

i

Universidade Estadual de Campinas Instituto de Química Departamento de Química Orgânica Laboratório de Síntese Orgânica e Produtos Naturais

Tese de Doutorado

ÁCIDO ABIÉTICO E (+)-ESCLAREOLÍDEO COMO MATÉRIAS-PRIMA NA PREPARAÇÃO DE UM INTERMEDIÁRIO-CHAVE E SÍNTESE DE DITERPENOS LABDÂNICO COM ATIVIDADE BIOLÓGICA

Aluno: Marinaldo Sousa de Carvalho Orientador: Dr. Paulo Mitsuo Imamura

Campinas-SP, 26 de Fevereiro de 2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

C253a Carvalho, Marinaldo Sousa de. Ácido abiético e (+)-esclareolídeo como matériasprima na preparação de um intermediário-chave e síntese de diterpenos labdânico com atividade biológica / Marinaldo Sousa de Carvalho. -- Campinas, SP: [s.n], 2007. Orientador: Paulo Mitsuo Imamura. Doutorado - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Ácido abiético. 2. Deidroabietanos. 3. (+)esclareolídeo. I. Imamura, Paulo Mitsuo. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Abietic acid and (+)-sclareolide as raw material for the preparation of the key intermediate and synthesis of labdanic diterpenes biologic active

Palavras-chaves em inglês: Abietic acid, dehydroabietanes, (+)-sclareolide

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura (orientador), Prof. Dr. Sebastião Ferreira Fonseca (IQ-Unicamp), Prof. Dr. Lauro Euclides Soares Barata (IQ-Unicamp), Profa. Dra. Rosemeire Brondi Alves (UFMG), Profa.Dra. Sônia Corina Hess (UFMS).

Data de defesa: 26/02/2007

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus familiares que sempre me deram estrutura, carinho e afeto e sempre souberam entender as minhas ausências.

"Minha vida é andar por este país, pra ver se um dia descanso feliz, guardando recordações das terras onde passei, andando pelos sertões e dos amigos que lá deixei..."

(Luiz Gonzaga)

AGRADECIMENTOS

- À minha família: Meus pais, Luiz Gonzaga (*in memorian*) e Maria Aldenora (*in memorian*), à dona Gonçala Alencar (segunda mãe), aos meus irmãos e irmãs que sempre me deram estrutura e apoio para seguir em frente nos vários momentos da vida.

- Ao prof. Paulo Imamura que além de ter sido um grande amigo, soube orientar de forma tranqüila, solidária e sempre muito prestativo no desenvolvimento do trabalho.

- Às famílias Firmino/Giachetta: Sr. Nilton, Sra. M^a Isabel, Fernanda e Marcelo. Schwingel/Ribeiro: Emerson, Vamerson e D. Enilda, à quem pude transformar a amizade em vínculo familiar, obrigado pelo apoio e força que me passaram em muitos momentos.

- Ao amigo e irmão Rochel Montero Lago, grande incentivador e conselheiro em vários momentos da vida e aos demais da família Montero Lago: D. Dirce, Adriano, Sr. Roger, Laura, Dolores, Willian e Flávia pela força e amizade.

- Aos colegas de laboratório: Dona Rute Benedito (técnica), Regina, Adriano, Maria Del Pillar, Inês, Rosana, Ana Maria, Daniela, Lu Tsu, que compartilharam de momentos de alegrias e aflições, mas que foram importantes para o meu crescimento e enriquecimento pessoal e profissional. À técnica, D. Maria Lopes, pela amizade, momentos de descontração e cafezinhos no laboratório.

- Aos amigos de outros laboratórios: Adriana Pianaro, Marcela Zacharias, Armando Pomini, Sérgio Fernandes, Simone, Lucimar, Mírian, Suzan, Humberto, Cíntia, Geisa, Alex, Rodrigo e Heloísa pelas alegrias divididas.

- Aos funcionários do Instituto de Química: Vanessa Cappovila (Análise elementar), Sônia Fanelli e Paula Pilli (RMN), Márcia (Infravermelho) Sr. Fontana e Marquinhos (Vidraria), Cláudia e Daniel Razzo (rotação óptica), Bel (CPG), Valdir e Samuel (Informática) e aos demais que contribuíram com seus excelentes serviços prestados durante o decorrer do trabalho.

- Aos membros da banca examinadora pelas modificações sugeridas.

- À Profa Anita Marsaioli pelo empréstimo do *scanner* e ao Prof. Fred Fujiwara pela contribuição na elucidação estrutural de compostos da tese.

- Aos amigos e amigas de Belo Horizonte: Renata, Maria Teresa, Carlos Henrique, Luís Henrique, família Capanema Pedrosa, Priscilla Fernanda pelas amizades conquistadas e pelas boas lembranças guardadas.

- Aos amigos do Piauí, Agnelo Mendes, Tadeu Mendes, Antônio Mendes, prof. "Mossoró" e ao grande Gadafy Zeidam, que com amizade sincera foram grandes incentivadores da minha vida profissional.

- Ao Instituto de Química – Unicamp e ao CNPq, pela estrutura física prestada, suporte com equipamentos, laboratórios, reagentes fornecidos e pela bolsa concedida e demais apoios financeiros.

CURRICULUM VITAE

Nacionalidade: Brasileiro

1 - Dados pessoais

Nome: Marinaldo Sousa de Carvalho

Filiação: Luiz Gonzaga de Carvalho e Maria Aldenora de Sousa

Nascimento: 25/01/1975, Teresina-PI

e-mail: mnaldo1@yahoo.com.br

2 – Formação acadêmica

Mestrado – Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG
Curso: Química Área de concentração: Química Orgânica
Conclusão: 28 de Junho de 2001
Graduação – Universidade Federal do Piauí - UFPI
Curso: Licenciatura Plena em Química
Conclusão: 29 de Outubro de 1998

3 – Trabalhos em Congressos

1. CARVALHO, M. S.; IMAMURA, P. M.; BASHER, M. Atividade respiratória da *Chromobacterium violaceum* com derivados do ácido deidroabiético. In: 29 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2006, Águas de Lindóia - SP.

2. CARVALHO, M. S.; ZOTTIS, A.; NICOLUCI, R. P. IMAMURA, P. M.; THIEMANN, O. H.; ANDRICOPULO, A. D. OLIVA, G. Estudo de modelagem molecular de uma nova classe de inibidores da adenina fosforribosiltransferase de *Leishmania tarentolae*. In: 29 ^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2006, Águas de Lindóia - SP.

3. CARVALHO, M. S.; ZOTTIS, A.; PIMENTA, E. F.; IMAMURA, P. M.; THIEMANN, O. H.; ANDRICOPULO, A. D. OLIVA, G. Avaliação bioquímica de derivados de terpenos como inibidores da enzima adenina fosforribosiltransferase de *Leishmania tarentolae*. In: 29 ^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2006, Águas de Lindóia - SP.

4. CARVALHO, M. S.; IMAMURA, P. M. Improved synthesis of pentanorlabdane derivative from abietic acid. An useful intermediate toward the synthesis of biologically active bicyclic diterpenoids. In: 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2005, Canela - RS.

5. CARVALHO, M. S.; IMAMURA, P. M. Síntese de novos derivados do ácido deidroabiético. In: XXVI Congresso Latinoamericano de Química e 27^ª Reunião Anual da SBQ, 2004, Salvador - BA.

6. CARVALHO, M. S.; IMAMURA, P. M. Síntese de derivados do ácido deidroabiético. In: 26 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2003, Poços de Caldas - MG.

7. CARVALHO, M. S.; IMAMURA, P. M. A Formal synthesis of norambrox from abietic acid. In: 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2003, São Pedro - SP.

8. CARVALHO, M. S.; ALVES, R. B.; PRATES, H. T. et al. Síntese de intermediários-chave para a obtenção da durina, taxifilina e p-glicosiloximandelonitrila. In: Química e Qualidade de Vida no Século XXI, Belo Horizonte - MG. XV Encontro Regional da SBQ – MG, 2001, Belo Horizonte – MG

9. CARVALHO, M. S.; ALVES, R. B.; PRATES, H. T. et al. Síntese da prunasina e sambunigrina. In: Química e Qualidade de Vida no Século XXI, Belo Horizonte - MG. XV Encontro Regional da SBQ - MG. 2001, Belo Horizonte - MG.

10. CARVALHO, M. S.; ALVES, R. B.; PRATES, H. T. et al. Síntese de intermediários para obtenção da durina. In: Química e Qualidade de Vida no Século XXI, XIV Congresso Regional da SBQ-MG, 2000, Uberlândia - MG.

11. CARVALHO, M. S.; MENDES, H. C. Titulação direta e espectrofotométrica de cloretos na presença de indicadores de adsorção. In: V Seminário de Iniciação Científica, II Encontro de Pesquisadores,1996, Teresina - PI.

12. CARVALHO, M. S.; SANTOS JÚNIOR, J. R.. Preparação de filmes de polianilina, PVDF e compósitos de polianilina com PVDF. In: V seminário de Iniciação Cientifica, II Encontro de Pesquisadores da UFPI, 1996, Teresina - PI.

13. CARVALHO, M. S.; MOITA NETO, J. M.; SANTOS JÚNIOR, J. R. Aplicação da espectroscopia no infravermelho ao estudo dos gases de descargas de escapamento de automóveis. In: V Seminário de Iniciação Científica, 1996, Teresina PI.

14. CARVALHO, M. S.; MENDES, H. C.. Titulação indireta espectrofotométrica de cloretos. In: VII Encontro de Quimica do Nordeste, 1995, Teresina - PI.

4- Capítulos de livros publicados

1. CARVALHO, M. S. <u>Aplicação da Espectroscopia no Infravermelho ao Estudo</u> <u>de Gases de Escapamento de Automóveis</u>. In: José Machado Moita Neto. (Org.). Infravermelho ao Alcance de Todos. Teresina, 1997, v. 1, p. -. Palavraschave: Espectroscopia; Infravermelho; Análise Orgânica.Grande área: Ciências Exatas e da Terra/ Área: Química. Grande área: Ciências Exatas e da Terra/ Área: Química/ Subárea: Química Orgânica/ Especialidade: Físico-Química Orgânica. Setores de atividade: Refino de petróleo; Extração de petróleo e serviços correlatos; Cuidado à saúde das populações humanas. Referências adicionais: Brasil/Português; Meio de divulgação: Impresso.

RESUMO

O ácido abiético (10) é um diterpenóide que pertence à classe dos abietanos e encontra-se como componente principal da resina de Pinus elliottiis. Este diterpenóide tem ampla aplicação na síntese de compostos biologicamente e farmacologicamente ativos. O objetivo deste trabalho consistiu na modificação estrutural do ácido abiético (10), na preparação de um intermediário-chave que permita obter compostos da classe dos labdanos e que apresentem alguma atividade biológica. Não foi possível, neste trabalho, preparar o intermediário-chave idealizado a partir do ácido abiético, este foi, no entanto, obtido a partir do (+)-esclareolídeo (8) comercial em 5 etapas, com 63% de rendimento. A partir deste intermediário foi realizada a reação de acoplamento com o furil-lítio para obtenção de derivados da classe de labdanos. No total foram sintetizados 52 compostos, dos guais 18 são inéditos. Maioria dos compostos sintetizados foi submetida a testes preliminares de citotoxicidade contra Artemia salina, citotoxicidade em Chromobacterium violaceum e de ensaio de atividade interação/inibição enzimática (enzima GAPDH de Trypanosoma cruzi). Dos compostos submetidos ao teste de citotoxicidade com Artemia salina, sete apresentaram resultados promissores destacando-se com maior atividade o composto novo 54 ($DL_{50} = 0.21 \mu g/mL$). Nos testes de citotoxicidade com cromobactéria (Chromobacterium violaceum) apenas dois compostos (35 e 43) apresentaram alguma atividade. Os compostos submetidos aos testes de interação/inibição enzimática apresentaram resultados pouco significativos.

ABSTRACT

The abietic acid (10) belong to the class of abietane diterpene and is the major component of the resin of *Pinus elliottiis*. This diterpene is used widely in the synthesis of biologically and pharmacologically active compounds. The objective of this work consists in the structural modification of abietic acid (10) for the preparation of a key intermediate which allows to obtain compounds of the of labdanes class, preferable having some biological activity. Although the key intermediate was not prepared from the abietic acid it was obtained from the commercial (+)-sclareolide (8) in 5 steps, with 63% overall yields. The coupling reaction of this intermediate with the furyl-litium, the expected labdane derivative was obtained. It was synthesized, altogether, 52 compounds where 18 are reported in the first time. The most of synthesized compounds was submitted to the preliminary test of citotoxicity against Artemia salina and Chromobacterium violaceum, and also tested the to enzymatic interaction/inhibition activity (enzyme GAPDH of Trypanosoma cruzi). The compounds submitted for the citotoxicity with Artemia salina, seven presented promising results detaching with major activities for the new compound 54 (LD₅₀ = 0,21 μ g/mL). The citotoxicity test with chromobacterium (*Chromobacterium* violaceum), only two compounds (35 and 43) presented some activity. Now, the compounds submitted for enzymatic interaction/inhibition test, only a small meaningful results were observed.

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	xxi
LISTA DE TABELAS	xxiii
LISTA DE ESQUEMAS	xxv
LISTA DE FIGURAS	xxvii
1 - Introdução	_ 1
1.1 - Ácido abiético como matéria-prima em síntese orgânica	_ 3
1.2 – (+)-Esclareolídeo como matéria-prima em síntese orgânica	8
2 - Objetivos	11
3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	_ 12
3.1: ESTRATÉGIAS PARA SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO-CHAVE (32b)	12
3.2: OBTENÇÃO DOS PRODUTOS	_ 13
3.2.1: DEIDROABIETATO DE METILA (<u>33)</u>	_ 13
3.2.2: 12-NITRO-DEIDROABIETATO DE METILA (34) E 14-NI	TRO-
DEIDROABIETATO DE METILA (<u>43</u>)	_ 14
3.2.2a: MÉTODO DE LEVINSON MODIFICADO	_ 15
3.2.3: 12-AMINO-DEIDROABIETATO DE METILA (<u>35)</u>	_ 18
3.2.4: 12-HIDROXI-DEIDROABIETATO DE METILA (<u>36)</u>	_ 20
3.2.5: 12,18-DIIDROXI-DEIDROABIETANOL (37)	_ 24
3.2.6: 14,18-DIIDROXI-DEIDROABIETANOL (51)	_ 26
3.2.7: 2–CETO–1 β –[1-CARBOMETOXI]-5 α -HIDROXIMETIL-5 β ,8a β –DIME	ETIL-
(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO (<u>38)</u>	27
3.2.8: 2–CETO–1–ETILCARBOMETOXI–5α-TOSILOXIMETIL-5β	,8aβ–
DIMETIL-(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a)DECAIDRONAFTALENO (<u>39)</u>	29
3.2.9: 2-CETO-1 β -[ETIL-1-CARBOMETOXI]-5 α ,5 β ,8 $a\beta$ -TRIME	ETIL-
(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO LACTONA (<u>52)</u>	30
3.2.10: (+)-12,18-DIMESILOXI-DEIDROABIETANO (53) E (+)-14-HIDROX	<i-18-< td=""></i-18-<>
MESILOXI-DEIDROABIETANO (<u>54</u>)	32
3.2.11: (+)-12-MESILOXI-FERRUGINOL (55) E 14-HIDROXI-	
DEIDROABIETANO (<u>56)</u>	33
3.2.12: (+)-FERRUGINOL (<u>17</u>)	_ 35
3.2.13: (+)-2-CETO-1-ETILCARBOMETOXI-5 α ,5 β ,8 $a\beta$ -TRIMETIL-	
(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO (<u>40</u>)	36

ÍNDICE

xv

xvi

-SÍNTESE DE OUTROS DERIVADOS DO ÁCIDO DEIDROABIÉTICO	38
3.2.14: 12-AMINO-18-HIDROXI-DEIDROABIETANOL (57)	38
3.2.15: 11-HIDROXI-DEIDROABIETANOL (59)	39
3.2.16: (+)-CONFERTIFOLINATO DE METILA (<u>60</u>)	40
3.2.17: (+)-14-HIDROXI-18-TOSILOXI-DEIDROABIETANO (61)	42
3.2.18: SÍNTESE DO 18 - HIDROXI – DEIDROABIETANO (<u>18)</u>	_43
3.2.19: (+)-18-MESILOXI-DEIDROABIETANO (62)	_44
3.2.20: (+)-12-O-MESILOXI-SUGIOL (<u>63</u>)	45
3.2.21: DEIDROABIETANO (<u>64)</u>	46
3.2.22: 18-HIDROXI-14-NITRODEIDROABIETINOL (65)	47
3.2.23: 18-MESILOXI-14-NITRODEIDROABIETANO (66)	48
3.2.24: 14-NITRODEIDROABIETANO (<u>67</u>)	49
3.2.25: 12 - AMINO – 7-OXO-DEIDROABIETANO (<u>68</u>)	_50
3.2.26: 7 – OXO – DEIDROABIETANOL (<u>69</u>)	53
3.2.27: 2–CETO–1 β –[3-HIDROXI-1-CARBOMETOXI-2-PROPIL]-1 α –HIDRO)XI-
5α-HIDROXIMETIL-5β,8aβ–DIMETIL–(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a)	
DECAIDRONAFTALENO (70)	56
3.3: ANÁLISE DOS COMPOSTOS POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS_	_63
CAPÍTULO 4	_65
4.1: NOVA PROPOSTA DE SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO-CHAVE (32b)	65
4.1.1: 13,14,15,16–TETRANORLABDAN-8α,12-DIOL (<u>72)</u>	_66
4.1.2: ACETATO DE 8α-HIDROXI-13,14,15,16-TETRANORLABDAN-12-	ILA
(73)	_ 67
4.1.3: ACETATO DE 13,14,15,16-TETRANORLABDAN-7-EN-12-OL (74a)	е
ACETATO DE 13,14,15,16-TETRANORLABDAN-8(17)-EN-12-OL (74b)	68
4.1.4: 13,14,15,16-TETRANORLABDAN-7-EN-12-OL (75a) e 13,14,15,	16–
TETRANORLABDAN-8(17)-EN-12-OL (75b)	70
4.1.5: SÍNTESE DO 13,14,15,16-TETRANORLABDAN-7- EN-12-AL (32a	<u>ı</u>) e
13,14,15,16-TETRANORLABDAN-8(17)-EN-12-AL (<u>32b</u>)	71
4.1.6: REAÇÃO DE ACOPLAMENTO ENTRE O 13,14,15,	16–
TETRANORLABDAN-7-EN-12-AL (32a) e 13,14,15,16-TETRANORLABDA	۱N–
8(17)-EN-12-AL (<u>32b</u>) e o 3-FURIL-LÍTIO	74

4.1.7: SÍNTESE DA LACTONA 13,14,15,16-TETRANOR-7-LABDEN-	17,12-
OLIDA (<u>80</u>)	79
1ª. PROPOSTA DE RETROSSÍNTESE DA LACTONA 13, 14,	15,16-
TETRANOR-7-LABDEN-17,12-OLIDA (80)	79
4.1.8: 12-ACETÓXI-13,14,15,16-TETRANORLABD-8(17)-EN- 7α-OL (81)) 80
4.1.9: 12-ACETÓXI-13,14,15,16-TETRANORLABD-7-EN-17-OL (82)	81
2ª. PROPOSTA DE RETROSSÍNTESE DA LACTONA 13, 14,	15,16-
TETRANOR-7-LABDEN-17,12-OLIDA	83
4.1.10: ACETATO DE (5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-7,8-EPOXI-BICICLO-HOMOFAF	RNES-
12-ILA (84a), ACETATO DE (5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-8,9-EPOXI-BIC	ICLO-
HOMOFARNES-12-ILA (84b) e ACETATO DE (5S,8R,9S,10S)-8,17-E	POXI-
BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84c)	84
4.1.11: (5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-7,8-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-OL	<u>(85a)</u> ,
(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-8,9-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-OL (85b)	е
(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-8,17-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-OL (85c)	88
5 - PARTE EXPERIMENTAL	95
5.1 – MATERIAIS E MÉTODOS	95
5.1.a: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono: RM	<u>MN de</u>
¹ H e ¹³ C	95
5.1.b: Espectroscopia no Infravermelho – IV	96
5.1.c: Rotação Óptica	96
5.1.d: <u>Métodos cromatográficos</u>	96
5.1.e: Pontos de Fusão, análise elementar e Espectrometria de Massas	97
5.1.f: Medidor de pH, mantas e chapas de aquecimento e agitação	97
5.1.g: Purificação dos solventes	98
5.1.h: Fornecimento da resina	98
5.2 - SÍNTESE DO DEIDROABIETATO DE METILA (<u>33</u>)	98
5.3 – SÍNTESE DO 12 - NITRO - DEIDROABIETATO DE METILA (<u>34</u>)	E 14 -
NITRO - DEIDROABIETATO DE METILA (<u>43</u>)	101
5.4 – SÍNTESE DO 7-HIDROXI-12-NITRO-DEIDROABIETATO DE M	ETILA
(44) e 7,12-DINITRO-DEIDROABIETATO DE METILA (45)	_ 104
5.5 - SÍNTESE DO 12-AMINO-DEIDROABIETATO DE METILA (35)	107
5.6 - SÍNTESE DO 12-HIDROXI-DEIDROABIETATO DE METILA (<u>36</u>)	_ 111
5.7 - SÍNTESE DO 14-HIDROXI-DEIDROABIETATO DE METILA (49)	_ 116

5.8 - SÍNTESE DO 12,18-DIHIDROXI–DEIDROABIETINOL (37)	118
5.9 - SÍNTESE DO 14,18-DIHIDROXI–DEIDROABIETINOL (51)	120
5.10 - SÍNTESE DO 2-CETO-1 β -[1-CARBOMETOXI]-5 α -HIDROXIM	ETIL-
5β,8aβ–DIMETIL–(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO	(<u>38</u>)
	_ 122
5.11 - SÍNTESE DO 2-CETO-1-ETILCARBOMETOXI-5α-TOSILOXIM	ETIL-
5β,8aβ–DIMETIL–(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a)DECAIDRONAFTALENO (<u>39</u>)	124
5.12 - SÍNTESE DO 2-CETO-1 β -[ETIL-1-CARBOMETOXI]-5 α ,5 β ,	,8aβ–
TRIMETIL-(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO LACTONA (52	<u>')</u>
	_126
5.13 - SÍNTESE DO (+)-12,18-DIMESILOXI-DEIDROABIETANO (53) E (+	-)-14-
HIDROXI-18-MESILOXI-DEIDROABIETANO (<u>54)</u>	128
5.14 - SÍNTESE DO (+)-12-MESILOXI-FERRUGINOL (55) E 14-HIDF	NOXI-
DEIDROABIETANO (<u>56)</u>	131
5.15 - SÍNTESE DO (+)-FERRUGINOL (<u>17</u>)	134
5.16 - SÍNTESE DO (+)-2-CETO-1-ETILCARBOMETOXI-5 α ,5 β ,8 $a\beta$ -TRIM	1ETIL
- (1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO (<u>40</u>)	136
5.17 - SÍNTESE DO 12 - AMINO - 18-HIDROXI-DEIDROABIETINOL (57)	138
5.18 - SÍNTESE DO 11 - HIDROXI – DEIDROABIETINOL (59)	_ 140
5.19 - SÍNTESE DO (+)-CONFERTIFOLINATO DE METILA (60)	141
5.20 - SÍNTESE DO (+)-14-HIDROXI-18-TOSILOXI-DEIDROABIETANO (6	<u>(1</u>)
	_ 143
5.21 - SÍNTESE DO 18-HIDROXI-DEIDROABIETINOL (<u>18</u>)	145
5.22 - SÍNTESE DO (+)-18-MESILOXI-DEIDROABIETANO(62)	_ 147
5.23 - SÍNTESE DO (+)-12- <i>O</i> -MESILOXI-SUGIOL (<u>63</u>)	_ 148
5.24 - SÍNTESE DO (+)-DEIDROABIETANO (<u>64</u>)	150
5.25 - SÍNTESE DO 18-HIDROXI-14-NITRODEIDROABIETINOL (65)	_ 152
5.26 - SÍNTESE DO (+)-14-NITRO-18-MESILOXI-DEIDROABIETANO (66)	_154
5.27 - SÍNTESE DO (+)-14-NTRODEIDROABIETANO (<u>67</u>)	156
5.28 - SÍNTESE DO 12 – AMINO – 7- OXO-DEIDROABIETANO (<u>68</u>)	158
5.29 - SÍNTESE DO 18-HIDROXI - 7- OXO-DEIDROABIETINOL (69)	160

5.30 - SÍNTESE DO 2-CETO-1β-[3-HIDROXI-1-CARBOMETOXI-2-PRO	OPIL]-
1α-HIDROXI-5α-HIDROXIMETIL-5β,8aβ-DIMETIL-(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a)
DECAIDRONAFTALENO (<u>70</u>)	162
5.31 - SÍNTESE DO 13,14,15,16-TETRANORLABDAN-8α,12-DIOL(<u>72</u>)	_164
5.32 - SÍNTESE DO ACETATO DE 8α-HIDROXI-13,14,1	5,16–
TETRANORLABDAN-12-IL (<u>73</u>)	_165
5.33 - SÍNTESE DO ACETATO DE 13,14,15,16-TETRANORLABDAN	I-7- e
8(17)-EN-12-ÓIS (<u>74a/74b</u>)	167
5.34 - SÍNTESE DO 13,14,15,16-TETRANORLABDAN-7- e -8(17)-EN-1	2-ÓIS
(<u>75a/75b</u>)	169
5.35 - SÍNTESE DO 13,14,15,16-TETRANORLABDAN-7- e -8(17)-EN-12	2-ALS
(32a/32b) e ÁCIDO 13,14,15,16-TETRANORLABDAN-7- e -8(17)-E	N-12-
ÓICO (<u>76</u>)	_ 171
5.36 - REAÇÃO DE ACOPLAMENTO ENTRE O 13,14,1	5,16–
TETRANORLABDAN-7- e -8(13)-EN-12-ALS (32a/32b) E O FURIL-LÍTIO	_ 175
5.37 - SÍNTESE DO 12-ACETÓXI-13,14,15,16-TETRANORLABDAN-	8(17)-
EN- 7α-OL (<u>81</u>)	_178
5.38 – SÍNTESE DO ACETATO DE (5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-7,8-EPOXI-BIC	ICLO-
HOMOFARNES-12-ILA (84a), ACETATO DE (5S,8R,9S,10S)-8,17-E	POXI-
BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84b) E ACETATO DE (5S,8R,9S,105	5)-8,9-
EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84c)	_ 180
5.39 SÍNTESE DO 8,12-EPOXI-16-HIDROXI-BICICLO-HOMODRIMANO	(<u>86</u>) E
8,12-EPOXI-16-HIDROXI-BICICLO-HOMODRIMANO (87)	_184
6 - ENSAIOS BIOLÓGICOS	187
6.1 - TESTE PRELIMINAR DE CITOTOXICIDADE CONTRA Anemia	107
6.1.1 Materiais e Métodos	107
6.1.2 – Resultados o Discussão	107
6.2 – TESTE DE CITOTOXICIDADE EM CROMOBACTÉRIAS	103
6.2.1 Métodos	103
6.2.2.1. Microcalorimetria	193
6.2.2.2. Microrganismos utilizados	196
a) Chromobacterium violaceum	196
6.2.2.3. Parte Experimental	198
	-

хх

6.2.3. Resultados e discussão	199
6.2.3.1. O efeito biológico dos derivados do ácido deidroabiético	_ 199
6.3– TESTE DE INTERAÇÃO E INIBIÇÃO ENZIMÁTICA	202
6.3.1 – Introdução e justificativa	_ 202
6.3.2- Resultados das análises e discussão	_ 206
6.3.2.1- Discussão geral dos ensaios dos compostos contra a GAPDH	209
6.3.2.2- Discussões específicas	_209
6.3.3- Materiais, métodos e considerações finais com relação às condiçõe	es do
ensaio	_ 209
6.3.4- RESULTADOS DOS ENSAIOS ENZIMÁTICOS DA ENZIMA ADE	NINA
FOSFORRIBOSIL TRANSFERASE (APRT) DE Leishmania tarentolae	_ 210
6.3.4.1- Discussão e considerações finais	_ 212
7 – CONCLUSÕES	_214
Espectros	217

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Ac: acetila	s: singleto
Ac2O: anidrido acético	sl: singleto largo
AcOEt: acetato de etila	d: dubleto
AcOH: ácido acético	dl: dubleto largo
ADP: adenosina difosfato	t: tripleto
A-mCPB: ácido meta-cloroperbenzóico	q: quarteto
AMP: adenosina-5-monofosfato	qu: quinteto
APRT: adenina fosforribosil transferase	sx: sexteto
aq.: aquoso	ht: hepteto
atm: atmosfera	m: multipleto
ATP: adenosina trifosfato	dd: dubleto duplo
<i>t-</i> Bu: <i>terc</i> -butila	ddd: duplo duplo dubleto
n-But: normal-butila	dt: duplo tripleto
c: concentração	μ M: micromolar
cat.: catalisador	XPRT: xantina fosforribosil
CCD: cromatografia em camada delgada	transferase
μW: microwatts	RC: resposta calorimétrica
CG: cromatografia gasosa	[α] _D : rotação específica
CG/EM: cromatografia gasosa acoplada à espectr	ometria de massas
COSY: COrrelation Spectros copY	
DEPT: Distortionless Enhancement by Polarization	n Transfer
DMAP: N,N-dimetilaminopiridina	
DMF: dimetilformamida	
DMSO: dimetilsulfóxido	
DNA: ácido desoxirribonucléico	
EDTA: ácido etilenodiaminotetraacético	
EM: espectrometria de massa	
Equivgrama: equivalente-grama	
Et: etila	
EtOH: etanol	
Et ₂ O: éter etílico	

FM: fórmula molecular

fum.: fumegante

GAPDH: gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase

HETCOR: experimento bidimensional de correlação heteronuclear ¹H - ¹³C

HGPRT: hipoxantina guanina fosforribosil transferase

HMBC: HeteronuclearMultiple Bond Correlation

HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum Correlation

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation

IV: infravermelho

DL₅₀: dose letal para causar 50% de inibição

Me: metila

MeOH: metanol

MHz: megahertz

MM: massa molecular

Ms: mesila

m/**z**: massa/carga

NADH: nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido

nOe: nuclear Overhauser enhancement

Nu: nucleófilo

PCC: piridinaclorocromato

PF: ponto de fusão

pH: potencial de hidrogenação

ppm: parte por milhão

Pi: piridina

r.f.: fator de retenção

RMN: ressonância magnética nuclear

t.a.: temperatura ambiente

THF: tetraidrofurano

TMS: trimetilsilano

Ts: *p*-toluenossulfonila

 Δ : aquecimento

 $\Delta\delta$: variação de deslocamento químico

δ: deslocamento químico

xxiii

LISTA DE TABELAS

pág.

- **Tabela 1** – Concentrações dos compostos testados nos testes de citotoxicidade com *Artemia salina* Leach e resultados dos testes_____192

Tabela 2. Valores das respostas calorimétricas (RC) e respectivos percentuais (P) de inibição do ácido deidroabiético e seus derivados sobre a respiração de *Chromobacterium violaceum* em relação ao controle (*Chromobacterium violaceum*, a solução-tampão, DMSO e sem adição de amostras)______201

- Tabela 3. Lote UNICAMP (06/2005): RESULTADOS DOS ENSAIOS DE INIBIÇÃO ENZIMÁTICOS DA ENZIMA GAPDH DE *Trypanosoma cruzi* (Marinaldo – UNICAMP)______208

- **Tabela 4:** Resultados dos testes com a enzima adenina fosforribosil transferase (APRT)______211

LISTA DE ESQUEMAS pá	ig.
- Esquema 1 : Formação provável do composto <u>71</u> após ozonólise de <u>36</u> 2	24
 - Esquema 2: Mecanismo da reação de ozonólise para formação do compos <u>38</u> a partir de <u>37</u>	sto 28
- Esquema 3: Mecanismo proposto para a oxidação da posição benzílica e	em
C-7 para formação do intermediário a partir de <u>64</u>	53
 - Esquema 4: Mecanismo proposto para a oxidação da posição benzílica e C-7 para o composto <u>18</u>5 	∍m 54
 - Esquema 5: Mecanismo proposto para formação do composto <u>70</u> via anel 6 6 membros intermediário6 	de 31
- Esquema 6 : Condições de reações de derivados deidroabietanos	63
-Esquema 7: Procedimento para a diluição das amostras no teste de letalidad com Artemia salina Leach1	de 89

xxv

xxvii

LISTA DE FIGURAS

pág.

- Figura 1a-c: Extração da resina do <i>Pinus elliottii</i> 4	ł
 Figura 2: Síntese do intermediário-chave (<u>32</u>) a partir do ácido deidroabiétie (<u>1</u>) e do (+)-esclareolídeo (<u>8</u>)1 	co 1
 Figura 3: Proposta retrossintética do intermediário-chave (<u>32b</u>) a partir de ácido abiético (<u>10</u>) 	0
 Figura 4: Espectro de Correlação Homonuclear Bidimensional COSY (1H 1H, 3J) de <u>70</u> (CDCl3) para o composto57 	- 7
- Figura 5: Expansão do espectro de Correlação Heteronuclear Bidimensior HSQC H-C $(J^1 - J^1)$ de <u>70</u> (CDCl ₃)5	nal 8
- Figura 6: Espectro de Correlação Heteronuclear Bidimensional HMBC H $(\hat{J} - \hat{J})$ de <u>70</u> (CDCl ₃)5	-C 59
- Figura 7: Expansão do espectro de Correlação Heteronuclear Bidimension HMBC, H-C (<i>J</i> ² - <i>J</i> ³) de <u>70</u> (CDCl ₃)	nal 60
- Figura 8: Proposta retrossintética do intermediário-chave (<u>32b</u>) a partir do (- esclareolídeo (<u>8</u>)6	+)- 35
 Figura 9: Espectro de NOE com irradiação do sinal de hidrogênios metilas 15 para o composto <u>86</u>9 	H- 1
 Figura 10: Espectro de NOE com irradiação do sinal de hidrogêni carbinólicos H-16 para o composto <u>86</u> 	os 92
 Figura 11: Espectro de NOE com irradiação do sinal de hidrogêni carbinólicos H-16 para o composto <u>87</u>9 	os 3
- Figura 12: Artemia salina utilizadas para testes de citotoxicidad	de 37
- Figura 13: Estruturas representativas dos derivados do ácido deidroabiéti para testes contra Artemia salina19	co ∂1
- Figura 14: Sistema microcalorimétrico de fluxo contínuo19	95
 Figura 15: Curvas modelo dos sinais calorimétricos da respiração da <i>violaceum</i> sem droga (controle) (1) e contendo <i>m</i>-metoxifenol (2), <i>m</i>-etoxifer (3) e <i>m</i>-propoxifenol (4) na concentração de 14,00 mmol dm⁻³19 	<i>С.</i> 10 97
- Figura 16. Estrutura da violaceína 19	97

-Figura 17: Estruturas representativas dos derivados do ácido deidroabiético_____200

 Figura 18: Esquema da via glicolítica no glicossoma de Trypanosoma brucei.
 Enzimas envolvidas; 1, Hexoquinase; 2, Glicose-6-fosfato isomerase; 3, Fosfofrutoquinase; 4, Frutose-difosfato aldolase; 5, Triose-fosfato desidrogenase; 6, Glicerol-3-fosfato desidrogenase; 7, Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase; 8, Glicerol quinase; 9, Fosfoglicerato quinase; 10, Fosfoglicerato mutase _______205

- **Figura 19:** Esquema representando a conversão do substrato Gliceraldeído-3-fosfato (G3P) a 1,3-bifosfoglicerato pela ação da enzima gGAPDH, no parasita. Durante o ensaio enzimático, ocorre a formação do 1-arseno-3fosfoglicerato ______205

- **Figura 20:** Estruturas representativas dos derivados do ácido deidroabiético e (+)-esclareolídeo submetidos aos testes de inibição/interação enzimáticas _207

- FIGURA 21: Via de recuperação de purinas em células de organismos da ordem Kinetoplastida 208 - Figura 22: Espectro no infravermelho de (33) 217 - Figura 23: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>33</u>) _____ 217 - **Figura 24:** Espectro de RMN de 13 C (75 MHz, CDCl₃) de (33) 218 - Figura 25: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (33) 218 - Figura 26: Espectro de CG-EM de (<u>33</u>) 219 - Figura 27: Espectro no IV de (34) _____219 - **Figura 28:** Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (34) 220 - Figura 29: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>34</u>) _____ 220 - Figura 30: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>34</u>) 221 - Figura 31: Espectro de CG-EM de (<u>34</u>) 221 - Figura 32: Espectro no IV de (43) _____ 222 - Figura 33: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>43</u>) _____ 222 - **Figura 34:** Espectro de RMN de 13 C (125 MHz, CDCl₃) de (43) 223 - Figura 35: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃) de (43) 223 - Figura 36: Espectro de CG-EM para (43) 224

- Figura 37: Espectro no IV de (<u>44)</u>	224
- Figura 38: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>44)</u>	225
- Figura 39: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>44)</u>	225
- Figura 40: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>44)</u>	226
- Figura 41: Espectro de CG-EM de (<u>44</u>)	226
- Figura 42: Espectro no IV de (<u>45)</u>	227
- Figura 43: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>45)</u>	227
- Figura 44: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (45)	228
- Figura 45: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>45)</u>	228
- Figura 46: Espectro de CG-EM para (<u>45</u>)	229
- Figura 47: Espectro no IV de (<u>35)</u>	229
- Figura 48: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>35)</u>	230
- Figura 49: Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>35)</u>	230
- Figura 50: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>35)</u>	231
- Figura 51: Espectro de CG-EM para (<u>35)</u>	231
- Figura 52: Espectro no IV de (<u>46</u>)	232
- Figura 53: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>46)</u>	232
- Figura 54: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>46)</u>	233
- Figura 55: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>46)</u>	233
- Figura 56: Espectro de CG-EM de (<u>34</u>)	234
- Figura 57: Espectro no IV de (<u>36</u>)	234
- Figura 58: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>36</u>)	235
- Figura 59: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>36)</u>	235
- Figura 60: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>36)</u>	236
- Figura 61: Espectro de CG-EM para (<u>36)</u>	236

- Figura 62: Espectro no IV de (<u>47)</u>	237
- Figura 63: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>47)</u>	237
- Figura 64: Espectro RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>47)</u>	238
- Figura 65: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>47)</u>	238
- Figura 66: Espectro de CG-EM para (<u>47)</u>	239
- Figura 67: Espectro no IV de (<u>48)</u>	239
- Figura 68: Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de (<u>48)</u>	240
- Figura 69: Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>48)</u>	240
- Figura 70: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>48)</u>	241
- Figura 71: Espectro de CG-EM de (<u>48</u>)	241
- Figura 72: Espectro no IV de (<u>49)</u>	242
- Figura 73: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>49)</u>	242
- Figura 74: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>49)</u>	243
- Figura 75: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (49)	243
- Figura 76: Espectro de CG-EM de (<u>49</u>)	244
- Figura 77: Espectro no IV de (<u>37)</u>	244
- Figura 78: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>37</u>)	245
- Figura 79: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>37)</u>	245
- Figura 80: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>37</u>)	246
- Figura 81: Espectro de CG-EM para (<u>37</u>)	246
- Figura 82: Espectro no IV de (<u>51)</u>	247
- Figura 83: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>51)</u>	247
- Figura 84: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>51)</u>	248
- Figura 85: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>51</u>)	248
- Figura 86: Espectro de CG-EM para (<u>51)</u>	249

- Figura 87: Espectro no IV de (<u>38)</u>	249
- Figura 88: Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de (<u>38)</u>	250
- Figura 89: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCI ₃) de (<u>38)</u>	250
- Figura 90: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>38)</u>	251
- Figura 91: Espectro no IV de (<u>39)</u>	251
- Figura 92: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>39)</u>	252
- Figura 93: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>39)</u>	252
- Figura 94: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>39)</u>	253
- Figura 95: Espectro no IV de (<u>52)</u>	253
- Figura 96: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>52)</u>	254
- Figura 97: Espectro de CG-EM para (<u>52)</u>	254
- Figura 98: Espectro no IV de (<u>53)</u>	255
- Figura 99: Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de (<u>53)</u>	255
- Figura 100: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>53)</u>	256
- Figura 101: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>53)</u>	256
- Figura 102: Espectro de CG-EM para (53)	257
- Figura 103: Espectro no IV de (<u>54)</u>	257
- Figura 104: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>54)</u>	258
- Figura 105: Espectro RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>54)</u>	258
- Figura 106: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>54</u>)	259
- Figura 107: Espectro de CG-EM para (54)	259
- Figura 108: Espectro no IV de (<u>55)</u>	260
- Figura 109: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>55)</u>	260
- Figura 110: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>55)</u>	261
- Figura 111: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃) de (55)	261

- Figura 112: Espectro de CG-EM para (55)	262
- Figura 113: Espectro no IV de (<u>56)</u>	262
- Figura 114: Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de (<u>56)</u>	263
- Figura 115: Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>56)</u>	263
- Figura 116: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>56)</u>	264
- Figura 117: Espectro de CG-EM de (<u>56)</u>	264
- Figura 118: Espectro no IV de (22)	265
- Figura 119: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (22)	265
- Figura 120: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCI ₃) de (<u>22)</u>	266
- Figura 121: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>22)</u>	266
- Figura 122: Espectro de CG-EM para (22)	267
- Figura 123: Espectro no IV de (<u>17</u>)	267
- Figura 124: Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de (<u>17</u>)	268
- Figura 125: Espectro RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>17</u>)	268
- Figura 126: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>17</u>)	269
- Figura 127: Espectro de CG-EM para (<u>17</u>)	269
- Figura 128: Espectro no IV de (<u>57</u>)	270
- Figura 129: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>57</u>)	270
- Figura 130: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>57</u>)	271
- Figura 131: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>33</u>)	271
- Figura 132: Espectro de CG-EM de (57)	272
- Figura 133: Espectro no IV de (<u>59</u>)	_ 272
- Figura 134: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>59</u>)	273
- Figura 135: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCI ₃) de (<u>59</u>)	273
- Figura 136: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>59)</u>	274

- Figura 137: Espectro de CG-EM de (59)	274
- Figura 138: Espectro no IV de (<u>60</u>)	275
- Figura 139: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>60</u>)	_275
- Figura 140: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>60</u>)	276
- Figura 141: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>60</u>)	_ 276
- Figura 142: Espectro de CG-EM de (60)	_277
- Figura 143: Espectro no IV de (<u>61</u>)	_277
- Figura 144: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>61</u>)	_278
- Figura 145: Espectro RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>61</u>)	278
- Figura 146: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>61</u>)	279
- Figura 147: Espectro de CG-EM para (61)	279
- Figura 148: Espectro no IV de (<u>18</u>)	_ 280
- Figura 149: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>18)</u>	_280
- Figura 150: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>18</u>)	281
- Figura 151: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>18</u>)	281
- Figura 152: Espectro de CG-EM para (<u>18</u>)	282
- Figura 153: Espectro no IV de (<u>62</u>)	282
- Figura 154: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>62</u>)	_ 283
- Figura 155: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>62</u>)	283
- Figura 156: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>62</u>)	284
- Figura 157: Espectro de CG-EM para (62)	284
- Figura 158: Espectro no IV de (<u>63</u>)	285
- Figura 159: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>63</u>)	_285
- Figura 160: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>63</u>)	286
- Figura 161: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>63</u>)	286

- Figura 162: Espectro de CG-EM de (63)	287
- Figura 163: Espectro no IV de (<u>64</u>)	287
- Figura 164: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>64</u>)	288
- Figura 165: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>64</u>)	288
- Figura 166: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>64</u>)	289
- Figura 166: Espectro de CG-EM de (64)	289
- Figura 168: Espectro no IV de (<u>65</u>)	290
- Figura 169: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (65)	290
- Figura 170: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>65</u>)	_ 291
- Figura 171: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>65</u>)	291
- Figura 172: Espectro de CG-EM de (65)	292
- Figura 173: Espectro no IV de (<u>66</u>)	292
- Figura 174: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>66</u>)	293
- Figura 175: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>66</u>)	293
- Figura 176: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>66</u>)	294
- Figura 177: Espectro de CG-EM para (66)	294
- Figura 178: Espectro no IV de (<u>67</u>)	_ 295
- Figura 179: Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de (67)	295
- Figura 180: Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>67</u>)	296
- Figura 181: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>67</u>)	296
- Figura 182: Espectro de CG-EM de (67)	297
- Figura 183: Espectro no IV de (<u>68</u>)	297
- Figura 184: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>68</u>)	298
- Figura 185: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>68</u>)	298
- Figura 186: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>68</u>)	299

- Figura 187: Espectro de CG-EM de (<u>68</u>)	299
- Figura 188: Espectro no IV de (<u>69</u>)	300
- Figura 189: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>69</u>)	300
- Figura 190: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>69</u>)	301
- Figura 191: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>69</u>)	301
- Figura 192: Espectro de CG-EM de (<u>69</u>)	302
- Figura 193: Espectro no infravermelho de (70)	302
- Figura 194: Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de (<u>70</u>)	303
- Figura 195: Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>70</u>)	303
- Figura 196: Subespectro DEPT 135° e 90°(125 MHz, CDCl ₃) de (<u>70)</u>	304
- Figura 197: Espectro de CG-EM de (70)	306
- Figura 198: Espectro no IV de (<u>72</u>)	307
- Figura 199: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>72</u>)	307
- Figura 200: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>72</u>)	308
- Figura 201: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>72</u>)	308
- Figura 202: Espectro de CG-EM para (72)	309
- Figura 203: Espectro no IV de (<u>73</u>)	309
- Figura 204: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>73</u>)	310
- Figura 205: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>73</u>)	310
- Figura 206: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>73</u>)	311
- Figura 207: Espectro de CG-EM para (73)	311
- Figura 208: Espectro no IV de (<u>74a/74b</u>)	312
- Figura 209: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>74a/74b</u>)	312
- Figura 210: Espectro RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>74a/74b</u>)	313
- Figura 211: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>74a/7</u>	<u>74b</u>)

	313
- Figura 212: Espectro de CG-EM para (74a/74b)	314
- Figura 213: Espectro no IV de (<u>75a/75b</u>)	314
- Figura 214: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>75a/75b</u>) _	315
- Figura 215: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>75a/75b</u>)	315
- Figura 216: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>75a/7</u>	5 b) 316
- Figura 217: Espectro de CG-EM para (75a/75b)	316
- Figura 218: Espectro no IV de (<u>32a/32b</u>)	317
- Figura 219: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>32a/32b</u>) _	317
- Figura 220: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>32a/32b</u>)	318
- Figura 221: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCI ₃) de (<u>32a/32</u>	<u>2</u> b) 318
- Figura 222: Espectro de CG-EM para (<u>32a/32b</u>)	319
- Figura 223: Espectro no IV de (<u>76</u>)	319
- Figura 224: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>76</u>)	320
- Figura 225: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>76</u>)	320
- Figura 226: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>76</u>)	321
- Figura 227: Espectro de CG-EM para (76)	321
- Figura 228: Espectro no IV de (<u>77</u>)	322
- Figura 229: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>77</u>)	322
- Figura 230: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>77</u>)	323
- Figura 231: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (77)	323
- Figura 232: Espectro de CG-EM de (77)	324
- Figura 233: Espectro no IV de (<u>79a/79b</u>)	324
- Figura 234: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>79a/79b</u>) _	325

xxxvii

- Figura 235: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>79a/79b</u>)	325
- Figura 236: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>79a/79b</u>	<u>)</u> 326
- Figura 237: Espectro de CG-EM para (79a/79b)	_ _326
- Figura 238: Expansão do espectro de CG-EM para (79a/79b)	_ 327
- Figura 239: Espectro no IV de (<u>81</u>)	327
- Figura 240: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>81</u>)	_ 328
- Figura 241: Espectro RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>81</u>)	_ 328
- Figura 242: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃) de (81)	_ 329
- Figura 243: Espectro de CG-EM para (<u>81</u>)	329
- Figura 244: Espectro no IV de (<u>84a</u>)	330
- Figura 245: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>84a)</u>	_ 330
- Figura 246: Espectro RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>84a</u>)	_331
- Figura 247: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃) de (<u>84a</u>) _	_ 331
- Figura 248: Espectro de CG-EM para (<u>84a</u>)	332
- Figura 249: Espectro no IV de (<u>84b</u>)	_ 332
- Figura 250: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>84b</u>)	_ 333
- Figura 251: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>84b</u>)	_ 333
- Figura 252: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>84b</u>)	_ 334
- Figura 253: Espectro de CG-EM para (84b)	334
- Figura 254: Espectro no IV de (<u>84c</u>)	335
- Figura 255: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>84c</u>)	_ 335
- Figura 256: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>84c</u>)	_ 336
- Figura 257: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>84c</u>)	_ 336
- Figura 258: Espectro de CG-EM para (84c)	337
- Figura 259: Espectro no IV de (<u>86</u>)	337

- Figura 260: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>86</u>)	_ 338
- Figura 261: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>86</u>)	_ 338
- Figura 262: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (86)	_ 339
- Figura 263: Espectro de CG-EM para (<u>86</u>)	339
- Figura 264: Espectro no IV de (<u>87</u>)	_ 340
- Figura 265: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de (<u>87</u>)	_ 340
- Figura 266: Espectro RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de (87)	_ 341
- Figura 267: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃) de (<u>87</u>)	_ 341
- Figura 268: Espectro de CG-EM para (87)	_342

1 – INTRODUÇÃO GERAL:

A presente tese consiste de duas partes sendo que a primeira está relacionada com a obtenção do ácido deidroabiético (1), a partir da resina de Pinus elliottiis, e submissão de 1 a uma série de transformações químicas visando a clivagem do anel C. A principal proposta é a a preparação de compostos biologicamente ativos tais como: coronarinas A-D (2 a 5) isoladas de raízes de Hedychium coronarium que apresentaram atividade citotóxica, antitumoral e antireumática¹ e outras como <u>6</u> e <u>9</u>. A coronarina A (<u>2</u>) também apresentou atividade antiangiogênica,² enguanto que (*E*)-labda-8(17),12-dien-15,16-dial (**6**) apresentou atividade antifúngica.³ Em alguns casos como o (+)-ambreinolídeo (7),⁴, é utilizado amplamente na indústria de perfumaria, A segunda parte da tese consiste no estudo da transformação química do (+)-esclareolídeo (8) comercial em compostos relacionados que apresentaram atividades citotóxica e analgésica, como a coronarina E $(\underline{9})$.⁵ Todos os compostos mencionados possuem o esqueleto básico A e B do tipo trans-decalina, o que permite as suas sínteses a partir dos materiais de partida mencionados: o ácido deidroabiético (1) e o (+)esclareolídeo (8).

¹ ITOKAWA, H.; MORITA, H.; KATOU, I.; TAKEYA, K.; CAVALHEIRO, A. J. Cytotoxic diterpenes from the rhizomes of *Hedychium coronarium*. *Planta Med.*, v.54, pp.311-315, **1988**.

² OH, S.; JEONG, I. H.; LEE, S. A study on the synthesis on the antiangiogenic (+)-coronarin A and congeners from (+)-sclareolide. *Bioorg. & Med. Lett.*, v.13, pp.2009-212, **2003**.

³ MORITA, H.; ITOKAWA, H. Cytotoxic and antifungal diterpenes from the seeds of *Alpinia galanga*. *Planta Med.*, v.120, pp.117-120, **1987**.

⁴ ABAD, A.; AGULLÓ, C.; ARNÓ, M.; CUÑAT, A. C.; ZARAGOZA, R. J. Síntesis of (+)-ambreinolide from abietic acid. *J. Org. Chem.*, v.54, pp.5123-5125, **1989**.

⁵ MÜLLER, M.; SCHRÖDER, J.; MAGG, C.; SEIFERT, K. Synthesis of (+)-coronarin E. *Tetrahedron Lett.*, v.39, pp.4655-4656, **1998**.

INTRODUÇÃO GERAL 2





1.1 - ÁCIDO ABIÉTICO COMO MATÉRIA-PRIMA EM SÍNTESE ORGÂNICA:

Uma das principais fontes de ácidos diterpênicos no Brasil é a resina do *Pinus elliottiis* utilizada amplamente em reflorestamento, principalmente na região Sul do Brasil, onde a madeira é empregada na fabricação de papéis, tábuas, etc. A partir do resíduo da destilação da goma resinosa extraída deste pinheiro obtémse o breu utilizado como aditivos nas indústrias de vernizes, polímeros, adesivos, tintas diversas, etc. A produção nacional de goma resinosa é superior a 80.000 toneladas/ano e é destinado para consumo interno dos segmentos das indústrias acima citadas (dados fornecidos pela Indústria Carbomafra - Curitiba, PR).

O breu extraído do *Pinus elliottiis* (Figuras 1a-c), contém ácidos diterpênicos de fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_2$, constituída principalmente pelo ácido abiético (<u>10</u>) e, em menor quantidade, os ácidos levopimárico (<u>11</u>), palústrico (<u>12</u>) e neoabiético (<u>13</u>).⁶

Os ácidos abiético (<u>10</u>) e deidroabiético (<u>1</u>) são os mais fáceis de serem obtidos desta resina. O ácido abiético (<u>1</u>) pode ser isolado como principal produto da reação de isomerização dos demais ácidos⁶ e a reação de desidrogenação da resina bruta com Pd/C leva majoritariamente ao ácido deidroabiético (<u>1</u>).⁷ Sendo ainda estes ácidos, de fácil isolamento a partir da resina.⁸

⁶ IKAN, R. *Natural products: A laboratory guide.* Jerusalém, Israel Universities Press, **1969**, 301p.

