



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SEMISSÍNTESE DE DERIVADOS DA
ROTUNDIFOLONA E ANÁLOGOS

NATALIE FERREIRA ARAUJO

MANAUS

2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SEMISSÍNTESE DE DERIVADOS DA
ROTUNDIFOLONA E ANÁLOGOS

NATALIE FERREIRA ARAUJO

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal
do Amazonas, como requisito para
a obtenção do título de Mestre em
Química Orgânica.

ORIENTADOR: PROF. DR. JOEL APARECIDO PASSO

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. EMMANOEL VILAÇA COSTA

MANAUS

2019

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

A663s Araujo, Natalie Ferreira
Semissíntese de derivados da rotundifolona e análogos / Natalie
Ferreira Araujo . 2019
118 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Joel Aparecido Passo
Coorientador: Emmanoel Vilaça Costa
Dissertação (Mestrado em Química - Orgânica) - Universidade
Federal do Amazonas.

1. (+)-rotundifolona. 2. Semissíntese. 3. Redução. 4. Bromação
alílica. 5. Cicloadição 1,3 dipolar. I. Passo, Joel Aparecido. II.
Universidade Federal do Amazonas III. Título

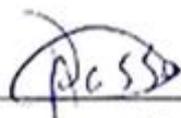
“SEMISSINTESE DE DERIVADOS DA ROTUNDIFOLONA E ANÁLOGOS”

Natalie Ferreira Araújo

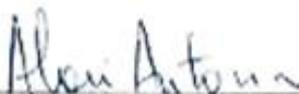
Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal do Amazonas como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre em Química.

Aprovado, em 28 de junho de 2019.

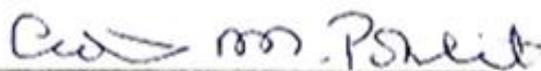
COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. Joel Aparecido Passo
Universidade Federal do Amazonas
Orientador



Dr. Aloir Antônio Merlo
Membro Externo/UFRGS



Dr. Adrian Martin Pohlit
Membro INPA

Universidade Federal do Amazonas
Manaus, 28 de junho de 2019.

À minha mãe Nadia Araujo
por me dar a oportunidade que ela
nunca teve.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Joel Aparecido Passo, pela dedicação, tempo, disposição e principalmente por sempre me fazer sair da sua sala melhor do que tinha entrado.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Emmanoel Vilaça Costa, pelo suporte com materiais e ideias.

Ao Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo, por me receber de braços abertos em seu laboratório, pela dedicação, pelos ensinamentos e por ter aceitado fazer parte da banca mesmo à distância.

Ao professor Prof. Dr. Adrian Pohlit, por ter aceitado participar tanto da banca de qualificação quanto da de defesa, por suas considerações valiosas para o resultado final desta dissertação.

À Profa. Dra. Maria Lúcia Belem Pinheiro que me acompanha desde a graduação pelos ensinamentos preciosos, as palavras acertadas, pelo carinho e por ter participada da banca de qualificação.

Aos professores que fizeram parte da minha trajetória até agora por todo o conhecimento passado e todo tempo dedicados nessa que é a mais nobre das profissões.

À Universidade Federal do Amazonas por meio do PPGQ pela oportunidade realizar parte desta dissertação em Porto Alegre, à CAPES pela concessão de bolsa de estudos, aos laboratórios: LABCEM, MNRLAB, LAPEC, PN e LASOMI, onde foram realizados os experimentos e análises.

À minha mãe que é o motivo de eu seguir em frente por todas as noites mal dormidas por conta da luz acesa. A minha irmã por me considerar uma inspiração. Aos meus avós e padrinhos pelo carinho atenção e por entender que eu tinha que vê-los menos por que estava escrevendo.

Às minhas amigas Sara Julian Monteiro e Darlisangela Maria Monteiro que se tornaram minha segunda família, e me acolheram tantas vezes nesses 2 anos.

Aos colegas de todos os laboratórios por onde eu passei nesses anos, em especial a doutoranda Luma Fitsch que me auxiliou durante a minha estadia em Porto Alegre.

Aos amigos que eu trago ou encontrei nesse meio tempo por serem pessoas absolutamente maravilhosas que ficaram ao meu lado nos meus melhores e piores dias. Sem vocês eu não seria 1/3 do que me tornei.

“Nothing in life is to be feared, it
is only to be understood.”

- Marie Curie, 1973.

1 RESUMO

A (+)-rotundifolona é uma cetona monoterpênica derivada da piperitenona. É encontrada geralmente em espécies do gênero *Mentha* e possui diversas atividades biológicas comprovadas, entretanto com resultados divergentes quanto a sua citotoxicidade. Essa molécula foi isolada do óleo essencial das folhas de *Lippia pedunculosa* com alto rendimento. A sua presença e atividades biológicas são relatadas em diversos estudos, mas pouco tem sido publicado sobre a mesma na área de síntese orgânica. Este trabalho visa realizar semissíntese de derivados da (+)-rotundifolona e de alguns análogos ((*R*)-(-)-carvona, (-)-mentona e (*R*)-(+)-pulegona). Os constituintes do óleo e os produtos obtidos foram separados por CCDP e analisados por espectrometrias de RMN e de massas. A (+)-rotundifolona foi identificada como constituinte majoritário do óleo essencial e apresentou um $[\alpha]_{20}^D = + 171,4$. As reações foram realizadas com a (+)-rotundifolona e seus análogos comerciais, (*R*)-(+)-pulegona, (*R*)-(-)-carvona e (-)-mentona. A redução com NaBH_4 gerou os álcoois correspondentes, pulegol e isopulegol, carveol e mentol. A (+)-rotundifolona foi reduzida ao rotundifolol um novo composto que o anel epóxi é mantido. A bromação alílica com NBS mostrou preferência a posição metílica em relação à substituição no anel, gerando assim os derivados substituídos nas posições 9 e 10, para a bromocarvona, 8 e 9, para a bromopulegona, 8 e 9, para a bromorotundifolona. Foram sintetizadas três benzaldoximas a partir dos benzaldeídos correspondentes e dois compostos izosazolínicos inéditos a partir da cicloadição dessas últimas com a (+)-rotundifolona.

Palavras-Chave: (+)-rotundifolona, Semissíntese, Redução, Bromação alílica, Cicloadição 1,3 dipolar.

2 ABSTRACT

Rotundifolone is a monoterpenoid ketone derived from piperitenone. It is generally found in species of the genus *Mentha* and has several proven biological activities, however with divergent results regarding its cytotoxicity. This molecule has been isolated from the essential oil of *Lippia pedunculosa* leaves with high yield. Its presence and activities are reported in several studies but little has been published about it in the organic synthesis area. This work aims to perform semisynthesis of rotundifolone derivatives and some analogues ((*R*)-(-)-carvone, (-)-mentone and (*R*)-(+)-pulegone). The oil constituents and products obtained were separated by CCDP and analyzed by NMR and mass spectrometry. Rotundifolone is identified as a major compound of essential oil and it presents a $[\alpha]_{20}^D = + 171,4$. The reactions were carried out with rotundifolone and its commercial analogues, (*R*)-(+)-pulegone, (*R*)-(-)-carvone and (-)-mentone. The reduction with NaBH₄ generated the alcohols pulegol and isopulegol, carveol and menthol. Rotundifolone was reduced to rotundifolol a new compound that the epoxy ring is retained. Allyl bromination preferably showed the methyl position over ring substitution, thus generating the derivatives replaced in positions 9 and 10 for bromocarvone, 8 and 9, for bromopulegone, 8 and 9, for bromorotundifolone. Three benzaldoximes were synthesized from the corresponding benzaldehydes and two unpublished izosazoline compounds from the cycloaddition of the latter with rotundifolone.

Key-words: Rotundifolone, Semisynthesis, Reduction, Allylbromination, 1,3 dipolar cycloaddition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura da (+)-rotundifolona (1).	19
Figura 2- Exemplo de biossíntese de terpenóide.	24
Figura 3- A isomeria R, S no 2-hexanol.	25
Figura 4- Representação do funcionamento de um polarímetro.	26
Figura 5- L. pedunculosa, folhas, flores e fruto.	28
Figura 6- Análise retrossintética do óxido de piperitenona (rotundifolona (1)) a partir da piperitenona (7) obtida pela condensação do oxido de mesitila (9).	30
Figura 7- Quantidade de resultados obtidos no Portal de Periódicos Capes, para os termos ‘rotundifolone’ e ‘piperitenone oxide’, agrupados num intervalo de 5 anos.	31
Figura 8- Reação da rotundifolona (1) com hidroxilamina ou cloridrato de hidroxilamina em meio alcoólico básico.	33
Figura 9- Estrutura das cetonas monotepenoidicas usadas neste trabalho.	34
Figura 10- Mecanismo da reação de Wohl-Ziegler.	38
Figura 11- Exemplos de reações com NBS publicadas recentemente: a) Reação de oxialogenação micelar fotoassistida e b) Halogenação de arenos.	40
Figura 12- Diagrama de interação orbitalar dos 1,3,5-ciclohexatrieno e 1,3,5,7-ciclooctatetraeno. Para uma molécula ser aromática a quantidade de orbitais interagindo deve encaixar em uma das regras $4n+2$ (Hückel) ou $4n$ (Möbius), onde n é um numero inteiro.	41
Figura 13- Reações 1-3-dipolar entre os dois tipos de componentes 1-3-dipolar (dipolo) e alcenos (dipolarófilos).	42
Figura 14- a) Digrama de energia dos orbitais HOMO e LUMO numa reação 1,3 dipolar; b) Interação dos orbitais moleculares HOMO e LUMO que dão origem aos produtos 3,5 e 4,3 dissubstituídos.	44
Figura 15- Retrossíntese dos óxidos de nitrila (15) usados na como componente 1,3 dipolar.	45
Figura 16- Tautometirização de aldoximas em solução aquosa.	46
Figura 17- Síntese de oximas através do tratamento de aldeídos e cetonas com hidroxilamina	47
Figura 18- Benzaldeídos usados na obtenção das oximas.	47
Figura 19- Reação de condensação de uma amina primária com (+)-rotundifolona (1) para formar a imina (21).	49

Figura 20- a. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da (+)-rotundifolona (1) e b. ampliações 1,2-1,6 ppm, 1,7-2,2 ppm e 3,2-3,3 ppm.	55
Figura 21- Reação de redução da (R)-(-)-carvona (12) e os produtos, (-)- <i>cis</i> -carveol (12.1a) e (-)- <i>trans</i> -carveol (12.1b), descritos na literatura.	56
Figura 22- Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) dos produtos (-)- <i>cis</i> -carveol (12.1a) e (-)- <i>trans</i> -carveol (12.1b) e ampliações entre 3,5-6,0 ppm e entre 0,9-2,4 ppm.	58
Figura 23- Espectro de RMN de ^{13}C (Hz, CDCl_3) dos produtos (-)- <i>cis</i> -carveol (12.1a) e (-)- <i>trans</i> -carveol (12.1b).	59
Figura 24- Espectros de massas nos modo negativo e positivo dos produtos (-)- <i>cis</i> -carveol (12.1a) e (-)- <i>trans</i> -carveol (12.1b), fonte APCI.	60
Figura 25- Reação de redução da (-)-mentona (13) e os produtos mentol (13.1a) e neomentol (13.1b), descritos na literatura.	61
Figura 26- Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) os produtos mentol (13.1a) e neomentol (13.1b) e ampliações.	62
Figura 27- Espectro de RMN de ^{13}C (100 Hz, CDCl_3) os produtos mentol (13.1a) e neomentol (13.1b).	63
Figura 28- Espectros de massas nos modos negatvo e positivo dos produtos mentol (13.1a) e neomentol (13.1b), fonte APCI.	64
Figura 29- Reação de redução da pulegona (14) e os produtos descritos na literatura, <i>cis</i> -pulegol (13.1a), <i>trans</i> -pulegol (14.1b) e isopulegol (14.1c).	65
Figura 30- a. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos produtos [<i>cis</i> -pulegol (14.1a) e isopulegol (14.1c)]; b. ampliações entre 0,7-1,2 ppm; 4-1,8 ppm; 2,18-2,26 ppm e 4,6-4,8 ppm.	67
Figura 31- Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) dos produtos [<i>cis</i> -pulegol (14.1a) e isopulegol (14.1c)].	68
Figura 32- Espectros de massas nos modos negativo e positivo dos produtos [<i>cis</i> -pulegol (14.1a) e isopulegol (14.1c)], fonte APCI.	69
Figura 33- Reação de redução da (+)-rotundifolona (1) e os produtos, <i>trans</i> -rotundifolol (1.1a) e <i>cis</i> -rotundifolol (1.1b), ainda não descritos na literatura, e os isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> dos 1,2 e 1,3 dióis obtidos por Shimizu <i>et al</i> , 1957.	70
Figura 34- a. Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) dos produtos [<i>trans</i> -rotundifolol (1.1a) e <i>cis</i> -rotundifolol (1.1b)]; b. ampliação entre 3,3-4,8 ppm; c. ampliação entre 0,9-2,1 ppm.	72

Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (Hz, CDCl_3) dos produtos [trans-rotundifolol (1.1a) e cis-rotundifolol (1.1b)].	73
Figura 36 - Espectros de massas nos modos negativo e positivo dos produtos [trans-rotundifolol (1.1a) e cis-rotundifolol (1.1b)], fonte APCI.	74
Figura 37 - Reação de bromação alílica da (R)-(-)-carvona (12) e seus possíveis produtos....	75
Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos produtos 9-bromo-carvona (12.2a) e 10-bromo-carvona (12.2b).	77
Figura 39 - Espectros de massas nos modos negativo e positivo dos produtos, fonte APCI...	78
Figura 40 - Fragmentos identificados no espectro de massas nos modos positivo e negativo dos produtos 9-bromo-carvona (12.2a) e 10-bromo-carvona (12.2b).	79
Figura 41 - Reação de bromação alílica da (R)-(+)-pulegona (14) e seus possíveis produtos 3-bromopulegona (14.2a), 8-bromopulegona (14.2b) e 9-bromopulegona (14.3c).	80
Figura 42 - a. Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) do produto da reação de bromação sem a presença de catalizador; b. ampliação entre 2,4-2,8 ppm; c. ampliação entre 1,9-2,1 ppm; d. ampliação entre 0,8-1,4 ppm.	81
Figura 43 - a. Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) dos produtos 3-bromopulegona (14.2a), 8-bromopulegona (14.2b) e 9-bromopulegona (14.3c) na presença de catalizador; e b. ampliação entre 3,8-4,4 ppm; c. ampliação entre 1,7-2,2 ppm; d. ampliação entre 0,9-1,4 ppm.	82
Figura 44 - Espectros de massas nos modos negativo e positivo dos produtos: 3-bromopulegona (14.2a), 8-bromopulegona (14.2b) e 9-bromopulegona (14.2c), fonte APCI.	85
Figura 45 - Fragmentos identificados no espectro de massas nos modos positivo e negativo dos derivados oxidados dos produtos: 3-bromopulegona (14.2a), 8-bromopulegona (14.2b) e 9-bromopulegona (14.2c).	85
Figura 46 - Possíveis produtos de bromação alílica da (+)-rotundifolona (1)	86
Figura 47 - a. Espectro de RMN de ^1H (500 Hz, CDCl_3) dos produtos 8-bromorotundifolona (1.2b) e 9-bromorotundifolona (1.2c).; b. ampliação entre 3,2-3,3 ppm; c. ampliação entre 2,2-2,6 ppm; d. ampliação entre 1,7-2,2 ppm; e. ampliação entre 1,2-1,9 ppm.	88
Figura 48 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 Hz, CDCl_3) dos produtos 8-bromorotundifolona (1.2b) e 9-bromorotundifolona (1.2c).	89
Figura 49 - Espectros de massas nos modos negativo e positivo dos produtos, fonte APCI...	90
Figura 50 - Fragmentos identificados no espectro de massas no modo positivo dos produtos 8-bromorotundifolona (1.2b) e 9-bromorotundifolona (1.2c).	91

Figura 51- Reação de oximação de grupo aldeído ou cetona através do emprego do cloridrato de hidroxilamina em meio alcoólico ácido.....	92
Figura 52- Espectro de RMN de ^1H (500 Hz, CDCl_3) do 4-bromobenzaldeído (18c) e seu derivado 4-bromobenzaldoxima (17c).....	94
Figura 53- Espectro de RMN de ^{13}C (125 Hz, CDCl_3) do 4-bromobenzaldeído (18c) e seu derivado 4-bromobenzaldoxima (17c).....	95
Figura 54- Espectro de RMN de ^1H (500 Hz, CDCl_3) do 4-nitrobenzaldeído (18d) e seu derivado 4-nitrobenzaldoxima (17d).....	97
Figura 55- Espectro de RMN de ^1H (500 Hz, CDCl_3) do 4-clorobenzaldeído (18e) e seu derivado 4-clorobenzaldoxima (17e).....	99
Figura 56- Reação de cicloadição 1,3 dipolar.....	100
Figura 57- Reação de cicloadição 1,3 dipolar, (+)-rotundifolona (1) + 4-bromobenzaldoxima (17c) e produto 3,5 dissustituído (20c).....	101
Figura 58- Espectro de RMN de ^1H (500 Hz, CDCl_3) do produto isoxazolínicó (20c) e ampliações.....	102
Figura 59- Espectro de massas nos modos negativo e positivo do produto isoxazolínicó (20c), fonte APCI.....	103
Figura 60- Espectro de RMN de ^1H (500 Hz, CDCl_3) do produto e ampliações.....	105
Figura 61- Espectro de massas no modo negativo da amostra, fonte APCI.....	106
Figura 62- Reação de cicloadição 1,3 dipolar, (+)-rotundifolona (1) + 4-clorobenzaldoxima (17e) e produto 3,5 dissustituído (20e).....	107
Figura 63- Espectro de RMN de ^1H (500 Hz, CDCl_3) do produto isoxazolínicó (20e) e ampliações.....	108
Figura 64- Espectros de massas nos modos positivo e negativo do produto isoxazolínicó (20e), fonte APCI.....	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Atividade larvícida da (+)-rotundifolona (1) e análogos.....	36
Tabela 2- Rendimento do isolamento dos componentes do óleo essencial de <i>L. Pedunculosa</i> por CCDP.....	53
Tabela 3- Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C da NFAR em comparação com os dados da literatura para rotundifolona (1).....	53
Tabela 4- Comparação dos dados de RMN de ^1H e dos produtos [(-)-cis-carveol (12.1a) e (-)-trans-carveol (12.1b)] com os dados retirados de literatura para a (R)-(-)-carvona (12), o carveol (literatura).....	59
Tabela 5- Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos produtos [mentol (13.1a) e neomentol (13.1b)] com os dados retirados de literatura para o mentol.....	63
Tabela 6- Comparação dos dados de RMN ^1H e ^{13}C dos produtos [cis-pulegol (14.1a) e isopulegol (14.1c)] com os dados retirados de literatura para a (R)-(+)-pulegona (14), o cis-pulegol e o isopulegol.	68
Tabela 7- Comparação dos dados de RMN ^1H e ^{13}C dos produtos [trans-rotundifolol (1.1a) e cis-rotundifolol (1.1b)] com os dados retirados de literatura para a (+)-rotundifolona (1).	73
Tabela 8- Dados de RMN de ^1H dos produtos 9-bromo-pulegona (12.2a) e 10-bromo-carvona (12.2b) e (R)-(-)-carvona (12).	77
Tabela 9- Dados de RMN de ^1H dos produtos da reação com e sem catalizador e (+)-pulegona (14).....	83
Tabela 10- Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C da (+)-rotundifolona e dos produtos 8-bromorotundifolona (1.2b) e 9-bromorotundifolona (1.2c).	89
Tabela 11- Dados de RMN de ^1H e de C^{13} do 4-bromobenzaldeído (18c) e seu derivado 4-bromobenzaldoxima(17c).....	95
Tabela 12- Dados de RMN de ^1H do 4-nitrobenzaldeído (18d) e seu derivado 4-nitrobenzaldoxima (17d).	98
Tabela 13- Dados de RMN de ^1H do 4-clorobenzaldeído (18e) e seu derivado 4-clorobenzaldoxima (17e).....	98
Tabela 14- Dados de RMN de ^1H dos reagentes (+)-rotundifolona (1) e 4-bromobenzaldoxima (17c) e do produto isoxazolínicico (20c).....	103
Tabela 15- Dados de RMN de ^1H dos reagentes (+)-rotundifolona (1) e 4-nitrobenzaldoxima (17d) em comparação com a amostra.....	106

Tabela 16- Dados de RMN de ^1H dos reagentes (+)-rotundifolona (1) e 4-clorobenzaldoxima (17e) do produto isoxazolínico (20e).....	109
---	-----

LISTA DE ABREVIACOES

24DHBA- 2,4-dihidroxibenzaldeido

4BBA- 4-bromobenzaldeido

4CBA- 4-clorobenzaldeido

4HBA- 4-hidroxibenzaldeido

4NBA- 4-nitrobenzaldeido

AIBN - Azobisisobutironitrila

APCI-IT- Ionização química a pressão atmosférica - *ion trap*

CCD - Cromatografia em camada delgada

CCDP - Cromatografia em camada delgada preparativa

CG-MS -Cromatografia a gás acoplado ao espectrmetro de massas

CI₅₀ - Concentração inibitória

COSY- Correlação espectrocpica

DCM - Diclorometano

DEPT- Aprimoramento sem distorção por transferência de polarização

EM - Espectrometria de assas

IES- Ionização por eletrospray

EtOH - Etanol

HMBC - Correlação de múltipla ligação heteronuclear

HSQC - Espectroscopia de ocorrência quântica heteronuclear

IV-TF - Infravermelho com tranformada de fourier

LASOMI - Laboratório de Síntese Orgânica e Materiais Inteligentes

NBS - *N*-bromosuccinimida

OMS - Organização Mundial da Saúde

RMN- Ressonância magnética nuclear

RCM-1 - Adenocarcinoma retal humano

TSQ - Triplo quadropolo

UV-Ultravioleta

SUMÁRIO

1	RESUMO.....	8
2	ABSTRACT.....	9
3	INTRODUÇÃO	19
4	OBJETIVOS	21
4.1	Geral.....	21
4.2	Específicos.....	21
5	REVISÃO BIBLIOGRAFICA	22
5.1	Plantas medicinais.....	22
5.2	Óleos essenciais.....	23
5.2.1	Terpenos e terpenoides	23
5.3	A família Verbenaceae.....	27
5.3.1	<i>O gênero Lippia</i>	27
5.3.2	<i>Lippia pedunculosa</i> Hayek.....	28
5.4	Rotundifolona.....	29
5.5	Análogos da (+)-rotundifolona: (<i>R</i>)-(-)-carvona, (-)-mentona e (<i>R</i>)-(+)-pulegona ...	33
5.6	Reações de redução.....	36
5.7	Reações de bromação alílica	37
5.8	Reações de cicloadição 1,3-dipolar	40
5.1	Oximas	45
5.2	Base de Schiff.....	48
6	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	49
6.1	Isolamento da (+)-rotundifolona.....	49
6.2	Procedimento geral para redução dos monoterpenos com NaBH ₄	50
6.3	Procedimento usado para bromação dos monoterpenos com NBS	50
6.4	Procedimento geral para síntese das oximas	51

6.5	Procedimento geral para cicloadição 1,3 dipolar.....	51
6.6	Procedimento geral para preparação das bases de Schiff.....	51
6.7	Identificação e caracterização dos produtos.....	51
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	52
7.1	Isolamento da (+)-rotundifolona (1)	52
7.2	Redução.....	56
7.2.1	(<i>R</i>)-(-)-Carvona (12)	56
7.2.2	(-)-Mentona (13).....	60
7.2.3	(<i>R</i>)-(+)-Pulegona (14)	64
7.2.4	(+)-Rotundifolona (1)	69
7.3	Bromação	74
7.3.1	(<i>R</i>)-(-)-Carvona (12)	74
7.3.2	(<i>R</i>)-(+)-Pulegona (14)	79
7.3.3	(+)-Rotundifolona (1)	86
7.4	Síntese das oximas	92
7.4.1	Síntese da 4-bromobenzaldoxima (17c).....	93
7.4.2	Síntese da 4-nitrobenzaldoxima (17d).....	96
7.4.3	Síntese da 4-clorobenzaldoxima (17e).....	98
7.5	Cicloadição 1,3 dipolar	100
7.5.1	Produto isoxazolínico (20c)	100
7.5.1	Produto isoxazolínico (20d)	104
7.5.2	Produto isoxazolínico (20e)	107
8	CONCLUSÃO.....	110

3 INTRODUÇÃO

A síntese total de uma molécula nem sempre é uma alternativa viável, tendo em vista a quantidade de etapas, custo, uso de reagentes tóxicos etc. Uma alternativa menos agressiva é a derivatização ou a semissíntese de produtos naturais onde são feitas apenas modificações estruturais em poucas etapas. A atividade biológica de uma molécula está intimamente relacionada à estrutura que a mesma apresenta (LIMA *et al.*, 2012). Logo, uma modificação estrutural, a princípio, poderá alterar a atividade biológica de uma substância, um exemplo disso ocorre na biossíntese de substâncias nos próprios organismos vivos (LORDÉLLO, 2015).

A rotundifolona (**1**) (Figura 1) é uma cetona monoterpênóidica α - β insaturada, derivada da epoxidação da piperitenona (BOŽOVIĆ, M.; PIROLI, A.; RAGNO, 2015). Ambas as substâncias são encontradas em óleos essenciais de diversas espécies de plantas, sendo mais comum em plantas do gênero *Mentha*. Em 2016, Santos *et al.* mostraram que a rotundifolona (**1**), constitui cerca de 80% do óleo essencial das folhas secas de *Lippia pedunculata* e, não possui atividade citotóxica.

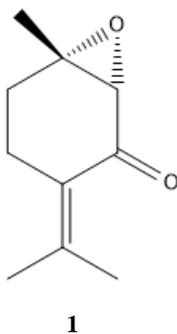


Figura 1- Estrutura da (+)-rotundifolona (1).

Dois fatos justificam o uso da rotundifolona (**1**) como substrato em reações de semissíntese, o primeiro é a facilidade e o alto rendimento do isolamento dessa substância a partir do óleo essencial das folhas secas de *L. pedunculosa* (SANTOS *et al.*, 2016) entre outras espécies (BARROS *et al.*, 2015). O segundo é que apesar do número cada vez maior de artigos que citam a presença dessa substância em óleos essenciais e da grande quantidade de estudos sobre as atividades biológicas do mesmo, quando falamos em síntese os cientistas nem arranharam a superfície da quantidade de derivados que se pode obter dada a presença dos grupos funcionais α,β epoxicetona e a olefina conjugada à cetona.

Em um primeiro momento, pensando na presença do carbono carbonílico foi realizado um estudo onde constatou-se que a oximação da rotundifolona (**1**) não é viável, devido à ocorrência de reação de cicloadição intramolecular e obtenção de muitos produtos minoritários e com baixo rendimento de reacional (ARAUJO, 2016).

Partindo desse ponto, a melhor maneira encontrada para ajudar a escrever esse capítulo da história da rotundifolona (**1**), foi começar primeiro a testar as ideias de reação em moléculas similares, ou análogas, que além de serem moléculas comerciais, o que facilita quando temos que decidir com quais quantidades a trabalhar, são também, velhas conhecidas dos químicos sintéticos, isso ajuda na hora de definir metodologias e comparar resultados. Os análogos comerciais utilizados foram a (*R*)-(+)-pulegona, (*R*)-(-)-carvona e (-)-mentona.

As reações realizadas foram pensadas num modo de aproveitar os dados já existentes na literatura sobre os análogos, as funções orgânicas que eram comuns entre as moléculas, os materiais disponíveis e principalmente que pudessem ser realizadas de maneira simples em uma etapa (envolvendo os terpenos), tendo em vista a quantidade de rotundifolona (**1**) disponível, visto que ela é um produto natural.

Levando em consideração o que foi citado, a rotundifolona (**1**) e análogos foram reduzidos aos álcoois correspondentes ou bromados em posição alílica. Foi testada a reação de formação de base de Schiff reagindo a (*R*)-(+)-pulegona com uma amina aromática primária. Foram sintetizados compostos isosazolinicos pela reação de acoplamento 1,3-dipolar entre a (+)-rotundifolona (**1**) e as oximas geradas a partir dos aldeídos, 4-hidroxibenzaldeído, 2,4-dihidroxibenzaldeído, 4-bromobenzaldeído, 4-nitrobenzaldeído e 4-clorobenzaldeído.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Realizar semissíntese de derivados da (+)-rotundifolona e análogos.

4.2 Específicos

- Isolar a (+)-rotundifolona do óleo essencial das folhas de *L. pedunculosa*.
- Preparar benzaldoximas a partir de: 4-hidroxibenzaldeído, 2,4-dihidroxibenzaldeído, 4-bromobenzaldeído, 4-nitrobenzaldeído e 4-clorobenzaldeído.
- Realizar reações de redução, bromação e condensação com a (+)-rotundifolona e seus análogos.
- Realizar reações de acoplamento 1,3 dipolar, entre a (+)-rotundifolona e as benzaldoximas preparadas.
- Separar e purificar os derivados por métodos cromatográficos e de cristalização.
- Identificar e elucidar a estrutura dos derivados através de espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear.

5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5.1 Plantas medicinais

Com o desenvolvimento da humanidade descobriu-se que as doenças ou males que acometiam e matavam grande parte da população poderiam ser tratadas através do uso de plantas medicinais. Isso se deve às propriedades biológicas apresentadas por algumas famílias do reino dos vegetais (ARRUDA *et al.*, 2006; BOŽOVIĆ, PIROLI e RAGNO, 2015; DE ALMEIDA *et al.*, 2018). Hoje em dia, com o desenvolvimento da ciência sabemos que essas propriedades se devem à presença de substâncias químicas produzidas pelas plantas, os chamados metabólitos secundários (BOŽOVIĆ, PIROLI e RAGNO, 2015; LIMA *et al.*, 2012; LORDÉLLO, 2015).

Os metabólitos secundários não fazem parte da cadeia produtiva primária das plantas, ou seja, não são indispensáveis para o seu crescimento e desenvolvimento (esse é um tema que divide opiniões entre os pesquisadores). Entretanto, podem ser considerados essenciais do ponto de vista de que eles estão relacionados à manutenção das atividades que a planta desenvolve para sua proteção, seja para combater patógenos, seja por regular a produção de proteínas associadas a mudanças climáticas, composição de solo e irrigação (LORDÉLLO, 2015).

As plantas aromáticas, uma classe importante dentro das plantas medicinais, são usadas desde a antiguidade por diversos povos em rituais religiosos e de cura (ARRUDA *et al.*, 2006). A característica principal desse tipo de planta é a presença de substâncias voláteis e a possibilidade de extração de óleo essencial (LIMA *et al.*, 2012).

A utilização de espécies vegetais com fins terapêuticos faz parte da medicina tradicional e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a maioria da população mundial recorre à esta para os primeiros cuidados com a saúde (BOŽOVIĆ, PIROLI e RAGNO, 2015). Isso é uma motivação para os cientistas realizarem estudos a fim de

investigar a composição e as atividades farmacológicas não só das plantas medicinais, mas também dos óleos essenciais e seus componentes majoritários. Dentre as atividades já relatadas encontram-se: antioxidante, anticâncer, antimicrobiana, antiviral, antisséptico, analgésico, sedativo, anti-inflamatório, vasodilatação, hipotensão, espasmódico e anestésico local (ARRUDA *et al.*, 2006; BOŽOVIĆ, PIROLI e RAGNO, 2015; CIVITELLI *et al.*, 2014; LIMA *et al.*, 2012; LORDÉLLO, 2015; SILVA, 2011).

5.2 Óleos essenciais

A International Organization for Standardization (ISO) dá uma definição precisa sobre o que são os óleos essenciais, “são produtos obtidos a partir da destilação a vapor de partes de plantas, bem como os produtos obtidos por trituração do pericarpo de citrinos” (DE SOUZA *et al.*, 2018). Em geral possuem um odor forte e característico. Esse fenômeno deve-se à sua composição que abrange uma mistura de substâncias voláteis, como: terpenóides e seus óxidos derivados, hidrocarbonetos alifáticos, ácidos carboxílicos, alcoóis, aldeídos, ésteres ou lactonas, e excepcionalmente substâncias homólogas de cumarinas e fenilpropanoides (BOŽOVIĆ, PIROLI e RAGNO, 2015; DE ALMEIDA *et al.*, 2018; DE SOUZA *et al.*, 2018).

A composição dos óleos essenciais varia de acordo com diversos fatores incluindo não só família, gênero e espécie da planta de origem, mas também as condições as quais essa planta está exposta (como localização geográfica, estação e horário de colheita), parte da planta e método de extração usado para obtenção do mesmo (DE ALMEIDA *et al.*, 2018; ANDRADE-OCHOA *et al.*, 2018).

5.2.1 Terpenos e terpenoides

Os isoprenóides são moléculas orgânicas ramificadas encontradas em diversos sistemas biológicos, formadas por repetições de unidades de cinco carbonos dispostos

semelhantes ao isopreno, daí o nome. Entretanto os precursores biológicos para os isoprenoides são o pirofosfato de isopentenila (2) e seu isômero pirofosfato de dimetilalila (3) e não o isopreno em si (Figura 2) (BOUWMEESTER *et al.*, 1998; CARDOSO-TEIXEIRA *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2011).

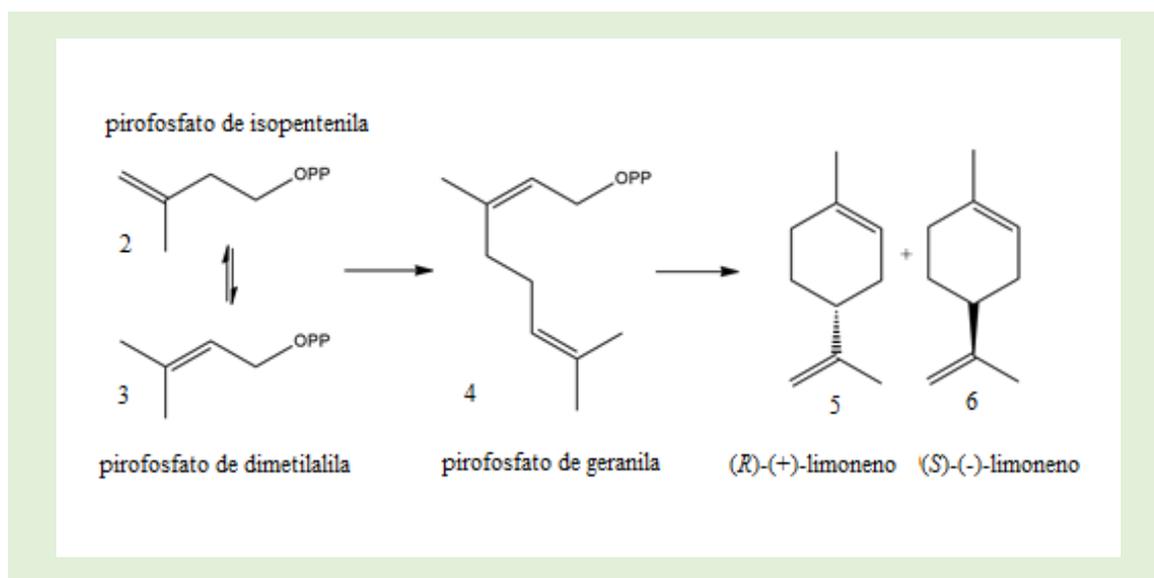


Figura 2- Exemplo de biossíntese de terpenóide.

Fonte: Adaptado de BOUWMEESTER *et al.*, 1998.

A nomenclatura dessas substâncias se dá pela quantidade de unidades de isopreno, ou pela quantidade de carbono, presentes na estrutura. Duas unidades formam um monoterpene (10 carbonos), três formam um sesquiterpene (15 carbonos), quatro formam um diterpene (20 carbonos), seis formam um triterpene (30 carbonos) e assim por diante. As estruturas cíclicas ou acíclicas derivadas desses isoprenóides por meio de diversas reações como redução, oxidação, rearranjos etc., são chamadas de terpenóides, mas é comum encontrá-las sendo chamadas apenas de terpenos (SANTOS *et al.*, 2011).

Os monoterpenos ainda são subdivididos e classificados pelo tipo de cadeia: acíclica, monocíclica, bicíclica etc, e pela sua funcionalização como: hidrocarbonetos insaturados, álcoois, aldeídos e cetonas, lactonas, tropolonas etc. Vale lembrar que em alguns casos a molécula pode ser encaixada em mais de uma dessas classificações (SANTOS *et al.*, 2011).

Os monoterpenos são metabólitos secundários. Vários deles são utilizados na agricultura, indústrias de cosméticos e alimentícia etc. São responsáveis, em parte, pelo aroma do óleo de frutas cítricas, cerejas e hortelã. Estudos mostraram que os monoterpenos possuem várias propriedades farmacológicas, incluindo antifúngico, anti-inflamatório, antibacteriano, antioxidante, anticancerígeno, anti-espasmódico, anti-dermatogênico, gastroprotetor, hipotensivo e vasorelaxante (CARDOSO-TEIXEIRA *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2011).

Uma característica muito comum em moléculas isoprenoides é a existência de duas moléculas com o mesmo número de átomos e mesma conectividade, que possuem a capacidade de desviar o plano de uma luz polarizada cada uma para um lado, ou seja, isômeros óticos. Isso acontece porque a estrutura básica de um isoprenóide é passível de modificações que culminam na existência de um ou mais carbonos estereogênicos (CARDOSO-TEIXEIRA *et al.*, 2018; JURARISTI, 1991).

A quiralidade é uma propriedade que diz respeito à disposição espacial dos átomos, quando não é possível sobrepor uma molécula e sua imagem especular, temos uma molécula quiral. De uma forma bem geral um carbono estereogênico, ou seja, aquele que dá origem a estereoisomeria, é o um carbono que possui quatro ligantes diferentes (Figura 3) (JURARISTI, 1991).

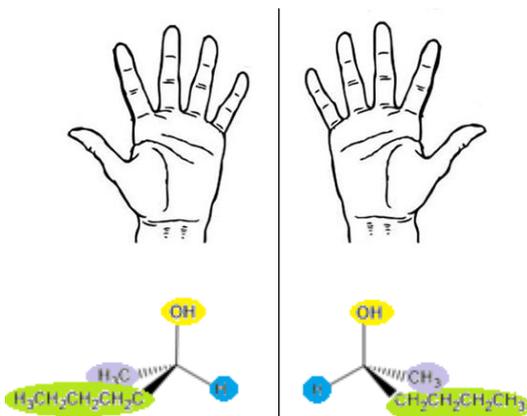


Figura 3- A isomeria R, S no 2-hexanol.

Os feixes de luz estão distribuídos em vários planos, ao passá-los por um polarizador esses feixes são filtrados de forma que apenas os que estão no plano selecionado atravessem, isso dá origem a luz plano polarizada. Quando os elétrons de uma molécula interagem com o componente elétrico da luz, é produzida uma variação no campo eletromagnético que se reflete numa rotação no plano de polarização, Se uma molécula é aquiral os planos de polarização e de simetria coincidem, dessa maneira não é possível detectar a mudança de rotação (JURIARISTI, 1991).

