



INSTITUTO DE QUÍMICA

ISOLAMENTO, REAÇÕES E RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C DE
DITERPENOS DE HYMENAEA

PAULO MITSUO IMAMURA

tese de mestrado

orientador : Prof. Dr. EDMUNDO ALFREDO RÚVEDA

Campinas

1978

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

O trabalho descrito nesta tese foi realizado sob a orientação do Prof. Dr. Edmundo Alfredo Rúveda.

A meus pais pela dedicação
e compreensão em toda a
minha vida.

AGRADECIMENTOS

O autor deseja expressar seu reconhecimento

Ao Prof. Dr. Edmundo Alfredo Rúveda pela dedicada orientação e presença constante durante a realização do presente trabalho.

A direção do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas pelas facilidades que nos proporcionou na realização deste trabalho.

Ao saudoso Prof. Dr. Jayr de Paiva Campello pela iniciação neste trabalho e pela oportunidade de fazer parte do corpo docente do Instituto de Química.

Aos colegas de trabalho pelo estímulo e colaboração, particularmente à Profa. Anita J. Marsaioli pela obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C e pelos compostos cedidos, isolados da Hymenaea coubaril, que foram de grande utilidade no trabalho realizado; e ao Prof. Sebastião F. Fonseca pela discussão e auxílios prestados na pesquisa e pelo ácido agático fornecido que foi muito útil no estudo realizado.

Aos funcionários do Instituto de Química, especialmente à Sonia R.B. de Moraes pelos serviços prestados nas mais diversas tarefas.

Ao Prof. Dr. Hermógenes de F. Leitão Filho, do Instituto de Biologia da UNICAMP, pela coleta e classificação da Hymenaea stigonocarpa var. pubescens.

Aos colegas de República pela convivência e apoio prestados, em particular ao Nelson Frighetto pelo auxílio prestado no trabalho de datilografia.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram na realização do presente trabalho.

ÍNDICE GERAL

página

ÍNDICE NUMÉRICO DE ESQUEMAS, TABELAS E FIGURAS	iii
SÍMBOLOS E ABREVIACOES UTILIZADOS	vi
RESUMO	vii
SUMMARY	viii
1. INTRODUÇÃO	1
2. CONSTITUINTES DO GÊNERO <u>HYMENAEA</u>	2
3. <u>HYMENAEA STIGONOCARPA</u> : parte descritiva da casca	12
4. <u>HYMENAEA STIGONOCARPA</u> : CONSTITUINTES DA CASCA	
Considerações estruturais	13
4.1. HS-8 (β -sitosterol)	13
4.2. HS-13 (ácido betulínico)	13
4.3. HS-15 (ficiona)	20
4.4. HS- 19Me (<u>ent</u> -labdan-8 β -ol-15-oato de metila)	21
4.5. HS- 20Me (<u>ent</u> -pinifolato de dimetila)	23
5. ESTUDO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C DE COMPOSTOS <u>ENT-LABDANÓLICOS</u> DO GÊNERO <u>HYMENAEA</u>	27
6. REAÇÕES DE TRANSFORMAÇÕES QUÍMICAS DE DITERPENOS <u>ENT-LABDANÓLICOS</u>	45
7. PARTE EXPERIMENTAL	
7.A. ISOLAMENTO DOS CONSTITUINTES DA CASCA	74
A.1. Materiais e métodos	74
A.2. Coleta da casca	76
A.3. Extração	76
A.4. Fracionamento do extrato bruto da casca	77
A.5. Isolamento dos constituintes	79
A.5.1. Fração Neutra	79
A.5.2. Fração Intermediária	83
A.5.3. Fração Ácida	85
A.6. Constituintes da casca da <u>Hymenaea stigonocarpa</u> var. <u>pubescens</u> e seus derivados	87

7.B. REAÇÕES DE TRANSFORMAÇÕES DE COMPOSTOS	
ENT-LABDANÓLICOS	93
B.1. Reação de desidratação de <u>ent</u> -labdan-8 β -ol- 15-oato de metila	93
B.2. Reação de hidrólise do composto <u>50</u>	94
B.3. Reação de hidrogenação catalítica do composto <u>50</u>	95
B.4. Reação de hidrogenação catalítica de eperua- 7,13-dien-15-oato de metila <u>40a</u>	96
B.5. Reação de isomerização de ácido eperua-7,13- dien-15-oico <u>40</u>	97
B.6. Reação de hidrogenação do composto <u>100</u>	99
B.7. Reação de hidrogenação do composto <u>115</u>	100
B.8. Reação de ciclização de ácido eperua-7,13- dien-15-oico <u>40</u>	100
B.9. Reação de redução do composto <u>81</u>	101
B.10. Reação de epoxidação do composto <u>81</u>	102
B.11. Reação de redução da mistura de epóxidos da reação B.10, com hidreto de lítio e alumínio ...	102
B.12. Reação de ciclização de ácido agático <u>92</u>	103
8. CONCLUSÃO	105
9. BIBLIOGRAFIA	107
10. ESPECTROS	112

ÍNDICE NUMÉRICO DE ESQUEMAS, TABELAS E FIGURAS

	<u>página</u>
ESQUEMAS	
Esquema I	12
Esquema II	25
Esquema III	46
Esquema IV	53
Esquema V	78
TABELAS	
Tabela I	18
Tabela II	20
Tabela III	56
Tabela IV	79
Tabela V	81
Tabela VI	82
Tabela VII	84
Tabela VIII	85
FIGURAS	
Figura 10.1	113
Figura 10.2	114
Figura 10.3	115
Figura 10.4	116
Figura 10.5	117
Figura 10.6	118
Figura 10.7	118
Figura 10.8	119
Figura 10.9	120
Figura 10.10	120
Figura 10.11	121
Figura 10.12	122
Figura 10.13	122
Figura 10.14	123

	<u>página</u>
Figura 10.15	124
Figura 10.16	124
Figura 10.17	125
Figura 10.18	126
Figura 10.19	126
Figura 10.20	127
Figura 10.21	128
Figura 10.22	128
Figura 10.23a	129
Figura 10.23b	129
Figura 10.24	130
Figura 10.25	131
Figura 10.26	131
Figura 10.27	132
Figura 10.28	133
Figura 10.29	133
Figura 10.30	134
Figura 10.31	135
Figura 10.32	135
Figura 10.33	136
Figura 10.34	137
Figura 10.35	137
Figura 10.36	138
Figura 10.37	139
Figura 10.38	139
Figura 10.39	140
Figura 10.40	141
Figura 10.41	141
Figura 10.42	142
Figura 10.43	143
Figura 10.44	143
Figura 10.45	144
Figura 10.46	145

	<u>página</u>
Figura 10.47	145
Figura 10.48	146
Figura 10.49	147
Figura 10.50	148
Figura 10.51	148
Figura 10.52	149
Figura 10.53	150
Figura 10.54	151
Figura 10.55	151
Figura 10.56	152
Figura 10.57	153
Figura 10.58	154
Figura 10.59	155
Figura 10.60	155
Figura 10.61	156
Figura 10.62	156
Figura 10.63	157
Figura 10.64	158
Figura 10.65	158
Figura 10.66	159
Figura 10.67	160
Figura 10.68	161
Figura 10.69	162
Figura 10.70	163
Figura 10.71	164
Figura 10.72	165
Figura 10.73	166
Figura 10.74(<u>a</u> , <u>b</u> , <u>c</u> e <u>d</u>)	167
Figura 10.75	168
Figura 10.76	169
Figura 10.77	170
Figura 10.78	171

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES UTILIZADOS

-Ac		Acetato
CCD		Cromatografia em Camada Delgada
CG		Cromatografia a Gás
CLG		Cromatografia Líquido Gás
DFL		Desacoplamento em Faixa Larga
EM		Espectro de Massa
<u>ent-</u>		<u>enantio</u>
FDFF		Frequência de Desacoplamento Fora de Faixa
Fig.		Figura
IV		Infravermelho
J=		constante de acoplamento
M ⁺		íon molecular
máx		máximo
-Me		Metila
m/e		relação massa/carga
p.f.		ponto de fusão
ppm		parte por milhão
RMP		Ressonância Magnética Protônica
RMN ¹³ C		Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RPTF		Relaxação Parcial e Transformação de Fourier
T ₁		Tempo de relaxação
α		efeito, configuração ou posição relativa a um grupo funcional
β		idem
γ		efeito ou posição relativa a um grupo funcional
δ		deslocamento químico em ppm
Δ ^{e(g)}		insaturação entre os carbonos C-8 e C-9
Δδ		variação de deslocamento químico
τ		tempo de intervalo entre os pulsos de π e π/2
Ø _i		diâmetro interno
s		sinal simples
d		sinal duplo
l		sinal largo
m		múltiplo

RESUMO

A partir do extrato benzênico da casca da Hymenaea stigonocarpa var. pubescens, foram isolados vários compostos de cadeia longa, β -sitosterol, ficiona, ácido betulínico e dois ácidos diterpênicos na forma de ésteres metílicos: ent-pinifolato de dimetila e ent-labdan-8 β -ol-15-oato de metila. Este último éster e dois de seus derivados foram estudados por ressonância magnética nuclear de ^{13}C , juntamente com dois outros compostos diterpênicos isolados de Hymenaea coubaril [21].

Ante a possibilidade de determinação da configuração do carbono assimétrico hidroxilado dessas substâncias por esse método espectroscópico, tentamos a síntese da debromoisoaplisina-20 (82 e/ou 83), relacionada com a isoaplisina-20 79, composto no qual a configuração do carbono C-13 não havia sido elucidada, [56].

A síntese da debromoisoaplisina-20 foi dividida em duas etapas : a) obter o composto intermediário 108 a partir de 40 (ácido eperua-7,13-dien-15-oico), realizada com sucesso e b) hidratar a ligação olefínica do anel C de 108 de maneira se letiva para obter o produto desejado. No entanto, esta última etapa não sucedeu de maneira esperada, necessitando um estudo mais elaborado.

SUMMARY

Long-chain compounds, β -sitosterol, physcion, betulinic acid and two diterpene acids, as methyl esters: dimethyl ent-pinifolate and methyl ent-labdan-8 β -ol 15-oate, were isolated from the benzene extract of the bark of Hymenaea stigonocarpa var. pubescens. The mentioned diterpene acids, two of their derivatives and two diterpenes isolated from Hymenaea coubaril [21], were studied by ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy.

In an attempt to determine the configuration of C-13 of isoaplysin-20, 79, on the basis of previous experience on ^{13}C NMR, the synthesis of one of both of the possible stereoisomers of debromoisoaplysin-20 (82 and/or 83) was studied.

The synthetic plan was derived in two steps: a) the preparation of the intermediate 108 from 40 (eperua-7,13-dien-15-oic acid), successfully carried out, and b) the selective hydration of the ring C double bond of 108. Step b was more difficult than expected and certainly, requires a more laborious and careful study.

1. INTRODUÇÃO

Hymenaea, gênero pertencente a família Leguminosae, é conhecido popularmente como jatobá, jutaí ou jataí, e tem como principal "habitat" a Hileia Amazonense, embora seja também encontrado desde o México até o Sul do Brasil.

Controvérsias quanto a sua taxonomia, dentro da família, sucederam devido as denominações diferentes, Hymenaea estabelecido por C.von Linnaeus (1732) e Trachylobium por F.G. Hayne (1827).

No entanto, comparações detalhadas realizadas por Lee e Langenhein [1], através de combinações morfológicas, citológicas e química das resinas, resultaram na escolha de Hymenaea.

"Copal da América", como é conhecida a resina do jatobá, apresenta amplo emprego como excelente peitoral e hemostático [1,2]. Sua composição apresenta principalmente compostos sesquiterpênicos e diterpênicos, conhecidos como ácidos resínicos.

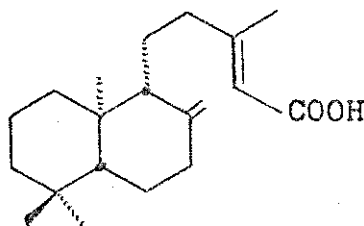
Investigações levaram a situar os constituintes das resinas como pertencentes à série enantiomérica aos ácidos labdánólicos.

O objetivo deste trabalho foi isolar e identificar os constituintes da casca da Hymenaea stigonocarpa var. pubescens, visando contribuir para o desenvolvimento quimiotaxonômico deste gênero. Estudo através de ressonância magnética nuclear de ^{13}C e transformações químicas de vários compostos enantio-labdánólicos, foram realizadas para elucidar melhor as suas estruturas moleculares.

2. CONSTITUINTES DO GÊNERO HYMENAEA

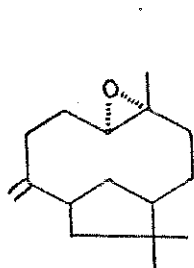
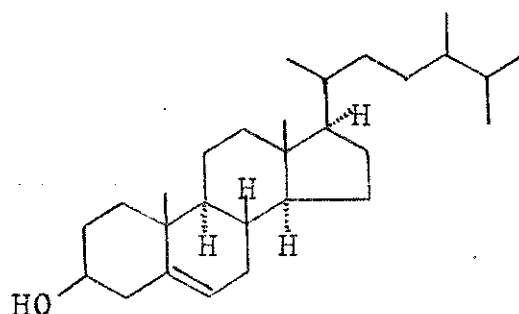
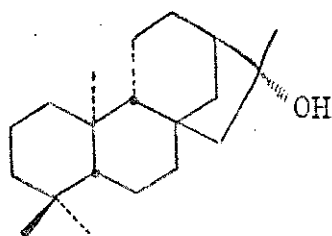
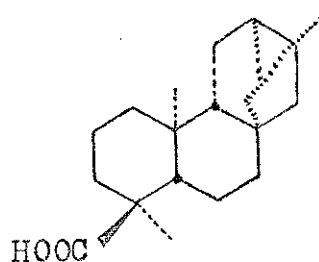
O estudo químico do gênero Hymenaea teve seu início com as investigações da origem do âmbar, substância sólida, parda de cheiro almiscarado. Langenheim [3,4] vem tentando mostrar que este tenha se originado da fossilização das resinas de Gymnospermae e Angiospermae, da qual pertence a Hymenaea. A distribuição deste gênero ocorre principalmente na região tropical do continente americano, estendendo-se ao Sul do Brasil, totalizando 17 espécies, situadas em sua maioria no Amazonas [5]. No continente africano é conhecida uma espécie, a Trachylobium verrucosum, pertencente a mesma família Leguminosae e sub-família Caesalpinoideae. Estudos taxonômicos feitos por Langenheim e colaboradores [3-5] mostraram similaridade entre os dois gêneros, concluindo que estes não poderiam ter se originado de duas evoluções convergentes, devendo ser agrupados num só gênero Hymenaea.

A investigação da resina comercial da Hymenaea coubaril, feita por Nakano e Djerassi [6] levou ao isolamento de um composto diterpênico oleoso denominado ácido copálico 1.

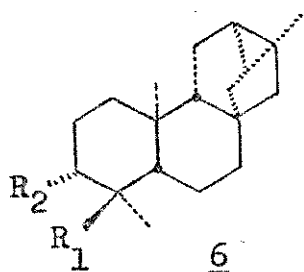


A resina encontrada na casca da semente de Trachylobium verrucosum Oliv. foi investigada por Ourisson e colaboradores [7], sendo isolados vários compostos diterpênicos tetra e pentacíclicos contendo esqueleto (-) Kaureno e (-) trachylobano, e um diterpeno bicíclico. Das frações ácida e neutra totalizaram 11 compostos.

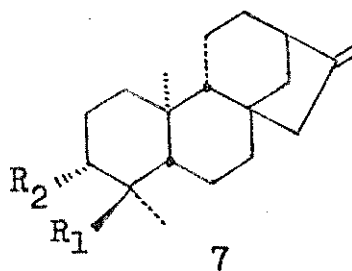
Da fração neutra foram obtidos: óxido de cariofileno 2, β -sitosterol 3, hidroxil-16 α -kaureno 4 e trachylobanol 5.

2345

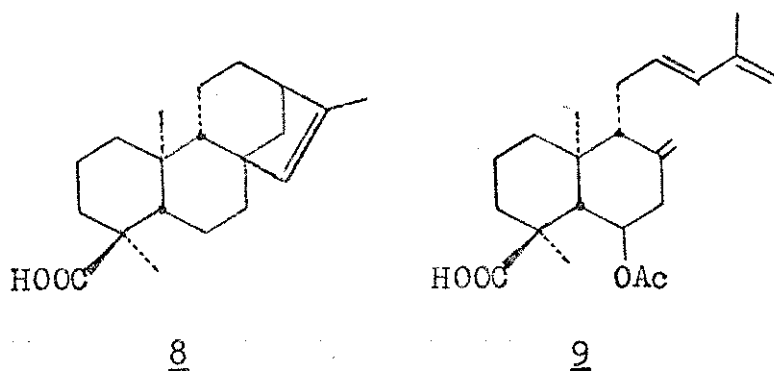
Da fração ácida foram isolados os seguintes constituintes: ácido hidroxitrachylobânico 6a, ácido acetóxitrachylobânico 6b, ácido trachylobânico 6c, ácido kaurênico 7a, ácido acetóxi-kaurênico 7b, ácido isokaurênico 8 e ácido zanzibárico 9 com esqueleto bicíclico.

6

	R_1	R_2
6a	-COOH	-OH
6b	-COOH	-OAc
6c	-COOH	-H

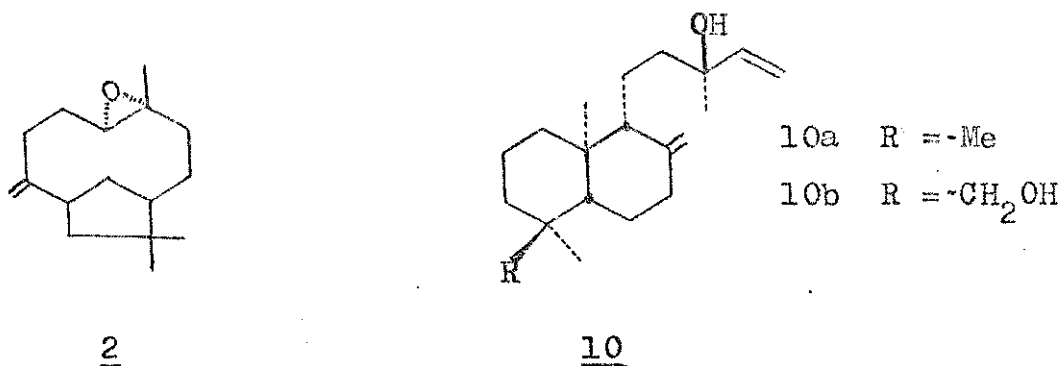
7

	R_1	R_2
7a	-COOH	-H
7b	-COOH	-OAc



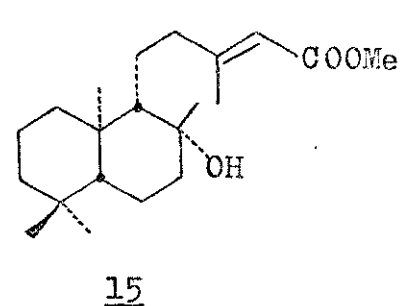
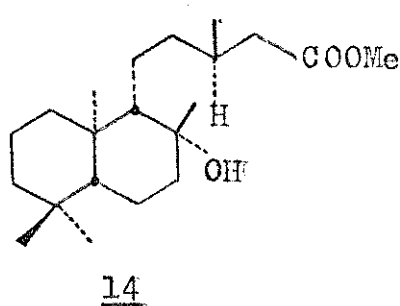
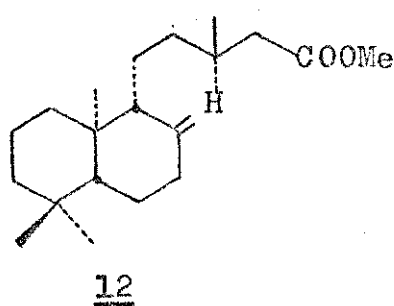
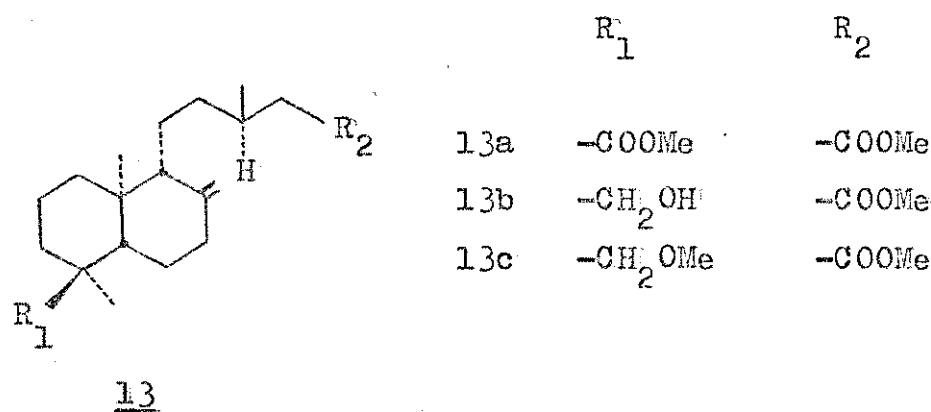
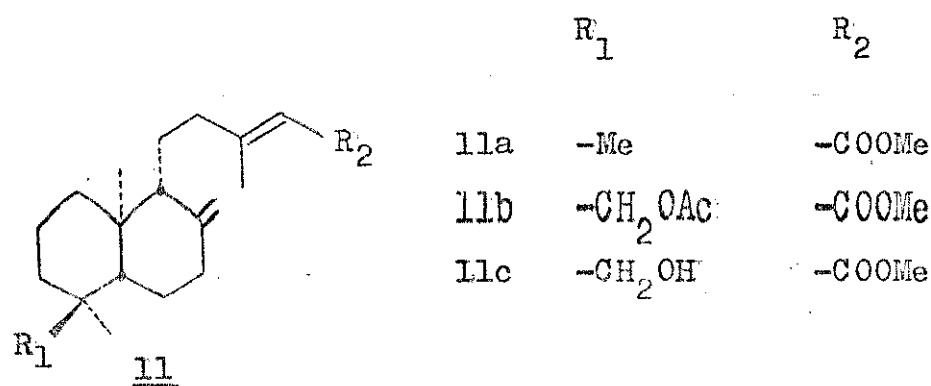
No entanto, da análise da resina oleosa proveniente do tronco da Trachylobium verrucosum, feita por Ourisson e colaboradores [8], foram isolados diferentes constituintes daqueles encontrados anteriormente na casca da semente, apresentando estes compostos diterpênicos, esqueletos bicíclicos labdanólicos.

Da fração neutra foram isolados dois hidrocarbonetos sesquiterpênicos não identificados de massa molecular 202 e 204, óxido de cariofileno 2, encontrado anteriormente na casca da semente, (-)-13-epimanol 10a e (-)-18-hidroxi-13-epimanol 10b.

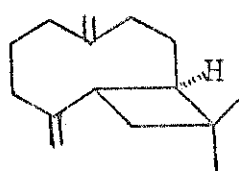
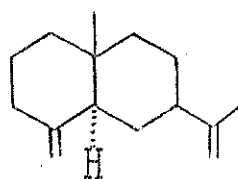
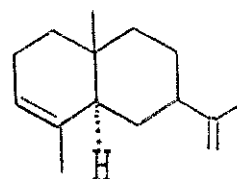


Da fração ácida, tratada com diazometano, foram isolados nove compostos diterpênicos até então desconhecidos, contendo esqueleto (-)labdano ou enantio-labdano. Os principais constituintes isolados da fração ácida foram: enantio-labd-8(20),13-dien-15-oato de metila 11a; enantio-18-acetóxilabd-8(20),13-dien-15-oato de metila 11b; enantio-labd-8(20),13-dien-18-ol-

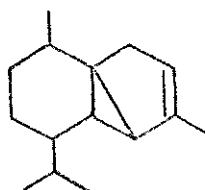
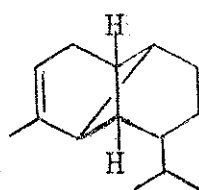
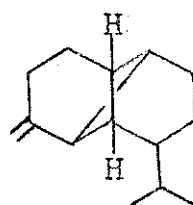
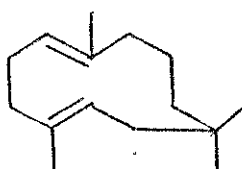
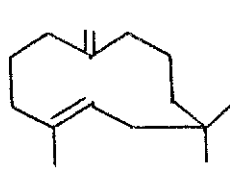
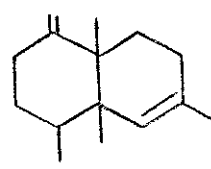
15-oato de metila 11c , enantio-labd-8(20)-en-15-oato de metila 12 , enantio-labd-8(20)-en-15,18-dioato de dimetila 13a , enantio-labd-8(20)-en-18-ol-15-oato de metila 13b , enantio-18-metóxi-labd-8(20)-en-15-oato de metila 13c , enantio-labdan-8 β -ol-15-oato de metila 14 e enantio-labd-13-en-8 β -ol-15-oato de metila 15 .

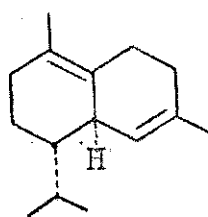
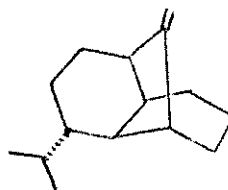


Langenheim e colaboradores [9], estudando as resinas encontradas nas folhas da *Hymenaea coubaril*, constataram a presença de vários compostos sesquiterpênicos. A partir da análise de CLG, foram identificados nove compostos, onde o principal constituinte foi o cariofileno 16 (26,6%) seguido por β -selineno 17 (18,4%) e α -selineno 18 (17,6%).

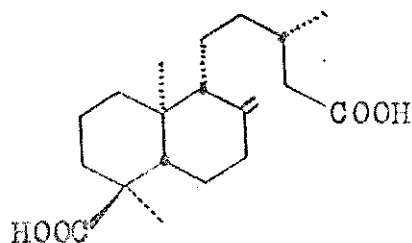
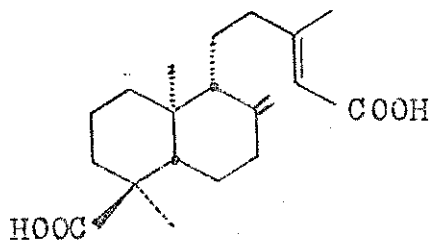
161718

Os demais compostos encontrados em menor escala foram: α -cubebeno 19 (0,8%), α -copaeno 20 (9,4%), β -copaeno 21 (5,7%), α e β -humuleno 22a e 22b (5,7%), γ -muuroleno 23 (3,5%) e δ -cadineno 24 (6,6%), e mais um composto não identificado (3,4%) que através do tempo de retenção foi sugerido ser o copacanfeno 25.

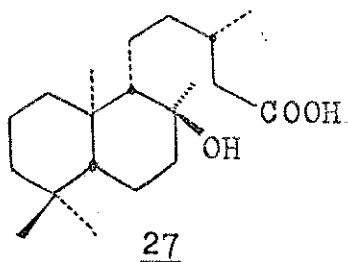
19202122a22b23

2425

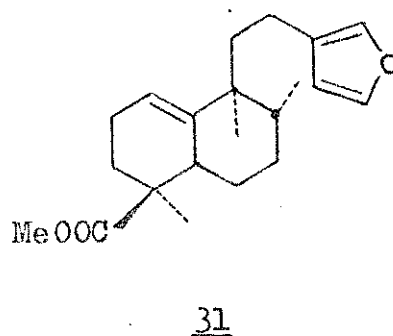
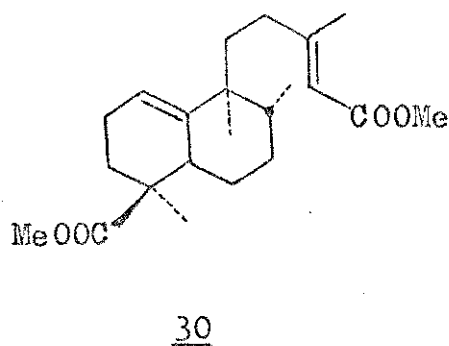
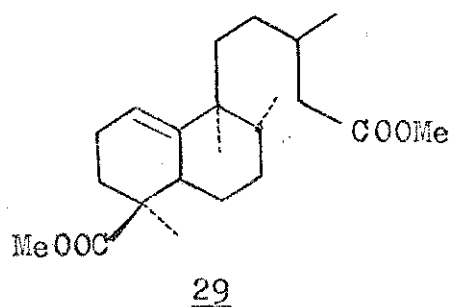
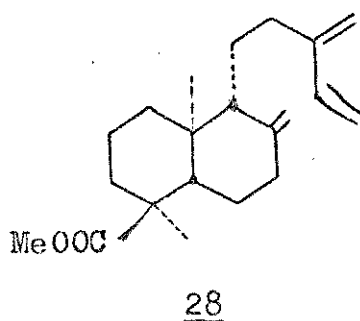
A partir da análise por CLG da resina do tronco da *Hymenaea oblongifolia*, Langenheim e colaboradores [10] verificaram que 75% da fração ácida era constituída essencialmente por dois compostos: o ácido enantio-pinifólico (ácido enantio-labd-8(20)-en-15,18 dióico) 13, já estudado por Ourisson e colaboradores [8] e o ácido guamáico (ácido enantio-labd-8(20),13-dien-15,18 dióico) 26.

1326

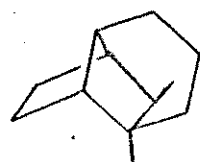
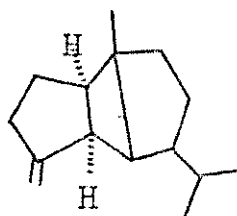
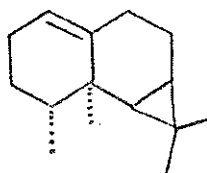
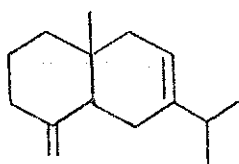
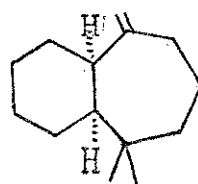
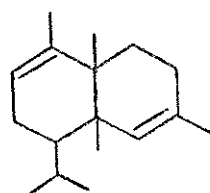
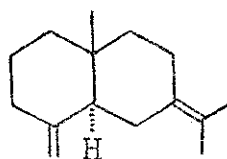
A resina do tronco da *Hymenaea parvifolia*, foi também analisada por CLG, e mostrou que 62% do total da resina era constituído por ácido enantio-13-epilabdanólico 27, anteriormente isolado da *Dodonaea lobulata* F. Muell por Rosich e colaboradores [11].

27

Ourisson e colaboradores [12] estudando a resina proveniente da casca do fruto da Hymenaea coubaril, isolaram quatro diterpenos bicíclicos, onde três deles apresentavam ligações olefínicas entre os carbonos C-1 e C-10, e um deles apresentando na cadeia lateral, grupo furano. Os quatro compostos acima identificados foram ácido enantio-8(17),13(16),14-labdatrien-18-oico 28 e os outros compostos 29, 30 e 31.



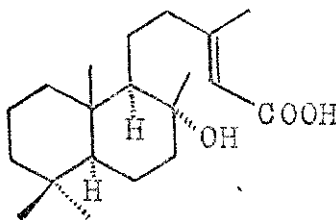
Além destes compostos diterpênicos, foram identificados por CLG, RMP e EM, compostos sesquiterpênicos como ciclosativeno 32, β -bourbuneno 33, cariofileno 16, calareno 34, humuleno 22, selina-4(14)-7-dieno 35, α -himacaleno 36, α -muroleno 37, δ -cadineno 24, selina-4(14),7(11)-dieno 38 e mais catorze compostos não identificados.

32333435363738

Estudos comparativos dos constituintes sesquiterpênicos encontrados nas bolsas de folhas, de várias espécies de *Hymenaea* com "habitats" diferentes, feitos posteriormente por Langenheim e colaboradores [13 -16] , mostraram que as composições eram muito semelhantes à encontradas anteriormente [9] , tendo como constituintes principais, o cariofileno 16 e β e α -selinenos 17 e 18.

A partir da resina do tronco da Hymenaea verrucosa, Langenheim e colaboradores [18] isolaram o ácido enantio-8(17),13(16),14-labdatrien-18-oico 28, anteriormente estudado por Ourisson e colaboradores [12].

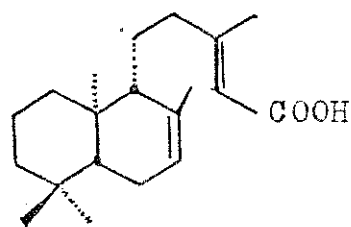
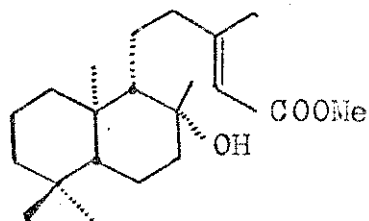
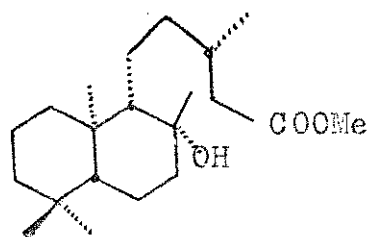
Sem dúvida, a Hymenaea coubaril é a espécie mais difundida e a resina do tronco desta espécie, coletada na região amazônica, foi analisada por Langenheim e colaboradores [18] sendo isolado e identificado, após metilação com diazometano, um composto diterpênico o labd-13-en-ol-15-oato de metila 39.



39

Este, já bastante conhecido, foi sintetizado a partir do esclareol [6,19] que apresenta esqueleto enantiomérico aos diterpenos já citados [10,12,18].

Marsaioli, Leitão Filho e Campello [21], estudando a resina do tronco da Hymenaea coubaril coletada na região de Campinas (São Paulo), isolaram os seguintes compostos: ácido eperua-7,13-dien-15-oico 40, já estudados por Okogum e colaboradores [20], ácido ent-labd-13-en-8 β -ol-15-oico 41 e um composto na forma de éster metílico, após tratamento com diazometano, o ent-labdan-8 β -ol-15-oato de metila 14. Estes dois últimos compostos já tinham sido isolados da Trachylobium verrucosum por Ourisson e colaboradores [8].

404114

Desta maneira pudemos observar que os principais constituintes ácidos do gênero *Hymenaea*, são, na maioria, compostos diterpênicos da série enantiomérica aos de ácidos labdanólicos.

Os aspectos stereoquímicos destes compostos enantioméricos, serão discutidos posteriormente no capítulo 5.

3. HYMENAEA STIGONOCARPA : parte descritiva da planta

Hymenaea stigonocarpa var. pubescens, é uma planta da divisão: classe Angiospermae, família Leguminosae, sub-família Caesalpinoideae, gênero Hymenaea abrangendo cerca de 17 espécies.

São conhecidas três variedades da espécie Hymenaea stigonocarpa: stigonocarpa, brevipetiolata e pubescens.

Hymenaea stigonocarpa var. pubescens é uma planta brasileira encontrada com maior frequência nas regiões do Brasil-Central.

No Estado de São Paulo, foram registradas as suas ocorrências nos municípios de Mogi-Guaçu, Itirapina e em São Carlos [1,5].

São de porte pequeno a médio, variando de 3 a 10 m de altura; o diâmetro pode atingir até 50 cm em pontos abrigados do cerrado. A sua casca atinge 2~3 cm de profundidade sulcada de cor pardo-avermelhada. Seus folíolos coriáceos, geralmente arredondados nos ápices, são maiores que das outras espécies e comumente pilosos na face inferior. Apresentam flores em corimbos terminais, cálice fulvo tomentoso com lacínias de 12~15 mm de comprimento, pétalas alvas do tamanho do cálice. Seu fruto indeiscente, mais ou menos cilíndrico, duro, pardo escuro ou quase negro, mede, em geral de 10~20 x 4~6 cm com endocarpo carnososo, farináceo, comestível, de cor amarelo claro e adocicado, contendo 6~8 sementes sem endosperma [2].

As madeiras são empregadas nas construções pesadas, engenhos, esteios, vigas, etc. Do tronco exsudam resinas conhecidas como jataicica ou "copal da América", que se apresentam como fragmentos vítreos, amarelo claros e translúcidos dando blocos de até três quilos à volta de árvores velhas rente ao solo. Estas resinas são utilizadas na fabricação de vernizes e já foram objetos de exportações [2].

4. HYMENAEA STIGONOCARPA : CONSTITUINTES DA CASCA

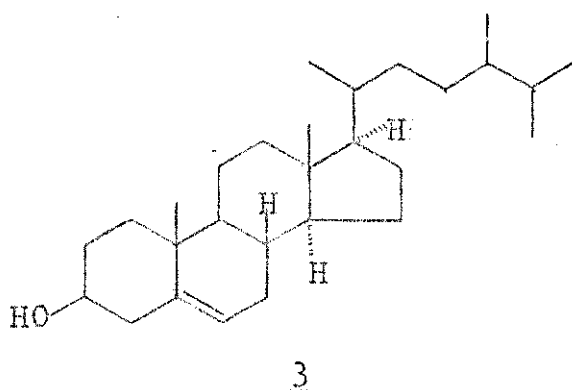
CONSIDERAÇÕES ESTRUTURAIS

Foram isolados vários compostos alifáticos de cadeia longa da casca da Hymenaea stigonocarpa var. nubescens.

Estes compostos não foram identificados, mas seus grupos funcionais puderam ser caracterizados através de métodos espectroscópicos. Os compostos que foram identificados são:

4.1.HS-8 (HS-12)

Este apresentou ponto de fusão, espectros de absorção no infravermelho (fig. 10.1) e ressonância magnética protônica (fig. 10.2) idênticos aos de β -sitosterol 3.



4.2. HS-13

Este composto, apresentou ponto de fusão 270-272°C, mostrou as seguintes absorções no espectro de infravermelho (fig. 10.3): uma banda larga em 3400~2400 cm^{-1} (-OH) e em 1690 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$) características de ácidos carboxílicos, em 3070, 1650 e 880 cm^{-1} ($\text{C}=\text{CH}_2$) para grupo metileno terminal e uma banda dupla em 1380 cm^{-1} característica de grupo gem-dimetila ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$) [22,23]. No espectro de massa foi registrado o íon molecular M^+ em m/e 456 (fig. 10.4).

Devido a existência do grupo carboxílico visto no espectro de infravermelho (fig. 10.3), foi feita metilação com diazometano e notou-se o desaparecimento da banda larga em 3500-2400 cm^{-1} (fig. 10.5). No entanto, pudemos observar claramente absorções em 3500 e 1045 cm^{-1} características de um álcool, devido ao estiramento e deformação da ligação -O-H. As absorções do metileno terminal ficaram mais evidenciadas, podendo ser observadas em 3060, 1650 e 880 cm^{-1} .

Esta esterificação foi melhor evidenciada pelo espectro de ressonância magnética protônica (fig. 10.6) onde apareceu claramente o sinal de metoxila ($-\text{OCH}_3$) em $\delta = 3,67$ ppm, e também pelo espectro de massa (fig. 10.7) que indicou o íon molecular M^+ em m/e 470 para HS-13Me. Ainda no espectro de ressonância magnética protônica pode-se notar os sinais de seis metilas quaternários, tendo dois deles o mesmo deslocamento químico.

Verificou-se também a presença de um grupo metileno terminal onde os protons não equivalentes aparecem como absorções largas em 4,63 e 4,73 ppm.

A presença de grupo hidroxila indicada pelo espectro de infravermelho, levou-nos a obter um outro composto, o derivado acetilado HS-13Ac.

No espectro de absorção na região de infravermelho (fig. 10.8), notou-se uma banda larga em 3400-2500 cm^{-1} , confirmando a presença do grupo carboxílico visualizado anteriormente. Com a inclusão do acetato na molécula, tivemos uma nova banda em 1740 cm^{-1} proveniente do estiramento da carbonila do acetato.

A acetilação foi ainda confirmada pelo espectro de ressonância magnética protônica (fig. 10.9), onde pudemos observar o deslocamento químico do grupo metila do acetato em 2,05 ppm e mais seis metilas quaternários, tendo três grupos o mesmo

deslocamento químico, e os prótons do metileno terminal em $\delta=4,63$ e 4,73 ppm. A acetilação foi novamente comprovada pelo espectro de massa (fig. 10.10), que apresentou ion molecular M^+ em m/e 498.

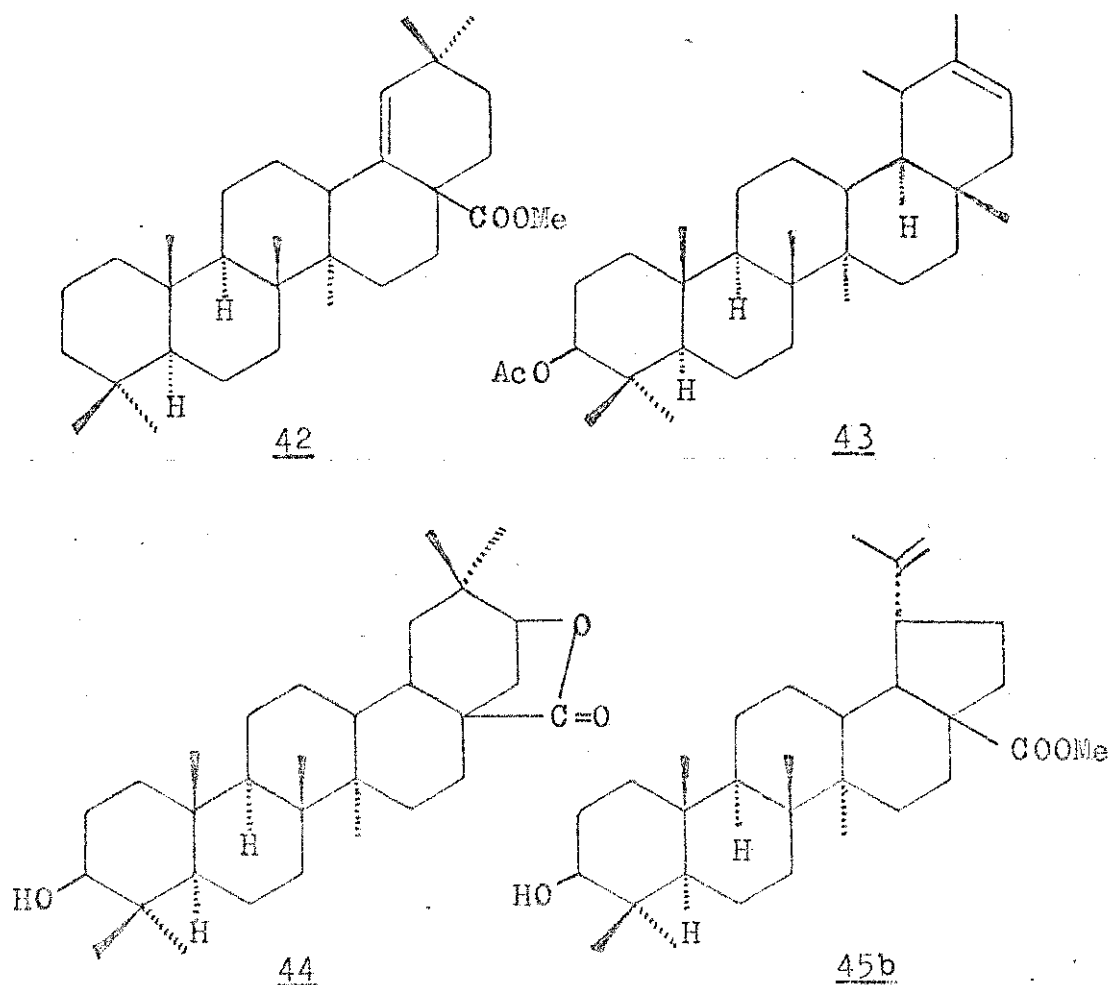
Para o composto HS-3lMeAc, um derivado metilado e acetilado, o espectro de infravermelho (fig. 10.11) tornou-se simplificado porque as absorções largas, que antes apareciam em 3500-2400 cm^{-1} e em 3540 e 1045 cm^{-1} devido à presença de grupos -COOH e -OH, desapareceram.

Quanto ao espectro de ressonância magnética protônica, a diferença marcante que apareceu entre os compostos HS-13Ac (fig. 10.9) e HS-13MeAc (fig. 10.12) foi no deslocamento químico a $\delta = 3,67$ ppm devido ao grupo metoxila.

O espectro de massa confirmou a inclusão de duas unidades: $-\text{COOCH}_3$ e $-\text{CH}_2$, com o valor de m/e 512 para o íon molecular M^+ .

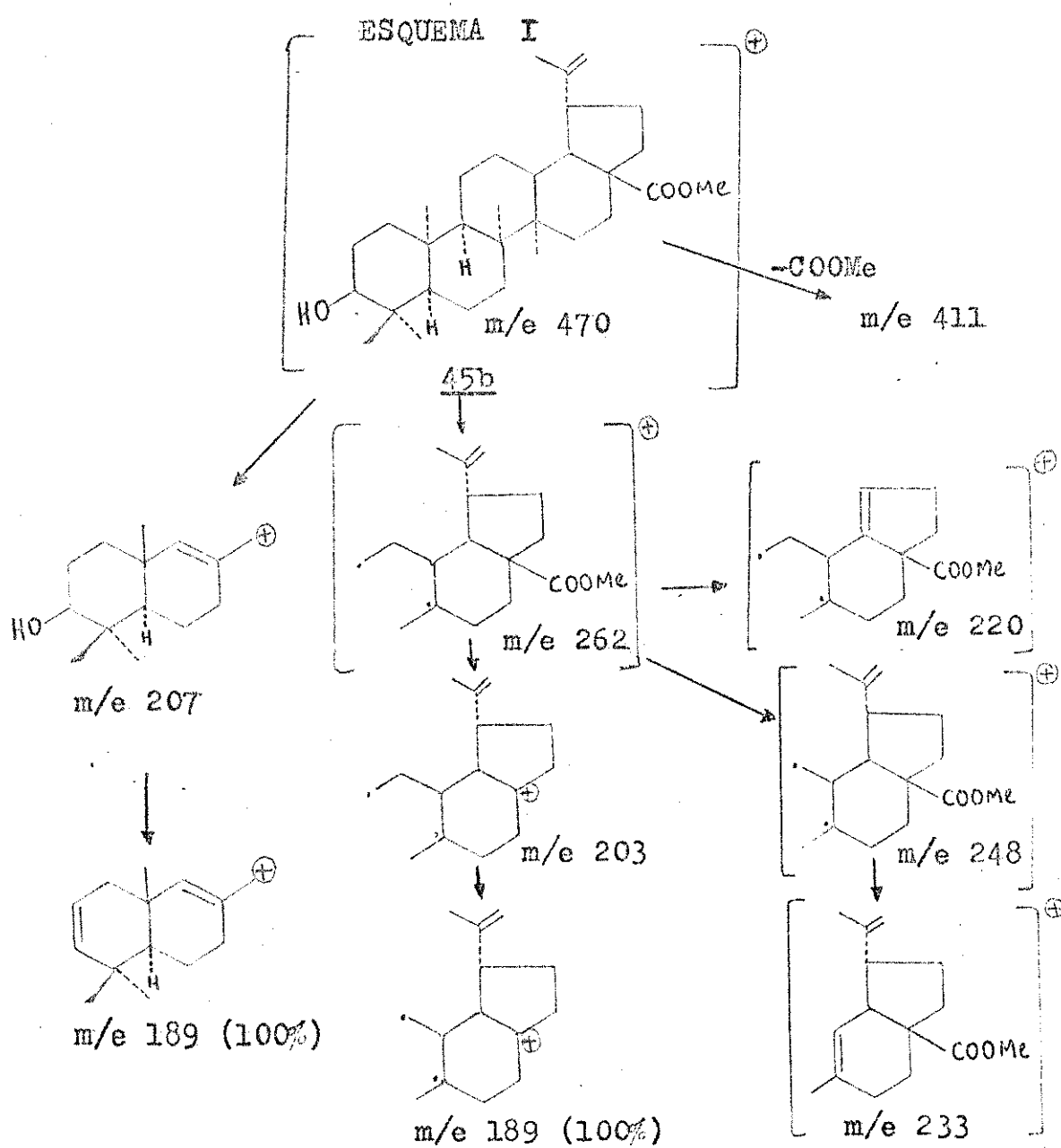
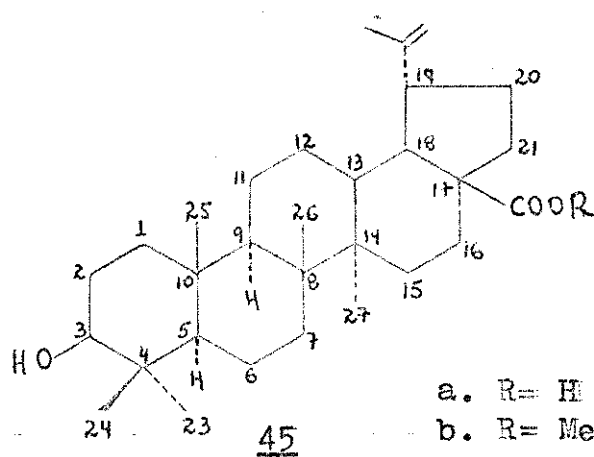
Os espectros de infravermelho, ressonância magnética protônica e as fragmentações indicadas pelo espectro de massa, sugeriram que este composto possuía o esqueleto de um triterpeno pentacíclico [24, 25].

Pela abundância da fragmentação m/e 189 (100%), pudemos verificar que o composto HS-13 e seus derivados relacionados poderiam ter as seguintes estruturas: a) moronato de metila 42; b) acetato de Ψ -taraxasterol 43; c) dihidro-macaerínico 44; ou betulinato de metila 45b, estudados por Djerassi [26].



As estruturas dos compostos 42, 43 e 44 foram logo abandonadas por não serem compatíveis com os dados obtidos através dos espectros de infravermelho e ressonância magnética protônica. Por outro lado, a análise da estrutura do composto 45a nos levou a concluir que este estava perfeitamente dentro das características de dados espectroscópicos como o de infravermelho, o qual nos mostrou a existência de grupos $-OH$, $-COOH$ e $>C=C<$, assim como na ressonância magnética protônica dos derivados de HS-13 mostraram a existência de cinco grupos metilas quaternários, um metil vinílico e também a presença de dois prótons metilênicos terminais.

A via de fragmentação do HS-13Me provavelmente ocorre como está indicado no esquema I.

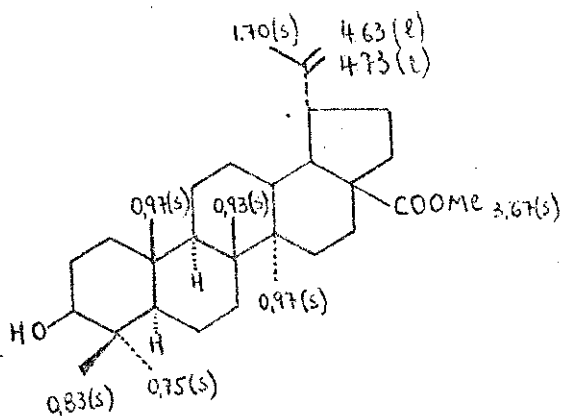


A confirmação do composto HS-13 foi feita ainda através da comparação com os dados de ácido betulínico e seus derivados [28,29] conforme a tabela I.

TABELA - I

	Peso molecular	Ponto de Fusão °C	$[\alpha]_D$
HS-13	456	270-272	+ 8,4 (CHCl ₃ :MeOH) 1:1
HS-13Me	470	211-213	+ 4,0 (CHCl ₃)
HS-13Ac	498	274-277	+11,3 (CHCl ₃)
HS-13MeAc	512	196-199	+24,3 (CHCl ₃)
45a	456	275-278	+7,9 (piridina)
45b	470	228-230	+7,0 (CHCl ₃)
Ác. acetil betulínico	498	269-271	+17,3 (CHCl ₃)

Os dados de ressonância magnética protônica concordaram com os já existentes na literatura para o ácido betulínico e seus derivados [27-28]. A ressonância magnética protônica de HS-13 poderá ser interpretada da seguinte maneira:

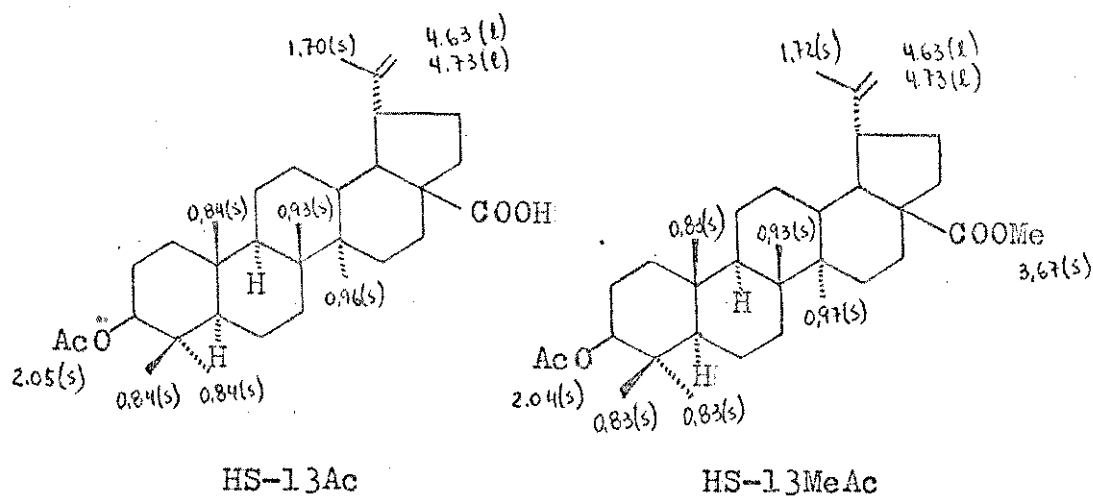


HS-13Me

O deslocamento químico do grupo metila C-23 em $\delta=0,75$ ppm de HS-13Me, apresentou ligeira proteção de $\Delta\delta=0,22$ ppm em comparação ao da literatura para o ácido betulínico [27]. No entanto, os deslocamentos químicos dos grupos metilas C-23 e C-24, para a maioria dos compostos triterpenos hidroxilados no carbono C-3 em β [28], os sinais destes metilas aparecem em 0,77 e 0,84 ppm respectivamente, concordando com o valor encontrado para HS-13Me.

Para o composto HS-13Ac, os deslocamentos químicos dos grupos metilas C-23, C-24 e C-25 ocorreram na mesma posição com um sinal simples, mas largo, que mostrou pela integração a existência de nove prótons em $\delta=0,83$ ppm.

A mesma interpretação é válida para HS-13MeAc, onde o sinal em $\delta=0,83$ ppm corresponde aos mesmos grupos metilas.



4.3. HS-15

HS-15, composto cristalino em forma de agulha, de coloração amarelo-alaranjada, de ponto de fusão 209-210°C, mostrou no ultravioleta absorções características [29-33] para compostos antraquinônicos e no espectro de infravermelho (fig. 10.14), as absorções em 1680 e 1620 cm^{-1} características de antraquinonas hidroxiladas nas posições C-1 e C-8 [29]. Esta substituição em α foi confirmada no ultravioleta a 437 nm. No espectro de ressonância magnética protônica (fig. 10.15), foi observado quatro prótons aromáticos com características de dois acoplamentos de substituição meta, que correspondem a sinais em 6,66 ppm ($J=3\text{Hz}$); 7,35 ppm ($J=3\text{Hz}$) 7,05 ppm e 7,61 ppm.

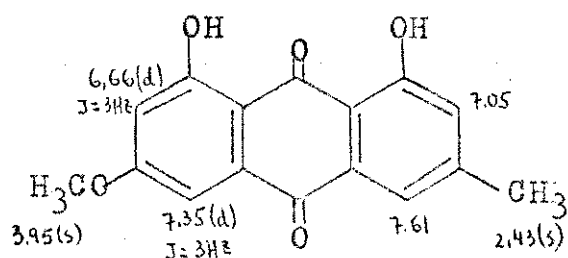
Ainda neste espectro pudemos verificar a presença bem característica de um grupo metoxila em 3,95 ppm e um grupo metila em 2,43 ppm ligados ao anel aromático como também a presença de dois prótons fenólicos em 12,00 ppm e em 12,23 ppm.

Desta maneira, HS-15 ficou bem caracterizado como sendo a antraquinona ficiona 46 [29-31] cujos dados foram comparados na tabela II

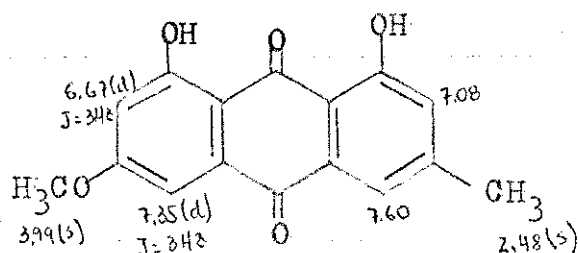
TABELA II

	HS-15	ficiona
Ponto de Fusão	209-210°C	207°C
$\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$	250; 263; 285; 437 nm	257; 266; 288; 431 nm
$\log \epsilon$	4,34; 4,35 4,34 e 4,25	4,35; 4,36; 4,35 e 4,20
$\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1})	1680, 1620 (KBr)	1678, 1623 (nujol)

Pela ressonância magnética protônica, em CDCl_3 , foram assinalados os seguintes deslocamentos químicos comparativos:



HS-15



46

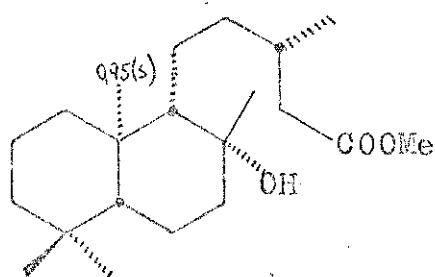
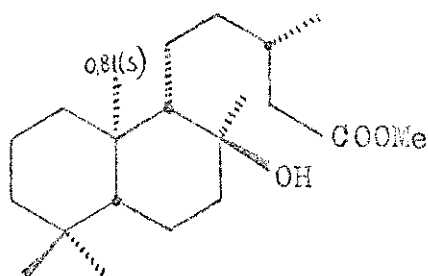
4.4. HS-19Me

O composto HS-19Me, obtido através da esterificação das frações 119-121 da cromatografia em coluna da fração ácida, apresentou ponto de fusão $80-82^\circ\text{C}$. Mostrou no espectro de massa (fig. 10.19) íon molecular M^+ em m/e 338 e absorção no infravermelho (fig. 10.17), uma banda em 3480 cm^{-1} característica de grupo funcional hidroxila e em 1720 cm^{-1} banda de grupo carbonila de éster. No espectro de ressonância magnética protônica (fig. 10.18) foram registrados três sinais simples em 0,82 0,86 e 0,95 ppm; sinal simples de um metila ligado ao carbono hidroxilado em 1,13 ppm; um metila com sinal duplo em 0,97 ppm ($J=3\text{Hz}$) e um sinal simples em 3,67 ppm característico de um grupo metoxila.

Os dados obtidos nos sugeriram para HS-19Me um esqueleto de composto diterpênico labdanólico, característico de compostos encontrados nas Hymenaeas.

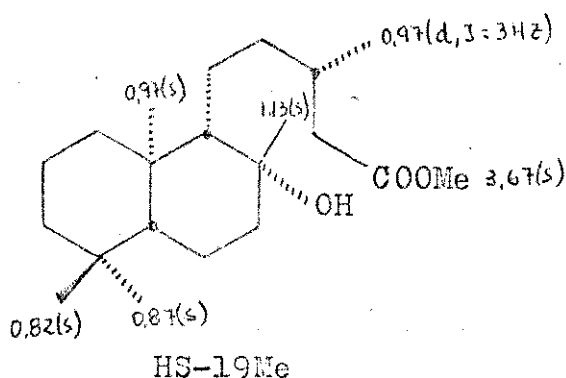
No espectro de massa (fig. 10.19) notamos que as fragmentações eram características de derivados de compostos labdan-8-ol [8] onde apareceram os íons em m/e 320 ($M^+ - 18$), devido a perda de uma molécula de água e em m/e 305 ($M^+ - 18 - 15$) devido a uma perda adicional do grupo metila.

O valor negativo de rotação óptica $[\alpha]_D^{25} -4,5^\circ$ ($C=1,0$ $CHCl_3$) obtido para HS-19Me nos levou a concluir que este deveria ser da série enantiomérica aos de compostos labdanólicos. Assim, teríamos duas possibilidades quanto a sua estrutura molecular: 14 e 27a

1427a

A determinação da configuração do carbono C-8 foi muito bem estudada por Ourisson e colaboradores [8], que basearam no deslocamento químico do grupo metila C-20, observado em derivados de esteróides, com interações 1-3 diaxiais de grupos metilas.

Baseados nestas informações, interpretamos os dados de ressonância magnética protônica da seguinte maneira:



As constantes físicas e os dados espectroscópicos obtidos para HS-19Me concordaram com os valores encontrados na literatura para o composto ent-labdan-8 β -ol-15-oato de metila 14 [8].

4.5. HS-20Me

HS-20Me, um composto oleoso obtido através da metilação das frações 122-127, da cromatografia em coluna da fração ácida, mostrou no espectro de massa, íon molecular M^+ em m/e 364.

A rotação óptica de HS-20Me apresentou um desvio negativo $[\alpha]_D^{25} -19,2^\circ$ ($c=0,5$ $CHCl_3$).

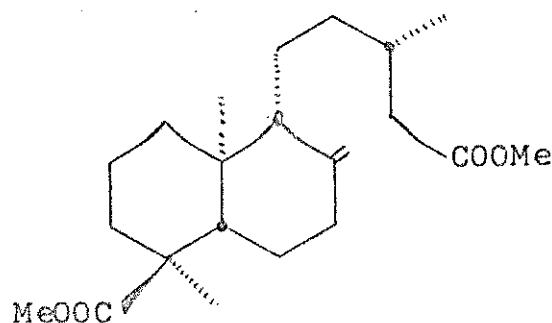
O espectro de absorção na região de infravermelho, (fig.10.20) mostrou bandas características de grupo carbonila de éster em 1735 cm^{-1} (em forma de ombro) e em 1725 cm^{-1} ; absorções em 3070 , 1640 cm^{-1} e em 890 cm^{-1} características de um grupo metileno terminal ($>C=CH_2$) [22,23].

No espectro de ressonância magnética protônica (fig. 10.21) puderam ser notados sinais de dois grupos metilas quaternários que apareceram como sinais simples em 0,71 ppm e 1,10 ppm, e sinal duplo de metila secundário em 1,00 ppm ($J=4,5\text{ Hz}$).

Em 3,63 ppm apareceu um sinal simples, que a integração permitiu relacionar a dois grupos metilas, caracte-

rísticos de metoxilas, e mais dois sinais largos em 4,53 e 4,83 ppm característicos de prótons metilênicos.

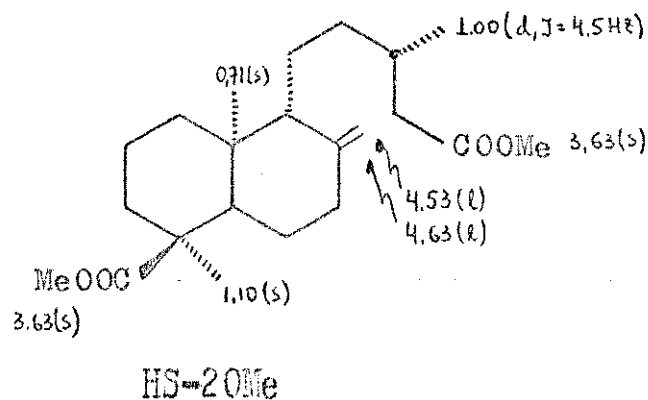
Estas informações indicaram que HS-20Me possuía um esqueleto labdanólico, análogo ao de HS-19Me, e apresentava a seguinte estrutura:



HS-20Me

A orientação equatorial para o grupo carbometoxi C-18 foi baseada no deslocamento químico observado para o grupo metila C-20 em 0,71 ppm. Se o grupo carbometoxi fosse axial, o grupo metila C-20 deveria estar deslocado para a região de frequência mais alta, como registrado no agatato de dimetila (fig.10.61), em 0,60 ppm.

