

**Silvia Maria Carriço dos Santos Monteiro**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL  
DE DERIVADOS DE ÁCIDOS RESÍNICOS**

universidade de aveiro



**UNIVERSIDADE DE AVEIRO**  
Aveiro 1998

## II Resumo

Ao longo desta dissertação, realizada no âmbito do Mestrado em Química de Produtos Naturais e Alimentos, descrevem-se estudos da transformação química de alguns ácidos resínicos.

Numa primeira fase sintetizou-se o 12-acetil-desidroabietato de metilo sendo este o composto de partida para a obtenção de 12-(*p*-metoxicinamoil)-desidroabietato de metilo, 12-cinamalacetil-desidroabietato de metilo e 12-(3-metoxifenil-3-oxopropanoil)-desidroabietato de metilo, compostos com potencial actividade biológica e potenciais precursores na síntese de pirazóis. O 12-(*p*-metoxicinamoil)-desidroabietato de metilo e 12-cinamalacetil-desidroabietato de metilo foram sintetizados por condensação aldólica em presença de hidreto de sódio. O 12-(3-metoxifenil-3-oxopropanoil)-desidroabietato de metilo foi sintetizado através de uma reacção do tipo Claisen, usando BuLi como base.

Estudou-se também a preparação de derivados do tipo pirazol a partir dos compostos sintetizados anteriormente, por reacção com hidrato de hidrazina. A partir do 12-(*p*-metoxicinamoil)-desidroabietato de metilo foi possível obter o pirazol 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]-desidroabietato de metilo e, como produto secundário o 12-[3-(4-metoxifenil)-3-hidrazinopropanoil]-desidroabietato de metilo. Foi ainda possível detectar, analisando a mistura reaccional por RMN de  $^1\text{H}$ , a pirazolina 2-[5-(3-metoxifenil)pirazolina-3-il]-desidroabietato de metilo como composto intermediário desta reacção. A partir de 12-(3-metoxifenil-3-oxopropanoil)-desidroabietato de metilo obteve-se o 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]-desidroabietato de metilo com bons rendimentos. Finalmente, a partir de 12-cinamalacetil-desidroabietato de metilo não foi possível preparar o pirazol pretendido, tendo-se apenas identificado como produto de reacção o 12-(5-fenilpentanoil)-desidroabietato de metilo.

Numa segunda parte, estudou-se a possibilidade de preparar de forma mais eficiente os aductos do levopimarato de metilo com anidrido maleico e tetracianoetileno, a partir da colofónia metilada. Os estudos efectuados permitiram obter os aductos desejados com elevado rendimento e com tempos de reacção curtos usando ácido trifluoracético como catalisador e tolueno seco como solvente.

Todos os compostos sintetizados foram exaustivamente caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  usando espectros bidimensionais de COSY( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ), HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) e NOESY, e ainda espectros de NOE e INEPT selectivo, e por espectrometria de massa.

Finalmente, para o 12-acetildesidroabietato de metilo e para o 12-(*p*-metoxicinamoil)desidroabietato de metilo foram efectuados estudos de difracção de raios X tendentes à resolução das referidas estruturas. Estes estudos permitem esclarecer a orientação relativa dos substituintes na posição 12 do desidroabietato de metilo, bem como a sua influência sobre a limitação da liberdade de movimento do grupo 13-isopropilo, e as consequentes características espectroscópicas.

### III Abstract

This thesis reports several studies on the chemical transformation of dehydroabietic and levopimaric acid.

Methyl 12-acetyldehydroabietate, prepared from methyl dehydroabietate, has been used as starting material on the synthesis of methyl 12-(*p*-methoxycinnamoyl)dehydroabietate and methyl 12-cinnamalacetyldehydroabietate through base-catalysed aldol; and also on the synthesis of methyl 12-[3-(3-methoxyphenyl)-3-oxopropanoyl]dehydroabietate through a Claisen type condensation. These compounds were then used as precursors in the synthesis of pyrazole type compounds.

The reaction of methyl 12-(*p*-methoxycinnamoyl)dehydroabietate with hydrazine hydrate yielded the desired methyl 12-[5(3)-(4-methoxyphenyl)pyrazol-3(5)-yl]dehydroabietate and also the methyl 12-[3-hydrazino-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl]dehydroabietate as by-product. In addition, based on the NMR analysis of the reaction mixture it has been possible to confirm the formation of the methyl 12-[5-(4-methoxyphenyl)pyrazolin-3-yl]dehydroabietate as an intermediary of this reaction. The reaction of methyl 12-[3-(3-methoxyphenyl)-3-oxopropanoyl]dehydroabietate with hydrazine hydrate yielded the desired methyl 12-[5(3)-(3-methoxyphenyl)pyrazol-3(5)-yl]dehydroabietate in good yields. Finally attempts to obtain pyrazole derivatives starting from methyl 12-cinnamalacetyldehydroabietate yielded very complex mixtures from which it has only been possible to identify methyl 12-(5-phenylpentanoyl)dehydroabietate.

In the second part of this thesis, it has been studied the preparation of Diels-Alder adducts of methyl levopimarate with maleic anhydride and tetracyanoethylene directly from methylated rosin under isomerisation conditions. It has been demonstrated that the desired adducts can be obtained in higher yields and in short reaction times than those referred in literature using trifluoroacetic acid as catalyst and dry toluene as solvent.

All synthesised compounds were extensively characterised by MS and NMR [ $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HETCOR ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ), COSY ( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ), NOE, NOESY and one-dimensional selective INEPT] techniques. Finally, the X-ray single crystal structures of methyl 12-acetyldehydroabietate and 12-(*p*-methoxycinnamoyl)dehydroabietate were determined. These structures allowed to

confirm the spatial orientation of the 12-substituents proposed based on **NMR** data and also the steric hindrance caused by these substituents to the free rotation of the 13-isopropyl group, which was also previously proposed based on **NMR** data.

#### IV Abreviaturas

**BuLi** - Butillítio

**CDCl<sub>3</sub>** - Clorofórmio deuterado

**COSY** - Correlação espectroscópica homonuclear bidimensional

**δ** - Desvio químico

**d** - Duplete

**dd** - Duplo duplete

**EI** - Impacto electrónico

**eq.** - equivalente

**FAB** - Bombardeamento com átomos rápidos

**GC** - Cromatografia de gás

**hept** - Hepteto

**heptd** - Hepteto de dupletos

**HETCOR** - Correlação espectroscópica heteronuclear bidimensional

**HPLC** - Cromatografia líquida de alta resolução

**HR-MS** - Espectro de massa de alta resolução

**IUPAC** - União Internacional da Química pura e aplicada

**INEPT** - "Intensive nuclei enhanced by polarization transfer"

**int. rel.** - Intensidade relativa

**J** - Constante de acoplamento

**m** - Multiplete

**M<sup>+</sup>** - Ião molecular

**Me** - Metilo

**MS** - Espectrometria de massa

**m/z** - Razão massa/carga

**NOE** - Efeito nuclear de Overhauser

**NOESY** - Espectroscopia de efeito nuclear de Overhauser e de troca

**p.f.** - Ponto de fusão

**ppm** - Parte por milhão

**RMN de  $^1\text{H}$**  - Ressonância magnética nuclear de próton

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  - Ressonância magnética nuclear de carbono-13

**s** - Singuleto

**ton.** - Tonelada

**t** - Tripleto

**TFA** - Ácido trifluoracético

**THF** - Tetra-hidrofurano

**tlc** - Cromatografia em camada fina

**TMS** - Tetrametilsilano

**tr** - Tempo de retenção

<b>I AGRADecIMENTOS</b>	<b>i</b>
<b>II RESUMO</b>	<b>ii</b>
<b>III ABSTRACT</b>	<b>iv</b>
<b>IV ABREVIATURAS</b>	<b>vi</b>
<b>V INDICE</b>	<b>ix</b>
<b>1. - INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>1.1 - A RESINA</b>	<b>1</b>
1.1.1 - IMPORTÂNCIA SOCIO-ECONÓMICA DA RESINA	2
1.1.2 - FUNÇÕES BIOLÓGICAS DA RESINA	4
1.1.3 - OBTENÇÃO E CONSTITUIÇÃO DA RESINA	5
1.1.3.1 - A terebentina	6
1.1.3.2 - A colofónia	7
<b>1.2 - ÁCIDOS RESÍNICOS</b>	<b>10</b>
1.2.1 - ESTRUTURA E NOMENCLATURA	10
1.2.2 - ORIGEM BIOSINTÉTICA DOS ÁCIDOS RESÍNICOS	12
1.2.3 - REACÇÕES QUÍMICAS DOS ÁCIDOS RESÍNICOS DO TIPO ABIÉTICO	14
1.2.3.1 - Formação de sais	14
1.2.3.2 - Esterificação	15
1.2.3.3 - Outras reacções de derivatização	17
1.2.3.4 - Isomerização dos ácidos abietadienóicos	18
1.2.3.5 - Reacções de Diels-Alder	20
1.2.3.5.1 - Reacção com anidrido maleico	21
1.2.3.6 - Hidrogenação / Desidrogenação	23
1.2.3.7 - Oxidação dos ácidos resínicos	25



	x
1.2.3.8 - Polimerização	26
1.2.3.9 - Reacções químicas do ácido desidroabiético 11.a	27
<b>2. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>30</b>
<b>2.1 - ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO DA COLOFÓNIA POR GC-MS</b>	<b>30</b>
<b>2.2 - SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS DO DESIDROABIETATO DE METILO 11.b</b>	<b>35</b>
2.2.1 - INTRODUÇÃO	35
2.2.1.1 - Calconas	35
2.2.1.2 - Cinamilidenoacetofenonas e $\beta$ -dicetonas	36
2.2.1.3 - Pirazóis	37
2.2.1.3.1 - Nomenclatura	38
2.2.2 - PREPARAÇÃO DO DESIDROABIETATO DE METILO 11.b E 12-ACETILDESIDROABIETATO DE METILO 47	40
2.2.3 SÍNTESE DE DERIVADOS DO TIPO CALCONA E $\beta$ -DICETONA	40
2.2.3.1 - Síntese de 12-( <i>p</i> -metoxicinamoil)desidroabietato de metilo 53 e 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo 54	40
2.2.3.2 - Síntese de 12-[3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo 57	42
2.2.4 - ESTUDOS DE SÍNTESES DE DERIVADOS PIRAZÓLICOS	43
2.2.4.1 - Métodos de síntese de pirazóis	43
2.2.4.2 - Síntese do 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 66	47
2.2.4.3 - Síntese de 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 52	49
2.2.4.4 - Reacção do 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo 54 com hidrato de hidrazina	50
2.2.5 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	52
2.2.5.1 - Caracterização por RMN	52
2.2.5.1.1 - 12-Acetildesidroabietato de metilo 47	56

2.2.5.1.2 - 12-( <i>p</i> -Metoxicinamoil)desidroabietato de metilo	53	60
2.2.5.1.3 - 12-Cinamalacetildesidroabietato de metilo	54	64
2.2.5.1.4 - 12-[3-(3-Metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo	57	67
2.2.5.1.5 - 12-[5(3)-(4-Metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo	66	69
2.2.5.1.6 - 12-[5(3)-(3-Metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo	52	71
2.2.5.1.7 - 12-[3-Hidrazino-3-(4-metoxifenil)propanoil]desidroabietato de metilo	68	72
2.2.5.1.8 - 12-[5-(3-Metoxifenil)pirazolina-3-il]desidroabietato de metilo	67	75
2.2.5.1.9 - 12-(5-Fenilpentanoil)desidroabietato de metilo	69	76
2.2.5.2 - Caracterização por Espectrometria de Massa		77
2.2.5.2.1 - 12-Acetildesidroabietato de metilo	47	77
2.2.5.2.2 - 12-( <i>p</i> -Metoxicinamoil)desidroabietato de metilo	53	78
2.2.5.2.3 - 12-Cinamalacetildesidroabietato de metilo	54	80
2.2.5.2.4 - 12-[3-(3-Metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo	57	82
2.2.5.2.5 - 12-[5(3)-(3-Metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo	52	85
2.2.5.2.6 - 12-[5(3)-(4-Metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo	66	86
2.2.5.2.7 - 12-[3-Hidrazino-3-(4-metoxifenil)propanoil]desidroabietato de metilo	68	86
2.2.5.2.8 - 12-[5-(4-Metoxifenil)pirazolina-3-il]desidroabietato de metilo	67	89
2.2.5.2.9 - 12-(5-Fenilpentanoil)desidroabietato de metilo	69	90
<b>2.3 - SÍNTESE DE DERIVADOS DO LEVOPIMARATO DE METILO</b>		<b>91</b>
2.3.1 - INTRODUÇÃO		91
2.3.2 - REACÇÃO COM ANIDRIDO MALEICO		94

	xii
2.3.2.1 - Efeito de diluição	94
2.3.2.2 - Efeito da acidez do meio	95
2.3.2.3 - Efeito da temperatura	96
2.3.3 - REACÇÃO COM O TETRACIANOETILENO	97
2.3.4 - CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL	99
2.3.4.1 - Caracterização por RMN	99
2.3.4.1.1 - Caracterização do maleopimarato de metilo <b>35.b</b>	99
2.3.4.1.2 - Aducto de Diels-Alder de tetracianoetileno com levopimarato de metilo <b>70</b>	104
2.3.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa	108
2.3.4.2.1 - Maleopimarato de metilo <b>35.b</b>	108
2.3.4.2.2 - Aducto de Diels-Alder de tetracianoetileno com levopimarato de metilo <b>70</b>	110
<b>3. - PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>112</b>
<b>3.1 - Reagentes e equipamento</b>	<b>112</b>
<b>3.2 - Metilação da colofónia</b>	<b>114</b>
<b>3.3 - Síntese de desidroabietato de metilo <b>11.b</b></b>	<b>114</b>
<b>3.4 - Síntese de 12-acetildesidroabietato de metilo <b>47</b></b>	<b>115</b>
<b>3.5 - Síntese de 12-(<i>p</i>-metoxicinamoil)desidroabietato de metilo <b>53</b></b>	<b>116</b>
<b>3.6 - Síntese de 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo <b>54</b></b>	<b>119</b>
<b>3.7 - Síntese de 12-[3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil]-desidroabietato de metilo <b>57</b></b>	<b>120</b>
<b>3.8 - Síntese de 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo <b>52</b></b>	<b>121</b>
<b>3.9 - Síntese de 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il] desidroabietato de metilo <b>66</b></b>	<b>122</b>
3.9.1 - 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo <b>66</b>	123
3.9.2 - 12-[3-hidrazino-3-(4-metoxifenil)propanoil]desidroabietato de metilo <b>68</b>	123
3.9.3 - 12-[5-(4-metoxifenil)pirazolina-3-il]desidroabietato de metilo <b>67</b>	124

	xiii
3.10 - Síntese de 12-(5-fenilpentanoil)desidroabietato de metilo 69	125
3.11 - Síntese do maleopimarato de metilo 35.b	126
3.12 - Síntese do aducto de tetracianoetileno com levopimarato de metilo 70	127
4. - BIBLIOGRAFIA	135

# 1. - INTRODUÇÃO

## 1.1 - A RESINA

Há muitos séculos que o Homem tem tirado proveito das propriedades das resinas exsudadas pelos pinheiros, quando estes são feridos nos seus troncos.

Muitos achados arqueológicos provaram que o âmbar, resina do pinheiro fossilizada, era usada pelo Homem pré-histórico como ornamento pessoal, e para glorificação de ritos religiosos. A peça em âmbar mais antiga foi encontrada na área de Hannover, Alemanha, e foi datada de há aproximadamente 30000 anos. Pensa-se que esta peça serviu como amuleto.<sup>1</sup>

Também os antigos egípcios, em épocas muito anteriores ao nascimento de Cristo, se serviam da resina para embalsamar os seus mortos. Mais tarde, na Idade Média, os produtos resinosos eram usados no fabrico de archotes e de velas, na calafetagem dos barcos e até na guerra o pez era uma arma eficaz, lançado a ferver do alto das muralhas sobre os atacantes. As naus que os Portugueses levaram às cinco partes do Mundo, nos gloriosos tempos das descobertas, eram também “breadas” e calafetadas com os mesmos produtos resinosos.

Foi nos séculos XVIII e XIX, altura da revolução industrial, que a indústria começou a usar a resina como matéria prima, obrigando assim à sua extracção em maiores quantidades.

### 1.1.1 - Importância Socio-Económica da Resina

A resinagem iniciou-se em Portugal com Bernardino José Gomes, em 1858, que instalou a primeira fábrica de destilação de resina na Marinha Grande, nas proximidades da Mata Nacional de Leiria.<sup>2</sup>

O trabalho na floresta e em produtos resinosos constitui uma actividade com longa tradição no nosso país, tendo atingido o seu pico em 1973. A Fig. 1 representa a produção de colofónia e terebentina entre 1978 e 1995.<sup>3-6</sup>

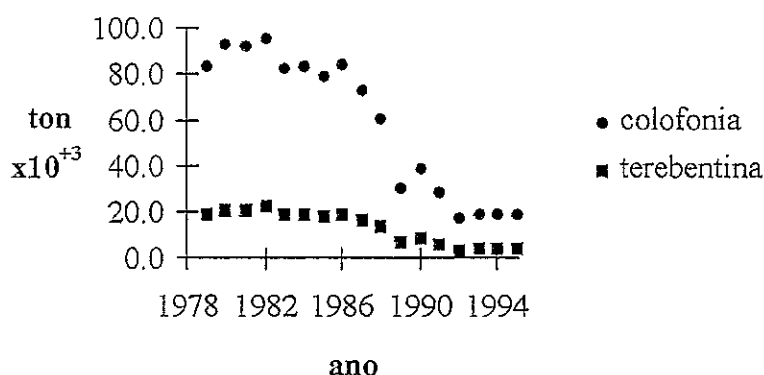


Fig. 1: Produção de colofónia e terebentina de 1978 a 1995

Apesar do decréscimo acentuado na produção destas matérias primas, dados relativos a 1988<sup>5-7</sup> referem Portugal como um dos maiores produtores mundiais de colofónia e terebentina, conjuntamente com a República Popular da China, os Estados Unidos da América e a ex-União Soviética, sendo indiscutível a relevância do papel que o nosso país desempenhou no comércio mundial de produtos resinosos, e a importância que esta indústria teve para Portugal. Contudo, hoje é um sector em crise, o que se pode comprovar por observação do crescimento explosivo do volume de importações de colofónia (Fig. 2), reflectindo a necessidade das indústrias transformadoras desta matéria prima em recorrer à importação para compensar o decréscimo da produção nacional de resina de pinheiro.

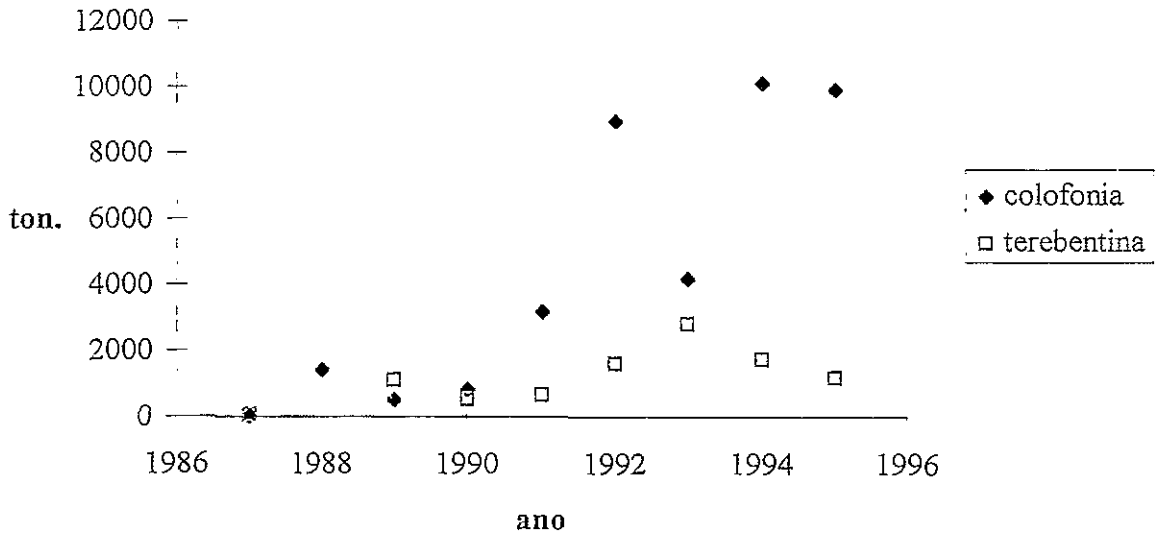


Fig. 2: Volume de importações de colofónia e terebentina realizadas em Portugal.<sup>3,4,5</sup>

Além de não se poder desprezar a importância da indústria de produtos resinosos na economia nacional e internacional, convém salientar o grande impacto que esta indústria exerceu a montante em termos regionais e sociais, contribuindo como apoio para o equilíbrio financeiro e económico de grande número de pequenas explorações agrícolas.<sup>6</sup> Um trabalho publicado em 1984 sobre este sector,<sup>5</sup> refere a existência de 13800 pessoas ligadas à actividade resineira, sendo na sua quase totalidade pessoal não qualificado, com mais de 50 anos e trabalhando em regime eventual.

Uma das principais razões atribuídas ao decréscimo da importância económica deste sector deve-se fundamentalmente ao aumento acentuado nos custos de recolha da resina e obtenção da colofónia e terebentina, devido à necessidade de mão de obra especializada e intensiva. Saliente-se que o custo da mão de obra é determinante para o preço final da matéria prima (cerca de 50%).<sup>6</sup> Também convém referir que a área de resinosas existente em Portugal se encontra em decréscimo.<sup>3</sup> Segundo a Direcção Geral de Florestas,<sup>8</sup> entre 1974 e 1987 houve um decréscimo de 15.5%.

Apesar da indústria de produtos resinosos se encontrar em crise, esta pode incorporar nos seus custos um elevado valor nacional, apresentando potencialidades que urge saber aproveitar. Nessa perspectiva, afigura-se como indispensável:

- Aumentar o valor acrescentado dos produtos exportados, através da constituição de unidades industriais modernas e integradas que se dediquem à produção de derivados da colofónia e da terebentina.

- Promover a investigação aplicada, tanto no campo dos novos produtos resinosos, procurando diversificar ao máximo as suas utilizações possíveis, como no campo da produção florestal.<sup>6</sup>

### **1.1.2 - Funções Biológicas da Resina**

As coníferas bem como as folhosas produzem resinas, porém as coníferas produzem-nas usualmente em quantidades muito maiores (0.8 a 25% contra apenas 0.7 a 3% nas folhosas).<sup>9</sup>

As resinas são biossintetizadas nas células parenquimatosas. Estas células especializadas, que se encontram a revestir os canais resínicos, são isentas de parede celular, o que permite a segregação da resina através da sua fina membrana para os canais resínicos. As células parenquimatosas localizam-se nas raízes, folhas, lenho do caule e na parte interior da casca.<sup>9,10,11</sup>

A resina pode ser classificada como patológica ou fisiológica. A resina patológica, localizada nos canais resínicos, protege a madeira contra agressões biológicas. Os canais resínicos são frequentemente muito ramificados, de tal forma que quando uma árvore sofre uma mutilação, a resina ocorre à área cortada vinda de distâncias consideráveis. Esta exudação vai promover a formação de uma camada protectora sobre o ferimento, impedindo a entrada de organismos patogénicos, e a perda excessiva de água pelos tecidos expostos. A resina fisiológica, localizada nas células parenquimatosas, é rica em gorduras e constitui um suplemento de reserva alimentar.

Comercialmente as resinas mais importantes são as obtidas do pinheiro. Estas árvores possuem células parenquimatosas com poros maiores que as árvores de madeira dura, sendo



consequentemente mais fácil a libertação de resina por parte dos pinheiros, e portanto são espécies mais rentáveis.

### 1.1.3 - Obtenção e Constituição da Resina

O primeiro passo na obtenção da resina consiste na sua extracção do pinheiro, tendo-se desenvolvido para tal vários métodos e técnicas. Inicialmente praticava-se a extracção da resina por corte de lenho (método de Hughes),<sup>2</sup> mas, a partir dos finais da década de 50 generalizou-se a prática da resinagem química. Este processo consistiu inicialmente na pulverização da incisão com uma solução aquosa de ácido sulfúrico, sem corte de lenho, o que, para além de facilitar a exsudação da gema, se traduz numa melhor protecção do património florestal. Em 1968 passou-se à utilização de ácido sulfúrico concentrado. Ao mesmo tempo, começaram também a ser introduzidas inovações ao nível dos materiais usados na recolha da gema, substituindo-se o tradicional púcaro de barro por púcaros de plástico ou sacos de polietileno.<sup>12</sup>

Depois de extraída e recolhida, a resina é transportada em tambores para as fábricas. Nesta altura, em média, a resina é constituída por 20% de terebentina, 70% de colofónia e 10% de impurezas sólidas. A qualidade da resina, intimamente relacionada com a proporção dos vários componentes que a constituem, além de depender das condições climatéricas, da natureza do solo e da densidade florestal, é também dependente da experiência, conhecimentos e modo de acção dos operários que procedem à extracção, assim como dos cuidados que são postos na sua recolha e transporte.<sup>3</sup>

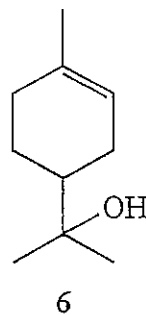
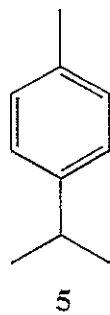
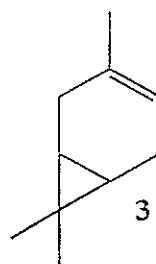
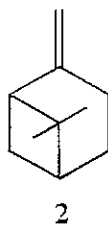
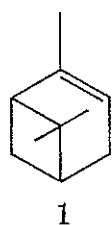
As unidades fabris que recebem a resina têm como objectivo principal a separação da resina nos seus componentes: a colofónia e a terebentina. O primeiro conjunto de operações designa-se correntemente por terebintinagem, que visa essencialmente a eliminação das impurezas da resina. A operação seguinte é uma destilação, que na maioria das empresas portuguesas consiste num sistema de destilação descontínuo por arrastamento de vapor. No entanto algumas das empresas em Portugal laboram de modo contínuo, por arrastamento de vapor ou sob vácuo.<sup>2,5</sup> Desta operação de destilação resulta a separação da resina em duas fracções distintas: a terebentina e a colofónia.

### 1.1.3.1 - A terebentina

O óleo essencial volátil resultante da destilação da resina é normalmente designado por terebentina. O termo terebentina provém da espécie *Pistacia terebinthus*, uma conífera utilizada como fonte deste óleo essencial na Ásia Menor.

Os primeiros registos da análise de terebentina datam de 1818, e foram realizados por J. J. Houton,<sup>13</sup> que determinou que a fórmula empírica da terebentina seria  $C_5H_8$ , o que está perfeitamente de acordo com a fórmula molecular  $C_{10}H_{16}$  da maioria dos constituintes da terebentina.

A composição química da terebentina depende de uma variedade de factores, tal como o método de isolamento, a espécie de árvore a partir da qual é obtida, a localização geográfica, etc. Contudo pode dizer-se que quimicamente a terebentina é predominantemente uma mistura de hidrocarbonetos monoterpénicos mono e bicíclicos, tendo como principais componentes o  $\alpha$ -pineno 1, o  $\beta$ -pineno 2 e o 3-careno 3. A terebentina de origem portuguesa é essencialmente constituída por  $\alpha$ -pineno 1 (78.4%) e  $\beta$ -pineno 2 (17.0%). Também se encontram na composição de terebentina terpenos acíclicos, aromáticos e oxigenados, tais como, mirceno 4, *p*-cimeno 5 e  $\alpha$ -terpeneol 6, entre outros.