Se uma molécula é quiral, essa mudança pode ser medida através de um equipamento conhecido como polarímetro (Figura 4). A quantidade de moléculas óticamente ativas que a luz polarizada encontra em seu caminho determina o ângulo observado (α), a quantidade de moléculas depende do caminho ótico, ou seja, o comprimento do tubo (l) e da concentração (c), dessa forma expressa-se a rotação específica como: $[\alpha]_D = \frac{\alpha}{l \cdot c}$, outros fatores que podem alterar o ângulo do desvio são a temperatura e o comprimento do onda usado na análise, por isso a rotação específica ($[\alpha]_D^{20}$) é representada fazendo menção à temperatura da medida no canto superior direito, geralmente 20 °C e D, no canto inferior direito, refere-se a linha D do sódio $\lambda=589,3$ nm (JURIARISTI, 1991).

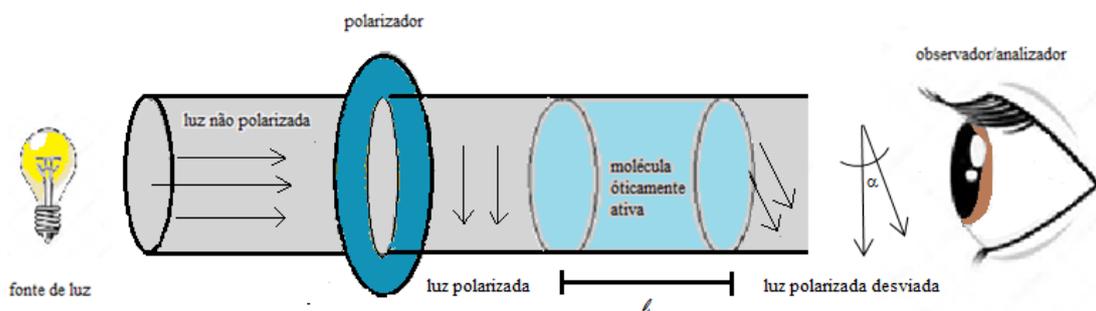


Figura 4- Representação do funcionamento de um polarímetro.

5.3 A família Verbenaceae

A família Verbenaceae J.St.-Hil. compreende aproximadamente 36 gêneros e 1000 espécies distribuídas na região dos trópicos, em sua maioria nos neotrópicos. No Brasil ocorrem aproximadamente 16 gêneros e 290 espécies (DE ALMEIDA *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2009). As espécies de Verbenaceae tem seu potencial econômico amplamente explorado, tanto como ornamentais quanto terapêuticas, neste último caso devido à presença de óleos essenciais, como por exemplo, a *L. alba* (erva-cidreira) usada na preparação de chás calmantes. Muitos estudos atestam atividades analgésicas, antiespasmódicas, calmantes, sedativas, citostáticas, antimicrobianas, antitumorais, hepatoprotetoras, anti-inflamatórias e laxativas de algumas de suas espécies (DE SOUZA *et al.*, 2018; PASCUAL *et al.*, 2001).

Espécies de Verbenaceae em geral são conhecidas por produzirem monoterpenos e sesquiterpenos, entre outros compostos, como: alcaloides, flavonóides, carotenóides, iridóides, ácidos fenólicos, saponinas, esteróis, açúcares, taninos e triterpenos.

5.3.1 O gênero *Lippia*

O gênero *Lippia* está amplamente distribuído em toda América do Sul e Central e África Tropical. Compreende cerca de 250 espécies de ervas, arbustos e pequenas árvores. No Brasil, este gênero é representado por cerca de 120 espécies. Apresenta uma grande variabilidade química, quando espécies colhidas em diferentes lugares são estudadas (DE SOUZA *et al.*, 2018; MARCIAL *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2014, 2016; SANTOS *et al.*, 2009).

As espécies de plantas do gênero *Lippia* tem amplo uso como: temperos, corantes, aromatizantes, sucos para aumento do apetite etc. Na medicina tradicional em geral são usadas como infusões ou por decocção de folhas e flores, para o tratamento de diversos males como: desordens respiratórias, gastrointestinais, hepáticas, para aliviar dor de vesícula, no

tratamento de doenças cutâneas, queimaduras, feridas, úlceras, em casos de febre, gonorreia sífilis, dores abdominais, hipertensão arterial, diabetes, distúrbios menstruais, entre outras (DE ALMEIDA *et al.*, 2018; MARCIAL *et al.*, 2016).

Entre as suas propriedades já investigadas pode-se destacar seus efeitos como: analgésico, anti-inflamatório, antipirético, sedativo, antiespasmódico, anti-hipertensivos, diuréticos e suas atividades larvicida, antimicrobiana, antioxidante, antiviral, moluscicida, antimalárica e antifúngica. Grande parte dessas atividades estão relacionadas com a quantidade elevada de monoterpenos tóxicos (PASCUAL *et al.*, 2001). É comum encontrar limoneno, (*E*)-cariofileno, *p*-cimeno, cânfora, linalol, α -pineno e timol no óleo essencial de espécies do gênero *Lippia* (PASCUAL *et al.*, 2001; SANTOS *et al.*, 2009).

5.3.2 *Lippia pedunculosa* Hayek

No Brasil, a *L. pedunculosa* é encontrada apenas nas Regiões Nordeste e Sudeste. Na Região Nordeste ocorre em áreas de caatinga com vegetação rala. É rara, ocorre em solo argiloso e pedregoso. É facilmente reconhecida por suas flores lilás de tubo alvo (Figura 5). Floresce e frutifica entre os meses de abril e setembro (SANTOS *et al.*, 2009).



Figura 5- *L. pedunculosa*, folhas, flores e fruto.

Fonte: Adaptado de MENEZES (2014) e SANTOS *et al.* (2009).

Apesar das atividades biológicas já citadas para outras espécies do gênero *Lippia*, ainda existem poucos estudos sobre a composição química e atividades dos óleos essenciais dessa espécie em especial. O primeiro estudo fitoquímico e farmacológico do óleo essencial das folhas de *L. pedunculosa* foi realizado por Menezes *et al.* (2014), onde é descrita a atividade tripanocida tanto do óleo essencial das folhas de *L. pedunculosa* quanto dos seus constituintes majoritários.

Nesse estudo observou-se uma atividade tripanocida moderada para o óleo essencial e os seus dois constituintes majoritários, (*R*)-limoneno (**5**), e a rotundifolona (**1**), os valores de IC₅₀ encontrados contra a forma tripomastigota da *Trypanosoma cruzi*, foram 11,3 µg/mL, 14,1µg/mL e 9,3 µg/mL, respectivamente, enquanto o controle positivo, benzinidazol, apresentou um valor de CI₅₀ igual a 2,7 µg/mL.

Ainda em 2014, Santos *et al.* avaliaram a atividade amebicida dos óleos essenciais, e dos constituintes majoritários desses óleos, de espécies do gênero *Lippia*, entre os quais do óleo essencial de *Lippia pedunculosa*. Os óleos essenciais de *L. gracilis* Schauere e *L. sidoides* Cham., apresentaram melhores resultados frente a células de *Acanthamoeba polyphaga*, com 100% de inibição em uma concentração de 40 µg/mL enquanto o óleo essencial de *L. pedunculosa* só apresentou o mesmo nível de inibição em uma concentração 10 vezes maior. Já quando analisados os constituintes majoritários, rotundifolona (**1**), carvona e carvacrol, a rotundifolona (**1**) apresentou inibição de 100% dos trofozóitos na concentração de 100 µg/mL.

5.4 Rotundifolona

A rotundifolona (**1**) (óxido de piperitenona ou 1,2- epoxipulegona) é uma cetona monoterpenóidica, encontrada pela primeira vez no óleo essencial de *Mentha rotundifolia*, classificada também como um monoterpeno do tipo *p*-metano (DE SOUZA *et al.*, 2018;

THACH *et al.*, 2013; TURKEZ *et al.*, 2018)(Figura 6). Possui um odor forte. É uma substância volátil formada pela epoxidação da piperitenona (7) (BOŽOVIĆ, PIROLI e RAGNO, 2015; SILVA *et al.*, 2011). Possui massa molar de 166 g/mol e ponto de fusão 27,5 °C. Absorve luz ultravioleta no comprimento de onda de 260 nm (GHOULAMI, IDRISSE, e FKIH-TETOUANI, 2001).

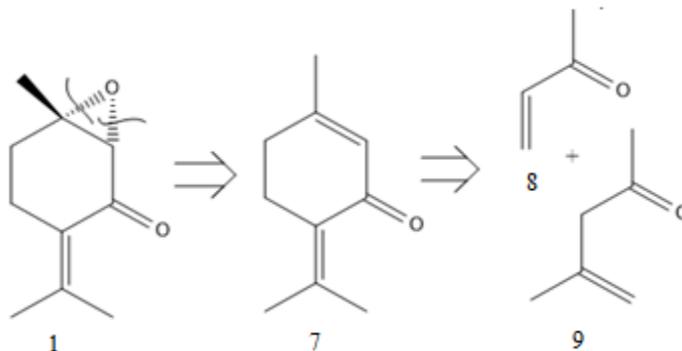


Figura 6- Análise retrossintética do óxido de piperitenona (rotundifolona (1)) a partir da piperitenona (7) obtida pela condensação do oxido de mesitila (9).

Fonte: Adaptado de BEEREBOOM, 1966.

Na Figura 6 é ilustrada a análise retrossintética da molécula de rotundifolona (1), tal proposta é confirmada pela literatura (BEEREBOOM, 1966). O primeiro registro da semissíntese da molécula foi publicado em 1956 por Reitsema, onde ele obteve a rotundifolona (1) a partir da epoxidação da piperitenona (7) extraída do óleo essencial de *Mentha rotundifolia*.

A presença da rotundifolona (1) na composição química do óleo essencial de *L. pedunculosa*, descrita por Menezes *et al.* (2014), chama atenção para a quantidade desse componente que foi isolada, cerca de 71,7% do óleo essencial, já em 2018, de Souza *et al.*, obtiveram um resultado semelhante ao determinar que essa substância era responsável pela composição de cerca de 51,25% do óleo essencial das folhas de *Lippia schaueriana* Mart..

Essa substância é relatada na literatura como marcador quimiotaxonômico de espécies do gênero *Mentha* (REITSEMA, 1956), mas também já foi encontrado no óleo essencial de *Berula angustifolia* (L.) Mert. & W.D.J.Koch (JAVIDNIA, MIRI e ASSADOLLAHI, 2011), *Foeniculum vulgare* Miller (MUCKENSTRUN *et al.*, 1997), *Micromeria dalmática* Benth. (BUKVICKI *et al.*, 2018) e *Tagetes patula* L. (POLITI *et al.*, 2013).

Fazendo uma busca no portal de periódicos Capes, com os termos ‘rotundifolone’ e ‘piperitenone oxide’, encontramos respectivamente 87 e 426 resultados. O gráfico abaixo (Figura 7) mostra uma progressão nos resultados quando analisamos os números agrupados a cada 5 anos, iniciando em 1954, data da primeira publicação, até os resultados mais recentes, maio deste ano. Ao analisar o gráfico, fica clara a crescente no número de publicações, que triplicou nos últimos 10 anos.

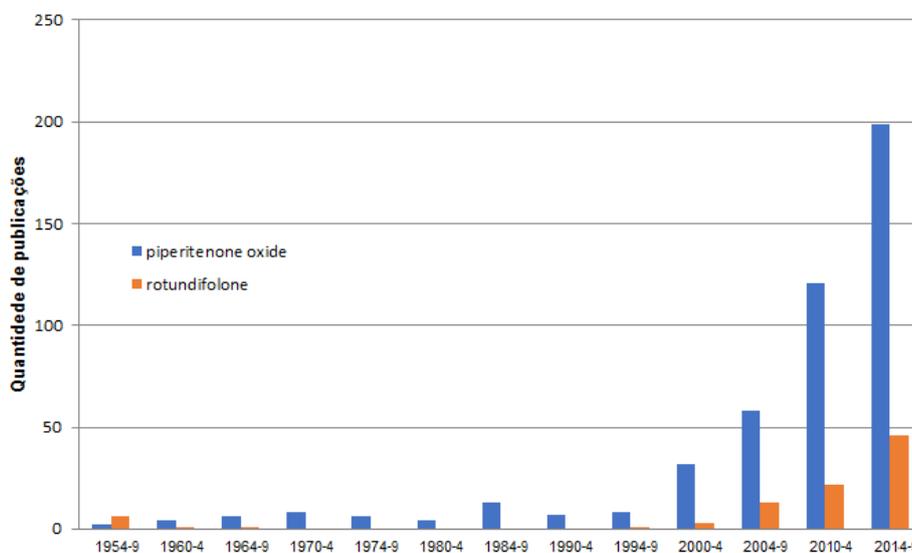


Figura 7- Quantidade de resultados obtidos no Portal de Periódicos Capes, para os termos ‘rotundifolone’ e ‘piperitenone oxide’, agrupados num intervalo de 5 anos.

Data de acesso: fevereiro de 2019.

Uma boa parte desses estudos relatam diversos tipos de avaliação das atividades biológicas da rotundifolona (1) como: antimicrobiana, antinociceptiva, antiviral, antioxidante, cardiovascular, espasmolítica, hipotensiva, inibição de acetilcolinesterase,

inseticida, larvicida e pupicida, eisquitomicida, tóxico contra larvas do mosquito *Aedes aegypti* e tripanocida (ANDRADE-OCHOA *et al.* 2018; BARROS *et al.*, 2015; BENABDALLAH *et al.*, 2018; BOŽOVIĆ, PIROLI e RAGNO, 2015; CIVITELLI *et al.*, 2014; DE SOUZA *et al.*, 2018; MAFUD *et al.*, 2016; MATOS-ROCHA, 2013; SILVA *et al.*, 2011; SITZMANN *et al.*, 2014; TURKEZ *et al.*, 2018).

Em 2014, Nakamura *et al.* descreveram o efeito indutivo de diferenciação de RCM-1 em células de câncer de cólon. No mesmo ano Amaral *et al.* Avaliaram a citotoxicidade da rotundifolona (**1**) contra células OVACAR-8 (adenocarcinoma de ovário), HCT-116 (carcinoma de cólon) e SF-295 (glioblastoma), e a classificaram como possuidora de uma fraca citotoxicidade. No ano seguinte Santos *et al.* demonstraram que o extrato de *L. pedunculosa* não apresentou atividade citotóxica contra células NCI-H292 de carcinoma humano mucoepidermóide. Já em 2018, Turkez *et al.* classificaram a atividade frente a uma linhagem de células U87MG, largamente usada como modelo para câncer cerebral, como antiproliferativa.

Estranhamente, as publicações sobre síntese ou semissíntese envolvendo a rotundifolona (**1**) não seguem a mesma tendência vista acima. As primeiras publicações datam de meados dos anos 50, Shimizu (1957) analisou os produtos da redução da rotundifolona (**1**) com hidreto de lítio-alumínio. Nos anos de 1965 e 1966, Ueda *et al.* e Beereboom, a sintetizaram através da condensação do óxido de mesitila (**9**), o primeiro usando triton-B e o segundo uma cetona vinílica.

Em 2001, Ghouami *et al.* apresentaram um estudo sobre a ação da hidrazina e da hidroxilamina na rotundifolona (**1**) proveniente do óleo essencial de *Mentha suaveolens*. Nesse artigo a rotundifolona reage com hidroxilamina em meio alcoólico básico a temperatura ambiente e sob agitação dando origem a uma substância bicíclica. Esse composto também foi observado quando a molécula é tratada como cloridrato de hidroxilamina, embora essa reação

dê origem a outros produtos como, por exemplo, o resultado abertura do anel epóxi causada pela substituição com o grupo NHOH, como mostra a Figura 8(ARAUJO, 2016).

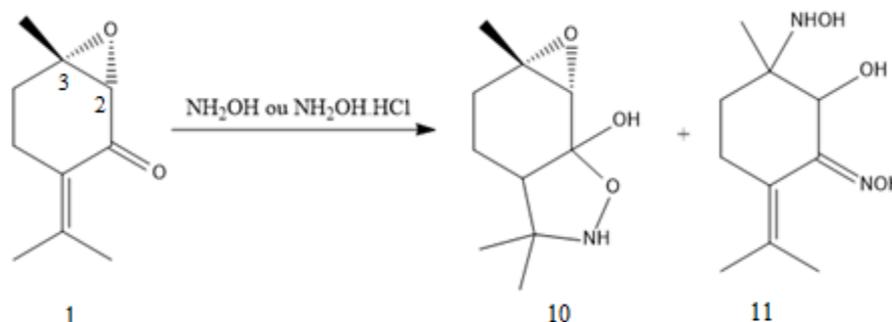


Figura 8- Reação da rotundifolona (**1**) com hidroxilamina ou cloridrato de hidroxilamina em meio alcoólico básico.

Fonte: Adaptado de GHOULAMI, IDRISSE e FKIH-TETOUANI (2001) e ARAUJO (2016).

Na rotundifolona (**1**) os carbonos 2 e 3 são carbonos assimétricos os quais são também os que participam do anel epóxi, isto é, possui dos isômeros possíveis o *2S,3S* e o *2R,3R*, nos textos mais antigos não vemos indicação sobre a orientação dos grupos ligados a esses carbonos. Até que em Ghoulami *et al.* vemos a especificação de qual isômero estamos lidando (a *2S,3S*-rotundifolona (**1**)) e em 2013, Thach *et al.* que a rotação específica do isômero acima citado, $[\alpha]_D^{27} = +148^\circ$.

5.5 Análogos da (+)-rotundifolona: (*R*)-(-)-carvona, (-)-mentona e (*R*)-(+)-pulegona

Para possuir uma atividade biológica as moléculas precisam apresentar em sua estrutura elementos que lhes permitam interagir no organismo com as proteínas, hormônios, receptores etc., dependendo do mecanismo de ação em cada caso. Isso porque, os seres vivos têm uma química extremamente estereoespecífica, ou seja, apenas um esteroisômero é capaz de interagir com um receptor específico (CARDOSO-TEIXEIRA *et al.*, 2018). Isso significa

dizer que o estereoisomero de uma molécula usada no tratamento de enjojo na gravidez, por exemplo, pode causar má formação fetal, como é o caso famoso da talidomida responsável pelo nascimento de cerca de 10 mil crianças com má formação entre as décadas de 50 e 60 (BRASIL, 2014). E por causa dessa especificidade que existem estudos sobre a relação entre estrutura e atividade farmacológica/biológica de várias moléculas incluindo os monoterpênos (CARDOSO-TEIXEIRA *et al.*, 2018).

A carvona (**12**) (Figura 9) é um produto natural encontrado em várias espécies de plantas como por exemplo: *Carum carvi L.*, *Anethum graveolens L.*, *Mentha spicata L.* e *Mentha viridis L.*, encontrado na forma de isômeros [(*R*)-(-) e (*S*)-(+)], vendidos comercialmente, é reconhecidamente um agente antifúngico e bactericida, mas não apresentou atividade citotóxica quando testada contra linhagens de células humanas, cancerígenas ou não (MORO *et al.*, 2018).

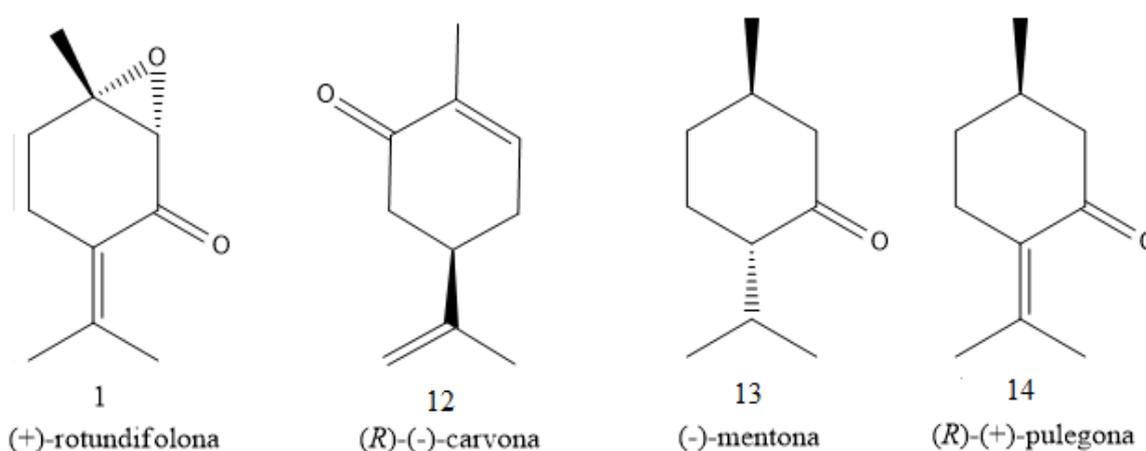


Figura 9- Estrutura das cetonas monotepenoídicas usadas neste trabalho.

A mentona (**13**) (Figura 9) é um agente antioxidante, e um dos componentes majoritários de várias espécies de plantas do gênero *Mentha*, cerca de 20,7-28,8% da composição dos óleos essenciais. Diversas atividades biológicas vêm sendo atribuídas aos óleos essenciais desse gênero como: antioxidante, citotóxico, antialérgico e bactericida. Recentemente foi relatado que os efeitos do aciclovir em células de esperma de rato foram

totalmente revertidos com o tratamento com vitamina C e (+/-)-mentona, abrindo precedente para a prevenção de infertilidade masculina (TOGHIANI *et al.*, 2018).

Outro monoterpeno muito comum ao gênero *Mentha* é a pulegona (**14**) (Figura 9). Estudos demonstram que a molécula possui atividade bactericida, anti-histamínica, anti-inflamatória, hepatotóxica etc. Essa cetona monoterpenóidica é usada nas indústrias alimentícia e de cosméticos devido á fragrância mentolada. Está presente na natureza na forma de enantiômeros [(*R*)-(+)] e [(*S*)-(-)], sendo o isômero “+” o mais abundante nos óleos essenciais de plantas do gênero *Mentha* (CHOI *et al.*, 2018; ROSA *et al.*, 2019; ZÁRYBNICKÝ *et al.*, 2018).

Em 2008, de Sousa *et al.* estudaram a relação entre a estrutura e a atividade espasmolítica de monoterpeos análogos encontrados em plantas aromáticas, entre eles (+)-rotundifolona (**1**), (+)-pulegona (**14**) e (-)-carvona (**12**), e concluíram, entre outras coisas, que a presença ou ausência dos grupo ceto e epóxi não são críticas para o efeito, ao passo que a quiralidade, analisada através dos resultados obtidos para a (+)-carvona e (-)-carvona (**12**), é um ponto chave, tendo em vista que o isômero “-“ se mostrou o mais potente entre todos análogos testados.

Dez anos depois, Cardoso-Teixeira *et al.* afirmam que a presença do oxigênio contribui para o efeito relaxante da (+)-rotundifolona (**1**) e Andrade-Ochoa *et al.*, que os terpenos cíclicos tem interações hidrofóbicas com os resíduos de aminoácidos presentes numa proteína responsável no transporte de esterol em insetos, usada como marcador para atividade larvicida. Logo a presença de grupos hidrofílicos como o grupo ceto diminui essa atividade. Entretanto, a (+)-rotundifolona (**1**), no ensaio *in vivo* (Tabela 1), apresentou atividade larvicida e pupicida superior à observada para (-)-carvona (**12**), (+/-)-mentona (**13**) e (+)-pulegona (**14**).

Tabela 1- Atividade larvicida da (+)-rotundifolona (**1**) e análogos

Monoterpeno	Atividade larvicida ($\mu\text{g/mL}$)		
	III LC ₅₀	IV LC ₅₀	Pupas LC ₅₀
(-)-carvona	150,2	150,2	500,6
(+/-)-mentona	500,6	508,9	878,5
(+)-pulegona	168,7	188,1	496,2
(+)-rotundifolona	58,9	62,5	287,4

FONTE: Adaptado de ANDRADE-OCHOA *et al.*, 2018.

Estruturalmente, a (-)-carvona (**12**) (Figura 9) é uma cetona monoterpenoidica α - β insaturada, essa insaturação é intra-anelar e o carbono β insaturado possui uma ramificação metila. O carbono assimétrico por sua vez está na outra posição β em relação à carbonila e possui uma ramificação isopropeno. No isômero “-” ou $5R$, $[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$.

Já a (-)-mentona (**13**) (Figura 9), também é uma cetona monoterpenoidica e possui dois carbonos estereogênicos, o que está ligado ao grupo isopropila e o que está ligado à metila. No isômero “-“ ou $2S,5R$ o $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ e diferente das outras moléculas não possui um grupo cetona monoterpenoidica α - β insaturada.

Por fim, a (+)-pulegona (**14**) (Figura 9), é a que mais se parece com a (+)-rotundifolona (**1**), a única diferença estrutural entre as duas é a presença do anel epóxi nessa última, no isômero “+” ou $5R$ o $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$.

5.6 Reações de redução

A Enciclopédia Britânica (2017) define redução como, “qualquer de uma classe de reações químicas em que o número de elétrons associados com um átomo ou um grupo de átomos é aumentado”. Trazendo esse conceito para química orgânica podemos simplificar dizendo que a redução implica no aumento da quantidade de hidrogênio e/ou remoção de

oxigênio. Em termos de indústria alimentícia, química, de cosméticos e farmacêutica, a reação de redução de terpenóides naturais, como (-)-carvona (**12**), (-)-mentona (**13**) e (+)-pulegona (**14**), em seus respectivos álcoois é interessante tendo em vista o valor comercial dos mesmos (VETERE *et al.*, 2002).

Na década de 1990, um grupo autores estudaram modos de reduzir algumas dessas cetonas monoterpênoides enantiosseletivamente na presença de β -ciclodextrina e derivados (RAVICHANDRAN e DIVAKAR, 1994; 1996; RAVI; RAVICHANDRAN; DIVAKAR, 1999). Ainda em 1995, Thaniguchi *et al.* sintetizou estereoseletivamente *eritro* α,β -epoxialcoois a partir das α - β -epoxicetonas correspondentes fazendo uso de NaBH_4 como agentes redutores na presença de CaCl_2 e LaCl_3 . Em 2008, Valeev, Vostrikov e Miftakhov estudaram a redução da (-)-carvona (**12**) utilizando $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_2$, LiAlH_4 e $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$. Já sobre a redução da rotundifolona (**1**), temos apenas a publicação de Shimizu em 1957, onde ele obtém dois dióis como produtos, da redução tanto da carbonila como também do anel epoxi, usando o LiAlH_4 .

5.7 Reações de bromação alílica

Os haletos de arila são importantes intermediários em diversas reações de interesse das ciências dos materiais, de produtos naturais e na formulação de novos fármacos. O caminho sintético mais difundido para a obtenção de tais moléculas, entretanto, passa pelo uso de halogênios X_2 ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$ ou I), que são extremamente tóxicos e resultam em reações muito violentas. Daí surge a necessidade de estudar e usar agentes de halogenação branda e eficiente. Dentre esses agentes estão as *N*-halosuccinimidas, considerados reagentes de baixo custo (TANG, MILCENT e CROUSSE, 2018)

O NBS (*N*-bromosuccinimida) é um agente oxidante e de bromação, usado como fonte de bromo em reações radicais e em várias reações eletrofilicas. É derivado da succinimida,

atua substituindo um hidrogênio em posição alílica ou benzílica nas chamadas bromações de baixa energia, como a reação de Wohl-Ziegler (Figura 10). Nas reações com álcoois e amins ocorre eliminação de HBr na presença de base que resulta nos produtos de oxidação sem incorporação de bromo.

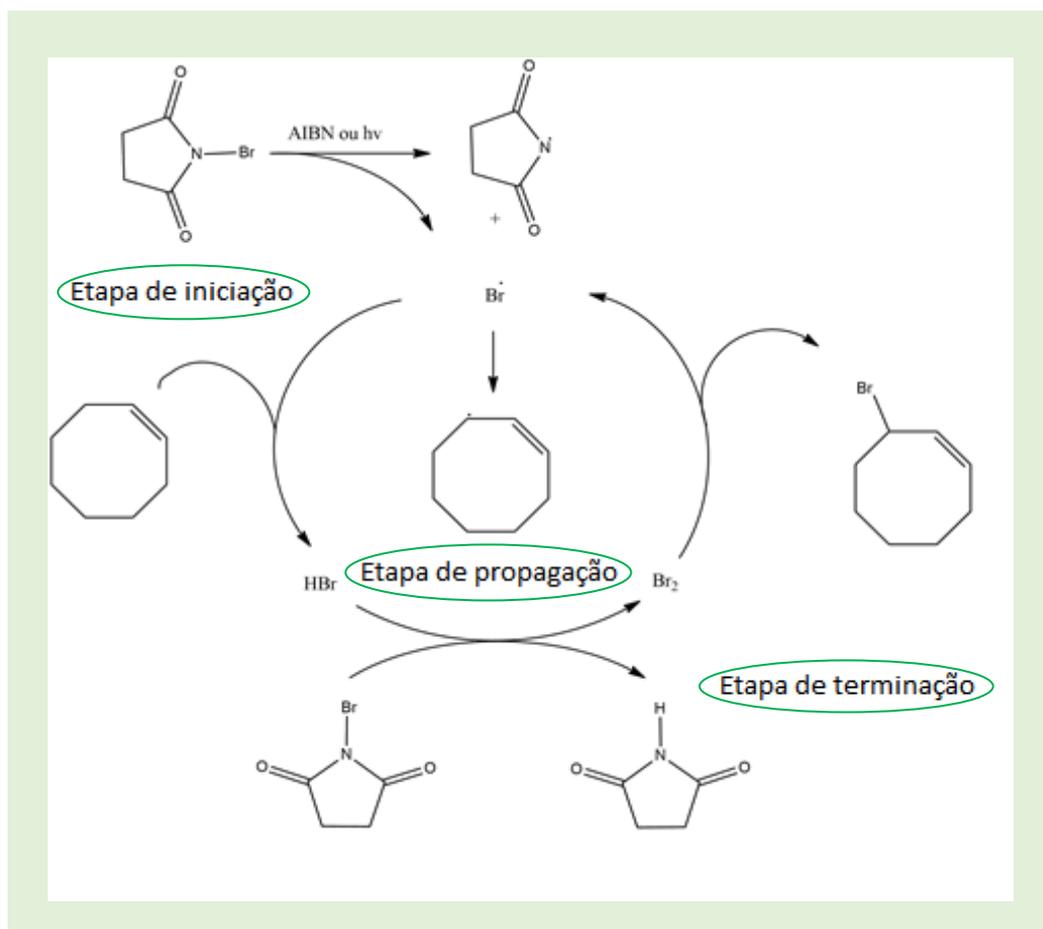


Figura 10- Mecanismo da reação de Wohl-Ziegler.

Na etapa de iniciação, e na presença de um iniciador radicalar, por exemplo, AIBN (azobisisobutironitrila), ou sob incidência de luz, o NBS gera um bromo radical que retira o hidrogênio alílico da molécula inicial, gerando ácido bromídrico e um radical alílico ou benzílico. Na etapa de propagação, o ácido bromídrico reage com outra molécula de NBS formando Br_2 que por sua vez reage com o radical alílico ou benzílico formado na etapa anterior gerando mais um bromo radical e o produto bromo substituído. O bromo radical

reinicia o ciclo e a reação se processa até que todo o NBS seja transformado em succinimida (SHIMOJO, MORIYAMA e TOGO, 2015)

Em 1978, Ahmad, Ahma e Osman publicaram um dos primeiros estudos tratando de bromação alílica, nesse estudo eles mostram que o tratamento de esteres α - β insaturados com NBS pode resultar na bromação em posição alílica se a quantidade de equivalentes-mol desse reagente for controlada (entre 0,5 e 1,0 eq. mol). Mais tarde, em 1995, Zhang, Liu e Cook, compararam a regioseletividade da reação de bromação alílica, frente à bromação radicalar livre em compostos 3-metil-indólicos e constataram que a regioseletividade está atrelada à natureza dos substituintes presentes no anel indólico.

Nos anos 2000, o NBS foi usado na síntese de derivados da artemisinina (GRELLEPOIS *et al.*, 2002), bromação de amino ácidos insaturados (EASTON *et al.*, 2003), bromação de anidridos maleicos dialquilsubstituídos (KAR e ARGADE, 2003), para estudar os produtos da reação com o 1-fenilcicloocteno (BÜYÜKKIDAN, BUDAK e CEYLAN, 2003) e um pouco mais tarde, num estudo mais abrangente, investigaram a bromação de 1-fenilcicloalcenos com ácido hipobromoso gerado a partir da hidrólise do NBS (CEYLAN *et al.*, 2009).

Na última década, a bromação alílica e o uso de NBS em reações de síntese orgânica continuaram sendo assunto de estudos. Em 2013, Vorona *et al.* publicaram um estudo complexo analisando a interferência das condições reacionais, tais como: tempo de reação, tipo de catalizador, número de equivalentes-mol de NBS e solvente, na obtenção e rendimento dos produtos. Nos anos seguintes o NBS ainda foi utilizado para facilitar a síntese de sulfoamidas alílicas substituídas e na bromosulfonilação de alcenos, nesse último houve conversão dos reagentes mesmo sem a utilização de catalizador (CHANG, CHIEN e CHAN 2014; WEI *et al.*, 2015).

Em 2018, Finck *et al.* utilizaram o NBS em uma reação de oxialogenação micelar foto-assistida, de um anfifílico potencialmente biodegradável, em água sob condições brandas, onde foi comprovado que a reação ocorre por via radicalar e que não ocorre halogenação dos anéis aromáticos (Figura 11a). Nesse mesmo ano, Tang, Milcent e Crousse demonstraram a regioseletividade da halogenação de arenos e heterocíclicos em álcoois fluorados, com bons rendimentos e o desenvolvimento de um sistema de halogenação-acoplamento de Suzuki cruzado sequencial (Figura 11b).

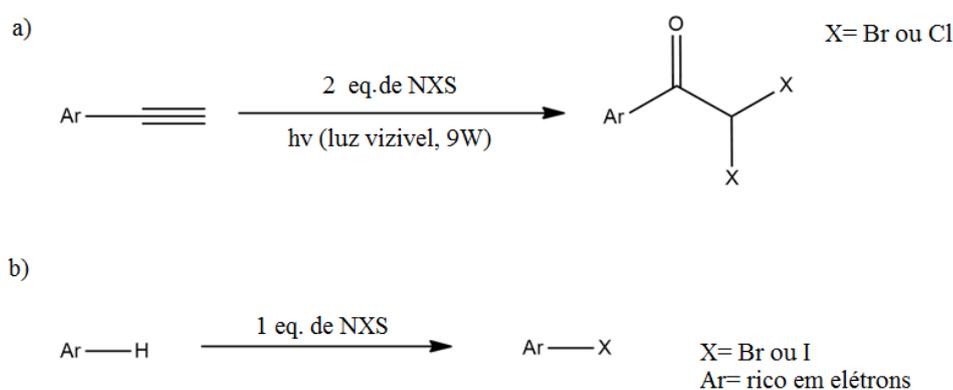


Figura 11- Exemplos de reações com NBS publicadas recentemente: a) Reação de oxialogenação micelar fotoassistida e b) Halogenação de arenos.

Fonte: Adaptado de Finck *et al.* (2018); Tang, Milcent e Crousse (2018).

5.8 Reações de cicloadição 1,3-dipolar

A cicloadição 1,3-dipolar é considerada uma das mais eficientes e confiáveis técnicas de sintetizar anéis heterocíclicos de cinco membros, como as pirrolidinas, pirrolizidinas, pirrolitiazóis e isoxazolinas, estereoisomericamente puros. Também conhecida como reação de Huisgen, a cicloadição 1,3-dipolar, como o nome sugere, faz parte das reações de cicloadição, uma das classes de reações pericíclicas (GHANDI, ZAREZADEH e ABBASI, 2016; SALES, 2015).

Diferente das outras reações apresentadas até aqui, as reações pericíclicas não tem sua velocidade afetada pela presença de radicais, iniciadores ou catalizadores. Isso porque é esse tipo de reação ocorre de maneira concertada, à nível de reorganização orbitalar, de modo cíclico e simultâneo (MERLO, 2017; PASSO, 2012). As cicloadições são o único tipo de reações pericíclicas onde duas moléculas (sistemas π) reagem formando um produto cíclico, que contém duas ligações σ a mais quando comparado aos reagentes iniciais. Para uma reação pericíclica ocorrer é necessário que os reagentes possuam uma estrutura que permita ao intermediário obedecer às regras de aromaticidade de Hückel ou Möbius esquematizadas na Figura 12 (MERLO, 2017).

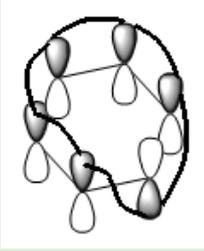
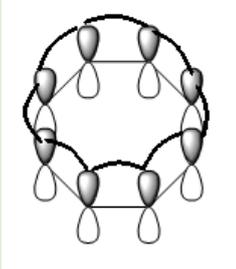
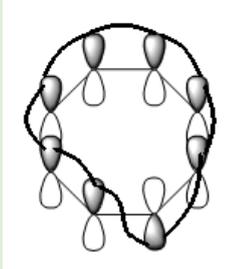
	Hückel	Möbius	
Aromático	 $[4n+2]\pi$ Quando $n=1$, 6π	 $[4n]\pi$ Não existe n inteiro onde $4n = 6\pi$	Anti-aromático
Anti-aromático	 $[4n+2]\pi$ Não existe n inteiro onde $4n+2 = 8\pi$	 $[4n]\pi$ Quando $n=2$, 8π	Aromático

Figura 12- Diagrama de interação orbitalar dos 1,3,5-ciclohexatrieno e 1,3,5,7-ciclooctatetraeno. Para uma molécula ser aromática a quantidade de orbitais interagindo deve encaixar em uma das regras $4n+2$ (Hückel) ou $4n$ (Möbius), onde n é um número inteiro.

Isto é, num sistema em que a soma total dos elétrons π de uma (rearranjo sigmatrópico e reações eletrocíclicas) ou mais moléculas (cicloadição) encaixa na regra de Hückel (quando $n=1$, $4n+2=6$ elétrons π), as faces dos orbitais onde a reação irá ocorrer (HOMO e LUMO) devem estar no mesmo plano como mostrado no exemplo do 1,3,5-ciclohexatrieno, isso significa uma interação orbitalar suprafacial. Já quando a reação pericíclica ocorre com uma ou mais moléculas cuja soma total dos elétrons π seja um múltiplo de 4, fazendo ela se encaixar na regra de Möbius, como no exemplo do 1,3,5,7-ciclooctatetreno, uma das fases dos orbitais encontra-se em um plano diferente, criando um ‘nó’ e isso corresponde a uma interação do tipo antarafacial (MERLO, 2017).

No caso das reações de cicloadição é necessária a presença de dois componentes, um dipolo e um dipolarófilo. Nas reações 1,3-dipolares o componente 1,3-dipolar reage com um dipolarófilo (ligação π , por exemplo) formando um produto de cinco membros que possui estereoquímica totalmente dependente da natureza dos reagentes, como mostrado na Figura 13 (PASSO, 2012; SALES, 2015).