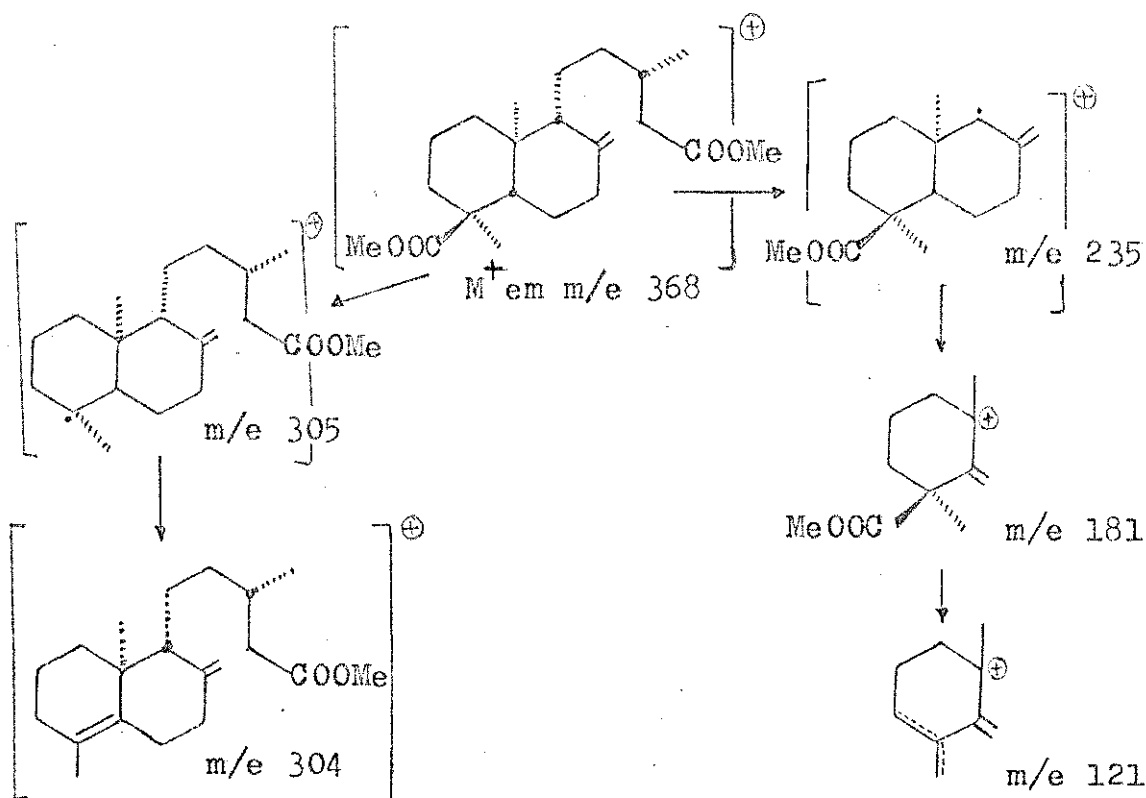
Desta maneira, os sinais do espectro de ressonância magnética protônica (fig. 10.21) foram assinalados da seguinte maneira:



As constantes físicas obtidas para HS-20Me concordaram com os valores obtidos na literatura [8-10] para o ent-pinifolato de dimetila 12.

No espectro de massa (fig. 10.22), os fragmentos foram interpretados da seguinte maneira: (Esquema II).

ESQUEMA II



Foi possível através da revisão dos constituintes da Hymenaea, feita anteriormente, confirmar a existência de dois compostos diterpênicos da série enantio-labdanólicos, o ent-labdan-8 β -ol-15-oato de metila (HS-19Me) e ent-pinifolato de dimetila (HS-20Me). O primeiro após a sua identificação pelos métodos espectroscópicos, foi confirmado com amostra autêntica pura cedida por Marsaioli [21]. Os compostos β -sitosterol, acetil-betulinato de metila e ficiona também foram confirmados posteriormente, com amostras autênticas. Ficona foi gentilmente cedida por O.R.Gottlieb da Universidade de São Paulo, e a amostra acetilbetulinato de metila por O.A.Mascaretti da Universidade de Buenos Aires.

5. ESTUDO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO-13 DE COMPOSTOS ENT-LABDANÓLICOS DO GÊNERO HYMENAEA

A espectroscopia de ressonância magnética protônica tem sido, desde o início de sua aplicação - e continua sendo ainda hoje - extremamente importante na determinação estrutural de produtos naturais e de síntese.

Baseando-se neste fato, espera-se que o campo da espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13, novo e florescente, produza um impacto igual ou ainda maior na química dos produtos naturais.

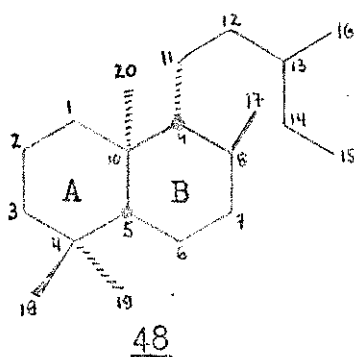
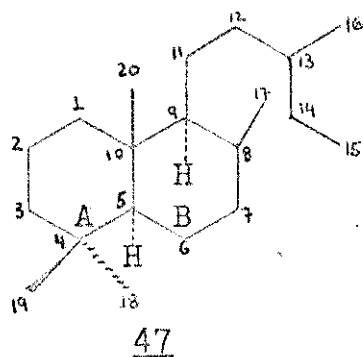
Apesar dos conhecimentos teóricos sobre deslocamentos químicos produzidos por efeitos estéricos e eletrônicos ainda não serem muito conhecidos em ressonância magnética nuclear de carbono-13, as aplicações de correlações empíricas conhecidas como efeitos α , β , γ e outros, tem sido, e continuam sendo investigadas. Essas correlações empíricas são, sem dúvida, uma grande ajuda na assinalação dos deslocamentos químicos de carbonos com estruturas conhecidas, para serem posteriormente aplicadas nas elucidações de estruturas de produtos naturais desconhecidos.

Sendo os diterpenos um grupo representativo dentro do campo de produtos naturais, não escaparam aos interesses para serem estudados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13. Assim, são muito numerosos os trabalhos publicados que apareceram na literatura nos últimos anos nesta área [34,35]. Fazendo-se referência somente aos grupos de diterpenos do tipo labdanólico, pode-se mencionar a análise de seus espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 [36-38] e suas aplicações na elucidações de estruturas de compostos novos desta família de produtos naturais [39,40].

A disponibilidade de alguns membros representativos dentro deste grupo de diterpenos, os compostos enantio-

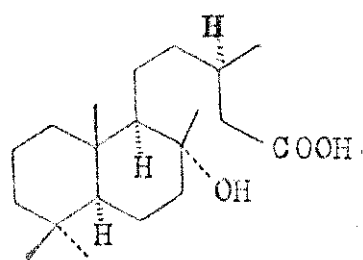
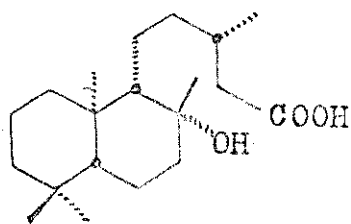
labdanólicos também conhecidos como ácidos da série eperuano [41], -obtidos com relativa facilidade das plantas do gênero Hymenaea [21], nos alertou a analisar seus espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 e de alguns de seus produtos de transformação, com a finalidade de compreender melhor os efeitos produzidos por diferentes grupos funcionais no esqueleto carbônico destas substâncias.

Os diterpenos labdanólicos são derivados de duas séries enantioméricas, relacionadas ao esqueleto labdanólico 47 (5S, 9S, 10R) e ao esqueleto eperuano ou ent-labdanólico 48 (5R, 9R, 10S).



Já que a maioria dos produtos naturais tem a estereoquímica trans-anti nos carbonos C-5, C-10 e C-9, ao especificar a configuração de C-10 fixam-se os de C-5 e C-9. Por esta razão, as séries podem ser chamadas de 10β e 10α respectivamente. As configurações de C-8 e C-13 são variáveis.

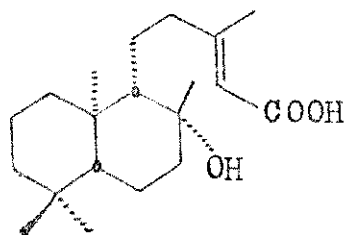
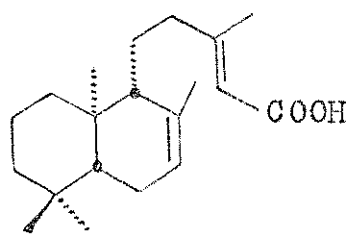
O ácido labdanólico tem a estrutura 49 e o correspondente ent-labdanólico (ácido-ent-labdan-8 β -ol-15-oico) a estrutura 14.

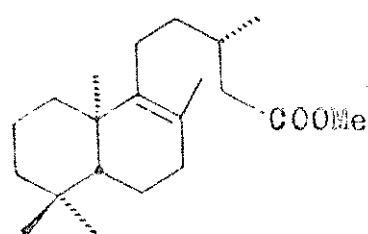
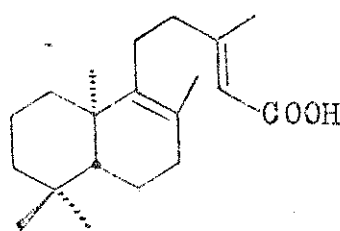
4914

As configurações dos carbonos C-5, C-10 e C-9 são opostas para 49 e 14, como foi visto anteriormente.

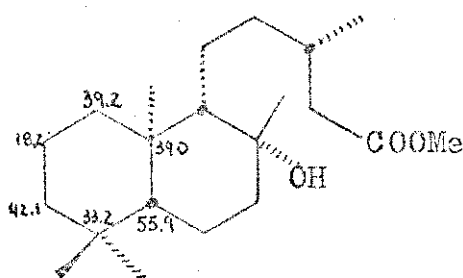
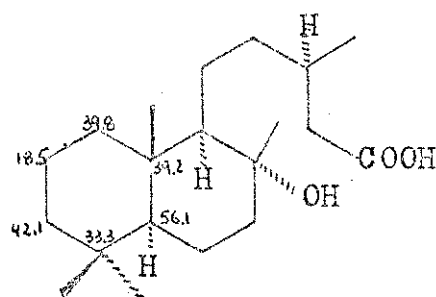
A configuração de C-8 é a mesma para ambos os compostos e o C-13 novamente oposta, isto é, R em 49 e S em 14.

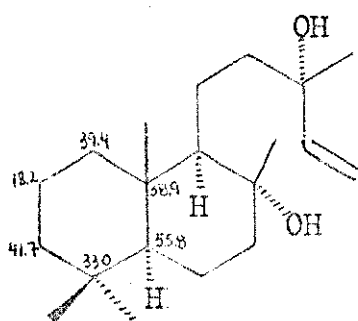
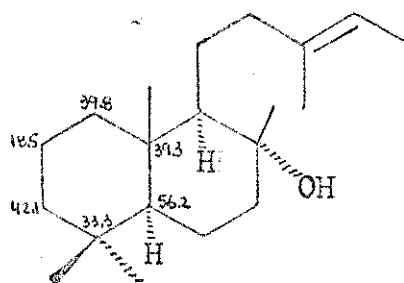
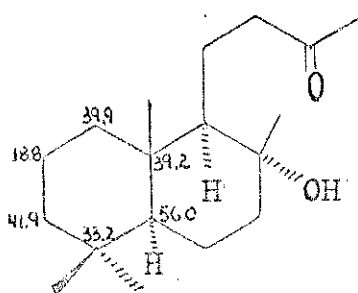
Sendo as estruturas básicas de 49 e 14 um sistema de trans-decalina, é interessante analisar suas conformações podendo-se observar a diferença fundamental entre elas em C-8. Em 49 temos o grupo -OH com orientação equatorial e o grupo -Me axial, enquanto que em 14 temos, para o mesmo carbono, o grupo -Me com orientação equatorial e o grupo -OH axial. O ácido ent-labd-13-en-8 β -ol-15-oico 41 não apresenta diferença no sistema trans-decalina em relação a 14. Mas a introdução da ligação dupla entre C-7 e C-8, além da já existente entre C-13 e C-14 como em 40, elimina os centros quirais que permitiam os compostos 14 e 41 da série eperuano serem diastereoisômeros aos correspondentes da série labdanólica, de modo que 40 será enantiômero ao ácido da série oposta. As conclusões que podem ser obtidas através das análises dos espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 serão perfeitamente aplicáveis ao seu antípoda.

4140

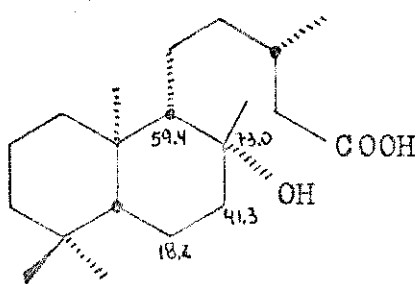
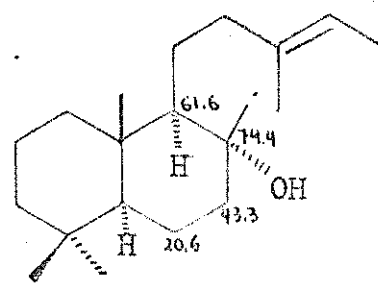
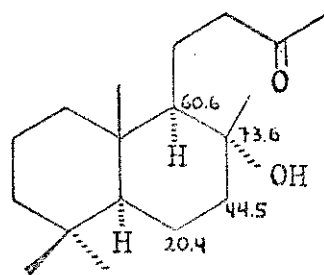
5051

O composto 50 que possui ligação dupla em $\Delta^{8(9)}$, possui menos dois centros quirais que 14 no sistema trans-decalina. Desta forma, as conclusões obtidas para estes compostos são também aplicáveis ao seu enantiômero, o mesmo valendo para o composto 51 que possui dois centros quirais a menos que 41. As atribuições dos sinais de espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 para o composto 14 foram feitas por comparação com os valores publicados para diterpenos relacionados e também baseado nos efeitos de substituintes. Como era de se esperar, os sinais de C-1, C-3, C-4, C-5 e C-10 de 14 são muito semelhantes aos valores de δ publicados para ácido labdanólico 49 [38] e para os diterpenos: esclareol 52 [36, 42], labd-13-E-en-8-ol 53 e 14,15-bishorlabdan-8-ol-13-ona 54 [37] de modo que foram assinalados sem maiores dificuldades.

1449

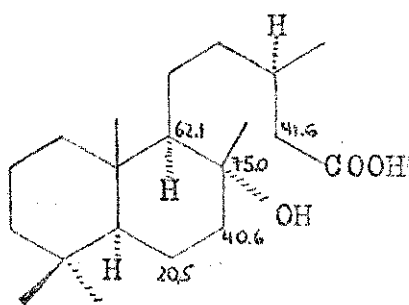
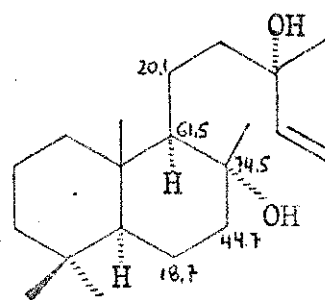
525354

Os efeitos do grupo $-OH$ sobre carbonos vizinhos, foram extensivamente estudados em sistemas cíclicos [43], onde o efeito de desproteção produzido sobre o carbono α (conhecido como efeito α) é menor para o grupo $-OH$ axial do que para o grupo $-OH$ equatorial; o mesmo prevalecendo para o efeito β . Para o efeito γ de proteção, observou-se maior proteção exercido pelo grupo hidroxila axial do que equatorial. Apesar de ser conhecido que estes efeitos não são facilmente predizíveis em álcoois terciários com interações estéricas severas, podem ser observadas proteções para C-8, C-7, C-9 e C-6 de 14 que são α , β e γ respectivamente à função álcool axial em comparação com os mesmos carbonos dos diterpenos labdanólicos 53 e 54, que tem o grupo $-OH$ equatorial, de acordo com os efeitos observados para álcoois secundários em geral [43].

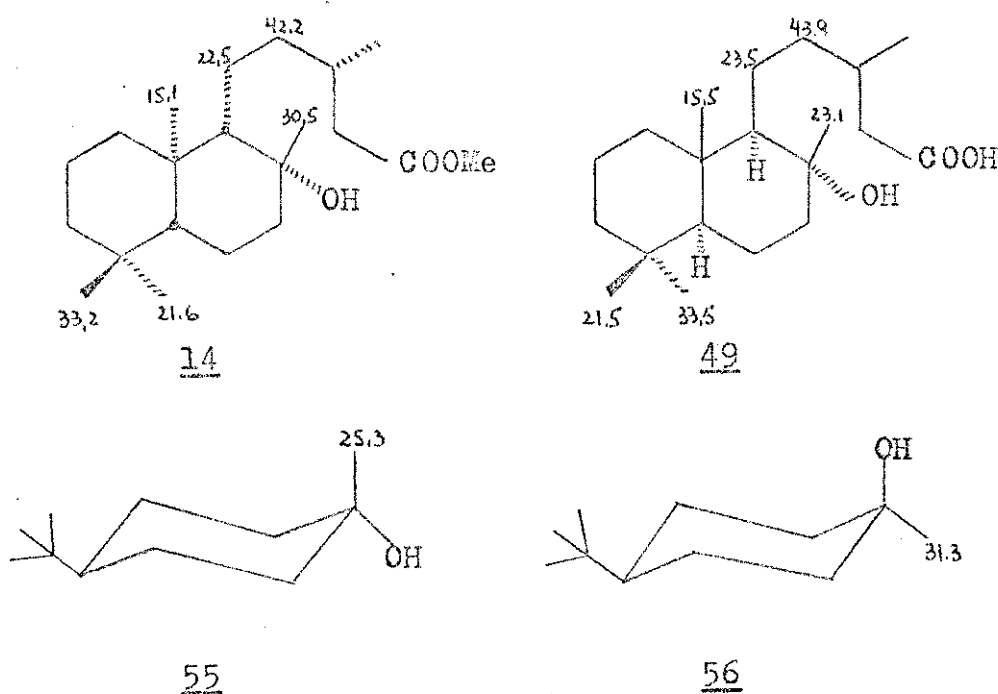
145354

Este mesmo tipo de comparação entre os compostos 49 e 52 indica que provavelmente as assinalações destes compostos não são totalmente corretas. Assim, por exemplo, em 49, o sinal em 40,6 ppm, originalmente assinalado para C-7, poderia ser perfeitamente permutado com o correspondente em 41,6 ppm assinalado para C-14.

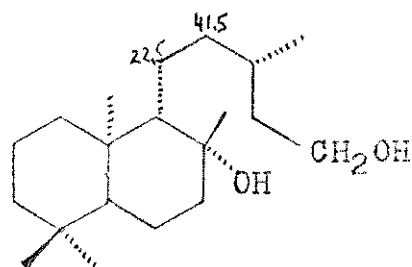
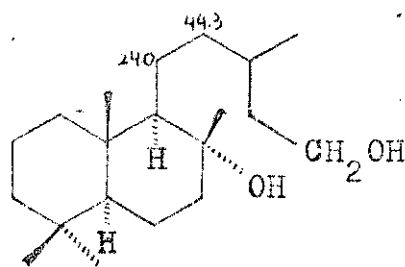
Da mesma forma, o sinal em 18,7 ppm assinalado para C-6 de 52 poderia ser permutado com o sinal em 20,1 ppm assinalado para C-11, como foi feito por Alqvist e colaboradores [42].

4952

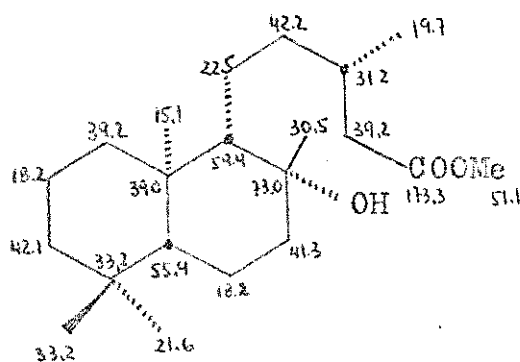
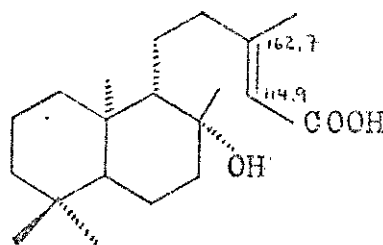
O deslocamento químico do carbono C-20 de 14, não sofre variação considerável, comparado com o de 49, pela mudança de orientação do grupo metila e hidroxila em C-8, de acordo com a equivalência geral em efeitos estéricos destes grupos [44,45] e tão pouco sofrem variações os carbonos C-18 e C-19. Essa mudança de orientação provoca, no entanto, uma desproteção para o carbono do grupo metila C-17 de $\Delta\delta = 7,4$ ppm em relação a C-17 de 49, confirmando a orientação equatorial deste grupo como no modelo cis-1-metil-terbutil-ciclohexanol 55 e trans-1-metil-terbutil-ciclohexanol 56 [46].



Para C-11 e C-12 em 14 é observada uma pequena proteção em relação a 49, o mesmo acontecendo entre os compostos 14a e 49a [38] obtidos através da redução de 14 e 49 respectivamente.

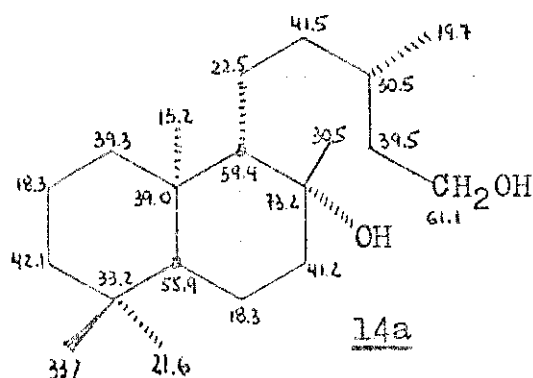
14a49a

O deslocamento químico do carbono da carbonila C-15 de 14, foi assinalado sem dificuldade com o sinal característico em 173,3 ppm, assim como a metoxila em 51,1 ppm. Foram atribuídos a C-13 e C-14, os sinais em $\delta = 31,2$ e 39,2 ppm respectivamente, baseados nos sinais assinalados para o composto 49 [38]. Estes ainda puderam ser confirmados através do composto 5 que tem uma ligação olefínica em $\Delta^{13(14)}$, onde os deslocamentos químicos de C-13 e C-14 sofrem, respectivamente, desproteção para 162,7 ppm e 114,9 ppm, de acordo com o efeito conhecido do grupo carbonila sobre a ligação olefínica conjugada [52], enquanto que os carbonos dos anéis A e B permanecem praticamente inalterados. Assim, podemos assinalar os carbonos de 14 (fig. 10.66) da seguinte maneira:

1441

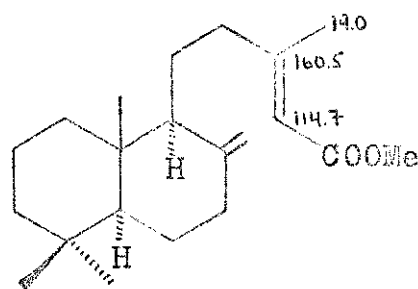
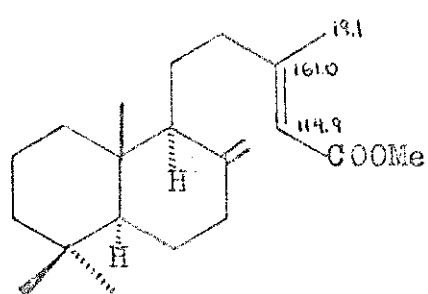
Os sinais de C-1, C-10 e C-14 podem estar eventualmente permutados entre si, assim como os sinais de C-3, C-7 e C-12.

As mesmas observações feitas entre 14 e 49 são também válidas para os respectivos álcoois 14a e 49a. Assim temos para 14a (fig.10.67):

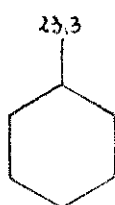
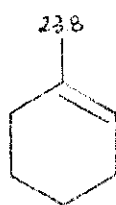
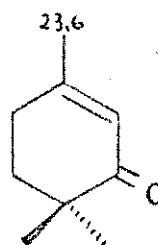


Os sinais de C-1, C-10, C-14 podem estar permutados entre si e também os sinais de C-7 e C-12.

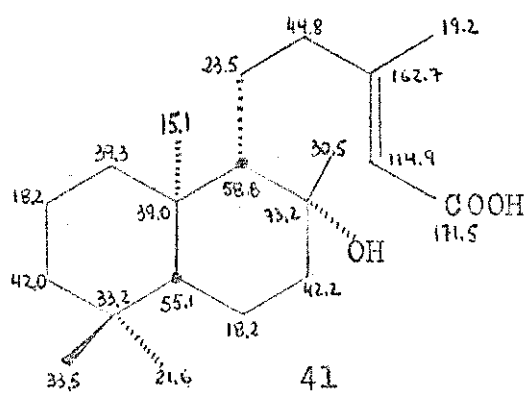
As atribuições dos sinais para C-13 e C-14 de 41 está de acordo com o observado para copaiferato de metila 57 e agatato de dimetila 58 [36] (fig. 10.76)



O deslocamento químico do carbono do grupo metila C-16 de 41, concorda plenamente com o observado para 57 e 58, não sofrendo variação considerável em relação ao sinal C-16 em 14. Este resultado já era de se esperar pois os carbonos do grupo metila olefínica mostram ser imperturbáveis com a mudança de polaridade das vizinhanças de ligações olefínicas, como podemos ver nos exemplos a seguir: 59, 60 e 61 [36,47].

596061

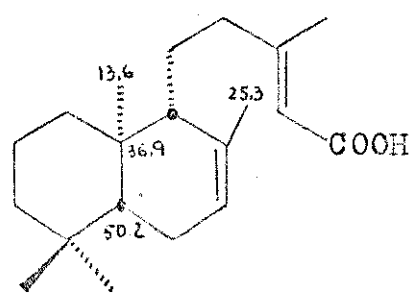
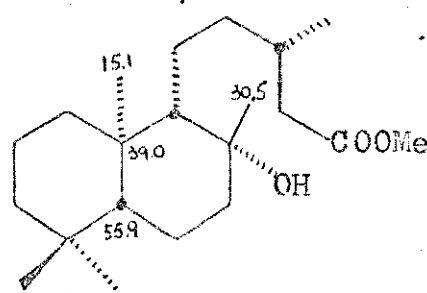
Desta forma, podemos assinalar os carbonos do composto 41 (fig.10.68) da seguinte maneira:



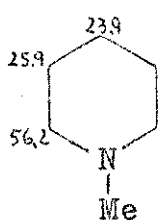
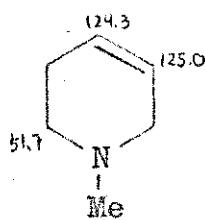
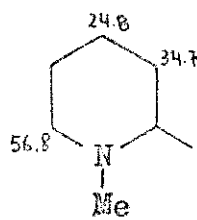
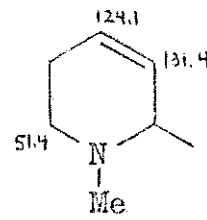
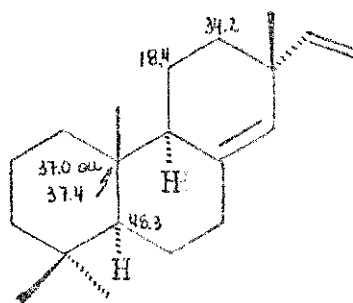
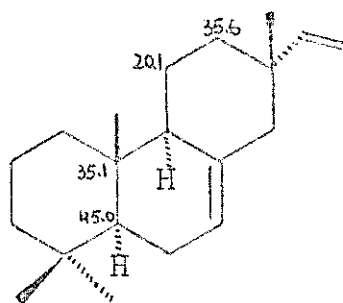
Os sinais de C-1 e C-10 podem estar permutados e também os de C-3 e C-7.

Para os compostos 40 , 50 e 51 que possuem ligação olefínica no anel, quando comparamos os deslocamentos químicos de seus carbonos com os de 14 , 41 , 49 e alguns compostos tricíclicos das séries pimaradieno e podocarpano mencionados em [48,49] , podemos observar alguns efeitos interessantes devido a esta ligação olefínica.

No composto 40 que possui Δ^7 , os deslocamentos químicos de C-1, C-2, C-3, C-4 e os dois carbonos de grupos C-18 e C-19 não são afetados enquanto que C-5 e C-10 exibem o conhecido efeito endocíclico homoalílico de proteção [50] .

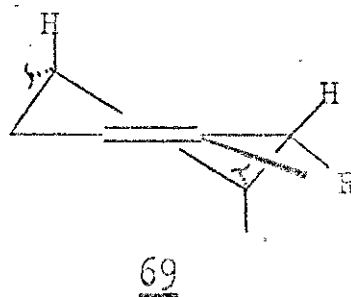
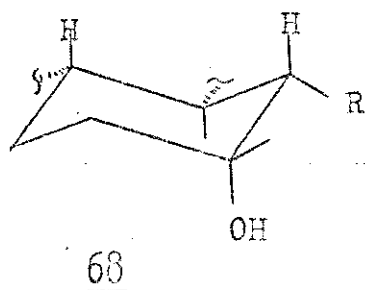
4014

Estes efeitos são ilustrados a seguir entre os pares de compostos modelos 62 e 63, 64 e 65 e entre os compostos diterpênicos da série pimaradieno, o ácido isopimárico 66 e ácido sandaracopimárico 67 [50].

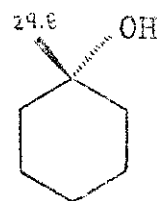
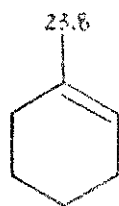
626364656667

Desta forma, as comparações dos deslocamentos químicos feitas entre C-5 e C-10 de 40 com os de 14, são observadas respectivamente variações de $\Delta\delta(14-40) = 5,7$ ppm e $\Delta\delta(14-40) = 2,8$ ppm, enquanto que C-6 e C-9 mostram deslocamentos químicos esperados de sistemas ciclohexênicos substituídos.

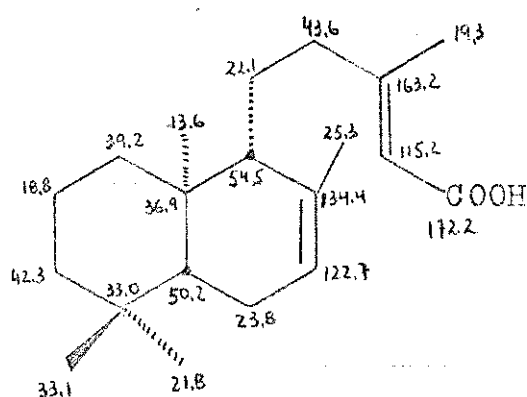
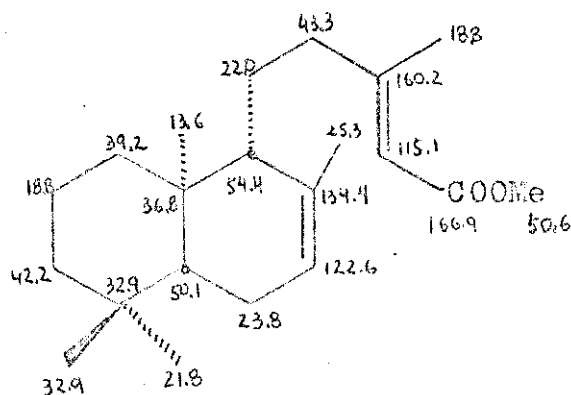
Com a mudança de hibridização de C-8, de sp^3 para sp^2 devido Δ^7 , em 40 temos a perda de interação 1-3-sin-diaxial como podemos ver em 68 e 69, produzindo uma proteção de $\Delta\delta = 1,5$ ppm para o carbono do grupo metila C-20, ao mesmo tempo causando uma



proteção de $\Delta\delta = 5,3$ ppm para o carbono do grupo metila C-17, valor este comparável aos deslocamentos dos carbonos de grupos metilas de 1-metil-ciclohexeno 60 e 1-metil-ciclohexanol 70 [51] que sofre uma variação de $\Delta\delta = 6,0$ ppm.



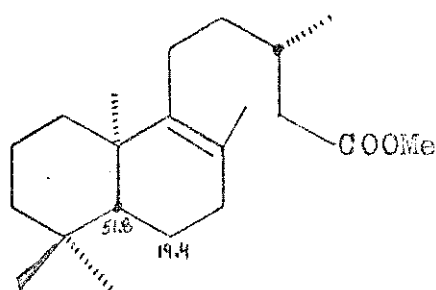
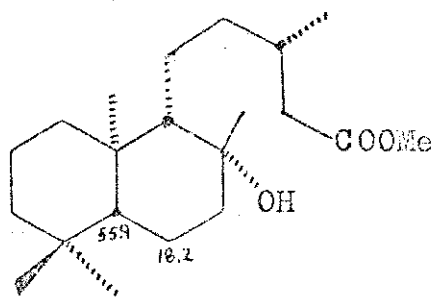
Os carbonos da cadeia lateral de 40 apresentam sinais similares aos assinalados para 41. Desta maneira, temos para os carbonos de 40 (fig. 10.69) e 40a (fig. 10.70) as seguintes assinalações:

4040a

Para os compostos 40a os sinais de C-5 e do carbono do grupo metoxila (-OMe) podem estar trocados.

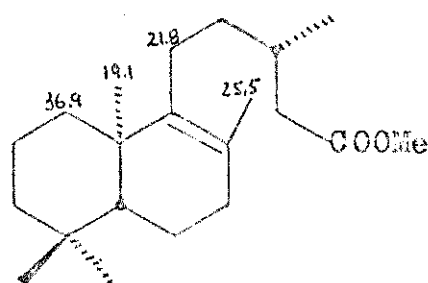
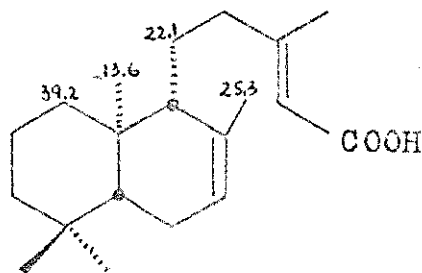
O composto 50 obtido através da desidratação de 14 com cloreto de tionila em piridina, não produz modificações no deslocamento químico de C-2, C-3, C-4 e para os carbonos do grupo gem-dimetila, C-18 e C-19.

O efeito endocíclico homoalílico observado anteriormente para 40, é também observado neste composto mas somente para C-5 de $\Delta\delta(14-50) = 4,1$ ppm. O carbono C-6 de 50 não sofre aparentemente o efeito endocíclico homoalílico comparado com C-6 de 14 $\Delta\delta(14-50) = -1,2$ ppm. Esta diferença é fácil de ser compreendida pois C-6 de 14 sofre uma proteção devido ao efeito γ produzido pela hidroxila. No entanto, para o mesmo carbono de 50, sofre também uma proteção devido ao efeito endocíclico homoalílico, mas de menor intensidade, o que nos dá a impressão de C-6 de 50 estar sofrendo uma desproteção quando comparamos com o de 14.

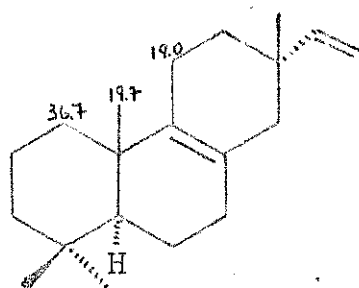
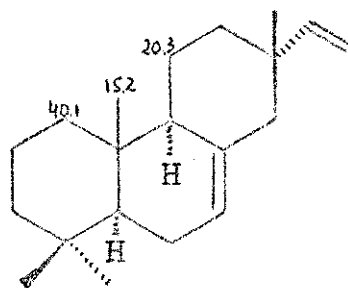
5014

Na realidade, para visualizar melhor estes efeitos, a comparação dos deslocamentos químicos destes carbonos deveria ser feita com um modelo diterpênico de 50 hidrogenado. Com esta finalidade, 50 foi submetido a uma hidrogenação enérgica. No entanto, de seu espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13, não foi possível tirar qualquer conclusão quanto aos deslocamentos químicos do produto da reação, por se tratar de uma mistura de compostos hidrogenados.

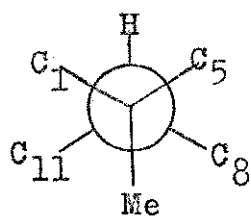
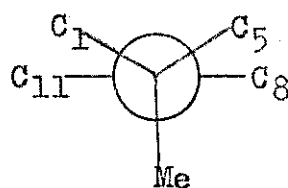
Quando a ligação olefínica muda de Δ^7 para $\Delta^{8(9)}$, o sinal do carbono do grupo metila C-17 de 50 não sofre variação considerável comparado com o de 40, enquanto que o sinal de C-1 sofre uma proteção de $\Delta\delta = 2,3$ ppm e uma desproteção de $\Delta\delta = 5,5$ ppm ocorre para C-20. O sinal de C-11 praticamente não é modificado, sofrendo uma proteção de apenas $\Delta\delta = 0,3$ ppm.

5040

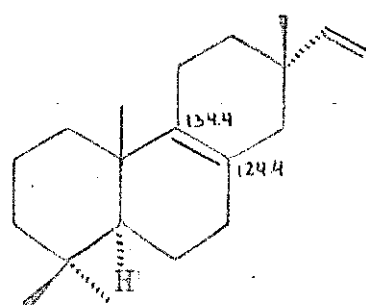
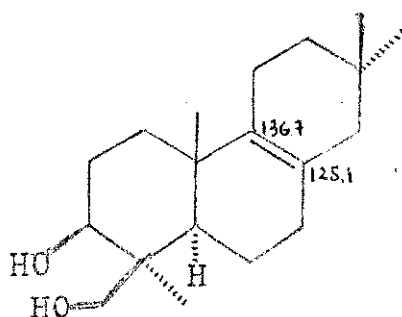
Estes mesmos efeitos foram também observados para compostos diterpênicos da série pimaradieno 70 e 71 [48] .

7071

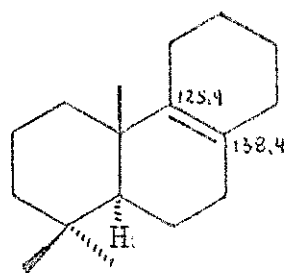
A possível explicação para estes efeitos observados, é de que deve existir uma atenuação do efeito γ produzido pelo carbono C-11 pseudo-equatorial sobre o carbono C-20 no composto 40, e o aumento deste mesmo efeito produzido pelo carbono C-11 sobre C-1 em 50, devido à diferente orientação de C-11 em ambos os compostos como podemos verificar nas projeções 72 e 73 respectivamente, referente aos compostos 40 e 50 .

7273

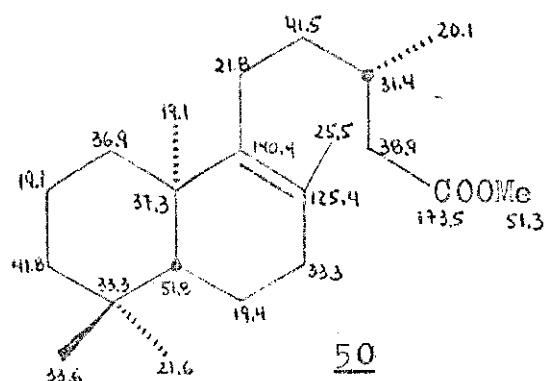
É também conhecido que nos carbonos olefínicos é produzida maior desproteção para o carbono mais substituído. Para carbonos olefínicos tetrasubstituídos, como em 50, C-9 sofre maior desproteção do que C-8 devido aos efeitos estéricos produzidos pelos carbonos vizinhos, observados anteriormente para os compostos 70 e 74 [48],

7074

e em vários compostos da série 8, 11, 13 abietatrieno; 8, 11, 13 podocarpatrieno e 8, 11, 13 totaratrieno [35]. Por esta razão, provavelmente a assinalação feita para C-8 e C-9 do podocarp-8-eno 75 [49], poderia muito bem estar trocada.

75

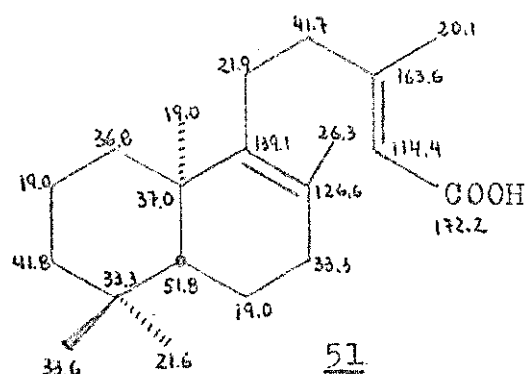
Desta forma, temos para os carbonos de 50 (fig. 10.71) a seguintes assinalações:



Os sinais de C-2, C-6 e C-16 poderão eventualmente estar permutados.

Para o composto 51, um dos produtos de isomerização de 40, os sinais de seus carbonos foram assinalados facilmente por comparação com os de 40, 41 e 50. Os anéis A e B de 51 foram comparados com os de 50, onde sinais dos carbonos correspondentes possuem valores muito próximos, e os sinais dos carbonos da cadeia lateral de 51 foram comparados com os correspondentes de 40 e 41, sendo praticamente iguais.

Assim temos para os carbonos de 51 (fig. 10.72) as seguintes assinalações,



onde poderão eventualmente ser permutados os sinais de C-3 e C-12.

O espectro FDFF é muito útil no que diz respeito ao número de hidrogênios que estão ligados ao carbono. Assim por exemplo, no espectro FDFF de 51 (fig. 10. 73), C-14 pode ser facilmente diferenciado dos demais carbonos olefínicos, pois foi o único que registrou um sinal duplo. O sinal de C-5 também foi facilmente identificado por este método, tendo sido registrado um sinal duplo.

Sem dúvida, os sinais dos deslocamentos químicos dos carbonos dos compostos estudados foram assinalados com relativa facilidade por comparação com modelos encontrados na literatura e através de estudos de efeitos de deslocamentos químicos já conhecidos.

Baseados no trabalho realizado, poderemos fazer o uso do conhecimento adquirido para elucidar as estruturas moleculares de compostos naturais ou sintéticos.

6. REAÇÕES DE TRANSFORMAÇÕES QUÍMICAS DE DITERPENOS ENT-LABDANÓLICOS

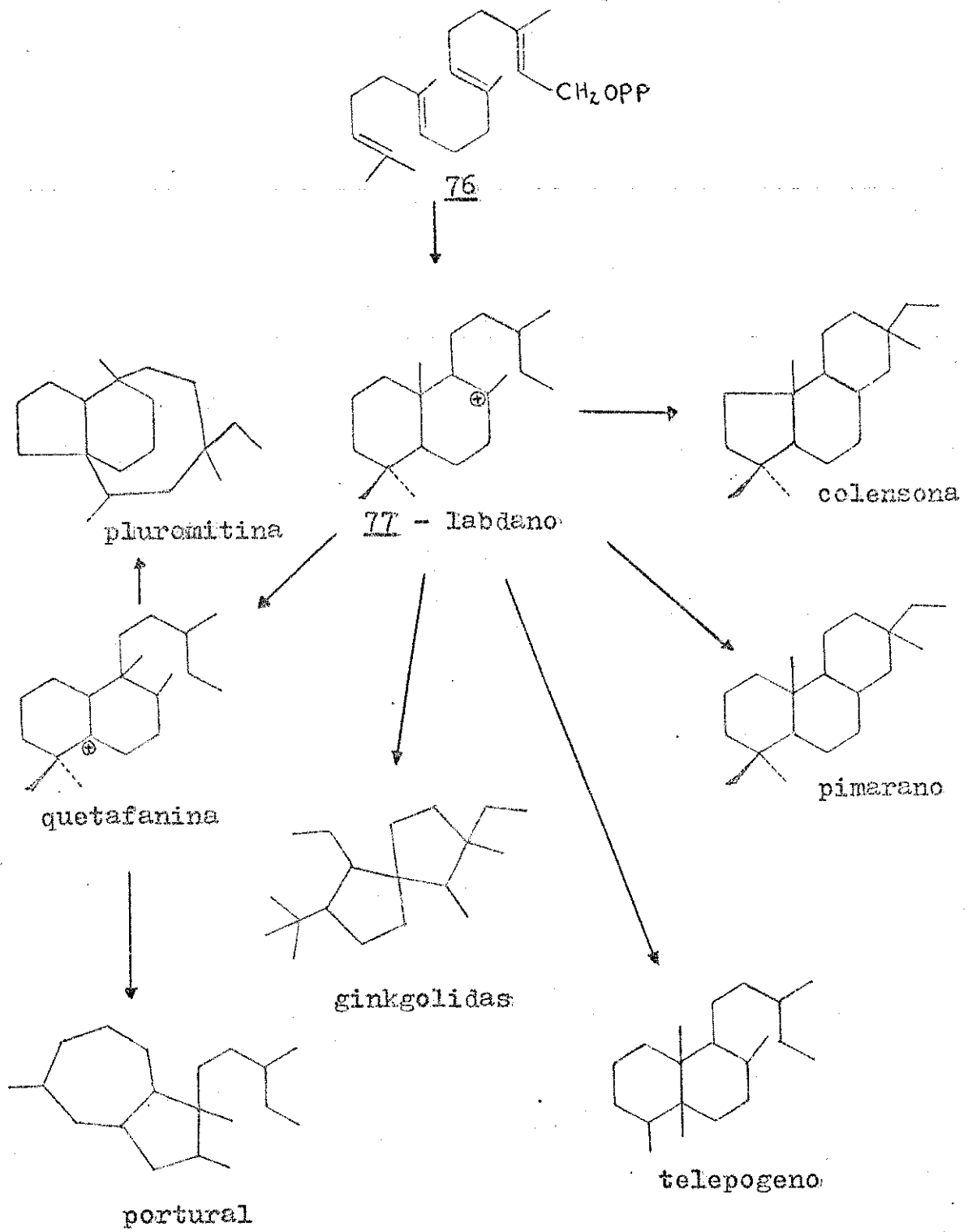
Na biogênese de terpenos, por ciclização de precursores acíclicos, são originados intermediários cíclicos a partir dos quais, por rearranjos de íons carbônios, é possível explicar a formação da maioria dos terpenóides naturais [53].

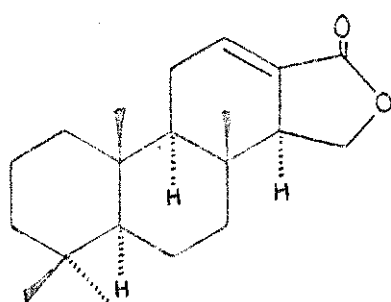
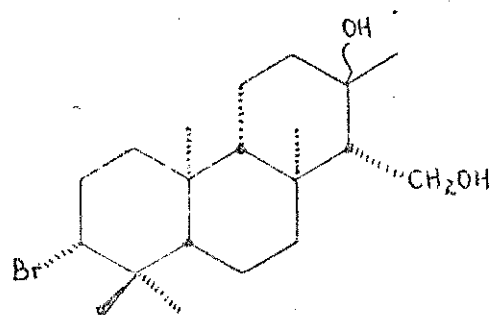
A ciclização inicial na biogênese dos diterpenos policíclicos a partir de geranilgeranilpirofosfato 76, origina um íon carbônio bicíclico 77 que, por hidratação, neutralização ou por rearranjo, forma diterpenos com esqueletos labdanólicos e labdanólicos rearranjados. Assim, 77 poderá ser considerado como um intermediário estável na biogênese de diterpenos policíclicos, como é mostrado no esquema III [24].

Um número grande de ciclizações de dienos-1,5 catalizadas por ácidos minerais, serviram para demonstrar as razões mais essenciais destas reações, isto é, adições eletrofílicas trans-anti-paralelas simultâneas a ligações olefínicas [54].

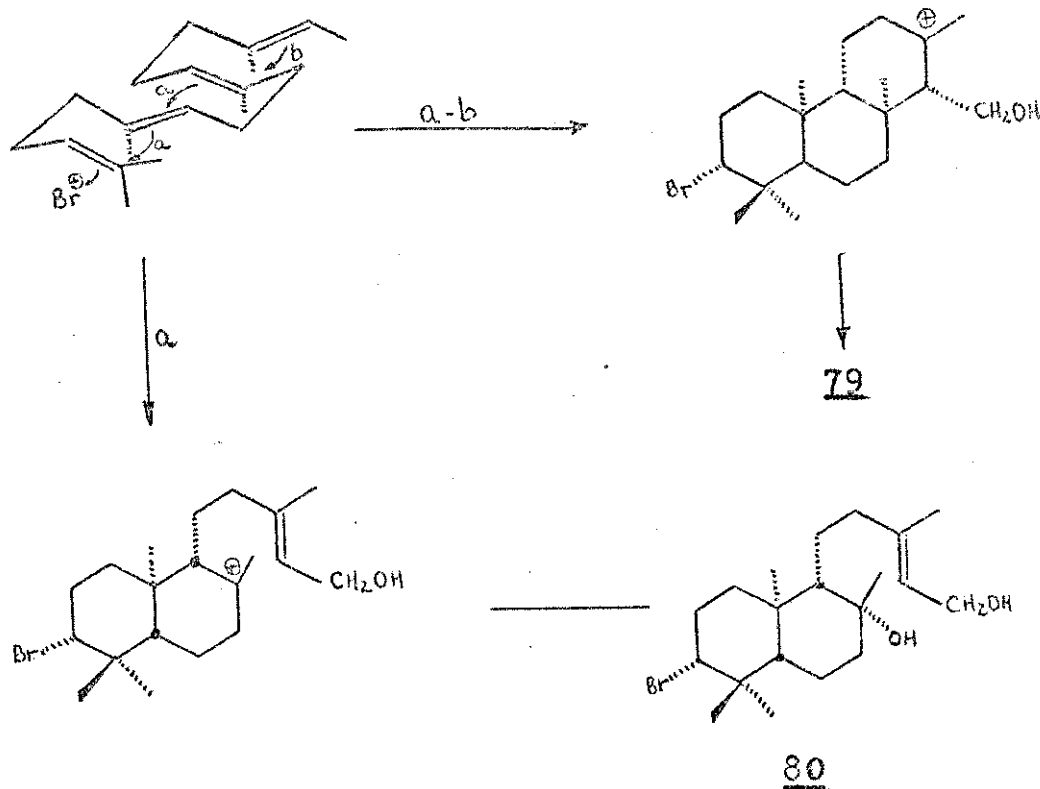
As análises dos esqueletos básicos representativos dos diterpenos tricíclicos, mostram que todos eles carecem de grupo metílico em C-8. Esta característica, sem dúvida, requer consideração já que nos últimos anos foram isoladas de animais marinhos, diterpenos tricíclicos com grupo metila nesta posição, como por exemplo, isoagato-lactona 78 isolada da esponja Spongia officinalis [55] e isoaplisina-20 79, isolada de Aplysia kurodai [56].

ESQUEMA : III

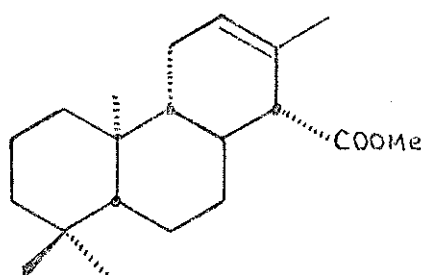


7879

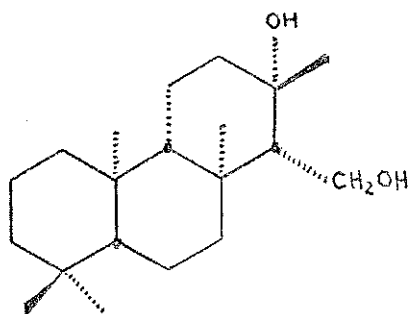
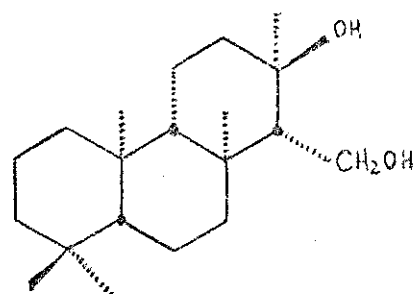
Apesar da estrutura de 78 estar baseada em análises espectroscópicas (IV, RMP e EM) e em parte correlacionada quimicamente com diterpenos de configurações conhecidas, não sucede o mesmo com isoaplisina-20, 79. A configuração dos centros quirais de 79, foi tentativamente proposta, exceto para C-13, baseada nas relações biogenéticas com o diterpeno bromado, isolada também de Aplysia kurodai, aplisina-20 80.



Com o objetivo de confirmar a configuração dos centros quirais de 79 e de determinar a configuração do -OH terciário de C-13, decidimos sintetizar a debromoiscaplisina-20 seguindo a seguinte estratégia geral: em primeiro lugar, sintetizar o intermediário 81, que deveria ser exaustivamente estudado espectroscopicamente, incluindo ressonância magnética nuclear de ^{13}C , a fim de estabelecer suas características stereoquímicas, baseado nos efeitos estéricos de substituintes já conhecidos e, em

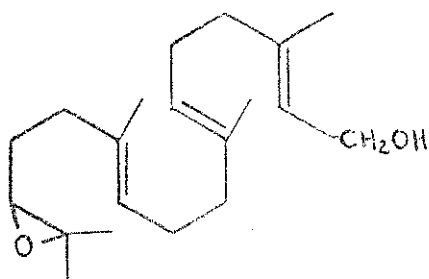
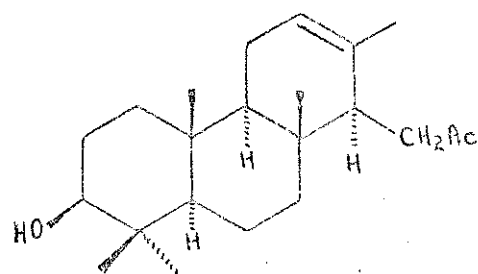
81

segundo lugar, tentar transformar 81 em um dos possíveis isômeros de debromoiscaplisina-20, 82 e/ou 83.

8283

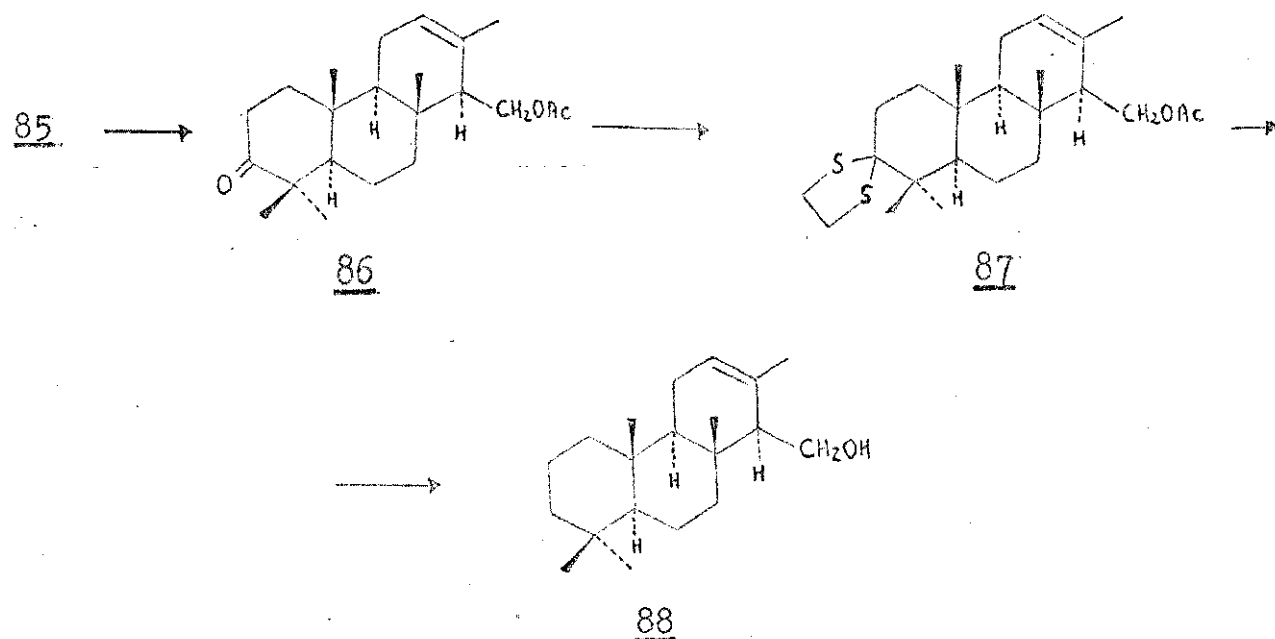
Sempre que for possível obter um isômero puro, seja qual for, ou mistura de isômeros separáveis, será possível estabelecer a estereoquímica do C-13, já que baseado na nossa própria experiência [57] e dos dados da literatura [58] ambos isômeros devem apresentar em seus respectivos espectros de RMN¹³C, valores de δ correspondentes ao carbono C-16, claramente diferentes, de acordo com a orientação axial ou equatorial ao grupo metila, o que não sucede facilmente com RMP [8].

Síntese de substâncias relacionadas a 81 encontram-se descritas na literatura. Assim, por exemplo, como parte dos estudos de ciclização de epóxidos terminais de poliolefinas, Van Tamelen e colaboradores [59] prepararam o diterpeno tricíclico 85 com aproximadamente 10% de rendimento, por ciclização do epóxido terminal do acetato de geranilgeraniol 84, catalizada por cloreto de estanho em benzeno.

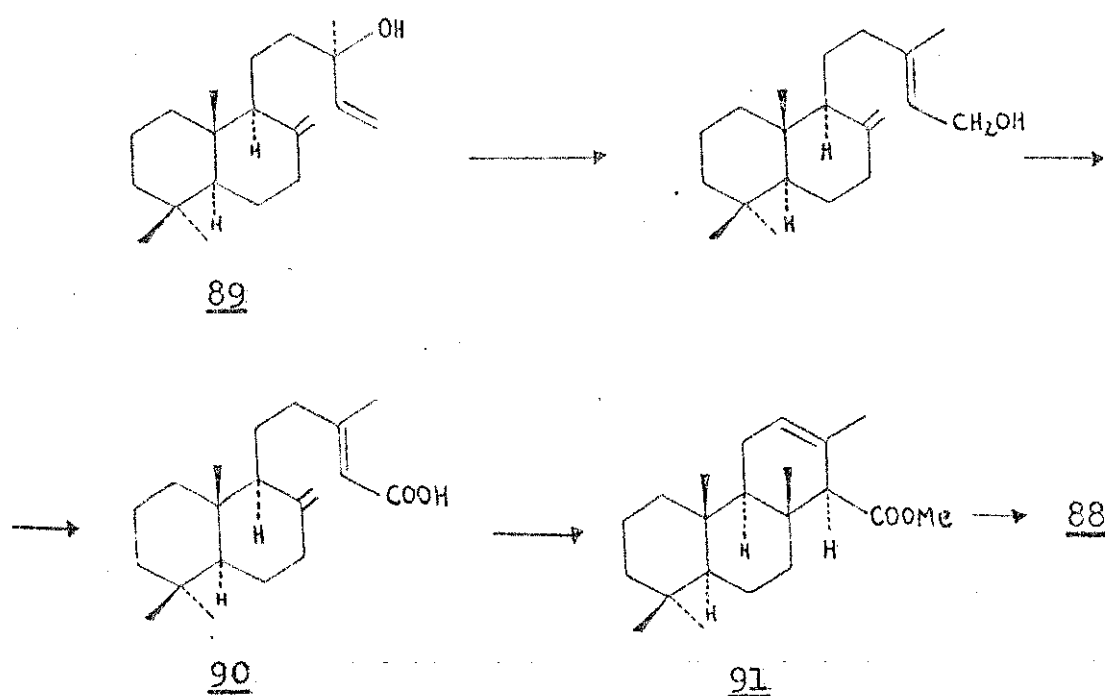
8485

As evidências da estrutura 85, foram obtidas por transformação desta substância no monoálcool 88, através da se-

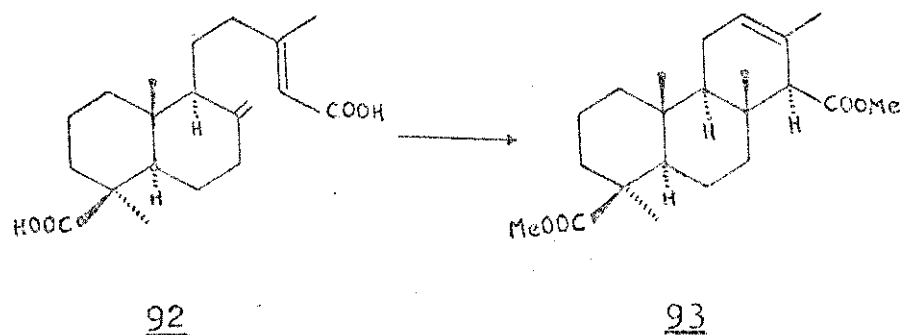
quência indicada abaixo, pela oxidação com reagente de Jones ao respectivo cetoacetato 86, e hidrogenólise do tioacetal correspondente 87 para produzir 88.



Por sua vez 88, foi obtido a partir do mancol 89, de configuração conhecida, pela seguinte sequência.

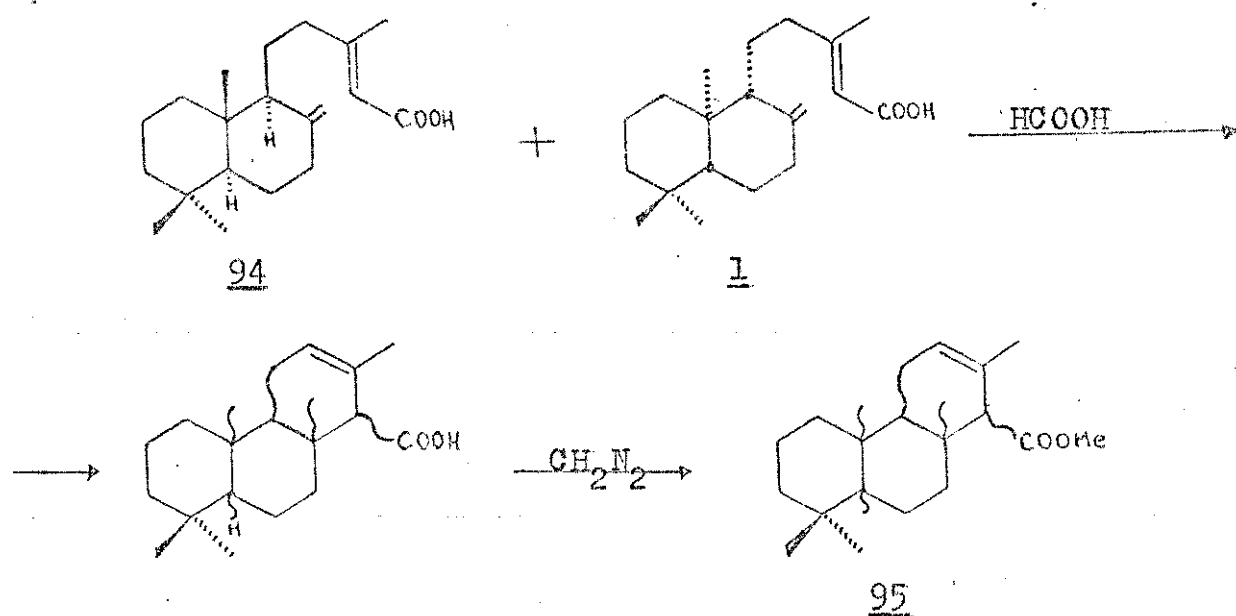


O composto 91, que é enantiômero do nosso primeiro objetivo 81, é um sólido cristalino de ponto de fusão definido (p.f. 108~110°C), e os autores dos trabalhos supuseram que 91 tinham a configuração mostrada na fórmula, - a parte o grupo carboxílico de C-19 - por analogia com a reação de transformação do ácido agático 92 em isoagatato de dimetila 93, de estrutura e estereoquímica escrupulosamente estudados [19,60].

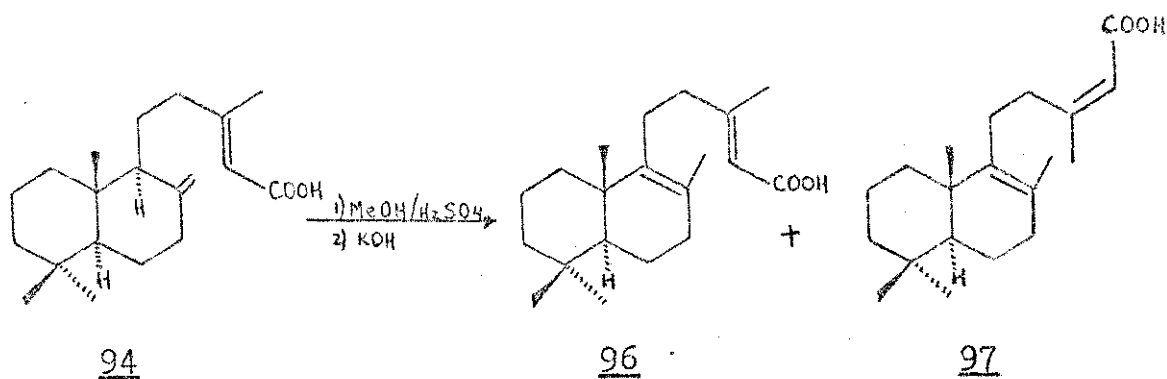


Posteriormente, em 1968, C.W.L.Bevan e colaboradores [20] estudando os diterpenos presentes na madeira de Oxystigma oxyphyllum Harnes, isolaram e submeteram a mistura de ácido labda-8(20),13-dien-15-oico 94 e ácido copálico 1, à ação de ácido fórmico, e o produto foi posteriormente esterificado com diazometano, dando 95, de difícil cristalização, de ponto de fusão 72~80°C, não indicando dados da estereoquímica de 95.

