

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde a redação final da
tese defendida por Lidia Regina Nascimento
e aprovada pela comissão julgadora.

04 / 04 / 91

A. Marsaioli

ESTUDO FITOQUÍMICO DA
Baccharis caprariaefolia
E ESTUDO PRELIMINAR DE SÍNTESE DO
SINTON MONOTERPÊNICO DO CARIÓCAL
Lidia Regina Nascimento
TESE DE MESTRADO

BC/9104627
ORIENTADORA: Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

FEVEREIRO 91

À Flávia

e a voce Fô

por estes anos.

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. ANITA JOCELYNE MARSAIOLI pela orientação competente, amizade e incentivo dado durante o desenvolvimento deste trabalho.

A direção do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas pelas facilidades concedidas para a realização deste trabalho.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

Ao CNPq e a FAPESP pelos auxílios para a execução deste projeto.

A PAULA, SONIAS, CIDÃO, Dona NENA e MARIA pelo carinho com que me auxiliaram durante o trabalho experimental e ao Adilson pela datilografia deste trabalho.

A todos os colegas do laboratório pela amizade e apoio.

A Todos os professores e funcionários que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

A minha família.

RESUMO

O estudo fitoquímico das raízes da *Baccharis caprariaefolia* forneceu óxido de baccharis 25, éster matricária Z,Z 63(1), éster matricária Z,E 63(2), β -friedelanol 21(1), ácidos graxos de cadeia longa 64(1) 65(1,2,3), α -espinasterol 34(2). Das folhas, isolamos óxido de cariofileno 29(3), espatulenol 24(1) e α -espinasterol 34(2), e do caule o β -friedelanol. Todos estes compostos já foram isolados de plantas do gênero *Baccharis*.

Paralelamente fizemos um estudo preliminar de várias rotas sintéticas, visando encontrar um caminho viável para a obtenção do sinton monoterpênico do cariocal 1 o qual seria acoplado à porção aromática. Verificamos a potencialidade da rota proposta através da síntese do derivado cianossililoxi do cetoéster 125, o qual se tornou um intermediário chave para se chegar ao sinton desejado.

SUMMARY

The phytochemical study of the *Baccharis caprariaefolia* roots resulted in the isolation of Baccharisoxide 25, matricaria ester Z,Z 63(1), matricaria ester Z,E 63(2), β -friedelanol 21(1), fatty acids 64(1), 65(1,2,3), α -spinasterol 34(2). From the leaves, we have isolated caryophyllene oxide 29(3), spathulenol 24(1), α -spinasterol and from the branches we have isolated β -friedelanol. These compounds have already been detected before from other *Baccharis* species. We have also undertaken preliminary studies of the synthetic route to the carlocal monoterpene synthon. The most suitable synthetic pathway involved a ketoester cyanosililoxy derivative as the intermediate.

1	Introdução e objetivos	1
2	Estudo Fitoquímico da <i>Baccharis caprariaefolia</i> A.P.DC.	
2.1	Descrição da Planta	2
2.2	Revisão Bibliográfica	3
2.3	Métodos de Extração e tratamento dos extratos	29
2.4	Isolação e identificação dos metabólitos secundários	
2.4.1	Extrato hexânico	
2.4.1.1	Raízes	31
2.4.1.2	Folhas	43
2.4.1.3	Caule	56
2.4.2	Extrato metanólico	
2.4.2.1	Folhas	61
2.4.2.2	Raízes	65
2.4.2.3	Caule	66
3.	Síntese do sinton monoterpênico cariocical	
3.1	Revisão Bibliográfica	67
3.2	Discussão	
3.2.1	Rota 1 - oxidação do β -ciclocitral	70
3.2.2	Rota 2 - tentativa de obtenção de 120 ou 120'	72
3.2.3	Síntese do cetoéster 125	75
3.2.4	Rota 3 - preparação do epóxido 123	77
3.2.5	Rota 4 - preparação da cianoidrina 126	78
3.2.6	Preparação de 127 e 128	81
3.2.7	Preparação de 130	84
4.	Conclusão	89
5.	Experimental	90
6.	Bibliografia	130
7.	Espectros	138

ABREVIATURAS

Abs : absorbância

Ac : acetil

AcOEt : acetato de etila

Ang : angeloxi

c. : concentração

CC : cromatografia em coluna

CCD : cromatografia em camada delgada

CCE : cromatografia em camada espessa

CG/EM : cromatografia gasosa associada à espectrometria de massas

c.t. : controle termodinâmico

ClTMS : cloro(trimetil)silano

CNTMS : cianeto de trimetilsilila

COSY : espectro bidimensional de correlação espectroscópica (HxH)

d : dubleto

dd : duplo dubleto

dq : duplo quarteto

DMSO : dimetilsulfóxido

DiBAL : hidreto de diisobutilaluminio

Ep : epóxi, epóxido

Et₂O : éter etílico

Hex : hexano

HETCOR : espectro bidimensional de correlação heteronuclear (CxH)

Ph : fenil

p.f. : ponto de fusão

q : quarteto

s : singleto

sin : sinônimo

THF : tetraidrofurano

t_r : tempo de retenção

1. Introdução e Objetivos

O campo da química de produtos naturais é muito amplo e está sendo submetido a rápidas alterações tornando-se multi e interdisciplinar, envolvendo atualmente isolamento, determinação estrutural, síntese, biologia molecular, farmacologia, toxicologia, ecologia e usos terapêuticos de compostos que ocorrem na natureza. Esses tópicos são de comum interesse dos químicos, bioquímicos, biofísicos, biólogos, farmacólogos, etc.

Para os químicos orgânicos o estudo dos metabólitos secundários das plantas é um desafio que envolve a separação de misturas complexas e a determinação estrutural de substâncias que possuem os mais diversos esqueletos e grupos funcionais. Este estudo se completa quando se relaciona a atividade da planta com a estrutura do princípio ativo. Na maioria dos casos verifica-se que a atividade não está somente associada ao esqueleto básica do composto, mas também à configuração absoluta dos seus vários elementos estereogênicos (centro, eixo, plano). Inicia-se então uma outra fase da química de produtos naturais, que envolve a síntese de compostos de interesse.

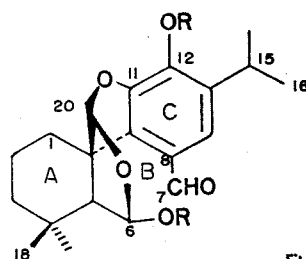
Nesse campo o desenvolvimento das últimas décadas foi exponencial, a evolução tecnológica associada a um maior entendimento dos mecanismos das reações orgânicas levaram a um aprimoramento das estratégias de síntese visando obter o produto natural almejado na sua forma enantiomericamente pura.

Diante de tantos aspectos interessantes desse campo, para o nosso trabalho de tese decidimos abranger pelo menos dois : a

fitoquímica e a síntese de produtos naturais de interesse.

Na parte fitoquímica tomamos como alvo o estudo da *Baccharis caprariaefolia* A.P.DC. da família *Compositae*, a qual apresenta grande número de espécies com atividade farmacológica muito utilizadas na medicina popular.

Na parte de síntese temos como objetivo o estudo preliminar da síntese do cariocal, um diterpeno isolado de uma fração do extrato diclorometânico de *Coleus barbatifolius* que apresentou atividade cardiovascular /1/.



R=H

cariocal

109

2. Estudo Fitoquímico da *Baccharis caprariaefolia* A. DC.

2.1- Descrição da planta

A *Baccharis caprariaefolia* A.P.DC. pertence à família *Compositae*, tribo *Astereae*, sub-tribo *Baccharadinae* e apresenta-se como arbusto de até 2,5 metros de altura; folhas alternas, sésseis, oblongas, com 2,5-4,0 centímetros de comprimento por 0,7-1,0 centímetro de largura, com margens denteadas, com dentes agudos, verdes, pilosas levemente na face inferior. Inflorescência formada por capitulo sésseis ou curto pedicelados; involucreo campanulado, brácteas involucrais pilosas no dorso, obtusas;

capítulos com cerca de 20 flores. Aquênios com 15 milímetros de comprimento, com 10 estrias; papus branco.

É uma espécie de ocorrência rara no estado de São Paulo. Ocorre também nos estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Fora do Brasil é citada por CABRERA para o Paraguai e nordeste da Argentina. /2/

2.2- Revisão bibliográfica

Sendo a *Baccharis caprariaefolia* A. DC. uma *Compositae*, achamos interessante dar uma visão geral desta família de plantas.

Compositae é a maior família de plantas que florescem, possui relativa uniformidade capitular e estrutura floral. Tem sido alvo de pesquisas por vários séculos levando ao isolamento de muitos produtos naturais de valor comercial.

Há mais de quatro décadas químicos, bioquímicos e taxonomistas vêm se dedicando ao estudo da composição de cada gênero e espécie desta família na tentativa de agrupá-los e caracterizá-los em tribos e subtribos. A classificação básica estabelecida por Benth em 1873 em seu tratamento para "Genera Plantarum" /3/ que embora discutida e modificada, é reconhecida até hoje (Tabela 1). Quanto à classificação das subtribos, há muitas controvérsias e descrições confusas nas quais alguns taxonomistas se apoiam mais nos caracteres da planta que são facilmente observados (semelhanças taxonômicas superficiais) do que na origem genética e afinidade entre os gêneros/espécies /4/.

Tabela 1 : Classificação das tribos da família

Compositae descrita por Benth-1873 / /

Tribo 1	Vernonieae
Tribo 2	Eupatorieae
Tribo 3	Astereae
Tribo 4	Inuleae
Tribo 5	Heliantheae
Tribo 6	Heleniae
Tribo 7	Anthemideae
Tribo 8	Senecioneae
Tribo 9	Calenduleae
Tribo 10	Arctodideae
Tribo 11	Cynareae
Tribo 12	Mitucieae
Tribo 13	Cichorieae

Compositae é abundantemente encontrada em vários de *habitats* espalhados por todos os continentes, exceto Antártida. Relacionando a diversificação ecológica e a especialização de cada tribo e subtribo, encontramos as tribos *Vernonieae* e *Eupatorieae* em *habitats* tropicais e subtropicais; *Astereae* e *Inuleae* em regiões temperadas e montanhosas. Gêneros totalmente aquáticos frequentemente pertencem à tribo *Eupatorieae*, enquanto *Astereae*, *Inuleae* e *Heliantheae* são tribos com extremas adaptações xerofíticas./3/

Dentre o gêneros pertencentes a esta família, estamos particularmente interessados no gênero *Baccharis*, um dos mais importantes da tribo *Astereae* (sub-tribo *Baccharidinae*).

O gênero *Baccharis* ocorre somente no novo mundo com exceção da espécie *B. halimifolia*, a qual foi provavelmente introduzida pelo homem provavelmente como planta ornamental na Austrália, França, Espanha e Itália. Até 1976 já tinham sido descritas 511 espécies, distribuídas em 7 áreas geográficas (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição geográfica das espécies de *Baccharis* /4/
gêneros/número de espécies

Região	Áreas	<i>Baccharis</i>	<i>Archibaccharis</i>	<i>Hetererotheralamus</i>	<i>Baccharidastrum</i>	<i>Baccharidiopsis</i>
Brasileira	Sul do Brasil, Este do Paraguai, Uruguai, Nordeste da Argentina	204	0	2	2	1
Cordilheira dos Andes	Nordeste da Argentina Chile, Bolívia, Peru, Equador, Colômbia, Venezuela	168	0	0	0	0
Andes (Patagônia)	Sul do Chile, Sul da Argentina	44	0	0	0	0
Guianenses	Brasil Central	6	0	0	0	0
Área xerófila	Sudoeste do Brasil, Argentina Central	13	0	0	0	0
Mexicana	América Central, Sudo- este dos Estados Unidos	44	26	0	0	0
Antilhas	Ilhas Atlânticas, Sudoeste dos Estados Unidos, Antilhas	20	0	0	0	0

A grande concentração de espécies no Brasil e nos Andes indica que esta área é o provável centro de origem para o gênero ou que há 2 áreas, separadas por uma estreita área xerofítica no sudeste do Brasil que representa 2 centros de origem. /4/

Seguindo a sistemática de um trabalho fitoquímico iniciamos nossa pesquisa com um levantamento bibliográfico do gênero para nos certificarmos de que a *Baccharis caprariaefolia* não havia sido estudada anteriormente e também para saber quais os metabólitos secundários que ocorrem mais frequentemente neste gênero (Tabela 3).

Durante este levantamento observamos a contribuição das *Baccharis* em várias áreas de interesse e sua grande importância regional. Vimos também que há uma grande diversidade de espécies e larga distribuição do gênero no continente americano, porém, poucos estudos de campo têm sido feitos com as *Baccharis*. Podemos citar algumas espécies ecologicamente conhecidas, tais como: a *B. hamilifolia* e a *B. pillulares* ssp *consanguinea*, ambas são nativas dos Estados Unidos e muito estudadas devido a sua rápida expansão provocando a redução de pastagens, áreas cultiváveis e recreativas do Sudeste e Sudoeste americano. Contrastando com esta situação temos a *B. pillulares* ssp *pillulares* (Estados Unidos) e a *B. macrantha* (Colômbia) as quais são frequentemente usadas para "recobrir" o solo ou como barreiras contra a erosão. A *B. sarafoides* (América do Norte) também já foi usada no controle da erosão /4/ e dela foi isolada a flavona 3,8-diidroxi-5,6,7-trimetoxi-2-(4-metoxifenil)-4H-1-benzopirano-4-ona 4 (14), a qual apresenta grande capacidade inibidora de crescimento para as sementes de

trigo /19/.

Encontramos muitas referências sobre o uso das *Baccharis* em diferentes preparações na medicina popular, como por exemplo, as *B. frimera* e *genistelloide* conhecidas no Brasil como "carqueja", as quais são muito usadas para males do fígado. Os componentes que ocorrem naturalmente nesta planta são terpenos tais como carquejol 95, derivados clerodânicos, saponinas e glicosídeos. Estas classes de substâncias não possuem propriedades hepatoprotetoras. Entretanto, também foram isolados os flavonóides, e estes sim, apresentam interessantes aspectos anti-hepatóxicos, sendo que alguns deles são aplicados em terapias modernas. Portanto a proteção oferecida pela *B. frimera* e *genistelloides (articulata)* é devido à presença de seus flavonóides, principalmente o hispidulin 4 (10) responsável pela neutralização da toxina "phalloidin" em ratos /26/.

Foram feitos testes com extratos de várias espécies de *Baccharis* para verificar a atividade antileucêmica. A única espécie que apresentou essa atividade "in vitro" foi a *B. megapofamica*, de cujo extrato etanólico foram isolados compostos derivados de tricotecênos macrocíclicos (baccharinóis ou miotoxinas 100) responsáveis por essa atividade. Normalmente este tipo de metabólitos secundários provem de fungos os quais causam sérios danos à saúde de mamíferos. A presença destas substâncias fitotóxicas em plantas sadias da *B. megapofamica*, foi um caso excepcional pois elas haviam sido detectadas anteriormente somente em plantas doentes /29,30/.

Encontrou-se também derivados dos tricotecenos macrocíclicos na *B. coridifolia* chamados roridinas 97-99 e verrucalinas 96, também com atividade contra células cancerígenas. A injeção dessa planta pelo gado é um problema nas pastagens do Brasil, pois pode levá-lo à morte /34/.

Podemos citar ainda outras *Baccharis* que são utilizadas na medicina popular, tais como *B. decussata*, um arbusto conhecido na Colômbia, muito utilizada como antiinflamatório para cicatrizar feridas no gado /17/; a *B. latifolia* a qual apresenta atividade anti-reumática /4/; a *B. crispa* e a *B. notoserpila* apresenta dois flavonóides (extrato etanólico) com atividade antimicrobial para 3 espécies de bactérias /4/.

No Brasil, 2 espécies de *Baccharis* são importantes economicamente, a *B. dracunculifolia* (vassourinha) e a *B. genistelloides* (carqueja), das quais se extraiu o óleo essencial das folhas e caule; matéria prima para indústria de perfumaria. O óleo de vassoura é comercializado a cerca de US\$ 50 por quilograma e o óleo de carqueja em torno de US\$ 45 por quilograma /4/.

De modo geral, sabe-se pouco sobre este gênero, pouco mais 15% das espécies já foram estudadas fitoquimicamente. Sabe-se também que muitos estudos feitos motivados pela atividade terapêutica de uma espécie, não levaram ao isolamento dos princípios ativos. Achamos interessante citar aqui os diferentes metabólitos secundários isolados de diferentes espécies /4/:

triterpenos 21,25; diterpenos:clerodanos 2(1), neo-clerodanos 22(5), nor-clerodanos 3(1), ent-clerodanos 2(3), seco-clerodanos 17, 37(1); sesquiterpenos 9,11,24; flavonóides 4,15; tricotecenos

macrocíclicos 100; derivados do ácido cumárico prenilados 12; ésteres aromáticos 16; esteróis 34; auraptenos 39; cromaleínas 35; derivados de benzofuranos 42; cromenos 47; ácidos graxos 65; etc. (os números se referem a compostos ou classes de compostos apresentados na tabela 3).

Essa grande variedade de compostos evidencia a diversidade de composição química destas plantas. Estes aspectos indicam quão importante é qualquer contribuição no estudo do gênero *Baccharis*. Apresentamos a seguir os metabólitos secundários, isolados das espécies de *Baccharis* publicados na literatura, no período de 1986 a 1989. A referência /35/ complementa este trabalho de revisão cobrindo o período de 1900-1985.

Tabela 3: Metabólitos secundários das espécies
do gênero *Baccharis* (1986-1989)

Espécie	compostos isolados	partes da planta	Ref.
<i>B. artemisioides</i> H. & A.	1	p.a.	5
<i>B. articulata</i> (Lam.) Pers	2(1,2);3(1)	p.a.	5,6
<i>B. bigelovii</i> Gray	4(6,15,16,17,21,23,24,27,29,30,33,39,41,42,45,46,63);15(7,11,13,15)	p.a.	32
<i>B. boliviensis</i> (Wedd) Malagarriga	2(3,4,5);3(2,3,4,5,6,7);5(1,2);6(1,2);7(1,2,3,4);8;9;10;11;12(1,2);13(1,2);19(1);20(1);21(3);	p.a.	8
<i>B. camporum</i> DC.	não tricotecenos	raiz	30
<i>B. coridifolia</i> DC.	96(1,2)97(1,2,3,4);98(1,2,3,4,5);99(1,2)	folhas e se- mentes	29,2 30,34
<i>B. crispa</i> Sprengel	2(10)	p.a.	5
<i>B. darwinii</i> H. & A.	39(1,2,3,4,5,6);26(1)	p.a.	12
<i>B. decussata</i> (Klatt.) Hieron	saponinas(+++)triterpenos e esteróis(++) taninos(+)	folhas	17
<i>B. dracunculifolia</i> DC.	4(28);12(1,2,3);13(2,3);19(1,4);20(1);24(1,2,3);26(1,2,3);29(1,2);30(1,2);	p.a.	8,33,34

31(1,2);32(6,14,15,16,17,
18);36(3,4,5,7);54;66;67;
68;69;70;71;72;73;74;75;
76;77;78;79;80;81;82;83;
84;85;86;87;88;89;90;91;
92;93;94

<i>B. eleagnoides</i> Steud.	4(1)	folhas	9
<i>B. flabellata</i> H. & A.	4(5,8,9,10);17;18(1), 20(1)		11 p.a.
<i>B. genistelloides</i> (Lam.) Pers	4(1,3,4,5,6);14(1,2,3, 11);15(1);16		10 p.a.
<i>B. gilliesii</i> Gray	23C	p.a.	12
<i>B. glutinosa</i> Pers	4(13);15(4,5,9);32(3); 42(1,2);47(1,2,3,4,5,6, 7,8);49(1);51(1,2,3,4)	p.a.	13
<i>B. heterophylla</i> H.B.K.	2(6,10,12);20(1,2);4(3, 6);15(6)		18,31 p.a.
<i>B. hutchisonii</i> Cuatr.	2(R = CHO)	p.a.	8
<i>B. incarum</i> Wedd.	2(2,6);3(1,8);4(15,16, 19);20(1,6);22(1,2); 23(1,2);24(1)		6,7,38 p.a.
<i>B. latifolia</i> (R&P) Pers	12(1);27(5,6,7);28(1,2, 3);19(2,3,4)	p.a.	8
<i>B. linearis</i> (R&P) Pers	4(18);20(1,4,6);21(1); 24(1);34(1);47(9);63(3)	p.a.	23
<i>B. macraei</i> H. & A.	2(9,10,11);14(6,8,12); 20(1)	p.a.	15,16

<i>B. magellanica</i> (Lam.)	4(10);20(1,3,4);21(1,2);		
Pers	23(3);25;32(4);33;34(3);		
	38;43(1,2);49(2)	p.a.	12,25
<i>B. marginalis</i> DC.	6(3);15(3,4)	p.a.	14
<i>B. megapota mica</i> Sprengel	38;41;49(3,7);62(2);		29,30,31
	100(1,2,3,4)	p.a.	
<i>B. myriocephalla</i> DC.	não tricotecenos	raízes	30
<i>B. obtusifolia</i> H.B.K.	4(28);12(1,2);14(5,6,7);		
	21(1);25	p.a.	8
<i>B. patagonica</i> H. & A.	4(3,7);19(1);20(1,4);		
	21(1,2);25;32(4);33;		
	34(2);38;43(1,2);49(2)	p.a.	12,25
<i>B. patens</i> Wedd.	4(15,16,17)		20
<i>B. pedicellata</i> DC.	4(3,6,28);14(4);15(1);		
	20(1,4);22(7);38	p.a.	14
<i>B. peruviana</i> Cuatr.	4(13,42,47);43(1,2)	p.a.	8
<i>B. pingraea</i> DC.	27(8,9,10,15,16,17);		12
	37(2)	p.a.	
<i>B. polifolia</i> Grisebach	4(2,25,43);12(1,2,3,4,		
	5,6,7,8);15(4,8);24(1);		
	46(1,2)	p.a.	12
<i>B. pteronoides</i> DC.	4(3,6,21,22,24,27,45,		
	46);15(4);24(1,2)	p.a.	31
<i>B. punctulata</i> DC.	12(1,2,8,9,10);15(2,4,6);		
	19(1);24(1,2);26(1);29(1,		
	2);30[1(OH)];31(1);32(1,		
	9,13,16);44(1,2);45;49(4,		

	5);50;52(1,2);55;56;		
	57(1,2);61(2);	p.a.	21
<i>B. quitensis</i> H.B.K.	4(15,16,17)	p.a.	31
<i>B. rethenooides</i> Meyen & Walp.	2(7,8);23(3);25	p.a.	12
<i>B. rhomboidalis</i> Remy	4(1,10);14(10);20(1,4,6); 21(1);22(3,4,8,9,10,11); 34(1);40;47(9);	14,23,24 p.a.	
<i>B. salicifolia</i> (R & P) Pers	2(10,13);3(9,10,11); 4(4,6,7,11,12,13, 16,19,21,23,24,26,27,33, 45,46,48,49,50,51); 12(1,11);15(1,2,4,5,7,8); 18(3);19(2,3,5);20(1,2); 25;27(8,9,10,11,12,13,14); 35(1,2);36(1);37(1); 38(1,2,3);48;53	12,22,31 p.a.	
<i>B. sarothroides</i> Gray	2(10,12);4(14,21,26, 31,32,34,35,36,38,48, 53);20(1)	18,19,32 p.a.	
<i>B. semiserrata</i>	9.6	raiz	30
<i>B. solieri</i> Remy	4(16,18,20,35,37);20(1, 6);21(1);34(1),47(9)	p.a.	23
<i>B. sternbergiana</i> Stend	12(1,2);27(1,2,3,4);63(1)	p.a.	8
<i>B. thymifolia</i> H. & A.	4(19,25,54);59(1,2)	p.a.	27
<i>B. tricuneata</i> Cuatr.	2(6);23(3)	p.a.	6,7
<i>B. trimera</i> (Less) DC.	4(6,9,10,21,22);19(1);		

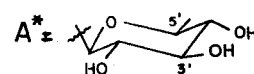
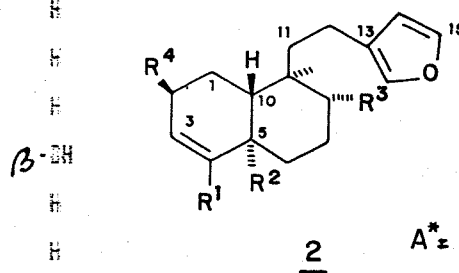
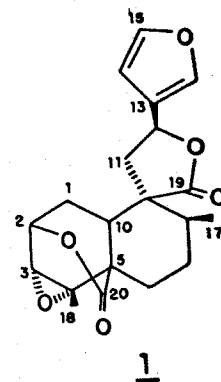
	22(6,7)	p.a.	8,26
<i>B. trinervis</i> (Lam.)	15(13);60(1,2);61(1)	p.a.	28
Pers.			
<i>B. fucumanensis</i> H. & A.	4(15,18);51(3)	p.a.	5,20
<i>B. ulicina</i> Lorentz	25;35(2,3,4)	p.a.	12
<i>B. unicella</i>	não tricotecenos	raízes	
<i>B. vaccinoides</i> H.B.K	2(1,10,12,15);4(1,3,6, 7,10,26,29,35,36,49,52, 53,54,55,56,57,58,59, 60,61,62);15(7,14); 20(1,2)	p.a.	31

Obs.: As estruturas assinaladas:

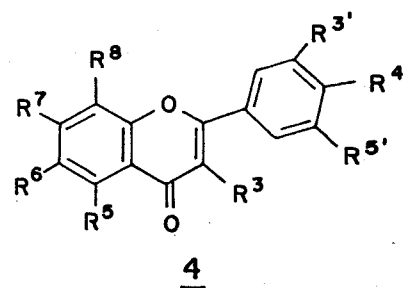
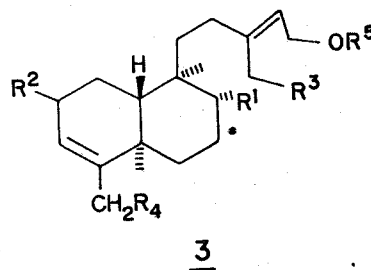
* foram purificadas e identificadas na forma de ésteres metílicos;

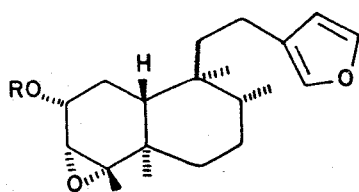
** foram purificadas e identificadas na forma de acetatos.

2	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	CH ₂ OH	CH ₂ OH	CH ₃	H
2	CH ₂ OAc	CH ₂ OAc	CH ₃	H
3	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	H *
4	CH ₃	CH ₃	O(CO)C ₂ H ₄ CO ₂ H	H **
5	CH ₃	CH ₃	A*	H **
6	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H
7	CH ₂ OAc	CH ₂ O(CO)CH ₂ CO ₂ H	H	H
8	CH ₂ O(CO)CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	H
9	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	H
10	CO ₂ H	CH ₂ OH	CH ₃	H
11	CO ₂ H	CH ₂ OH	CH ₃	H
12	CO ₂ H	CH ₂ OH	CH ₃	H
13	CO ₂ H	CHO	CH ₃	H
14	CH ₂ O(CO)CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	H
15	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H

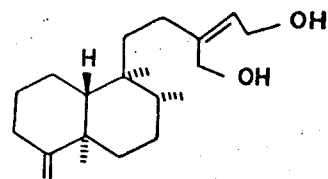
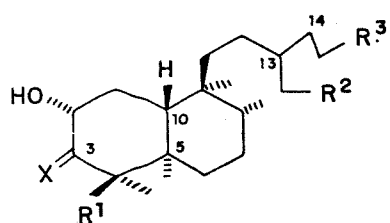


1	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	CH ₃	H	OH	OH	H
2	CH ₃	alpha-OH	H	H	H
3	CH ₃	beta-OH	OH	3,6,4-ep	H
4	CH ₂ OH	H	OH	H	H
5	CO ₂ H	H	OH	H	H **
6	CH ₂ OH*	H	OH	H	H
7	CH ₃	H	OH*	H	H
8	CH ₃	H	OH	OAc	Ac
9	CO ₂ H	H	H	H	H
10	CO ₂ H	H	OH	H	Ac
11	CO ₂ H*	H	H	H	H
12	CO ₂ H*	H	H	H	H **
13	=O	H	H	H	H

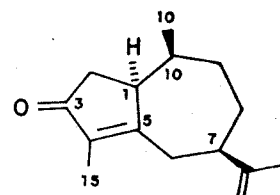
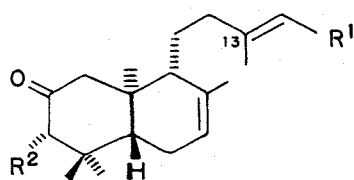


5

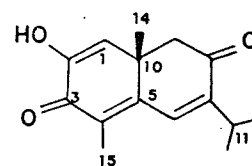
	a	b
R	H	Me

86

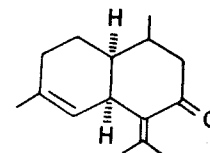
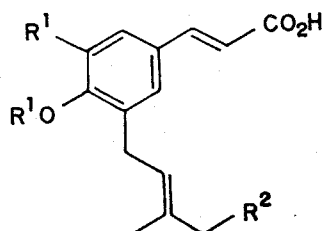
Δ	R_1	R_2	R_3
1	OH ∞ OH	OH	OH Δ 13,14
2	H	D	OH Δ 13,14
3	OH ∞ OH	H	CO ₂ H Δ 13,14
4	OH ∞ OH	H	CO ₂ H -

97

Z	R_1	R_2
1	CH ₂ OH	OH
2	CHO	H
3	CHO	OH
4	CHO	OH Δ 13,14 Z

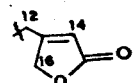
10

Δ	R_1	R_2	R_3
1	H	H	H
2	CH ₂ CH=C(CH ₃)CH ₃	H	H
3	H	OH	H
4	H	H	Ac
5	H	H	i Bu
6	H	H	(CO) ₂ C ₂ H ₄ Ph
7	H	H	(CO) ₂ C ₂ H ₄ OH
8	CH ₂ CH=C(CH ₃)CH ₃	H	Ac
9	H	CH ₂ CH=C(CH ₃)CH ₃	H
10	H	CH ₂ CH=C(CH ₃)CH ₃	Ac
11	H	H	CH ₃

1112

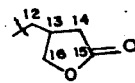
14 R_1 R_2 R_3 R_4

1 OH



H H

2 OH



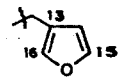
H H

3 OH

CO₂H

H H

4 OH



H H

5 H₂

OH H

6 =O

H H

7 α OH

H H

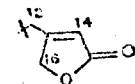
8 =O

H OH

9 F

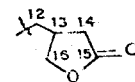
H OH

10 F



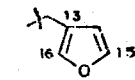
OH H

11 =O



H H Δ^{2,3}

12 =O



- β OH

15 R_3 R_4 R_2 R_3 R_5 R_6 R_7 R_8

1 OH OH - - OH - OH -

2 OH OH - - OH - OCH₃ -

3 - OH - - OH - OCH₃ -

4 - - - - OH - OCH₃ -

5 - OH - - OH - OH -

6 - - - - OH - OH -

7 - OH - - OCH₃ - OH -

8 - - - Ac OH - OH -

9 - OH - - Ac OH - OH -

10 - - - OH OH OCH₃ OH -

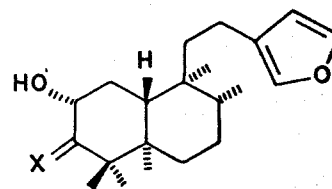
11 - - - OH OH - OH -

12 - OCH₃ - - OH - OH -

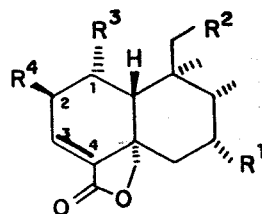
13 - - - OH - OH -

13 R X

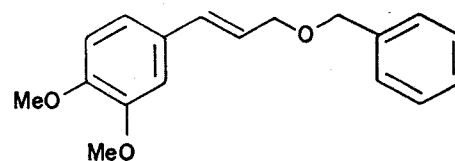
1 H O
2 OH α OH
3 OH β OH



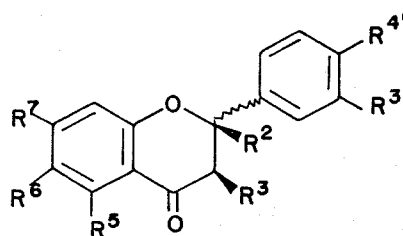
13



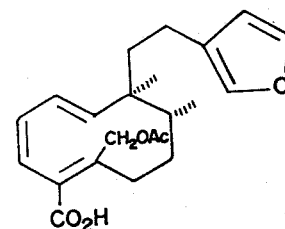
14



16



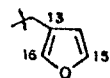
15



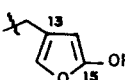
17

18 R^1 R^2 R^3

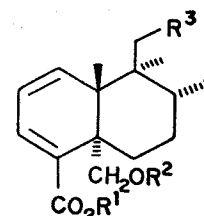
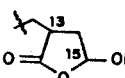
1 H Ac



2 H H



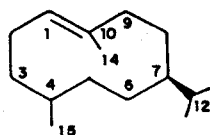
3 H H



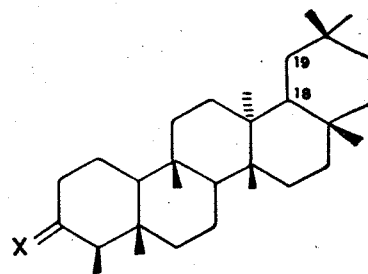
18

19

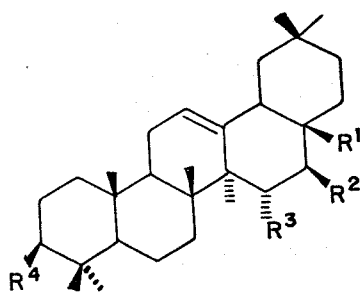
- 1 $\Delta^{4,15}$ $\Delta^{5,6}$
 2 $\Delta^{4,5}$ $\delta(=O)$
 3 $\Delta^{4,15}$ $\delta(=O)$
 4 $\Delta^{5,6}$ $4\beta OH$
 5 $\Delta^{4,5}$ $6\beta OH$

1921

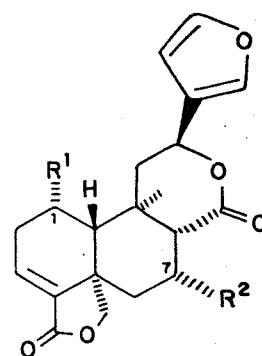
- 1 βOH ***
 2 $=O$
 3 $\Delta^{18,19}$
 4 αOH ***

2120 R₁ R₂ R₃ R₄

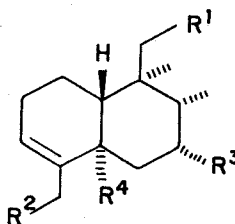
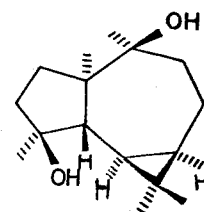
- 1 CO₂H H H OH *
 2 CH₃ OH H OH
 3 CH₃ H OH OH ***
 4 CH₂OH H H OH
 5 CH₃ H H OH

2023 R₁ R₂

- 1 H OH
 2 OAc H
 3 H H

2322

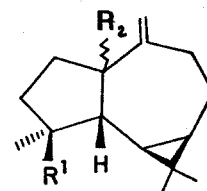
- 1 R₁ MeO 12 15 16 15
 2 R₁ O 13 16 15
 3 CH₂OH (C₂H₅)₂C₂H₄OAc R₂ R₃ R₄
 4 CH₂OH (C₂H₅)₂C₂H₄OAc R₂ R₃ R₄
 5 R₁ O 13 16 15
 6 CH₂OH (C₂H₅)₂C₂H₄OAc O(CO)CH₂CO₂H OH CH₃
 7 R₁ O 13 15 OMe O(CO)CH₂CO₂H H CH₃
 8 * OH H CH₃
 9 * OAc H CH₃
 10 * OH H CH₂OH
 11 * OAc H CH₂OAc

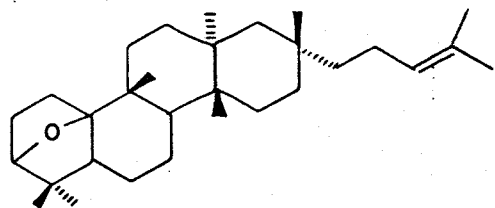
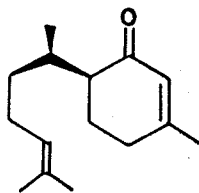
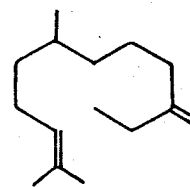
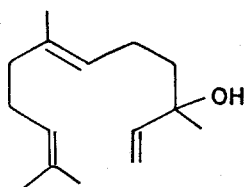
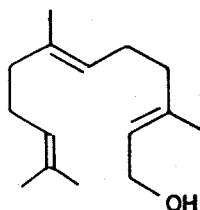
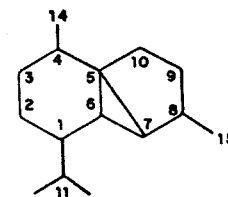
22

24(4)

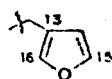
24 R₁ R₂

- 1 OH αH
 2 H αH
 3 H βH

24

252626,126,226,330,1 Δ 8,930,2 Δ 8,15

<u>27</u>	R_1	R_2
1	H	H
2	H	Ac
3	OH	H
4	H	H
5	H	H
6	H	H
7	H	H
8	ORng	H
9	ORng	H
10	ORng	H
11	ORng	H
12	OH	H
13	OH	H
14	OH	$CH_2CH(CH_2)C_2H_4OH$
15	ORng	$CH_2(C=CH_2)CH(OH)CH_2OH$
16	ORng	$CH_2CH(CH_2OH)C_2H_5$
17	ORng	$CH_2(CO)CH_3$
18	OH	$HC(CH_3)CH_2CO_2H$



I

 α OH α OH α OH

O

H

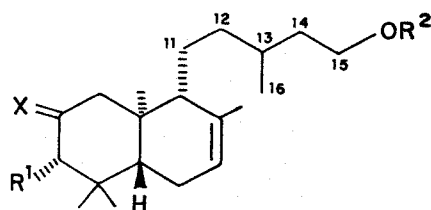
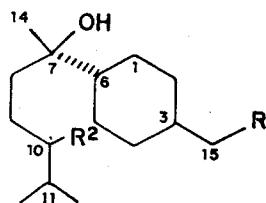
 $C_2H_4CO_2H$ $C_2H_4CO_2H$ $\rightarrow$ $COH(CH_2)C_2H_4CH(CH_3)_2$ A^* $A^*(3'Ac)$ $A^*(4'Ac)$

OH

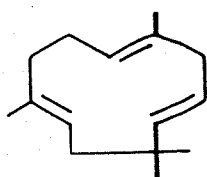
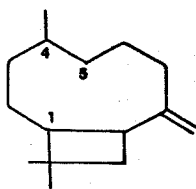
OH

OH

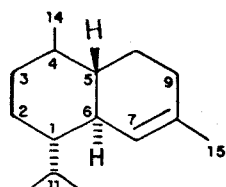
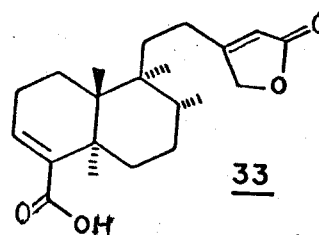
OH

 $A^*(4'Ac)$ $A^*(4'Ac)$ $A^*(4'Ac)$ β OH27 A^* 28

<u>28</u>	R_1	R_2
1	OH	OH Δ 11,12
2	OH	H Δ 10,11
3	CHO	H Δ 10,11
		Δ 2, 3

29.129292 Δ 4,53 4 β , 5 α

epoxi

311 Δ 4, 52 Δ 4, 143 Δ 3, 4313332 R_1 R_2 R_3 R_4 1 $\text{HC}=\text{CHCHO}$ CH_3 CH_3

H

2 CH_2OCH_2

H

OH

H

3 $(\text{CO})\text{CH}_2$ $\text{CH}_2=\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$

OH

H

4 $(\text{CO})\text{CH}_2$

H

OH

H

5 $(\text{CO})\text{CH}_2\text{CH}_3$ COCH_3

OH

 OCH_3 6 $(\text{CO})\text{CH}_2$

OH

OH

H

7 $\text{HC}=\text{CHCH}_2\text{OH}$

OH

OH

H

8 $\text{C}_3\text{H}_5\text{OH}$ OCH_3

OH

H

9 $\text{HC}=\text{CHCHO}$ OCH_3 OCH_3

H

10 $\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$

H

H

H

11 $\text{HC}=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ OCH_3

OH

H

12 $\text{HC}=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_3$ OCH_3

OH

H

13 $\text{HC}=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_4$ (OH)₂ OCH_3

OH

H

14 CO_2CH_3 OCH_3 CH_3

H

15 CHO CH_3 CHO

H

16 CH_3CHCH_3 OCH_3

OH

H

17 CH_3CHCH_3

H

 CH_3

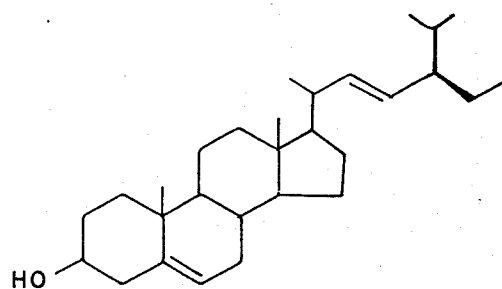
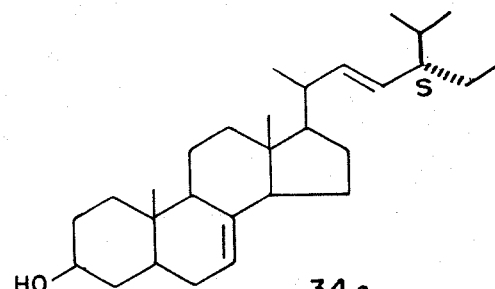
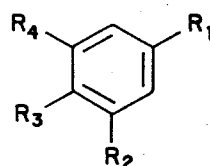
H

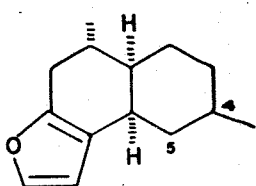
18 $\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

H

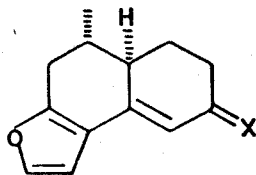
H

H

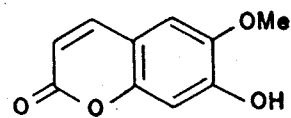
34.134.232



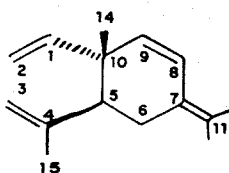
35 1
35 2 (4,5 α epoxi.)



