

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**

**ESTUDO FITOQUÍMICO DE *Baccharis myriocephala***  
**e**  
**USO DE  $\beta$ -PINENO PARA A OBTENÇÃO DE *Orto*-MENTANOS**

**VILMA NURNBERG**  
**TESE DE MESTRADO**  
**ORIENTAÇÃO: PROF<sup>a</sup> D<sup>a</sup> ANITA J. MARSAIOLI**  
**JANEIRO/97**



**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA  
UNICAMP**

Nurnberg, Vilma  
N935e Estudo fitoquímico de *baccharis myriocephala*  
e uso de  $\beta$ -pineno para a obtenção de orto-  
-mentanos / Vilma Nurnberg. -- Campinas, [SP :  
s.n.], 1997.

Orientadora: Anita J. Marsaioli.

Dissertação (mestrado) - Universidade Esta-  
dual de Campinas. Instituto de Química.

1. \*Óxido de Baccharis. 2. \*Inadequate. 3. \*  
Dieis-alder. I. Marsaioli, Anita J. II. Universidade  
Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Títu-  
lo.

UNIDADE	IO
N.º CHAMADA:	
V.	Ex
FORMA BC/	33248
PROC.	395/98
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	26/03/98
N.º CPD	040210459c

## **AGRADECIMENTOS**

**A MEUS PAIS, GUILHERME E EDITH,  
pelo esforço que fizeram para educar os filhos.**

**À ANITA,  
pelo talento de pesquisadora, competência profissional e humanismo.**

**AOS COLEGAS DA PÓS-GRADUAÇÃO,  
pela amizade sincera,**

**À UEM, na pessoa de GENTIL J. VIDOTTI e DANIL A. R. RUBIO,  
pelo apoio durante o término da Tese.**

## ABREVIACÕES

Ac<sub>2</sub>O : anidrido acético

a.r. : abundância relativa

ax : axial

*B.* : *Baccharis*

CC : cromatografia em coluna

CCD : cromatografia em camada delgada

CCDP : cromatografia em camada delgada preparativa

CG : cromatografia gasosa

CG/EM : cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa

COSY : espectro bidimensional de correlação homonuclear <sup>1</sup>H x <sup>1</sup>H a três ligações

DEPT : melhoramento sem distorção por transferência de polarização

E : espectro

EM : espectro de massas

eq : equatorial

Et<sub>2</sub>O : ter dietílico

gem : geminal

HOAc : cido acético

HETCOR : espectro bidimensional de correlação hteronuclear <sup>13</sup>C x <sup>1</sup>H a uma ligação

MeOH : metanol

N.B.S. : N-bromo-succinimida

NOE : efeito Overhauser nuclear

p.a. : parte aérea

pf : ponto de fusão

py : piridina

R : Rendimento

Ref. : Referência bibliográfica

R<sub>f</sub> : Rate front (razão entre o deslocamento do composto e solvente em CCD)

RMN<sup>13</sup>C : ressonância magnética nuclear de carbono treze

RMN<sup>1</sup>H : ressonância magnética nuclear de próton

TMS : tetrametilsilano

δ : deslocamento químico em partes por milhão

Ø : diâmetro das colunas usadas em CC

## ÍNDICE

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>ix</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>xi</b>
<b>PARTE A - ESTUDO FITOQUÍMICO DE <i>Baccharis myriocephala</i></b>	
Introdução e Objetivos.....	01
Resultados e Discussão.....	21
1. Descrição Botânica.....	21
2. Extratos das Raízes.....	21
3. Extratos da Parte Aérea .....	34
4. Óleos Essenciais.....	40
<b>PARTE B- USO DE <math>\beta</math>-PINENO PARA A OBTENÇÃO DE <i>Orto</i>-MENTANOS</b>	
Introdução e Objetivos.....	43
1. Oxidação Anômala do (-)- $\beta$ -Pineno.....	43
2. Propriedades Químicas dos Tujanos .....	44
Resultados e Discussão	
1. Seleção e Otimização da Reação de Oxidação de (-)- $\beta$ -Pineno .....	48
2. Isolamento e Identificação do Composto <b>14</b> .....	55
3. Mecanismo da Reação de Oxidação de (-)- $\beta$ -Pineno .....	59
4. Obtenção de <i>orto</i> -Mentanos.....	61
4.1. Reação com Ácidos Fortes.....	61
4.2. Reação com Ácidos de Lewis .....	75
4.3. Reações do Éter <b>14</b> .....	78
<b>Conclusões das Partes A e B.....</b>	<b>79</b>
<b>Parte Experimental.....</b>	<b>81</b>
1. Métodos Gerais .....	81
2. Parte Experimental do Estudo Fitoquímico de <i>Baccharis myriocephala</i> .....	83
2.1. Coleta.....	83
2.2. Extratos das Raízes.....	84
2.3. Extratos da Parte Aérea .....	86

2.4. Extração de Óleos Essenciais.....	89
3. Parte Experimental do Uso de $\beta$ -pineno para a Obtenção de <i>Orto</i> -Mentanos.....	90
3.1. Seleção e Otimização da Reação de Oxidação de (-)- $\beta$ -Pineno .....	90
3.2. Isolamento e Identificação do Éter <b>14</b> .....	92
3.3. Obtenção de <i>orto</i> -Mentanos.....	94
<b>Bibliografia</b> .....	99
<b>Espectros</b> .....	103

## ABSTRACT

Phytochemical Investigation of *Baccharis myriocephala* and  
Use of  $\beta$ -Pinene to the *Ortho*-Mentane synthesis

Vilma Nurnberg

Profª Drª Anita J. Marsaioli

Instituto de Química - UNICAMP

This thesis was developed into two different parts. Part A involves the phytochemical investigation of roots and aerial parts of *Baccharis myriocephala*. The specimen was collected in Serra do Mar, São Paulo. From the hexane and methanolic extract we have detected and isolated polyacetylenes, (-)-caryophyllene oxide, baccharis oxide,  $\beta$ -friedelanol and long chain hydrocarbons. Polyacetylene possessing ene-diene-diene chromophore was detected, but its instability prevented isolation or further studies. Baccharis oxide is a common *Baccharis* triterpene never fully characterized by spectroscopy. A full assignment of its proton and carbon signals using 2D NMR spectroscopy and C,C correlations (2D INADEQUATE) was accomplished. It was further observed that the ring C assumes a boat conformation in solution.

In the second part of this work we focused our attention in the synthesis of *ortho*-menthanes, a class of monoterpene not very diffused in nature and with a small amount of synthesis reported. Our strategy was the use of a  $\beta$ -pinene rearranged skeleton, lactone **15**, to access the *ortho*-menthanes in few steps. Optimization of the lactone **15** production involved a selection of oxidant and reaction conditions. The best conditions furnished the desired rearranged compound **15**, in 46%. Large scale reaction led to the lactone **15** in the desired amount and during its purification we have isolated ether **14**, a novel rearranged product.

Lactone **15** was treated with perchloric acid producing two novel dimers **29** e **31**. Treatment of **15**, with SnCl<sub>4</sub> led to the isolation of **32** with an *ortho*-menthane skeleton. An *ortho*-menthane derivative was also obtained when submitting ether **14** to the same Lewis acid.



## RESUMO

**Estudo Fitoquímico de *Baccharis myriocephala* e  
Uso de  $\beta$ -Pineno na Obtenção de *Orto*-Mentanos**

**Vilma Nurnberg**

**Profª Drª Anita J. Marsaioli**

**Instituto de Química - UNICAMP**

Esta tese contém duas partes diferentes. A parte A envolveu o estudo fitoquímico das raízes e parte aérea de *Baccharis myriocephala*. Os espécimes foram coletados na Serra do Mar, São Paulo. Nos extratos hexânico e metanólico foram detectados e isolados poliacetilenos, óxido de (-)-cariofileno, óxido de *Baccharis*,  $\beta$ -friedelanol e hidrocarbonetos de cadeia longa. Os poliacetilenos continham o cromóforo eno-diino-dieno, porém sua instabilidade impediu o isolamento e estudos posteriores. Óxido de *Baccharis*, um triterpeno comum no gênero *Baccharis*, nunca foi completamente caracterizado por espectroscopia. Usando espectroscopia de RMN bidimensional e correlações C,C 2D INADEQUATE foi obtida uma atribuição completa de seus sinais de próton e carbono. Foi ainda observado que o anel C assume uma conformação bote torcido em solução.

Na segunda parte deste trabalho focalizamos nossa atenção na síntese de *orto*-mentanos, uma classe de monoterpenos não muito difundida na natureza e com poucas sínteses registradas na literatura. Nossa estratégia foi usar um esqueleto rearranjado do  $\beta$ -pineno, a lactona **15**, para ter acesso aos *orto*-mentanos em poucos passos. A otimização da produção de lactona **15** envolveu uma seleção do oxidante e das condições da reação. As melhores condições forneceram o composto rearranjado **15** com 46% de rendimento cromatográfico relativo. Durante a purificação de reações em grande escala para produção de lactona **15** isolamos o éter **14**, um novo composto rearranjado.

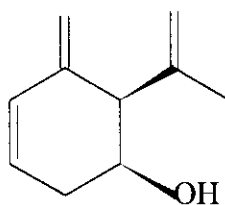
A lactona **15** foi tratada com ácido perclórico produzindo dois novos dímeros **29** e **31**. O tratamento de **15** com SnCl<sub>4</sub> conduziu ao isolamento de **32** com esqueleto *orto*-mentano. Outro derivado *orto*-mentano foi obtido submetendo o éter **14** ao mesmo ácido de Lewis.

**PARTE A - ESTUDO FITOQUÍMICO DE *Baccharis myriocephala*****INTRODUÇÃO E OBJETIVOS**

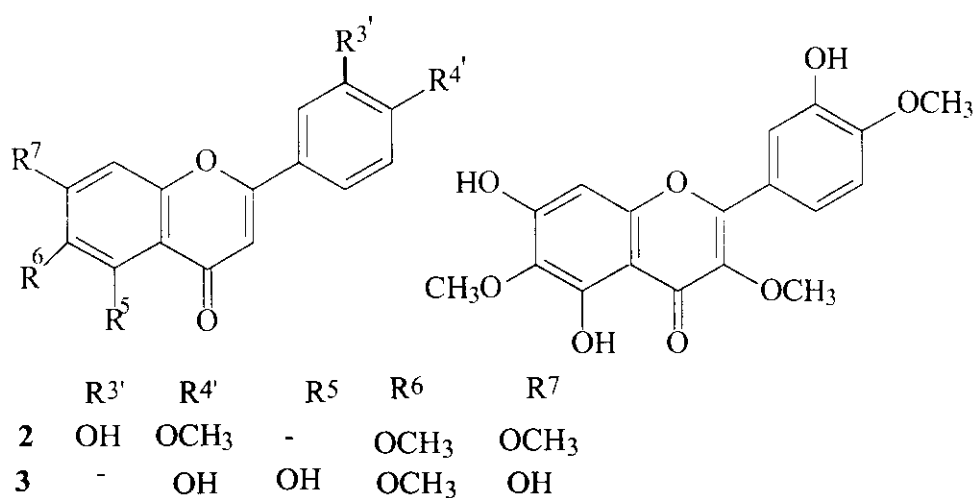
Desde o início do século até meados de 1994 encontramos o registro de cerca de 170 publicações no Chemical Abstracts a respeito do gênero *Baccharis*. Dentre elas, 58 descrevem o resultado da investigação de terpenos; 29 artigos referem-se à descoberta de toxinas do tipo tricotecenos macrocíclicos em espécies de *Baccharis*, 34 comprovam a presença de flavonóides, 23 relatam a composição de óleos essenciais de espécies do gênero enquanto que apenas 8 versam sobre determinação estrutural de alcalóides, 7 de esteróis, 5 de compostos poliacetilênicos e 5 de cumarinas. Outros 21 artigos tratam do achado de outros tipos de compostos, tais como cromenos, p-hidróxi-acetofenonas e compostos fenólicos.

Vemos assim que há um grande interesse dos fitoquímicos no estudo dos extratos de espécies de plantas do gênero *Baccharis*. A origem desse interesse pode ser compreendida examinando mais de perto as publicações sobre o assunto.

Já em 1931 *B. genistelloides* (Lam.) Pers, "a carqueja", é citada como planta amplamente empregada na medicina popular argentina e brasileira para o tratamento de febres e males do fígado. Um breve estudo<sup>1,2</sup> de sua composição química e propriedades terapêuticas foi feito nessa época. Trabalhos posteriores continuaram o estudo dos constituintes de *B. genistelloides* sem se preocupar com possíveis efeitos farmacológicos. O óleo de carqueja, uma fragrância comercial rescendendo a "madeira e rosas", é obtido por destilação a vapor das folhas e caules de *Baccharis genistelloides*. O carquejol **1**, cujo derivado acetilado é o componente principal (55%) do óleo essencial da carqueja, foi o primeiro monoterpreno do tipo *orto*-mentano encontrado na química das plantas<sup>3</sup>.

**1**

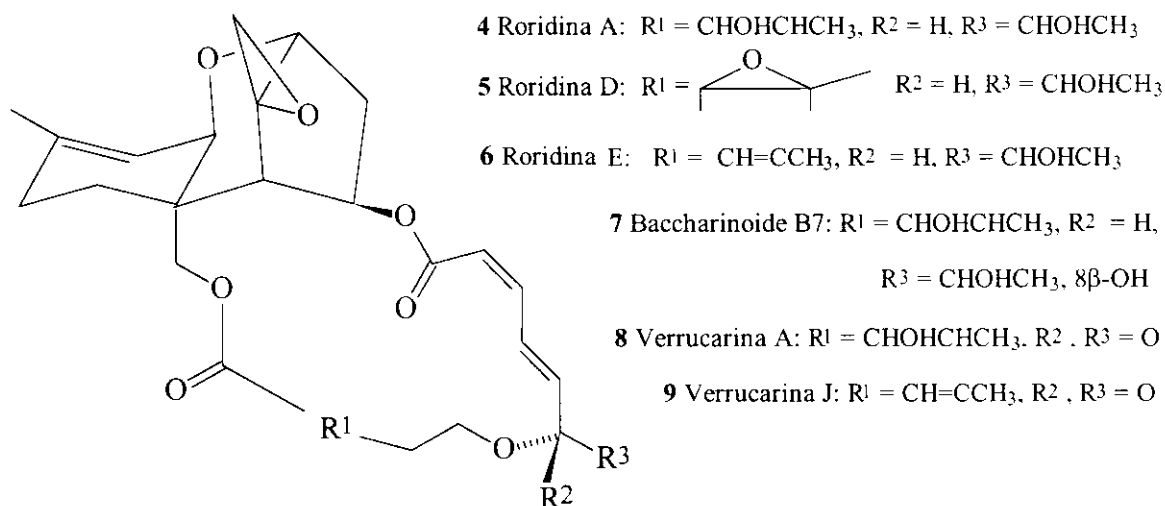
Dois ésteres estruturalmente muito relacionados ao carquejol foram isolados de *Baccharis trimera* (Less.) DC., outra planta medicinal brasileira<sup>4</sup>. Investigações subsequentes<sup>5</sup> caracterizaram nas partes aéreas desta planta uma diterpeno-lactona e a flavona **2**, comprovando sua atividade molusquicida. Mais recentemente foi investigada<sup>6</sup> a atividade de desintoxicação hepática de cinco flavonóides isolados do extrato em acetato de etila das partes aéreas desta espécie, tendo sido encontrado como o mais ativo dos componentes puros a hispidulina **3**, que melhorou em 80% a sobrevivência de ratos intoxicados com faloidina. Assim, essa pesquisa, publicada em 1987, esclareceu alguns dos motivos pelos quais certas espécies de *Baccharis* são usadas para resolver problemas de fígado.



Enquanto algumas espécies de *Baccharis* são usadas para aliviar sintomas de intoxicação do fígado, outras são elas mesmas tóxicas. Inicialmente, da planta *Baccharis megapotamica* Sprengel, foram isolados tricotecenos macrocíclicos que ao serem avaliados como drogas anticâncer<sup>7</sup> mostraram potente atividade. Depois, pesquisas conduzidas por Habermehl *et al.*<sup>8,9</sup> revelaram que a presença destes tricotecenos macrocíclicos em *Baccharis coridifolia* DC. era a causa do envenenamento de animais domésticos após a ingestão de partes da planta. Foi também estabelecido que a acumulação destes compostos em *Baccharis* era devida à sua habilidade em absorver os tricotecenos de fungos do solo e armazená-los.

Os estudos visando a produção de agentes antineoplásicos por cultura de tecidos de *B. megapotamica* ainda prosseguiram por algum tempo mas ganharam força os estudos de caracterização estrutural das micotoxinas tricotecênicas e pesquisas com a intenção de esclarecer a interação das micotoxinas com as plantas., Finalmente, em 1988, Jarvis *et al.*<sup>10</sup> demonstraram que a planta superior brasileira *B. coridifolia* é capaz

de sintetizar uma série de antibióticos macrocíclicos tricotecênicos altamente tóxicos que anteriormente se supunha serem produzidos somente por fungos e sugeriram que a planta adquiriu os genes produtores de toxinas do fungo *Myrothecium*. No entanto, esta posição ainda gera controvérsia<sup>11</sup> e prosseguem os estudos para elucidar se os tricotecenos são só absorvidos ou são também sintetizados por determinadas espécies de *Baccharis*.



**Fig. 1:** Estrutura de tricotecenos macrocíclicos

*Baccharis sarothroides* Gray também foi testada<sup>12</sup> quanto à presença de compostos inibidores de tumores, tendo sido isolados dois flavonóis citotóxicos, 3,4'-dimetoxi-3',5,7-triidroxi-flavona e centaureidina **F16** de suas folhas e caules.

Em duas espécies, *Baccharis crispa* Sprengel e *B. notoserigila* Grisebach, usadas na Argentina e Brasil para curar feridas e infecções locais, foram identificados flavonóides com atividade antimicrobial contra três tipos de bactérias<sup>13a</sup>. De *B. glutinosa* Pers foi isolada pinocembrina com considerável atividade contra o fungo *Alternaria*<sup>14</sup>.

É conhecida a composição do óleo essencial de pelo menos quatro espécies de *Baccharis*: *B. rosmarinifolia* Hook. & Arn., *B. crispa* Sprengel e *B. articulata* (Lam.) Pers. e *B. dracunculifolia*<sup>15</sup> e continua intensa a investigação do óleo essencial de outras espécies de *Baccharis*.

Diversas espécies encontram uso no campo da agronomia. Uma variedade de pequeno porte *B. pilularis*, é usada com frequência nas áreas costeais da Califórnia como cercas vivas ou como cobertura da terra a fim de reduzir a erosão e o pó<sup>13a</sup>. Para proteger o solo contra a erosão também são utilizadas *Baccharis sarothroides* Gray, a vassoura do deserto, e na Colombia *B. macrantha* H.B.K.

No entanto, algumas espécies de *Baccharis* exercem efeitos indesejáveis<sup>13b</sup>. *B. neglecta* Britton., *B. halimifolia* L. e *B. pilularis* DC. invadem pastos e gramados, bem como áreas pantanosas e parques de recreação em diversas regiões dos Estados Unidos além de fazendas na Austrália. Se forem cortadas ou queimadas, crescem rapidamente de novo.

*B. salicifolia* (R&P) Pers. é comum ao longo de cursos de água nos Estados Unidos e já foi plantada em beira de rios para controlar a erosão devido ao seu rápido crescimento e seu fibroso sistema de raízes. Hoje em dia ela é uma erva rejeitada em regiões áridas por usar muita água, além de formar densos matagais impalatáveis aos animais<sup>13b</sup>.

*B. halimifolia* L. na Flórida e *B. sarothroides* Gray no Arizona são causadoras da febre do feno no fim do verão devido a sua grande produção de pólen<sup>13c</sup>.

Em nossa preocupação com a motivação das pesquisas a respeito do gênero *Baccharis* pudemos perceber que no início do século as investigações buscavam o princípio ativo de planta medicinal ou o composto causador de efeitos tóxicos, para depois evoluir para a identificação de metabólitos secundários das plantas do gênero. Nesse período se cristalizaram diversas linhas de pesquisa focalizando classes de compostos encontrados em *Baccharis* como: terpenos, flavonóides, composição de óleos essenciais, tricotecenos macrocíclicos, compostos poliacetilênicos ou menos frequentemente alcalóides, esteróides, cumarinas, cromenos e compostos fenólicos.

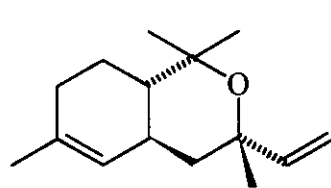
Agora, no final do século, algumas investigações a respeito de *Baccharis* são conduzidas de forma a obter uma classificação química do gênero *Baccharis*. Houve uma tentativa<sup>16</sup> de identificar 11 secções do gênero tomando por base um único grupo de compostos orgânicos encontrados nas plantas. Ocorreu boa concordância entre o tratamento químico e taxonômico; no entanto, a grande diversidade dos compostos dificultou a classificação. A presença de compostos químicos semelhantes nas plantas poderia indicar uma relação evolucionária, se pudesse ser mostrado que os caminhos biossintéticos seriam semelhantes.

Para ter uma visão global da química do gênero *Baccharis* compilamos na literatura os compostos isolados deste gênero no período de 1990 a 1994. As referências 17 e 18 completam este trabalho de revisão bibliográfica, cobrindo os períodos de 1900 a 1985 e 1986 a 1989, respectivamente.

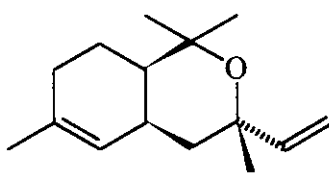
Tab. 1 - Metabólitos secundários de espécies do gênero *Baccharis*

Espécie	Composto isolado	Partes da planta	Ref.
<i>B. articulata</i> (Lam.) Pers.	D(76, 100, 101)	p.a.	19
<i>B. bigelovii</i> A.Gray	S1, S29, F1, F24	p.a.	20
<i>B. concava</i> (R & P) Pers.	PA1 e/ou PA2, S22, D108, D87, T3, T4, D95 ou D96, F3	planta toda	21
<i>B. confertifolia</i> Colla	F(32, 31, 26, 30, 28), DAC2, C1, F5	planta toda	21
<i>B. dracunculifolia</i> DC	S(9,10,11,12,13,14,15,16,23,24, 25,29)	fração neutra do óleo de vassoura	22
<i>B. elaeagnoides</i> Steud	T6, PA3	raízes	23
	PA4, PA5, PA10	folhas	23
<i>B. gaudichaudiana</i> DC.	D(23,24,25,27,28)	p.a.	24
	D26	p.a.	25
<i>B. genistelloides</i> (Lam.) Pers	D(1, 71, 72, 73, 74, 75), F(3,12,13), S22.	p.a.	26
<i>B. halimifolia</i> L	S(1, 27, 28, 29), T3, D(109,110,111,112), F2	p.a.	20
<i>B. heterophylla</i> H.B.K.	T(1, 3, 5), S(1, 2, 22, 28, 29), D(1,119,120)	p.a.	20
<i>B. léjia</i> Phil.	S22, T3, F(18, 19, 20, 21), D(81,82,83,85,86,87,88,91,92,93, 99,115,116,117,118)	folhas	27
<i>B. linearis</i> (R & P)Pers. ou	T3, M(2, 3), S22, CR(1, 4, 5, 6),	p.a.	28
<i>B. rosmarinifolia</i> H. & A.	FP(1,2,3,4,5), PA(8,9)		
<i>B. neaei</i> DC.	T3, F(4,10), C1, D(32,33,34,35)	p.a.	29
<i>B. neglecta</i> Britton.	S(1,18),T(3,5),D(109,110,112), DAC3	p.a.	20
<i>B. paniculata</i> DC.	D(36, 37), F(9, 10, 25, 28), PA(1 e/ou 2)	planta toda	21
<i>B. pedunculata</i> (Mill.) Cabrera	S(6,7,8,28,31), T(4,5), D(19,20,21, 22), PA(6,7,11,12,13,14), F6 e salvigenina	p.a.	30

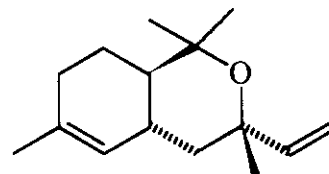
Espécie	Composto isolado	Partes da planta	Ref.
<i>B. petiolata</i> DC.	S4, T2, F(9, 11, 22)	planta toda	21
	D12, F(25, 32)	p.a.	31
	DAC4, S30, D(10,11,17,29,30,31), F(4,7,28)	p.a.	32
<i>B. pingraea</i> DC.	D(38,39,40,.....54,55)	p.a.	33
<i>B. potosina</i> A. Gray	S1, F(23,29), D(18,121,122,123)	p.a.	20
<i>B. pteronioides</i> DC.	S29, D(2,13,14,15,16,56,57,58,59, 60,61,62), F21, C(3,4)	p.a.	20
<i>B. salicifolia</i> (R. & P.) Pers.	S(4,5,17,18,19,20,21), D(5,6,7,8,9),	p.a.	20
<i>B. salicina</i> Torr. et Gray	F27, C2	-	34
	F16, D(3,4)	p.a.	20
	S(18,28,29), D(109,110,113,114),		
<i>B. santeliciis</i> Phil.	M1, T(3,5)	p.a.	32
	S(1,3,22), D(89,90,99.1,109,112),		
<i>B. sarothroides</i> A. Gray	CR(2,3), DAC1, CF1	p.a.	20
<i>B. spartioides</i>	S(28,29), T3, D(109,110,111)	p.a.	35
<i>B. thesioides</i> H.B.K.	S26	p.a.	36
	F(8,14,14',15)	p.a.	20
<i>B. trinervis</i> Pers.	S22, C3, F28	p.a.	37
	D(63,64,65,66,67,68,69,70,77,78, 79,80,81,94,95,96,97,98,102,103, 104,105,106,107)		



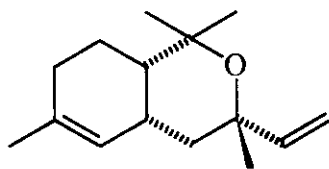
S9



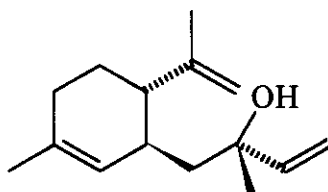
S10



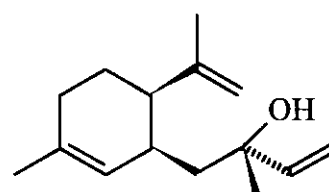
S11



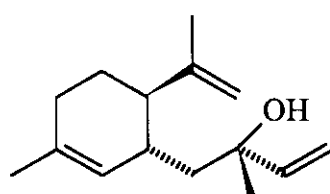
S12



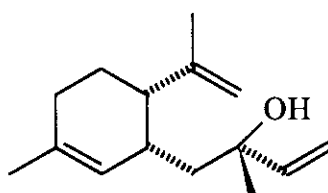
S13



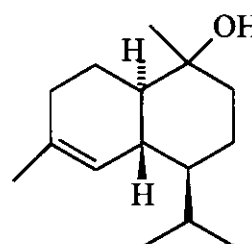
S14



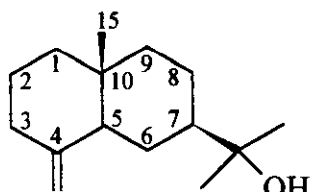
S15



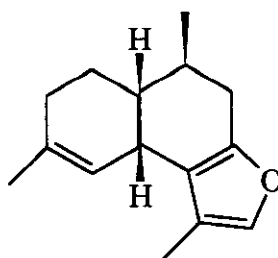
S16



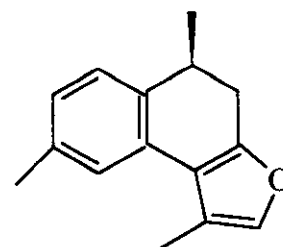
S17



S18

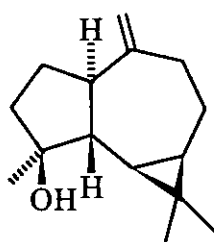


S19

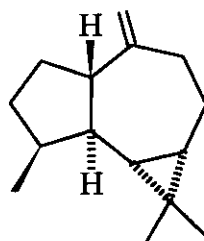


S21

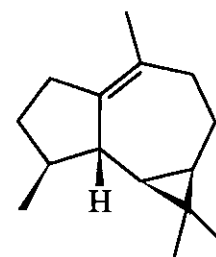
S20 3 $\beta$ , 4 $\beta$ -epóxido



S22

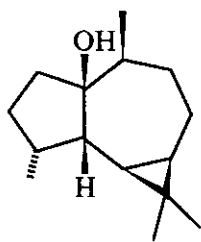


S23

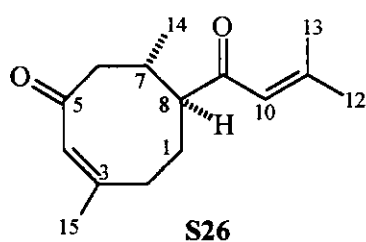


S24

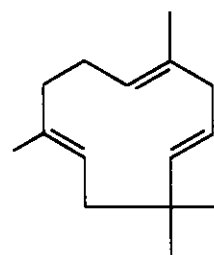




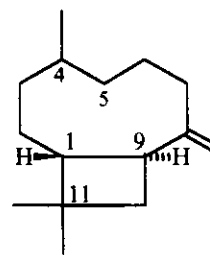
**S25**



**S26**

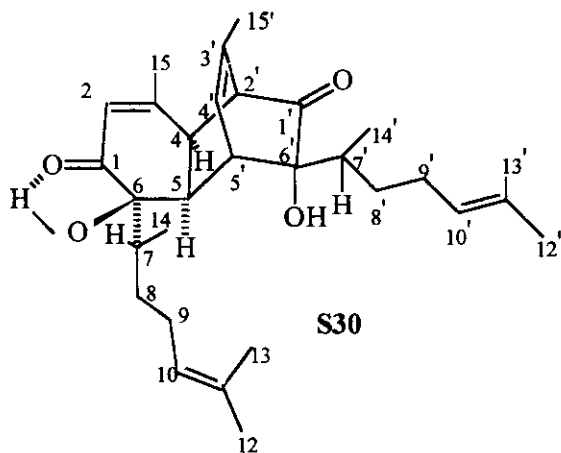


**S27**

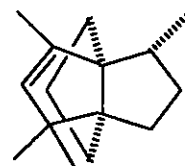


**S28**  $\Delta^{4,5}$

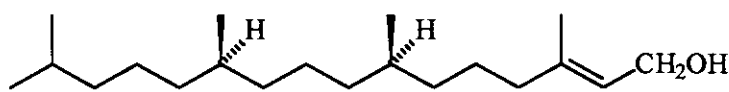
**S29**  $4\beta, 5\alpha$ -epóxi



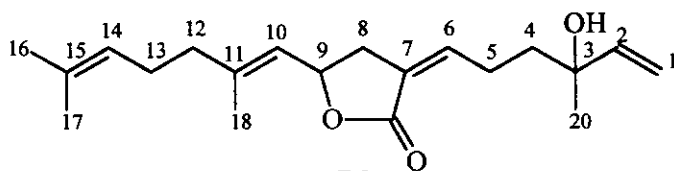
**S30**



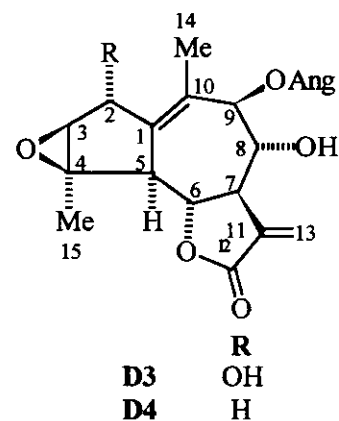
**S31**



**D1**

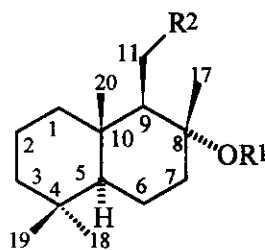


**D2**

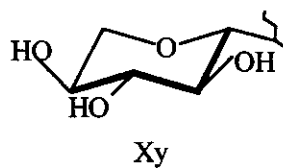


**D3**

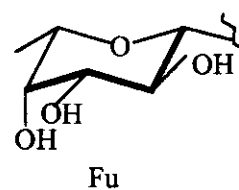
**D4**



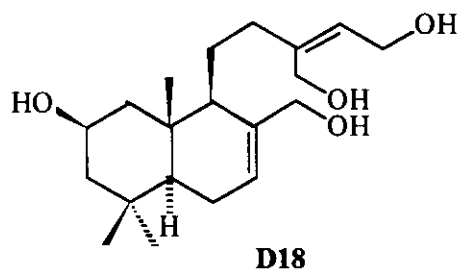
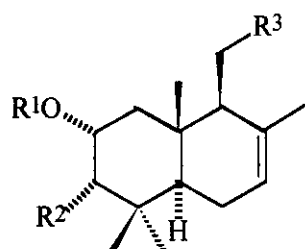
	<b>D5</b>	<b>D6</b>	<b>D7</b>	<b>D8</b>	<b>D9</b>	<b>D10</b>	<b>D11</b>
<b>R1</b>	H	H	Xy	Xy	Fu	H	H
<b>R2</b>	B	C	B	C	C	J	K



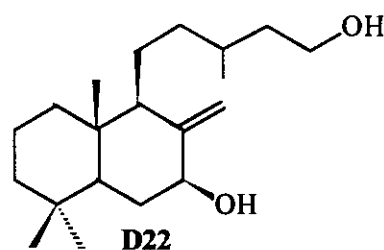
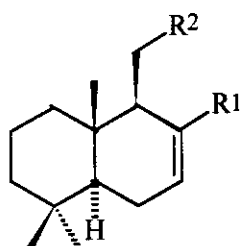
**Xy**



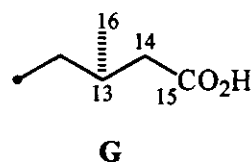
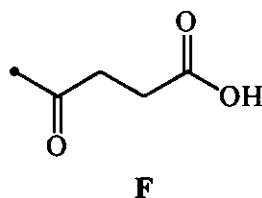
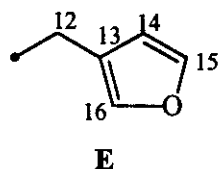
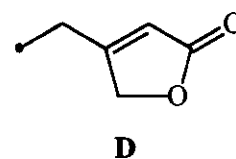
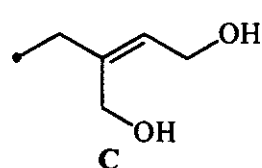
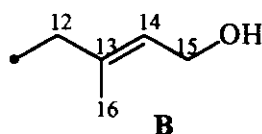
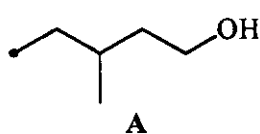
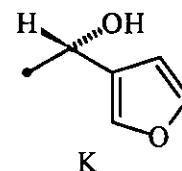
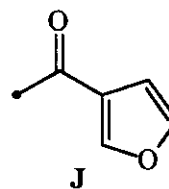
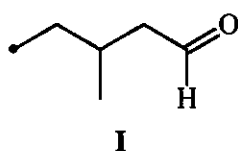
**Fu**

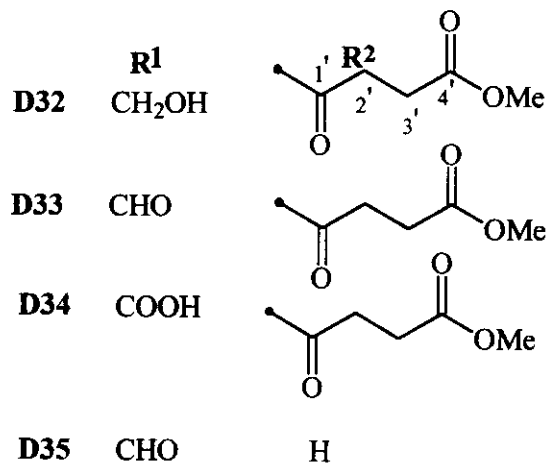
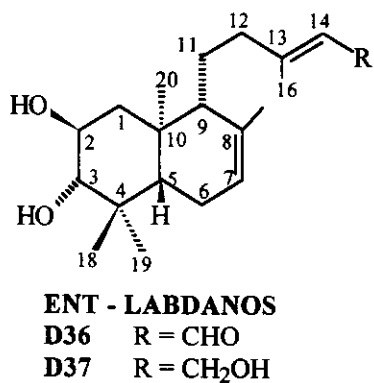
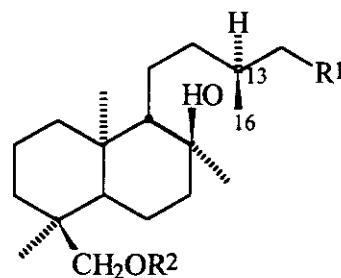
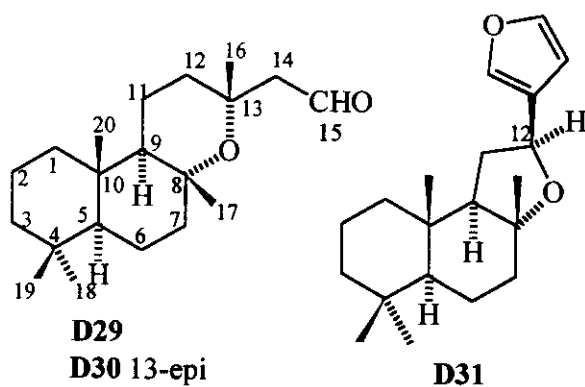
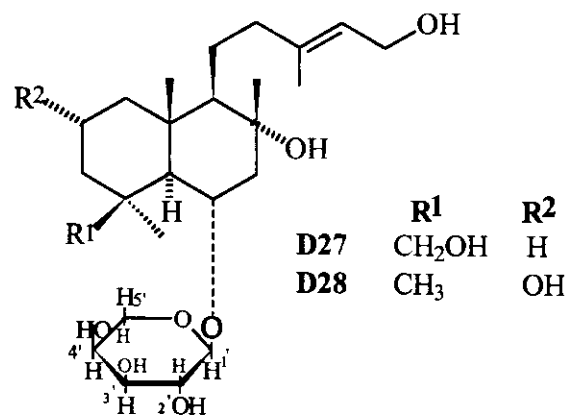
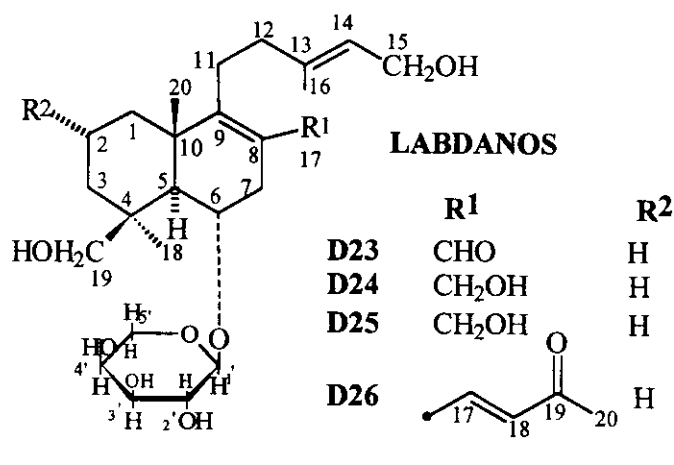


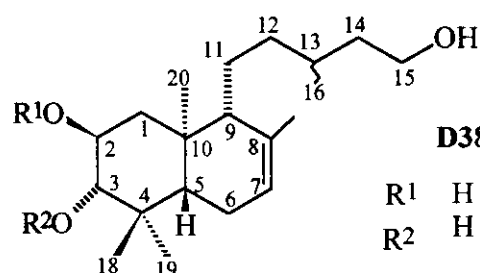
	D12	D13	D14	D15	D16	D17
R1	H	F	F	F	F	H
R2	OH	H	H	H	OH	H
R3	G	B	C	D	D	D



	D19	D20	D21
R1	CH2OH	CHO	CO2H
R2	A	A	I

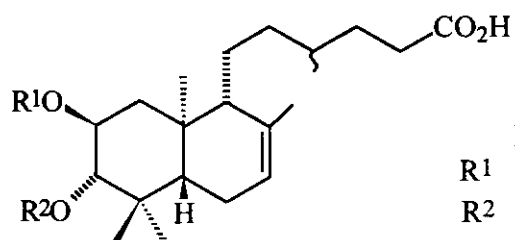






**GLICOSÍDEOS ENT-LABDÂNICOS**

	D38	D39	D40	D41	D42	D43	D44	D45	D46	D47
R1	H	Rha	Rha	Rha	Fuc	Fuc	Fuc	Xyl	Xyl	Glc
R2	H	Ang	Meacr	Ang $\Delta^{13E}$	Ang	iBu	Ang $\Delta^{13E}$	Ang	Ang $\Delta^{13E}$	Ang $\Delta^{13E}$

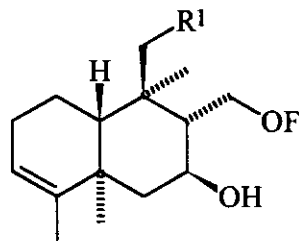
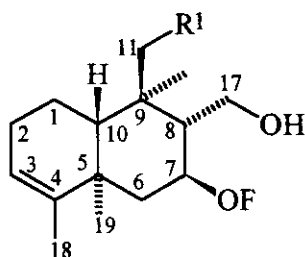


	D48	D49	D50	D51	D52	D53	D54	D55
R1	H	RHa	Fuc	Fuc	Fuc	Fuc	Fuc	Glc
R2	H	Ang	Ang	Meacr	Tigl	Sen	iBu	Ang

D38 e D48 desacil agliconas

Fuc = Fucopiranosídeo  
Rha = Rhamnopiranosídeo  
Xyl = Xilopiranosídeo  
Glc = Glucopiranosídeo

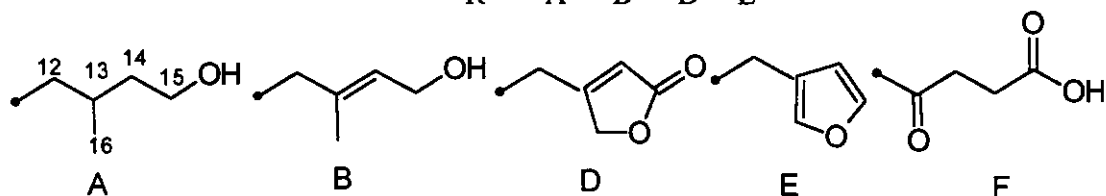
Ang = Angelato  
iBu = isobutirato  
Meacr = Metacriloloxi  
Tigl = Tiglato  
Sen = Senecioato

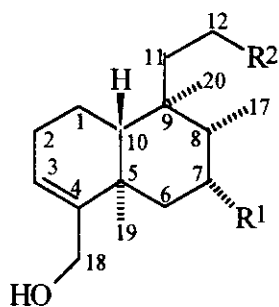


**ENT-CLERODANOS**

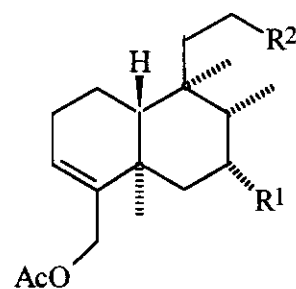
	D56	D57	D58
R1	A	B	E

	D59	D60	D61	D62
R1	A	B	D	E

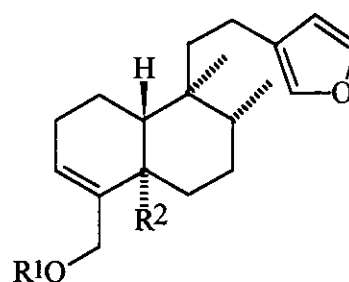




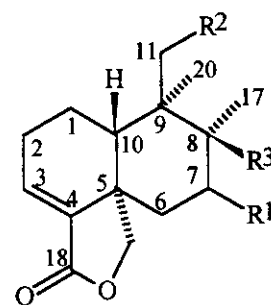
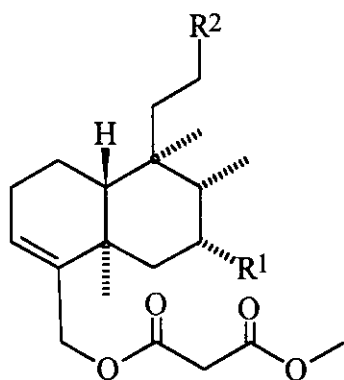
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
D63	H	
D64	H	
D65	H	
D66	H	
D67	H	
D68	H	
D69	H	
D70	H	
D71	H	
D72	OH	
D73	OH	
D74	OH	
D75	OH	
D76	OH	



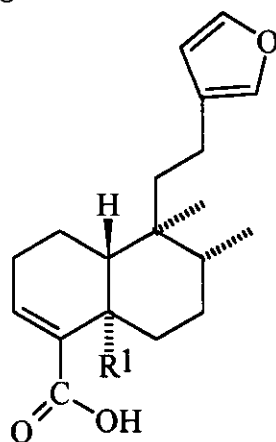
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
D77	H	
D78	OH	
D79	OH	
D80	OH	
D81	OH	



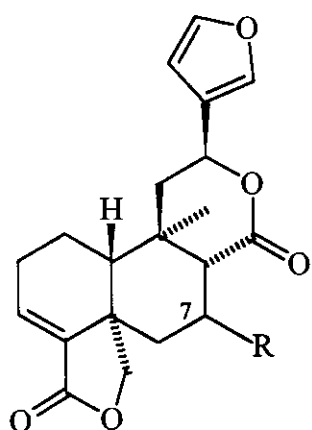
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
D82	Ac	CH <sub>3</sub>
D83	Ac	CH <sub>2</sub> OAc
D84	H	CH <sub>3</sub>
D85	H	CH <sub>2</sub> OH
D86		CH <sub>3</sub>
D87		CH <sub>3</sub>
D88		CH <sub>2</sub> OAc
D89		CH <sub>3</sub>
D90		CH <sub>2</sub> OAc



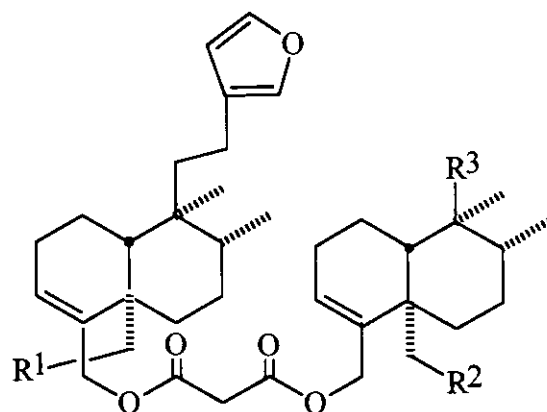
	R1	R2		R1	R2	R3
D91	H		D99	H		H
D92	H		D99.1	$\alpha$ -OH		H
D93	H		D100	=O		OH
D94	H		D101	=O		H
D95	H		D102	H		H
D96	H		D103	=O		H
D97	OH		D104	H		H
D98	OH		D105	=O		H
			D106	H		H
			D107	H		H



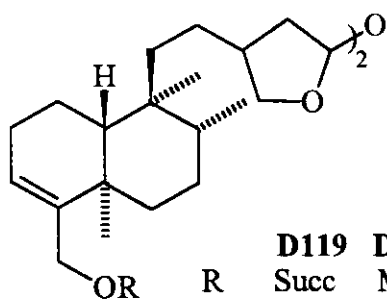
	R1
D108	CH <sub>3</sub>
D109	CH <sub>2</sub> OH
D110	CH <sub>2</sub> OH
D111	CH <sub>2</sub> OH
D112	CH <sub>2</sub> OH



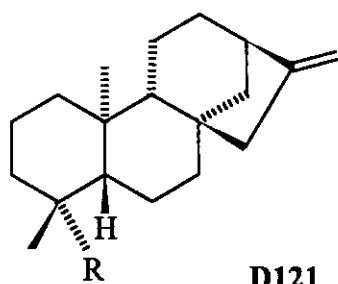
**D113** **D114**  
R H OH $\Delta^7$



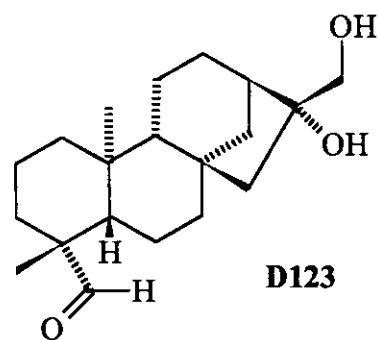
	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>
<b>D115</b>	H	H	$\beta$ -furano
<b>D116</b>	H	H	
<b>D117</b>	H	OAc	$\beta$ -furano
<b>D118</b>	OAc	OAc	$\beta$ -furano



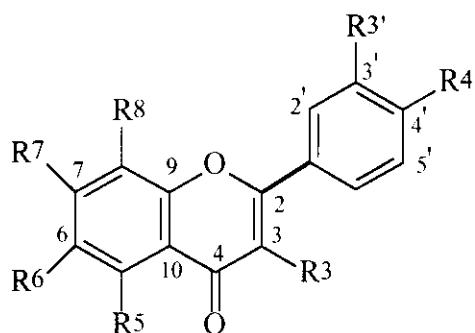
**D119** **D120**  
R Succ Mal



**D121** **D122**  
R CO<sub>2</sub>H CHO



**D123**

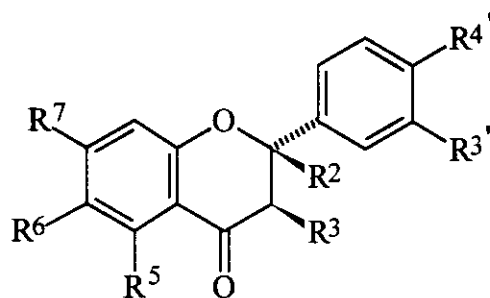


F	R <sup>3'</sup>	R <sup>4'</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
F1	-	-	-	OH	-	OH	-
F2	-	OH	-	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	-
F3	-	OH	-	OH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-
F4	-	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	-	OCH <sub>3</sub>	-
F5	OH	OCH <sub>3</sub>	-	OH	-	OCH <sub>3</sub>	-
F6	-	OCH <sub>3</sub>	-	OH	OH	OCH <sub>3</sub>	-
F7	-	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	-	OCH <sub>3</sub>	-
F8	OH	OH	OH	OH	-	OH	-
F9	OCH <sub>3</sub>	OH	OH	OH	-	OH	-
F10	OH	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	-	OCH <sub>3</sub>	-
F11	OH	OCH <sub>3</sub>	-	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	-
F12	OH	OCH <sub>3</sub>	-	OH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-
F13	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-	OH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-
F14 e 14'	OH	OH	* **	OH	-	OH	-
F15	OH	OH	O-Gal	OH	-	OH	-
F16	OH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	-
F17	OCH <sub>3</sub>	OH	-	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>
F18	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	-	OH	OCH <sub>3</sub>
F19	OCH <sub>3</sub>	OH	-	OH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
F20	-	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
F21	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>

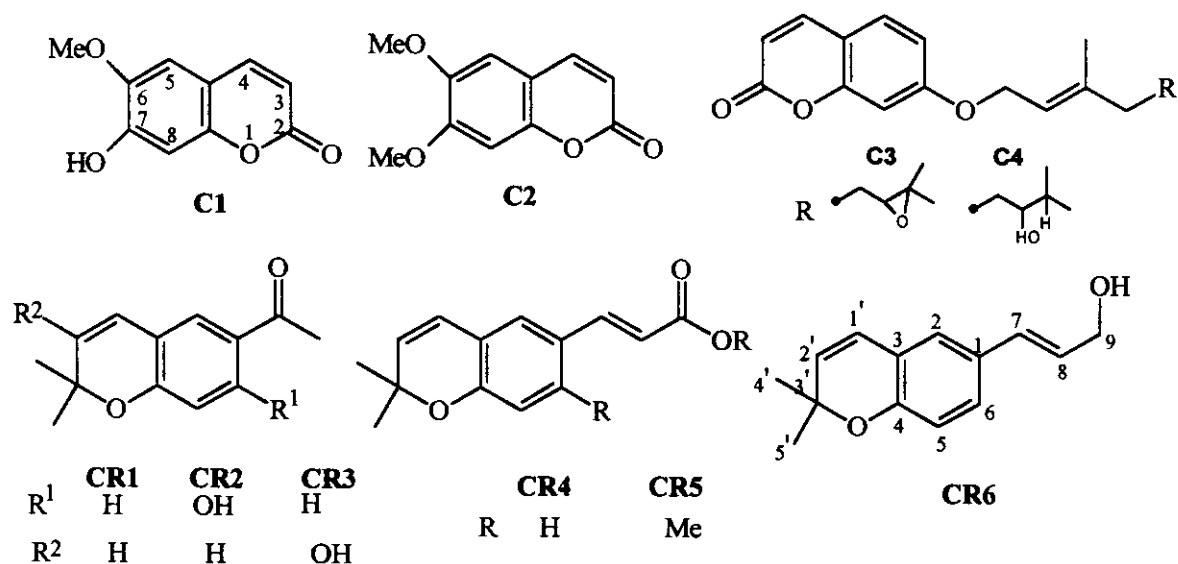
\*O-Glc(6←1)-α-L-Rha

\*\* O-[β-D-apiofuranosil(1→2)α-L-rhamnopyranosil(1-6)]-β-D-glicopiranosídeo

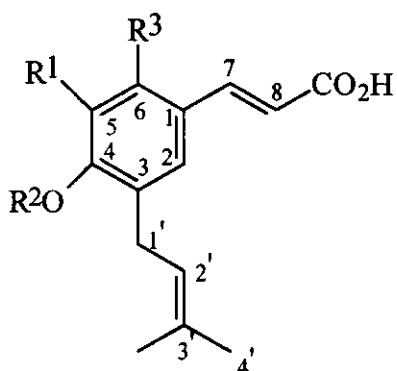




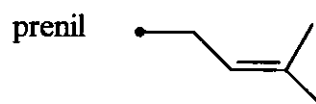
F	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>3'</sup>	R <sup>4'</sup>
22	-	OH	OH	-	OH	OH	OH
23	-	OH	OH	-	O-prenil	OH	OH
24	Ph	OH	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	-	-
25	-	-	OH	-	OCH <sub>3</sub>	OH	OH
26	-	-	OH	-	OH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
27	-	-	OH	-	OH	-	OCH <sub>3</sub>
28	-	-	OH	-	OCH <sub>3</sub>	-	OH
29	-	-	OH	-	O-prenil	-	OH
30	-	-	OH	-	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH
31	-	-	OH	-	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
32	-	-	OH	-	OCH <sub>3</sub>	-	OCH <sub>3</sub>



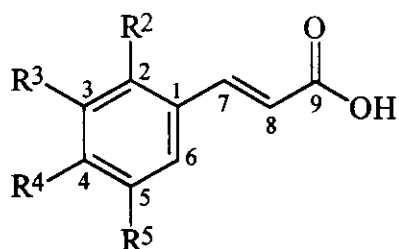
DERIVADOS DE ÁCIDO CUMÁRICO PRENILADOS



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>DAC1</b>	H	H	H
<b>DAC2</b>	prenil	H	H
<b>DAC3</b>	H	CH <sub>3</sub>	H
<b>DAC4</b>	H	H	prenil

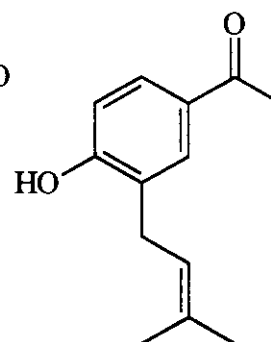


FENILPROPANÓIDES



COMPOSTO  
FENÓLICO

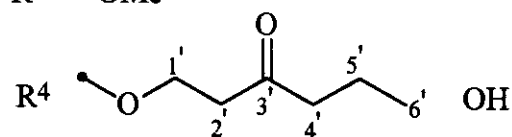
**CF1**



**FP1**

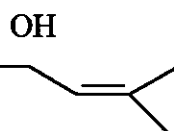
R<sup>2</sup> H

R<sup>3</sup> OMe



R<sup>5</sup> H

**FP2**

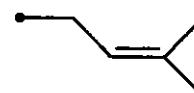


OH

H

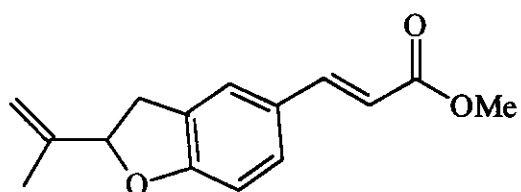
**FP3**

H

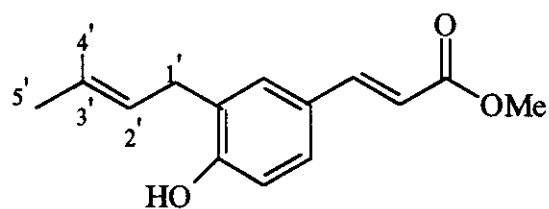


OH

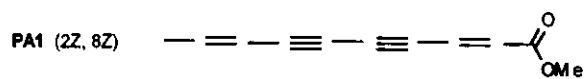
OMe



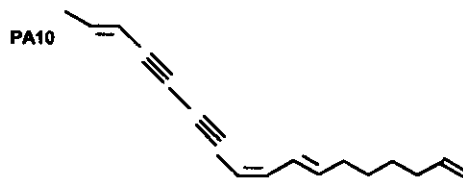
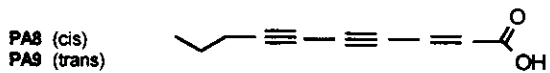
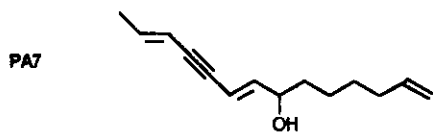
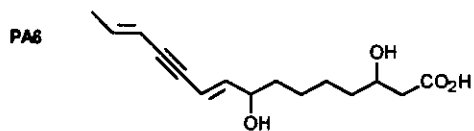
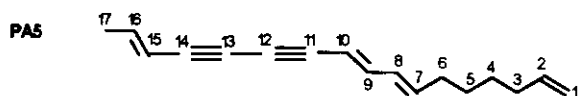
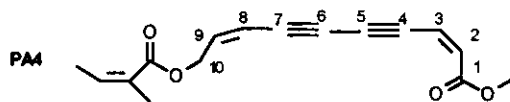
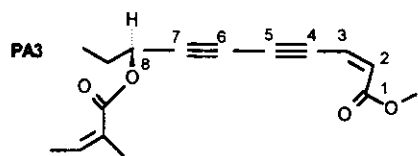
**FP4**



**FP5**

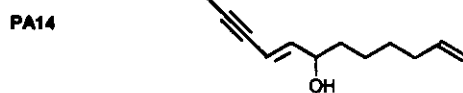
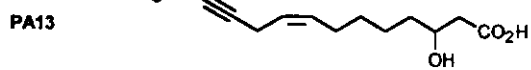
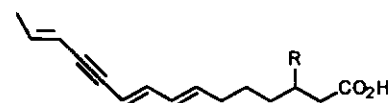


PA2 (2Z, 8E)



PA11 R = H

PA12 R = OH



## OBJETIVOS

Considerando o uso já consagrado de espécies de *Baccharis* na medicina popular bem como a importância de seus óleos essenciais na indústria de perfumaria e ainda o interesse existente pela composição química de espécies do gênero, dedicamos a primeira parte de nosso trabalho ao estudo fitoquímico de *Baccharis myriocephala* DC. .

A revisão<sup>17,18</sup> sobre os metabólitos secundários encontrados em espécies de *Baccharis* revelou que foram investigadas fitoquimicamente pelo menos 99 espécies dentre as 511 espécies que compõem o gênero<sup>13d</sup>. No Brasil, país com o maior contingente de espécies de *Baccharis*, os botânicos catalogaram até 1976 a existência de 120 espécies das quais cerca de 12 tiveram sua composição química analisada. *Baccharis myriocephala*, objeto de nosso estudo, já foi alvo de investigações anteriores. Em 1981 foram medidas as características morfológicas de seus grãos de pólen<sup>13e</sup>. A seguir, em 87, a análise de exemplares da planta inteira não detectou a presença de tricotecnos<sup>38</sup> e recentemente foi investigada a composição de seus óleos essenciais<sup>39</sup>. Nossa análise dos componentes químicos de *B. myriocephala* tem um caráter mais geral e não se superpõe mas sim complementa as demais investigações.

## DESCRIÇÃO BOTÂNICA DO GÊNERO *BACCHARIS*

O gênero *Baccharis* (Família *Asteraceae*: Tribo *Astereae*: subtribo *Baccharidinae*) é nativo do continente americano onde se distribui em sete regiões geográficas que se estendem do sul do Brasil até o sul dos Estados Unidos. Apenas uma espécie, *B. halimifolia*, é encontrada também na Austrália, França, Espanha e Itália onde provavelmente foi introduzida como planta ornamental. O grande número de espécies no Brasil e nos Andes indica que esta área é o provável centro de origem do gênero ou que há duas áreas, separadas por uma estreita área xenofítica no sudeste brasileiro, que seriam os dois centros de origem<sup>13f</sup>.

