

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica



UBIRATAN FLORES DA SILVA

Moléculas orgânicas voláteis: papel das mesmas em ecologia química, caminhos de fragmentação em espectrometria de massas e síntese.

Tese apresentada à Universidade Estadual de Campinas, como parte das exigências do curso de pós-graduação do Instituto de Química, para a obtenção do título de "*Doctor Scientiae*".

Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

Orientadora

Campinas - São Paulo
Dezembro - 2001

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli, pela possibilidade de participação em seu grupo de pesquisas, pela orientação, pela amizade, pela sua maneira de trabalho e incentivo durante esses anos.

Ao Departamento de Química e a UFSM (Universidade Federal de Santa Maria) pela liberação para realização do curso de Doutorado.

A UNICAMP e ao Instituto de Química pela oportunidade e facilidades aqui encontradas.

A CAPES-PICDT pela bolsa de estudos concedida.

Um agradecimento especial à Dona Maria sem a qual os trabalhos seriam bastante dificultados

Ao Ademir Sartori (CPG-UFSM)

A Mary Ann Foglio pelo fornecimento do ácido artemisinínico.

Ao Mário (mecânica fina) pela confecção dos injetores de amostras sólidas.

Ao pessoal da hialotecnica do IQ-UNICAMP pela paciência e trabalhos prestados.

Aos colegas e amigos do grupo (da época, antigos e novos) pelas trocas e bons momentos no decorrer desses anos: Gelson, Denise, Regina, André, Samísia, Cláudio, Laverde, Paulo, Marizinha, Renato, Clara, Lídia, Cecília, Vera, Mary Ann, Carmem, Péricles, Domingos, Luiz Antonio, Sérgio, Ricardo.

Aos amigos de outros grupos de pesquisa: Ivani, Valéria, Miriam, Carlos (Cadeirudo), Peixoto, Gilvandete, Raquel, Pilar, Catarina, Adriana, Alana, Sílvio, Marcelo, Adriano, Maurício, Valéria, Cris, Sandrinha, Edgar, Mola, Cleci, Luiz, Ítalo, Edson, Elias.

Ao Prof. Marcos Eberlin e ao Betão pela possibilidade dos experimentos em MS/MS.

Aos funcionários do IQ-UNICAMP: Denise (CPG), Bel (CPG), André(CPG), Paula(xerox), Paula(RMN), Sonia F.(RMN), Sonia C.(RMN); enfim a todos que contribuíram de maneira direta ou indireta para o desenvolvimento e conclusão do meu trabalho.

Um agradecimento muito
especial para minha esposa
Eliani, pela paciência, incentivo,
compreensão e dedicação
durante os anos de realização da
nossa pós-graduação

RESUMO

Moléculas orgânicas voláteis: papel das mesmas em ecologia química, caminhos de fragmentação em espectrometria de massas e síntese.

Aluno: Ubiratan Flores da Silva, RA: 956502, Dr. Pantaleão, 587/414, Santa Maria – RS, CEP: 97010-160

palavras-chave: *Orquidaceae*, *Bulbophyllum*, *EM/EM*, *sesquiterpenos*, *7,7,11-trimetil-triciclo-[6.3.0.0^{6,8}]-undec-2-en-1-ona*,

A pesquisa em ecologia química foi beneficiada pelos avanços tecnológicos recentes: nas técnicas de amostragem [SPME, microextração em fase sólida; "headspace" dinâmico e estático, aplicando resinas especiais como material adsorvente], nas análises cromatográficas (GC, HPLC), nos métodos de detecção (EM, RMN, IV), e na disponibilidade de bancos de dados. Entretanto, a identificação de novos compostos voláteis demanda conhecimento mais profundo dos caminhos de fragmentação de alguns compostos voláteis como os terpenos.

Desse modo, essa tese aspira a um melhor entendimento dos compostos voláteis no que diz respeito a:

1. interações mutualistas de três espécies de orquídeas (*Bulbophyllum weddelli*, *B. involutum* e *B. ipanemense*) do estado de Minas Gerais com seus polinizadores;
2. caminhos de fragmentação de terpenos usando marcação isotópica;
3. síntese de um nortерpeno: 7,7,11-trimetil- triciclo-[6.3.0.0^{6,8}]-undec-2-en-1-ona.

As observações de campo e laboratoriais realizadas por Dr. E. Borba, sobre as interações mutualistas entre três espécies de orquídeas Brasileiras (*Bulbophyllum weddelli*, *B. involutum* e *B. ipanemense*) e seus polinizadores, fêmeas de *Pholeomyia* (Díptera: Milichiidae), serviram de base para o estudo que levou ao esclarecimento do comportamento dos polinizadores no nível molecular usando os constituintes voláteis como um único argumento. Dentre as várias técnicas de amostragem, foram empregadas, "headspace" com Porapak Q, extração com CO₂ a alta pressão (700-900 psi), microhidrodestilação, SPME com vários tipos de fibras. Os melhores resultados foram obtidos com um injetor de amostras sólidas desenvolvido no laboratório para inserir uma pequena parte da pétala da orquídea diretamente no injetor.

Vários sesquiterpenos deuterados em sítios específicos, completamente caracterizados por RMN de ¹H e RMN de ¹³C, foram estudados por MS/MS a fim de elucidar os principais caminhos de fragmentação dos aromadendranos, cadinanos e amorfanos.

O capítulo final descreve a síntese do norsesquiterpeno 7,7,11-trimetil- tríciclo-[6.3.0.0^{6,8}]-undec-2-en-1-ona, em 13 passos e 0,70% de rendimento à partir do (+)-2-careno. A estratégia sintética utilizada foi uma reação de Pauson-Khand modificada, seguida por uma reação de Bamford-Stevens.

Finalmente, esta tese apresenta resultados inéditos a respeito da interação ecológica existente entre *Bulbophyllum/Pholeomyia*, a síntese de seis novos sesquiterpenes deuterados e um norsesquiterpeno.

ABSTRACT

Volatile organic molecules: their role in chemical ecology, fragmentation pathway in mass spectrometry and synthesis.

Sr. Ubiratan Flores da Silva, RA: 956502, Rua Dr. Pantaleão, 587/414, Santa Maria – RS, CEP: 97010-160

keywords: *Orchidaceae, Bulbophyllum, MS/MS, sesquiterpenes, 7,7,11-trimethyl-tricycle-[6.3.0.0^{6,8}]-undec-2-en-1-one*

The chemical ecology research has benefit of the recent technological advances in: sampling techniques [SPME, solid phase micro extraction; static and dynamic headspaces applying special resins as absorbing material], chromatography (GC, HPLC), in detection (MS, NMR, IR), and availability of large libraries. Nevertheless, the identification of new volatile compounds demands for a more complete knowledge of the fragmentation pathways of some volatile compounds like terpenes.

Thus this thesis aims at a better understanding of volatile compounds:

1. in mutualistic interactions of three orchid species from Minas Gerais state and their pollinators (*Bulbophyllum weddellii*, *B. involutum* and *B. ipanemense*);
2. fragmentation pathways of terpenes using deuterium labeling;
3. synthesis of 7,7,11-trimethyl- tricycle-[6.3.0.0^{6,8}]-undec-2-en-1-one.

Dr. Eduardo Borba's detailed field and laboratory observations on three Brazilian orchid species (*Bulbophyllum weddellii*, *B. involutum* and *B. ipanemense*) and their pollinators of *Pholeomyia* female (Diptera: Milichiidae) were the basis of our first research topic. We were thus able to explain the pollinators behavior at the molecular level using the volatile constituents as the sole argument. Several sampling techniques were employed "headspace" with Porapak Q, high pressure CO₂ (700-900 psi), micro hydrodistillation, SPME of several types etc. The best results were obtained with a home made solid sample insertion device to insert a small portion of the orchid petal directly into the injector.

Several sesquiterpenes deuterated at specific sites, fully characterized by ¹H and ¹³C NMR, were studied by MS/MS in order to elucidate the main fragmentation pathways of aromadendranes, cadinanes and amorfanes.

The final chapter describes the synthesis of a *nor*-sesquiterpene (7,7,11-trimethyl- tricycle-[6.3.0.0^{6,8}]-undec-2-en-1-one) in 13 steps and 0.70% yield from 2-carene. The synthetic strategy used a modified Pauson-Khand reaction, followed by a Bamford-Stevens reaction.

Finally this thesis reports novel results on the *Bulbophyllum/Pholeomyia* ecological interaction and the synthesis of six new deuterated sesquiterpenes and one *nor*-sesquiterpene.

CURRICULUM VITAE

NOME: Ubiratan Flores da Silva

ENDEREÇO: Rua Dr. Pantaleão, 587/414

Centro

Santa Maria – RS

CEP: 97010-180

TELEFONE: (XX)(55) 221-2097 (55)9965-0555

e-mail: ubiratan@hanoi.base.ufsm.br

DATA DE NASCIMENTO: 31/12/1962

FORMAÇÃO

1º Grau: Escola Normal Medianeira

Santiago -RS

1976

2º Grau: Colégio Estadual Manoel Ribas

Habilitação: Auxiliar de Laboratório de Análises Químicas

Santa Maria - RS

1981

3º Grau: Química Industrial

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria - RS

1991

PÓS - GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

MESTRADO

Univeridade Federal de Santa Maria – UFSM – Santa Maria - RS

01/1995

Título: "Determinação da Estereoquímica das Unidades N,N-Dimetil-Aminoácidos e de α -Aminoácidos de Alcalóides Ciclopeptídicos de 14 Membros Através de Cromatografia Gasosa Enantioseletiva".

DOUTORADO

Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas – SP

Título: "Moléculas Orgânicas Voláteis: papel das mesmas em ecologia química, caminho de fragmentação em espectrometria de massas e síntese."

12/2001

FUNÇÕES EXERCIDAS

1. TÉCNICO DE LABORATÓRIO*

Departamento de Química - Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria - RS

à partir de 16/06/1987

***Especialista em:**

- CG;
- CG/EM;
- HPLC;
- Síntese de fases quirais derivadas de ciclodextrinas;
- Confeção de colunas capilares para cromatografia gasosa, utilizando como fases estacionárias quirais derivados de ciclodextrinas.

PARTICIPAÇÃO EM CONGRESSOS

1. 15ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Caxambu -MG

Maio/1992

" Análise da Estereoquímica de Alcalóides Ciclopeptídicos"

2. VII Encontro Nacional de Química Analítica

PUC - Rio de Janeiro - RJ

Setembro/1993

" Determinação da Estereoquímica de Aminácidos Através de Cromatografia Gasosa"

3. Iª Jornada de Pesquisa das Universidades do Grupo de Montevideo - AUGM

Universidade Federal de Santa Maria - RS

Setembro/1993

"Emprego de Ciclodextrinas Substituídas Como Fase Estacionária Quiral em Cromatografia Gasosa"

4. Simpósio Brasileiro de Cromatografia e Técnicas Afim

Águas de São Pedro -SP

Setembro/1993

"Separação de Enantiômeros empregando Ciclodextrinas Substituídas como Fase Estacionária Quiral em Cromatografia Gasosa"

5. 19ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Poços de Caldas – MG

Maio 1996

"Obtenção de Sesquiterpenos Deuterados Para Estudos de Suas Fragmentações no Espectrômetro de Massas"

6. 21ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Poços de Caldas – MG

Maio 1998

"Análise de Voláteis de Três Espécies de *Bulbophyllum* (Orquidaceae)"

7. 2nd IUPAC – International Conference on Biodiversity

Belo Horizonte – MG

July 11-15, 1999

"New Easy Route to a Homochiral Tricyclo [6.3.0.0^{2,4}] Undecenone"

8. VIII Congresso Latinoamericano de Cromatografia Y Tecnicas Afines

Buenos Aires, Argentina

12-14 de abril, 2000

"Determinação da Composição Enantiomérica de Monoterpenos Presentes no Óleo Essencial das Folhas, Rizoma e Flores de *Alpinia Speciosa* (Zingiberaceae)".

9. XVI Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil

Recife – PE

17-20 de outubro, 2000

"Neutral Cyclopeptides Of "Discaria Americana" Gill & Hook

10. VIII Encontro de Química da Região Sul

Santa Cruz do Sul – RS

08-10 de novembro, 2000

"Ciclopeptídeos Neutros Isolados de Discaria Americana Gill & Hook".

11. 24^a Reunião Annual da Sociedade Brasileira de Química

Poços de Caldas – MG

28-31 de maio, 2001

"Avaliação da Composição Química de Óleos Voláteis de Chamomila Recutita L. Obtidos de Plantas Nativas e Cultivadas".

PUBLICAÇÕES

1. "Determination of the Stereochemistry of the N,N-dimethyl Amino Acid and the α -amino Acid Residue of Peptide Alkaloids by Chiral Gas Chromatography"

Phytochemical Analysis, vol.7, 20-23(1996)

2. "A Simple Solid Injection Device for the Analysis of *Bulbophyllum* (Orchidaceae) Volatiles"

Phytochemistry 50 (1999) 31-34

3. "Cyclopeptides from the Bark of *Discaria americana*"

Phytochemistry may, 22, 2001

ATIVIDADES DIDÁTICAS

Professor Substituto

Cursos: Farmácia, Física e Biologia

Disciplinas ministradas: Química Orgânica Teórica e Prática

Período: março a dezembro, 2001

INDICE

	página
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
Abreviações e símbolos.....	xxxix
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	001
2. CAPÍTULO 1	
2.1 Estudo da Composição dos Voláteis envolvidos nas Orquídeas (<i>Bulbophyllum weddelli</i> , <i>B. involutum</i> e <i>B. ipanemense</i>) nativas do Estado de Minas Gerais e seus polinizadores.....	003
2.2 Considerações gerais.....	003
2.3 Generalidades sobre o gênero <i>Bulbophyllum</i>	003
2.4 Resultados e discussões.....	004
2.5 Experimental.....	029
2.5.1 Plantas.....	029
2.5.2 CG/EM.....	029
2.5.3 Extração através de Soxhlet com CO ₂ a alta pressão.....	031
2.5.4 Hidrodestilação.....	031
2.5.5 Headspace.....	031
2.5.6 Análise de amostras sólidas.....	032
2.5.7 Micro-extração em fase sólida.....	032
2.5.8 Construção do injetor de amostras sólidas.....	032

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sistema utilizado para a captura de compostos voláteis (headspace).....	005
Figura 2 – Equipamento utilizado para extração com CO ₂ líquido.....	007
Figura 3 – Corte transversal do equipamento utilizado para extração com CO ₂	010

Figura 4 – Microextração em fase sólida.....	011
Figura 5 – Injetor de sólidos cedido pelo Dr. Vostrowsky.....	013
Figura 6 – Injetor de sólidos desenvolvido no laboratório.....	014
Figura 7 – Cromatogramas obtidos por CG/EM de partes distintas da flor de <i>B. weddellii</i> utilizando injetor de sólidos.....	015
Figura 8 – Cromatogramas obtidos das três espécies de <i>Bulbophyllum</i> utilizando injetor de sólidos.....	016
Figura 9 – <i>B. weddellii</i> e <i>B. involutum</i> com seus polinizadores alimentando-se na base do labélolo.....	025
Figura 10 – <i>B. weddellii</i> e <i>B. ipanemense</i>	027

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Compostos voláteis detectados em <i>Bulbophyllum weddellii</i> , <i>B. involutum</i> e <i>B. ipanemense</i>	017
Tabela 2 – Compostos identificados em <i>Bulbophyllum weddellii</i> , <i>B. involutum</i> e <i>B. ipanemense</i>	018

3. CAPÍTULO 2

3.1 – Estudos de fragmentação de compostos sesquiterpênicos isotopicamente marcados com deutério.....	035
3.2 – Considerações gerais.....	035
3.3 – Resultados e discussões.....	036
3.3.1 – Síntese dos padrões sesquiterpênicos	036
3.3.1.1 – Obtenção dos padrões <u>1</u> e <u>1a</u> , <u>2</u> e <u>2a</u> a partir do (+)-ledeno <u>7</u> ...	037
3.3.1.2 – Obtenção do epi-globulol <u>3</u> e <u>3a</u> a partir do <i>allo</i> -aromadendreno <u>8</u>	043
3.3.1.3 – Síntese do cadinol axial <u>4</u> e <u>4a</u>	053
3.3.1.4 – Síntese de amorfanos derivados do ácido artemisinínico.....	057
3.3.2 – Proposta de seqüência de fragmentação para os sesquiterpenos.....	077
3.3.2.1 – Palustrol <u>1</u> e <u>1a</u>	077

3.3.2.2 – <i>epi</i> -globulol <u>3</u> e <u>3a</u>	082
3.3.2.3 – cadinol axial <u>4</u> e <u>4a</u>	085
3.3.2.4 – (8S)-cetona de Quinghaosu <u>5</u> e <u>5a</u>	089
3.3.2.5 – Álcool de Quinghaosu <u>6</u> e <u>6a</u>	093
4 – SÍNTESES	097
4.1 – obtenção do álcool alílico <u>11</u> e dos epóxidos <u>12</u> e <u>13</u>	097
4.2 – obtenção do palustrol <u>1</u> e <u>1a</u> e do <i>epi</i> -globulol <u>2</u> e <u>2a</u>	106
4.2.1 – síntese do palustrol <u>1</u> e <i>epi</i> -globulol <u>2</u>	106
4.2.2 - síntese do palustrol <u>1a</u> e <i>epi</i> -globulol <u>2a</u>	116
4.3 – Síntese do <i>epi</i> -globulol D ₃ <u>3a</u> á partir do <i>allo</i> -aromadendreno <u>8</u>	122
4.3.1 – síntese da <i>allo</i> -aromadendrona <u>16</u>	122
4.3.2 – síntese da aromadendrona-D ₃ <u>15a</u>	126
4.3.3 – síntese do <i>epi</i> -globulol-D ₃ <u>3a</u>	129
4.4 – Síntese do <i>epi</i> -globulol <u>2</u> á partir do (+)-aromadendreno <u>14</u>	132
4.4.1 – síntese da aromadendrona <u>15</u>	132
4.4.2 – síntese do <i>epi</i> -globulol <u>2</u> á partir da aromadendrona <u>15</u>	140
4.5 – Síntese do (±)-cadinol axial <u>4</u> e <u>4a</u>	143
4.5.1 – síntese da (±)-criptona <u>20</u>	143
4.5.2 - síntese da (±)- <i>trans</i> -octalona <u>9</u>	144
4.5.3 – reação de deuteração da (±)- <i>trans</i> -octalona <u>9</u>	150
4.5.4 – reação da (±)- <i>trans</i> -octlona <u>9</u> com CH ₃ MgBr.....	153
4.5.5 – reação da (±)- <i>trans</i> -octlona <u>9a</u> com CH ₃ MgBr.....	154
4.6 – Síntese de amorfanos derivados do ácido artemisinínico <u>23</u>	159
4.6.1 – esterificação do ácido artemisinínico <u>23</u>	159
4.6.2 – redução da dupla ligação exocíclica do éster <u>24</u>	160
4.6.3 – redução dos ésteres <u>25</u> e <u>26</u> para os álcoois <u>27</u> e <u>28</u>	161
4.6.4 – reação de mesilação dos compostos <u>27</u> e <u>28</u>	162
4.6.5 – redução com LiAlH ₄ dos compostos <u>29</u> e <u>30</u>	163
4.6.6 – reação de epoxidação do composto <u>31</u>	168
4.6.7 – reação para obtenção da cetona <u>10</u>	169

4.6.8 – reação de deuteração da cetona 10	173
4.6.9 – reação do composto 10 com MeOH/Na.....	177
4.6.10 – redução do composto 10 com LiAlH ₄	185
4.6.11 – redução do composto 10 com LiAlD ₄	189

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – deslocamentos químicos e atribuição dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para o composto 11	039
Figura 2 – deslocamentos químicos e atribuição dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para o epóxido majoritário.....	040
Figura 3 – deslocamentos químicos e atribuição dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para o epóxido minoritário.....	040
Figura 4 – deslocamentos químicos e atribuição dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para o palustrol 1	041
Figura 5 – deslocamentos químicos e atribuição dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para o epi-globulol 2	042
Figura 6 – deslocamentos químicos e atribuição dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para a aromadendrona 15	045
Figura 7 – dados de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para os ozonídeos 17 e 18	046
Figura 8 – Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para a <i>allo</i> -aromadendrona 16 e suas atribuições.....	048
Figura 9 – cromatograma (CG/EM) do produto de reação de deuteração da <i>allo</i> -aromadendrona 16	049
Figura 10 – deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para o <i>epi</i> -globulol-D ₃ 3a	051
Figura 11 – deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para a (±)-trans-octalona 9 e suas atribuições.....	054
Figura 12 – deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para o cadinol axial-D ₃ 4a	056
Figura 13 – deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para a substância 31	061

Figura 14 – deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para a substância 10	064
Figura 15 – cromatograma de íons e espectros de massas (70eV) das substâncias formadas na reação de deuteração de 10	066
Figura 16 – deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para a substância 5a	068
Figura 17 – cromatograma de íons e espectros de massas (70eV) das substâncias formadas na enolização de 10 com MeO^-/MeOH	070
Figura 18 – deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C da cetona 5	071
Figura 19 – deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e incremento NOE dos sinais após irradiação do H-1a na cetona 5	072
Figura 20 – deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do álcool 6	074
Figura 21 – deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do álcool 6a	075
Figura 22 – Espectro de massas (70 eV) do palustrol 1	078
Figura 23 – Espectro de massas (70 eV) do palustrol 1a	079
Figura 24 – Espectro de massas (70 eV) do <i>epi</i> -globulol 3	082
Figura 25 – Espectro de massas (70 eV) do <i>epi</i> -globulol 3a	083
Figura 26 – Espectro de massas (70 eV) do cadinol axial 4	086
Figura 27 - Espectro de massas (70 eV) do cadinol axial 4a	086
Figura 28 – Espectro de massas (70 eV) do composto 5	090
Figura 29 – Espectro de massas (70 eV) do composto 5a	090
Figura 30 – Espectro de massas (70 eV) do composto 6	094
Figura 31 – Espectro de massas (70 eV) do composto 6a	094
Figura 32 – Espectro de massas (70 eV) da mistura de epóxidos 12 e 13	098
Figura 33 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de epóxidos 12 e 13	099
Figura 34 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de epóxidos 12 e 13 a) 15-25 ppm; b) 26-37 ppm; c) 44-95 ppm.....	100

Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a) DEPT 135; b) DEPT 90 da mistura de epóxidos 12 e 13	100
Figura 36 – Espectro de massas (70 eV) da mistura do álcool 11	101
Figura 37 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do álcool 11	102
Figura 38 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do álcool 11 (0,3-2,5 ppm)	102
Figura 39 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do álcool 11	103
Figura 40 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do álcool 11 (15-43) ppm	103
Figura 41 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a) DEPT 135; b) DEPT 90 do álcool 11 ...	104
Figura 42 – Espectro de RMN de 2D de correlação $^1\text{H}, ^1\text{H}$ (COSY) do álcool 11	105
Figura 43 – Espectro de massas (70 eV) do palustrol 1	107
Figura 44 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do palustrol 1 (0,5-2,3 ppm)	108
Figura 45 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do palustrol 1 ...	108
Figura 46 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do palustrol 1 (5-50 ppm).....	109
Figura 47 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do palustrol 1	109
Figura 48 – Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D, correlação $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ (HMQC) do palustrol 1	110
Figura 49 – Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D, correlação $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ (HMBC) do palustrol 1	111
Figura 50 – Espectro de RMN de 2D de correlação $^1\text{H}, ^1\text{H}$ (COSY) do palustrol 1	112
Figura 51 – Espectro de massas (70 eV) do <i>epi</i> -globulol 2	113
Figura 52 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do <i>epi</i> -globulol 2 (0,4-2,2 ppm)	114
Figura 53 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do <i>epi</i> -globulol 2	114
Figura 54 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do <i>epi</i> -globulol 2 (15-44 ppm)	115
Figura 55 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do <i>epi</i> -	

globulol 2	115
Figura 56 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do <i>epi</i> -globulol 2 (14-39 ppm)	116
Figura 57 – Espectro de massas (70 eV) do palustrol-D ₁ 1a	117
Figura 58 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do palustrol-D ₁ 1a (0,3-2,3 ppm)	118
Figura 59 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do palustrol-D ₁ 1a	119
Figura 60 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do palustrol-D ₁ 1a (14-49 ppm)	120
Figura 61 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do palustrol 1a	119
Figura 62 – Espectro de massas (70eV) do <i>epi</i> -globulol-D ₁ 2a	120
Figura 63 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do <i>epi</i> -globulol-D ₁ 2a (0,4-2,1 ppm)	120
Figura 64 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do <i>epi</i> -globulol-D ₁ 2a	121
Figura 65 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz) do <i>epi</i> -globulol-D ₁ 2a (15-57ppm)	121
Figura 66 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do <i>epi</i> -globulol 2a	122
Figura 67 – Espectro de massas (70 eV) da <i>allo</i> -aromadendrona 16	123
Figura 68 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da <i>allo</i> -aromadendrona 16 (0,4-3,2)	124
Figura 69 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da <i>allo</i> -aromadendrona 16	124
Figura 70 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da <i>allo</i> -aromadendrona 16 (13 -57 ppm)	125
Figura 71 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) da <i>allo</i> -aromadendrona 16 (14-56 ppm)	125
Figura 72 – Espectro de massas (70 eV) da aromadendrona-D ₃ 15a	127

Figura 73 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da aromadendrona- D_3 15a	127
Figura 74 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da aromadendrona- D_3 15a	128
Figura 75 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ da aromadendrona- D_3 15a (13-46 ppm)	128
Figura 76 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) da aromadendrona- D_3 15a	129
Figura 77 – Espectro de massas (70 eV) do <i>epi</i> -globulol- D_3 3a	130
Figura 78 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do <i>epi</i> -globulol- D_3 3a	131
Figura 79 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do <i>epi</i> -globulol- D_3 3a	131
Figura 80 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do <i>epi</i> -globulol- D_3 3a	132
Figura 81 – Espectro de massas (70 eV) da aromadendrona 15	133
Figura 82 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da aromadendrona 15	134
Figura 83 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da aromadendrona 15	134
Figura 84 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) da aromadendrona 15	135
Figura 85 – Espectro de massas (70 eV) da mistura de ozonídeos 17 e 18	136
Figura 86 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos ozonídeos 17 e 18	136
Figura 87 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos ozonídeos 17 e 18	137
Figura 88 – Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D de correlação direta dos deslocamentos químicos de ^{13}C (75,5 MHz) e ^1H (300 MHz) – HMQC da mistura dos ozonídeos 17 e 18	138
Figura 89 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) da mistura	

dos ozonídeos 17 e 18	139
Figura 90 – Espectro de RMN de 2D de correlação $^1\text{H}, ^1\text{H}$ (COSY) da mistura dos ozonídeos 17 e 18	139
Figura 91 – Espectro de massas (70 eV) da ($\pm$)-criprona 20	144
Figura 92 – Espectro de massas (70 eV) da ($\pm$)- <i>trans</i> -octalona 9	145
Figura 93 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CCl_4/TMS) da ($\pm$)- <i>trans</i> -octalona 9	146
Figura 94 – Expansão do Espectro de RMN de ^1H da ($\pm$)- <i>trans</i> -octalona 9 (0,6-2,5 ppm)	146
Figura 95 – Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CCl_4/TMS) da ($\pm$)- <i>trans</i> -octalona 9	147
Figura 96 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90 da ($\pm$)- <i>trans</i> -octalona 9	147
Figura 97 – Mapa de contorno do Espectro de RMN de 2D de correlação direta dos deslocamentos químicos de ^{13}C (75,5 MHz) e ^1H (300 MHz) - HETCOR da ($\pm$)- <i>trans</i> -octalona 9	148
Figura 98 – Expansão do mapa de contorno do Espectro de RMN de 2D de correlação direta dos deslocamentos químicos de ^{13}C (75,5 MHz) e ^1H (300 MHz) -HETCOR da ($\pm$)- <i>trans</i> -octalona 9 (13-52 ppm).....	149
Figura 99 – Espectro de massas (70 eV) da ($\pm$)- <i>trans</i> -octalona- D_3 9a	151
Figura 100 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CCl_4/TMS) da ($\pm$)- <i>trans</i> -octalona- D_3 9a	151
Figura 101 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CCl_4/TMS) da ($\pm$)- <i>trans</i> -octalona- D_3 9a	152
Figura 102 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ da ($\pm$)- <i>trans</i> -octalona- D_3 9a (13-50 ppm)	152
Figura 103 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90 da ($\pm$)- <i>trans</i> -octalona- D_3 9a	153
Figura 104 – Espectro de massas (70 eV) do cadinol axial 4	154
Figura 105 – Espectro de massas (70 eV) do cadinol axial- D_3 4a	155

Figura 106 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do cadinol axial- D_3 <u>4a</u>	156
Figura 107 – Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do cadinol axial <u>4a</u> (0,0 - 2,4 ppm)	156
Figura 108 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do cadinol axial- D_3 <u>4a</u>	157
Figura 109 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do cadinol axial <u>4a</u> (13-50 ppm)	157
Figura 110 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do cadinol axial- <u>4a</u>	158
Figura 111 – Espectro de massas (70 eV) da substância <u>24</u>	160
Figura 112 – Espectro de massas dos diastereoisômeros <u>25</u> e <u>26</u> . a) éster com menor tempo de retenção (30%); b) éster com maior tempo de retenção (70%).....	161
Figura 113 – Espectro de massas (70 eV) dos compostos <u>27</u> e <u>28</u>	162
Figura 114 – Espectro de massas (70 eV) do composto <u>31</u>	164
Figura 115 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto <u>31</u>	165
Figura 116 – Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto <u>31</u> (0,7-2,7 ppm)	165
Figura 117 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto <u>31</u>	166
Figura 118 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto <u>31</u> (19-50 ppm)	166
Figura 119 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90 do composto <u>31</u>	167
Figura 120 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT135; b) DEPT 90 (19-50 ppm) de <u>31</u>	167
Figura 121 – Espectro de massas (70 eV) do composto <u>32</u>	168
Figura 122 - Espectro de massas (70 eV) do composto <u>10</u>	170
Figura 123 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto <u>10</u>	170
Figura 124 – Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do	

composto 10 (0,45 - 1,45 ppm)	171
Figura 125 – Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 10 (1,45 - 2,45 ppm)	171
Figura 126 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 10	172
Figura 127 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 10 (14 – 50 ppm)	172
Figura 128 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90 do composto 10 (14 – 50 ppm)	173
Figura 129 – Espectro de massas (70 eV) do composto 5a (menor tempo de retenção)	174
Figura 130 – Espectro de massas (70 eV) do composto 35a (maior tempo de retenção)	175
Figura 131 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos compostos 5a e 35a	175
Figura 132 – Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos compostos 5a e 35a (0,4-3,0 ppm)	176
Figura 133 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de 5a e 35a	176
Figura 134 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90 dos compostos 5a e 35a	177
Figura 135 – Espectro de massas (70 eV) do composto 5	179
Figura 136 – Espectro de massas (70 eV) do composto 35	179
Figura 137 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5	180
Figura 138 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5	180
Figura 139 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5 (13 – 59 ppm)	181
Figura 140 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90 dos compostos 5 (13-35 ppm)	181
Figura 141 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT	

135; b) DEPT 90) dos compostos <u>5</u> (36-59 ppm)	182
Figura 142 – Espectro de RMN de 2D de correlação $^1\text{H}, ^1\text{H}$ (COSY) do composto <u>5</u>	183
Figura 143 – Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D de correlação dos deslocamentos químicos de ^{13}C (75,5 MHz) e ^1H (300 MHz) – (HMQC) do composto <u>5</u>	184
Figura 144 – Espectro de RMN de ^1H , diferença de NOE do composto <u>5</u>	185
Figura 145 – Espectro de massas (70 eV) do composto <u>6</u>	186
Figura 146 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do composto <u>6</u>	187
Figura 147 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (500 MHz, CDCl_3/TMS) do composto <u>6</u>	187
Figura 148 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90) do composto <u>6</u>	148
Figura 149 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90) do composto <u>6</u> (15-50 ppm)	188
Figura 150 – Espectro de massas (70 eV) do composto <u>6a</u>	190
Figura 151 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto <u>6a</u>	190
Figura 152 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto <u>6a</u>	191
Figura 153 – Expansão do Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto <u>6a</u> (10-65 ppm)	191
Figura 154 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90) do composto <u>6a</u>	192

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Padrões sesquiterpênicos, seus análogos deuterados e respectivos precursores.....	036
Esquema 2 – Esquema de síntese para obtenção dos padrões <u>1</u> e <u>1a</u> , <u>2</u> e <u>2a</u> à partir do (+)-ledeno <u>7</u>	037
Esquema 3 – Ozonólise do (+)-aromadendreno <u>14</u>	044
Esquema 4 – Ozonólise do <i>allo</i> -aromadendreno.....	047

Esquema 5 – Reação de 15a com CH_3MgBr	050
Esquema 6 – Síntese do cadinol axial 4 e 4a	053
Esquema 7 – Síntese da (8S)- 5 e 5a cetona de Quinghaosu e dos álcoois 6 e 6a	057
Esquema 8 – Reação de esterificação do ácido artemisinínico 23 a temperatura acima de zero e excesso de diazometano.....	058
Esquema 9 – Síntese dos diastereoisômeros 25 e 26	059
Esquema 10 – Mecanismo para a formação da substância 10	062
Esquema 11 – Síntese da substância 10	063
Esquema 12 – Obtenção das substâncias 5a e 35a	064
Esquema 13 – Obtenção das substâncias 5 e 35	068
Esquema 14 – Obtenção dos álcoois 6 e 6a	073
Esquema 15 – Origem dos fragmentos analisados do palustrol 1 e palustrol deuterado 1a	078
Esquema 16 – Proposta de fragmentação para o palustrol 1 e palustrol monodeuterado 1a	081
Esquema 17 – Origem dos fragmentos analisados do <i>epi</i> -globulol 3 e <i>epi</i> -globulol trideuterado 3a	082
Esquema 18 – Proposta de fragmentação para o <i>epi</i> -globulol 3 e <i>epi</i> -globulol trideuterado 3a	084
Esquema 19 – Origem dos fragmentos analisados do cadinol axial 4 e cadinol axial trideuterado 4a	085
Esquema 20 – Proposta de fragmentação para o cadinol axial 4 e cadinol axial trideuterado 4a	088
Esquema 21 – Origem dos fragmentos analisados da (8S)-cetona de Quinghaosu 5 e (8S)-cetona de Quinghaosu dideuterada 5a	089
Esquema 22 – Proposta de fragmentação para (8S)-cetona de Quinghaosu 5 e (8S)-cetona de Quinghaosu dideuterada 5a	092
Esquema 23 – Origem dos fragmentos analisados do álcool de Quinghaosu 6a álcool de Quinghaosu monodeuterado 6a	093
Esquema 24 – Proposta de fragmentação para o álcool de	

Quinghaosu <u>6</u> e o álcool de Quinghaosu monodeuterado <u>6a</u>	096
--	-----

5. CAPÍTULO 3 193

5.1 Aplicação de complexos de cobalto na tentativa de síntese de sesquiterpenos com esqueletos do tipo tetraciclo undecano [6.3.0.0 ^{2,4} .0 ^{1,7}]	193
5.2 Considerações gerais.....	193
5.3 Objetivo.....	194
5.4 Resultados e discussões.....	195
5.5 Síntese da <i>cis</i> -nortailoriona <u>6</u> utilizando metodologia de Pauson-Khand modificada.....	202

5.6 SÍNTESE 215

5.6.1 Ozonólise do (+)-2-careno – obtenção do cetoácido <u>9</u>	215
5.6.2 Reação de proteção do composto <u>9</u> – obtenção do cetalácido <u>10</u>	215
5.6.3 Redução do composto <u>10</u> com LiAlH ₄ – obtenção do álcool <u>11</u>	219
5.6.4 Oxidação do composto <u>11</u> com PCC/Al ₂ O ₃ – obtenção do aldeído <u>12</u>	220
5.6.5 Reação do composto <u>12</u> com CBr ₄ /Ph ₃ P.....	221
5.6.6 Reação do composto <u>13</u> com <i>n</i> -BuLi – obtenção do cetoalcino <u>14</u>	225
5.6.7 Reação de formação do complexo-alcino <u>15</u>	228
5.6.8 Reação de Pauson-Khand – obtenção da nortailoriona <u>16</u>	229
5.6.9 Reação de desproteção do composto <u>16</u>	232
5.6.10 Reação de Bamford-Stevens – obtenção do composto <u>18</u>	233

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Compostos produzidos por <i>Mytilus taylorii</i>	194
Figura 2 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para o composto <u>10</u> e suas atribuições.	197
Figura 3 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C para o composto <u>11</u> e suas atribuições.....	198
Figura 4 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ¹ H e RMN de ¹³ C	

para o composto 17 e suas atribuições.....	200
Figura 5 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o composto 13 e suas atribuições.....	201
Figura 6 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o composto 13 e suas atribuições.....	202
Figura 7 Mecanismo da reação de Pauson-Khand.....	203
Figura 8 Regiosseletividade observada em relação ao alceno.....	204
Figura 9 Reação do complexo formado por um alcino terminal e etileno.....	204
Figura 10 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H para o composto 15 e suas atribuições.....	206
Figura 11 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o composto 16	207
Figura 12 nor-taioloriona 6	208
Figura 13 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do composto 18	213
Figura 14 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 10 ..	216
Figura 15 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 10	217
Figura 16 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135, b) DEPT 90 do composto 10	217
Figura 17 Espectro de massas (70 eV) do composto 11	219
Figura 18 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 11 ...	219
Figura 19 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 11	220
Figura 20 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135, b) DEPT 90) do composto 11	220
Figura 21 Espectro de massas (70 eV) do composto 17	222
Figura 22 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 17	222
Figura 23 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135, b) DEPT 90) do composto 17	223

Figura 24 Espectro da massas (70 eV) do composto 13	224
Figura 25 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 13 ...	224
Figura 26 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 13	225
Figura 27 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135, b) DEPT 90) do composto 13	225
Figura 28 Espectro de massas (70 eV) do composto 14	226
Figura 29 Espectro de RMN de ^1H (300,0 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 14	227
Figura 30 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 14	227
Figura 31 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135, b) DEPT 90) do composto 14	228
Figura 32 Espectro de RMN de ^1H (300,0 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 15	229
Figura 33 Espectro de massas (70 eV) do composto 16	230
Figura 34 Espectro de RMN de ^1H (300,0 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 16	231
Figura 35 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 16	231
Figura 36 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135, b) DEPT 90) do composto 16	232
Figura 37 Espectro de massas (70 eV) do composto 6	233
Figura 38 Espectro de massas (70 eV) do composto 18	234
Figura 39 Espectro de RMN de ^1H (500,0 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 18	235
Figura 40 Espectro de RMN de ^1H (500,0 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 18 (0,7-1,2 ppm)	235
Figura 41 Espectro de RMN de ^1H (500,0 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 18 (1,55 – 2,75ppm)	236
Figura 42 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (125,7 MHz, CDCl_3/TMS) do	

composto 18	236
Figura 43 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (125,7 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 18 (15-35 ppm)	237
Figura 44 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135, b) DEPT 90) do composto 18	237
Figura 45 Espectro de RMN de 2D de correlação $^1\text{H},^1\text{H}$ (COSY) do composto 18	238
Figura 46 Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D, correlação $^{13}\text{C},^1\text{H}$ (HSQC) do composto 18	239
Figura 47 Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D, correlação $^{13}\text{C},^1\text{H}$ g(HMBC) do composto 18	240
Figura 48 Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D, correlação $^{13}\text{C},^1\text{H}$ g(HMBC) do composto 18 (8 - 52 ppm)	241

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 Rota sintética para obtenção do intermediário pivô <i>nor</i> -taioloriona 6	195
Esquema 2 Obtenção da nortailoriona 16	207
Esquema 3 Geração de carbeno à partir de uma cetona.....	209
Esquema 4 Ciclopropanação e formação de produtos de eliminação da reação de acrilato de metila com 2,2-dibromopropano, catalizada por $\text{Ni}(0)$	210
Esquema 5 Ciclopropanação utilizando sulfonas litiadas.....	211
Esquema 6 Síntese da tosildrazona 17	211
Esquema 7 Decomposição térmica do sal de sódio da tosildrazona 17	212

CONCLUSÕES	242
-------------------------	-----

ABREVIações E Símbolos

MEFS: microextração em fase sólida

CG: cromatografia gasosa

CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência

EM: espectrometria de massas

RMN: ressonância magnética nuclear

IV: infravermelho

CG/EM: cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

CCSF: coluna capilar de sílica fundida

IR: índice de retenção

PDMS: polidimetilsiloxano

EM/EM: espectrometria de massas acoplada a espectrometria de massas

RMN de ^1H : ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{13}C : ressonância magnética nuclear de carbono treze

MHz: megahertz

AMCPB: ácido *m*-cloroperbenzóico

δ : deslocamento químico em partes por milhão

J: constante de acoplamento

Hz: hertz

THF: tetrahidrofurano

COSY: espectro bidimensional de correlação homonuclear

gCOSY: espectro bidimensional de correlação homonuclear com gradiente de campo

HMQC: "heteronuclear multiple quantum coherence"

HSQC: "heteronuclear single quantum coherence"

HMBC: correlação heteronuclear a múltiplas ligações

DEPT: espectro de RMN de ^{13}C intensificado sem distorção por transferência de polarização (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)

HETCOR: espectro bidimensional de correlação heteronuclear (^{13}C X ^1H) a uma ligação

MeOD: metanol deuterado (metanol- d_1)

EV: elétron volt

R_f : relação entre as distâncias percorridas pela amostra e sistema de solvente (eluente) utilizado em cromatografia de camada delgada

EBE: geometria do espectrômetro de massas quanto aos analisadores (campo elétrico-campo magnético-campo elétrico)

KV: quilovolt

CID: dissociação induzida por colisão

m/z : massa do íon em Daltons dividido por sua carga

EMAR: espectrometria de massas de alta resolução

M^+ : íon molecular

s: singleto

d: dubleto

t: tripleto

m: multiplete

dd: duplo dubleto

ddd: triplo dubleto

PTSA: ácido *p*-toluenossulfônico

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A comunicação entre os vários organismos que compõe um ecossistema baseia-se fundamentalmente em moléculas orgânicas de baixo peso molecular (até 500 Daltons) que são carregadas pelo ar ou pela água.

Essa "linguagem" química foi discutida na obra pioneira de A. P. Gandolle (1778-1841), publicada na virada do século XIX. As substâncias químicas mediadoras das interações inseto/planta são atualmente denominadas de **semioquímicos**^{1,2}. Mais recentemente, Dicke & Sabelis propuseram o termo **infoquímicos** levando em consideração o caráter benéfico ou prejudicial, do ponto de vista evolutivo, das substâncias químicas envolvidas nestas interações. As substâncias que transmitem as informações nessa interação natural entre indivíduos, produzindo respostas comportamentais ou fisiológicas podem ser vantajosas ou desvantajosas para quem emite ou quem recebe o sinal. O termo infoquímico envolve o critério de receptor, o qual não era considerado na definição de semioquímicos, onde o critério de organismo transmissor era fundamental³. Os infoquímicos são classificados como feromônios e alomônios. São denominados de feromônios os infoquímicos que mediam interações entre organismos da mesma espécie, conferindo vantagens adaptativas para o organismo emissor (feromônio +/-), para o organismo receptor (feromônio -/+)^{3,4}, ou para ambos (feromônio +/+). Os feromônios podem ser subdivididos em sexuais, de defesa, recrutamento, de trilha^{5,6,7} etc. São denominados de aleloquímicos os infoquímicos que mediam interações entre indivíduos pertencentes a diferentes espécies.

A ecologia química progrediu nos últimos anos graças aos avanços das técnicas de amostragem (microextração em fase sólida (MEFS), "headspace" estático e dinâmico com resinas adsorventes), cromatográficas (CG, CLAE) e de

¹ D.A. Nordlund, W. J. Lewis. *J. Chem. Ecol.*, 1976, 2, 211

² K. Mori. *J. Eur. Org. Chem.*, 1998, 1479-1489.

³ M.Dicke, M. W. Sabelis. *Func. Ecol.*, 1988, 2,131.

⁴ N. F. R. Snyder, H. A. Snyder. *Anim. Behav.*, 1971, 19, 257.

⁵ E. O. Wilson, B. Hooldobler. *The Ants*, 1990, Harward University Press.

⁶ R. T. Cardé, W. J. Bell, *Chemical Ecology of Insects 2*. 1995, Chapman and Hall, NY.

⁷ R. K. Vander Meer, M. D. Breed, M. L. Wilson, K. E. Espelie (Eds.) *Pheromone communication in social insects. Ants, wasps, bees and termites*. 1998, Westview Press. Colorado.

detecção (EM, RMN, IV, etc.) que possibilitaram a identificação de substâncias presentes na ordem de nanograma a picograma em misturas complexas. Ainda hoje, com a disponibilidade de bancos de dados (EM, RMN, IV) existem problemas na identificação pois, se a automação dos métodos de análise como CG/EM simplificam e agilizam a identificação dos semioquímicos, a ignorância dos caminhos de fragmentação de diversas classes de compostos voláteis leva a identificações errôneas as quais podem ser minimizadas a partir de um melhor conhecimento dos mecanismos de fragmentação de compostos voláteis naturais e à partir da síntese de novos padrões. Dentro desse contexto os objetivos do presente trabalho foram:

- Estudar a composição dos voláteis envolvidos nas interações mutualistas entre três espécies de orquídeas (*Bulbophyllum weddelli*, *B. involutum* e *B. ipanemense*) nativas do estado de Minas Gerais e seus polinizadores; **(Capítulo 1)**
- Estudar por espectrometria de massas, o caminho de fragmentação de sesquiterpenos comumente encontrados em frações voláteis de plantas e animais, através de padrões sesquiterpênicos isotopicamente marcados com deutério; **(Capítulo 2)**
- Sintetizar compostos do tipo tetraciclo-[6.3.0.0^{2,4}.0^{1,7}]-undecano. **(Capítulo 3)**

2. Capítulo 1

2.1. ESTUDO DA COMPOSIÇÃO DOS VOLÁTEIS ENVOLVIDOS NAS INTERAÇÕES MUTUALISTAS ENTRE TRÊS ESPÉCIES DE ORQUÍDEAS (*BULBOPHYLLUM WEDDELLI*, *B. INVOLUTUM* E *B. IPANEMENSE*) NATIVAS DO ESTADO DE MINAS GERAIS E SEUS POLINIZADORES

2.2. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Atualmente são conhecidas cerca de 25.000 espécies de Orchidaceae, as quais se encontram dispersas em vários pontos do globo terrestre⁸. A variação das formas, cores e essências, presentes em Orchidaceae, é raramente encontrada em outras famílias de plantas. Elas são polinizadas por mariposas, moscas, abelhas, borboletas, pássaros etc. existindo ainda uma relação definida entre as recompensas, essências florais e seus polinizadores⁹. Três espécies de orquídeas brasileiras *Bulbophyllum weddelli*, *B. involutum* e *B. ipanemense*, nativas do estado de Minas Gerais, foram extensivamente estudadas sobre o ponto de vista da biologia floral e fenológico, revelando que as três espécies são polinizadas por fêmeas de *Pholeomyia* (Diptera: Milichiidae) com um alto grau de especificidade¹⁰.

Essas observações e a importância dos compostos voláteis nas relações orquídea-polinizador^{11,12,13} encorajaram nossos estudos sobre a química dos constituintes voláteis dessas três espécies de *Bulbophyllum*.

2.3. GENERALIDADES SOBRE O GÊNERO *BULBOPHYLLUM*

Das Orchidaceae, *Bulbophyllum* é um dos maiores gêneros sendo encontrado principalmente nos trópicos da Ásia e da Oceania e em número bem

⁸ Dressler, R.L. *The phylogeny and classification of the orchid family*. 1993 Cambridge: Cambridge University Press.

⁹ van der Pijl, L., Dodson C. H. *Orchid flowers: their pollination and evolution*. 1966 Coral Gables: University of Miami Press.

¹⁰ Borba, E. L., Estudos biossistemáticos em três espécies de *Bulbophyllum* Thouars (Orchidaceae) ocorrentes nos campos rupestres brasileiros. 1997 Tese de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

¹¹ Dressler, R. L.. *Revta. Biol. Trop.*, 1968, 15, 143-183.

¹² Janzen, D. H. *Science*, 1971, 171, 203.

¹³ Faegri, K. and van der Pijl, L. *The principles of pollination ecology*. 3rd. ed. 1979 Oxford: Pergamon Press.

menor de espécies na África e nas Américas¹⁴, sendo que no Brasil são encontrados aproximadamente 55 espécies¹⁵. Devido a inexistência de revisões recentes, há uma grande dificuldade na identificação das espécies, principalmente em materiais de herbário.

Entre as espécies neotropicais de *Bulbophyllum* somente duas foram estudadas com relação a sua polinização, sendo ambas brasileiras, e com o mesmo mecanismo de polinização encontrado em todas as outras espécies do gênero em florestas tropicais da Ásia, África e Oceania.

2.4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A primeira parte de nossas investigações diz respeito à otimização de um método para captura dos compostos voláteis e usou-se para isso *B. weddelli*. Com base em experimentos anteriores¹⁶, a técnica de "headspace" foi a nossa primeira opção. Uma cápsula de vidro com uma saída de ar na superfície, uma bomba de aquário com pilhas e um tubo de vidro contendo Porapak Q (Figura 1), foram os principais instrumentos requeridos para essa técnica.

¹⁴ Dressler, R. L., *The Orchids: natural history and classification*, 1981 Harvard University Press, Cambridge.

¹⁵ Pabst, G. F. J. & Dungs, F., *Orchidaceae Brasilensis*, 1977, Vol. 2, Kurt Schmiersow, Hildesheim.

¹⁶ Kaiser, R., *The Scent of Orchids, Olfactory and Chemical Investigations*. Elsevier, Editiones Roche, Basel.

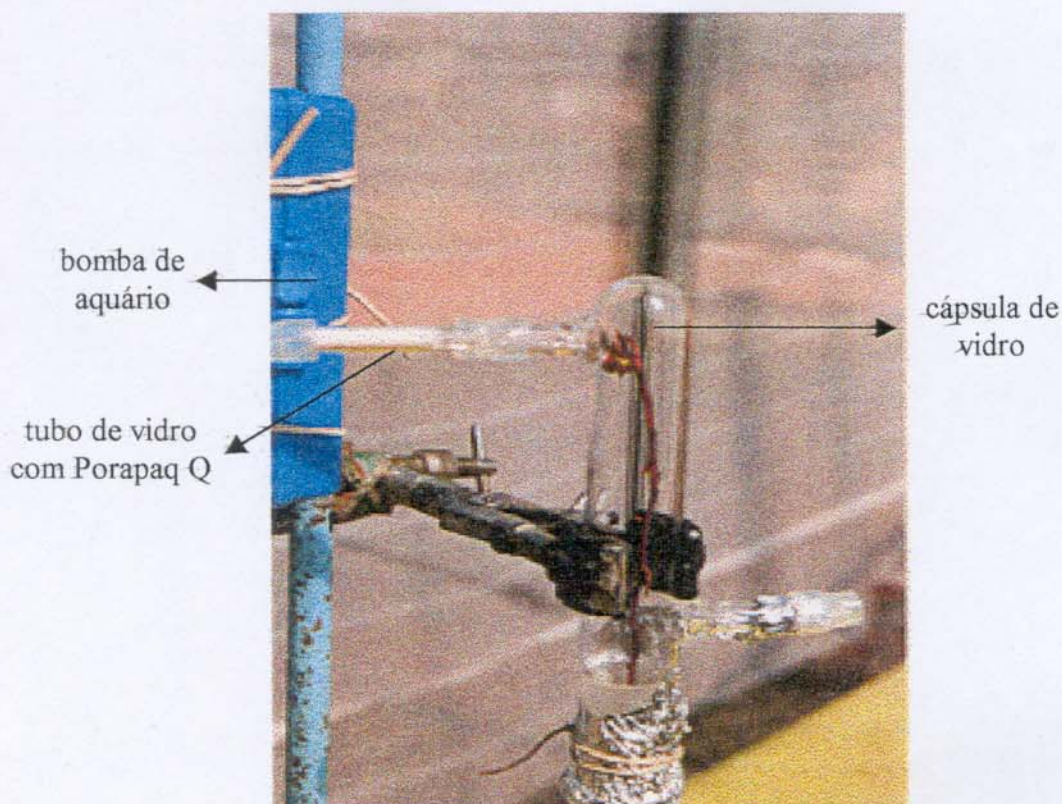


Figura 1 Sistema utilizado para a captura de compostos voláteis (headspace)

Os compostos capturados no adsorvente (Porapak Q) foram dessorvidos com solventes bidestilados (diclorometano e metanol, 1,5 ml) e diretamente injetados no CG/EM após redução do volume do solvente para aproximadamente 0,1 ml. Após várias tentativas chegamos a conclusão que essa metodologia não foi eficiente para essas análises devido a perda de alguns componentes muito voláteis e decomposição de outros. Extração com CO_2 a alta pressão¹⁷ (Figuras 2 e 3) e microdestilação¹⁸ também foram utilizadas, entretanto nas três metodologias empregadas encontramos problemas análogos: quantidade insignificante de material extraído, dimensões muito pequenas das flores das orquídeas e decomposição dos voláteis em poucas horas.

¹⁷ J and W High Pressure Soxhlet Extractor PN 4,006,062 4,265,860.

¹⁸ Ferracini, V., Nascimento, L. M., Paraiba, L. C., Leitão Filho, H. F., Marsaioli, A. J. *J. Essential Oil Res.* **1995**, *7*, 355-367.



Figura 2 Equipamento utilizado para extração com CO_2 líquido

Dióxido de carbono (CO_2) é um líquido quando encontra-se a temperaturas abaixo da crítica ($31,04^\circ\text{C}$) e pressão superior a pressão de vapor. Quando em temperaturas na faixa de 0 a 10°C e pressão entre 50 e 80 bar funciona como um solvente podendo ser utilizado na extração de óleos essenciais.

Para uma escala laboratorial um extrator do tipo Soxhlet (Figura 2) é comercialmente disponível¹⁷ e pode trabalhar com uma faixa de massa de 3,0 a 5,0 g de material a ser extraído. A Figura 3 mostra um corte transversal desse equipamento. O Soxhlet é carregado com CO_2 líquido através de uma massa conhecida de gelo seco ou na forma de gás, controlando-se a pressão, através de um cilindro de CO_2 . Durante a operação de extração, a base do equipamento de

aço inoxidável é colocada imersa em um banho de água com temperatura próxima aos 40°C e um líquido refrigerante com temperatura aproximada de 0°C fica passando através do condensador. O frasco de ebulição, onde está o CO₂, recebe calor do banho de água através de um bloco de alumínio, utilizado para melhor equilíbrio e transferência do calor, fazendo com que o CO₂ entre em ebulição. Esse vapor condensa no condensador ("dedo frio") fazendo com que gotas de CO₂ passem através do material a ser extraído enchendo o sifão até pressão suficiente para passar ao frasco de ebulição onde o extrato é coletado. No final do período de extração, o equipamento é resfriado (CO₂/etanol ou N₂(l)) até que a pressão interna se iguale a pressão ambiente. O sistema é aberto deixando-se o CO₂ evaporar lentamente a temperatura ambiente e após, o extrato é analisado através de técnicas analíticas, tais como CG/EM.

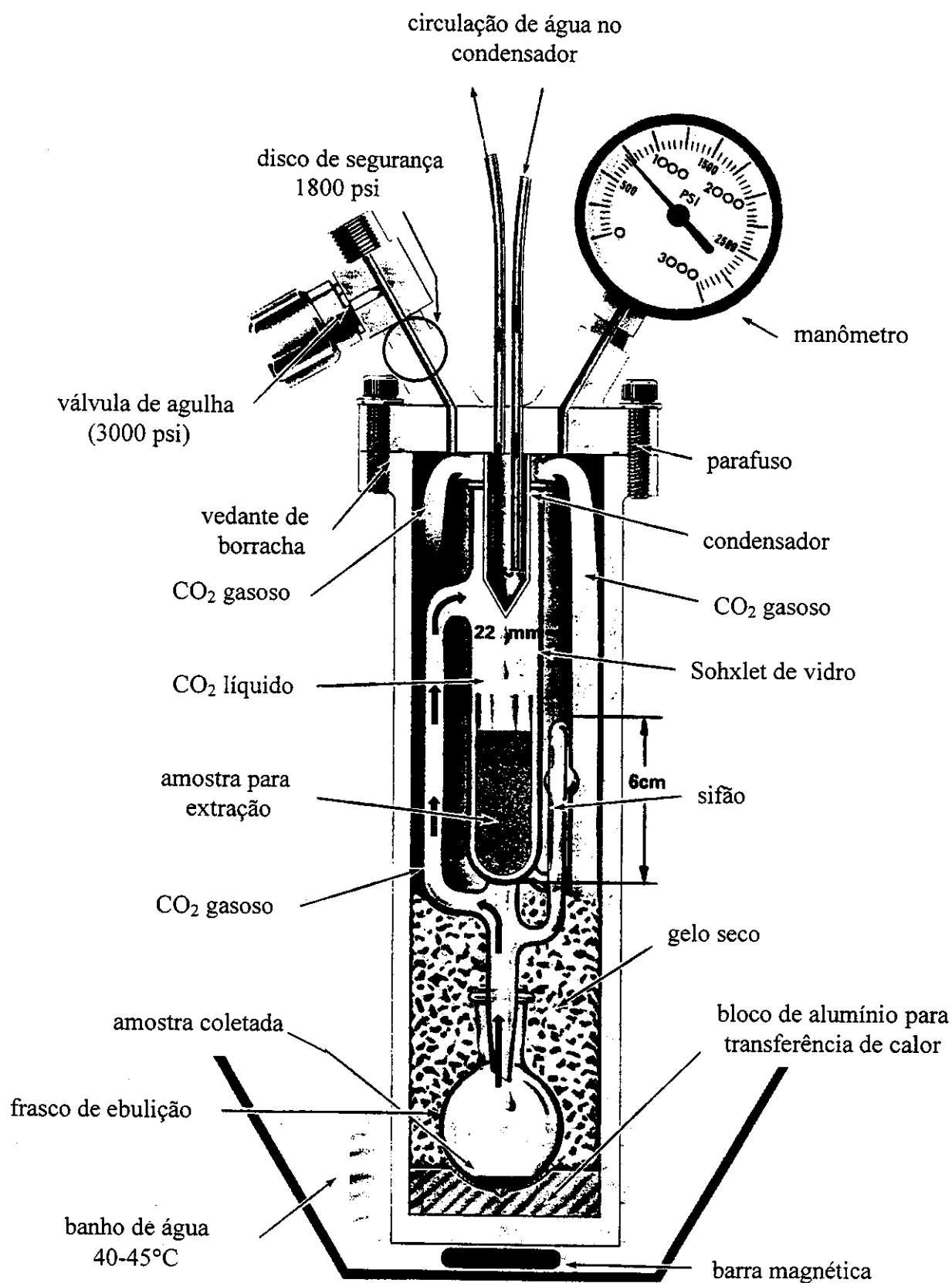


Figura 3 Corte transversal do equipamento utilizado na extração com CO₂ a alta pressão

Uma análise retrospectiva dos resultados permitiu concluir que seria recomendado abolir o uso de solventes. Dessa maneira voltamos nossa atenção para técnicas diretas de análise¹⁹ que pudessem ser aplicadas a vários cromatógrafos sem necessitar de nenhum tipo de modificação dos mesmos. A micro-extração em fase sólida (MEFS)²⁰ foi uma das técnicas escolhidas mas os resultados com as fibras utilizadas (polidimetilsiloxano (PDMS, 30 μ m) e CarboxenTM/PDMS, 75 μ m) não apresentaram resultados satisfatórios.

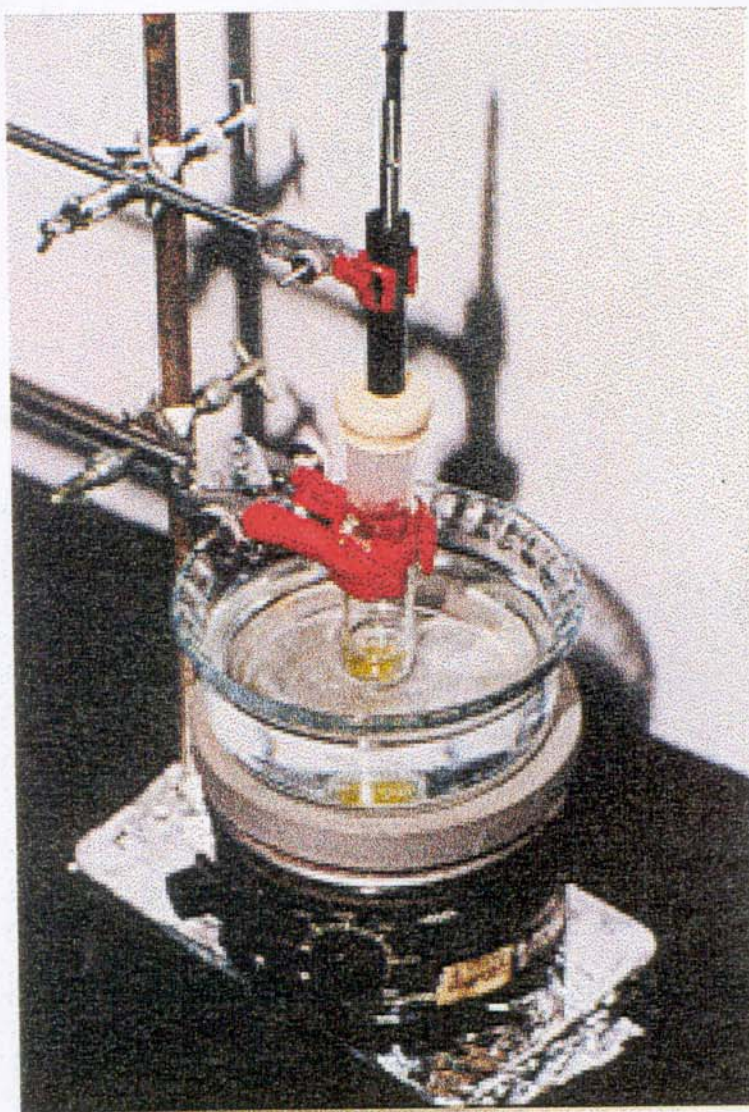


Figura 4 Microextração em fase sólida

¹⁹ Senanayake, U. M., Edwards, R. A., & Lee, T. H. *J. Chromatogr.*, **1976**, 116, 468-471.

²⁰ Pawliszyn, J. *Solid Phase Microextraction Theory and Practice* **1997**. Wiley-VCH, New York.

Nesse momento voltamos nossa atenção para os injetores de amostras sólidas. Essa técnica é utilizada por vários grupos de pesquisa, principalmente os que estão voltados para o estudo de feromônios²¹.

Um injetor de amostras sólidas gentilmente cedido pelo Dr. Vostrowsky²² está disponível em nosso laboratório (Figura 5). Entretanto esse instrumento requeria algumas modificações no injetor de nosso cromatógrafo a gás (HP-5890), as quais relutamos em aplicar. Um método alternativo visualizado seria o uso de agulhas apropriadas, possíveis de serem adquiridas da Dynatech, as quais não estiveram disponíveis para nossas análises.

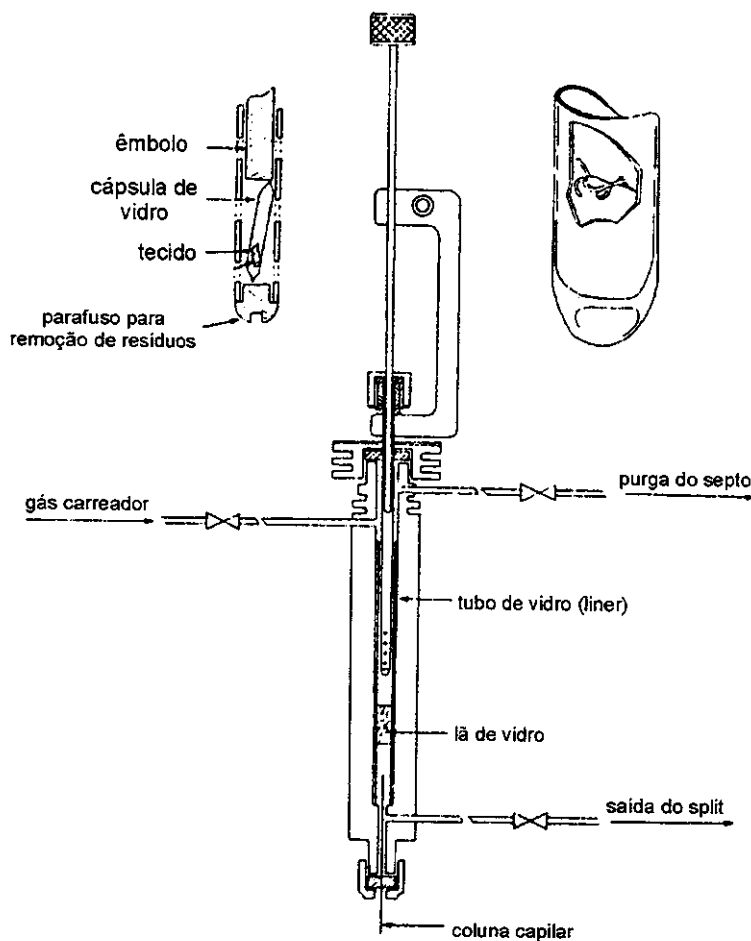


Figura 5 Injetor de sólidos cedido pelo Dr. Vostrowsky

²¹ Attygalle, B., & Morgan, E. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, 27, 460-478.

²² Institut für Organische Chemie - Univ. Erlangen-Nürnberg, Germany.

A modificação em uma agulha de aço inoxidável do tipo B-D (80 x 0.8 mm ou padrão 21) permitiu a confecção de um injetor de amostras sólidas (Figura 6) e a injeção de pequenos pedaços (cerca de 3,0 mm X 0,3 mm) da flor das orquídeas no CG/EM (modo splitless).

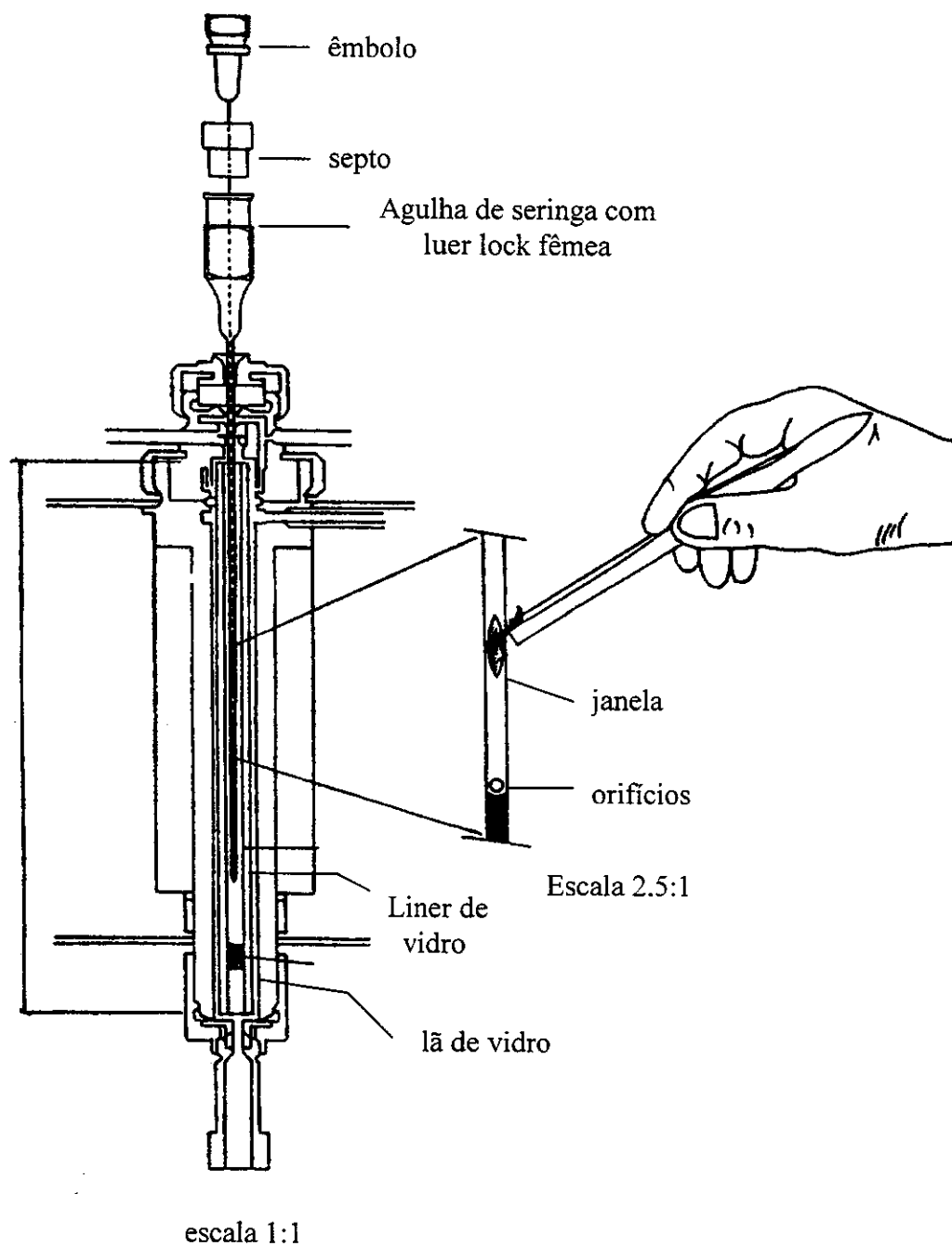


Figura 6 Injetor de sólidos desenvolvido no laboratório

Nosso primeiro experimento foi verificar a confiabilidade de nossas análises. Partes diferentes das flores de *B. weddelli* foram analisadas e foi possível observar que a composição química dos voláteis foi análoga, com pequena variação na abundância relativa dos constituintes. Esse fato não foi considerado relevante pois a abundância relativa dos componentes pode variar de acordo com a localização na flor (Figura 7).

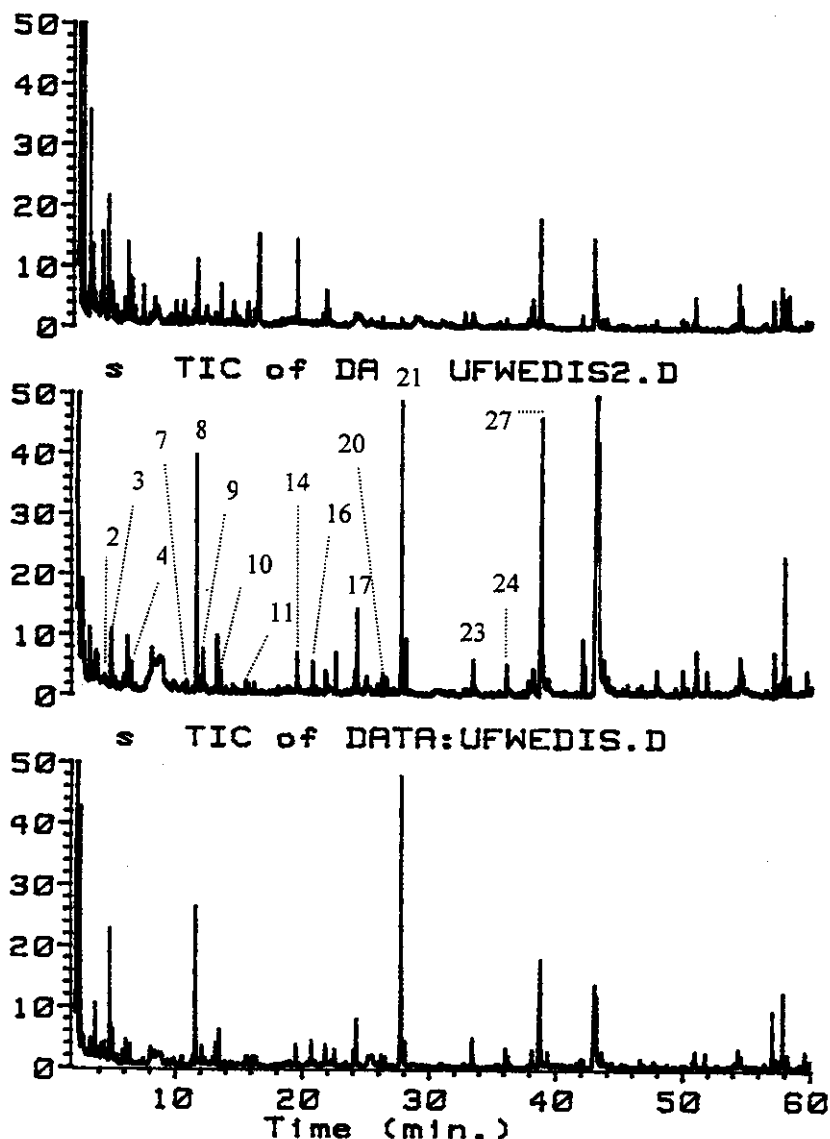


Figura 7 Cromatogramas obtidos por CG/EM de partes distintas da flor de *B. weddelli* utilizando injetor de sólidos. a) parte da pétala; b) parte da sépala; c) parte final da sépala. Os números acima dos picos estão relacionados com os compostos listados na tabela 1

Os resultados das análises (Figura 8) dos componentes voláteis das três espécies de *Bulbophyllum* são mostrados na tabela 1.

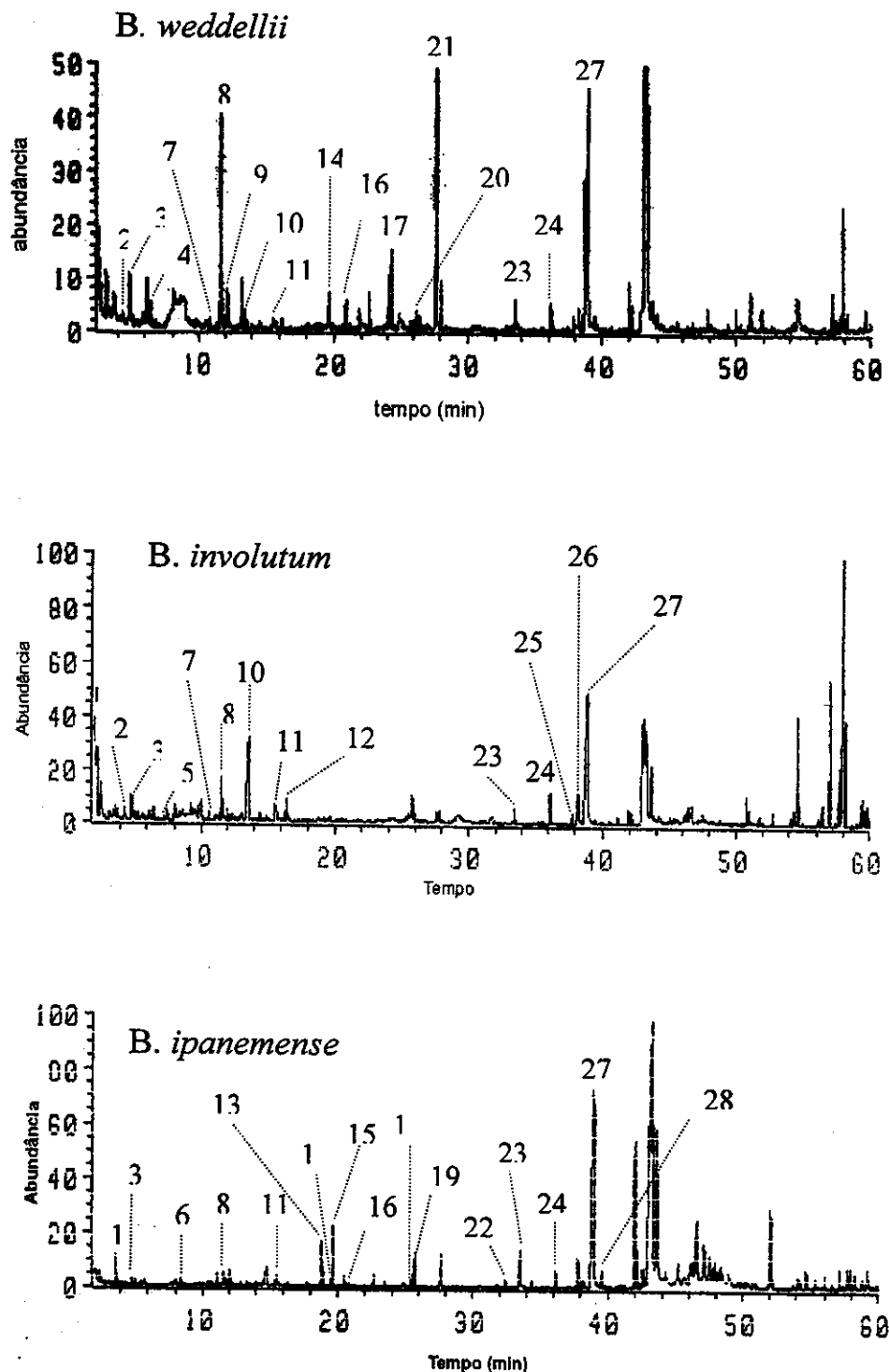


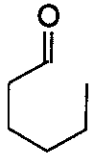
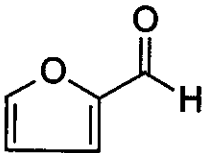
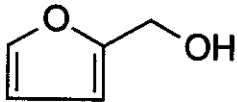
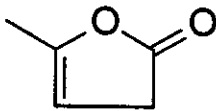
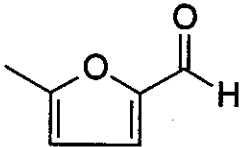
Figura 8 Cromatogramas obtidos por CG/EM de três espécies de *Bulbophyllum* utilizando injetor de sólidos. Os números acima dos picos estão relacionados com os compostos listados na tabela 1

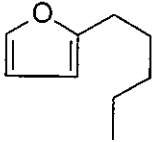
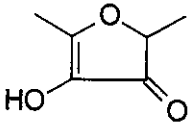
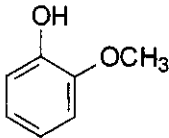
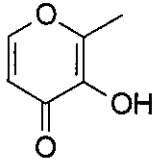
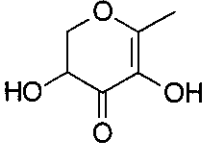
Tabela 1 – Compostos voláteis detectados em *Bulbophyllum weddellii*, *B. involutum* e *B. ipanemense* (%)

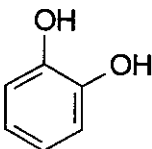
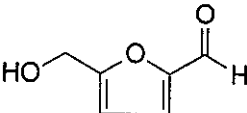
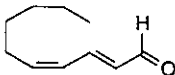
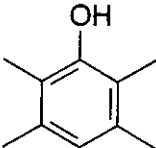
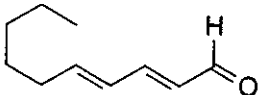
composto	IR	<i>B.weddellii</i>	<i>B.involutum</i>	<i>B.ipanemense</i>
1. hexanal	826	-	-	3,90
2. furfural	850	1,77	1,02	-
3. 2-furanometanol	865	4,57	3,30	0,57
4. 5-metil-2((3H)-furanona	920	0,66	-	-
5. 5-metil-furfural	946	t	0,82	-
6. 2-pentil-furano	972	-	-	0,65
7. 2,3-diidro-4-hidroxi-2,5-dimetil-3-furanona	1043	t	1,23	-
8. 2-metoxifenol	1074	9,19	4,57	1,51
9. maltol	1098	t	-	-
10. 2,3-diidro-3,5-diidroxi-6-metil-4H-pireno-4-ona	1134	1,75	15,55	-
11. 1,2-benzenodiol	1197	t	3,53	1,28
12. 5-hidroximetil-2-furanocarboxialdeído	1224	-	2,71	-
13. 2,4-decadienal-(E,Z)	1298	-	-	4,04
14. 2,3,5,6-tetrametilfenol	1319	0,93	-	t
15. 2,4-decadienal-(E,E)	1321	-	-	6,03
16. 2,6-dimetoxifenol	1357	0,96	-	t
17. 4-hidroximetilbenzoato	1465	2,84	-	-
18. tridecanona	1505	-	-	1,14
19. tridecanol	1512	-	-	3,42
20. hidroxil-3-metoximetilbenzoato	1526	0,75	-	-
21. 2,6-dimetil-3-metoximetil- <i>p</i> -benzoquinona	1573	17,57	-	-
22. tetradecanoato de metila	1719	-	-	0,72
23. ácido tetradecanóico	1751	1,83	1,34	5,27
24. ácido pentadecanóico	1833	0,89	2,90	1,75
25. 14-metil-pentadecanoato de metila	1884	-	0,68	-
26. ácido 9-hexadecenóico	1898	-	4,65	-
27. ácido hexadecanóico	1919	9,60	31,32	54,50
28. hexadecanoato de etila	1939	-	-	1,53
Total		53,31	73,62	86,31

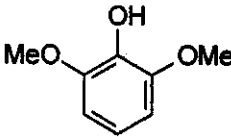
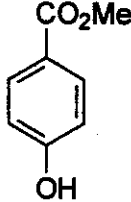
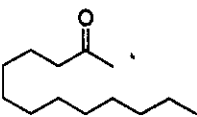
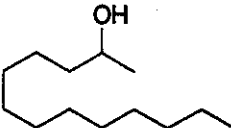
IR = índice de retenção t = traços

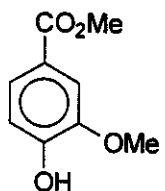
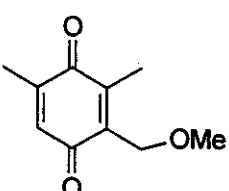
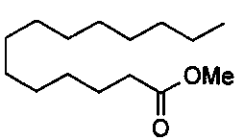
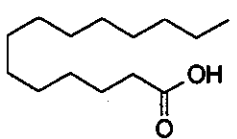
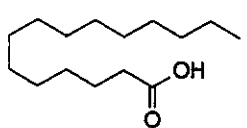
Tabela 2: Compostos identificados em *B. weddellii*, *B. involutum* e *B. ipanemens*

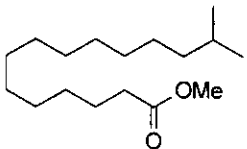
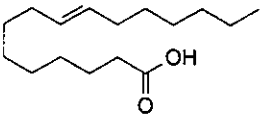
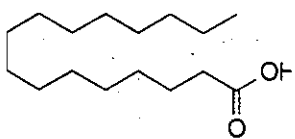
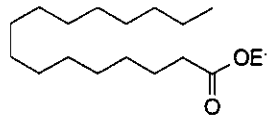
composto	IR	Estrutura	Íons característicos	
			m/z	%
1 Hexanal PM = 100	826		82	11
			72	22
			55	78
			44	100
			41	85
2 furfural PM = 96	850		96	100
			95	93
			86	4
			74	15
			43	29
3 2-furanometanol PM = 98	865		98	100
			97	54
			81	37
			70	29
			69	33
4 5-metil-2,3-diidro-2-furanona PM = 98	920		98	100
			83	7
			70	15
			55	61
			42	57
5 5-metil-furfural PM = 110	946		110	100
			109	85
			81	15
			53	67
			43	44

6				
2-pentilfurano	972		138	12
PM = 138			112	11
			95	7
			81	100
			55	19
7				
2,3-diidro-4-hidroxi-2,5-	1043		128	41
dimetil-3-furanona			110	9
PM = 128			85	14
			57	54
			43	100
8				
2-metoxifenol	1074		124	73
PM = 124			109	100
			94	3
			81	42
			54	19
9				
maltol	1098		126	100
PM = 126			111	11
			95	88
			71	34
			55	38
10				
2,3-diidro-3,5-diidroxi-6-	1134		144	57
metil-4H-pireno-4-ona			101	35
PM = 144			72	15
			55	18
			43	100

11					
1,2-hidroxi-benzeno	1197		110	65	
PM = 110			92	7	
			81	11	
			64	23	
			43	100	
12			126	35	
5-hidroximetil-2-furanocarboxialdeído	1224		109	11	
PM = 126			97	77	
			69	38	
			41	100	
13			152	4	
(2E,4Z)-decadienal	1298		123	6	
PM = 152			95	11	
			81	100	
			41	42	
14			150	100	
2,3,5,6-tetrametilfenol	1319		135	85	
PM =			107	38	
			77	73	
			51	15	
15			152	11	
(E,E)-2,4-decadienal	1321		123	4	
PM = 152			95	8	
			81	100	
			41	15	

16 2,6-dimetoxifenol PM = 154	1357		154	100
			139	62
			111	23
			93	27
			53	11
17 4-hidroxi-metilbenzoato PM = 152	1465		152	35
			121	100
			93	23
			65	15
			51	4
18 2-tridecanona PM = 198	1505		198	7
			96	4
			71	23
			58	100
			43	92
19 2-tridecanol PM = 200	1512		200	0
			185	4
			182	3
			111	7
			45	100

20					
4-hidroxi-3-metoxi benzoato				182	58
de metila				151	100
PM = 182	1526			123	15
				65	7
				52	9
21					
2,6-dimetil-3-metoximetil-p-				180	100
benzoquinona	1573			165	38
PM = 180				138	27
				122	12
				77	15
22					
tetradecanoato de metila	1719			242	15
PM = 242				211	11
				199	23
				88	54
				74	100
23					
ácido tetradecanóico	1751			228	23
PM = 228				185	38
				129	57
				73	88
				43	100
24					
ácido pentadecanóico	1833			242	35
PM = 242				199	31
				143	23
				129	46
				60	100

25			270	15
14-metil-pentadecanoato de			227	19
metila	1884		143	53
PM = 270			87	74
			74	100
26			254	4
ácido 9-hexadecenóico	1898		236	12
PM = 254			194	5
			97	34
			55	100
27			256	27
ácido hexadecanóico	1919		211	23
PM = 256			129	38
			73	88
			43	100
28			284	19
hexadecanoato de etila	1939		239	8
PM = 284			157	23
			101	54
			88	100

A comparação da composição química das essências florais de *Bulbophyllum* com a de outras orquídeas também polinizadas por moscas (*Bulbophyllum gracillium*, *Dracula chestertonii* etc.¹⁶) revela que as classes dos compostos presentes nas essências dessas orquídeas (*n*-alquilcetonas, *n*-alquilaldeídos, *n*-alquilálcoois, compostos aromáticos e poucos terpenos) estão relacionadas aos seus polinizadores.

A comparação dos constituintes das essências (com IR abaixo de 1600) revelou uma maior similaridade entre *B. weddellii* e *B. involutum* (Figura 9)¹⁰ (índice de Jaccard²³ = 0,4667) do que entre *B. ipanemense* e essas espécies (índice de Jaccard para *B. weddellii* e *B. ipanemense* = 0,2500; *B. ipanemense* e *B. involutum* = 0,1875).

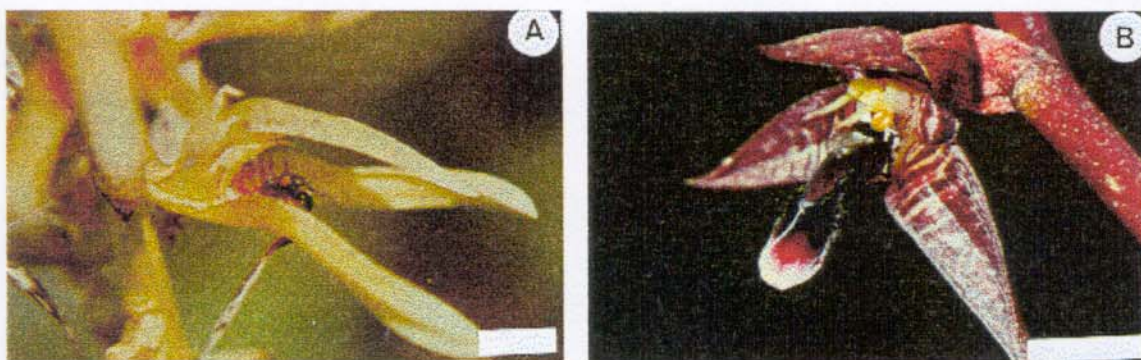


Figura 9 a) *B. weddellii* b) *B. involutum* ambas com os seus polinizadores (espécies de *Pholeomyia*) alimentando-se na base do labélolo

Esses resultados são absolutamente compatíveis com o fato que ambas espécies *B. weddellii* e *B. involutum* compartilham as mesmas espécies de polinizadores (duas espécies de *Pholeomyia*) mas com diferente hierarquia, por exemplo o principal polinizador de *B. weddellii* é secundário para *B. involutum* e vice-versa. O único polinizador da espécie *B. ipanemense* é uma espécie diferente de *Pholeomyia* (Milichiidae). Com esses resultados seria de se esperar que houvessem vários híbridos naturais entre *B. weddellii* e *B. involutum* já que elas são simpátricas e florescem ao mesmo tempo. No entanto, esta hipótese não se

²³ Dunn, G., & Everitt, B. S. *An Introduction to Mathematical Taxonomy* 1982. Cambridge University Press, Cambridge.

confirma, uma vez que existem várias outras barreiras naturais operando entre essas duas espécies que fazem com que suas identidades sejam dominantes. Vale mencionar que um único híbrido natural de *B. weddelli* e *B. involutum* foi identificado e que esse é aparentemente estéril.

B. involutum e *B. ipanemense* são espécies visualmente relacionadas entre si (Figura 10) e não o são com *B. weddelli*. Esses resultados estão de acordo com Dressler¹¹, que diz que quando espécies de orquídeas encontram-se crescendo próximas, e com eventos fenológicos sincronizados, há uma pressão natural para a produção de compostos voláteis diferentes para atrair diferentes espécies de polinizadores. Por outro lado, devido à presença de outras barreiras interespecíficas, espécies não relacionadas podem produzir compostos similares atraindo os mesmos polinizadores, mantendo sua integridade.



Figura 10 a) *Bulbophyllum involutum* **b)** *Bulbophyllum ipanemense*

2.5 Experimental

2.5.1 Plantas

As espécies *B. weddellii* e *B. involutum* foram coletadas na Serra do Cipó, município de Santana do Riacho, e a espécie *B. ipanemense* na Serra de Camargos, município de Nazareno, ambos localizados no estado de Minas Gerais, Sudeste brasileiro. Esses indivíduos foram cultivados na casa de vegetação do Departamento de Botânica da UNICAMP até floração quando então as flores foram coletadas para as análises. Exemplares das espécies se encontram no Herbário UEC (Departamento de Botânica, Universidade Estadual de Campinas): *Bulbophyllum weddellii* (Lindl.) Rchb. f. (exemplar # E.L. Borba 151), *Bulbophyllum involutum* Borba, Semir e F. Barros, (exemplar # E.L. Borba 150), *Bulbophyllum ipanemense* Hoehne (exemplar # E.L. Borba 177).

2.5.2 CG e CG/EM

As análises foram realizadas em um cromatógrafo HP-5890 acoplado a um detector seletivo de massas HP-5970. Foi utilizada uma coluna capilar de sílica fundida (CCSF) DB-5 da J and W Scientific, com 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 µm de espessura do filme da fase estacionária. O programa de temperatura da coluna foi de 50°C até 290°C, com um gradiente de 4°C/min.

CG: As temperaturas utilizadas para o injetor e para o detector foram de 290°C e 300°C respectivamente. Hidrogênio foi utilizado como gás carreador a um fluxo de 2 mL/min e o injetor no modo split/splitless com um tempo de 0,5 min. O volume da injeção, quando utilizado, foi de 1 µL de cada solução.

CG/EM: Para essas análises foi utilizado Hélio como gás carreador com o mesmo programa de temperatura utilizado nas análises de CG. As temperaturas do injetor e da interface foram de 290°C e 285°C respectivamente. Os espectros de massas foram obtidos a 70 eV com uma velocidade de varredura de 0,84 scan/s de m/z 40 a 550.

Os voláteis foram analisados por CG e CG/EM e a identificação foi realizada com base na co-injeção de compostos padrão e comparação dos índices de retenção²⁴ bem como pela comparação dos espectros de massas adquiridos com os espectros armazenados na biblioteca Wiley/NBS do equipamento CG/EM e outros publicados na literatura²⁵.

Os índices de retenção (IR) foram obtidos por co-injeção de pequenos pedaços da cúpula das orquídeas, contaminados com uma mistura de *n*-alcanos de C11-C24 e os tempos de retenção assim obtidos (*n*-alcanos e substâncias) foram inseridos na equação de Van den Dool e Kratz²⁴.

$$IR_i = [(T_s - T_{C_{n-1}}) / (T_{C_n} - T_{C_{n-1}}) \times 100] + 100 \times C_{n-1}$$

onde:

IR_i: índice de retenção do composto a ser analisado

T_s: tempo de retenção do composto analisado

T_{C_n}: tempo de retenção do *n*-alcano que elui após a substância analisada

T_{C_{n-1}}: tempo de retenção do *n*-alcano que elui antes da substância analisada

C_{n-1}: *n*-alcano que elui antes da substância analisada

²⁴ Van den Dool, H., & Kratz, P.D.J. (1963). *J.Chrom.*, 11, 463

²⁵ Adams, R. P. (1995). *Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Mass Spectroscopy*. Allured Publishing Co., Illinois.