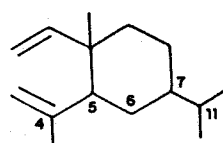
35 3
35 4



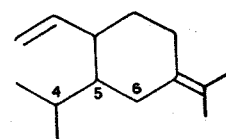
38



36 1

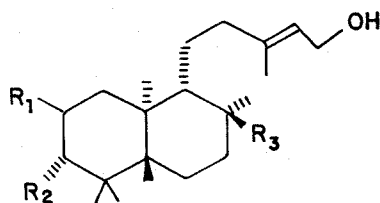


36 2 Δ 5,6
36 3 Δ 6,7
36 4 Δ 11,12

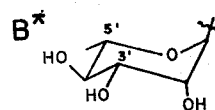


36 5 Δ 3,4
36 6 Δ 4,5
36 7 Δ 5,6

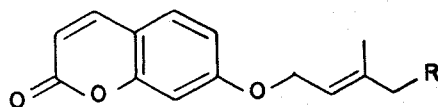
37	R ₁	R ₂	R ₃	
1	OA*4'Ac	CAng	H	xx
2	OA*	CAng	H	xx
3	H	H	OA*2'Ac	
4	H	H	OA*3'Ac	
5	H	H	OA*4'Ac	



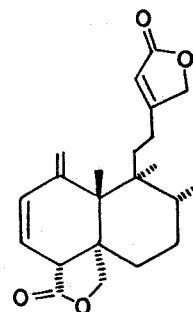
37



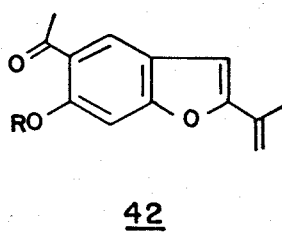
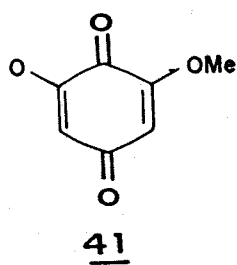
39	R
1	(CD)HC=C(CH ₃) ₂
2	CH(OH)HC=C(CH ₃) ₂
3	(CD)CH ₂ CH(CH ₃) ₂
4	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
5	CH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂
6	CH ₂ HC=C(CH ₃) ₂



39

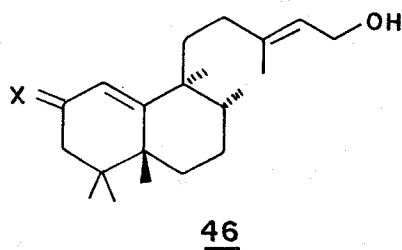
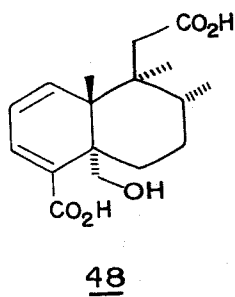
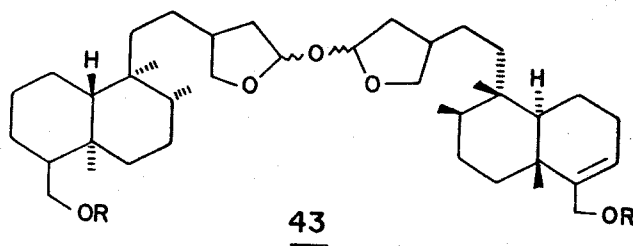


40

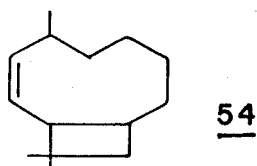
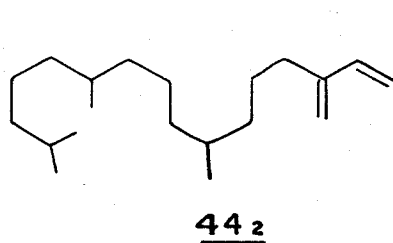
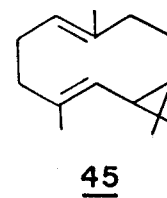
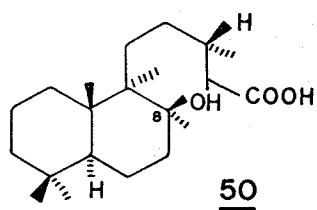
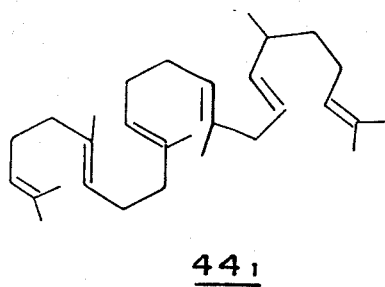


42 R
1 H
2 CH₃

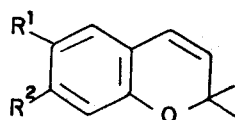
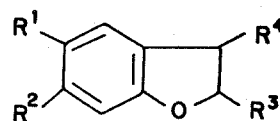
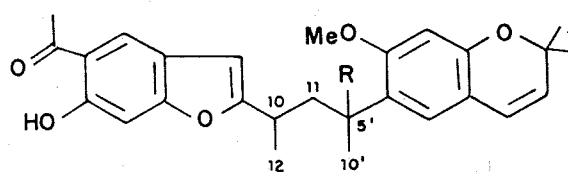
43 R
1 (CO)CH₂CO₂H
2 (CO)C₂H₄CO₂H *



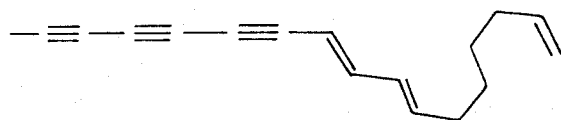
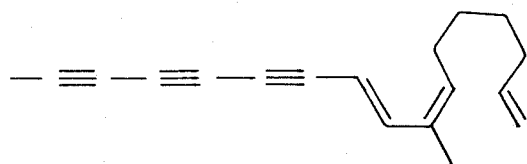
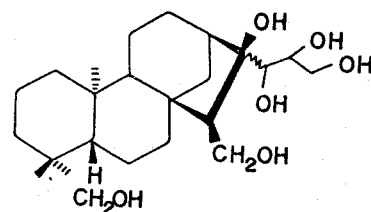
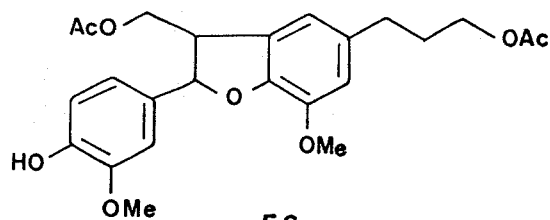
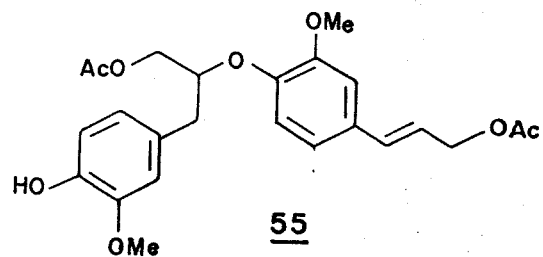
46 X
1 B
2 αOH

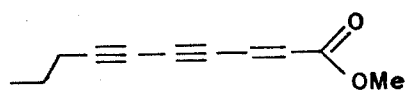
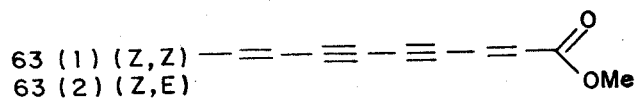
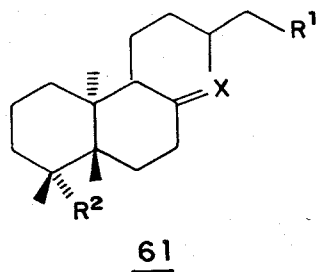
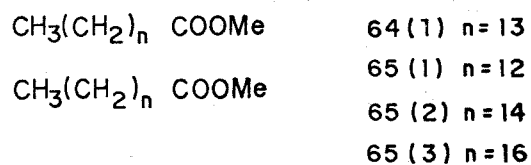
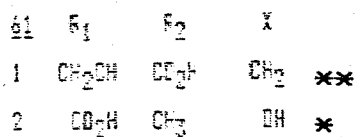
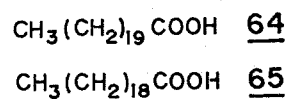
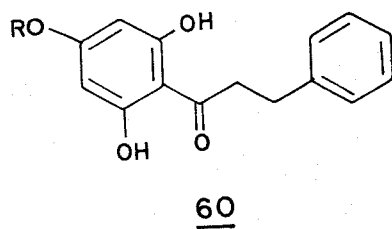
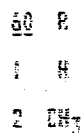
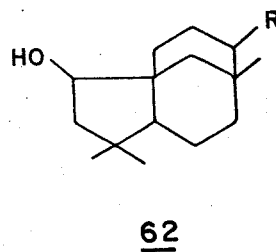
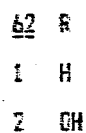
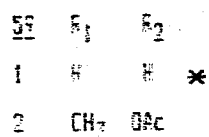
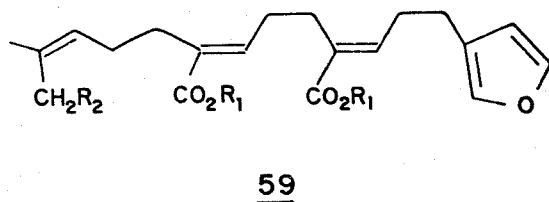
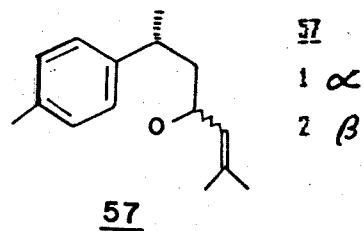
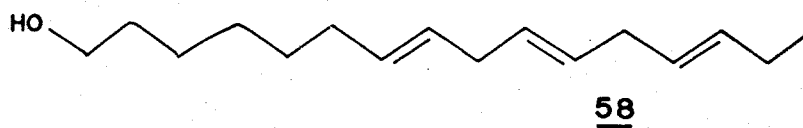


<u>47</u>	R ₁	R ₂	<u>49</u>	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	CH(OH)CH ₃	OH	1	(CO)CH ₃	OH	(C=CH ₂)CH ₃	O ₂ C(CH ₃)=CHCH ₃
2	CH(OH)CH ₃	OCH ₃	2	OH	(CO)CH ₃	(C=CH ₂)CH ₂ OH	H
3	CH(OCH ₃)CH ₃	OH	3	(CO)CH ₃	H	CH ₃ C(OH)CH ₂ OH	H
4	(CO)CH ₃	H	4	H	(CO)CH ₃	H	(C=CH ₂)CH ₃
5	(CO)CH ₃	OH	5	(CO)CH ₃	H	(C=CH ₂)CH ₃	OH
6	(CO)CH ₃	OCH ₃	6	H	H	H	H
7	(CO)CH ₂ OH	H	7	(CO)CH ₃	H	(CO)CH ₃	H
8	HC=CH ₂	OCH ₃					
9	CH ₂ HC=CHCO ₂ CH ₃	H					

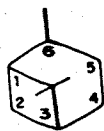
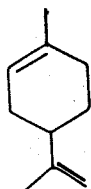
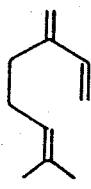
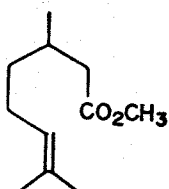
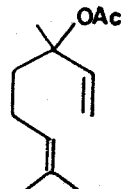
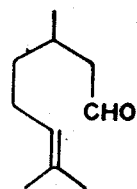
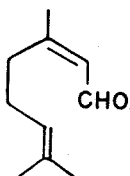
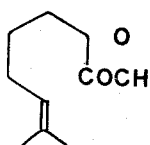
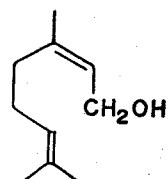
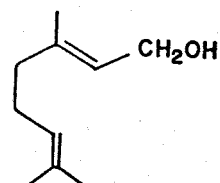
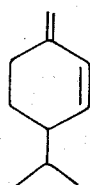
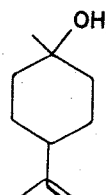
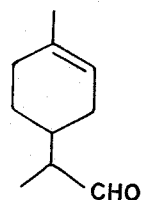
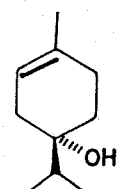
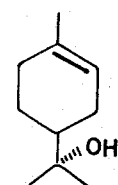
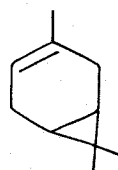
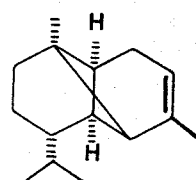
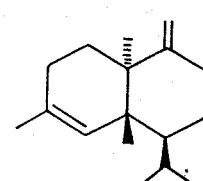
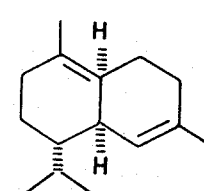
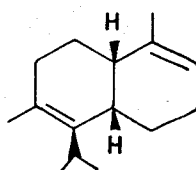
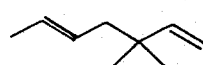
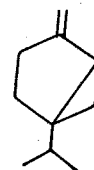
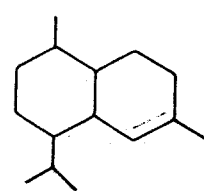
47495151

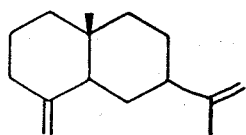
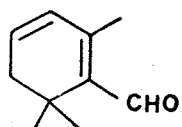
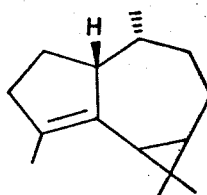
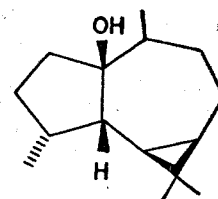
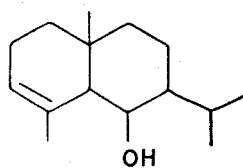
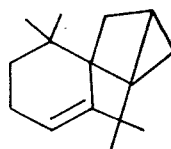
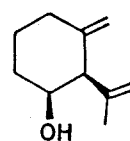
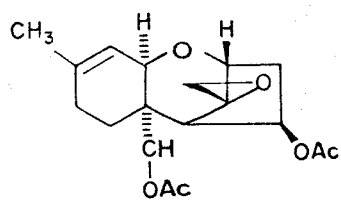
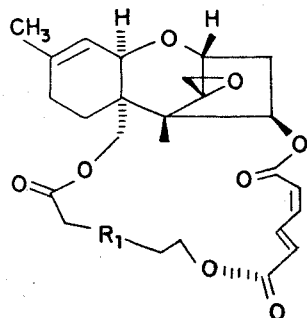
1	H	Δ 11, 9'
2	OH	-
3	H	Δ 9', 10
4	OH	-

52₁52₂535655

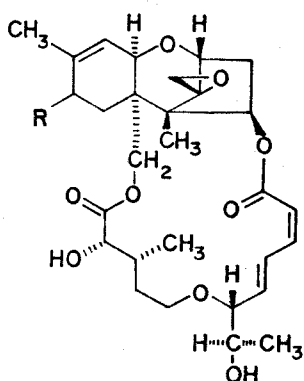


63(3)

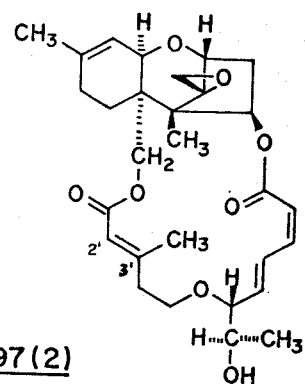
661 Δ 6,102 Δ 5,106667686970717273747576777879808182838485868788

8990919293949596

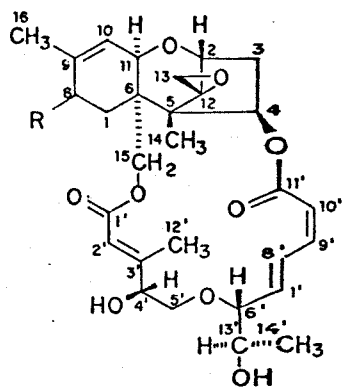
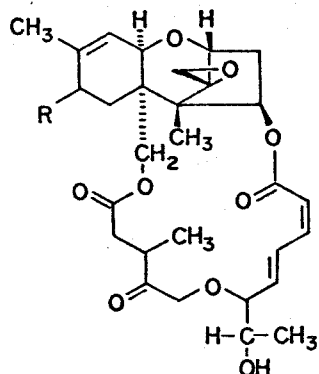
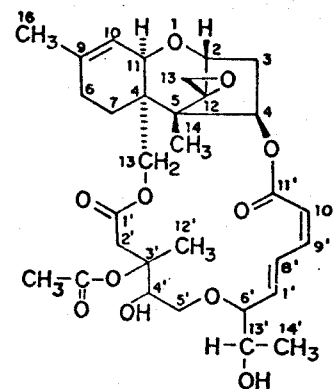
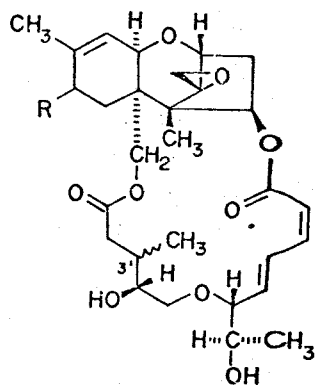
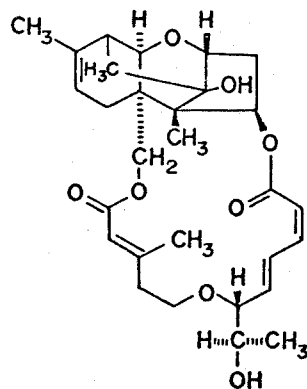
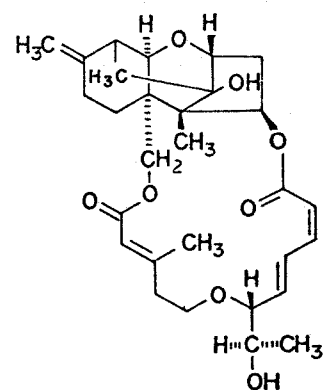
96(1) R = CHOHCHCH₃
96(2) R = CH=CCH₃



97(1) R = H
97(4) R = β OH



97(2)
97(3) epoxi 2', 3'
97(5) epoxi 2', 3' e 9, 10

98 (1) R=H100 (3) R=OH, epoxi 2'3'100 (4) R=H, epoxi 2',3' e 9 e 1098 (2) R = H98 (3)98(4) R=H98(5) R=H epim C_{3'}100(1) R=OH100(2) R=OH epim C_{3'}100(5) R=OH epoxi 9,1099 (1)99 (2)

2.3 Métodos de Extração e Tratamento de Extratos

Existem métodos específicos de tratamento e obtenção dos extratos dirigidos para certas classes de compostos, por exemplo: alcalóides, flavonóides, terpenos, sais orgânicos, etc., porém estes não se aplicam ao nosso trabalho, estávamos interessados em isolar o maior número de metabólitos da planta. Devido a este interesse e considerando a diversidade dos compostos já isolados em espécies do gênero *Baccharis* (Tabela 3) escolhemos condições brandas para obtenção dos nossos extratos. A possibilidade de se ter compostos poliacetilênicos (vide Tabela 3) bastante lábeis e visando evitar perdas ou modificações químicas que pudessem ocorrer durante o processamento, após a separação das folhas, caule e raízes, o material foi submetido imediatamente a extração exaustiva primeiramente em hexano, seguido por extração em metanol a temperatura ambiente e ausência de luz. Os solventes foram concentrados a pressão reduzida e temperatura baixa (< 35°C), obtivemos então 6 extratos brutos.

Extrato Bruto Hexânico das Raízes

Extrato Bruto Hexânico das Folhas

Extrato Bruto Hexânico do Caule

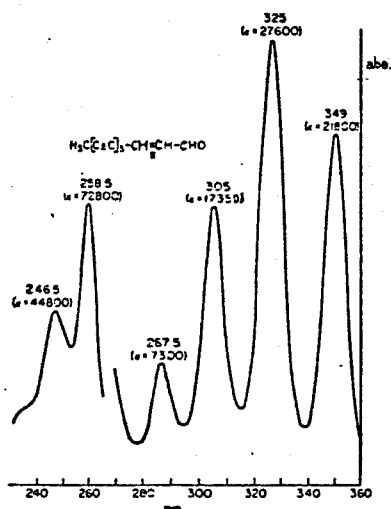
Extrato Bruto Metanólico das Raízes

Extrato Bruto Metanólico das Folhas

Extrato Bruto Metanólico do Caule

Para verificar a presença dos compostos poliacetilênicos, submetemos os extratos brutos à espectroscopia na região do U.V.. Sabemos que a propriedade mais característica para este tipo de composto, é seu espectro no U.V./36/, a maior parte deles absorve intensamente na região de 200-340 nm (figura 1); este método de análise é muito utilizada para sua detecção prévia. Diante da dificuldade de se detectar a presença de compostos poliacetilênicos nos extratos brutos através das curvas obtidas decidimos fazer uma separação preliminar dos constituintes de cada extrato bruto através de cromatografia em camada espessa (CCE). As faixas que continham um ou mais compostos que absorviam na luz U.V., foram separadas, eluídas e monitoradas através de espectroscopia na região do ultra-violeta.

Figura 1 Espectro de absorção no UV do 2(E)decen-4,6,8-triinal /36/



O resultado obtido nesta investigação evidenciou a presença deste tipo de compostos somente no extrato bruto da raiz, para evitar a decomposição dos mesmos, este extrato foi trabalhado em

primeiro lugar.

2.4 Isolamento e identificação dos metabólitos secundários

2.4.1 Extrato Hexânico

2.4.1.1 Raízes

Oxido de Baccharis 25

O composto 25 foi isolado do extrato hexânico das raízes (19 mg), como um sólido cristalino de p.f. 147-149°C e rotação ótica $[\alpha]_D^{25} +34,03^\circ$ (c. 0,01 CHCl₃).

O espectro no I.V. (EIV-1) apresenta absorções referentes a estiramento e deformações de C-H (2940, 2840, 1465, 1380-1370 cm⁻¹). As absorções em 1380-1370 cm⁻¹ foram atribuídas a deformações de metilas geminadas. Um sinal muito fraco em 825 cm⁻¹ sugere deformação angular de C-H em olefinas trissubstituídas.

No espectro de RMN¹H (ER¹H-2) observamos 5 singletos na região 0,85 a 1,25 ppm indicando a presença de várias metilas angulares, padrão característico de compostos triterpênicos. Em 5,0 ppm, um singlete largo com integração proporcional para um próton, foi atribuído a um próton olefínico. Um multiplete em 3,65 ppm com integração correspondente a um próton foi atribuído a um próton carbinólico. Em 1,55 e 1,64 ppm temos dois sinais com integração correspondente a 6 prótons, atribuído a 2 metilas vinílicas.

O espectro de massa do composto 25 forneceu um sinal intenso para ion molecular em m/z 426 e os fragmentos m/z 411 (M⁺.-CH₃),

p.f. ($^{\circ}\text{C}$) = 147-149

p.f. ($^{\circ}\text{C}$) = 148-149 /37/

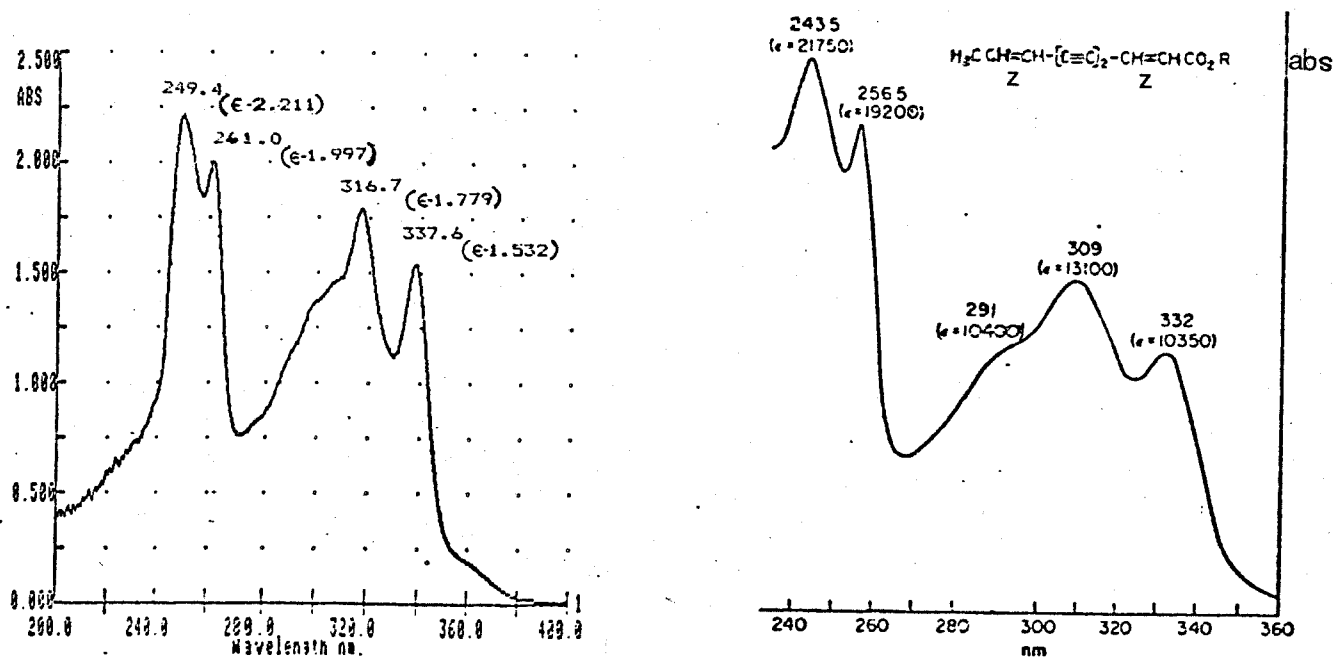
Rotação ótica $[\alpha]_D +34,03^{\circ}$ (c. 0,01 CHCl_3)

Rotação ótica $[\alpha]_D +42^{\circ}$ (c. 2,16 CHCl_3) /37/

éster matricária (Z,E)-63(2)

O composto 63(2) isolado do extrato hexânico das raízes (19,5 mg), apresentou forte absorção quando exposto a luz ultravioleta. A curva do espectro de U.V. (EUV-3) mostrou características de compostos que possuem o cromóforo, eno:diino:eno:ona em sua estrutura (absorções máximas para compostos que apresentam o cromóforo eno:diino:dieno 335(26) 313(36) 294(26) 274(14) 264(26) 249(29))/36/.

Figura 2. Espectro de Absorção no U.V. do composto 63(2) e do éster matricária /36/



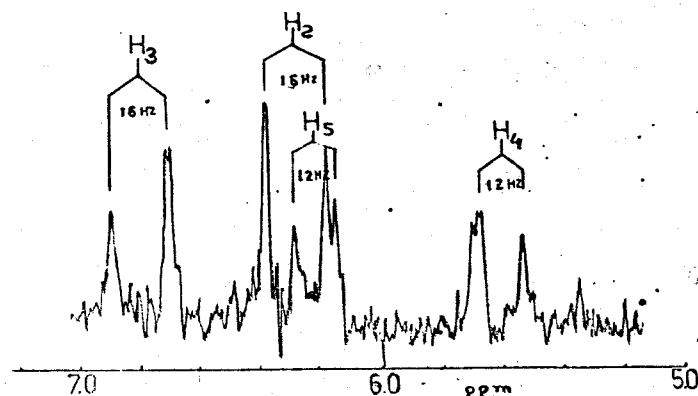
O espectro de IV (EIV-4) apresentou além das absorções referentes ao estiramento e deformação da ligação de carbono e hidrogênio, absorções relativas a deformação axial dos grupos: acetilênicos (2200 cm^{-1}), carboxílico de éster (1725 cm^{-1}) e olefina em sistema conjugado (1610 cm^{-1}). Encontramos também absorções indicativas de vibrações de deformações angulares fora do plano de ligação C-H (950 cm^{-1} e 710 cm^{-1}) sugerindo olefinas dissustituídas Z e E respectivamente.

No espectro de massa vimos o pico para o íon molecular m/z 174 e os fragmentos m/z em 159 ($M^+ - 15$), 143 ($M^+ - 31$), 72 ($M^+ - 102$) e o pico base m/z em 59 correspondente a $[\text{H}_3\text{CO}-\text{C}\equiv\text{O}^+]$.

No espectro de RMN¹H (ER¹H-5) do composto observamos na região 5,4 a 7,0 ppm absorções de prótons olefinicos em sistema conjugado com integração proporcional a 4 H formando dois sistemas: um de dois spins do tipo AM com acoplamento de 16 Hz e outro do tipo AMX₃ com acoplamento de 12 Hz e 6 Hz, respectivamente. O singlete em 3,70 ppm com integração relativa a 3 H indicou a presença de metila bastante desprotegida, típico para metoxila. O duplo duplete em 1,52 ppm com integração para 3 H sugeriu a presença de metila vinilica (J 6 e 1,6). Para melhor atribuir a estereoquímica da parte olefinica, irradiamos a metila vinilica em 1,95 ppm (figura 3) e observamos uma simplificação de sinais para estes prótons, o que nos permitiu calcular as constantes de acoplamentos. O próton H⁴ em 5,60 ppm está acoplado ao H⁵ em 6,20 ppm com constante de acoplamento 3J de 12 Hz enquanto que o próton H² em 6,25 ppm está acoplado ao próton H³, 6,80 ppm com 3J de 16 Hz. Estas constantes de acoplamento têm a magnitude habitual de prótons em sistemas Z e E respectivamente /39,40/.

Figura 3. Espectro de RMN¹H (80 MHz, CC1₄) região dos prótons olefinicos

após irradiação em 1,95 ppm



A partir destes dados fomos à literatura e comparamos as características físicas e espectroscópicas do composto 63(2) com os poliacetilenos normalmente encontrados em *Baccharis* /36/ e chegamos a conclusão de que o composto isolado era o éster matricária (Z,E), ou seja (2Z,8E)decadien-4,6-diinoato de metila.

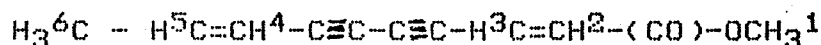


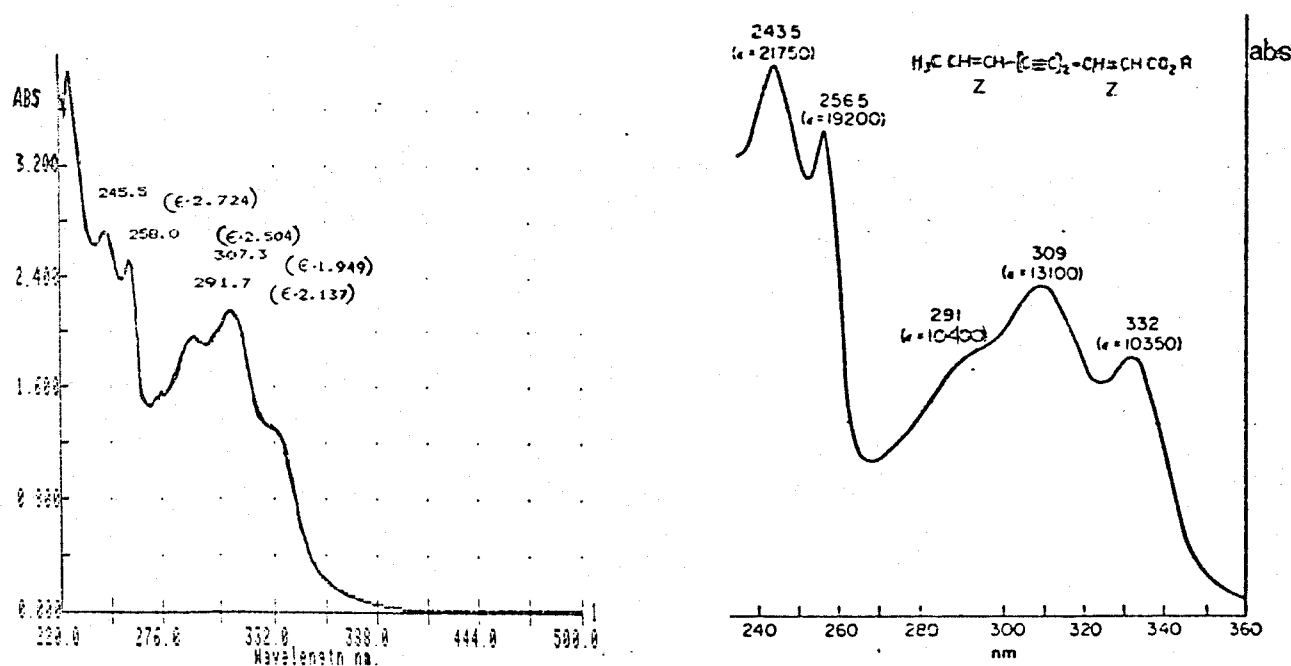
Tabela 5. Comparação dos dados de RMN¹H (80 MHz, CC1₄) experimentais com os da literatura (100 MHz, CC1₄) para éster matricária /36/

	H ⁶	H ⁵	H ⁴	H ³	H ²	H ¹
63(2)	dd 1,92	d 6,20	d 5,60	dd 6,80	d 6,25	s 3,70
	J(6 e 1,6)	J(12)	J(12)	J(16)	J(16)	
Z,Z	dd 1,97	dq 6,19	dq 5,59	s 6,15	-	s 3,72
	J(7 e 1,7)	J(11 e 7)	J(11 e 1,7)			
Z,E	dd 1,93	dq 6,19	ddq 5,55	dd 6,78	d 6,25	s 3,69
	J(7 e 1,8)	J(11 + 7)	J(11, 1,8 e 1)	J(16 + 1)	J(16)	
E,E	dd 1,86	dq 6,33	ddq 5,56	dd 6,75	d 6,23	s 3,69
	J(7 + 1,6)	J(16 + 7)	J(16,1 + 1,6)	J(16 + 1)	J(16)	

éster matricária (Z,Z) 63(1)

Este composto 63(1) foi isolado do extrato hexânico das raízes (21,0 mg), e apresentou forte absorção na luz U.V. O seu espectro de U.V. (EUV-6) é semelhante ao poliacetileno isolado anteriormente, sugerindo então a presença do cromóforo eno:diino:eno na molécula.

Figura 4. Espectro de absorção no U.V. do composto 63(1) e do éster matricária / 36/



Através do espectro de massa observamos o íon molecular em m/z 174 e os fragmentos em m/z 159 ($M^+ - 15$); 143 ($M^+ - 31$); 72 ($M^+ - 102$) e o pico base em m/z 59. O padrão de fragmentação deste composto se apresentou semelhante ao anterior variando somente nas intensidades relativas dos fragmentos, estes dados foram tomados como uma indicação de que estávamos trabalhando com um isômero do éster matricária.

Analisando seu espectro de RMN¹H (ER¹H-7) vimos um singlete em 3,70 ppm, com integração relativa para 3 H, atribuído a um grupo metoxílico e um duplo dubleto em 1,95 ppm com integração para 3 H sugeriu a presença de metila vinílica (J 7 e 1,8). A região de prótons olefinicos (5,60 a 6,20 ppm) apresentou integração correspondente a 4 prótons, compondo dois sistemas de 2 spins, um do tipo AM com constante de acoplamento ³J_{H5-H6} de 12 Hz formado pelos sinais em 5,60 ppm (dl, 1H) e em 6,10 ppm (dubleto parcialmente encoberto) e outro do tipo A₂' que absorve como um singlete em 6,15 ppm (H₂ e H₃).

Comparando os dados espectrais e as constantes de acoplamento obtidos para este composto, com os dados do composto 63 (2) e a literatura /36/ (tabela 5) concluiu-se que o composto é o éster matricária (Z,Z) ou (2Z, 8Z)decadien-4,6-diinoato de metila.

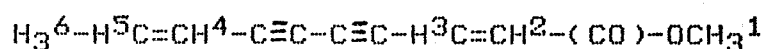


Tabela 6. Comparação entre os dados experimentais e os da

literatura de RMN¹H para o éster matricária (Z,Z) /36/

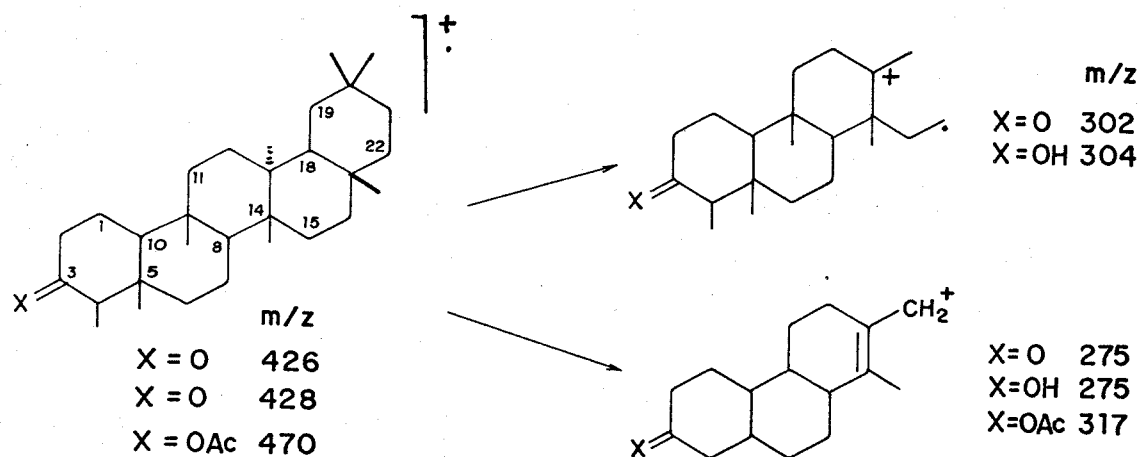
	H ⁶	H ⁵	H ⁴	H ³	H ²	H ¹
63(1)	dd 1,95	d 6,10	dl 5,60	s 6,15	-	s 3,70
	J(7 e 1,8)	J(12)	J(12)			
(Z,Z)	dd 1,97	dq 6,19	dq 5,59	s 6,15	-	s 3,72
	J(7 e 1,7)	J(11 e 7)	J(11 e 1,7)			

β -Friedelanol 21(1)

O composto 21(1) é um sólido cristalino isolado do extrato hexânico das raízes. Através do espectro de IV verificou-se que o composto era um álcool ($3340\text{ cm}^{-1} \nu_{\text{O-H}}$). O espectro de RMN¹H apresentou um grande número de absorções na região de prótons metílicos e metilênicos, 0,80 a 1,60 ppm, padrão típico de compostos triterpênicos. Um sinal largo na região 3,40-3,60 ppm com integração para 1H foi atribuído a um próton carbinólico.

O padrão de fragmentação observado no espectro de massa do composto 21(1) foi típico de triterpenos pertencentes à classe dos friedelanos (Quadro 1).

Quadro 1. Fragmentação típica da classe dos friedelanos /41/



A pureza do composto foi testada em vários sistemas de eluentes por CCD e sempre se apresentou como uma única mancha, entretanto a larga faixa de fusão ($284,0 - 290,6^{\circ}\text{C}$) observada indicou que o mesmo estava impuro. Sabe-se que diferentes compostos

terpênicos oxigenados adsorvem em sílica-gel com Rf muito próximos devido às pontes de hidrogênio, formando assim misturas de difícil separação. Uma maneira de se neutralizar o efeito destas pontes e consequentemente conseguir o isolamento dos compostos é através de acetilação e repurificação da mistura. O composto 21(1) foi então acetilado, purificado por CCD e sendo então submetido às análises espectrais. Após cuidadosa comparação do espectro de RMN¹H (ER¹H-9) do composto 21(1) acetilado com os publicados na literatura para o β -friedelanol acetilado e para o α -friedelanol acetilado /42/ tendo como alvo as absorções das metilas angulares (tabela 7, figura 5) concluímos que o composto isolado 21(1) era o β -friedelanol-3-ol (ou epi-friedelanol). Este triterpeno ocorre frequentemente em plantas do gênero *Baccharis*.

Figura 5. Espectro de RMN¹H dos acetatos a) composto 21(1) (80 MHz)

b) β -friedelanol (60 MHz) c) α -friedelanol (60 MHz) /42/

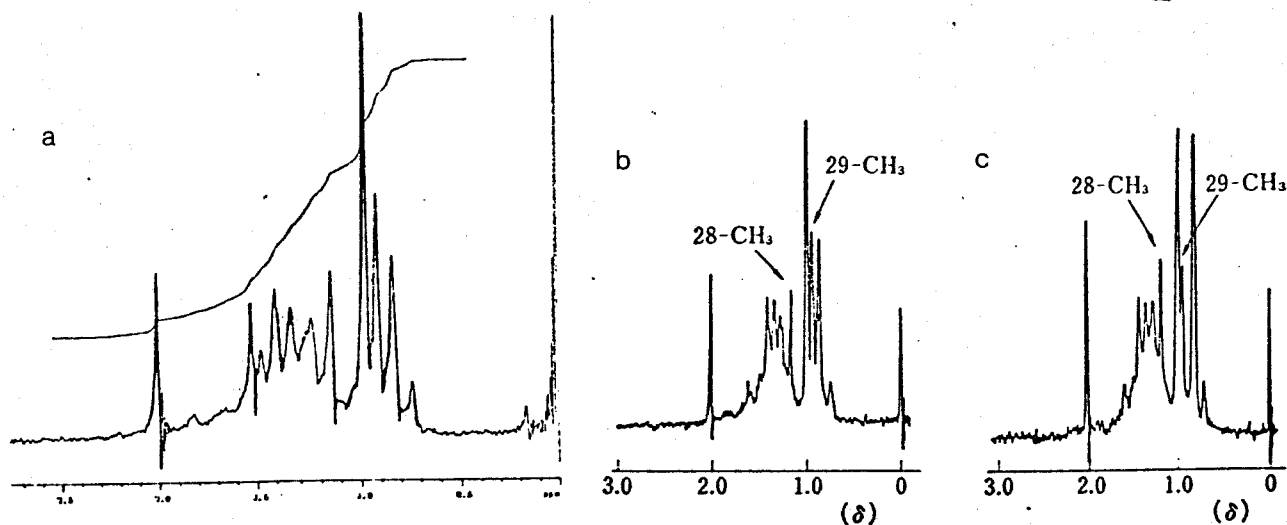
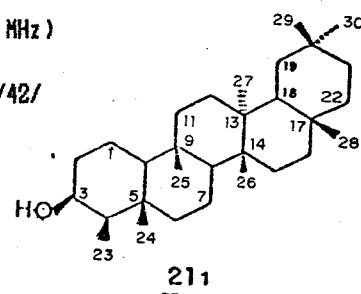


Tabela 7 - Comparação dos dados experimentais do β -friedelanol

acetilado com a literatura.

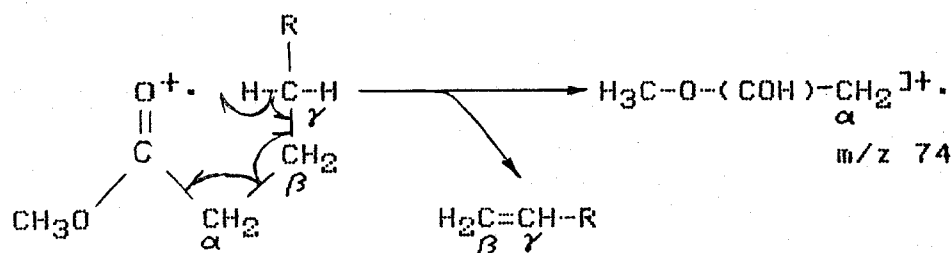
n°	21(1)	21(1)Ac	α -Friedelanol Ac.	β -Friedelanol Ac.
Carbono	RMN ¹ H (100 MHz)	RMN ¹ H (80 MHz)	RMN ¹ H (60 MHz)	RMN ¹ H 60MHz
23	0,86	0,82	0,75	0,81
24	0,94	0,93	0,83	0,93
25	0,86	0,84	0,83	0,86
26	1,00	1,00	0,99	1,00
27	1,00	1,00	1,01	1,00
28	1,17	1,16	1,17	1,17
29	0,94	0,93	0,94	0,94
30	1,00	1,00	0,99	1,00
3	3,67	4,90	4,60	4,90
32	-	2,00	2,04	2,02
p.f. (°C):	284-290	292-294	-	-
p.f. (°C) /43/:			310-312	293-295

Ácidos de Cadeia Longa

Durante a purificação do β -friedelanol isolou-se um óleo que quando analisado no IV (EIV-10) apresentou absorções características de grupamentos ácidos (ν_{OH} 3500-2500 e $\nu_{C=O}$ 1720 cm^{-1}), esta fração foi então metilada, purificada e analisada. O espectro de RMN¹H (ER¹H-11) apresentou um singlete em 3,60 ppm (3H) referente a metoxila, um tripleto em 2,24 ppm (2H) coerente com grupo metilênico vizinho de grupo carboxílico, um singlete intenso em 1,25 ppm sugerindo a presença de vários CH₂, e um tripleto em 0,88 ppm (3H) indicando a presença de uma metila. A análise

desta fração por cromatografia gasosa acoplada a um detector de massa revelou ser esta fração uma mistura de substâncias, principalmente de ésteres (8 mg).

Fazendo-se uma análise do cromatograma (corrente iônica total) e dos espectros de massas (Figura 6), conseguimos identificar pelo padrão de fragmentação 4 ésteres alifáticos saturados homólogos, todos com pico base em m/z 74 e ions pertencentes à série com fórmula geral $[\text{CH}_3\text{O}-(\text{CO})-(\text{CH}_2)_n]^+$ tais como m/z 87, 101, 115, 129, 143, 157, etc. /44/



Os compostos eluíram na seguinte sequência de pesos moleculares: m/z 242, com fragmentação análoga ao tetradecanoato de metila 65(1) ou miristato de metila ($\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2$); m/z 256, com fragmentação análoga ao pentadecanoato de metila 64(1) ($\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$); m/z 270, composto majoritário (+50%), correspondente ao hexadecanoato de metila 64(2) ($\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2$) mais conhecido como palmitato de metila e em m/z 298 temos fragmentação análoga ao octadecanoato de metila 64(3) ($\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2$) ou estearato de metila.

Verificamos a presença de dois outros compostos, 44(3), 44(4) que apresentaram a fragmentação característica de hidrocarbonetos insaturados de cadeia longa (Figura 7). Uma leve ondulação na linha base do ERMN^1H na região de 5,40-5,20 ppm ($\text{ER}^1\text{H}-11$), corrobora com a observação acima ou seja a presença de compostos insaturados na mistura.

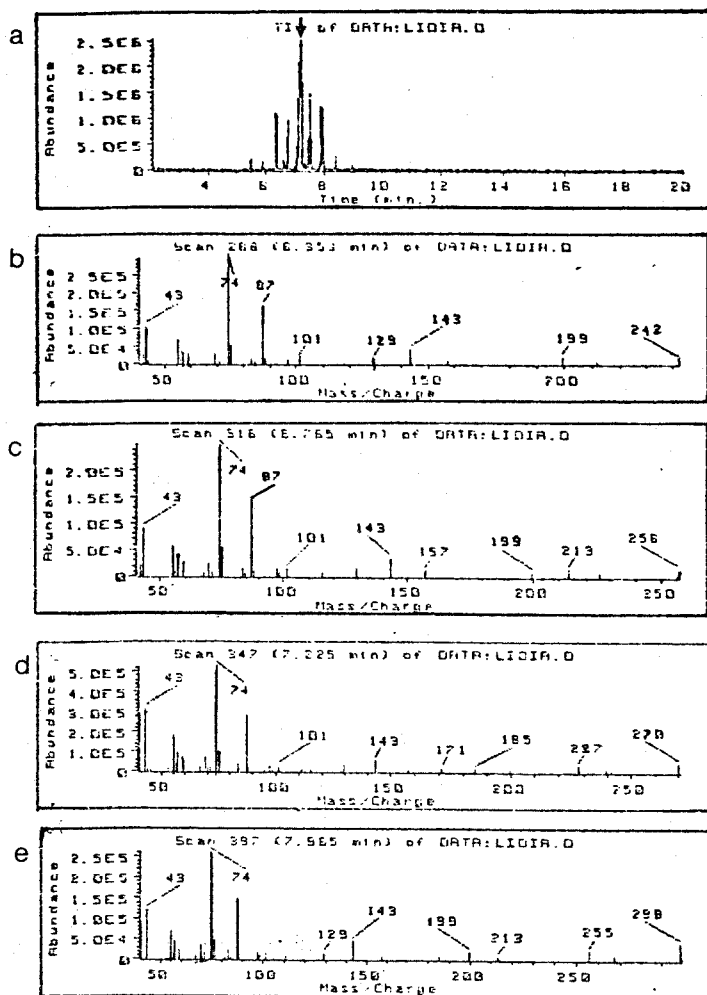


Figura 6

a) Cromatograma dos ácidos

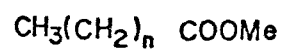
graxos metilados

b) EM do 65(1)

c) EM do 64(1)

d) EM do 65(2)

e) EM do 65(3)



64(1) n=13

65(1) n=12

65(2) n=14

65(3) n=16

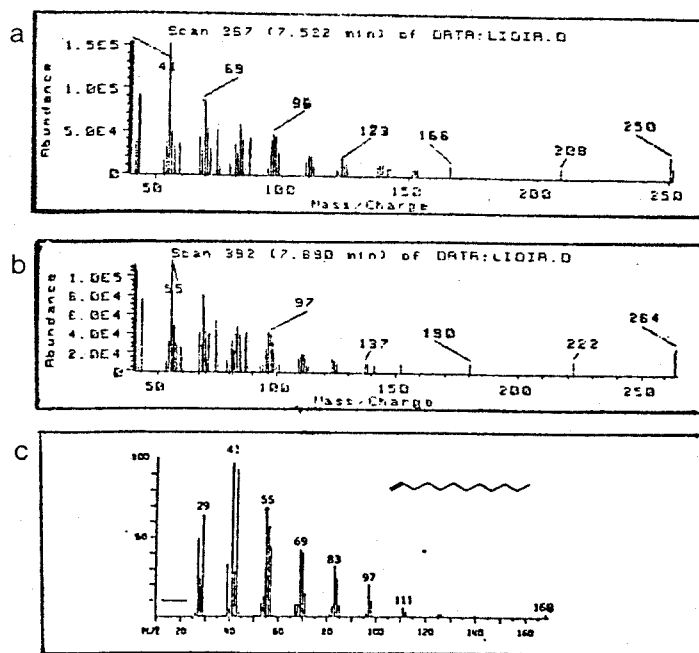


Figura 7

a) EM do 44(3) $\text{C}_{18}\text{H}_{34}$ b) EM do 44(4) $\text{C}_{19}\text{H}_{36}$

c) EM do 44(5) / 44 /

2.4.1.2 Folhas

Espatulanol 24(1)

O composto 24(1) é um óleo de odor agradável isolado no fracionamento do extrato hexânico das folhas. Seu espectro no IV (EIV-12) apresentou absorções de estiramento e deformação relativas aos grupos OH (3340 cm^{-1}) e dupla ligação (3080 e 1635 cm^{-1}). Vimos também absorção relativa a deformação angular fora do plano característica do grupo vinilidênico (890 cm^{-1}) e absorção em 1095 cm^{-1} indicando a presença de um álcool terciário.

O espectro RMN¹H (ER¹H-13) mostrou um singlete largo em 4,65 ppm com integração para 2H coerente com a presença de uma dupla ligação terminal. Um singlete em 1,22 ppm com integração para 3H sugeriu a presença de uma metila ligada a um carbono carbinólico. O sinal simples em 1,02 ppm com integração para 6H sugeriu a presença de 2 metilas terciárias e o multiplete centrado em 0,55 ppm indicou a presença de hidrogênios ligados a um ciclopropano.

Este óleo aparentemente puro por CCD em vários sistemas de eluentes, foi submetido a análise por CG/EM (programa 1). O cromatograma apresentou um grande número de picos indicando a presença de vários compostos.

Os espectros de massa dos compostos que se encontravam em maior quantidade nesta fração, apresentaram no CG/EM ions moleculares que variavam entre m/z 220-254. A partir destes dados e sabendo que algumas *Baccharis* são ricas em terpenos, pudemos sugerir que estávamos trabalhando com uma mistura de sesquiterpenos.