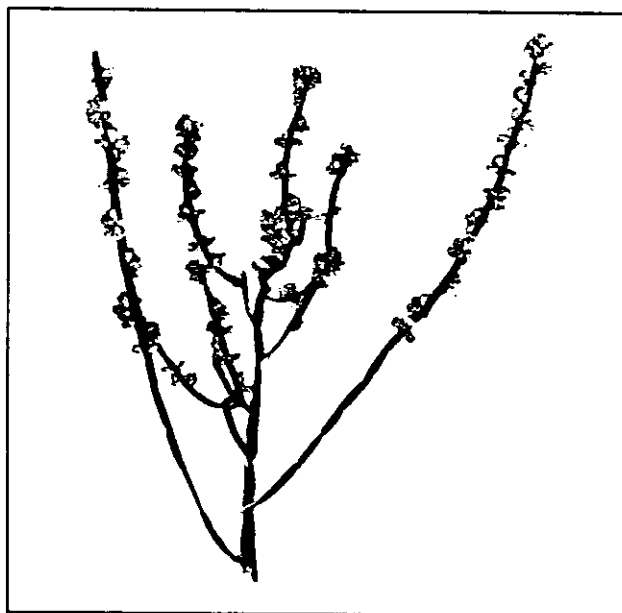
*Baccharis* é um grupo constituído em geral por arbustos perenes de 0,5 até 4,0 m de altura. As plantas são dióicas com as inflorescências masculinas e femininas aparecendo em plantas distintas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**1. Descrição Botânica:** *Baccharis myriocephala* foi coletada no final do verão de 1987, na Serra do Mar, São Paulo, Reserva de Boracéia. A identificação botânica foi feita por Hermógenes F. Leitão Filho e as excicatas das plantas foram depositadas no herbário do Departamento de Botânica, Instituto de Biologia da UNICAMP. [ *B. myriocephala* (Less.) AP. D.C. excicata UEC - 50276 ( 9 / IX / 88) ].

*Baccharis myriocephala* AP. D.C. é um subarbusto ramificado com ramos trialados, alas com 5-10 mm de largura interrompidas formando artículos de 5-10 cm de comprimento. Os capítulos sésseis estão em grupos de 3-5 cada um com 30-40 flores. As plantas são dióicas, apresentando as inflorescências masculinas e femininas em plantas separadas.

O procedimento adotado e os resultados obtidos no estudo fitoquímico desta planta estão resumidos no esquema 1.



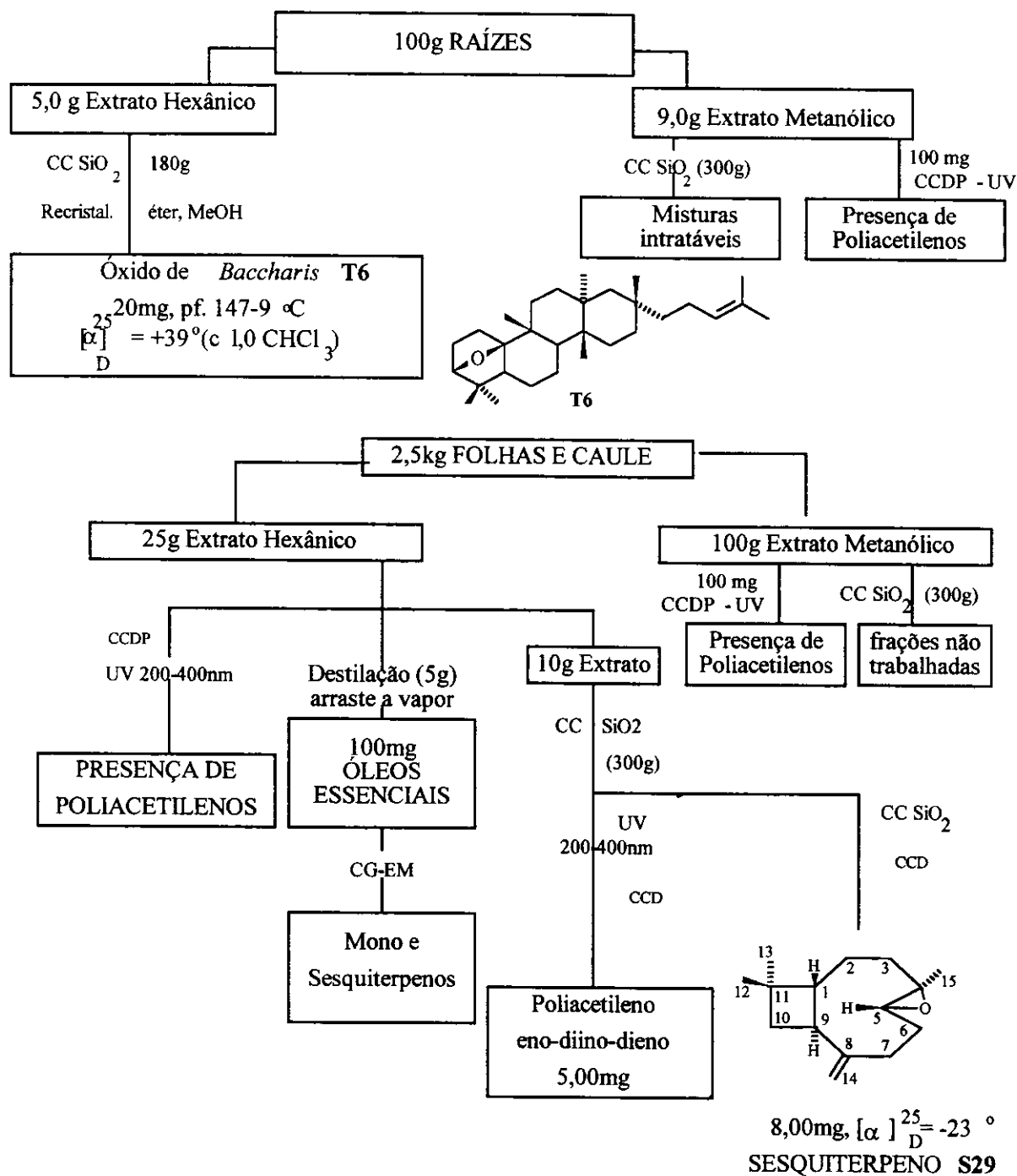
*Baccharis myriocephala*

## 2. EXTRATOS DAS RAÍZES

### 2.1. EXTRATO HEXÂNICO DAS RAÍZES

O controle por CCD do fracionamento em coluna de sílica-gel do extrato hexânico das raízes de *Baccharis myriocephala* revelou frações com mistura de poucos componentes porém de massa muito pequena. A fração 3, de maior massa, analisada por CG e RMN<sup>1</sup>H mostrou quatro compostos majoritários ao lado de quinze outros, identificados como compostos de cadeia longa metilênica por suas características espectrais.

**ESQUEMA 1**  
**PROCEDIMENTO E RESULTADOS DO ESTUDO FITOQUÍMICO DE**  
*Baccharis myriocephala*  
**COLETA: Reserva de Boracéia, Serra do Mar - 30/03/1987**



### Fração 15

Isolamos um sólido branco amorfo na fração **15**, cujos dados coincidiram plenamente com os espectros e constantes físicas publicados por Anthonsen e colaboradores<sup>40,41</sup> e isto nos permitiu identificá-lo como sendo o óxido de *Baccharis* **T6**. O grupo de Anthonsen obteve a estrutura quase completa do óxido através de evidências químicas e espectrais, resolvendo completamente a questão com o auxílio da difração de Raio X. Uma vista da estrutura obtida a partir da difração de Raio X mostrou que o esqueleto do composto contém quatro anéis de 6 membros nomeados de **A** a **D** e **A** contém dois anéis de 5 membros. A conformação do sistema de anéis de 6 membros é: **A** bote, **B** bote torcido, **C** e **D** cadeiras com junção de anéis *trans*. Uma representação plana e outra tridimensional da molécula de óxido de *Baccharis* estão na Fig. 2.

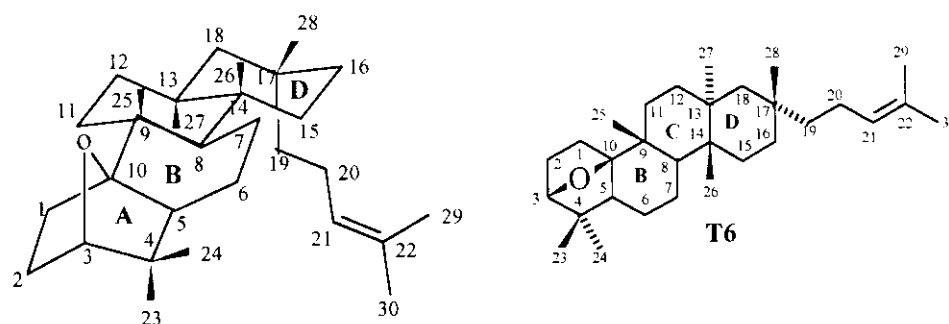


Fig. 2 - Representações da molécula de óxido de *Baccharis*

Em nosso caso, os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  obtidos experimentalmente conduziram a uma atribuição com lacunas devido à falta de dados na literatura para a conformação pouco usual da molécula de óxido de *Baccharis*. Atribuições totais dos sinais de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  não haviam ainda sido feitas e nos propusemos a fazer um estudo completo deste composto com a ajuda de experimentos de correlação  $^{13}\text{C}/^{13}\text{C}$  2D INADEQUATE, sem os quais a atribuição inequívoca dos sinais de ressonância de próton e carbono a este esqueleto triterpênico incomum seria difícil.

A grande utilidade do espectro de correlação  $^{13}\text{C}/^{13}\text{C}$  2D INADEQUATE é que ele fornece a conectividade sequencial entre praticamente todos os carbonos de uma molécula a partir dos sinais de RMN $^{13}\text{C}$ . Esta informação combinada às evidências obtidas dos espectros DEPT 135 e 90° a respeito do número de hidrogênios ligados a cada carbono, acaba fornecendo a estrutura do composto.

Na molécula de óxido de *Baccharis*, usando o espectro desacoplado em faixa larga de RMN $^{13}\text{C}$  (E 03), DEPT 135 e 90° (E 04) e o experimento de correlação  $^{13}\text{C}/^{13}\text{C}$  2D INADEQUATE (E 05) foi possível obter a atribuição do deslocamento químico de 29 de seus 30 carbonos, bem como a sequência em que estão ligados os átomos de carbono e

hidrogênio em cada um dos anéis da molécula. A identificação das correlações entre os átomos de carbono, feita da maneira indicada na literatura<sup>42</sup>, está representada na figura 3.

Iniciamos a aquisição de informações do INADEQUATE atribuindo  $\delta = 93,8$  ppm a um carbono diretamente ligado a oxigênio e bastante ramificado, que é C10 na molécula de óxido de *Baccharis*. A figura 3 mostra que se traçamos uma reta vertical passando pelo  $\delta^{13}\text{C}$  de C10 encontramos três sinais no espectro indicando os três carbonos aos quais C10 se correlaciona. Uma reta horizontal através de um dos sinais de C10 encontra outro sinal no espectro a partir do qual, traçando uma nova vertical, identificamos a correlação de C10 com C1 de  $\delta = 32,0$  ppm. A segunda vertical mostra ainda que C1, além de se correlacionar com C10, somente se correlaciona com um outro carbono. Para identificar este novo carbono traçamos novamente uma reta horizontal e outra vertical e encontramos C3. As correlações que se seguem são obtidas pelo procedimento repetido de sinal + reta horizontal + reta vertical. Procedendo dessa forma encontramos a sequência 1, representada na figura 3, que corresponde exatamente à sequência das ligações C-C e C-H existentes no anel A de óxido de *Baccharis*.

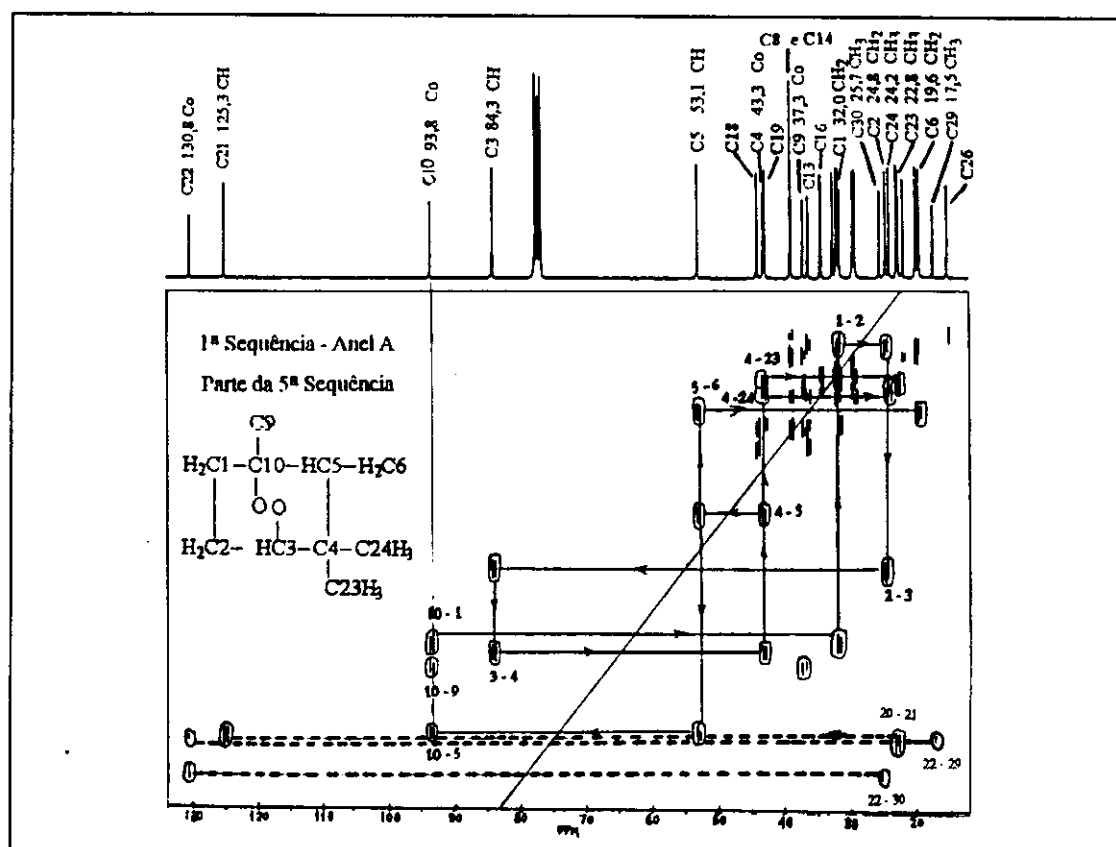


Fig. 3 - Correlações  $^{13}\text{C}/^{13}\text{C}$  de 2D INADEQUATE de óxido de *Baccharis*



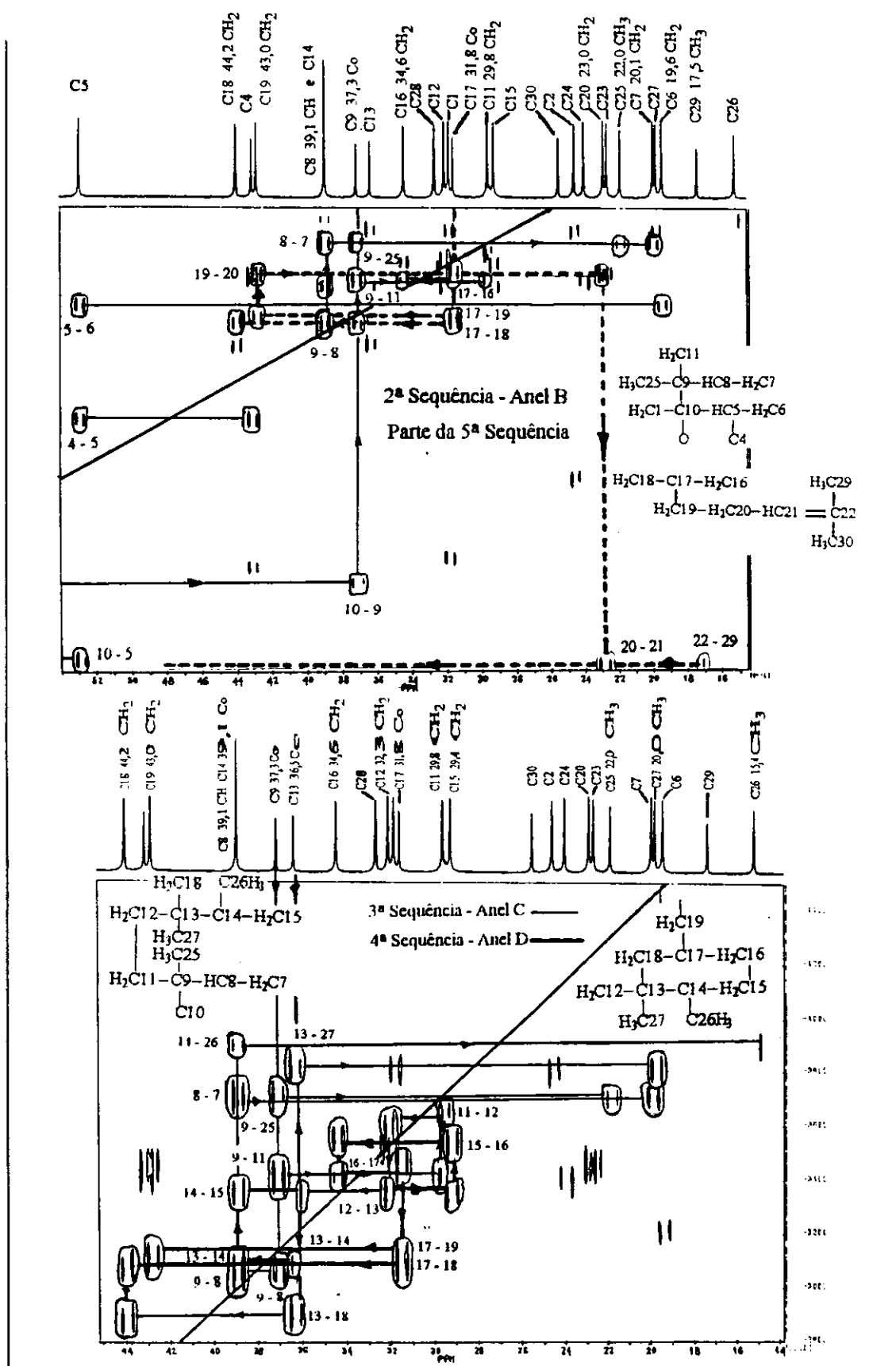


Fig. 3 - Correlações  $^{13}\text{C}/^{13}\text{C}$  de 2D INADEQUATE de óxido de Baccharis

Continuamos a aquisição de informações adotando o mesmo procedimento descrito acima, porém iniciando agora por C10, depois C9, depois C13 e C17. Obtivemos então as sequências de cadeias carbônicas 2, 3, 4 e 5 que correspondem, respectivamente, aos anéis B, C e D mais a cadeia lateral de óxido de *Baccharis*.

A análise conjunta dos espectros de RMN<sup>13</sup>C, DEPT 135 e 90° e 2D INADEQUATE forneceu as sequências de cadeias carbônicas indicadas na figura 3 e também as atribuições de deslocamento químico de RMN<sup>13</sup>C representadas na figura 4. Devido à proximidade entre os valores de deslocamento químico não foi possível observar as correlações entre C6-C7, C8-C14 e a que carbono se ligava a metila 28.

A interpretação do espectro HETCOR (E 09) permitiu fazer a atribuição dos sinais no espectro de RMN<sup>1</sup>H (E 06) e consequentemente atribuir os prótons associados a cada um dos 30 carbonos já conhecidos. A análise simultânea dos espectros de correlação C,H a uma e múltiplas ligações (E 09 e E 08) e RMN<sup>1</sup>H estabeleceu as vizinhanças de cada carbono da estrutura do triterpeno e elucidou pontos obscuros do espectro INADEQUATE. Todos os dados obtidos a partir dos espectros estão na tabela 2.

No espectro INADEQUATE os sinais das correlações C17-C28 estão muito próximos e geram dúvida; porém no espectro de correlação C,H a longa distância aparece claramente a correlação ao longo de duas ligações de C17 ( $\delta = 31,8$  ppm) com os prótons do grupo metila H<sub>3</sub>C-28 ( $\delta = 0,89$  ppm), além de duas correlações ao longo de três ligações dos mesmos prótons com os carbonos 16 ( $\delta = 34,6$  ppm) e 18 ( $\delta = 44,2$  ppm) mostrando que o grupo metila H<sub>3</sub>C-28 está ligado a C17. Evidências adicionais de que o grupo metila H<sub>3</sub>C-28 está ligado a C17 aparecem nas correlações C28 x H-C19 (<sup>3</sup>J) ( $\delta = 32,8$  ppm x  $\delta = 1,70$  ppm) e C28 x H-C16 (<sup>3</sup>J) ( $\delta = 32,8$  ppm x  $\delta = 1,25$  ppm).

Os carbonos 8 e 14 têm o mesmo deslocamento químico de <sup>13</sup>C ( $\delta = 39,1$  ppm) e sua correlação não é detectada no espectro INADEQUATE. No espectro de correlação C,H a longa distância em 39,1 ppm aparecem quatro sinais que deixam a vizinhança de C8 bem determinada: C8 x H-C8 (<sup>1</sup>J) ( $39,1 \times 1,40$  ppm), C8 x H<sub>3</sub>C-26 (<sup>3</sup>J) ( $39,1 \times 1,02$  ppm), C8 x H<sub>3</sub>C-25 (<sup>3</sup>J) ( $39,1 \times 1,23$  ppm) e C11 x H-C8 (<sup>3</sup>J) ( $29,8 \times 1,40$  ppm). As duas primeiras correlações listadas acima têm dupla interpretação podendo ser atribuídas também a C14 x H-C8 (<sup>2</sup>J) ( $39,1 \times 1,40$  ppm) e C14 x H<sub>3</sub>C-26 (<sup>2</sup>J) ( $39,1 \times 1,02$  ppm). No entanto, não há no espectro (E 08) nenhuma outra correlação clara envolvendo C14, talvez devido à proximidade entre os deslocamentos químicos dos prótons dos carbonos vizinhos de C14, C16 e C18, com o da metila H<sub>3</sub>C-25 de  $\delta = 1,23$  ppm o que iria gerar superposição de sinais no espectro. Assim a ligação entre C8 e C14 não ficou estabelecida.

A evidência de que os carbonos 6 e 7 estão ligados entre si está ausente no espectro INADEQUATE devido a proximidade dos deslocamentos químicos destes carbonos; porém existe uma correlação  $C7 \times H-C6$  ( $^2J$ ) (20,1 x 1,36 ppm) no espectro de correlação C,H a longa distância que indica que os dois carbonos estão ligados. Também as correlações  $C13 \times C14$  e  $C8 \times C9$ , vistas com alguma dificuldade no INADEQUATE, puderam ser confirmadas no espectro (E 08) através das correlações ao longo de três ligações de  $C13 \times H-C15$  ( $^3J$ ) (36,5 x 1,12 ppm) e  $C8 \times H_3C-25$  ( $^3J$ ) (39,1 x 1,23 ppm).

Ao nos reportarmos à estrutura obtida por difração de Raio X pudemos compreender os valores de  $\delta$  atribuídos aos carbonos através do INADEQUATE.

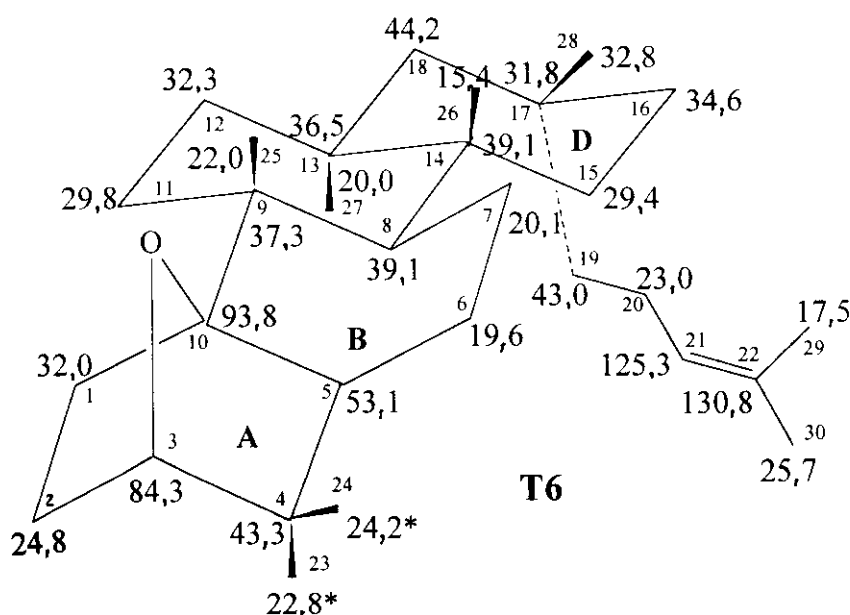


Fig. 4 - Atribuição de  $\delta^{13}C$ (ppm) de óxido de *Baccharis*

Dentre os oito carbonos pertencentes a grupos metila, dois são alílicos. O mais protegido dentre os carbonos alílicos pertencentes a grupo metila é aquele que está em *cis* com o carbono de grupo metileno em C20 por estar sob ação de efeito  $\gamma$  do grupo metileno e a ele foi atribuído  $\delta = 17,5$  ppm, ficando  $\delta = 25,7$  ppm para o outro carbono de grupo metila alílico. Observando os seis grupos metila restantes, vemos que o carbono 28 é o mais desprotegido com  $\delta^{13}C = 32,8$  ppm. Esta desproteção confirma o fato da sua posição ser equatorial onde a proteção  $\gamma$ -*gauche* não é operante como no caso dos grupos metila axiais<sup>43a</sup>.

Em relação às metilas sobre C4, o carbono pertencente à metila *endo*  $H_3C-23$  é o mais protegido por estar em conformação alternada *gauche* com as ligações C2-C3 e C3-C4 do anel A ao passo que o carbono da metila *exo*  $H_3C-24$  é mais desprotegido por estar em *anti* com parte do anel A<sup>44</sup>.

**Tab. 2 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS E CORRELAÇÕES DE ESPECTROS DE RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, HETCOR, COLOC E INADEQUATE DO ÓXIDO DE *Baccharis*.**

C	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	DEPT 135 e 90	INADEQUATE Correlações C-C	HETCOR - RMN <sup>1</sup> H $\delta^1\text{H}$ (ppm)
C1	32,0	CH <sub>2</sub>	C10 x C2	1,94 (sobreposição de sinais, H <sub>exo</sub> - C1) 1,43 (m, H <sub>endo</sub> - C1)
C2	24,8	CH <sub>2</sub>	C3 x C1	1,90 (sobreposição de sinais, H <sub>exo</sub> - C2) 1,67 (sob metila alílica, H <sub>endo</sub> - C2)
C3	84,3	CH	C4 x C2	3,75 (dl, J = 5,7, H-C3)
C4	43,3	Co	C3 x C5 x C23 x C24	
C5	53,1	CH	C10 x C4 x C6	1,25 (sobreposição de sinais, H-C5)
C6	19,6	CH <sub>2</sub>	C5	1,36 (m, H <sub>2</sub> -C6)
C7	20,1	CH <sub>2</sub>	C8	1,40 (m, H-C7) e 1,48 (m, H-C7)
C8	39,1	CH	C7 x C9	1,40 (m, H-C8)
C9	37,3	Co	C10 x C8 x C11 x C25	
C10	93,8	Co	C5 x C9 x C1	
C11	29,8	CH <sub>2</sub>	C12 x C9	2,23 (tdl, J = 14 e 5,3, H-C11) 1,12 (m, H-C11)
C12	32,3	CH <sub>2</sub>	C11 x C13	1,54 (sobreposição de sinais, H-C12) 0,88 (sob sinal de metila, H-C12)
C13	36,5	Co	C27 x C12 x C14 x C18	
C14	39,1	Co	C26 x C15 x C13	
C15	29,4	CH <sub>2</sub>	C14 x C16	1,12 (m, H <sub>2</sub> -C15)
C16	34,6	CH <sub>2</sub>	C15 x C17	1,25 (sobreposição de sinais, H <sub>ax</sub> -C16) 1,54 (sobreposição de sinais, H <sub>eq</sub> -C16)
C17	31,8	Co	C16 x C19 x C18 x C28	
C18	44,2	CH <sub>2</sub>	C17 x C13	1,27 (dl, J = 14,2, H-C18) 1,20 (dl, J = 14,2, H-C18)
C19	43,0	CH <sub>2</sub>	C20 x C17	1,70 (m, H-C19) 1,12 (m, H-C19)
C20	23,0	CH <sub>2</sub>	C19 x C21	1,80 (m, H-C20) 2,00 (m, H-C20)
C21	125,3	CH	C20	5,09 (tl, J= 7,0 e 1, H-C21)
C22	130,8	Co	C29	
C23	22,8	CH <sub>3</sub>	C4	0,88 (sl, H <sub>3</sub> C-23)
C24	24,2	CH <sub>3</sub>	C4	1,00 (sl, H <sub>3</sub> C-24)
C25	22,0	CH <sub>3</sub>	C9	1,23 (sl, H <sub>3</sub> C-25)
C26	15,4	CH <sub>3</sub>	C14	1,02 (sl, H <sub>3</sub> C-26)
C27	20,0	CH <sub>3</sub>	C13	1,04 (sl, H <sub>3</sub> C-27)
C28	32,8	CH <sub>3</sub>	C17	0,89 (sl, H <sub>3</sub> C-28)
C29	17,5	CH <sub>3</sub>	C22	1,59 (sl, H <sub>3</sub> C-29)
C30	25,7	CH <sub>3</sub>		1,67 (sl, H <sub>3</sub> C-30)

**ESPECTRO DE CORRELAÇÃO C,H ATRAVÉS DE MÚLTIPLAS LIGAÇÕES**

C $\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	Correlação C x H $\delta^1\text{H}$ (ppm)	C $\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	Correlação C x H $\delta^1\text{H}$ (ppm)
C1 32,0	Hendo-C1( <sup>1</sup> J) x H-C5( <sup>3</sup> J) 1,43 x 1,25	C16 34,6	H-C16( <sup>1</sup> J) x H-C15( <sup>2</sup> J) x H3C-28( <sup>3</sup> J) 1,25 x 1,12 x 0,89
C2 24,8	Hexo-C1( <sup>2</sup> J) 1,94	C17 31,8	H-C15( <sup>2</sup> J) x H3C-C28( <sup>2</sup> J) 1,12 x 0,89
C3 84,3	H-C3( <sup>1</sup> J) x H3C-23( <sup>3</sup> J) x H3C-24( <sup>3</sup> J) 3,75 x 0,88 x 1,00	C18 44,2	H-C18( <sup>1</sup> J) x H3C-27( <sup>3</sup> J) x H3C-28( <sup>3</sup> J) 1,27 x 1,04 x 0,89
C4 43,3	H3C-23( <sup>2</sup> J) x H3C-24( <sup>2</sup> J) 0,88 x 1,00	C19 43,0	H-C19( <sup>1</sup> J) x H-C16( <sup>3</sup> J) x H-C16( <sup>3</sup> J) 1,70 x 1,54 x 1,25
C5 53,1	H3C-23( <sup>3</sup> J) x H3C-24( <sup>3</sup> J) 0,88 x 1,00	C20 23,0	H-C19( <sup>2</sup> J) 1,70
C6 19,6		C21 125,3	H3C-30( <sup>3</sup> J) x H3C-29( <sup>3</sup> J) 1,67 x 1,59
C7 20,1	H-C6( <sup>2</sup> J) 1,36	C22 130,8	H3C-29( <sup>2</sup> J) x H3C-30( <sup>2</sup> J) 1,59 x 1,67
C8 39,1	H-C8( <sup>1</sup> J) x H3C-25( <sup>3</sup> J) x H3C-26( <sup>3</sup> J) 1,40 x 1,23 x 1,02	C23 22,8	H3C-23( <sup>1</sup> J) x H3C-24( <sup>3</sup> J) 0,88 x 1,00
C9 37,3	H3C-25( <sup>2</sup> J) x H-C12( <sup>3</sup> J) x H-C11( <sup>2</sup> J) 1,23 x 0,88 x 1,12	C24 24,2	H3C-23( <sup>3</sup> J) x H3C-24( <sup>1</sup> J) 0,88 x 1,00
C10 93,8	H-C3( <sup>3</sup> J) x H3C-25( <sup>3</sup> J) 3,75 x 1,23	C25 22,0	H-C11( <sup>3</sup> J) x H3C-25( <sup>1</sup> J) 2,23 x 1,23
C11 29,8	H-C8( <sup>3</sup> J) x H3C-25( <sup>3</sup> J) 1,40 x 1,23	C26 15,4	H-C16( <sup>4</sup> J) x H3C-26( <sup>1</sup> J) 1,25 x 1,02
C12 32,3	H-C11( <sup>2</sup> J) x H-C18( <sup>3</sup> J) 2,23 x 1,27	C27 20,0	H3C-27( <sup>1</sup> J) x H-C18( <sup>3</sup> J) x H-C12( <sup>3</sup> J) 1,04 x 1,25 x 1,54
C13 36,5	H-C18( <sup>2</sup> J) x H-C15( <sup>3</sup> J) x H3C-27( <sup>2</sup> J) x H-C12( <sup>2</sup> J) 1,27 x 1,12 x 1,04 x 0,88	C28 32,8	H-C19( <sup>3</sup> J) x H-C16( <sup>3</sup> J) x H-C18( <sup>3</sup> J) x H3C-28( <sup>1</sup> J) 1,70 x 1,54 x 1,27 x 0,89
C14 39,1	H-C8( <sup>2</sup> J) x H3C-26( <sup>2</sup> J) 1,40 x 1,02	C29 17,5	H3C-29( <sup>1</sup> J) x H3C-30( <sup>3</sup> J) 1,59 x 1,67
C15 29,4	H3C-26( <sup>3</sup> J) 1,02	C30 25,7	H3C-30( <sup>1</sup> J) x H3C-29( <sup>3</sup> J) 1,67 x 1,59

Quanto aos carbonos metilênicos destaca-se C18 de deslocamento químico mais alto 44,2 ppm. A razão deste carbono ser tão desprotegido é o efeito  $\beta$  de desproteção de dois substituintes em cada um de seus dois vizinhos, os carbonos 17 e 13. Os carbonos 13 e 14 são consideravelmente desprotegidos por sofrerem efeitos  $\alpha$  e  $\beta$  de desproteção. A diferença entre os deslocamentos químicos dos pares de carbonos 15 e 16 e 11 e 12 provêm do fato de o carbono mais protegido em cada par estar sob a ação de maior número de efeitos  $\gamma$  que o seu respectivo par.

O valor de deslocamento químico baixo dos carbonos C2, C6 e C7 pode ser justificado pela informação da literatura<sup>44</sup> de que um grupo metila em *endo* em anéis com conformação bote provoca um efeito  $\gamma$  de proteção acentuado de cerca de 7,7 unidades de deslocamento químico. Quando OH está em *endo*, o decréscimo de  $\delta$  é de 9,7 unidades. Quando o substituinte é *exo* também há proteção, porém de apenas cerca de 1,1 unidades de  $\delta$  de RMN<sup>13</sup>C para metilas e 5,2 unidades para OH. Assim o carbono 6 tem o menor  $\delta$  dentre os três carbonos pois está sujeito a efeito  $\gamma$  de metilas *endo* em C-4 e do oxigênio através de sua ligação com o carbono C10 que é *endo* em relação ao anel B da molécula de óxido de *Baccharis*.

A atribuição dos deslocamentos químicos aos hidrogênios ligados a cada um dos carbonos já conhecidos foi feita a partir da análise combinada dos espectros HETCOR (E 09) e RMN<sup>1</sup>H (E 06) estando representada na figura 5. Havia dúvida na atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados aos carbonos de número 7, 15 e 18 e na resolução do sinal correspondente a um dos hidrogênios sobre C11 no espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-06).

Sinais do espectro de RMN<sup>1</sup>H (E 06) confirmaram atribuições feitas anteriormente pelo INADEQUATE como os oito singletos intensos na região de campo alto correspondentes aos hidrogênios de oito grupos metila do composto; o tripleto largo em  $\delta = 5,09$  ppm corresponde ao único hidrogênio vinílico da molécula e o dubleto largo em 3,75 ppm foi associado<sup>43b</sup> a hidrogênio  $\alpha$  a oxigênio.

Na região de 1,80 - 2,00 ppm do espectro de RMN<sup>1</sup>H (E 06) há um sinal complexo que o espectro HETCOR (E 09) diz ser o resultado da superposição parcial de quatro prótons. As extremidades do sinal referem-se aos dois hidrogênios sobre C20 enquanto que a região central é atribuída pelo HETCOR a um hidrogênio sobre C1 ( $\delta = 1,94$  ppm) e outro sobre C2 ( $\delta = 1,90$  ppm). Para estes dois últimos hidrogênios a diferença entre os deslocamentos químicos ( $\delta_1 - \delta_2 = 1,94 - 1,90 = 0,4$  ppm = 12 Hz) é menor que 6 X J ( $6 \times 5$  Hz = 30 Hz) e portanto o sinal no espectro é de segunda ordem, não sendo possível medir as multiplicidades e constantes de acoplamento. Os hidrogênios de C1 e C2, com  $\delta$  1,94 e 1,90 ppm, são mais desprotegidos que o seu respectivo par em

cada um dos grupos metileno devido ao efeito anisotrópico dos pares de elétrons não compartilhados do oxigênio; assim, estão mais próximos do oxigênio com disposição espacial *exo* no anel A de conformação bote.

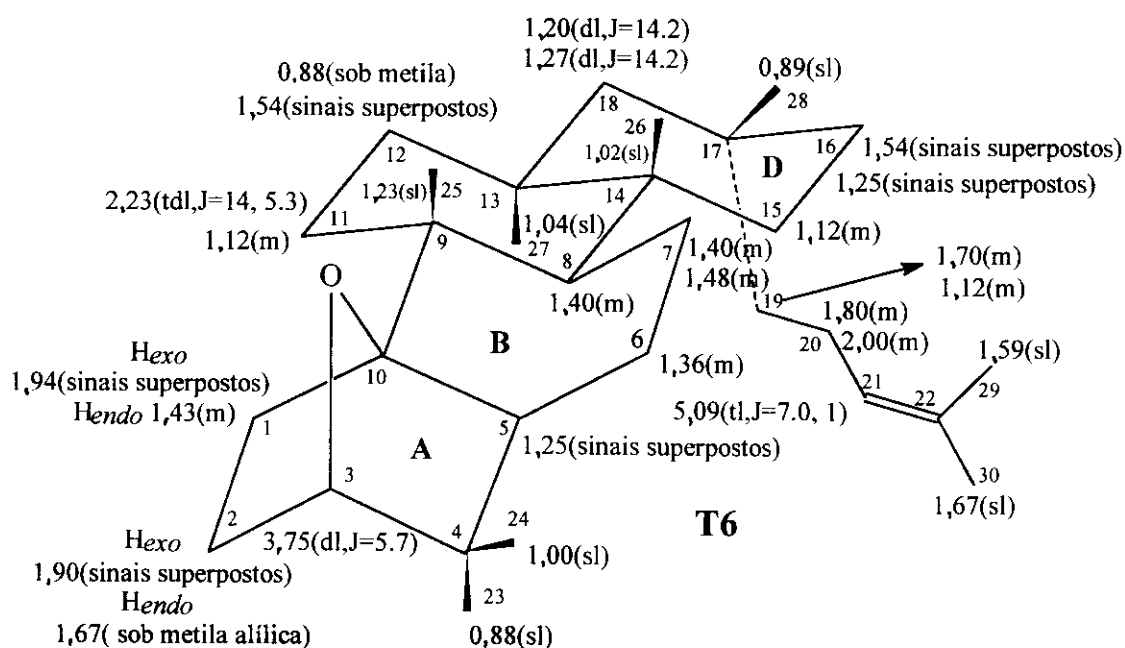


Fig. 5 - Atribuição de  $\delta$   $^1\text{H}$ (ppm) de óxido de *Baccharis*

O hidrogênio com  $\delta = 2,23$  ppm aparece no espectro como um tripleto de dubletos largo de  $J = 14$  e  $5,3$  Hz. A estrutura estabelecida para o óxido de *Baccharis* a partir da difração de Raio X<sup>41</sup> mostrou conformação cadeira para o anel C deste triterpeno e o espectro HETCOR informou que sobre o carbono 11 deste anel se encontravam os hidrogênios com  $\delta = 2,23$  e  $1,12$  ppm. Constantes de acoplamento da ordem de  $14$  Hz sugeriram uma disposição axial para o hidrogênio de  $2,23$  ppm. A conclusão errônea de que o hidrogênio axial era o mais desprotegido nos fez desconfiar da conformação. construção do modelo molecular mostrou que há flexibilidade no C11 e C12 do anel C. Na conformação cadeira as ligações C9-C11 e C1-C10 estão eclipsadas, gerando tensão e existe uma interação 1,3-diaxial entre  $\text{H}_3\text{C}_9$  e  $\text{H}_3\text{C}_{14}$ . Passando o anel C para a conformação barco aparece uma tensão de mastro entre o hidrogênio de C11 e a metila sobre C14, porém as ligações antes eclipsadas se tornam alternadas e desaparece a interação 1,3-diaxial citada.

Encontramos na literatura<sup>45</sup> um estudo sobre conformações do ácido brionólico 10 que nos serviu de modelo e explicou os valores de  $\delta$  e  $J$  encontrados experimentalmente para os hidrogênios de C11. Na figura 6 vemos que um hidrogênio desprotegido com duas constantes de acoplamento elevadas, uma geminal e outra do tipo axial-axial pode

ser encontrado num anel de seis membros com conformação bote. A forma como aparece o anel C da estrutura de óxido de *Baccharis* na representação da molécula obtida por difração de Raios X tanto pode sugerir barco como cadeira. Porém os valores anômalos de  $\delta$  e J obtidos experimentalmente nos espectros HETCOR e RMN<sup>1</sup>H evidenciaram que a conformação preferencial do anel C da molécula de óxido de *Baccharis* em solução é bote torcido.

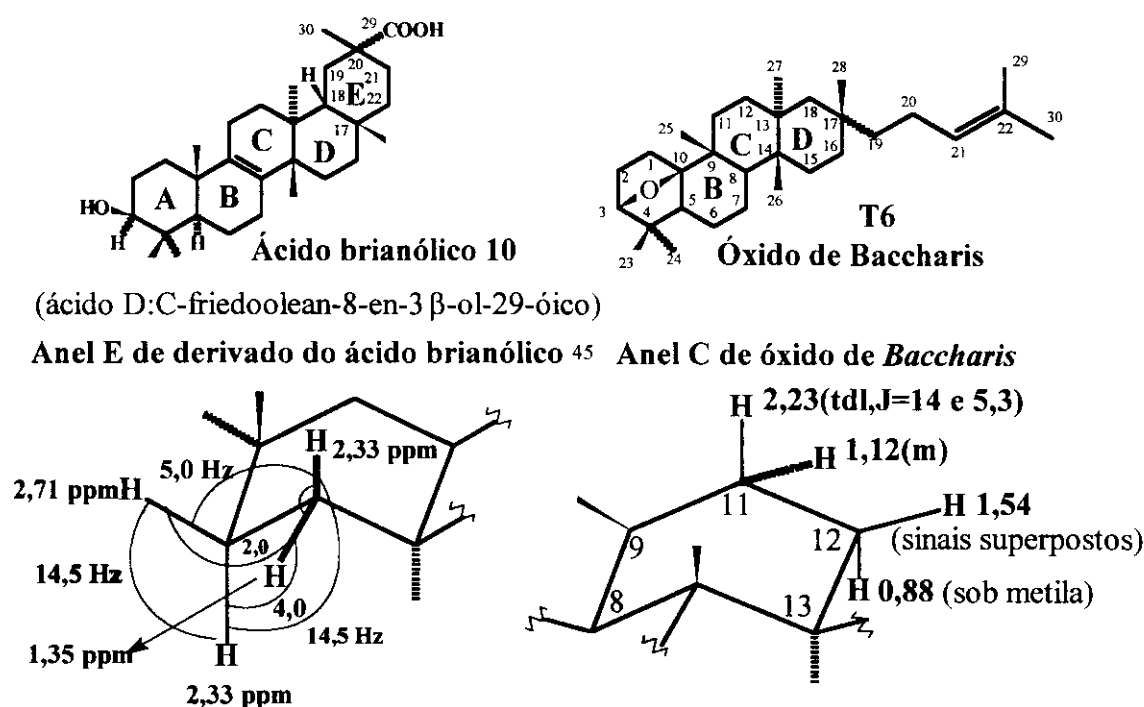


Fig. 6 - Comparação de medidas de RMN<sup>1</sup>H de óxido de *Baccharis* com a literatura

A integração na região de  $\delta$  1,24 a 1,30 ppm no espectro de RMN<sup>1</sup>H indicou que existem três ou quatro hidrogênios nessa região, H-C5, H-C16 e H<sub>2</sub>-C18. Para o carbono 18, no espectro HETCOR (E 09), apareceu apenas um sinal alongado na região de 1,23 ppm. No modelo molecular de óxido de *Baccharis* C18 pertence ao anel D de conformação cadeira e é vizinho de dois carbonos quaternários. No grupo metileno H<sub>2</sub>-C18 cada hidrogênio teria apenas um acoplamento geminal e deveria aparecer no espectro de RMN<sup>1</sup>H como um dubleto de constante de acoplamento de valor elevado. Estes dois dubletos foram observados no espectro de RMN<sup>1</sup>H, um em  $\delta$  = 1,27 ppm ( $J$  = 14,2 Hz) e outro em  $\delta$  = 1,20 ppm ( $J$  = 14,2 Hz), onde um dos sinais do dubleto coincide com o do grupo metila em  $\delta$  = 1,23 ppm. Assim, o sinal alongado no HETCOR correspondeu à correlação do carbono 18 com dois hidrogênios de deslocamentos químicos bastante próximos, 1,20 e 1,27 ppm.



O hidrogênio olefínico H-C21 aparece como um tripleto largo de  $J = 7,0$  Hz em 5,09 ppm. O sinal é um tripleto devido ao acoplamento alílico com os prótons de um grupo metileno vizinho H<sub>2</sub>-C20. Os hidrogênios sobre C20 tem  $\delta = 2,00$  e 1,80 ppm no espectro de RMN<sup>1</sup>H e pode-se perceber, porém não medir seguramente, um sinal complexo e largo para estes hidrogênios. As duas metilas alílicas que aparecem na região característica de hidrogênio vizinho de dupla (1,6 ppm) no espectro de RMN<sup>1</sup>H são singletos largos também devido ao acoplamento alílico com o hidrogênio H-C21.

Já foram publicados o espectro de massa (E 02) e uma proposição de fragmentação da molécula de óxido de *Baccharis*<sup>40, 41</sup>. Na figura 7 reproduzimos a fragmentação da molécula de óxido de *Baccharis* da literatura.

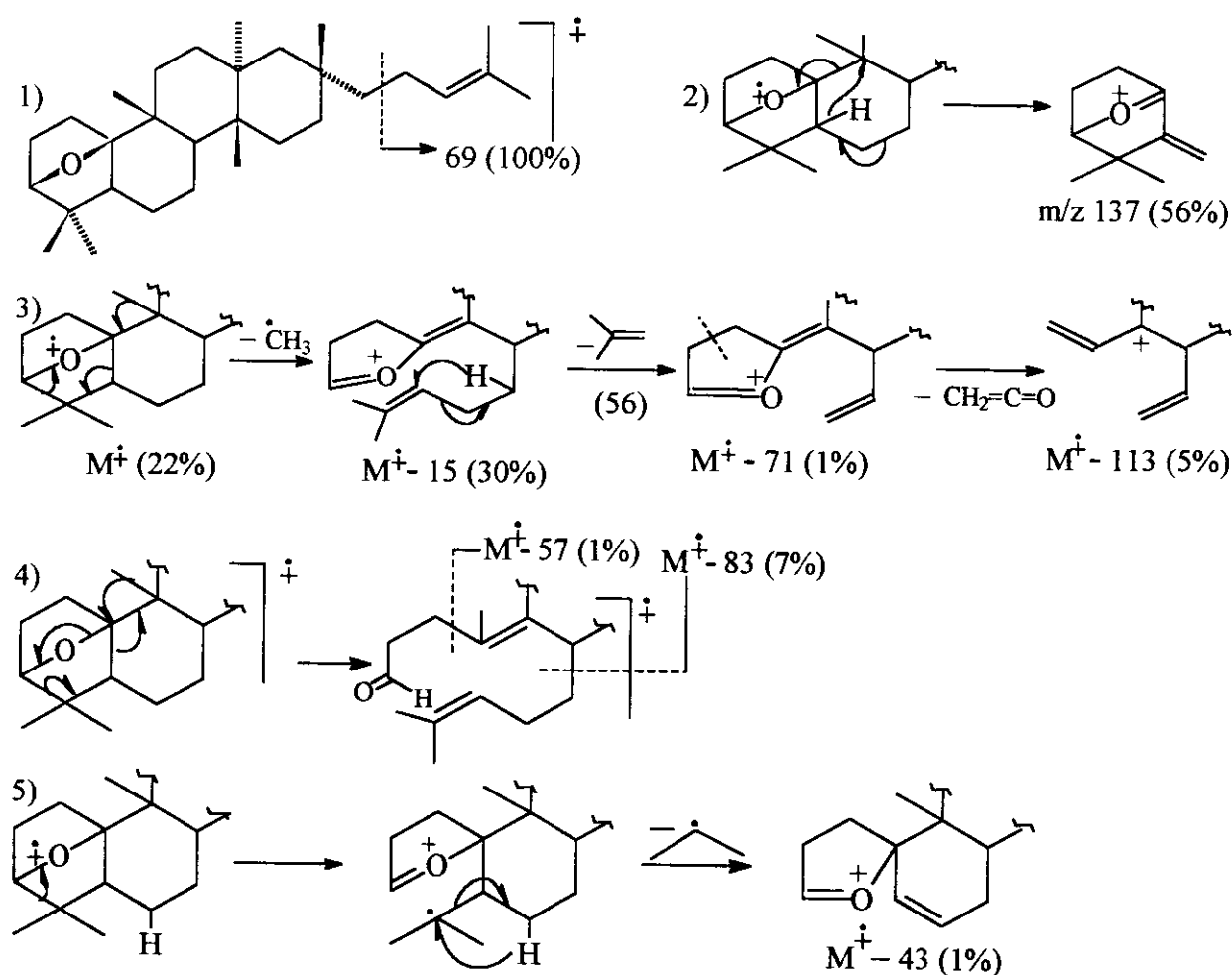


Fig. 7 - Fragmentação da molécula de óxido de *Baccharis*

O extrato hexânico das raízes forneceu ainda um sólido incolor recristalizado também com éter e metanol na fração 19 da coluna; no entanto, a massa obtida de apenas 1,5mg, não permitiu a identificação segura da substância isolada. O único espectro obtido, de RMN<sup>1</sup>H, foi idêntico ao do  $\beta$ -friedelanol publicado na literatura<sup>18</sup>.

## 2.2. EXTRATO METANÓLICO DAS RAÍZES

O extrato metanólico das raízes foi fracionado por cromatografia em camada delgada preparativa e apresentou frações com curvas de absorção no U.V. (região de 400 a 200nm) características de compostos poliacetilênicos. Estes compostos, localizados por CCD na fração 3 da coluna cromatográfica do extrato, se mostraram como uma mancha alongada que corava de cinza a placa sob a ação do revelador de terpenos. Este fato sugeriu a presença de uma mistura complexa de poliacetilenos que aliada à instabilidade destes compostos e à pequena massa da fração 3, desestimulou o isolamento.

A CCD analítica das frações da coluna do extrato metanólico permitiu observar que muitas das frações se constituíam de misturas complexas de difícil tratamento e resolvemos então abandoná-las.

## 3. EXTRATOS DA PARTE AÉREA DE *B. myriocephala*

### 3.1. EXTRATO HEXÂNICO DA PARTE AÉREA

#### Isolamento de compostos poliacetilênicos

Com o auxílio da CCD preparativa verificamos preliminarmente se os poliacetilenos estavam presentes no extrato hexânico das folhas e caule, e uma das soluções proveniente do recorte de faixas de placa preparativa apresentou uma curva de absorção no UV com uma banda intensa em 230 nm e bandas múltiplas e pouco intensas na região de 320 nm o que indicou grande probabilidade de existirem poliacetilenos no extrato. Por CCD identificamos estes constituintes nas frações 4, 5 e 6 da coluna cromatográfica do extrato.

Após sucessivas purificações por cromatografia em camada delgada preparativa do composto, nele foi identificado o cromóforo eno-diino-dieno por comparação de seus espectros no UV com aqueles publicados na literatura<sup>46</sup> (Tabela 3). O espectro de RMN<sup>1</sup>H do poliacetileno revelou sinais nas regiões de  $\delta$  4,8 a 6,8, 1,9 a 2,3 e 1,20 a 1,40 ppm que foram atribuídos respectivamente a prótons olefinicos e a grupos metilênicos vizinhos de insaturação e de carbono saturado; no entanto, sinais intensos posicionados em  $\delta$  2,40 a 2,70 e 1,25 ppm mostraram a presença de muitos grupos metileno o que evidenciou a polimerização do composto poliacetilênico durante a sua manipulação. Assim, a labilidade deste composto impediu seu isolamento e caracterização.

Tab. 3 - Absorção no UV de frações obtidas durante a purificação de acetilenos

Fração 5.6		R-[CH=CH] <sub>2</sub> -[C≡C] <sub>2</sub> -CH=CH-R <sup>46</sup>	
$\lambda_{\max}$	Int. relat.	$\lambda_{\max}$	$\epsilon_{\text{relat.}}$
336,3	1,000	336	1,0000
314,4	1,409	314	1,4890
295,7	1,167	294,5	0,9963
279,2	0,918	278,5	0,536
265,9	1,550	265	1,0110
251,2	1,695	249	1,1397
226,2	2,126		
213,3	1,991		

### Coluna cromatográfica do extrato hexânico do conjunto de caule, folhas e flores

#### Fração 9

Observamos um composto nas frações 9 e 10 da coluna cromatográfica do extrato que corava de rosa a placa analítica de sílica-gel sujeita a revelador de terpenos e aquecimento a 100°C por 5 min. Isolamos o composto majoritário da fração 9 através de CCDP seguida de CC e novamente CCDP. Procuramos avaliar a estabilidade deste composto, pois com o passar do tempo apareciam na CCD manchas azuis pouco intensas logo abaixo da mancha rosa. Por CG pudemos obter um teor de pureza de 99,8% logo após a purificação; depois de um mês armazenado no freezer o composto apresentava 77,4% de pureza contaminado com três componentes na proporção de 4,8, 7,0 e 10,7%.

Injetamos ainda o composto no CG-EM e comparamos o seu cromatograma e EM com os do óleo essencial de *Baccharis myriocephala* que já havíamos extraído antes e constatamos que o composto era um dos componentes do óleo essencial. O cromatograma mostrou que o composto isolado estava na região dos sesquiterpenos oxigenados.

No seu espectro IV (E 10) pela ausência de bandas próprias de carbonila ou álcool, ficou claro que a função oxigenada era um éter e bandas em 865, 910, 1200 e 1260 cm<sup>-1</sup>, características do sistema oxirano<sup>47</sup>, indicaram que o éter era um epóxido 1,2. As bandas fracas em 3035, 1630 e 890 cm<sup>-1</sup> revelaram uma dupla ligação terminal dissustituída. No espectro de massa (E 11) observamos o pico do íon molecular em m/z = 220.

De posse de todos os dados espectrais do composto encontramos na literatura<sup>48</sup> o espectro de RMN<sup>13</sup>C do óxido de (-)-cariofileno **S29** que coincidia exatamente com os dados disponíveis. Em outras publicações<sup>49,50,51</sup> dados de IV e RMN<sup>1</sup>H confirmaram ser o composto isolado realmente o óxido de (-)-cariofileno.

Com o auxílio dos espectros de RMN<sup>13</sup>C (E 12), DEPT 135 (E 13), RMN<sup>1</sup>H (E 14), COSY 45 (E 16) obtidos experimentalmente e do espectro de correlação heteronuclear <sup>13</sup>C/<sup>1</sup>H HETCOR da literatura<sup>52</sup> (E 15), além da atribuição já publicada<sup>52</sup> de  $\delta^{13}\text{C}$ , fizemos uma complementação da atribuição de  $\delta^1\text{H}$  que registramos na tabela 4. As atribuições obtidas para o óxido de (-)-cariofileno **S29** estão nas figuras 8 e 9.

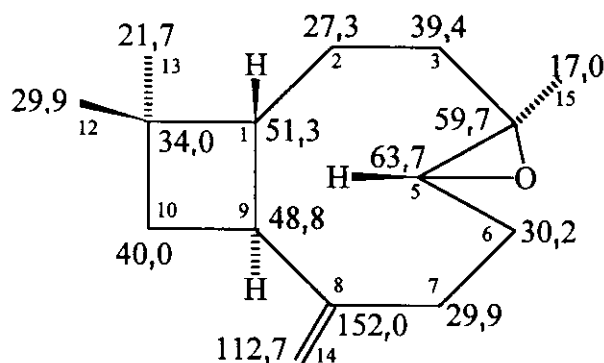


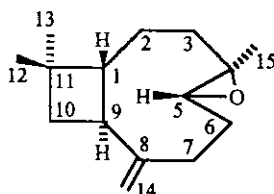
Fig. 8 - Atribuição de  $\delta^{13}\text{C}$  do óxido de (-)-cariofileno

À primeira vista o espectro de RMN<sup>1</sup>H (E 14) do óxido de (-)-cariofileno mostra em  $\delta$  4,87 e 4,98 singletos largos indicando a presença de dois prótons olefínicos com os demais sinais localizados na região de deslocamento químico 2,88 a 0,98 ppm, correspondendo a prótons bastante protegidos o que ocorreu devido ao composto ser pouco oxigenado.

Fizemos a atribuição dos demais sinais com o auxílio dos espectros COSY e HETCOR. No caso da interpretação do espectro COSY do óxido de (-)-cariofileno o primeiro problema foi decidir qual o próton ligado a carbono  $\text{sp}^3$  mais desprotegido na molécula, H-C5 ou H-C9, e aí a literatura<sup>49</sup> informou que o maior deslocamento químico de H ligado a carbono saturado, 2,88 ppm, era atribuído ao H-C5. Assim, fomos ao COSY, traçamos uma reta horizontal passando por 2,88 ppm e observamos que esta sofria interseção com duas regiões, pelo meio das quais passamos duas retas verticais e obtivemos  $\delta = 1,35$  e  $2,25$ , donde concluímos que H-C5 se correlaciona com prótons que tenham estes valores de  $\delta$ . O próton H-C5 não tem vizinho no C4, logo atribuímos aos dois prótons de C6 os deslocamentos encontrados no espectro. Depois repetimos todo o procedimento para 2,25 e 1,35 e seus vizinhos, e assim por diante. No total obtivemos a atribuição representada na Fig. 9. O espectro unidimensional de RMN<sup>1</sup>H forneceu a multiplicidade dos sinais e os valores das constantes de acoplamento J.

**TAB. 4 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS E CORRELAÇÕES DE ESPECTROS DE RMN<sup>13</sup>C, DEPT, RMN<sup>1</sup>H, HETCOR E COSY DO ÓXIDO DE (-)-CARIOFILENO.**

C	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	DEPT 135	HETCOR - RMN <sup>1</sup> H $\delta^1\text{H}$ (ppm) <sup>18,50</sup>	COSY 45 Correlações <sup>1</sup> H/ <sup>1</sup> H	$\delta^{13}\text{C}$ lit <sup>49</sup> (ppm)
C1	51,3	CH	1,78 (dd, J = 9 e 9, H-C1)	H-C2 x H-C9 1,45 x 2,62	50,8 d
C2	27,3	CH <sub>2</sub>	1,65 (m, H-C2) 1,45 (m, H-C2)	H-C2 x H-C3 (1,45 x 2,10) H-C2 x H-C1 x H-C3 (1,65 x 1,78 x 2,10)	27,2 t
C3	39,4	CH <sub>2</sub>	2,10 (m, H-C3) 0,95 (m, H-C3)	H-C3 x H-C2 x H-C2 (0,95 x 1,45 x 1,65) H-C2 x H-C2 x H-C3 (1,45 x 1,65 x 2,10)	39,1 t
C4	59,7	Co			59,8 s
C5	63,7	CH	2,88 (dd, J = 11 e 4, H-C5)	H-C6 x H-C6 1,35 x 2,25	63,7 d
C6	30,2	CH <sub>2</sub>	2,25 (m, H-C6) 1,35 (m, H-C6)	H-C6 x H-C5 1,35 x 2,88 H-C7 x H-C6 x H-C7 (2,10 x 2,25 x 2,35)	30,2 t
C7	29,9	CH <sub>2</sub>	2,35 (m, H-C7) 2,10 (m, H-C7)	H-C6 1,35 H-C6 1,35	29,9 t
C8	152,0	Co			151,8 s
C9	48,8	CH	2,62 (ddd, J = 9, 9, 9 H-C9)	H-C10 x H-C10 x H-C1 (1,58 x 1,65 x 1,78)	48,7 d
C10	40,0	CH <sub>2</sub>	1,65 (m, H-C10) 1,58 (m, H-C10)	H3C-12 x H3C-13 x H-C9 (0,98 x 1,02 x 2,62) H-C9 2,62	39,8 t
C11	34,0	Co			34,1 s
C12	29,9	CH <sub>3</sub>	0,98 (s, H3C-12)		29,9 q
C13	21,7	CH <sub>3</sub>	1,02 (s, H3C-13)		21,7 q
C14	112,7	CH <sub>2</sub>	4,98 (sl, H-C14) 4,88 (sl, H-C14)	H-C9 2,62	112,7 t
C15	17,0	CH <sub>3</sub>	1,22 (s, H3C-15)		17,0 q



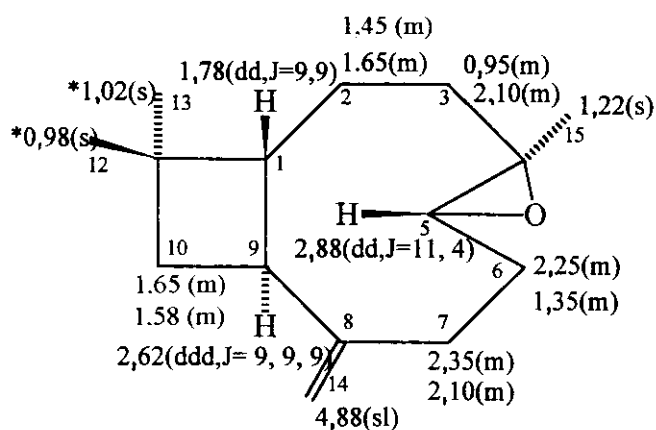


Fig. 9 - Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  do óxido de (-)-cariofileno

Podemos explicar os acoplamentos obtidos experimentalmente se nos reportarmos à estereoquímica do composto que está descrita em parte nas publicações de Shirahama e colaboradores<sup>53</sup>. Segundo o artigo, medidas de RMN  $^{13}\text{C}$  e cálculos de mecânica molecular do  $\beta$ -cariofileno S28 evidenciaram dois conformêros majoritários,  $\beta\alpha$  e  $\beta\beta$ , em equilíbrio na proporção de 76/24 à temperatura ambiente (Fig.10). Admitimos que estes fatos pudessem ser transpostos para o óxido de (-)-cariofileno já que as diferenças estruturais são poucas. Parte dos ângulos e comprimentos de ligação do conformêro principal  $\beta\alpha$  podem ser encontrados na publicação de Yoshida e colaboradores<sup>54</sup>.