A faixa considerável do ponto de fusão de 95, indica que se trata de uma mistura de isômeros.

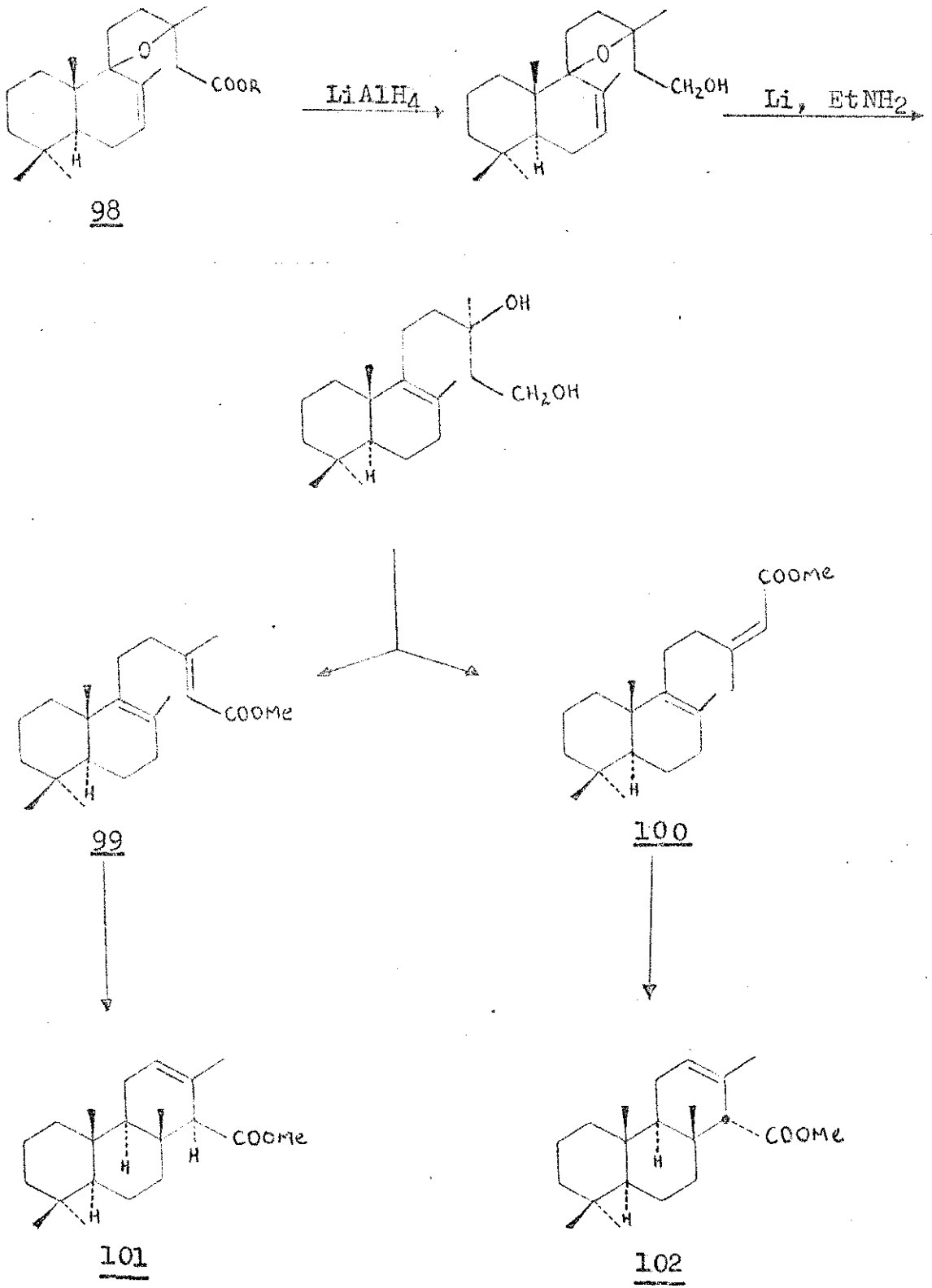


Os mesmos autores [20], estudando a reação de isomerização de ligações duplas do composto 94 por aquecimento e refluxo em metanol e ácido sulfúrico, seguida de uma reação de saponificação com solução de hidróxido de potássio, isolaram além de uma mistura de compostos carbonílicos, os produtos isomerizados 96 e 97.



Recentemente, Minale e colaboradores [55], durante o estudo de determinação estrutural da isoagato-lactona 78, transformaram o ácido grindélico 98, pela sequência indicada no esquema IV, em ésteres diastereoisoméricos 99 e 100, que submetidos a refluxo com ácido fórmico produziram os diterpenos tricíclicos 101 e 102, respectivamente.

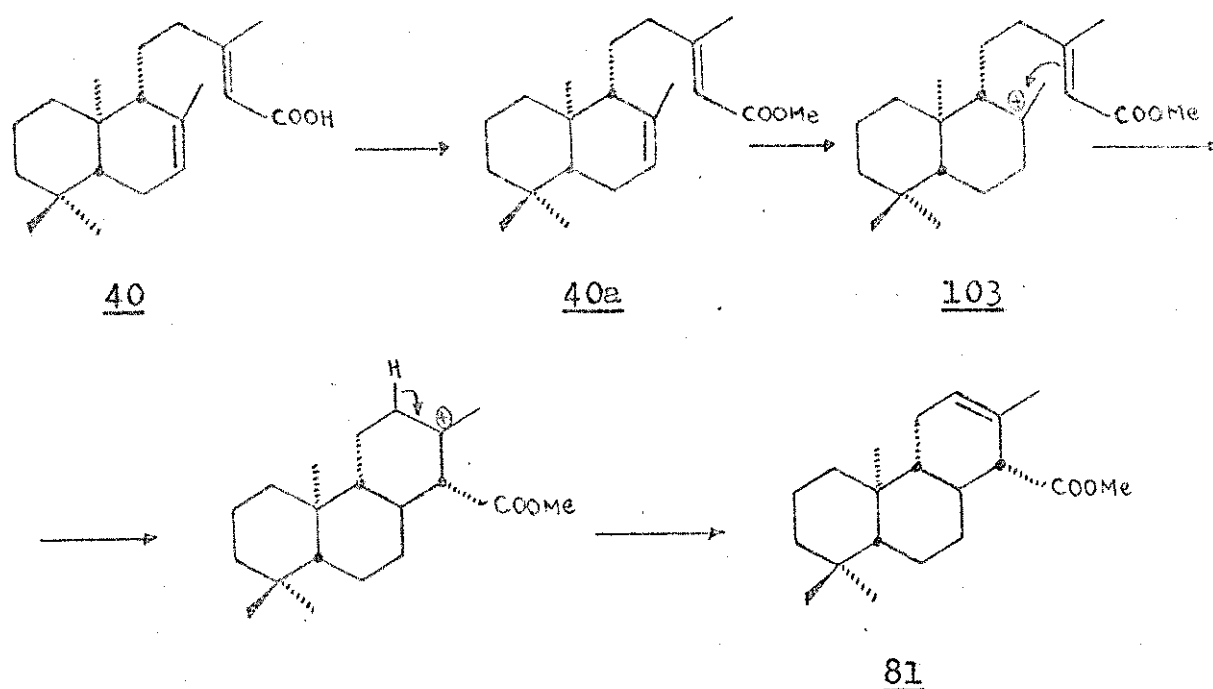
ESQUEMA : IV



A fusão trans dos anéis B/C e a orientação pseudo-equatorial do grupo carbometóxi de 101, foram assinaladas supondo que a ciclização de 99 segue o mesmo curso estérico da transformação do ácido agático 92 em isoagatato de dimetila 93, anteriormente mencionada.

Além disso, a configuração do grupo carbometóxi estaria de acordo com espectros de RMP de 102 e do seu epímero 101, onde o próton metínico do carbono C-14 aparece em 2,80 ppm. No entanto, para 102, este próton aparece em 2,37 ppm, o que está de acordo quanto a orientação destes prótons com respeito à ligação olefínica, tendo em conta o efeito de anisotropia diamagnética da ligação dupla.

A disponibilidade de uma determinada quantidade de ácido eperua-7,13-dien-15-oico 40, previamente isolado da casca de Hymenaea coubaril [21], nos levou a estudar sua possível transformação em 81, através da reação do éster metílico 40a por tratamento com ácido fórmico.



Aceitando-se que a reação transcorra através do íon carbônio terciário 103, pela ciclização conhecida do agatato de dimetila em isoagatato de dimetila [19], o produto desta reação deve ser 81.

Segundo as condições de reações descritas por Fetizon e colaboradores [19], foi possível transformar 40a em um produto cristalino. As constantes físicas e os dados espectroscópicos de 81 foram comparadas com os descritos na literatura, como se mostra na tabela III. Esta comparação indica claramente que 91 e 101 devem ser produtos idênticos, embora Minale e colaboradores [55] não mencionem os resultados de Van Tamelen e colaboradores [59], e que 81 deve ser enantiômero de ambos, já que o poder rotatório é de igual magnitude mas de sinal oposto ao de 101 [55]. Como já foi mencionado anteriormente, a variação considerável do ponto de fusão de 95 e a não indicação da rotação óptica, tornam os dados pouco úteis para fins de comparação e, finalmente, 102 apresenta propriedades totalmente diferentes, como era de se esperar pela sua condição de epímero de 101.

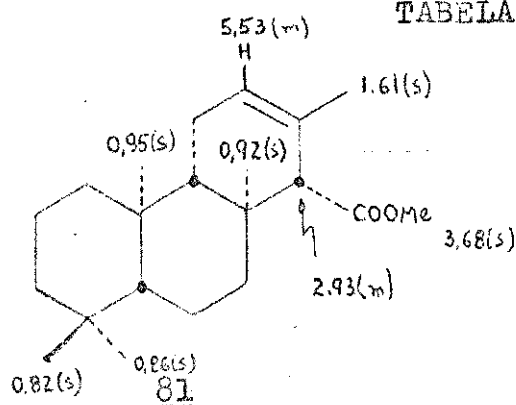
Apesar dos resultados obtidos indicarem que a estrutura e a configuração de 81 estavam provavelmente corretas, achamos necessário submeter 81 a uma análise exaustiva por RMN ¹³C.

Dessa forma poderíamos confirmar nossos resultados e, além disso obteríamos dados espectroscópicos que poderiam facilitar a assinalação de estruturas de produtos ciclizados, no futuro.

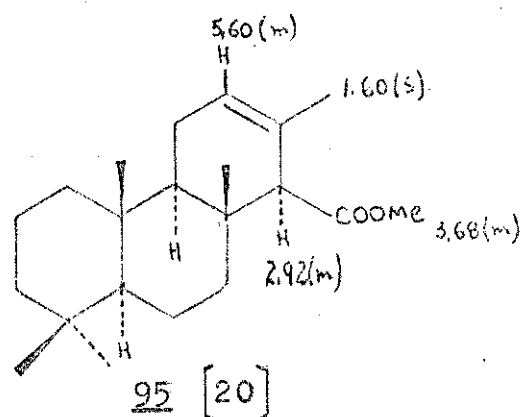
A figura (10.74a), mostra os sinais obtidos no espectro DFL de 81. Estes sinais foram assinalados a cada carbono baseado nas análises dos espectros FDFF e RPTF e também por comparação dos valores de δ de diterpenos previamente estudados.

Os espectros FDFE são de grande utilidade em geral, já que mostram o número de prótons ligados a cada carbono facilitando a assinalação e em casos de superposições de sinais, os espectros RPTF permitem diferenciar mais claramente entre os tipos distintos de carbonos presentes na molécula [61-65].

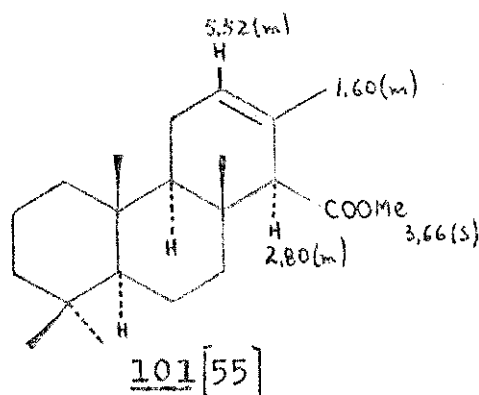
TABELA : III



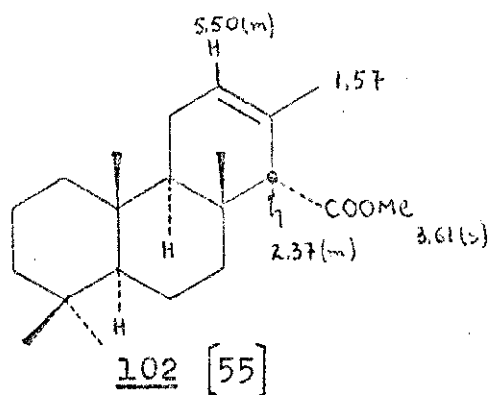
p.f. 109~110°C

 $[\alpha]_D + 50,85^\circ$ M^+ 318, m/e 100% em 177 $\nu_{\max}^{KBr}$ 1730, 1250, 1185 e 1165 cm^{-1} 

p.f. 72~80 °C

 $\nu_{\max}^{Nujol}$ 1730, 1160, 1140, 820 e 807 cm^{-1} $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,82; 0,86; 0,90 e 0,95 ppm para >C-Me 

p.f. 103~105°C

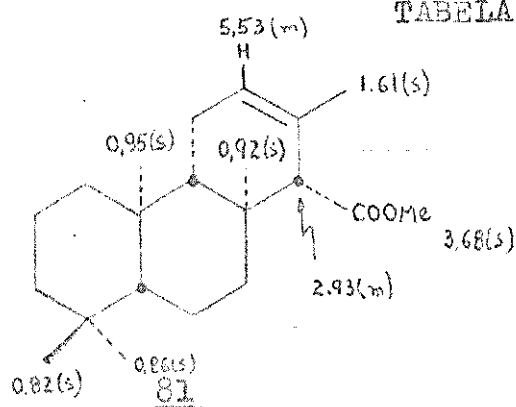
 $[\alpha]_D - 50,4^\circ$ M^+ 318, m/e 100% em 192 $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 1720 cm^{-1} $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,81; 0,85; 0,89 e 0,93 ppm para >C-Me 

p.f. 88~90°C

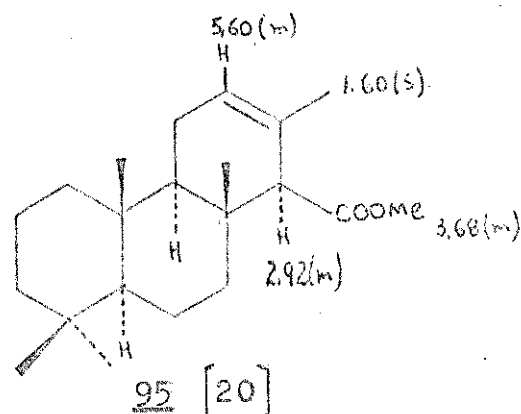
 $[\alpha]_D - 16,9^\circ$ M^+ 318 (100%) $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 1715 cm^{-1} $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,82(2); 0,88 e 0,90 ppm para >C-Me

Os espectros FDFP são de grande utilidade em geral, já que mostram o número de prótons ligados a cada carbono facilitando a assinalação e em casos de superposições de sinais, os espectros RPTF permitem diferenciar mais claramente entre os tipos distintos de carbonos presentes na molécula [61-65].

TABELA : III

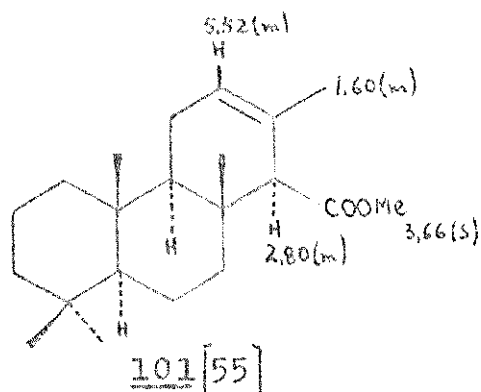


p.f. 109~110°C

 $[\alpha]_D + 50,85^\circ$ M^+ 318, m/e 100% em 177
 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1730, 1250, 1185 e
1165 cm^{-1}


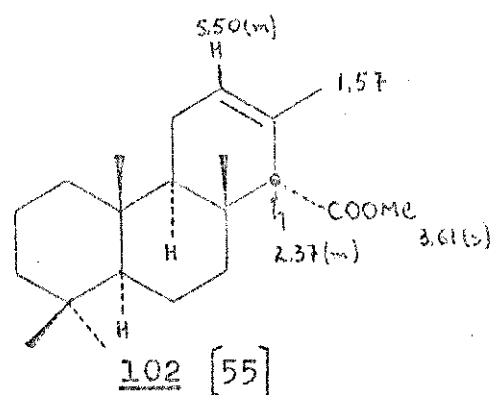
p.f. 72~80 °C

 $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 1730, 1160, 1140,
820 e 807 cm^{-1}
 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,82; 0,86; 0,90
e 0,95 ppm para

 >C-Me


p.f. 103~105°C

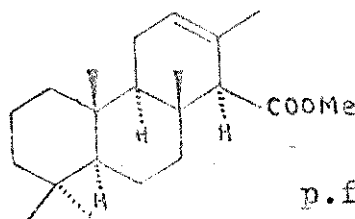
 $[\alpha]_D - 50,4^\circ$ M^+ 318, m/e 100% em 192
 $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 1720 cm^{-1}
 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,81; 0,85; 0,89
e 0,93 ppm para

 >C-Me


p.f. 88~90°C

 $[\alpha]_D - 16,9^\circ$ M^+ 318 (100%)
 $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 1715 cm^{-1}
 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,82(2); 0,88
e 0,90 ppm para

 >C-Me



91 [59]

A figura (10.75), mostra o espectro de 81 que permite correlacionar sem dúvida, os quartetos: 15,7 ; 15,8 e 51,0 ppm a grupos metilas; os sinais duplos em 54,4; 56,6; 62,6 e 123,8 ppm a grupos metinos e os sinais simples em 36,3; 37,4; 128,9 e 173,1 ppm a carbonos quaternários. O sinal em 18,6 ppm aparece como um sinal triplo mal resolvido, provavelmente devido a superposição de sinais de dois metinos com valores de δ muito próximo. Em 21,1; 21,4 e 21,7 ppm aparecem sinais múltiplos complexo e difícil de ser analisado. Os sinais em 33,2 e 33,4 ppm aparecem como sinais quádruplos e os correspondentes em 39,9 e 41,9 ppm como sinais triplos parcialmente superpostos. Dada a intensidade deste último sinal, supõe-se que ele corresponda a dois grupos metilenos.

As figuras (10.74 b,c e d), mostram espectros RPTF registrados variando o tempo de intervalo τ , entre o pulso de 180° e de 90° de 0,6 seg a 0,9 seg, e com um tempo de reciclagem de 10 seg. É conhecido que os tempos de relaxação T_1 de ^{13}C presentes em moléculas alicíclicas, como esteroides e terpenoides aumentam geralmente na sequência $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}$, $-\text{CH}_3$ e C quaternários, admitindo-se um movimento isotrópico das moléculas [61,62].

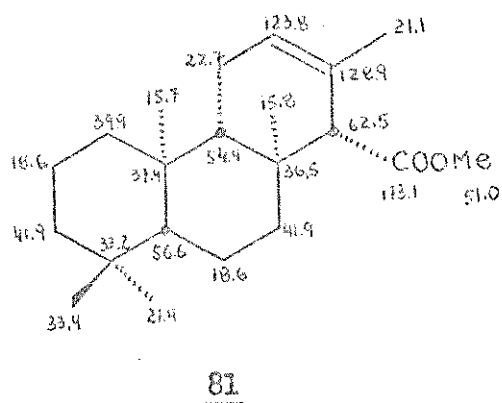
Nestas condições, a relação dos valores de T_1 para os carbonos $-\text{CH}$ e $-\text{CH}_2$ deverá ser de 2:1, pois os dois tipos de carbonos estão submetidos ao mesmo movimento, e $-\text{CH}_2$ se relaxa através de dois hidrogênios e isto significa que a relaxação é duplamente eficiente. Os grupos metilas em princípio, deveriam ter valores de T_1 três vezes mais curtos que os correspondentes a me-

tinios. No entanto, a rotação interna rápida dos grupos metilas origina um valor de T_1 maior que o previsto, baseando-se no número de hidrogênios ligados.

Nas moléculas em que o grupo $-CH_3$ tenha uma rotação relativamente restringida, e que seja lenta em relação ao movimento de toda a molécula, o valor de T_1 para este $-CH_3$ se aproxima a $1/3$ de T_1 para grupos $-CH$ presentes na molécula.

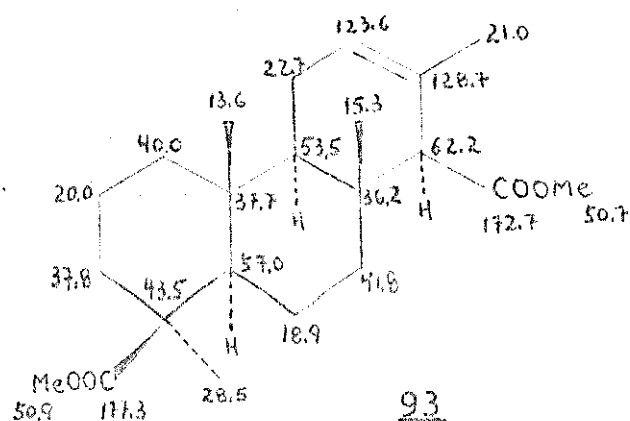
Com o valor de T de 0,6 seg, (fig.10.74b), todos os sinais aparecem negativos ou anulados, exceto o sinal em 41,9ppm correspondente a dois grupos metilenos, que continua positivo por serem os valores de T_1 para esses grupos, relativamente curtos. Os espectros registrados com valores de T 0,8 e 0,9 seg, (fig.10.74 c e d respectivamente), foram particularmente úteis. Os sinais correspondentes a metilas em 15,7 e 15,8 ppm, agora unidos num só sinal, continuam sendo negativos. No entanto, os metinos a 18,6 ppm, pelo fato de seu valor de T_1 ser mais curto, passaram a dar sinais positivos característicos, que também foram apresentados pelas metilas em 21,1 e 21,4 ppm e o metileno em 22,7 ppm. A comparação dos espectros mostrados nas figuras (10.74 c e d) indicam também que os sinais em 33,2 e 33,4 ppm, que no espectro de FDFP apareciam como sinal quádruplo, correspondem na realidade a sinais de dois tipos de carbonos. Um deles em 33,2 ppm, de T_1 maior, que se manteve negativo em todos os casos, foi atribuído a um carbono quaternário, e outro em 33,4 ppm, a um grupo metila com um valor de T_1 mais curto que os outros grupos metilas presentes na molécula. Os demais carbonos quaternários, metinos e metilenos, mostraram sinais esperados de acordo ao tipo de cada carbono. A diferença em valores de T_1 dos grupos $C-CH_3$ permitiu obter algumas conclusões interessantes entre os cinco grupos deste tipo, presentes em 81. Quatro deles, que apresentaram deslocamentos químicos em 15,7; 15,8; 21,1 e 21,4 ppm, foram atribuídos respectivamente aos carbonos C-20, C-17, C-16 e

C-19, que apresentaram valores de T_1 relativamente longos, mantendo-se negativos em todos os espectros RPTF como nos carbonos quaternários, enquanto que o sinal em 33,4 ppm passou a ser positivo na figura 10.74d . Isto mostra que o valor de T_1 desta metila é mais curto, indicando que este sinal corresponde a um grupo com rotação restringida ou conformação estável de baixa energia, enquanto que os outros quatro grupos metilas estando estericamente comprimidos, sofrem reorientação muito rapidamente devido às interações que não favorecem nenhuma conformação estável. O sinal em 33,4 ppm, pode ser então assinalado à metila equatorial C-18, que é o único que apresenta esta situação. Os sinais em 21,4 e 21,1 ppm, foram assinalados para os metilas C-19 e C-16, ou vice-versa, por comparação com diterpenos previamente estudados [57] e usando-se metil ciclohexeno 104 como modelo [51].



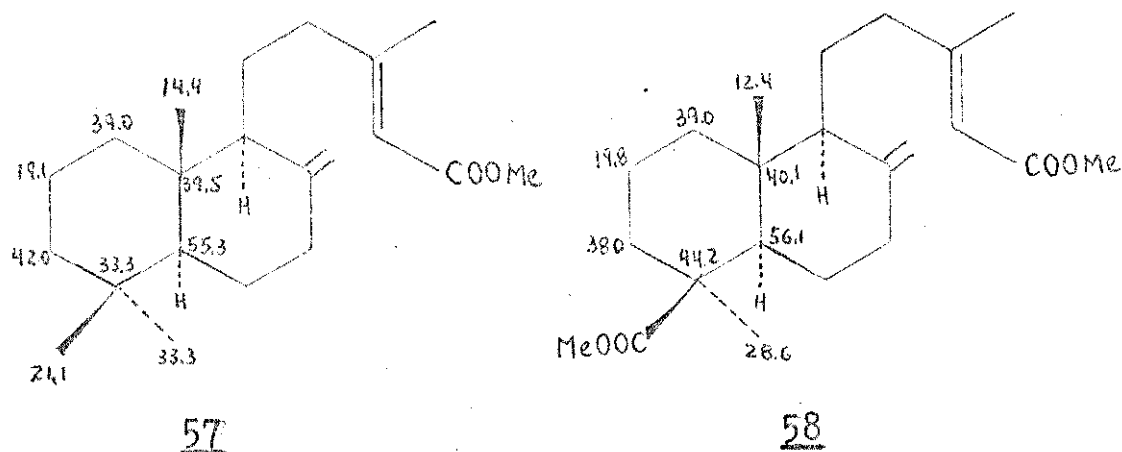
A diferença no deslocamento químico observado entre as metilas de 104 (23,8 ppm) e C-16 de 81 (21,1 ppm), poderá ser atribuída ao efeito γ produzido pelo grupo carbometoxi em C-15. Os sinais em δ 15,7 e 15,8 ppm foram assinalados a C-20 e C-17 ou vice-versa, por comparação com os dados da literatura [57], e confirmados com os dados obtidos das análises similares realizadas com isoagatato de dimetila 93 (fig. 10.77 -DFL- e fig. 10.78 -FDFF-).

O estudo deste modelo foi muito útil permitindo, além de confirmar os sinais dos carbonos dos anéis B e C, o esclarecimento da estereoquímica de seus centros quirais.

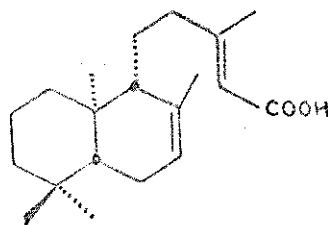


Ao comparar as estruturas de 81 e 93 pode-se ver, salvo a presença do grupo carbometoxi em C-19, que elas são enantioméricas e precisamente a presença deste grupo, nos permitiu assinalar os carbonos do anel A.

A diferença observada nos valores de δ dos carbonos deste anel entre os compostos 81 e 93, é da mesma magnitude que a observada ao comparar o copaiferato de metila 57 e agatato de dimetila 58 [36].



Por analogia com a reação de isomerização descrita anteriormente [20] para o composto 94, decidimos submeter 40 às mesmas condições de reação.

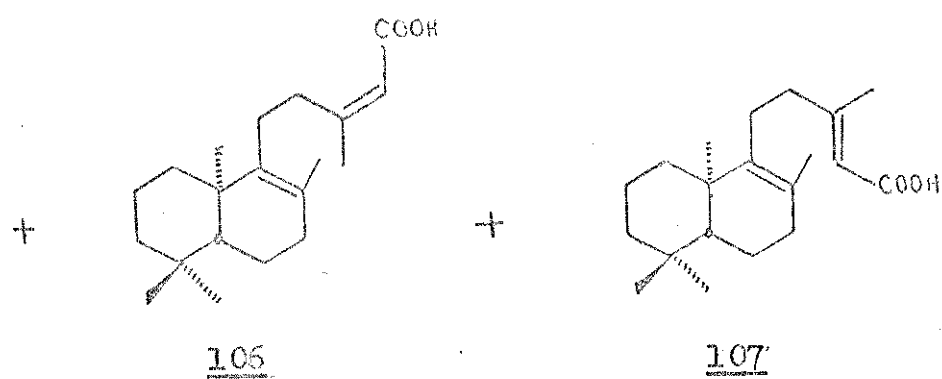
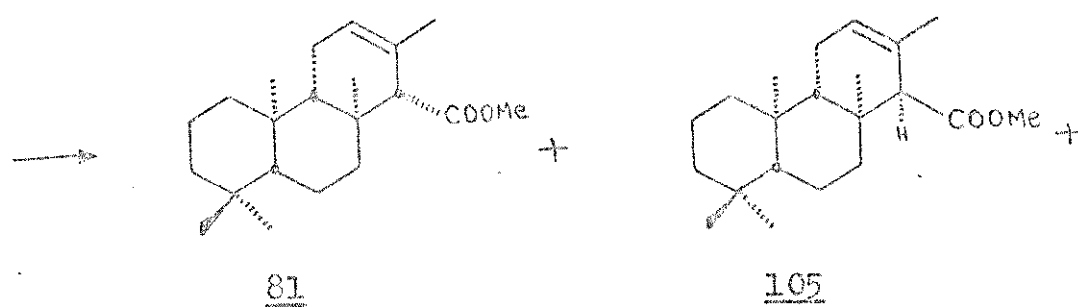
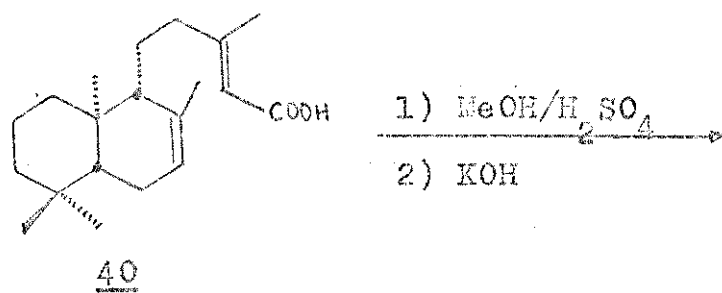


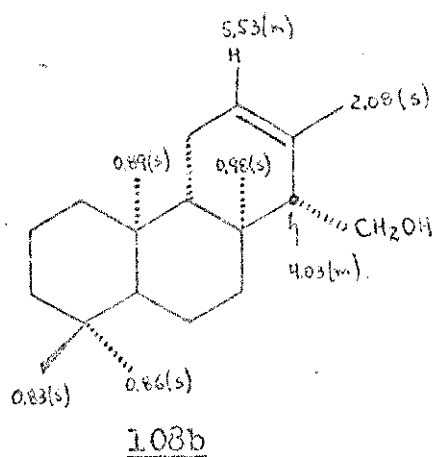
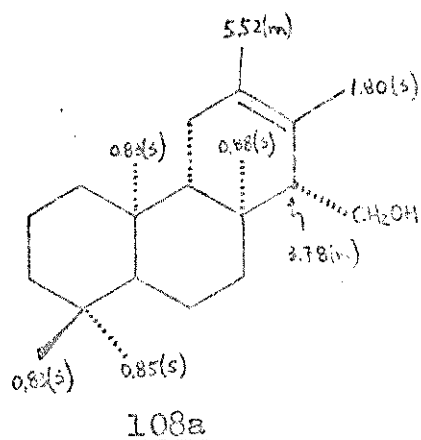
40

Numa cuidadosa cromatografia em coluna de sílica gel foram separadas três frações cristalinas. A primeira foi caracterizada como uma mistura de dois produtos 81 e 105, através das análises de seus espectros de RMP e por comparação com os dados da literatura [55], onde era prevista a transformação em ésteres metílicos.

As frações posteriormente obtidas, correspondiam aos produtos 106 e 107, identificados pelas suas propriedades físicas e características espectroscópicas.

A formação de 107 não é surpreendente, pois é bastante conhecida a facilidade de isomerização de olefinas trissubstituídas a tetrasubstituídas. Da mesma forma, por catálise ácida, é possível converter isômeros geométricos, particularmente ácidos ou ésteres α , β não saturados como de 107 em 106. Finalmente, a ciclização de 106 e 107 através de um íon carbônio terciário em C-8, originaria os produtos 105 e 81 respectivamente.

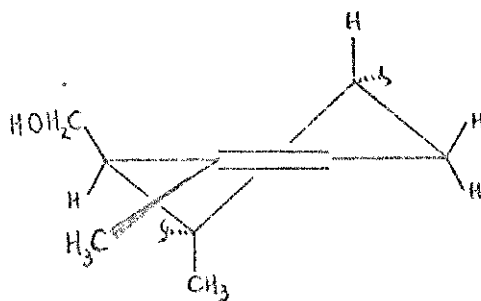
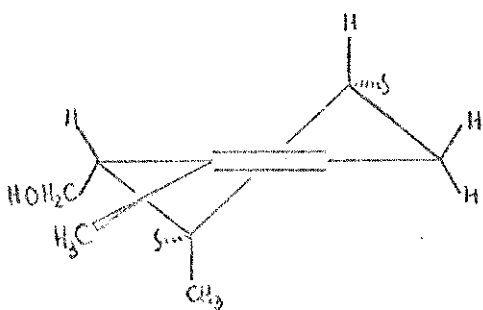




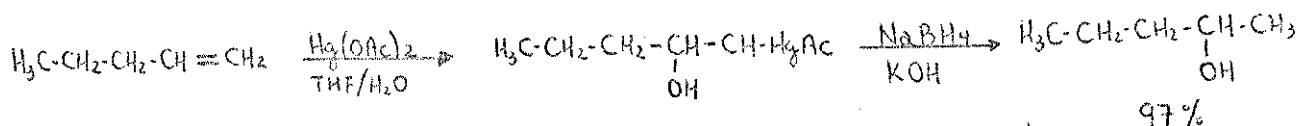
O efeito sobre o grupo metila de C-8 ($\Delta\delta = 0,1$ ppm) é uma indicação da orientação pseudo-equatorial do grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$, pois se este for pseudo-axial, os efeitos sobre esta metila e também sobre C-20, seriam provavelmente muito menores.

O grupo metila de C-13 é evidentemente o mais afetado. No entanto, torna-se difícil prever uma diferença de δ pela formação do complexo com piridina.

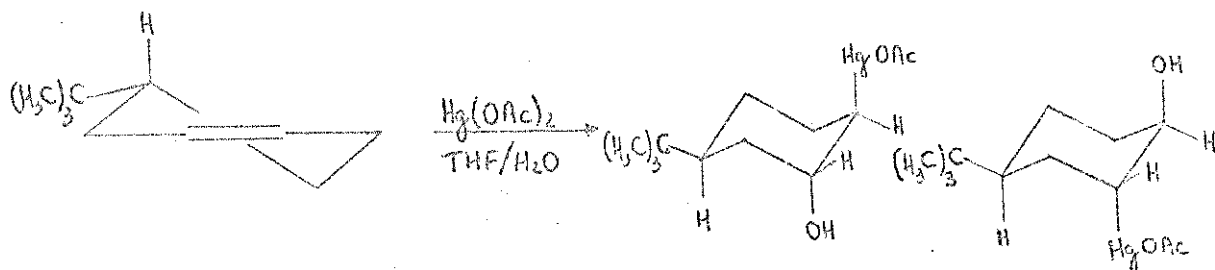
Na presença da ligação dupla, o efeito causado sobre metila de C-13, estando o $-\text{CH}_2\text{OH}$ pseudo-axial ou pseudo-equatorial, seria praticamente o mesmo como podemos ver:



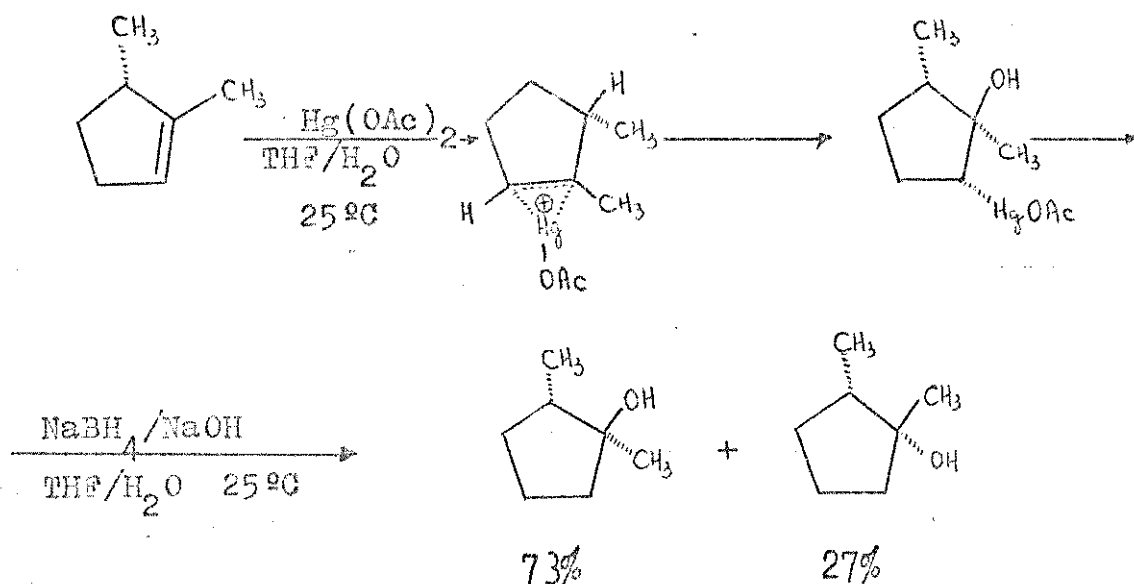
A primeira tentativa de hidratar a ligação dupla $\Delta^{12,13}$ foi feita utilizando a reação de oximercuração-demercuração. O exemplo tomado na literatura desta reação, que daria continuidade ao trabalho, seria suficientemente suave e regioseletivo para ser considerado como primeira alternativa.



Além disso o comportamento estérico característico da reação das aberturas nucleofílicas de anéis de três membros da série de ciclohexano, torna esta possibilidade [66-67] mais interessante. Por exemplo, com o 4 t-butilciclohexeno, formam-se os seguintes produtos diaxiais possíveis:

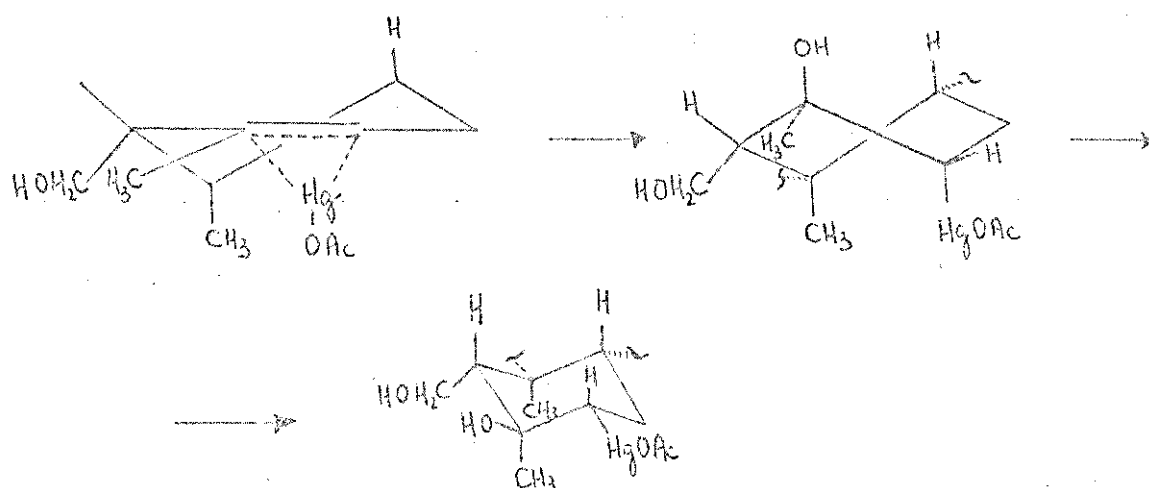


Nas moléculas em que as duas possibilidades de aproximação direcional ao sistema π não são idênticas, a adição do nucleófilo ocorre pelo lado menos impedido como é mostrado na seguinte sequência.



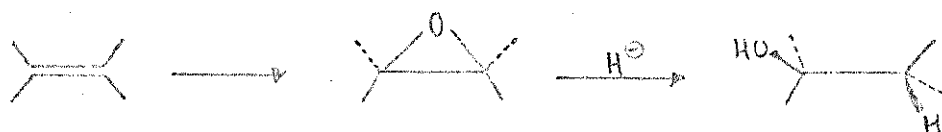
Fazendo-se a reação de oximercuração-demercuração nas condições acima [69], foi recuperado somente o composto de partida 108, depois de sete dias de reação. É conhecido que esta reação sofre mudanças macroscópicas facilmente observáveis e muito úteis, podendo ser observada no início uma coloração amarela - provavelmente devida a formação do complexo Hg- π -olefina - que desaparece logo que se faz a adição do nucleófilo (água, neste caso) e na segunda etapa, gotas de Hg⁰. Na nossa tentativa de reação, não foi observada em nenhum momento, a variação da cor amarela inicial. Por outro lado, usando-se α -pineno, nas mesmas condições, o produto final hidratado foi obtido com bom resultado. Uma possível explicação da falta total de reatividade do sistema olefínico de 108, poderá ser a seguinte: admitindo que se forme o complexo de Hg²⁺, seja qual for a sua estrutura [66,67], este deverá formar-se pelo lado α da molécula - para que o ataque do nucleófilo seja pelo lado β menos impedido de 108 sobre o carbono mais substituído - devendo desta forma, passar o sistema tricíclico rígido de 108, de uma conformação "semi-cadeira" no anel C

a uma "cadeira", através de um intermediário "barco" ou "barco torcido" de elevado conteúdo energético, tornando-o desfavorável em todo o processo.



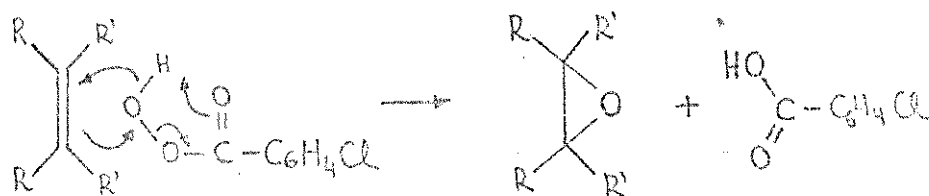
Em vista do fracasso da reação de hidratação de 108 por oximercuração-demercuração recorreu-se a outro processo para tratar de cumprir o segundo objetivo do plano proposto.

A segunda alternativa considerada foi a reação de epoxidação da ligação dupla e posterior abertura do epóxido com reagente capaz de transferir ânion hidreto, para sintetizar o álcool:



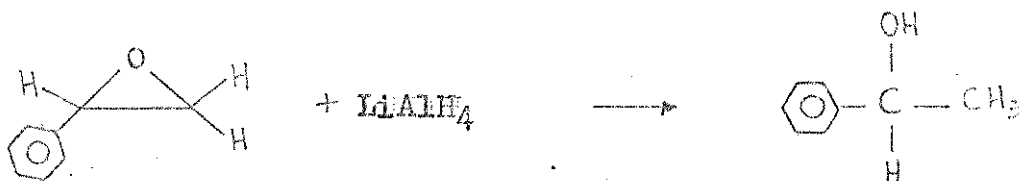
A reação de epoxidação das olefinas se faz comumente por meio do ácido m-cloroperbenzóico, sólido, estável, adquirido comercialmente ou facilmente preparado.

A reação se processa de maneira simultânea, dando como resultado uma adição "sin" com retenção de estereoquímica dos substituintes da ligação dupla.

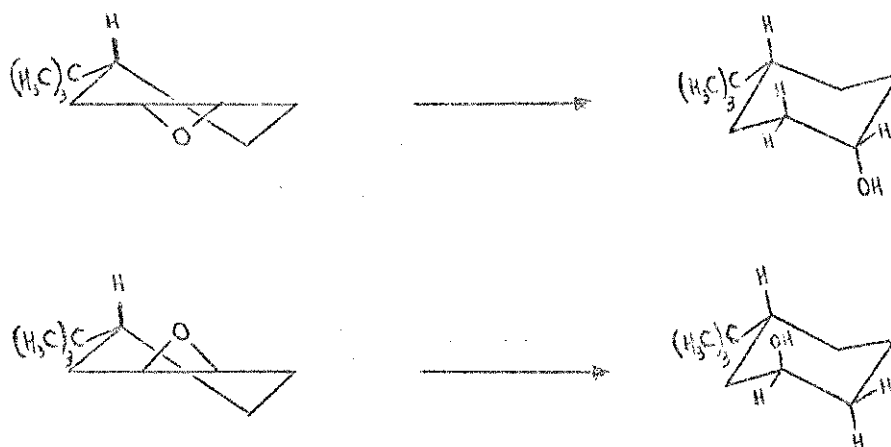


Um aspecto muito bem estudado desta reação é quanto a estereoquímica, onde o ataque e adição se processam pelo lado menos impedido da molécula.

É muito conhecido que os epóxidos podem ser convertidos em álcoois por ação de hidreto de lítio e alumínio, e que o ataque nucleofílico de H^- tem lugar preferencialmente sobre o carbono menos impedido do epóxido, ao menos em sistemas acíclicos.

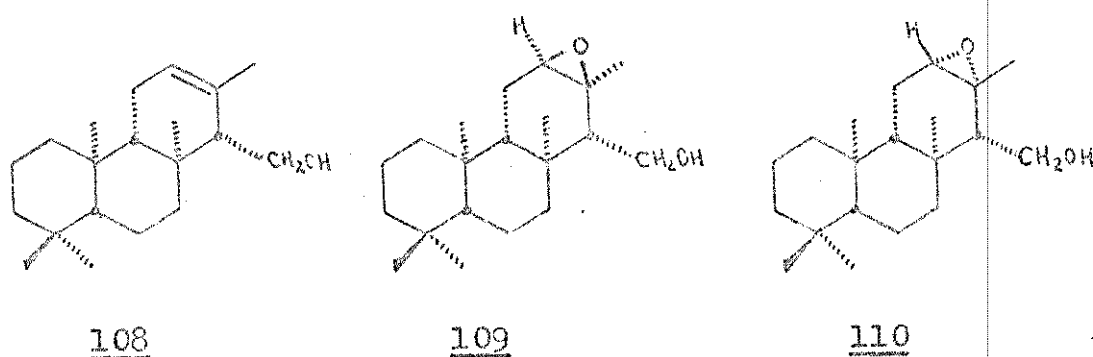


É também conhecido que os epóxidos de ciclohexano se reduzem através de estados de transição que implicam uma abertura trans-diaxial.

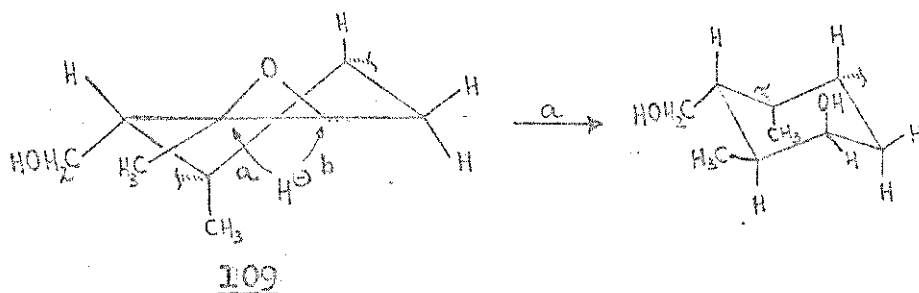


Na tentativa de prever a complexidade da mistura de produtos que poderiam ser obtidos por esta sequência de reações, usando 108 como produto de partida, foram feitas as considerações abaixo.

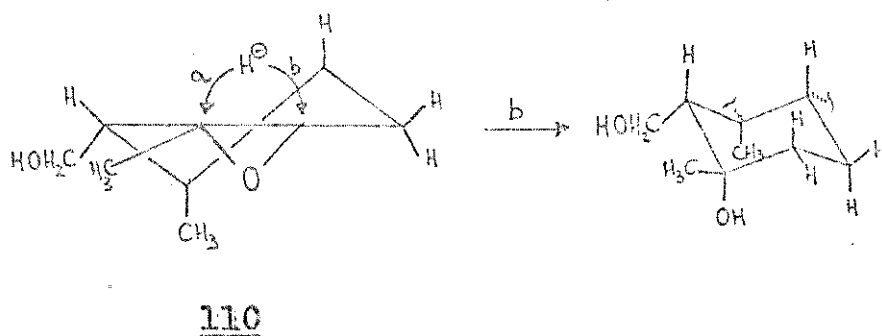
É evidente que o lado β de 108 é menos impedido estericamente, de modo que é muito provável que ao obter o epóxido correspondente, se obtenha uma mistura com maior proporção de 109 do que 110.



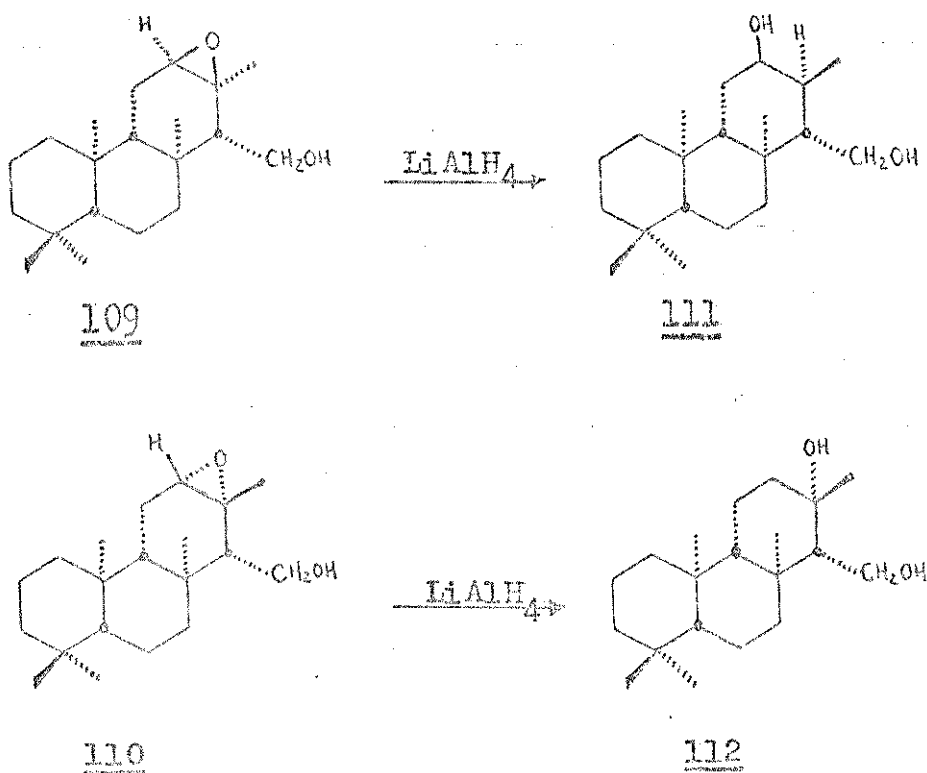
Supondo-se que 109 e 110 possam ser separados, podemos analisar o que sucederá na etapa de abertura com hidreto de lítio e alumínio. Em primeiro lugar, vamos considerar o anel C do epóxido β 109. Das duas posições possíveis de ataque de H^- , possivelmente a mais favorecida seja a que transcorre pelo caminho(a), já que o ataque produzirá uma abertura trans-diaxial através de um intermediário com conformação "cadeira". O caminho (b), deverá passar por uma conformação "barco" ou "barco torcido" o que tornará, provavelmente, desfavorável todo processo.



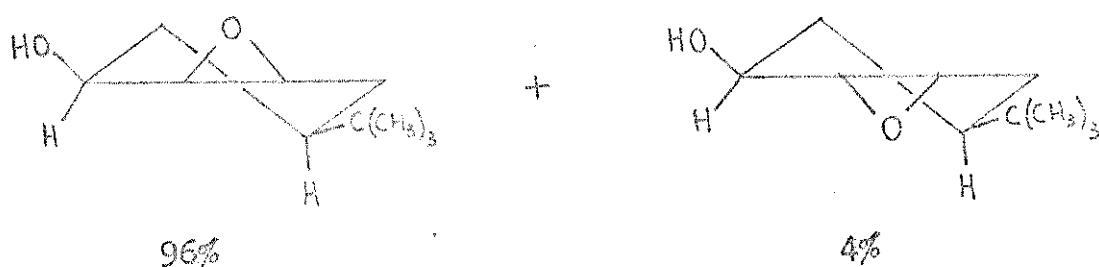
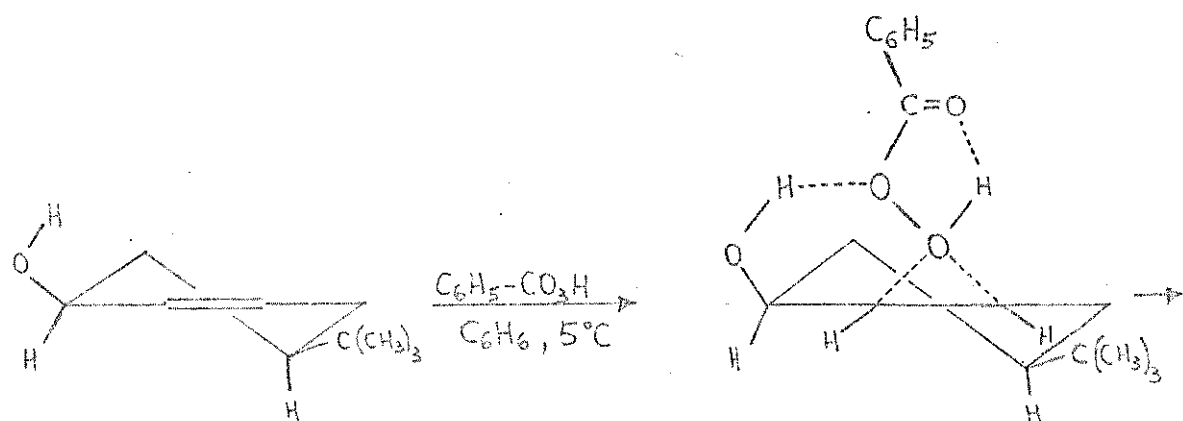
Considerando o epóxido α 110, e usando argumentos similares, pode-se concluir que neste caso o ataque preferencial será através do caminho (b).



Resumindo, é muito provável que a partir de 109, o produto da reação em maior proporção seja o álcool secundário 111, e no caso de 110 seja o álcool terciário 112.



Verificando que a formação do epóxido de 108, a menos que o grupo -OH alcoólico de C-15 oriente a estereoquímica da adição, para que ocorra pelo lado α , como nos casos conhecidos de álcoois alílicos por formação de ponte de hidrogênio [66], o lado mais favorável para a adição será, sem dúvida, β , claramente desfavorável para os nossos planos.



Epoxidando-se 108 com ácido m-cloro-perbenzoico nas condições usuais, foi obtido um produto que apresentou duas manchas de R_f muito próximos em CCD, que, por análise espectroscópica de ressonância magnética protônica (fig. 10.54) -, mostrou ser mistura de epóxidos α e β na proporção de 1:1 .

Se os argumentos discutidos anteriormente fossem totalmente corretas, os principais produtos da reação da mistura de epóxidos com hidreto de lítio e alumínio, seriam os álcoois 111 e 112. Estes poderiam ser separados com certa facilidade por cromatografia em coluna, fazendo-se uma reação prévia com anidrido acético em piridina, baseada na conhecida resistência dos álcoois terciários a esta reação. Ao acetilar a mistura de álcoois e purificar o produto por cromatografia em coluna de alumina, obteve-se um pro

duto cristalino que na análise por C.G. (fig.10.60) apresentou dois picos, indicando a presença de dois compostos.

Na epoxidação de 81, obteve-se um produto cristalino que mostrou em CCD, uma mancha praticamente homogênea, provavelmente de configuração β . O tratamento deste epóxido com nitrato de lítio e alumínio, acetilação e análise por C.G., conduziu novamente a uma mistura de acetatos, um dos quais apresentou o mesmo tempo de retenção obtido para o acetato de 108 epoxidado e reduzido.

A existência de exemplos de álcoois secundários que, por serem axiais, resistem à acetilação [71,72], como os terciários, indicam que a separação dos dois tipos de álcoois não é tão simples como nos pareceu a princípio.

Assim, consideramos que a sequência de reações enfocada no final deste capítulo merece ser estudada cuidadosamente, utilizando-se maior quantidade de material de partida, para que todos os compostos intermediários obtidos possam ser isolados e tenham sua estereoquímica elucidada, a fim de esclarecer os efeitos - eletrônicos e/ou estéricos - que orientam a epoxidação e a abertura dos epóxidos do anel C dos compostos 81 e 108.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.A - ISOLAMENTO DOS CONSTITUINTES DA CASCA

A.1. Materiais e Métodos.-

a) Cromatografias em coluna foram feitas utilizando-se sílica gel (0,05-0,20 mm ou 0,063-0,20 mm) da Merck A. G. Darmstadt puras ou alumina, impregnadas com AgNO_3 seguindo o método da literatura [70].

b) O diâmetro e comprimento das colunas de vidro utilizadas variaram de acordo com a quantidade de material adsorvido.

c) As eluições foram feitas com solventes orgânicos em ordem crescente de polaridade, coletando-se frações de 30 a 500 ml e evaporados à pressão reduzida em um evaporador rotativo.

d) O controle das frações foi feito através do seu peso e também pela cromatografia em camada delgada (CCD). As frações que apresentavam semelhança em CCD foram juntadas.

e) As cromatografias em camada delgada foram feitas utilizando-se sílica gel G, ou GF 254, da Merck A.G., suspensa em água destilada e distribuída em camada de 0,25 mm sobre placas de vidro de 5x20 cm, 10x20 cm e 20x20 cm, utilizando-se um aparelho Quickfit.

Essas cromatografias foram desenvolvidas em solventes apropriados e reveladas utilizando-se lâmpada ultravioleta Geman-Camag 254, 350 nm e/ou iodo ressublimado.

f) Os reagentes e solventes utilizados foram produtos analiticamente puros das marcas Fisher, Baker, Merck e Carlo Erba; em certos casos foram utilizados reagentes e solventes com maior pureza obtida através de recristalizações ou destilações.

g) Os compostos isolados foram purificados por cristalização ou cromatografia em coluna até que em CCD mostrasse única mancha em vários sistemas de eluentes e/ou o ponto de fusão com um intervalo no máximo de 2°C, ou ainda por cromatografia gasosa utilizando o cromatógrafo da Varian Aerograf série 1800 com colunas adequadas, tais como OV-17 3% (cromosorb Q) - 2 m X 1/8" -, e Apiezon 5% (varaport 30) - 2 m X 1/8" - .

h) Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento, segundo Kofler, instalada em um microscópio Reichert.

i) As rotações ópticas ($[\alpha]_D$), foram determinadas em etanol, metanol ou clorofórmio, num polarímetro fotoelétrico da Carl Zeiss de precisão 0,005°.

j) Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram feitos em filme de substância pura, em Nujol ou ainda em pastilhas de KBr no instrumento Perkin-Elmer modelo 337. As referências utilizadas foram as absorções em 1601 e 1028 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

l) Os espectros de absorção no ultravioleta (U.V) foram feitos em um instrumento DMR-21 da Carl Zeiss, utilizando-se como solventes etanol e clorofórmio.

m) Os espectros de ressonância magnética protônica (RMP) foram obtidos em um instrumento da Varian Associates, modelo T-60 à temperatura ambiente. Os solventes utilizados foram: tetracloreto de carbono, clorofórmio deuterado ou piridina deuterada, tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS).

Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As letras s, d, m e l foram utilizadas para designar bandas simples, duplas, múltiplas e largas respectivamente.

n) Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13, foram obtidos no espectrômetro da Varian XL-100-1S-FT (25,2 MHz) com transformada de Fourier. O solvente usado foi cloroformio deuterado, utilizando-se o tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

o) Os pesos moleculares e espectros de massa foram determinados no instrumento 1015/SL da Finnigan.

A.2. Coleta da casca .-

A casca da Hymenaea stigonocarpa var. pubescens, foi coletada em dezembro de 1975, na Fazenda Campininha (Reserva Florestal do Estado de São Paulo) no município de Mogi-Guaçu, Estado de São Paulo, secada ao ar e posteriormente em estufa a 40°C.

A.3. Extração .-

A casca foi cortada em pequenos pedaços e em seguida moída em moinho Wiley. A casca moída (12,46 Kg) foi colocada em porções de aproximadamente 3,5 Kg em um extrator tipo Soxhlet e extraída durante 2 dias com benzeno (14 litros). O solvente foi então evaporado à pressão reduzida em um evaporador rotativo.

Foi obtido um total de 170,5 g (1,37% do peso da casca) de um óleo viscoso escuro que foi denominado extrato bruto.

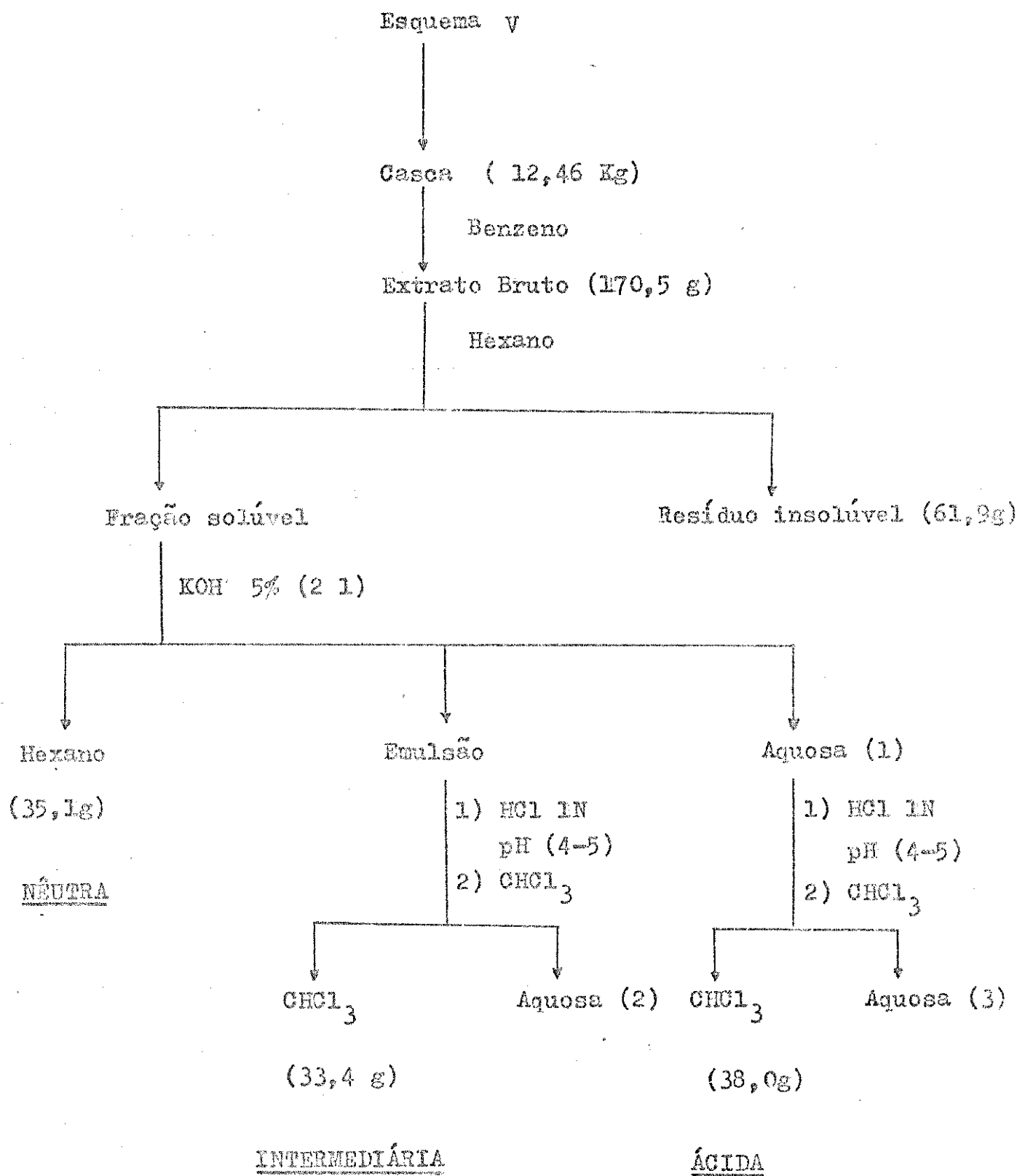
A.4. Fracionamento do Extrato Bruto da Casca .--

O extrato bruto (170,5 g.) foi dissolvido em 3,0 litros de hexano, obtendo-se um resíduo insolúvel (61,9 g.) de aspecto verde-marrom escuro constituído na sua maior parte de material polimérico da casca. À solução de hexânica foi adicionada uma solução a 5% de KOH (2 x 1 litro), a qual, num funil de separação foi vigorosamente agitada e deixada em repouso para separar as fases hexânica e aquosa.