2.5.3 Extração através de Soxhlet com CO₂ a alta pressão

Em um extrator da J & W Scientific (Figuras 2 e 3), foram colocados gelo seco (165,0 g) e 15-20 flores frescas (1-1,2 g). O aparato foi fechado e as extrações foram realizadas a uma temperatura de 35°-45°C sendo a pressão mantida entre 700 e 900 psi, por três horas. A temperatura do sistema de extração foi então reduzida para -70°C (CO₂/EtOH) e o excesso de CO₂ foi liberado com a abertura da válvula de escape. Após a abertura do equipamento à temperatura ambiente, aguardou-se a evaporação total de CO₂. Diclorometano (1 mL) foi colocado no balão coletor e a mistura foi transferida para um pequeno vidro. As análises de CG/EM foram realizadas após o volume do solvente ter sido reduzido para 0,1 mL. As análises obtidas não foram coerentes.

2.5.4 Hidrodestilação

Um balão de fundo redondo (100 mL) equipado com um sistema de microhidrodestilação, contendo 15-20 flores de orquídea e água (50 mL) foi aquecido e 30-35 mL de água foram destilados. A solução aquosa destilada foi extraída com diclorometano (3 X 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração o solvente foi reduzido sobre vácuo até um volume de 0,2 mL e a mistura (1,0 µL) foi injetada no CG/EM. Alguns dos componentes voláteis foram detectados mas as análises não foram reprodutíveis após algumas horas indicando decomposição. Assim, não se pode confiar nessa metodologia.

2.5.5 Headspace (Figura 1)

Uma cápsula de vidro (20,0 cm de comprimento e 4,0 cm de diâmetro interno) foi especialmente construída para envolver as flores da orquídea, com entrada por um dos lados e uma saída pelo lado oposto, conectada a um “trap” adsorvente (tubo de vidro com 5,0 cm de comprimento e 0,50 cm de diâmetro

interno) contendo Porapak Q 80-100 mesh (100-200 mg) e lã de vidro (previamente tratada com solvente e ativado a 150°C sobre vácuo) fechando as duas extremidades. Ar foi passado sobre o sistema com adsorvente por meio de uma bomba operando com pilhas comuns (500 mL/min) durante um período de 24 horas. Os voláteis foram extraídos com diclorometano e metanol. Após evaporação, a concentração dos voláteis estava abaixo do nível de detecção para as análises de CG/EM.

2.5.6 Análise de amostras sólidas

Um injetor de amostras sólidas foi utilizado para introduzir os voláteis de uma amostra de flores de orquídeas, em uma coluna capilar de sílica fundida (CCSF) no equipamento de CG/EM. O injetor de amostras sólidas contendo 3 pedaços da sépala da orquídea (3 X 0,3 mm) foi introduzido no CG/EM no modo "splitless" por um período de 30 segundos. Os índices de retenção foram obtidos por coinjeção de pequenos pedaços da sépala contaminados com uma mistura de *n*-hidrocarbonetos de C₁₁-C₂₄.

2.5.7 Micro-extração em fase sólida (Figura 4)

Em um vidro fechado com uma tampa contendo um vedante de borracha (septum), 15 flores frescas foram aquecidas a 60°C durante 30 minutos. Uma fibra (30 µm de polidimetilsiloxano (PDMS), 85 mm de poliacrilato (PA) e 65 µm de Carboxem) foi introduzida através do "septum" na atmosfera saturada acima das flores ("headspace" estático) durante 30 minutos.

2.5.8 Construção do injetor de amostras sólidas (Figura 6)

Este injetor tem a vantagem de ser de baixíssimo custo e ser adaptável a todos os cromatógrafos a gás. A parte terminal do êmbolo da agulha de aço

inoxidável (9 cm de comprimento, nº 21) de uma seringa, foi cortada (1 cm) e soldada na ponta da agulha. Uma pequena janela (3,5 mm de comprimento e 0,5mm de largura) foi cortada na parede da agulha a 27 mm do final da mesma, e dois pequenos furos (0,5 mm) foram feitos a 21 mm do final da agulha, por onde os compostos voláteis são liberados e levados pelo gás de arraste (H_2) para a coluna cromatográfica. Um pequeno vedante de borracha (septum) foi colocado na parte superior da agulha, onde está o terminal "luer-lock", para vedação, e o êmbolo foi introduzido pelo mesmo. Para as análises, a amostra foi introduzida através da pequena janela e gentilmente colocada com o êmbolo dentro da agulha, tomando o cuidado para não comprimir muito a amostra no final da agulha. A agulha foi então introduzida no injetor do CG e o êmbolo rapidamente pressionado para baixo levando a amostra sólida até o final da agulha ao passo que os compostos voláteis saem através dos dois furos (Figura 6).

3. Capítulo 2

3.1 ESTUDOS DE FRAGMENTAÇÃO DE COMPOSTO SESQUITERPÊNICOS ISOTÓPICAMENTE MARCADOS COM DEUTÉRIO

3.2 CONSIDERAÇÕES GERAIS

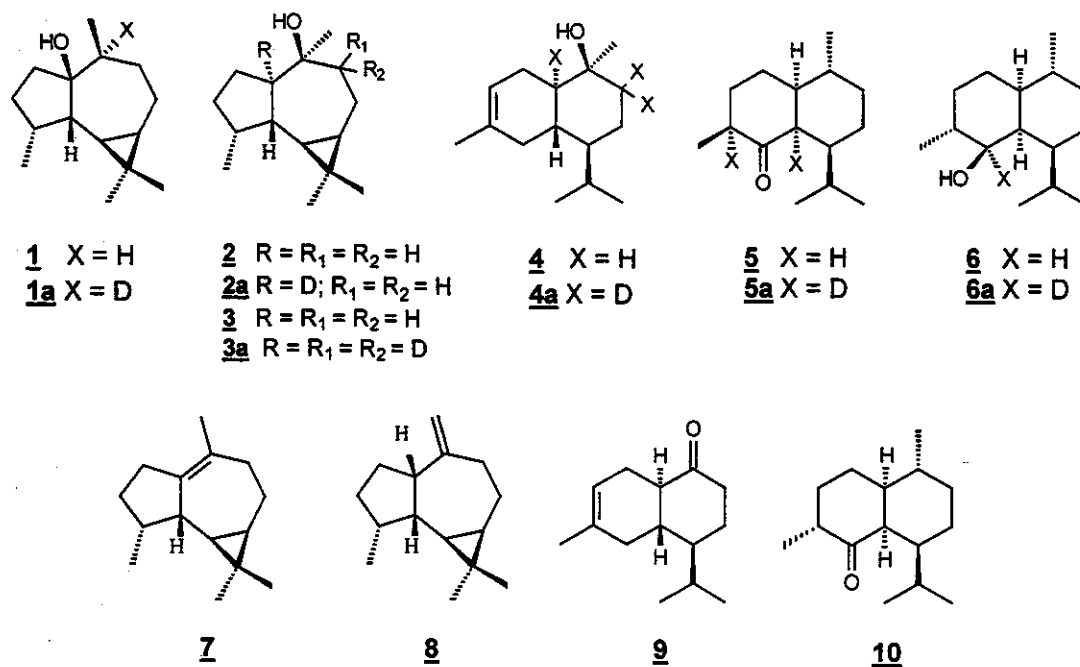
Os sesquiterpenos fazem parte das frações voláteis emitidas por plantas e animais e as estruturas de muitos desses compostos ainda deixam dúvidas quando são detectados e identificados por CG/EM, ferramenta indispensável no estudo de misturas complexas de componentes voláteis. As publicações nesse campo entretanto limitam-se a comparações dos índices de retenção e dos espectros de massas disponíveis nas bibliotecas de padrões que hoje existem com um grande número de compostos. Compreender os caminhos de fragmentação por impacto de elétrons é um aspecto relegado a segundo plano. Essa lacuna pode ser atribuída à grande dificuldade de interpretação dos espectros de massas dessa classe de terpenóides quando comparados aos monoterpenos que já foram bem estudados⁷. Em 1967, S. Hayashi e colaboradores publicaram a interpretação de espectros de massas de sete sesquiterpenos: Calameneno, δ -cadineno, α -santaleno, β -santaleno, α -cadinol, guaíol e elemol⁸. Desde então, são raros os trabalhos encontrados com interpretação dos espectros de massas de compostos sesquiterpênicos. Uma das formas de elucidar uma sequência de fragmentação é através do estudo de padrões deuterados associado a técnica de EM/EM. Dentro desse enfoque, esta parte de nosso trabalho versa sobre o estudo da fragmentação de compostos sesquiterpênicos pertencentes a classe dos aromadendranos, amorfanos e cadinanos que são comumente encontrados nas misturas voláteis de plantas. Para um estudo adequado é necessário ter acesso a padrões deuterados e não deuterados de estruturas inequivocamente determinadas, com os deutérios localizados em posições estratégicas.

⁷ Brophy, J.J and M. Allan, *Organic Mass Spectrometry*, 1992, 27, 1042-2051.

⁸ S. Hayashi, H. Satô, N. Hayashi, T. Okude and T. Matsuura; *J. Sci. Hiroshima Univ., Ser. A-II*, 1967, vol.31, No. 3, 217-231.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A primeira etapa desse trabalho diz respeito à confecção dos padrões deuterados e não deuterados palustrol **1** e **1a** e *epi*-globulol **2** e **2a**, *epi*-globulol **3** e **3a**, cadinol axial **4** e **4a**, (8*S*)-cetona de Quinghaosu **5** e **5a** e o álcool de Quinghaosu **6** e **6a**, a partir do ledeno **7**, *allo*-aromadendreno **8**, octalona **9** e cetona de Quinghaosu **10**, respectivamente (Esquema 1).



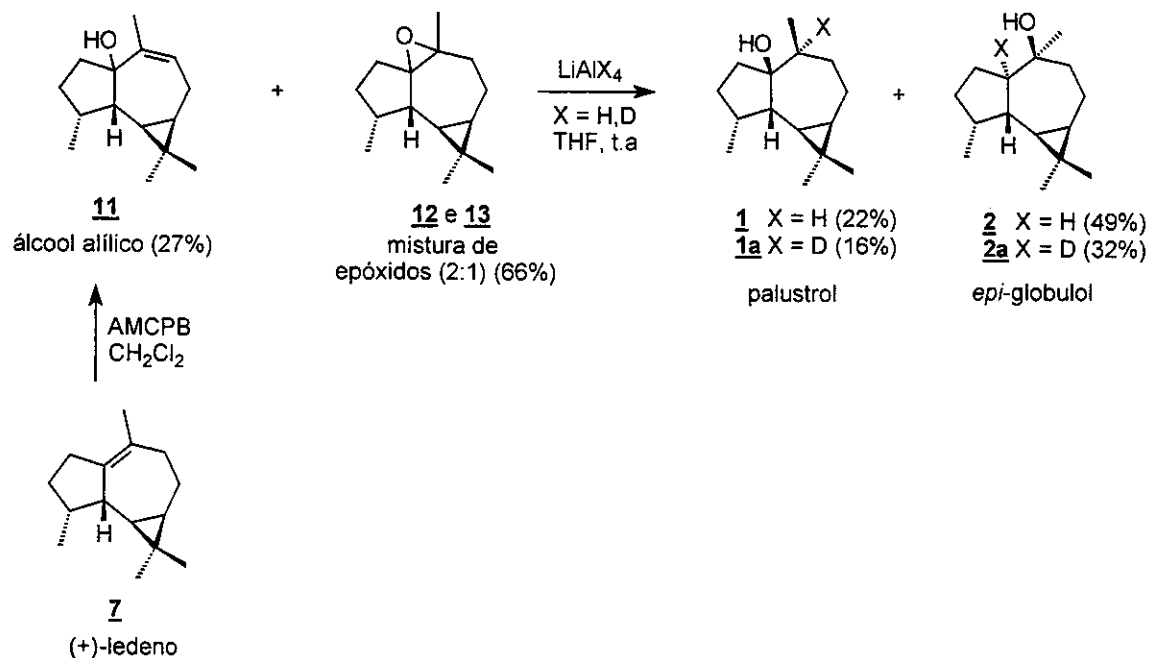
Esquema 1 Padrões sesquiterpênicos, seus análogos deuterados e respectivos precursores

3.3.1 SÍNTESE DOS PADRÕES SESQUITERPÊNICOS

Os padrões isotopicamente marcados com deutério (Esquema 1), foram obtidos por meio de reações de abertura de epóxidos ou redução de cetonas com agentes redutores como LiAlD₄ e também enolização de cetonas na presença de metanol deuterado e sódio metálico. A introdução de deutério foi determinada

inequivocamente através de espectros de RMN de ^1H (300 MHz) e RMN de ^{13}C (75,5 MHz). Os sinais de ^{13}C ligados a deutério aparecem como multipletos obedecendo a equação $2nI + 1$. Esses sinais são de baixa intensidade e muitas vezes se confundem com o ruído na linha base. No espectro de RMN de ^1H os sinais de acoplamento H,D aparecem como sinais alargados já que a constante desse acoplamento é aproximadamente 1/6 das constantes correspondentes a H,H. A troca de hidrogênio por deutério causa um desaparecimento desse sinal no espectro de hidrogênio, fazendo com que ocorra uma simplificação na interpretação do espectro dos hidrogênios remanescentes na molécula.

3.3.1.1 Obtenção dos padrões 1 e 1a e 2 e 2a à partir do (+)-ledeno 7



Esquema 2 Esquema de síntese para obtenção dos padrões 1 e 1a, 2 e 2a à partir do (+)-ledeno 7

O palustrol 1 é uma substância que foi isolada em 1954⁹ do óleo essencial extraído de *Ledum palustre*. Posteriormente, em 1960, Dolejs¹⁰ isolou um álcool

⁹ N. P. Kyrialov., Z. Obsc. Chim. 1954, 24, 1271.

¹⁰ L. Dolejs, V. Herout, F. Sorm., Col. Czech. Chem. Comm. 1961, 26, 811.

sesquiterpênico da planta brasileira *Baccharis genistelloides*, que apresentava as mesmas propriedades químicas e constantes físicas do (-)-palustrol, citado anteriormente. De nossa parte, visualizamos a obtenção do palustrol **1** e do *epi*-globulol **2** em uma única etapa, através de reações de epoxidação e posterior abertura dos epóxidos formados, com agentes redutores, tais como LiAlX_4 ($\text{X} = \text{H}$ ou D), partindo do (+)-ledeno **7** (Esquema 2), uma substância comercial, disponível em nosso laboratório.

À uma solução de (+)-ledeno **7** em CH_2Cl_2 na presença de NaHCO_3 , a temperatura ambiente, foi adicionado aos poucos AMCPB. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada sendo observado que, além dos epóxidos **12** e **13**, formava-se o álcool alílico **11**. Após tratamento da reação e separação em coluna cromatográfica o álcool alílico **11** foi isolado com 27% de rendimento e uma mistura, de difícil separação, dos epóxidos diastereoisoméricos **12** e **13**, na proporção de 2:1 (RMN de ^1H) em 66% de rendimento. A identificação dos compostos isolados foi feita através da análise de seus dados espectroscópicos.

O espectro de RMN de ^1H do álcool alílico **11** (Figura 37, pág. 87) exibiu dois sinais na forma de um singlete em δ 1,02 e δ 1,05, ambos com integração relativa à 3 hidrogênios, que foram atribuídos a H-14 e H-15 respectivamente por analogia aos deslocamentos das metilas correspondentes ao aromadendreno **14** e ao *allo*-aromadendreno **8** publicados por R. Faure¹¹. Em δ 1,07 o espectro apresenta um dubleto com integração para 3 hidrogênios e $J = 6,6$ Hz, sendo esse sinal atribuído aos H-12. O sinal dos 3 hidrogênios da metila que ressonam a δ 1,67, atribuído aos H-13 e o tripleto em δ 5,51, atribuído ao H-6, concluem a caracterização desta molécula.

No espectro de RMN de ^{13}C os sinais dos carbonos quaternários em δ 154,49 e δ 71,49 foram atribuídos ao carbono C-7 e ao carbono carbinólico C-8, respectivamente, enquanto que o sinal em δ 122,72, referente a um CH, foi atribuído ao carbono metínico C-6, confirmando assim a estrutura proposta para essa substância.

A numeração utilizada neste trabalho, para os esqueletos aromadendrânicos, para fim de atribuição dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , está de acordo com a literatura pesquisada¹¹.

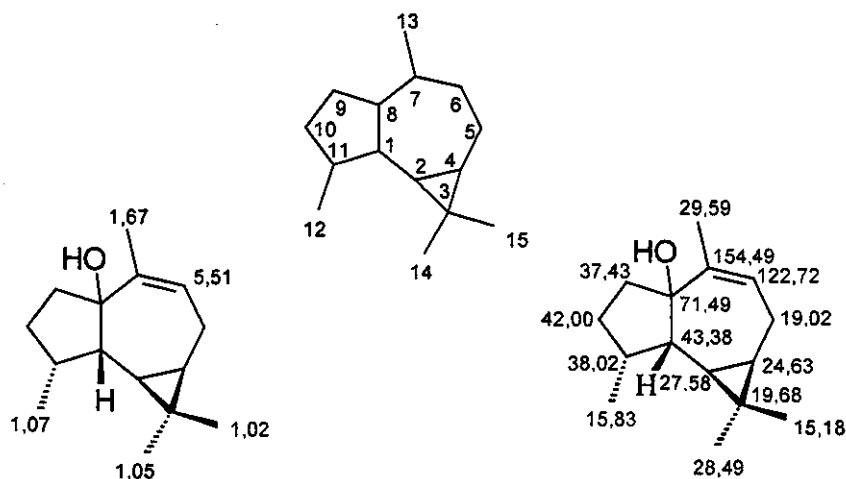


Figura 1 Deslocamentos químicos e atribuição dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o composto **11**

Através da análise do espectro de RMN de ^1H da mistura de epóxidos, verificou-se a presença de dois singletos, um em δ 1,25 e outro em δ 1,23, que foram atribuídos aos grupos metilas ligados aos oxiranos dos epóxidos de maior e menor concentração, respectivamente. Além disso, foi possível observar a presença de sinais em δ 0,96, δ 0,98, δ 1,00 e δ 1,02, que foram atribuídos aos grupos metilas ligados aos carbonos quaternários C-3, dos epóxidos de maior e menor concentração, respectivamente.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C confirma a formação dos epóxidos, pela presença dos sinais em δ 79,03 e δ 62,93 que foram atribuídos aos carbonos quaternários, pertencentes ao anel oxirano da substância existente em maior proporção, enquanto que os sinais em δ 73,67, δ 60,70 foram atribuídos aos carbonos C-8 e C-7 do epóxido minoritário.

¹¹ R. Faure, R.P. Ramanoelina, O. Rakotonirainy, J-P. Bianchini, E.M. Gaydou, *Magn. Reson. Chem.*, 1991, 29, 969.

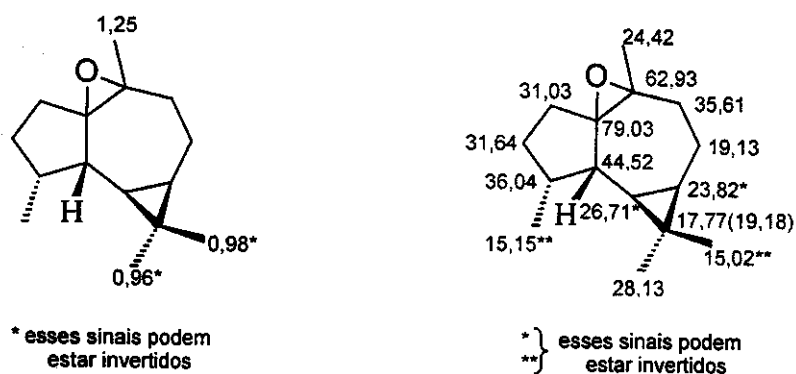


Figura 2 Deslocamentos químicos e atribuição dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o epóxido majoritário

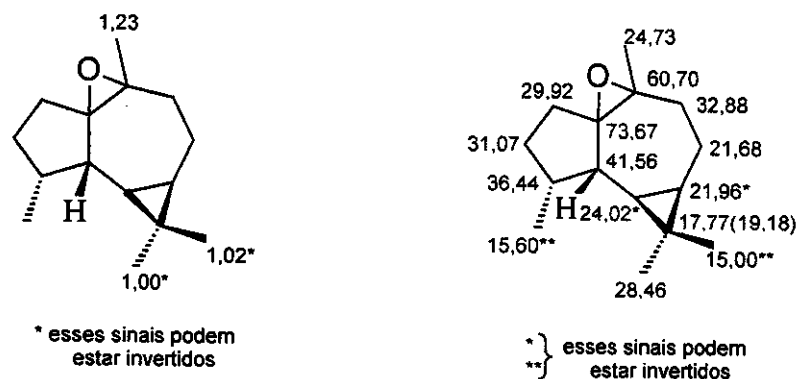


Figura 3 Deslocamentos químicos e atribuição dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o epóxido minoritário

A mistura de epóxidos, obtida anteriormente, foi separada em duas porções que foram cuidadosamente submetidas à ação dos agentes redutores LiAlH_4 e LiAlD_4 em uma solução de THF anidro, para a obtenção dos álcoois sesquiterpênicos palustrol **1** e **1a** e *epi*-globulol **2** e **2a**.

Após o término e o tratamento adequado da reação, o resíduo foi cromatografado em coluna com sílica utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como sistema eluente sendo obtidos os álcoois sesquiterpênicos palustrol **1** e **1a** com 22% e 16% de rendimento e *epi*-globulol **2** e **2a** com 49% e 32% de rendimento, respectivamente. A estrutura desses compostos foi caracterizada com

base em seus dados espectroscópicos de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , EM e comparação com a literatura.

No espectro de RMN de ^1H do palustrol 1 observa-se a presença de dois dubletos, um em δ 0,92 com $J = 6,6$ Hz e o outro em δ 0,99 com $J = 7,3$ Hz, ambos com integração relativa para 3 hidrogênios, que foram atribuídos aos sinais dos hidrogênios H-13 e H-12 respectivamente. Em δ 1,03 e δ 1,06, o espectro apresenta dois singletos com integração correspondente a 3 hidrogênios cada, atribuídos aos H-15 e H-14, respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C , a presença de um sinal em δ 85,64, correspondente a um carbono desidrogenado, foi atribuído ao carbono carbinólico C-8 reforçando a caracterização da estrutura.

As correlações homonucleares ^1H - ^1H (COSY), e heteronucleares ^1H - ^{13}C g(HMQC e HMBC), observadas nos espectros de RMN de 2D, confirmam a estrutura da substância palustrol 1.

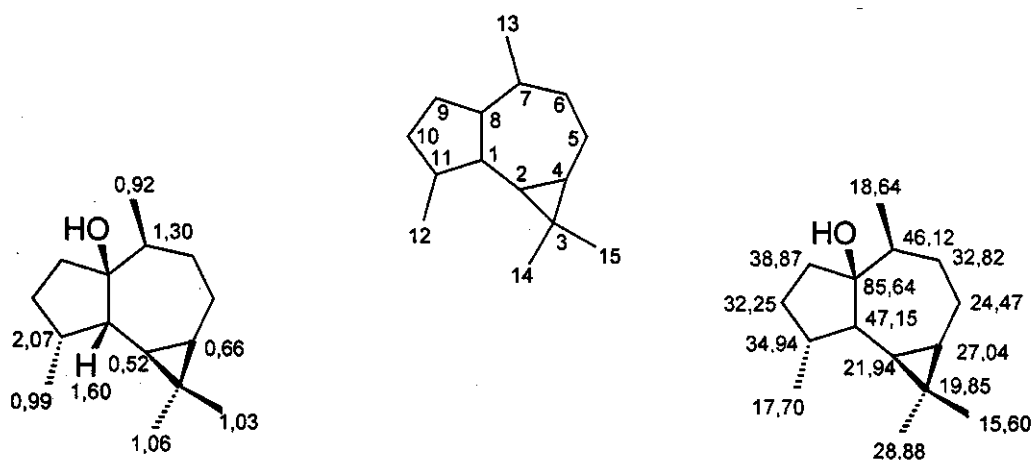


Figura 4 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do palustrol 1 e suas atribuições.

O espectro de massas do palustrol 1a confirma a presença de um átomo de deutério na estrutura, devido ao íon molecular dessa substância apresentar uma unidade de massa a mais, quando comparado ao palustrol não deuterado.

No espectro de RMN de ^1H do palustrol **1a**, a introdução do átomo de deutério em C-7 fica evidenciada pelo desaparecimento do dubleto em δ 0,92 correspondente ao sinal dos hidrogênios da metila H-13 e aparecimento de um singlete alargado com integração relativa à 3 hidrogênios. O alargamento desse sinal (Figura 58, pág. 103), é devido a constante de acoplamento pequena H,D, que é de aproximadamente 1/6 da constante de acoplamento H,H.

Observando o espectro de RMN de ^{13}C , a estrutura fica caracterizada pela ausência do sinal correspondente a C-7, que deveria ser um tripleto resultante do acoplamento C,D porém, se confunde com o sinal do ruído devido a sua baixa intensidade (Figura 59, pág. 103).

No espectro de RMN de ^1H do *epi*-globulol **2**, observa-se a presença de três singletos em δ 1,00, δ 1,04 e δ 1,20, todos com integração relativa para 3 hidrogênios e que foram atribuídos aos H-15, H-14 e H-13, respectivamente. O espectro ainda mostra a presença de um dubleto em δ 0,92 com $J = 7,0$ Hz e integração para 3 hidrogênios, que foi atribuído aos H-12.

No espectro de RMN de ^{13}C , observa-se a presença de dois sinais, em δ 28,90 e δ 15,93 que foram atribuídos às metilas ligadas ao carbono quaternário que faz parte do ciclopropano. Em δ 72,61, o espectro mostra um sinal correspondente a um carbono quaternário que foi, inequivocamente, atribuído ao carbono carbinólico C-7.

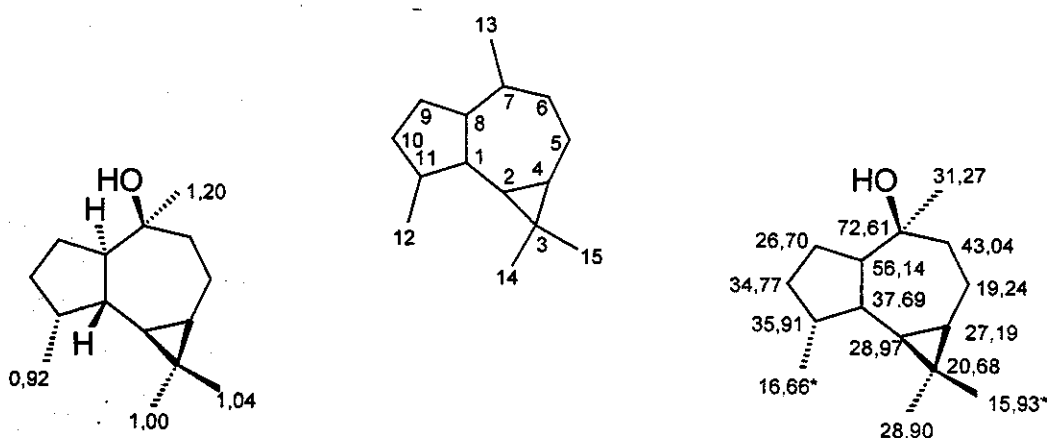


Figura 5 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o *epi*-globulol **2** e suas atribuições

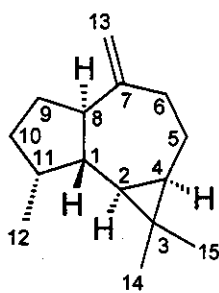
Para a substância *epi*-globulol-D₁ **2a**, o espectro de massas confirma a introdução de um átomo de deutério na estrutura, devido ao seu íon molecular apresentar uma unidade de massa a mais, quando comparado ao do *epi*-globulol não deuterado **2**.

No espectro de RMN de ¹H, esperava-se uma simplificação significativa dos sinais de hidrogênio, causada pela introdução de um átomo de deutério na estrutura. Isso não aconteceu e a caracterização principal da estrutura é atribuída ao espectro de RMN de ¹³C, onde observa-se a presença em δ 55,30 de um tripleto de baixa intensidade, resultante do acoplamento C,D e que foi atribuído ao C-7 (Figura 64, pág. 106).

3.3.1.2 Obtenção do *epi*-globulol **3** e **3a** a partir do *allo*-aromadendreno **8**

Com o objetivo de tornar mais viável o entendimento dos caminhos de fragmentação de álcoois sesquiterpênicos terciários, tal como o *epi*-globulol, introduziu-se átomos de deutério em posições alfa ao carbono carbinólico.

Hidrocarbonetos sesquiterpênicos tais como (+)-aromadendreno **14** e (-)-*allo*-aromadendreno **8**, facilmente encontrados na natureza como constituintes de óleos essenciais, podem ser utilizados na síntese de vários derivados aromadendrânicos quirais.



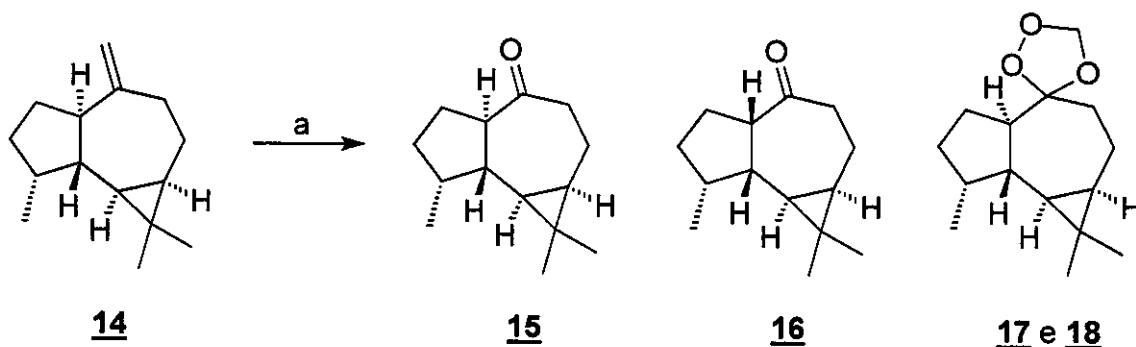
14

(+)-aromadendreno

Para a obtenção do *epi*-globulol-D₃ **3a** a idéia inicial foi utilizar como material de partida, o (+)-aromadendreno **14**, uma substância comercialmente disponível, por apresentar a estereoquímica relativa desejada nos centros estereogênicos 1, 2, 4, 8 e 11. Para isso, um procedimento usual de ozonólise⁶ foi realizado. Desta maneira foram isolados a aromadendrona **15**, com 39% de rendimento, na forma de um sólido branco, contendo como impureza traços

⁶ H.J.M. Gijzen, K. Kanai, G. A. Stork, J.B.P.A. Wijnberg, R.V.A. Orru, C.G.J.M. Seelen, S.M. van der Kerk and A. de Groot; *Tetrahedron* 1990, 46, 7237-7246

de *allo*-aromadendrona **14** (CG/EM), formada no processo de ozonólise, e os ozonídeos diastereoisoméricos **17** e **18** com 9% de rendimento, que permaneceram estáveis ao processo de oxidação (Esquema 3).



Esquema 3

a) O_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$; Me_2S

Esses compostos tiveram suas estruturas caracterizadas com base em seus dados espectroscópicos e comparados com a literatura⁶.

O espectro de RMN de 1H da aromadendrona **15** apresenta em δ 0,76 um duplo dubleto com $J = 10,6$ e $9,4$ Hz, com integração relativa a um hidrogênio, que foi atribuído ao H-2. Em δ 0,97 e δ 1,08, observamos a presença de dois singletos que indubitavelmente foram atribuídos às metilas ligadas ao carbono desidrogenado C-3 do ciclopropano. Em δ 0,95, o espectro apresenta um dubleto com $J = 7,0$ e integração para 3 hidrogênios que foi atribuído aos H-12.

A formação da cetona foi confirmada pela presença, no espectro de RMN de ^{13}C , de um sinal em δ 212,71, característico de uma carbonila, que foi atribuído ao C-7.

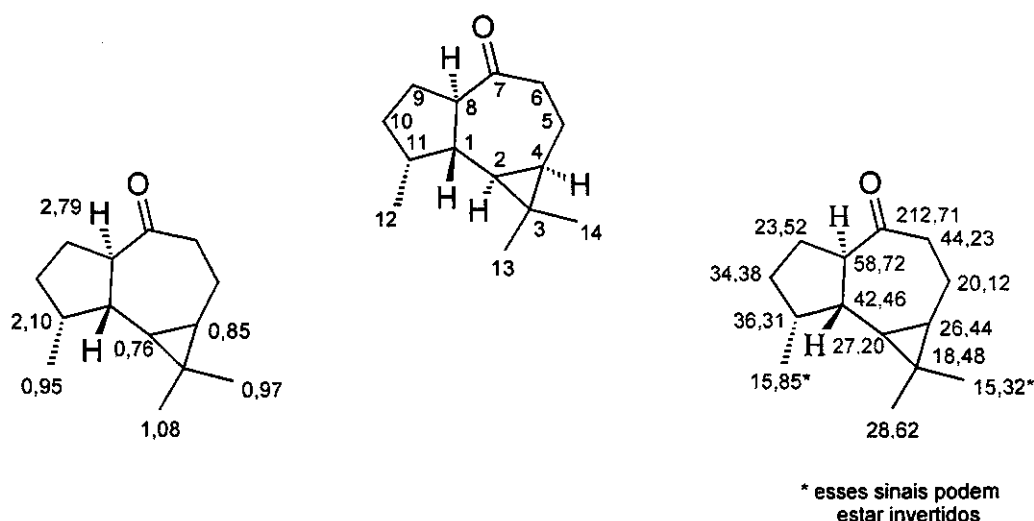


Figura 6 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para a aromadendrona **15** e suas atribuições

O espectro de RMN de ^1H , da mistura dos ozonídeos diastereoisoméricos **17** e **18**, apresenta quatro singletos em δ 5,00, δ 5,01, δ 5,22 e δ 5,24. Esses sinais foram atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos H-13 no ciclo 1,2,4-trioxolano.

A análise do espectro de RMN de 2D de correlação $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ (HETCOR) mostra diferentes deslocamentos químicos para os hidrogênios H-13, sendo em δ 5,01 e δ 5,24 os sinais para um dos diastereoisômeros, e em δ 5,00 e δ 5,22 os sinais para o outro isômero.

O espectro de RMN de ^{13}C , da mistura dos ozonídeos apresenta dois sinais, um em δ 94,25 e o outro em δ 94,83, correspondentes aos carbonos metilênicos, que foram atribuídos a C-13, que faz parte do sistema cíclico 1,2,4-trioxolano de cada um dos diastereoisômeros. O espectro apresenta também, sinais em δ 112,15 e δ 112,36 que foram atribuídos aos carbonos C-7, ligados aos dois oxigênios do sistema trioxolano.

Em uma outra reação de ozonólise, após a adição de Me_2S , a solução ficou em agitação à temperatura ambiente durante a noite e verificou-se, através da análise dos dados espectrais, que um dos diastereoisômeros do ozonídeo transformava-se mais rapidamente na cetona desejada. O tempo necessário para

a total transformação do ozonídeo na substância carbonílica não foi pesquisado, como também não o foi um outro agente químico de decomposição do ozonídeo.

Como, os ozonídeos formados não eram do nosso interesse, a atribuição dos sinais, correspondentes a cada uma das substâncias, não foi feita.

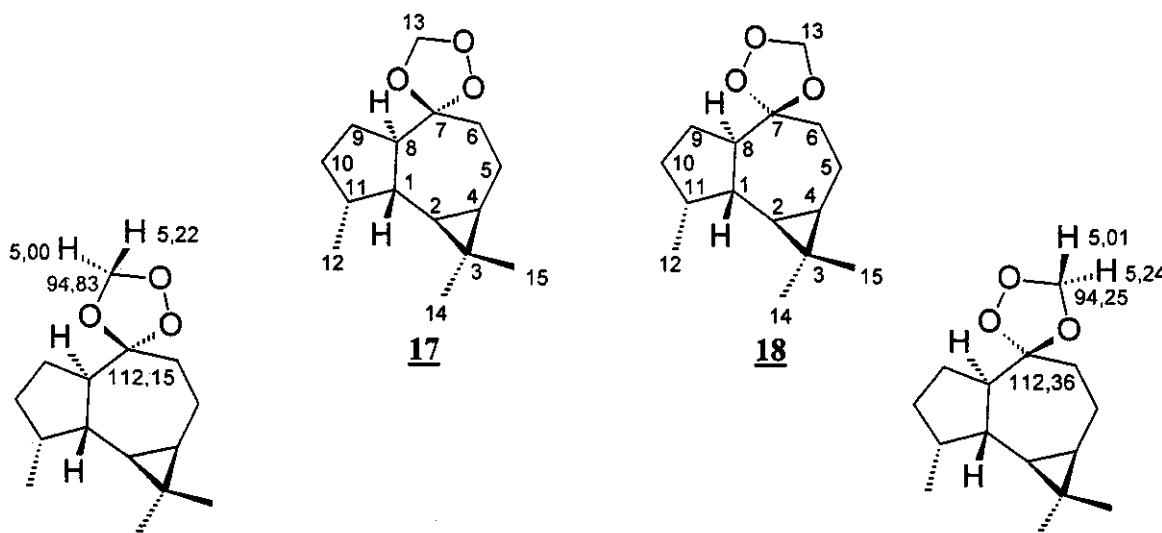


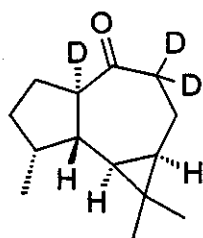
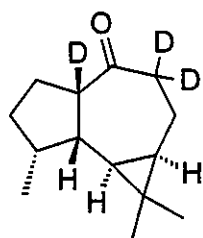
Figura 7 Dados** de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para os ozonídeos **17** e **18**

** Esses dados não correspondem necessariamente às estereoquímicas das estruturas aqui apresentadas.

Para obter o *epi*-globulol- D_3 **3a**, com átomos de deutério ligados aos carbonos alfa ao carbono carbinólico, utilizou-se a enolização da aromadendrona **15** em meio básico. Usou-se sódio metálico e, como fonte de deutério e solvente, foi utilizado metanol- d_1 (MeOD).

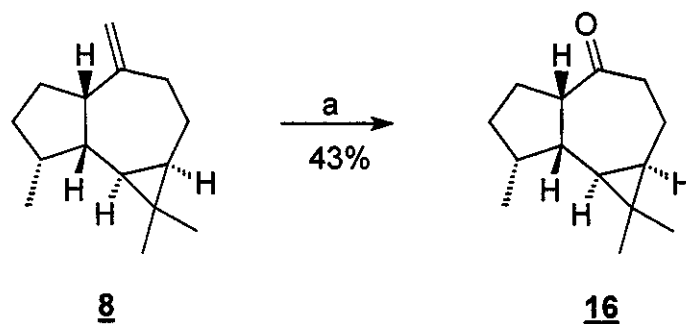
Aromadendrona **15** em MeOD foi adicionada a um balão de duas bocas, contendo uma solução de MeO^-/MeOD . A reação foi monitorada através de CG/EM e, com o passar do tempo, observou-se um pequeno aumento no grau de deuteração da aromadendrona e uma acentuada elevação na proporção de *allo*-aromadendrona totalmente trideuterada. Após 24 horas em agitação a reação foi filtrada sobre sílica gel e o solvente evaporado. O cromatograma de íons obtido por análise em CG/EM mostrou a presença de dois picos com proporção

aproximada de 1:1 que foram confirmados como sendo da aromadendrona **15a** e da *allo*-aromadendrona **16a**, esta última ocorrendo devido a fácil epimerização em

**15a****16a**

meio básico do centro estereogênico C-8. Como os padrões deveriam ser quimicamente puros e de estereoquímica determinada esta mistura de *allo* e aromadendrona, de difícil separação, foi considerada inadequada para o estudo de massas.

Para esse fim, visualizamos a síntese da *allo*-aromadendrona **16** à partir do *allo*-aromadendreno **8** (Esquema 4), que também foi uma substância disponível no laboratório. Foram aplicados os mesmos procedimentos de ozonólise, citados anteriormente⁶, sendo que aqui, o ozonídeo intermediário não foi isolado.

**Esquema 4**

a) O₃, CH₂Cl₂, -78°C; Me₂S

Uma solução de *allo*-aromadendreno **8** em diclorometano foi colocada a -78°C e ozônio foi borbulhado até a solução adquirir uma leve coloração azul, caracterizando o excesso de O₃. Em seguida, nitrogênio foi borbulhado na solução; para retirada do excesso de ozônio e dimetilsulfeto (Me₂S) foi adicionado ao conteúdo reacional. Após tratamento final da reação, obteve-se um óleo amarelo, que foi cromatografado em coluna com sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente. A *allo*-aromadendrona **16** obtida

com 43% de rendimento, foi caracterizada com base em seus dados espectroscópicos, estando de acordo com a literatura⁶.

No espectro de RMN de ^1H verificamos a presença de dois singletos, um em δ 0,98 e o outro em δ 1,05, com integração para 3 hidrogênios cada um. Esses sinais foram atribuídos aos H-13 e H-14 respectivamente. Em δ 0,95, o espectro apresenta um dubleto com $J = 6,7$ Hz, que foi indubitavelmente atribuído aos H-12. O duplo tripleto, observado no espectro em δ 3,20, com integração relativa de 1 hidrogênio e $J = 5,4$ e $9,5$ Hz, foi atribuído ao hidrogênio alfa a carbonila H-8.

No espectro de RMN de ^{13}C , os sinais em δ 15,34 e δ 15,10, foram atribuídos aos carbonos metílicos C-12 e C-14, respectivamente. Como essa substância é um intermediário de reação para obtenção do álcool desejado, não foi realizado um estudo espectroscópico mais detalhado para a atribuição correta desses sinais. Em δ 211,83, observou-se a presença de um sinal de carbono desidrogenado, caracterizando a presença da carbonila na estrutura.

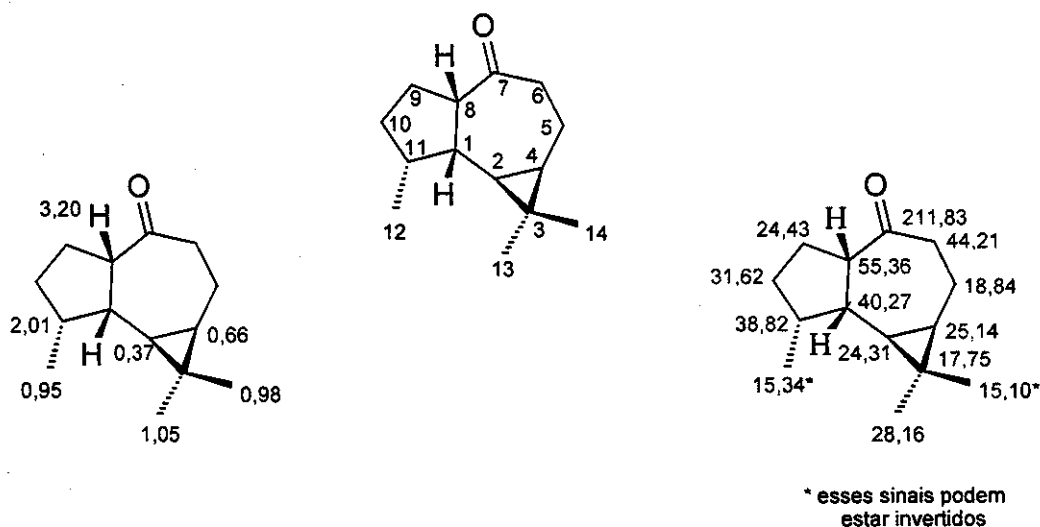


Figura 8 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para a *allo*-aromadendrona **16** e suas atribuições

Para obtenção da substância trideuterada **15a**, uma solução de *allo*-aromadendrona **16** em metanol deuterado foi adicionada a uma solução de metanol deuterado e metóxido de sódio. Após 8 horas em agitação, verificou-se através de CG/EM a formação da aromadendrona **15a** (Figura 9) com elevado grau de deuteração na molécula. A *allo*-aromadendrona permaneceu na mistura com aproximadamente 20% de proporção e com um baixo grau de deuteração, verificado através de seu espectro de massas.

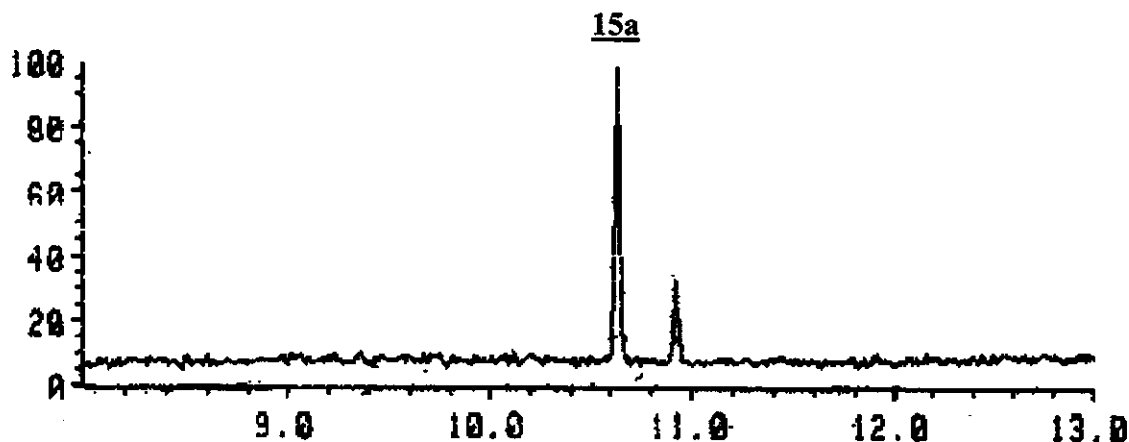


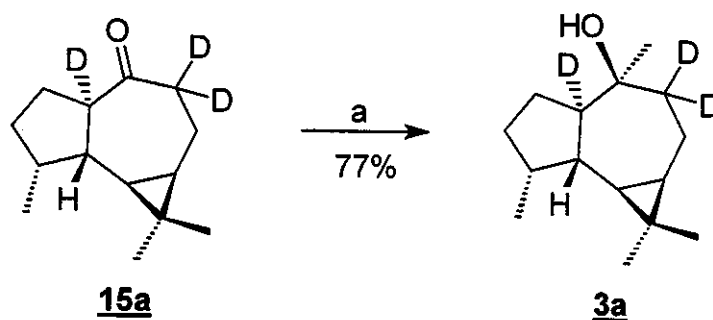
Figura 9 Cromatograma (CG/EM) do produto de reação de deuteração da *allo*-aromadendrona **16**

Devido à difícil separação das substâncias por cromatografia em coluna e em placa, a aromadendrona-D₃ **15a** foi caracterizada na mistura, através de seus dados espectroscópicos.

No espectro de RMN de ¹H, podemos observar, quando em comparação com o do composto não deuterado, o desaparecimento dos sinais em δ 2,40 e δ 2,80 correspondentes aos hidrogênios H-8 e H-6, respectivamente (Figura 73, página 112).

No espectro de RMN de ¹³C, a principal evidência da introdução de deutério nas posições C-8 e C-6, é que os sinais dos respectivos carbonos em δ 58,72 e δ 44,23, observados no espectro do composto hidrogenado, estão encobertos pelo ruído devido a suas baixas intensidades (Figura 74, página 113).

O álcool sesquiterpênico *epi*-globulol-D₃ **3a** foi obtido, através de uma reação estereosseletiva, da cetona com fusão de anéis *trans* **15a** com CH₃MgBr como agente alquilante (Esquema 5).



Esquema 5

a) CH₃MgBr, THF, t.a.

A uma solução de aromadendrona-D₃ **15a** em THF anidro, sob atmosfera de nitrogênio e temperatura ambiente, foi lentamente adicionada uma solução 3 mol/L de CH₃MgBr permanecendo em agitação. Após 1 hora, água foi cuidadosamente adicionada e o conteúdo reacional extraído com acetato de etila. A purificação do produto por cromatografia em coluna, utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente, forneceu como produto principal o *epi*-globulol-D₃ **3a** com 77% de rendimento. A caracterização estrutural foi feita baseada em seus dados espectroscópicos de EM, RMN de ¹H e RMN de ¹³C.

O espectro de RMN de ¹H apresenta um multipeto em δ 0,42 – 0,60, com integração relativa para 2 hidrogênios, que foram atribuídos a H-2 e H-4. Em δ 0,92 observa-se a presença de um dubleto com J = 7,0 Hz, com integração relativa para 3 hidrogênios, que foi atribuído aos H-12. Em δ 1,00, δ 1,04 e δ 1,20 o espectro apresenta três singletos, ambos com integração relativa a 3 hidrogênios cada, que foram atribuídos às metilas C-14 e C-15 ligadas ao carbono quaternário C-11 do ciclopropano e, C-13 ligada ao carbono carbinólico C-7, respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C verificamos o desaparecimento do sinal da carbonila em δ 213,71 e a presença de um sinal em δ 72,13, que foi atribuído ao carbono carbinólico C-7.

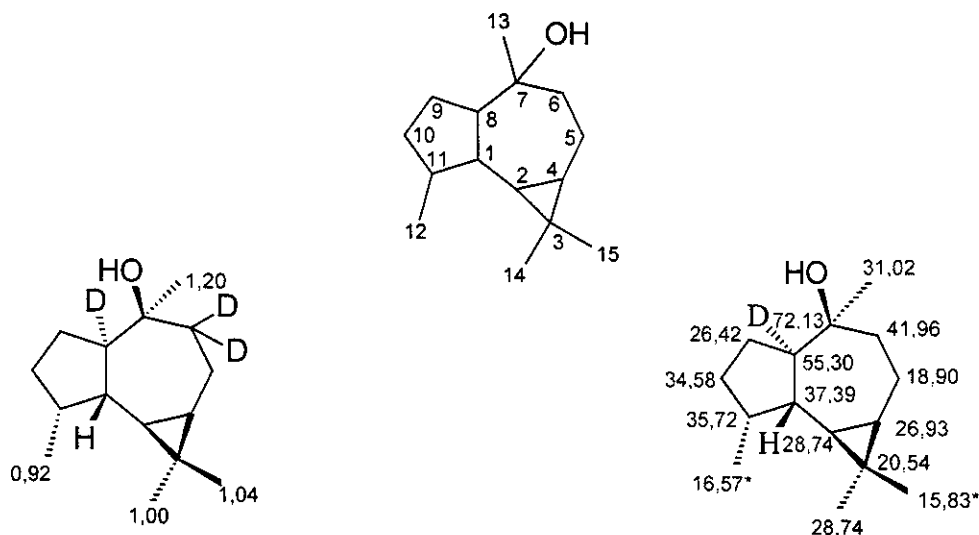
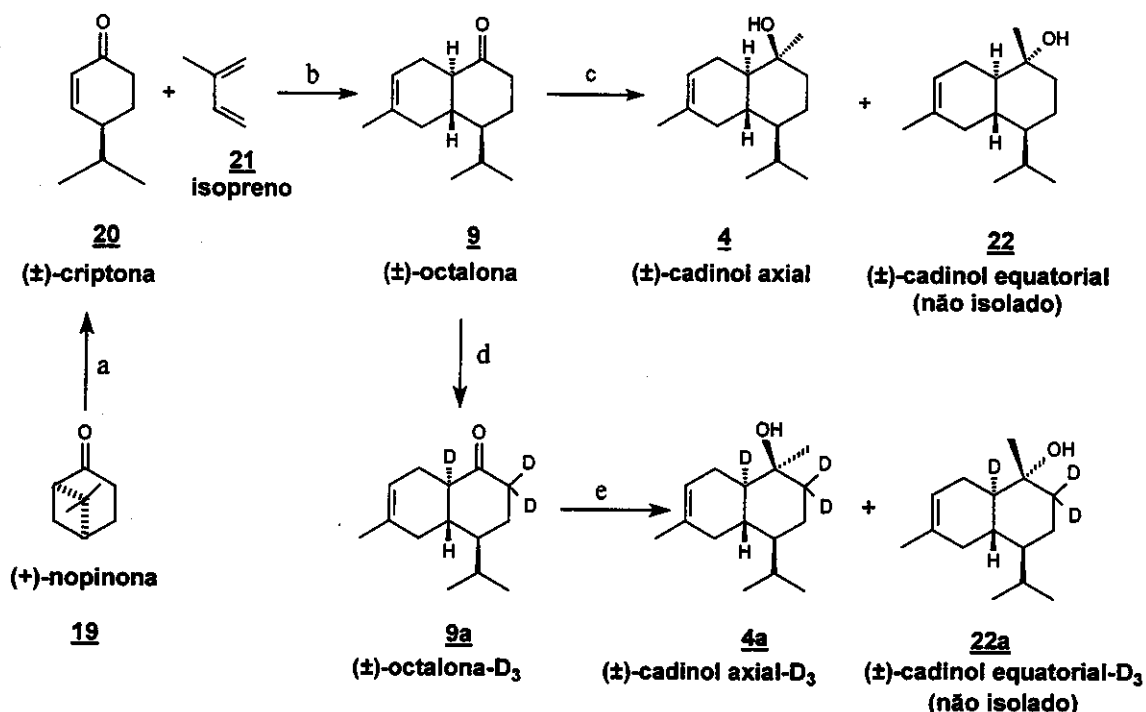
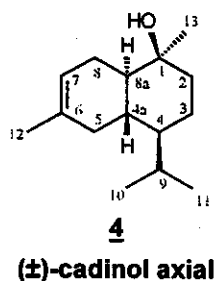


Figura 10 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o *epi*-globulol- D_3 **3a** e suas atribuições

Para efeito de comparação dos dados espectrais, o *epi*-globulol também foi sintetizado à partir da aromadendrona **15**, através de reação de alquilação com CH_3MgBr , estando seus espectros (Figuras 52 e 53, pág. 99) de acordo com a literatura⁶ e com os dados obtidos anteriormente, quando essa substância foi obtida à partir do (+)-ledeno **7**.

3.3.1.3 Sínteses do cadinol axial **4** e de **4a**

Esquema 6 a) AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 0°C (82%) b) AlBr_3 , tolueno, $0-60^\circ\text{C}$ (24%) c) CH_3MgBr , THF, -78°C (29%) d) MeOD , Na, ta (73%) e) CH_3MgBr , THF, -78°C (29%)



Os cadinóis, álcoois sesquiterpênicos cuja nomenclatura depende da posição da dupla ligação no sistema cíclico, são largamente distribuídos na natureza. O cadinol axial **4**, é um novo sesquiterpeno dessa classe de compostos e foi detectado no óleo essencial de *Baccharis platipoda*¹. A síntese desse terpeno foi realizada através de uma metodologia fácil e acessível a partir da (+)-nopinona **19**, disponível no laboratório e que pode ser facilmente obtida do β-pineno comercial^{2,3,4} (Esquema 6).

O tratamento da (+)-nopinona **19** com AlCl_3 forneceu a (±)-criptona **20** a qual permitiu o acesso a (±)-octalona **9** através de uma reação de Diels-Alder. A (±)-*trans*-octalona **9**, foi obtida com 24,72% de rendimento na forma de um óleo

¹ Queiroga, C.L., Ferracini, V. and Marsaioli, A.J., *Phytochemistry*, 1996, 42, 1097-1103

² Fringuelli, F., Pizzo, F., Taticchi, A., Ferreira, V. F., Michelotti, E.L., B. and Wenkert, E., *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 890

³ Angell, E.C., Fringuelli, F. and Pizzo, F., Minuti, L., Taticchi, A. and Wenkert, E., *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 1217.

⁴ Marsaioli, A.J., Nurnberg, V., Sarrajiotto, M.H. and Castellano, E.E., *J. Org. Chem.*, 1988, 54, 5838.

incolor e foi identificada com base em seus dados espectroscópicos, cujos sinais de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C foram idênticos aos da literatura¹.

O espectro de RMN de ^1H , apresenta em δ 0,77 e δ 1,00 dois dubletos com integração relativa a 3 hidrogênios cada um e $J = 7,0$ Hz, que foram atribuídos aos hidrogênios das metilas ligadas ao C-9. Em δ 1,63, o espectro apresenta um singleto com integração para 3 hidrogênios que foi, indubitavelmente atribuído aos H-12. Em δ 5,38, observa-se um singleto alargado, com integração relativa a 1 hidrogênio, que foi atribuído ao hidrogênio vinílico H-7 da ($\pm$)-*trans*-octalona **9**.

A estrutura foi confirmada através da análise do espectro de RMN de ^{13}C , que mostra o sinal do carbono carbonílico C-1 em δ 207,80 e os sinais dos carbonos olefínicos C-7 e C-6, que ressonam em δ 120,38 e δ 131,07, respectivamente.

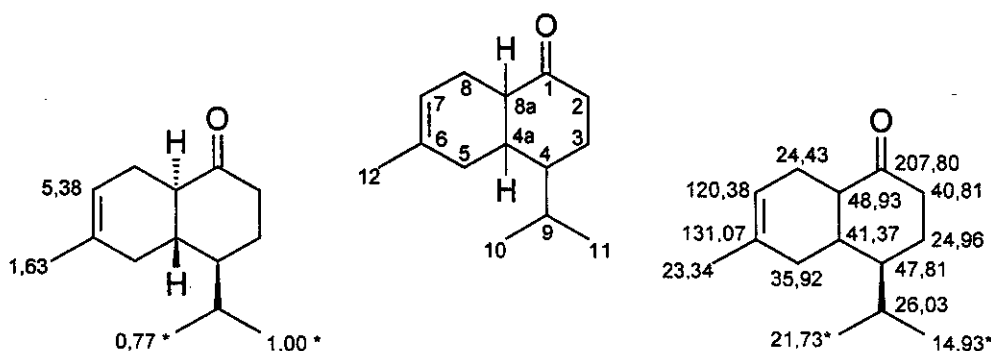


Figura 11 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para a substância **9** e suas atribuições

A obtenção do álcool sesquiterpênico cadinol axial **4**, foi realizada através de uma reação de Grignard da ($\pm$)-*trans*-octalona **9** com CH_3MgBr . O cadinol axial **4** foi obtido com 29,89 % de rendimento e foi identificado através de análise por CG/EM e co-injeção com amostra padrão disponível no laboratório¹. Com o auxílio de CG/EM, verificou-se que o cadinol equatorial **22**, presente na proporção de aproximadamente 8% na análise do bruto da reação, foi detectado em uma fração, muito impura, da coluna cromatográfica, sendo muito difícil sua purificação.

O cadinol axial deuterado **4a** foi obtido a partir da ($\pm$)-*trans*-octalona-D₃ **9** a qual foi deuterada na presença de metanol deuterado e metóxido de sódio. A ($\pm$)-*trans*-octalona-D₃ **9a** foi obtida com 73% de rendimento e teve sua estrutura elucidada com base em seus dados espectroscópicos.

No espectro de massas verificamos a presença do íon molecular com m/z 209 (70%), indicando, após comparação com o espectro da substância não deuterada, a introdução dos 3 átomos de deutério na estrutura molecular.

Na análise do espectro de RMN de ¹H, uma das principais evidências da deuteração, é o desaparecimento dos sinais em δ 2,10-2,30, correspondentes aos sinais dos hidrogênios H-2. Verifica-se também, uma simplificação dos sinais, na região de δ 1,80-2,0, onde ressona o H-8a.

No espectro de RMN de ¹³C, verificamos a presença de um sinal em δ 207,90 que foi atribuído ao carbono carbonílico C-1. No lugar dos sinais que apareciam em δ 40,81 e δ 48,93 no composto não deuterado **9**, verificamos sinais de baixa intensidade que puderam ser atribuídos a C-8a e C-2, respectivamente, após comparação com o espectro da substância não deuterada **9**.

Para a obtenção do cadinol axial-D₃ **4a**, seguiu-se o caminho de síntese análogo ao do cadinol **4**. Após tratamento adequado da reação e purificação do conteúdo reacional, o álcool sesquiterpênico **4a** foi obtido com 30% de rendimento, tendo sua estrutura caracterizada através de análise dos seus dados espectroscópicos. Uma fração muito impura do cadinol equatorial **22a** também foi obtida, cuja purificação, através de cromatografia em coluna, não foi bem sucedida.

No espectro de massas do cadinol axial-D₃ **4a** verificamos a ausência do íon molecular, devido a perda de H₂O, facilitada por ser um álcool terciário e pela existência de interações do tipo 1,3-diaxial entre a hidroxila (-OH) e os hidrogênios H-3 e H-4a nessa estrutura.

O espectro de RMN de ¹H apresenta em δ 0,77 e 0,92 dois dubletos com J = 7,0 Hz e com integração relativa a 3 hidrogênios cada um, que foram atribuídos a H-10 e H-11 respectivamente. Em δ 1,17 o espectro apresenta um singleto, com

integração correspondente a 3 hidrogênios, que pode ser atribuído aos hidrogênios H-13 da metila ligada ao carbono carbinólico. No mesmo espectro, ainda podemos verificar a presença de dois singletos em δ 1,64 e 5,41, sendo esse último um sinal alargado, atribuídos de maneira indubitável aos hidrogênios H-12 e H-7, respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C , a presença de um sinal em δ 70,48 atribuído ao carbono carbinólico C-1, e os sinais em δ 133,05 e δ 120,72, atribuídos aos carbonos olefínicos C-7 e C-6, respectivamente, confirmam a estrutura do álcool sesquiterpênico cadinol axial- D_3 **4a**.

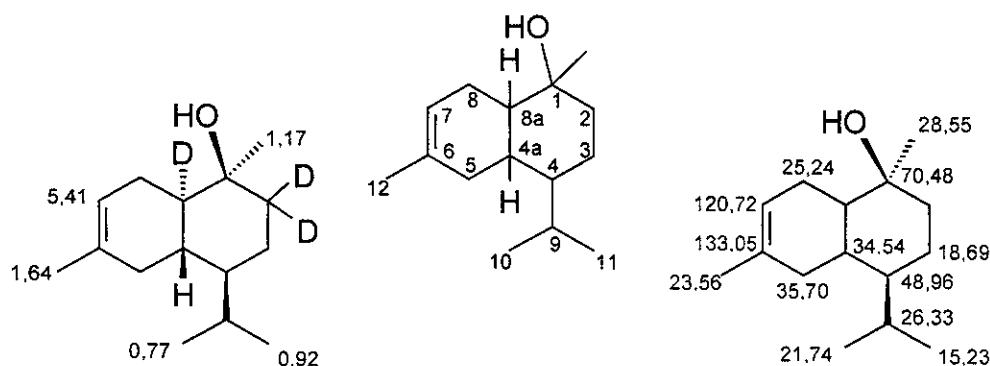
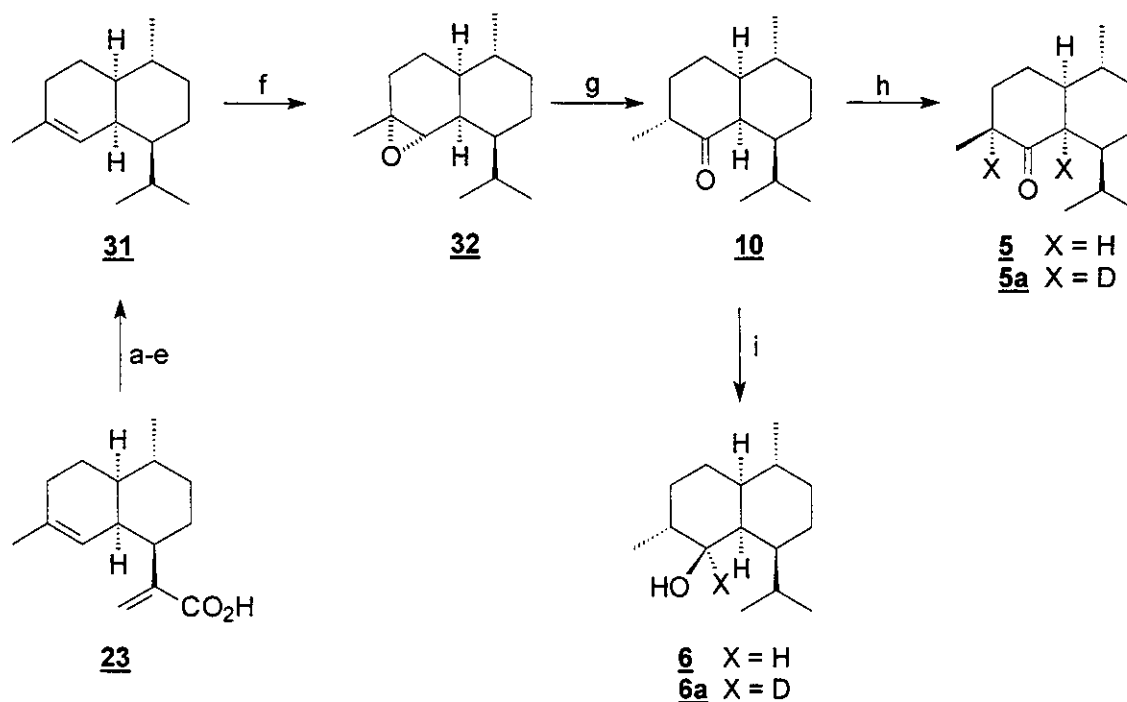
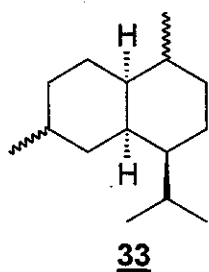


Figura 12 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para a substância **4a** e suas atribuições

3.3.1.4 Amorfanos derivados do ácido artemisinínico **23**

a) CH_2N_2 , éter etílico, 0°C (100%); b) NaBH_4 , NiCl_2 , MeOH , 0°C ; c) LiAlH_4 , éter etílico, t.a. (99%); d) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a. (73%); e) LiAlH_4 , THF , t.a. (87%, 60% baseado em **23**); f) AMCPB , CH_2Cl_2 , t.a. (91%); g) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Et_2O , 0°C (38%); h) $\text{MeOH(D)}/\text{MeONa}$ (66%); i) LiAlX_4 (X=H ou D), THF , t.a. (94%)

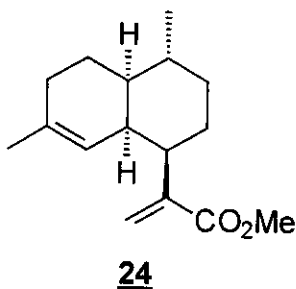
Esquema 7 Síntese da (8S) – **5** e **5a** cetona de Quinghaosu e dos álcoois **6** e **6a**



Dentre os sesquiterpenos, os amorfanos **33**, caracterizam-se por apresentarem uma fusão *cis* na junção dos anéis do sistema decalínico e uma relação *trans* entre esses hidrogênios e o grupo isopropila. O (+)-ácido artemisinínico **23** é encontrado na *Artemisia annua*¹ em aproximadamente 1,30% do peso da planta

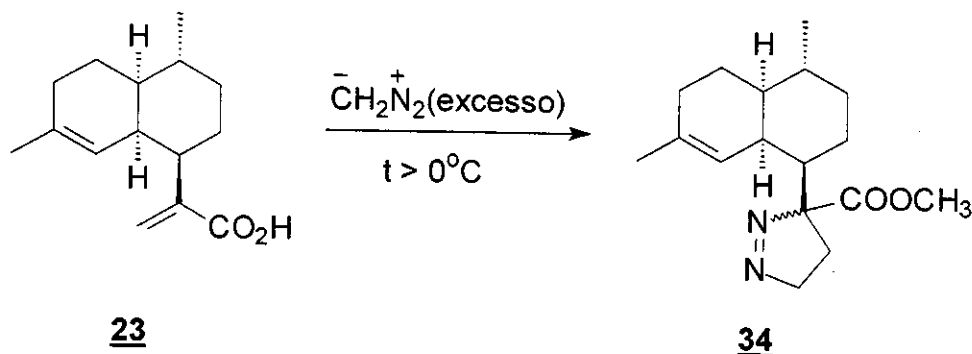
¹ Mary Ann Foglio, Tese de Doutorado, UNICAMP, Campinas, Brasil, 1996

seca. Os álcoois **5** e **5a** foram obtidos através de reação de redução da cetona **10** utilizando-se como agentes redutores LiAlH_4 e LiAlD_4 .



Para a obtenção dos padrões sesquiterpênicos citados, iniciou-se a conversão dos grupos funcionais através de uma reação de esterificação do ácido artemisinínico **23**, utilizando-se diazometano como agente alquilante, obtendo-se o composto **24**. Nessa reação, teve-se muito cuidado quanto ao excesso de diazometano

utilizado e a permanência da temperatura da reação em 0°C , para evitar uma reação de cicloadição do tipo 1,3 dipolar envolvendo a dupla ligação exocíclica e o diazometano utilizado, o que poderia levar a formação do composto **34**^{1,2}(Esquema 8).

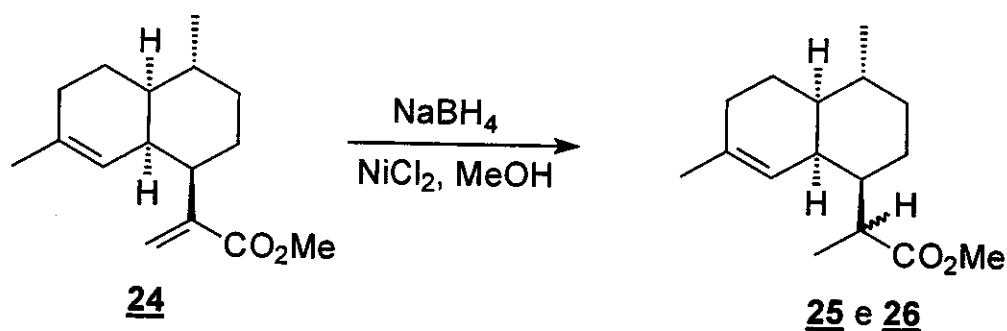


Esquema 8 Reação de esterificação do ácido artemisinínico **23** a temperatura acima de zero e excesso de diazometano

O éster formado nessa reação, foi identificado com base em seu espectro de massas (CG/EM) que foi comparado com dados da literatura¹ e com uma amostra padrão. A evidência da ocorrência de esterificação foi devido a observação, no espectro de massas, do pico do íon molecular com m/z 248 correspondendo a 15 unidades de massa atômica (15 Daltons) a mais que o íon molecular do ácido artemisinínico de partida **23**.

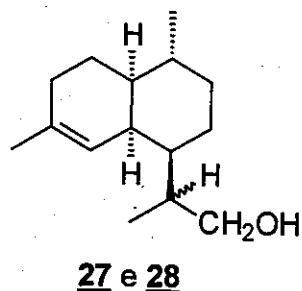
² Kim, S.; Choi, J. Nat. Prod.; 1993, 56(6); 857-863

Na etapa de redução da dupla ligação conjugada, no éster **24**, o tipo de reação a ser empregada teve que considerar a existência de uma dupla ligação endocíclica. Uma reação de hidrogenação catalisada por paládio ou platina, por exemplo, reduziria facilmente a dupla ligação endocíclica, o que não é desejado. O catalisador utilizado para essa hidrogenação foi o de níquel-boro, obtido à partir de cloreto de níquel e boroidreto de sódio³, que permitiu uma reação branda e sítiosseletiva (Esquema 9).



Esquema 9 Síntese dos diastereoisômeros **25** e **26**

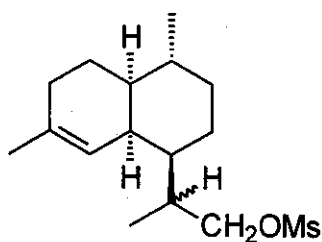
A formação do produto foi confirmada pela análise do seu espectro de massas (CG/EM), onde as duas substâncias diastereoisoméricas que eluíram da coluna, na proporção de 30:70, respectivamente, apresentaram íon molecular de m/z 250, com um mesmo padrão de fragmentação, indicando a introdução de dois átomos de hidrogênio (2 Daltons) na estrutura. Um trabalho mais detalhado, com relação aos diastereoisômeros formados, não foi realizado pois, em reações posteriores, o centro estereogênico C-9 deixaria de existir. Essas substâncias foram utilizadas sem prévia purificação para a síntese posterior.



O próximo passo, foi a obtenção dos álcoois **27** e **28** através de uma redução dos ésteres **25** e **26**, utilizando-se LiAlH_4 (excesso) em éter etílico anidro, a temperatura ambiente. Os álcoois diastereoisoméricos foram caracterizados espectroscopicamente e na sequência foram submetidos a reação de mesilação. Essa reação foi

³ March, J.; *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*; (1977); 708; McGraw-Hill, Inc.

confirmada analisando-se o cromatograma de íons que apresentou dois compostos na razão de 30:70, com tempos de retenção diferentes dos álcoois de partida. As substâncias mesiladas não foram purificadas, sendo utilizado o bruto reacional para o próximo passo da síntese que é o de obtenção do hidrocarboneto **31**.



29 e 30

A reação de redução das substâncias **29** e **30**, foi realizada com LiAlH_4 , em THF anidro e a temperatura ambiente. Após 8 horas de reação e tratamento adequado do conteúdo reacional, o óleo amarelo obtido foi cromatografado em uma coluna com sílica, obtendo-se o hidrocarboneto sesquiterpênico **31**, que foi identificado através de métodos espectroscópicos, estando estes de acordo com a literatura⁴.

No espectro de massas, observa-se a presença de fragmentos característicos da estrutura, tais como o do íon molecular com m/z 206 e o pico base com m/z 163, esse último atribuído ao fragmento catiônico resultante da perda do grupo isopropila pelo íon molecular.

O espectro de RMN de ^1H , apresenta três dubletos, ambos com integração relativa a 3 hidrogênios cada um, que foram atribuídos a H-10 em δ 0,86 e $J = 6,5$ Hz, H-13 em δ 0,89 e $J = 6,8$ e a H-12 em δ 0,92 e $J = 7,2$. Em δ 1,62 o espectro mostra um singleto largo com integração para três hidrogênios que foi, indubitavelmente, atribuído a H-11. O sinal alargado em δ 5,20, com integração relativa a 1 hidrogênio, foi atribuído a H-2.

No espectro de RMN de ^{13}C , verifica-se a presença de um carbono metínico em δ 121,16 que foi atribuído a C-2 e, em δ 134,70, o espectro mostra um sinal de carbono desidrogenado que foi atribuído ao C-1.

⁴ Anita J. Marsaioli; F. Y. Fujiwara; M. Ann Foglio; N. Sharapin; Jin-Sheng Zhang; *Magn. Res. Chem.* 32, 1994, 583.

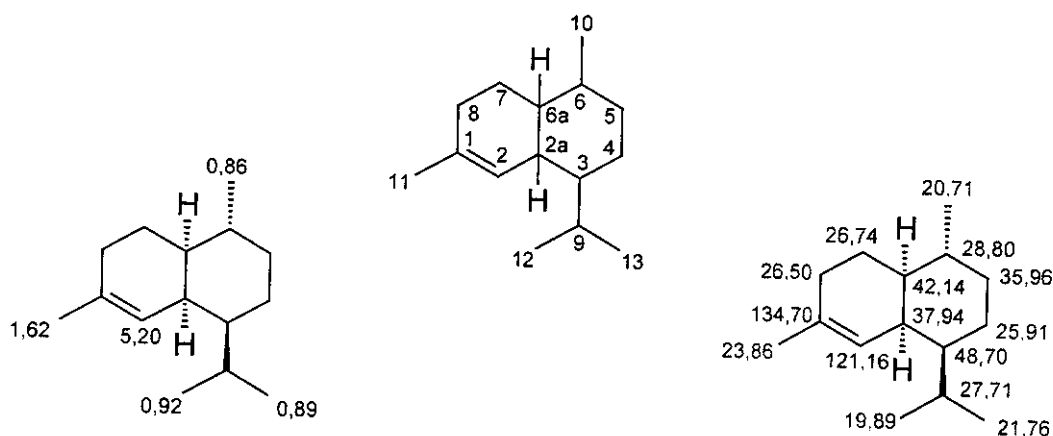


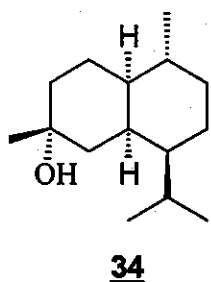
Figura 13 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para a substância **31**

Para a reação de epoxidação da substância **31** (Esquema 7), utilizou-se como agente oxidante o ácido meta-cloro-perbenzóico (AMCPB) em solução com diclorometano à temperatura ambiente. Após tratamento adequado do conteúdo reacional, obteve-se um óleo amarelo claro onde foi identificado, através de CG/EM, o epóxido **32**, que foi utilizado sem prévia purificação no passo seguinte de síntese para a obtenção da cetona **10**.

O espectro de massas apresenta, como fragmentos característicos da substância **32**, o íon molecular de m/z 222 com baixa intensidade, com 16 Daltons a mais que a substância anterior **31**, indicando a entrada de um átomo de oxigênio na estrutura. O espectro mostra também um fragmento com m/z 204, igualmente com baixa intensidade, que foi atribuído à perda de água (18 Daltons) do íon molecular, e o fragmento catiônico de m/z 179, pico base, atribuído a perda do grupo isopropila.

A estereoquímica do epóxido foi proposta como α com base na topologia côncava da molécula que torna difícil o acesso dos reagentes pela face β . A estereoquímica de epóxidos não é fácil de ser determinada e portanto foi considerado mais apropriado determinar a estereoquímica do álcool resultante.

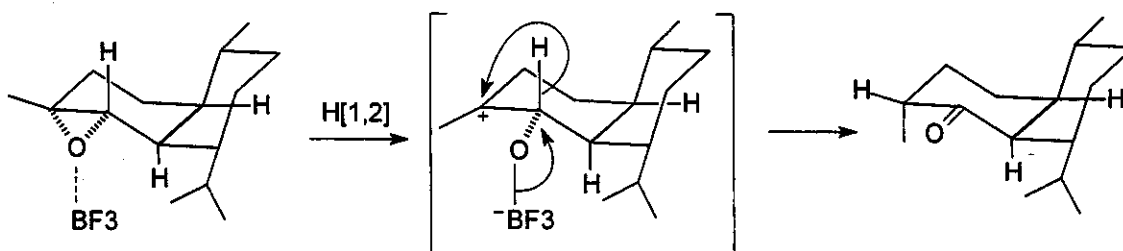
Os epóxidos em anéis cicloexânicos tratados com LiAlH_4 sofrem, preferencialmente, abertura trans diaxial o que levaria à formação de um álcool terciário, um amorfanol de estrutura **34**. Entretanto, a reação do epóxido **32** com



LiAlH_4 não alterou o epóxido mesmo deixando a reação sobre refluxo durante várias horas.

A baixa reatividade do epóxido **32** foi atribuída ao fato da abertura trans diaxial do epóxido exigir que a trajetória do hidreto fosse pela face β a qual possui topologia côncava, portanto impedida.

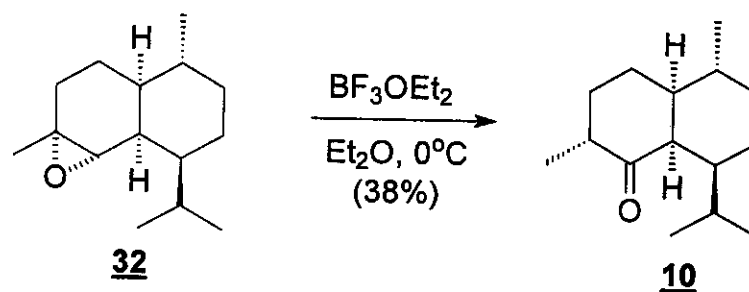
O epóxido **32** foi convertido em composto carbonílico, através da ação de ácidos de Lewis, tal como BF_3 ⁵. Nessa reação, o BF_3 complexa com o átomo de oxigênio do epóxido, levando à formação do carbocátion intermediário, onde ocorre a migração 1,2 de hidreto formando o composto carbonílico cuja estereoquímica da posição alfa é governada pela do epóxido (Esquema 10).



Esquema 10 Mecanismo para a formação da substância **10**

O epóxido **32**, foi colocado com BF_3OEt_2 em éter etílico a 0°C (Esquema **11**), permanecendo em agitação durante 18 horas. Após tratamento adequado do conteúdo reacional e repetidas separações cromatográficas, obteve-se a cetona **10** com 38% de rendimento, tendo sua estrutura confirmada baseada em dados espectroscópicos.

⁵ J. N. Coxon, M. P. Hartshorn, and W. J. Rae, *Tetrahedron*, 1970, 26, 1091.

**Esquema 11** Síntese da substância **10**

No espectro de massas, verificou-se a presença do íon molecular de m/z 222, com elevada intensidade. Os picos com m/z 204 e m/z 179, podem ser atribuídos a perda de água (18 Daltons) e o grupo isopropila (43 Daltons), respectivamente. O pico de baixa intensidade de m/z 207 pode ser atribuído a perda de uma das metilas (15 Daltons) pelo íon molecular.

O espectro de RMN de ^1H , confirma a transferência de hidreto pois, mostra 4 dubletos integrando para 3 hidrogênios cada um. O dubleto em δ 1,20 com $J = 7,4$ Hz foi atribuído à metila C-11, sendo a sua estereoquímica relativa determinada através de experimento NOE. Os dubletos em δ 0,73 e $J = 6,7$, δ 0,80 e $J = 6,4$ Hz e δ 0,86 com $J = 6,6$ Hz, foram atribuídos aos hidrogênios H-12, H-10 e H-13, respectivamente. Em δ 1,97-2,10 o sinal do multiplete com integração para 1 hidrogênio foi atribuído ao H-9. Em δ 2,40, o espectro apresenta um multiplete com integração para 1 hidrogênio, atribuído ao H-8 e em δ 3,0 um triplete, também com integração relativa para 1 hidrogênio, foi atribuído ao sinal de H-1a.

O espectro de RMN de ^{13}C , confirma a formação do composto carbonílico pela presença de um sinal de carbono desidrogenado em δ 216,89, característico de um átomo de carbono carbonílico

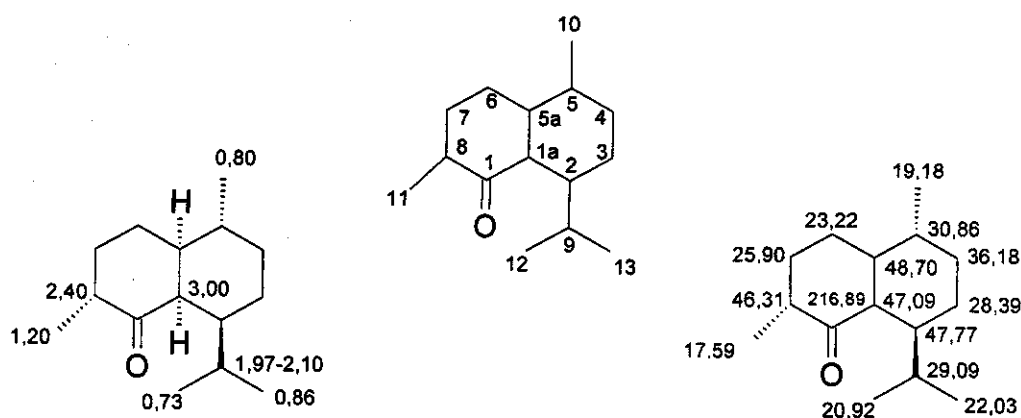
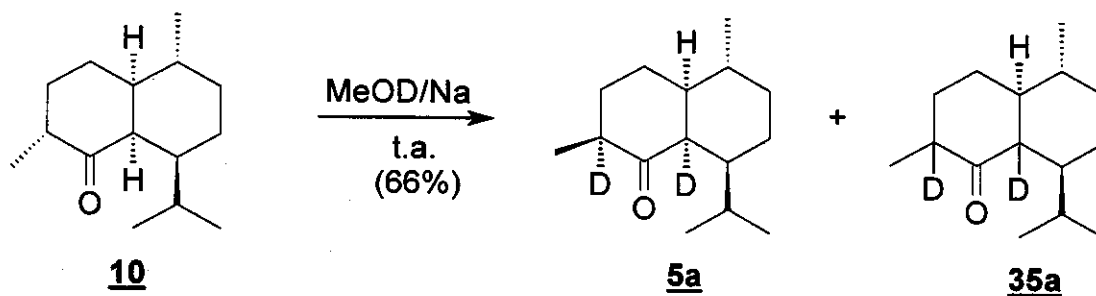


Figura 14 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para a substância **10** e suas atribuições

Para a obtenção da cetona isotopicamente marcada com deutério nas posições alfa a carbonila, foi utilizado a enolização da cetona **10** na presença de metanol deuterado (MeOD) e metóxido de sódio (Esquema 12).



Esquema 12 Obtenção das substâncias **5a** e **35a**

No decorrer da reação, observou-se através de análise por CG/EM a formação de duas outras substâncias e o desaparecimento total da substância de partida **10**. Após 10 dias em agitação, a reação foi filtrada em uma pequena coluna contendo sílica. Obteve-se uma mistura dos diastereoisômeros **5a** e **35a** na proporção de 80:20, identificados através de CG/EM (Figura 15). Posteriormente, para identificar os diastereoisômeros formados, através de dados espectroscópicos

(RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e EM), utilizou-se a mesma reação trocando-se o solvente deuterado para não deuterado.

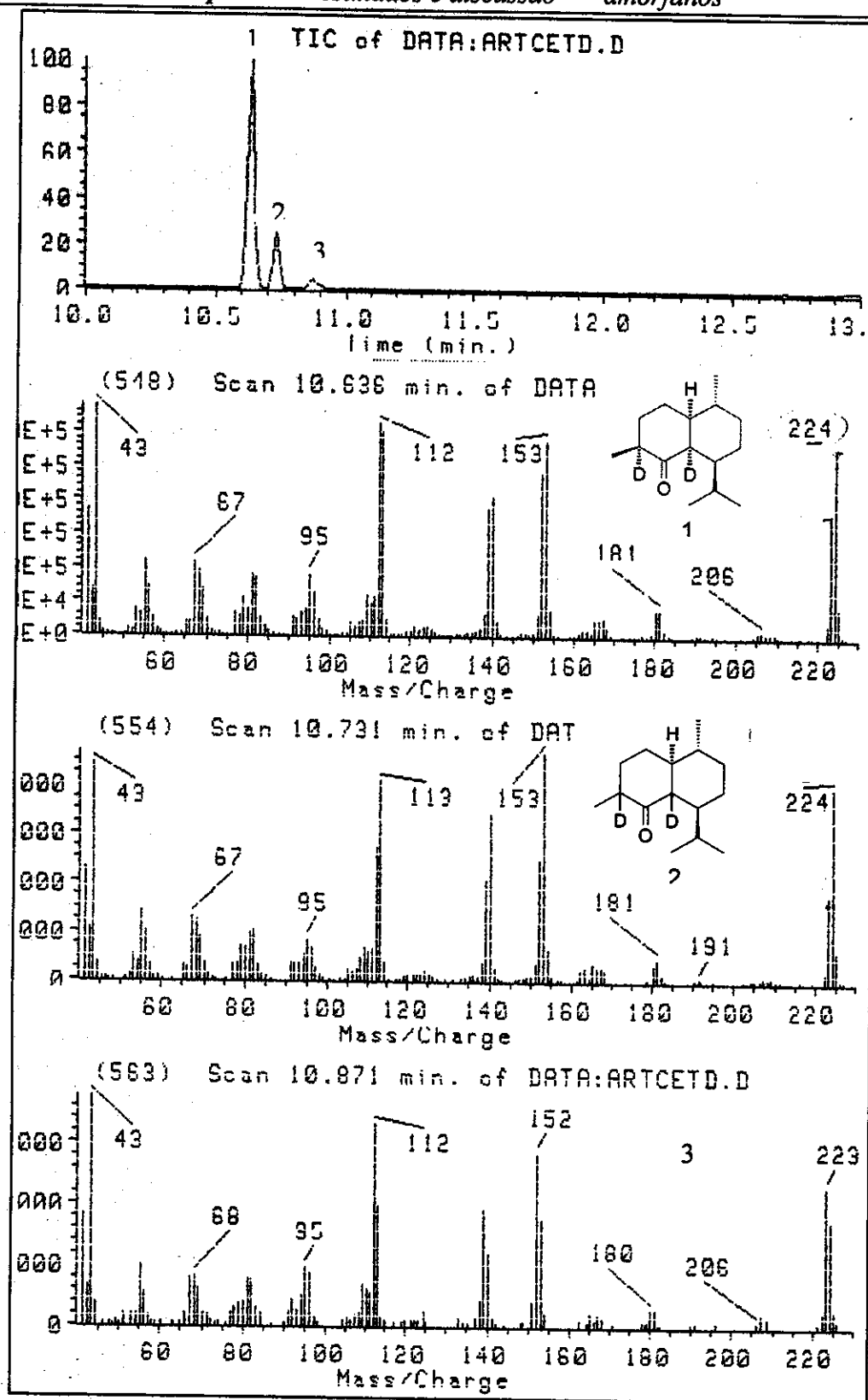


Figura 15 Cromatograma de Ions e espectros de massas (70 eV) das substâncias formadas na reação de deuteração da substância 10

Analisando os espectros de massas das substâncias, mostrados acima (Figura 15), verifica-se que mesmo após 10 dias de reação, a deuteração nas posições alfa a carbonila não foi completa, pois o espectro mostra que existe um elevado índice na razão m/z entre os íons moleculares 223 e 224, indicando que as duas posições alfa carbonila (C-8 e C-1a) não foram completamente deuteradas.

Analisando o espectro de RMN de ^1H , verificou-se, através das integrações relativas dos sinais do tripleto em δ 2,83 e do multipletto em δ 2,30-2,40, relativos ao H-1a e ao H-8, respectivamente, que a posição 1a é a que permanece com uma maior proporção de átomos de hidrogênio. Isso pode ter acontecido, devido às condições cinéticas empregadas na reação, pois, há uma maior dificuldade na enolização da posição 1a, causada pelo impedimento espacial do grupo isopropila ligado ao carbono C-2. Observou-se também, a presença de 3 dubletos em δ 0,75, δ 0,81, e δ 0,86, ambos com integração relativa para 3 hidrogênios e $J = 6,6$ Hz, que foram atribuídos aos H-12, H-10 e H-13, respectivamente. Em δ 0,95 o espectro mostra um singleto largo, devido a baixa constante de acoplamento H,D, com integração para 3 hidrogênios, que foi atribuído aos H-11.

O espectro de RMN de ^{13}C , mostra sinais com baixa intensidade, em relação aos sinais do composto não deuterado, em δ 46,05 e δ 52,11, correspondentes a C-8 e C-1a, confirmando a indicação do espectro de massas e de RMN de ^1H , de que esses sítios não foram completamente deuterados.

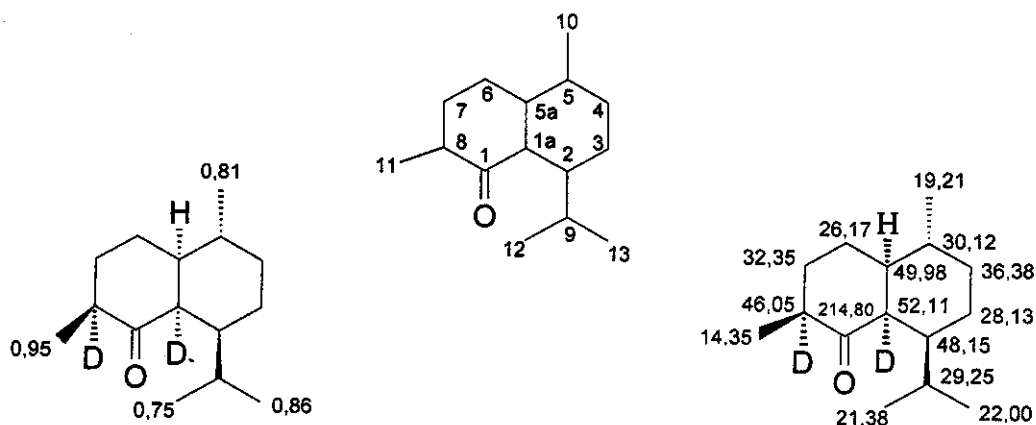
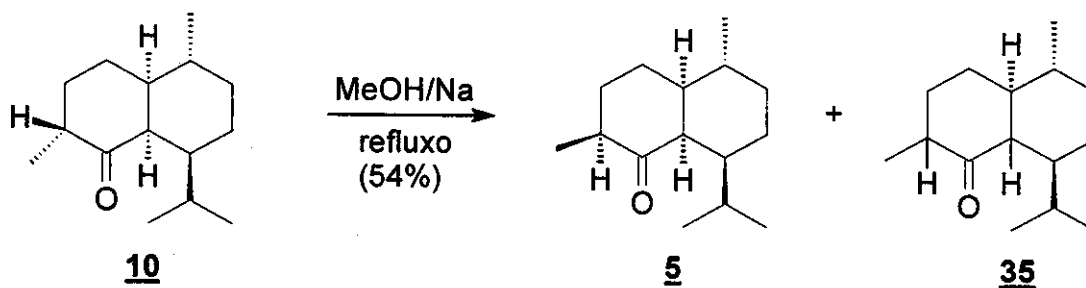


Figura 16 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C da cetona **5a** e suas atribuições

Para a determinação estrutural do novo estereoisômero formado, a cetona **5a**, fez-se basicamente o mesmo procedimento de enolização citado anteriormente, trocando-se o solvente de MeOD para MeOH (Esquema 13).