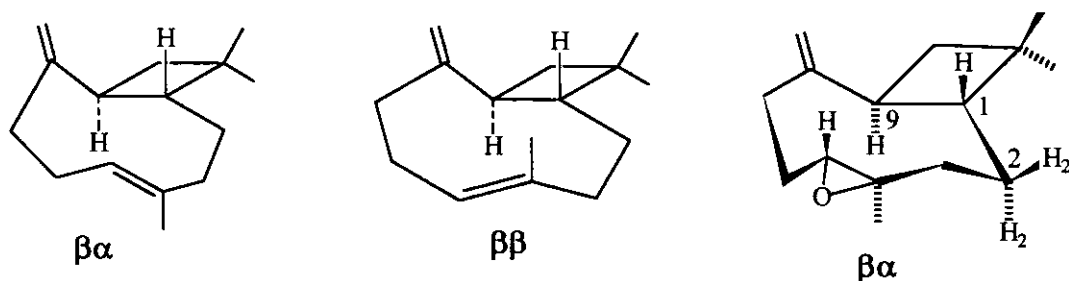


Fig 10 - Conformêros do  $\beta$ -cariofileno e do óxido de (-)-cariofileno, à temperatura ambiente  
(A primeira letra grega indica a direção do grupo exometileno e a segunda a da metila alílica)

Há aspectos interessantes na multiplicidade dos sinais no espectro de RMN  $^1\text{H}$  que confirmam a conformação majoritária  $\beta\alpha$  proposta para o  $\beta$ -cariofileno na literatura. Um dos sinais mais simples no espectro é um aquele em 2,62 ppm, atribuído ao H-C9. O aspecto de quarteto e a medida de apenas um valor de constante de acoplamento sugeriu que o sinal fosse um ddd onde o H-C9 apresenta acoplamentos *cis* (com H $\alpha$ -C10) e *trans* (com H $\beta$ -C10 e H-C1) com o mesmo valor de  $J = 9$  Hz. Podemos observar para a ligação H-C9 no modelo da conformação  $\beta\alpha$  do óxido de (-)-cariofileno ângulos diédricos de  $30^\circ$

com o hidrogênio *cis* ( $H_{\alpha}$ -C10) e  $150^{\circ}$  com os hidrogênios *trans* ( $H_{\beta}$ -C10 e H-C1) que de acordo com a curva de Karplus correspondem a constantes de acoplamento da ordem de 9 Hz, coincidindo com a medida experimental.

O hidrogênio ligado a C1 na molécula do óxido aparentava no espectro ser um tripleto largo de  $J = 9$  Hz centrado em 1,78 ppm. O modelo da conformação  $\beta\alpha$  do óxido de (-)-cariofileno mostra que a ligação H-C1 faz ângulo diédrico de  $150^{\circ}$  com H-C9,  $30^{\circ}$  com a ligação  $H_{\beta}$ -C2 e  $90^{\circ}$  com  $H_{\alpha}$ -C2 que, segundo a curva de Karplus<sup>43d</sup>, correspondem a constantes de acoplamento respectivamente de  $J_{H1-H9} = 9$  Hz,  $J_{H1-H2\beta} = 9$  Hz, e  $J_{H1-H2}$  muito pequena e assim teríamos no espectro um duplo dubleto.

A integração do espectro de RMN<sup>1</sup>H indica que há três hidrogênios na região de  $\delta = 1,60$  ppm, H-C2 e H<sub>2</sub>-C10, o que dificulta sua resolução. Mais informações a respeito do espectro de RMN<sup>1</sup>H estão disponíveis na literatura<sup>18,50</sup>.

#### 4. ÓLEOS ESSENCIAIS

Prosseguimos o estudo da planta com a intenção de fazer uma análise de seus óleos essenciais. Este estudo preliminar foi dificultado pela baixa resolução da coluna (megabore) e pela pouca disponibilidade do equipamento CG - EM. Entretanto serviu de base para dar início ao programa de estudo de óleos essenciais que persiste até hoje.

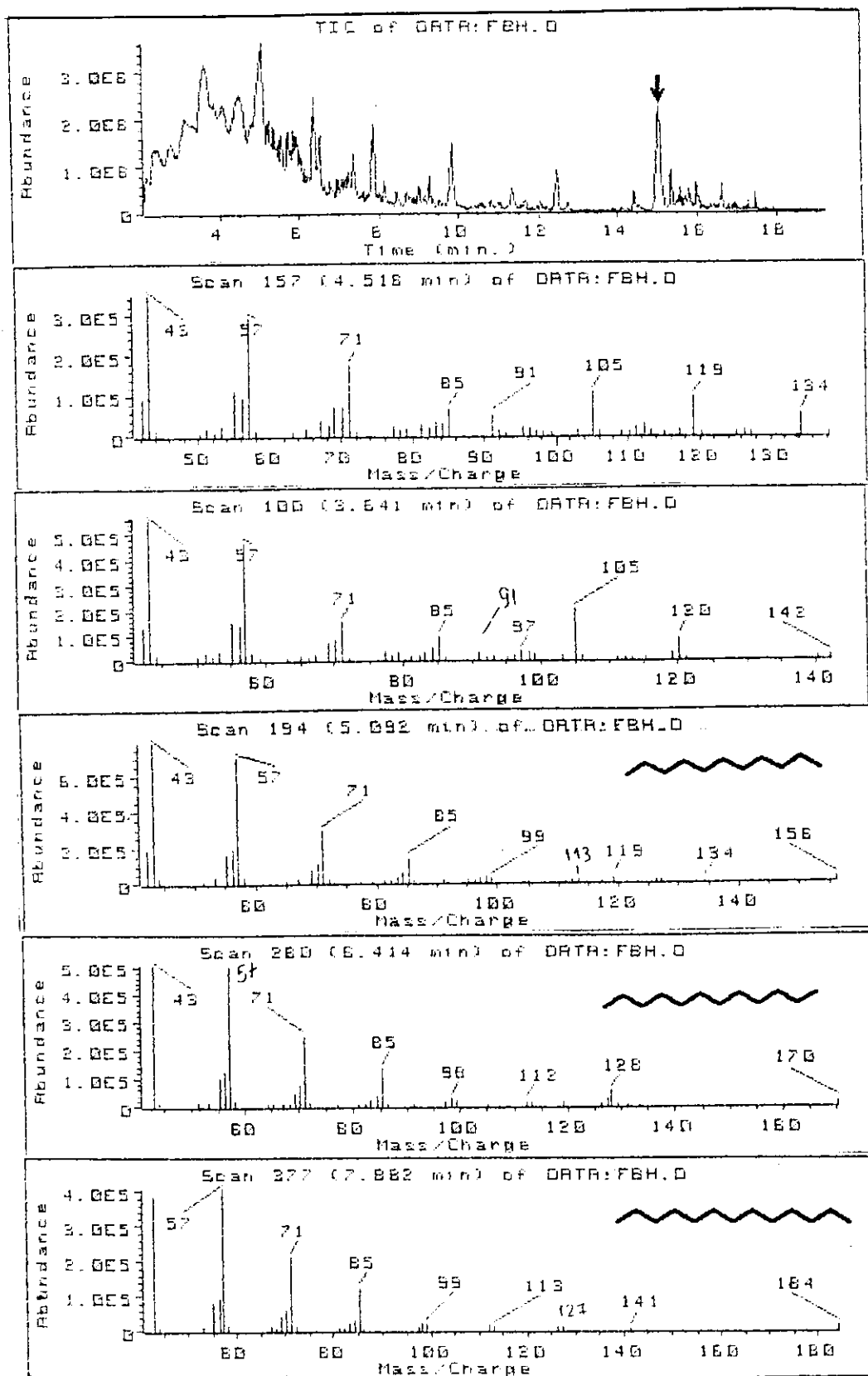
O óleo resultante da destilação por arraste a vapor do extrato hexânico do conjunto folhas, caule e flores foi injetado no CG-EM e o cromatograma obtido, reproduzido na Fig. 11, revelou um primeiro conjunto de cerca de 25 picos cujos EM apresentavam o íon molecular com massa que variava de 134 a 198 u.m.a., localizando-se na região dos monoterpenos. O segundo conjunto era constituído de cerca de 10 picos localizados na região dos sesquiterpenos com um único bastante intenso, cujo EM apresentou o pico do íon molecular 220 u.m.a.. Do total de aproximadamente 35 componentes do óleo selecionamos os sete majoritários e registramos seus espectros de massa.

A parte esquerda dos espectros dos componentes do óleo essencial apresenta o padrão de fragmentação de hidrocarbonetos saturados<sup>55</sup>: conjuntos de picos separados de 14 unidades de massa, onde o maior pico em cada conjunto é um fragmento  $C_nH_{2n-1}$ . Os fragmentos mais intensos estão em C3 e C4 e a partir daí a intensidade dos fragmentos decresce suavemente até  $M - C_2H_5$ . Na literatura<sup>56</sup> encontramos boa concordância dos espectros de massa dos compostos de íon molecular em 156, 170, 184 e 198 com os do undecano, dodecano, tridecano e tetradecano.

Não encontramos na literatura espectros coincidentes com E1 e E2 da figura 11. Na parte direita destes espectros estão picos com  $m/z$  77, 91, 105, 119 associados à presença de anel aromático na estrutura. O espectro de massa mais relacionado aos encontrados experimentalmente foi o do 2-metóxi-etil-benzeno (Fig 11). Reunindo as informações de E1 de que existe anel aromático na molécula e também uma cadeia carbônica saturada contendo seis carbonos ( $m/z = 85$ ) pudemos atribuir a estrutura do n-hexil-benzeno para o componente do óleo que tem o espectro E1.

Finalmente encontramos identidade entre o espectro E7 e o de óxido de (-)-cariofileno da literatura que já havíamos identificado antes como componente do óleo essencial de *B. myriocephala*.





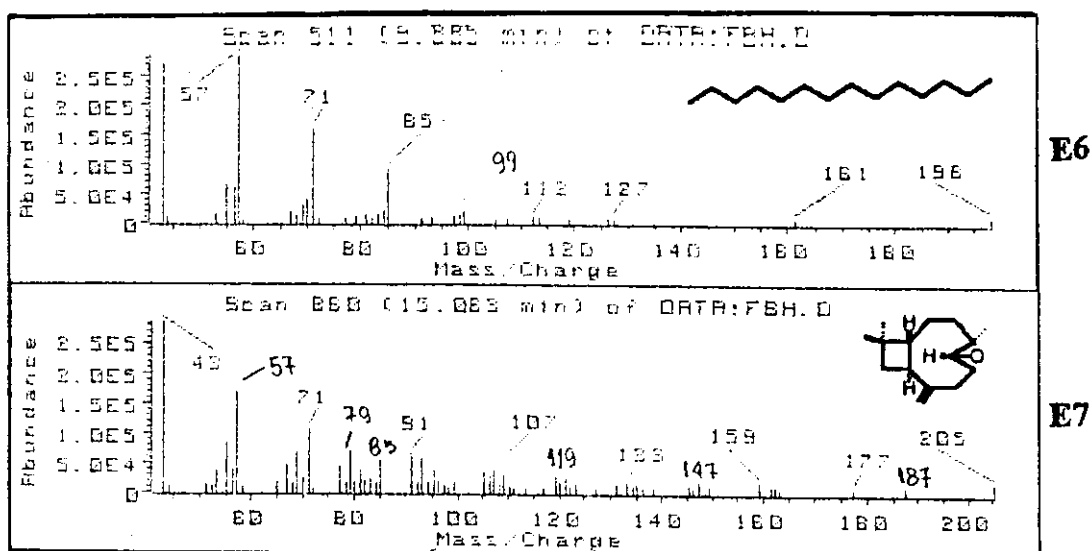
E1

E2

E3

E4

E5

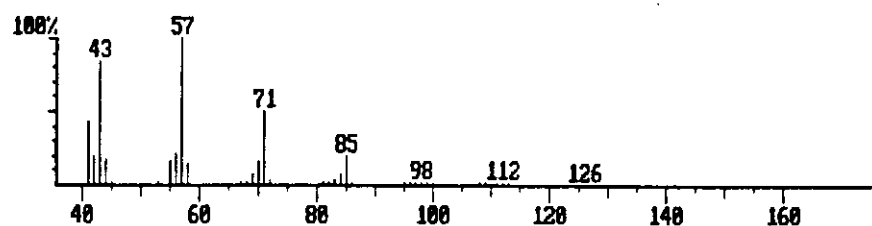
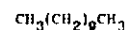


DB5-0636 KI-1099 **UNDECANE** <N->

CAS# 1120-21-4 MF C<sub>11</sub>H<sub>24</sub> FW 156 L0136

CN Undecane (9CI)

SYNONYMS: Hendecane.



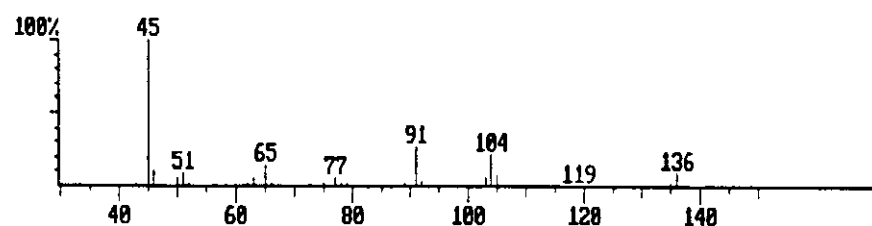
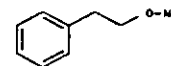
DB5-0587 KI-1080 **BENZENE** <2-METHOXYETHYL->

CAS# 3558-60-9 MF C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O FW 136 L1161

CN Benzene, (2-methoxyethyl)- (9CI)

SYNONYMS: Ether, methyl phenethyl (6CI, 7CI, 8CI).

beta -Phenylethyl methyl ether. Kewda ether.



**Fig. 11 - Cromatograma e Espectros de Massa de constituintes do óleo essencial de *B. myriocephala* comparados com os da literatura<sup>56</sup>.**

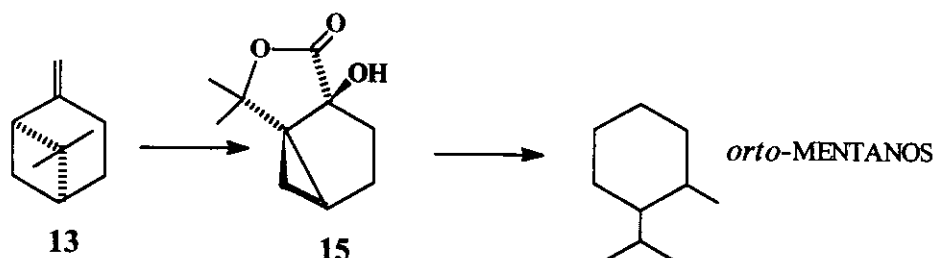
## PARTE B - USO DO (-)- $\beta$ -PINENO PARA OBTENÇÃO DE *orto*-MENTANOS

### INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

*Baccharis genistelloides*, popularmente chamada de carqueja, é uma espécie encontrada no sul do Brasil e de seu óleo essencial foi isolado o monoterpene carquejol **1** além de outros terpenos e flavonóides<sup>3</sup>. Despertou nosso interesse a estrutura do carquejol, o primeiro membro pertencente à classe dos *orto*-mentanos isolado de espécies de *Baccharis*. Os *orto*-mentanos, ao contrário dos *para*-mentanos, constituem um grupo pequeno de monoterpenos que poucas vezes foram alvo de trabalho sintético<sup>57a</sup>.

O interesse pelos *orto*-mentanos combinado ao isolamento, em nosso grupo<sup>58</sup>, da lactona **15** com seu esqueleto tujânico substituído em *orto*, permitiu idealizar uma rota de síntese que, partindo de um produto natural abundante, em poucos passos conduziria ao esqueleto *orto*-mentano, como representado no Esquema 2.

Esquema 2: Rota de síntese de *orto*-mentanos

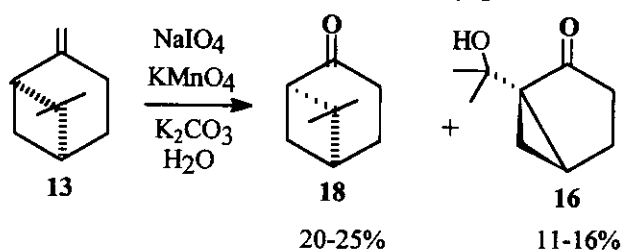


Foi nesse contexto que nos inserimos nesta linha de pesquisa e, como a química dos pequenos ciclos é bastante imprevisível, nossos objetivos de trabalho prenderam-se a selecionar e otimizar a reação de obtenção do intermediário **15** e posteriormente investigar a possibilidade de converter o esqueleto *orto*-tujano em *orto*-mentano..

### 1. OXIDAÇÃO ANÔMALA DO (-)- $\beta$ -PINENO

A lactona **15** é um produto inesperado da oxidação do (-)- $\beta$ -pineno pois envolve um rearranjo do esqueleto pinano. Estes produtos de oxidação anormais foram observados<sup>59</sup> pela primeira vez em uma reação clássica representada no Esquema 3.

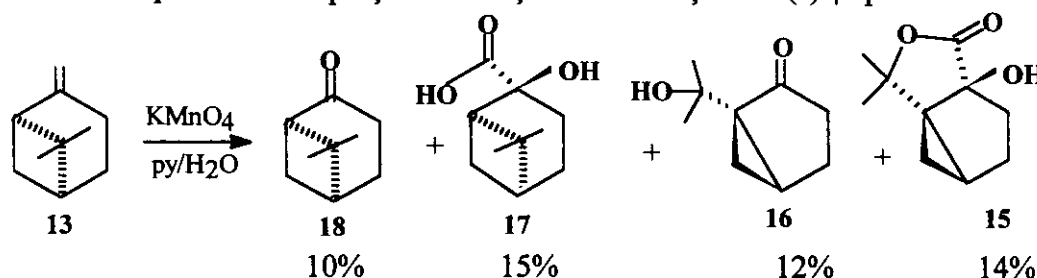
Esquema 3 - Oxidação do (-)- $\beta$ -pineno



Esta reação foi adaptada para a clivagem oxidativa em escala preparativa de muitas olefinas cíclicas e, em particular, de monoterpenos bicíclicos e se mostrou muito sensível à escolha das condições experimentais pois o  $\beta$ -pineno quando submetido às condições típicas de oxidação de von Rudloff – 0,25 mol de substrato, um mol de periodato de sódio, 0,05 mol de permanganato de potássio em 5 litros de água, 0,75 mol de carbonato de potássio (pH de 7 a 10), agitação de alta velocidade e pequena quantidade de álcool *t*-butílico para solubilizar o  $\beta$ -pineno – forneceu nopinona **18** com 95% de rendimento<sup>59</sup>, ao passo que a retirada de álcool *t*-butílico provocou a formação do colóide de dióxido de manganês e o rendimento de nopinona caiu para 20-25% acompanhado de 11 a 16% do  $\beta$ -cetol **16**.

O *orto*-tujano **16** foi o primeiro produto anormal de oxidação do (-)- $\beta$ -pineno isolado e é formado em condições em que a reação é mais lenta devido à presença do colóide  $MnO_2$  na mistura reacional. Em nosso laboratório também foi feita<sup>58</sup> a oxidação do (-)- $\beta$ -pineno com a intenção de obter nopinona **18** e ácido nopínico **17**, porém em condições experimentais diferentes, ocasião em que foi isolada a lactona **15** (Esquema 4).

Esquema 4 - Equação da reação de oxidação de (-)- $\beta$ -pineno



Tem sido observado<sup>60</sup> que procedimentos com permanganato caracterizam-se geralmente por rendimentos inferiores a 50%, muitas vezes na faixa de 10 a 30%. Isto aconteceu também nas reações acima que fornecem *orto*-tujanos somente com cerca de 25% de rendimento, além de ter ocorrido a formação de produtos adicionais de oxidação. Procuramos então selecionar uma outra reação de oxidação que apresentasse maior rendimento.

## 2. PROPRIEDADES QUÍMICAS DOS TUJANOS

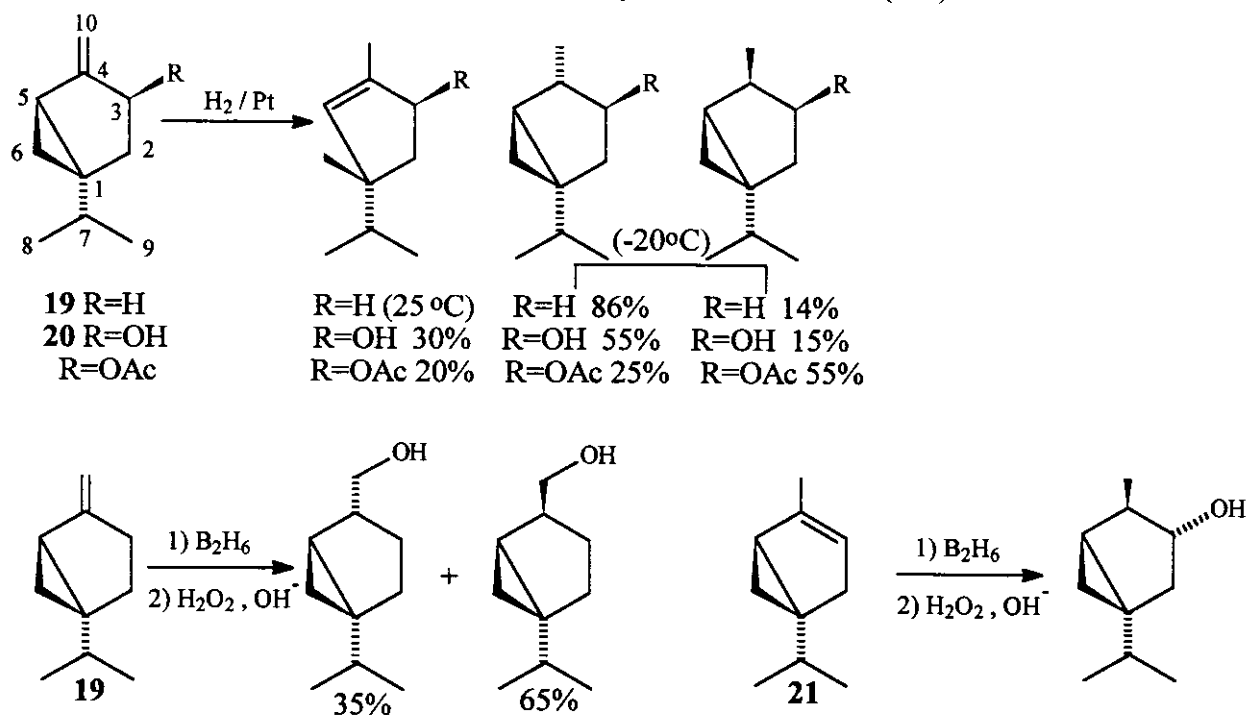
Na rota de síntese idealizada o segundo passo consiste na conversão de *orto*-tujanos em *orto*-mentanos. Os tujanos ocorrem menos frequentemente na natureza que os *para*-mentanos, mas apesar disso, o comportamento químico dos *para*-tujanos foi bastante estudado. As reações dos grupos funcionais ligados ao sistema biciclo[3.1.0] ocorrem nos

moldes clássicos porém acompanhadas da formação de compostos inesperados devido à presença do anel ciclopropano. Com a intenção de poder prever e explicar a química de tujanos ainda não descritos na literatura, revisamos reações conhecidas dos tujanos<sup>61a,b</sup>.

### Adições à dupla ligação de tujanos<sup>61a</sup>

O esquema 5 mostra que, com exceção da hidrogenação catalítica do sabineno **19** e do sabinol **20**, os reagentes se adicionam à dupla ligação dos isômeros sabineno **19** e do 3-tujeno **21** do lado oposto ao do grupo metileno do anel ciclopropano. O exame do modelo molecular destes dois compostos indica que os anéis ciclopropano e ciclopentano são aproximadamente perpendiculares, enquanto que o grupo isopropila é quase coplanar com o anel ciclopentano. Em consequência, o próton metilênico do ciclopropano, que fica acima da face do anel ciclopentano, oferece maior impedimento estérico ao ataque dos reagentes à dupla ligação que o grupo isopropila.

Esquema 5 - ADIÇÕES À DUPLA LIGAÇÃO DE TUJANOS (61a)

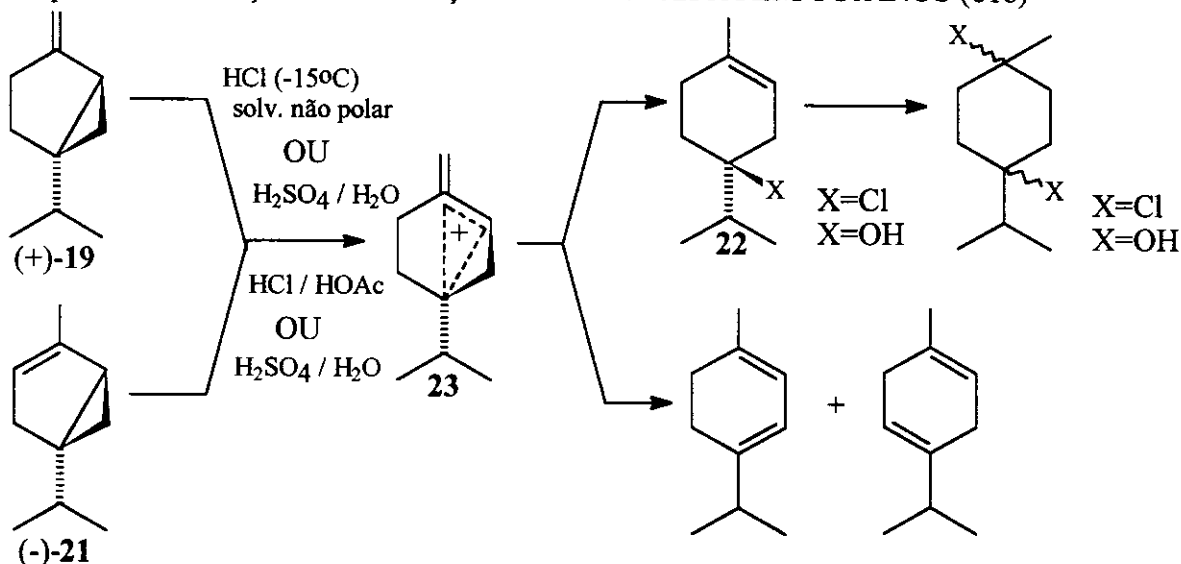


### Reações de adição eletrofílica<sup>61b</sup>

As adições catalisadas por ácido à dupla ligação dos isômeros (+)-sabineno e (-)-3-tujeno fornecem, não o produto da adição direta à dupla ligação dos dois compostos, mas sim produtos resultantes da clivagem da ligação C1-C5 do ciclopropano. Uma descrição resumida destas reações está no esquema 6. A formação do composto

ópticamente ativo **22** sugere que os produtos das reações derivam da adição ao íon deslocalizado **23** e não de um íon clássico que daria origem à mistura racêmica de **22**. A formação do composto **22** pode ser explicada se for assumido que os produtos resultam de uma adição termodinamicamente controlada, pois **22** tem menos tensão interna que os compostos que resultariam da adição normal à dupla ligação com conservação do sistema biciclo[3.1.0]hexano.

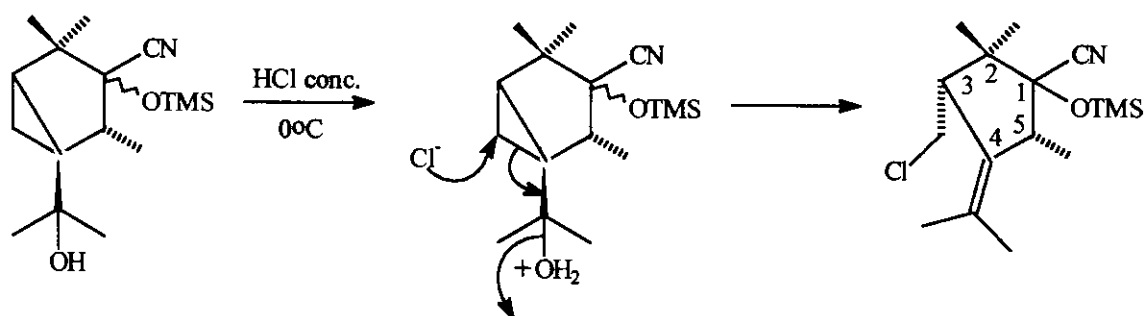
Esquema 6 - REAÇÕES DE ADIÇÃO ELETROFÍLICA EM TUJANOS (61b)



### Reações de eliminação

Na situação em que uma das ligações do anel ciclopropano da molécula do tujano puder se posicionar em conformação alternada *anti* com o grupo abandonador foram observadas eliminações acompanhadas de auxílio anquimérico do ciclopropano a exemplo da reação<sup>62</sup> ilustrada no esquema 7.

Esquema 7 - REAÇÕES DE ELIMINAÇÃO EM TUJANOS (62)



Em linhas gerais, os tujanos apresentam reações governadas pelo ataque dos reagentes à face menos impedida do biciclo[3.1.0]hexano e, quando houver disposição espacial adequada dos substituintes, pelo auxílio anquimérico de uma ligação C–C do ciclopropano em reações de eliminação. As reações de tujanos em meio ácido diluído bastante polar passam por um cátion deslocalizado não-clássico, ao passo que eliminações em meio ácido concentrado e solvente pouco polar parecem ocorrer nos moldes das reações de  $\beta$ -eliminação do tipo E<sub>2</sub> com o auxílio anquimérico de uma ligação C–C do ciclopropano orientada em *anti* em relação ao grupo abandonador.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 1. SELEÇÃO E OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE OXIDAÇÃO DE (-)- $\beta$ -PINENO

Com a intenção de utilizar o (-)- $\beta$ -pineno para obter o esqueleto *orto*-mentânico passando pelo produto de oxidação **15**, a primeira providência encaminhada foi procurar uma outra reação de oxidação que apresentasse maior rendimento e os resultados estão descritos no esquema 8.

Esquema 8 - Reações de oxidação de (-)- $\beta$ -pineno.

REAGENTES	RESULTADO
CrO <sub>3</sub> / HOAc / H <sub>2</sub> O	Vários produtos. Baixo rendimento de lactona <b>15</b> .
CrO <sub>3</sub> / HOAc / Ac <sub>2</sub> O	Vários produtos. Baixo rendimento de lactona <b>15</b> .
NBS / CaCO <sub>3</sub> / dioxano / H <sub>2</sub> O	Não forma lactona <b>15</b> . Produtos muito polares.
KMnO <sub>4</sub> / K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / H <sub>2</sub> O	Vários produtos. Baixo rendimento de lactona <b>15</b> .
NaIO <sub>4</sub> / KMnO <sub>4</sub> / K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / H <sub>2</sub> O <sup>59</sup>	Nopinona <b>18</b> - 20 a 25% e $\beta$ -cetol <b>16</b> - 11 a 16%
KMnO <sub>4</sub> / py / H <sub>2</sub> O <sup>58</sup>	<b>18</b> - 10%, <b>17</b> - 15% <b>16</b> - 12% <b>15</b> - 14%

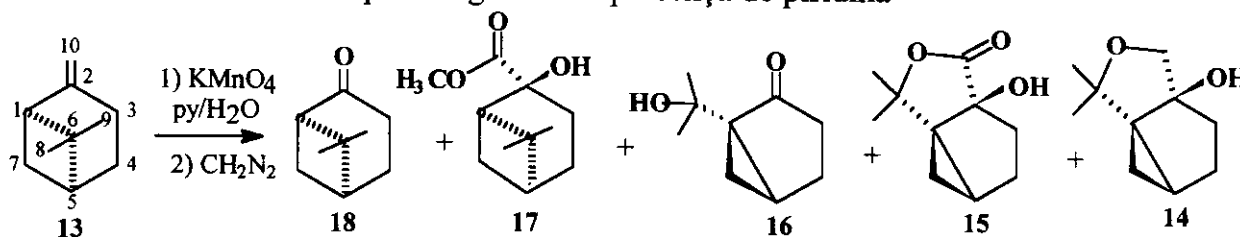
Dentre as reações testadas, as duas últimas forneceram os melhores resultados e qualquer uma delas poderia ser usada para a obtenção de *orto*-tujanos oxidados. Porém escolhemos a oxidação com permanganato e piridina pois o reagente periodato produz maior proporção de produtos de clivagem oxidativa, ao passo que a oxidação com permanganato e piridina fornece maior proporção de lactona **15**, o composto de maior interesse. Como ainda assim o rendimento em lactona era baixo foi necessário otimizar a oxidação com permanganato e piridina. Paralelamente purificávamos o produto bruto destas reações com o propósito de identificar novos compostos e assim obter subsídios para a elucidação do mecanismo.

Quando da realização de uma coluna cromatográfica de sílica-gel visando separar os componentes do produto bruto de uma das experiências de otimização, isolamos um composto desconhecido. A análise de seus espectros permitiu atribuir a estrutura do éter **14** ao composto. Com o isolamento e determinação da estrutura do composto **14** passaram a ser cinco os produtos conhecidos dentre os sete componentes majoritários da mistura reacional. Suas estruturas estão representadas no esquema 9.

Para otimizar a reação variamos as condições experimentais conforme explicitado nas tabelas 5 e determinamos a composição relativa da mistura reacional em cada experiência por cromatografia gasosa.



Esquema 9 - Estrutura dos produtos conhecidos da reação entre (-)- $\beta$ -pineno e permanganato na presença de piridina



Nas medidas cromatográficas observamos baixos teores de nopinona 18, porém uma ou outra medida com porcentagem elevada enquanto que no método de purificação clássico através de cromatografia em coluna isolamos massas consideráveis de nopinona. Estes fatos indicaram um problema na detecção do produto mais volátil da reação que poderia ser solucionado pelo sistema de injeção "on column", não disponível na época. Continuamos avaliando a composição da mistura por cromatografia gasosa por se tratar de um método de quantificação ágil e desprezamos os teores de nopinona mantendo as medidas para os outros componentes que eram confiáveis.

### 1.1. Influência da proporção molar entre (-)- $\beta$ -pineno e permanganato

Os resultados das experiências de variação da composição da mistura reacional em função da proporção molar entre (-)- $\beta$ -pineno e permanganato, registrados na figura 12 e tabela 5.2., com seus valores que aumentam e diminuem, elucidaram a relação entre os componentes da mistura reacional.

O éter 14 e a lactona 15 são compostos com concentração interdependente. Nas primeiras experiências onde a concentração de permanganato é baixa, a concentração de éter já é alta e cresce rapidamente, ao passo que a concentração de lactona é baixa e cresce pouco. Quando a concentração de éter atinge um máximo e a concentração de  $\text{KMnO}_4$  dobra, a concentração de lactona começa a aumentar bastante e daí para frente, a concentração de éter só diminui e a de lactona aumenta. Essa é a variação de concentração esperada se um composto se converte no outro. Esse aspecto da tabela 5.2. sugeriu a experiência de oxidação do éter 14, já disponível puro, nas mesmas condições da reação em estudo e que conduziu exclusivamente à formação de lactona 15 e  $\beta$ -cetol 16. Desta forma confirmamos que o éter é o precursor menos oxigenado da lactona e do  $\beta$ -cetol.

A mesma variação nas concentrações pôde ser observada para o composto Y e o ácido nopínico 17 onde Y é um precursor do ácido nopínico, possivelmente um aldeído ou um triol que não pôde ser isolado. Z também parece ser precursor do éter 14, talvez

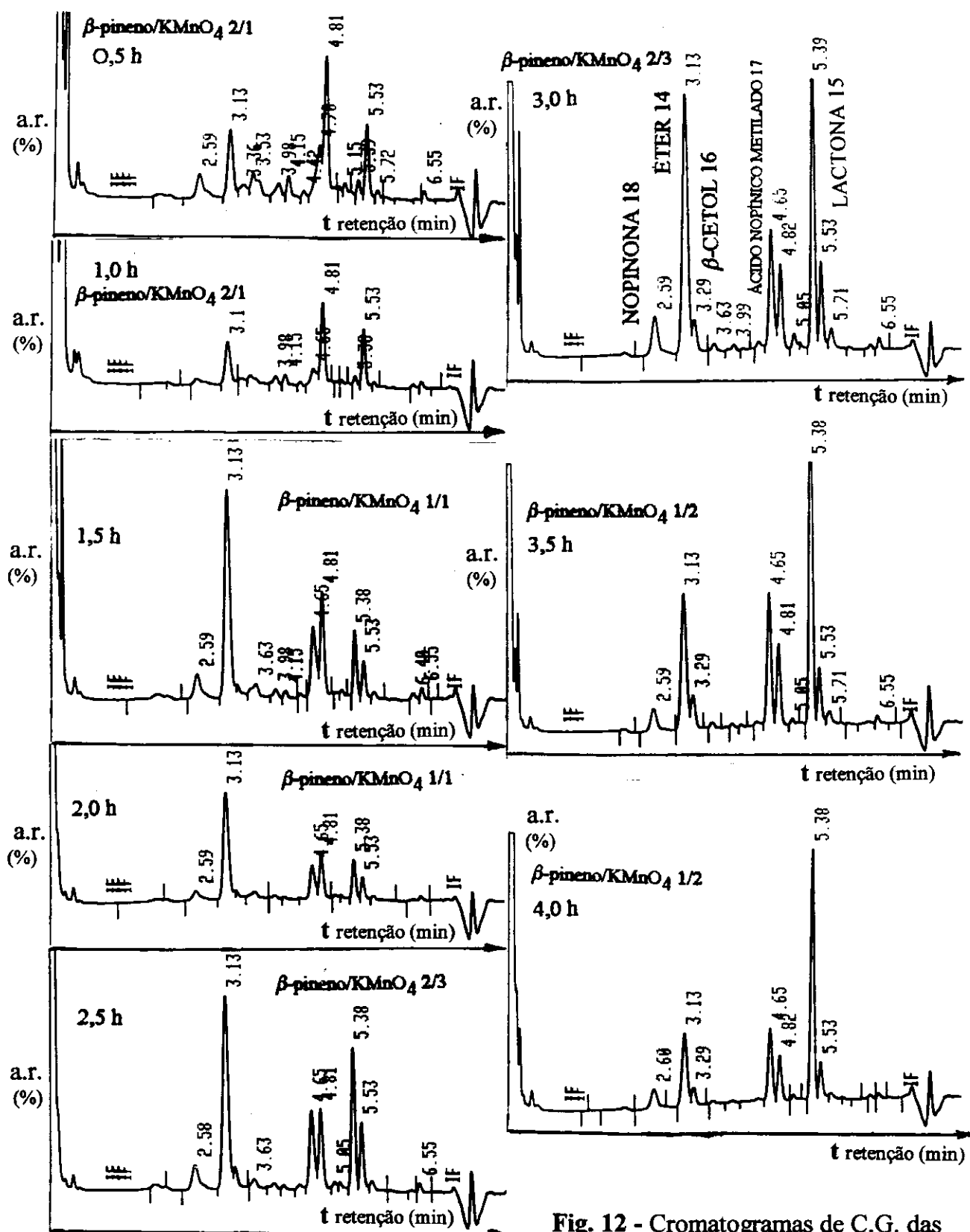


Fig. 12 - Cromatogramas de C.G. das experiências de variação da proporção molar  $\beta$ -pineno/ $\text{KMnO}_4$  em função do tempo.

**Tabelas 5:** Experiências de otimização da reação entre (-)- $\beta$ -pineno e permanganato de potássio na presença de piridina.

### 5.1 CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS

Cond. Exp.	$\beta$ -pineno m (g)	Piridina V (ml)	Água V (ml)	KMnO <sub>4</sub> m (g)	Adição	Proporção molar	Agitação	Tempo de reação (h)	Extração
A	5,00	5,00	100,0	12,00	4 X 3g	1/2	mecânica	4	contínua
B	0,500	0,50	10,0	1,200	4 X 0,3g	1/2	magnética	4	

### 5.2. INFLUÊNCIA DA PROPORÇÃO DE PERMANGANATO

Condições Experim.	$\theta$ (°C)	t (h)	P	Nopinona 18	Éter 14	$\beta$ -Cetol 16	Ácido Nopinico 17	$\gamma$	Lactona 15	Z	% Tujanos	% Total
B	25	0,5	2/1	12,1	20,9	1,7	2,5	21,3	2,7	15,3	25,2	76,4
B	25	1,0	2/1	—	26,4	—	3,7	33,2	3,1	24,0	29,5	90,3
B	25	1,5	1/1	8,0	46,5	—	10,3	12,0	9,3	4,8	55,8	90,9
B	25	2,0	1/1	7,6	53,1	—	7,4	12,2	12,7	7,0	65,8	100
B	25	2,5	2/3	7,9	39,9	—	11,4	10,0	19,5	8,3	59,4	96,9
B	25	3,0	2/3	7,3	33,6	—	11,5	6,5	28,8	6,6	62,4	94,3
B	25	3,5	1/2	5,0	19,5	1,5	15,2	8,3	43,5	4,7	64,5	97,7
B	25	4,0	1/2	6,4	18,2	1,0	14,7	7,9	46,6	5,3	65,8	100

Legenda: m = massa, V = volume, p = Proporção molar entre  $\beta$ -pineno e KMnO<sub>4</sub>, t = tempo de reação,

$\theta$  = temperatura da mistura reacional, RT = tempo de retenção.

## 5.3. INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA NA PROPORÇÃO RELATIVA DE PRODUTOS

Cond. Exp.	$\theta$ (°C)	massa produto bruto (g)	Nopinona 18	Éter 14	$\beta$ -cetol 16	Ácido nopínico 17	Y	Lactona 15	Z	% Tujanos	% Total
			RT 2,59	RT 3,13	RT 3,29	RT 4,65	RT 4,81	RT 5,38	RT 5,53		
A	50	5,589	3,0	21,2	4,8	8,9	12,7	14,6	4,9	40,6	70,1
A	25	3,871	0,7	13,2	4,7	15,3	9,6	23,8	3,6	44,1	70,9
A	10	3,599	28,3	16,6	9,2	-	7,5	9,0	6,2	34,8	76,8

## 5.4. INFLUÊNCIA DO TEMPO DE REAÇÃO

Cond. Exp.	$\theta$ (°C)	t (h)	Nopinona 18	Éter 14	$\beta$ -Cetol 16	Ácido Nopínico 17	Y	Lactona 15	Z	% Tujanos	% Total
A	10	4	28,3	16,6	9,2	-	7,5	9,0	6,2	34,8	76,8
A	10	8	0,05	15,4	9,7	1,2	18,6	27,8	3,9	52,9	76,7
A	10	24	4,8	1,9	1,5	5,8	3,5	5,3	2,0	8,7	24,8

## 5.5. RENDIMENTO DAS REAÇÕES AVALIADO POR MEDIDAS DE MASSA

Cond. Exp	$\theta$ (°C)	Produto bruto mm (g)	Coluna	Nopinona 18		Éter 14		$\beta$ -Cetol 16		Lactona 15	
				m (g)	R (%)	m (g)	R (%)	m (g)	R (%)	m (g)	R (%)
A	50	8,00	Hexano / Acetona 95/5; 93/7; 90/10; 0/100	1,249	11,0	0,209	1,7	1,240	11,0	1,290	9,5
A	50 e 25	9,46	ChCl <sub>3</sub> / MeOH 100/0; 99,5/0,5; 99/1; 0/100	0,755	6,7	0,695	5,6	0,317	2,8	1,290	9,5
A	...	7,0	Hexano / Éter 90/10; 85/15	1,705	15,1	1,018	8,3	-	-	0,842	6,2

um triol para o qual o espectro de RMN<sup>1</sup>H de uma mistura do composto mais o éter indicou a presença de esqueleto tujano.

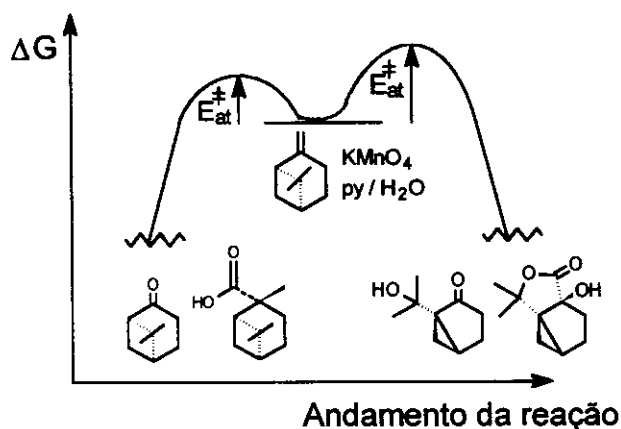
A informação mais importante da tabela 5.2. diz respeito às condições experimentais adequadas para obter rendimento máximo de um dado produto. A 25°C, ocorreu um grande salto nas porcentagens medidas para o éter, ácido nopínico e lactona quando a proporção molar  $\beta$ -pineno/KMnO<sub>4</sub> se tornou respectivamente 1/1, 2/3 e 1/2 o que indicou serem estas as proporções molares adequadas para cada um dos compostos.

O tempo de reação necessário em cada caso foi determinado como sendo aquele em que houve um rendimento máximo do composto. Quando a porcentagem de um composto aumentou continuamente neste conjunto de experiências e não se estabilizou ou diminuiu, o tempo registrado foi considerado insuficiente para obtenção de rendimento máximo no composto. Resumimos na tabela 5.6. as conclusões obtidas da análise da tabela 5.2.. Para nopinona e  $\beta$ -cetol os dados da tabela 5.2 não foram conclusivos.

### 1.2. Influência da temperatura

As experiências sobre a influência da temperatura na oxidação do (-)- $\beta$ -pineno na presença de permanganato e piridina mostraram que a medida que a temperatura de reação aumenta, aumenta também o rendimento em tujanos, embora seja de pequena magnitude esse incremento. Dessa forma, a temperatura mais adequada para obter tujanos oxidados a partir do (-)- $\beta$ -pineno é 25 ou 50°C.

O efeito da temperatura sobre a composição da mistura reacional se manifestou na experiência realizada à temperatura de 10°C onde ao contrário das demais experiências ocorreu um teor maior de nopinona e ácido nopínico, produtos de oxidação sem rearranjo do esqueleto pinano. Este fato permite concluir que, à temperaturas inferiores a 10°C ocorre principalmente a oxidação normal da dupla ligação do (-)- $\beta$ -pineno, reação que deve então apresentar menor energia de ativação, ao passo que a oxidação da dupla ligação acompanhada de rearranjo apresenta energia de ativação mais elevada.



### 1.3. Influência do tempo de reação

Quanto à influência do tempo de reação sobre a composição do produto bruto da reação de oxidação do (-)- $\beta$ -pineno por permanganato na presença de piridina, os experimentos tabelados em 5.4 evidenciaram que aumentando o tempo de reação de quatro para oito horas aumenta o teor de *orto*-tujanos, ou seja, em quatro horas a reação de obtenção de tujanos oxidados ainda não havia se completado sendo necessário um tempo mínimo de oito horas para um rendimento melhor em lactona **15** e  $\beta$ -cetol **16**. A dispersão das medidas na experiência 8 indicou uma inconveniência em tempo de reação longo que é a formação de muitos produtos, o que acaba por causar também redução de rendimento. Este é o problema das reações com permanganato: a formação de muitos produtos. As conclusões do conjunto de experiências estão resumidas na tabela 5.6.

**Tab. 5.6** - Condições experimentais que fornecem rendimento cromatográfico relativo máximo de um composto na oxidação de  $\beta$ -pineno com  $\text{KMnO}_4$  e piridina

	Composto	( $\theta$ ) °C	proporção molar	tempo de reação
<i>orto</i> -Tujanos	Éter <b>14</b>	25°C	1/1	2h
	Lactona <b>15</b>	25°C	1/2	$\geq 8h$
	$\beta$ -Cetol <b>16</b>	25°C	1/2	$\geq 8h$
Pinanos Oxidados	Ac. Nopínico <b>17</b>	25°C	2/3	$\geq 8h$
	Nopinona <b>18</b>	10 ou 25°C	—	—

A fim de comparar o rendimento relativo obtido por CG com o rendimento do método tradicional de purificação por CC, registramos na tabela 5.5 os valores de rendimentos obtidos durante a etapa de purificação do produto bruto proveniente de reações feitas em larga escala visando produzir maior quantidade de lactona **15**.

A tabela 5.5 mostra que a temperatura mais baixa de 10 °C, para um tempo de reação de até 8 h, é bastante elevado o rendimento em nopinona (1,705 g), enquanto que o alto teor de éter, 1,018 g, indica que a oxidação acompanhada de rearranjo está mal começando. Esta observação experimental confirma nossa suposição de que a oxidação sem rearranjo é mais rápida, ou tem menor energia de ativação que a oxidação com rearranjo. Para temperaturas mais altas, 25 e 50 °C, a purificação do produto bruto forneceu, após 4 h, um rendimento elevado em lactona. Este fato de novo confirma que a oxidação sem rearranjo, mais rápida, produziu já quantidade considerável de nopinona (0,755 g) ao passo que a oxidação com rearranjo mais lenta está completando o segundo estágio de oxidação, tendo produzido boa quantidade de lactona (1,290 g). Após 72 h de reação as duas oxidações, com e sem rearranjo, se completaram, produzindo massas e número de moles próximos dos produtos de clivagem oxidativa, nopinona e  $\beta$ -cetol.

## 2. ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO 14

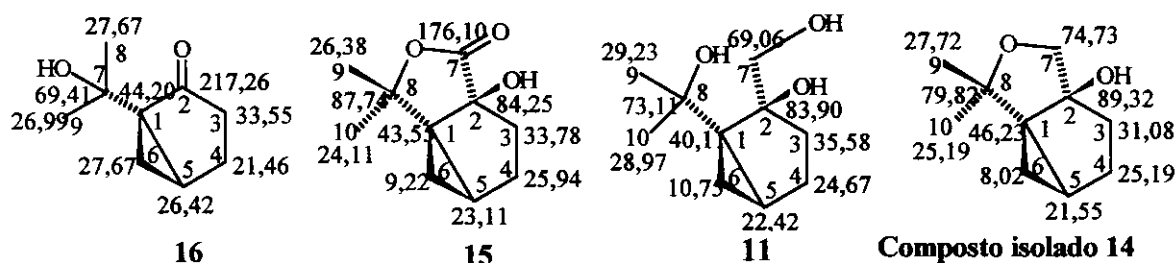
Durante a purificação do produto bruto das experiências de otimização isolamos um composto desconhecido (**14**) que ao ser oxidado com  $\text{KMnO}_4$  e piridina originou apenas a lactona **15** e o  $\beta$ -cetol **16**. Daí concluímos ser **14** o precursor menos oxigenado destes dois produtos que sofrem rearranjo em seu esqueleto durante o processo de oxidação.

Seu espectro no IV (E 17), comparado ao da lactona **15**, apresentou maior número de bandas, reflexo de maior flexibilidade na estrutura. Os espectros IV de **14** e **15** têm em comum uma banda em  $3400\text{ cm}^{-1}$  bem como bandas fracas na região de  $3060$  a  $3020\text{ cm}^{-1}$  evidenciando a função álcool e um anel ciclopropano nas duas estruturas. Os espectros diferem por apresentar, um deles, uma banda forte de estiramento de carbonila de  $\gamma$ -lactona em  $1760\text{ cm}^{-1}$  e o outro uma banda de média intensidade em  $1140\text{ cm}^{-1}$  que deu uma primeira indicação da função éter em **14**. As medidas espectrométricas do composto **15** foram reproduzidas de trabalhos anteriores<sup>58,63</sup>.

Outras semelhanças estruturais entre os compostos **14** e **15** apareceram nos seus espectros de  $\text{RMN}^1\text{H}$ . Primeiro, o registro de dois singletos intensos com deslocamentos químicos bastante diferentes ( $\delta = 1,00$  e  $1,35\text{ ppm}$  para **14**) evidenciou a presença de metilas geminais nas moléculas dos dois compostos. Depois, sinais com deslocamento químico menor que  $1,00\text{ ppm}$  confirmaram a presença de anel ciclopropano na estrutura das duas substâncias. A diferença estava na presença de um par de dubletos na região de  $\delta = 3,80\text{ ppm}$  no espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E 22) de **14** atribuído a um par de prótons diastereotópicos vizinhos de hétero-átomo o que mais uma vez indicou a existência de um anel com a função éter ligado ao esqueleto *orto*-tujano.

Estas evidências espectrais iniciais levaram a pressupor para o composto isolado a estrutura do éter **14**. Com a estrutura em mente foi feita a atribuição dos espectros de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (E 19) e DEPT 135 e 90 (E 20) considerando a relação entre os deslocamentos químicos e o grau de proteção ou desproteção de cada átomo de carbono na molécula de **14** e ainda a comparação com atribuições de compostos modelo da literatura. Registramos os resultados na figura 13.

Figura 13 - Atribuições de  $\delta$  (ppm) de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  do éter **14** e de compostos da literatura 63

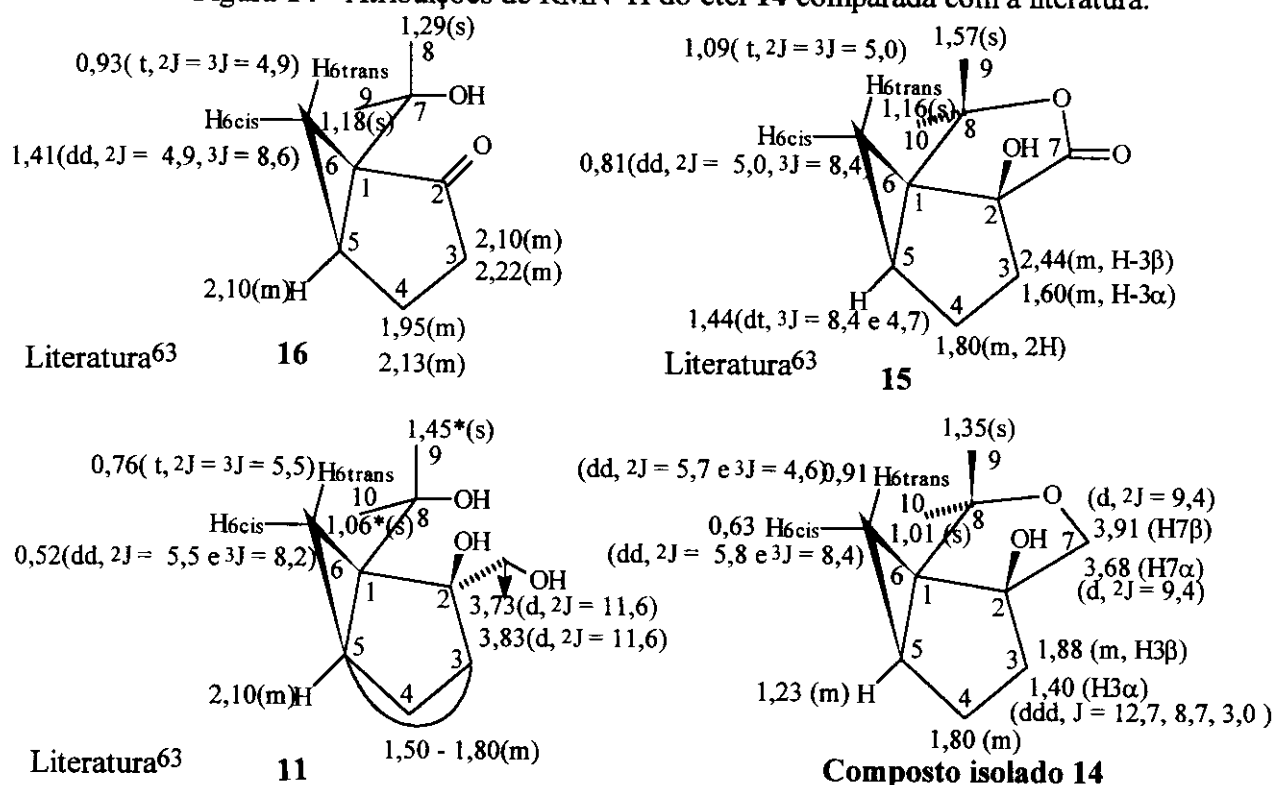


Uma vez conhecidos os  $\delta^{13}\text{C}$  dos carbonos da molécula de **14** foi possível atribuir os deslocamentos do espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  aos hidrogênio ligados a cada um dos carbonos da molécula através do espectro HETCOR (E 21). Já o espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E 22 e 23) em si forneceu além dos  $\delta^1\text{H}$ , a multiplicidade e as constantes de acoplamento de sinais que não fossem de 2a ordem. Por fim, as correlações homonucleares  $^1\text{H}/^1\text{H}$  obtidas no espectro COSY 45 (E 24) informaram a conectividade sequencial entre os átomos de hidrogênio na molécula do éter **14** e também permitiram verificar que houve coerência entre a ordem em que estavam ligados os hidrogênios da molécula com a ordem em que estavam ligados seus carbonos, confirmando dessa forma, a interpretação inicial do espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$ . Todas as informações obtidas dos espectros estão na tabela 6. Na figura 14 estão as atribuições dos  $\delta^1\text{H}$  de **14** e de compostos relacionados da literatura.

**TAB. 6 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS E CORRELAÇÕES DE ESPECTROS DE  $\text{RMN}^{13}\text{C}$ , DEPT,  $\text{RMN}^1\text{H}$ , HETCOR E COSY DO ÉTER **14**.**

C	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	DEPT 135	HETCOR - $\text{RMN}^1\text{H}$ $\delta^1\text{H}$ (ppm)□□	COSY 45 Correlações $^1\text{H}/^1\text{H}$
C1	46,23	Co		
C2	89,32	Co		
C3	31,08	CH <sub>2</sub>	1,40 (ddd, $J = 12,7, 8,7, 3,0$ , H $\alpha$ -C3) 1,88 (m, H $\beta$ -C3)	H $\beta$ -C3 x H2-C4 (1,88 x 1,80) H $\alpha$ -C3 (1,40)
C4	25,19	CH <sub>2</sub>	1,80 (m, H2-C4)	H-C5 x H $\alpha$ -C3 (1,23 x 1,40)
C5	21,55	CH	1,23 (m, H-C5)	H-C6 $cis$ x H-C6 $trans$ x H2-C4 (0,63 x 0,91 x 1,80)
C6	8,02	CH <sub>2</sub>	0,63 (dd, $^2J = 5,8$ e $^3J = 8,4$ , H-C6 $cis$ ) 0,91 (dd, $^2J = 5,7$ , $^3J = 4,6$ , H-C6 $trans$ )	H-C6 $trans$ xH-C5xH3-C9xH3-C10 (0,91 x 1,23 x 1,35 x 1,01) H-C6 $cis$ x H-C5 (0,63 x 1,23)
C7	74,73	CH <sub>2</sub>	3,68 (d, $^2J = 9,4$ , H $\alpha$ -C7) 3,91 (d, $^2J = 9,4$ , H $\beta$ -C7)	H $\beta$ -C7 (3,91) H $\alpha$ -C7 (3,68)
C8	79,82	Co		
C9	27,72	CH <sub>3</sub>	1,35 (s, H3-C9)	H-C6 $cis$ x H3-C10 (0,63 x 1,01)
C10	25,19	CH <sub>3</sub>	1,01 (s, H3-C10)	H-C6 $cis$ x H-C5 x H3-C9 (0,63 x 1,23 x 1,35)



Figura 14 - Atribuições de RMN<sup>1</sup>H do éter **14** comparada com a literatura.

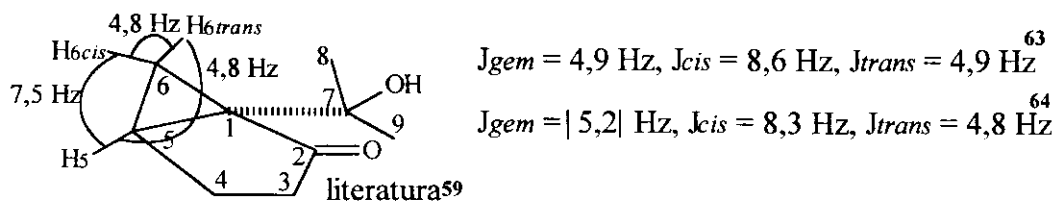
Alguns sinais no espectro de RMN<sup>1</sup>H (E 22) de **14** precisam ser detalhados. Dois singletos intensos em  $\delta = 1,00$  e  $1,35$  ppm, associados à presença de metilas geminais na molécula, têm deslocamentos químicos bastante diferentes devido à disposição espacial fixa com exposição a ambientes químicos diferentes dos dois grupos metila.

Um segundo aspecto foi o registro de sinais com deslocamento químico menor que  $1,00$  ppm devido à presença de anel ciclopropano na estrutura. A ampliação dos sinais mostrou dois duplos dubletos, um em  $\delta = 0,63$  ppm ( $J = 8,4$  e  $5,8$  Hz) e o outro semelhante a um tripleto de  $J = 5,8$  e  $4,6$  Hz. O espectro HETCOR (E 21) informou que estes hidrogênios se encontravam sobre o carbono C6. Utilizando a informação da literatura<sup>43g</sup> de que no anel ciclopropano  $J_{cis}$  é maior que  $J_{trans}$  atribuímos o sinal mais largo entre os dois, de maior  $J$ , e  $\delta = 0,63$  ppm ao hidrogênio sobre C6 em *cis* com H-C5. A atribuição pôde ser confirmada através dos valores de constantes de acoplamento encontrados na literatura<sup>59, 63, 64</sup> (figura 15).