A fase orgânica, ou seja a hexânica, foi lavada com água destilada, saturada de cloreto de sódio até que a fase aquosa atingisse pH=7 num papel indicador de pH universal, secada com sulfato de sódio anidro e em seguida evaporada à pressão reduzida em um evaporador rotativo, obtendo-se 35,1 g (0,28% do peso da casca), de um extrato denominado fração neutra.

A fase de emulsão, após várias tentativas de separação foi acidificada com uma solução 1 N de HCl (pH 4~5) e extraída com clorofórmio (3 x 0,5 l). A fase clorofórmica foi lavada com água destilada, saturada com cloreto de sódio até pH=7, secada com sulfato de sódio anidro e evaporada, obtendo-se 33,4 g (0,27 % do peso da casca) de um extrato denominado de fração intermediária.

A fase aquosa da primeira separação, foi acidificada com solução 1 N de HCl (pH 4~5) e submetida a extração com clorofórmio. A fase clorofórmica foi tratada de maneira análoga a da fração intermediária, obtendo-se 38,0 g (0,30 % do peso da casca) de um extato denominado fração ácida (Esquema - V).



A.5. Isolamento dos constituintes .-

A.5.1. FRACÃO NEUTRA (35,1g)

O material neutro (35,1 g), obtido através do fracionamento do extrato bruto, foi cromatografado em uma coluna de vidro de diâmetro interno ($\phi_i = 5,7$ cm) com sílica gel 0,063-0,20 mm (1000 g)

Foram coletadas 111 frações de 500 ml, eluídas com hexano, éter, acetona e mistura destes solventes em ordem crescente de polaridade. As frações foram pesadas e o material recuperado foi de (32,1595 g). (Ver TABELA IV)

TABELA IV

Cromatografia do material neutro (35,1 g)				
Frações	Eluentes	Frações Combinadas	Compostos Isolados	Peso (g)
1-24	Hexano	1-6		2.0934
		7-14		1.1566
25-35	Hexano-éter (98:2)	15-35	HS-1	1.0990
36-48	Hexano-éter (96:4)	36-45	TABELA II	5.6316
49-58	Hexano-éter (92:8)	46-50		0.5071
59-72	Hexano-éter (84:16)	51-64	HS-2	3.7085
73-82	Hexano-éter (68:32)	65-77	TABELA III	16.3352
83-87	Hexano-éter (36:64)			
88-96	Éter	78-96	HS-3	1.2711
97-105	Éter-acetona(50:50)			
106-111	Acetona	97-111		0.3570
				32.1595

As frações combinadas 25-35, contendo cristais brancos, foram recristalizadas várias vezes em hexano, apresentando ponto - de fusão 80-82°C. Esta fração foi denominada HS-1.

As frações 36-45 foram submetidas a uma nova cromatografia (TABELA V).

As frações 51-64 foram recristalizadas várias vezes em hexano obtendo-se cristais com ponto de fusão 71-73°C, sendo denominada fração HS-2.

As frações de 65 a 77 foram juntadas e submetidas a uma cromatografia (TABELA VI), em coluna.

Através de recristalizações sucessivas das frações 78-96, foram obtidos cristais com ponto de fusão 79-81°C. Esta fração foi denominada HS-3.

A recristalização ou cromatografia das demais frações - não conduziu a obtenção de compostos puros.

Cromatografia das frações 36-45 (TABELA V)

As frações 36-45 mostraram três manchas em CCD e sua purificação não foi possível através de recristalização. Estas frações foram juntadas (5,6316 g) e cromatografadas em coluna ($\phi_i = 4$ cm) contendo 250g de sílica G (0,063 - 0,20 mm).

Foram coletadas 114 frações de 200 ml eluídas com sistema de solventes hexano/éter/metanol, convenientemente misturados - de tal forma que constituíssem uma ordem crescente de polaridade. As frações foram pesadas e o material recuperado foi de 5,3511 g, (95%).

As frações 10-30 foram juntadas e recristalizadas várias vezes em hexano-acetona (1:1) até obter um composto com ponto de fusão 80-82°C, denominado HS-4.

Recristalizações sucessivas das frações 31-48 forneceram um composto com ponto de fusão 77-79°C que foi denominado HS-5.

TABELA V

Cromatografia das frações 36-45 (5,6316 g)

Frações	Eluentes	Frações Combinadas	Compostos isolados	Peso (g)
1 - 45	Hexano	1 - 9		0,0168
		10 - 30	HS-4	0,5010
		31 - 48	HS-5	0,3709
46 - 62	Hexano-éter (99:1)			
63 - 71	Hexano-éter (98:2)			
72 - 79	Hexano-éter (96:4)	49-73		4,2990
80 - 88	Hexano-éter (92:8)			
89 - 95	Hexano-éter (84:16)			
96 - 99	Hexano-éter (68:32)			
100-106	Hexano-éter (36:64)			
107-114	Éter	74 - 114		0,1634
				5,3511

Cromatografia das frações 65-77 (16,3352 g) (TABELA VI)

As frações 65-77 foram juntadas (16,3352 g) e cromatografadas numa coluna ($\phi_c = 5,5$ cm) de sílica G(0,063-0,20)nm (600 g). Coletou-se 225 frações de 300 ml, usando-se um sistema de solventes hexano/éter/acetato de etila convenientemente combinados em ordem crescente de polaridade.

Recristalizações das frações 110-116 em éter:CHCl₃ (1:1) permitiram a obtenção de um composto com ponto de fusão 84-85°C denominado HS-6. As frações 117-121, recristalizadas várias vezes em éter:CHCl₃ (1:1), forneceram um composto com ponto de fusão 82-83°C, denominado HS-7.

As frações de 156 a 172, recristalizadas várias vezes em hexano:éter (1:1) forneceram um composto cristalino, branco que fundia a 137 -139 °C, denominado HS-8.

As demais frações não forneceram compostos puros por cromatografia de coluna ou recristalizações sucessivas.

TABELA VI .-

Cromatografia das Frações 65-72 (16,3352 g)

Frações	Eluentes	Frações Combinadas	Compostos isolados	Peso (g)
1-17	Hexano			
18-37	Hexano-éter (98:2)			
38-57	Hexano:éter (96:4)	1-44		0,0340
58-76	Hexano:éter (92:8)			
77-131	Hexano:éter (84:16)	45-89		0,1069
	Hexano:éter (84:16)	90-109		0,8467
	Hexano:éter (84:16)	110-116	HS-6	1,1919
	Hexano:éter (84:16)	117-121	HS-7	0,4514
132-167	Hexano:éter (68:32)	122-136		2,5966
		137-155		2,7408
168-185	Hexano:éter (36:64)	156-172	HS-8	0,4274
186-199	Éter	173-197		1,5014
200-205	Éter:AcOEt (98:2)	198-207		0,3896
206-225	AcOEt	208-225		5,1910
				15,4777 g

Foi recuperado 15,4777 g que corresponde a 94,7%.

A.5.2. FRAÇÃO INTERMEDIÁRIA .-

A fração intermediária obtida através da extração do material em emulsão (33,4 g) foi cromatografado em coluna (ϕ : 5,8 cm) de sílica gel (0,063-020) mm (1 kg) (TABELA VII).

Foram coletadas 120 frações de 500 ml com sistema de eluentes constituído por hexano, éter, acetado de etila e metanol, convenientemente combinados em ordem crescente de polaridade. Após a evaporação dos eluentes, os resíduos das frações foram pesados, recuperando-se 16,6607 g (49,9%) de material.

Sucessivas recristalizações das frações 59-64 em hexano-acetona (1:1) forneceram um composto de ponto de fusão 82-83°C denominado HS-9.

As frações 65-69 foram recristalizadas várias vezes em hexano:acetona (1:1) obtendo-se composto de ponto de fusão 77-79°C denominado HS-10.

As frações 74-81 foram recristalizadas várias vezes em hexano obtendo-se um composto de ponto de fusão 70-71°C, denominado HS-11.

As frações 82-86 foram recristalizadas várias vezes em hexano:éter (1:1) obtendo-se um composto cristalino de ponto de fusão 136-138°C denominado HS-12.

Recristalizações sucessivas das frações 87-90 em cloroformio-metanol, forneceram um composto branco de ponto de fusão 270-272°C denominado HS-13. O mesmo composto foi obtido através de recristalizações sucessivas das frações 91-98.

TABELA VII.--

Cromatografia da fração intermediária (33,4 g)

Frações	Eluentes	Frações Combinadas	Compostos isolados	Peso (g)
1-6	Hexano			
7-22	Hexano-éter (98:2)	1-18		0,3771
23-28	Hexano-éter (96:4)			
29-37	Hexano-éter (92:8)	19-37		0,5003
38-63	Hexano-éter (84:16)	38-58		0,2271
64-75	Hexano-éter (68:32)	59-64	HS-9	0,8825
		65-69	HS-10	0,1171
		70-73		0,6245
76-85	Hexano-éter (36:64)	74-76	HS-11	0,3848
		77-81		2,2092
86-94	Éter	82-86	HS-12	1,1440
		87-90	HS-13	4,3765
95-98	Éter-AcOEt (98:2)	91-98		1,8701
99-101	Éter-AcOEt (95:5)			
102-103	Éter-AcOEt (90:10)			
104-105	Éter-AcOEt (75:25)			
106-107	Eter-AcOEt (50:50)			
108-112	AcOEt	99-110		3,1870
113-115	AcOEt-MeOH (99:1)			
116-120	AcOEt-MeOH (98:2)	111-120		0,7605
				16,6607

A.5.3. FRACÃO ÁCIDA .-

A fração ácida (39,5 g) foi cromatografada em coluna ($\phi_1 = 5,8$ cm) de sílica gel (0,063-0,20 mm) contendo 1 Kg. (TABELA VIII)

Após a evaporação dos solventes, o material recuperado foi pesado, obtendo-se 21,8448 g que corresponde a 55,3% . Foram coletadas 248 frações de 500 ml.

TABELA VIII

Cromatografia da Fração Ácida

Frações	Eluentes	Frações Combinadas	Compostos Isolados	Peso (g)
1-6	Hexano			
7-20	Hexano:éter (99:1)			
21-30	Hexano:éter (98:2)	1-26	HS-14	0,1366
31-44	Hexano:éter (96:4)			
45-75	Hexano:éter (92:8)	27-49		0,3183
		50-55	HS-15	0,0352
		56-59		0,0200
76-85	Hexano:éter (84:16)	60-78	HS-16	0,2851
86-102	Hexano:éter (68:32)	79-87		1,2144
		88-99	HS-17	4,4941
103-117	Hexano:éter (36:64)	100-104		0,4827
118-142	Éter	105-118	HS-18	3,2887
		119-121	(HS-19Me)	3,0348
		122-127	(HS-20Me)	4,1012
		128-142		2,0376
143-202	AcOEt	143-202		1,0407
203-210	Acetona	203-210	HS-21	0,3760
211-240	Acetona:MeOH(99:1)			
241-248	Acetona:MeOH(98:2)	211-248		0,9794
				<u>21,8448</u>

As frações 1-26 foram recristalizadas várias vezes em hexano-acetona (1:1), obtendo-se um composto de ponto de fusão 78-80 °C denominado HS-14.

O composto HS-15, cristalizado em forma de agulhas, de cor amarela-alaranjada, de ponto de fusão 209-210 °C, foi obtido através de recristalizações sucessivas em hexano:AcOEt das frações 50-55.

Diversas recristalizações das frações 60-78 e 88-99 em hexano-acetona, permitiram a obtenção de compostos com ponto de fusão 72-74 °C e 76-77 °C, denominados HS-16 e HS-17 respectivamente.

As frações 105-118, foram recristalizadas várias vezes em acetona-metanol sendo obtido um composto de ponto de fusão 277-280 °C denominado HS-18.

Das frações 119-121, de aspecto resinoso de cor marrom não foi possível separar compostos puros por cromatografia. Foram então metiladas com diazometano, filtradas numa coluna de florisil, obtendo-se um composto cristalino que após várias recristalizações em éter apresentou ponto de fusão 80-82 °C, denominado HS-19-Me.

As frações 122-127, também de aspecto resinoso, foram metiladas com diazometano e após filtração em uma coluna de florisil, forneceram um composto cristalino de ponto de fusão 80-82 °C que foi identificado posteriormente como sendo HS-19-Me, isolado na fração anterior. Também foi isolado um composto oleoso que foi denominado HS-20-Me. Este mesmo composto foi também isolado através da metilação das frações 128-142.

As frações 186-210 foram recristalizadas várias vezes em etanol, obtendo-se um composto de ponto de fusão 295-298 °C denominado HS-21.

A.6. Constituintes da Casca da Hymenaea stigonocarpa
var. pubecens e seus derivados.

HS-1

Ponto de fusão 80-82°C, espectro de absorção no infravermelho: $\checkmark$ $\begin{matrix} \text{nujol} \\ \text{máx.} \end{matrix}$ 1735, 1170 e 710 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,25 ppm. (s)

HS-2

Ponto de fusão 71-73°C, espectro de absorção no infravermelho: $\checkmark$ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{máx.} \end{matrix}$ 2940, 2900, 2850, 1730, 1725, 1460, 1380, 1180 e 720 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica: $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,25 (s) ppm.

HS-3

Ponto de fusão 79-81°C, espectro de absorção no infravermelho: $\checkmark$ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{máx.} \end{matrix}$ 3320, 1125, 1075, 1060 e 725 cm^{-1} , ressonância magnética protônica: $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,25 (s) ppm.

HS-4

Ponto de fusão 80-82°C, espectro de absorção no infravermelho: $\checkmark$ $\begin{matrix} \text{nujol} \\ \text{máx.} \end{matrix}$ 1735, 1375, 715 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica: $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,25 (s) ppm.

HS-5

Ponto de fusão 77-79°C, espectro de absorção no infravermelho: $\checkmark$ $\begin{matrix} \text{nujol} \\ \text{máx.} \end{matrix}$ 1740, 1175 e 720 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica: $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,25 (s) ppm.

HS-6

Ponto de fusão 84-85°C; espectro de absorção no infravermelho: $\checkmark$ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{máx.} \end{matrix}$ 3300, 2900, 2840, 1470, 1460, 1060 e 730 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica: $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,25 (s) ppm.

HS-7

Ponto de fusão: 82-83°C; espectro de absorção no infravermelho e ressonância magnética protônica são idênticos ao do composto HS-6.

HS-8 (β -sitosterol)

Ponto de fusão: 138-139°C; espectro de absorção no infravermelho : (fig.10.1) (KBr); ressonância magnética protônica: $\delta(\text{CDCl}_3)$ (fig. 10.2)

HS-9

Ponto de fusão: 82-83°C; espectro de absorção no infravermelho: $\left\{ \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{máx.} \end{array} \right. 2950, 2920, 2850, 1475, 1395 \text{ e } 725 \text{ cm}^{-1}$; ressonância magnética protônica: $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,25 (s) ppm.

HS-10

Ponto de fusão: 77-79°C; espectro de absorção no infravermelho: $\left\{ \begin{array}{l} \text{nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right. 3300, 1070 \text{ e } 730 \text{ cm}^{-1}$; ressonância magnética protônica: $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,25 ppm.(s).

HS-11

Ponto de fusão: 70-71°C; espectro de absorção no infravermelho: $\left\{ \begin{array}{l} \text{nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right. 3300-2500, 1700, 1300, 930 \text{ e } 720 \text{ cm}^{-1}$; ressonância magnética protônica: $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,25 ppm.(s).

HS-12

Ponto de Fusão: 137-138°C; espectro de absorção no infravermelho e ressonância magnética protônica mostrou ser o mesmo composto que HS-8 (β -sitosterol).

HS-13 (ácido betulínico)

Ponto de fusão: 270-272°C; rotação óptica $[\alpha]_D^{25^\circ} +8,4^\circ$
 (C=1, CHCl_3 : MeOH 1:1); espectro de absorção no infravermelho (fig. 10.3) $\bigg\} \begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{máx.} \end{matrix}$ 3500-2400, 1690, 1650, 1465, 1380, 1235, 1190, 1045, 1035 e 880 cm^{-1} , espectro de massa: (fig. 10.4): M^+ em m/e 456
 ($\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$).

HS-13-Me (betulinato de metila)

260 mg de HS-13 foram dissolvidas em tetrahidrofurano, sendo adicionado excesso de diazometano. A solução foi deixada a 0°C durante 15 horas, e após a evaporação do solvente, resultou um composto cristalino (265 mg), que, recristalizado em acetona, apresentou ponto de fusão 211-213°C; rotação óptica $[\alpha]_D^{25^\circ} +4,0$ (C=1, CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 10.5) $\bigg\} \begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{máx.} \end{matrix}$ 3540, 2930, 1710, 1165, 1045, 885, 880 cm^{-1} ; ressonância magnética nuclear (fig. 10.6): δ (CDCl_3) 0,75 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,97 (s, 6H), 1,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,63 (m, 1H) e 4,73 (m, 1H) ppm.; espectro de massa (fig. 10.7) M^+ em m/e 470 ($\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_3$).

HS-13-Ac (ácido acetil betulínico).

68 mg de HS-13 foram dissolvidos em 0,5 ml de piridina, adicionou-se 0,5 ml de anidrido acético, deixando-se sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. Após este período foram adicionados 10 ml de solução de HCl 2N à mistura de reação, seguindo-se a extração com clorofórmio (5 x 15 ml).

A solução de clorofórmio foi lavada diversas vezes até que a água de lavagem apresentasse pH=7. A solução foi então secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida no evaporador rotativo, obtendo-se desta forma um composto cristalino, que a-

pós várias recristalizações em acetato de etila, apresentou ponto de fusão de 274-277°C ; rotação óptica $[\alpha]_D^{25} +11,3^\circ$ (C=1, CHCl₃) espectro de absorção no infravermelho (fig.10.8) $\bigvee_{\text{máx.}}^{\text{KBr}}$ 3400-2500, 1740, 1700, 1650, 1475, 1375, 1250, 980 e 885 cm⁻¹; ressonância magnética protônica (fig.10.9) δ (CCl₄) 0,84 (s, 9H), 0,93 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,70 (s, 3H) 2,05 (s, 3H), 4,63 (m, 1H) e 4,73 (m, 1H), (ppm); espectro de massa (fig.10.10) M⁺ em m/e 498 (C₃₂H₅₀O₄) .

HS-13-Me-Ac (acetilbetulinato de metila)

40 mg do composto HS-13-Me, foram dissolvidos em 0,5 ml de piridina e em seguida adicionados 0,5 ml de anidrido acético e deixando-se sob agitação durante 20 horas à temperatura ambiente. Após este período, a solução foi tratada de maneira similar à obtenção de HS-13-Ac. O composto foi recristalizado várias vezes em acetato de etila até apresentar ponto de fusão de 196-199°C; rotação ótica $[\alpha]_D^{25} + 24,3^\circ$ (C=1, CHCl₃) ; espectro de absorção no infravermelho (fig.10.11) $\bigvee_{\text{máx.}}^{\text{KBr}}$ 2940, 2865, 1745, 1650, 1475, 1380, 1245, 980 e 890 cm⁻¹; ressonância magnética protônica (fig.10.12) δ (CCl₄) 0,83 (s, 9H), 0,93 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,63 (m, 1H) e 4,73 (m, 1H) ppm; espectro de massa (fig.10.13) M⁺ em m/e 512 (C₃₃H₅₂O₄) .

HS-14

Ponto de fusão: 78-80°C; espectro de absorção no infravermelho : $\bigvee_{\text{máx.}}^{\text{nujol}}$ 1720, 1260, e 725 cm⁻¹, ressonância magnética protônica: δ (CCl₄) 1,25 (s) ppm.

HS-15 (ficcional)

Composto cristalino em forma de agulha, de cor amarelo-alaranjado, ponto de fusão 209-210°C; espectro de absorção no ultravioleta em etanol: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 437 nm ($\log \epsilon = 4,25$), 285 nm ($\log \epsilon = 4,34$), 263 nm ($\log \epsilon = 4,35$), 250 nm ($\log \epsilon = 4,34$), 221 nm ($\log \epsilon = 4,45$); espectro de absorção no infravermelho (fig.10.14) $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3400-3500 (larga), 1680, 1620, 1160 e 755 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica (fig.10.15): $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,43 (s, 3H), 3,95 (s, 1H), 6,66 (d, 1H $J=3\text{Hz}$); 7,05 (s, 1H), 7,35 (d, 1H $J=3\text{Hz}$) 7,61 (s, 1H), 12,0 (s, 1H) e 12,23 (s, 1H) ppm; espectro de massa (fig.10.16) M^+ em m/e 284 ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$).

HS-16

Ponto de fusão: 72-74°C; espectro de absorção no infravermelho: $\lambda_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 3300, 1720 e 730 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica: $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,25 ppm (s).

HS-17

Ponto de fusão: 76-77°C; espectro de absorção no infravermelho: $\lambda_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 3300-2500, 1700, 1300, 940 e 725 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica: $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,25 ppm (s)

HS-18 (ácido betulínico)

Ponto de fusão 277-280°C. Os espectros de absorção no infravermelho, ressonância magnética nuclear e espectro de massa mostraram-se idênticos aos do composto HS-13. Para confirmar, foi feito o derivado metilado do composto HS-18, cujos espectros apresentaram-se superponíveis aos do derivado metilado de HS-13.

HS-19-Me (ent-labdan-8 β -ol-15-oato de metila)

Ponto de fusão: 80-82°C; rotação óptica $[\alpha]_D^{25} -4,5^\circ$
 (C=1, CHCl₃) ; espectro de absorção no infravermelho (fig.10.17)
 $\downarrow$ KBr máx. 3480, 1720, 1295, 1090 e 1005 cm⁻¹.; ressonância
 magnética protônica (fig.10.18) : δ (CDCl₃) 0,83 (s, 3H), 0,87
 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,97 (d. J= 3Hz, 3H), 1,13 (s, 3H) e
 3,67 (s, 3H); espectro de massa (fig.10.19), M⁺ em m/e 338
 (C₂₁H₃₈O₃) .

HS-20-Me (ent-pinifolato de dimetila)

Composto oleoso, rotação óptica: $[\alpha]_D^{25} -19,2^\circ$ (C=0,5
 CHCl₃); espectro de absorção no infravermelho (fig.10.20) :
 $\downarrow$ Filme máx. : 2940, 1735, 1725, 1640, 1245, e 890 cm⁻¹; resso-
 nância magnética protônica (fig.10.21): δ (CCl₄) 0,71 (s, 3H)
 1,00 (d, 3H J= 4,5 Hz), 1,10 (s, 3H), 3,63 (s, 6H), 4,53 (1, 1H)
 e 4,83 (1, 1H); espectro de massa (fig.10.22): M⁺ em m/e 364.

HS-21

Ponto de fusão: 295-298°C, composto não identificado,
 será estudado posteriormente.

7.B- REAÇÕES DE TRANSFORMAÇÕES DE COMPOSTOS ENT-LABDANÓLICOS

B.1. Reação de desidratação do ent-labdan-8 β -ol-15-oato de metila 14

516 mg de ent-labdan-8 β -ol-15-oato de metila 14, foram dissolvidos com 5,5 ml de piridina, sendo em seguida adicionados 40 gotas de cloreto de tionila (SOCl_2). A reação foi deixada durante uma noite (~20 horas) em repouso a 0°C. Após este período, foi então adicionada solução de HCl 2N até pH=1, para neutralizar o excesso de piridina. A solução aquosa resultante foi então extraída com 5 x 50 ml de éter. A solução etérea foi lavada com água destilada, saturada de cloreto de sódio até que a água de lavagem desse pH=7 no indicador de pH universal. A fase etérea foi então secada com sulfato de sódio anidro e evaporada à pressão reduzida em um evaporador rotativo, obtendo-se desta forma 564 mg de composto bruto oleoso. A comparação em CCD do composto de partida com o da reação, mostrou ter diferente Rf. O produto foi submetido a uma coluna de cromatografia com 10 g de Al_2O_3 impregnada com 30% de nitrato de prata.

Foi eluída com hexano obtendo-se 400 mg do produto 50 nas duas primeiras frações de 10 ml. Nas frações seguintes foram obtidas misturas do composto de partida mais o produto reação, totalizando 100 mg.

Para nos assegurar a pureza do composto desidratado, o composto foi analisado por cromatografia a gás utilizando-se para isto, coluna APIEZON que mostrou apenas um pico nas mais variadas condições. (fig. 10.23)

Temos para o composto 50, as seguintes constantes físicas: $[\alpha]_D - 68,8^\circ$ ($c=0,5$, CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 10.24) $\left. \begin{array}{l} \text{filme} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$ 2920, 1740, 1200, 1115 e 1010 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica (fig. 10.25) $\delta(\text{CDCl}_3)$

0,83 (s, 3H), 0,86(s, 3H), 0,93(s, 3H), 0,95(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1,53 (s, 3H) e 3,66 (s, 3H) ppm; espectro de massa (fig. 10.26) M^+ em m/e 320 (100% em m/e 95), e RMN ^{13}C (CDCl_3) (fig. 10.71).

B.2. Reação de hidrólise do composto 50

400 mg de 50, foram deixados sob refluxo durante 2 horas com 10 ml de metanol contendo 10 % de hidróxido de potássio. Após este período foi desenvolvida uma placa de CCD, contendo a aplicação do composto 50 e da reação, em sistema de solvente benzeno:acetato de etila (90:10). A placa foi então revelada numa cuba contendo iodo ressublimado, que nos mostrou a existência de uma mancha alongada, com R_f menor do que a do composto 50, característica de compostos ácidos.

A mistura da reação foi diluída com 15 ml de água destilada, acidificada com ácido clorídrico concentrado até $\text{pH}=1$, e extraída com 5 x 25 ml de éter. A fase etérea foi então lavada com água destilada até que a água de lavagem apresentasse $\text{pH}=7$; secada com sulfato de sódio anidro e em seguida evaporada à pressão reduzida em um evaporador rotativo, obtendo-se desta forma 371 mg de produto bruto hidrolizado, de aspecto amarelo oleoso.

O produto foi cromatografado numa coluna contendo 25 g de sílica (0,063- 0,20 mm), eluída com hexano, mistura de hexano:éter em ordem crescente de polaridade e finalmente éter.

Foram obtidas 321 mg de um composto cristalino puro 50a, nas frações eluídas em hexano:éter (95:5). O composto 50a apresentou as seguintes constantes físicas: $[\alpha]_D^{25} - 53,3^\circ$ ($c=1,3$ CHCl_3), ponto de fusão $85-88^\circ\text{C}$; espectro de absorção no infravermelho (fig. 10.27) $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3500-2500, 1720, 1645, 1275, 1210, 915 e 890 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica (fig. 10.28) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,83

(s, 3H), 0,88(s, 3H), 0,93(s, 3H), 0,98(d, J=8Hz, 3H), 1,57(s, 3H) e 10,4(ℓ, 1H) ppm; espectro de massa (fig.10.29) M^+ em m/e 306 (100% em m/e 95).

B.3. Reação de hidrogenação catalítica do composto 50

107 mg de 50 foram dissolvidos com 15 ml de acetato de etila, adicionado 25 mg de paládio sôbre carbono e deixados sob pressão de hidrogênio de 30 psi durante 3 horas com agitação mecânica no hidrogenador. Após este período, a solução foi filtrada sob celite, evaporada à pressão reduzida em um evaporador rotativo.

O espectro de RMP da reação mostrou ser idêntico ao composto de partida 50.

107 mg do composto recuperado foram então submetidos a uma nova hidrogenação em condições diferentes. Foram dissolvidos com 12 ml de ácido acético destilado, adicionados 20 mg de óxido de platina e deixado durante 18 horas no hidrogenador com 30 psi de pressão de hidrogênio. Após este período a mistura de reação foi filtrada sob celite com 20ml de éter e a solução etérea foi lavada com solução 5% de bicarbonato de sódio, saturada de cloreto de sódio até a neutralização total do ácido acético. Em seguida, foi lavada com água destilada até que a água de lavagem mostrasse pH neutro no papel de pH universal.

A solução etérea foi secada e evaporada. No espectro de RMP do produto foi observado a hidrogenação parcial do composto 50 confirmada pelo espectro de RMN ^{13}C . Não foi possível acompanhar a reação de hidrogenação por CCD devido a superposição das manchas dos compostos em vários sistemas de solventes.

Uma das maneiras de saber se a hidrogenação realmente ocorreu, foi acompanhar o desaparecimento do deslocamento químico do grupo metila-C-17 em $\delta = 1,53$ ppm que aparece como uma banda simples em ressonância magnética protônica.

101 mg de composto acima recuperado foi novamente submetido a uma hidrogenação mais energética, utilizando-se para isto 12 ml de ácido acético destilado, 100 mg de óxido de platina e pressão de hidrogênio equivalente a 55 psi, deixando-se sob agitação mecânica durante 23 horas no hidrogenador. Após este período, fazendo-se um tratamento análogo ao descrito anteriormente, foram obtidos 74 mg de um composto hidrogenado 113 de aspecto oleoso incolor. O composto 113 apresentou as seguintes constantes físicas: $[\alpha]_D^{25} -24,24^\circ$ ($c=1,0$ CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 10.30) $\downarrow_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ 2920, 1735, 1200, 1155 e 1010 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica (fig. 10.31) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,85(l, 9H), 0,83(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 0,97(d, $J=3\text{Hz}$, 3H) e 3,66(s, 3H) ppm e espectro de massa (fig. 10.32) M^+ em 322 (100% em m/e 123).

B.4. Reação de hidrogenação catalítica do composto eperua-7,13-dien-15-oato de metila 40a

400 mg de 40a foram dissolvidos com 20 ml de acetato de etila, adicionados 100 mg de paládio sobre carbono sendo mantida uma pressão de 20 psi de hidrogênio, sob agitação mecânica, durante 3 horas. A reação foi acompanhada por CCD onde foi observado o Rf da mistura da reação diferente do de 40a e o desaparecimento da luminiscência no UV, mostrado por 40a.

O produto da reação foi então filtrado sob celite, evaporado à pressão reduzida em um evaporador rotativo.

Foram obtidos desta maneira, 380 mg de tetrahidroeperuato de metila 114, um composto oleoso incolor com $[\alpha]_D^{25} -28,8^\circ$ ($c=1,14$ CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho mostrou ser idêntico ao do composto 113 (fig. 10.30) e também os espectros de ressonância magnética protônica e de massa (fig. 10.31 e fig. 10.32 respectivamente).

B.5. Reação de isomerização do ácido eperua-7,13-dien-15-oico 40

700 mg de ácido eperua-7,13-dien-15-oico 40 foram tratados com 25 ml de metanol e 3 ml de ácido sulfúrico concentrado, e deixados sob refluxo durante 6 horas. Em seguida a solução foi diluída com 10 ml de água destilada, extraída com 5 x 20 ml de éter e secada com sulfato de sódio anidro. Após a evaporação de éter, obteve-se 650 mg de um resíduo oleoso de aspecto amarelado.

O produto da reação acima, foi submetido a uma hidrólise com 17 ml de metanol contendo 10% de hidróxido de potássio sob refluxo, durante 3 horas.

A solução alcalina foi diluída com 25 ml de água destilada e extraída com 2 x 30 ml de éter. A fase etérea foi lavada com água destilada até pH=7, secada com sulfato de sódio anidro e evaporada, obtendo-se 546 mg de produto bruto. Foi desenvolvida uma placa de CCD que mostrou além dos produtos hidrolisados, uma pequena porcentagem de produto de partida.

O produto foi submetido a uma coluna de cromatografia utilizando 30 g de sílica gel 0,063- 0,20 mm. A coluna foi eluída com hexano, mistura de hexano:éter de várias proporções em ordem crescente de polaridade e finalmente éter.

Das frações 10-12, eluídas com hexano:éter (98:2), foram obtidos 45,4 mg de um composto cristalino de ponto de fusão 99-100 °C. A princípio, através de CCD e CG, pareceu-nos ser um único produto, mas a análise mais detalhada do espectro de RMP (fig. 10.33), pode visualizar a existência de dois isômeros 81 e 98. A mistura dos compostos 81 e 98 mostrou as seguintes constantes físicas: $[\alpha]_D^{25} + 57,1^\circ$ ($c=1,0$ CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 10.33) $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3030, 1725, 1710, 1255, 1190 e 1165 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica (fig. 10.34) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,83(s, 3H), 0,86(s, 3H), 0,90(s, 3H), 0,95(s, 3H), 0,95(s, 3H), 1,61(s, 3H), 2,95(m, 1H) 3,66(s, 3H), 3,68(s, 2H), 5,55(m, 2H); espectro de massa (fig. 10.35) M^+ em m/e 318 (100% em m/e 123).

As frações 18 e 19 eluídas em hexano:éter (95:5) forneceram 27,4 mg de um composto cristalino 99 de ponto de fusão 144-148 °C; $[\alpha]_D^{25} - 67,2^\circ$ ($c=1,38$ CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 10.36) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 1700, 1635, 1265, 1230, 1185, 905, 850 e 700 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica (fig. 10.37) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,86 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,66 (s, 3H) 2,00 (d, $J=1\text{Hz}$, 3H), 5,68 (l, 1H) e 11,16 (l, 1H); espectro de massa (fig. 10.38) M^+ em m/e 304 (100% em m/e 109).

As frações 20-23, eluídas em hexano:éter (90:10) forneceram um composto que após várias recristalizações em metanol resultou num composto cristalino 100 no total de 303 mg, de ponto de fusão 128-131 °C; $[\alpha]_D^{25} - 64,0^\circ$ ($c=1,0$ CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 10.39) $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3350, 2400, 1700, 1640, 1243, 1174, 930 e 870 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica (fig. 10.40) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,83 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,20 (d, $J=1\text{Hz}$, 3H) e 5,73 (l, 1H); espectro de massa (fig. 10.41) M^+ em m/e 304 (100% em m/e 109).

B.6. Reação de hidrogenação do composto 100

230 mg de 100 foram dissolvidos em 10 ml de acetato de etila, adicionados 60 mg de paládio sobre carbono e deixados sob agitação mecânica no hidrogenador durante 18 horas, com pressão de hidrogênio equivalente a 20 psi. Após um tratamento análogo aos compostos hidrogenados anteriormente, para os compostos 113 e 114, constatou-se através do espectro de ressonância magnética protônica e CCD que o composto 100 não foi hidrogenado.

O material acima recuperado, foi então dissolvido em 15 ml de metanol e adicionados 70 mg de paládio sobre carbono. Foi deixado sob agitação mecânica no hidrogenador durante 17 horas, com pressão de hidrogênio equivalente a 20 psi. Após o tratamento do produto da reação acima, foi obtido um resíduo oleoso que, através de uma filtração rápida numa coluna de gel silica, forneceu 109 mg de um composto oleoso 115 na forma de éster metílico. A pureza deste composto foi confirmada por cromatografia gasosa onde foi registrado somente um pico. Este composto apresentou as seguintes constantes físicas: $[\alpha]_D^{25} -69,0^\circ (c=1,0 \text{ CHCl}_3)$; os espectros de absorção no infravermelho e ressonância magnética protônica mostraram ser idênticos aos de 50 (fig. 10.24 e fig.10.25 respectivamente).

A identificação de 115 foi feita também por espectroscopia de RMN ^{13}C , onde o seu espectro mostrou ser idêntico ao de 50 (fig. 10.71).

B.7. Reação de hidrogenação do composto 115

109 mg de 115 foram dissolvidos em 12 ml de ácido acético destilado, adicionados 100 mg de óxido de platina e deixado sob agitação mecânica no hidrogenador durante 28 horas, com pressão de hidrogênio equivalente a 20 psi. Obteve-se, 90 mg de composto hidrogenado, que foi submetido a uma filtração rápida numa coluna de florissil, resultando 71 mg de um composto oleoso incolor 116; $[\alpha]_D^{25} -60,9^\circ$ ($C=1,68$ CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 10.42) $\nu_{\text{filme}}^{\text{max.}}$ 1750, 1195, 1155 e 1010 cm^{-1} ; ressonância magnética protônica (fig. 10.43) $\delta(\text{CCl}_4)$ 0,83 (l, 9H), 0,83 (d, $J=8\text{Hz}$, 3H), 0,96 (d, $J=2\text{Hz}$, 3H) e 3,60 (s, 3H) e espectro de massa (fig. 10.44) M^+ em m/e 322 (100% em m/e 123).

B.8. Reação de ciclização do composto ácido eperua-7.13-dien-15-oico 40

1080 mg de 40 foram metilados com excesso de solução etérea de diazometano. Os ésteres metílicos obtidos desta forma foram tratados com 20 ml de ácido fórmico (99%) e deixados sob refluxo a 70°C durante 1 hora. O ácido fórmico foi então removido à pressão reduzida em um evaporador rotativo. O resíduo assim obtido foi deixado sob refluxo numa solução contendo 20 ml de metanol, 20 ml de água e 2,33 g de hidróxido de potássio, durante 3 horas. Após este período, o metanol foi evaporado e a solução resultante foi extraída com 5 x 30 ml de éter, secada com sulfato de sódio anidro e evaporada, resultando 942 mg de um produto cristalino.

Várias recristalizações em metanol forneceram 480 mg de um composto cíclico 81 de ponto de fusão 109-110°C; $[\alpha]_D^{25} + 50,85^\circ$ ($C=1,6$ CHCl₃). O composto 81, obtido por ciclização em ácido fórmico, forneceu um composto puro, enquanto que o mesmo obtido em meio de ácido sulfúrico foi uma mistura de 81 e 98. O composto 81 apresentou os seguintes dados espectrais: espectro de absorção no infravermelho (fig. 10.45) $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1730, 1250, 1185 e 1165 cm⁻¹; ressonância magnética protônica (fig. 10.46) δ (CDCl₃) 0,82 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 3,68 (s, 3H) e 5,53 (m, 1H); espectro de massa (fig. 10.47) M⁺ em m/e 318 (100% em m/e 177). A pureza de 81 foi ainda analisada por cromatografia a gás (fig. 10.48).

B.9. Reação de redução do composto 81

302 mg de 81 foram dissolvidos em 75 ml de éter seco, adicionados 295 mg de hidreto de lítio e alumínio e deixados sob re fluxo durante 4 horas.

Após este período, o excesso de hidreto de lítio e alumínio foi destruído primeiramente com éter contendo água e em seguida água. A fase etérea foi separada da solução aquosa e esta foi ainda extraída várias vezes com éter. As frações etéreas foram combinadas, secadas com sulfato de sódio anidro e evaporadas à pressão reduzida em um evaporador rotativo. Após várias recristalizações em metanol, foram obtidos 237 mg de álcool 108 correspondente ao composto 81 de ponto de fusão 127-128°C; $[\alpha]_D^{25} + 13,5^\circ$ ($C=1,0$ CHCl₃); espectro de absorção no infravermelho (fig. 10.49) $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3640, (l), 1040, 995, 840 cm⁻¹; ressonância magnética protônica (fig. 10.50) δ (CDCl₃) 0,83 (s, 6H), 0,85 (s, 3H), 0,88 (s, 3H),

1,80 (s, 3H), 3,78 (m, 1H) e 5,52 (m, 1H) ppm; (fig. 10.51)
 $\int$ (piridina d-5): 0,83 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,89 (s, 3H),
 0,98 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 4,03 (m, 1H) e 5,53 (m, 1H) e es-
 pectro de massa (fig. 10.52) M^+ em m/e 290 (100% em 192).

B.10. Reação de epoxidação do composto 108

245 mg de 108 foram dissolvidos em 10 ml de diclorometano destilado e seco, adicionados 250 mg de ácido meta-cloroperbenzóico a 0°C e deixado sob agitação magnética durante 6 horas. Após este período, foram adicionados 20 ml de diclorometano e em seguida a fase orgânica lavada com 2 x 35 ml de solução de hidróxido de potássio 0,1N, secada com sulfato de sódio anidro e evaporada obtendo-se desta forma 244 mg de uma mistura de epóxidos. Espectros de infravermelho (fig. 10.53), ressonância magnética protônica (fig. 10.54) e espectro de massa (fig. 10.55).

B.11. Reação de redução da mistura de epóxidos da reação B.10 com hidreto de lítio e alumínio.

50 mg de mistura de epóxidos obtidos anteriormente foram tratados com 45 mg de hidreto de lítio e alumínio em 10 ml de éter seco, sob refluxo durante 4 horas. Tratamento análogo feito para a redução de éster metílico, nos forneceu 32 mg de mistura de álcoois.

Espectro de infravermelho (fig. 10.56) e ressonância magnética protônica (fig. 10.57).

30 mg da mistura de álcoois , foram acetilados com 0,5ml de piridina e 0,5 ml de anidrido acético sob agitação por uma noite. Após a neutralização da piridina com solução 1N de HCl, os produtos acetilados foram extraídos várias vezes com éter. A fase etérea foi lavada com água destilada e secada com sulfato de sódio anidro e o éter evaporado. Após submeter o resíduo obtido numa cromatografia em coluna de Al_2O_3 , eluída em hexano, mistura de hexano:éter em ordem crescente de polaridade e éter, foi obtido 24 mg de um composto cristalino que mostrou uma única mancha em CCD. Espectro de infravermelho (fig. 10.59) e cromatograma de C.G. (fig. 10.60).

B.12. Reação de ciclização do ácido agático 92

1300 mg de ácido agático foram metilados com excesso de diazometano. As comprovações da metilação foram feitas por CCD, por ressonância magnética protônica (fig.10.61): ($CDCl_3$) 0,53 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 2,18 (d, $J=2Hz$, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 4,55 (l, 1H); 4,91 (l, 1H) e 5,69 (t, $J=1Hz$, 1H) ppm, por espectro de massa (fig. 10.62) M^+ em m/e 362 e por ressonância magnética nuclear de ^{13}C (fig. 10.76).

1260 mg de agatato de dimetila 58, foram tratados com 20 ml de ácido fórmico (99%) e deixados sob refluxo a 70°C por uma hora. Após este período, o ácido fórmico foi removido à pressão reduzida em um evaporador rotativo.

O resíduo foi então deixado sob refluxo em 20 ml de metanol, 20 ml de água e 2,33 g de hidróxido de potássio durante 3 horas.

A solução resultante foi extraída várias vezes com éter, lavada com água, secada com sulfato de sódio anidro e evaporada resultando um composto cristalino. Após várias recristalizações em metanol, obteve-se um composto puro, o isoagato de dimetila 93 de ponto de fusão 124-125°C; $[\alpha]_D^{25} + 6,5^\circ$, (C=1,0 CHCl₃) espectro de absorção no infravermelho (fig. 10.63); $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 1730, 1005, 980, 820 cm⁻¹; ressonância magnética protônica (fig. 10.64) δ (CDCl₃) 0,77 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,92 (l, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,53 (l, 1H) ppm; espectro de massa (fig. 10.65) M⁺ em m/e 362 (100% em m/e 236) e RMN ¹³C (CDCl₃) (fig. 10.77).

8. CONCLUSÕES

A casca da Hymenaea stigonocarpa var. pubescens, apresentou dois ácidos diterpênicos, ent-labdan-8 β -ol-15-oico e ent-pinifólico, isolados como ésteres metílicos. Isto confirma que as resinas das Hymenaeas tem como constituintes principais ácidos resínicos da série ent-labdanólica, conforme revisão feita para o gênero.

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{13}C foi uma ajuda valiosa na elucidação das estruturas dos compostos obtidos pela redução do ent-labdanoato e subsequente desidratação, através de vários efeitos já observados, como α , β e γ , produzidos por um grupo hidroxila, e endocíclico homoalílico, entre outros. Verificamos também que, num sistema ciclohexânico a orientação de um grupo metila de um carbono quaternário, pode ser claramente determinada, se a este carbono estiver ligado também um grupo hidroxila, utilizando o deslocamento químico do grupo metila.

Assim, com base nas observações acima, adquiridas estudando os compostos de Hymenaea 21,57, poderíamos estabelecer a configuração do carbono C-13 da debromoisoaplisina-20 (82 e/ou 83) com relativa facilidade.

A primeira etapa do projeto de síntese da debromoisoaplisina-20 não apresentou dificuldade. Entretanto, na segunda etapa, a hidratação olefínica, não foi tão simples, visto que requeria uma hidratação específica para a obtenção do álcool terciário. A reação de oximercuração-demercuração, a princípio pareceu-nos um método simples, além de ser regioespecífico, porém a estrutura do composto intermediário (81), não favoreceu esta reação.

Foi feita então uma tentativa de obter o álcool terciário desejado, a partir da epoxidação de 108 e 81 com ácido m-cloroperbenzoico. Através da comparação dos espectros de ressonância magnética protônica de 108 e 81 epoxidados, verificamos que em 108 a epoxidação da ligação dupla ao anel pelo lado é feita através da formação de ligação ponte de hidrogênio entre o grupo $-CH_2OH$ e perácido, indicando que este grupo hidroxila pode orientar a epoxidação, mesmo pelo lado mais impedido.

A mistura de epóxidos de 108 foi tratada com hidreto de lítio e alumínio, acetilada e posteriormente submetida a uma cromatografia de coluna. Obteve-se um composto cristalino que em CCD mostrou uma única mancha, mas que na análise por CG, foram registrados dois picos. Sem dúvida, esta segunda etapa do projeto - hidratação da ligação dupla do anel C de 108 - é bastante complexa e requer um estudo mais elaborado, tanto a reação de epoxidação, como a abertura de epóxidos com hidreto de lítio e alumínio. Desta forma, estas reações e a síntese de debromoisoapli sina-20, serão estudadas com maiores detalhes num futuro próximo.

NOTA:

Publicação recente feita por Mac Millan e colaboradores*, sobre reações de epoxidação e abertura de epóxidos em sistemas semelhantes aos do anel C de 81 e 108, confirma o efeito do grupo $-CH_2OH$ na orientação de epoxidação e, além disso, mostra a influência deste e de outros grupos, de conduzirem à aberturas anormais destes epóxidos por ação de hidretos.

* M.W.Lunnon e J.Mac Millan; J.Chem.Soc.Perkin I, 2317(1977).

9. BIBLIOGRAFIA

1. Y.T. Lee e J.H. Langenheim; "Systematics of the genus Hymenaea L.". Vol.69. University of California Publications in Botany (1975).
2. A.B. Joly; "Botânica - introdução a taxonomia vegetal" p. 325 Companhia Editora Nacional, São Paulo (1966).
3. J.H. Langenheim; Science 1157, (1969).
4. J.H. Langenheim; J. Arnold Arboretum 48, 202 (1967).
5. J.H. Langenheim, Y.T. Lee e S.S. Martin; Acta Amazonica 3, 5 (1973).
6. T.Nakano e C.Djerassi; J. Org. Chem. 26, 167 (1961).
7. G.Hugel, L.Lods, J.M.Mellor, D.W.Theobald e G.Ourisson; Bull. Soc. Chim.Fr. 2882 (1965) ; ibid. 2888 (1965) ; ibid. 2903 (1965).
8. G.Hugel, A.C.Oehlschlager e G.Ourisson; Tetrahedron Suppl. 8 Part 1. 203 (1966).
9. S.S.Martin e J.H.Langenheim; Phytochemistry 11, 3049 (1972).
10. A.Cunningham, S.S.Martin e J.H.Langenheim; Phytochemistry 12, 633 (1973).
11. C.A.Henrick, D.R. Jefferies e R.S.Rosich; Tetrahedron Letters 47, 3475 (1964).
12. S.F.Koo, A.C.Oehlschlager e G.Ourisson; Tetrahedron 29, 3379 (1973).
13. S.S.Martin e J.H.Langenheim; Biochemical Systematics 1, 35 (1973).
14. S.S.Martin e J.H.Langenheim; Phytochemistry 15, 113 (1974).
15. S.S.Martin e J.H.Langenheim; Biochemical Systematics and Ecology 2, 75 (1974).
16. W.Stubblebine, J.H.Langenheim e D.Lincoln; Biochemical Systematics and Ecology 3, 219 (1975).
17. S.S. Martin e J.H.Langenheim; Phytochemistry 13, 523 (1974).

18. A.Cunningham, S.S.Martin e J.H.Langenheim; Phytochemistry 13, 294 (1974).
19. S.Bory, M.Fetizon e P.Laszlo; Bull.Soc.Chim.Fr. 2310 (1963).
20. C.W.L.Bevan, D.E.U.Ekong e J.I.Okogum; J.Chem.Soc.C, 1067(1968).
21. A.J.Marsaioli, H.de F.Leitão Filho e J.de Paiva Campello ; Phytochemistry 14, 1882 (1975).
22. K.Nakanishi; "Infrared Absorption Spectroscopy - Practical" Holden-Day Inc., San Francisco (1966).
23. J.R.Dyer; "Aplicações da Espectroscopia de Absorção dos Compostos Orgânicos". Editora da Universidade de São Paulo(1969).
24. T.K.Devon e A.J.Scott; "Handbook of Naturally Occurring Compounds" Vol. II. p.207. Academic Press, New York (1972)
25. W.H.Hui e M.M.Li; Phytochemistry 15, 336 (1976).
26. G.Ourisson; J.Am.Chem.Soc. 85, 3688 (1968).
27. R.T. Aplin, T.G.Halsall e T.Norin; J.Chem.Soc. 3269 (1963).
28. J.M.Lehn e G.Ourisson; Bull.Soc.Chim.Fr. 1137 (1962).
29. W.K. Chan e W.D.Crow; Aust.J.Chem. 19, 1701 (1966).
30. M.V.Sargent, O'V.Smith e J.A.Elix; J.Chem.Soc. C, 307(1970).
31. A.M.Thompson; "Naturally Occurring Quinones" p.429. Academic Press, New York, 2ªed. (1971).
32. L.M.Briggs, G.A.Wicholls e R.M.L.Paterson; J.Chem.Soc. 1718 (1952).
33. M.Takedo; Chem.Pharm.Bull. 6, 397 (1958).
34. Ver exemplos - E.Wenkert, B.L.Buckwalter, I.R.Burffit, M.J.Gasic, H.E.Gottlieb, E.W.Hagaman, F.M.Schell e P.M.Wovkvlich; "Topics in C-13 NMR Spectroscopy". G.C.Levy Ed. Vol. 2 , Wiley-Interscience, New York (1976).
35. Ver exemplos - T.Nishida, I.Wahlberg e C.R.Enzell; Org. Magn. Resonance 9, 203 (1977).
36. B.L.Buckwalter, I.R.Burffit, A.A.Nagel , E.Wenkert e F.Naf; Helv. Chim. Acta 58, 1567 (1975).

37. S.-O.Almqvist, C.R.Enzell e F.W.Wehrli; Acta Chem.Scand. B29, 695 (1975).
38. A.G.González, C.G.Francisco, R.Freire, R.Hernandez, J.A.Salazar e E.Suarez; Tetrahedron Letters 1897 (1976).
39. G.Savona, F.Piozzi, I.R.Hanson e M.Siverus; J.Chem.Soc.Perkin I, 497 (1977).
40. S.Braun e H.Breitenbach; Tetrahedron 33, 145 (1977).
41. W.Klyne e J.Buckingham; "Atlas of Stereochemistry, Absolute Configurations of Organic Molecules", Chapman and Hall p.113.
42. Esclareol, foi também analisado por S.-O.Almqvist e colaboradores [37] e seus valores, em geral, estão de acordo com os publicados por E.Wenkert e colaboradores [36] .
43. H.Eggert, C.L.van Antwerp, N.S.Bhacca e C.Djerassi; J.Org.Chem. 41, 71 (1976) e referências citadas neste trabalho.
44. J.D.Roberts, F.J.Weigert, J.I.Kroschwitz e H.I.Reich; J.Am.Chem.Soc. 92, 1338 (1970).
45. S.H.Grown, J.P.Guthrie, J.B.Stothers e C.T.Tan; J. Magn. Resonance 10, 227 (1973).
46. A.M.Sepulchre, B.Septe, G.Luckacs, S.O.Gero, W.Voelter e E.Breitmaier; Tetrahedron 30, 905 (1974).
47. D.K.Dalling e D.M.Grant; J.Am.Chem.Soc. 89, 6612 (1967).
48. E.Wenkert e B.L.Buckwalter; J.Am.Chem.Soc. 94, 4367 (1972).
49. I.Wahlberg, S.-O.Almqvist, T.Nishida e C.R.Enzell; Acta Chem.Scand. B29 1047 (1975).
50. E.Wenkert, D.W.Cochran, E.W.Hagaman, F.M.Schell, N.Neuss, A.S.Katner, C.Kan, M.Platt, M.Koch, H.Mehri, J.Poisson, N.Kaunesch e Y.Rolland; J.Am.Chem.Soc. 95, 4990 (1973).
51. J.B.Stothers; "Carbon-13 NMR Spectroscopy". Academic Press, New York, N.Y. (1972).
52. G.C.Levy e G.L.Nelson; "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists". Wiley-Interscience, New York, (1972).

53. L.Zechmeister, W.Herz, H.Grisebach e G.W.Kirby; "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products" 33, 156 (1976).
54. W.S.Johnson; Angew.Chem.(Eng.) 15, 9 (1976).
55. G.Cimino, D.de Rosa, S.de Stefano e L.Minale; Tetrahedron 30, 645 (1974).
56. S.Yamamura e Y.Terada; Tetrahedron Letters 2171 (1977).
57. P.M.Imamura, A.J.Marsaioli, L.E.S.Barata e E.A.Ruveda; Phytochemistry 16, 1842 (1977).
58. A.S.Gupta, S.Dev, M.Sangari, B.Septe e G.Luckacs; Bull.Soc. Chim.Fr. 1879 (1976).
59. E.E.van Tamelen e R.G.Nadeau; J.Am.Chem.Soc. 89, 176 (1966) ; E.E.van Tamelen; Accounts Chem.Res. 1, 111 (1968).
60. L.Ruzicka e J.R.Hosking; Helv.Chim.Acta 13, 1402 (1930).
61. J.W.ApSimon, H.Beirbeck e J.K.Saunders; Can.J.Chem. 53, 338 (1975).
62. G.C.Levy; Accounts Chem.Res. 6, 161 (1973).
63. K.Nakanishi, V.P.Gulko, I.Miura, T.R.Gorindachari e N.Viswanathan; J.Am.Chem.Soc. 95, 6473 (1973).
64. K.Nakanishi, R.Crouch, I.Miura, X.Dominguez, A.Zamudio e R.Villareal; J.Am.Chem.Soc. 96, 609 (1974).
65. A.A.Chalmers, C.P.Gorst-Allman e L.P.L.Piacenza; Tetrahedron Letters 1665 (1977).
66. H.O.House; "Modern Synthetic Reactions". p.387. W.A.Benjamin Inc. (1972).
67. F.A. Carey e R.J.Sundberg; "Advanced Organic Chemistry", Part B "Reactions and Synthesis". A Plenum, Rosetta Edition p. 87 (1977).
68. P.V.Demarco, E.Farkas, D.Doddrell, B.L.Mylary e E.Wenkert; J.Am.Chem.Soc. 90, 5480 (1968).

69. Ver exemplos - S.C.Nutra e G.Chandra; Indian J.Chem. 13, 1239 (1975); A.Asselin, M.Mongrain e P.Deslongchamps; Can.J.Chem. 46, 2817 (1968); H.C.Brown e W.J.Hammar; J.Am.Chem.Soc. 89, 1524 (1967).
70. T.Norin e L.Wastfelt; Acta Chem.Scand. 17, 1828 (1963).
71. Para maior detalhe ver - R.B.Boar, D.C.Knight, J.F.McGhie e D.R.H.Barton; J.Chem.Soc.C, 678 (1970).
72. R.B.Boar, L.Joukhadar, M.de Luque, J.F.McGhie, D.H.R.Barton, D.Arighi, H.G.Brunner e R.Giger; J.Chem.Soc.Perkin I, 2104 (1977).