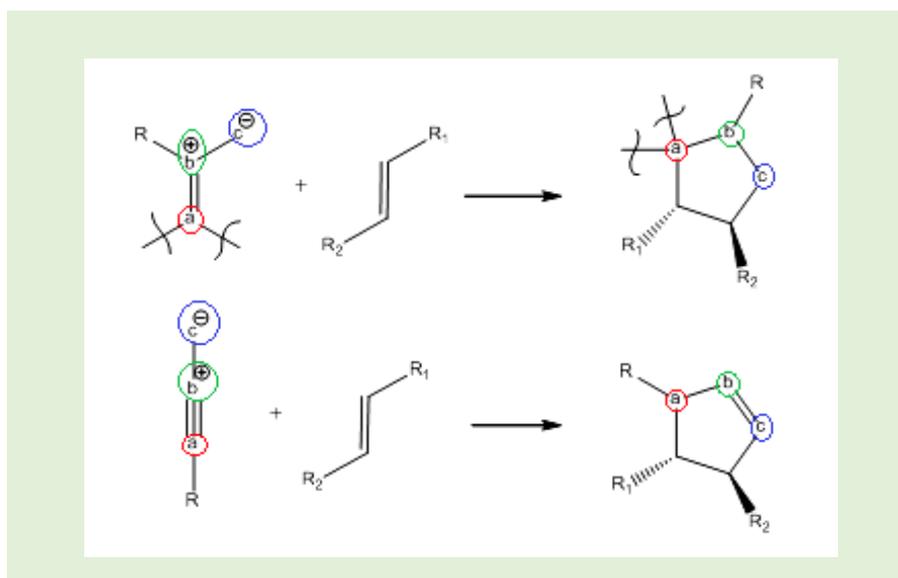


Figura 13- Reações 1-3-dipolar entre os dois tipos de componentes 1-3-dipolar (dipolo) e alcenos (dipolarófilos).

Várias classes de substâncias apresentam o componente 1,3 dipolar e podem ser usadas nas reações de cicloadição, como por exemplo, azidas, compostos diazo, óxidos de nitrila, nitronas, azometino iminas, íldeos azometinos entre outros. Podemos definir o componente 1,3 dipolar como um sistema de três átomos (a, b e c) que possuem 4 elétrons π deslocalizados, apresentam carga formal, mas não são moléculas necessariamente polares (MERLO, 2017; PASSO, 2012; SALES, 2015).

A reação 1,3-dipolar é uma cicloadição do tipo [3+2], termicamente permitida pelas regras de Woodward-Hoffmann, e aromática segundo Hückel, logo, a interação dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) se dá de maneira suprafacial. A natureza dos componentes determina a regioselectividade da reação através da preferência entre os orbitais, tanto do dipolo quanto do dipolarófilo, que vão fazer parte da reação, lembrando que a combinação de orbitais sempre será aquela de menor diferença energética como mostrado no diagrama da Figura 14 (MERLO, 2017; PASSO, 2012; SALES, 2015).

Dessa maneira a cicloadição 1,3-dipolar pode ser dividida em três tipos, HOMO, HOMO-LUMO e LUMO, nomeadas de acordo com o orbital do dipolo que irá “comandar” a reação. Alguns fatores podem afetar a diferença de energia entre os componentes, como é o caso da presença de substituintes (R) doadores ou receptores de elétrons nos dipolarófilos. No caso da cicloadição 1,3-dipolar com óxido de nitrila (**15**), obtido através da desidrohalogenação de oximas (**17**), a presença de substituintes doadores de elétrons resulta num produto 3,4-substituído, já a presença de um grupo retirador de elétrons resulta na obtenção de um produto 3,5-substituído (PASSO, 2012; SALES, 2015).

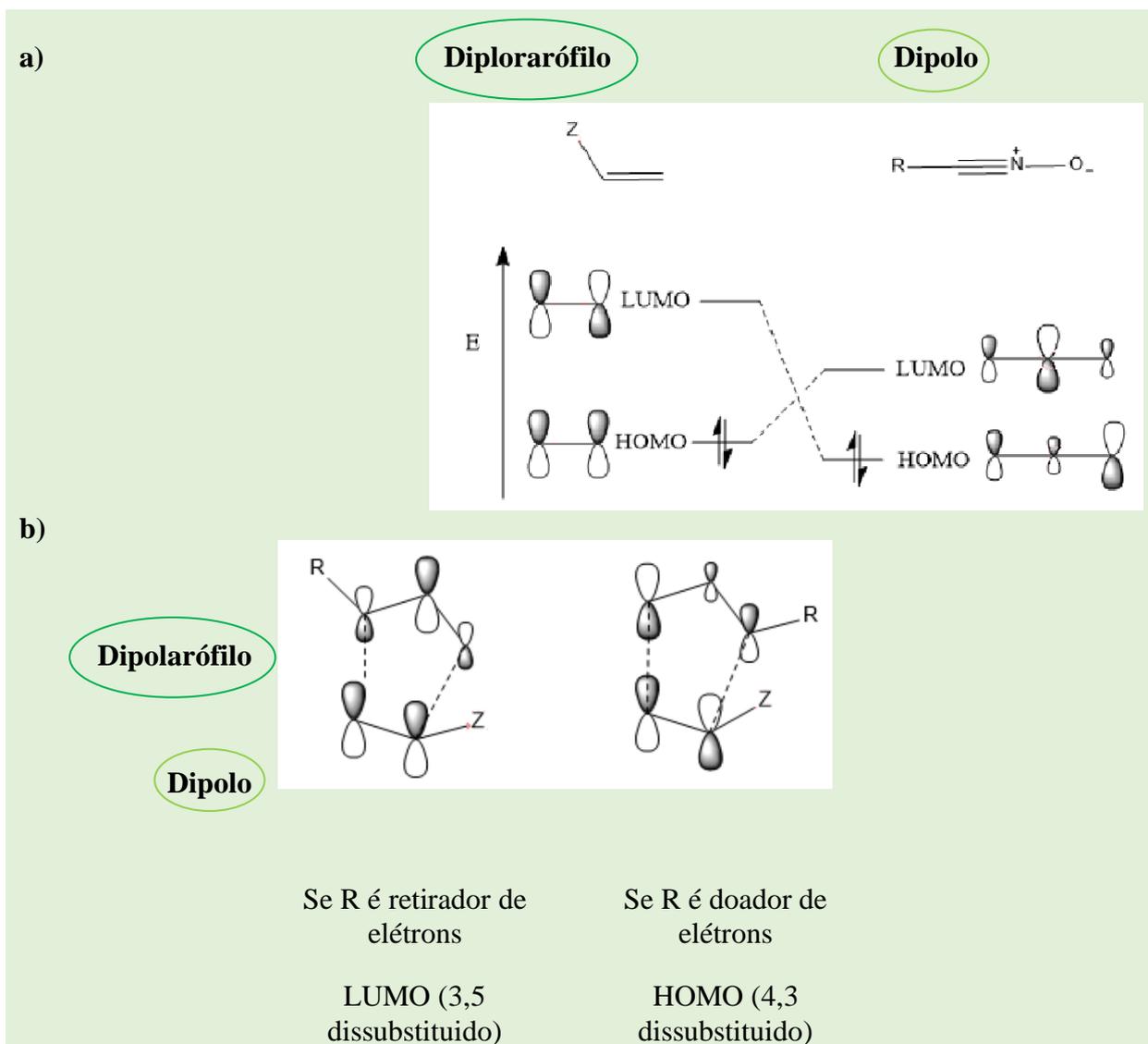


Figura 14- a) Digrama de energia dos orbitais HOMO e LUMO numa reação 1,3 dipolar; b) Interação dos orbitais moleculares HOMO e LUMO que dão origem aos produtos 3,5 e 4,3 dissubstituídos.

Fonte: Adaptado de PASSO (2012); SALES (2015).

Tendo isso em mente, nesse trabalho utilizamos como componente dipolar, óxidos de nitrila (**15**), derivados da desidrogenação oxidativa de aldoximas aromáticas (**17**) (Figura 15).

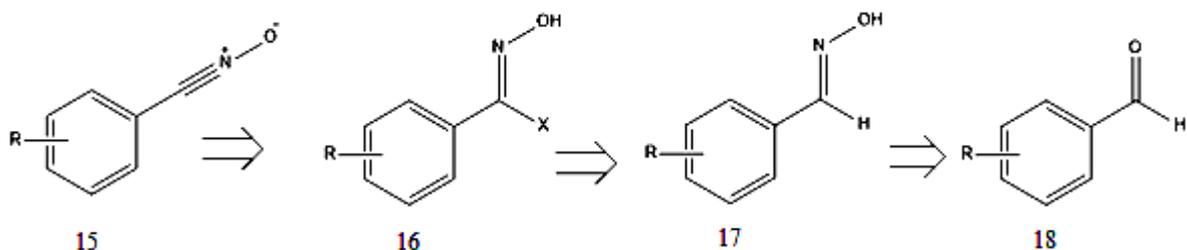


Figura 15- Retrossíntese dos óxidos de nitrila (**15**) usados na como componente 1,3 dipolar.

A (+)-rotundifolona (**1**) possui características estruturais que fazem dela uma ótima candidata para obtenção de anéis isoxazolinicos. Pode ser usada como dipolarófilo (instauração na posição α - β à carbonila). Outra abordagem seria transformar o grupo ceto em um dipolarófilo através do tratamento com hidroxilamina, gerando uma oxima, seguida de desidrogenação oxidativa e, por fim o acoplamento 1,3 dipolar com um alceno. Entretanto lembramos que, em um trabalho anterior já foi constatada a ineficiência dessa reação por gerar um intermediário instável que resulta em varios produtos, dentre eles o de cicloadição intramolecular (ARAÚJO, 2016). Desse modo foram realizadas as reações visando obter a apartir da rotundiflona (**1**) de dos óxidos de nitrila (**15**) os produtos 3,4 e 3,5 dissustituídos.

5.1 Oximas

Oxima é uma classe de substâncias que possui a fórmula geral $R'RC=NOH$. O termo oxima deriva das contrações das palavras oxigênio e iminas e foi relatado pela primeira vez no século XIX (ARAÚJO e GONSALVES, 2015). Derivadas das iminas e classificadas em aldoximas e cetoximas, nas aldoximas um grupo -R é necessariamente um hidrogênio. Devido à rigidez que a ligação dupla confere às moléculas, as oximas podem apresentar isômeros *E* e *Z*, em solução apresenta-se em equilíbrio com seu tautômero nitroso (Figura 16) (VELANDIA *et al.*, 2011).

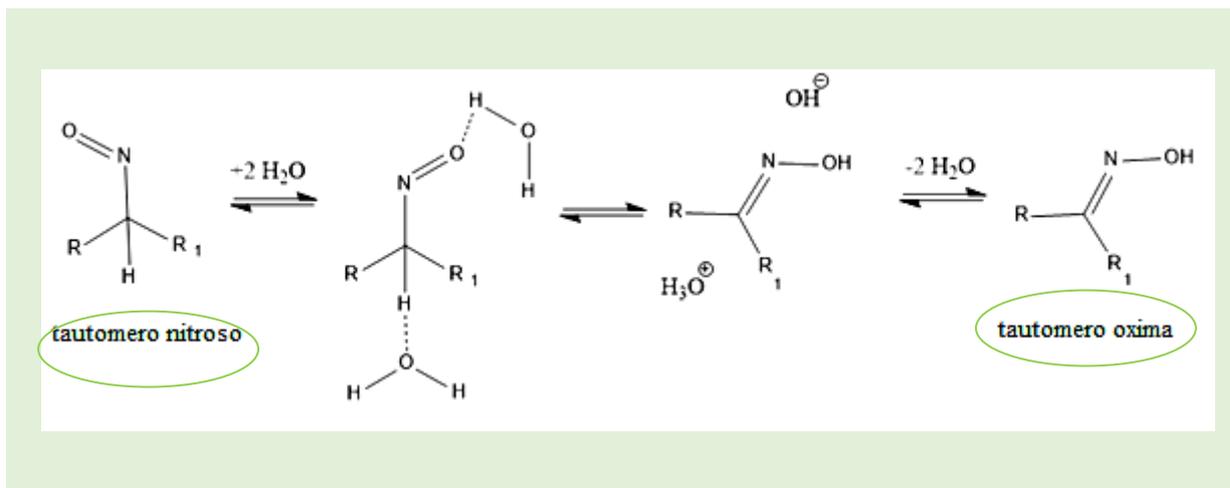


Figura 16- Tautometirização de aldoximas em solução aquosa.

A química das oximas ganhou destaque em 1905 quando Lev Tchugaeff demonstrou que a dimetilglioxima é um agente complexométrico sensível e seletivo na determinação de Ni (II) por gravimetria. Isso se deve à disposição espacial dos átomos de carbono, oxigênio e nitrogênio das moléculas, tanto na dimetilglioxima quanto para outras oximas, que capacita a elas ligar-se ao metal central de diversas formas. As principais razões pelas quais os pesquisadores ainda mantêm interesse na síntese de oximas são: a facilidade de obtenção, a variedade de precursores e a variedades de produtos que podem ser obtidos a partir dessas moléculas (ARAÚJO e GONSALVES, 2015).

A adição de hidroxilamina (NH_2OH) a aldeídos e cetonas é considerada o método de síntese mais importante utilizado para a preparação de oximas (GUVEN *et al.*, 2015). A reação ocorre em duas etapas, iniciando pelo ataque da hidroxilamina à carbonila, em seguida ocorre a desidratação da carbinolamina formada gerando a oxima (Figura 17).

O pH do meio é fator decisivo na formação desse produto, sendo o pH 4 o ideal. Para pH abaixo de 4 é favorecida a segunda etapa da reação, mas a primeira etapa é reduzida, devido ao equilíbrio entre a NH_2OH e seu ácido conjugado $[\text{NH}_3\text{OH}]^+$. Este último não ataca o carbono carbonílico da molécula alvo (ARAÚJO e GONSALVES, 2015; GUVEN *et al.*, 2015).



Figura 17- Síntese de oximas através do tratamento de aldeídos e cetonas com hidroxilamina

Melhorias na metodologia vêm sendo feitas utilizando-se resina de troca iônica para catalisar a reação de compostos carbonílicos e cloridrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) além do uso de alumina básica, TiO_2 , CaO e compostos de bismuto no preparo de oximas sob radiação de micro-ondas na ausência ou não de solvente (ARAÚJO e GONSALVES, 2015).

As oximas nesse trabalho servem como intermediários reacionais para realizar as reações de cicloadição 1,3-dipolar, e foi a partir delas que foram obtidos os óxidos de nitrila (**15**) que atuam como componente 1,3-dipolar. Os aldeídos usados para obtenção das oximas desejadas foram escolhidos tendo em vista a diferenciação entre os sinais dos hidrogênios e carbonos nos espectros de RMN dos componentes dipolo e dipolarófilo dentro dos produtos de cicloadição logo foram escolhidos os benzaldeídos: 4-hidroxibenzaldeído (**18a**), 2,4-dihidroxibenzaldeído (**18b**), 4-bromobenzaldeído (**18c**), 4-nitrobenzaldeído e 4-clorobenzaldeído (**18e**) (Figura 18).

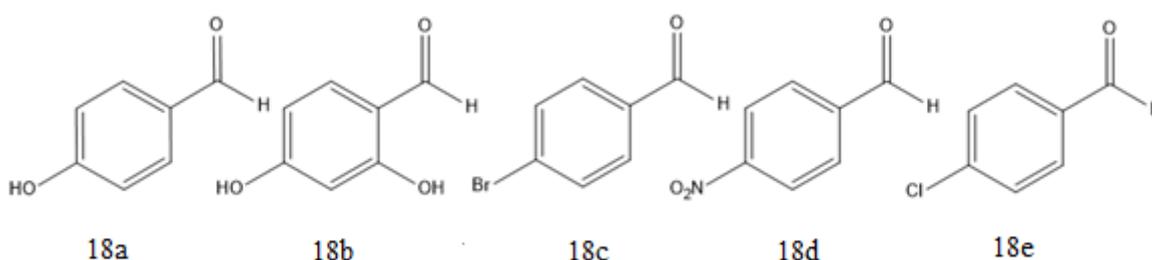


Figura 18- Benzaldeídos usados na obtenção das oximas.

5.2 Base de Schiff

As bases de Schiff fazem parte de uma classe de compostos orgânicos chamados de iminas, produto da condensação de aminas primárias com compostos carbonílicos. Essa classe possui fórmula geral $RHC=NR_1$, onde R e R_1 podem ser grupos alquílicos, arílicos, cíclicos ou heterocíclicos, no caso das bases de Schiff, um dos grupos é necessariamente arílico. Sua existência foi relatada pela primeira vez em 1864 por Ugo (Hugo) J. Schiff, pesquisador alemão, que passou grande parte da carreira na Itália. É considerado um dos fundadores da química moderna (FRITSCH, LAVAYEN e MERLO, 2018; FRITSCH E MERLO, 2016; HUSSAIN *et al.*, 2014; TIDWELL, 2008).

Em termos de compostos naturais, podemos observar a presença do grupo imina em vários compostos naturais. Estudos demonstraram que a presença desse grupo está intimamente ligada uma vasta quantidade de atividades biológicas que compostos que o contém apresentam, tais como: antifúngica, antibacteriana, antimalárica, antiproliferativa, anti-inflamatória, antiviral e antipirética. Sua importância se estendeu em muitos ramos da ciência, incluindo síntese orgânica, análise química, coordenação química, processos biológicos e ciência de cristais líquidos (FRITSCH, LAVAYEN e MERLO, 2018; FRITSCH E MERLO, 2016; HUSSAIN *et al.*, 2014).

Como mencionado acima, uma das formas de obtenção de uma base de Schiff é a condensação de aminas primárias com compostos carbonílicos. A (+)-rotundifolona (**1**) e seus análogos são compostos carbonílicos. Logo, podem ser usados como reagente na síntese dessas bases (**21**) (Figura 19). A amina usada foi sintetizada pela aluna de doutorado do PPGQ-URGS Luma Fritsch, que em seu trabalho estuda a possibilidade de obter um composto líquido cristalino a partir de moléculas desse tipo.

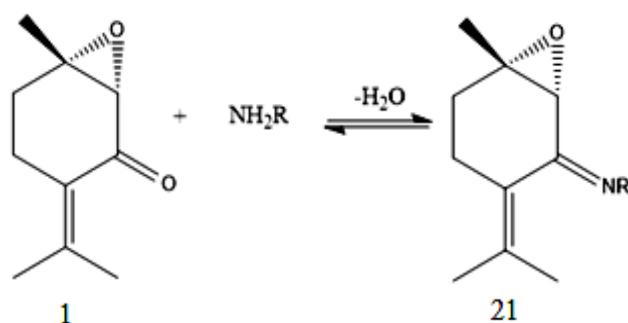


Figura 19- Reação de condensação de uma amina primária com (+)-rotundifolona (**1**) para formar a imina (**21**).

6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

6.1 Isolamento da (+)-rotundifolona

O óleo essencial das folhas secas de *L. pedunculosa* cedido pelo Prof. Dr. Emmanoel Vilaça Costa, foi submetido à técnica de cromatografia de camada delgada preparativa-CCDP, seguindo a metodologia empregada por Santos *et al.* (2016). Assim, cada 300 mg de óleo essencial foram diluídos em 1 mL de diclorometano (DCM) e aplicados sob 30 g de sílica suportados em uma placa de vidro de 20 cm x 20 cm.

Após a secagem do solvente a placa foi colocada em uma cuba cromatográfica, previamente saturada, contendo 150 mL de uma mistura de hexano (Hex) e acetato de etila (AcOEt) na proporção 9:1. Tal mistura agiu como eluente na corrida cromatográfica. Após a eluição do óleo essencial, a placa foi revelada em luz UV 365 nm. O solvente da placa foi evaporado e o processo repetido até que a separação das substâncias de interesse estivesse adequada.

Em seguida a porção de sílica onde se encontra a substância foi raspada e exposta a um volume de mistura extratora (AcOEt/DCM na proporção 8:2) suficiente para cobrir a quantidade de sílica retirada da placa, tal mistura agiu por cerca de 30 min. Em seguida a

sílica foi separada com auxílio de um funil de vidro sinterizado. Foram feitas mais duas extrações com a sílica separada utilizando volume equivalente de mistura extratora. O filtrado das três extrações foi reunido e concentrado à pressão reduzida.

6.2 Procedimento geral para redução dos monoterpenos com NaBH₄

Em um balão monotubular foi adicionado 0,6 mmol do terpeno (**1**, **12,13** ou **14**) e 3 mmol de borohidreto de sódio (NaBH₄) dissolvidos em 7,2 mL de tetrahidrofurano (THF) destilado, a reação foi deixada em agitação e refluxo por cerca de 6 h. Para isolar o produto após o término da reação, uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) 1M foi gotejada lentamente até formação de precipitado. Não havendo formação de precipitado ao ser adicionado o volume de base equivalente ao do solvente, a mistura foi lavada com água destilada. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO₄) e concentrada sob pressão reduzida (VALLEV, VOSTRIKOV e MIFTAKHOV, 2008).

6.3 Procedimento geral para bromação dos monoterpenos com NBS

Em um balão monotubular foram adicionados 3,3 mmol do terpeno (**1**, **12** ou **14**) e 3,3 mmol de NBS. Inicialmente a reação com (*R*)-(+)-pulegona (**14**) foi realizada sem uso de catalizador, posteriormente, havendo a necessidade de aplica-lo, foi utilizado 0,1 mmol de AIBN (no caso da (*R*)-(+)-pulegona (**14**) e da (*R*)-(-)-carvona (**12**)) ou luz UV 365 nm (no caso da (+)-rotundifolona (**1**)), dissolvidos em CHCl₃ (10 mL), a reação foi deixada em agitação e refluxo por aproximadamente 1 h. O solvente foi evaporado, em seguida o produto foi ressolubilizado em hexano e lavado com água destilada. Na reação com luz UV parte do produto não solubilizou nem em água nem em hexano, desse modo o mesmo foi ressolubilizado em AcOEt, seco com sulfato de magnésio e concentrado sob pressão reduzida (VORONA *et al.*, 2013).

6.4 Procedimento geral para síntese das oximas

Em um balão monotubular adicionou-se 1 mmol do aldeído (**18a**, **18b**, **18c**, **18d** ou **18e**) e o cloridrato de hidroxilamina $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,5 mmol) dissolvidos em etanol ou metanol (25 mL). Em seguida foi adicionado o acetato de sódio (AcONa, 4 mmol) dissolvido em água destilada (5 mL). A reação foi deixada sob refluxo por aproximadamente 1 h. O solvente foi evaporado ocorrendo assim a formação de cristais, os cristais foram filtrados e secos na bancada (LOPES, 2014; PASSO, 2012).

6.5 Procedimento geral para cicloadição 1,3 dipolar

Em um balão monotubular foram adicionados, sob agitação constante, DCM (20 mL), 1 mmol do terpeno (**1**) e 1mmol da oxima (**17**). Logo em seguida uma solução de hipoclorito de sódio 2 % (10 mL, 2 mmol) foi gotejada lentamente. A reação permaneceu a temperatura ambiente e agitação constante por 30 min. O diclorometano foi evaporado e foi adicionada água destilada para filtrar e lavar os produtos obtidos que foram secos na bancada (LOPES, 2014).

6.6 Procedimento geral para preparação das bases de Schiff

Em um balão monotubular, sob agitação constante, foi adicionado 1 mmol de amina e 1mmol do terpeno (**14**), dissolvidos em éter etílico (50 mL). A reação foi deixada em refluxo por 2 h na presença de uma peneira molecular, após o término da reação o produto foi concentrado à pressão reduzida (FRITSCH e MERLO, 2016).

6.7 Identificação e caracterização dos produtos

A identificação e a caracterização foram realizadas através de espectrometria de massas (EM), e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de H^1 , C^{13} , DEPT e bidimensionais. Os equipamentos usados para obtenção dos espectrogramas pertencem à

Central Analítica da Universidade Federal do Amazonas - CA UFAM e ao Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - IQ UFRGS.

Para as análises em EM foram preparadas soluções-mãe com concentração de 1 mg/mL das amostras em MeOH grau CLAE, uma alíquota de 10 µL dessas soluções foram diluídas em 1 mL de MeOH e analisadas pelo método de infusão direta, nos modos positivo e negativo de aquisição, utilizando fonte APCI e analisador *ion trap*.

Para as análises em RMN, cerca de 10 mg das amostras foram dissolvidas em aproximadamente 600 µL de CDCl₃ e adicionadas a tubos de ensaio específicos. Os aparelhos usados foram: Bruker Avance DRX-500(500 MHz para RMN de ¹H ou 125 MHz para RMN de ¹³C), Bruker Ascend400 (400 MHz para RMN de ¹H e 100 MHz para RMN de ¹³C).

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1 Isolamento da (+)-rotundifolona (1)

Ao revelar as placas de CCDP em luz UV 254, foi possível observar três substâncias principais, de acordo com a ordem de eluição na placa, foram identificadas como NFAS1, NFAR e NFAPI, sendo a NFAR o componente majoritário. Segundo Menezes *et al.* (2014), a (+)-rotundifolona (1) é o constituinte majoritário do óleo essencial de *L. pedunculosa*.

O rendimento percentual da extração foi calculado pelo quociente da massa da amostra pela massa de óleo bruto multiplicado por 100%. Esses dados são mostrados na Tabela 2. Foi também realizada uma análise da rotação ótica da amostra NFAR onde encontrou-se o $[\alpha]_{20}^D = + 171,4$.

Tabela 2- Rendimento do isolamento dos componentes do óleo essencial de *L. Pedunculosa* por CCDP

Código	Rendimento (%)
NFAS1	1,4
NFAR	68,7
NFAPI	3,2

Na Tabela 3, os dados de RMN (^1H , ^{13}C e DEPT-135) da substância de código NFAR são apresentados e comparados com os dados encontrados na literatura para o óxido de piperitenona ((+)-rotundifolona (**1**)). A análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 20) evidenciou a presença de três sinais em δ 1,48 (3H, *s*), 1,80 (3H, *d*, *J* 1,6 Hz) e 2,04 (3H, *s*) característicos de hidrogênios metílicos, um sinal em δ 3,24 (1H, *s*) típico de hidrogênio ligado a grupo epóxido e quatro sinais em δ 2,49 (1H, *m*), δ 1,88 (1H, *ddd*), δ 2,39 (1H, *m*) e δ 2,12 (1H, *m*) característicos de hidrogênios metilênicos.

Tabela 3- Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C da NFAR em comparação com os dados da literatura para rotundifolona (**1**).

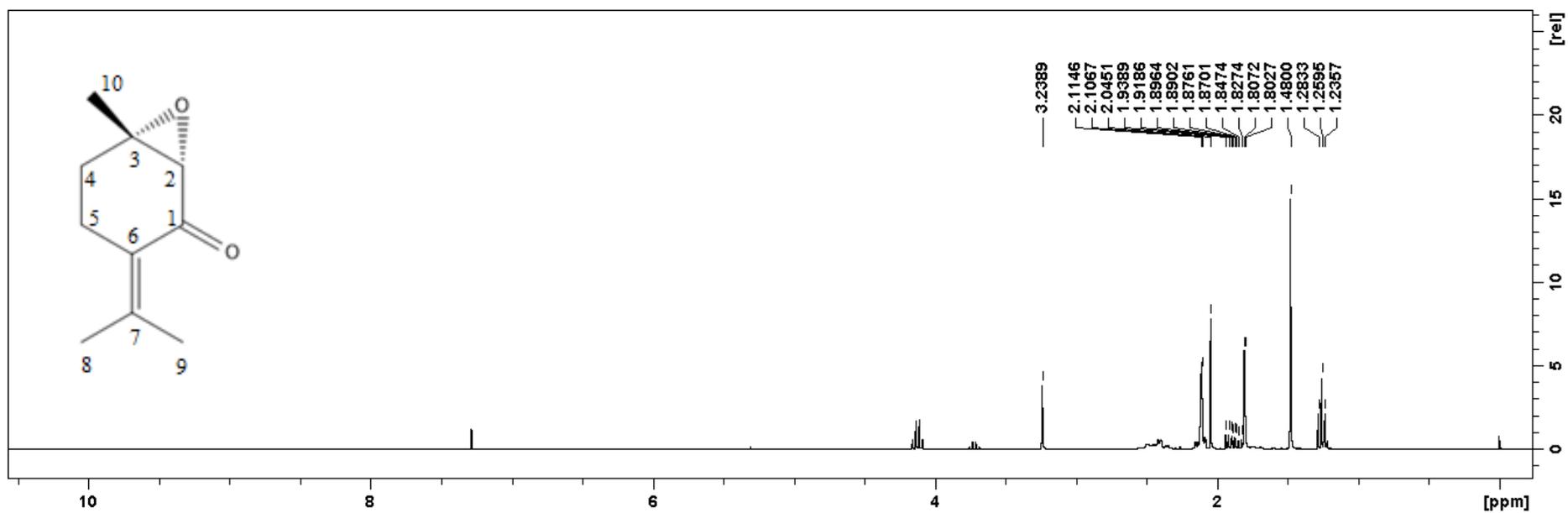
Posição	NFAR		(+)-rotundifolona (1)	
	^1H δ (mult.) ^a	^{13}C (δ) ^a	^1H δ (mult., <i>J</i> em Hz) ^b	^{13}C (δ) ^b
1		198,6, C=O		196,1, C
2	3,24 (1H, <i>s</i>)	63,4, CH	3,21 (1H, <i>s</i>)	63,0, CH
3		63,5, C		63,1, C
4	1,88 (1H, <i>ddd</i>)	27,9, CH ₂	1,80 (1H, <i>s</i>)	27,8, CH ₂
	2,12 (1H, <i>m</i>)		2,14 (1H, <i>m</i>)	
5	2,38 (1H, <i>m</i>)	23,1, CH ₂	2,30 (1H, <i>m</i>)	22,7, CH ₂
	2,49 (1H, <i>m</i>)		2,55 (1H, <i>m</i>)	
6	-	127,7, C	-	127,4, C
7	-	149,0, C	-	147,0, C
8	1,80 (3H, <i>m</i>)	23,1, CH ₃	1,77 (3H, <i>s</i>)	22,7, CH ₃
9	2,04 (3H, <i>s</i>)	23,2, CH ₃	2,06 (3H, <i>s</i>)	23,15, CH ₃
10	1,48 (3H, <i>s</i>)	21,8, CH ₃	1,46 (3H, <i>s</i>)	21,5, CH ₃

^aExperimento a 500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C em CDCl_3 , utilizando o TMS como padrão interno.

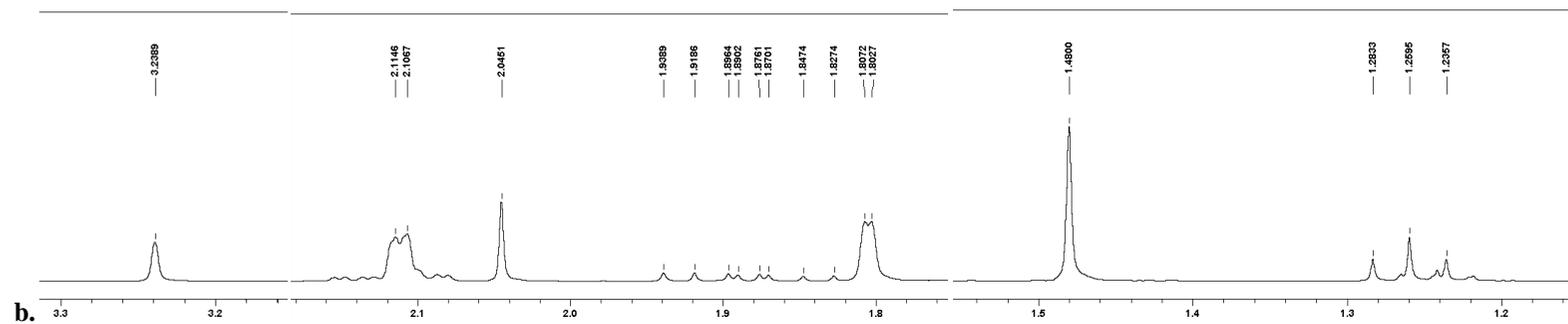
^bGUEDES *et al.*, 2004. (δ) Deslocamentos em ppm.

A análise conjunta dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) mostrou a presença de 10 átomos de carbono indicando tratar-se de um provável monoterpeneo, sendo três metílicos (CH_3) em δ 21,8 (C-10), 23,1 (C-8) e 23,1 (C-9), dois

metilênicos (CH₂) em δ 27,9 (C-4) e 23,2 (C-5), um metínico (CH) em δ 63,4 (C-2) e quatro carbonos quaternários (C) em δ 149,0 (C-7) e 127,7 (C-6) típicos de carbono sp², δ 198,6 (C-1) característico de grupo carbonila de cetona e δ 63,5 (C3) típico de carbono carbinólico. As análises dos espectros bem como a comparação entre esses e os dados da literatura sugere: que a substância isolada tratava-se da (+)-rotundifolona (**1**).



a.



b.

Figura 20- a. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) da (+)-rotundifolona (**1**) e b. ampliações 1,2-1,6 ppm, 1,7-2,2 ppm e 3,2-3,3 ppm.

7.2 Redução

7.2.1 (R)-(-)-Carvona (12)

Usou-se borohidreto de sódio em solvente THF a fim de reduzir a (R)-(-)-carvona (**12**), ou mais especificamente, a carbonila à álcool secundário. Segundo VALEEV, VOSTRIKOV e MIFTAKHOV (2008) essa reação resulta nos produtos diastereoisométricos, (-)-*cis*-carveol e (-)-*trans*-carveol, ele relata que a reação com o reagente de Luche ($\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$) resulta no isômero *cis* com rendimento de 90%, o mesmo isômero também pode ser obtido usando $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ com o rendimento de 80%, na reação com LiAlH_4 foi encontrado um pequeno excesso do isômero *trans*, a Figura 21 mostra a essa reação.

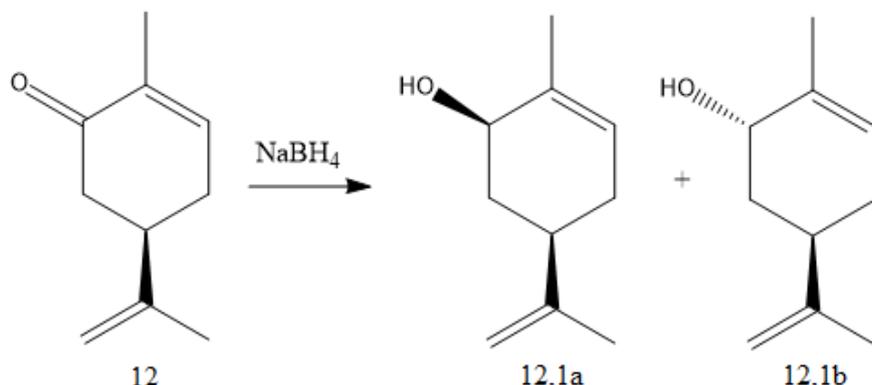


Figura 21- Reação de redução da (R)-(-)-carvona (**12**) e os produtos, (-)-*cis*-carveol (**12.1a**) e (-)-*trans*-carveol (**12.1b**), descritos na literatura.

Análise do espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) da amostra (Figura 22) evidenciou a presença de quatro sinais em δ 0,95 (1H, *dd*), δ 1,02 (3H, *d*), δ 1,44, (1H, *td*) e δ 1,73 (1H, *tl*) característicos de hidrogênio ligado a carbono metilênico sp³, dois sinais em de δ 1,85 (3H, *dd*) e δ 1,85 (3H, *t*) típico de hidrogênios metílicos, um sinal em δ 2,15 (1H, *qt*) de hidrogênio ligado há carbono terciário, um sinal em δ 3,74 (1H, *m*) de hidrogênio ligado a carbono sp³ ligado a átomo eletronegativo e sinais em δ 4,68 (1H, *s*), δ 4,72 (1H, *s*) e δ 5,48

(1H, *m*) característicos de hidrogênio ligado a carbono sp^2 esse ultimo possui deslocamento químico maior devido sua localização em cadeia fechada.

Quando observamos a Figura 23, que apresenta o espectro de RMN de ^{13}C da amostra, podemos encontrar 10 sinais de maior intensidade nos deslocamentos δ 19,0 (C9) e δ 20,5 (C10) característico de carbono de metila vizinho a carbono sp^2 , δ 31,0 (C4) e δ 37,9 (C5) característicos de carbonos metilênicos localizados em cadeia fechada, δ 40,5 (C3) e δ 70,7 (C6) característicos de carbonos sp^3 localizados em cadeia aberta ligados a átomos com alta eletronegatividade, no primeiro caso um átomo de carbono sp^2 e no segundo o átomo de oxigênio da hidroxila, δ 109,0 (C8), δ 123 (C1), δ 136,3 (C2) e δ 148,9 (C7), característicos de carbonos do tipo sp^2 .

A Tabela 4 resume os dados dos deslocamentos dos hidrogênios e carbonos retirados do espectro acima citado para fins de comparação com os deslocamentos encontrados na literatura para o reagente usado e o produto esperado. Fazendo a comparação entre os deslocamentos encontrados na literatura para o reagente de partida percebemos algumas mudanças nos deslocamentos, as mais drásticas são nas posições 1, 3 e 6, os carbonos nessas posições passaram, dos deslocamentos de δ 199,9, δ 161,0 e δ 41,1, no reagente para δ 70,7, δ 123,0 e δ 40,7 no produto, respectivamente. O mesmo ocorre com os sinais de H, principalmente pelo surgimento de um sinal em δ 3,74 que não aparece no espectro do reagente. Já quando comparamos os sinais da amostra com os sinais dos deslocamentos por RMN dos hidrogênios do carveol descritos na literatura, vemos uma semelhança muito maior.

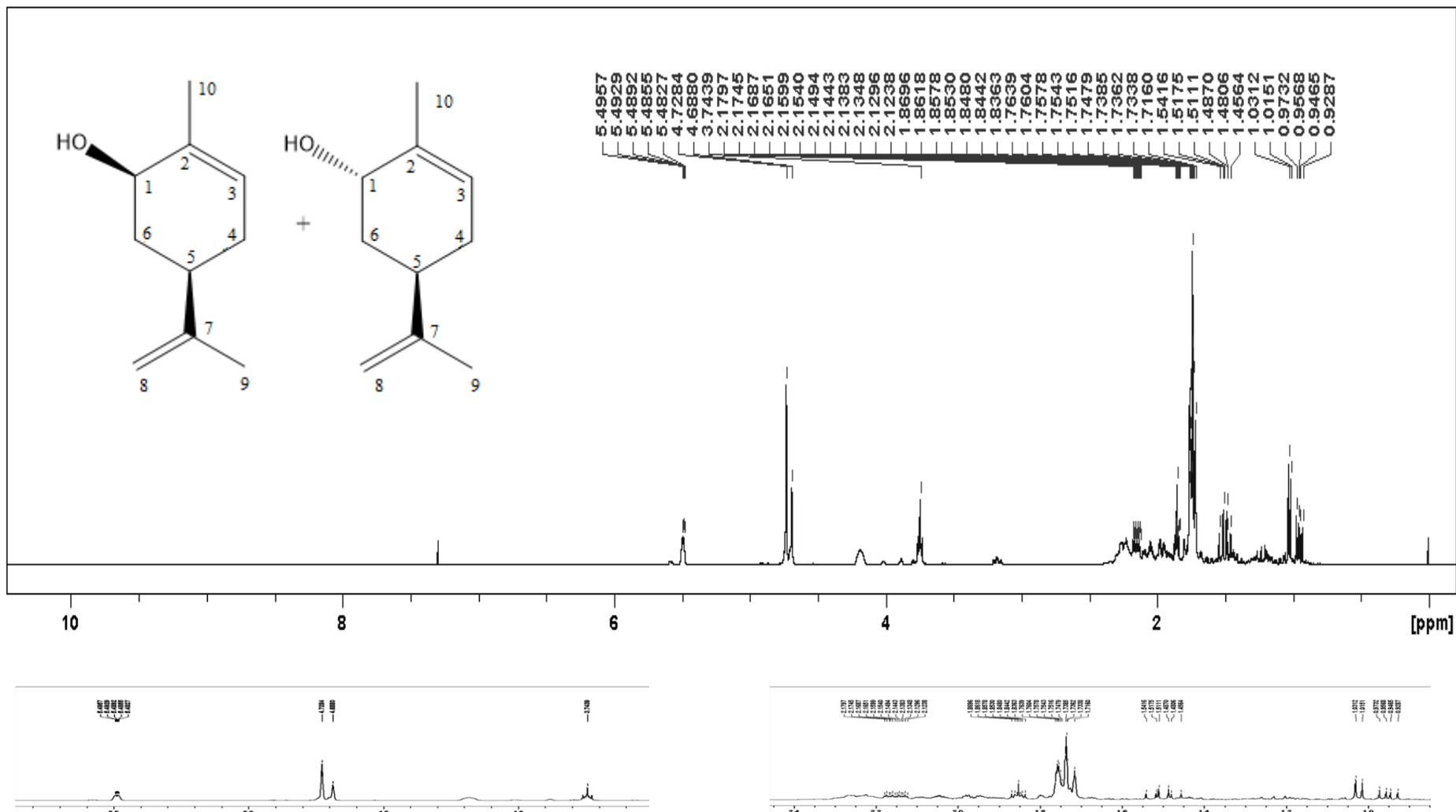


Figura 22- Espectro de RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) dos produtos (-)-*cis*-carveol (**12.1a**) e (-)-*trans*-carveol (**12.1b**) e ampliações entre 3,5-6,0 ppm e entre 0,9-2,4 ppm.