A terebentina pode ser usada directamente como solvente (diluyente) em tintas e vernizes, no entanto esta é uma aplicação de baixo valor comercial. A transformação química dos seus componentes maioritários, os pinenos, pode no entanto originar um grande número de produtos de elevado valor acrescentado, com aplicações na preparação de polímeros, insecticidas e de fragrâncias usadas na indústria alimentar e perfumaria.<sup>14-18</sup>

### 1.1.3.2 - A colofónia<sup>1</sup>

A colofónia é um material resinoso sólido, que se obtém como resíduo da destilação da resina. O termo colofónia deriva da palavra “Colophon”, nome de uma antiga cidade Jónica.

A colofónia compõe-se aproximadamente de 90% de ácidos resínicos, e de 10% de substâncias não ácidas, vulgarmente conhecidas por “neutros”. Esta fracção neutra contribui significativamente para as propriedades da colofónia, pois influencia na cristalinidade e na temperatura de amolecimento desta. Na Fig. 3 apresenta-se a composição média da colofónia obtida da espécie de pinheiro predominante em Portugal - a espécie *Pinus pinaster*.<sup>12</sup>

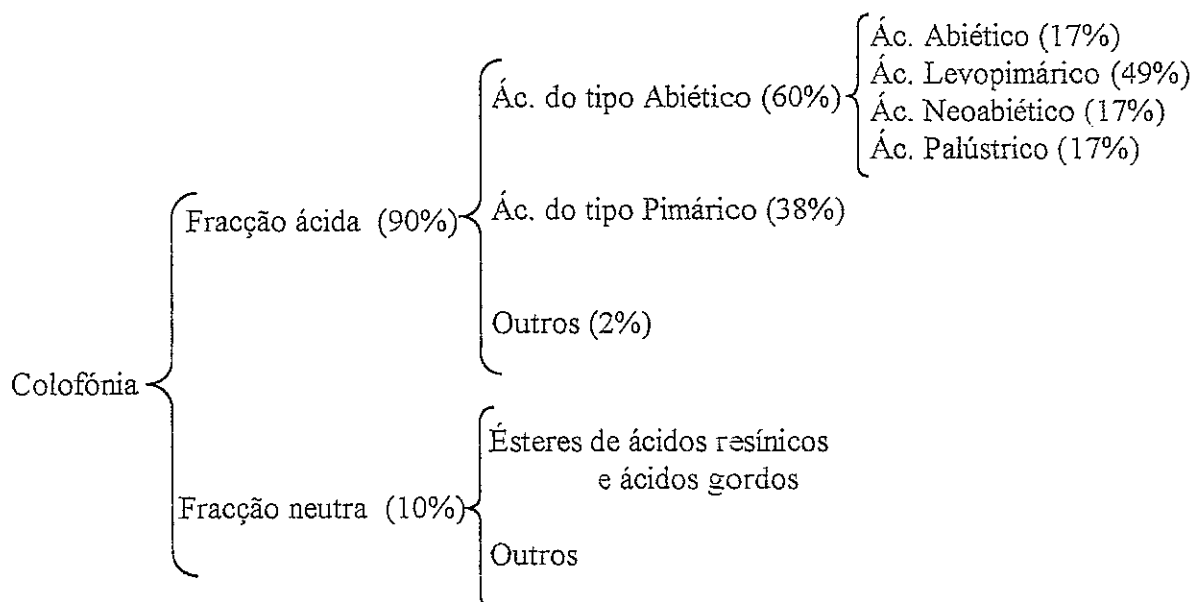


Fig. 3: Composição média da colofónia obtida da espécie *Pinus pinaster*

Sendo a colofónia um produto natural, a sua composição é fortemente condicionada pela espécie de origem. Assim a presença ou ausência de um determinado ácido e/ou a distribuição dos vários ácidos, numa amostra de resina de pinheiro, pode permitir inclusive a identificação da espécie em causa. Contudo, algumas diferenças na composição em ácidos resínicos estão associadas ao manuseamento da resina, e ao próprio método de produção da colofónia.<sup>19,20</sup>

A colofónia encontra aplicações directas ou após transformação química. Dentro das aplicações tradicionais na indústria temos, por exemplo, a produção de pastilhas elásticas, tintas, vernizes, colas (nomeadamente colas papeleiras), elastómeros, adesivos, selantes, calafetantes, assim como em aditivos para a produção de polímeros. Dentro dos usos correntes da colofónia não modificada, pode referir-se a sua utilização para segurar o vidro no polimento de lentes; o seu uso para envolver componentes de equipamento electrónico, dado as suas boas propriedades isolantes; a utilização em sabões; e a nível desportivo no “saco de colofónia” usado pelos lançadores de baseball para segurarem melhor a bola.<sup>21-27</sup>

As propriedades medicinais da resina, muitas vezes exploradas a nível tradicional, devem-se à elevada percentagem de ácidos resínicos na sua composição. Salienta-se a sua utilização como anti-trombótico e na cura de problemas dérmicos,<sup>28</sup> contudo também é bem conhecido que a colofónia é responsável por várias alergias, nomeadamente dermatites de contacto e bronquite asmática.<sup>29,30</sup>

Na natureza os ácidos resínicos apresentam também um importante papel biológico, nomeadamente no controle de doenças e pragas, estando provadas as suas propriedades fungicidas.<sup>31,32</sup> Há também registos de efeitos não nocivo da resina sobre certas larvas do bicho-da-seda (*Bombyx mori L.*), onde se refere que certos derivados de ácidos resínicos isolados de extractos naturais provocam um incremento na produção de seda.<sup>33</sup>

Por outro lado a utilização de ácidos resínicos como intermediários na síntese de compostos naturais com actividade biológica é uma área de pesquisa atractiva. Isto porque estes ácidos apresentam um sistema per-hidrofenantrenico com uma ligação *trans* entre os anéis A e B (Fig. 4), característica de muitos produtos naturais com actividade biológica. Assim, salienta-se a sua utilização na síntese de esteróides,<sup>27,34</sup> devido à analogia estrutural que existe entre os esqueletos do abietano ou pimarano e o esqueleto esteróide (Fig. 4). Entre outras potencialidades a nível biológico, os ácidos resínicos também podem ser utilizados na síntese de hormonas vegetais e animais, inibidores tumorais e insecticidas.<sup>27,35-39</sup>

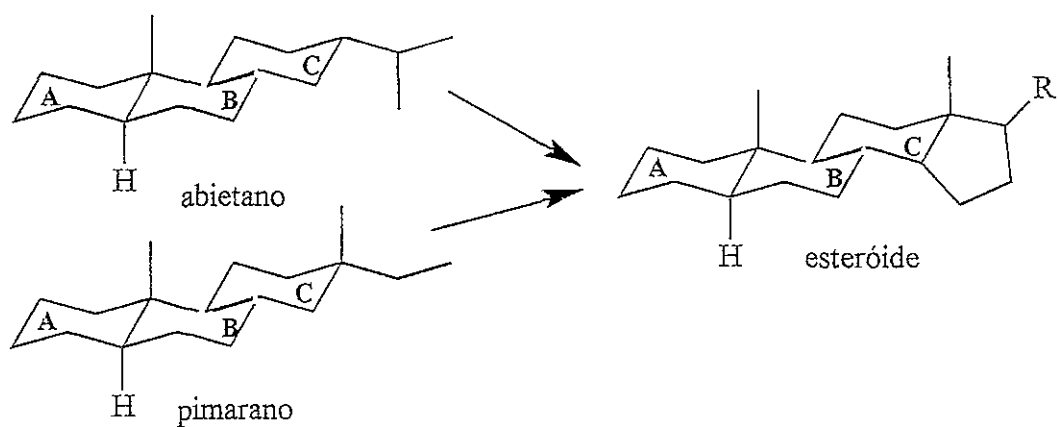


Fig. 4: Relação estrutural entre os esqueletos abietano e pimarano com o esqueleto esteróide

## 1.2 - ÁCIDOS RESÍNICOS

### 1.2.1 - Estrutura e Nomenclatura

Do ponto de vista químico, a colofônia é constituída maioritariamente por ácidos resínicos diterpênicos (Fig. 3) de fórmula geral  $C_{19}H_{29}COOH$ , que apresentam como esqueleto base o abietano 7, o pimarano 8, o isopimarano 9 e o labdano 10 (Fig. 5).

Os ácidos do tipo abiético (12-15) possuem um sistema de ligações duplas conjugadas, e como consequência são os mais susceptíveis de transformação química com aproveitamento industrial.<sup>40</sup> Nos ácidos tipo pimárico (16-18) as ligações duplas não são conjugadas e ligados ao carbono 13, em vez de um grupo isopropilo, encontra-se um grupo vinilo e um grupo metilo. Na Fig. 6 apresentam-se as estruturas dos ácidos tipo abietano 7 e pimarano 8 mais comuns.<sup>41</sup>

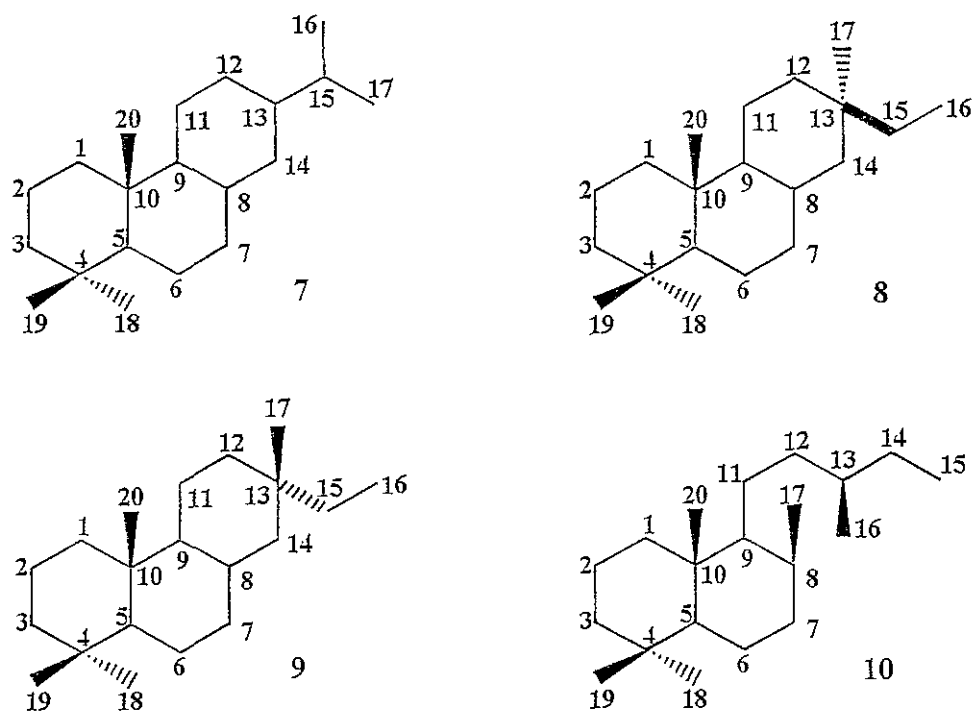
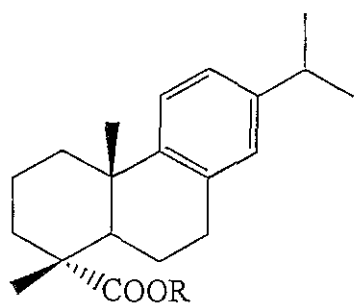
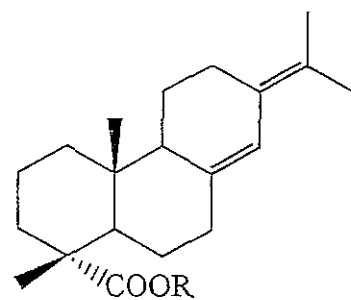


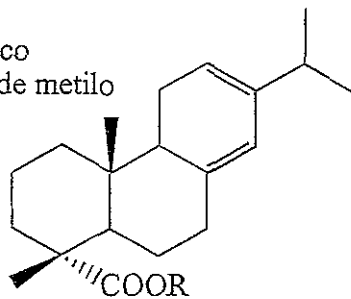
Fig. 5: Esqueletos base do tipo abietano 7, pimarano 8, isopimarano 9 e labdano 10



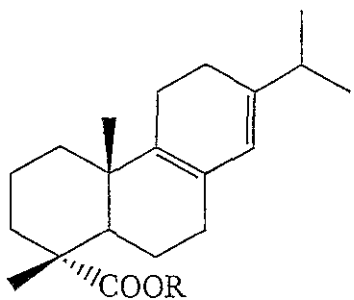
11.a R=H ácido desidroabiético  
11.b R=CH<sub>3</sub> desidroabietato de metilo



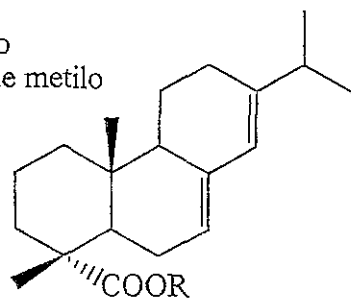
12.a R=H ácido neoabiético  
12.b R=CH<sub>3</sub> neoabietato de metilo



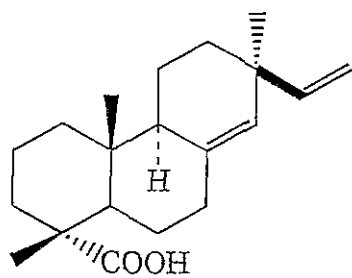
13.a R=H ácido levopimárico  
13.b R=CH<sub>3</sub> levopimarato de metilo



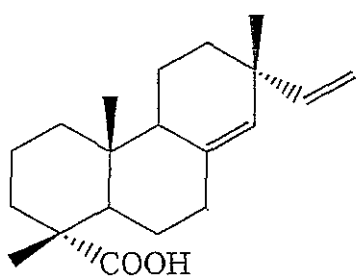
14.a R=H ácido palústrico  
14.b R=CH<sub>3</sub> palustrato de metilo



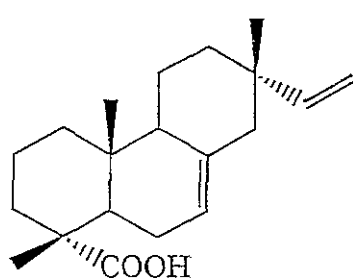
15.a R=H ácido abiético  
15.b R=CH<sub>3</sub> abietato de metilo



16 ácido pimárico



17 ácido sandaracopimárico



18 ácido isopimárico

Fig. 6: Estruturas dos ácidos do tipo abiético e pimárico mais comuns, e respectivos ésteres metílicos.

Na Tabela 1 encontram-se os nomes IUPAC dos ácidos e ésteres resínicos mais comuns,<sup>41</sup> estes nomes derivam normalmente do esqueleto carbonado correspondente.

	Nome Comum	Nome IUPAC
11.a	ácido desidroabiético	ácido 8,11,13-abietatrien-18-óico
12.a	ácido neoabiético	ácido 8(14),13(15)-abietadien-18-óico
13.a	ácido levopimárico	ácido 8(14),12-abietadien-18-óico
14.a	ácido palústrico	ácido 8,13-abietadien-18-óico
15.a	ácido abiético	ácido 7,13-abietadien-18-óico
16	ácido pimárico	ácido 8(14),15-pimaradien-18-óico
17	ácido sandaracopimárico	ácido 8(14),15-isopimaradien-18-óico
18	ácido isopimárico	ácido 7,15-isopimaradien-18-óico

Tabela 1: Nomes IUPAC dos ácidos tipo abiético e pimárico mais comuns.

### 1.2.2 - Origem Biossintética dos Ácidos Resínicos

Os ácidos resínicos pertencem à vasta família dos terpenos, e como tal a sua biossíntese ocorre pela via do ácido mevalónico. Assim, a partir de três moléculas de acetil-CoA **19** obtém-se o ácido (3R)-mevalónico **20**, que por subseqüentes fosforilações e descarboxilações resulta na biossíntese do pirofosfato de isopentenilo **21**, cuja isomerização origina o pirofosfato de dimetilalilo **22**. Estes são os dois precursores de todos os outros intermediários da via biossintética dos terpenos (Fig. 7).<sup>42,43</sup>

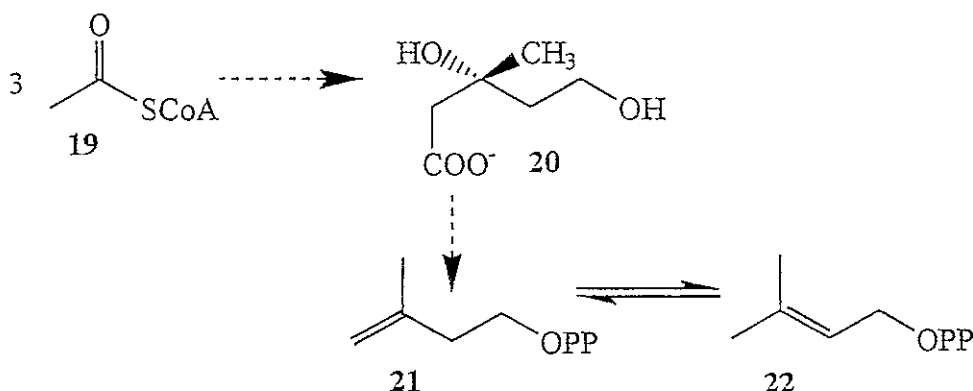


Fig. 7: Biossíntese do pirofosfato de isopentenilo **21** e do pirofosfato de dimetilalilo **22**



A condensação, catalisada pela enzima preniltransferase, do pirofosfato de isopentenilo **21** com o pirofosfato de dimetilalilo **22**, seguida da condensação sucessiva de duas unidades de pirofosfato de isopentenilo **21**, origina o pirofosfato de geranylgeranilo **23**, precursor dos diterpenos, e conseqüentemente dos ácidos resínicos (Fig. 8).<sup>41-44</sup>

A formação de **24** envolve uma ciclização do pirofosfato de geranylgeranilo **23**. A formação do anel C, ocorre por remoção alílica do terminal pirofosfato; o catião resultante **25** é o precursor dos ácidos resínicos diterpênicos tricíclicos do tipo pimárico, isopimárico e abiético.<sup>44</sup>

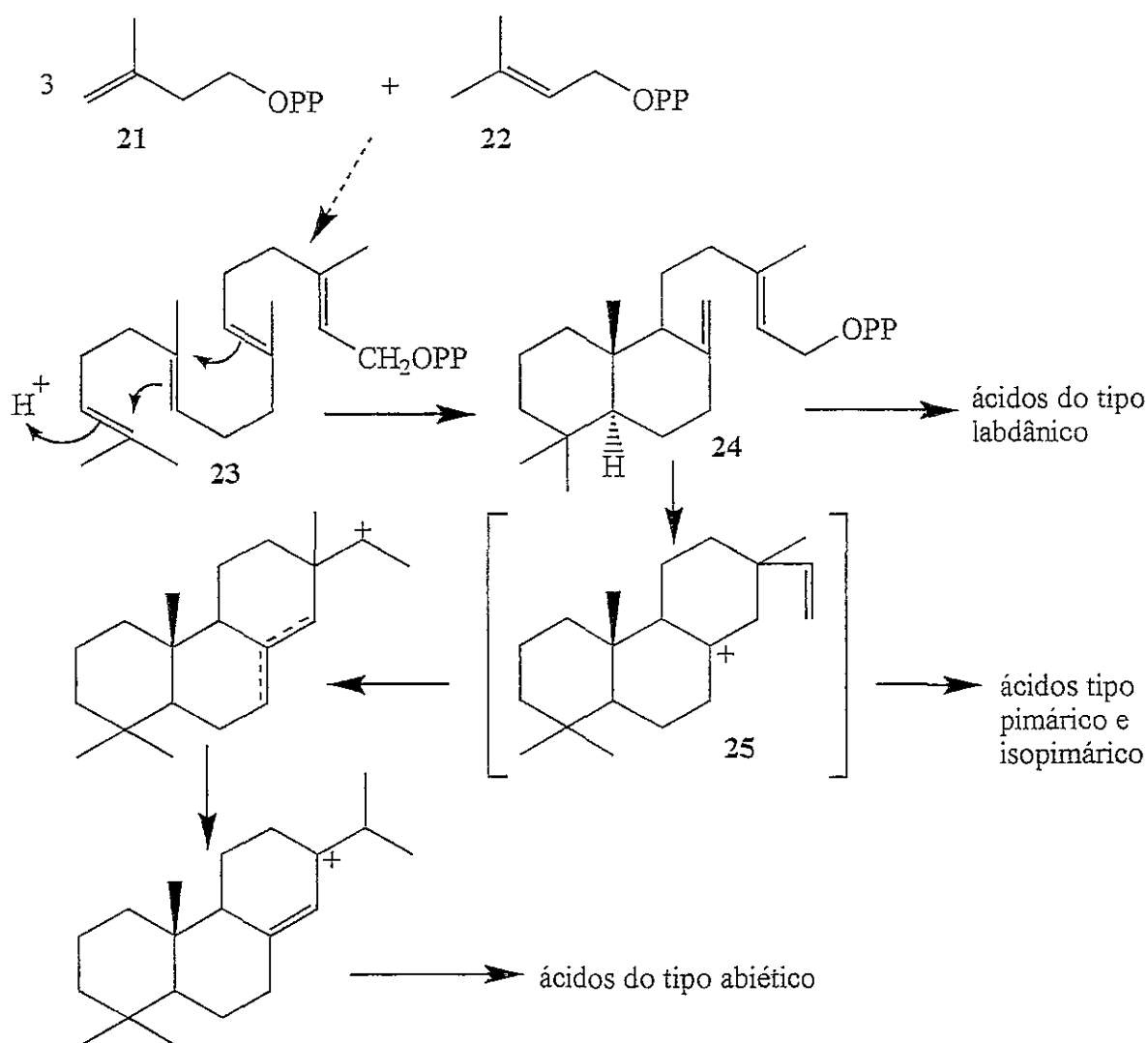


Fig. 8: Biossíntese dos ácidos resínicos

### 1.2.3 - Reacções Químicas dos Ácidos Resínicos do Tipo Abiético

A maioria das utilizações da colofónia tira proveito dos ácidos resínicos possuírem dois centros reactivos: um centro carboxílico e um centro olefínico com um sistema de duplas ligações.

Assim, o grupo carboxílico pode sofrer reacções de “derivatização”, tais como, esterificação, formação de sais, descarboxilação, redução a álcool, conversão em nitrilo e formação de anidridos.

No sistema olefínico podem ocorrer reacções de isomerização, oxidação, hidrogenação, desidrogenação, polimerização e reacções de adição ou condensação, tal como a reacção de Diels-Alder. As reacções que ocorrem no sistema olefínico denominam-se correntemente por “modificações”.

A nível industrial, as reacções mais importantes são a formação de sais, adição de Diels-Alder e esterificação, em que cada uma consome cerca de 91-137 milhares de toneladas de colofónia por ano. Contudo, nos processos industriais encontram-se geralmente envolvidas uma combinação destas reacções.<sup>41</sup>

#### 1.2.3.1 - Formação de sais

Os ácidos resínicos formam normalmente sais de sódio, cálcio, zinco, magnésio e alumínio. Estes sais são normalmente designados por resinatos.

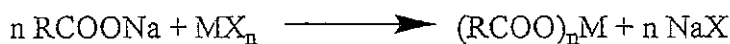
Os sais de sódio, de potássio e de amónio são apenas parcialmente solúveis em água, contudo foram bastante usados no passado como sabões e detergentes devido à sua natureza anfifílica. O uso destes sais em detergentes é possível porque as micelas formadas a baixas concentrações solubilizam e removem materiais não-polares e matéria particulada de suportes como o tecido.

A principal utilização dos sais de sódio é como cola papeleira. A função da cola papeleira é retardar a penetração de soluções aquosas no papel, através da formação de uma camada hidrofóbica à sua superfície. Durante este processo a colofónia é convertida num sal de

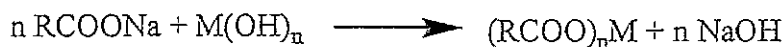
alumínio insolúvel, por reacção com  $\text{Al}(\text{OH})_3$ . A carga positiva resultante leva à absorção e retenção da colofónia precipitada na carga negativa da superfície fibrosa do papel.

Para aumentar a qualidade da cola é frequente adicionarem-se pequenas percentagens de aducto maleopimárico ou fumaropimárico ao resinato de sódio, o que resulta num aumento do número de grupos carboxílicos disponíveis, conferindo uma maior estabilidade à cola, bem como uma maior uniformidade na camada da cola que cobre o papel e uma colagem com um tempo de vida superior.

Os resinatos de outros metais, tais como de magnésio, bário, cálcio, chumbo, zinco e cobalto encontram grande uso na formulação em agentes secantes e em tintas para escrita e impressão. Estes resinatos podem ser obtidos por precipitação (Reacção 1) ou por fusão (Reacção 2).<sup>19</sup>



Reacção 1

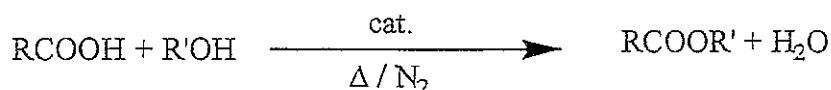


Reacção 2

No método de precipitação, uma solução do sal do metal pesado é adicionada a um resinato de sódio solúvel para produzir um resinato de metal pesado insolúvel em água. No método de fusão, a colofónia é fundida com um hidróxido ou óxido de metal, ou um sal de um ácido orgânico volátil.

### 1.2.3.2 - Esterificação

A esterificação é um processo simples que no entanto permite obter um grande número de produtos importantes do ponto de vista económico. Os ésteres dos ácidos resínicos são formados por reacção com álcoois, sendo necessário o uso de temperaturas elevadas devido ao impedimento estereoquímico do grupo carboxílico dos ácidos resínicos (Reacção 3).



## Reacção 3

Industrialmente a reacção é feita a 260-360°C, com ou sem catalisador, sob atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) para evitar a oxidação. Os catalisadores mais adequados são o zinco, óxido de zinco, óxidos de metais alcalino-terrosos e os seus sais.<sup>41</sup>

Muitos dos ésteres dos ácidos resínicos encontram-se disponíveis comercialmente, e são usados numa larga variedade de aplicações. Geralmente os ácidos resínicos são combinados com polióis. Entre os álcoois mais usados encontram-se o etilenoglicol, o dietilenoglicol, o glicerol e o pentaeritritol (PE). O éster do glicerol foi o primeiro a ser usado como camada protectora, e continua a ser um dos ésteres mais importantes. Este tipo de ésteres encontram aplicação no fabrico de colas, vernizes, tintas, pastilhas elásticas, entre outras.

Finalmente, os ésteres metílicos de ácidos resínicos formam um líquido que é usado como plastificante em lacados.

Também se podem produzir ésteres de ácidos resínicos utilizando temperaturas de reacção de 30-40°C, temperaturas estas substancialmente abaixo das utilizadas nos métodos industriais descritos anteriormente. O método consiste em fazer reagir um sal de amónio quaternário de um ácido resínico com um poli-haleta de alquilo, geralmente um poli-cloro que simultaneamente funciona como solvente. O uso de diclorometano origina um éster monoclorometilo 26 e/ou diésteres de metileno 27 (Fig. 9), compostos estes que são difíceis de obter por outros métodos.<sup>41</sup>

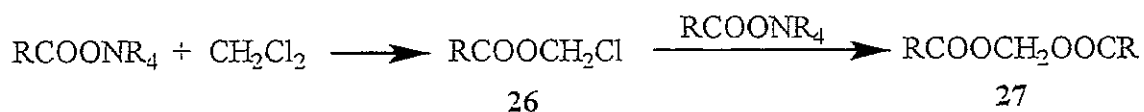


Fig. 9: Síntese de ésteres e/ou diésteres de ácidos resínicos usando diclorometano.