⁷ HALBROOK, N. J.; LAWRENCE, R. V. The isolation of dehydroabietic acid from disproportionated rosin., *J. Org. Chem.*, v.31, pp.4246-4247, **1966**.

⁸ LANDUCCI, L. L.; ZINKEL, D. F. The ¹H and ¹³C NMR spectra of the abietadienoic resin acids. *Holzforschung*, v.45, n.5, pp.341-346, **1991**.



Figuras 1a-c: Extração da resina do Pinus elliottii

Os ácidos mencionados constituem uma das principais fontes de compostos diterpênicos utilizados na síntese de diversas substâncias biologicamente ativas, tais como glicosídeos terpênicos^{7,9} e diterpenóides labdânicos que podem ser encontrados em plantas da espécie *Croton oblogifolius* Roxb. (Euforbiaceae) (amplamente utilizada na Tailândia para tratamento medicinal de dismenorréia, agindo como purgativo para dispepsias e disenteria)¹⁰ e também na síntese do (+)-ambreinolídeo ($\underline{7}$), substituto da fragrância de âmbargris, utilizado na indústria de perfumaria e que foi obtido a partir da degradação oxidativa do diterpenóide ambreína.⁴

Outros compostos que também possuem a estrutura *trans*-decalina nos anéis A e B e que têm apresentado atividade citotóxica, antifúngica, também atividade *in vitro* perante a larva de *Plasmodium falciparium* resistente à

⁹ HASLINGER, E.; SEEBACHER, W.; WEIS, R. Synthesis of diterpene glycosides. *Monat für Chem.*, v.128, pp.1009-1017, **1997**.

¹⁰ ROENGSUMRAN, S.; PETSOM, A.; SOMMIT, D.; VILAIVAN, T. Labdane diterpenoids from *Croton oblongifolius. Phytochemistry*, v.50, p.449-453, **1999**.

cloroquina,¹¹ são a galanolactona (<u>14</u>) e o $8\beta(17)$ -epoxilabd-12(*E*)-en-15,16-dial (<u>15</u>), ambos isolados das sementes secas de *Alpinia galanga* (L) Willd. (*Zingiberaceae*)³ e que é um dos objetivos a sintetizá-las.



Galanolactona (14)

8b(17)-epoxilabd-12(*E*)-en-15,16-dial (15)

Dentre os derivados contendo esqueleto abietano que mostraram algum tipo de atividade biológica podemos citar o (+)-sugiol (<u>16</u>), um dos principais compostos extraídos do caule de *Cupressus goveniana var. abramasiana* (C. B. Wolf) com atividade antitumoral¹² e o (+)-ferruginol (<u>17</u>)^{13,14} com atividade antibacteriana perante *Staphylococcus aureus* resistente ao antibiótico meticilina (MRSA) e *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) que são comumente encontradas em hospitais.¹⁵ O (+)-deidroabietanol (<u>18</u>), que apresentou atividade antimalárica foi isolado da *Salvia pomifera*¹⁶ e o ácido deidroabiético (<u>1</u>), visto

¹¹ DUKER-ESHUN, G.; JAROSZEWSKI, J.W.; ASOMANING, W.A.; OPPONG-BOACHIE, F.; OLSEN, C.E.; CHRISTENSEN, S.B. Antiplasmodial activity of labdanes from *Aframomum latifolium* and *Aframomum sceptrum*. *Planta Med.*, v.68, n.7, pp. 642-644, **2002**.

¹² JOLAD, S. D.; HOFFMANN, J. J.; SCHRAM, K. H.; COLE, J. R. A new diterpene from *Cupressus goveniana* var. *abramasiana*: 5β-hydroxy-6-oxasugiol (cupresol). *J. Nat. Prod.*, v.47, n.6, pp.983-987, **1984**.

¹³ HU, B. Z.; ALFERMANN, A. W. Diterpenoid production in hairy root cultures of *Salvia miltiorrhiza*. *Phytochemistry*, v. 32, n.3, pp.699-703, **1993**.

¹⁴ ULUBELEN, A.; TOPCU, G. Abietane diterpenóides from *Salvia pomifera*. *Phytochemistry*, v. 31, n.11, pp.3949-3951, **1992**.

¹⁵ YANG, Z.; KITANO, Y.; CHIBA, K.; SHIBATA, N.; KUROKAWA, H.; DOI, Y.; ARAKAWA, Y.; TADA, M. Synthesis of variously oxidized abietane diterpenes and their antibacterial activities against MRSA and VRE. *Bioorg. & Med. Chem.*, v.9, pp.347-356, **2001**.

¹⁶ZIEGLER, H. L.; JENSEN, T. H.; CHRISTENSEN, J.; STAERK, D.; HÄGERSTRAND, H.; SITTIE, A. A.; OLSEN, C. E.; STAALSO, T.; EKPE, P.; JAROSZEWSKI, J. W. Possible artifacts in the *vitro* determination of antimalarial activity of natural products that incorporate into lipid bilayer: apparent antiplasmodial activity of dehydroabietinol, a constituent of *Hyptis suaveolens*. *Planta Med.*, v. 68, n. 6, pp.547-549, **2002**.

INTRODUÇÃO GERAL 6

anteriormente, foram isolados das folhas de *Calceolaria pinifolia*¹⁷ e também das folhas de *Larix kaempeferi*.¹⁸ Entre os sesquiterpenóides de interesse podemos citar a (+)-Confertifolina (<u>19</u>)^{19,20} que apresentou atividade antialimentar perante moscas que atacam plantas da espécie *Drimys winteri* Forst, usadas freqüentemente na medicina popular de muitos países, incluindo o Brasil, para tratamento de doenças inflamatórias como asma, alergia e bronquites e também como antiespasmódica, contra anemia, febres e no tratamento do câncer.²¹



(+)-Confertifolina (19)

Estudos da utilização da resina de pinheiro *Pinus elliottiis* têm mostrado²² que é possível a conversão química do seu componente principal, o ácido abiético (<u>10</u>) ou o ácido deidroabiético (<u>1</u>) em diterpenóides do tipo labdano e

¹⁷ WOLDEMICHAEL, G. M.; WÄCHTER, G.; SINGH, M. P.; MAIESE, W. M. Antibacterial diterpenes from *Calceolaria pinifolia. J. Nat. Prod.* v.66, n.2, pp.242-246, **2003**.

¹⁸ TANAKA, R.; OHTSU, H.; MATSUNAGA, S. Abietane diterpene acids and other constituents from the leaves of *Larix kaempeferi*. *Phytochemistry*, v.46, n.6, pp.1051-1057, **1997**.

¹⁹ WENKERT, E.; STRIKE, D. P. Synthesis of some drimanic sesquiterpenes. *J. Am. Chem. Soc.*, v.86, pp.2044-2050, **1964**.

²⁰ AKİTA, H.; OISHİ, T. Ozonolysis of phenolic dehydroabietane. ¹⁾-Synthesis of optically active (+)confertifolin, (+)-valdiviolide, (+)-winterin, (+)-isodrimenin, and (+)-pallescensin A. *Chem. Pharm. Bull.*, v.29, n.6, p.1580-1587, **1981**.

²¹ HOUGHTON, P. J.; MANBY, J. Medicinal plants of the Mapuche. *J. Ethnopharmacol.* v. 13, pp.89-103, **1985**.
INTRODUÇÃO GERAL 7

sesquiterpenóides do tipo drimano.²² No entanto a parte mais crítica dessa conversão é a clivagem do anel C do derivado fenólico do ácido deidroabiético que pode levar à conversão a terpenóides do tipo *nor*-labdano (passo <u>A</u>) ou do tipo drimano (passo <u>B</u>). Em geral, a clivagem por ozonólise dos derivados fenólicos desses ácidos tem sido um dos caminhos seguidos para síntese de diterpenóides do tipo labdano.²²



Assim, muitos derivados contendo esqueleto labdano apresentando algum tipo de atividade biológica e que poderiam ser obtidos a partir da clivagem do tipo **A**, têm sido isolados nos últimos anos. Dentre eles podemos destacar o ácido poliáltico (<u>20</u>) isolado a partir de *Vitrex rotundiforia*²³ que mostrou atividade repelente perante o caracol marítimo da espécie *Monodonta neritoides*²⁴ e, o ácido furolabd-7-en-17-óico (<u>21</u>) isolado de *Baccharis pingraea*²⁵ e o aframodial (<u>22</u>) isolado de *Aframomun daniellii* que apresentaram atividade antimicrobiana.²⁶

²² AKITA, H.; MORI, K.; TAHARA, A. Diterpenoids. XLV. Ozonolysis of phenolic dehydroabietic acid derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, v.25, n.5, p.974-980, **1977**.

²³ MIYAZAWA, M.; SHIMAMURA, H.; NAKAMURA, S-I.; KAMEOKA, H. Antimutagenic activity of (+)-polyalthic acid from *Vitex rotundiforia. J. Agric. Food Chem.*, v.43, p.3012-3015, **1995**.

²⁴ OHTA, K.; NAWAMAKI, T. (+)-Polyalthic acid, a repellent against a sea snail *Monodonta neritoides. Agric. Biol. Chem.*, v.42, n.10, pp.1957-1958, **1978**.

²⁵ WÄCHTER, G. A.; MONTENEGRO, G.; TIMMERMANN, B. N. Diterpenoids from *Baccharis pingraea. J. Nat. Prod.*, v.62, pp.307-308, **1999**.

²⁶ AYAFOR, J. F.; TCHUENDEM, M. H. K.; NYASSE, B.; TILLEQUIN, F.; ANKE, H. Aframodial and other bioactive diterpenoids from *Aframomum* species., *Pure & Appl. Chem.*, v.66, n. 10/11, pp.2327-2330, **1994**.



O nosso grupo de pesquisa vem trabalhando, há algum tempo, na transformação química do ácido abiético (<u>10</u>) a intermediários quirais estratégicos visando a síntese de produtos naturais de interesse econômico, farmacológico e/ou acadêmico.^{27,28} Dentro desta linha de pesquisa pretendemos, com o presente trabalho, ampliar os conhecimentos tendo em mente como nossos alvos sintéticos, vários compostos diterpênicos que apresentaram algum tipo de atividade biológica como o ácido poliáltico (<u>20</u>), o aframodial (<u>22</u>) e coronarinas A-E entre outros. Com exceção do composto <u>22</u>, os demais compostos alvo pertencem à classe dos diterpenóides labdanânicos e apresentam uma unidade do anel furânico na cadeia lateral.

1.2 – (+)-ESCLAREOLÍDEO COMO MATÉRIA-PRIMA EM SÍNTESE ORGÂNICA:

Na segunda parte do trabalho utilizou-se o (+)-esclareolídeo ($\underline{8}$), um composto comercial quiral, como material de partida no estudo de síntese de alguns dos compostos já mencionados (coronarinas e demais derivados). O (+)-esclareolídeo ($\underline{8}$) já foi utilizado na síntese da ambreína ($\underline{23}$) e ambrox[®] ($\underline{24}$), ambos de interesse da indústria de perfumaria,²⁹ e o wiedendiol-A ($\underline{25}$) isolado de

 ²⁷ SANTOS, C.; ROSSO, C. R. S.; IMAMURA, P. M.; Synthesis of new chiral synthons through regiosselective ozonolysis of methyl abietate. *Synth. Commun.*, v.29, n.11, pp.1903-1910, **1999**.
²⁸ HESS, S. C.; FARAH, M. I.S.; EGUCHIB, S. Y.; IMAMURA, P. M. Synthetic studies with *Pinus elliottiis*' rosin derivatives. Oxidation of maleopimaric anhydride methyl ester and trimethyl fumaropimarate. *J. Braz. Chem. Soc.*, v.11, n.1, pp.59-63, **2000**.

²⁹ MORI, K.; TAMURA, H.; Synthesis of ambrein and ambrox[®]. *Liebigs Ann. Chem.* pp.361-368, **1990**.

esponjas marinhas *Xestospongia wiedenmayeri*, a qual apresentou atividade inibitória perante a enzima colesteril éster transferase (CETP).³⁰



Outros compostos que têm apresentado atividades como antialimentar perante insetos, antitumoral e antimicrobiana são: 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-11-al (**<u>26</u>**), 13,14,15,16-tetranorlabd-7-en-12,17-dial (**<u>27</u>**) e o 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-12-al (**<u>28</u>**). Este último tem apresentado atividades biológica comparáveis à do poligodial (**<u>29</u>**)^{31,32} podendo, eventualmente, serem sintetizadas a partir do (+)-esclareolídeo (**<u>8</u>**).

O acuminolídeo (<u>30</u>) e o 17-*O*-acetilacuminolídeo (<u>31</u>) são diterpenóides da classe labdano isolados da casca de caule de *Neouvaria acuminatissima*³³ e

³⁰ CHACKALAMANNIL, S.; WANG, Y.; XIA, Y.; CZARNIECKI, M. An efficient synthesis of wiedendiol-A from (+)-sclareolide. *Tetrahedron Lett.* v.36, n.30, pp.5315-5318, **1995**.

³¹ BARRERO, A.; MANZANEDA, E. A.; ALTAREJOS, J.; SALIDO, S.; RAMOS, J. M.; SIMMONDS, M. S. J.; BLANEY, W. M. Synthesis of biologically active drimanes and homodrimanes from (-)-sclareol. *Tetrahedron Lett.*, v.51, n.27, pp.7435-7450, **1995**.

³² BARRERO, A.; MANZANEDA, E. A.; ALTAREJOS, J.; SALIDO, S.; RAMOS, J. M.; Synthesis of biologically active drimanes from (-)-sclareol. *Tetrahedron Lett.*, v.35, n.18, pp.2945-2948, **1994**.

³³ ZORETIC, P. A.; FANG, H.; Synthesis of acuminolide and 17-O-acetilacuminolide from (+)-sclareolide. *J. Org. Chem.*,v.63, n.4, pp.1156-1161, **1998**.

apresentaram atividade citotóxica perante o melanoma (Me12). Além destes compostos, existem ainda uma série de outros labdanos que têm apresentado considerável atividade citotóxica contra uma variedade de células de câncer humano.^{31,34}



Assim, propusemos desenvolver um projeto visando a síntese de alguns destes compostos biologicamente ativos citados (coronarinas e demais derivados apresentados) utilizando, conforme já foi mencionado, o ácido deidroabiético (<u>1</u>) e o (+)-esclareolídeo (<u>8</u>) como materiais de partida. Uma vez obtidos tais derivados, estes seriam submetidos a alguns testes de atividade biológica. Vale ressaltar que como os compostos <u>1</u> e <u>8</u> apresentam o mesmo esqueleto básico nos anéis A e B, diversos derivados poderiam ser sintetizados tanto a partir de um quanto do outro.

³⁴ FIESER , M.; FIESER, L. F. *Reagents for organic synthesis.* 1 ed. New York: John Wiley & Sons, v.2, pp.189-190 , **1969**.

2- OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo a preparação do ácido deidroabiético (1) conforme mostrado na figura 2, a partir do breu proveniente do Pinus elliottiis, e a sua utilização como matéria-prima para a obtenção do intermediário aldeído 32. diterpenóides Os alvos sintéticos almejados são os labdânicos е sesquiterpenóides drimânicos que têm mostrado algum tipo de atividade biológica e/ou farmacológica. O trabalho envolveu também a utilização do (+)esclareolídeo (8), um produto comercial, para a obtenção do mesmo intermediário <u>32</u>.



Figura 2: Síntese do intermediário-chave (<u>32</u>) a partir do ácido deidroabiético (<u>1</u>) e do (+)-esclareolídeo (<u>8</u>).

3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1: ESTRATÉGIAS PARA SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO-CHAVE (32b)

Inicialmente foi realizado um estudo para a elaboração de um esquema de síntese no qual fosse possível visualizar a obtenção do intermediário-chave <u>32b</u>, a partir do ácido abiético (<u>10</u>) presente na resina de *Pinus elliottiis*. Assim, foi proposta a obtenção do ácido abiético (<u>10</u>) através da extração seletiva dos ácidos presentes na resina e realizar uma série de transformações químicas. Nesta proposta, chegar-se-ia ao composto <u>32b</u> conforme mostrada na figura 3, abaixo:

1^ª. PROPOSTA DE RETROSSÍNTESE:



Figura 3: Proposta retrossintética do intermediário-chave (<u>32b</u>) a partir do ácido abiético (<u>10</u>).

3.2: OBTENÇÃO DOS PRODUTOS

3.2.1: DEIDROABIETATO DE METILA (33)



O primeiro composto obtido a partir da resina (contendo os 4 principais ácidos: abiético, levopimárico, palústrico e neoabiético) e devidamente caracterizado foi o deidroabietato de metila (<u>33</u>). Este foi obtido seguindo o procedimento descrito na literatura,⁶ em que a resina bruta contendo os quatros principais ácidos (neoabiético, levopimárico, abiético e palústrico),^{34,7} foi desidrogenada na presença de Pd/C (10%). O produto bruto foi tratado com diisopropilamina em acetona para obtenção do sal correspondente e este foi purificado por recristalização. O sal foi em seguida tratado com ácido clorídrico diluído para recuperação do ácido diterpênico. A fração ácida foi metilada com diazometano e, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, o éster deidroabietato de metila (<u>33</u>) foi obtido em 82% de rendimento.

O éster <u>33</u> obtido foi caracterizado por métodos espectroscópicos e a principal evidência de sua obtenção foi a presença, no espectro no infravermelho, (Figura 22, p. 217) de uma banda de absorção em 1720 cm⁻¹ referente ao

estiramento da ligação C=O de éster.³⁵ No espectro de RMN de ¹H (Figura 23, ver anexos) observou-se a presença dos sinais de hidrogênios aromáticos em δ 6,88 (sl, 1H, H-14); δ 7,01 (dd, 1H, $J_{H12-H11}$ = 8,0 Hz e $J_{H12-H14}$ =1,8 Hz, H-12), δ 7,16 (d, 1H, $J_{H11-H12}$ = 8,0 Hz, H-11) e um singleto do grupo metoxila em δ 3,65. Os dados obtidos para RMN de ¹³C (Figuras 24 e 25), mostraram o sinal de C=O de éster em δ 179,3 e de metoxila (<u>C</u>H₃O) em δ 52,0. A obtenção do produto foi confirmada por meio da comparação dos dados de RMN com àqueles descritos na literatura³⁶.

3.2.2: 12-NITRO-DEIDROABIETATO DE METILA (<u>34</u>) E 14-NITRO-DEIDROABIETATO DE METILA (<u>43</u>)



Uma vez preparado o material de partida, isto é, o deidroabietato de metila (**33**), este foi submetido à reação de nitração utilizando ácido nítrico fumegante em anidrido acético conforme descrito por LEVINSON (1971).³⁷ Nesta reação, foi obtido um produto cristalino que após filtração e lavagem com água gelada para remoção de traços de ácido acético, forneceu um produto que foi identificado, após análise de seus dados espectroscópicos, como sendo o composto mononitrado **43**. A evaporação da água mãe forneceu outro produto sólido que foi recristalizado com metanol. A análise dos dados espectroscópicos levou a identificação deste composto como sendo o composto mononitrado **34**. A análise

³⁵ SILVERSTEIN, R. M., BASSLER, G. C., MORRIL, T. C. *Spectrometric identification of organic compounds.* 5 ed. New York: John Wiley & Sons, **1991**, 419p.

³⁶ GÍGANTE, B.; SANTOS, L.; MARCELO-CURTO, M. J. ¹³C and ¹H NMR Assignments for a series of dehydroabietic acid derivatives. *Magn. Reson. Chem.*, v.33, pp.318-321, **1995**.

³⁷ LEVINSON, A. S. Mononitration of methyl abieta-8,11,13-trien-18-oate. *J. Org. Chem.*, v.36, n.20, pp.3062-3064, **1971**.

de uma amostra bruta por CG-EM mostrou conter cerca de 87% dos produtos obtidos (56% de 12-NO₂ e 31% de 14-NO₂). Outros detalhes com relação às fragmentações nos espectros de massas dos derivados deidroabietanos serão mostrados posteriormente no ítem 3.3. A comparação dos dados de deslocamentos químicos (δ) de RMN de ¹H e de ¹³C com àqueles descritos por GIGANTE et al. (1995)³⁶ confirmaram a obtenção destes dois derivados mononitrados. Apesar de a reação de nitração de compostos aromáticos ser uma reação clássica, foi testado um método citado recentemente na literatura³⁸, o qual utiliza-se o nitrato de potássio e ácido sulfúrico.³⁸ Este método se mostrou, no entanto, ineficaz no presente caso, devido a nitração ocorrer para formar compostos mono e dinitrados. O procedimento descrito por LEVINSON (1971),³⁷ mostrou-se mais eficiente para a obtenção dos compostos mononitrados em C-12 e C-14, embora apresentando problemas relativos à separação dos produtos obtidos, mesmo utilizando-se cristalização fracionada ou separação cromatográfica em coluna de sílica-gel. O método utilizado por LEVINSON (1971) modificado e os resultados obtidos estão discutidos a seguir.

3.2.2.a: MODIFICAÇÃO DO MÉTODO DE LEVINSON



Realizando a reação de nitração de **33** a baixa temperatura (-35 $^{\circ}C \rightarrow t.a.$) na tentativa de se obter melhores rendimentos, foram obtidos além dos derivados

³⁸ STRAZZOLINI, P.; GIUMANINI, A. G.; RUNCIO, A. Nitric acid in dichloromethane solution. Facile preparation from potassium nitrate and sulfuric acid. *Tetrahedron Letters.*, v.42, p. 1387-1389, **2001**.

mononitrados **34** e <u>43</u> com rendimentos de 24% e 31%, respectivamente, outros dois compostos <u>44</u> e <u>45</u> com rendimentos de 9 e 5%, respectivamente. Estes compostos são, na realidade, produtos de oxidação do carbono benzílico em C-7 por se tratar de uma posição bastante reativa.

O espectro no infravermelho de 12-nitro-deidroabietato de metila (**<u>34</u>**) apresentou uma banda de absorção em 1525 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação N=O do grupo nitro. No espectro de RMN de ¹H (Figura 28, pág. 220) foram observados sinais em δ 7,09 e δ 7,64 como dois singletos referentes aos hidrogênios aromáticos H-14 e H-11, respectivamente. Estes resultados estão em acordo com aqueles atribuídos por GIGANTE et al. (1995).^{36 39} A principal variação observada no espectro de RMN de ¹³C (Figura 29, pág.220) com relação a <u>**33**</u> foi a presença do sinal em δ 148,0 (C) referente a C-12, mostrando-se mais desprotegido (δ 124,2 CH, $\Delta\delta$ = 23,8 ppm).

Para o composto <u>43</u>, o espectro no infravermelho (Figura 32, pág. 222) foi semelhante ao do composto <u>34</u>. No espectro de RMN de ¹H (Figura 33, pág. 222), observou-se a presença de dois dupletos em δ 7,19 (d, 1H, $J_{H12^-H11} = 8,5$ Hz, H-12) e δ 7,34 (d, 1H, $J_{H11^-H12} = 8,5$ Hz, H-11), indicando a obtenção do produto de nitração na posição C-14. A principal variação observada em RMN de ¹³C (Figura 34, pág. 223) para o éster <u>43</u> com relação à <u>33</u>, foi a maior desproteção do carbono 14 em δ 150,8 e maior proteção do carbono 12.

A obtenção dos produtos <u>44</u> e <u>45</u> foram confirmadas por meio da análise dos dados de infravermelho e dos deslocamentos químicos (δ) de RMN de ¹H e de ¹³C. O espectro no infravermelho do composto <u>44</u> (Figura 37, pág. 224) apresentou duas bandas de absorção em 1524 cm⁻¹ e 1553 cm⁻¹ referentes ao estiramento da ligação N=O do grupo nitro e em 1720 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C=O do grupo éster. Uma banda larga em 3423 cm⁻¹ indica a presença de um estiramento da ligação O–H, caracterizando a presença de um álcool. A baixa intensidade pode ser explicada pela formação intermolecular de ligações de hidrogênio³⁹. No espectro de RMN de ¹H (Figura 38, pág. 225), observou-se a presença de dois singletos em δ 7,68 e δ 7,35 referentes a H-11 e H-14, respectivamente e um dupleto deformado em δ 5,65 (d, 1H, $J_{H7-H6} = 7,0$ Hz) atribuído para H-7. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 39, pág. 225), auxiliado por DEPT 135° e 90°, observou–se o desaparecimento de um carbono -CH₂- e o aparecimento de um sinal de –CH- em δ 84,3, característico de um carbono carbinólico.

O espectro na região do infravermelho do composto 45 mostrou (Figura 42, pág. 227) a presença de três bandas de absorção em 1524 cm⁻¹, 1562 cm⁻¹ e 1589 cm⁻¹, referentes aos estiramentos das ligações C–N, N–O e N=O de grupo nitro, em 1728 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C=O do grupo éster e uma banda larga em 3437 cm⁻¹ atribuída ao estiramento da ligação O–H. No espectro de RMN de ¹H (Figura 43, pág. 227), observou-se a presença de dois singletos com deslocamentos químicos muito próximos, em δ 7,70 e δ 7,67, referentes aos hidrogênios H-11 e H-14, respectivamente. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 44, pág. 228), observou-se a presenca de sete carbonos sp², sendo seis correspondentes ao anel aromático e outro C-sp² atribuído ao C-7. Além disso, observou-se no espectro o desaparecimento de um carbono metilênico CH₂ em 30,7 ppm, confirmando a obtenção do produto. No espectro de massas (Figura 46, pág. 229), observou-se a presença do pico M^+ - 1 em m/z = 403 correspondendo à estrutura proposta para o composto 45 (após perda de H•). Observou-se que no método de Levinson modificado há diminuição no rendimento do produto 34, dessa forma essa modificação mostrou-se inviável para formação do produto por este procedimento.

³⁹ NAKANISHI, K. *Infrared Absorption Spectroscopy – Practical*. Fifth edition. Tokyo: Nankodo Company Limited, **1969**. 233p.

3.2.3: 12-AMINO-DEIDROABIETATO DE METILA (35)

Dando continuidade ao desenvolvimento do projeto, a próxima etapa consistiu na redução do grupo nitro do éster <u>34</u> à amina correspondente (pág.12). Apesar de existirem vários métodos descritos na literatura para reação de redução do grupo nitro, foram testados dois métodos.



No primeiro método, a reação de redução do grupo nitro à amina, foi realizada seguindo o procedimento descrito por LEVINSON (1971).³⁷ A reação consistiu na hidrogenação do grupo –NO₂ na presença do catalisador, o óxido de platina (IV), em ácido acético. Devido a dificuldade encontrada na separação dos compostos nitrados (**34** e **43**), resolveu-se submeter a mistura dos dois nitroderivados a redução. Por sorte foi observado apenas a redução do composto **34** obtendo-se a amina **35** e não foi observada a redução do nitroderivado **43**. Assim, foi possível fazer a separação da mistura por cromatografia em coluna de sílica-gel. A redução seletiva observada se deve provavelmente a fatores estéricos. O rendimento obtido da amina **35** foi de 66% e foi considerado satisfatório uma vez que LEVINSON (1971)³⁷ obteve um rendimento de apenas **32%**. Recuperou-se ainda 39% do éster 14-NO₂ presente na amostra.



No segundo método, a redução foi realizada seguindo o procedimento descrito por DOXSEE et al. $(1987)^{40}$ onde a reação de redução do grupo –NO₂ de <u>34</u> foi realizada empregando-se estanho metálico em ácido clorídrico aquoso. O rendimento obtido do 12-aminoderivado <u>35</u> foi quantitativo. De forma análoga a redução do composto <u>43</u> forneceu a amina <u>46</u> em 96% de rendimento. Neste experimento foram utilizados materiais de partida puros, diferentemente do experimento anterior onde se empregou a mistura dos nitrados <u>34</u> e <u>43</u>. A separação e purificação dos compostos de partida utilizado neste experimento havia sido feito anteriormente por cristalização em etanol à quente para <u>34</u> e

Observou-se no espectro na região do infravermelho (Figura 47, pág. 229) para o 12-aminoderivado <u>35</u>, a presença de duas bandas em 3454 e 3375 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação N-H de amina primária.³⁹ O espectro de RMN de ¹H (Figura 48, pág. 230) da amina obtida em comparação ao nitrocomposto de partida, revelou a presença de um singleto largo em δ 3,20 referente aos hidrogênios do grupo NH₂, cujo valor está em acordo com aquele descrito por LEVINSON (1971).³⁷ A principal variação observada em RMN de ¹³C foi o sinal de

⁴⁰ DOXSEE, K. M.; FEIGEL, M.; STEWART, K. D.; CANARY, J. W.; KNOBLER, C. B. CRAM, D. J. Host-guest complexation. 42. Preorganization strongly enhances the tendency of hemispherands to form hemispheraplexes. *J. Am. Chem. Soc.*, v.109, n.10, pp.3098-3107, **1987**.

C-12 que apareceu em δ 140,7 (Figura 49, pág. 231), sofrendo uma proteção esperada ($\Delta\delta$ 7,3 ppm) devido a redução do grupo nitro.

No espectro na região do infravermelho (Figura 52, pág. 232) para o 14aminoderivado <u>46</u>, foi observada a presença de duas bandas em 3472 e 3394 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação N-H de amina aromática.³⁵² O espectro de RMN de ¹H (Figura 53, ver anexos) revelou, em comparação ao nitrocomposto de partida, a presença de um singleto largo em δ 3,62 referente aos hidrogênios do grupo NH₂. Observou-se ainda o deslocamento com maior proteção dos dois dupletos referentes aos hidrogênios aromáticos para δ 6,77 (d, 1H, $J_{H11^-H12} = 8,4$ Hz, H-11, $\Delta\delta 0,57$ ppm) e δ 7,02 (d, 1H, $J_{H12^-H11} = 8,4$ Hz, H-12, $\Delta\delta 0,17$ ppm), indicando a obtenção do produto de redução na posição C-14 e cujos valores estão em acordo com aqueles atribuídos por GIGANTE et al. (1995).³⁶ A principal mudança observada em RMN de ¹³C foi a presença do sinal de C-14 que apareceu mais protegido em δ 140,4 [$\Delta\delta$ 10,4 ppm (Figura 54, pág. 233)]. Essa proteção se deve ao efeito eletrodoador do grupo amina no produto formado.

3.2.4: 12-HIDROXI-DEIDROABIETATO DE METILA (36)

Em continuação às reações propostas na rota retrossintética, a próxima etapa consistiu na substituição nucleofílica aromática do grupo amina por um grupo hidroxila, O objetivo desta reação foi a obtenção de um grupo de ativação na posição C-12 do anel C do derivado deidroabietano para efetuar a reação de ozonólise, condição necesária para quebra do anel aromático C.

Método 1:



Conforme foi sugerido inicialmente por CAMBIE & FRANICH (1971)⁴¹, utilizou-se nitrito de sódio, ácido clorídrico, uréia e água para efetuar a reação de diazotação e substituição. Neste procedimento obteve-se, além do produto desejado <u>36</u>, formado via sal de diazônio, outros compostos que foram analisados pelos métodos espectroscópicos como sendo produtos da substituição aromática como <u>47</u> e <u>48</u> em rendimentos de 21% e 49%, respectivamente. O rendimento máximo obtido para o fenol esperado <u>36</u>, em várias tentativas realizadas, foi de apenas 4%. Por outro lado, devido a diferentes tempos de retenção apresentados em CCD, os compostos obtidos foram facilmente separados por cromatografia em coluna de sílica-gel.

Método 2:



Em virtude do baixo rendimento obtido para o produto desejado <u>36</u> na reação (método 1), testou-se outro método descrito por FIESER & CAMPBELL (1939)⁴² no qual foi empregado nitrito de sódio em excesso, ácido sulfúrico diluído (ao invés de ácido clorídrico), uréia e água. Neste caso a reação procedeu suavemente otendo-se o fenol <u>36</u> com rendimento de 93%. Da mesma forma a reação do isômero <u>46</u> forneceu o fenol <u>49</u> com 58% de rendimento. Este procedimento forneceu rendimento superior ao descrito por TAHARA & AKITA

⁴¹ CAMBIE, R. C. & FRANICH, R. A. Chemistry of the Podocarpaceae: XXVII. Ring-C modifications of methyl abieta-8,11,13-trien-18-oate. *Aust. J. Chem.*, v.24, p.117-134, **1971**.

⁴² FIESER, L. F.; CAMPBELL, W. P. Hydroxyl and amino derivatives of dehydroabietic acid and dehydroabietinol. *J. Am. Chem. Soc.*, v.61, p.2528-2534, **1939**.

(1975),⁴³ em que foi obtido o fenol correspondente em apenas 28% de rendimento. Este último isômero foi obtido apenas para comparar o rendimento de reação com o do fenol <u>36</u>, não sendo de interesse na rota sintética do intermediário-chave.

O fenol **<u>36</u>** foi caracterizado por meio das análises espectroscópicas onde o espectro no infravermelho (Figura 57, pág. 234) foi observado uma banda larga de absorção referente ao estiramento da ligação O-H de fenol em 3442 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H (Figura 58, pág. 235) observou-se o desaparecimento do sinal de N-H de amina (em δ 3,20), e tendo agora a presença de um singleto largo em δ 4,89 referente ao sinal do grupo O-H do fenol e os hidrogênios aromáticos em δ 6,65 para H-14 e δ 6,84 para H-11. A principal modificação observada em RMN de ¹³C (Figura 59, pág. 235), auxiliado pelos subespectros DEPT 135° e 90° (Figura 60, pág. 236), com relação ao composto de partida foi a presença do sinal em δ 150,7 do C-12 ($\Delta\delta$ 10,0 ppm), onde observou-se uma desproteção esperada, devido ao maior efeito indutivo retirador do átomo de oxigênio com relação ao nitrogênio.

Um dos compostos obtido pelo método 1, foi submetido a ensaios de fusão com sódio para detectar a presença de elementos como: N, S e halogênios.⁴⁴ A partir dos resultados, pôde-se confirmar a presença de cloro na molécula, ou seja, provavelmente o composto <u>47</u>. Além disso, na análise do espectro no infravermelho (Figura 62, pág. 237) não foi observada a presença de banda de absorção referente ao estiramento de ligações O-H de fenol. No espectro de RMN de ¹H (Figura 63, pág. 237) observou-se o desaparecimento do sinal de N-H de amina (em δ 3,20) e a presença de dois singletos na região aromática em δ 6,93 atribuído à H-14 e δ 7,19 referente a H-11. A principal modificação em relação à amina de partida observada no espectro de RMN de ¹³C foi a presença do sinal de C-12 mais desprotegido em δ 148,4 ($\Delta\delta$ 7,7 ppm), revelando a presença de um grupo retirador de elétrons no anel aromático. Os demais sinais de carbonos

⁴³ TAHARA, A.; AKITA, H. Diterpenoids. XXX. Reaction of methyl dehydroabietate derivatives with aluminum chloride under effect of electron-donating group. *Chem. Pharm. Bull.*, v.23, n.9, p.1976-1983, **1975**.

⁴⁴ VOGEL, A.I. Química Orgânica – Análise orgânica qualitativa. 3. ed. v. 3, São Paulo: Editora da USP, **1971**. 1251p.

apresentaram valores semelhantes à da amina <u>35</u>, conforme o seu espectro (Figura 64, pág. 238). Após análise por espectrometria de massas (Figura 66, pág. 239), verificou-se a presença do íon M^+ em 348 que corresponde ao composto sugerido <u>47</u>, confirmando a presença do cloro.

As mesmas técnicas de análises espectroscópicas e de fusão com sódio foram utilizadas para identificação do outro derivado 48 obtido pelo método 1. O seu espectro no infravermelho (Figura 67, pág. 239) apresentou uma banda larga de absorção referente ao estiramento da ligação O-H de fenol em 3462 e uma banda em 1531 cm⁻¹ característico de estiramentos de N=O ou N-O de nitrocompostos. No espectro de RMN de ¹H (Figura 68, pág. 240) observou-se o desaparecimento do sinal de N-H de amina (em δ 3,20) e a presença de um singleto largo em δ 6,13 característico de sinal de grupo O-H de fenol e a presença de apenas um sinal de hidrogênio aromático como singleto em δ 6.97 o gual foi atribuído ao sinal de H-14. A principal modificação observada em RMN de ¹³C (Figura 69, pág. 240) com relação à amina **35** (material de partida) e, auxiliados pelos subespectros DEPT 135 ° e 90° (Figuras 70, pág. 241), foi a presença de apenas um sinal de CH em δ 129,9 (C-14). A formação do composto dissubstituído em C-11 e C-12 foi confirmada também pela análise do espectro de massas, onde se observou o íon M⁺ em 375 (Figura 71, pág. 241), sugerindo a obtenção do composto 48.

No método 2, quando realizou-se a reação de diazotação da amina <u>46</u>, obteve-se o fenol correspondente <u>49</u> que foi identificado pelas mesmas análises técnicas espectroscópicas. O composto apresentou no infravermelho (Figura 72, pág. 242) uma absorção larga referente ao estiramento da ligação O-H de fenol em 3504 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H observou-se o desaparecimento do sinal de N-H de amina (δ 3,62) e observa-se agora a presença de um singleto largo em δ 4,69 referente ao sinal do grupo O-H do fenol, além dos sinais dos dois dupletos dos hidrogênios aromáticos em δ 6,86 (d, 1H, $J_{H11^-H12} = 8,4$ Hz, H-11) e δ 7,04 (d, 1H, $J_{H12^-H11} = 8,4$ Hz, H-12). Estes valores estão em acordo com aqueles atribuídos por TAHARA & AKITA (1975)⁴³. A principal modificação com relação a

<u>**46**</u>, observada em RMN de ¹³C (Figura 74, pág. 243), foi a presença do sinal C-14 mais desprotegido em δ 150,1 ($\Delta\delta$ 9,7 ppm).

3.2.5: 12,18-DIIDROXI-DEIDROABIETANOL (37)



Uma vez obtido o composto <u>36</u>, o próximo passo da síntese foi a redução do grupo carbometóxi em C-4, conforme proposto na seqüência de síntese do intermediário-chave <u>32b</u>. A sua redução tornou-se necessária para fazer a diferenciação de grupos funcionais, em virtude da possível presença de um grupo cetona em C-8 e éster em C-12 no produto a ser formado interferir nas reações que se sucederiam conforme mostrado no esquema abaixo:



Esquema 1: Formação provável do composto 71 após ozonólise de 36.

Assim, o grupo carbometóxi em C-4 foi reduzido à álcool antes da ozonólise o qual será posteriormente reduzido à metila. Reagiu-se dessa forma o 12-hidroxideidroabietato de metila (<u>36</u>) com hidreto de lítio e alumínio em quantidades equivalentes, em éter etílico a 0°C. O rendimento máximo obtido para o álcool <u>37</u> foi de 64% que foi considerado apenas satisfatório comparado àquele alcançado por SANTOS (2002),⁴⁵ obtido em 90% de rendimento. O método necessita assim uma otimização no seu processo.

Analisando o espectro no infravermelho (Figura 77, pág. 244), observou-se a presença de duas bandas de absorção, em 3461 e 3234 cm⁻¹ referentes aos estiramentos das ligações O-H_{fenol} e O-H_{álcool}, respectivamente e o desaparecimento da banda de absorção de estiramento C=O de éster próximo a 1720 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H (Figura 78, pág. 245) foi observado o desaparecimento do sinal de metoxila em δ 3,69 e o aparecimento de dois dupletos em δ 3,47 e δ 3,23 (d, 2H, $J_{H18\beta-H18\alpha} = J_{H18\alpha^-H18\beta} = 10,6$ Hz) referentes aos hidrogênios carbinólicos H-18. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 79, pág. 245), e confirmados pelos espectros DEPT 135° e 90° e de acordo com os valores comparados ao material de partida, observou-se o desaparecimento do sinal da carbonila de éster (C-18) em δ 170,0 e da metoxila (C-21) em δ 52,0 e o aparecimento de sinal de carbono carbinólico C-18, em δ 72,2.

3.2.6: 14,18-DIIDROXI-DEIDROABIETANOL (51)



Paralelamente o éster <u>49</u> foi reduzido utilizando procedimento análogo para fornecer o álcool <u>51</u>. Neste caso substituiu-se o solvente éter etílico por

⁴⁵ SANTOS, C. *Ácido abiético como sínton quiral em estudo de rotas exploratórias visando a síntese de produtos naturais e avaliação de atividade biológica*. Campinas, Instituto de Química - Unicamp, **2002**. 281p. (tese).

tetraidrofurano anidro onde o álcool <u>51</u> foi obtido em 47% de rendimento. O espectro deste produto no infravermelho (Figura 82, pág. 247) mostrou a presença de uma banda de absorção, em 3404 cm⁻¹ referente aos estiramentos das ligações O-H_{fenol} e O-H_{álcool}. No espectro de RMN de ¹H (Figura 83, pág. 247) observou-se o desaparecimento do sinal de metoxila em δ 3,69 e o aparecimento de dois dubletos em δ 3,52 e δ 3,25 (d, 2H, $J_{H18\beta-H18\alpha} = J_{H18\alpha^-H18\beta} = 11,0$ Hz) referente aos hidrogênios carbinólicos H-18. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 84, pág. 248), de acordo com os valores apresentados, observou-se o desaparecimento do sinal de éster (C-18) em δ 170,0 e da metoxila (C-21) em δ 52,0 e agora o aparecimento de um carbono carbinólico em δ 72,2. A obtenção do produto foi confirmada por análise dos subespectros DEPT 135° e 90° (Figura 85, pág. 248) e espectrometria de massas (Figura 86, pág. 249).

3.2.7: 2–CETO–1β–[1-CARBOMETOXI]-5α-HIDROXIMETIL-5β,8aβ– DIMETIL–(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO (<u>38</u>)*



^(*) Neste ponto gostaríamos de ressaltar que, quando o composto apresentar apenas dois anéis (A e B), a numeração será feita a partir do carbono "9" de um diterpeno, e no sentido inverso àquela observada para os compostos com esqueleto deidroabietano (ou seja, de um decaidronaftaleno).

Após obtenção do hidroxi-fenol <u>37</u> com a posição aromática em C-12 ativada, (conforme sugerido no esquema de retrossíntese), este foi submetido à reação de ozonólise seguida de redução e esterificação, de acordo com o procedimento análogo descrito por AKITA et al. (1977).⁴⁶ Inicialmente procedeuse a ozonólise do 12-hidroxi-deidroabietanol (<u>37</u>) a –78°C, seguida de hidrogenação com Pd/C (10%) e, finalmente a esterificação com diazometano. Obteve-se o ceto-éster <u>38</u> com rendimento de 90%, a partir do fenol <u>37</u>. Vale resaltar que, a tentativa de tratamento do produto por reação de ozonólise com trifenilfosfina seguindo procedimento descrito por SANTOS (2002)⁴⁵ não forneceu o produto esperado mas sim, uma mistura de produtos de difícil manipulação principalmente devido a formação do óxido de trifenilfosfina.

A análise do espectro no infravermelho do ceto-éster <u>38</u> (Figura 87, pág. 249), apresentou duas bandas de absorção em 1738 e 1711 cm⁻¹ referentes aos estiramentos das ligações C=O de éster e de cetona, respectivamente. O espectro de RMN de ¹H (Figura 88, pág. 250) mostrou o desaparecimento dos sinais de hidrogênios na região de aromáticos e a presença de um singleto em δ 3,65 referente ao sinal dos hidrogênios metoxila. As principais variações dos sinais de RMN de ¹³C e subespectros DEPT 135° e 90° (Figura 89 e 90, págs. 250-1), observadas em relação ao material de partida foram: a presença de um sinal em δ 210,6 de carbonila de cetona, em δ 173,7 de carbonila de éster e o desaparecimento dos sinais de carbonos aromáticos próximo a δ 128,0. Este produto apresentou apenas 16 átomos de carbono, devido à perda de C-13, C-14 do anel aromático presente no material de partida e a perda do grupo isopropila (C-15, C-16 e C-17), conforme esperado.

Um mecanismo provável para a formação de <u>38</u>, por reação de ozonólise é mostrado no esquema **2**, conforme abaixo.

⁴⁶ AKITA, H.; MORI, K.; TAHARA, A. Diterpenoids. XLV. Ozonolysis of phenolic dehydroabietic acid derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, v.25, n.5, p.974-980, **1977**.



Esquema 2: Mecanismo da reação de ozonólise para formação do composto <u>38</u> a partir de <u>37</u>.⁴⁶

Infelizmente esta reação não se mostrou reprodutível, conforme será comentado adiante (3.2.26, pág. 56).

3.2.8: 2–CETO–1β–[1-CARBOMETOXI]-5α-TOSILOXIMETIL-5β,8aβ– DIMETIL–(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO (39)



De qualquer forma, após a obtenção de <u>38</u>, a próxima etapa consistiu na transformação do carbono carbinólico C-18 em um bom grupo de saída, para

posterior redução à CH₃. O álcool <u>38</u> foi submetido inicialmente a tosilação^{47,48} no qual foi adicionado cloreto de tosila em pequenas porções. Obteve-se o produto <u>39</u> em baixo rendimento (41%) e parte do material de partida <u>38</u> foi recuperado do meio reagente.

O produto obtido mostrou, no infravermelho (Figura 91, pág. 251), a presença de uma banda em 3448 cm⁻¹ banda larga de absorção referente ao estiramento da ligação O-H de álcool (presença de material de partida) ou O-H de água presente como impureza na amostra, a presença de uma banda de absorção em 1362 cm⁻¹ referente à deformação angular assimétrica da ligação S=O. O espectro de RMN de ¹H (Figura 92, pág. 252) apresentou sinais dos hidrogênios do grupo tosila na região aromática e o desaparecimento do sinal do hidrogênio O-H de álcool. Os dados de RMN de ¹³C (Figura 93, pág. 252) e subespectros DEPT 135° e 90° (Figura 94, pág. 253), comparados às atribuições feitas para seu material de partida, mostrou o aparecimento dos sinais de carbonos aromáticos do grupo tosila próximo à δ 128,0. O sinal de C-11 mostrou-se agora mais desprotegido que no álcool de partida em δ 77,2 ($\Delta\delta$ = 5,6).

⁴⁷ ABAD, A.; ARNO, M.; DOMINGO, L. R.; ZAGAROZA, R. J. Synthesis of (+)-podocarp-8(14)-en-13-one and methyl-(+)-13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oate from abietic acid. *Tetrahedron*, v.41, n.21, pp.4937-4940, **1985**.

⁴⁸ CAMBIE, R. C.; RUTLEDGE, P. S.; RYAN, G. R.; STRANGE, G. A.; WOODGATE, P. D. Conversion of abietic acid into analogues of ambergris odorants. *Aust. J. Chem.*, v.43, pp.867-881, **1990^a**.

3.2.9: 2-EN-1β-[ETIL-1-CARBOMETOXI]-5α,5β,8aβ-TRIMETIL-(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO LACTONA (52)



Em continuação ao desenvolvimento do projeto, submeteu-se o composto **39**, à reação de redução do éster sulfônico ao seu respectivo hidrocarboneto CH₃. O procedimento para redução do grupo tosila seguiu a metodologia descrita por ABAD, et al. $(1985)^{47}$ e CAMBIE, et al. (1990^{a}) ,⁴⁸ na qual a reação ocorre via mecanismo S_N2 (para o íon iodeto), onde o material de partida é refluxado com Nal e Zn na 115⁰C em DMF como solvente, sob agitação constante. Após manipulação e purificação do bruto de reação, obteve-se um produto que após analisado no infravermelho e por RMN de ¹H e de ¹³C, constatou ser a lactona **52**⁴⁹ (50% de rendimento) e não o produto desejado <u>40</u>. Nesta etapa de reação deve-se tomar o cuidado para que a temperatura do sistema não exceda 120 °C, para que não ocorra reação secundária e que acarrete na expansão do anel A a

⁴⁹ CARVALHO, M. S.; IMAMURA, P. M. A formal synthesis of norambrox from abietic acid. *10th Braz. Met. Org. Synt.*, São Pedro–SP, 24 - 28/08/**2003**.

um anel de 7 membros, conforme mostrado abaixo, numa observação feita por outros membros do grupo^{50,51}.



O espectro no infravermelho (Figura 95, pág. 253) do composto <u>52</u>, mostrou a presença de uma absorção em 1755 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C=O de lactona. No espectro de RMN de ¹H (Figura 96, pág. 254) observou-se o desaparecimento do sinal de metoxila em δ 3,70 e o aparecimento de um singleto largo em δ 5,52 referente ao hidrogênio vinílico H-3 e a presença dos grupos metilas H-13, H-12 e H-11 em δ 0,93, δ 0,94 e δ 1,19, respectivamente. Na análise de amostra feita por espectrometria de massas (Figura 97, pág. 254), observou-se o pico de íon molecular (M⁺) em m/z 234, correspondendo ao peso molecular do composto obtido.

⁵⁰ GIACOMINI, R. A. Estudo fotoquímico do epicarpo de *Hymenaea courbaril* var. altissima : Síntese de derivados odoríferos do tipo ambar-gris e sesquiterpenos da classe drimano a partir do (-)-ácido ózico. Campinas, Instituto de Química - Unicamp, **2002**, 118p. (tese).

⁵¹ SORIANO, M. del P. C. Rotas exploratórias visando a síntese do eperuol a partir dos ácidos abiético e copálico. Campinas, Instituto de Química - Unicamp, **2004**, 217p. (tese).

3.2.10: (+)-12,18-DIMESILOXI-DEIDROABIETANO (<u>53</u>) E (+)-14-HIDROXI-18-MESILOXI-DEIDROABIETANO (54)



Considerando que não houve formação do ceto-éster esperado na etapa anterior, resolveu-se obtê-lo por uma rota um pouco diferente daquela proposta inicialmente. Sendo assim, foi pensada na redução do grupo carbinólico em C-18 dos álcoois <u>37</u> e <u>51</u> aos respectivos hidrocarbonetos (<u>53</u> e <u>54</u>), antes da etapa de ozonólise.

Conforme visto no item 3.2.8, devido ao baixo rendimento obtido para <u>39</u> (41 %), substituiu-se o cloreto de tosila pelo cloreto de mesila utilizando dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador. Para o composto <u>37</u> esperava-se que apenas a hidroxila alcoólica em C-18 fosse mesilada. Entretanto, o que ocorreu foi a mesilação de ambas as hidroxilas (alcoólica e fenólica). Os mesilatos <u>53</u> e <u>54</u> foram obtidos com melhores rendimentos de 95 e 45 %, respectivamente.

A análise de espectro no infravermelho de <u>53</u> (Figura 98, pág. 255), mostrou a presença de duas bandas de absorção em 1354 cm⁻¹ e 1175 cm⁻¹ referentes aos estiramentos de S=O e C–O, respectivamente, e não se observaram-se as bandas de estiramento de O–H de álcool e fenol acima de 3000 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H (Figura 99, pág. 255) observou-se, além da maior desblindagem de dois sinais dos hidrogênios aromáticos H-11 e H-14, respectivamente em δ 7,14 e δ 6,99, dois sinais de metilas de grupos mesilas em δ 3,17 e δ 3,01. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 100, pág. 256), auxiliado pelo subespectro DEPT 135° e 90° (Figura 101, pág. 256), observou-se também, os sinais dos carbonos CH₃ dos grupos mesilas em δ 37,9 e δ 37,2.

Comparado ao material de partida, o espectro no infravermelho de <u>54</u> (Figura 103, pág. 257), apresentou uma banda de absorção de baixa intensidade em 3531 cm⁻¹ referente ao estiramento de O–H de fenol e duas absorções em 1352 e 1173 cm⁻¹ referentes ao estiramento das ligações S=O e C–O do grupo mesila. No espectro de RMN de ¹H (Figura 104, pág. 258), pode-se observar a presença de dois dubletos em δ 3,80 e δ 4,12 que podem ser atribuídos aos hidrogênios H-18 α e H-18 β ($J_{H18\alpha$ -H18 $\beta} = J_{H18\beta$ -H18 $\alpha} = 9,5$ Hz) e um sinal de metila do grupo mesila em δ 3,01. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 105, pág. 258), observam-se os sinais de C-18 em δ 76,6 e C-21 em δ 37,3; confirmados pelos espectros de DEPT 135° e 90° (Figura 106, pág. 259).

3.2.11: (+)-12-MESILOXI-FERRUGINOL (<u>55</u>) E 14-HIDROXI-DEIDROABIETANO (<u>56</u>)



Dando continuidade à seqüência de reação, a próxima etapa consistiu na redução do éster sulfônico (C-18) em CH₃. Nesta etapa foi utilizada a mesma reação descrita anteriormente,^{47,48} na qual o material de partida foi refluxado com Nal e Zn à 110 - 115⁰C, em DMF como solvente, sob agitação constante. Nesta reação, conforme já comentado no ítem 3.2.9, deve-se tomar o cuidado para que a

temperatura não exceda 120°C, de modo a não acarretar a expansão do anel <u>A</u>. Observou-se que para o composto <u>53</u>, nestas condições de reação, o mesilato em C-12 (sistema aromático), permaneceu intacto, ocorrendo apenas a redução de C-18, pois no grupo fenólico substituído, na perda do grupo mesila o ataque não ocorre no carbono aromático.

A análise, do espectro no infravermelho de <u>55</u> (Figura 108, pág. 260), apresentou três bandas de absorção em 1367, 1184 e 1151 cm⁻¹ que podem ser atribuídas ao estiramento das ligações S=O, S-O e C-O do grupo mesila. A banda larga em 3418 cm⁻¹ se deve provavelmente a presença de água na amostra. No espectro de RMN de ¹H (Figura 109, pág. 260), pode-se observar a presença dos sinais atribuídos aos dois hidrogênios aromáticos H-11 e H-14 em δ 7,13 e δ 6,99 e a presença de um singleto em δ 3,17 referente aos hidrogênios do grupo mesil. Para o espectro de RMN de ¹³C (Figura 110, pág. 261) e confirmados pelos subespectros de DEPT 135° e 90° (Figura 111, pág. 261), destacam-se os sinais de C-12 em δ 149,3 e C-18 em δ 33,2, indicando a obtenção do produto de redução. O espectro de massas para <u>55</u> confirma também a obtenção do composto mesilado em C-12 por observação do pico M⁺ m/z 364 (Figura 112, pág. 262).