Um aspecto interessante apontado na literatura<sup>63</sup> é que entre os pares de metilas, bem como entre os pares de hidrogênios sobre C6, a espécie do par que tem os prótons mais desprotegidos é aquela envolvida numa interação 1,3-diaxial com a hidroxila sobre C2 que são respectivamente H<sub>3</sub>C9 e H-C6*trans*. Esta desproteção pode ser estendida

para os hidrogênios H $\beta$ -C7 e H $\beta$ -C3 agora, devido a anisotropia dos pares de elétrons não compartilhados do oxigênio do grupo hidroxila, e assim, estes hidrogênios seriam os mais desprotegidos em cada um dos grupos metileno em C7 e C3.

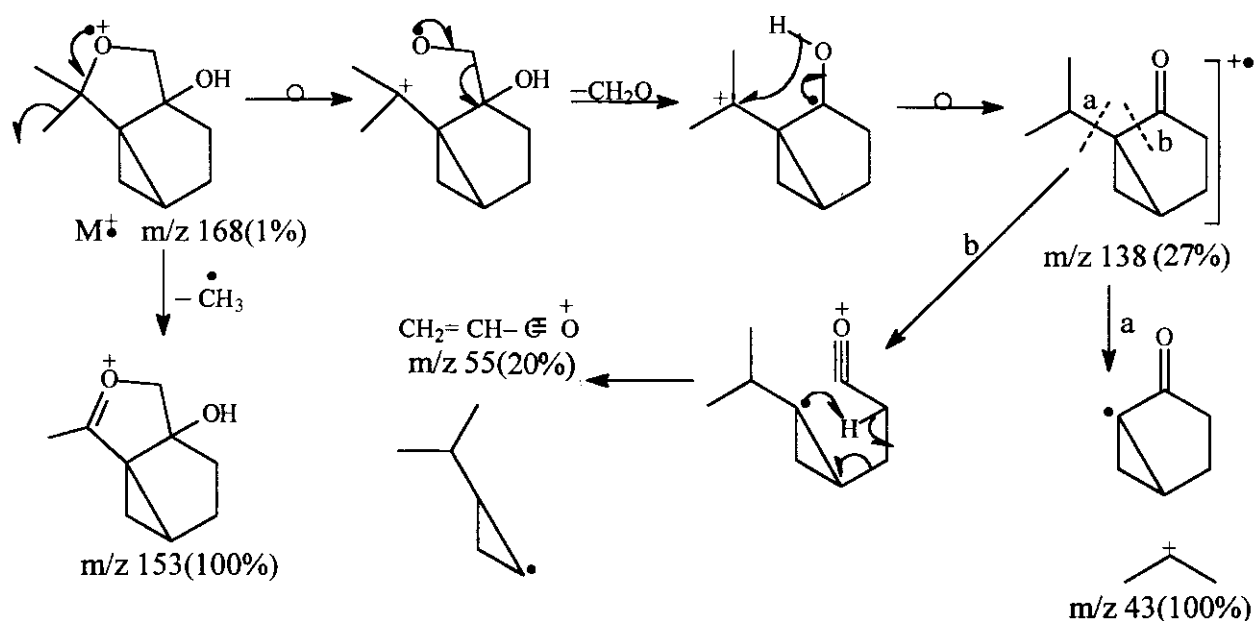
Figura 15 - Constantes de acoplamento de prótons de ciclopropano em esqueleto *orto*-tujano



No espectro de RMN<sup>1</sup>H (E 22) aparece um sinal alongado e pouco intenso na região de  $\delta$  3,3 a 3,8 ppm correspondendo ao hidrogênio do grupo hidroxila.

Observamos no espectro de massa (E 18) o sinal do íon molecular em  $m/z$  168 (1%) que permitiu atribuir a fórmula C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> ao composto. Apresentamos uma sugestão de fragmentação da molécula do éter **14** na figura 16.

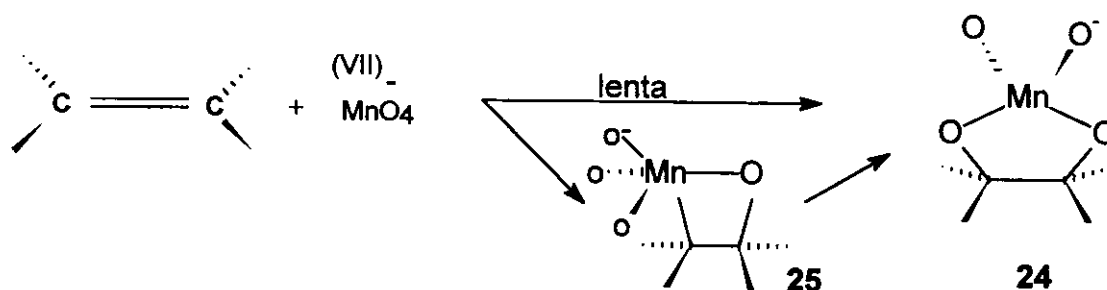
Figura 16 - Sugestão de fragmentação de moléculas do éter **14**



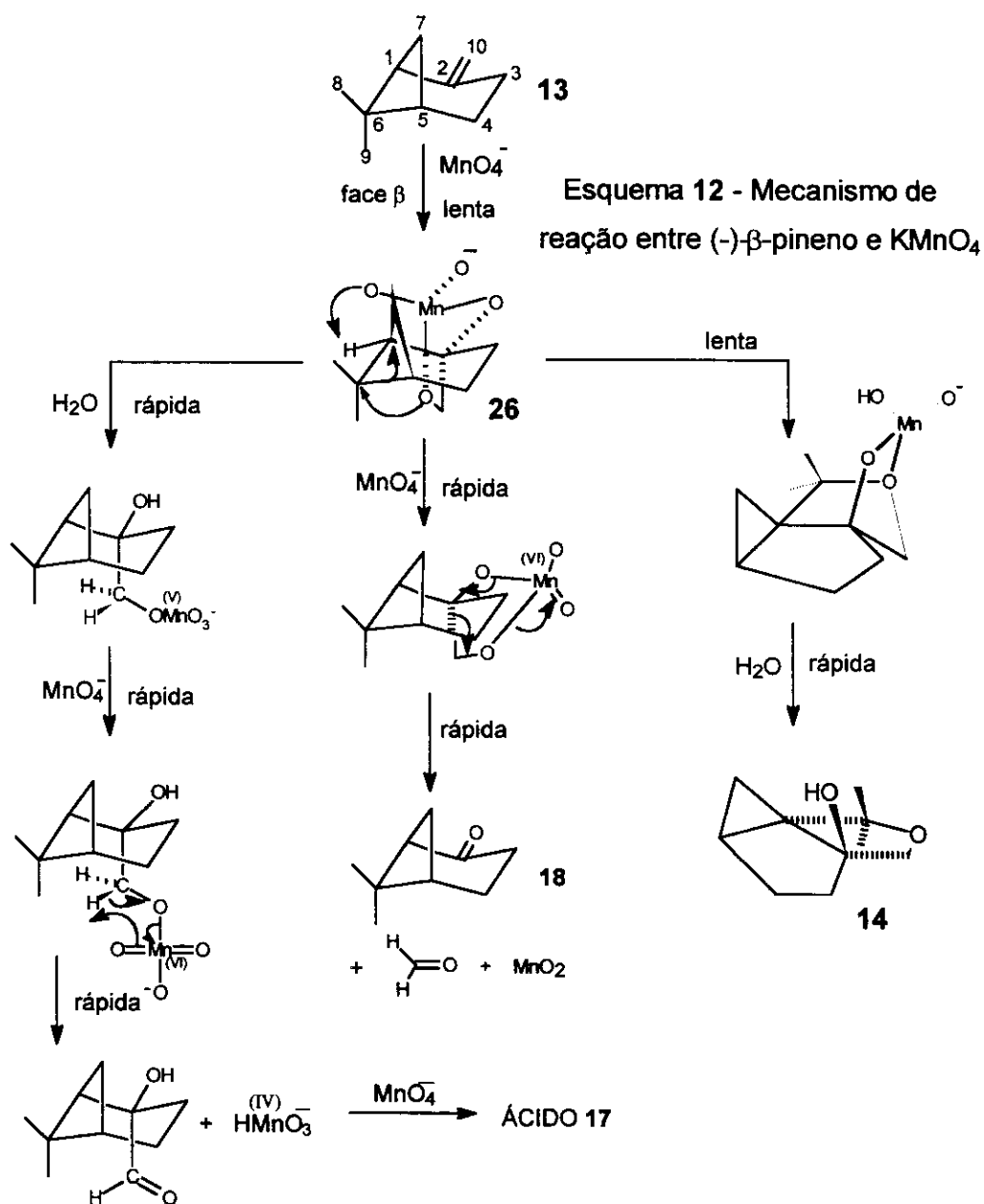
### 3. MECANISMO DA REAÇÃO DE OXIDAÇÃO DE (-)- $\beta$ -PINENO

Considerando as experiências de otimização da oxidação de (-)- $\beta$ -pineno com permanganato e piridina e os conhecimentos clássicos a respeito de oxidação de duplas ligações com permanganato, podemos sugerir uma forma de conversão de (-)- $\beta$ -pineno no esqueleto tujano. Os dois mecanismos que têm sido propostos<sup>65</sup> para a oxidação de alcenos com permanganato envolvem: uma cicloadição concertada [3 + 2] do alceno aos ligantes oxigênio do complexo oxo de manganês (VII) formando o intermediário **24** e uma adição [2 + 2] da ligação  $\pi$  do alceno a uma das ligações metal-oxo conduzindo a um metalocicloxatano **25**. Este intermediário assimétrico **25**, então, se rearranja ao intermediário simétrico **24**, o éster de manganês (V) (Esquema 10).

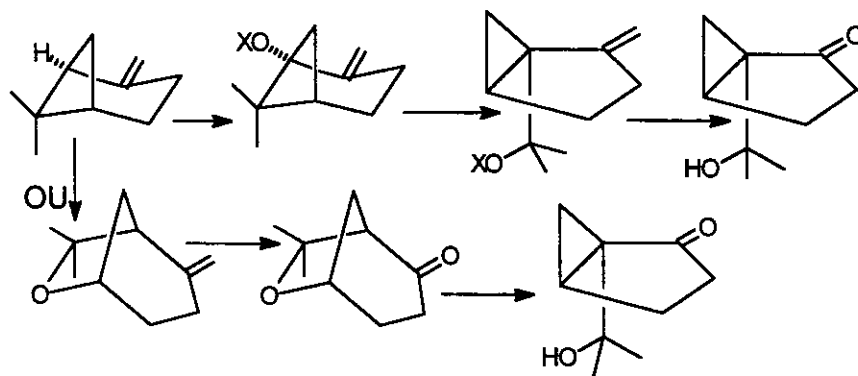
Esquema 10 - Intermediários da oxidação de alcenos com  $\text{KMnO}_4$



A oxidação anômala do (-)- $\beta$ -pineno foi relatada pela primeira vez por Jefford e colaboradores<sup>59</sup> que propõem um mecanismo para a formação do  $\beta$ -cetol **16**. (Esquema 11). Este mecanismo possivelmente exigiria uma proporção  $\beta$ -pineno /  $\text{KMnO}_4$  de 1/2. Porém, observamos experimentalmente que o éter **14** se forma com proporção de um mol de  $\beta$ -pineno para um mol de  $\text{KMnO}_4$ , o que sugere um mecanismo onde ao mesmo tempo ocorre a oxidação e o rearranjo do anel. Um estudo<sup>63</sup> posterior ao nosso determinou que na reação entre (-)- $\beta$ -pineno e  $\text{KIO}_4$  o  $\beta$ -cetol **16** é formado com excesso enantiomérico superior a 99% evidenciando que o ânion periodato, e portanto também o permanganato, ataca a face menos impedida do (-)- $\beta$ -pineno, aquela oposta aos dois grupos metila do composto. Assim, num primeiro passo ocorre a formação do intermediário cíclico éster de manganês V que segue então dois caminhos representados no Esquema 12. O primeiro é a oxidação normal da dupla ligação formando os compostos **17** e **18** e o segundo é a oxidação do hidrogênio em cabeça de ponte concomitante com o rearranjo do anel seguindo-se o caminho normal de oxidação com formação dos compostos **14**, **15** e **16**. A segunda alternativa é favorecida pela proximidade entre o átomo de oxigênio do diéster cíclico de manganês V e o átomo de hidrogênio em cabeça de ponte no intermediário **26**. A energia de ativação do segundo caminho seria maior que a do primeiro.



Esquema 11 -Mecanismo proposto<sup>59</sup> para a oxidação anômala do (-)- $\beta$ -pineno



#### 4. OBTENÇÃO DE *orto*-MENTANOS

##### 4.1. Reação com ácidos fortes

De posse de boa quantidade do tujano **15**, passamos a explorar sua química. A intenção de início foi converter o esqueleto *orto*-tujano em *orto*-menteno através de uma reação de eliminação da hidroxila com auxílio anquimérico da ligação do ciclopropano em anti com a hidroxila. Eliminações em álcoois são conduzidas em meio ácido e assim submetemos a lactona **15** à ação do ácido trifluormetanossulfônico e numa segunda tentativa usamos ácido perclórico. Escolhemos ácidos cujas bases conjugadas fossem nucleófilos fracos visando minimizar o rendimento da reação competitiva de substituição e evitar temperatura mais elevada. Nas duas reações com ácidos diferentes foram isolados os mesmos dois produtos majoritários.

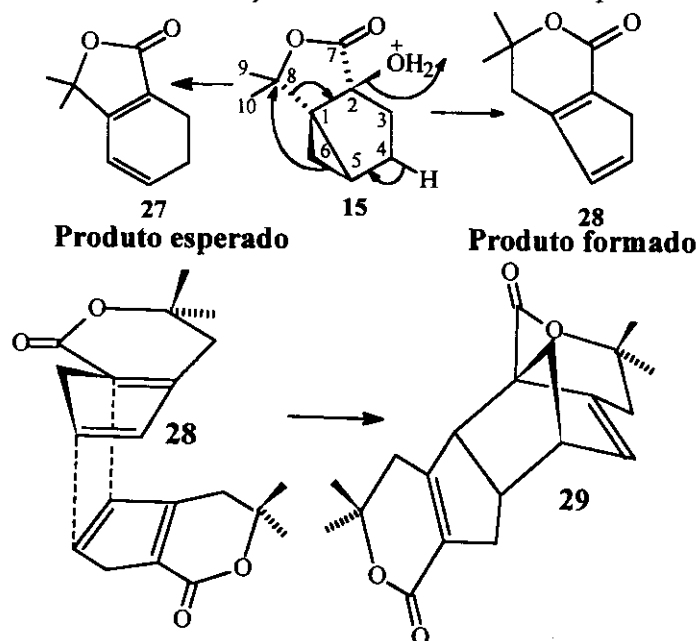
O espectro no IV (E 25) do produto principal **29**, quando comparado ao espectro da lactona **15**, que lhe deu origem, mostrou algumas diferenças. O estiramento de carbonila em  $1760\text{ cm}^{-1}$  na lactona passou a ser observado em  $1725$  e  $1715\text{ cm}^{-1}$  indicando a presença de duas carbonilas de éster  $\alpha,\beta$ -insaturado. Houve um desdobramento em quatro das duas bandas de deformação C–H de metilas geminais em  $1380\text{ cm}^{-1}$  sugerindo a presença em dobro destes grupos. Desapareceram as bandas características de álcoois e apareceram bandas de estiramento C–O de éster em três regiões nas proximidades de  $1300$ ,  $1200$  e  $1100\text{ cm}^{-1}$ , o que é próprio de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados. Estas bandas estavam sempre duplicadas em relação àquelas existentes no espectro IV da lactona **15** sugerindo novamente uma duplicação da estrutura inicial. A presença de insaturação no composto ficou evidenciada por absorção fraca em  $1650\text{ cm}^{-1}$  e as bandas de média intensidade em  $800$  e  $760\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas à deformação fora do plano de C–H em alceno trissubstituído.

Observamos 20 picos no espectro de RMN<sup>13</sup>C em lugar dos 10 esperados devido a existência de apenas dez carbonos no reagente de partida, o que evidenciou claramente uma estrutura dimérica e indicou que na reação houve a formação de um dieno conjugado que dimerizou. Nas conjeturas iniciais a respeito dos dímeros que resultariam de uma desidratação seguida de uma reação de Diels-Alder, sob catálise ácida, da lactona **15** concluímos que haveria a possibilidade de formação de oito estereoisômeros. Diante de tantas possibilidades, foi feita a difração de Raio X de um

monocristal dos dois diastereoisômeros isolados. A difração de Raio X forneceu para o dímero majoritário **29** uma estrutura inesperada representada no Esquema 13.

A eliminação da hidroxila de **15** ocorreu com o auxílio anquimérico, não da ligação C1–C5 conforme esperado, mas sim da ligação C1–C8 do anel da lactona. Esta última alternativa foi favorecida por gerar um carbono muito deficiente de elétrons, ou possivelmente um carbocátion, em C8 que tem nas suas vizinhanças duas metilas e um átomo de oxigênio bastante capazes de estabilizar a sua deficiência de elétrons. Simultaneamente ocorreu um rearranjo sigmatrópico do par de elétrons da ligação C5–C6 do anel ciclopropano para o carbono positivado C8, transformando o anel de 5 membros da lactona num anel de 6 membros e gerando também outro carbono positivado em C5 que então eliminou formando uma segunda dupla ligação. A reação é um aspecto novo da química dos tujanos, não previsível a partir da literatura devido à presença do anel de lactona na estrutura do *orto*-tujano **15**.

Esquema 13 - Produtos da reação entre lactona **15** e ácido perclórico



A difração de Raio X disse qual o dímero formado na reação mas não por que se formou o composto. Julgamos então que a teoria dos orbitais moleculares de fronteira pudesse trazer uma compreensão mais aprofundada a respeito da razão de se formar principalmente o dímero **29**. Utilizamos o programa MOPAC 6 para efetuar os cálculos AM1<sup>66</sup> e obtivemos para o monômero **28** trinta e dois níveis de energia preenchidos e um calor de formação de  $-48,84$  kcal/mol. O monômero protonado **28a** apresentou os mesmos trinta e dois níveis de energia preenchidos e um calor de formação de  $-43,57$

kcal/mol. Os cálculos AM1 forneceram ainda os coeficientes de cada átomo nos orbitais moleculares bem como os valores da energia de cada um desses níveis. O HOMO é o orbital molecular 32 e o LUMO é o orbital molecular 33.

Com o auxílio da teoria dos orbitais de fronteira pudemos resolver algumas questões. A primeira foi se a cicloadição de Diels-Alder é ou não catalisada pelo meio ácido. Para decidir a esse respeito calculamos a diferença de energia entre os orbitais de fronteira do monômero com e sem próton. Registramos os cálculos na Tabela 7. A melhor escolha<sup>67</sup> envolve a menor diferença de energia entre o HOMO e o LUMO de duas espécies que se adicionam pois acarreta uma diminuição de energia no estado de transição e uma maior velocidade de reação.

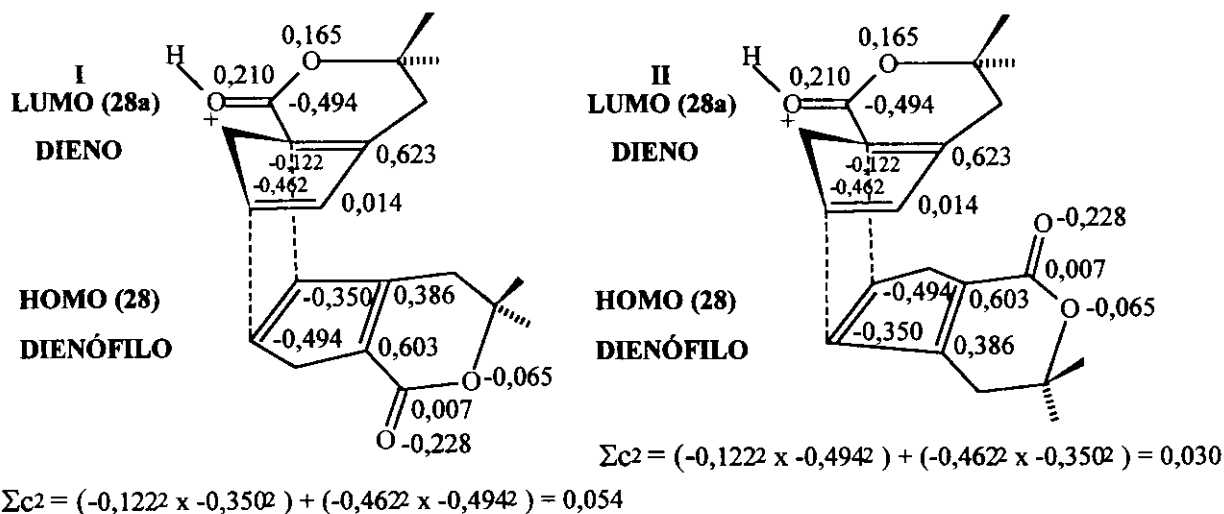
Tabela 7 - Cálculo da melhor combinação de HOMO e LUMO	
1 - $\Delta E = \text{HOMO (28)} - \text{LUMO (28a)} = (-9,56) - (-3,72) = 5,84 \text{ eV}$	
2 - $\Delta E = \text{LUMO (28)} - \text{HOMO (28a)} = (-0,63) - (-9,12) = 8,49 \text{ eV}$	
3 - $\Delta E = \text{HOMO (28)} - \text{LUMO (28)} = (-9,56) - (-0,63) = 8,98 \text{ eV}$	

A tabela 7 mostrou que a melhor opção foi aquela com  $\Delta E = 5,84 \text{ eV}$  envolvendo a cicloadição de uma molécula do monômero neutra e outra protonada. Portanto, a reação é catalisada por ácido. Assim a cicloadição de Diels-Alder se dá entre o LUMO do dieno protonado e o HOMO do dienófilo desprotonado.

Outra questão que pôde ser resolvida pela teoria dos orbitais moleculares de fronteira foi a regiosseletividade da reação de Diels-Alder. Vemos no esquema 14 que a hipótese I prevalece pois  $\Sigma c^2$  é maior que em II e, desta forma, a teoria previu corretamente a formação majoritária do dímero **29**. Ao examinar essas possibilidades no esquema 14 escolhemos sempre o diastereoisômero *endo* que a teoria dos orbitais de fronteira<sup>67</sup> justifica como sendo o mais favorável por apresentar melhores interações secundárias (interferência construtiva de duplas ligações no dieno e dienófilo que não participam diretamente da cicloadição).

Outra dúvida na reação foi a de que dupla ligação do anel ciclopentadieno atua como dienófilo. A literatura<sup>67</sup> traz o registro de reações de Diels-Alder com dois possíveis sítios dienófilos estarem sujeitas também ao efeito estérico. No monômero **28** uma das duplas ligações é tetrassubstituída oferecendo severo impedimento estérico à aproximação do dieno e, em consequência, a dupla ligação dissustituída é o sítio dienófilo.

Esquema 14 - Regiosseletividade da reação de Diels-Alder.



### Interpretação dos espectros

Conhecendo a configuração relativa do composto, passamos a estabelecer a correspondência entre os sinais nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  com os respectivos carbonos e hidrogênios da molécula do dímero **29** fazendo uso das correlações  $^1J_{\text{C,H}}$  obtidas no HETCOR combinadas com as correlações  $^nJ_{\text{C,H}}$  encontradas no espectro de correlação  $^{13}\text{C}/^1\text{H}$  a longa distância. Este segundo espectro permitiu estabelecer as vizinhanças numa região da molécula. O espectro COSY 45 forneceu as correlações  $^1\text{H}/^1\text{H}$  e auxiliou na resolução de correlações ausentes ou muito superpostas no HETCOR e COLOC. As correlações estabelecidas para o composto **29** estão listadas na tabela 8.

Para o dímero **29** o espectro DEPT 135 e 90 (E 28) mostrou a presença de oito carbonos desprovidos de hidrogênio, quatro metilas, quatro metilenos e quatro grupos CH, um dos quais contendo um hidrogênio vinílico com deslocamento químico de 5,95 ppm no espectro de RMN $^1\text{H}$  (E 29). A existência de apenas um hidrogênio vinílico na molécula confirma a escolha do dienófilo feita pela TOM de fronteira, pois se a outra dupla ligação do anel ciclopentadieno tivesse participado da cicloadição a integração no espectro de RMN $^1\text{H}$  deveria ter registrado três prótons vinílicos, o que não aconteceu.



**TAB. 8- DESLOCAMENTOS QUÍMICOS E CORRELAÇÕES DE ESPECTROS DE RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, HETCOR, COLOC, COSY E NOE DO DÍMERO 29**

C	$\delta^{13}\text{C}$ ppm	DEPT 135 e 90	HETCOR - RMN <sup>1</sup> H Correlação C-H $\delta^1\text{H}$ (ppm)	Correlação C-H de longa distância
C1	173,9	Co		
C3	82,3	Co		H <sub>A</sub> -C4( <sup>2</sup> J), H <sub>3</sub> C14( <sup>2</sup> J), H <sub>3</sub> C13( <sup>2</sup> J)
C13	27,5	CH <sub>3</sub>	1,35(s) H <sub>3</sub> -C13	H <sub>3</sub> C13( <sup>1</sup> J), H <sub>3</sub> C14( <sup>3</sup> J), H <sub>A</sub> -C4( <sup>3</sup> J)
C14	29,7	CH <sub>3</sub>	1,51(s) H <sub>3</sub> C14	H <sub>3</sub> C14( <sup>1</sup> J), H <sub>3</sub> C13( <sup>3</sup> J),
C4	37,9	CH <sub>2</sub>	2,25(dd, J=15,4, 3) H <sub>A</sub> -C4 2,47(d, J=15,4) H <sub>B</sub> -C4	H <sub>3</sub> C13( <sup>3</sup> J), H <sub>3</sub> C14( <sup>3</sup> J), H <sub>A</sub> -C4( <sup>1</sup> J), H <sub>B</sub> -C4( <sup>1</sup> J)
C4a	140,2	Co		H-C12( <sup>3</sup> J), H <sub>A</sub> -C4( <sup>2</sup> J), H <sub>B</sub> -C4( <sup>2</sup> J), H-C6( <sup>3</sup> J)
C5	128,7	CH	5,95(t, J5-6=J5-4=2,7) H-C5	H-C12( <sup>3</sup> J), H <sub>A</sub> -C4( <sup>3</sup> J), H <sub>B</sub> -C4( <sup>3</sup> J), H-C5( <sup>1</sup> J)
C6	46,8	CH	3,15(sl, J=1,5) H-C6	H-C6( <sup>1</sup> J), H-C5( <sup>2</sup> J), H <sub>A</sub> -C7( <sup>3</sup> J)
C6a	42,0	CH	3,20(ddd, J <sub>6a-11b</sub> =8,6, J <sub>6a-7B</sub> =8,6, J <sub>6a-7A</sub> =4,5) H-C6a	
C7	32,2	CH <sub>2</sub>	2,08(ddd, J = 17, 4,5, 2,6) H <sub>A</sub> -C7 2,50(dd, J = 17, 8,6) H <sub>B</sub> -C7	H <sub>A</sub> -C7( <sup>1</sup> J)
C7a	131,0	Co		H <sub>A</sub> -C7( <sup>2</sup> J)
C8	163,7	Co		
C10	80,9	Co		H <sub>3</sub> -C16( <sup>2</sup> J), H <sub>3</sub> -C15( <sup>2</sup> J)
C16	29,4	CH <sub>3</sub>	1,46(s) H <sub>3</sub> -C16	H <sub>3</sub> -C16( <sup>1</sup> J), H <sub>3</sub> -C15( <sup>3</sup> J)
C15	27,1	CH <sub>3</sub>	1,37(s) H <sub>3</sub> -C15	H <sub>3</sub> -C15( <sup>1</sup> J), H <sub>3</sub> -C16( <sup>3</sup> J)
C11	37,1	CH <sub>2</sub>	2,33(sl) H <sub>A</sub> -C11 2,37(sl) H <sub>B</sub> -C11	H <sub>3</sub> -C15( <sup>3</sup> J), H <sub>3</sub> -C16( <sup>3</sup> J), H <sub>A</sub> -C11( <sup>1</sup> J), H <sub>B</sub> -C11( <sup>1</sup> J)
C11a	153,8	Co		H <sub>A</sub> -C7( <sup>3</sup> J), H <sub>B</sub> -C11( <sup>2</sup> J)
C11b	64,2	CH	3,90(dd, J <sub>11b-6a</sub> =8,6, J <sub>11b-7A</sub> =2,6) H-C11b	H-C11b( <sup>1</sup> J)
C11c	55,8	Co		H <sub>B</sub> -C4( <sup>3</sup> J), H-C6a( <sup>3</sup> J), H-C5( <sup>3</sup> J)
C12	56,3	CH <sub>2</sub>	1,95(s, J=1,4) H <sub>2</sub> -C12	H <sub>2</sub> -C12( <sup>1</sup> J)

H	$\delta^1\text{H}$ ppm	COSY Correlação H x H		
H <sub>A</sub> -C4	2,25	H <sub>B</sub> -C4	H-C5	H <sub>3</sub> -C13 ?
H <sub>B</sub> -C4	2,47	H <sub>A</sub> -C4		
H-C5	5,95	H-C6	H <sub>A</sub> -C4	H <sub>3</sub> -C14 ?
H-C6	3,15	H-C5	H-C11b ?	H <sub>2</sub> -C12
H <sub>2</sub> -C12	1,95	H-C6		
H-C6a	3,20	H-C11b	H <sub>B</sub> -C7	H <sub>A</sub> -C7
H <sub>A</sub> -C7	2,08	H-C11b	H-C6a	H <sub>B</sub> -C7
H <sub>B</sub> -C7	2,50	H-C6a	H <sub>A</sub> -C7	H <sub>2</sub> -C11?
H <sub>2</sub> -C11	2,35	H <sub>A</sub> -C7 ?		
H-C11b	3,90	H-C6a	H-C6 ?	H <sub>A</sub> -C7

## ESPECTROS DE DIFERENÇA DE NOE

próton irradiado	prótons perturbados
H-C11b	H-C6a e H-C6(10%), H <sub>2</sub> -C12(5%), H <sub>B</sub> -C4 e/ou H <sub>B</sub> -C7 E H <sub>2</sub> -C11(3%)

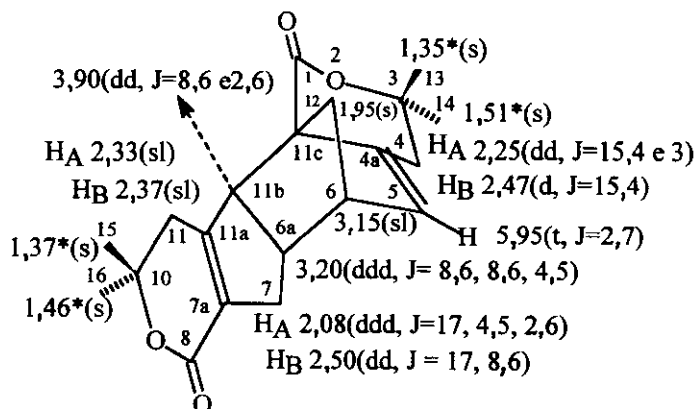
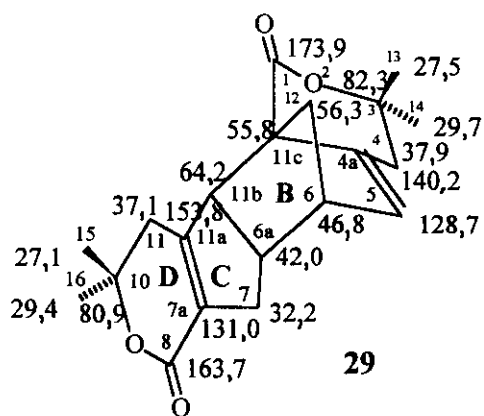


Fig. 18 - Atribuição de deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  do composto 29.

A regiosseletividade da reação de Diels-Alder estabelecida no esquema 15 para o dímero **29** pôde ser confirmada a partir do espectro de correlação C,H de longa distância (E 32). Este evidenciou um acoplamento através de três ligações de C6 com HA-C7 que não seria possível na estrutura **III**, apenas em **II** da figura 17.

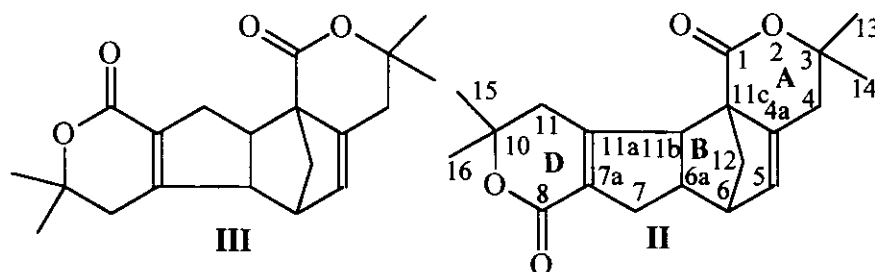


Fig. 17- Estruturas possíveis para o composto **29**

A reunião de informações a partir dos espectros de RMN<sup>1</sup>H, COSY (E 33) e NOE (E 34) permitiu resolver os sinais no espectro de RMN<sup>1</sup>H dos prótons H-C11b, H-C6a, HA-C7 e HB-C7. O próton H-C6a aparece no espectro de RMN<sup>1</sup>H como parte de um ddd em  $\delta = 3,20$  ppm. Se imaginarmos o prolongamento do sinal no espectro, este não pode ser um ddd de 8 picos, pois poderíamos medir uma constante de acoplamento de 18 Hz própria de acoplamento geminal que não existe no H-C6a. O sinal pode ser um ddd de 6 picos que seriam o resultado de acoplamentos com  $J = 9, 9$  e  $4,5$  Hz. O COSY informa que H-C6a se correlaciona com H-C11b, HA-C7 e HB-C7. No espectro de RMN<sup>1</sup>H medimos  $J = 8,6$  Hz no sinal do H-C11b em  $3,90$  ppm e assim atribuímos o primeiro valor de  $J = 8,6$  Hz para o acoplamento entre os prótons sobre os carbonos 6a e 11b. O segundo valor de  $J = 8,6$  Hz resulta do acoplamento do H-C6a com um dos dois prótons sobre C7 e  $J = 4,5$  Hz resulta do acoplamento de H-C6a com o outro próton sobre C7.

O sinal do HA-C7 ( $\delta = 2,08$  ppm) é um dubleto pouco largo que deve vir de um acoplamento geminal com valor de  $J$  elevado e mais dois acoplamentos com valor de  $J$  pequenos. O sinal correspondente ao HB-C7 em  $\delta = 2,50$  ppm está encoberto pelo sinal do HB-C4 ( $\delta = 2,47$  ppm) porém aparenta ser mais largo que o sinal em  $2,08$  ppm. Assim, o segundo valor de  $J = 8,6$  Hz poderia estar embutido no sinal em  $2,50$  ppm e corresponder ao acoplamento de H-C6a e HB-C7. Sendo assim, HB-C7 deveria ter a mesma disposição espacial do outro hidrogênio que tem acoplamento de  $8,6$  Hz com H-C6a e que é o H-C11b, ou seja, HB-C7 deve estar em *cis* com H-C6a. Valores de constante de acoplamento da ordem de  $9$  Hz são característicos de prótons *exo* do biciclo[2, 2, 1]heptano que no composto **29** é o anel B. Dessa forma os três hidrogênios H-C11b, H-C6a e HB-C7 estariam na face *exo* dos anéis B e C.

O espectro de diferença de NOE revelou que quando é irradiado o próton H-C11b são perturbados os prótons H-C6a, HB-C7, HB-C11, H-C12 e talvez H-C6. Os prótons H<sub>2</sub>-C12 estão na face *exo* do anel **B** e o mesmo ocorre com os outros prótons citados, com exceção talvez do H-C6. Dessa maneira o espectro NOE evidenciou que todos esses prótons são *exo* em relação aos anéis **B** e **C** tendo disposição *cis* um em relação ao outro, sendo portanto o composto **29** um isômero *endo*. Com o NOE confirmando as suposições feitas a respeito dos acoplamentos do H-C6a com seus vizinhos, pudemos resolver os sinais de quatro prótons da forma representada na Figura 19.

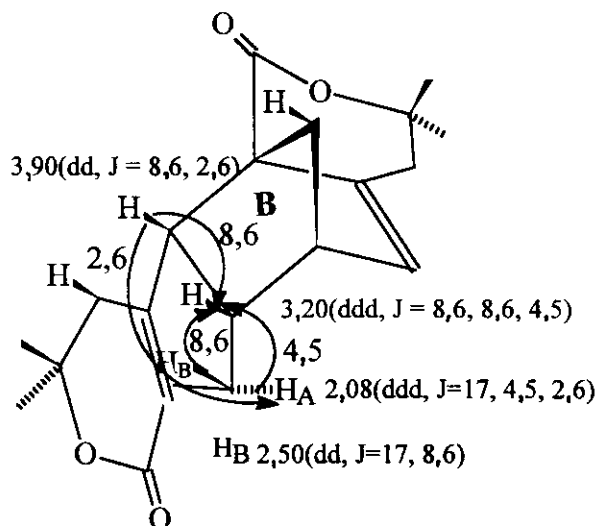
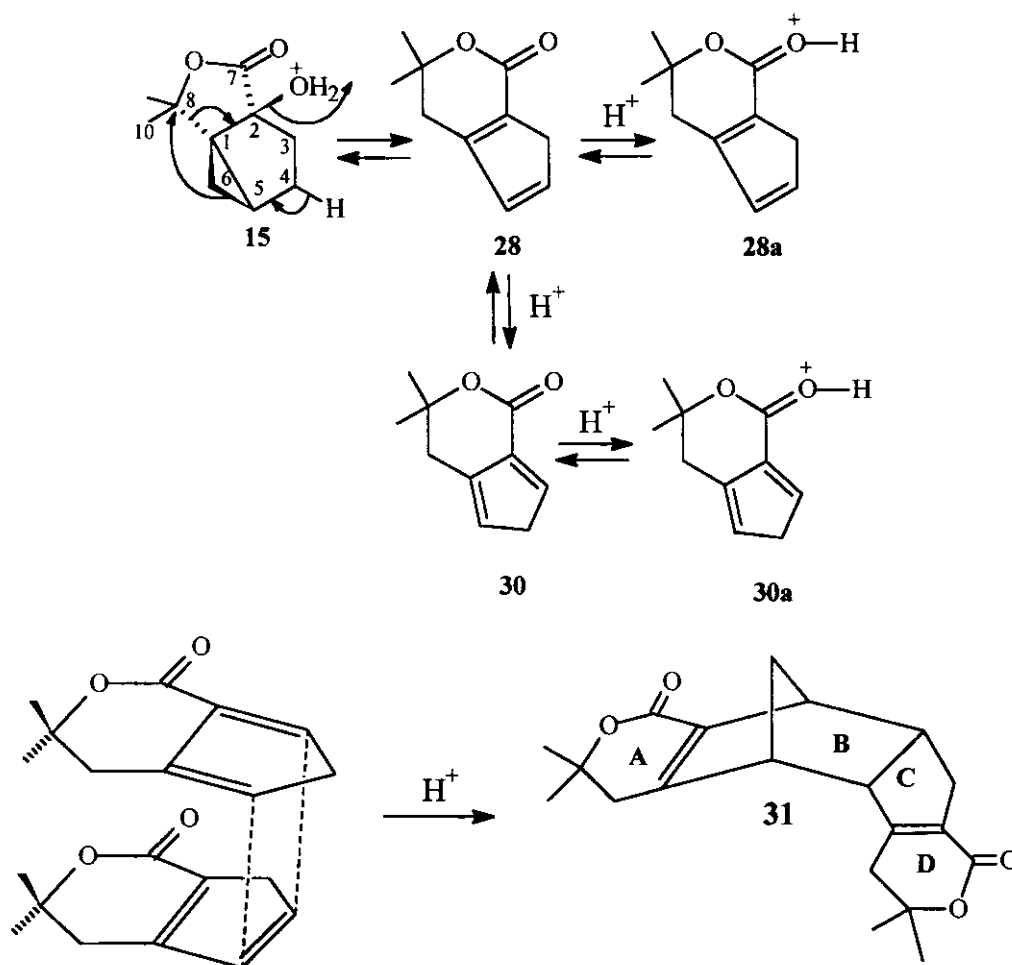


Fig. 19 - Resolução de prótons do composto **29**

Para o segundo dímero **31**, isolado em menor quantidade, também foi realizada a difração de Raio X de um monocristal do composto. A estrutura obtida mostrou que está envolvido na sequência de reações eliminação - cicloadição um isômero do monômero **28** representado no esquema 15. É um fato bem conhecido<sup>67</sup> a isomerização de duplas ligações em meio ácido bem como a cicloadição no ciclopentadieno, que em nosso caso, como pudemos comprovar pela teoria dos orbitais moleculares de fronteira, também foi catalisada por meio ácido.

Utilizamos o mesmo programa MOPAC 6 para efetuar os cálculos AM1 e foram obtidos trinta e dois níveis de energia preenchidos e um calor de formação de -50,11 kcal/mol para o monômero **30** que, frente aos -48,84 kcal/mol obtidos para **28**, confere estabilidade um pouco maior para **30**. O monômero protonado **30a** apresentou um calor de formação de -42,04 kcal/mol e é a mais instável dentre as espécies **28**, **28a**, **30** e **30a** presentes na mistura reacional.

Esquema 15- Produtos da reação de lactona 15 e ácido perclórico.

Tabela 9 - Cálculo da melhor combinação de HOMO e LUMO  
duas espécies neutras

- 1 -  $\Delta E = \text{HOMO (30)} - \text{LUMO (28)} = -9,571 - (-0,633) = 8,94 \text{ eV}$   
 2 -  $\Delta E = \text{LUMO (30)} - \text{HOMO (28)} = -0,353 - (-9,556) = 9,20 \text{ eV}$   
 3 -  $\Delta E = \text{HOMO (28)} - \text{LUMO (28)} = -9,556 - (-0,633) = 8,98 \text{ eV}$   
 4 -  $\Delta E = \text{HOMO (30)} - \text{LUMO (30)} = -9,571 - (-0,353) = 9,21 \text{ eV}$

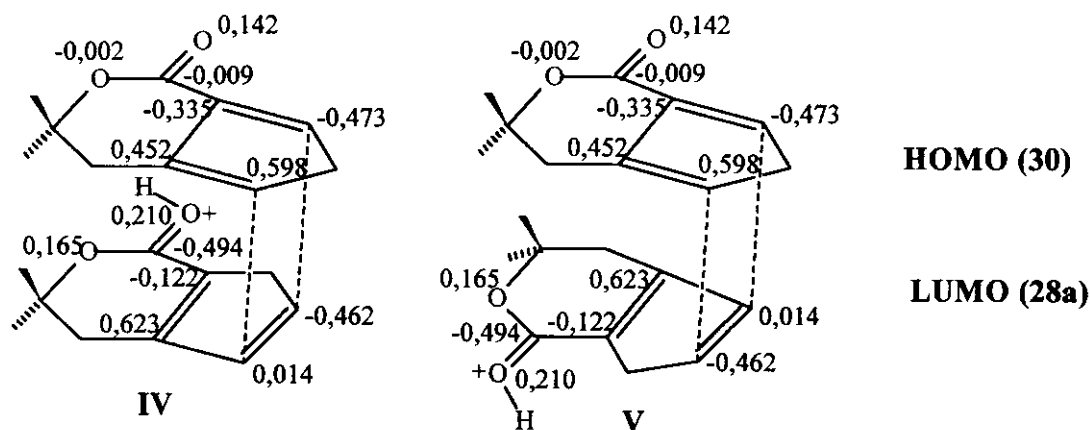
uma espécie neutra e outra protonada

- 5 -  $\Delta E = \text{HOMO (30)} - \text{LUMO (28a)} = -9,571 - (-3,718) = 5,85 \text{ eV}$   
 6 -  $\Delta E = \text{LUMO (30)} - \text{HOMO (28a)} = -0,353 - (-9,119) = 8,77 \text{ eV}$   
 7 -  $\Delta E = \text{HOMO (30a)} - \text{LUMO (28)} = -9,046 - (-0,633) = 8,41 \text{ eV}$   
 8 -  $\Delta E = \text{LUMO (30a)} - \text{HOMO (28)} = -3,426 - (-9,556) = 6,13 \text{ eV}$

Para as previsões sobre a regioselectividade e a localização do sítio dienófilo na reação de formação do dímero **31** partindo da teoria dos orbitais de fronteira seguimos os mesmos passos usados para as conclusões sobre o dímero **29**. Registramos os cálculos na tabela 9 e no esquema 16. Na difração de raio X a estrutura do dímero **31** é a do diastereoisômero IV. No entanto, no esquema 17 prevalece V com o valor de  $\Sigma c^2$  bastante superior ao do isômero IV, contrariando pela primeira vez a determinação experimental. Quanto à seleção do sítio dienófilo ocorre novamente a adição à dupla ligação dissustituída do ciclopentadieno pois a outra dupla tem quatro substituintes e é estericamente muito impedida.

Uma última questão pôde ser resolvida pela teoria dos orbitais de fronteira: o dímero **29** se forma em maior quantidade que **31** pois apesar dos dois compostos apresentarem interações secundárias e a mesma diferença de energia entre o HOMO e o LUMO,  $\Sigma c^2$  de **29** (0,058) é superior à de **31** (0,048).

Esquema 16 - Regioselectividade na formação do dímero **31**.



$$\Sigma c^2 = (-0,473^2 \times -0,462^2) + (0,598^2 \times -0,014^2) = 0,048$$

$$\Sigma c^2 = (-0,473^2 \times -0,014^2) + (0,598^2 \times -0,462^2) = 0,076$$

### INTERPRETAÇÃO DOS ESPECTROS

Para o composto **31** foram observados no IV (E 35) os mesmos aspectos do composto **29**: estiramento de carbonila em  $1710\text{ cm}^{-1}$ , característico de sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado; as duas bandas de deformação C-H de metilas geminais em  $1380\text{ cm}^{-1}$  com intensidade bastante aumentada em relação às mesmas bandas no IV da lactona e apareceram novamente as bandas duplicadas em três regiões do espectro, próximas de  $1300$ ,  $1200$  e  $1100\text{ cm}^{-1}$ , próprias do estiramento C-O de éster  $\alpha,\beta$ -insaturado. Foi visível também a banda fraca de estiramento C=C em  $1630\text{ cm}^{-1}$ .

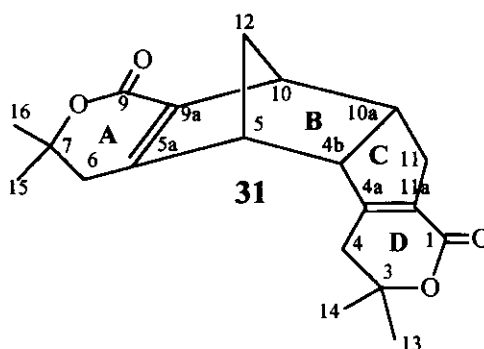
**TAB. 10 DESLOCAMENTOS QUÍMICOS E CORRELAÇÕES DE ESPECTROS DE RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, HETCOR, COLOC, COSY E NOE DO DÍMERO 31**

C	$\delta^{13}\text{C}$ ppm	DEPT 135 e 90	HETCOR - RMN <sup>1</sup> H Correlação C-H $\delta^1\text{H}$ (ppm)	Correlação C-H de longa distância
C1	162,6*	Co		
C3	80,4	Co		H <sub>3</sub> C13( <sup>2</sup> J), H <sub>3</sub> C14( <sup>2</sup> J), H <sub>A</sub> -C4( <sup>2</sup> J)
C4	37,0	CH <sub>2</sub>	2,30(dl, J=17) H <sub>A</sub> -C4 2,39(dl, J=17) H <sub>B</sub> -C4	H <sub>3</sub> C13( <sup>3</sup> J), H <sub>3</sub> C14( <sup>3</sup> J), H <sub>A</sub> -C4( <sup>1</sup> J), H <sub>B</sub> -C4( <sup>1</sup> J)
C4a	154,0	Co		H <sub>A</sub> -C11( <sup>3</sup> J), H <sub>A</sub> -C4( <sup>2</sup> J), H <sub>B</sub> -C4( <sup>2</sup> J), H-C4b( <sup>2</sup> J)
C4b	57,6	CH	3,52(parte de dd, J = 8,5, 4,4) H-C4b	H-10a( <sup>2</sup> J)
C5	49,7	CH	3,10(sl, J=1,3, 2,7) H-C5	H-C5( <sup>1</sup> J), H-C10( <sup>3</sup> J)
C5a	160,8	Co		H <sub>A</sub> -C12( <sup>3</sup> J), H <sub>A</sub> -C6( <sup>2</sup> J), H <sub>B</sub> -C6( <sup>2</sup> J), H-C10( <sup>3</sup> J)
C6	37,2	CH <sub>2</sub>	2,23(d, J=18,2) H <sub>A</sub> -C6 2,48(d, J=18,2) H <sub>B</sub> -C6	H <sub>3</sub> C16( <sup>3</sup> J), H <sub>3</sub> C15( <sup>3</sup> J), H <sub>A</sub> -C6( <sup>1</sup> J), H <sub>B</sub> -C6( <sup>1</sup> J)
C7	80,7	Co		H <sub>3</sub> C16( <sup>2</sup> J), H <sub>3</sub> C15( <sup>2</sup> J), H <sub>A</sub> -C6( <sup>2</sup> J)
C9	163,1*	Co		
C9a	131,6	Co		H <sub>A</sub> -C12( <sup>3</sup> J), H <sub>A</sub> -C6( <sup>3</sup> J), H <sub>B</sub> -C6( <sup>3</sup> J), H-C5( <sup>3</sup> J)
C10	44,8	CH	3,45(dl, J=3,1) H-C10	H <sub>A</sub> -C11( <sup>3</sup> J), H-C5( <sup>3</sup> J), H-C10( <sup>1</sup> J)
C10a	41,1	CH	3,14(ddd, J=9,0, 9,0, 4,5) H-C10a	
C11	31,6	CH <sub>2</sub>	2,18(ddd, J=17,5,3,5,3,5) H <sub>A</sub> -C11 2,57(ddl, J=17,2,2,8) H <sub>B</sub> -C11	H <sub>A</sub> -C11( <sup>1</sup> J)
C11a	130,7	Co		H <sub>A</sub> -C11( <sup>2</sup> J), H <sub>B</sub> -C4( <sup>3</sup> J)
C12	51,7	CH <sub>2</sub>	1,58(d, J=8,8) H <sub>A</sub> -C12 1,87(td, J=8,8, 1,7) H <sub>B</sub> -C12	H <sub>A</sub> -C12( <sup>1</sup> J), H <sub>B</sub> -C12( <sup>1</sup> J)
C13	27,2	CH <sub>3</sub>	1,40(s) H <sub>3</sub> -C13	
C14	29,5	CH <sub>3</sub>	1,48(s) H <sub>3</sub> -C14	
C15	27,2	CH <sub>3</sub>	1,41(s) H <sub>3</sub> -C15	H <sub>A</sub> -C6( <sup>3</sup> J), H <sub>B</sub> -C6( <sup>3</sup> J)
C16	28,9	CH <sub>3</sub>	1,38(s) H <sub>3</sub> -C16	

H	$\delta^1$ ppm	COSY Correlação H x H
HA-C4	2,30	
HB-C4	2,39	
H-C5	3,10	H-C4b, HA-C12, HB-C12
HA-C6	2,23	
HB-C6	2,48	
H-C10	3,45	H-C10a, HA-C12, HB-C12
HA-C11	2,18	H-C4b, H-C10a, HB-C11
HB-C11	2,57	H-C10a, H-C5(?), HA-C11
H-C4b	3,52	H-C10a, H-C5, HA-C11
H-C10a	3,14	H-C4b, H-C10, HA-C11, HB-C11
HA-C12	1,58	H-C10, H-C5, HB-C12
HB-C12	1,87	H-C10, H-C5, HA-C12

## ESPECTROS DE DIFERENÇA DE NOE

próton irradiado	prótons perturbados
HA-C12	HB-C12(25,7%), H-C5 e/ou H-C10a(10,0%), H-C4b(5,9%), H-C10(5,6%)
HB-C12	HA-C12(18,5), H-C10(4,9%), H-C5 e/ou H-C10a(3,9%)
H-C10	H-C5 e/ou H-C10a(11,3%), HA-C12(2,3%), HB-C12(1,3%)
H-C4b	H-C5 e H-C10a(11,8%), HA-C12(3,2%)
$\delta$ 1,50 a 1,37 (metilas)	$\delta$ 2,52 a 2,09(2,1%)





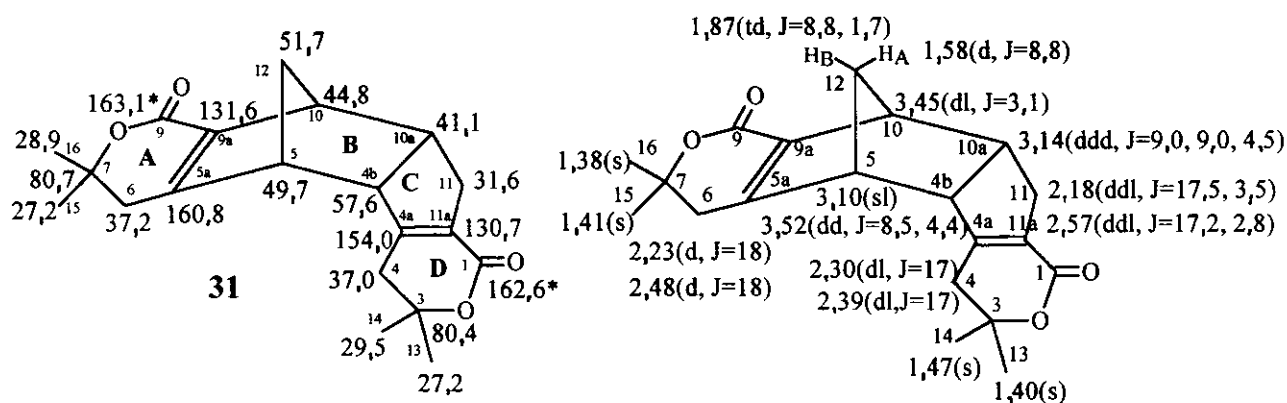


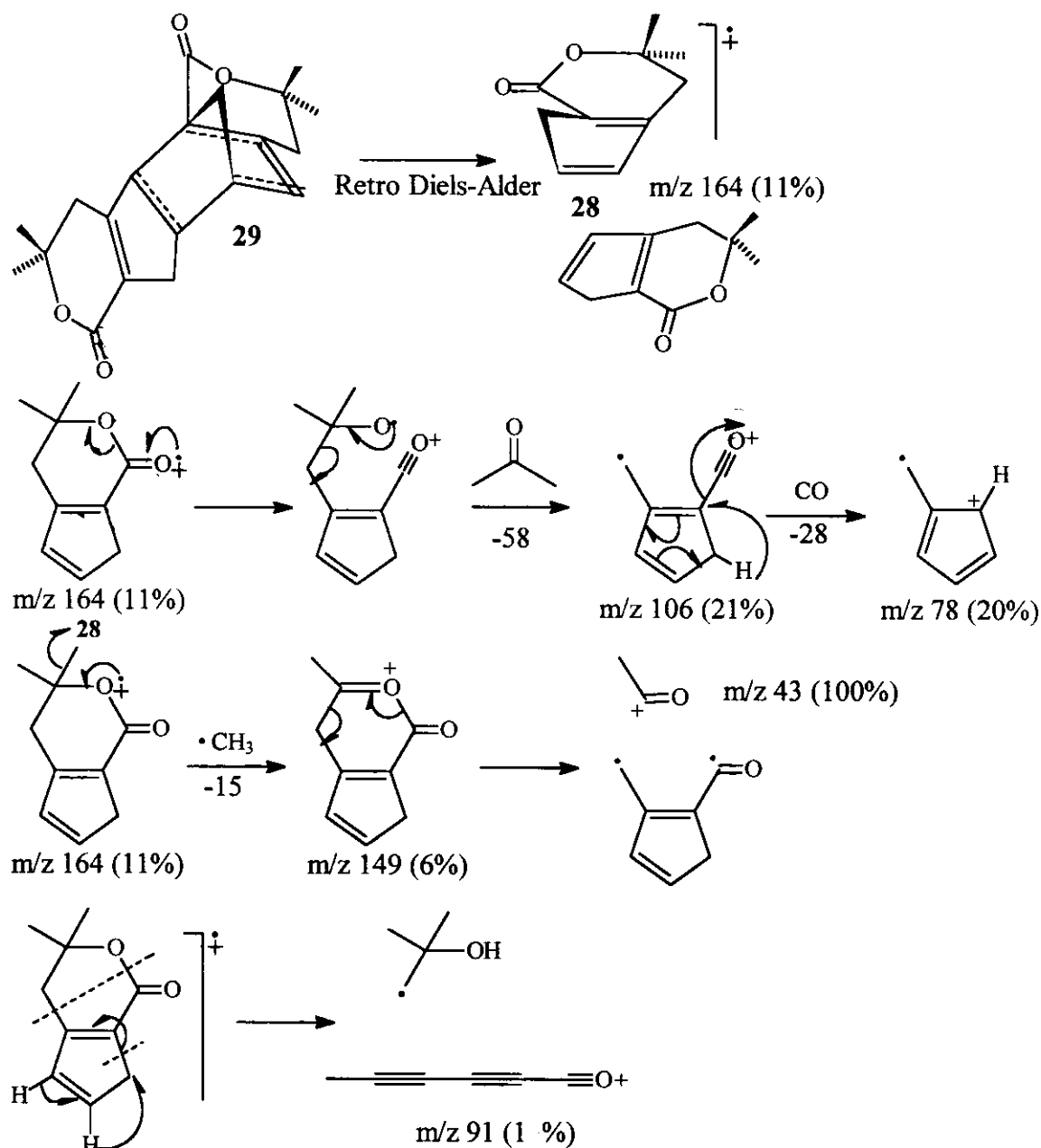
Fig. 20 - Atribuição de deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  do composto **31**

Uma vez feitas as atribuições dos espectros (E 37) e (E 38) de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 e 90, percebe-se claramente quatro sinais duplos e quatro sinais simples no espectro HETCOR (E 41) correspondentes a quatro grupos  $\text{CH}_2$  e quatro grupos  $\text{CH}$  do composto. No espectro de RMN $^1\text{H}$  (E 39) estes grupos  $\text{CH}_2$  aparecem como quatro pares de dubletos na região de 1,58 a 2,57 ppm, ao passo que os grupos  $\text{CH}$  aparecem como sinais de menor resolução na região de 3,10 a 3,52 ppm.

Os sinais de atribuição mais trabalhosa foram os dos quatro grupos C-H devido à proximidade de seus valores de  $\delta$  no espectro de RMN $^1\text{H}$  e a consequente superposição de sinais no COSY (E 40). No entanto, H-C5 e H-C10 estão em cabeça de ponte na molécula do composto **31**, pois o espectro COSY mostra que apenas estes dois, dentre os quatro prótons em dúvida, se correlacionam com os hidrogênios sobre C12. Também sua atribuição não está invertida, pois o espectro de correlação C,H a longa distância (E 47) mostra que dentre C10 e C5 apenas C10 tem um acoplamento  $^3\text{J}$  com o H-C11. Restaram H-C4b e H-C10a. Nenhuma correlação de longo alcance destes dois carbonos aparece no espectro (E 47). No entanto, o próton de  $\delta = 3,14$  ppm está sobre C10a e não C4b, pois o COSY indica que este próton tem o maior número de correlações (quatro), tendo portanto, o maior número de prótons vizinhos. Além disso, este próton é o único que se correlaciona com os dois prótons de C11. O sinal do próton sobre C10a é também o mais complexo dentre os dos quatro prótons no espectro de RMN $^1\text{H}$ , indicando mais acoplamentos. O sinal deste próton deve ser semelhante ao do próton com  $\delta = 3,20$  ppm (H-C6a) no dímero **29** e deve ser ddd com  $J = 9,0, 9,0$  e  $4,5\text{Hz}$ .

Outro aspecto interessante foi a correlação observada entre H-C4b, H-C10a e H-C11 no COSY, indicando que estes prótons estão numa mesma face da molécula, possivelmente a face *exo* do biciclo [2, 2, 1] heptano.

Figura 21 - Sugestão de fragmentação por EM da molécula do dímero 29



As constantes de acoplamento medidas no espectro de RMN<sup>1</sup>H para os prótons H-C4b e H-C10a não deixam claro se eles são *endo* ou *exo* em relação ao anel B. Embora a teoria dos orbitais de fronteira já apontasse que o anel ciclopenteno C fosse um substituinte *endo* do anel cicloborneno do dímero 31, os espectros de diferença de NOE, cujos resultados estão na Tab. 10, mostraram que quando é irradiado o próton HA-C12 ( $\delta$  = 1,58 ppm) são perturbados os quatro prótons dos grupos CH do anel B, indicando que estes prótons estão num mesmo semi-espaco do anel de 5 membros constituído pelos

carbonos C12, C5, C4b, C10 e C10a. Para se posicionar num mesmo semi-espaco com o HA-C12, os prótons H-C4b e H-C10a devem ser *exo* em relação ao anel B e o anel C é um substituinte *endo* em relação a B.