Uma das potencialidades dos ésteres dos ácidos resínicos, dado as suas propriedades de formar filmes, é a protecção de superfícies contra a humidade e no controle a nível intestinal da libertação de preparados farmacêuticos.<sup>41</sup>

Para fins analíticos, em particular para a análise por GC-MS de misturas de ácidos resínicos, estes são transformados em ésteres metílicos por reacção com diazometano, ou por pirólise de sais de tetrametilamónio.

### 1.2.3.3 - Outras reacções de derivatização

A formação de derivados azotados por reacção entre o amoníaco e colofónia fundida a elevadas temperaturas (Fig. 10), ou alternativamente na presença de um catalisador, como por exemplo o tungstato de amónio, resulta na formação de um nitrilo **28**. O composto **28** é usado principalmente como intermediário na produção da amina **29**, embora também encontre uso como estabilizador, agente plastificante, formador de filmes e como aditivo em lubrificantes e combustíveis.<sup>41</sup>

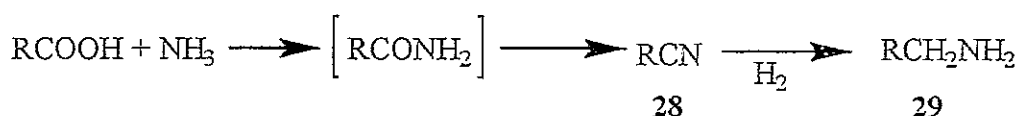


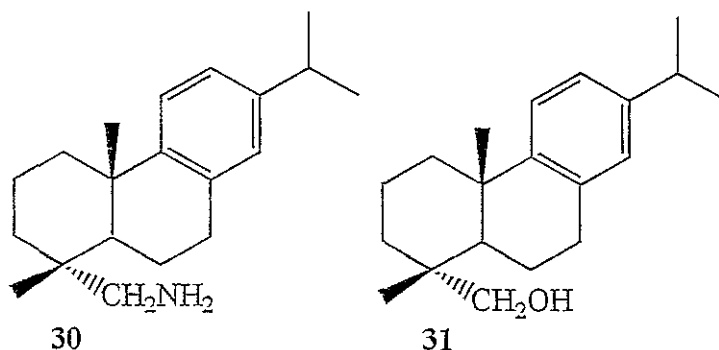
Fig. 10: Formação de derivados azotados

A amina **30** obtida a partir do ácido desidroabiético **11.a**, assim como os seus sais, apresentam-se comercialmente como produtos versáteis usados numa variedade de aplicações, desde agentes de flutuação catiónicos, antioxidantes, fungicidas a agentes anticorrosão.<sup>41</sup>

Outra reacção de derivatização com interesse industrial, é a formação do desidroabietanol **31**. É produzido por hidrogenação do éster metílico a temperatura e pressão elevadas (por exemplo 300 °C e 10 atm), em presença de um catalisador de cromite de cobre. O álcool **31** tem cor clara, e é muito resistente à oxidação pelo ar; dado estas características, é utilizado como intermediário na síntese de ésteres e éteres destinados a uma vasta gama de

coberturas protectoras. Também encontra muitas aplicações em adesivos, agentes humidificantes, e agentes plastificantes.

Os álcoois podem também ser obtidos com bons rendimentos por redução de ácidos resínicos puros, ou dos seus ésteres, com hidreto de alumínio e lítio.<sup>41</sup>



A formação de anidridos e a descarboxilação dos ácidos resínicos, são duas reacções que fazem parte do grupo de reacções de derivatização.

Os anidridos podem ser sintetizados por aquecimento dos ácidos resínicos com ácido acético a temperaturas elevadas, por períodos longos de tempo. Apesar de ter sido sugerido o uso dos anidridos como dispersantes nas colas papeleira, assim como na redução da tendência de cristalização das colofónias, não foi sugerido nenhum uso comercial para estes compostos.

No processamento da colofónia a temperaturas superiores a 300°C, os ácidos resínicos descarboxilam facilmente libertando dióxido de carbono; a reacção de descarboxilação pode assim ocorrer como reacção competidora e indesejável em muitas transformações industriais da colofónia.<sup>41</sup>

#### 1.2.3.4 - Isomerização dos ácidos abietadienóicos

Como já foi referido, a colofónia contém uma mistura de ácidos resínicos com estruturas isoméricas, mistura esta da qual fazem parte os ácidos abietadienóicos. As proporções relativas dos ácidos abietadienóicos podem ser alteradas pela aplicação de calor,

pela acção de ácidos ou de bases; ou seja, nestas condições ocorre isomerização, resultando uma mistura em que o ácido abiético 15.a é o principal componente.

Datam de 1921<sup>45</sup> as primeiras referências à isomerização dos ácidos resínicos na presença de ácidos minerais ou de calor. Em 1949, Ritchey e McBurney<sup>45</sup> realizaram o primeiro estudo da isomerização do ácido levopimárico 13.a catalisada por minerais ácidos. Vários estudos se seguiram, alterando-se as condições de isomerização. Em 1956 Baldwin *et al.*<sup>19</sup> verificaram a influência da natureza de ácido mineral na isomerização do ácido levopimárico 13.a, e por outro lado, Lombarde e Haberer<sup>19</sup> estudaram a isomerização ácida do ácido levopimárico 13.a em diversos solventes orgânicos, tendo verificado que a isomerização é influenciada pela natureza do solvente.

No entanto, o mecanismo de isomerização ácida dos ácidos abietadienóicos foi proposto apenas em 1950 por Ritchie e Mcburney.<sup>19</sup> Propôs-se que, por adição electrofílica de  $H^+$ , ocorre a formação de um carbocátion alílico (estruturas 32 e 33). A eliminação de um próton (vias a a d) a partir das estruturas de ressonância 32 e 33 permite obter as diferentes estruturas isoméricas 12.a-15.a (Fig. 11).

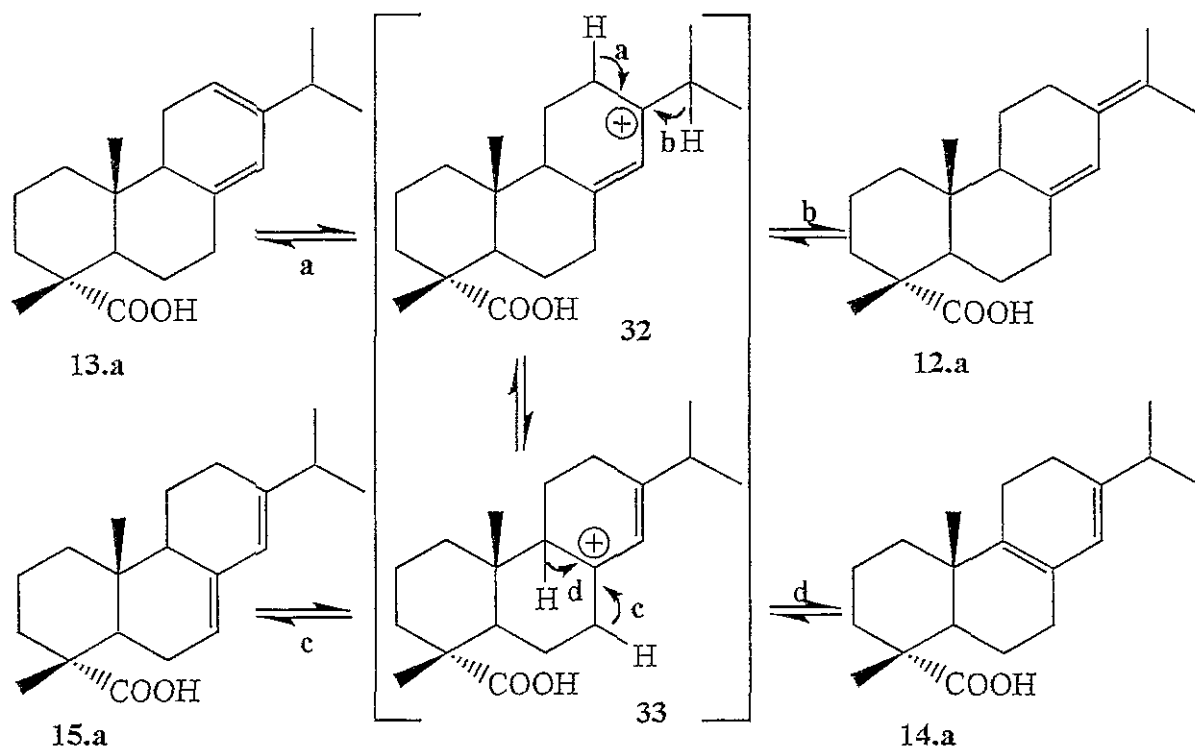


Fig. 11: Mecanismo de isomerização ácida dos ácidos abietadienóicos

Na isomerização ácida o passo limitante da velocidade de reacção é a formação dos carbocatiões intermediários 32 e 33. A eliminação subsequente de um protão pelas vias a, b, c ou d, dá origem, respectivamente, ao ácido levopimárico 13.a, neoabiético 12.a, abiético 15.a e palústrico 14.a. O resultado é pois uma das quatro estruturas isoméricas possíveis, que são obtidas aleatoriamente, mas não com a mesma probabilidade, pois devido às diferenças estruturais não apresentam estabilidades iguais. O ácido abiético 15.a é a estrutura mais estável pelo facto do sistema de duplas ligações conjugadas estar repartido por dois anéis, logo será o produto formado em maior quantidade.

A percentagem dos diversos ácidos na mistura depende do tipo de isomerização utilizada,<sup>12,41</sup> no entanto o composto mais abundante dessa mistura é sempre o ácido abiético (80-95%), com quantidades menores de ácido palústrico e neoabiético, e vestígios de levopimárico.

Relativamente à isomerização térmica sabe-se que:

- a temperaturas inferiores aos 125°C, na ausência de catalisadores, não ocorre a isomerização.<sup>12</sup>

- a acidificação do meio provoca um apreciável abaixamento da temperatura necessária para proporcionar uma dada velocidade de isomerização.<sup>12</sup>

- a isomerização de ácidos resínicos puros por acção do calor conduz, unicamente, à formação dos isómeros abietadienóicos.

- a temperaturas acima de 250°C ocorre a desidrogenação do ácido abiético 15.a com formação de ácido desidroabiético 11.a.

- a velocidade da isomerização térmica é influenciada pela temperatura do meio. A elevação da temperatura de 155°C para 200°C traduz-se num aumento de oito vezes na velocidade da reacção (para o mesmo teor de ácido abiético).

### 1.2.3.5 - Reacções de Diels-Alder

Dos quatro ácidos abietadienóicos, apenas o ácido levopimárico 13.a proporciona rapidamente aductos de Diels-Alder com dienófilos como anidrido maleico, benzoquinona,  $\alpha$ -naftoquinona,  $\beta$ -naftoquinona, acroleína, acrilato de metilo, acetato de vinilo, acrilonitrilo e



fumaronitrilo, entre outros,<sup>45-56</sup> reagindo a baixa temperatura e sem catalisadores. Esta propriedade do ácido levopimárico 13.a tem sido usada para a análise deste composto em misturas de ácidos resínicos.<sup>57</sup> Contudo, criando condições para que a isomerização dos ácidos abietadienóicos ocorra, a reacção de Diels-Alder levará ao consumo total destes, através do deslocamento do equilíbrio descrito na Fig. 11 para a formação do ácido levopimárico 13.a.<sup>43,57,58</sup>

Os aductos do ácido levopimárico podem ser utilizados como intermediários em sínteses complexas,<sup>47,59-61</sup> embora alguns aductos também encontram aplicações directas, como é o caso do maleopimarato de metilo 35.b (ver 1.2.3.5.1).

### 1.2.3.5.1 - Reacção com anidrido maleico

A reacção de Diels-Alder do ácido levopimárico 13.a com o anidrido maleico 34 é normalmente denominada por maleação, e o produto por ácido maleopimárico 35 (Fig. 12), tratando-se de um composto importante a nível industrial.

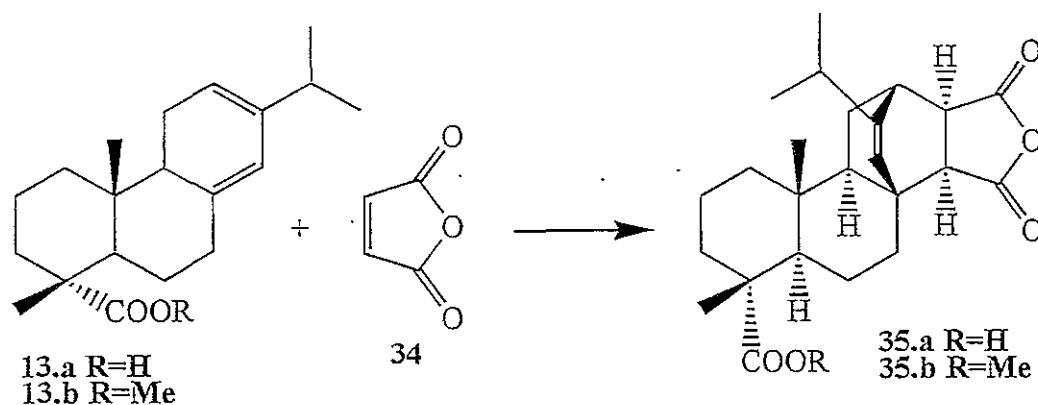
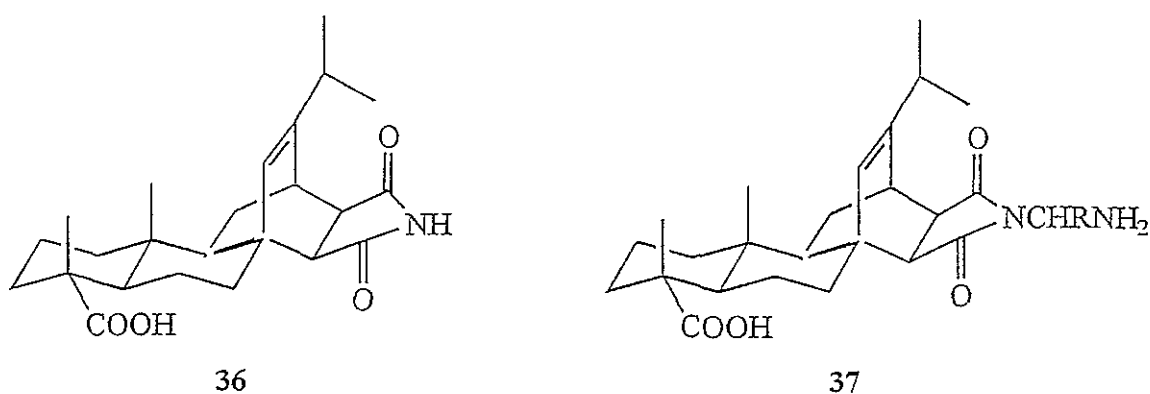


Fig. 12: Reacção de maleação

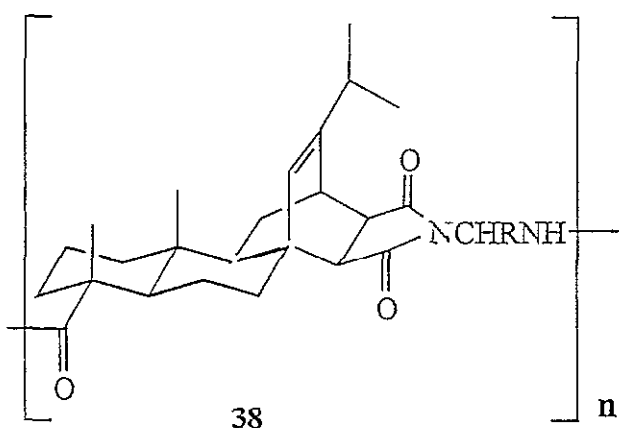
A primeira referência ao ácido maleopimárico 35.a data de 1938,<sup>58</sup> tendo sido usado com fins analíticos, com o objectivo de calcular o conteúdo de ácido levopimárico 13.a em misturas de ácidos. Verificou-se, que da reacção de maleação resulta apenas a formação de um

estereoisómero, tendo-se confirmado, com base em estudos de mecânica molecular<sup>58,62</sup> e de RMN,<sup>62,63</sup> que se trata do isómero *endo* (Fig. 12 35.a).

O ácido maleopimárico 35.a encontra uma larga aplicação industrial em colas papeleiras e revestimentos, contudo também é utilizado para preparar outros derivados. O grupo anidrido do ácido maleopimárico 35.a pode reagir com diaminas para produzir maleimidas 36 e derivados de maleimidas N-substituídas, assim como aminoimidas 37. Algumas destas maleimidas 36 são farmacologicamente activas, possuindo, por exemplo, actividade hipotensiva e dilatatória coronária.<sup>41</sup>



A reacção das aminoimidas 37 com cloreto de tionilo origina polímeros do tipo poliamidoimidas 38, que podem ser usados em tintas para gravuras.<sup>41,64,65</sup>



### 1.2.3.6 - Hidrogenação / Desidrogenação

A hidrogenação dos ácidos resínicos devido à remoção da insaturação confere-lhes grande estabilidade à oxidação pelo ar, além da cor da colofónia ser geralmente melhorada.<sup>65</sup>

A hidrogenação da primeira ligação dupla, sendo conjugada, é relativamente fácil usando catalisadores, como por exemplo, paládio em carvão activado em condições suaves num solvente orgânico, ou então utilizando o catalisador de Raney-níquel a pressão e temperatura mais elevadas. A obtenção de derivados tetra-hidrogenados envolve condições muito mais energéticas, tal como pressões mais elevadas e a presença de um metal nobre como catalisador (Fig. 13).<sup>41,66</sup>

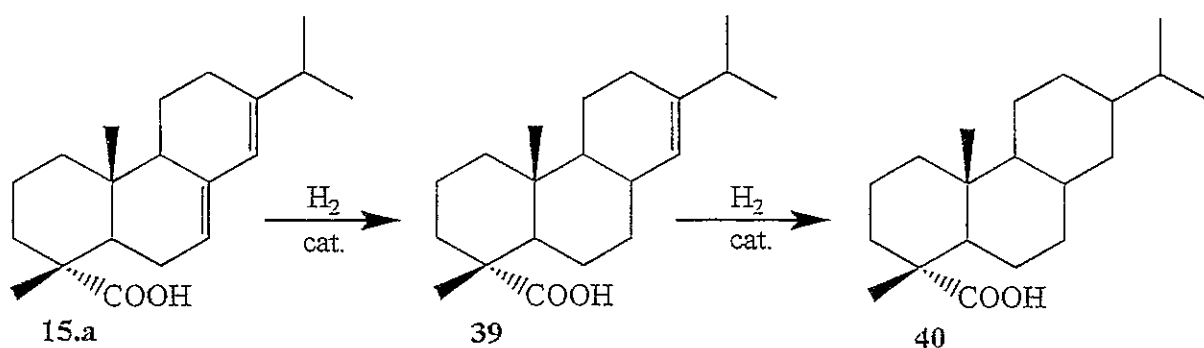


Fig. 13: Hidrogenação do ácido abiético 15.a a um dos produtos di-hidrogenados 39, e ao produto tetra-hidrogenado 40.

Os produtos di- e tetra-hidrogenados são utilizados numa grande variedade de aplicações. No entanto, os produtos di-hidrogenados são geralmente suficientemente resistentes para a maioria das utilizações. Quando é necessário uma resistência elevada à oxidação, sendo também a cor um factor importante, são utilizados os produtos tetra-hidrogenados. Por exemplo, o tempo de vida útil de agentes selantes e de vernizes, expostos ao ar, pode ser prolongado através do uso de colofónia hidrogenada. Em coberturas para filmes flexíveis, como o celofane, que requer uma selagem a quente, a colofónia hidrogenada é indicada para que a cor do filme se mantenha. As coberturas para os frutos frescos, de modo a aumentar o brilho e tornar a venda atractiva, são baseadas em colofónia hidrogenada.

A desidrogenação é outro método eficaz de modificar a colofónia, de modo a ficar menos susceptível à oxidação. O principal produto obtido a partir dos ácidos do tipo

abietadienóico é o ácido desidroabiético 11.a. A desidrogenação consiste na remoção de dois átomos de hidrogénio dos ácidos abietadienóicos e no rearranjo do sistema de duplas ligações, formando-se um núcleo aromático, característico do ácido desidroabiético 11.a (Fig. 14).

Parte do hidrogénio removido dos ácidos abietadienóicos é rapidamente incorporado na mesma reacção pelos ácidos tipo pimárico presentes na colofónia, com formação de ácidos di-hidropimáricos mais estáveis. Apenas uma pequena parte de hidrogénio é incorporado pelos ácidos tipo abiético; formando-se nestas condições ácidos di-hidroabiéticos mas não tetra-hidroabiéticos.

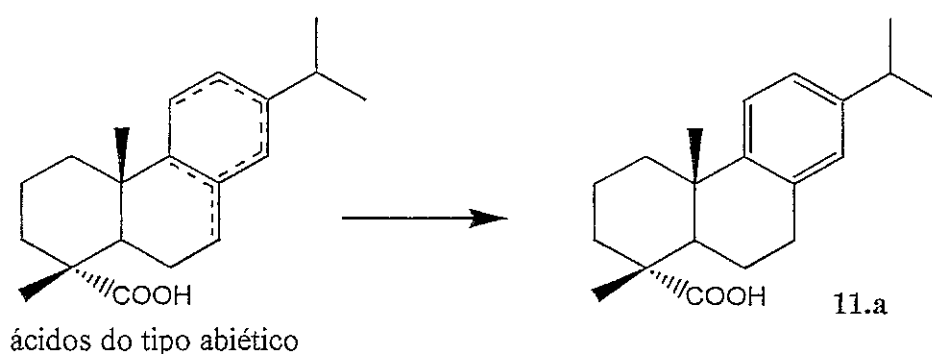


Fig. 14: Formação do ácido desidroabiético 11.a por desidrogenação

Na produção de vernizes, a colofónia é aquecida a temperaturas entre os 200 e 300°C durante 100 horas, resultando uma mistura de ácidos desidroabiéticos, di- e tetra-hidroabiéticos. Esta operação tem como objectivo estabilizar a colofónia, contudo o aquecimento da colofónia durante longos períodos de tempo leva a reacções de descarboxilação indesejáveis. O uso de catalisadores como iodo, enxofre, selénio, ou metais nobres em suportes de carbono, diminui o tempo de reacção, e consequentemente é menor a quantidade de produtos indesejáveis obtidos. O paládio em carvão activado é também bastante usado como catalisador na preparação do ácido desidroabiético 11.a à escala laboratorial.

Em casos extremos, quando a reacção de desidrogenação é realizada a temperaturas superiores a 300°C na presença de um catalisador verifica-se a desidrogenação completa com produção de reteno 41 e pimantreno 42 (Fig. 15).<sup>19,41</sup>

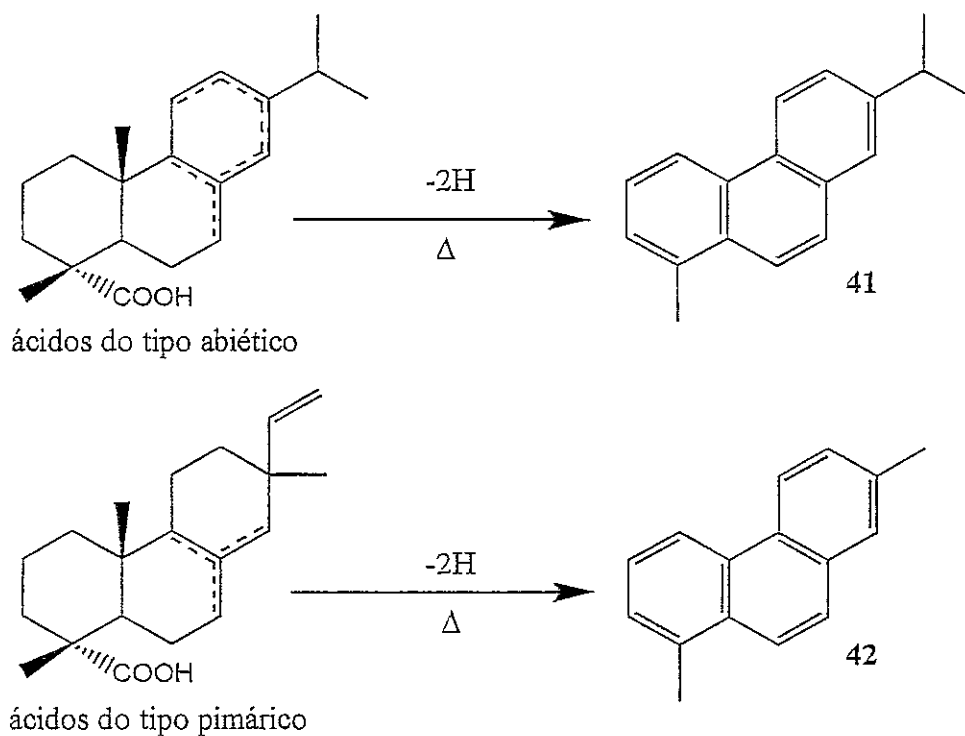


Fig. 15: Desidrogenação dos ácidos tipo abietadienóicos e pimárico em reteno 41 e pimantreno 42, respectivamente.

### 1.2.3.7 - Oxidação dos ácidos resínicos

O amarelecimento ou descoloração da colofónia é atribuído à ocorrência de oxidação. A oxidação pode ocorrer por contacto com o ar a temperaturas elevadas, ou mesmo à temperatura ambiente, ao fim de longos períodos de tempo. Em alguns processos de refinação, envolvendo temperaturas elevadas, pode também ocorrer a oxidação da colofónia. Esta oxidação envolve fundamentalmente o ácido abiético 15.a. A oxidação pode ser induzida fotoquimicamente, formando-se um leque variado de produtos, tais como epóxidos, compostos hidroxilados e endoperóxidos. Um exemplo apresenta-se na Fig. 16, onde ocorre a formação do endoperóxido 43 a partir do ácido levopimárico 13.a.<sup>19</sup>

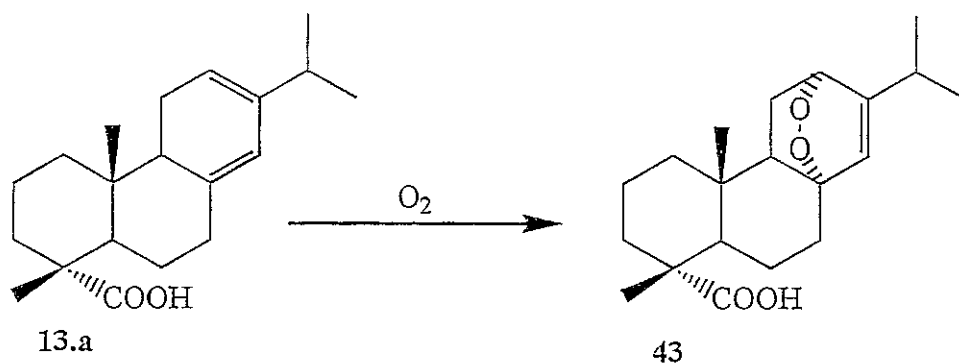
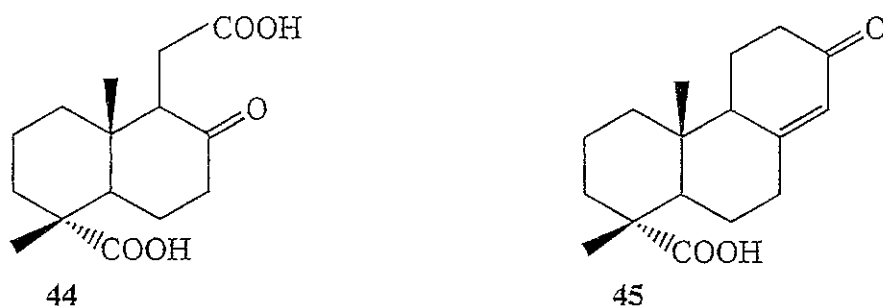


Fig. 16: Formação do endoperoxido 43 a partir do ácido levopimárico 13.a.