Esquema 13 Obtenção das substâncias **5** e **35** (60:40)

Nesse procedimento, foi utilizado refluxo e 20 horas de reação. Observa-se pelo cromatograma de íons (CG/EM) (Figura 17) que após esse tempo, restava traços da substância de partida e que os dois diastereoisômeros formados estavam na mistura na proporção de 60:40, sendo a substância com maior tempo de eluição minoritária na reação à temperatura ambiente, fato observado na reação de deuteração.

As duas cetonas foram separadas em placa preparativa, utilizando-se hexano/acetato de etila (97,5:2,5) como eluente. Obteve-se a substância de maior R_f com 93% de pureza (CG/EM) a qual correspondia ao diastereoisômero majoritário na reação de deuteração, mas agora com átomos de hidrogênio no lugar dos átomos de deutério, que foi identificada através de métodos espectroscópicos. Não foi possível a recuperação do diastereoisômero minoritário.

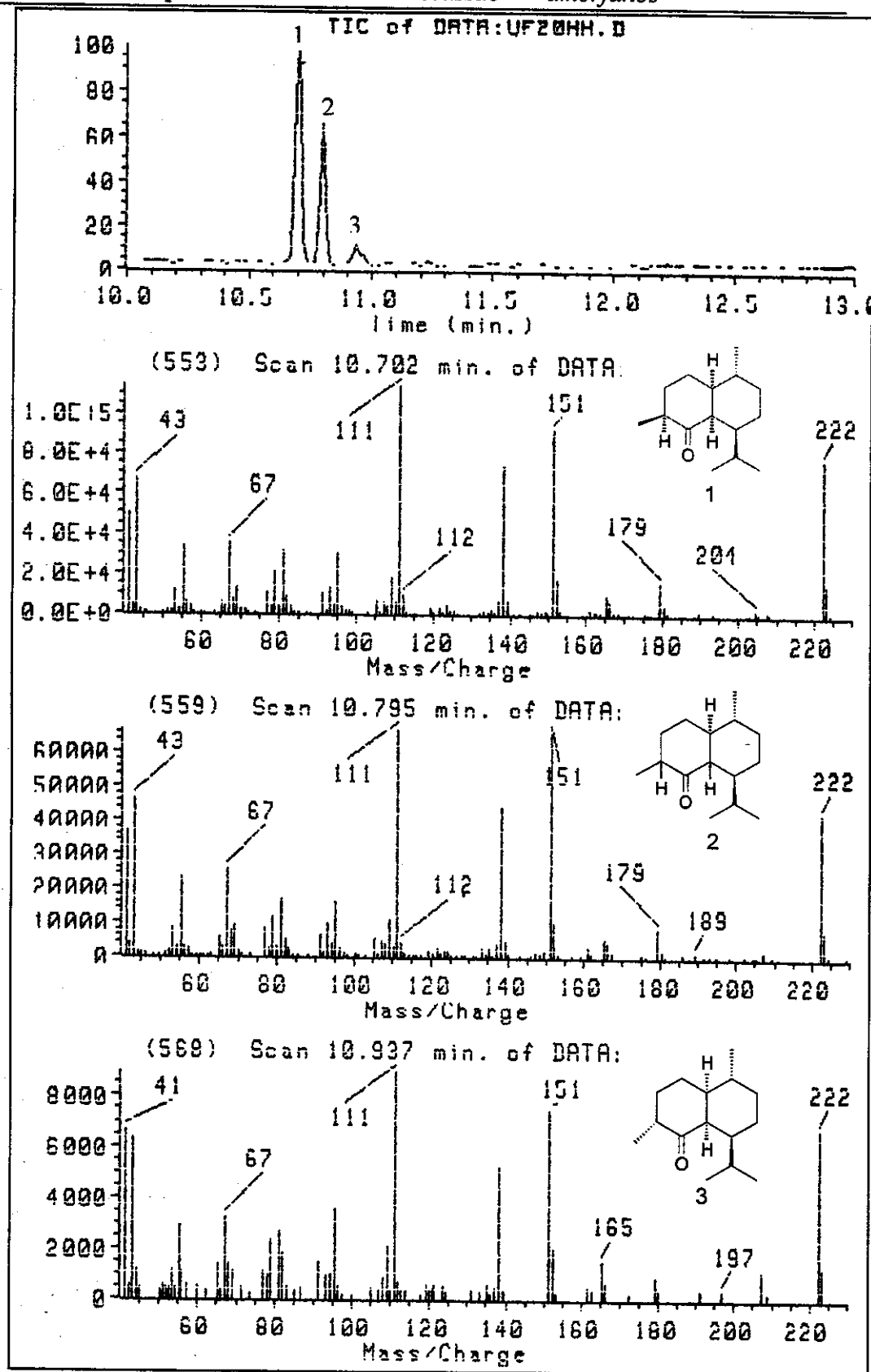


Figura 17 Cromatograma e espectros de massas (70 eV) das substâncias formadas na enolização da substância 10 com MeO^-/MeOH

O espectro de RMN de ^1H , apresenta quatro dubletos ambos com integração relativa a 3 hidrogênios cada um, com deslocamentos químicos em δ 0,78 e $J = 6,6$ atribuído aos H-12; em δ 0,80 e $J = 6,6$ Hz atribuído aos H-10; em δ 0,88 e $J = 6,6$ atribuído aos H-13 e em δ 0,96 e $J = 6,6$ atribuído aos H-11. O multiplete em δ 2,30-2,44, com integração relativa para 1 hidrogênio, foi atribuído a H-8 e o tripleto em δ 2,83, também integrando para um hidrogênio, foi indubitavelmente atribuído a H-1a.

O espectro de RMN de ^{13}C , apresenta um sinal em δ 214,44 característico de carbono carbonílico que foi indubitavelmente atribuído a C-1. Quando comparado com a substância de partida **10**, a troca da metila que está na posição axial para a posição equatorial, causa uma proteção de 2,45 ppm no carbono carbonílico, e uma desproteção de 5,02 ppm no carbono C-1a e 6,13 ppm no carbono C-7.

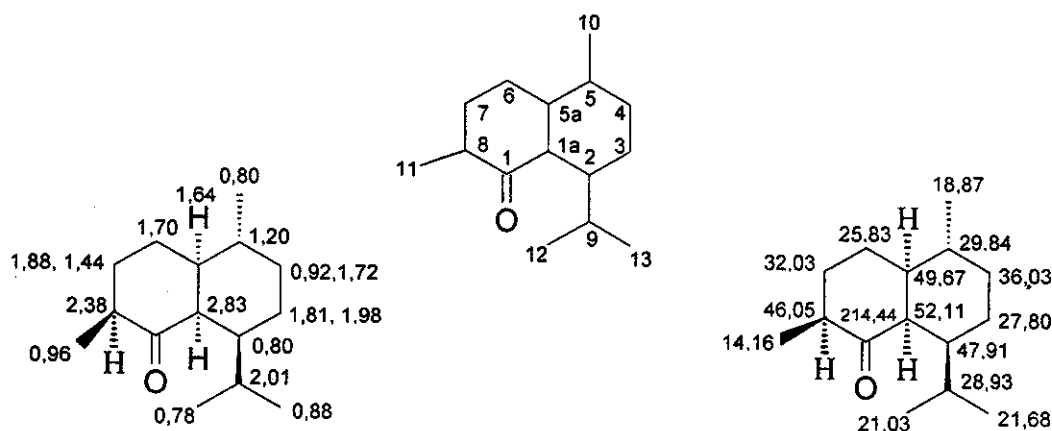


Figura 18 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C da cetona **5** e suas atribuições

Para confirmação da posição equatorial da metila em C-8 e a continuidade da fusão *cis* do sistema decalínico na estrutura da cetona **5**, foi realizado o experimento de diferença de NOE. Irradiou-se o H-1a em δ 2,83, observando-se um aumento de 1,80% na intensidade do sinal correspondente ao átomo de hidrogênio H-5a (δ 1,64), 5,18% na intensidade do sinal correspondente aos átomos de hidrogênios da metila C-12 (δ 0,78), 2,01% na intensidade do sinal em

δ 1,70, correspondente aos átomos de hidrogênios H-6 e um aumento de 4,86% na intensidade do sinal do átomo de hidrogênio correspondente a H-8 (δ 2,38) (Figura 19).

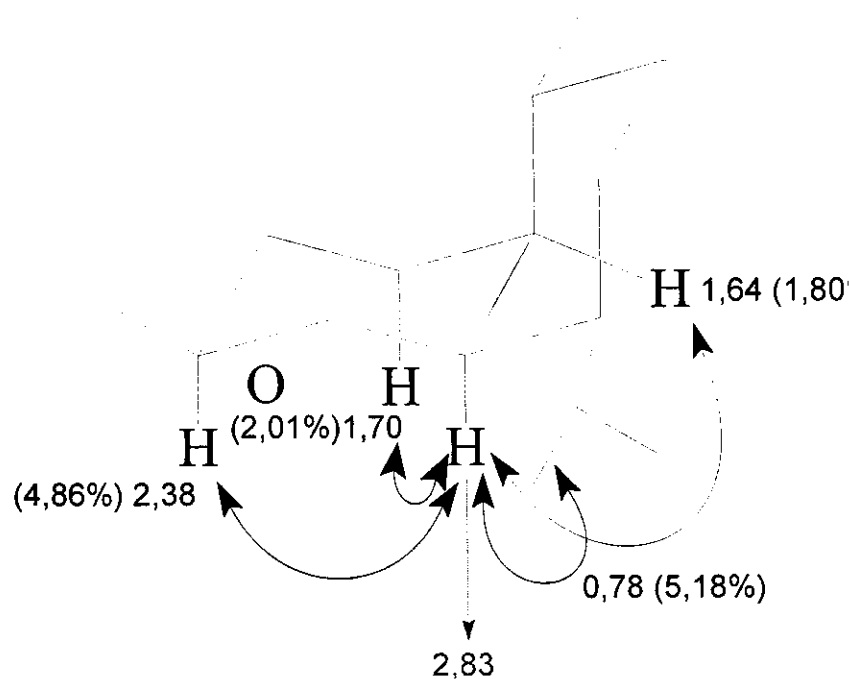
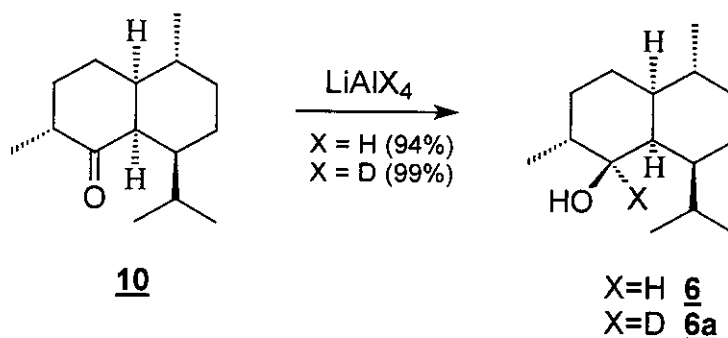


Figura 19 Deslocamentos químicos dos átomos hidrogênios e incremento NOE dos sinais após irradiação do H-1a em δ 2,83

Para a obtenção dos álcoois sesquiterpênicos da classe dos amorfanos, **6** e **6a**, utilizou-se a cetona de Quinghaosu **10** como substância de partida e reações de redução convencionais com agentes redutores como LiAlH_4 e LiAlD_4 .



Esquema 14 Obtenção dos álcoois 6 e 6a

Após tratamento adequado, o conteúdo reacional foi filtrado sobre celite e seco sobre Na_2SO_4 anidro. O cromatograma de íons (CG/EM) do óleo obtido, mostra uma mistura de duas substâncias na proporção de 95:5 que não puderam ser separadas por cromatografia em coluna com sílica. A substância majoritária, foi identificada na mistura através de seus dados espectroscópicos. A posição axial do álcool majoritário 6, foi atribuída devido a pequena constante de acoplamento entre o hidrogênio equatorial ligado ao carbono carbinólico e os hidrogênios alfa-adjacentes. Se esse átomo de hidrogênio estivesse em uma posição axial, o esperado seria uma constante de acoplamento da ordem de 6-9 Hz, o que não é observado e sim um singlete alargado em δ 3,86 com integração relativa para um hidrogênio que foi atribuído a H-1. A formação diastereosseletiva do álcool em axial é esperada devido a dificuldade de aproximação do hidreto pela face β da cetona 10, causada pelo impedimento espacial. Os três dubletos, em δ 0,82, 0,89 e 0,93, ambos com $J = 6,6$ Hz e com integração para três hidrogênios cada um, foram atribuídos aos H-12, H-10 e H-13 respectivamente. O dubleto em δ 1,00 e $J = 7,3$ Hz, integrando para 3 hidrogênios, foi atribuído aos H-11.

No espectro de RMN de ^{13}C , o desaparecimento do sinal do carbono carbonílico em δ 216,89 e o aparecimento de um sinal em δ 73,86, referente a um carbono metínico e característico de um sinal de carbono carbinólico, evidencia a formação do álcool 6.

Para o álcool monodeuterado 6a, a evidência da introdução de um átomo de deutério na estrutura, através da reação de redução com LiAlD_4 , pode em

primeiro, ser verificado pela análise do espectro de massas (CG/EM) em comparação com o álcool não deuterado **6**. Os picos de m/z 207, característico da perda de água (18 Daltons) e m/z 164, característico da perda de água mais o substituinte isopropila (61 Daltons), apresentam uma unidade de massa atômica a mais do que quando comparado aos fragmentos do álcool não deuterado **6**.

No espectro de RMN de ^1H , observa-se o desaparecimento do singlete largo em δ 3,86, evidenciando a introdução do átomo de deutério nesse sítio.

No espectro de RMN de ^{13}C , observa-se a presença, junto ao ruído, de um tripleto em δ 73,80, característico do acoplamento C,D, que foi indubitavelmente atribuído ao carbono C-1.

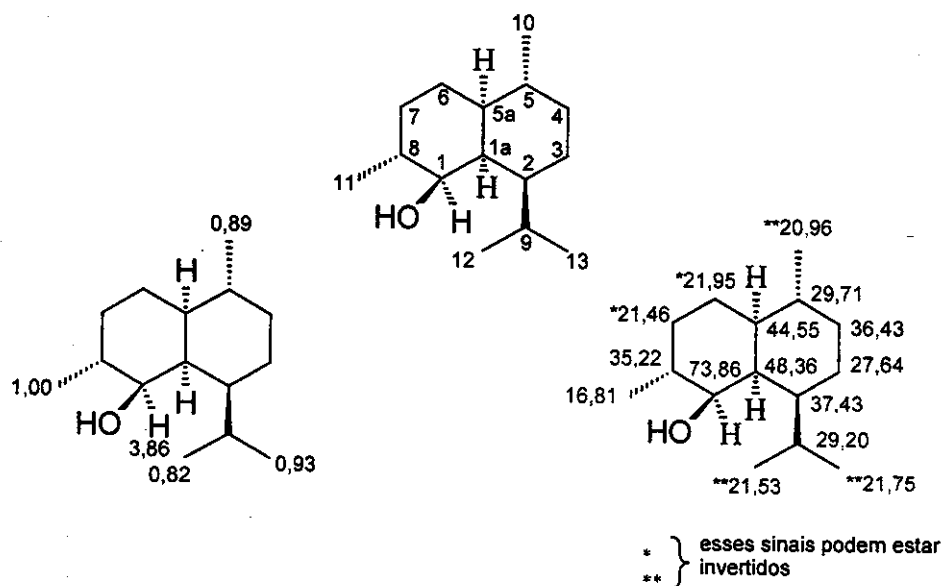


Figura 20 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do álcool **6** e suas atribuições

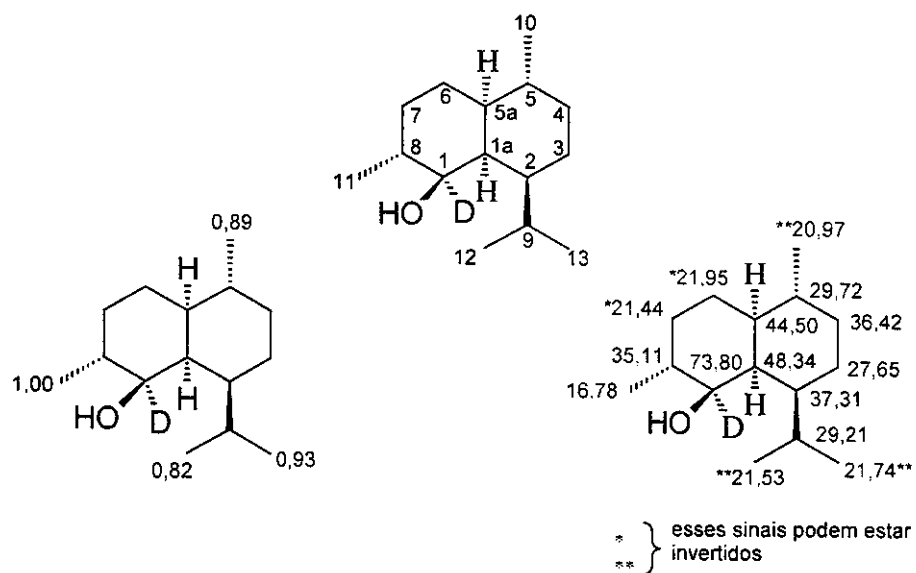
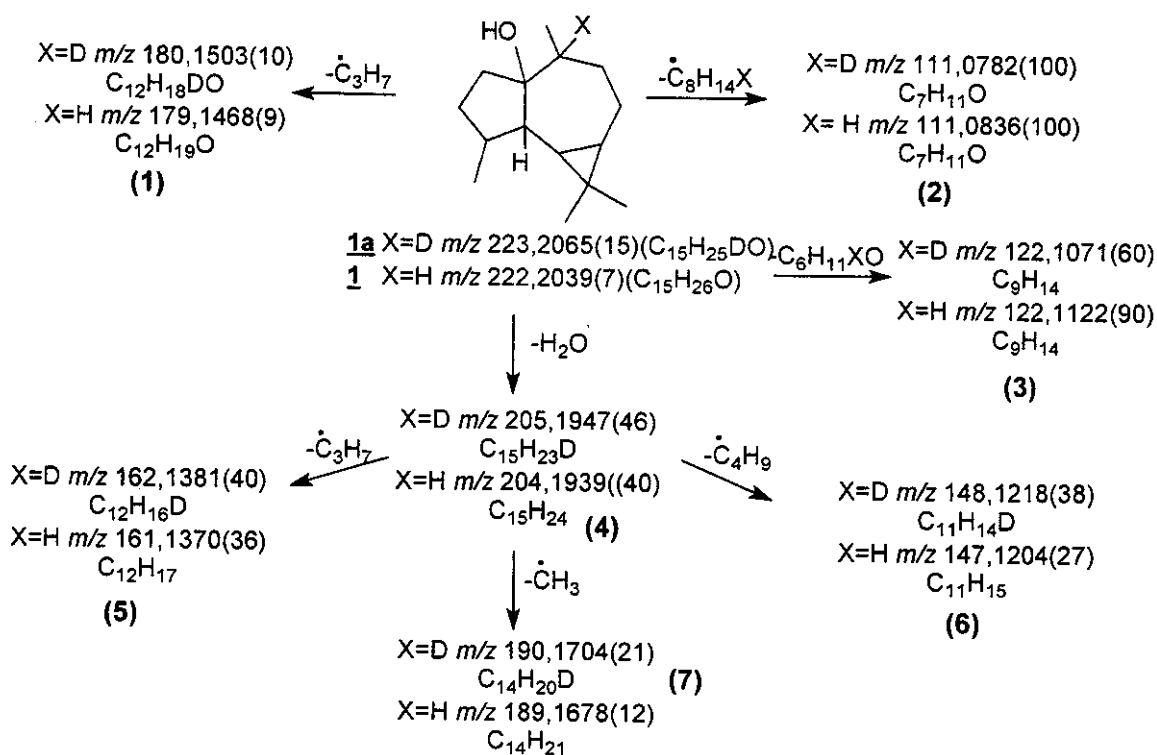


Figura 21 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do álcool **6a** e suas atribuições

3.3.2 PROPOSTA DE SEQUÊNCIA DE FRAGMENTAÇÃO PARA OS SESQUITERPENOS

A partir dos padrões deuterados e não deuterados devidamente caracterizados iniciou-se o estudo de espectrometria de massas de alta resolução e EM/EM, os quais foram realizados em um equipamento Micromass-Autospec com geometria EBE. A energia dos elétrons foi de 70eV e o potencial de aceleração de 8KV. Para a realização de EM/EM, hélio(He) foi utilizado como gás de colisão. A composição elementar dos compostos e seus fragmentos não deuterados foi determinada com auxílio de tabela (Composition Table) e, para as espécies com deutério, a composição elementar foi atribuída por comparação com as espécies hidrogenadas correspondentes. A discussão das fragmentações será sempre relacionada aos compostos deuterados.

3.3.2.1 Palustrol A origem dos principais fragmentos do palustrol 1 e do palustrol deuterado 1a está representado no esquema abaixo.



Esquema 15 Origem dos fragmentos analisados do palustrol **1** e palustrol deuterado **1a**

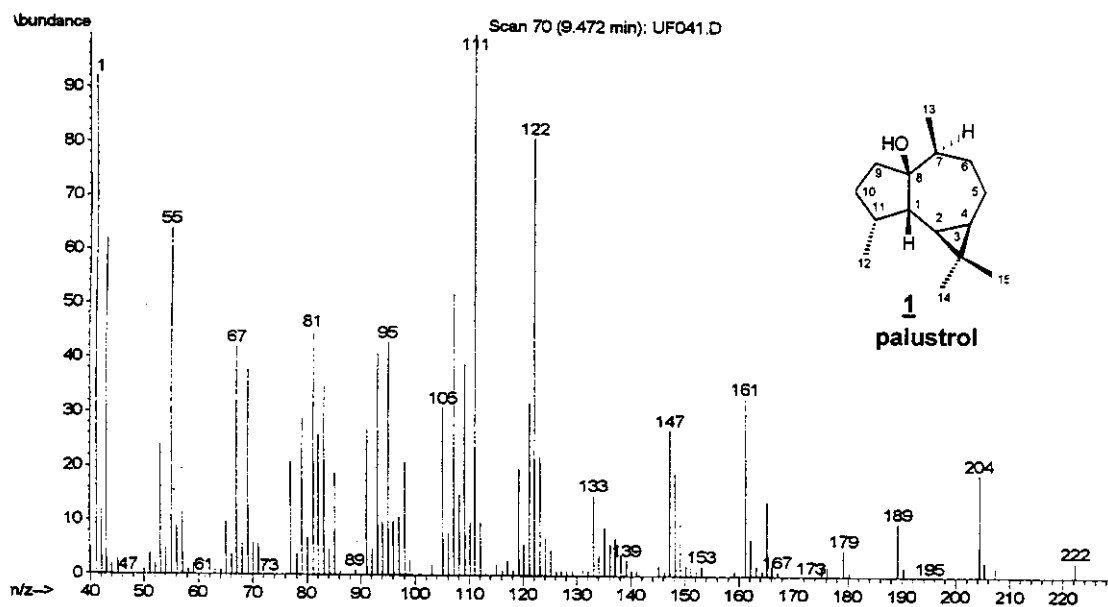


Figura 22 Espectro de massas do palustrol **1** (70 eV)

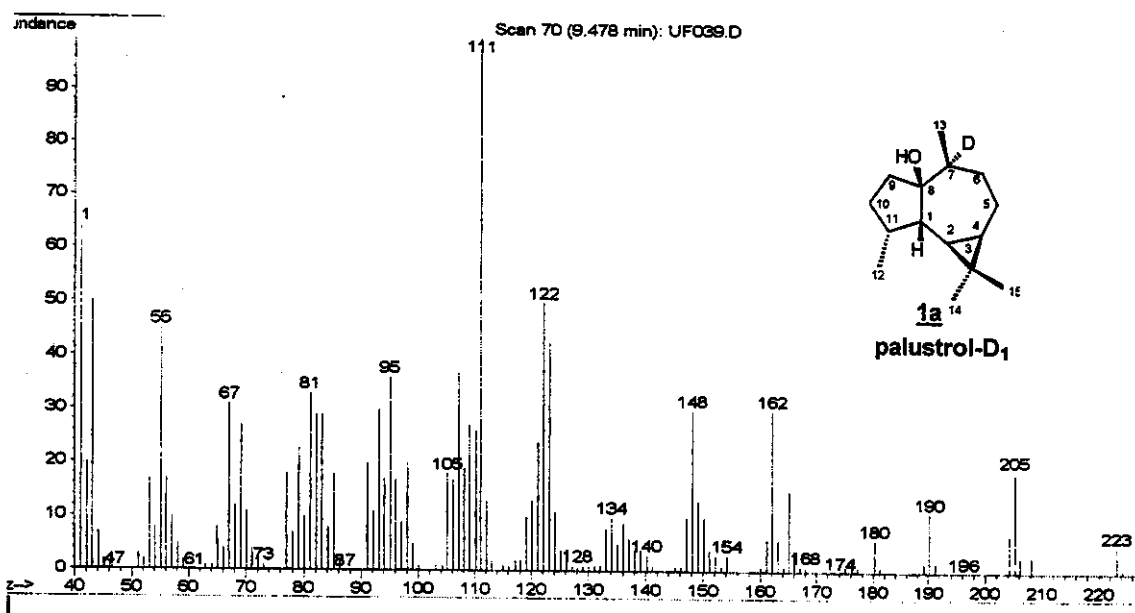
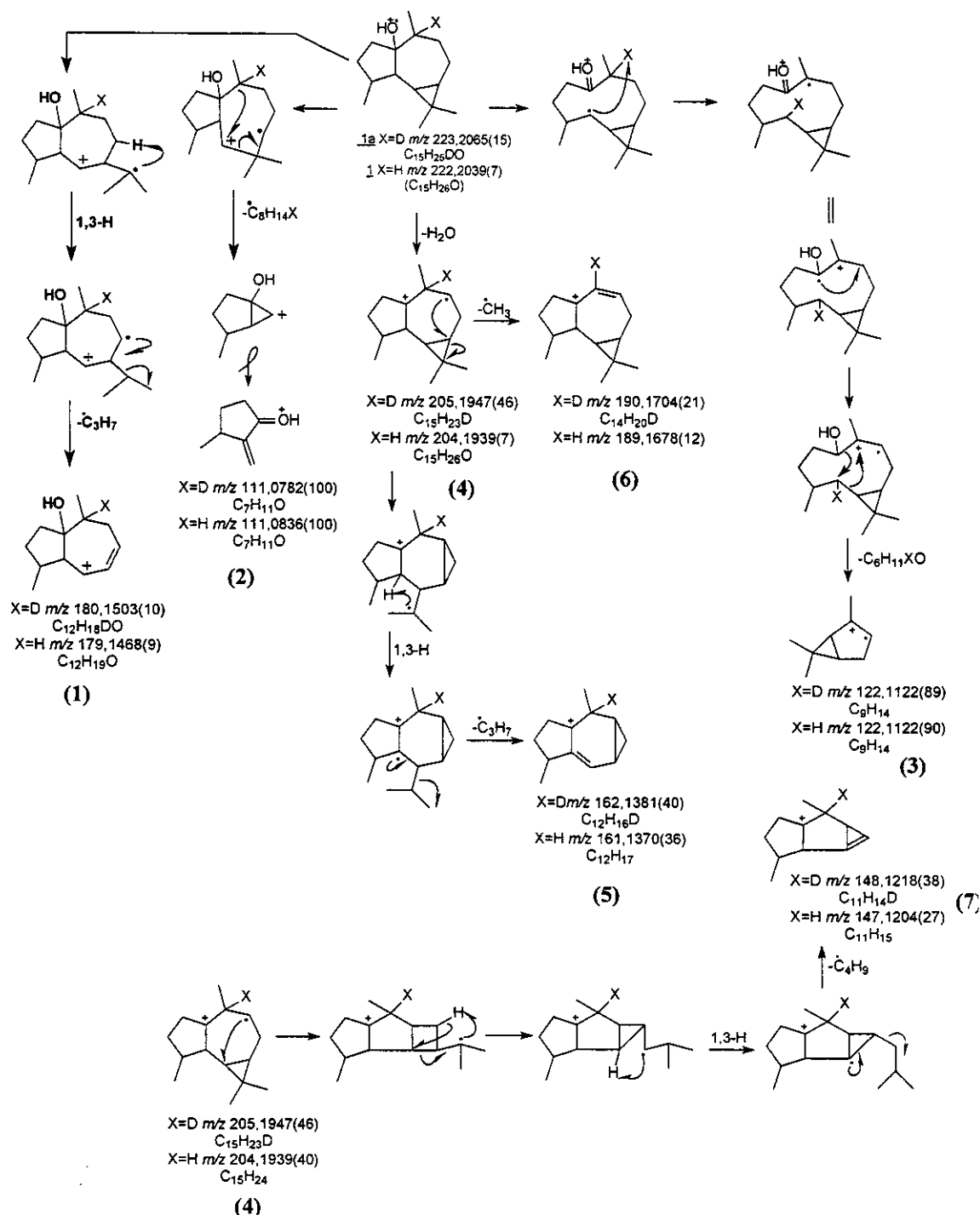


Figura 23 Espectro de massas do palustrol **1a** (70 eV)

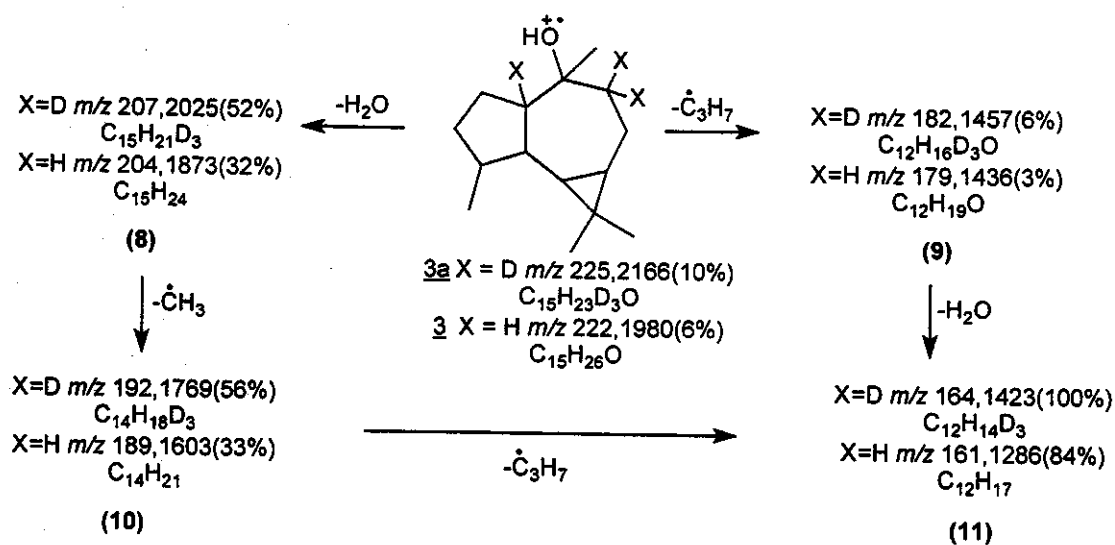
A proposta de fragmentação para o palustrol-D₁ **1a** é apresentada no Esquema 16. Esse composto apresenta como pico base o íon m/z 111 (2) que não é muito comum, pelo menos com elevada intensidade a outros sesquiterpenos conhecidos. Esse fragmento originado do íon molecular (m/z 223) pode ser explicado a partir de uma clivagem do ciclopropano formando um íon distônico com subsequente ruptura da ligação C₇-C₈ e eliminação de um radical secundário formando o cátion (2) (m/z 111). Esse íon pode ter sua estabilidade explicada pela formação de um sistema conjugado. Outros fragmentos iônicos também originados do íon molecular são os de m/z 205 (4), 180 (1) e 122 (3). O íon de m/z 205 (4) é originado do íon molecular pela eliminação de água do tipo 1,3 ou 1,4 onde o [•]H provém das posições 5 ou 6. A dissociação desse íon nos leva a formação de três novos fragmentos com m/z 190 (6), 162 (5) e 148 (7) que serão explicados a seguir. Quando a eliminação de água é do tipo 1,3, o íon de m/z 205 (4) forma o íon de m/z 190 (6) através de perda de um radical metila e formação do cátion alílico terciário (6). O íon de m/z 162 (5) é formado pela ruptura da ligação C₃-C₄ no anel ciclopropano, com subsequente transferência de hidrogênio

[1,3-H], perda de um radical propila e formação do cátion terciário alílico(5). No caso do fragmento de m/z 148 (7), acontece uma cascata de eventos iniciada pela ruptura do ciclopropano nas ligações C₂-C₃, transferência de hidrogênio [1,3-H], formação de um anel de três membros, nova transferência de hidrogênio com eliminação do radical C₄H₉.

Esquema 16 Proposta de fragmentação para o palustrol **1** e palustrol monodeuterado **1a**



3.3.2.2 epi-GLOBULOL A origem dos principais fragmentos do *epi*-globulol **3** e *epi*-globulol trideuterado **3a** é mostrada no esquema abaixo.



Esquema 17 Origem dos fragmentos analisados do *epi*-globulol **3** e *epi*-globulol trideuterado **3a**

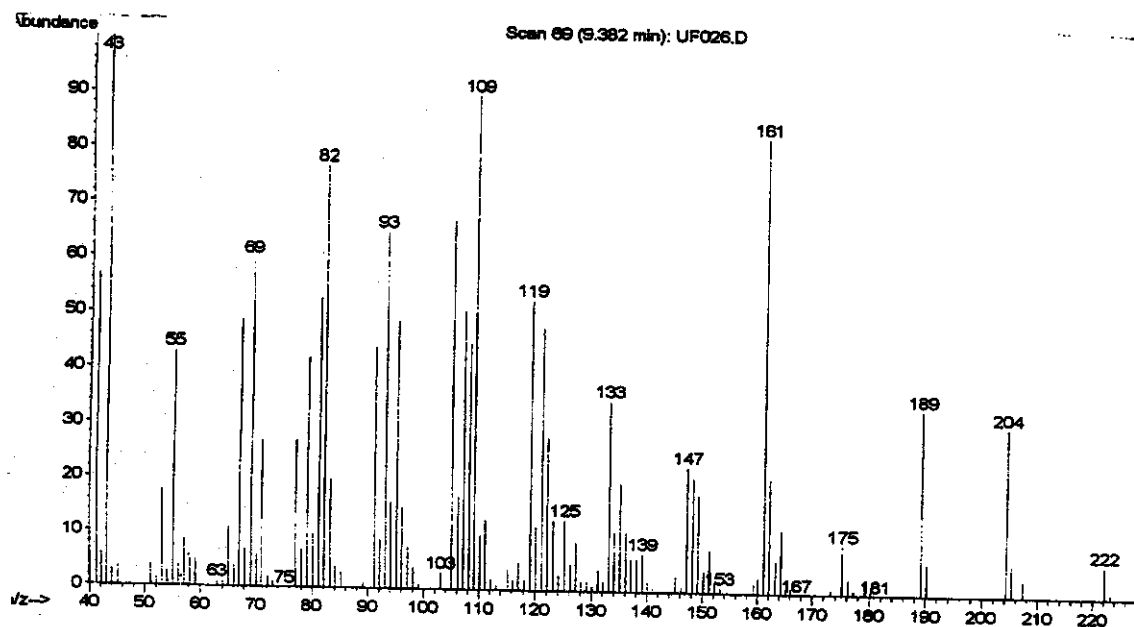


Figura 24 Espectro de massas do *epi*-globulol **3** (70eV)

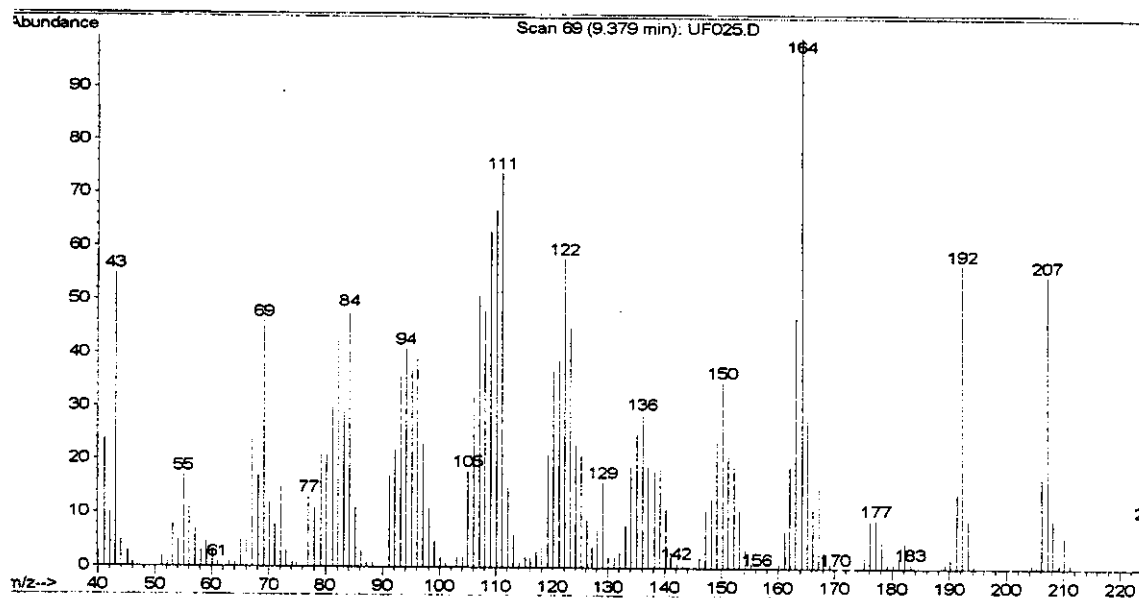
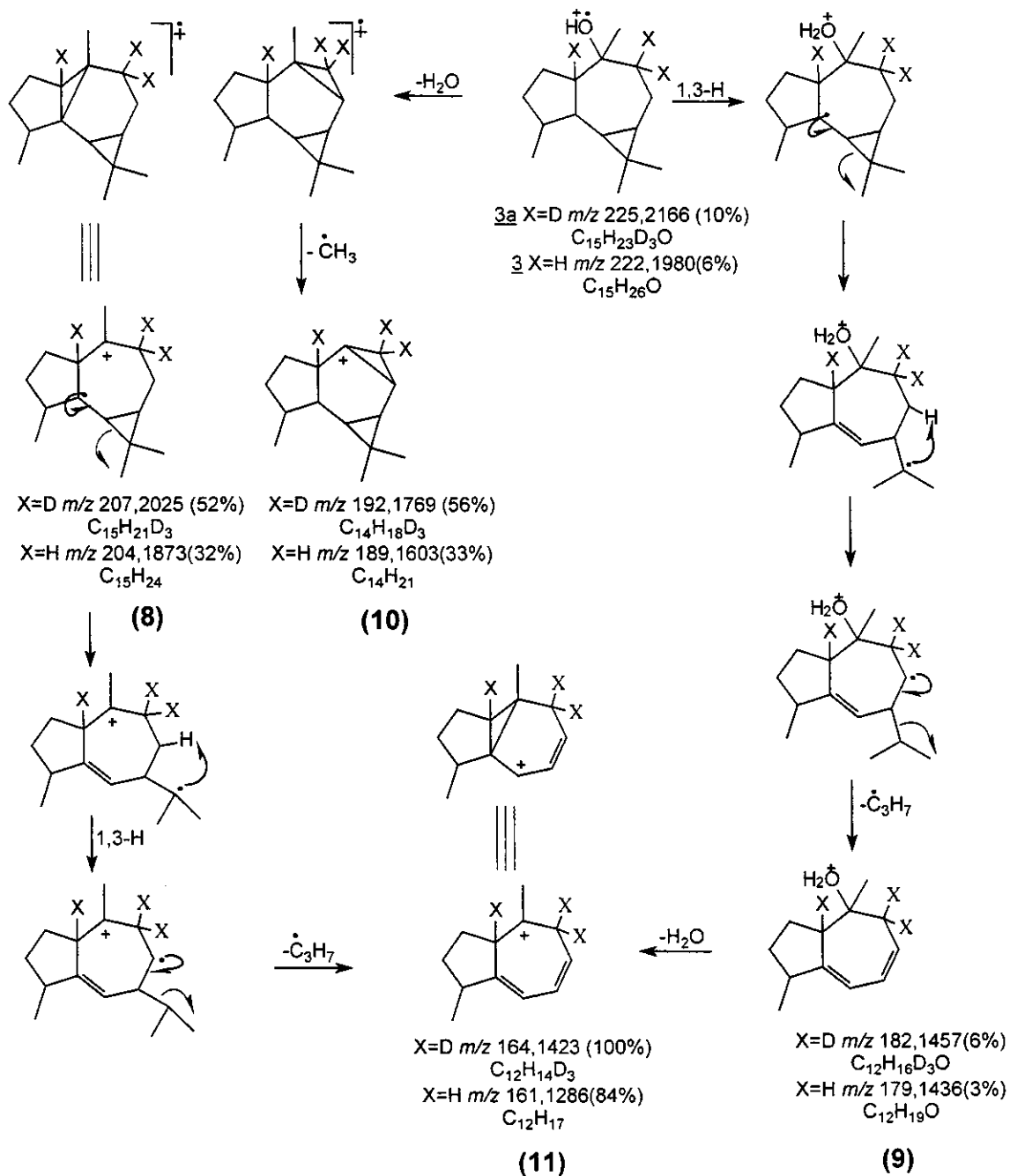


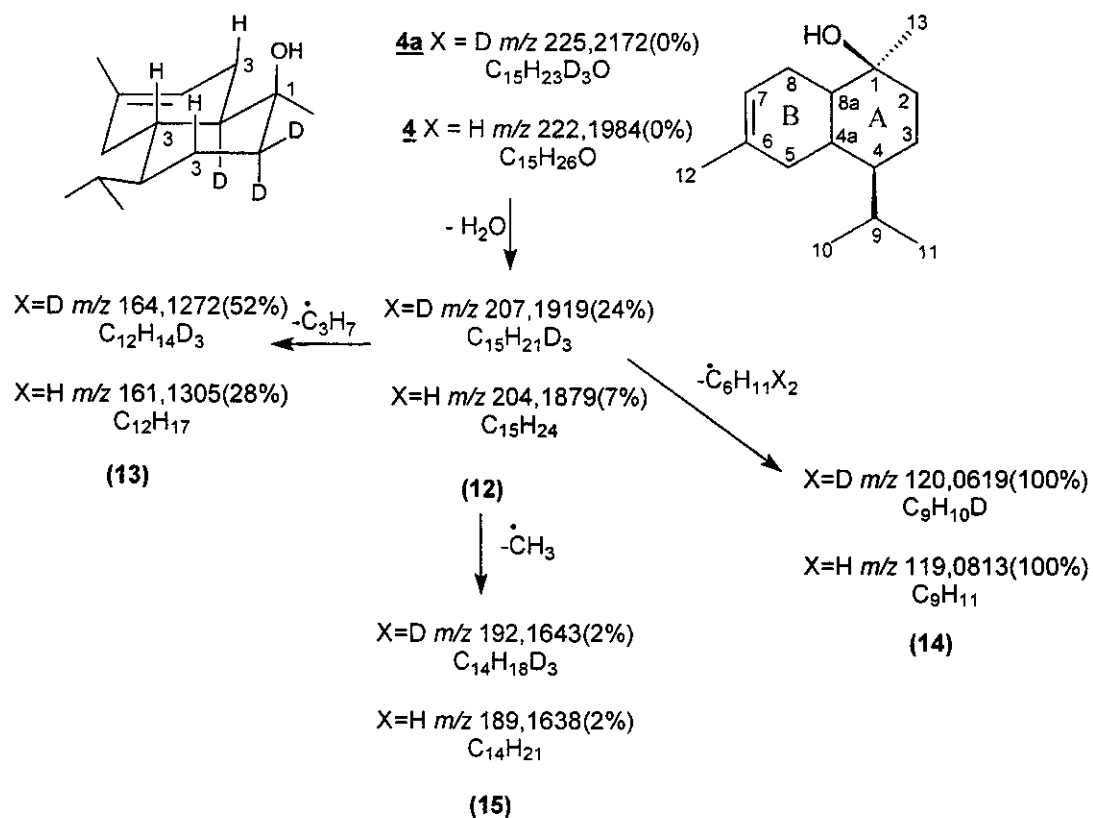
Figura 25 Espectro de massas do *epi*-globulol- D_3 **3a** (70 eV)

Esse álcool foi isotopicamente marcado com um e com três átomos de deutério nas posições alfa ao carbono carbinólico proporcionando uma maior coerência na proposta de fragmentação. A fragmentação será discutida com base no composto trideuterado **3a**. O íon molecular de **3a** (m/z 225) perde uma molécula de água onde o H é proveniente das posições **1** ou **5**. Utilizando-se o hidrogênio da posição **1** forma-se o cátion radicalar de m/z 207 (**8**) contendo 3 átomos de deutério. Nesse íon ocorre a abertura do ciclopropano através do rompimento da ligação C_2-C_3 . A subsequente transferência de hidrogênio $[1,3-H]$ e eliminação do radical isopropila forma o íon de m/z 164 (**11**). O íon de m/z 182 (**9**) provém do íon molecular (m/z 225) pela eliminação de um radical isopropila formando o sistema conjugado (**9**).

Esquema 18 Proposta de fragmentação para o *epi*-globulol **3** e *epi*-globulol trideuterado **3a**



3.3.2.3 CADINOL AXIAL A origem dos principais fragmentos do cadinol axial **4** e do cadinol axial trideuterado **4a** é mostrada no esquema abaixo.



Esquema 19 Origem dos fragmentos analisados do cadinol axial **4** e cadinol axial trideuterado **4a**

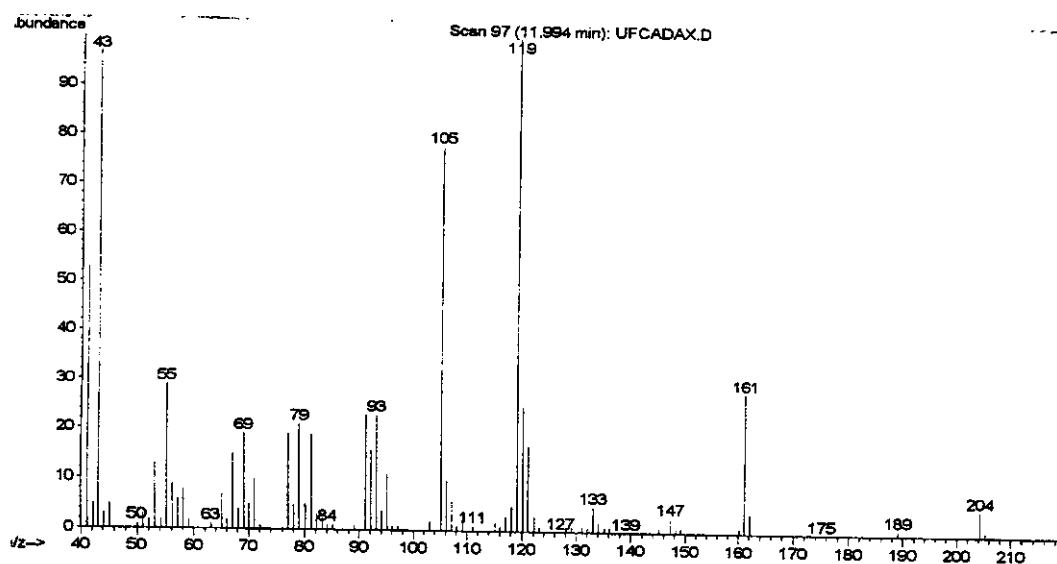


Figura 26 Espectro de massas do cadinol axial 4 (70 eV)

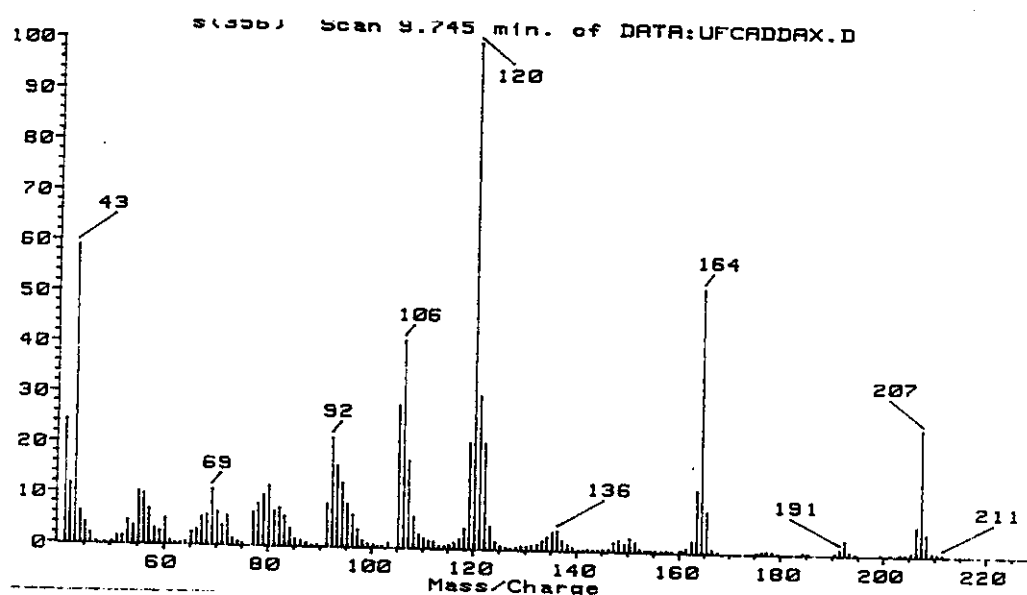
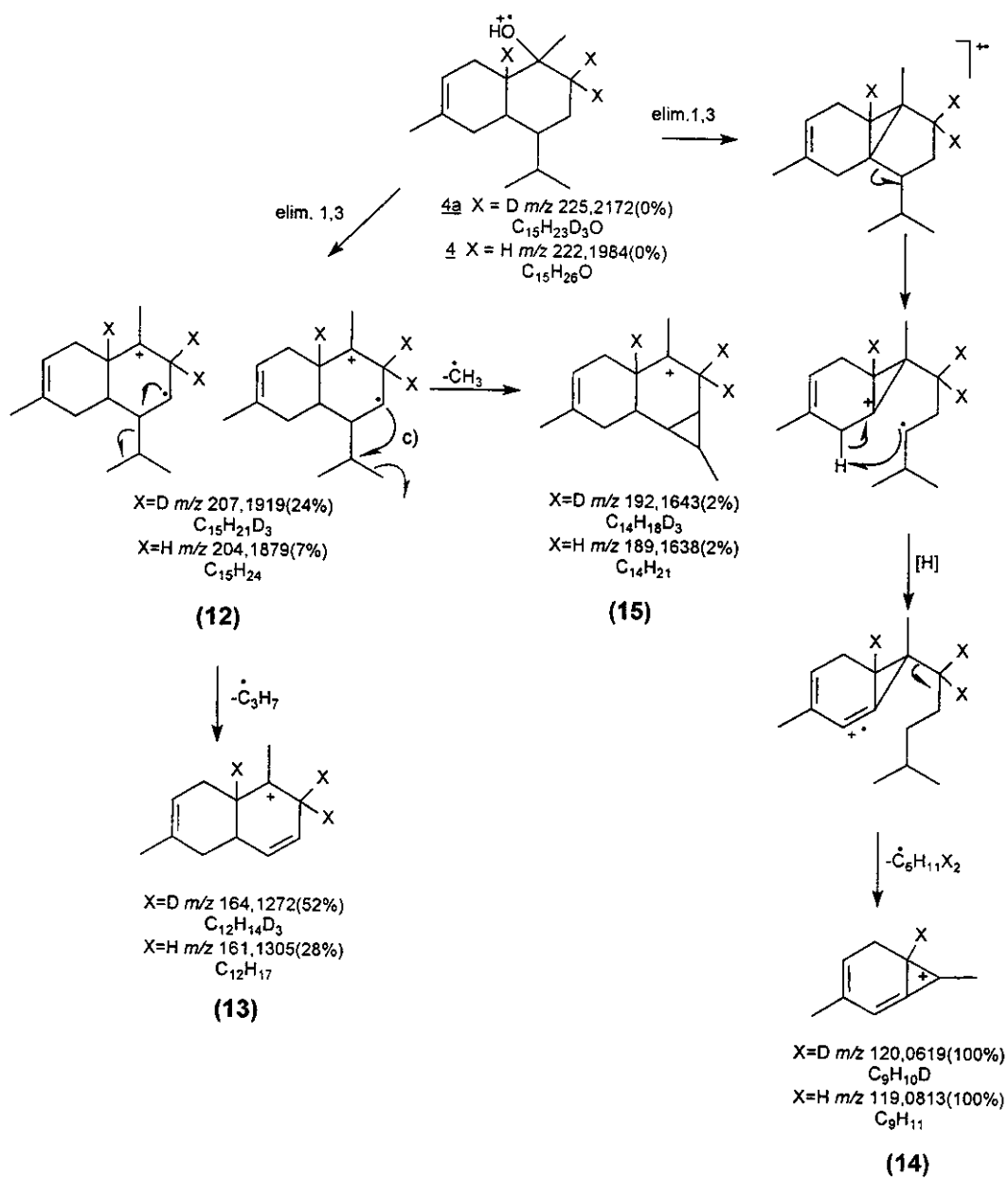


Figura 27 Espectro de massas do cadinol axial 4a (70 eV)

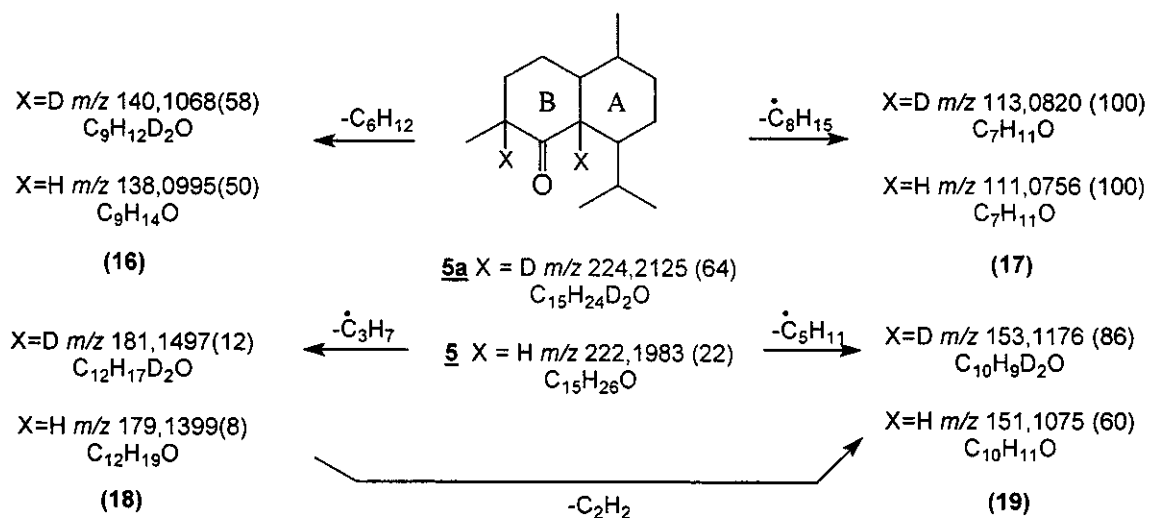
O cadinol axial trideuterado 4a apresenta como pico base o fragmento de m/z 120 (14) que tem sua origem no íon de m/z 207 (12). Seu mecanismo

de formação pode ser atribuído a eliminação do tipo 1,3 de uma molécula onde o hidrogênio provém da posição 4a. A quebra da ligação C4a-C6 forma um íon distônico intermediário o qual sofre eliminação do radical $\cdot\text{C}_6\text{H}_{11}\text{D}_2$, após um rearranjo de hidrogênio, formando o cátion de m/z 120 (**14**), altamente estabilizado por conjugação. Pela eliminação 1,3 de água, utilizando-se o hidrogênio da posição C3, forma-se o fragmento de m/z 207 (**12**) o qual sofre perda de um radical metila formando o cátion terciário de m/z 192 (**15**) alternativamente a eliminação do radical isopropila C_3H_7 , formando o íon de m/z 164 (**13**).

Esquema 20 Proposta de fragmentação para o cadinol axial **4** e cadinol axial trideuterado **4a**



3.3.2.4 (8S)-CETONA DE QUINGHAOSU A origem dos principais fragmentos da (8S)-cetona de Quinghaosu **5** e da (8S)-cetona de Quinghaosu dideuterada **5a** é mostrada no esquema abaixo.



Esquema 21 Origem dos fragmentos analisados da (8S)-cetona de Quinghaosu **5** e (8S)-cetona de Quinghaosu dideuterada **5a**

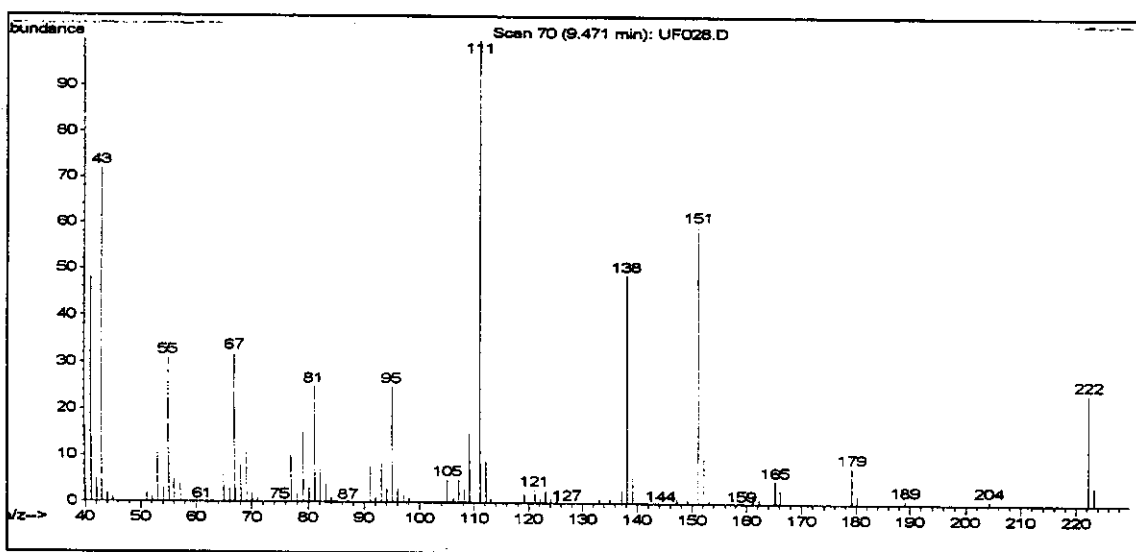


Figura 28 Espectro de massas (70 eV) do composto **5**

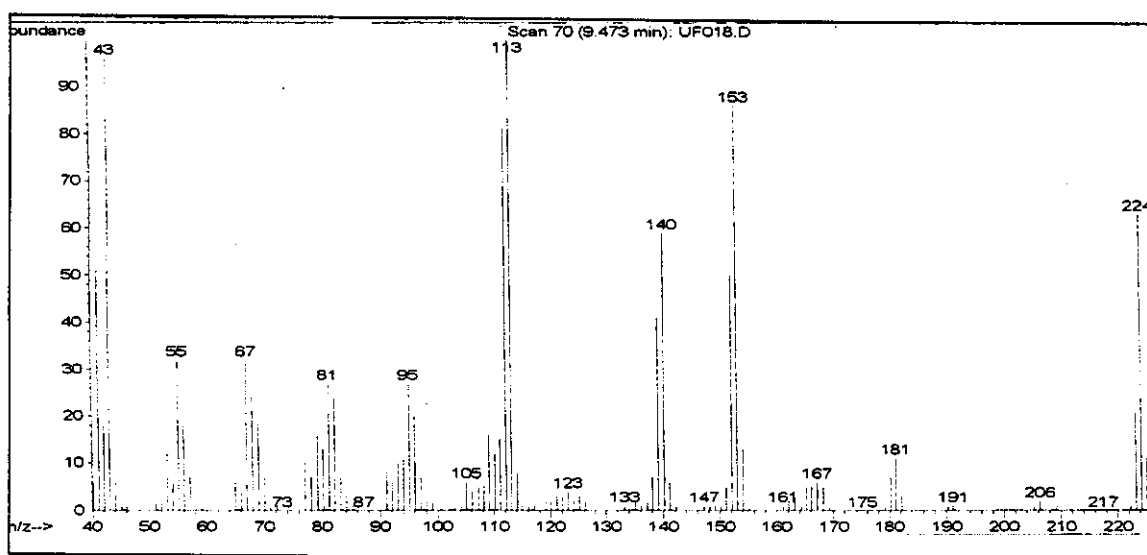
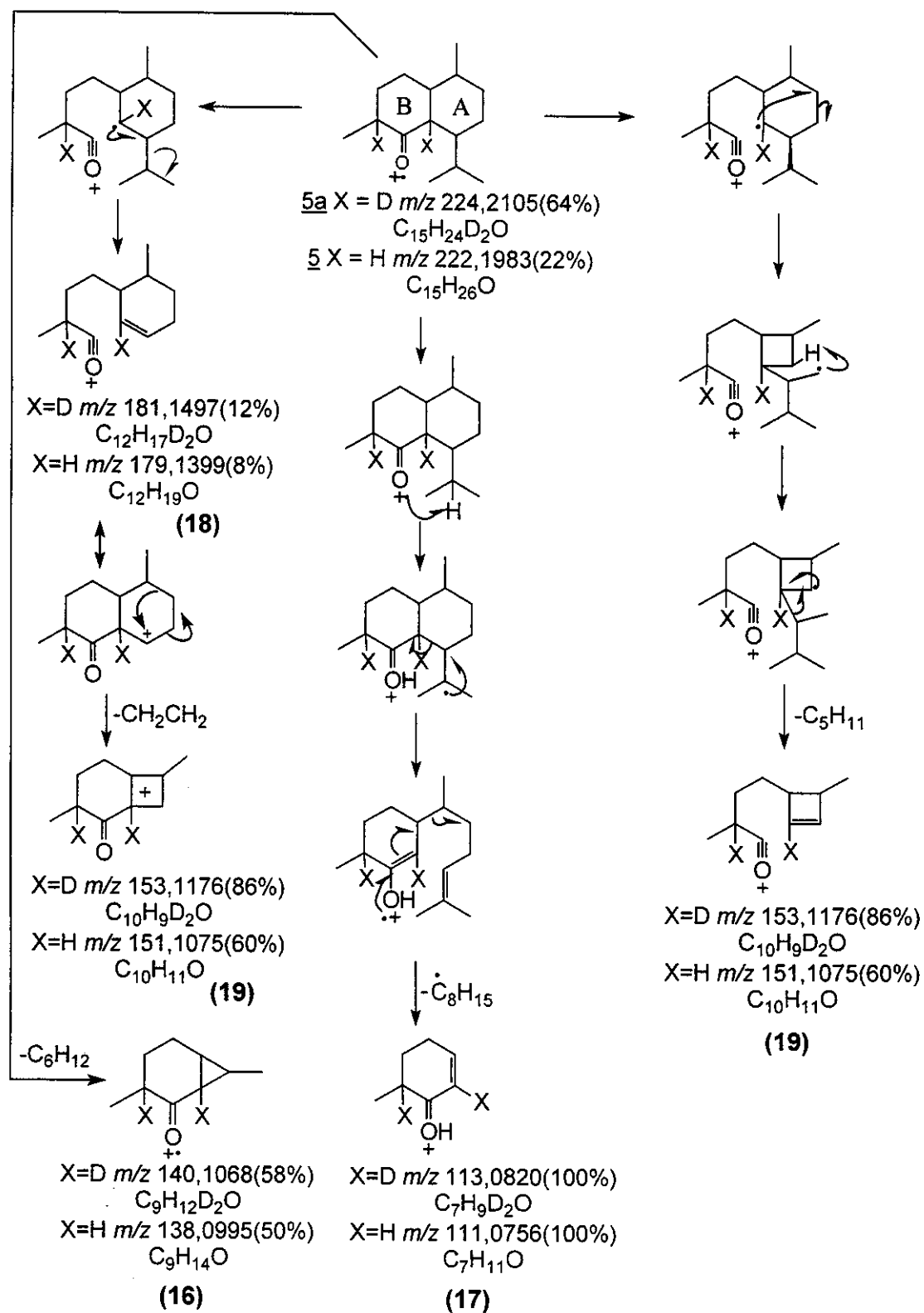


Figura 29 Espectro de massas (70 eV) do composto **5a**

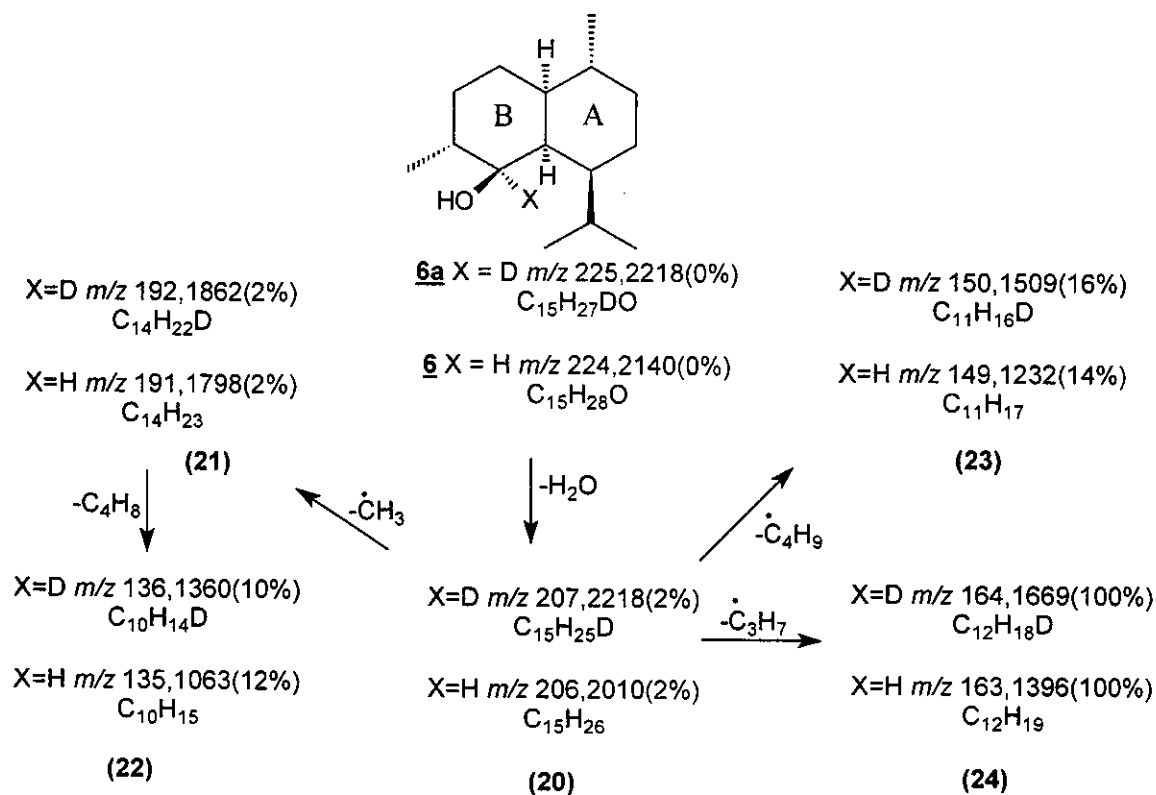
No composto dideuterado **5a** quatro dos fragmentos analisados são provenientes do íon molecular de m/z 224. O fragmento de m/z 181(**18**) é originado pela clivagem α à carbonila C_1 - C_{1a} com subsequente formação da dupla ligação endocíclica (C_{1a} - C_2) seguida de eliminação do radical isopropila. Por outro

lado, seguindo ainda o mecanismo da clivagem α C₁-C_{1a} mas agora com formação de um ciclobutano entre as ligações C₄-C₅, podemos propor uma transferência de hidrogênio[1,4-H] e posteriormente a formação de uma dupla ligação endocíclica com a eliminação concomitante do radical 3-metilbutila formando então o fragmento de m/z 153 (**19**). O fragmento de m/z 140 (**16**) também é resultante do íon molecular (m/z 224) pela perda de C₆H₁₂. A formação do íon de m/z 113 (**17**) é explicado por um rearranjo do tipo McLafferty onde ocorre a migração do hidrogênio metínico do grupo isopropila, com subsequente quebra da ligação C_{1a}-C₂ e eliminação do radical C₈H₁₅ formando o íon de m/z 113. Sugere-se que a força motriz desse caminho de fragmentação seja a estabilidade do íon formado. A formação do íon de m/z 153 (**19**) também pode ocorrer pela eliminação de uma molécula neutra de etileno (CH₂CH₂) do fragmento de m/z 181 (**18**).

Esquema 22 Proposta de fragmentação para (8S)-cetona de Quinghaosu **5** e (8S)-cetona de Quinghaosu dideuterada **5a**



3.3.2.5 ÁLCOOL DE QUINGHAOSU A origem dos principais fragmentos do álcool de Quinghaosu **6** e álcool de Quinghaosu monodeuterado **6a** é mostrada no esquema abaixo.



Esquema 23 Origem dos fragmentos analisados do álcool de Quinghaosu **6** e álcool de Quinghaosu monodeuterado **6a**

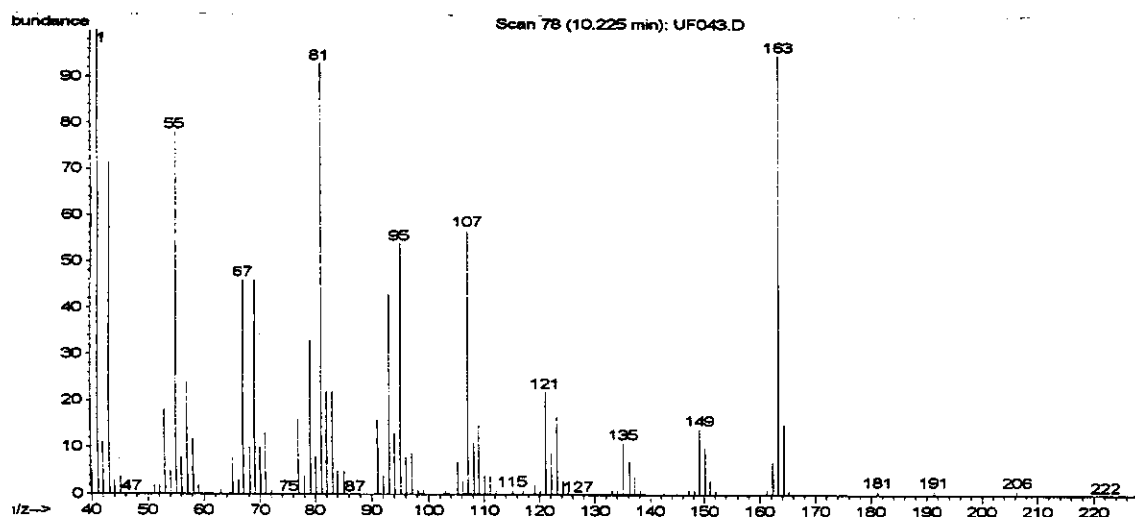


Figura 30 Espectro de massas do álcool de Quinghaosu 6 (70 eV)

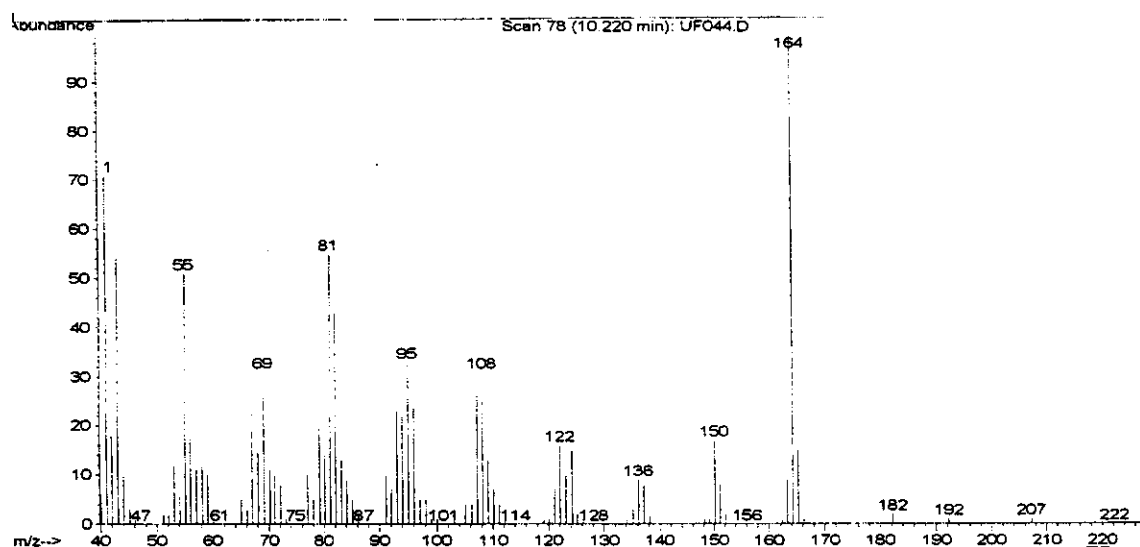
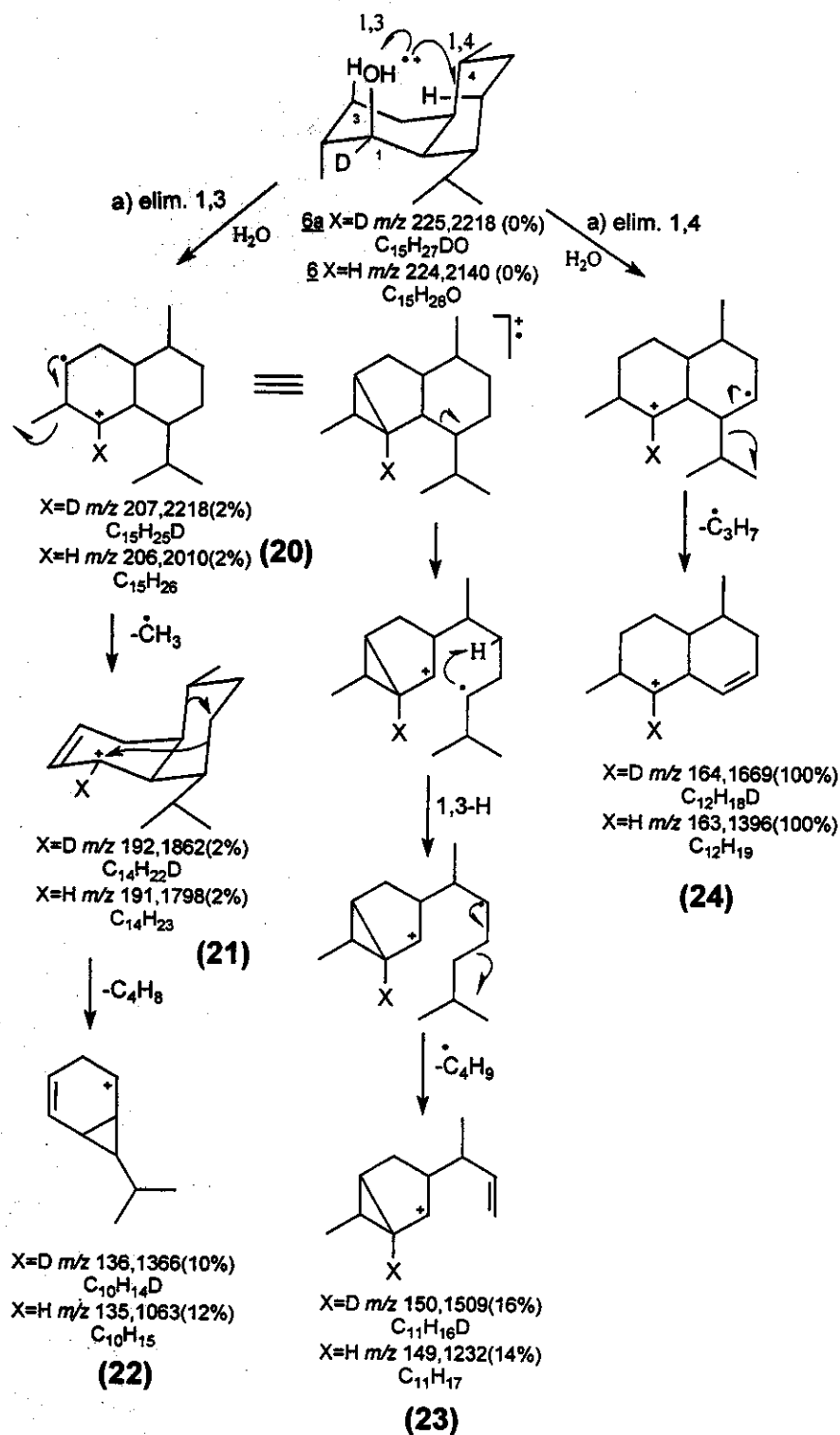


Figura 31 Espectro de massas do álcool de Quinghaosu 6a (70 eV)

O álcool de Quinghaosu monodeuterado 6a apresenta como pico base o íon de m/z 164 (24). Sua formação pode ser explicada através da eliminação sequencial de uma molécula de água (do tipo 1,4) com a participação de H_3 , e do radical isopropila (C_3H_7).

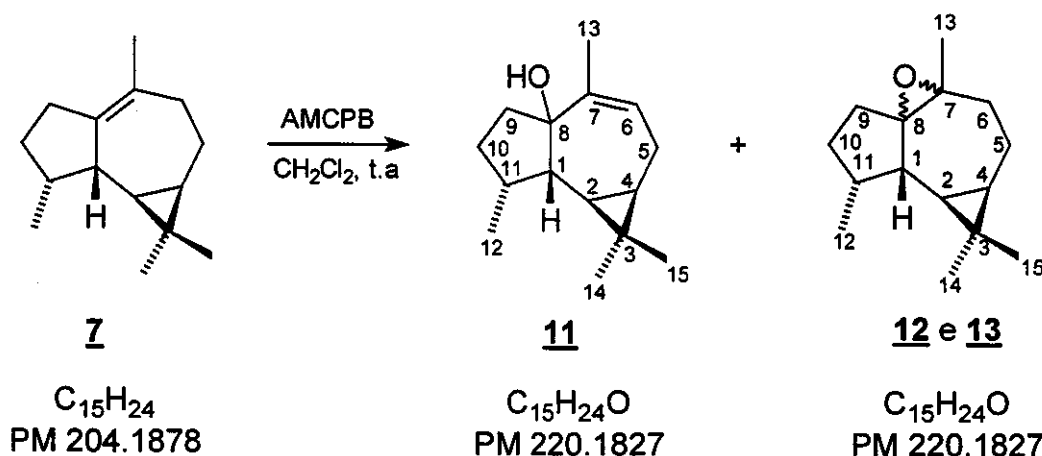
O íon de m/z 207 (**20**) é oriundo do íon molecular através de eliminação do tipo 1,3 de uma molécula de água com participação de H-7. Esse fragmento através de perda de um radical metila forma o cátion de m/z 192 (**21**). Quando no fragmento de m/z 207 (**20**) ocorre a quebra da ligação C_{1a}-C₂ seguida por uma transferência de hidrogênio [1,3-H] ocorre a eliminação do radical 2-metilpropil com formação da espécie catiônica de m/z 150 (**23**). O fragmento de m/z 192 (**21**) perde a espécie neutra C₄H₈ formando o cátion de m/z 136 (**22**).

Esquema 24 Proposta de fragmentação para o álcool de Quinghaosu **6** e o álcool de Quinghaosu monodeuterado **6a**



4 SÍNTESES

4.1 Obtenção do álcool alílico 11 e epóxidos 12 e 13



Uma mistura de (+)-ledeno 7 (240,0 mg, 1,17 mmol) e $NaHCO_3$ (147,0 mg, 1,76 mmol) em CH_2Cl_2 , foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, durante 5 minutos e então AMCPB (57-86%; foi considerado 60%) (336,0 mg, 1,17 mmol) foi lentamente adicionado. Após 1h em agitação, adicionou-se uma solução aquosa de Na_2SO_3 (10%). A fase orgânica foi separada e lavada com uma solução de $NaHCO_3$ (10%), solução aquosa saturada de $NaCl$, água e foi seca sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo, obtendo-se 278,90 mg de um óleo amarelo que foi cromatografado em coluna com sílica-gel (230-400 mesh, 13,0 x 1,2 cm), empacotada com hexano e eluída com hexano/acetato de etila (98:2). Obteve-se os epóxidos 12 e 13 como uma mistura de isômeros, na proporção de 2:1(RMN de 1H) (169,84 mg, 0,772 mmol, 66%) e o álcool alílico 11 (69,50 mg, 0,313 mmol, 27%).

Epóxidos 12 e 13 (dados para o composto majoritário na mistura)

$R_f = 0,41$ (valor para os dois epóxidos em hexano/acetato de etila, 80:20)

EM (70 eV), m/z (% na mistura): íon molecular 220 (5), 205 (40), 187 (10), 177 (43), 149 (22), 107 (55), 43 (100).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 0,96 (s, 3H, H-14 ou 15), 0,98 (s, 3H, H-15 ou H-12), 1,01 (d, 3H, H-12, $J = 8,0$ Hz), 1,25 (s, 3H, H-13), 2,22-2,38 (m, 1H, H-11).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 15,02 (CH_3 , C-12 ou C-15), 15,15 (CH_3 , C-15 ou C-12), 19,13 (CH_2 , C-5), 17,77 ou 19,18 (C° , C-3), 23,82 (CH , C-2 ou C-4), 24,42 (CH_3 , C-13), 26,71 (CH , C-4 ou C-2), 28,13 (CH_3 , C-14), 31,03 (CH_2 , C-9), 31,64 (CH_2 , C-10), 36,04 (CH , C-11), 35,61 (CH_2 , C-6), 44,52 (CH , C-1), 62,93 (C° , C-7), 79,03 (C-8).

Dados de RMN de ^{13}C para o isômero minoritário na mistura de epóxidos

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 15,00 (CH_3 , C-12 ou C-15), 15,60 (CH_3 , C-15 ou C-12), 17,77 ou 19,18 (C° , C-3), 21,68 (CH_2 , C-5), 21,96 (CH , C-2 ou C-4), 24,02 (CH , C-4 ou C-2), 24,73 (CH_3 , C-13), 28,46 (CH_3 , C-14), 29,92 (CH_2 , C-9), 31,07 (CH_2 , C-10), 32,88 (CH_2 , C-6), 36,44 (CH , C-11), 41,56 (CH , C-1), 60,70 (C° , C-7), 73,67 (C-8).

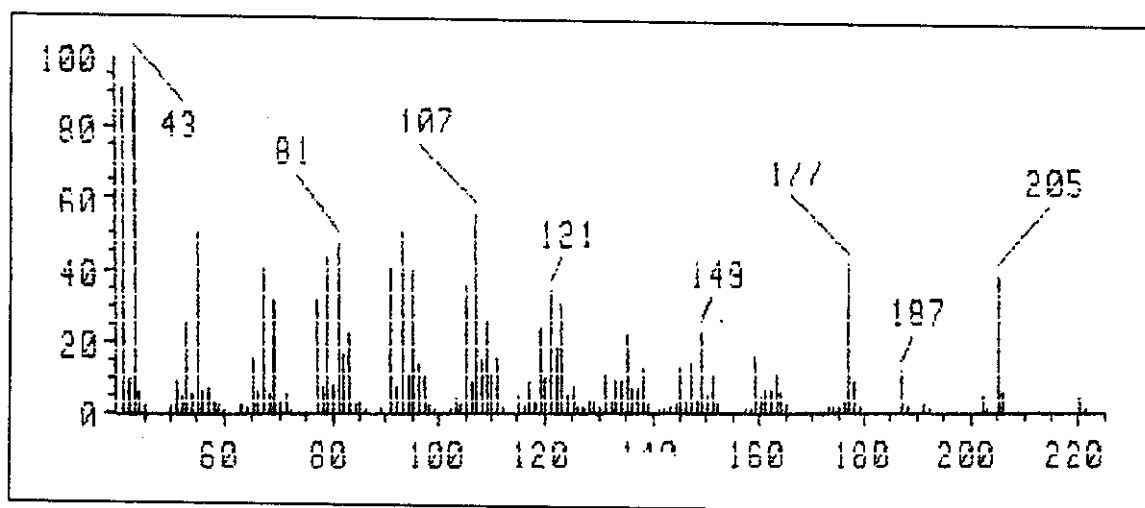


Figura 32 Espectro de massas (70 eV) da mistura de epóxidos **12** e **13**

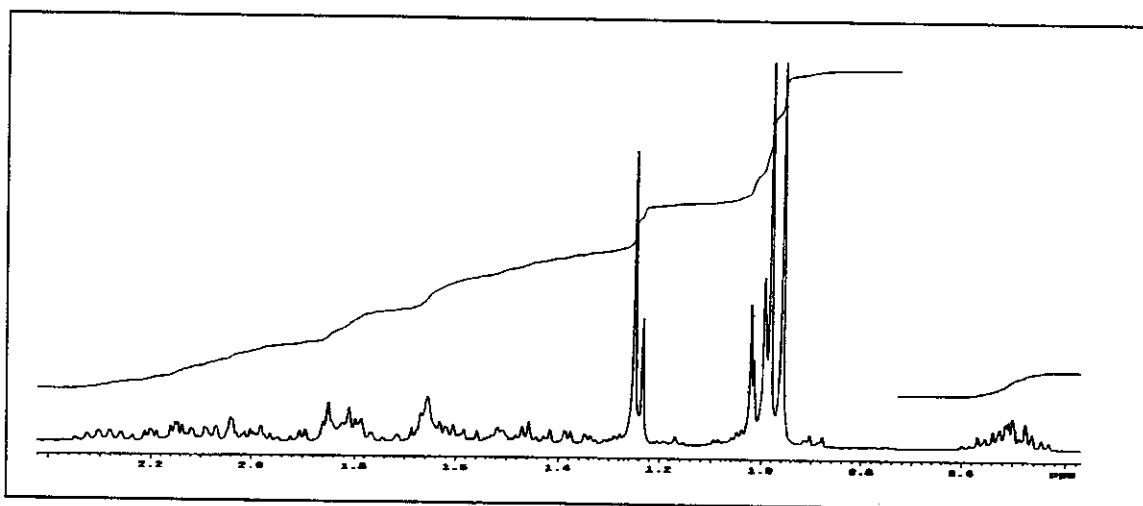
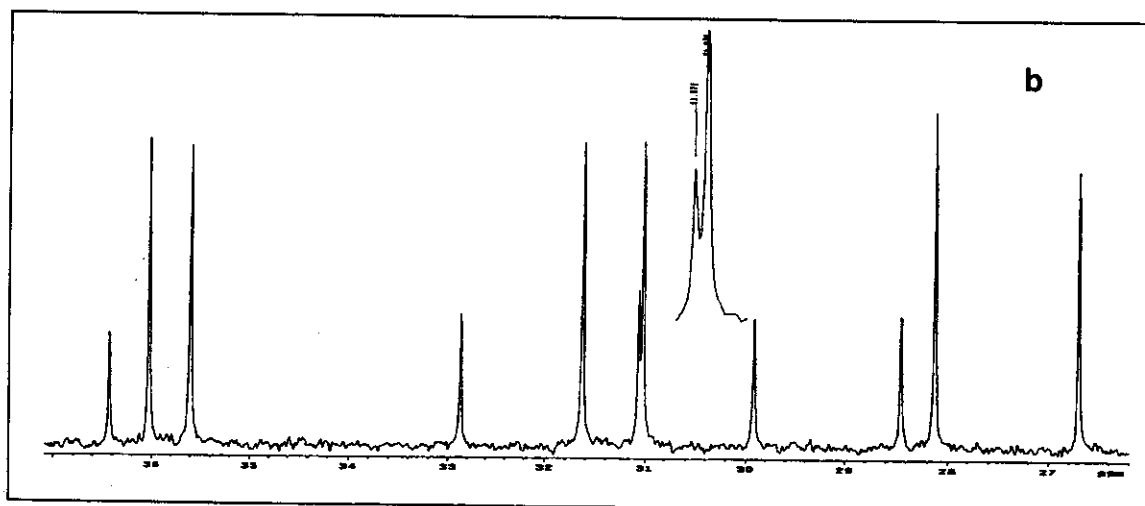
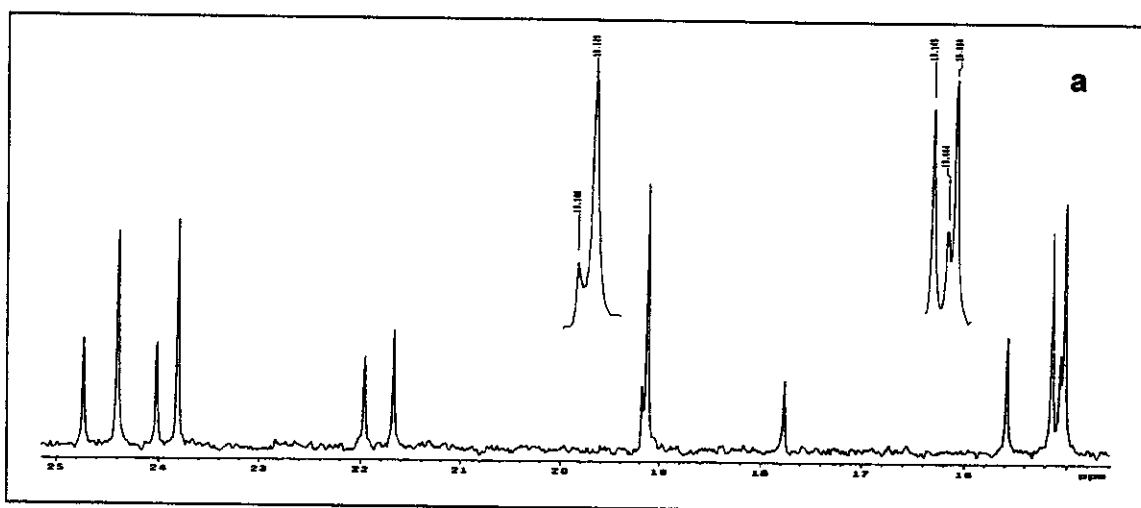


Figura 33 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de epóxidos 12 e 13



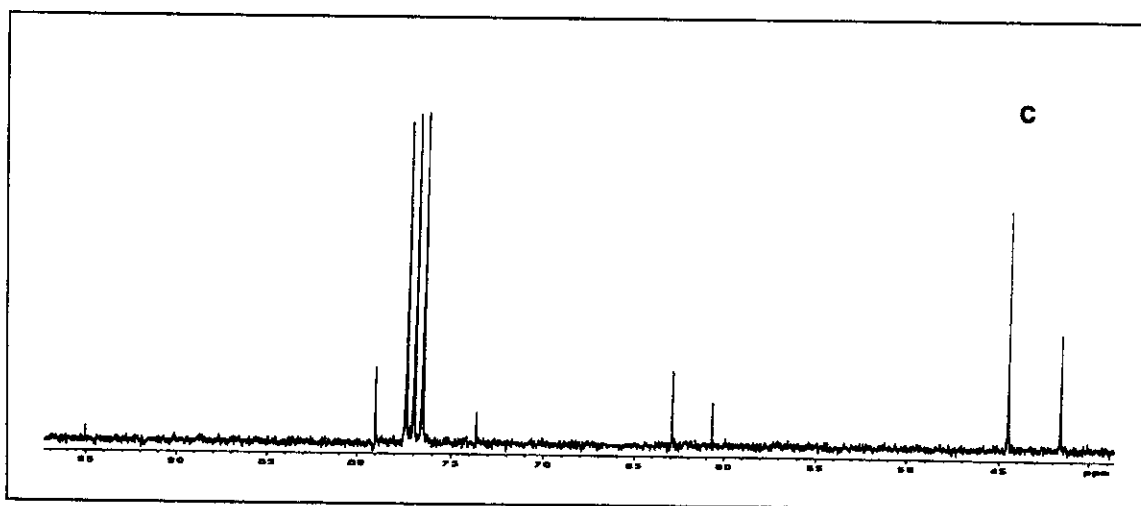


Figura 34 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de epóxidos 12 e 13: a) 15-25 ppm; b) 26-37 ppm; c) 44-95 ppm.