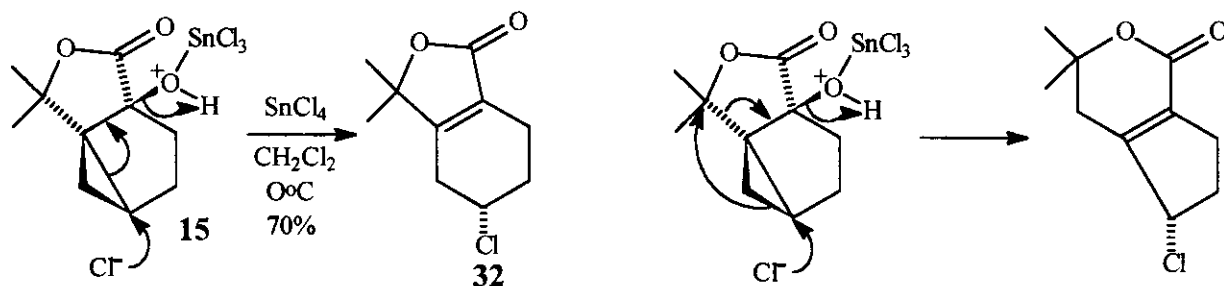
Os espectros de massa (E 26 e 36) dos dois dímeros mostraram-se bem semelhantes com o pico do íon molecular em  $m/z$  164 referente não aos dímeros, mas sim ao monômero que os originou. Na fig. 21 está uma sugestão de fragmentação da molécula dos dímeros onde o primeiro passo é uma reação retro Diels-Alder para formação do monômero.

#### 4.2. Reação com ácidos de Lewis

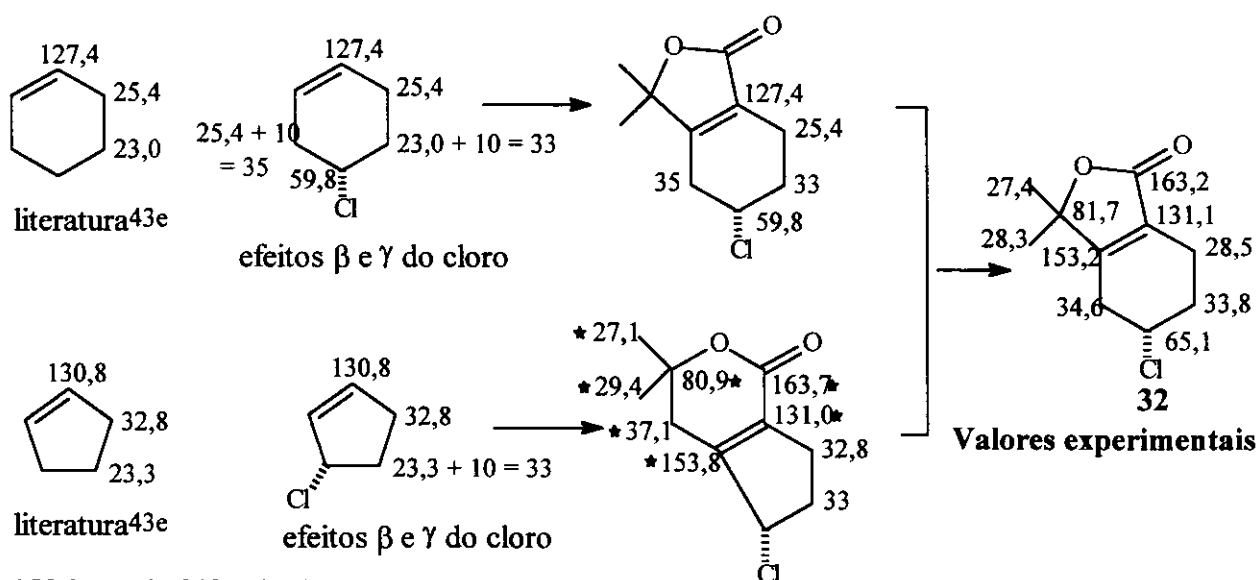
Prosseguindo na intenção de obter o esqueleto *orto*-mentano a partir dos *orto*-tujanos, submetemos a lactona **15** à ação de cloreto estânico ocorrendo a formação de três produtos dos quais foi caracterizado completamente apenas o composto **32** obtido em maior quantidade. Seu espectro de massa (E 49) forneceu para o pico do íon molecular 200 e fórmula  $C_{10}H_{13}O_2Cl$ . Na parte final do espectro o registro de picos com intensidade 3/1 diferindo de duas unidades de massa evidenciou a presença dos isótopos  $^{35}Cl$  e  $^{37}Cl$  e a existência de cloro na molécula. Na figura 24 apresentamos a sugestão de fragmentação da molécula.

No espectro IV (E 48) notou-se uma banda de fraca intensidade em  $735\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação C-Cl possivelmente equatorial. O estiramento de ligação C-Cl axial de composto monoclorado aparece<sup>68</sup> na região de  $650\text{ cm}^{-1}$ . Na comparação do espectro IV de **32** com o da lactona **15** que lhe deu origem observou-se a ausência das bandas fracas na região de 3020 a  $3060\text{ cm}^{-1}$  indicando a quebra do anel ciclopropano na reação entre lactona e cloreto estânico. Também o estiramento de carbonila de  $\gamma$ -lactona de **15** em  $1760\text{ cm}^{-1}$  se desloca para  $1710\text{ cm}^{-1}$  em **32** mostrando que na reação da hidroxila com  $SnCl_4$  forma-se uma dupla conjugada à carbonila. Pôde ainda ser observado o estiramento C-O na região de  $1100\text{ cm}^{-1}$ .

Na reação anterior entre lactona e ácido perclórico ocorreu um rearranjo que levou à conversão da  $\gamma$ -lactona **15** a  $\delta$ -lactona **28** que depois dimerizou. Para a reação com cloreto estânico haveria então duas possibilidades, reação com e sem rearranjo, como delineado no Esquema 17. A análise dos espectros de RMN $^{13}C$  (E 50 e 51) do composto **32** em conjunto com dados de modelos da literatura permitiu a atribuição dos deslocamentos químicos de  $^{13}C$  aos átomos de carbono da molécula de **32** e forneceu subsídios para a proposição do mecanismo da reação.

Esquema 17 - Produtos possíveis da reação entre lactona **15** e cloreto estânico

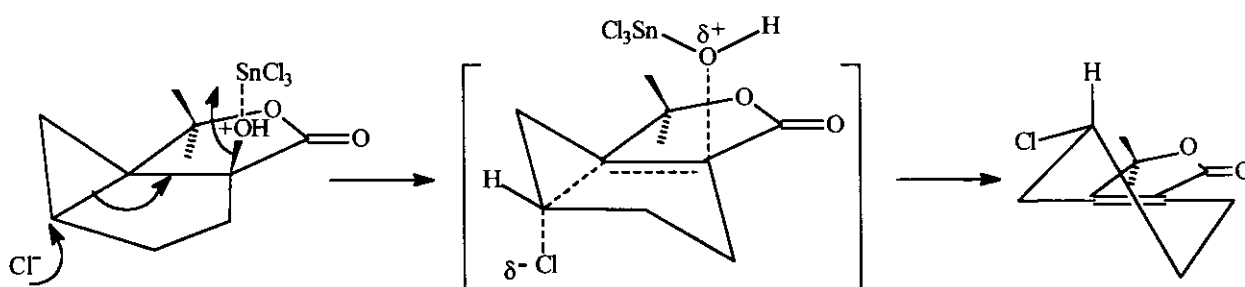
Considerando os dados de  $\delta^{13}\text{C}$  para o cicloexeno e ciclopenteno da literatura<sup>43e</sup> mais a informação de que o cloro exerce um efeito  $\beta$  de desproteção da ordem de 10 ppm e um efeito  $\gamma$  *anti* da ordem de 0 ppm<sup>43f</sup> e ainda os valores experimentais de deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  dos carbonos metilênicos do anel  $\gamma$ -lactona dos dímeros **29** e **31** (37,0 a 37,2 ppm) pudemos prever a estrutura e a atribuição de  $\delta^{13}\text{C}$  de **32** (Figura 22) e concluir sobre o mecanismo da reação.

Figura 22 - Atribuição da estrutura e  $\delta^{13}\text{C}$  (ppm) ao composto **32**

\* Valores de  $\delta^{13}\text{C}$  do dímero **29**

O fato de não ter sido encontrado no espectro de RMN $^{13}\text{C}$  de **32**  $\delta = 37,1$  ppm, próprio de carbono metilênico de  $\delta$ -lactona dos dímeros **29** e **31** e a maior coerência dos valores experimentais de  $\delta^{13}\text{C}$  com os do anel cicloexeno, nos fez atribuir ao composto **32** estrutura bicíclica onde  $\gamma$ -lactona está ligada a anel cicloexeno halogenado. Como não há rearranjo na estrutura da lactona original **15**, também o mecanismo da reação não passa por cátion não-clássico e rearranjo como ocorreu na formação dos dímeros e, ao contrário, deve tratar-se de mecanismo concertado de eliminação conjunta com substituição.

No espectro de RMN<sup>1</sup>H (E 52) o multipeto de maior deslocamento químico ( $\delta = 4,90$  ppm) com intensidade correspondendo a um próton foi atribuído ao próton ligado ao carbono halogenado. A largura a meia altura do multipeto em 4,90 ppm é de 14 Hz evidenciando a disposição axial do hidrogênio ligado ao carbono halogenado e consequentemente cloro mais volumoso em disposição equatorial. A determinação realizada<sup>63</sup> em trabalho posterior ao nosso, de que a lactona **15** é obtida com excesso enantiomérico superior a 99% nas oxidações com periodato, somada à disposição equatorial do cloro reforça a hipótese de um mecanismo concertado, E<sub>2</sub> e SN<sub>2</sub> entre a lactona **15** e cloreto estânico. As reações SN<sub>2</sub> estão sob o controle de efeitos estéricos e para que o cloro ocupe a posição equatorial é necessário que ele ataque a face menos impedida da lactona **15** que é aquela oposta ao anel ciclopropano. Um mecanismo coerente com estes fatos está representado no esquema 18.



Esquema 18 - Mecanismo da reação entre lactona **15** e cloreto estânico

Quanto aos demais sinais no espectro, o singlete intenso em 1,40 ppm correspondendo a seis prótons foi atribuído às duas metilas presentes na molécula. Dentre os três multipletos correspondendo a dois prótons cada um foi atribuído apenas  $\delta = 2,65$  ppm a um dos prótons do grupo metileno situado entre o carbono ligado a cloro e a dupla ligação por ser este o CH<sub>2</sub> que tem seus prótons mais desprotegidos que os dos outros dois metilenos que são vizinhos, um só da dupla ligação e o outro só do cloro. As atribuições feitas estão representadas na figura 23.

Fig. 23 - Atribuição de  $\delta^1\text{H}$  dos compostos **32** e **33**.

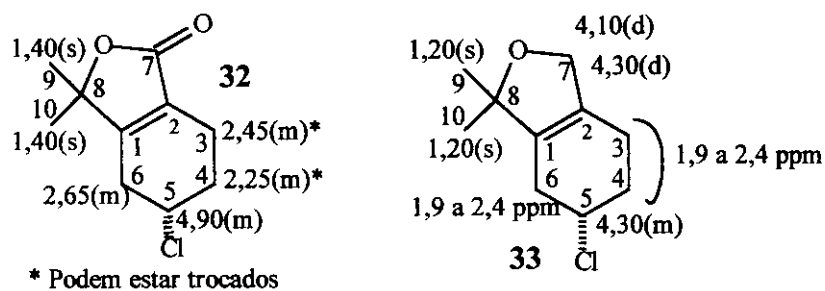
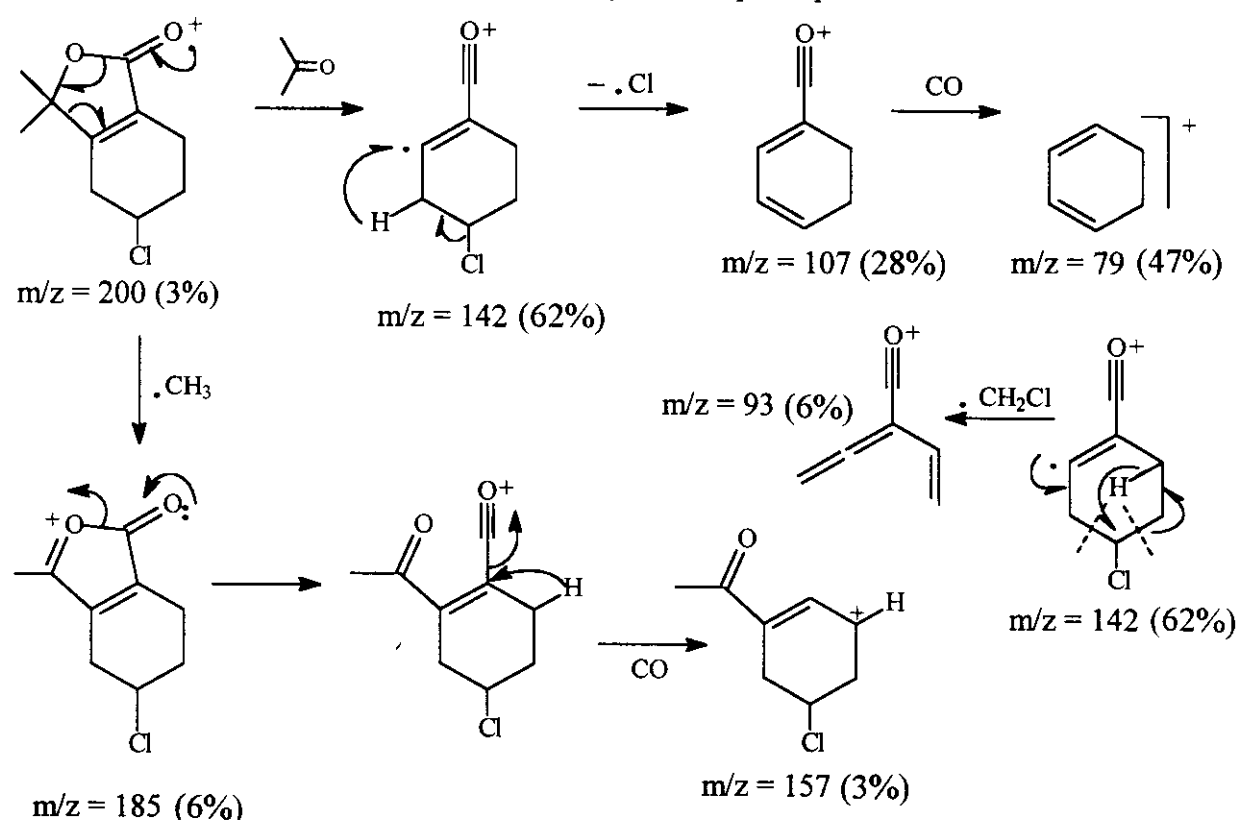


Figura 24 - Sugestão de fragmentação de 32 por espectrometria de massa



#### 4.3. Reações do éter 14

##### a) Reação com ácido perclórico

A reação do éter 14 com ácido perclórico conduziu a uma mistura de compostos de difícil separação. O espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto impuro mostrou a presença de duplas ligações.

##### b) Reação com ácido de Lewis

Na reação do éter 14 com cloreto estânico formou-se o composto 33 para o qual a integração do espectro de RMN<sup>1</sup>H (E 54) evidenciou a presença de três hidrogênios bastante desprotegidos. Na reação da lactona 15 com cloreto estânico formou-se o composto 32 que apresentou apenas um hidrogênio bastante desprotegido, aquele ligado no carbono  $\alpha$  ao cloro. No produto da reação do éter com cloreto estânico existem três hidrogênios bastante desprotegidos porque um deles se liga ao carbono  $\alpha$  ao cloro e os outros dois pertencem ao metileno imediatamente vizinho do oxigênio do éter. Logo, atribuímos ao composto 33 estrutura, mecanismo de formação e deslocamentos químicos de próton análogos aos do composto 32 com a única diferença de um provém do éter 14 e o outro da lactona 15.

---

CONCLUSÃO

A primeira parte deste trabalho envolveu o estudo fitoquímico de *Baccharis myriocephalla*, a qual foi coletada na Serra do Mar em S.Paulo. Das raízes e partes aéreas deste espécimen isolamos óxido de baccharis e óxido de (-)-cariofileno e ainda detectamos um poliacetileno com o cromóforo eno-diino-dieno,  $\beta$ -friedelanol e hidrocarbonetos de cadeia longa. O estudo de poliacetilenos foi dificultado pela instabilidade dos mesmos. Os óleos essenciais, analisados por CG/EM, forneceram os hidrocarbonetos homólogos de undecano a tetradecano, além de um composto aromático e óxido de (-)-cariofileno. O dado mais importante desta parte foi nossa contribuição na análise espectroscópica completa do óxido de baccharis, um triterpeno comum em *Baccharis*, o qual teve sua estrutura determinada por raio X porém sem nenhuma atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . No nosso trabalho pudemos fazer essa atribuição através de espectros de RMN 2D utilizando correlações  $^{13}\text{C}/^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  ( $^1\text{J}$ ),  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  ( $^n\text{J}$ ) e  $^1\text{H}/^1\text{H}$ . Consideramos que esta contribuição é valiosa uma vez que este composto possui um esqueleto triterpênico pouco usual.

A segunda parte do nosso trabalho teve como objetivo utilizar o  $\beta$ -pineno para a síntese de *orto*-mentanos. Os fundamentos para alcançar nossos objetivos tiveram como base o rearranjo oxidativo do  $\beta$ -pineno. Esta reação foi otimizada e quando a reação é realizada a  $25^\circ\text{C}$  com proporção molar  $\beta$ -pineno/ $\text{KMnO}_4$  de 1:2 e tempo de reação igual ou superior a 8 horas fornece a lactona **15** com 46% de rendimento cromatográfico relativo. Neste processo obtivemos um novo produto de oxidação do  $\beta$ -pineno rearranjado, o éter **14**. A etapa seguinte consistiu em transformar a lactona **15** e o éter **14** em *orto*-mentanos. Na primeira tentativa tratamos a lactona **15** com ácido perclórico obtendo dois dímeros

---

inéditos **29** e **31**. Estes compostos resultaram da dimerização de dienos formados na reação através de uma cicloadição de Diels-Alder e tiveram suas estruturas confirmadas por raio X. Adicionalmente foi feito um estudo espectroscópico completo dos dímeros e também a justificativa da formação dos mesmos através de cálculos semi-empíricos (AM1). Finalmente o esqueleto dos *orto*-mentanos foi alcançado tratando-se **15** e **14** com  $\text{SnCl}_4$ .



## PARTE EXPERIMENTAL

### 1. - Métodos gerais

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Mettler FP5, sem corrigi-los. Os ângulos de rotação óptica foram medidos num polarímetro POLAMAT A - Polarímetro automático Rutina Carl Zeiss com lâmpada de mercúrio e precisão de 0,05°, utilizando clorofórmio como solvente e convertendo-os para os ângulos de rotação óptica  $[\alpha]_D$  relativos à raia D do sódio através das fórmulas:

$$[\alpha]_D = \frac{[\alpha]_{Na}}{c(g/ml) \times l(dm)} \quad [\alpha]_{Hg}^{20} = 1,17543[\alpha]_{Na} \quad \Rightarrow [\alpha]_D = \frac{[\alpha]_{Hg}^{20}}{1,1754 \times c \times l}$$

onde:  $[\alpha]_D$  = rotação óptica específica

$[\alpha]_{Hg}^{20}$  = rotação óptica lida no aparelho

C (g/ml) = concentração da amostra

l (dm) = comprimento da cela (0,50 dm)

Os espectros de absorção na região ultravioleta foram obtidos em solução de hexano, éter dietílico ou metanol em um espectrofotômetro de UV DMR-21 (ZEISS).

Os espectros de absorção no Infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 399B, em pastilhas de KBr contendo 1-2% de amostra ou em filmes sobre celas de KBr, utilizando como referência a absorção em  $1601\text{ cm}^{-1}$  de um filme de poliestireno.

Foram usados cerca de 10mg de amostra dissolvidos em 0,5ml de clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) ou tetracloreto de carbono ( $\text{CCl}_4$ ) tendo como referência interna tetrametilsilano ( $\delta = 0,00\text{ ppm}$ ) ou  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta = 7,23\text{ ppm}$ ) para a obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear de próton ( $\text{RMN}^1\text{H}$ ) em espectrômetros Varian T-60 (60 MHz), Varian XL-100 (100,1 MHz), Bruker AW-80 (80 MHz) e Gemini 300 - Varian (300,07 MHz) ou Bruker AC 300P (300,07 MHz). Os sinais foram caracterizados como s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplo dubleto, ddd = duplo duplo dubleto, dt = duplo tripleto.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 ( $\text{RMN}^{13}\text{C}$ ) foram obtidos nos aparelhos Varian XL-100 (25,2 MHz), em  $\text{CHCl}_3$ , utilizando-se o solvente como referência interna, ( $\delta\text{ CHCl}_3 = \delta(\text{CH}_3)_4\text{Si} + 77,2\text{ ppm}$ ) e Gemini 300-Varian

(75,46 MHz) ou Bruker AC 300P (75,46 MHz) em  $\text{CCl}_4$  ou  $\text{CDCl}_3$ , utilizando TMS como referência interna.

Os espectros de massa foram feitos em um espectrômetro Varian MAT-311-A (70eV).

Nas medidas de CG/EM foi usado um cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massa modelo HP 59970MS Chem Station de Hewlett Packard, onde o cromatógrafo (Modelo 5890A) foi equipado com coluna capilar de sílica fundida HP-5 (5% fenilmetilsilicona,  $25\text{m} \times 0,2\text{mm} \times 0,33\text{mm}$ ) de 4000 pratos teóricos/m, utilizando-se  $\text{H}_2$  como gás de arraste (1ml/min.). A injeção foi da ordem de 0,2  $\mu\text{l}$  de solução etérea da amostra, com "split ratio" de 114:1. O detetor seletivo de massa acoplado ao CG era da série 5970 equipado com uma fonte de elétrons operando a 70 eV com a temperatura da fonte mantida entre 180 e 250 °C e a temperatura da interface 300 °C. Os  $t_{\text{retenção}}$  e EM obtidos foram comparados com os EM de compostos padrão e com EM da literatura.

Para a cromatografia em camada delgada (ccd) analítica foi usada sílica-gel HF ou GF<sub>254</sub> na proporção 1:1, com espessura de 0,25 mm, sobre placas de vidro de 5x20 cm. A revelação dos compostos das placas foi feita irradiando com lâmpada ultra-violeta (254 nm) e nebulizando com revelador para terpenos ( $\text{AcOH} : \text{H}_2\text{SO}_4 : p\text{-anisaldeído}$  50/1/0,5), solução de Dragendorff ou solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  : metanol 1:1 seguida de aquecimento a 100-150 °C por 5 min<sup>69</sup>.

A cromatografia em camada espessa (cce) foi realizada com sílica-gel G ou PF<sub>254</sub> na proporção 2:1 com espessura de 1mm, cobrindo placas de vidro de 20x20 cm e detectando os compostos por irradiação com lâmpada ultra-violeta a 254nm.

A cromatografia em coluna foi feita com sílica-gel 60 (0,05 - 0,20mm). A proporção de sílica utilizada foi de aproximadamente 40 vezes a massa do produto bruto a ser purificado<sup>69</sup>.

Quando necessário, os solventes e reagentes foram purificados e tratados de acordo com as técnicas descritas por Perrin<sup>70</sup> e colaboradores.

## 2. - PARTE EXPERIMENTAL DO ESTUDO FITOQUÍMICO DE *Baccharis myriocephala*

**2.1. COLETA** - Em 30 de março de 1987, na estrada de acesso à reserva de Boracéia na Serra do Mar no estado de São Paulo, foram coletados espécimes completos de *Baccharis myriocephala*, um subarbusto florido de cerca de um metro de altura com aspecto de carqueja. Um espécime está depositado no Herbário do Instituto de Biologia da UNICAMP, rotulado como *B. myriocephala* (Less.) AP. D.C. excicata UEC - 50276 (9/IX/88) e foi classificado pelo botânico Dr. Hermógenes F. Leitão Filho.

**OBTENÇÃO DOS EXTRATOS** - As raízes foram separadas do caule da planta e cada uma das partes foi picada, pesada e extraída à temperatura ambiente e na ausência de luz, primeiramente em hexano e a seguir em metanol. Foram três extrações num dado solvente por dois dias cada uma. Após evaporação em evaporador rotativo foram obtidos os extratos hexânico e metanólico das raízes e separadamente da mistura de caule, folhas e flores. As quantidades medidas estão registradas na Tabela 11. Durante a evaporação foi evitada a luz e secura total do extrato para impedir a polimerização de poliacetilenos, caso estivessem presentes.

**Tabela 11 - Quantidades utilizadas na obtenção dos extratos de *Baccharis myriocephala***

	100g de raízes		2,65kg de caule, folhas e flores	
Solvente	Hexano	Metanol	Hexano	Metanol
Volume de solvente	1,0 l	1,0 l	8,0 l	8,0 l
massa do extrato	5,2 g	8,9 g	24,6 g	100 g
aspecto do extrato	líquido viscoso amarelo escuro	líquido viscoso amarelo claro	líquido viscoso verde escuro	líquido viscoso verde escuro cheirando a tabaco

Frações dos extratos brutos foram reservadas para ensaios biológicos e também para selecionar a mistura de eluentes que melhor separasse seus componentes com o auxílio da ccd. Ainda foi verificada a presença de alcalóides nos extratos brutos através de ccd e revelador de Dragendorff, não tendo sido detectados alcalóides em nenhum deles.

Todos os passos do procedimento experimental estão resumidos no Esquema 1.

## 2.2. EXTRATOS DAS RAÍZES

**2.2.1. EXTRATO HEXÂNICO DAS RAÍZES** - 5,0g de extrato hexânico das raízes foram submetidos a CC de sílica-gel ( $\varnothing = 6,0\text{cm}$ , 180g de sílica) eluída com hexano-éter dietílico 10/0, 9/1, 8/2, 7/3, 6/4, 1/1, 4/6, 3/7, 2/8, 1/9 e 0/10 e metanol, com recuperação de 40% da massa inicial.

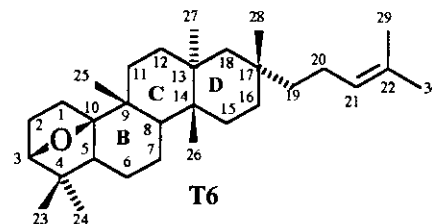
**Tabela 12 - Fracionamento do extrato bruto hexânico das raízes**

Frações (150ml)	Eluente	Massa (mg)	Compostos isolados
1	Hexano	9,42	
2	Hexano	221,06	Hidrocarbonetos de cadeia longa
3	Hexano	387,20	
4	Hexano	18,12	
5	Hexano	10,00	
6	Hexano	9,25	
7	Hexano	1,96	
8	Hexano	8,19	
9	Hexano	8,19	
10	Hexano	8,19	
11	Hexano	8,19	
12	Hexano	8,19	
13	Hexano/Éter Dietílico	8,19	
14	Hexano/Éter Dietílico	8,19	
15	Hexano/Éter Dietílico	62,81	Óxido de <i>Baccharis</i>
16	Hexano/Éter Dietílico	31,25	
17	Hexano/Éter Dietílico	14,35	
18	Hexano/Éter Dietílico	6,24	
19	Hexano/Éter Dietílico	3,59	
20	Hexano/Éter Dietílico	8,46	

A fração 15, quando da evaporação, mostrou um sólido cristalino incolor. A sua recristalização com éter dietílico e metanol a frio forneceu 20,0mg de sólido T6 cujos dados espectrais transcritos abaixo coincidiram com os do composto óxido de *Baccharis* publicados na literatura.

COMPOSTO T6 - ÓXIDO DE *BACCHARIS* $\beta$ -Friedo-18,19-secolup-19-eno,3,10-epóxi(3 $\beta$ ,10 $\beta$ )

- Fórmula Molecular:  $C_{30}H_{50}O$
- Massa Molecular: 426
- Sólido incolor recristalizado de  $Et_2O$  /  $MeOH$ .
- $R_f$  0,54 ( $Et_2O$ -Hexano, 1/9)
- $pf = 147,0 - 149,3^\circ C$  [lit.<sup>40</sup> :  $148^\circ C$ ].
- $[\alpha]_D^{25} = +39^\circ$  (c 1,0,  $CHCl_3$ ), lit.<sup>40</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +42^\circ$  (c 2,16).
- IV (E 01)  $\nu_{max}^{KBr}$  ( $cm^{-1}$ ): 1640 (C=C), 1375 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1255 (C-O), 820 e 840 (R'RC=CHR").
- EM (E 02) m/z (int. rel.): 426,374 [ $M^{+}$ ] (22) (calc. para  $C_{30}H_{50}O$  426,386), 411 [ $M^{+} - Me$ ] (30), 383 [ $M^{+} - CH(CH_3)_2$ ] (1), 369 [ $M^{+} - CH_2CH_2CHO$ ] (1), 343(7), 313(5), 205(6), 163(7), 149(10), 137(56), 123(26), 109(30), 95(45), 81(35), 69(100), 57(41), 43(30).
- RMN<sup>13</sup>C (E 03) (75,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 130.8 (Co,C22), 125.3 (CH,C21), 93.8 (Co,C10), 84.3 (CH,C3), 53.1 (CH,C5), 44.2 (CH<sub>2</sub>,C18), 43.3 (Co,C4), 43.0 (CH<sub>2</sub>,C19), 39.1 (CH,C8 e Co,C14), 37.3 (Co,C9), 36.5 (Co,C13), 34.6 (CH<sub>2</sub>,C16), 32.8 (CH<sub>3</sub>,C28), 32.3 (CH<sub>2</sub>,C12), 32.0 (CH<sub>2</sub>,C1), 31.8 (Co,C17), 29.8 (CH<sub>2</sub>,C11), 29.4 (CH<sub>2</sub>,C15), 25.7 (CH<sub>3</sub>,C30), 24.8 (CH<sub>2</sub>,C2), 24.2 (CH<sub>3</sub>,C24), 23.0 (CH<sub>2</sub>,C20), 22.8 (CH<sub>3</sub>,C23), 22.0 (CH<sub>3</sub>,C25), 20.1 (CH<sub>2</sub>,C7), 20.0 (CH<sub>3</sub>,C27), 19.6 (CH<sub>2</sub>,C6), 17.5 (CH<sub>3</sub>,C29), 15.4 (CH<sub>3</sub>,C26).
- RMN<sup>1</sup>H (E 06) (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 5.09 (tt, J = 7.0 e 1, H-C21), 3.75 (dl, J = 5.7, H-C3), 2.23 (tdl, Janti e gem = 14, Jvici = 5.2, H-C11), 2.00 (m, H-C20), 1.94 (sobreposição de sinais, Hexo-C1), 1.90 (sobreposição de sinais, Hexo-C2), 1.80 (m, H-C20), 1.70 (m, H-C19), 1.67 (sob sinal de metila, Hendo-C2), 1.67 (sl, H<sub>3</sub>C-30), 1.59 (sl, H<sub>3</sub>C-29), 1.54 (sobreposição de sinais, H-C12 e Heq-C16), 1.48 (m, H-C7), 1.43 (m, Hendo-C1), 1.40 (m, H-C8), 1.36 (m, H<sub>2</sub>-C6 e H-C7), 1.27 (dl, J = 14.2, H-C18), 1.25 (sobreposição de sinais, Hax-C16 e H-C5), 1.23 (sl, H<sub>3</sub>C-25), 1.20 (dl, J = 14.2, H-C18), 1.12 (m, H-C11, H<sub>2</sub>-C15 e H-C19), 1.04 (sl, H<sub>3</sub>C-27), 1.02 (sl, H<sub>3</sub>C-26), 1.00 (sl, H<sub>3</sub>C-24), 0.89 (sl, H<sub>3</sub>C-28), 0.88 (sl, H<sub>3</sub>C-23), 0.88 (hidrogênio sob sinal de metila, H-C12).



### 2.2.2 EXTRATO METANÓLICO DAS RAÍZES

**Investigação preliminar de poliacetilenos:** Uma porção do extrato (100,0mg) foi fracionada por cromatografia em camada delgada preparativa através de duas eluições subsequentes com  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  95:5, e uma terceira eluição com  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  6/4. As quatro frações obtidas foram dissolvidas em éter dietílico e analisadas quanto à sua absorção no UV na região de 200 a 400 nm, indicando a possibilidade de existência de poliacetilenos. A CCD permitiu localizar estas frações na fração 3 da coluna cromatográfica do extrato. A complexidade da mistura encontrada na fração 3 desestimulou o isolamento de seus constituintes.

**Coluna cromatográfica filtrante do extrato metanólico** - A uma coluna de 8,0 cm de diâmetro, contendo 300g de sílica-gel empacotados em  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9/1 foram adicionados 8,0 g de extrato posteriormente eluídos com  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9/1, 8/2, 7/3, 6/4 e 0/10 recolhendo frações de 200 ml em frascos escuros. Após evaporação do solvente e pesagem das frações foram recuperados 80% da massa inicial. Foram trabalhadas as frações 3, 34, 44 e a reunião de 45 a 53 quando a complexidade das frações e a dificuldade encontrada no isolamento de seus constituintes muito polares determinaram o abandono da obtenção de compostos deste extrato.

## 2.3. EXTRATOS DA PARTE AÉREA DE *Baccharis myriocephala*

### 2.3.1. EXTRATO HEXÂNICO DA PARTE AÉREA

**Investigação preliminar de poliacetilenos:** Cerca de 100 mg do extrato foram fracionados por CCD preparativa eluindo com hexano por 4 h. A medida da absorção na região de 200 a 400 nm das soluções etéreas das frações obtidas indicou absorção característica de compostos acetilênicos. Os poliacetilenos foram identificados por CCD nas frações 4,5 e 6 da coluna cromatográfica do extrato e pesavam respectivamente 60,6, 5,8 e 4,2 mg.

**Isolamento de poliacetilenos:** A fração 4 e a reunião de 5 e 6 foram fracionadas por CCDP eluindo com hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  9/1 por 1h. As três soluções resultantes tiveram sua pureza avaliada por CCDe medidas de absorção no UV. Duas das soluções, nomeadas 4.2 e 5.6 apresentaram compostos com o mesmo  $R_f$  de 0,43 em hexano e curvas de absorção no UV nas quais foram detectados os picos registrados na Tab. 3. Uma vez evaporado o solvente com  $\text{N}_2$ , a massa de 4.2 foi de 14,0 mg e de 5.6 de 2,0 mg. Estas frações foram estocadas dissolvidas em éter dietílico em frascos escuros à baixa temperatura.

Nova purificação da fração de maior massa, 4.2, através de CCDP eluindo com hexano por 1,5 h forneceu três novas frações. A primeira 4.2.1 mistura de vários componentes pesou 7,0 mg, a segunda 4.2.2 de  $R_f$  0,43 em hexano pesou 5,0 mg,

absorvia no UV (254 nm) e dela foi obtido o espectro de RMN<sup>1</sup>H. A terceira 4.2.3 de Rf 0,39 pesou 1,0 mg, também absorvia no UV porém, sua pouca massa impediu a obtenção de espectros.

**Coluna cromatográfica do extrato hexânico do conjunto caule, folhas e flores:** A massa de 10,0 g do extrato foi percolada através de uma coluna de 6,0 cm de diâmetro contendo 300 g de sílica-gel empacotada em hexano eluindo com hexano/Et<sub>2</sub>O 10/0 , 9/1 , 8/2 , 7/3 , 1/1 e 1/3 , Et<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O/MeOH 3/1 , 1/1 , 0/10 e recolhendo frações de 200 ml em frascos escuros. Depois da evaporação do solvente em evaporador rotativo e pesagem das frações houve recuperação de 41% da massa inicial; A composição das frações foi acompanhada por CCD. Parte destas medidas está na tabela 13.

**Tabela 13: Fracionamento do extrato bruto hexânico da parte aérea**

Frações (200 ml)	Eluente	Massa (mg)	Compostos isolados
1	Hexano		
2	Hexano	1.392,8	
3	Hexano	662,55	
4	Hexano	60,6	
5	Hexano	5,8	Poliacetilenos
6	Hexano	4,2	
7	Hexano/Éter Dietílico 9/1	31,4	
8	Hexano/Éter Dietílico 9/1	376,8	Composto de cadeia longa
9	Hexano/Éter Dietílico 9/1	110,7	Óxido de Cariofileno
10	Hexano/Éter Dietílico 9/1	39,0	
11	Hexano/Éter Dietílico 9/1	23,8	
12	Hexano/Éter Dietílico 8/2	43,2	
13	Hexano/Éter Dietílico 8/2	60,2	
14	Hexano/Éter Dietílico 8/2	53,9	
15	Hexano/Éter Dietílico 8/2		
16	Hexano/Éter Dietílico 7/3	72,3	
17	Hexano/Éter Dietílico 7/3	60,3	
18	Hexano/Éter Dietílico 7/3	49,2	
19	Hexano/Éter Dietílico 7/3	32,9	
20	Hexano/Éter Dietílico 7/3	38,1	

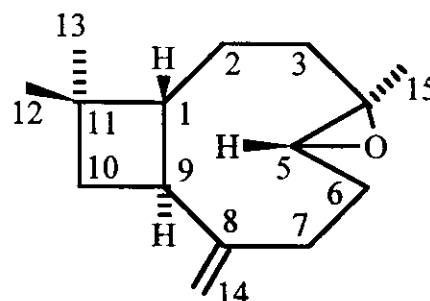
### Fração 9

Os 110,0 mg desta fração foram submetidos à CCDP com eluição contínua em hexano/acetato de etila 95/5 por 4 h. Duas das frações obtidas foram reunidas e sua massa de 45,0 mg foi repurificada através de CC de sílica-gel ( $\phi = 8,0$  mm; 2,0 g de sílica; eluentes: hexano/acetona 100/0, 99,5/0,5, 99/1, 98/2 e 0/100; volume das frações coletadas 5,0 ml), fornecendo 14,0 mg de um composto ainda impuro. Foi necessária nova purificação através de CCDP de sílica-gel e eluição contínua por 12 h com hexano/acetona 99,5/0,5 que finalmente forneceu 8,0 mg de um composto puro. Durante as etapas de isolamento de maior quantidade do composto funcionaram bem colunas cromatográficas de sílica-gel usando os eluentes hexano/éter dietílico 98/2 e éter puro.

Os dados espectrais do composto se mostraram idênticos aos do óxido de (-)-cariofileno **S29** encontrados na literatura<sup>48,49,50,51</sup>.

### Composto S29 - óxido de (-)-cariofileno

- Fórmula Molecular :  $C_{15}H_{24}O$
- Massa Molecular : 220
- Óleo incolor, ressendendo a madeira.
  - $R_f$  0,50 ( $Et_2O$ -Hexano, 3/7)
  - $[\alpha]_D^{25} = -23^\circ$  (c 0,68;  $CHCl_3$ ), lit.<sup>47</sup>  $[\alpha]_D = -68^\circ$ .
  - IV (E-10)  $\nu_{\max}^{filmeNaCl}$   $cm^{-1}$  : 3035 (=C-H e OC-H), 1630 (C=C), 1385 e 1370 ( $C(CH_3)_2$ ), 1280 e 1260 (C-O-C), 910 (C-O-C), 890 ( $R_2C=CH_2$ ), 865 (C-O-C).
  - EM (E-11) m/z (int. relat.) : 220[M]<sup>•+</sup> (1) (calc. para  $C_{15}H_{24}O$  220,182), 205[M-Me]<sup>•+</sup> (1), 187[M-Me-H<sub>2</sub>O]<sup>•+</sup> (1), 177[M-Me-CO]<sup>•+</sup> (2), 163 (2), 149 (3), 138 (4), 121 (8), 109 (16), 93[C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup> (32), 79[C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (47), 69 (37), 55[C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (39), 43[C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (100).
  - RMN<sup>13</sup>C (E-12) (62,9 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 152,0 (Co,C8), 112,7 ( $CH_2$ ,C14), 63,7 (CH,C5), 59,7 (Co,C4), 51,3(CH,C1), 48,8 (CH,C9), 40,0 ( $CH_2$ ,C10), 39,4 ( $CH_2$ ,C3), 34,0 (Co,C11), 30,2 ( $CH_2$ ,C6), 29,9(CH<sub>3</sub> e  $CH_2$ , C12 e C7), 27,3 ( $CH_2$ ,C2), 21,7 ( $CH_3$ ,C12), 17,0 ( $CH_3$ ,C-15).
  - RMN<sup>1</sup>H (E-14) (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4,98(sl, H-C14), 4,88(sl, HC-14), 2,88(dd, J = 11 e 4, H-C5), 2,62(ddd, J = 9, 9, 9, H-C9), 2,35(m, H-C7), 2,25(m, H-C6), 2,10(m, H-C3 e H-C7), 1,78(dd, J = 9 e 9, H-C1), 1,65(m, H-C2 e H-C10), 1,58(m, H-C10), 1,45(m, H-C2), 1,35(m, H-C6), 1,22(s, H<sub>3</sub>C-15), 1,02(s, H<sub>3</sub>C-13), 0,98(s, H<sub>3</sub>C-12), 0,95(m, H-C3).





### 2.3.2 EXTRATO METANÓLICO DA PARTE AÉREA

**Investigação preliminar de poliacetilenos:** Uma porção do extrato (100,0 mg) foi fracionada por cromatografia em camada delgada preparativa através de eluição contínua com éter dietílico por duas horas. As quatro frações obtidas foram dissolvidas com éter/metanol 1/1, evaporadas e novamente dissolvidas apenas em éter dietílico e depois de serem secadas com sulfato de sódio foram analisadas quanto à sua absorção no UV na região de 200 a 400 nm. O espectro UV indicou a possibilidade de existência de poliacetilenos, porém em pequena quantidade e misturados a outros constituintes. A complexidade da mistura, detectada por CCD, e a pequena massa das frações desestimulou o isolamento dos poliacetilenos.

**Coluna cromatográfica filtrante do extrato metanólico** - A uma coluna de 5,5 cm de diâmetro, contendo 300 g de sílica-gel empacotados em acetona foram adicionados 100 g de extrato posteriormente eluídos com acetona/MeOH 9/1, 8/2, 7/3, 6/4 e 0/10 recolhendo frações de 200 ml.. Após evaporação do solvente e pesagem das frações foram recuperados 50% da massa inicial. A complexidade das frações e a dificuldade encontrada no isolamento de seus constituintes muito polares determinaram o abandono da purificação de constituintes deste extrato.

### 2.4. EXTRAÇÃO DE ÓLEOS ESSENCIAIS

A massa de 5,0 g de extrato hexânico das parte aéreas de *B. myriocephala* foi dissolvida em 50 ml de hexano e submetida à destilação por arraste de vapor. O destilado foi adicionado a uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois extraído com três porções de 30 ml de éter dietílico. A fase orgânica do destilado foi então secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e deixada a evaporar lentamente à temperatura ambiente a fim de evitar perda dos componentes mais voláteis do óleo essencial.

A composição do óleo foi analisada por CG/EM usando a programação de temperatura de 80°C - 1 min - 10°C/min - 140°C - 1 min - 2°C/min - 220°C - 1 min - 25°C/min - 270°C - 2 min. Após a obtenção do cromatograma foram selecionados os sete componentes presentes em maior quantidade no óleo e deles foi feito o registro do espectro de massa reproduzido na figura 11.

### 3. - PARTE EXPERIMENTAL da investigação sobre O USO DO (-)- $\beta$ -PINENO NA OBTENÇÃO DE *orto*MENTANOS

#### 3.1. SELEÇÃO E OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE OXIDAÇÃO DE (-)- $\beta$ -PINENO

##### 3.1.a. Oxidação anormal de (-)- $\beta$ pineno em meio alcalino<sup>59</sup>

A uma suspensão de permanganato de potássio (0,512 g, 3,24 mmol), periodato de sódio (14,28 g, 66,8 mmol) e carbonato de potássio (5,13 g, 37,1 mmol) em 300 ml de água foi adicionado (-)- $\beta$ -pineno 21 (2,50 g, 18,4 mmol) recém-destilado. A mistura foi agitada vigorosamente por 26 h. Após a filtração do dióxido de manganês, foi extraída a fase orgânica do filtrado com éter dietílico (2 x 200 ml). A reunião das fases etéreas depois de lavada com solução de cloreto de sódio 5 % e água, seca com sulfato de sódio anidro e evaporado o solvente, forneceu 0,80 g de um óleo amarelo. O isolamento dos componentes do produto bruto por coluna cromatográfica ( $\varnothing$  = 20 mm, 60 g sílica-gel, hexano-éter dietílico 10/0, 9/1, 8/2, 7/3) forneceu nopinona **18** (47,5 mg, 2,0 % de rendimento),  $\beta$ -cetol **16** (330,5 mg, 11,7 % de rendimento) e mais 265,0 mg de compostos muito polares desconhecidos.

##### 3.1.b. Oxidação de (-)- $\beta$ -pineno com permanganato de potássio em fase aquosa na presença de piridina<sup>58</sup>

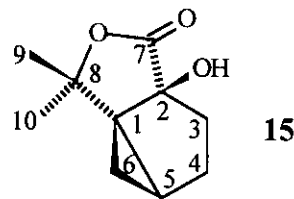
A uma mistura de (-)- $\beta$ -pineno (5,00 g, 36,7 mmol), piridina (5,00 ml) e 100 ml de água mantida sob agitação vigorosa à temperatura de 50,0 °C foi adicionado permanganato de potássio (12,00 g, 75,9 mmol) dividido em quatro porções de 3,00 g a cada hora de reação. Após 4 horas de reação e filtração do dióxido de manganês, a solução contendo piridina foi acidificada com HCl concentrado até obtenção de pH 1 e extraída com clorofórmio (6 x 20 ml). Esta fase orgânica foi agitada com NaHCO<sub>3</sub> 1 M (3 x 10 ml) e uma vez separada a fase aquosa, a fase clorofórmio foi lavada com água, tratada com sulfato de sódio anidro e concentrada a pressão reduzida, fornecendo 1,187 g de óleo amarelo. A fase aquosa contendo o sal do ácido nopínico foi acidificada com ácido clorídrico concentrado até pH 1, extraída com clorofórmio (3 x 20 ml), seca sobre sulfato de sódio e a evaporação do solvente forneceu ácido nopínico **17** (337 mg, 11,83 mmol, rendimento 5,0 %).

A purificação do produto bruto obtido na fase orgânica (1,187 g) por cromatografia em coluna ( $\varnothing$  = 15 mm, 30 g sílica-gel flash, hexano-éter dietílico 100/0, 95/5, 90/10, 50/50) forneceu nopinona **18** (185 mg, 1,34 mmol, rendimento 3,65 %),  $\beta$ -cetol **16** (165 mg, 1,07 mmol, rendimento 2,91 %) e lactona **15** (298 mg, 1,65 mmol, rendimento 4,47%).

Os compostos **15**, **16**, **17** e **18** são compostos conhecidos e descritos na literatura; no entanto, reproduzimos as constantes físicas e medidas espectrométricas de **15** por se tratar do intermediário de interesse na obtenção de *orto*-mentanos.

**Lactona 15: o-tujan-2-hidróxi-2→8 olide<sup>58, 63</sup>**

- Fórmula Molecular:  $C_{10}H_{14}O_3$
- Massa Molecular: 182
- sólido branco pf: 64 - 66°C
- Rf: 0,4 (Hexano/Acetato de etila 75/25)
- $[\alpha]_D = -25^\circ$
- IV  $\nu_{\max}^{KBr}$  ( $cm^{-1}$ ): 3432 (OH), 1749 (C=O, lactona).
- EM m/z (%) : 182  $[M]^+(5)$ , 97(25), 96(20), 69(100), 43(65), 41(69).
- RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 176,10 (Co, C7), 87,73 (Co, C8), 84,25 (Co, C2), 43,55 (Co, C1), 33,78 ( $CH_2$ , C3), 26,38 ( $CH_3$ , C10), 25,94 ( $CH_2$ , C4), 24,11( $CH_3$ , C9), 23,11 ( $CH_3$ , C5), 9,22 ( $CH_2$ , C6).
- RMN<sup>1</sup>H (80 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,44 (m, 1H, H-3 $\alpha$ ), 1,80 (m, 2H, H-4), 1,60 (m, 1H, H3 $\beta$ ), 1,57 (s, 3H, H-9), 1,44 (dt, 1H,  $J^3 = 8,4$  e 4,7, H-5), 1,16 (s, 3H, H-10), 1,09 (t, 1H,  $J^2 = J^3 = 5,0$ , H-6<sub>trans</sub>), 0,81 (dd, 1H,  $J^2 = 5,0$  e  $J^3 = 8,4$ , H-6<sub>cis</sub>).
- Análise Elementar: (Calculado C 65,92% e H 7,74%; Observado C 66,04% e H 7,55%).



**OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE OXIDAÇÃO**

Nesta fase a oxidação foi realizada com 500 mg de (-)- $\beta$ -pineno, 0,50 ml de piridina, 10,0 ml de água destilada, quatro porções de 0,300 g de permanganato de potássio adicionadas a intervalos de uma hora, tempo de reação de 4 h e temperatura de 10 ou 25 ou 50 °C; a seguir, filtração, acidificação do filtrado com ácido clorídrico concentrado até pH 1, extração da fase orgânica com 6 porções de 5 ml de clorofórmio, lavagem da fase orgânica com água. Após secagem com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente, a massa média de produto bruto obtido foi de 243 mg.

Depois de metilados os possíveis produtos ácidos com diazometano, determinou-se a composição relativa do produto bruto da reação em cada experiência em cromatógrafo a gás, onde a temperatura programada para 80 °C - 2 min - 20 °C/min - 270 °C - 2 min permitiu obter picos bem resolvidos no cromatograma. A identificação destes picos adveio da coinjeção do produto bruto da reação e cada um dos produtos da reação já isolados em trabalho anterior<sup>58</sup>: lactona **15**,  $\beta$ -cetol **16**, ácido nopínico (metilado) **17** e nopinona **18**. O controle das condições experimentais e as medidas feitas estão

registrados nas Tabelas 5, sendo que foram desprezados os compostos de teor inferior a 1% na mistura.

Com a finalidade de: a) obter maiores quantidades de material de partida; b) melhorar o rendimento da extração dos compostos orgânicos da fase aquosa; c) avaliar o rendimento da reação através de medidas de massa, o procedimento adotado foi:

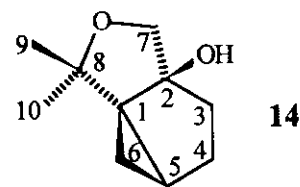
A uma mistura de (-)- $\beta$ -pineno (5,00 g, 36,7 mmol), piridina (5,0 ml) e 100,0 ml de água mantida sob agitação vigorosa à temperatura de 25°C (ou 50, ou 10 °C) foi adicionado permanganato de potássio (12,0 g, 75,9 mmol) dividido em quatro porções de 3,00 g a cada hora de reação. A mistura resultante foi acidificada com ácido clorídrico concentrado até pH 1, extraída com éter dietílico em extrator contínuo por 36 horas. Após secagem do extrato com sulfato de sódio anidro a evaporação do solvente forneceu em média 3,50 g de um óleo amarelo. A purificação da reunião do produto bruto de duas experiências ( $m = 9,46$  g) por cromatografia em coluna ( $\varnothing = 96$  mm, 300 g de sílica) em clorofórmio-metanol (100/0, 99,5/0,5, 99/1 e 0/100) forneceu nopinona **18** (755 mg, 5,47 mmol, 6,70 % de rendimento),  $\beta$ -cetol **16** (317 mg, 2,05 mmol, 2,80 % de rendimento), lactona **15** (1290 mg, 7,07 mmol, 9,50 % de rendimento) e éter **14** (695 mg, 4,14 mmol, 5,64 % de rendimento).

Os resultados das demais experiências estão registrados nas Tabelas 5.

### 3.2.ISOLAMENTO DO ÉTER **14**

A repurificação de frações obtidas na purificação do produto bruto da reação entre  $\beta$ -pineno, permanganato e piridina, permitiu o isolamento do éter **14** através de cromatografia em coluna de 564 mg de fração com 50,0 g de sílica flash empacotada em coluna de 30 mm de diâmetro usando como eluente apenas clorofórmio/metanol 99:1 e coletando frações de 40 ml. Foram obtidos 223 mg de éter.

- Fórmula Molecular:  $C_{10}H_{16}O_2$
- Massa Molecular: 168
- sólido branco pf: 69,0 - 71,0°C
- Rf: 0,29 ( $CHCl_3/MeOH$  95/5)
- $[\alpha]_D^{25}$ : + 11° (c. 1,9,  $CHCl_3$ )



- IV (E 17)  $\nu_{max}^{KBr}$  ( $cm^{-1}$ ): 3390 (OH), 3060 e 3030 (C-H de ciclopropano), 1385-1370 (C-H metilas geminais), 1140 (C-O de álcool 3ário cíclico), 1020 (C-O-C éter cíclico ramificado).

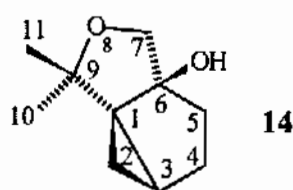
• EM (E 18)  $m/z$  (%) : 168  $[M]^+(1)$ , 153(100), 138(27), 137(20), 135(17), 123(30), 113(42), 111(24), 96(8), 95(13), 91(8), 81(8), 79(12), 77(8), 69(4), 67(22), 55(20), 53(13), 43(100), 41(28).

• RMN<sup>13</sup>C (E 19) (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm): 89,32 (Co, C2), 79,82 (Co, C8), 74,73 (CH<sub>2</sub>, C7), 46,23 (Co, C1), 31,08 (CH<sub>2</sub>, C3), 27,72 (CH<sub>3</sub>, C9), 25,19 (CH<sub>3</sub>, C10 e CH<sub>2</sub>, C4), 21,55 (CH, C5), 8,02 (CH<sub>2</sub>, C6).

• RMN<sup>1</sup>H (E 22) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm): 3,91 (d,  $^2J = 9,4$ , H $\beta$ -C7), 3,80 (m, OH), 3,68 (d,  $^2J = 9,4$ , H $\alpha$ -C7), 1,88 (m, H $\beta$ -C3), 1,80 (m, H<sub>2</sub>-C4), 1,40 (ddd,  $J = 12,7, 8,7$  e  $3,0$ , H $\alpha$ -C3), 1,23 (m, H-C5), 1,35 (s, H<sub>3</sub>-C9), 1,01 (s, H<sub>3</sub>-C10), 0,91 (dd,  $^2J = 5,7$  e  $^3J = 4,6$ , H<sub>trans</sub>-C6), 0,63 (dd,  $^2J = 5,8$  e  $^3J = 8,4$ , H<sub>cis</sub>-C6).

• RAIÓ X: Cristais de qualidade para raio X foram obtidos por evaporação lenta da mistura de hexano-acetato de etila. Dados do cristal: C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>, M = 168,24, monoclinico, grupo espacial P2<sub>1</sub>, a = 8.390(2) Å, b = 10.052(3) Å, c = 12.163(2) Å,  $\beta = 108.65(2)^\circ$ , U = 971.9(7) Å<sup>3</sup>, Z = 4, D<sub>c</sub> = 1.150 g.cm<sup>-3</sup>,  $\lambda = 0,71073$  Å,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0,073$  mm<sup>-1</sup>, F(000) = 368.

• NOME OFICIAL: **9,9-dimetil-6-hidróxi-8-oxatriciclo[4,3,0,0<sup>1-3</sup>]-nonano**



### 3.3. OBTENÇÃO DE *orto*-MENTANOS

#### Reação com ácidos

#### 3.3.a Reação da lactona **15** com ácido trifluormetanossulfônico

A uma solução de lactona (50,6 mg, 0,278 mmol) em diclorometano tratado (5,0 ml) foram adicionados 0,20 ml de ácido trifluormetassulfônico sob atmosfera de N<sub>2</sub> anidro e a mistura foi mantida sob agitação magnética por 2 horas à temperatura de 5°C. Após a adição de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> até obtenção de pH 7, a mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 5ml). A reunião das fases orgânicas foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada a pressão reduzida, obtendo-se 42 mg de produto bruto. A purificação através de CCE por eluição contínua com hexano-éter dietílico 1:1 forneceu o dímero **29** (11,7 mg, 0,0357 mmol, 25,6 % de rendimento) e também **31** (11,2 mg, 24,6 % de rendimento).

#### 3.3.b Reação da lactona **15** com ácido perclórico

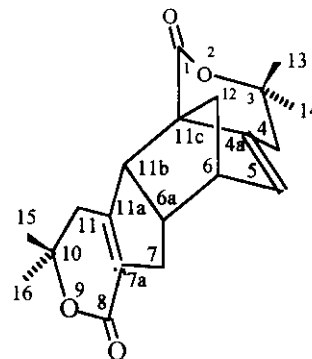
A uma solução de lactona (60 mg, 0,330 mmol) em diclorometano tratado (2,0 ml) foi adicionado ácido perclórico 70 % (0,30 ml) à temperatura de 0-5°C. A mistura foi deixada em agitação por 2 horas e a seguir dissolvida em CHCl<sub>3</sub> (10,0 ml) e lavada com água gelada (3 x 10 ml). A fase orgânica foi separada, secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada a pressão reduzida, fornecendo um óleo amarelo (44,6 mg). A separação dos componentes do produto bruto foi feita através de CCE do produto bruto (44,6 mg) com eluição contínua com hexano-acetato de etila 1:1 fornecendo o dímero **29** como um sólido branco (19,5 mg, 0,0595 mmol, 36,0 % de rendimento) e o dímero **31** como um sólido cristalino incolor (9,8 mg, 0,0299 mmol, 18,1 % de rendimento).

Em partidas subsequentes da reação a purificação de 119,3 mg de produto bruto por coluna cromatográfica ( $\varnothing$  = 25 mm, 12,6 g de sílica) eluída com hexano-clorofórmio (6/4, 1/1, 4/6, 3/7, 0/10) forneceu 84,5 mg do dímero **29** e 9,7 mg de **31**. A recristalização do dímero **29** dissolvido em clorofórmio com éter dietílico fornece cristais puros. Testes de solubilidade mostraram que o composto **29** é ainda pouco solúvel em acetato de etila e acetona e solúvel em metanol. Cristais puros de **31** foram obtidos dissolvendo em metanol e recristalizando com acetato de etila; **31** é pouco solúvel em acetato de etila e éter e solúvel em acetona.

**DÍMERO 29**

3,4,6,6a,7,10,11,11b-octaidro-3,3,10,10-tetrametil-8H-6,11c-metano-1H-indeno[2,1-c:7,6-c'] dipiran-1,8-diona.

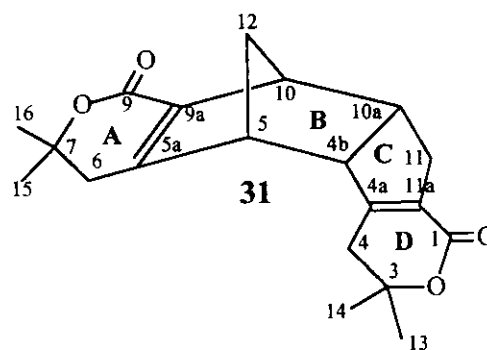
- Fórmula Molecular:  $C_{20}H_{24}O_4$
- Massa Molecular: 328
- sólido cristalino incolor pf: 162,6 - 163,6°C
- Rf : 0,35 (hexano/acetato de etila 1/1)
- $[\alpha]_D^{25}$  : +3,24° (c 1,05,  $CHCl_3$ )



- IV (E 25)  $\nu_{max}^{KBr}$  ( $cm^{-1}$ ): 3430 (OH), 2980, 2960 e 2930 (C-H), 1725 e 1715 (C=O conjugada), 1650 (st C = C), 1395, 1385, 1375 e 1370  $[(CH_3)_2C-]$ , 1330, 1300, 1290 e 1270 (st C-O éster  $\alpha$ ,  $\beta$ -insat.), 1185 e 1170 (st C-O  $\delta$ -lactona), 1100 e 1090 (st C-O de éster de álcool 3°), 930-920, 800-760 ( $\delta_{oop}$  C=C-H)
- EM (E 26) m/z (%): 165(17), 164(11), 147(8), 119(3), 106(21), 105(14), 79(7), 78(20), 77(10), 59(8), 58(14), 45(18), 43(100).
- RMN $^{13}C$  (E 27) (75,5 MHz,  $CDCl_3/TMS$ )  $\delta$  (ppm): 173,9 (Co, C1), 163,7 (Co, C8), 153,8 (Co, C11a), 140,2 (Co, C4a), 131,0 (Co, C7a), 128,7 (CH, C5), 82,3 (Co, C3), 80,9 (Co, C10), 64,2 (CH, C11b), 56,3 ( $CH_2$ , C12), 55,8 (Co, C11c), 46,8 (CH, C6), 42,0 (CH, C6a), 37,9 ( $CH_2$ , C4), 37,1 ( $CH_2$ , C11), 32,2 ( $CH_2$ , C7), 29,7 ( $CH_3$ , C14), 29,4 ( $CH_3$ , C16), 27,5 ( $CH_3$ , C13), 27,1 ( $CH_3$ , C15).
- RMN $^1H$  (E 29) (300 MHz,  $CDCl_3/TMS$ )  $\delta$  (ppm): 5,95 (t, J = 2.7, H-C5), 3,90 (dd, J = 8.6, 2.6, H-C11b), 3,20 (ddd, J = 8.6, 8.6, 4.5, H-C6a), 3,15 (sl, J = 1.5, H-C6), 2,50 (dd, J = 17, 8.6,  $H_B$ -C7), 2,47 (d, J = 15.4,  $H_B$ -C4), 2,37 (sl,  $H_B$ -C11), 2,33 (sl,  $H_A$ -C11), 2,25 (dd, J = 15.4, 3,  $H_A$ -C4), 2,08 (ddd, J = 17, 4.5, 2.6,  $H_A$ -C7), 1,95 (s, J = 1.4,  $H_2$ -C12), 1,51 (s,  $H_3$ -C14), 1,46 (s,  $H_3$ -C16), 1,37 (s,  $H_3$ -C15), 1,35 (s,  $H_3$ -C13).