Embora a oxidação seja uma reacção indesejável em muitas aplicações, alguns derivados oxidados de ácidos resínicos podem ter interesse como intermediários em química fina. Por exemplo, é possível preparar o derivado dicarboxílico 44 por ozonólise a partir do levopimarato de metilo 13.b. É também possível obter o composto 45, que possui propriedades insecticidas, por ozonólise parcial do ácido neoabiético 12.a.<sup>19,41</sup>



### 1.2.3.8 - Polimerização

A acção do calor e/ou ácidos fortes sobre a colofónia ou os ácidos abietadienóicos, pode levar à polimerização, resultando essencialmente na formação de dímeros, e pequenas quantidades de trímeros do ácido abiético 15.a. Na Fig. 17 apresentam-se dois exemplos de compostos obtidos por dimerização do ácido abiético 15.a em ácido sulfúrico.

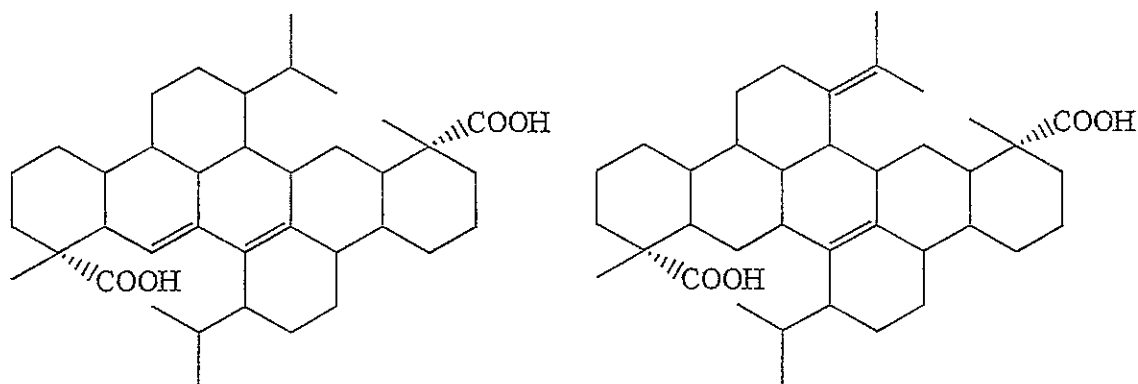
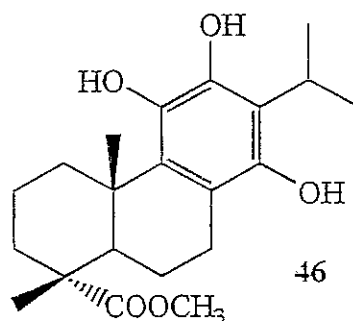


Fig. 17: Compostos obtidos por polimerização do ácido abiético 15.a em ácido sulfúrico

A polimerização de ácidos resínicos, devido a impedimentos estereoquímicos, origina unicamente compostos de baixo peso molecular. Consequentemente, uma colofónia que sofreu reacções de polimerização, vai ter um ponto de amolecimento superior, a sua tendência para cristalizar diminui, e o tempo de vida aumenta.<sup>19,41,65</sup>

### 1.2.3.9 - Reacções químicas do ácido desidroabiético 11.a

O ácido desidroabiético 11.a pode ser facilmente obtido por desidrogenação catalítica dos ácidos abietadienóicos, conforme já foi referido anteriormente (Fig. 14). Um considerável interesse tem envolvido este composto, devido à sua acessibilidade e às suas potencialidades como precursor na síntese de outros compostos naturais e/ou biologicamente activos.



A maioria das transformações químicas do ácido desidroabiético 11.a envolvem as posições aromáticas ou benzílicas desta molécula. Através das reacções nas posições

aromáticas é possível obter compostos mono-, bi-, ou até mesmo tri-substituídos, como é o caso do composto **46**,<sup>38</sup> podendo estar presentes uma ou mais funções simultaneamente.

Assim, é possível encontrar na literatura referência à síntese de vários derivados do desidroabietato de metilo **11.b** substituídos nas posições 11,12 e 14, assim como na posição 13, pelo seguintes grupos:  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{Ac}$ ,  $-\text{OAc}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{Br}$ , entre outros.<sup>38,67-79</sup> Normalmente são predominantes os derivados na posição 12.

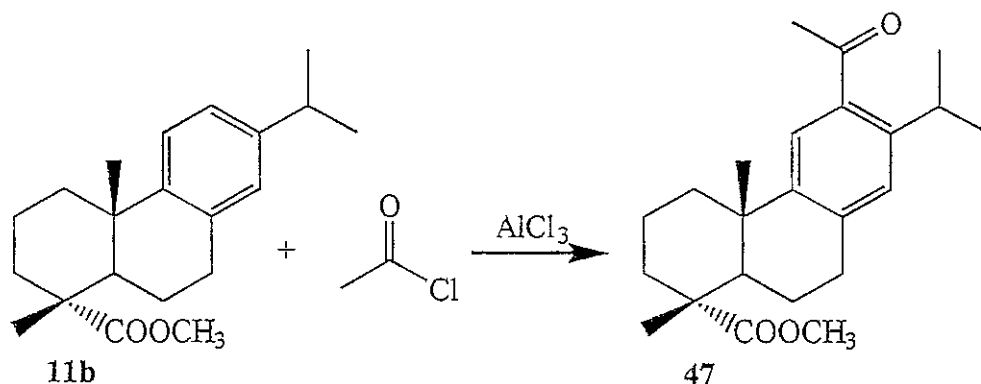
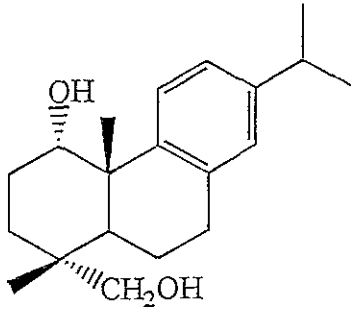


Fig. 18: Acilação de Friedel-Crafts do desidroabietato de metilo **11.b**

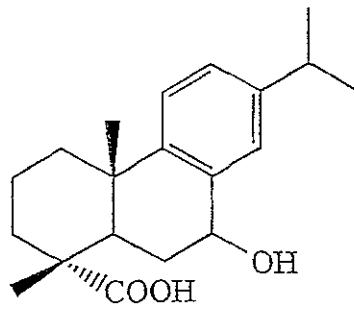
Por exemplo a acetilação do desidroabietato de metilo **11.b**, em nitrobenzeno ou tetracloretoetano, via acilação de Friedel-Crafts (Fig. 18), permite obter o 12-acetildesidroabietato de metilo **47** com bons rendimentos.<sup>64,67,69</sup>

Para além das reacções de substituição referidas, é ainda frequente a utilização da ozonólise para modificar ou clivar o anel aromático.<sup>74-76</sup> Muitas destas reacções são usadas na preparação de compostos naturais<sup>70,76-78</sup> e bioactivos.<sup>79,80</sup> No entanto, também se podem obter por vários métodos derivados oxigenados na posição 1,<sup>81</sup> 6 e 7,<sup>82-86</sup> derivados estes que também são conhecidos por ocorrerem na natureza, como é o caso do Teideadiol, ou pela sua actividade biológica, como por exemplo o ácido 7-hidroxidesidroabiético, que possui propriedades fungicidas,<sup>87</sup> ou ainda por serem importantes intermediários na síntese de compostos biologicamente activos, como por exemplo o 6 $\alpha$ -acetoxi-14-hidroxi-7-oxoabieta-8,11,13-trieno (Fig. 19).

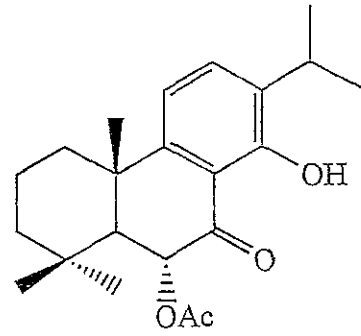




Teideadiol



Ác. 7-hidroxi-desidroabiético



6a-acetoxi-14-hidroxi-7-oxoabieta-8,11,13-trieno

Fig. 19: Exemplo de três derivados do ácido desidroabiético 11.a.

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.1 - ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO DA COLOFÓNIA POR GC-MS

Sendo a colofónia o material de partida para os diversos estudos desenvolvidos nesta dissertação, procedemos como trabalho preliminar ao estudo da composição química da amostra de colofónia utilizada.

A análise da composição química da colofónia pode ser feita por diversas técnicas, envolvendo geralmente uma técnica cromatográfica, como HPLC<sup>88,89</sup> ou GC<sup>90-92</sup> associada a uma técnica espectroscópica. Contudo, a cromatografia gasosa é de longe a técnica mais versátil, em particular quando acoplada à espectrometria de massa (GC-MS). Parâmetros relativos à retenção destes compostos em diversas fases estacionárias encontram-se largamente documentados na literatura,<sup>90,92-94</sup> bem como dados relativos aos respectivos padrões de fragmentação em espectrometria de massa de impacto electrónico.<sup>95-98</sup>

A análise por GC implica a metilação prévia da colofónia. A conversão dos ácidos resínicos em ésteres metílicos pode ser feita da forma limpa e quantitativa com diazometano, usando procedimentos bem descritos na literatura.<sup>99</sup> A metilação com diazometano ocorre à temperatura ambiente e com bons rendimentos, embora seja um método caro e que requer muito cuidado, dados os problemas de manipulação do diazometano.

A análise de ácidos resínicos metilados por GC-MS é feita normalmente utilizando uma coluna capilar com uma fase estacionária do tipo BDS.<sup>92,93</sup> Não dispondo de uma coluna

com este tipo da fase estacionária, foi utilizado no presente trabalho uma coluna capilar com uma fase estacionária do tipo SPB-5, para proceder à análise por GC-MS da colofónia metilada.

A identificação foi feita inicialmente com base na comparação dos espectros de massa de cada pico com a base de dados do equipamento. As bases de dados informatizadas permitem comparar um espectro de massa com os existentes na base com recurso a algoritmos de comparação. Os algoritmos de pesquisa encontram sempre um conjunto de identidades prováveis para o composto desconhecido, sejam elas válidas ou desprovidas de sentido. Neste ponto, o conhecimento da amostra e do tipo de fragmentação dos compostos que nela possam existir é fundamental para se julgar se determinada hipótese é válida ou não.<sup>100</sup>

Os espectros de massa dos ésteres metílicos dos ácidos resínicos caracteriza-se por apresentar um ião molecular intenso, 40-100% do pico base, e uma quantidade significativamente elevada de picos de massa reduzida ( $m/z$  inferior a 150). Este facto permitiu concluir que a estrutura cíclica estabiliza o ião molecular.<sup>95</sup> A localização da dupla ligação é um factor bastante importante. Estudos descritos<sup>95,96</sup> referem que a dupla ligação induz a fragmentação, assim como também a direcção. Com base nas mesmas referências, verifica-se que os picos de massa elevada dos ésteres resínicos provêm da perda de grupos substituintes a partir do ião molecular e não resultam da clivagem da estrutura cíclica.

Uma das fragmentações primárias dos ésteres metílicos dos ácidos resínicos insaturados resulta no aparecimento do pico correspondente ao ião  $[M-CH_3]^+$ , presume-se que o radical metílico  $10-CH_3$  é eliminado, resultando um ião insaturado que é estabilizado por ressonância<sup>96</sup> (Fig. 20). A contribuição para o pico  $[M-CH_3]^+$  através da eliminação do radical metilo  $4-CH_3$  provavelmente não é significativa. O grupo  $4-COOCH_3$  é maior que o grupo metilo em C-4, portanto a perda do carbometoxilo é favorecida, relativamente à perda do metilo em C-4.

Também é bastante característico dos espectros de massa dos ésteres metílicos dos ácidos resínicos ocorrer perdas de  $^*COOCH_3$  e  $^*(CH_3 + HCOOCH_3)$  (Fig. 20), frequentemente a partir do ião molecular. Assim é comum surgirem os picos M-59 e M-75, respectivamente.

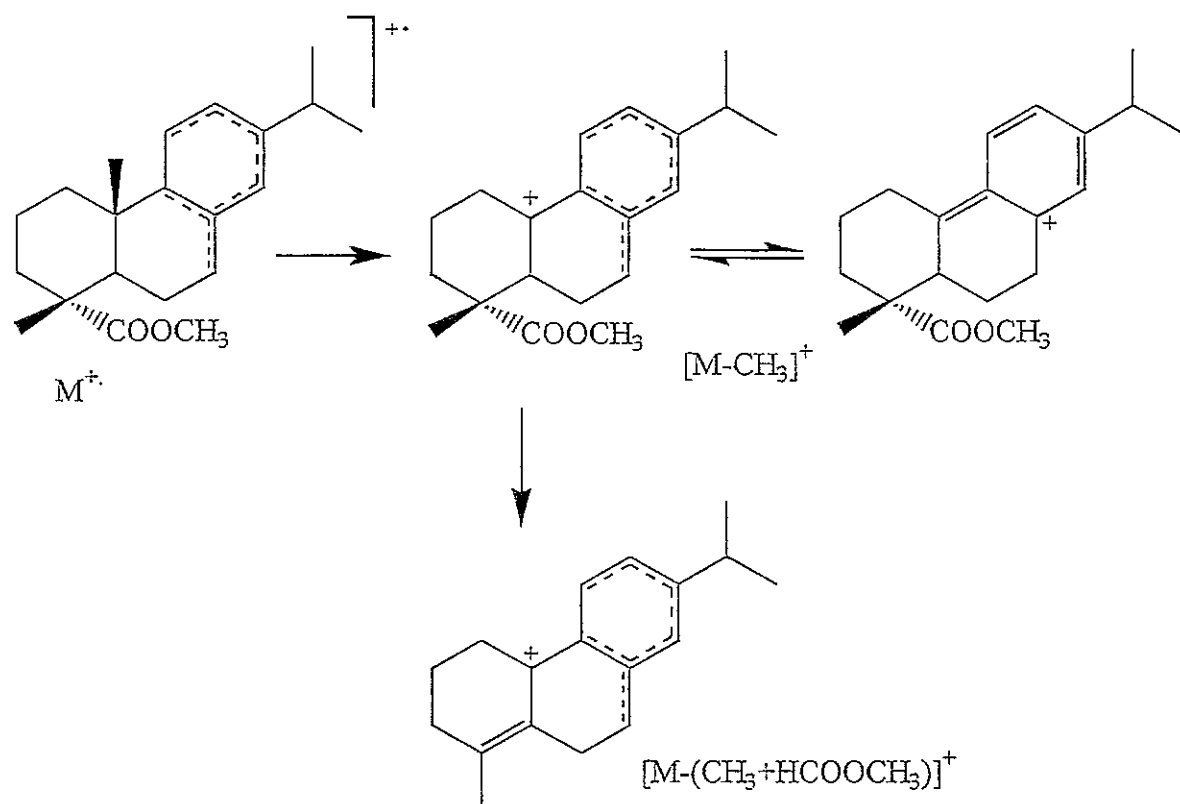


Fig. 20: Algumas fragmentações características dos ácidos resínicos do tipo abietano.

A Fig. 21 apresenta um cromatograma característico de uma amostra de colofónia. A identificação dos respectivos picos encontra-se descrita na Tabela 2.

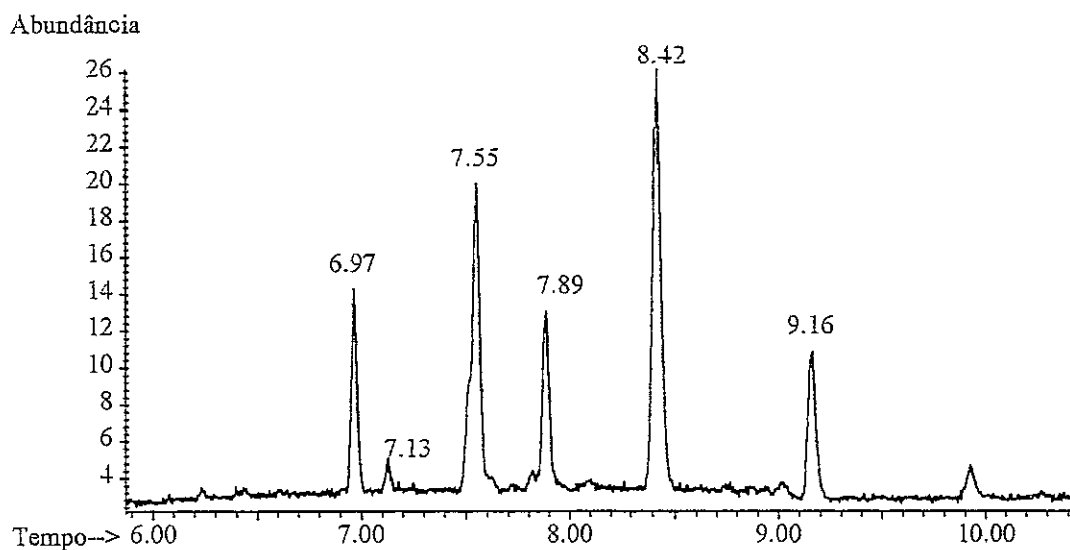


Fig. 21: Cromatograma característico de uma amostra de colofónia

tr(min.)	composto	identificação
6.97	pimarato de metilo <b>16.b</b>	(a), (b), (c)
7.13	sandocopimarato de metilo <b>17.b</b>	(a), (b)
7.55	levopimarato de metilo <b>13.b</b> e palustrato de metilo <b>14.b</b>	(a), (c)
7.89	desidroabietato de metilo <b>11.b</b>	(a), (b), (c)
8.42	abietato de metilo <b>15.b</b>	(a), (b), (c)
9.16	neobietato de metilo <b>12.b</b>	(a), (b), (c)

Tabela 2: Identificação dos picos do cromatograma (Fig. 21) da amostra de colofónia por comparação com os dados da bibliografia (a), com a base de dados do equipamento (b), e por injeção e coinjeção de padrão (c).

Se um composto desconhecido e um padrão tem o mesmo tempo de retenção e espectros de massa idênticos, é possível ter um grau elevado de certeza acerca da identidade do composto desconhecido. Assim a concordância do tempo de retenção de um composto desconhecido com o de um padrão, injectado individualmente e/ou coinjectado constitui um bom indício de identidade entre os dois.<sup>100</sup> Este princípio também foi aplicado na identificação dos vários picos do cromatograma da Fig. 21, quando se procedeu à coinjeção e injeção individual de vários padrões, contribuindo deste modo para a confirmação da identificação dos picos cromatográficos.

Convém salientar que as condições cromatográficas usadas não permitem a separação do levopimarato de metilo **13.b** e do palustrato de metilo **14.b**. A dificuldade de separação destes compostos é conhecida,<sup>92</sup> e neste caso foi confirmada através da injeção e co-injeção do levopimarato de metilo **13.b** puro, surgindo este composto aos 7.55 min., e ainda pelo facto do espectro de massa do pico a tr 7.55 min. no cromatograma da amostra de colofónia (Fig. 22) ser substancialmente diferente do espectro de massa do padrão levopimarato de metilo **13.b** (Fig. 23). Em particular os picos a  $m/z$  241, 257 e 301, que surgem no espectro de massa do levopimarato de metilo **13.b** com uma intensidade relativa bastante baixa, e por outro lado são característicos do palustrato de metilo **14.b**.<sup>98</sup>

Finalmente, será de esperar que o pico cromatográfico a tr 7.55 min. seja predominantemente constituído por palustrato de metilo, uma vez que é sabido que o levopimarato de metilo se encontra na colofónia apenas em quantidades vestigiais.

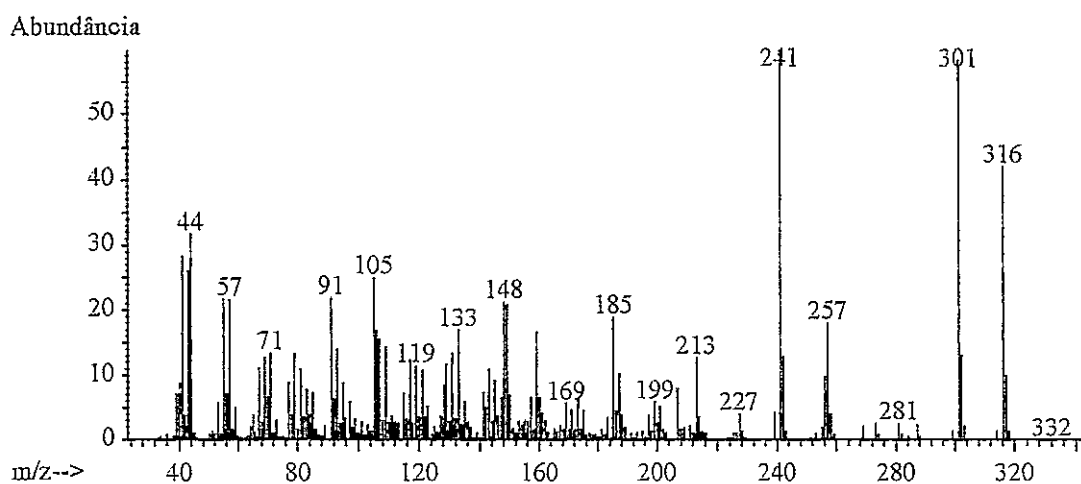


Fig. 22: Espectro de massa obtido para o pico a tr 7.55 min. a quando da injeção da colofónia metilada.

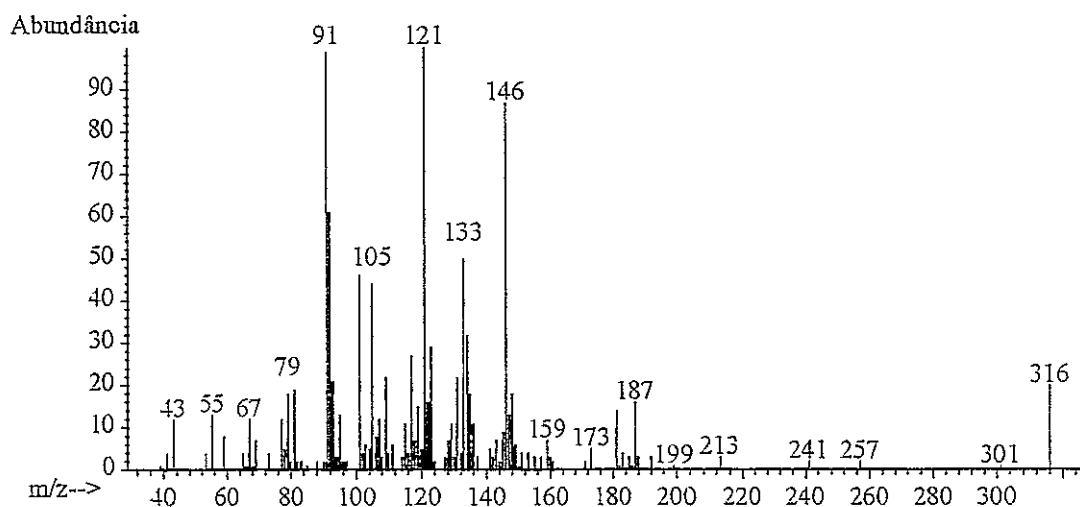


Fig. 23: Espectro de massa do levopimarato de metilo 13.b

## 2.2 - SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS DO DESIDROABIETATO DE METILO 11.b

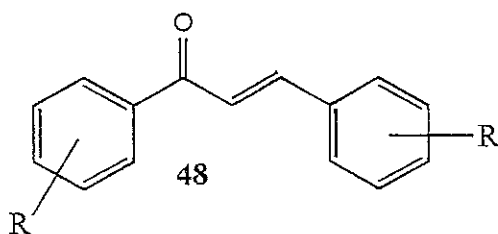
### 2.2.1 - Introdução

Neste trabalho já se referiu a síntese de vários derivados do desidroabietato de metilo 11.b, estando provado a actividade biológica de muitos destes derivados.

O objectivo desta parte do trabalho consiste em ligar ao desidroabietato de metilo 11.b grupos estruturais relacionados com compostos que, por si só, já sejam conhecidos pela sua actividade biológica. Assim descreve-se a síntese e caracterização de alguns novos derivados do desidroabietato de metilo, estruturalmente análogos a calconas, cinamilidenoacetofenonas,  $\beta$ -dicetonas e pirazóis.