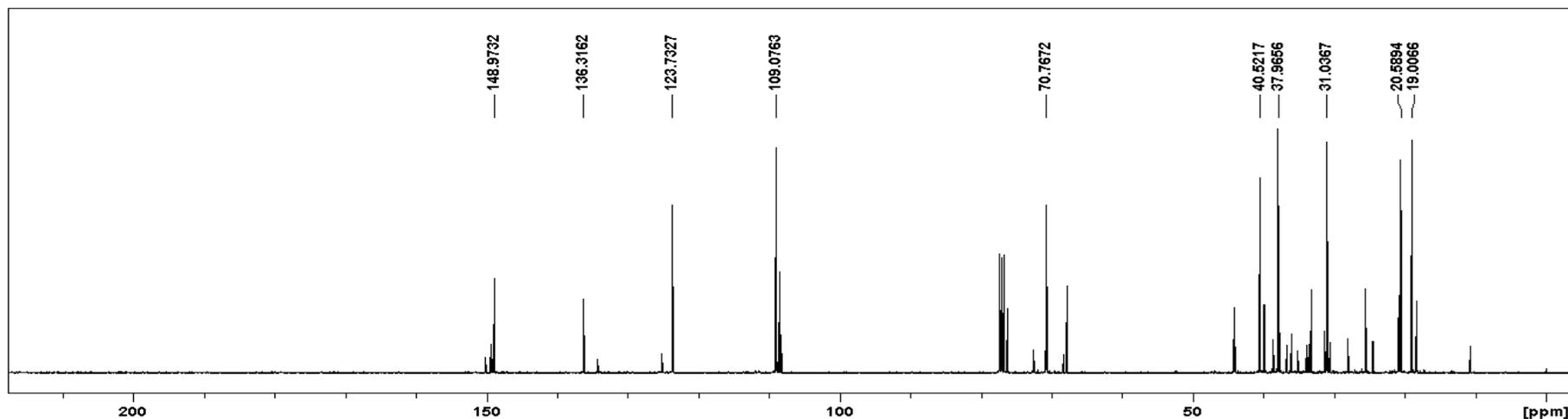


Figura 23- Espectro de RMN de ^{13}C (Hz, CDCl_3) dos produtos (-)-*cis*-carveol (**12.1a**) e (-)-*trans*-carveol (**12.1b**).

Tabela 4- Comparação dos dados de RMN de ^1H e dos produtos [(-)-*cis*-carveol (**12.1a**) e (-)-*trans*-carveol (**12.1b**)] com os dados retirados de literatura para a (R)-(-)-carvona (**12**),o carveol (literatura).

Posição	Produtos	(R)-(-)-carvona (12)			Carveol	
		^{13}C (δ) ^a	^1H δ (mult.) ^b	^{13}C (δ) ^b	^1H δ (mult.) ^c	^{13}C (δ) ^d
1	3,74 (1H, <i>m</i>) e 1,02 (OH)	70,7	-	199,9, C=O	4,17 (1H, <i>s</i>) e 1,85-2,30 (1H, <i>m</i>)	68,8
2	5,48 (1H, <i>m</i>)	136,1	5,95 (1H, <i>s</i>)	134,4, CH	5,44 (1H, <i>m</i>)	135,0
3	-	123,0	-	161,0, C		123,3
4	1,02(1H, <i>d</i>) e 0,95 (1H, <i>dd</i>)	31,0	2,50 (2H, <i>m</i>)	38,0, CH ₂	1,85-2,30 (1H, <i>m</i>)	31,4
5	2,15 (1H, <i>qt</i>)	37,9	2,70 (1H, <i>m</i>)	41,0, CH	1,85-2,30 (1H, <i>m</i>)	36,0
6	1,44 (1H, <i>td</i>) e 1,73 (1H, <i>tl</i>)	40,5	2,30 (2H, <i>m</i>)	41,1, CH ₂	1,47-1,52 (1H, <i>m</i>) e 1,85-2,30 (1H, <i>m</i>)	35,8
7	-	148,9	-	143,5, C	-	149,1
8	4,68 (1H, <i>s</i>) e 4,72 (1H, <i>s</i>)	109,0	4,80 (2H, <i>d</i>)	110,9, CH ₂	4,71 (2H, <i>s</i>)	107,5
9	1,85 (1H, <i>dd</i>)	20,5	1,79 (3H, <i>s</i>)	20,0, CH ₃	1,72 (3H, <i>s</i>)	21,5
10	1,85 (3H, <i>t</i>)	19,0	2,00 (3H, <i>s</i>)	22,0, CH ₃	1,74 (3H, <i>d</i>)	18,2

^a Experimento a 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C em CDCl_3 , utilizando o TMS como padrão interno. ^bGAMBA, 2008 ^cVALEEV *et al.*, 2008 e ^dSANTOS *et al.*, 2015.

Partindo para a análise dos espectros de massas (Figuras 24) vemos que no modo negativo não foi possível visualizar o íon de m/z 151, mas no modo positivo de aquisição vemos o íon de m/z 153, ou seja, podemos inferir que a reação de redução da (*R*)-(-)-carvona (**12**) resultou na formação dos isômeros *cis*-carveol (**12.1a**) e *trans*-carveol (**12.1b**), tendo em vista que a reação de redução não é estereoespecífica.

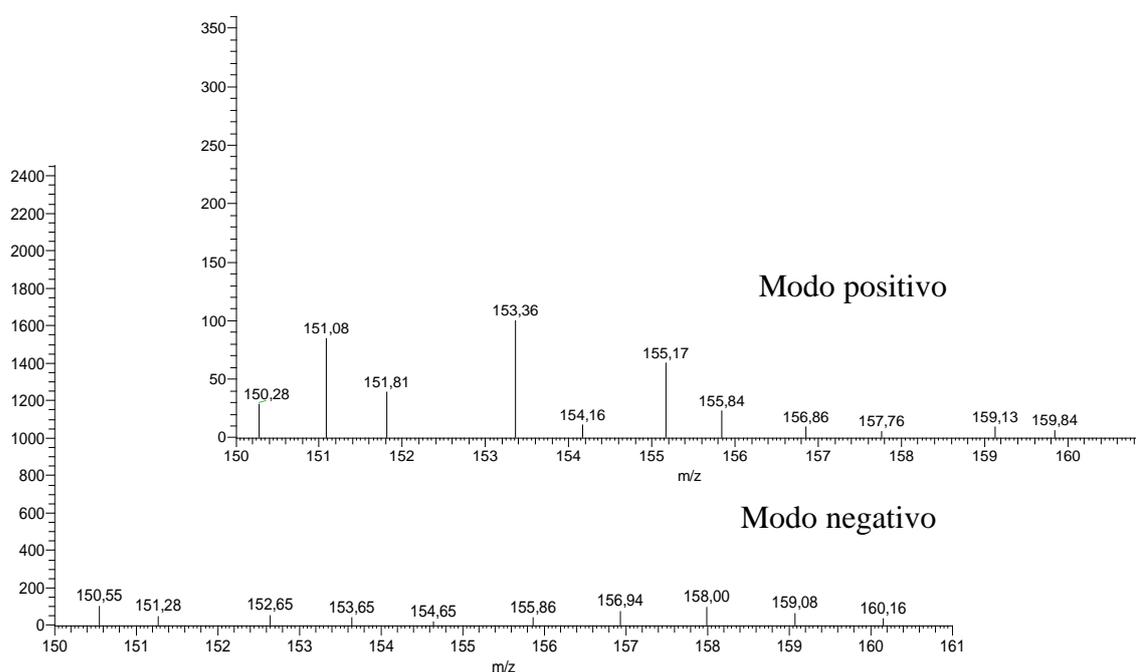


Figura 24- Espectros de massas nos modo negativo e positivo dos produtos (-)-*cis*-carveol (**12.1a**) e (-)-*trans*-carveol (**12.1b**), fonte APCI.

7.2.2 (-)-Mentona (**13**)

Após a exposição da (-)-mentona (**13**) ao borohidreto de sódio em solvente THF esperava-se reduzir a carbonila à álcool, resultando no (-)-mentol e/ou (-)-neomentol. Em 2002, Vetere *et al.*, obtiveram esses álcoois através da hidrogenação da mentona (**13**) usando catalisadores Pt/SiO₂, no mesmo artigo ele faz menção a outros métodos de obtenção desses álcoois, a partir da mentona (**13**) ou da (*R*)-(+)-pulegona (**14**), como o processo Takasago, hidrogenação de Ni-Raney, redução com NaBH₄ ou Rh suportado em SiO₂ ou Al₂O₃, a reação é mostrada na Figura 25.

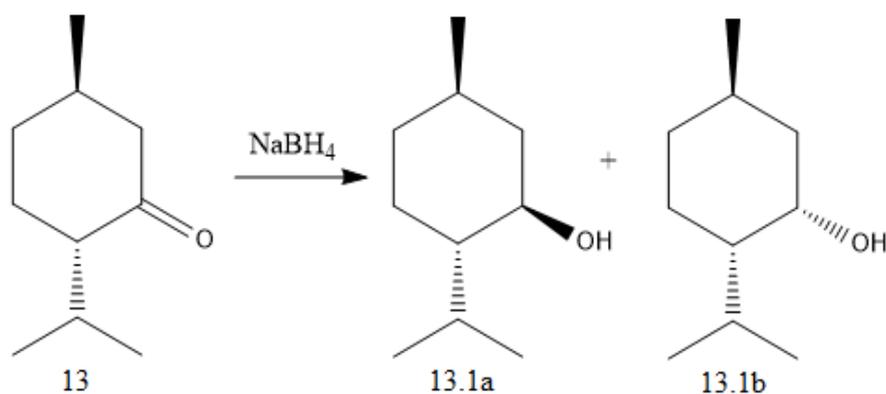


Figura 25- Reação de redução da (-)-mentona (**13**) e os produtos mentol (**13.1a**) e neomentol (**13.1b**), descritos na literatura.

Análise do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da amostra (Figura 26) evidenciou a presença de uma região com sinais, δ 0,80 (3H, *d*), δ 0,85 (1H, *t*), δ 0,91 (3H, *t*), δ 1,00 (3H, *s*), δ 1,01 (1H, *s*), δ 1,85 (1H, *m*), δ 1,97 (1H, *d*) e δ 2,18 (1H, *m*), típico de hidrogênios metílicos e metilênicos, um sinal em δ 3,39 (1H, *td*) de hidrogênio ligado a carbono sp^3 vizinho a hidroxila e um sinal em δ 4,10 (1H, *sl*) característico de hidrogênio de troca.

Quando observamos Figura 27, que apresenta o espectro de RMN de ^{13}C da amostra, podemos encontrar 10 sinais de uma intensidade um pouco maior nos deslocamentos δ 16,0 (C10), δ 20,9 (C9) e δ 22,1 (C8) característicos de carbono de metila ligado a carbono sp^2 , δ 25,7 (C7) característico de carbono terciário sp^3 , δ 31,6 (C5) e δ 31,5 (C6) característicos de carbonos metilênicos localizados em cadeia fechada, δ 45,0 (C1) característico de carbono terciário sp^3 localizado em cadeia fechada, δ 50,0 (C2) característico de carbono metilênico localizado em cadeia fechada vizinho a carbono de carbonila, δ 71,3 (C4) característico de carbono terciário sp^3 localizado em cadeia fechada vizinho a carbono carbonílico e δ 212,4 (C3) característico de carbono carbonílico. A Tabela 5 resume esses dados.

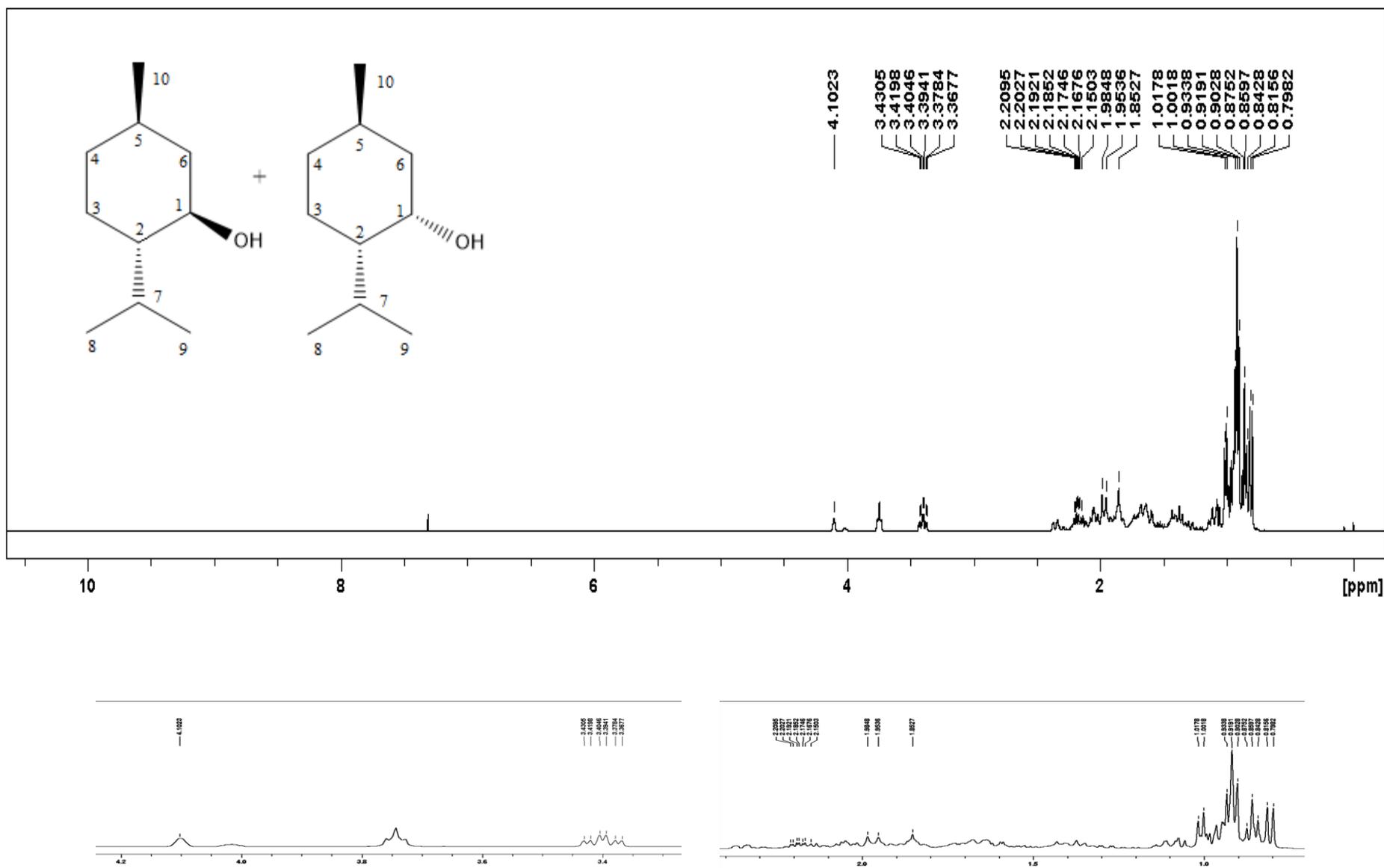


Figura 26- Espectro de RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) os produtos mentol (13.1a) e neomentol (13.1b) e ampliações.

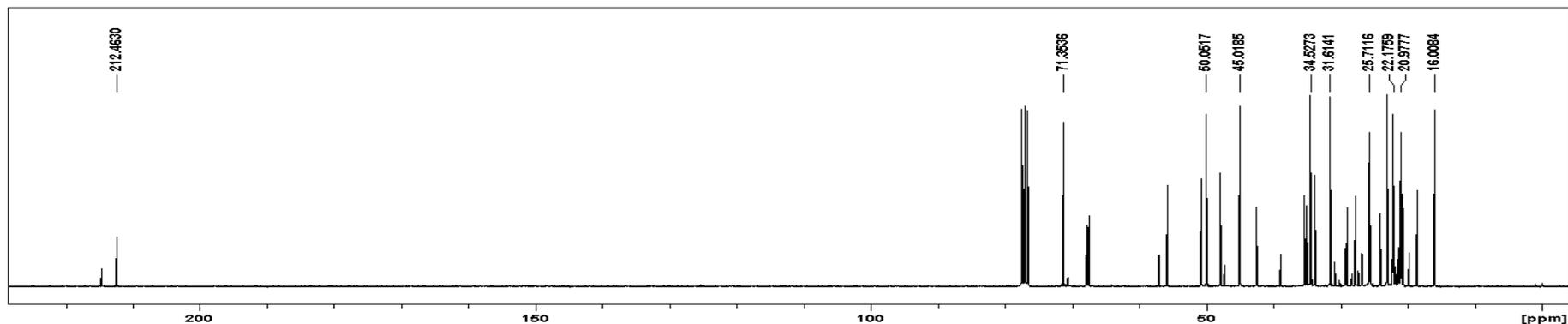


Figura 27- Espectro de RMN de ^{13}C (100 Hz, CDCl_3) os produtos mentol (**13.1a**) e neomentol (**13.1b**).

Tabela 5- Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos produtos [mentol (**13.1a**) e neomentol (**13.1b**)] com os dados retirados de literatura para o mentol.

Posição	Produtos		(-)-mentona (16)		Mentol	
	^1H δ (mult.) ^a	^{13}C (δ) ^a	^1H δ (mult.) ^b	^{13}C (δ) ^b	^1H δ (mult.) ^c	^{13}C (δ) ^c
1	3,39 (1H, <i>td</i>) e 4,10 (1H, <i>sl</i>)	71,3 ou 212,4	-	211,9	3.41	71.5, CH
2	1,01 (1H, <i>s</i>)	50,0	1,99	55,9	1.11	50.2, CH
3	0,94 (1H, <i>m</i>) e 1,65 (1H, <i>m</i>)	23,3	2,05 e 1,37	27,9	0.96 e 1.61	23.2, CH_2
4	0,85 (1H, <i>t</i>) e 1,85 (1H, <i>m</i>)	31,5	1,37 e 1,85	34,0	0.84 e 1.66	34.6, CH_2
5	1,45 (1H, <i>m</i>)	31,6	1,85	35,49	1.43	31.6, CH
6	0,93 (1H, <i>m</i>) e 1,97 (1H, <i>d</i>)	45,0	1,91 e 2,34	50,9	0.95 e 1.97	45.1, CH_2
7	2,18 (1H, <i>m</i>)	25,7	2,13	26,0	2.17	25.8, CH
8	1,00 (3H, <i>s</i>)	20,9	0,91	21,1	0.93	21.0, CH_3
9	0,80 (3H, <i>d</i>)	16,0	0,85	18,7	0.81	16.1, CH_3
10	0,91 (3H, <i>t</i>)	22,1	1,01	22,9	0.91	22.2, CH_3

^a Experimento a 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C em CDCl_3 , utilizando o TMS como padrão interno. ^b ^cBERGER e SICKER, 2009.

Quando analisamos os espectros de massas da amostra (Figura 28) no modo negativo não houve boa ionização e no modo positivo aparecem os íons de m/z 157 e m/z 155, referentes, respectivamente ao álcool e a cetona protonados. De posse desses resultados podemos inferir que a amostra é uma mistura de três componentes principais (-)-mentol (**13.1a**), neomentol (**13.1b**) e (-)-mentona (**13**), e ainda supor, tendo como base as intensidades relativas dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C , que esta última encontra-se em uma concentração maior, ou seja, o rendimento da reação foi menor quando comparado aos outros produtos de redução.

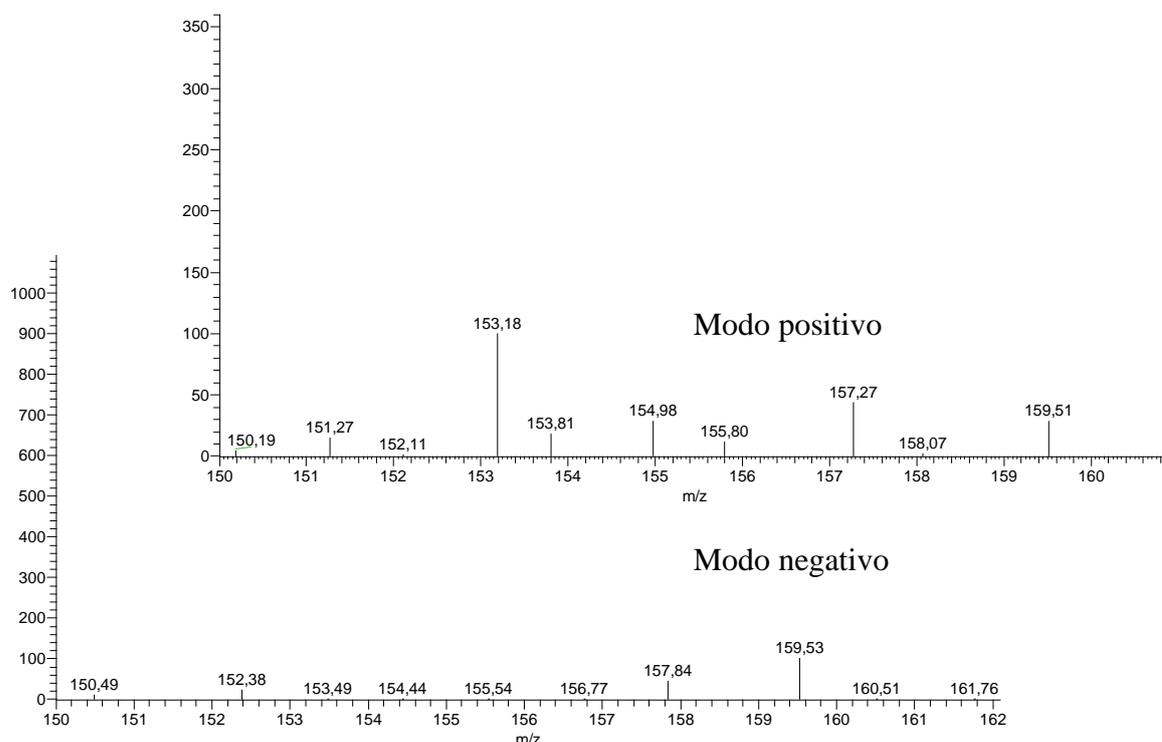


Figura 28- Espectros de massas nos modos negativo e positivo dos produtos mentol (**13.1a**) e neomentol (**13.1b**), fonte APCI.

7.2.3 (*R*)-(+)-Pulegona (**14**)

Após a exposição da (*R*)-(+)-pulegona (**14**) ao borohidreto de sódio em solvente THF esperava-se reduzir a carbonila à álcool secundário, produzindo assim os isômeros *cis* e *trans*.

Entretanto, segundo Ravichandran e Divakar (1996), essa reação gera uma mistura apenas de *cis*-pulegol e isopulegol (Figura 29).

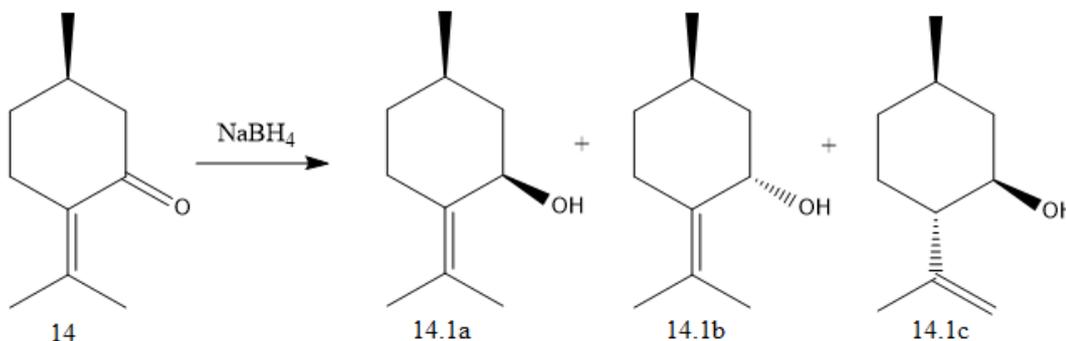


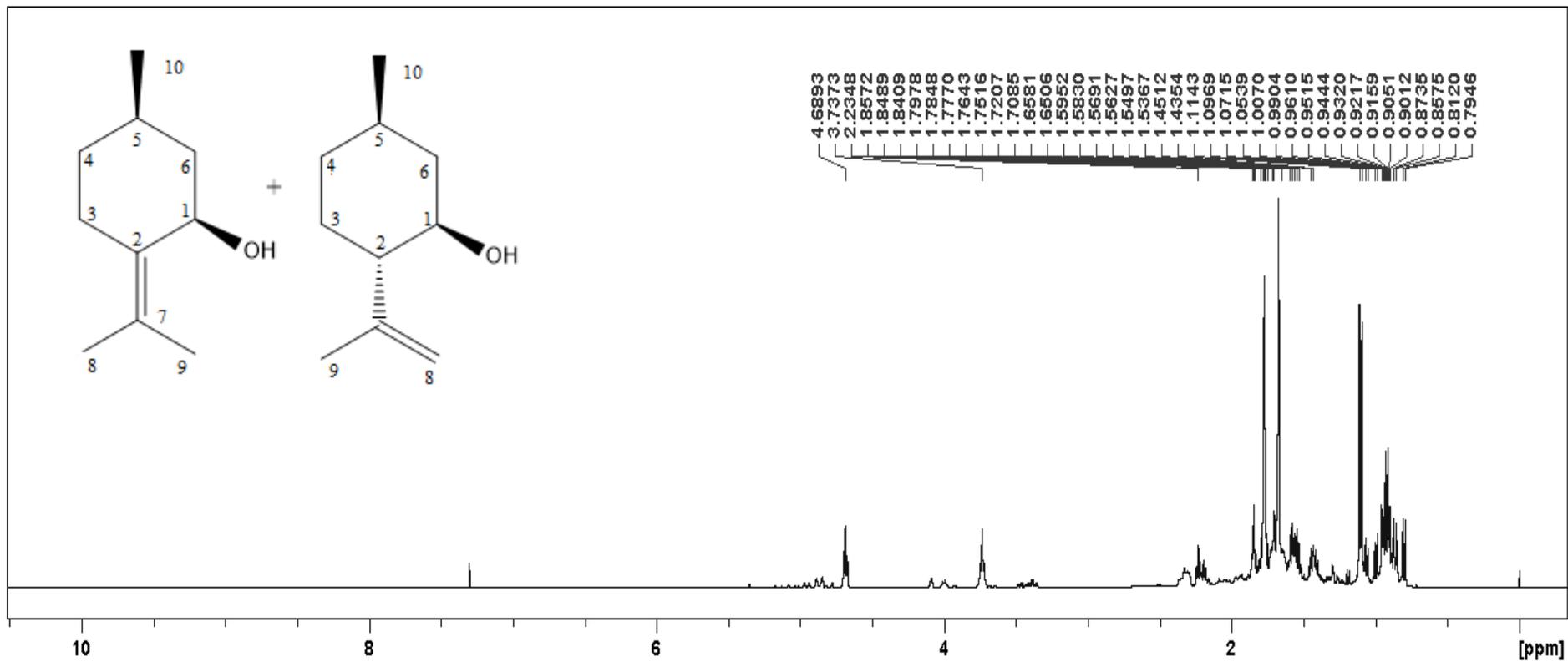
Figura 29- Reação de redução da pulegona (**14**) e os produtos descritos na literatura, *cis*-pulegol (**13.1a**), *trans*-pulegol (**14.1b**) e isopulegol (**14.1c**).

Análise do espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) da amostra (Figura 30) evidenciou a presença de dois sinais em δ 1,90 (6H, *m*) e δ 2,16 (3H, *t*) característicos de grupos metílicos, um sinal em δ 6,55 (1H, *s*) típico de hidrogênio de hidroxila, em δ 4,72 hidrogênio alfa de hidroxila e dois sinais em δ 2,32 (2H, *tq*) e δ 2,34 (2H, *t*), além do multiplete na faixa de δ 1,4-1,8 (3H, *m*) característicos de hidrogênios ligados a carbonos secundários.

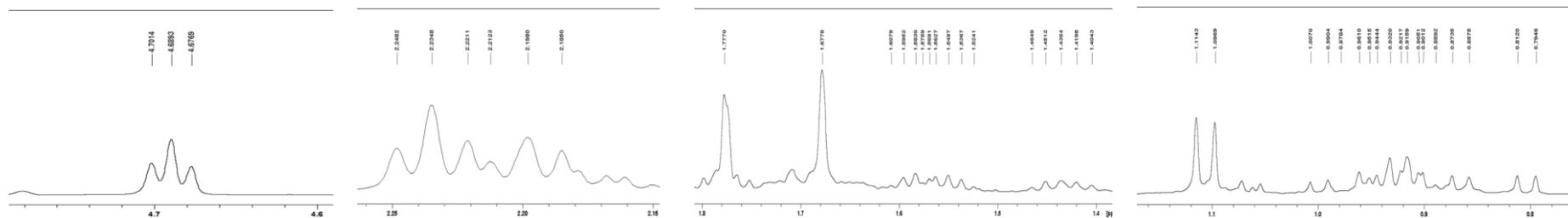
Quando observamos a Figura 31, que apresenta o espectro de RMN de ¹³C da amostra, podemos encontrar 10 sinais de maior intensidade nos deslocamentos δ 19,7 (C10), δ 21,5 (C9) e δ 20,5 (C8) característico de carbono metílico, δ 22,3 (C3), δ 31,9 (C4) e δ 39,6 (C6) característicos de carbonos metilênicos localizados em cadeia fechada, δ 26,9 (C5) característico de carbono terciário *sp*³, δ 68,2 (C1) característico de carbono *sp*³ localizados em cadeia aberta ligado a átomos com alta eletronegatividade nesse caso o átomo de oxigênio da hidroxila, δ 126,3 ppm (C2) e δ 132,7 ppm (C7), característicos de carbonos do tipo *sp*².

Na Tabela 6 reunimos os dados dos deslocamentos RMN de ^1H e de ^{13}C tanto da amostra, com o da pulegona (**14**), reagente de partida, e dos possíveis produtos *cis* e isopulegol. É evidente a mudança de quase todos os sinais quando comparamos reagente e produto, principalmente os sinais na posição 1, δ 3,72 (1H de OH) e δ 4,68 (1H) que são observados na amostra mas não no reagente bem com a diferença discrepante entre os deslocamento dos carbonos nessa mesma posição, δ 68,2 na amostra e δ 204,3.

Na prática, essas mudanças indicam a que a redução do grupo carbonila à álcool secundário foi realizada com sucesso. Olhando agora para outra metade da tabela, alguns deslocamentos dos hidrogênios e carbonos em RMN dos produtos esperados, comparando com os dados obtidos para amostra percebemos certa semelhança com os sinais do *cis*-pulegol, o mesmo se aplica ao isopulegol. O que é indicativo de que a amostra possui os dois isômeros em mistura.



a



b

Figura 30- a. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos produtos [cis-pulegol (**14.1a**) e isopulegol (**14.1c**)]; b. ampliações entre 0,7-1,2 ppm; 4-1,8 ppm; 2,18-2,26 ppm e 4,6-4,8 ppm.

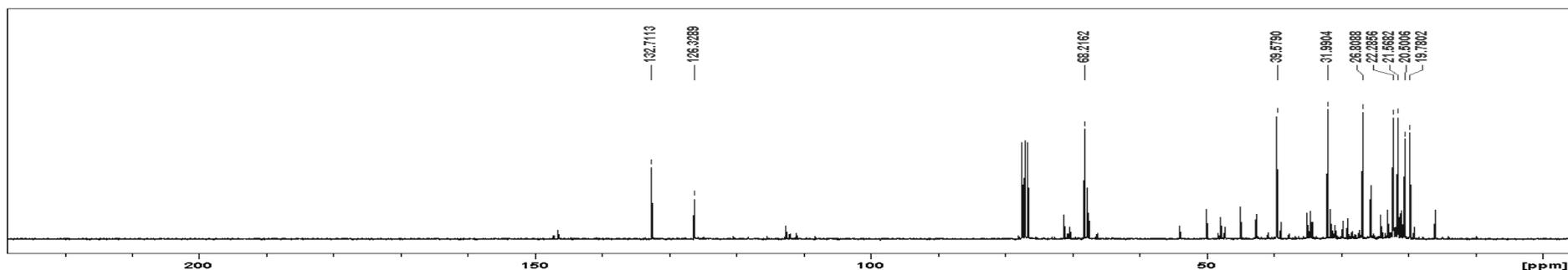


Figura 31- Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) dos produtos [cis-pulegol (**14.1a**) e isopulegol (**14.1c**)].

Tabela 6- Comparação dos dados de RMN ^1H e ^{13}C dos produtos [cis-pulegol (**14.1a**) e isopulegol (**14.1c**)] com os dados retirados de literatura para a (R)-(+)-pulegona (**14**), o cis-pulegol e o isopulegol.

Posição	Produtos		(R)-(+)-pulegona		Cis-pulegol		Isopulegol	
	^1H δ (mult.) ^a	^{13}C (δ) ^a	^1H δ (mult.) ^b	^{13}C (δ) ^b	^1H δ (mult.) ^c	^{13}C (δ) ^d	^1H δ (mult.) ^c	^{13}C (δ) ^d
1	4,68 (1H, <i>t</i>) e 3,72 (1H, <i>sl</i>)	68,2, CH	-	204.3, C=O	5,7(1H, <i>m</i>) e 3,5 (1H, <i>m</i>)	69,2, CH	-	70,4, CH
2	-	132,7, C	-	131.9, C	-	133.7, C	3,4 (1H, <i>ddt</i>)	54,1, CH
3	2,34 (2H, <i>m</i>)	22,3, CH ₂	1,85 (1H, <i>m</i>) e 1,90-2,20 (1H, <i>m</i>)	28.7, CH ₂	1,2-2,2 (2H, <i>m</i>)	CH ₂	1,2-2,2 (2H, <i>m</i>)	CH ₂
4	2,32 (2H, <i>m</i>)	31,9, CH ₂	1,28 (2H, <i>d</i>)	32.9, CH ₂	1,2-2,2 (2H, <i>m</i>)	CH ₂	1,2-2,2 (2H, <i>m</i>)	CH ₂
5	1,4-1,8 (1H, <i>m</i>)	26,9, CH	2,45 (1H, <i>dd</i>)	31.7, CH ₂	1,2-2,2 (2H, <i>m</i>)	CH	1,2-2,2 (2H, <i>m</i>)	CH
6	1,4-1,8 (2H, <i>m</i>)	39,6, CH ₂	2,68 (2H, <i>d</i>)	50.9, CH ₂	1,2-2,2 (2H, <i>m</i>)	CH ₂	1,2-2,2 (2H, <i>m</i>)	CH ₂
7	-	126,3, C	-	141.9, C	-	127.7, C	-	146.7, C
8	1, 90 (3H, <i>m</i>)	20,5, CH ₃	1,90 (3H, <i>m</i>)	22.2, CH ₃	1,6-1,7 (3H, <i>m</i>)	CH ₃	1,75 (3H, <i>s</i>)	112.4, C
9	1, 90 (3H, <i>m</i>)	21,5, CH ₃	1,74(3H, <i>m</i>)	23.1, CH ₃	1,6-1,7 (3H, <i>m</i>)	CH ₃	4,85 (2H, <i>m</i>)	CH ₂
10	2,16 (1H, <i>s</i>)	19,7, CH ₃	0,95 (3H, <i>d</i>)	21.8, CH ₃	1,0 (3H, <i>s</i>)	CH ₃	1,0 (3H, <i>d</i>)	CH ₃

^a Experimento a 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C em CDCl_3 , utilizando o TMS como padrão interno. ^b FRENCH (2002) ^c RAVICHANDRAN e DIVAKAR (1996) e ^d FRANSEN *et al.* (1984).

O espectro de massas no modo negativo (Figura 32) revela um sinal em m/z 153, compatível com a ionização do álcool pela perda de um próton. Já no espectro de massas no modo positivo, podemos observar o íon de m/z 155 referente ao álcool protonado. Dessa forma, todas as informações citadas até aqui confirmam que o produto obtido é o *cis*-pulegol em mistura com seu isômero o isopulegol (154 g/mol), tal como na literatura citada.

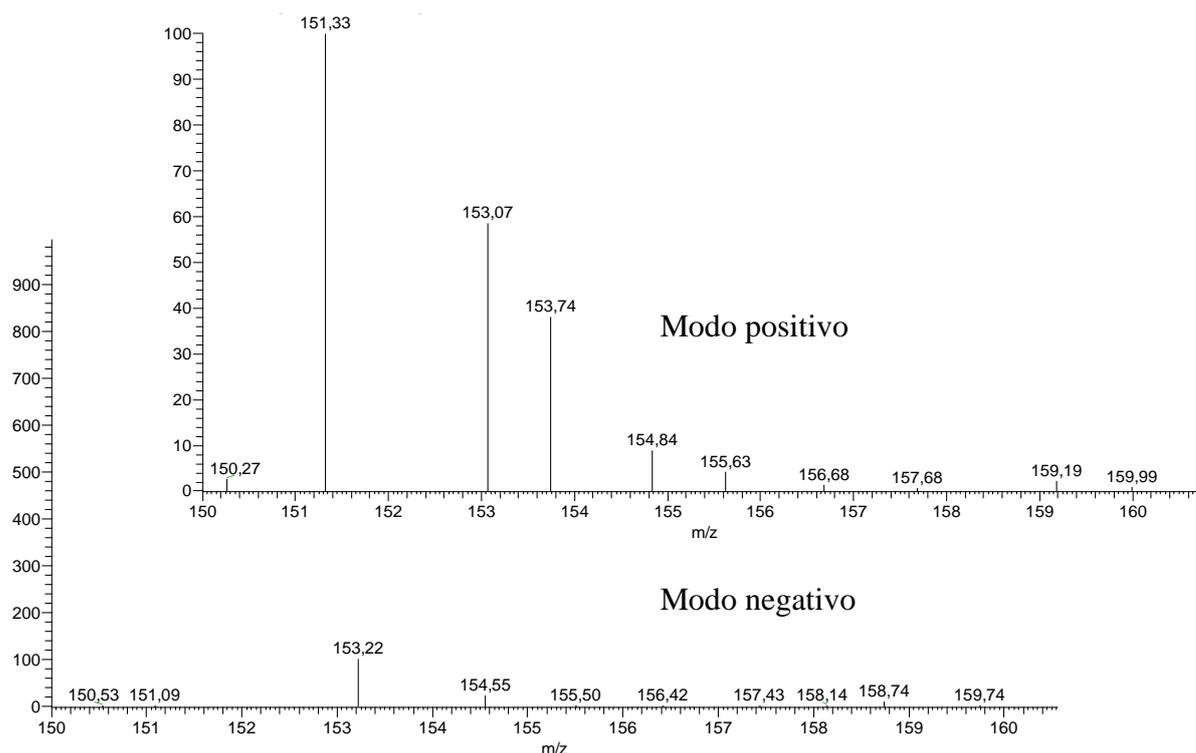


Figura 32- Espectros de massas nos modos negativo e positivo dos produtos [*cis*-pulegol (**14.1a**) e isopulegol (**14.1c**)], fonte APCI.