10. ESPECTROS

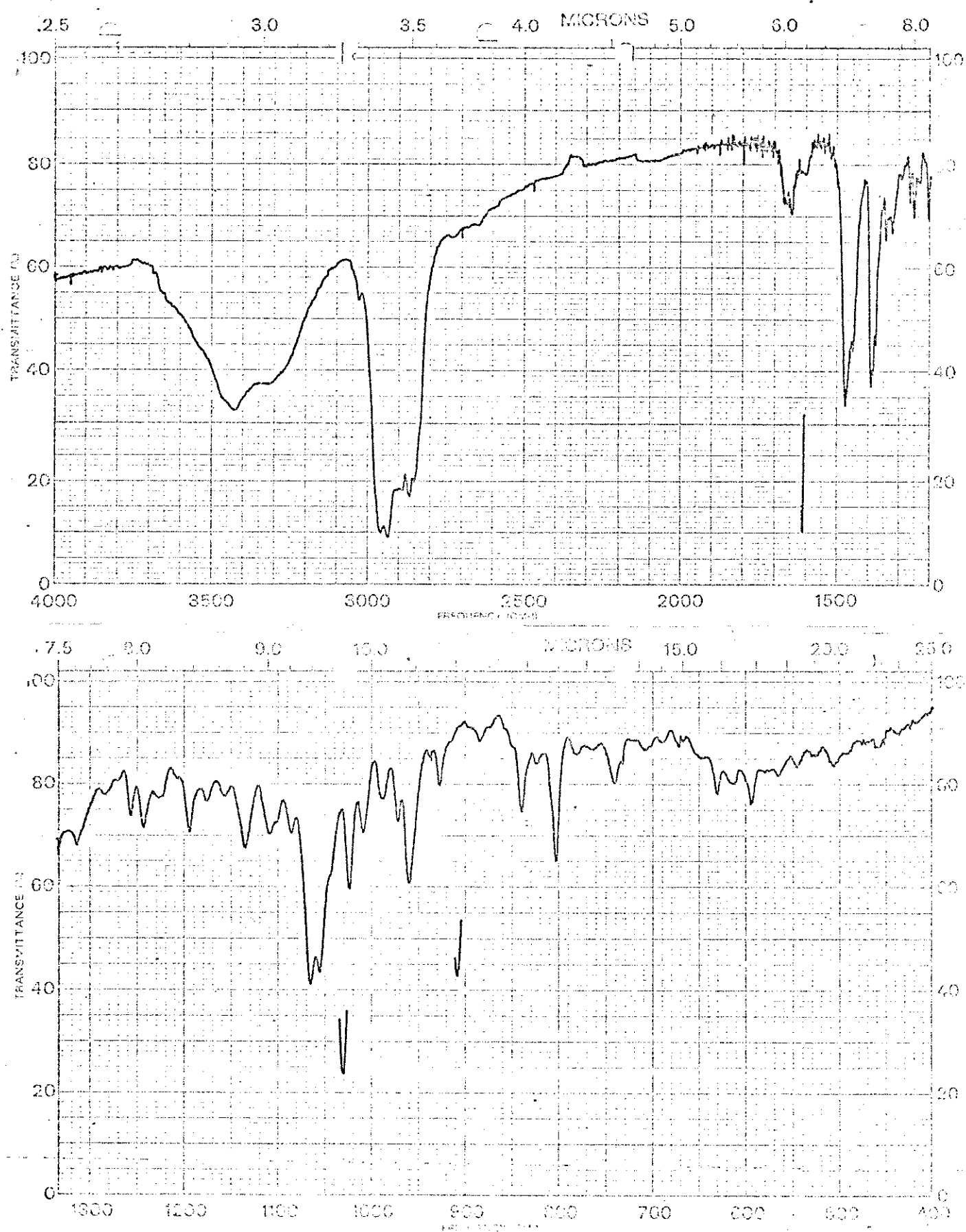


Fig. 10. 1. Espectro de absorção no IV (KBr) de HS-8
(β -sitosterol)

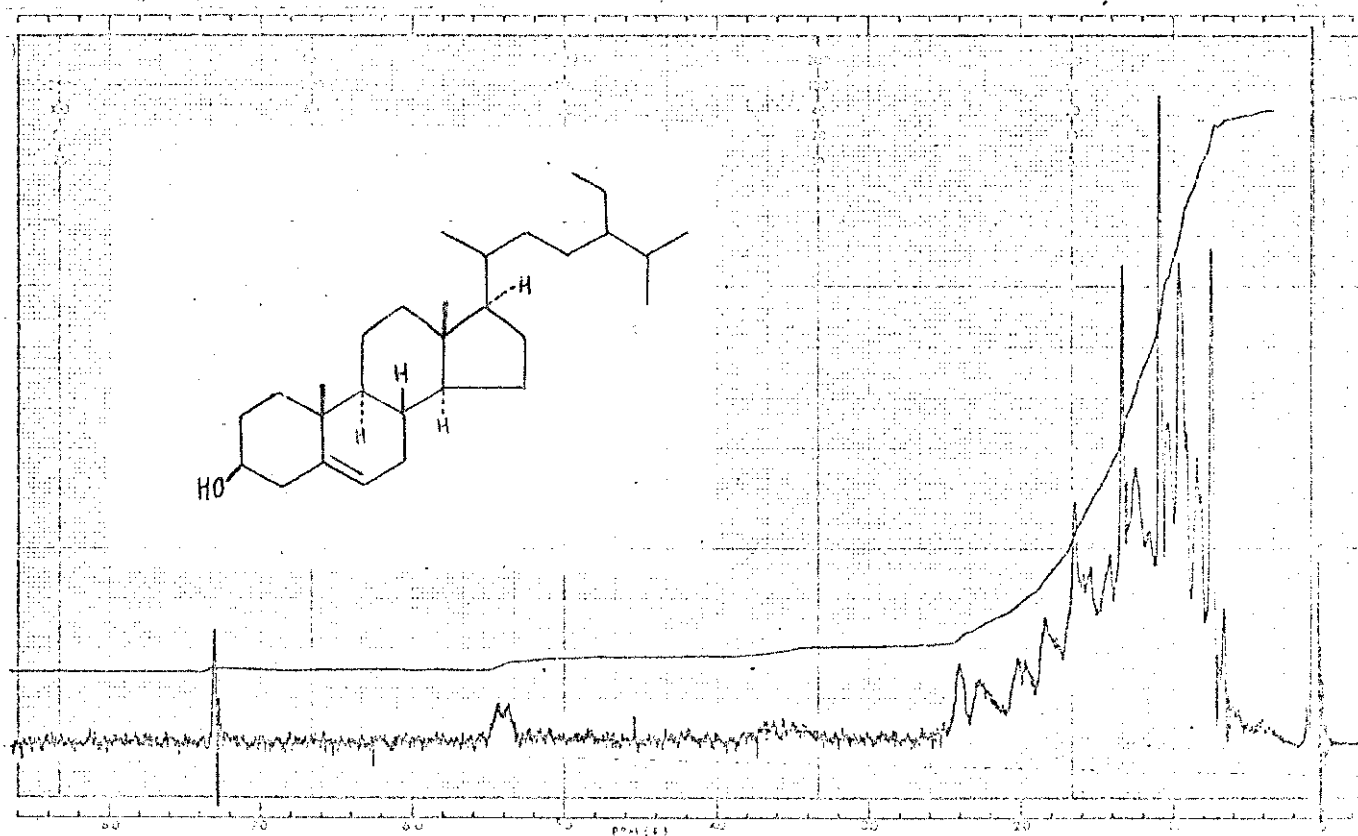


Fig. 10.2. Espectro de RMP (CDCl_3) de HS-8 (β -sitosterol)

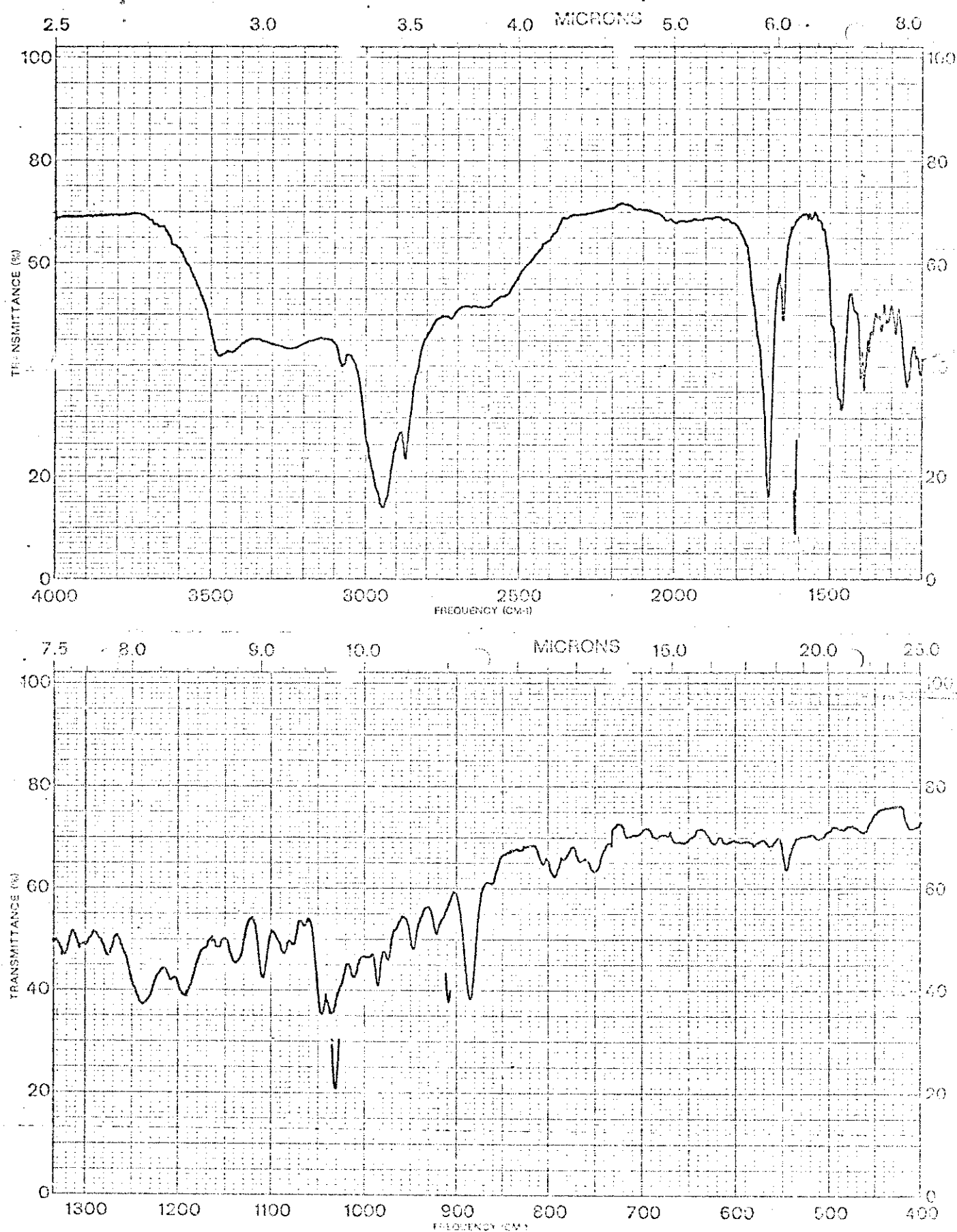


Fig. 10.3. Espectro de absorção no IV (KBr) de HS-13 (ácido betulínico)

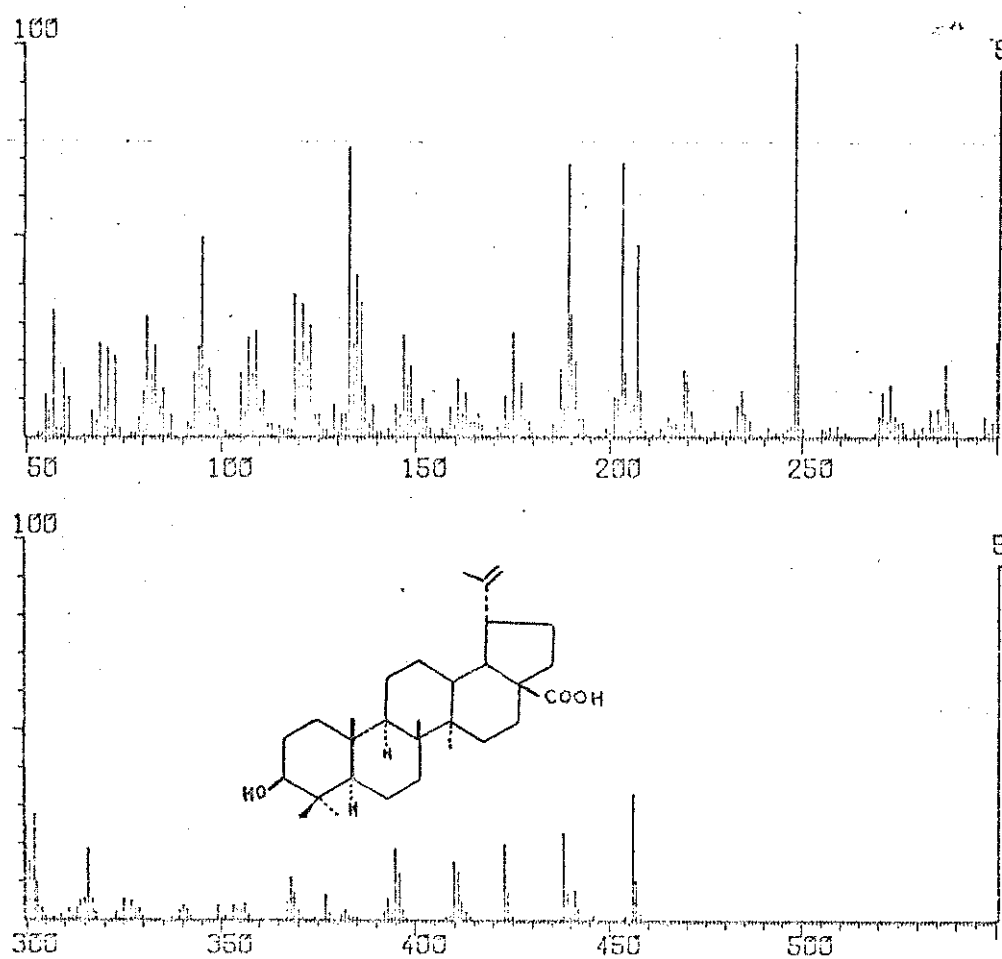


Fig. 10.4. Espectro de massa de HS-13
(ácido betulínico)

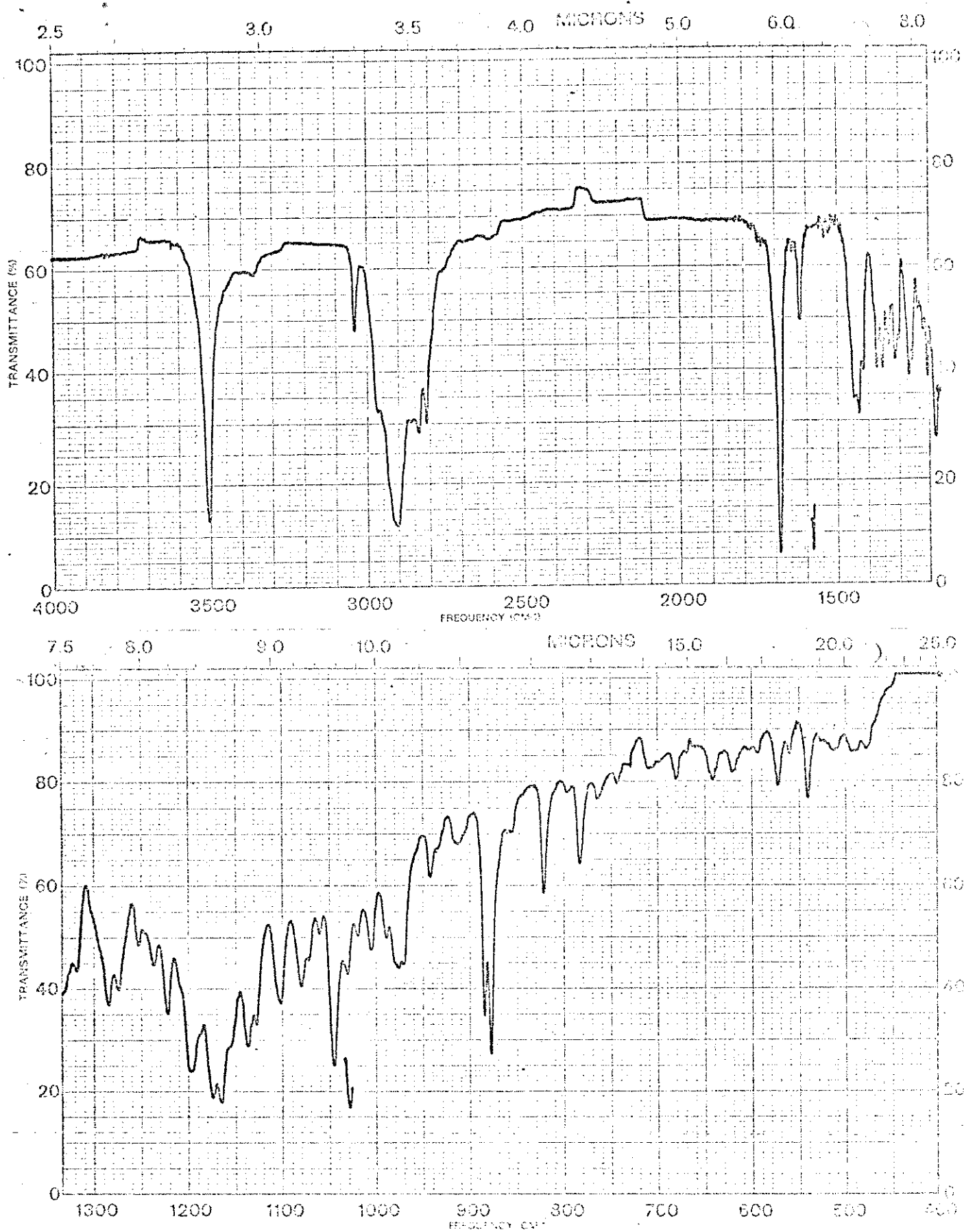


Fig. 10. 5. Espectro de absorção no IV (KBr) de HS-13Me
(betulinato de metila)

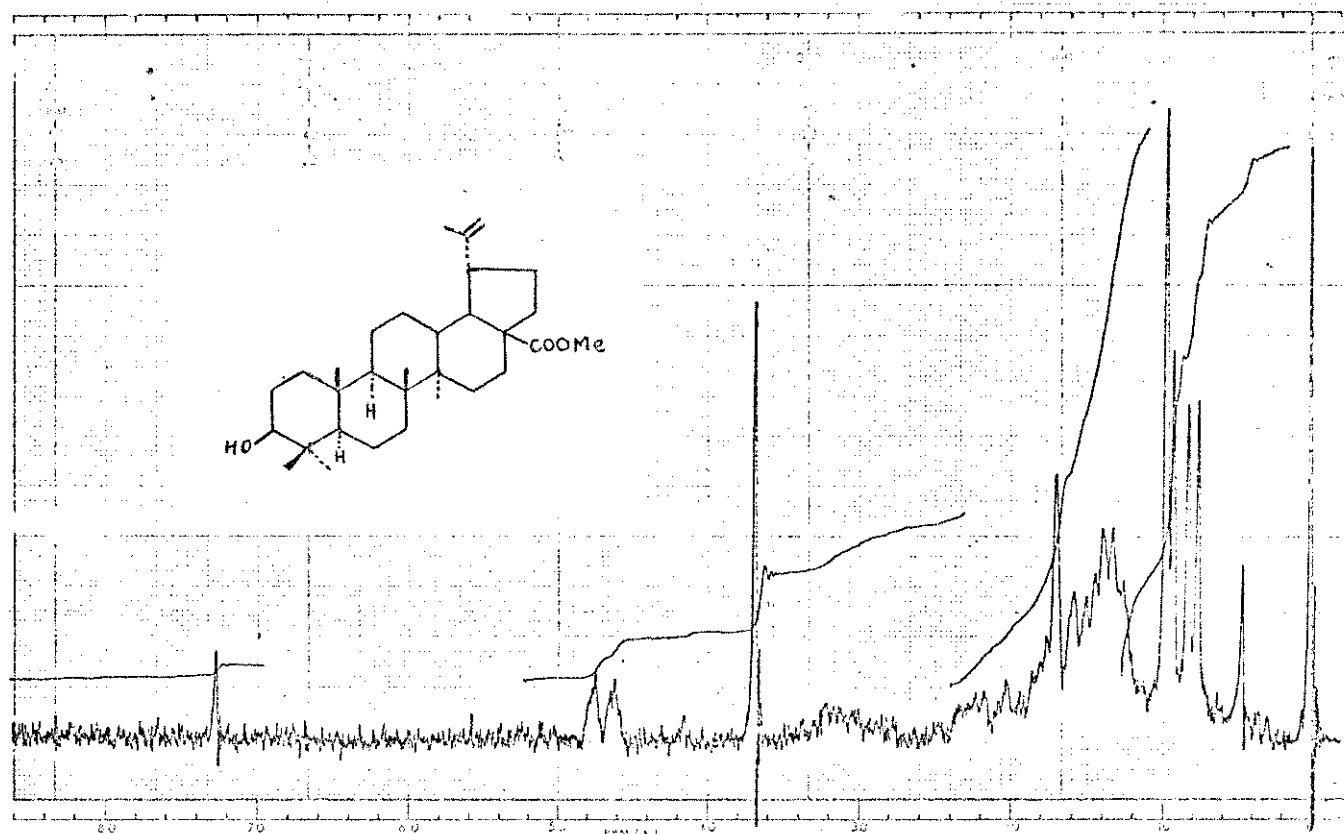


Fig. 10.6. Espectro de RMP (CDCl_3) de HS-13Me
(betulinato de metila)

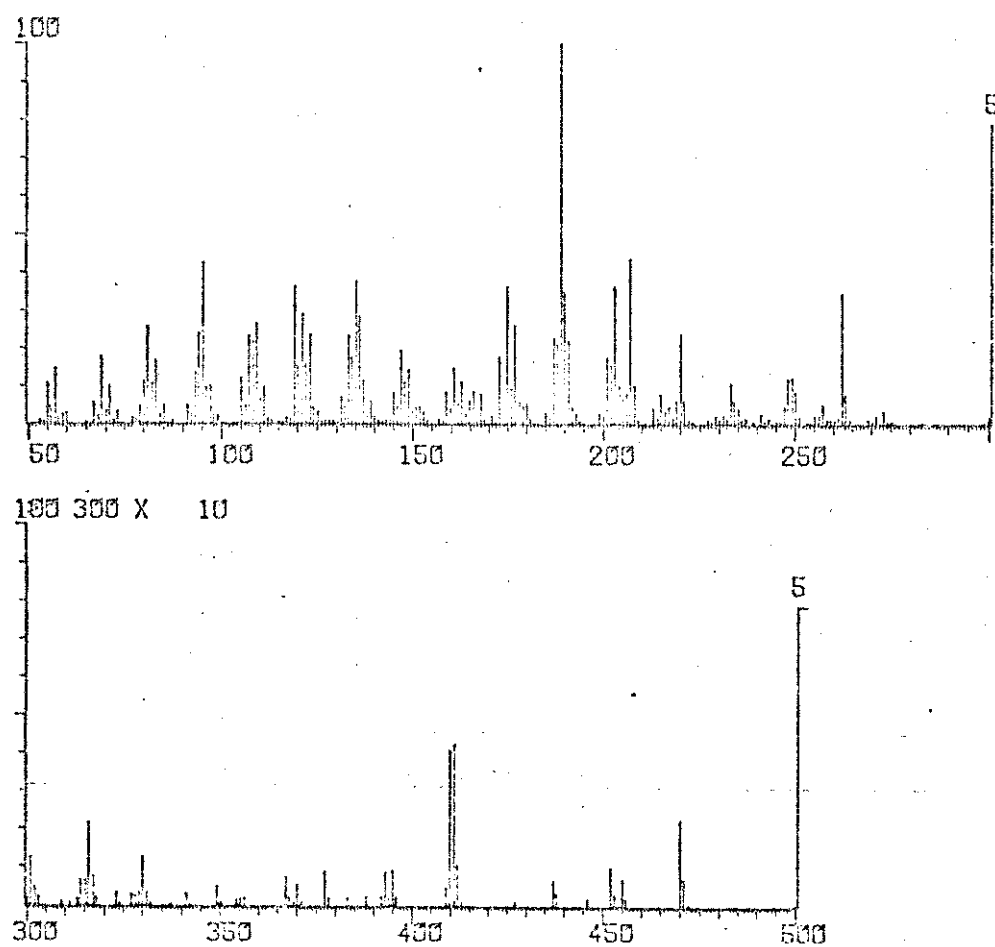


Fig.10.7. Espectro de massa de HS-13Me
(betulinato de metila)

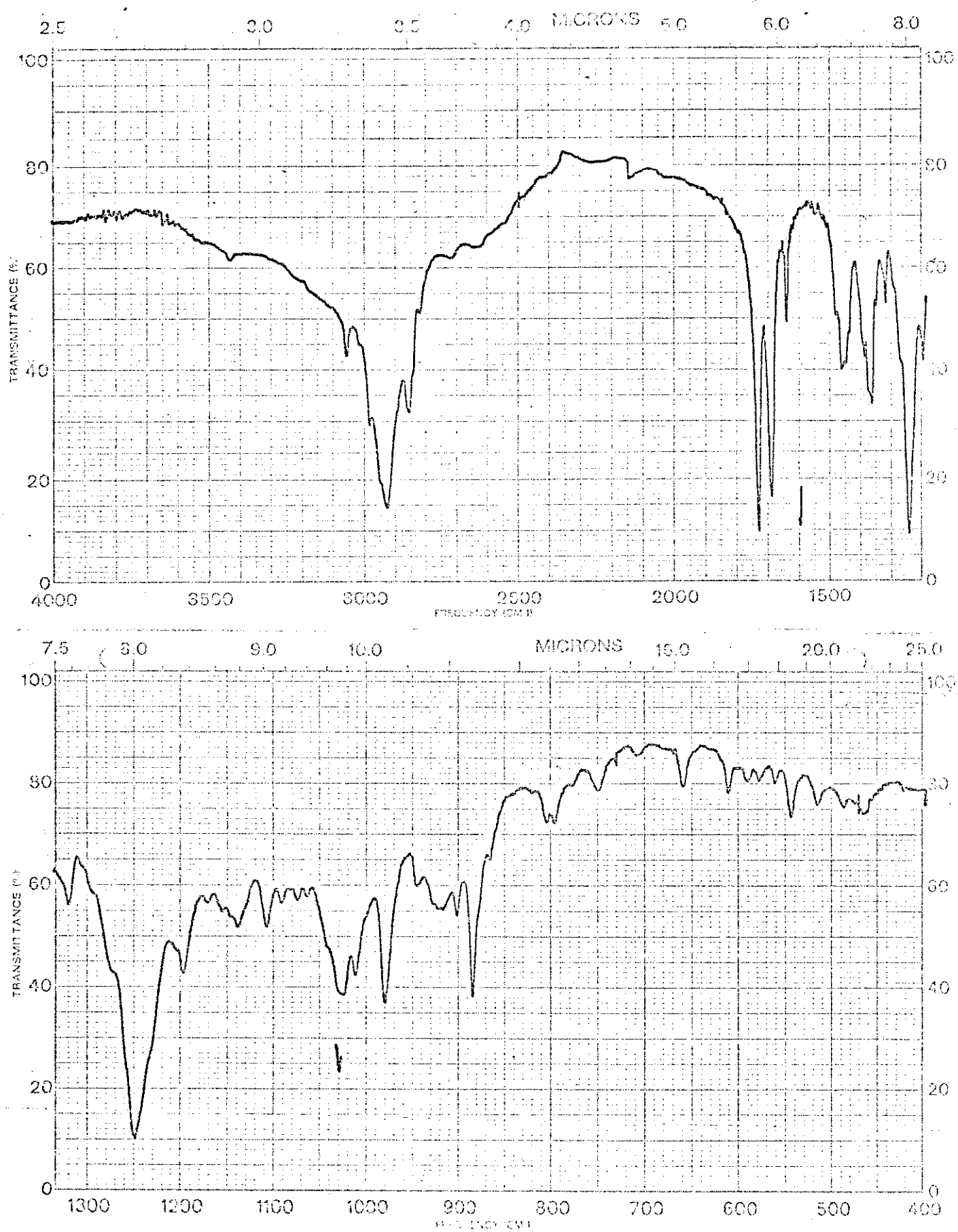


Fig.10.8. Espectro de absorção no IV (KBr) de HS-13Ac (ácido acetil-betulínico)

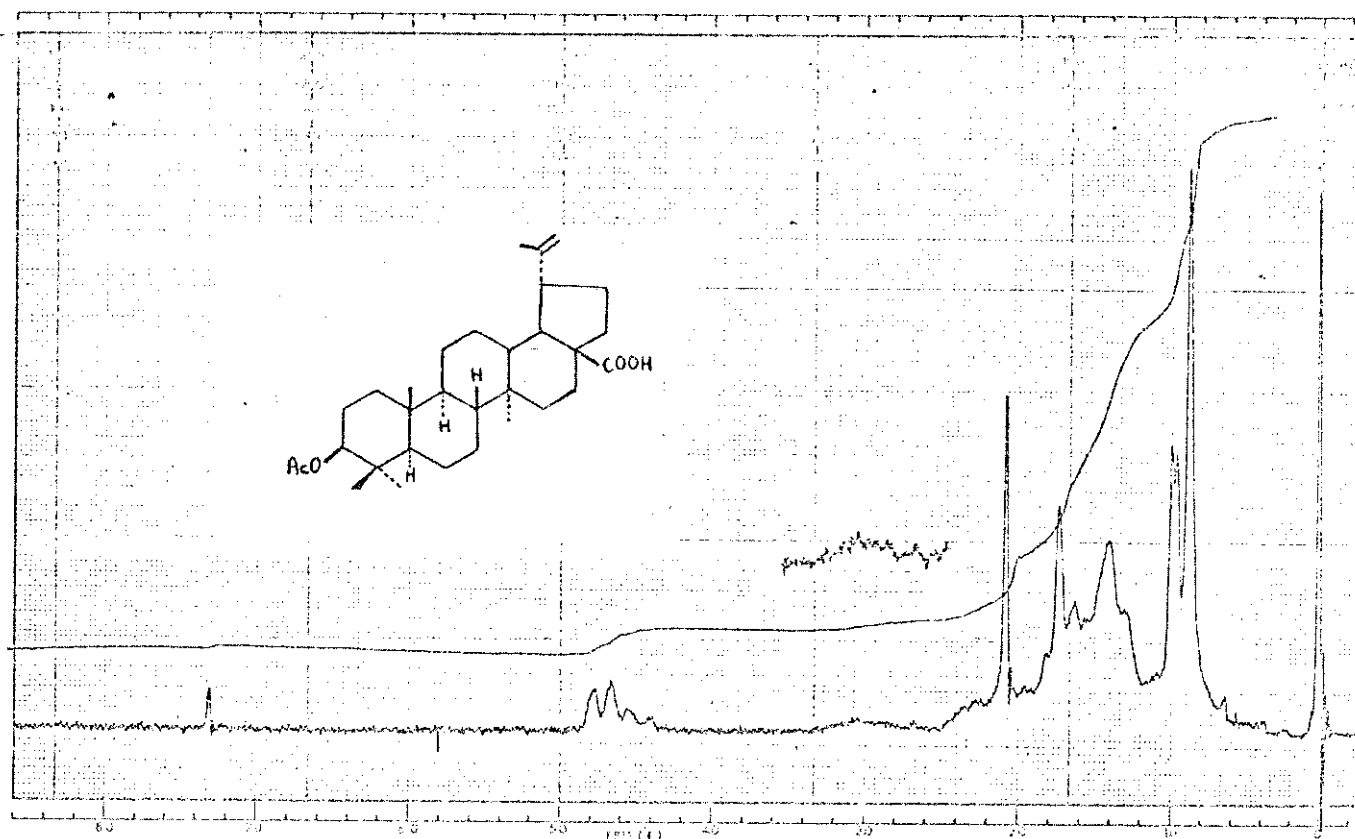


Fig. 10.9. Espectro de RMP (CCl_4) de HS-13Ac
(ácido acetil-betulínico)

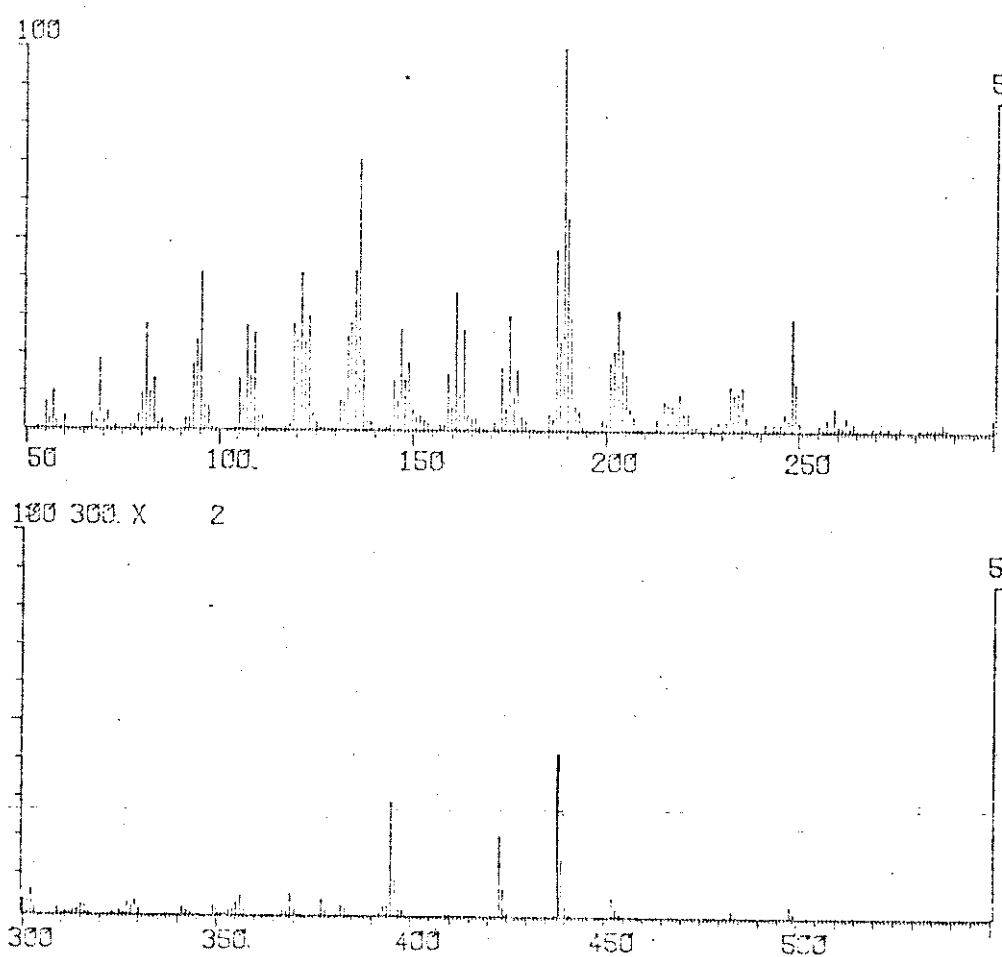


Fig. 10.10. Espectro de massa de HS-13Ac
(ácido acetil-betulínico)

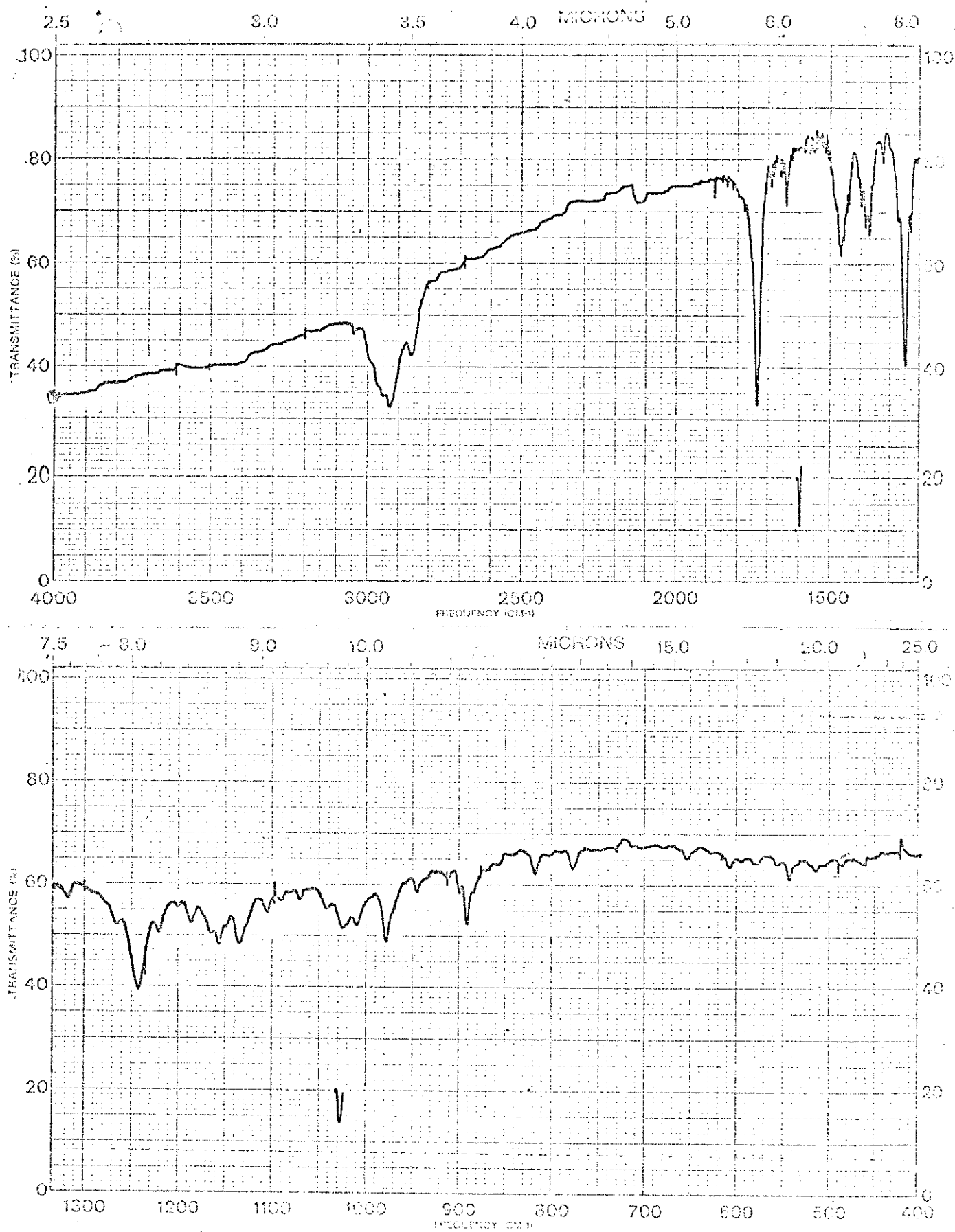


Fig.10.11. Espectro de absorção no IV (KBr) de HS-13MeAc (acetil-betulinato de metila)

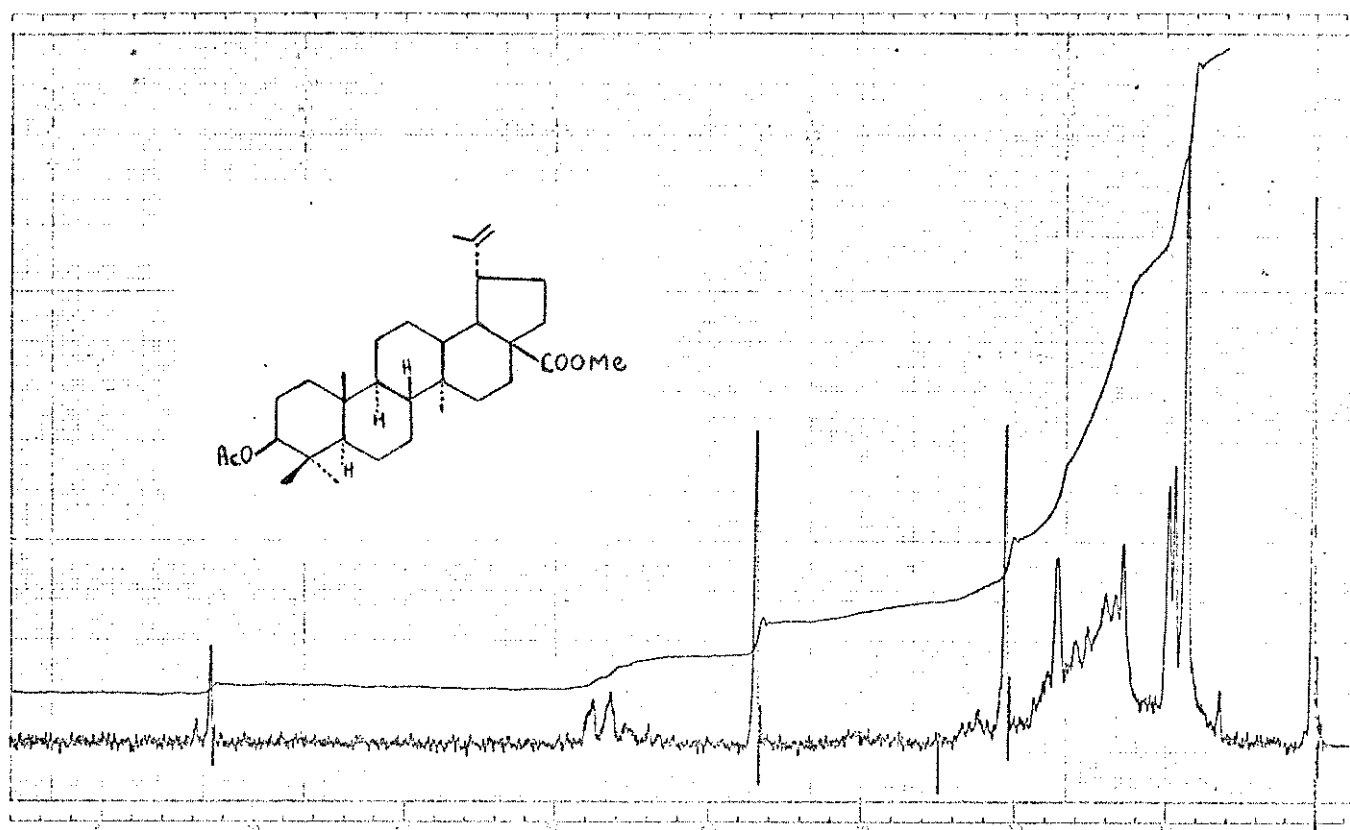


Fig.10.12. Espectro de RMP (CCl_4) de HS-13MeAc
(acetil-betulinato de metila)

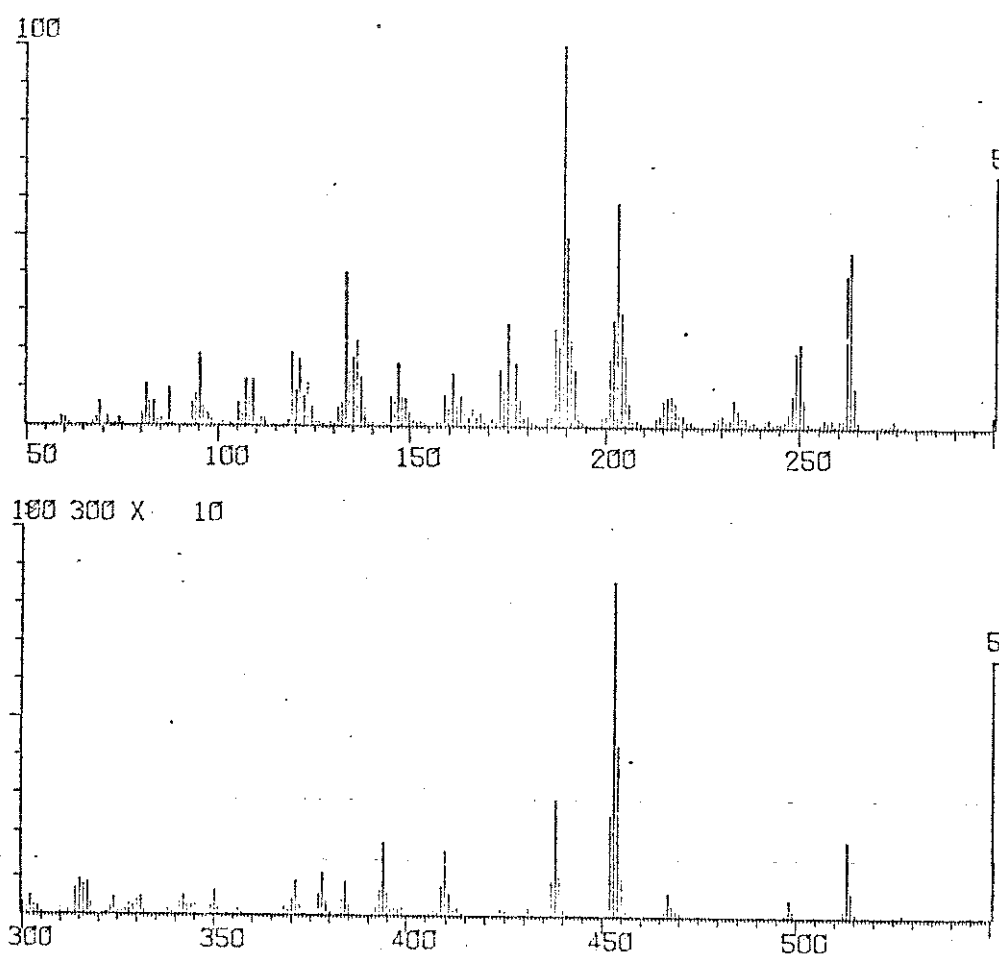


Fig. 10. 13. Espectro de massa de HS-13MeAc
(acetil-betulinato de metila)

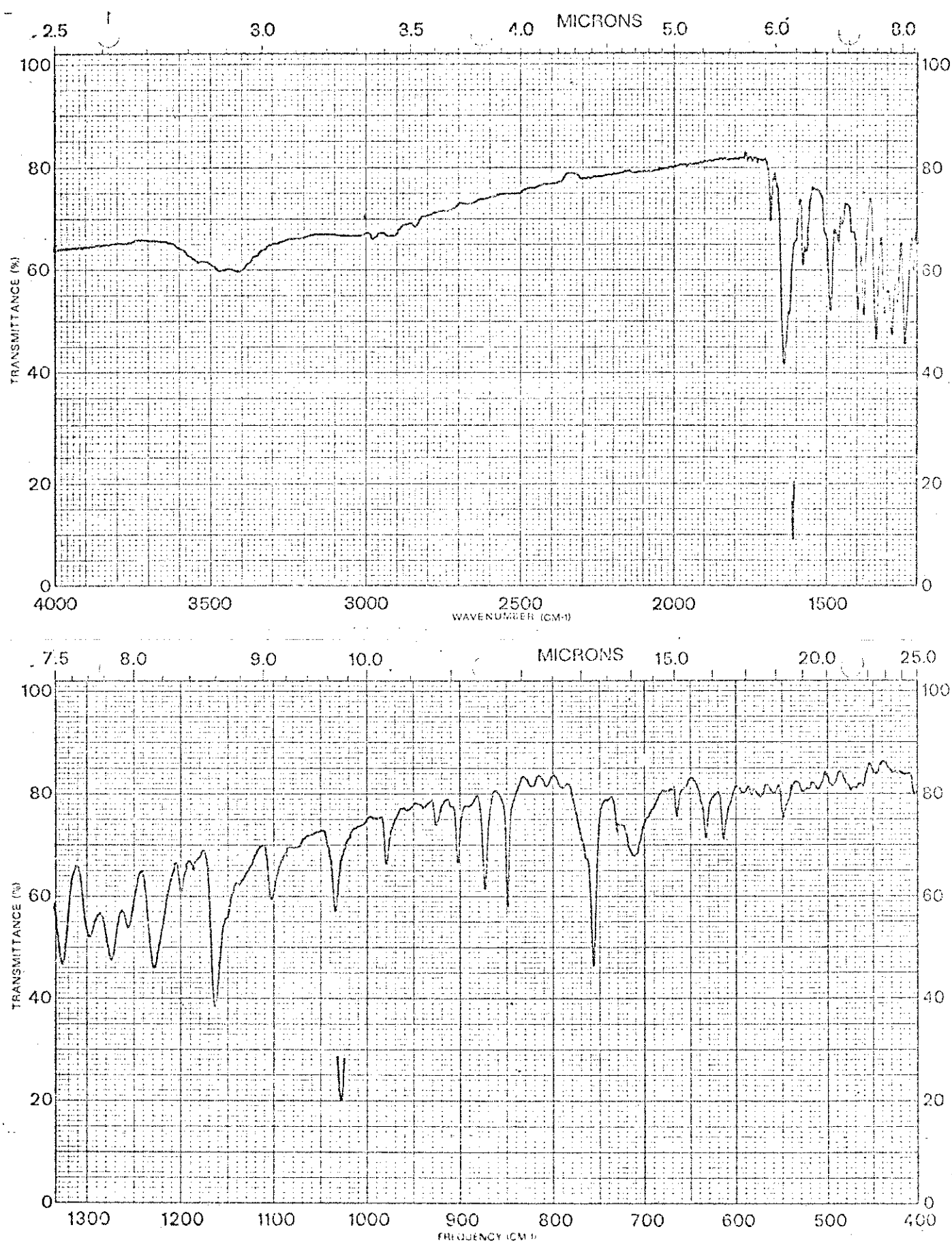


Fig. 10.14. Espectro de absorção no IV (KBr) de HS-15 (ficcional)

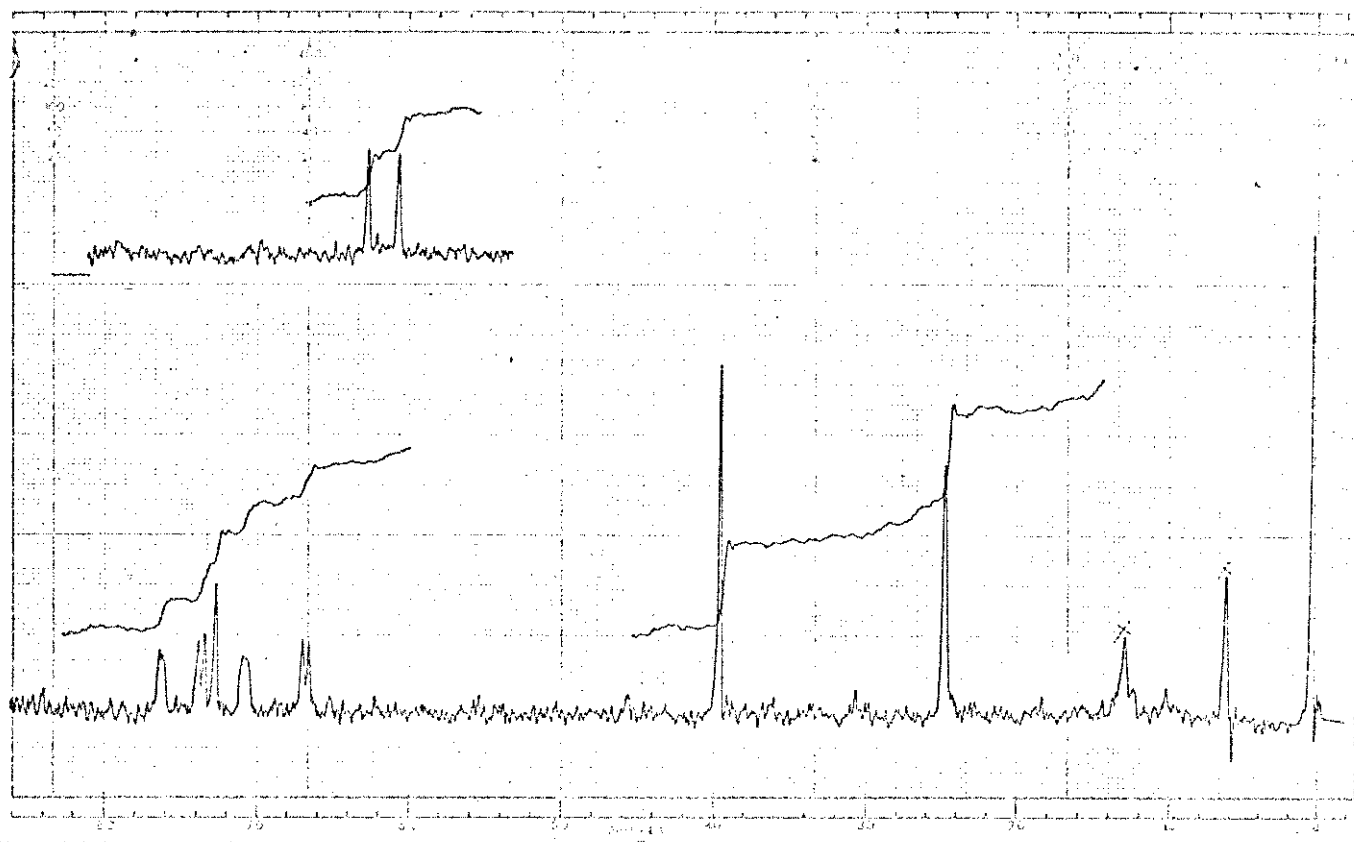


Fig. 10.15. Espectro de RMP (CDCl_3) de HS-15 (fictiona)

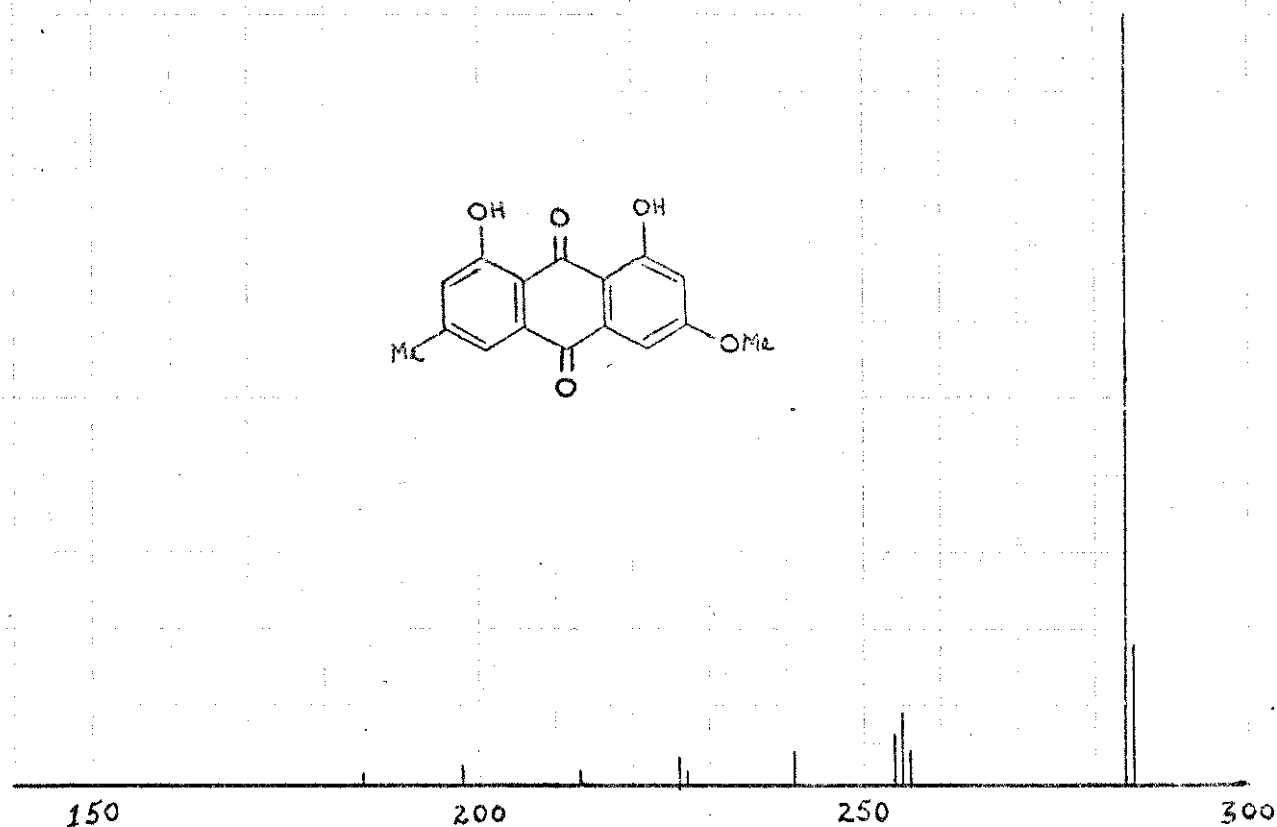
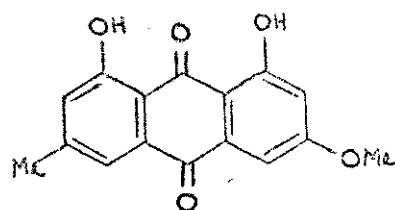


Fig. 10.16. Espectro de massa de HS-15 (fictiona)

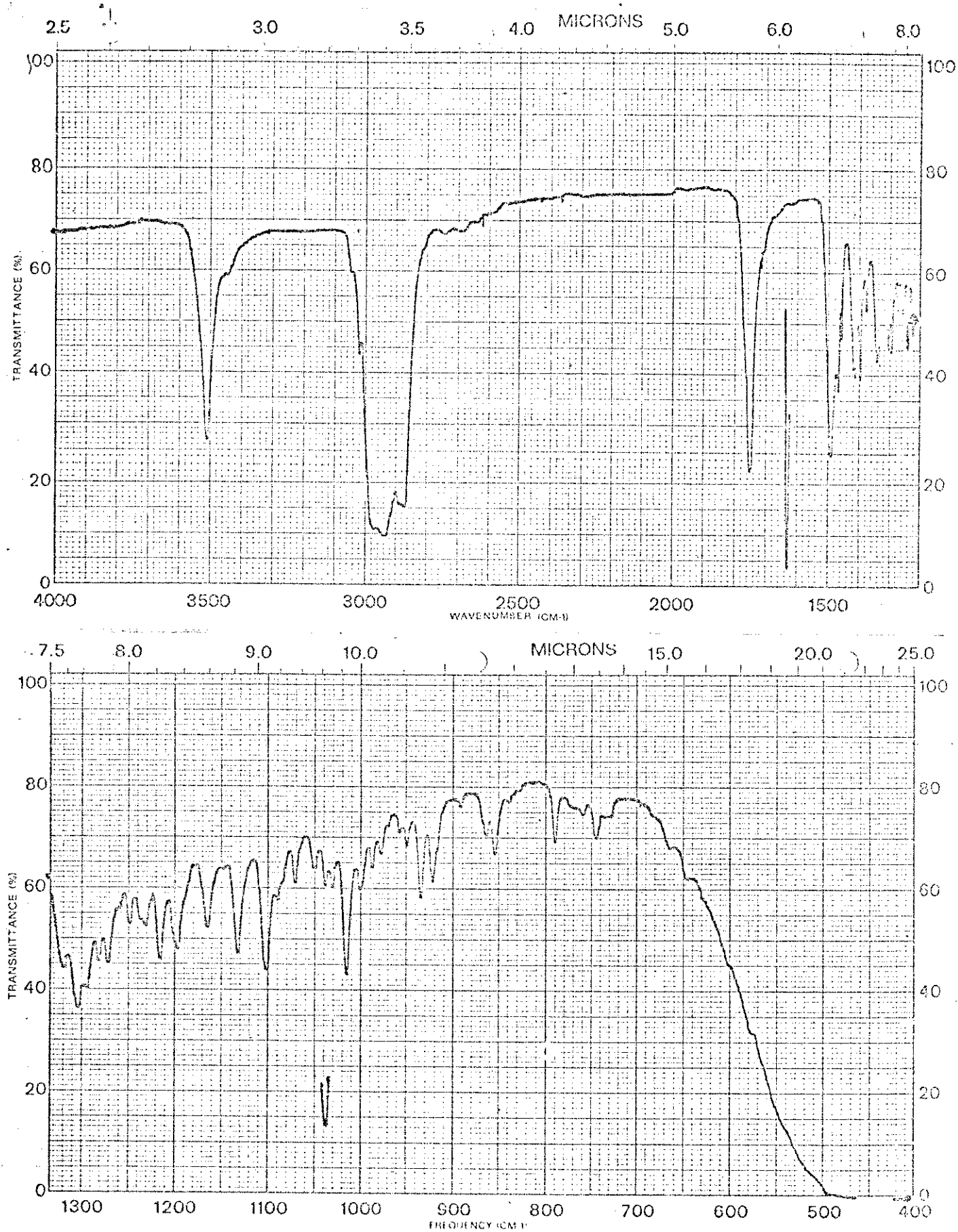


Fig. 10.17. Espectro de absorção no IV (KBr) de HS-19Me
(ent-labdan-8 β -ol-15-oato de metila)

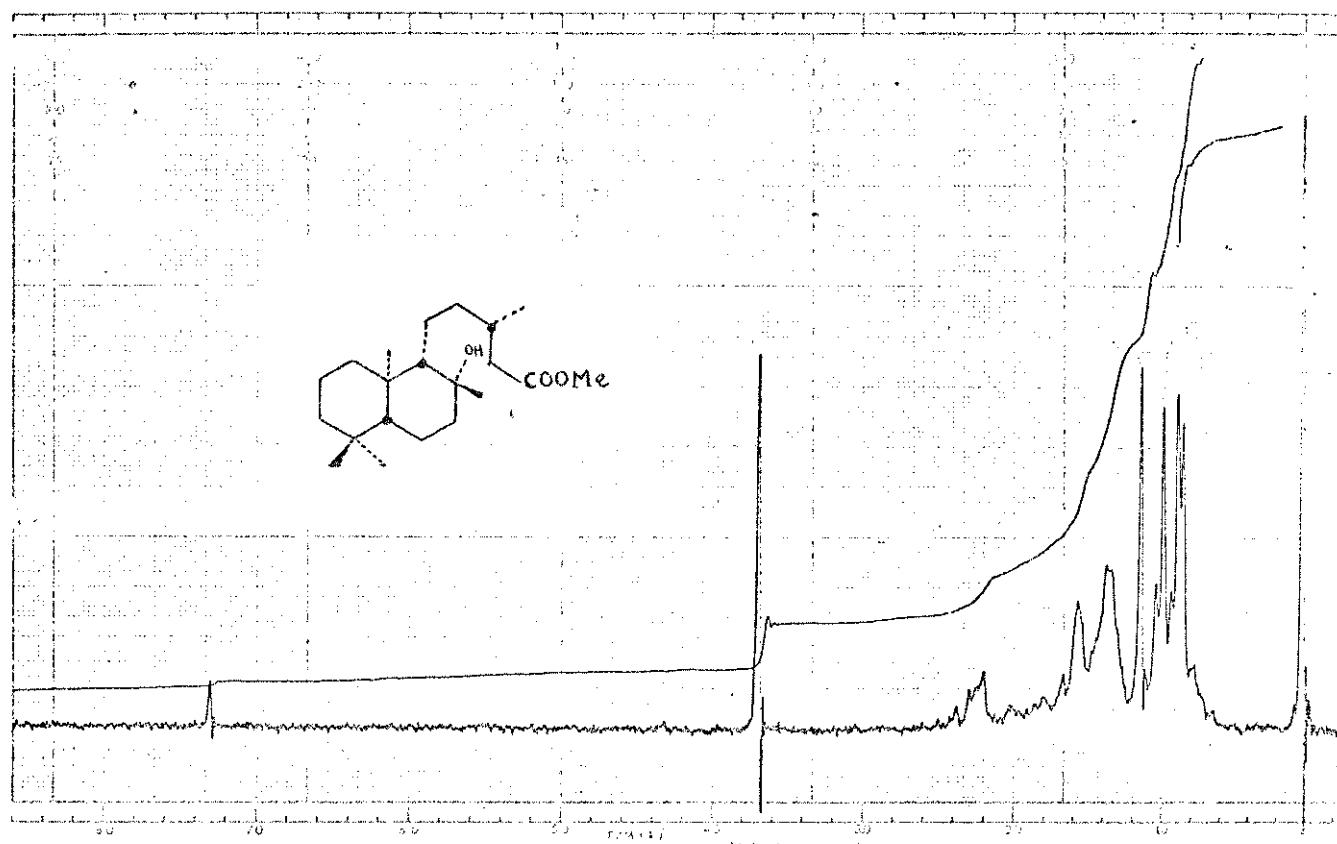


Fig. 10.18. Espectro de RMP (CDCl_3) de HS-19Me
(*ent*-labdan-8 β -ol-15-oato de metila)

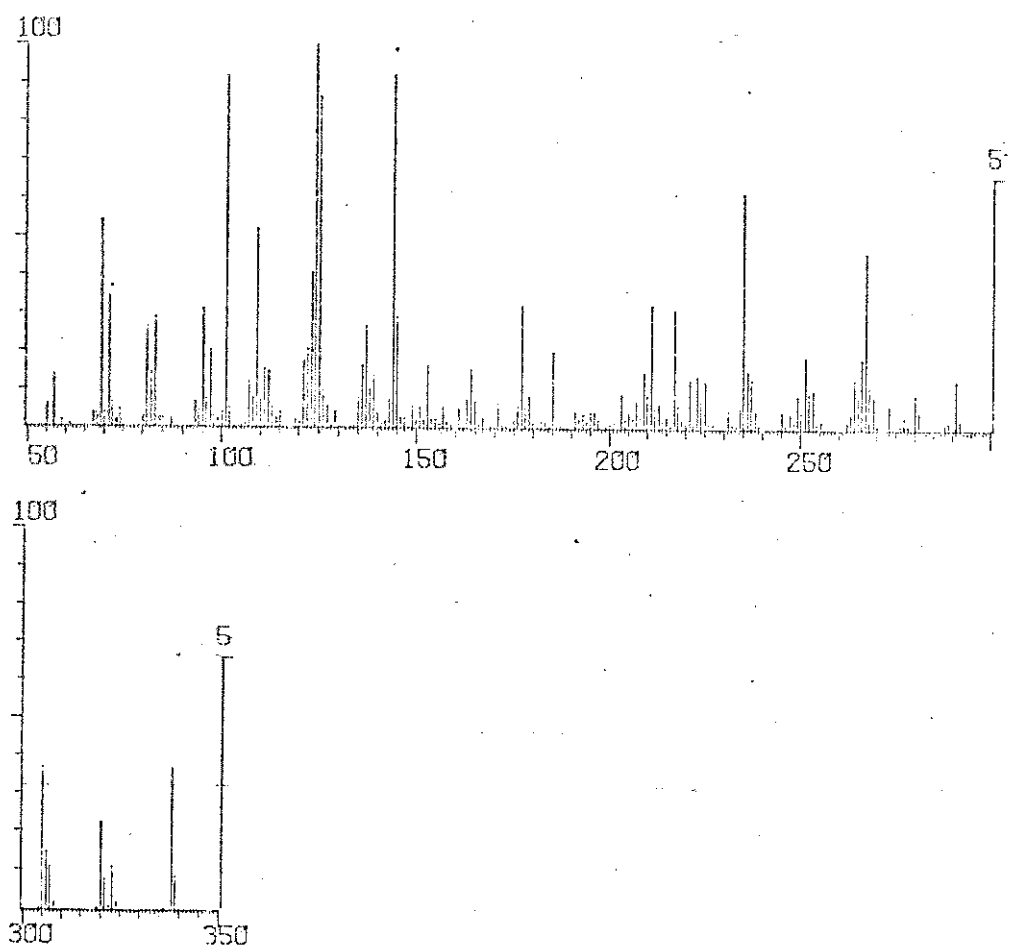


Fig. 10.19. Espectro de massa de HS-19Me
(*ent*-labdan-8 β -ol-15-oato de metila)

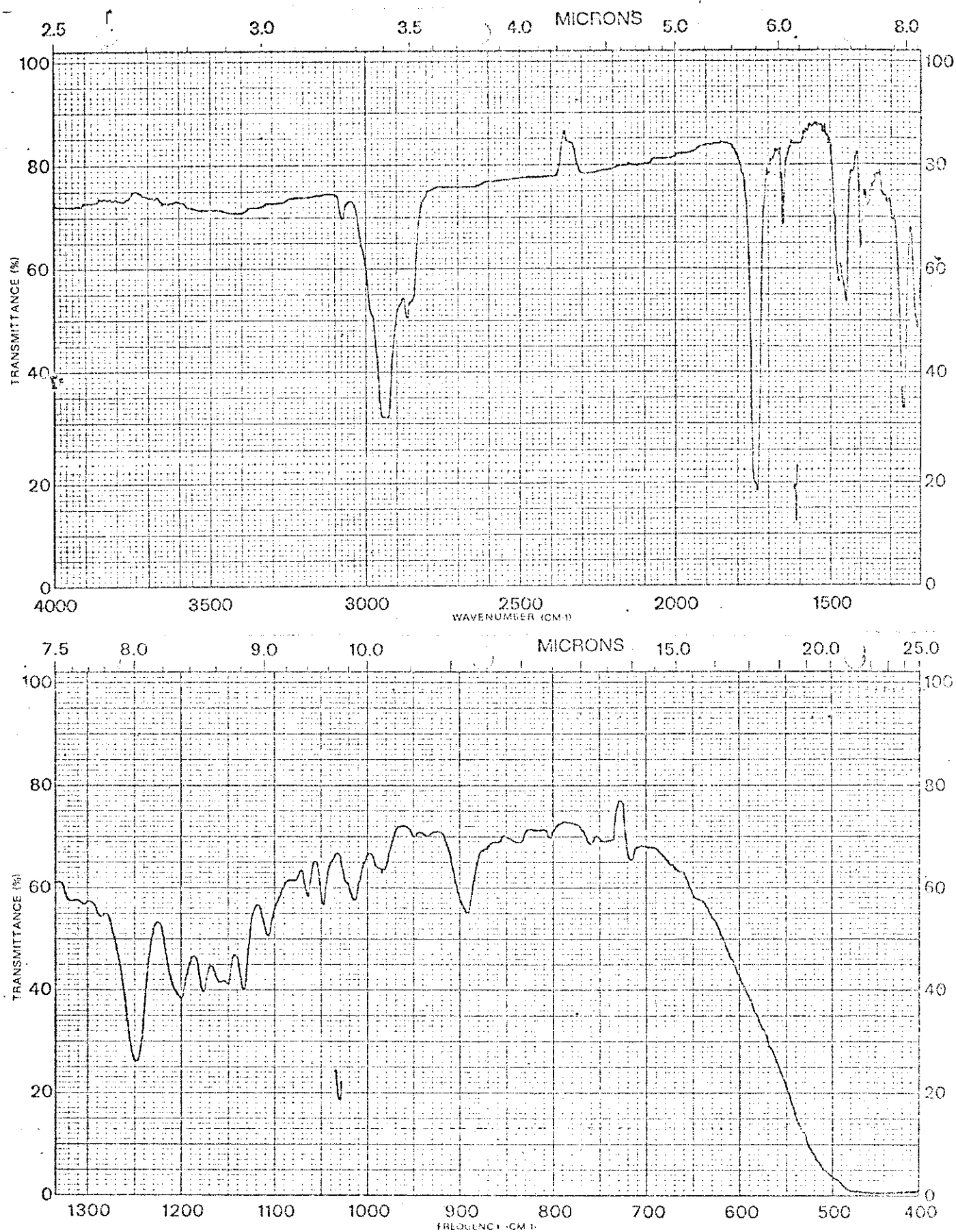


Fig. 10.20. Espectro de absorção no IV (filme) de HS-20Me
(ent-pinifolato de dimetila)

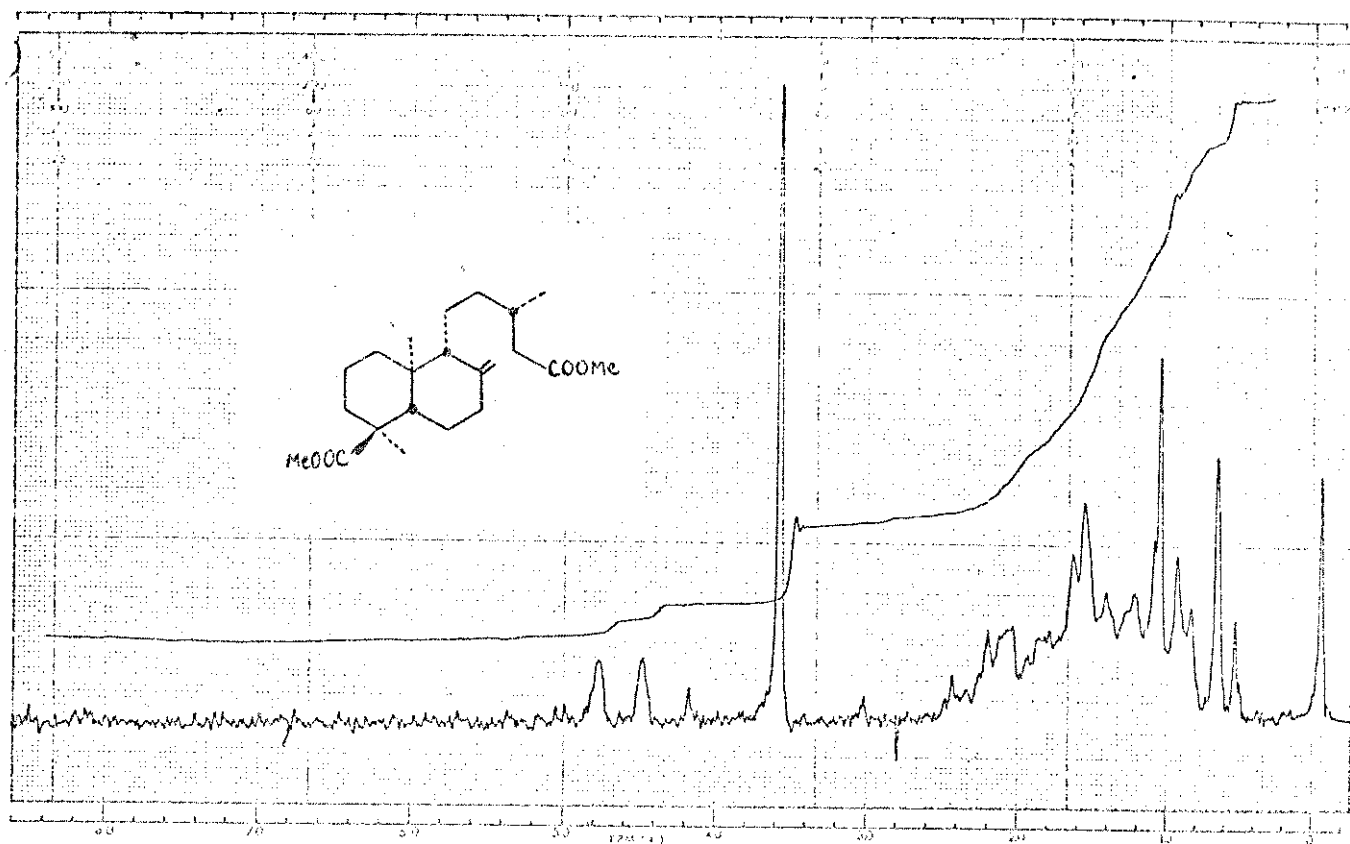


Fig. 10.21. Espectro de RMP (CCl_4) de HS-2OMe
(*ent*-pinifolato de dimetila).