#### 2.2.1.1 - Calconas

As calconas, também designadas por benzilidenoacetofenonas, são compostos do tipo 48, nos quais dois anéis aromáticos se encontram ligados por um sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado.<sup>101</sup>



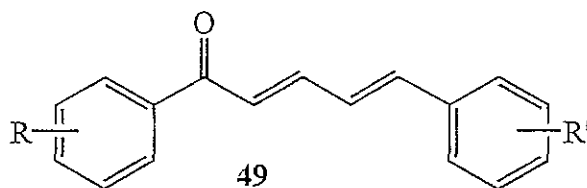
As calconas constituem uma classe de pigmentos de grande ocorrência natural. Estes compostos têm sido isolados a partir de diferentes partes de plantas: raízes, caules, folhas, flores e frutos; em estado “livre” ou em formas “combinadas” como glicosídeos.<sup>102,103</sup>

As calconas formam um grupo importante de compostos orgânicos pela bioactividade que apresentam e ainda pelo facto de serem intermediários importantes na síntese e biossíntese de outros compostos do tipo flavonóide.<sup>102,104-107</sup>

De entre o elevado número de possíveis aplicações que lhes podem ser atribuídas, poderão referir-se algumas das mais importantes: agentes anti-cancerígenos, vasodilatadores, protectores da fragilidade capilar, tranquilizantes, antibióticos, bactericidas, fungicidas, insecticidas e repelentes de insectos, inibidores de enzimas, etc. Pode ainda referir-se as aplicações potenciais como novos materiais ópticos orgânicos no campo da tecnologia das telecomunicações e ópticas integradas.<sup>102</sup>

### 2.2.1.2 - Cinamilidenoacetofenonas e $\beta$ -dicetonas

As cinamilidenoacetofenonas **49** têm sido usadas essencialmente como compostos intermediários em síntese orgânica, contudo também existem compostos naturais que apresentam estruturas semelhantes a estas cetonas, que são constituintes do chá e do tabaco.<sup>108,109</sup>

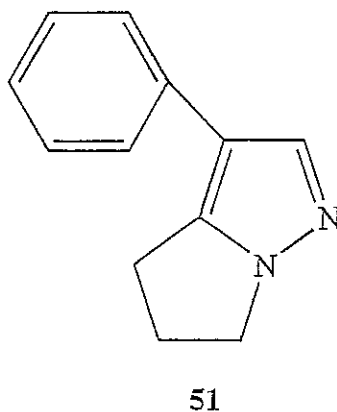
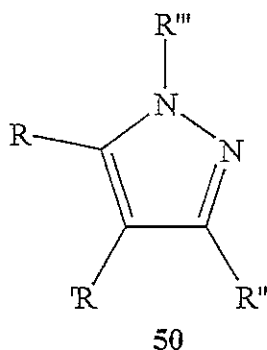


As  $\beta$ -dicetonas, tal como as cinamilidenoacetofenonas **49**, têm sido usadas essencialmente como compostos intermediários em síntese orgânica, contudo também existem referências da sua utilização, por exemplo na formulação de protectores solares.<sup>110</sup>



### 2.2.1.3 - Pirazóis

Os compostos que contêm anéis do tipo pirazol **50** são raros em produtos naturais. Contudo existem algumas referências à sua presença em extractos naturais. O 4-fenil-1,5-trimetilenopirazol **51** é um exemplo de um pirazol de origem natural, obtido das raízes de uma planta medicinal indiana, a *Withania somnifera* Dun.<sup>111,112</sup>



O interesse pela síntese de pirazóis tem sido estimulada devido às suas aplicações na indústria e agricultura, assim como devido à sua importância biológica e analítica. Podem referir-se como exemplos de aplicações o seu uso como analgésico, anti-inflamatório, antipirético, hipoglicémico, sedativo hipnótico, herbicida, insecticida, bactericida, fotoestabilizador, regulador do crescimento de plantas, ou mesmo como precursor na preparação de polímeros.<sup>111,113-116</sup>

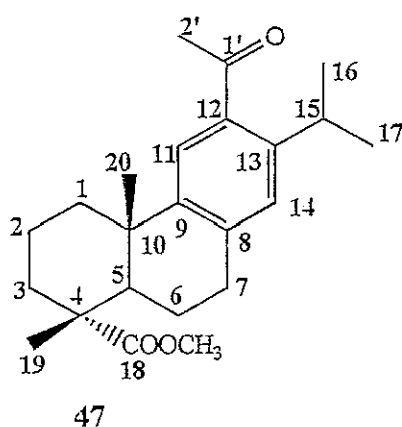
Mais recentemente, os pirazóis têm sido usados na preparação de pirazolinas. Estas têm encontrado aplicação como agentes químicos de branqueamento, como substâncias fluorescentes e luminescentes, e na indústria de filmes cinematográficos.<sup>117</sup> Existem também referências à actividade biológica das pirazolinas, nomeadamente como anti-inflamatório e anti-hipertensivo.<sup>118</sup>

## 2.2.1.3.1 - Nomenclatura

Segundo as regras da IUPAC,<sup>119</sup> quando na presença de compostos constituídos pela associação de dois ou mais sistemas cíclicos (anéis simples ou policíclicos), os nomes destas associações são formados escolhendo um dos sistemas como componente base, e considerando o outro sistema como substituinte. A escolha do componente base recai, por ordem de prioridade, sobre:

- o sistema que contenha o maior número de anéis;
- o sistema que contenha o anel com mais átomos;
- o sistema menos hidrogenado.

Assim, adoptou-se como nome base para todos os compostos sintetizados a designação trivial do éster do ácido resínico em causa. Neste caso em particular, todos os compostos sintetizados são derivados do desidroabietato de metilo 11.b, sendo este o esqueleto base. Todos os grupos ligados ao desidroabietato de metilo 11.b serão designados como substituinte segundo as regras da IUPAC.<sup>119-121</sup> Por exemplo, o composto 47 apresenta o esqueleto do desidroabietato de metilo 11.b com um grupo acetilo ligado na posição 12. Assim, o composto 47 será denominado como 12-acetil-desidroabietato de metilo.



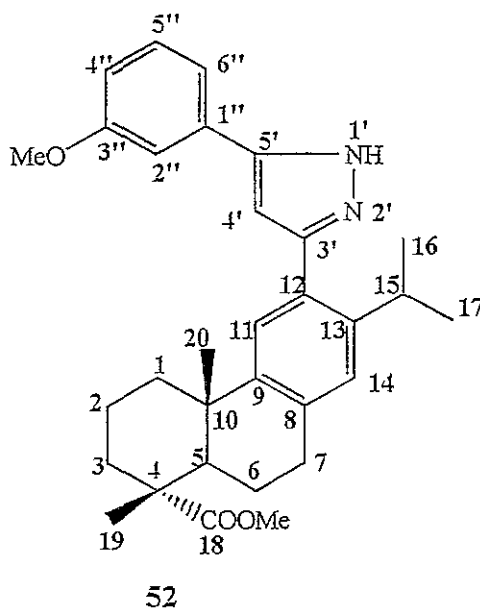
Relativamente à nomenclatura dos pirazóis, a numeração do anel pirazólico 50 começa pelo azoto que está ligado ao substituinte R'''. Os pirazóis não substituídos no azoto pirazólico, ou seja quando R''' = H, são em solução misturas de dois tautómeros, o que torna as posições 3 e 5 equivalentes (Fig. 24)



Fig. 24: Misturas dos dois tautômeros pirazólicos e respectiva numeração de estruturas

A abundância relativa de cada tautômero depende essencialmente do padrão de substituição que os pirazóis apresentam em  $R_1$  e  $R_2$ , mas também está dependente do meio em que se encontram.<sup>117,122-124</sup>

Por motivos de coerência com a nomenclatura adoptada neste trabalho, acabada de referir, o grupo pirazólico será denominado como um substituinte do desidroabietato de metilo 11.b. O nome dos radicais univalentes resultantes dos compostos heterocíclicos por remoção de um hidrogénio do anel, são formados adicionando o sufixo -ilo aos nomes dos compostos originais.<sup>119-121</sup> Assim, o pirazol originará o grupo pirazolilo, e a pirazolina o grupo pirazolinilo.



52

Por exemplo, o composto **52** será denominado como 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo, pois apresenta o grupo pirazolilo substituído na posição 5 ou 3 (consoante o tautómero) pelo grupo 3-metoxifenilo; por outro lado, o pirazolilo está ligado à

posição 12 do desidroabietato de metilo 11.b pelo seu carbono 3 ou 5 (consoante o tautômero).

Convém salientar que os vários subgrupos se encontram numerados individualmente consoante as regras da IUPAC<sup>119-121</sup>, mas com "virgula" (') em índice para uma melhor clareza e compreensão na discussão da caracterização estrutural dos vários compostos.

### 2.2.2 - Preparação do desidroabietato de metilo 11.b e 12-acetildesidroabietato de metilo 47

O desidroabietato de metilo 11.b foi preparado a partir da colofónia metilada por desidrogenação catalítica (Fig. 14). A sua caracterização estrutural foi confirmada por comparação com os dados disponíveis na literatura (ver 2.2.5.1).

O 12-acetildesidroabietato de metilo 47 foi preparado a partir de 11.b por acilação de Friedel-Crafts com cloreto de acilo, usando nitrobenzeno como solvente e tricloreto de alumínio como catalisador (Fig. 18). O composto 47 foi caracterizado com base nos seus espectros de massa, RMN e difracção de Raios X.

### 2.2.3 Síntese de derivados do tipo calcona e $\beta$ -dicetona

#### **2.2.3.1 - Síntese de 12-(*p*-metoxicinamoil)desidroabietato de metilo 53 e 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo 54**

Neste trabalho sintetizaram-se o 12-(*p*-metoxicinamoil)desidroabietato de metilo 53 e o 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo 54, compostos que possuem semelhanças estruturais com as calconas e cinamilidenoacetofenonas, respectivamente.

Os compostos **53** e **54** foram obtidos por condensação aldólica do 12-acetildesidroabietato de metilo **47** com o *p*-metoxibenzaldeído **55** e cinamaldeído **56**, respectivamente (Fig. 25), com bons rendimentos ( $\approx 80\%$ ). A condensação foi feita na presença de NaH e não de NaOH/EtOH para evitar a possibilidade de hidrólise/transesterificação.

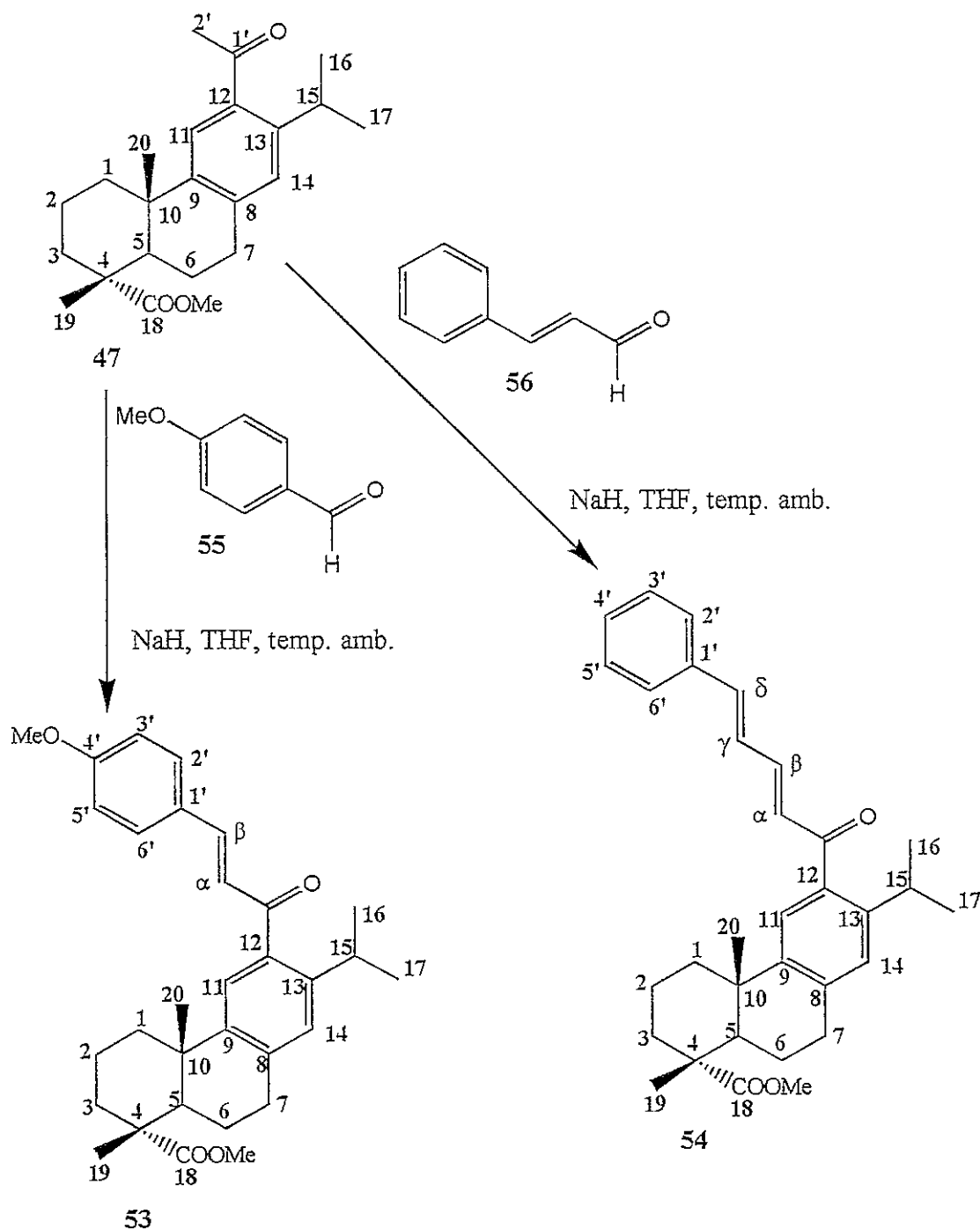


Fig. 25: Síntese de 12-(*p*-metoxicinamoil)desidroabietato de metilo **53** e 12-cinamylacetildesidroabietato de metilo **54**.

Os compostos **53** e **54** foram caracterizados estruturalmente por espectrometria de massa por impacto electrónico, espectroscopia de RMN, e no caso de **53** por difracção de raios-X.

### 2.2.3.2 - Síntese de 12-[3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo **57**

Estudou-se a síntese de  $\beta$ -dicetonas a partir do 12-acetildesidroabietato de metilo **47** por condensação tipo Claisen com derivados de ácidos carboxílicos (ésteres ou cloretos de ácidos). Esta condensação é realizada na presença de uma base, capaz de promover a formação do carbanião  $\alpha$ -carbonílico em **47**. Geralmente quando se pretende obter  $\beta$ -dicetonas é necessário uma base mais forte comparativamente com a necessária para que ocorra uma condensação de Claisen típica.<sup>125,126</sup>

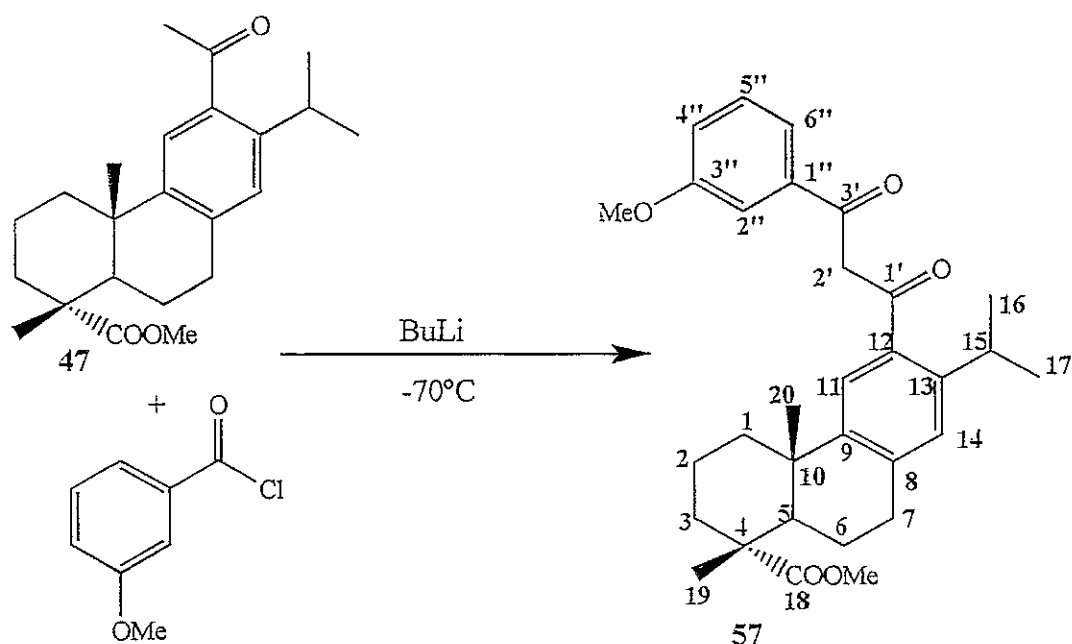


Fig. 26: Síntese de 12-[3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo **57**.

Foram realizados diversos ensaios de condensação de **47** com cloretos de ácidos (cloreto de acetilo e de *p*-metoxibenzoílo) e com ésteres (acetato de etilo, *p*-metoxibenzoato de metilo, benzoato de fenilo) na presença de hidreto de sódio, sódio metálico e potássio metálico. Em qualquer dos casos não foi possível obter as  $\beta$ -dicetonas pretendidas. Foi de seguida estudada a condensação de **47** com benzoato de metilo em presença de BuLi. A análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da mistura reaccional permitiu confirmar a presença do composto pretendido, no entanto este revelou-se difícil de isolar devido a possuir um *r<sub>f</sub>* igual ao composto de partida **47**.

A condensação de **47** com cloreto de *m*-metoxibenzoílo em presença de BuLi a  $-70^\circ\text{C}$  permitiu finalmente obter o 12-[3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo **57** (Fig. 26).

## 2.2.4 - Estudos de Sínteses de Derivados Pirazólicos

### 2.2.4.1 - Métodos de síntese de pirazóis

A síntese clássica de pirazóis consiste na adição de hidrazina ou hidrazina monosubstituída a compostos 1,3-dicarbonílicos ou compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, seguido, se necessário, de uma etapa oxidação.<sup>111,114,117,122,127-134</sup>

A reacção de hidrazina com compostos 1,3-dicarbonílicos é correntemente usada na preparação de pirazóis, e o seu mecanismo, apesar de não estar bem definido, depende fortemente da natureza dos substituintes, assim como do pH do meio. Coispeau e Elguero<sup>132</sup> referem que a complexidade deste mecanismo se deve à possibilidade de a hidrazina reagir quer com a forma cetónica, quer com as duas formas enólicas possíveis resultantes do equilíbrio ceto-enólico. A Fig. 27 apresenta a proposta destes autores para a formação dos pirazóis **58.a** e **58.b** a partir da reacção de um composto 1,3-dicarbonílico **59** com hidrazina monosubstituída **60**. No caso de a reacção ocorrer com hidrazina, ou seja  $\text{R}_1=\text{H}$ , os pirazóis **58.a** e **58.b** são equivalentes.

Os mesmos autores referem também que não existem problemas significativos com a ciclização da hidrazona 61.

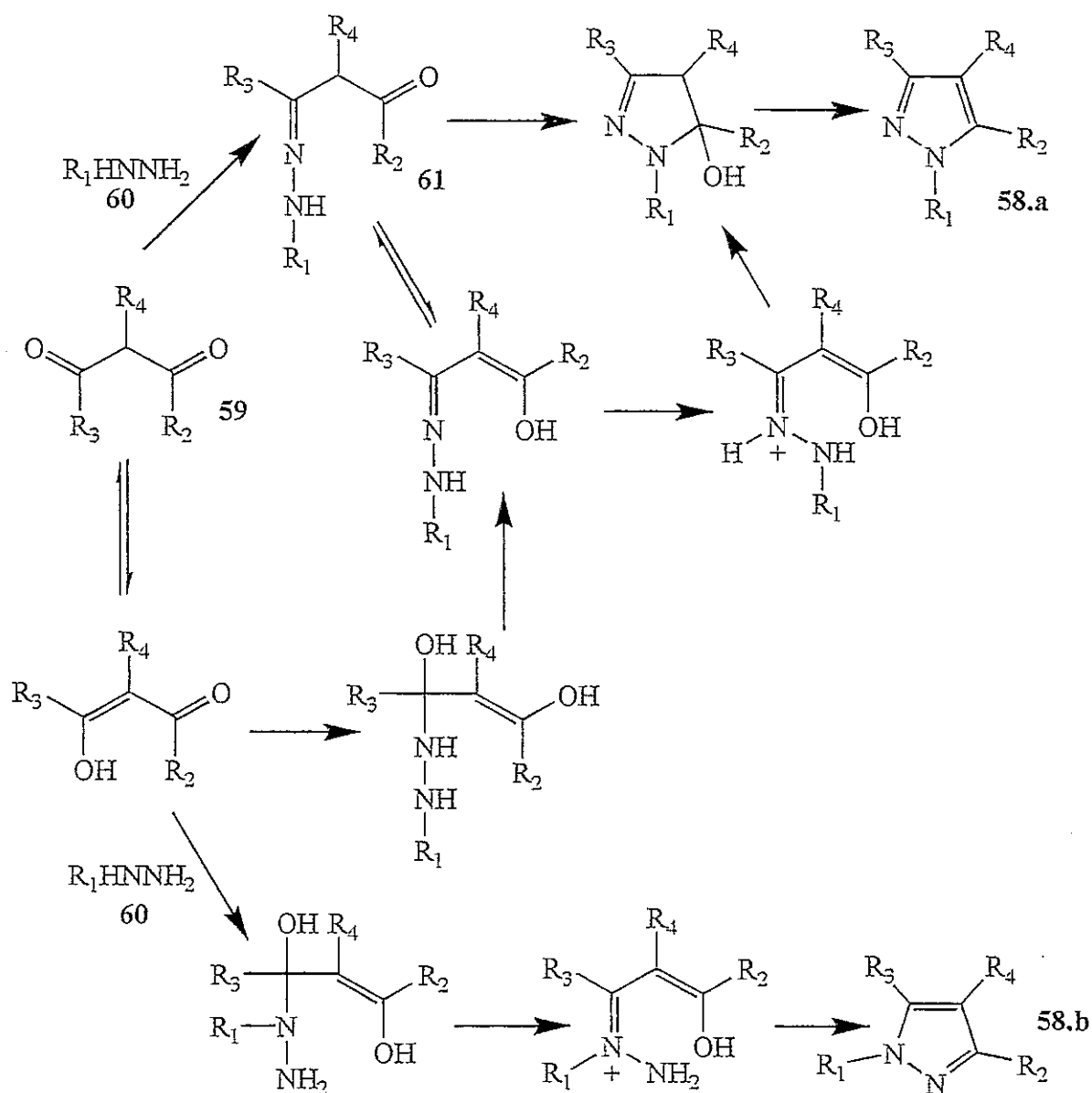


Fig. 27: Proposta de Coispeau e Elguero<sup>132</sup> para a formação dos pirazóis 58.a e 58.b a partir da reacção de um composto 1,3-dicarbonílico 59 com hidrazina monosubstituída 60.

Quando se aborda a síntese de pirazóis por reacção de hidrazinas 60 com compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados 62 levanta-se a questão sobre qual a função do composto em que ocorre a reacção em primeiro lugar. Segundo algumas referências<sup>117,122,132,134</sup> numa primeira etapa ocorre a formação da hidrazona 63, que em seguida cicliza formando a pirazolina 64, a



qual posteriormente aromatiza espontaneamente, originando então o pirazol pretendido 65 (Fig. 28).

O uso deste método na síntese de pirazóis resulta na maioria dos casos na formação de misturas de isómeros, uma vez que pode haver competição directa entre o processo que leva à formação de hidrazona 63, e aquele onde ocorre preliminarmente uma adição de Michael da hidrazina à posição  $\beta$ -carbonílica deficiente em electrões com formação de 66. A sequência reaccional mais favorável é difícil de prever, estando dependente de vários factores, como seja a natureza das moléculas envolvidas, o solvente e a temperatura.<sup>117</sup>

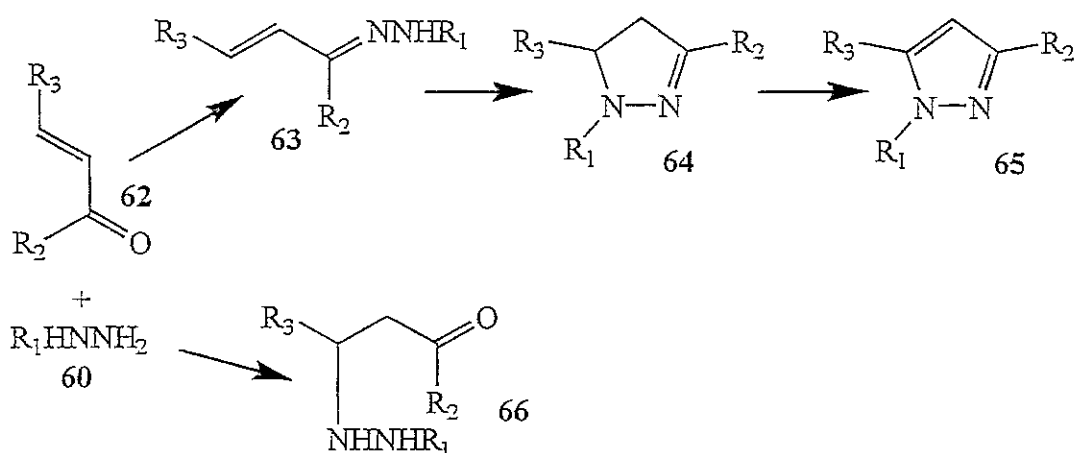
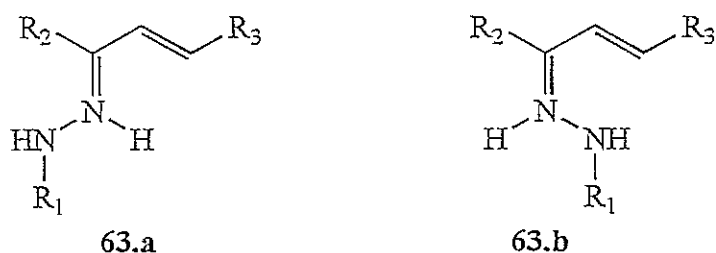


Fig. 28: Mecanismo da síntese de pirazóis por reacção de hidrazinas 60 com compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados 62, via formação de hidrazonas 63.

Coispeau e Elguero<sup>132</sup> referem ainda as dificuldades na ciclização das hidrazonas 63. Uma das razões está associada à não rotatividade livre em torno da dupla ligação  $C=N$ , que facilmente se compreende por observação das estruturas 63.a e 63.b. Saliente-se que o volume do grupo  $R_1$  influencia directamente na energia necessária para que ocorra a isomerização sob a ligação  $C=N$ , e conseqüentemente na ciclização da hidrazona 63.



A Fig. 29 apresenta a proposta de Kenny e Robison<sup>130</sup> para a reacção entre compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados 62 com hidrazina monosubstituída 60, baseada na identificação dos produtos e dos intermediários por RMN de  $^{13}\text{C}$ .

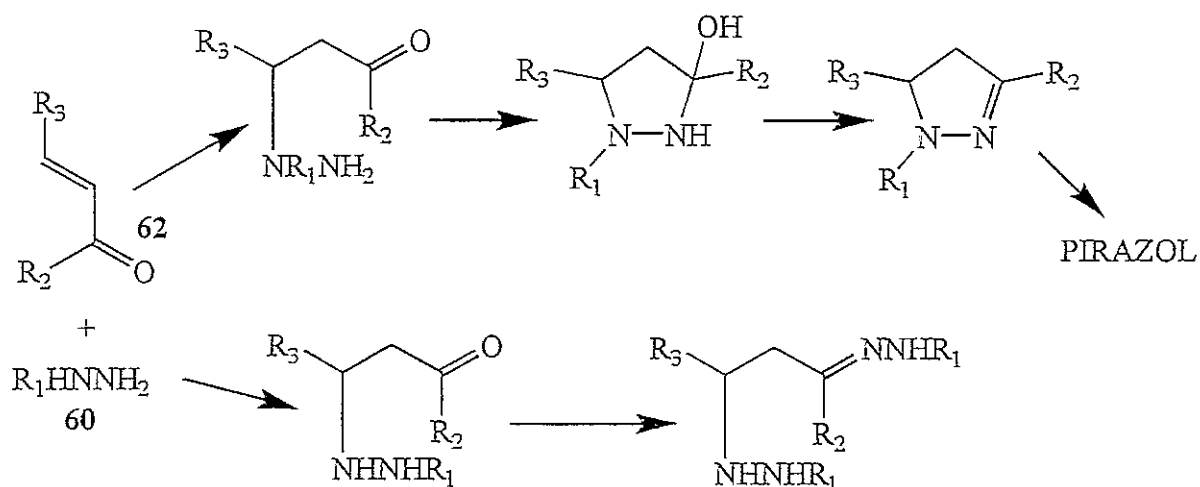


Fig. 29: Proposta de Kenny e Robison<sup>130</sup> para a reacção entre compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados 62 com hidrazina monosubstituída 60

Estes mesmos autores referem que o metanol, desempenha um papel importante no mecanismo, catalisando a adição do azoto à posição  $\beta$ -carbonílica (Fig. 30). A eficiência deste processo depende das características ácido-base das três espécies participantes.