Para o composto <u>54</u>, ao contrário do que ocorreu com o composto <u>37</u>, não ocorreu a mesilação da hidroxila fenólica. Isto se deve provavelmente ao maior impedimento estérico na posição C-14 do anel. A obtenção de <u>56</u> representa, portanto, um conveniente caminho a ser seguido para a síntese da (+)-Confertifolina (<u>19</u>) conforme será mencionado adiante (ítem 3.1.16), por meio da etapa de ozonólise e posterior redução com NaBH₄.⁵²

A análise do espectro no infravermelho do composto <u>56</u>, (Figura 113, pág. 262), apresentou em destaque apenas uma banda de absorção larga e de baixa intensidade em 3567 cm⁻¹ e uma banda de absorção de baixa intensidade em 1421 cm⁻¹ referente ao estiramento de C–O aromático. O espectro de RMN de ¹H

⁵² AKITA, H.; OISHI, T. Ozonolysis of phenolic dehydroabietane. ¹⁾-Synthesis of optically active (+)confertifolin, (+)-valdiviolide, (+)-Winterin, (+)-isodrimenin, and (+)-pallescensin A- *Chem. Pharm. Bull.*, v.29, n.6, pp.1580-1587, **1981**.

(Figura 114, pág. 263), não mostrou os sinais de hidrogênios de C<u>H</u>₃ do grupo mesila em δ 3,01 e sim, mostrou a presença de um sinal a mais de metila (H-18) em δ 0,95. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 115, pág. 263), conforme pode ser observado, vale destacar o sinal de um grupo CH₃ (C-18) equatorial que aparece em δ 33,3.

Os espectros de massas apresentaram M⁺ m/z 364 para <u>55</u> e M⁺ m/z 286 para <u>56</u>, respectivamente.

3.2.12: (+)-FERRUGINOL (17)



Dando seqüência às reações, a próxima etapa consistiu na desproteção do grupo *O*-mesila em C-12 para formação do composto <u>17</u>. Inicialmente tentou-se eliminar o grupo em C-12 por meio de reação com o reagente de Grignard, utilizando-se CH₃MgBr em THF, conforme proposto por COSSY, et al. (1995).⁵³ Entretanto, a reação de demesilação não ocorreu. A sua obtenção só foi possível por meio da reação de <u>55</u> com LiAlH₄ em éter etílico, seguindo o procedimento descrito por SANTOS, (2002).⁴⁵ O produto <u>17</u>, conhecido como (+)-ferruginol, já teve demonstrada a sua atividade antibacteriana perante a *Staphylococcus aureus*

⁵³ COSSY, J.; RANAIVOSATA, J-L.; BELLOSTA, V.; WIETZKE, R.; A selective and efficient demesylation using methylmagnesium bromide. *Synth. Commun.*, v.25, n.20, pp.3109-3112, **1995**.

resistente ao antibiótico meticilina (MRSA) e *Enterococcus* resistente vancomicina (VRE), e que é comumente encontrada em hospitais.⁵⁴

O espectro no infravermelho deste produto (Figura 118, pág. 265), mostrou uma absorção em 3352 cm⁻¹ referente ao estiramento de O–H de fenol e desaparecimento das bandas de S=O e S–O. No espectro de RMN de ¹H (Figura 119, pág. 265), não se observou a presença do grupo CH₃ de mesila em δ 3,17. Os dados de RMN de ¹³C encontram-se na Figura 120, pág. 266 e dentre outros sinais, não se observa mais o sinal de carbono CH₃ do grupo mesila em δ 38,5. Os dados espectroscópicos estão em acordo com aqueles obtidos por TEZUKA et al. (1998) para o produto natural <u>17</u>.⁵⁵

3.2.13: (+)-2-CETO-1-ETILCARBOMETOXI-5α,5β,8aβ-TRIMETIL-(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO (<u>40</u>)



Em continuação ao trabalho, nesta etapa efetuou-se a reação de ozonólise seguida de redução e esterificação de <u>17</u> para obter o ceto-éster <u>40</u>. O procedimento utilizado para esta síntese foi o mesmo utilizado para obtenção de <u>38</u> a partir de <u>37</u>.²² Realizou-se inicialmente uma reação de ozonólise de <u>17</u> à baixa temperatura (-78 °C), seguida por hidrogenação com Pd/C (10%) e

⁵⁴ YANG, Z.; KITANO, Y.; CHIBA, K.; SHIBATA, N.; KUROKAWA, H.; DOI, Y.; ARAKAWA, Y.; TADA, M. Synthesis of variously oxidized abietane diterpenes and their antibacterial activities against MRSA and VRE. *Bioorg. & Med. Chem.*, v.9, pp.347-356, **2001**.

⁵⁵ TEZUKA, Y.; KASIMU, R.; LI, J. X.; BASNET, P.; TANAKA, K.; NAMBA, T.; KADOTA, S. Constituents of roots of *Salvia deserta* SCHANG (Xinjiang-Danshen). *Chem. Pharm. Bull.*, v.46, n.1, pp.107-112, **1998**.

finalmente a esterificação com diazometano, obtendo-se o produto desejado com rendimento de 86 %, a partir do (+)-ferruginol (<u>17</u>).

O espectro no infravermelho do produto (Figura 123, pág. 267), apresentou duas bandas de absorção em 1715 e 1739 cm⁻¹, que foram atribuídas ao estiramento das ligações C=O de cetona e éster, respectivamente. O espectro de RMN de ¹H (Figura 124, pág. 268) apresentou dentre vários sinais, um singleto em δ 3,66 referente aos hidrogênios do grupo CH₃ de metoxila e a ausência de sinais de hidrogênios aromáticos. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 125, pág. 268) vale destacar a presença dos sinais em δ 210,8 para C=O de cetona, δ 174,0 para C=O de éster (C-12) e em δ 51,7 para o carbono do grupo carbometoxi (OCH₃, C-16). Estas atribuições foram complementadas pelo espectro de massas (Figura 127, pág. 269), onde se observa o pico M⁺ + 1 em m/z 267.

A próxima etapa consistiu na introdução do grupo metileno à carbonila em C-2. Na literatura existem vários métodos de reação de metilenação de carbonila dentre eles, o mais comumente utilizado é a reação de Wittig. Assim, efetuou-se a reação de Wittig de <u>40</u> conforme o procedimento proposto por FITJER, & QUABECK, (1985).⁵⁶ Neste caso, não houve formação do produto de metilenação esperado, nos ensaios feitos. Devido a certos problemas encontrados em repetir a seqüência, deixamos de lado esta síntese, mas conscientes de que esta reação precisaria ser melhor investigada.



⁵⁶ FITJER, L.; QUABECK, U. The Wittig reaction using potassium-tert-butoxide high yield methylenations of sterically hindered ketones. *Synth. Commun.*, v.15, n.10, pp.855-864, **1985**.

SÍNTESE DE OUTROS DERIVADOS DO ÁCIDO DEIDROABIÉTICO

Além dos derivados do ácido deidroabiético sintetizados anteriormente, serão mostradas a seguir outras reações que foram realizadas com o intuito de se otimizar algumas reações, de melhorar rendimentos e/ou diminuir o número de etapas na rota sintética:



3.2.14: 12-AMINO-18-HIDROXI-DEIDROABIETANOL (57)

Com o objetivo de minimizar uma etapa de reação, ou seja, reduzir simultaneamente os grupos -NO₂ em C-12 e -COOCH₃ em C-4, submeteu-se o composto <u>34</u> nitrado à reação de redução com LiAlH₄ em éter etílico, para que tanto o grupo nitro (em C-12), quanto o grupo carbometoxi (em C-18) fossem reduzidos simultaneamente. Para tal reação, seguiu-se o procedimento utilizado por SANTOS, (2002).²⁷ Entretanto, o resultado insatisfatório, pois, o produto <u>57</u> foi obtido com apenas 21% de rendimento.

A análise do espectro no infravermelho de <u>57</u> (Figura 128, pág. 270) apresentou uma absorção larga em 3416 cm⁻¹ referente aos estiramentos das ligações O–H e N–H de fenol e amina. A evidência da formação do produto foi confirmada pela ausência da banda de carbonila de éster em torno de 1720 cm⁻¹e das bandas de N–O e C–O na região de 1400 – 1100 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H (Figura 129, pág. 271), observa-se, com relação ao composto de partida, a maior blindagem dos dois singletos aromáticos de H-14 e H-11 para δ 6,80 ($\Delta\delta$ 0,29 ppm) e δ 6,60 ($\Delta\delta$ 1,04 ppm), respectivamente. Observa-se presença de dois

<u>59</u>

dubletos em δ 3,24 e δ 3,47, correspondentes aos hidrogênios H18 α e H18 β ($J_{H18\alpha-H18\beta} = J_{H18\beta-H18\alpha} = 11,0$ Hz) e o desaparecimento dos hidrogênios de OCH₃ em δ 3,64. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 130, pág. 271), verificou-se a presença do sinal de carbono carbinólico (C-18) em δ 72,3 e de C-12 de amina em δ 147,8. Além disso, a obtenção de <u>57</u> foi também confirmada por CG-EM (Figura 132, pág. 272).

3.2.15: 11-HIDROXI-DEIDROABIETANOL (59)



11-nitrodeidroabietato de metila (58)

Quando se trabalhou com a mistura bruta de nitrados <u>34</u> e <u>43</u>, nas reações de redução à amina, diazotação à fenol e redução dos grupos carbometoxi à álcool em C-4, (conforme ítens 3.2.3 a 3.2.6) obteve-se ao final das três etapas, além dos compostos de substituição aromática nas posições C-12 e C-14, uma outra fração. Após análise dos seus dados espectroscópicos, verificou-se que esta fração continha o 11-hidroxi-deidroabietanol (<u>59</u>), obtido com 2 % de rendimento partir da quantidade do composto <u>58</u> presente na mistura bruta de nitrados (determinado por CG-EM). Pressupõe-se que este composto <u>59</u> tenha sido obtido a partir do 11-nitrodeidroabietato de metila (<u>58</u>), *via* seu derivado 11-amino-deidroabietato de metila, conforme mostra o esquema acima. O 11-nitrodeidroabietato de metila não foi isolado no presente trabalho, entretanto a obtenção de <u>59</u>, indica que ele pode ter sido obtido como produto secundário na reação de nitração de <u>33</u> (ítem 3.2.2).

O espectro no infravermelho (Figura 133, pág. 272) do composto $\underline{59}$ mostrou a presença de duas absorções, em 3423 e 3285 cm⁻¹ referentes aos

estiramentos das ligações O-H_{fenol} e O-H_{álcool}, respectivamente. No espectro de RMN de ¹H (Figura 134, pág. 273) observou-se o aparecimento de dois dubletos em δ 3,21 e δ 3,48, referentes aos hidrogênios H18α e H18β ($J_{H18\alpha-H18\beta} = J_{H18\beta-H18\alpha}$ = 11,0 Hz) e não se observou mais o sinal de metoxila em δ 3,70. Uma das evidências da formação do 11-hidroxi-deidroabietanol foi a presença de dois singletos em δ 7,05 e δ 6,99 correspondentes aos hidrogênios H-12 e H-14, respectivamente. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 135, pág. 273), de acordo com os valores apresentados, não se observou o sinal da carbonila de éster (C-18) próximo de δ 170,0 e da metoxila (C-21) em δ 52,0 e agora sim, o aparecimento de carbono carbinólico em δ 71,9. O sinal de C-11 foi observado em δ 149,8 e o sinal de C-12 em δ 117,2 e espectrometria de massas (Figura 137, pág. 274) com o M⁺ em m/z 302.

3.2.16: (+)-CONFERTIFOLINATO DE METILA (60)

No ítem 3.2.13 foi apresentada a obtenção do composto <u>40</u>, a partir de <u>17</u>. Da mesma forma, submeteu-se também o composto <u>49</u> à reação de ozonólise para verificar a viabilidade do método proposto por AKITA e OISHI, (1981)⁵² para obtenção posterior da (+)-Confertifolina (<u>19</u>). Conforme visto na introdução (pág.6), este é um produto natural que apresentou atividade anti-alimentar perante moscas que atacam plantas da espécie *Drimys winteri* Forst.¹⁹ Neste caso, realizou-se a redução modificando o agente redutor e é utilizando boridreto de sódio, conforme mostrado abaixo:



O composto denominado (+)-confertifolinato de metila (<u>60</u>), foi obtido em 38 % de rendimento, sendo este um precursor da (+)-confertifolina (<u>19</u>). Uma análise prévia deste produto mostrou que este não é um caminho recomendável para obtenção da (+)-confertifolina (<u>19</u>), uma vez que a posterior redução do grupo carbometóxi, levará também à redução da lactona no anel C. Para tanto, seria interessante que a redução deste grupo carbometóxi em C-4 à CH₃ fosse realizada antes da reação de ozonólise, conforme a redução mostrada no ítem 3.2.11.

O espectro da lactona <u>60</u> na região do infravermelho (Figura 138, pág. 275) apresentou duas absorções em 1726 e 1756 cm⁻¹ referentes ao estiramento das ligações C=O de éster e lactona, respectivamente⁵⁷. O espectro de RMN de ¹H (Figura 139, pág. 275) revelou, em comparação ao seu epímero (4-*epi*-confertifolinato de metila),⁵⁷ a presença de um multipleto em δ 4,56-4,78 referente aos hidrogênios geminais H-11 α e H-11 β . Observou-se ainda o deslocamento dos dois singletos dos grupos metilas em δ 1,19 (H-15) e em δ 1,24 (H-14). Os dados de RMN de ¹³C (Figura 140, pág. 276) foram atribuídos também com base nos resultados obtidos por ARANDA, et al. (2001)⁵⁸ para a (+)-confertifolina. Vale destacar neste caso que os sinais de C-13 em δ 174,5 e C-16 em δ 52,1 foram confirmados pelos espectros de DEPT 135° e 90° (Figura 141, pág. 276).

⁵⁷ CAMBIE R. C.; GRIMSDALE, A. C.; RUTLEDGE, P. S.; Syntheses of confertifolin, winterin and isodrimenin from podocarpic acid. Aust. J. Chem., v.43, n.3, pp.485-501, **1990**^b.

⁵⁸ ARANDA, G.; MORENO, L.; CORTÉS, M.; PRANGÉ, T.; MAURS, M.; AZERAD, R. A new example of 1α-hydroxylation of drimanic terpenes through combined microbial and chemical processes. *Tetrahedron*, v.57, pp.6051-6056, **2001**.



3.2.17: (+)-14-HIDROXI-18-TOSILOXI-DEIDROABIETANO (61)

Apesar do baixo rendimento obtido para o composto tosilado <u>39</u> (item 3.2.8), tentou-se também obter o derivado <u>61</u>, a partir de <u>51</u>, modificando apenas as condições de temperatura da reação. Dessa forma, além da mesilação (conforme visto no ítem 3.2.10), efetuou-se também a reação de <u>51</u> com cloreto de tosila para comparação de resultados. Submeteu-se, assim, o álcool <u>51</u> à reação de tosilação conforme o procedimento descrito por LEE, et al. (2001).⁵⁹ Neste procedimento, o álcool foi dissolvido em piridina e sob agitação, o cloreto de tosila foi adicionado à solução mantendo-se a mistura em atmosfera inerte por cerca de 120 h (0 °C até a temperatura ambiente). O composto (+)-14-hidroxi-18-tosiloxi-deidroabietano (<u>61</u>) foi obtido com apenas 6% de rendimento. O baixo rendimento obtido indica que a mesilação deve ser o método mais conveniente para obtenção do éster sulfônico.

O composto tosilado apresentou no infravermelho (Figura 143, pág. 277) uma absorção larga referente ao estiramento da ligação O-H de fenol em 3433 cm⁻¹, bem como bandas de estiramento de C–O e S=O em 1358 e 1176 cm⁻¹.³⁹ No espectro de RMN de ¹H (Figura 144, pág. 278) observou-se a presença dos dupletos em δ 7,78 e δ 7,35 referentes aos hidrogênios aromáticos do grupo tosila ($J_{H22a-H23a} = J_{H22b-H23b} = 8,1$ Hz), além de outros dois dubletos referentes aos

⁵⁹ LEE, H-J.; RAVN, M. M.; COATES, R. M. Synthesis and characterization of abietadiene, levopimaradiene, palustradiene, and neoabietadiene: hydrocarbon precursors of the abietane diterpene resin acids. *Tetrahedron*, v.57, n.29, pp.6155-6167, **2001**.
hidrogênios H-11 e H-12 e a presença de um singleto em δ 2,47 referente aos hidrogênios de metila H-25 do grupo tosila. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 145, pág. 278), confirmado também pelo subespectro DEPT 135° e 90° (Figura 146, pág. 279), observaram-se a presença dos sinais de carbono de tosila em δ 129,8 de C-22a e C-22b e δ 127,9 de C-23a e C-23b. Os demais sinais de carbonos encontram-se em acordo com aqueles observados para o álcool de partida.

3.2.18: SÍNTESE DO 18 - HIDROXI – DEIDROABIETANO (18)



Realizou-se também a redução do grupo carbometoxila de <u>33</u> à álcool em C-18, para posterior redução à metila, antes da etapa de nitração. Assim, reagiuse o deidroabietato de metila (<u>33</u>) com hidreto de lítio e alumínio em THF a temperatura ambiente, para fornecer o álcool <u>18</u> em rendimento quantitativo. Conforme visto na introdução, este produto apresentou atividade antimalárica (pág. 5-6).

O espectro no infravermelho (Figura 148, pág. 280) do álcool <u>18</u> mostrou a presença de uma banda de absorção, em 3360 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação OH_{álcool}. No espectro de RMN de ¹H (Figura 149, pág. 280) observou-se o aparecimento de dois dubletos em δ 3,25 e δ 3,49 ($J_{H18\alpha-H18\beta} = J_{H18\beta-H18\alpha} = 11,0$ Hz) referentes aos hidrogênios carbinólicos H18 α e H18 β , a ausência do sinal de metoxila em δ 3,69. No espectro de RMN de ¹³C, de acordo com o seu espectro (Figura 150, pág. 281), auxiliado pelo subespectro DEPT 135° e 90° (Figura 151, pág. 281), observou-se o aparecimento de carbono carbinólico em δ 72,2 e a

ausência do sinal da carbonila de éster (C-18) em δ 170,0 e da metoxila (C-21) em δ 52,0.

3.2.19: (+)-18-MESILOXI-DEIDROABIETANO (62)



Dando seqüência à reação, a próxima etapa consistiu na mesilação do álcool em C-4. Esta mesilação foi realizada de modo semelhante ao que foi feito para os compostos <u>37</u> e <u>51</u>, conforme discutido no item 3.2.10. Reagiu-se o álcool <u>18</u> com cloreto de mesila em CH_2CI_2 utilizando dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador, sendo o mesilato <u>62</u> obtido com rendimento de 93 %.

A análise do espectro no infravermelho de <u>62</u> (Figura 153, pág. 282) mostrou a presença de duas bandas de absorção em 1647 cm⁻¹, 1354 cm⁻¹ e 1175 cm⁻¹ referentes ao estiramento de S=O, C–O e S-O. A banda da alta intensidade em 3439 cm⁻¹ pode ser devido à presença do álcool de partida, agindo como impureza ou a presença de água no meio, no momento da análise infravermelho. No espectro de RMN de ¹H (Figura 154, pág. 283) observo-se a maior desblindagem de dois sinais dos hidrogênios alifáticos H18 α e H18 β , aparecendo como dois dubletos em δ 4,09 e δ 3,82 ($J_{H18\alpha-H18\beta} = J_{H18\beta-H18\alpha} = 9,5$ Hz) e um sinal de metila do grupo mesila em δ 3,01. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 155, pág. 283), observaram-se os sinais de C-18 em δ 76,9 e C-21 em δ 37,2 e confirmados pelos espectros de DEPT 135° e 90° (Figura 156, pág. 284).



3.2.20: (+)-12-O-MESILOXI-SUGIOL (63)

Com o objetivo de se obter o derivado ceto-éster no anel C para obtenção do composto <u>40</u>, e seguindo o mesmo procedimento proposto por AKITA, (1977)⁴⁶, efetuou-se nesta etapa a reação de ozonólise do composto <u>55</u>. Entretanto, observou-se que ocorreu apenas a oxidação na posição C-7 do anel B, uma vez que a presença do grupo mesila em C-12, pode ter agido como desativante na etapa de formação do ozonídeo, necessitando, portanto efetuar a desproteção da hidroxila fenólica na posição 12. Para isto, o composto <u>55</u> foi inicialmente submetido à reação de Grignard com MeMgBr segundo o método proposto por COSSY, et al., (1995).⁵³ Entretanto, não se observou desproteção da hidroxila fenólica como esperado. Vale ressaltar aqui que o composto <u>63</u> é um precursor imediato do (+)-sugiol (<u>16</u>), que conforme visto na introdução deste trabalho, tem sido um dos principais compostos extraídos do caule de *Cupressus goveniana var. abramasiana* (C. B. Wolf) e tem apresentado atividade antitumoral.¹²

As atribuições de dados espectroscópicos como infravermelho, RMN de ¹H e de ¹³C do composto <u>63</u> foram feitas em comparação com os dados obtidos por GAO & HAN (**1997**)⁶⁰ para o produto natural (+)-sugiol. O espectro no infravermelho (Figura 158, pág. 285), apresentou uma banda de absorção em 1684 cm⁻¹ referente ao estiramento de C=O de carbonila e de três absorções em 1369, 1263 e 1182 cm⁻¹ atribuídas ao estiramento de S=O, S–O e C–O. No

⁶⁰ GAO, J.; HAN, G. Cytotoxic abietane diterpenoids from *Caryopteris incana*. *Phytochemistry*, v.44, n.4, pp.759-761, **1997**.

espectro de RMN de ¹H (Figura 159, pág. 285), observa-se o sinal de H-11 em δ 8,02 e H-14 em δ 7,33, um singleto em δ 3,25 referente aos hidrogênios CH₃ do grupo mesila. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 160, pág. 286) e confirmados pelos subespectros de DEPT 135° e 90° (Figura 161, pág. 286), observa-se o sinal de carbono de cetona C=O em δ 198,5.



3.2.21: DEIDROABIETANO (64)

Após obtenção do composto <u>62</u>, conforme discutido no ítem 3.2.19, a próxima etapa consistiu na eliminação do grupo *O*-mesila em C-18. Esta reação seguiu o mesmo procedimento descrito anteriormente,^{47,48} na qual o material de partida foi refluxado com Nal e Zn à 110 - 115° C em DMF como solvente, sob agitação constante. Após tratamento da reação e purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel obteve-se uma fração que, após análise dos dados espectroscópicos foi possível identificar o composto deidroabietano (<u>64</u>). Este composto também é conhecido como (+)-*ar*-abietatrieno e é um produto natural que foi isolado de extratos de folhas de *Thujopsis dolabrata* Sieb. Et Zucc (0,65%).⁶¹

O espectro no infravermelho de <u>64</u> (Figura 163, pág. 287), apresentou duas absorções em 2961 e 2932 cm⁻¹ atribuídas ao estiramento das ligações C–H do grupo alifático. No espectro de RMN de ¹H (Figura 164, pág. 288), pode-se observar a presença do singleto atribuído aos hidrogênios da metila H-16 em δ

⁶¹ KITADANI, M.; YOSHIKOSHI, A.; KITAHARA, Y.; CAMPELLO, J. P.; McCHESNEY, J. D. WATTS, D. J. WENKERT, E. Natural *ar*-abietatriene. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.*,v.18, n.2, pp.402-405, **1970**.

0,96. Os dados de RMN de ¹³C, conforme visto no seu espectro (Figura 165, pág. 288), estão em acordo com a literatura,³⁶ onde vale destacar o sinal que aparece em δ 33,3 como sendo o sinal de metila referente ao grupo CH₃ de C-18.



3.2.22: 18-HIDROXI-14-NITRODEIDROABIETANOL (65)

Além do composto <u>33</u> já mencionado (item 3.2.18), realizou-se também a deoxigenação no carbono C-18 para o derivado <u>43</u>. Para isto, realizou-se inicialmente a redução do 14-nitrodeidroabietato de metila (<u>43</u>) com hidreto de lítio e alumínio em tetraidrofurano anidro a 0°C. Obteve-se após tratamento do bruto da reação, uma fração que analisada seus dados espectroscópicos foi identificada como sendo o álcool <u>65</u>, com um rendimento de 68%.

O álcool <u>65</u> mostrou no espectro no infravermelho (Figura 168, pág. 290) a presença de duas bandas de absorção, em 3489 e 3433 cm⁻¹ referentes ao estiramento da ligação O–H_{álcool}. No espectro de RMN de ¹H (Figura 169, pág. 290) observou-se o aparecimento de um dubleto em δ 3,22 (d, 1H, $J_{H18\alpha-H18\beta} = J_{H18\beta^-H18\alpha} = 11,0$ Hz, H18 α) e outro em δ 3,48 (d, 1H, $J_{H18\beta^-H18\alpha} = J_{H18\alpha-H18\beta} = 11,0$ Hz, H18 β) referente aos hidrogênios carbinólicos H-18 e o desaparecimento do sinal de metoxila em δ 3,69. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 170, pág. 291), de acordo com os valores apresentados, não se observou o sinal da carbonila de éster (C-18) em δ 170,0 e da metoxila (C-21) em δ 52,0 e sim o aparecimento de carbono carbinólico em δ 71,8. Estes resultados foram confirmados por análise dos subespectros DEPT 135° e 90° (Figura 171, pág. 291) e espectrometria de

massas (Figura 172, pág. 292) com o M⁺ em m/z 331, correspondendo à massa molecular do produto. Vale ressaltar que neste caso o grupo nitro não sofreu redução como observado para o éster <u>34</u> (item 3.2.14).





De forma análoga ao que foi feito para o álcool <u>37</u> (item 3.2.10), submeteuse o composto <u>65</u> à reação com cloreto de mesila em piridina tratada, utilizando dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador. Após tratamento, o composto <u>66</u> foi obtido com rendimento de 77%.

A análise do espectro no infravermelho de <u>66</u> (Figura 173, pág. 292), revelou a presença de duas bandas de absorção em 1354 cm⁻¹ e 1175 cm⁻¹ referente ao estiramento de S=O e C–O e não se observou a presença da banda de estiramento de O–H de álcool em 3500 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H (Figura 174, pág. 293) observou-se, além da maior desblindagem dos sinais de hidrogênios referentes a dois dubletos, sendo um em δ 4,07 que pode ser atribuído ao hidrogênio H-18 α (d, 1H, $J_{H18\alpha-H18\beta} = J_{H18\beta-H18\alpha} = 9,5$ Hz) e outro em δ 3,81 (d, 1H, $J_{H18\beta-H18\alpha} = J_{H18\alpha-H18\beta} = 9,5$ Hz, H-18 β), há um sinal de metila do grupo mesila em δ 3,01. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 175, pág. 293), observou-se além dos sinais já presentes no esqueleto deidroabietano, o sinal do carbono <u>C</u>H₂ em δ 76,5 (C-18) e o sinal do carbono <u>C</u>H₃ do grupo mesila em δ 37,3 (C-21), confirmados pelos subespectros de DEPT 135° e 90° (Figura 176, pág. 294).



3.2.24: 14-NITRODEIDROABIETANO (67)

A última etapa da seqüência de reação para obtenção do derivado <u>67</u> consistiu na redução do grupo *O*-mesila para CH_3 em C-18. Esta reação foi realizada conforme descrita anteriormente (ítem 3.2.21).^{47,48}

O espectro no infravermelho de <u>67</u> (Figura 178, pág. 295), apresentou duas bandas de absorção em 2966 e 2932 cm⁻¹ que são atribuídas ao estiramento das ligações C–H de alifático. As bandas em 1528 cm⁻¹ e 1377 cm⁻¹ podem ser atribuídas aos estiramentos de N=O e N–O. A principal modificação observada no espectro de RMN de ¹H (Figura 179, pág. 295) foi a presença de um singleto em δ 0,96 referente aos hidrogênios H-18. Para RMN de ¹³C (Figura 180, pág. 296) vale observar o sinal de metila C-18 em δ 33,1, indicando a obtenção do produto de redução e por espectrometria de massas (Figura 182, pág. 297) observou-se o pico M⁺ em m/z 315, correspondendo à massa molecular do composto.



3.2.25: 12 - AMINO – 7-OXO-DEIDROABIETANO (68)

Após obtenção do deidroabietano <u>64</u>, conforme visto no ítem 3.2.21, a próxima etapa consistiu na reação de nitração conforme o método já descrito,³⁷ no qual o composto <u>64</u> foi tratado com HNO₃ fumegante em anidrido acético (0 °C a t. a., ítem 3.2.2). Nesta etapa, esperar-se-ia que houvesse a formação de dois compostos principais, sendo estes produtos resultantes da nitração em C-12 e C-14 e de difícil separação por cromatografia em coluna de sílica. Assim, após a nitração, submeteu-se a mistura bruta resultante da reação à redução do grupo nitro à amina. Esta foi realizada segundo procedimento descrito na literatura por DOXSEE, (1987),⁴⁰ na qual o grupo –NO₂ reage na presença de estanho, ácido clorídrico aquoso e etanol. Após o término da reação, tratamento e purificação em coluna cromatográfica de sílica, foram obtidas várias frações de difícil separação. Somente uma dessas frações pôde ser devidamente separada e purificada da mistura. Esta fração de coloração amarela foi analisada por IV, RMN de ¹H e de ¹³C, rotação óptica e espectrometria de massas.

No espectro na região do infravermelho (Figura 183, pág. 297), observou-se a presença de duas bandas em 3472 e 3373 cm⁻¹ referentes ao estiramento de ligação N-H de amina aromática, uma banda de absorção em 1639 cm⁻¹ de carbonila de cetona conjugada e 1582 cm⁻¹ uma banda de deformação angular de N-H de amina aromática.^{35,39} O espectro de RMN de ¹H (Figura 184, pág. 298) revelou a presença de um singleto em δ 5,30 referente aos hidrogênios do grupo NH₂. Observou-se ainda a presença de dois singletos de hidrogênios aromáticos em δ 6,72 (H-11) e 7,89 (H-14), indicando a obtenção de um produto de redução de grupos nitro à amina na posição C-12 (conforme o produto 35 obtido no ítem 3.2.3). A principal mudança observada em RMN de ¹³C (Figura 185, pág. 298) em relação ao material de partida <u>64</u> foi o sinal de C-12 que apareceu em δ 155,8 característico de carbono aromático ligado a grupo aminas; um sinal característico de carbonila de cetona em δ 197,9 e o desaparecimento de um carbono metilênico -CH₂- que pode corresponder à C-7. A análise por espectrometria de massas forneceu o íon M⁺ = 299. A partir destes resultados propôs-se para o composto obtido, a estrutura 68 cujo rendimento foi de 15% nas duas etapas. Esta atribuição foi feita com base na observação de que a molécula de partida apresenta duas regiões benzílicas em relação ao anel aromático (C-7 e C-15), assim como outros derivados do ácido deidroabiético estas posições são suscetíveis de sofrer oxidação. Entretanto, conforme observado aqui e em alguns outros casos, apenas a posição C-7 sofreu oxidação (o sinal de hepteto correspondente a H-15 permaneceu no espectro de RMN de ¹H). A oxidação em C-7 se deve provavelmente à posição estericamente menos impedida em relação à C-15. É provável que a oxidação em C-7 tenha ocorrido na etapa de nitração, semelhante ao que foi observado na formação de 44 (item 3.2.2a), seguindo o mecanismo, conforme mostramos no esquema 3, abaixo:

RESULTADOS E DISCUSSÃO 52



Esquema 3: Mecanismo proposto para a oxidação da posição benzílica em C-7 e formação de <u>68</u>.⁴⁴



Esquema 3: Continuação do mecanismo proposto para a oxidação da posição benzílica em C-7 e formação de <u>68</u>.⁴⁴

3.2.26: 7 - OXO - DEIDROABIETANOL (69)



Paralelamente à reação de ozonólise de <u>37</u> (pág. 27) efetuou-se a ozonólise de <u>18</u> para verificar a real necessidade de um grupo ativante no anel

aromático para que ocorra a reação. De fato, o que se observou foi que ocorreu apenas a oxidação na posição C-7 do anel B, semelhante ao que aconteceu com o composto mesilado <u>55</u> (item 3.2.20). Um mecanismo proposto para tal oxidação é mostrado abaixo, onde a posição benzílica em C-7 é atacada pela molécula de ozônio, conforme o esquema 4.



Esquema 4: Mecanismo proposto para a oxidação da posição benzílica em C-7 para o composto <u>18</u>.²⁰

A elucidação da estrutura para o produto <u>69</u> obtido foi feita após análise dos dados de IV, RMN de ¹H e de ¹³C, rotação óptica e espectrometria de massas, e por comparação com os dados para o composto <u>63</u> (ítem 3.2.20). Dessa forma foi possível confirmar a necessidade da existência de uma hidroxila fenólica nas posições 12 e 14 do anel C de modo a ativá-lo e levar posteriormente à quebra do sistema aromático por ozonólise. Apesar do rendimento quantitativo obtido nesta reação, esta etapa não representa um caminho viável para oxidação por ozonólise do anel C de derivados deidroabietano, pois apenas a posição em C-7 foi oxidada. Por outro lado, pode ser um caminho viável para que a partir do ácido deidroabiético conduza à síntese formal do composto natural (+)-sugiol (<u>16</u>),¹²

conforme visto na introdução do trabalho e no ítem 3.2.20, pois este apresenta o carbono C-7 já oxidado.

A análise do composto <u>69</u>, mostra nas suas atribuições de infravermelho, RMN de ¹H e de ¹³C e em comparação com os resultados obtidos por GAO & HAN (1997)⁶⁰ para o produto natural similar (+)-sugiol (<u>16</u>) (pág. 6), o qual apresenta estrutura semelhante ao composto <u>69</u>. No espectro no infravermelho (Figura 188, pág. 300), apresenta uma banda de absorção em 3441 cm⁻¹ referente ao estiramento de O-H de álcool e em 1684 cm⁻¹ referente ao estiramento de C=O de carbonila de cetona conjugada.³⁹ No espectro de RMN de ¹H (Figura 189, pág. 300), não se observa muita variação dos sinais com relação ao material de partida e sim apenas a ausência dos hidrogênios H-7. Entretanto, no espectro de RMN de ¹³C (Figura 190, pág. 301), observa-se o sinal de carbonila C=O (C-7) em δ 199,7. Sendo este confirmado via subespectros DEPT 135° e 90° (Figura 191, pág. 301), devido à ausência do sinal de C-7 em δ 30,2 (pág. 142), presente no composto <u>18</u>.





Conforme visto no ítem 3.2.7, na tentativa de obtenção do ceto-éster <u>38</u> a partir de <u>37</u> para dar seqüência às etapas para preparação do intermediário-chave (<u>32</u>), obteve-se um produto majoritário que foi analisado pelos métodos espectroscópicos. No espectro no infravermelho (Figura 193, pág. 302) observaram-se duas bandas de absorção em 3462 e 3393 cm⁻¹ atribuidos ao estiramento das ligações O–H de álcool e observou-se em 1732 cm⁻¹., a banda de absorção característico de estiramento de carbonila C=O de éster e em 1719 cm⁻¹ uma banda de absorção também característica de estiramento da ligação C=O de cetona. No espectro de RMN de ¹H (Figura 194, pág. 303), verificou-se dentre outros sinais, a presença de dois dubletos em δ 5,05 referente ao sinal de H14 α ou H14 β (J_{H14 α} ou H14 β ou H14 α (J_{H14 α}/H14 β = 18,7 Hz), e outro em δ 4,47 referente ao sinal de H14 β ou H14 α (J_{H14 β /H14 α} = J_{H14 α /H14 β} = 18,7 Hz), um dubleto

duplo em δ 2,71 referente ao sinal de H-9 acoplando com os hidrogênios H14 α e H14 β ($J_{\text{H-9/H-14}\alpha \text{ ou} \text{ H-9/H-14}\beta} = 4,4$ Hz e $J_{\text{H-9/H-14}\beta \text{ ou} \text{ H-9/H-14}\alpha} = 9,5$ Hz), o sinal de metoxila em δ 3,69 referente ao sinal de H-15, um singleto largo em δ 1,79 referente ao sinal de hidrogênios dos grupos O-H e dois singletos em δ 0,86 e δ 1,11 referentes aos sinais dos hidrogênios dos grupos metilas H-12 e H-13, respectivamente. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 195, pág. 303) e auxiliado pelos subespectros DEPT 135° e 90° (Figura 196, pág. 304) observou-se a presença dos sinais δ 204,1 e δ 173,6 de carbonos carbonílicos C-2 e C-10, respectivamente, um sinal em δ 117,6 referente ao carbono quaternário C-1, dois sinais em δ 81,8 e δ 71,6 referentes aos carbonos de álcool C-14 e C-11, respectivamente e um carbono terciário em δ 52,2 referente a C-15, observou-se ainda os sinais dos dois carbonos CH em δ 40,6 de C-9 e em δ 38,2 de C-4 α . No mapa de contornos homonuclear bidimensional COSY, conforme a figura 4 abaixo, observou-se as correlações à três ligações através de ${}^{3}J({}^{1}\text{H}/{}^{1}\text{H})$ entre os hidrogênios H14 α e H14 β com H-9.



Figura 4: Espectro de Correlação Homonuclear Bidimensional COSY (1H - 1H, 3J) de <u>70</u> (CDCl₃) para o composto.

No mapa de contornos heteronuclear bidimensional HSQC (Figura 5, conforme abaixo) com correlação à distância de uma ligação $[{}^{1}J({}^{1}H/{}^{13}C)]$, puderam-se confirmar os sinais dos carbonos carbinólicos C-14 e C-11 em correlação com seus respectivos hidrogênios.



Figura 5: Expansão do espectro de Correlação Heteronuclear Bidimensional HSQC H-C $(J^{1}-J^{1})$ de <u>**70**</u> (CDCl₃)

No mapa de contornos heteronuclear bidimensional HMBC (Figuras 6 e 7, ver abaixo) com correlação à distância de duas ligações $[{}^{2}J({}^{1}H/{}^{13}C)]$, pôde-se confirmar as atribuições dos sinais de C-2 (δ 204,1) com H-3 (δ 3,36), C-10 (δ 173,6) com H-9 (δ 2,71) e C-1 (δ 117,6) com H-9 (δ 2,71). Através de uma distância de três ligações $[{}^{3}J({}^{1}H/{}^{13}C)]$, confirmaram-se as atribuições dos carbonos C-2 (δ 204,1) com H-4 (δ 2,56) e H-9 (δ 2,71), C-10 (δ 173,7) com H-15 (δ 3,69), H14 α ou H14 β (δ 4,47) e H14 β ou H14 α (δ 5,05) e C-1 (δ 117,6) com H-13 (δ

1,11), após estas interpretações e análise chegou-se à estrutura mais provável para o composto como sendo aquela apresenta na estrutura <u>70</u>.⁶²



Figura 6: Espectro de Correlação Heteronuclear Bidimensional HMBC H-C (\hat{J} - J^3) de <u>**70**</u> (CDCl₃).

⁶² CARVALHO, M. S.; IMAMURA, P. M., FUJIWARA, F. Y. – Improved synthesis of pentanorlabdane derivative from abietic acid. Na useful intermediate toward the synthesis of biologically active bicyclic diterpenoids. *11th Braz. Met. Org. Synt.*, Canela–RS, 29/08 a 02/09/**2005**.



Figura 7: Expansão do espectro de Correlação Heteronuclear Bidimensional HMBC, H-C (\mathcal{J}^2 - \mathcal{J}^3) de <u>70</u> (CDCl₃).

Uma proposta de mecanismo de eação para a formação de <u>70</u> é mostrado no esquema 5 a seguir:



Esquema 5: Mecanismo proposto para formação do composto <u>70</u> via anel de 6 membros intermediário.²⁰

Apesar de não se ter conseguido sintetizar o intermediário-chave <u>38</u> a partir do ácido abiético, vários outros compostos derivados foram obtidos, sendo que alguns deles já conhecidos na literatura [Ferruginol (<u>17</u>) ^{13,14,15} e o (+)deidroabietinol (<u>18</u>)]. ⁶³ Além destes foram sintetizados ainda os compostos <u>63</u> (pág. 44) e <u>60</u> (pág. 39), que são precursores do (+)-sugiol (<u>16</u>) e da (+)confertifolina (<u>19</u>), respectivamente. No esquema 6 se encontra o resumo de todas as etapas realizadas com derivados do ácido abiético:

⁶³ ZIEGLER, H. L.; JENSEN, T. H.; CHRISTENSEN, J.; STAERK, D.; HÄGERSTRAND, H.; SITTIE, A. A.; OLSEN, C. E.; STAALSO, T.; EKPE, P.; JAROSZEWSKI, J. W. Possible artifacts in the vitro determination of antimalarial activity of natural products that incorporate into lipid Bilayer: Apparent antiplasmodial activity of dehydroabietinol, a constituent of *Hyptis suaveolens*. Planta Medica, v. 68, n. 6, pp.547-549, **2002**.

RESULTADOS E DISCUSSÃO 62



Esquema 6: Condições: **a**: 1-Pd/C(10%), 280 °C; 2-[(CH₃)₂CH]₂NH, Et₂O; 3-HCl_{conc.}; 4- CH₂N₂, Et₂O; **b**: HNO_{3(fum.)}/Ac₂O; **c1**: H₂/PtO₂, 3 atm, AcOEt/AcOH; **c2**: Sn_(s)/HCl_(aq)/Etanol, refluxo; **d1**: 1-NaNO₂/HCl(10%), 2-CO(NH₂)₂/H₂SO₄(15%); **d2**: 1-NaNO₂/H₂SO_{4(aq)}, 2-CO(NH₂)₂/H₂O; **e**: 1-O₃, MeOH/CH₂Cl₂, 2-NaBH₄, EtOH/H₂O; **f**: LiAlH₄/Et₂O, 0°C à t.a.; **g**: LiAlH₄/THF, 0°C à t.a.; **h**: MsCl, Pi, DMAP, t.a.; **i**: Nal, Zn/DMF, 115 °C (N₂); **j**: O₃, MeOH/CH₂Cl₂, -78 °C; **k**: 1-O₃, MeOH/CH₂Cl₂; 2-H₂, Pd/C(10%), MeOH/CH₂Cl₂; 3-CH₂N₂, Et₂O; **l**: TsCl, Pi, 0 °C (N₂). ★ Não-isolado no meio de reação.

3.3: ANÁLISE DOS COMPOSTOS POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS

Os espectros de massas dos derivados deidroabietanos seguem um padrão de fragmentação muito próximo daquele apresentado pelo (+)-ferruginol (<u>17</u>) e 14hidroxi-deidroabietano (<u>56</u>), conforme proposto por ENZELL & RYHAGE (1967).⁶⁴ A seguir serão mostradas as fragmentações mais significativas:



⁶⁴ ENZELL, C. R.; RYHAGE, R. Mass spectroscopy studies of diterpenes. 3¹ Aromatic diterpenes *Arki. Kemi.*,v.26, n.37, pp. 425-434, **1967**.



Fragmentações para o 14-Hidroxi-deidroabietano (56)

CAPÍTULO 4

4.1: NOVA PROPOSTA DE SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO-CHAVE (32b)

Conforme discutido anteriormente, a síntese do intermediário-chave <u>32b</u> depende de apenas duas reações, a partir da cetona <u>40</u>. Infelizmente o caminho para chegar até esta cetona, a partir do ácido abiético (<u>10</u>), é longo e desta forma procurou-se uma alternativa para esta síntese. O (+)-esclareolídeo (<u>8</u>) foi recentemente introduzido no mercado como produto comercial, a partir de 2003 (ALDRICH, ver catálogo-2003), e desde então várias sínteses foram relatadas, na literatura, utilizando-o como material de partida. Olhando para o nosso alvo sintético, podemos ver que sem dúvida o (+)-esclareolídeo (<u>8</u>) é o material de partida ideal para os nossos propósitos.

Desta forma re-analisamos o projeto inicial e estamos propondo uma nova rota para síntese do intermediário-chave (Figura 8).



2ª. PROPOSTA DE RETROSSÍNTESE:

Figura 8: Proposta retrossintética do intermediário-chave (<u>32b</u>) a partir do (+)-esclareolídeo (<u>8</u>).



4.1.1: 13,14,15,16-TETRANORLABDAN-8α,12-DIOL (72)

Conforme exposto anteriormente, o material de partida escolhido foi o (+)esclareolídeo (**8**) adquirido comercialmente, da ALDRICH. Seguindo a proposta conforme mostrada no esquema de retrossíntese, o (+)-esclareolídeo (**8**) foi submetido à reação de redução com LiAIH₄ em THF anidro e sob atmosfera inerte para fornecer o diol <u>72</u> com rendimento quantitativo.^{72,73} A redução foi confirmada pela maior polaridade do produto em CCD e confirmada também pelas análises de dados espectroscópicos como infravermelho e RMN de ¹H e de ¹³C e EM. No espectro no infravermelho (Figura 198, pág. 307) observou-se a absorção característica de estiramento da ligação O-H de álcoois em 3283 cm⁻¹ e duas bandas em 1458 e 1389 cm⁻¹ referentes ao estiramento das ligações C-O.

No espectro de RMN de ¹H (Figura 199, pág. 307) observou-se um singleto em δ 4,53 referente ao sinal dos dois O-H, dois multipletos em δ 3,46 – 3,54 e δ 3,82-3,88, referentes aos sinais dos hidrogênios H-12 α e H-12 β e em δ 1,25; δ 0,89 e δ 0,80 (2xCH₃) quatro singletos atribuídos aos grupos metilas H-17, H-13, H-14 e H-15, respectivamente. Sendo que H-14 e H-15 aparecem em δ 0,80. No espectro de RMN de ¹³C (Figuras 200 e 201, pág. 308), pode-se verificar a

⁷² KOGA, T.; AOKI, Y.; HIROSE, T.; NOHIRA, H. Resolution of sclareolide as a key intermediate for the synthesis of Ambrox[®] *Tetrahedron:* Asym, v.9, pp. 3819-3823, **1998**.

⁷³ HANSEN, M. C.; VERDAGUER, X.; BUCHWALD, S. L. Convenient two-step conversion of lactones into cyclic ethers. *J. Org. Chem*, v.63, n.7, pp.2360-2361,**1998**.

presença de dois sinais de carbonos carbinólicos em δ 59,2 e δ 55,9, atribuídos à C-9 e C-5, respectivamente, com resultados semelhantes à literatura.^{74,75}





Em vista da necessidade de realizar a desidratação do álcool em C-8, o diol **72** foi submetido à proteção seletiva do álcool primário em C-12. A escolha do grupo protetor foi o acetato por ser clássico e de fácil proteção e desproteção. Assim, o diol **72** foi tratado com anidrido acético recém destilado e em piridina anidra, à temperatura ambiente e agitação magnética constante. Após a manipulação usual da reação (na qual extraiu-se a fase orgânica sequencialmente com diclorometano, éter etílico e acetato de etila, cuja utilização destes três solventes foi realizada para tornar a extração mais eficiente e melhorar o rendimento) e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, obteve-se um produto que analisado por métodos espectroscópicos, sendo caracterizado como o produto monoacetilado **73**. Assim, pode-se verificar que, nestas condições,

⁷⁴ BARRERO, A. F.; MANZANEDA, E. A.; ALTAREJOS, J.; SALIDO, S.; RAMOS, J. M.; SIMMONDS, M. S. J.; BLANEY, W. M. Synthesis of biologically active drimanes and homodrimanes from (–)-sclareol. *Tetrahedron*, v.51, n.27, pp.7435-7450, **1995**.

⁷⁵ MOULINES, J.; LAMIDEY, A-M.; DESVERGNES-BREUIL, V. A practical synthesis of Ambrox[®] from sclareol using no metallic oxidant. *Synth. Commun*, v.31, n.1, pp.749-758, **2001**.

apenas a hidroxila primária foi acetilada, obtendo-se o produto desejado em rendimento quantitativo. No infravermelho (Figura 203, pág. 309) foi observado uma absorção em 3454 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação O-H,³⁹ e uma banda em 1248 cm⁻¹, referente ao estiramento C-O de álcool terciário, além da absorção em 1736 cm⁻¹ devido ao estiramento da ligação C=O de éster. No espectro de RMN de ¹H (Figura 204, pág. 310) observou-se a presença de um multipleto em δ 4,06 – 4,14 referente aos hidrogênios carbinólicos H-12 α e H-12 β e um singleto em δ 2,02 um sinal devido ao CH₃ do grupo acetato. No espectro de RMN de ¹³C, (Figuras 205 e 206, pág. 310-311) foi observado o deslocamento químico da carbonila de éster em δ 171,8 e a metila do acetato em δ 21,0. O espectro de massas do acetato <u>73</u> (Figura 207, pág. 311), confirmou a obtenção do produto de monoacetilação, pois apresenta o íon M⁺ em m/z 296 e os dados obtidos estão em conformidade com aqueles atribuídos por TANIMOTO & ORITANI (1996).⁷⁶

4.1.3: ACETATO DE 13,14,15,16–TETRANORLABDAN-7-EN-12-OL (<u>74a</u>) e ACETATO DE 13,14,15,16–TETRANORLABDAN-8(17)-EN-12-OL (<u>74b</u>)



Uma vez protegido o álcool primário em C-12, a etapa seguinte, proposto no esquema, seria a reação de desidratação do álcool terciário de <u>73</u>. Embora existam vários métodos descritos na literatura para efetuar a reação de

⁷⁶ TANIMOTO, H. & ORITANI, T. Practical synthesis of Ambrox[®] from farnesyl acetate involving lipase catalyzed resolution. *Tetrahedron Asym.*, n.6, v.7, pp.1695-1704, **1996**.

desidratação de álcoois, escolheu-se o procedimento descrito por CAMBIE, (1990^c),⁷⁷ em que o álcool é tratado com POCl₃, em piridina. Após manipulação e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, obteve-se uma fração que, após análises por métodos espectroscópicos, foi caracterizado como sendo uma mistura de isômeros olefínicos de <u>74a</u> e <u>74b</u>, com 90 % de rendimento, numa proporção de 1:9, respectivamente. Não foi possível separar os compostos nesta etapa por apresentarem o mesmo Rf por CCD e, assim o produto foi analisado na forma de mistura e foi dado prosseguimento ao projeto com esta mistura.

No espectro no infravermelho (Figura 208, pág. 312) dos produtos não se observou mais a absorção de O-H de álcool acima de 3000 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H (Figura 209, pág. 312), observou-se a presença de dois singletos largos em δ 4,84 e δ 4, 55, que foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos exocíclicos H-17 do composto <u>74b</u> e em δ 5,42 um singleto largo referente ao hidrogênio H-7 do composto <u>74a</u>. No espectro de RMN de ¹³C (Figuras 210 e 211, pág. 313), verificou-se a presença do sinal em δ 106,3 atribuído ao carbono metilênico C-17 para <u>74b</u> e em δ 122,9 atribuído ao carbono metilênico C-7 para <u>74a</u>. A presença na mistura dos compostos pôde ser confirmada pela observação dos sinais de H-7 de ambos os isômeros no espectro de RMN de ¹H.

Os dados espectroscópicos se encontram de acordo com aqueles descritos por BARRERO, et al. (1995).⁷⁴

⁷⁷ CAMBIE, R. C., MORATTI, S. C., RUTLEDGE, P. S. A syntheses of (-)-12,15-Epoxylabda-8(17),12,14-trien-16-yl acetate and (-)-Pumiloxide. Aust. J. Chem., v.43, pp.1151-1162, **1990**^c.

4.1.4: 13,14,15,16–TETRANORLABDAN-7-EN-12-OL (<u>75a</u>) e 13,14,15,16–TETRANORLABDAN–8(17)-EN-12-OL (75b)



Continuando com a seqüência de síntese, realizou-se a hidrólise do acetato de <u>74a/74b</u> com KOH e metanol em refluxo o qual forneceu após manipulação e purificação por cromatografia em coluna, a mistura de álcoois Δ^7 e $\Delta^{8(17)}$ 13,14,15,16–tetranorlabden-12-óis (<u>75a</u> e <u>75b</u>) em rendimento quantitativo, respectivamente na proporção de 1:9. No espectro na região do infravermelho (Figura 213, pág. 314) não se observou mais a carbonila do acetato e sim a absorção do estiramento da ligação O–H em 3408 cm⁻¹ e no espectro de RMN de ¹H (Figura 214, pág. 315) observou-se o desaparecimento do sinal de metila do grupo acetila em δ 2,00. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 215 e 216, pág. 315-316) verificou-se o sinal do carbono carbinólico C-12 em δ 62,2 e não se observou mais os sinais referentes a grupo acetato. A análise por espectrometria de massas

(Figura 217, pág. 316) indicou a presença do pico M^+ em m/z 236 confirmando a obtenção dos produtos <u>75a</u> e <u>75b</u>.