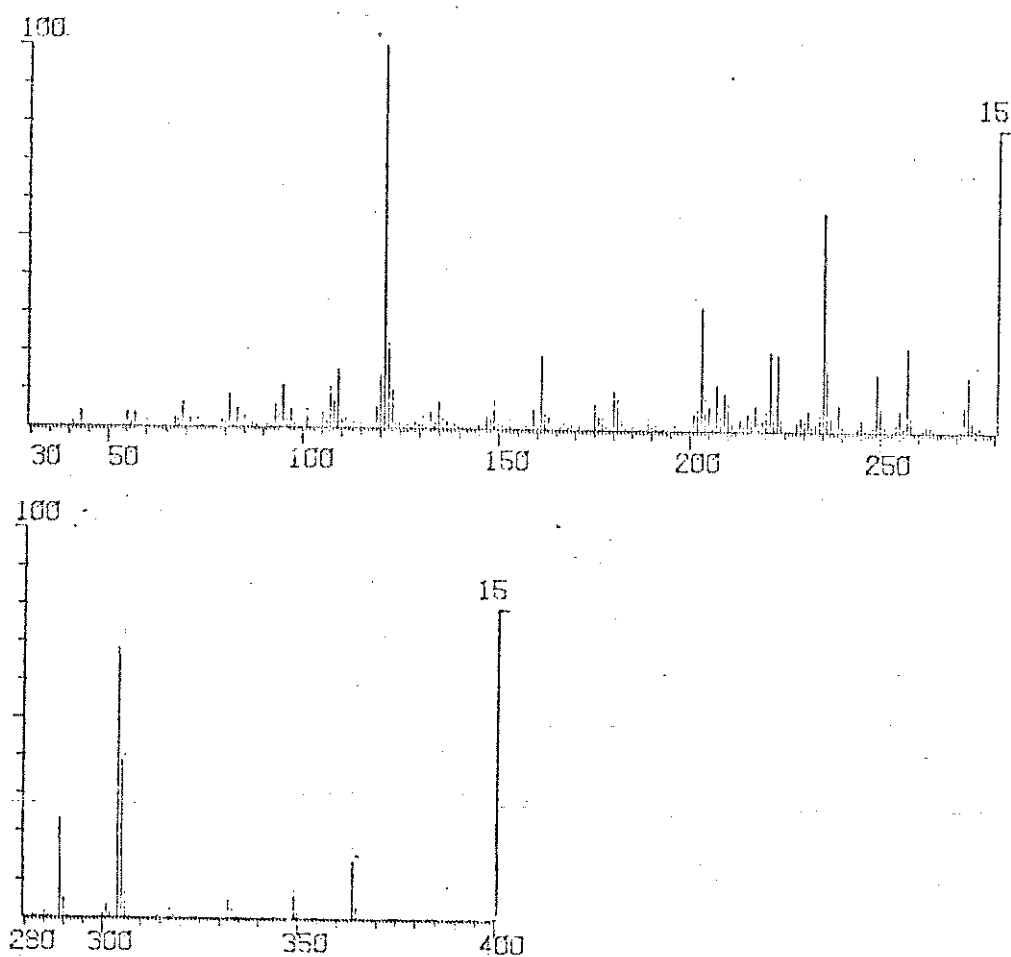


Fig. 10.22. Espectro de massa de HS-2OMe
(*ent*-pinifolato de dimetila)

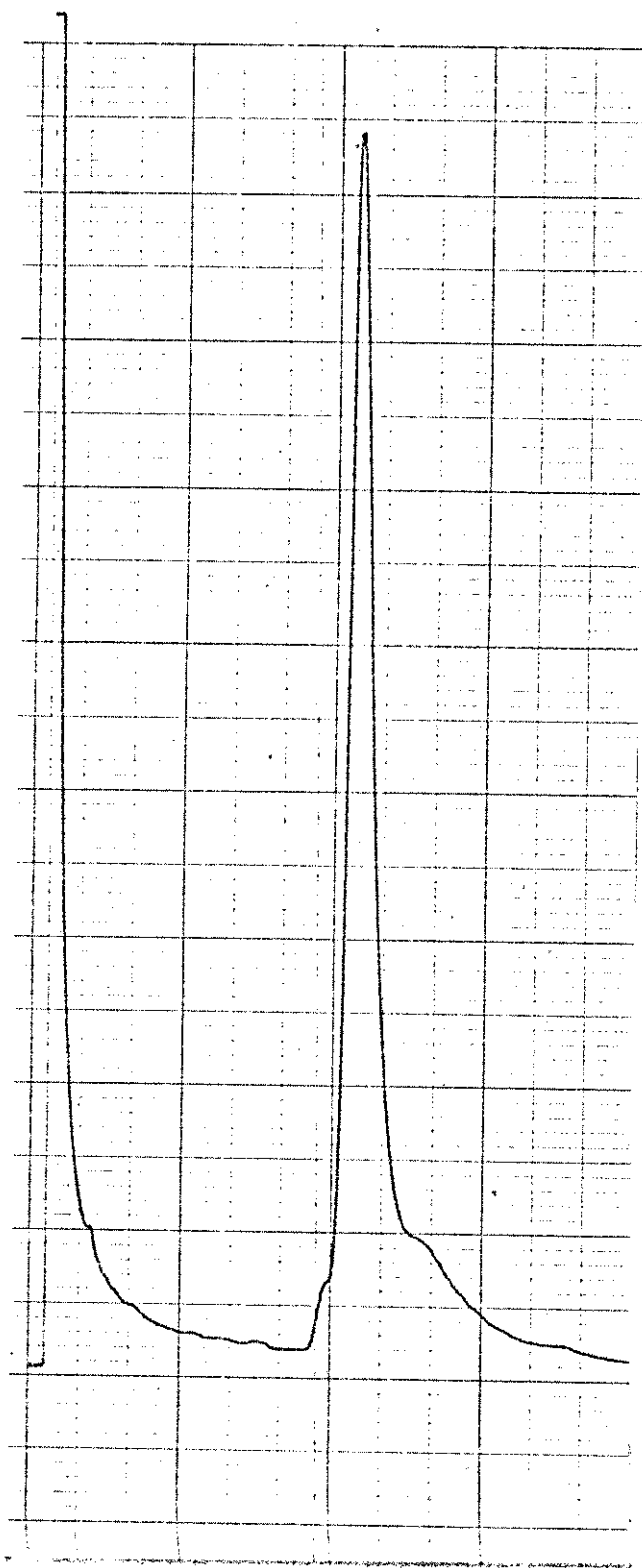


Fig. 10.23a. Cromatograma
(CG) de 50
(Aiezon - 230 °C)

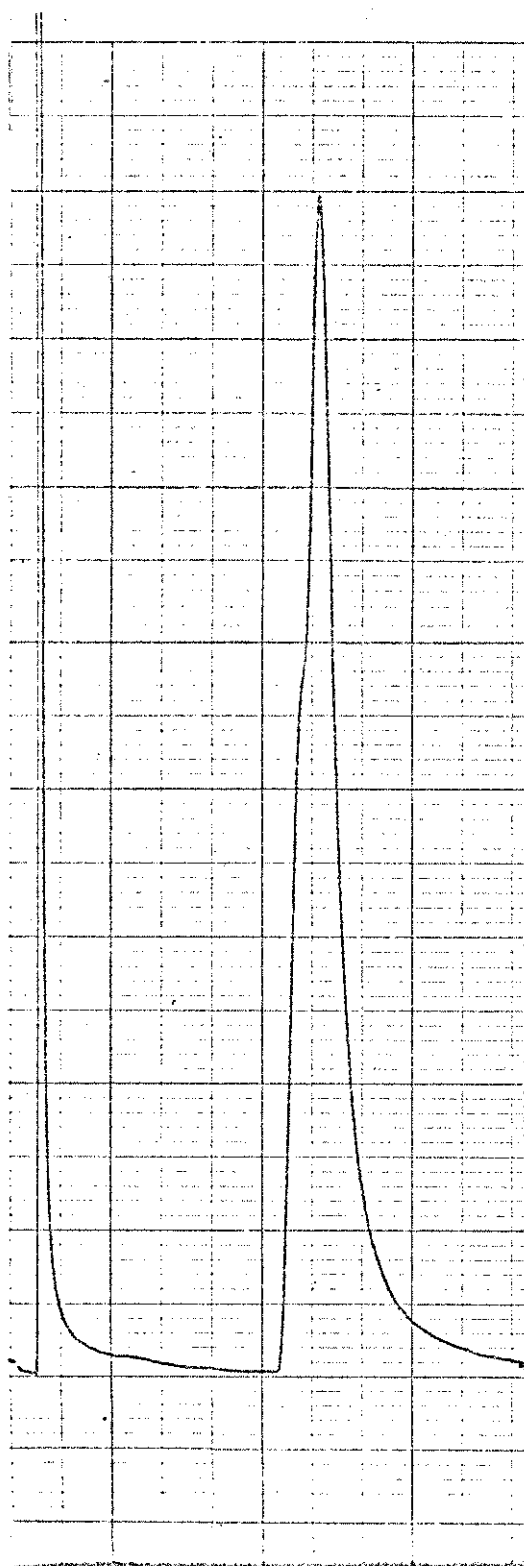


Fig. 10.23b. Cromatograma
(CG) de 114
(Apiezon - 230 °C)