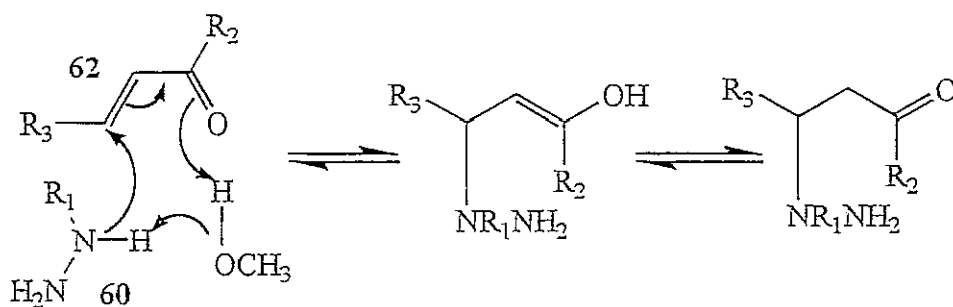


Fig. 30: Catalise da adição do azoto secundário à posição  $\beta$ -carbonílica pelo metanol.

Independentemente da via proposta para a formação de pirazóis, frequentemente, a reacção entre compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados e hidrazina pára na forma de 2-pirazolina. Uma grande variedade de agentes oxidantes, tais como permanganato de

potássio, dióxido de chumbo e acetato de mercúrio(II) são então utilizados para se obter o pirazol correspondente.<sup>134</sup>

Apesar das várias referências às propriedades biológicas das pirazolinas,<sup>118,122,134</sup> muitas delas são altamente instáveis à luz e ao calor, decompondo-se facilmente, tornando-se assim difícil, ou mesmo impossível, isolá-las.<sup>127,135-137</sup> Contudo, existem dados relativos ao aproveitamento desta característica das pirazolinas para a obtenção de novos produtos. Como por exemplo pode citar-se a preparação de calconas por decomposição térmica<sup>127</sup> (Fig. 31) ou de ciclopropanos por decomposição fotoquímica (Fig. 31).<sup>137</sup>

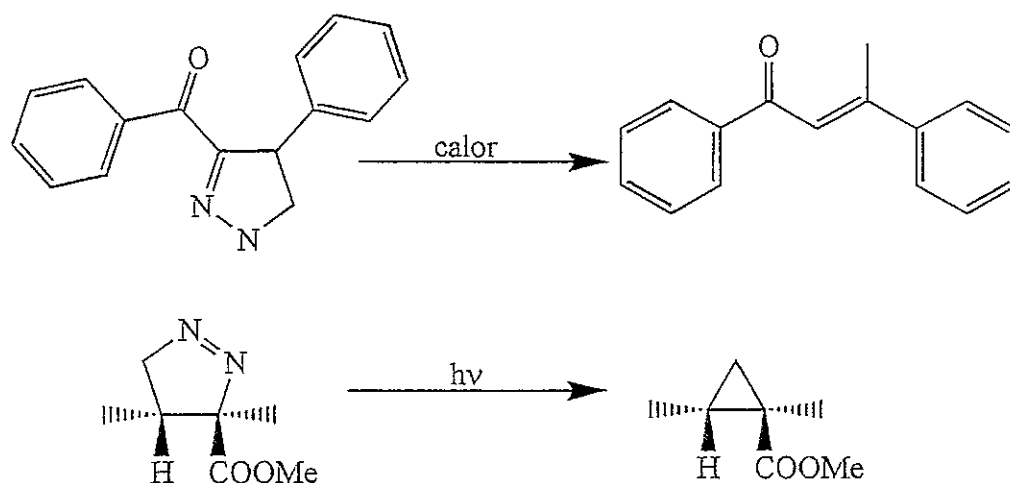


Fig. 31: Decomposição térmica e fotoquímica de pirazolinas

#### 2.2.4.2 - Síntese do 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 66

A síntese do 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 66 foi realizada a partir do 12-(*p*-metoxicinamoil)desidroabietato de metilo 53 (Fig. 32) com hidrato de hidrazina, em metanol a refluxo. A análise por tlc da mistura reaccional permitiu observar o completo desaparecimento do produto de partida 53 com formação de um único produto de reacção. As tentativas de isolar e caracterizar o referido produto foram infrutíferas, uma vez que, por simples remoção do solvente o produto se decompunha formando misturas

complexas. O produto referido foi identificado como sendo a pirazolina 67, realizando-se a reacção em metanol deuterado, e fazendo a análise directa da mistura reaccional por RMN e MS.

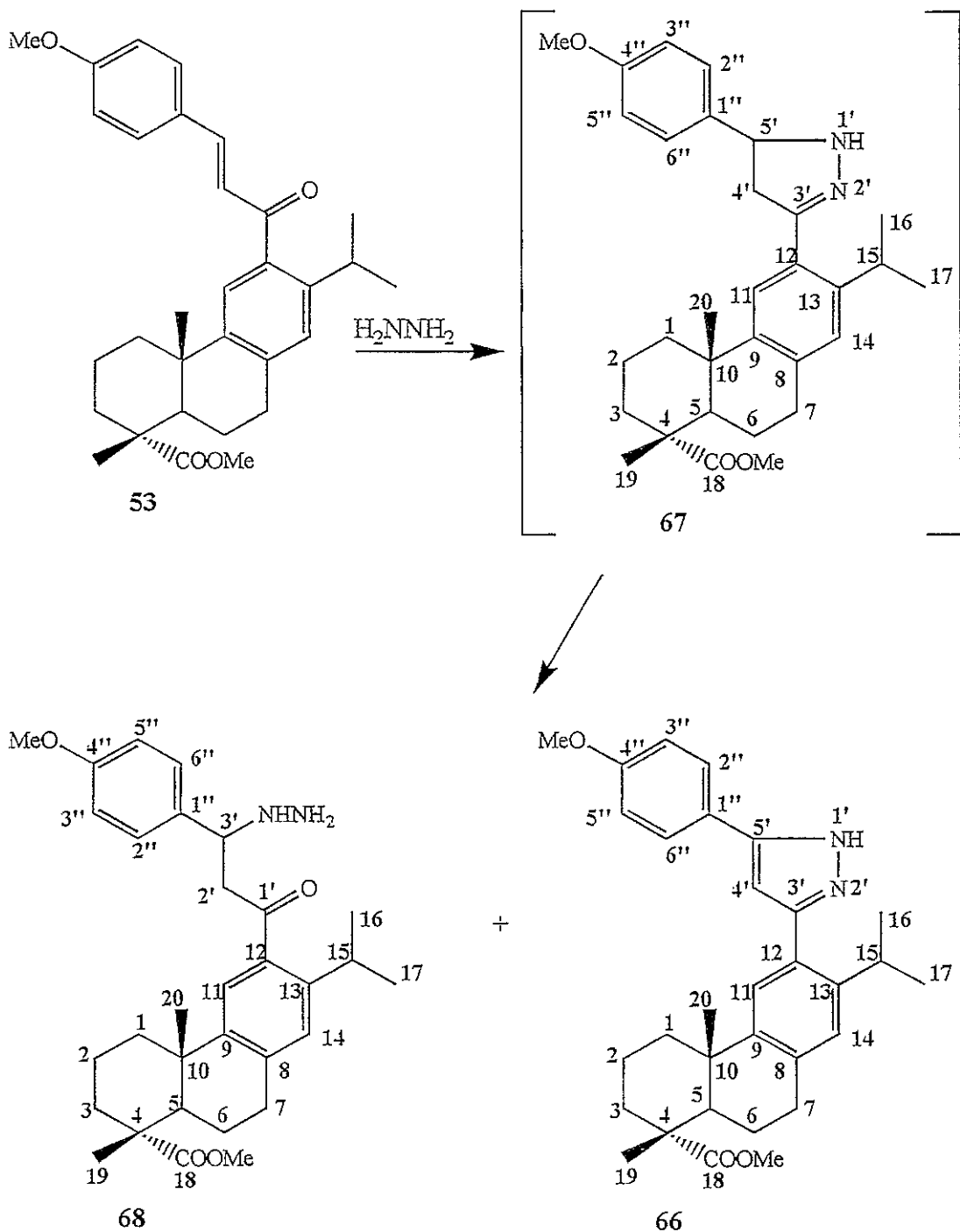


Fig. 32: Síntese do 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 66

Dos vários produtos resultantes da decomposição da pirazolina isolou-se o 12-[3-(4-metoxifenil)-3-hidrazinopropanoil]desidroabietato de metilo **68** e o pirazol **66**. Embora o composto **68** seja o produto esperado de uma reacção de adição de Michael da hidrazina ao composto **53**, pelo facto de **68** só ser detectado uma vez terminada a reacção, somos levados a supor que neste caso ele resulta da decomposição da pirazolina **67**, e não directamente de uma reacção de adição de Michael.

A presença do pirazol **66** na mistura resultante da decomposição da pirazolina **67**, levou-nos a fazer mais alguns estudos, verificando-se, tal como era previsível, que a decomposição da pirazolina não é um processo reprodutível. Os rendimentos do pirazol **66** obtido por este processo são baixos e extremamente variáveis, observando-se oscilações entre 18.7% a 9.8%.

Não sendo possível isolar a pirazolina **67** do meio reaccional e com o objectivo de obter o pirazol **66**, foi avaliada a hipótese de converter directamente a pirazolina **67** no pirazol **66**, por oxidação com  $\text{KMnO}_4$ . Para tal foi necessário substituir o metanol enquanto solvente. Foi então estudada a síntese da pirazolina **67** usando como solvente THF. Nestas circunstâncias a reacção é substancialmente mais lenta, e a conversão em pirazolina não é completa. Este resultado pode ser justificado pela ausência do metanol no meio reaccional, que como foi referido<sup>130</sup> catalisa a reacção de adição de hidrazina ao composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado (Fig. 30).

O tratamento da mistura reaccional anterior com uma solução aquosa de  $\text{KMnO}_4$  permitiu obter o pirazol pretendido **66**. Os rendimentos obtidos são baixos ( $\approx 19\%$ ), facto que atribuímos à baixa conversão de **53** em **67**. Assim, não se verificou uma melhoria significativa na obtenção do pirazol **66**.

#### 2.2.4.3 - Síntese de 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo **52**

O 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo **52** foi obtido por reacção de **57** com hidrato de hidrazina, em metanol a refluxo (Fig. 33), sem os problemas anteriormente observados na reacção com a calcona **53**.

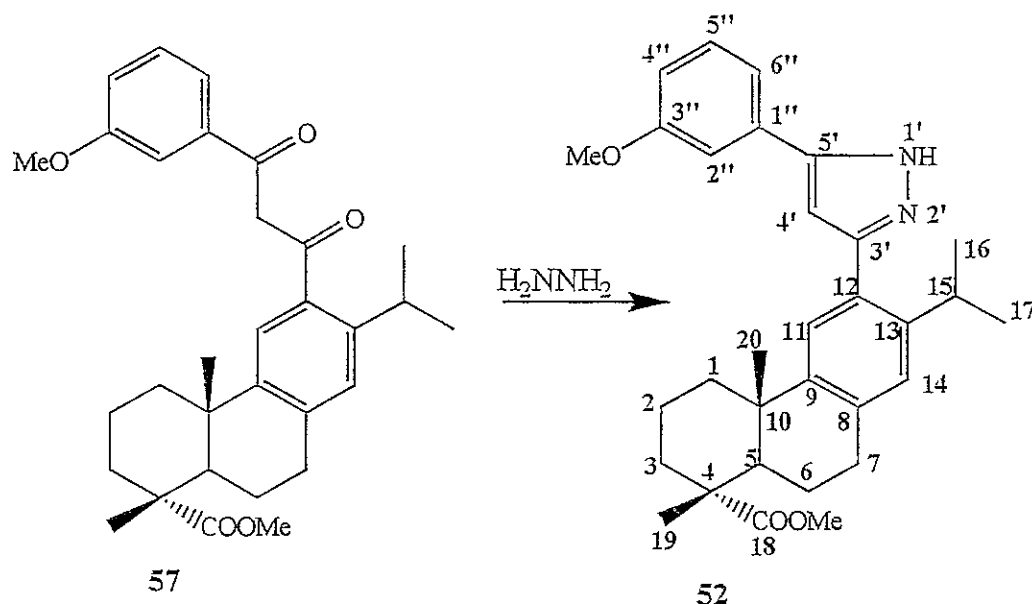


Fig. 33: Síntese de 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 52

#### 2.2.4.4 - Reacção do 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo 54 com hidrato de hidrazina

Com o objectivo de obter uma estrutura do tipo pirazol a partir do 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo 54, procedeu-se à adição de hidrato de hidrazina em metanol à temperatura ambiente. Desta reacção obteve-se apenas um produto altamente instável, tal como aconteceu quando se usou a calcona 53 como composto de partida e que, por consequência se supõe ser a pirazolina correspondente. Por analogia com o procedimento usado para a síntese de 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 66, repetiu-se a reacção em THF, contudo, da mistura complexa resultante apenas foi identificado o 12-(5-fenilpentanoil)desidroabietato de metilo 69, em vez do pirazol (Fig. 34). Neste caso o hidrato de hidrazina funcionou como um agente redutor, não ocorrendo a sua adição ao composto 54.

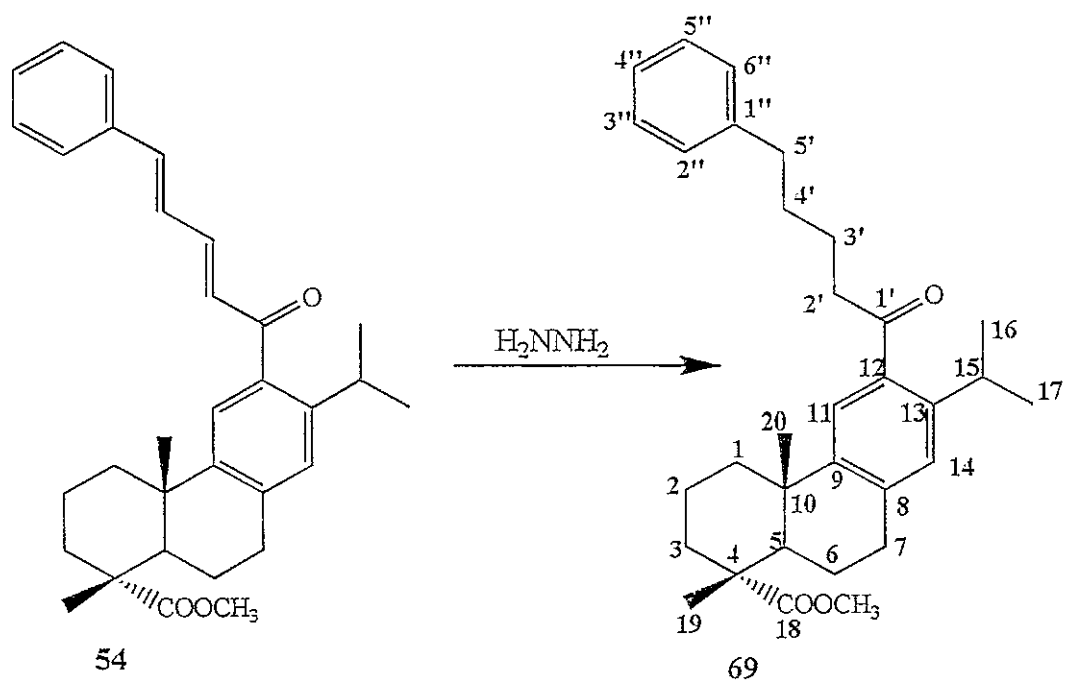


Fig. 34: Síntese do 12-(5-fenilpentanoil)desidroabietato de metilo 69

## 2.2.5 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

### 2.2.5.1 - Caracterização por RMN

O desidroabietato de metilo 11.b encontra-se detalhadamente caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  na literatura.<sup>142-144</sup>

Uma vez que todos os derivados obtidos têm substituintes diferentes na posição 12, será de esperar que os anéis A e B do núcleo do desidroabietato de metilo 11.b apresentem perfis espectroscópicos muito semelhantes entre si (Tabela 3 e Tabela 4, Fig. 35 e Fig. 36)

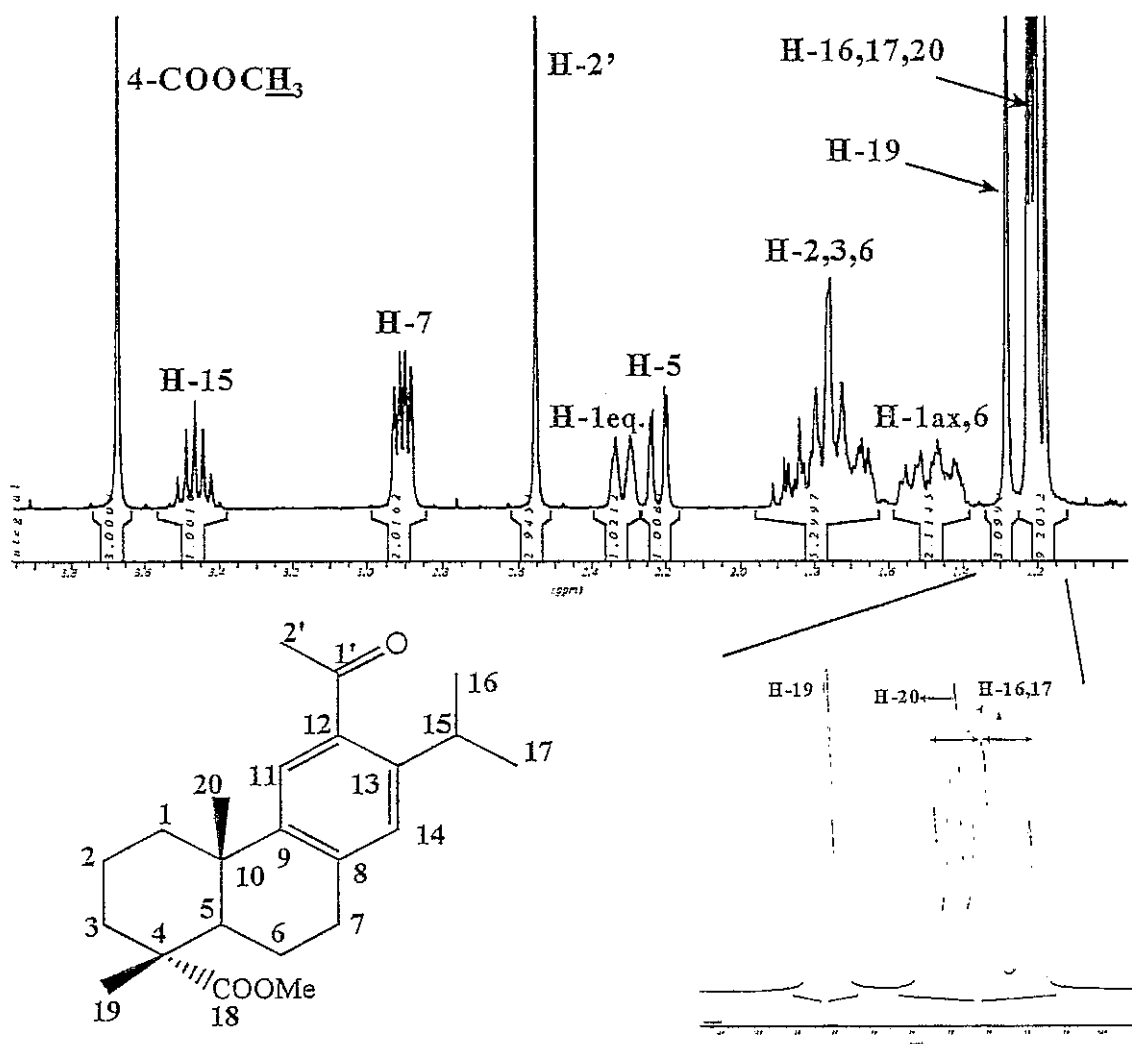


Fig. 35: Expansão da zona alifática do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 12-acetildesidroabietato de metilo 47.



H	11.b	47	53	54	57	52	66	67	68	69
<b>H-16,17</b>	1.23(d)	1.19, 1.21(d)	1.19, 1.22(d)	1.19, 1.21(d)	1.23, 1.26(d)	1.18, 1.21(d)	1.17, 1.20(d)	1.16, 1.18(m)	1.20(m)	1.18, 1.21(m)
<b>H-20</b>	1.22(s)	1.21(s)	1.22(s)	1.22(s)	1.23(s)	1.23(s)	1.22(s)	1.21(s)	1.17(s)	1.20(s)
<b>H-19</b>	1.28(s)	1.28(s)	1.28(s)	1.28(s)	1.28(s)	1.29(s)	1.28(s)	1.28(s)	1.27(s)	1.28(s)
<b>H-1,6</b>	1.37-1.59(m)	1.40-1.57(m)	1.43-1.54(m)	1.43-1.55(m)	1.36-1.58(m)	1.44-1.56(m)	1.42-1.54(m)	1.36-1.46(m)	1.41-1.48(m)	1.41-1.54(m)
<b>H-2,3,6</b>	1.63-1.91(m)	1.65-1.91(m)	1.66-1.90(m)	1.65-1.93(m)	1.63-1.93(m)	1.64-1.94(m)	1.63-1.93(m)	1.62-1.93(m)	1.61-1.92(m)	1.64-1.87(m)
<b>H-5</b>	2.25(dd)	2.22(dd)	2.24(dd)	2.24(dd)	2.23(dd)	2.25(dd)	2.24(dd)	2.14(dd)	2.19(dd)	2.21(dd)
<b>H-1eq</b>	2.31(d)	2.32(d)	2.27(d)	2.29(d)	2.33(d)	2.29(d)	2.28(d)	2.34(d)	2.23(d)	2.27(d)
<b>H-7</b>	2.79-2.92(m)	2.90(m)	2.94(m)	2.93(m)	2.93(m)	2.94(m)	2.94(m)	2.76-3.00(m)	2.90(m)	2.82-2.92(m)
<b>H-15</b>	2.79-2.92(m)	3.47(hept)	3.19(hept)	3.20(hept)	3.44(hept)	3.17(hept)	3.20(hept)	3.35-3.49(m)	3.41(hept)	3.28(hept)
<b>4-COOCH<sub>3</sub></b>	3.67(s)	3.67(s)	3.68(s)	3.68(s)	3.67(s)	3.67(s)	3.68(s)	3.67(s)	3.67(s)	3.67(s)
<b>H-14</b>	6.90(s)	7.04(s)	7.05(s)	7.04(s)	7.24(s)	7.07(s)	7.06(s)	7.03(s)	7.05(s)	7.02(s)
<b>H-11</b>	7.18(d)	7.40(s)	7.21(s)	7.18(s)	7.43(s)	7.21(s)	7.22(s)	7.15(s)	7.30(s)	7.27(s)

Tabela 3: Dados de RMN de <sup>1</sup>H para o desidroabietato de metilo 11.b e seus derivados 47, 52, 54, 57, 66, 67, 68, e 69.

Relativamente ao anel C, espera-se que todos os derivados do desidroabietato de metilo apresentem nos respectivos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dois singuletos na zona aromática devidos à ressonância dos prótons H-11 e H-14, assim como características semelhantes relativamente à ressonância dos carbonos C-11 e C-14.

Na Fig. 35 apresenta-se a zona alifática do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 12-acetildesidroabietato de metilo **47**, no qual se podem identificar nitidamente os sinais característicos da parte alifática dos vários derivados do desidroabietato de metilo sintetizados ao longo deste trabalho.

Assim, salientam-se os sinais em forma de:

- Dois dupletos relativos a H-16 e H-17 por acoplamento com H-15, o que nos permite afirmar que estes metilos não são quimicamente equivalentes nos novos derivados do desidroabietato de metilo sintetizados. Este facto sugere que devido à presença de substituintes na posição 12, a rotação do grupo isopropilo deixa de ser possível; (no caso do desidroabietato de metilo **11.b** apenas se observa um duplete relativamente aos dois metilos 16 e 17, pois neste composto o grupo isopropilo pode rodar livremente devido à ausência de substituintes na posição 12.

- Três singuletos atribuídos a H-19, H-20 e 4-COOCH<sub>3</sub>. Saliente-se que o singuleto que se observa a  $\delta$  2.55 ppm devido a H-2' é apenas característico do composto **47**.

- Hepteto atribuído a H-15 por acoplamento com H-16,17, e um multiplete devido a H-7; no caso do desidroabietato de metilo **11.b** estes dois sinais encontram-se sobrepostos.

- Duplete largo devido a H-1e<sub>q</sub> por acoplamento com H-1a<sub>x</sub> e H-2, e um duplo duplete atribuído a H-5 por acoplamento com H-6.

- Dois multipletos devidos às ressonâncias de H-1a<sub>x</sub>, H-2, H-3 e H-6.

A Tabela 4 permite-nos comparar os dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  relativos ao desidroabietato de metilo **11.b** e à parte diterpénica dos seus derivados, confirmando-se a semelhança esperada de perfil espectroscópico.

Na Fig. 36 apresenta-se parte do espectro de carbono do desidroabietato de metilo **11.b**, que foi caracterizado na totalidade com base na bibliografia.<sup>142-144</sup> Nesta parte do espectro surgem essencialmente as ressonâncias devidas aos carbonos dos anéis A e B.

C	11.b	47	53	54	57	52	66	68	69
C-1	37.9	37.8	37.8	37.8	37.9	37.9	37.9	37.8	37.9
C-2	18.5	18.4	18.4	18.4	18.4	18.4	18.5	18.3	18.5
C-3	36.3	36.5	36.6	36.6	36.6	36.6	36.6	36.5	36.6
C-4	47.6	47.5	47.6	47.6	47.6	47.6	47.6	47.5	47.6
C-5	44.8	44.6	44.7	44.7	44.7	44.7	44.7	44.6	44.7
C-6	21.7	21.4	21.5	21.5	21.5	21.6	21.6	21.3	21.5
C-7	30.0	30.0	30.0	30.0	29.9	29.8	29.8	29.9	29.9
C-8	134.7	138.7	137.4	137.5	138.2	136.4	136.2	139.3	138.2
C-9	146.9	146.5	146.5	146.5	147.0	147.2	147.1	146.7	146.5
C-10	36.9	36.8	36.9	36.9	37.0	36.9	36.9	36.9	36.9
C-11	124.1	124.3	123.6	123.6	124.1	125.6	125.7	124.0	123.3
C-12	123.9	136.3	136.7	136.5	136.8	136.4	136.2	135.7	136.9
C-13	145.7	144.9	144.0	144.1	144.2	144.3	144.4	145.2	144.4
C-14	126.8	127.0	126.5	126.5	126.8	126.4	126.3	127.3	126.9
C-15	33.4	28.6	29.3	29.3	29.2	29.2	29.2	28.7	28.9
C-16,17	24.0	24.0, 24.2	24.1, 24.3	24.1, 24.3	24.2, 24.4	24.2, 24.4	24.2, 24.4	24.1, 24.2	24.2, 24.4
C-18	179.1	179.0	179.0	179.0	179.0	179.0	179.1	178.9	179.0
C-19	16.5	16.4	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.4	16.5
C-20	25.1	25.1	25.0	25.0	25.1	25.1	25.1	25.0	25.1
4-COOCH <sub>3</sub>	51.9	52.0	52.0	52.0	52.0	52.0	52.0	52.0	52.0

Tabela 4: Ressonâncias de RMN de <sup>13</sup>C para o desidroabietato de metilo 11.b e seus derivados 47, 52, 54, 57, 66, 67, 68, e 69.