4.1.5: SÍNTESE DO 13,14,15,16–TETRANORLABDAN-7- EN-12-AL (<u>32a</u>) e 13,14,15,16–TETRANORLABDAN–8(17)-EN-12-AL (<u>32b</u>)



Existem vários métodos descritos na literatura para reação de oxidação de um álcool primário e que levam ao aldeído correspondente em bons rendimentos. Por exemplo, a adição de trietilamina à solução do álcool dissolvido em DMSO seguida por adição de SO₃ em piridina fornecem os aldeídos correspondentes em bons rendimentos.⁷⁸ No presente caso foi testado inicialmente o procedimento descrito por CAMBIE, et al., (1990°),⁷⁷ no qual utiliza-se o Ag₂CO₃ em celite como agente oxidante. Este método apresenta excelentes rendimentos e pode ser de fácil manipulação. A mistura de álcoois <u>75a</u> e <u>75b</u> foi dissolvida em benzeno e sumetido a reação de oxidação com o reagente de Fetizon (Ag₂CO₃/Celite) onde a adição foi feita em pequenas porções, sob atmosfera inerte, agitação magnética e protegido de luz para evitar a decomposição do reagente Ag₂CO₃. Foram obtidos os isômeros 13,14,15,16–tetranorlabd-7-en-12-al e 13,14,15,16–tetranorlabd-8(17)-en-12-al (<u>32a</u> e <u>32b</u>) na proporção de 1:9 com 70 % de rendimento e ainda recuperou-se parte do material de partida (20mg). O aldeído <u>32b</u> é o intermediário-chave desejado, conforme sugerido no objetivo deste trabalho. A análise dos dados espectroscópicos obtidos para os produtos obtidos mostra que os resultados estão em acordo com aqueles descritos na literatura.^{77,79}

Método 2:

Oxidação com clorocromato de piridínio (PCC):

A reação de oxidação de <u>75a</u> e <u>75b</u> em <u>32a</u> e <u>32b</u> poderia também ser feita utilizando PCC em diclorometano.⁸⁰ Neste caso, a mistura dos álcoois <u>75a</u> e <u>75b</u> foi dissolvida em diclorometano anidro e, sob agitação à temperatura ambiente, foi adicionado lentamente clorocromato de piridínio (PCC), em pequenas porções. Nesta reação o rendimento dos aldeídos <u>32a</u> e <u>32b</u> obtido foi de apenas 61%, tornando este método menos atrativo para esta reação. Além disso, parte do aldeído <u>32b</u> $\Delta^{8(17)}$ foi oxidado ao ácido correspondente <u>76</u> (3%) e diminuindo também a proporção dos aldeídos na mistura 1:4, para <u>32a</u> Δ^7 <u>32b</u> $\Delta^{8(17)}$, respectivamente.

⁷⁸ POIGNY, S.; NOURI, S.; CHIARONI, A.; GUYOT, M.; SAMADI, M. Total synthesis and determination of the absolute configuration of coscinosulfate. A new selective inhibitor of Cdc25 protein phosphatase. *J. Org. Chem.* v.66, pp.7263-7269, **2001**.

⁷⁹ ZORETIC, A. P.; FANG, H. Synthesis of acuminolide and 17-O-acetylacuminolide from (+)-Sclareolide. *J. Org. Chem.*, v.63, pp.1156-1161,**1998**.

⁸⁰ OH, S.; JEONG, I. H.; SHIN, W-S.; LEE, S. A study on the synthesis of antiangiogenic (+)-coronarin A and congeners from (+)-Sclareolide. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, v.13, pp.2009-2012, **2003**.



No espectro no infravermelho de **32b** $\Delta^{8(17)}$ (Figura 218, pág. 317), pode-se observar uma absorção em 1711 cm⁻¹ atribuída ao estiramento da carbonila de aldeído. No espectro de RMN de ¹H (Figura 219, pág. 317), observou-se a presença de um dubleto duplo em δ 9,64 referente ao sinal do hidrogênio H-12 do aldeído. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 220, pág. 318) observou-se a presença do sinal de carbonila de aldeído em δ 204,0 e o desaparecimento do sinal de um carbono -CH₂- de C-12 em δ 62,6. O espectro de massas apresenta o pico M⁺ (m/z) em 234 para o composto (Figura 222, pág. 319), confirmando a obtenção do aldeído.

No infravermelho do composto <u>**76**</u> (Figura 223, pág. 319), observou-se uma banda de absorção em 2700 - 3408 cm⁻¹ devido a presença do estiramento O-H de ácido e uma banda intensa em 1709 cm⁻¹ atribuída ao estiramento da carbonila de ácido. No espectro de RMN de ¹H (Figura 224, pág. 320), observou-se a presença dos multipletos próximo à δ 3,77 referentes ao sinal dos hidrogênios H-11. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 225, pág. 320) observa-se a presença do sinal de carbonila de ácido em δ 180,0 e nota-se aqui também o desaparecimento do sinal de um carbono -CH₂- em δ 62,6. O espectro de massas do ácido <u>76</u> (Figura 227, pág. 321), confirmou a oxidação do aldeído à ácido, onde foi observado o pico M⁺ em m/z 250. Esta oxidação à ácido ocorreu provavelmente devido ao maior efeito oxidante do meio (PCC), do que na reação utilizando reagente de Fetizon (AgCO₃).

4.1.6: REAÇÃO DE ACOPLAMENTO ENTRE O 13,14,15,16– TETRANORLABDAN-7-EN-12-AL (<u>32a</u>) e 13,14,15,16– TETRANORLABDAN–8(17)-EN-12-AL (<u>32b</u>) e o 3-FURIL-LÍTIO

Uma vez obtido o composto <u>32b</u>, o próximo passo foi procurar sintetizar alguns dos compostos mencionados na introdução da tese. Assim, uma das propostas foi a síntese das coronarinas C (<u>4</u>) e D (<u>5</u>) (ver pág.2), conforme abaixo:



Assim, para sintetizar álcool furânico <u>77</u>, o primeiro passo foi reagir <u>32b</u> com 3-furil-lítio, conforme procedimento descrito por JUNG et al. (1998).⁸¹ Esta reação foi realizada conforme mostrado abaixo:



Dando continuidade ao que foi proposto na rota retrossintética, efetuou-se a reação de acoplamento entre o aldeído <u>32b</u> com o 3-furil-lítio (preparado *in situ* por reação do 3-bromofurano com o *n*-butil-lítio), a reação foi realizada à baixa temperatura e sob atmosfera inerte. Assim, após purificação em coluna cromatográfica, foram obtidas nesta reação duas frações, sendo que uma delas, depois de analisada por dados espectroscópicos, mostrou tratar-se dos produtos esperados <u>77a/77b</u>, o qual foi obtido com 11% de rendimento. Os dados espectroscópicos para o produto (<u>77a/77b</u>), com estereoquímica indefinida no carbono C-12 mostraram-se em acordo com aqueles atribuídos por VILLAMIZAR, et al., (2003).⁸²

O espectro no infravermelho (Figura 228, pág. 322) para <u>77a/77b</u> apresentou uma banda de absorção em 3377 cm⁻¹ referente ao estiramento da

⁸¹ JUNG, M.; KO, I.; LEE, S. A concise conversion of (-)-sclareol into (+)-coronarin E and (-)-7-*epi*coronarin A. *J. Nat. Prod.*, v.61, n.11, pp.1394-1396, **1998**.

⁸² VILLAMIZAR, J.; FUENTES, J.; SALAZAR, F.; TROPPER, E.; ALONSO, R. Facile access to optically active labdane-type diterpenes from (+)-manool. synthesis of (+)-coronarin E, (+)-15,16-epoxy-8(17),13(16),14-labdatriene and (+)-labda-8(17),13(*Z*)-diene-15,16-diol. *J. Nat. Prod.*, v.66, n.12, pp.1623-1627, **2003**.

ligação O-H de álcool e uma banda em 1024 cm⁻¹ atribuído ao estiramento da ligação C-O do grupo carbinólico. No espectro de RMN de ¹H (Figura 229, pág. 322) observou-se a presença dos hidrogênios H-14, H-15 e H-16 do anel furânico em δ 7,42 (d, 1H, *J*_{H14-H15} = 0,7 Hz, H-14); δ 7,35 (d, 1H, *J*_{H15-H14} = 0,7 Hz, H-15) e δ 6,43 (s, 1H, H-16), respectivamente. Os demais sinais de hidrogênios para a porção labdânica estão de acordo com aqueles atribuídos na literatura.⁸³ O espectro de RMN de ¹³C (Figura 230, pág. 323) apresentou o sinal do carbono C-13 em δ 148,8 e os sinais dos carbonos C-14, C-15 e C-16 do anel furânico em δ 143,9; δ 140,0 e δ 108,1. O espectro de massas (Figura 232, pág. 324) para o composto confirma a sua obtenção, onde se tem o pico do íon M⁺ em m/z 302 .

Nesta mesma reação, um outro composto foi obtido que por EM, indicou ser um derivado bromado, onde foi possível observar a presença dos picos, provenientes das fragmentações característica de compostos contendo ⁷⁹Br e ⁸¹Br (Figuras 237-238, pág. 326-327). Este composto apresentou, no espectro de RMN de ¹H (Figura 234, pág. 325) a presença de dois dubletos em δ 6,40 e δ 7,38 referentes aos hidrogênios H-15 e H-16, respectivamente com $J_{H-15/H-16 = H-16/H-15}$ = 1,83 Hz. A presença de apenas dois sinais de hidrogênios aromáticos indica que houve o acoplamento entre o aldeído e o carbono C-2' do anel furânico. Observouse ainda a presença de dois singletos em δ 4,74 e δ 4,91 referentes aos sinais dos hidrogênios H-17 α e H-17 β e um multipleto em δ 4,88 – 4,93 referente ao sinal do hidrogênio carbinólico H-12. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 235, pág. 325) observaram-se os sinais dos carbonos C-14, C-15 e C-16 em δ 148,6; δ 142,2 e δ 113,7, respectivamente; e o sinal do carbono carbinólico C-12 em δ 65,4. A análise do espectro de massas de alta resolução (Figuras 237-238, pág. 326-327) confirmou a obtenção do derivado bromado 79, pois o espectro apresentou os picos M⁺ em m/z 380 e M⁺ em m/z 382 e a presença dos picos M⁺-18 em m/z 362 e M⁺-18 em m/z 364, correspondentes à perda de uma molécula de H₂O, respectivamente e conforme abaixo:

⁸³ MARCOS, I. S.; HERNÁNDEZ, F. A.; SEXMERO, M. J.; DÍEZ, D.; BASABE. P.; PEDRERO. A. B.; GARCÍA. N.; URONES. J. G. Synthesis and absolute configuration of (-)-chettaphanin I and (-)-chettaphanin II. *Tetrahedron*, v.59, pp.685-694, **2003**.



Assim, uma vez identificado o segundo produto, verificou-se que este foi obtido com rendimento de 63%. Nesta etapa deve-se ainda tomar o cuidado de se utilizar o *n*-butil-lítio em quantidades equivalentes, uma vez que o excesso deste, leva à formação de outros derivados indesejáveis no meio de reação, por exemplo, o ânion *n*-butila pode reagir com o aldeído aumentando o tamanho da cadeia lateral em C-12, devido à sua elevada nucleofilia, ou então, quando reagir o 3-bromofurano em excesso com relação ao *n*-butil-lítio pode ocorrer a formação de derivados bromo-hidroxi, conforme observado por MARCOS, et al (**2003**).⁸³ Assim, uma vez obtido os compostos **77a/77b**, o próximo passo realizado foi a reação de foto-oxigenação destes para conduzir ao composto **78a/78b** e **78a'/78b'**, Esta reação foi realizada conforme procedimento descrito por IDE, (2003),⁸⁴ cujo esquema é mostrado abaixo:

⁸⁴ IDE, R. M. Síntese de clerodanos contendo unidade hidroxibutenolida a partir do ácido (+)hardwickiico. Campinas: Instituto de Química - Unicamp, **2003**, 145p. (dissertação).



Na reação acima, os compostos esperados seriam <u>78a/78b</u> e <u>78a'/78b'</u>, os compostos <u>77a/77b</u> foram submetidos à reação de fotooxigenação (oxigênio molecular, DIPEA e luz). Após manipulação e purificação das frações obtidas observou-se que não houve formação do produto de reação e verificou-se ainda a decomposição do material de partida.

Assim, devido ao baixo rendimento obtido para o composto esperado <u>77a/77b</u> (11 %, conforme visto no item anterior) na reação de acoplamento e a sua relativa instabilidade apresentada e dando continuidade à seqüência de síntese, esperar-se-ia que a reação de foto-oxigenação, levasse ao derivado furânico <u>78a/78b</u> que conduziria ao composto Coronarina C (<u>4</u>) e Coronarina D (<u>5</u>) em mais uma ou duas etapas, conforme proposto. Entretanto, devido a estes problemas enfrentados, aliado ao pouco tempo disponível para dar prosseguimento ao trabalho, observamos a inviabilidade em dar continuidade às reações dessa seqüência.

Além do intermediário-chave (<u>32b</u>) e do produto de acoplamento (<u>77a/77b</u>) obtido neste trabalho, tentou-se preparar paralelamente a partir do (+)-
esclareolídeo ($\underline{8}$), o produto natural 13,14,15,16-tetranor-7-labden-17,12-olida lactona ($\underline{80}$), um diterpeno tricíclico com esqueleto valparano (ou valparolano), isolado a partir de *Halimium viscosum*,⁸⁵ conforme mostrado no próximo ítem:

4.1.7: SÍNTESE DA LACTONA 13,14,15,16-TETRANOR-7-LABDEN-17,12-OLIDA (<u>80</u>):

1^a. PROPOSTA DE RETROSSÍNTESE DA LACTONA 13, 14, 15,16-TETRANOR-7-LABDEN-17,12-OLIDA (<u>80</u>):

Paralelamente à síntese de <u>77a</u>/<u>77b</u>, observou-se que a lactona <u>80</u> poderia ser obtida a partir dos compostos <u>74a</u>/<u>74b</u> em poucas etapas. Após análise da seqüência retrossintética como mostrado abaixo, partiu-se para a sua obtenção.



4.1.8: 12-ACETÓXI-13,14,15,16–TETRANORLABD-8(17)-EN- 7α-OL (<u>81</u>)

⁸⁵ URONES, J. G.; MARCOS, I. S.; BASABE, P.; DIEZ, D.; GARRIDO, N. M.; ALONSO, C.; OLIVA, I. M.; LITHGOW, A. M.; MORO, R. F.; SEXMERO, J.; LOPEZ, C. Compounds with the labdane skeleton from *Halimium viscosum. Phytochemistry*, v.35, n.3, pp.713-719, **1994**.



A mistura dos compostos <u>74a/74b</u>, obtida conforme mostrado no item 4.1.3, foi submetida à oxidação alílica em C-7 utilizando dióxido de selênio em quantidade catalítica e na presença de peróxido de *terc*-butila como co-oxidante à temperatura ambiente, em diclorometano⁷⁴ obtendo-se o composto desejado em rendimento de 71%.

A partir da análise de dados espectroscópicos observou-se, no infravermelho (Figura 239, pág. 327), a presença de uma banda de absorção em 3431 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação O–H de álcool e uma banda em 1740 cm⁻¹ atribuída ao estiramento da ligação C=O de éster do grupo acetila. No espectro de RMN de ¹H (Figura 240, pág. 328), observou-se a presença de dois singletos em δ 5,08 e δ 4,70 referentes aos sinais dos hidrogênios geminais H-17 α e H-17 β e a presença de um tripleto em δ 4,39 (*J*_{H-7eq/H-6ax e H-6eq} = 2,7 Hz) referente ao sinal de H-7eq. Este valor da constante de acoplamento (*J* = 3,0 Hz) indica que o grupo O-H foi introduzido em C-7 na posição axial, devido ao menor impedimento estérico nessa posição. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 241, pág. 328) observa-se a presença do sinal de carbono carbinólico C-7 em δ 73,9.

Comparando com o composto de partida (**<u>74b</u>**), que contém oito carbonos secundários, o composto <u>**81**</u> apresentou apenas sete carbonos do tipo $-CH_{2^-}$. A análise do espectro de massas (Figura 243, pág. 329), confirmou a obtenção do composto devido a presença do pico m/z = 276, característico de perda de uma molécula de água, logo M⁺ = 294 que é a massa molecular do produto esperado.

4.1.9: 12-ACETÓXI-13,14,15,16-TETRANORLABD-7-EN-17-OL (82)

Dando continuidade a seqüência de reações, conforme mostrada na $1^{\underline{a}}$ proposta de retrossíntese da lactona 13, 14, 15,16-tetranor-7-labden-17,12-olida (**80**), a próxima etapa consistiu na isomerização do álcool alílico em C-7 seguida de oxidação para aldeído e posteriormente à ácido carboxílico. Entretanto, uma primeira tentativa de obtenção deste composto por reação de **81** com piridinaclorocromato (PCC), conforme OH, et al. (2003),⁸⁰ não houve formação do produto esperado mesmo após algumas tentativas realizadas.



Uma vez que não foi alcançado sucesso com a reação acima, partiu-se então para a síntese da lactona <u>80</u> final por meio de uma reação de isomerização seguida de oxidação alílica, por reação de <u>81</u> com ácido sulfúrico em dioxano.⁸⁶ Observou-se, entretanto, que não houve reação, mas somente a decomposição do material de partida. Tentativa de oxidação do álcool alílico <u>81</u> também não levou a

⁸⁶ MIRANDA, D. S.; BRENDOLAN, G.; IMAMURA, P. M.; SIERRA, M. G.; MARSAIOLI, A. J.; RÚVEDA, E. A. Stereoselective síntesis of the enantiomer of the novel marine diterpene isoagatholactone, *ent*-13,(16),16-spongiadien-12 α -ol, and the parent hydrocarbon isocopalane from methyl isocopalate. *J. Org. Chem.*, v.46, n.24, pp.4851-4858, **1981**.

formação do produto desejado, mas apenas a decomposição do material de partida.



A partir dos resultados negativos acima, foi estudada uma nova rota para obtenção da lactona 13,14,15,16-tetranor-7-labden-17,12-olida (<u>80</u>). A seqüência envolveria epoxidação da dupla em C-8(17) do composto <u>74b</u> para formação de <u>84</u>, seguida da desproteção do grupo hidroxila em C-12 (<u>85</u>) e posterior oxidação e lactonização para formação de <u>80</u>, conforme mostrado a seguir:

2^ª. PROPOSTA DE RETROSSÍNTESE DA LACTONA 13, 14, 15,16-TETRANOR-7-LABDEN-17,12-OLIDA:



4.1.10:, ACETATO DE (5S, 8R, 9S, 10S)-7,8-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84a), ACETATO DE (5S, 8R, 9S, 10S)-8,17-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84b) e ACETATO DE (5S, 8R, 9S, 10S)-8,9-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84c)



Assim, submeteu-se inicialmente os compostos <u>74a/74b</u> à reação com ácido *m*-cloroperbenzóico 0 °C conforme procedimento descrito por CAMBIE, et al. $(1990^{\circ})^{77}$ por 40 minutos. Após manipulação e purificação do bruto de reação, foram obtidos três compostos que foram caracterizados como sendo os epóxidos, <u>84a</u>, <u>84b</u> e <u>84c</u>, com rendimentos de 10%, 73% e 15%, respectivamente.



(5S,8R,9S,10S)-7,8-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84a)

O composto <u>84a</u> mostrou, no espectro na região do infravermelho (Figura 244, pág. 330), uma banda de absorção em 1740 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C=O do grupo éster e uma banda de absorção de alta intensidade em 1244 cm⁻¹ referente ao estiramento C–O de éster e epóxido. No espectro de RMN de ¹H (Figura 245, pág. 330) observaram-se os singletos em δ 0,76; δ 0,86; δ 0,88 e δ 1,34 referentes ao sinais dos hidrogênios dos grupos metilas H-13, H-14, H-15 e H-17, respectivamente. Um singleto em δ 2,07 que foi atribuído ao sinal de H-18 do grupo acetato, um multipleto entre δ 4,22-4,31 que é atribuído ao hidrogênio equatorial H-7. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 246, pág. 331), observou-se o sinal de carbonila C=O (C-16) de éster em δ 170,9; os sinais de C-7 em δ 61,0; C-8 em δ 59,0; o carbono terciário C-9 em δ 45,7 e C-17 em δ 23,0. Estes resultados foram confirmados após análise por espectrometria de massas (Figura 248, pág. 332), na qual se observa a presença dos íons M⁺ em m/z 294 e M⁺ - 18 em m/z 276, proveniente da fragmentação e perda de uma molécula de H₂O e comparados àqueles obtidos por ESCHER, et al.(1990).⁸⁸

⁸⁸ ESCHER, S.; GIERSCH, W.; NICLASS, Y.; BERNARDINELLI, G.; OHLOFF, G. Configurationodor relationships in 5β-Ambrox. *Helv. Chim. Acta*, v.73, pp.1935-1947, **1990**.

ACETATO DE (5*S*,8*R*,9*S*,10*S*)-8,17-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84b)



No espectro no infravermelho de <u>84b</u> (Figura 249, pág. 332) observou-se a presença de uma banda de absorção em 1740 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C=O do grupo éster e uma banda de absorção de alta intensidade em 1244 cm⁻¹ referente ao estiramento C–O de éster e epóxido.

No espectro de RMN de ¹H (Figura 250, pág. 333) observou-se os singletos em δ 0,80; δ 0,83 e δ 0,90 referentes ao sinais dos hidrogênios dos grupos metilas H-13, H-14 e H-15, respectivamente. Um singleto em δ 2,02 que pode ser atribuído ao sinal dos hidrogênios H-18 do grupo metoxila, dois dubletos 2,51 (d, 1H, *J*_{H-17a/H-17b} = 4,40 Hz, H-17a) e 2,74 (d, 1H, *J*_{H17b/H-17a} = 4,03 Hz, H-17b); um multipleto em δ 3,95 – 4,08 que refere-se aos hidrogênios H-12 α e H-12 β . No espectro de RMN de ¹³C (Figura 251, pág. 333), observou-se o sinal de carbonila C=O (C-16) de éster em δ 170,8. Observaram-se ainda os sinais de C-8 em δ 58,7; C-9 em δ 50,5; C-10 em δ 33,5; C-11 em δ 21,9 e C-17 em δ 50,6. Estes resultados foram confirmados após análise por espectrometria de massas (Figura 253, pág. 334), na qual se observa a presença do mesmo padrão de fragmentação daquele observado para o isômero **84a**, apesar de aqui não se ter verificado os íons M⁺ em m/z 294 e M⁺ – 18 em m/z 276, este último proveniente da fragmentação e perda de uma molécula de H₂O.

ACETATO DE (5S,8R,9S,10S)-8,9-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA



Os dados analisados para o composto <u>84c</u> estão em acordo com aqueles atribuídos por KULCITKI, et al. (2004).⁸⁷ No espectro no infravermelho (Figura 254, pág. 335) observou-se a presença de uma absorção em 1742 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C=O do grupo éster e uma absorção de alta intensidade em 1238 cm⁻¹ referente ao estiramento C–O que pode ser de éster e epóxido.⁷⁵

No espectro de RMN de ¹H (Figura 255, pág. 335) observaram-se os singletos em δ 0,81; δ 0,84; δ 1,00 e δ 1,24 referentes ao sinais dos hidrogênios dos grupos metilas H-13, H-14, H-15 e H-17, respectivamente. Um singleto em δ 2,03 atribuído ao sinal dos hidrogênios H-18 do grupo metoxila, um tripleto em δ 4,07 que se refere aos hidrogênios H-12 e H-12' ($J_{H-12/H-12'}$ - H-11/H-11' = 8,42 Hz). No espectro de RMN de ¹³C (Figura 256, pág. 336), observou-se os sinais de carbonila C=O (C-16) de éster em δ 171,0. Observou-se ainda os sinais de C-8 em δ 58,7; C-9 em δ 50,5; C-10 em δ 33,5; C-11 em δ 21,9 e C-17 em δ 21,7. Estes resultados foram confirmados após análise por espectrometria de massas (Figura 258, pág. 337), no qual se observou a presença do íon M⁺ em m/z 294 e M⁺ – 18 em m/z 276, este último proveniente da fragmentação e perda de uma molécula de H₂O, característico desta classe de moléculas.

⁸⁷ KULCITKI, V.; UNGUR, N.; GAVAGNIN, M.; CARBONE, M.; CIMINO, G. Synthesis and absolute stereochemistry of marine *nor*-sesquiterpene austrodoric acid. *Tetrahedron Asym.*, v.15, n.3, pp. 423-428, **2004**.

4.1.11: (5*S*,8*R*,9*S*,10*S*)-7,8-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-OL (85a), (5*S*,8*R*,9*S*,10*S*)-8,9-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-OL (85b) E (5*S*,8*R*,9*S*,10*S*)-8,17-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-OL (85c)



Uma vez obtidos os compostos <u>84a</u>, <u>84b</u> e <u>84c</u> observou-se que a presença nestes compostos, de um grupo *O*-acetil em C-12 de <u>84b</u> (este é o composto que será utilizado na etapa seguinte) impede a reação de lactonização, sendo necessário a presença do grupo O-H desprotegido em C-12. Entretanto, verificou-se que, quando foi feita a desacetilação nesta posição (*O*-C-12), ocorreu paralelamente, a ruptura do anel epóxido em C-8/17. Assim sendo, resolveu-se trabalhar com o composto desacetilado <u>75a/75b</u> (produto da desacetilação de <u>74</u>, conforme ítem 4.1.4). Submeteu-se o composto <u>75a/75b</u> à reação de epoxidação com ácido *m*-cloroperbenzóico, seguindo o mesmo procedimento descrito por CAMBIE, et al. (1990^c).⁷⁷ Após o término e tratamento da reação e análise dos produtos, observou-se que não foram obtidos os epóxidos desejados <u>85a</u>, <u>85b</u> e <u>85c</u>, sendo obtidos apenas outros dois compostos (ver esquema a seguir),

provenientes da ciclização do epóxido <u>85c</u>. Os compostos foram aqui obtidos com rendimentos de 15% (<u>86</u>) e 18% (<u>87</u>), respectivamente e com rendimento total de 33%. As suas estruturas foram comparadas aos análogos obtidos por VLAD, & UNGUR, (1983),⁸⁹ que obtiveram estes produtos utilizando DMSO/(H₃C)₃SiCl ou DMSO/Br₂.



Observando o processo de ciclização de <u>85c</u>, verificou-se a possibilidade de formação dos compostos <u>86</u>, <u>87</u>, <u>88</u> e <u>89</u>.⁹⁰ A formação de <u>86</u> e <u>87</u> são favorecidos pelo ataque simultâneo da hidroxila em C-12 ao carbono C-8. Para a formação de <u>88</u> e <u>89</u> seria necessário a ciclização com um carbono primário (C-17), sendo neste último caso menos favorecido neste meio reagente, conforme mostrado abaixo.



A formação de <u>86</u> e <u>87</u> pode ocorrer também conforme a regra de Baldwin's, através de uma ligação do tipo *endo-tet*,⁹⁰ na qual a hidroxila em C-12 é

⁸⁹ VLAD, P. F.; UNGUR, N. D. New convenient methods for the preparation of tetrahydrofurans from 1,4-diols. *Synthesis*, v.3, pp. 216-219, **1983**.

⁹⁰ SMITH, M. B. Organic Synthesis. 1th Ed. Singapore; McGraw-Hill, **1994**, 1595p.

desprotonada e o ânion formado ataca o carbono C-8 formando um anel de cinco membros.

Regra de Baldwin:



Nafta[2,1-b]furan-3a(2H)-metanol,decaidro-6,6,9a-trimetil-[3aS-

(3aα,5aα,9aβ,9bα)] (86)



A análise de espectro do composto <u>86</u>, no infravermelho (Figura 259, pág. 337) mostrou que o seu perfil era muito semelhante ao do material de partida. No espectro de RMN de ¹H (Figura 260, pág. 338), observou-se os singletos em δ 0,77; δ 0,84; e δ 0,90 referentes aos sinais dos hidrogênios dos grupos metilas H-13, H-14, e H-15, respectivamente. Um multipleto em δ 0,98-1,85 foi atribuído ao sinal dos hidrogênios H-11 e H-9, um multipleto em δ 3,37-3,50 aos hidrogênios H-12 e um multipleto em δ 3,87-3,99 atribuído aos hidrogênios H-16. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 261, pág. 338) e auxiliado pelos subespectros de DEPT 135° e 90° (Figura 262, pág. 339), observou-se os sinais de C-12 em δ 65,7 e de álcool primário em C-16 em δ 60,7. A sua obtenção foi confirmada pelo espectro de massas de alta resolução (Figura 263, pág. 339), na qual se observa a presença do íon M⁺ em 252,20594 (calculado = 252,20893). A análise da Figura 9 mostra o espectro de *NOE* para o composto <u>86</u>, nele observou-se que quando a metila H-15 foi irradiada, não se observou incremento nos hidrogênios carbinólicos H-16.

RESULTADOS E DISCUSSÃO 91

Entretanto, quando a irradiação foi oposta, ou seja, irradiando-se H-15 houve incremento de *NOE* nos hidrogênios H-16, conforme pode ser observado na Figura 10. Isto pode ocorrer devido à maior liberdade de rotação espacial que pode ocorrer nos hidrogênios H-16 e não estarem presentes de forma muito efetiva na metila H-15. Com isso, pode-se deduzir que a estrutura correta seja aquela proposta para <u>86</u>, cuja estereoquímica apresenta-se *cis* com relação à estes dois grupos.



Figura 9: Espectro de *NOE* com irradiação do sinal de hidrogênios metilas H-15 para o composto <u>86</u>.



Figura 10: Espectro de *NOE* com irradiação do sinal de hidrogênios carbinólicos H-16 para o composto <u>86</u>.

Nafta[2,1-b]furan-3a(2H)-metanol,decaidro-6,6,9a-trimetil-[3aS-

(3aα,5aα,9aβ,9bα)] (87)



A outra fração mais polar apresentou no espectro no infravermelho, uma banda de absorção larga de média intensidade em 3437 cm⁻¹, característica de estiramento de O-H de álcool (Figura 264, pág. 340). No espectro de RMN de ¹H (Figura 265, pág. 340), observou-se a presença de singletos em δ 0,89; δ 0,90; e δ 0,94 referentes aos sinais dos hidrogênios dos grupos metila H-14, H-13, e H-15, respectivamente e um multipleto em δ 0,82-2,06 referente aos hidrogênios dos anéis A e B, H-11 e O-H. Dois dubletos em δ 3,21 e δ 3,40 referentes aos hidrogênios geminais H-16 ($J_{H-16\alpha/H-16\beta} = J_{H-16\beta/H-16\alpha} = 11,0$ Hz, 2H) e um tripleto deformado em δ 3,77 atribuído aos hidrogênios H-12 que estão acoplando com os hidrogênios H-11 ($J_{H-12\alpha/H-12\beta} - H-11\alpha/H-11\beta = J_{H-12\beta/H-12\alpha} - H-11\beta/H-11\alpha = 6,2$ Hz, 2H). No espectro de RMN de ¹³C (Figura 266, pág. 341), auxiliado pelos subespectros de DEPT 135° e 90° (Figura 267, pág. 341), observaram-se os sinais de C-16 carbinólico em δ 68,2 e C-12 de éter em δ 65,6. Também foi confirmada a obtenção de **87** após análise do espectro de massas de alta resolução (Figura 268, pág. 342), na qual se observa a presença do íon M⁺ também em 252,20547 (Calculado = 252,19960). No caso da análise por *NOE* (Figura 11), foi realizada a irradiação dos hidrogênios carbinólicos H-16, como não foi observado nenhum incremento de *NOE* nos hidrogênios da metila H-15, ou seja, estes não sofreram efeito da irradiação em H-16, logo é possível deduzir que a estereoquímica correta para este composto seja **87**, com os grupos metila e carbinólico em lados opostos (*trans*), conforme sugerido.



Figura 11: Espectro de *NOE* com irradiação do sinal de hidrogênios carbinólicos H-16 para o composto <u>87</u>.

Até aqui foram feitas várias tentativas de obtenção de alguns dos compostos mencionados na introdução da tese. Várias alternativas foram sugeridas; no entanto, mesmo tendo-se obtido o intermediário-chave <u>32b</u> e o produto de acoplamento <u>77a/77b</u>, não foi possível dar prosseguimento às seqüências de reações propostas. Por último, devido à obtenção indesejada dos compostos (<u>86</u> e <u>87</u>) e por estes não fazerem parte das rotas sintéticas propostas para a síntese do produto natural 13,14,15,16-tetranor-7-labden-17,12-olida lactona (<u>80</u>) sugerido na última proposta ou mesmo nas tentativas de obtenção das coronarinas, conforme sugerido no item 4.1.6 e 4.1.7 e, ainda como conseqüência do pouco tempo disponível para dar continuidade a este trabalho, resolveu-se interromper esta seqüência apresentando, como trabalho final, todos os resultados até aqui obtidos.

5 - PARTE EXPERIMENTAL

5.1 – MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.a: <u>Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de</u> Carbono: RMN de ¹H e ¹³C

Os espectros de RMN de ¹H foram obtidos num espectrômetro Gemini 300P-Varian Instruments (300 MHz), Brucker AC (300 MHz) ou INOVA 500 (500 MHz). Os deslocamentos químicos foram registrados em δ , tomando-se como padrão de referência interna o tetrametilsilano (TMS; δ 0,00) ou CDCl₃ (δ 7,27). Os sinais obtidos foram caracterizados como: s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, dl = dubleto largo, t = tripleto, tl = tripleto largo, q = quarteto, quin = quinteto, sext = sexteto, hept = hepteto, m = multipleto, dd = duplo dubleto, ddd = duplo duplo dubleto, dt = duplo tripleto. As constantes de acoplamento foram citadas em Hz.

Os espectros de RMN de ¹³C foram obtidos em espectrômetros Gemini 300P-Varian Instruments (75 MHz), Brucker AC (75 MHz) ou INOVA 500 (125 MHz). Os deslocamentos químicos foram registrados em δ , tomando-se como padrão de referência interna o tetrametilsilano (TMS; δ 0,00) ou CDCl₃ (δ 77,00). O número de hidrogênios ligados aos átomos de carbono foi determinado através dos espectros de RMN de ¹³C, com o auxílio das técnicas de RMN de ¹³C-DEPT (90 e 135, onde CH₃/CH = sinal positivo, CH₂ = sinal negativo e C_{quaternário} = ausente).

A interpretação dos espectros de RMN para a maioria dos compostos foi realizada com o auxílio das técnicas bidimensionais de correlações homonucleares 1H,1H (COSY e gCOSY) e heteronucleares 1H,13C a uma ligação (HETCOR e HSQC) e 1H,13C a duas ou mais ligações (HMBC e gHMBC).

5.1.b: Espectroscopia no Infravermelho - IV

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em cela de KBr para líquidos (filme) ou em pastilhas de KBr para sólidos, empregando-se os espectrômetros Perkin-Elmer 1660 FTIR e BOMEM MB series MB-100. Como padrão de referência, utilizou-se a absorção em 1600 cm⁻¹ de um filme de poliestireno fornecido pelo fabricante.

5.1.c: Rotação Óptica

Os valores de rotação óptica foram determinados em um polarímetro Polamat A – Polarímetro Automático Carl Zeiss – com lâmpada de mercúrio e precisão de 0,005°, empregando-se CH₂Cl₂, CHCl₃ e etanol como solventes. A rotação óptica (específica), em função do comprimento de onda da raia D de sódio, foi obtida segundo as relações abaixo:

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

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

* $[\alpha]_D^{20} = \alpha_{Na} (c \cdot 1)^{-1}$, rotação óptica (específica).

T = rotação óptica lida no aparelho à temperatura T.

c = concentração da amostra em g/100 mL.

1 (dm) = comprimento da cela.

5.1.d: Métodos cromatográficos

As cromatografias em coluna (CC) foram realizadas utilizando-se sílica-gel 60 da Merck, com granulometria 70-230 mesh. O diâmetro interno das colunas cromatográficas variaram de acordo com a quantidade de material a ser separado. As placas cromatográficas em camada preparativa (CCP) foram preparadas com sílica-gel GF₂₅₄ sobre placas de vidro 20x20 cm e com 1,0 mm de espessura.

As cromatografias em camada delgada (CCD), para monitoramento das reações e acompanhamento da purificação dos produtos por cromatografia em coluna, foram realizadas empregando-se cromatofolhas de alumínio (4x1 cm),

recobertas com sílica-gel com indicador de fluorescência em UV₂₅₄ da marca Merck (Darmstadt) (folha padrão 20x20 cm), recortadas no tamanho necessário A revelação dos compostos em CCD foi feita por irradiação com lâmpada de UV nos comprimentos de onda de 254 nm e por pulverização com uma solução de anisaldeído: H_2SO_4 , AcOH e MeOH, na proporção de 1:2:1:100 em volume, respectivamente e subseqüente aquecimento em uma chapa elétrica até a temperatura de 150 0 C.

5.1.e: <u>Pontos de fusão, análise elementar e Espectrometria de</u> <u>Massas</u>

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento Mettler FP-52, instalada em um microscópio modelo Olympus CBA-K.

As análises CHN foram realizadas com o Analisador Elementar CHN Perkin Elmer modelo PE-2400.

As análises por espectrometria de massas de baixa e alta resolução foram realizadas em um aparelho VG Autoespec. Sendo que todas as análises feitas por espectrometria de massas de alta resolução estão dentro da faixa de erro aceitável (50 ppm), conforme abaixo:

Erro_{aceitável} = Massa_{calculada} = Massa_{obtida}

Erro_(ppm) = (Erro_{aceitável}/Massa_{calculada}) x 1.000.000

Os reagentes foram, em geral, padrão P.A. e empregados como adquiridos. Os solventes anidros preparados conforme as metodologias descritas por Perrin & Armarego (1988).⁹¹

5.1.f: Medidor de pH, mantas e chapas de aquecimento e agitação

O pH das amostras foi medido em papel indicador universal (Chemco). As mantas de aquecimento utilizadas foram da marca "Fisatom" (0 a 300⁰C). As chapas de aquecimento e agitação são da marca "Corning" (stirrer/hot plate).

⁹¹ PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. Purification of laboratory chemicals. 3. ed., New York: Pergamon; **1988**. 529p.

5.1.g: Purificação dos solventes⁹¹

Os solventes utilizados neste trabalho foram da melhor procedência escolhidos com controle de análise e em alguns casos, foram destilados, conforme descrito na literatura.

Os solventes *n*-Hexano (99,9%), acetato de etila (Synth 99,5%), éter etílico (Synth 99,9%), tetraidrofurano (Synth 99,5%), acetona (Synth 99,5%), dimetilformamida (Merck 99,5%) e diclorometano (Merck 99,5%) foram refluxados com CaO [ativado (Forno 400 $^{\circ}$ C, 3 h)], por mais de 6 h, em seguida foram destilados, antes do uso.

5.1.h: Fornecimento da resina

A resina de *Pinus elliottii* foi adquirida na forma de um sólido de coloração amarela, fornecida pela indústria química Carbomafra Ltda (Curitiba/PR-Brasil).



5.2 - SÍNTESE DO DEIDROABIETATO DE METILA (33)

Seguindo o procedimento descrito por HALBROOK et. al. (1966)⁷ e IKAN, (1969)⁶ colocou-se em um balão de 2 bocas de 100 mL a resina de *Pinus elliottiis* (10,0 g), adquirida comercialmente, Pd/C 10% (20,0 mg). A mistura foi rapidamente aquecida em banho de areia utilizando uma placa de aquecimento e agitação, até o refluxo (280 °C) sendo mantida sob agitação magnética e

atmosfera inerte (N₂) durante 1 hora. Após este tempo, desligou-se o aquecimento e agitação, deixou-se o sistema atingir temperatura ambiente, sendo obtida uma mistura de cor marrom. A esta mistura foi adicionada *n*-hexano, para retirar possíveis hidrocarbonetos presentes, filtrada em funil de Büchner e lavada com acetona (20 mL). Após evaporação da acetona em rotavapor, a fração bruta obtida foi transferida para um balão de 100 mL, com quantidade mínima de éter etílico e aquecida até a ebulição e sob agitação vigorosa adicionou-se diisopropilamina (5,18 g; 7,16 mL; d=0,722). Imediatamente observou-se a formação de um sólido branco. Interrompeu-se o aquecimento e agitação, após a formação do sólido. Após resfriar o sistema, mergulhou-se este em banho de gelo. Filtrou-se o sólido em funil de Büchner e colocou-se 2,276 g (5,69 mmol) do precipitado em um balão de fundo redondo monotubulado, 110 mL de ácido clorídrico 1 mol·L⁻¹ e 110 mL de água destilada, observando-se a acidez do meio com um medidor de pH apropriado. Agitou-se a mistura manualmente e com o auxílio de um funil de separação, extraiu-se a fase aquosa com 4 volumes de 50 mL de acetato de etila. O excesso de ácido da fase orgânica foi retirado lavando-se com 2 volumes de 200 mL de água destilada, em seguida secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e após concentrada em evaporador rotatório obteve-se um óleo amarelo, que foi dissolvido em 5 mL de éter etílico e sob agitação magnética a 0 °C em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se lentamente diazometano em excesso, sendo a reação acopanhada por CCD [hexano/acetato de etila 9:1 (v/v)]. O término da reação foi observado após 3 horas. Neste tempo, deixou-se a mistura em repouso à temperatura ambiente para evaporar o excesso de diazometano. Concentrou-se em seguida em evaporador rotatório, obteve-se um sólido amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (eluentes: hexano/acetato de etila 1% e 5%, v/v). Para retirar impurezas no meio de reação, o sólido foi recristalizado com metanol à quente, obtendo-se 1,470 g (4,68 mmol) do éster com 82% de rendimento (ponto de fusão: 62,4-62,8 °C) e descartou-se a águamãe da mistura.

DEIDROABIETATO DE METILA (33)



Aspecto Físico: Sólido branco

FM: $C_{21}H_{30}O_2$ (MM = 314 g·mol⁻¹)

PF: 62,4-62,8 °C; literatura:⁹² 62,5-63,0 °C

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +54,2° (*c*= 4,7; CHCl₃);

EM [m/z (%)]: $M^+ = 314 (39)$; $M^+ - 15 = 299 (38)$; $M^+ - 47 = 267 (2)$; $M^+ - 59 = 255 (11)$; $M^+ - 75 = 239 (100)$; $M^+ - 129 = 185 (10)$; $M^+ - 141 = 173 (15)$

IV ($\overline{\nu}_{máx.}$, cm⁻¹, KBr): 2928 (υ C–H de alifático); 1720 (υ C=O de éster); 1250 (υ C–O de éster)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

1,21 (s, 6H, H-16 e H-17); 1,23 (s, 3H, H-20); 1,27 (s, 3H, H-19); 1,38-1,90 (m, 6H, H-2_{ax.}/H-2_{eq.}, H-3_{ax.}/H-3_{eq.} e H-6_{ax.}/H-6_{eq.}); 1,40-1,60 (m, 1H, H-1_{ax.}); 2,24 (dd, 1H, $J_{H5ax^{-}H6ax} = 12,5$ Hz e $J_{H5ax^{-}H6eq} = 2,2$ Hz, H-5); 2,31 (dl, 1H, $J_{H1ax^{-}H1eq} = 14,0$ Hz, H-1_{eq.}); 2,76-2,92 (m, 3H, H-7_{ax.}/H-7_{eq.} e H-15); 3,65 (s,3H, OC<u>H</u>₃); 6,88 (sl, 1H, H-14); 7,01 (dd, 1H, $J_{H12^{-}H11} = 8,0$ Hz e $J_{H12^{-}H14} = 1,8$ Hz, H-12); 7,16 (d, 1H, $J_{H11^{-}H12} = 8,0$ Hz, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

179,3 (C-18); 147,4 (C-9); 146,2 (C-13); 135,0 (C-8); 127,2 (C-14); 124,4 (C-11); 124,2 (C-12); 52,0 (-O<u>C</u>H₃); 48,1 (C-4); 45,4 (C-5); 38,5 (C-1); 37,4 (C-10); 37,2 (C-3); 33,8 (C-15); 30,3 (C-7); 25,3 (C-20); 24,2 (C-16 e C-17); 22,1 (C-6); 18,9 (C-2); 16,9 (C-19)

⁹² RITCHIE, P. F.; SANDERSON, T. F.; McBURNEY, L. F. The oxidation of methyl dehydroabietate by molecular oxygen. *J. Am. Chem. Soc.*, v.75, n.11, p.2610-2612, **1953**.





Em um balão de fundo redondo monotubulado, foram adicionados 12,560 g (40 mmol) do éster deidroabietato de metila (33) e 120 mL de anidrido acético destilado. Adicionou-se lentamente, à temperatura ambiente e sob agitação magnética, 3,6 mL (85,7 mmol) de ácido nítrico fumegante (90%) dissolvido em 7,2 mL de anidrido acético destilado. A reação foi acompanhada por CCD [eluente: hexano/acetato de etila 9:1 (v/v)] e o término da reação foi observado após 4 horas. Neste tempo, interrompeu-se a agitação, mergulhou-se o balão contendo a mistura em um banho de gelo e observou-se a formação de um precipitado amarelo que foi em seguida separado por filtração em funil de Büchner, secado à vácuo em dessecador, e recristalizado com metanol à quente obtendo-se 3,009 g (8,38 mmol) do composto nitrado na posição 14. A fase líquida, de coloração amarela, foi vertida em gelo pilado e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3x50 mL). O excesso de ácido da fase orgânica obtida após a extração foi neutralizado com 100 mL de uma solução aguosa saturada de bicarbonato de sódio e lavado com 100 mL de água destilada. Separaram-se as fases com o auxílio de um funil de separação, em seguida secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e após concentrada em evaporador rotatório obteve-se um óleo bruto amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9,5:0,5, v/v). O sólido purificado foi recristalizado com etanol à quente, para retirada do isômero 43, uma vez que em etanol o isômero <u>34</u> é melhor separado do que por cromatografia em coluna. Após secado

em bomba de vácuo obteve-se 10,191 g dos ésteres nitrados nas posições C-12 (56%) e C-14 (31%) de rendimento, confirmado *via* CG-EM.

12-NITRO-DEIDROABIETATO DE METILA (34)



Aspecto Físico: Sólido branco

FM: $C_{21}H_{29}NO_4$ (MM = 359 g·mol⁻¹)

PF: 128,9-131,9 °C; literatura:³⁷123,0-134,0 °C.

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +82,0° (*c*= 2,5; CHCl₃);

EM [m/z (%)]: $(M^+ + 1) = 360 (12); M^+ - 17 = 343 (46); M^+ - 59 = 301 (5); M^+ - 75 = 285 (50); M^+ - 129 = 230 (6); M^+ - 141 = 218 (40); M^+ - 200 = 160 (100)$

IV ($\overline{\nu}_{máx.}, cm^{-1}, KBr$): 2937 (υ C–H de alifático); 1715 (υ C=O de éster); 1525 (υ N=O de nitro); 1249 (υ C–O de éster)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

1,23 (s, 3H, H-20); 1,26 (d, 3H, $J_{H17^-H15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,27 (d, 3H, $J_{H16^-H15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,29 (s, 3H, H-19); 1,42-1,58 (m, 2H, H-6_{ax.} e H-1_{ax.}); 1,64-1,90 (m, 5H, H-2_{ax.} /H-2_{eq.}, H-3_{ax.} /H-3_{eq.} e H-6_{eq.}); 2,19 (dd, 1H, $J_{H5ax^-H6ax} = 12,5$ Hz e $J_{H5ax^-H6eq} = 2,2$ Hz, H-5); 2,30 (dl, 1H, $J_{H1eq^-H1ax} = 12,8$ Hz, H-1_{eq.}); 2,93-2,97 (m, 2H, H-7_{ax.} /H-7_{eq.}); 3,43 (sept., 1H, $J_{H15^-H17} = J_{H15^-H16} = 7,0$ Hz, H-15); 3,69 (s, 3H, OC<u>H</u>₃); 7,09 (s, 1H, H-14); 7,64 (s, 1H, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

179,0 (C-18); 148,6 (C-9); 148,0 (C-12); 141,2 (C-8); 140,0 (C-13); 128,3 (C-14); 120,8 (C-11); 52,6 (-O<u>C</u>H₃); 48,0 (C-4); 45,0 (C-5); 38,1 (C-1); 37,7 (C-10); 37,1 (C-3); 30,4 (C-7); 28,6 (C-15); 25,5 (C-20); 24,3 (C-16); 24,1(C-17); 21,8 (C-6); 18,9 (C-2); 17,1 (C-19)

14-NITRO-DEIDROABIETATO DE METILA (43)



Aspecto Físico: Sólido branco

FM: $C_{21}H_{29}NO_4$ (MM = 359 g·mol⁻¹)

PF: 192,9-193,3 °C; literatura:³⁷ 193,0-194,5 °C.

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +96,0° (*c*= 2,5; CHCl₃);

EM [m/z (%)]: $M^+=359$ (13); $M^+-17=342$ (100); $M^+-33=326$ (5); $M^+-42=317$ (35); $M^+-59=300$ (5); $M^+-75=284$ (96); $M^+-93=266$ (9); $M^+-102=257$ (43)

IV ($\overline{v}_{máx.}$, cm⁻¹, KBr): 2928 (v C–H de alifático); 1717 (v C=O de éster); 1244 (v C–O de éster)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

1,21 (d, 3H, $J_{H17^{-}H15} = 6,7$ Hz, H-17); 1,22 (s, 3H, H-20); 1,24 (d, 3H, $J_{H16^{-}H15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,27 (s, 3H, H-19); 1,42-1,52 (m, 2H, H-1_{ax} e H-6_{ax}); 1,58-1,70 (m, 2H, H-3_{ax.}/H-3_{eq.}) 1,70-1,84 (m, 3H, H-2_{ax.}/H-2_{eq.} e H-6_{eq.}); 2,21 (dd, 1H, $J_{H5ax^{-}H6ax} = 12,7$ Hz e $J_{H5ax^{-}H6eq} = 2,0$ Hz, H-5); 2,30 (dl, 1H, $J_{H1eq^{-}H1ax} = 11,0$ Hz, H-1_{eq.}); 2,68-2,78 (m, 2H, H-7_{ax.}/H-7_{eq.}); 2,79 (sept. 1H, $J_{H15^{-}H16} \cong J_{H15^{-}H17} = 7,0$ Hz, H-15); 3,67 (s, 3H, OC<u>H</u>₃); 7,19 (d, 1H, $J_{H12^{-}H11} = 8,5$ Hz, H-12); 7,34 (d, 1H, $J_{H11^{-}H12} = 8,5$ Hz, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

178,4 (C-18); 150,8 (C-14); 148,6 (C-9); 135,9 (C-13); 125,9 (C-11); 125,0 (C-8); 123,7 (C-12); 51,8 (-O<u>C</u>H₃); 47,2 (C-4); 43,8 (C-5); 37,7 (C-1); 37,1 (C-10); 36,2 (C-3); 28,4 (C-15); 24,7 (C-20); 24,3 (C-7); 23,5 (C-16); 23,3 (C-17); 20,3 (C-6); 18,2 (C-2); 16,2 (C-19)

5.4 – SÍNTESE DO 7-HIDROXI-12-NITRO-DEIDROABIETATO DE METILA (44) E 7,12-DINITRO-DEIDROABIETATO DE METILA (45)

MÉTODO DE LEVINSON MODIFICADO:37



Em um balão de fundo redondo monotubulado, foram adicionados 12,56 g (40 mmol) do éster deidroabietato de metila (33) e 30 mL de anidrido acético destilado. A mistura foi mantida sob agitação magnética à -35°C (banho: etanol/gelo seco). Adicionaram-se lentamente 4,0 mL (95,2 mmol) de ácido nítrico fumegante (90%) dissolvido em 8,0 mL de anidrido acético destilado, de acordo com o método proposto. A reação foi acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 9:1 (v/v); reveladores: luz ultravioleta e anisaldeído seguido de aquecimento]. Após 6 horas, interrompeu-se a agitação, mergulhou-se o balão contendo a mistura em um banho de gelo, onde observou-se a formação de um precipitado amarelo, que foi em seguida separado da fase líquida por filtração em funil de Büchner. O sólido formado foi recristalizado com metanol à guente, obtendo-se 4,496 g (12,52 mmol) do composto nitrado 43 (31%). O filtrado foi vertido em gelo pilado e extraiu-se a fase aquosa com 3 x 50 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com 100 mL de uma solução aguosa saturada de bicarbonato de sódio seguida de 100 mL de água destilada. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e em seguida concentrada em evaporador rotatório onde obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9,5:0,5, v/v). Devido à difícil separação dos compostos por cromatografia em coluna, os sólidos purificados foram recristalizados com etanol à quente e depois, de secagem sob vácuo, obteve-se 3,382 g do éster <u>33</u>, nitrado na posição 12 (24%), 1,380 g (9 %) de <u>44</u> e 0,813 g (5 %) de <u>45</u>.