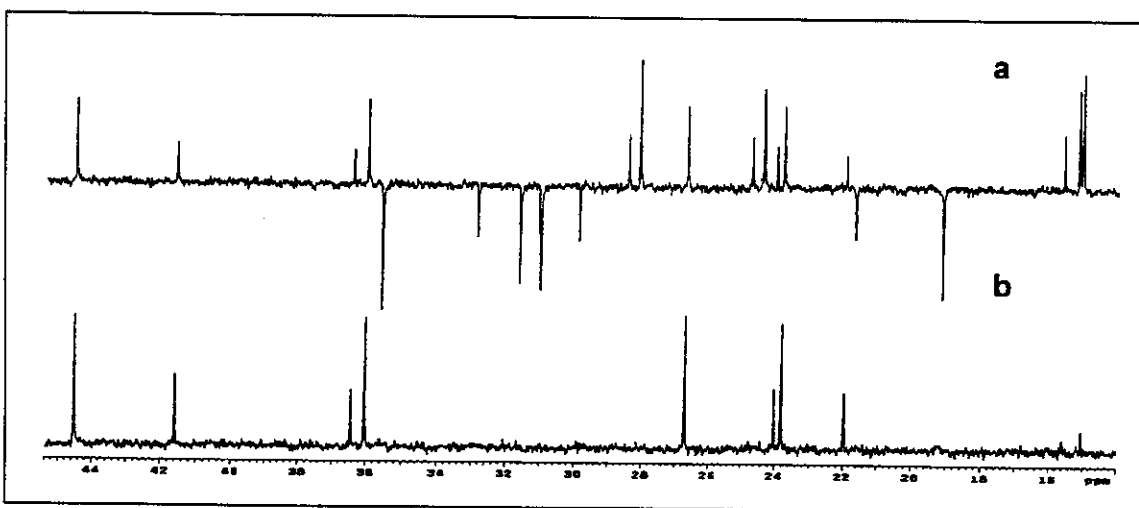


Figura 35 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) da mistura de epóxidos 12 e 13

Dados para o composto 11

$R_f = 0,34$ (hexano/acetato de etila 80:20)

EM (70 eV), m/z (%): íon molecular 220 (8), 202 (20), 187 (12), 159 (42), 145 (20), 105 (22), 43 (100)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) atribuição parcial dos sinais de ^1H δ : 1,02 (s, 3H, H-15), 1,06 (s, 3H, H-14), 1,07 (d, 3H, H-12, $J = 6,6$ Hz), 1,45 (s, 3H, H-13), 5,51 (s(l), 1H, H-6)

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 15,18 (CH_3 , C-15), 15,83 (CH_3 , C-12), 19,02 (CH_2 , C-5), 19,68 (C, C-3), 24,63 (CH, C-4), 27,58 (CH, C-2), 28,49 (CH_3 , C-13 ou C-14), 29,59 (CH_3 , C-13 ou C-14), 37,43 (CH_2 , C-9 ou C-10), 38,02 (CH, C-11), 42,00 (CH_2 , C-9), 43,38 (CH, C-1), 71,49 (C, C-8), 122,72 (CH, C-6), 154,49 (C, C-7).

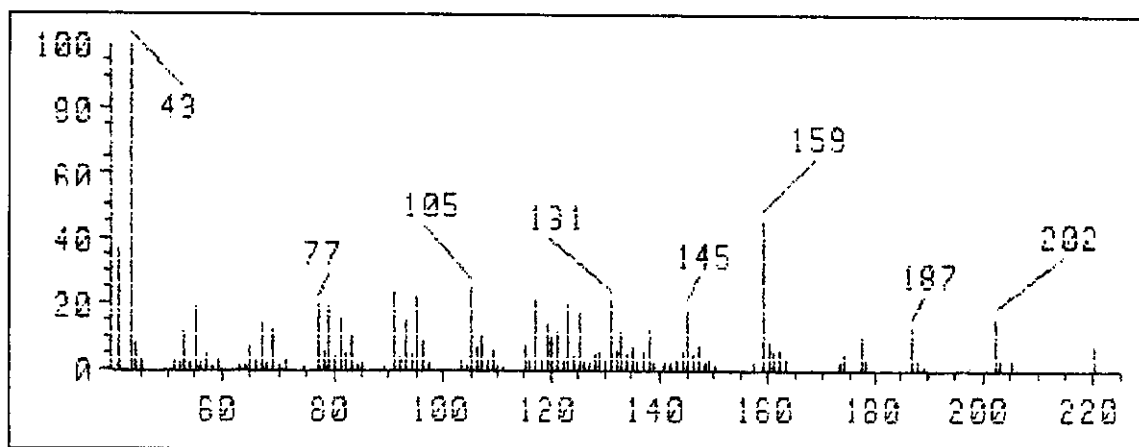


Figura 36 Espectro de massas (70 eV) do álcool **11**

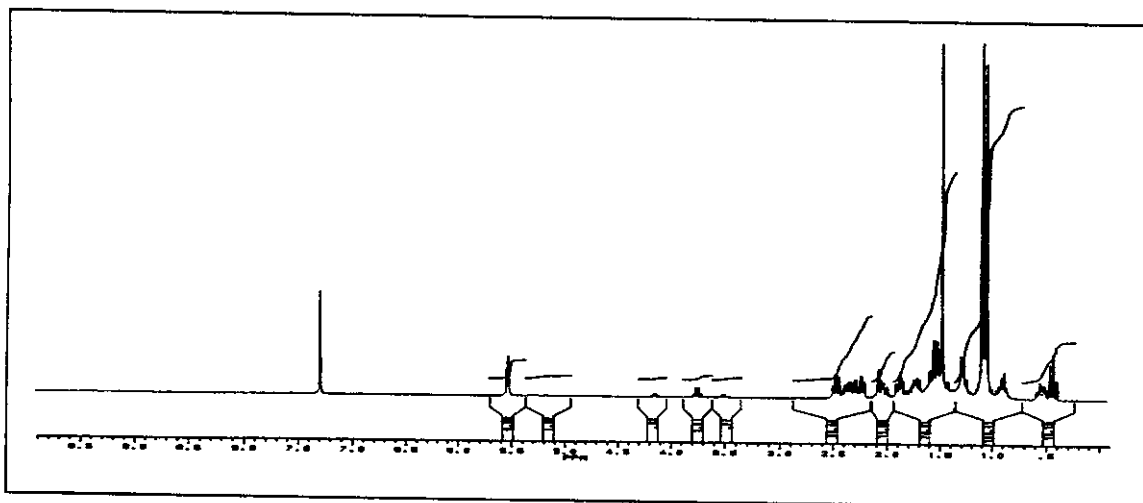


Figura 37 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do álcool **11**

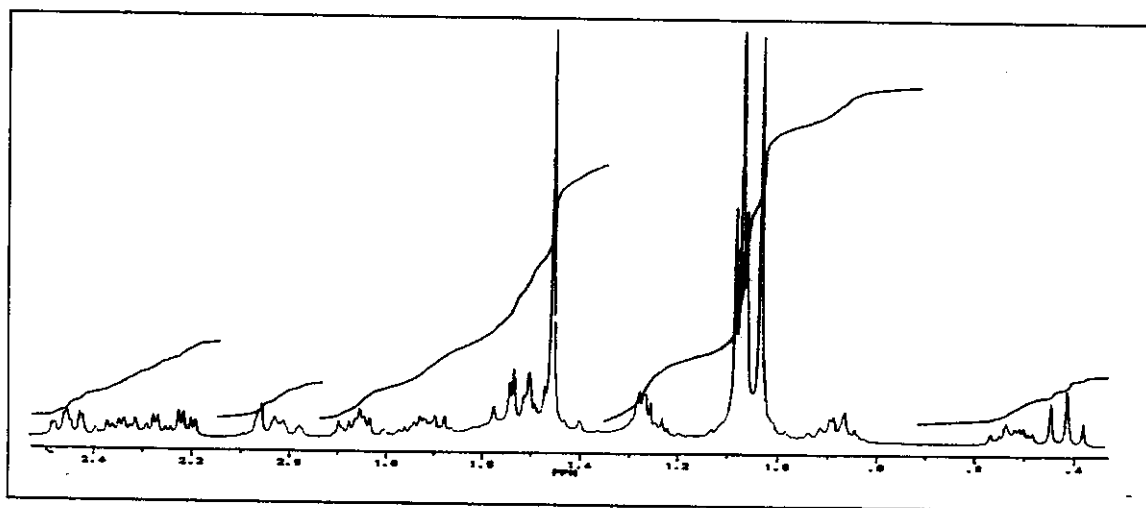


Figura 38 Expansão do espectro de RMN de ^1H do álcool **11** (0,3 a 2,5 ppm)

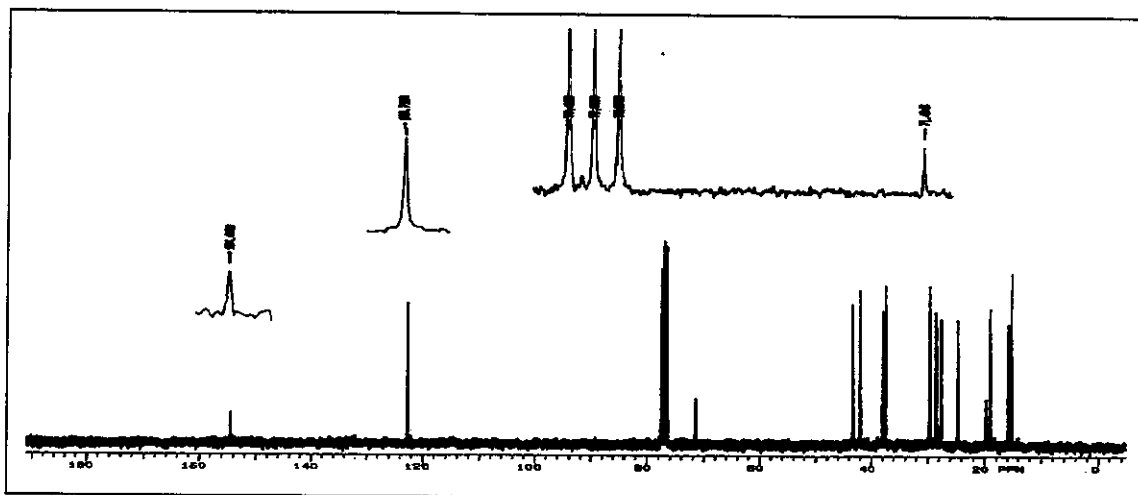


Figura 39 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do álcool **11**

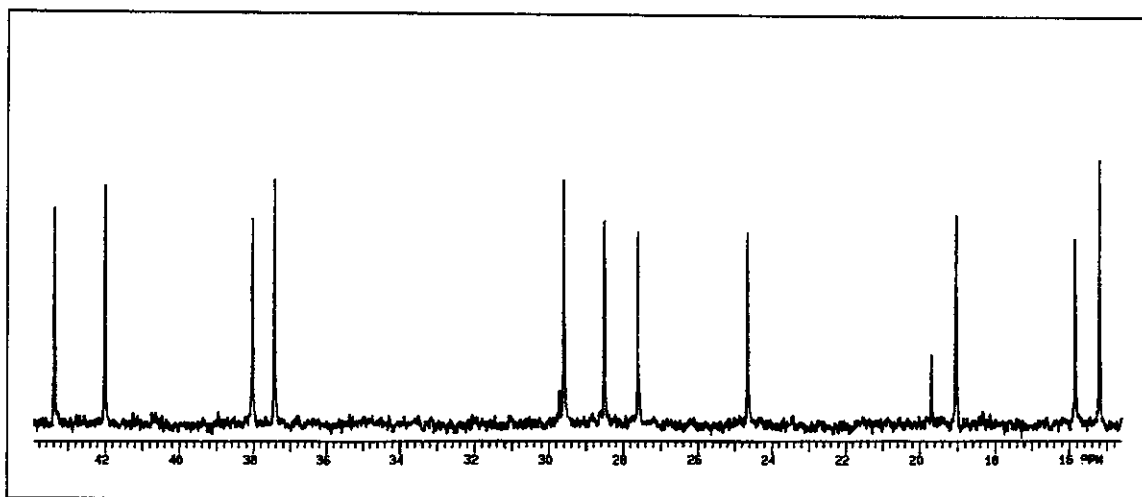


Figura 40 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do álcool **11** (15-43 ppm)

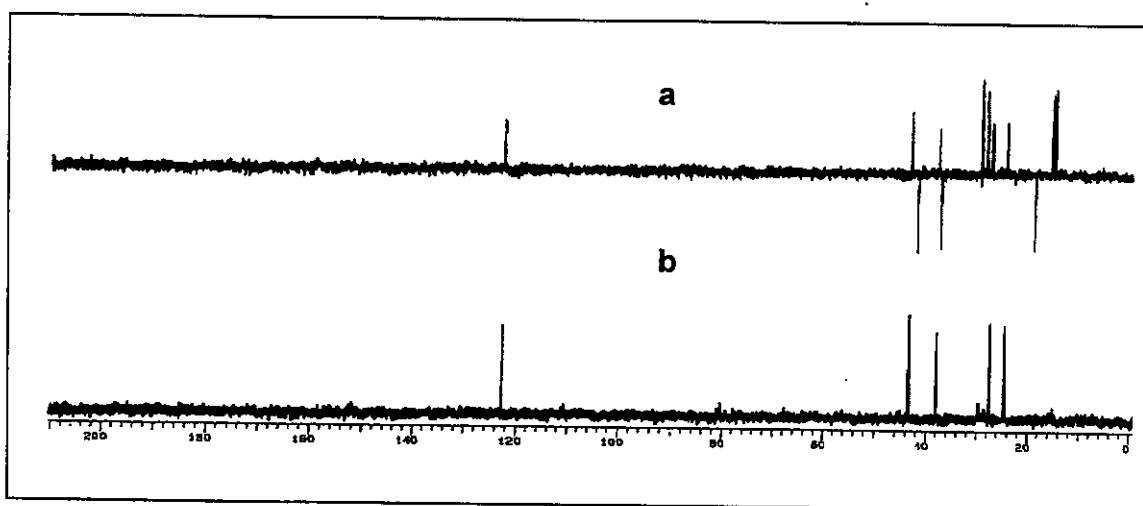


Figura 41 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do álcool 11

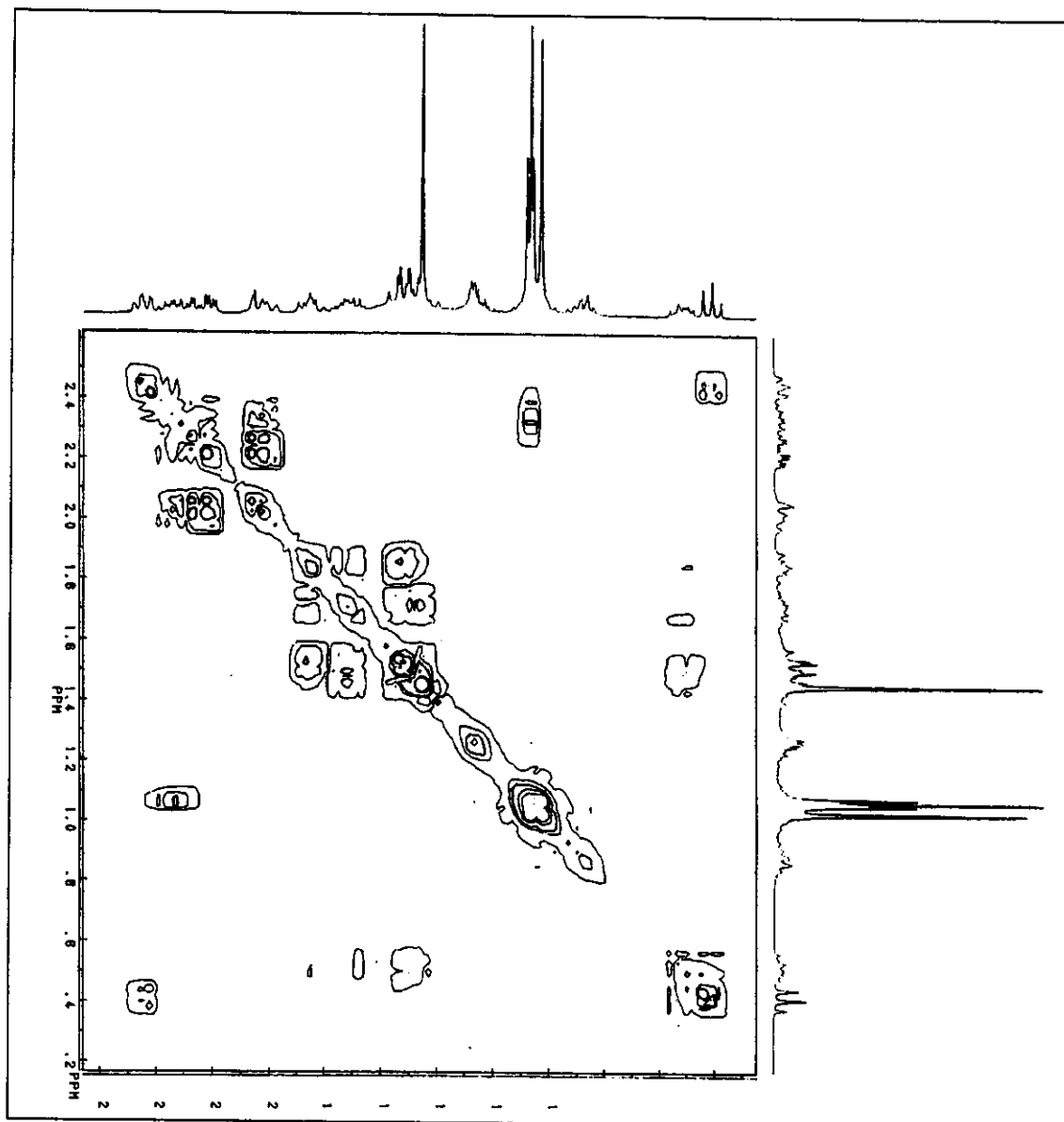
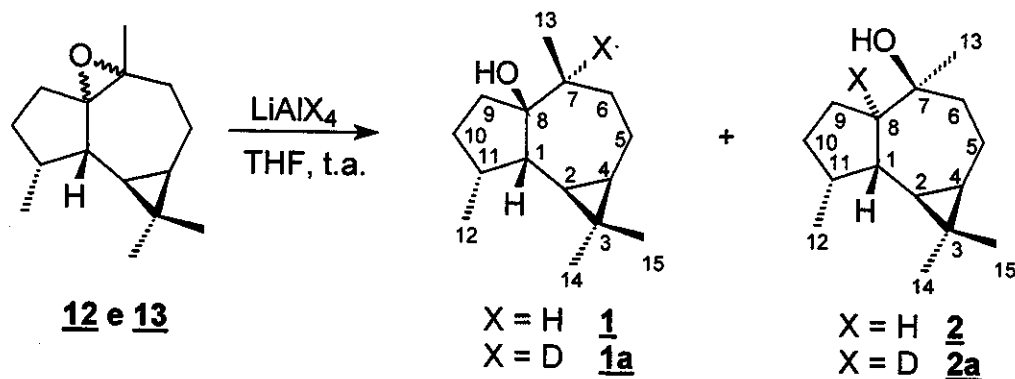


Figura 42 Espectro de RMN de 2D de correlação ^1H , ^1H (COSY) do álcool **11**

4.2 Obtenção do palustrol 1 e 1a e *epi*-globulol 2 e 2a4.2.1 Síntese do palustrol 1 e *epi*-globulol 2

Uma solução da mistura dos epóxidos 12 e 13 (120,0 mg, 0,545 mmol), em THF anidro, foi mantida em agitação a temperatura ambiente durante 5 minutos. Em seguida, cuidadosamente, foi adicionado LiAlH_4 (excesso) e a reação colocada em refluxo durante a noite. Após esse tempo, a mistura reacional foi resfriada a 0°C e então foi adicionado gotas de uma solução de NaOH 3 mol/L e água. Após filtração em uma fina camada de celite, a fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo (122,0 mg) que foi cromatografado em coluna com sílica (230-400 mesh, 13,0 x 1,2 cm), empacotada com hexano/acetato de etila (98,5/1,5) e eluída com esse mesmo sistema de solventes. Obteve-se assim o palustrol 1 (26,61 mg, 0,120 mmol, 22%) e o *epi*-globulol 2 (55,65 mg, 0,250 mmol, 49%).

Dados para o palustrol 1

$R_f = 0,59$ (hexano/acetato de etila, 80/20)

EMAR: calculado: 222,1984 encontrado: 222,2039

EM (70 eV), m/z (%): íon molecular 222 (7), (204 (40), 189 (12), 179 (9), 162 (36), 147 (27), 122 (90), 111 (100).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 0,52 (dd, 1H, H-2, $J = 9,0$ e $J = 11,0$), 0,66 (ddd, 1H, H-4, $J = 6,3$, $J = 9,0$ e $J = 11,0$), 0,92 (d, 3H, H-13, $J = 6,6$), 0,99 (d, 3H, H-12, $J = 7,3$), 1,03 (s, 3H, H-15), 1,06 (s, 3H, H-14), 1,60 (falso triplete, 1H, H-1, $J = 11,0$), 2,07-2,23 (m, 1H, H-11).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 15,60 (CH_3 , C-15), 17,70 (CH_3 , C-12), 18,64 (CH_3 , C-13), 19,85 (C, C-3), 21,94 (CH, C-2), 24,47 (CH_2 , C-5), 27,04 (CH, C-4), 28,88 (CH_3 , C-14), 32,25 (CH_2 , C-10), 32,82 (CH_2 , C-6), 34,94 (CH, C-11), 38,87 (CH_2 , C-9), 46,12 (CH, C-7), 47,15 (CH, C-1), 85,64 (C, C-8).

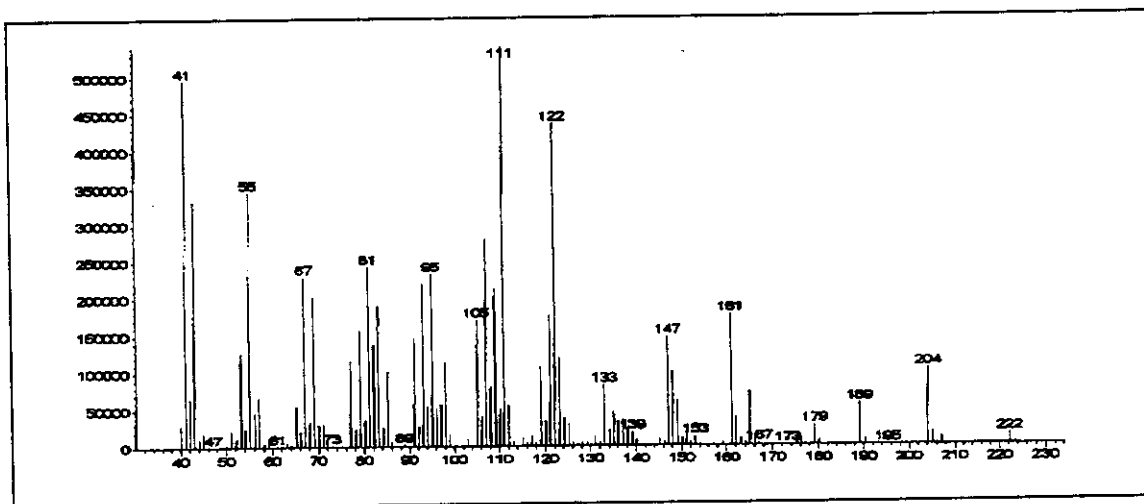


Figura 43 Espectro de massas (70 eV) do palustrol 1

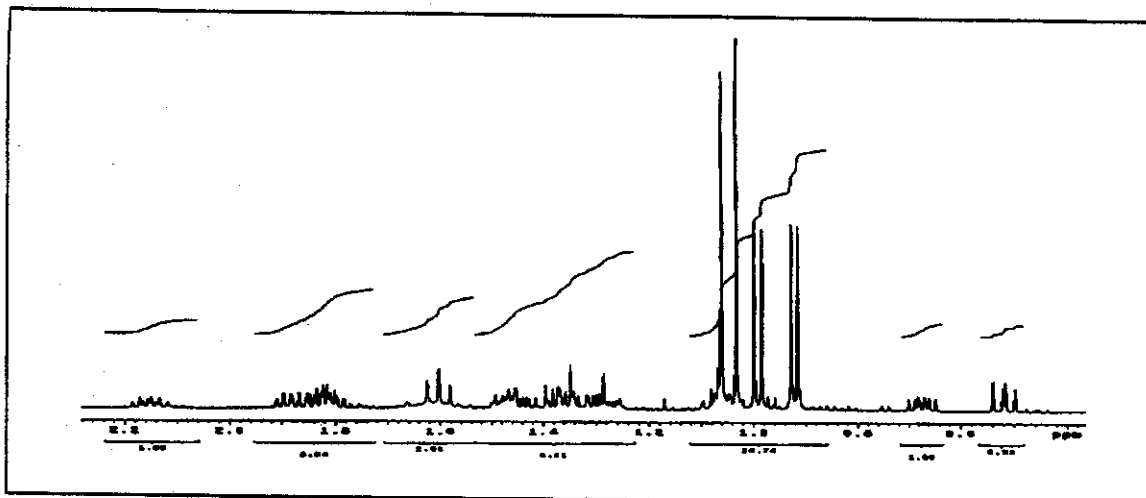


Figura 44 Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do palustrol **1** (0,5-2,3 ppm)

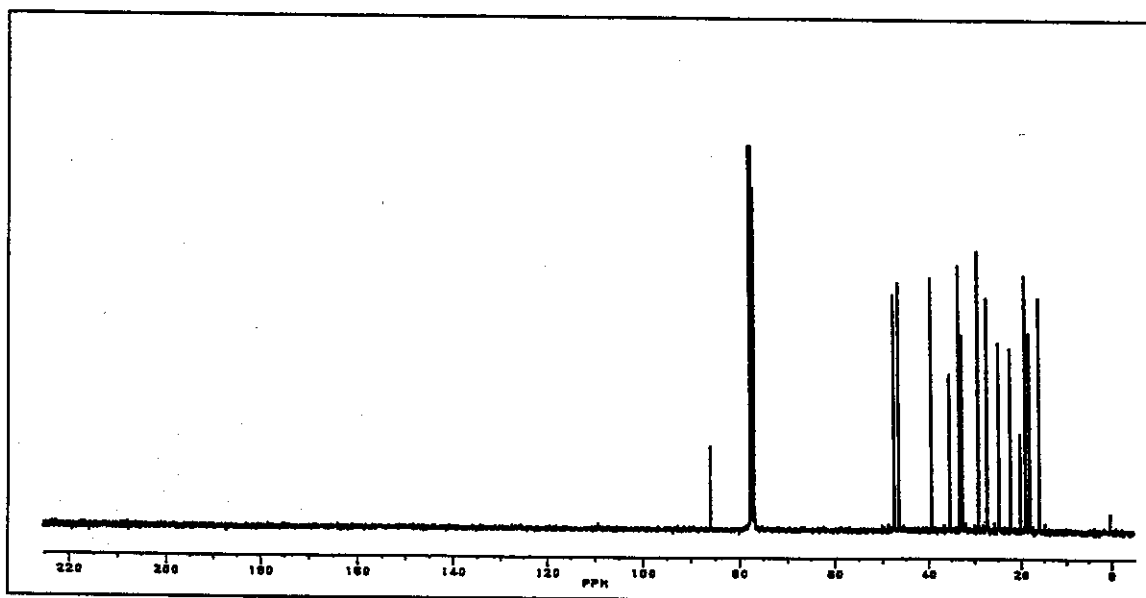


Figura 45 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do palustrol **1**

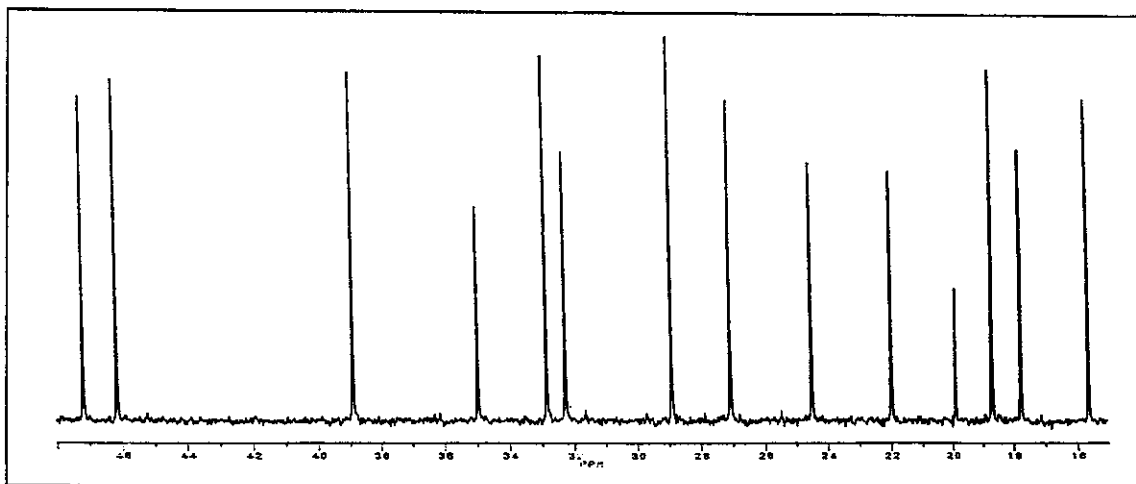


Figura 46 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do palustrol **1** (5-50 ppm)

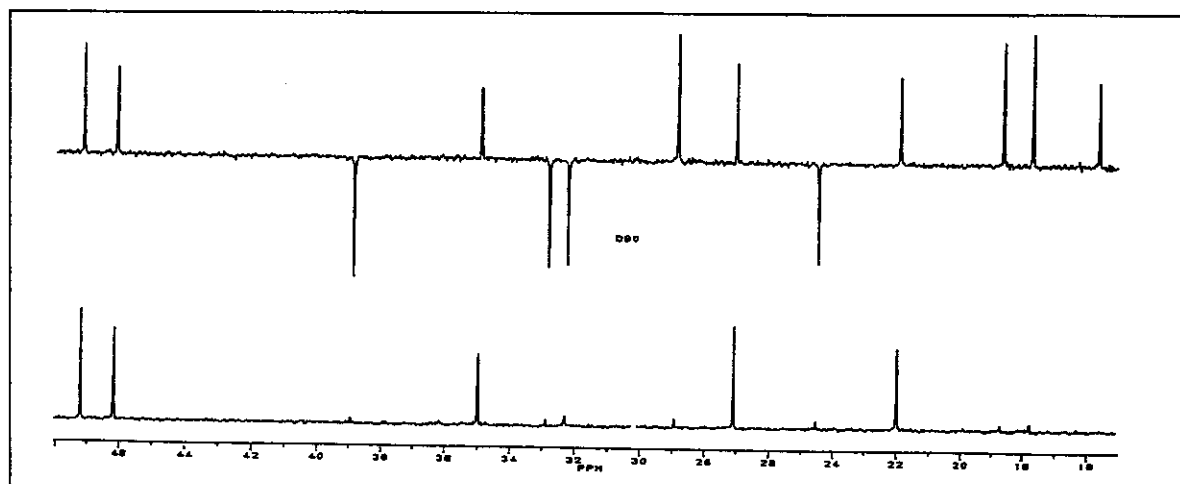


Figura 47 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do palustrol **1**

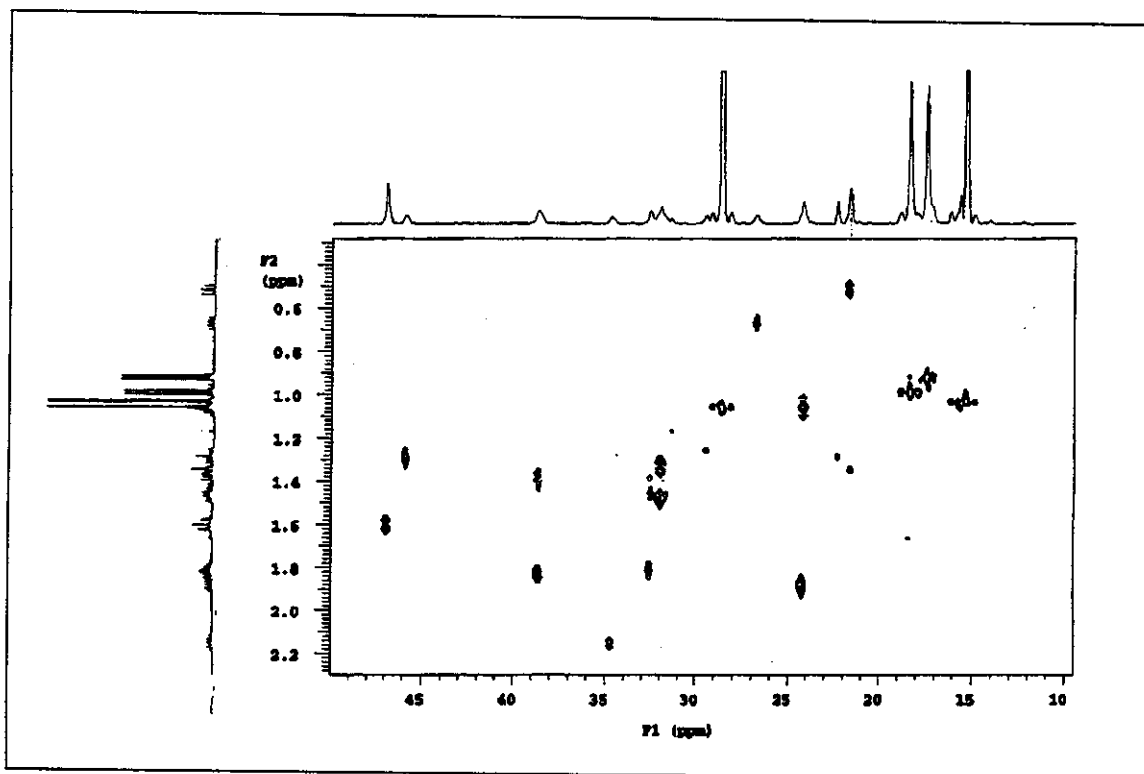


Figura 48 Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D, correlação ^{13}C , ^1H (HMQC) do palustrol 1

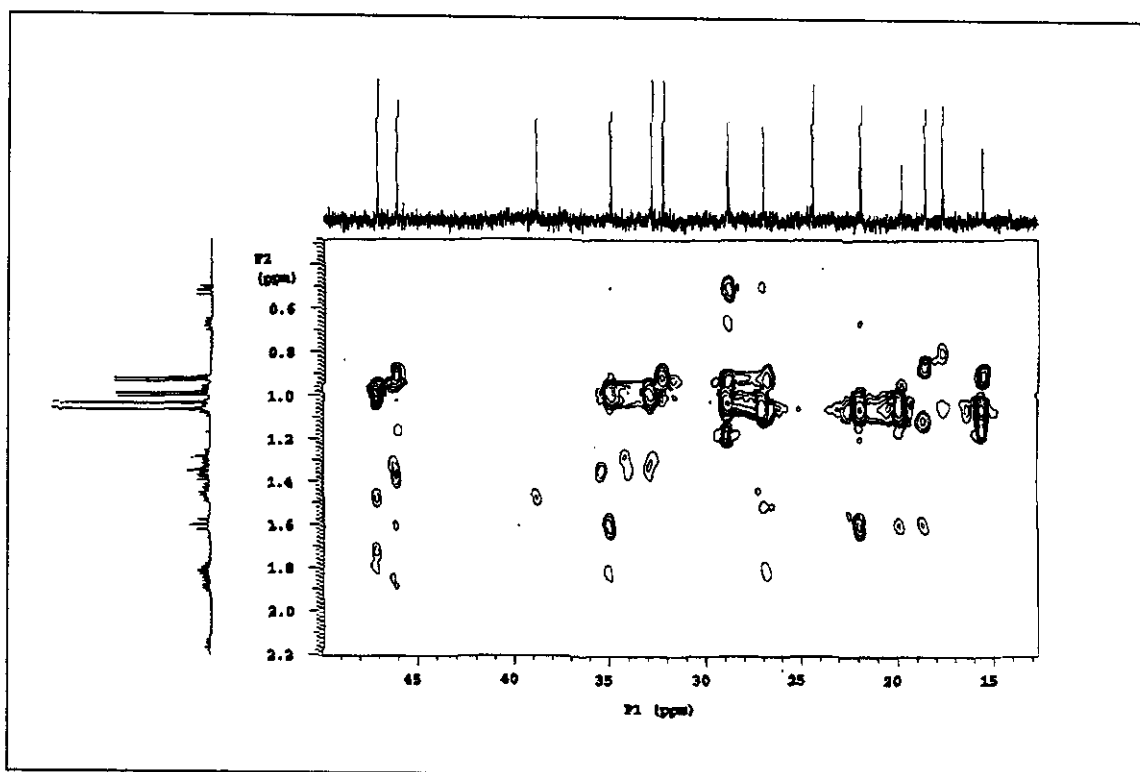


Figura 49 Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D, correlação ^{13}C , ^1H (HMBC) do palustrol 1

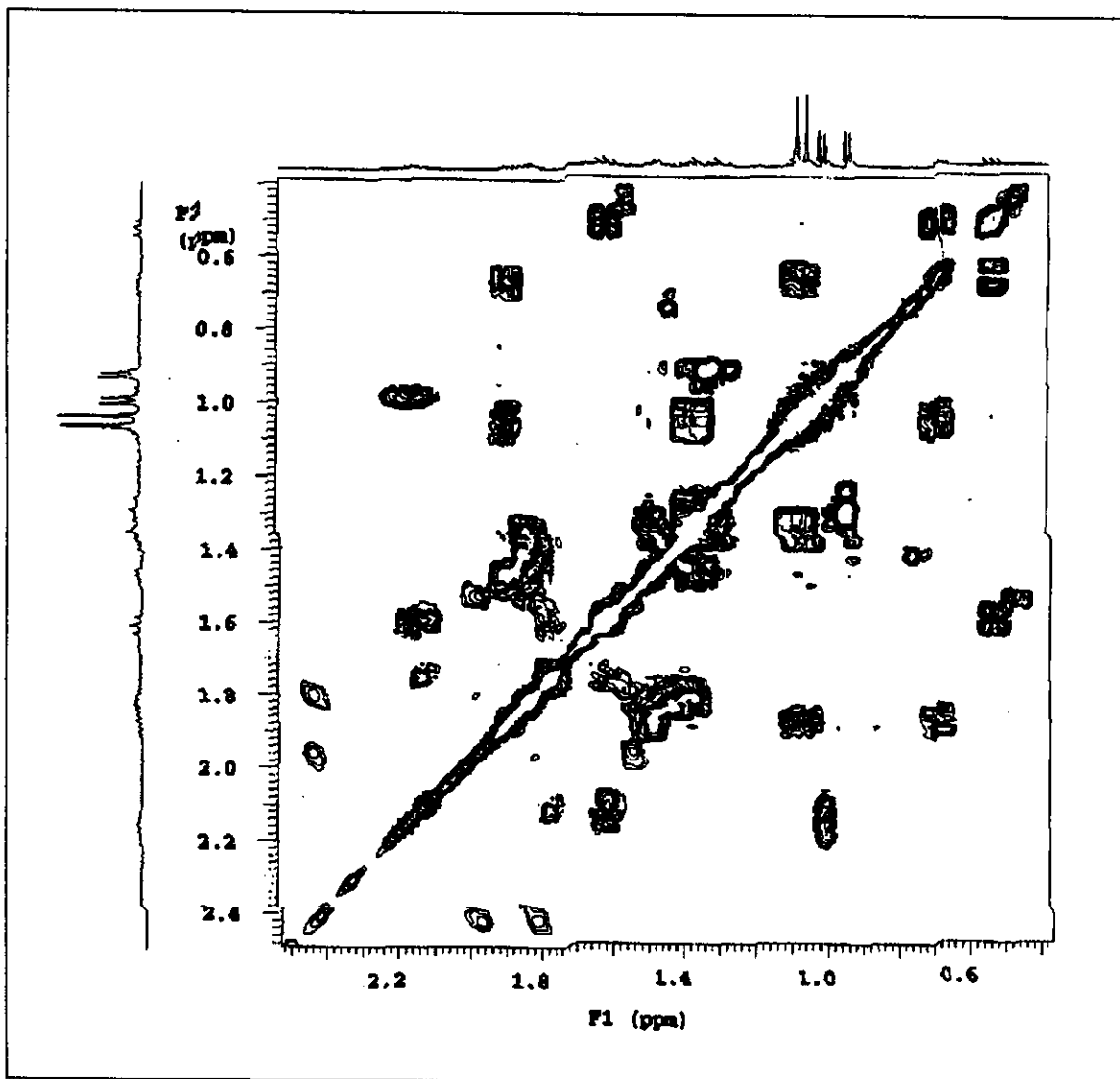


Figura 50 Espectro de RMN de 2D de correlação ^1H , ^1H (COSY) do palustrol 1

Dados para o *epi*-globulol 2

R_f = 0,50 (hexano/acetato de etila, 80:20)

EMAR: calculado: 222,1984 encontrado: 222,1980

EM (70 eV) m/z (%): íon molecular 222 (5), 204 (20), 189 (22), 175 (7), 161 (50), 109 (58), 82 (52), 69 (45), 55 (38), 43 (100).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) atribuição parcial δ : 0,40-0,60 (m, 2H, H-2 e H-4), 0,92 (d, 3H, H-12, $J = 7,0$), 1,00 (s, 3H, H-15), 1,04 (s, 3H, H-14), 1,20 (s, 3H, H-13), 1,92-2,10 (m, 1H, H-11).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 15,93 (CH_3 , C-12 ou C-15), 16,67 (CH_3 , C-12 ou C-15), 19,24 (CH_2 , C-5), 20,68 (C, C-3), 26,70 (CH_2 , C-9), 27,18 (CH, C-4), 28,90 (CH_3 , C-14), 28,97 (CH, C-2), 31,27 (CH_3 , C-13), 34,77 (CH_2 , C-10), 35,91 (CH, C-11), 37,69 (CH, C-1), 43,04 (CH_2 , C-6), 56,14 (CH, C-8), 72,61 (C, C-7).

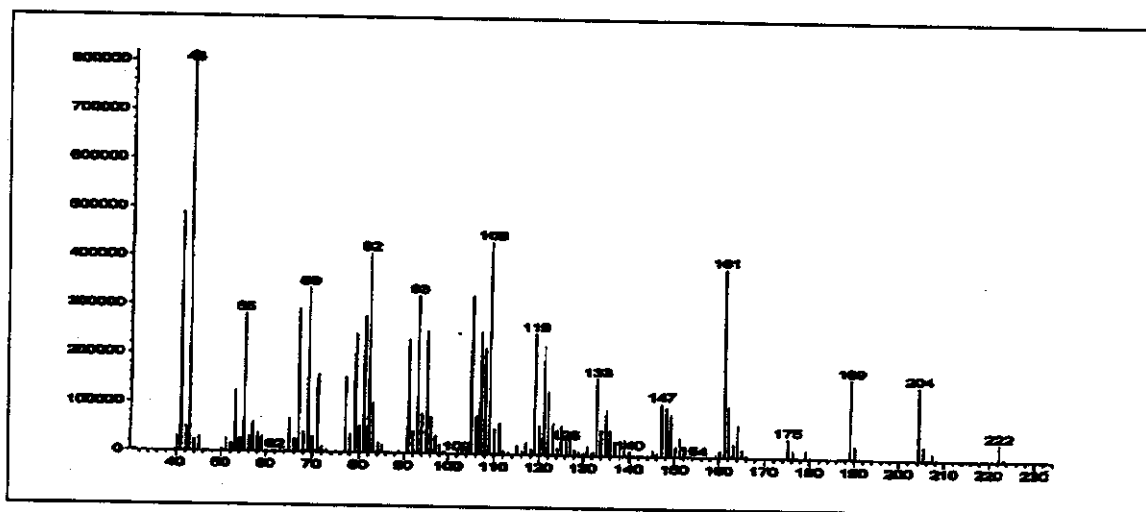


Figura 51 Espectro de massas (70 eV) do *epi*-globulol 2

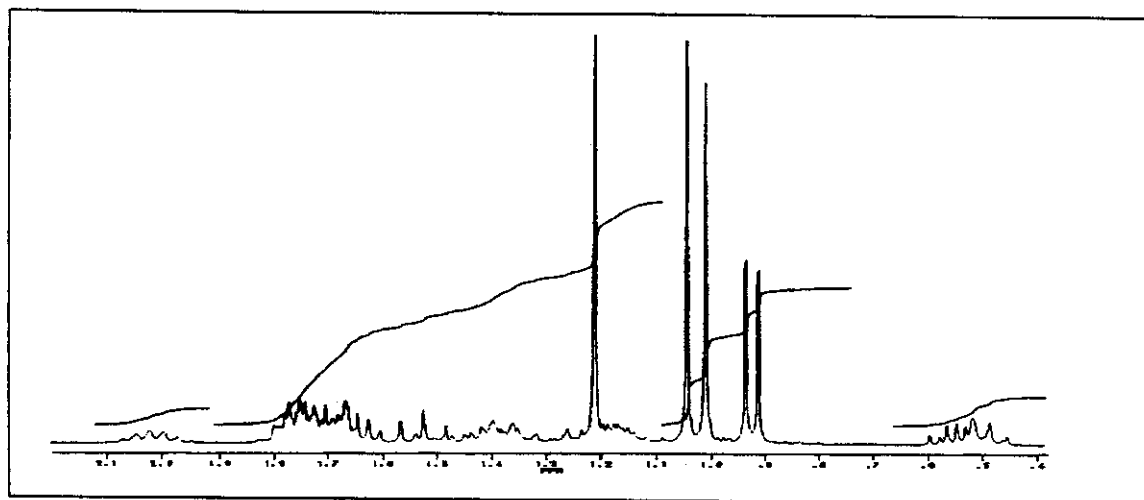


Figura 52 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do *epi*-globulol 2 (0,4-2,2 ppm)

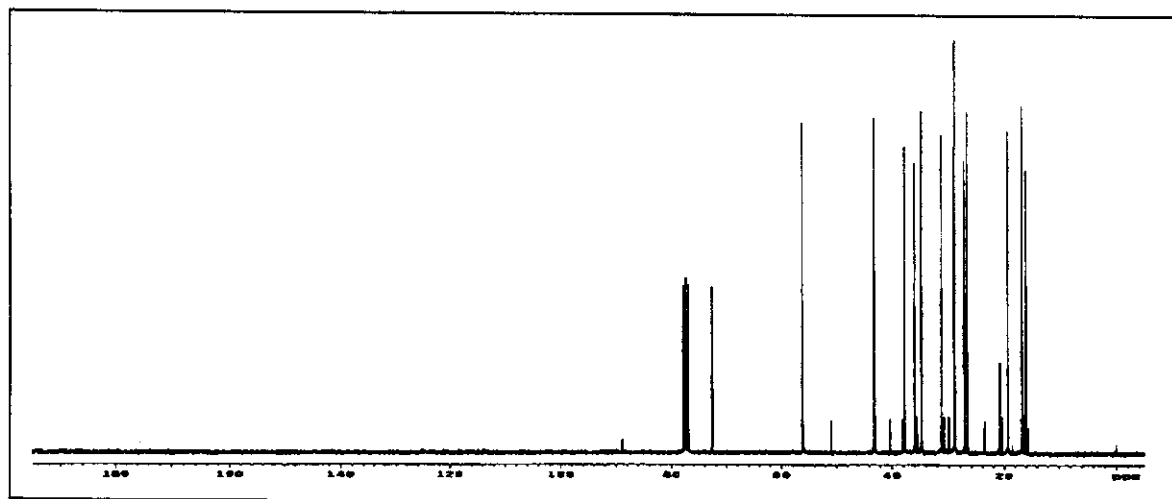


Figura 53 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do *epi*-globulol 2

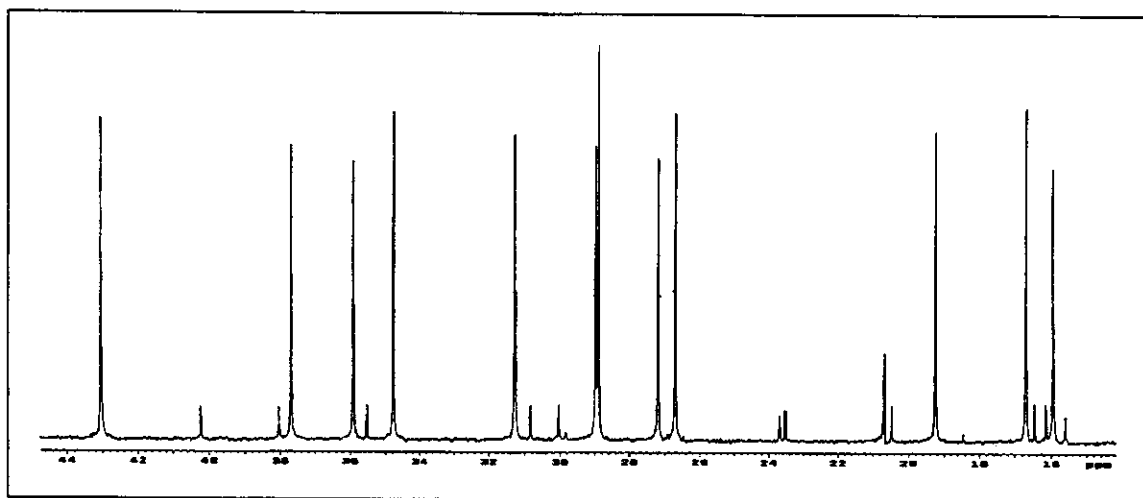


Figura 54 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do *epi*-globulol **2** (15-44 ppm)

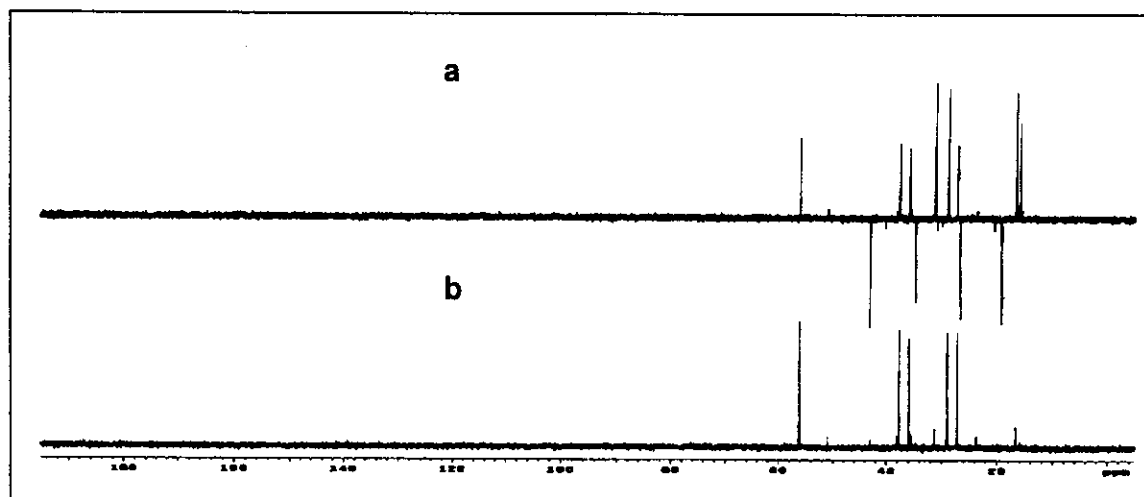


Figura 55 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do *epi*-globulol **2**

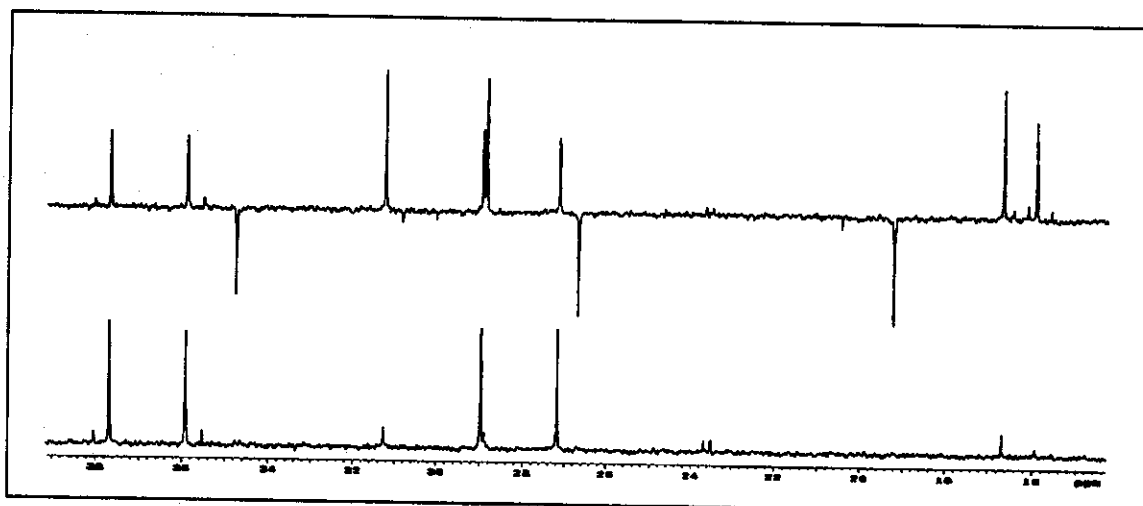


Figura 56 Expansão do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do *epi*-globulol **2** (14-39 ppm)

4.2.2 Síntese do palustrol **1a** e *epi*-globulol **2a**

Uma solução da mistura dos epóxidos **12** e **13** (87,0 mg, 0,395 mmol), em THF anidro, foi deixada em agitação a temperatura ambiente durante 5 minutos. Em seguida, foi adicionado LiAlD_4 (excesso) cuidadosamente e a reação foi aquecida a refluxo durante a noite. Após esse tempo, o conteúdo reacional foi resfriado a 0°C e então foi adicionado gotas de uma solução de NaOH 3 mol/L e água. Após filtração em uma fina camada de celite, a fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo, que foi cromatografado em coluna com sílica (230-400 mesh, 13,0 x 1,2 cm), empacotada com hexano/acetato de etila (98,5/1,5) e eluída com esse mesmo sistema de solventes. Obteve-se assim, o palustrol-D₁ **1a** (14,0 mg, 0,063 mmol, 16%) e o *epi*-globulol-D₁ **2a** (28,0 mg, 0,126 mmol, 31,90%).

Dados para o palustrol **1a**:

R_f = 0,50 (hexano/acetato de etila 80:20)

EMAR: calculado: 223,2046

encontrado: 223,2064

EM (70 eV) m/z (%): íon molecular 223 (15), 205 (46), 190 (21), 180 (10), 162 (40), 148 (38), 122 (60), 111 (100).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 0,52 (dd, 1H, H-2, $J = 9,0$ e $J = 11,0$), 0,67 (ddd, 1H, H-4, $J = 6,3$, $J = 9,0$, $J = 11,0$), 0,91 (s(l), 3H, H-13), 0,99 (d, 3H, H-12, $J = 7,3$), 1,03 (s, 3H, H-15), 1,06 (s, 3H, H-14), 1,60 (falso tripleto, 1H, H-1, $J = 11,0$), 2,07-2,23 (m, 1H, H-11).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 15,60 (CH_3 , C-15), 17,70 (CH_3 , C-12), 18,64 (CH_3 , C-13), 19,85 (C, C-3), 21,94 (CH, C-2), 24,47 (CH_2 , C-5), 27,04 (CH, C-4), 28,88 (CH_3 , C-14), 32,25 (CH_2 , C-10), 32,82 (CH_2 , C-6), 34,94 (CH, C-11), 38,87 (CH_2 , C-9), 46,12 (CH, C-7), 47,15 (CH, C-1), 85,64 (C, C-8).

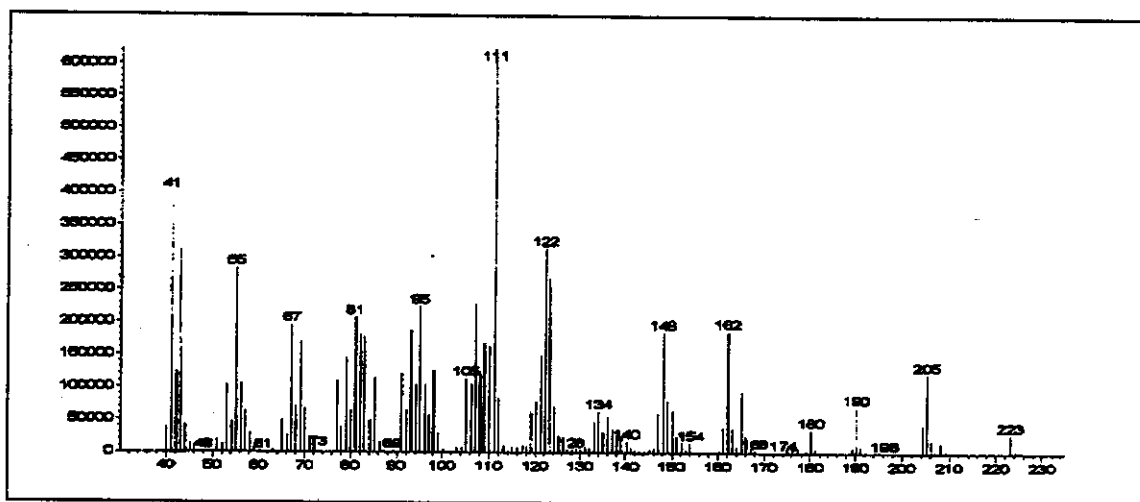


Figura 57 Espectro de massas (70 eV) do palustrol- D_1 **1a**

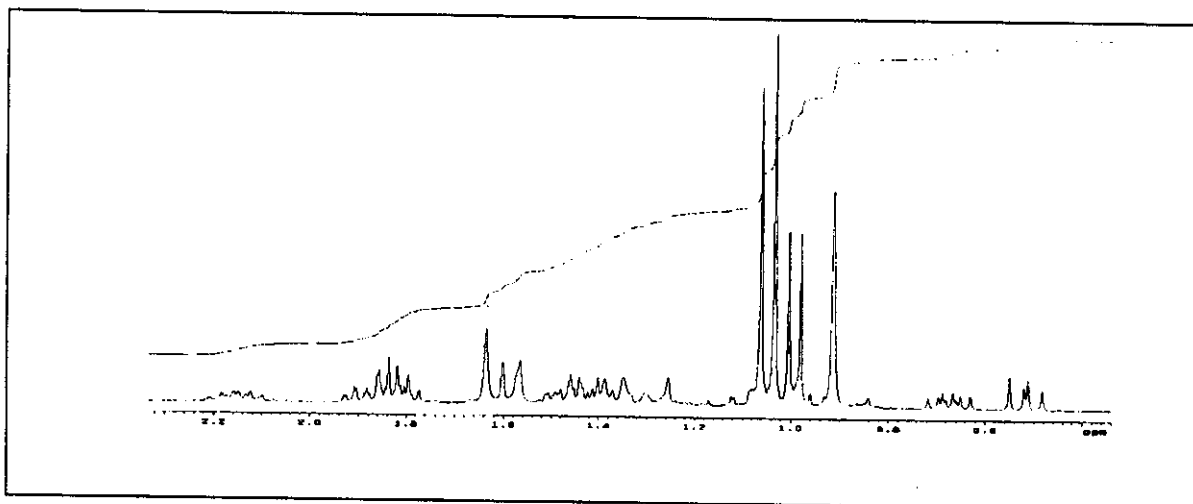


Figura 58 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do palustrol- D_1 **1a** (0,3-2,3 ppm)

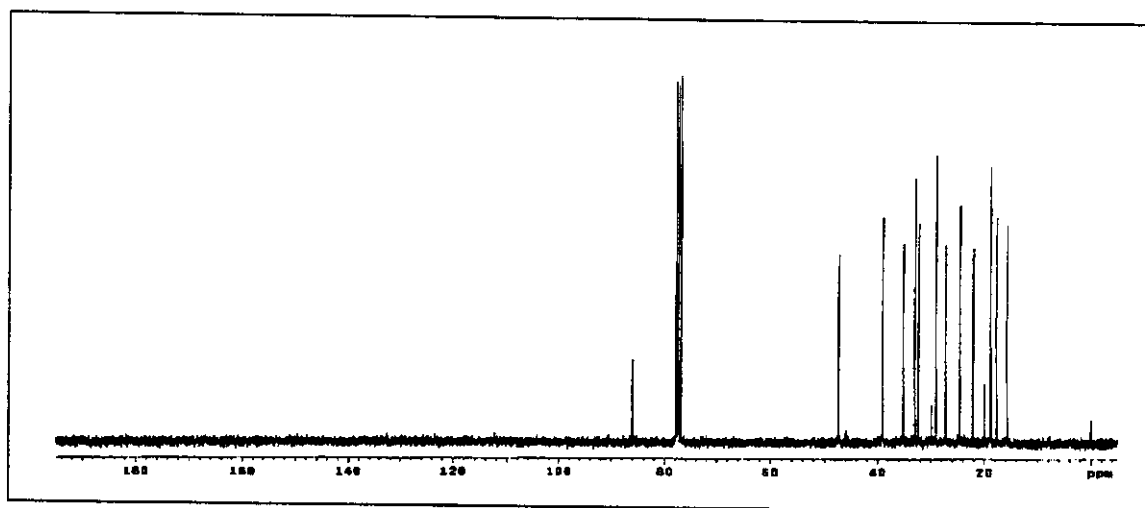


Figura 59 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do palustrol- D_1 **1a**

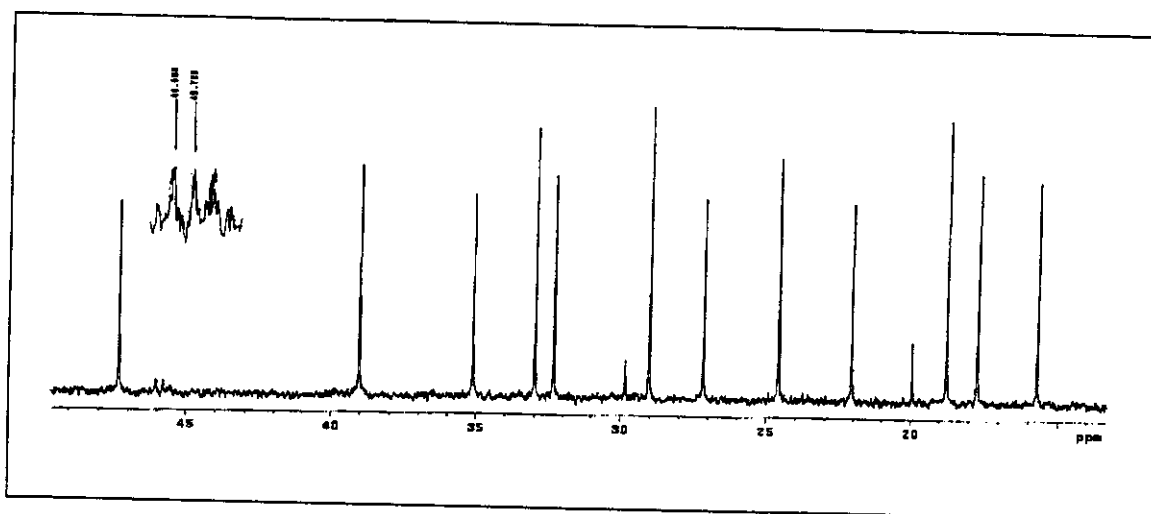


Figura 60 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do palustrol-D₁ **1a** (14-49 ppm)

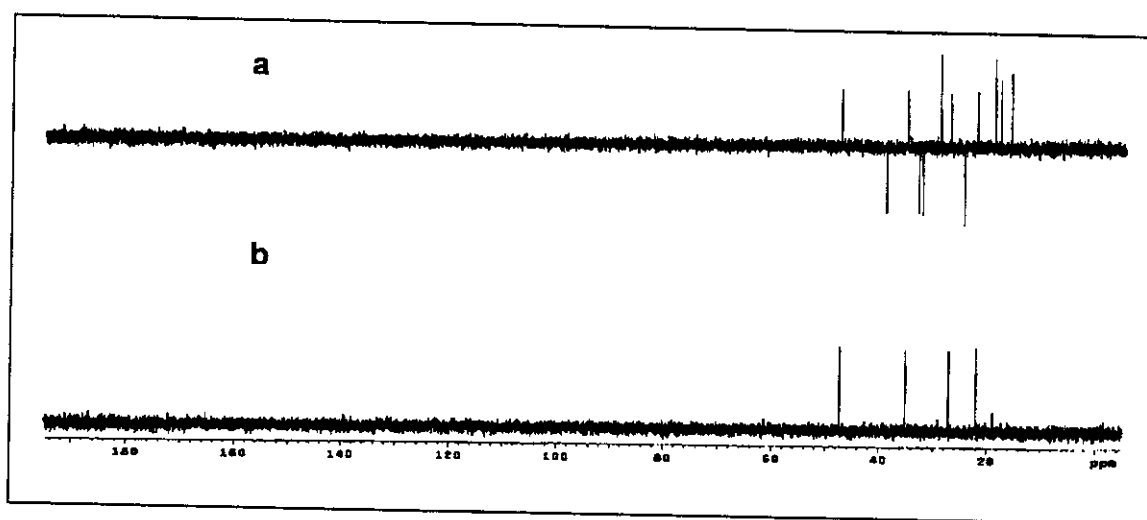


Figura 61 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do palustrol **1a**

Dados para o epi-globulol **2a**

$R_f = 0,50$ (hexano/acetato de etila 80:20)

EMAR: calculado: 222,2046 encontrado: 223,2061

EM (70 eV) m/z (%): íon molecular 223 (4), 205 (19), 190 (20), 176 (2), 162 (44), 109 (56), 82 (58), 69 (40), 55 (28), 43 (100).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) atribuição parcial de ^1H δ : 0,40-0,60 (m, 2H, H-2 e H-4), 0,92 (d, 3H, H-12, $J = 6,96$), 1,00 (s, 3H, H-15), 1,04 (s, 3H, H-14), 1,20 (s, 3H, H-13), 1,92-2,10 (m, 1H, H-11).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 15,93 (CH_3 , C-12 ou C-15), 16,66 (CH_3 , C-12 ou C-15), 19,24 (CH_2 , C-5), 20,68 (C, C-3), 26,60 (CH_2 , C-9), 27,19 (CH, C-4), 28,90 (CH_3 , C-14), 28,90 (CH, C-2), 31,25 (CH_3 , C-13), 34,76 (CH_2 , C-10), 35,93 (CH, C-11), 37,61 (CH, C-1), 43,03 (CH_2 , C-6), 55,60 (CH, C-8), 72,57 (C, C-8).

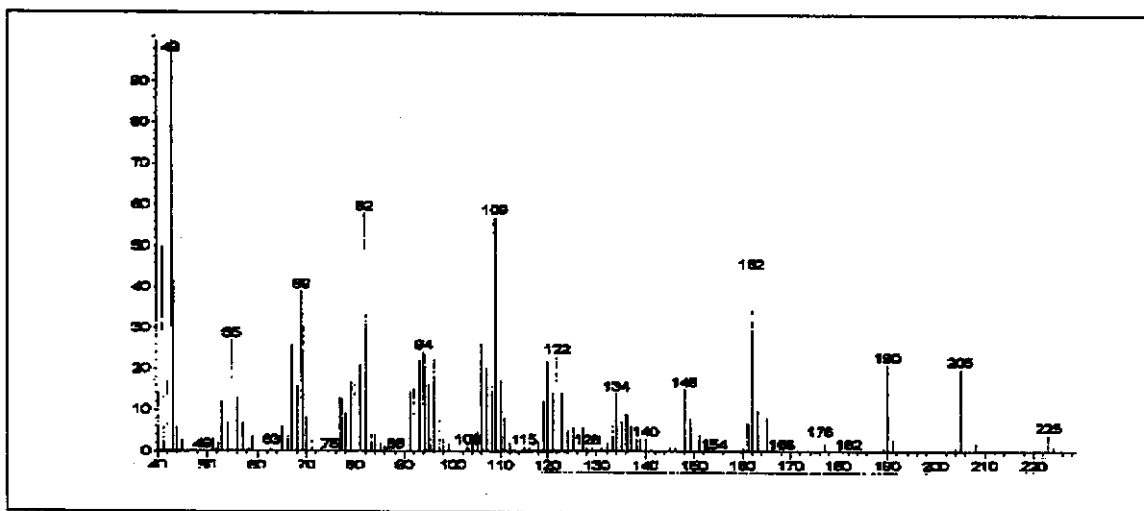


Figura 62 Espectro de massas (70eV) do *epi*-globulol-D₁ **2a**

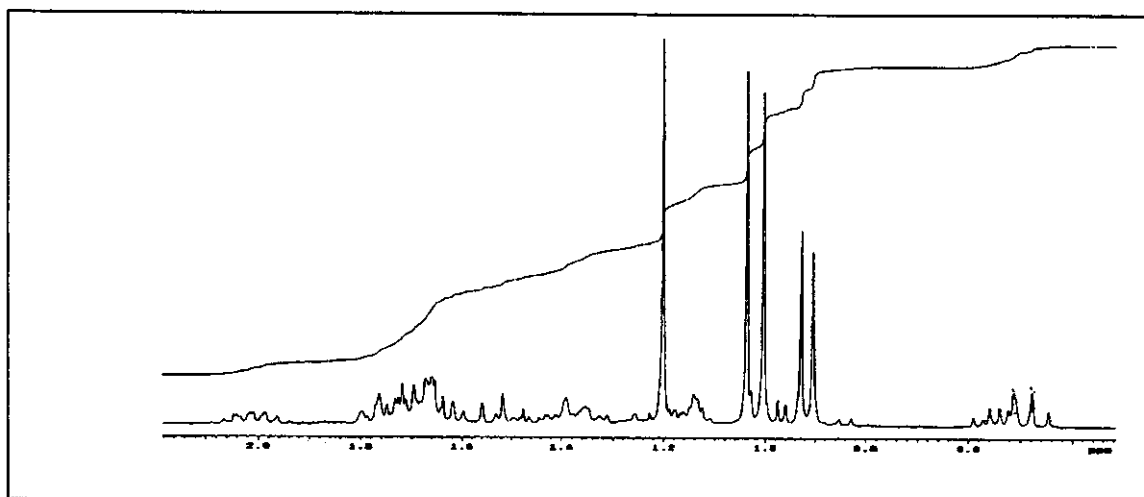


Figura 63 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do *epi*-globulol-D₁ **2a** (0,4-2,1 ppm)

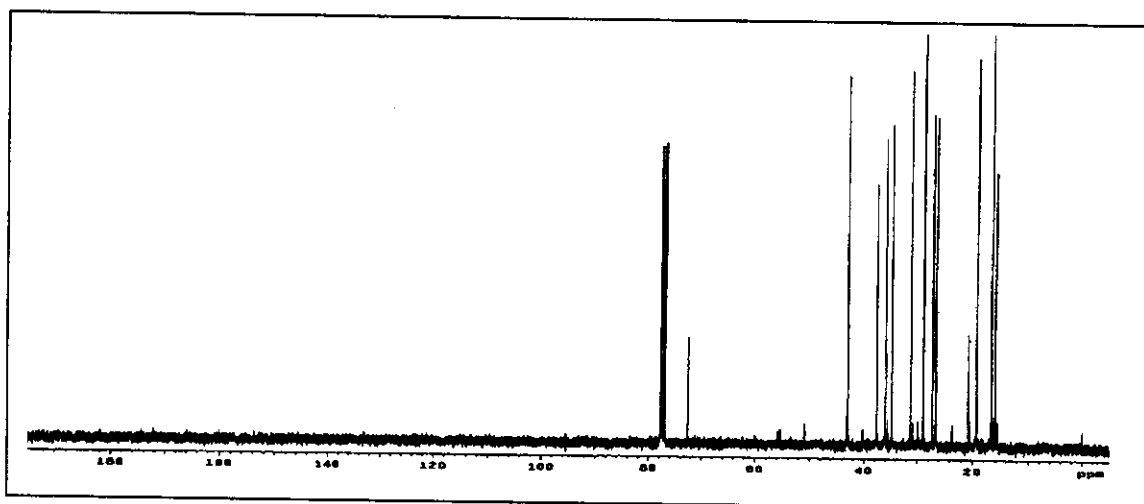


Figura 64 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do *epi*-globulol- D_1 **2a**

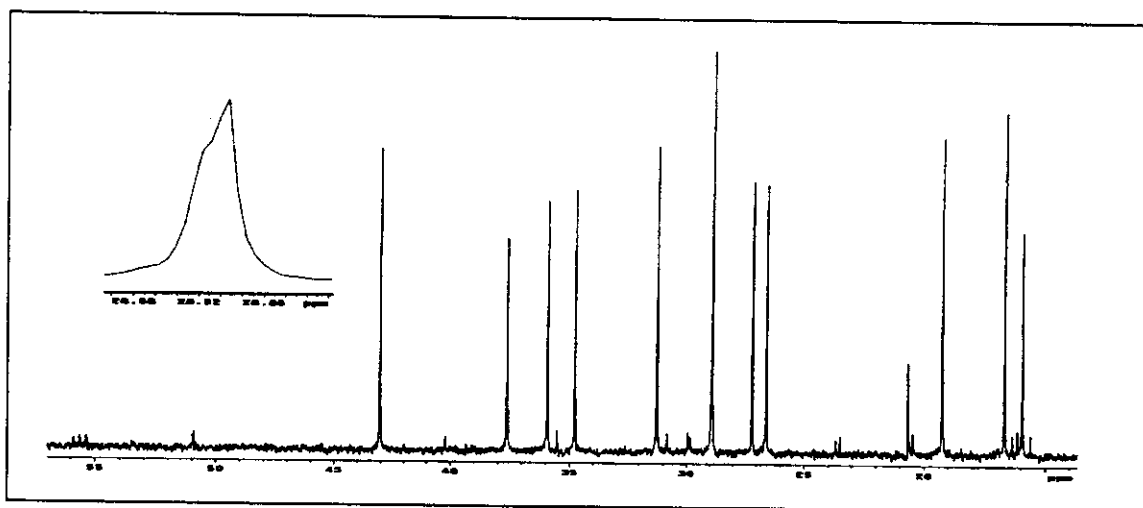


Figura 65 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz) do *epi*-globulol- D_1 **2a** (15-57ppm)

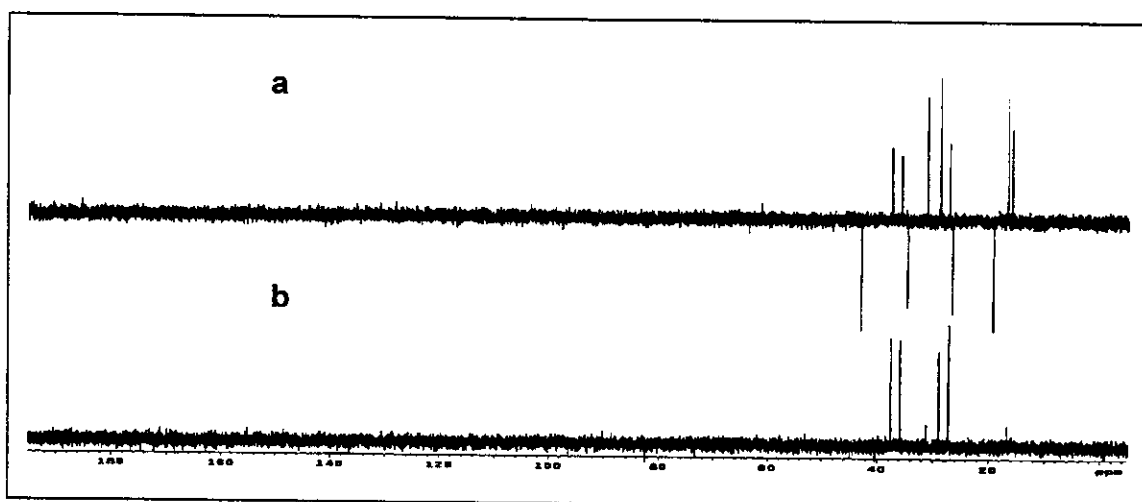
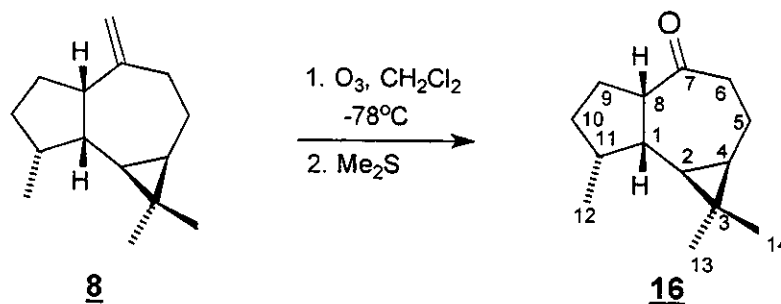


Figura 66 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do *epi*-globulol 2a

4.3 Síntese do *epi*-globulol- D_3 3a à partir do *allo*-aromadendreno 8

4.3.1 Síntese da *allo*-aromadendrona 16



Em uma solução de (-)-*allo*-aromadendreno 8 (204,0 mg, 1,0 mmol) em CH_2Cl_2 (30 mL) a -78°C , O_3 foi borbulhado durante 40 minutos. Após a solução ter adquirido uma leve coloração azul, N_2 foi borbulhado para retirada do excesso de O_3 e, em seguida, Me_2S (excesso) foi adicionado ao meio reacional que

permaneceu em agitação durante a noite. A fase orgânica foi lavada com água (3 x 30 mL) e seca sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo (225,0 mg) que foi cromatografado em coluna com sílica (230-400 mesh, 14,0 x 1,5 cm), utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (99:1). Obteve-se a *allo*-aromadendrona **16** (88,6 mg, 0,390 mmol, 43%) na forma de um sólido branco.

EM (70 eV): m/z (%) 206 (30), 163 (17), 135 (21), 93 (35), 69 (100), 55 (51), 43 (70).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): atribuição parcial dos ^1H δ 0,37 (dd, 1H, H-2, $J = 11,0$ e $11,0$), 0,66 (ddd, 1H, H-4), 0,95 (d, 3H, H-12, $J = 6,7$), 0,98 (s, 3H, H-14), 1,05 (s, 3H, H-13), 2,01 (m, 1H, H-11), 2,25-2,45 (m, 1H, H-1), 3,20 (dt, 1H, H-8, $J = 5,4$ e $9,5$).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS): δ 15,10 (CH_3 , C-12 ou C-14), 15,34 (CH_3 , C-12 ou C-14), 17,75 (C, C-3), 18,84 (CH_2 , C-5), 24,31 (CH, C-2), 24,43 (CH_2 , C-9), 25,14 (CH, C-4), 28,16 (CH_3 , C-13), 31,62 (CH_2 , C-10), 38,82 (CH, C-11), 40,27 (CH, C-1), 44,21 (CH_2 , C-6), 55,36 (CH, C-8), 211,83 ($\text{C}=\text{O}$, C-7).

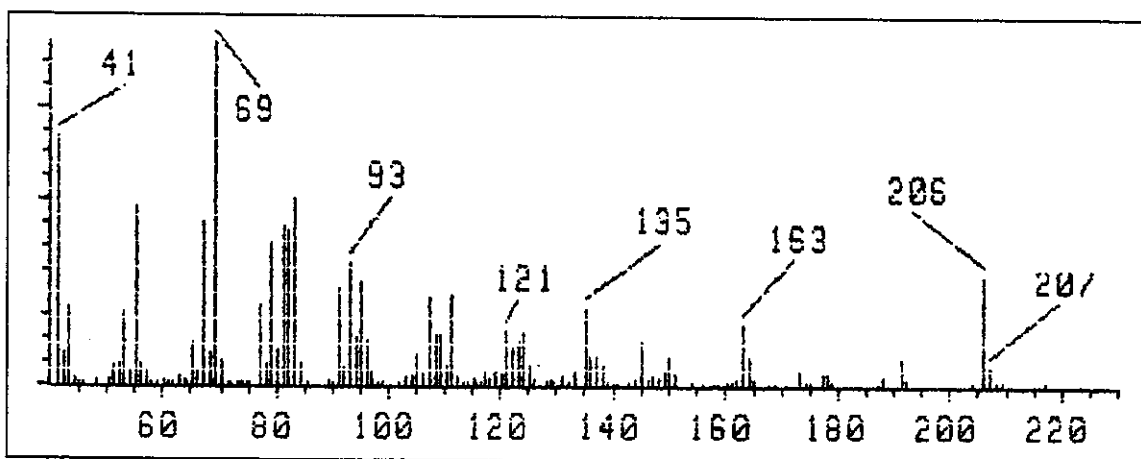


Figura 67 Espectro de massas (70 eV) da *allo*-aromadendrona **16**

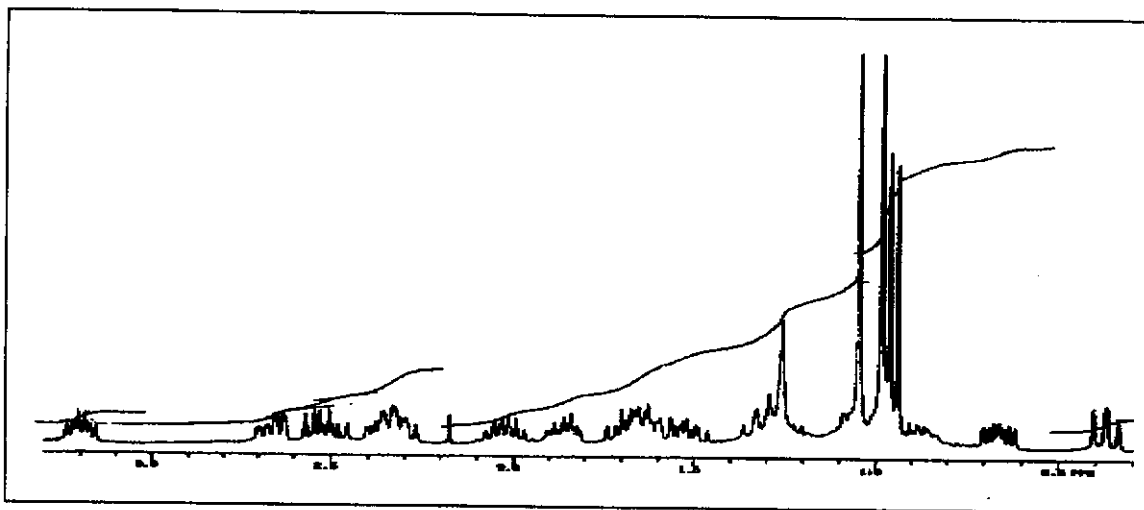


Figura 68 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da *allo*-aromadendrona **16** (0,4-3,2)

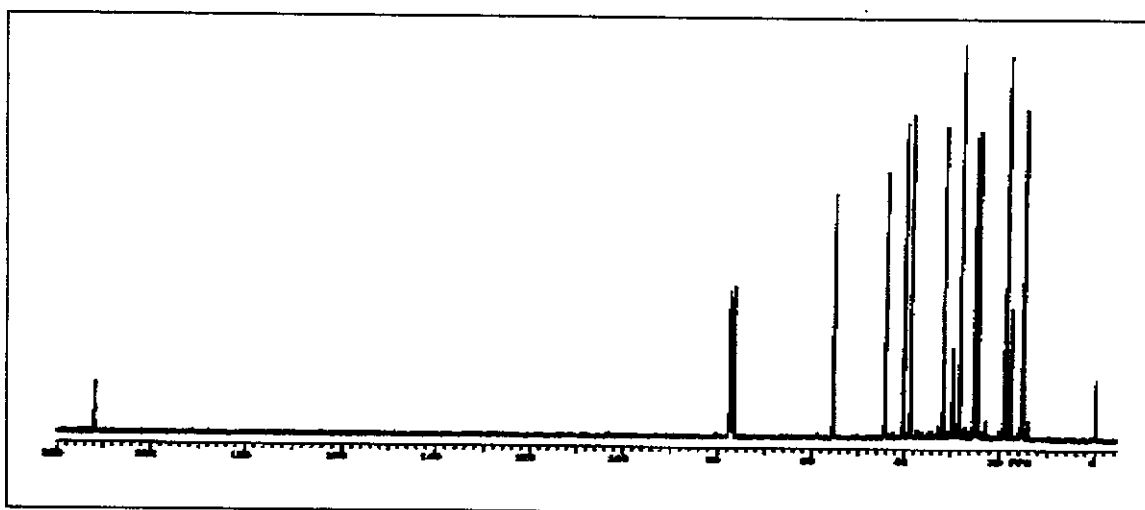


Figura 69 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da *allo*-aromadendrona **16**

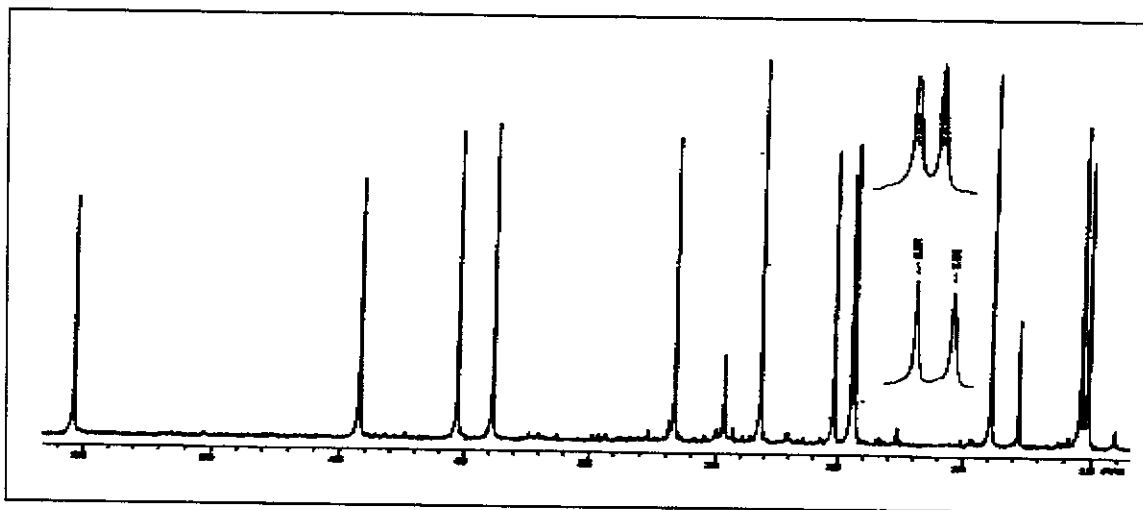


Figura 70 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da *allo*-aromadendrona **16** (13 -57 ppm)

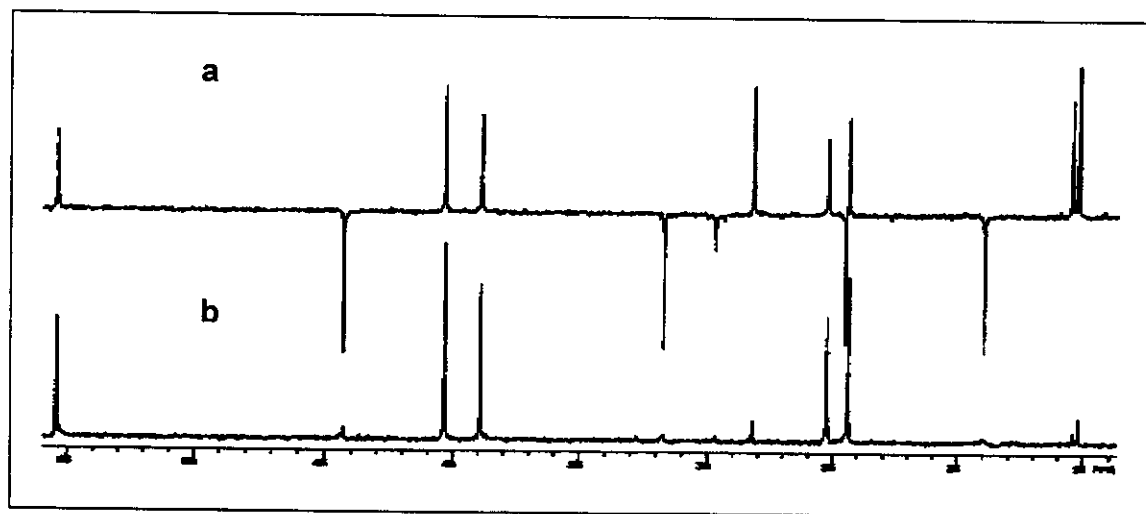
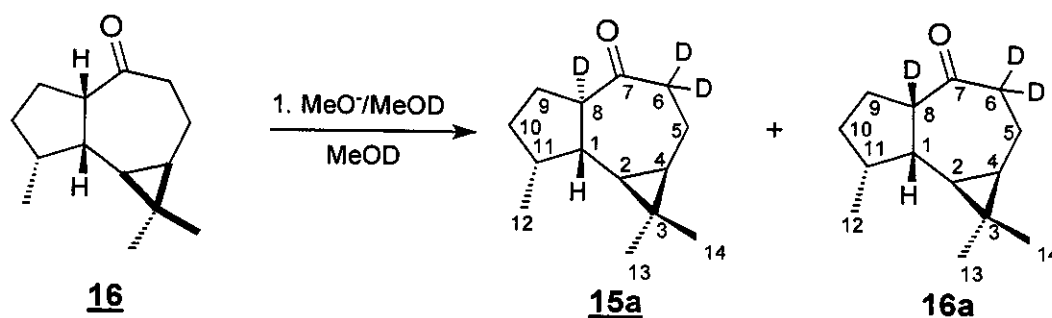


Figura 71 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90 da *allo*-aromadendrona **16** (14-56 ppm)

4.3.2 Síntese da aromadendrona-D₃ **15a**

A uma solução de MeOD (0,5 ml) e sódio metálico (1,0 mg), sob atmosfera de argônio, foi adicionado uma solução de *allo*-aromadendrona **16** (14,5 mg, 0,066 mmol) em MeOD (1,0 mL). A reação permaneceu em agitação durante 8h e, após esse tempo, foi filtrada em uma coluna com sílica. Obteve-se um óleo amarelo claro (11,2 mg), onde foi verificado, através de análise por cromatografia gasosa, a presença de uma mistura da aromadendrona **15a** e *allo*-aromadendrona **16a** (8:2), devido a epimerização no centro terciário C-8.

EM (70 eV): *m/z* (%) 209 (44), 194 (9), 166 (18), 153 (14), 69 (100), 41 (53).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS): Atribuição parcial dos ¹H. δ 0,75 (dd, 1H, H-2, J = 10,5 e 10,8), 0,80-0,89 (ddd, H-4), 0,96 (d, 3H, H-12, J = 7,0), 0,97 (s, 3H, H-14), 1,08 (s, 3H, H-13), 2,06 (m, 1H, H-11).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS): δ 15,36 (CH₃, C-14 ou C-12), 15,88 (CH₃, C-14 ou C-12), 18,48 (C, C-3), 19,99 (CH₂, C-5), 23,40 (CH₂, C-9), 26,41 (CH-C-4), 27,15 (CH, C-2), 28,66 (CH₃, C-13), 34,44 (CH₂, C-10), 36,37 (CH, C-11), 42,50 (CH, C-1), 213,00 (C=O, C-7).