**DÍMERO 31**

4, 4b, 5, 6, 7, 10, 10a, 11-octahydro-3, 3, 7, 7-tetrametil-5, 10-metano - 1 H - indeno [2,1-c: 5,6-c'] dipirano - 1,9 (3H)-diona



• Fórmula Molecular:  $C_{20}H_{24}O_4$

• Massa Molecular: 328

• sólido cristalino incolor, pf : 200,0-201,3°C com decomposição

• Rf : 0,10 (hexano/acetato de etila 1/1)

• IV (E 35)  $\nu_{\max}^{KBr}$  ( $cm^{-1}$ ): 3430 (OH), 2980 e 2940 (C-H), 1710 (C=O conjugada), 1395 e 1375  $[(CH_3)_2C-]$ , 1290 e 1260 (st C-O éster  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturado), 1180 (st C-O  $\delta$ -lactona), 1120, 1105 e 1080 (st C-O de éster vindo de álcool 3°), 940, 780.

• EM (E 36) m/z (%): 165(21), 164(33), 147(14), 119(9), 106(36), 105(34), 91(14), 79(18), 78(47), 77(27), 59(14), 43(100).

• RMN $^{13}C$  (E 37) (75,5 MHz,  $CDCl_3/TMS$ )  $\delta$  (ppm): 163,1 (Co, C9), 162,6 (Co, C1), 160,8 (Co, C5a), 154,0 (Co, C4a), 131,6 (Co, C9a), 130,7 (Co, C11a), 80,7 (Co, C7), 80,4 (Co, C3), 57,6 (CH, C4b), 51,7 ( $CH_2$ , C12), 49,7 (CH, C5), 44,8 (CH, C10), 41,1 (CH, C10a), 37,2 ( $CH_2$ , C6), 37,0 ( $CH_2$ , C4), 31,6 ( $CH_2$ , C11), 29,5 ( $CH_3$ , C14), 28,9 ( $CH_3$ , C16), 27,2 ( $CH_3$ , C13), 27,2 ( $CH_3$ , C15).

• RMN $^1H$  (E 39) (300 MHz,  $CDCl_3/TMS$ )  $\delta$  (ppm): 3.52 (parte de dd, J = 8.5, 4.4, H-C4b), 3.45 (dl, J = 3.1, H-C10), 3.14 (ddd, J = 9.0, 9.0, 4.5, H-C10a), 3.10 (sl, J = 1.3, 2.7, H-C5), 2.57 (ddl, J = 17.2, 2.8,  $H_B$ -C11), 2.48 (d, J = 18.2,  $H_B$ -C6), 2.39 (dl, J = 17,  $H_B$ -C4), 2.30 (dl, J = 17,  $H_A$ -C4), 2.23 (d, J = 18.2,  $H_A$ -C6), 2.18 (ddd, J = 17.5, 3.5, 3.5,  $H_A$ -C11), 1.87 (td, J = 8.8, 1.7,  $H_B$ -C12), 1.58 (d, J = 8.8,  $H_A$ -C12), 1.48 (s,  $H_3$ -C14), 1.41 (s,  $H_3$ -C15), 1.40 (s,  $H_3$ -C13), 1.38 (s,  $H_3$ -C16).



**3.3.c Reação de lactona **15** com cloreto estânico**

A uma solução de lactona **15** (50,0 mg, 0,275 mmol) em diclorometano tratado (30 ml) sob atmosfera de argônio foi adicionado cloreto estânico (0,20 ml, 1,70 mmol) e a mistura reacional foi mantida em banho de gelo e sal grosso por 2 horas. Em seguida, foram adicionados 10 ml de água gelada, separadas as duas fases e a fase aquosa foi extraída com três porções de 10 ml de clorofórmio. A fase orgânica foi depois secada com sulfato de sódio anidro e evaporada em evaporador rotativo fornecendo 46,9 mg de um óleo alaranjado que purificado por coluna cromatográfica ( $\varnothing = 15$  mm; 5,0 g de sílica) e eluição com hexano-acetato de etila (9/1, 8/2, 7/3) forneceu o derivado halogenado **32** (38,8 mg, 0,194 mmol, 70,4 % de rendimento) na forma de um óleo incolor que depois solidifica e ainda dois compostos mais polares (8,4 e 5,2 mg).

**COMPOSTO **32****

- Fórmula Molecular:  $C_{10}H_{13}O_2Cl$

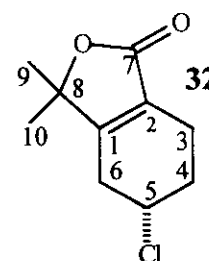
- Massa Molecular: 200,5

- Sólido branco, pf = 81,8 - 83,9°C.

Sofre decomposição após uma semana à temperatura ambiente.

- Rf : 0,59 (hexano/acetato de etila 1/1)

- $[\alpha]_D^{25}$  : -2,2° (c 0,78 -  $CHCl_3$ )



- IV (E 48)  $\overset{KBr}{\nu}_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) 2980 e 2940 (C-H), 1710 (C=O de  $\delta$ -lactona  $\alpha$ - $\beta$  insat), 1650 (C=C), 1390 e 1375 (C-H), 1100 (C-O), 735 (C-Cl)

- EM (E 49) m/z (%): 202(1), 200  $[M]^{\bullet+}$ (3), 187(3), 185  $[M-15]^{\bullet+}$ (6), 165  $[M-Cl\ 35]^{\bullet+}$ (3), 159(2), 157(3), 144(22), 142(62), 107(28), 105(6), 93(6), 91(2), 79(47), 77(37), 65(6), 58(8), 52(17), 43(100).

- RMN<sup>13</sup>C (E 50) (25,2 MHz,  $CDCl_3/TMS$ )  $\delta$  (ppm): 163,2 (s, C7), 153,2 (s, C1), 131,1 (s, C2), 81,7 (s, C8), 65,1 (d, C5), 34,6 (t, C6), 33,8 (t, C4), 28,5 (t, C3), 28,3 e 27,4  $[(CH_3)_2-C8]$ .

- RMN<sup>1</sup>H (E 52) (80 MHz,  $CDCl_3-CHCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 4,90 (m, J = 6,3, H-C5), 2,65 (m, H<sub>2</sub>-C6), 2,45(m, H<sub>2</sub>-C3 ou H<sub>2</sub>-C4), 2,25(m, Jgem = 8,4, H<sub>2</sub>-C4 ou H<sub>2</sub>-C3), 1,40(s, H<sub>3</sub>-C9 e H<sub>3</sub>-C10).

**3.3.d Reação do éter 14 com ácido perclórico**

Uma mistura homogênea de éter **14** (168 mg, 1,00 mmol), acetona (10,0 ml) e ácido perclórico concentrado (0,80 ml) foi mantida sob agitação magnética por 3 dias a temperatura ambiente (25 °C). Em seguida, a mistura foi neutralizada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com clorofórmio (3 x 10 ml). A fase orgânica foi lavada com água, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida, fornecendo 102 mg de produto bruto. A tentativa de purificação por CCE eluindo com hexano-acetato de etila 85:15 por 3 horas não conduziu a compostos puros. Os espectros de RMN<sup>1</sup>H mostraram a presença de compostos insaturados.

**3.3.e Reação do éter 14 com cloreto estânico**

A uma solução do éter **14** (84,0 mg, 0,500 mmol) em diclorometano tratado (2,0 ml) mantida a 0 °C e sob atmosfera de argônio foi adicionado cloreto estânico (0,20 ml, 1,70 mmol). A mistura reacional foi deixada sob agitação por duas horas e então foi vertida sobre ela clorofórmio (5,0 ml) e água gelada (10,0 ml). Separadas as duas fases, a fase aquosa foi extraída com clorofórmio (3x5,0ml). A reunião das fases orgânicas foi lavada com água gelada até a obtenção de pH 7, e depois secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada à pressão reduzida, fornecendo 81,9 mg de produto bruto. A purificação do produto bruto por coluna cromatográfica ( $\varnothing$  = 25 mm, 7,00 g de sílica-gel, eluição com hexano-éter dietílico 95:5, 90:10, 0/100) forneceu o composto **33**, um óleo incolor (30,0 mg, 0,161 mmol, 32,3 % de rendimento).

**COMPOSTO 33**

- EM (E 55) m/z (%): 187 (8), 186 [M]<sup>•+</sup> (1) (M = 186,5), 185 (25), 157 (8), 149 (3), 143 (2), 131 (3), 121 (3), 105 (4), 93 (7), 91 (6), 85 (8), 79 (12), 77 (13), 69 (13), 58 (15), 43 (100).
- RMN<sup>1</sup>H (E 54) (80MHz, CCl<sub>4</sub>/TMS)  $\delta$ : 4,30 (d, H<sub>2</sub>C7), 4,30 (m, H-C5), 2,40 a 2,00(m, H<sub>2</sub>C3, H<sub>2</sub>C4, H<sub>2</sub>C6), 1,20 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C8).

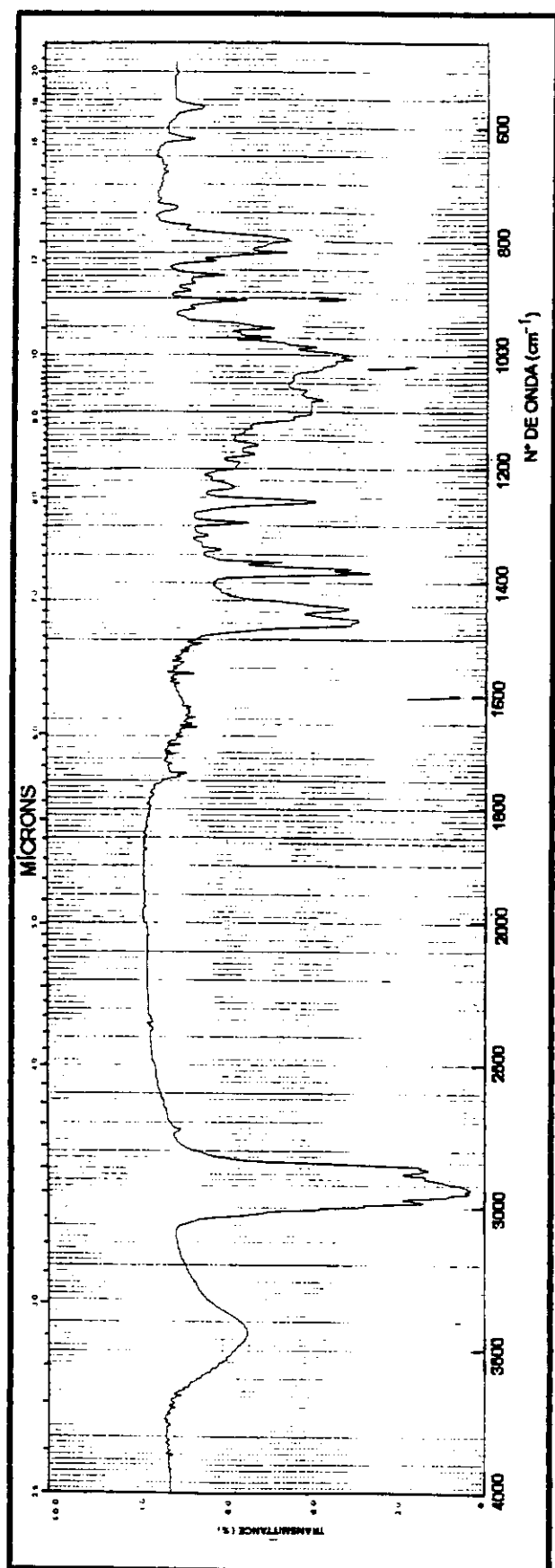
## BIBLIOGRAFIA

01. Casparis, P. e Martius, W. *Pharm. Acta Helv.* **6**, 251 (1931).
02. Crocco, C. e Cinat, E. *Anales farm. bioquim.* **3**, 125 (1932).
03. Naves, Y. -R. *Compt. rend.* **249**, 562 (1959).
04. Bohlmann, F. e Zdero, C. *Tetrahedron Lett.* **28**, 2419 (1969).
05. Dos Santos Filho, D., Sarti, S. J., Vichnewski, W., Bulhões, M.S., Leitão Filho, H. F. (1980) *Rev. Farm. Odontol. Ribeirão Preto* (Univ. São Paulo) **17**, 43 (1980).
06. Soicke, H. e Leng - Peschlow, E. *Planta Med.* **53**, 37 (1987).
07. Kupchan, S. M., Streetman, D. R., Jarvis, B.B., Dailey, R.G. Jr. e Sneden, A. T. *J. Org. Chem.* **42**, 4221 (1977).
08. Busam, L. e Habermehl, G. G. *Naturwissenschaften* **69**, 392 (1982).
09. Habermehl, G. G., Busam, L., Heydel, P., Mebs, D., Tokarnia, C. H., Doebereiner, J., Spraul, M. *Toxicon* **23**, 731 (1985).
10. Jarvis, B. B., Midiwo, J. O., Bean, G. A., Aboul - Nasr, M. B., Barros C. S. *J. Nat. Prod.* **51**, 736 (1988).
11. Habermehl, G. G. *Pure Appl. Chem.* **61**, 377 (1989).
12. Kupchan, S. M., Bauerschmidt, E. *Phytochemistry* **10**, 664 (1971).
13. Boldt, P. E. *Baccharis, (Asteraceae), A Review of its Taxonomy, Phytochemistry, Ecology, Economic Status, Natural Enemies and the Potential for its Biological Control in the United States*, USDA, Agricultural Research Service Grassland, Soil and Water, Research Laboratory, Texas (1989), a.14, b.15, c.16, d.3, e.6, f.4.
14. Miyakado, M., Kato, T., Ohno, N., Mabry, T. J. *Phytochemistry* **15**, 846 (1976).
15. Queiroga, C. L. e Marsaioli, A. J., Tese de Mestrado, IQ/UNICAMP, Campinas, 1989.
16. Jarvis, B. B., Rejali, N. M., Schenkel, E. P., Barros, C. S. e Matzenbacher, N. I. *Phytochemistry* **30**, 789 (1991).
17. Rehder, V. L. G. e Marsaioli, A. J. *Obtenção de Blocos Quirais a partir da Degradação do Lanosterol e Estudo Fitoquímico de Baccharis elaeagnoides*, Tese de Doutorado, UNICAMP (1991).
18. Nascimento, L. R. e Marsaioli, A. J. *Estudo Fitoquímico de Baccharis caprariaefolia e Estudo Preliminar da Síntese do Sínton Monoterpênico Cariocal*, Tese de Mestrado, UNICAMP (1991).
19. Dai, J., Suttisri, R., Bordas, E., Soejarto, D. D. e Kinghorn, A. D. *Phytochemistry* **34**, 1087 (1993).

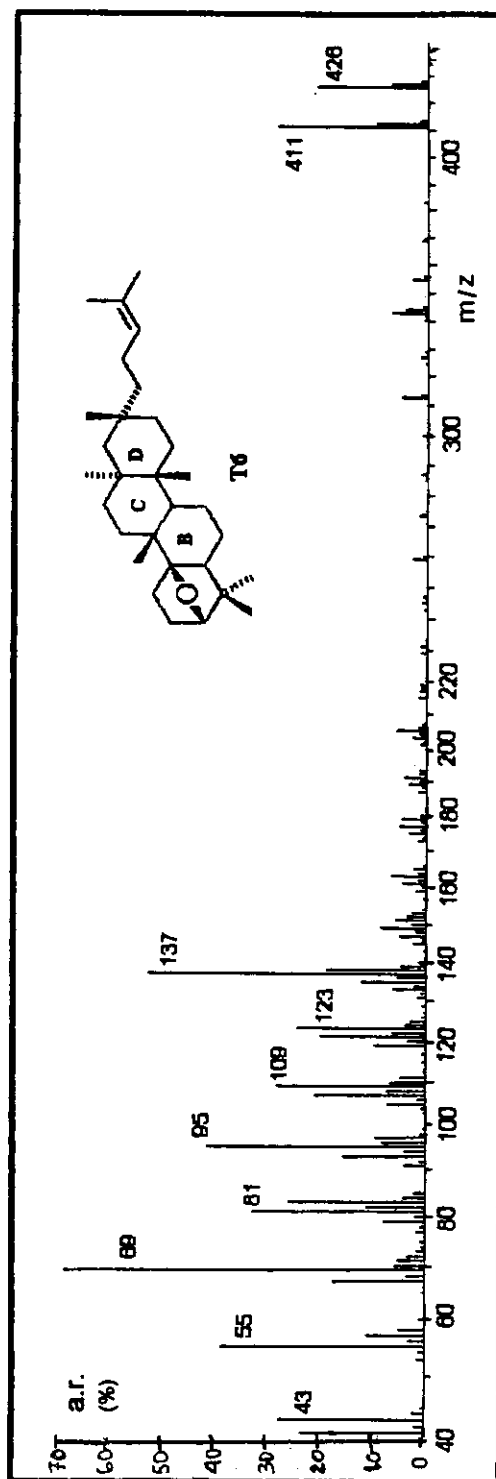
20. Jakupovic, J., Schuster, A., Ganzer, U., Bohlmann, F. e Boldt, P. E., *Phytochemistry* **29**, 2217 (1990).
21. Labbe, C., Faini, F., Castillo, M. *Phytochemistry* **29**, 324 (1990).
22. Weyerstahl, P., Christiansen, C. e Marschall, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1325 (1992).
23. Rehder, V. L. G., Leitão Filho, H. F. e Marsaioli, A. J. *J. Nat. Prod.* **53**, 692 (1990).
24. Fullas, F., Hussain, R. A., Bordas, E., Pezzuto, J. M., Soejarto, D. D., Kinghorn, A. D. *Tetrahedron* **47**, 8515 (1991).
25. Fullas, F., Soejarto, D. D., Kinghorn, A. D. *Phytochemistry* **31**, 2543 (1992).
26. Suttisri, R., Kinghorn, A. D., Wright, A. D., Sticher, O. *Phytochemistry* **35**, 443 (1994).
27. Labbe, C., Castillo, M., Hernandez, M. *Phytochemistry* **30**, 1607 (1991).
28. Brown, G. D. *Phytochemistry* **35**, 1037 (1994).
29. Faini, F., Labbe, C., Polanco, M. I. *Phytochemistry* **31**, 3274 (1992).
30. Jakupovic, J., Schuster, A., Wasshausen, D. C. *Phytochemistry* **30**, 2785 (1991).
31. Gianello, J. C., Pestchanker, M. J., Tonn, C. E., Guv, M., Giordano, O. S. *Phytochemistry* **29**, 656 (1990).
32. Zdero, C., Bohlmann, F., Niemeyer, H. M. *Phytochemistry* **30**, 1597 (1991).
33. Zdero, C., Bohlmann, F., Niemeyer, H. M. *Phytochemistry* **29**, 2611 (1990).
34. Parodi, F. J., Fisher, N. H. *Phytochemistry* **27**, 2987 (1988).
35. Norte, M., Cataldo, F., Sánchez, A., González, A. G. *Tetrahedron Lett.* **34**, 5143 (1993).
36. Liu, Y-L., Timmermann, B. N., Hoffmann, J. J., McLaughlin, S. P. *Phytochemistry* **33**, 1549 (1993).
37. Kuroyanagi, M., Uchida, K., Ueno, A., Satake, M., Shimomura, K. *Phytochemistry* **34**, 1377 (1993).
38. Jarvis, B. B., Wells, K. M., Lee, Y.-W., Bean, G. A., Kammedahl, T., Barros, C. S., Barros S. S. *Phytopathol.* **77**, 982 (1987).
39. Ferracini, V. L. Tese de Mestrado (1995).
40. Anthonsen, T., Bruun, T., Hemmer, E., Holme, D., Lamvik, A., Sunde, E., Sørensen, N. A *Acta Chem. Scand.* **24**, 2479 (1970).
41. Mo, F., Anthonsen, T., Bruun, T. *Acta Chem. Scand.* **26**, 1287 (1972).
42. Kruk, C., de Vries, N. K., van der Velden, G. *Magn. Reson. Chem.* **28**, 443 (1990).
43. Pretsch, E., Clerc, T., Seibl, J., Simon, W. *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds* Springer-Verlag, Berlin, a.C50, b.H65, c.H190, d.H25, e.C100, f.C70, g.H135 (1983).

- 
44. Breitmaier, E., Voelter, W. *<sup>13</sup>CNMR Spectroscopy*, 2<sup>nd</sup> Ed., Verlag Chemie, N. Y., 137 e 211 (1978).
  45. Kamisako, W., Suwa, K., Honda, C., Isoi, K., Nakai, H., Shiro, M., Machida, K. *Magn. Reson. Chem.* **25**, 848 (1987).
  46. Bohlmann, F., Burkhard, T., Zdero, C., *Naturally Occurring Acetylenes*, Academic Press, London, 4, (1973).
  47. Gupta, A. S., Dev, S. *Tetrahedron* **27**, 635 (1971).
  48. Formáček, V., Kubeczka, K.-H. *Essential Oils Analysis by Capillary Gas Chromatography and <sup>13</sup>CNMR Spectroscopy* John Wiley & Sons, N. Y., 323, (1985).
  49. Groweiss, A., Kashman, Y. *Tetrahedron* **39**, 3385 (1983).
  50. Bohlmann, F., Zdero, C., *Phytochemistry* **17**, 1135 (1978).
  51. Gollnick, K., Shade, G. *Tetrahedron Lett.* **6**, 689 (1968).
  52. Krebs, H. C., Rakotoarimanga, J. V., Habermehl, G. G. *Magn. Reson. Chem.* **28**, 124 (1990).
  53. Shirahama, H., Osawa, E., Chhabra, B. R., Shimokawa, T., Yokono, T., Kanaiwa, T., Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **22**, 1527 (1981).
  54. Yoshida, T., Nobuhara, J., Uchida, M., Okuda, T., *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 2535 (1979).
  55. Silverstein, R. M., Bassler, G. C., Morrill, T. C., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 6<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons Inc., N. Y., 19 (1995).
  56. Adams, R. P., *Identification of Essential Oil Components by GC/MS*, Allured Pub. Corp., Illinois-USA (1995).
  57. Thomas, A. F., Bessière, Y. *The Total Synthesis of Natural Products* ed. J. ApSimon, Wiley - Interscience, N. Y., Vol. 4, a.527, b.543 (1981).
  58. Sarragiotto, M. H. e Marsaioli, A. J. *Estudos de Rotas Sintéticas Visando a Obtenção de Terpenos Nitrogenados*, Tese de Doutorado, UNICAMP (1987).
  59. Jefford, C. W., Roussell, A., Evans, S. M. *Helv. Chim. Acta* **58**, 2151 (1975).
  60. Taylor, J. E., Williams, D., Edwards, K., Otonnaa, D., Samanich, D. *Can. J. Chem.* **62**, 11 (1984).
  61. Erman, W. F. *Chemistry of the Monoterpenes an Encyclopedic Handbook* Marcel Dekker Inc., N. Y., Basiléia, parte B, a.824, b.826 (1985).
  62. Kutney, J. P., Gunning, P. J., Clewley, R. G., Somerville, J., Rettig, S. J. *Can. J. Chem.* **70**, 2094 (1992).

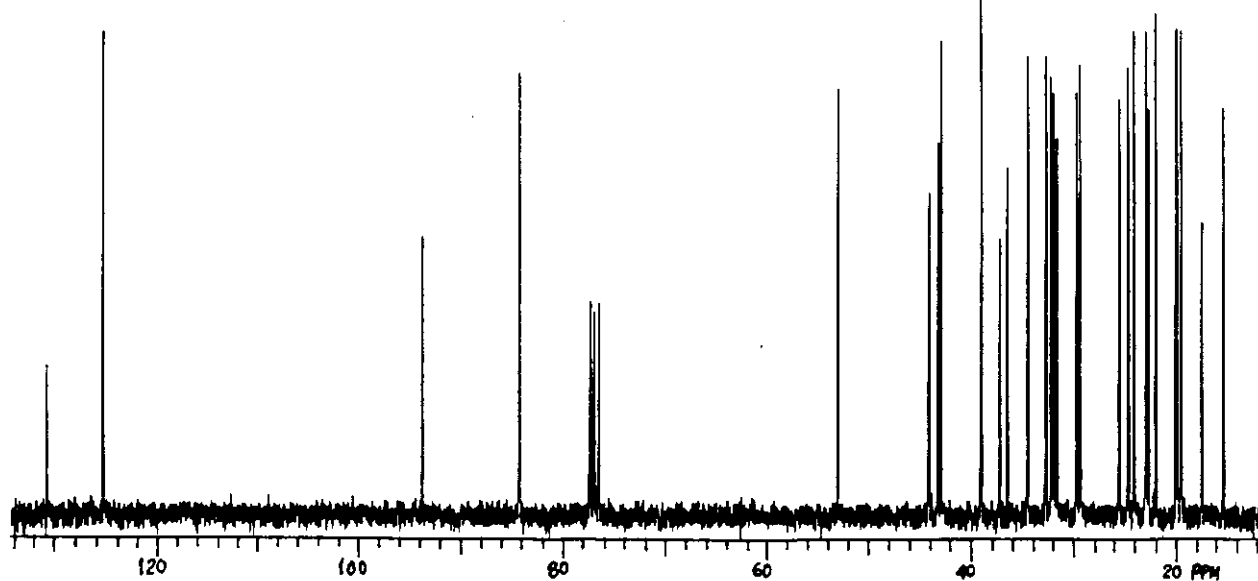
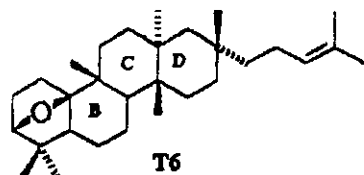
- 
63. Moraes, L. A. B. e Marsaioli, A. J. *Utilização do (-)- $\beta$ -pineno na Síntese de Produtos Naturais e na Obtenção de Síntons Quirais*, Tese de Mestrado, UNICAMP (1995).
  64. Smith, W. B., Brinker, U. H. *Magn. Reson. Chem.* **29**, 465 (1991).
  65. Fatiadi, A. J. *Synthesis, Journal of Synthetic Organic Chemistry*, **2**, 85 (1987).
  66. Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., Healy, E. F., Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3902 (1985).
  67. Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions* John Wiley & Sons, London, 106, 111, 167 e 168 (1976).
  68. Parikh, V. M., *Absorption Spectroscopy of Organic Molecules*, Addison-Wesley, London, (1974).
  69. *Dying Reagents for Thin Layer and Paper Chromatography* E. Merck, Darmstadt, Germany (1971).
  70. Perrin, D. D., Armarego, W. L. F., Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2<sup>nd</sup> ed., A. Wheaton & Co. Ltd., Great Britain, Pergamon Press, N. Y., (1980).



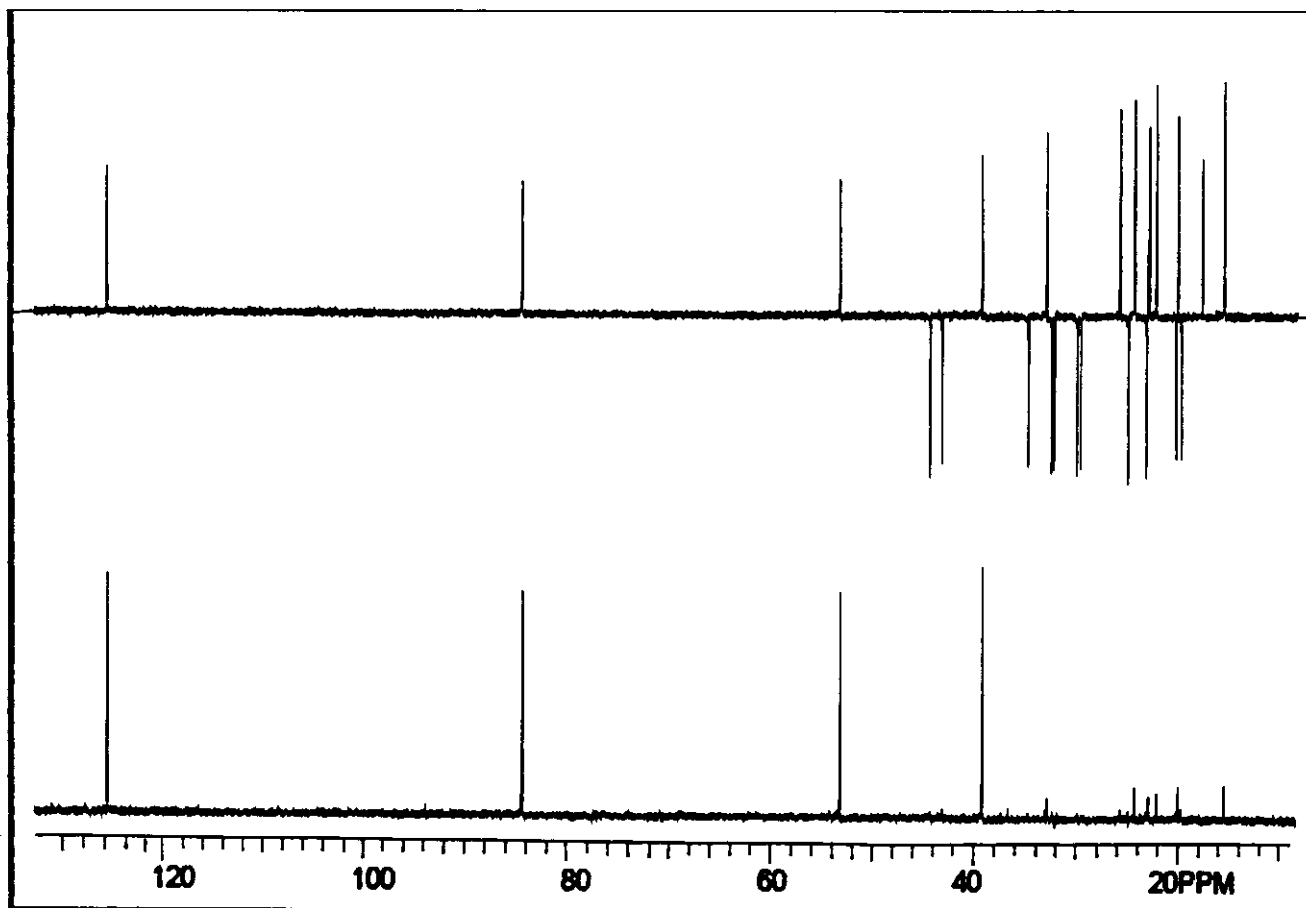
**E 01 - Espectro no Infra-Vermelho (KBr) do composto T6 - óxido de *Baccharis*.**



**E 02 - Espectro de Massa do composto T6 - óxido de *Baccharis*.**

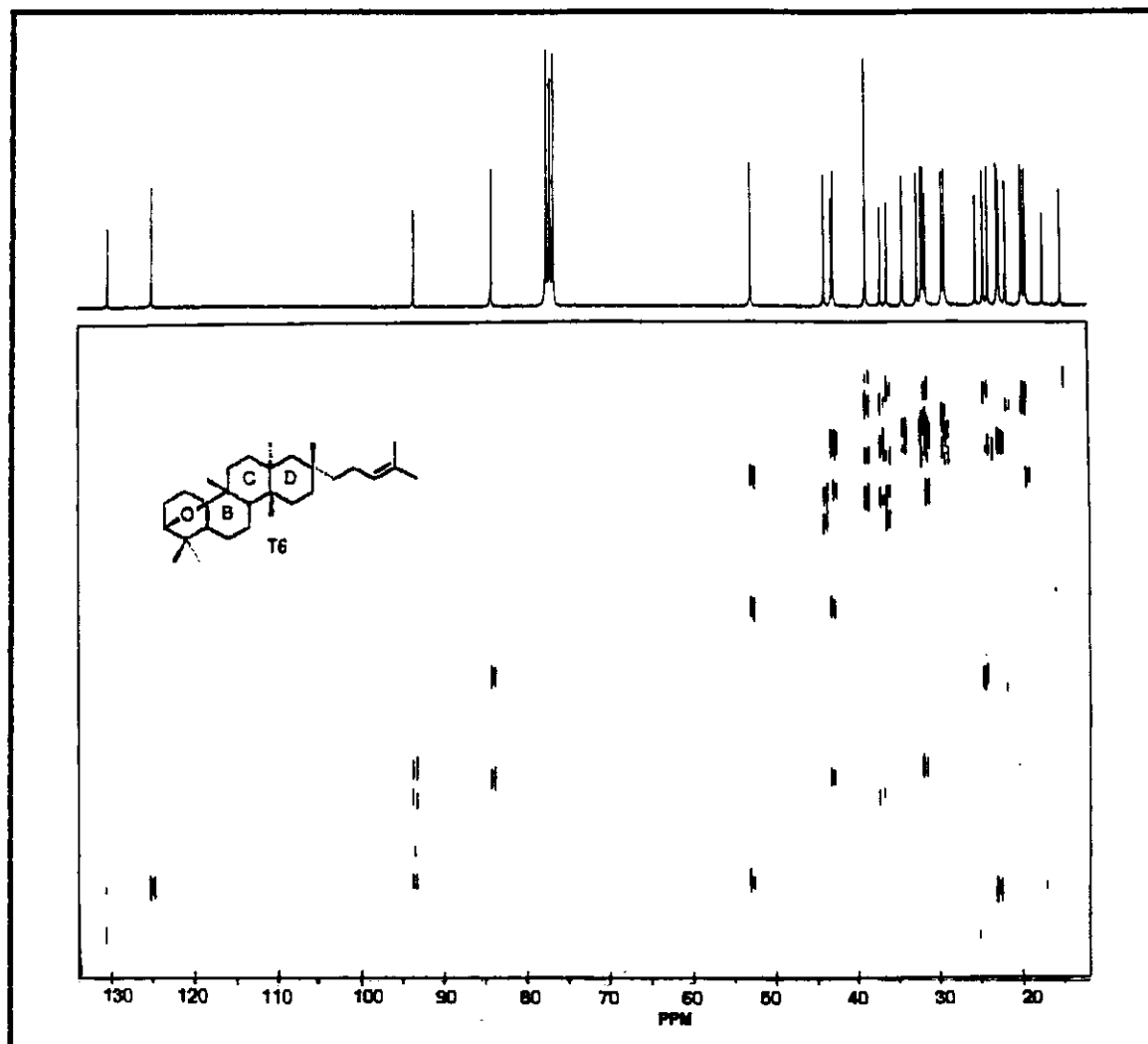


E 03 - Espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto T6.

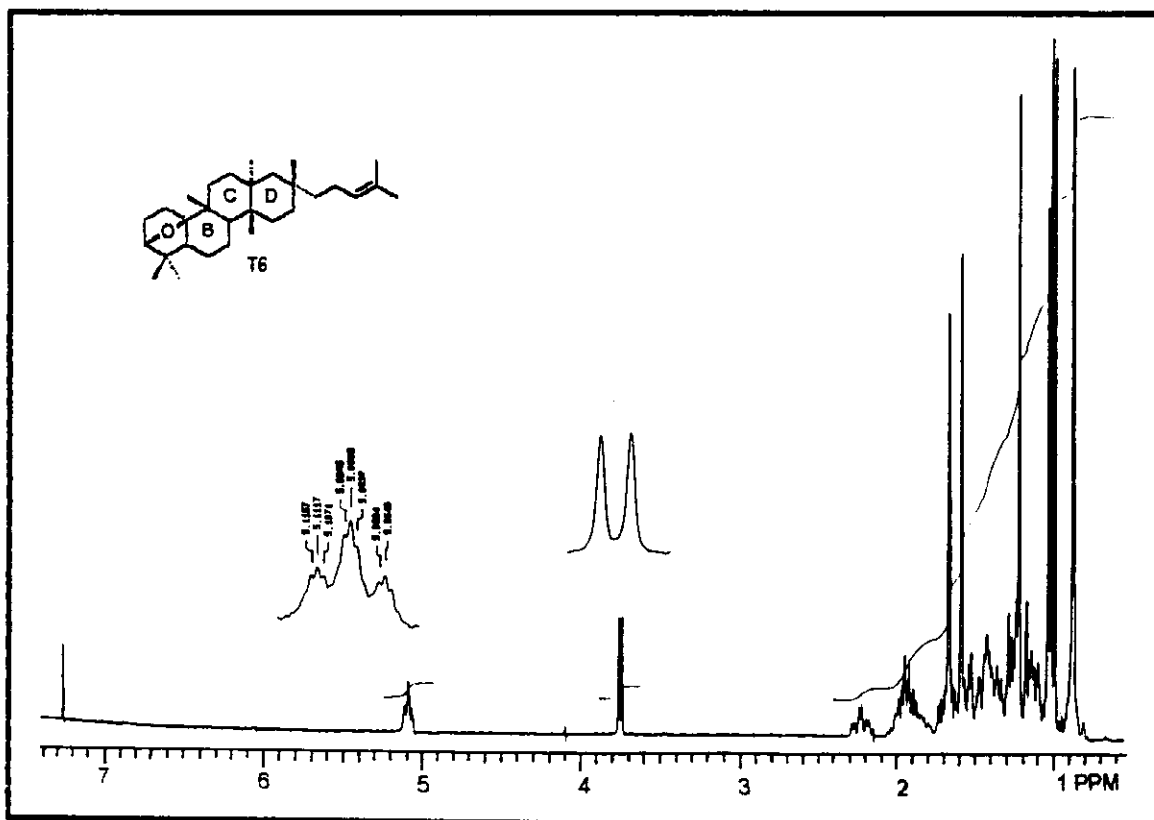


E 04 - Espectro DEPT 135 e 90 (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto T6.

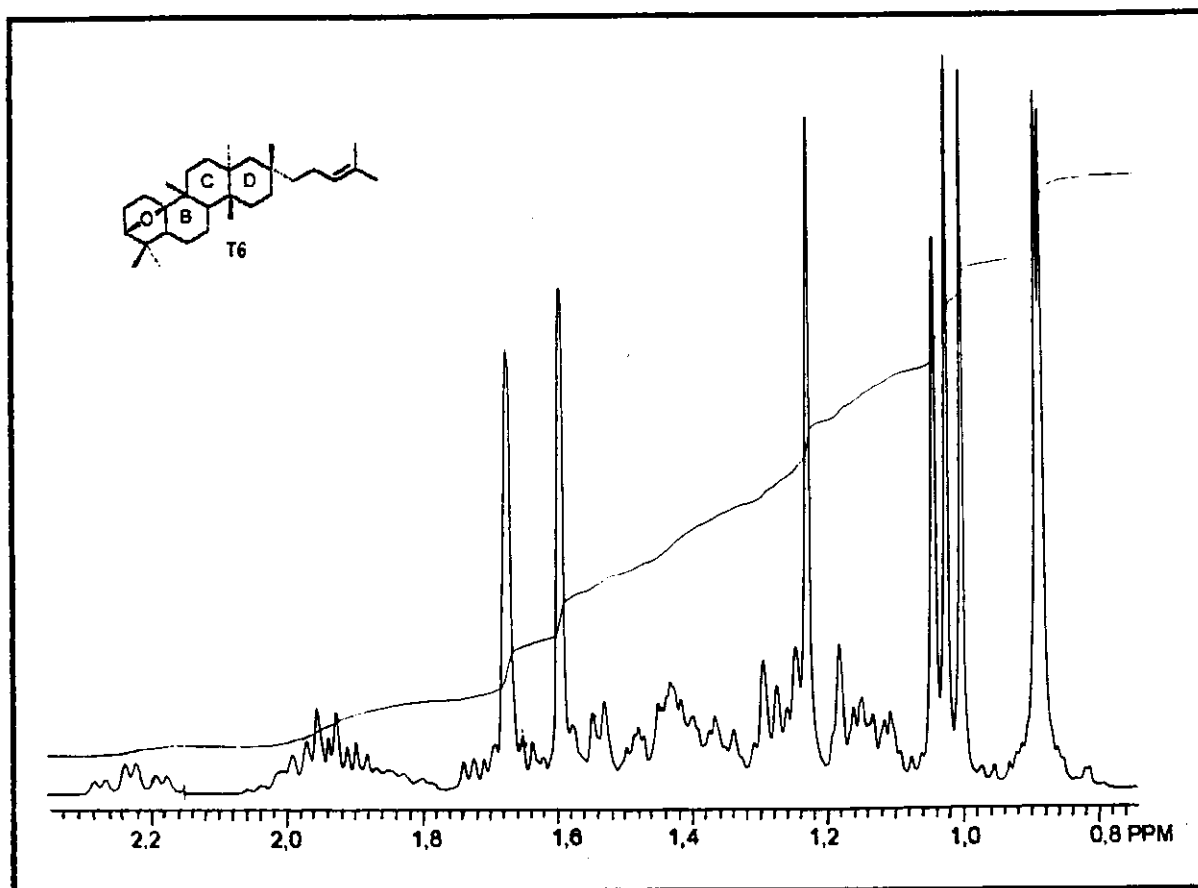




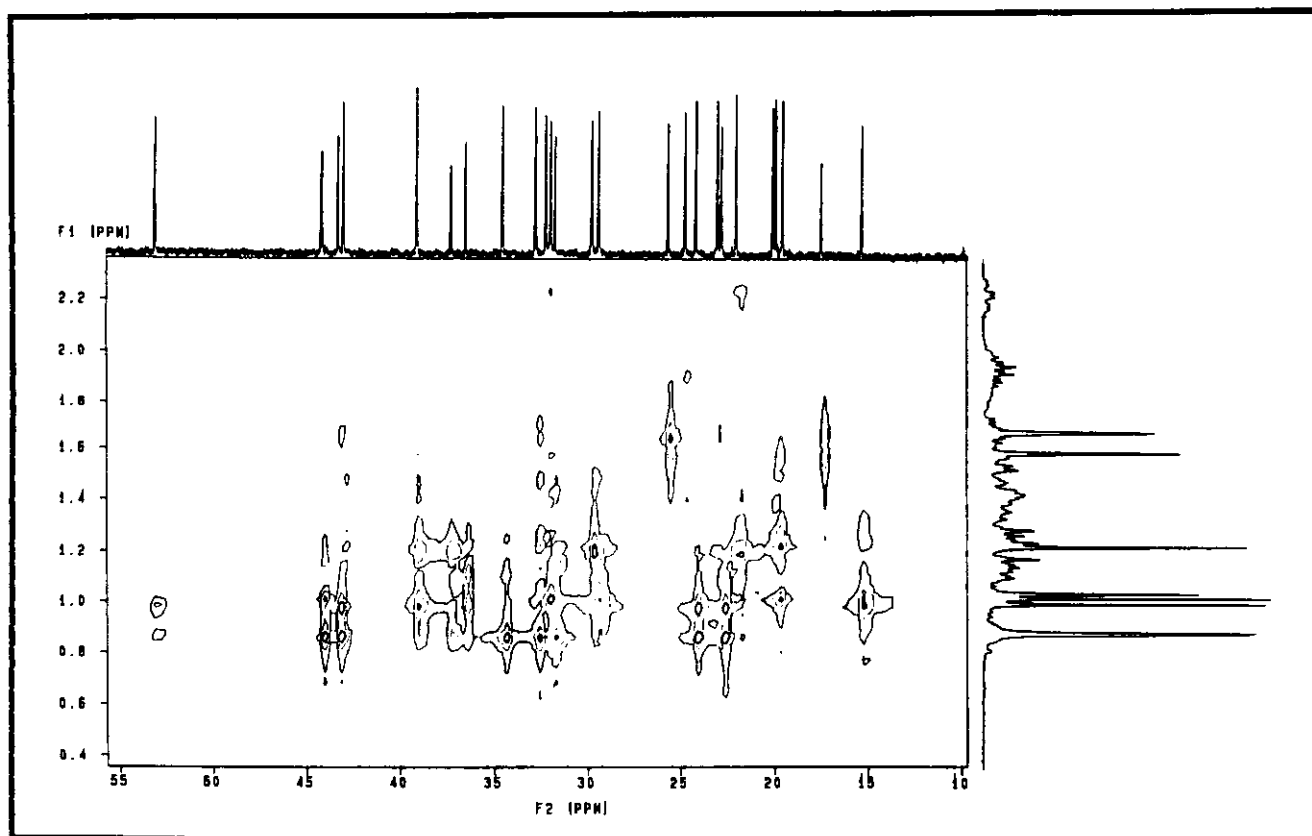
**E 05 - Espectro de correlação C,C 2D INADEQUATE do composto T6.**



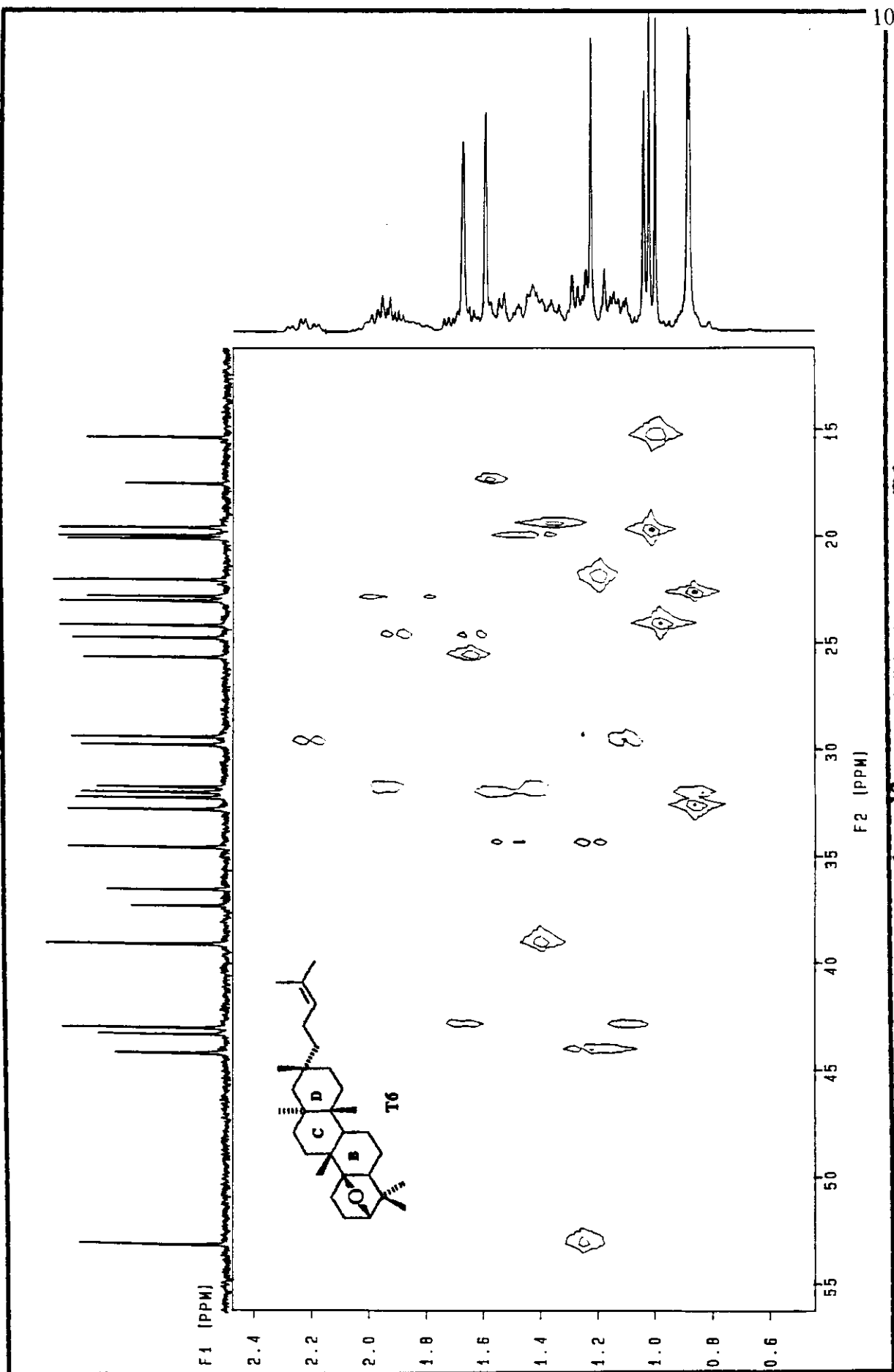
**E 06 - Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto T6.**

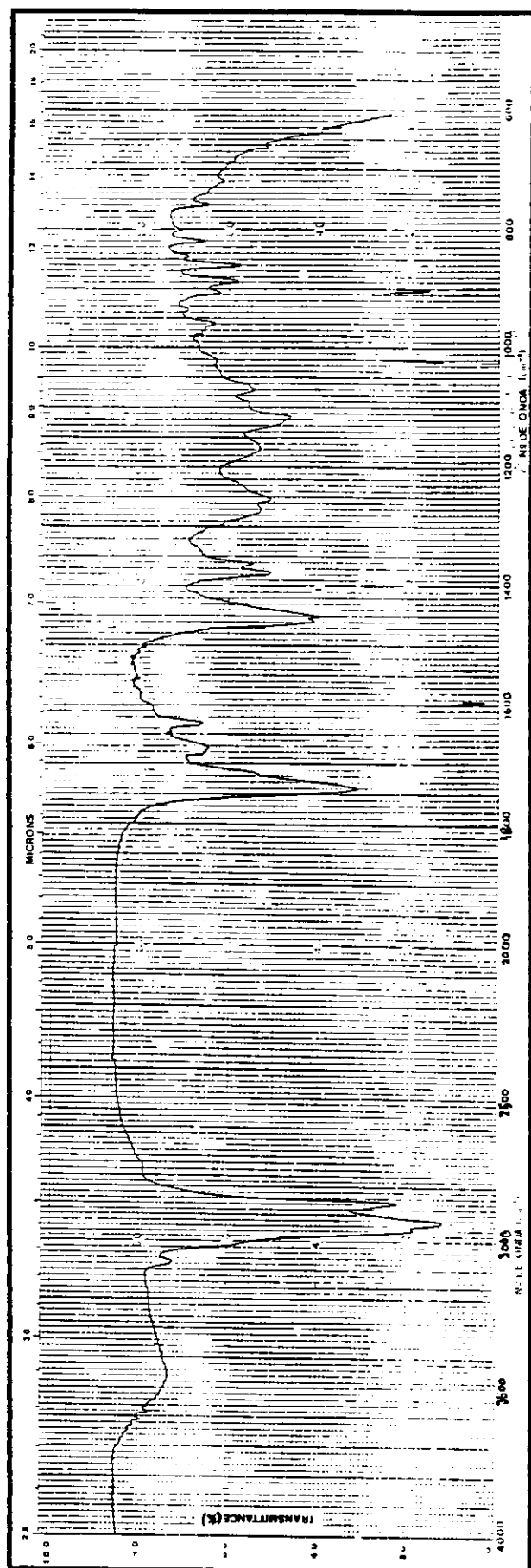


**E 07 - Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto T6.**

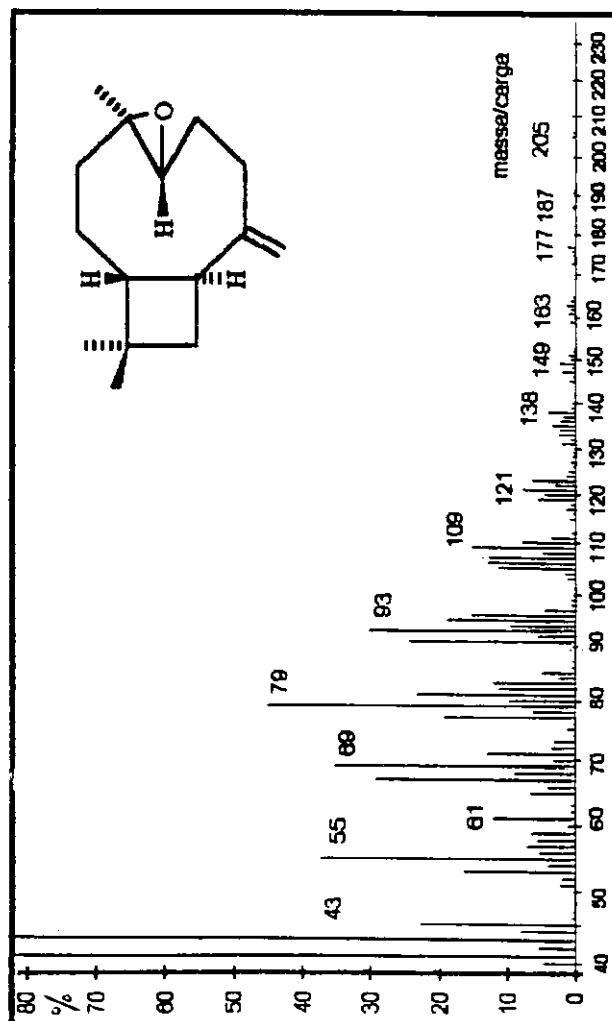


**E 08 - Espectro de correlação  $^{13}\text{C}$  x  $^1\text{H}$  a longa distância do composto T6.**

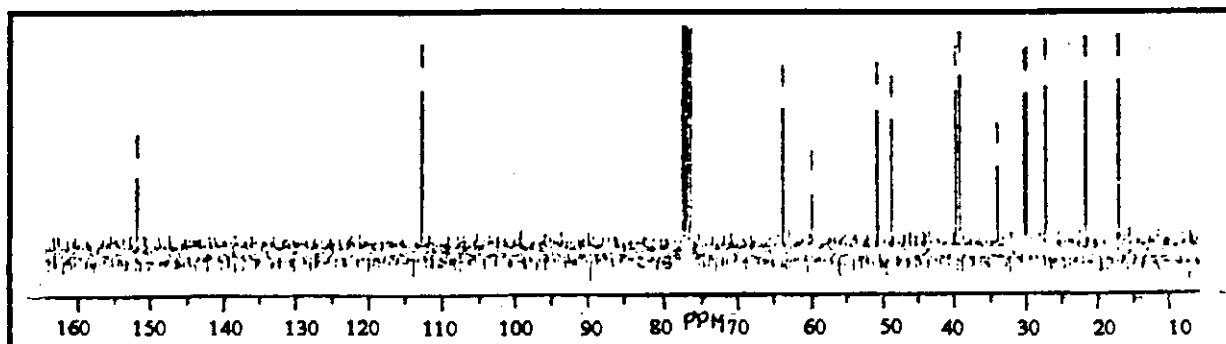




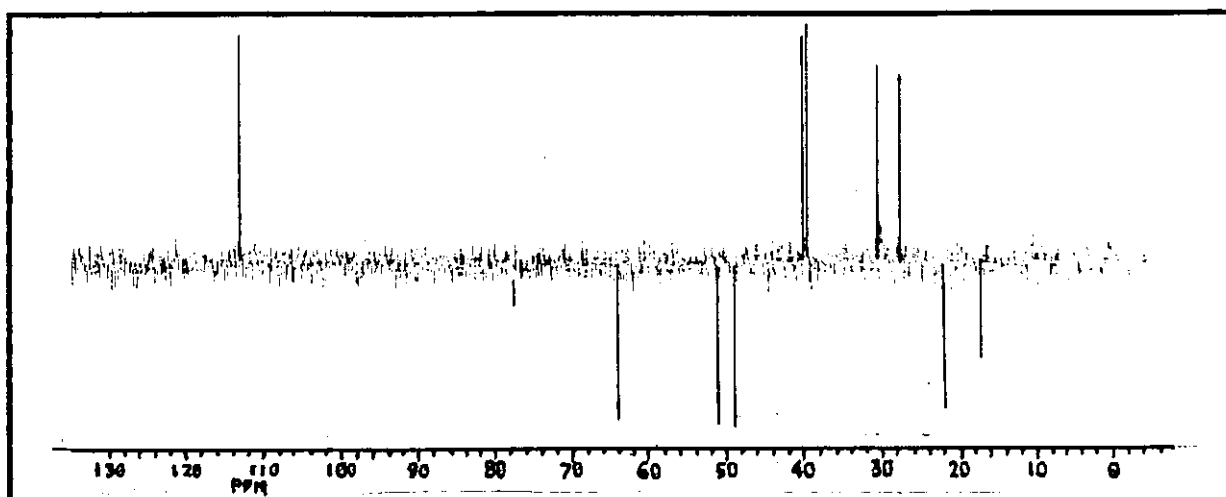
**E 10 - Espectro no Infra-Vermelho (filme ceta NaCl) do composto S29 - óxido de (-)-cariofileno.**



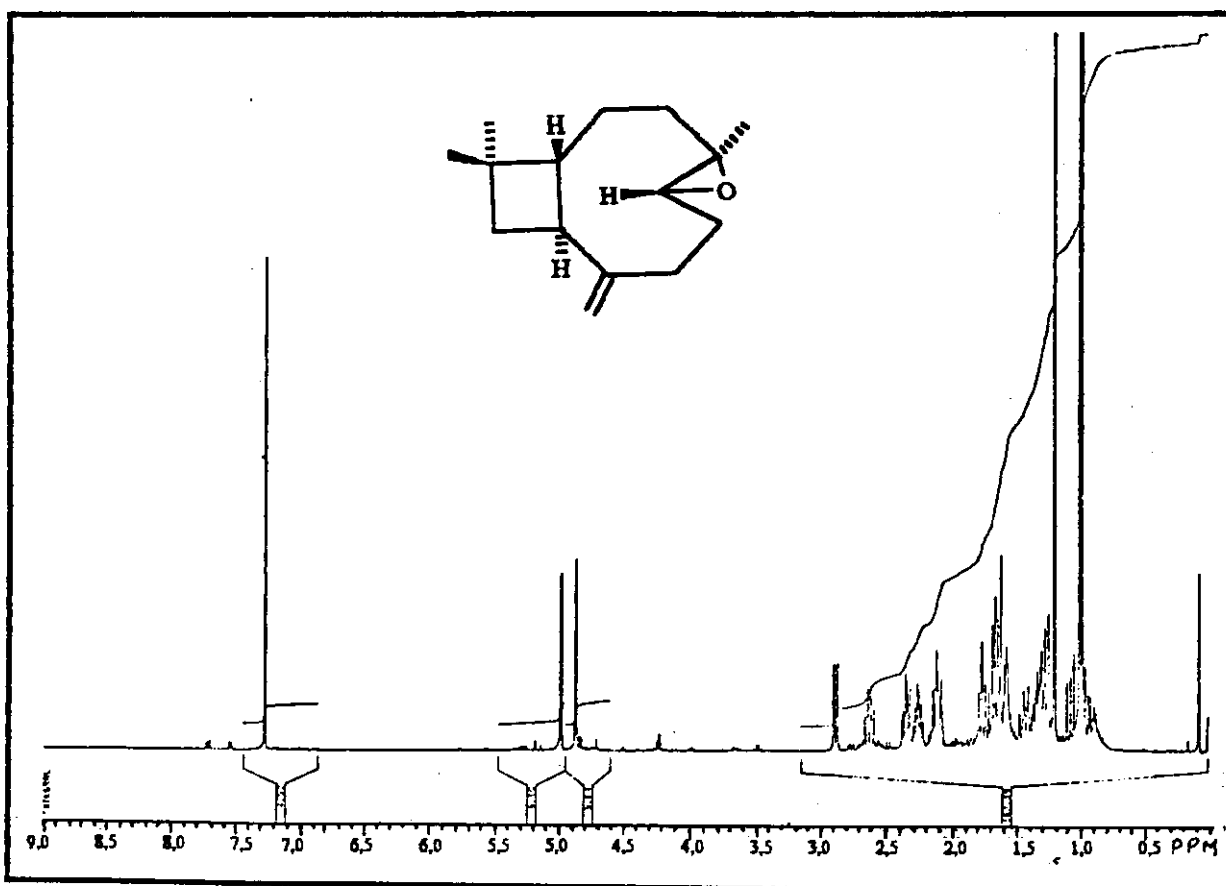
**E 11 - Espectro de Massa do composto S29 - óxido de (-)-cariofileno.**



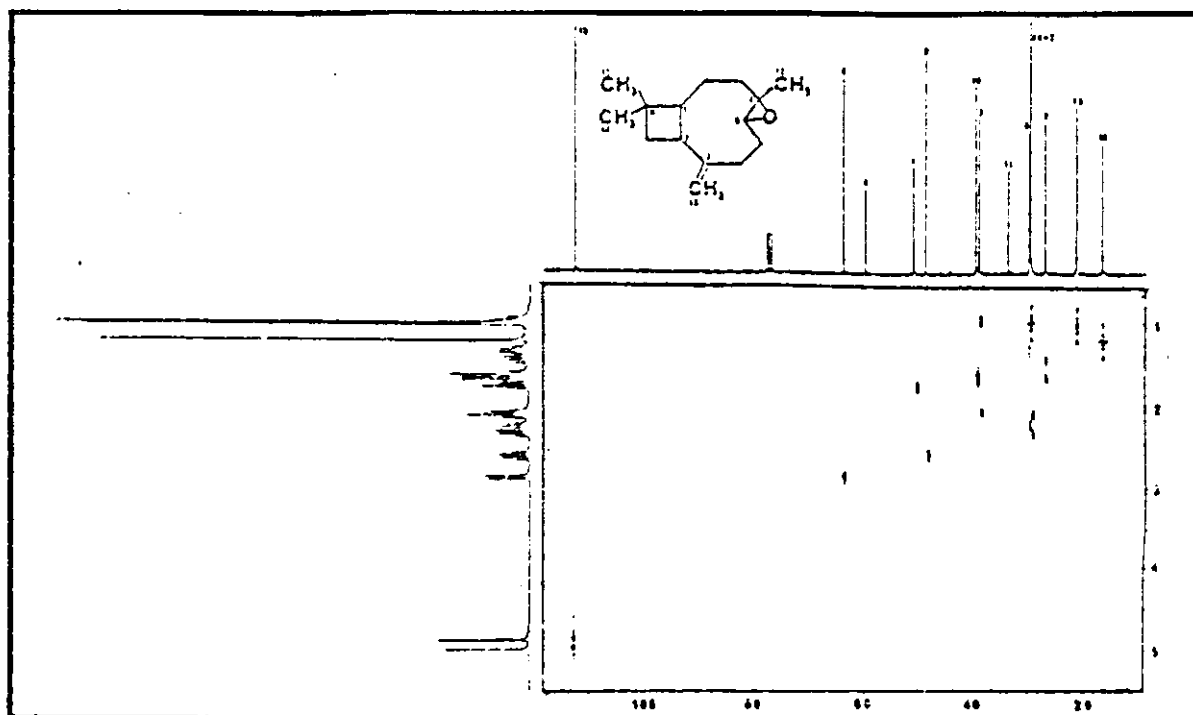
E 12 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto S29.