7-HIDROXI-12-NITRO-DEIDROABIETATO DE METILA (44)



Aspecto Físico: Sólido amarelo

FM: $C_{21}H_{29}NO_5$ (MM = 375 g·mol⁻¹)

PF: 179,8-181,7 °C

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +36,5° (*c*= 6,57; CH₂Cl₂)

EM [m/z (%)]: $M^+ - 2 = 373 (14)$; $M^+ - 17 = 358 (65)$; $M^+ - 33 = 342 (12)$; $M^+ - 47 = 328 (13)$; $M^+ - 60 = 315 (27)$; $M^+ - 90 = 295 (100)$; $M^+ - 93 = 282 (19)$; $M^+ - 107 = 268 (10)$; $M^+ - 122 = 253 (17)$; $M^+ - 133 = 242 (15)$

IV ($\overline{v}_{máx.}$, cm⁻¹, KBr): 3423 (υ O–H de amina aromática); 1720 (υ C=O de éster); 1553 e 1524 (υ C–O de éster e N=O do grupo nitro)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

1,22 (s, 3H, H-20); 1,28 (d, 3H, $J_{H17^-H15} = 6,7$ Hz, H-17); 1,29 (d, 3H, $J_{H16^-H15} = 6,7$ Hz, H-16); 1,30 (s, 3H, H-19); 1,57-1,89 (m, 5H, H-2_{ax.} /H-2_{eq.} e H-3_{ax.} /H-3_{eq.} H-6_{ax.}); 2,28-2,41 (m, 3H, H-1_{ax.}, H-6_{eq.} e H-1_{eq.}); 2,58 (dd, 1H, $J_{H5ax^-H6ax} = 11,9$ Hz e $J_{H5ax^-H6eq} = 2,6$ Hz, H-5); 3,37 (hepteto, 1H, $J_{H15^-H16/H17} = 6,7$ Hz, H-15); 3,68 (s, 3H, OC<u>H</u>₃); 5,65 (d, 1H, J_{H7ax} -H6ax = 7,0 Hz, H-7); 7,35 (s, 1H, H-11); 7,68 (s, 1H, H-14) **RMN de** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:

177,2 (C-18); 150,5 (C-12); 149,4 (C-9); 140,0 (C-13); 130,6 (C-8); 130,2 (C-11); 120,5 (C-14); 84,3 (C-7); 52,2 (-O<u>C</u>H₃); 46,8 (C-4); 40,1 (C-5); 37,7 (C-10); 37,1

(C-1); 35,7 (C-3); 28,3 (C-15); 27,2 (C-6); 24,7 (C-20); 23,6 (C-16); 23,5 (C-17); 18,3 (C-2); 16,6 (C-19)

7,12-DINITRO-DEIDROABIETATO DE METILA (45)



Aspecto Físico: Sólido branco

FM: $C_{21}H_{28}N_2O_6$ (MM = 404 g·mol⁻¹)

PF: 165,0-167,0 °C

 $[\alpha]_{D}^{20}$: -84,0° (*c*= 6,30; CH₂Cl₂)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 404 (19)$; $M^+ - 15 = 389 (5)$; $M^+ - 19 = 385 (14)$; $M^+ - 33 = 371 (23)$; $M^+ - 37 = 367 (48)$; $M^+ - 46 = 358 (48)$; $M^+ - 51 = 353 (42)$; $M^+ - 61 = 343 (38)$; $M^+ - 79 = 325 (29)$; $M^+ - 97 = 307 (25)$; $M^+ - 106 = 298 (100)$; $M^+ - 117 = 287 (19)$; $M^+ - 125 = 279 (37)$; $M^+ - 133 = 271 (31)$.

IV ($\overline{\nu}_{máx.}$, cm⁻¹, KBr): 3437 (υ O–H de intermolecular com grupos NO₂); 2995 e 2953 (υ C–H de alifático); 1728 (υ C=O de éster); 1589, 1562 1524 (υ N=O de nitro); 1248 (υ C–O de éster)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

1,74-1,85 (m, 4H, H-2_{ax} ou H-2_{eq} e H-1_{ax}, ou H-1_{eq} H-3_{ax} /H-3_{eq}); 1,26 (d, 3H, $J_{H17^{-}H15} = 6,6$ Hz, H-17); 1,29 (d, 3H, $J_{H16^{-}H15} = 6,6$ Hz, H-16); 1,35 (s, 3H, H-20); 1,38 (s, 3H, H-20); 2,35 (dd, 2H, $J_{H1ax^{-}H2eq} = 1,47$ Hz, $J_{H1ax^{-}H2ax} = 1,83$ Hz, $J_{H6ax^{-}H5} = 13,6$ Hz, H-2_{ax} ou H-2_{eq} H-1_{ax}, ou H-1_{eq} ou H-6_{ax}); 2,92 (dd, 1H, $J_{H2eq^{-}H1ax} = 1,47$ Hz, $J_{H2ax^{-}H1ax} = 1,83$ Hz, $J_{H6ax^{-}H5} = 15,0$ Hz, H-2_{ax} ou H-2_{eq}, H-1_{ax} ou H-6_{eq}); 3,13 (dd, 1H, $J_{H6ax^{-}H5ax} = 15,0$ Hz e $J_{H5ax^{-}H6eq} = 1,47$ Hz, H-5 ou H-6_{eq} ou H-6_{ax}); 3,34 (hepteto, 1H, $J_{H15^{-}H16/H17} = 7,0$ Hz, H-15); 3,72 (s, 3H, OC<u>H</u>₃); 7,67 (s, 1H, H-14); 7,70 (s, 1H, H-11)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

176,4 (C-18); 152,0 (C-7); 151,3 (C-12); 140,4 (C-9); 130,6 (C-8); 126,4 (C-13); 120,2 (C-11); 119,5 (C-14); 52,5 (-O<u>C</u>H₃); 46,6 (C-4); 41,6 (C-5); 38,1 (C-10); 37,1 (C-1); 35,6 (C-3); 32,0 (C-6); 28,6 (C-15); 24,3 (C-20); 23,5 (C-16); 23,3 (C-17); 18,0 (C-2); 16,6 (C-19)

5.5 - SÍNTESE DO 12-AMINO-DEIDROABIETATO DE METILA (<u>35</u>) Método 1 (LEVINSON,1971):³⁷



Em um frasco de vidro apropriado para hidrogenação, foram adicionados 500 mg da mistura de 12- e 14-nitro-deidroabietatos de metila [contendo 396 mg (1,1 mmol; 79,2%) de 12-nitrodeidroabietato de metila], 20 mL de acetato de etila destilado, 2 mL de ácido acético e 90 mg de óxido de platina (II). A mistura foi tratada com hidrogênio sob agitação constante à temperatura ambiente e pressão de 20 Psi, sendo a reação acompanhada por CCD [eluente: hexano/acetato de etila 9:1 (v/v)]. Após 9 horas interrompeu-se a agitação, diminuiu-se a pressão à ambiente, em seguida filtrou-se a mistura em funil de placa porosa utilizando celite. Concentrou-se o filtrado em evaporador rotatório, obteve-se um óleo amarelo com forte odor de ácido acético. O óleo foi dissolvido em éter etílico (20 mL) e lavado com água destilada (3x20 mL) e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL), nessa ordem. A fase aquosa, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um sólido amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 9:1, v/v). Obtive-se duas

frações sólidas. A primeira, correspondendo ao 14-nitrodeidroabietato de metila (**43**) que não reagiu, e a segunda, correspondendo ao 12-amino-deidroabietato de metila (**35**) (303 mg com 84% de rendimento a partir do seu correspondente material de partida nitrado ou 66 % de rendimento a partir da mistura inicial).

Método 2 (DOXSEE, K. M. et al.1987):40



À uma mistura do éster 34 (3,16 g; 8,8 mmol e 1 eq-g), estanho em pó (6,100 g; 58 mmol e 5,8 eq-g) e etanol absoluto (280 mL) foi adicionado ácido clorídrico concentrado (71 mL) em água destilada (195 mL). A mistura foi mantida sob agitação magnética constante em banho-maria, e aquecida à temperatura de refluxo (~ 78 °C). A reação foi acompanhada por CCD e após 10 horas sob refluxo, interrompeu-se a agitação e o refluxo e adicionou-se água destilada (450 mL). A solução de cor amarela, fortemente ácida, foi neutralizada com uma solução concentrada de NaOH. Após a neutralização, observou-se a formação de um precipitado branco correspondente ao SnCl₂, obtido como subproduto de reação. Separou-se o sólido por filtração e da fase líquida obtida, extraiu-se a fase orgânica com 3 x 200 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um sólido amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 9:1, v/v). Obteve-se 2,775 g do éster 35 com 96% de rendimento. Utilizando o mesmo procedimento para o éster 43 obteve-se rendimento quantitativo da amina 46.

12-AMINO-DEIDROABIETATO DE METILA (35)



Aspecto Físico: Sólido branco

FM: $C_{21}H_{31}NO_2$ (MM = 329 g·mol⁻¹)

PF: 135,5-136,0 °C; literatura:³⁷ 135,0-137,0 °C.

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +75,96 (*c*= 2,5; CHCl₃)

EM [m/z (%)]: M⁺= 329 (100); M⁺-15 = 314 (39); M⁺- 59 = 270 (8); M⁺- 75 = 254 (53); M⁺- 129 = 200 (7); M⁺- 141 = 188 (10)

IV ($\overline{v}_{máx.}$, cm⁻¹, KBr): 3454 e 3375 (υ N–H de amina aromática); 2941 (υ C–H de alifático); 1709 (υ C=O de éster); 1254 (υ C–O de éster)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

1,21 (s, 3H, H-20); 1,24 (d, 3H, $J_{H17^-H15} = 6,2$ Hz, H-17); 1,26 (d, 3H, $J_{H16^-H15} = 6,0$ Hz, H-16); 1,28 (s, 3H, H-19); 1,34-1,42 (m, 1H, H-6_{ax.}); 1,44-1,55 (m, 1H, H-1_{ax.}); 1,60-1,88 (m, 5H, H-2_{ax.} /H-2_{eq.}, H-3_{ax.} /H-3_{eq.} e H-6_{eq.}); 2,16-2,24 (m,1H, H-1_{eq.}); 2,24 (dd, 2H, $J_{H5ax^-H6ax} = 12,5$ Hz e $J_{H5ax^-H6eq} = 1,8$ Hz, H-5); 2,77-2,92 (m, 3H, H-15 e H-7_{ax.} /H-7_{eq.}); 3,20 (sl, 1H, N-H); 3,67 (s, 3H, OC<u>H</u>₃); 6,60 (s, 1H, H-11); 6,80 (s, 1H, H-14)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

178,9 (C-18); 147,4 (C-9); 140,7 (C-12); 130,8 (C-13); 125,7 (C-14); 125,4 (C-8); 111,6 (C-11); 51,9 (-O<u>C</u>H₃); 47,7 (C-4); 44,9 (C-5); 38,0 (C-1); 36,9 (C-10); 36,6 (C-3); 29,4 (C-7); 27,5 (C-15); 25,1 (C-20); 22,6 (C-17); 22,4 (C-16); 22,0 (C-6); 18,7 (C-2); 16,6 (C-19)

14-AMINO-DEIDROABIETATO DE METILA (46)



Aspecto Físico: Sólido branco

FM: $C_{21}H_{31}NO_2$ (MM = 329 g·mol⁻¹)

PF: 135,5-136,0 °C; literatura:³⁶135,0-137,0 °C.

EM [m/z (%)]: $M^+= 329 (100)$; $M^+ - 15 = 314 (39)$; $M^+ - 59 = 270 (8)$; $M^+ - 75 = 254 (53)$; $M^+ - 129 = 200 (7)$; $M^+ - 141 = 188 (10)$

IV ($\overline{v}_{máx.}$, cm⁻¹, KBr): 3472 (υ O–H de amina aromática); 1728 (υ C=O de éster); 1616 e 1420 (υ C–O de éster e N=O do grupo nitro)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

1,21 (s, 3H, H-20); 1,24 (d, 3H, $J_{H17^-H15} = 6,2$ Hz, H-17); 1,26 (d, 3H, $J_{H16^-H15} = 6,0$ Hz, H-16); 1,28 (s, 3H, H-19); 1,34-1,42 (m, 1H, H-6_{ax.}); 1,44-1,55 (m, 1H, H-1_{ax.}); 1,60-1,88 (m, 5H, H-2_{ax.}/H-2_{eq.}, H-3_{ax.}/H-3_{eq.} e H-6_{eq.}); 2,16-2,24 (m,1H, H-1_{eq.}); 2,24 (dd, 2H, $J_{H5ax^-H6ax} = 12,5$ Hz e $J_{H5ax^-H6eq} = 1,8$ Hz, H-5); 2,77-2,92 (m, 3H, H-15 e H-7_{ax.}/H-7_{eq.}); 3,20 (sl, 1H, N-H); 3,67 (s, 3H, OC<u>H</u>₃); 5,65 (d, 1H, $J_{H7-H6} = 7,0$ Hz, H-7); 6,77 (d, 1H, $J_{H11^-H12} = 8,4$ Hz, H-11); 7,02 (d, 1H, $J_{H12^-H11} = 8,4$ Hz, H-12)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

178,9 (C-18); 147,7 (C-9); 122,5 (C-12); 128,6 (C-13); 140,1 (C-14); 119,4 (C-8); 114,1 (C-11); 51,9 (-O<u>C</u>H₃); 47,7 (C-4); 44,1 (C-5); 38,3 (C-1); 37,0 (C-10); 36,7 (C-3); 25,1 (C-7); 27,8 (C-15); 25,5 (C-20); 22,6 (C-17); 22,3 (C-16); 21,5 (C-6); 18,8 (C-2); 16,6 (C-19)





Em um balão de fundo redondo monotubulado de 250 mL, foram adicionados sob agitação magnética e à temperatura de 0 °C, 1000 mg de 12amino-deidroabietato de metila (35) (3,04 mmol) e ácido clorídrico (10% 50 mL). Em seguida, adicionaram-se lentamente 12 mL de uma solução aquosa de nitrito de sódio (0,8 mol·L⁻¹). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 0 °C por 2 horas. Em seguida, adicionaram-se lentamente, 870 mg de uréia. Após 15 minutos, a solução foi filtrada para retirada do material insolúvel. Ao filtrado foi adicionado à uma solução aquosa de ácido sulfúrico 15% (10 mL), sendo aquecida a 80 °C em banho-maria por mais 20 minutos. Após este tempo, a mistura foi deixada em repouso à temperatura ambiente por 12 horas. Extraiu-se a fase aquosa em funil de separação com 2 volumes de 50 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9,5:0,5; v/v). Obtendo-se 40 mg (0,12 mmol) de um sólido branco 12-hidroxi-deidroabietato de metila (36) com 4% de rendimento. O material sólido obtido na filtração foi tratado com 210 ml de uma solução aquosa de ácido sulfúrico 15% e sob agitação magnética foi aquecido a 80 °C, em banho-maria, durante 20 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, extraiu-se a fase aquosa com 2 volumes de 50 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo marrom que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9,5:0,5; v/v). Após tratamento e purificação,

obtiveram-se duas frações: 217 mg (0,62 mmol) de um sólido marrom, de menor polaridade, referente ao 12-clorodeidroabietato de metila ($\underline{47}$) com 21% de rendimento e 563 mg (1,50 mmol) de um sólido marron, de maior polaridade, referente ao 12-hidroxi-11-nitrodeidroabietato de metila ($\underline{48}$) com 50% de rendimento.

Método 2 (FIESER & CAMPBELL,1939)⁴²



<u>35</u>

<u>36</u>

Em um balão de fundo redondo monotubulado, foram adicionados 2,5 mL de ácido sulfúrico concentrado (98%) e 1,25 mL de água destilada sob agitação magnética e à temperatura de 0 °C. Adicionaram-se à esta mistura 250 mg (3,62 mmol) de nitrito de sódio, aqueceu-se gradativamente a 35-40 °C em banho-maria, até resultar numa solução clara. Em seguida, resfriou-se a -5 °C (banho: etanol/dióxido de carbono) e uma solução de 500 mg (1,52 mmol) de 12-aminodeidroabietato de metila (35) dissolvido em 1,5 mL de piridina tratada foi adicionada lentamente, mantendo-se a temperatura de -5 °C e sob agitação. Adicionou-se em seguida, gelo pilado em quantidade suficiente de modo a permitir uma boa agitação da mistura. Após 45 minutos, completou-se o volume até 50 mL com água destilada. Neste instante foi adicionado uréia (150 mg; 2,5 mmol) e continuada a agitação por mais 30 minutos. Após este tempo, observou-se a formação de uma suspensão, acrescentou-se 75 mL de água destilada e aqueceuse a mistura até a ebulição por mais 20 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, verificou-se a presença de um precipitado marrom. Adicionou-se quantidade mínima de acetato de etila, após o qual observou-se a dissolução do sólido, separou-se da fase aquosa em funil de separação com 3 volumes de 20

mL de acetato de etila. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo marrom que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9,5:0,5; v/v). Obtiveram-se 469 mg (1,42 mmol) de um sólido branco correspondente ao composto <u>36</u> com 93% de rendimento.



12-HIDROXI-DEIDROABIETATO DE METILA (36)

Aspecto Físico: Sólido branco

FM: $C_{21}H_{30}O_3$ (MM = 330 g·mol⁻¹)

PF: 156,9-157,8 °C; literatura:⁴² 156,0-157,0 °C.

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +71 (*c*= 2,5; CH₃CH₂OH); literatura:⁴² +71 (1,2 %; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 330 (53)$; $M^+ - 15 = 315 (10)$; $M^+ - 47 = 283 (1)$; $M^+ - 59 = 271 (3)$; $M^+ - 75 = 255 (100)$; $M^+ - 103 = 227 (3)$; $M^+ - 131 = 199 (4)$; $M^+ - 141 = 189 (6) M^+ - 155 = 175 (5)$

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, KBr): 3442 (υ O–H de fenol); 2944 (υ C–H de alifático); 1696 (υ C=O de éster); 1257 (υ C–O de éster)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

1,21 (s, 3H, H-19); 1,24 (d, 3H, $J_{H17^{-}H15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,25 (d, 3H, $J_{H16^{-}H15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,29 (s, 3H, H-20); 1,36-1,56 (m, 2H, H-1_{ax} e H-6_{ax}); 1,62-1,91 (m, 5H, H-2_{ax.} /H-2_{eq.}, H-3_{ax.} /H-3_{eq.} e H-6_{eq.}); 2,15-2,28 (m, 2H, H-5 e H-1_{eq.}); 2,79-2,87 (m, 2H, H-7_{ax.} /H-7_{eq.}); 3,14 (sept., 1H, $J_{H15^{-}H17} = J_{H15^{-}H16} = 7,0$ Hz, H-15); 3,69 (s, 3H, OC<u>H₃</u>); 4,89 (sl, 1H, O–H); 6,65 (s, 1H, H-14); 6,84 (s, 1H, H-11)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

179,1 (C-18); 150,7 (C-12); 147,7 (C-9); 131,7 (C-13); 126,8 (C-8); 126,6 (C-14); 110,7 (C-11); 52,0 (-O<u>C</u>H₃); 47,7 (C-4); 44,8 (C-5); 38,0 (C-1); 36,9 (C-10); 36,6 (C-3); 29,3 (C-7); 26,8 (C-15); 25,0 (C-20); 22,8 (C-16); 22,6 (C-17); 21,9 (C-6); 18,6 (C-2); 16,5 (C-19)

12-CLORO-DEIDROABIETATO DE METILA (47)



Aspecto Físico: Sólido marrom

FM: $C_{21}H_{29}O_2CI$ (MM = 348,5 g·mol⁻¹)

PF: 116,8-118,0 °C

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +73,2 (*c*= 2,8; CHCl₃)

EM [m/z (%)]: $M^+= 348 (41)$; $M^+ - 15 = 333 (14)$; $M^+ - 47 = 301 ()$; $M^+ - 59 = 289 (5)$; $M^+ - 75 = 273 (100)$; $M^+ - 129 = 219 (7)$; $M^+ - 141 = 207 (12) M^+ - 155 = 193 (7)$

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, KBr): 3442 (υ O–H de fenol); 2968 (υ C–H de alifático); 1712 (υ C=O de éster); 1251 (υ C–O de éster)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

1,21 (s, 3H, H-20); 1,22 (d, 3H, $J_{H16^-H15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,24 (d, 3H, $J_{H17^-H15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,29 (s, 3H, H-19); 1,38-1,56 (m, 2H, H-6_{ax} e H-1_{ax}); 1,62-1,91 (m, 5H, H-2_{ax}. /H-2_{eq}, H-3_{ax}. /H-3_{eq} e H-6_{eq}); 2,20 (dd, 1H, $J_{H5^-H6ax} = 12,5$ Hz, $J_{H5^-H6eq} = 2,2$ Hz, H-5); 2,26 (dd, 1H, $J_{H1eq^-H2ax} = 15,6$ Hz, $J_{H1eq^-H2eq} = 3,7$ Hz, H-1_{eq}); 2,86 (dd, 2H, $J_{H7ax,^-H6ax} = 9,0$ Hz, $J_{H7eq,^-H6eq} = 4,6$ Hz, H-7_{ax} /H-7_{eq}); 3,32 (sept., 1H, $J_{H15^-H17} = J_{H15^-H16} = 7,0$ Hz, H-15); 3,68 (s, 3H, OCH3); 6,93 (s, 1H, H-14); 7,19 (s, 1H, H-11)
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

178,9 (C-18); 148,4 (C-12); 142,4 (C-9); 133,7 (C-13); 130,6 (C-8); 127,0 (C-14); 125,1 (C-11); 51,9 (-O<u>C</u>H₃); 47,5 (C-4); 44,5 (C-5); 37,8 (C-1); 37,0 (C-10); 36,6 (C-3); 29,6 (C-15); 29,4 (C-7); 25,0 (C-20); 22,8 (C-16); 22,6 (C-17); 21,5 (C-6); 18,4 (C-2); 16,5 (C-19)

12-HIDROXI-11-NITRO-DEIDROABIETATO DE METILA (48)



Aspecto Físico: Sólido marrom

FM: $C_{21}H_{29}NO_5$ (MM = 375 g·mol⁻¹)

PF: 142,9-144,2 °C.

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +406,0 (*c* = 3,2; CHCl₃)

EM [m/z (%)]: $M^+= 375 (91)$; $M^+ - 17 = 358 (24)$; $M^+ - 35 = 340 (13)$; $M^+ - 45 = 330 (33)$; $M^+ - 59 = 316 (10)$; $M^+ - 75 = 300 (100)$; $M^+ - 93 = 282 (19)$; $M^+ - 105 = 270 (6)$; $M^+ - 120 = 255 (66)$; $M^+ - 155 = 220 (24)$

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, KBr): 3462 (υ O–H de fenol); 2934 (υ C–H de alifático); 1711 (υ C=O de éster); 1531 (υ N=O de nitro); 1265 (υ C–O de éster)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

1,21 (d, 3H, $J_{H16^-H15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,22 (d, 3H, $J_{H17^-H15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,28 (s, 3H, H-19); 1,31-1,54 (m, 2H, H-6_{ax.} e H-1_{ax.}); 1,47 (s, 3H, H-20); 1,56-1,80 (m, 5H, H-2_{ax.} /H-2_{eq.}, H-3_{ax.} /H-3_{eq.} e H-6_{eq.}); 2,11 (dd, 1H, $J_{H1eq.^-H2ax.} = 12,5$ Hz, $J_{H1eq.^-H2eq.} = 2,1$ Hz, H-1_{eq.}); 2,15 (dl,1H, $J_{H5^-H6ax. e H6eq.} = 12,2$ Hz, H-5); 2,85-2,91 (m, 2H, H-7_{ax.} /H-7_{eq.}); 3,19 (sept., 1H, $J_{H15^-H17} = J_{H15^-H16} = 7,0$ Hz, H-15); 3,66 (s, 3H, OC<u>H</u>₃); 6,13 (sl, 1H, O–H); 6,97 (s, 1H, H-14)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

178,8 (C-18); 143,8 (C-11); 139,9 (C-12); 138,5 (C-13); 135,0 (C-9); 129,9 (C-14); 129,3 (C-8); 52,0 (-O<u>C</u>H₃); 48,0 (C-4); 44,9 (C-5); 39,0 (C-10); 36,1 (C-1); 34,2 (C-3); 29,6 (C-7); 27,0 (C-15); 22,4 (C-17); 22,2 (C-16); 21,8 (C-20); 21,2 (C-6); 18,2 (C-2); 16,7 (C-19)

5.7 - SÍNTESE DO 14-HIDROXI-DEIDROABIETATO DE METILA (<u>49</u>)⁴²



Em um balão de fundo redondo de 500 mL monotubulado, foram adicionados 25 mL de ácido sulfúrico concentrado (98%) e 12 mL de água destilada sob agitação magnética e à temperatura de 0 °C. Adicionou-se à esta mistura 1383 mg (20,04 mmol) de nitrito de sódio, aqueceu-se gradativamente a 35-40 °C em banho-maria, até resultar numa solução clara. Em seguida, resfriou-se a -5 °C (banho: etanol/CO₂ sólido) e uma solução de 2747 mg (8,35 mmol) de 14-amino-deidroabietato de metila (<u>46</u>) dissolvido em 15 mL de piridina tratada foi adicionada lentamente, mantendo-se a temperatura de -5 °C e sob agitação. Adicionou-se em seguida, gelo pilado em quantidade suficiente de modo a permitir uma boa agitação da mistura. Após 45 minutos, completou-se o volume até 100 mL com água destilada. Neste instante, 802 mg (13,36 mmol) de uréia foram adicionados e continuada a agitação por mais 30 minutos. Após este tempo, observou-se a formação de uma suspensão, acrescentou-se 100 mL de água destilada e aqueceu-se a mistura até a ebulição por mais 30 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, verificou-se a presença de um precipitado marron que foi

extraído da fase aquosa em funil de separação com 3 x 50 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo marron que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9,5:0,5; v/v). Obtiveram-se 1591 mg (4,82 mmol) de um óleo amarelo como sendo o composto <u>49</u> em 58% de rendimento.

14-HIDROXI-DEIDROABIETATO DE METILA (49)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{21}H_{30}O_3$ (MM = 330,46 g·mol⁻¹)

[α] ²⁰: +81,5 (*c*= 6,47; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 330 (53)$; $M^+ - 15 = 315 (10)$; $M^+ - 47 = 283 (1)$; $M^+ - 59 = 271 (3)$; $M^+ - 75 = 255 (100)$; $M^+ - 103 = 227 (3)$; $M^+ - 131 = 199 (4)$; $M^+ - 141 = 189 (6) M^+ - 155 = 175 (5)$

IV ($\overline{v}_{máx.}, cm^{-1}, KBr$): 3504 (υ O–H de fenol); 2928 (υ C–H de alifático); 1726 (υ C=O de éster); 1458 (υ C–O de éster)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

1,23 (s, 3H, H-20); 1,24 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} = 6,6$ Hz, H-17); 1,25 (s, 3H, H-19); 1,26 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} = 6,2$ Hz, H-16); 0,88-1,93 (m, 7H, H-1_{eq}, H-2_{ax}/H-2_{eq}, H-3_{ax}/H-3_{eq}, H-6_{ax}/H-6_{eq}.); 2,24 (dd, 1H, $J_{H-5ax/H-6ax} = 12,6$ Hz, $J_{H-5ax/H-6eq} = 2,0$ Hz, H-5_{ax}); 2,31 (dl_{def}., 1H, $J_{H-1ax}/_{H-2ax} = 11,7$ Hz, H-1_{ax}.); 2,63-2,83 (m, 2H, H-7_{ax}/H-7_{eq}.); 3,15 (sept., 1H, $J_{H15}-_{H17} = J_{H15}-_{H16} = 7,0$ Hz, H-15); 3,68 (s, 3H, OC<u>H</u>₃); 4,69 (sl, 1H, O-H_{fenol}); 6,86 (d, 1H, $J_{H-11/H-12} = 8,1$ Hz, H-11); 7,04 (d, 1H, $J_{H-12/H-11} = 8,4$ Hz, H-12)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

178,8 (C-18); 123,2 (C-12); 148,2 (C-9); 130,1 (C-13); 120,5 (C-8); 150,1 (C-14); 116,1 (C-11); 52,0 (-O<u>C</u>H₃); 47,7 (C-4); 44,2 (C-5); 38,2 (C-1); 37,0 (C-10); 36,7 (C-3); 24,0 (C-7); 27,0 (C-15); 25,1 (C-20); 22,6 (C-16); 22,9 (C-17); 21,1 (C-6); 18,7 (C-2); 16,6 (C-19)



5.8 - SÍNTESE DO 12,18-DIHIDROXI-DEIDROABIETINOL (37)45

Em um balão de fundo redondo de 50 mL bitubulado, foram adicionados 330 mg (1 mmol) do éster 12-hidroxi-deidroabietato de metila (**36**) e 16 mL de éter etílico seco. A mistura foi mantida sob agitação magnética em atmosfera de nitrogênio à 0 °C. Em seguida, adicionaram-se 100 mg (2,6 mmol) de hidreto de alumínio e lítio, manteve-se a mistura a 0 °C e sob agitação durante 23 horas, sendo a reação acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 4:1, v/v). Após este tempo, interrompeu-se a agitação e adicionou-se lentamente ao sistema uma solução aquosa de hidróxido de sódio 15% para neutralizar o excesso de hidreto. Em seguida, filtrou-se a mistura em funil de placa porosa utilizando celite. Concentrou-se a fase orgânica em evaporador rotatório, obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 4:1, v/v). Foram obtidos 194 mg (0,64 mmol) de um sólido branco com 64% de rendimento.

12,18–DIHIDROXI–DEIDROABIETINOL (37)



Aspecto Físico: Sólido branco

FM: $C_{20}H_{30}O_2$ (MM = 302 g·mol⁻¹)

PF: 177,4-179,7 °C; literatura:⁹³ 180,0-181,0 °C.

[α] $_{D}^{20}$: +56,4 (*c*= 3,1; CHCl₃); literatura:⁹³ [α] $_{Na}^{25}$ = +70,3 (c= 0,37; CH₃CH₂OH) **EM** [m/z (%)]: M⁺= 302 (100); M⁺ – 15 = 287 (28); M⁺ – 33 = 269 (90); M⁺ – 47 = 255 (6); M⁺ – 75 = 227 (21); M⁺ – 155 = 147 (27)

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, KBr): 3461 (υ O–H de fenol); 3234 (υ O–H de álcool); 2927 (υ C–H de alifático); 1628 e 1512 (υ C=C de aromático)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

0,90 (s, 3H, H-19); 1,22 (s, 3H, H-20); 1,24 (d, 3H, $J_{H16^-H15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,25 (d, 3H, $J_{H17^-H15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,32-1,50 (m, 3H, H-1_{eq} e H-3_{ax.}/H-3_{eq}.); 1,60-1,84 (m, 5H, H-2_{ax}/H-2_{eq.}, H-5 e H-6_{ax.}/H-6_{eq.}); 2,07 (s, 1H, O-H_{álcool} ou O-H_{fenol}); 2,18 (dl,1H, $J_{H1ax^-H2ax} = 12,5$ Hz, H-1_{ax}); 2,74-2,90 (m, 2H, H-7_{ax}/H-7_{eq}); 3,13 (sept., 1H, $J_{H15^-H17} = J_{H15^-H16} = 7,0$ Hz, H-15); 3,23 (d, 1H, $J_{H18\alpha-H18\beta}$ ou $J_{H18\beta^-H18\alpha} = 10,6$ Hz, H-18 α ou H-18 β); 3,47 (d, 1H, $J_{H18\beta^-H18\alpha}$ ou $J_{H18\alpha-H18\beta} = 11,0$ Hz, H-18 β ou H-18 α); 4,68 (s, 1H, O-H_{fenol} ou O-H_{álcool}); 6,64 (s, 1H, H-11); 6,84 (s, 1H, H-14)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

150,6 (C-12); 148,2 (C-9); 131,4 (C-13); 127,0 (C-8); 126,5 (C-14); 111,0 (C-11); 72,2 (C-18); 43,9 (C-5); 38,5 (C-1); 37,9 (C-10); 37,4 (C-4); 35,1 (C-3); 29,5 (C-7);

⁹³ FUKUSHIMA, I.; SAYAMA, Y.; KYOGOKU, K.; MURAYAMA, H. Isolation of 6hydroxydehydroabietinol and hinokiol from leaves of *Torreya nucifera* Sieb. Et Zucc., *Agr. Biol. Chem.*, v.32, n.9, p.1103-1107, **1968**.

26,9 (C-15); 25,3 (C-20); 22,9 (C-17); 22,6 (C-16); 19,1 (C-6); 18,7 (C-2); 17,5 (C-19)

5.9 - SÍNTESE DO 14,18-DIHIDROXI-DEIDROABIETINOL (51)45



Em um balão de fundo redondo de 100 mL bitubulado, foram adicionados 343 mg (1,04 mmol) do éster 14-hidroxi-deidroabietato de metila (<u>49</u>) e 20 mL de éter etílico seco, o sistema foi adaptado à um "trap" com nujol. A mistura foi mantida sob agitação magnética em atmosfera de nitrogênio à 0 °C. Em seguida, adicionaram-se 203 mg (5,33 mmol) de hidreto de alumínio e lítio, manteve-se a mistura a 0 °C e sob agitação durante 24 horas, sendo a reação acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 4:1, v/v). Após este tempo, interrompeu-se a agitação e adicionou-se lentamente ao sistema uma solução aquosa de hidróxido de sódio 15% para destruir o excesso de hidreto. Em seguida, filtrou-se a mistura em funil de placa porosa utilizando celite. Concentrou-se a fase orgânica em evaporador rotatório, obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9:1 a 4:1, v/v). Obtiveram-se 147 mg (0,49 mmol) do álcool (<u>51</u>) como um óleo amarelo com 47% de rendimento.

14,18-DIHIDROXi-DEHYDROABIETINOL (51)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{20}H_{30}O_2$ (MM = 302,45 g·mol⁻¹)

[α] _D²⁰: +25,8 (*c*= 10,33; CH₃CH₂OH

EM [m/z (%)]: M⁺= 302 (100); M⁺ - 15 = 287 (63); M⁺ - 33 = 269 (97); M⁺ - 47 = 255 (9); M⁺ - 75 = 227 (30); M⁺ - 155 = 147 (27)

IV ($\overline{v}_{máx.}$, cm⁻¹, KBr): 3404 (υ O–H de fenol e álcool); 2927 e 2869 (υ C–H de alifático); 1570 e 1420 (υ C–O de álcool e C=C de aromático)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,91 (s, 3H, H-20); 1,22 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,25 (s, 3H, H-19); 1,26 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,34-1,50 (m, 4H, H-2_{ax.} /H-2_{eq.}, H-6_{ax.} ou H-6_{eq.} e H-1_{eq} ou H-1_{ax}); 1,62-1,96 (m, 5H, H-5, H-3_{ax.} /H-3_{eq.}, O-H_{álcool}, H-6_{eq.} ou H-6_{ax.}); 2,29 (td, 1H, $J_{H-1\alpha}/_{H-2\beta} = 2,9$ Hz ou $J_{(H-1\alpha/H-1\beta)} = 12,5$ Hz, H-1 α ou H-1 β); 2,58-2,84 (m, 2H, e H-3_{ax.} /H-3_{eq.}); 3,15 (sept., 1H, J_{H15} -H₁₇ = J_{H15} -H₁₆ = 7,0 Hz, H-15); 3,25 (d, 1H, $J_{H-18\alpha/H-18\beta} = 11,0$ Hz, H-18 α ou H-18 β); 3,52 (d, 1H, $J_{H-18\beta/H-18\alpha} = 11,0$ Hz, H-18 β ou H-18 α); 4,72 (sl, 1H, O-H_{fenol}); 6,87 (d, 1H, $J_{H-11/H-12} = 8,4$ Hz, H-11); 7,02 (d, 1H, $J_{H-12/H-11} = 8,4$ Hz, H-12)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

150,0 (C-14); 148,6 (C-9); 129,9 (C-13); 123,1 (C-8); 120,5 (C-12); 116,3 (C-11); 72,2 (C-18); 43,3 (C-5); 38,5 (C-1); 37,9 (C-4); 37,4 (C-10); 35,1 (C-3); 24,1 (C-7); 26,9 (C-15); 25,4 (C-20); 22,9 (C-17); 22,6 (C-16); 18,8 (C-6); 18,3 (C-2); 17,5 (C-19)

5.10- SÍNTESE DO 2–CETO–1β–[1-CARBOMETOXI]-5α-HIDROXIMETIL-5β,8aβ–DIMETIL–(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO (<u>38</u>)²²



Em um frasco de vidro apropriado para ozonólise, foram adicionados 31 mg (0,1 mmol) de 12-hidroxi-deidroabietinol (<u>37</u>) e 20 mL de metanol:diclorometano 1:1 v/v. A mistura foi mantida sob agitação magnética a -77 °C (banho: acetona/CO₂ sólido). Em seguida, borbulhou-se ozônio durante 30 minutos, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 9:1 (v/v)]. Após este tempo, interrompeu-se a ozonólise, evaporou-se o excesso de diclorometano e transferiu-se a mistura para um frasco de vidro apropriado para ozonólise com boca resistente à alta pressão. Acrescentou-se 5 mL de metanol e adicionou-se 15 mg de catalisador Pd/C 10%. A mistura foi hidrogenada sob agitação constante à temperatura ambiente e pressão de 30 Psi, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 4:1 (v/v)]. Após 5 horas, interrompeu-se a agitação, diminuiu-se a pressão à ambiente, em seguida filtrou-se a mistura em funil analítico com papel de filtro e removeu-se o excesso de solvente em evaporador rotatório. Adicionou-se à mistura sob agitação magnética a 0 °C, diazometano até esterificação completa do material. A reação foi acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 3:2 (v/v)]. Após a reação se completar, interrompeu-se a agitação, deixou-se a temperatura elevar-se a ambiente e evaporou-se o excesso de diazometano. Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 3:2, v/v e éter etílico). Obtiveramse 26 mg (0,09 mmol) do composto <u>38</u> como um óleo amarelo em 90% de rendimento.

 $2-CETO-1\beta-[1-CARBOMETOXI]-5\alpha-HIDROXIMETIL-5\beta,8a\beta-DIMETIL-$

(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO (38)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{16}H_{26}O_5$ (MM = 282 g·mol⁻¹)

[α] _D²⁰: +75,96 (*c*= 2,5; CHCl₃);

EM [m/z (%)]: $M^+= 329 (100)$; $M^+ - 15 = 314 (39)$; $M^+ - 59 = 270 (8)$; $M^+ - 75 = 254 (53)$; $M^+ - 129 = 200 (7)$; $M^+ - 141 = 188 (10)$

IV ($\overline{v}_{máx.}, cm^{-1}, nujol$): 3441 (v O–H de álcool); 2934 (v C–H de alifático); 1738 (v C=O de éster); 1711 (v C=O de cetona)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

0,76 (s, 3H, H-13); 0,79 (s, 3H, H-12); 1,16-1,36 (m, 1H, H-8_{ax} ou H-8_{eq}); 1,48-1,72 (m, 4H, H-7_{ax}./H-7_{eq}., H-4_{ax}. ou H-4_{eq}. e H-8_{eq} ou H-8_{ax}); 1,84-2,06 (m, 5H, H-4αax, H-6_{ax}./H-6_{eq}., O-H, H-4_{eq}. ou H-4_{ax}.); 2,21 (dd, 1H, $J_{H9\alpha}$ -H9β = 16,5 Hz e $J_{(H9\alpha \text{ ou } H9\beta)}$. H-1eq = 3,3 Hz, H-9α ou H-9β); 2,39-2,48 (m, 2H, e H-3_{ax}./H-3_{eq}.); 2,69 (dd,1H, $J_{H9\beta}$ -H9α = 16,3 Hz e $J_{(H9\beta \text{ ou } H9\alpha)}$ - H1eq = 9,7 Hz, H-9β ou H-9α); 2,84 (dd, 2H, $J_{H4\alpha}$ ax⁻H4ax = 9,7 Hz e $J_{H4\alpha}$ ax⁻H4eq = 3,1 Hz, H-4αax); 3,17 (d, 1H, $J_{H11\beta}$ -11α ou $J_{H11\alpha}$ -H11β = 10,8 Hz, H-11α); 3,48 (d, 1H, $J_{H11\beta}$ -11α ou $J_{H11\alpha}$ -H11β = 10,8 Hz, H-11β); 3,62 (s, 3H, OCH₃, H-14)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

210,6 (C-2); 173,7 (C-14); 71,5 (C-11); 59,8 (C-1); 51,7 (C-14); 46,5 (C-4α); 41,4 (C-6); 41,3 (C-8α); 38,6 (C-8); 38,1 (C-5); 35,2 (C-9); 27,5 (C-3); 23,2 (C-6); 18,2 (C-7); 17,7 (C-12); 15,5 (C-13).

5.11- SÍNTESE DO 2–CETO–1β–[1-CARBOMETOXI]-5α-TOSILOXIMETIL-5β,8aβ–DIMETIL–(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO (<u>39</u>)^{47,48}



Em um balão de 10 mL monotubulado, foram adicionados 38 mg (0,13 mmol) do álcool 2-ceto-1-etilcarbometoxi-5 α -hidroximetil-5 β ,8a β -dimetil-(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a)decaidronaftaleno (38) e 1,0 mL (12,35 mmol) de piridina tratada (ver pág. 96). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 0°C, em atmosfera inerte. Em seguida, adicionou-se lentamente 41 mg (0,22 mmol) de cloreto de tosila recristalizado, manteve-se a mistura sob agitação à 0°C por 24 horas, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 4:1 (v/v)]. Após este tempo, adicionou-se 2 mL de éter etílico e após 30 minutos, adicionouse 4 mL de HCI 5%, deixando-se a mistura sob agitação por mais 15 minutos. Lavou-se a mistura de reação com uma solução concentrada de sulfato de cobre para retirar o excesso de piridina e com o auxílio de um funil de separação, extraiu-se a fase orgânica com éter etílico (3x5 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro, concentrou-se em evaporador rotatório, obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 4:1, v/v). Obtiveram-se 24 mg do composto (39) como um óleo amarelo em 41% de rendimento. Recuperou-se ainda 15 mg do material de partida.

$\label{eq:alpha} \begin{array}{l} 2-\text{CETO}-1-\text{ETILCARBOMETOXI}-5\alpha-\text{TOSILOXIMETIL}-5\beta,8a\beta-\text{DIMETIL}-\\ (1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) \text{DECAIDRONAFTALENO} (\underline{39}) \end{array}$



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{23}H_{32}O_6S$ (MM = 436,56 g·mol⁻¹)

IV(cm⁻¹, ν, nujol): 2947 (υ C-H de alifático); 1737 (υ C=O de éster); 1712 (υ C=O de cetona); 1362 (υ S=O de tosila); 1176 (υ de C-O).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,73 (s, 3H, H-12 ou H-13); 0,81 (s, 3H, H-13 ou H-12); 1,14-1,38 (m, 1H, H-8_{ax} ou H-8_{eq}); 1,40-1,72 (m, 6H, H-8_{eq} ou H-8_{ax}, H-7_{ax}/H-7_{eq}, H-4_{ax} ou H-4_{eq} e H-6_{ax}/H-6_{eq}); 1,90 (dd, 1H, $J_{H9\alpha^-H9\beta} = 12,5$ Hz e $J_{(H9\beta \text{ ou } H9\alpha) - H-1eq} = 2,9$ Hz, H-9 α ou H-9 β); 2,19 (dd, 1H, $J_{H9\beta^-H9\alpha} = 16,1$ Hz e $J_{(H9\alpha \text{ ou } H9\beta) - H-1eq} = 3,3$ Hz, H-9 β ou H-9 α); 2,23-2,40 (m, 2H, H-3_{ax} /H-3_{eq}.); 2,47 (s, 3H, H-19); 2,68 (dd, 1H, $J_{H1eq^-H9\alpha \text{ ou } H9\beta}) = 16,5$ Hz e $J_{H1eq^-H9\beta \text{ ou } H9\alpha} = 16,1$ Hz, H-1eq); 2,80 (dd, 2H, $J_{H4\alpha ax^-H4eq} = 2,9$ Hz e $J_{H4\alpha ax^-H4ax} = 9,7$ Hz, H-4 α ax e H-4eq ou H-4ax); 3,53 (d, 1H, $J_{H-11(\alpha \text{ ou } \beta)} = 9,5$ Hz, H-11 α ou H-11 β); 3,67 (s, 3H, OCH₃, H-14); 3,84 (d, 1H, $J_{H-11(\beta \text{ ou } \alpha)} = 9,5$ Hz, H-11 β ou H-11 α); 7,38 (d, 2H, $J_{H17a/b^- H16a/b} = 8,1$ Hz, H-17a e H-17b); 7,81 (d, 2H, $J_{H16a/b^- H16a/b} = 8,1$ Hz, H-16a e H-16b)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

209,7 (C-2); 173,5 (C-10); 144,8 (C-15), 132,7 (C-18), 129,8 (C-16a/16b), 127,8 (C-17a/17b), 65,9 (C-11); 59,6 (C-1); 51,8 (C-14); 46,3 (C-4 α); 41,3 (C-6); 41,0 (C-8 α); 38,2 (C-8); 37,4 (C-5); 35,1 (C-9); 27,5 (C-3); 23,0 (C-4); 21,7 (C-19), 18,0 (C-7); 17,6 (C-12); 15,6 (C-13)

5.12 - SÍNTESE DO 2-CETO–1β–[ETIL-1-CARBOMETOXI]– 5α,5β,8aβ–TRIMETIL–(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO LACTONA (52)^{47,48}



Em um balão bi-tubulado equipado com barra magnética e condensador foi adicionado sob atmosfera inerte (N₂) o composto tosilado <u>39</u> (15 mg; 0,03 mmol; 1 eq-g) em dimetil-formamida tratada (2 mL). Em seguida adicionou-se Nal (25 mg; 0,17 mmol; 5,5 eq-g) e Zn em pó (21 mg; 0,33 mmol; 11 eq-g), ativado com HCl 2%. Em seguida, o sistema contido em um banho de óleo, foi aquecido à temperatura de 120 °C, permanecendo sob agitação magnética por 10 h, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 4:1 (v/v)]. Em seguida, resfriou-se a mistura espontaneamente à temperatura ambiente e adicionou-se diclorometano. Filtrou-se para retirada do excesso de Zn. Lavou-se a mistura com 2x12 mL HCl_(aq) 2% e em seguida com 10 mL de Na₂S₂O₃ (1 mol·L⁻¹). Extraiu-se a fase orgânica, secou-se com sulfato de sódio anidro, concentrou-se em rotavapor e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica-gel (Hexano/Acetato de etila 9,5:0,5, v/v). Obtiveram-se 4 mg de <u>52</u> com 50% de rendimento.

2-CETO-1β-[ETIL-1-CARBOMETOXI]-5α,5β,8aβ-TRIMETIL-(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO LACTONA (52)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{15}H_{22}O_2$ (MM = 234 g·mol⁻¹)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 234 (100)$; $M^+ - 15 = 219 (10)$; $M^+ - 28 = 206 (1)$; $M^+ - 43 = 191 (3)$; $M^+ - 56 = 178 (20)$; $M^+ - 71 = 163 (10)$; $M^+ - 85 = 149 (4)$; $M^+ - 143 = 91 (30) M^+ - 157 = 77 (28)$

IV(cm⁻¹, v, nujol): 2927 e 2856 (C-H_{alifático}); 1755 (C=O_{lactona}).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

0,93 (s, 3H, H-13); 0,94 (s, 3H, H-12); 1,19 (s, 3H, H-11); 0,88-2,63 (m, 12H, H-1, H-4_{ax.} /H-4_{eq.}; H-4a; H-6_{ax.} /H-6_{eq.}, H-7_{ax.} /H-7_{eq.}, H-8_{ax.}/H-8_{eq.}; H-9_{eq.}/H-9_{ax.}; 5,52 (t, 1H, $J_{H3^{-}H4ax/H4eq} = 0,73$ Hz, H-3)

5.13 - SÍNTESE DO (+)-12,18-DIMESILOXI-DEIDROABIETANO (<u>53</u>) e (+)-14-HIDROXI-18-MESILOXI-DEIDROABIETANO (<u>54</u>)⁵⁹



Em um balão de 100 mL, adaptado a um "trap" com silicone, sob atmosfera inerte (N₂), colocaram-se 289 mg (0,96 mmol) do álcool 51 e 10 mL (26 mmol) de piridina tratada, adicionou-se 1,5 mL (20,6 mmol) de cloreto de mesila e em seguida mergulhou-se o sistema em um banho de gelo. A mistura foi mantida sob agitação magnética constante a 0°C por 3 h. Em seguida, adicionou-se 293 mg (0,42 mmol) de DMAP, deixou-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente por 72 h, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila, 4:1 (v/v)]. Após este tempo, adicionou-se 30 mL de diclorometano. A solução foi em seguida lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (2x30 mL) e uma solução saturada de NaCl (2x30 mL). A fase orgânica foi concentrada e secada com sulfato de sódio anidro e purificada em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9:1 \rightarrow 3:2, v/v). Obteve-se 164 mg (0,43 mmol) de <u>54</u>, como um óleo amarelo com 45% de rendimento. Na reação para obtenção de 53, efetuou-se o mesmo procedimento, sendo que utilizou-se como material de partida 303 mg (1 mmol) do álcool 37 e em quantidades equimolares dos demais reagentes obteve-se 433 mg (0,95 mmol) do produto dimesilado com 95% de rendimento.

(+)-12,18-DIMESILOXI-DEIDROABIETANO (53)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{22}H_{34}O_6S_2$ (MM = 458 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +29,99 (*c*= 13,0; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: $M^+=458 (15)$; $M^+ - 15 = 443 (1)$; $M^+ - 78 = 380 (2)$; $M^+ - 96 = 362 (5)$; $M^+ - 110 = 348 (20)$; $M^+ - 111 = 347 (86)$; $M^+ - 125 = 333 (3)$; $M^+ - 153 = 305 (10)$; $M^+ - 191 = 267 (9)$; $M^+ - 253 = 205 (54)$; $M^+ - 271 = 187 (7)$; $M^+ - 311 = 147 (10)$; $M^+ - 363 = 95 (12)$; $M^+ - 375 = 83 (41)$; $M^+ - 377 = 81 (89)$; $M^+ - 384 = 74 (66)$; $M^+ - 399 = 59 (100)$.

IV ($\overline{\nu}_{máx.}$, cm⁻¹, nujol): 2968 (υ C–H de alifático); 1354 (υ C–O); 1175 (υ S–O de mesila)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,98 (s, 3H, H-20); 1,22 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} = 7,0$ Hz, H-17);1,23 (s, 3H, H-19); 1,24 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,37-1,81 (m, 9H, H-1_{eq} ou H-1_{ax}, H-2_{ax}./H-2_{eq}., H-3_{ax}./H-3_{eq}., H-5, H-6_{ax}./H-6_{eq}. e H-7_{eq} ou H-7_{ax}); 2,24 (dl, 1H, $J_{H-1ax}/_{H-2ax} = 12,5$ Hz, H-1_{ax}); 2,85-2 ,91 (m, 2H, H-3_{ax}. ou H-3_{eq}. e H-7_{ax} ou H-7_{eq}); 3,01 (s, 1H, H-21); 3,17 (s, 1H, H-22); 3,23 (hept., 1H, $J_{H15}-_{H17} = J_{H15}-_{H16} = 7,0$ Hz, H-15); 3,78 (d, 1H, $J_{H-18\alpha}/_{H-18\beta} = 9,5$ Hz, H-18α ou H-18β); 4,10 (d, 1H, $J_{H-18\beta}/_{H-18\alpha} = 9,5$ Hz, H-18β ou H-18β); 6,99 (s, 1H, H-14); 7,14 (s, 1H, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

148,4 (C-12); 144,7 (C-9); 138,0 (C-13); 134,1 (C-8); 127,6 (C-14); 117,7 (C-11); 77,6 (C-18); 43,1 (C-5); 37,9 (C-1); 37,9 (C-21); 37,5 (C-10); 37,2 (C-22); 37,1 (C-4); 35,0 (C-3); 29,3 (C-7); 26,6 (C-15); 25,1 (C-20); 23,2 (C-17); 23,2 (C-16); 18,6 (C-2); 18,1 (C-6); 17,1 (C-19)

(+)-14-HIDROXI-18-MESILOXI-DEIDROABIETANO (54)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{21}H_{32}O_4S$ (MM = 380 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +10,0 (*c*= 11,0; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: M^+ = 380 (24); $M^+ - 15 = 365$ (10); $M^+ - 78 = 302$ (36); $M^+ - 93 = 287$ (23); $M^+ - 110 = 370$ (23); $M^+ - 111 = 269$ (100); $M^+ - 125 = 255$ (8); $M^+ - 153 = 227$ (24); $M^+ - 179 = 201$ (20); $M^+ - 191 = 189$ (36); $M^+ - 205 = 175$ (29); $M^+ - 231 = 149$ (22); $M^+ - 283 = 97$ (24); $M^+ - 296 = 84$ (55);

IV (ν_{máx}, cm⁻¹, nujol): 3531 (υ O–H de fenol); 2959 (υ C–H de alifático); 1352 (υ C–O); 1173 (υ S–O de mesila)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,99 (s, 3H, H-20); 1,249 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,25 (s, 3H, H-19); 1,27 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,33-1,94 (m, 8H, H-1_{eq}, H-2_{ax.} /H-2_{eq.}, H-3_{ax.} ou H-3_{eq.}, H-5, H-6_{ax.}/H-6_{eq.} e H-7_{eq} ou H-7_{ax}); 2,30 (dl, 1H, $J_{H-1ax}/_{H-2ax} = 12,8$ Hz, H-1_{ax}); 2,59-2,70 (m, 1H, H-3_{ax.} ou H-3_{eq.}); 2,80-2,87 (m, 1H, H-7_{ax} ou H-7_{eq}); 3,01 (s, 1H, H-21); 3,15 (hept., 1H, $J_{H15^-H17} = J_{H15^-H16} = 7,0$ Hz, H-15); 3,80 (d, 1H, $J_{H-18\alpha/H-18\beta} = 9,5$ Hz, H-18 α ou H-18 β); 4,12 (d, 1H, $J_{H-18\beta/H-18\alpha} = 9,5$ Hz, H-18 β ou H-18 α); 4,66

(sl, 1H, O-H); 6,86 (d, 1H, $J_{H-12/H-11} = 8,1$ Hz, H-12); 7,03 (d, 1H, $J_{H-11/H-12} = 8,4$ Hz, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

150,2 (C-14); 148,2 (C-9); 130,2 (C-13); 123,4 (C-12); 120,4 (C-8); 116,3 (C-11); 76,6 (C-18); 42,9 (C-5); 38,2 (C-1); 37,4 (C-4); 37,3 (C-21); 37,1 (C-10); 35,0 (C-3); 26,8 (C-15); 25,2 (C-20); 23,9 (C-7); 22,7 (C-16); 22,5 (C-17); 18,3 (C-6); 18,2 (C-2); 17,1 (C-19)

5.14 - SÍNTESE DO (+)-12-MESILOXI-FERRUGINOL (<u>55</u>) E 14-HIDROXI-DEIDROABIETANO (<u>56</u>)^{47,48}



Em um balão bi-tubulado de 50 mL equipado com barra magnética e condensador foram adicionados sob atmosfera inerte (N₂) 229 mg (0,5 mmol) do composto dimesilado <u>53</u> com 5 mL de dimetil-formamida tratada. Em seguida adicionaram-se 450 mg (3,0 mmol) de Nal e 358 mg (5,5 atgramas) de Zn em pó, ativado com HCl 2% e aquecimento em estufa a 120 °C. Em seguida, o sistema contido em um banho de óleo, foi aquecido à temperatura de 110-115 °C, permanecendo sob agitação magnética por 72 h. Em seguida, resfriou-se a mistura espontaneamente à temperatura ambiente e adicionou-se 5 mL de diclorometano e 10 mL de hexano. Filtrou-se para retirada do excesso de Nal e Zn. Lavou-se a mistura com 10 mL H₂O destilada. Extraiu-se a fase orgânica em funil separação, secou-se com sulfato de sódio anidro, concentrou-se em

rotavapor e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica (Hexano/Acetato de etila 9:1 \rightarrow 4:1, v/v). Obteve-se 133 mg de <u>55</u> com 73% de rendimento e recuperou-se 86 mg (0,19 mmol) do material de partida que não reagiu. Na reação para obtenção de <u>56</u>, efetuou-se o mesmo procedimento, sendo que utilizou-se como material de partida 164 mg (0,43 mmol) do fenol <u>54</u> e em quantidades equimolares dos demais reagentes obteve-se 13 mg (0,05 mmol) do produto <u>56</u> com 11% de rendimento e recuperou-se 117 mg (031 mmol) do respectivo material de partida.





Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{21}H_{32}O_3S$ (MM = 364 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +54,62 (*c*= 13,0; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: M^+ = 364 (76); $M^+ - 15 = 349 (100)$; $M^+ - 17 = 347 (98)$; $M^+ - 71 = 293 (18)$; $M^+ - 85 = 279 (4)$; $M^+ - 97 = 267 (90)$; $M^+ - 111 = 253 (52) M^+ - 217 = 147 (69)$; $M^+ - 295 = 69 (49)$

IV ($\overline{\nu}_{máx.}, cm^{-1}, nujol$): 2963 e 2929 (υ C–H de alifático); 1367 (υ C–O); 1184 (υ S–O de mesila)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,93 (s, 3H, H-19); 0,96 (s, 3H, H-18); 1,19 (s, 3H, H-20); 1,22 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} =$ 7,0 Hz, H-17); 1,24 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} =$ 7,0 Hz, H-16); 1,26-1,52 (m, 3H, H-1_{eq} ou H-1_{ax}, H-2_{ax} ou H-2_{eq}, e H-6_{ax} ou H-6_{eq}); 1,59-1,93 (m, 5H, H-2_{eq} ou H-2_{ax}, H-5, H-3_{ax}. /H-3_{eq}., H-6_{eq}. ou H-6_{ax}.); 2,22 (dl, 1H, $J_{H-1ax}/_{H-2eq}$ ou $J_{(H-1ax/H-1eq)} =$ 12,8 Hz, H-1_{ax} ou

H-1_{eq}); 2,73-2,97 (m, 2H, e H-7_{ax.}/H-7_{eq.}); 3,17 (s, 3H, H-21); 3,25 (sept, 1H, $J_{H15^-}_{H17} = J_{H15^-H16} = 7,0$ Hz, H-15); 6,99 (s, 1H, H-14); 7,13 (s, 1H, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

149,3 (C-12); 144,8 (C-9); 137,7 (C-13); 134,6 (C-8); 127,5 (C-14); 117,7 (C-11); 50,0 (C-5); 41,6 (C-3); 38,7 (C-1); 37,7 (C-10); 37,7 (C-21); 33,4 (C-4); 33,2 (C-18); 29,9 (C-7); 26,6 (C-15); 24,8 (C-20); 23,3 (C-17); 23,3 (C-16); 21,6 (C-19); 19,1 (C-2); 18,9 (C-6)

14-HIDROXI-DEIDROABIETANO (56)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{20}H_{30}O$ (MM = 286 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +52,0 (*c*= 22,0; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: $M^+=286 (10)$; $M^+ - 15 = 271 (16)$; $M^+ - 57 = 229 (7)$; $M^+ - 71 = 215 (109)$; $M^+ - 97 = 189 (85)$; $M^+ - 111 = 175 (100)$; $M^+ - 127 = 159 (29)$; $M^+ - 139 = 147 (48)$; $M^+ - 143 = 133 (32) M^+ - 171 = 115 (28)$; $M^+ - 217 = 69 (33)$

IV ($\overline{v}_{máx.}$, cm⁻¹, nujol): 3567 (υ O–H de fenol); 2960 (υ C–H de alifático)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,95 (s, 3H, H-20); 0,97 (s, 3H, H-19); 1,21 (s, 3H, H-18); 1,25 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} = 6,59$ Hz, H-17); 1,27 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} = 6,59$ Hz, H-16); 1,25-2,18 (m, 9H, H-1_{eq}, H-2_{ax.} /H-2_{eq.}, H-3_{ax.} ou H-3_{eq.}, H-5, H-6_{ax.}/H-6_{eq.} e H-7_{eq} ou H-7_{ax}); 2,20 (dl, 1H, $J_{H-1ax/H-2ax} = 11,7$ Hz, H-1_{ax}); 2,56-2,68 (m, 1H, H-3_{ax.} ou H-3_{eq.}); 2,79-2,86 (m, 1H, H-7_{ax} ou H-7_{eq}); 3,16 (hept., 1H, $J_{H15^-H17} = J_{H15^-H16} = 6,95$ Hz, H-15); 4,65 (s, 1H, O-H); 6,87 (d, 1H, $J_{H-12/H-11} = 8,4$ Hz, H-12); 7,03 (d, 1H, $J_{H-11/H-12} = 8,1$ Hz, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

150,2 (C-14); 149,1 (C-9); 129,9 (C-13); 123,2 (C-12); 120,6 (C-8); 116,4 (C-11); 49,7 (C-5); 41,6 (C-3); 38,9 (C-1); 37,5 (C-10); 33,4 (C-4); 33,3 (C-18); 26,8 (C-15); 24,8 (C-20); 23,9 (C-7); 22,8 (C-16); 22,5 (C-17); 21,6 (C-19); 19,3 (C-2); 18,4 (C-6)



5.15 - SÍNTESE DO (+)-FERRUGINOL (17)45

Em um balão de fundo redondo de 50 mL bitubulado, foram adicionados 22 mg (0,06 mmol) de <u>55</u> e 3 mL de tetra-hidrofurano seco. Sob agitação magnética em atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente, adicionou-se 12 mg (0,3 mmol) de hidreto de alumínio e lítio, elevou-se a temperatura do sistema até o refluxo (50 °C) e sob agitação durante 48 horas, sendo a reação acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 4:1, v/v). Após este tempo, interrompeu-se a agitação e adicionou-se lentamente ao sistema uma solução aquosa de hidróxido de sódio 15% para neutralizar o excesso de hidreto. Em seguida, adicionou-se quantidade mínima (10 mL) de éter etílico, filtrou-se a mistura em funil comum. Concentrou-se a fase orgânica em evaporador rotatório, obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel (hexano/acetato de etila 9:1, v/v). Obtiveram-se 17 mg (0,06 mmol) de <u>17</u> como um óleo amarelo com rendimento quantitativo (100%).

(+)-FERRUGINOL (17)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{20}H_{30}O$ (MM = 286 g·mol⁻¹)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 286 (25)$; $M^+ - 15 = 271 (35)$; $M^+ - 43 = 243 (3)$; $M^+ - 57 = 229 (12)$; $M^+ - 71 = 215 (14)$; $M^+ - 85 = 201 (49)$; $M^+ - 97 = 189 (87)$; $M^+ - 111 = 175 (100)$; $M^+ - 123 = 163 (25)$; $M^+ - 137 = 149 (49)$; $M^+ - 139 = 147 (40)$; $M^+ - 217 = 69 (42)$

IV ($\overline{v}_{máx.}, cm^{-1}, nujol$): 3352 (v O-H de fenol); 2959 (v C-H de alifático)

0,93 (s, 3H, H-20); 0,96 (s, 3H, H-19); 1,19 (s, 3H, H-18); 1,24 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} = 6,96$ Hz, H-17); 1,26 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} = 6,96$ Hz, H-16); 1,27-1,90 (m, 8H, H-1_{eq}, H-2_{ax.} /H-2_{eq.}, H-3_{ax.} ou H-3_{eq.}, H-5, H-6_{ax.}/H-6_{eq.} e H-7_{eq} ou H-7_{ax}); 2,18 (dl, 1H, $J_{H-1ax/H-2ax} = 12,5$ Hz, H-1_{ax}); 2,72-2,90 (m, 2H, H-3_{eq} ou H-3_{ax} e H-7_{ax} ou H-7_{eq}); 3,13 (hept., 1H, $J_{H15^-H17} = J_{H15^-H16} = 6,96$ Hz, H-15); 4,79 (s, 1H, O-H_{fenol}); 6,64 (s, 1H, H-14); 6,84 (s, 1H, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

150,7 (C-12); 148,6 (C-9); 131,4 (C-13); 127,2 (C-8); 126,6 (C-14); 110,9 (C-11); 50,3 (C-5); 41,7 (C-3); 38,8 (C-1); 37,5 (C-10); 33,4 (C-4); 33,3 (C-18); 29,74 (C-7); 26,8 (C-15); 24,8 (C-20); 22,7 (C-17); 22,5 (C-16); 21,6 (C-19); 19,3 (C-2); 19,2 (C-6)

5.16 - SÍNTESE DO 2–CETO–1β–[ETIL-1-CARBOMETOXI]-5α,5β,8aβ–TRIMETIL–(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO (<u>40</u>)²²



Em um frasco de vidro apropriado para ozonólise, foram adicionados 15 mg (0,05 mmol) do fenol 17 e 20 mL de metanol:diclorometano 1:1 v/v. A mistura foi mantida sob agitação magnética a -82 °C (banho: acetona/gelo seco). Em seguida, borbulhou-se ozônio durante 3,5 h, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 9:1 (v/v)]. Após este tempo, interrompeu-se a ozonólise e transferiu-se a mistura para um frasco de vidro apropriado para hidrogenação e adicionou-se 18 mg de catalisador Pd/C 10%. A mistura foi hidrogenada sob agitação constante à temperatura ambiente e pressão de 50 Psi, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 4:1 (v/v)]. O término da reação foi observado após 5 horas. Neste tempo, interrompeu-se a agitação, diminuiu-se a pressão à ambiente, em seguida filtrou-se a mistura em funil comum com papel de filtro, removeu-se o excesso de solvente em evaporador rotatório. Adicionou-se à mistura sob agitação magnética a 0 °C, diazometano em éter etílico até esterificação completa do material. A reação foi acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 3:2 (v/v)]. Após a reação se completar, interrompeu-se a agitação, deixou-se a temperatura elevar-se a ambiente e evaporou-se o excesso de diazometano. Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 \rightarrow 4:1, v/v e éter etílico). Obtiveram-se 12 mg (0,05 mmol) de **40** com 86% de rendimento.

2–CETO–1 β –[ETIL-1-CARBOMETOXI]-5 α ,5 β ,8 $a\beta$ –TRIMETIL–

(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO (40)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{16}H_{26}O_3$ (MM = 266 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: -12,2 (*c*= 12,0; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: $M^+= 266$ (2); $M^+ - 17 = 249$ (6); $M^+ - 33 = 233$ (19); $M^+ - 47 = 219$ (25); $M^+ - 75 = 191$ (6); $M^+ - 85 = 181$ (3); $M^+ - 117 = 149$ (11); $M^+ - 125 = 141$ (13); $M^+ - 129 = 137$ (47); $M^+ - 130 = 136$ (100); $M^+ - 145 = 121$ (80); $M^+ - 157 = 109$ (65); $M^+ - 171 = 95$ (84); $M^+ - 185 = 81$ (80); $M^+ - 197 = 69$ (47)

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, nujol): 2951 (υ C–H de alifático); 1740 (υ C=O de éster); 1715 (υ C=O de cetona)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

0,76 (s, 3H, H-13); 0,87 (s, 3H, H-12); 0,99 (s, 3H, H-11); 1,43-1,78 (m, 8H, H-8eq/H-8ax, H-7ax ou H-7eq, H-6ax/H-6eq, H-4 α ax, H-4eq e H-1eq); 2,05-2,18 (m, 1H, H-3eq.); 2,21 (dd, 1H, $J_{H9\alpha^-H9\beta} = 16,5$ Hz e $J_{(H9\alpha \text{ ou } H9\beta)^- \text{ H-1eq}} = 3,4$ Hz, H-9 α ou H-9 β); 2,70 (dd,1H, $J_{H4ax^-H4eq} = 16,5$ Hz e $J_{H4ax^-H4\alpha ax} = 9,8$ Hz, H-4ax); 2,78 (dd, 2H, $J_{H3ax^-H4ax} = 9,8$ Hz e $J_{H3ax^-H4eq} = 3,4$ Hz, H-3ax); 3,66 (s, 3H, OCH₃, H-14)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

210,8 (C-2); 174,0 (C-10); 59,8 (C-1); 53,7 (C-4α); 51,7 (-O<u>C</u>H₃, C-14); 41,8 (C-6); 41,5 (C-3); 41,4 (C-8α); 39,0 (C-8); 33,6 (C-5); 33,5 (C-11); 29,7 (C-9); 23,4 (C-4); 21,7 (C-12); 18,8 (C-7); 14,9 (C-13).

5.17 - SÍNTESE DO 12-AMINO-18-HIDROXI-DEIDROABIETINOL (57)⁴⁵



Em um balão de fundo redondo de 100 mL bitubulado, foram adicionados 90 mg (4 mmol) do éster 12-nitrodeidroabietato de metila (**34**) e 10 mL de éter etílico seco. A mistura foi mantida sob agitação magnética em atmosfera de nitrogênio à 0 °C. Em seguida, adicionou-se 1069 mg (28,1 mmol) de hidreto de alumínio e lítio, manteve-se a mistura a 0 °C e após 0,5 h elevou-se à temperatura ambiente, permanecendo sob agitação durante 12 horas, sendo a reação acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 4:1, v/v). Após este tempo, interrompeu-se a agitação e adicionou-se lentamente ao sistema uma solução aquosa de hidróxido de sódio 15% para destruir o excesso de hidreto. Em seguida, filtrou-se a mistura em funil de placa porosa utilizando celite. Concentrou-se a fase orgânica em evaporador rotatório, obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 4:1, v/v). Foram obtidos 19 mg (0,06 mmol) de <u>57</u> com um óleo amarelo com 21% de rendimento.

12-AMINO–18–HIDROXI-DEIDROABIETINOL (57)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{20}H_{31}NO (MM = 301 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1})$

[α] _D²⁰: +49,0 (*c*= 6,0; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: M^+ = 301 (100); M^+ - 15 = 286 (38); M^+ - 33 = 268 (24); M^+ - 47 = 254 (3); M^+ - 57 = 244 (8); M^+ - 75 = 226 (15); M^+ - 87 = 214 (4); M^+ - 96 = 205 (7); M^+ - 101 = 200 (10); M^+ - 113 = 188 (14); M^+ - 127 = 174 (16); M^+ - 143 = 158 (9); M^+ - 155 = 146 (16)

IV ($\overline{v}_{máx.}$, cm⁻¹, KBr): 3416 (υ N–H de amina aromática e υ O–H de fenol); 2959 (υ C–H de alifático); 1624 e 1506 (υ C=C de aromático)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

0,90 (s, 3H, H-19); 1,23 (s, 3H, H-20); 1,26 (d, 3H, $J_{H16^-H15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,24 (d, 3H, $J_{H17^-H15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,40-1,83 (m, 8H, H-1_{eq.}, H-2_{ax}/H-2_{eq.}, H-3_{ax}/H-3_{eq.}, H-6_{eq}/H-6_{ax}, H-5); 2,49 (td_{def}, 1H, H-1_{ax}.); 2,79-2,85 (m, 2H, H-7_{ax}/H-7_{eq.}); 2,85 (sept., 1H, $J_{H15^-H17} = J_{H15^-H16} = 7,0$ Hz, H-15); 3,24 (d, 1H, $J_{H18\alpha^-H18\beta} = 11,0$ Hz, H-18 α); 3,47 (d, 1H, $J_{H18\beta^-H18\alpha} = 11,0$ Hz, H-18 β); 6,60 (s, 1H, H-11); 6,80 (s, 1H, H-14)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

147,8 (C-12); 140,7 (C-9); 130,5 (C-13); 125,6 (C-14); 125,3 (C-8); 111,7 (C-11); 72,3 (C-18); 44,1 (C-5); 38,5 (C-1); 37,9 (C-10); 37,3 (C-4); 35,2 (C-3); 29,5 (C-7); 27,5 (C-15); 25,3 (C-20); 22,6 (C-17); 22,4 (C-16); 19,2 (C-6); 18,8 (C-2); 17,5 (C-19)

59

5.18 - SÍNTESE DO 11-HIDROXI-DEIDROABIETINOL (59)45



11-nitrodeidroabietato de metila (58)

Para a síntese do fenol <u>59</u>, empregou-se os mesmos procedimentos utilizados para a obtenção do 12-hidroxi-deidroabietinol (<u>37</u>), sendo o rendimento das três etapas de 27 mg (0,09 mmol) de <u>59</u> como um sólido branco ou 9 % de rendimento a partir da quantidade do composto <u>59</u> presente na mistura contendo os demais isômeros nitrados <u>34</u> e <u>43</u>, conforme visto no ítem 3.2.2 e determinado por CG-EM.





Aspecto Físico: Sólido branco

FM: $C_{20}H_{30}O_2$ (MM = 302 g·mol⁻¹)

PF: 207,8-210,5 °C

[α] ^{**20**}: +51,0 (*c*= 4,3; CH₂Cl₂)

EM [m/z (%)]: M^+ = 302 (100); $M^+ - 15 = 287$ (28); $M^+ - 33 = 269$ (90); $M^+ - 47 = 255$ (6); $M^+ - 75 = 227$ (21); $M^+ - 155 = 147$ (27)

IV (**ν**_{máx.}, cm⁻¹, KBr): 3423 e 3285 (υ O−H de álcool e O−H de fenol); 2967 (υ C−H de alifático); 1415 e 1204 (υ C−O)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,87 (s, 3H, H-20); 1,17 (s, 3H, H-19); 1,19 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,21 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,26-1,49 (m, 4H, H-2_{ax.} /H-2_{eq.}, H-6_{ax.} ou H-6_{eq.} e H-1_{eq} ou H-1_{ax}); 1,60-1,82 (m, 5H, H-5, H-3_{ax.}/H-3_{eq.}, O-H_{álcool}, H-6_{eq.} ou H-6_{ax.}); 2,05 (dl, 1H, $J_{H-1\alpha}/_{H-2\beta}$ ou $J_{(H-1\alpha/H-1\beta)} = 12,8$ Hz, H-1 α ou H-1 β); 2,85-2,91 (m, 2H, e H-3_{ax.} /H-3_{eq}); 3,21 (d, 1H, $J_{H-18\alpha/H-18\beta} = 11,0$ Hz, H-18 α ou H-18 β); 3,27 (sept., 1H, $J_{H15-H17} = J_{H15-H16} = 7,0$ Hz, H-15); 3,48 (d, 1H, $J_{H-18\beta/H-18\alpha} = 11,0$ Hz, H-18 β ou H-18 α); 6,99 (s, 1H, H-14); 7,05 (s, 1H, H-12)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

149,8 (C-11); 146,9 (C-9); 138,0 (C-8); 135,4 (C-13); 127,0 (C-14); 117,2 (C-12); 71,9 (C-18); 43,4 (C-5); 38,3 (C-1); 37,9 (C-10); 37,4 (C-4); 35,1 (C-3); 29,5 (C-7); 26,5 (C-15); 25,2 (C-20); 23,4 (C-17); 23,2 (C-16); 19,1 (C-6); 18,7 (C-2); 17,5 (C-19)

5.19 - SÍNTESE DO (+)-CONFERTIFOLINATO DE METILA (60)20



Em um frasco de vidro apropriado para ozonólise, foram adicionados 200 mg (0,61 mmol) de 14-hidroxi-deidroabietato de metila (<u>49</u>) solubilizado com 20 mL de metanol:diclorometano 1:1 v/v. A mistura foi mantida sob agitação magnética a -82 °C (banho: acetona/gelo seco). Em seguida, borbulhou-se ozônio durante 2 h, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 9:1 (v/v)]. Após este tempo, interrompeu-se a ozonólise, evaporou-se o excesso de diclorometano e transferiu-se a mistura para um balão de 100 mL. Adicionou-se uma solução de 168 mg (4,42 mmol) de NaBH₄ em 10 mL de etanol-água 1:1, v/v. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente, sendo a

reação acompanhada por CCD [eluente: hexano/acetato de etila 5:2 (v/v)]. Após 3 horas, interrompeu-se a agitação, adicionou-se à mistura sob agitação magnética 10 mL de, HCl 10%, para destruir o excesso de NaBH₄. Em seguida extraiu-se a fase orgânica com 2x10 mL de diclorometano, secou-se com sulfato de sódio anidro, concentrou-se em rotavapor e obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9:1 \rightarrow 4:1, v/v). Obtiveram-se após a purificação 31 mg (0,11 mmol) de <u>60</u> como um óleo amarelo em 38% de rendimento.

(+)-CONFERTIFOLINATO DE METILA (60)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{15}H_{22}O_2$ (MM = 278 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +44,5 (*c*= 8,33; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 278$ (4); $M^+ - 15 = 263$ (57); $M^+ - 31 = 247$ (9); $M^+ - 46 = 232$ (12); $M^+ - 59 = 219$ (40); $M^+ - 75 = 203$ (74); $M^+ - 89 = 189$ (6); $M^+ - 103 = 175$ (30); $M^+ - 105 = 173$ (60); $M^+ - 119 = 159$ (35); $M^+ - 131 = 147$ (19); $M^+ - 133 = 145$ (24); $M^+ - 147 = 131$ (40); $M^+ - 159 = 119$ (47); $M^+ - 173 = 105$ (69); $M^+ - 187 = 91$ (100); $M^+ - 199 = 79$ (50)

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, KBr): 2947 (υ C–H de alifático); 1755 (υ C=O de lactona); 1726 (υ C=O de éster; 1248 (υ C–O)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

1,19 (s, 3H, H-15); 1,24 (s, 3H, H-14); 1,27-1,79 (m, 8H, H-1_{eq}, H-2_{ax.}/H-2_{eq.}, H-3_{ax.}/H-3_{eq.}, H-5, H-6_{ax.}/H-6_{eq.},); 2,11 (dd, 1H, $J_{H1ax^-H2ax} = 12,5 \text{ e } J_{H1ax^-H2eq} = 2,2 \text{ Hz}$, H-1ax); 2,15-2,39 (m, 2H, H-7_{ax.}/H-7_{eq}); 3,67 (s, 3H, H-16); 4,56-4,78 (m, 2H, H-11\alpha \text{ e } H-11\beta)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

178,2 (C-12); 174,5 (C-13); 170,8 (C-9); 123,5 (C-8); 68,3 (C-11); 52,1 (C-16); 46,0 (C-5); 47,0 (C-4); 36,7 (C-3); 36,2 (C-10); 35,9 (C-1); 21,6 (C-14); 21,5 (C-7); 21,0 (C-6); 18,4 (C-2); 16,5 (C-15)

5.20 - SÍNTESE DO (+)-14-HIDROXI-18-TOSILOXI-DEIDROABIETANO ($\underline{61}$)⁵⁹



Em um balão de 10 mL, adaptado a um "trap" com silicone, sob atmosfera inerte (N₂), colocaram-se 69 mg (0,23 mmol) do álcool <u>51</u>, 228 mg (1,20 mmol) de TsCl recristalizado e 2 mL (26 mmol) de piridina tratada. A mistura foi mantida sob agitação magnética constante por 120 h. Em seguida, resfriou-se o sistema para 0°C (banho de gelo), adicionou-se 293 mg (0,42 mmol) de DMAP, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 4:1 (v/v)]. Após 0,5 h, adicionouse 20 mL de diclorometano. A solução foi em seguida lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (2x20 mL) e uma solução saturada de NaCl (2x20 mL). A fase orgânica foi concentrada e secada com sulfato de sódio anidro e purificada em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9:1 \rightarrow 3:2, v/v). Obtiveram-se 6 mg (0,013 mmol) de <u>61</u> como um óleo amarelo em 6% de rendimento e recuperou-se 59 mg (0,20 mmol) do material de partida.

(+)-14-HIDROXI-18-TOSILOXI-DEIDROABIETANO (61)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{27}H_{36}O_4S$ (MM = 456 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +9,2 (*c*= 2,0; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 456$ (20); $M^+ - 15 = 441$ (2); $M^+ - 42 = 414$ (2); $M^+ - 112 = 344$ (3); $M^+ - 126 = 330$ (7); $M^+ - 139 = 317$ (28); $M^+ - 140 = 316$ (100); $M^+ - 155 = 301$ (91); $M^+ - 171 = 285$ (39); $M^+ - 187 = 269$ (51); $M^+ - 201 = 255$ (9); $M^+ - 243 = 213$ (17); $M^+ - 253 = 203$ (34); $M^+ - 269 = 187$ (21); $M^+ - 283 = 173$ (14)

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, nujol): 3433 (υ O–H de fenol); 2959 (υ C–H de alifático); 1358 (υ C–O); 1177 (υ S–O de tosila)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,90 (s, 3H, H-20); 1,20 (s, 3H, H-19); 1,25 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,26 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} = 6,2$ Hz, H-16); 1,31-1,48 (m, 4H, H-2_{ax.} /H-2_{eq.}, H-6_{ax.} ou H-6_{eq.} e H-1_{eq} ou H-1_{ax}); 1,56-1,80 (m, 5H, H-5, H-3_{ax.} ou H-3_{eq.}, O-H_{álcool}, H-6_{eq.} ou H-6_{ax.}); 2,20-2,27 (m, 2H, H-3_{ax.} ou H-3_{eq.}); 2,47 (s, 3H, H-25); 2,50-2,55 (m, 1H, e H-3_{ax.} ou H-3_{eq.}); 2,69 – 2,73 (m, 1H, H-1 α ou H-1 β); 3,14 (sept., 1H, $J_{H15^-H17} = J_{H15^-H16} = 7,0$ Hz, H-15); 3,61 (d, 1H, $J_{H-18\alpha/H-18\beta} = 9,5$ Hz, H-18 α ou H-18 β); 3,87 (d, 1H, $J_{H-18\beta/H-18\alpha} = 9,5$ Hz, H-18 β ou H-18 α); 4,63 (sl, 1H, O-H_{fenol}); 6,83 (d, 1H, $J_{H-11/H-12} = 8,4$ Hz, H-11); 7,01 (d, 1H, $J_{H-12/H-11} = 8,1$ Hz, H-12); 7,35 (d, 2H, $J_{H23a/b^-} H22a/b) = 8,1$ Hz, H-23a e H-23b); 7,78 (d, 2H, $J_{H22a/b^-} H22a/b) = 8,1$ Hz, H-22a e H-22b)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

150,1 (C-14); 148,2 (C-9); 144,7 (C-21); 133,0 (C-24); 130,1 (C-13); 129,8 (C-22a/22b); 127,9 (C-23a/23b); 123,3 (C-12); 120,4 (C-8); 116,3 (C-11); 77,7 (C-18); 42,5 (C-5); 38,1 (C-1); 37,3 (C-4); 37,1 (C-10); 34,9 (C-3); 28,8 (C-15); 25,2 (C-20); 23,8 (C-7); 28,8 (C-25); 22,5 (C-17); 21,6 (C-16); 18,3 (C-6); 18,2 (C-2); 17,1 (C-19)





Em um balão de fundo redondo de 100 mL bitubulado, foram adicionados 9,227 g (29,4 mmol) do éster deidroabietato de metila (<u>33</u>) e 35 mL de THF seco. A mistura foi mantida sob agitação magnética em atmosfera de nitrogênio à 0 °C. Em seguida, manteve-se a mistura a 0 °C e adicionou-se 2,933 g (77,2 mmol) de hidreto de alumínio e lítio, e após 1,5 h elevou-se à temperatura ambiente espontaneamente, permanecendo sob agitação durante 17 horas, sendo a reação acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 4:1, v/v). Após este tempo, interrompeu-se a agitação e adicionou-se lentamente ao sistema uma solução aquosa de hidróxido de sódio 15% para destruir o excesso de hidreto. Em seguida, filtrou-se a mistura em funil de placa porosa utilizando celite. Concentrou-se a fase orgânica em evaporador rotatório, obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 4:1, v/v). Obteve-se o composto <u>18</u> como um óleo amarelo em rendimento quantitativo.

18-HIDROXI-DEIDROABIETINOL (18)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{20}H_{30}O_1$ (MM = 286 g·mol⁻¹)

[α] _D²⁰: +51,5 (*c*= 16,0; CHCl₃);

EM [m/z (%)]: $M^+ = 286$ (39); $M^+ - 14 = 272$ (20); $M^+ - 32 = 254$ (38); $M^+ - 75 = 211$ (30); $M^+ - 101 = 185$ (40); $M^+ - 113 = 173$ (100); $M^+ - 127 = 159$ (95)

IV ($\overline{\nu}_{máx.}$, cm⁻¹, KBr): 3360 (υ O–H de álcool); 2957 (υ C–H de alifático); 1382 (υ

C–O)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,91 (s, 3H, H-20); 1,24 (s, 3H, H-17); 1,25 (s, 3H, H-19); 1,26 (s, 3H, H-17); 1,42-1,91 (m, 6H, H-2_{ax}/H-2_{eq}., H-3_{ax}/H-3_{eq}. e H-6_{ax}/H-6_{eq}.); 2,80-2,93 (m, 3H, H-15, H-1_{ax}. e H-1_{eq}.); 3,25 (d, 1H, $J_{H18\alpha^-H18\beta}$ = 11,0 Hz, H-18 α); 3,49 (d, 1H, $J_{H18\beta^-H18\alpha}$ = 11,0 Hz, H18 β); 3,23-3,54 (m, 1H, H-7_{ax} ou H-7_{eq}.); 3,77 (s, 1H, O-H); 6,91 (sl, 1H, H-14); 7,01 (dd, 1H, J_{H12^-H11} = 8,0 Hz e J_{H12^-H14} = 1,5 Hz, H-12); 7,20 (d, 1H, J_{H11^-H12} = 8,4 Hz, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

147,2 (C-9); 145,3 (C-13); 134,6 (C-8); 126,7 (C-14); 124,1 (C-11); 123,7 (C-12); 72,2 (C-18); 44,0 (C-5); 38,5 (C-1); 37,9 (C-10); 37,4 (C-4); 35,2 (C-3); 33,5 (C-15); 30,2 (C-7); 25,3 (C-20); 24,1 (C-16 e C-17); 18,9 (C-6); 18,7 (C-2); 17,5 (C-19)



5.22 - SÍNTESE DO (+)-18-MESILOXI-DEIDROABIETANO(62)59

<u>18</u>

Em um balão de 125 mL, adaptado a um "trap" com silicone, sob atmosfera inerte (N₂), colocou-se 2,751 g (16,6 mmol) do álcool 18 e 50 mL (663 mmol) de piridina tratada, adicionaram-se 25 mL (348,6 mmol) de MsCI e em seguida mergulhou-se o sistema em um banho de gelo. A mistura foi mantida sob agitação magnética constante por 3 h. Em seguida, resfriou-se o sistema para 0°C (banho de gelo), adicionaram-se 5,305 g (43,4 mmol) de DMAP, deixou-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente por 17 h, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 4:1 (v/v)]. Após este tempo, adicionou-se 30 mL de diclorometano. A solução foi em seguida lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (2x50 mL) e uma solução saturada de NaCl (2x50 mL). A fase orgânica foi concentrada e secada com sulfato de sódio anidro e purificada em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9:1 \rightarrow 3:2, v/v). Obtiveram-se 5,610 g (15,4 mmol) de 62, um óleo amarelo com 93% de rendimento.





Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{21}H_{32}O_3S$ (MM = 364 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +20,2 (*c*= 20,0; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: M⁺= 364 (11); M⁺ – 15 = 349 (8); M⁺ – 111 = 253 (100)

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, nujol): 2958 (υ C–H de alifático); 1353 (υ C–O); 1175 (υ S–O de mesila)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,81-0,92 (m, 2H, H-1_{eq}, e H-2_{ax} ou H-2_{eq}.,); 0,99 (s, 3H, H-20); 1,24 (d, 6H, $J_{H-17/H-15} = J_{H-16/H-15} = 7,0$ Hz, H-16 e H-17); 1,25 (s, 3H, H-19); 1,38-1,84 (m, 7H, H-2_{ax} ou H-2_{eq}., H-3_{ax}/H-3_{eq}, H-5, H-6_{ax}/H-6_{eq}. e H-7_{eq} ou H-7_{ax}); 2,31 (dl, 1H, $J_{H-1ax}/_{H-2ax} = 12,8$ Hz, H-1_{ax}); 2,84 (hept., 1H, $J_{H15}-_{H17} = J_{H15}-_{H16} = 7,0$ Hz, H-15); 2,86-2,98 (m, 1H, H-7_{ax} ou H-7_{eq}.); 3,01 (s, 1H, H-21); 3,82 (d, 1H, $J_{H-18\alpha}/_{H-18\beta} = 9,5$ Hz, H-18 α ou H-18 β); 4,09 (d, 1H, $J_{H-18\beta}/_{H-18\alpha} = 9,5$ Hz, H-18 β ou H-18 α); 6,91 (s, 1H, H-14); 7,01 (dd, 1H, $J_{H-12/H-11} = 8,1$ Hz, $J_{H-12/H-14} = 1,8$ Hz, H-12); 7,18 (d, 1H, $J_{H-11/H-12} = 8,1$ Hz, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

146,7 (C-9); 145,6 (C-13); 134,4 (C-8); 126,8 (C-14); 124,1 (C-11); 123,9 (C-12); 76,9 (C-18); 43,6 (C-5); 38,1 (C-1); 37,4 (C-10); 37,2 (C-21); 37,2 (C-4); 35,1 (C-3); 33,4 (C-15); 29,9 (C-7); 25,2 (C-20); 24,0 (C-17); 23,9 (C-16); 18,9 (C-6); 18,4 (C-2); 17,1 (C-19)

5.23 - SÍNTESE DO (+)-12-O-MESILOXI-SUGIOL (63)22



Em um frasco de vidro apropriado para ozonólise, foram adicionados 74 mg (0,2 mmol) de <u>55</u> e 20 mL de metanol:diclorometano 1:1 v/v. A mistura foi mantida sob agitação magnética a -77 °C (banho: acetona/gelo seco). Em seguida, borbulhou-se ozônio durante 5,5 h, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 9:2 (v/v)]. Após este tempo, interrompeu-se a ozonólise, deixou-se a temperatura elevar-se a ambiente e evaporou-se o excesso de diclorometano. Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9:1 \rightarrow 3:2, v/v e éter etílico). Obtiveram-se 34 mg (0,09 mmol) do composto <u>63</u> como um sólido branco em 44% de rendimento e recuperou-se 26 mg (0,07 mmol) do material de partida <u>55</u>.

(+)-12-O-MESILOXI-SUGIOL (63)



Aspecto Físico: Sólido branco

FM: $C_{21}H_{30}O_4S$ (MM = 378 g·mol⁻¹)

PF: 158,0 -159,0 °C

[α] _D²⁰: +21,00 (*c*= 8,3; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: $M^+= 378$ (70); $M^+ - 15 = 363$ (77); $M^+ - 29 = 349$ (19); $M^+ - 57 = 321$ (27); $M^+ - 71 = 307$ (9); $M^+ - 83 = 295$ (100); $M^+ - 85 = 293$ (40); $M^+ - 93 = 285$ (28); $M^+ - 97 = 281$ (75)

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, nujol): 2964 (υ C–H de alifático); 1684 (υ C=O de cetona); 1369 e 1263 (υ C–O); 1182 (υ S–O de mesila)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,95 (s, 3H, H-18); 1,01 (s, 3H, H-20); 1,25 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,26 (s, 3H, H-19); 1,28 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,51-1,83 (m, 5H, H-2_{ax} ou H-2_{eq}, H-5 e H-1_{eq} ou H-1_{ax}, H-3_{ax} ou H-3_{eq}, H-6_{eq} ou H-6_{ax}); 1,89 (dd, 1H, $J_1 = 4,8$ Hz

e $J_2 = 13,6$ Hz, H-2_{ax} ou H-2_{eq}); 2,29 (dl, 1H, $J_{H-1\alpha}/_{H-2\beta}$ ou $J_{(H-1\alpha/H-1\beta)} = 12,1$ Hz, H-1 α ou H-1 β); 2,59-2,79 (m, 2H, e H-3_{ax}. ou H-3_{eq}. e H-6_{eq}. ou H-6_{ax}); 3,25 (s, 3H, H-21); 3,27 (sept., 1H, $J_{H15}-_{H17} = J_{H15}-_{H16} = 7,0$ Hz, H-15); 7,33 (s, 1H, H-14); 8,02 (s, 1H, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

198,5 (C-7); 155,5 (C-8); 150,6 (C-12); 139,1 (C-13); 129,7 (C-9); 126,9 (C-14); 117,4 (C-11); 49,2 (C-5); 41,2 (C-3); 38,5 (C-21); 38,1 (C-10); 37,8 (C-1); 36,1 (C-6); 33,3 (C-4); 32,5 (C-18); 26,9 (C-15); 23,3 (C-20); 23,01 (C-17); 22,98 (C-16); 21,2 (C-19); 18,7 (C-2)

5.24 - SÍNTESE DO (+)-DEIDROABIETANO (64)47,48



Em um balão bi-tubulado de 250 mL equipado com barra magnética e condensador foram adicionados, sob atmosfera inerte (N₂), 5,354 g (14,7 mmol) do composto mesilado <u>62</u> e 50 mL de DMF tratada. Em seguida adicionou-se 8,503 g (130,8 mmol) Zn em pó, ativado com HCI 2% e 10,695 g (71,3 mmol) de Nal. Em seguida, o sistema contido em um banho de óleo, foi aquecido à temperatura de 110-115 °C, permanecendo sob agitação magnética por 5 dias. Em seguida, resfriou-se a mistura espontaneamente à temperatura ambiente e adicionou-se 20 mL de diclorometano e 30 mL de hexano. Filtrou-se para retirada do excesso de Nal e Zn. Lavou-se a mistura com 30 mL H₂O destilada. Extraiu-se a fase orgânica, secou-se com sulfato de sódio anidro, concentrou-se em rotavapor e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica (Hexano/Acetato de
etila 9:1 \rightarrow 4:1, v/v). Obtiveram-se 2,921 g de <u>64</u> como um óleo incolor em 72% de rendimento.

(+)-DEIDROABIETANO (64)



Aspecto Físico: Óleo incolor

FM: $C_{20}H_{30}$ (MM = 270 g·mol⁻¹)

[α] _D²⁰: +83,2 (*c*= 2,5; CHCl₃);

EM [m/z (%)]: $M^+ = 270 (38)$; $M^+ - 15 = 255 (100)$; $M^+ - 31 = 239 (6)$; $M^+ - 71 = 199 (8)$; $M^+ - 85 = 185 (31)$; $M^+ - 111 = 159 (26)$; $M^+ - 127 = 143 (9)$

IV ($\overline{v}_{máx.}$, cm⁻¹, KBr): 2961 (v C–H de alifático); 1460 (v C=C de aromático)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,96 (s, 6H, H-16); 0,98 (s, 6H, H-17); 1,22 (s, 3H, H-20); 1,25 (s, 3H, H-19); 1,27 (s, 3H, H-18); 0,83-1,08 (m, 4H, H-2_{ax}/H-2_{eq}., H-3_{ax}.ou H-3_{eq}. e H-6_{ax}.ou H-6_{eq}.); 1,36-2,20 (m, 7H, H-2_{ax}/H-2_{eq}., H-3_{ax}.ou H-3_{eq}. H-5, H-6_{ax}/H-6_{eq}, H-7_{eq}); 2,31 (d, 1H, $J_{H1ax^-H2ax} = 11,7$ Hz, H-1_{ax}.); 2,81-2,98 (m, 2H, H-7_{ax} e H-15); 6,92 (sl, 1H, H-14); 7,02 (dd, 1H, $J_{H12^-H11} = 10,6$ Hz e $J_{H12^-H14} = 1,5$ Hz, H-12); 7,21 (d, 1H, $J_{H11^-H12} = 8,1$ Hz, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

147,6 (C-9); 145,4 (C-13); 134,9 (C-8); 126,8 (C-14); 124,3 (C-11); 123,8 (C-12); 50,4 (C-5); 41,7 (C-3); 38,8 (C-1); 37,5 (C-10); 33,4 (C-15); 33,4 (C-4); 33,3 (C-18); 30,5 (C-7); 24,9 (C-20); 24,0 (C-16) 24,0 (C-17); 21,6 (C-19); 19,3 (C-2); 19,1 (C-6)

5.25 - SÍNTESE DO 18-HIDROXI-14-NITRODEIDROABIETINOL (65)⁵⁹



Em um balão de fundo redondo de 100 mL bitubulado, foram adicionados 3,144 g (8,76 mmol) do éster 43 e 50 mL de THF seco. A mistura foi mantida sob agitação magnética em atmosfera de nitrogênio à 0 °C. Em seguida, manteve-se a mistura a 0 °C e adicionou-se 1,387 g (36,5 mmol) de hidreto de alumínio e lítio, e após adição do agente redutor, elevou-se à temperatura ambiente espontaneamente, permanecendo sob agitação durante 27 horas, sendo a reação acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 4:1, v/v). Após este tempo, interrompeu-se a agitação e adicionou-se lentamente ao sistema uma solução aquosa de hidróxido de sódio 15% para destruir o excesso de hidreto. Em seguida, filtrou-se a mistura em funil de placa porosa utilizando celite. Concentrouse a fase orgânica em evaporador rotatório, obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 4:1, v/v). Obtiveram-se 1,788 g (5,4 mmol) de 65 como um sólido amarelo com 68% de rendimento.

18-HIDROXi-14-NITRODEIDROABIETINOL (65)



Aspecto Físico: Sólido amarelo

FM: $C_{20}H_{29}O_3$ (MM = 331 g·mol⁻¹)

PF: 148,5-153,0 °C

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +81,2 (*c*= 1,27 CHCl₃);

EM [m/z (%)]: M^+ = 331 (15); $M^+ - 17 = 314$ (20); $M^+ - 33 = 298$ (46); $M^+ - 47 = 284$ (11); $M^+ - 75 = 256$ (4); $M^+ - 101 = 230$ (21); $M^+ - 113 = 218$ (100); $M^+ - 127 = 204$ (7)

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, KBr): 3489 (υ O–H de álcool); 2965 (υ C–H de alifático); 1524 e 1378 (υ N–O ou N=O)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,88 (s, 3H, H-20); 1,21 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,24 (s, 3H, H-19); 1,25 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,34-1,54 (m, 5H, H-1_{eq} ou H-1_{ax}, H-2_{ax}./H-2_{eq}, H-6_{ax} ou H-6_{eq} e H-7_{ax} ou H-7_{eq}); 1,56 (sl, 1H, O-H_{álcool}); 1,64-1,89 (m, 5H, H-5, H-3_{ax} ou H-3_{eq}, H-6_{eq}/H-6_{ax}, H-7_{eq} ou H-7_{ax}); 2,29 (dl, 1H, $J_{H-1ax}/_{H-2eq}$ ou $J_{H-1ax/H-1eq} = 12,8$ Hz, H-1_{eq} ou H-1_{ax}); 2,74-2,84 (m, 1H, H-3_{eq} ou H-3_{ax}); 2,80 (sept., 1H, $J_{H15^-H17} = J_{H15^-H16} = 7,0$ Hz, H-15); 3,22 (d, 1H, $J_{H-18\alpha/H-18\beta} = 11,0$ Hz, H-18α ou H-18β); 3,48 (d, 1H, $J_{H-18\beta/H-18\alpha} = 11,0$ Hz, H-18β ou H-18α); 7,18 (d, 1H, $J_{H-11/H-12} = 8,4$ Hz, H-12); 7,36 (d, 1H, $J_{H-12/H-11} = 8,4$ Hz, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

150,9 (C-14); 149,2 (C-9); 135,8 (C-13); 126,2 (C-11); 125,3 (C-8); 123,7 (C-12); 77,2 (C-10); 71,8 (C-18); 43,0 (C-5); 38,5 (C-1); 37,8 (C-4); 34,9 (C-3); 28,8 (C-15);

25,2 (C-20); 24,6 (C-7); 23,9 (C-17); 23,7 (C-16); 18,6 (C-6); 17,8 (C-2); 17,5 (C-19)

5.26 - SÍNTESE DO (+)-14-NITRO-18-MESILOXI-DEIDROABIETANO (66)⁵⁹



<u>65</u>

66

Em um balão de 150 mL, adaptado a um "trap" com silicone, sob atmosfera inerte (N₂), colocaram-se 1,455 g (4,8 mmol) do álcool (<u>65</u>) e 26 mL (129,5 mmol) de piridina tratada, adicionou-se 8,0 mL (102,0 mmol) de MsCl e em seguida . Mergulhou-se o sistema em um banho de gelo. Em seguida, resfriou-se o sistema para 0°C (banho de gelo), adicionou-se 1,527 g (12,5 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP), deixou-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente por 24 h, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 4:1 (v/v)]. Após este tempo, adicionou-se 30 mL de diclorometano. A solução foi em seguida lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (2x30 mL) e uma solução saturada de NaCl (2x30 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, concentrada em rotavapor e purificada em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9:1 \rightarrow 3:2, v/v). Obtiveram-se 1,517 g (3,7 mmol) de <u>66</u>, um sólido amarelo com 77% de rendimento.

(+)-14-NITRO-18-MESILOXI-DEIDROABIETANO (66)



Aspecto Físico: Sólido amarelo

FM: $C_{21}H_{31}NO_5S$ (MM = 409 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +53,1 (*c*= 2,6; CHCl₃)

EM [m/z (%)]: M⁺= 409 (15); M⁺ - 16 = 392 (21); M⁺ - 111 = 298 (100); M⁺ - 157 = 252 (12); M⁺ - 191 = 218 (31); M⁺ - 265 = 144 (30)

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, nujol): 2969 (υ C–H de alifático); 1524 (υ C–O); 1354 (υ S=O); 1175 (υ S–O de mesila)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCI₃) δ :

0,98 (s, 3H, H-20); 1,22 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,24 (s, 3H, H-19); 1,25 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,35-1,60 (m, 4H, H-2_{ax.} /H-2_{eq.}, H-6_{ax.} ou H-6_{eq.} e H-1_{eq} ou H-1_{ax}); 1,63-1,83 (m, 5H, H-5, H-3_{ax.} /H-3_{eq.}, H-6_{eq.} ou H-6_{ax.}); 2,31 (dl, 1H, $J_{H-1\alpha}/_{H-2\beta}$ ou $J_{(H-1\alpha/H-1\beta)} = 12,8$ Hz, H-1 α ou H-1 β); 2,75-2,79 (m, 2H, e H-3_{ax.}/H-3_{eq.}); 2,80 (sept., 3H, J_{H15} -H₁₇ = J_{H15} -H₁₆ = 7,0 Hz, H-15); 3,01 (s, 3H, H-21); 3,81 (d, 1H, $J_{H-18\alpha/H-18\beta} = 9,5$ Hz, H-18 α e H-18 β); 4,07 (d, 1H, $J_{H-18\beta/H-18\alpha} = 9,5$ Hz, H-18 β e H-18 α); 7,19 (d, 1H, $J_{H-12/H-11} = 8,4$ Hz, H-12); 7,35 (d, 1H, $J_{H-11/H-12} = 8,4$ Hz, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

150,8 (C-14); 148,6 (C-9); 136,2 (C-11); 126,8 (C-14); 125,0 (C-11); 124,0 (C-12); 76,5 (C-18); 43,0 (C-5); 38,1 (C-1); 37,9 (C-4); 37,3 (C-21); 37,2 (C-10); 34,9 (C-3); 28,8 (C-15); 25,3 (C-20); 24,5 (C-7); 23,8 (C-17); 23,6 (C-16); 18,3 (C-6); 18,0 (C-2); 17,2 (C-19)



5.27 - SÍNTESE DO (+)-14-NITRODEIDROABIETANO (67)47,48

Em um balão bi-tubulado de 250 mL equipado com barra magnética e condensador foram adicionados sob atmosfera inerte (N₂), 1,400 g (3,42 mmol) do composto mesilado <u>66</u> e 30 mL de dimetilformamida tratada. Em seguida adicionou-se 2,223 g (34,2 atgramas) Zn em pó, ativado com HCl 2% e 4,195 g (30,0 mmol) de Nal previamente aquecido em estufa a 110 °C e resfriado em dessecador até a temperatura ambiente. Em seguida, o sistema contido em um banho de óleo, foi aquecido à temperatura de 110-115 °C, permanecendo sob agitação magnética por 24 h. Em seguida, resfriou-se a mistura espontaneamente até à temperatura ambiente e adicionou-se 30 mL de diclorometano e 30 mL de hexano. Observou-se a presença de um excesso de Nal e Zn na fase sólida, em seguida, filtrou-se para retirada deste excesso, lavou-se a mistura com água destilada (30 mL). Extraiu-se a fase orgânica, secou-se com sulfato de sódio anidro, concentrou-se em rotavapor e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica (hexano/Acetato de etila 9:1 \rightarrow 4:1, v/v). Obteve-se 376 mg de <u>67</u> como um óleo incolor em 35% de rendimento.

(+)-14-NITRO-DEIDROABIETANO (67)



Aspecto Físico: Óleo incolor

FM: $C_{20}H_{29}NO_2$ (MM = 315 g·mol⁻¹)

[α] ²⁰: +87,5 (*c*= 7,6; CHCl₃);

EM [m/z (%)]: M^+ = 315 (20); $M^+ - 15 = 300$ (24); $M^+ - 17 = 298$ (100); $M^+ - 31 = 284$ (4); $M^+ - 71 = 244$ (5); $M^+ - 85 = 230$ (17); $M^+ - 97 = 218$ (35); $M^+ - 111 = 204$ (17); $M^+ - 246 = 69$ (44)

IV (**ν**_{máx.}, **cm**⁻¹, **KBr**): 2966 (υ C−H de alifático); 1528 (υ N=O de nitro); 1376 (υ C−N de nitro)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,93 (s, 3H, H-19); 0,96 (s, 3H, H-19); 1,19 (s, 3H, H-20); 1,21 (d, 3H, $J_{H16^-H15} = 6,8$ Hz, H-16); 1,25 (d, 3H, $J_{H17^-H15} = 6,8$ Hz, H-17); 1,27-1,94 (m, 8H, H-2_{ax}/H-2_{eq}., H-3_{ax}/H-3_{eq}., H-5, H-6_{ax}/H-6_{eq}, H-7_{eq}.); 2,28 (dl, 1H, $J_{H1ax^-H2ax} = 12,8$ Hz, H-1_{ax}.); 2,69-2,82 (m, 1H, H-7_{ax}); 2,81 (hept, 1H, $J_{H15^-H16} = J_{H15^-H17} = 6,8$ Hz, H-15); 7,17 (d, 1H, $J_{H12^-H11} = 8,5$ Hz, H-12); 7,35 (d, 1H, $J_{H11^-H12} = 8,5$ Hz, H-11)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

151,1 (C-14); 149,6 (C-9); 135,8 (C-13); 126,3 (C-11); 125,5 (C-8); 123,8 (C-12); 49,6 (C-5); 41,4 (C-3); 38,8 (C-1); 37,9 (C-10); 33,3 (C-4); 33,1 (C-18); 28,7 (C-15); 24,9 (C-7); 24,8 (C-20); 23,8 (C-17) 23,6 (C-16); 21,5 (C-19); 19,2 (C-6); 18,0 (C-2)

5.28 - SÍNTESE DO 12-AMINO-7-OXO-DEIDROABIETANO (68)37,40



Em um balão de fundo redondo monotubulado, foram adicionados 2867 mg (10,6 mmol) do éster 64 e 8,0 mL de anidrido acético destilado. Adicionou-se lentamente e sob agitação magnética à 0 ° C 1,5 mL de ácido nítrico fumegante (90%) dissolvido em 6 mL de anidrido acético destilado, permanecendo sob agitação até a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 9:1 (v/v)]. Após 12 horas, interrompeu-se a agitação, resfriou-se o balão em um banho de gelo, adicionou-se diclorometano e lavou-se a mistura com uma solução de bicarbonato de sódio e água destilada até neutralizar o excesso de ácido. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e após concentrada em evaporador rotatório obteve-se um óleo marron que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel (hexano/acetato de etila 9,5:0,5, v/v). O sólido ainda impuro, obtido por coluna cromatográfica, foi recristalizado com etanol à quente e secado em bomba de vácuo, obteve-se 1656 mg de um sólido que não foi caracterizado. Destes, foram colocados 1573 mg em um balão de 500 mL e adicionou-se 4784 mg (40,3 mmol) de Sn_(s), 100 mL de etanol absoluto. Em seguida adicionou-se 36 mL ácido clorídrico concentrado e 100 mL de água destilada. A mistura foi mantida sob refluxo sob agitação magnética durante 48 h, sendo acompanhada por CCD. Após o término da reação interrompeu-se a agitação e o refluxo e adicionou-se 100 mL de água destilada. Em seguida, neutralizou-se o excesso de ácido com uma solução concentrada de NaOH_(aq). Extraiu-se a fase orgânica com 3 x 80 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um sólido amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel (hexano/acetato de etila 9:1, v/v). Obtiveram-se 220,0 mg de $\underline{68}$ com 15 % de rendimento.