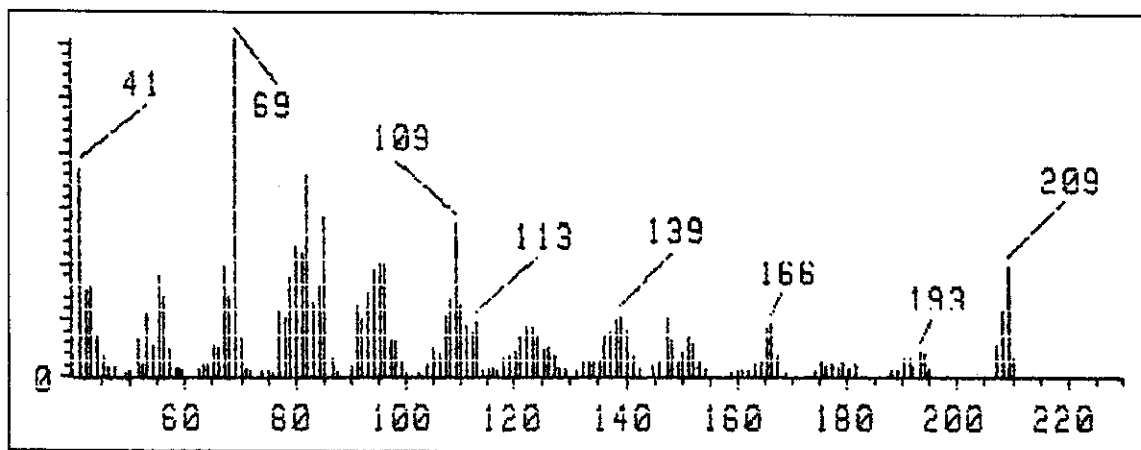


Figura 72 Espectro de massas (70 eV) da aromadendrona-D₃ **15a**

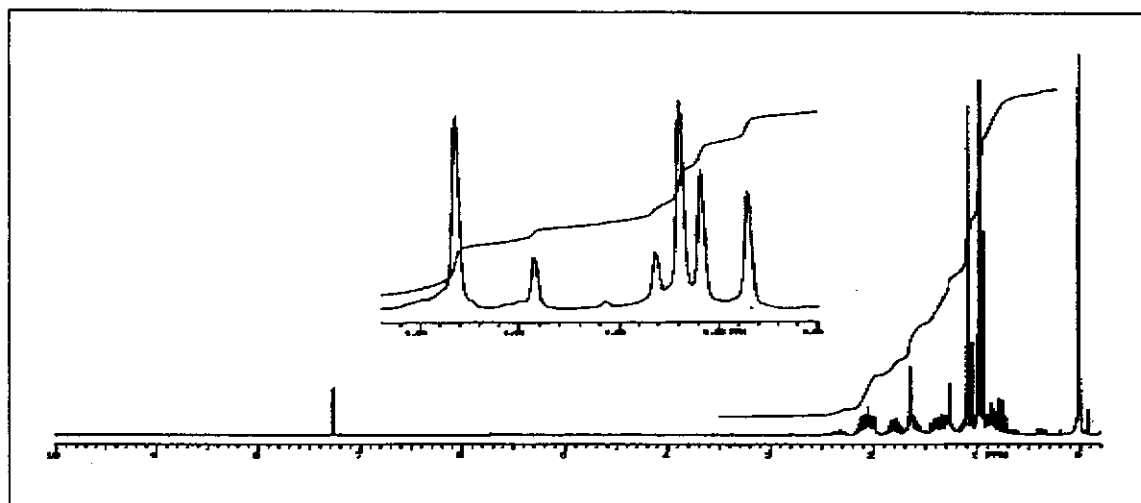


Figura 73 Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS da aromadendrona-D₃ **15a**

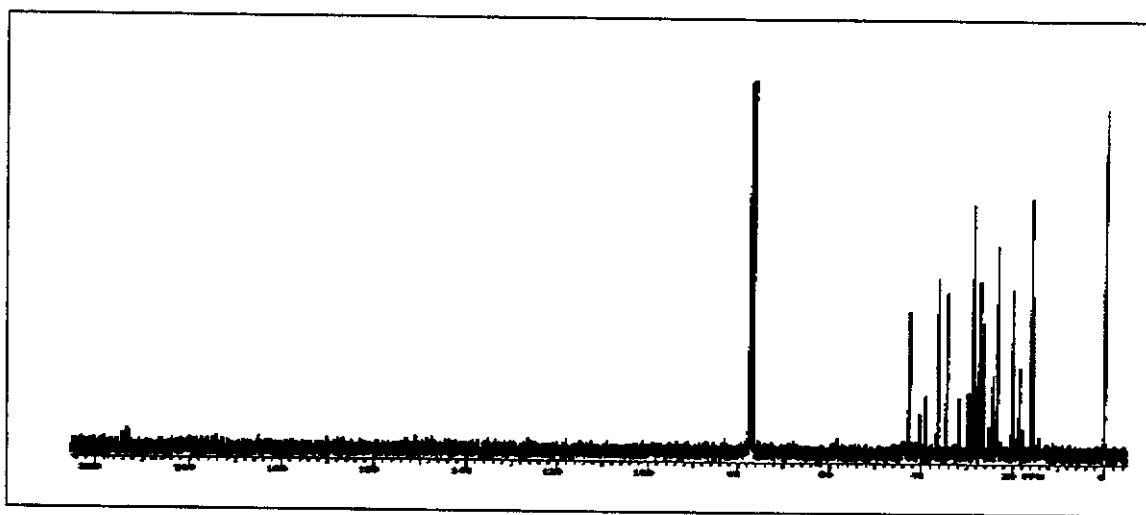


Figura 74 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da aromadendrona- D_3 **15a**

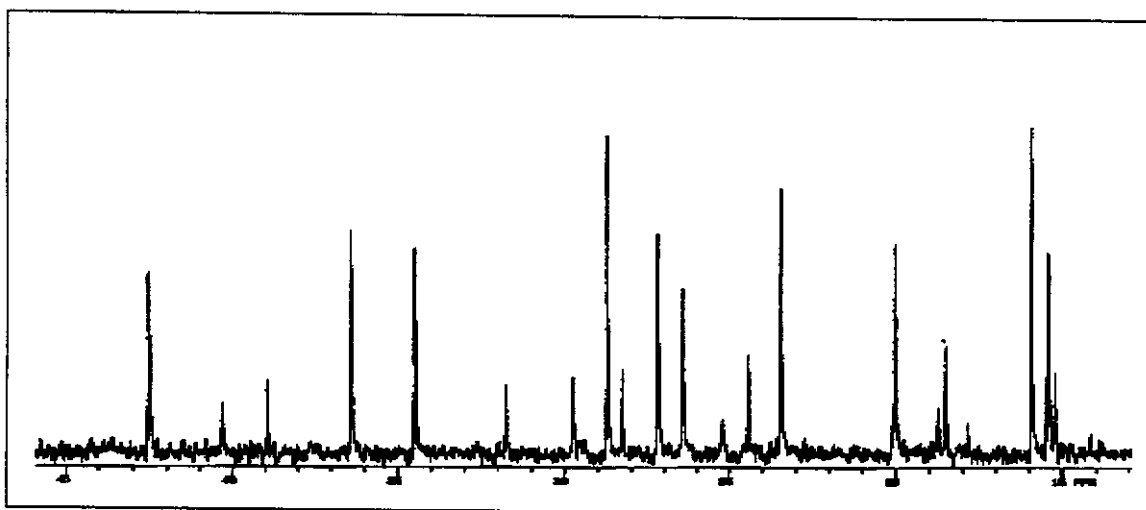


Figura 75 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ da aromadendrona- D_3 **15a** (13-46 ppm)

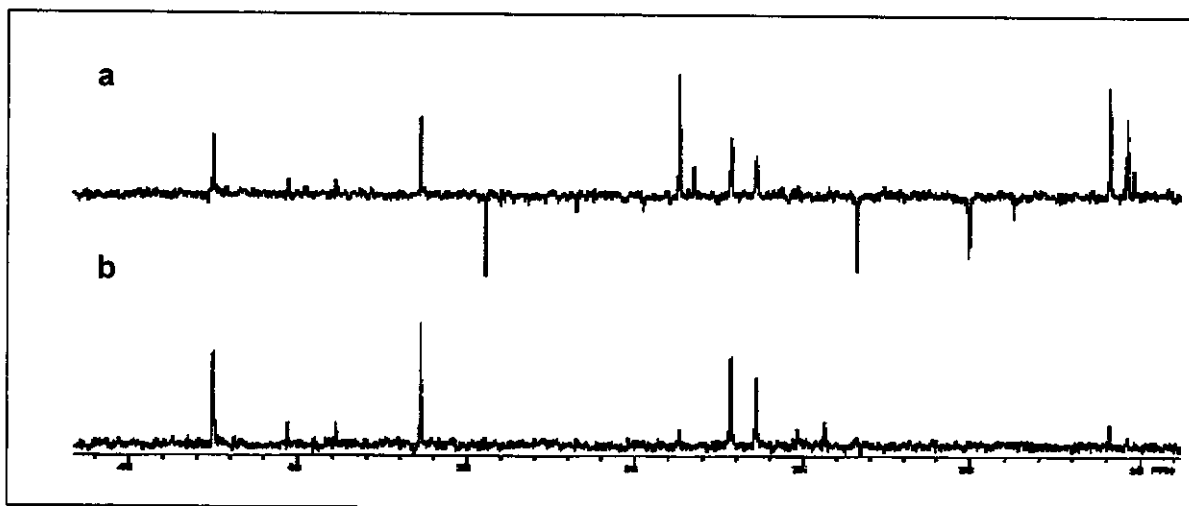
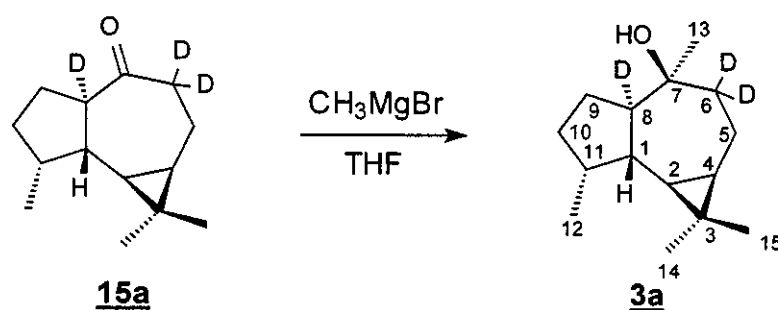


Figura 76 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) da aromadendrona- D_3 **15a**

4.3.3 Síntese do *epi*-globulol- D_3 **3a**



A uma solução da mistura de isômeros da aromadendrona- D_3 **15a** e *allo*-aromadendrona- D_3 **16a** (8:2) (11,0 mg, 0,0488 mmol), em THF anidro (1,0 mL) e sob atmosfera de argônio, foi adicionado uma solução 1 mol/L de CH_3MgBr (0,1 mL, 0,10 mmol). Após 1h em agitação a temperatura ambiente, foi adicionado H_2O e a reação extraída com acetato de etila (3 x 2,0 mL). A fase orgânica foi seca

sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado em evaporador rotativo. Após análise por CG/EM, verificou-se a presença de 3 compostos, ambos com íon molecular de *m/z* 225. Foi realizado uma separação em coluna cromatográfica utilizando-se sílica 230-400 mesh (7,0 X 1,0 cm) e como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (99:1) obtendo-se uma fração pura do *epi*-globulol-D₃ **3a** (7,3 mg, 0,0324 mmol, 66,39%) e uma fração impura (2,8 mg) que não foi identificada.

EMAR: calculado: 225,2172 encontrado: 225,2166

EM (70 eV): *m/z* (%) 225 (10), 207 (52), 192 (56), 164 (100), 150 (40), 122 (64), 111 (75), 69 (48), 43 (58).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) Atribuição parcial dos ¹H δ: 0,42-0,60 (m, 2H, H-2 e H-4), 0,92 (d, 3H, H-12, J = 7,0), 1,00 (s, 3H, H-15), 1,04 (s, 3H, H-14), 1,20 (s, 3H, H-13), 1,92-2,10 (m, 1H, H-11).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 15,83 (CH₃, C-12 ou C-15), 16,57 (CH₃, C-12 ou C-15), 18,90 (CH₂, C-5), 20,54 (C, C-3), 26,42 (CH₂, C-9), 26,93 (CH, C-4), 28,74 (CH₃, C-14 e CH, C-2), 31,02 (CH₃, C-13), 34,58 (CH₂, C-10), 35,72 (CH, C-11), 37,39 (CH, C-1), 41,96 (CD₂, C-6), 55,30 (CD, C-8), 72,13 (C, C-7).

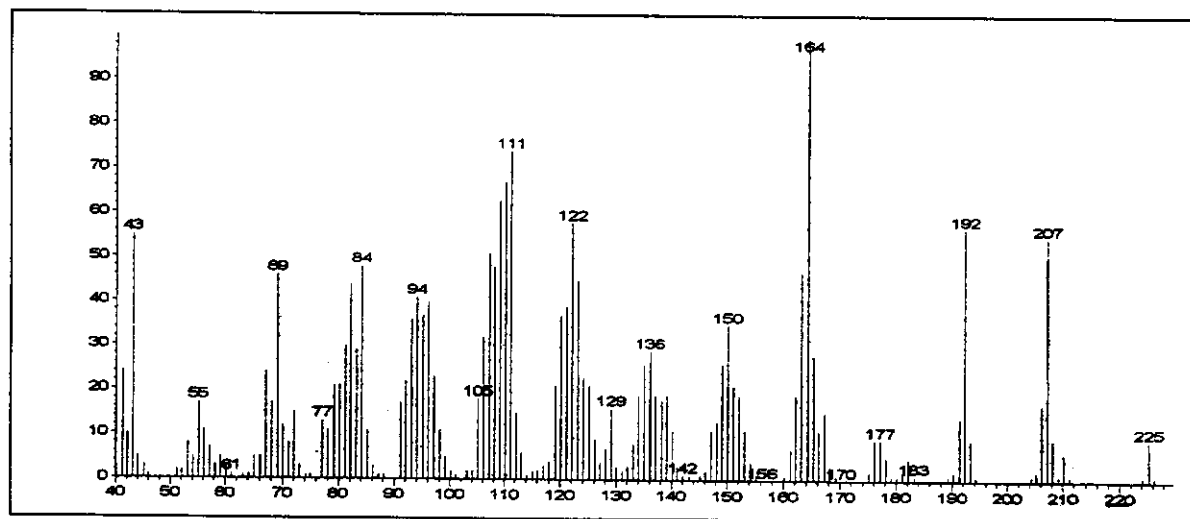


Figura 77 Espectro de massas (70 eV) do *epi*-globulol-D₃ **3a**

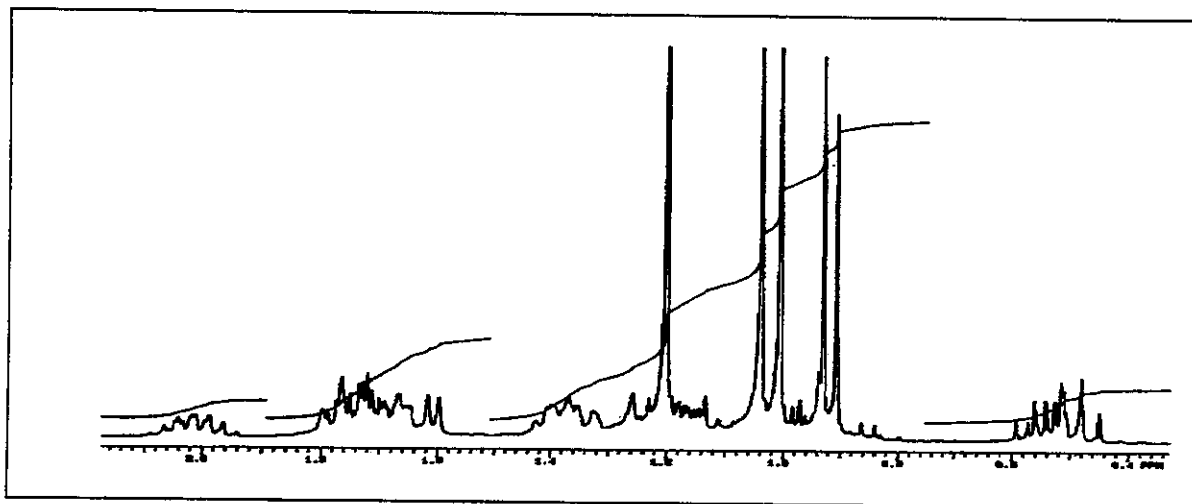


Figura 78 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do *epi*-globulol- D_3 **3a**

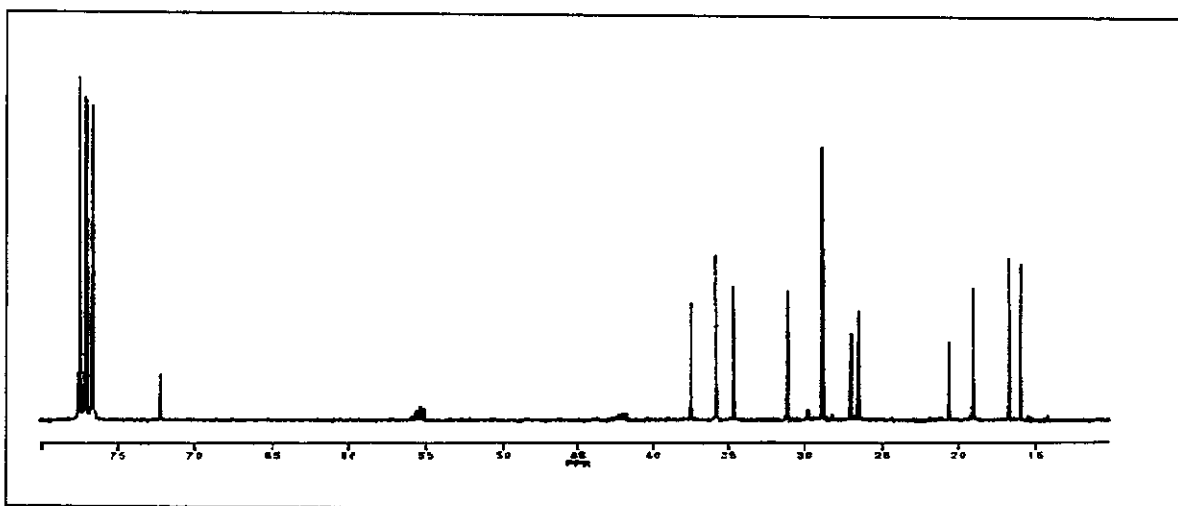


Figura 79 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do *epi*-globulol- D_3 **3a**

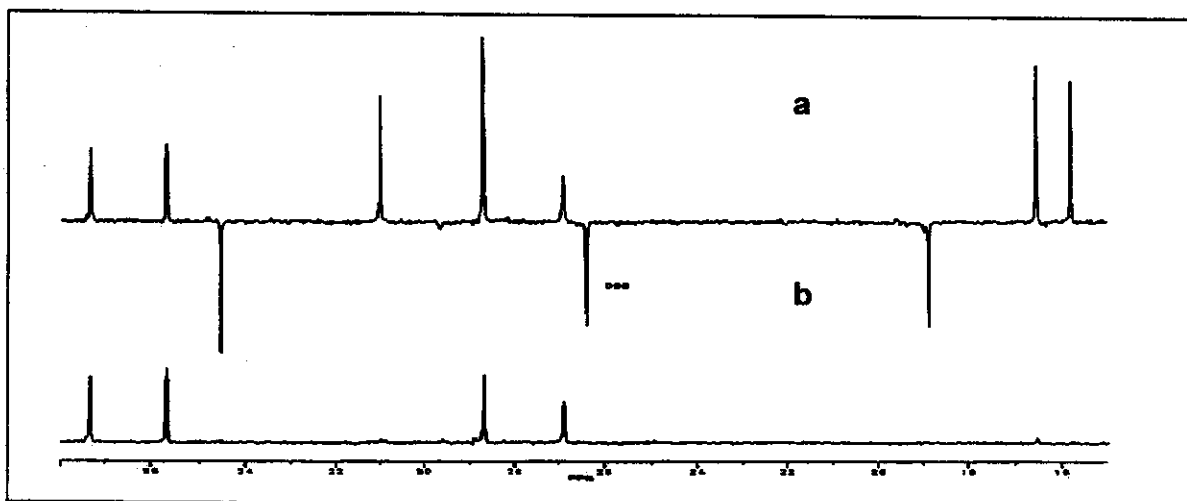


Figura 80 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do *epi*-globulol- D_3 **3a**

4.4 Síntese do *epi*-globulol **2** a partir do (+)-aromadendreno **14**

4.4.1 Síntese da aromadendrona **15**

À uma solução de (+)-aromadendreno **14** (127,0 mg, 0,622 mmol) em CH_2Cl_2 (30 mL), a -70°C , foi borbulhado O_3 até a solução ter adquirido uma leve coloração azul (40 minutos). O excesso de O_3 foi retirado passando-se uma corrente de N_2 . Em seguida, foi adicionado Me_2S (excesso) e a mistura reacional permaneceu em agitação durante 2 h. A fase orgânica foi lavada com H_2O (3 x 10 mL) e seca sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido em evaporador rotativo, resultando um óleo amarelo-claro que foi cromatografado em coluna com sílica (230-400 mesh), sendo utilizado hexano puro seguido pelo sistema hexano/acetato de etila (95:5) como sistema eluente. Foram obtidos a aromadendrona **15** (49,5 mg, 0,242 mmol, 38,9%) na forma de um sólido branco e uma mistura diastereoisomérica dos ozonídeos α e β **17** e **18** (14,4 mg, 0,057 mmol, 9,16%), na forma de um óleo incolor.

Dados para a aromadendrona 15

EM (70 eV): m/z (%) íon molecular 206 (66), 191 (13), 163 (33), 150 (24), 135 (43), 69 (100), 55 (61), 41 (65)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 0,76 (dd, 1H, H-2, $J = 10,6$ e $9,4$), 0,85 (ddd, 1H, H-4), 0,95 (d, 3H, H-12, $J = 7,0$), 0,97 (s, 3H, H-14), 1,08 (s, 3H, H-13), 1,42 (dt, 1H, H-1, $J = 10,8$ e $8,7$), 2,10 (m, 1H, H-11), 2,30-2,55 (m, 2H, H-6), 2,79 (dt, 1H, H-8, $J = 8,1$ e $12,7$).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS): δ 15,32 (CH_3 , C-14 ou C-12), 15,85 (CH_3 , C-14 ou C-12), 18,48 (C, C-11), 20,12 (CH_2 , C-5), 23,52 (CH_2 , C-9), 26,44 (CH , C-4), 27,20 (CH , C-2), 28,62 (CH_3 , C-13), 34,38 (CH_2 , C-10), 36,31 (CH , C-11), 42,46 (CH , C-1), 44,23 (CH_2 , C-6), 58,72 (CH , C-8), 212,71 ($\text{C}=\text{O}$, C-7).

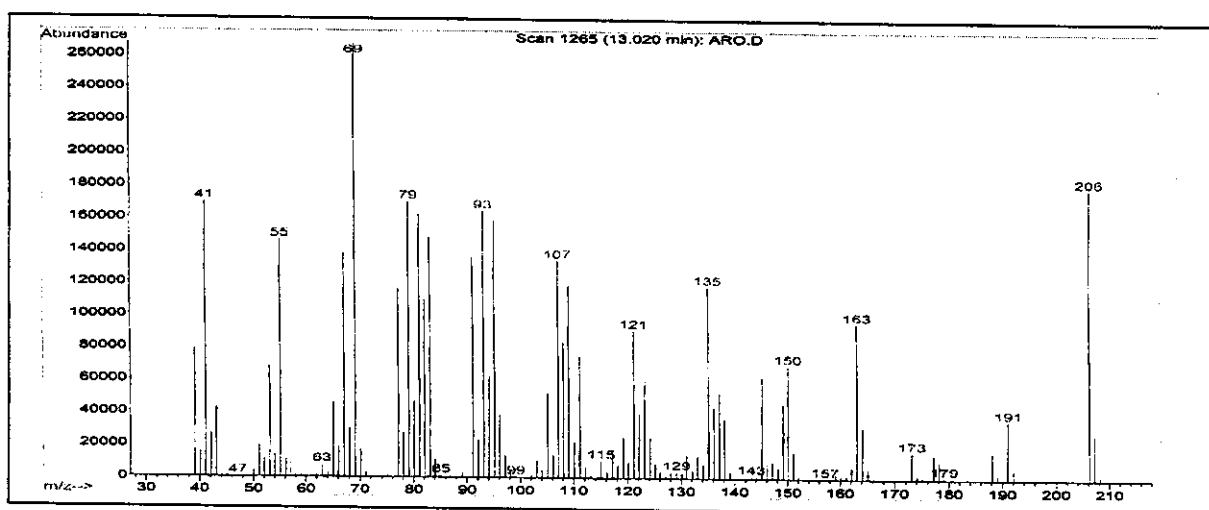


Figura 81 Espectro de massas (70 eV) da aromadendrona 15

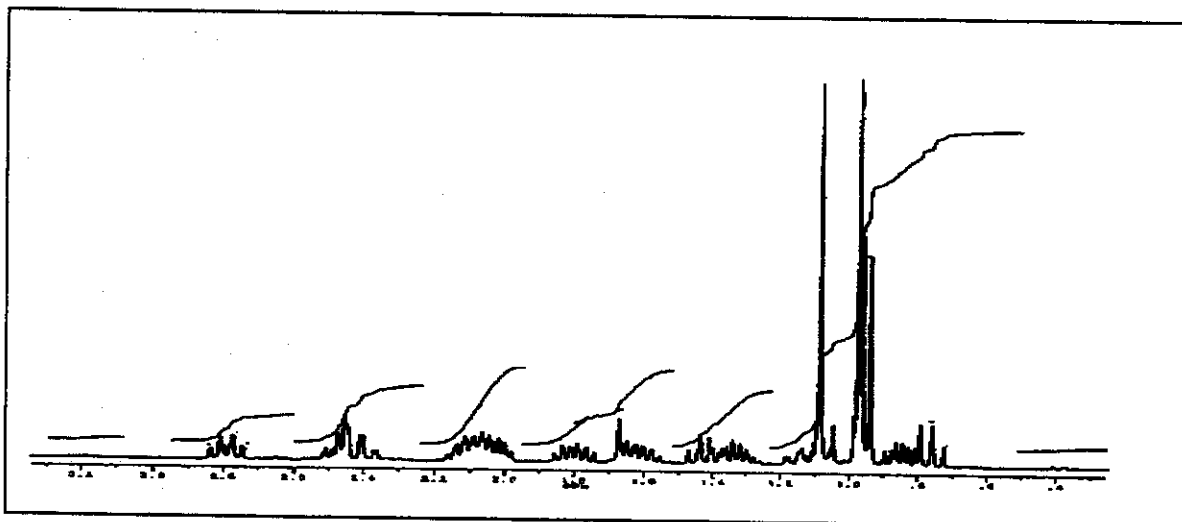


Figura 82 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da aromadendrona 15

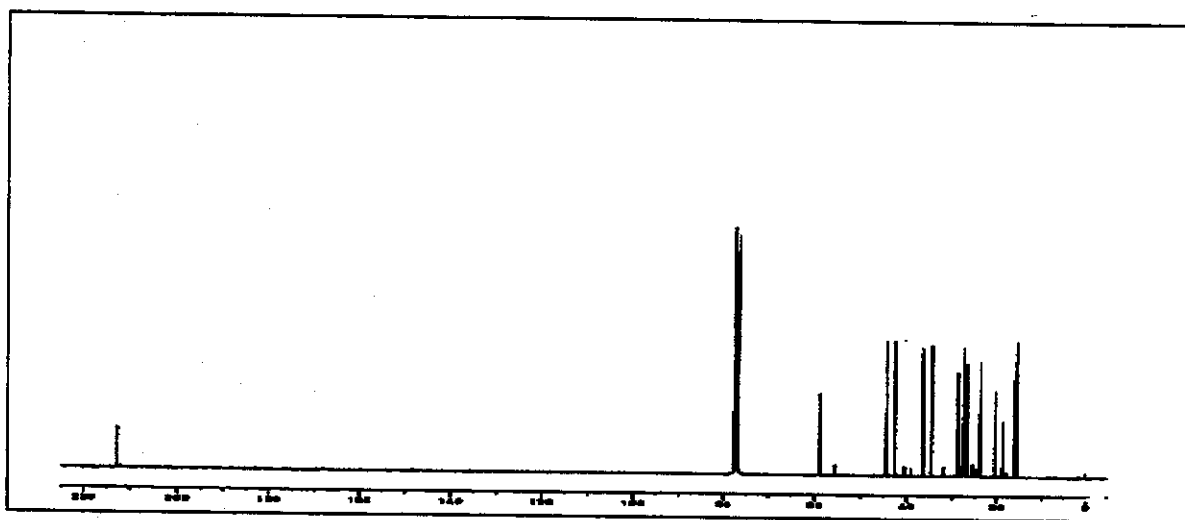


Figura 83 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da aromadendrona 15

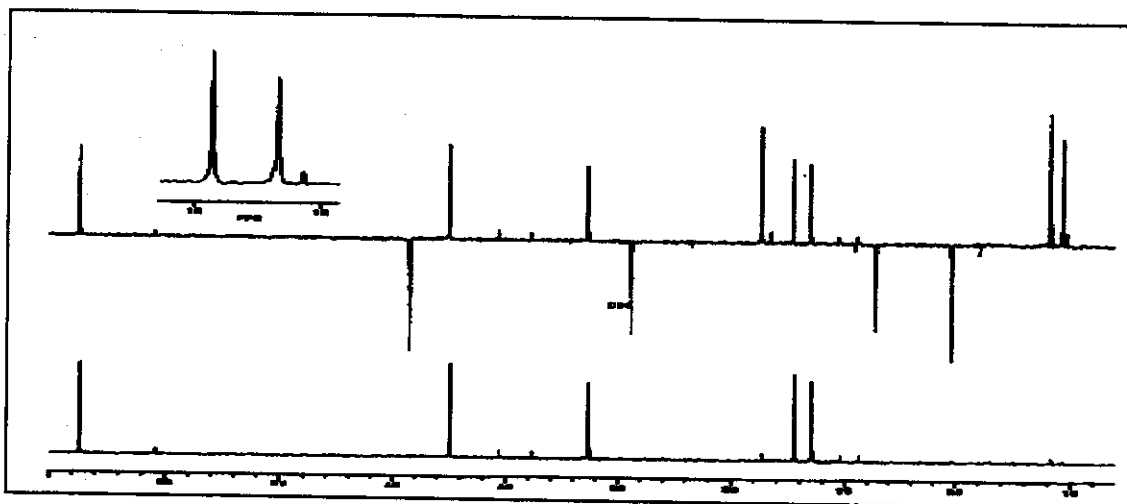


Figura 84 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) da aromadendrona **15**

Dados para o ozonídeo majoritário na mistura:

EM (70eV): m/z (%) íon molecular 206 (67), 191 (20), 163 (36), 150 (25), 135 (46), 69 (100), 55(58), 41 (67)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): atribuição parcial de ^1H δ 0,46 (m, 2H, H-2 e H-4), 0,90 (d, 3H, H-12, $J = 7,1$), 0,99 (s, 3H, H-15), 1,01 (s, 3H, H-14), 1,96-2,12 (m, 1H, H-11), 2,24-2,38 (dt, 1H, H-8).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS): δ 15,55 (CH_3 , C-15), 15,99 (CH_3 , C-12), 18,87 (CH_2 , C-5), 19,47 (C, C-3), 25,08 (CH_2 , C-9), 26,37 (CH, C-4), 27,82 (CH, C-2), 28,67 (CH_3 , C-14), 34,25 (CH_2 , C-10), 35,90 (CH, C-11), 37,46 (CH_2 , C-6), 39,23 (CH, C1), 52,61 (CH, C-7), 94,25 (CH_2 , C-13), 112,18 (C, C-7).

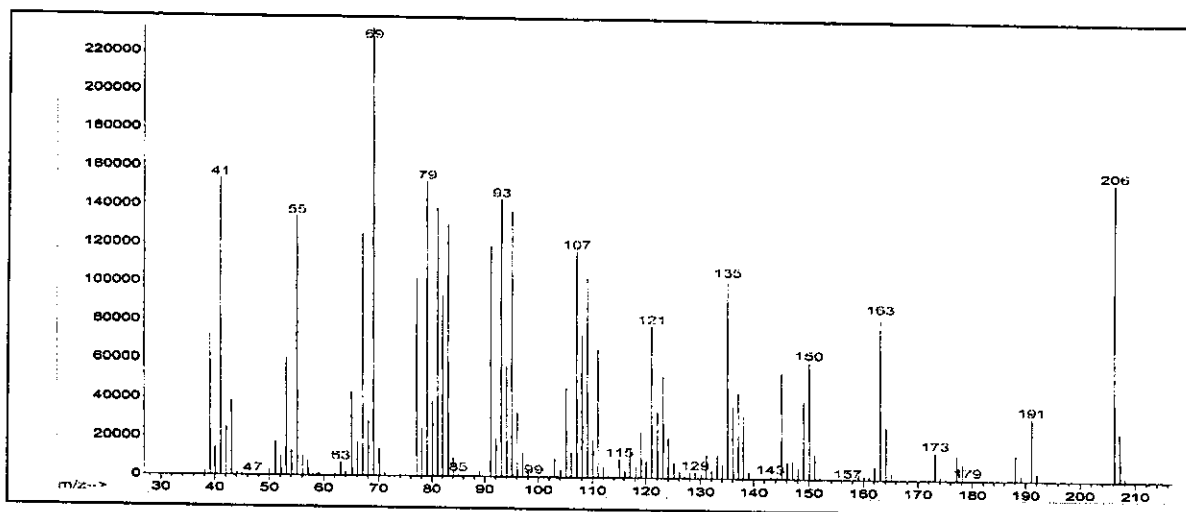


Figura 85 Espectro de massas (70 eV) da mistura de ozonídeos **17** e **18**

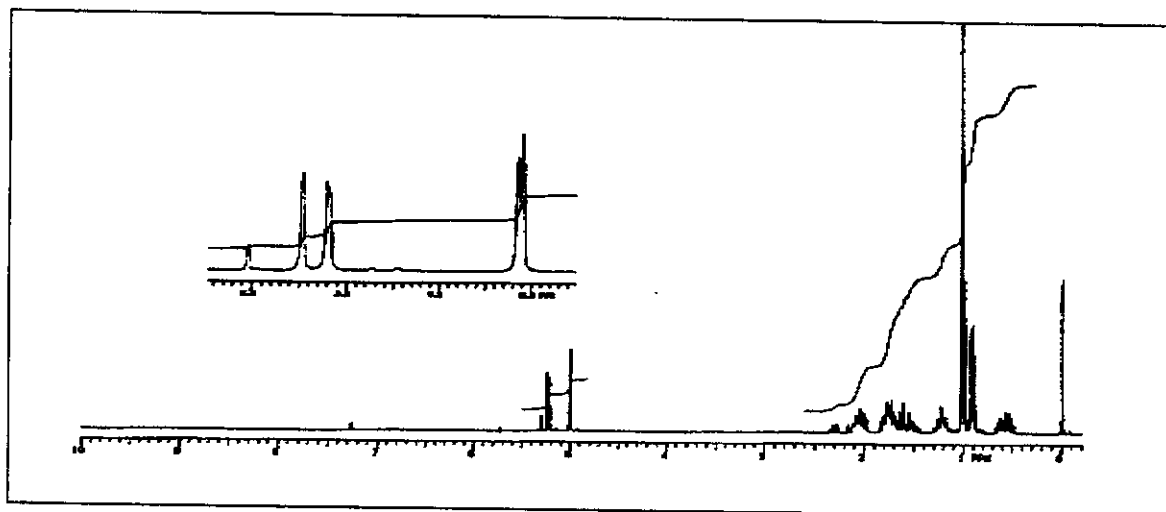


Figura 86 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos ozonídeos **17** e **18**

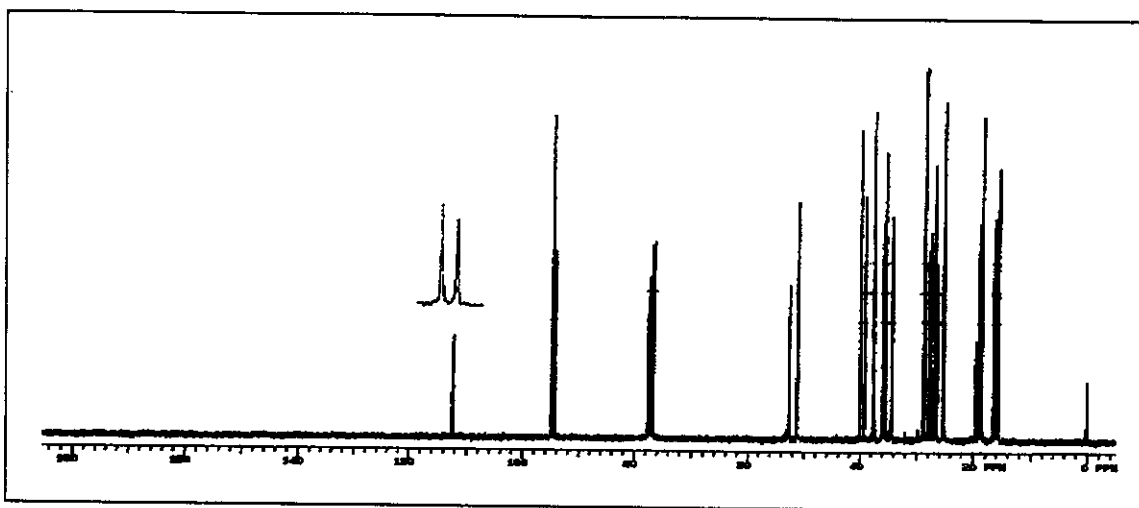


Figura 87 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos ozonídeos **17** e **18**

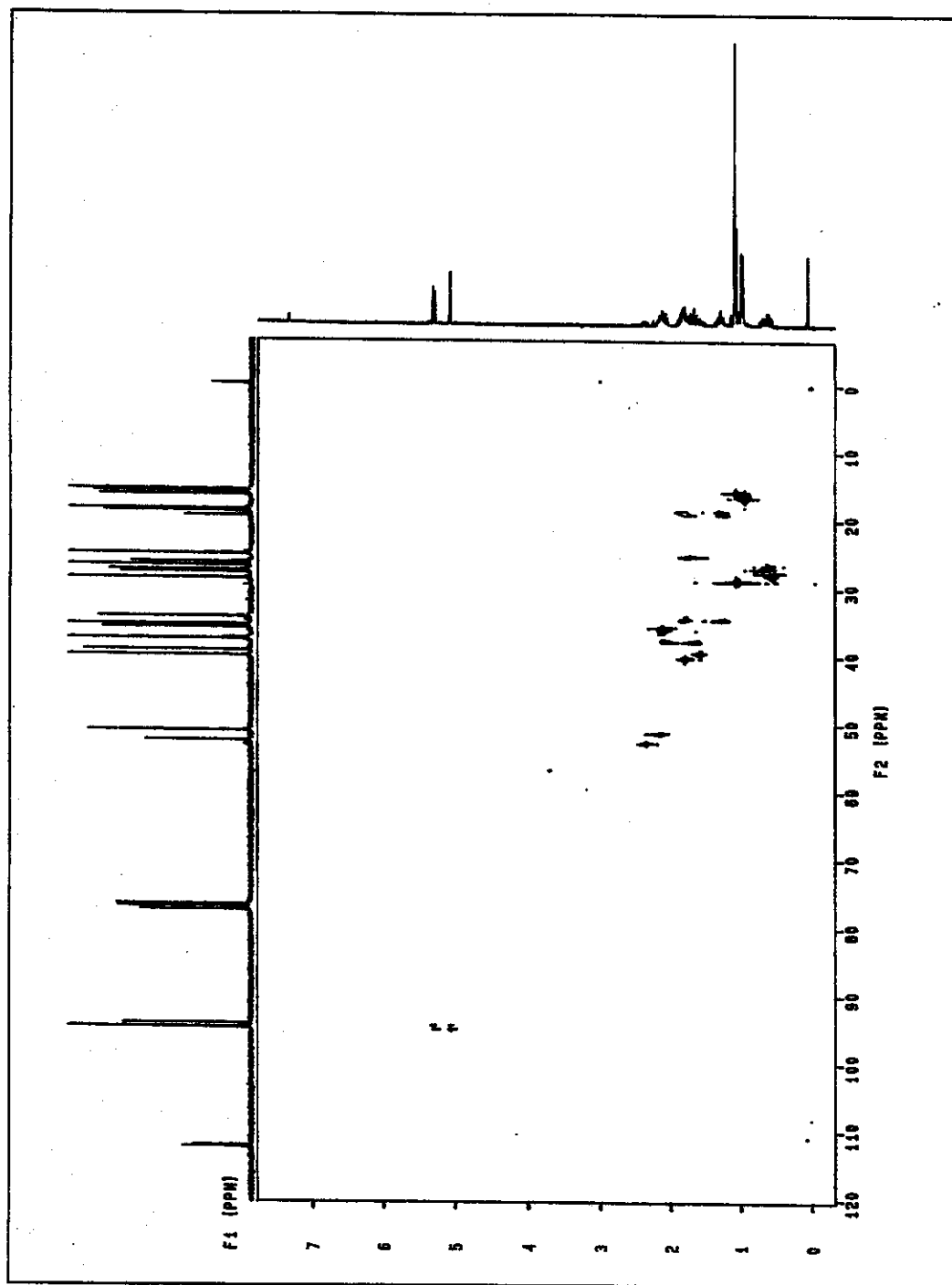


Figura 88 Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D de correlação direta dos deslocamentos químicos de ^{13}C (75,5 MHz) e ^1H (300 MHz) – HMQC da mistura dos ozonídeos 17 e 18

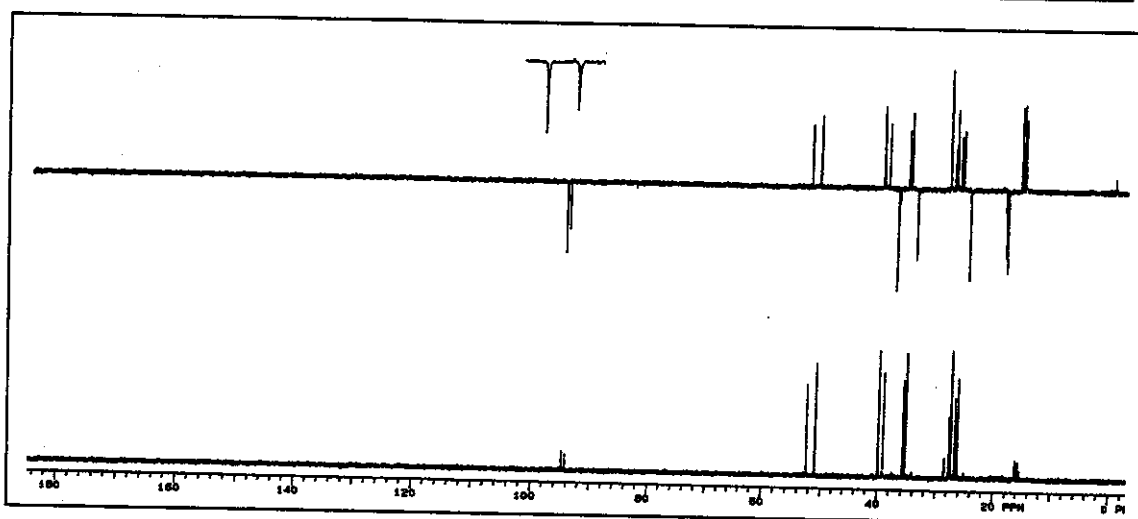


Figura 89 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) da mistura dos ozonídeos 17 e 18

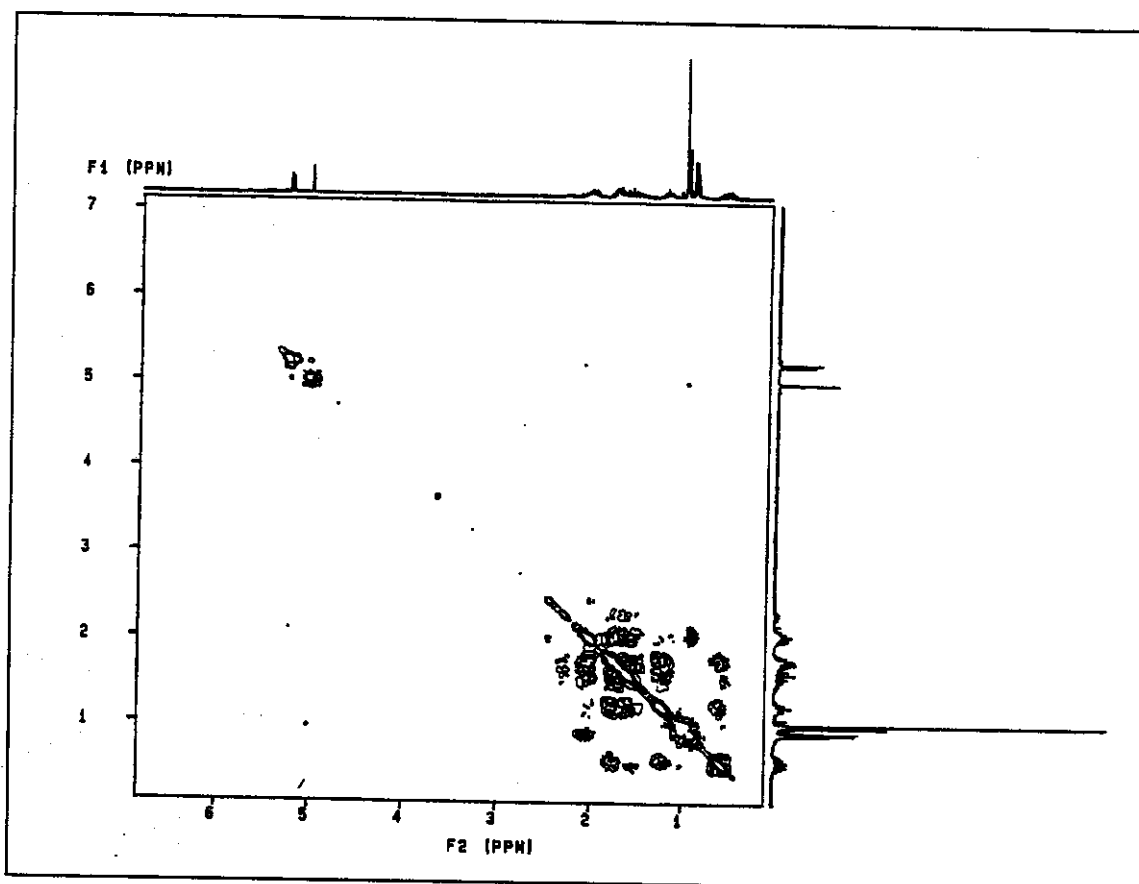
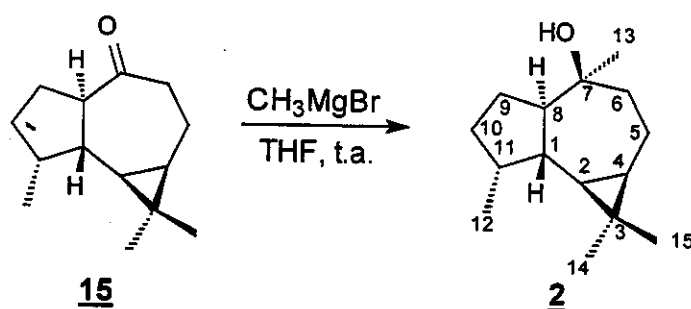


Figura 90 Espectro de RMN de 2D de correlação $^1\text{H},^1\text{H}$ (COSY) da mistura dos ozonídeos 17 e 18

4.4.2 Síntese do *epi*-globulol 2 à partir da aromadendrona 15

A uma solução de aromadendrona 15 (25,0 mg, 0,1213 mmol), em THF anidro (2,0 mL), sob atmosfera de argônio e agitação, foi adicionado uma solução 1mol/L de CH_3MgBr (0,2 mL) e mantido em agitação durante 2h. Após, foi adicionado H_2O (3,0 mL), a reação extraída com acetato de etila (3 x 5,0 mL) e as fases orgânicas reunidas e secas sobre Na_2SO_4 anidro. Após evaporação do solvente em evaporador rotativo, foram obtidos 27,0 mg de um óleo amarelo que foi cromatografado em coluna com sílica (230-400 mesh, 14,0 x 1,5 cm) fornecendo o *epi*-globulol 2 (17,0 mg, 0,0766, 63%). Os dados de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e EM estão de acordo com os obtidos anteriormente (Figuras 52 e 53, págs. 94 e 95).

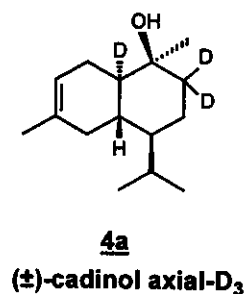
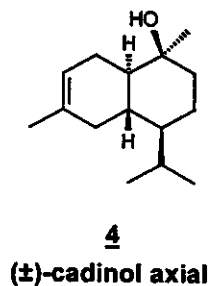
EM (70eV): m/z (%) íon molecular 222 (6), 204 (32), 189 (33), 175 (10), 161 (84), 109 (95), 43 (100).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 0,42-0,60 (m, 2H, H-2 e H-4), 0,92 (d, 3H, H-12, $J = 7,0$), 1,00 (s, 3H, H-15), 1,04 (s, 3H, H-14), 1,20 (s, 3H, H-13), 1,92-2,10 (m, 1H, H-11).

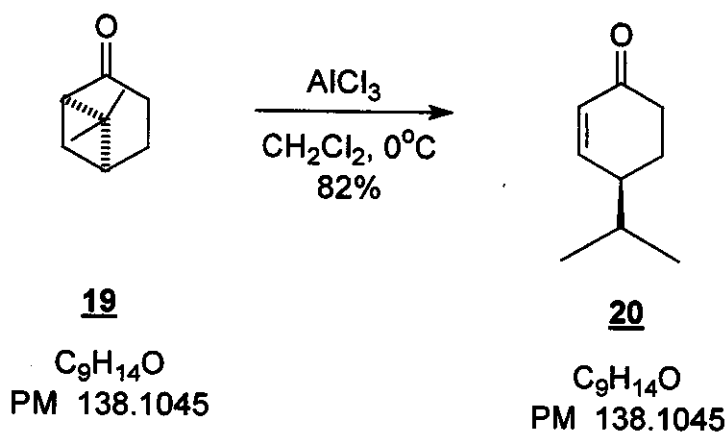
RMN de ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3/TMS): δ 15,85 (CH_3 , C-12 ou C-15), 16,58 (CH_3 , C-12 ou C-15), 19,11 (CH_2 , C-5), 20,56 (C° , C-3), 26,56 (CH_2 , C-9), 26,99 (CH, C-

4), 28,74 (CH₃, C-14), 28,79 (CH, C-2), 31,11 (CH₃, C-13), 34,59 (CH₂, C-10), 35,71 (CH, C-11), 37,48 (CH, C-1), 42,81 (CH₂, C-6), 55,86 (CH, C-8), 72,30 (C4°, C-7).

4.5 Síntese do (±)-cadinol axial 4 e 4a



4.5.1 Síntese da (±)-criptona 20



À uma solução de 424,0 mg (3,072 mmol) de (±)-nopinona 19 em CH₂Cl₂, sob atmosfera de argônio e a 0°C, foi adicionado 823,0 mg (6,15 mmol) de AlCl₃. Após 2 h em agitação o conteúdo reacional foi vertido sobre gelo e extraído com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo, que foi purificado em coluna com sílica (230-400 mesh) utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). Foi obtido 350,0 mg (2,53 mmol, 82,48%) de (±)-criptona 20 que foi identificada através de CG/EM e comparação com padrão existente no laboratório.

EM (70eV): m/z (%) íon molecular 138 (25), 123 (5), 120 (2), 110 (3), 96 (100), 95 (85), 81 (23), 67 (45), 55 (15).

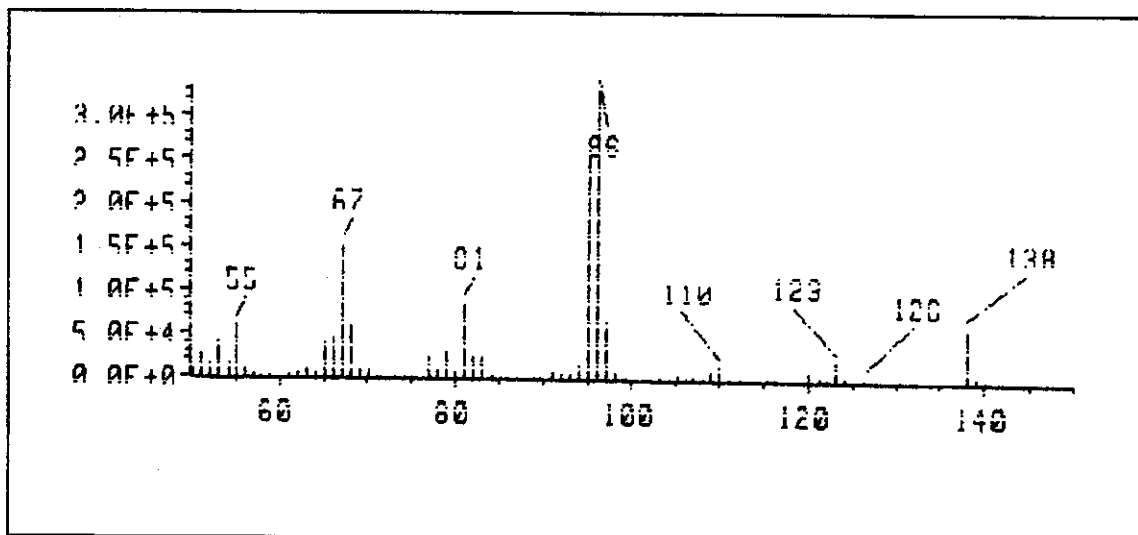
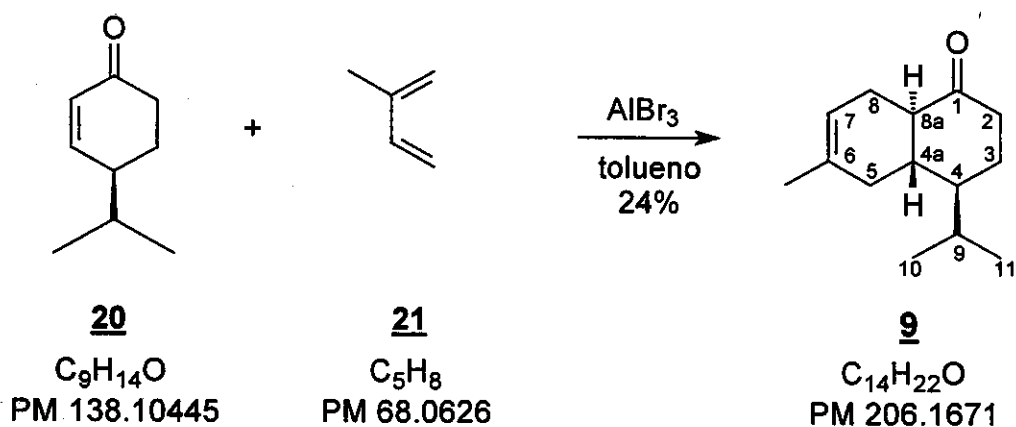


Figura 91 Espectro de massas (70 eV) da ($\pm$)-criptona **20**

4.5.2 Síntese da ($\pm$)-*trans*-octalona **9**



A uma solução de $AlBr_3$ (1,0 g, 3,76 mmol) em tolueno anidro (60 mL), a 0°C, foi adicionado, lentamente e sob agitação, uma solução de criptona **20** (971,0 mg, 7,04 mmol) em tolueno anidro (10 mL). Após 40 minutos, foi adicionado uma solução de isopreno (13 mL, 22,15 mmol) em tolueno (10 mL), permanecendo a reação em agitação durante 12 h a 60°C. A mistura reacional foi vertida sobre gelo

e água e extraída com éter etílico (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com uma solução de NaHCO_3 10%, secas sobre Na_2SO_4 anidro e filtradas. Após evaporação do solvente em evaporador rotativo, obteve-se um óleo escuro que foi destilado a pressão reduzida, obtendo-se a ($\pm$)-*trans*-octalona **9** (358,0 mg, 1,74 mmol, 24,72 %), que foi identificada através de seus dados espectroscópicos.

EM (70eV): m/z (%) íon molecular 206 (65), 163 (32), 145 (100), 121 (51), 79 (32), 41 (51).

RMN de ^1H (300 MHz, CCl_4/TMS): δ 0,77 (d, 3H, H-10, $J = 7,0$ Hz), 1,0 (d, 3H, H-11, $J = 7,0$ Hz), 1,63 (s, 3H, H-12), 2,10-2,44 (m, 2H, H-2), 5,38 (s_(H), 1H, H-7).

RMN de ^{13}C (75.5 MHz, CCl_4/TMS): δ 14,92 (CH_3 , C-11), 21,72 (CH_3 , C-10), 23,34 (CH_3 , C-12), 24,43 (CH_2 , C-8), 24,96 (CH_2 , C-3), 26,03 (CH , C-9), 35,92 (CH_2 , C-5), 40,81 (CH_2 , C-2), 41,37 (CH , C-4a), 47,81 (CH , C-4), 48,93 (CH , C-8a), 120,38 (CH , C-7), 131,07 (C, C-6), 207,80 (C=O, C-1).

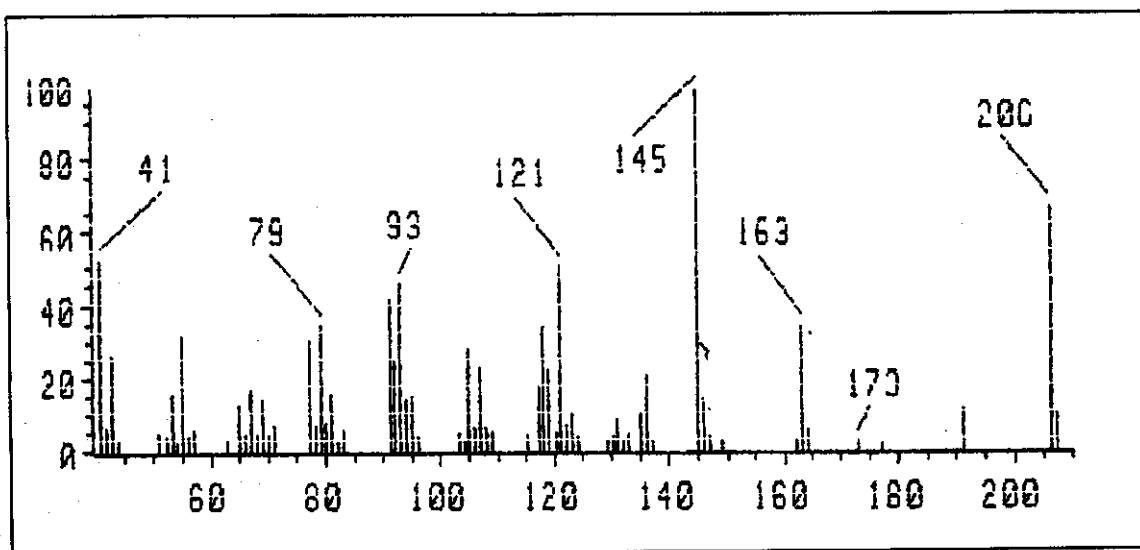


Figura 92 Espectro de massas (70 eV) da ($\pm$)-*trans*-octalona **9**

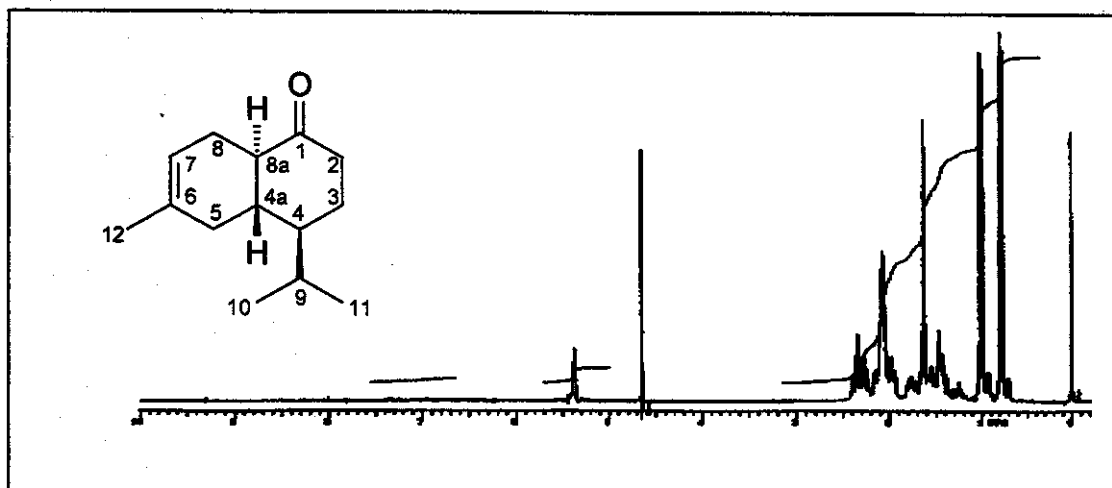


Figura 93 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CCl_4/TMS) da ($\pm$)-*trans*-octalona 9

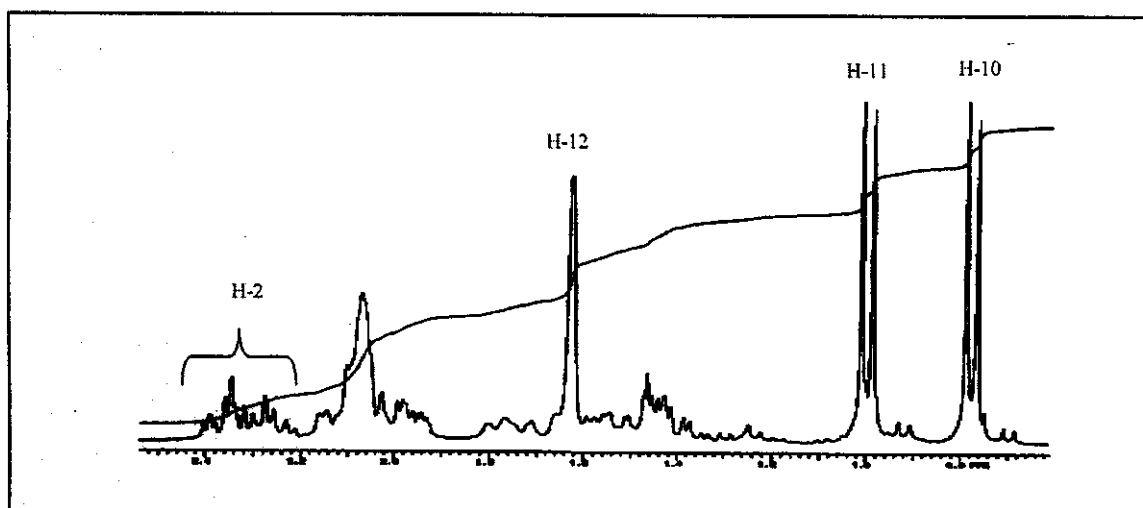


Figura 94 Expansão do Espectro de RMN de ^1H da ($\pm$)-*trans*-octalona 9 (0,6-2,5 ppm)

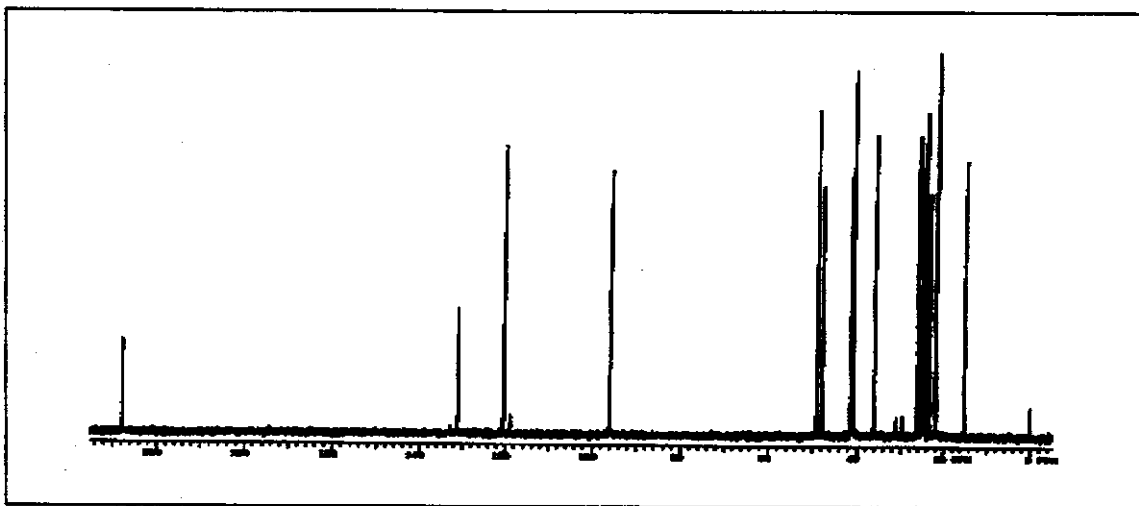


Figura 95 Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CCl_4/TMS) da (±)-trans-octalona **9**

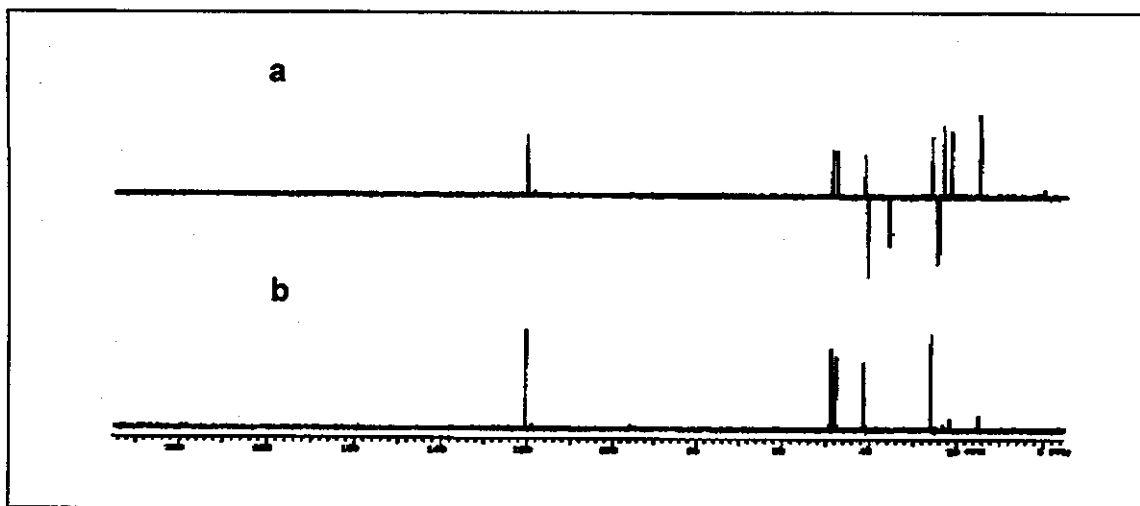


Figura 96 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) da (±)-trans-octalona **9**

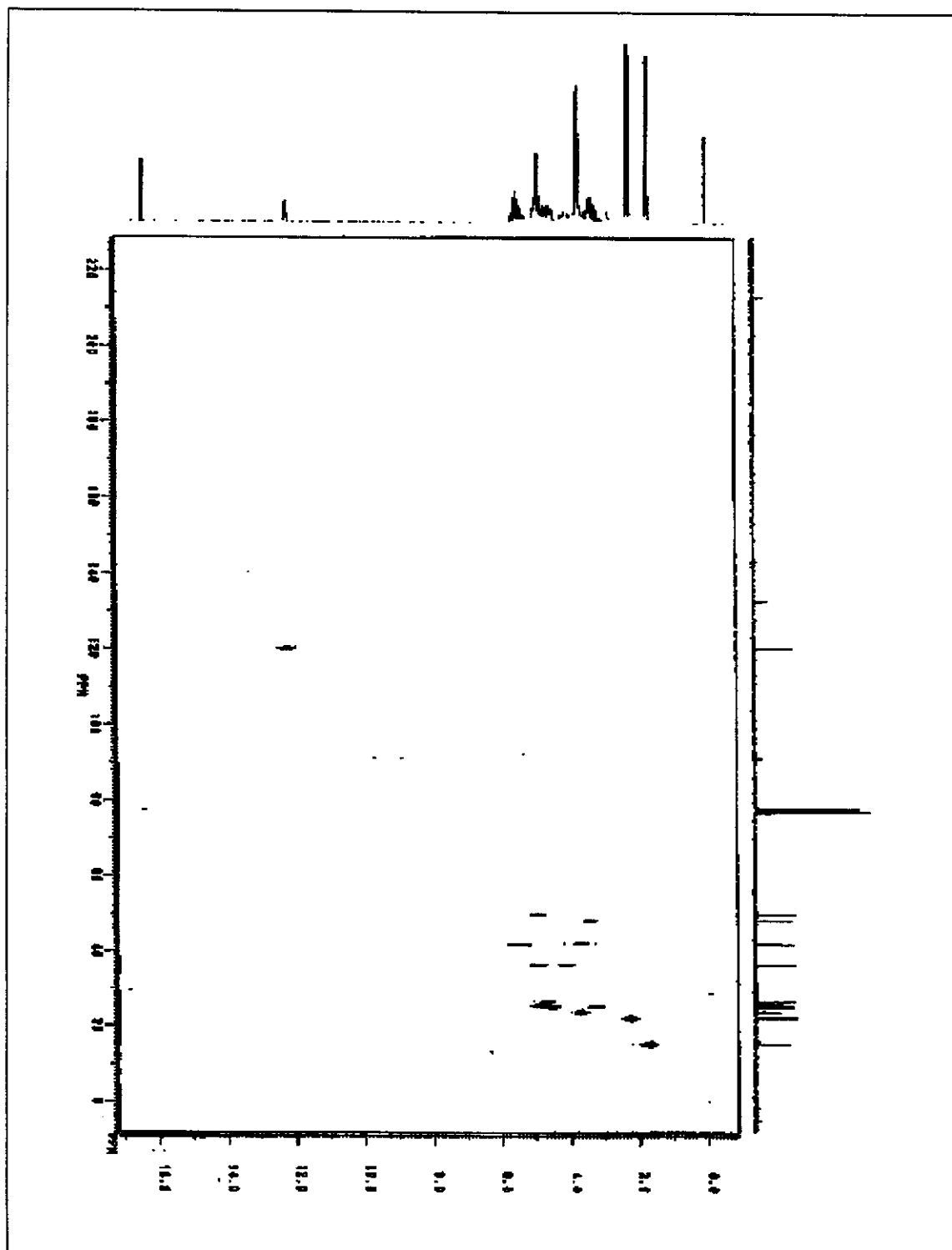


Figura 97 Mapa de contorno do Espectro de RMN de 2D de correlação direta dos deslocamentos químicos de ^{13}C (75,5 MHz) e ^1H (300 MHz) - HETCOR da ($\pm$)-*trans*-octalona **9**

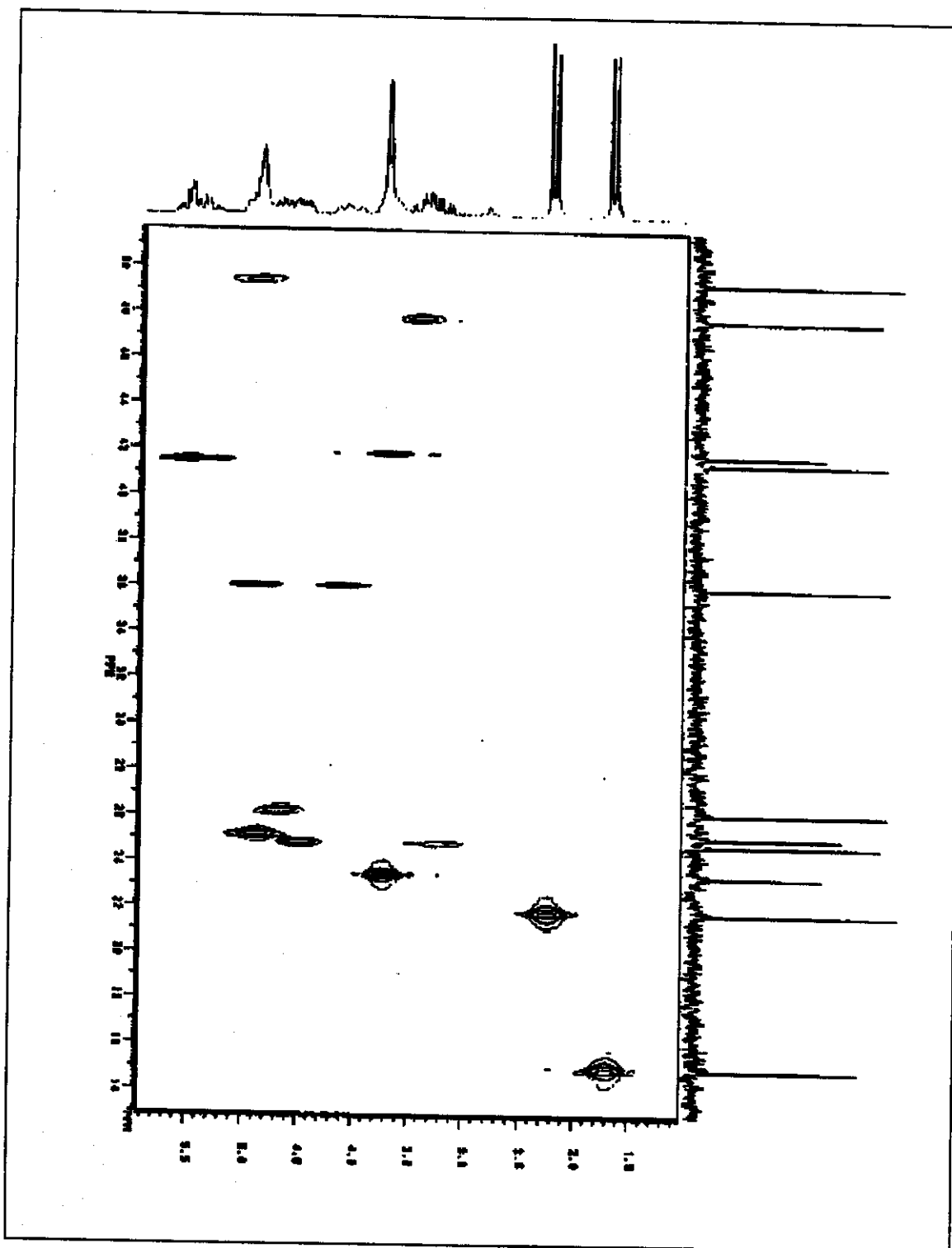
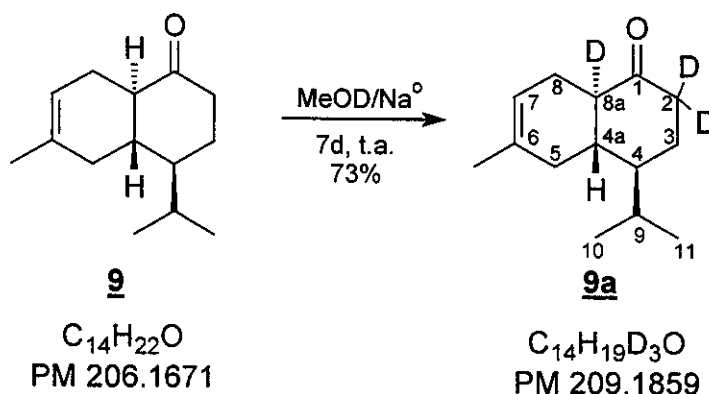


Figura 98 Expansão do mapa de contorno do Espectro de RMN de 2D de correlação direta dos deslocamentos químicos de ^{13}C (75,5 MHz) e ^1H (300 MHz) -HETCOR da ($\pm$)-*trans*-octalona 9 (13-52 ppm)

4.5.3 Reação de deuteração da (±)-*trans*-octalona **9**

À uma solução de MeOD (0,5 mL) e sódio metálico (1,15 mg), a temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foi adicionado uma solução de (±)-*trans*-octalona **9** (40,0 mg, 0,194 mmol) em MeOD (1,0 mL). A reação permaneceu em agitação durante 7 dias, sendo que o grau de deuteração foi monitorado através de CG/EM. O solvente foi removido em evaporador rotativo e o óleo resultante foi filtrado em uma pequena coluna com sílica (230-400 mesh), com auxílio de CH_2Cl_2 . Após remoção do solvente, obteve-se a (±)-*trans*-octalona- D_3 **9a** (30,0 mg, 0,143 mmol, 73,71%) com a presença de traços da *cis*-octalona.

EM (70 eV): m/z (%) íon molecular 209 (70), 194 (7), 166 (28), 148 (100), 122 (56), 92 (44), 80 (23), 41 (42).

RMN de 1H (300 MHz, CCl_4/TMS): atribuição parcial de 1H δ 0,77 (d, 3H, H-10, $J = 7,0$ Hz), 1,0 (d, 3H, H-11, $J = 7,0$ Hz), 1,63 (s, 3H, H-12), 5,38 (s(l), 1H, H-7).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CCl_4/TMS): δ 14,92 (CH_3 , C-11), 21,73 (CH_3 , C-10), 23,32 (CH_3 , C-12), 24,28 (CH_2 , C-8), 24,80 (CH_2 , C-3), 26,03 (CH, C-9), 35,91 (CH_2 , C-5), 41,33 (CH, C-4a), 47,81 (CH, C-4), 120,42 (CH, C-7), 131,02 (C, C-6), 207,90 (C=O, C-1).

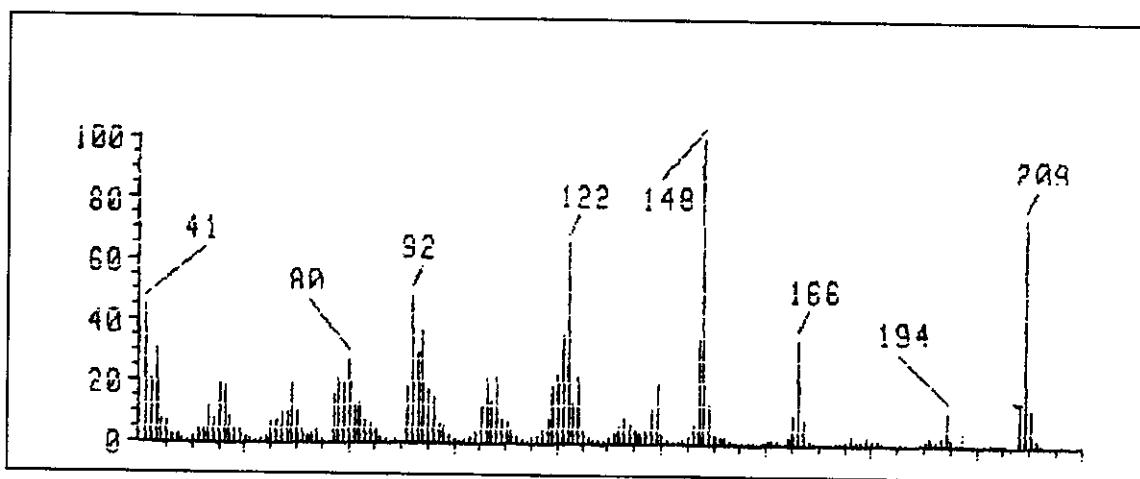


Figura 99 Espectro de massas (70 eV) da (±)-trans-octalona-D₃ **9a**

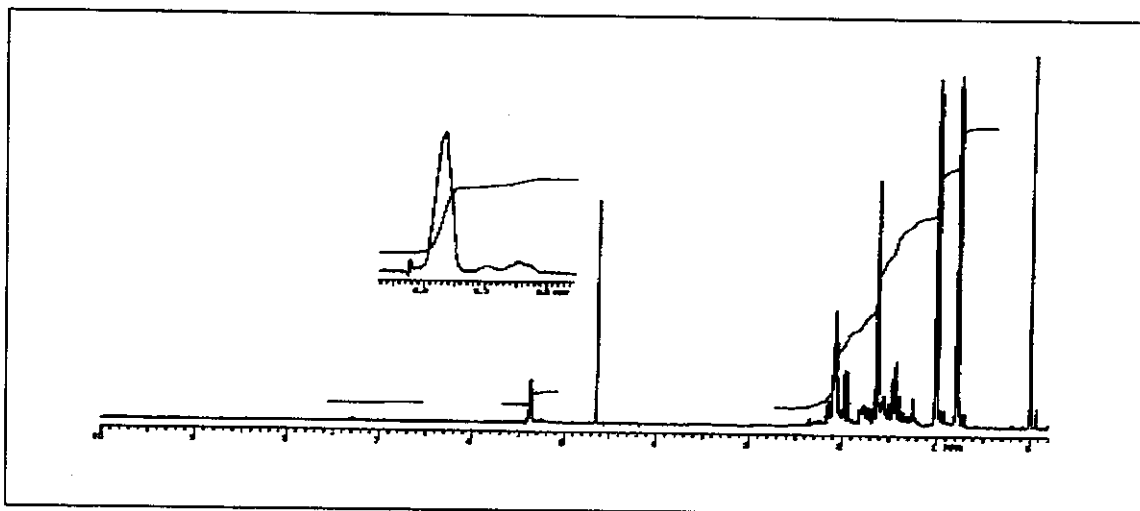


Figura 100 Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) da (±)-trans-octalona-D₃ **9a**

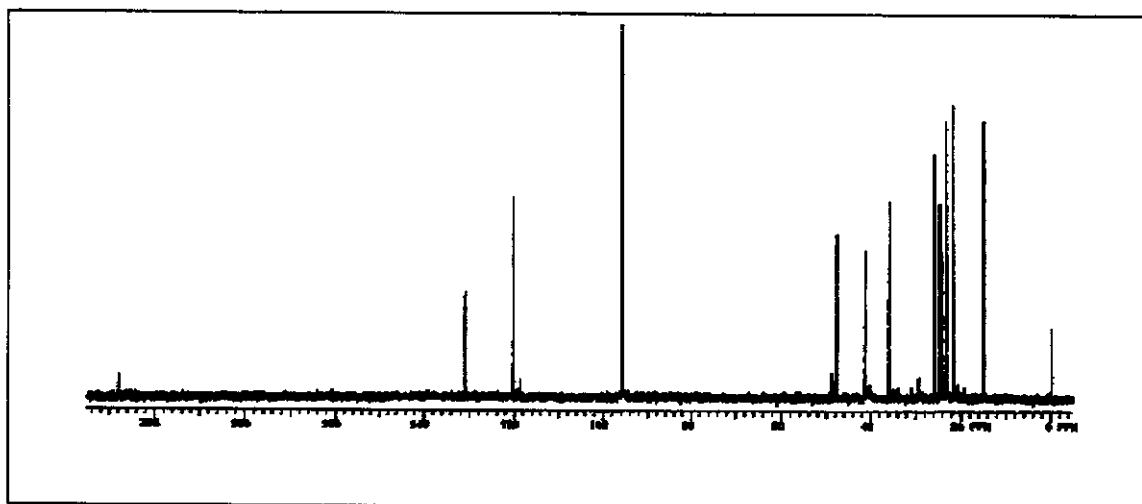


Figura 101 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CCl_4/TMS) da $(\pm)$ -*trans*-octalona- D_3 **9a**

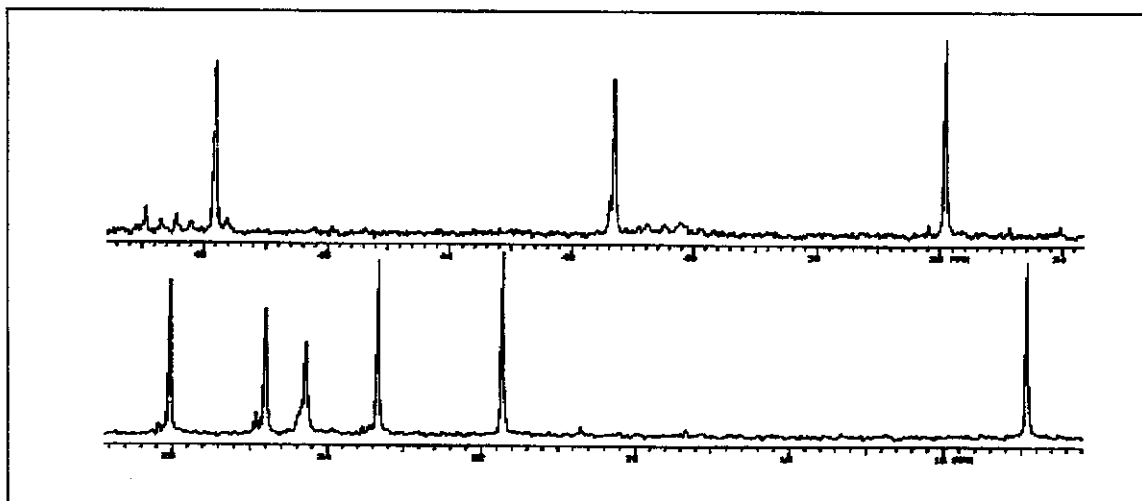


Figura 102 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ da $(\pm)$ -*trans*-octalona- D_3 **9a** (13-50 ppm)

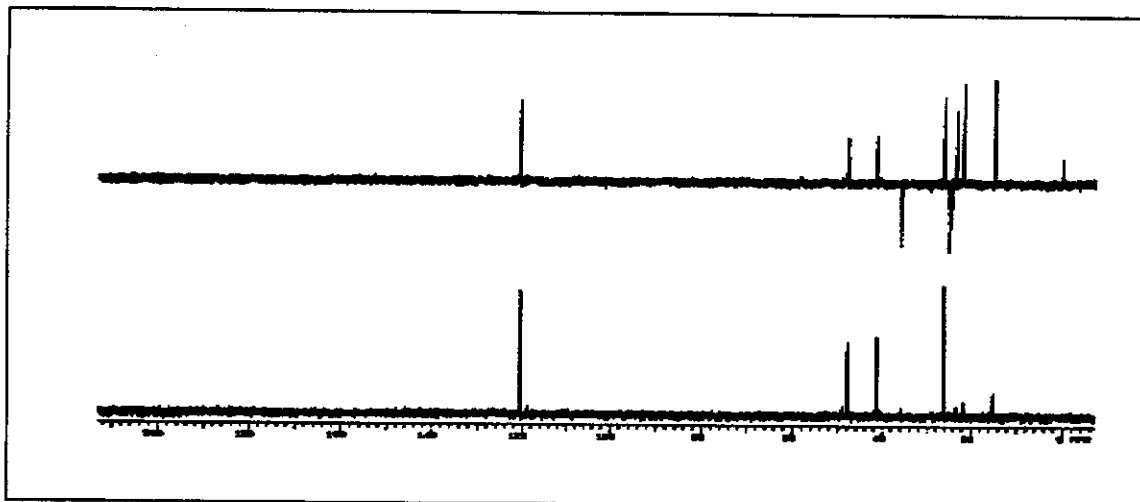
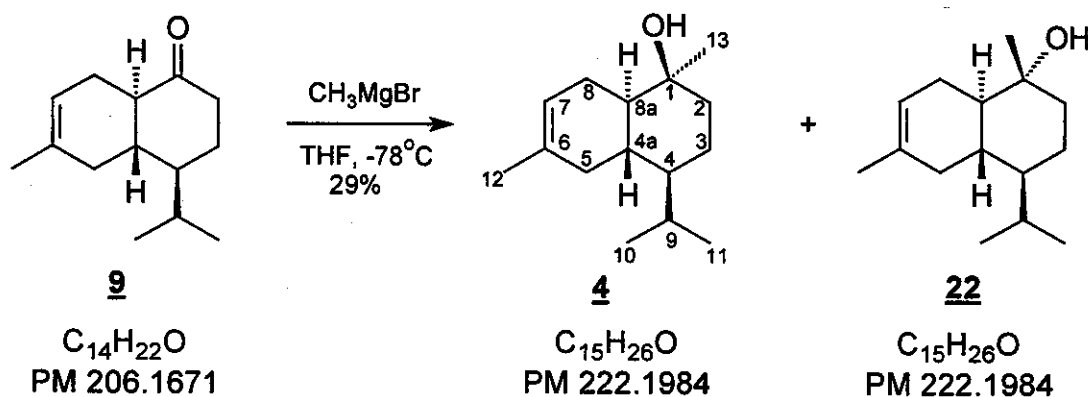


Figura 103 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) da $(\pm)$ -*trans*-octalona- D_3 **9a**

4.5.4 Reação da $(\pm)$ -*trans*-octalona **9** com CH_3MgBr



À uma solução de $(\pm)$ -*trans*-octalona **9** (58,0 mg, 0,281 mmol), em THF anidro (5,0 mL), sob atmosfera de argônio e agitação a -78°C , foi adicionado uma solução de CH_3MgBr 1,0 mol/L (excesso). A reação permaneceu em agitação durante a noite e, após, uma solução de NH_4Cl foi adicionada. A solução resultante foi extraída com éter etílico (3 X 10,0 mL), as fases orgânicas foram reunidas e secas sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo e o óleo obtido, foi cromatografado em coluna com sílica (70-230 mesh, 15,0 X 1,5 cm), utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (99:1) como

eluente. Obteve-se o cadinol axial 4 puro, na forma de um óleo incolor (18,60 mg, 0,084 mmol, 29,89 %) e uma fração contendo o cadinol equatorial 22, sendo impossível obtê-lo de forma pura.

EM (70 eV): m/z (%) íon molecular 222 (0), 204 (7), 189 (2), 161 (28), 119 (100), 105 (78), 43 (98).

EMAR: calculado (M-H₂O): 204,1878 encontrado (M-H₂O): 204,1879

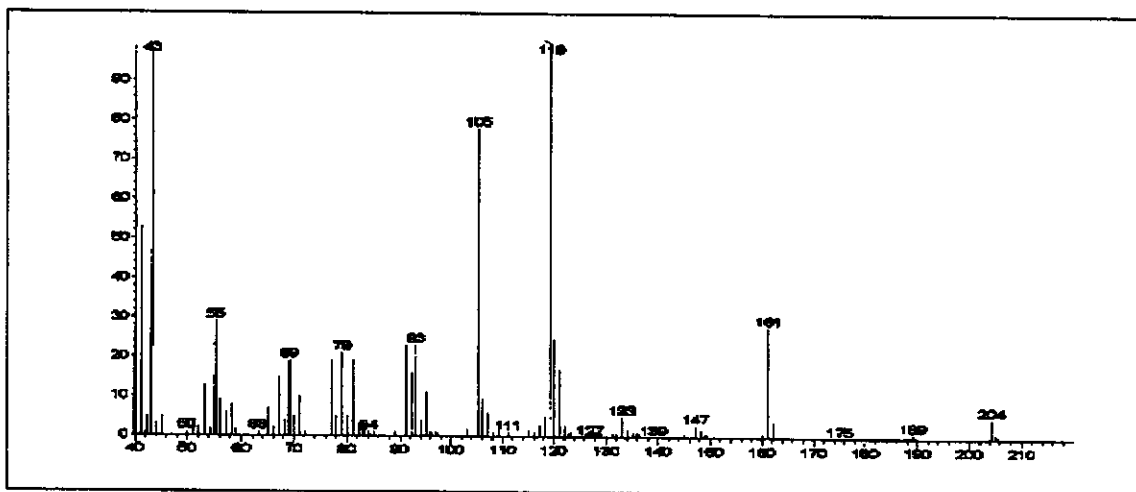
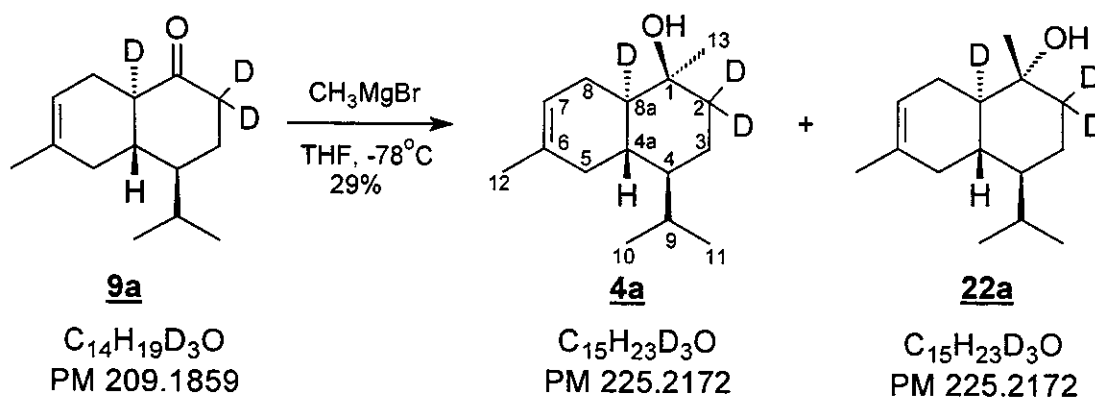


Figura 104 Espectro de massas (70 eV) do cadinol axial 4

4.5.5 Reação da ($\pm$)-*trans*-octalona 9a com CH₃MgBr



À uma solução de ($\pm$)-*trans*-octalona 9a (97,0 mg, 0,464 mmol), em THF anidro (10,0 mL), sob atmosfera de argônio e agitação a -78°C, foi adicionado uma

solução de CH_3MgBr 1,0 mol/L (excesso). O conteúdo reacional permaneceu em agitação 2h e então, uma solução de NH_4Cl foi lentamente adicionada. A solução resultante foi extraída com éter etílico (3 X 15,0 mL), as fases orgânicas foram reunidas e secas sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente, após filtração, foi evaporado em evaporador rotativo e o óleo resultante foi cromatografado em coluna com sílica (70-230 mesh, 22,0 X 1,5 cm), sendo utilizado uma mistura de hexano/acetato de etila (99:2) como eluente. O cadinol axial **4a** foi obtido na forma de um óleo incolor (31,0 mg, 0,138 mmol, 29,74 %). Foi também obtido uma fração contendo o cadinol equatorial **22a**, sendo impossível de obtê-lo de forma pura.

EMAR: calculado (M- H_2O): 207,2066 encontrado (M- H_2O): 207,1919

EM (70 eV): m/z (%) íon molecular 225 (0), 207 (24), 192 (2), 164 (52), 120 (100), 106 (45), 92 (25), 43 (59).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 0,77 (d, 3H, H-10, $J = 7,0$ Hz), 0,92 (d, 3H, H-11, $J = 7,0$ Hz), 1,17 (s, 3H, H-13), 1,64 (s(l), 3H, H-12), 5,41 (s(l), 1H, H-7).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS): δ 15,23 (CH_3 , C-11), 18,69 (CH_2 , C-3), 21,74 (CH_3 , C-10), 23,56 (CH_3 , C-12), 25,24 (CH_2 , C-8), 26,33 (CH , C-9), 28,55 (CH_3 , C-13), 34,54 (CH , C-4a), 35,70 (CH_2 , C-5), 48,96 (CH , C-4), 70,48 (C, C-1), 120,72 (CH , C-7), 133,05 (C, C-6).