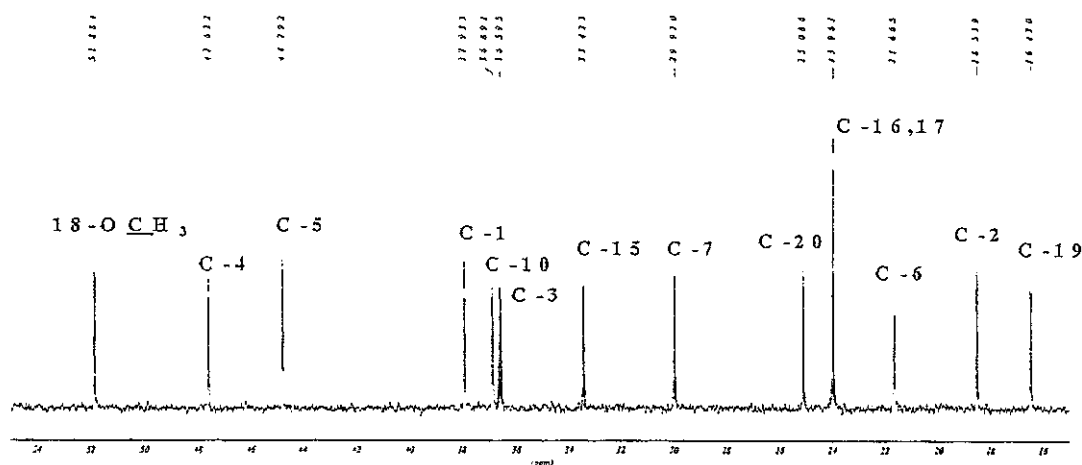


Fig. 36: Expansão da zona alifática do espectro de  $^{13}\text{C}$  do desidroabietato de metilo 11.b

Saliente-se que no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  os metilos 16 e 17 são equivalentes apenas no desidroabietato de metilo 11.b.

Relativamente aos carbonos quaternários dos novos derivados do desidroabietato de metilo sintetizados, os dados bibliográficos não são suficientes para a sua caracterização inequívoca, sendo necessário recorrer a outras técnicas espectroscópicas para proceder à sua atribuição.

#### 2.2.5.1.1 - 12-Acetil-desidroabietato de metilo 47

A atribuição das ressonâncias dos prótons dos anéis A e B do composto 47 já foi previamente discutida no ponto anterior, assim como a de H-2' (Fig. 35). A identificação da ressonância de H-11 e H-14 é imediata, surgindo estes dois sinais na forma de singuletos a  $\delta$  7.40 e 7.04 ppm respectivamente.

Tal como já foi referido, o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 47 apresenta perfis semelhantes aos do desidroabietato de metilo 11.b no que se refere aos anéis A e B; assim as respectivas ressonâncias dos carbonos dos anéis A e B do composto 47 foram atribuídas inequivocamente por comparação com os dados de 11.b; por outro lado os sinais a  $\delta$  203.3 e 30.5 ppm foram atribuídos de imediato a C-1' e C-2' respectivamente (Fig. 37).

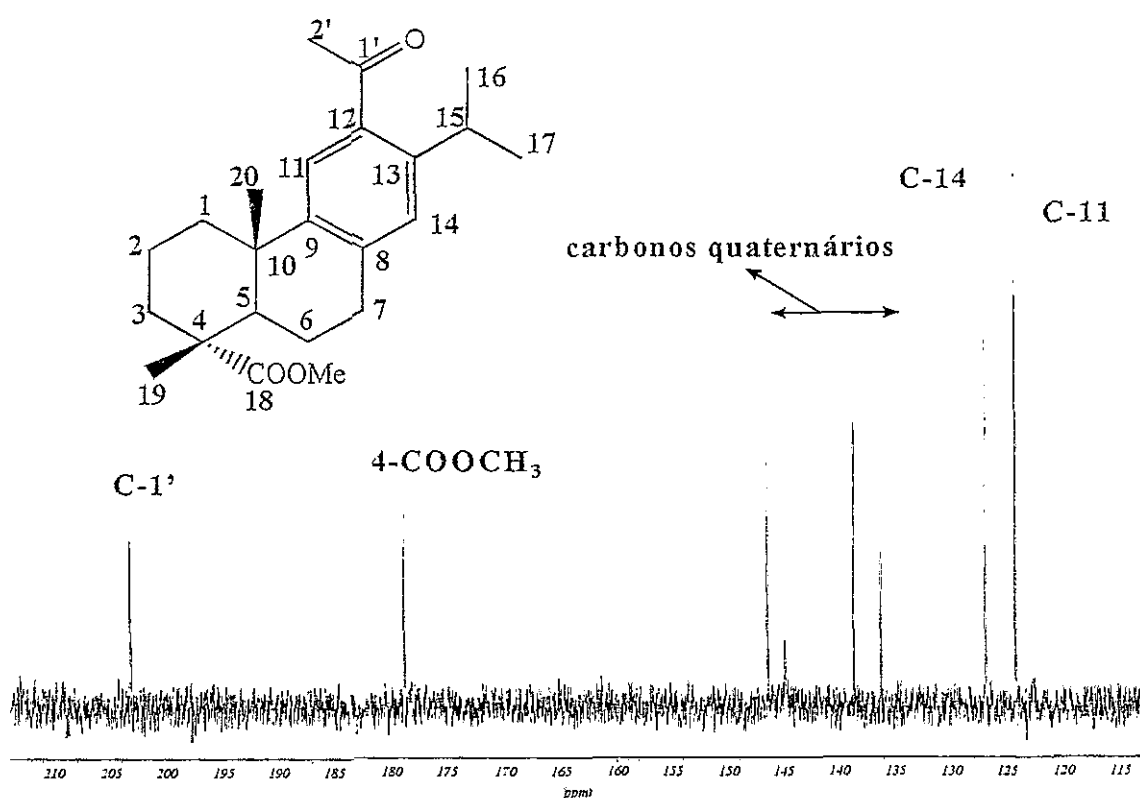


Fig. 37: Expansão do espectro de  $^{13}\text{C}$  do 12-acetildesidroabietato de metilo 47.

A atribuição da ressonância de C-2' foi confirmada com recurso ao espectro de HETCOR ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ). Através do espectro de HETCOR ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) foi ainda possível identificar as ressonâncias de C-11 e C-14 a  $\delta$  124.3 e 127.0 ppm, respectivamente (Fig. 37).

A atribuição das ressonâncias dos carbonos quaternários C-8, C-9, C-12 e C-13 foi possível com recurso a diversas experiências de INEPT selectivo.<sup>138</sup> Assim:

- Por irradiação do sinal a  $\delta$  7.40 ppm atribuído a H-11, observou-se aumento nas ressonâncias a  $\delta$  203.3, 144.9, 138.7 e 36.8 ppm atribuídas, respectivamente, a C-1', C-13, C-8 e C-10 (Fig. 38).

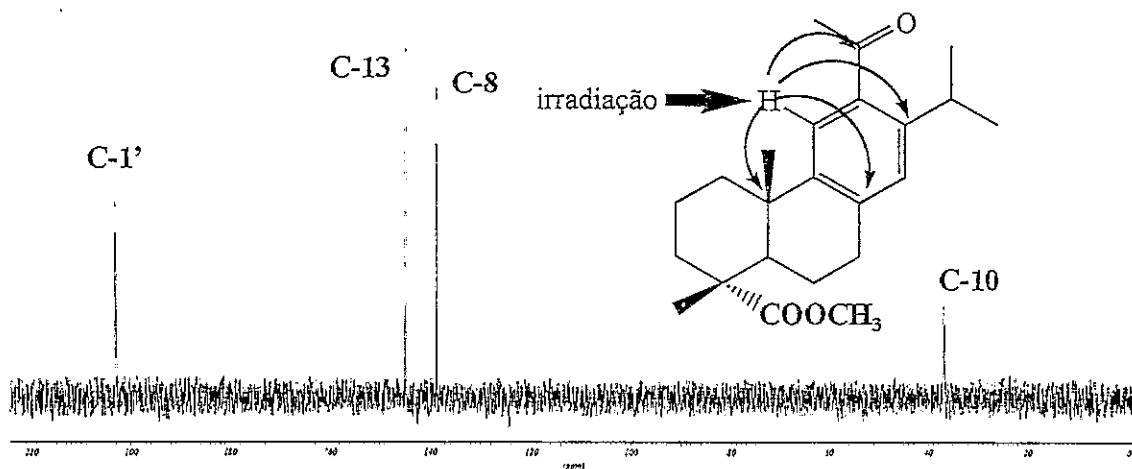


Fig. 38: Espectro de INEPT selectivo por irradiação de H-11 ( $\delta$  7.40 ppm) de 12-acetildesidroabietato de metilo 47

- Por irradiação do sinal a  $\delta$  3.47 ppm atribuído a H-15, observou-se aumento nas ressonâncias a  $\delta$  144.9, 136.3, 127.0, 24.2 e 24.0 ppm atribuídas, respectivamente, a C-13, C-12, C-14, C-16 e C-17 (Fig. 39).

Analisando conjuntamente os dados das duas experiências de INEPT e o espectro de  $^{13}\text{C}$ , pode atribuir-se de imediato a ressonância de C-9 ( $\delta$  146.5 ppm) devido à sua ausência em ambos os espectros de INEPT. O sinal de C-13 foi atribuído por surgir em ambos os espectros de INEPT.

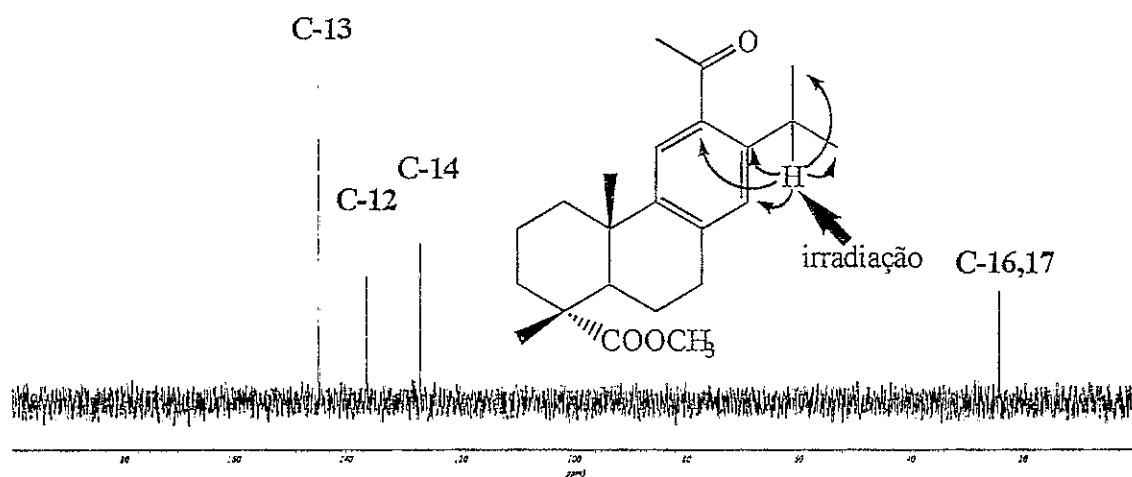


Fig. 39: Espectro de INEPT selectivo por irradiação de H-15 ( $\delta$  3.47 ppm) do 12-acetildesidroabietato de metilo 47

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de 12-acetildesidroabietato de metilo 47 mostram que os grupos metilos 16 e 17 não são equivalentes, aparecendo a desvios químicos distintos em ambos os casos:  $^1\text{H}$  ( $\delta$  1.19 e 1.21 ppm) e  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  24.0 e 24.2 ppm). Este comportamento é comum a todos os derivados do desidroabietato de metilo. Com o objectivo de compreender este facto procedeu-se a experiências de NOE. Assim, por irradiação de H-2' ( $\delta$  2.55 ppm) verificou-se que não se observava efeito NOE sobre nenhum protão do grupo isopropilo, mas apenas sobre H-11, o que indica que os protões de H-2' estão mais próximos de H-11 do que dos protões do grupo isopropilo, e que não há livre rotação entre C-1' e C-12. A proximidade de H-11 com os protões H-2', sugerida pelos dados de RMN, é também observada em estado sólido.

A estrutura cristalina determinada por difracção de raios-X de cristal único (Fig. 40) permitiu confirmar que, no estado sólido, a proximidade espacial de um dos protões H-2' a H-11 é maior do que a proximidade entre um dos protões H-2' e os protões do grupo 13-isopropilo, confirmando assim os dados de NOE previamente obtidos.

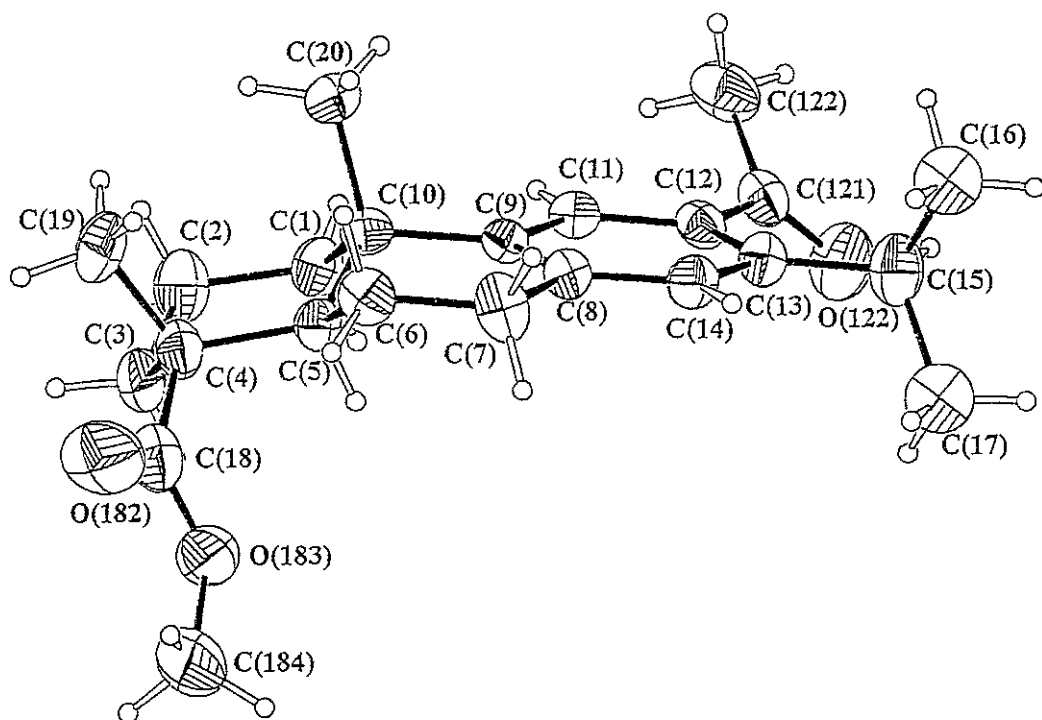


Fig. 40: Estrutura de raios X de 12-acetildesidroabietato de metilo 47 com o esquema de numeração dos átomos.

A partir da estrutura de raios X também se pode verificar que os anéis A e B mostram a usual fusão *trans* encontrada nos compostos diterpénicos, com dois grupos metílicos e o

grupo substituinte em C-12 em posições axiais relativas aos respectivos anéis de seis lados.<sup>159</sup> Os ângulos de torção mostram uma conformação em cadeira clássica e uma conformação de meia cadeira para os anéis A e B respectivamente (Fig. 40).

#### 2.2.5.1.2 - 12-(*p*-Metoxicinamoil)desidroabietato de metilo 53

Tal como para o 12-acetildesidroabietato de metilo 47 é também possível atribuir inequivocamente todo o espectro de  $^1\text{H}$  do composto 12-(*p*-metoxicinamoil)desidroabietato de metilo 53. Assim, os prótons dos anéis A e B são atribuídos de imediato por semelhança de perfil com o composto 47 anteriormente caracterizado (Fig. 35).

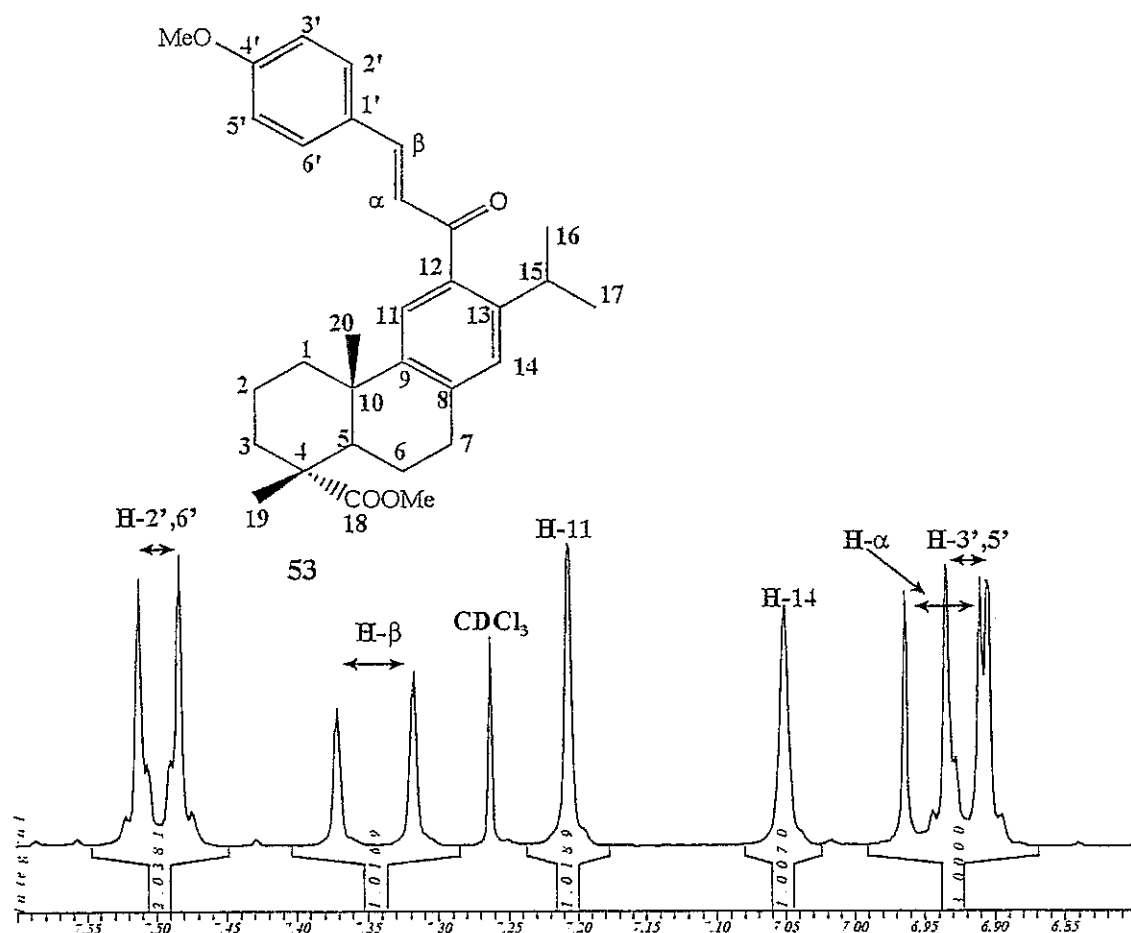


Fig. 41: Expansão da zona aromática do espectro de  $^1\text{H}$  do composto 12-(*p*-metoxicinamoil)desidroabietato de metilo 53.



A Fig. 41 apresenta uma expansão da zona aromática do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **53**. Assim, os prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$  surgem em forma de dupletos, com uma constante de acoplamento de  $J=16.0$  Hz. O próton  $\alpha$  está mais protegido do que o próton  $\beta$  devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo, assim, as ressonâncias a  $\delta$  6.94 ppm, e  $\delta$  7.35 ppm são atribuídas à ressonância de H- $\alpha$  e H- $\beta$ , respectivamente. O valor da constante de acoplamento permite confirmar que a dupla ligação se encontra na forma *trans*, como seria de esperar em compostos deste tipo. Por outro lado, os prótons H-2',6' e H-3',5' surgem a  $\delta$  7.49 e 6.92 ppm respectivamente na forma de dupletos ( $J$  8.8 Hz).

A semelhança de perfis de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos composto **53** e **11.b** e **47**, permite fazer a atribuição inequívoca de quase todo o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **53**, exceptuando-se quatro sinais situados na zona entre  $\delta$  123.6 ppm e 127.3 ppm (A - Fig. 42). Com recurso ao espectro de HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ), foi possível atribuir os sinais a  $\delta$  127.3, 126.5, 125.8 e 123.6 ppm a C-1', C-14, C- $\alpha$  e C-11, respectivamente, ficando assim completa a caracterização do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Fig. 42).

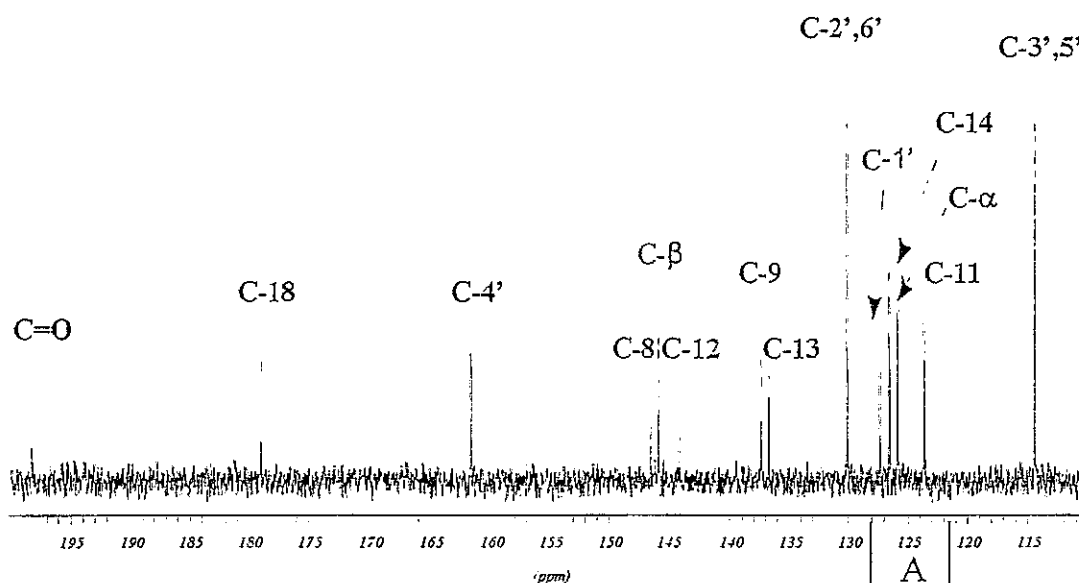


Fig. 42: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 12-(*p*-metoxi-cinamoil)desidroabietato de metilo **53**

Com o objectivo de avaliar a orientação espacial da cadeia lateral em C-12 fez-se uma experiência de NOESY; nesta, apenas se observou um efeito NOE fraco entre H-11 e H- $\alpha$ , não se observando qualquer efeito entre H- $\alpha$  e os prótons do grupo isopropilo. Assim, e de

forma semelhante ao descrito para o composto 47 também será de esperar uma maior proximidade entre H- $\alpha$  e H-11 do que entre H- $\alpha$  e os prótons do grupo isopropilo, e a não existência de livre rotação entre 12-CO e C-12.

A estrutura de raios X do composto 53 (Fig. 43) revela, como seria de esperar, um perfil semelhante ao observado para o composto 47 para a parte diterpénica da molécula 53; por outro lado, a análise das distâncias intramoleculares medidas para o composto 53 revela que, H-11, H- $\alpha$  e o grupo isopropilo estão demasiado distantes para que ocorram interações espaciais importantes entre esses prótons, o que é consistente com os resultados de NOESY atrás referidos.

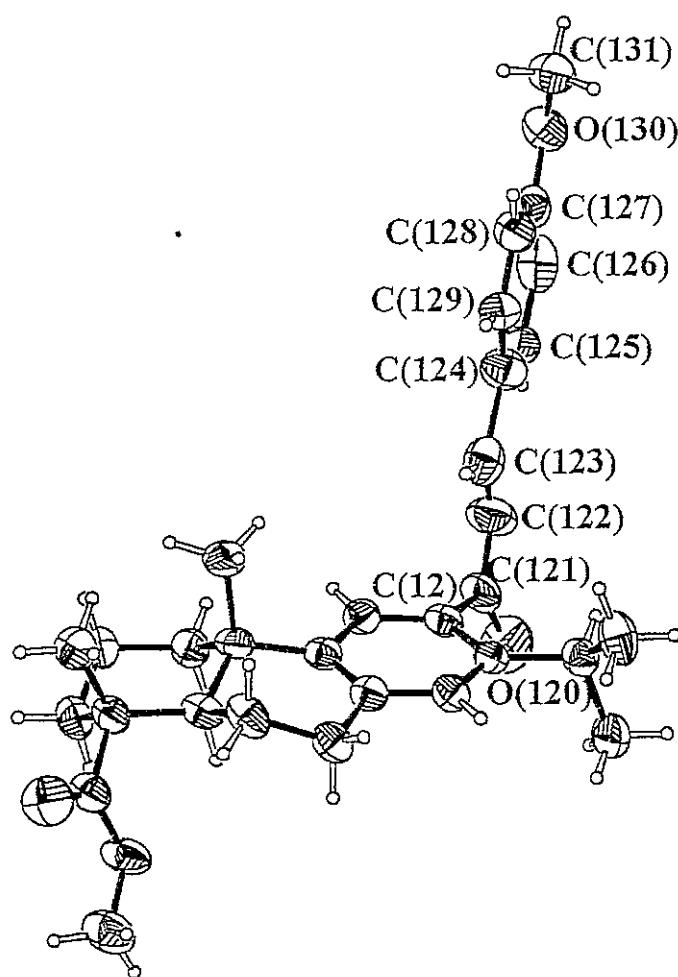


Fig. 43: Estrutura de raios X de 12-cinamoildesidroabietato de metilo 53. O esquema de numeração dos átomos do esqueleto diterpénico é omitido por razões de clareza.

Foram ainda efectuados estudos de mecânica molecular com o objectivo de avaliar a influência estereoquímica dos substituintes da posição 12 sobre a preferência conformacional do grupo 13-isopropilo.

Assim, foi estudada a rotação do grupo isopropilo em torno da ligação C-13-C-15 observando-se, para cada composto, (Fig. 44) a existência de duas barreiras de energia que limitam a rotação do grupo isopropilo.

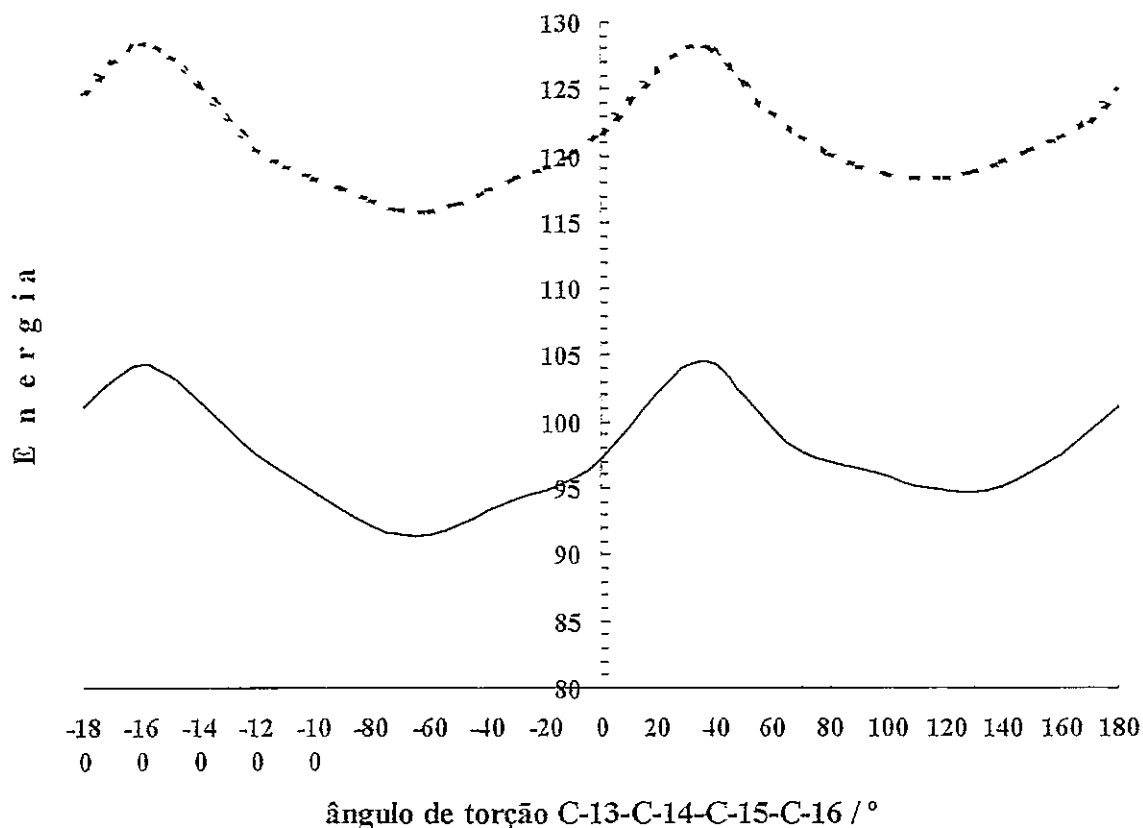


Fig. 44: Variação da energia com o ângulo de torção (a tracejado para o 12-acetil-desidroabietato de metilo 47; a cheio para o 12-(*p*-metoxi-cinamoil)-desidroabietato de metilo 53).