12-AMINO-7-OXO-DEIDROABIETANO (68)

Aspecto Físico: Sólido marron

FM: $C_{20}H_{29}NO (MM = 299 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1})$

PF: 171,9-175,4 [°]C

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +14,3 (*c*= 2,9; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: M⁺= 299 (100); M⁺ - 15 = 284 (53); M⁺ - 57 = 242 (3); M⁺ - 83 = 216 (12); M⁺ - 97 = 202 (11); M⁺ - 137 = 162 (4)

IV (ν_{máx}, cm⁻¹, KBr): 3471 e 3373 (υ N–H de amina aromática); 2954 (υ C–H de alifático); 1640 (υ C=O de cetona); 1552 e 1317 (υ C–N)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,93 (s, 3H, H-18); 0,99 (s, 3H, H-20); 1,23 (s, 3H, H-19); 1,28 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} =$ 7,0 Hz, H-17); 1,30 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} =$ 7,0 Hz, H-16); 1,35-1,55 (m, 3H, H-2_{ax.} /H-2_{eq.}, H-6_{ax.} ou H-6_{eq.} e H-1_{eq} ou H-1_{ax}); 1,63-1,87 (m, 4H, H-5, H-3_{ax.} /H-3_{eq.}, H-6_{eq.} ou H-6_{ax.}); 2,24 (dl, 1H, $J_{H-1\alpha}/_{H-2\beta}$ ou $J_{(H-1\alpha/H-1\beta)} =$ 12,1 Hz, H-1 α ou H-1 β); 2,52-2,71 (m, 2H, e H-3_{ax.}/H-3_{eq.}); 2,90 (sept., 1H, $J_{H15}-_{H17} = J_{H15}-_{H16} =$ 7,0 Hz, H-15); 5,30 (s, 2H, N-H); 6,71 (s, 1H, H-11); 7,89 (s, 1H, H-14)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

197,9 (C-7); 155,8 (C-12); 146,5 (C-9); 131,3 (C-8); 125,7 (C-14); 123,8 (C-13); 110,5 (C-11); 49,5 (C-5); 41,5 (C-3); 37,93 (C-1); 37,86 (C-10); 36,1 (C-6); 33,3 (C-

4); 32,7 (C-18); 27,6 (C-15); 23,3 (C-20); 22,4 (C-17); 22,3 (C-16); 21,5 (C-19); 19,0 (C-2)

5.29 - SÍNTESE DO 18-HIDROXI-7-OXO-DEIDROABIETINOL (69)22



Em um frasco de vidro apropriado para ozonólise, foram adicionados 1,041 g (3,64 mmol) de <u>18</u> e 30 mL de metanol:diclorometano 1:1 v/v. A mistura foi mantida sob agitação magnética a -80 °C (banho: acetona/gelo seco). Em seguida, borbulhou-se ozônio durante 10,0 h, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 9:2 (v/v)]. Após este tempo, interrompeu-se a ozonólise, deixou-se a temperatura elevar-se a ambiente e adicionou-se 50 mg de PPh₃ e sob agitação magnética à temperatura ambiente. Após o término da reação e evaporação do solvente, obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 9:1 \rightarrow 3:2, v/v e éter etílico). Obtiveram-se 1,203 g (3,64 mmol) de um óleo amarelo <u>69</u> com 44% de rendimento e recuperaram-se 26 mg (0,07 mmol) de material de partida.

18-HIDROXI-7-OXO-DEIDROABIETINOL (69)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{20}H_{28}O_2$ (MM = 300 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +1,9 (*c*= 4,9; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: $M^+= 300 (28)$; $M^+ - 15 = 285 (18)$; $M^+ - 33 = 267 (34)$; $M^+ - 47 = 253 (18)$; $M^+ - 75 = 225 (7)$; $M^+ - 101 = 199 (20)$; $M^+ - 113 = 187 (100)$

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, nujol): 3441 (υ O–H de álcool); 2959 (υ C–H de alifático); 1717 e 1684 (υ C=O de cetona); 1462 e 1385 (υ C–O)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,93 (s, 3H, H-19); 1,23 (d, 3H, $J_{H-17/H-15} = 7,0$ Hz, H-17); 1,24 (d, 3H, $J_{H-16/H-15} = 7,0$ Hz, H-16); 1,26 (s, 3H, H-20); 1,34-1,85 (m, 5H, H-2_{ax.} ou H-2_{eq}, H-5 e H-1_{eq} ou H-1_{ax.} H-3_{ax.} ou H-3_{eq.}, H-6_{eq.} ou H-6_{ax}); 2,22-2,57 (m, 4H, e H-3_{ax.} ou H-3_{eq.} e H-6_{eq.} ou H-6_{ax}, H-2_{ax} ou H-2_{eq} e H-1_{ax}); 2,90 (sept., 1H, $J_{H15^-H17} = J_{H15^-H16} = 7,0$ Hz, H-15); 3,15 (d, 1H, $J_{18\alpha^- H-18\beta} = 11,4$ Hz, H-18 α); 3,45 (d, 1H, $J_{H-18\beta}/_{H-18\alpha} = 11,0$ Hz, H-18 β); 5,30 (sl, 1H, O–H); 7,28 (d, 1H, $J_{H11^-H12} = 8,1$ Hz, H-11); 7,38 (dd, 1H, $J_{H12^-H11} = 8,1$ Hz e $J_{H12^-H14} = 1,8$ Hz, H-12); 7,84 (d, 1H, $J_{H14^-H12} = 2,0$ Hz, H-14)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :

199,7 (C-7); 153,5 (C-9); 146,4 (C-13); 132,4 (C-12); 130,5 (C-8); 124,7 (C-14); 123,5 (C-11); 70,8 (C-18); 42,5 (C-5); 37,7 (C-4); 37,6 (C-1); 37,6 (C-10); 36,0 (C-6); 34,8 (C-3); 33,6 (C-15); 23,9 (C-16); 23,9 (C-17); 23,8 (C-20); 18,3 (C-2); 17,3 (C-19) 5.30 - SÍNTESE DO 2–CETO–1β–[3-HIDROXI-1-CARBOMETOXI-2-PROPIL]-1α–HIDROXI-5α-HIDROXIMETIL-5β,8aβ–DIMETIL– (1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a) DECAIDRONAFTALENO (<u>70</u>)²²



Em um frasco de vidro apropriado para ozonólise, foram adicionados 385 (1, 27)mg mmol) de 12-hidroxideidroabietinol (37) е 40 mL de metanol:diclorometano 1:1 v/v. A mistura foi mantida sob agitação magnética a -82 °C (banho: acetona/gelo seco). Em seguida, borbulhou-se ozônio durante 1,5 h a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 9:1 (v/v)]. Após este tempo, interrompeu-se a ozonólise, evaporou-se o excesso de diclorometano e transferiu-se a mistura para um frasco de vidro apropriado para hidrogenação. Acrescentaram-se 5 mL de metanol e adicionou-se 20 mg de catalisador Pd/C 10%. A mistura foi hidrogenada sob agitação constante à temperatura ambiente e pressão de 40 Psi, sendo a reação acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 4:1 (v/v)]. Após 8 horas, interrompeu-se a agitação, diminuiu-se a pressão à ambiente, em seguida filtrou-se a mistura em funil comum com papel de filtro, removeu-se o excesso de solvente em evaporador rotatório. Adicionou-se à mistura sob agitação magnética a 0 °C, diazometano até esterificação completa do material. A reação foi acompanhada por CCD [hexano/acetato de etila 3:2 (v/v)]. Após a reação se completar, interrompeu-se a agitação, deixou-se a temperatura elevar-se a ambiente e evaporou-se o excesso de diazometano. Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica

(hexano/acetato de etila 3:2, v/v e éter etílico). Obtiveram-se 143 mg (0,44 mmol) de <u>70</u>, sob forma de um óleo amarelo com 34% de rendimento.

$2-CETO-1\beta-[3-HIDROXI-1-CARBOMETOXI-2-PROPIL]-1\alpha-HIDROXI-5\alpha-$

HIDROXIMETIL-5 β ,8 $a\beta$ -DIMETIL-(1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a)

DECAIDRONAFTALENO (70)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{17}H_{26}O_6$ (MM = 328 g·mol⁻¹)

EM [m/z (%)]: M⁺= 328 (1); M⁺ - 15 = 313 (3); M⁺ - 95 = 233 (27); M⁺ - 109 = 219 (19); M⁺ - 139 = 189 (14); M⁺ - 169 = 159 (40); M⁺ - 193 = 135 (100); M⁺ - 207 = 121 (88)

IV ($\overline{\nu}_{máx.}, cm^{-1}, nujol$): 3462 e 3393 (υ O–H de álcool); 2936 (υ C–H de alifático); 1732 (υ C=O de éster); 1719 (υ C=O de cetona)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

0,62-1,67 (m, 8H, H-8_{eq}, H-7_{ax.} /H-7_{eq}, H-6_{ax.} /H-6_{eq}, H-4_{ax}/H-4_{eq}); 0,86 (s, 1H, H-12); 1,11 (s, 1H, H-13); 1,79 (sl, 2H, O-H); 2,56 (m, 1H, H-3); 3,03 (dd, 2H, $J_{H8ax^-H7ax} =$ 13,0 Hz e $J_{H8ax^-H7eq} = 3,3$ Hz, H-8_{ax}); 3,69 (s, 3H, OC<u>H</u>₃, H-14); 2,71 (dd, 1H, $J_{H-9/H-14\alpha} =$ 14 α ou H-9/H-14 β = 4,4 Hz e $J_{H-9/H-14\beta}$ ou H-9/H-14 α = 9,5 Hz, H-9); 4,47 (d, 1H, $J_{H-14\beta/H14\alpha} =$ 18,7 Hz e $J_{H-14\alpha}$ ou H-14 $\beta/H-9 =$ 9,5 Hz, H14 β ou H14 α); 5,05 (d, 1H, $J_{H-14\alpha}$ ou H-14 $\beta/H9 =$ 4,4 Hz e $J_{H14\alpha/H14\beta} =$ 9,5 Hz, H14 α ou H14 β)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

204,1 (C-2); 173,6 (C-10); 117,6 (C-1); 81,8 (C-14); 71,6 (C-11); 52,2 (C-15); 49,9 (C-5); 40,8 (C-4α); 40,6 (C-3); 38,2 (C-9); 37,7 (C-8α); 34,7 (C-8); 32,0 (C-6); 24,7 (C-4); 18,8 (C-7); 17,8 (C-13); 16,8 (C-12)

5.31 - SÍNTESE DO 13,14,15,16–TETRANORLABDAN-8α,12-DIOL(72)³³



(+)-Esclareolideo (<u>o</u>)

Em um balão adaptado a um "trap" com nujol a 0°C e atmosfera inerte (N₂), colocou-se 380 mg (10 mmol) de LiAlH₄ em 22 mL de tetraidrofurano seco. Em seguida adicionou-se, sob atmosfera inerte (N₂), uma solução contendo 1000 mg (4 mmol) da lactona (+)-esclareolídeo ($\underline{8}$), (comercialmente disponível pela ALDRICH), dissolvido em 8 mL de tetraidrofurano seco. A mistura foi aquecida até o refluxo, permanecendo assim por 30 horas. A reação foi acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 4:1, v/v). Após o término da reação interrompeu-se o refluxo, resfriou-se o balão em banho de gelo e adicionou-se lentamente uma solução aquosa de NaOH 15%, para neutralizar o excesso de LiAlH₄. Em seguida extraiu-se a fase orgânica com 3x30 mL de diclorometano, concentrou-se e em seguida filtrou-se e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica-gel (éter etílico). Obteve-se rendimento quantitativo (100%) do diol <u>72</u>.

13,14,15,16-TETRANORLABDAN-8α,12-DIOL (72)



Aspecto Físico: Sólido branco

FM: $C_{16}H_{30}O_2$ (MM = 254,41 g·mol⁻¹)

PF: 124,2-126,1 °C

 $[\alpha]_{D}^{20}$: -2,40 (*c*= 1,3 g/100mL; CHCl₃)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 254 (<1\%)$; $M^+ - 18 = 236 (4)$; $M^+ - 33 = 221 (4)$; $M^+ - 59 = 195 (75)$; $M^+ - 77 = 177 (57)$; $M^+ - 103 = 151 (45)$; $M^+ - 137 = 117 (24)$; $M^+ - 131 = 123 (35)$; $M^+ - 145 = 109 (77)$; $M^+ - 159 = 95 (86)$; $M^+ - 171 = 83 (64)$; $M^+ - 172 = 82 (31)$; $M^+ - 173 = 81 (58)$; $M^+ - 175 = 79 (14)$; $M^+ - 183 = 71 (69)$; $M^+ - 185 = 69 (100)$; $M^+ - 187 = 67 (36)$; $M^+ - 197 = 57 (22)$; $M^+ - 199 = 55 (52)$

IV (ν_{máx}, cm⁻¹, nujol): 3283 (υ O–H de álcool); 2923 (υ C–H de alifático); 1458 e 1389 (υ C–O de álcool)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,80 (s, 6H, H-14 e H-15); 0,89 (s, 3H, H-13); 0,94 – 1,71 (m, 13H, H-1_{eq}/H-1_{ax} H- 2_{ax} /H- 2_{eq} , H- 3_{ax} /H- 3_{eq} , H-5, H- 6_{ax} /H- 6_{eq} , H- 7_{eq} , H-9, H-11 α /H-11 β); 1,25 (s, 3H, H-17); 1,92 – 1,98 (dt, 1H, $J_{H7ax-H6eq}$ = 3,1 Hz e $J_{H7ax-H6ax}$ = 12,1 Hz, H- 7_{ax}); 3,46 – 3,54 (m, 1H, H-12 α ou H-12 β); 3,82-3,88 (m, 1H, H-12 β ou H-12 α); 4,53 (sl, 2H, O-H)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

75,0 (C-8); 63,9 (C-12); 59,2 (C-9); 55,9 (C-5); 43,5 (C-7); 41,8 (C-3); 39,4 (C-1); 39,1 (C-10); 33,45 (C-14); 33,36 (C-4); 27,2 (C-11); 24,3 (C-13); 21,6 (C-15); 20,4 (C-6); 18,5 (C-2); 15,4 (C-17)

5.32 - SÍNTESE DO ACETATO DE 8 α -HIDROXI-13,14,15,16– TETRANORLABDAN-12-IL (<u>73</u>)⁷⁷



Em um balão de 100 mL adaptado a um "trap" com nujol e sob atmosfera inerte (N₂), colocou-se 978 mg (3,85 mmol) do diol <u>72</u> em 10 mL de piridina seca. Em seguida, sob agitação magnética e a 0°C adicionou-se lentamente com o auxílio de uma seringa 1,0 mL (7,70 mmol) de anidrido acético destilado. Retirouse a mistura do banho e deixou-se sob agitação magnética à temperatura ambiente por 4 horas. Após o término da reação, adicionou-se uma solução saturada de sulfato de cobre (25 mL) e água destilada (10 mL). Extraiu-se a fase orgânica com 3x20 mL de diclorometano, 3x20 mL de éter etílico e 3x20 mL de acetato de etila. Após filtração, purificou-se a fase orgânica em coluna cromatográfica de sílica (hexano/Acetato de etila 9:1 a 4:1, v/v). Obteve-se rendimento quantitativo (100%) do produto <u>73</u>.

```
8α-HIDROXI-13,14,15,16-TETRANORLABDAN-12-IL (73)
```



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{18}H_{32}O_3$ (MM = 296.235145 g·mol⁻¹) **[\alpha]** $_{D}$ ²⁰: +10,04 (*c*= 3,55 g/100mL; CHCl₃) **EM [m/z (%)]:** M⁺= 296 (<1%); M⁺ - 53 = 243 (2); M⁺ - 60 = 236 (11); M⁺ - 75 = 221 (72); M⁺ - 78 = 218 (32); M⁺ - 93 = 203 (38); M⁺ - 101 = 195 (40); M⁺ - 119 = 177 (23); M⁺ - 130 = 166 (23); M⁺ - 131 = 165 (21); M⁺ - 144 = 152 (10); M⁺ - 145 = 151 (100); M⁺ - 149 = 147 (11); M⁺ - 159 = 137 (61); M⁺ - 172 = 124 (17); M⁺ - 173 = 123 (40); M⁺ - 175 = 121 (27); M⁺ - 187 = 109 (94); M⁺ - 201 = 95 (81); M⁺ - 215 = 81 (57); M⁺ - 227 = 69 (70)

IV ($\overline{v}_{máx.}, cm^{-1}, nujol$): 3454 (υ O–H de álcool); 2935 (υ C–H de alifático); 1736 (υ C=O de éster); 1461 e 1389 (υ C–O de álcool)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,77 (s, 6H, H-14 e H-15); 0,86 (s, 3H, H-13); 0,86 – 1,92 (m, 14H, H-1_{eq}/H-1_{ax} H- 2_{ax} /H-2_{eq}, H-3_{ax}/H-3_{eq}, H-5, H-6_{ax}/H-6_{eq}, H-7_{eq}/H-7_{ax}, H-9, H-11 α /H-11 β); 1,15 (s, 3H, H-17); 2,02 (s, 3H, -OAc); 4,06 – 4,14 (m, 2H, H-12 α e H-12 β); 5,29 (s, 1H, O-H)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

171,8 (C=O); 73,5 (C-8); 66,6 (C-12); 57,9 (C-9); 56,0 (C-5); 44,3 (C-7); 41,8 (C-3); 39,5 (C-1); 38,7 (C-10); 33,3 (C-14); 33,2 (C-4); 24,4 (C-11); 23,8 (C-13); 21,4 (C-15); 21,0 (<u>C</u>H₃-COO-); 20,4 (C-6); 18,3 (C-2); 15,2 (C-17)

5.33 - SÍNTESE DO ACETATO DE 13,14,15,16– TETRANORLABDAN-7- e 8(17)-EN-12-ÓIS (<u>74a/74b</u>)⁷⁷



Em um balão foram colocados 1,040 g (3,51 mmol) de <u>73</u> e 5 mL de piridina seca. A mistura foi resfriada a 0°C em banho de gelo e mantida sob agitação magnética e atmosfera inerte (N₂), adicionou-se lentamente 1 mL (10,9 mmol) de POCl₃. Deixou-se a temperatura elevar-se à ambiente permanecendo sob agitação por 15 horas. Em seguida, adicionou-se 10 mL de água destilada e extraiu-se a fase orgânica com 3x30 mL de diclorometano e 3x30 mL de éter etílico, nessa ordem. Filtrou-se e purificou-se a fase orgânica em coluna cromatográfica de sílica (Hexano/Acetato de etila 9:1 a 4:1, v/v). Obtiveram-se 876 mg do composto desejado **74a/74b** com 90% de rendimento da mistura isomérica

dos alcenos 13,14,15,16-TETRANORLABDAN-7- e 8(17)-EN-12-OL, na proporção 1:4.

ACETATO DE 13,14,15,16-TETRANORLABDAN-8(17)-EN-12-OL (74b)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{18}H_{30}O_2$ (MM = 278.43 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +42,80 (*c*= 2,5 g/100mL; CHCl₃)

EM [m/z (%)]: $M^+= 278$ (3); $M^+ - 15 = 263$ (3); $M^+ - 59 = 219$ (13); $M^+ - 60 = 218$ (75); $M^+ - 75 = 203$ (39); $M^+ - 131 = 147$ (13); $M^+ - 141 = 137$ (100); $M^+ - 155 = 123$ (24); $M^+ - 169 = 109$ (33); $M^+ - 184 = 94$ (38); $M^+ - 197 = 81$ (32); $M^+ - 209 = 69$ (27)

IV ($\overline{v}_{máx.}, cm^{-1}, nujol$): 2929 (v C–H de alifático); 1742 (v C=O de éster); 1241 (v C–O de éster)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,68 (s, 3H, H-14); 0,81 (s, 3H, H-15); 0,88 (s, 3H, H-13); 0,95 – 2,01 (m, 12H, H-1_{eq}/H-1_{ax} H-2_{ax}/H-2_{eq}, H-3_{ax} /H-3_{eq}, H-5, H-6_{ax}/H-6_{eq}, H-7_{eq}, H-11α/H-11β); 2,04 (s, 3H, -OAc); 2,37 – 2,41 (m, 1H, H-7_{ax}); 3,87 – 3,92 (m, 1H, H-9); 3,98-4,03 (m, 1H, H-12β ou H-12α); 4,17 – 4,22 (m, 1H, H-12α e H-12β); δ 5,42 (sl, 1H, H-7 do isômero <u>**74a**</u>); 4,55 (s, 1H, H-17α ou H-17β); 4,84 (s, 1H, H-17β ou H-17α)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

171,2 (C=O); 148,0 (C-8), 122,9 (C-7, isômero <u>74a</u>); 106,3 (C-17); 64,4 (C-12); 55,4 (C-5); 53,0 (C-9); 42,1 (C-3); 39,4 (C-10); 39,0 (C-1); 38,1 (C-7); 33,5 (C-14);

33,5 (C-4); 24,3 (C-6); 23,1 (C-11); 21,7 (C-15); 21,1 (<u>C</u>H₃OO-); 19,3 (C-2); 14,3 (C-13)

5.34 - SÍNTESE DO 13,14,15,16–TETRANORLABDAN-7- e –8(17)-EN-12-ÓIS (<u>75a/75b</u>)⁷⁷



Em um balão de 100 mL colocou-se 859 mg (3,1 mmol) da mistura dos ésteres <u>74a/74b</u> e 10 mL de metanol. Em seguida, adicionou-se 184 mg (3,3 mmol) de KOH. A mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 12 horas. Após o término da reação, evaporou-se o excesso de metanol, purificou-se o óleo amarelo obtido em coluna cromatográfica de sílica-gel (Hexano/Acetato de etila 9:1 a 4:1, v/v) e obteve-se rendimento quantitativo (100%) do produto esperado <u>75a/75b</u>.

13,14,15,16-TETRANORLABDAN-8(17)-EN-12-OL (75b)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{16}H_{28}O$ (MM = 236.39 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +34,30 (*c*= 3,05 g/100mL; CHCl₃)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 236$ (39); $M^+ - 15 = 221$ (53); $M^+ - 45 = 191$ (10); $M^+ - 59 = 177$ (30); $M^+ - 85 = 151$ (8); $M^+ - 99 = 137$ (100); $M^+ - 113 = 123$ (30); $M^+ - 127 = 109$ (46); $M^+ - 143 = 93$ (24); $M^+ - 155 = 81$ (45); $M^+ - 167 = 69$ (40)

IV ($\overline{v}_{máx.}, cm^{-1}, nujol$): 3408 (v O–H de álcool); 3075 (v C=C de alceno); 2930 (v C–H de alifático); 1460 (v C–O de álcool)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,70 (s, 3H, H-14); 0,82 (s, 3H, H-15); 0,88 (s, 3H, H-13); 1,01 – 2,08 (m, 13H, H-1_{eq}/H-1_{ax} H-2_{ax}/H-2_{eq}, H-3_{ax}/H-3_{eq}, H-5, H-6_{ax}/H-6_{eq}, H-7_{eq}, H-9, H-11 α /H-11 β); 2,04 (s, 3H, H-18); 2,37 – 2,43 (m, 1H, H-7_{ax}); 3,49 – 3,93 (m, 3H, H-9, H-12 α e H-12 β); 4,55 (s, 1H, H-17 α ou H-17 β); 4,83 (s, 1H, H-17 β ou H-17 α)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

148,7 (C-8), 106,3 (C-17); 62,2(C-12); 55,5 (C-5); 52,8 (C-9); 42,1 (C-3); 39,2 (C-10); 39,1 (C-1); 38,3 (C-7); 33,6 (C-14); 33,6 (C-4); 27,1 (C-11); 24,4 (C-6); 21,7 (C-15); 19,4 (C-2); 14,5 (C-13)

5.35 - SÍNTESE DO 13,14,15,16–TETRANORLABDAN-7- e –8(17)-EN-12-ALS (<u>32a/32b</u>) e ÁCIDO 13,14,15,16–TETRANORLABDAN-7e –8(17)-EN-12-ÓICO (<u>76</u>)

Método 1:

Oxidação com reagente de Fetizon:77



Em um balão de 100 mL coberto com papel alumínio colocou-se 68 mg (0,3 mmol) do álcool <u>75a/75b</u> em 10 mL de benzeno. Em seguida, sob agitação magnética constante, adicionou-se 1,041 g (1,74 mmol) de Ag₂CO₃/Celite. Elevou-se gradativamente a temperatura do sistema até o refluxo. Manteve-se a mistura sob agitação em ausência de luz por 40 h. Após o término da reação, interrompeu-se o refluxo, adicionou-se 10 mL de diclorometano, filtrou-se, extraiu-se a fase orgânica com 3x20 mL de diclorometano e 3x20 mL de éter etílico, purificou-se em

coluna cromatográfica de sílica-gel (Hexano/Acetato de etila 4:1 a 3:2, v/v). Obteve-se 47 mg do composto esperado em 70% de rendimento da mistura isomérica dos aldeídos 13,14,15,16–TETRANORLABDAN-7- e 8(17)-EN-12-ALS (<u>32a/32b</u>), na proporção 1:9. Recuperou-se ainda 20 mg do material de partida.

Método 2:

Oxidação com clorocromato de piridínio (PCC):⁸²



Em um balão de 100 mL contendo 619 mg (2,62 mmol) do álcool <u>75a/75b</u> adicionou-se 10 mL de diclorometano, sob agitação magnética constante e à temperatura ambiente, adicionou-se 1,129 g (5,21 mmol) de PCC. Acompanhou-se a reação por CCD (Hexano/Acetato de etila 4:1,5 v/v). Manteve-se a mistura sob agitação por 12 h. Após o término da reação, adicionou-se 10 mL de diclorometano e extraiu-se a fase orgânica com diclorometano e éter etílico, filtrouse, purificou em coluna cromatográfica de sílica (Hexano/Acetato de etila 9:1 v/v). Obtiveram-se 376 mg de <u>32a</u> Δ^7 e <u>32b</u> $\Delta^{8(17)}$ na proporção 1:4, com rendimento de 61% e uma segunda fração de 19 mg, correspondente ao composto <u>76</u> com 3% de rendimento.

13,14,15,16-TETRANORLABDAN-8(17)-EN-12-AL(32b)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{16}H_{26}O$ (MM = 234,38 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: -4,32 (*c*= 3,5 g/100mL; CHCl₃)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 234$ (14); $M^+ - 15 = 219$ (17); $M^+ - 29 = 205$ (19); $M^+ - 44 = 190$ (60); $M^+ - 59 = 175$ (17); $M^+ - 71 = 163$ (8); $M^+ - 85 = 149$ (9); $M^+ - 97 = 137$ (100); $M^+ - 111 = 123$ (32); $M^+ - 125 = 109$ (51); $M^+ - 139 = 95$ (45); $M^+ - 153 = 81$ (53); $M^+ - 165 = 69$ (54)

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, nujol): 3416 (υ O–H de álcool); 3075 (υ C=C de alceno); 2930 (υ C–H de alifático); 1711 (υ C=O de aldeído); 1439 (υ C–O)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,72 (s, 3H, H-14); 0,83 (s, 3H, H-15); 0,91 (s, 3H, H-13); 1,08 – 1,81 (m, 8H, H- $2_{ax}/H-2_{eq}$, H- 3_{ax} . /H- 3_{eq} , H-5, H- $6_{ax}/H-6_{eq}$, H- 7_{ax}); 2,04 – 2,16 (m, 2H, H- $1_{ax}/H-1_{eq}$); 2,28 – 2,56 (m, 4H, H- 7_{eq} , H-9, H-11 α /H-11 β); 4,40 (s, 1H, H-17 α); 4,83 (s, 1H, H-17 β); 9,64 (dd, 1H, $J_{H12-H11\alpha}$ = 2,56 Hz e $J_{H12-H11\beta}$ = 2,93 Hz, H-12)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

204,0 (C=O), 148,7 (C-8), 106,3 (C-17); 55,5 (C-5); 52,8 (C-9); 42,1 (C-3); 39,2 (C-10); 39,1 (C-1); 38,3 (C-7); 33,6 (C-14); 33,6 (C-4); 27,1 (C-11); 24,4 (C-6); 21,7 (C-15); 19,4 (C-2); 14,5 (C-13)

ÁCIDO 13,14,15,16-TETRANORLABDAN-8(17)-EN-12-ÓICO (76)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{16}H_{26}O_2$ (MM = 250,38 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: -13,75 (*c*= 0,9 g/100mL; CHCl₃)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 250 (34)$; $M^+ - 15 = 235 (32)$; $M^+ - 43 = 207 (22)$; $M^+ - 71 = 179 (9)$; $M^+ - 97 = 153 (12)$; $M^+ - 113 = 137 (100)$; $M^+ - 127 = 123 (53)$; $M^+ - 141 = 109 (37)$; $M^+ - 155 = 95 (39)$; $M^+ - 181 = 69 (55)$

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, nujol): 3408 (υ O–H de ácido); 2930 (υ C–H de alifático); 1709 (υ C=O de ácido); 1460 (υ C–O)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,71 (s, 3H, H-14); 0,83 (s, 3H, H-15); 0,90 (s, 3H, H-13); 0,73 – 2,57 (m, 13H, H-1_{ax}/H-1_{eq}, H-2_{ax}/H-2_{eq}, H-3_{ax}/H-3_{eq}, H-5, H-6_{ax}/H-6_{eq}, H-7_{ax}, H-9, H-11 α /H-11 β); 3,65 – 3,87 (m, 1H, H-7_{eq}); 4,54 (s, 1H, H-17 α); 4,79 (s, 1H, H-17 β)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

179, 3 (C=O); 148,8 (C-8), 106,5 (C-17); 55,1 (C-5); 52,4 (C-9); 42,0 (C-3); 39,0 (C-10); 38,9 (C-1); 37,5 (C-7); 33,54 (C-14); 33,49 (C-4); 30,6 (C-11); 23,9 (C-6); 21,7 (C-15); 19,2 (C-2); 14,4 (C-13)

5.36 – REAÇÃO DE ACOPLAMENTO ENTRE O 13,14,15,16– TETRANORLABDAN-7- e –8(13)-EN-12-ALS (<u>32a/32b</u>) E O FURIL-LÍTIO⁸²



Em um balão de 25 mL e sob atmosfera inerte (N₂), colocou-se 0,193 mL (2,145 mmol) de 3-bromofurano destilado e 3 mL de tetraidrofurano tratado. Diminuiu-se a temperatura do sistema para -78 °C (banho:gelo seco/acetona). Em seguida adicionou-se 1,161 mL (1,857 mmol e 1,86 eq) de *n*-Bu'Li⁺ (15% em *n*-hexano ou 1,6 mol/L). Após 0,5 h e com o auxílio de uma seringa, adicionou-se 234 mg (1 mmol) dos aldeídos **32a** e **32b** dissolvido em 5 mL de tetraidrofurano tratado. A reação foi mantida sob agitação magnética por 3 h, sendo acompanhada por CCD (Hexano/Acetato de etila 9:1, v/v). Após o término da reação, adicionou-se 5 mL de água destilada e extraiu-se a fase orgânica com 3x10 mL de diclorometano. Filtrou-se e purificou-se a fase orgânica em coluna cromatográfica de sílica (Hexano/Acetato de etila 19:1 a 8:2, v/v). Obtiveram-se 30 mg do composto desejado <u>77</u> com 11% de rendimento da mistura isomérica dos álcoois e 239 mg de um composto bromado <u>79</u> com 63 % de rendimento. Recuperaram-se ainda 35 mg do material de partida.

15,16-EPOXI-12-HIDROXI-LABDA-8(17),13(16),14-TRIENO (77)81



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{20}H_{30}O_2$ (MM = 302.45 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +3,41 (*c*= 1,1 g/100mL; CHCl₃)

EM [m/z (%)]: M^+ = 302 (22); $M^+ - 15 = 287 (11)$; $M^+ - 18 = 284 (26)$; $M^+ - 96 = 206 (18)$; $M^+ - 111 = 191 (23)$; $M^+ - 125 = 177 (23)$; $M^+ - 142 = 160 (22)$; $M^+ - 165 = 137 (100)$; $M^+ - 179 = 123 (33)$; $M^+ - 193 = 109 (33)$; $M^+ - 205 = 97 (74)$; $M^+ - 221 = 81 (28)$; $M^+ - 233 = 69 (31)$

IV ($\overline{v}_{máx.}$, cm⁻¹, nujol): 3377 (υ O–H de álcool); 2928 (υ C–H de alifático); 1774 (υ C=CH₂ de metileno fora do plano); 1643 (υ C=CH₂ de metileno); 1460 (υ C–O de álcool e éter)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,71 (s, 3H, H-19); 0,79 (s, 3H, H-20); 0,84 (s, 3H, H-18); 0,76 – 2,57 (m, 13H, H-1_{ax}/H-1_{eq}, H-2_{ax}/H-2_{eq}, H-3_{ax}/H-3_{eq}, H-5, H-6_{ax}/H-6_{eq}, H-7_{ax}, H-9, H-11 α /H-11 β); 2,38 (ddd, 1H, *J*_{H7eq-H6eq} = 2,6 Hz, *J*_{H7eq-H6ax} = 4,0 Hz, *J*_{H7eq-H7ax} = 12,4 Hz, H-7eq); 4,72 (dd, 1H, *J*_{H12ax-H11eq ou H12eq-H11ax} = 5,1 Hz, H-12); 4,74 (s, 1H, H-17 α); 4,89 (s, 1H, H-17 β); 5,31 (s, 1H, O-H); 6,43 (d, 1H, *J*_{H14-H15} = 0,7 Hz, H-14); 7,36 (s, 1H, *J*_{H15-H1} = 0,7 Hz, H-15); 7,42 (s, 1H, H-16)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

148,8 (C-8), 143,9 (C-16), 140,0 (C-15), 128,7 (C-13), 108,1 (C-14), 106,6 (C-17); 66,2 (C-12); 55,4 (C-5); 53,0 (C-9); 42,0 (C-3); 39,6 (C-10); 38,8 (C-1); 38,3 (C-7); 33,61 (C-4); 33,56 (C-18); 32,0 (C-11); 24,4 (C-6); 21,8 (C-19); 19,4 (C-2); 14,7 (C-20) 13-ISO-13,16-EPOXI-15-BROMO-12-HIDROXI-LABDA-8(17),13,15-TRIENO (79)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: C₂₀H₂₉O₂Br

M: 381.35 g⋅mol⁻¹

[α] _D²⁰: +6,92 (*c*= 1,5 g/100mL; CHCl₃)

EM [m/z (%)]: $M^+= 382 (0,3 \Rightarrow Br^{81})$; $M^+= 380 (1 \Rightarrow Br^{79})$; $M^+ - 15 = 365 (28)$; $M^+ - 18 = 362 (100)$; $M^+ - 33 = 347 (22)$; $M^+ - 42 = 338 (11)$; $M^+ - 97 = 283 (11)$; $M^+ - 143 = 237 (12)$; $M^+ - 174 = 206 (17)$

IV ($\overline{v}_{máx.}, cm^{-1}, nujol$): 3347 (υ O–H de álcool); 2929 (υ C–H de alifático); 1644 (υ C=CH₂ de metileno); 1460 (υ C–O de álcool e éter)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,70 (s, 3H, H-19); 0,79 (s, 3H, H-20); 0,84 (s, 3H, H-18); 0,64 – 2,21 (m, 13H, H-1_{ax}/H-1_{eq}, H-2_{ax}/H-2_{eq}, H-3_{ax.} /H-3_{eq.}, H-5, H-6_{ax}/H-6_{eq}, H-7_{ax}, H-9, H-11 α /H-11 β); 2,40 (ddd, 1H, *J*_{H7eq-H6eq} = 2,2 Hz, *J*_{H7eq-H6ax} = 4,4 Hz, *J*_{H7eq-H7ax} = 12,6 Hz, H-7eq); 4,74 (s, 1H, H-17 α); 4,91 (s, 1H, H-17 β); 4,88 – 4,93 (m, 1H, H-12); 6,40 (d, 1H, *J*_{H16-H15} = 1,8 Hz, H-16); 7,38 (d, 1H, *J*_{H15-H16} = 1,8 Hz, H-15)

RMN de 13 C (125 MHz, CDCl₃) δ :

152,1 (C-13), 148,6 (C-8), 142,2 (C-16), 122,8 (C-15), 113,7 (C-14), 106,2 (C-17); 65,4 (C-12); 55,4 (C-5); 52,7 (C-9); 42,0 (C-3); 39,4 (C-10); 38,8 (C-1); 38,1 (C-7); 33,6 (C-4); 33,5 (C-18); 30,0 (C-11); 24,4 (C-6); 21,8 (C-19); 19,4 (C-2); 14,5 (C-20) 5.37 – SÍNTESE DO 12-ACETÓXI-13,14,15,16– TETRANORLABDAN-8(17)-EN- 7α-OL (81)³¹



Em um balão de 50 mL colocou-se sob agitação à temperatura ambiente 124 mg (1,12 mmol) de SeO₂, 5 mL de diclorometano tratado e 1,7 mL (5,03 mmol) de *t*-BuOOH (6 mol•L⁻¹ em hexano; < 4 % de H₂O; d=0,808). Em seguida adicionou-se 590 mg (2,12 mmol) da mistura de alcenos <u>74a/74b</u> (1:4) dissolvido em 5 mL de diclorometano tratado, mantendo-se a mistura sob agitação constante e atmosfera inerte (N₂). A reação foi acompanhada por CCD. Após 12 h adicionouse mais 112 mg (1,01 mmol) de SeO₂ e 1,7 mL (5,03 mmol) de *t*-BuOOH, deixando-se a mistura sob agitação magnética por mais 2 h. Após o término da reação, adicionou-se 10 mL de água destilada, separou-se as fases e extraiu-se a fase orgânica com 3x30 mL de diclorometano, secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se, concentrou-se em rotavapor e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica (eluente: Hexano/Acetato de etila 2,5 % a 5%, v/v). Obteve-se 329 mg (1,12 mmol) do produto <u>81</u> com 71 % de rendimento.

12-ACETÓXI-13,14,15,16-TETRANORLABDAN-8(17)-EN- 7α-OL (81)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{18}H_{30}O_3$ (MM = 294.43 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: -13,23 (*c*= 3,1 g/100mL; CH₃CH₂OH)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 294$ (30); $M^+ - 15 = 279$ (3); $M^+ - 18 = 276$ (7); $M^+ - 43 = 251$ (36); $M^+ - 59 = 235$ (9); $M^+ - 78 = 216$ (27); $M^+ - 111 = 183$ (22); $M^+ - 129 = 165$ (19); $M^+ - 147 = 147$ (20); $M^+ - 157 = 137$ (26); $M^+ - 171 = 123$ (100); $M^+ - 185 = 109$ (44); $M^+ - 199 = 95$ (39); $M^+ - 208 = 86$ (30)

IV (ν_{máx.}, cm⁻¹, nujol): 3431 (υ O–H de álcool); 2928 (υ C–H de alifático); 1740 (υ C=O de éster); 1246 (υ C–O)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,67 (s, 3H, H-14); 0,82 (s, 3H, H-15); 0,90 (s, 3H, H-13); 0,86 – 1,94 (m, 10H, H-1_{eq}, H-2_{ax}/H-2_{eq}, H-3_{ax}/H-3_{eq}, H-5, H-6_{ax}/H-6_{eq}, H-11 α /H-11 β); 2,06 (s, 3H, OAc); 2,24 (dl, 1H, $J_{H1ax-H2ax} = 11,0$ Hz, H-1_{ax}); 3,94 - 4,03 (m, 1H, H-12 β ou H-12 α); 4,09 – 4,27 (m, 1H, H-12 α e H-12 β); 4,39 (tl, 1H, $J_{H-7eq-H-6ax/H-6eq} = 2,7$ Hz, H-7_{eq}); 4,70 (s, 1H, H-17 α ou H-17 β); 5,08 (s, 1H, H-17 β ou H-17 α)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

171,4 (C=O); 149,0 (C-8), 109,8 (C-17); 73,9 (C-7); 63,8 (C-12); 47,5 (C-5); 47,1 (C-9); 42,0 (C-3); 39,5 (C-10); 38,7 (C-1); 33,2 (-OOC<u>C</u>H₃); 33,1 (C-4); 30,7 (C-11); 22,8 (C-6); 21,7 (C-15); 21,5 (C-14); 19,3 (C-2); 13,4 (C-13)

5.38 – SÍNTESE DO ACETATO DE (5S, 8R, 9S, 10S)-7,8-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84a), ACETATO DE (5S, 8R, 9S, 10S)-8,17-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84b) e ACETATO DE (5S, 8R, 9S, 10S)-8,9-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84c)^{77,94}



Colocou-se em um balão de 100 mL à 0 ° C sob agitação magnética 121,2 mg (0,4 mmol) da mistura dos ésteres <u>74a/74b</u> em 10 mL de diclorometano, sob atmosfera inerte (N₂) e adicionou-se durante 40 minutos 185 mg (1,07 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzóico (50% em ácido *m*-clorobenzóico). Deixou-se a mistura sob agitação até atingir a temperatura ambiente, ficando sob agitação por 12 h, sendo acompanhada por CCD. Após o término da reação, adicionou-se 10 mL de H₂O destilada, lavou-se a mistura com uma solução aquosa de NaHCO₃ (10 % p/v; 3x10 mL) e uma solução aquosa saturada de NaCl (3x20 mL), adicionou-se

⁹⁴ NUNES, F. M. N.; *Síntese do ent-ambrox e de derivados odoríferos de âmbergris e estudo sobre a síntese do ent-eperuol.* Campinas/SP: Instituto de Química - Unicamp, **1994** (dissertação).

10 mL de diclorometano, separou-se as fases com funil de separação, secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro, após filtração concentrou-se em rotavapor e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica (eluente: Hexano/Acetato de etila 0,5 % a 5%, v/v). Obtiveram-se 3 isômeros, provenientes da epoxidação entre C-8/C-9 (<u>84c</u>), entre C-8/C-17 (<u>84b</u>) e entre C-7/C-8 (<u>84a</u>), com rendimentos de 15%, 73% e 10%, respectivamente e com rendimento total de 98% das três frações. Sendo que o composto <u>84a</u> pode ser proveniente de uma pequena quantidade do material de partida contendo a dupla ligação entre os carbonos C-8/C-9.

ACETATO DE (5*S*,8*R*,9*S*,10*S*)-7,8-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84a)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: C₁₈H₃₀O₃ (MM = 294.43 g·mol⁻¹) **[α]** $_{D}^{20}$: +4,22 (*c*= 1,6 g/100mL; C₂H₅OH) **EM** [m/z (%)]: M⁺= 294 (5); M⁺ - 17 = 277 (10); M⁺ - 60 = 234 (100); M⁺ - 73 = 221 (63); M⁺ - 75 = 219 (49); M⁺ - 87 = 207 (32); M⁺ - 93 = 201 (22); M⁺ - 157 = 137 (17); M⁺ - 171 = 123 (60); M⁺ - 185 = 109 (56); M⁺ - 199 = 95 (36); M⁺ - 213 = 81 (25); M⁺ - 225 = 69 (57); M⁺ - 237 = 57 (35) **IV** ($\overline{v}_{máx.}$, cm⁻¹, nujol): 2927 (v C–H de alifático); 1740 (v C=O de éster); 1244 (v C–O de éster e epóxido)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,76 (s, 3H, H-13); 0,86 (s, 3H, H-14); 0,88 (s, 3H, H-15); 0,67 - 1,91 (m, 12H, H-1_{eq} e H-1_{ax} H-2_{ax} e H-2_{eq}, H-3_{ax} /H-3_{eq}, H-5, H-6_{ax} e H-6_{eq}, H-9, H-11 α e H-11 β); 1,34 (s, 3H, H-17); 2,07 (s, 3H, -OAc); 3,97-4,06 (m, 2H, H-12 α e H-12 β); 4,22-4,31 (m, 1H, H-7_{eq})

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

170,9 (C=O); 65,4 (C-12); 61,0 (C-7); 59,0 (C-8), 51,5 (C-5); 45,7 (C-9); 42,0 (C-3); 38,8 (C-10); 33,0 (C-1); 32,7 (-OOC<u>C</u>H₃); 25,3 (C-13); 23,1 (C-4); 23,0 (C-17); 22,6 (C-11); 21,1 (C-14); 18,7 (C-6); 19,3 (C-2); 14,2 (C-15)

ACETATO DE (5*S*,8*R*,9*S*,10*S*)-8,17-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84b)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{18}H_{30}O_3$ (MM = 294.43 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +12,26 (*c*= 3,6 g/100mL; C₂H₅OH)

EM [m/z (%)]: $M^+= 294$ (2); $M^+ - 15 = 279$ (3); $M^+ - 60 = 234$ (33); $M^+ - 75 = 219$ (40); $M^+ - 93 = 201$ (19); $M^+ - 138 = 156$ (14); $M^+ - 157 = 137$ (16); $M^+ - 171 = 123$ (49); $M^+ - 185 = 109$ (71); $M^+ - 199 = 95$ (100); $M^+ - 213 = 81$ (47); $M^+ - 225 = 69$ (71); $M^+ - 237 = 57$ (57)

IV (ν_{máx}, cm⁻¹, nujol): 2945 (υ C–H de alifático); 1740 (υ C=O de éster); 1244 (υ C–O de éster e epóxido)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,81 (s, 3H, H-13); 0,84 (s, 3H, H-14); 0,90 (s, 3H, H-15); 0,90 – 1,97 (m, 14H, H-1_{eq} e H-1_{ax} H-2_{ax} e H-2_{eq}, H-3_{ax} /H-3_{eq}, H-5, H-6_{ax} e H-6_{eq}, H-7_{ax} e H-7_{eq}, H-9, H- 11α e H-11β); 2,02 (s, 3H, -OAc); 2,51 (d, 1H, $J_{H-17a/H-17b}$ = 4,40 Hz, H-17a); 2,74 (d, 1H, $J_{H17b/H-17a}$ = 4,03 Hz, H-17b); 3,95-4,08 (m, 2H, H-12α e H-12β)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

170,8 (C=O), 65,5 (C-12); 58,7 (C-8); 55,0 (C-5); 50,6 (C-17); 50,5 (C-9); 42,0 (C-3); 40,0 (C-1); 39,0 (C-7); 36,4 (C-14); 33,5 (C-10); 33,5 (C-4); 21,9 (C-11); 21,7 (-OOC<u>C</u>H₃); 21,6 (C-6); 21,1 (C-13); 18,7 (C-2); 14,7 (C-15)

ACETATO DE (5*S*,8*R*,9*S*,10*S*)-8,9-EPOXI-BICICLO-HOMOFARNES-12-ILA (84c)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{18}H_{30}O_3$ (MM = 294,43 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: +25,10 (*c*= 1,3 g/100mL; C₂H₅OH)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 294 (13)$; $M^+ - 18 = 276 (23)$; $M^+ - 60 = 234 (45)$; $M^+ - 75 = 219 (24)$; $M^+ - 87 = 207 (36)$; $M^+ - 93 = 201 (16)$; $M^+ - 103 = 191 (30)$; $M^+ - 115 = 179 (66)$; $M^+ - 133 = 161 (100)$; $M^+ - 145 = 149 (41)$; $M^+ - 160 = 134 (20)$; $M^+ - 173 = 121 (48)$; $M^+ - 185 = 109 (43)$; $M^+ - 197 = 97 (86)$; $M^+ - 215 = 79 (18)$; $M^+ - 225 = 69 (36)$; $M^+ - 237 = 57 (7)$

IV ($\overline{v}_{máx.}, cm^{-1}, nujol$): 2928 e 2945 (v C–H de alifático); 1742 (v C=O de éster); 1238 (v C–O de éster e epóxido)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,81 (s, 3H, H-13); 0,84 (s, 3H, H-14); 1,00 (s, 3H, H-15); 1,24 (s, 3H, H-17); 1,08 – 2,13 (m, 13H, H-1_{eq} e H-1_{ax} H-2_{ax} e H-2_{eq}, H-3_{ax}./H-3_{eq}., H-5, H-6_{ax}. e H-6_{eq}., H-7_{ax}.

e H-7_{eq.}, H-11 α e H-11 β); 2,03 (s, 3H, -OAc); 4,07 (t, 2H, $J_{H-12/H-12' - H-11/H-11'} = 8,42$ Hz, H-12 e H-12')

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

171,0 (C=O); 69,6 (C-9); 62,3 (C-12); 61,9 (C-8); 42,2 (C-5); 41,4 (C-3); 38,2 (C-10); 34,4 (C-1); 33,5 (-OOC<u>C</u>H₃); 32,9 (C-4); 28,9 (C-7); 25,3 (C-11); 21,7 (C-17); 21,4 (C-14); 21,0 (C-13); 18,4 (C-2); 17,1 (C-6); 16,8 (C-15)

5.39 SÍNTESE DO 8,12-EPOXI-16-HIDROXI-BICICLO-HOMODRIMANO (<u>86</u>) E 8,12-EPOXI-16-HIDROXI-BICICLO-HOMODRIMANO (87)^{77,94}



Colocou-se em um balão de 100 mL à 0 ° C sob agitação magnética 126 mg (0,53 mmol) do álcool **75a** e **75b** em 5 mL de diclorometano, sob atmosfera inerte (N₂) e adicionou-se durante 40 minutos, 366 mg (2,12 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzóico (50% em ácido *m*-clorobenzóico). Deixou-se a mistura sob agitação até atingir a temperatura ambiente espontaneamente, ficando sob agitação por 12 h, sendo acompanhada por CCD. Após o término da reação,

adicionou-se 10 mL de H₂O destilada, lavou-se a mistura com uma solução aquosa de NaHCO₃ (10 % p/v; 3x10 mL) e uma solução aquosa saturada de NaCl (3x20 mL), adicionou-se 10 de diclorometano, separou-se as fases, secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro, após filtração concentrou-se em rotavapor e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica (eluente: Hexano/Acetato de etila 0,5 % a 5%, v/v). Obteve-se 2 isômeros, provenientes da ciclização entre a hidroxila ligada à C-12 e o carbono C-8, para formar os compostos <u>86</u> (23 mg) e <u>87</u> (21 mg), com rendimentos de 17% e 16 %, respectivamente.

8,12-EPOXI-16-HIDROXI-BICICLO-HOMODRIMANO (86)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{16}H_{28}O_2$ (MM = 252,39 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: -16,99 (*c*= 1,7 g/100mL; CHCl₃)

EM [m/z (%)]: $M^+= 252$ (3); $M^+ - 15 = 237$ (3); $M^+ - 31 = 221$ (100); $M^+ - 47 = 205$ (2); $M^+ - 75 = 177$ (1); $M^+ - 115 = 137$ (9); $M^+ - 131 = 121$ (2); $M^+ - 155 = 97$ (9); $M^+ - 171 = 81$ (4); $M^+ - 197 = 55$ (3)

IV ($\overline{v}_{máx.}$, cm⁻¹, nujol): 3448 (v O–H de álcool); 2924 (v C–H de alifático); 1466 (v C–O de epóxido e álcool)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :

0,77 (s, 3H, H-13); 0,84 (s, 3H, H-14); 0,89 (s, 3H, H-15); 0,98 – 1,85 (m, 13H, H-1_{eq}/H-1_{ax}, H-2_{ax}/H-2_{eq}, H-3_{ax}./H-3_{eq}., H-5, H-6_{ax}/H-6_{eq}., H-7_{ax}, H-9 e H-11α/H-11β); 2,04 (sl, 1H, O-H); 2,34 (td, 1H, $J_{H7eq-H7ax} = 11,8$ Hz, $J_{H7eq-H6ax} = J_{H7eq-H6eq} = 3,1$ Hz, H-7_{eq}); 3,37 - 3,50 (m, 2H, H-12α e H-12β); 3,87 - 3,99 (m, 2H, H-16α e H-16β) **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 82,5 (C-8); 65,7 (C-12), 60,7 (C-16); 60,2 (C-5); 57,2 (C-9); 42,3 (C-3); 39,6 (C-1); 36,3 (C-10); 34,0 (C-7); 33,5 (C-14); 33,0 (C-4); 23,0 (C-11); 21,0 (C-13); 20,2 (C-6); 18,4 (C-2); 15,0 (C-15).