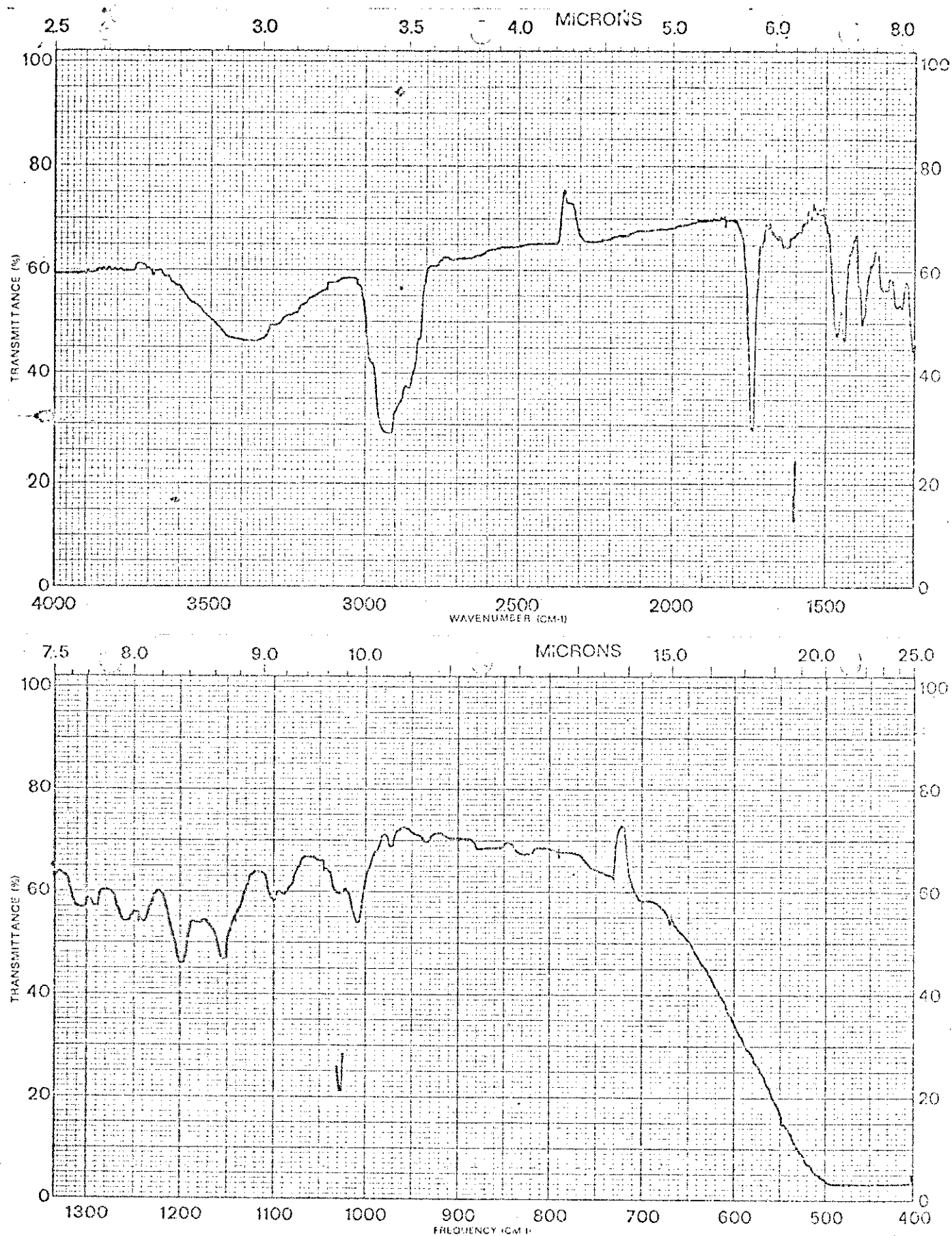


Fig. 10. 24. Espectro de absorção no IV (filme) de 50

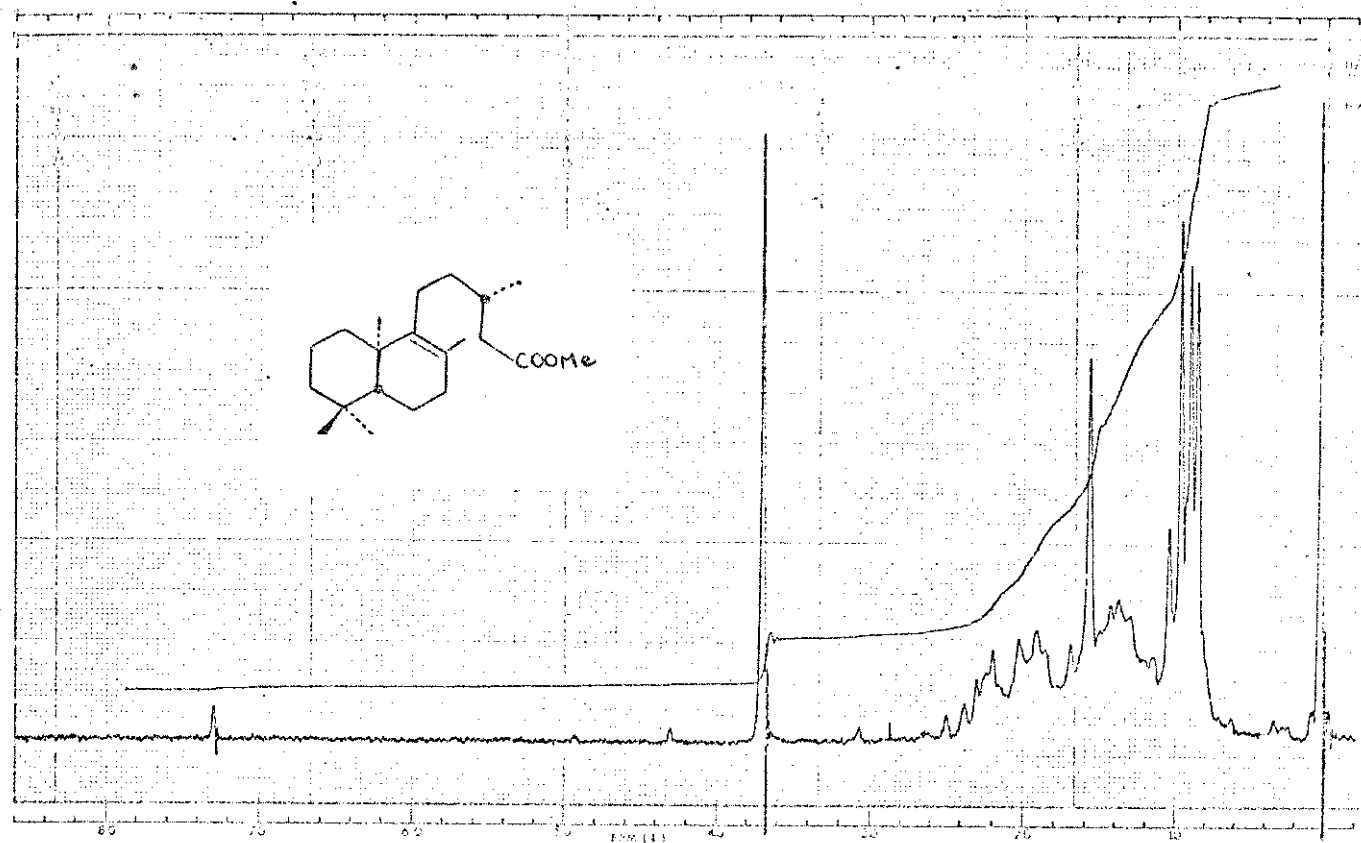


Fig. 10.25. Espectro de RMP (CDCl_3) de 50

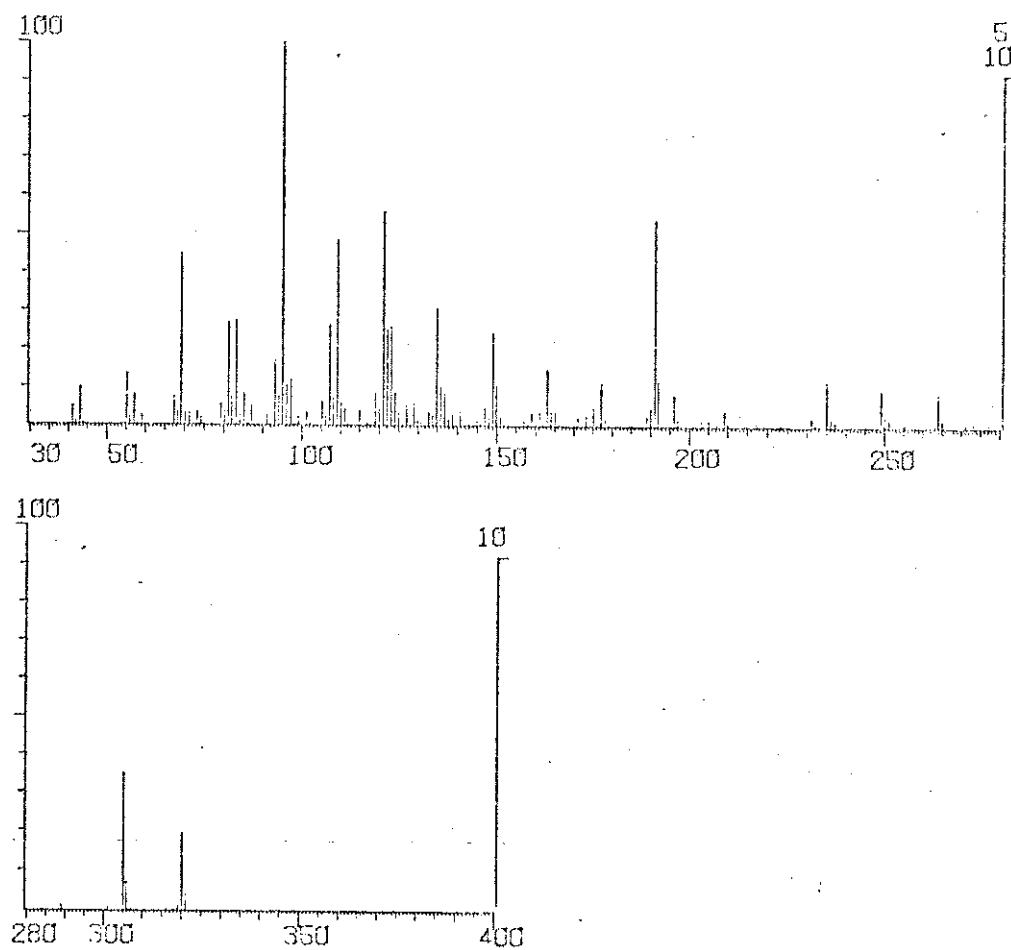


Fig. 10.26. Espectro de massa de 50

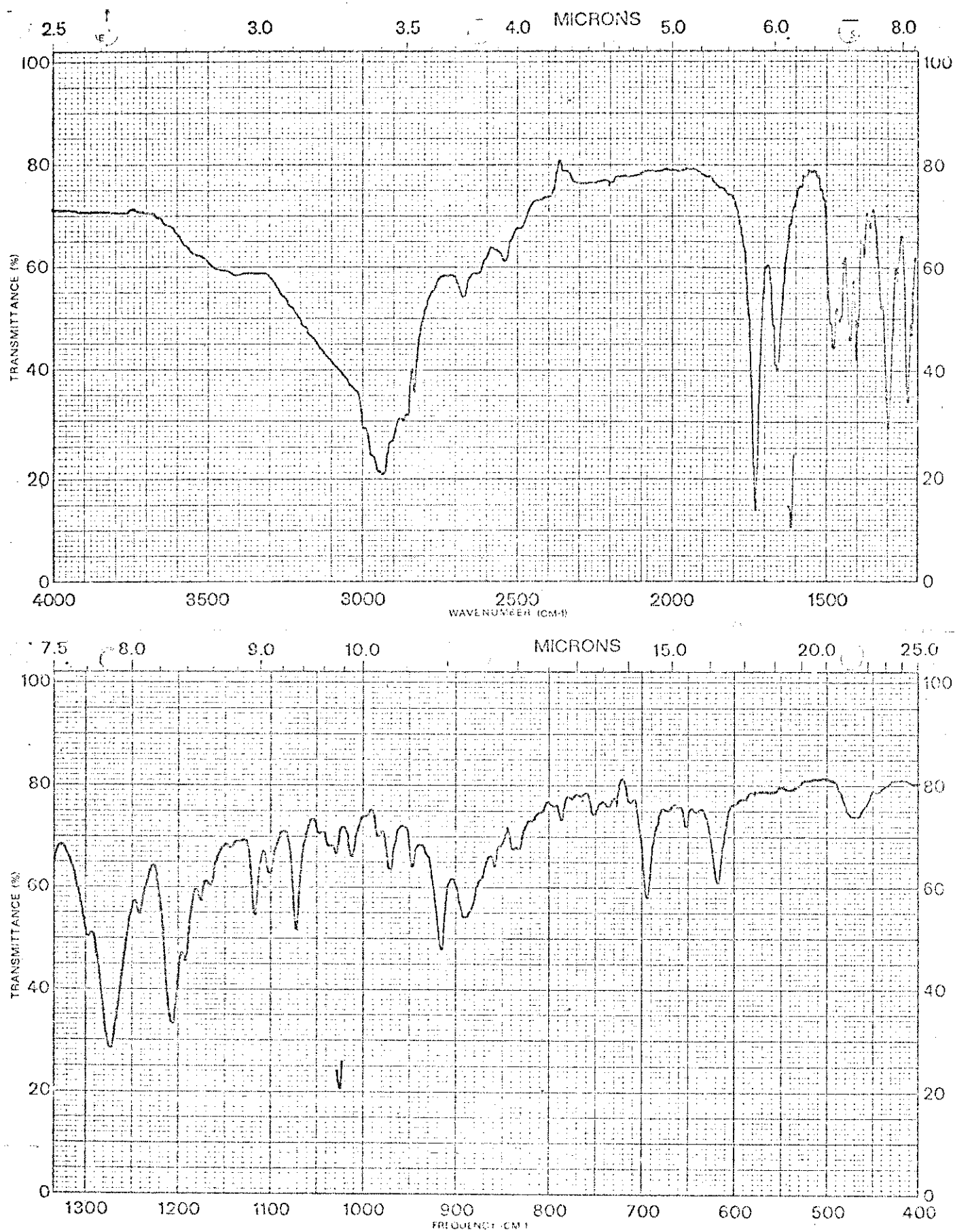


Fig.10.27. Espectro de absorção no IV (KBr) de 50a

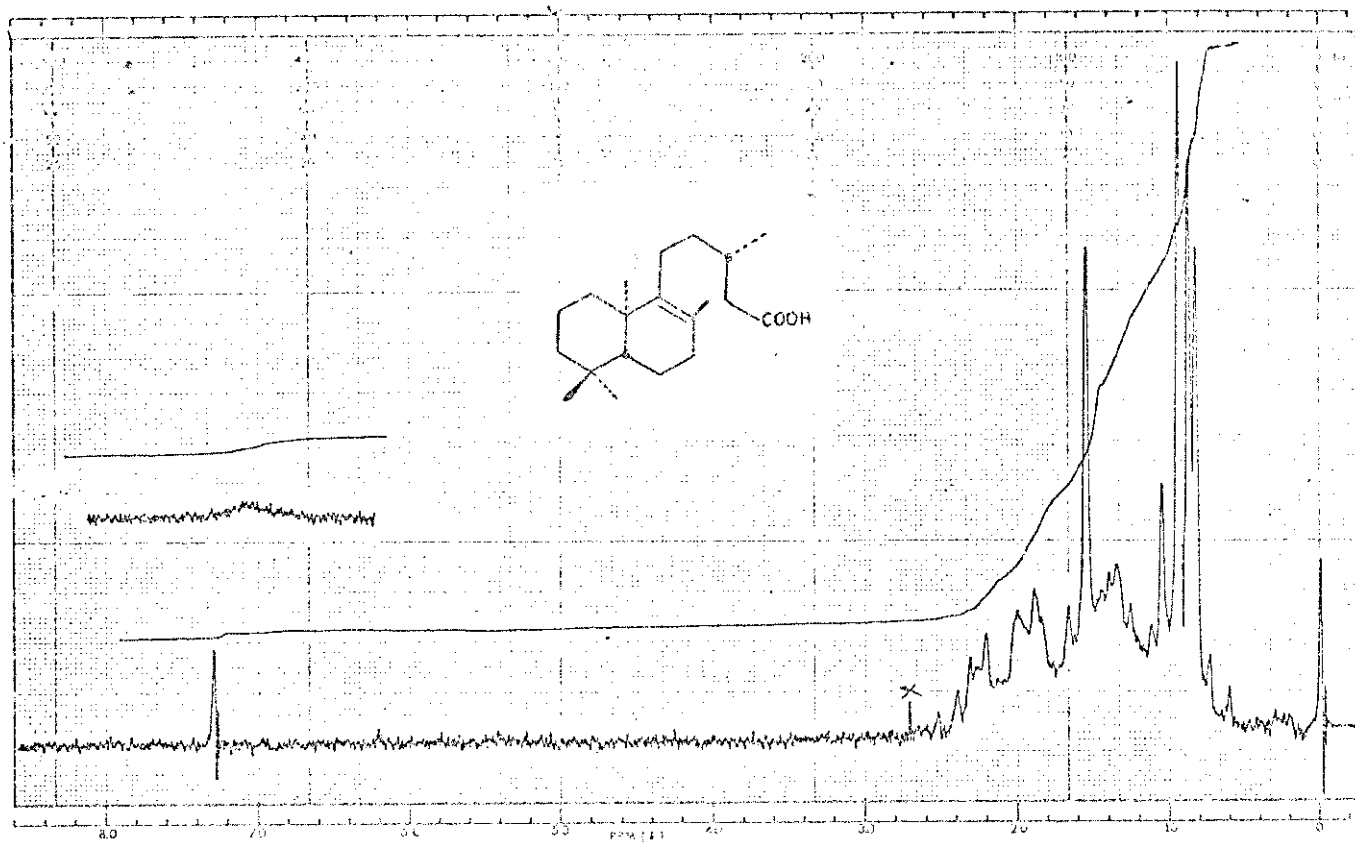


Fig. 10.28. Espectro de RMP (CDCl_3) de 50a

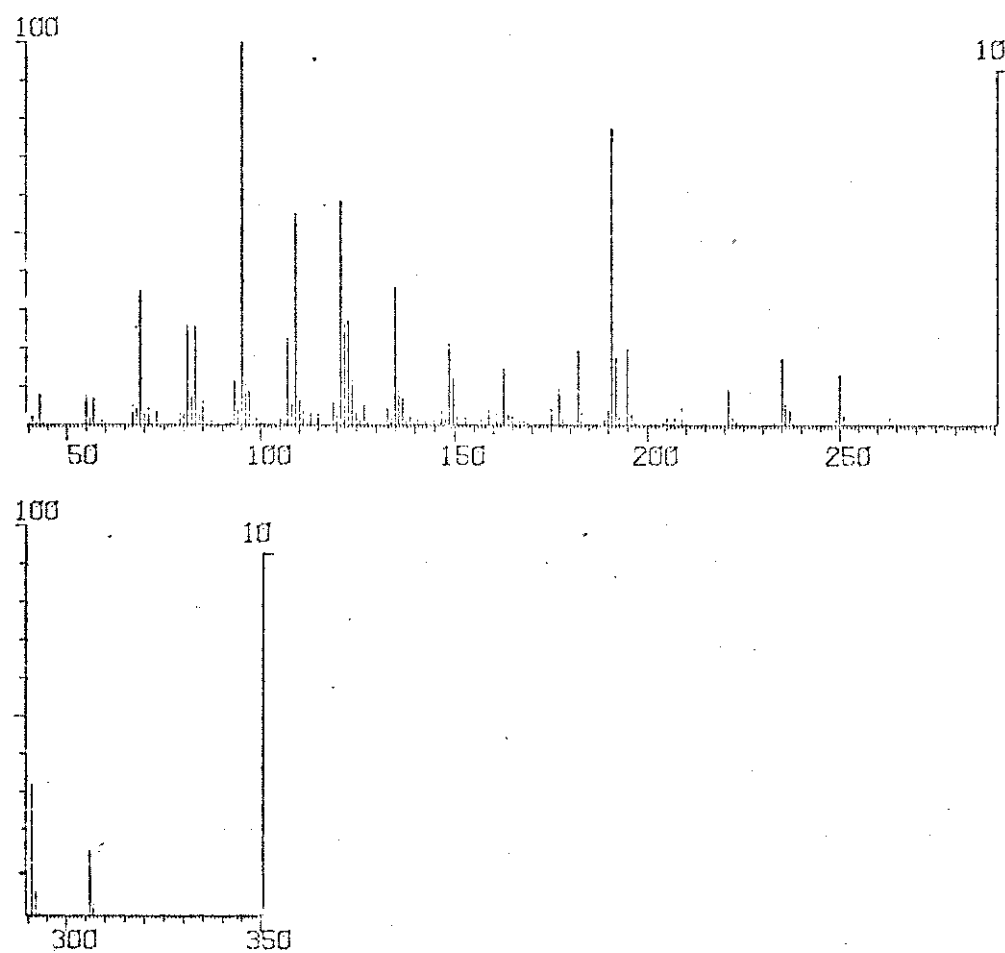


Fig. 10.29. Espectro de massa de 50a

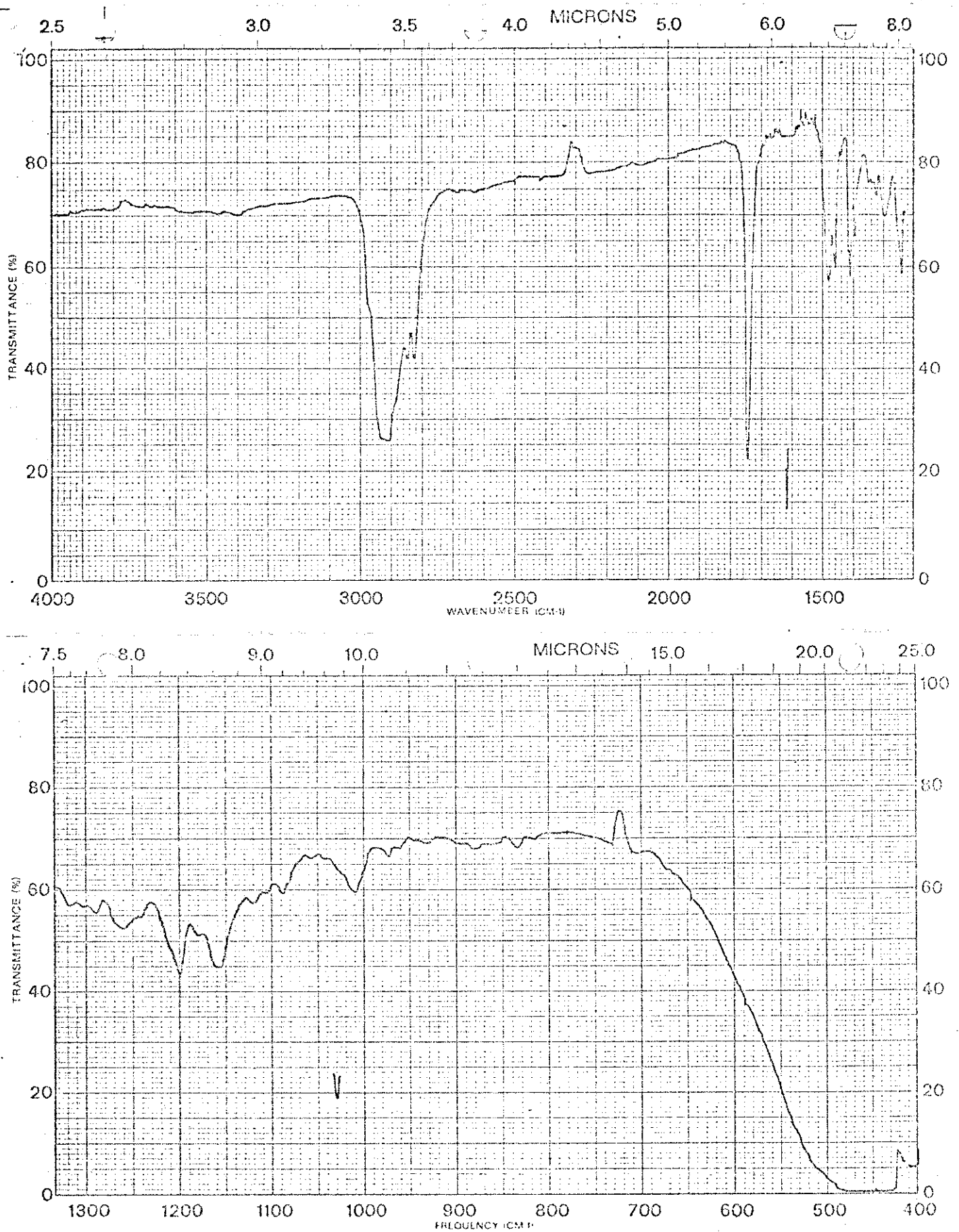


Fig.10.30. Espectro de absorção no IV (filme) de 113

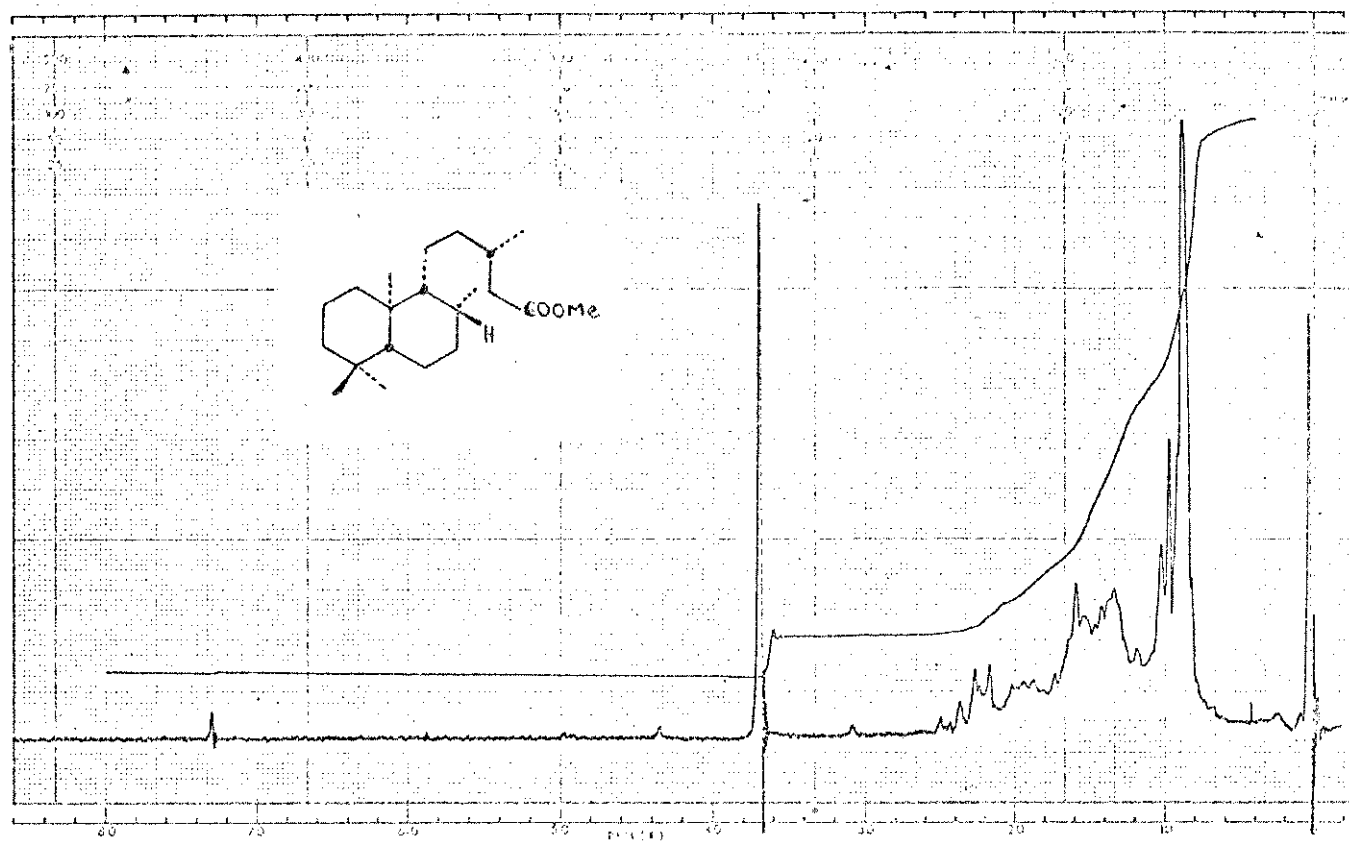


Fig. 10.31. Espectro de RMP (CDCl_3) de 113

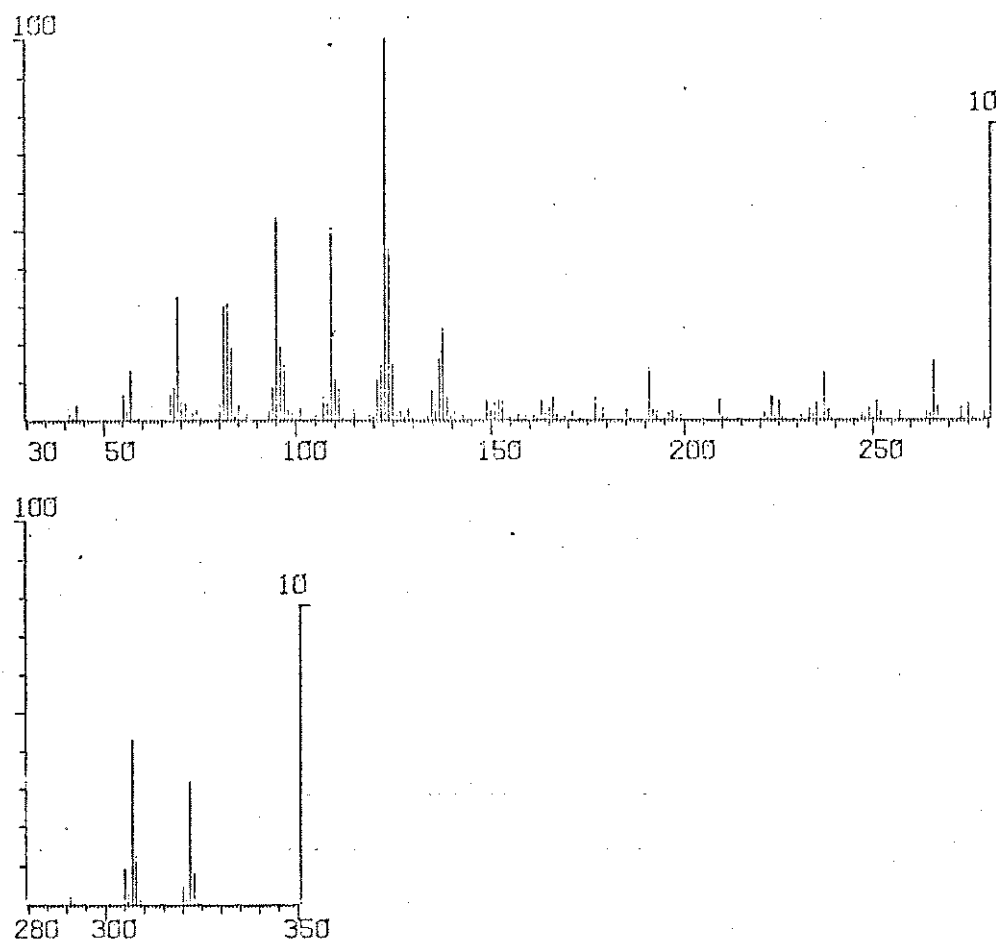


Fig. 10.32. Espectro de massa de 113

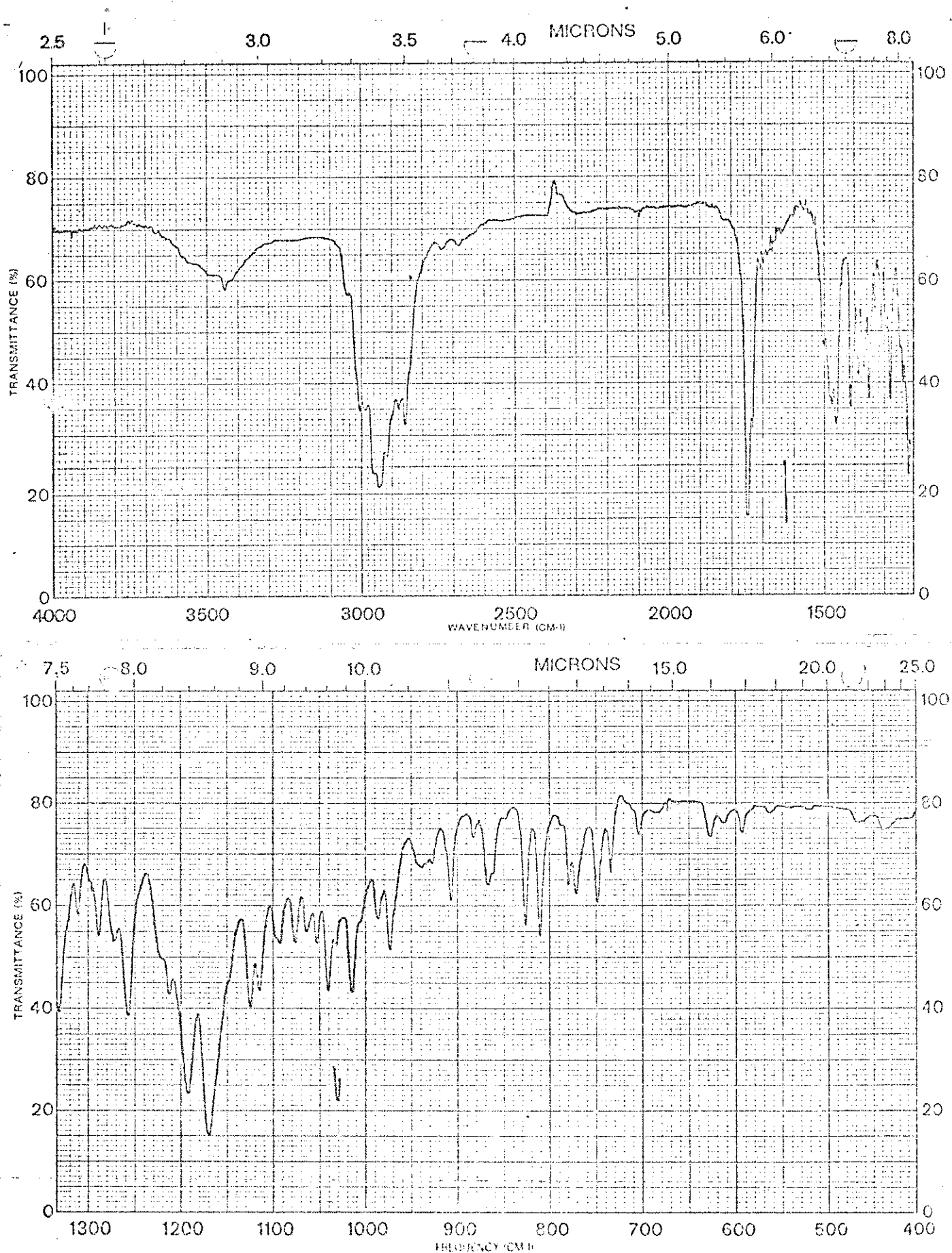


Fig. 10.33. Espectro de absorção no IV (KBr) de 81-105

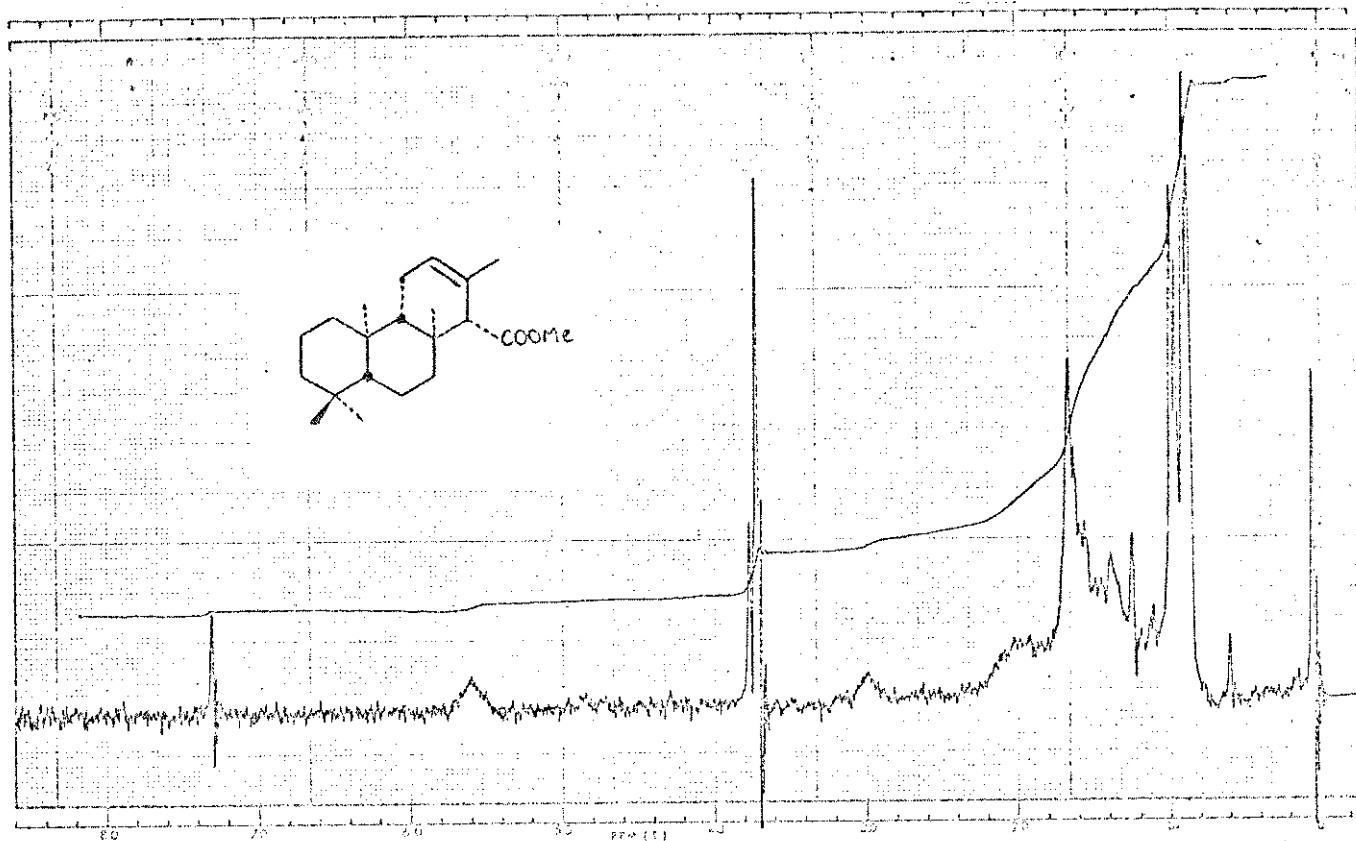


Fig. 10.34. Espectro de RMP (CDCl_3) de 81 - 105

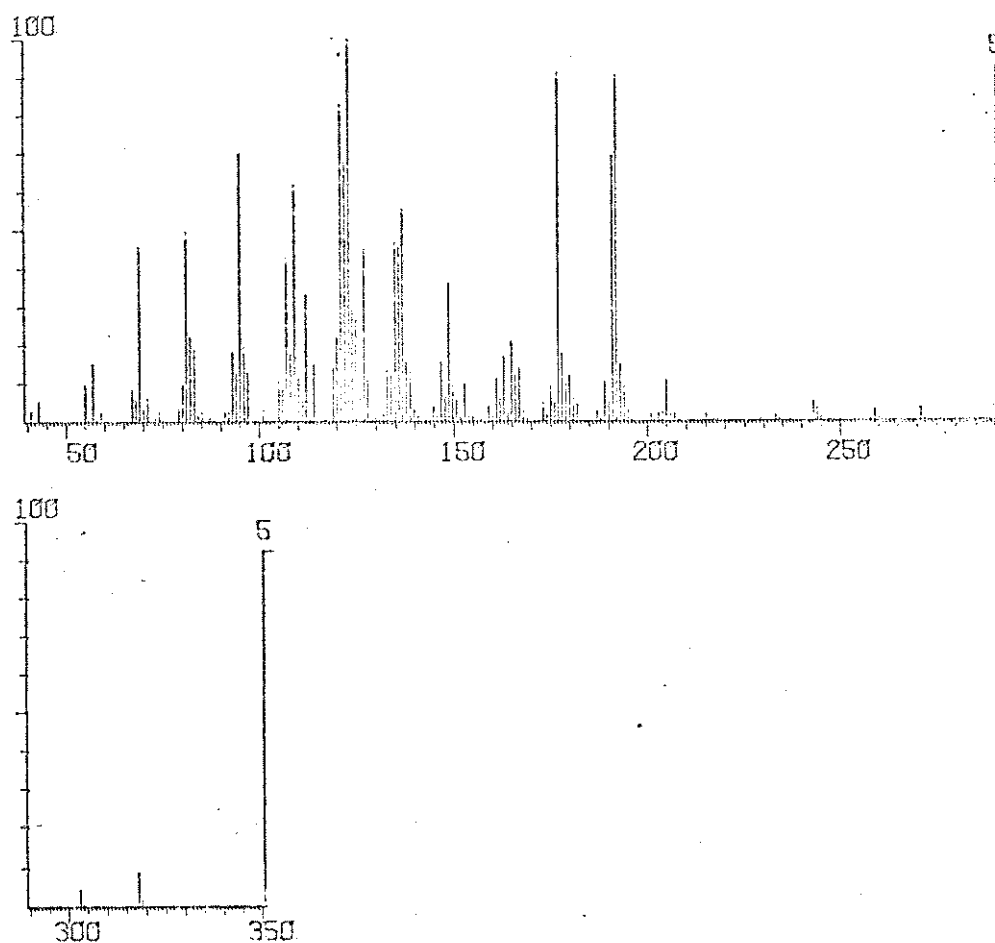


Fig.10.35. Espectro de massa de 81 - 105

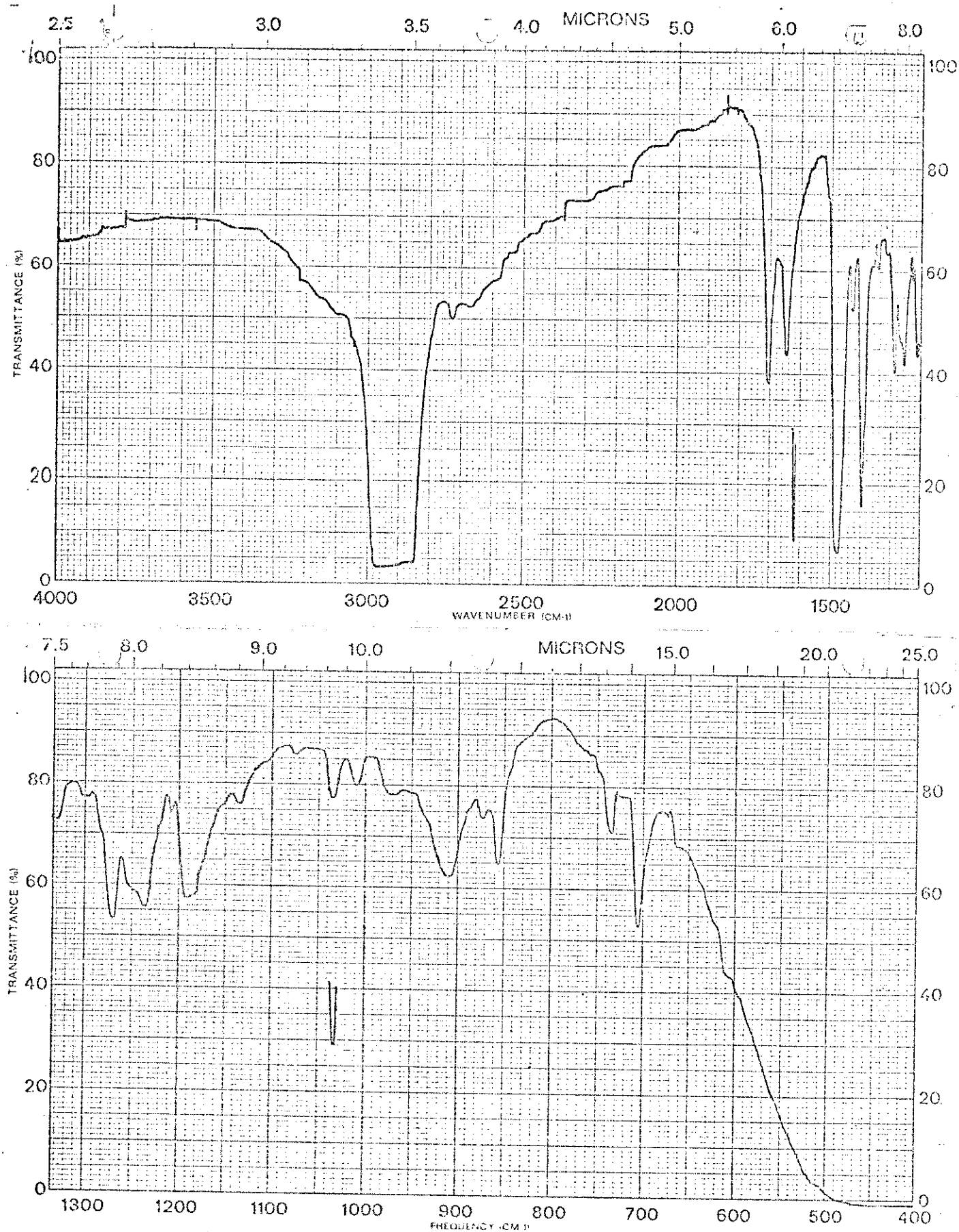


Fig. 10.36. Espectro de absorção no IV (nujol) de 106

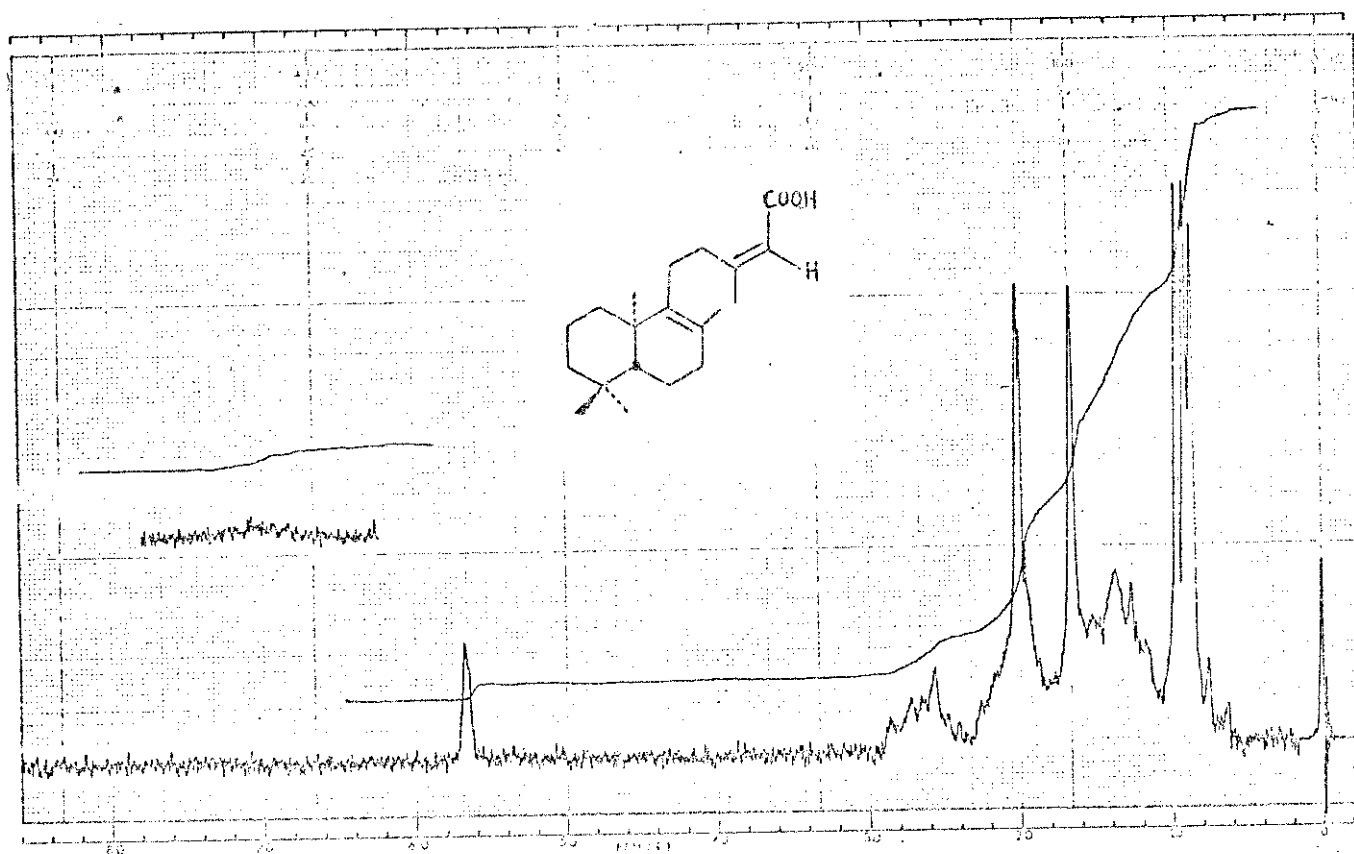


Fig. 10.37. Espectro de RMP (CCl₄) de 106

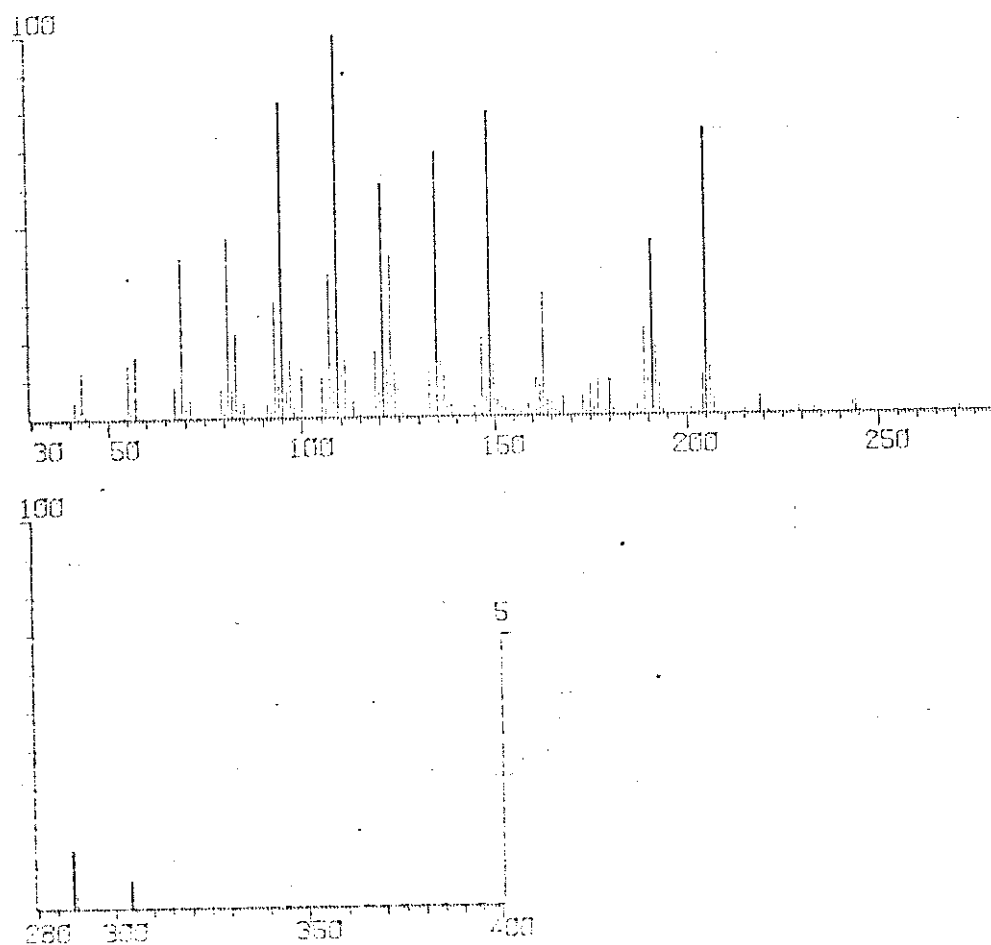


Fig. 10.38. Espectro de massa de 106

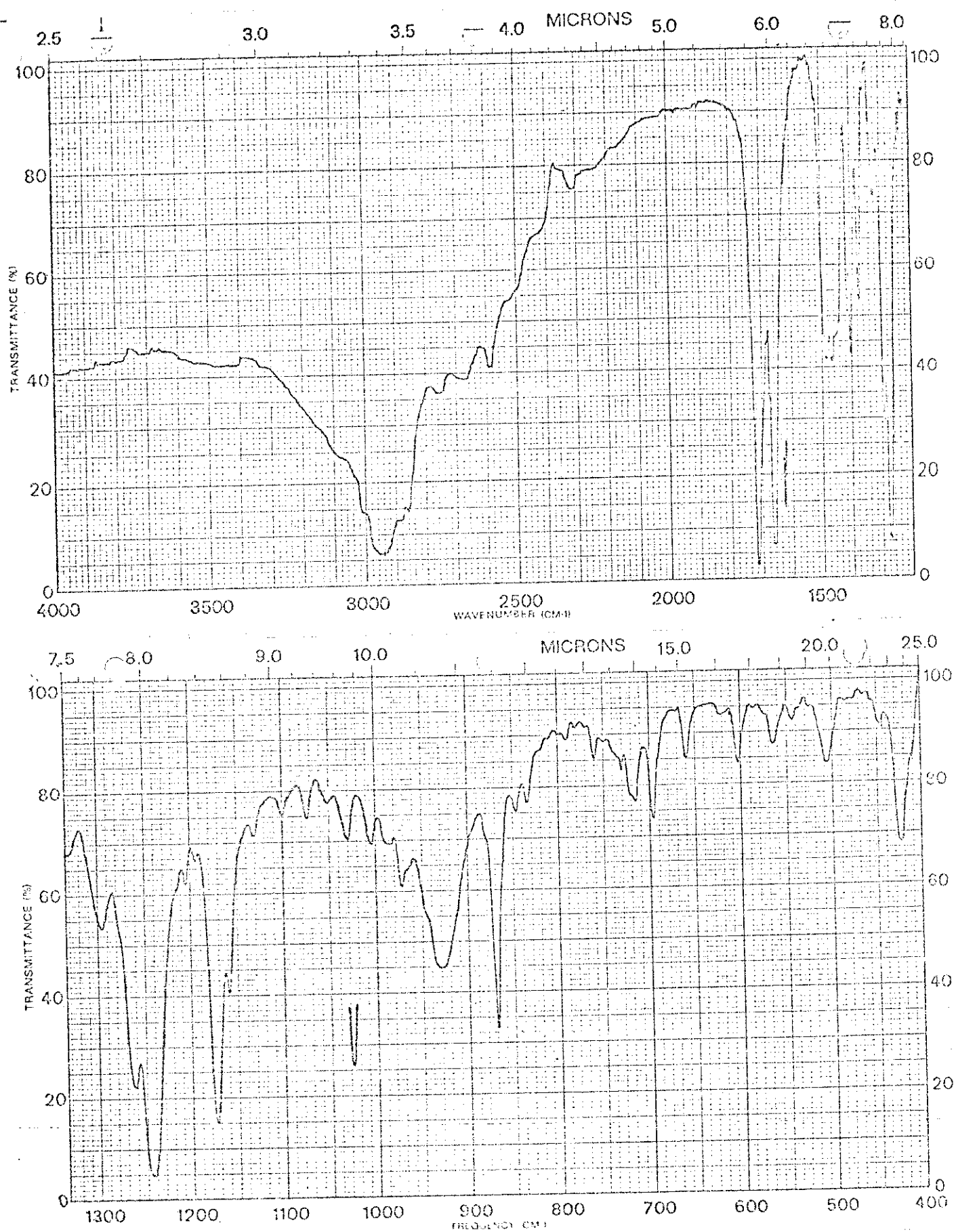


Fig. 10.39. Espectro de absorção no IV (KBr) de 107

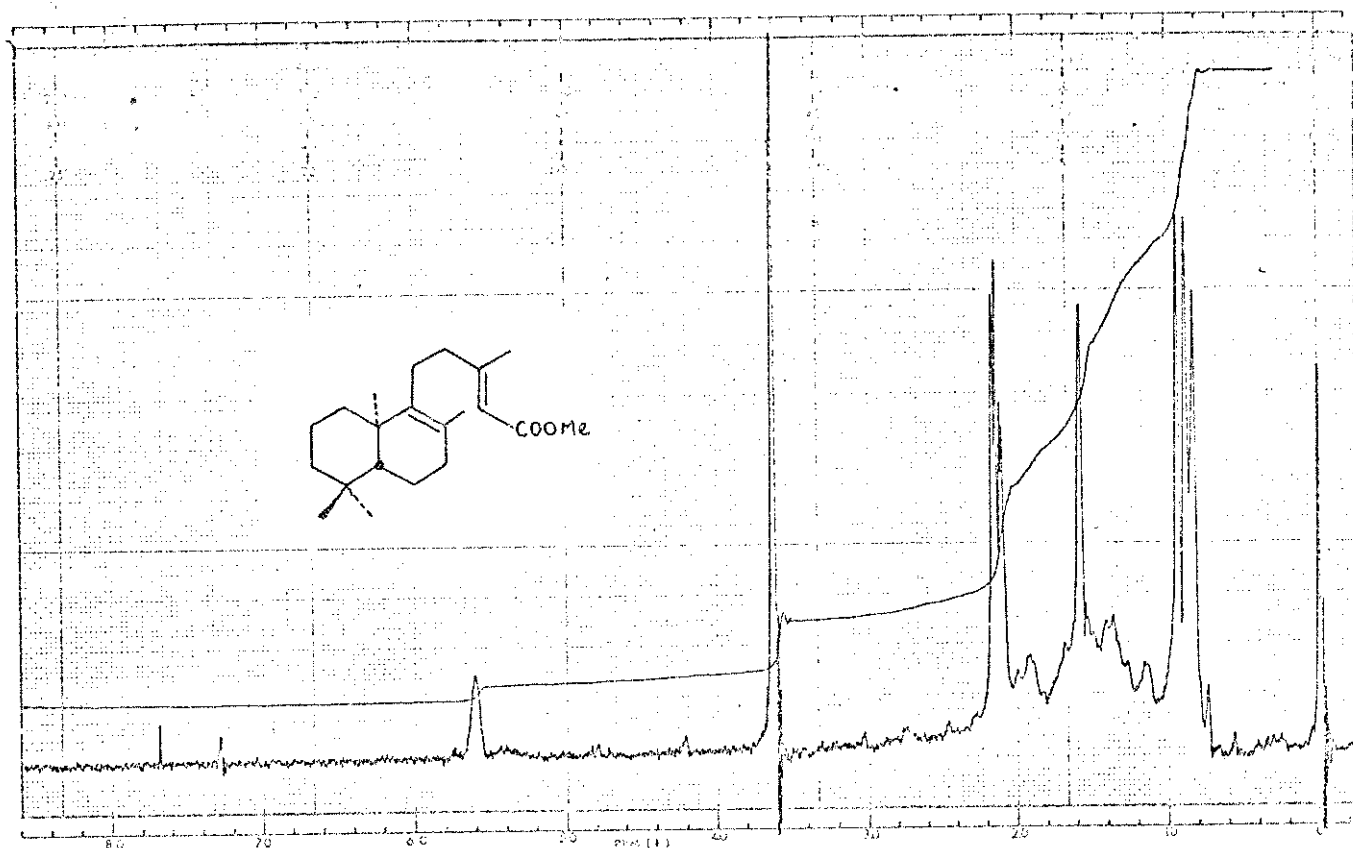


Fig. 10.40. Espectro de RMP (CDCl_3) de **107**

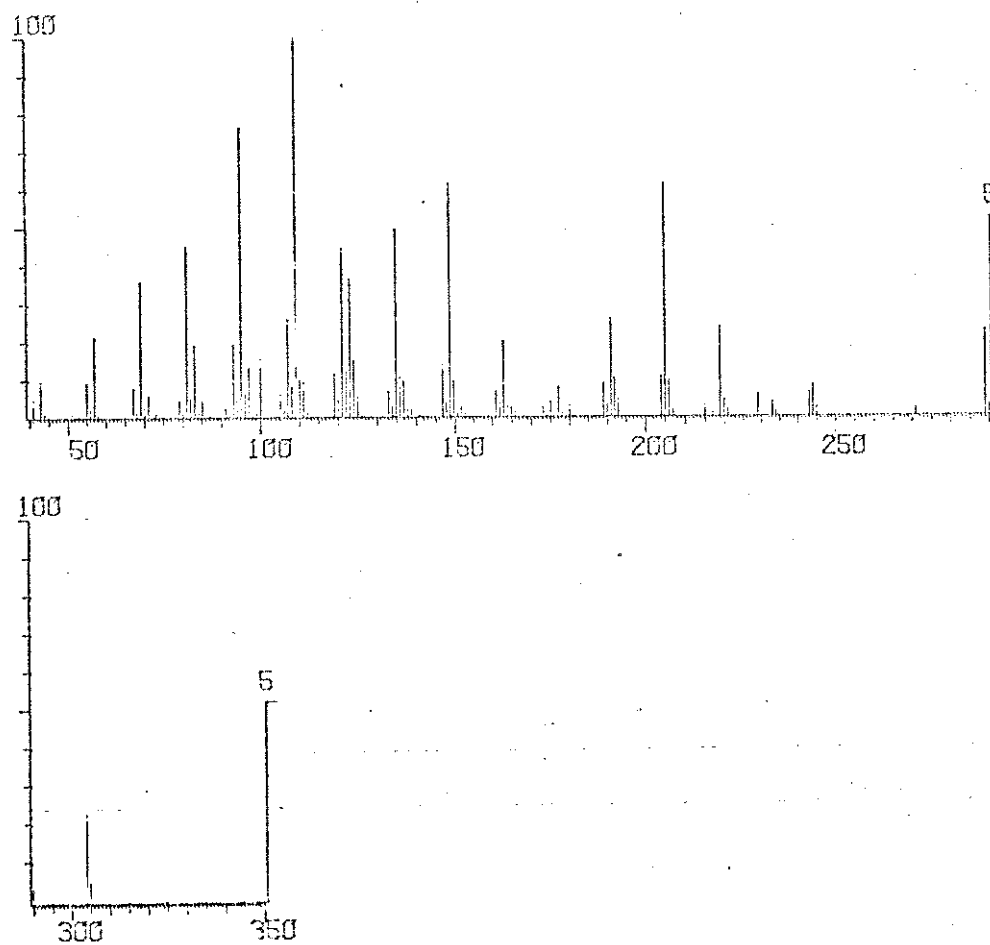


Fig. 10.41. Espectro de massa de **107**

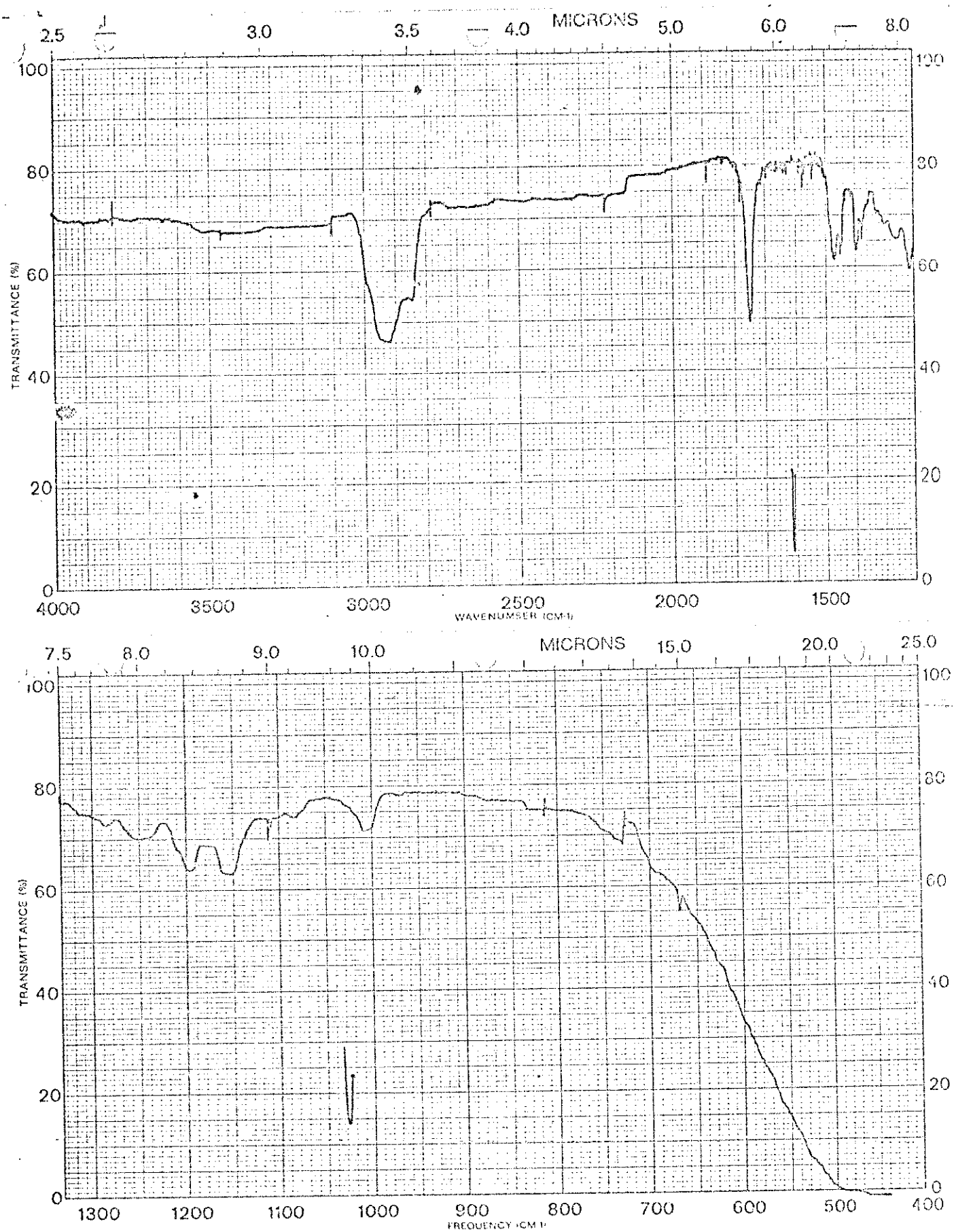


Fig. 10.42. Espectro de absorção no IV (filme) de 116

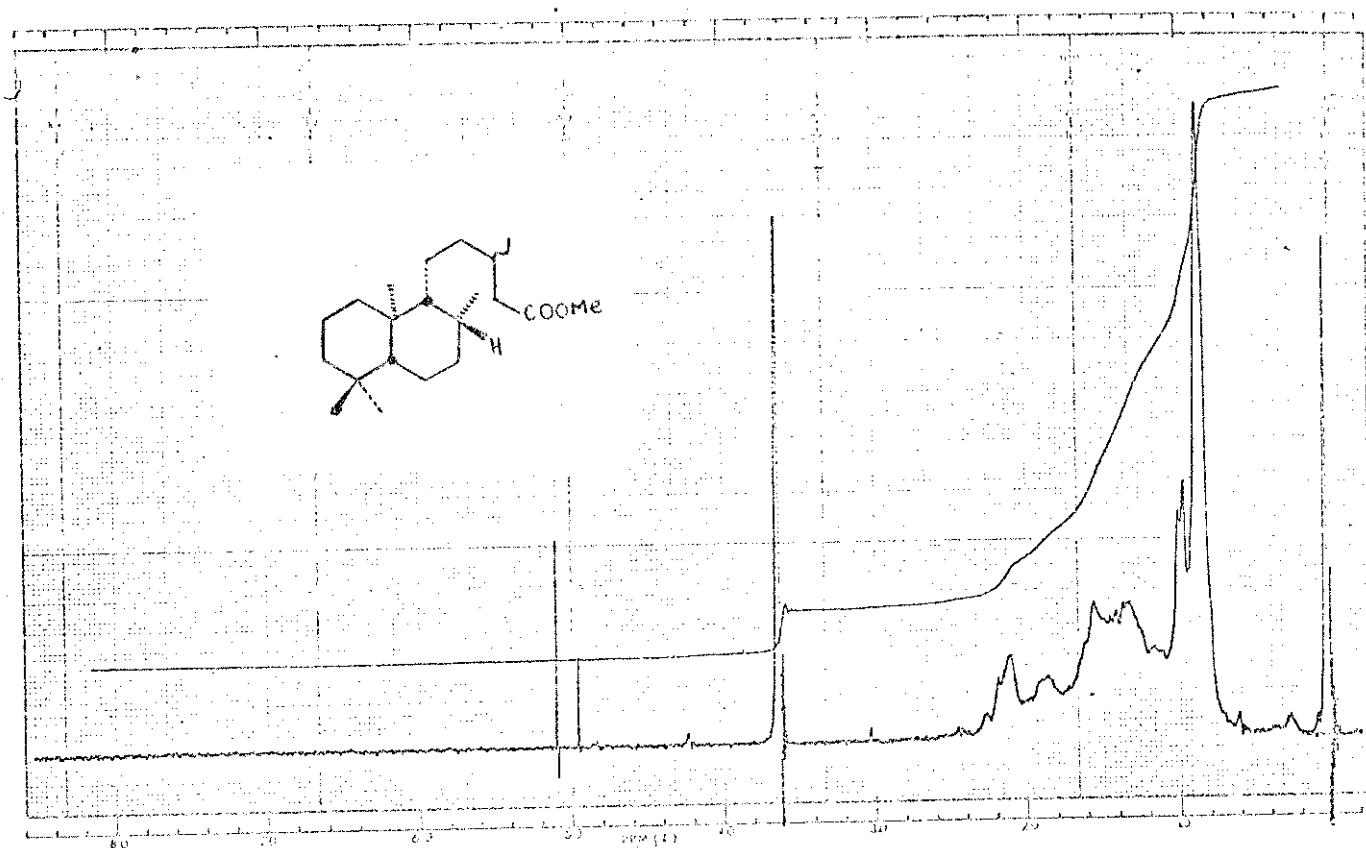


Fig. 10.43. Espectro de RMP (CCl_4) de 116

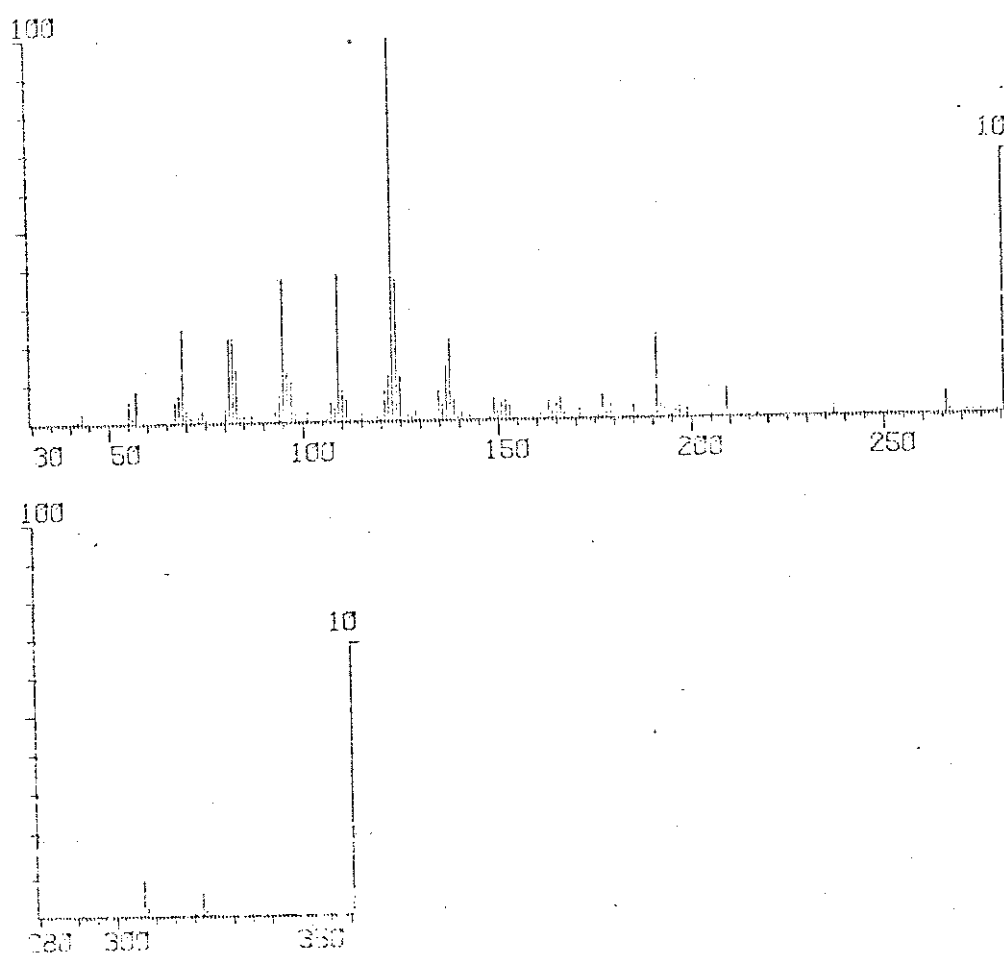


Fig. 10.44. Espectro de massa de 116

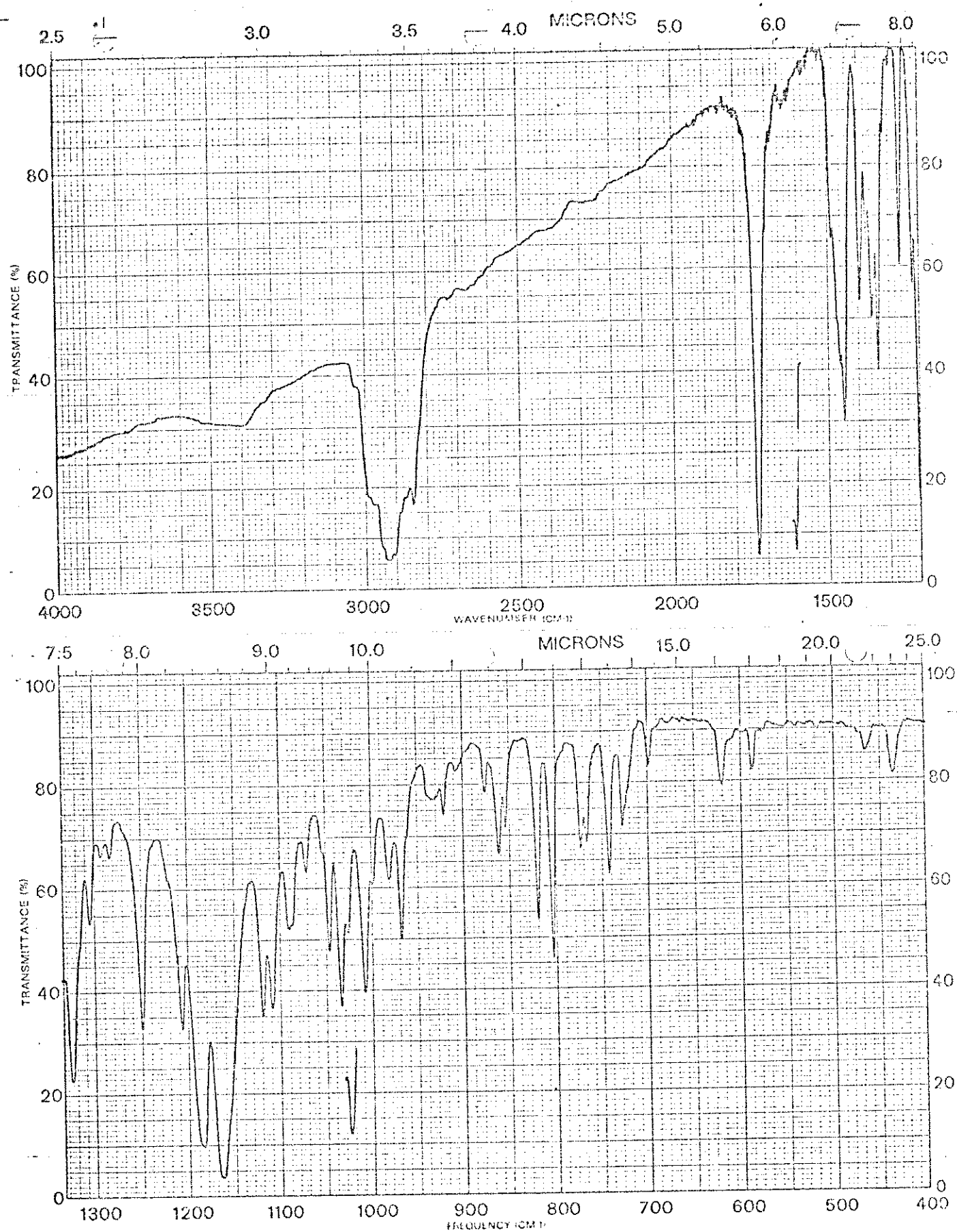


Fig. 10.45. Espectro de absorção no IV (KBr) de 81

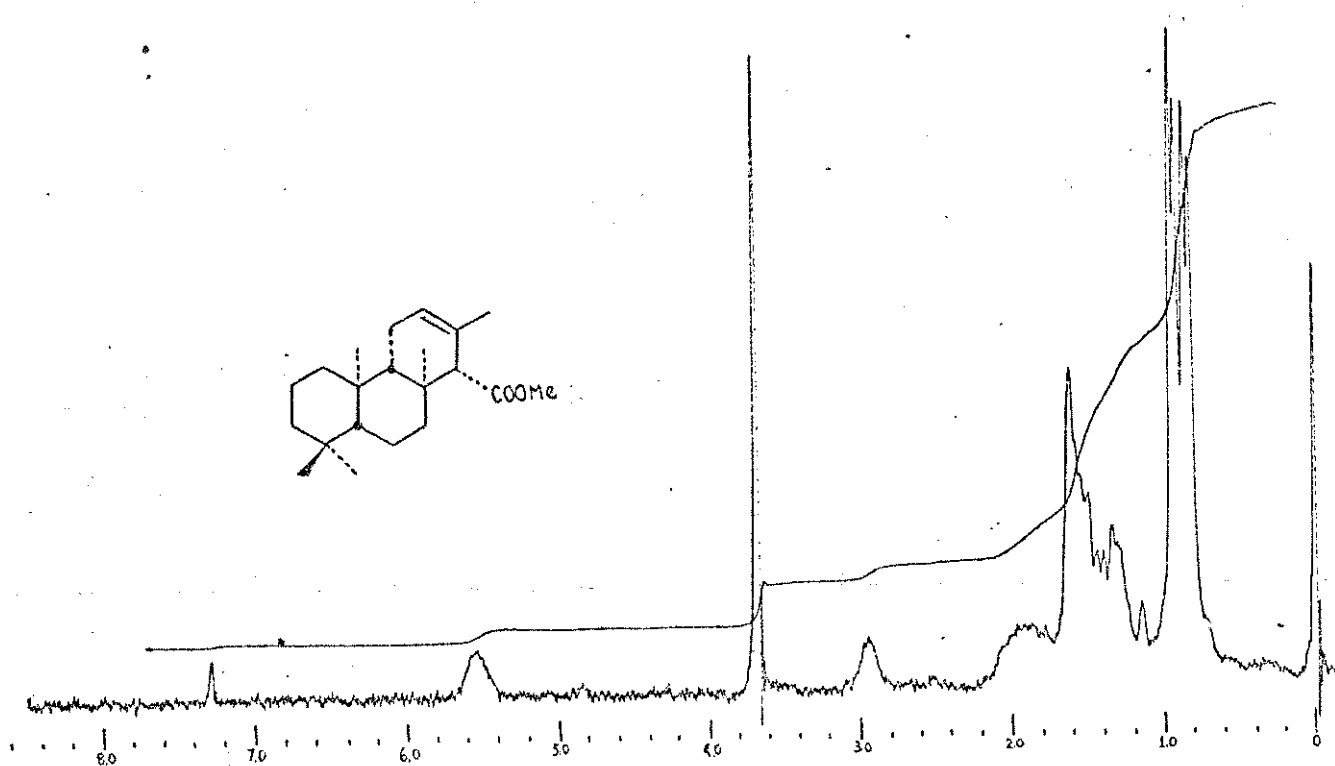


Fig. 10.46. Espectro de RMP (CDCl_3) de 81

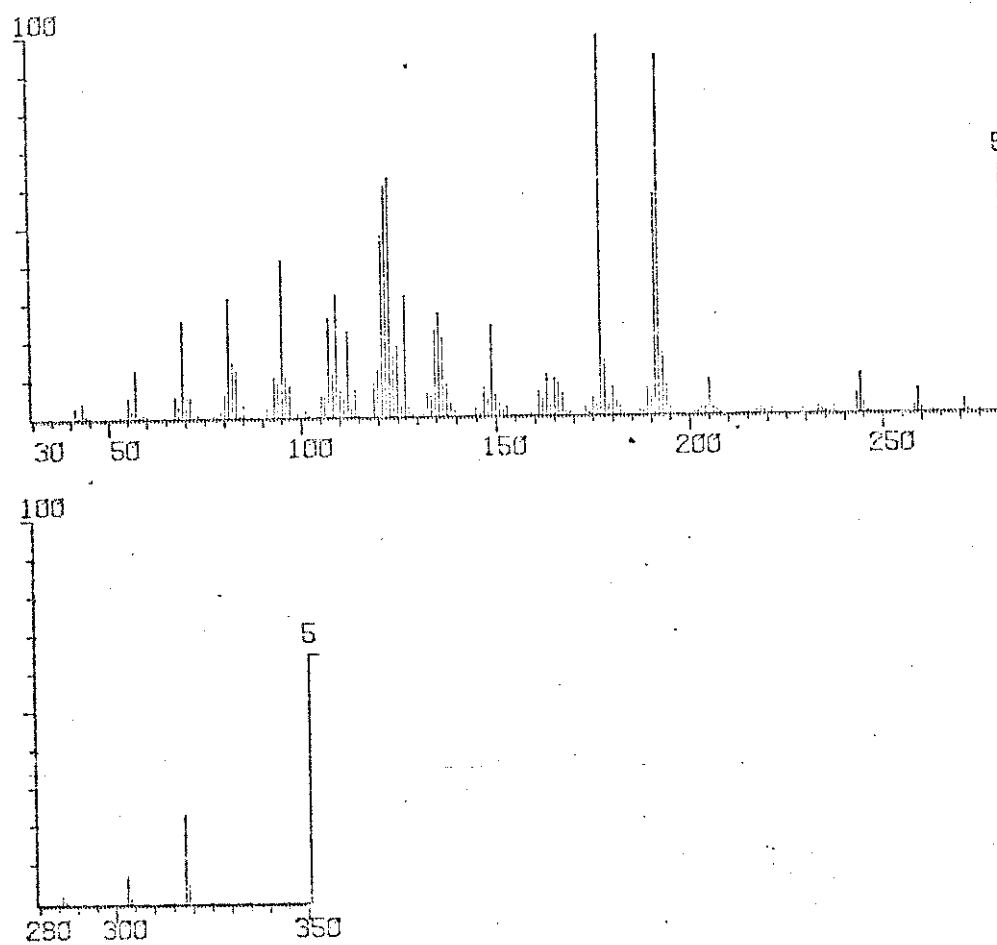


Fig. 10.47. Espectro de massa de 81

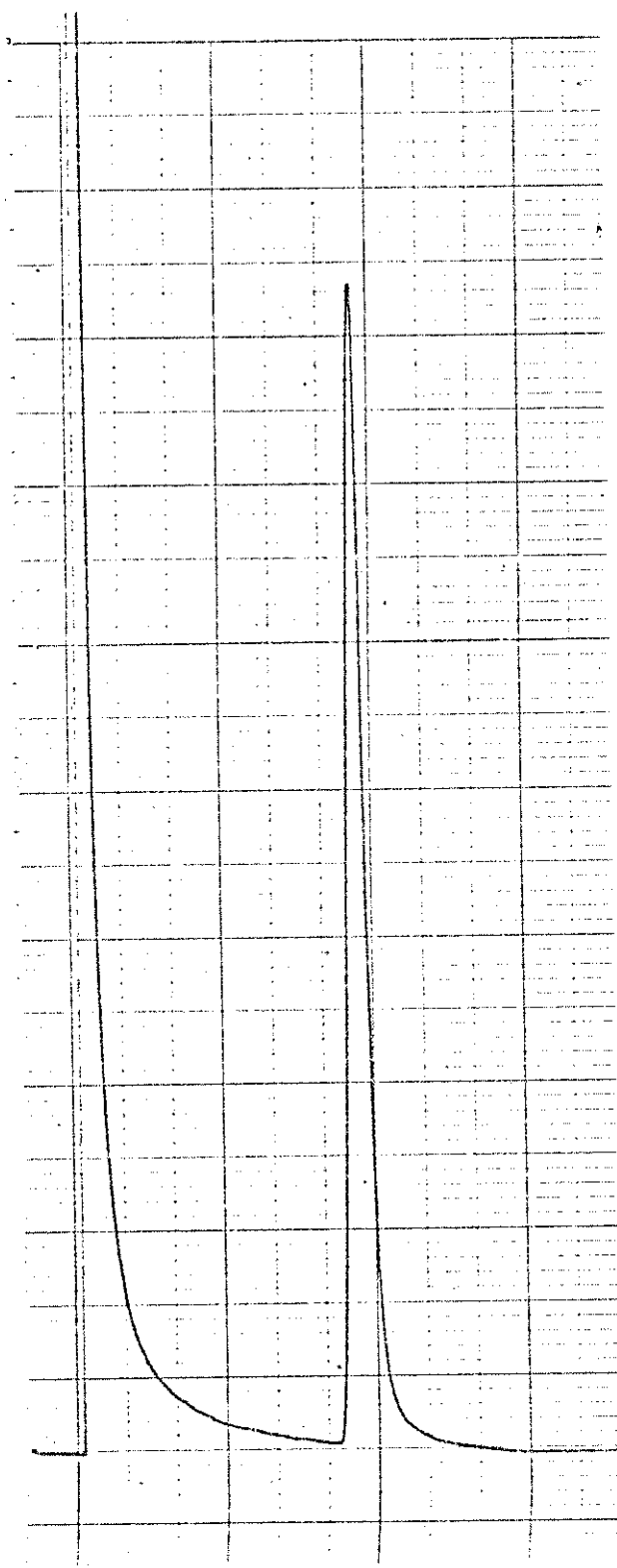


Fig. 10.48. Cromatograma
(CG) de 81
(OV-17 - 230 °C)

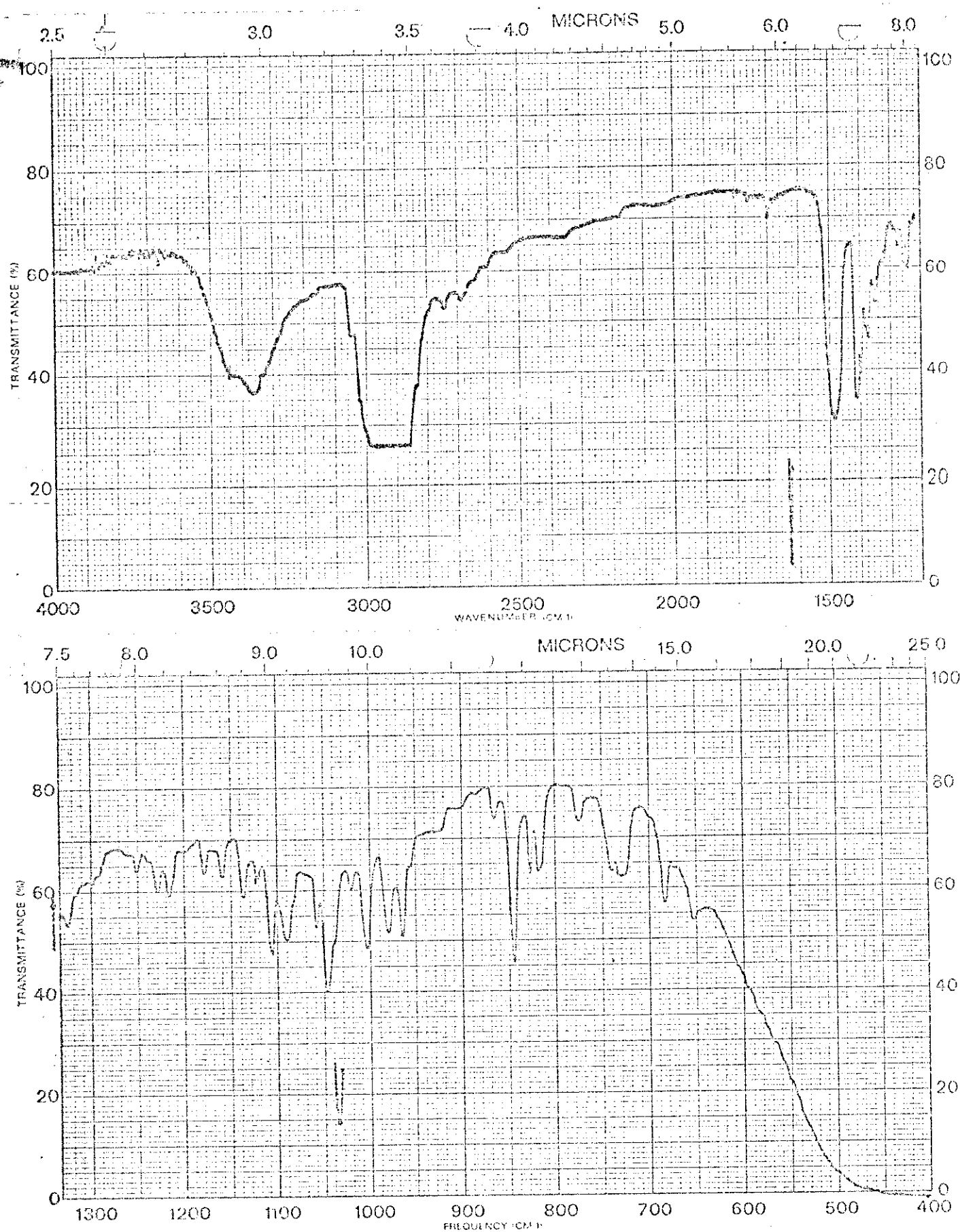


Fig. 10.49. Espectro de absorção no IV (nujol) de 108

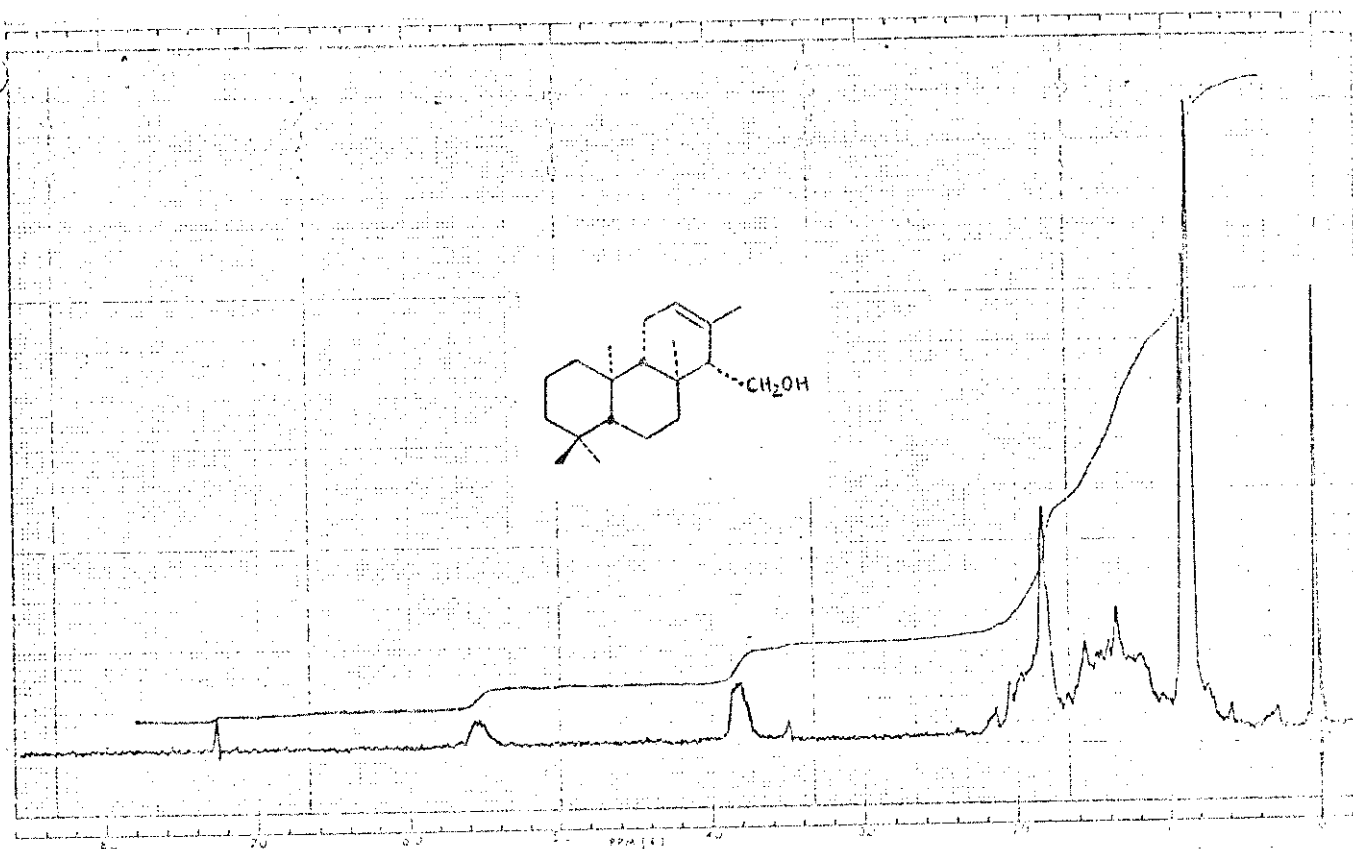


Fig. 10.50. Espectro de RMP (CDCl_3) de 108

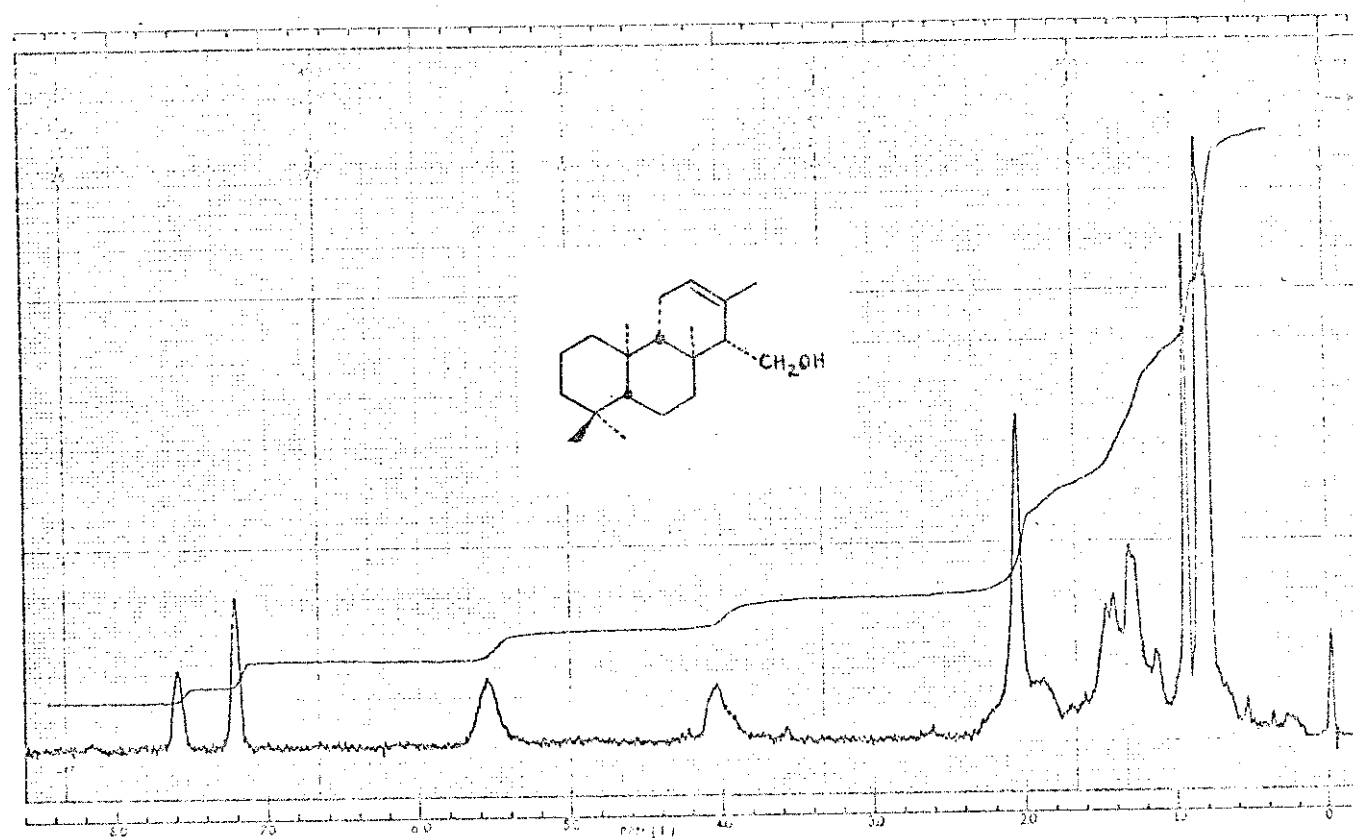


Fig. 10.51. Espectro de RMP(piridina-d_5) de 108

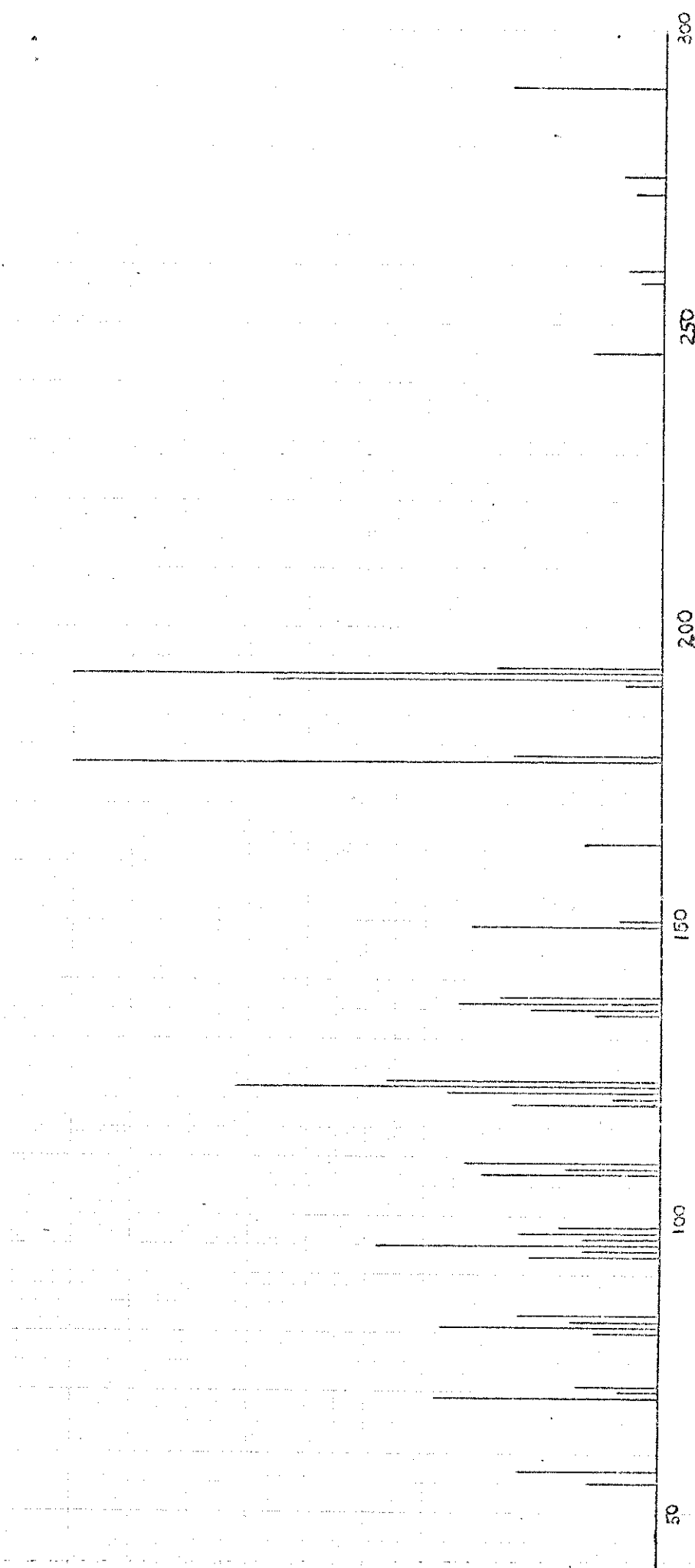


Fig. 10.52. Espectro de massa de 108

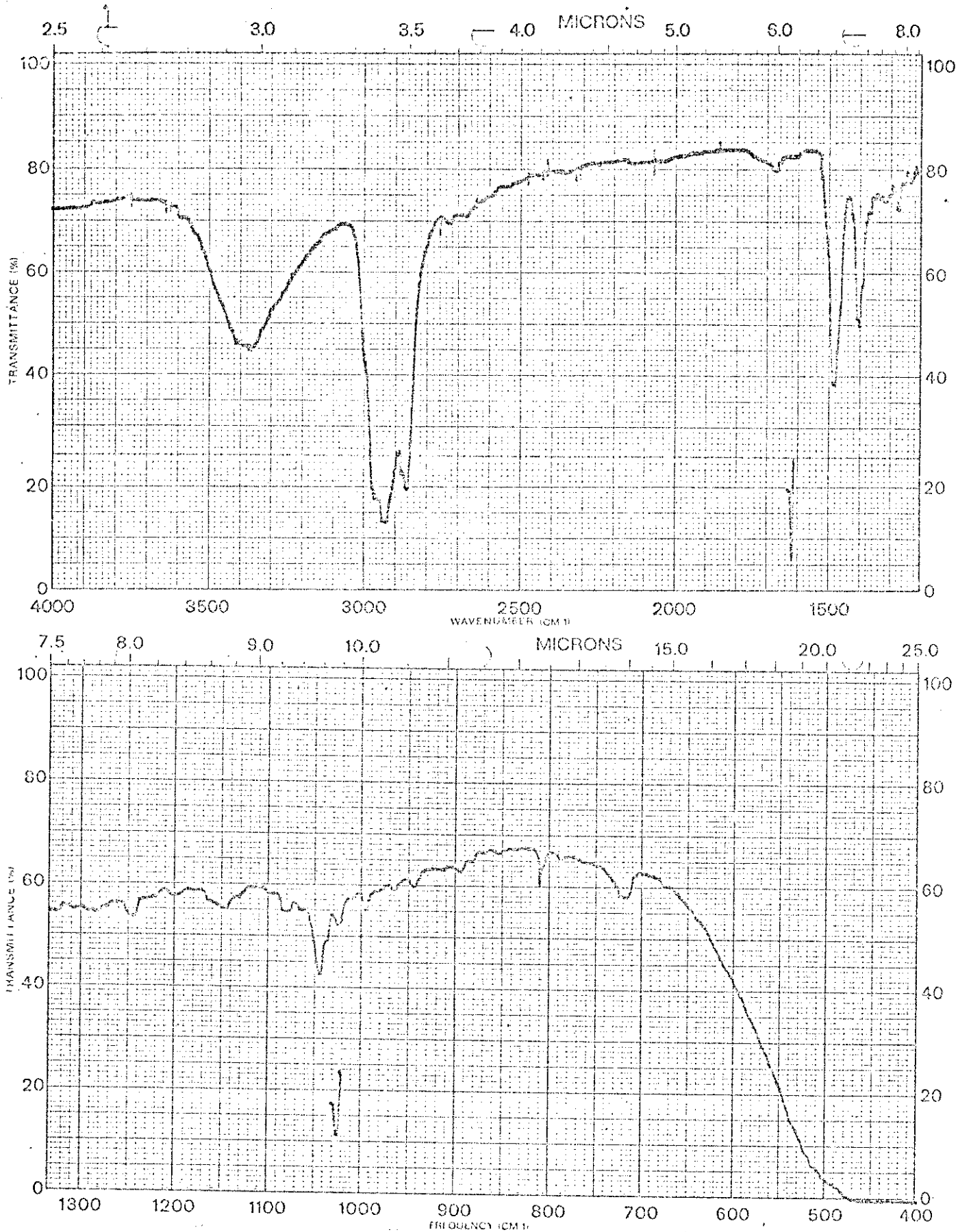


Fig. 10.53. Espectro de absorção no IV(nujol) de epóxido de 108

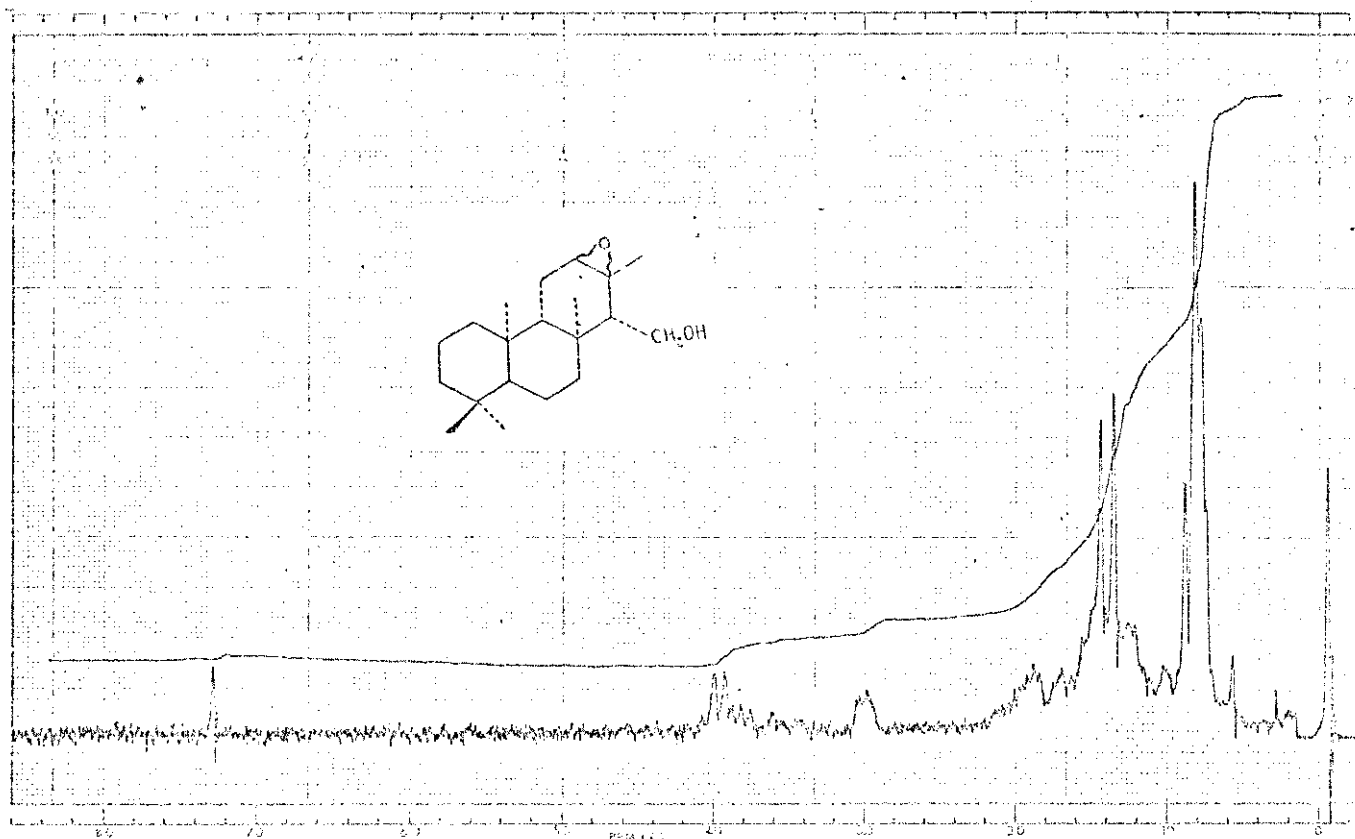


Fig. 10.54. Espectro de RMP (CDCl_3) de epóxido de 108

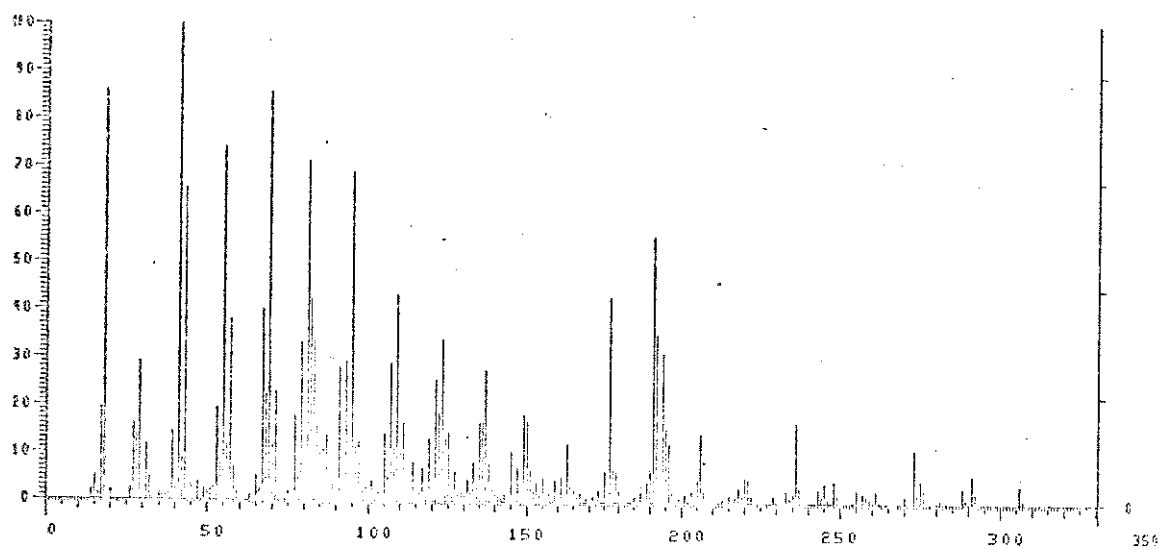


Fig. 10.55. Espectro de massa de epóxido de 108

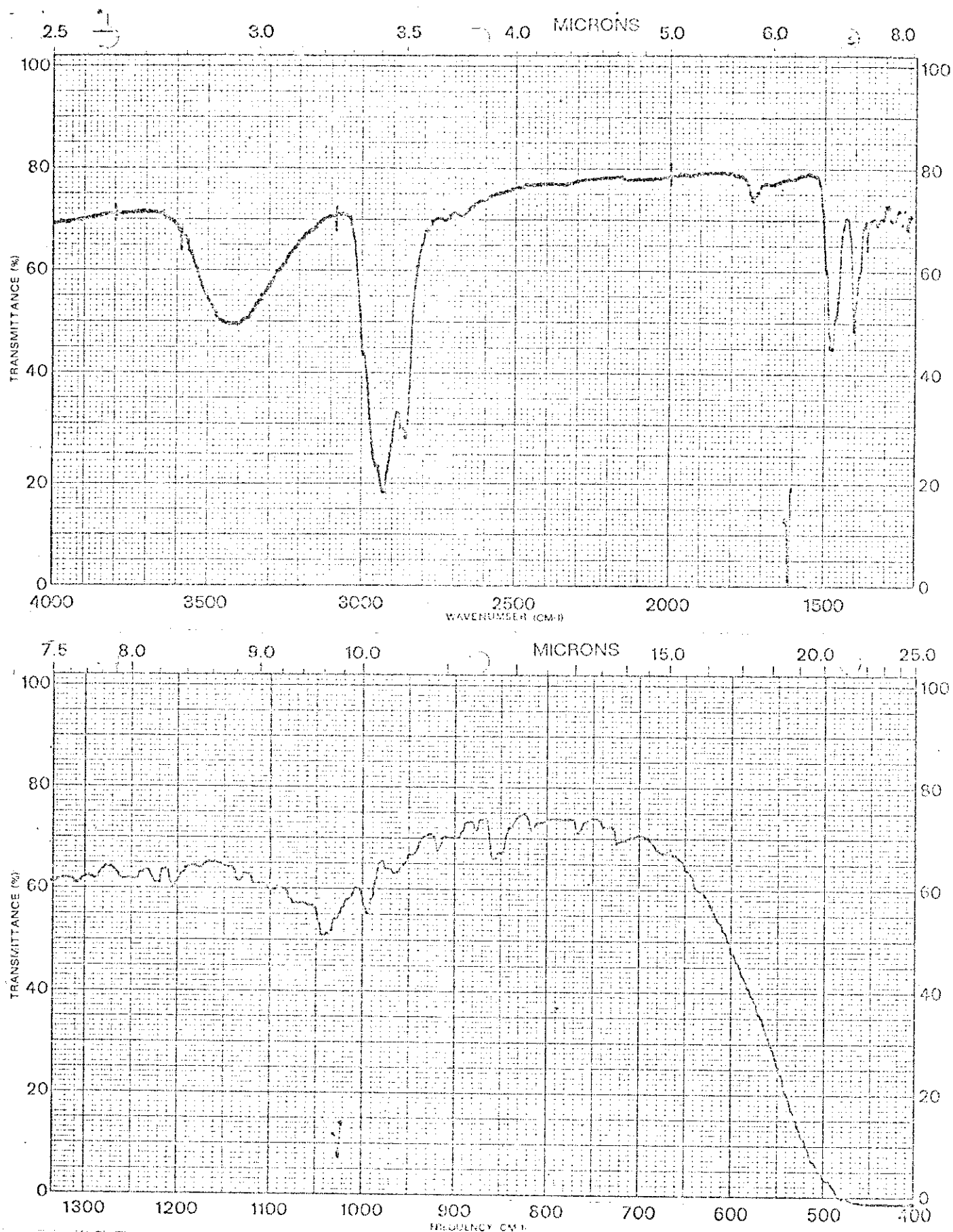


Fig. 10.56. Espectro de absorção no IV (nujol)
(produto da reação B.11)