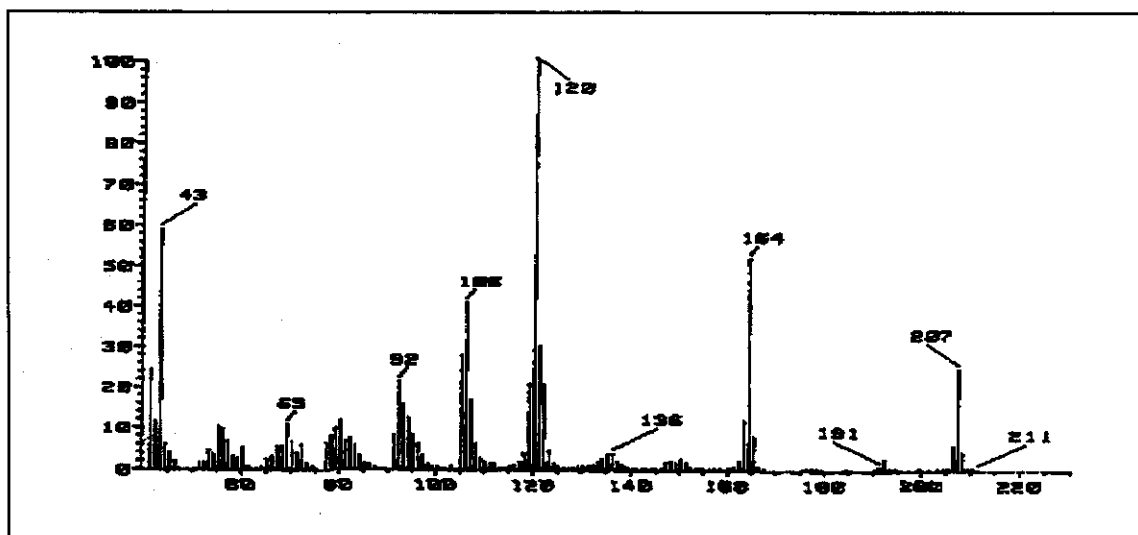


Figura 105 Espectro de massas (70 eV) do cadinol axial- D_3 **4a**

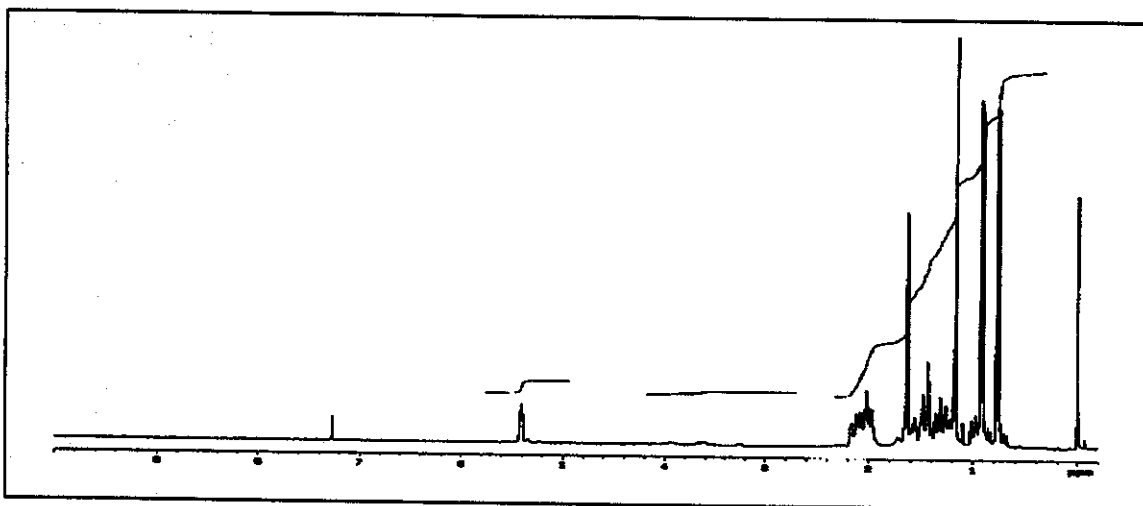


Figura 106 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do cadinol axial-D₃ **4a**

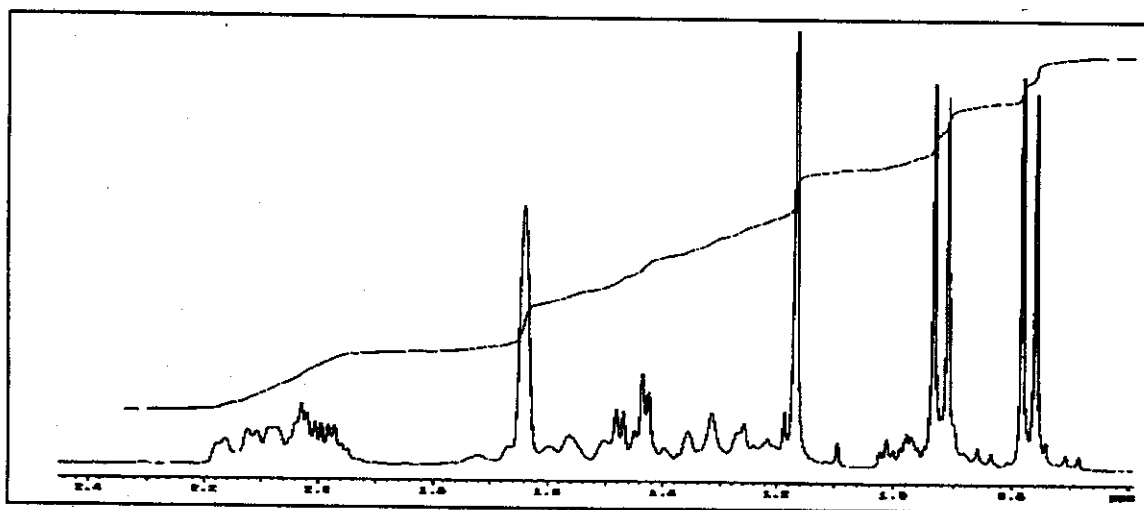


Figura 107 Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do cadinol axial **4a** (0,0 - 2,4 ppm)

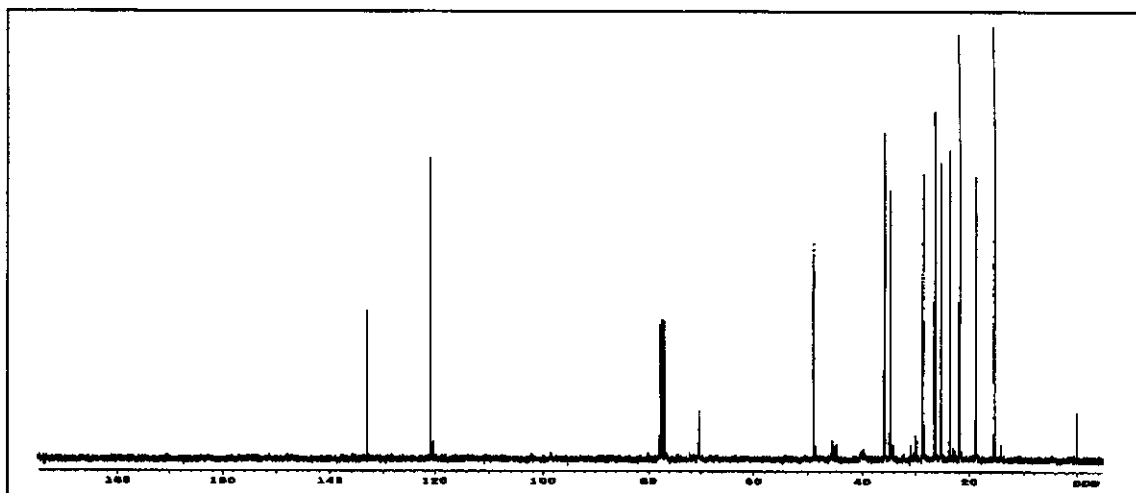


Figura 108 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do cadinol axial-D₃ **4a**

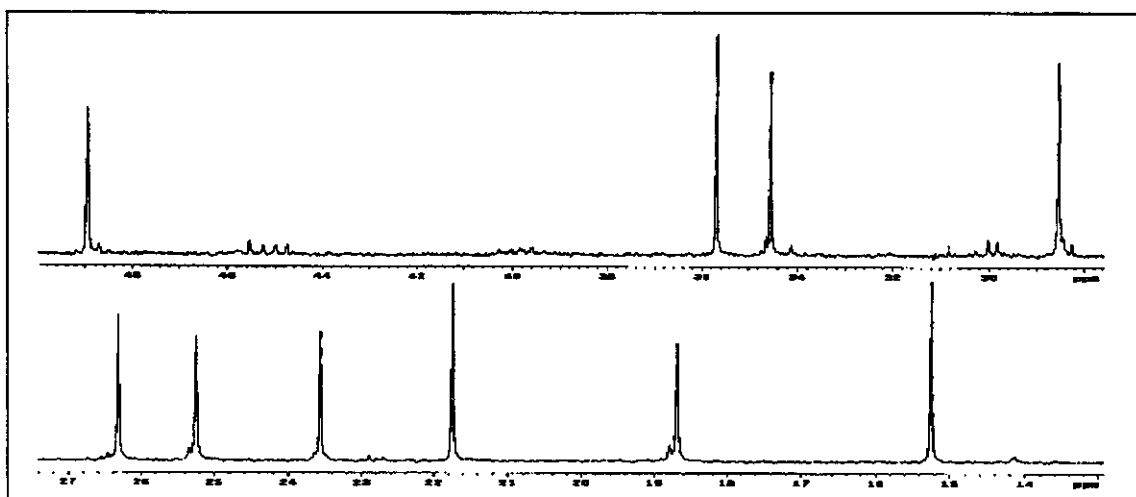


Figura 109 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do cadinol axial **4a** (13-50 ppm)

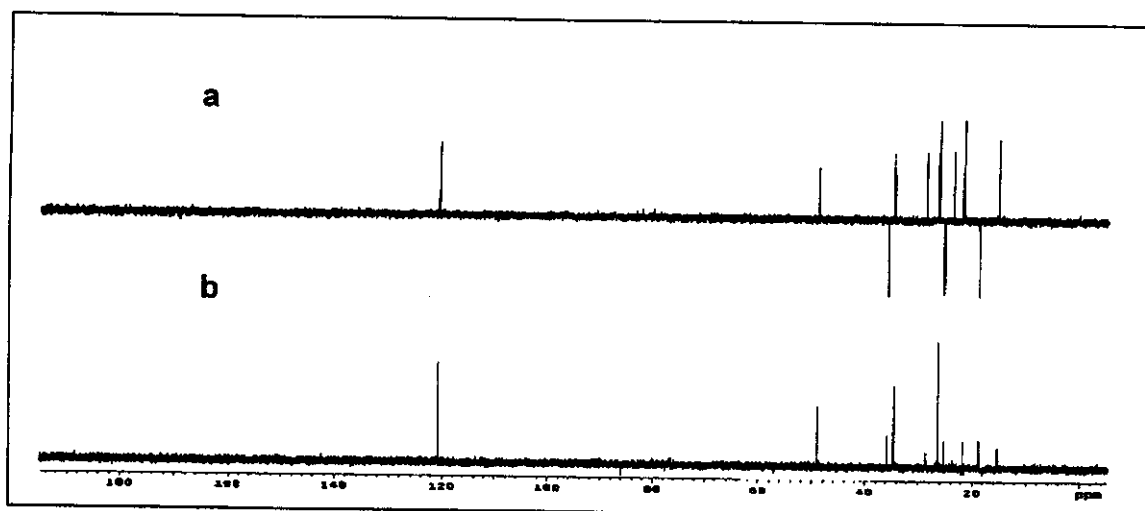
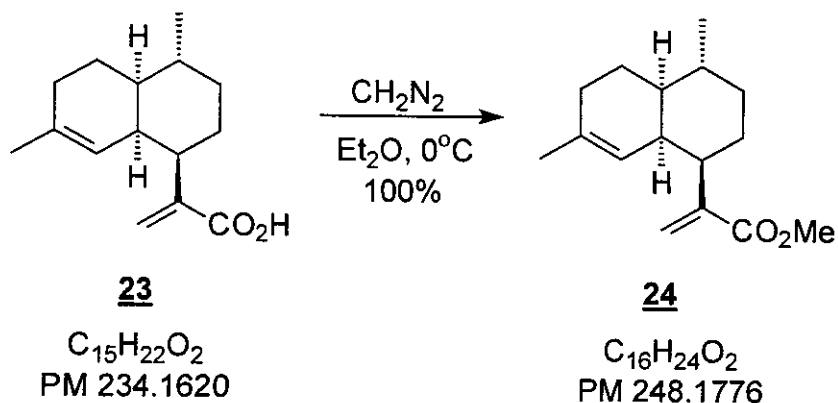


Figura 110 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135 b) DEPT 90) do cadinol axial- D_3 4a

4.6 Síntese de amorfanos derivados do ácido artemisinínico 23

4.6.1 Esterificação do ácido artemisinínico 23



À uma solução de ácido artemisinínico 23 (500 mg, 2,135 mmol) em éter etílico (40 mL) a 0°C, adicionou-se lentamente uma solução de diazometano (CH_2N_2) até o desaparecimento da coloração amarelada. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) e a adição cessou com o desaparecimento do ácido artemisinínico 23. O solvente orgânico foi evaporado em evaporador rotativo obtendo-se 540 mg (2,176 mmol, 100 %) do composto 24 que foi identificado através de CG/EM e comparação com padrão.

EMAR: calculado: 224,2109 encontrado: 224,2105

EM (70 eV) m/z (%): íon molecular 248 (19), 216 (14), 188 (17), 162 (16), 136 (24), 121 (100), 93 (63), 79 (35).

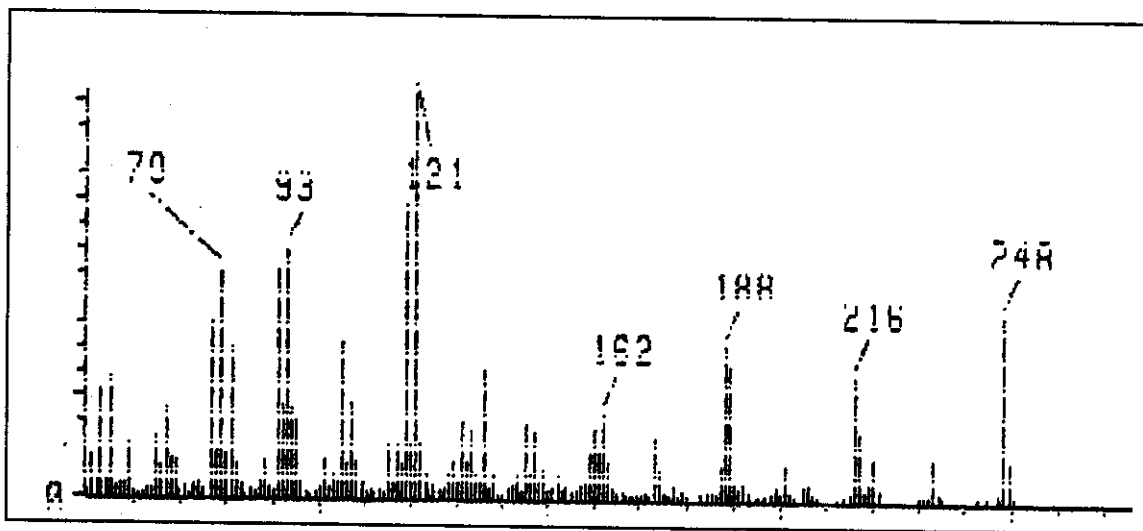
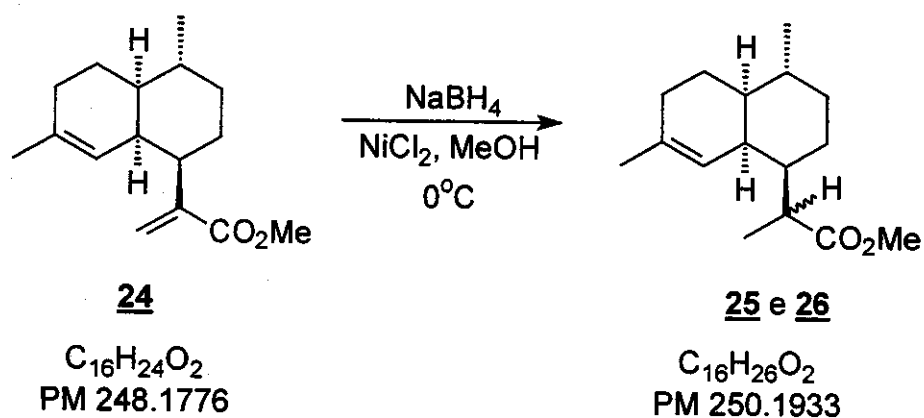


Figura 111 Espectro de massas (70 eV) da substância **24**

4.6.2 Redução da dupla ligação exocíclica do éster metílico **24**



A uma solução da substância **24** (520,0 mg, 2,10 mmol) em MeOH (30,0 mL), 0°C e agitação, adicionou-se NiCl_2 (17,7mg, 0,13 mmol). Após 15 minutos em agitação, lentamente foi adicionado NaBH_4 (240,0 mg, 6,31 mmol) deixando-se em agitação durante 4h a temperatura ambiente. Ao conteúdo reacional foi adicionado HCl 1N até ficar branco e após, extraiu-se com éter etílico (3 x 20,0 mL). As frações orgânicas foram reunidas e secas sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo obtendo-se um óleo amarelo (540,0 mg) que foi

identificado, através de CG/EM e comparação com padrão, como sendo uma mistura dos diastereoisômeros **25** e **26** na proporção de 30:70 (CG).

EM (70 eV) m/z (%): íon molecular 250 (15), 162 (100), 147 (18), 91 (15), 81 (17), 55 (18).

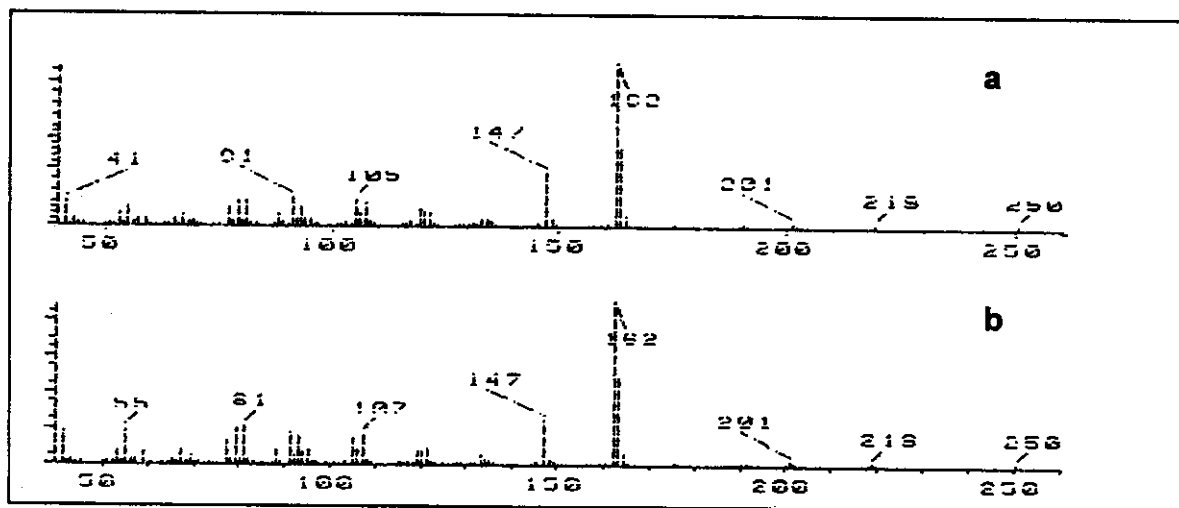
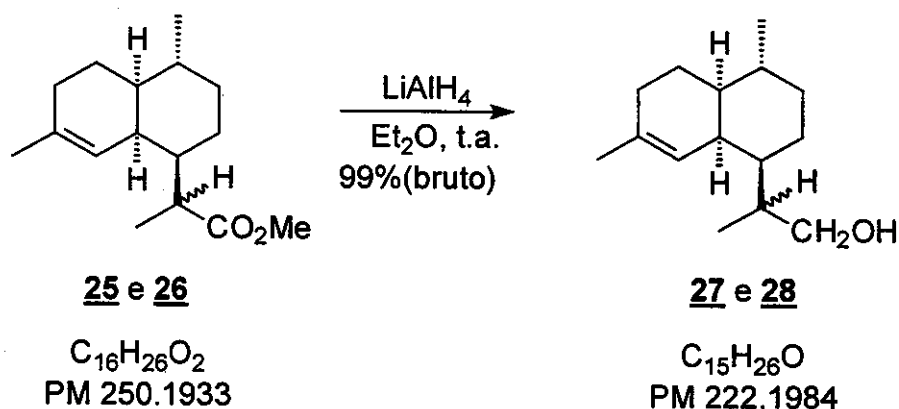


Figura 112 Espectro de massas dos diastereoisômeros **25** e **26**. a) éster com menor tempo de retenção (30%); b) éster com maior tempo de retenção (70%)

4.6.3 Redução dos ésteres **25** e **26** para os álcoois **27** e **28**



A uma solução da mistura dos compostos **25** e **26** (500,0 mg, 2,0 mmol) em éter etílico anidro, sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente, lentamente foi adicionado LiAlH_4 (151,8 mg). Após 4h de reação, o excesso de LiAlH_4 foi

destruído adicionando-se gotas de uma solução de NaOH 3 mol/L e água. A mistura reacional foi filtrada sobre celite, a fase orgânica lavada com H₂O (3 x 10,0 mL) e após seca sobre Na₂SO₄ anidro. Após evaporação do solvente em evaporador rotativo obteve-se um óleo amarelo (440,0 mg, 1,98 mmol, 99 % (bruto)) onde através de CG/EM foi identificado uma mistura de difícil separação dos diastereoisômeros do composto **27** e **28**.

EM (70 eV) m/z (%): íon molecular 222 (7), 191 (11), 163 (100), 107 (45), 81 (60).

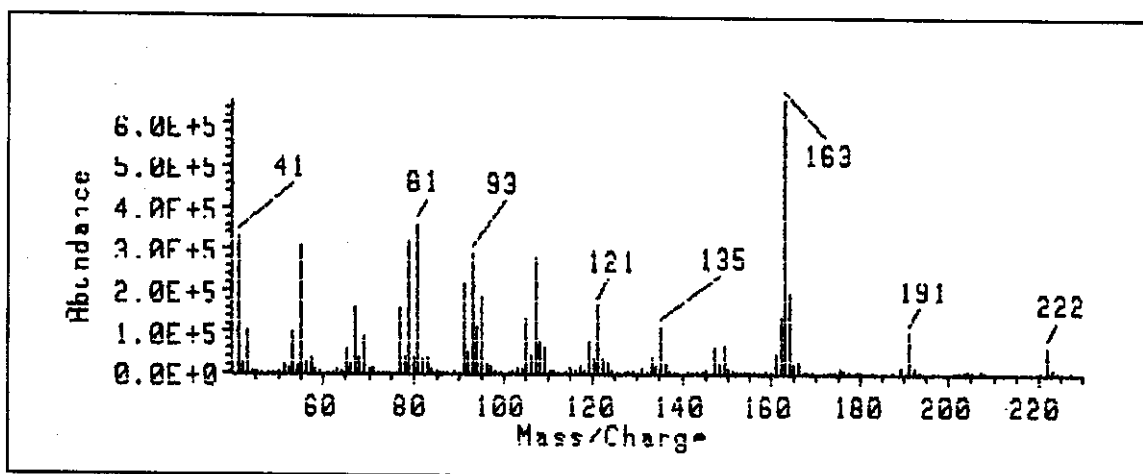
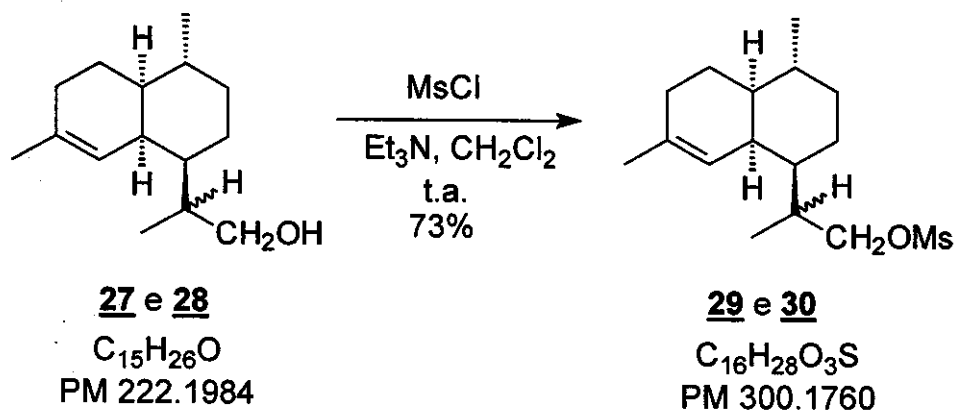


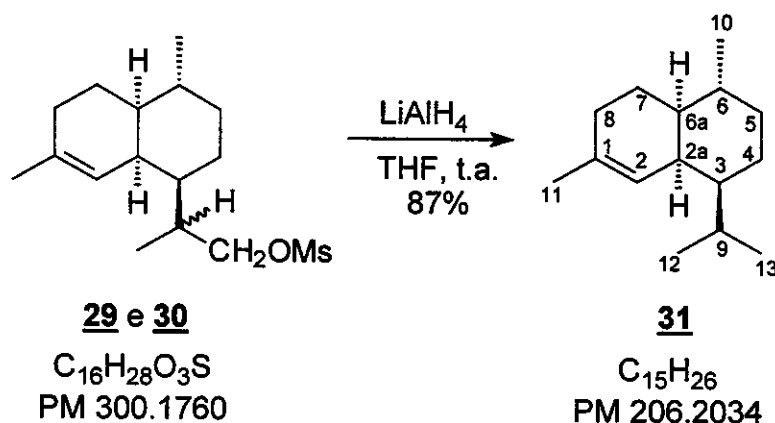
Figura 113 Espectro de massas (70 eV) dos compostos **27** e **28**

4.6.4 Reação de mesilação dos composto **27** e **28**



A uma solução dos compostos **27** e **28** (440,0 mg, 1,98 mmol) em CH_2Cl_2 a 0°C , adicionou-se trietilamina (0,3 mL, 2,16 mmol) e após cloreto de mesila (0,17 mL, 2,20 mmol). Após 2 h em agitação, a mistura reacional foi vertida sobre gelo e então foi adicionado HCl 10% (4,0 mL). A reação foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10,0 mL), lavada com solução saturada de NaHCO_3 e após com água. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado em evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo (434,0 mg, 1,45 mmol, 73% bruto) que foi utilizado posteriormente na redução com LiAlH_4 para obtenção do hidrocarboneto **31**.

4.6.5 Reação de redução com LiAlH_4 dos compostos **29** e **30**



A uma solução dos compostos **29** e **30** (434,0 mg, 1,45 mmol) em THF anidro à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, lentamente foi adicionado LiAlH_4 (132,0 mg, 3,47 mmol) deixando-se em agitação durante 8h. O excesso de LiAlH_4 foi destruído com adição de gotas NaOH 3 mol/L e água e após, o conteúdo reacional foi filtrado sobre celite com auxílio de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com água e após seca sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo obtendo-se um óleo amarelo (358,0 mg) que foi cromatografado em coluna com sílica (230-400 mesh), sendo utilizado como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (99,5:0,5). Obteve-se o composto **31** (261,0 mg, 1,27 mmol, 87 %; 60% baseado no ácido artemisinínico de partida) na forma de um óleo incolor.

EM (70 eV): m/z (%) íon molecular 206(12), 163 (100), 150 (8), 121 (20), 107 (30)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 0,86 (d, H-10, $J = 6,5$ Hz), 0,89 (d, H-13, $J = 6,8$ Hz), 0,92 (d, H-12, $J = 7,3$ Hz), 1,62 (m, H-11), 5,20 (m, H-2)

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS): δ 19,90 (CH_3 , C-12), 20,71 (CH_3 , C-10), 21,76 (CH_3 , C-13), 23,86 (CH_3 , C-11), 25,91 (CH_2 , C-4), 26,50 (CH_2 , C-8), 26,74 (CH_2 , C-7), 27,71 (CH , C-9), 28,80 (CH , C-6), 35,96 (CH_2 , C-5), 37,94 (CH , C-2a), 42,14 (CH , C-6a), 48,70 (CH , C-3), 121,20 (CH , C-2), 134,70 (C, C-1).

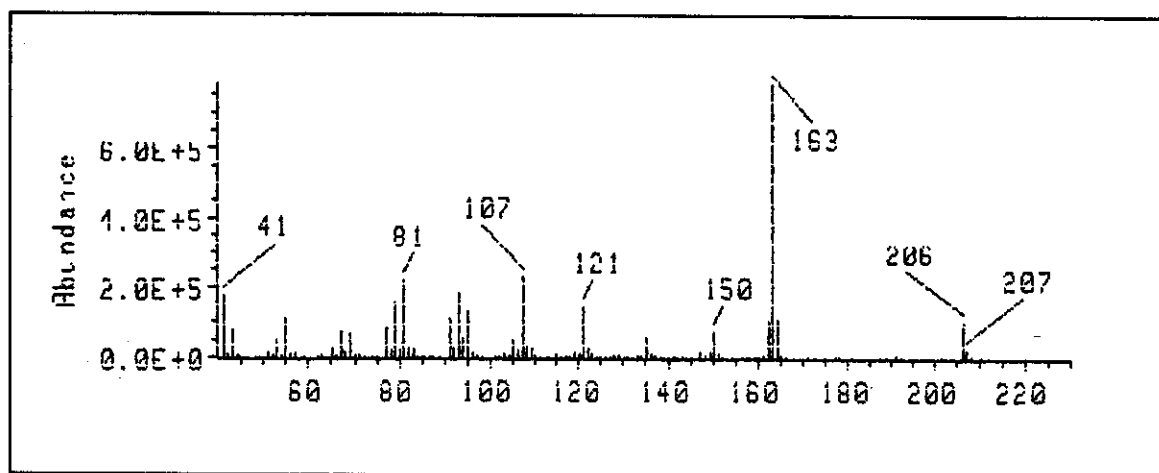


Figura 114 Espectro de massas (70 eV) do composto **31**

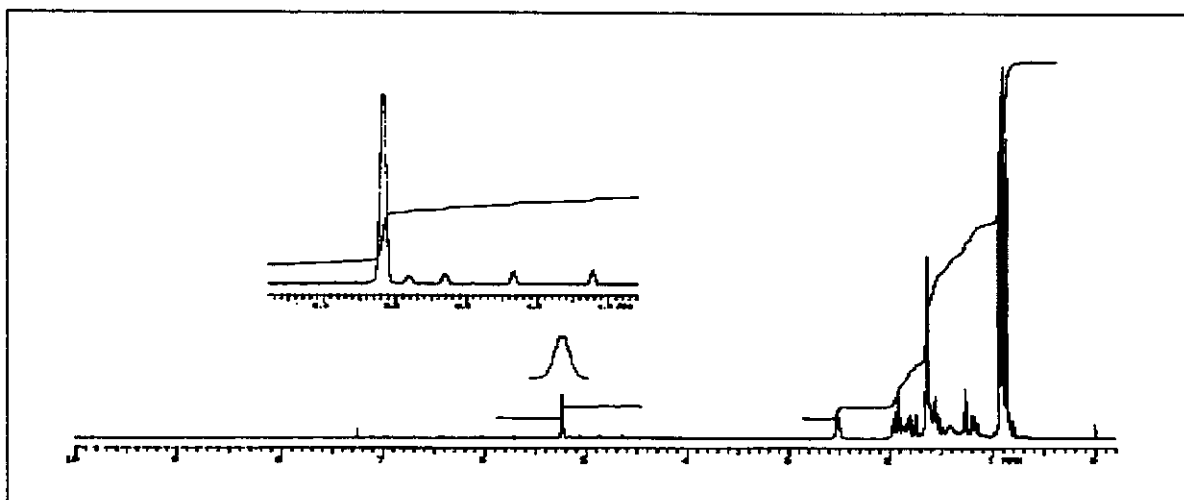


Figura 115 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **31**

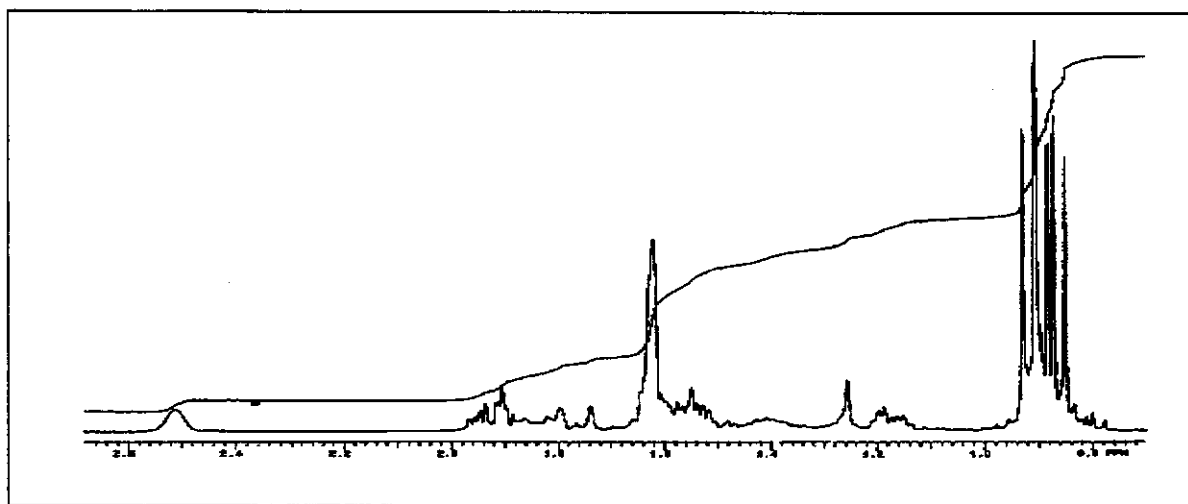


Figura 116 Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **31** (0,7-2,7 ppm)

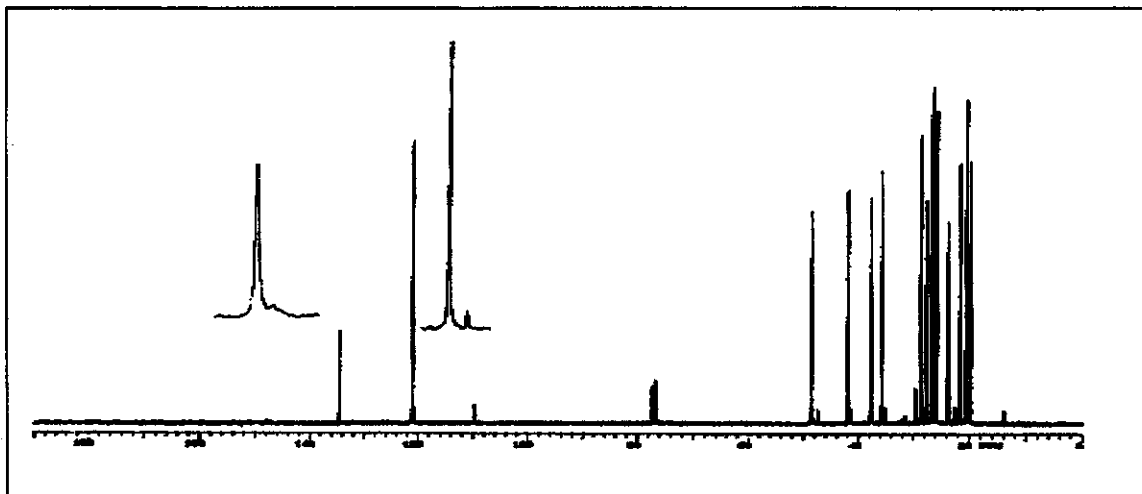


Figura 117 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS do composto 31

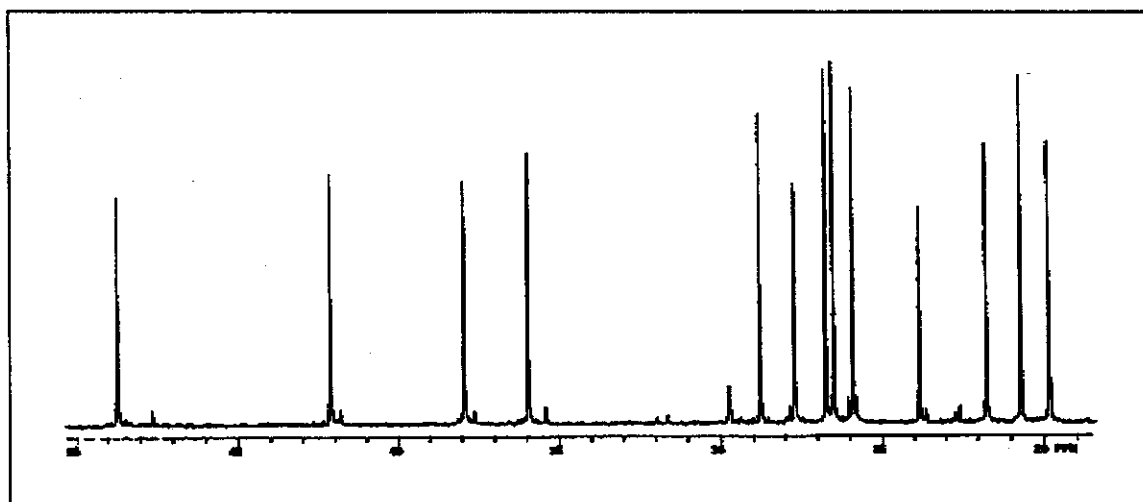


Figura 118 Expansão do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS do composto 31 (19-50 ppm)

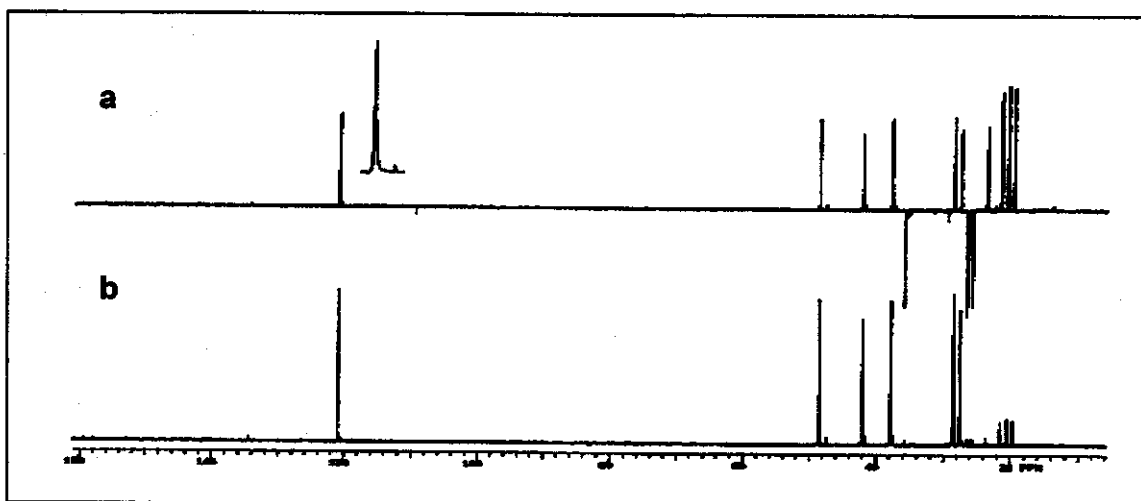


Figura 119 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90 do composto **31**

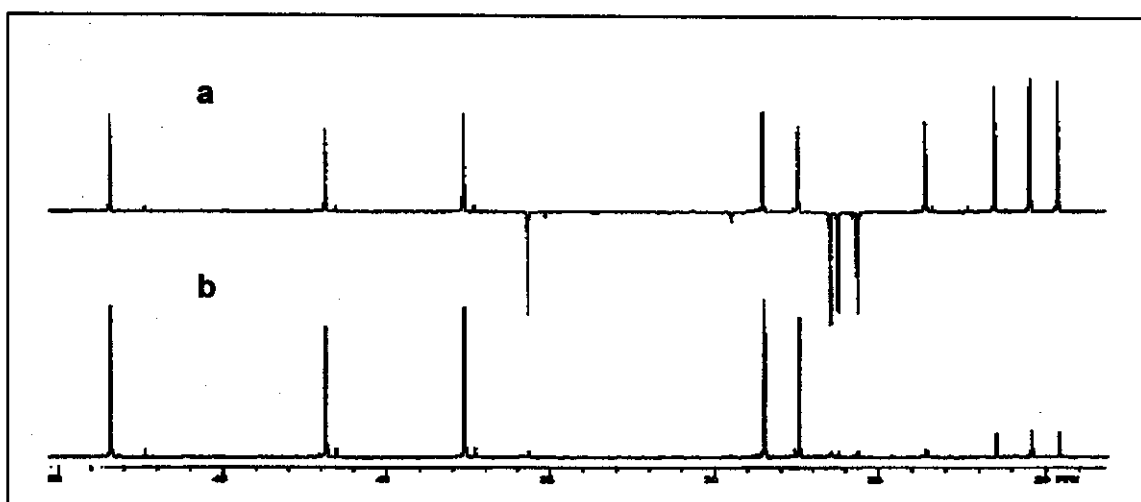
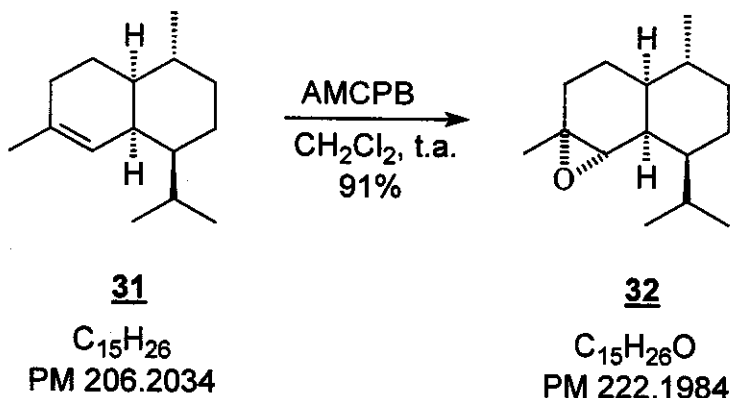


Figura 120 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (a) DEPT135; b) DEPT 90 (19-50 ppm) de **31**

4.6.6 Reação de epoxidação do composto **31**

À uma solução do composto **31** (170,0 mg, 0,825 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) adicionou-se AMCPB (315,0 mg, 1,831 mmol), deixando-se em agitação a temperatura ambiente durante 4h. Após esse tempo, a fase orgânica foi lavada com uma solução de NaOH 1mol/L, água, seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado em evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo-claro (168,0 mg, 0,756 mmol, 91% bruto) onde foi identificado o epóxido **32**, através de CG/EM, que foi utilizado sem prévia purificação no passo seguinte de síntese para obtenção da cetona de Quinghaosu **10**.

EM (70 eV): m/z (%) íon molecular 222 (1), 179 (100), 161 (20), 95 (40), 41 (92)

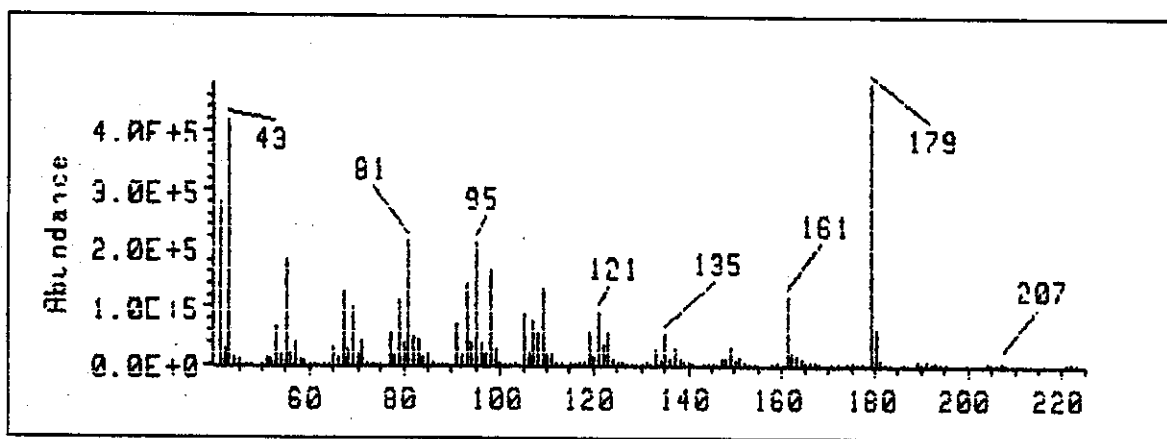
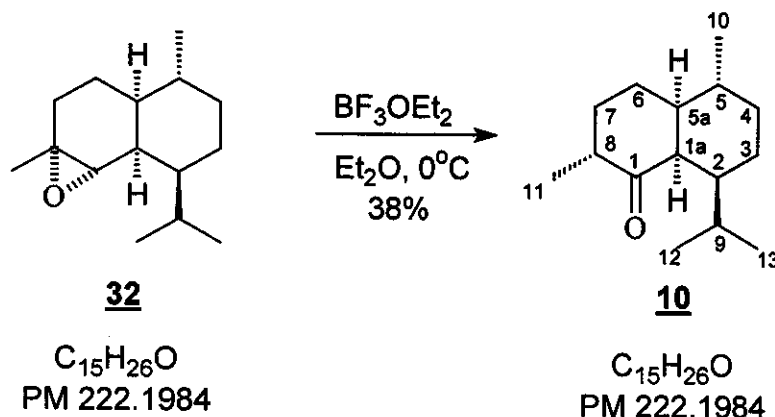


Figura 121 Espectro de massas (70 eV) do composto **32**

4.6.7 Reação para obtenção da cetona 10

À uma solução do composto 32 (168,0 mg, 0,756 mmol (bruto)) em éter etílico (10 mL) a 0°C e agitação, adicionou-se lentamente $BF_3(OEt)_2$ (2,4 mL) deixando-se em agitação 18 h à temperatura ambiente. Após adição de água, a mistura reacional foi extraída com éter etílico (3 x 10,0 mL), as fases orgânicas reunidas e secas sobre Na_2SO_4 anidro. Após evaporação do solvente, obteve-se um óleo preto (170,0 mg) que foi cromatografado em coluna com sílica (230-400 mesh) utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (99,5:0,5). Obteve-se a cetona 10 mas ainda de forma impura (contaminada pelo polímero formado na reação). Fez-se nova coluna utilizando-se as mesmas condições anteriores e obteve-se o composto 10 (59,0 mg, 0,286 mmol, 38%).

EM (70 eV): m/z (%) íon molecular 222 (65), 151 (80), 138 (66), 111 (100), 43 (66).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3/TMS$): δ 0,73 (d, 3H, H-12, $J = 6,7$ Hz), 0,80 (d, 3H, H-10, $J = 6,4$ Hz), 0,86 (d, 3H, H-13, $J = 6,6$ Hz), 1,20 (d, 3H, H-11, $J = 7,4$ Hz), 1,97-2,10 (m, 1H, H-9), 2,3-2,45 (m, 1H, H-8), 3,01(t, 1H, H_{1a} , $J = 3,7$ Hz).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3/TMS$): δ 17,59 (CH_3 , C-11), 19,18 (CH_3 , C-10), 20,92 (CH_3 , C-12), 22,03 (CH_3 , C-13), 23,22 (CH_2 , C-6), 25,90 (CH_2 , C-7), 28,39 (CH_2 , C-3), 29,09 (CH, C-9), 30,86 (CH, C-5), 36,18 (CH_2 , C-4), 46,31 (CH, C-8), 47,09 (CH, C-1a), 47,77 (CH, C-2), 48,70 (CH, C-5a), 216,89 (C=O, C-1).

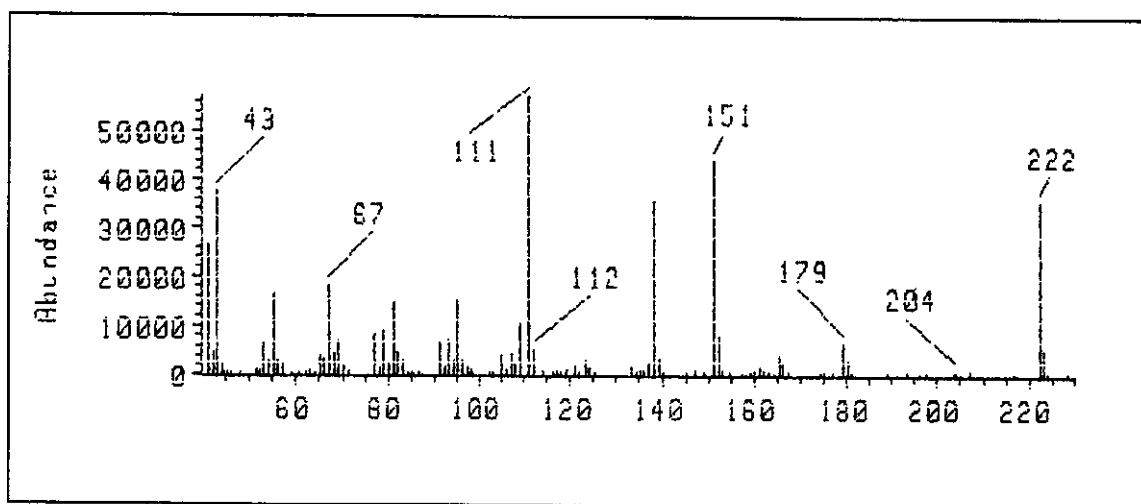


Figura 122 Espectro de massas (70 eV) do composto **10**

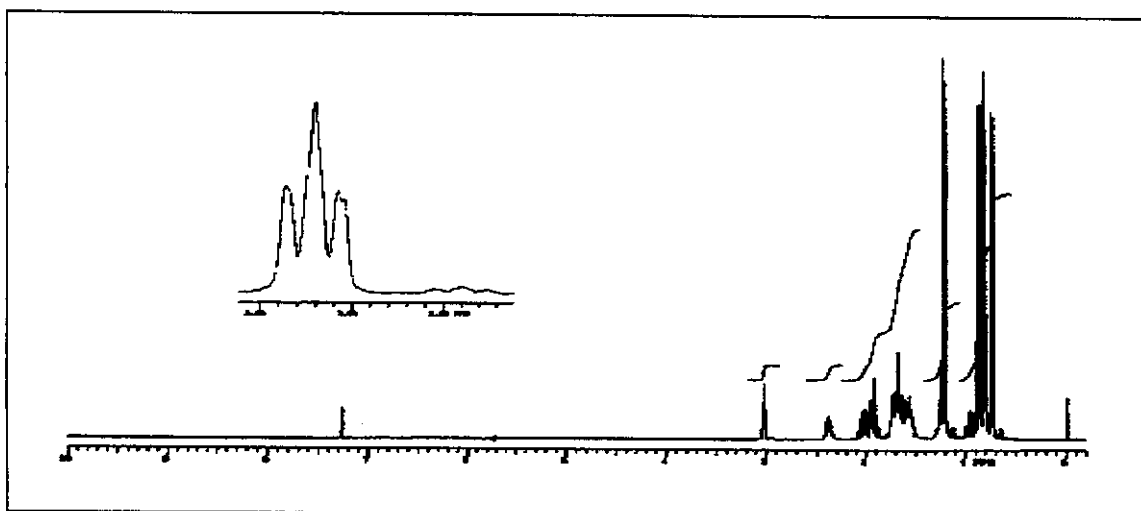


Figura 123 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **10**

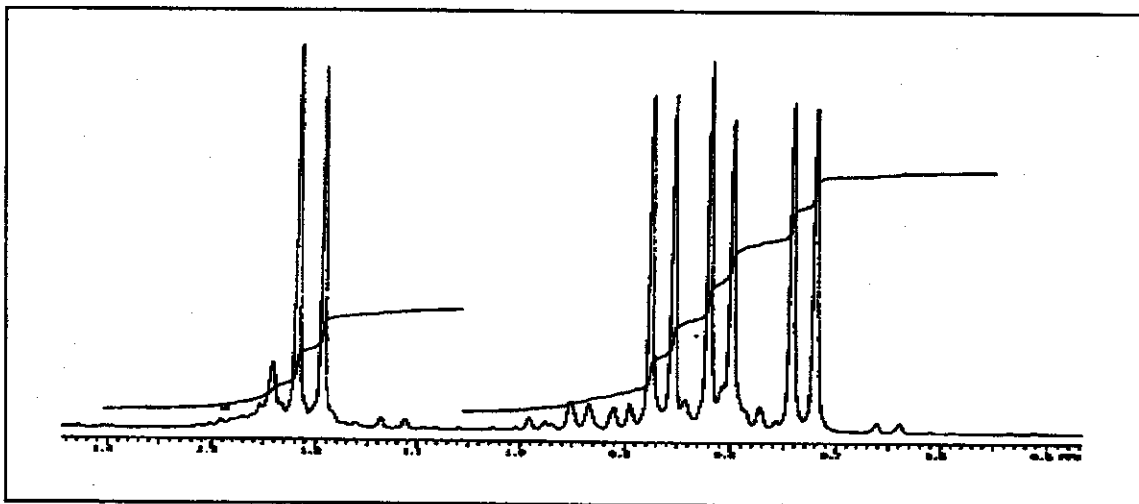


Figura 124 Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **10** (0,45 - 1,45 ppm)

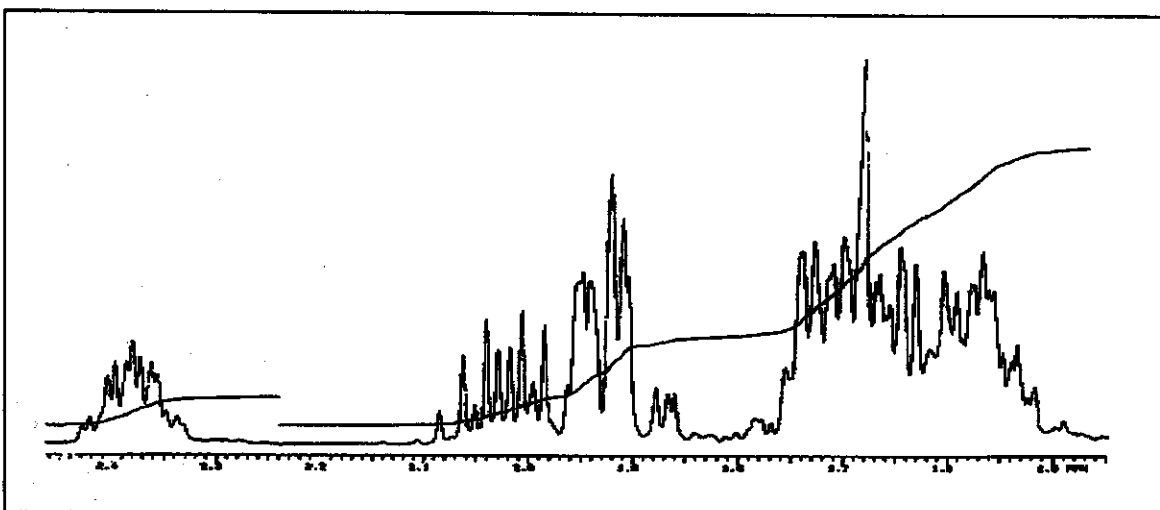


Figura 125 Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **10** (1,45 - 2,45 ppm)

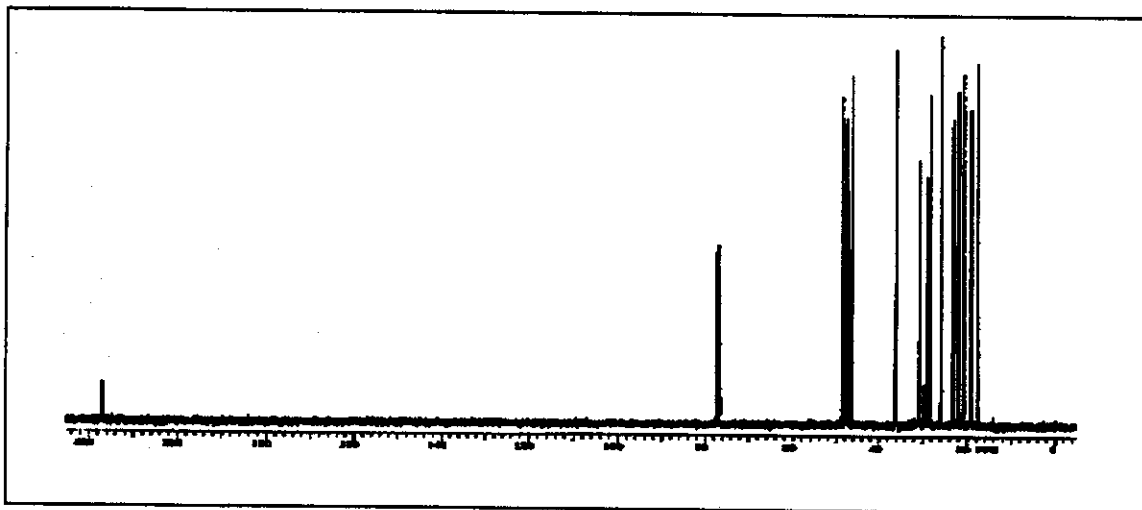


Figura 126 Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 10

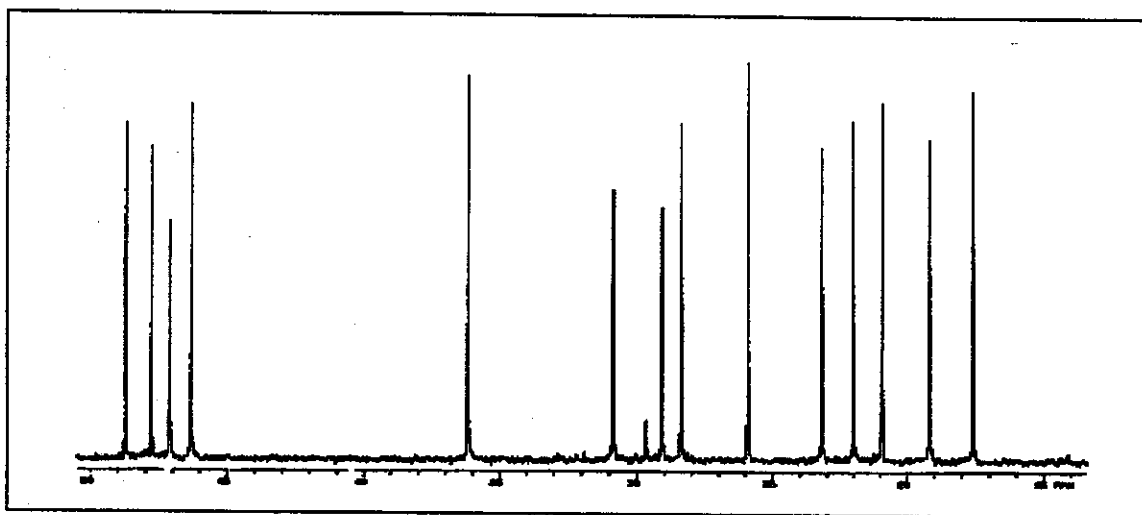


Figura 127 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 10 (14 – 50 ppm)

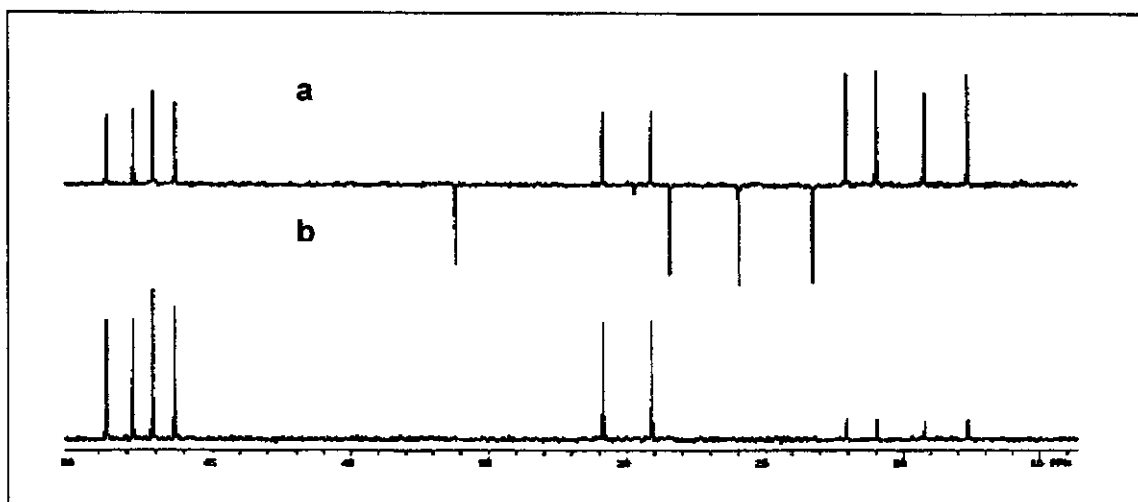
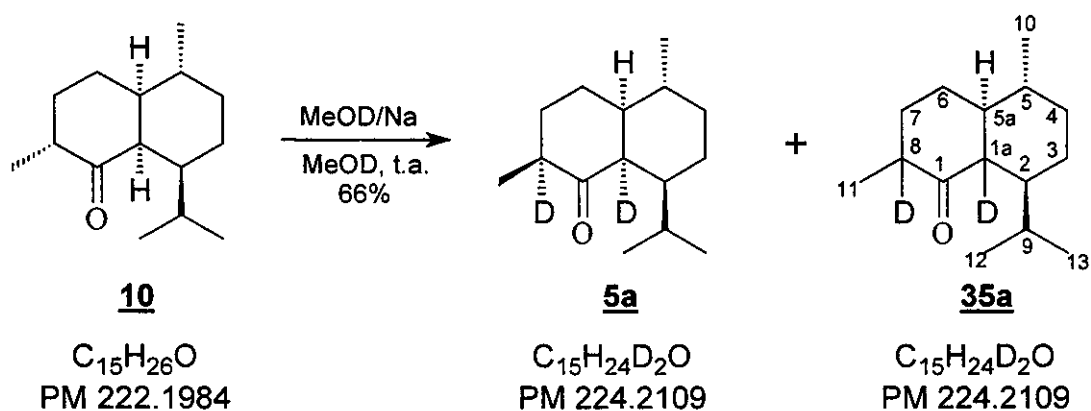


Figura 128 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90 do composto **10** (14 – 50 ppm)

4.6.8 Reação de deuteração da cetona **10**



À uma solução de MeOD (0,5 mL) e sódio metálico (3,0 mg, 0,130 mmol), sob atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução do composto **10** (27,0 mg, 0,121 mmol) em MeOD (1,0 mL). A reação permaneceu em agitação durante 10 dias e após, foi filtrada em uma pequena coluna com sílica (230-400 mesh).

Obteve-se uma mistura dos diastereoisômeros **5a** e **35a** (18,0 mg, 0,080 mmol, 66 %) na proporção de 8:2 (CG/EM).

EM (70 eV): m/z (%) (composto com menor tempo de retenção e maior concentração na mistura) íon molecular 224 (81), 153 (83), 140 (60), 113 (90), 43 (100).

EM (70 eV): m/z (%) (composto com maior tempo de retenção e menor concentração na mistura) íon molecular 224 (84), 153 (100), 140 (72), 113 (86), 43 (93).

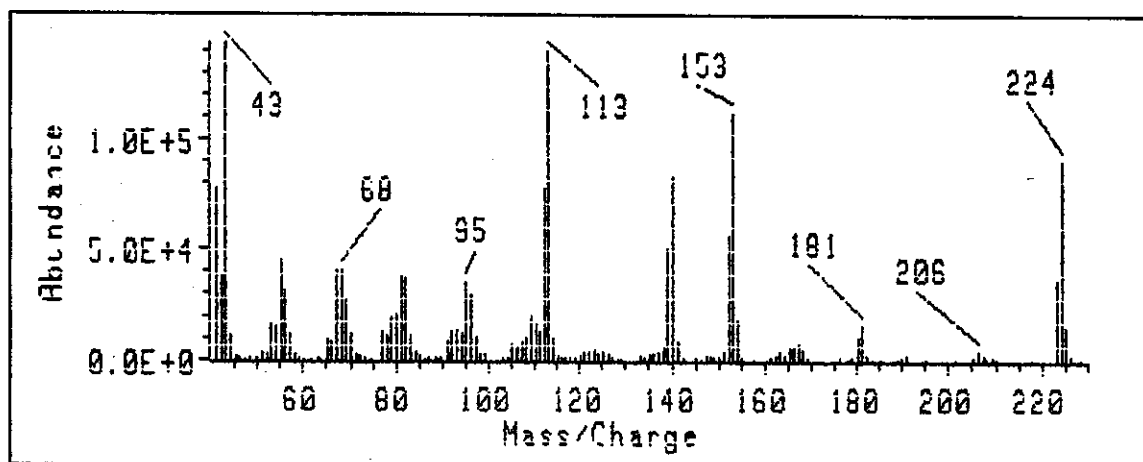


Figura 129 Espectro de massas (70 eV) do composto **5a** (menor tempo de retenção)

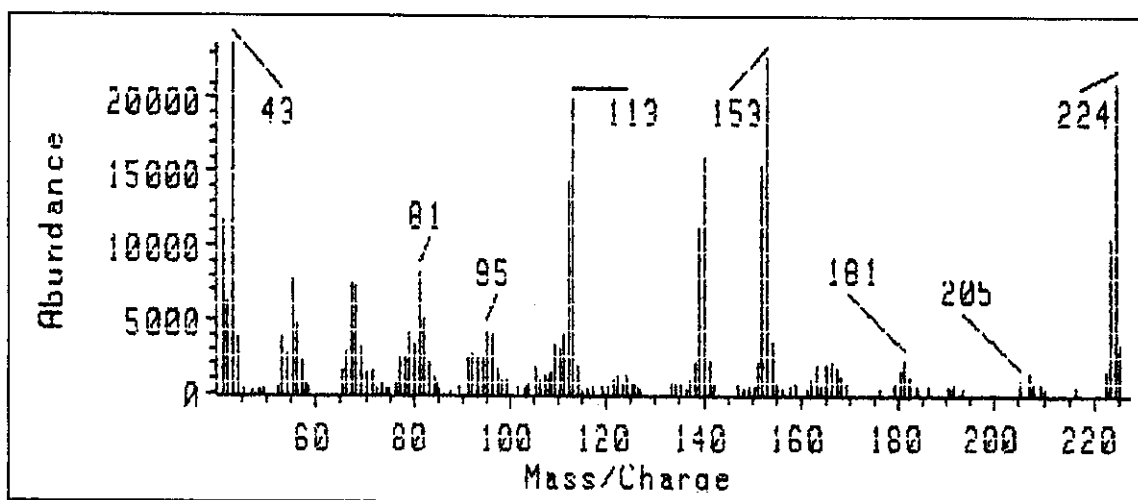


Figura 130 Espectro de massas (70 eV) do composto **35a** (maior tempo de retenção)

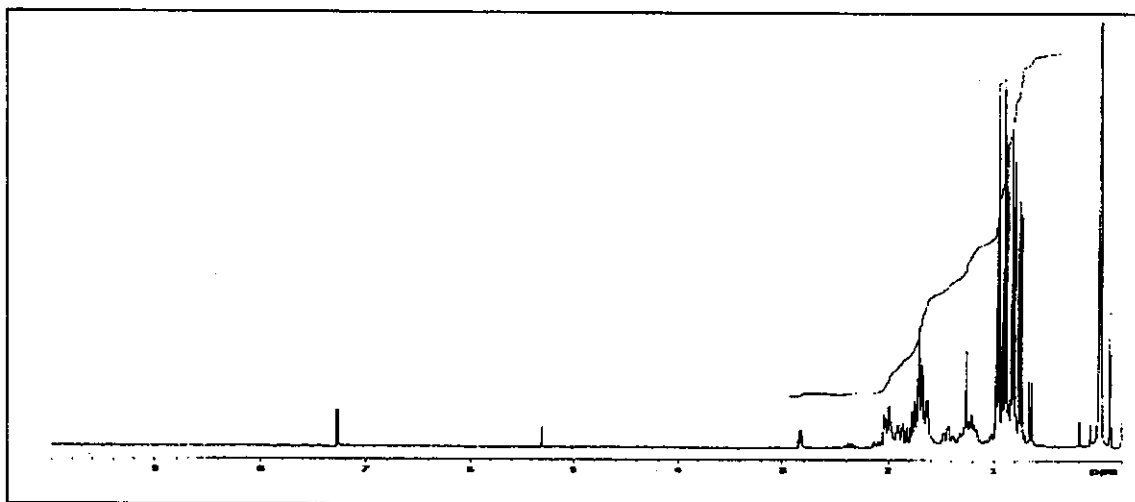


Figura 131 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos compostos **5a** e **35a**

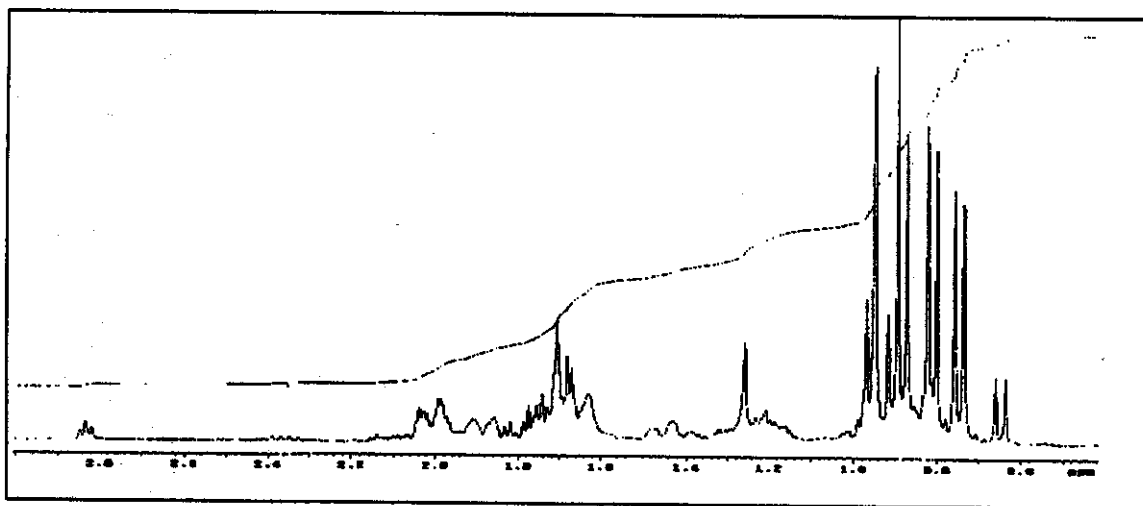


Figura 132 Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos compostos **5a** e **35a** (0,4-3,0 ppm)

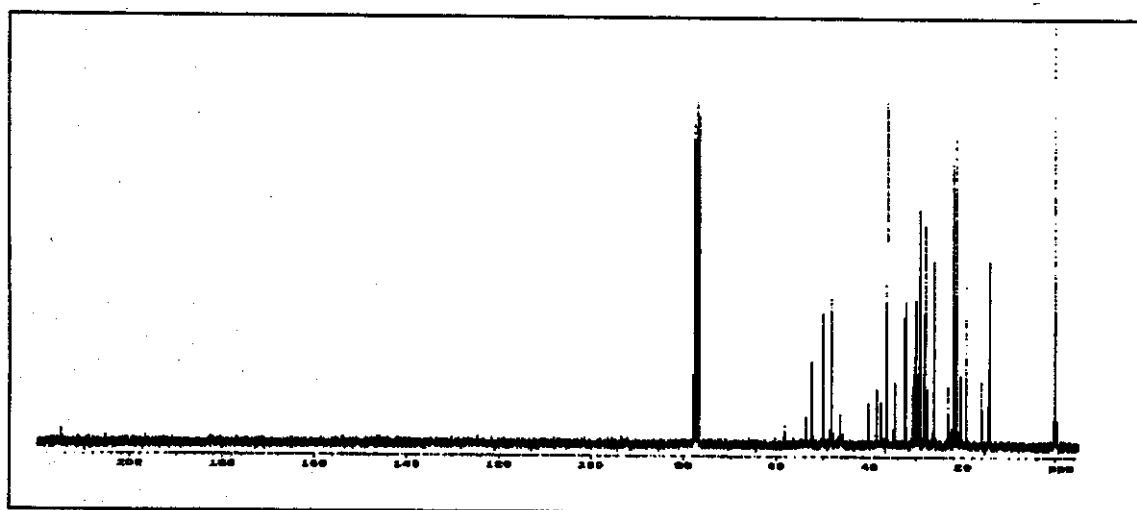


Figura 133 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de **5a** e **35a**

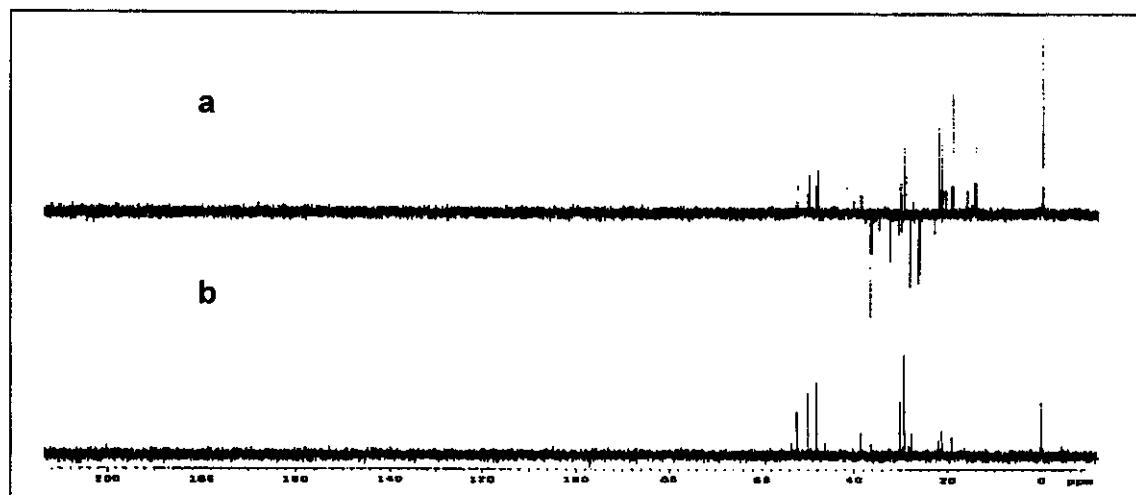
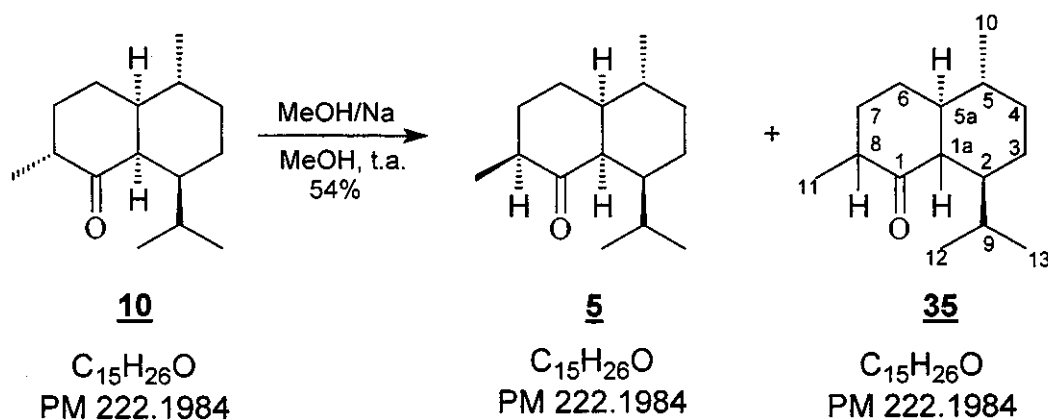


Figura 134 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90 dos compostos 5a e 35a

4.6.9 Reação do composto 10 com MeOH/Na



À uma solução de MeOH (0,5 mL) e sódio metálico (4,0 mg, 0,174 mmol), sob atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução do composto 10 (32,0 mg, 0,144 mmol) em MeOH (1,0 mL). A reação permaneceu em agitação sob refluxo durante 20 horas e após, foi filtrada em uma pequena coluna com sílica (230-400

mesh) obtendo-se uma mistura dos diastereoisômeros **5** e **35a** (17,4 mg, 0,078 mmol, 54 %) na proporção de 60:40 (CG/EM). Essa mistura de compostos foi submetida a uma separação através de placa preparativa (CCP) (20 X 20 cm) sendo utilizado uma mistura de hexano/acetato de etila (97,5:2,5) como eluente. Obteve-se o composto **5** (10,0 mg) com 93% de pureza (CG/EM).

EMAR: calculado: 222,1984 encontrado: 222,1983

EM (70 eV): m/z (%) (composto com menor tempo de retenção e maior concentração na mistura) 222 (81), 151 (83), 138 (60), 111 (100), 43 (55).

EM (70 eV): m/z (%) (composto com maior tempo de retenção e menor concentração na mistura) 222 (84), 151 (100), 138 (72), 111 (88), 43 (67).

Dados de RMN para o composto **5**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 0,78 (d, 3H, H-12, $J = 6,6$ Hz), 0,80 (d, 3H, H-10, $J = 6,6$ Hz), 0,88 (d, 3H, H-13, $J = 6,6$ Hz), 0,96 (d, 3H, H-11, $J = 6,6$ Hz), 1,96-2,06 (m, 1H, H-9), 2,30-2,45 (m, 1H, H-8), 2,83(falso tripleto, 1H, H_{1a} , $J = 4,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS): δ 14,16 (CH_3 , C-11), 18,87 (CH_3 , C-10), 21,03 (CH_3 , C-12), 21,68 (CH_3 , C-13), 25,83 (CH_2 , C-6), 27,80 (CH_2 , C-3), 28,93 (CH_2 , C-9), 29,84 (CH, C-5), 32,03 (CH_2 , C-7), 36,03 (CH_2 , C-4), 46,05 (CH, C-8), 47,91 (CH, C-2), 49,67 (CH, C-5a), 52,11 (CH, C-1a), 214,44 (C, C-1).

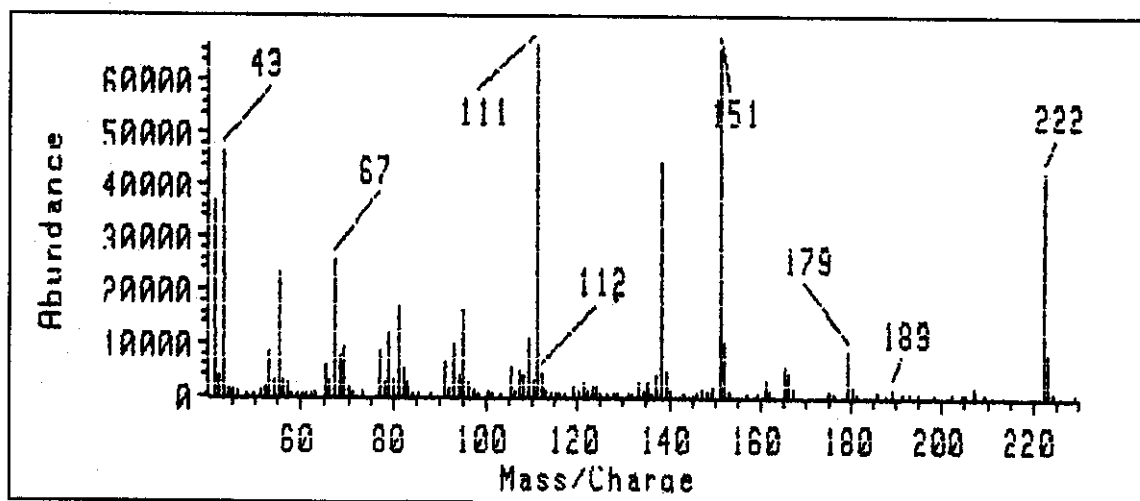


Figura 135 Espectro de massas (70 eV) do composto 5

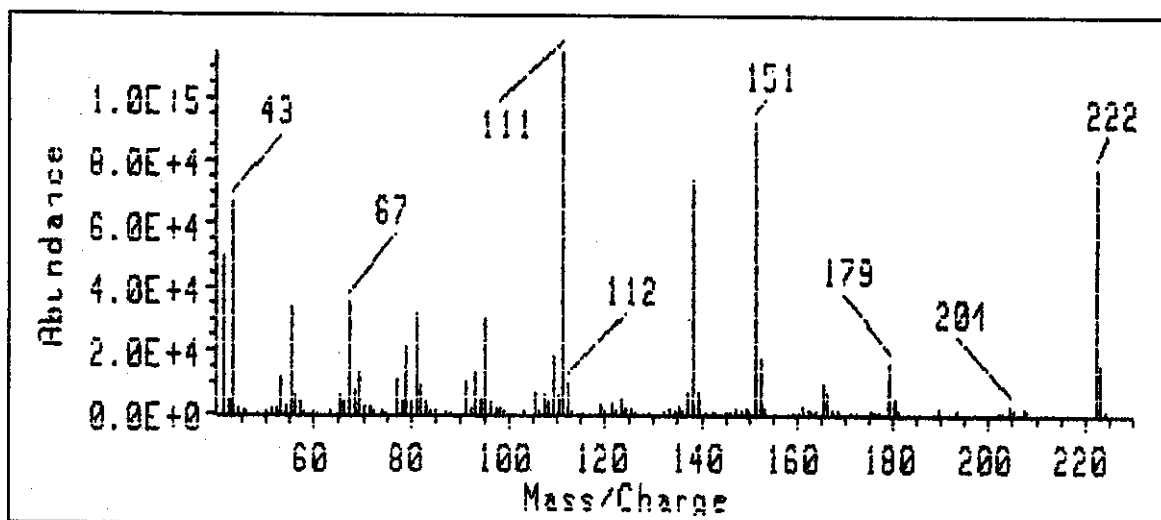


Figura 136 Espectro de massas (70 eV) do composto 35

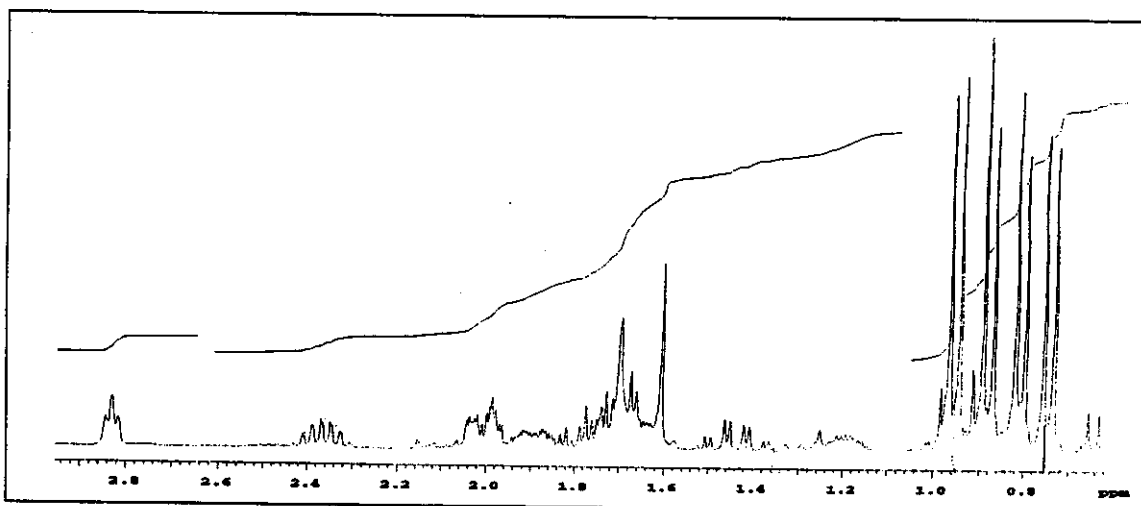


Figura 137 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5

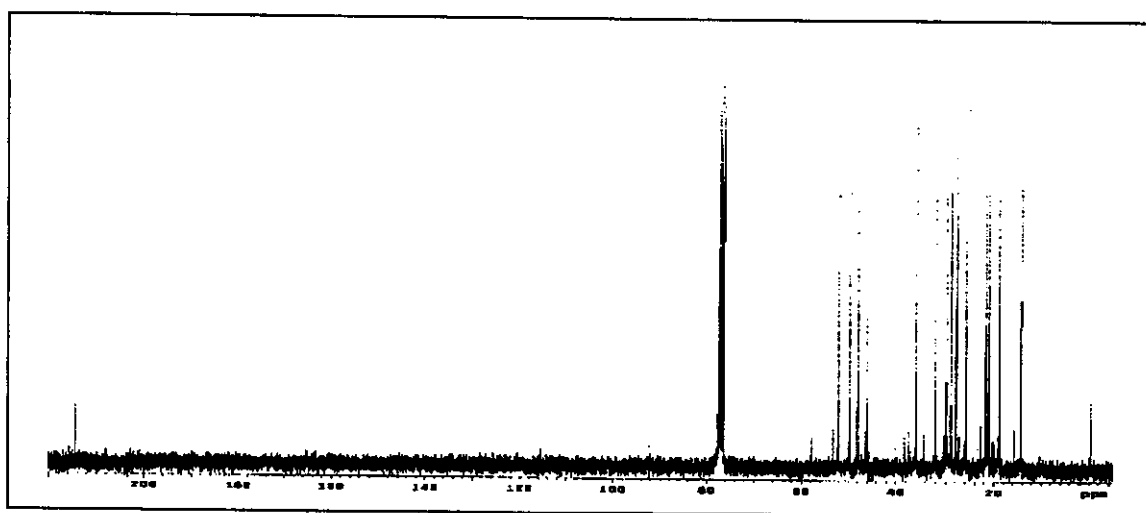


Figura 138 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5

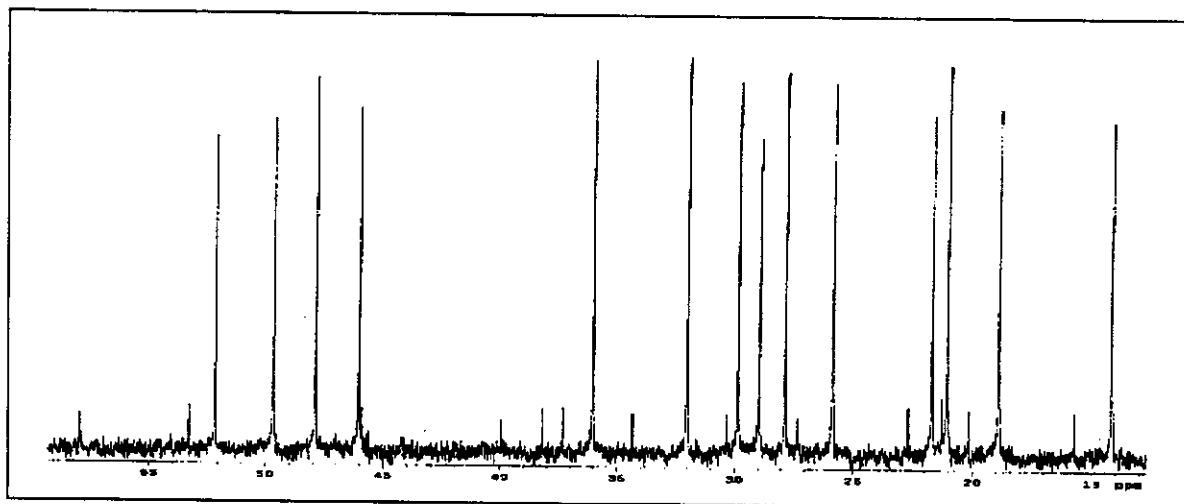


Figura 139 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **5** (13 – 59 ppm)

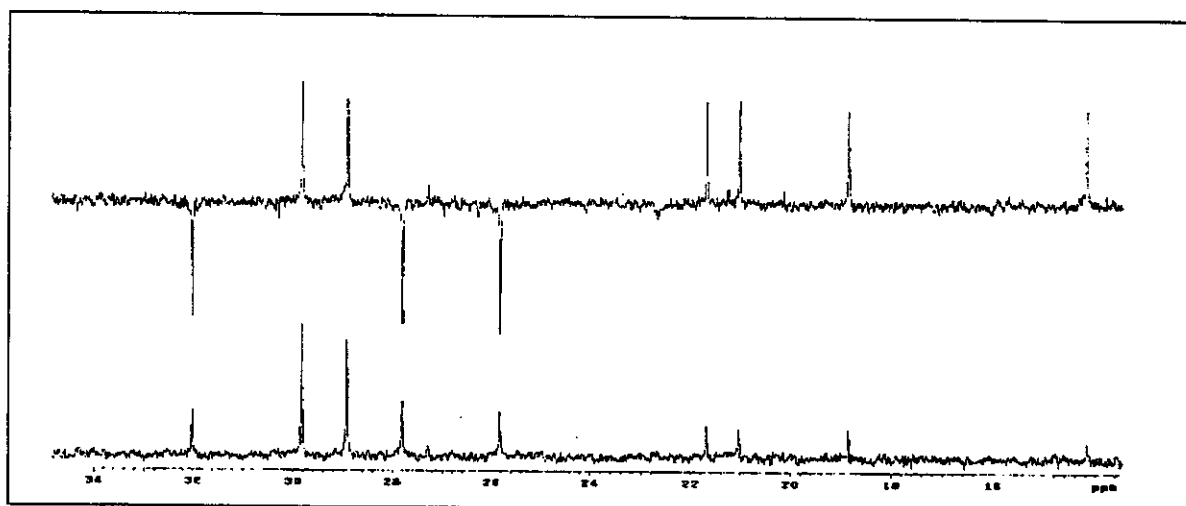


Figura 140 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90 do composto **5** (13-35 ppm)

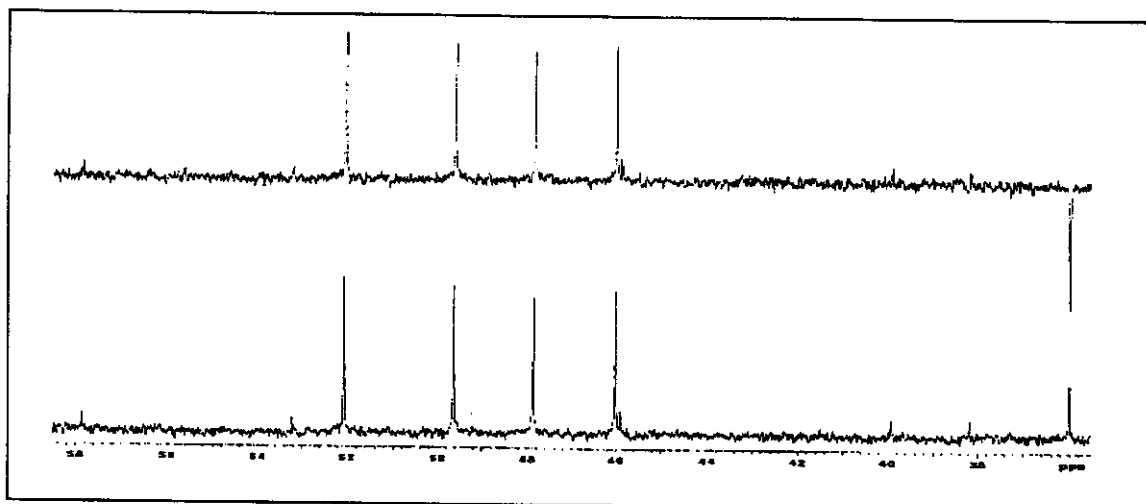


Figura 141 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90) do composto **5** (36-59 ppm)

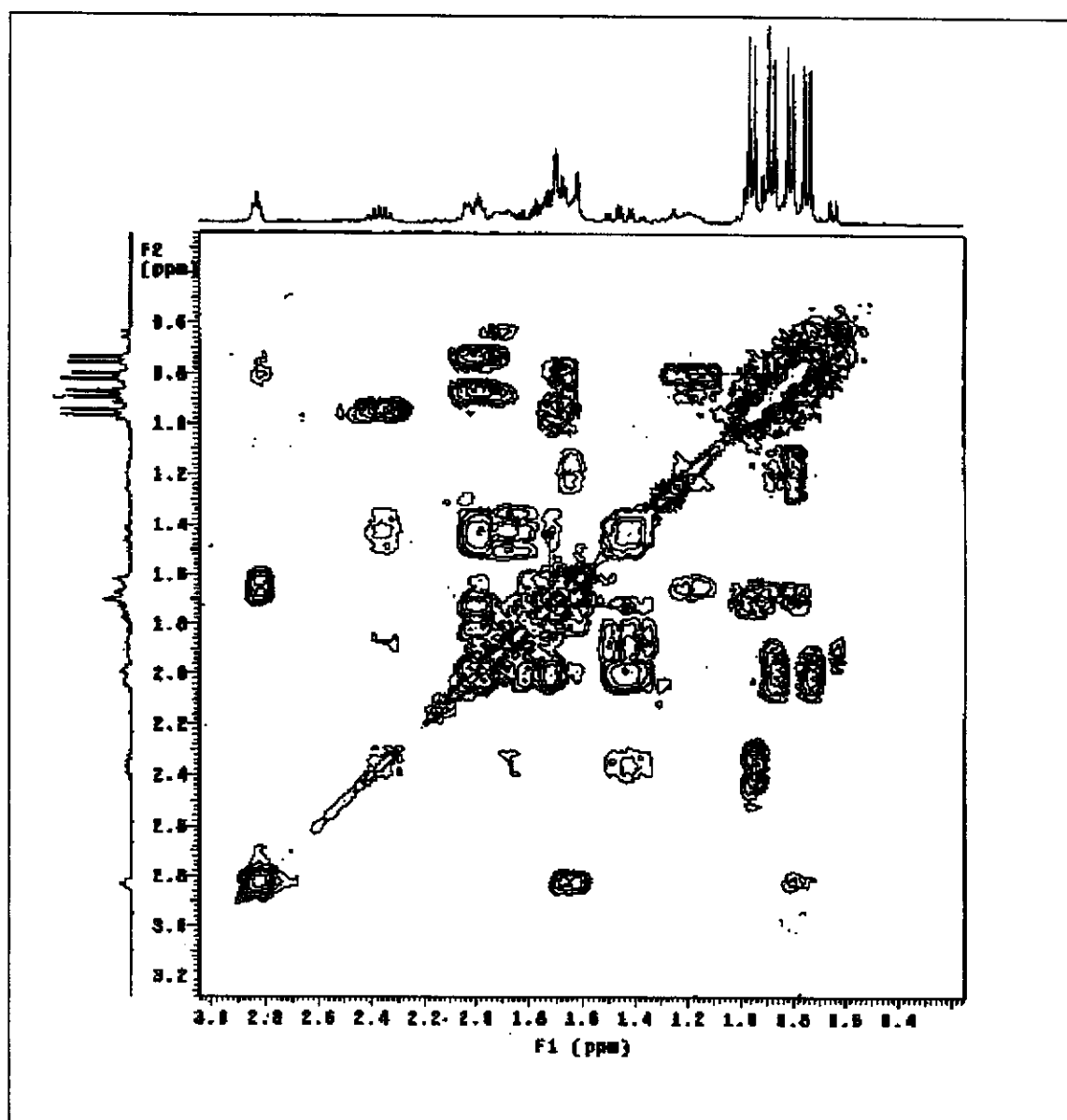


Figura 142 Espectro de RMN de 2D de correlação $^1\text{H}, ^1\text{H}$ (COSY) do composto 5

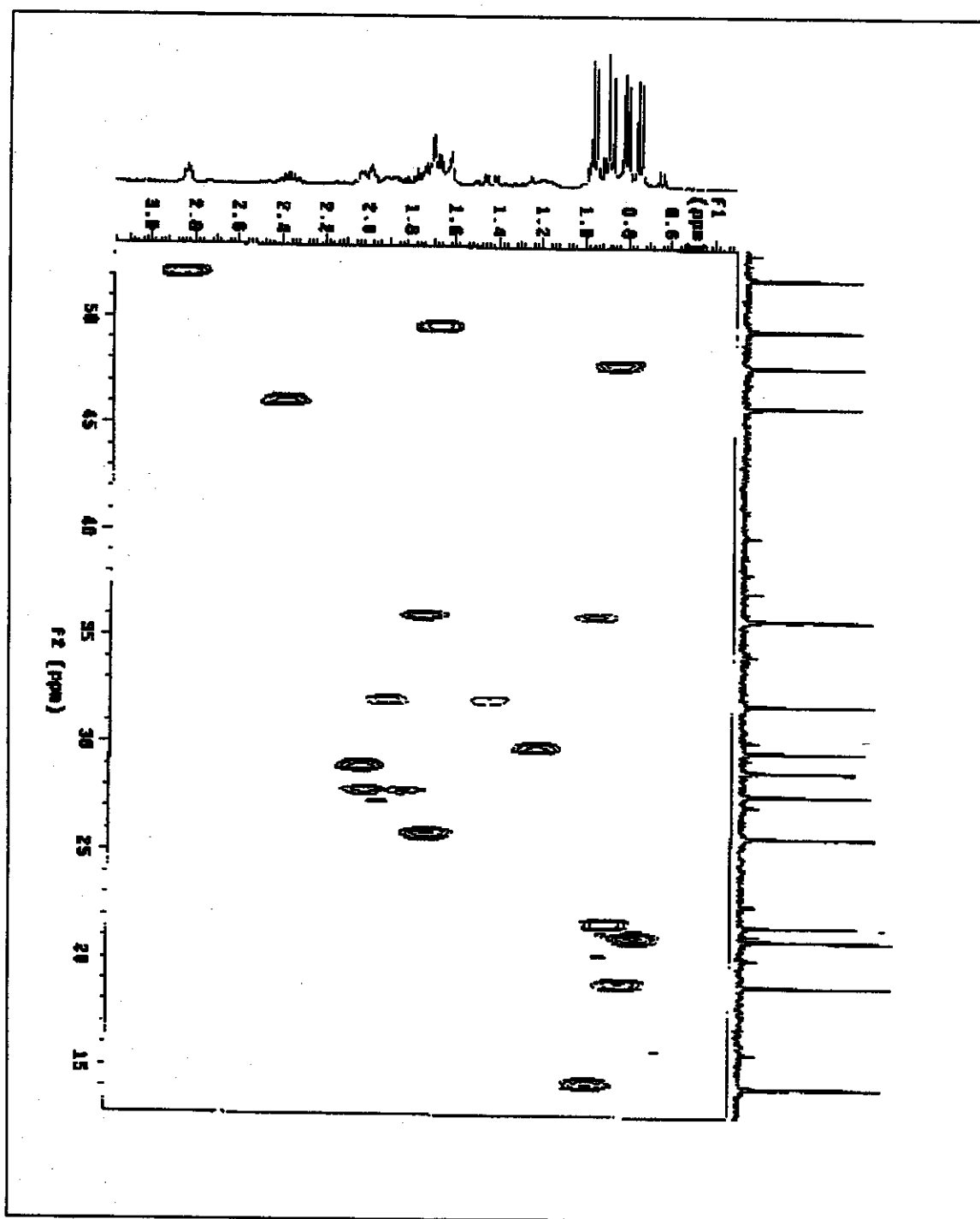


Figura 143 Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D de correlação dos deslocamentos químicos de ^{13}C (75,5 MHz) e ^1H (300 MHz) – (HMQC) do composto 5

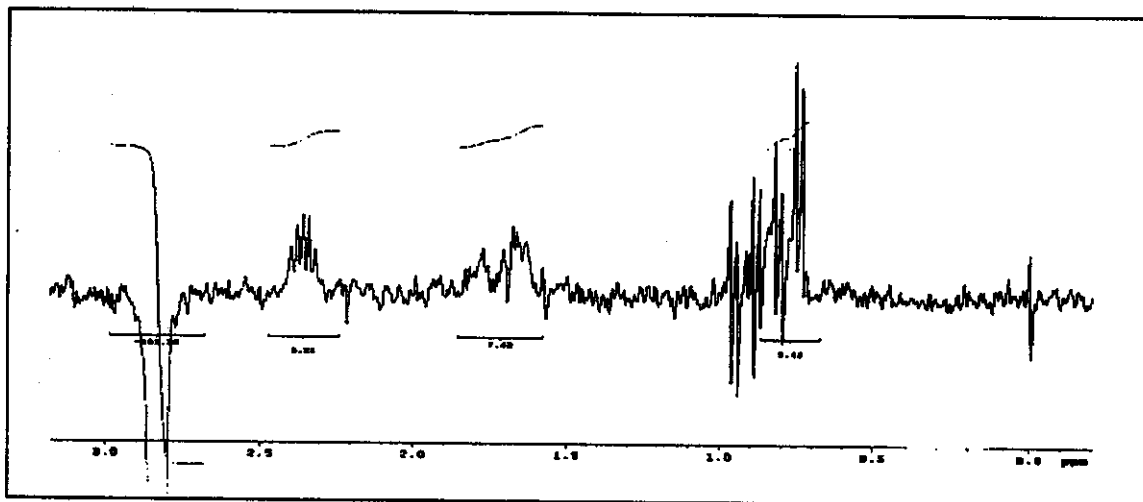
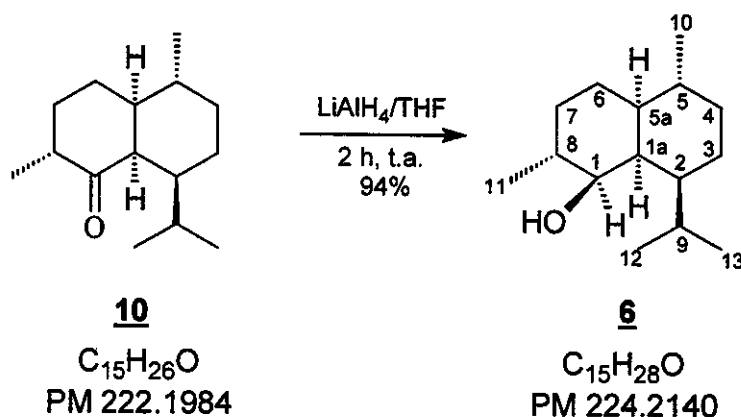


Figura 144 Espectro de RMN de ^1H , diferença de NOE do composto 5

4.6.10 Redução do composto 10 com LiAlH_4



À uma solução do composto 10 (12,0 mg, 0,054 mmol) em THF anidro (3,0 mL), a temperatura ambiente e agitação, adicionou-se lentamente LiAlH_4 (excesso). Após 2 h, foi adicionado gotas de uma solução 3 mol/L de NaOH, a mistura reacional foi filtrada sobre celite e seca sobre Na_2SO_4 anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado em evaporador rotativo obtendo-se o composto 6 (11,3 mg, 0,051 mmol, 94%) na forma de um óleo amarelo-claro.