8,12-EPOXI-16-HIDROXI-BICICLO-HOMODRIMANO (87)



Aspecto Físico: Óleo amarelo

FM: $C_{16}H_{28}O_2$ (MM = 252,39 g·mol⁻¹)

 $[\alpha]_{D}^{20}$: -5,34 (*c*= 2,2 g/100mL; CHCl₃)

EM [m/z (%)]: $M^+ = 252$ (3); $M^+ - 15 = 237$ (3); $M^+ - 31 = 221$ (100); $M^+ - 49 = 203$ (1); $M^+ - 75 = 177$ (1); $M^+ - 101 = 151$ (1); $M^+ - 115 = 137$ (20); $M^+ - 131 = 121$

(3); $M^{+} - 155 = 97$ (19); $M^{+} - 171 = 81$ (9); $M^{+} - 183 = 69$ (10); $M^{+} - 197 = 55$ (2)

IV ($\overline{v}_{máx.}$, cm⁻¹, nujol): 3437 (v O–H de álcool); 2926 (v C–H de alifático); 1460 (v C–O de epóxido e álcool)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

0,88 (s, 3H, H-13); 0,89 (s, 3H, H-14); 0,94 (s, 3H, H-15); 0,82 – 2,06 (m, 15H, H-1_{eq}/H-1_{ax}, H-2_{ax}/H-2_{eq}, H-3_{ax}./H-3_{eq}., H-5, H-6_{ax}/H-6_{eq}., H-7_{ax}/H-7_{eq}., H-9, H-11 α /H-11 β e O-H); 3,21 (d, 1H, J_{H16\alpha-H16\beta} = 11,0 Hz, H-16\alpha ou H-16 β); 3,40 (d, 1H, J_{H16β-H16α} = 11,0 Hz, H-16 β ou H-16 α); 3,77 (tl, 2H, J_{H-12 α /H-12 β - H-11 α /H-11 β = J_{H-12 β /H-12 α - H-11 β /H-11 α = 6,2 Hz, H-12 α ou H-12 β)}}

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :

84,1 (C-8); 68,2 (C-16), 65,6 (C-12); 53,5 (C-5); 51,1 (C-9); 42,0 (C-3); 41,9 (C-1); 35,9 (C-10); 33,4 (C-14); 33,1 (C-4); 29,4 (C-7); 27,2 (C-11); 22,0 (C-13); 18,3 (C-6); 17,9 (C-2); 15,5 (C-15)
6 – ENSAIOS BIOLÓGICOS:

Neste capítulo são apresentados três tipos de ensaios que foram realizados para a maioria dos compostos sintetizados, dentre os quais são: Teste preliminar de citotoxicidade contra *Artemia salina* Leach, teste de citotoxicidade em cromobactérias e teste de interação e inibição enzimática.

6.1 – TESTE PRELIMINAR DE CITOTOXICIDADE CONTRA Artemia salina Leach

6.1.1 – Materiais e Métodos

O bioensaio para teste de letalidade contra *Artemia salina* (Figura 12) baseia-se no uso de ovos de camarão marinho, proposto por McLaughlin, et al., (**1995**).⁹⁵ Realizou-se este bioensaio no laboratório de síntese orgânica e de produtos naturais do grupo do professor Paulo Imamura (IQ-Unicamp), com algumas modificações na concentração devido, em alguns casos, à pouca quantidade de material disponível (massa inferior a 10 mg para algumas das amostras).



Figura 12. Artemia salina utilizadas para testes de citotoxicidade.

⁹⁵ MACLAUGHLIN, J. L.; COLMAN-SAIZARBITORIA, T.; ANDERSON, J. E. Tres bioensayos simples para quimicos de productos naturales. *Rev. Soc. Venez. Quim.*, v.18, pp.13-18, **1995**.

Os ovos (10 unidades) de Artemia salina foram colocados para eclodir em uma solução de sal marinho (3,8 g/100 mL) em um recipiente apropriado e parcialmente coberto de forma a permitir o contato das larvas com a luz (fototropismo positivo). O sistema foi deixado em repouso e em presença de luz visível à temperatura ambiente (20 - 25 °C) por 48 horas para que os ovos se convertam em larvas do tipo *nauplii*.

As diluições das amostras foram feitas conforme o procedimento proposto por DIAS, et al., (**2002**)⁹⁶ no qual o teste é feito em triplicata, sendo as concentrações calculadas de acordo com a quantidade de amostra testada.

⁹⁶ DIAS, A.; AIRES, C.; SILVA, M.; CATARINO, R. Testes de toxicidade em *Artemia salina:* Contaminante (K₂CrO₇) e efluentes químicos (tratado e não tratado). *Biologia Marinha e pescas-Poluição e ecotoxicologia marinha*. Faculdade de Ciências do Mar e do Ambiente. Universidade do Algarve, pp.1-19. **2002**.



Esquema 7 – Procedimento para a diluição das amostras no teste de letalidade com *Artemia salina* Leach.

Conforme visto no Esquema 7, a amostra foi dissolvida em 2 mL de diclorometano e em seguida dividida em quatro partes iguais de 0,5 mL (1^ª diluição). Uma destas partes foi diluída acrescentando-se 1,5 mL de diclorometano, completando 2,0 mL de solução, na qual foi novamente dividida em quatro partes iguais obtendo-se dessa forma soluções com concentrações 10 vezes menores que as anteriores (2^ª diluição). O mesmo procedimento foi feito para se obter as soluções com concentrações 100 vezes menores que a inicial (3^ª diluição). As amostras são deixadas em repouso para evaporação do solvente. Em cada frasco-teste foi adicionado 1 gota de DMSO, 2 mL de solução de sal marinho

(3,8 g/100 mL) e 10 larvas de camarão (*Artemia salina*) e finalmente o volume de cada frasco foi completado para 5 mL com a mesma solução de sal marinho.

Os frascos-testes (contendo as amostras e as larvas) e 3 frascos de controle (branco) foram deixados na presença de luz visível em repouso e descobertos à temperatura ambiente por 24 horas. Após este tempo, efetuou-se a contagem do número de larvas mortas em cada frasco. Os dados obtidos foram processados em um programa computacional (PROBIT), que foi desenvolvido pelas professoras Marinéia de Lara Haddad e Regina Célia Botequio de Moraes, ambas do Departamento de Entomologia da Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", (ESALQ-USP), para análise estatística da determinação dos valores de LD₅₀.

Abaixo (Figura 13), se encontram os compostos que foram submetidos aos testes de citotoxicidade contra *Artemia salina* Leach. Todos os compostos testados com as respectivas concentrações encontram-se na Tabela 1.







ΟН

ENSAIOS BIOLÓGICOS 191



(<u>53</u>)













ЮΗ

Figura 13: Estruturas representativas dos derivados do ácido deidroabiético para testes contra *Artemia salina*.

Composto	Concentração(μg/mL)				
Testado	<u>1ª Diluição</u>	2ª Diluição	<u>3ª Diluição</u>	Nº Mortos	LD₅₀(µg/mL)
33	1000,00	100,00	10,00	84	40139,89
34	1000,00	100,00	10,00	49	45,94
35	800,00	200,00	50,00	35	2,19
36	1000,00	100,00	10,00	50	4,42
37	1000,00	100,00	10,00	48	83,39
43	950,00	237,50	59,38	41	94,13
44	700,00	175,00	43,75	17	1561,88
45	600,00	150,00	37,50	35	328,43
46	400,00	100,00	25,00	84	15,82
48	1000,00	100,00	10,00	44	191,62
51	1000,00	100,00	10,00	39	220,13
53	450,00	112,50	28,13	43	60,73
54	450,00	112,50	28,13	70	0,21
57	1000,00	100,00	10,00	58	26,93
60	200,00	50,00	12,50	83	0,18
61	250,00	62,50	15,63	39	248,35
65	900,00	225,00	56,25	57	678,34
66	1000,00	100,00	10,00	33	468,07
67	900,00	225,00	56,25	62	35,21 [*]
70	1000,00	100,00	10,00	76	1,02

Tabela 1 – Concentrações dos compostos testados nos testes de citotoxicidade com *Artemia salina* Leach e resultados dos testes

* Valor considerado com boa atividade por se apresentar próximo daquele considerado como ativo que é de $LD_{50} \leq 30$.

6.1.2 – Resultados e Discussão

Nos testes de letalidade com *Artemia salina* são considerados valores muito ativos para substâncias puras quando $LD_{50} \leq 30$ [IDE, (**2003**)].⁸⁴ Na Tabela 1 encontram-se os resultados que foram obtidos nos ensaios com *Artemia salina* para a maioria dos compostos descritos na tese.

Conforme os resultados mostrados na Tabela 1, os compostos **35**, **36**, **46**, **54**, **57**, **60** e **70** foram muito ativos e **67** com baixa atividade frente ao teste de citotoxicidade em *Artemia salina*, pois apresentaram $LC_{50}<30$. Apesar de todos os compostos terem sido submetidos ao teste, nem todos estão apresentados na tabela, isto é, os compostos que não apresentaram resultados de toxicidade significativa, não foram considerados pelo programa estatístico PROBIT.

6.2 – TESTE DE CITOTOXICIDADE EM CROMOBACTÉRIAS

Os compostos <u>1</u>, <u>33</u>, <u>34</u>, <u>43</u>, <u>44</u>, <u>35</u>, <u>46</u>, <u>57</u>, <u>36</u>, <u>47</u>, <u>51</u> e <u>60</u> foram submetidos a testes contra algumas bactérias pelo pós-doutor Muftah Basher do Laboratório de Microcalorimetria do Instituto de Química - Unicamp.

6.2.1. Métodos

6.2.2.1. Microcalorimetria

No estudo do fenômeno de evolução de calor que acompanha o crescimento bacteriano *(in vitro)*, o microcalorímetro foi usado devido à capacidade desta técnica em investigar as reações ou os processos de crescimento e morte de microrganismos,⁹⁷ já que a liberação de calor é uma propriedade geral tanto do crescimento, como da respiração de microrganismos, independente da natureza ou fonte de carbono.^{98,99} Por meio da técnica microcalorimétrica de fluxo o efeito térmico produzido por todos os eventos

⁹⁷ DURÁN, N.; RETTORI, D.; MENCK, C. F. M. Quem é *Chromobacterium violaceum? Biotec. Cienc. Desenv.* n.20, pp.38-43, **2001**.

⁹⁸ CALDAS, L. R.; LEITÃO, A. A. C.; SANTOS, S. M.; TYRREL, R. M. Inter. Symp. Curr. Topics Radiol. Photobiol., **1978**.

⁹⁹ GILLIS, M; DE LEY, J., "The Procaryotes", 2. Ed., New York: Springer-Verlag, **1992**. p.2591.

metabólicos que ocorrem no meio de cultura, podem ser registrados em tempo real sem que o processo seja perturbado.⁹⁹

Neste estudo investigou-se a produção de efeito térmico, em tempo real, da respiração de alguns microrganismos, num sistema de fluxo contínuo em função da adição de série de compostos químicos. As culturas aeróbias dos microrganismos foram mantidas num pequeno reator acoplado a um microcalorímetro isotérmico de fluxo.

O microcalorímetro isotérmico de fluxo 2277 TAM, Thermal Activity Monitor, mostrado na Figura 14, utiliza termopilhas (ou dispositivo Peltier) alojadas entre a cela calorimétrica e o bloco de alumínio, usada como sensor para o fluxo de calor. A diferença de temperatura entre o vaso e o trocador causará uma diferença de potencial elétrico sobre a termopilha. A termopilha consiste de placas semicondutoras termoelétricas que possuem condutividade térmica relativamente alta e detectam uma diferença de temperatura da ordem de 1 mK. Esta quantidade de taxas de produção de calor ou potências térmicas são determinadas por: P = dq/dt.^{99,100}

O microcalorímetro é acoplado a um microcomputador para aquisição de dados de atividade biológica de drogas. A amostra de microrganismo mais droga acondicionada no micro reator é bombeada através de uma bomba peristáltica *P-1* para a cela de fluxo contínuo do calorímetro e retorna ao microreator para fechar o ciclo.

¹⁰⁰ HOSHINO, T; HAYASHI, T., UCHIYAMA, T. Pseudodeoxyviolacein, a new red produced by the Tryptophan metabolism of *Chromobacterium violaceum*. *Biosci. Biotech. Biochem.*, v.58, pp.279, **1994**.

ENSAIOS BIOLÓGICOS 195



Figura 14. Sistema microcalorimétrico de fluxo contínuo.

Com objetivo de estabelecer as condições adequadas para os experimentos de respiração através do monitoramento dos sinais registrados pelo equipamento em tempo real, o processo de calibração elétrica do equipamento foi realizado utilizando-se fundo de escala de 300 µW.

Num estudo sobre o efeito térmico da respiração bacteriana, a altura máxima da curva fornece o efeito térmico máximo produzido pelos microrganismos durante o processo e é chamada de resposta calorimétrica, RC. O efeito de um xenobiótico sobre a respiração celular é determinado em relação à resposta calorimétrica obtida para o controle, ensaio sem adição de xenobiótico, que é expressa em porcentagem (Figura 15).

6.2.2.2. Microrganismos utilizados

a) Chromobacterium violaceum

Foi utilizada no ensaio a *Chromobacterium violaceum*, bactéria pertencente à classe dos bacilos flagelados gram-negativos e aeróbio facultativo, podendo ser encontrado no solo de diversos continentes e águas de regiões tropicais e subtropicais. No Brasil, foi descoberta por acaso no ano de 1976, durante a realização de uma análise microbiológica em uma estação de tratamento de água de Manaus (Amazonas), local em que foram encontradas colônias de bactérias violetas sendo o seu principal habitat no território brasileiro o Rio Negro.^{97,98} Esta bactéria apresenta baixo grau de patogenicidade, porém pode ocasionar graves infecções, geralmente em pessoas que se encontram em estado de imunodepressão.⁹⁸

A bactéria produz um pigmento violeta (violaceína, conforme a Figura 16) durante a fase estacionária de crescimento, os efeitos biológicos deste pigmento são exaustivamente investigados, como atividade bactericida, letalidade sobre protozoários ciliados e amebas, além da atividade anti-tumoral, antiviral, fungicida e antioxidante, observando-se o grande potencial farmacológico da violaceína.⁹⁷ Além da violaceína, outros metabólitos têm despertado grande interesse em áreas como farmacêutica (antibióticos), cosmética, têxtil e alimentícia (corantes), substâncias estas que, no futuro poderão ter um vasto campo de aplicabilidade.^{99,100,101,102}

 ¹⁰¹ HOSHINO, T.; KIMURA, K.; TAKAHASHI, H.; UCHIYAMA, T.; YOSHINAMA, M. New bis:indole-pyrrole derivatives obtained from *Chromobacterium violaceum* – has good antitumor and antimicrobial proprieties, and low toxicity, *Eur. Pat. Appl.*, EP 612, 742 (CL. C07D403114), 31 ago., **1994**, A physiologically active bisindole-pyrrole derivative JP Appl. 93/56,510, 22 fev., **1993**; 12.
¹⁰² AOKI, S.; NOMURA, T. Production of natural antimicrobial antioxidant and its cosmetic formulation. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 10139612 A2 (CL. A01N063-02) 26 mai. **1998**, JP Appl. 96-304984, 15 nov., **1996**; 6pp.



Figura 15. Curvas modelo dos sinais calorimétricos da respiração da *C. violaceum* sem droga (controle) (1) e contendo *m*-metoxifenol (2), *m*-etoxifenol (3) e *m*-propoxifenol (4) na concentração de 14,00 mmol dm⁻³.



Figura 16. Estrutura da violaceína

6.2.2.3. Parte Experimental

Para a obtenção das curvas da potência térmica versus tempo do processo de respiração do microrganismo, foi utilizado um reator, termostatizado por uma "jaqueta térmica", acoplado ao calorímetro por um sistema de fluxo, de acordo o desenho esquemático apresentado pela Figura 14.

Inicialmente, o sistema de fluxo do calorímetro foi lavado bombeando-se, com auxílio de uma bomba peristáltica (Pharmacia LKB 2132 Microperpex, fluxo contínuo de 0,50 cm³ s⁻¹), água deionizada e filtrada em membrana Millipore (poro 22 µm), por ~ 5 min. Em seguida, repetiu-se o procedimento utilizando-se etanol 70 % em água, pelo mesmo tempo. Após esta etapa de limpeza bombeou-se, também em fluxo contínuo, uma solução tampão (a mesma que será utilizada no experimento de respiração), também filtrada com membrana Millipore (poro 22 µm). Aguardou-se por alguns minutos a estabilização do sinal calorimétrico, para obtenção de uma linha base aproximadamente constante, pois esta será utilizada como uma referência para o cálculo da resposta calorimétrica (RC). A seguir, foi feito o descongelamento da suspensão de *Chromobacterium violaceum* em banho-maria a 310 K.¹⁰³

Quando o banho atingiu esta temperatura retirou-se uma ampola do estoque, mantido imerso em nitrogênio liquido, e colocou-se, rapidamente, dentro do banho-maria, deixando-a descongelar por 3 min, seguido de agitação por 20 s. É aconselhável que o tempo entre o descongelamento e a inoculação seja inferior a 5 min, pois o dimetilsulfóxido contido na dispersão pode ser tóxico para as células, podendo levar a diminuição do número de células. Este tempo foi padronizado para todos os procedimentos. Após o descongelamento, inoculou-se 0,900 cm³ da suspensão de *Chromobacterium violaceum* dentro do reator, sob agitação constante, e iniciou-se a aquisição dos dados de potência térmica em função do tempo, isto é, a obtenção da curva controle que representa o efeito

¹⁰³ KIRSOP, B.E.; SNELL, J.J. Maintenance of Microorganisms, New York: Academic Press, **1991**. P. 21-24 e pp.175-182.

térmico decorrente da respiração da bactéria na ausência de compostos inibidores.

Após a obtenção da curva de controle da respiração, o mesmo procedimento foi realizado adicionando-se, na solução tampão, os compostos de interesse.

6.2.3. Resultados e discussão

6.2.3.1. O efeito biológico dos derivados do ácido deidroabiético¹⁰⁴

O efeito biológico do ácido deidroabiético (1) e seus derivados apresentados na Figura 17 foram investigados sobre a respiração de 500 µL da utilizando-se microcalorimetria de Chromobacterium violaceum. fluxo е monitorando-se o efeito térmico da adição destes compostos em tempo real. Os derivados do ácido deidroabiético (1) utilizados são deidroabietato de metila (33), 12-nitro-deidroabietato de metila (34), 12-amino-deidroabietato de metila (35), 12hidroxi-deidroabietato de metila (36), 14-nitro-deidroabietato de metila (43), 7hidroxi-12-nitro-deidroabietato de metila (44), 14-amino-deidroabietato de metila (46), 12-cloro-deidroabietato de metila (47), 14,18-dihidroxi-deidroabietinol (51), 12-amino-18-deidroabietinol (57) e (+)-confertifolinato de metila (60). A escolha destas moléculas foi feita levando-se em consideração a presença de diferentes grupos funcionais numa mesma região da molécula, principalmente nas posições 12, 14 e 18 dos derivados deidroabietano.

Os resultados calorimétricos das respostas biológicas estão na Tabela 2 para os derivados do ácido deidroabiético, sobre a respiração da bactéria *Chromobacterium violaceum*. Os valores percentuais correspondem às atividades biológicas do ácido deidroabiético (<u>1</u>) e seus derivados em relação ao controle

¹⁰⁴ CARVALHO DE, M. S.; BASHER, M.; IMAMURA, P. M. Atividade respiratória da *Chromobacterium violaceum* com derivados do ácido deidroabiético. 29^ª Reunião Anual da SBQ, Águas de Lindóia – SP,19-22/05/**2006**.

(composto pela *Chromobacterium violaceum*, a solução-tampão, DMSO e sem adição de amostras), sendo assim obtidas as respostas calorimétricas em μ W.



Figura 17: Estruturas representativas dos derivados do ácido deidroabiético

Tabela 2. Valores das respostas calorimétricas (**RC**) e respectivos percentuais (**P**) de inibição do ácido deidroabiético e seus derivados sobre a respiração de *Chromobacterium violaceum* em relação ao controle (*Chromobacterium violaceum*, a solução-tampão, DMSO e sem adição de amostras).

Molécula	RC(µW)	P(%)	
Controle	105,10	100,00	
1	118,50	112,75	
33	122,39	116,45	
34	105,59	100,47	
35	102,44	97,47	
36	109,11	103,82	
43	104,84	99,75	
44	116,54	110,88	
46	119,28	113,49	
47	118,92	113,15	
51	119,96	114,14	
57	113,52	108,01	
60	115,12	109,53	

Os valores percentuais relativos à resposta calorimétrica do ácido deidroabiético (<u>1</u>) e seus derivados apresentados na Tabela 2 permitem uma análise comparativa do aumento da ativação biológicas destes compostos estudados em função das suas substituições. Observou-se que 12-amino-deidroabietato de metila (<u>35</u>) e 14-nitro-deidroabietato de metila (<u>43</u>) são os únicos compostos mais tóxicos em relação ao controle (105,10 μ W) com respostas calorimétricas (RC_{max}) de 104,84 e 102,44 μ W, respectivamente. Nas respostas calorimétricas obtidas para os demais compostos notou-se um comportamento oposto, ou seja, eles apresentaram RC_{max} superior ao controle. Isto pode indicar que, de alguma forma, estes compostos estão agindos como ativadores da respiração bacteriana.

Estes resultados são bastante estimulantes e leva o direcionamento a uma investigação futura, tanto calorimétrica como de síntese. Sugerindo assim sintetizar outros derivados do ácido deidroabiético que apresentam nas suas estruturas, por exemplo, mais formas de ressonância nos anéis benzênicos como também maior número de substituição, tais como átomos de cloro, bromo, etc. Essas sugestões ajudarão no planejamento e direcionamento de futuros trabalhos.

6.3 – TESTE DE INTERAÇÃO E INIBIÇÃO ENZIMÁTICA

6.3.1 – Introdução e justificativa

Foram realizados ensaios com as enzimas APRT, HGPRT e XPRT. A importância de se realizar os testes com estas enzimas é tentar encontrar inibidores enzimáticos que possam servir de ponto de partida para desenvolvimento de novos fármacos contra a Leishmaniose, uma doença ainda incurável e que acomete milhões de pessoas. É uma doença de terceiro mundo, e como tal, nenhuma empresa farmacêutica tem interesse em estudar, pois o custo com a pesquisa pode seguramente não ser compensado pelo preço do medicamento no mercado (incidência, quantidade de pessoas acometidas e outras informações podem ser encontradas no site http://:www.who.org). A busca por novos fármacos mais eficazes e menos tóxicos que aqueles que se encontram no mercado são fatores que estimulam novas pesquisas de novas substâncias com potencial para a descoberta de novos fármacos.¹⁰⁵

O fato de serem utilizadas as enzimas (APRT, HGPRT e XPRT) é que são enzimas chave para o metabolismo de purinas (precursores de ácidos nucléicos, utilizados na síntese de DNA e outras moléculas necessárias à produção de energia do parasita). Sem energia para manter os processos bioquímicos, o parasita morre. Além disso, há o fato de que os humanos (e outros animais) não possuem a enzima XPRT, o que pode ser muito vantajoso do ponto de vista de desenvolvimento de novos fármacos, porque possui um risco muito reduzido de que uma substância que atue contra esta enzima acabe por apresentar ação em outras enzimas do ser humano, por exemplo. Em outras palavras, reduz a chance de efeito colateral. O fato é que o investimento é muito grande em desenvolvimento de fármacos e o resultado é sempre mínimo e demorado. Existindo alvos biológicos de um parasita que possuem grande similaridade com outras moléculas do organismo humano, há muito maiores chances de toxicidade aumentada e, como conseqüência, descarte de uma determinada substância, ou seja, investimento perdido.^{106,107}

Qualquer conjunto de substâncias é de certa forma, interessante para analisar. No entanto, a preferência por moléculas de baixo peso molecular e com

algumas funcionalidades, à primeira vista, parece mais interessante. São várias as razões: solubilidade no meio, baixa possibilidade de interferir no ensaio (por competir com absorção de outros componentes), possibilidade de se ampliar a molécula inserindo outras funções que melhorem o potencial inibitório (de uma determinada substância), menor possibilidade de degradação durante estocagem (às vezes é necessário refazer análises depois de certo tempo). O conjunto de substâncias testadas neste ensaio basicamente apresenta estas características (grupos doadores e aceptores de ligações hidrogênio, anéis aromáticos envolvidos em interações "pi-stacking", grupos metila e isopropila laterais). Também contribui o fato de muitas moléculas manterem a estrutura básica e mudar apenas uma função da molécula, o que ajuda em termos de comparação para se verificar quais os tipos de mudança na molécula que proporcionam maior ou menor interação. Comparando, por exemplo, 51 e 37, há uma pequena mudança na estrutura que mantém a solubilidade, mas influencia grandemente na atividade inibitória. O mesmo grupo -OH numa posição diferente pode resultar em muita mudança no perfil de inibição. Neste caso, pode indicar onde a substituição passa a ser importante para melhorar a inibição. É o que normalmente se faz quando se desenvolve inibidores: primeiramente uma estrutura básica, depois fazer algumas transformações, o que normalmente é chamado de "decoração da molécula" (substitui, retira ou adiciona o grupo funcional e observa o comportamento resultante dessas mudanças). É assim que se observa uma relação entre estrutura-atividade (do inglês SAR). Assim, é estabelecida a forma de como se deve alterar a molécula até chegar a um inibidor bem mais potente.

Para dar seguimento às análises com esses inibidores é necessário testar as outras enzimas, não testar apenas na APRT. No entanto, são necessários mais inibidores para compensar o gasto na produção e estocagem de mais enzimas e utilizar as mesmas antes que percam a atividade.^{106,107}

Quanto à última coluna na tabela 3, é em relação a adenina. A substância entra como precursora de AMP (adenina 5-monofosfato) na via selecionada com uma seta no esquema (Figura 18) e a reação que ocorre na etapa de inibição enzimática (Figura 19). Se as substâncias possuírem muita absorção, podem

interferir na leitura da produção de AMP. A adenina, na concentração utilizada, não possui tanta interferência, mas, mesmo assim, apresenta alguma interferência, ou seja, adenina e AMP possuem absorção em região próxima. No entanto, a absorção da adenina é muito menor que a do AMP. Ao se adicionar uma substância com maior interferência, o resultado é a perda de confiabilidade na análise. A reação de formação da AMP catalisada pela enzima APRT é mostrada abaixo:



onde: PRPP = 5-fosforribosil-1-pirofosfato e AMP = adenosina-5-monofosfato

O produto formado pela reação do PRPP (fosforribosil pirofosfato) com a adenina é o AMP (adenosina-5-monofosfato). O AMP tem uma banda de absorbância máxima em 259 nm, e nos testes de cinética é a formação de AMP que é medido. Quanto maior a quantidade de AMP formado (maior absorbância) maior a atividade da enzima, e quanto menor a quantidade de AMP formado menor a atividade.^{106,107}



Figura 18. Esquema da via glicolítica no glicossoma de *Trypanosoma brucei*. Enzimas envolvidas: 1- Hexoquinase; 2- Glicose-6-fosfato isomerase; 3-Fosfofrutoquinase; 4- Frutose-difosfato aldolase; 5- Triose-fosfato desidrogenase; 6- Glicerol-3-fosfato desidrogenase; 7- Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase; 8-Glicerol quinase; 9- Fosfoglicerato quinase; 10- Fosfoglicerato mutase.





1,3-Bifosfoglicerato

Figura 19. Esquema representando a conversão do substrato Gliceraldeído-3fosfato (G3P) a 1,3-bifosfoglicerato pela ação da enzima gGAPDH no parasita. Durante o ensaio enzimático ocorre a formação do 1-arseno-3-fosfoglicerato.

6.3.2- Resultados das análises e discussão

Foram encaminhados vários compostos para realizar o teste de interação e inibição enzimática a ser feito pelo professor Glaucius Oliva, com seu aluno de Doutorado Aderson Zottis, no Laboratório de Cristalografia de Proteínas e Biologia Estrutural e Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural - CEPID/FAPESP, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo. Foram encaminhados os seguintes compostos: <u>1</u>, <u>18</u>, <u>33</u>, <u>34</u>, <u>35</u>, <u>36</u>, <u>37</u>, <u>43</u>, <u>44</u>, <u>45</u>, <u>46</u>, <u>47</u>, <u>48</u>, <u>49</u>, <u>51</u>, <u>57</u>, <u>59</u>, <u>60</u>, <u>62</u>, <u>64</u>, <u>65</u>, <u>66</u>, <u>67</u>, <u>68</u>, <u>69</u>, <u>72</u> e <u>75a</u> e <u>75b</u>, num total de 28 compostos (Figura 20). Os resultados estão mostrados na tabela 3 a seguir:



ENSAIOS BIOLÓGICOS 207



Figura 20: Estruturas representativas dos derivados do ácido deidroabiético e (+)-esclareolídeo submetidos aos testes de inibição/interação enzimáticas.

ENSAIOS BIOLÓGICOS 208

ENZIMATICOS DA ENZIMA GAPDH DE <i>Trypanosoma cruzi</i> (Marinaido – UNICAMP)					
Código (número)	Porcentagem de absorção a 340 nm em relação ao NADH ¹	Ausência de enzima e G3P ² (variação 30 seg.)	Ausência de G3P ³ (variação 30 seg.)	Inibição a 200 μM (%)	
L1B (<u>57</u>)	-	-	-	0	
R8D (<u>68</u>)	+++	Т	-	NA	
OZ (<u>69</u>)	-	-	-	0	
N4B (<u>43</u>)	-	Т	-	0	
A1P (<u>36</u>)	-	-	-	0	
H2B (<u>48</u>)	-	Т	-	13	
Q1 (<u>46</u>)	AMOSTRA	INSUFICIENTE	NA	NA	
E1A (<u>33</u>)	-	Т	++	NA	
N6FR (<u>44</u>)	+	Т	-	0	
A4E (<u>51</u>)	-	-	-	8	
E1AC (<u>1</u>)	-	-	-	0	
H2A (<u>47</u>)	-	Т	-	0	
P1 (<u>62</u>)	-	Т	-	0	
N6DR (<u>45</u>)	-	Т	-	5	
Z1A (<u>64</u>)	-	Т	-	14	
F1 (<u>18</u>)	-	Т	++	NA	
RM2 (67)	-	-	-	0	
O1D (<u>60</u>)	-	-	-	0	
DC (<u>75ª/75b</u>)	-	-	-	1	
A1B (<u>59</u>)	-	-	-	11	
R6B (<u>35</u>)	-	Т	-	0	
N3PA (<u>34</u>)	+	Т	-	4	
L2C (<u>65</u>)	-	T	-	12	
P2C (<u>66</u>)	-	+	-	16	
B1B (<u>49</u>)	-	T	++	NA	
A1 (<u>37</u>)	-		-	0	
				1	

Tabela 3. Lote UNICAMP (06/2005): RESULTADOS DOS ENSAIOS DE INIBIÇÃO ENZIMÁTICOS DA ENZIMA GAPDH DE *Trypanosoma cruzi* (Marinaldo – UNICAMP)

DH (72) - 1 Al: amostra insuficiente para análise. NA: não analisada. T: turvação do meio. -: desprezível ou até 15% de absorção em relação ao NADH na mesma concentração (100 μM). +: de 16 a 30 % de absorção em relação ao NADH. ++: de 31 a 100% de absorção em relação ao NADH. +++: mais de 100% de absorção em relação ao NADH. X: ocorre produção de NADH sem o substrato estar presente. Produção de mais de 5% de NADH durante 30 segundos inviabiliza análises posteriores. Utiliza-se como critério uma absorção de até 25% em relação a uma solução de igual concentração de NADH como máximo aceito para se proceder a análises posteriores. ¹ – verifica possível absorção das substâncias para se evitar interferência na leitura das análises. ² – verifica possibilidade de redução de NAD⁺ a NADH na ausência de substrato e enzima. ³ – verifica possibilidade de redução de NAD⁺ a NADH na substrato. Condições do Ensaio (concentração final): Tampão Trietanolamina 100 mM, pH 7,5; EDTA 1 mM; β-mercaptoetanol 1 mM; DMSO 1,4 mM; Arseniato de Sódio 30 mM; β-Nicotinamida adenina dinucleotídeo (β-NAD) 400 μM; DL-Gliceraldeído-3-fosfato 600 μM; Enzima Gliceraldeído-3-fosfato Desidrogenase (GAPDH) de *T. cruzi* 5 nM; Temperatura 25°C; Tempo de análise: 30 segundos. Técnica: espectrofotometria no ultravioleta em λ a 340 nm.

6.3.2.1- Discussão geral dos ensaios dos compostos contra a GAPDH:

Durante a análise do composto (<u>68</u>) a absorbância apresentada foi equivalente à inibição de 91% da atividade da GAPDH (Figuras 18 e 19). No entanto, a alta absorção do composto (200% em relação ao NADH) e a turvação apresentada impedem qualquer afirmação neste sentido, devido à alta interferência. A redução de sua concentração pela metade para uma avaliação melhor também não produziu resultados significativos, devido à alta absortividade molar.

Os demais compostos apresentaram atividade baixa contra a GAPDH na concentração de 200 µM.

6.3.2.2- Discussões específicas:

1. Por que a concentração de 200 µM no ensaio de inibição da GAPDH?

Os inibidores atualmente disponíveis contra esta enzima encontram-se nesta faixa de concentração. Primeiramente o que se procura são ligantes (do inglês *hits*) capazes de se interagirem com o sítio da enzima e provocar inibição de sua atividade. Numa fase posterior será necessário trabalhar com mudanças estruturais para aumentar a potência (capacidade de inibição) e seletividade (não interagir com a GAPDH humana) destes ligantes.

6.3.3- Materiais, métodos e considerações finais com relação às condições do ensaio.

-Tampão utilizado: Foram testados alguns tampões e este foi o que melhor garantiu condições de análise enzimática, fornecendo melhor reprodutibilidade e confiabilidade dos resultados.

-O pH em 7,5 é para mimetizar as condições fisiológicas. É importante levar em consideração, devido ao pKa que cada ligante possui.

-O β-mercaptoetanol atua como um inibidor da oxidação dos resíduos de cisteína (há uma cisteína catalítica no sítio enzimático da GAPDH).

-O EDTA é para evitar a possível interferência de cátions na reação.

Com relação ao arseniato de sódio, este contribui para evitar reversibilidade da reação enzimática.

-O NAD⁺ é o cofator, sem o qual, não ocorre redução do grupo carbonila na molécula do substrato.

-O tempo de análise em 30 segundos é o suficiente para se obter o gráfico que descreve o comportamento da enzima.

6.3.4- RESULTADOS DOS ENSAIOS ENZIMÁTICOS DA ENZIMA ADENINA FOSFORRIBOSIL TRANSFERASE (APRT) DE

Leishmania tarentolae^{108,109}

Condições do Ensaio: Tampão TRIS-HCI 100 mM, pH 7,5; Cloreto de magnésio 10 mM; Adenina 100 μ M; 5-Fosforibulose 1-pirofosfato 550 μ M; Enzima 272 nM; Técnica de análise espectrofotométrica de absorção molecular no ultravioleta em λ a 259 nm; Temperatura 25 °C; Tempo de análise: 60 segundos; Análises realizadas em duplicatas;

¹⁰⁵ NAPOLITANO, H. B.; SILVA, M.; ELLENA, J.; ROCHA, W. C. VIEIRA, P. C. THIEMANN, O. H.; OLIVA, G. Redetermination and comparative structural study of isopimpeinellin: a new inhibitor against *Leishmania* APRT enzyme. *Acta Cryst.*, v.59. pp.1506-1508, **2003**.

¹⁰⁶ THIEMANN, O. H.; ALFONZO, J. D.; SIMPSON, L. Cloning and characterization of *Leishmania tarentolae* adenine phosphoribosyltransferase. *Molecular and Biochem. Parasitology*, v.95, pp.141-146, **1998**.

¹⁰⁷ SILVA, M.; SILVA, C. H. T. P.; IULEK, J.; THIEMANN, O. H. Three-dimensional structure of human adenine phosphoribosyltransferase and its relation to DHA-urolithiasis. *Biochemistry*, v.43, pp.7663-7671, **2004**.

¹⁰⁸ ZOTTIS, A.; PIMENTA, E. F.; IMAMURA, P. M.; THIEMANN, O. H.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G.; CARVALHO DE, M. S. Avaliação Bioquímica de derivados de terpenos como inibidores da enzima Adenina Fosforribosiltransferase de *Leishmania tarentolae*. *29^ª Reunião Anual da SBQ*. *Águas* de Lindóia – SP, 19-22/05/**2006**.

¹⁰⁹ ZOTTIS, A.; NICOLUCI, R. P.; IMAMURA, P. M.; THIEMANN, O. H.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G.; CARVALHO DE, M. S. Estudo de Modelagem Molecular de uma nova classe de inibidores da Adenina Fosforribosiltransferase de *Leishmania tarentolae. 29^ª Reunião Anual da SBQ. Águas* de Lindóia – SP, 19-22/05/**2006**.

Código	Porcentagem de absorção a 259 nm em relação ao padrão	Inibição a 100 μM (%)	Ocorrências
A1 (<u>37</u>)	-	3	
B1B (<u>49</u>)	-	75	Т
DC (<u>75a/75b</u>)	-	20	Т
DH (<u>72</u>)	-	0	
F1 (<u>18</u>)	-	54	Т
H2A (<u>47</u>)	-	54	Т
L1B (<u>57</u>)	-	25	
L2C (<u>65</u>)	-	81	Т
N3PA (<u>34</u>)	-	74	Т
N6DR (<u>45</u>)	-	61	Т
O1D (<u>60</u>)	-	8	
P2C (<u>66</u>)	-	61	Т
P1 (<u>62</u>)	-	52	Т
R6B (<u>35</u>)	-	43	Т
RM2 (<u>67</u>)	-	35	Т
Z1A (<u>64</u>)	-	3	Т
A1P (<u>36</u>)	-	39	Т
A4E (<u>51</u>)	-	80	
E1A (<u>33</u>)	-	47	Т
H2B (<u>48</u>)	-	76	Т
N4B (<u>43</u>)	-	65	Т
N6FR (<u>44</u>)	-	44	Т
OZ (<u>69</u>)	-	17	
R8D (<u>68</u>)	-	41	Т

Tabela 4: Resultados dos testes com a enzima adenina fosforribosil transferase (APRT)

T - indica turvação do meio reacional durante o ensaio, portanto o resultado de inibição não é confiável.

-A segunda coluna indica a absorbância de cada amostra submetida ao ensaio em relação ao AMP. Este procedimento visa identificar interferência na análise através de absorção significativa no comprimento de onda utilizado para monitorar a reação. Foram utilizadas somente as amostras que não interferiam na medida, não sendo analisadas as demais.

-O ensaio enzimático consiste no monitoramento da produção de AMP a partir de PRPP e Adenina, em λ = 259 nm, reação catalisada pela APRT.

6.3.4.1- Discussão e considerações finais:

Dos resultados obtidos (Tabela 4), pôde-se observar que a amostra (<u>51</u>) apresentou inibição satisfatória na concentração indicada, não apresentando nenhum inconveniente de solubilidade ou turvação no meio reacional utilizado.

De acordo com a figura 21, podem-se fazer as seguintes considerações:

 As reações catalisadas pelas PRTases: APRT (adenina-fosforribosiltransferase); HGPRT (hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferase) e XPRT (xantina-guanina-hipoxantina-fosforribosil-transferase) são apresentadas pelas setas vermelhas. Outras enzimas que participam nas vias de recuperação são apresentadas em verde. Os substratos e os produtos das reações estão apresentados em preto. Todas as reações mostradas ocorrem no sentido indicado pelas setas. As setas azuis mostram a liberação do pirofosfato (PPi) nas reações catalisadas por PRTases. Em cinza observa-se a via de síntese *de novo* do hospedeiro mamífero, não observado em kinetoplastídeos.

• A via de recuperação de purinas em kinetoplastídeos é necessária para a obtenção de nucleotídeos a partir de outras substâncias formadas. Existem diferenças entre a via no hospedeiro (vertebrado, homem, por exemplo) e no parasita (*Leishmania major* por ex., causador da leishmaniose muco-cutânea) na obtenção de nucleotídeos. No hospedeiro vertebrado existe a via de *Síntese de Novo*, não encontrada no parasita, ao passo que, no parasita, encontra-se a via de *Salvação*, representada pela reação envolvendo a XPRT, o que não ocorre no vertebrado.

Os inibidores que se procuram desenvolver contra estes parasitas (por ex. *Leishmania major*) devem inibir APRT, HGPRT (mais ativa na recuperação de purinas) e XPRT (presente apenas no parasita, e não em humanos). A análise realizada foi apenas com APRT.

Foram utilizadas enzimas produzidas a partir de cepas de *Leishmania tarentolae* por ser uma espécie não patogênica. A análise realizada envolveu a etapa destacada com um círculo na figura 21.



FIGURA 21: Via de recuperação de purinas em células de organismos da ordem Kinetoplastida.

7- CONCLUSÕES

REFERENTES AOS ENSAIOS BIOLÓGICOS:

7.1- Foram sintetizados neste trabalho 52 compostos, sendo 38 derivados do ácido abiético (<u>10</u>) e 14 compostos derivados do (+)-esclareolídeo (<u>8</u>). Dos compostos obtidos a partir do ácido abiético, 17 são inéditos, enquanto que dos derivados do (+)-esclareolídeo, apenas é inédito o composto bromado <u>79</u>.



13-ISO-13,16-EPOXI-15-BROMO-12-HIDROXI-LABDA-8(17),13,15-TRIENO (79)

- Nos testes de citotoxicidade contra *Artemia salina*, 8 compostos apresentaram alguma atividade destacando-se como muito ativos os compostos <u>35</u>, <u>36</u>, <u>53</u>, <u>60</u> e <u>70</u> e, com maior atividade, o composto novo <u>54</u> (DL₅₀ = 0,21 μ g/mL).



- Mesmo que não tenha sido observado uma relação direta entre grupo funcional e atividade, verificou-se que dentre os compostos considerados pelo programa

PROBIT, os ésteres sulfônicosb(mesilados e tosilados) apresentaram melhor atividade.

- Dos compostos submetidos aos testes de toxicidade para inibição respiratória frente a *Chromobaterium violaceum*, apenas <u>35</u> e <u>43</u> apresentaram inibição da taxa de respiração bacteriana. Assim, não foi possível, até aqui, admitir uma relação entre grupo funcional e esta atividade biológica.



- Nos testes por interação/inibição enzimática, apenas o composto <u>51</u> apresentou inibição satisfatória diante da enzima GAPDH de *Tripanosoma cruzi*. Para os demais ensaios não foram observados resultados significativos.



REFERENTES ÀS SÍNTESES:

7.2- Embora ainda não tenhamos conseguido sintetizar o intermediário-chave <u>32b</u> a partir do ácido abiético (<u>10</u>), o mesmo foi preparado a partir do (+)-esclareolídeo (<u>8</u>) comercial com bom rendimento e em menos etapas (63% em 5 etapas).

7.3- Apesar de não ter conseguido sintetizar os compostos alvos apresentados na introdução do trabalho, a preparação dos produtos intermediários deram uma a idéia da dificuldade de síntese de derivados deidroabietano, devido à presença de várias posições reativas presentes na molécula do ácido deidroabiético (<u>1</u>).

7.4- Dos compostos derivados a partir do (+)-esclareolídeo (<u>8</u>), a maior dificuldade encontrada foi na síntese do intermediário-chave, o aldeído <u>32b</u>, devido à fácil decomposição.

7.5- O trabalho no geral foi de grande proveito, uma vez que além da síntese de um grande número de novos compostos, grande parte apresentaram alguma atividade biológica. Além disso, os vários caminhos sintéticos seguidos para a síntese do intermediário-chave <u>32b</u>, sugerem que a sua síntese mostrou-se mais viável pela rota do composto comercial (+)-esclareolídeo (<u>8</u>).

ESPECTROS 217



Figura 23: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>33</u>)



Figura 24: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>33</u>)



Figura 25: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>33</u>)



Figura 26: Espectro de CG-EM de (33)





Figura 28: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>34</u>)



Figura 29: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>34</u>)







Figura 31: Espectro de CG-EM de (34)



Figura 32: Espectro no IV de (43)



Figura 33: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>43</u>)






Figura 35: Subespectro DEPT $135^{\circ} e 90^{\circ} (125 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3) \text{ de } (43)$



Figura 36: Espectro de CG-EM para (43)



ESPECTROS 224



Figura 38: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, $CDCI_3$) de (<u>44</u>)



Figura 39: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>44</u>)



Figura 40: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>44</u>)



Figura 41: Espectro de CG-EM de (44)

Figura 43: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCI₃) de (<u>45</u>)



Figura 42: Espectro no IV de (45)





Figura 45: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>45</u>)





Figura 46: Espectro de CG-EM para (45)



Figura 47: Espectro no IV de (35)



Figura 48: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>35</u>)



Figura 49: Espectro de RMN de 13 C (125 MHz, CDCl₃) de (<u>35</u>).



Figura 50: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCI₃) de (35)



Figura 51: Espectro de CG-EM para (35)



Figura 52: Espectro no IV de (46)



Figura 53: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCI₃) de (<u>46</u>)



Figura 54: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>46</u>)



Figura 55: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>46</u>)



Figura 56: Espectro de CG-EM de (46)



Figura 57: Espectro no IV de (<u>36</u>)



Figura 58: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>36</u>)



Figura 59: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>36</u>)



Figura 61: Espectro de CG-EM para (36)

Figura 60: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>36</u>)





Figura 62: Espectro no IV de (47)



Figura 63: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>47</u>)



Figura 64: Espectro RMN de 13 C (125 MHz, CDCl₃) de (<u>47</u>)



Figura 65: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃) de (<u>47</u>)



Figura 66: Espectro de CG-EM para (47)



Figura 67: Espectro no IV de (48)



Figura 68: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) de (<u>48</u>)



Figura 69: Espectro de RMN de 13 C (125 MHz, CDCl₃) de (<u>48</u>)



Figura 70: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃) de (<u>48</u>)



Figura 71: Espectro de CG-EM de (48)



Figura 72: Espectro no IV de (49)



Figura 73: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCI₃) de (<u>49</u>)



Figura 74: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCI₃) de (<u>49</u>)



Figura 75: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>49</u>)





Figura 76: Espectro de CG-EM de (49)



Figura 78: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>37</u>)



Figura 79: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>37</u>)



Figura 81: Espectro de CG-EM para (37)

Figura 80: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCI₃) de (<u>37</u>)





Figura 82: Espectro no IV de (51)



Figura 83: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>51</u>)

ESPECTROS 247



Figura 84: Espectro de RMN de 13 C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>51</u>)



Figura 85: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>51</u>)



Figura 86: Espectro de CG-EM para (51)



ESPECTROS 249



Figura 88: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) de (<u>38</u>)



Figura 89: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>38</u>)



Figura 90: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>38</u>)



ESPECTROS 251



Figura 92: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>39</u>)



Figura 93: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>39</u>)



Figura 94: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃) de (<u>39</u>)



ESPECTROS 253



Figura 96: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (52)



Figura 97: Espectro de CG-EM para (52)







Figura 99: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCI₃) de (<u>53</u>)



Figura 100: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>53</u>)



Figura 101: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (53)



Figura 102: Espectro de CG-EM para (53)



Figura 103: Espectro no IV de (54)



Figura 104: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>54</u>)



Figura 105: Espectro RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de (<u>54</u>)


Figura 106: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃) de (54)



ESPECTROS 260



Figura 108: Espectro no IV de (55)



Figura 109: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (55)



Figura 110: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (55)



Figura 111: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃) de (55)

ESPECTROS 262







Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Figura 113: Espectro no IV de (56)



Figura 114: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) de (<u>56</u>)



Figura 115: Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de (<u>56</u>)













Figura 119: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>17</u>)



Figura 120: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>17</u>)



Figura 121: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>17</u>)



Figura 122: Espectro de CG-EM para (17)



Figura 123: Espectro no IV de (40)



Figura 124: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) de (<u>40</u>)



Figura 125: Espectro RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de (<u>40</u>)



Figura 126: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃) de (40)



Figura 127: Espectro de CG-EM para (40)



Figura 128: Espectro no IV de (57)



Figura 129: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>57</u>)



Figura 130: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>57</u>)



Figura 131: Subespectro DEPT $135^{\circ} e 90^{\circ}$ (75 MHz, CDCl₃) de (<u>33</u>)





ESPECTROS 272







Figura 135: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>59</u>)



Figura 136: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (59)



Figura 137: Espectro de CG-EM de (59)







Figura 139: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>60</u>)



Figura 140: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>60</u>)



Figura 141: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>60</u>)



Figura 142: Espectro de CG-EM de (60)



Figura 143: Espectro no IV de (61)



Figura 144: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>61</u>)



Figura 145: Espectro RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de (<u>61</u>)



Figura 146: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃) de (<u>61</u>)



Figura 147: Espectro de CG-EM para (61)



Figura 148: Espectro no IV de (18)



Figura 149: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>18</u>)



C CH₂OH 18 10 ppm

Figura 151: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>18</u>)



Figura 152: Espectro de CG-EM para (18)



Figura 153: Espectro no IV de (62)



Figura 154: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>62</u>)



Figura 155: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCI₃) de (<u>62</u>)



Figura 156: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (62)



Figura 157: Espectro de CG-EM para (62)

ESPECTROS 285







Figura 159: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>63</u>)



Figura 160: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>63</u>)



Figura 161: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>63</u>)







Figura 164: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>64</u>)



Figura 165: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>64</u>)



Figura 166: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>64</u>)



Figura 167: Espectro de CG-EM de (64)



Figura 168: Espectro no IV de (65)



Figura 169: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>65</u>)



Figura 170: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>65</u>)



Figura 171: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (65)



Figura 172: Espectro de CG-EM de (65)





Figura 174: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>66</u>)



Figura 175: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>66</u>)



Figura 176: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (66)



Figura 177: Espectro de CG-EM para (66)






Figura 179: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) de (<u>67</u>)



Figura 180: Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de (<u>67</u>)



Figura 181: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃) de (<u>67</u>)



Figura 182: Espectro de CG-EM de (67)



Figura 183: Espectro no IV de (68)



Figura 184: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>68</u>)



Figura 185: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>68</u>)



Figura 186: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>68</u>)



Figura 187: Espectro de CG-EM de (68)



Figura 188: Espectro no IV de (69)



Figura 189: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>69</u>)



Figura 190: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>69</u>)



Figura 191: Subespectro DEPT $135^{\circ} e 90^{\circ}$ (75 MHz, CDCl₃) de (<u>69</u>)



Figura 192: Espectro de CG-EM de (69)



ESPECTROS 302



Figura 194: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) de (<u>70</u>)



Figura 195: Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de (<u>70</u>)



Figura 196: Subespectro DEPT 135° e 90°(125 MHz, CDCl₃) de (<u>70</u>)



Figura 4: Espectro de Correlação homonuclear bidimensional COSY(1H - 1H, 3J) de <u>70</u> (CDCI₃)



Figura 5: Expansão do espectro de correlação heteronuclear bidimensional HSQC, H-C (${}^{1}J$, ${}^{1}H$ - ${}^{1}C$) de <u>70</u> (CDCI₃)



Figura 6: Espectro de correlação heteronuclear bidimensional HMBC, H-C (^{2}J - ^{3}J) de <u>70</u> (CDCl₃)



Figura 7: Expansão do espectro de correlação heteronuclear bidimensional HMBC H-C (^{2}J - ^{3}J) de <u>70</u> (CDCl₃)





Figura 197: Espectro de CG-EM de (70)



Figura 198: Espectro no IV de (72)



Figura 199: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>72</u>)



Figura 200: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (72)



Figura 201: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (72)



Figura 202: Espectro de CG-EM para (72)





Figura 204: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>73</u>)



Figura 205: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>73</u>)



Figura 206: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (73)



Figura 207: Espectro de CG-EM para (73)







Figura 209: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCI₃) de (<u>74a/74b</u>)



Figura 210: Espectro RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de (74a/74b)



Figura 211: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃) de (<u>74a/74b</u>)



Figura 212: Espectro de CG-EM para (74a/74b)





Figura 214: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCI₃) de (75a/75b)



Figura 215: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (75a/75b)



Figura 216: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCI₃) de (75a/75b)



Figura 217: Espectro de CG-EM para (75a/75b)



Figura 218: Espectro no IV de (32a/32b)



Figura 219: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCI₃) de (<u>32a/32b</u>)



Figura 220: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>32a/32b</u>)



Figura 221: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>32a/32b</u>)



Figura 222: Espectro de CG-EM para (32a/32b)





Figura 224: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>76</u>)



Figura 225: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>76</u>)



Figura 226: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (<u>76</u>)



Figura 227: Espectro de CG-EM para (76)







Figura 229: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (77)



Figura 230: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>77</u>)



Figura 231: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (77)





Figura 233: Espectro no IV de (79a/79b)



Figura 234: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCI₃) de (<u>79a/79b</u>)



Figura 235: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (79a/79b)



Figura 236: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (79a/79b)



Figura 237: Espectro de CG-EM para (79a/79b)



Figura 238: Expansão do espectro de CG-EM para (79a/79b)





Figura 240: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>81</u>)



Figura 241: Espectro RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de (<u>81</u>)



Figura 242: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃) de (81)



Figura 243: Espectro de CG-EM para (81)



Figura 244: Espectro no IV de (84a)



Figura 245: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCI₃) de (<u>84a</u>)


Figura 246: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>84a</u>)



Figura 247: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (84a)



Figura 248: Espectro de CG-EM para (84a)



Figura 249: Espectro no IV de (84b)



Figura 250: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCI₃) de (<u>84b</u>)



Figura 251: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (<u>84b</u>)



Figura 252: Subespectro DEPT 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃) de (84b)



Figura 253: Espectro de CG-EM para (84b)



Figura 254: Espectro no IV de (84c)



Figura 255: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>84c</u>)



Figura 256: Espectro RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de (<u>84c</u>)



Figura 257: Subespectro DEPT 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃) de (<u>84c</u>)



Figura 258: Espectro de CG-EM para (84c)





Figura 260: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (<u>86</u>)



Figura 261: Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (86)

90. 9.2E6 85 8.6E6 80 8.1E6 75 7.6E6 70 7.1E6 65 6.6E6 60 6.1E6 55. 5.6E6 MARINALDO/PAULO { EP1 M } M/Z 252.20893 50 5.1E6 45 4.6E6 40. 4.1E6 35. 3.6E6 30. 3.1E6 25 2.5E6 20 2.0E6 15 1.5E6 97.09697 137.17709 10 1.0E6 5. 55.07184 81.09621 5.1E5 55.07184 81.09621 121.14123 177.22353 205.22585 60 80 100 120 140 160 180 200 220 252.20594 0.0E0 280 m/z 0 40 240

Figura 263: Espectro de CG-EM para (86)







Figura 264: Espectro no IV de (87)



Figura 265: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (87)







ESPECTROS 341



Figura 268: Espectro de CG-EM para (87)