7.2.4 (+)-Rotundifolona (**1**)

Quando a (+)-rotundifolona (**1**) foi exposta ao borohidreto de sódio em solvente THF esperava-se reduzir a carbonila à álcool secundário. Em 1957, Shimizu *et al.* ao realizar a reação de redução na (+)-rotundifolona (**1**) utilizando o hidreto de lítio/alumínio obtiveram dois produtos nos quais houve redução tanto da carbonila quanto do anel epóxi. Afirmaram ainda que a redução utilizando esse reagente gera preferencialmente álcoois terciários, desse

modo, os produtos 1,3-diol são majoritários em relação aos produtos 1,2-diol no caso da (+)-rotundifolona (**1**) (Figura 33).

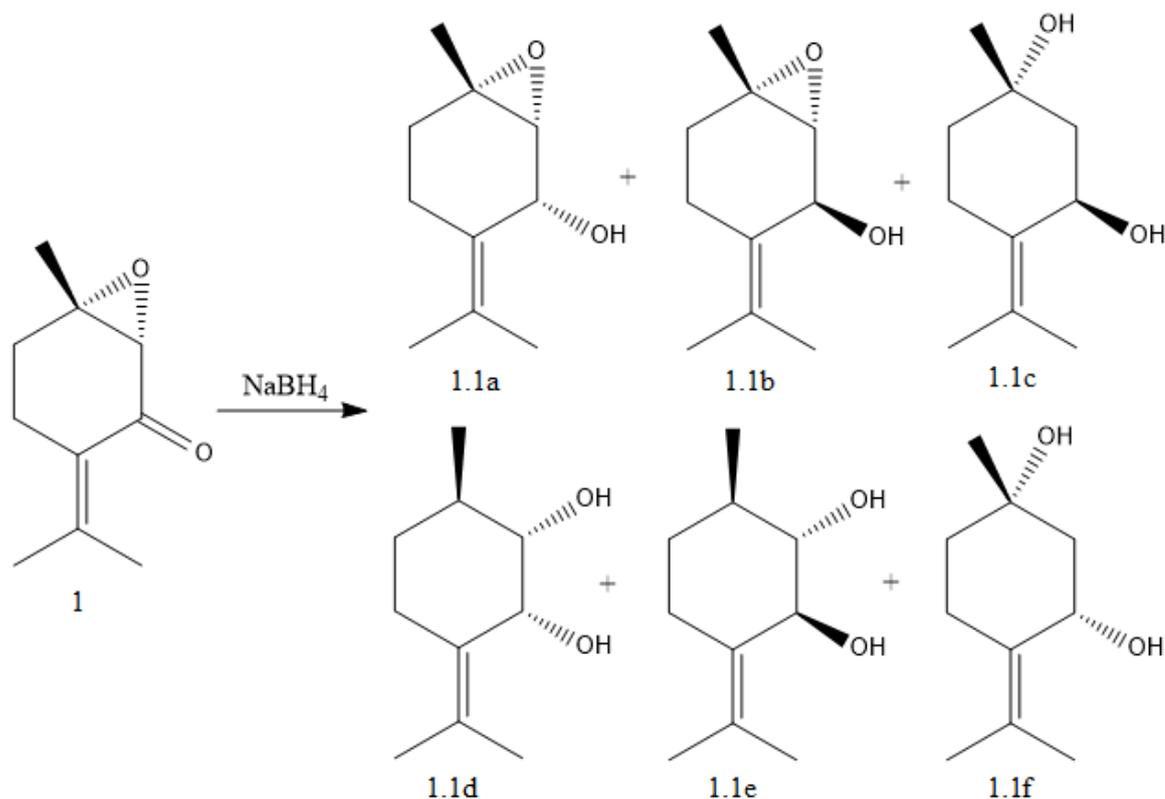
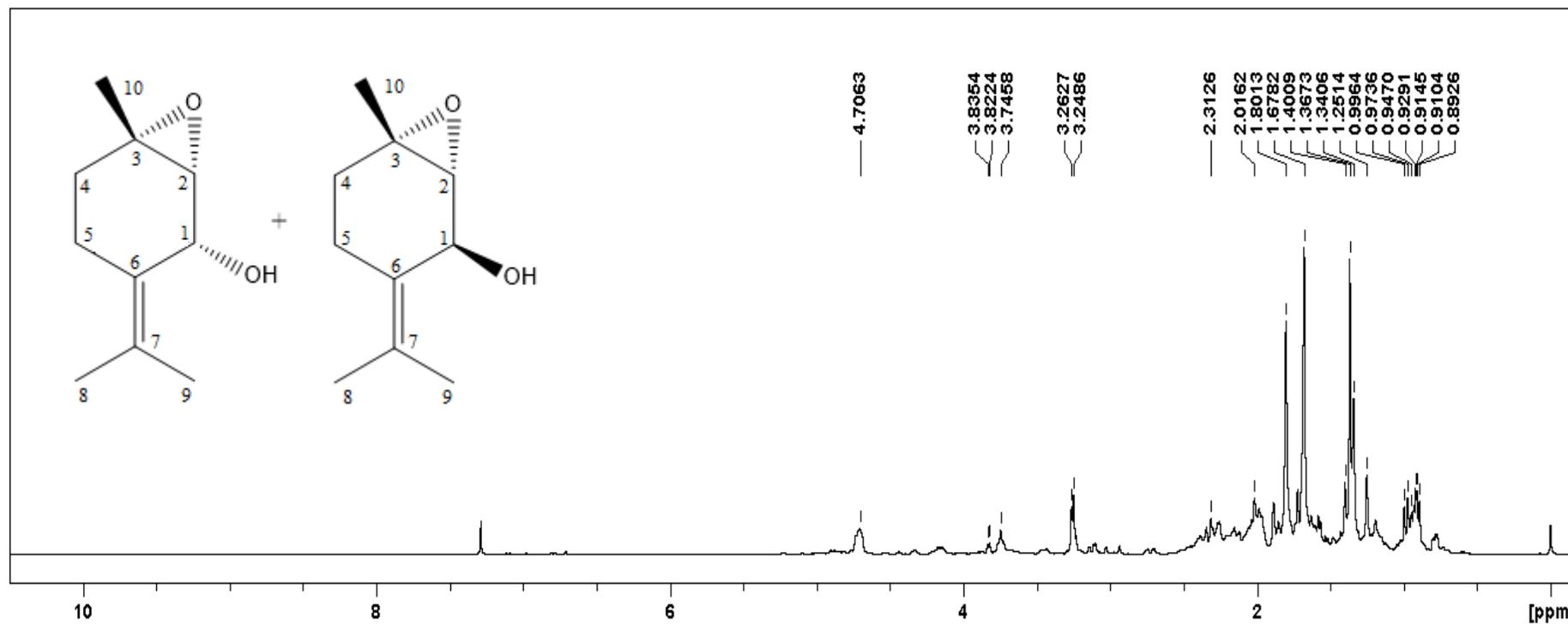


Figura 33- Reação de redução da (+)-rotundifolona (**1**) e produtos, trans-rotundifolol (**1.1a**) e cis-rotundifolol (**1.1b**), ainda não descritos na literatura, e os isômeros *cis* e *trans* dos 1,2 e 1,3 dióis obtidos por Shimizu *et al*, 1957.

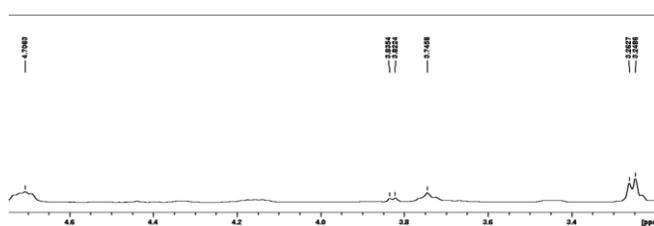
Análise do espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) da amostra (Figura 34) evidenciou a presença de uma região com sete sinais em δ 0,91 (1H, *m*), δ 0,98 (1H, *d*), δ 1,25 (1H, *s*) e δ 2,01 (1H, *s*) característicos de hidrogênio ligado a carbono metilênico *sp*³, δ 1,36 (3H, *t*), δ 1,67 (3H, *s*) e δ 1,80 (3H, *s*) característicos de hidrogênios metílicos, e outra contendo um sinal em δ 3,25 (1H, *d*) característico de hidrogênio, vizinho a um grupo epóxi, um sinal em δ 3,78 (1H, *m*) de alfa à hidroxila e um sinal em δ 4,70 (1H, *m*) característico de hidrogênio de troca.

Quando observamos a Figura 35, que apresenta o espectro de RMN de ^{13}C da amostra, podemos encontrar 10 sinais de maior intensidade nos deslocamentos δ 19,9 (C10), δ 20,3 (C9) e δ 20,9 (C8) característico de carbonos metílicos, δ 22,4 (C5), δ 30,2 (C4) característicos de carbonos metilênicos localizados em cadeia fechada, δ 60,8 (C2), δ 62,0 (C3) característico de carbono de grupo epoxi, δ 64,2 (C1) característico de carbono sp^3 localizados em cadeia aberta ligado a átomos com alta eletronegatividade nesse caso o átomo de oxigênio da hidroxila, δ 128,6 (C6) e δ 130,5 (C7), característicos de carbonos do tipo sp^2 .

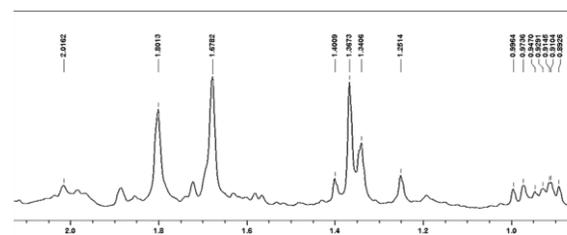
Como podemos perceber pelos dados apresentados acima, nesse caso, o anel epóxi permaneceu embora a carbonila tenha sido reduzida. Não podemos descartar, porém, a hipótese de que uma pequena parte do produto também tenha sido reduzido a diol como no caso da redução com hidreto de lítio alumínio acima citada, isso poderia explicar a ‘poluição’ dos espectros.



a



b



c

Figura 34- a. Espectro de RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) dos produtos [trans-rotundifolol (**1.1a**) e cis-rotundifolol (**1.1b**)]; b. ampliação entre 3,3-4,8 ppm; c. ampliação entre 0,9-2,1 ppm.

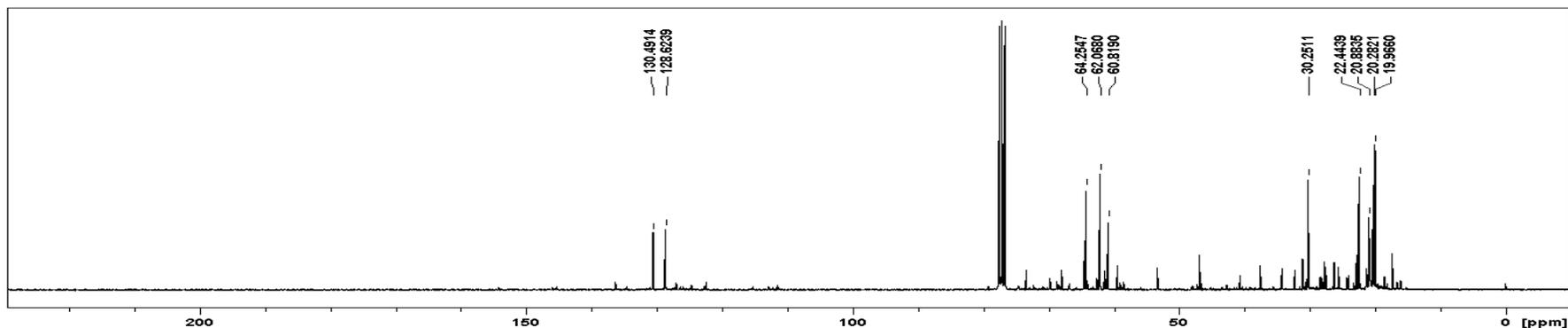


Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (Hz, CDCl_3) dos produtos [trans-rotundifolol (**1.1a**) e cis-rotundifolol (**1.1b**)].

Tabela 7- Comparação dos dados de RMN ^1H e ^{13}C dos produtos [trans-rotundifolol (**1.1a**) e cis-rotundifolol (**1.1b**)] com os dados retirados de literatura para a (+)-rotundifolona (**1**).

Posição	Produtos:		(+) -rotundifolona (1)	
	trans-rotundifolol (1.1a) e cis-rotundifolol (1.1b)			
	^1H δ (mult.)	^{13}C (δ)	^1H δ (mult.)	^{13}C (δ)
1	3,78 (1H, <i>m</i>) e 4,70 (1H, <i>m</i>)	64,2, CH	-	198,6, C=O
2	3,25 (1H, <i>s</i>)	60,8, CH	3,24 (1H, <i>s</i>)	63,4, CH
3	-	62,0, C	-	63,5, C
4	1,25 (1H, <i>s</i>) e 2,01 (1H, <i>s</i>)	30,2, CH_2	1,88 (1H, <i>ddd</i>) e 2,12 (1H, <i>m</i>)	27,9, CH_2
5	0,91 (1H, <i>m</i>) e 0,98 (1H, <i>d</i>)	22,4, CH_2	2,38 (1H, <i>m</i>) e 2,49 (1H, <i>m</i>)	23,1, CH_2
6	-	128,6, C	-	127,7, C
7	-	130,5, C	-	149,0, C
8	1,67 (3H, <i>s</i>)	20,9, CH_3	1,80 (3H, <i>m</i>)	23,1, CH_3
9	1,80 (3H, <i>s</i>)	20,3, CH_3	2,11 (3H, <i>dd</i>)	23,2, CH_3
10	1,36 (3H, <i>t</i>)	19,9, CH_3	1,48 (3H, <i>s</i>)	21,8, CH_3

^aExperimento a 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C em CDCl_3 , utilizando o TMS como padrão interno.

A análise dos espectros de massas (Figuras 36) mostra mais uma vez que houve uma ionização muito baixa no modo negativo por tanto, vamos focar nossa atenção ao espectro do modo positivo de aquisição, os íons $[M+1]^+$ presentes são: m/z 150, que resulta da perda de água, m/z 153, que é o pico mais intenso, gerado pela perda de um átomo de oxigênio, m/z 169, gerado pela protonação do álcool, os picos acima de m/z 170 possuem intensidade baixa, quase nula. Desse modo comprova-se que a amostra é composta principalmente pela mistura dos isômeros inéditos *trans*-rotundifolol (**1.1a**) e *cis*-rotundifolol (**1.1b**).

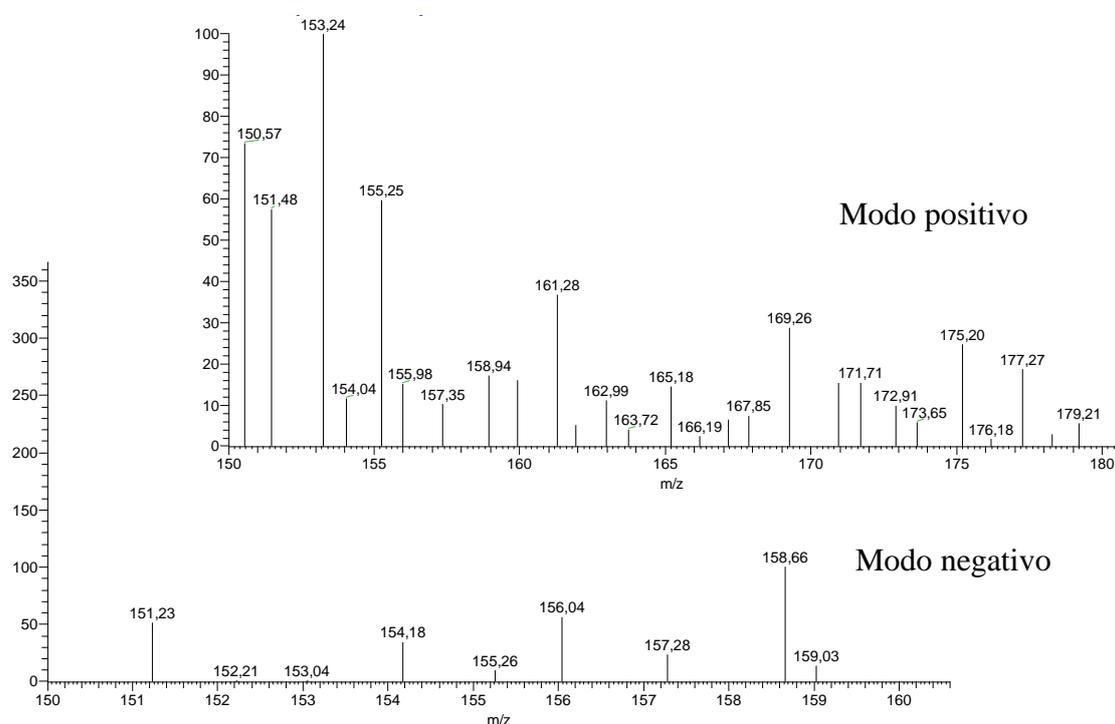


Figura 36- Espectros de massas nos modos negativo e positivo dos produtos [*trans*-rotundifolol (**1.1a**) e *cis*-rotundifolol (**1.1b**)], fonte APCI.

7.3 Bromação

7.3.1 (*R*)-(-)-Carvona (**12**)

Nessa reação específica, de todas as moléculas estudadas, a (*R*)-(-)-carvona (**12**) é a que apresenta o maior número de possíveis produtos (Figura 37). Isso se dá devido à presença de duas ligações π , ou seja, há nessa molécula uma quantidade maior de hidrogênios em

posição alílica, o que abre até a possibilidade de um produto bromado em mais de uma posição para diminuir as chances disso acontecer nós usamos o NBS em 1 equivalente mol.

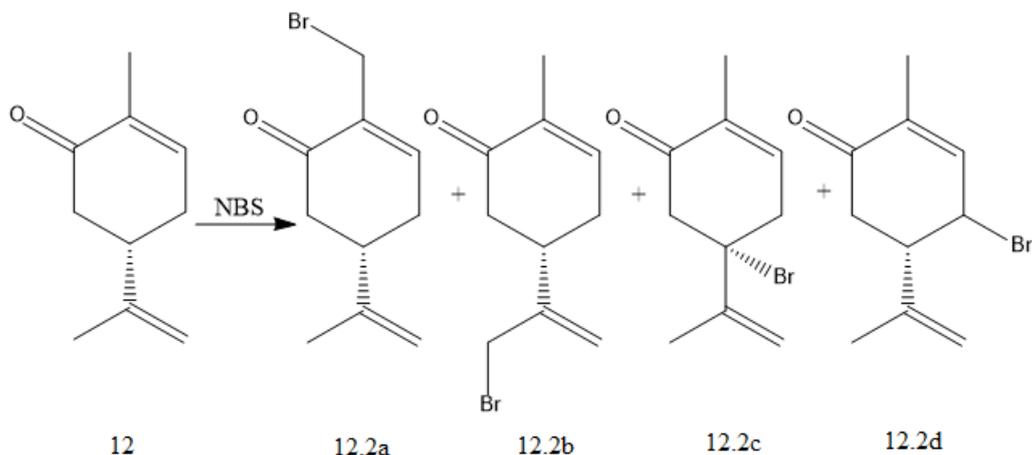


Figura 37- Reação de bromação alílica da (*R*)-(-)-carvona (**12**) e seus possíveis produtos

Análise do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da amostra (Figura 38) evidenciou a presença de uma região com três sinais em δ 1,75 (3H, *t*) característico de hidrogênio metílico, δ 1,78 (1H, *s*) e δ 1,88 (1H, *d*) característicos de hidrogênio ligado a carbono metilênico, outra com sinais em δ 2,34 (1H, *m*), δ 2,55 (1H, *m*) característicos de hidrogênio ligado a carbono metilênico, δ 4,01 (1H, *s*) de hidrogênio ligado a carbono terciário vizinho de carbonos sp^2 , δ 4,77 (2H, *d*) de hidrogênios vizinhos a grupo eletronegativo, δ 5,06 (1H, *s*) e δ 5,31 (1H, *s*) de hidrogênios ligados a carbono sp^2 e δ 6,80 (1H, *sl*) de hidrogênio ligado a carbono sp^2 e vizinho a carbonila.

Vemos que a amostra é provavelmente dos produtos 9-bromo-carvona (**12.2a**) e 10-bromo-carvona (**12.2b**). A substituição ocorreu no carbono metílico, talvez favorecido pelo impedimento estérico presente nas outras duas posições. A Tabela 8 traz os dados citados acima.

Outra observação que podemos fazer é a presença de dois sinais na faixa acima de 6 ppm, característico de hidrogênio de troca. A princípio pensamos se tratar de algum interferente, como presença de solvente ou resíduos da reação, entretanto, em um artigo publicado em 2009, Ceylan descreve que obteve um produto bromado e hidroxilado, usando NBS, ele atribui isso a presença de água no meio reacional.

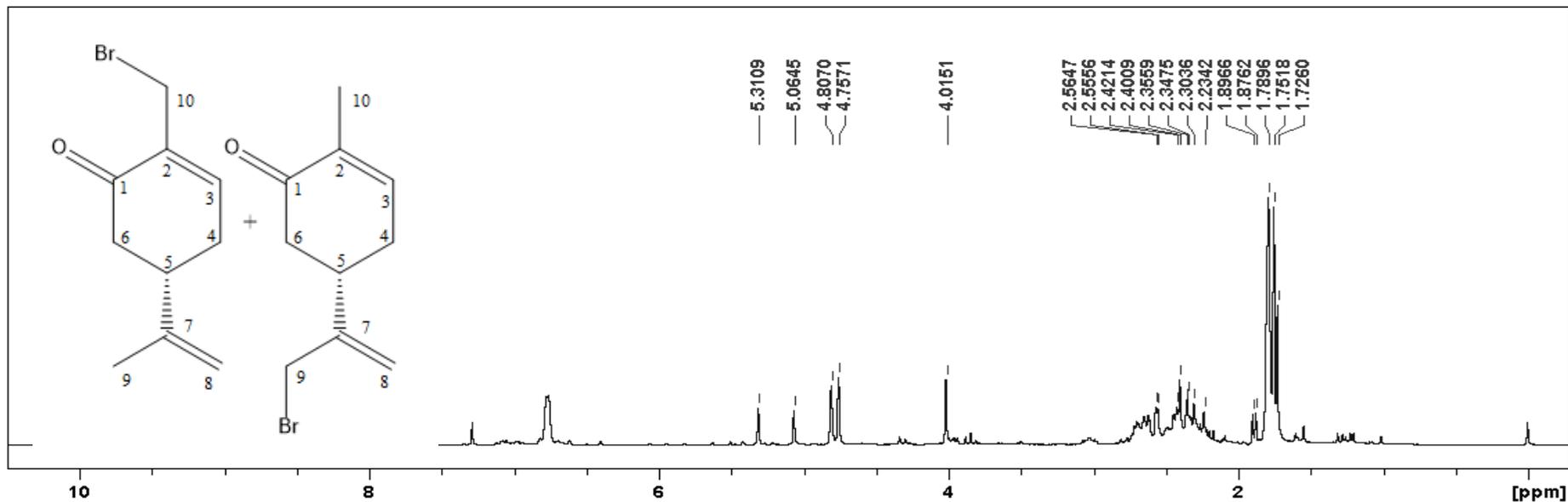


Figura 38- Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos produtos 9-bromo-carvona (**12.2a**) e 10-bromo-carvona (**12.2b**).

Tabela 8- Dados de RMN de ^1H dos produtos 9-bromo-pulegona (**12.2a**) e 10-bromo-carvona (**12.2b**) e (*R*)-(-)-carvona (**12**).

Posição	Produtos ^1H δ (mult.) ^a	(<i>R</i>)-(-)-carvona (12) ^1H δ (mult.) ^b
1	-	-
2	6,80 (1H, <i>s</i>)	5,95 (1H, <i>s</i>)
3	-	-
4	1,78 (1H, <i>s</i>) e 1,88 (1H, <i>d</i>)	2,50 (2H, <i>m</i>)
5	4,01 (1H, <i>s</i>)	2,70 (2H, <i>m</i>)
6	2,34 (1H, <i>m</i>) e 2,55 (1H, <i>m</i>)	2,30 (2H, <i>m</i>)
7	-	-
8	5,06 (1H, <i>s</i>) e 5,31 (1H, <i>s</i>)	4,80 (2H, <i>d</i>)
9	4,77 (2H, <i>d</i>)	1,79 (3H, <i>s</i>)
10	1,75 (3H, <i>t</i>)	2,00 (3H, <i>s</i>)

^aExperimento a 400 MHz para ^1H , utilizando o TMS como padrão interno. ^bGAMBA, 2008.

Nos espectros de massas da amostra (Figuras 39), no modo positivo aparecem os picos m/z 341 e m/z 313, o primeiro é compatível com a adição de dois átomos de bromo e dois átomos de oxigênio na estrutura da pulegona e o segundo com a perda de uma molécula de CO. No modo negativo, pode-se observar os íons de m/z 233, m/z 219 e o íon de m/z 251, que pode ser atribuído a adição de um átomo de bromo e oxidação da carvona (**12**).

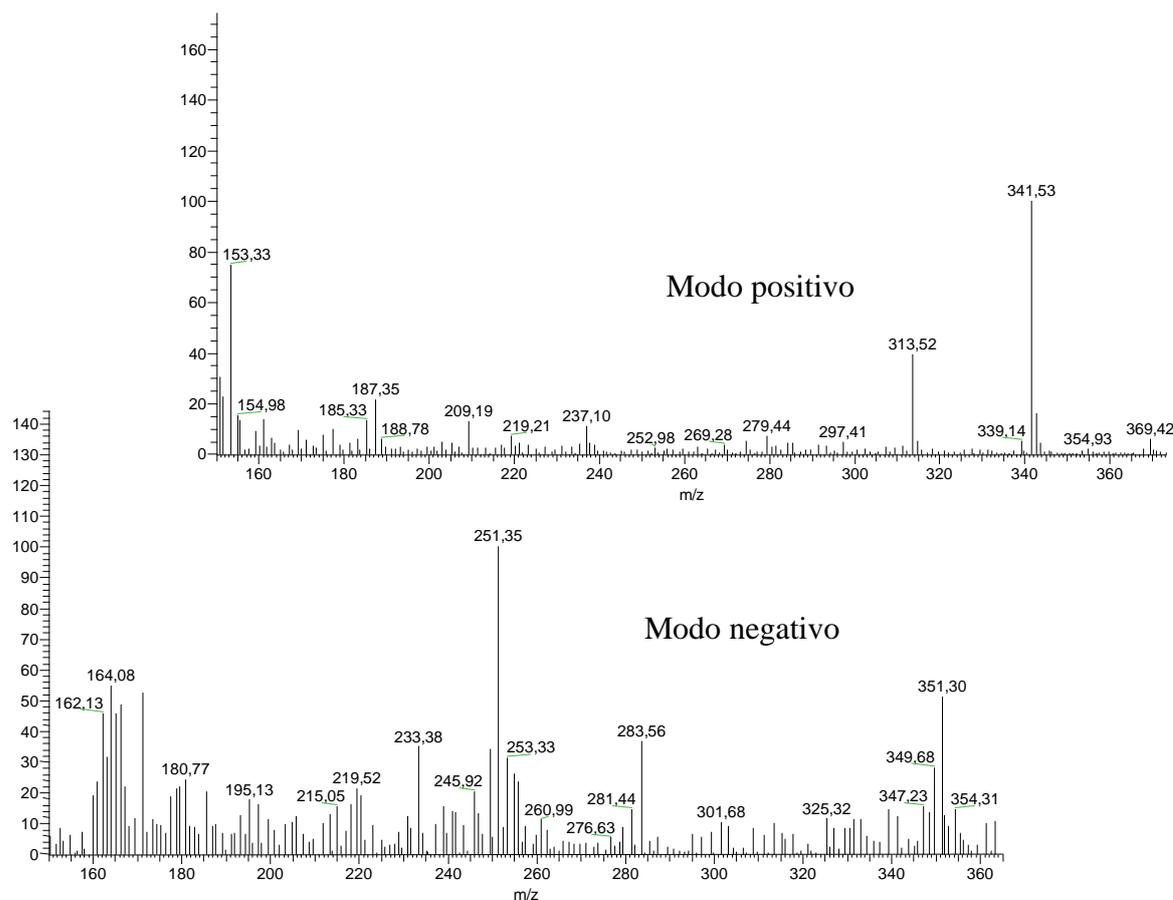


Figura 39- Espectros de massas nos modos negativo e positivo dos produtos, fonte APCI.

A Figura 40 ilustra as estruturas dos íons bem como as perdas que levaram a formação dos mesmos, é importante ressaltar que as estruturas foram sugeridas usando a massa do isótopo ^{81}Br . Podemos inferir então que o produto da reação foi majoritariamente substituição alílica em uma das metilas, ou seja, os produtos 9-bromo-carvona (**12.2a**) e 10-bromo-carvona (**12.2b**) e há resíduos de produto de adição de bromo e hidroxila à dupla ligação.

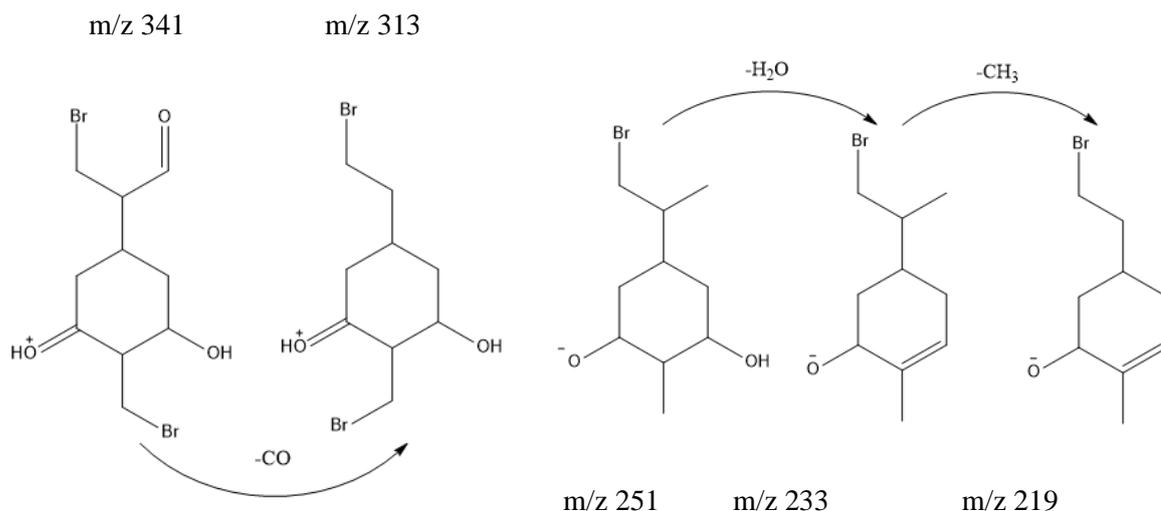


Figura 40- Fragmentos identificados no espectro de massas nos modos positivo e negativo dos produtos 9-bromo-carvona (**12.2a**) e 10-bromo-carvona (**12.2b**).

7.3.2 (*R*)-(+)-Pulegona (**14**)

Ao observar a estrutura da (*R*)-(+)-pulegona (**14**) vemos que existem 8 hidrogênios passíveis de ataque por um reagente seletivo às posições alílicas, 6 hidrogênios metílicos e dois metilênicos, desse modo, levando em conta os dados da literatura podemos esperar que a molécula será bromada em uma dessas posições (Figura 41) (EASTON, 2003).

Na figura 42 é mostrado o espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto obtido ao realizar a reação sem catalizador, a análise dos dados evidenciou a presença de uma região com dois sinais em δ 0,97 (1H, *d*) característico de hidrogênio metílico e δ 1,20 (1H, *d*) característicos de hidrogênio ligado a carbono alifático, outra com quatro sinais em δ 1,75 (3H, *d*) e δ 1,95 (3H, *sl*) característicos de hidrogênios metílicos, δ 1,99 (1H, *s*) e δ 2,01 (1H, *s*) característicos de hidrogênio ligado a carbono alifático sp^3 , e uma última contendo três sinais em δ 2,46 (1H, *dd*), δ 2,66 (1H, *dt*) e δ 2,72 (1H, *m*) característicos de hidrogênio ligado a carbono alifático, os dois últimos possuem deslocamento químico maior devido à proximidade com o grupo carbonila.

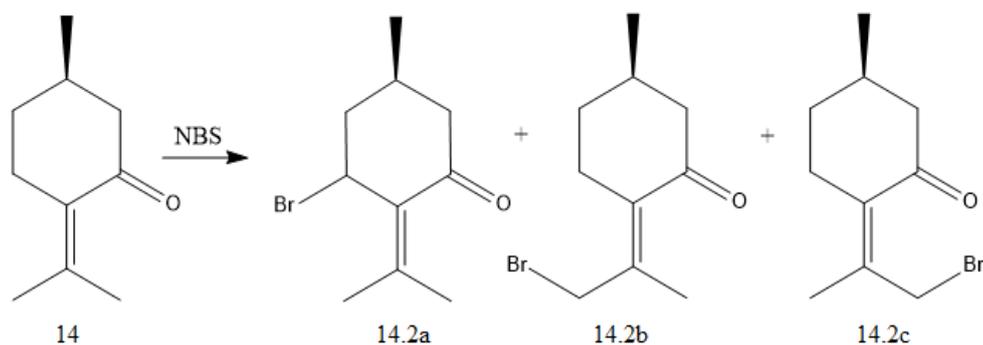
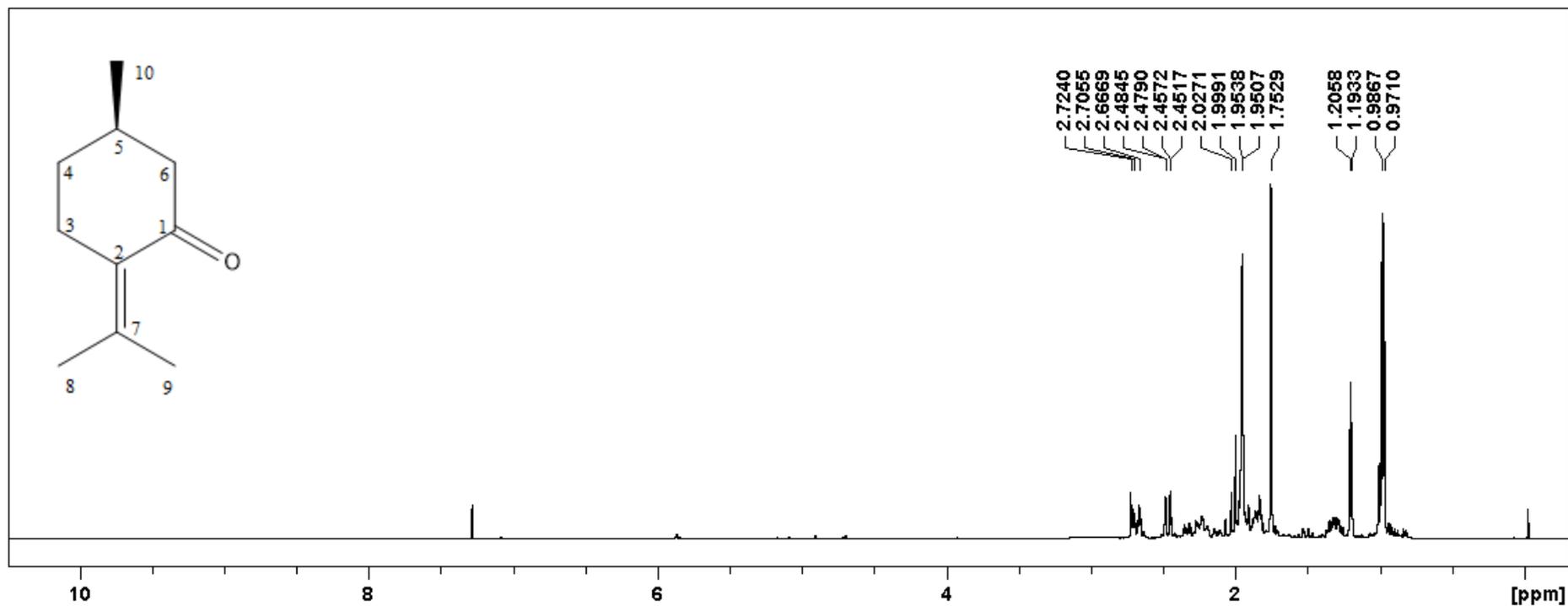


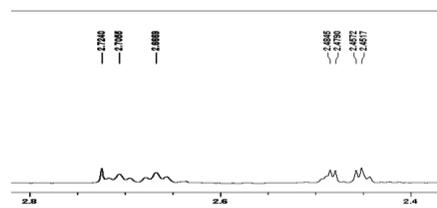
Figura 41- Reação de bromação alílica da (*R*)-(+)-pulegona (**14**) e seus possíveis produtos 3-bromopulegona (**14.2a**), 8-bromopulegona (**14.2b**) e 9-bromopulegona (**14.2c**).

De posse desses dados, não é possível identificar nenhum sinal referente a hidrogênio vizinho a átomo eletronegativo como se esperava, logo, podemos supor que a reação não foi bem sucedida, sendo assim, o espectro obtido na verdade pertencente a própria (*R*)-(+)-pulegona (**14**). Isso pode ser confirmado com a comparação com os dados presentes na literatura (Tabela 9). Devido a isso, a reação foi refeita agora se utilizando de AIBN como catalizador da reação.

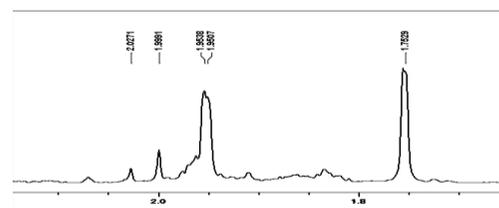
Análise do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto obtido com a utilização do catalizador (Figura 43) evidenciou a presença de uma região com três sinais em δ 1,01 (3H, *t*) característico de hidrogênio metílico, δ 1,09 (1H, *d*) e δ 1,29 (1H, *m*) característicos de hidrogênio alifático, outra com oito sinais em δ 1,72 (3H, *s*), δ 1,77 (3H, *s*), δ 1,83 (3H, *sl*), δ 1,97 (3H, *s*) e δ 2,44 (3H, *s*) característicos de hidrogênios metílicos, δ 1,86 (1H, *s*), δ 1,94 (1H, *s*) e δ 2,15 (1H, *d*) característicos de hidrogênio ligado a carbono metilênico sp^3 , e uma última contendo três sinais em δ 3,92 (1H, *s*), δ 4,13 (1H, *d*) e δ 4,35 (1H, *m*) característicos de hidrogênio alfa a átomo eletronegativo. Além de vários sinais que aparecem sobrepostos na faixa de δ 1,0-3,0 ppm, os dados obtidos são expostos a seguir na Tabela 9.