EMAR: calculado (M- H_2O): 206,2034 encontrado (M- H_2O): 206,2001

EM (70 eV): m/z (%) íon molecular 224 (0), 206 (2), 191 (2), 163 (100), 149 (14), 135 (12), 107 (57), 95 (54), 81 (93), 55 (78), 43 (74), 41 (98).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 0,82 (d, 3H, H-12, $J = 6,6$ Hz), 0,89 (d, 3H, H-10, $J = 6,6$ Hz), 0,93 (d, 3H, H-13, $J = 6,6$ Hz), 1,00 (d, 3H, H-11, $J = 7,3$ Hz), 3,86 (s(l), 1H, H-1).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS): δ 16,81 (CH_3 , C-11), 20,96 (CH_3 , C-12), 21,46 (CH_2 , C-7), 21,53 (CH_3 , C-13), 21,75 (CH_3 , C-10), 21,95 (CH_2 , C-6), 27,64 (CH_2 , C-3), 29,20 (CH , C-9), 29,71 (CH , C-5), 35,22 (CH , C-8), 36,43 (CH_2 , C-4), 37,43 (CH , C-2), 44,55 (CH , C-1a), 48,36 (CH , C-5a), 73,86 (CH , C-1).

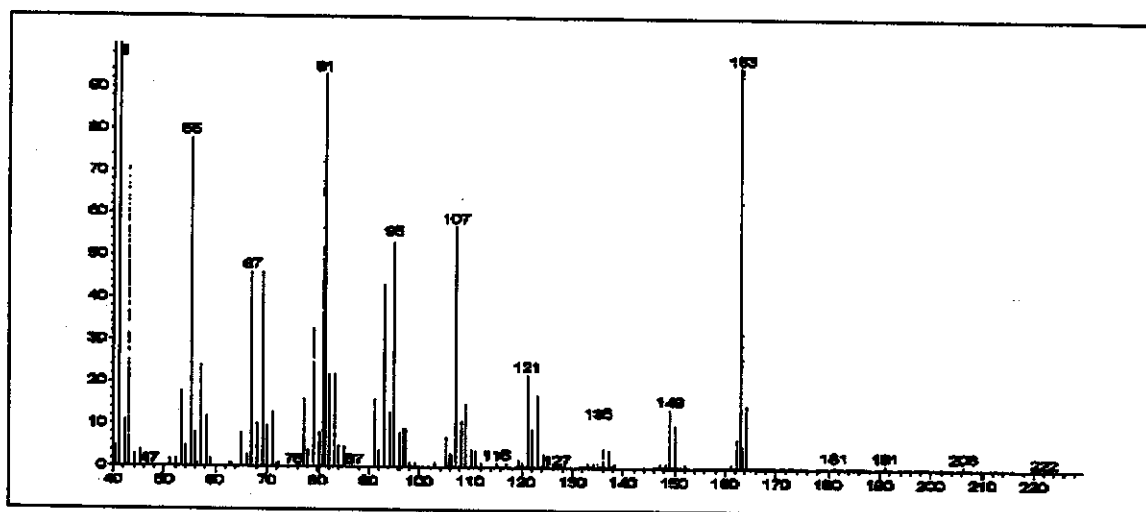


Figura 145 Espectro de massas (70 eV) do composto 6

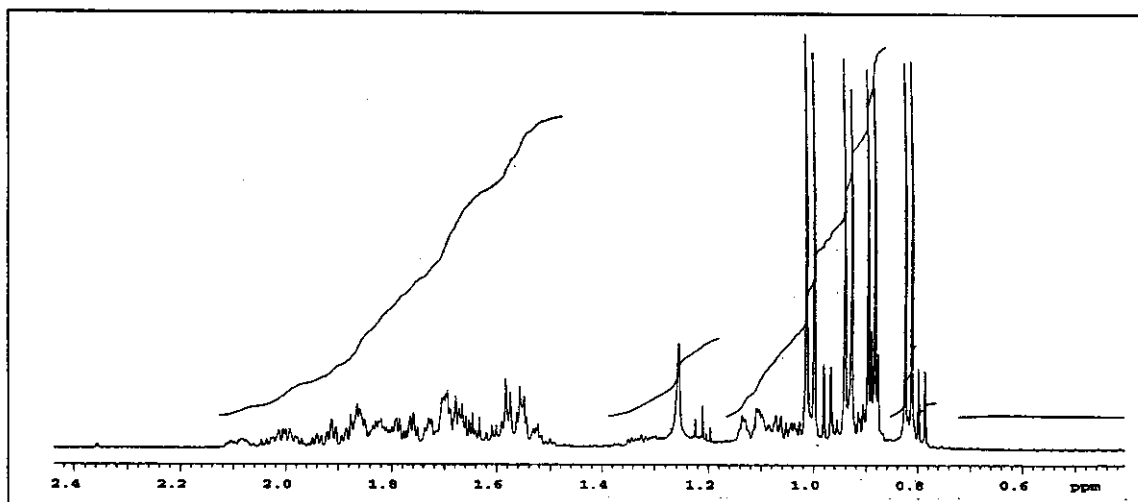


Figura 146 Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 6

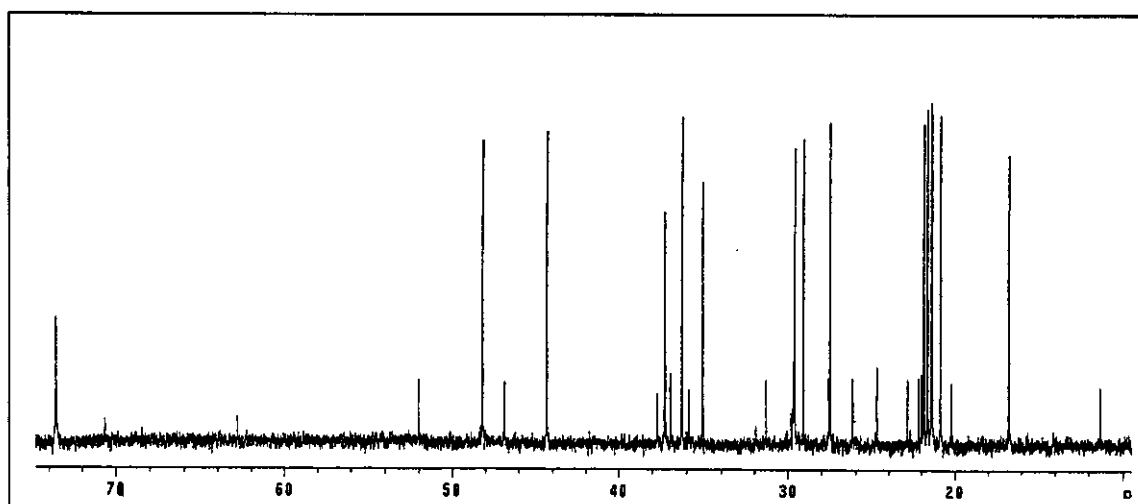


Figura 147 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (500 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 32

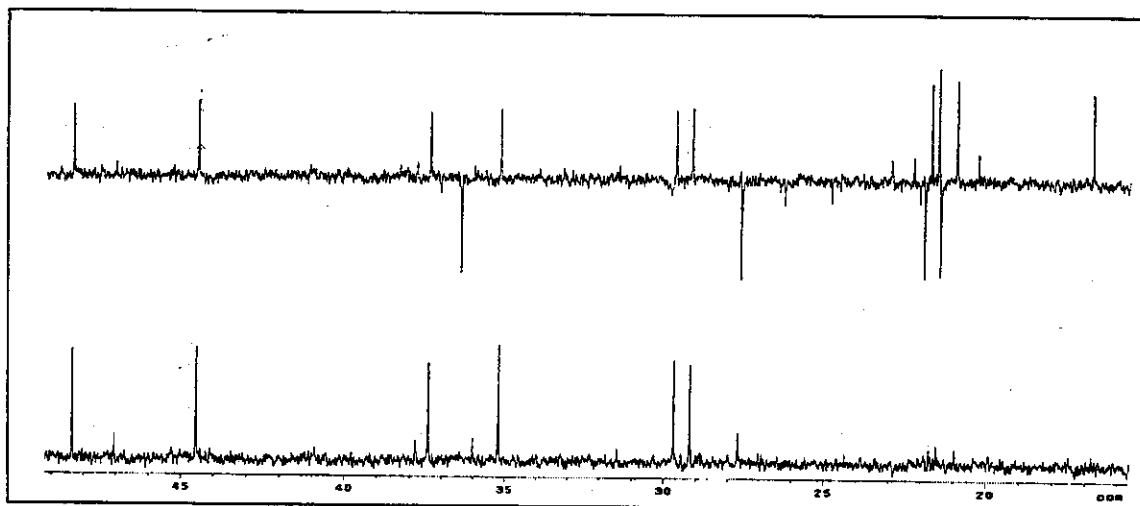


Figura 148 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90) do composto 6

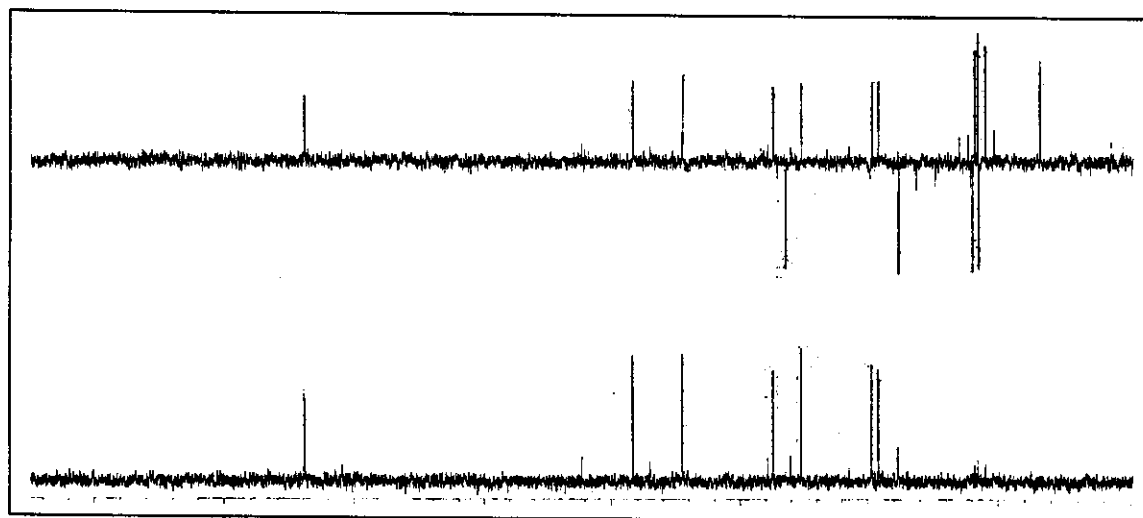
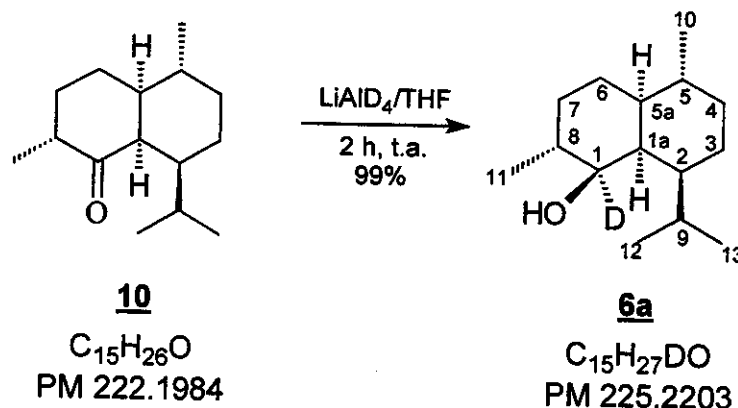


Figura 149 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90) do composto 5 (15-50 ppm)

4.6.11 Redução do composto **10** com LiAlD₄

A uma solução do composto **10** (12,1 mg, 0,054 mmol) em THF anidro (3,0 mL), à temperatura ambiente e agitação, adicionou-se lentamente LiAlD₄ (excesso). Após 2 h, foi adicionado gotas de uma solução 3 mol/L de NaOH, a mistura reacional foi filtrada sobre celite e seca sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado em evaporador rotativo obtendo-se o composto **6a** (12,0 mg, 0,051 mmol, 99%) na forma de um óleo amarelo-claro.

EMAR: calculado (M-H₂O): 207,2097 encontrado (M-H₂O): 207,2218

EM (70 eV): *m/z* (%) íon molecular 225 (0), 20 (1), 191 (1), 164 (100), 150 (17), 136 (8), 108 (32), 95 (34), 81 (54), 55 (52), 43 (54), 41 (72).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 0,82 (d, 3H, H-12, J = 6,2 Hz), 0,89 (d, 3H, H-10, J = 6,2 Hz), 0,93 (d, 3H, H-13, J = 6,6 Hz), 1,00 (d, 3H, H-11, J = 7,0 Hz).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS): δ 16,78 (CH₃, C-11), 20,97 (CH₃, C-12), 21,44 (CH₂, C-7), 21,53 (CH₃, C-13), 21,74 (CH₃, C-10), 21,95 (CH₂, C-6), 27,65 (CH₂, C-3), 29,21 (CH, C-9), 29,72 (CH, C-5), 35,11 (CH, C-8), 36,42 (CH₂, C-4), 37,31 (CH, C-2), 44,50 (CH, C-1a), 48,34 (CH, C-5a).

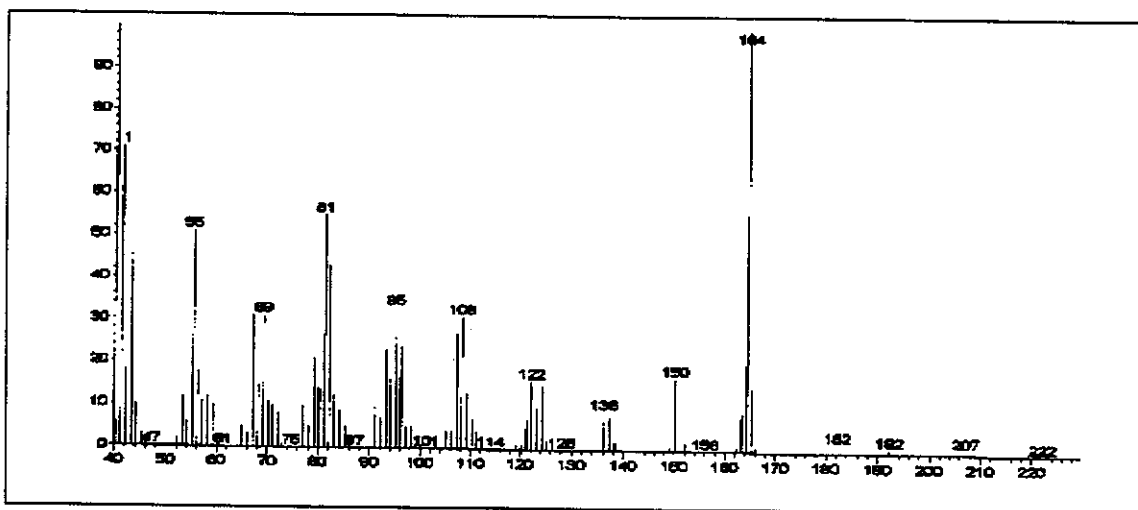


Figura 150 Espectro de massas (70 eV) do composto **6a**

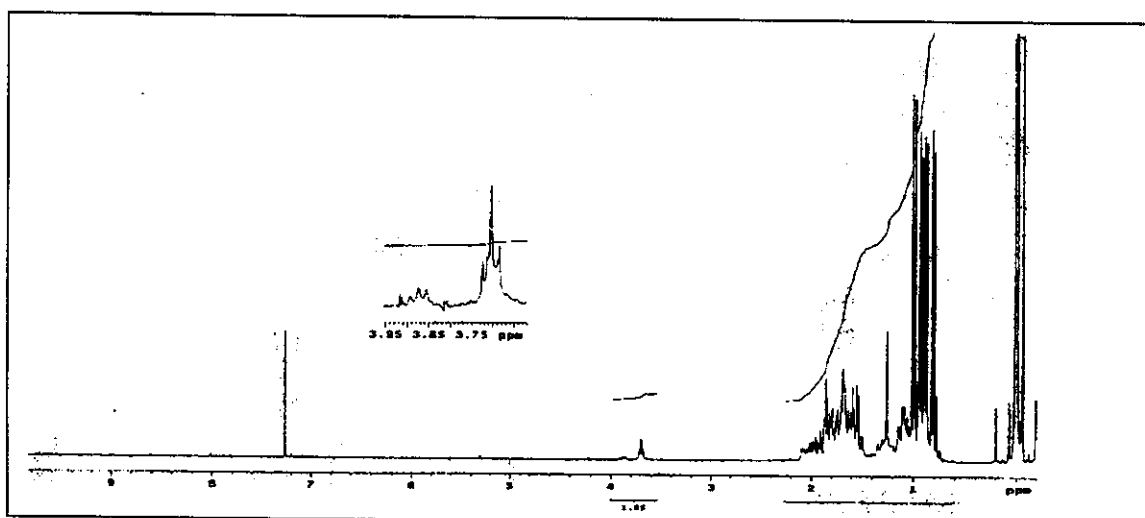


Figura 151 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **6a**

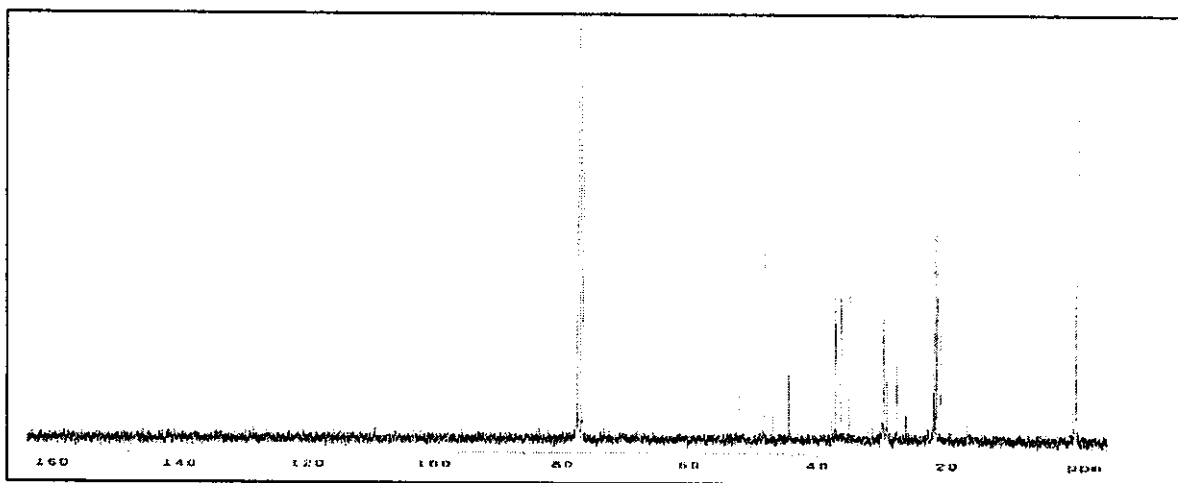


Figura 152 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **6a**

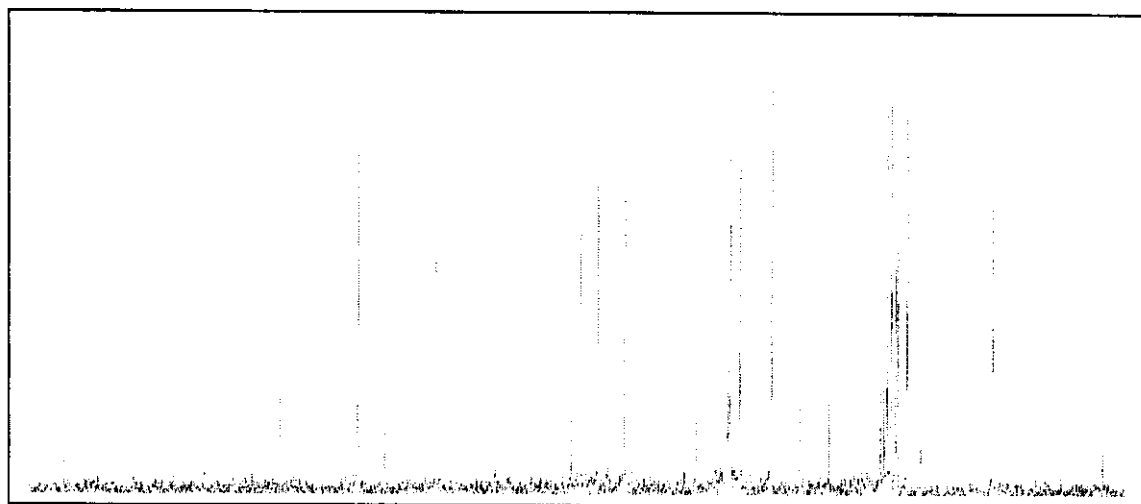


Figura 153 Expansão do Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **6a** (10-65 ppm)

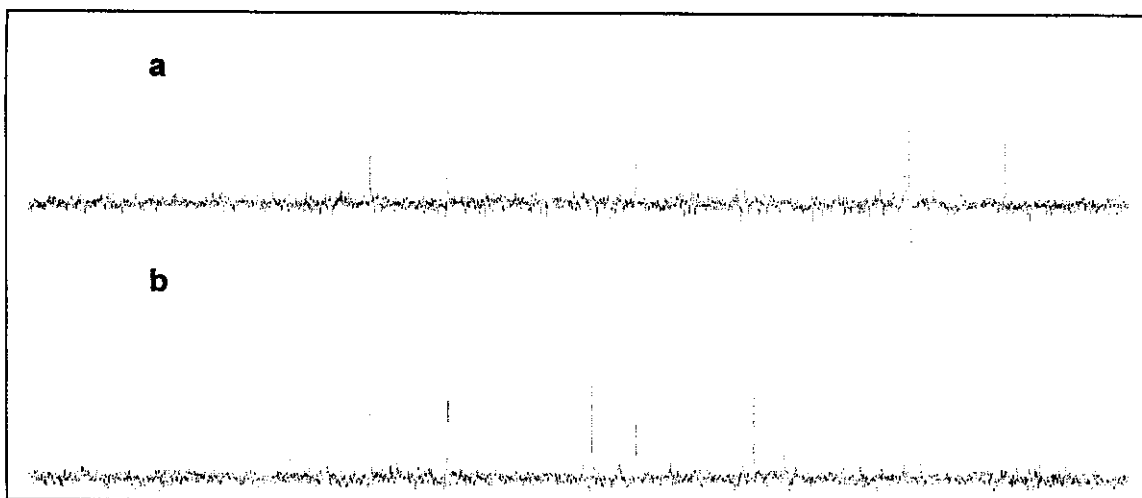


Figura 154 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (a) DEPT 135; b) DEPT 90) do composto **6a**

5 Capítulo 3

5.1 APLICAÇÃO DE COMPLEXOS DE COBALTO NA TENTATIVA DE SÍNTESE DE SESQUITERPENOS COM ESQUELETOS DO TIPO TETRACICLO UNDECANO [6.3.0.0^{2,4}.0^{1,7}]

5.2 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O crescente interesse na aplicação de metais de transição em reações orgânicas e na síntese de produtos naturais se deve à seletividade e reatividade particulares que não são encontradas em reações clássicas. Nesse projeto o foco principal é a reação de Pauson-Khand¹ modificada, envolvendo a inserção das espécies alcino-alceno-monóxido de carbono mediada por octacarbonil di-cobalto ((CO)₈Co₂) na presença de óxido de trimetilamina, levando à formação de derivados de ciclopentenonas. Estas e outras unidades contendo anéis de 5 membros estão presentes em muitos produtos naturais e como por exemplo a *nor-tailoriona*² encontrada na *Artemisia annua* cultivada no Brasil. Outras espécies onde encontramos esses derivados são as hepáticas (liverworts) que não são consideradas plantas vasculares nem algas mas taxonomicamente consideradas um estágio primitivo na evolução de plantas terrestres. Elas se desenvolvem de esporos e produzem, como metabólitos secundários, sesquiterpenos incomuns. *Mytilia taylori*³ é um bom exemplo do que foi anteriormente citado, produzindo vários esqueletos sesquiterpênicos inéditos (Figura 1). Desses compostos, cabe citar que o (-)-miltailenol **5** (Figura 1), que apresenta três centros quaternários consecutivos, foi recentemente sintetizado de forma enantiosseletiva por Winterfeldt e colaboradores⁴. O composto **2** (Figura 1) é particularmente interessante pois apresenta um esqueleto tetracíclico pouco usual, de forma que sua obtenção por via sintética seria útil para sua identificação em óleos essenciais de outras plantas.

¹ P.L. Pauson, *Tetrahedron*, 1985, 41, 5855

² C.M. de Oliveira, V.L. Ferracini, M.A. Foglio, A. de Meijere and A.J. Marsaioli; *Tetrahedron Asymmetry*, 1997, 1833-1839

³ A. Matsuo, S.Sato, M. Nakayama and S. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, 1974, 42, 3681

⁴ S. Doye, T. Hotopp and E. Winterfeldt; *Chem. Commun.*, 1997, 1491-1492

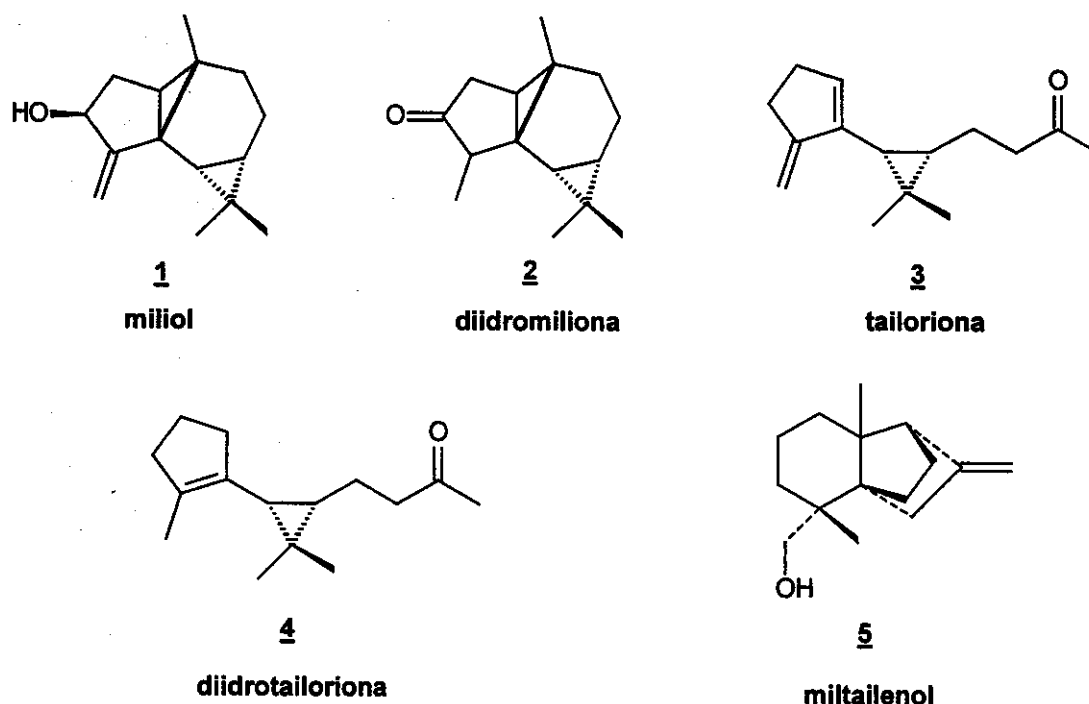
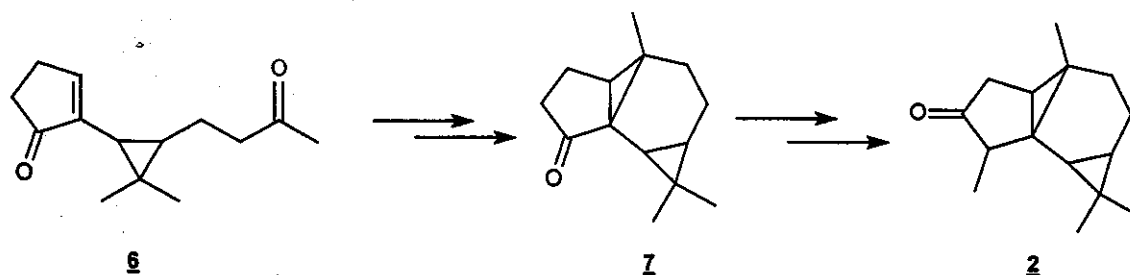


Figura 1 Compostos produzidos por *Mylia taylori*³

5.3 OBJETIVO

O objetivo dessa etapa do projeto foi a obtenção do composto tetracíclico **2**, que poderia ser acessado à partir do intermediário pivô **6** (*nor*-tailoriona), previamente obtido através da metodologia de Pauson-Khand³.

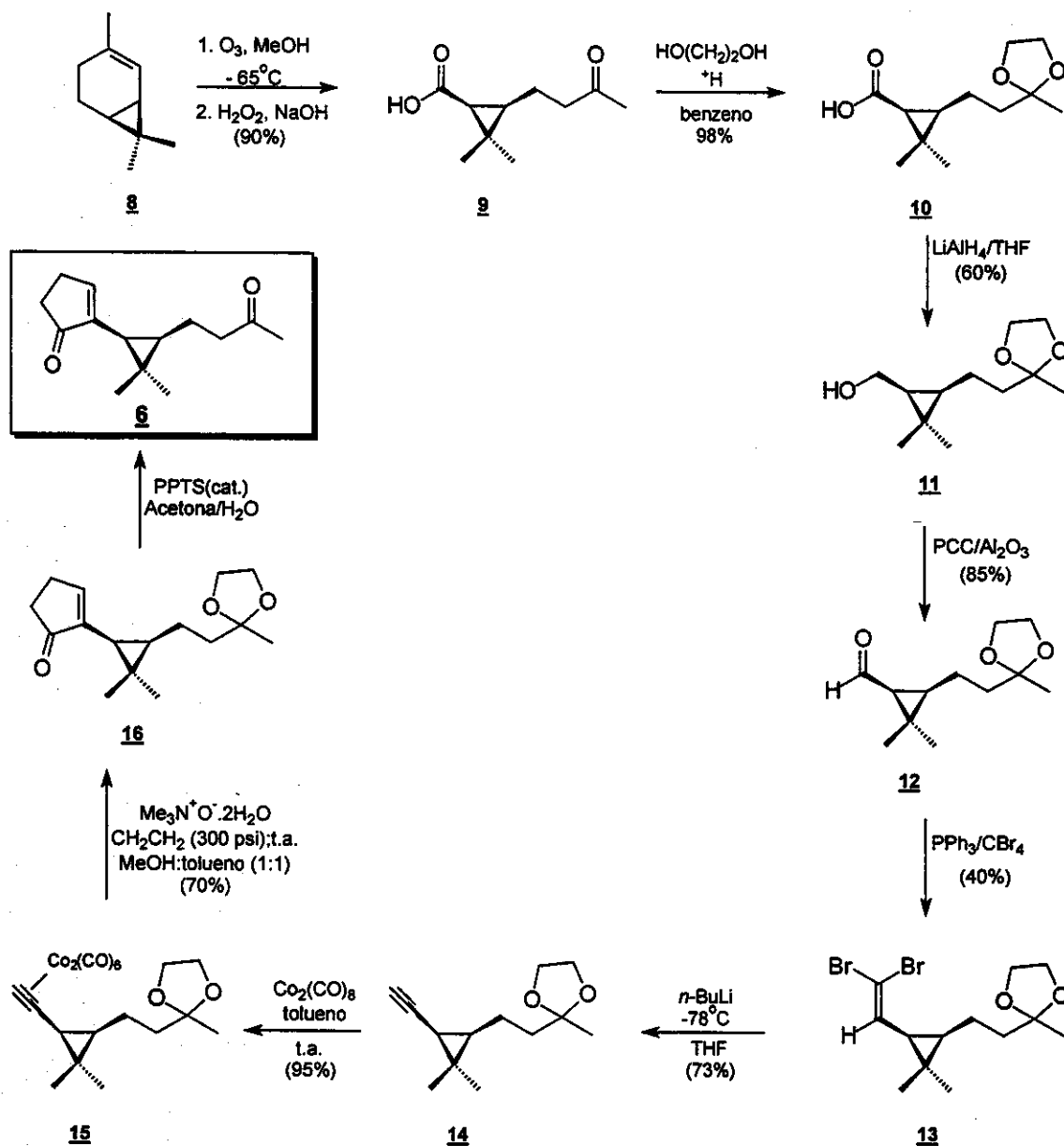


Essa metodologia foi otimizada em nosso laboratório fornecendo **6** em 70% de rendimento, em relação ao alcino-complexo **14**, com o uso de médias pressões (300 psi) de etileno e adição de N-óxido de trimetilamina (Esquema 1).

O terceiro e quarto anéis poderiam ser introduzidos através de vários métodos de ciclopropanação, tais como decomposição térmica do sal de

tosilidrazonas (Reação de Bamford-Stevens)⁵ e reações de compostos *gem*-dialogenados com duplas ligações deficientes de elétrons, catalizadas por Ni(0)⁶.

5.4 RESULTADOS E DISCUSSÕES



Esquema 1 Rota sintética para obtenção do intermediário pivô *nor*-taioloriona **6**

⁵ W. R. Bamford and T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, 1952, 4735

⁶ H. Kanai and S. Iida; *Journal of Molecular Catalysis*, 1992, 71, 7-13

Para obtenção da *nor*-tailoriona **6**, lançamos mão de metodologia já desenvolvida em nosso laboratório² com base na reação de Pauson-Khand modificada a partir de publicações^{7,8}, resultando no incremento do rendimento dessa etapa de reação (Esquema 1).

Uma solução de (+)-2-careno **8** em metanol foi mantida em agitação durante 30 minutos a temperatura ambiente, visando uma solução completamente homogênea. Após esse tempo, a solução foi resfriada a -78°C e O₃ foi borbulhado até a solução tornar-se azul. Em seguida, N₂ foi borbulhado através da solução para a retirada do excesso de O₃. O trabalho de oxidação do ozonídeo foi realizado através de adição cuidadosa de uma solução de H₂O₂, seguindo-se a adição de uma solução de NaOH (30%) e refluxo do conteúdo reacional durante 1h. Após acidificação do meio com HCl concentrado, extração dos produtos menos polares com éter etílico e evaporação do solvente, obteve-se o cetoácido **9** (90%) que foi utilizado na etapa posterior, a proteção da carbonila, sem prévia purificação (Esquema 1).

A transformação do composto **9** em **10** (Esquema 1), se faz necessária porque na etapa posterior de síntese deseja-se a obtenção, através de redução, da função álcool no lugar do ácido carboxílico existente. Para essa transformação escolhemos um grupo de proteção que fosse resistente nas próximas etapas da síntese. Uma solução de **9** em benzeno, na presença de ácido *p*-toluenossulfônico (catalítico) e etilenoglicol, permaneceu em refluxo durante 5 horas com contínua remoção de H₂O (Dean-Stark). Após extração, obteve-se o cetalácido **10** (95-100%) que foi utilizado rapidamente na etapa de redução, sem prévia purificação.

O espectro de RMN de ¹H, caracteriza o composto **10** principalmente por apresentar em δ 3,93 a presença do sinal de um multipeto, referente aos quatro hidrogênios metilênicos do grupo protetor (CH₂O)₂. Pode-se verificar também, a presença de três singletos, sendo um em δ 1,33, δ 1,24 e δ 1,17, que foram atribuídos a H-4'', H-4 e H-5, respectivamente. Em δ 1,43 o espectro apresenta o

⁷ C. Johnstone, W. J. Kerr and Udo Lange; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1995, 457-458

⁸ T. Sugihara, M. Yamada, H. Ban, M. Yamaguchi and C. Kaneko; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 2801-2804

signal de um dubleto com integração para um hidrogênio e $J = 8,8$ Hz que foi atribuído ao H-1.

O espectro de RMN de ^{13}C , apresenta em δ 178,00 o sinal de um carbono desidrogenado, atribuído ao C-1'. Em δ 109,90, um outro sinal de carbono desidrogenado foi atribuído a C-3'' e em δ 64,50 o sinal, correspondendo a dois carbonos metilênicos, foi atribuído aos carbonos do grupo protetor etilenoglicol.

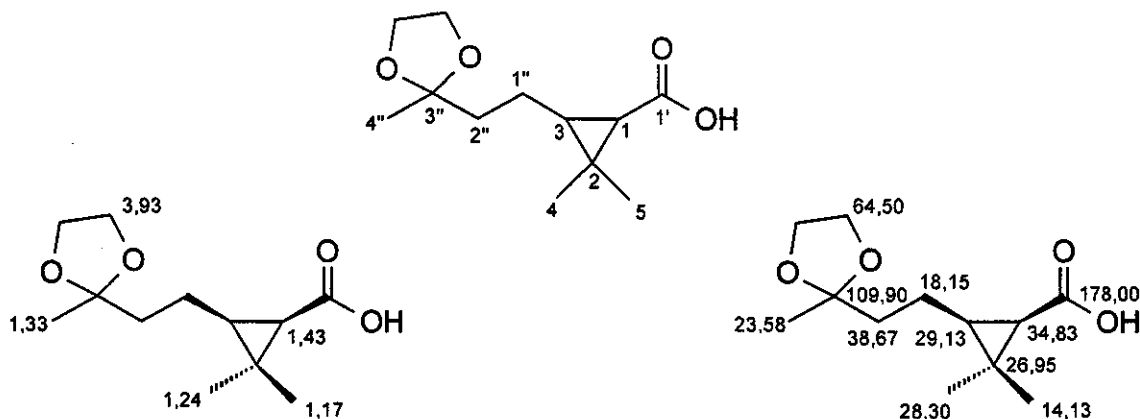


Figura 2 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o composto **10** e suas atribuições.

O ácido carboxílico protegido **10**, foi facilmente transformado no álcool **11** através de uma reação clássica de redução com LiAlH_4 ⁹ (Esquema 1). Após purificação por cromatografia em coluna obteve-se o álcool **11** com 60% de rendimento que foi identificado através de análise de dados espectroscópicos.

O espectro de RMN de ^1H , apresenta um duplo dubleto em δ 3,64, com integração relativa para 2 hidrogênios e com $J = 2,4$ e $7,5$ Hz, que foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos carbinólicos H-1'. Em δ 0,58 e δ 0,82 o espectro mostra a presença de dois quartetos, com integração relativa para um hidrogênio cada, atribuídos aos hidrogênios H-3 e H-1, respectivamente.

⁹ G. B. Hammond, M. B. Cox e D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 128

Na análise do espectro de RMN de ^{13}C , o desaparecimento do sinal do carbono carbonílico e a presença de um sinal em δ 59,83, correspondendo a um carbono metilênico, atribuído ao carbono carbinólico C-1', confirma a formação do álcool primário **11**.

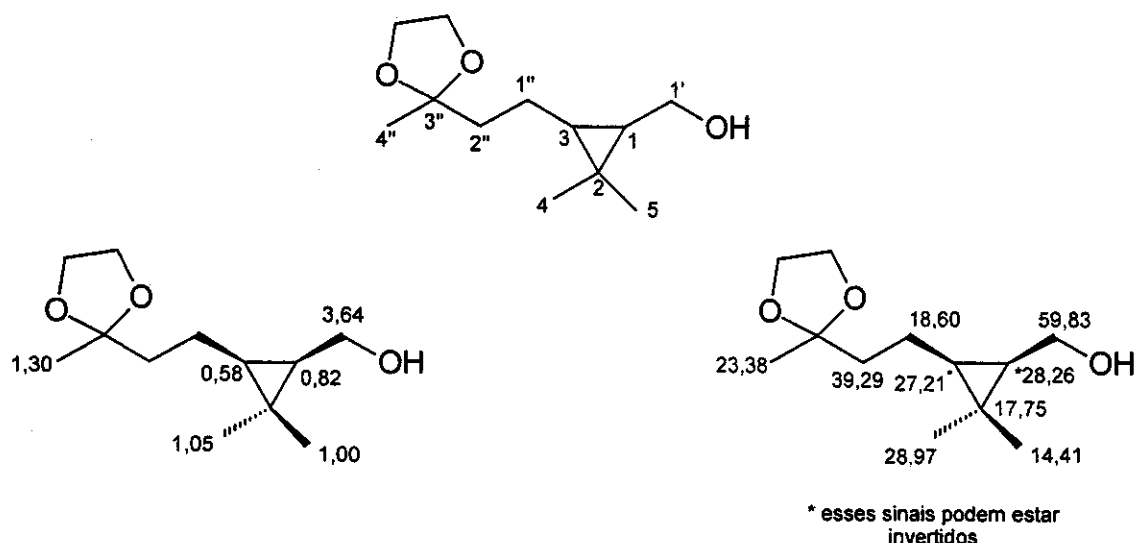
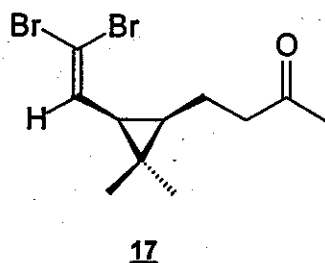


Figura 3 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o composto **11** e suas atribuições

O álcool **11** anteriormente obtido, foi transformado no aldeído **12** através de uma reação de oxidação utilizando-se PCC (clorocromato de piridina) impregnado sobre Al_2O_3 (Esquema 1). Esse procedimento foi utilizado para evitar uma possível perda do grupo protetor ocasionada devido a acidez do agente oxidante. A reação foi realizada a temperatura ambiente, sob atmosfera de N_2 e foi utilizado CH_2Cl_2 anidro como solvente.



O aldeído **12**, devido a sua elevada instabilidade frente a oxidação, não foi isolado e sim rapidamente convertido na dibromolefina **17** através do emprego da reação de Corey-Fuchs¹⁰ (Esquema 1).

Uma solução do aldeído **12** em CH_2Cl_2 foi adicionado a

¹⁰ E. J. Corey e P. L. Fuchs, *Tetrahedron Letters* 1972, 36, 3769

uma solução do complexo $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ em CH_2Cl_2 a 0°C e mantido em agitação durante 20 min. Após filtração sobre celite, evaporação do solvente e purificação através de coluna cromatográfica, obteve-se a dibromolefina **17** com 37% de rendimento e apenas traços do composto protegido **13**. A identificação do composto foi feita após análise dos dados espectroscópicos.

No espectro de massas, observa-se a inexistência do fragmento com m/z 87 ($\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$), característico desse composto quando a carbonila se encontra protegida na forma de cetel.

No espectro de RMN de ^1H , verifica-se a presença do sinal de um quarteto em δ 0,92 e um triplete em δ 1,39 com $J = 8,8$ Hz, ambos com integração relativa para um hidrogênio cada um, que foram atribuídos aos hidrogênios H-3 e H-1, respectivamente. Em δ 2,17 o espectro exibe o sinal de um singlete, com integração para 3 hidrogênios, característico de uma metila em posição α -carbonila que foi atribuído aos hidrogênios H-4". Em δ 2,49 pode-se verificar o sinal de um triplete com $J = 7,4$ Hz e com integração para dois hidrogênios, que foi atribuído a H-2". Em δ 6,11 o dubleto, com $J = 8,8$ Hz, integrando para um hidrogênio, foi indubitavelmente atribuído ao hidrogênio olefínico H-1'.

O espectro de RMN de ^{13}C , mostrou a presença de um sinal em δ 88,32 correspondente a um carbono desidrogenado que foi atribuído ao carbono C-2'. A presença do grupo carbonila na estrutura, foi confirmada pelo sinal característico exibido em δ 209,31.

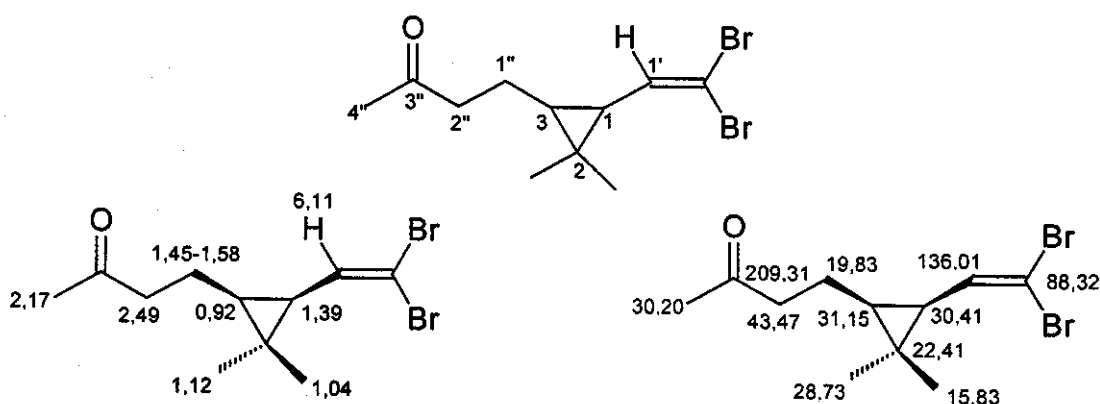


Figura 4 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o composto **17** e suas atribuições

De acordo com recente publicação¹¹ a hidrólise de cetais e acetais pode ocorrer na presença de CBr_4 , o qual eleva a acidez do meio. Com isso, optou-se por se fazer um controle na adição da solução de CBr_4 para obtenção da dibromolefina **13**, sem haver a desproteção do cetonídeo.

A uma solução do aldeído em CH_2Cl_2 anidro e sob atmosfera inerte (N_2), adicionou-se Ph_3P , permanecendo em agitação a 0°C até completa solubilização. Uma solução de CBr_4 em CH_2Cl_2 anidro foi lentamente adicionada e a reação intensivamente monitorada por CCD (cromatografia em camada delgada) com o objetivo de verificar o desaparecimento do aldeído de partida e o não aparecimento do produto indesejado desprotegido. Após tratamento usual da reação, o produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna e obteve-se a dibromolefina **13** com 40% de rendimento, baseado no álcool **11**, que foi identificada através dos dados espectroscópicos.

O espectro de RMN de ^1H , apresenta um multiplete entre δ 3,95 – 4,00 característicos dos 4 hidrogênios do grupo protetor $(\text{CH}_2\text{O})_2$.

No espectro de RMN de ^{13}C , verifica-se o desaparecimento do sinal em δ 209,31, referente ao carbono da carbonila desprotegida, e a presença de um sinal

¹¹ Johnstone C, Kerr W.J, Scott JS, *Chem. Commun.* 7, 1996, 341-342

intenso em δ 64,52 atribuído aos dois carbonos metilênicos do grupo protetor etilenoglicol.

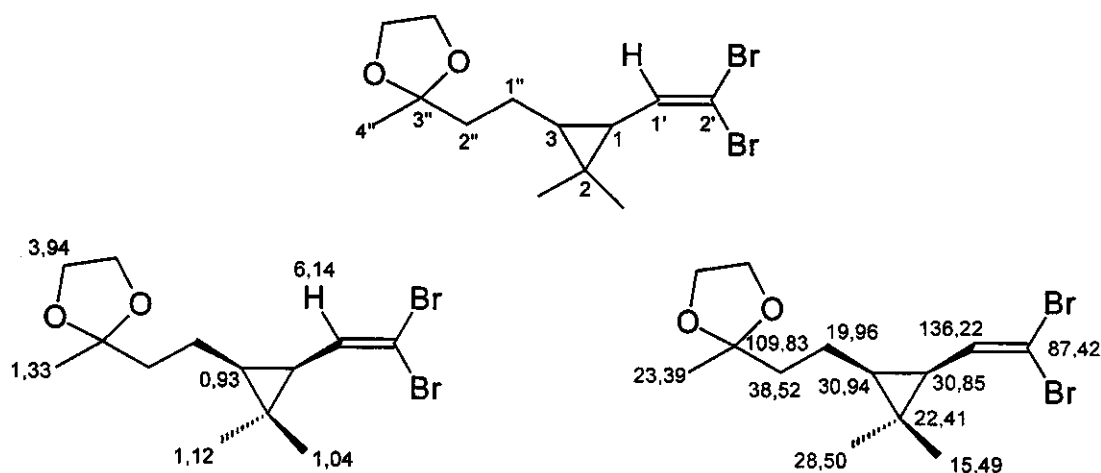


Figura 5 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o composto **13** e suas atribuições.

A dibromolefina protegida **13** foi então convertida no alcino **14** (Esquema 1), intermediário chave para a reação de Pauson-Khand na obtenção da *nor*-tailoriona **6**. Uma solução do composto **13** em THF anidro a -78°C, sob atmosfera inerte (N₂) foi tratada com 2,1 eq. de *n*-BuLi em hexano. Após tratamento adequado da reação e purificação por cromatografia em coluna, o alcino **14** foi obtido com 73% de rendimento e sua estrutura foi caracterizada com base em seus dados espectroscópicos.

No espectro de RMN de ^1H pode-se verificar a presença de um dubleto em δ 1,89, com $J = 2,2$ Hz e um duplo dubleto em δ 1,17, com $J = 2,2$ e 8,8 Hz, ambos com integração relativa a um hidrogênio que foram atribuídos aos hidrogênios H-2'e H-1, respectivamente.

A formação de uma tripla ligação na estrutura foi confirmada pela presença, no espectro de RMN de ^{13}C , dos sinais em δ 67,53 e δ 83,06 que foram atribuídos ao C-2' e C-1', respectivamente.

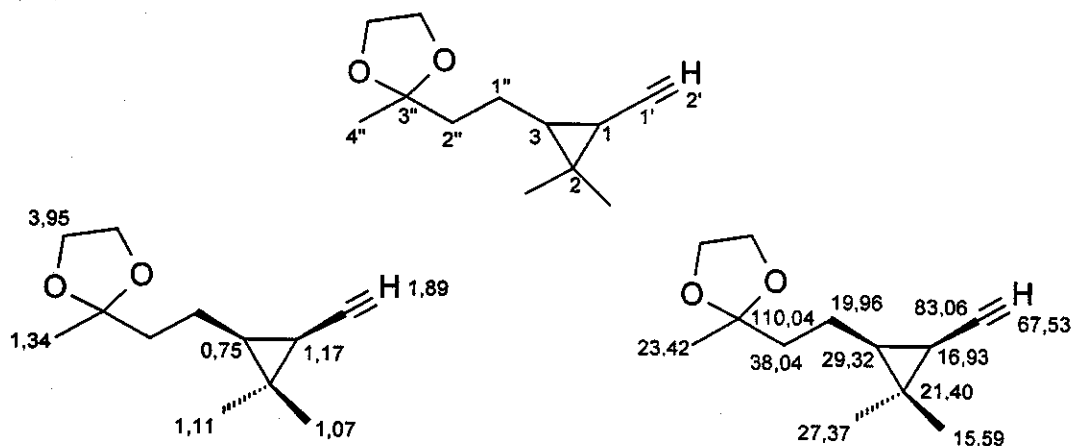


Figura 6 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o composto **14** e suas atribuições

5.5 Síntese da *cis*-nortailoriona **6** utilizando a metodologia de Pauson-Khand modificada.

A reação de Pauson-Khand é uma cicloadição que envolve alcino, alceno e monóxido de carbono (CO) para gerar ciclopentenonas em um processo de cicloadição $[2 + 2 + 1]$ ¹². Essa metodologia foi publicada em detalhes pela primeira vez em 1973 e foi descoberta a partir de um estudo de preparação e caracterização de complexos de alcenos e alcinos com octacarbonila-dicobalto $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$. Em termos gerais, esta reação ocorre através do aquecimento de uma mistura de alceno com um complexo de alcino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ em uma solução de hidrocarbonetos ou éter. O mecanismo da reação envolve a complexação do alceno por um dos átomos de cobalto do complexo alcino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ e perda de

¹² Pauson, P.L. *Tetrahedron* 1985, 41, 5855. Para uma revisão: Schore, N.E. in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B.M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamons Press, Oxford, Vol 5, 1991

uma molécula de CO. Posteriormente, ocorre migração de uma ligação Co-CO, adição de uma molécula de CO, eliminação redutiva de $\text{Co}(\text{CO})_3$, completando o processo após a perda do fragmento $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ (Figura 7)

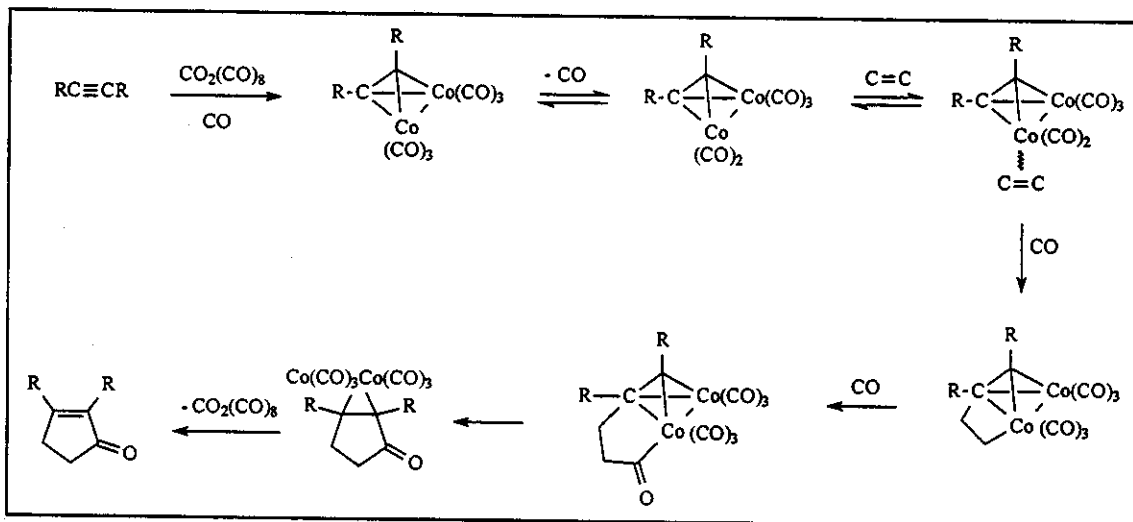


Figura 7 Mecanismo da reação de Pauson-Khand

Essa reação é muito eficiente para obtenção de ciclopentenonas, resultando um elevado grau na sua régio e estereosseletividade. Com relação ao alceno, a regiosseletividade é determinada por fatores espaciais e, dependendo do tamanho dos substituintes do alceno, a conformação preferencial do complexo alceno-alcino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ é sempre orientada de tal forma que os substituintes maiores do alceno permaneçam alinhados na direção de um dos grupos carbonila e longe da ligação formada pelos carbonos do alcino (Figura 8). Esta conformação fixa a regiosseletividade do substituinte do alcino, colocando-o na posição 2 da ciclopentenona.

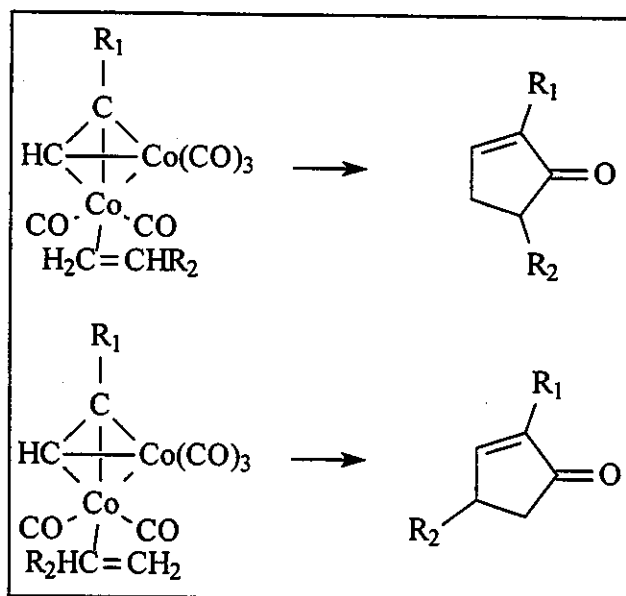


Figura 8 Regiosseletividade observada em relação ao alceno

Complexos metálicos de hexacarbonildicobalto com alcinos terminais, reagem lentamente com etileno a temperatura ambiente e melhores resultados podem ser obtidos quando condições mais drásticas tais como temperatura ($80^\circ - 160^\circ\text{C}$) e pressão de etileno ($50 - 120\text{ atm}$) são empregadas¹³. Alcinos terminais fornecem predominantemente cetonas 2-substituídas (Figura 9) e os fatores que determinam a regiosseletividade em relação ao Alcino não são claramente determinados.

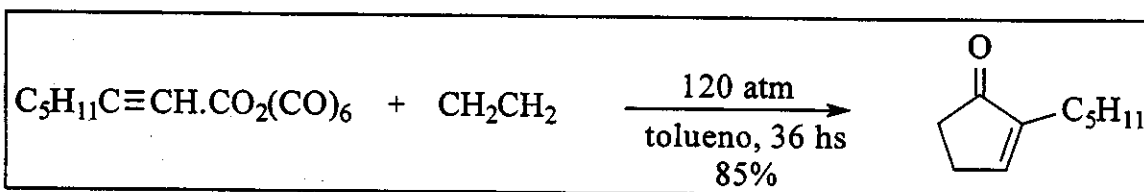


Figura 9 Reação do complexo formado por um alcino terminal e etileno

¹³ Schore, N. E. *Organic Reactions* 1991, 40, 1

Alcinos internos também estão sendo utilizados em reações de Pauson-Khand, em condições similares com etileno, mostrando uma baixa regioseletividade na incorporação do alcino¹⁴.

Quando o alcino-complexo **15** foi colocado nas condições usuais de ciclização⁷ (C₂H₄, CO, 80°C, tolueno) a ciclopentenona **16** foi obtida com modestos rendimentos de 38 - 40%.

Em comunicação recente⁸ e mais tarde uma publicação da síntese total¹⁵, observamos a utilização da metodologia de Pauson-Khand modificada na obtenção da (+)-tailoriona **6**, enantiômero do principal sesquiterpeno isolado da *Mylia taylori*³ (Hepática), com rendimentos na faixa de 80%. Esses resultados nos entusiasmaram a utilizar essa metodologia em nosso laboratório na reação de obtenção da nortailoriona **6**, um intermediário para reações de ciclopropanação na síntese de sesquiterpenos pouco comuns, como os citados anteriormente (Figura 1). É conhecido que *N*-óxidos de aminas lentamente descarbonilam carbonilas metálicas através da oxidação do ligante CO para CO₂^{16,17}. Ligantes duros, que usualmente contém um átomo de oxigênio ou nitrogênio, agem em complexos de metal-carbonilas de forma a tornar lábil a ligação do ligante CO com o metal criando um sítio vazio sobre o átomo de Co facilitando assim a reação de substituição desse ligante^{18,19}. Se o ligante duro reage com o complexo alcino-Co₂(CO)₆ na presença de uma olefina, a substituição do ligante CO pela olefina deve ser facilitada ocorrendo posteriormente a reação de Pauson-Khand.

Para a síntese da nortailoriona **6** (Esquema 1), uma solução do alcino **14** em tolueno foi lentamente adicionado sobre uma solução de octacarboniladicobalto em tolueno e mantido sob agitação durante 5h a temperatura ambiente. Após filtração sobre celite e purificação por cromatografia em coluna, o alcino-complexo **15** foi obtido com 95% de rendimento na forma de um óleo vermelho-escuro que foi caracterizado através de seus dados espectroscópicos.

¹⁴ Billington, D.C.; Bladon, P.; Helps, I.M.; Pauson, P.L.; Thomson, W.; Willison, D. *J. Chem. Res.* **1988**, 326, 2601

¹⁵ Donkervoort, J.G.; Gordon, A.R.; Johnstone, C.; Kerr, W.J.; Lange, U. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7391

¹⁶ Shen, J.K.; Gao, Y.C.; Shi, Q.Z.; Basolo, F. *Organometallics*, **1989**, 8, 2144

¹⁷ Hazum, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 829

¹⁸ C.M. Lukehart, *Fundamental Transition Metal Organometallic Chemistry*, Brooks/Cole, Monterey, **1985**

¹⁹ C.A.L. Mahaffy, P.L. Pauson, *Inorg. Synth.* **1979**, 19, 155

O espectro de RMN de ^1H , apresenta um dubleto em δ 2,07 ($J = 8,0$ Hz) e um singleto em δ 5,84 ambos com integração relativa a um hidrogênio, que foram atribuídos a H-1 e H-2” respectivamente.

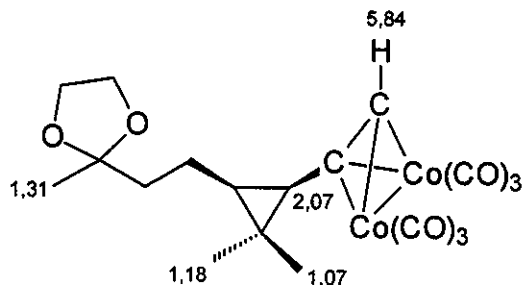
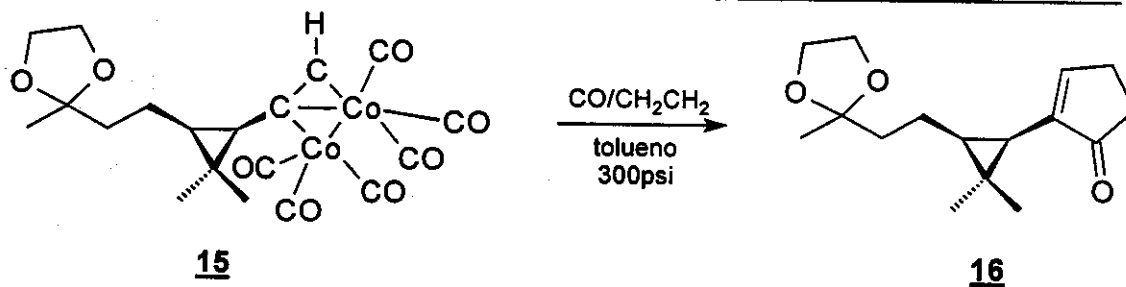


Figura 10 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H para o composto **15** e suas atribuições

De posse do alcino-complexado **15**, esse foi colocado sob as condições da reação de Pauson-Khand modificada (Esquema 2). Uma solução de *N*-óxido de trimetilamina diidrato em metanol anidro, foi adicionada sobre uma solução do alcino-complexo **15** em tolueno sob agitação. Essa solução foi colocada em um aparato reacional, utilizado para extração de óleos essenciais a altas pressões (J&W, PN 4,006,062 4,265,860) e, após o sistema ser purgado com um leve vácuo e passagens sucessivas de etileno, a pressão foi elevada para 300 psi e o conteúdo reacional mantido em agitação durante 48 horas. Após esse tempo, o produto foi purificado através de cromatografia em coluna, obtendo-se a nortailoriona protegida **16** com 70% de rendimento, na forma de um óleo incolor, que foi caracterizada com base em seus dados espectroscópicos de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e EM.



Esquema 2 Obtenção da nortailoriona **16**

No espectro de massas, verificou-se a presença do pico base com m/z 87 característico do fragmento $C_4H_7O_2^+$, do qual faz parte o grupo protetor etilenoglicol.

O espectro de RMN de 1H , apresenta dois multipletos sendo um em δ 2,32 - 2,45 e outro em δ 2,54 - 2,62, ambos com integração relativa a dois hidrogênios cada, que foram atribuídos aos H-4 e H-5 respectivamente. Em δ 7,20 - 7,30, o espectro apresenta um multipeto, com integração relativa a um hidrogênio, que foi atribuído ao hidrogênio vinílico H-3.

O espectro de RMN de ^{13}C , evidencia a formação da ciclopentenona pela presença de um sinal em δ 211,44 atribuído ao carbono carbonílico (C-1), os sinais em δ 156,03 e δ 143,54, atribuídos ao carbono metínico C-3 e ao carbono desidrogenado C-2.

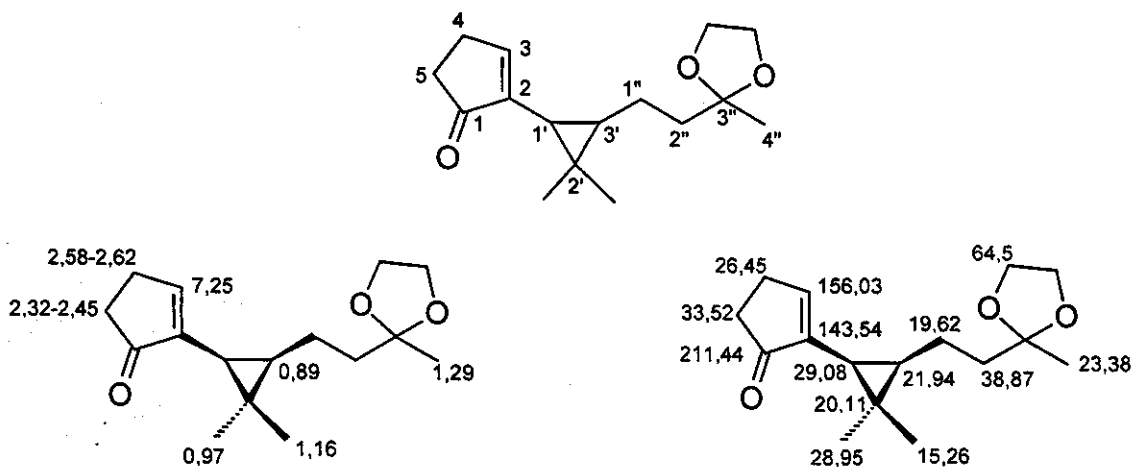


Figura 11 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de 1H e RMN de ^{13}C para o composto **16**

Para obtenção da nortailoriona **6**, uma solução do composto **16** em acetona foi colocada em agitação a temperatura ambiente com uma quantidade catalítica de PPTS²⁰ e gotas de água. A desproteção foi monitorada por CCD e após 12 horas, o solvente orgânico foi evaporado, éter etílico foi adicionado ao bruto reacional e esse foi lavado com H₂O. Após extração, a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e filtrada, obtendo-se a nortailoriona **6** na forma de um óleo incolor, com 95% de rendimento. A caracterização da substância foi realizada através de CG/EM, analisando-se a ausência no espectro de massas do fragmento de *m/z* 87, correspondente ao cetal (C₄H₇O₂).

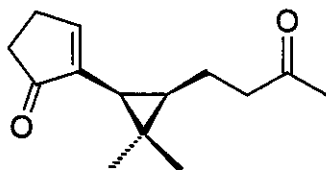
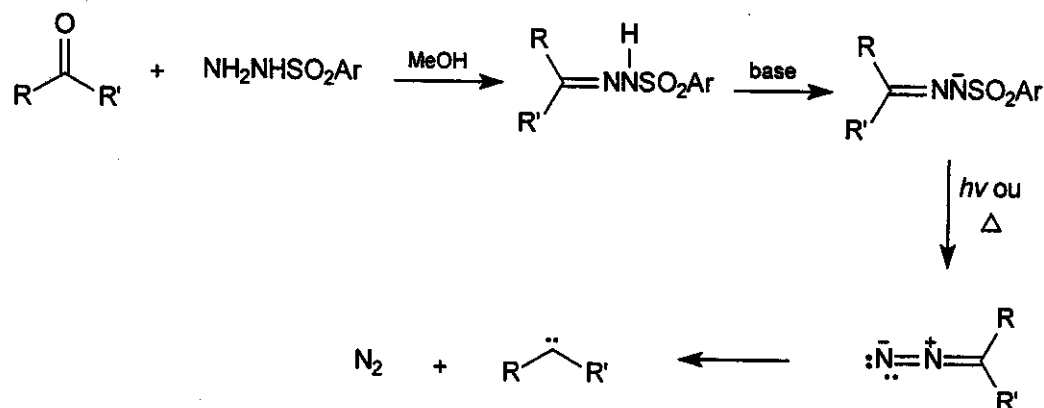


Figura 12 nor-tailoriona **6**

De posse do intermediário pivô **6** partiu-se para a etapa seguinte que deveria envolver uma biciclização ou seja, formação de dois novos ciclos na nortailoriona **6** sendo um deles um anel de 3 membros. Para tanto foi feito um levantamento na literatura das metodologias de ciclopropanação que, na sua maioria partem de olefinas e carbenóides. A reação de Simmons-Smith é bem conhecida e largamente utilizada na síntese de produtos naturais, mas com limitações no que se refere aos substituintes do carbono onde o carbeno será formado²¹. Além disso, olefinas com substituintes doadores de elétrons reagem facilmente enquanto que olefinas deficientes de elétrons não reagem. Na literatura é difícil de encontrar um método para geração de carbenos a partir de cetonas. A reação de Bamford-Stevens⁵ é um método utilizado para fazer ciclopropanação a partir da decomposição térmica de um sal de sódio de uma tosildrazona (Esquema 3).

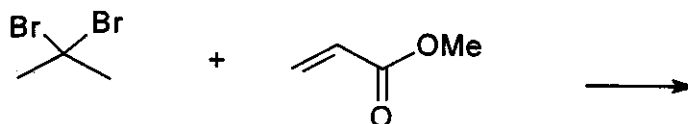
²⁰ R. Sterzycki, *Synthesis* 1979, 724

²¹ H. E. Simmons, T. L. Cairns, S. A. Vlanduchick and C. M. Heiners, *Org. React.*, 1973, 20, 1

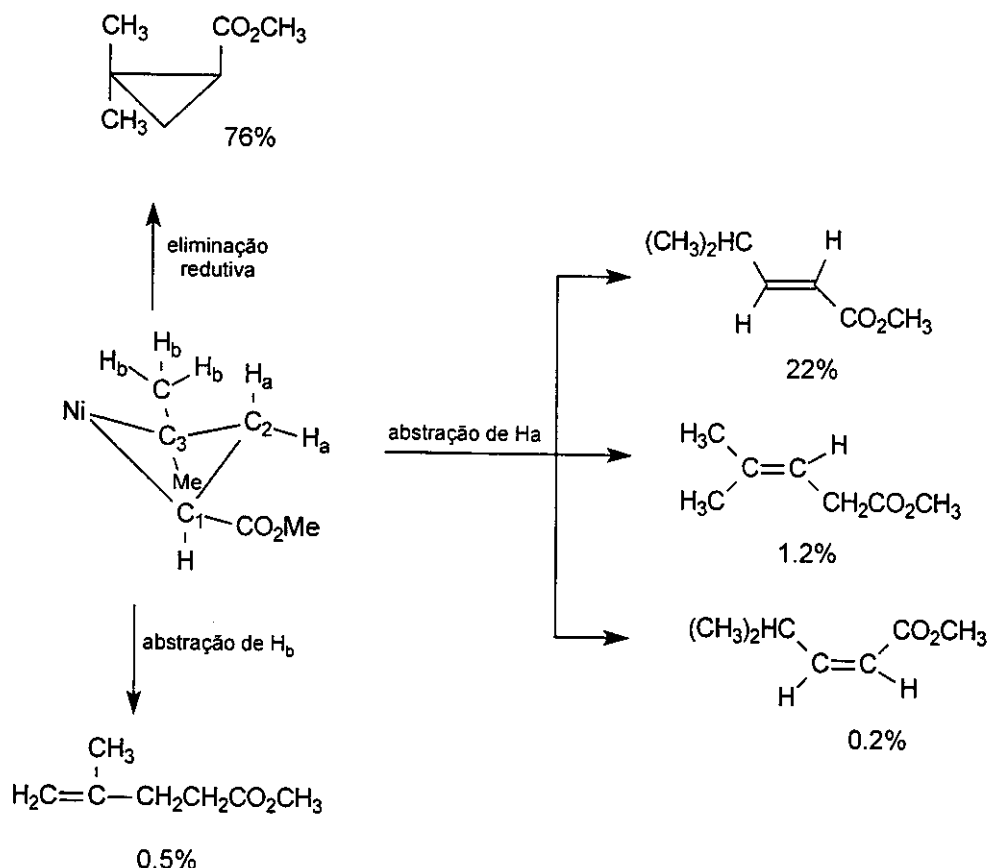


Esquema 3 Geração de carbeno a partir de uma cetona

Um outro método para se promover a ciclopropanação de olefinas deficientes de elétrons é através de reação de *gem*-dibromolefinas catalizada por um complexo de Ni(0) na presença de zinco³⁶. Nesta publicação, a reação de 2,2-dibromopropano com acrilato de metila, encontramos que compostos olefínicos foram concomitantemente produzidos com o ciclopropano desejado através da abstração de hidrogênio β do sistema cíclico intermediário formado com o metal (Ni) (Esquema 4). A abstração de hidrogênios ocorre principalmente nas espécies metilênicas nesse sistema, enquanto que na reação do dimetil-fumarato com 2,2-dibromopropano, apenas os hidrogênios das metilas do grupo isopropila são abstraídos²².



²² H. Kanai, Y. Nischiguchi and H. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1983, 56, 1592



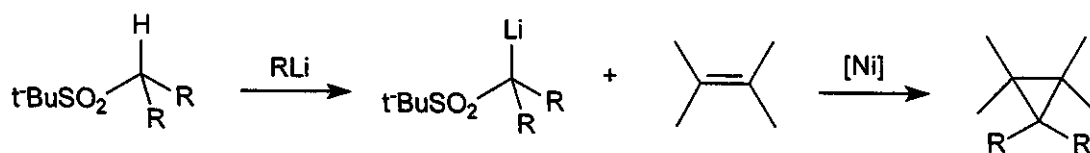
Esquema 4 Ciclopropanação e formação de produtos de eliminação da reação de acrilato de metila com 2,2-dibromopropano, catalizada por Ni(0).

Um terceiro método para a obtenção do ciclopropano seria a utilização de sulfonas, cujo emprego em síntese orgânica tem aumentado consideravelmente nos últimos anos^{23,24}. Em muitos casos, a desprotonação alfa é muito fácil e leva à formação de um carbânion, que posteriormente pode reagir com um eletrófilo e o grupo sulfonila podendo então ser removido por redução e, mais raramente, por eliminação. Essas sulfonas estão sendo muito utilizadas para obtenção de ciclopropanos (Esquema 5), e o que é interessante é que podem ser obtidas a partir de carbonilas formando ciclopropanos *gem*-dissubstituídos²⁵.

²³ Magnus PD, *Tetrahedron*, 1977, 33, 2019

²⁴ Simpkins ND, *Sulfones in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, 1993

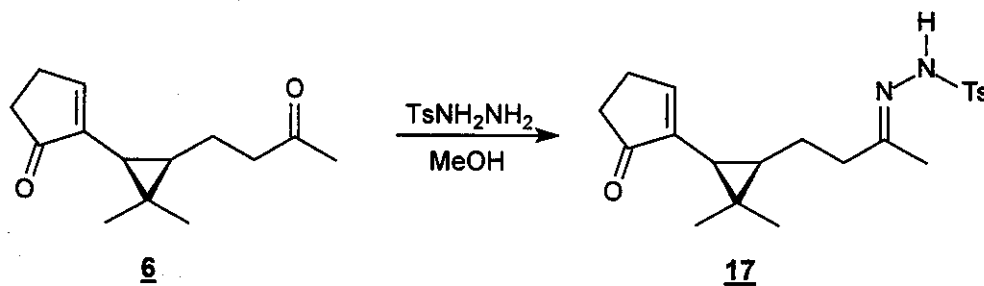
²⁵ Y. Gai, M. Julia and J-N. Verpeaux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1996, 133, 817-829



Esquema 5 Ciclopropanação utilizando sulfonas litiadas

Esse tipo de reação, não é muito conhecido na literatura e deve ser de grande importância pois, existe um elevado número de produtos naturais que apresentam essa unidade em sua estrutura. Para essas reações de ciclopropanação, podem ser utilizadas metil-sulfonas, sulfonas primárias, secundárias, alílicas e benzílicas. As reações são realizadas à partir de sulfonas litiadas e catalizadas por Ni na presença de alcenos, que não precisam necessariamente ser ativados.

1. A nossa tentativa de obtenção do tetraciclo 7 foi com base na metodologia de Bamford-Stevens utilizando a decomposição térmica do sal de sódio da tosildrazona derivada da *nor*-tailoriona 6 de acordo com um procedimento publicado por Hoffman e Shechter²⁶. A tosildrazona foi preparada por procedimentos padrões, na presença de sulfato de sódio anidro, com quantidades equivalentes de tosildrazina (Esquema 6).



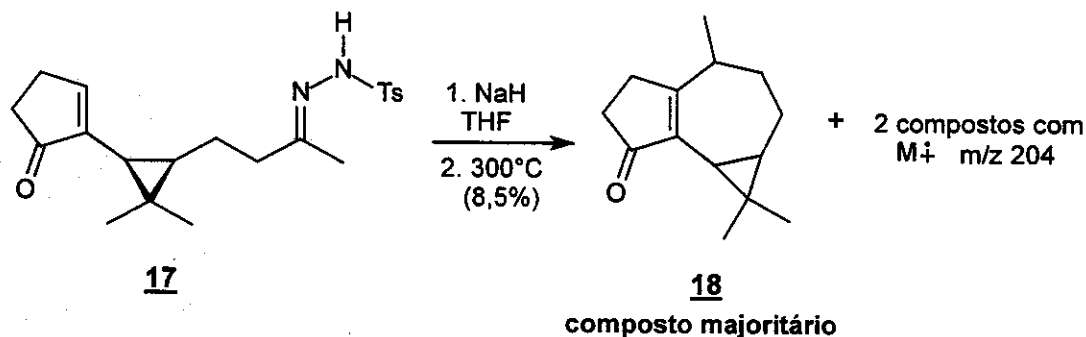
Esquema 6 Síntese da tosildrazona 17

A uma solução da *nor*-tailoriona 6 em metanol anidro, na presença de Na₂SO₄ anidro e sob agitação, adicionou-se uma solução de tosildrazina em

²⁶ R. V. Hoffman, G. G. Orphanides, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7927-7933

metanol. Essa reação foi intensivamente monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) até o desaparecimento do composto dicarbonílico. Após filtração e evaporação do solvente, a tosilidrazona **17** obtida não foi possível de ser recristalizada sendo essa então utilizada na forma bruta para a formação do sal de sódio, através de adição de NaH sobre uma solução da tosilidrazona em THF. O solvente foi evaporado com auxílio de uma corrente de nitrogênio, permanecendo no balão o sal de sódio da tosilidrazona.

A decomposição térmica do sal da tosilidrazona foi realizada através da conexão de uma das extremidades de um tubo de vidro em forma de "U" a um balão de duas bocas. A base do tubo foi mergulhada a -78°C (CO_2/EtOH) e na outra extremidade fez-se vácuo (10^{-2} mmHg). Após estabilização do vácuo o balão reacional foi aquecido a aproximadamente 300°C . O óleo transparente que ficou condensado foi analisado por CG/EM e constatou-se três produtos com m/z 204 para o íon molecular. Esse óleo foi então cromatografado em coluna com sílica e um dos três compostos, o que estava em maior proporção, foi isolado e analisado por RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Após essas análises, chegou-se a conclusão de que não aconteceu a reação de ciclopropanação mas sim uma reação de ciclização, envolvendo o carbono β -da ciclopentenona e o carbono onde foi gerado o carbeno, formando um ciclo de sete membros (Esquema 7), sendo esse o esqueleto básico de muitos sesquiterpenos da classe dos aromadendranos. A estrutura foi caracterizada pelos dados espectroscópicos de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e EM.



Esquema 7 Decomposição térmica do sal de sódio da tosilidrazona **17**

O espectro de RMN de ^1H , apresenta em δ 0,76 e δ 1,18 dois singletos com integração relativa a 3 hidrogênios cada um que foram atribuídos aos H-14 e H-13 respectivamente. Em δ 1,18 verificamos a presença de um dubleto com integração relativa a 3 hidrogênios e $J = 7,3$ Hz que foi atribuído a H-12.

O espectro de RMN de ^{13}C , mostra a presença de um sinal em δ 211,81 que foi atribuído ao carbono carbonílico C-1. Em δ 174,62 e δ 137,87 verifica-se a presença de dois sinais correspondentes a carbonos desidrogenados, em uma região características de carbonos olefinicos, que foram atribuídos a C-3 e C-2 respectivamente.

As correlações ^1H - ^1H (COSY), ^1H - ^{13}C (HSQC e HMBC) analisadas nos espectros de RMN 2D confirmaram a estrutura do composto **18**.

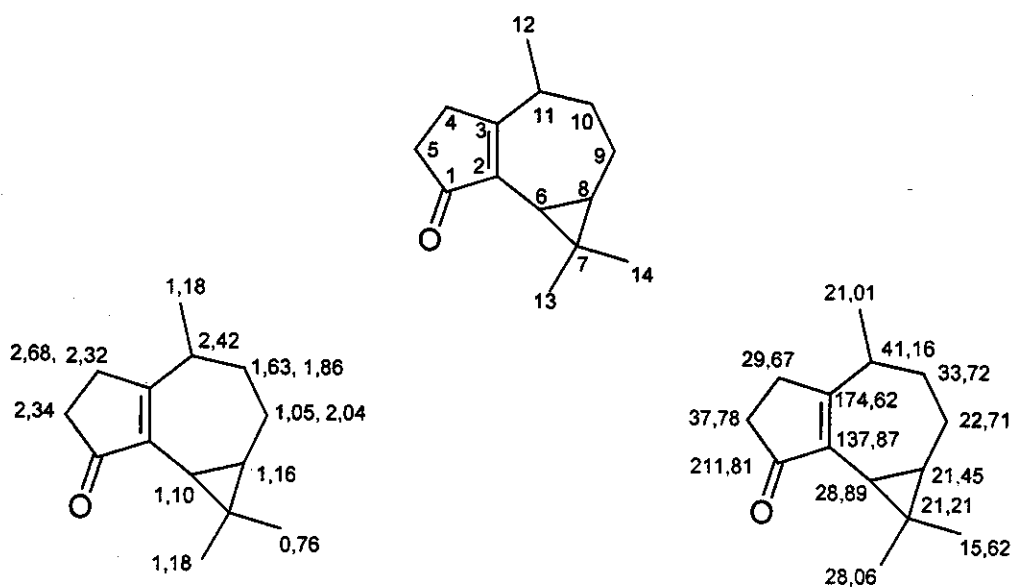
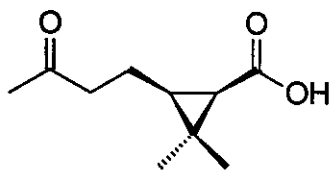


Figura 13 Deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do composto **18**

5.6 SÍNTESE

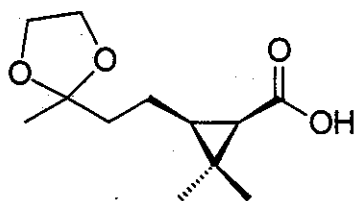
5.6.1 Ozonólise do (+)-2-careno – obtenção do cetoácido 9



9
 $C_{10}H_{16}O_3$
PM 184.1100

Uma solução de (+)-2-careno (2,017g, 14,70 mmol) em metanol (40,0 mL) foi agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. Após, a solução foi levada a -65 °C e sob agitação foi borbulhado O_3 durante 4 h, até o aparecimento de coloração levemente azul na solução, indicando o final da reação. Nitrogênio foi então borbulhado através da solução, para a retirada do excesso de O_3 e, cuidadosamente, adicionou-se uma solução de NaOH 30% (15 mL) e H_2O_2 30% (10 mL). O conteúdo reacional foi colocado em refluxo durante 1h. Após o teste para peróxidos (papel filtro embebido em uma solução de KI) ser negativo, ao conteúdo reacional foi adicionado uma solução de $Na_2S_2O_5$ e o MeOH evaporado em evaporador rotativo. Após extração com Et_2O (3 x 20 mL), a solução aquosa foi acidificada com HCl concentrado e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo-claro que permaneceu sob vácuo (10^{-2} mmHg) durante 1h. Obteve-se o ácido 9 (2,44 g, 13,26 mmol, 90%) que foi usado sem prévia purificação para as reações posteriores.

5.6.2 Reação de proteção do composto 9 – obtenção do cetalácido 10



10
 $C_{12}H_{20}O_4$
PM 228.1362

Uma solução do ácido 9 (2,20 g, 11,90 mmol), ácido *p*-toluenossulfônico (catalítico) e etileno glicol (4 mL) foi colocada em refluxo com contínua remoção de água (Dean-Stark) durante a noite. Após a solução ser resfriada, éter (50 mL) foi adicionado ao conteúdo reacional e este foi lavado com H_2O (3 X 30 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e

solvente foi evaporado em evaporador rotativo. Obteve-se o composto **10** (2,67 g, 11,70 mmol, 98%), na forma de um óleo que foi caracterizado com base em seus dados espectroscópicos.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 1,17 (s, 3H, H-5), 1,24 (s, 3H, H-4), 1,33 (s, 3H, H-4''), 1,43 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-1), 3,93 (m, 4H, ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$)).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS): δ (14,13, CH_3 , C-5), 18,15 (CH_2 , C-1''), 23,58 (CH_3 , C-4''), 26,95 (C, C-2), 28,30 (CH_3 , C-4), 29,13 (CH, C-3), 34,83 (CH, C-1), 38,67 (CH_2 , C-2''), 64,50 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 109,90 (C, C-3''), 178,00 (C, C-1').