Figura 8. Cromatograma do composto 24(1) (majoritário)

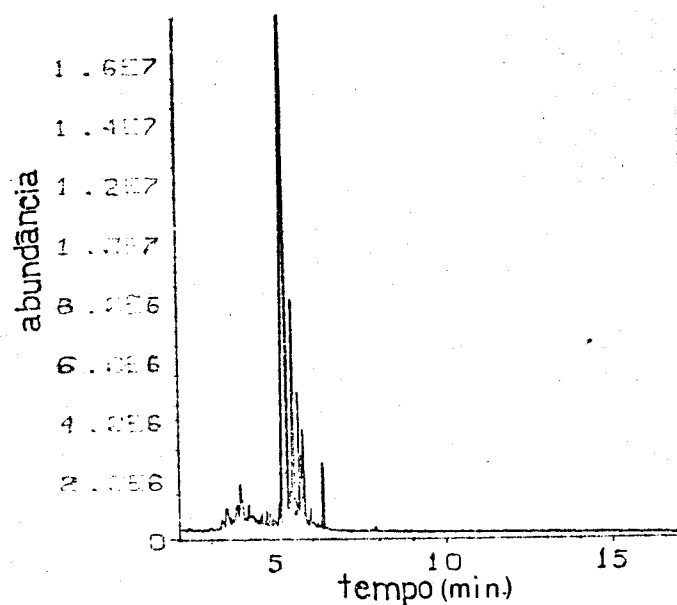


Tabela 8. Fragmentação dos compostos principais na fração onde o composto 24(1) é majoritário.

t_r	composto	m/z	m/z	m/z
		ion molecular	fragmentos	pico base
5,983	24(1)	220	205, 202, 187	43(principal)
6,383	---	222	194, 181	41
6,606	---	222	204, 179	43
6,766	---	236	218, 187	43
7,460	---	254	218, 205	43

Comparando a fragmentação obtida no espectro de massa para o composto principal (+ 60%) (figura 9) e a publicada na literatura para o espatulenol /45/, verificamos que são idênticos. Comparan-

rando o espectro de RMN¹H encontrado na literatura , com o obtido para o composto 24(1), verificamos a sua concordância. As pequenas diferenças podem ser atribuídas às impurezas detectadas pelo GC/MS. Portanto o composto 24(1) é o espatulenol (decaidro-1,1,7-trimetil-4-metileno-[1 α R-(1a α ,4a α ,7 β ,7a β ,7b α)]1H-cicloprop[*e*]azulen-7-ol)

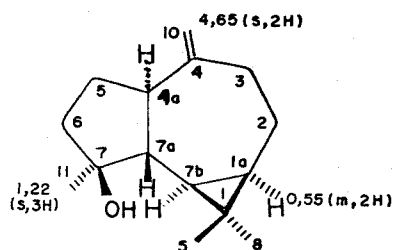
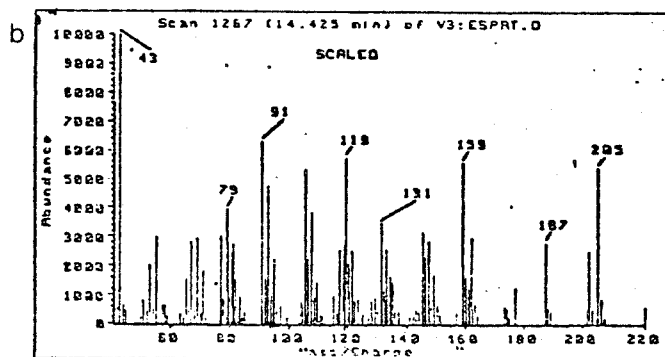
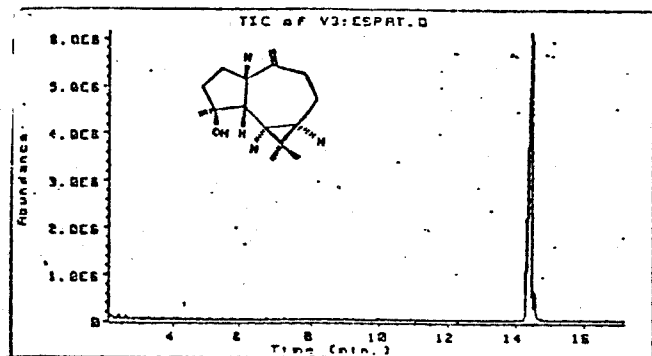
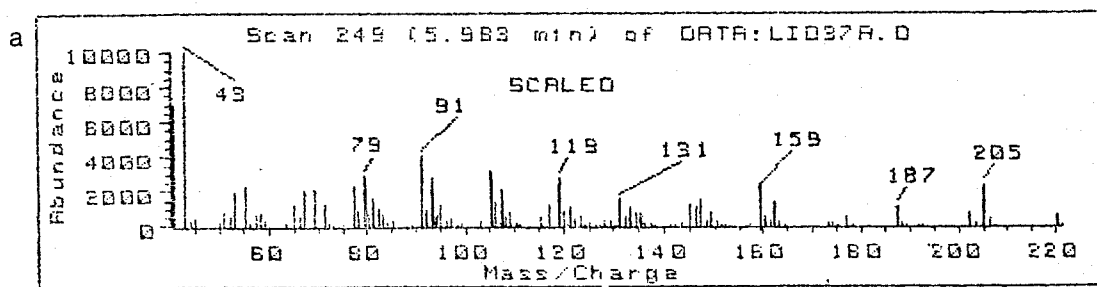


Figura 9. (a)Espectro de Massa do composto 24(1) (b)Espectro de Massa do espatulenol padrão/45/



Oxido de Cariofileno 29(3)

O composto 29(3) isolado do extrato hexânico das folhas, apresentou-se como um óleo volátil de odor característico de madeira.

Seu espectro no IV (EIV-14) apresentou além das absorções relativas ao estiramento e deformação das ligações C-H e C-C, absorções de pequena intensidade que indicam a presença de ligação olefinica ($3070-1630\text{ cm}^{-1}$) e absorções indicativas de metilas geminadas ($1365-1385\text{ cm}^{-1}$).

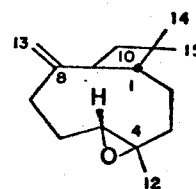
O espectro de massa apresentou ion molecular em m/z 220 e os fragmentos em m/z 205 ($M^+ - 15$), 187 ($M^+ - 33$) e o pico base em m/z 43. O espectro de RMN^{13}C (ER ^{13}C -15) apresentou sinais para 15 carbonos, 3 CH_3 , 6 CH_2 , 3 CH e 3 $\text{C}^\#$, sendo que a diferenciação entre os CH_3 , CH_2 e CH foi feita através da análise do espectro de RMN^{13}C usando o espectro do tipo "DEPT" 135 /46/. Estes dados são compatíveis com compostos sesquiterpênicos. Fizemos um levantamento comparativo dos espectros de RMN^{13}C de sesquiterpenos /47/ e verificamos que o composto era o óxido de cariofileno. A fusão trans dos anéis ciclobutânico e ciclononênico foi evidenciada pelos deslocamentos químicos dos carbonos C_1 e C_9 (Tabela 9).

Um estudo mais completo deste composto foi possível após a obtenção do espectro de RMN^1H a 400 MHz (ER ^1H -16) e da correlação homonuclear bidimensional (HxH) do tipo "COSY" (ECOSY-17), sendo que este nos forneceu uma boa evidência de alguns acoplamentos através da observação dos picos cruzados entre 2 núcleos.

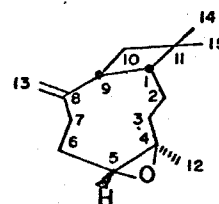
Tabela 9. Deslocamentos químicos no espectro RMN¹³C do
composto 29(3) e do óxido de cariofileno I e II.

exp. /47,49,53/ /48/

		I	II
C ₁	50,8	50,8	53,6
C ₂	27,2	27,2	21,3
C ₃	39,2	39,2	41,4
C ₄	59,8	59,8	59,9
C ₅	63,8	63,7	61,7
C ₆	30,2	30,2	27,2
C ₇	29,9	29,9	36,6
C ₈	151,9	151,8	148,5
C ₉	48,7	48,7	42,3
C ₁₀	39,8	39,8	38,3
C ₁₁	34,0	34,1	33,0
C ₁₂	29,8	29,9	29,8
C ₁₃	21,6	21,7	25,0
C ₁₄	112,8	112,8	114,5
C ₁₅	17,0	17,0	18,5



I



II

Na análise preliminar do espectro de RMN¹H 400 MHz vimos os
e três sinais simples em 1,20, 1,01 e 0,99 ppm cada qual com
integração correspondente a três prótons, os quais foram atribuí-
dos à metila sobre carbono ligado a oxigênio e às duas metilas
angulares, respectivamente. O duplo dubleto em 2,88 ppm foi atri-
buido ao metino do grupo epoxi. A comparação destes deslocamentos
com os publicados na literatura para os isômeros do óxido de ca-
riofileno corroborou a fusão trans do anel ciclobutânico (Tabela

9) além do mais foi possível definir a estereoquímica relativa do epóxido, como sendo 4β , 5α óxido de cariofileno (Tabela 10).

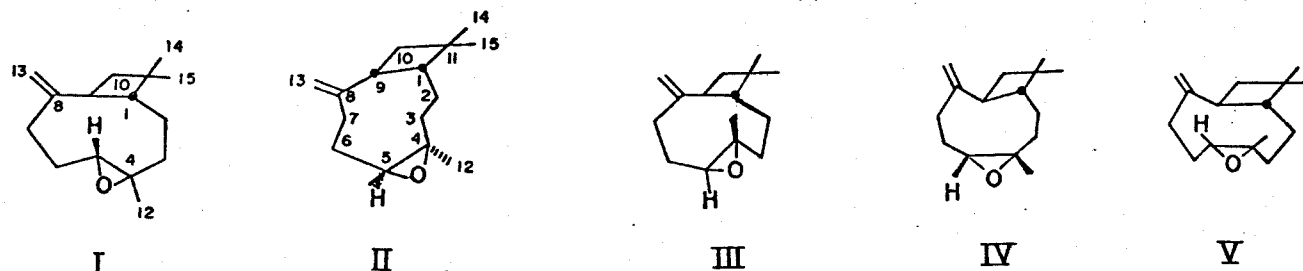


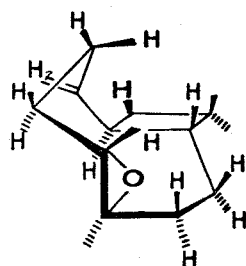
Tabela 10. Comparação dos deslocamentos químicos de H_C do composto 29(3) a 400 MHz com os publicados para os isômeros do óxido de cariofileno a 60 MHz.

isômero	C_5-H	C_4-CH_3	$C_{11}-(CH_3)_2$	$C_{13}-H^2, C_{13}-H$
<u>trans-trans</u> -óxido I	2,88	1,19	1,00	4,87; 4,97
<u>trans-trans</u> -óxido III	2,88	1,23	0,95-0,97	4,97; 5,09
<u>trans-cis</u> -óxido IV	-	1,27	1,00	4,67; 4,80
<u>trans-cis</u> -óxido V	-	1,25	1,00	4,91
<u>cis-trans</u> -óxido II /48/	2,55	1,13	0,83-1,10	4,91; 4,93
29(3)	2,88	1,20	0,99-1,01	4,87; 4,97

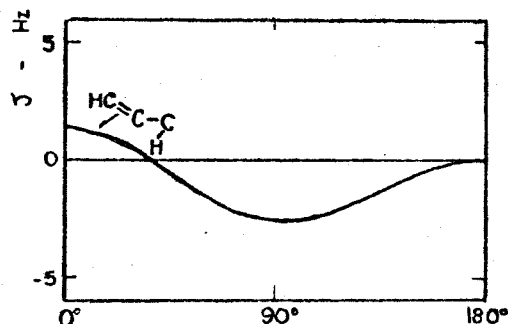
Analisando o espectro de CDSY, partindo dos sinais em campo baixo, vimos a correlação entre os prótons olefinicos $C_{13}-H$ e $C_{13}-H^2$, vimos também que o próton olefinico mais desprotegido (4,97 ppm) possuía uma pequena correlação com o próton que absorve em 2,62 ppm. Observando a estrutura do óxido de cariofileno, considerando que a conformação mais estável era aquela na qual se tinha o plano do epóxido perpendicular ao plano do ciclobutano (analogia ao estudo feito para o cariofileno /52/) (figura 10), pudemos verificar que os ângulos diédricos formados pelo metileno (C_{13}) e os prótons C^9-H , C^7-H^β , C^7-H^α eram aproximadamente 90° , 30° e 150° , respectivamente. A figura 11 mostra a dependência da

Figura 10 Conformação mais estável para o Figura 11 Dependência da constante alílica

óxido de cariofileno /50/



com o ângulo diedro/61/



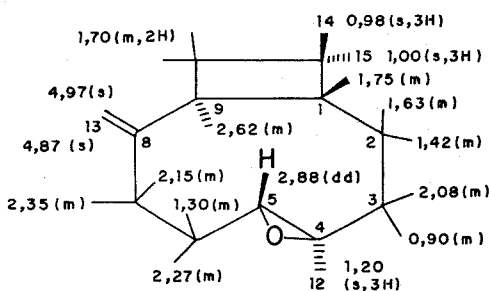
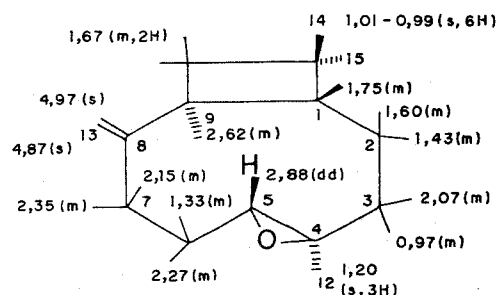
constante de acoplamento alílico com o ângulo diédrico, a qual é máxima a 90° . Assim sendo, foi atribuído o deslocamento de 2,62 ppm ao C_9H pois seria este o que apresenta um maior acoplamento.

O acoplamento alílico $C^9-H, C^{13}-H$ não é observado no espectro unidimensional, porém detectado no COSY 90 como mencionado anteriormente. Este fato é bastante comum pois os espectros do tipo COSY 90 são muito sensíveis a todo tipo de acoplamento até os que ficam embutidos dentro da largura do sinal/46/.

O duplo dubleto em 2,88 ppm foi atribuído ao próton ligado ao epóxido, C_5-H (com J 4,0 e 10Hz). Para este próton (Figura 12) encontramos 2 correlações, uma referente a um multipletto em 2,27 ppm (1H), outra para o próton que absorve em 1,33 ppm. Partindo destas indicações, pudemos sugerir que a absorção em 2,27 ppm correspondia ao C_6-H e em 1,33 ppm correspondia ao C_6-H . Estes deslocamentos químicos e seus picos cruzados conduziram-nos às absorções em 2,35 ppm (m, 1H) e em 2,15 ppm (m, 2H), as quais podem ser relacionadas aos prótons C_7-H e C_7-H .

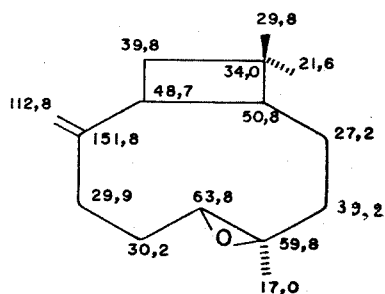
Localizamos adicionalmente correlações entre o C_9-H e sinais localizados na região de 1,60–1,75 ppm. Esta região era complexa (figura 12), e apresentava sinais para 4 prótons, porém apenas 3

(1,67-1,75) possuíam picos cruzados com 2,62 ppm (C₉-H) e com prótons na região de 1,00 ppm (metilas C₁₄ e C₁₅). A partir destas observações sugerimos ao próton C₁-H o deslocamento químico em 1,75 ppm, aos prótons C₁₀-H e C₁₀-H -1,67 ppm e ao C₂-H 1,60 ppm. Vimos também na região de 1,00 ppm um multiplete parcialmente encoberto pelos sinais das metilas angulares, com acoplamentos nas regiões de 1,40 , 1,60 e 2.10 ,o qual estaria relacionado com o próton C₂-H . Após o estudo cuidadoso dos espectros de próton e das correlações espectroscópicas homonucleares(COSY), pudemos apresentar nossa sugestão para atribuição dos deslocamentos químicos de próton do composto 29(3), para a qual obtivemos 90% de concordância com a literatura.



/102/

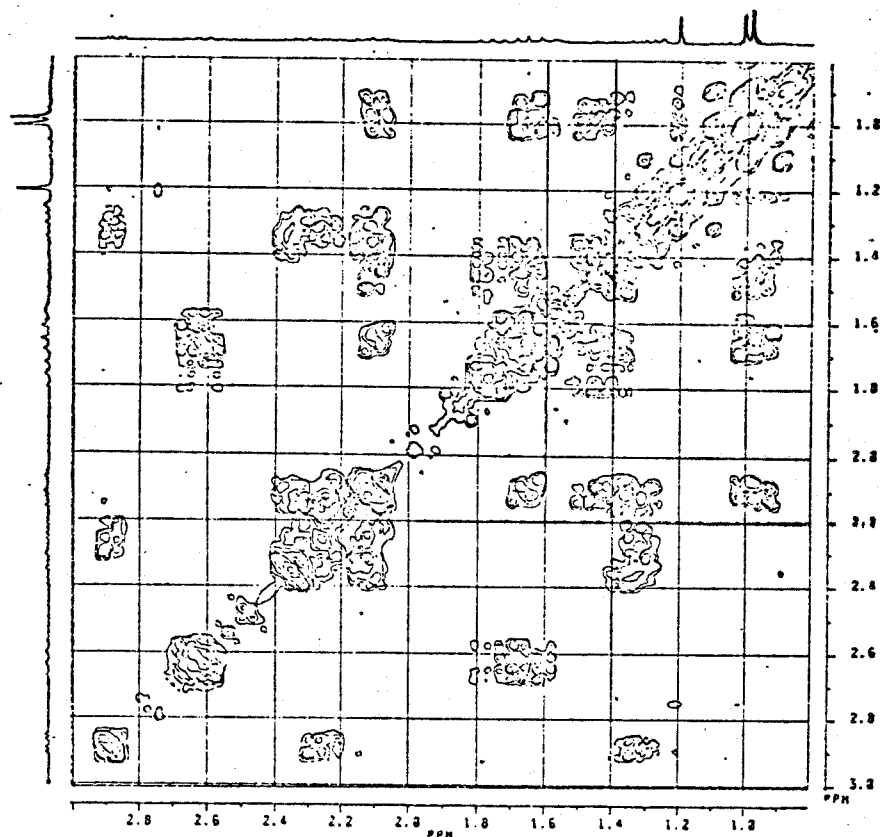
Segue abaixo os as atribuições dos deslocamentos químicos de carbono para 29(3).



13C de 29(3)

Vale a pena chamar a atenção para o fato que desconhecemos a configuração absoluta de 29(3) pois foi isolado em quantidades insuficientes para obter sua rotação ótica específica.

Figura 12 2D-RMN¹H correlação espectroscópica do 29(3) (400 MHz, CDCl₃ COSY)



Fração terpênica volátil das folhas

Durante a fase de purificação do óxido de cariofileno, algumas frações foram analisadas por CG/EM (Tabela 11).

Tabela 11. Fragmentação de alguns compostos presentes nas
frações analisadas por CG/MS

Fração 1

composto	tr	PM	Fragmentos				pico base
24(4)	10,349		202	155	131	105	41
---	10,681	220	202	187	159	145	159
---	11,996	220	202	159	145	131	41

---	12,137	220	202	159	145	131	41
---	13,773	220	205	202	187	159	43
24(1)	13,926	220	205	202	187	159	43

Fração 2

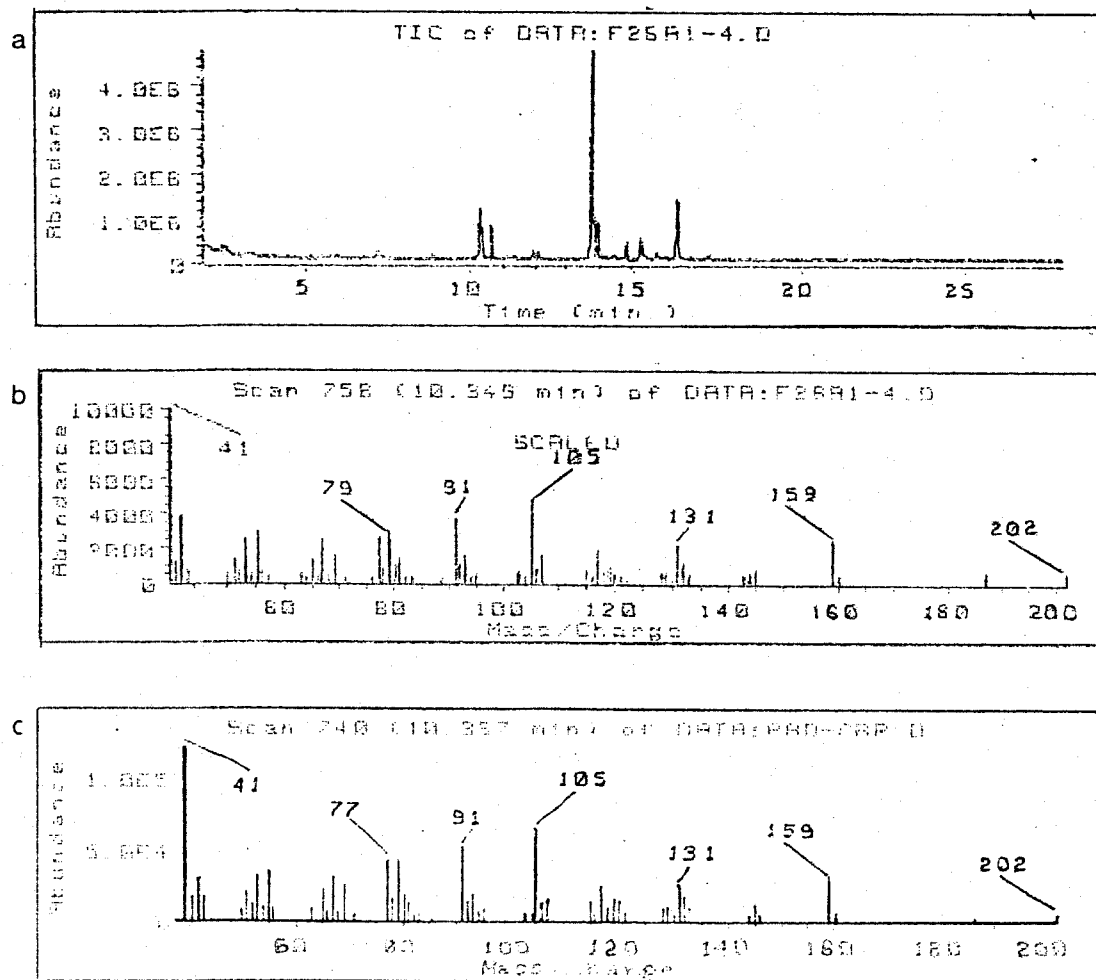
composto	tr	PM	Fragmentos	pico base
---	12,675	-	200, 183, 157, 142, 128, 159	157
---	14,125	220	205, 202, 187, 159	43
24(1)	14,175	220	205, 202, 187, 159	43
---	15,303	220	202, 187, 159, 131	41
---	15,719	220	187, 159, 133, 119	43
---	15,993	220	202, 187, 159, 131	41
---	16,356	222	179, 165, 151	
---	16,872	220	205, 202, 187, 145	41
---	23,481	234	191, 163, 151	41

Pudemos verificar pela fragmentação e peso molecular que estas frações eram ricas em compostos sesquiterpênicos do tipo aromadendrânico. Dentre os espectros de massa obtidos, o do composto com $tr = 10,349$ apresentou total concordância com o padrão $(-)\alpha,7\beta$ aromadendranodiol 24(4) (Figura 13).

O composto com $tr = 13,926$ possui fragmentação igual ao espatulenol o qual já foi isolado por cromatografia em coluna.

Figura 13 a) Cromatograma da Fração 1 b) EM do composto 24(4)

c) EM do padrão (-)-4 β ,7 β -aromadendranodiol



Uma das grandes dificuldades em identificar os álcoois componentes das misturas é devido à desidratação que ocorre no injetor, para superar este problema dever-se-ia injetar a amostra diretamente na coluna (sistema "on column"). Outra dificuldade é a limitação do banco de dados do aparelho utilizado (CG/MS-HP 59970 MS Chem Station) no que se refere a dados de álcoois sesquiterpênicos. A quantidade de amostra foi para nós um fator limitante, pois não tínhamos o suficiente para tentarmos outras condições e

outras técnicas para identificação e isolamento. Os dados aqui obtidos foram para nós uma boa indicação da presença de compostos voláteis terpênicos e despertou nosso interesse em fazer um estudo posterior, completo, do seu óleo essencial, dentro do projeto de estudo de óleos essenciais de plantas do gênero *Baccharis*.

Ácido oleanólico 20(1)

O composto 20(1) isolado do extrato hexânico das folhas, comportava-se como ácido em CCD. Vimos no espectro no I.V. uma larga absorção (ν 3500-2500 cm^{-1}) sugerindo grupo carboxílico na molécula; o composto foi então metilado. Seu espectro nesta mesma região (EIV-18) apresentou além das absorções relativas às vibrações das ligações C-C e C-H e do grupo carbonila de éster, uma larga absorção em 3460 cm^{-1} relativa à presença do grupo OH na molécula.

O espectro de RMN¹H 300 MHz (ER¹H-19) apresentou várias absorções típicas de metilas angulares, características de compostos triterpênicos (Tabela 12). Vimos um sinal largo na região de prótons olefínicos (integração proporcional a 1 H) em 5,20 ppm, um tripleto em 3,10 ppm (1H), região de prótons oximetínicos e um dubleto em 2,80 ppm (1H), estes dados, associados aos fornecidos pelo I.V., indicaram que o composto poderia ser um álcool triterpênico com uma insaturação na estrutura, mais a função ácido já esterificada. Levando em consideração que as várias classes de compostos triterpênicos tem padrão de fragmentação por espectro-

metria de massas característico, e que quando possuem insaturação estas dirigem a fragmentação (Quadro 2), sugerimos que 20(1) pertence à classe dos triterpenos oleânicos ou ursânicos insaturados Δ^{12} possuindo um grupo carbimetoxi nos anéis C, D ou E, pois apresentou fragmentação referente a "retro Diels Alder", no anel C (m/z 262,91%) com ion molecular em 470 daltons.

Os deslocamentos químicos de ^{13}C (ER ^{13}C -20) mais a diferenciação entre os $\text{CH}_3, \text{CH}_2, \text{CH}$ obtida pela técnica "DEPT" 135, foram decisivos na distinção entre o ácido oleanólico [$(\text{CH}_3)_2\text{C}^{20}=\text{oleanos}$] e o ácido ursólico [$\text{CH}_3-\text{C}^{19}-\text{C}^{20}\text{CH}_3=\text{ursanos}$]. Os dados obtidos para o composto 21(1)Me eram concordantes com 3 β -hidroxiolean-12-en-28-ato de metila (oleanolato de metila) (Figura 14).

Quadro 2. Fragmentação do oleanolato de metila /55/

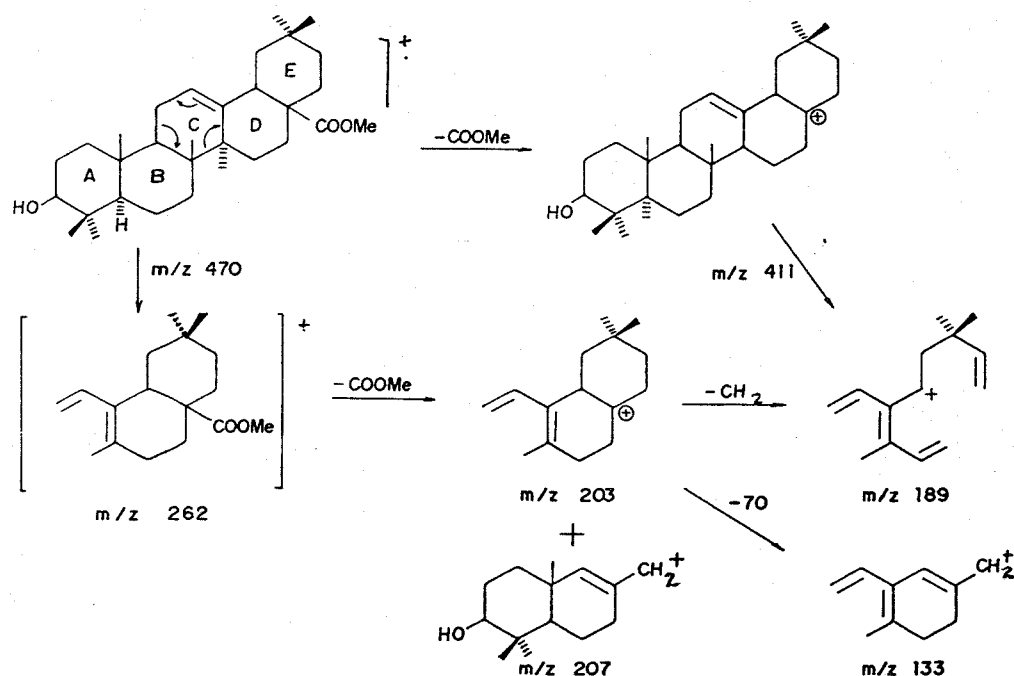


Tabela 12 Deslocamentos químicos das metilas angulares (300 MHz CCl_4/TMS) para 20(1)Me e para oleanolato de metila (60 MHz CDCl_3)

nr do C	H 20(1)Me	H oleanolato de metila /57/
23	1,00	1,00
24	0,74	0,79
25	0,91	0,93
26	0,69	0,74
27	1,10	1,15
28	-	-
29/30	0,90-0,95	0,92-0,95

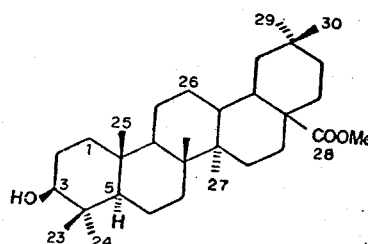
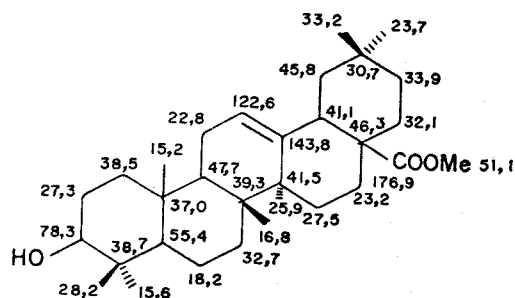
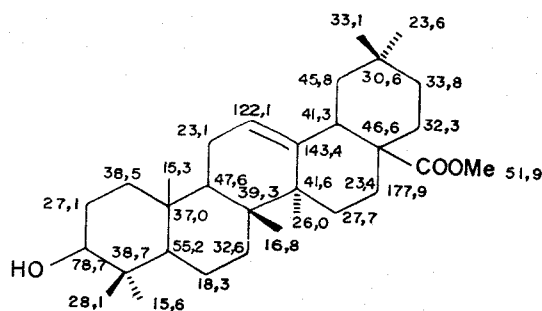


Figura 1.4 Deslocamentos químicos de ^{13}C para o composto 20(1)Me em CCl_4/TMS

(75,5 MHz) e para o oleanolato de metila /56/



Algumas frações oleosas com odor bastante agradável foram analisadas por CG/EM e seus espectros de massa foram comparados com os dos compostos voláteis das folhas (Tabela 11), com os do óleo essencial da *B. dracunculifolia* /45/ com os da literatura /58/ e banco de dados do aparelho CG/EM. Observamos que estas frações possuíam composição bastante distinta do óleo de vassoura (*B. dracunculifolia*). Encontramos vários compostos de baixo peso molecular (Figura 15a), cetonas alifáticas, como por exemplo metilisoamilcetona (Figura 15b), cetonas aromáticas (acetofenona) (Figura 15c), aldeídos aromáticos (aldeído cumínico) (Figura 15d), ésteres aromáticos (Figura 15e), compostos furânicos e tiofurânicos (Figura 15f,g), acetatos (Figura 15h,i), ésteres de cadeia longa (Figura 15j,l,m), etc. Vale a pena comentar que nos compostos voláteis do caule foram encontrados os ésteres palmitato de metila 65(2) e estearato de metila 65(3) e nas raízes os ácidos correspondentes.

Este estudo foi bastante superficial, pois não tínhamos como alvo o estudo sistemático dos óleos essenciais, porém verificamos que esta planta é rica em compostos voláteis e como citamos anteriormente, será feito posteriormente a extração do óleo essencial das folhas e do caule /45/ e sua análise.

Figura 15 Cromatograma das frações oleosas do extrato

hexânico do caule e EM de alguns compostos (a-l)

Figura 15

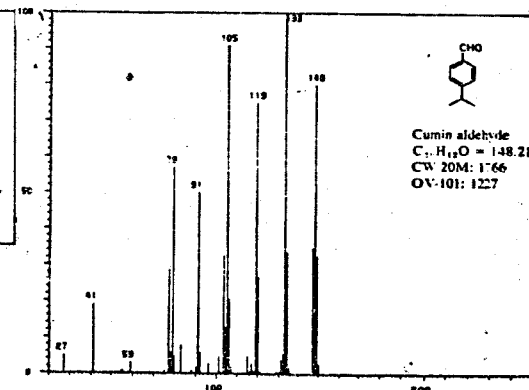
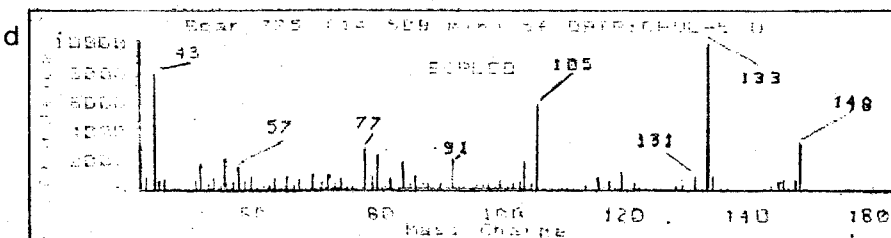
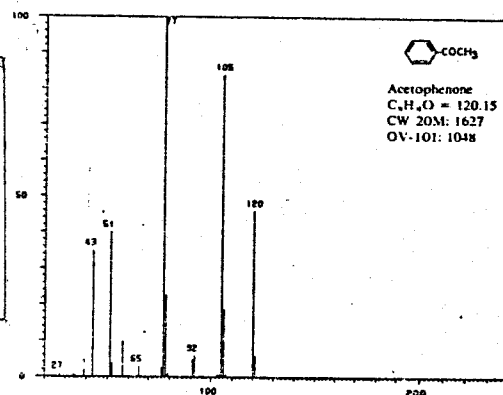
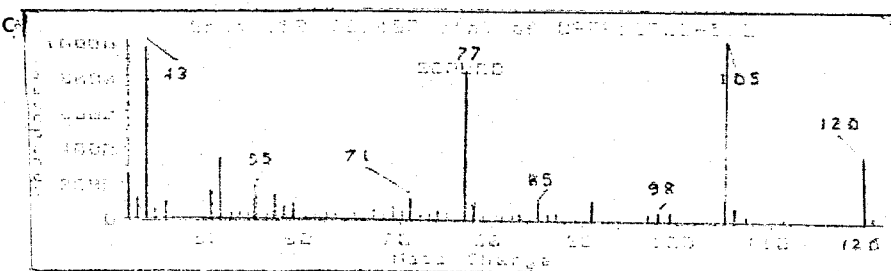
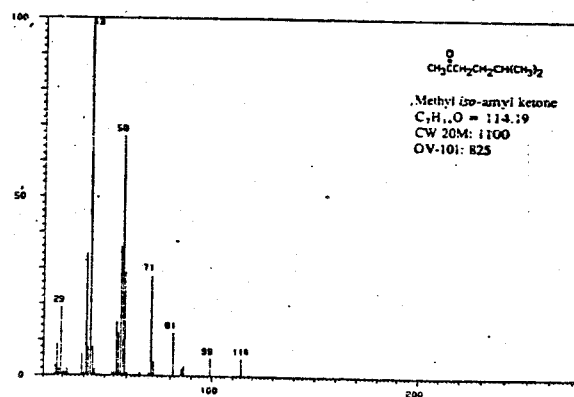
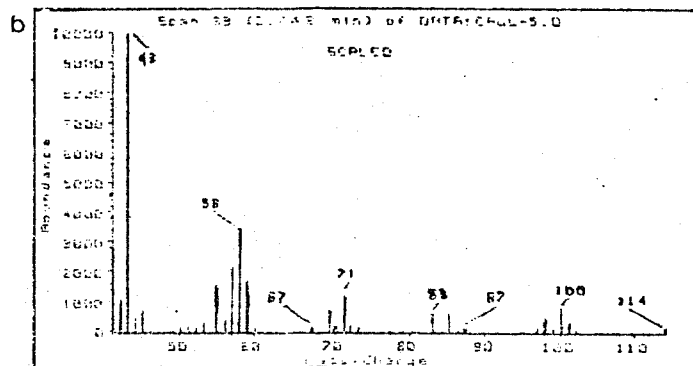
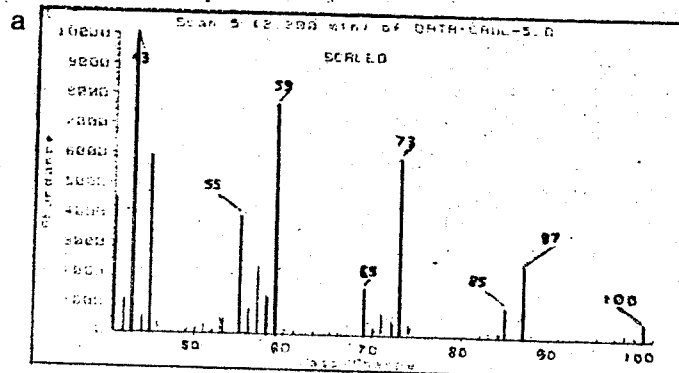
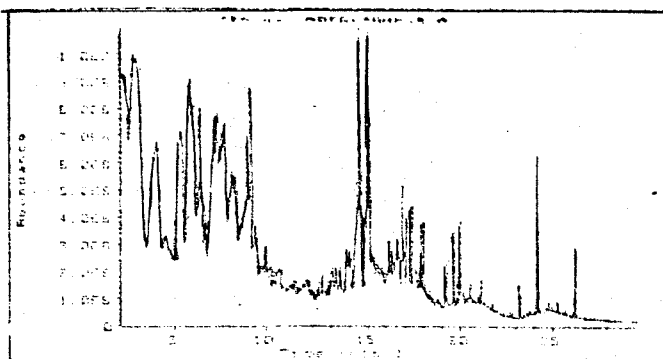
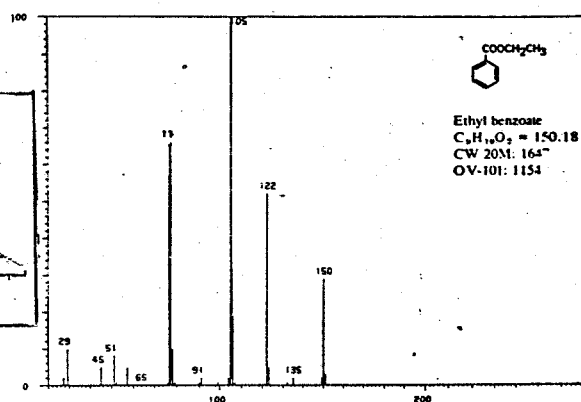
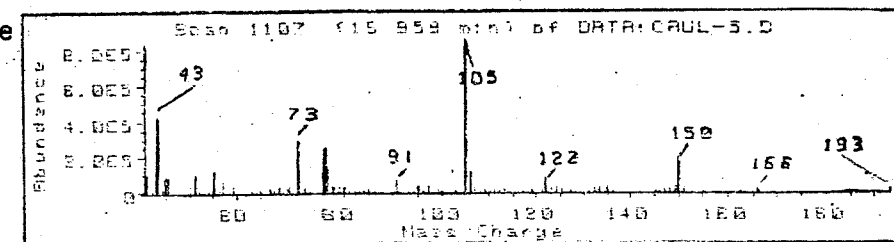
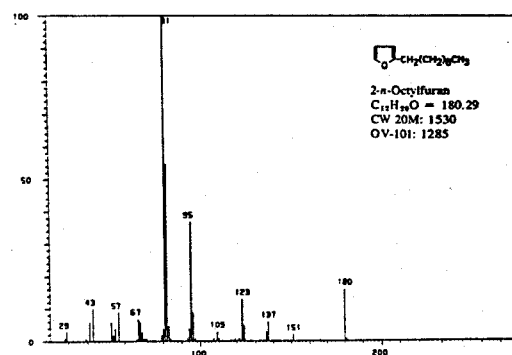
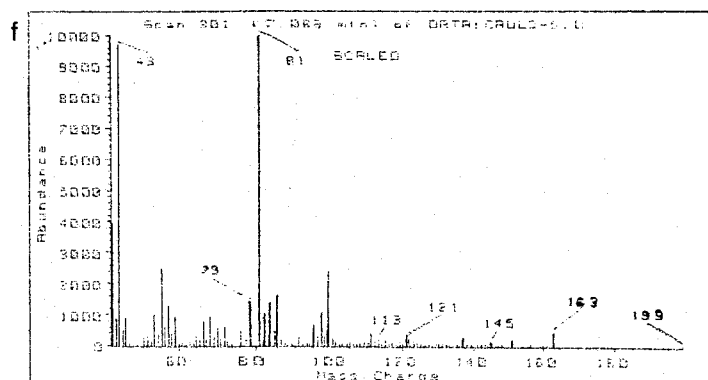


Figura 15 (cont.)

/58/



/58/



/58/

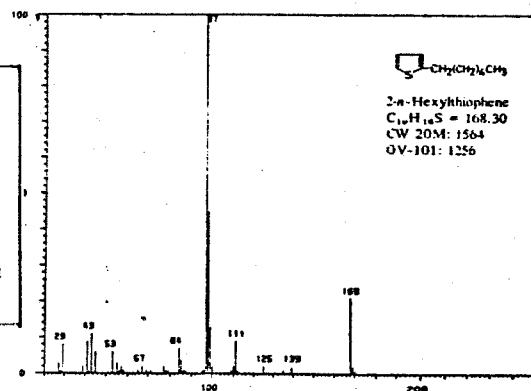
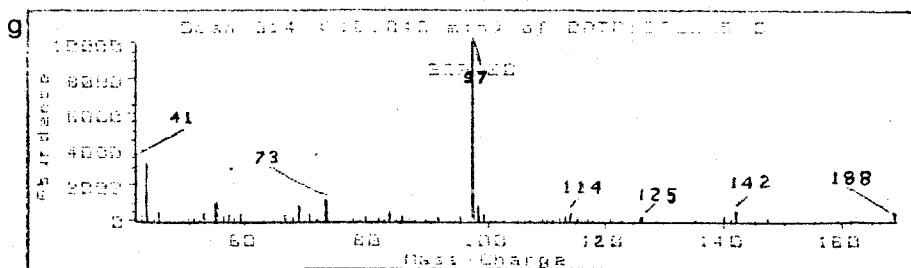


Figura 15 (cont.)

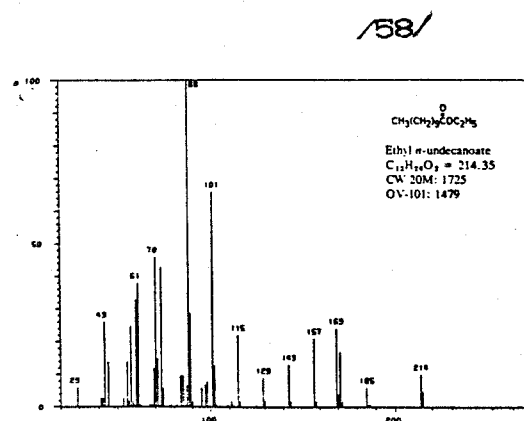
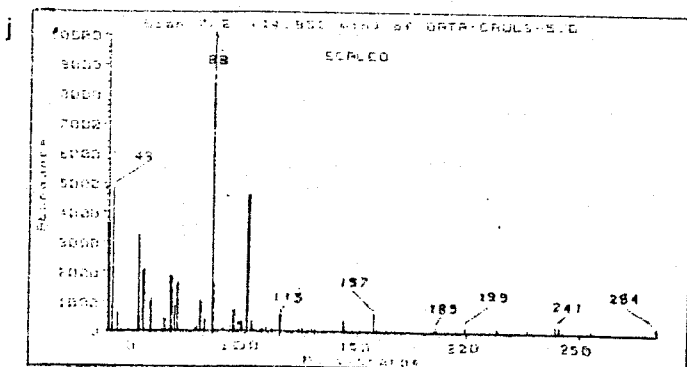
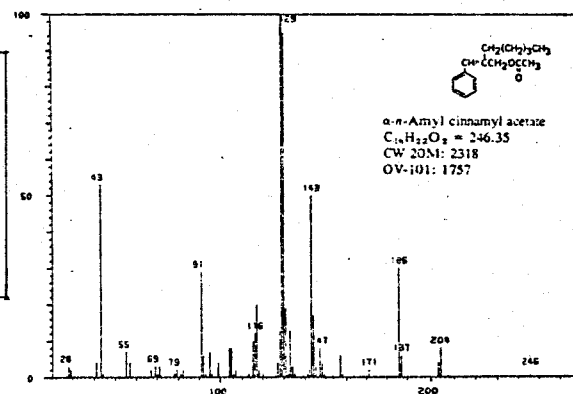
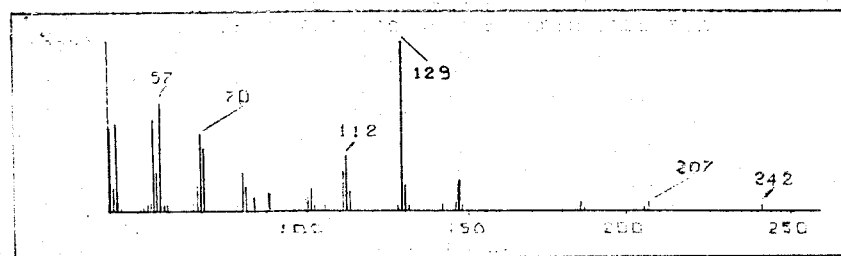
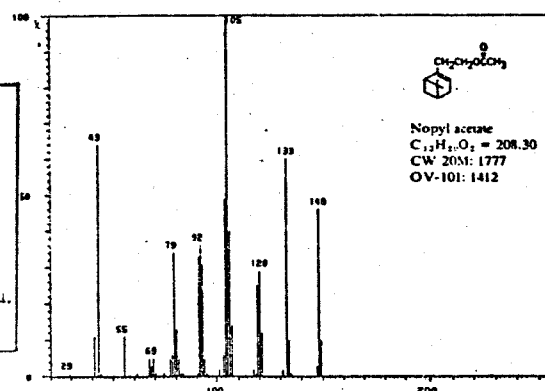
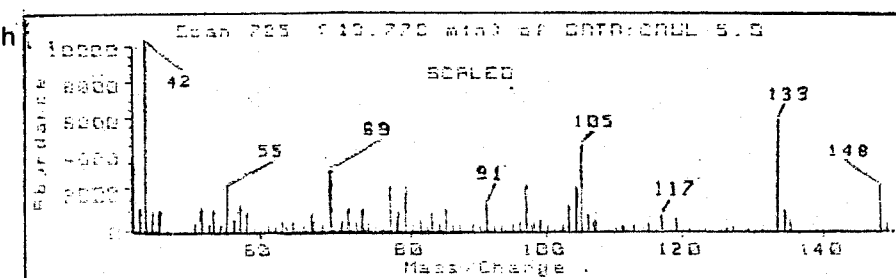
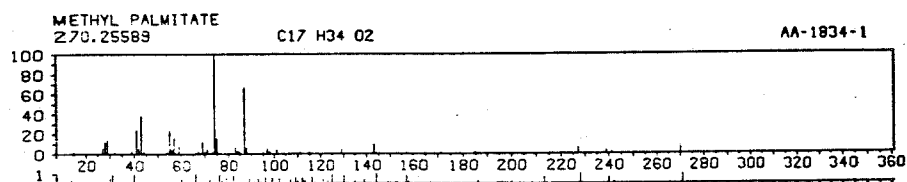
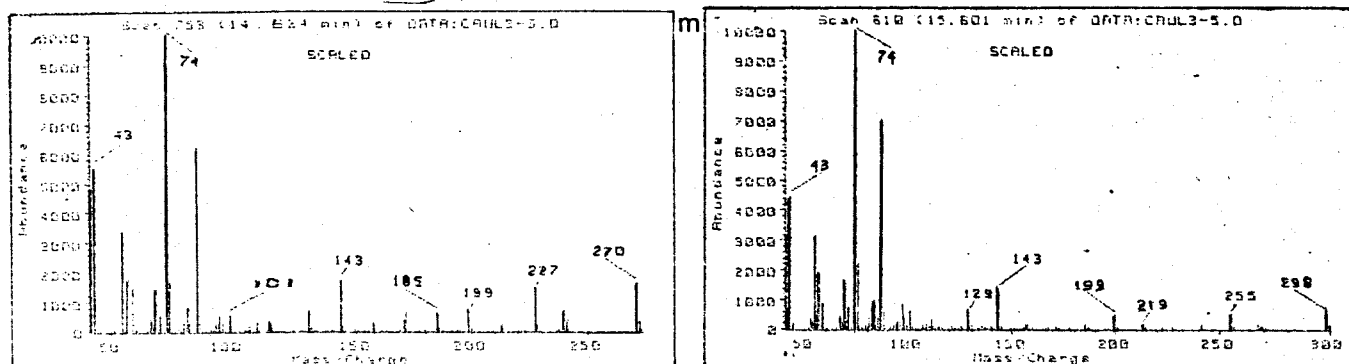
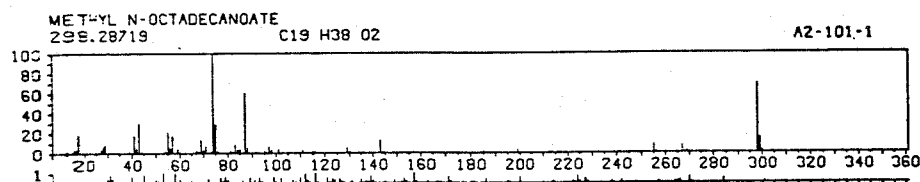


Figura 15 (cont.)