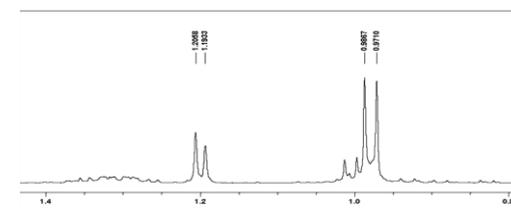
a



b

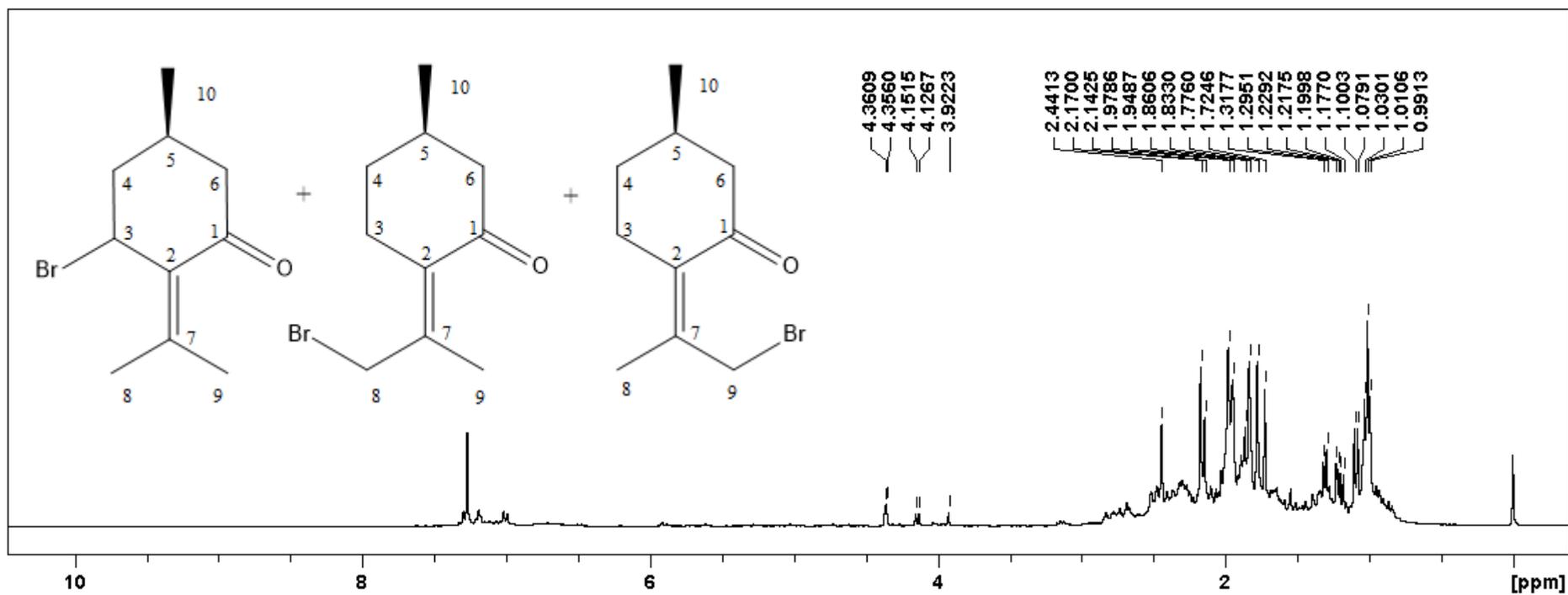


c

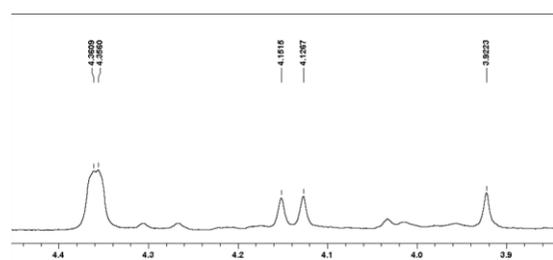


d

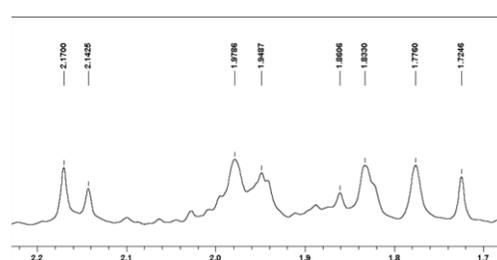
Figura 42- a. Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) do produto da reação de bromação sem a presença de catalizador; b. ampliação entre 2,4-2,8 ppm; c. ampliação entre 1,9-2,1 ppm; d. ampliação entre 0,8-1,4 ppm.



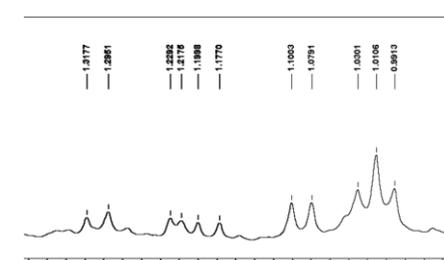
a



b



c



d

Figura 43- a. Espectro de RMN de ^1H (400 Hz, CDCl_3) dos produtos 3-bromopulegona (**14.2a**), 8-bromopulegona (**14.2b**) e 9-bromopulegona (**14.3c**) na presença de catalizador; e b. ampliação entre 3,8-4,4 ppm; c. ampliação entre 1,7-2,2 ppm; d. ampliação entre 0,9-1,4 ppm.

Tabela 9- Dados de RMN de ^1H dos produtos da reação com e sem catalizador e (+)-pulegona (14)

Posição	Produtos da reação com AIBN		Produto da reação sem AIBN		(+)-pulegona (14)
	^1H δ (mult.) ^a	Tipo de carbono	^1H δ (mult.) ^a	^1H δ (mult.) ^b	
1	-	C=O	-	-	
2	-	C	-	-	
3	7,30 (1H, <i>d</i>) ou 1,0-2,0 (4H, <i>m</i>)	CH ₂ ou CH	1,99 (1H, <i>s</i>) e 2,01 (1H, <i>s</i>)	1,85 (1H, <i>m</i>) e 1;90-2,20 (1H, <i>m</i>)	
4	4,35 (2H, <i>m</i>) e 4,12 (2H, <i>d</i>) ou 1,0-2,0 6H, <i>m</i>)	CH ₂	1,20 (1H, <i>s</i>) e 1,27 (1H, <i>m</i>)	1,28 (2H, <i>d</i>)	
5	1,0-2,0 (3H, <i>m</i>)	CH	2,46 (1H, <i>dd</i>)	2,45 (1H, <i>dd</i>)	
6	1,0-2,0 (6H, <i>m</i>) ou 2,15 (1H, <i>d</i>) e 3,92 (1H, <i>s</i>)	CH ₂	2,66 (1H, <i>dt</i>) e 2,72 (1H, <i>m</i>)	2,68 (2H, <i>d</i>)	
7	-	C	-	-	
8	7,35 (2H, <i>s</i>) ou 1,72 (3H, <i>s</i>) ou 1,97 (3H, <i>s</i>)	CH ₃ ou CH ₂	1,95 (3H, <i>m</i>)	1,90 (3H, <i>m</i>)	
9	7,35 (2H, <i>s</i>) ou 1,77 (3H, <i>s</i>) ou 2,44 (3H, <i>s</i>)	CH ₃ ou CH ₂	1,75 (3H, <i>m</i>)	1,74(3H, <i>m</i>)	
10	1,01 (6H, <i>t</i>) ou 1,83 (3H, <i>sl</i>)	CH ₃	0,97 (3H, <i>m</i>)	0,95 (3H, <i>d</i>)	

^aExperimento a 400 MHz para ^1H , utilizando o TMS como padrão interno. ^bFRENCH, 2002.

Pode-se notar, que a quantidade de hidrogênios não é compatível com a estrutura esperada, para tentar inferir a composição do produto obtido, vamos analisar os três últimos sinais, que são característicos de hidrogênio vizinho à átomo eletronegativo, e recordar que o NBS é um agente específico para bromação em posição alílica (VORONA, 2013).

Levando em consideração as informações supracitadas, a presença dos sinais δ 3,92, δ 4,13 e δ 4,35 (hidrogênios próximo à átomo eletronegativo), seis sinais de hidrogênio metílico e outros de hidrogênio alifático, podemos dizer que a amostra deve ser uma mistura formada pelos três derivados bromados: 3-bromopulegona (**14.2a**), 8-bromopulegona (**14.2b**) e 9-bromopulegona (**14.2c**), muito embora não seja possível inferir as quantidades relativas de cada isômero, para isso seria necessário algum tipo de análise quantitativa utilizando o próprio aparelho de RMN ou o EM por exemplo.

Nos espectros de massas do produto obtido (Figuras 44), no modo positivo aparecem os picos m/z 341 e m/z 313, o primeiro é compatível com a adição de dois átomos de bromo e dois átomos de oxigênio na estrutura da pulegona (17) e o segundo com a perda de uma molécula de CO. No modo negativo, pode-se observar os íons de m/z 233 e m/z 219, a Figura 45 ilustra as estruturas dos íons bem como as perdas que levaram a formação dos mesmos, é importante ressaltar que as estruturas foram sugeridas usando a massa do isótopo ^{81}Br .

De posse desses dados podemos concluir que o NBS agiu não só como reagente de bromação mas também, como oxidante, a divergência entre as informações dos dois tipos de espectro pode ser explicada se considerarmos que as mesmas foram realizadas com uma grande diferença de tempo, logo, a amostra pode ter oxidado nesse período.

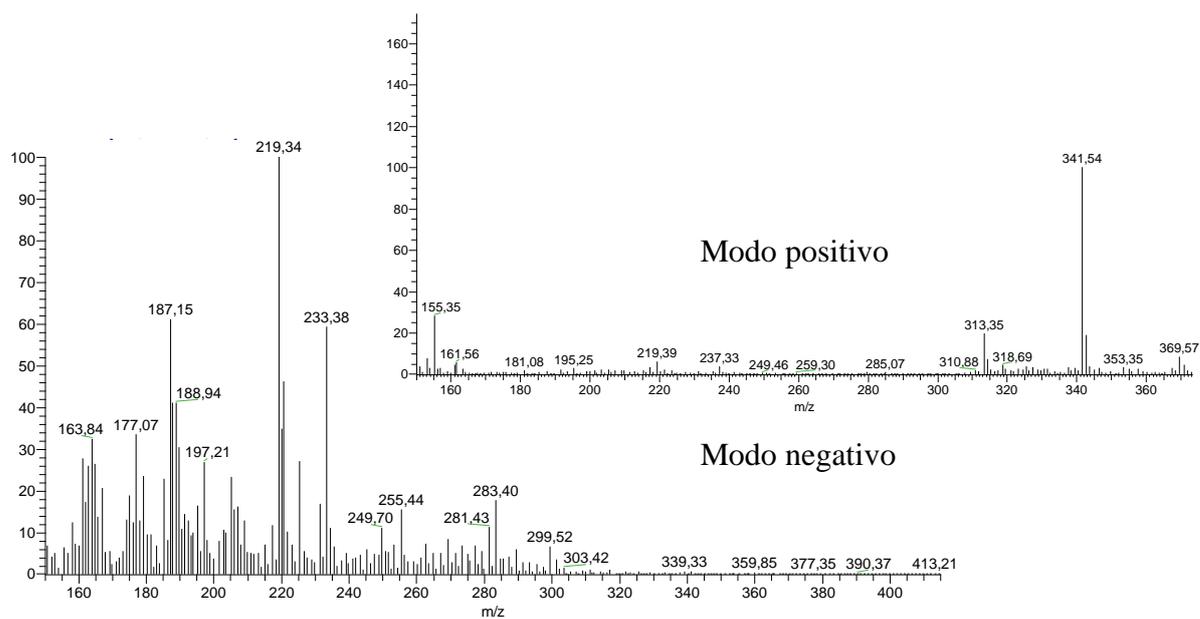


Figura 44- Espectros de massas nos modos negativo e positivo dos produtos: 3-bromopulegona (**14.2a**), 8-bromopulegona (**14.2b**) e 9-bromopulegona (**14.2c**), fonte APCI.

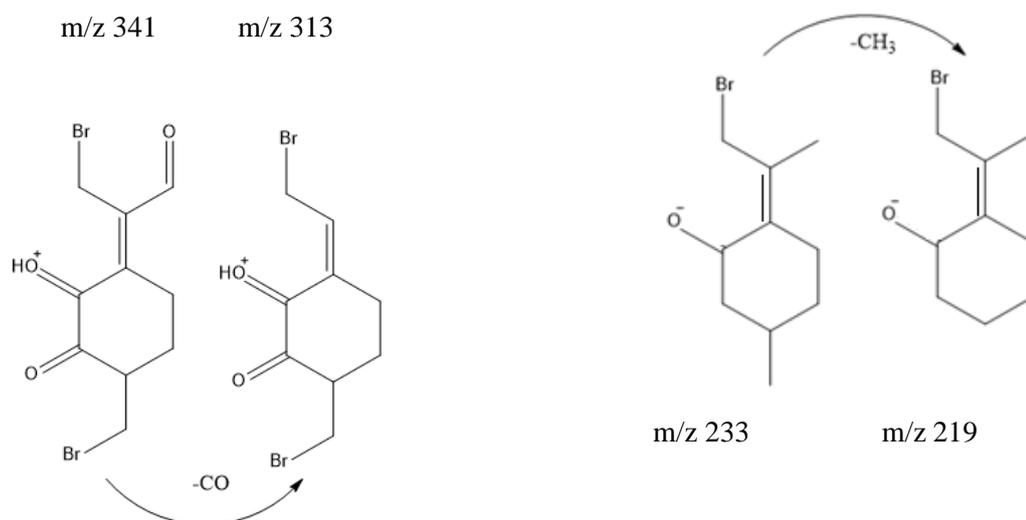


Figura 45- Fragmentos identificados no espectro de massas nos modos positivo e negativo dos derivados oxidados dos produtos: 3-bromopulegona (**14.2a**), 8-bromopulegona (**14.2b**) e 9-bromopulegona (**14.2c**).

7.3.3 (+)-Rotundifolona (1)

Após a reação da (+)-rotundifolona (1) com NBS em solvente CHCl_3 esperava-se bromar a mesma em posição alílica, levando em consideração os resultados alcançados por Easton *et al.* (2003) que realizaram essa reação em amino ácidos insaturados. A (+)-rotundifolona (1) possui 8 hidrogênios que poderiam sofrer esse ataque radicalar, os hidrogênios metílicos e metilênicos vizinhos à dupla ligação resultando em três possíveis produtos (Figura 46).

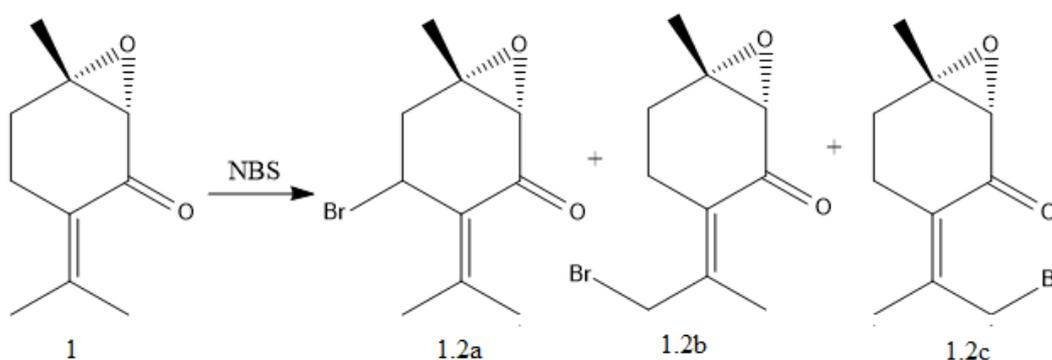


Figura 46- Possíveis produtos de bromação alílica da (+)-rotundifolona (1)

Ao revelar as placas de CCD em 1 h de reação e comparar com a feita no tempo 0, notou-se a mudança dos R_f 's, indicando assim que a reação foi bem sucedida. Ao ressolubilizar o produto em hexano parte do mesmo permaneceu aderida a parede do balão, a mesma foi solubilizada em AcOEt, gerando assim duas amostras, uma de menor polaridade solúvel em hexano e outra de maior polaridade solúvel em AcOEt. Esse último não apresentou massa suficiente para realizar os experimentos no RMN, logo, foi feita a análise apenas da amostra menos polar.

Análise do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figura 47) evidenciou a presença de uma região com quatro sinais em δ 1,21 (1H, *dd*) e δ 1,41 (1H, *s*) característicos

de hidrogênio alifático, δ 1,41 (9H, *s*), δ 1,80 (3H, *d*) característico de hidrogênio metílico, δ 1,87 (1H, *m*) e δ 1,97 (1H, *m*), δ 2,11 (1H, *m*), δ 2,28 (1H, *m*), δ 2,38 (1H, *dd*) e δ 2,52 (1H, *m*) característicos de hidrogênio alifático e dois sinais em δ 3,23 (2H, *s*) e δ 4,26 (2H, *d*) característicos de hidrogênios alfa a átomo eletronegativo.

Analisando os deslocamentos químicos dos possíveis produtos, vemos que o produto é provavelmente uma mistura de pelo menos 2 monoterpenos. Para ajudar a elucidar a estrutura desses monoterpenos foi obtido o espectro RMN de ^{13}C da amostra (Figura 48), nele podemos encontrar 9 sinais de maior intensidade nos deslocamentos 3x δ 21,8 (o número que aparece multiplicando o sinal indica a quantidade de carbonos que possuem o mesmo deslocamento estimada pela intensidade relativa dos mesmos), 4x δ 23,2 ppm e 3x δ 27,9 característico de carbono tipo sp^3 , 4x δ 63,4 característico de carbono de grupo epóxi, 1x δ 116,6, 1x δ 127,7, 1x δ 137,6 e δ 149,3 característicos de carbonos do tipo sp^2 e 2x δ 198,5 característico de carbono de carbonila. Totalizando 20 carbonos, ou seja, indicando a presença de duas substâncias.

A Tabela 10 resume a distribuição dos sinais de deslocamento químico de carbono e hidrogênio da amostra distinguindo os sinais que pertencem a (+)-rotundifolona (**1**) dos sinais que pertencem ao produto. Para explicar as intensidades relativas observadas vamos considerar a possibilidade de a amostra conter ainda uma quantidade significativa de (+)-rotundifolona (**1**), pode-se intuir que a amostra é composta pela mistura da mesma com os produtos.

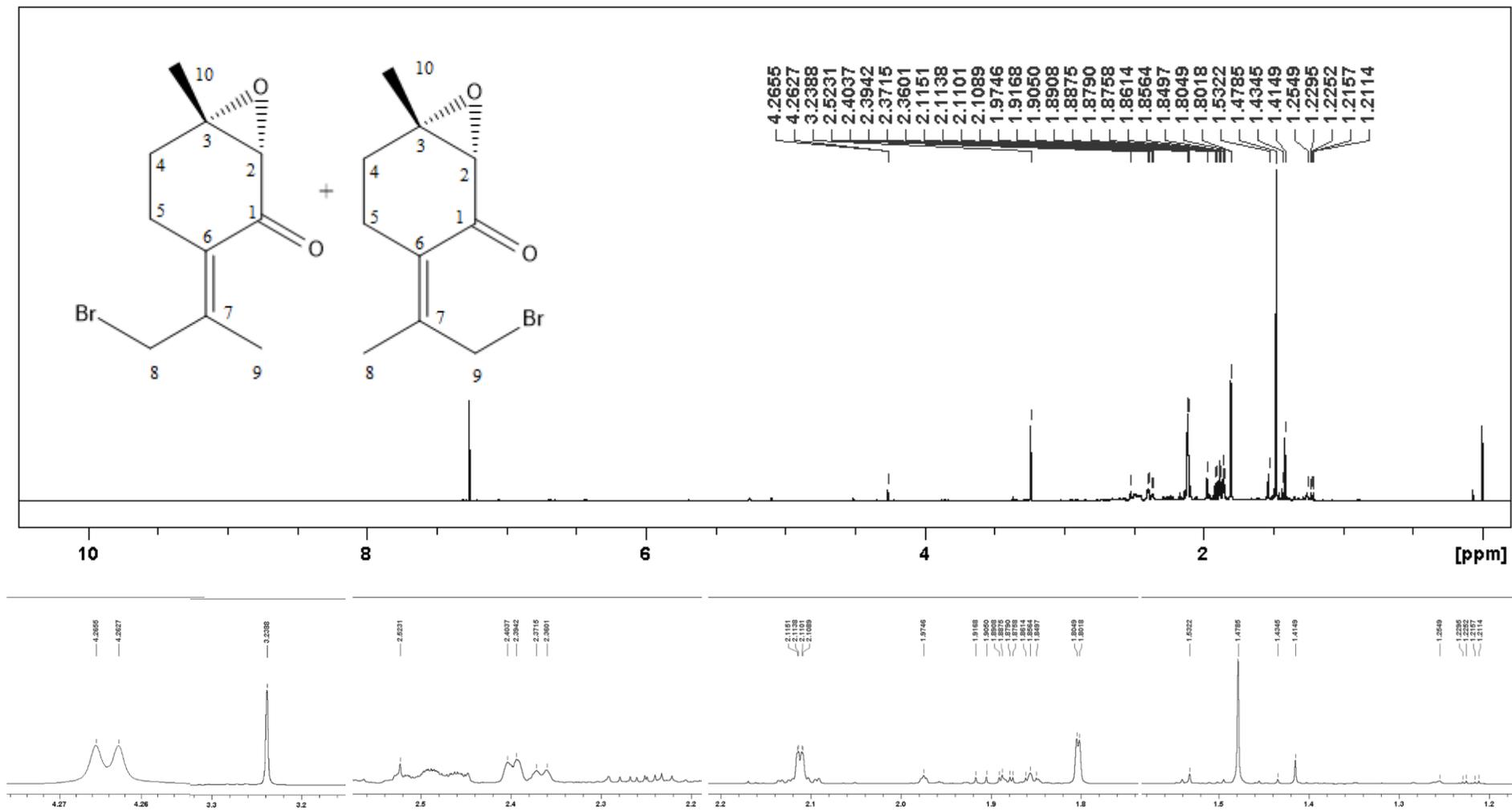


Figura 47- a. Espectro de RMN de ^1H (500 Hz, CDCl_3) dos produtos 8-bromorotundifolona (**1.2b**) e 9-bromorotundifolona (**1.2c**).; b. ampliação entre 3,2-3,3 ppm; c. ampliação entre 2,2-2,6 ppm; d. ampliação entre 1,7-2,2 ppm; e. ampliação entre 1,2-1,9 ppm.

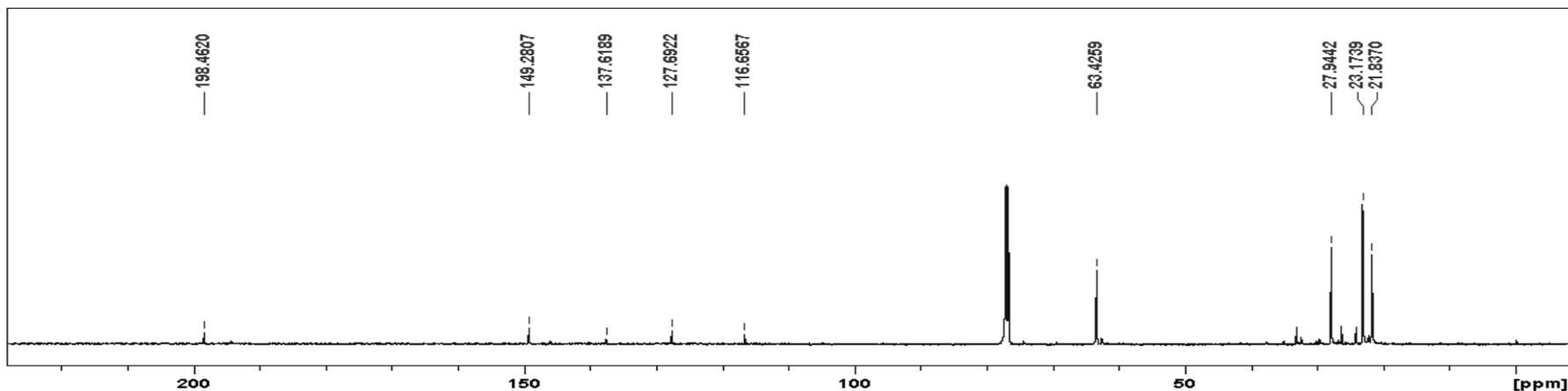


Figura 48- Espectro de RMN de ^{13}C (125 Hz, CDCl_3) dos produtos 8-bromorotundifolona (**1.2b**) e 9-bromorotundifolona (**1.2c**).

Tabela 10- Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C da (+)-rotundifolona e dos produtos 8-bromorotundifolona (**1.2b**) e 9-bromorotundifolona (**1.2c**).

Posição	(+)-rotundifolona		Produtos	
	^1H δ (mult.)	^{13}C (δ)	^1H δ (mult.)	^{13}C (δ)
1	-	63,5, C	-	63,4, C
2	3,24(1H, <i>s</i>)	63,4, CH	3,23(2H, <i>s</i>)	63,4, CH
3	-	198,6, C	-	198,5, C
4	-	127,7, C	-	127,7, C e 116,6, C
5	2,38(1H, <i>m</i>)	23,1, CH_2	2,38(1H, <i>dd</i>)	23,1, CH_2
	2,49 (1H, <i>m</i>)		2,52 (1H, <i>m</i>)	
6	1,88(1H, <i>ddd</i>)	27,9, CH_2	1,88(1H, <i>m</i>)	27,9, CH_2
	2,12 (1H, <i>m</i>)		2,11(1H, <i>m</i>)	
7	-	149,0, C	-	149,0, C e 149,0, C
8	1,80(3H, <i>m</i>)	23,1, CH_3	1,80(3H, <i>d</i>) e 1,47(3H, <i>s</i>)	21,8, CH_3 e 23,1, CH_3
9	2,11(3H, <i>dd</i>)	23,2, CH_3	2,11(3H, <i>m</i>)	23,2, CH_3 e 27,9, CH_2
10	1,48(3H, <i>s</i>)	21,8, CH_3	1,47(6H, <i>s</i>)	21,8, CH_3

^a Experimento a 400 MHz para ^1H e a 100 MHz para ^{13}C , utilizando o TMS como padrão interno.

A prova de que a bromação foi bem sucedida aparece no espectro de massas da amostra no modo positivo (Figura 49), a presença do íon de m/z 248 é compatível com a adição de um átomo de bromo (79,9u ou 81,0u) e dois átomos de hidrogênio (1,0u) à (+)-rotundifolona (**1**) (166 mg/mol), ou seja, bromação e abertura do anel, vale salientar que o íon m/z 248 é M^+2 , devido a abundância do isótopo de ^{81}Br . A perda de água (18 g/mol) leva ao m/z 230, a quebra da molécula leva ao fragmento m/z 183. Quando o íon m/z 248 perde bromo temos o m/z 169 e que perde oxigênio gerando o m/z 153 ou perde água gerando o m/z 151. A posição da bromação pode ser confirmada pela presença do fragmento de m/z 183, se a reação estivesse ocorrido no carbono metilênico teríamos um fragmento de m/z 168. A Figura 50 ilustra a forma como as perdas ocorreram gerando os fragmentos encontrados.

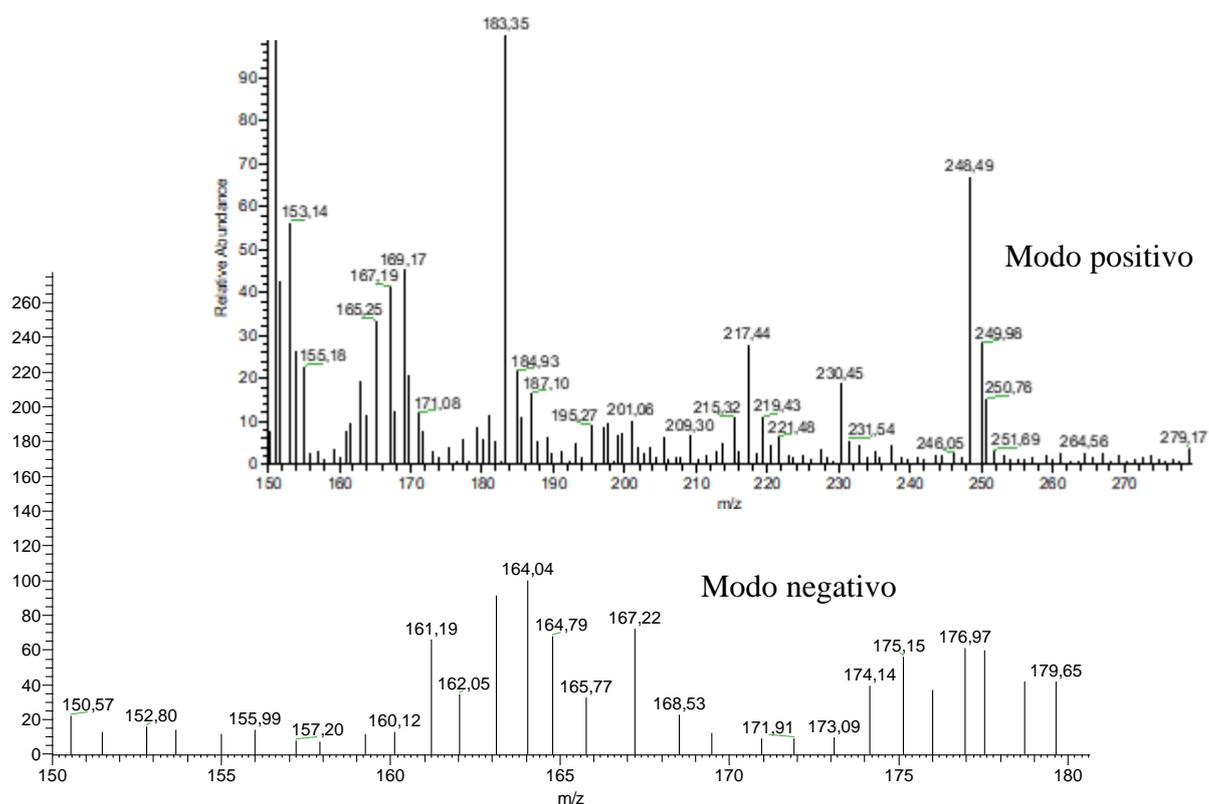


Figura 49- Espectros de massas nos modos negativo e positivo dos produtos, fonte APCI.

Uma questão pertinente é o motivo de a bromação ter ocorrido no carbono primário uma vez que em teoria os radicais secundários são mais estáveis devido à diminuição do

efeito de hiperconjugação (SYKES, 1989). Em geral essa afirmação seria verdadeira, mas no caso da estrutura do nosso composto, quando o radical é gerado nos carbonos primários ele pode ser estabilizado não só por ressonância com os elétrons π da dupla ligação carbono-carbono, como acontece no radical secundário, mas também com os elétrons π da carbonila. Ainda falando sobre estabilização de radicais podemos inferir que o produto formado foi bromado no carbono 8, isso por quê a proximidade dos elétrons não ligantes do oxigênio da carbonila pode ajudar a estabilizar o orbital p semi-preenchido do carbono radical.

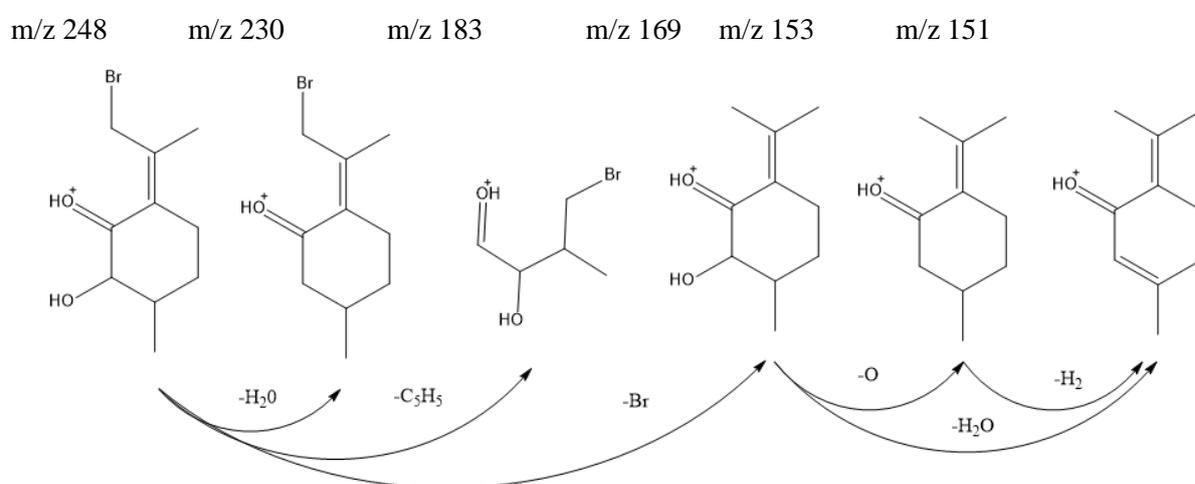


Figura 50- Fragmentos identificados no espectro de massas no modo positivo dos produtos 8-bromorotundifolona (**1.2b**) e 9-bromorotundifolona (**1.2c**).

Outra conclusão que podemos chegar é que, diferente do que pensamos ao analisar os espectros de RMN, houve quebra do anel epóxi, como mostrado, o mecanismo de reação do NBS, passa pela geração de um radical em posição alílica e o anel epóxi é uma estrutura instável por si só, a presença de um radical no meio reacional pode facilmente ter levado a abertura do anel, lembrando que a reação foi realizada em CHCl₃ que um solvente ligeiramente ácido, o que pode ter contribuído para isso. Portanto, os produtos obtidos foram os derivados 8-bromo-rotundifolona (**1.2b**) e 9-bromorotundifolona (**1.2c**).

7.4 Síntese das oximas

Para obter um derivado izosazolínico, ou similar, a partir da (+)-rotundifolona (**1**) temos que considerar a natureza da reação de cicloadição 1,3-dipolar que necessita de um dipolo e um dipolarófilo para ocorrer. Em trabalho anterior, verificou-se que utilizar a (+)-rotundifolona (**1**) como dipolo através da transformação do grupo cetona em cetoxima não é uma maneira viável de atingir tal propósito. Dessa maneira, considerando a existência de uma ligação π na molécula de (+)-rotundifolona (**1**), pensou-se em usá-la como dipolarófilo. Para isso foi necessário obter os intermediários reacionais, as oximas, a partir de aldeídos comerciais aplicando a metodologia de oximação através do emprego do cloridrato de hidroxilamina em meio alcoólico ácido (Figura 51).

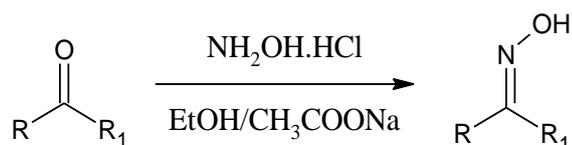


Figura 51- Reação de oximação de grupo aldeído ou cetona através do emprego do cloridrato de hidroxilamina em meio alcoólico ácido.

Foram escolhidos aldeídos benzílicos a fim de facilitar de distinção dos sinais no RMN de ^1H e de ^{13}C dos átomos pertencentes a cada metade da molécula na reação seguinte (cicloadição 1,3-dipolar). Os resultados que se seguem são referentes à obtenção das aldoximas a partir dos aldeídos selecionados.

Através da análise dos espectros de RMN de H^1 das amostras resultado da reação dos 4-hidroxibenzaldeído (**18a**) e 2,4-di-hidroxibenzaldeído(**18b**) com cloridrato de hidroxilamina, e comparação com os dados presentes na literatura não foi possível encontrar evidências de que as reações foram bem sucedidas por esse motivo os resultados referentes a essas reações não foram anexadas nesse documento.

7.4.1 Síntese da 4-bromobenzaldoxima (17c)

Os espectros de RMN de ^1H do 4-bromobenzaldeído (**18c**) e do produto da reação 4-bromobenzaldoxima (**17c**) encontram-se na Figura 52, os dados foram resumidos na Tabela 11. Diferente das amostras anteriores, olhando-se os espectros de RMN de ^1H , é clara a diferença entre reagente e produto. Os principais sinais no espectro do reagente são δ 7,67 (2H, *q*), δ 7,74 (2H, *q*) e δ 9,97 (1H, *s*) isso condiz com os deslocamentos encontrados na literatura, podemos assim afirmar então que o reagente é mesmo o 4-bromobenzaldeído (**18c**).

Seguindo para análise do produto encontramos δ 7,43 (1H, *m*), δ 7,50 (1H, *m*), δ 7,55 (1H, *m*), δ 7,76 (1H, *m*), δ 8,06 (1H, *s*) e δ 9,96 (1H, *m*), os quatro hidrogênios aromáticos, um hidrogênio de troca e um do grupo aldeído, respectivamente, esses dados também estão próximos aos encontrados na literatura (PASSO, 2012).

Foi realizado também o experimento de RMN de ^{13}C do 4-bromobenzaldeído (**18c**) e do produto da reação 4-bromobenzaldoxima (**17c**) (Figura 53), dados foram reunidos na Tabela 11. Podemos encontrar no espectro do reagente os sinais δ 129, 2x δ 130, 2x δ 132, δ 134 e δ 191, referentes, ao carbono arílico ligado ao átomo de bromo, os carbonos arílicos na posição *orto* em relação ao bromo, os carbonos arílicos na posição *meta* em relação ao bromo, ao carbono arílico ligado ao grupo aldeído e ao carbono da carbonila, respectivamente. Já no espectro do produto percebemos uma mudança em um dos sinais na região dos aromáticos, o sinal do carbono aromático ligado ao grupo oxima (C1) passou foi deslocado para δ 124, um sinal bem característico, que pode nos comprovar o sucesso da reação é a ausência do sinal da carbonila e o aparecimento de um sinal em δ 149 ppm, isso indica que todo o aldeído foi convertido em oxima.