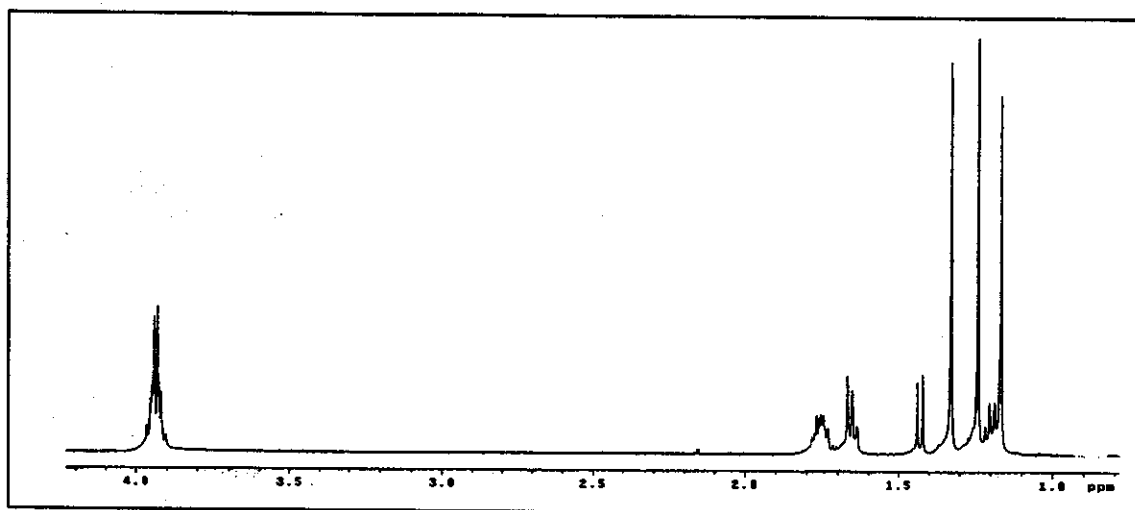


Figura 14 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **10**

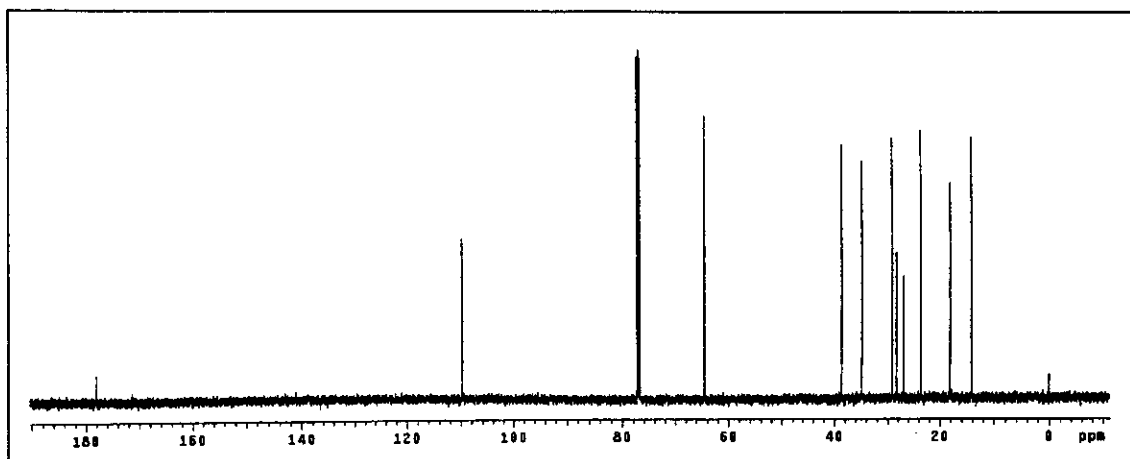


Figura 15 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **10**

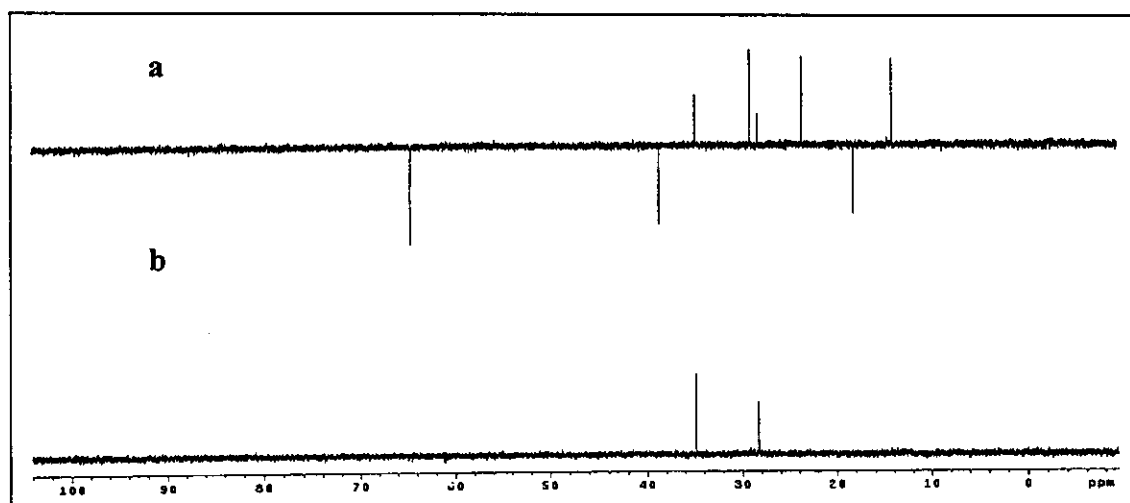
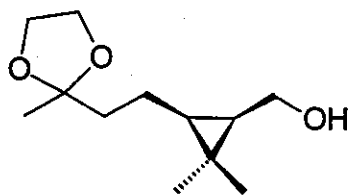


Figura 16 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135, b) DEPT 90 do composto **10**

5.6.3 Redução do composto 10 com LiAlH_4 – obtenção do álcool 11

**11**
 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$
 PM 214.1569

A uma solução do ácido protegido 10 (1,18 g, 5,17 mmol) em THF anidro (50 mL) sob agitação a 0°C, adicionou-se lentamente LiAlH_4 (632 mg, 15,20 mmol). A reação permaneceu em agitação a temperatura ambiente durante a noite e após, o excesso de LiAlH_4 foi destruído pela adição cuidadosa de gotas de H_2O e NaOH 3 mol/L. O conteúdo reacional foi filtrado sobre

celite, o solvente foi evaporado em evaporador rotativo e o produto purificado através de uma coluna cromatográfica (21,0 X 2,0 cm, sílica 230-400 mesh) utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como sistema eluente. Obteve-se o álcool 11 (664,0 mg, 3,10 mmol, 60%) na forma de um óleo incolor.

EM (70 eV) m/z (%): 214 (1), 199 (2), 183 (3), 171 (2), 121 (8), 87 (100), 59 (13), 43 (58).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 0,58 (q, 1H, H-3, $J = 7,3$ Hz), 0,82 (q, 1H, H-1, $J = 7,7$ Hz), 1,00 (s, 3H, H-5), 1,05 (s, 3H, H-4), 1,30 (s, 3H, H-4''), 3,64 (dd, 2H, H1', $J = 2,4$ Hz e $J = 7,5$ Hz), 3,80-4,00 (m, 4H, H(OCH₂CH₂O)).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS): δ 14,41 (CH₃, H-5), 17,75 (C, C-2), 18,60 (CH₂, C1''), 23,38 (CH₃, C-4''), 27,21 (CH, C-3), 28,26 (CH, C-1), 28,97 (CH₃, C-4), 39,29 (CH₂, C-2''), 59,83 (CH₂, C-1'), 64,47 (CH₂, OCH₂CH₂O), 110,00 (C, C-3').

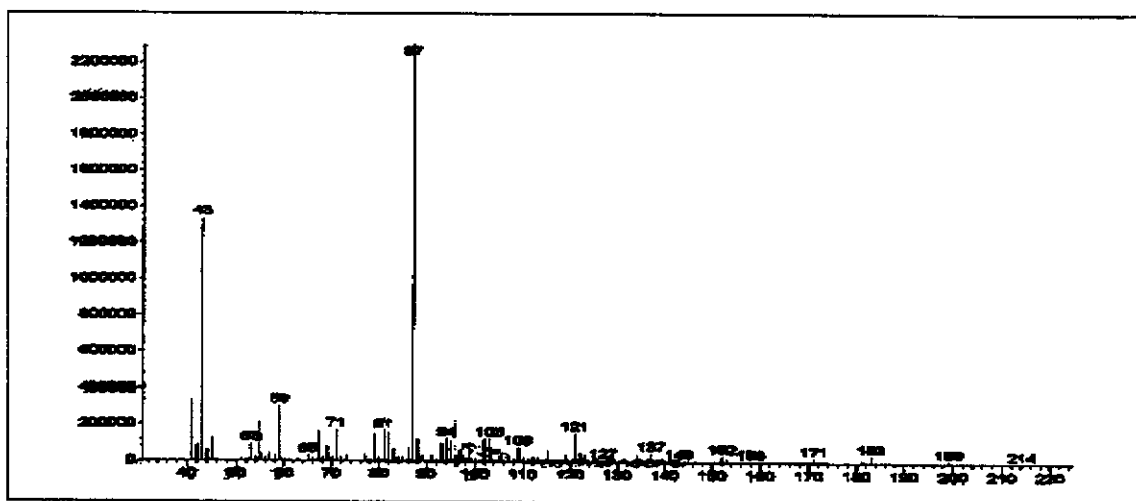


Figura 17 Espectro de massas (70 eV) do composto **11**

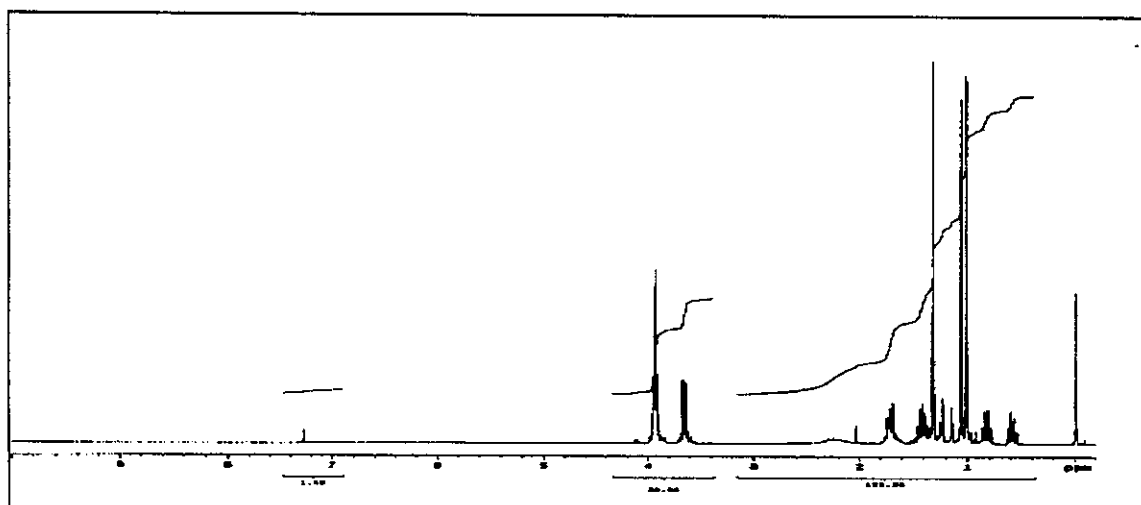


Figura 18 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **11**

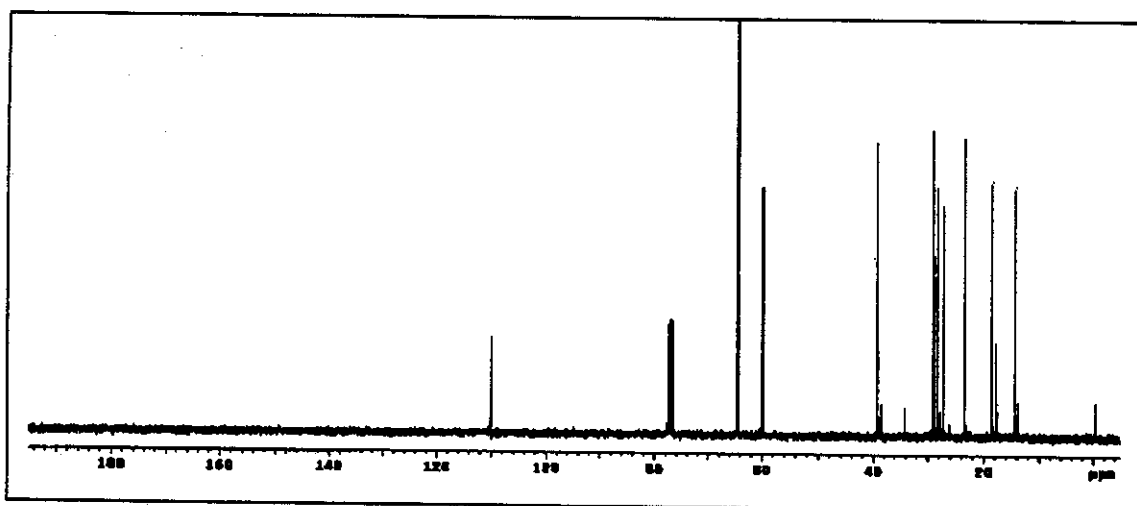


Figura 19 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 11

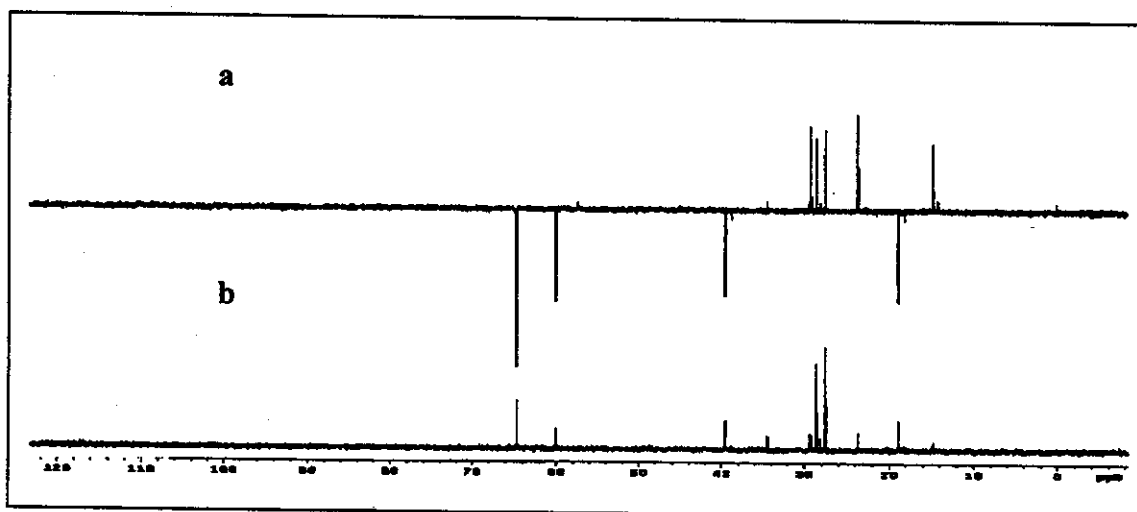
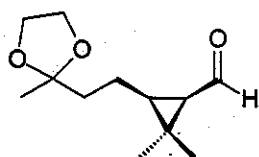


Figura 20 Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135, b) DEPT 90) do composto 11

5.6.4 Oxidação do composto 11 com PCC/ Al_2O_3 – obtenção do aldeído 12



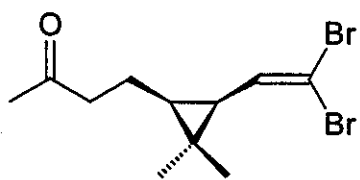
12

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$
PM 212.1412

Uma solução de PCC (755 mg, 3,5 mmol) e Al_2O_3 neutro (3,0 g) em CH_2Cl_2 e sob atmosfera de N_2 , permaneceu em agitação a temperatura ambiente durante 15 minutos. Após o conteúdo reacional ser levado a 0°C , adicionou-se lentamente uma solução do composto 11 (708,5 mg, 3,31

mmol) em CH_2Cl_2 (8 mL). O conteúdo reacional permaneceu em agitação durante 1,5 h e então foi levado a temperatura ambiente, permanecendo por mais 3,5 h em agitação. Pentano foi adicionado ao conteúdo reacional e este foi filtrado sobre uma fina camada de celite, acompanhado por sucessivas lavagens com pentano. Após evaporação do solvente em evaporador rotativo, obteve-se o composto **12** (602,0 mg, 2,83 mmol, 85,5% (bruto)) que, devido a sua instabilidade frente a oxidação, foi rapidamente utilizado na reação posterior sem prévia purificação.

5.6.5 Reação do composto **12** com $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$



17

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}$
PM 321.9568

a) Uma solução de Ph_3P (2,38 g, 9,08 mmol) e CBr_4 (1,50 g, 4,5 mmol) em CH_2Cl_2 (30 mL) foi resfriada a 0°C e mantida sob agitação. Uma solução do aldeído **12** em CH_2Cl_2 foi adicionada e a reação acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 80:20) até o desaparecimento do aldeído de partida. Hexano foi adicionado ao conteúdo reacional e este, filtrado em

uma fina camada de celite com sucessivas extrações por hexano. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo e o óleo marron obtido foi purificado em coluna cromatográfica (21,0 x 2,0 cm) utilizando-se sílica 230-400 mesh como suporte e uma mistura de hexano:acetato de etila (99:1) como eluente. Obteve-se o composto **17** (300,0 mg, 0,92 mmol, 37% (baseado no álcool **12**)) na forma de um óleo amarelo, com traços do composto protegido.

EM (70 eV), m/z (%): íon molecular 324 (0,5), 266 (8), 253 (7), 187 (14), 185 (13), 106 (40), 43 (100).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 0,92 (q, 1H, H-3, $J = 7,3$ Hz), 1,04 (s, 3H, H-5), 1,12 (s, 3H, H-4), 1,39 (t, 1H, H-1, $J = 8,8$ Hz), 1,45-1,58 (m, 2H, H-2''), 2,17 (s, 3H, H-4''), 2,49 (t, 2H, H-2''), 6,11 (d, 1H, H-1', $J = 8,8$ Hz)

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS): δ 15,83 (CH_3 , C-5), 19,83 (CH_2 , C-1''), 22,70 (C, C-2), 28,73 (CH_3 , C-4), 30,20 (CH_3 , C-4''), 30,41 (CH, C-1), 31,15 (CH, C-3), 43,47 (CH_2 , C-2''), 88,32 (C, C-2'), 136,01 (CH, C-1'), 209,31 (C, C-3').

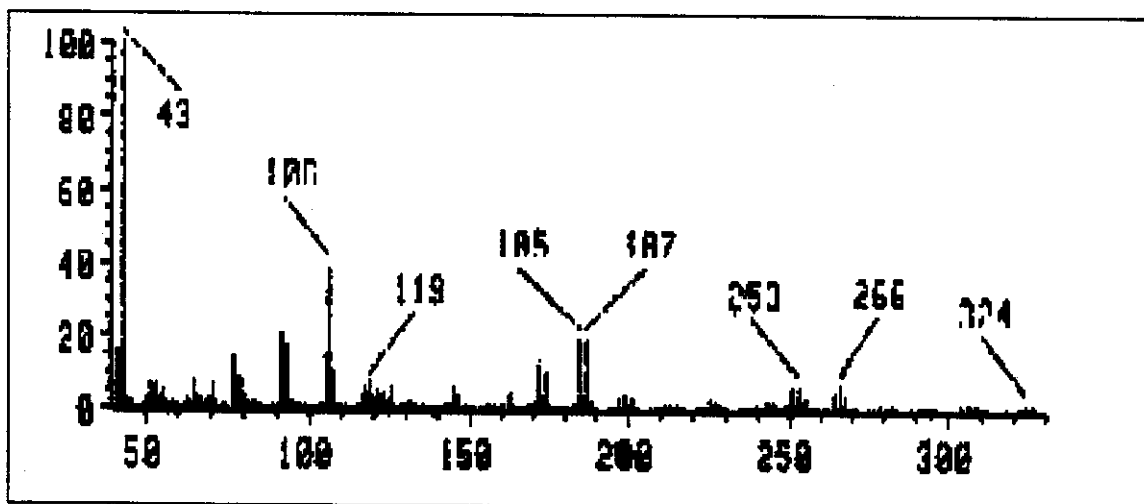


Figura 21 Espectro de massas (70 eV) do composto 17

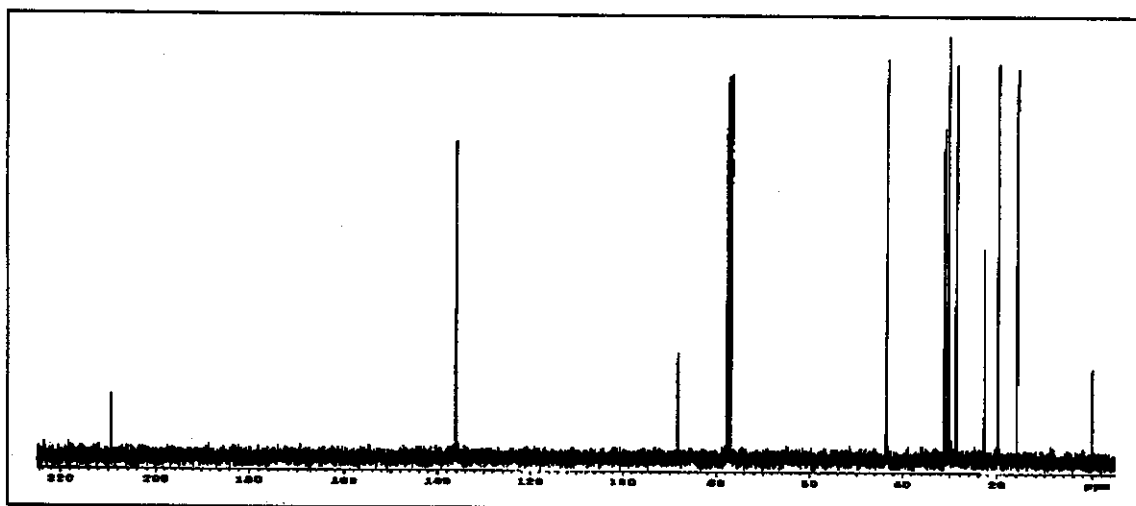


Figura 22 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 17

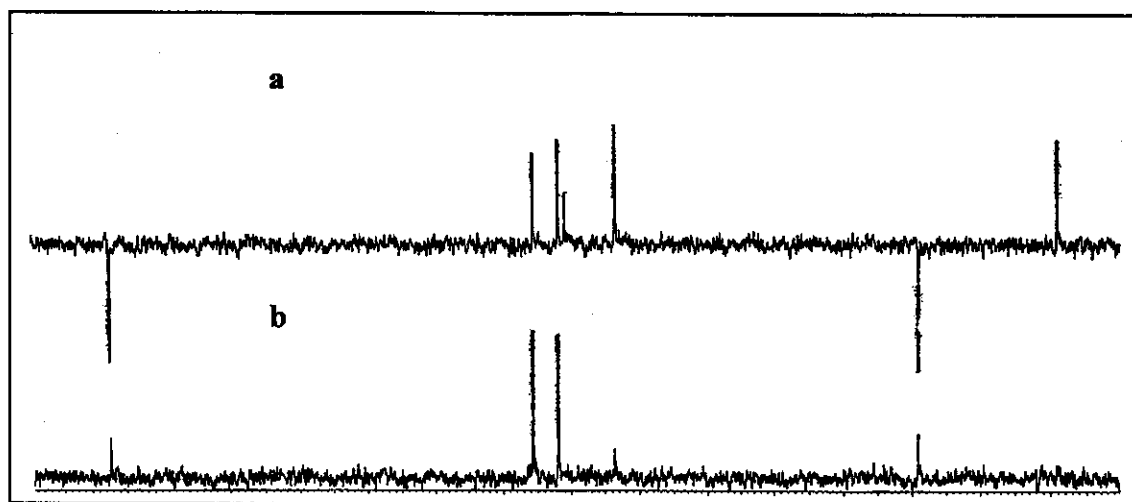
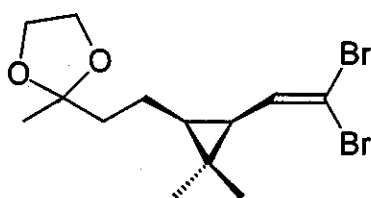


Figura 23 Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } (a) DEPT 135, b) DEPT 90) do composto **17**



13

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_2$
PM 365.9830

b) A uma solução do composto **12** (602,0 mg, 2,84 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) a 0°C , adicionou-se Ph_3P (2,66 g, 10,15 mmol) e manteve-se em agitação durante 15 minutos. Uma solução de CBr_4 (1,63 g, 4,9 mmol) em CH_2Cl_2 foi lentamente adicionada (1h) e a reação acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 80:20) até o desaparecimento total do aldeído de partida. Pentano foi adicionado ao conteúdo

reacional e este foi filtrado sobre uma fina camada de celite, com sucessivas extrações por pentano. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo e o óleo marron obtido foi purificado duas vezes em coluna cromatográfica (19,0 x 1,5 cm) utilizando-se Al_2O_3 neutro como suporte e uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente. Obteve-se o composto **13** (494,0 mg, 1,34 mmol, 40% (baseado no álcool **11**), na forma de um óleo amarelo.

EM (70 eV) m/z (%): 368 (1), 353 (2), 306 (5), 266 (4), 225 (6), 185 (11), 87 (100), 43 (95).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 0,93 (q, 1H, H-3, $J = 7,5$ Hz), 1,04 (s, 3H, H-5), 1,12 (s, 3H, H-4), 1,33 (s, 3H, H-4''), 3,90-3,98 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6,14 (d, 1H, H-1', $J = 8,8$ Hz).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS): δ 15,49 (CH_3 , C-5), 19,96 (CH_2 , C-1''), 22,41 (C, C-2), 23,39 (CH_3 , C-4''), 28,50 (CH_3 , C-4), 30,85 (CH , C-3), 30,94 (CH , C-1), 38,52 (CH_2 , C-2''), 64,52 (CH_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 87,42 (C, C-2'), 109,83 (C, C-3'), 136,22 (CH , C-1').

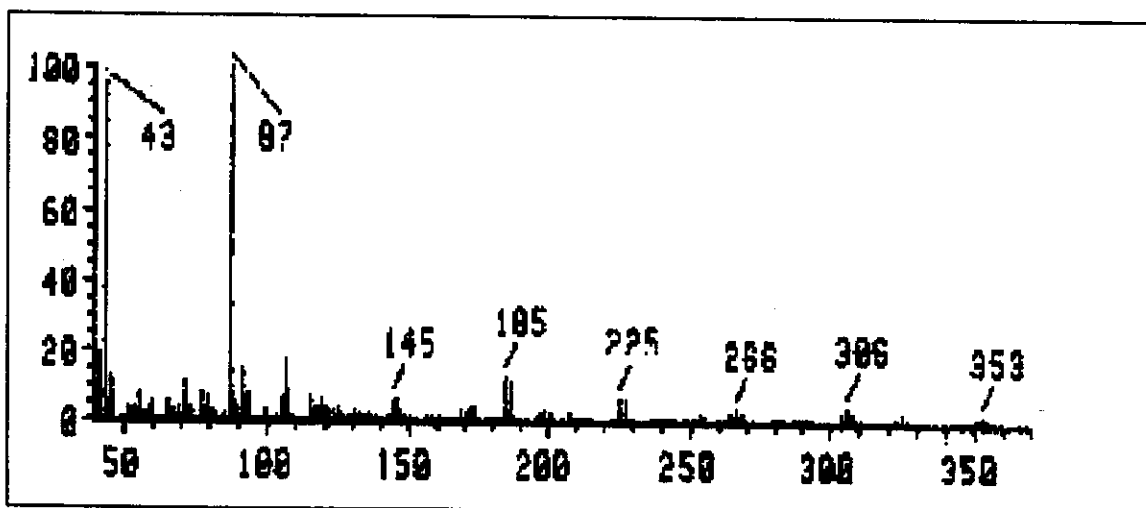


Figura 24 Espectro da massas (70 eV) do composto 13

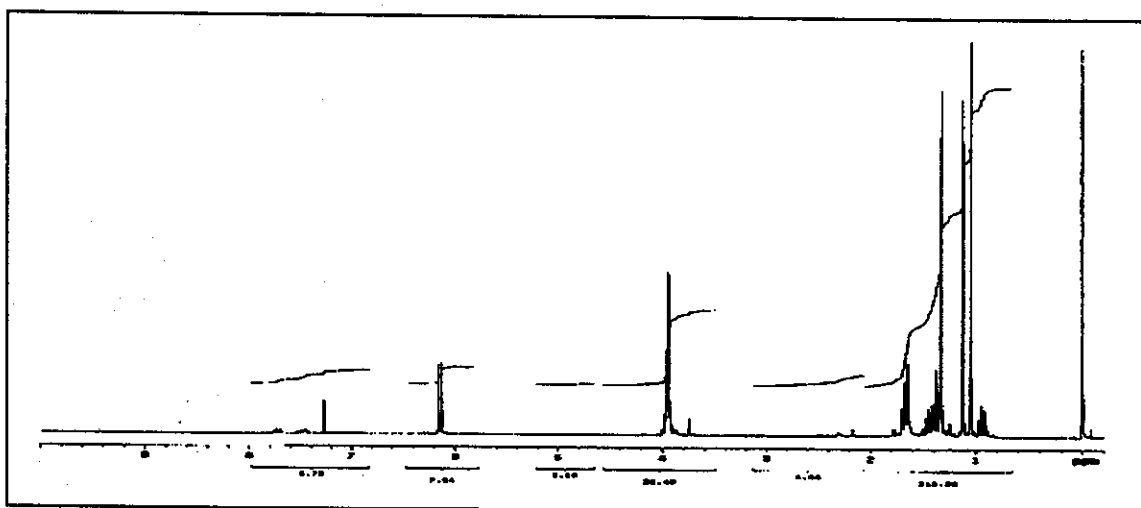


Figura 25 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 13

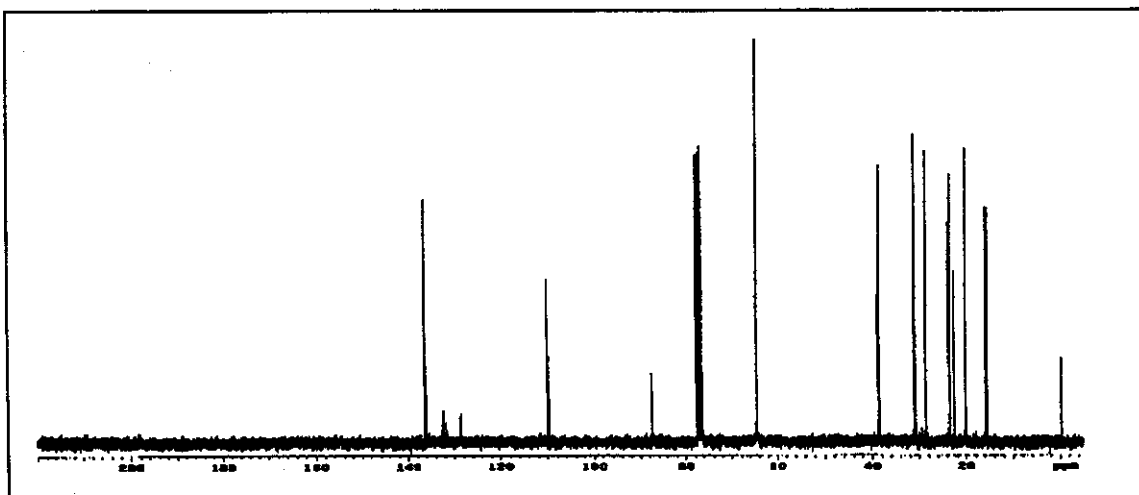


Figura 26 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 13

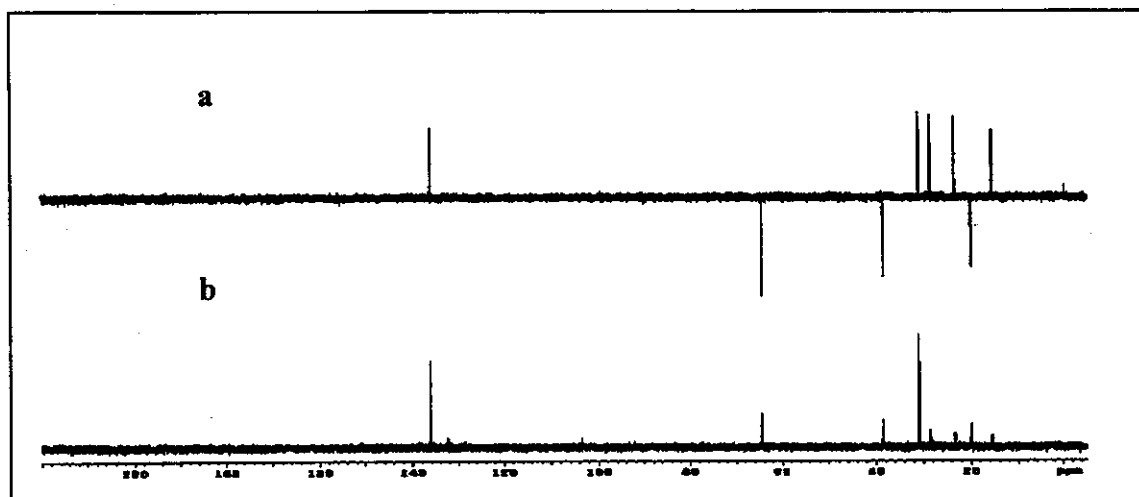
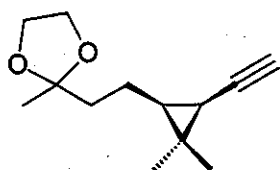


Figura 27 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135, b) DEPT 90) do composto 13

5.6.6 Reação do composto 13 com *n*-BuLi – obtenção do cetoalcino 14



14

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$
PM 208.1463

Uma solução do composto 13 (273 mg, 0,74 mmol) em THF anidro, foi resfriada a -78°C sob atmosfera de N_2 e agitação. Uma solução de *n*-BuLi em hexano (2,5 M, 0,8 mL, 2,0 mmol) foi lentamente adicionada e o conteúdo reacional permaneceu em agitação durante 1h a -78°C , seguindo-se

por mais 1h a temperatura ambiente. Após, adicionou-se H₂O (4,0 mL) e a reação foi extraída com éter etílico (3 x 5,0 ml). As fases orgânicas foram reunidas, secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e o solvente evaporado em evaporador rotativo. A purificação através de coluna cromatográfica (18,0 x 1,5 cm), utilizando-se sílica-gel 70-230 mesh como suporte e uma mistura de hexano/acetato de etila (99,5:0,5) como eluente, forneceu o composto **14** (113,0 mg, 0,54 mmol, 73%) na forma de um óleo incolor.

EM (70 eV) *m/z* (%): íon molecular 208 (0), 193 (3), 165 (1), 146 (8), 87 (100), 43 (62).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 0,75 (q, 1H, H-3, J = 7,6 Hz), 1,07 (s, 3H, H-5), 1,11 (s, 3H, H-4), 1,17 (dd, 1H, H-1, J = 2,2 e J = 8,8 Hz), 1,89 (d, 1H, H-2', J = 2,2 Hz).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS): δ 15,59 (CH₃, C-5), 16,93 (CH, C-1), 19,96 (CH₂, C-1''), 21,40 (C, C-2), 23,42 (CH₃, C-4''), 27,37 (CH₃, C-4), 29,32 (CH, C-3), 38,04 (CH₂, C-2''), 64,47 (CH₂, OCH₂CH₂O), 64,50 (OCH₂CH₂O), 67,53 (CH, C-2''), 83,06 (C, C-1'), 110,04 (C, C-3'').

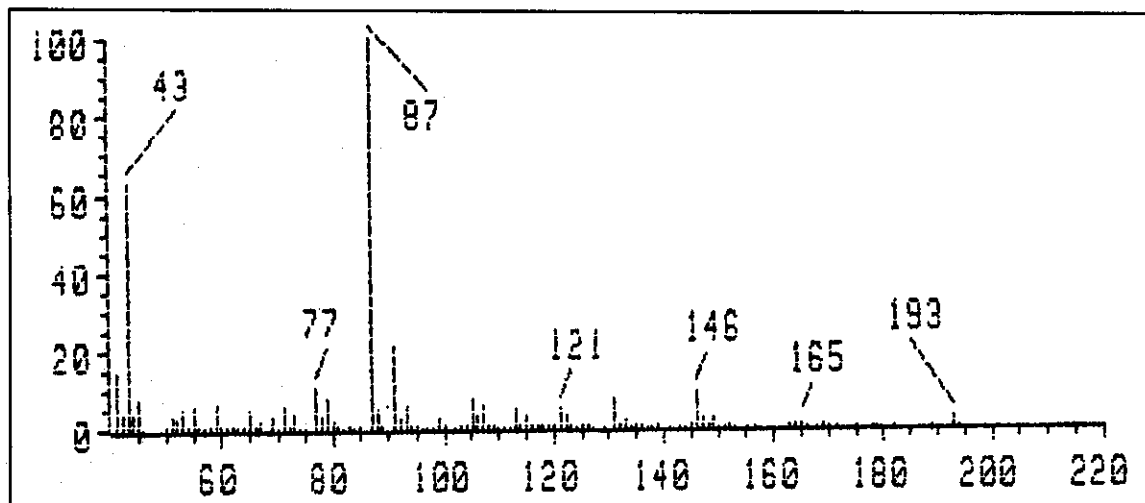


Figura 28 Espectro de massas (70 eV) do composto **14**

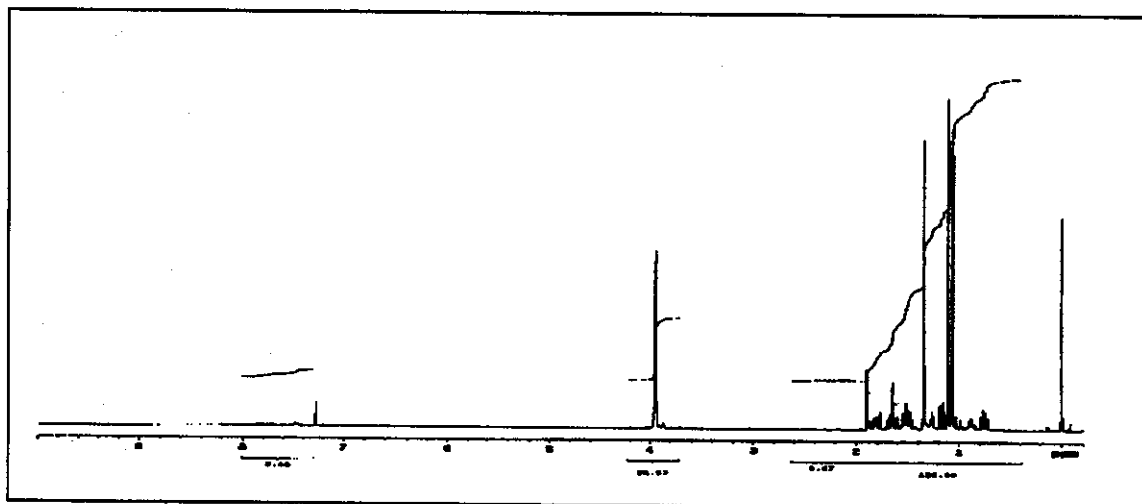


Figura 29 Espectro de RMN de ^1H (300,0 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 14

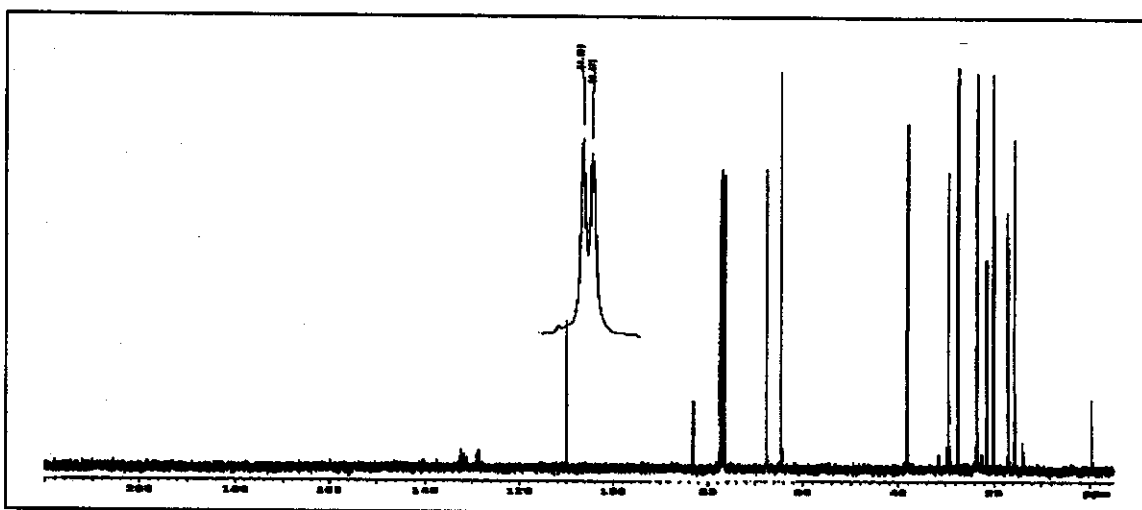


Figura 30 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 14

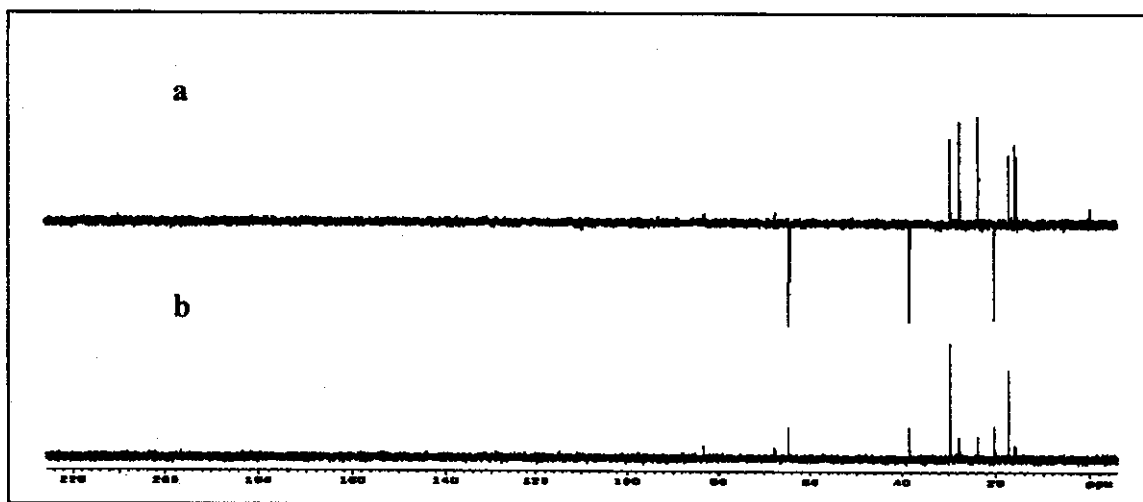
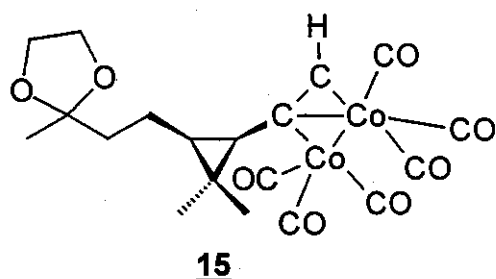


Figura 31 Espectro de RMN de ^{13}C {1H} (a) DEPT 135, b) DEPT 90) do composto **14**

5.6.7 Reação de formação do complexo-alcino **15**



$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Co}_2\text{O}_8$
PM 493.9822

À uma solução de $(\text{CO})_8(\text{Co})_2$ (496,0 mg, 1,45 mmol) em tolueno (60 mL), sob atmosfera de N_2 e agitação a temperatura ambiente, foi adicionado uma solução do composto **14** (305,0 mg, 1,40 mmol) em tolueno (10 mL). Após 5h em agitação o conteúdo reacional foi filtrado sobre uma fina camada de celite seguido por sucessivas

lavagens com hexano. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo e o produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna com alumina neutra (15,0 x 2,0 cm) sendo utilizado hexano como eluente. Foi obtido o composto **15** (659,0 mg, 1,33 mmol, 95%) na forma de um óleo vermelho-escuro.

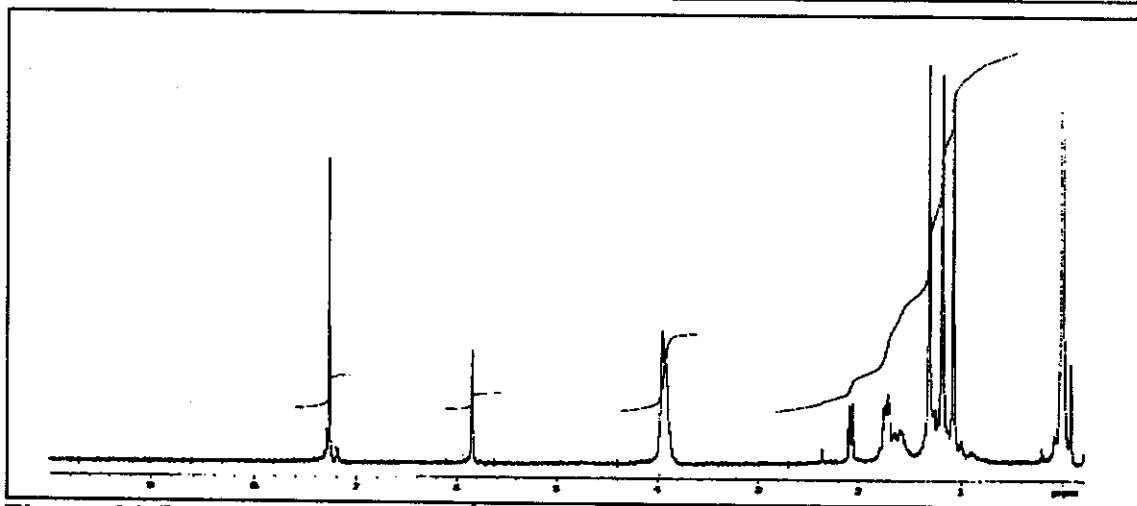
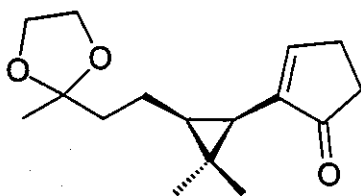


Figura 32 Espectro de RMN de ^1H (300,0 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **15**

5.6.8 Reação de Pauson-Khand – obtenção da nortaioloriona **16**



16

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$
PM 264.1725

a) Uma solução do complexo-alcino **15** (140,0 mg, 0,283 mmol) em tolueno anidro (30 mL) foi resfriada a -78°C em uma ampola de vidro. Concomitantemente, CH_2CH_2 e CO foram borbulhados na solução durante 5 minutos. A ampola foi selada e colocada em banho de areia a 80°C durante 48 h. Após, o solvente foi evaporado em evaporador rotativo e o produto purificado em coluna com sílica 230-400 mesh (13,0 x 1,5 cm) usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Obteve-se o composto **16** (30,0 mg, 0,113 mmol, 40%) na forma de um óleo incolor.

b) A uma solução do complexo-alcino **15** (613,2 mg, 1,24 mmol) em tolueno (10 mL) a temperatura ambiente e sob agitação, adicionou-se uma solução de tetrametilamina-N-óxido diidratado (TMAMNO.2H₂O) (1,24 g, 11,16 mmol) em metanol (10 mL). O conteúdo reacional foi colocado em um sistema utilizado para extração de óleos essenciais a alta pressão (J&W, PN 4,006,062 4,265,860) e mantido em agitação. O sistema foi purgado duas vezes com CH_2CH_2 e em seguida a pressão de etileno foi elevada para 300 psi. Após 48 h em agitação a

temperatura ambiente, o solvente foi evaporado em evaporador rotativo e o produto foi purificado em coluna com sílica 230-400 mesh (15,0 x 1,5 cm) usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como sistema eluente. Obteve-se o composto **16** (231,1 mg, 875,3 μ mol, 70%) na forma de um óleo incolor.

EM (70 eV) m/z (%): íon molecular 264 (1), 249 (4), 202 (11), 87 (100), 43 (32)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 0,89 (q, 1H, H-3'), 0,97 (s, 3H, H-6), 1,16 (s, 3H, H-7), 1,29 (s, 3H, H-4''), 2,32-2,45 (m, 2H, H-5), 2,54-2,62 (m, 2H, H-4), 7,20-7,30 (m, 1H, H-3).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS): δ 15,26 (CH_3 , C-7), 19,62 (CH_2 , C-1''), 20,11 (C, C-2'), 21,94 (CH , C-3'), 23,38 (CH_3 , C-4''), 26,45 (CH_2 , C-4), 28,95 (CH_3 , C-6), 29,08 (CH , C-1'), 33,52 (CH_2 , C-5), 38,87 (CH_2 , C-2''), 64,50 (CH_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 110,00 (C, C-3''), 143,54 (C, C-2), 156,03 (CH , C-3), 211,44 (C, C-1).

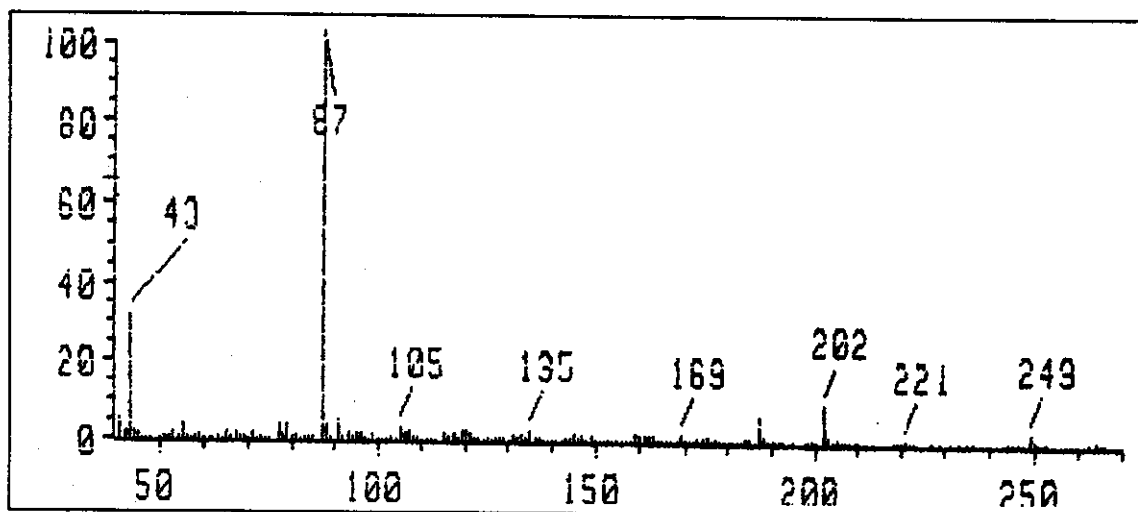


Figura 33 Espectro de massas (70 eV) do composto **16**

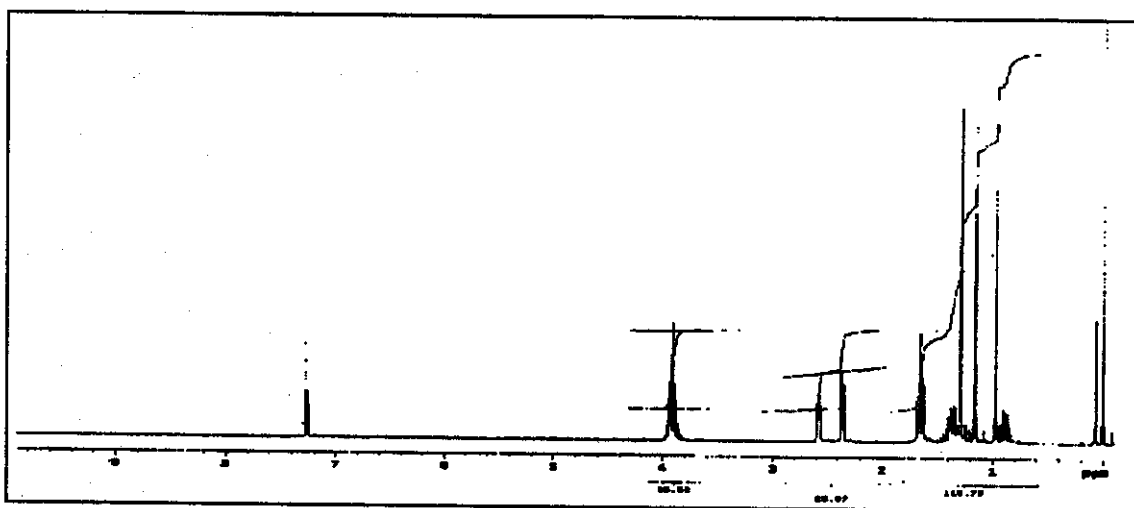


Figura 34 Espectro de RMN de ^1H (300,0 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **16**

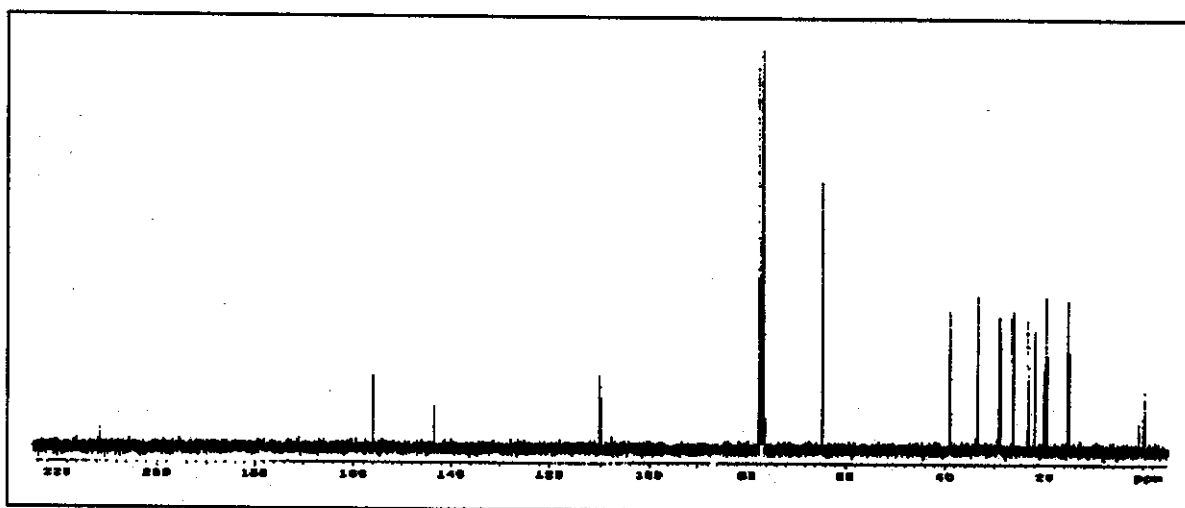


Figura 35 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **16**

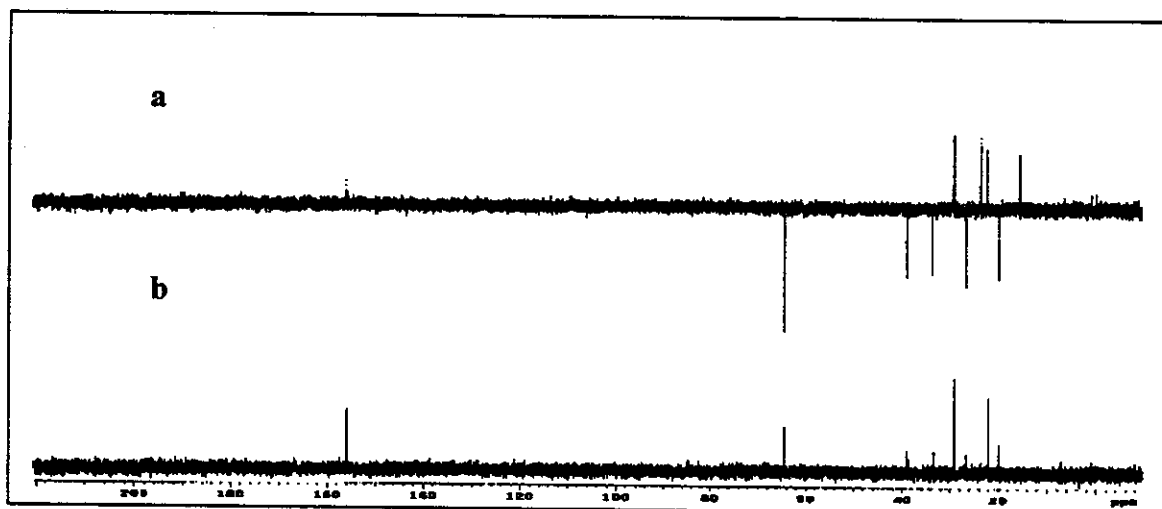
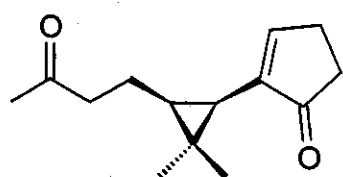


Figura 36 Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } (a) DEPT 135, b) DEPT 90) do composto **16**

5.6.9 Reação de desproteção do composto **16**



6

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$
PM 220.1463

À uma solução do composto **16** (270,0 mg, 1,02 mmol) em acetona (10 mL) e H_2O (0,5 mL) adicionou-se PTSA (cat.) permanecendo em agitação durante a noite, à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo, o resíduo dissolvido em éter etílico (10 mL) e lavado com H_2O (3 x 5,0 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e após evaporação, o

produto foi filtrado em uma pequena coluna com sílica. Obteve-se o composto **6** (213,0 mg, 0,969 mmol, 95%) na forma de um óleo incolor.

EM (70 eV) m/z (%): íon molecular 220 (4), 205 (14), 202 (12), 187 (22), 163 (24), 96 (38), 43 (100).

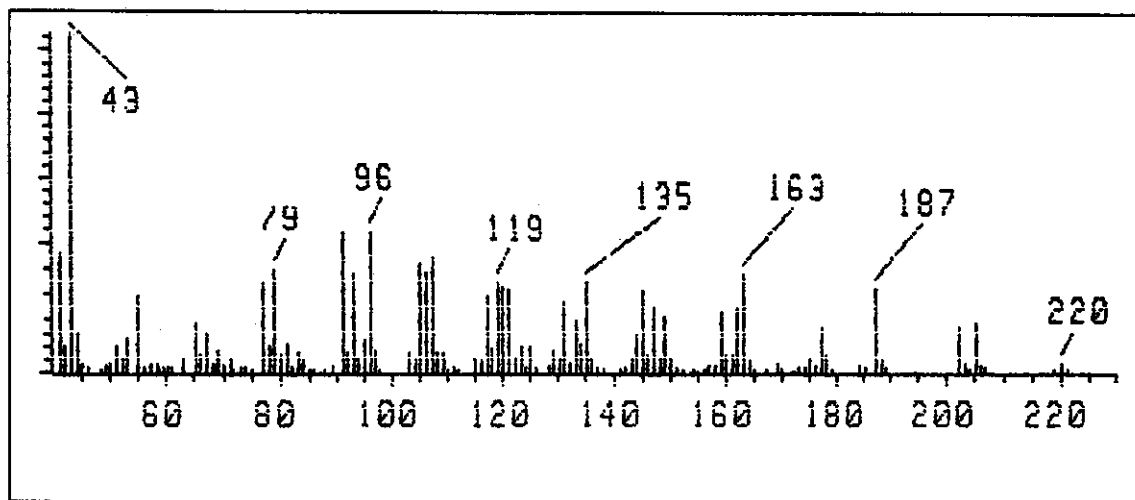
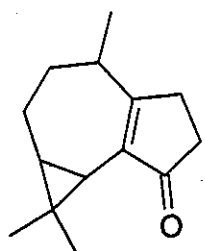


Figura 37 Espectro de massas (70 eV) do composto 6

5.6.10 Reação de Bamford-Stevens – obtenção do composto 18



18

$C_{14}H_{20}O$
PM 204.1514

a. A uma solução do composto 6 (178,0 mg, 0,809 mmol) em MeOH anidro (4,0 mL), na presença de Na_2SO_4 anidro e sob atmosfera de N_2 à temperatura ambiente e agitação, adicionou-se lentamente uma solução de $TsNHNH_2$ (150,0 mg, 0,805 mmol) em MeOH anidro (3,0 mL). A reação foi monitorada por CCD (hexano/acetato de etila, 60:40) até o desaparecimento do composto 6. O conteúdo reacional foi filtrado e o resíduo lavado com MeOH anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo, o resíduo colocado durante 1h sob vácuo e após, foi utilizado sem prévia purificação para o passo posterior da reação.

b. A uma solução da tosildrazona obtida anteriormente (350,0 mg, bruto) em THF anidro (3,0 mL) sob atmosfera de N_2 e agitação a temperatura ambiente, adicionou-se NaH (60% em óleo mineral, 32,0 mg, 0,81 mmol) mantendo-se em agitação durante 30 minutos. Após o solvente ter sido evaporado através de uma corrente de N_2 , um tubo de vidro em forma de “U” foi conectado a uma das bocas

do balão e sua base resfriada a -78°C . O sistema foi mantido sob vácuo (10^{-2} mmHg) durante 1h. O balão foi aquecido a 300°C e o óleo condensado no sistema foi purificado através de cromatografia em coluna com sílica 230-400 mesh, utilizando-se como sistema eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20). Obteve-se o composto **18** (15,0 mg, 8,5% nos 3 passos) na forma de um óleo incolor.

EM (70 eV) m/z (%): íon molecular 220 (18), 189 (47), 171 (41), 161 (43), 147 (67), 133 (50), 119 (70), 105 (94), 91 (100), 77 (52), 55 (50), 43 (96).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 0,76 (s, 3H, H-14), 1,18 (s, 3H, H-13), 1,18 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz, H-12),

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS): δ 15,62 (CH_3 , C-14), 21,01 (CH_3 , C-12), 21,21 (C, C-7), 21,45 (CH, C-8), 22,71 (CH_2 , C-9), 28,06 (CH_3 , C-13), 28,89 (CH, C-6), 29,67 (CH_2 , C-4), 33,72 (CH_2 , C-10), 37,78 (CH_2 , C-5), 41,16 (CH, C-11), 137,87 (C, C-2), 174,62 (C, C-3), 211,81 (C, C-1).

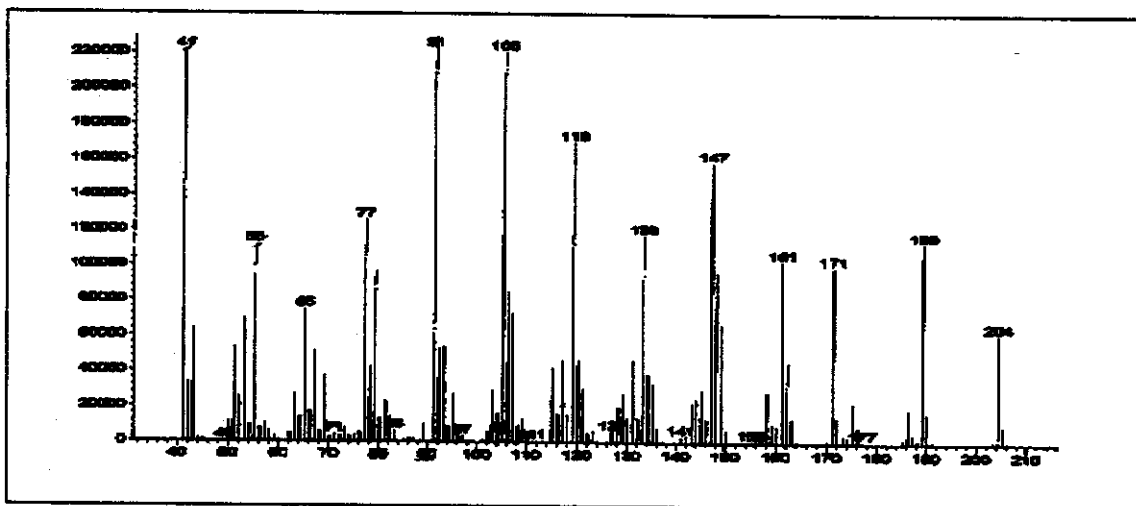


Figura 38 Espectro de massas (70 eV) do composto **18**

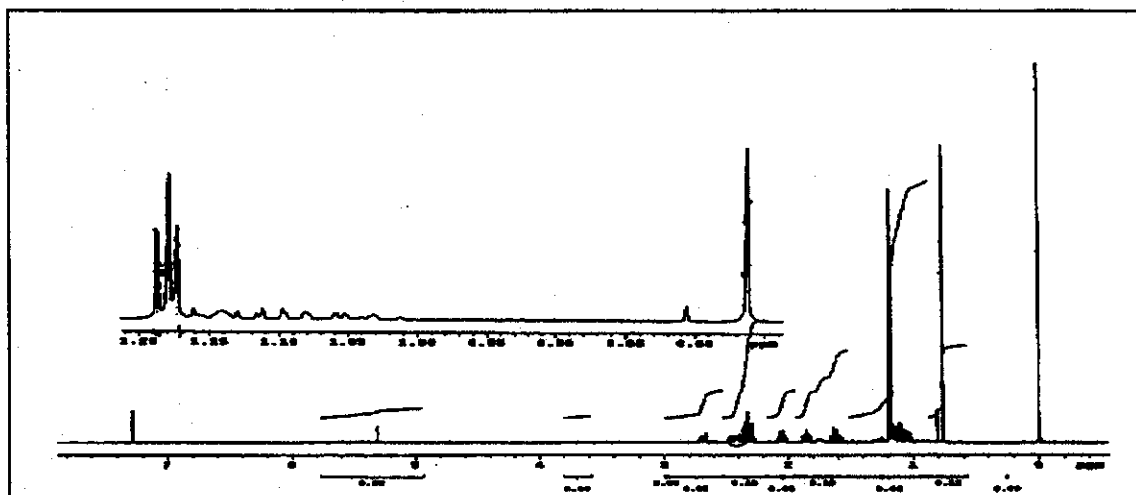


Figura 39 Espectro de RMN de ^1H (500,0 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **18**

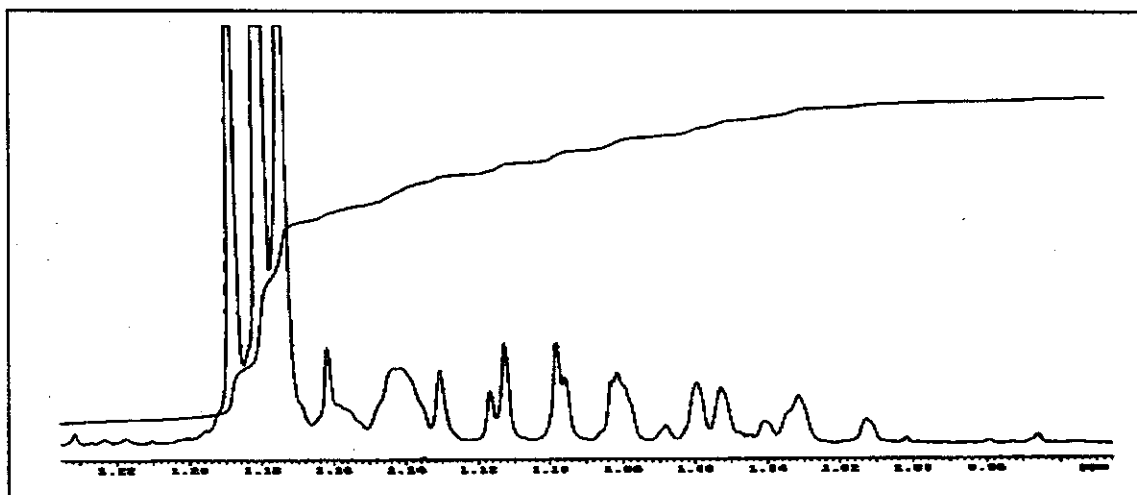


Figura 40 Espectro de RMN de ^1H (500,0 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **18** (0,7-1,2 ppm)

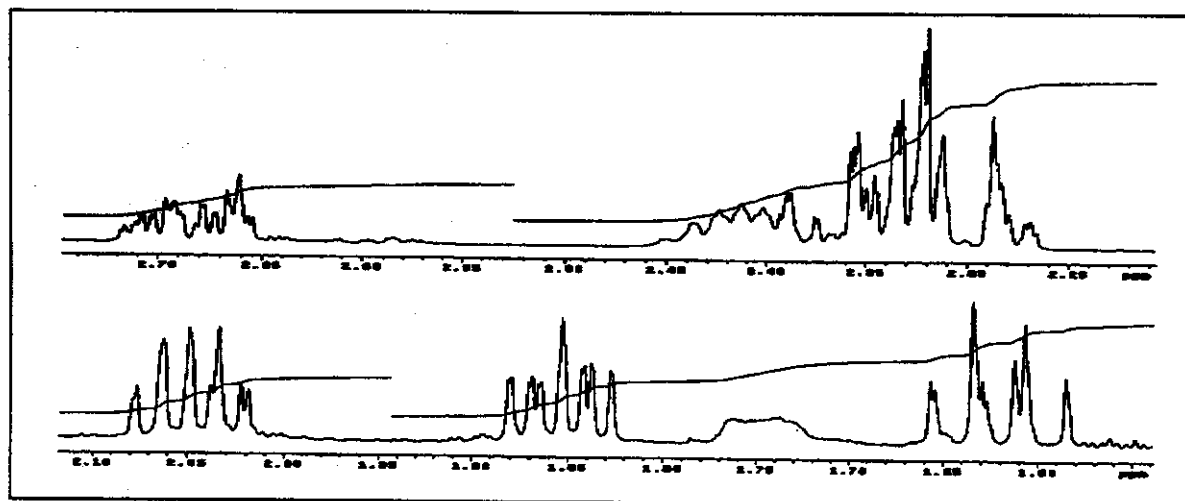


Figura 41 Espectro de RMN de ^1H (500,0 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **18** (1,55 – 2,75ppm)

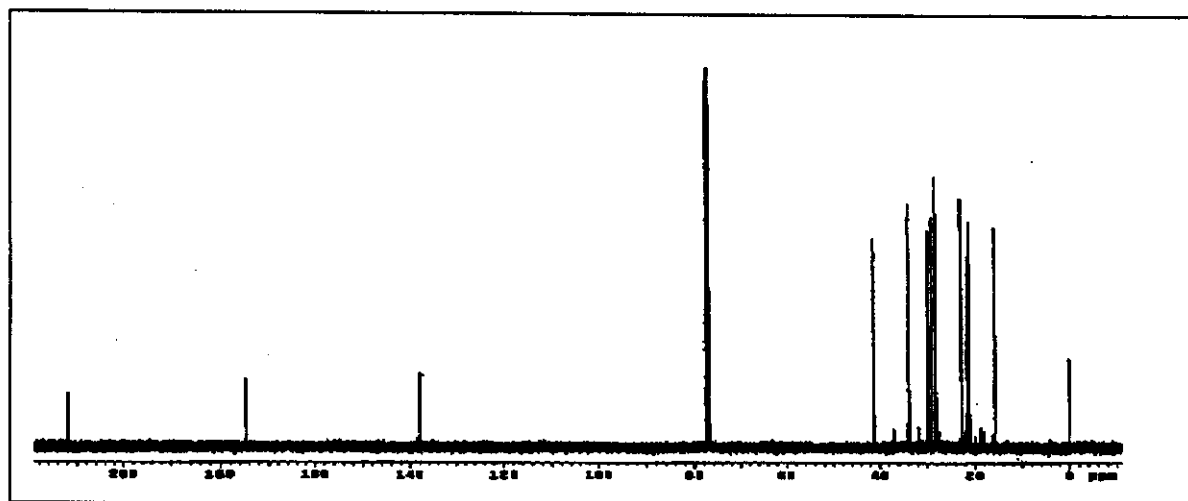


Figura 42 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (125,7 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **18**

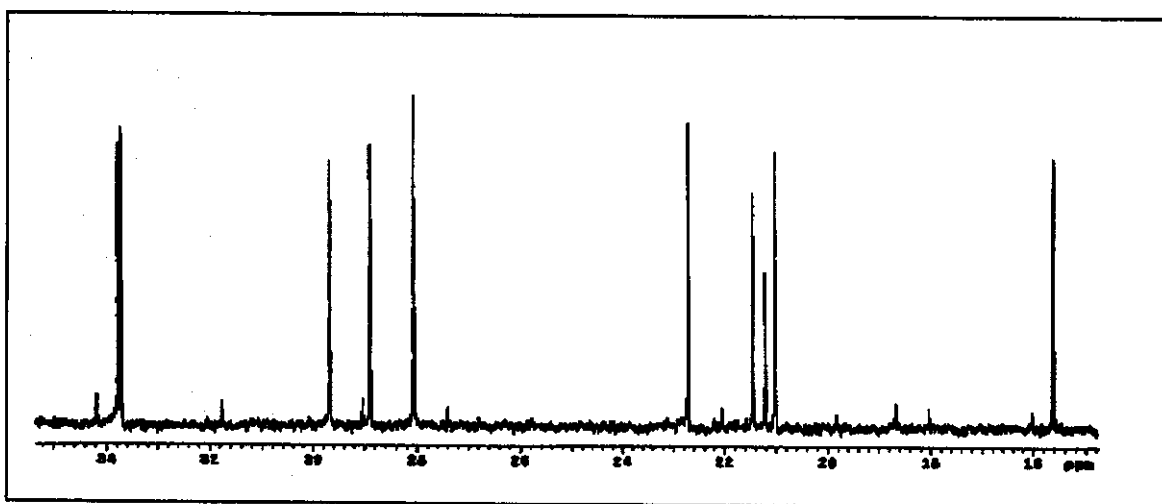


Figura 43 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (125,7 MHz, CDCl_3/TMS) do composto **18** (15-35 ppm)

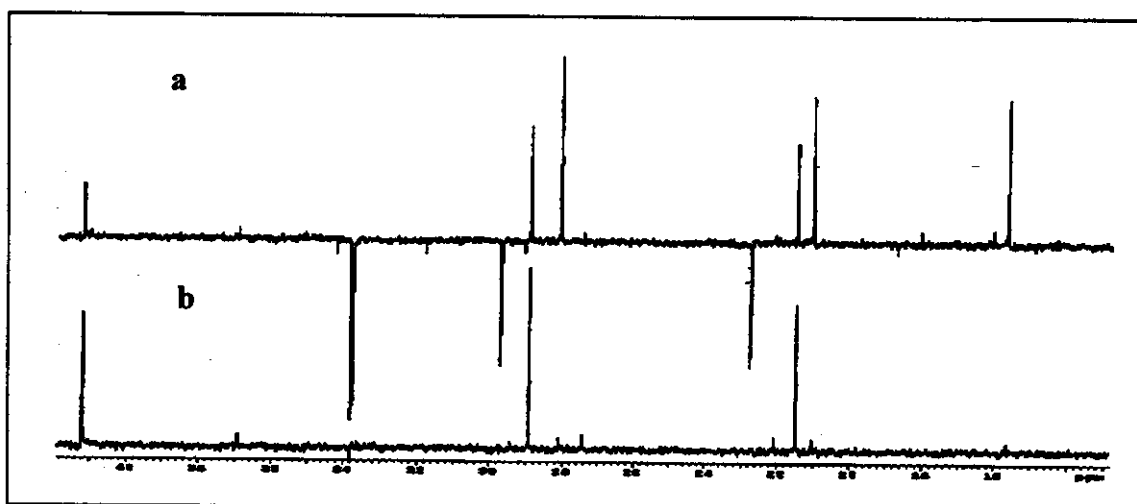


Figura 44 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (a) DEPT 135, b) DEPT 90) do composto **18**

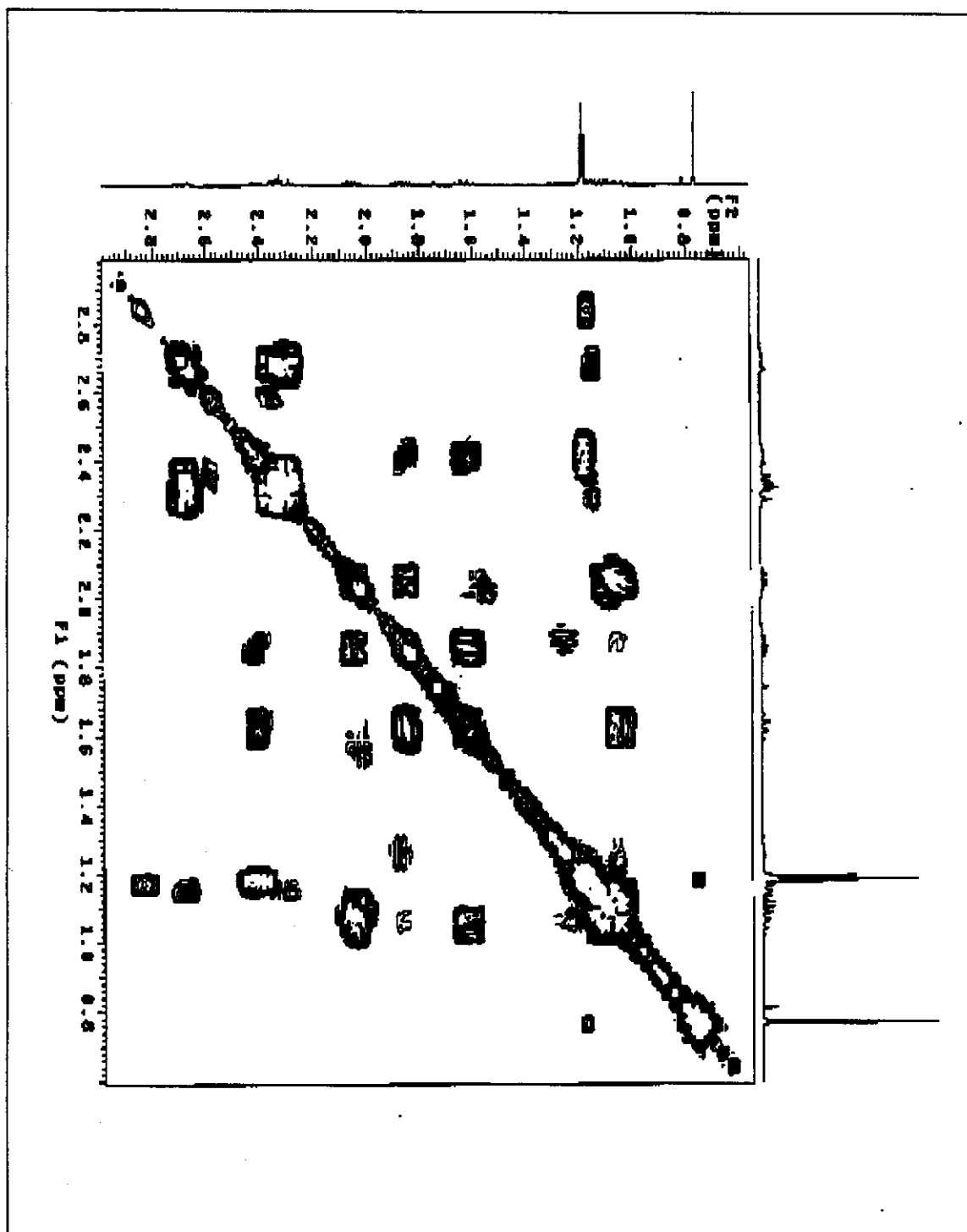


Figura 45 Espectro de RMN de 2D de correlação $^1\text{H}, ^1\text{H}$ (COSY) do composto

18

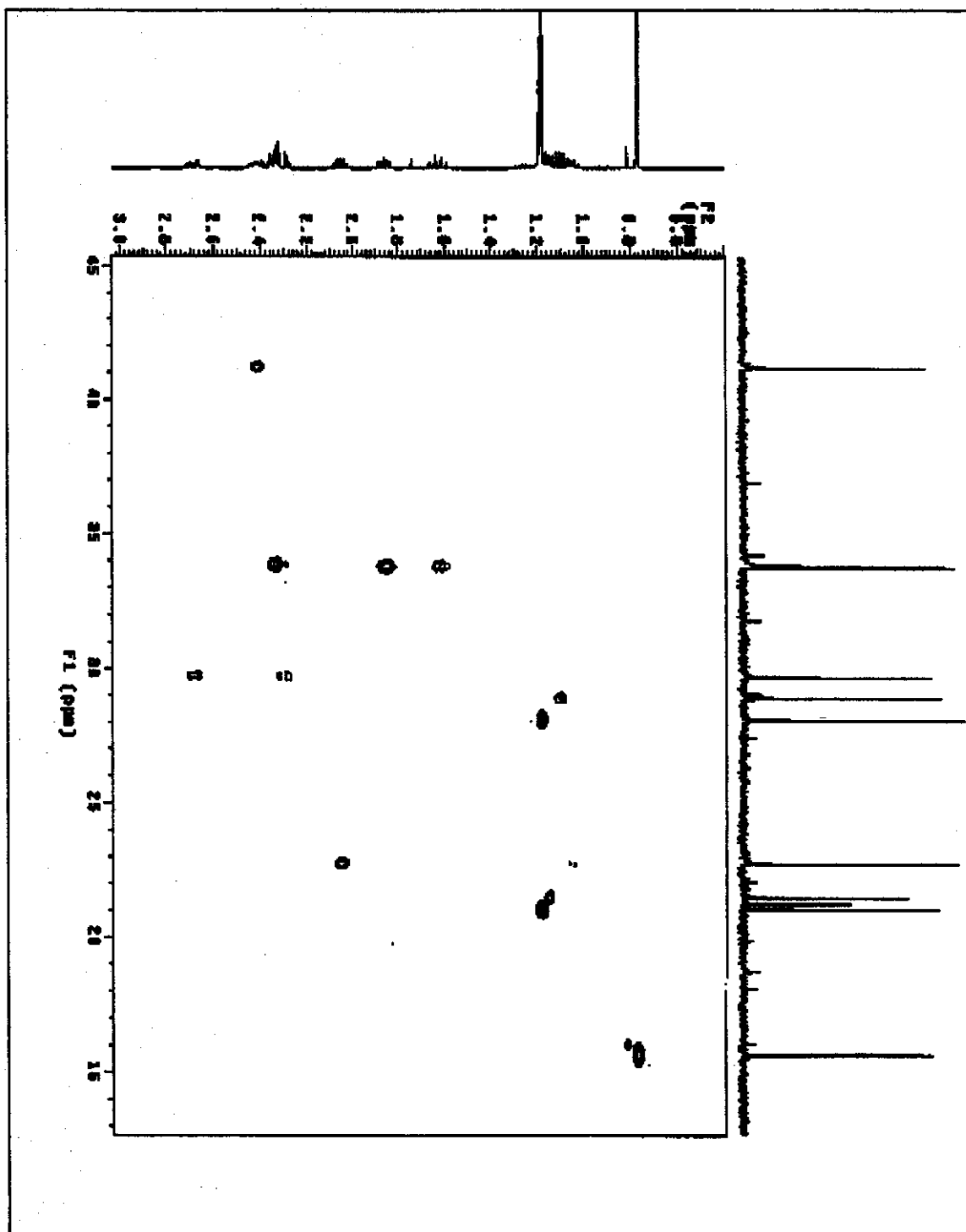


Figura 46 Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D, correlação $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ (HSQC) do composto **18**

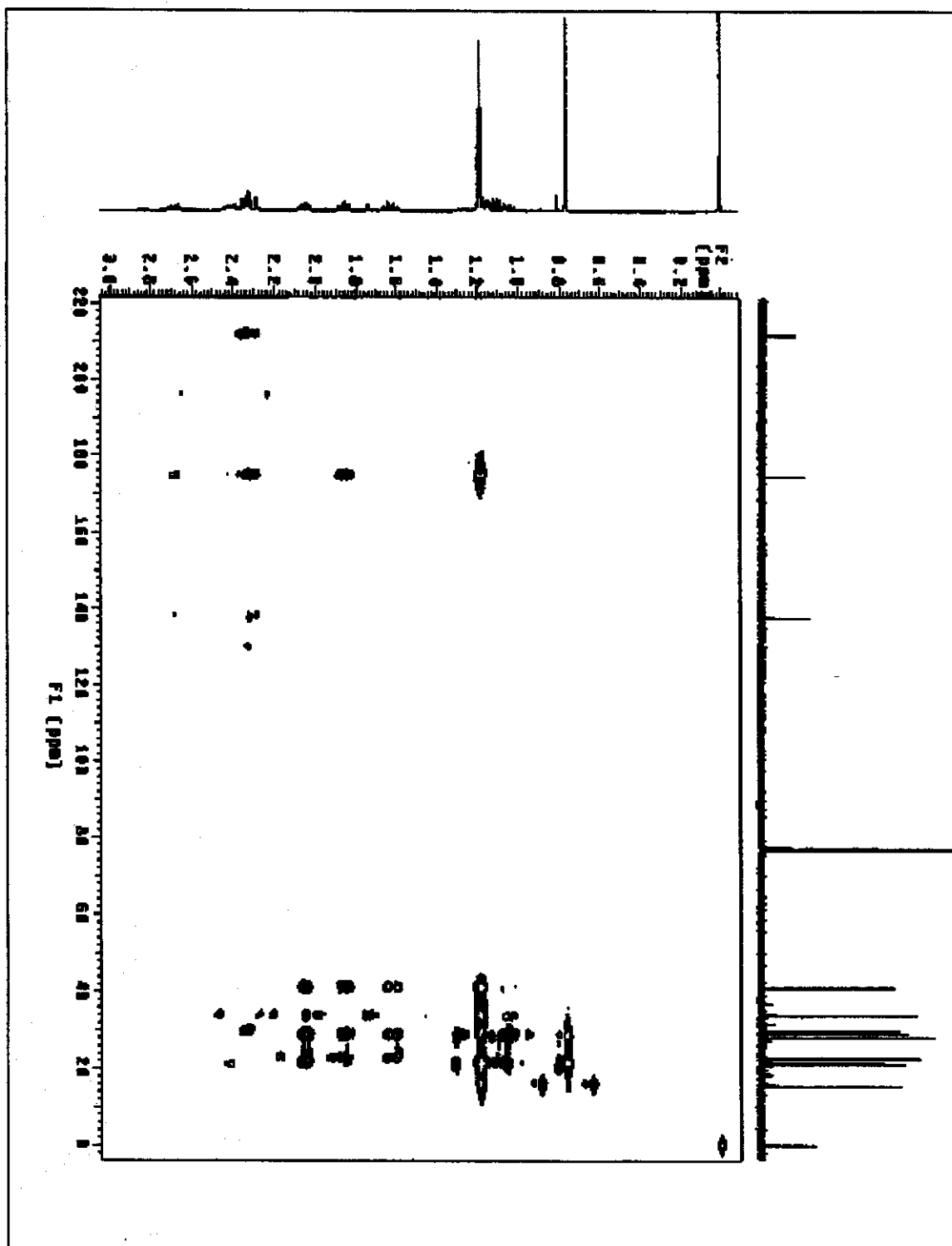


Figura 47 Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D, correlação ^{13}C , ^1H g(HMBC) do composto **18**

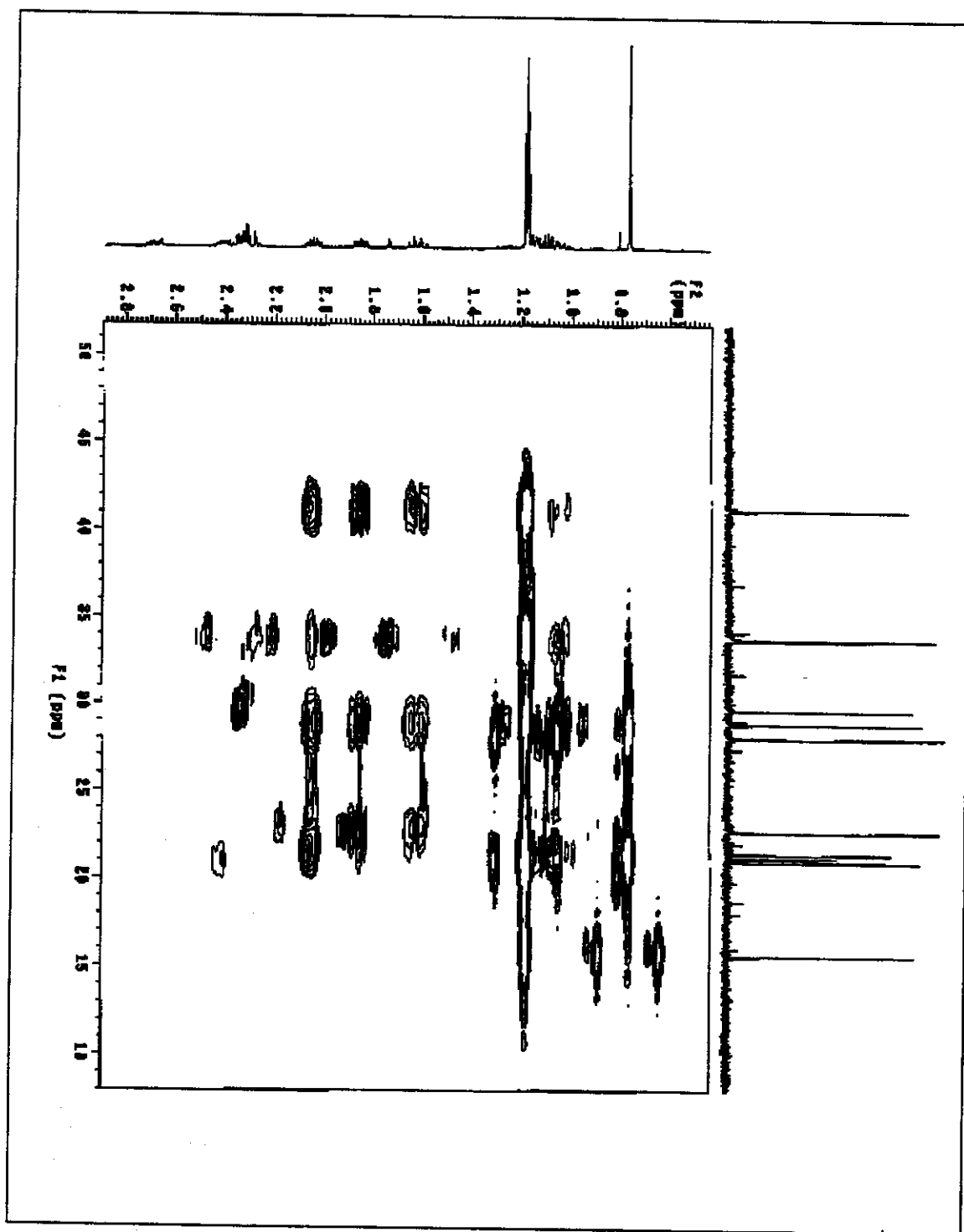


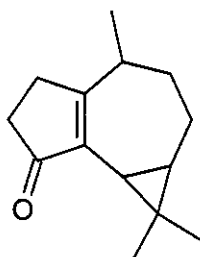
Figura 48 Mapa de contorno do espectro de RMN de 2D, correlação ^{13}C , ^1H g(HMBC) do composto **18** (8 - 52 ppm)

CONCLUSÕES

Esta pesquisa foi ampla, enfatizando a relevância das substâncias voláteis na ecologia química, na espectrometria de massas e na síntese. Os resultados aqui obtidos revelaram a importância destes compostos nas interações mutualistas entre espécies de moscas polinizadoras (*Pholeomyia*) e de Orquidaceae (*Bulbophyllum weddellii*, *B. involutum* e *B. ipanemense*). Para a análise das fragrâncias emitidas pelas orquídeas foi elaborado em nosso laboratório um acessório para a análise de voláteis.

Foram estudados e propostos mecanismos de fragmentação em espectrometria de massas para sesquiterpenos da classe dos aromadendranos, cadinanos e amorfanos. Para tanto, foram sintetizados seis novos padrões terpênicos deuterados e a técnica utilizada foi de EM/EM.

Finalizando esse projeto, foi realizada a síntese do composto **18**, um norsesquiterpeno (7,7,11-trimetil- triciclo-[6.3.0.0^{6,8}]-undec-2-en-1-ona), em 13 passos e 0,70% de rendimento. Esse composto poderá servir como intermediário na obtenção de padrões sesquiterpênicos da classe dos aromadendranos, contribuindo para a detecção e identificação desses voláteis quando presentes em óleos essenciais.



18