/59/



/59/

2.4.2 Extrato metanólico

2.4.2.1 Folhas

α -Espinasterol 34(2)

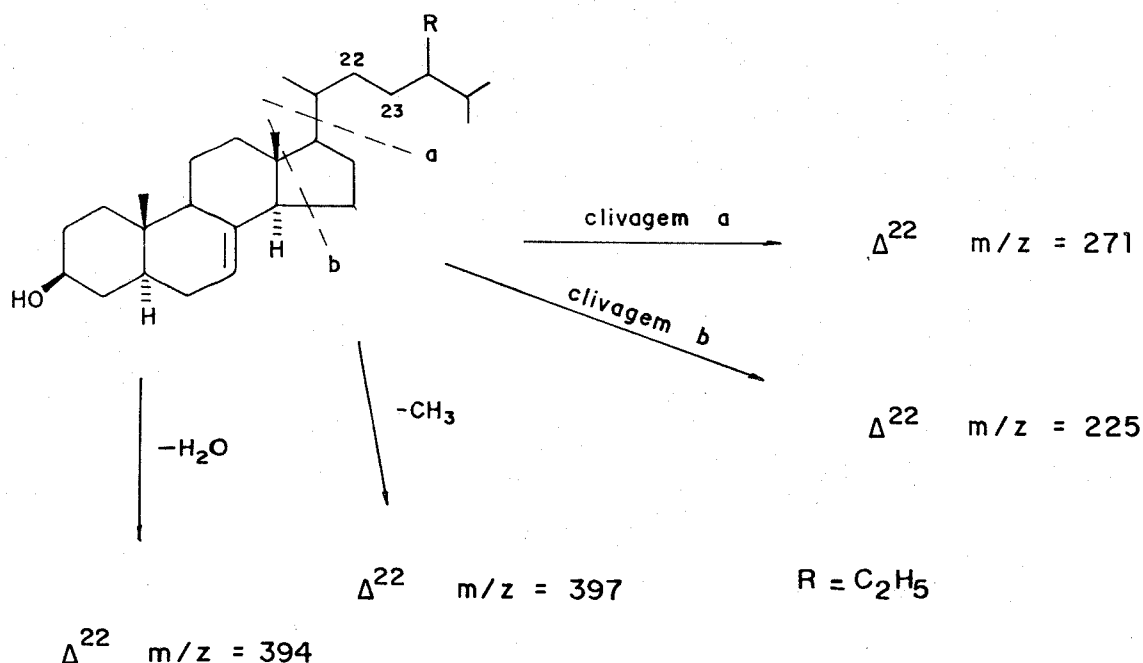
O composto 34(2) foi isolado do extrato metanólico das folhas como um sólido cristalino de difícil purificação. No espectro no IV (EIV-21), além das absorções normais de metilas e metilenos vimos uma larga absorção, referente a estiramentos de grupos OH ($3400-3460\text{ cm}^{-1}$). A larga absorção de fraca intensidade

referente a deformação de olefinas em 1635 cm^{-1} e uma absorção intensa em 965 cm^{-1} ($\nu\text{ H-C=C-H}$) nos levou a sugerir a presença de uma ligação olefinica com configuração trans.

O espectro RMN ^1H (E.R. ^1H -22) apresentou vários sinais superpostos em campo baixo, região de prótons olefinicos, 5,20 a 5,00 ppm, com integração proporcional para 3 prótons. Em 3,55 ppm vimos um sinal largo sugerindo próton carbinólico (1H) e os vários singletos na região de 0,70 a 1,10 ppm nos indicaram a presença de várias metilas. O singlete com integração para 3 H, em 0,55 ppm indicou a presença de uma metila bastante protegida.

O espectro de massa apresentou o ion molecular em m/z 412 e fragmentação característica de compostos com esqueleto esteroidal (Quadro 3).

Quadro 3 Fragmentação dos esteróis $\Delta^7, 3\text{ ol}/54/$

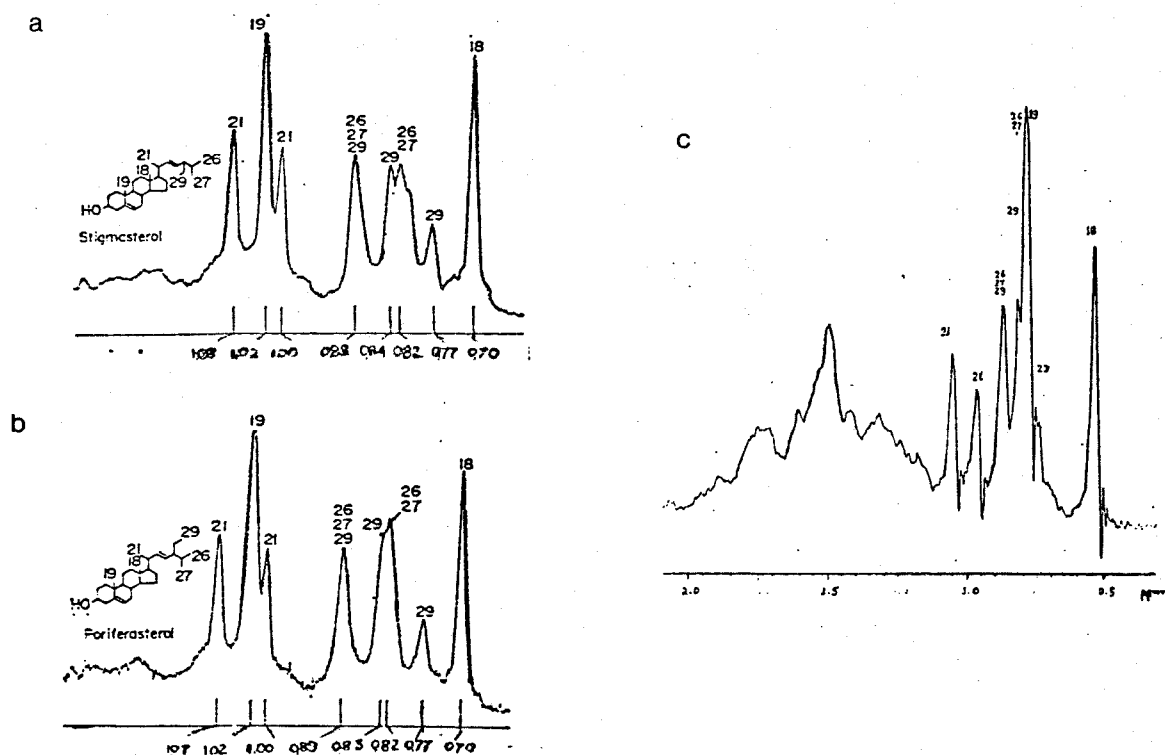


Vários esteróides têm sido detectados em plantas, mas o β -sitosterol 34 provavelmente, ocorre em todas as espécies superiores. O estigmasterol 34(1) também é bastante comum e difere do β -sitosterol por uma dupla ligação exocíclica. O α -espinasterol 34(2) difere do estigmasterol 34(1) (e do poriferasterol 34(4)) pela posição da dupla ligação endocíclica.

A distinção entre estes compostos isoméricos pode ser feita através do seu espectro de RMN¹H. O padrão de absorção das metilas é bem distinto (figura 16).

Outra distinção a ser feita é entre os epímeros em relação ao C₂₄, α -espinasterol 34(2) [estigmasterol-7,22-dien-3-ol (3 β ,5 α ,22 E, 24 S)] e chondrilasterol 34(3) [estigmasterol-7,22-dien-3-ol (3 β ,5 α ,22E, 24 R)]. Estes isômeros não podem ser diferenciados

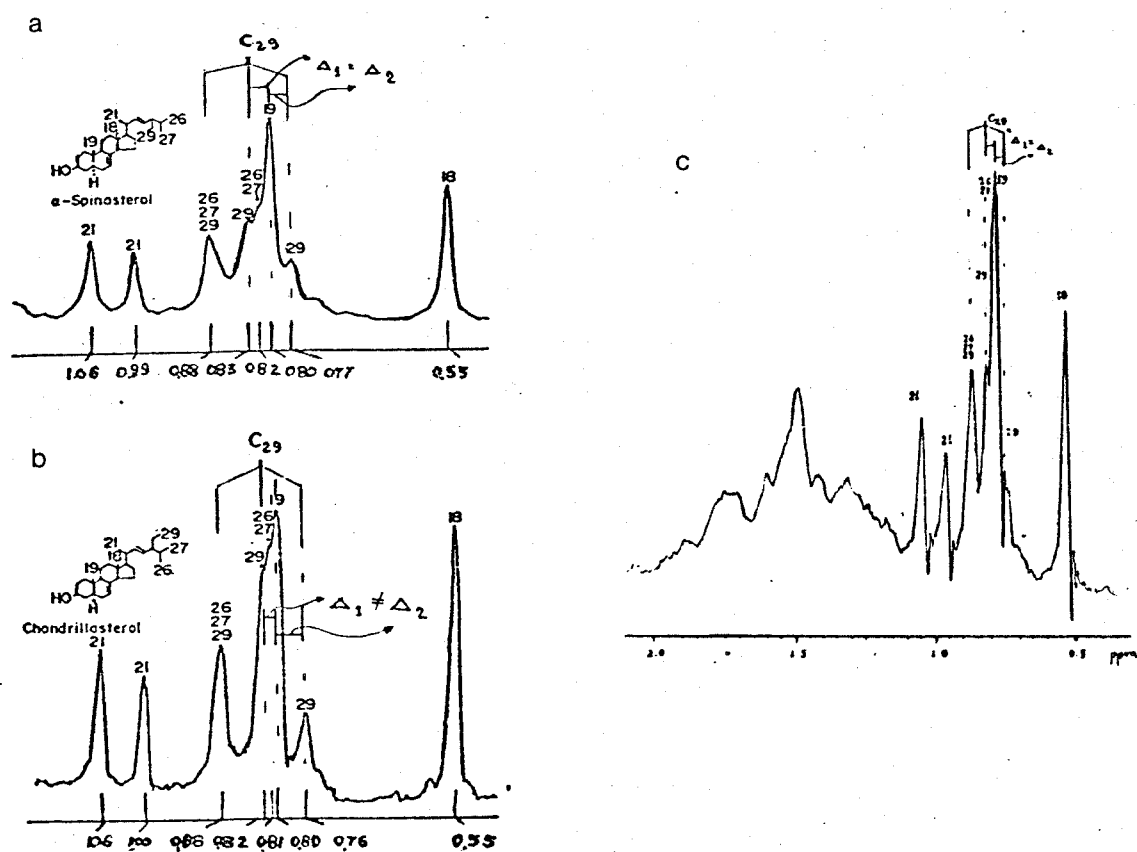
Figura 16 RMN¹H 100 MHz a) estigmasterol b) poriferasterol/60/ c) composto 34(2)



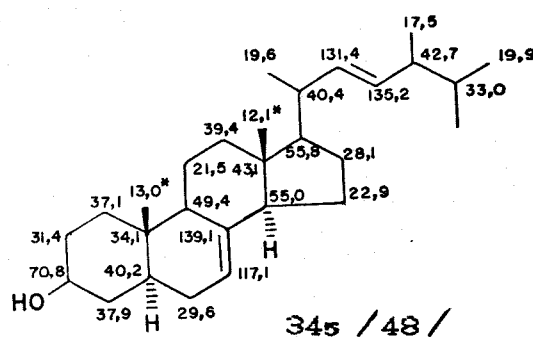
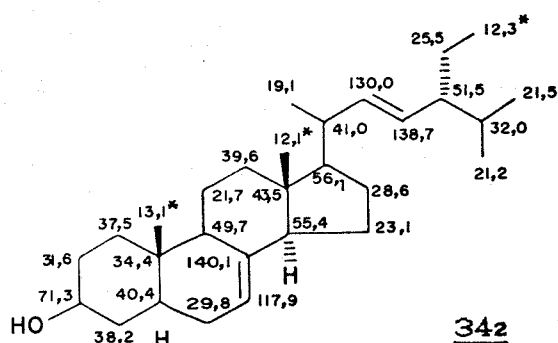
por IV, EM, CGL e ponto de fusão /60 / (as diferenças nas rotações não são suficientemente grandes para se assegurar a configuração, embora pudesse ser utilizados como indicação). O espectro de RMN¹H a 80 MHz com suficiente ampliação da região 0,80-0,85 ppm possibilitou a diferenciação.

Na figura 17 apresentamos os espectros RMN¹H (100 MHz) publicados na literatura para os 2 epímeros e o do composto 34(2) 80 MHz, com as diferenças devidamente assinaladas.

Figura 17 RMN¹H 100 MHz a) α -espinasterol b) chondrilasterol c) composto 34(2)



Comparando todos os dados obtidos para o composto 34(2), inclusive as diferenças referentes às absorções das metilas C₁₉/C₂₉ e a atribuição dos deslocamentos químicos de ¹³C (ER¹³C-23) (baseada na atribuição do ergostadienol 34(5) e na multiplicidade dos carbonos, fornecida pela técnica "DEPT" concluímos que este composto é o α -espinasterol.



A maior parte das frações do extrato metanólico das folhas apresentaram-se muito complexa, com grande quantidade de material corante, muita clorofila e seus derivados polares, compostos sólidos insolúveis em vários solventes e inertes a metilação e acetilação.

2.4.2.2 - Raízes

Isolou-se das frações mais apolares pequena quantidade de óxido de baccharis 25 (4 mg). Este composto foi isolado de frações apolares do extrato hexânico das raízes.

Detectou-se também a presença do α -espinasterol 34(2) através de espectroscopia de RMN¹H e CCD em vários sistemas de eluentes. O restante do material mesmo após fracionado apresentou-se

como misturas intratáveis.

2.4.2.3 - Caule

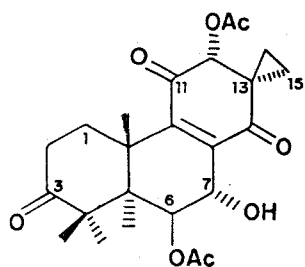
O extrato metanólico do caule sofreu vários fracionamentos e tentativas de identificação de misturas de compostos, porém nossos esforços foram infrutíferos.

Como comentário final deste capítulo podemos assinalar que o estudo fitoquímico da *Baccharis caprariaefolia* forneceu óxido de baccharis 25, éster matricária Z,Z 63(1) e Z,E 63(2), β -friedelanol 21(1), ácidos graxos de cadeia longa 64(1), 65(1,2,3), óxido de cariofileno 29(3), espatulenol 24(1), ácido oleanóico 20(1) e α -espinasterol 34(2) (sendo que todos estes compostos já são conhecidos da literatura e já foram isolados de plantas do gênero *Baccharis*).

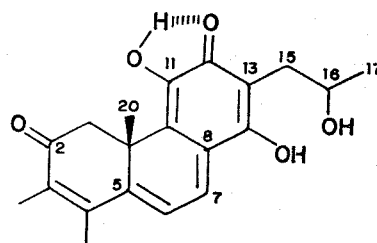
3. Estudo preliminar da síntese do cariocal

3.1 Revisão Bibliográfica

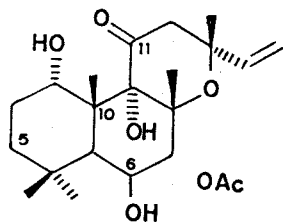
Conhecido no Brasil como "falso boldo" o *Coleus barbatifolius* Benth. Labiatae é largamente usado na medicina popular para distúrbios hepáticos e intestinais /69/. Vários diterpenos abietanos 101 /62/ já foram isolados das folhas do *C. barbatifolius* brasileiro, por outro lado das folhas do *Coleus barbatifolius* do Kenya foram isolados diterpenos abietanos altamente insaturados e rearranjados 102 /62/. Outros diterpenos do tipo labdânico poliidroxiado foram isolados das raízes do *C. forskolii* (sin. de *C. barbatifolius*) da Índia, sendo que dois deles exibiram potente atividade hipotensiva 103 e 104 /63,64,97/.



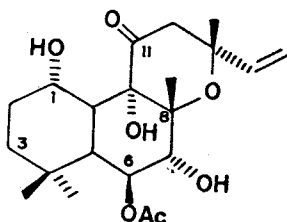
101



102



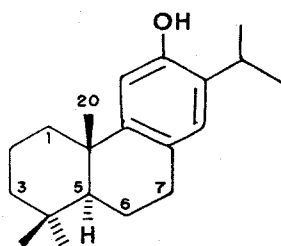
103



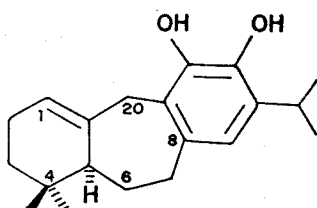
104

Foram feitas reinvestigações do *C. barbatifolius* brasileiro cujos extratos (hexânicos e diclorometânicos do caule) apresentaram pe-

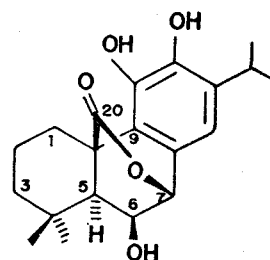
quena atividade cardiovascular em ratos anestesiados (10 mg/kg, *in vivo*). A atividade dos extratos foi associada à fração que contém diterpenos com esqueleto abietano /65/. Deste extrato cardioativo foram isolados o (+)-ferruginol 105, o barbatusol 106, o 6 β -hidroxicarnosol 107, 20-deoxocarnosol (108) /65-8/ e o cariocal 109 /1/ dos quais somente o barbatusol 106 produziu um grande abaixamento da pressão sanguínea, associado a uma discreta taquicardia (3 mg/kg, *in vivo*).



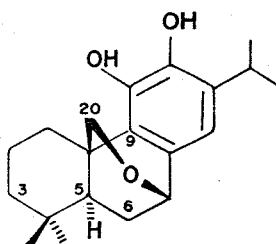
105



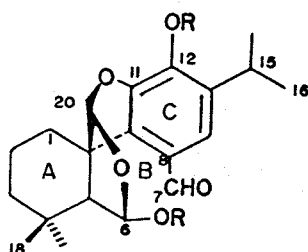
106



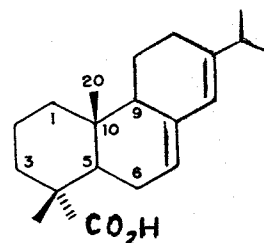
107



108



109



110

Observando os compostos 106, 107, 108 verifica-se que eles possuem em comum um "catecol" formando o anel C e as metilas C-20 funcionalizadas.

O cariocal 109 pertence a uma classe muito pequena de compostos, os 6,7-seco-abietanos (anel B aberto).

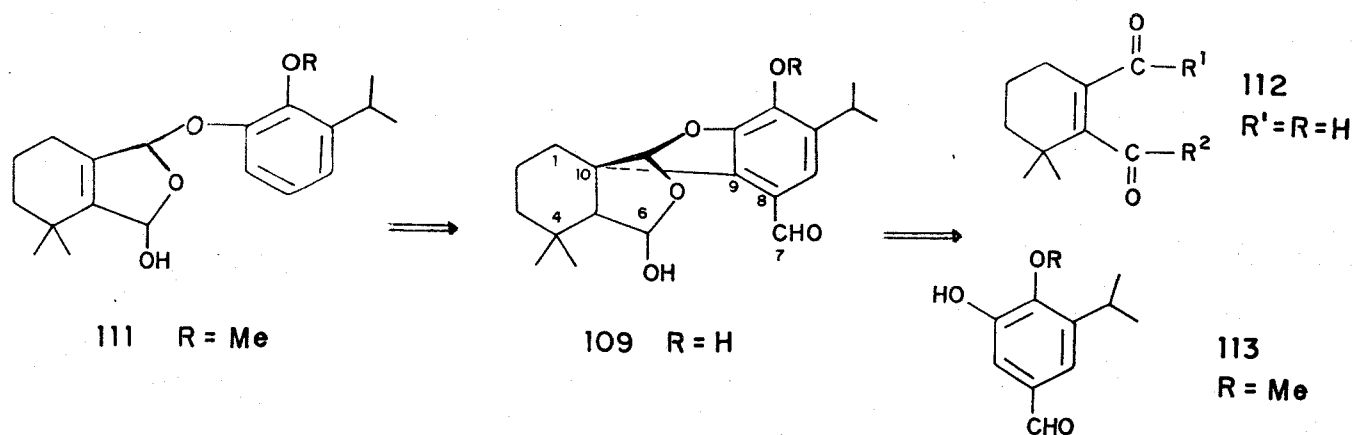
Este composto despertou nossa atenção pelo fato de sua síntese ser inédita, além do mais, sendo parte de uma fração bioati-

va poderíamos ter acesso a derivados que apresentassem atividade cardiovascular pois 109 possui elementos comuns aos compostos cardioativos (esqueleto abietano, um "catecol" no anel C e a metila C₂₀ substituída). Finalmente com o fácil acesso a derivados poder-se-ia relacionar a estrutura à atividade biológica, estabelecendo-se assim a farmacodinâmica destes compostos.

Para a síntese do cariocal poderíamos propor uma rota linear, partindo de um produto natural abundante, o ácido abiético 110 (componente do Breu, colofônio), porém seria uma síntese longa, optamos pois, por uma estratégia de síntese convergente.

Nossa proposta de síntese baseou-se numa análise retróssintética, a qual visualizou a obtenção do cariocal 109 a partir do acoplamento de 2 síntons, um com esqueleto monoterpênico 112 e outro com esqueleto aromático 113. Esquema 1.

Esquema 1.



Assim sendo o objetivo deste capítulo se resumiu no estudo da viabilidade da síntese do sintom monoterpênico 112.

3.2 DISCUSSÃO

A estratégia da síntese de 109 (Esquema 1) leva em consideração 3 etapas de desenvolvimento.

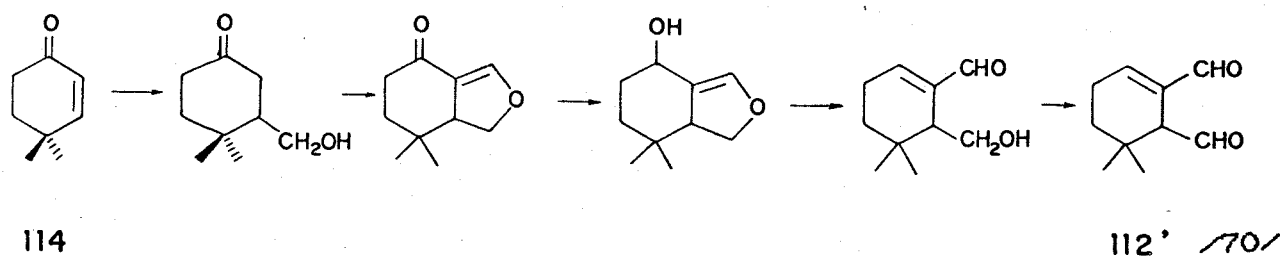
1º Obtenção do sinton monoterpênico devidamente funcionalizado 112

2º Obtenção do sinton aromático adequado 113

3º Acoplamento entre os sintons e a formação do espiro C-10

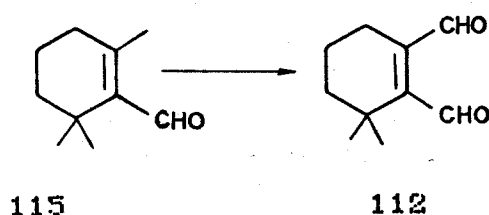
Iniciamos nosso trabalho com uma revisão da literatura e verificamos que o sinton terpênico 112 ainda não havia sido sintetizado. Encontramos entretanto a síntese de 112', (1,2-dicarboxialdeído-3,3-dimetil-5-cicloexeno) /70/ a partir de 114 (4,4-dimetil-2-cicloexenona) (Esquema 2), o qual tinha particular interesse, pois poderia vir a ser um sinton substituto de 112, descartamos inicialmente esta rota devido a não disponibilidade do eduto 114.

Esquema 2



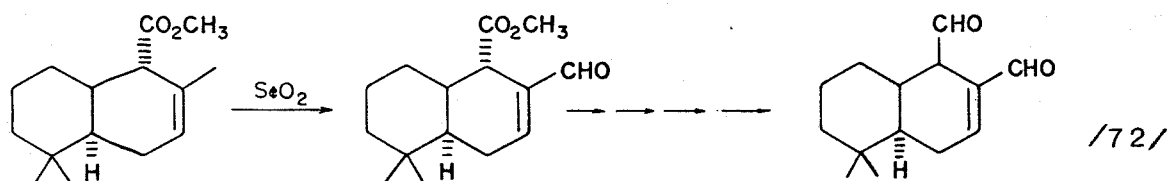
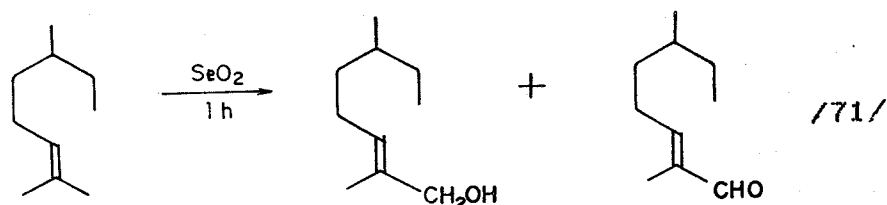
Analisando a estrutura do β -ciclocitral 115 (2,6,6-trimetil-carboxialdeído-1-cicloexeno), pensamos que uma oxidação da metila alílica poderia levar-nos ao dialdeído desejado, 112 /72/.(rota 1)

Rota 1



Pesquisando a literatura vimos que SeO_2 /71/ oxida grupos metílicos e metilênicos alílicos fornecendo aldeídos e cetonas. (Esquema 3)

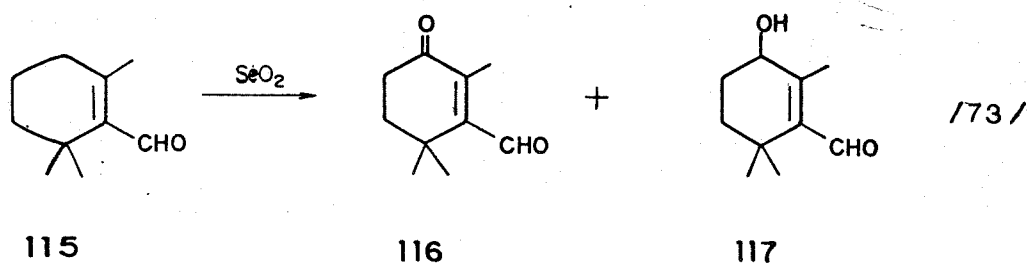
Esquema 3



Assim sendo, testamos a oxidação do β -ciclocitral 115 com SeO_2 e através do estudo espectroscópico dos produtos obtidos (RMN^1H 60 MHz CCl_4/TMS) encontramos as absorções referentes a metila sobre a dupla ligação (δ :1,85), ao próton carbinólico (δ :3,70) e ao próton aldeídico (δ :9,70). Estes resultados sugeriram que a metila sobre o C-2 não sofria oxidação. Uma melhor investigação da literatura nos levou ao trabalho de Ter-Sarkisyan e Mikhailov os quais oxidaram o β -ciclocitral 115 e obtiveram

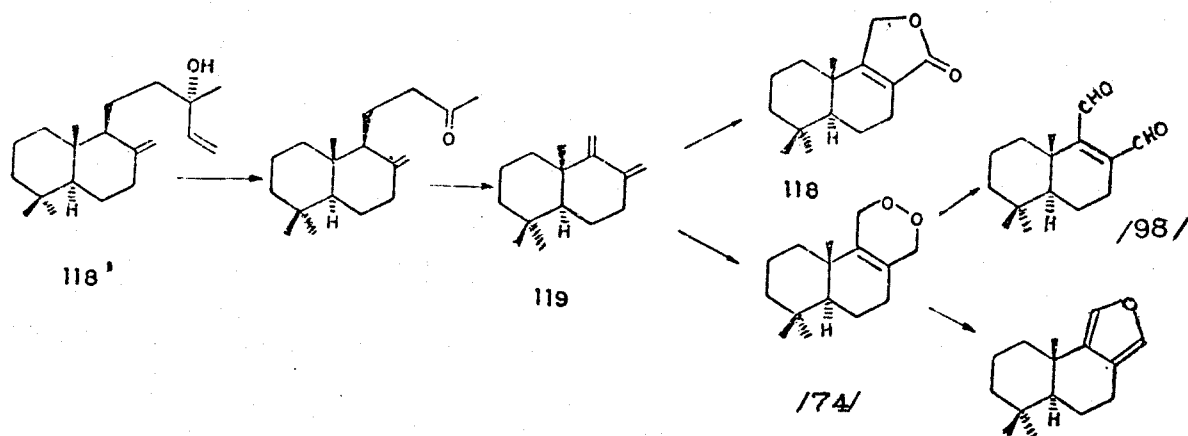
uma mistura do cetoaldeído 116 e do hidroxialdeído 117, evidenciando que a posição alílica preferencialmente oxidada pelo dióxido de selênio, neste caso, é a metilênica e não a metílica como nos outros exemplos (Esquema 4). Diante destes fatos consideramos aconselhável abandonar esta rota.

Esquema 4

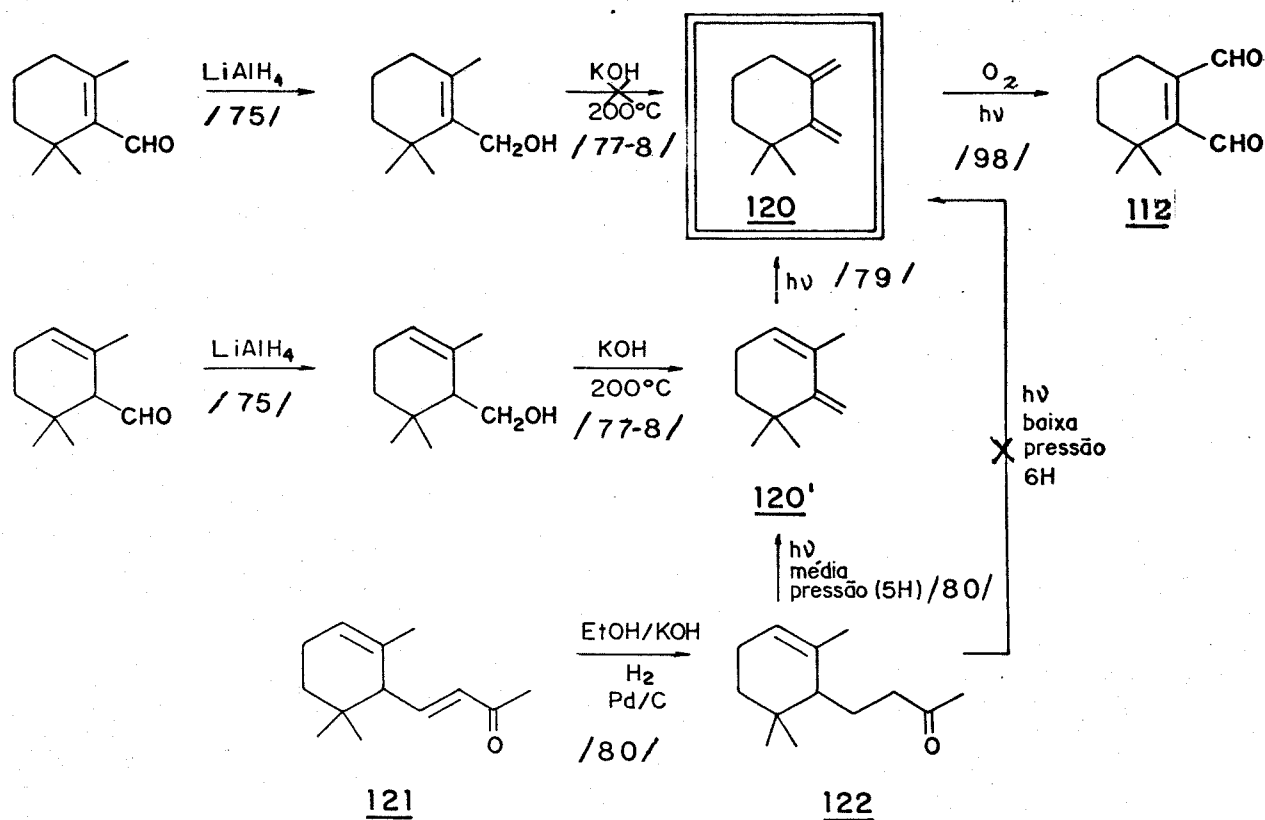


Para sugerir uma rota alternativa (2) nós nos baseamos no trabalho de Nakano e Maillo o qual relata a síntese do confertifolino 118 via degradação do manool 118' (Esquema 5), passando pelo dieno exocíclico 119. Pensamos então que um dieno análogo ao 119, o dieno 120, seria um bom intermediário, o qual, através de uma fotooxidação, nos levaria ao sinton 112. (Rota 2)

Esquema 5



Rota 2



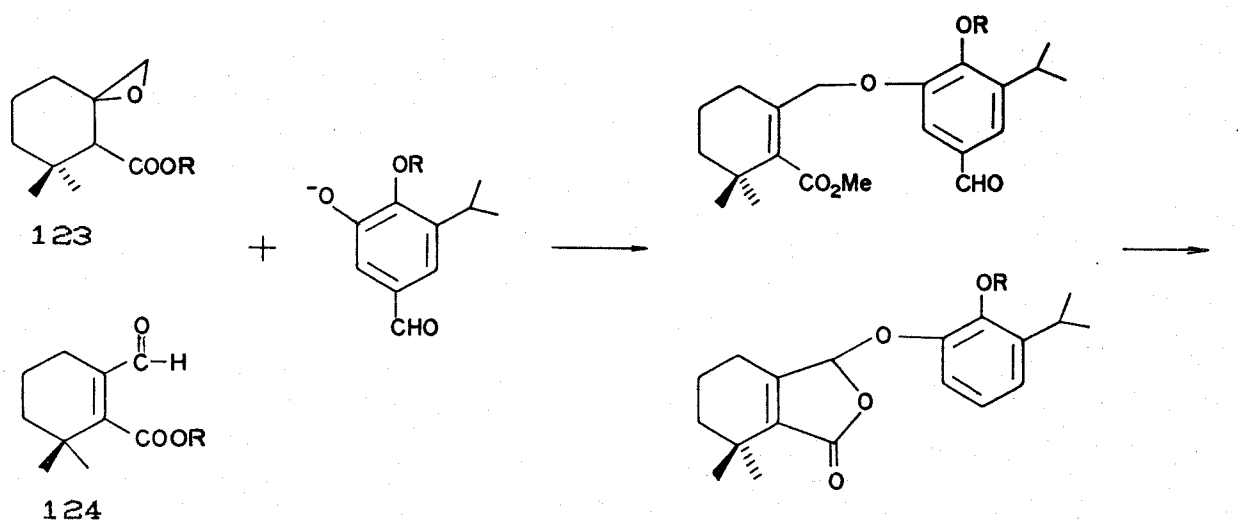
A síntese do dieno 120 (3,3-dimetil-1,2-dimetileno-cicloexano) e 120' (1-metileno-2,6,6-trimetil-2-ciclohexeno), já foi reportada na literatura por Ohloff em 1959 /77/. O dieno 120' também é um intermediário importante, pois propondo-se a isomerização da dupla endo para exocíclica, seguida de fotooxidação chegaríamos ao composto 112. (Rota 2)

As reações (Rota 2) foram feitas seguindo as condições da literatura, não conseguimos porém isolar e caracterizar o composto 120. Tentamos obter 120' através da fotólise a baixa pressão da α -diidroionona, 122 e também não obtivemos resultados. Questionado a respeito, G. Ohloff, informou-nos através de comunicação pessoal, que 120 é muito difícil de ser isolado, polimerizan-

do-se com muita rapidez. Diante das dificuldades experimentais consideramos a rota 2 não viável.

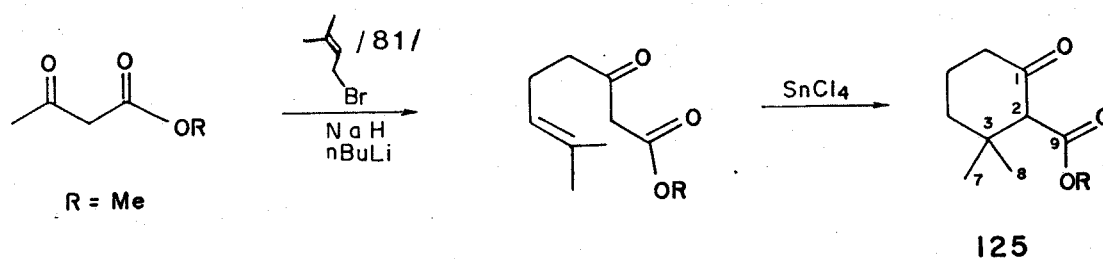
Analisando a nossa proposta retrosintética (Esquema I) visualizamos outros sintons alternativos 123, 124 com possibilidades de acoplamento com a porção aromática 113. (Esquema 6)

Esquema 6

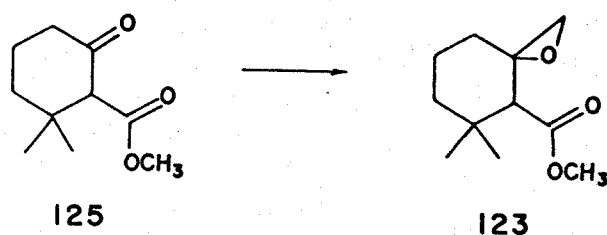


Observamos que estes possíveis sintons, 123, Rota 3 e 124, Rota 4, poderiam ser obtidos a partir de um intermediário comum, o cetoéster 125, o qual tem sua síntese descrita na literatura / 83/ (Esquema 7).

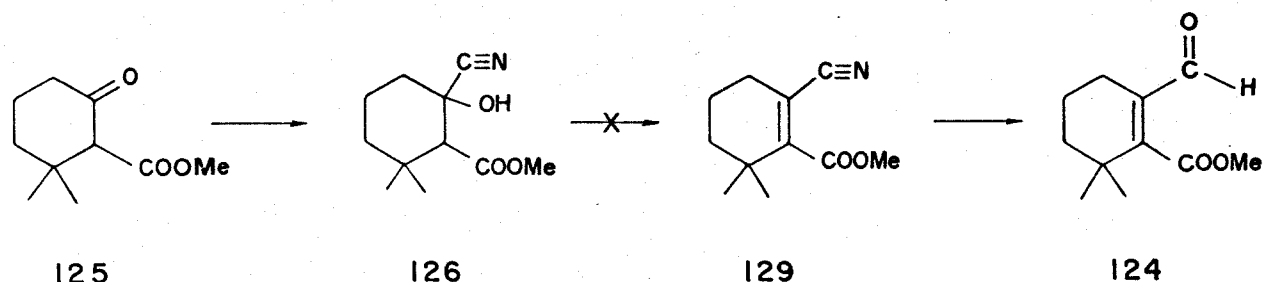
Esquema 7



Rota 3



Rota 4



Inicialmente, testamos a reação de γ -alquilação com o acetato de etila ($\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), o rendimento obtido foi muito baixo devido à formação incompleta do diânion / 82/. De posse dos reagentes indicados na literatura, o composto 125 foi preparado com 56% de rendimento.

Seu espectro no IV (EIV-24) apresenta além das absorções das vibrações de estiramento e deformação das ligações C-C e C-H, as referentes a carbonila (1720 cm^{-1}), a carbonila e a ligação C-O do grupo éster (1750 cm^{-1} e 1165 cm^{-1} , respectivamente).

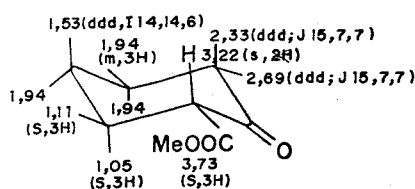
O espectro de massa apresentou ion molecular em m/z 184 (12%) e o pico base em m/z 43.

Vimos no espectro de RMN^1H (80 MHz CCl_4/TMS) (ER¹H-25) os singletos referentes a absorção da metoxila (3,60), ao próton metínico (3,13, H-C₂) e as metilas angulares (1,05-1,00, Me_2C_3); vimos também um envelope de sinais na região de 3,0 a 1,0 ppm. A complexidade desta região induziu-nos a fazer um estudo mais fino

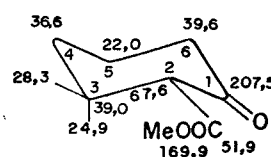
de RMN o qual possibilitou uma melhor comparação com os derivados obtidos.

Seu espectro de RMN¹H 300 MHz (CDCl₃) (ER¹H-26) apresentou além dos singletos citados acima (γ : 3,72 -OCH₃, 3,22 H-C₂, 1,11-1,05 -MeC₃), 2 conjuntos de sinais, um em 2,69(ddd, 1H, J 15,7 e 7) e outro em 2,33(ddd, 1H, J 15,7 e 7) os quais foram atribuídos aos prótons C₆H_{eq} e C₆H_{ax} respectivamente, um multipletto centrado em 1,94 ppm com integração para 3 H foi atribuído aos prótons C₅H_{ax}, C₅H_{eq} e C₄H_{eq}, um duplo duplo dubleto em 1,53 (J 14,14 e 7) com integração para 1H atribuído ao C₄H_{ax}. Através do espectro COSY (ECOSY-27) pudemos confirmar estas atribuições.

O espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) (ER¹³C-28) apresentou 10 deslocamentos químicos; as atribuições dos carbonos foi baseada na diferenciação dos sinais de CH₃, CH₂ e CH no espectro de RMN¹³C do tipo DEPT e nas correlações heteronucleares (EHET-COR-29) /46/. Segue abaixo a estrutura com as respectivas atribuições de ¹H e ¹³C.



125

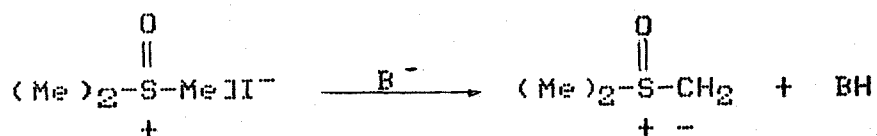


125

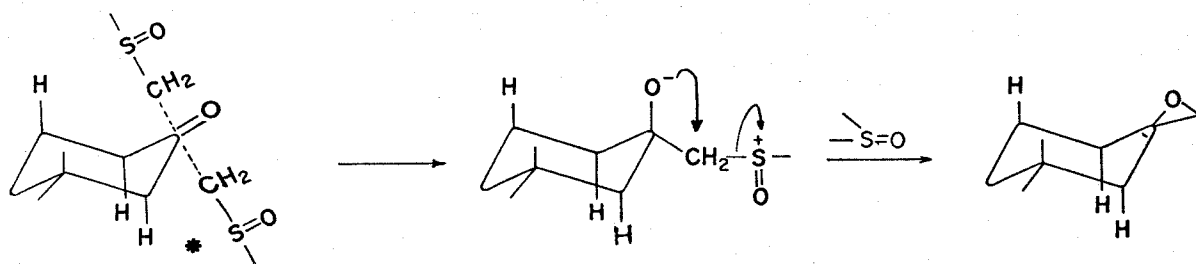
A etapa seguinte à obtenção do composto 125, foi a inserção de um carbono (C₁₁), no carbono C₁ do anel. Analisando o esquema IV observamos que a rota 3 envolvia apenas uma etapa e a reatividade do epoxi facilitaria o acoplamento. Sabendo-se que ilídios

de enxofre são nucleófilos que atuam de modo eficiente na transferência de grupos metilênicos a carbonos eletrofílicos insaturados, com a formação de anéis de 3 centros, partimos para a obtenção dos mesmos.

O método mais comum para se gerar um ilídio consiste na abstração do próton do sulfônio correspondente, levando em consideração a estabilidade do ilídio a ser gerado. Em função disto, utilizamos o iodeto de trimetiloxissulfônio, Me_3SOI , cujo ilídio se mantém estável por uma semana a temperatura ambiente.



Outra consideração importante é que a adição do grupo metileno é estereoespecífica sendo que os ilídios oxossulfônico atacam os derivados cicloexânicos preferencialmente pela posição equatorial* /85/.

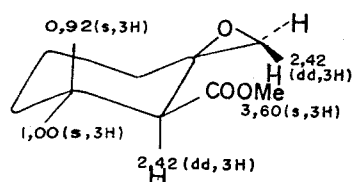


Conduzimos a reação de forma análoga à reportada na literatura e isolamos um único produto com 9% de rendimento/84/

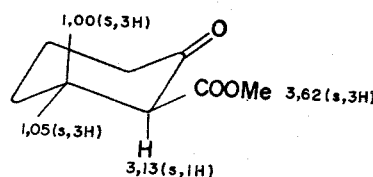


O seu espectro no IV (EIV-30) apresentou além das absorções referentes a estiramento e deformação da ligação C-H, uma absorção intensa em 1735 cm^{-1} indicando deformação axial de somente uma carbonila. As várias absorções de média intensidade na região de $1150\text{--}750\text{ cm}^{-1}$, caracterizam a presença do grupo epóxi.

No espectro de RMN¹H (80 MHz, CCl₄/TMS) (ER¹H-31) o sinal múltiplo em 2,42 ppm com integração proporcional a 3 H foi atribuído ao metileno do anel epóxido (2H) e ao próton metínico (1H). Em função dos dados obtidos e dos conhecimentos da literatura /86/ sugerimos que o composto 123 possui a estereoquímica indicada abaixo.



123



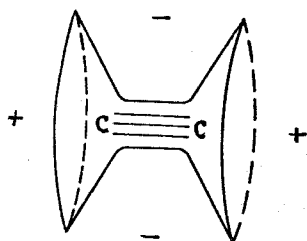
125

A instabilidade do composto aliada à não reprodutibilidade desta reação e ao seu baixo rendimento, levaram-nos a testar a rota 4.

