. Chem. Soc., 81, 2151 (1959).
- [44] Stackun, B. e Es, T., J. Chem. Soc., (C), 531 (1966).
- [45] Apsimon J. e Edwards, O.E., Proc. Chem. Soc., 461 (1961).
- [46] Smolinsky, G., J. Am. Chem. Soc., 83, 2489 (1961).
- [47] Linke, S., Tissue, W. e Lwawski, G.T., J. Am. Chem. Soc., 89, 6308 (1967).

- [48] Allinger, N.L., Cava, M.P., De Jangh, D.C., Johnson, C.R., Lebel, N.A. e Steves, C.L. - Química Orgânica. 2 ed., Guanabara Dois, 961, (1978).
- [49] Beckwith, A.L.J. e Redmont, J.W., Chem. Comm. 165 (1967).
Beckwith, A.L.J. e Redmont, J.W.; J. Am. Chem. Soc., 90, 1351 (1968).
- [50] Nozaki, H., Fujita, S., Takaya, H. e Noyori, R., Tetrahedron, 23, 45 (1967).
- [51] Angelucci, E. - O esteviosídeo de plantas brasileiras da *Stevia rebaudiana* Bertoni e a potencialidade de seu emprego em alimentos, ensaios em fórmulas hídricas e carbonatadas - Tese de Doutorado. São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - U.S.P., (1979).
- [52] Akashi, H., Yokoyama, Y., Osada, M., Japan Kokai, 24, 300 (1975).
- [53] Betancor, C., Concepcion, J.I., Henández R.R., Salazar, J. A. e Suárez, E., J. Org. Chem., 48, 4432 (1983).
- [54] Anastassiou, A.G., J. Am. Chem. Soc., 86, 3184 (1967).
- [55] Brown, H.C. e Korytnyk, W., J. Am. Chem. Soc., 82, 3866 (1960); Brown, H.C., Heim, P. e Yoon, N.M., J. Am. Chem. Soc., 92, 1637 (1970); Brown, H.C. e Heim, P., J. Am. Chem. Soc., 86, 3566 (1964).

- [56] Wann, S.R., Thorsen, P.T. e Kreevoy, M.M., J. Org. Chem., 46, 2579 (1981).
- [57] Wenkert, E. e Beak, P., Tetrahedron Lett., 11, 358 (1961).
- [58] Wherly, F.W., Nishida, T., "The Use of NMR¹³C Spectroscopy in Natural Products Chemistry", em "The Chemistry os Organic Natural Products", 36, 60 (1979).
- [59] Nishida, T., Wahlberg, I. e Enzell, C.R., Org. Magn. Reson. 9, 203 (1977).
- [60] Enzell, C.R e Wahlberg, I., Acta Chem. Scand., 23, 871 - 891 (1969).
- [61] Harborne, J.B., "Phytochemical Methods", em "A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis, 1 ed., Chapman and Hall Ltd, 4 (1973).
- [62] Calvert, J.G. e Pitts, J.N., "Photochemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York, London e Sydney, 696 (1966).