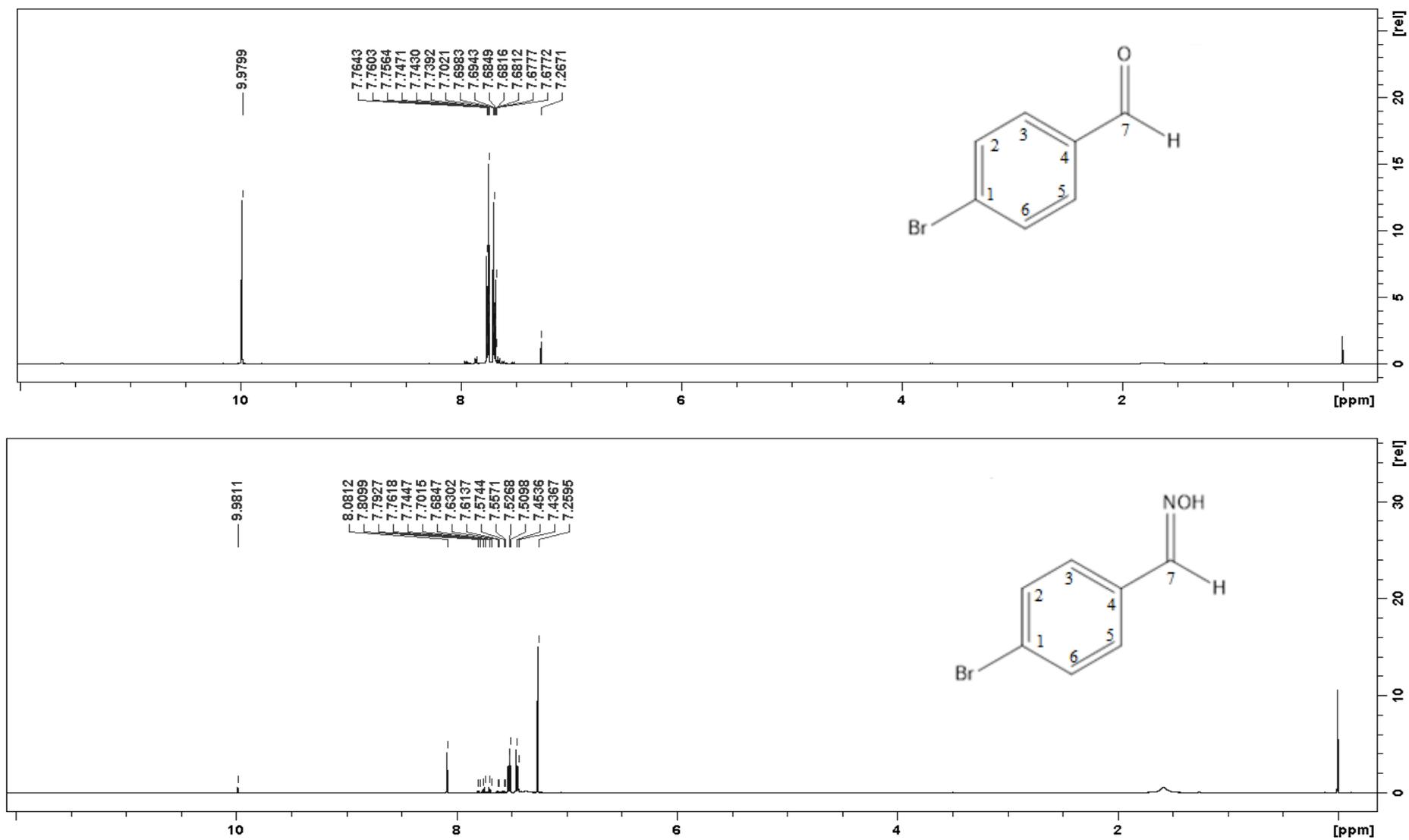


Figura 52- Espectro de RMN de ^1H (500 Hz, CDCl_3) do 4-bromobenzaldeído (**18c**) e seu derivado 4-bromobenzaldoxima (**17c**).

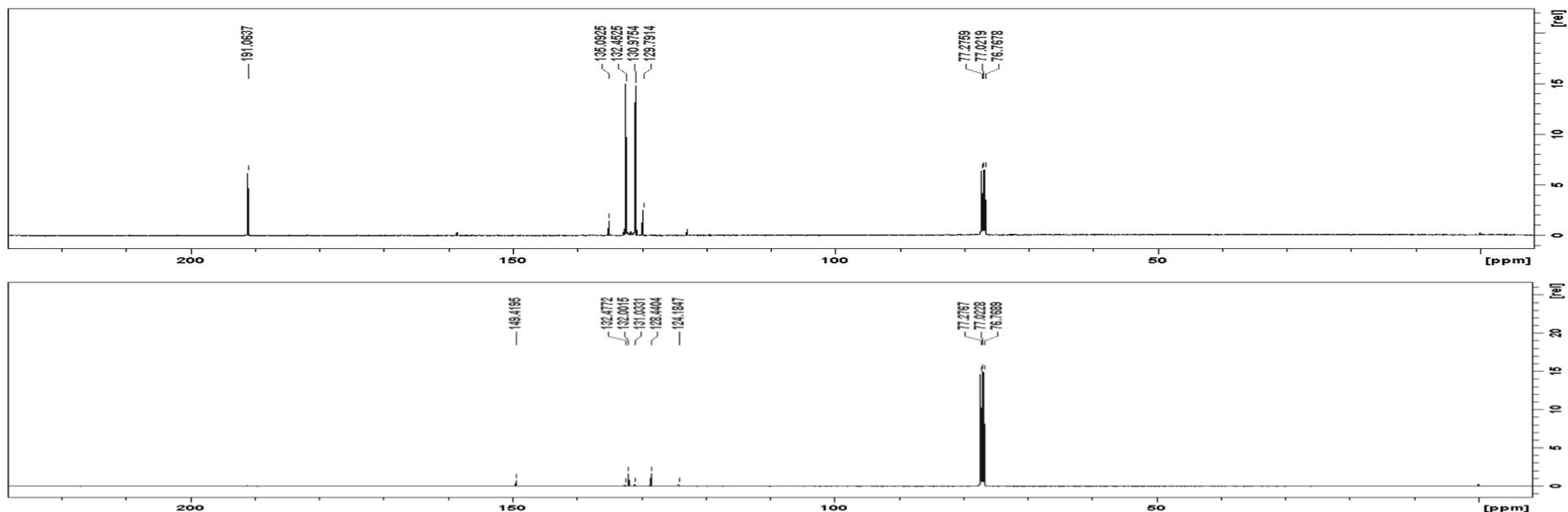


Figura 53- Espectro de RMN de ^{13}C (125 Hz, CDCl_3) do 4-bromobenzaldeído (18c) e seu derivado 4-bromobenzaldeoxima (17c).

Tabela 11- Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C do 4-bromobenzaldeído (18c) e seu derivado 4-bromobenzaldeoxima(17c).

Posição	4-bromobenzaldeoxima(17c)		4-bromobenzaldeído (18c)	
	^1H δ (mult.) ^a	^{13}C δ ^a	^1H δ (mult.) ^a	^{13}C δ ^a
1	-	124	-	134
2	7, 43(1H, <i>m</i>)	132	7, 67(1H, <i>q</i>)	132
3	7, 55(1H, <i>m</i>)	130	7, 74(1H, <i>q</i>)	130
4	-	129	-	129
5	7, 76(1H, <i>m</i>)	130	7, 74(1H, <i>q</i>)	130
6	7, 50(1H, <i>m</i>)	132	7, 67(1H, <i>q</i>)	132
7	9, 96(1H, <i>s</i>)	149	9, 97 (1H, <i>s</i>)	191
8	8, 06(1H, OH, <i>m</i>)	124	-	134

^a Experimento a 500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C , utilizando o TMS como padrão interno.

7.4.2 Síntese da 4-nitrobenzaldoxima (17d)

Seguindo o padrão da reação anterior, olhando-se os espectros de RMN de ^1H (Figura 54), é clara a diferença entre reagente e produto. Os principais sinais no espectro do reagente, 4-nitrobenzaldeído (**18d**), são δ 8,07 ppm (2H, *q*), δ 8,39 ppm (2H, *q*) e δ 10,17 ppm (1H, *s*) isso condiz com os deslocamentos encontrados na literatura, podemos assim afirmar então que o reagente é mesmo o 4-nitrobenzaldeído (**18d**).

Seguindo para análise do espectro do produto encontramos δ 1,68 ppm (1H, *sl*), δ 4,81 ppm (1H, *sl*), δ 7,55 ppm (2H, *m*), δ 8,24 ppm (2H, *m*), e δ 10,16 ppm (1H, *m*), dois hidrogênios de troca, os quatro hidrogênios aromáticos, e um do grupo aldeído, respectivamente, isso entra em contradição com os dados da literatura, na Tabela 12 podemos visualizar isso melhor.

Para tentar explicar a presença desse segundo hidrogênio de troca, nós podemos seguir por dois caminhos, o primeiro é considerar que ele é resultado de resíduos provenientes da reação, haja vista que o mesmo não aparece no reagente, o segundo caminho é considerar que de fato esse é um hidrogênio presente na estrutura da molécula, nesse caso, podemos atribuir esse deslocamento a um hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo nitro, isso pode ter ocorrido devido ao baixo pH do meio reacional. Portanto o produto esperado foi sintetizado porem com essa pequena modificação. Não foi possível obter os espectros de RMN de ^{13}C devido a baixa resolução que pode ter sido causada pela baixa solubilidade no solvente utilizado.

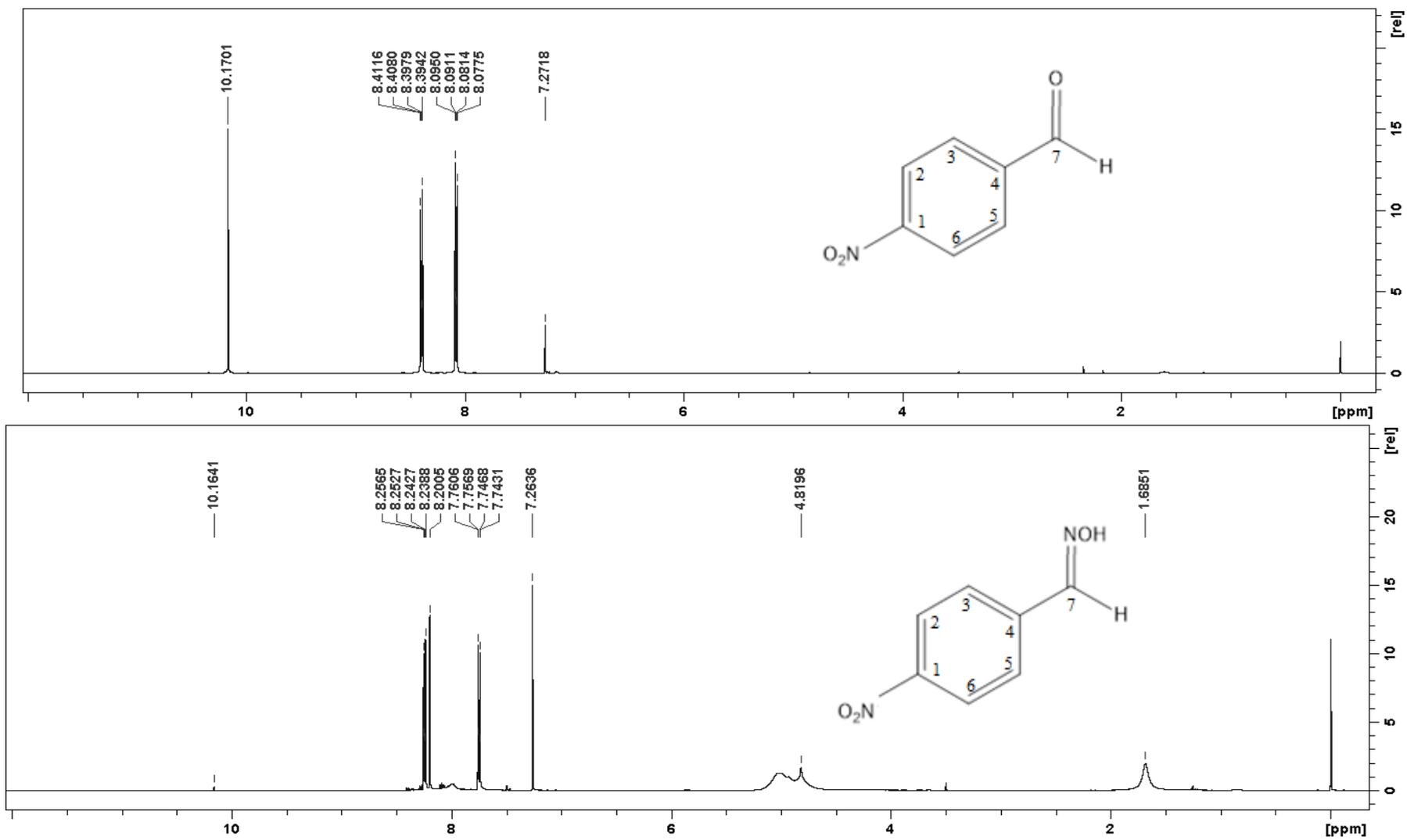


Figura 54- Espectro de RMN de ¹H (500 Hz, CDCl₃) do 4-nitrobenaldeído (**18d**) e seu derivado 4-nitrobenzaldoxima (**17d**).

Tabela 12- Dados de RMN de ^1H do 4-nitrobenzaldeído (**18d**) e seu derivado 4-nitrobenzaldoxima (**17d**).

Posição	4-nitrobenzaldoxima (17d) ^1H δ (mult.) ^a	4-nitrobenzaldeído (18d) ^1H δ (mult.) ^a
1	-	-
2	7,55 (1H, <i>m</i>)	8,07 (1H, <i>q</i>)
3	8,24 (1H, <i>m</i>)	8,39 (1H, <i>q</i>)
4	-	-
5	8,24 (1H, <i>m</i>)	8,39 (1H, <i>q</i>)
6	7,55 (1H, <i>m</i>)	8,07 (1H, <i>q</i>)
7	-	10,17(1H, <i>s</i>)
8	1,68 (1H, <i>sl</i>) e 4,81 (1H, <i>m</i>)	-

^a Experimento a 125 MHz para ^{13}C , utilizando o TMS como padrão interno.

7.4.3 Síntese da 4-clorobenzaldoxima (**17e**)

Olhando-se os espectros de RMN de ^1H (Figura 55), é clara a diferença entre reagente, 4-clorobenzaldeído (**18e**) e produto, 4-clorobenzaldoxima (**17e**), na Tabela 13 esses dados foram reunidos. Os principais sinais no espectro do 4-clorobenzaldeído (**18e**) são δ 7,67 (2H, *q*), δ 7,74 (2H, *q*) e δ 9,97 (1H, *s*) isso condiz com os deslocamentos encontrados na literatura, podemos assim afirmar então que o reagente é mesmo o 4-clorobenzaldeído.

Seguindo para análise do espectro do produto encontramos δ 1,80 (1H, *sl*), δ 7,25 (1H, *s*), 7,35 (1H, *t*), 7,51 (1H, *t*), 7,58 (1H, *s*), δ 8,10 (1H, *s*), um hidrogênio de troca, os quatro hidrogênios aromáticos, e um do grupo aldeído, respectivamente, está de acordo com os dados da literatura.

Tabela 13- Dados de RMN de ^1H do 4-clorobenzaldeído (**18e**) e seu derivado 4-clorobenzaldoxima (**17e**).

Posição	4-clorobenzaldoxima (17e) ^1H δ (mult.) ^a	4-clorobenzaldeído (18e) ^1H δ (mult.) ^a
1	-	-
2	7,25 (s, 1H)	7,67(q, 1H)
3	7,58 (t, 1H)	7,74(q, 1H)
4	-	-
5	7,51 (t, 1H)	7,74(q, 1H)
6	7,35 (s, 1H)	7,67(q, 1H)
7	8,10 (s, 1H)	9,97 (s, 1H)
8	1,8 (m, 1H, OH)	-

^a Experimento a 125 MHz para ^{13}C , utilizando o TMS como padrão interno.

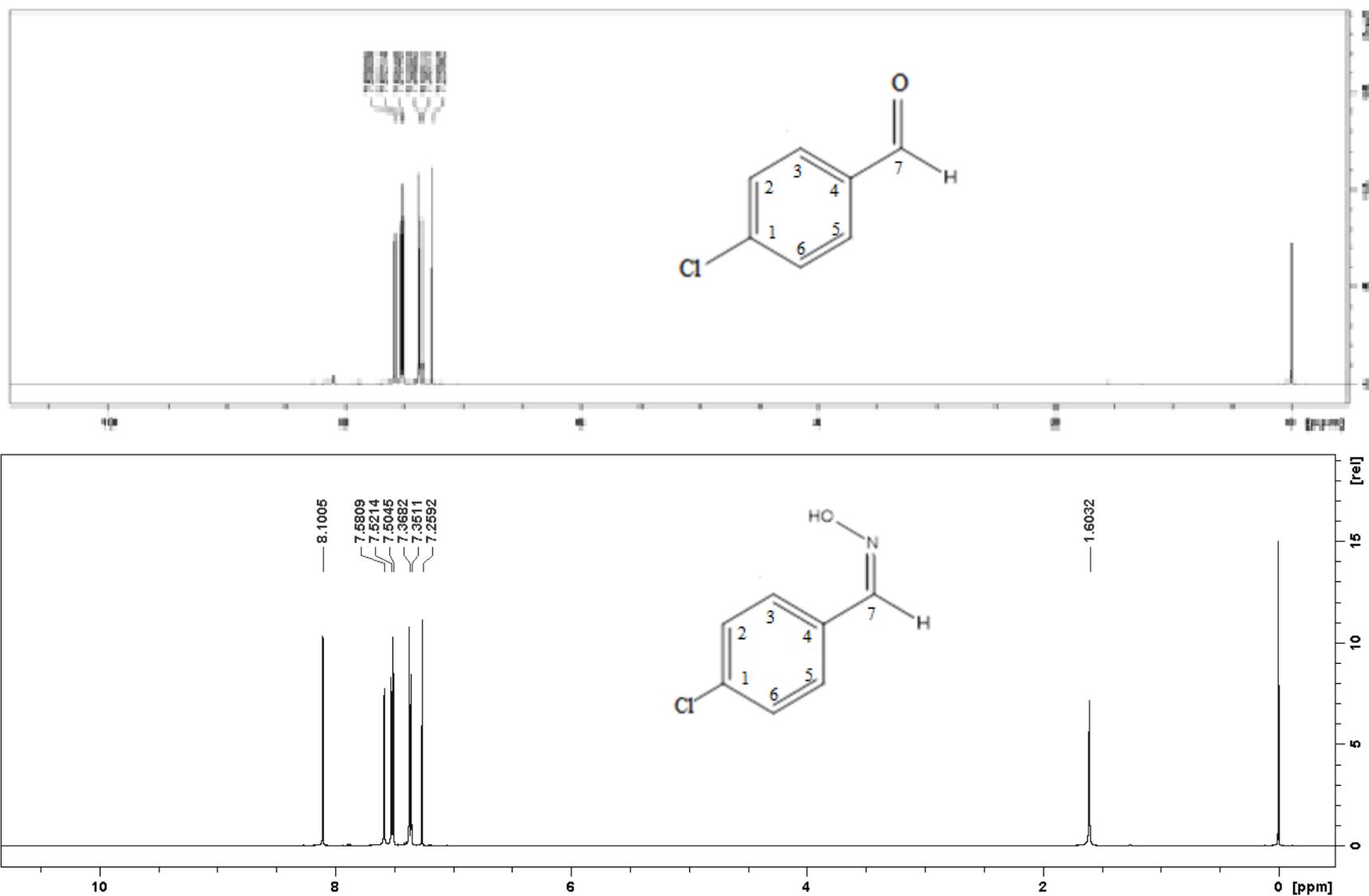


Figura 55- Espectro de RMN de ^1H (500 Hz, CDCl_3) do 4-clorobenzaldeído (**18e**) e seu derivado 4-clorobenzaldoxima (**17e**).

7.5 Cicloadição 1,3 dipolar

Os produtos de cicloadição são resultado da reação dos óxidos de nitrila, derivados das oximas sintetizadas: 4-bromobenzaldoxima (**17c**), 4-nitrobenzaldoxima (**17d**) e 4-clorobenzaldoxima (**17e**), com a (+)-rotundifolona (**1**). A síntese dos óxidos de nitrila (**15**) que passa pela formação das cloro-oximas (**16**) correspondentes é feita *in situ* (Figura 56), desse modo os resultados deram expressos comparando-se os deslocamentos em RMN de ^1H dos produtos com os das oximas correspondentes e os da (+)-rotundifolona (**1**).

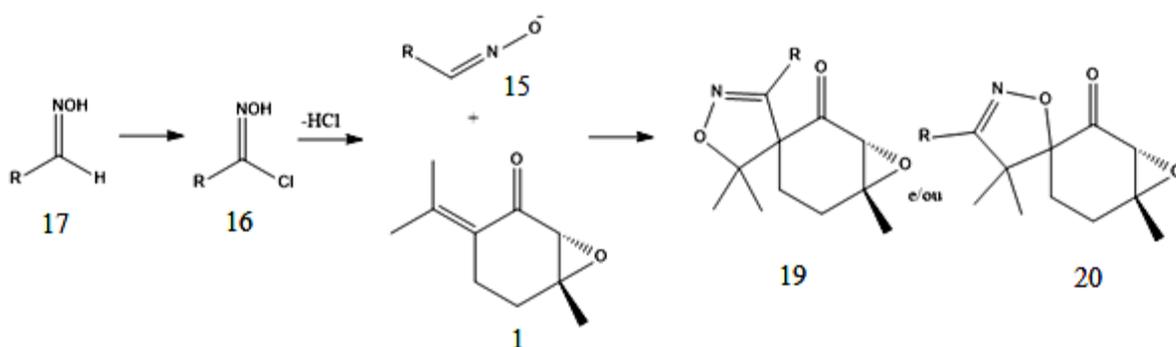


Figura 56- Reação de cicloadição 1,3 dipolar.

7.5.1 Produto isoxazolínico (**20c**)

A reação de cicloadição foi realizada utilizando a (+)-rotundifolona (**1**) e a 4-bromobenzaldoxima (**17c**) gerando um produto isoxazolínico (**20c**) (Figura 57). Os sinais dos deslocamentos observados nos espectros de RMN de ^1H do produto (Figura 58) foram reunidos na Tabela 14. Pela análise dos dados pode-se perceber, uma semelhança muito grande entre os deslocamentos, principalmente no que diz respeito aos sinais abaixo de δ 4 ppm, da parte alquílica da molécula. Observando os sinais do produto, percebemos a ausência dos sinais δ 9,96 (1H, s) e δ 8,06 (1H, s), justamente os característicos do grupo oxima, bem

como um aumento no deslocamento dos hidrogênios arílicos. Essas divergências indicam que o anel isoxazolínico foi formado.

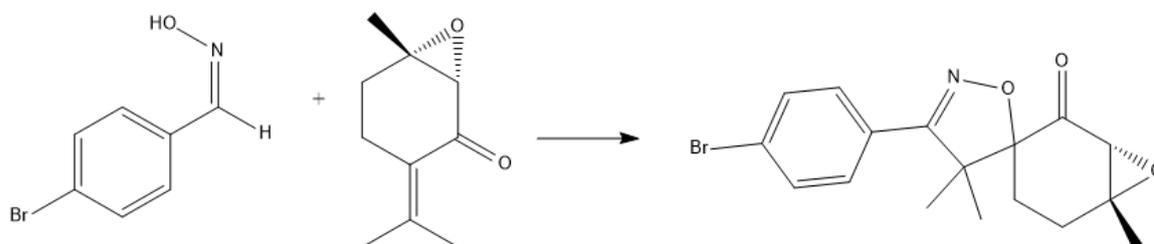


Figura 57- Reação de cicloadição 1,3 dipolar, (+)-rotundifolona (**1**) + 4-bromobenzaldoxima (**17c**) e produto 3,5 dissubstituído (**20c**).

O óxido de nitrila derivado da 4-bromobenzaldoxima (**17c**) possui um grupo (Z) retirador de elétrons, o bromo. Isto é, o produto formado deve ser o 3,5 dissubstituído (**20c**), formado pela interação dos orbitais LUMO do dipolo e HOMO do dipolarófilo, mas a presença de produto 3,4 dissubstituído não pode ser descartada haja vista que o bromo também é parcialmente doador de elétrons por ressonância. A formação do produto é confirmada quando encontramos no espectro de massas da amostra, modo positivo, os íons de m/z 365 e 364 ($M+1$ e $M+2$), massa da isoxazolina e m/z 167, (+)-rotundifolona (1) protonada (Figura 59).

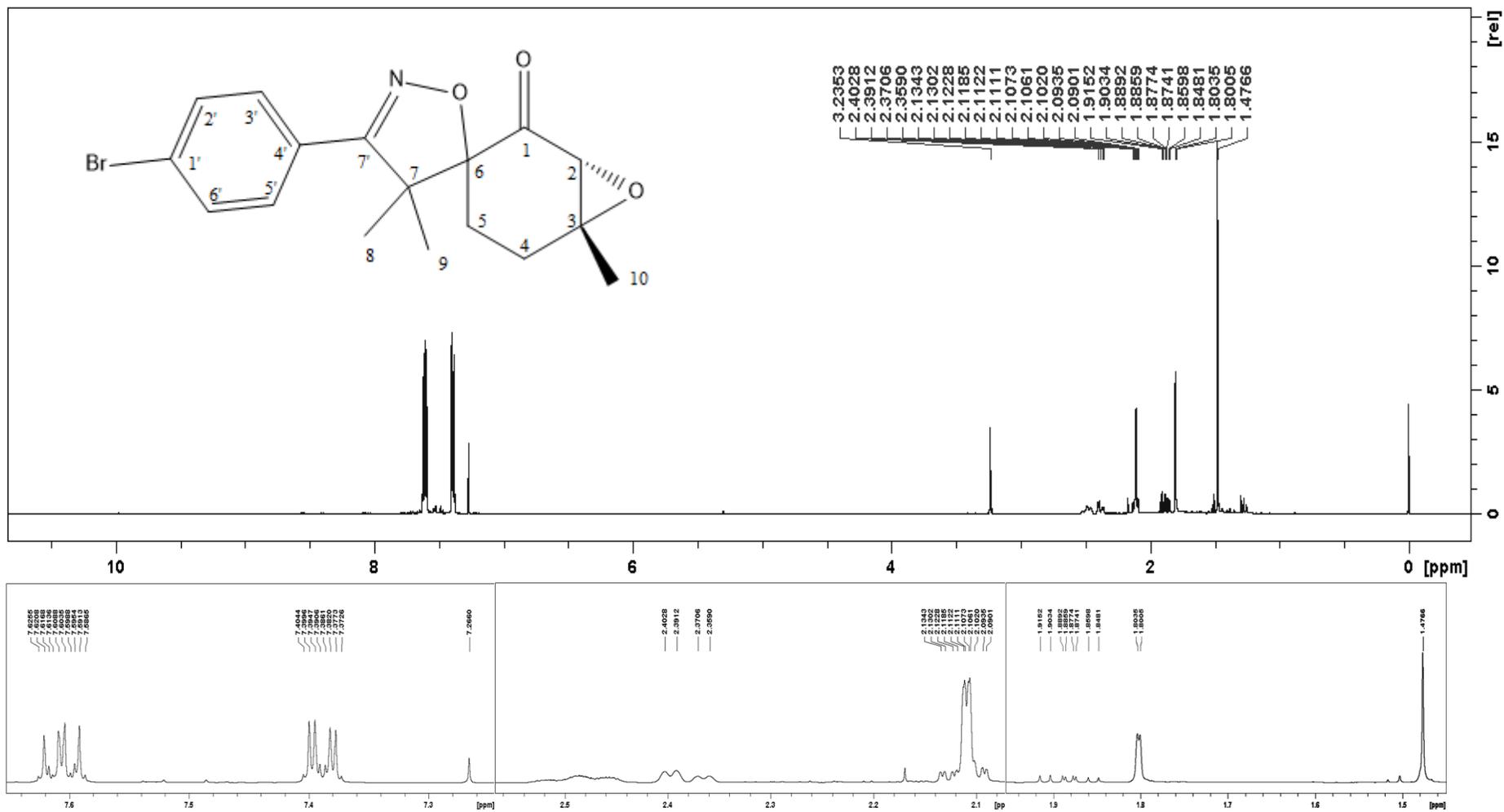


Figura 58- Espectro de RMN de ¹H (500 Hz, CDCl₃) do produto isoxazólico (20c) e ampliações.

Tabela 14- Dados de RMN de ^1H dos reagentes (+)-rotundifolona (**1**) e 4-bromobenzaldoxima (**17c**) e do produto isoxazolinico (**20c**).

Posição	(+)-rotundifolona (1) ^1H δ (mult.) ^a	4-bromobenzaldoxima (17c) ^1H δ (mult.) ^a	Produto isoxazolinico (20c) ^1H δ (mult.) ^a
2	3,24 (1H, <i>s</i>)	-	3,24 (1H, <i>s</i>)
4	1,88 (1H, <i>ddd</i>) e 2,12 (1H, <i>m</i>)	-	1,88 (1H, <i>ddd</i>) e 2,12 (1H, <i>m</i>)
5	2,38 (1H, <i>m</i>) e 2,49 (1H, <i>m</i>)	-	2,36 (1H, <i>m</i>) e 2,48 (1H, <i>m</i>)
8	1,80 (3H, <i>m</i>)	-	1,80 (3H, <i>m</i>)
9	2,11 (3H, <i>dd</i>)	-	2,11 (3H, <i>dd</i>)
10	1,48 (3H, <i>s</i>)	-	1,48 (3H, <i>s</i>)
2'	-	7,43(1H, <i>m</i>)	7,38 (1H, <i>m</i>)
3'	-	7,55(1H, <i>m</i>)	7,60 (1H, <i>m</i>)
5'	-	7,76(1H, <i>m</i>)	7,60(1H, <i>m</i>)
6'	-	7,50(1H, <i>m</i>)	7,38(1H, <i>m</i>)
7'	-	9,96(1H, <i>s</i>)	-
8'	-	8,06(1H, <i>s</i>)	-

^a Experimento a 500 MHz para ^1H , utilizando o TMS como padrão interno.

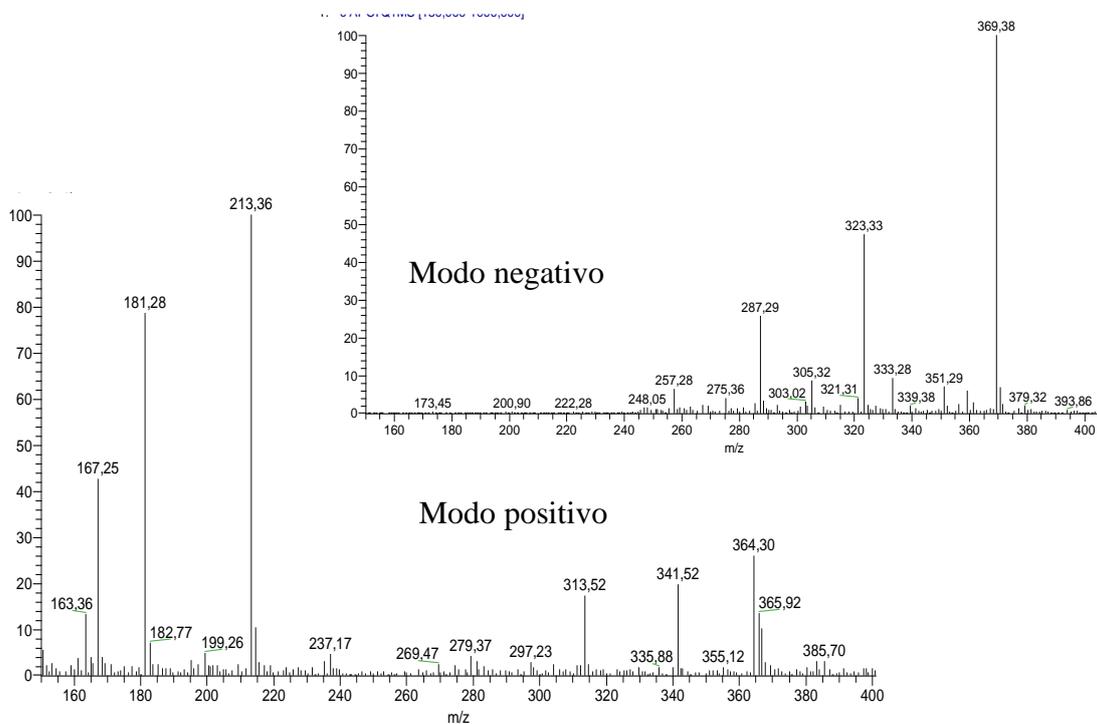


Figura 59- Espectro de massas nos modos negativo e positivo do produto isoxazolinico (**20c**), fonte APCI.

7.5.1 Produto isoxazolínico (20d)

Na Figura 60, vemos o espectro de RMN de ^1H do produto. Para elaborar a Tabela 15 esses dados foram comparados aos retirados dos espectros de RMN ^1H dos reagentes: (+)-rotundifolona (**1**) e nitrobenzaldoxima (**17d**)

Pela análise dos dados presentes no espectro de RMN de ^1H do produto derivado da reação com a 4-nitrobenzaldoxima percebemos a presença de poucos sinais na faixa de 1 a 4 ppm parte alquílica do espectro, justamente onde deveriam aparecer os sinais dos hidrogênios provenientes da rotundifolona. Isso significa dizer que não houve a formação do produto isoxazolínico e o espectro representa apenas uma mistura dos reagentes.

Nesse caso o substituinte do anel é fortemente retirador de elétrons, o que levaria a formação do produto 3,5-dissubstituído, talvez aí esteja a chave para explicar o porquê do produto não ter sido formado. No espectro de massas no modo negativo vemos um íon de m/z 329, compatível com a massa da estrutura da isoxazolina (Figura 51), a presença do íon m/z 166 que confere com desprotonação de um derivado (+)-rotundifolona (**1**) sem a instauração α - β indica que esse reagente também está presente na amostra.

Num primeiro momento parece que os dados das duas técnicas divergem mas uma explicação simples pra isso pode ser encontrada no princípio da técnica de espectrometria de massas que mede a abundância da substância ionizada enquanto que na ressonância magnética nuclear os sinais são diretamente proporcionais a abundância de cada átomo quimicamente equivalente, ou seja, a concentração de rotundifolona, mesmo sendo baixa demais para ser identificada no espectro de RMN de ^1H , pode ter sido ionizada de maneira mais eficiente em relação a nitrobenzaldoxima que estava numa concentração maior, e por isso mais fácil de ser identificada no espectro de RMN de ^1H .

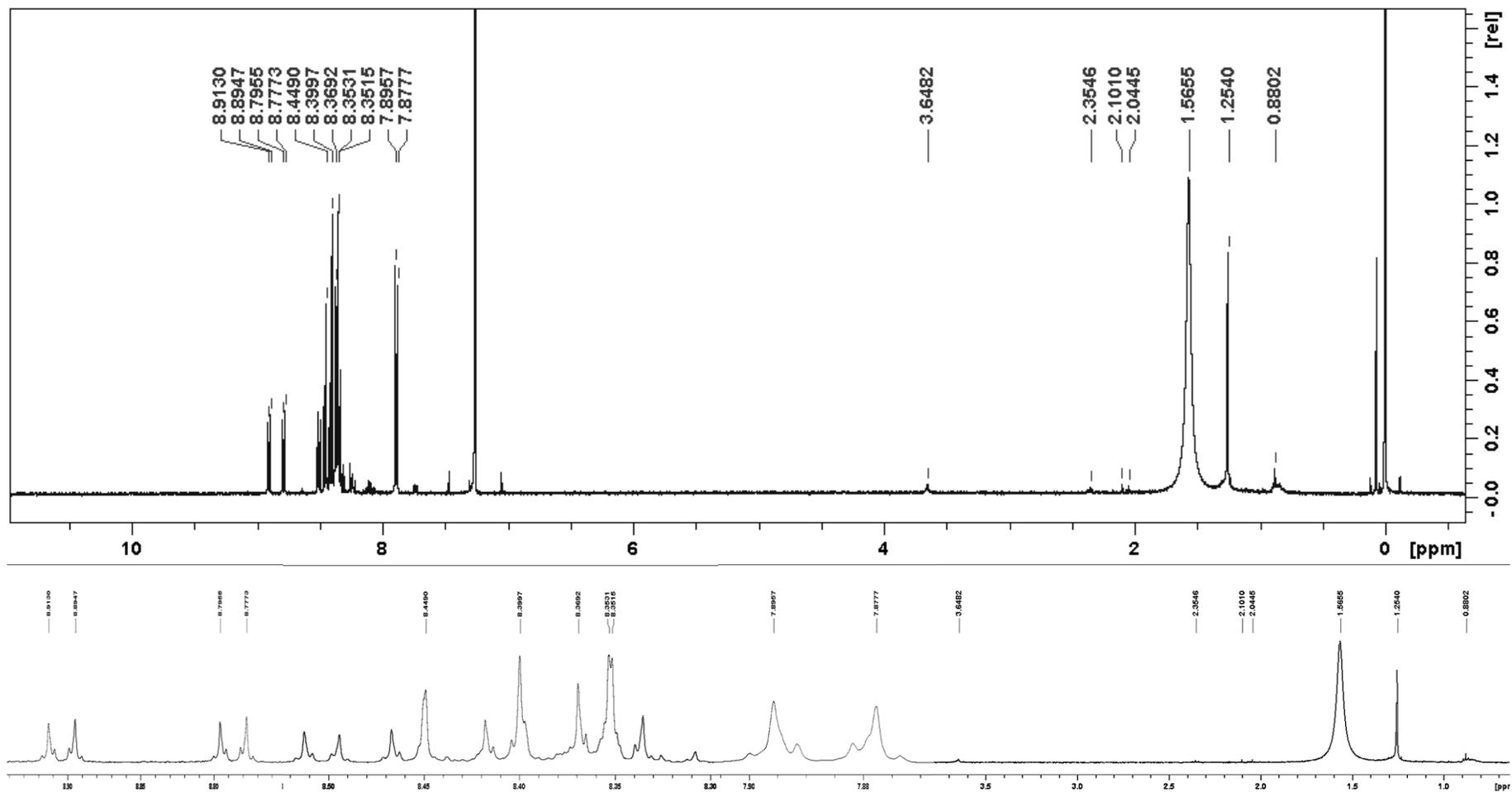


Figura 60- Espectro de RMN de ^1H (500 Hz, CDCl_3) do produto e ampliações.

Tabela 15- Dados de RMN de ^1H dos reagentes (+)-rotundifolona (**1**) e 4-nitrobenzaldoxima (**17d**) em comapção com a amostra.

Posição	(+)-rotundifolona (1) $^1\text{H } \delta$ (mult.) ^a	4-nitrobenzaldoxima (17d) $^1\text{H } \delta$ (mult.) ^a	Amostra $^1\text{H } \delta$ (mult.) ^a
2	3,24 (1H, <i>s</i>)	-	3,64 (1H, <i>s</i>)
5	2,38 (1H, <i>m</i>) e 2,49 (1H, <i>m</i>)	-	2,35 (2H, <i>m</i>)
6	1,88 (1H, <i>ddd</i>) e 2,12 (1H, <i>m</i>)	-	2,10 (2H, <i>m</i>)
8	1,80 (3H, <i>m</i>)	-	1,25 (3H, <i>s</i>)
9	2,11 (3H, <i>dd</i>)	-	0,88 (3H, <i>s</i>)
10	1,48 (3H, <i>s</i>)	-	1,56 (3H, <i>s</i>)
2'	-	7,55 (1H, <i>m</i>)	7,88(1H, <i>m</i>)
3'	-	8,24 (1H, <i>m</i>)	8,35(1H, <i>m</i>)
5'	-	8,24 (1H, <i>m</i>)	8,88(1H, <i>m</i>)
6'	-	7,55 (1H, <i>m</i>)	8,77(1H, <i>m</i>)
7'	-	10,16 (1H, <i>s</i>)	-
8'	-	4,81 (sl, 1H, OH) e 1,68 (m, 1H)	-

^aExperimento a 500 MHz para ^1H , utilizando o TMS como padrão interno.