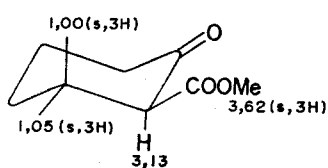
Iniciamos o desenvolvimento da rota 4 com a inserção do carbono C₁₁ preparando a cianidrina correspondente. A primeira tentativa de obtenção de 126 foi utilizando o método clássico de Bourgeois /88/, reação da cetona (--C=O) com o ion cianeto (CN^-) gerando um centro quaternário ($\text{HO--C--C}\equiv\text{N}$). Um aspecto importante deste trabalho foi o estudo feito sobre a estereosseletividade em função da variação das condições experimentais, de modo a permi-

ração 1,2cis sendo que esta desproteção da carbometoxila foi atribuída à anisotropia do grupo ciano. Atribuímos o deslocamento químico em 2,40 ppm (1H) ao próton metínico, este próton está numa região espacial onde ele não sofre nem proteção nem desproteção anisotrópica do grupo ciano /61/ (Figura 18).

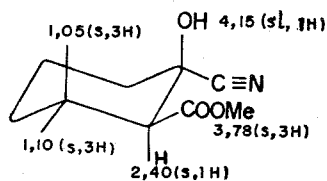
Figura 18 Anisotropia diamagnética da tripla ligação indicando regiões de proteção (+) e desproteção (-)



Observamos que as metilas C₇ e C₈ sofrem uma desproteção em relação às metilas da cetona 125 e podemos atribuir ao efeito de desproteção do oxigênio da hidroxila axial. Vimos também uma fraca absorção, bastante larga em 4,15 ppm com integração para 1H atribuída ao OH.



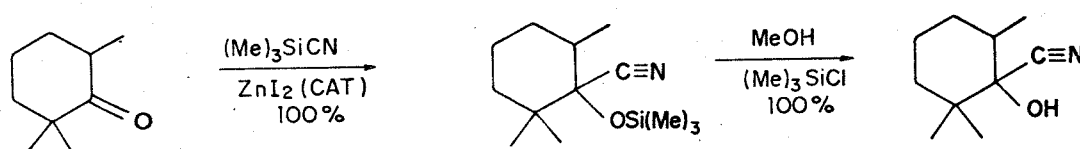
125



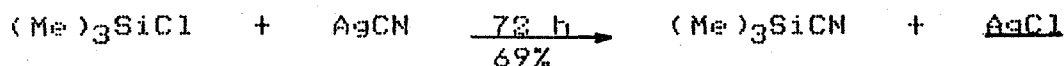
126

A dificuldade em obter a cianoidrina 126 pura, não nos permitiu um melhor estudo deste composto.

Pesquisando na literatura métodos de obtenção de cianoidrina em bons rendimentos encontramos o trabalho recente de Jean-Paul Picard /91 / o qual envolvia em uma das etapas a reação equimolar do cianeto de trimetilsilila (CNTMS) com a cetona de interesse na presença de quantidades catalíticas de iodeto de zinco (ZnI_2) /90/. Este método apresenta a vantagem de preparar cianoidrinas com 100% de rendimento, como indicado abaixo.



O reagente cianeto de trimetilsilila foi preparado segundo método de Evans / 89 /



A reação de cianossililação conduziu-nos a uma mistura de diastereoisômeros com rendimento de 92%.

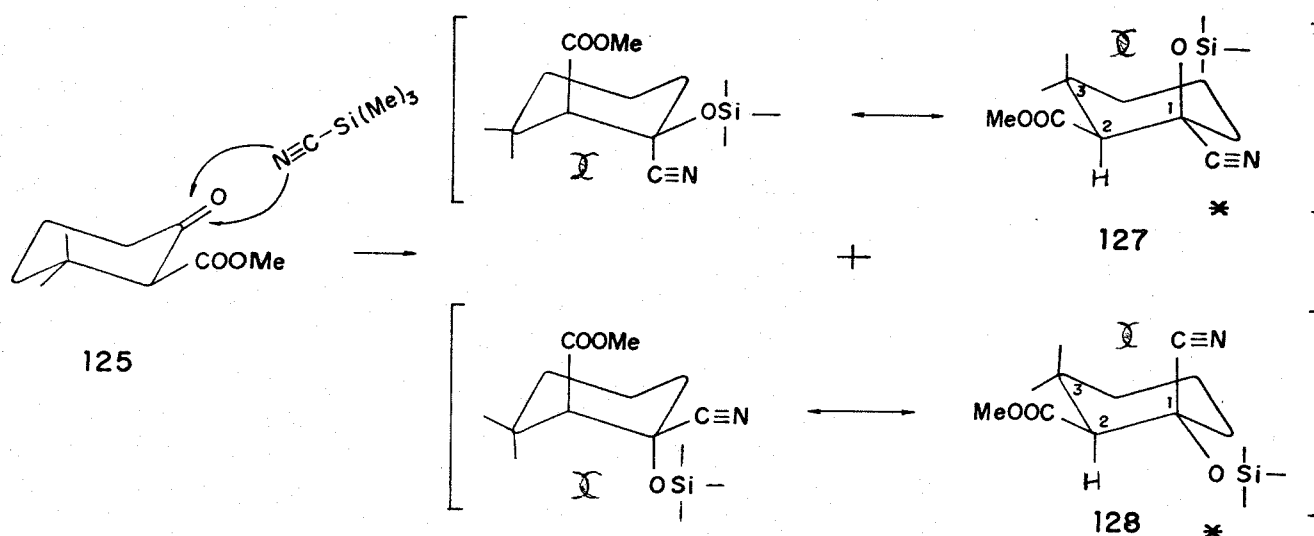
O espectro de IV da mistura de diastereoisômeros (EIV-34) apresentou as absorções referentes às vibrações das ligações C-H (2960 cm^{-1}), da ligação tripla no grupo ciano (2192 cm^{-1}), da carbonila de éster (1740 cm^{-1}), das ligações silício-carbono ($1250\text{-}850 \text{ cm}^{-1}$), e da ligação silício-oxigênio (1055 cm^{-1}).

Observamos no seu espectro de massa (EM-34) o pico do íon molecular (m/z 283) com apenas 1% de intensidade, o fragmento m/z 268 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$) com 44% e o pico base em m/z 84. Estes dados es-

pectroscópicos preliminares evidenciaram a formação do produto esperado. A presença de dois diastereoisômeros pode ser visualizada por CCD.

A purificação de uma pequena quantidade (100 mg) dos isômeros por CCE levou, após sucessivas purificações aos compostos puros, os quais foram caracterizados espectroscopicamente, levando em consideração as conformações mais estáveis (Esquema 8) /92-4/.

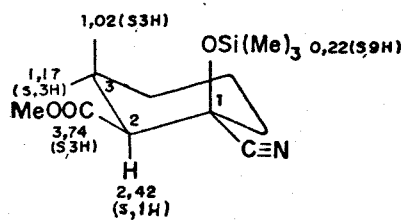
Esquema 8



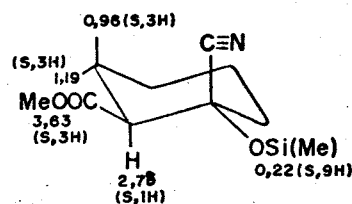
* conformação preferencial

Atribuímos a estrutura 128 ao composto mais polar (R_f 0,42 Hex/AcOEt 9,5:0,5) e 127 ao menos polar (R_f 0,50 Hex/AcOEt 9,5:0,5) levando em consideração os efeitos de proteção e desproteção dos grupos $C\equiv N$ e $OSi-$.

Segue abaixo a nossa sugestão para deslocamentos químicos dos dois compostos.



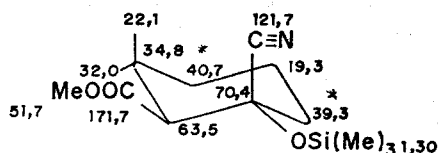
127



128

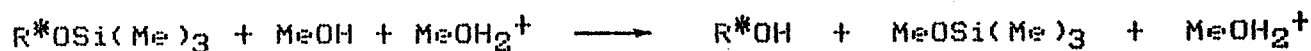
Achamos interessante comentar aqui que os deslocamentos químicos de prótons de 127 comparados aos de 126 corroboram a estereoquímica sugerida para a cianoidrina 126.

Devido às dificuldades na purificação dos isômeros, obtivemos somente o composto 128 puro em quantidade suficiente para submetê-lo à análise espectroscópica de ^{13}C cujas atribuições se basearam na análise dos espectros do tipo desacoplado em faixa larga, DEPT (ER^{13}C -38).



128

Dando sequência ao desenvolvimento dessa rota, fizemos a cisão da ligação oxigênio-silício por metanol anidro/clorotrimetilsilano (mecanismo abaixo)

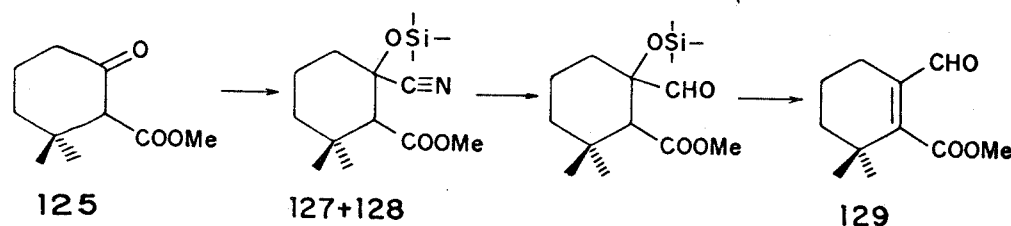


Esta reação resultou em 58% da mistura diastereoisomérica da cianoidrina 126 e 30% da cetona de partida.

Como foi comentado anteriormente esta mistura é de difícil purificação. Este fato nos levou a tentar a reação de desidratação diretamente com cloreto de tionila, resultando numa mistura intratável. A mesma reação foi então repetida com a cianoidrina pura (obtida pelo método clássico) e acompanhada por CCD e continuou apresentando muitos compostos. O espectro no IV da mistura reacional não apresentou nenhuma evidência da formação do sistema conjugado $[C(N\equiv C)C=C(COOMe)]$. Vimos somente uma absorção larga na região de $3400-3200\text{ cm}^{-1}$ e outra na região de $1700-1670\text{ cm}^{-1}$ e a ausência das absorções referentes ao grupo ciano ($C\equiv N$).

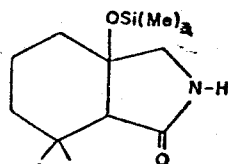
Analisando os resultados obtidos até esta etapa na sequência de reações da rota 4, vimos que as dificuldades de certa forma envolviam a cianoidrina 126. Assim sendo pensamos contornar este problema reduzindo o grupo ciano na presença do sililoxi o qual seria eliminado numa reação posterior (Esquema 9).

Esquema 9



Procedemos então a redução da mistura 127 e 128 com DIBAL seguido do tratamento e purificação da reação, levando à formação de vários produtos dos quais o majoritário foi isolado em 18% de

rendimento. A análise dos espectros de IV, massa e RMN de ^1H e ^{13}C e as correlações espectroscópicas bidimensionais homo e heteronuclear (COSY e HETCOR) levou-nos a sugerir a lactama 130 como provável estrutura para o produto da reação.



130

Seu espectro no IV apresentou-se bastante característico (EIV-39), duas absorções (3240 e 3100 cm^{-1}) sugeriram deformação axial da ligação N-H. A absorção referente a deformação axial da carbonila encontrava-se em frequência mais baixa (1695 cm^{-1}) que a do composto de partida (1735 cm^{-1}) e coerente com deformação axial de carbonila de amidas. Vimos também as vibrações referentes ao grupo sililoxi (1245 , 1065 , 830 cm^{-1}).

O espectro de massa do composto apresentou ion molecular m/z 255 e fragmentos em m/z 240, 184, 183 (Pico base). O ion molecular com valor ímpar de unidades de massa atômica confirma a presença de nitrogênio na estrutura da molécula (EM-40).

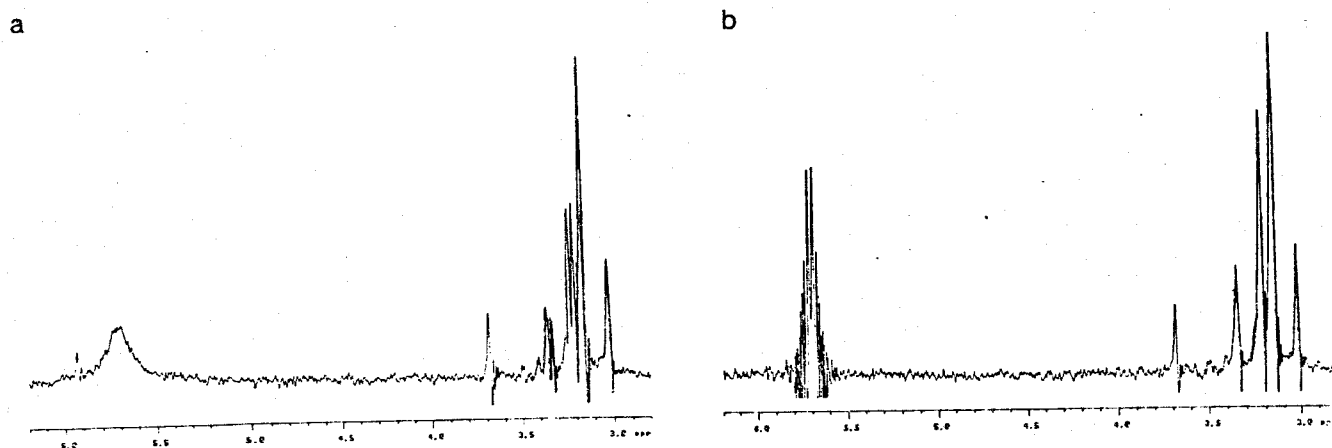
Analisando seu espectro de RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) (ER ^1H -41) vimos primeiramente um singlete largo em 5,49 ppm, integração para um próton, que foi atribuído ao próton ligado ao nitrogênio. Os prótons ligados ao C₁₁ formam junto com N-H um sistema de três spins do tipo ABX. A porção AB deste sistema foi atribuído aos prótons sobre C₁₁ os quais absorvem como um duplo dubleto em 3,17 ppm (J 11 e 1,7) e um dubleto em 3,03 ppm (J 11). A correlação

entre estes dois prótons pode ser visualizada no espectro bidimensional do tipo COSY (ECOSY-42).

Experimentos de dupla irradiação em 5,49 ppm levaram à simplificação do duplo dubleto em 3,17 ppm. Localizamos desta maneira o acoplamento de 1,7 Hz entre N-H e C₁₁-H (Figura 20).

Figura 19 Espectro de RMN¹H 80 MHz (ER¹H-43), região de absorção de H₂-C₁₁ e C-N

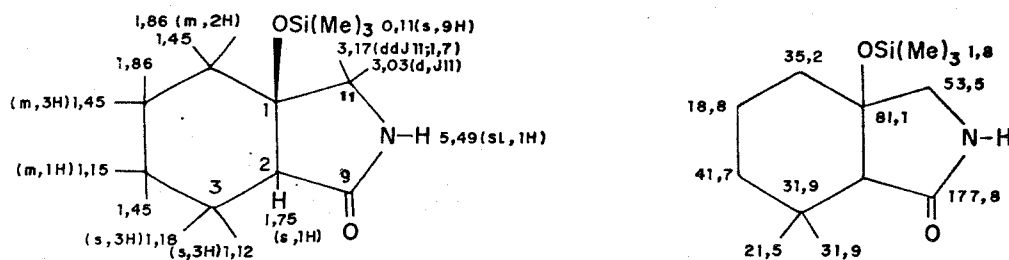
a) antes da irradiação b) depois da irradiação em 5,50 ppm



Para o conjunto de sinais em 1,86 ppm (m, 2H) vimos correlações espectroscópicas homonucleares ("COSY") com prótons que absorvem na região de 1,45 ppm (m, 3H) e na região de 1,1 ppm. Paralelamente, analisando as correlações espectroscópicas heteronucleares (E.HetCor-44) vimos que estes dois prótons (1,86 ppm) estão relacionados aos carbonos que absorvem em 18,8 e 35,2 ppm respectivamente, os quais se relacionam com 2 dos prótons que absorvem na região de 1,45 ppm (m, 3H).

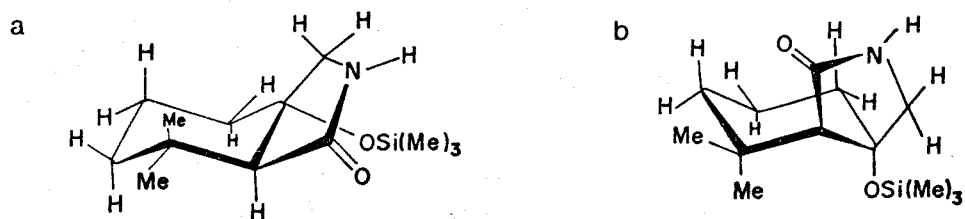
O terceiro próton está correlacionado ao carbono em 41,7 ppm. Outra correlação importante extraída do bidimensional HETCOR é a carbono x próton metínico, respectivamente 53,5 ppm (C_1) e 1,75 ppm (HC_1).

Apresentamos em seguida nossa sugestão para os deslocamentos químicos de próton e ^{13}C (ER ^{13}C -45) para a lactama 130



Partindo de uma mistura diastereoisomérica levando em consideração que a deformação de sistemas do tipo biciclo [4,3] nonano com fusão cis são formados mais rapidamente produzindo compostos termodinamicamente mais estáveis que os sistemas biciclos [4,3] nonanos com fusão trans sugerimos fusão cis para a lactama isolada.

Indicamos na figura abaixo a conformação preferencial a onde o grupo volumoso OSi- se encontra em posição equatorial.



Estamos aguardando os dados cristalográficos de Raio X para confirmar estas sugestões.

Para darmos continuidade na exploração desta rota necessitaríamos retornar à síntese de 125, desde seu início. Porém, através da obtenção dos diastereoisômeros 127 e 128 em 92% de rendimento, verificamos a potencialidade desta rota. Levando em consideração as referências da literatura/87,96/acreditamos que alterações nas condições experimentais na etapa de redução do grupo ciano conduzirão ao derivado desejado ($\text{--}\overset{|}{\text{C}}_1\text{--C}_{11}\text{--}\text{N} \longrightarrow \text{--}\overset{|}{\text{C}}_1\text{--C}_{11}\text{--}\text{HO}$). Visualizamos também que, uma reação de hidrólise básica dos compostos 127, 128 poderia resultar no derivado 1,2 diácido, o qual após a eliminação do grupo sililoxi possuiria os carbonos C_9 e C_{11} com reatividades diferenciadas por fatores estéricos.

4. Conclusão

O estudo fitoquímico das raízes da *Baccharis caprariaefolia*, levou-nos ao isolamento do óxido de baccharis 25, éster matricária (Z,Z) 63(1), éster matricária (Z,E) 63(2), β -friedelanol 21(1), α -espinasterol 34(2) e ácidos graxos de cadeia longa 64(1,2,3) 65(1). Das folhas, isolamos óxido de cariofileno 29(3), espatulenol 24(1) e α -espinasterol 34(2), e do caule o β -friedelanol.

Todos estes compostos são conhecidos da literatura e já foram isolados de plantas do gênero *Baccharis*. A identificação e caracterização dos compostos foi feita através da comparação dos dados espectroscópicos, constantes físicas e em alguns casos com amostras autênticas.

A análise preliminar superficial (CG/EM) de algumas frações oleosas das folhas e do caule indicou a presença de compostos voláteis, pertencentes à classe dos aromáticos e dos terpenóides. Estas indicações despertam nosso interesse para um estudo posterior, mais completo, do óleo essencial desta *Baccharis*, seguido da comparação com o "óleo de vassoura" já estudado /45 / (óleo essencial da *Baccharis dracunculifolia* comercial).

Das rotas de síntese exploradas para a obtenção do sinton monoterpênico do cariocal conseguimos visualizar um caminho que se apresentou potencialmente viável. Este estudo explorativo tornou evidente que este trabalho poderia fornecer material para uma tese a nível de doutoramento. Assim sendo, daremos continuidade desta síntese na tese de doutoramento.

5. Parte Experimental

Materiais e Métodos

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento, segundo Kofler, instalada em um microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische Werke A.G.) e não sofreram correção.

Os valores de rotação ótica $[\alpha]_D$ foram determinados num polarímetro POLAMAT A - Polarímetro Automático de Rutina Carl Zeiss com lâmpada de mercúrio com precisão de 0,05°, utilizando CHCl_3 como solvente.

Cálculo da rotação ótica específica em função do comprimento de onda do sódio /99 /:

$$[\alpha]_{\text{Hg}}^{20} = 1,17543 [\alpha]_{\text{Na}}$$

$$[\alpha]_D = \frac{[\alpha]_{\text{Na}}}{c(\text{g/ml}) \times l(\text{dm})}$$

$$[\alpha]_D = \frac{[\alpha]_{\text{Hg}}^{20}}{1,17543 \times c \times l}$$

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

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

$c(\text{g/ml})$ = concentração da amostra

$l(\text{dm})$ = comprimento da cela (0,5)

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

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em cela de KBr, NaCl para líquidos, ou em pastilha de KBr para sólidos, em um Espectrofotômetro Perkin-Elmer Infrared Spectrophotometer modelo 39,9B. Utilizou-se como referência a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

Os espectros de RMN¹H foram obtidos em solução de CCl₄ (CDCl₃ quando necessário) nos aparelhos:

-Espectrômetro de RMN Varian modelos T-60 (60 MHz) e XL 100 (100,1 MHz).

-AW-80-Brucker Analytische Messtechnik-GmbH (80 MHz).

-NMR Espectrometro Gemini 300 - Varian (300,1 MHz).

Os deslocamentos químicos para os espectros RMN¹H são dados em ppm usando TMS ($\delta = 0,0\text{ ppm}$), ou CHCl₃ ($\delta = 7,23\text{ ppm}$) como referência interna.

Os espectros de RMN¹³C foram obtidos nos aparelhos

-Espectrômetro Varian, modelo XL-100 (25,2 MHz, com transformada de Fourier), em CHCl₃, utilizando-se o solvente como referência interna ($\delta(\text{CH}_3)_4\text{Si} = \delta\text{CHCl}_3 + 77,2\text{ ppm}$).

-NMR Espectrometro Gemini 300, Varian (75,5 MHz com transformada de Fourier) em CCl₄ ou CDCl₃, utilizando TMS como referência interna.

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro MAT 311A-Varian MAT Bremen (70 eV).

As análises por GC/MS foram realizadas em um aparelho CG/EM modelo HP 59970MS Chem Station da Hewlett Packard, onde o cromatógrafo a gás (Modelo 5890A) está equipado com coluna capilar de sílica fundida HP-5 (5% fenilmetilsilicona, 25 m x 0,2 mm x 0,33

m) de 4000 número de pratos teóricos/m, utilizando-se H_2 como gás de arraste (1 ml/min). A injeção foi da ordem de 0,2 μ l de solução etérea da amostra, com "split ratio" de 114:1. O detector seletivo de massa acoplado ao CG era da série 5970 equipado com uma fonte de elétrons operando a 70 eV cuja temperatura da fonte foi mantida entre 180 e 250°C e a temperatura da interface 300°C. Os t_R e EM obtidos foram comparados com os EM do banco de dados do computador através da biblioteca NBS_ReVE.L (National Bureau Standards Library Revision E) contendo 38791 EM de compostos padrão e com EM da literatura.

Programa 1: 80°C (1 min) - 10°C/min - 270 (5 min) = 25 min.

Programa 2: 80°C (1 min) - 10°C/min - 140°C (1min) - 2°C/min -
220°C (1min) - 25°C/min - 270°C (2min) = 53,0 min.

Programa 3: 55°C (4 min) - 8°C/min - 160°C (2min) - 20°C/min -
200°C (2min) - 50°C/min - 275°C (4min) = 28,5 min

Métodos Cromatográficos

As cromatografias em coluna (CC) foram realizadas utilizando-se sílica-gel 60 (0,05-0,20 mm) sendo que, o diâmetro interno e altura das colunas variaram de acordo com a quantidade de material a ser cromatografado /100/. As eluições foram feitas com solventes orgânicos, em ordem crescente de polaridade e as frações coletadas foram concentradas a vácuo em evaporador rotativo.

Para as cromatografias em camada espessa (CCE) foram utilizadas placas de vidro 20x20 cm, com uma camada de sílica-gel G e FF₂₅₄ (na proporção 2:1) com 1,0 mm de espessura.

Para cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas placas de vidro 5x20 cm, cobertas com uma camada de sílica-gel e HF ou CF₂₅₄ (na proporção 1:1) com 0,25 mm de espessura.

O controle das frações coletadas foi mediante CCD e a visualização dos compostos em CCD e CCE foi feita sob irradiação com lâmpada de UV nos comprimentos de onda 254 e 366 nm e/ou por pulverização com um dos reveladores específicos, seguido de aquecimento:

-revelador de terpenos=anisaldeído:H₂SO₄:HOAc (0,5:1,0:50ml)

-solução de metanol/ácido sulfúrico (1:1).

Utilizou-se também testes com reagentes de Mayer /101/ para verificar a presença de alcalóides.

5.1 Coleta e Isolamento dos Constituintes da *Baccharis caprariaefolia* AP. DC.

Baccharis caprariaefolia A.P. DC. foi coletada em março de 1987, em Salesópolis, na reserva de Boracéia, Serra do Mar, estado de São Paulo. Era um arbusto relativamente grande (cerca de 2,5 m de altura), constituído de folhas, caule e raízes bem distintos (Uma amostra autêntica está depositada no herbário do Instituto de Biologia da Unicamp catalogada por H.F. Leitão Filho (s/nº: 2/IV/87 (UEC 46,656). Após separação, as folhas, ainda frescas (885,0 g), foram extraídas com hexano à temperatura ambiente e na ausência de luz por 15 dias. O extrato foi concentrado à pressão reduzida, temperatura inferior a 35°C e guardado em "freezer" protegido da luz, até a obtenção da 2ª e 3ª extração em hexano. Foram reunidos e concentrados os solventes de cada extração obtendo-se aproximadamente 20,0 g de extrato bruto das folhas, o qual não foi levado à secagem total para evitar a polimerização de possíveis compostos poliacetilênicos.

Uma investigação prévia dos extratos brutos foi feita por CCD em vários sistemas de eluentes e foi observado o comportamento dos compostos frente à luz UV e aos reveladores para terpenos e alcalóides, seguida de aquecimento. Compostos que absorveram na luz UV₂₅₄ nm e que após a revelação (revelador terpenos, aquecimento) apresentaram cor amarela ou marrom tomamos como indicações de possíveis compostos poliacetilênicos, ou poliênicos.

As raízes trituradas (680 g) foram colocadas imediatamente em hexano e após este período fizemos mais duas extrações concen-

trando-se o solvente mantendo sempre o cuidado de não expor à luz, controlando a temperatura. Obtivemos cerca de 5,0 g de extrato bruto das raízes. Observamos primeiramente o comportamento dos compostos por CCD em seguida por CCE. Uma amostra de 200 mg do extrato bruto foi submetida ao fracionamento prévio em CCE utilizando hexano/acetato de etila 7:3 como solvente. As faixas que possuíam compostos que absorviam na luz UV₂₅₄, 366 nm foram extraídas com metanol seco e analisadas por espectroscopia na região do UV.

Apenas uma das faixas apresentou curva característica de compostos poliacetilênicos, portanto este extrato foi trabalhado em primeiro lugar.

O caule foi moído (1720 g) e então submetido às extrações (3 vezes) de maneira análoga às anteriores, obtendo-se assim aproximadamente 32,0 g de extrato bruto do caule, o qual foi previamente analisado do mesmo modo que os extratos brutos anteriores, porém não apresentando nada de característico.

Todo o material foi novamente extraído de modo exaustivo com metanol, após a última extração com hexano. Obteve-se 7,5 g do extrato bruto metanólico das raízes, 45,8 g do extrato bruto metanólico do caule e 36,6 g do extrato bruto metanólico das folhas. Todos os extratos foram previamente analisados para verificar a presença de compostos lábeis do tipo poliênico ou poliacetilênico, sem resultados.

Tabela 16 Extratos brutos da *Baccharis caprariaefolia* A.P. DC.

	Extratos		
	Raizes	Caule	Folhas
massa inicial	680	1720	885
hexano	5,0	32,0	20,0
solvente			
metanol	7,5	45,8	36,6

5.1.1 Extrato bruto hexânico da Raizes

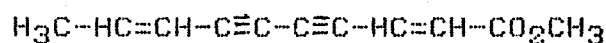
Inicialmente o extrato bruto das raízes (4,8 g) foi submetido a uma separação preliminar em CC de sílica-gel 60, utilizando como eluente hexano, hexano/éter etílico, éter etílico, éter etílico/metanol e metanol obtendo-se 93 frações (Tabela 17), as quais foram analisadas por CCD e reunidas de acordo com as semelhanças observadas frente aos reveladores: lâmpada UV₂₅₄₋₃₆₆ nm e revelador para terpenos seguido de aquecimento. Todas frações reunidas foram monitoradas por espectroscopia no UV e RMN¹H; as que se apresentaram interessante foram analisadas com mais cuidado.

Tabela 17 Fracionamento do extrato bruto hexânico das raízes

Eluente	Frações (100ml)	massa (mg)	Compostos isolados
Hexano	1 (13)	576	hidrocarbonetos de cadeia longa
Hex/Et ₂ O 9:1	2 (5)	800	éster matricária (Z,E) 63(2); (Z,Z) 63(1); óxido de Bacharis 25
Hex/Et ₂ O 8:2	3 (17)	1410	friedelanol 21(1) ácidos graxos de cadeia longa
Hexano/Et ₂ O 7:3	4 (5)	283	
Hexano/Et ₂ O 1:1	5 (10)	340	misturas instáveis
Hexano/Et ₂ O 3:7	6 (9)	226	compostos lábeis
éter etílico	7 (5)	208	
Et ₂ O/metanol 7:3	8 (13)	111	
Et ₂ O/metanol 1:1	9 (5)	88	
Et ₂ O/metanol 3:7	10 (3)	80	
Metanol	11 (8)	179	

5.1.1.1 Ester Matricária 63(2)(Z,E) 63(1) (Z,Z) /36 /

As frações eluídas com hexano/Et₂O 9:1, agrupadas e concentradas, foram submetidas a CC de sílica-gel 60 e eluídas com hexano e hexano/éter etílico (9,5:0,5; 9:1; 7:3; 1:1) fornecendo 35 frações. Duas séries de frações combinadas apresentavam compostos que possuíam forte absorção no U.V. e R_f bem distintos. A purificação dos compostos foi feita através de sucessivas CCE com eluição contínua por 3 horas com hexano/acetato de etila 9,5:0,5 e extração com metanol seco. A fração 3 a 7 (149 mg) forneceu 19,5 mg do éster matricária (Z,E). A fração 8 a 10 (226 mg), forneceu 22,0 mg do éster matricária (Z,Z).



Z

E

Espectro de UV - 63(2) (EUUV-3)

metanol

λ
máx, nm, (ε): 337,6(1532), 316,7(1779), 261(1997), 249,4
(2211).

Espectro no IV - 63(2) (EIV-4)

filme

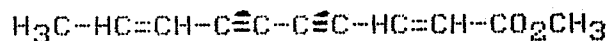
$\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3030, 2950, 2925, 2850, 2200, 1725, 1610, 1165, 950, 710.

Espectro de massas - 63(2)

$m/z(\%)$: 174(M^+ , 45%) 159(M^+ , 15,15%) 143(M^+ , 31,15%) 75(23%) 73(38%) 72(86%) 59(100%).

Espectro de RMN¹H - 63(2) (80 MHz, CCl_4/TMS) (ER¹H-5)

δ : 6,80(dd, H_3 , J 16), 6,25(d, H_2 , J 16), 6,20(d, H_5 , J 12), 5,60(m, H_4 , J 12), 3,70(s, $3H_1$), 1,92(dd, $3H_6$, J 6)



Z

Z

Espectro no UV 63(1) (EUUV-6)

metanol

$\lambda_{\text{máx}}$, nm (ϵ): 307,3 (2137); 291,7(1949); 258,0(2504); 245,5(2724).

Espectro de massas 63(1)

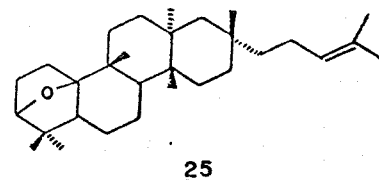
m/z(%) 174(M^+ ., 8%) 150(M^+ .-15, 5%) 143(M^+ .-31, 5%) 75(20%) 73(35%)
72(75%) 59(100%)

Espectro de RMN¹H 63(1) (80 MHz, CCl₄/TMS) (ER¹H-7).

δ : 6,15 (s, H³, H²), 6,10(d, H⁵, J 12), 5,60(d1, H⁴, J 12), 3,70(s, 3H¹)
1,95(dd, 3H⁶, J 7+1, 8)

5.1.1.2 óxido de Baccharis 25 / 37 /

Um sólido cristalino foi isolado junto com compostos apolares das frações (no 2) que continham compostos poliacetilênicos (85 mg) o qual foi recristalizado de éter etílico/metanol e foi identificado como óxido de Baccharis 25.



Ponto de fusão = 147-149°C [Lit - 148-149°C] / 37 /

Rotação ótica de 25 [α]_D +34,03° (c 0,01 CHCl₃).

[Lit[α]_D +42° (c 2,16 CHCl₃) / 37 /

Espectro no IV - 25 (EIV-1)

ν ^{KBr} (cm⁻¹) 2940, 2840, 1465, 1380, 1370, 910, 825.
máx

Espectro de massas - 25

Espectro de massas - 25

m/z, (%): 426(M⁺, 77%) 411(M-CH₃, 86%) 355(14%) 343(23%) 313(14%)
259 (9%) 137 (68%) 95(82%) 83(50%) 69(100%)

Espectro de RMN¹H - 25 (80 MHz, CC1₄/TMS) (R¹H-2)

δ : 5,00(sL, 1H); 3,65(m, 1H); 1,64(s, 3H); 1,55(s, 3H); 1,20, 1,02,
1,01, 0,97, 0,88, 0,86 (6s, 18 H); 2,3-0,8 (m, 48H).

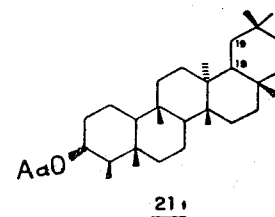
5.1.1.3 β-Friedelanol 21(1) /54 /

As frações obtidas a partir da eluição do extrato bruto das raízes, com hexano/éter etílico 8:2 (no3), foram concentradas (1410 mg) e submetidas a CC de sílica-gel 60, recolhendo-se 60 frações. As frações apolares apresentavam pequena quantidade (156 mg) e vários compostos, as mais polares apresentavam-se muito complexas em CCD (380 mg). Algumas frações apresentavam um sólido cristalino junto com compostos oleosos, sabendo-se que o composto majoritário possuía a função álcool (EIV) partimos para obtenção do derivado acetilado.

Acetilação de 21(1) : (0,2 ml de anidrido acético, 0,5 ml de piridina e 2,0 ml de diclorometano foram adicionados a 100 mg da amostra, 1 hora com agitação. A reação foi deixada 24 h em repouso a temperatura ambiente. Tratou-se a reação com água gelada e em seguida fizemos 3 extrações com éter etílico. As extrações reunidas foram lavadas com solução de CuSO₄ e secas sobre NaSO₄. Após a purificação em CC de sílica-gel 60, obtivemos 30 mg de acetado de friedelanila 21(1)Ac puro.

Tabela 18 Isolamento do acetato de β -friedelanila

Eluente	Frações (50ml)	m(mg)	compostos
hexano	12	100	
hexano/Et ₂ O 9:1	9	56	
hexano/Et ₂ O 8:2	10	540	Ac. de β -friedelanila 21(1)Ac
hexano/Et ₂ O 7:3	9	100	Ac. metilados e hidrocarboretos de cadeia longa
hexano/Et ₂ O 6:4	10	300	
hexano/Et ₂ O 1:1	10	80	



Ponto de fusão 21(1)Ac: 292-294°C [Lit = 293-295°C] /55/

Rotação ótica 21(1)Ac $[\alpha]_D^{25}$ 42,50 (c. 0,01 CHCl₃)

[Lit $[\alpha]_D^{32}$ +26° (c. 1 CHCl₃)

Espectro no IV-21(1)Ac (EIV-8)

ν $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{máx} \end{matrix}$ (cm⁻¹) 2935, 2920, 2860, 1730, 1440, 1380, 1230

Espectro de massas-21(1)Ac

m/z(%): 470(M⁺., 14%) 455(M⁺.-CH₃), 7%) 317(26,3%) 231(29%) 207(29%) 177(30%) 147(37%) 126(52%) 109(55%) 96 (100%).

Espectro de RMN¹H-21(1)Ac (80 MHz CCl₄/TMS) (ER¹H-9) :

δ : 4,90(s1, H-C₃), 2,0(s, CH₃-C₃), 1,16(s, CH₃-C₁₇), 1,00(s, CH₃-C₁₃/CH₃-C₁₄/CH₃-C₂₀) 0,93(s, CH₃-C₅/CH₃-C₂₀) 0,84(s, CH₃C₉) 0,82(s, CH₃-C₄) 2,0-0,8(m, 53H)

5.1.1.4 Ácidos Graxos de Cadeia Longa

As frações seguintes (eluídas com hexano/Et₂O 7:3 = 100 mg-tabela 18), apresentavam-se muito complexas quando analisadas por CCD, sendo que alguns compostos revelavam comportamento de ácido, confirmado pelo espectro no IV. As mesmas foram então reunidas e metiladas (a solução etérea de diazometano é adicionada sobre o material já dissolvido em éter, a 0°C, a mistura reacional foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 4h). Utilizou-se CC de sílica gel G, sob pressão de N₂, com hexano, hexano/éter etílico (9:1, 8:2, 7:3) como eluente para a separação dos ésteres. Obteve-se 33 mg de hidrocarbonetos de cadeia longa, 8 mg de ácidos graxos metilados e 43 mg de uma mistura complexa. Os compostos metilados que se apresentavam como um único composto em CCD em vários eluentes, na verdade era uma mistura, composta principalmente de ésteres e foram analisados por CG/EM.



Espectro no IV 65(2) (componente majoritário) (EIV-10)

ν filme (cm⁻¹) 3300, 2920, 2850, 1730, 1460, 735
máx

Espectro de massa-65(2) (composto majoritário)

m/z(%) 270(M⁺, 33%) 239(M⁺-31, 13%) 227(M⁺-43, 13%) 143(20%)
97 (16%) 87 (67%) 74(100%).

Espectro de RMN¹H-65(2) (composto majoritário) (ER¹H-11) (80 MHz,
CCl₄/TMS)

δ : 3,60 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 1,25 (s, 26H), 0,88 (t, 3H).

Espectro no CG/EM dos ácidos graxos metilados

composto	t _r	m/z(%)
65(1)	6,353	242(M ⁺ , 6%) 199(M-43, 8%) 143(17%) 87(54%) 74(100%)
64(1)	6,765	258(M ⁺ , 4%) 213(M-43, 7%) 157(6%) 87(57%) 74(100%)
65(2)	7,225	270(M ⁺ , 13%) 227(M-43, 9%) 171(6%) 87(74%) 74(100%)
-	7,522	250(18%) 208(7%) 166(7%) 123 (12%) 96(32%) 74(55%) 69(57%) 55(100%)
-	7,890	264(M ⁺ , 19%) 22(10%) 180(10%) 137(10%) 97(31%) 74(57%) 69(41%) 55(100%)
65(3)	7,965	298(M ⁺ , 17%) 255(M ⁺ -43, 11%) 199(11%) 87(57%) 74(100%)

5.1.2 Extrato bruto hexânico da folha

O extrato bruto hexânico das folhas (20,0 g) foi submetido ao fracionamento em CC de sílica-gel 60, resultando em 120 frações (Tabela 19).

As frações de composição semelhantes foram agrupadas resultando 20 frações, as quais foram analisadas por espectroscopia no UV para se ter certeza de que não tínhamos compostos poliacetilênicos até então não evidenciados neste extrato.

Tabela 19 Fracionamento do extrato bruto hexânico das folhas

Eluente	Frações 150 ml	Frações combinadas	m(mg) compostos isolados
Hexano	15	1	1282 hidrocarbonetos de cadeia longa óxido de cariofi- leno 29(3) espa- tulenol 24(1)
		2	359
		3	819
Hexano/Et ₂ O 9:1	14	4	924
		5	514
		6	765
		7	1347
Hexano/Et ₂ O 8:2	14	8	1855
		9	370
		10	386
Hexano/Et ₂ O 7:3	13	11	1049Ac, oleanólico 20(1)
Hexano/Et ₂ O 1:1	13	12	384
		13	281
		14	322
Hexano/Et ₂ O 3:7	10	15	586
éter etílico	10	16	478

éter/metanol 8:2	10	17	602
éter/metanol 7:3	7	18	986
éter/metanol 1:1	7	19	985
Metanol	7	20	710

5.1.2.1 Óxido de cariofileno 29(3) /47/

Espatuleno 24(1) /45/

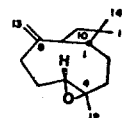
A fração 1 do extrato hexânico bruto das folhas foi recromatografado em coluna (sílica-gel 60) resultando 60 frações (Tabela 20).

Tabela 20 Fracionamento da Fração 1 das folhas

Eluente	Frações (150 ml)	m (mg)	compostos isolados
Hexano	20	448	hidrocarbonetos de cadeia longa RMN^1H 80 MHz $\delta = 1,20$
Hexano/ Et_2O 9,5:0,5	18	207	óxido de cariofileno 29(3) espatuleno 24(1)
Hexano/ Et_2O 9,0:1,0	12	380	
Hexano/ Et_2O 8,0:2,0	10	145	

As frações eluídas com hexano/ Et_2O 9,5:0,5 eram oleosas e de odor agradável. após sucessivas purificações forneceram 9 mg de óxido de cariofileno 29(3) (80%) e 23 mg de espatuleno 24(1) (60%). As frações intermediárias obtidas durante os processos de purificação, apresentavam vários compostos e odor muito agradável

e foram analisados por CG/EM.



Espectro no IV 29(3) (EIV-14)

filme
 ν (cm^{-1}) 2920, 2860, 1630, 1460, 1380-1365.
 máx

Espectro de massas-29(3)

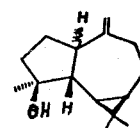
m/z (%) 220(M^+ , 7%) 205($M^+ - \text{CH}_3$, 16%) 187 ($M^+ - 33$, 9%) 93(45%) 79(59%)
 69(45%) 55(41%) 43(100%) 41(82%).

Espectro de RMN¹H 29(3) (400 MHz $\text{CCl}_4/\text{CHCl}_3$) (ECOSY-17):

δ : 4,97(d, H-C₁₃) 4,87(s, H-C₁₃) 2,88(dd, H-C₅, J 10,4) 2,62(q, H-C₉, J 9) 2,35 (m, H ^{α} -C₇) 2,27 (m, H ^{α} -C₆) 2,10 (m, H ^{β} -C₇, H ^{α} -C₃),
 1,75 - 1,60 (m, H-C₁ / H ^{α} -C₂ / H ^{$\alpha\beta$} -C₁₀) 1,40 (m, H ^{β} -C₆, H ^{β} -C₂)
 1,20(s, CH₃-C₄) 1,01-0,99(s, (CH₃)₂-C₁₁) 0,97 (m, H ^{α} -C₂)

Espectro de RMN¹³C-29(3) (62,9 MHz CDCl_3) (ER¹³C-15):

δ : 151,9 (C₈); 112,8 (C₁₃); 63,8 (C₅); 59,8 (C₄); 50,8 (C₁); 48,7 (C₉); 39,8 (C₁₀); 39,2 (C₃); 34,0 (C₁₁); 30,2 (C₆); 29,9 (C₇); 29,8 (C₁₂); 27,2 (C₂); 21,6 (C₁₄); 17,0 (C₁₅).



Rotação ótica 24(1) $[\alpha]_D = +17,0^\circ$ (c 0,02 CHCl₃)

[Lit $[\alpha]_D +6,5^\circ$ (c 1,97 CHCl₃)] / 45 /

Espectro de IV-24(1) (EIV-12)

filme

ν (cm⁻¹) 3340, 3080, 2950, 2870, 1635, 1460, 1368, 1095, 890.
máx

Espectro de RMN¹H-24(1) (80 MHz CCl₄/TMS) (ER¹H-13)

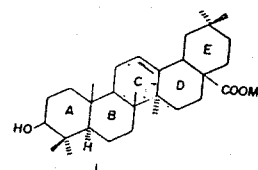
δ : 4,65(sl, H₂C₁₀) 1,22(s, CH₃-C₁₁) 1,02(s, (CH₃)₂-C₁) 0,55(m, H-C_{7b})

Espectro de massa CG/EM (Programa 1)

composto	t _r	m/z(%)
24(1)	5,983	220(M ⁺ , 4%) 205(M-CH ₃ , 24%) 187(M-33, 12%) 159(M-61, 24%) 119(28%) 91(43%) 79(28%) 43(100%)
---	6,383	222(M ⁺ , 17%) 194(M-28, 4%) 151(80%) 133(48%) 95(80%) 82(87%) 41(100%)
---	6,606	222(9%) 205(M-18, 9%) 179(M-43, 9%) 161(22%) 121(22%) 93(30%) 79(48%) 43(100%)
---	6,766	236(2%) 218(3%) 205(3%) 187(6%) 160(13%) 145(22%) 105(35%) 91(39%) 43(100%)
---	7,460	254(4%) 218(9%) 205(17%) 160(26%) 145(24%) 105(35%) 79(35%) 43(100%)

5.1.2.3 Ácido Oleanóico 20(1)

Na fração combinada 11 da CC do extrato bruto das folhas (tabela 19) observamos um sólido esbranquiçado, bastante impurificado por clorofila e seus produtos de decomposição. Visualizamos por CCD que esta fração possuía compostos que com revelador de terpenos e aquecimento, apresentavam comportamento característico de substâncias que possuem o grupo carboxílico de ácido. Uma parte (100 mg) da amostra foi metilada e após várias purificações em CCE obteve-se 25 mg do sólido metilado. Os dados espectrais são coerentes com oleanolato de metila (20(1)Me).



Ponto de fusão 20(1)Me = 191-195 °C [Lit. 196-198°C]/55 /

Rotação ótica 20(1)Me $[\alpha]_D^{25} +59,7^\circ$ (c 0,008 CHCl₃)

[Lit $[\alpha]_D^{25} +73^\circ$ (c 1 CHCl₃) /55 /

Espectro no IV-20(1)Me (EIV-18)

KBr

ν

máx: 3410, 2930, 2860, 1730, 1640, 1465

Espectro de massas-20(1)Me

m/z(%) 470(M⁺.,22%) 411(M⁺.-59,9%) 262([A]⁺,91%) 208([E]⁺,20%)
203([B]⁺,100%) 189([C]⁺,25%)

Espectro de RMN¹H-20(1)Me (300 MHz CC1₄/TMS) (ER¹H-19):

δ : 5,20(s, H-C₁₂) 3,10(t, H-C₃, J 8) 2,80(d, HO, J 15) 1,10(s, CH₃-C₁₄) 0,95(s, CH₃-C₄/CH₃-C₂₀) 0,91(s, CH₃-C₁₀/CH₃-C₂₀) 0,74(s, CH₃-C₄) 0,69 (s, CH₃-C₈) 20-0,65 (m, 43H)

Espectro de RMN¹³C-20(1)Me (75,5 MHz CC1₄/TMS) (ER¹³C-20)

δ : 38,5(C₁) 27,1(C₂) 78,7(C₃) 38,7(C₄) 55,2(C₅) 18,3(C₆) 32,6(C₇) 39,3(C₈) 47,6(C₉) 37,0(C₁₀) 23,1(C₁₁) 143,4(C₁₃) 41,6(C₁₄) 27,7(C₁₉) 23,4(C₁₆) 46,6(C₁₇) 41,3(C₁₈) 45,8(C₁₉) 30,6(C₂₀) 33,8(C₂₁) 32,3(C₂₂) 15,6(C₂₃) 28,1(C₂₄) 15,3(C₂₅) 16,8(C₂₆) 26,0(C₂₇) 177,9(C₂₈) 23,6(C₂₉) 33,1(C₃₀) 51,9(OMe)

5.1.3 - Extrato bruto hexânico do caule

O extrato hexânico bruto do caule de forte coloração amarela e forma pastosa, 30 g, foi fracionada em CC de sílica-gel 60 e obtivemos 60 frações (Tabela 21)

Eluente	Frações (200ml)	massa (mg)	compostos isolados
Hexano	6	2,032	hidrocarbonetos de cadeia longa
Hexano/Et ₂ O 9:1	6	3,498	β -friedelanol 21(1)
Hexano/Et ₂ O 7:3	6	1,005	C6/EN
Hexano/Et ₂ O 1:1	6	3,322	
Hexano/Et ₂ O 3:7	6	2,833	
Et ₂ O	6	2,405	

Et ₂ O/metanol 7:3	6	2,335	misturas
Et ₂ O/metanol 1:1	6	1,808	complexas
Et ₂ O/metanol 3:7	6	1,702	
Metanol	6	0,957	

As frações apolares reunidas, recromatografadas em coluna de sílica-gel 60 e analisadas por espectroscopia RMN¹H, indicaram somente a presença de hidrocarbonetos de cadeia longa.