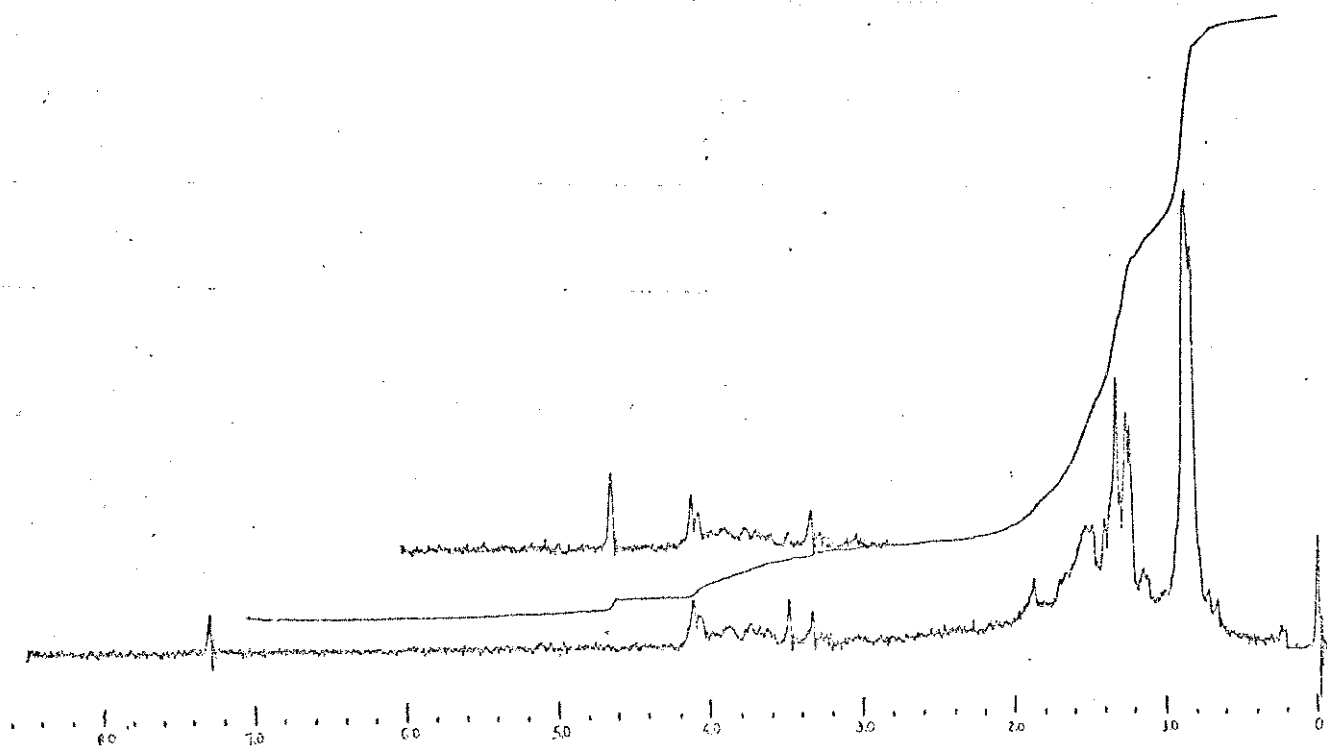


Fig. 10.57. Espectro de RMP (CDCl_3)
(produto da reação B.11)

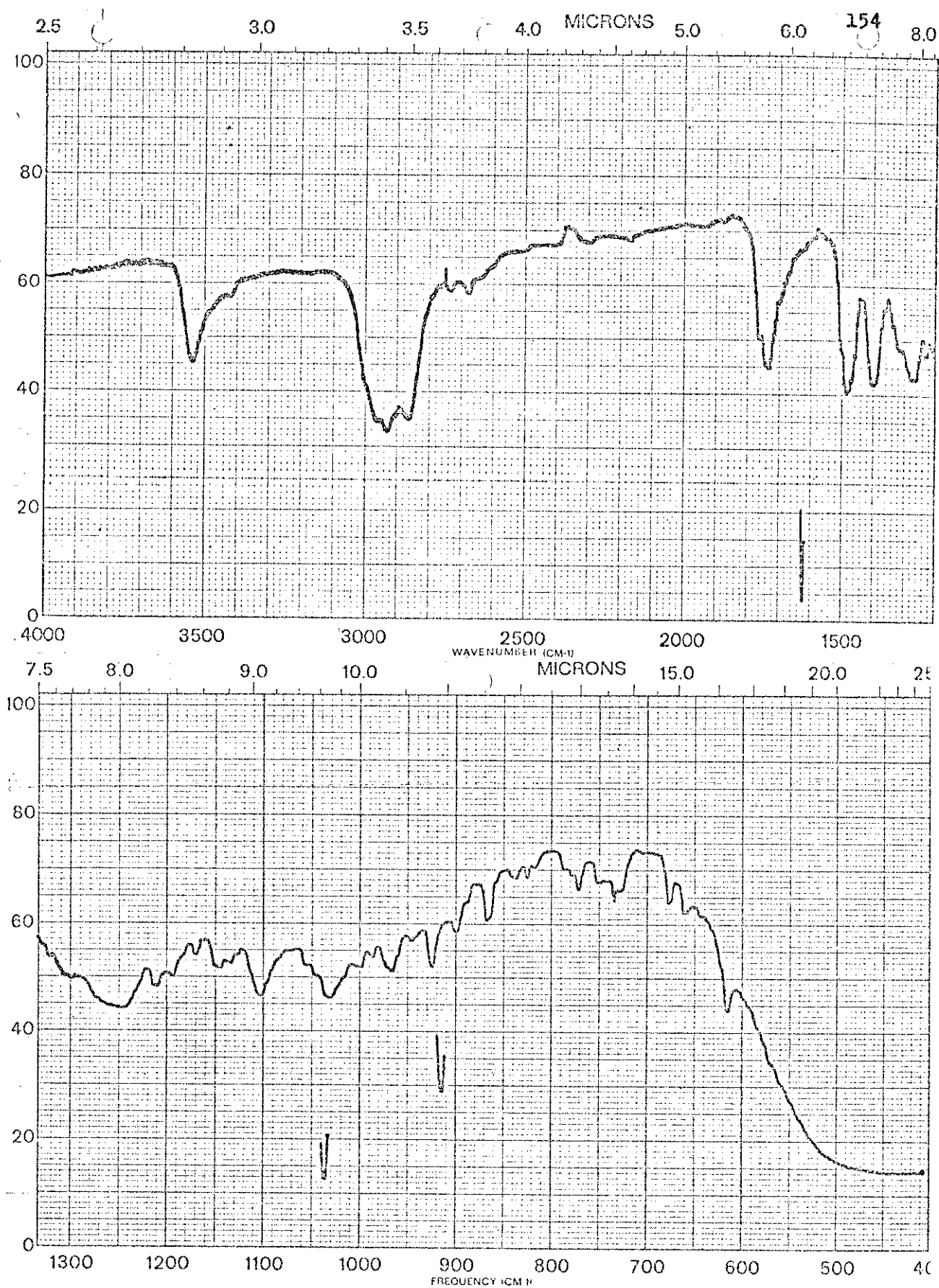


Fig. 10.58. Espectro de absorção no IV (nujol)
(acetato do produto da reação B.11)

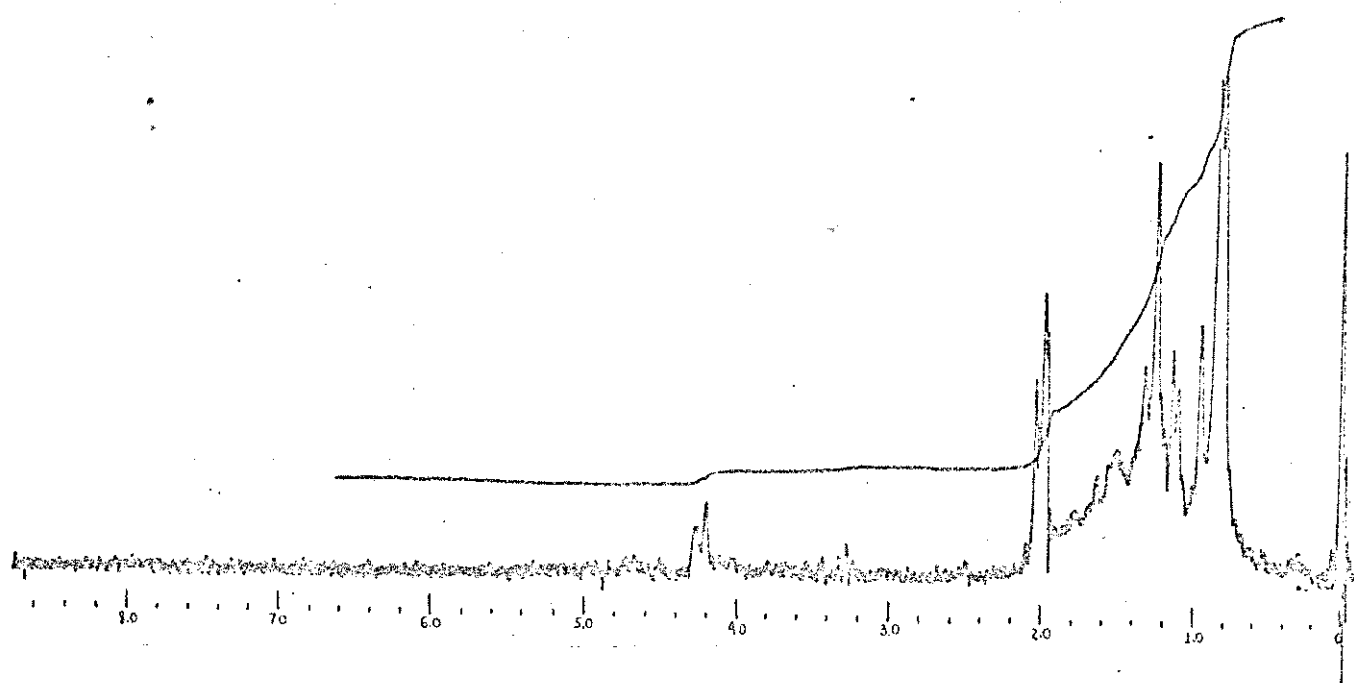


Fig. 10.59. Espectro de RMP (CCl_4)
(acetato do produto da reação B.11)

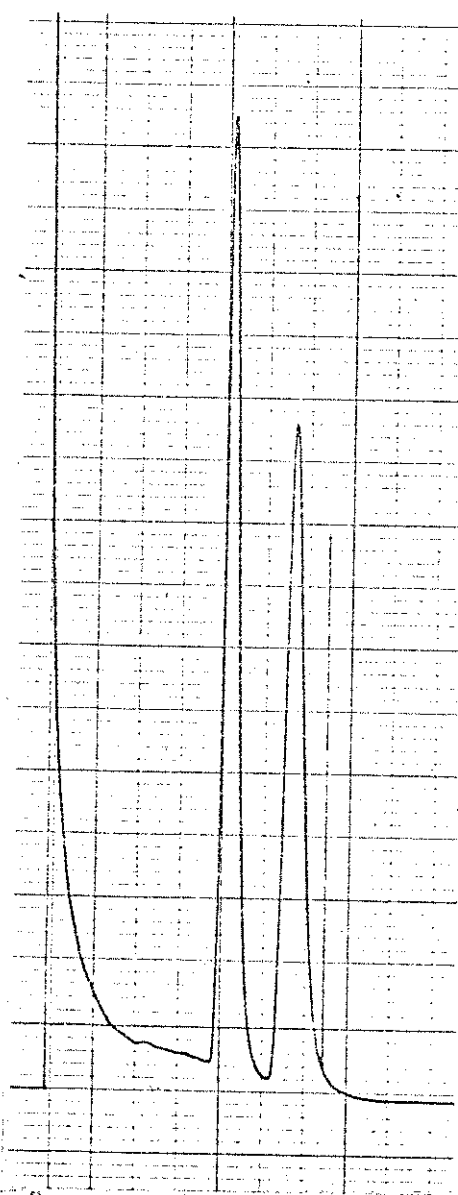


Fig. 10.60. Cromatograma
(CG) do produto da reação
B.11 (OV-17 - 260 °C)

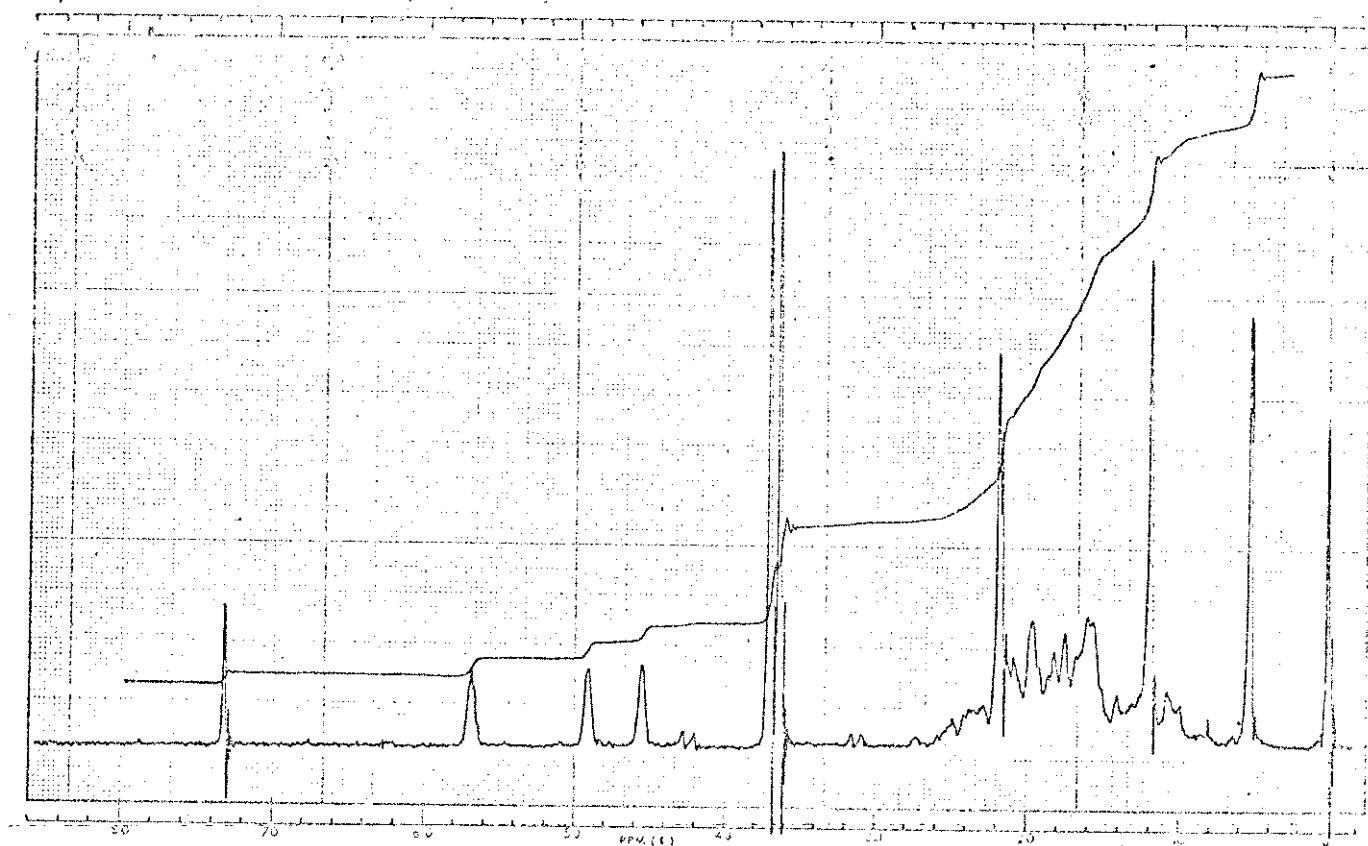


Fig. 10.61. Espectro de RMP (CDCl_3) de 58
(agatato de dimetila)

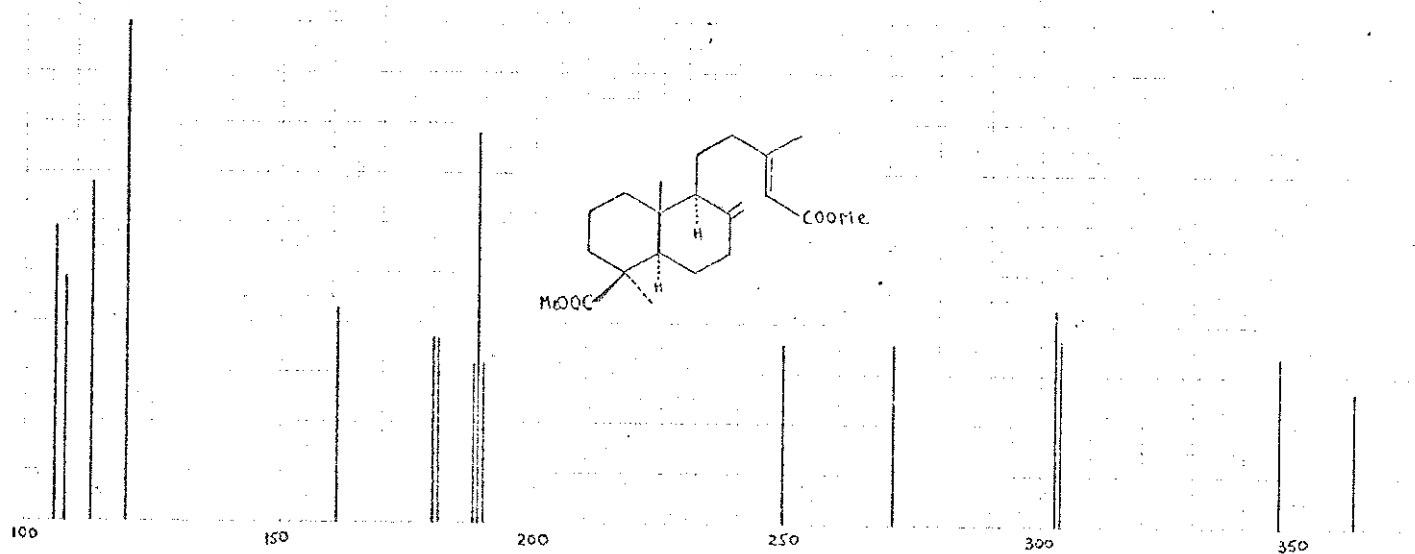


Fig. 10.62. Espectro de massa de 58 (agatato de dimetila)

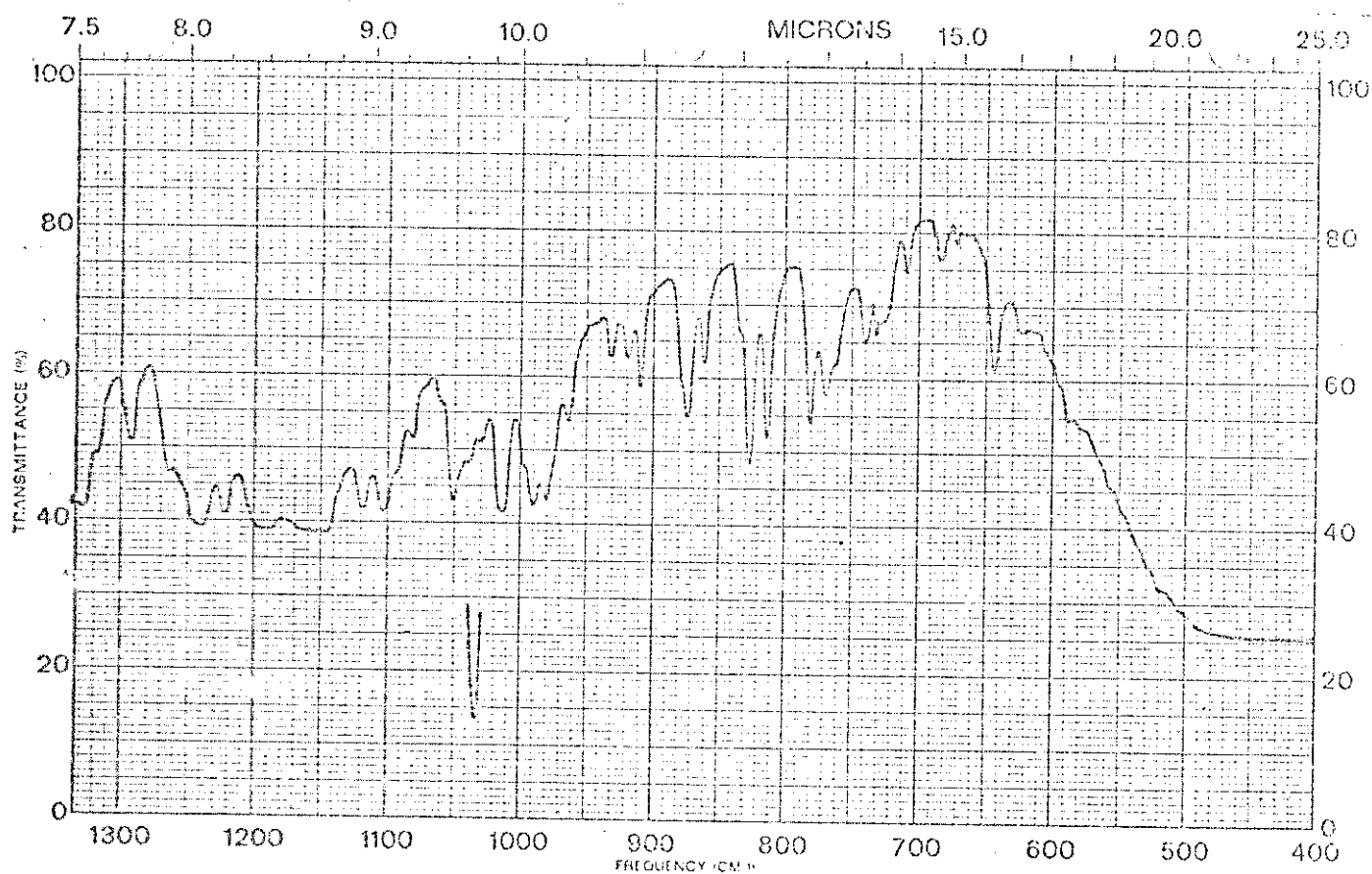
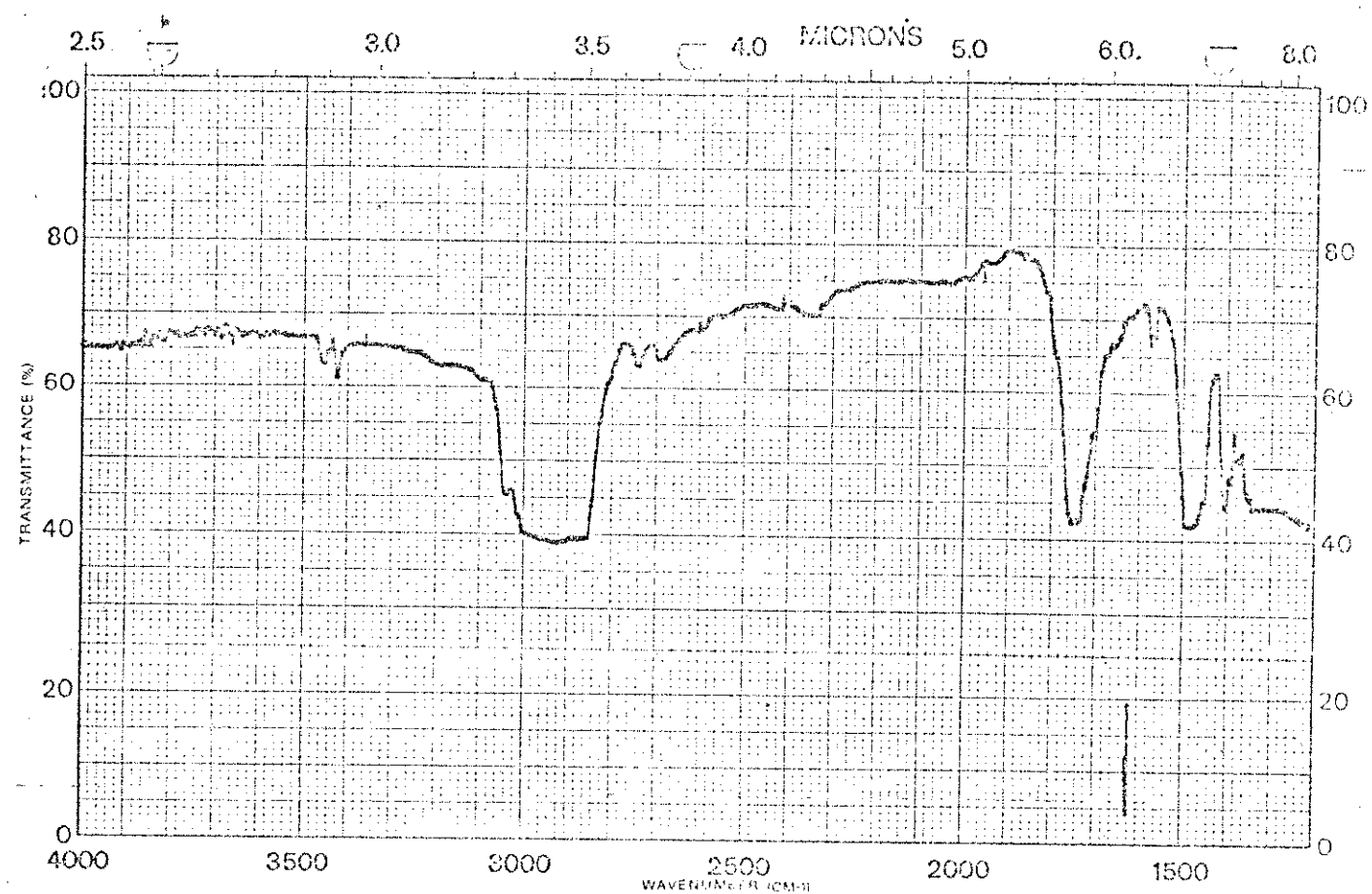


Fig. 10.63. Espectro de absorção no IV (nujol) de 93
(isoagatato de dimetila)

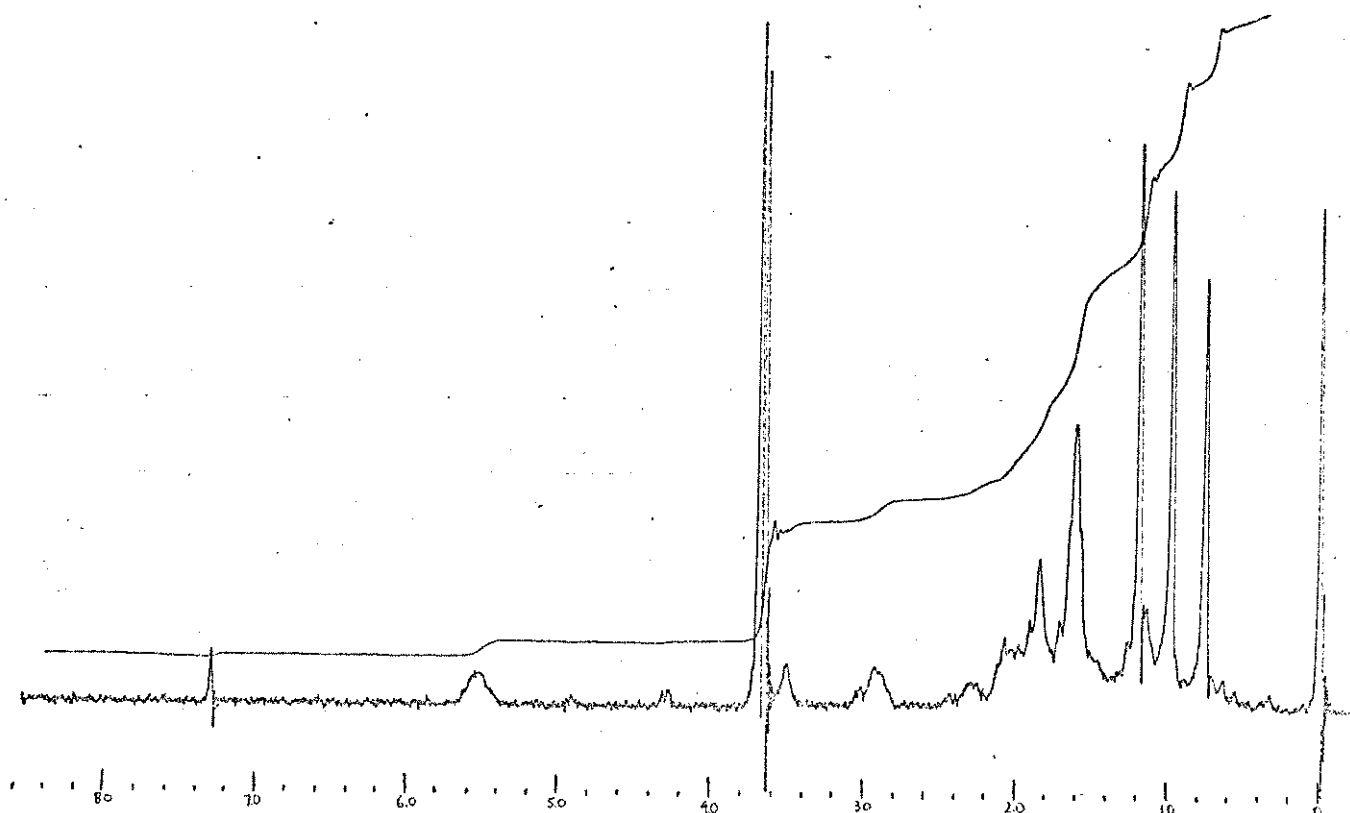


Fig. 10.64. Espectro de RMP (CDCl_3) de 93.
(isoagatato de dimetila)

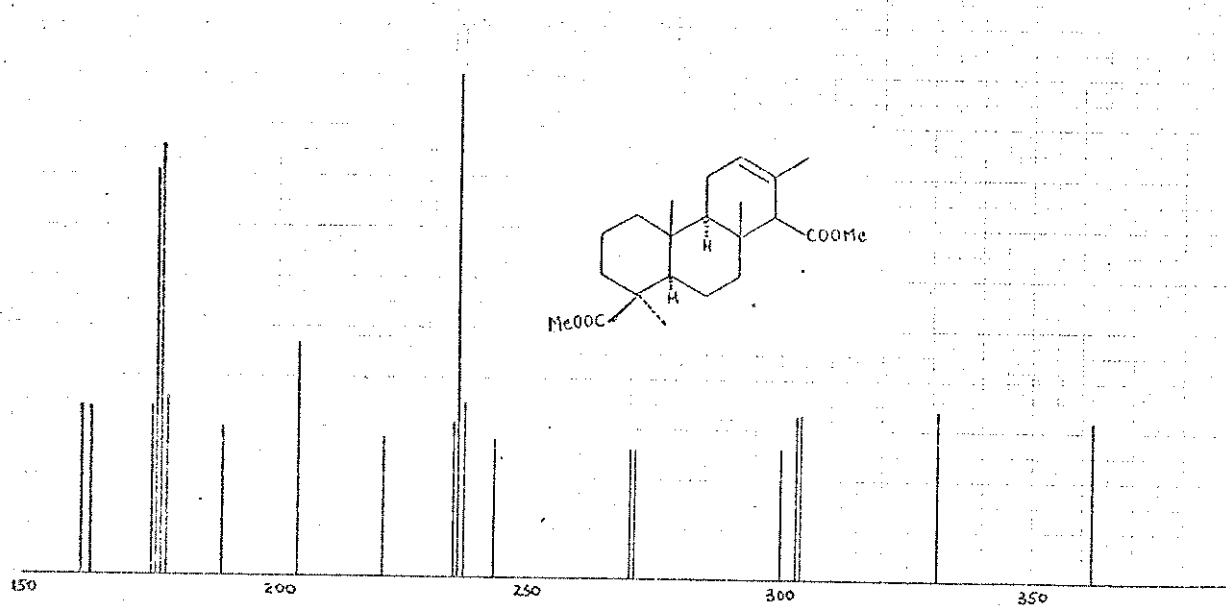


Fig. 10.65. Espectro de massa de 93
(isoagatato de dimetila)

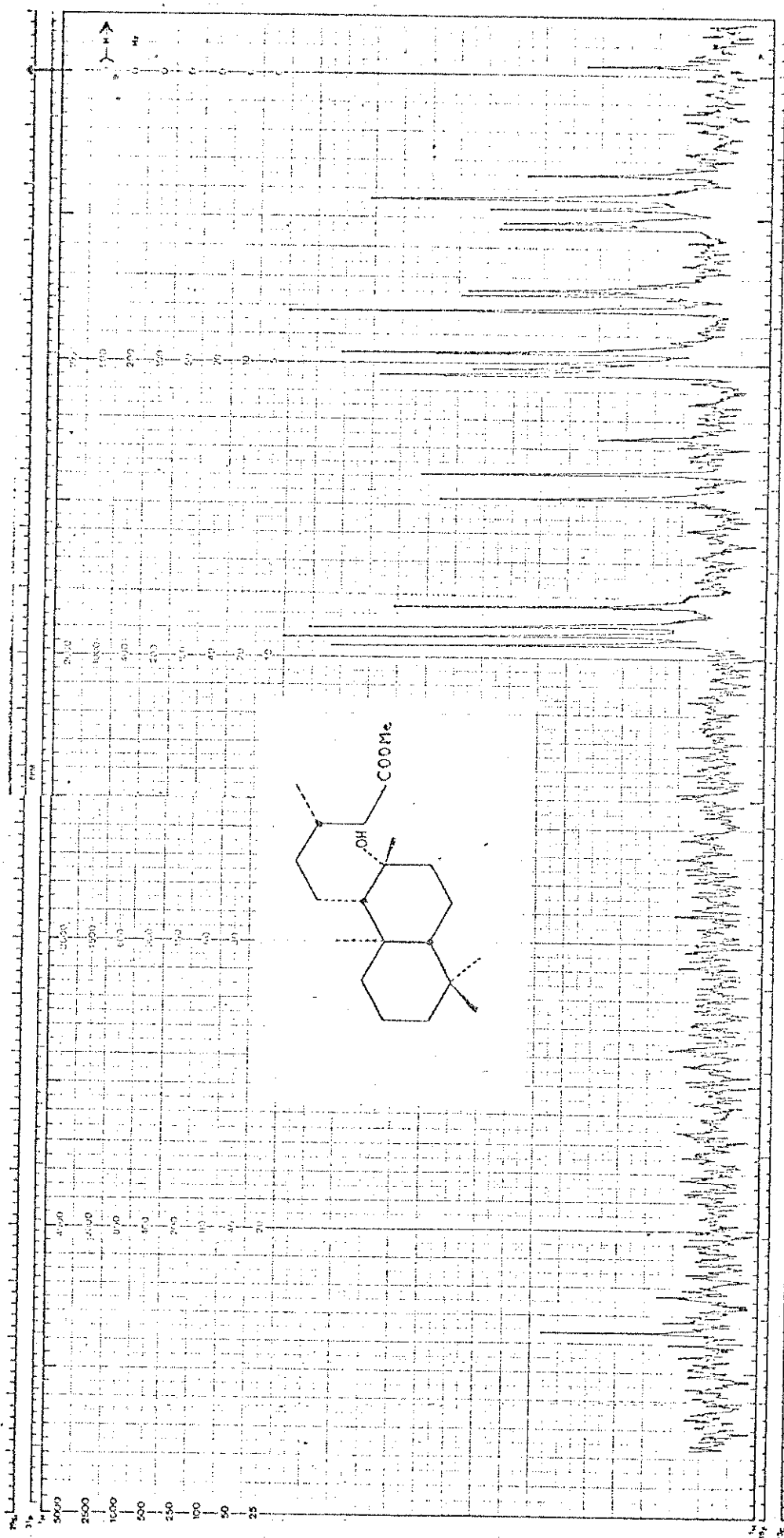


Fig. 10.66. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 14 (*ent*-labdan-8 β -ol-15-oate de metila)

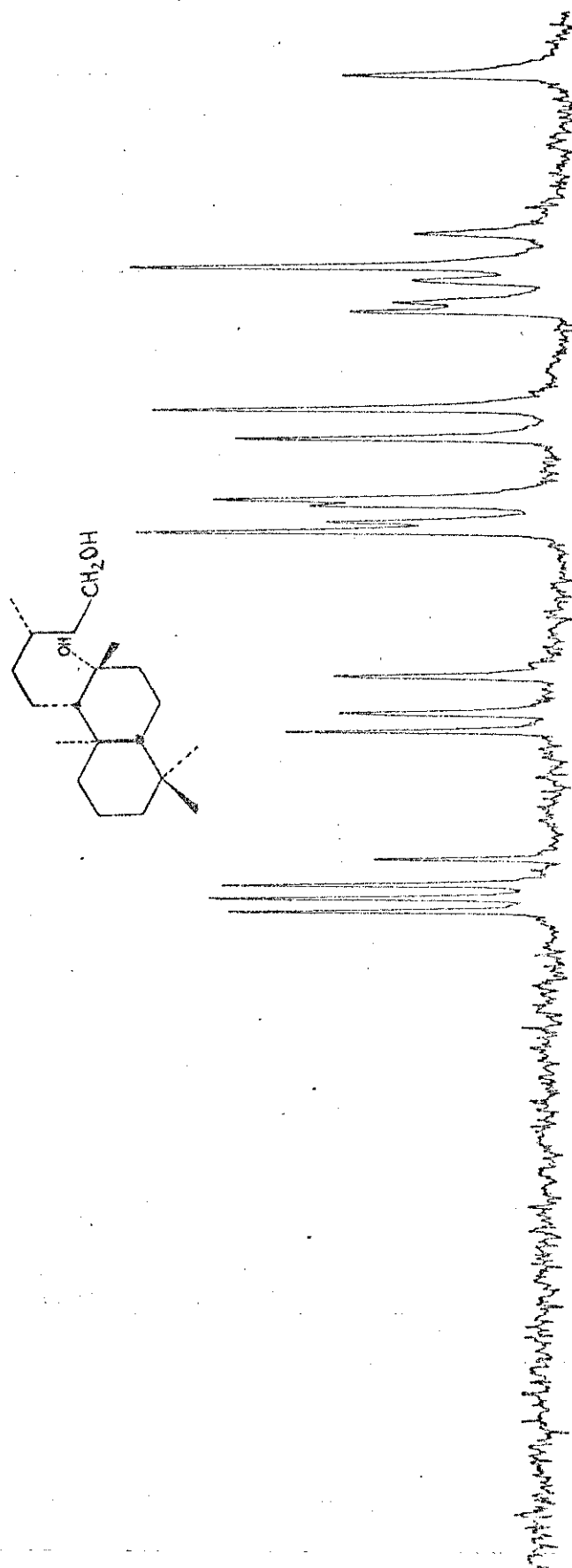


Fig. 10.67. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 41a (ent-labdan-8 β ,15-diol)

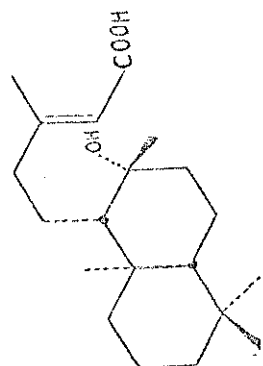


Fig. 10.68. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 41 (ácido ent-labden-8β-ol-13-en-15-oico)

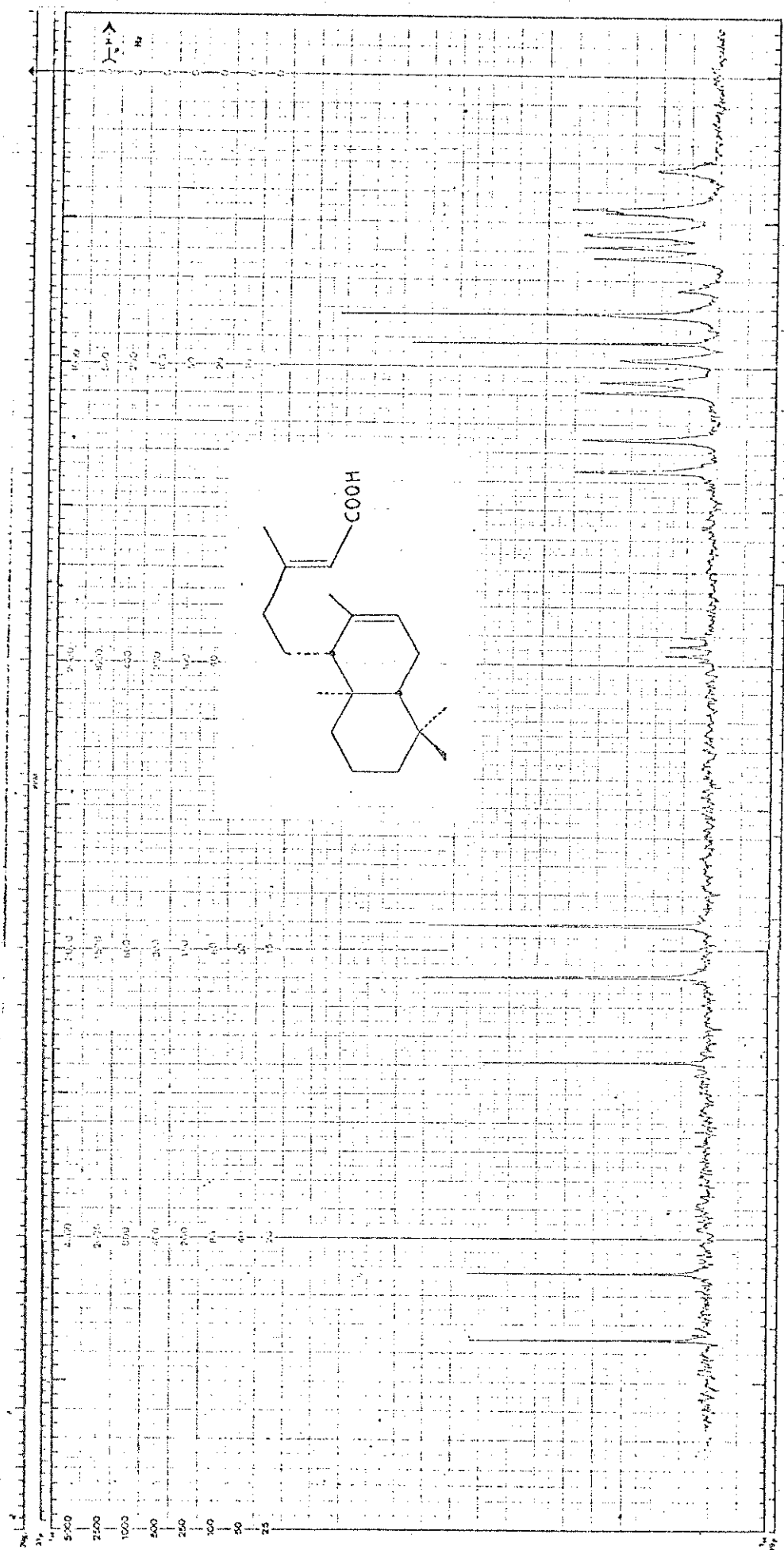


Fig. 10.69. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 40 (ácido eperuico)

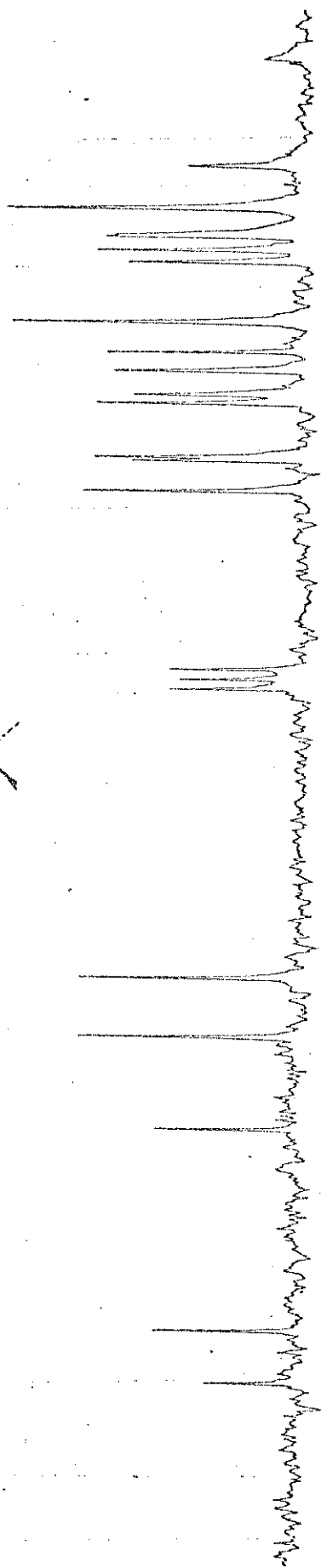
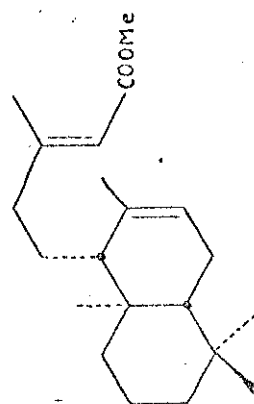


Fig. 10.70. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 40a (epurato de metila).

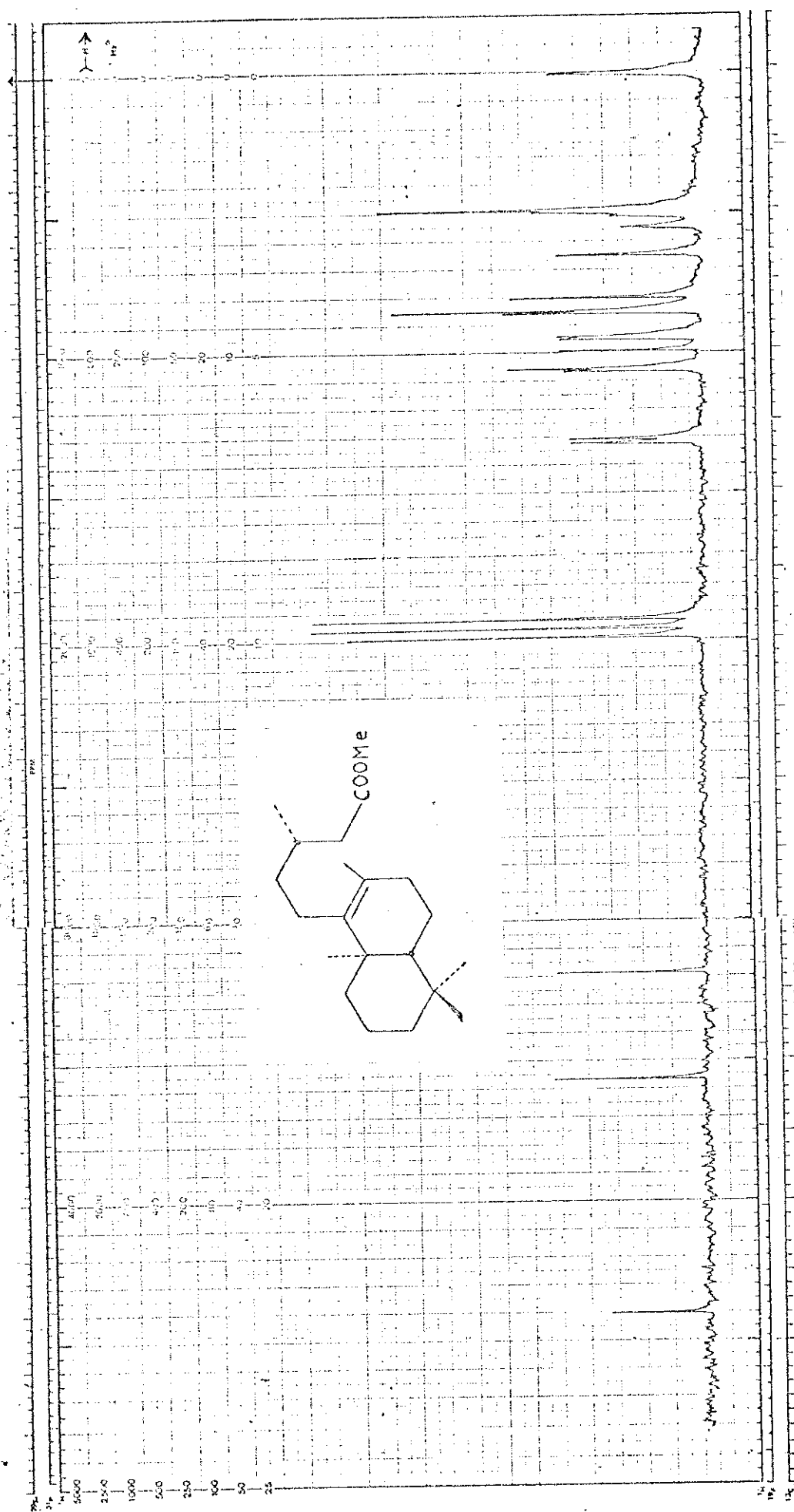


Fig. 10.71. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 50

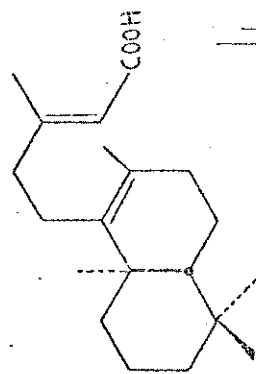
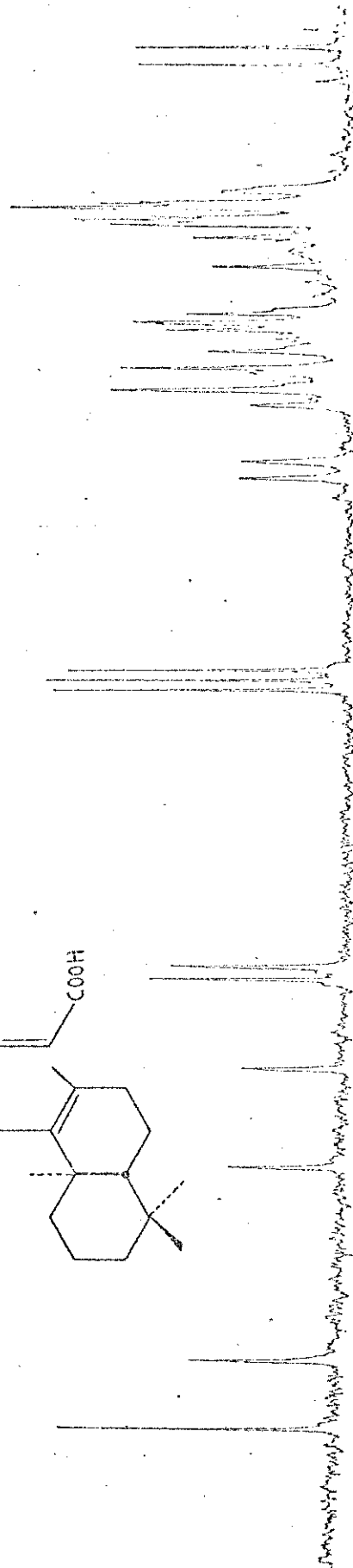


Fig. 10.73. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 51 - F'DFF -



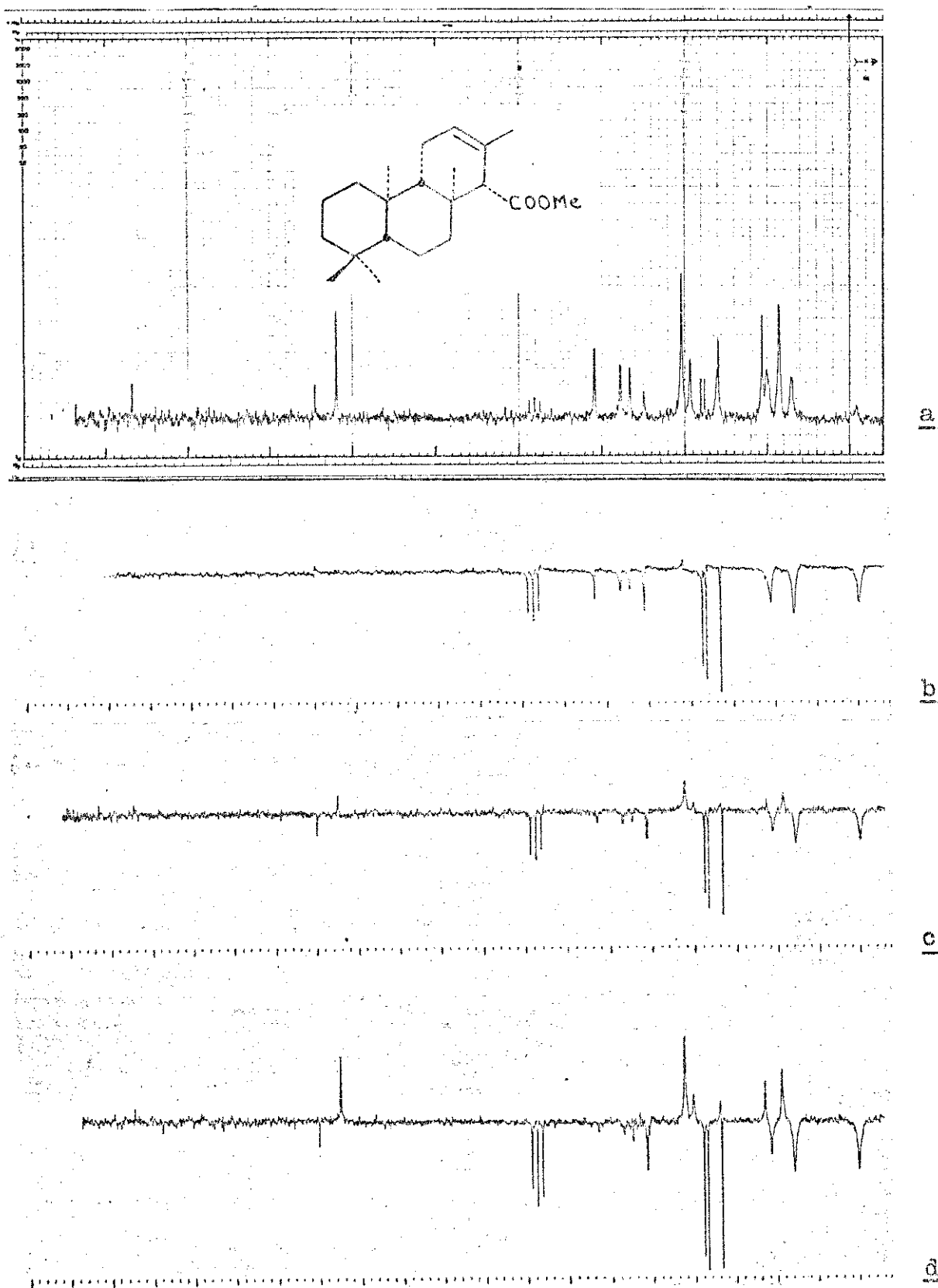


Fig. 10.74. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 81(a;b;c;d)

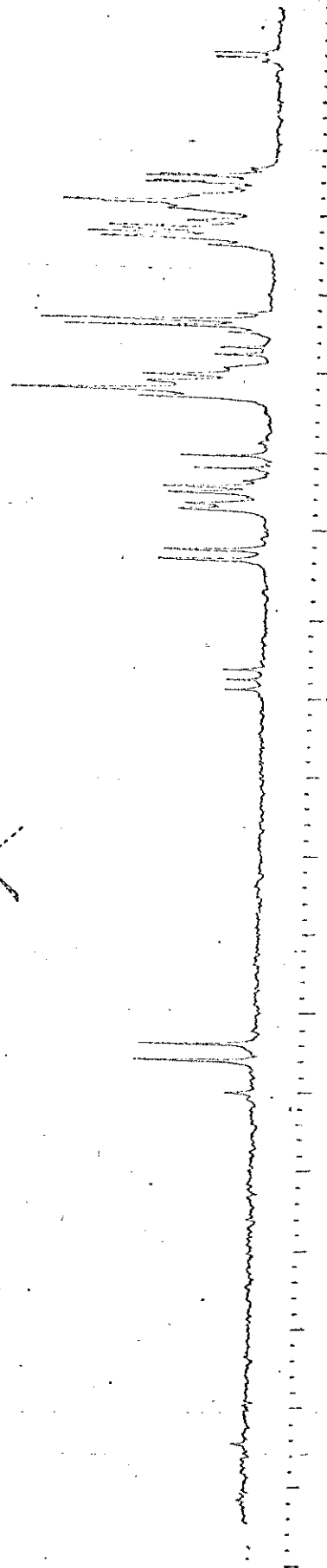
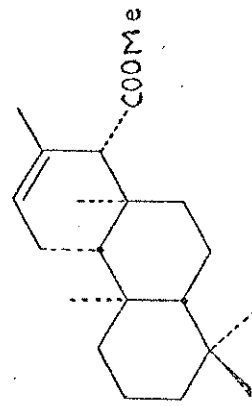


Fig. 10.75. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 81 - PDFF -

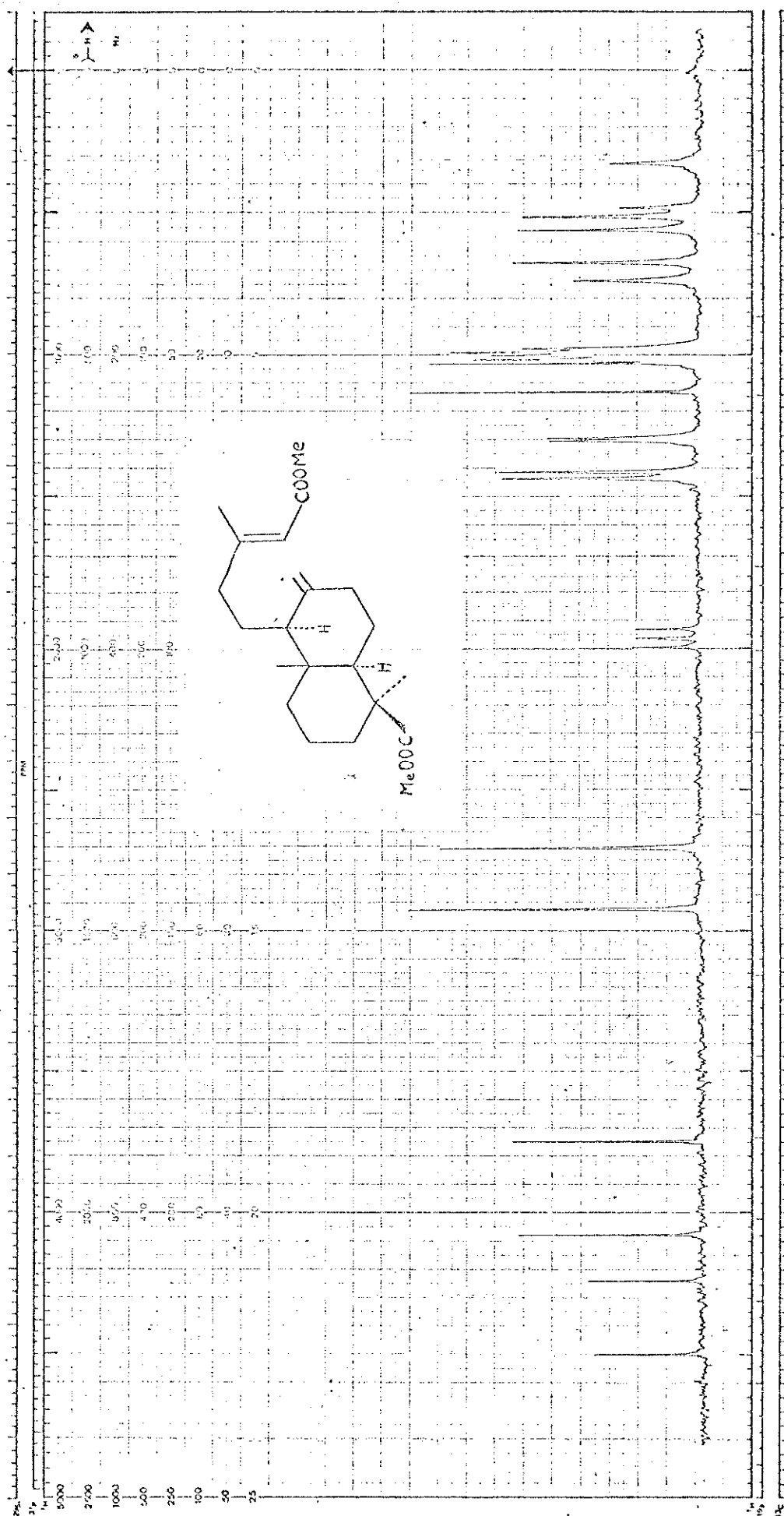


Fig. 10.76. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 58 (agatato de dimetila)

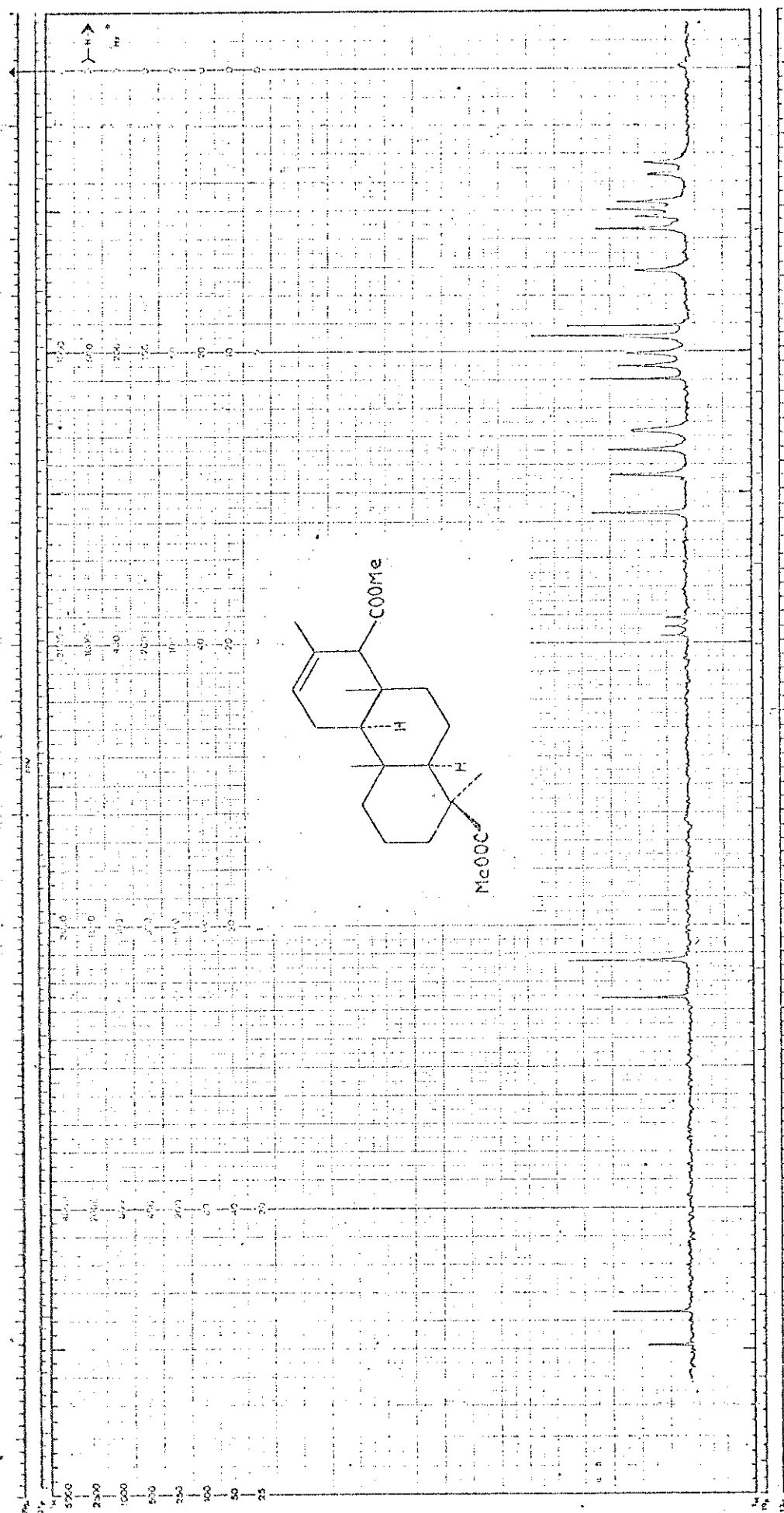


Fig. 10.77. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de **93** (isoagatato de dimetila)

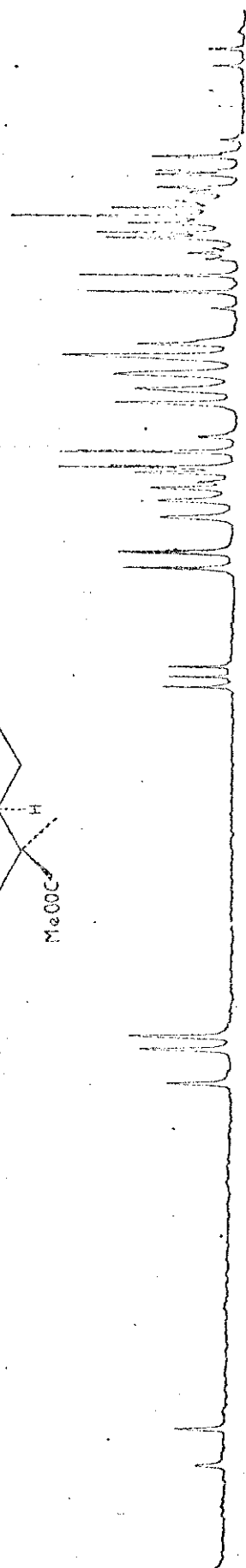
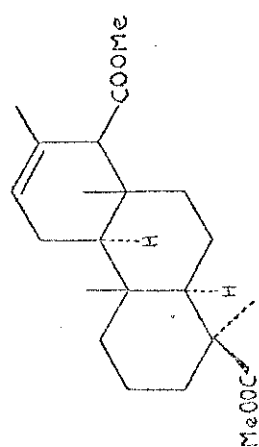


Fig. 10.78. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 93 (isoagatato de dimetila) - FDF -