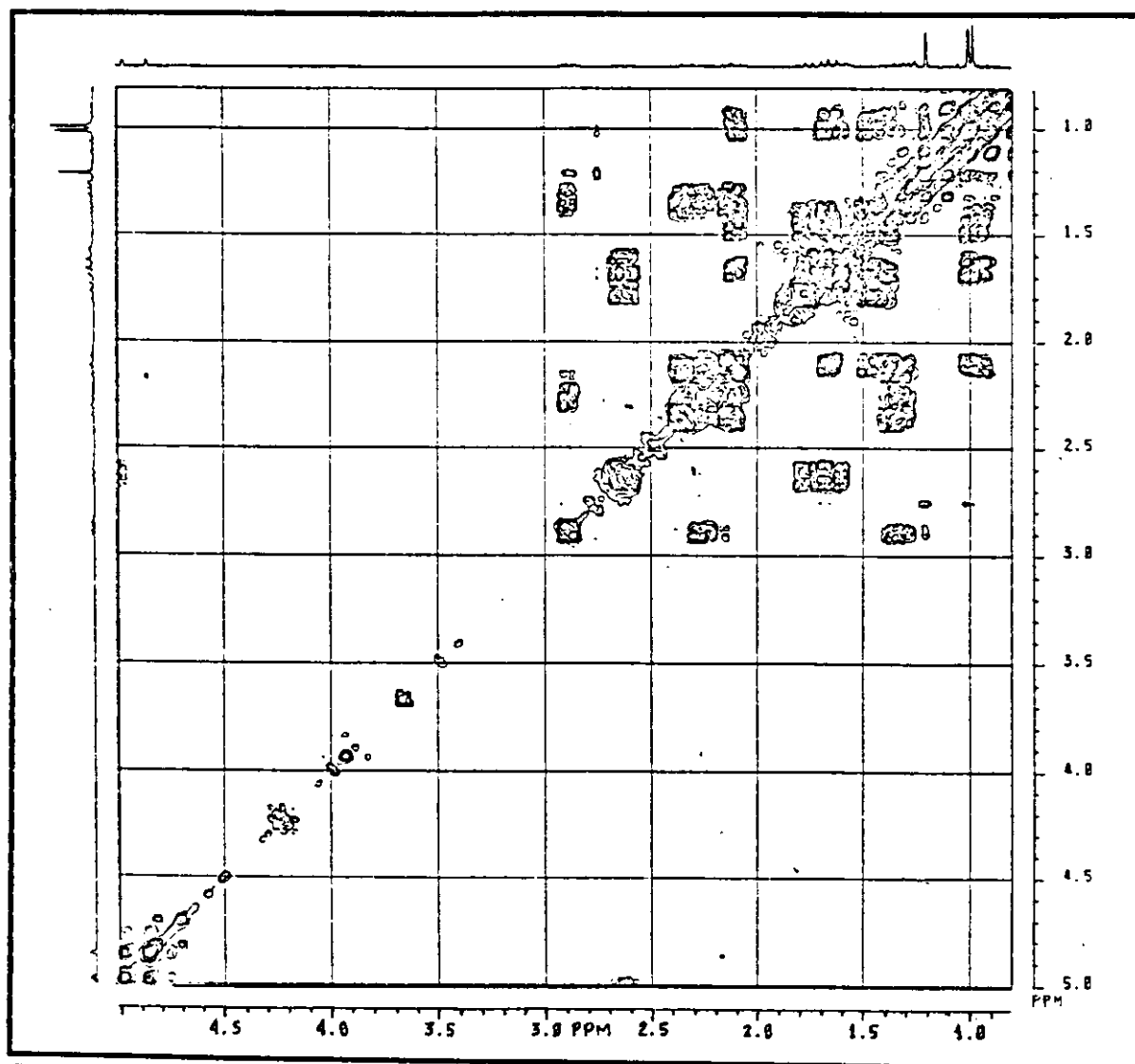
E 13 - Espectro DEPT 135 (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto S29.



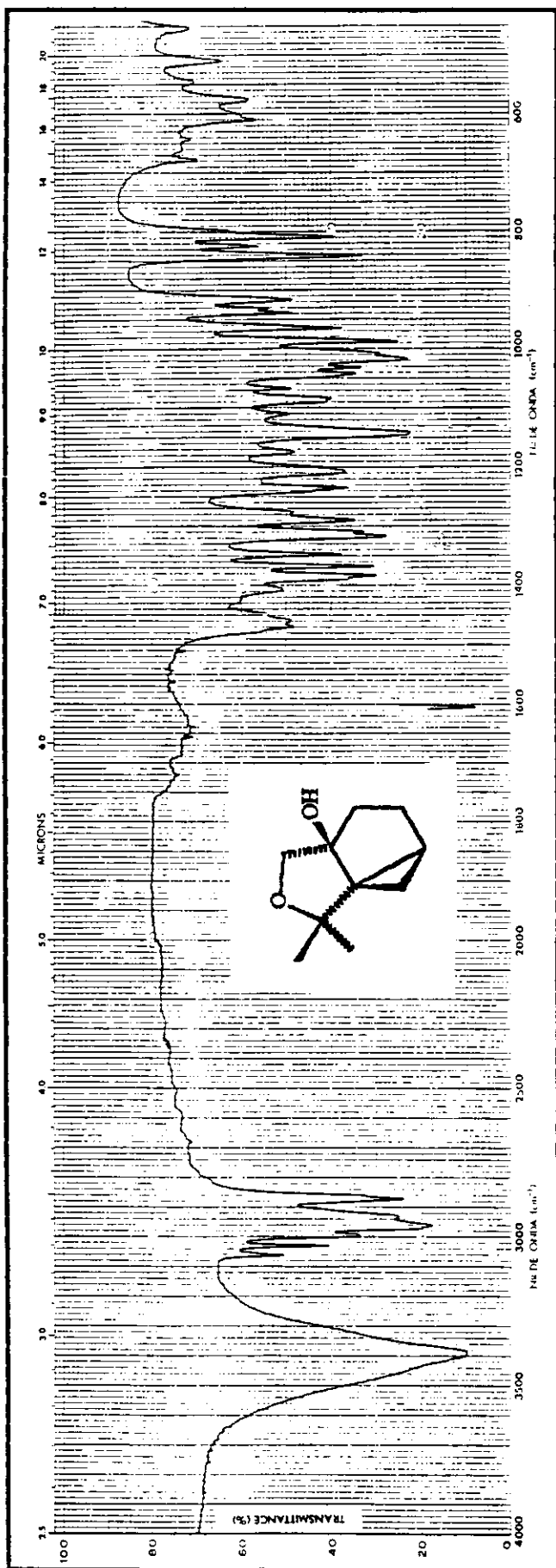
E 14 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto S29.



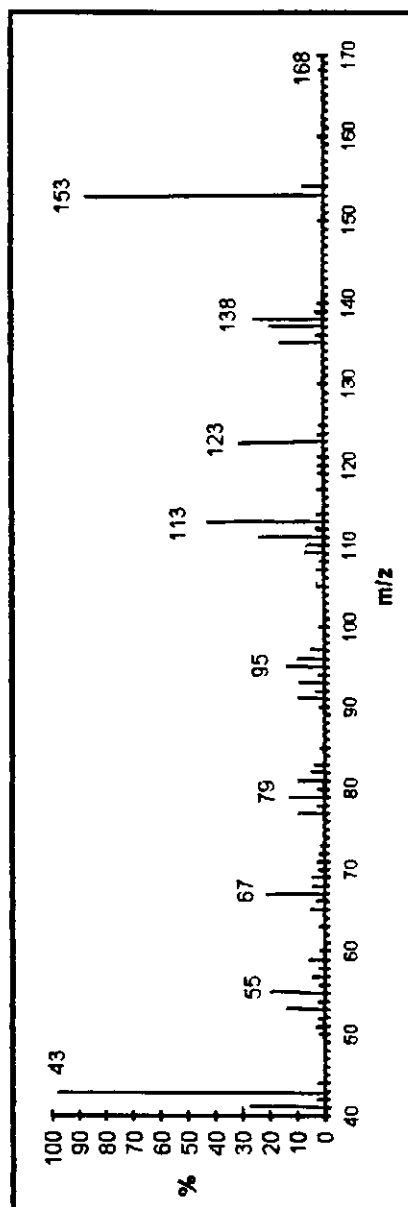
E 15 - Espectro de correlação  $^{13}\text{C}/^1\text{H}$  HETCOR em  $\text{CDCl}_3$  do composto S29(lit.<sup>52</sup>).



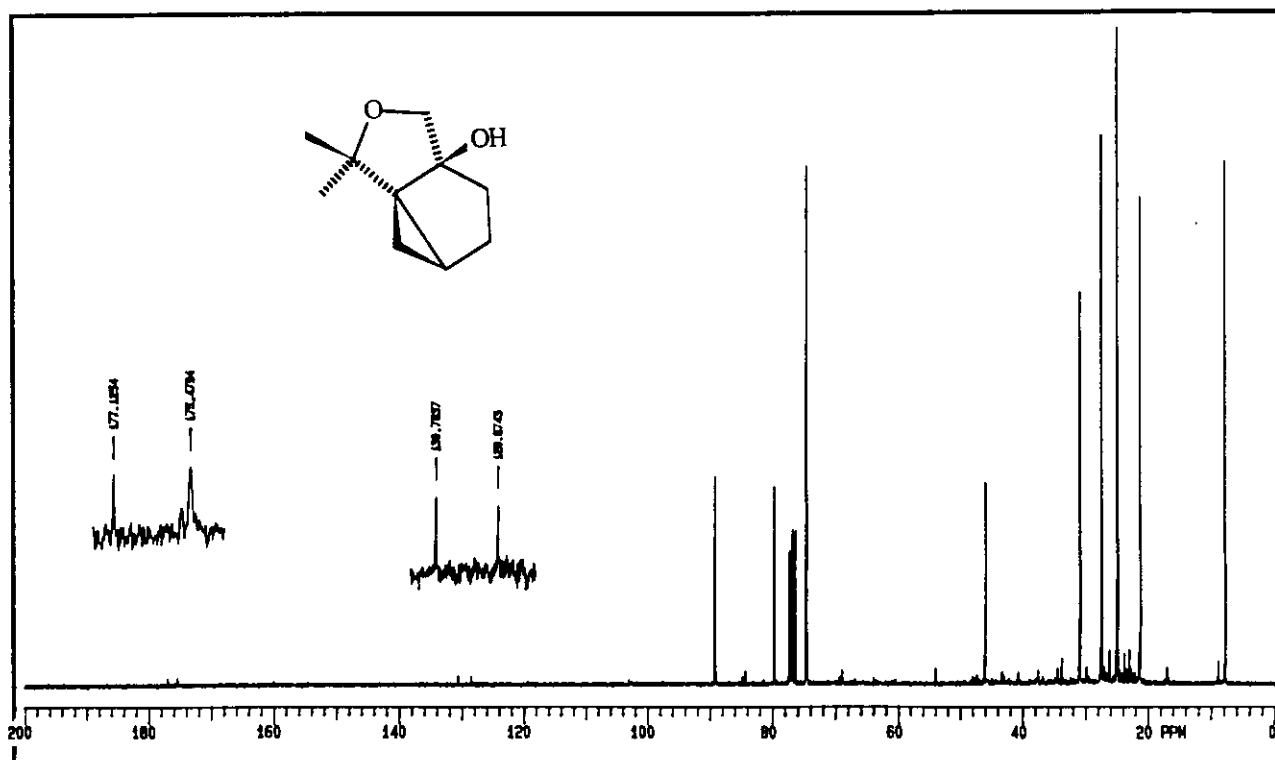
E 16 - Espectro de correlação homonuclear  $^1\text{H}/^1\text{H}$  COSY 45 do composto S29.



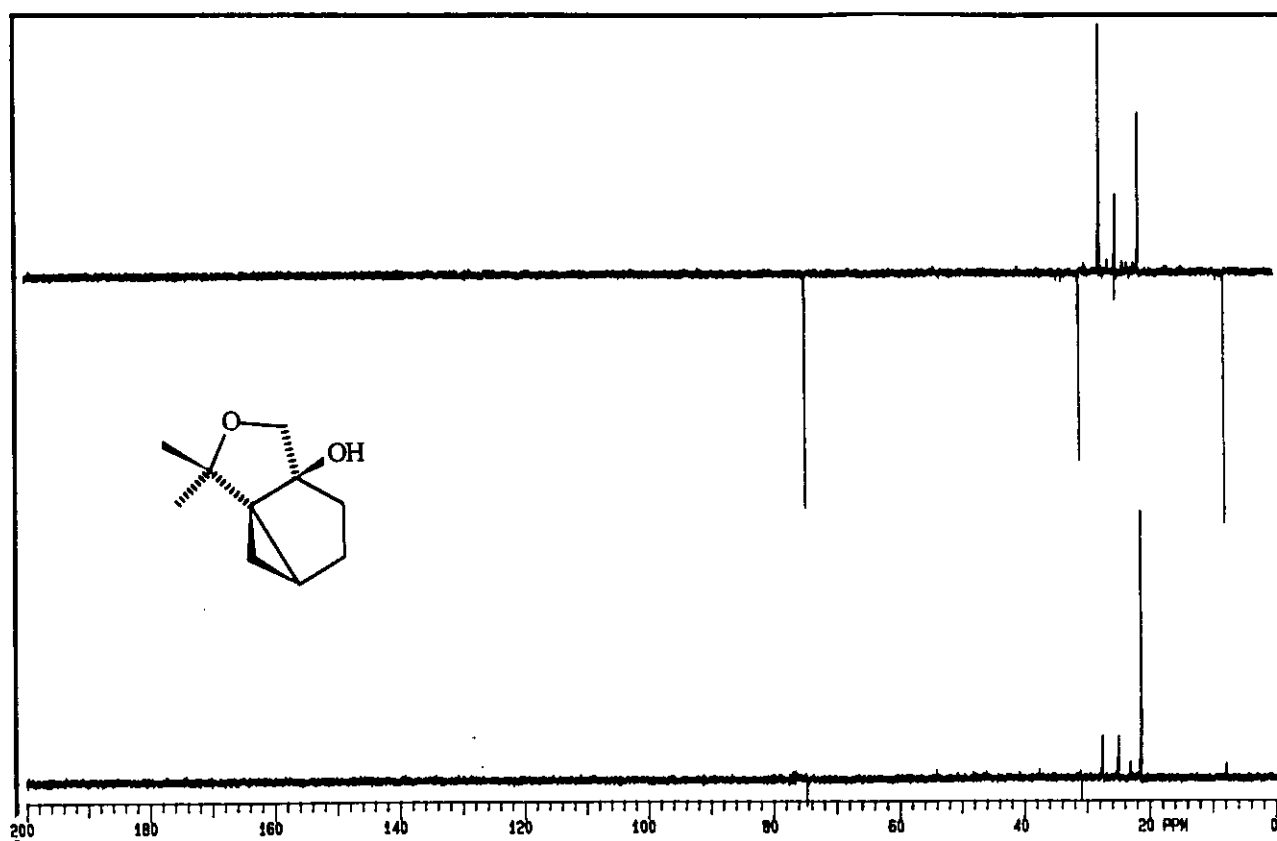
E 17 - Espectro no Infra-Vermelho (KBr) do composto 14.



E 18 - Espectro de Massa do composto 14.

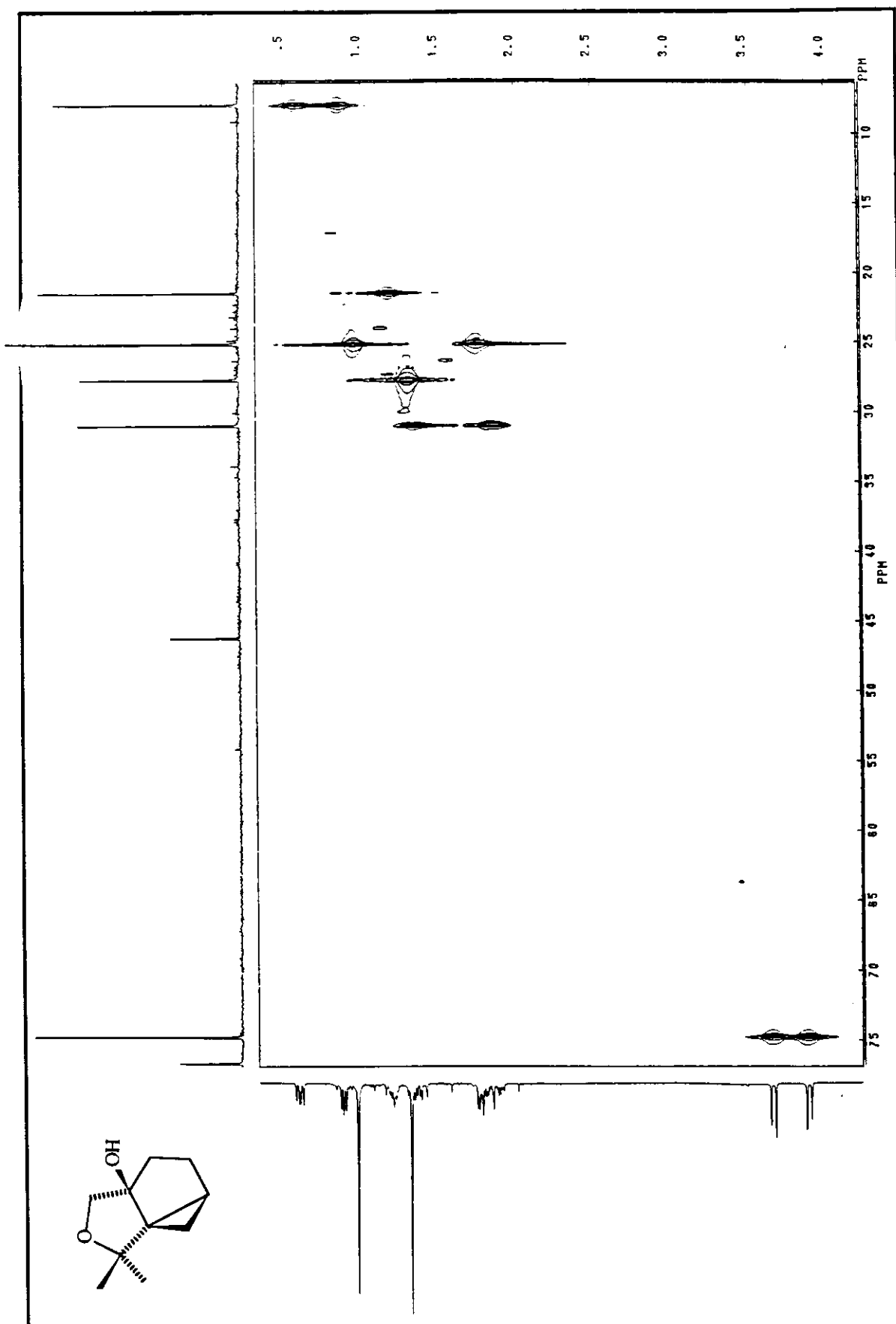


E19 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 14.

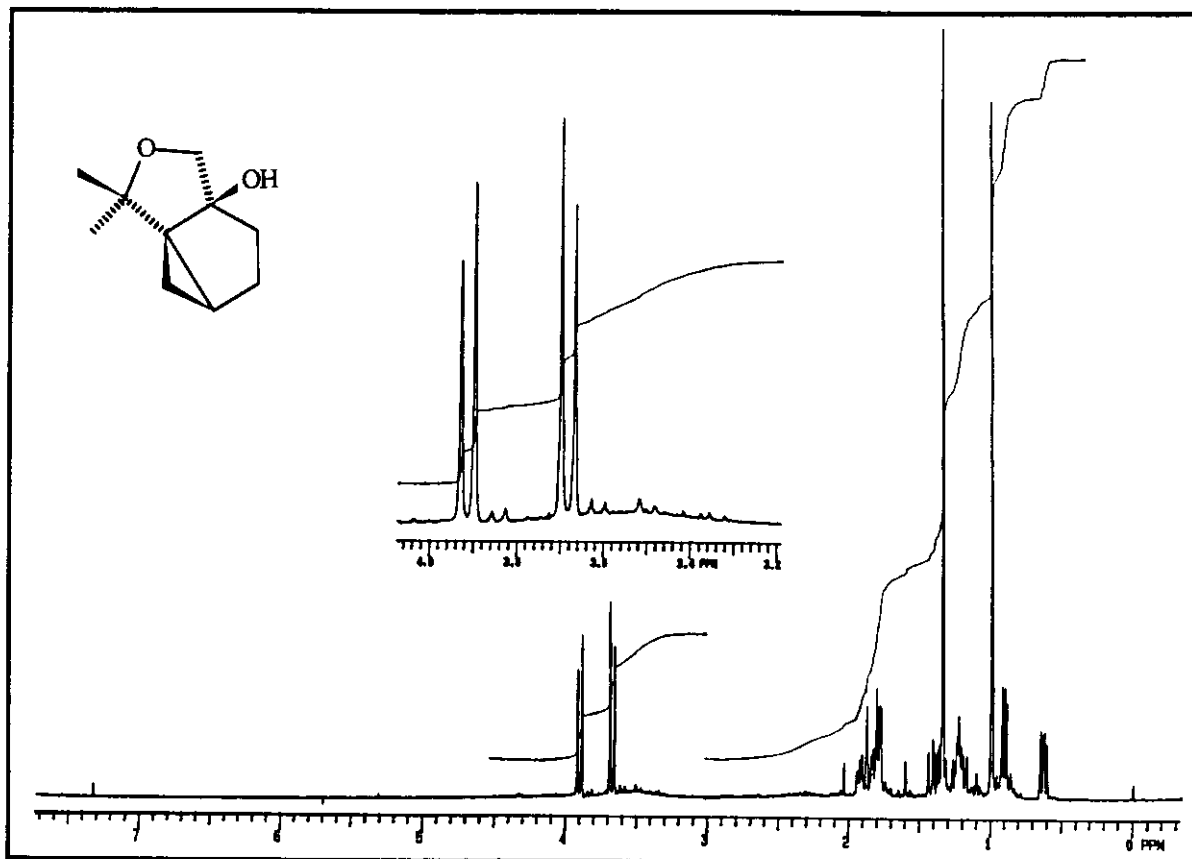


E 20 - Espectro DEPT 135 e 90 (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 14.

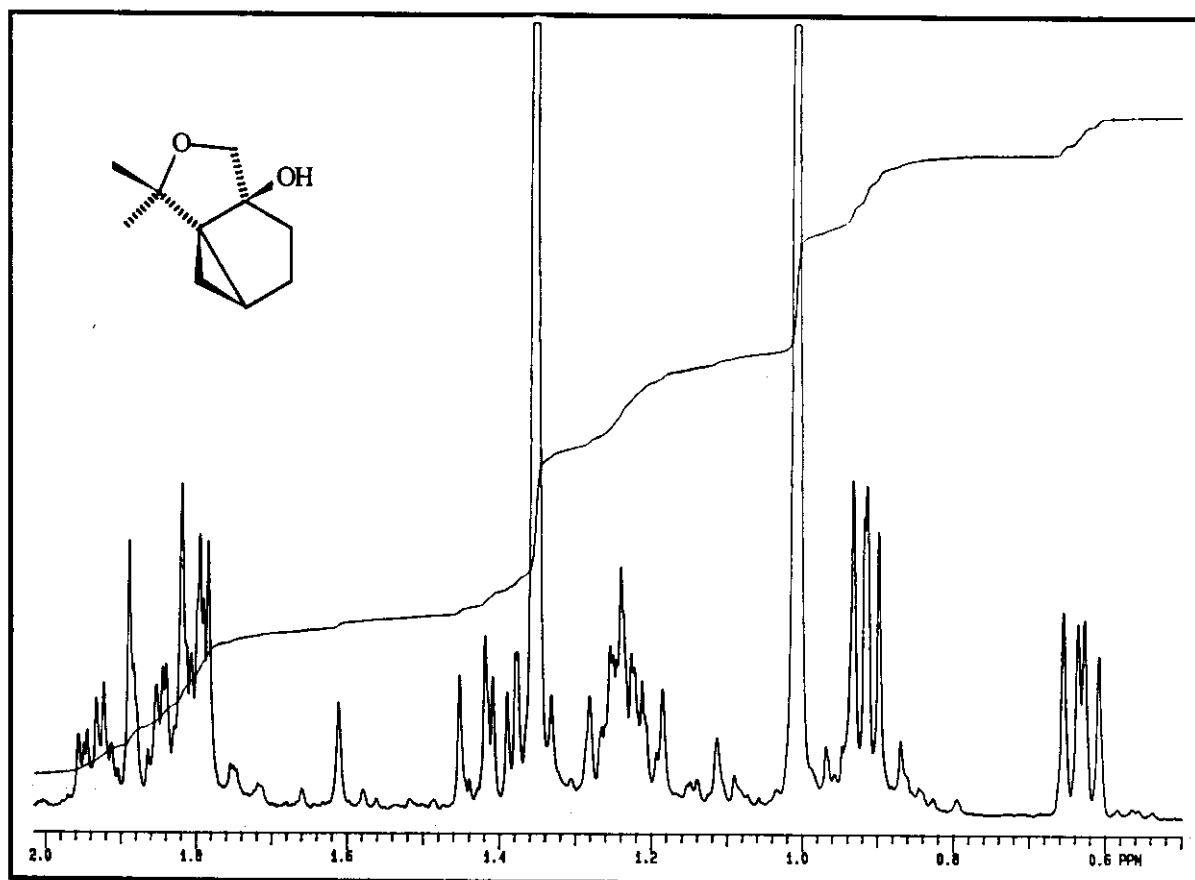




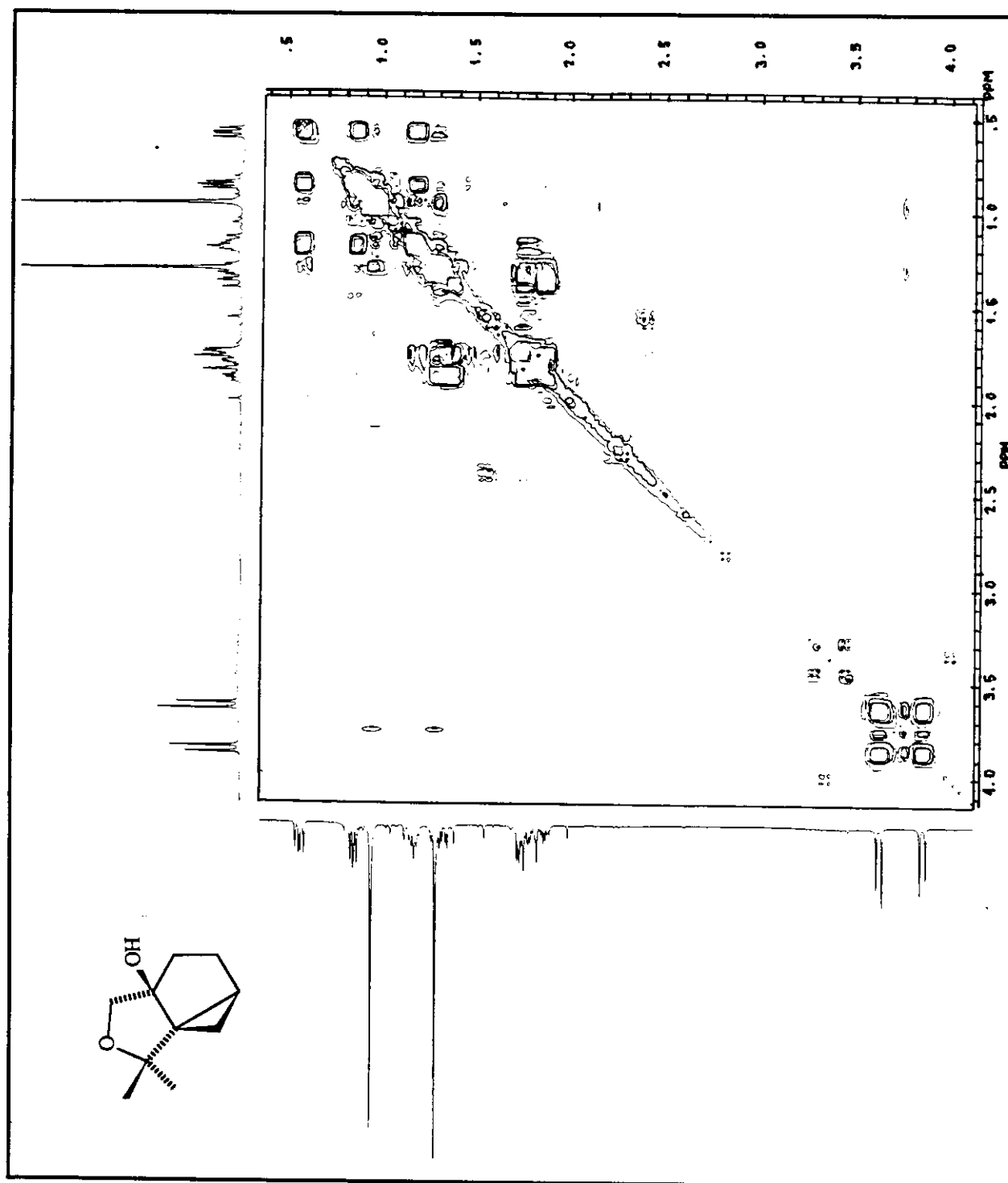
E 21 - Espectro de correlação <sup>13</sup>C/<sup>1</sup>H HETCOR em CDCl<sub>3</sub> do composto 14.



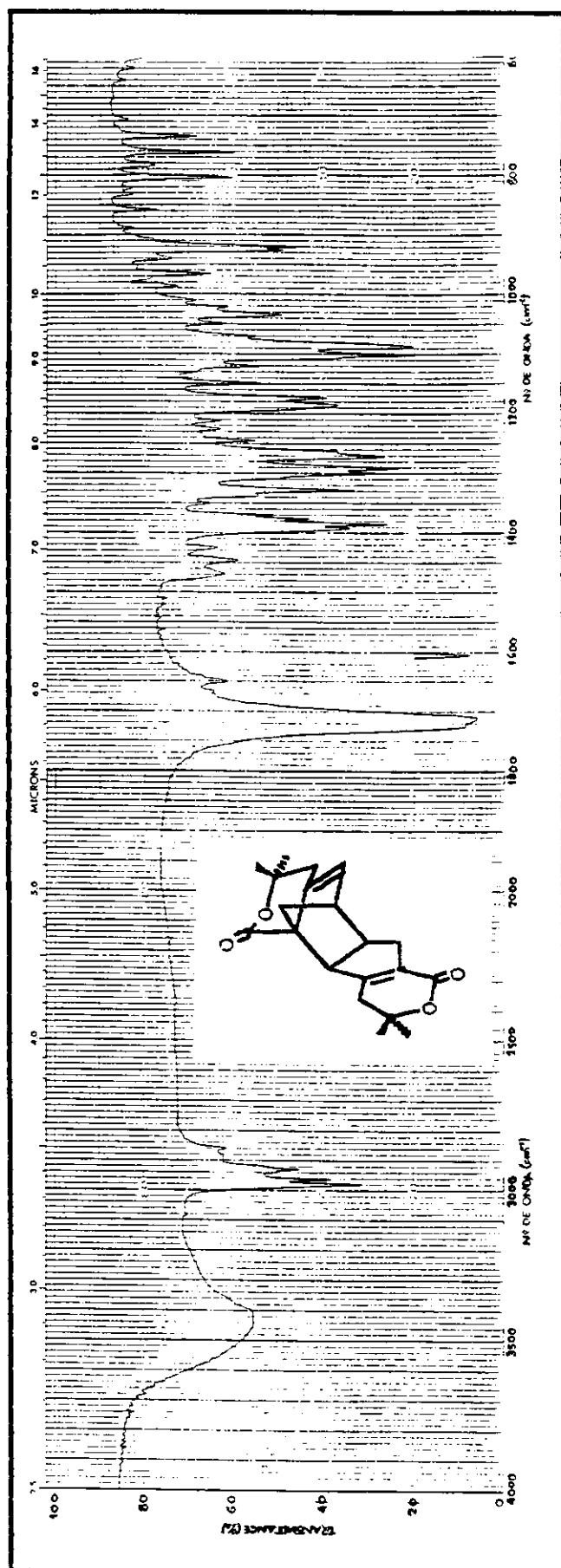
E 22 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 14.



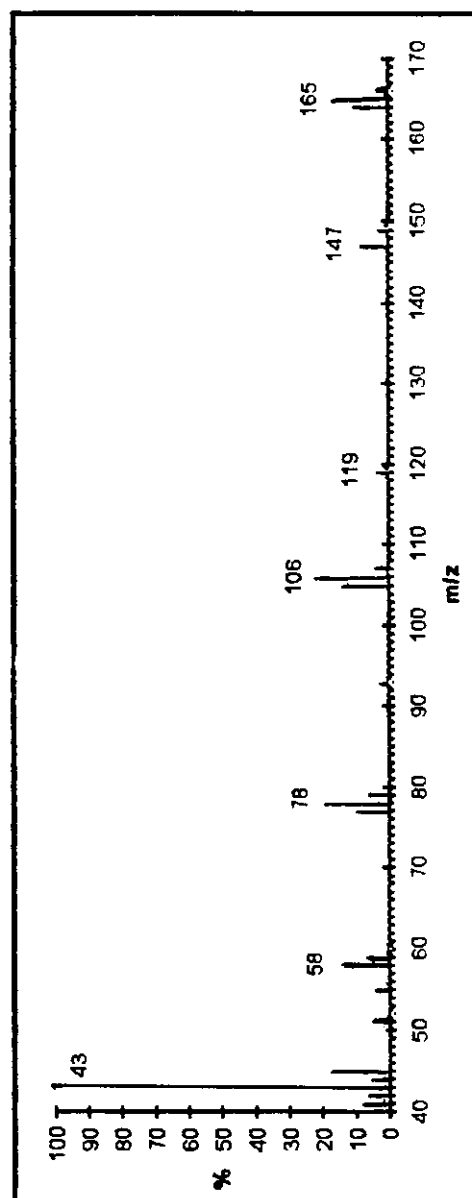
E 23 - Expansão do espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 14.



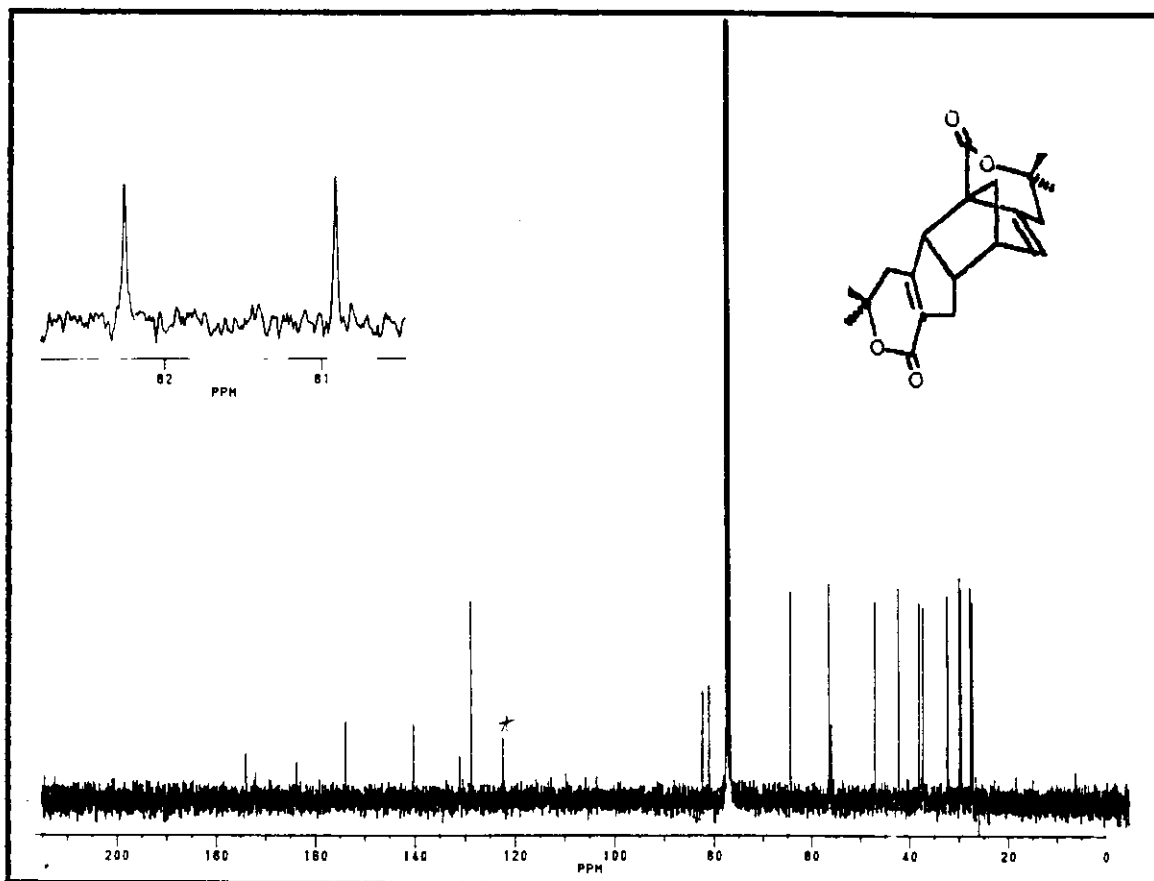
E 24 - Espectro de correlação homonuclear  $^1\text{H}/^1\text{H}$  COSY 45 do composto 14.



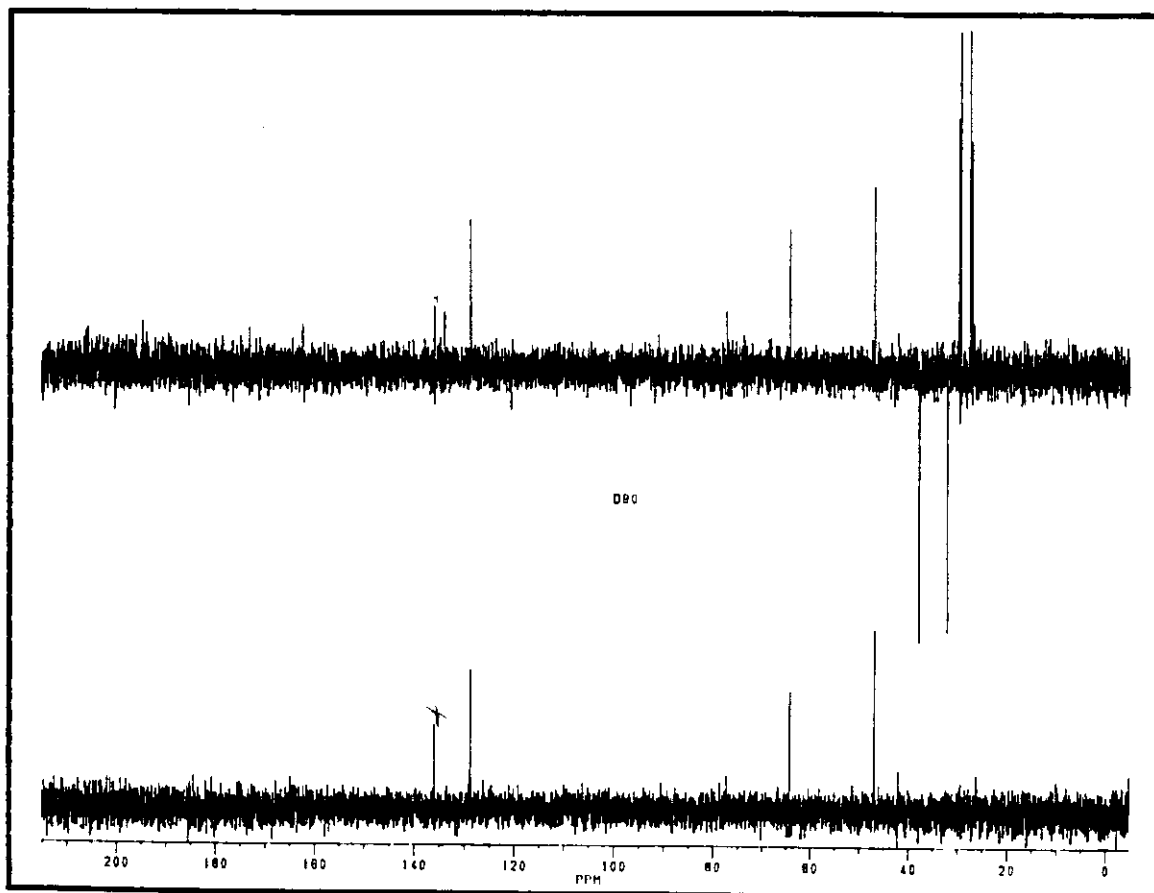
**E 25 - Espectro no Infra-Vermelho (KBr) do composto 29.**



**E 26 - Espectro de Massa do composto 29.**

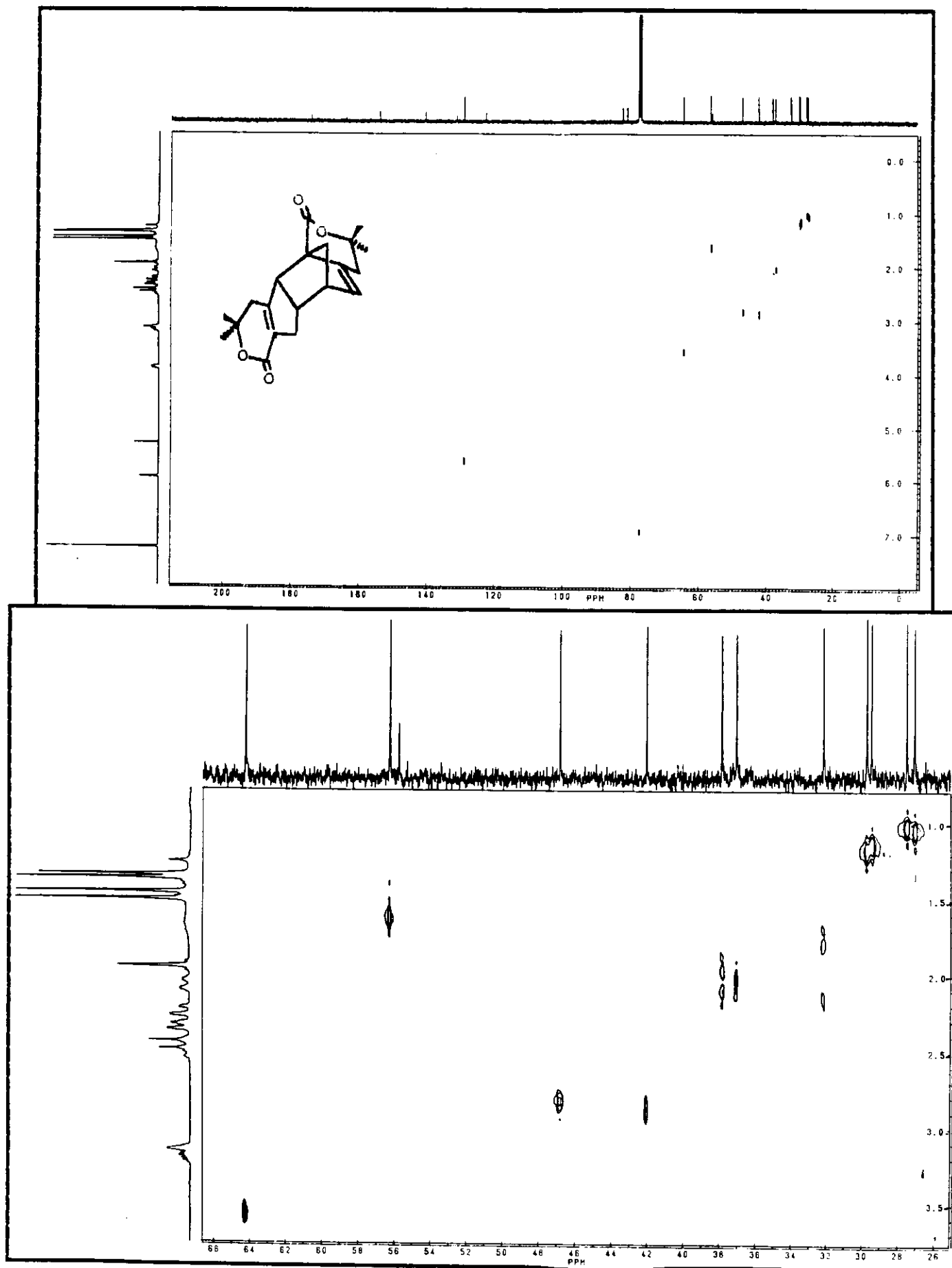


**E 27 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 29.**

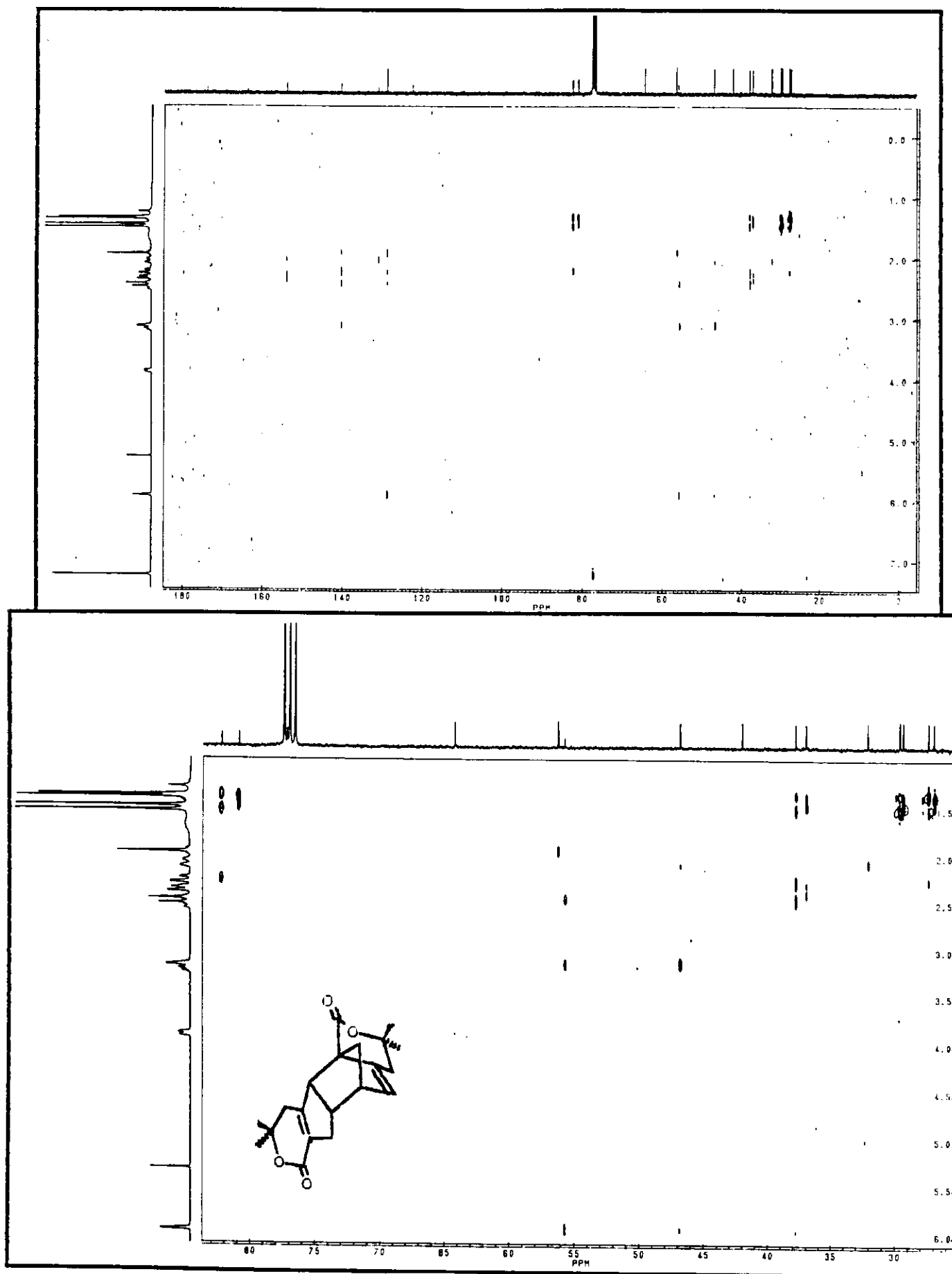


**E 28 - Espectro DEPT 135 e 90 (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 29.**



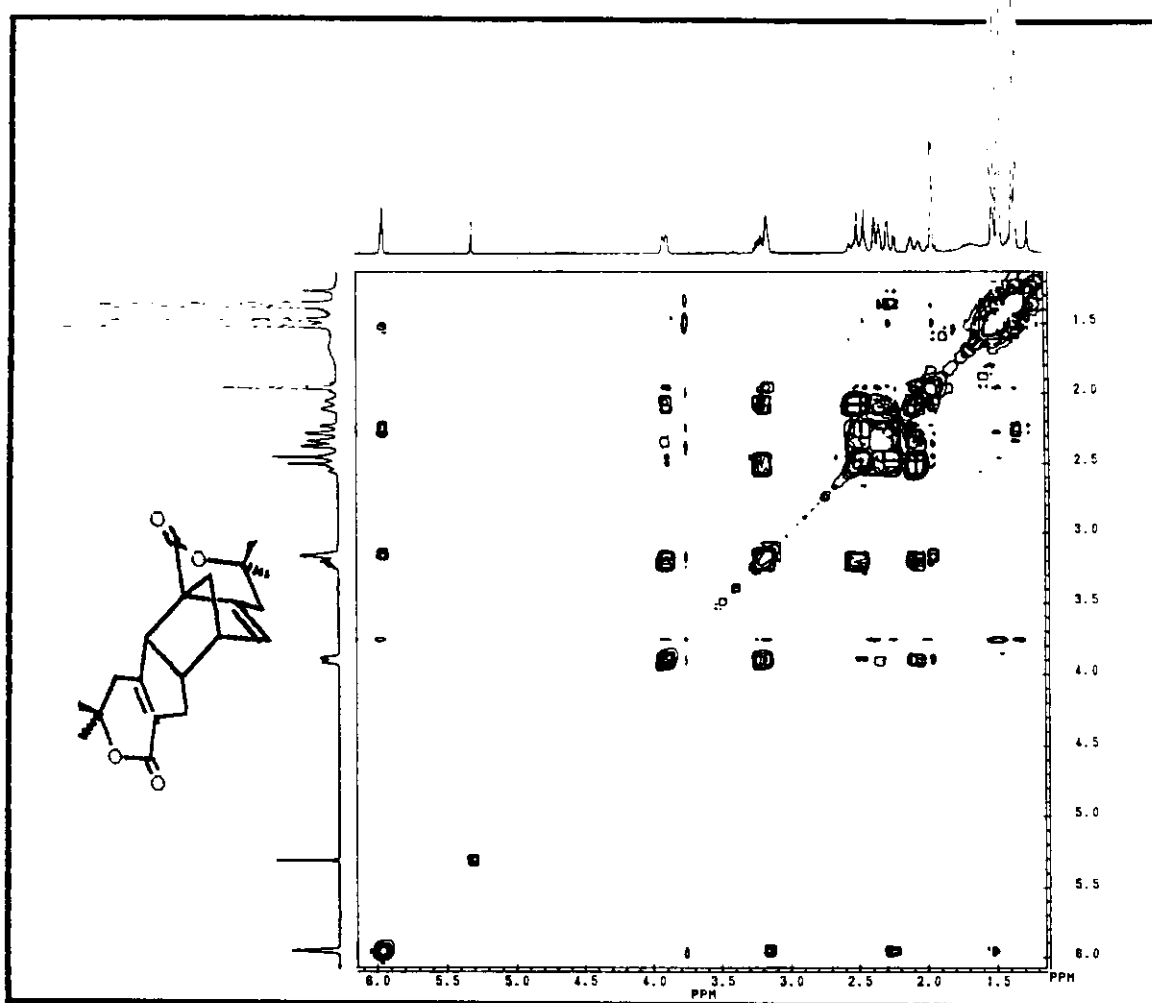


E 31 - Espectro de correlação  $^{13}\text{C}/^1\text{H}$  HETCOR em  $\text{CDCl}_3$  do composto 29.

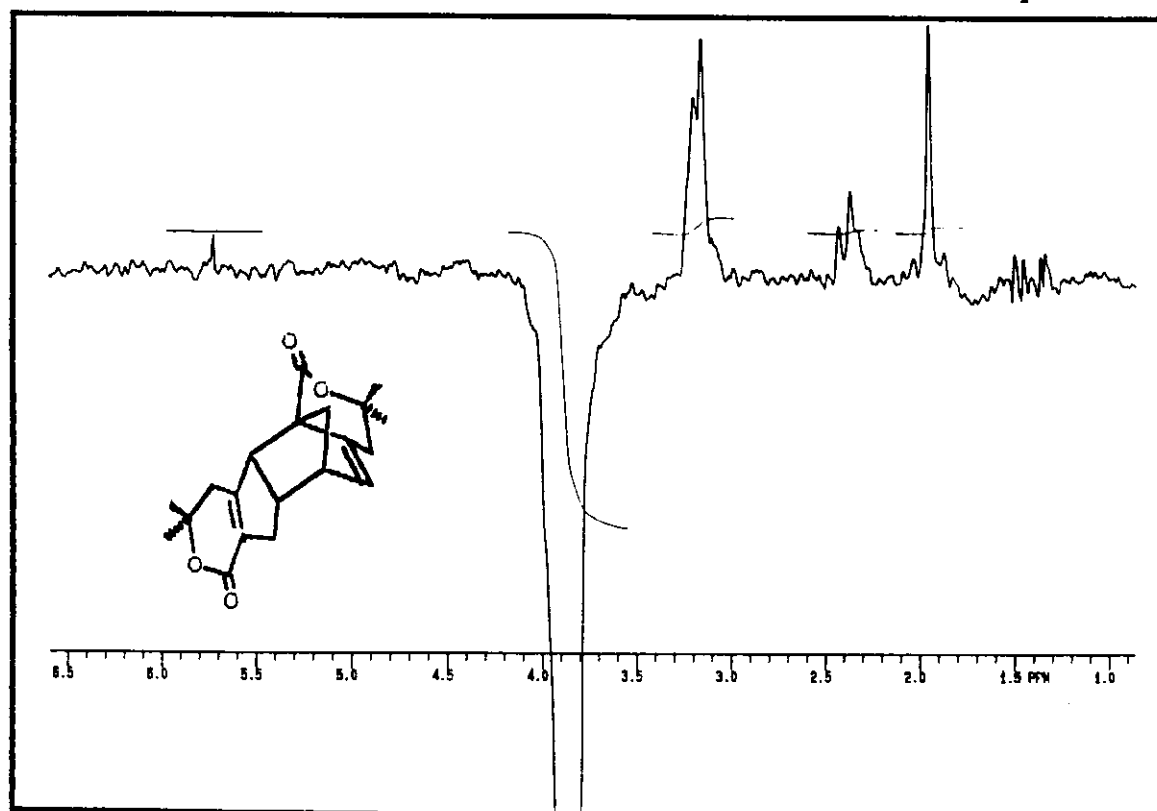


E 32 - Espectro de correlação  $^{13}\text{C}$  x  $^1\text{H}$  a longa distância do composto 29.

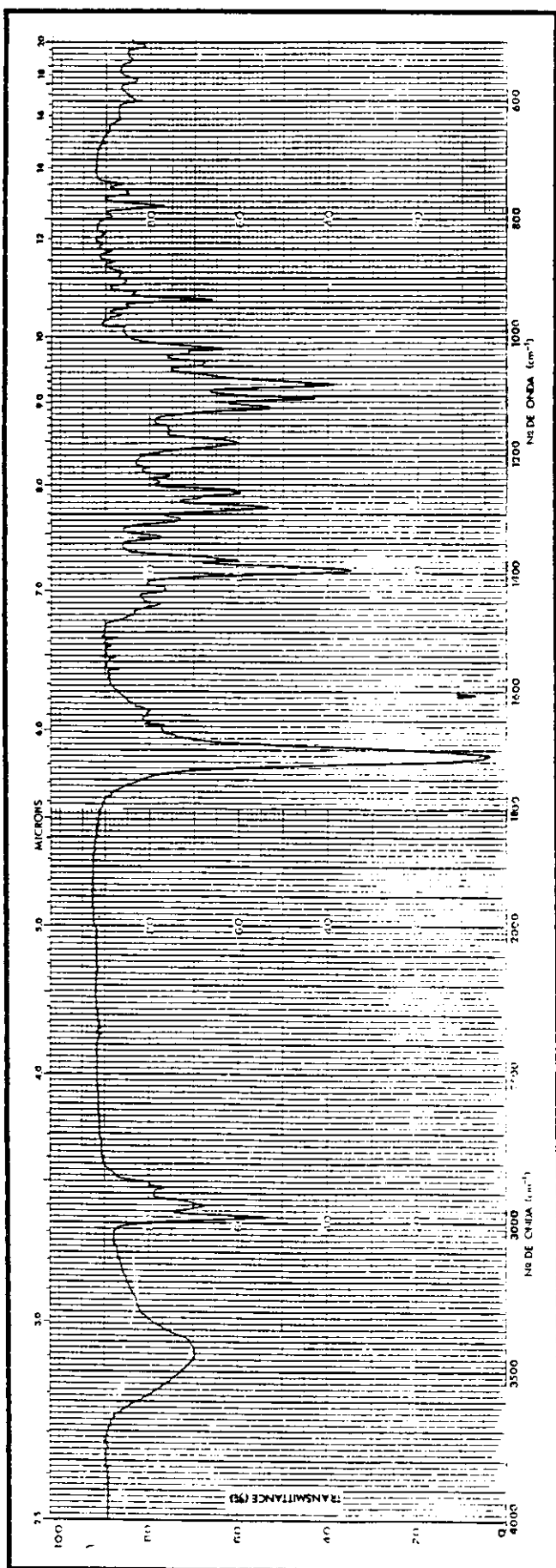




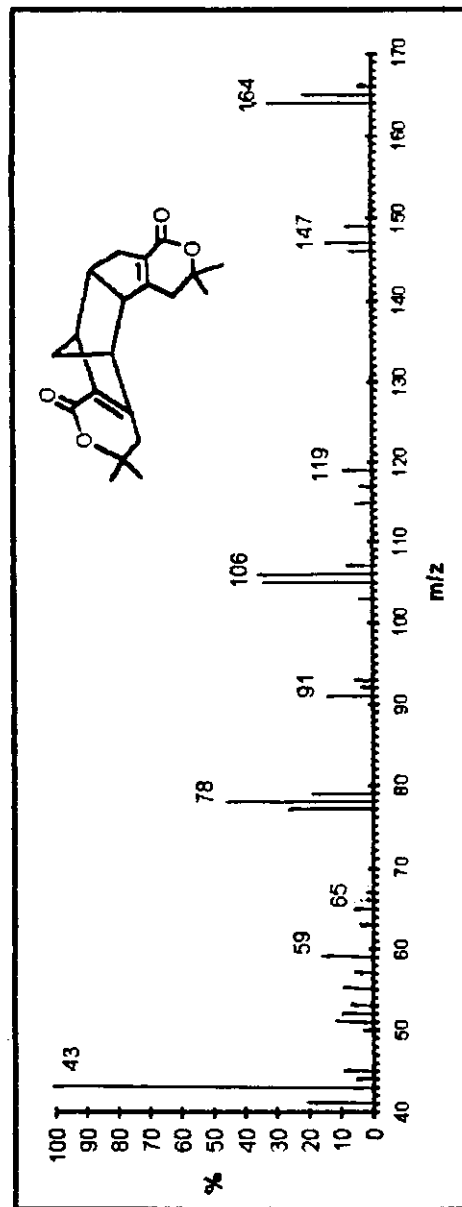
E 33 - Espectro de correlação homonuclear  $^1\text{H}/^1\text{H}$  COSY 45 do composto 29.



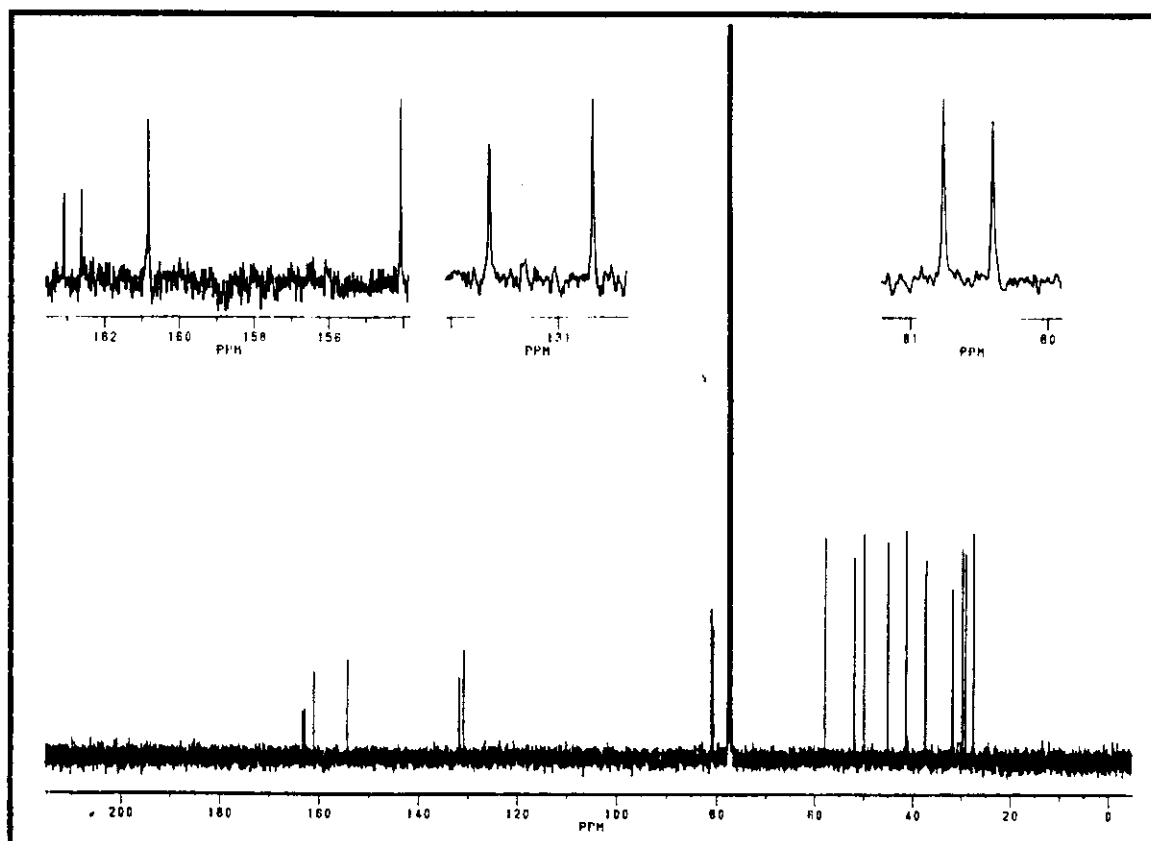
E 34 - Espectro de diferença de NOE do composto 29.