As frações seguintes eram oleosas e possuíam um sólido cristalino, que após a purificação e análise espectroscópica foi identificado como β -friedelanol. O sobrenadante das frações que se assemelhavam por CCD, foram combinados e submetidos a novos fracionamentos, obtendo-se várias frações com odor agradável, porém com muitos compostos como observamos através de análise por CG/EM.

As frações restantes apresentavam-se como misturas complexas e intratáveis.

5.1.4 Extrato Bruto Metanólico das Raízes

O extrato bruto metanólico (7 g) foi fracionado através de uma coluna filtrante (sílica gel 60) e obteve-se 67 frações (Tabela 22).

Eluente	/	Frações (100ml)	massa (mg)	compostos
Hexano		6	208	óxido de Baccharis 25
Hexano/Et ₂ O 7:3		6	392	

Hexano/Et ₂ O 1:1	8	520
Hexano/Et ₂ O 3:7	8	998
Et ₂ O	8	823
Et ₂ O/metanol 7:3	8	944
Et ₂ O/metanol 1:1	8	586
Et ₂ O/metanol 3:7	8	637
Metanol	7	821

5.1.5 Extrato Bruto Metanólico das Folhas

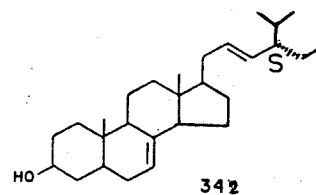
O extrato bruto metanólico das folhas (34 g) foi fracionado em coluna filtrante (sílica gel 60) obtendo-se 14 frações combinadas (Tabela 23).

Tabela 23 Fracionamento do extrato bruto metanólico das folhas

Eluente	Frações (250 ml)	frações combinadas	m (mg) compostos isolados
hexano	5	1	340
		2	860
hexano/Et ₂ O 7:3	6	3	1,110 α -espinasterol 34(2)
		4	1,662
hexano/Et ₂ O 1:1	4	5	2,493
		6	1,795
hexano/Et ₂ O 7:3	4	7	1,442
		8	0,695

éter etílico	5	9	1,988
		10	1,121
Et ₂ O/metanol 7:3	6	11	2,210
Et ₂ O/metanol 1:1	4	12	3,918
Et ₂ O/metanol 3:7	5	13	4,225
Metanol	4	14	5,455

As frações eluídas com hexano/et₂O 7:3 apresentavam um sólido branco amorfo que após sucessivas purificações resultou em 34 mg do α -espinasterol 34(2)



Ponto de fusão 34(2) = 164-167°C [Lit = 170-172°C] / 60 /

Rotação ótica 34(2) $[\alpha]_D -8,50$ (c. 0,01 CHCl₃)

[Lit $[\alpha]_D -40$ (c. 1 CHCl₃) / 60 /]

Espectro no IV-34(2) (EIV-21)

$\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3460-3400, 2955, 2935, 2870, 1685-1675, 1495, 1360, 935

Espectro de massas 34(2)

m/z(%): 412(63,0%), 397(12,3%), 394(2,5%), 368(18,5%),
299(21,0%), 273(38,3%), 271(100%), 255(35,8%), 246(25,9%),
229(21,0%), 107(32,1%), 83(43,2%), 81(35,8%), 55(38,3%)

Espectro de RMN¹H-34(2) (80 MHz CDCl₃/TMS) (ER¹H-22)

δ : 5,20-5,00(m, H-C₇/H-C²²/H-C²³) 3,55(m, H-C³) 1,01(d, CH₃-C₂₀, J 6) 0,84(d, CH₃)₂-C₂₅, J6) 0,81(t, CH₃-C₂₈, J6) 0,78(s, CH₃-C₁₀) 0,53(s, CH₃-C₁₃) 2,5-0,5(m, 45H)

Espectro de RMN¹³C-34(2) (75,5 MHz CDCl₃) (ERMN¹³C-23)

δ : 37,5(C₁) 31,6(C₂) 71,3(C₃) 38,2(C₄) 40,4(C₅) 29,8(C₆) 117,9(C₇) 140,1(C₈) 49,7(C₉) 34,4(C₁₀) 21,7(C₁₁) 39,6(C₁₂) 43,5(C₁₃) 55,4(C₁₄) 23,1(C₁₅) 28,6(C₁₆) 56,1(C₁₇) 12,1*(C₁₈) 13,1*(C₁₉) 41,0(C₂₀) 19,1(C₂₁) 130(C₂₂) 138,7(C₂₃) 42,7(C₂₄) 32,0(C₂₅) 21,5(C₂₆) 21,2(C₂₇) 25,5(C₂₈) 12,3*(C₂₉)

* valores interconvertíveis

O restante das frações apresentava em CCD muitos compostos, todas as tentativas de isolamento foram infrutíferas. O material obtido nas frações mais polares era escuro e tinha o comportamento de compostos poliméricos e/ou produtos de decomposição bastante insolúveis (13 g).

5.1.6. Extrato Bruto Metanólico do caule

Observamos que o extrato bruto metanólico do caule apresentava grande quantidade de material sólido em suspensão numa fase oleosa, procedemos então à separação desta fase e em seguida fizemos várias extrações com CHCl₃. O material extraído com clorofórmio foi reunido à fase oleosa anteriormente separada e então cromatografada (13 g); obtivemos 39 frações (Tabela 24).

Tabela 24 Fracionamento do extrato bruto metanólico do caule

solvente	frações (200 ml)	massa (mg)
hexano	3	640
hexano/et ₂ O 7:3	6	1220
hexano/et ₂ O 3:7	6	1840
éter etílico	7	2833
Et ₂ O/metanol	6	2098
Et ₂ O/metanol	6	1899
metanol	4	988

As frações mais polares (1,2,3) apresentavam grande quantidade de material corante; o fracionamento das mesmas levou-nos a frações com muitos compostos para pequena quantidade de material.

As outras frações se apresentaram como mistura intratáveis e foram descartadas.

5.2 Síntese do Sinton Monoterpênico do Cariocal (109)

5.2.1 Oxidação do β -ciclocitral 115

Uma solução de SeO_2 recém sublimado (0,90 g, 8,14 mmol), ciclocitral 115 (0,96 g, 6,34 mmol) e 25 ml de etanol foi refluxada por 4 horas. A mistura reacional foi vertida em água e extraída com éter. Após o tratamento e concentração dos extratos obtivemos 840 mg de produto, o qual foi separado em coluna cromatográfica de sílica-gel, utilizando como eluente hexano-éter com gradiente de polaridade. A análise do espectro de RMN^1H 60 MHz evidenciou que o produto obtido não era o desejado.

Espectro de RMN^1H 60 MHz (CCl_4/TMS)

δ : 9,70(s, HC_{10}) 3,90-3,70(m, $\text{H-C}_3\text{-OH}$) 1,85(s, CH_3C_2) 1,20-1,05(2s, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}_6$)

5.5.2 β -ciclogeraniol

Adicionamos à solução de ciclocitral 115 (1,00 g, 6,58 mmol) em éter seco, uma solução de LiAlH_4 (0,11 g, 2,90 mmol) em éter seco. Depois de 3 horas sob agitação constante a reação foi tratada com água gelada e solução de NaOH 10% e extraído com éter. O produto da reação foi purificado em coluna de sílica gel 60, a fase orgânica foi evaporada a vácuo, obtendo-se 0,90 g de β -ciclogeraniol com 89% de rendimento.

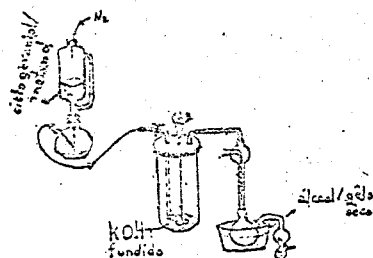
Espectro de RMN¹H 80 MHz (CCl₄/TMS)

δ : 4,10(s, HOC₁₀) 3,65(d, H-C₁₀) 1,60(s, CH₃-C₂) 1,20-1,02(2s, (CH₃)₂-C₆)

Desidratação do β -ciclogeraniol

Fundiu-se KOH (9,0 g) (pf 361°C) no sistema de desidratação (Figura 20) sob atmosfera de nitrogênio. Quando a temperatura caiu para 200°C, adicionamos β -ciclogeraniol (1,5 g) diluído em metanol (5 ml). O produto destilado foi coletado num frasco resfriado em banho de gelo seco e imediatamente analisado por IV.

Figura 20 Sistema utilizado para desidratação



Espectro no IV

ν filme (cm⁻¹) 2935, 2860, 1460, 1380, 1360
máx

5.2.3 - Fotólise da α -diidroionona

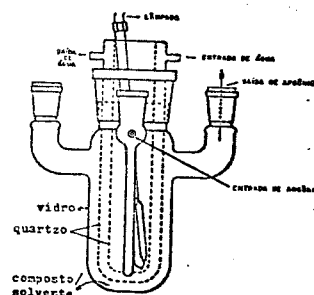
O composto α -diidroionona 122 foi obtido fazendo-se a hidrogenação (hidrogenador Parr) (20 psi) da α -ionona 121 (0,20 g, 1,04 mmol) em presença de Pd/C como catalisador e em meio básico (EtOH/KOH) por 4 horas. Após este período a mistura foi filtrada sob celite e a fase orgânica foi diluída com éter etílico, lavada, secada com Na_2SO_4 anidro, concentrada a vácuo e purificada por CCE. Obtivemos o composto puro (121 mg) em 60% de rendimento.

Espectro de RMN^1H -122 (60 MHz CCl_4/TMS)

δ : 5,30 (sl, H-C₂) 2,0 (s, Me-C₉) 1,65 (s, Me-C₁) 0,95-0,85 (2s, Me₂-C₅)

A seguir, 2 α -diidroionona 122 (0,12 g, 0,62 mmol) diluída em de pentano (15 ml) foi irradiada em reator de quartzo usado para reações fotoquímicas (Figura 21). O sistema foi mantido sob atmosfera de argônio por 6 h. Evaporação do solvente a vácuo forneceu um resíduo (30 mg) o qual foi analisado por RMN^1H .

Figura 21 Reator de quartzo para reações fotoquímicas



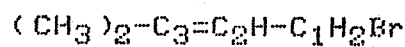
Espectro de RMN^1H 100 MHz (CCl_4/TMS)

δ : 1,25 (s) 1,30-0,05 (m)

5.2.4 - Síntese do intermediário cetoéster 125 /83/

5.2.4.1 Síntese do brometo de isoprenila /81/

Adicionou-se HBr 30% (24,3 g, 0,30 mol) em ácido acético ($d=1,42$) ao isopreno ($d=0,681$) a 0°C (19,7 g, 0,29 mol). A mistura reacional foi deixada por uma semana em "freezer". Após este período a reação foi tratada com 400 ml de água gelada e separando-se um óleo amarelo, o qual foi destilado a pressão reduzida (60 mmHg). O produto, brometo de isoprenila (27,9 g) foi obtido com 65% de rendimento.



Espectro de RMN¹H 80 MHz (CCl_4/TMS)

δ : 5,72(m, HC_2) 3,88(d, H_2C_1) 1,76-1,69(2s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}_3$)

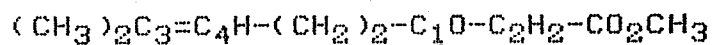
5.2.4.2 Reação de γ -alquilação

THF seco (25,0 ml) foi colocado em um balão de 3 bocas contendo NaH (50% óleo mineral) (0,53 g, 11,0 mmol). O balão foi mantido a 0°C , sob atmosfera de N_2 e agitação constante. Adicionamos a seguir acetoacetato de metila (1,16 g, 10 mmol) ($d=1,025$) gota a gota. A solução permaneceu a 0°C por 15 minutos. Em segui-

da foi adicionado n-butilítio (1,5M em hexano) (0,74 g, 11,5 mmol) também gota a gota, a solução de coloração amarelada passou a alaranjada evidenciando a formação do diânion. Mantivemos o sistema a 0°C e com agitação por mais 40 minutos. Adicionou-se então brometo de isoprenila (1,48 g, 10,0 mmol) recém-destilado. A reação foi deixada em repouso por 1 hora sob agitação e a temperatura ambiente.

A reação foi interrompida vertendo a mistura sobre HCl 1N gelado; a fase orgânica foi extraída com éter, lavada, secada com Na₂SO₄ e destilada a pressão reduzida (60-70°C) fornecendo um resíduo oleoso (19,8 g).

No processo de destilação obtivemos 42% do composto puro. As outras frações foram purificadas em coluna cromatográfica de sílica gel obtendo-se 5,52 g do composto puro. Rendimento total 13,25 g (75%).



Espectro no IV

∇ filme (cm⁻¹) 2960, 2860, 1755, 1720, 1630, 1440
máx

Espectro de Massas

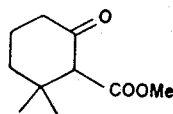
m/z(%) M⁺. 184(12) 169(4) 166(8) 152(10) 129(11) 116(31)
11(24) 110(23) 101(36) 95(29) 82(73) 74(56)
69(94) 67(42) 55(54) 53(31) 43(88) 41(100)

Espectro RMN¹H 80 MHz (CCl₄/TMS)

δ : 5m(HC₅; 3,64(s,OCH₃) 3,25(s,H₂C₁) 1,64-1,60 (2s,Me₂C₆)

Reação de ciclização

A uma solução de cetoéster (1,01 g, 5,5 mmol) preparado acima, em diclorometano (35 ml), resfriado em banho de gelo, foi adicionado cloreto estânico (1,56 g, 6,0 mmol). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 19 horas, após este período, foi vertida sobre HCl 5% gelado. A fase orgânica foi separada, lavada com HCl 5% e água e NaCl. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x) e os extratos reunidos foram lavados e a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada a pressão reduzida. A purificação do resíduo oleoso em CC de sílica gel forneceu o cetoéster 125 (0,57) com 56% de rendimento.



125

Espectro no IV-125 (EIV-24)

ν filme (cm⁻¹) 2960, 1860, 1750, 1720, 1165
máx

Espectro de massas-125

m/z(%) M⁺. 184(22) 169(7) 153(16) 141(10) 137(13)

100(50) 83(48) 73(24) 69(31) 55(57) 43(100) 41(66)

Espectro de RMN¹H-125 (80 MHz CC1₄/TMS) (ER¹H-25)

δ : 3,62(s, OCH₃) 3,13(s, HC₂) 1,05-1,00(2s Me₂C₃)

Espectro de RMN¹H-125 (300 MHz, CDCl₃) (ER¹H-26)

δ : 3,73(s, OCH₃) 3,22(s, H-C₂) 2,69(ddd, J15,7,7, H_{eq}-C₆) 2,33(ddd, J15,7,7, H_{ax}-C₆) 1,94(m, H_{eq}H_{ax}-C₅, H_{eq}-C₄) 1,53(ddd, J14,14,6, H_{ax}C₄) 1,11-1,05(s(CH₃)₂-C₃)

Espectro de RMN¹³C-125 (75,5MHz, CDCl₃) (ER¹³C-27)

δ : 207,5(C₁) 169,9(C₉) 67,6(C₂) 51,9(C₁₀) 39,6(C₄) 39,0(C₆) 36,6(C₃) 28,3(C₇) 24,9(C₈) 22,0(C₅)

Obtenção do Epóxido 123

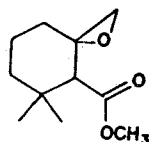
Preparação do iodeto de trimetiloxissulfônio /84/

A solução contendo DMSO tratada (9,59 g, 123 mmol) e de iodeto de metila (18,46 g, 130 mmol) foi refluxada em atmosfera de N₂ por 3 dias. Após este período obtivemos um sólido, o qual foi filtrado, lavado (CHCl₃) e secado. Após a recristalização (H₂O) obtivemos o sal (3,97 g) em 45,0% de rendimento.

Epoxidação do composto 125

NaH (50% em óleo mineral) (0,12 g, 2,5 mmol) foi pesado em um balão de 3 bocas, lavado com éter de petróleo sob agitação e em atmosfera de N₂ até a remoção de todo o óleo mineral. O hidre-

to de sódio seco sob atmosfera de N_2 foi adicionado iodeto de trimetiloxissulfônio (0,22 g, 1,0 mmol) pulverizado e DMSO tratado (6 ml). Observou-se vigorosa evolução de hidrogênio que cessou após 20 minutos. Introduziu-se a solução do cetoéster 125 (0,18 g, 1,0 mmol) em DMSO (2 ml) sob constante agitação. A reação foi acompanhada por CCD e se completou após 1 hora. Adicionou-se então 12 ml de H_2O e extraiu-se a fase orgânica com éter etílico. Os extratos reunidos foram lavados, secados e concentrados a pressão reduzida. O resíduo oleoso foi purificado por CCE resultando 18 mg do epóxido 123 em 9% de rendimento.



123

Espectro no IV-123 (EIV-30)

filme
 ν (cm⁻¹) 2960, 2870, 1735, 1110, 980, 885
 máx

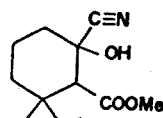
Espectro de RMN¹H-123 (80 MHz, CCl₄/TMS) (ER¹H-3.1)

δ : 3,60(s, OCH₃) 2,42(d, H₂-C₁, H-C₁₁) (s, (CH₃)₂-C₃)

Preparação da cianoidrina 126

A mistura contendo 125 (0,50 g, 2,7 mmol), NaHCO₃ (0,45 g, 5,4 mmol), KCN (0,35 g, 5,4 mmol), diclorometano (30 ml) e H_2O (10 ml) foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, por 1 noite. A fase orgânica foi extraída com éter etílico, lavada, se-

cada e evaporada a vácuo. Fracionamento em CC de sílica gel, forneceu a cianidrina 126 em 20% de rendimento. O material de partida foi reciclado.



126

Espectro no IV-126 (EIV-32)

ν filme (cm⁻¹) 3420, 2960, 2220, 1735
máx

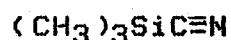
Espectro de RMN¹H-126 (80 MHz CC1₄/TMS) (ER¹H-33)

δ : 4,20(sL OH), 3,78(s OCH₃) 2,40(s HC₁) 1,12, 1,05(2s, Me₂C₆)

Preparação da cianoidrina

1. Preparação do cianeto de trimetilsilila /89/

A mistura de cianeto de prata (26,8 g, 200 mmol) e clorotrimetilsilano destilado (64,8 g, 600 mmol) (Pe 32-34°C, ζ : 0,40 ppm) foi mantida sob agitação por 3 dias, a temperatura ambiente. Após este período a suspensão foi filtrada e lavada com éter etílico seco e cuidadosamente destilada a pressão reduzida. Obtivemos o reagente CNTMS (13,7 g) com 69% de rendimento.



Espectro no IV

ν filme (cm⁻¹) 2960, 1255, 1050, 850
máx

Espectro de RMN¹H (80 MHz CCl₄/CHCl₃)

δ : 0,36

Reação de cianossililação

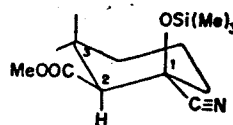
Em um balão de 3 bocas dotado de um condensador e um frasco (trap) de segurança com pastilhas de KOH, foi introduzido 125 (0,53 g, 2,9 mmol), CNTMS (0,33 g, 3,34 mmol) e ZnI₂ (1 mg) como catalisador. A reação exotérmica se completou em 30 minutos (CCD). O excesso de CNTMS foi eliminado em trompa de vácuo. Obteve-se (755 mg) 92% de produto como uma mistura dos diastereoisômeros 127 e 128. 100 mg desta mistura foi fracionada em CCE (Eluente hex/Acetato de etila 9,5:0,5). Sucessivas purificações dos diastereoisômeros resultou 8 mg do composto 127 (R_f 0,50 hex/AcOEt 9,5:0,5) e 13 mg de 128 (R_f 0,42 hex/AcOEt 9,5:0,5).

Espectro no IV (EIV-34)

ν filme (cm⁻¹) 2960, 2190, 1755, 1250, 1055, 850, 755
máx

Espectro de massas (EM-35)

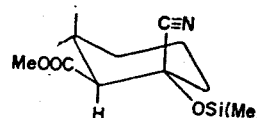
m/z(%) M⁺. 283(1) 268(44) 251(12) 236(5) 224(7) 208(5)
147(18) 89(22) 84(100) 75(8) 73(15) 69(9)



127

Espectro de RMN¹H-127 (300 MHz, CDCl₃) (ER¹H-37)

δ: 3,74 (s, OCH₃) 2,42 (s, H-C₂) 1,17-1,02 (s (CH₃)₂-C₃)
 0,22 (s (CH₃)₃-Si)



128

Espectro de RMN¹H-128 (300 MHz, CDCl₃) (ER¹H-36)

δ: 3,63 (s, OCH₃) 2,73 (s, H-C₂) 1,19-0,96 (s) 0,22 (s (CH₃)₃-Si)

Espectro de RMN¹³C-128 (75,5 MHz, CDCl₃) (ER¹³C-38)

δ: 171,7 (C₉) 121,7 (C₁₁) 70,4 (C¹) 63,5 (C²) 51,7 (C¹⁰) 40,7 (C⁴)
 39,3 (C⁶) 34,8 (C³) 32,0 (C⁷) 22,1 (C⁸) 19,3 (C⁵)

Metanólise de 127 e 128

Em um balão de 5 ml colocou-se a mistura dos diastereoisômeros (0,60 g, 2,12 mmol), metanol anidro (0,12 g, 5 mmol) e ClTMS (0,27 g, 2,5 mmol).

A reação foi mantida em agitação por uma noite sob atmosfera de N₂. O metoxitrimetilssilano formado, o metanol e o ClTMS res-

tante foi eliminado em trompa de vácuo, resuperando-se 80% do produto bruto da reação, cianoidrina contaminada com a cetona de partida. A separação em coluna cromatográfica sob pressão de N_2 resultou em 52% (235 mg) da mistura de cianoidrinas.

Desidratação da cianoidrina

Em um balão de 5 ml equipado com um condensador de refluxo conectado a um borbulhador contendo ácido sulfúrico foi introduzido cianoidrina (0,22 g, 1 mmol), cloreto de tionila tratado (0,17 g, 2 mmol). A mistura foi aquecida a 80°C por 2 horas. A evolução de gases foi observada e a mistura adquiriu a coloração marrom. Em CCD não se observou mais cianossililiéter de partida. O excesso de cloreto de tionila foi removido na trompa de vácuo e o produto da reação analisado por espectroscopia na região do IV, a qual evidenciou a formação do produto de interesse.

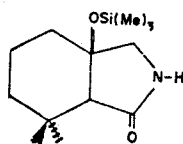
Espectro no IV

filme
ν (cm⁻¹) 3300, 2940, 1675, 1450, 1080
máx

Redução do derivado cianosililoxi de 125

A mistura diastereoisomérica de 127 e 128 (0,51 g, 1,8 mmol), em benzeno (2 ml) foi resfriada a 0°C e sob atmosfera de argônio e agitação constante, adicionou-se lentamente DIBAL (0,16 g, 2,0 mmol) (1,5 M hexano). Após 4 horas sob agitação verificou-se o consumo total do material de partida.

A mistura reacional foi vertida sobre ácido sulfúrico 5% sob vigorosa agitação. A fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com 3 porções de éter etílico (10 ml). Após a reunião dos extratos, os mesmos foram lavados, secados, concentrados e fracionados em coluna cromatográfica de sílica-gel 60 obtendo-se 11% (51 mg) do produto purificado em CCE, a lactama 130.



Ponto de fusão 130: 100-102°C

Espectro no IV-130 (EIV-39)

ν filme (cm⁻¹) 3240, 3100, 2975, 1695, 1245, 1065, 830
máx

Espectro de massas-130 (EM-40)

m/z (%): 255(24) 240(50) 208(13) 206(14) 184(100) 172(14) 165(14)
150(24) 75(29) 73(50) 59(15) 55(13) 43(31) 41(15)

Espectro de RMN¹H-130 (300 MHz, CDCl₃) (ER¹H-41)

δ: 5,49(s, H-N) 3,17(dd, J_{11,17}, H-C₁₁) 3,03(d, J₁₁, H_γ-C₁₁) 1,86(m, H_{eq}-C₅, H_{eq}-C₆) 1,75(s, H-C₂) 1,45(m, H_{eq}-C₄, H_{ax}-C₅, H_{ax}-C₆) 1,18(s, CH_{3eq}-C₃) 1,15(m, H_{ax}-C₄) 1,12(s, CH_{3ax}-C₃)

Espectro COSY 90-130 (ER₁H-42)

Espectro RMN¹³C-130 (75,5 MHz, CDCl₃) (ER¹³C-45)

δ: 177,7(C₉) 81,1(C₁) 58,2(C₂) 53,5(C₁₁) 41,7(C₄) 35,2(C₆)
31,9(C₇) 21,5(C₈) 18,8(C₅) 1,8((CH₃)₃-Si)

Espectro HETCOR-130 (EHET-44)

Análise elementar calculada: 61,13% [C], 9,86% [H], 5,48% [N]

observada: 61,15% [C], 9,88% [H], 5,26% [N]

7. Bibliografía

1. Kelecom, A.; Santos, T.C., *Tetrahedron Lett.*, 26, 3659 (1985).
2. Cabrera, A.L., Flora de la Provincia de Buenos Aires Parte IV, *Compuestas Colec. Cient.* 4 (6a) 74, Buenos Aires (1963).
3. Heywood, V.H.; Harbone, J.B.; Turner, B.L., *The Biology and Chemistry of the Compositae*, Academic Press, London, V.-1, 10 (1977).
4. Boldt, P.E., *Baccharis*, (Asteraceae), a Review of Its Taxonomy, Phytochemistry, Ecology, Economic Status, Natural Enemies and the Potencial for Its Biological Control in the United States, USDA, Agricultural Research Service Grassland, Soil and Water Research Laboratory Temple, Texas (1989).
5. Tonn, C.E.; Giordano, O.S.; Bessalle, R.; Frolow, F.; Lavie, D., *Phytochem.*, 27, 489 (1988).
6. San-Martin, A.; Givovich, A.; Castillo, M., *Phytochem.*, 25, 264 (1986).
7. Givovich, A.; San-Martin, A.; Castillo, M., *Phytochem.*, 25, 2829 (1986).
8. Zdero, C.; Bohlmann, F.; Solomon, J.C.; King, R.M.; Robinson, H., *Phytochem.*, 28, 531 (1989).
9. Mesquita, A.A.L.; Corrêa, D.B.; Pádua, A.P.; Guedes, M.L.O.; Gottlieb, O.R., *Phytochem.*, 25, 1255 (1986).
10. Kuroyanagi, M.; Fujita, K.; Kazaoka, M.; Matsumoto, S.; Ueno, A.; Fukushima, S.; Katsuoka, M., *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 5075 (1985).

11. Saad, J.R.; Davicino, J.G.; Giordano, O.S., *Phytochem.*, 27, 1884 (1988).
12. Zdero, C.; Bohlmann, F.; King, R.M.; Robinson, H., *Phytochem.*, 25, 2841 (1986).
13. Dominguez, X.A.; Dahmi, S.; Rambold, C., *J. Nat. Prod.*, 49, 143 (1986).
14. Faini, F.; Rivera, P.; Mahu, M.; Castillo, M., *Phytochem.*, 26, 328 (1987).
15. Gambaro, V.; Chamy, M.C.; Garbarino, J.A.; San-Martin, A.; Castillo, M., *Phytochem.*, 25, 2175 (1986).
16. Gambaro, V.; Chamy, M.C.; Garbarino, J.A.; *Phytochem.*, 26, 475 (1987).
17. Salama, A.M.; Polo N., A.; Contreras, C.R.; Maldonado, L., *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, 16, 45 (1987).
18. Arriaga-Giner, F.J.; Wollenweber, E.; Schober, I.; Dostal, F.; Braum, S., *Phytochem.*, 25, 719 (1986).
19. Self, J.R., *Diss. Abstracts Inter.*, 49, 2020-B (1988).
20. Gleye, J.; Moulis, C., *J. Nat. Prod.*, 48, 861 (1985).
21. Jakupovic, J.; Warning, V.; Bohlmann, F.; King, R.M., *Rev. Latinoamer. Quim.*, 18, 75 (1988).
22. Warning, V.; Bohlmann, F.; Sanchez V., H.; Rio S., E.; Dominguez, X.A., *Rev. Latinoamer. Quim.*, 17, 199 (1986).
23. Labbé, C.; Rovirosa, J.; Faini, F.; Mahu, M.; San-Martin, A.; Castillo, M., *J. Nat. Prod.*, 49, 517 (1986).
24. San-Martin, A.; Rovirosa, J.; Labbé, C.; Giovovich, A.; Mahu, M.; Castillo, M., *Phytochem.*, 25, 1393 (1986).
25. Rivera, A.P.; Faini, F.; Castillo, M., *J. Nat. Prod.*, 51, 155

27. Saad, J.R.; Pestchanker, M.J.; Giordano, O.S., *Phytochem.*, 26, 3033 (1987).
28. Jakupovic, J.; Eid, F.; King, R.M., *Pharmazie*, 41, 157 (1986).
29. Jarvis, B.B.; Pena, N.B.; Cömezöglü, S.N.; Rao, M.M., *Phytochem.*, 25, 533 (1986).
- 29.1 Jarvis, B.B.; Cömezöglü, S.N.; Rao, M.M.; Pena, N.B.; Boettner, F.E.; Tara; William, M; Forsyth, G.; Epling, B., *J. Org. Chem.*, 52, 45 (1987).
30. Jarvis, B.B., Wells, K.M.; Lee, Y-W.; Bean, G.A.; Kommedahl, T.; Barros, C.S.; Barros, S.S., *Phytopathology*, 77, 980 (1987).
- 30.1 Jarvis, B.B.; Midiwo, J.O.; Bean, G.A.; Aboul-Nasr, N.B.; Barros, C.S., *J. Nat. Prod.*, 51, 736, (1988).
- 30.2 Jarvis, B.B.; Midiwo, J.O.; Bean, G.A.; Aboul-Nasr, N.B.; kuti, J; Mokhtari, N., Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Tokyo, Japan, 1988.
31. Cömezöglü, S.N., *Diss. Abstracts Inst.*, 47, 3768B (1987).
32. Wollenweber, E.; Schlober, I.; Dostal, P.; Hradetzky, D.; Arriaga-Giner, F.J.; Yatskievych, G., *Z. Naturforsch.*, 41C, 87 (1986).
33. Arriaga-Giner, F.J.; Wollenweber, E.; Hradetzky, D., *Z. Naturforsch.*, 41C, 946 (1986).
34. Habermehl, G.G.; Busam, L.; Heydel, P.; Mebs, D.; Tokarnia, C.H.; Döbereiner, J.; Spraul, M., *Toxicon*, 23, 731 (1985).
35. Rehder, V.L.G. Tese de Doutorado "Obtenção de blocos quirais a partir da degradação do lanosterol e estudo fitoquímico da *Baccharis eleaegnoides*, Universidade Estadual de Campinas (1991).

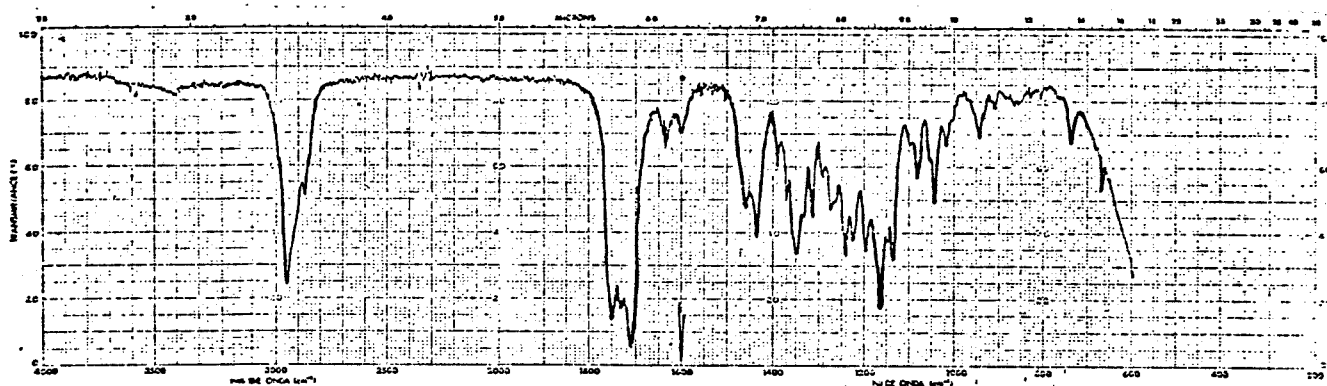
36. Bohlmann, F.; Bunkhard, T.; Zdero, C., *Naturally Occurring Acetylenes*, Academic Press, London (1973).
37. Anthonsen, T.; Bruun, T.; Hemmer, E.; Holme, D.; Lamvik, E.S.; Sorensen, N.A., *Acta Chem. Scand.*, 24, 2479 (1970).
38. Mo, F.; Anthonsen, T.; Bruun, T., *Acta Chem. Scand.*, 26, 1287 (1972).
39. Silverstein, R.M.; Bassler, G.C.; Morriell, T.C., *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*, Ed. Guanabara Dois S.A., Rio de Janeiro (1979).
40. Pretsch, E.; Seibl, J.; Simon, W.; Clerc, T., *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Springer Verlag, Berlin (1983).
41. Budzikewicz, H.; Wilson, J.M.; Djerassi, C., *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3688 (1963).
42. Kikuchi, T.; Yokoi, T.; Niwa, M.; Shingu, T., *Chem. Pharm. Bull.*, 28, 2014 (1980).
43. Anjaneyulu, A.; Rao, N.D.; Row, L.R., *J. Ind. Chem. Soc.*, 44, 123 (1967).
44. MacLafferty, F.W., *Interpretation of Mass Spectra*, University Science Books, Mill Valley (1980).
45. Queiroga, C.L., Tese de Mestrado "Estudo fitoquímico do óleo essencial da *Baccharis dracunculifolia*", Universidade Estadual de Campinas (1989).
46. Derome, A.E., *Modern NMR Techniques for Chemistry Research*, V.6, Pergamon Press, Oxford (1987).
47. Formáček, V.; Kubeczka, K.-H., *Essential Oils by Capillary Gas Chromatography and Carbon-13 NMR Spectroscopy*, A Wiley Heyden Publication, Chichester (1982).

48. Bohlmann, F.; Zdero, C., *Phytochem.*, 17, 1135 (1978).
49. Groweiss, A.; Kashman, Y., *Tetrahedron*, 39, 3385 (1983).
50. Warnhoff, E.W.; Srinivasan, V., *Can. J. Chem.*, 51, 3955 (1973).
51. Tkachev, A.V.; Dubovenko, Zh. V.; Pentegovo, V.A., *Zh. Org. Khim.*, 21, 1743 (1985).
52. Shirahama, H.; Osawa, E.; Chhabra, B.R.; Shimokawa, T.; Yokono, T.; Kanaiwa, T.; Amiya, T.; Matsumoto, T., *Tetrahedron Lett.*, 22, 1527 (1981).
53. Schneider, H.J.; Agrawal, P.K., *Magnetic Resonance in Chemistry*, 24, 718, (1986).
54. Yamaguchi, K., *Spectral Data of Natural Products*, V.1, Elsevier Publishing Company, Amsterdam (1970).
55. Devon, T.K.; Scott, A.I., *Handbook of Naturally Occurring Compounds*, V.2, Terpenes, Academic Press, New York (1972).
- 56.1 Wehrli, F. W.; Nishida, T., *Fortschritte Chem. Org. Naturst.*, 36, 88 (1979); 56.2 Idem, 36, 96 (1979).
57. Cheung, H.T.; Williamson, D.G., *Tetrahedron*, 25, 119 (1969).
58. Jennings, W.; Shibamoto, T., *Qualitative Analysis of Flavor and Fragrance Volatiles by Glass Capillary Gas Chromatography*, Academic Press, New York (1980).
59. Stenhagen, E.; Brahamsson, S.A.; MacLafferty, F.W., *Registry of Mass Spectral Data*, V. 2 e 3, A Wiley Interscience Publication, New York (1974).
60. Thompson, M.J.; Dutky, S.R.; Patterson, G.W.; Gooden, E.L., *Phytochem.*, 11, 1781 (1970).
61. Lambert, J.B., *Organic Structural Analyses*, Macmillan Publishing Co, New York (1976).

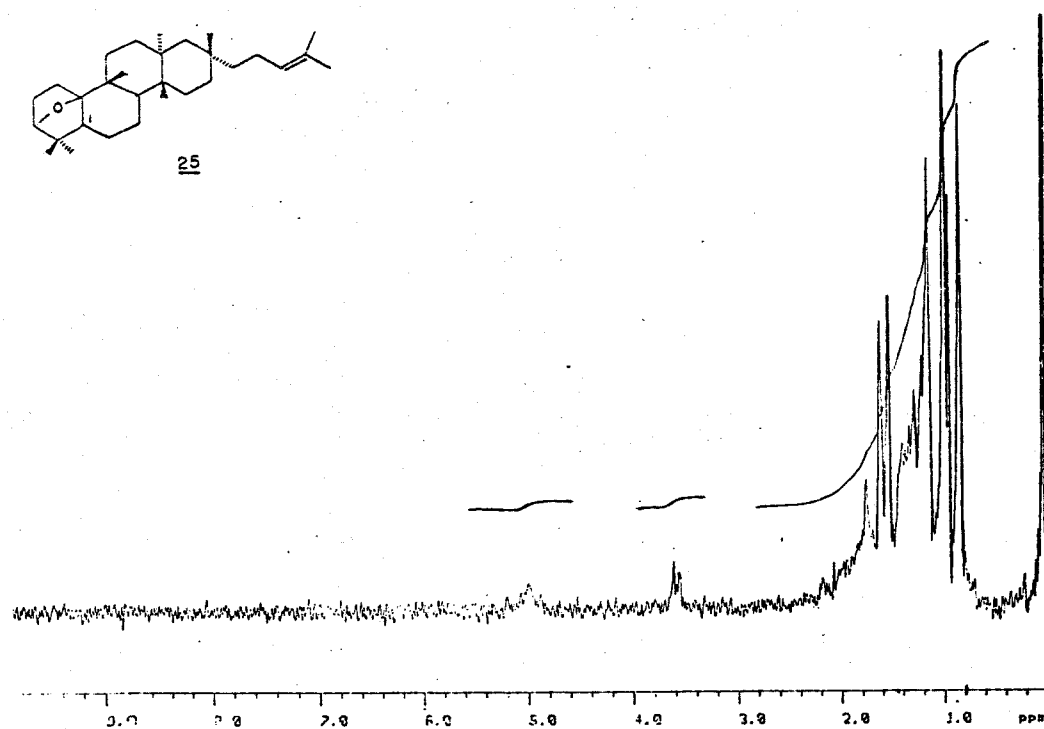
62. Zelnik, R.; Lavie, D.; Levy, E.C.; Wang, A.H.-J.; Daul, I.C., *Tetrahedron*, 33, 1457 (1977).
63. Bhat, S.V.; Rajwa, B.S.; Dornauer, H.; Souza, M.J.; Feherhaber, H.-W., *Tetrahedron Lett.*, 19, 1669 (1977).
64. Tandon, J.S.; Dhar, M.M.; Ramakumar, S.; Venkatesan, K., *Ind. J. Chem.*, 15B, 880 (1977).
65. Kelecom, A., *Quimica Nova*, 6, 117 (1983).
66. Kelecom, A., *An. Acad. Ciências*, 55, 141 (1983).
67. Kelecom, A., *Tetrahedron*, 39, 3603 (1983).
68. Kelecom, A., *Phytochem.*, 23, 1677 (1984).
69. Simões, C.M.O.; Mentz, L.A.; Schenkel, E.P.; Irgang, B.E.; Stenmann, J.R., *Plantas da Medicina Popular no R.G. do Sul*, Ed. da Universidade/UFRGS (1986).
70. Guillermin, D.; Boussac, G.; Lalande, J.; Lamaitre, P.; Lallemand, J.-Y.; *Synth. Commun.*, 11, 627 (1981).
71. Sathe, V.M.; Charkravarti, K.K., *Indian J. Chem.*, 4, 393 (1966).
72. Ohsuka, A.; Matsukawa, A.; *Chem. Letters*, 1, 635 (1979).
73. Ter-Sarkisyan, G.S.; Mikhailov, B.M.; *Zh. Org. Khim.*, 4, 317 (1968).
74. Nakamo, T.; Maillo, M.A.; *Synth. Commun.*, 11, 463 (1981).
75. Oritani, T.; Yamashita, K.; *Phytochem.*, 22, 1909 (1983).
76. Johnson, M.R.; Rickborn, B., *J. Org. Chem.*, 35, 1041, 197
77. Ohloff, G.; *Liebigs Ann. Chem.*, 627, 79 (1959).
78. Ohloff, G.; *Chem. Ber.*, 90, 1554 (1957).
79. Takeda, R.; Naoki, H.; Iwashita, T.; Mizukawa, K.; Hirose, Y.; Isida, T.; Inoue, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 56, 1125 (1983).

80. Zink, M.F.; Wolf, H.R.; Müller, E.P., Shweizer, W.B.; Jeger, O.; *Helv. Chim. Acta*, 59, 34 (1976).
81. Slaudinger, H.; Kreis, W.; Schilt, W.; *Helv. Chem. Acta*, 5, 743 (1922).
82. Huckin, S.N.; Weiler, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 1082 (1974).
83. Sum, F.-W.E.; Weiler, L.; *Can. J. Chem.*, 57, 1431 (1979).
84. Corey, E.J.; Chaykovsky, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1353 (1965).
85. Trost, B.M.; Melvin, L.S., Sulfur Ylides Emerging Synthetic Intermediates, Academic Press, New York (1975) Monografia.
86. Branca, S.J.; Smith, A.B.; *J. Org. Chem.*, 42, 1026 (1977).
87. Grieco, P.A.; Parker, D.T., *J. Org. Chem.*, 53, 3658 (1988).
88. Bourgeois, J.-M.; *Helv. Chim. Acta*, 58, 363 (1975).
89. Evans, D.A.; Carroll, G.L.; Truesdale, L.K., *J. Org. Chem.*, 39, 914 (1974).
90. Picard, J.P., comunicação pessoal.
91. Picard, J.P.; Nzabamwita, G; Lacoste, F.; Calas, R.; Dunoguès, J. *Synt. Commun*, 19, 135 (1989).
92. Schneider, H.J., Hopper, V., *J. Org. Chem.*, 43, 3866 (1978).
93. Hardy, J.D.; Cumming, W.D.; *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 928 (1971).
94. Marshall, J.A.; Andersen, N.H.; Schlicher, J.W., *J. Org. Chem.*, 35, 858 (1970).
95. Natarajan, P.; Endicott, J.F.; *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 3636 (1972).
96. Mieler, A.E.G; Biss, J.W.; Schwartzman, L.H.; *J. Org. Chem.*, 24, 627 (1959).

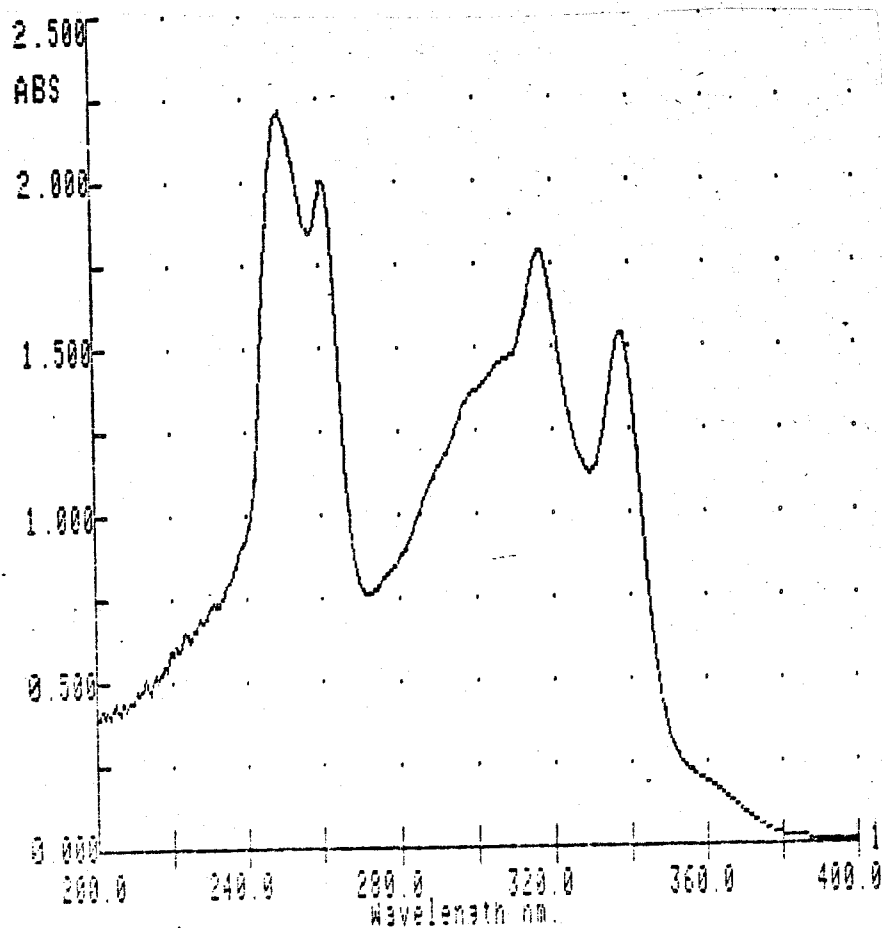
97. Tandon, J.S.; Jankari, P.K.; Singh, R.S.; Dhar, M.M.; *Ind. J. Chem.*, 16B, 341 (1978).
98. Sharpless, K.B.; Snyder, T.E.; Spencer, T.A.; Maheshwari, K.K.; Nelson, J.A.; Clayton, R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 91 (1969).
99. Allinger, N.L., *Química Orgânica*, Ed. Guanabara Dois S.A., Rio de Janeiro, 1978.
100. Dyeing Reagents for thin Layer and Paper Chromatography, E. Merck, Daimstadt, Germany, 1971.
101. Wagner, H.; Bladt, S.; Zgainski, E.M., *Plant Drug Analysis - A Thin Layer Chromatography Atlas*, Springer-Verlag, (1984).
102. Krebs, H.C.; Rakotoarimanga, J.V.; Habermehl, G.G., *Magnetic Resonance in Chemistry*, 28, 124 (1990).