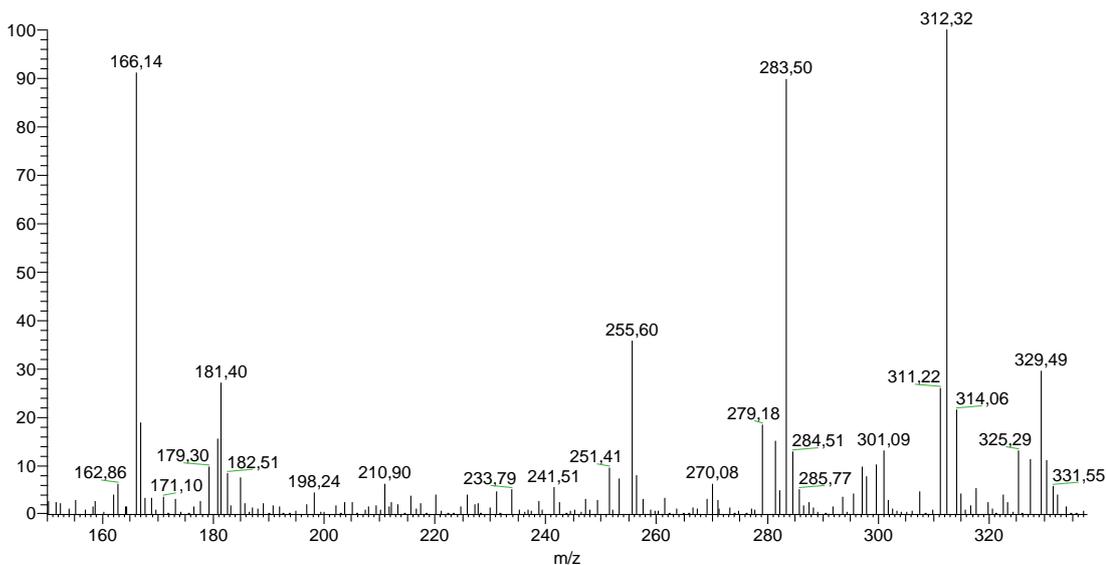


Figura 61- Espectro de massas no modo negativo da amostra, fonte APCI.

7.5.2 Produto isoxazolinico (20e)

Pela análise dos dados apresentados na Tabela 16, construída a partir dos espectros de RMN de ^1H do produto isoxazolinico (20e), Figura 63, e dos reagentes, (+)-rotundifolona (1) e 4-clorobenzaldoxima (17e) podemos considerar que o sinal δ 8.11 (1H, *m*), não é o hidrogênio da oxima e sim que houve um aumento nos deslocamentos dos hidrogênios arílicos o que indica que o anel isoxazolinico foi formado.

O produto formado é o 3,5 dissustituído (Figura 62) já que o óxido de nitrila derivado da 4-clorobenzaldoxima (17e) possui um grupo (Z) retirador de elétrons, o cloro. Ou seja, formado pela interação dos orbitais LUMO do dipolo e HOMO do dipolarófilo.

O espectro de massas da amostra no modo positivo, apresentou entre outros o íon de m/z 322 ($M+2$) e no modo negativo o fragmento de m/z 155 (M^-+2), condizentes com as massas da isoxazolinina e do óxido de nitrila (Figura 64). Confirmando o que já aviamos dito ao analisar o espectro de RMN de ^1H , a cicloadição foi bem sucedida.

É possível que nas reações anteriores tenha sido formado o produto 3,4 dissustituído e ele seja de alguma maneira mais estável, infelizmente pelos dados obtidos não foi possível afirmar a formação de um ou outro produto, para isso seriam necessárias outras análises em RMN 2D, onde se pode obter informações a respeito da conectividade dos átomos.

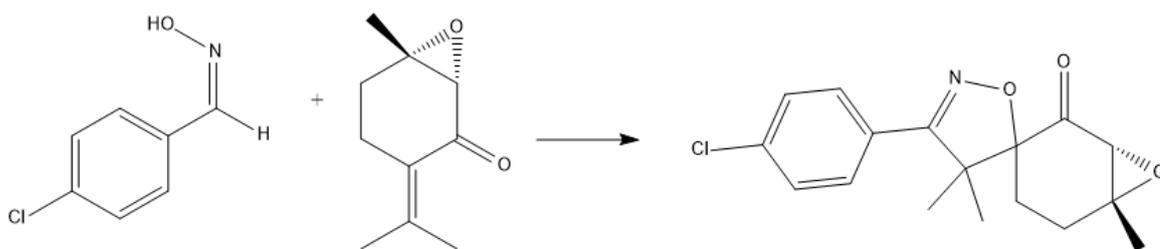


Figura 62- Reação de cicloadição 1,3 dipolar, (+)-rotundifolona (1) + 4-clorobenzaldoxima (17e) e produto 3,5 dissustituído (20e).

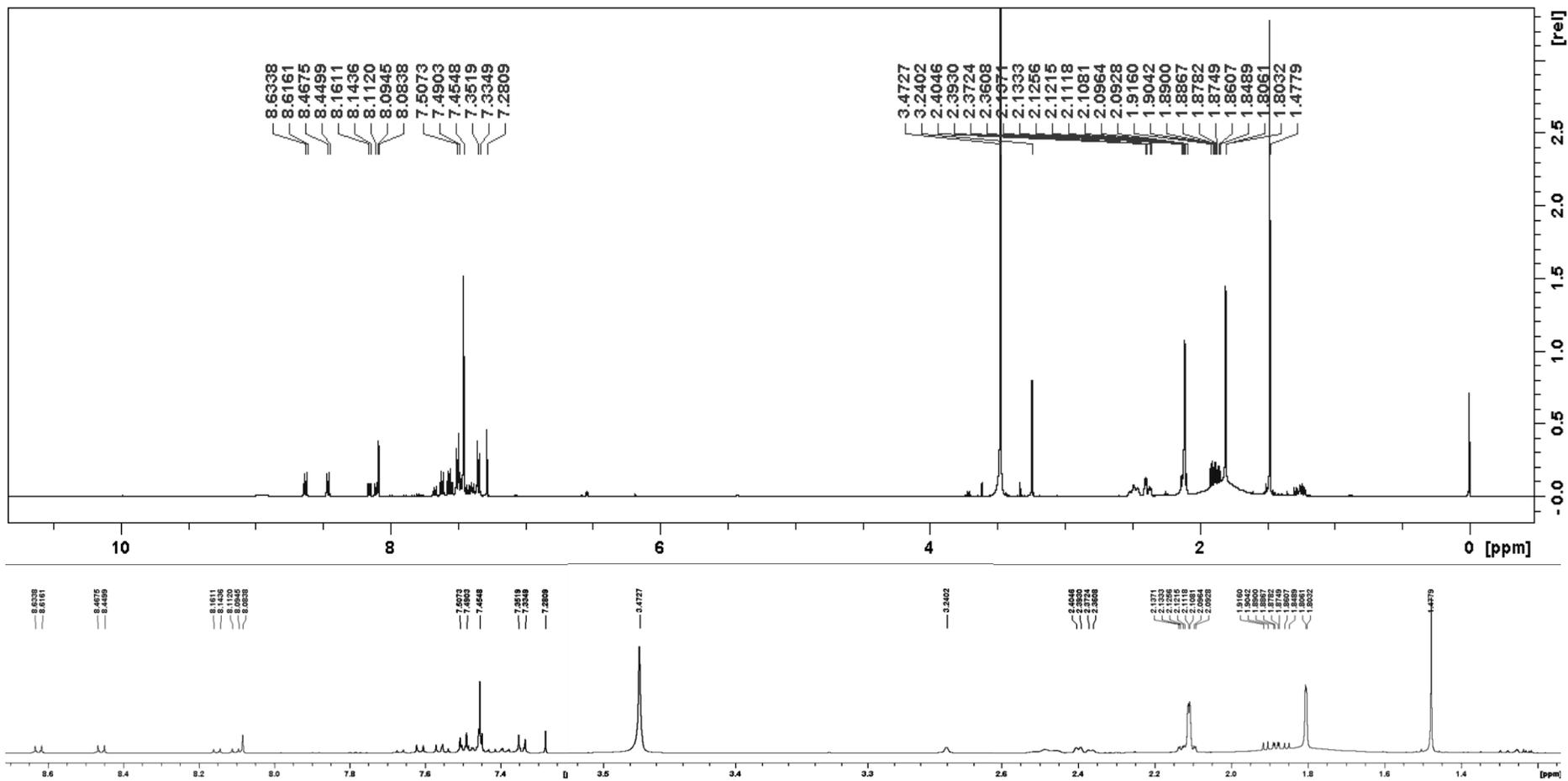


Figura 63- Espectro de RMN de ¹H (500 Hz, CDCl₃) do produto isoxazolinico (20e) e ampliações.

Tabela 16- Dados de RMN de ^1H dos reagentes (+)-rotundifolona (**1**) e 4-clorobenzaldoxima (**17e**) do produto isoxazolínico (**20e**).

Posição	(+)-rotundifolona (1) ^1H δ (mult.) ^a	4-clorobenzaldoxima (17e) ^1H δ (mult.) ^a	Produto isoxazolínico (20e) ^1H δ (mult.) ^a
2	3,24 (1H, <i>s</i>)	-	3,23 (1H, <i>s</i>)
5	2,38 (1H, <i>m</i>) e 2,49 (1H, <i>m</i>)	-	2,39 (2H, <i>m</i>)
6	1,88 (1H, <i>ddd</i>) e 2,12 (1H, <i>m</i>)	-	1,88 (2H, <i>m</i>)
8	1,80 (3H, <i>m</i>)	-	1,89 (3H, <i>m</i>)
9	2,11 (3H, <i>dd</i>)	-	2,10 (3H, <i>dd</i>)
10	1,48 (3H, <i>s</i>)	-	1,47 (3H, <i>s</i>)
2'	-	7,25 (1H, <i>s</i>)	7,33 (1H, <i>s</i>)
3'	-	7,58 (1H, <i>t</i>)	8,54 (1H, <i>m</i>)
5'	-	7,51 (1H, <i>t</i>)	8,11 (1H, <i>m</i>)
6'	-	7,35 (1H, <i>s</i>)	7,49 (1H, <i>s</i>)
7'	-	8,10 (1H, <i>s</i>)	-
8'	-	1,60 (1H, <i>m</i>)	-

^a Experimento a 500 MHz para ^1H , utilizando o TMS como padrão interno.

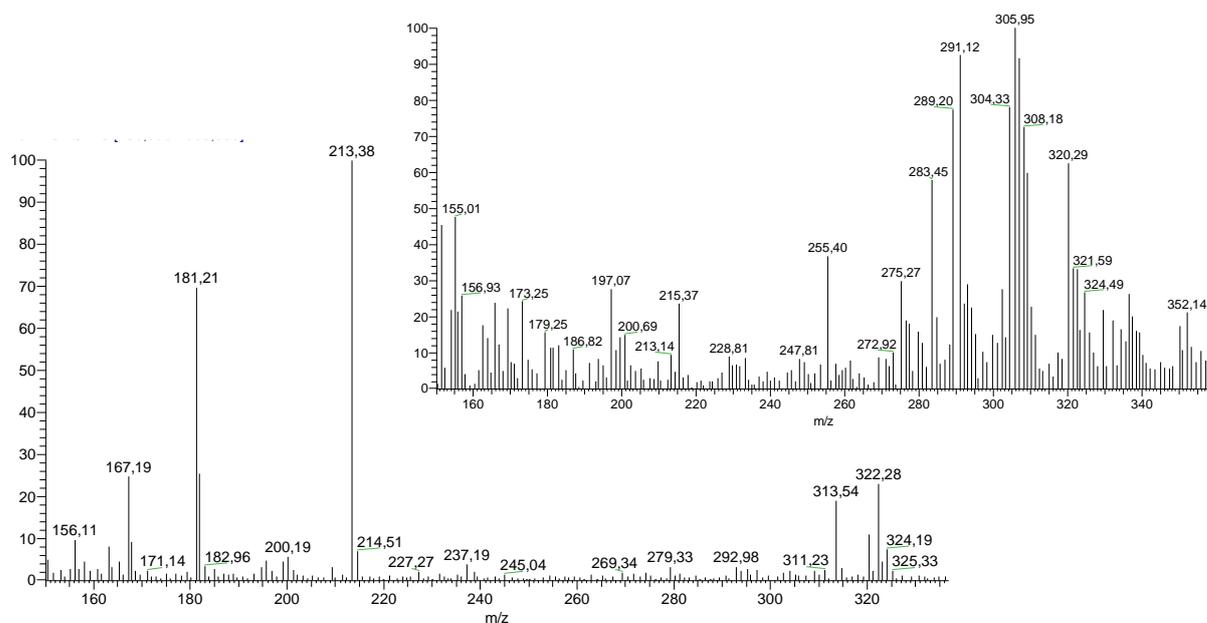


Figura 64- Espectros de massas nos modos positivo e negativo do produto isoxazolínico (**20e**), fonte APCI.

8 CONCLUSÃO

Em suma, a (+)-rotundifolona (**1**) foi isolada com 68,7% de rendimento, sua identificação foi realizada pela comparação dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C , presentes na literatura e os obtidos. Encontrou-se $[\alpha]_{20}^D = + 171,4$ para a (+)-rotundifolona (**1**).

As reações de redução foram bem sucedidas, a (*R*)-(-)-carvona (**12**) foi reduzida aos álcoois *cis*-carveol (**12.1a**) e *trans*-carveol (**12.1b**), apenas uma pequena parte da (-)-mentona (**13**) foi reduzida a mentol (**13.1a**) e neomentol (**13.1b**), a (*R*)-(+)-pulegona (**14**) foi reduzida aos *cis*-pulegol (**14.1a**) e isopulegol (**14.1c**), a (+)-rotundifolona (**1**) reduzida seletivamente mantendo o anel epóxi intacto aos *trans*-rotundifolol (**1.1a**) e *cis*-rotundifolol (**1.1a**), e esse é um resultado inédito na literatura.

Constatou-se que nas bromações alílicas existe uma preferência de substituição nos carbonos metílicos. Desse modo a substituição da (*R*)-(-)-carvona (**12**) levou a formação dos derivados 9-bromocarvona (**12.2a**) e 10-bromocarvona (**12.2b**), a substituição da (*R*)-(+)-pulegona (**13**) elevou a formação de derivados 8-bromopulegona (**12.2a**) 9-bromopulegona (**12.2a**). A (+)-rotundifolona (**1**) foi substituída, também em posição metílica dando origem aos produtos 8-bromorotundifolona (**1.2b**) e 9-bromorotundifolona (**1.2c**), ambos inéditos.

A reação de oximação dos 4-hidroxibenzaldeído (**18a**) e 2,4-di-hidroxibenzaldeído (**18b**) não foram bem sucedidas. Já a oximação dos 4-bromobenzaldeído (**18c**), 4-nitrobenzaldeído (**18d**) e 4-clorobenzaldeído (**18e**) foi bem sucedida, o que pode ter sido influenciado pela natureza doadora ou retiradora de elétrons dos substituintes no anel aromático, ou seja, a reação de oximação é menos favorável quando se tem substituintes doadores de elétron.

Foram obtidos dois produtos isoxazolínicos 3,5-dissubstituídos (**20c**) e (**20e**), derivados da reação entre a rotundifolona e os 4-bromobenzaldoxima (**17c**) e 4-clorobenzaldoxima (**17e**), respectivamente. A reação realizada com a 4-nitrobenzaldoxima (**17b**) não gerou produto, isso se deve a instabilidade do produto 3,4 dissustituído que seria formado devido a característica retiradora de elétrons do grupo nitro, em comparação com os grupos bromo e cloro que podem agir tanto como retirador de elétrons, por indução, e como doadores de elétrons, por ressonância.

Já a condensação para gerar uma base de Schiff usando a (R)-(+)-pulegona (**14**) não foi atingida, isso por conta da presença de água no meio. Por esse motivo não prosseguimos testando as outras cetonas monoterpenóidicas, incluindo a (+)-rotundifolona (**1**).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, A. U., AHMAD M. S. e OSMAN S. M. Allylic Halogenation and Oxidation of Long Chain α,β -unsaturated Ester, **Journal of the American Oil Chemist's Society**, v. 55, p. 491-495, 1978.
- AMARAL, R. G. *et al.* Evaluation of The Cytotoxic and Antitumour Effects of the Essential Oil from *Mentha x vilosa* and its main Compound, Rotundifolone, **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 67, p. 1100-1106, 2014. DOI: 10.1111/jphp. 12409
- ANDRADE-OCHOA S.*et al.* In Vitro and in Silico Studies of Terpenos, Terpenoids and Related Compounds with Larvicidal and Pupaecidal Activity Against *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae), **Chemistry Central Journal**, v. 12, n. 53, 2018. DOI: 10.1186/s13065-018-0425-2
- ARAÚJO, C. R. M.; GONSALVES, A. A. Oximas: Propriedades Químicas, Métodos de Preparação e Aplicações na Síntese de Grupos Funcionais Nitrogenados, **Revista Virtual Quimica**, v. 7, n. 4, p. 1469-1495, 2015. DOI: 10.5935/1984-6835.20150080
- ARAUJO, N. F. Síntese de Derivados da Rotundifolona (Óxido de Piperitenona), 2016, 67f, Monografia de Curso, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal do Amazonas.
- ARRUDA, T. *et al.* Preliminary Study of The Antimicrobial Activity of *Mentha X Villosa Hudson* Essential Oil, Rotundifolone And Its Analogues. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 3, p. 307-311, jul/set. 2006.
- BARROS, A. de S. *et al.* Chemical Composition and Funtictional Properties of Essential Oils from *Mentha* Species, **Industrial Crops and Products**, v. 76, p. 557–564, 2015. DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.07.004
- BEEREBOOM, J. J. The Synthesis of Piperitenone *via* Mesityl Oxide and Methyl Vinyl Ketone, **Chemical Research Laboratories**, Charles Prizer and Company, Inc., Groton, Connecticut, 1966.
- BENABDALLAH, A. Chemical Composition, Antioxidant Activity and Acetylcholinesterase Inhibitory of Wild *Mentha* Species from Northeastern Algeria, **South African Journal of Botany**, v. 116, p. 131-139, 2018. DOI: 10.1016/j.sajb.2018.03.002
- BERGER, S. e SICKER, D. Clássica in Spectroscopy: Isolation and Structure Elucidation of Natural Products, 1 ed., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009.
- BOŽOVIĆ, M.; PIROLI, A.; RAGNO, R. Review: *Mentha suaveolens* Ehrh. (Lamiaceae) Essential Oil and Its Main Constituent Piperitenone Oxide: Biological Activities and Chemistry, **Molecules**, v. 20, p. 8605-86, 2015. DOI: 10.3390/molecules20058605
- BOUWMEESTER, H. J. *et al.* Biosynthesis of the Monoterpenes Limonene and Carvone in the Fruit of Caraway, **Plant Physiology**, v. 117, n. 3, p. 901–912, 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Talidomida: Orientação para o Uso

Controlado/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. - Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

- BUKVICKI *et al.* Potential Application of *Micromeria dalmatica* Essential Oil as a Protective Agent in a Food System, **LWT–Food Science mas Technology**, 2015. DOI: 10.1016/j.lwt.2015.03.053
- BÜYÜKKIDAN, B., BUDAK I. G., CEYLAN M. Reaction of 1-Phenylcyclooctene with NBS. Synthesis of Allylic Alcohols and 1,3-Dienes, **Acta Chimica Slovenica**, v. 50, p. 419-429, 2003.
- CARDOSO-TEIXEIRA, A. C. *et al.* Hydroxyl Group nas Vasorelaxant Effects of Perillyl Álcool, Carveol, Limonene on Aorta Smooth Muscle in Rats, **Molecules**, v. 23, n. 1430, 2018. DOI: 10.3390/molecules23061430
- CEYLAN, M. *et al.* Addition of Hypobromous Acid to 1-Phenylcycloalkenes, **Russian Chemical Bulletin**, International Edition, v. 58, n. 11, p. 2299-2303, 2009. DOI: 10.1007/s11172-009-0321-y
- CHANG, M. Y., CHEN Y. C., CHAN C. K. *N*-Bromosuccinimide-mediated Reaction of Cyclic Styrenes with Chloramine-T, **Thetrehedron Letters**, v. 55, p. 4767-4770, 2014. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.07.005
- CHOI, Y.Y. *et al.* (R)-(+)-Pulegone Suppresses Allergic and Inflammation Responses on 2,4-Dinitrochlorobenzene-Induced Atopic Dermatitis in Mice Model, **Journal Dermatologic Science**, v. 91, n. 3, p. 292-300, 2018. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2018.06.002
- CIVITELLI, L. *et al.* *In Vitro* Inhibition of Herpes Simplex Vírus Type 1 Replication by *Mentha Suaveolens* Essential Oil and Its Main Component Piperitanone Oxide, **Phytomedicine**, v. 21, p. 857–865, 2014. DOI: j.phymed.2014.01.013
- DE ALMEIDA, W. S. *et al.* Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Lippia lasiocalycina* Cham. (Verbenaceae), **Industrial Crops & Products**, v. 125, p. 236–240, 2018. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.09.007
- DE SOUSA, D. P. *et al.* Structure and Spasmolytic Activity Relationships of Monoterpene Analogues Found in Many Aromatic Plants, **Zeitschrift für Naturforschung C**, v 63, n. 11-12, p. 808-12. 2008.
- DE SOUZA, A. V. V. *et al.* Chemical Composition of Essential Oil of Leaves from *Lippia schaueriana* Mart. Collected in the Caatinga Area, **Molecules**, v. 23, p. 2480-86, 2018. DOI: 10.3390/molecules23102480
- EASTON, C. J. *et al.* Allylic Halogenation of Unsaturated Amino Acids, **Organic e Biomolecular Chemistry**, v. 1, p. 2491-24898, 2003. DOI:10.1039/B303719C
- ENCYCLOPÆDIA BRITANNICA, Chigago, © Encyclopædia Britannica, Inc. 2017, disponível em: <https://www.britannica.com/search?query=reduction> acesso: agosto de 2018.
- FRENCH, L. G. Isolation of (R)-(+)-Pulegone from the European Pennyroyal Mint, *Mentha pulegium*, **Chemical Educator**, v.7, n. 5, p. 270-277, 2002. DOI:10.1007/s00897020599a

- FINCK, L. *et al.* Micelles-Enabled Photo-Assisted Selective Oxyhalogenation of Alkynes in Water Under Mild Conditions, **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 14, p. 7366-7372, 2018. DOI: 10.1021/acs.joc.7b03143
- FRITSCH, L. e MERLO A. A. An Old Dog with New Tricks: Schiff Bases for Liquid Crystals Materials Based on Isoxazolines and Isoxazoles, **Chemistry Select**, v. 1, p. 23–29, 2016. DOI: 10.1002/slct.201500044
- FRITSCH, L., LAVAYEN V., MERLO A. A. Photochemical Behaviour of Schiff Base Liquid Crystals Based on Isoxazole and Isoxazoline Ring. A Kinetic Approach, **Liquid Crystals**, 2018. DOI: 10.1080/02678292.2018.1488280
- GAMBA, D. *et al.* Enantioselective Synthesis of (*R*)-Isocarvone from (*S*)-Perillaldehyde, **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, n. 7, p. 1678-4790, 2008. DOI: 10.1590/S0103-50532008000700007
- GHANDI, M., ZAREZADEH N. e ABBASI A. Diastereoselective Synthesis of Novel Tetra- and Pentacyclic Annulated Coumarino-D-SultamPyrrolidine, Pyrrolizidine, Pyrrolothiazole and Isoxazolidine Derivatives Via Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions, **RSC Advances**, n. 6, p. 67805–67816, 2016. DOI:10.1039/C6RA14169B
- GHOULAMI, S.; IDRISSE, A. II; FKIH-TETOUANI, S. Synthèse de Nouveaux Hétérocycles À Partir de L'oxyde De Pipériténone, **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 2107-2109, 2001. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)02355-8
- GONSALVES, J.C.R. *et al.* Distinct Effects of Carvone Analogues on the Isolated Nerve of Rats, **European Journal of Pharmacology**, v. 645, p. 108–112, 2010. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.07.027.
- GRELLEPOIS, F. *et al.* Allylic Bromination of Anhydrodihydroartemisinin and of Its 10-Trifluoromethyl Analogue: A New Access to 16-Substituted Artemisinin Derivatives, **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 7837–7840, 2002. DOI: 10.1016/S0040-4039(02)01416-8
- GUEDES, D.N. *et al.* Calcium Antagonism and the Vasorelaxation of the Rat Aorta Induced by Rotundifolone, **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37 n. 12, p. 1881-1887 2004. DOI: 10.1590/S0100-879X2004001200014
- GUTIÉRREZ, R. M. P. e BAEZ E. G. Cardioactive Agents from Plants, **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 7, p. 878-899, 2009.
- GUVEN, S. *et al.* Gold-Catalyzed Oxime-Oxime Rearrangement, **Organics Letters**, v. 17, p. 2660–2663, 2015. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01041
- HUSSAIN, Z. *et al.* Synthesis and Characterization of Schiff's Bases of Sulfamethoxazole, **Organic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 4, n. 1, 2014. DOI: 10.1186/2191-2858-4-1
- JAVIDNIA, K.; MIRI, R.; ASSADOLLAHI, M. Constituents of The Essential Oil of *Berula angustifolia* from Iran, **Chemistry of Natural Compounds**, v. 46, n. 6, p. 990-991, 2011. DOI: 10.1007/s10600-011-9807-6
- JURIARISTI E. Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis, Wiley-Interscience, New York, 1991

- KAR, A. e ARGADE, N. P.A Facile Access to Natural and Unnatural Dialkylsubstituted Maleicanhydrides, **Tetrahedron Letters**, v. 59, p. 2991–2998, 2003. DOI: 10.1016/S0040-4020(03)00410-1
- KESORNPUN, C. *et al.* Water-Assisted Nitrile Oxide Cycloadditions: Synthesis of Isoxazoles and Stereoselective Syntheses of Isoxazolines and 1,2,4-Oxadiazoles, **Angewandte Chemie International Edition**, n. 55, p. 3997-4001, 2016. DOI: 10.1002/anie.201511730
- KIMURA, Y. *et al.* Synthesis of 8-aryl-3,5,7,3',4'-penta-O-methylcyanidins from the Corresponding Quercetin Derivates by Reduction with LiAlH₄, **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 919-922, 2017. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.01.065
- LIMA, T. C. *et al.* Estrutural Relationships and Vasorelaxant Activity of Monoterpenes, **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 20, n. 23, 2012. DOI: 10.1186/2008-2231-20-23
- LOPES, L. D. Síntese de Moléculas Fluoradas Contendo o Núcleo Isoxazol, 2014, 165f, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- LORDÊLLO, D. M. da S. Disponibilidade Hídrica no Crescimento, Acúmulo e Composição Química do Óleo Essencial De Mentha Piperita e Estudo Comparativo de Atividades Antioxidantes em Espécies de Mentas, 2015, 98f, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Agronomia/Fitotecnia, Universidade Federal de Lavras Minas Gerais, Lavras.
- MAFUD, A. C. Structural Parâmetros, Molecular Properties, mas Biological Evaluation of some Terpenes Targeting *Schistosoma mansoni* Parasite, **Chemico-Biological Interactions**, v. 244, p. 129-139, 2016. DOI: 10.1016/j.cbi.2015.12.003
- MARCIAL, G. *et al.* Intraspecific Variation in Essential Oil Composition of The Medicinal Plant *Lippia Integrifolia* (Verbenaceae). Evidence for five Chemotypes, **Phytochemistry**, v. 122, p. 203–212, 2016. DOI: 10.1016/j.phytochem.2015.11.004
- MATOS-ROCHA, T. J. *et al.* *In Vitro* Evaluation of Schstosomicidal Activity of Essential Oil of *Mentha x villosa* and Some of its Chemical Constituents in Adult Worms of *Schistosoma mansoni*, **Planta Médica**, v. 79, p. 1307-1312, 2013. DOI: 10.1055/s-0033-1350732
- MENEZES *et al.* A New Source of (R)-Limonene and Rotundifolone From Leaves of *Lippia Pedunculosa* (Verbenaceae) and Their Trypanocidal Properties, **Natural Product Communications**, v. 9, n. 6, p. 737-739, 2014.
- MERLO, A. A Reações Pericíclicas: uma Sinfonia de Moléculas e Eletrons, 1. ed. Porto Alegre:UFRGS, 2012, 528 p.
- MERLO, A. A. Tópicos Especiais e Reações Percicíclicas: Mecanismos e Síntese, Rio Grande do Sul, 2017, 36 slides.
- MORO, I. J. *et al.* Evaluation of Antimicrobial, Cytotoxic and Chemopreventive Activities of Carvone and Its Derivatives, **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, n. 4, 2017. DOI: 10.1590/s2175-97902017000400076

- MUCKENSTURM, B. *et al.* Phytochemical and Chemotaxonomic Studies of *Foeniculum vulgare*, **Pergamon**, v. 25, n. 4, p. 353-358, 1997.
- NAKAMURA, Y. *et al.* Differentiation-Inducing Effect of Piperitenone Oxide, A Fragrant Ingredient of Spearmint (*Mentha Spicata*), but not Carvone and Menthol, Against Human Colon Cancer Cell, **Journal of Functional Foods**, v. 8C, p. 62-67, 2014. DOI: 10.1016/j.jff.2014.03.005
- PASCUAL, M. E. *et al.* *Lippia*: Traditional Uses, Chemistry and Pharmacology: A Review, **Journal of Ethnopharmacology**, v. 76, p. 201–214, 2001.
- PASSO, J. A. Desenho e Síntese de Sistemas Poliméricos 3,5-Isoxazolínicos Líquido-Cristalinos, 2012, 195f, Tese de Doutorado, Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- PASSO, J. A. Síntese e Caracterização de Novos Polímeros Liquidocristalinos de Cadeia Lateral Derivados do Heterociclo 2-Isoxazolínicos 3,5-Dissubstituído, 2007, 131f, Dissertação de Mestrado, Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- POLITI, F. A. S. *et al.* Chemical Characterization and Acaricide Potencial of Essential Oil from Aerial Parts of *Tagetes patula* L. (*Asteraceae*) Against Engorged Adult Females of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806), **Parasitology Research**, v. 112, n. 6, p. 2261-2268, 2013. DOI: 10.1007/s00436-013-3386-3.
- RAVI, P., RAVICHANDRAN, R., DIVAKAR, S. Stereoselective Hydrogenation of (*R*)-(+)-Pulegone and (2*S*,5*R*)-(-)-Menthone in Presence of β -Cyclodextrin and its Derivates, **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 148, p. 145-155, 1999.
- RAVICHANDRAN, R., DIVAKAR, S. Stereoselective Reducion of Menthone with Sodium Dithionite in the Presence of β -Cyclodextrin, **Journal of Molecular Catalysis**, v. 93, p. L247-L251, 1994.
- RAVICHANDRAN, R., DIVAKAR, S. β -Cyclodextrin and its Derivates Directes Axial Attack of Hydride Ion in Reduction of (*R*)-(+)-Pulegone and (2*S*,5*R*)-(-)-Menthone, **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 109, p. 201-208, 1996.
- REITSEMA, R. H. The Synthesis of Racemic Piperitenone Oxide and Diosphenolene, v.79, p. 4465-4468, 1956.
- ROSA, I. A. *et al.* Extracts of *Hesperozygis ringens* (Benth.) Epling: *In Vitro* and *In Vivo* Antibacterial Activity Against Fish Pathogenic Bacteria, **Journal of Applied Microbiology**, v. 126, n. 5, p. 1353-1361, 2019. DOI: 10.1111/jam.14219
- SALES, E. S. Síntese e Estudo do Comportamento Térmico de Compostos Anfifílicos Derivados 3,5-Difenilizadosol, 2015, 159f, Dissertação de Mestrado, Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- SANKAR, U. *et al.* Stereo-, Regio-, and Chemoselective [3 + 2]-Cycloaddition of (2*E*,4*E*)-Ethyl 5-(Phenylsulfonyl)penta-2,4-dienoate with Various Azomethine Ylides, Nitrones, and Nitrile Oxides: Synthesis of Pyrrolidine, Isoxazolidine, and Isoxazoline Derivatives and a Computational Study, **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, p. 2340–2354, 2016. DOI: 10.1021/acs.joc.5b02845

- SANTOS, I. G. de A. Atividade Amebicida do Óleo Essencial de Plantas do Gênero *Lippia* (VERBENACEAE) Frente à Trofozoítos de *Acanthamoeba polyphaga*, 2014, 46f, dissertação de mestrado, Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.
- SANTOS, I. G. de A. *et al.* Amebicidal Activity of the Essential Oils of *Lippia* ssp. (Verbenaceae) Against *Acanthamoeba polyphaga* Trophozoites, **Parasitol Reserach**, v. 115, p. 535-540, 2016. DOI: 10.1007/s00436-015-4769-4
- SANTOS, J. S. *et al.* Verbenaceae Sensu Stricto na Região de Xingó: Alagoas e Sergipe-Brasil, **Rodriguésia**, v. 60, n. 4, p. 985-998, 2009.
- SANTOS, M. R. V. *et al.* Cardiovascular Effects of Monoterpenes: A Review, **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21, n. 4, p. 764-771, 2011. DOI: 10.1590/S0102-695X2011005000119
- SANTOS, R. B. *et al.* Preparação de um Sinton Funcionalizado a Partir da Carvona Visando a Síntese de α -metileno- γ -butirolactonas Monoterpênicas, **Orbital**, v. 7, n. 4, p. 395-400, 2015. DOI: 10.17807/orbital.v7i4.728
- SOUSA, P.J.C. *et al.* Effects of Piperitenone Oxide on the Intestinal Smooth Muscle of The Guinea Pig, **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 30, p. 787-791, 1997.
- SHIMIZU, S. On the Reduction Products of Rotundifolone with Lithium Aluminum Hydride, **Bulletin of the Agricultural Chemical Society of Japan**, v. 21, n. 4, 258-259, 1957. DOI: 10.1080/03758397.1957.10857394
- SHIMOJO, H., MORIYAMA, K., TOGO, H. A One-Pot, Transition-Metal-Free Procedure for C–O, C–S, and C–N Bond Formation at the Benzylic Position of Methylarenes, **Synthesis**, v. 47, p. 1280–1290, 2015. DOI: 10.1055/s-0034-1380069
- SILVA, D. F. *et al.* Rotundifolone-Induced Relaxation is Mediated by BK_{Ca} Channel Activation and Ca_v Channel Inactivation, **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 109, p. 465–475, 2011. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00749.x
- SILVA, L. T. S. *et al.* Hemato-immunological and zootechnical parameters of Nile tilapia fed essential oil of *Mentha piperita* after challenge with *Streptococcus agalactiae*, **Aquaculture**, v. 506, n. 15, p. 205-211, 2019. DOI: 10.1016/j.aquaculture.2019.03.035
- SILVERSTEIN, R. *et al.* Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 7^a ed., LTC, 2006.
- SITZMANN, J. *et al.* Comparative Analysis of Antioxidant Activities of Fourteen *Mentha* Essential Oils and Their Components, **Chemistry & Biodiversity**, v. 11, p. 1778-1789, 2014.
- SOILHI, Z. *et al.* Essential oil chemical diversity of Tunisian *Mentha* spp. Collection, **Industrial Crops & Products**, v. 131, p. 330–340, 2019. DOI: 10.1016/j.indcrop.2019.01.041

- SUN, N. *et al.* A Facile Protocol for the Synthesis of Mono-N-methyl Anilines via Formimidate Intermediates, **Tetrahedron Letters**, v. 66, p. 7142-7148, 2010. DOI: 10.1016/j.tet.2010.06.091
- SYKES, P. Guia de Mecanismos da Química Orgânica, 1ª ed. em pt, Tradução de Baptista, M. J. O., Lobo, A. M. e Mantas, M. M., edição Longman, 1989.
- TANIGUCHI, M. *et al.* Stereoselective Reduction of α - β -Epoxy Ketones with Sodium Borohydride in the Presence of Calcium Chloride or Lanthanum Chloride. A Practical Preparation of erythro- α - β -Epoxy Alcohols, **Tetrahedron**, v. 51, n. 3, p. 679-686, 1995.
- TANG, R. J., MILCENT, T. e CROUSSE, B. Regioselective Halogenation of Arenes and Heterocycles in Hexafluoroisopropanol, **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, p. 930-938, 2018. DOI: 10.1021/acs.joc.7b02920
- THACH, L. N. *et al.* New Rich Source pé Rotundifilone: *Mentha aquática* Linn. Var. *crispa* Oil from microwave-assisted hydrodistillation, **Journal of Essential Oil Research**, v. 25, n. 1, p. 39-43, 2013. DOI: 10.1080/10412905.2013.759360
- TIDWELL, T. T. Hugo (Ugo) Schiff, Schiff Bases, and a Century of β -Lactam Synthesis, **Angewandte Chemie**, v. 47, n. 6, p. 1016-1020, 2008. DOI: 10.1002/anie.200702965
- TOGHIANI S. *et al.* The effects of vitamin C and menthone on acyclovir induced DNA damage in rat spermatozoa: An experimental study, **International Journal of Reproductive Biomedicine (Yazd)**, v. 16, n.11, p. 703-710, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350846/#B13>
- TURKEZ, H. *et al.* A Comparative Evaluation of The Cytotoxic and Antioxidant Activity of *Mentha crispa* Essential Oil, Its Major Constituent Rotundifolone, and Analogues on Human Glioblastoma, **Hindawi: Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2018 DOI: 10.1155/2018/2083923
- UEDA, H. *et al.* Synthesis of Piperitenone by the Condensation of Mesityl Oxide with 4-Diethylaminobutanone-(2) in the Presence of Triton-B, **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 29, n. 4, p. 374, 1965.
- VALEEV, R. F., VOSTRIKOV N. S., MIFTAKHOV M. S. Synthesis and Some Transformations of (-)-Carveol, **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 4, n. 6, p. 810-814, 2008. DOI: 10.1134/S1070428009060025
- VELANDIA, J. D. *et al.* Síntesis Y Evaluación “In Vitro” De La Actividad Antifúngica De Oximas, Éteres De Oxima E Isoxazoles, **Universitas Scientiarum**, v. 16, n. 3, p. 294-302. 2011.
- VETERE, V. *et al.* Hydrogenation of (-)-Menthone, (+)-Isomenthone, and (+)-Pulegone with Palladium/tin Catalysts, **Catalysis Letters**, v. 84, ns. 3-4, p. 251-257, 2002.
- VORONA, M. *et al.* Method for the Preparation of 4-Aryl-3-Pyrrolin-2-Ones and Their 5-Bromo Derivatives, **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 49, n. 8, November, 2013.
- WEI W. *et al.* Direct Difunctionalization of Alkenes with Sulfinic Acids and NBS Leading to β -Bromo Sulfones, **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 1808-1811, 2015.

- YE, L. e ZHANG, L. Practical Synthesis of Linear α -Iodo/ α -Bromo- α,β -unsaturated Aldehydes/ Ketones from Propargylic Alcohols via Au/Mo Bimetallic Catalysis, **Organic Letters**, v. 11, n. 16, p. 3646-3649, 2009. DOI: 10.1021/ol901346k
- ZAKI Y. H., SAYED A. R. e ELROBY S. A. Regioselectivity Of 1,3-Dipolar Cycloadditions and Antimicrobial Activity of Isoxazoline, Pyrrolo[3,4-D]isoxazole-4,6-Diones, Pyrazolo[3,4-D]pyridazines and Pyrazolo[1,5-A]pyrimidines, **Chemistry Central Journal**, v. 10 n. 17, 2016. DOI 10.1186/s13065-016-0163-2
- ZÁRYBNICKÝ, T. *et al.* Inter-Individual Variability in Acute Toxicity of *R*-Pulegone and *R*-Menthofuran in Human Liver Slices and Their Influence on miRNA Expression Changes in Comparison to Acetaminophen. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, p. 1805, 2018. DOI:10.3390/ijms19061805
- ZHANG P., LIU R., COOK J. M. Regiospecific Bromination of 3-Methylindoles with *N*-Bromosuccinimide, **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 18, p. 3103-3106, 1995.