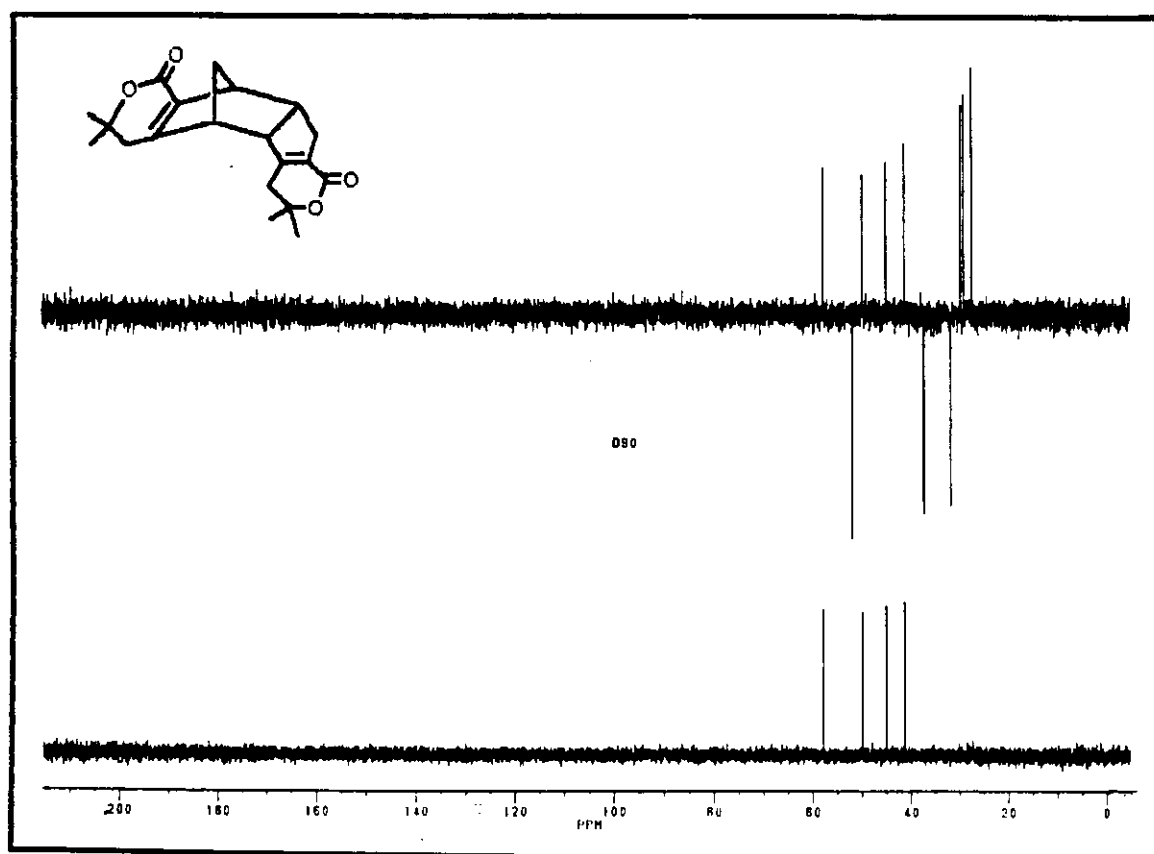
E 35 - Espectro no Infra-Vermelho (KBr) do composto 31.



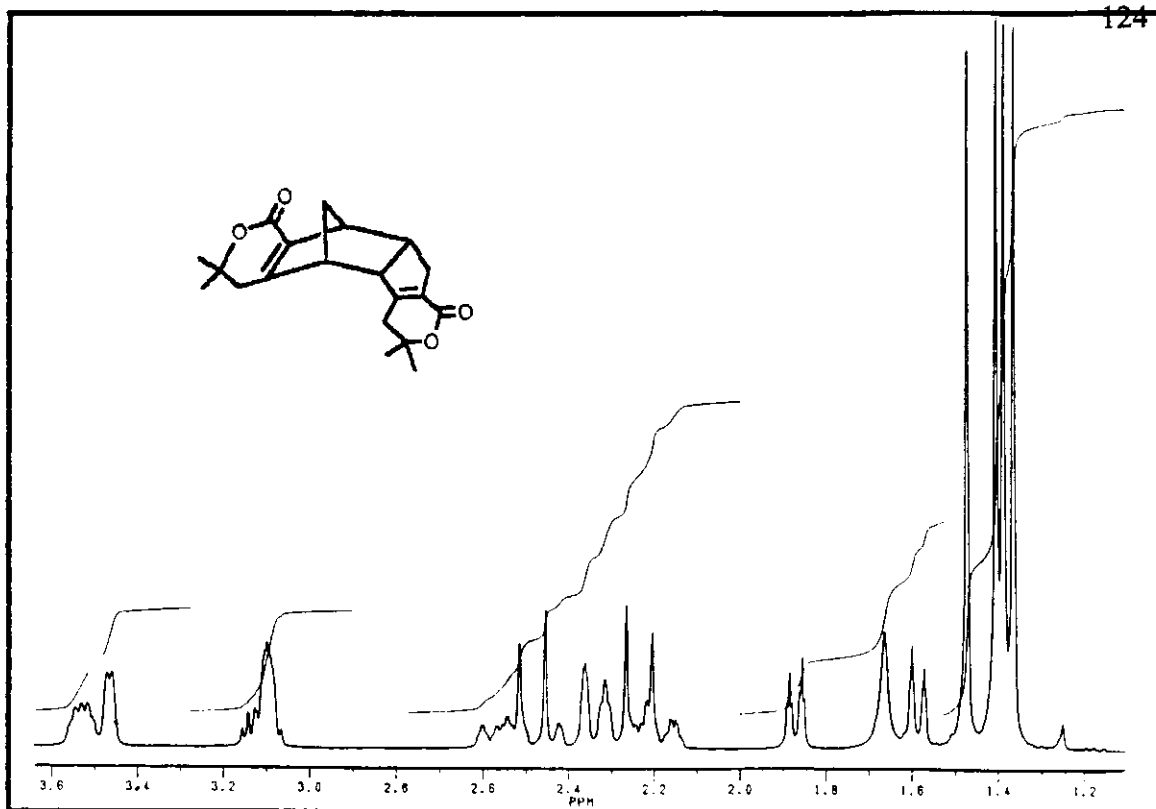
E 36 - Espectro de Massa do composto 31.



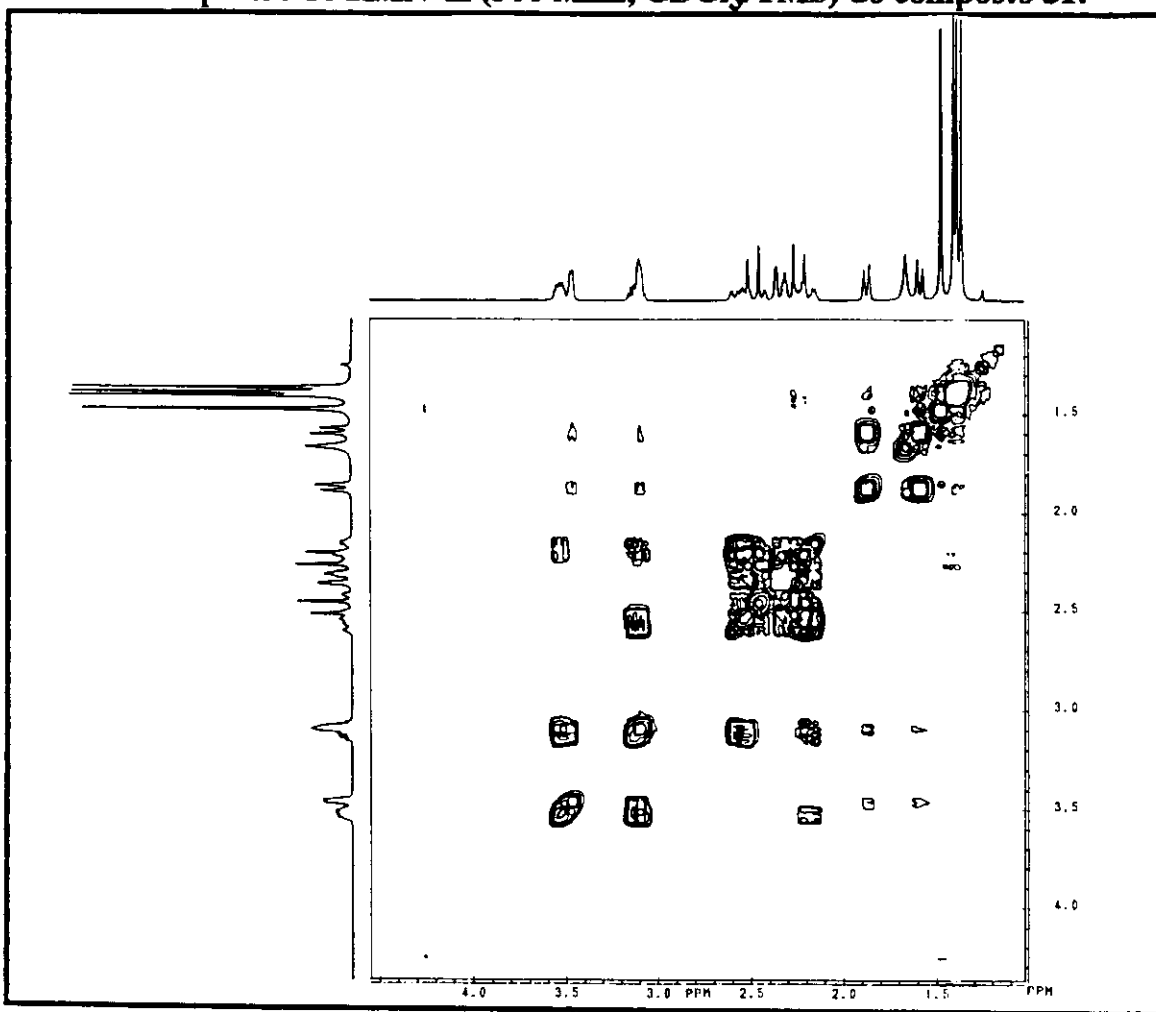
E 37 - Espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 31.



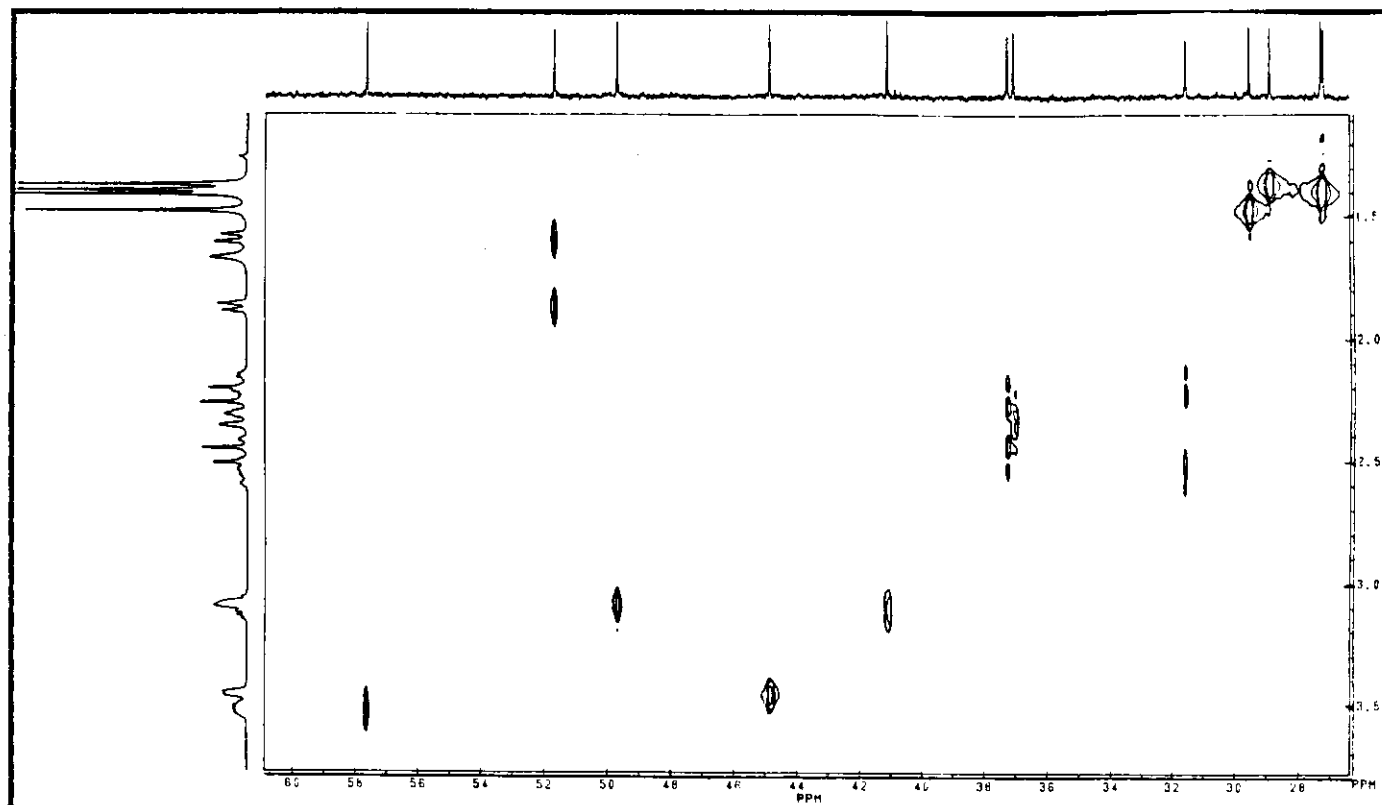
E 38 - Espectro DEPT 135 e 90 (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 31.



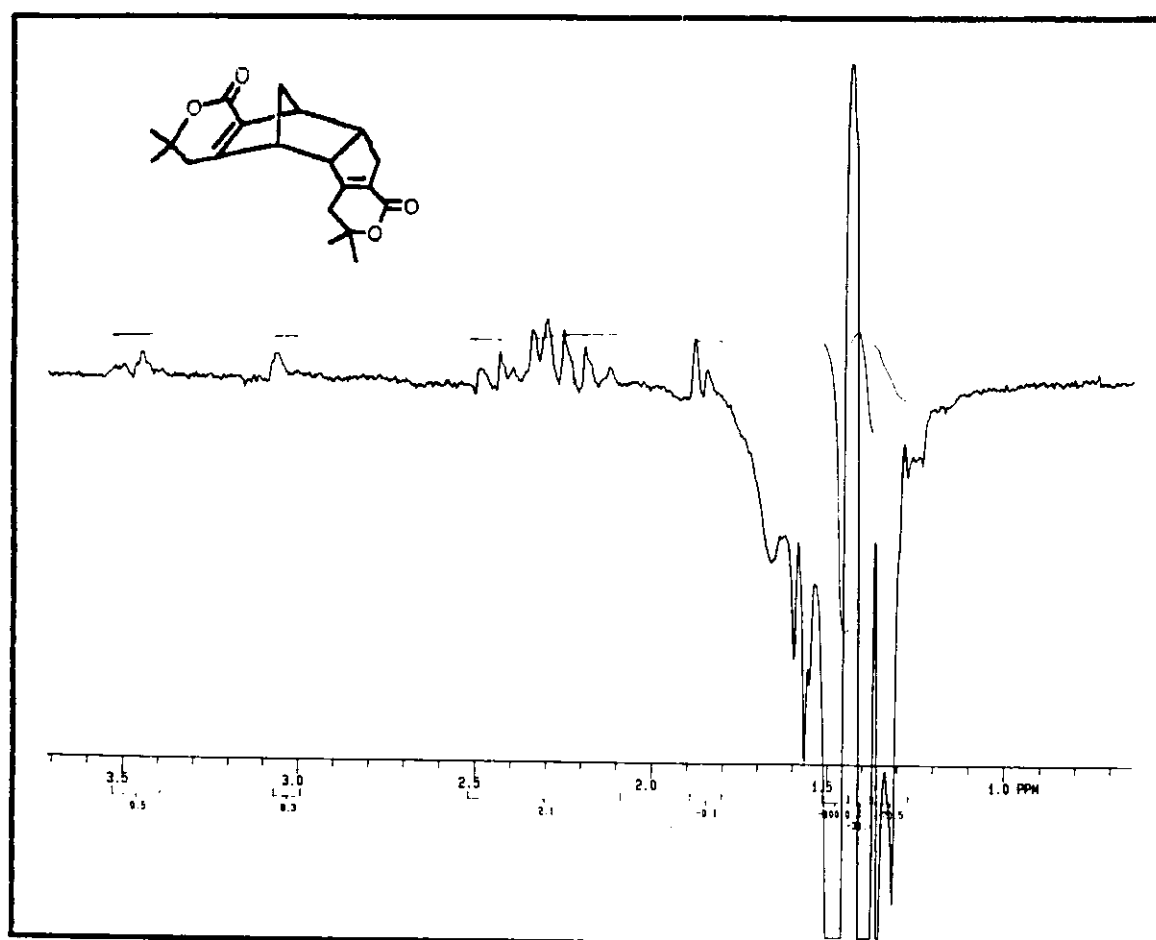
**E 39 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto 31.**



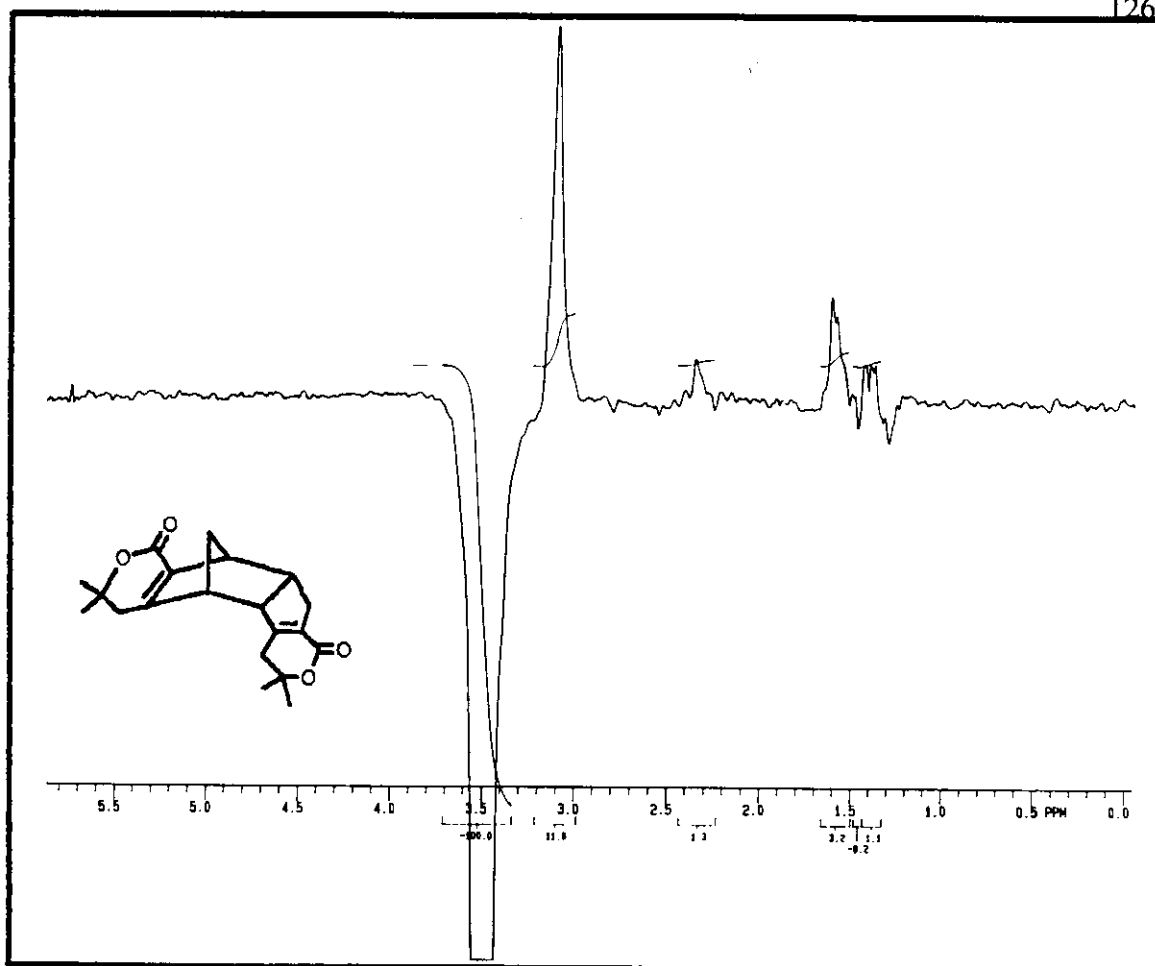
**E 40 - Espectro de correlação homonuclear <sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H COSY 45 do composto 31.**



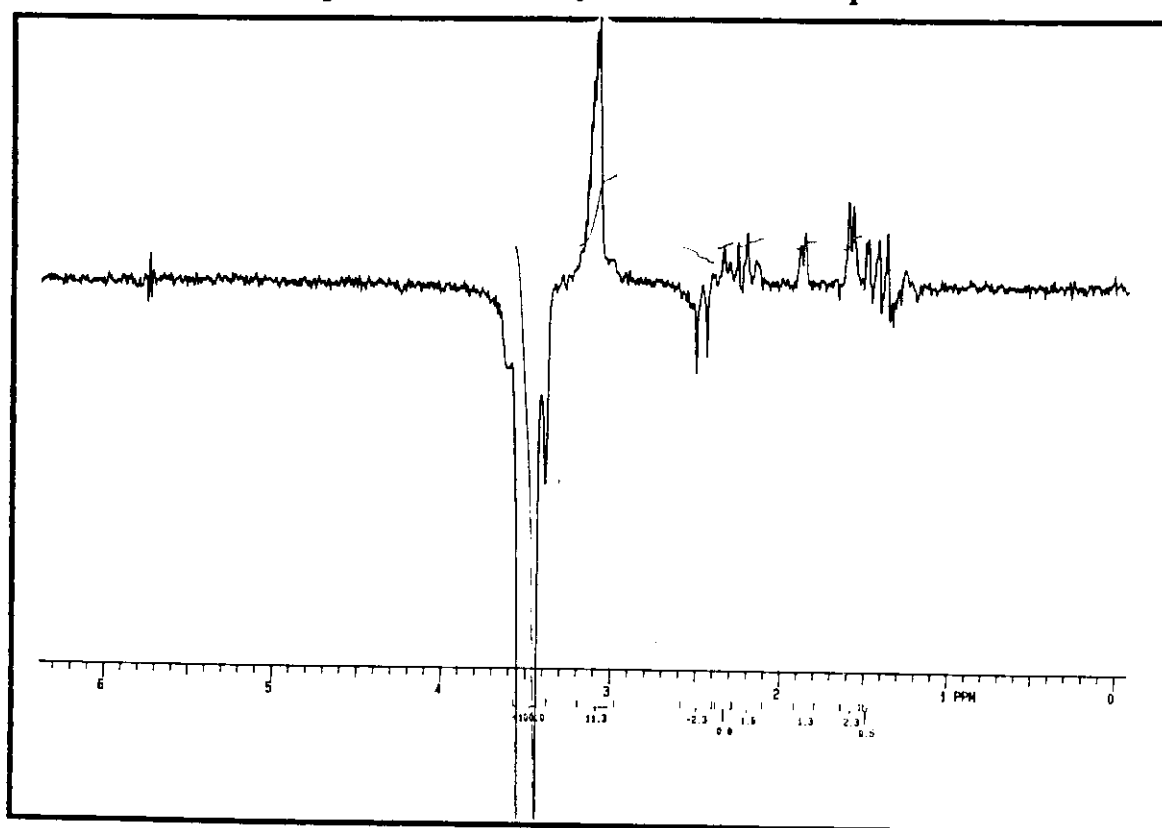
E 41 - Espectro de correlação  $^{13}\text{C}/^1\text{H}$  HETCOR em  $\text{CDCl}_3$  do composto 31.



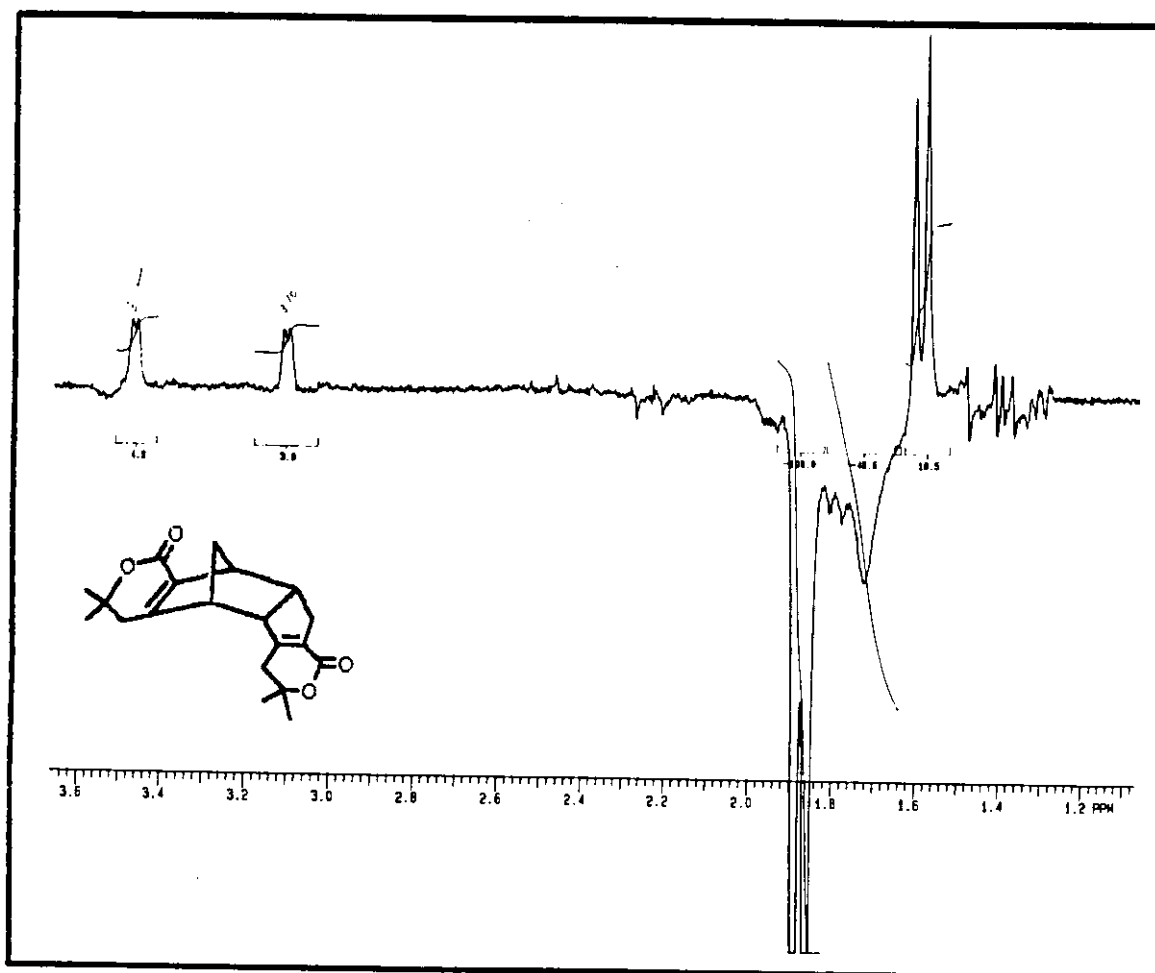
E 42 - Espectro de diferença de NOE do composto 31.



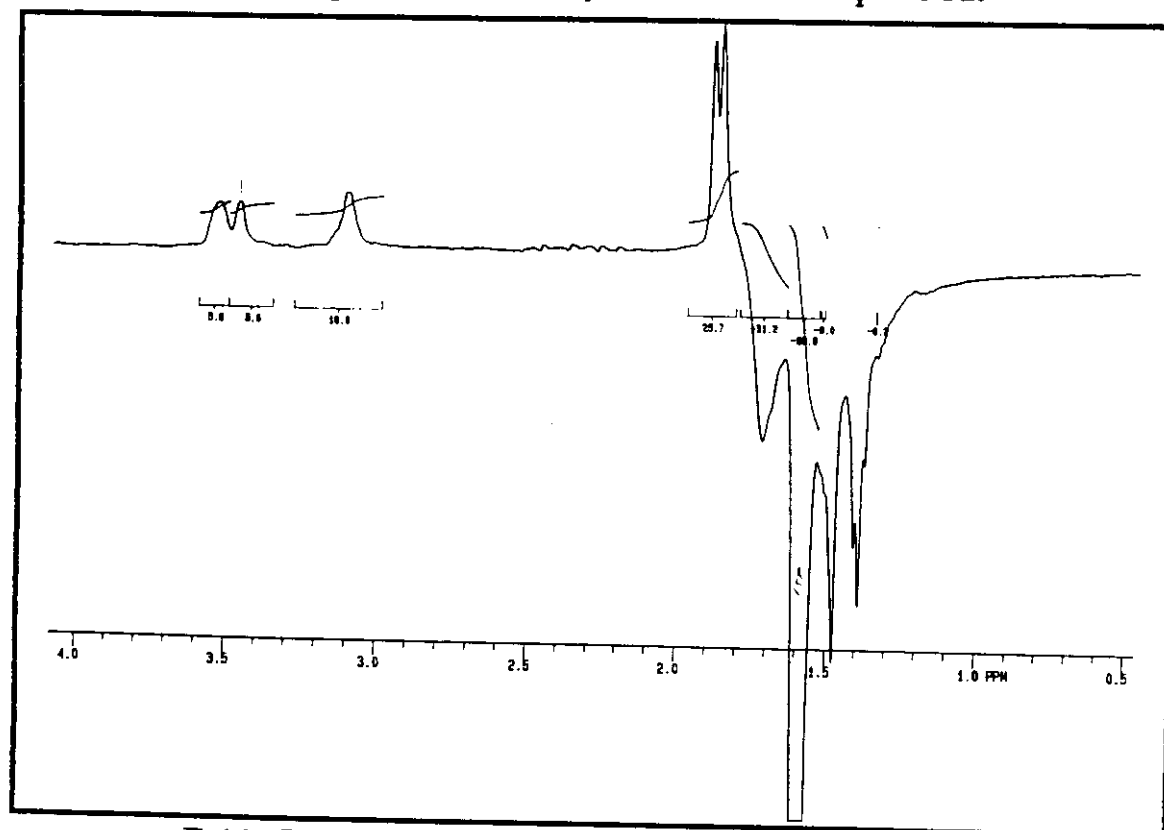
**E 43 - Espectro de diferença de NOE do composto 31.**



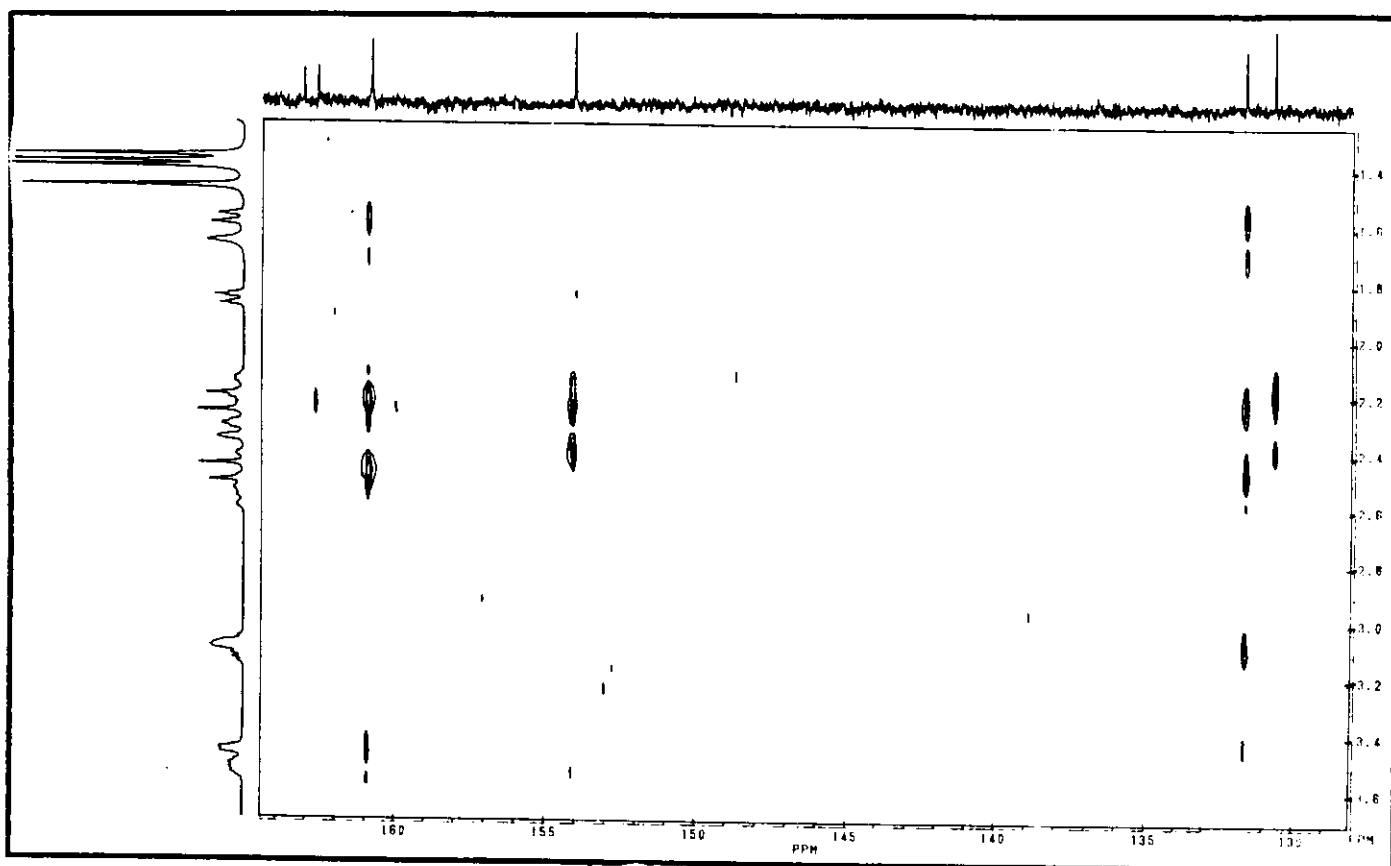
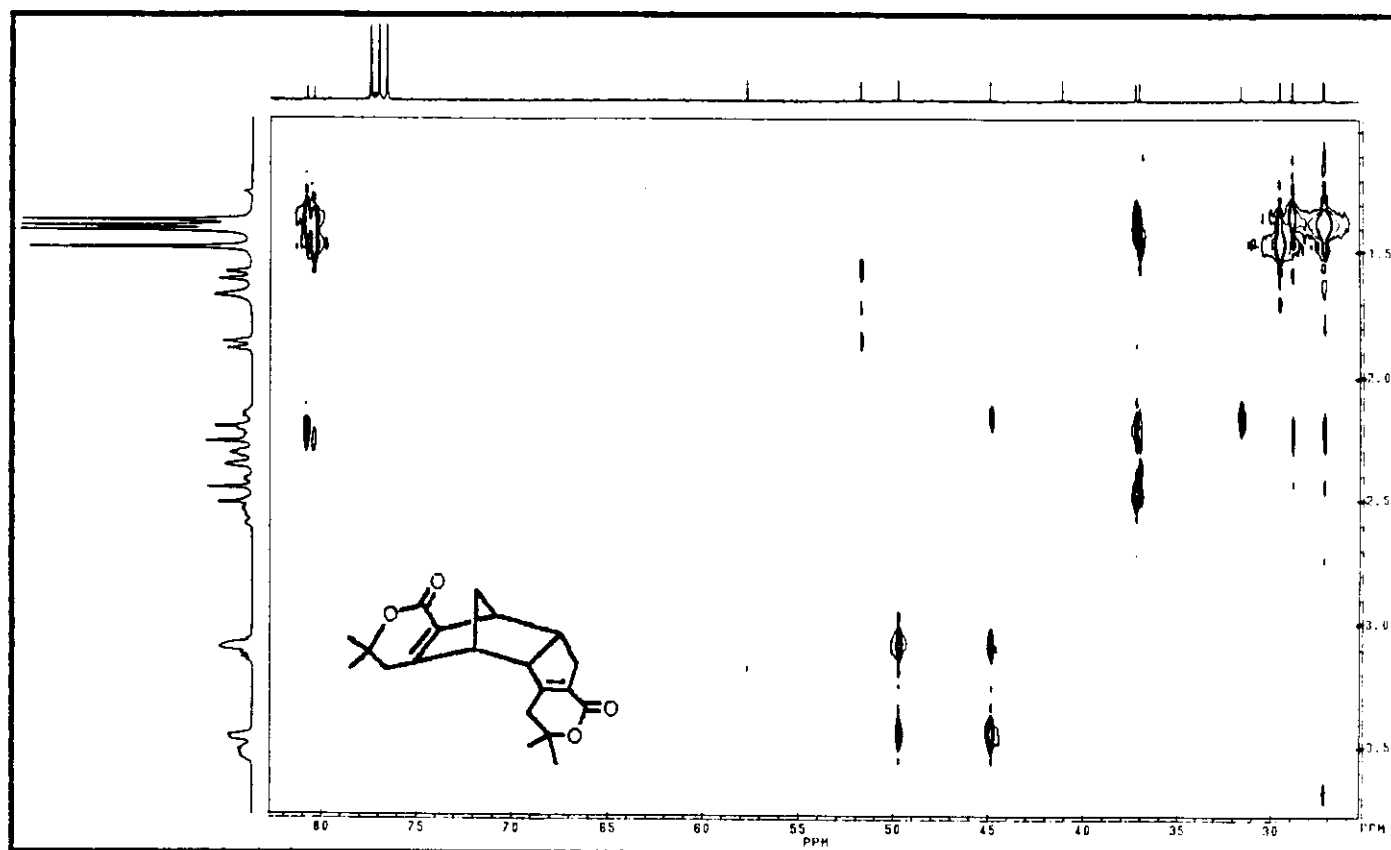
**E 44 - Espectro de diferença de NOE do composto 31.**



**E 45 - Espectro de diferença de NOE do composto 31.**

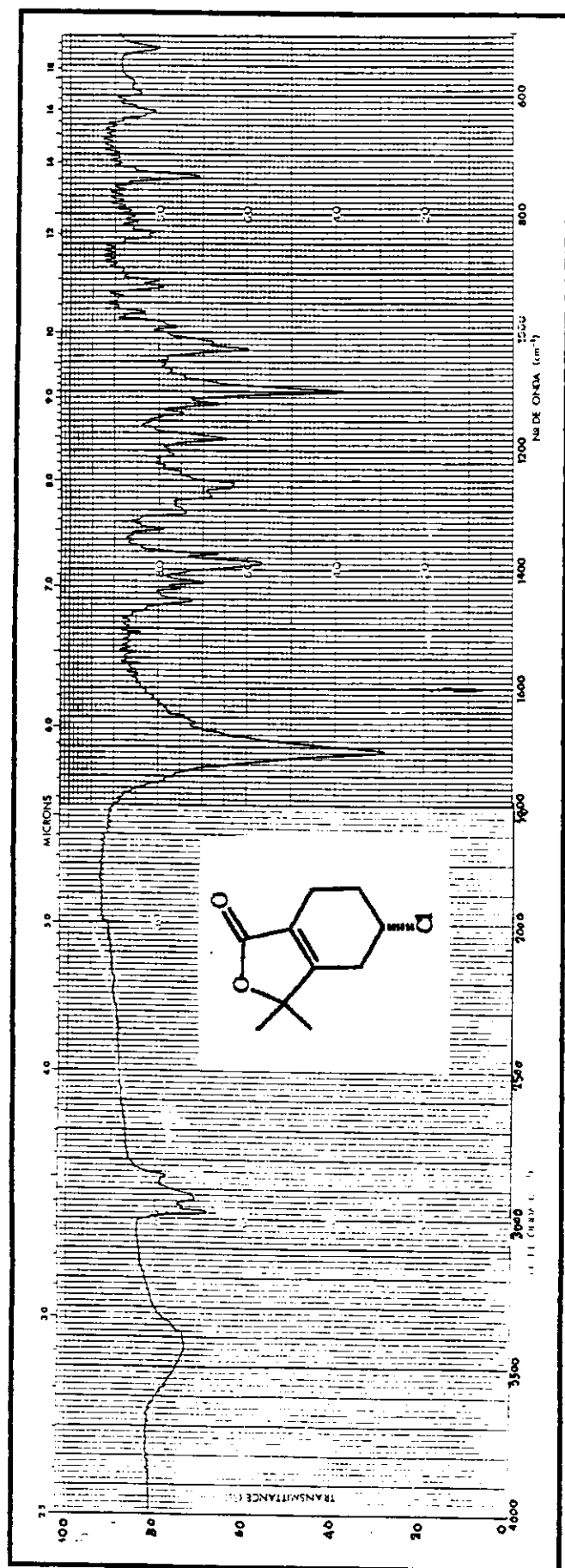


**E 46 - Espectro de diferença de NOE do composto 31.**

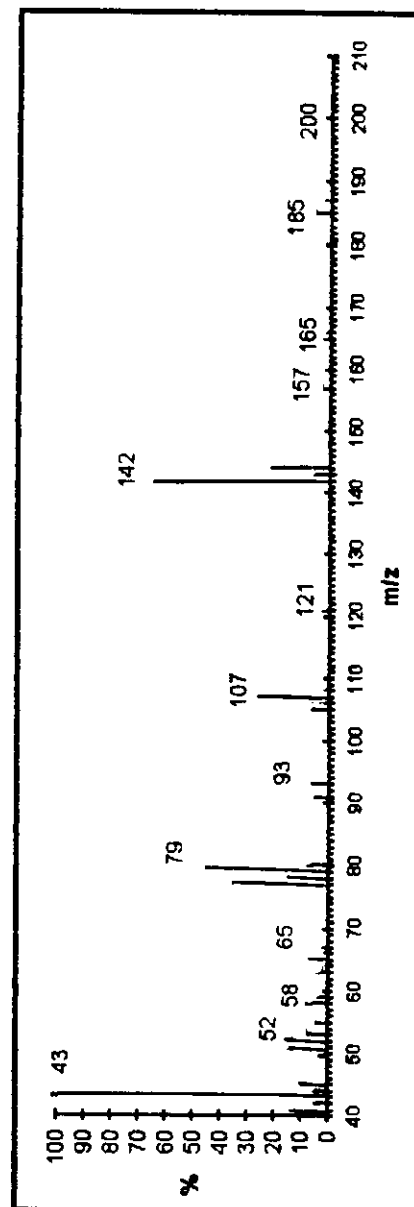


E 47 - Espectro de correlação  $^{13}\text{C}$  x  $^1\text{H}$  a longa distância do composto 31.

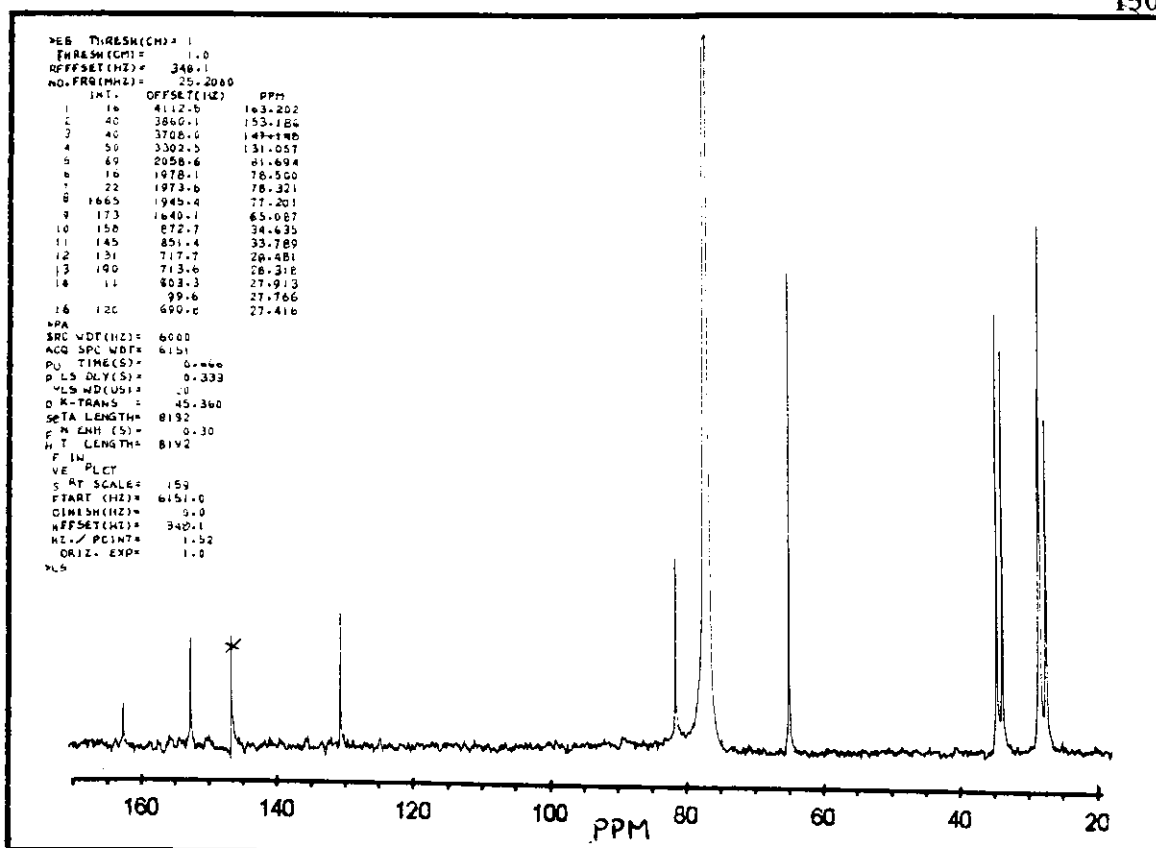




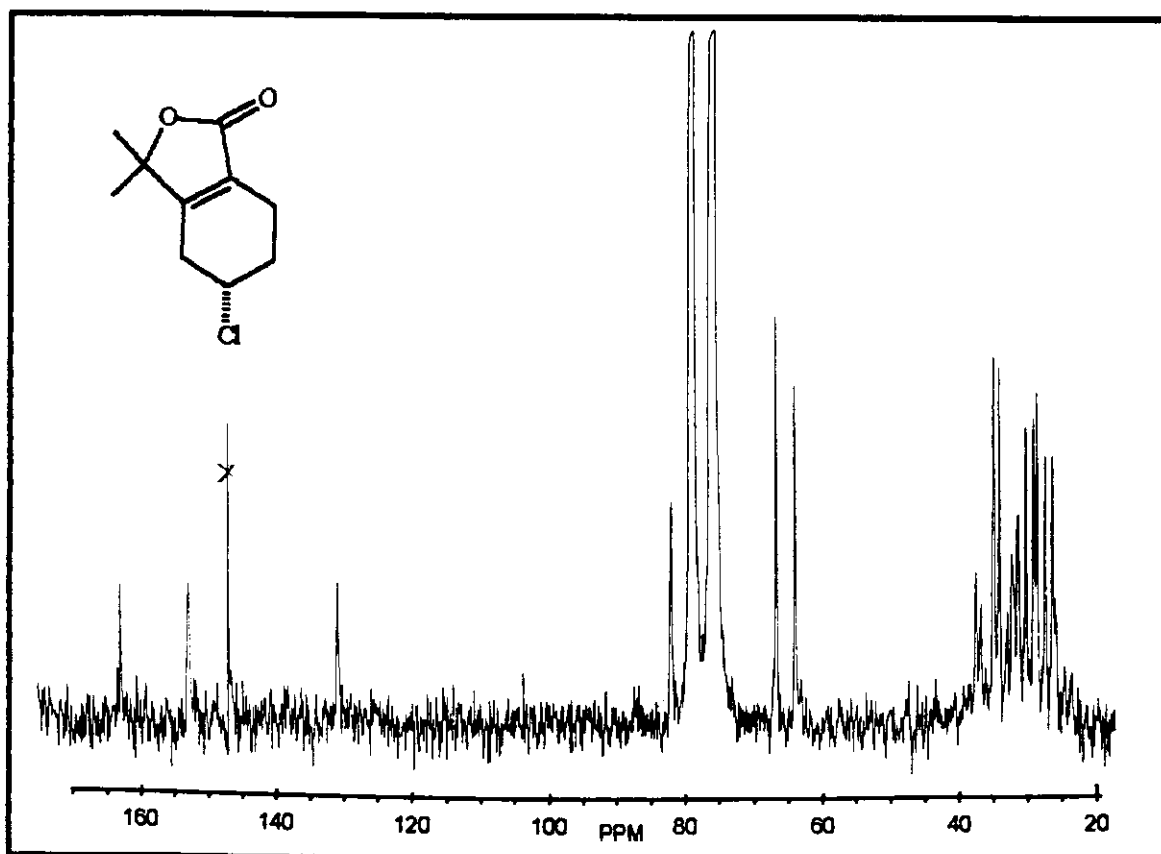
E 48 - Espectro no Infra-Vermelho (KBr) do composto 32.



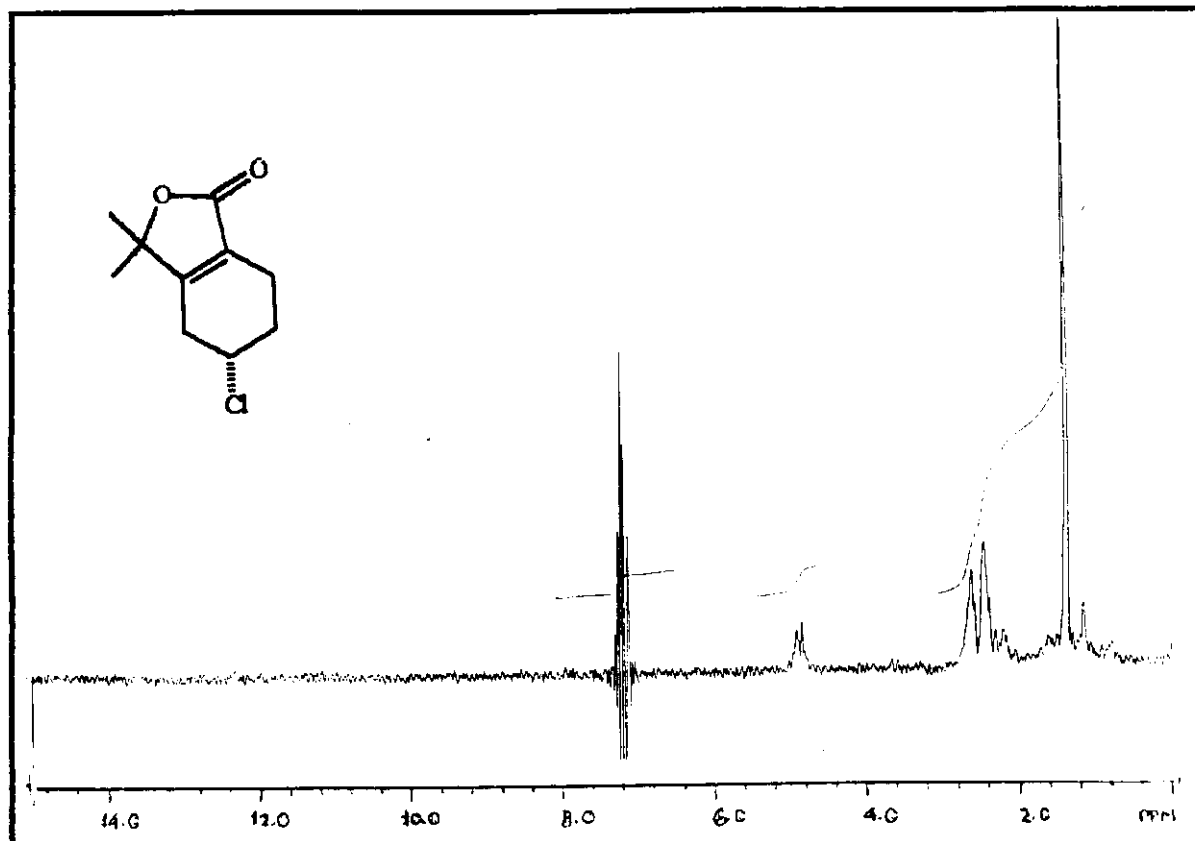
E 49 - Espectro de Massa do composto 32.



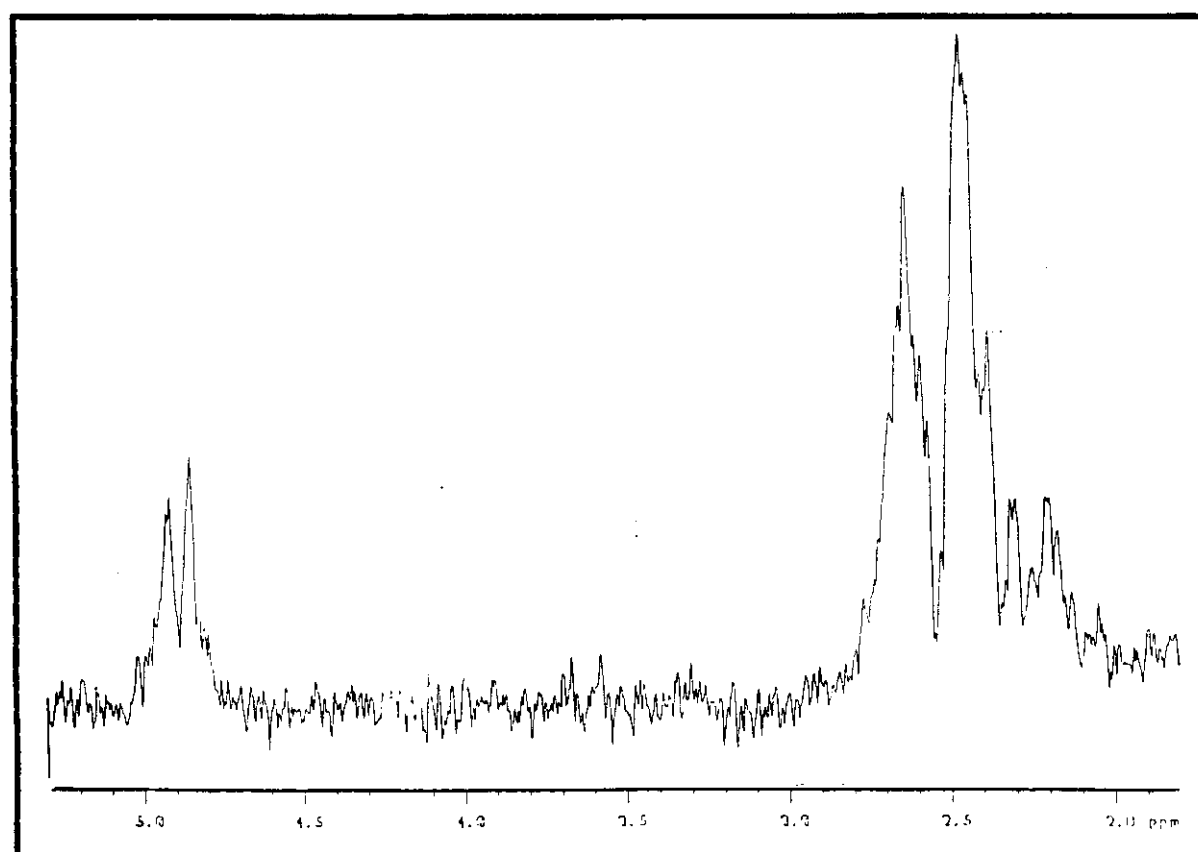
E 50 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C - DFL (25,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto 32.



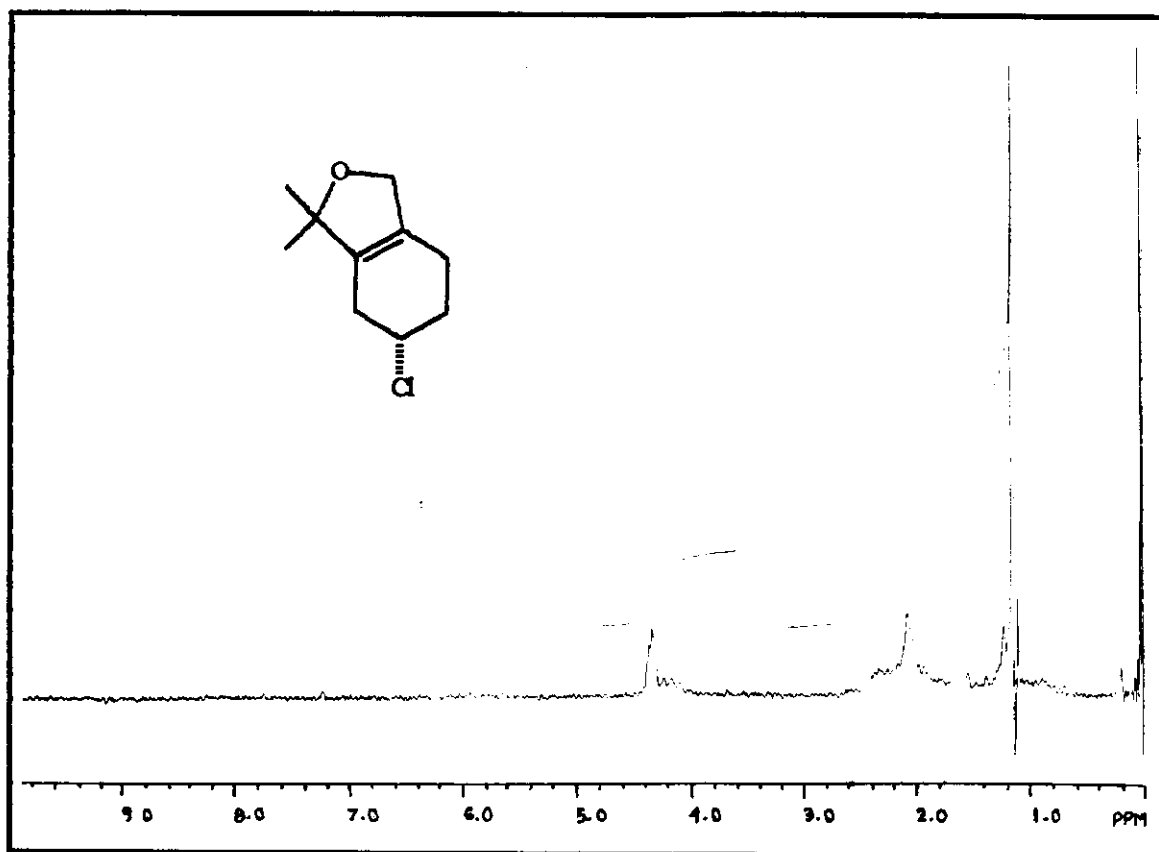
E 51 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C - SFORD (25,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto 32.



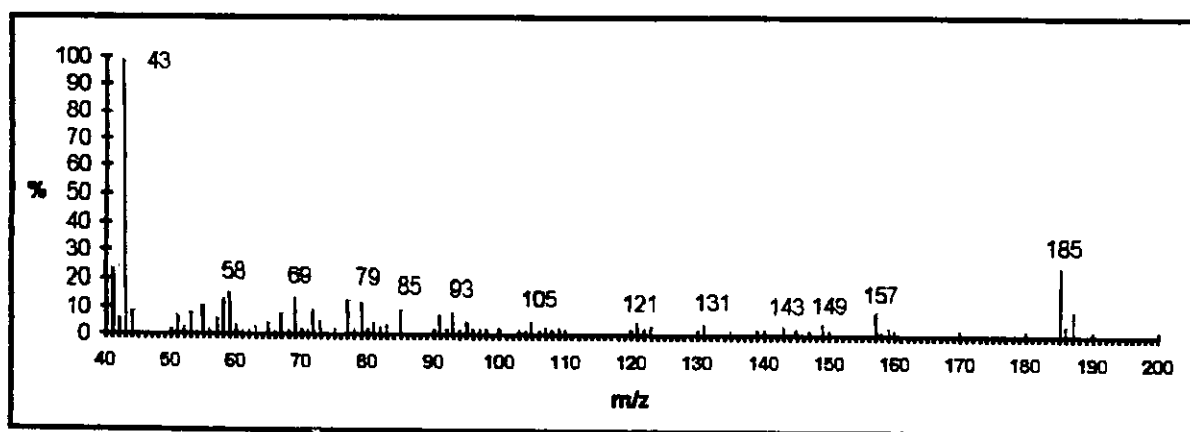
**E 52 - Espectro de RMN $^1\text{H}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ /TMS) do composto 32.**



**E 53 - Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ /TMS) do composto 32.**



E 54 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 33.



E 55 - Espectro de Massa do composto 33.