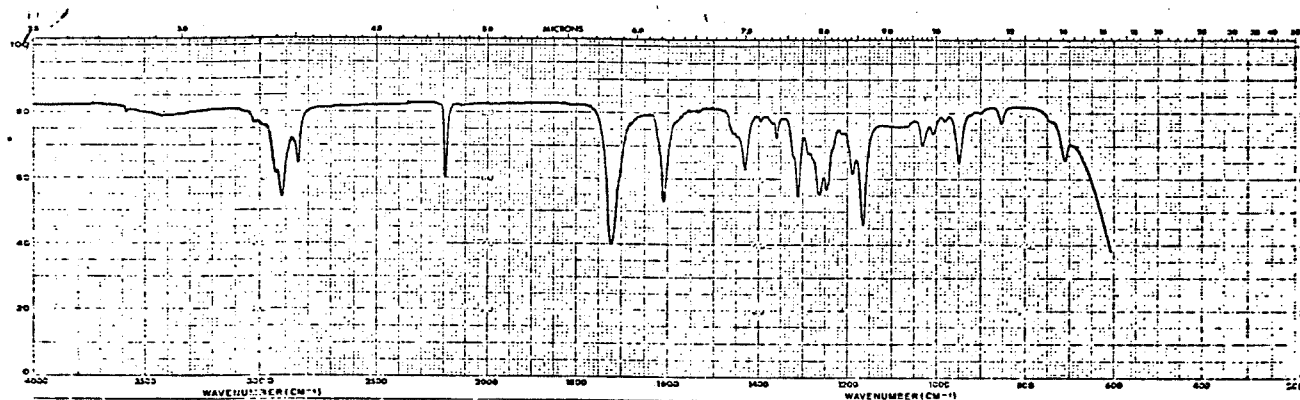
EIV-1. Espectro no IV (KBr) de 25



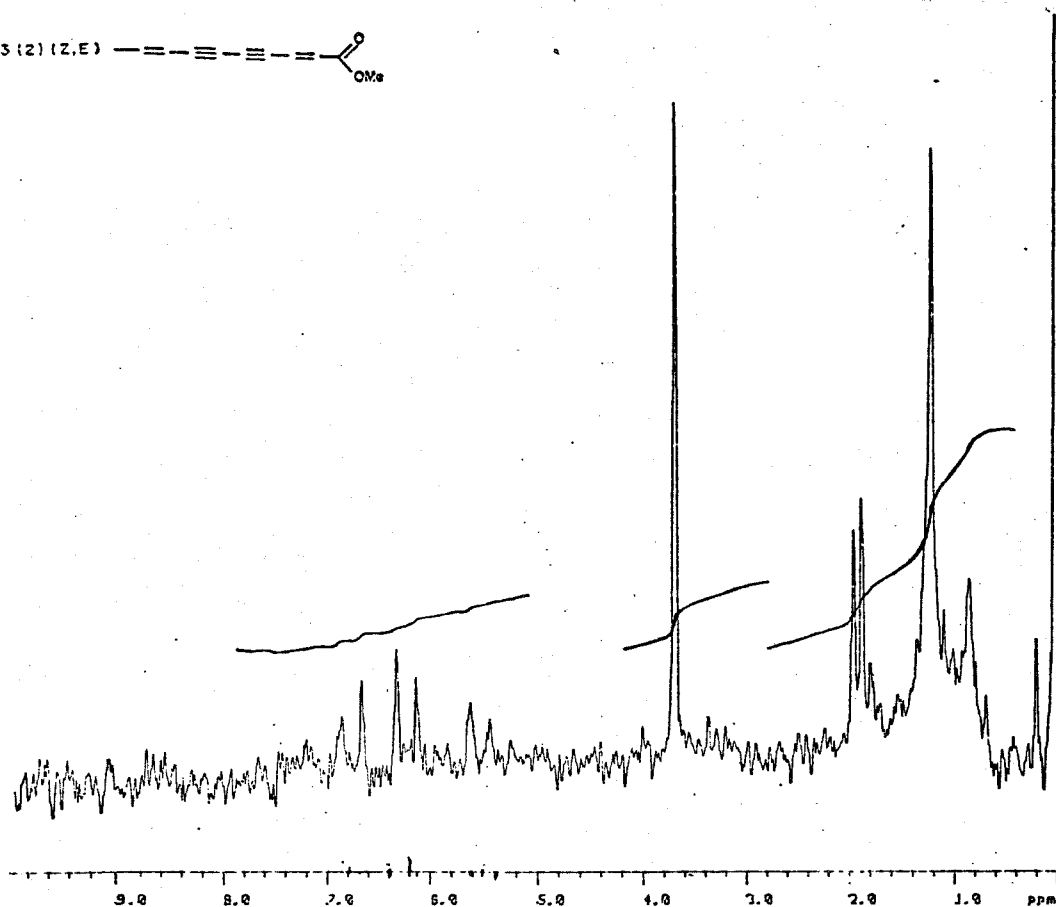
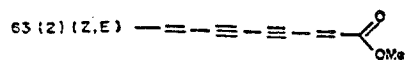
ER¹H-2. Espectro de RMN¹H 80 MHz (CCl₄/TMS) de 25



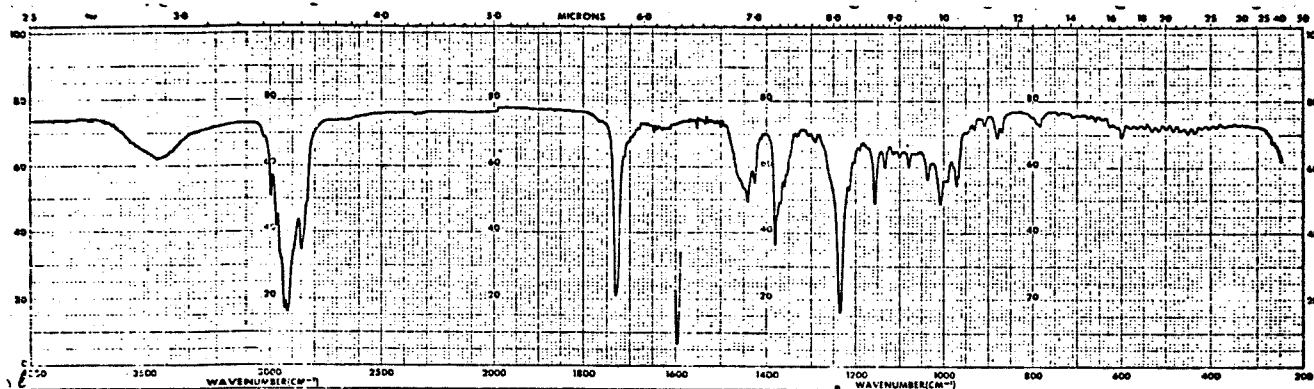
EUV-3. Espectro no UV (metanol) de 63(2)



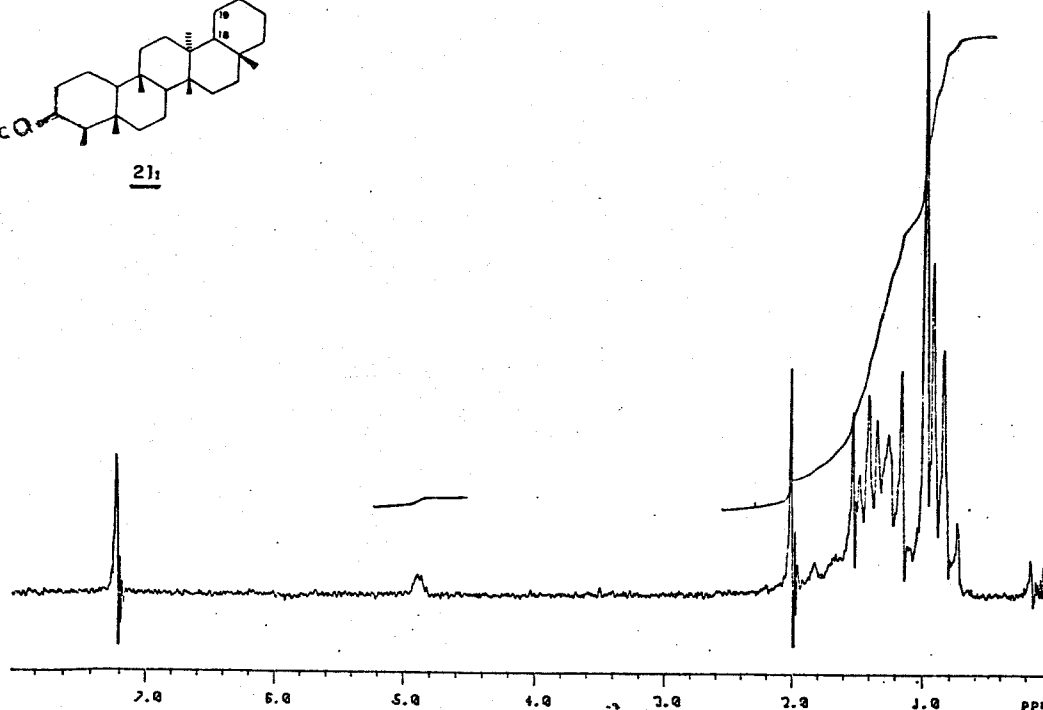
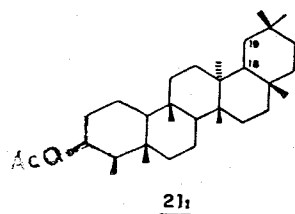
EIV-4. Espectro no IV (filme) de 63(2)



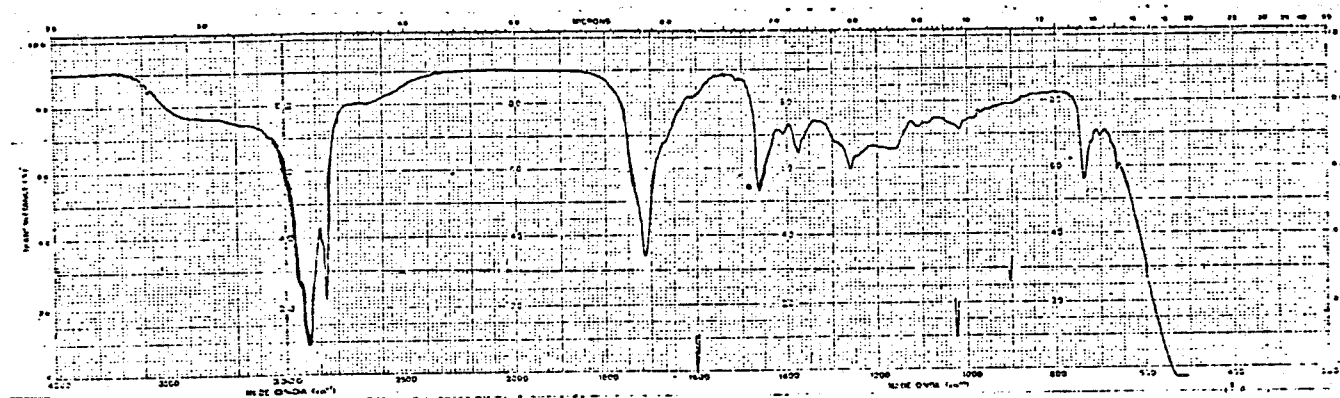
ER¹H-5. Espectro de RMN¹H 80 MHz (CCl₄/TMS) de 63(2)



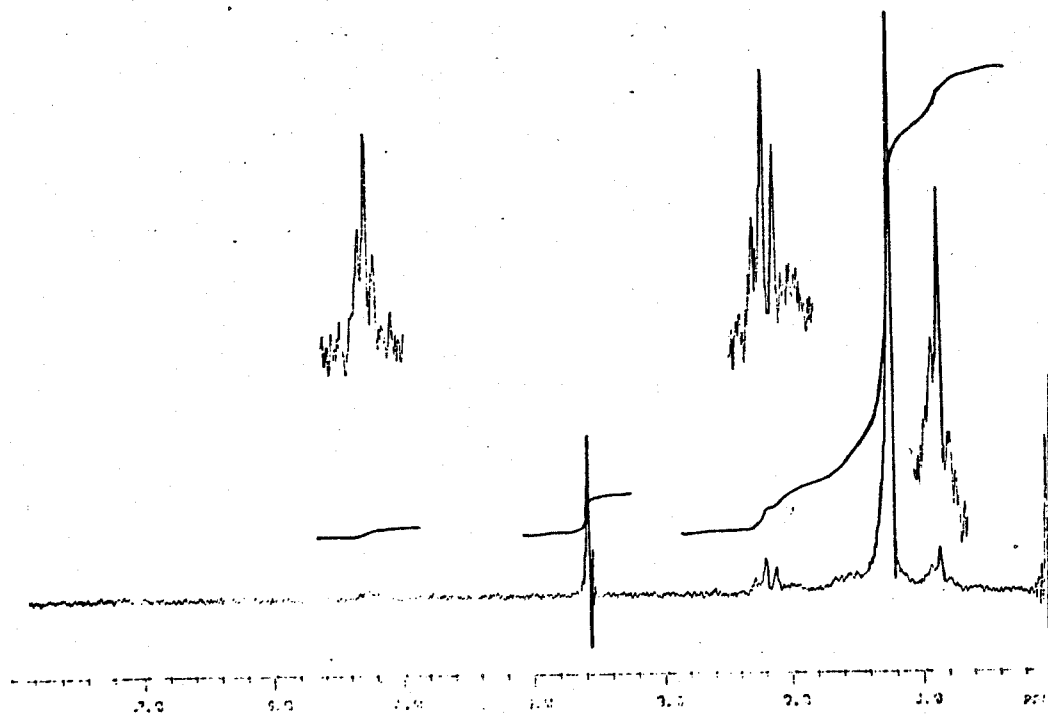
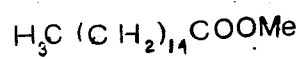
EIV-8. Espectro no IV (KBr) de 21(1)Ac



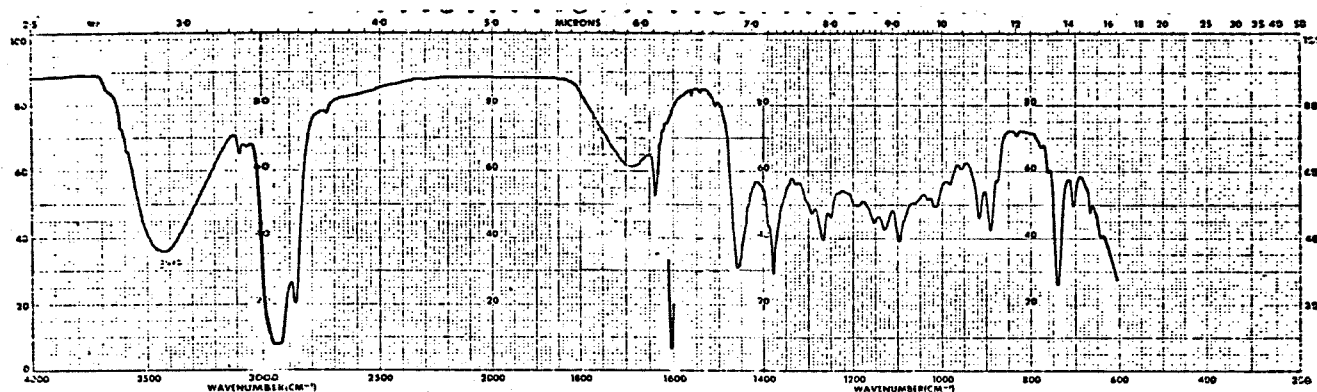
ER¹H-9. Espectro de RMN¹H 80 MHz (CCl₄/TMS) de 21(1)Ac



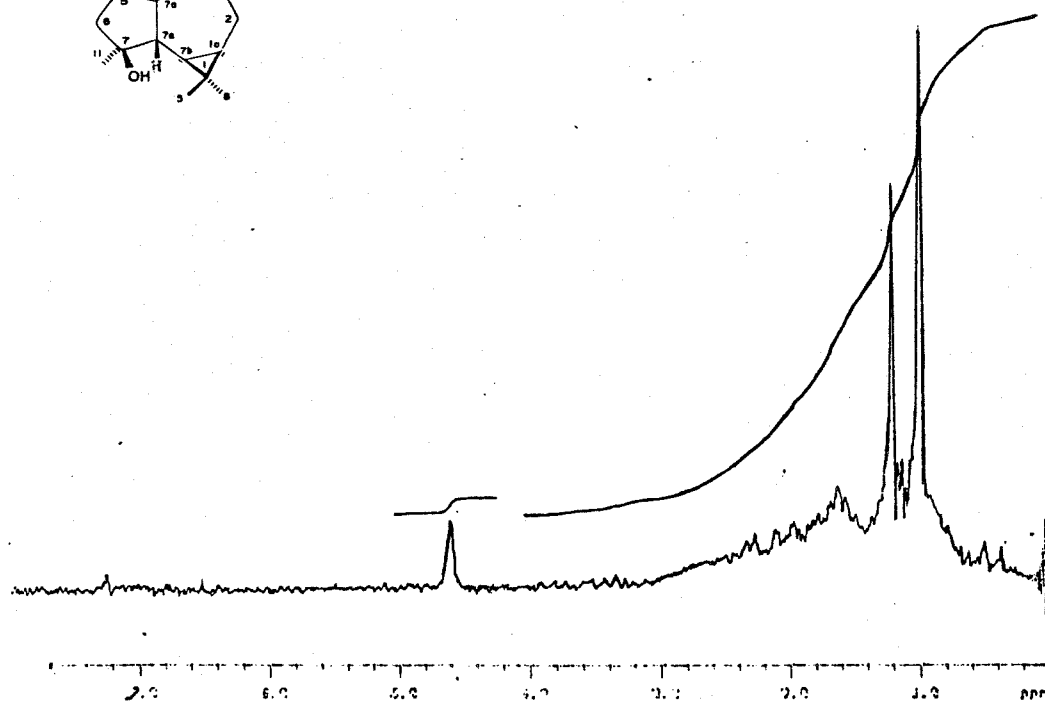
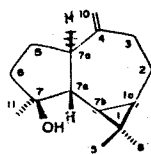
EIV-10. Espectro no IV (filme) de 65(2) majoritário

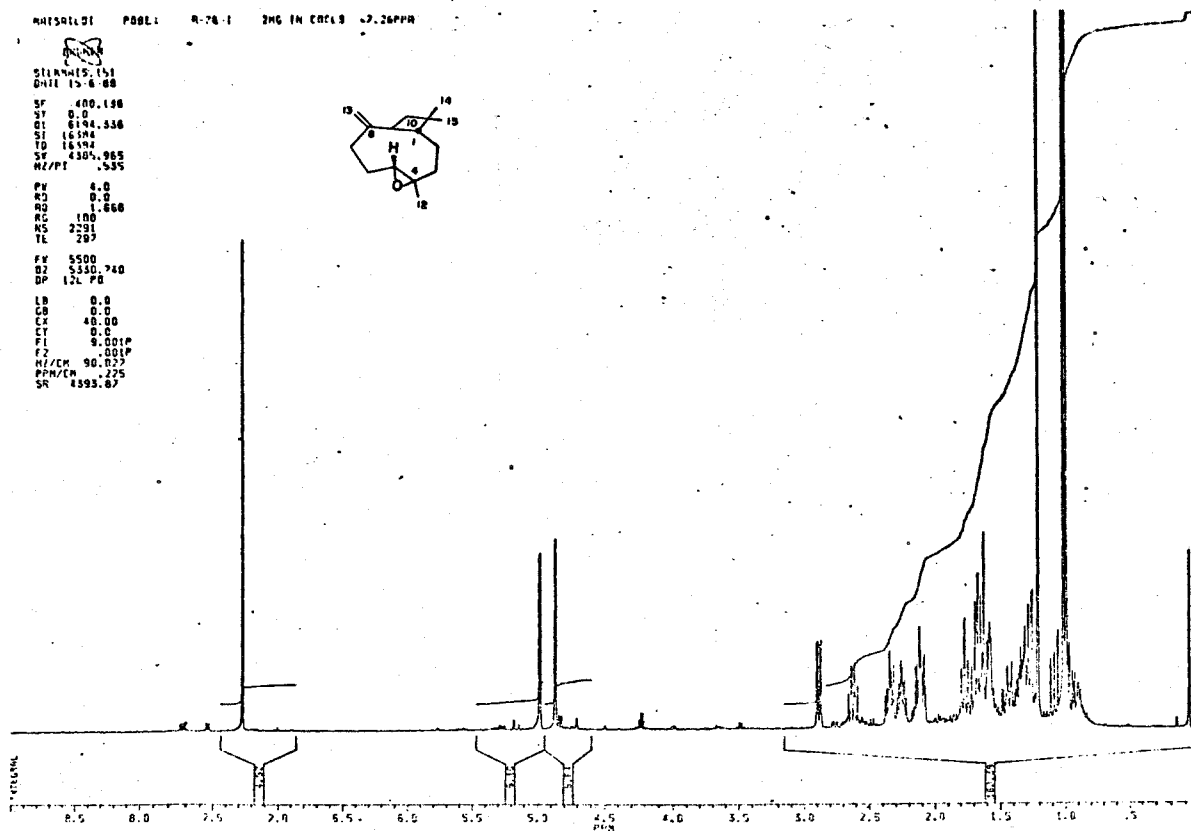
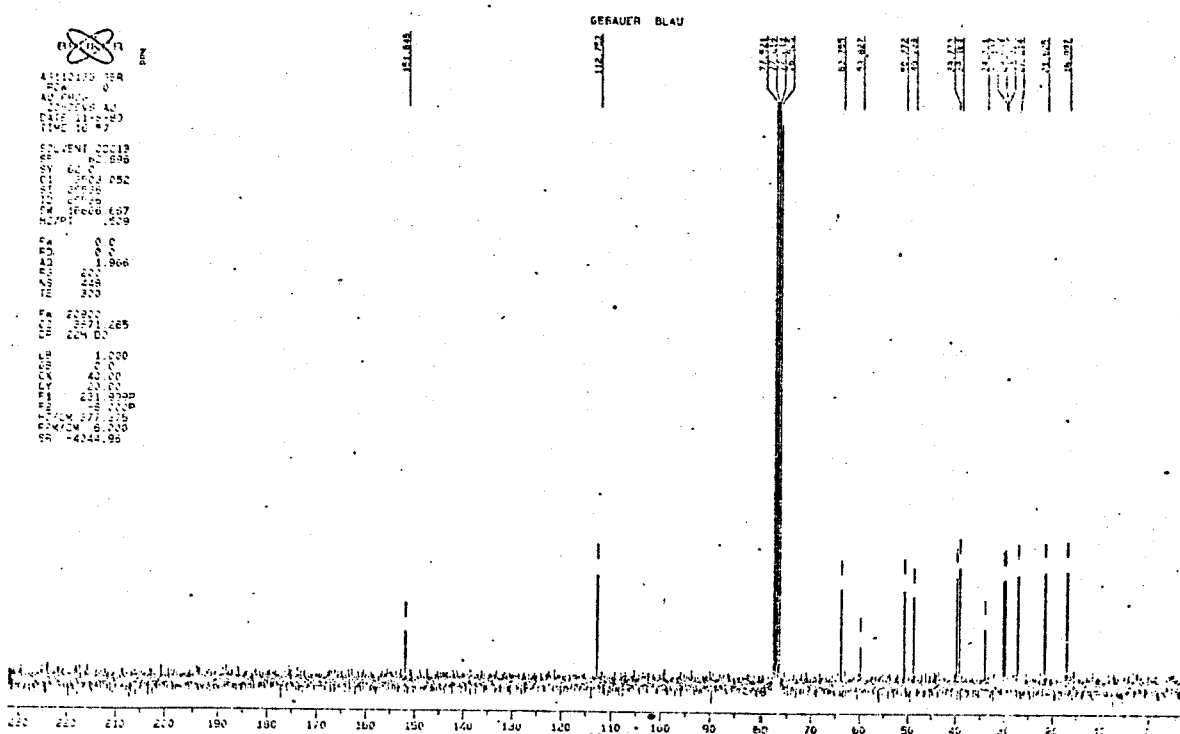


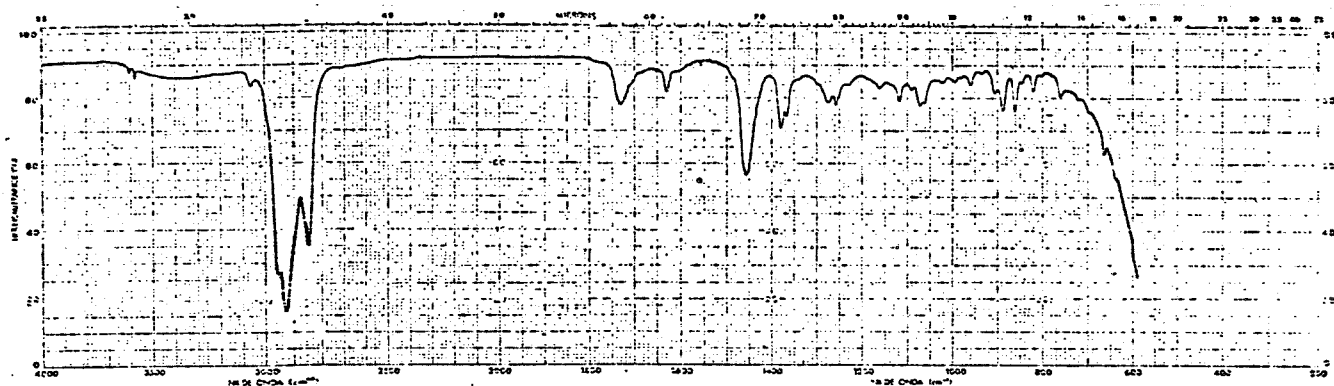
ER1H-11. Espectro de RMN¹H 80 MHz (CCl₄/TMS) de 65(2) majoritário



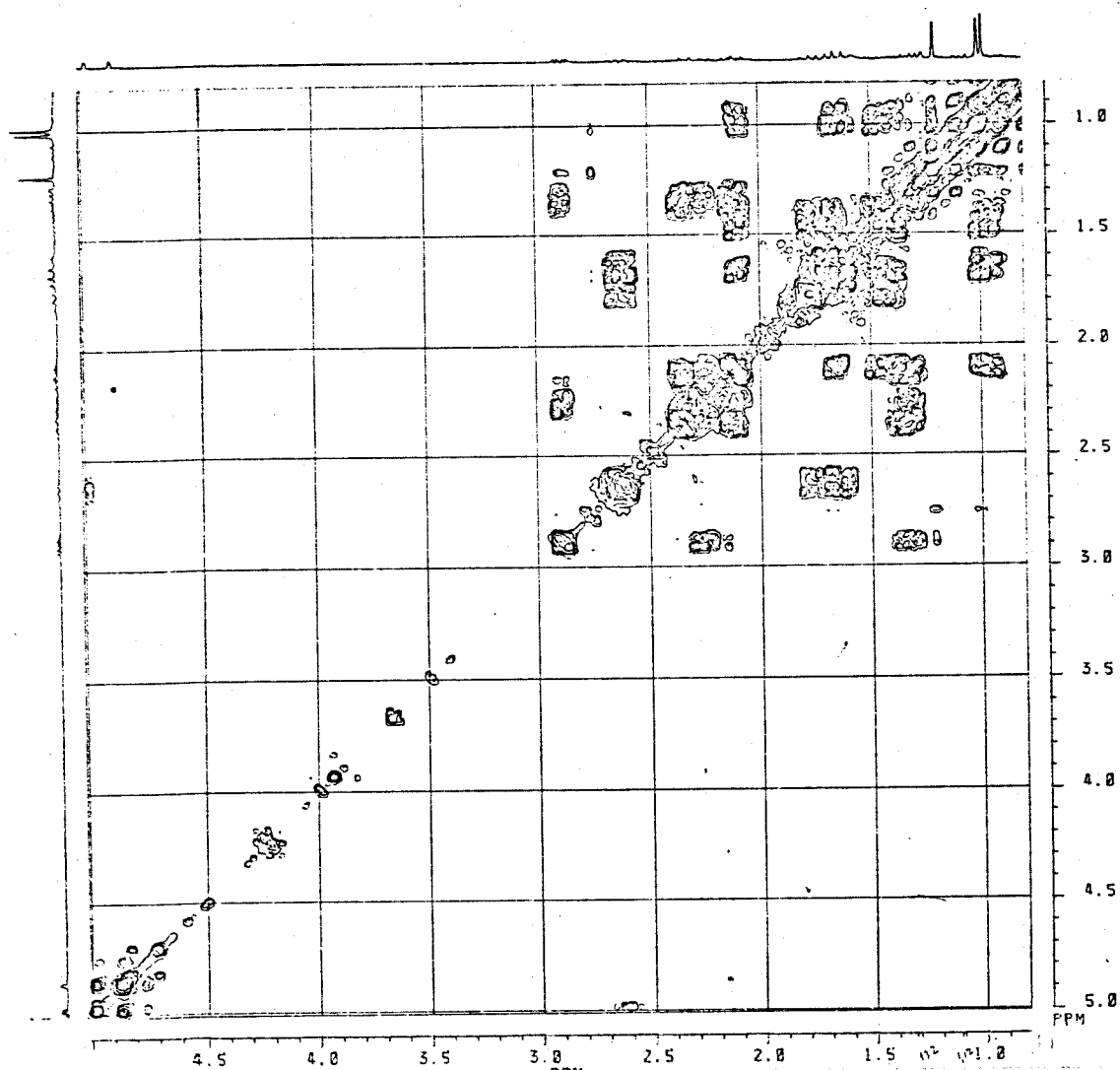
EIV-12. Espectro no IV (filme) de 24(1)

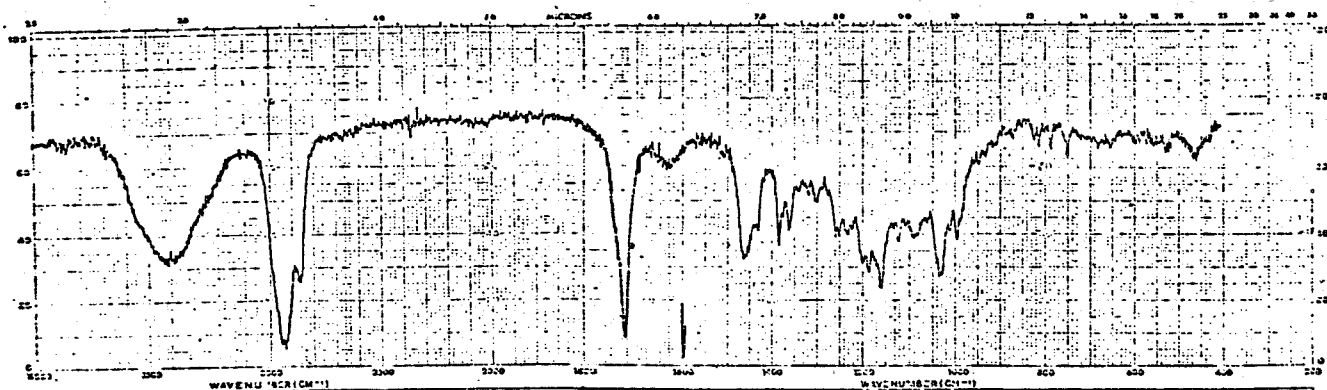
ER¹H-13. Espectro de RMN¹H (CCl₄/TMS) de 24(1)

ER¹H-16. Espectro de RMN¹H 400 MHz (CDCl₃) de 29(3)ER¹³C-15. Espectro de RMN¹³C 62,9 MHz (CDCl₃) de 29(3)

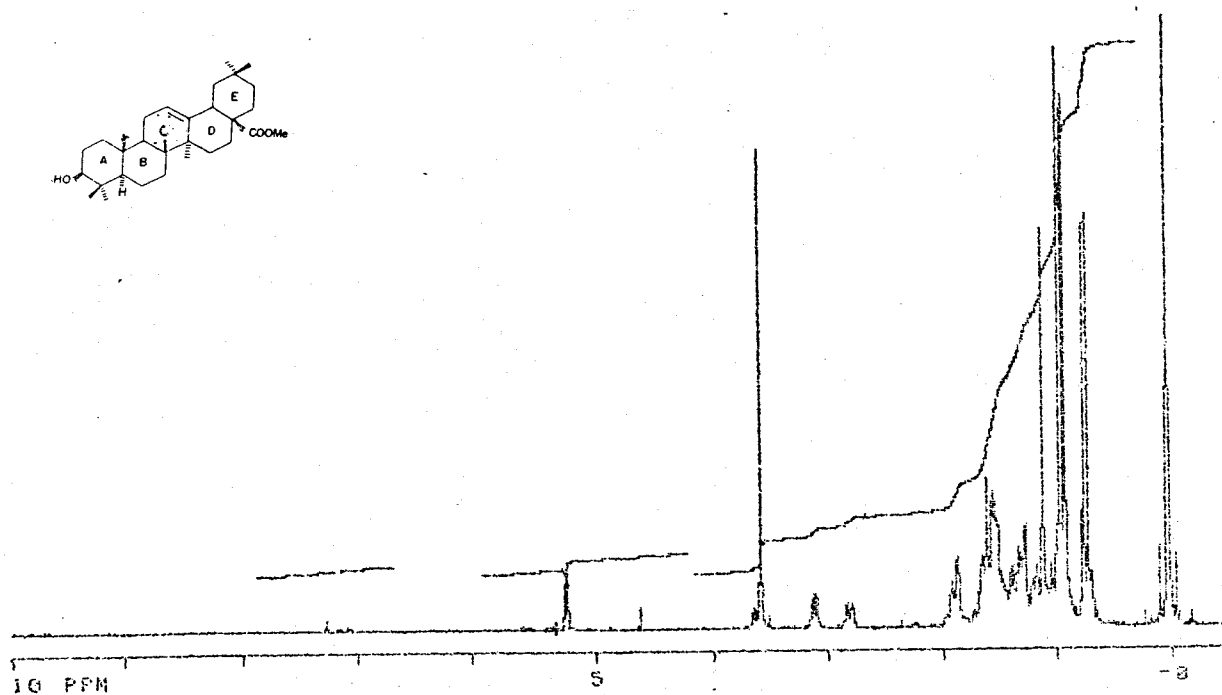


EIV-14. Espectro no IV (filme) de 29(3)

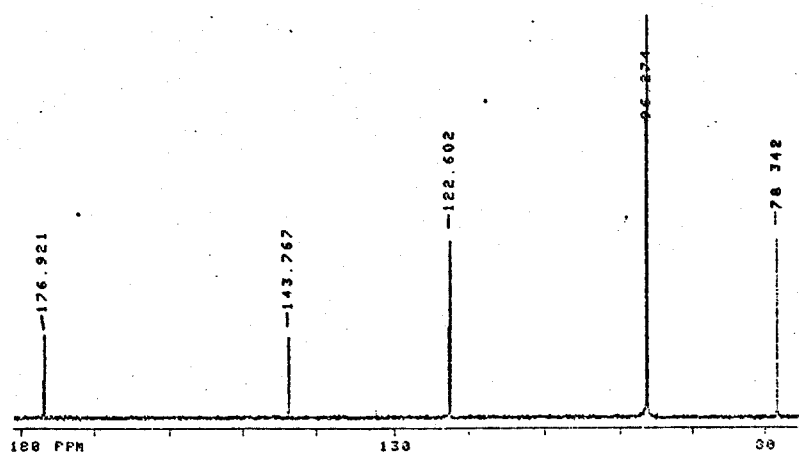
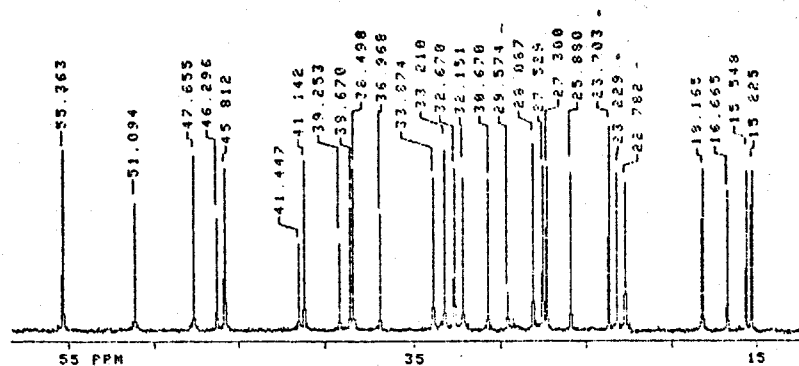
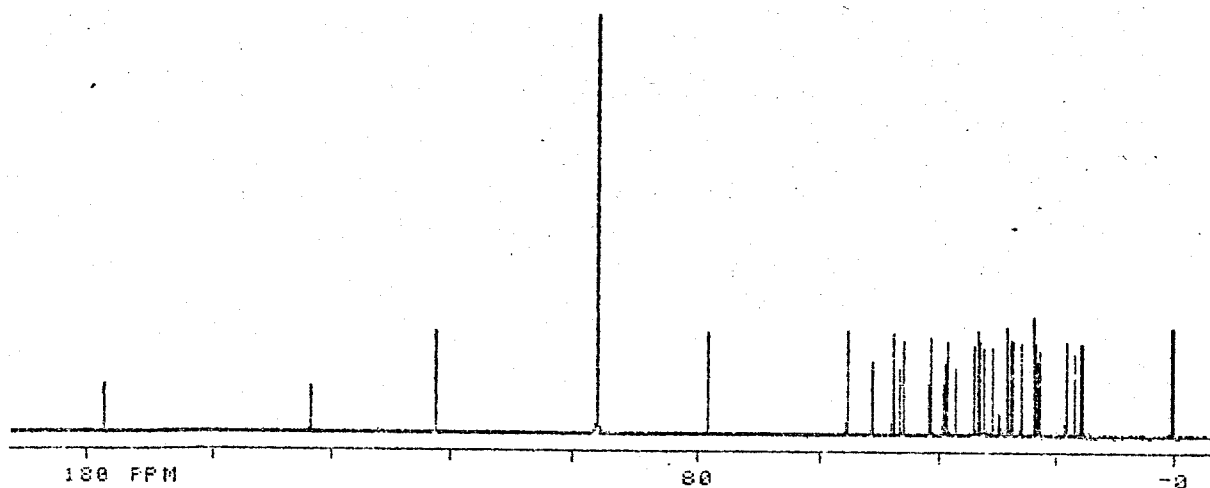
ECOSY-17. Espectro COSY (CDCl₃) de 29(3)



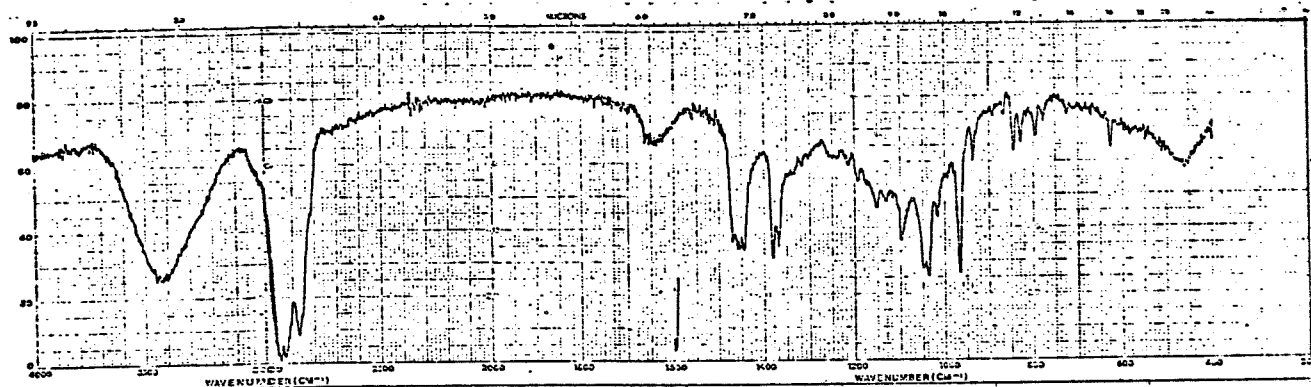
EIV-18. Espectro no IV (KBr) de 20(1)Me



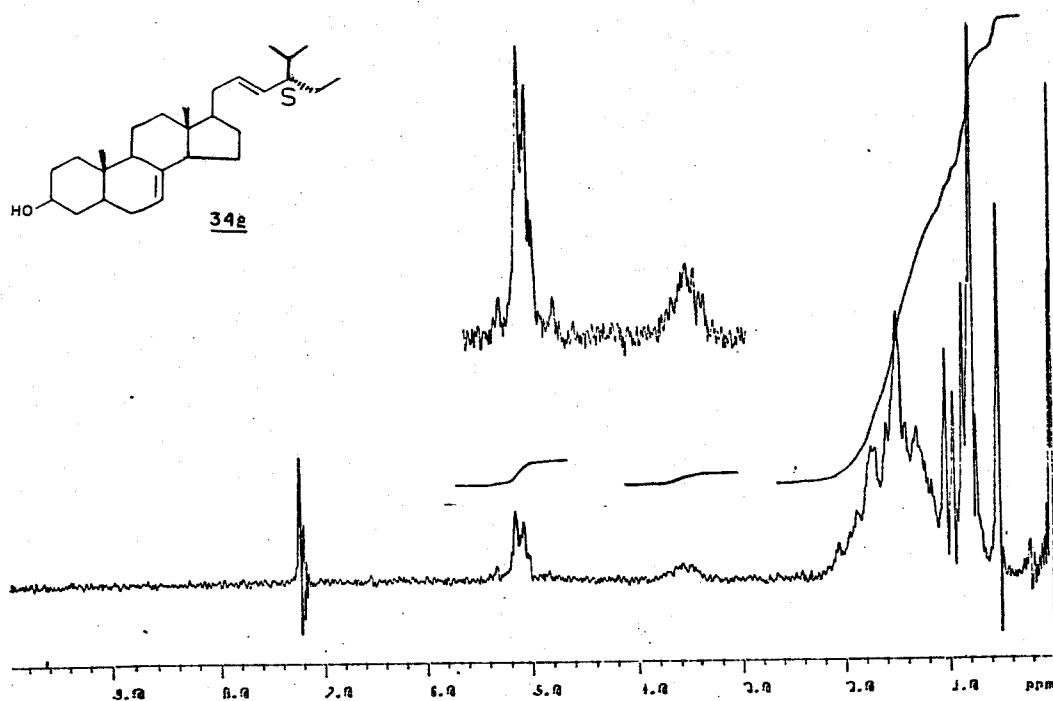
ER¹H-19. Espectro de RMN¹H 300 MHz (CCl₄/TMS) de 20(1)Me

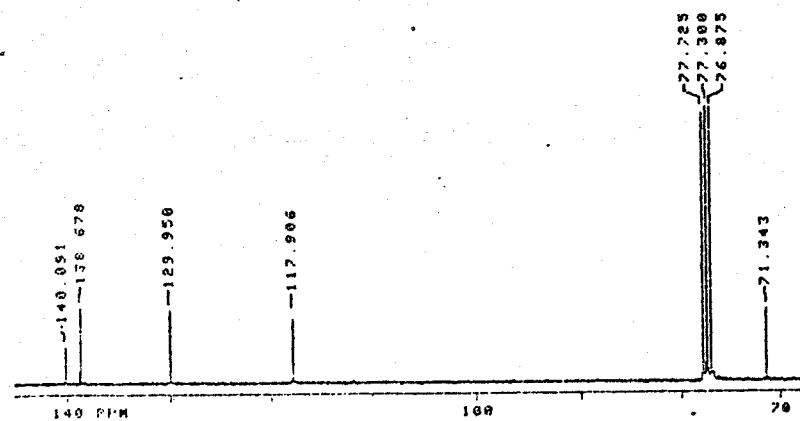
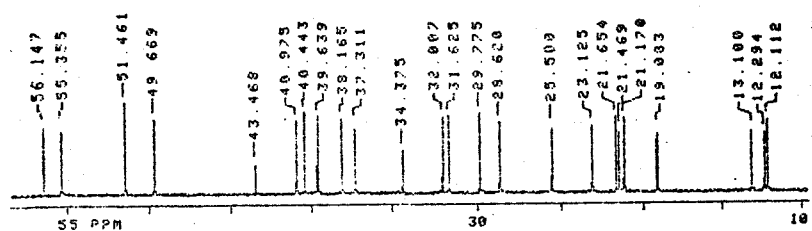
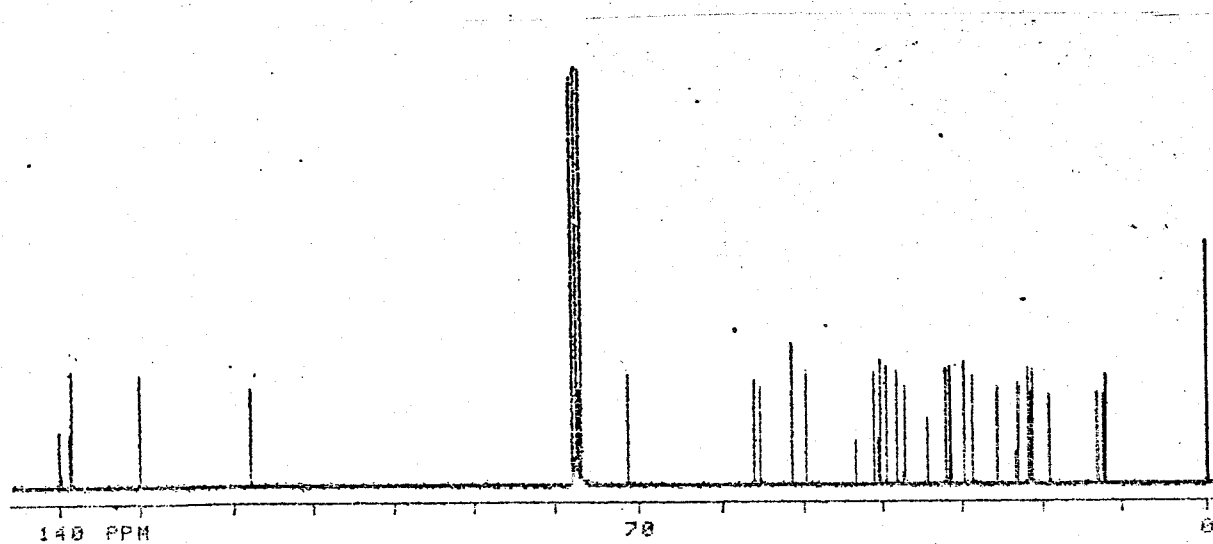


ER¹³C-20. Espectro de RMN¹³C 75,5 MHz (CCl₄/TMS) de 20(1)Me

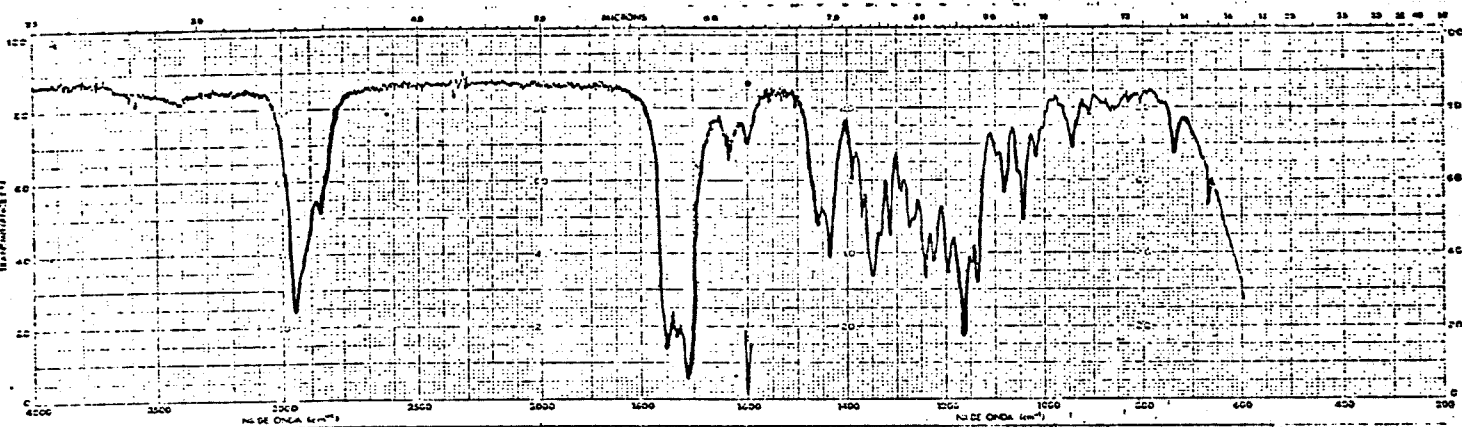


EIV-21. Espectro no IV (KBr) de 34(2)

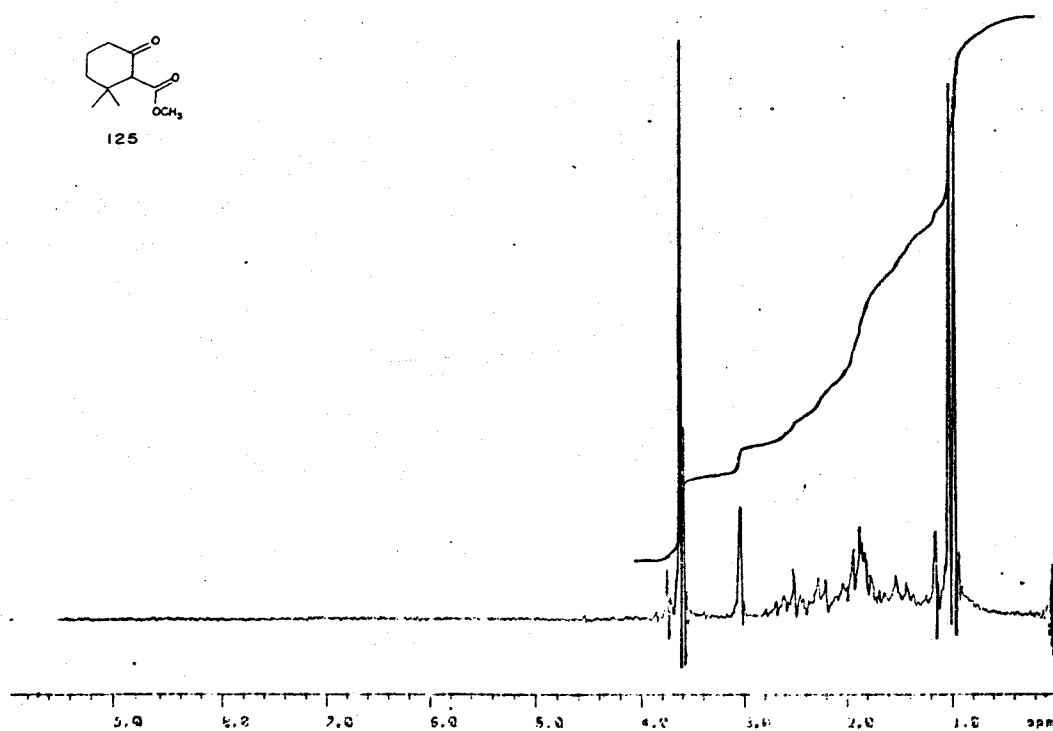
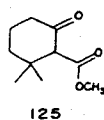
ER¹H-22. Espectro de RMN¹H 80 MHz (CDCl₃/TMS) de 34(2)

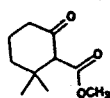


ER¹³C-23. Espectro de RMN¹³C 75,5 MHz (CDCl₃) de 34(2)

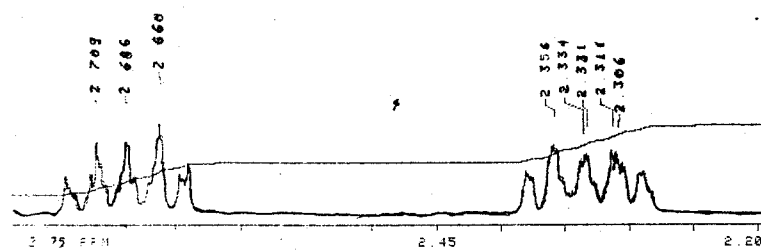
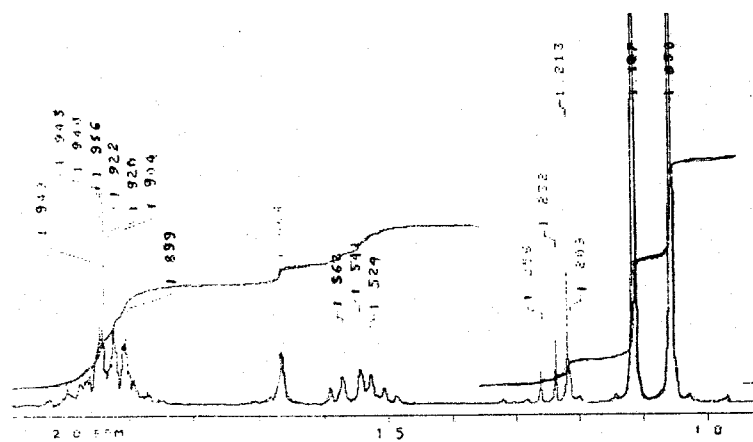
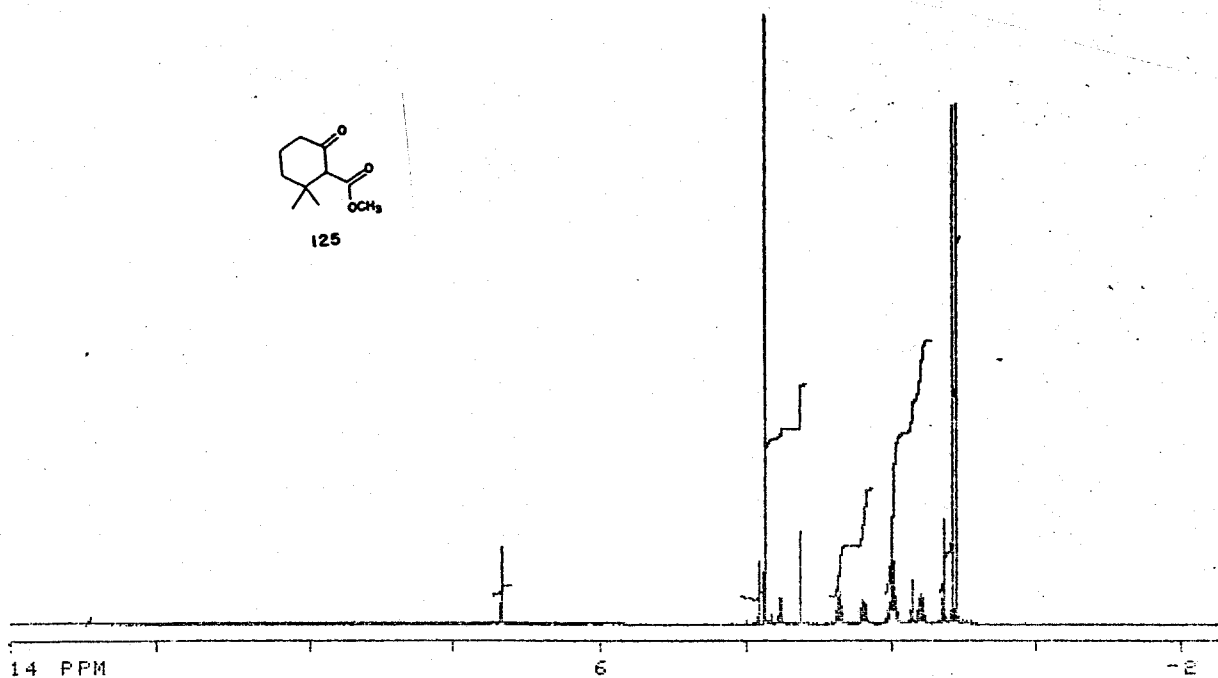


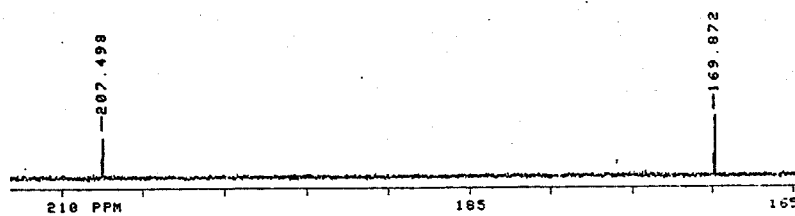
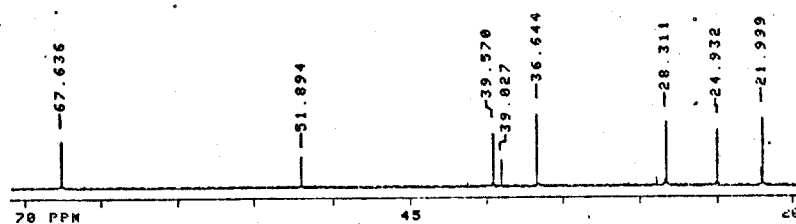
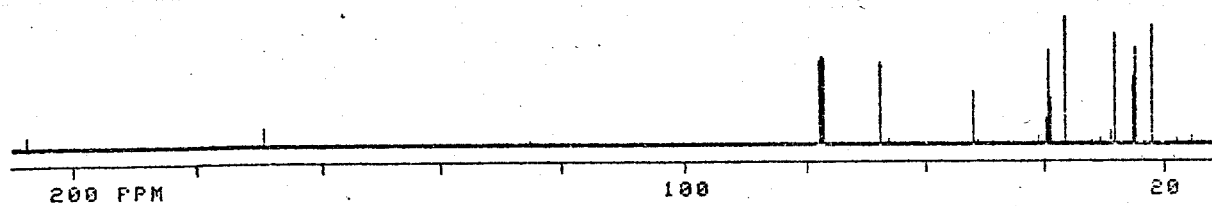
EIV-24. Espectro no IV (filme) de 125

ER¹H-25. Espectro de RMN¹H 80 MHz (CCl₄/TMS) de 125

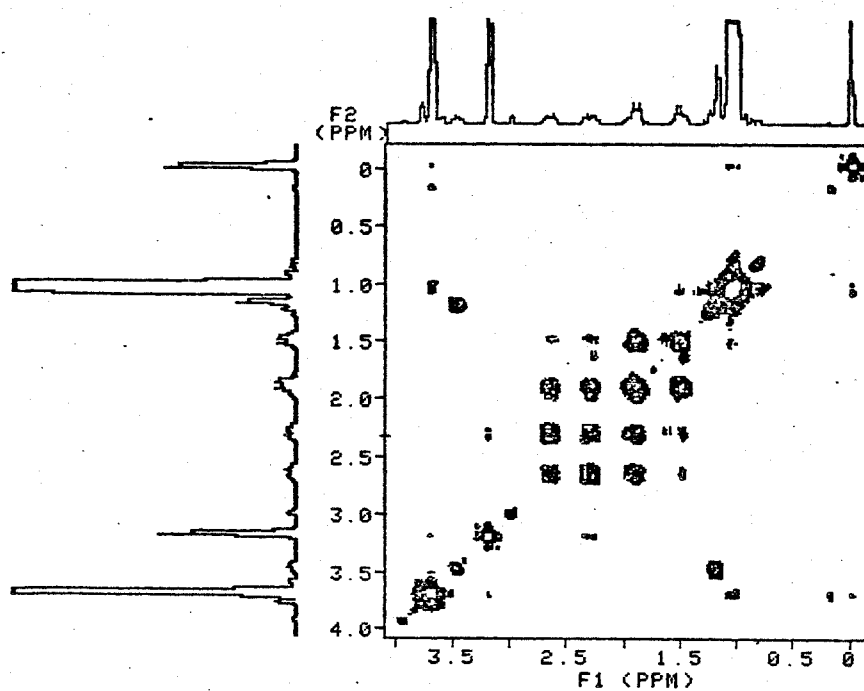


125

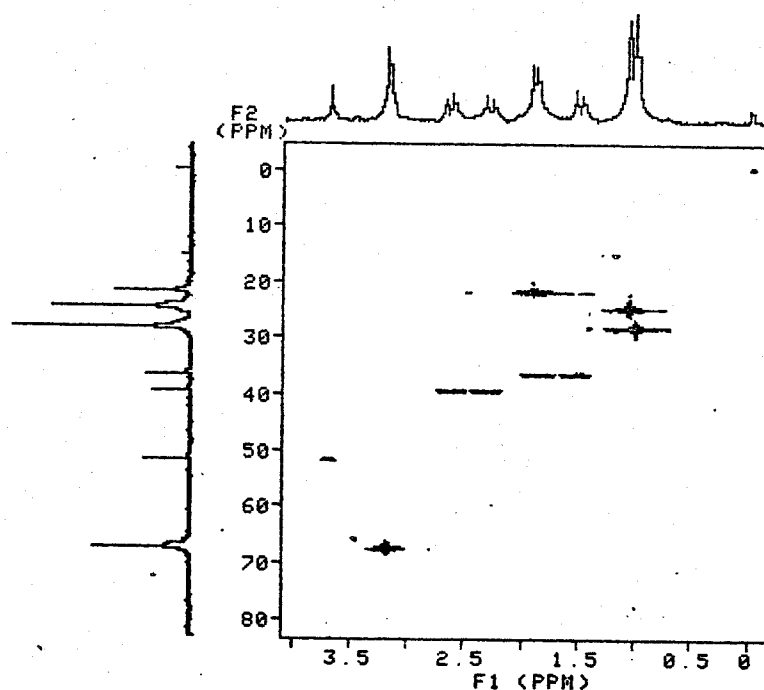
ER¹H-26. Espectro de RMN¹H 300 MHz (CDCl₃) de 125



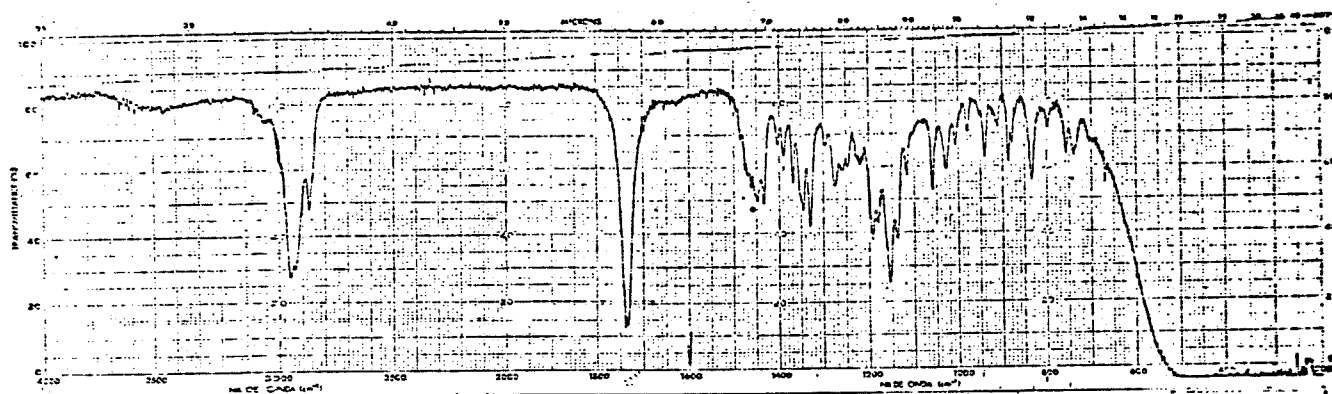
ER¹³C-27. Espectro de RMN¹³C 75.5 MHz (CDCl₃) de 125



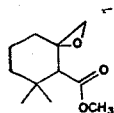
ECOSY-28. Espectro COSY de 125



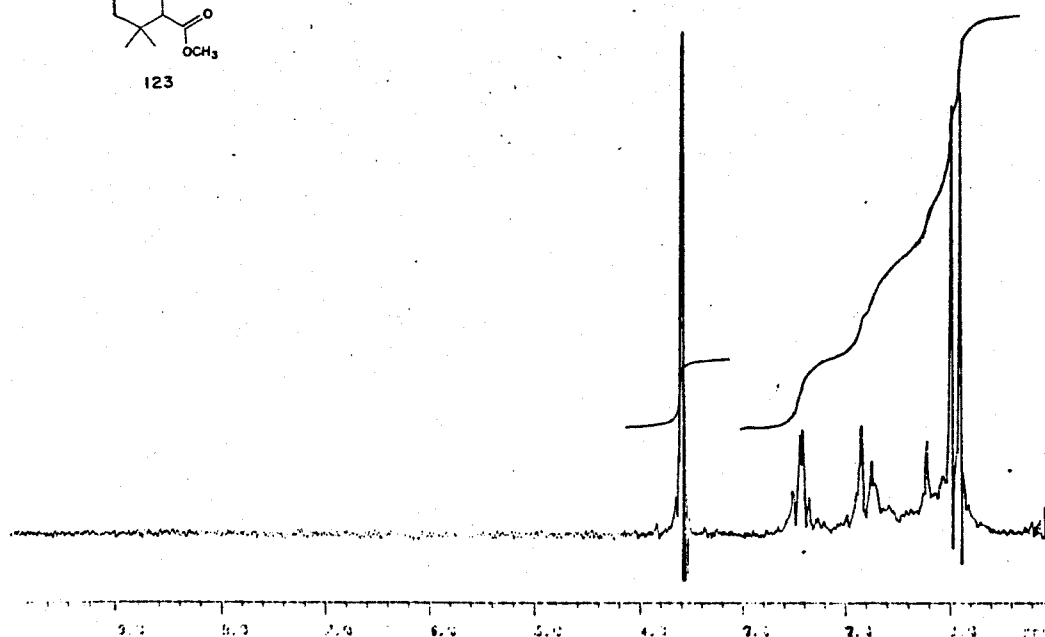
EHET-29. Espectro HETCOR de 125



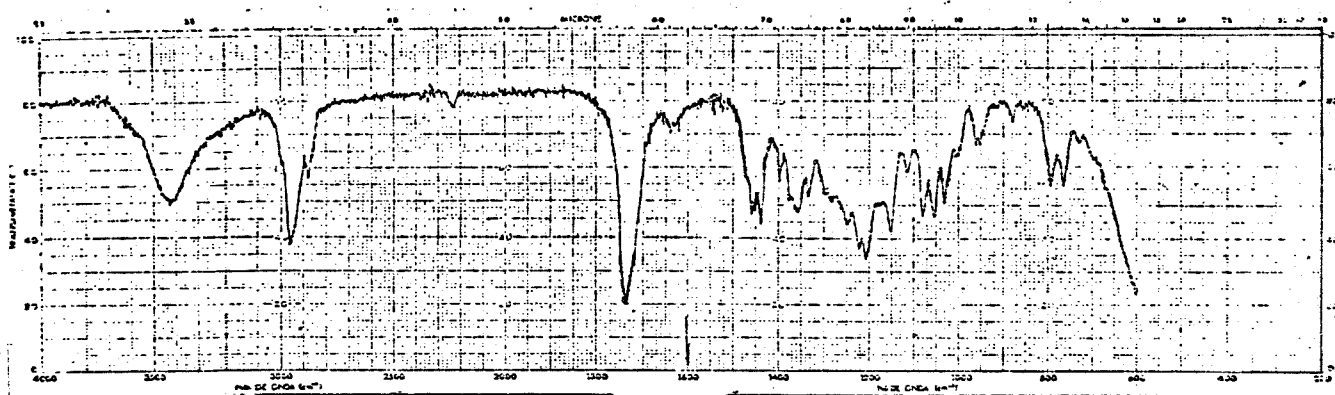
EIV-30. Espectro no IV (filme) de 123



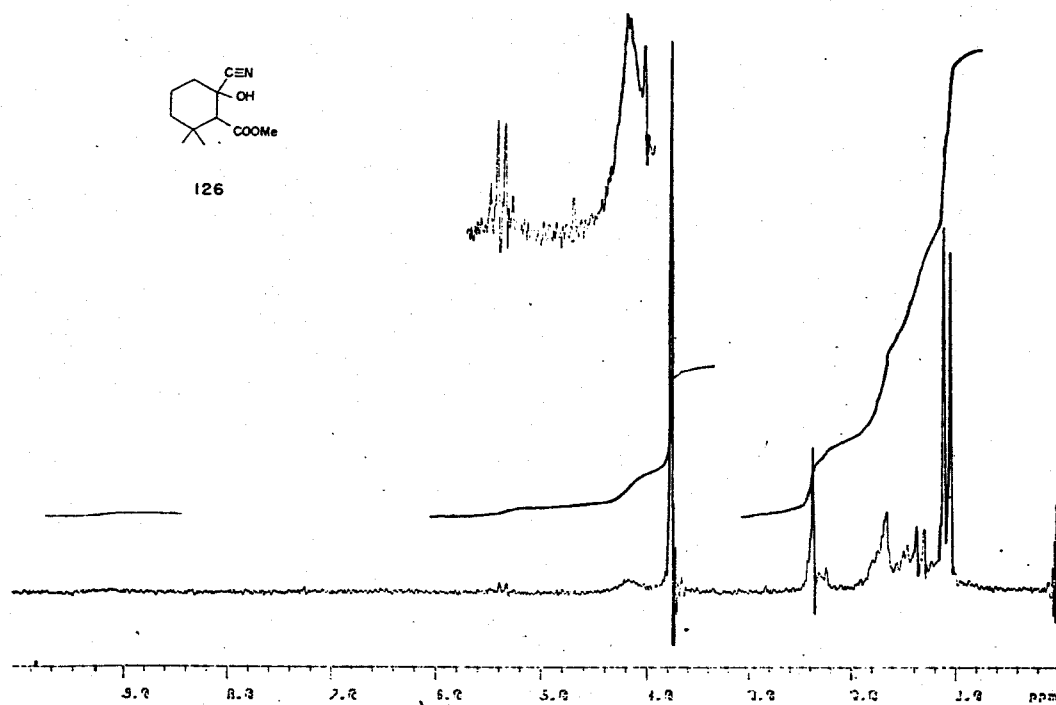
123

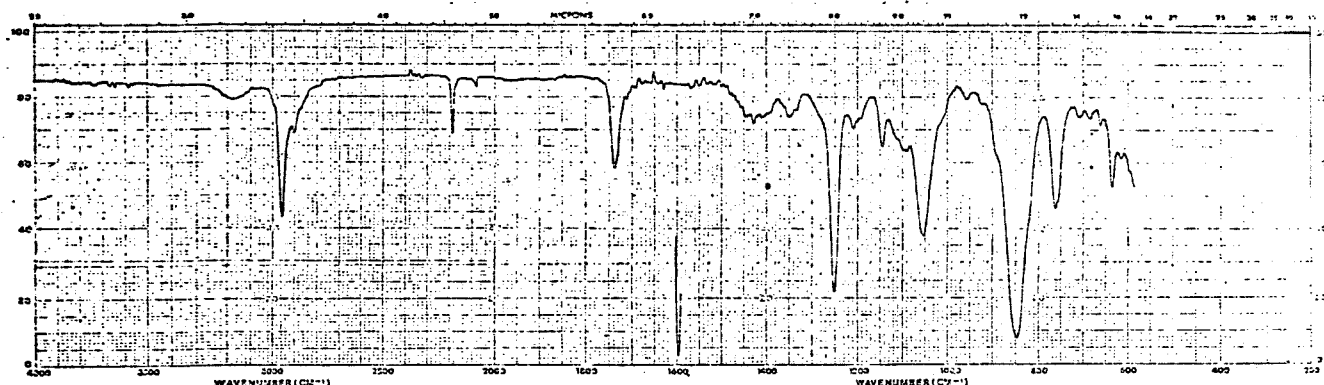


ER¹H-31. Espectro de RMN¹H 80 MHz (CCl₄/TMS) de 123

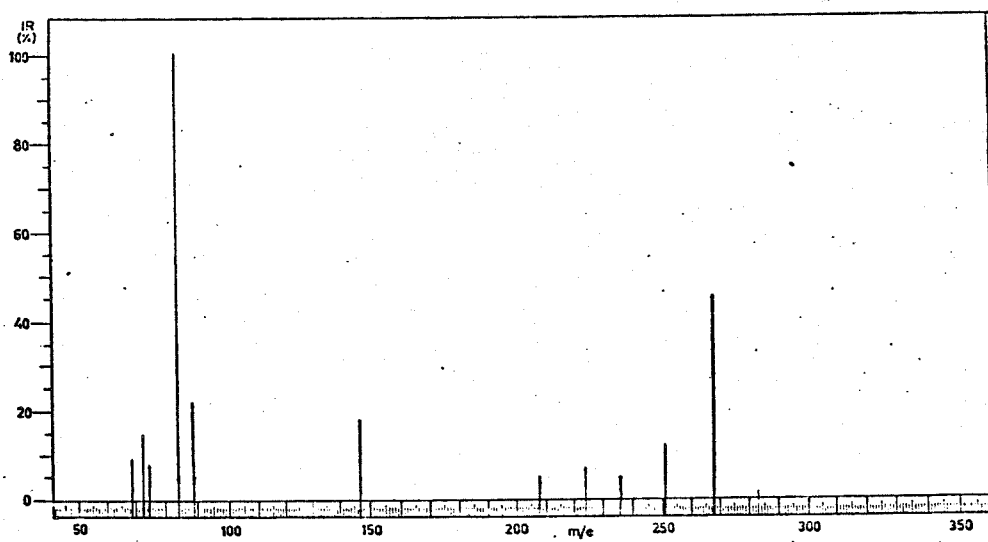


EIV-32. Espectro no IV (filme) de 126

ER1H-33. Espectro de RMN¹H 80 MHz (CCl₄/TMS) de 126

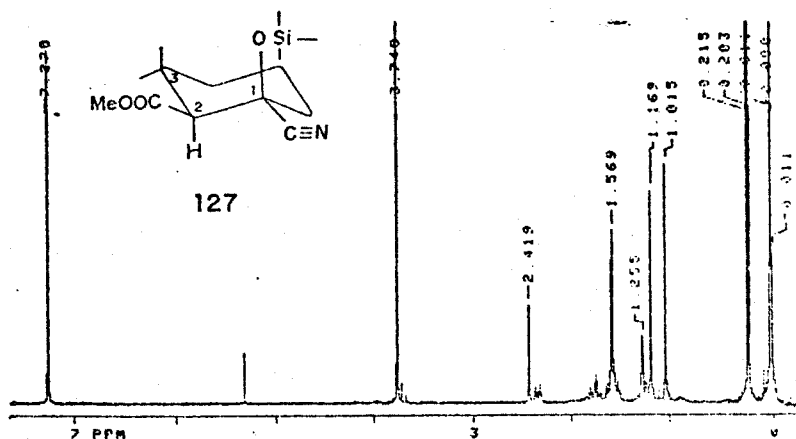


EIV-34. Espectro no IV (filme) de 127 + 128

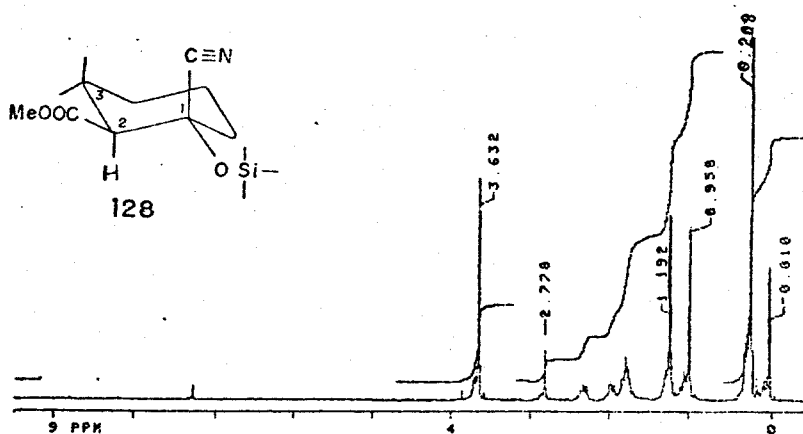


EM-35. Espectro de massas de 127 + 128

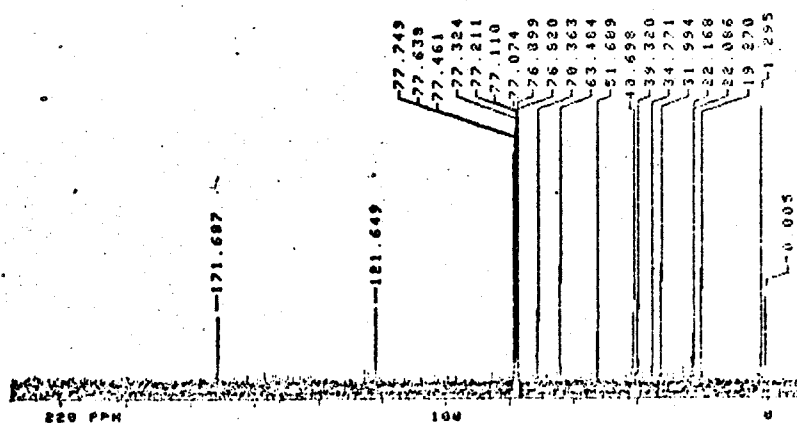
ER¹H-37. Espectro de RMN¹H 300 MHz (CDCl₃) de 127

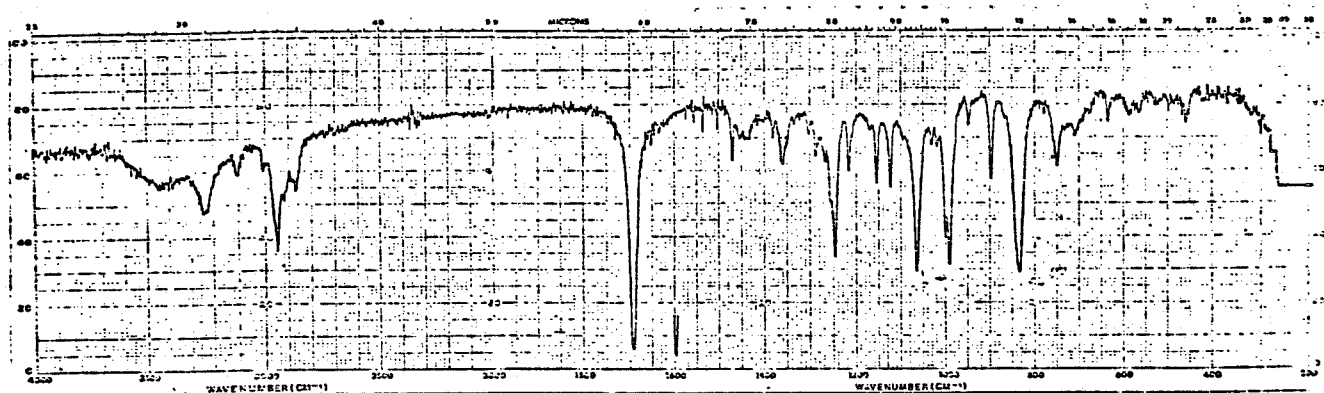


ER¹H-36. Espectro de RMN¹H 300 MHz (CDCl₃) de 128



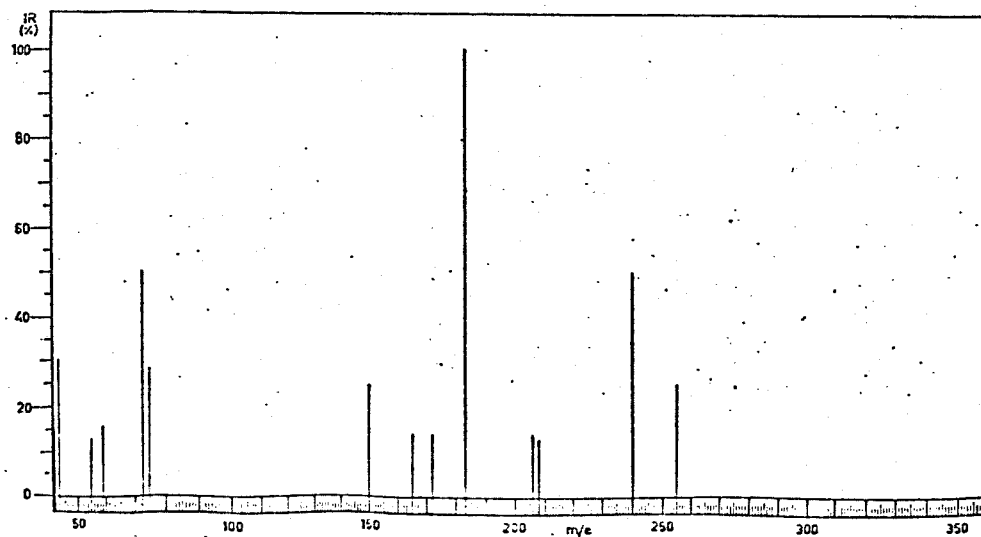
ER¹³C-38. Espectro de RMN¹³C 75,5 MHz (CDCl₃) de 128

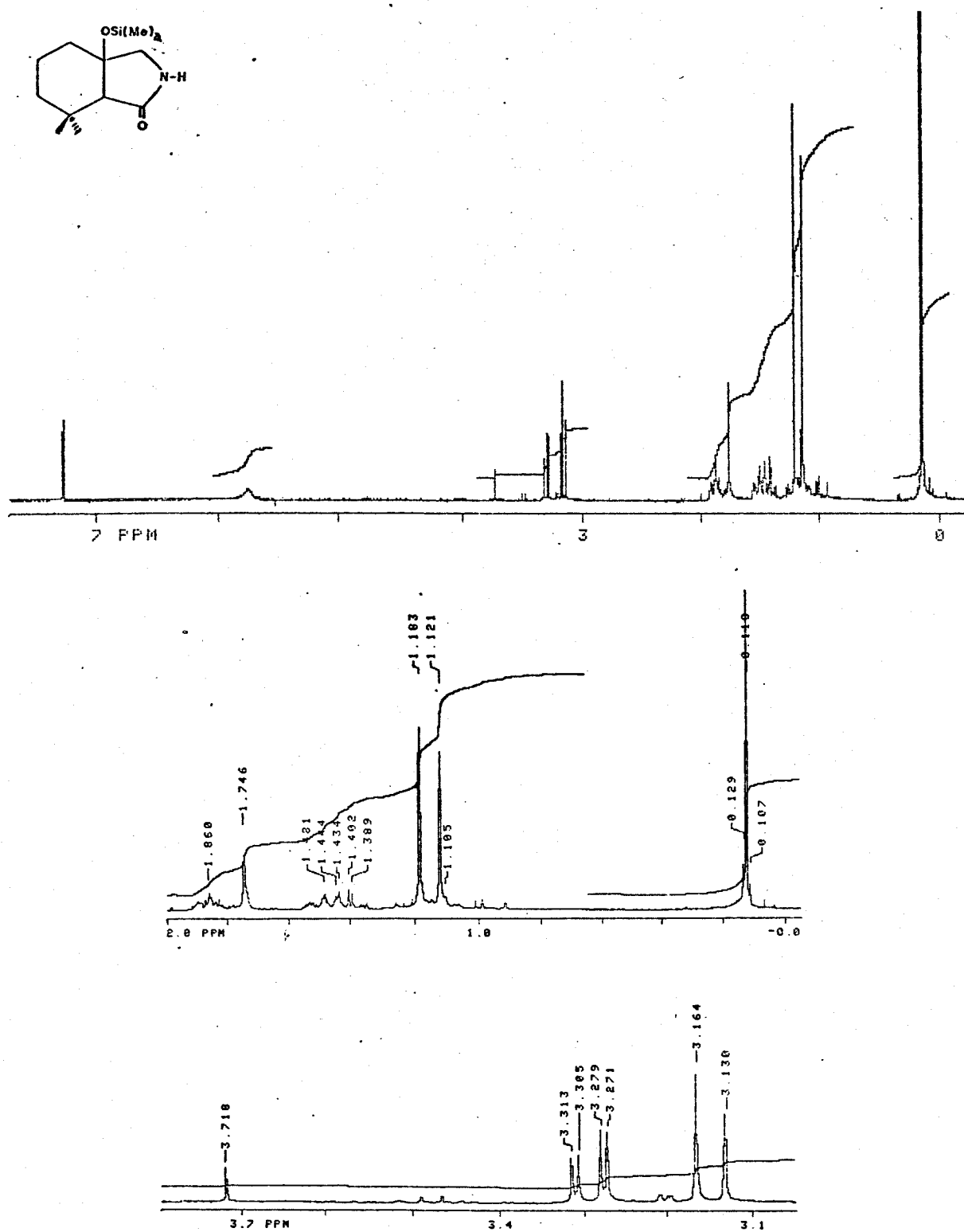




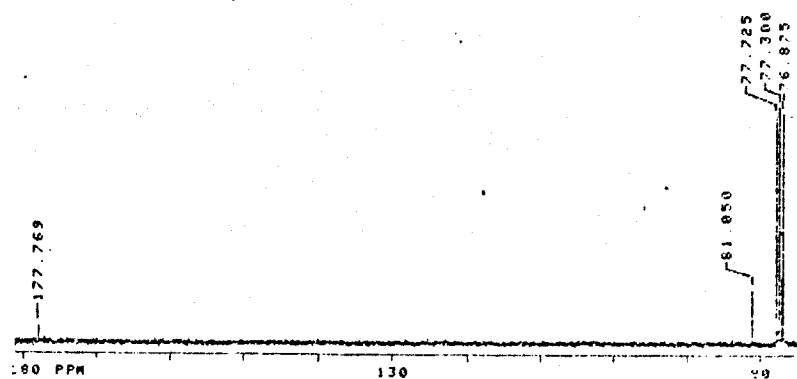
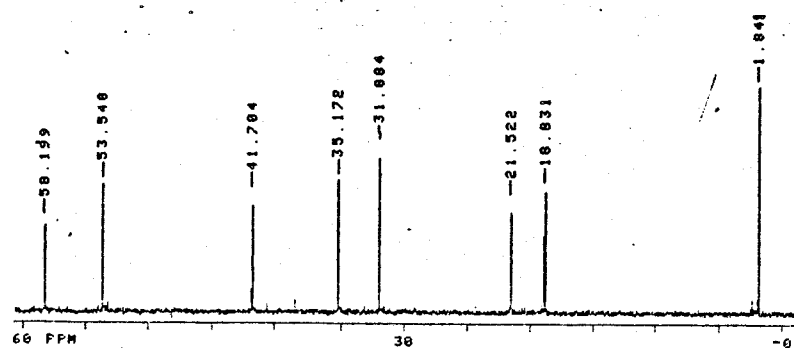
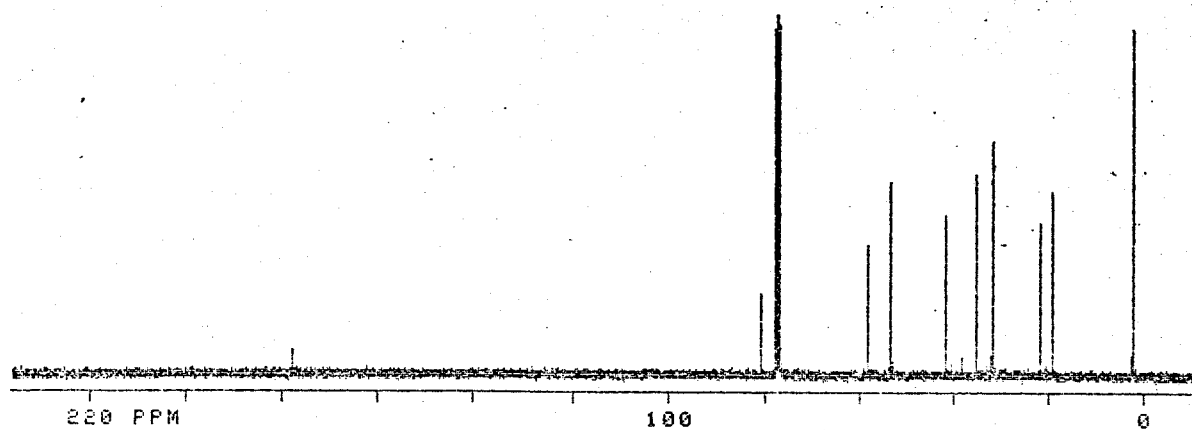
EIV-39. Espectro no IV (filme) de 130

CM-40. Espectro de massas de 130

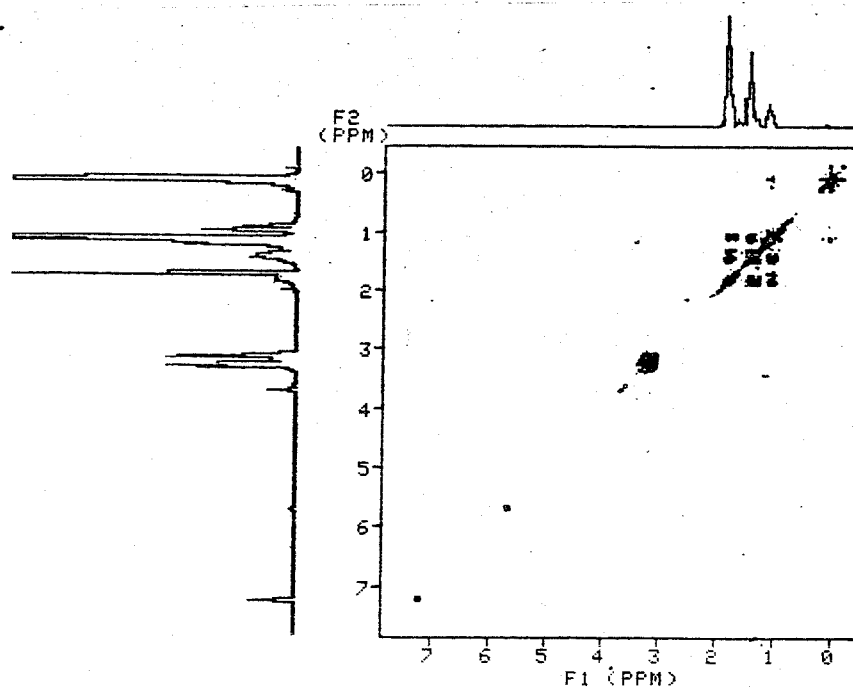




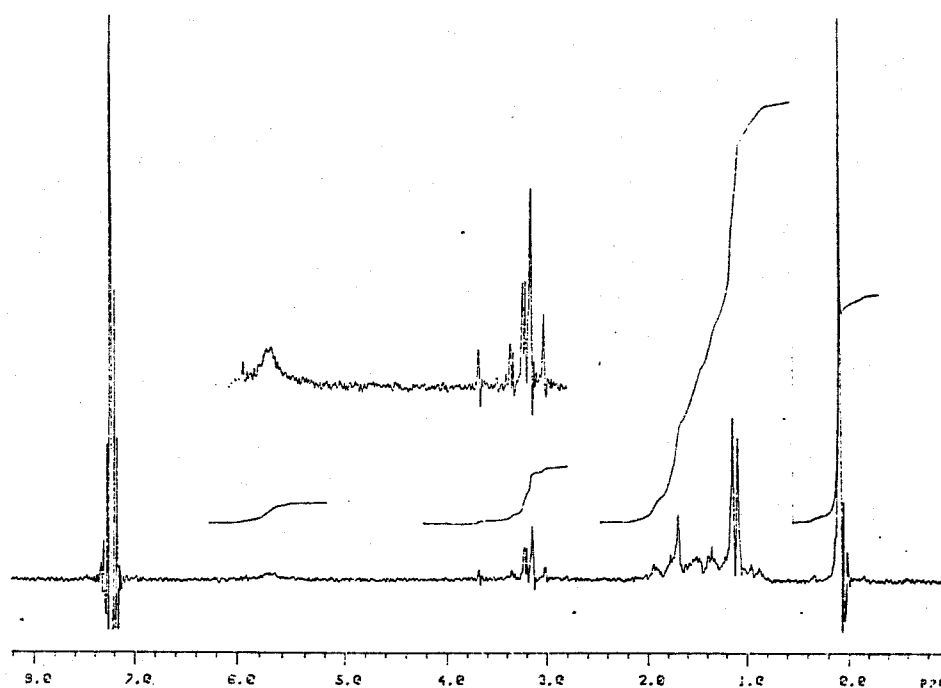
ER¹H-41. Espectro de RMN¹H 300 MHz (CDCl₃) de 130

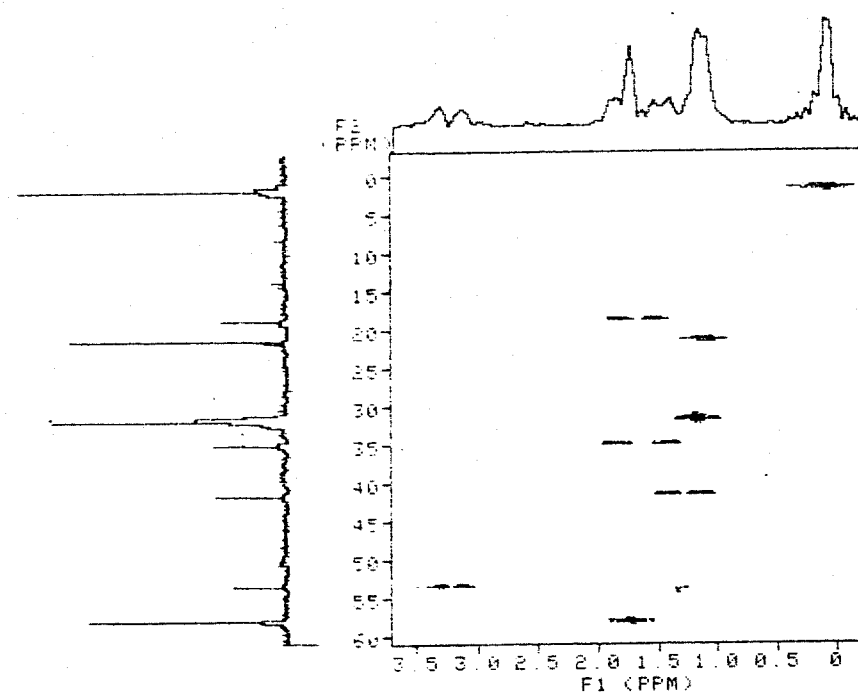
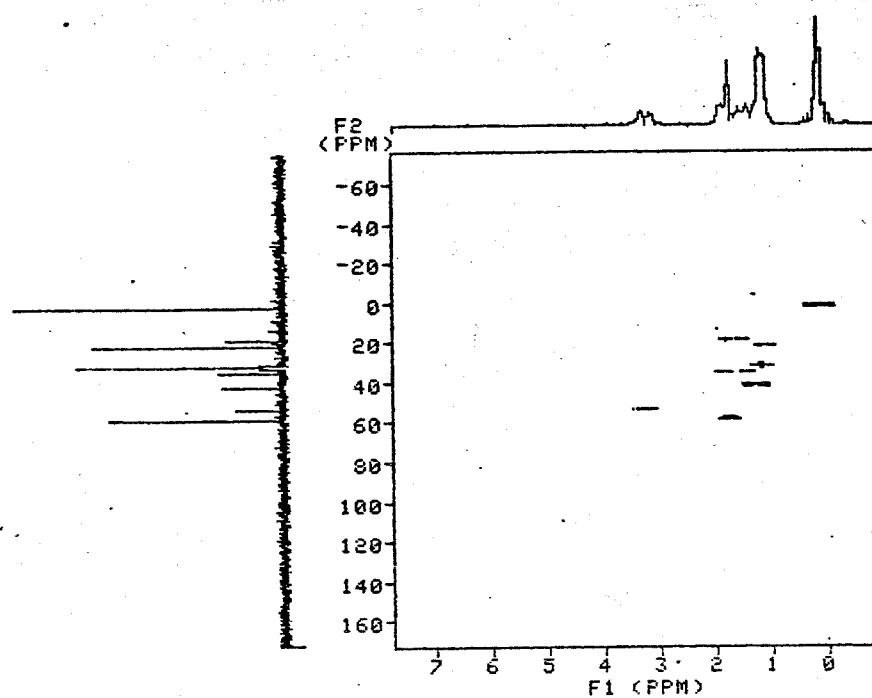


ER¹³C-45. Espectro de RMN¹³C 75,5 MHz (CDCl₃) de 130



ECOSY-42. Espectro COSY de 130

ER¹H-43. Espectro de RMN¹H 80 MHz (CDCl₃) de 130

EHETCOR-44. Espectro HETCOR de ^{13}C