Os estudos de mecânica molecular permitem assim confirmar a hipótese proposta com base nos dados de RMN, de o grupo isopropilo, dos diversos derivados sintetizados, não ter liberdade de rotação.

## 2.2.5.1.3 - 12-Cinamalacetildesidroabietato de metilo 54

A Fig. 45 apresenta uma expansão da zona aromática e olefínica do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo 54. Nesta zona são imediatamente atribuídas as ressonâncias de H- $\alpha$  sob a forma de duplete a  $\delta$  6.61 ppm, e de H-2',6' e H-3',4',5' sob a forma de multipletos a  $\delta$  7.48 e 7.35 ppm, respectivamente.

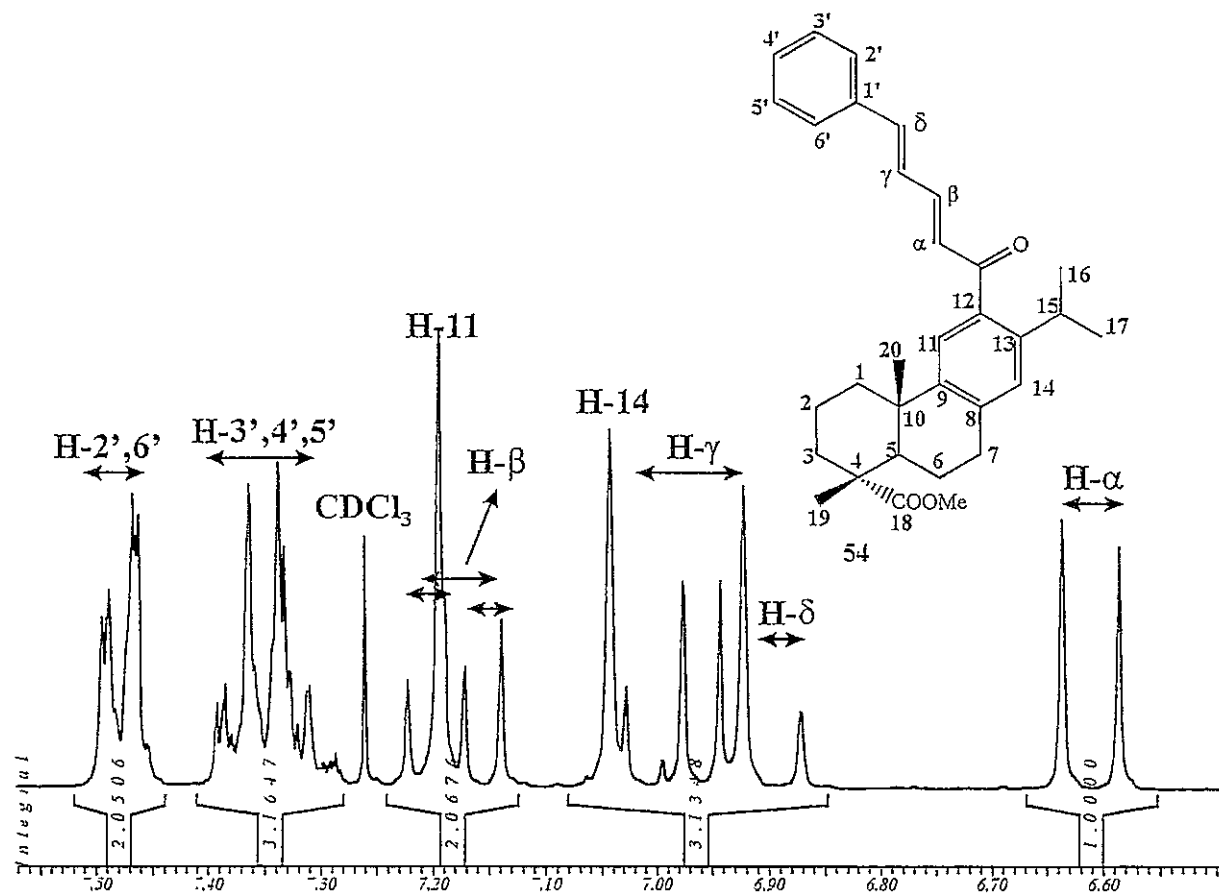


Fig. 45: Expansão da zona aromática e olefínica do espectro de  $^1\text{H}$  do composto 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo 54.

A ressonância de H- $\beta$  a  $\delta$  7.18 ppm, na forma de um duplo duplete, foi identificada através do espectro de COSY( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ) (Fig. 46) pela observação do acoplamento com H- $\alpha$ , previamente assinalado. O valor da constante de acoplamento,  $J_{\alpha\beta}=15.2$  Hz, leva-nos a considerar que a dupla ligação entre H- $\alpha$  e H- $\beta$  se encontra numa configuração *trans*. Após a identificação de H- $\beta$  e através do espectro de COSY( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ) pode observar-se o acoplamento de H- $\beta$  com o multipletto a  $\delta$  6.98 ppm, que se atribui ao protão H- $\gamma$  (Fig. 46). Finalmente, o

protão H- $\delta$  apresenta-se na forma de um duplete a  $\delta$  6.90 ppm, com  $J_{\gamma\delta}=15.4$  Hz. Esta atribuição é feita de igual modo com base no espectro de COSY( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ), onde se observa o acoplamento com H- $\gamma$  (Fig. 46). Tendo em conta o valor da constante de acoplamento  $J_{\text{H}\gamma\delta}$ , podemos considerar que a segunda dupla ligação também se encontra numa configuração *trans*.

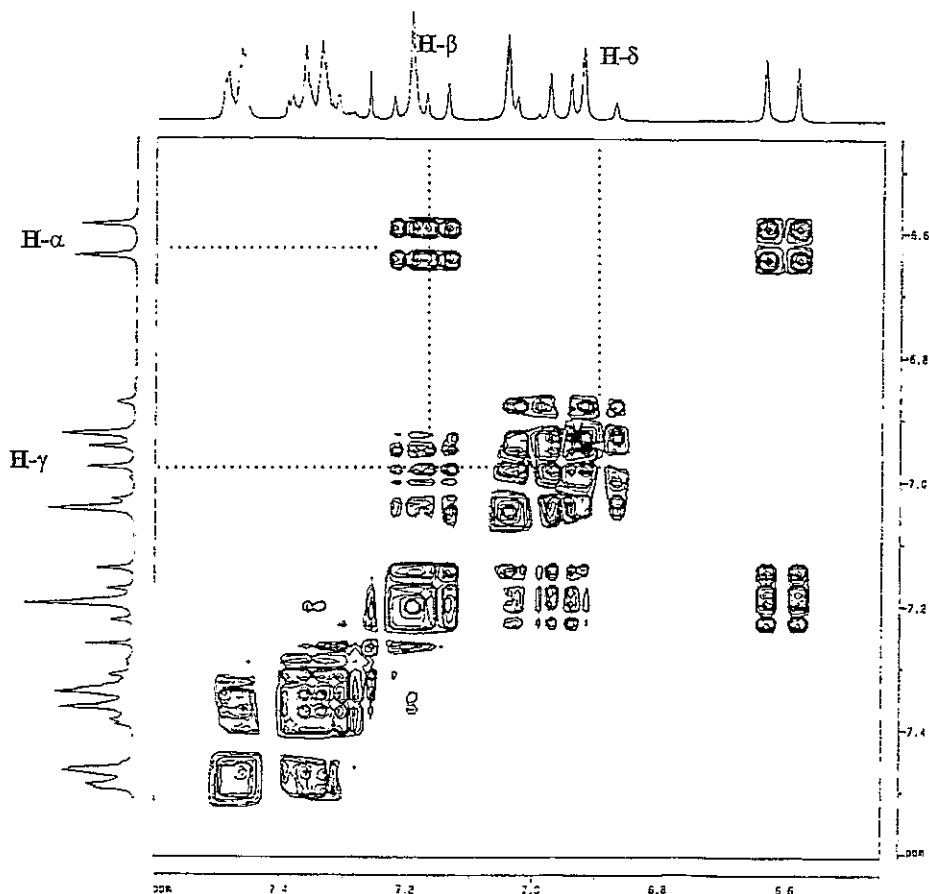


Fig. 46: Expansão da zona aromática e olefínica do espectro de COSY( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ) do composto 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo **54**.

Por irradiação do sinal de H- $\alpha$  ( $\delta$  6.61 ppm) foi possível observar efeito NOE sobre o múltiplo centrado a  $\delta$  6.98 ppm e no sinal a  $\delta$  7.20 ppm. Todos estes dados permitem concluir estarmos em presença duma configuração *trans*-(*s-trans*)-*trans* para o sistema  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado (Fig. 47). A observação do efeito de NOE sobre o sinal a  $\delta$  7.20 ppm (H-11) permite-nos confirmar a proximidade espacial entre H- $\alpha$  e H-11, sendo portanto previsível que o grupo 12-cinamalacetilo tenha uma orientação espacial relativamente à parte diterpénica da molécula **54** comparável à observada para os grupos substituintes em C-12 dos compostos **47** e **53**.

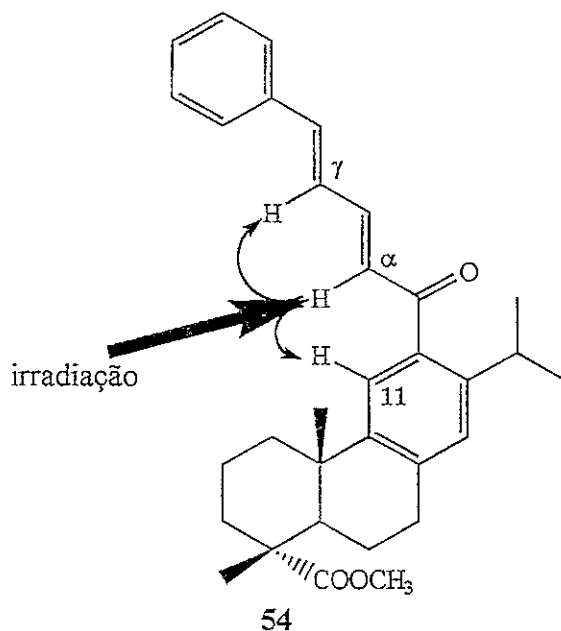


Fig. 47: Efeito NOE observado por irradiação do sinal de H- $\alpha$  de 12-cinamylacetil-desidroabietato de metilo 54.

O assinalamento dos carbonos pertencentes ao grupo cinamylacetil (Fig. 48) foi possível com base no espectro de HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ), e com base na atribuição prévia dos espectros dos compostos 47 e 53.

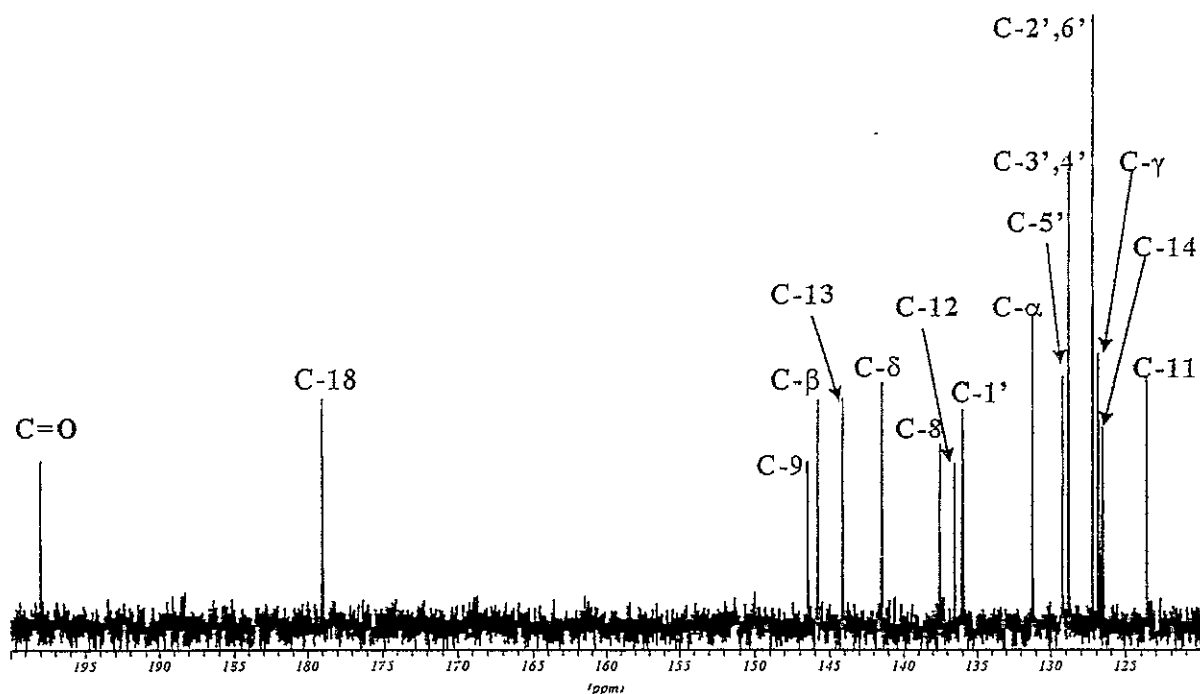


Fig. 48: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 12-cinamylacetil-desidroabietato de metilo 54.

## 2.2.5.1.4 - 12-[3-(3-Metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo 57

Por análise do espectro de  $^1\text{H}$  de 12-[3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo 57, facilmente se identificam os prótons dos anéis A, B e C, devido à semelhança de perfil com os compostos já caracterizados.

O sinal devido à ressonância do próton  $\text{OH}$  enólico em ponte de hidrogénio é facilmente visualizado a  $\delta$  16.60 ppm, assim como o próton  $\text{H-2}'$ , na forma de um singuleto a  $\delta$  6.42 ppm (Fig. 49). Este facto permite-nos confirmar que o composto 57 se encontra predominantemente na forma enólica (Fig. 50).

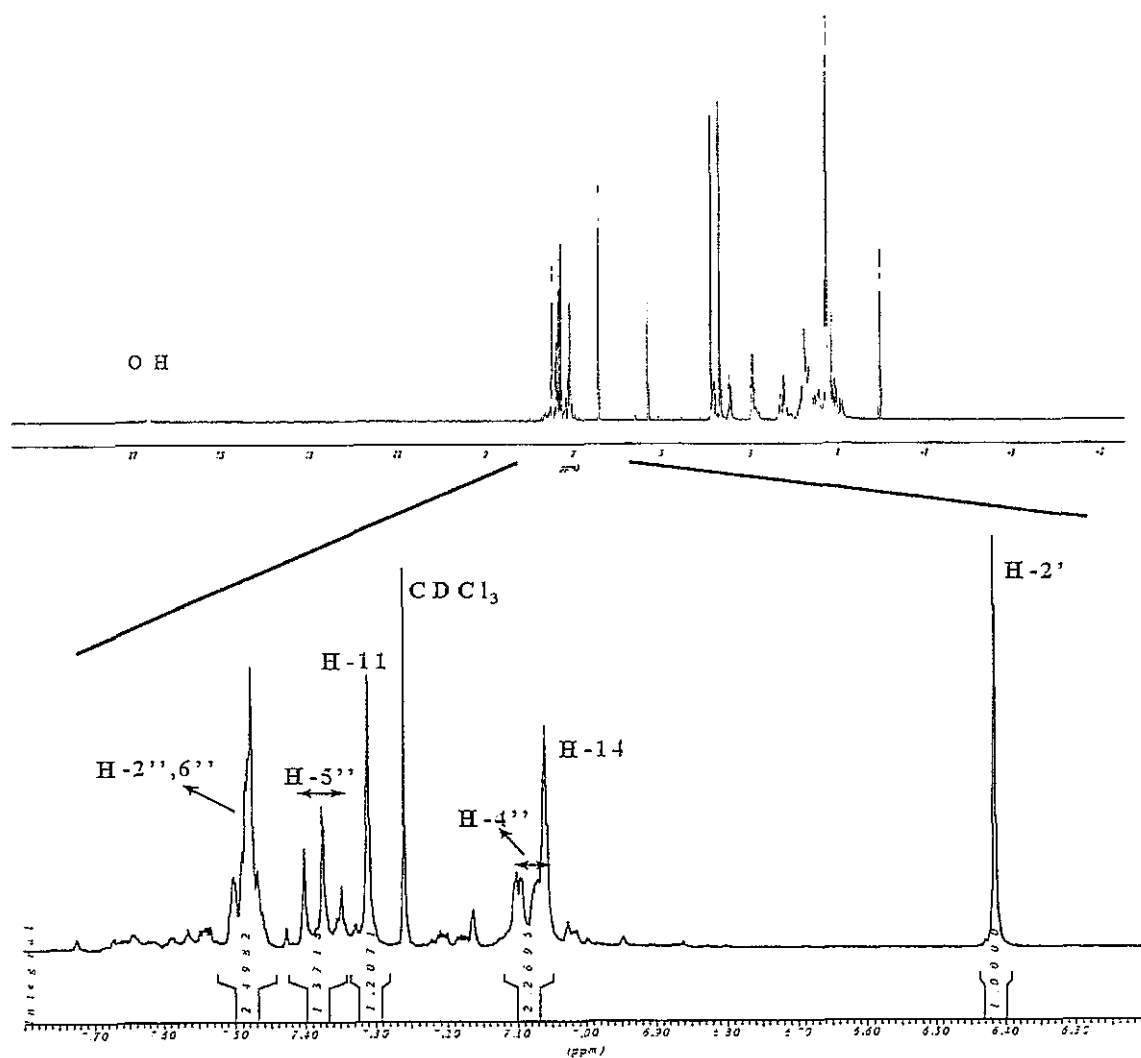


Fig. 49: Expansão da parte aromática e olefínica do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 12-[3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo 57

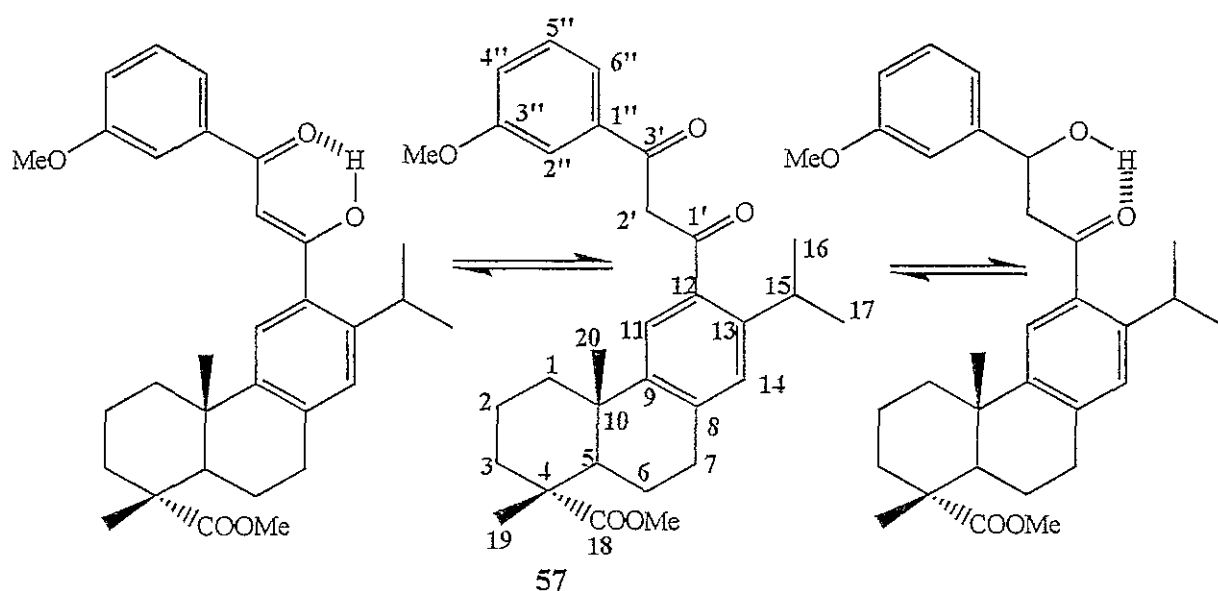


Fig. 50: Tautomerismo ceto-enólico de 12-[3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo **57**.

A atribuição dos prótons H-2'', H-4'', H-5'' e H-6'' teve como base a influência do grupo metoxilo na ressonância dos diversos prótons no anel aromático; a atribuição dos respectivos carbonos foi realizada com base no espectro de HETCOR ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ).

A identificação dos carbonos quaternários C-8, C-9, C-12 e C-13 (Fig. 51) foi realizada tendo em conta a caracterização do 12-acetil-desidroabietato de metilo **47** (Fig. 37).

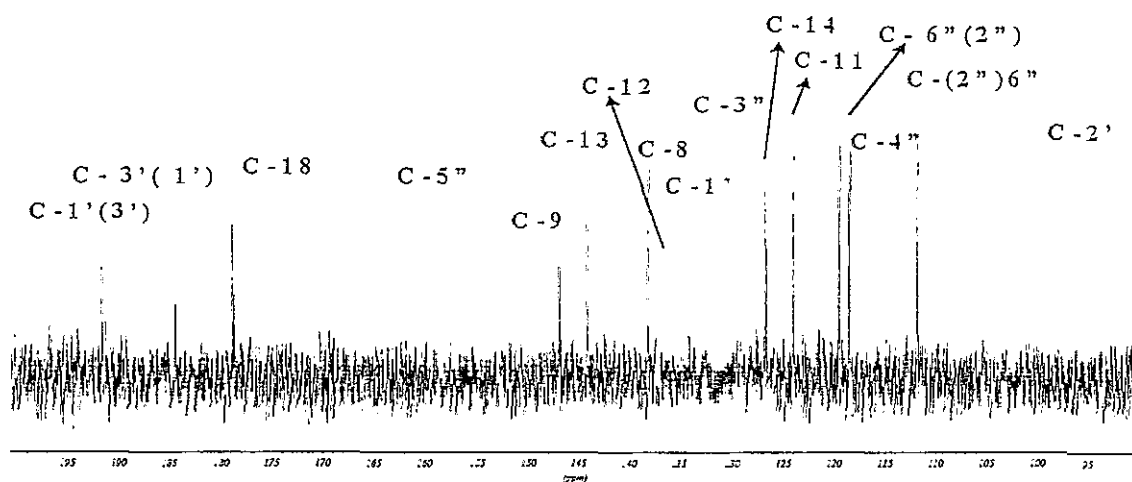


Fig. 51: Expansão do espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto 12-[3-(3-Metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo **57**.



## 2.2.5.1.5 - 12-[5(3)-(4-Metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 66

A atribuição de todo o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 66 foi realizada inequivocamente com base no seu perfil semelhante com o 12-cinamoildesidroabietato de metilo 53, salientando-se no entanto a presença de um singlete a  $\delta$  6.53 ppm, devido à ressonância de H-4' (Fig. 52).

A atribuição da zona alifática do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  é de igual modo feita com base na semelhança de perfil com os compostos anteriormente caracterizados. No entanto para identificar a parte restante do espectro de  $^{13}\text{C}$  de 66 (Fig. 53) foi necessário recorrer a outras técnicas. Assim, com recurso ao espectro de HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) foi possível identificar C-11, C-14, C-4', C-2'',6'' e C-3'',5'' (Fig. 53).

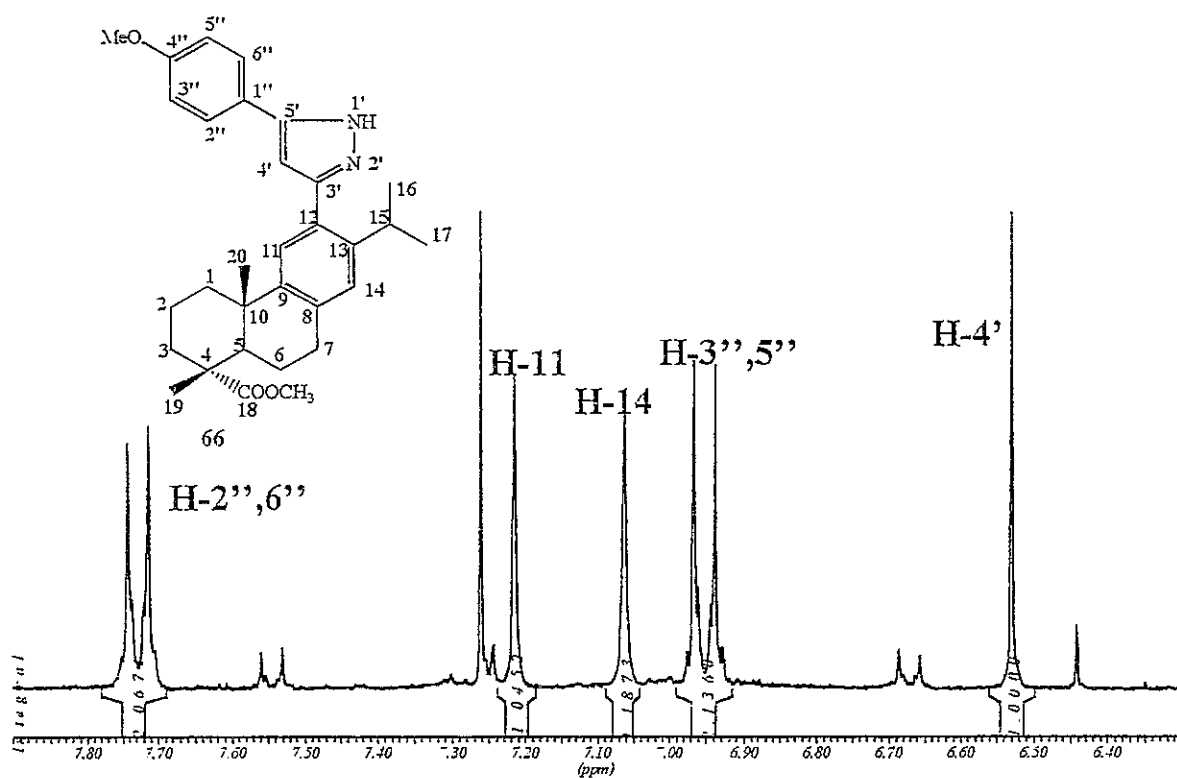


Fig. 52: Expansão da zona aromática e olefínica do espectro de  $^1\text{H}$  de 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 66

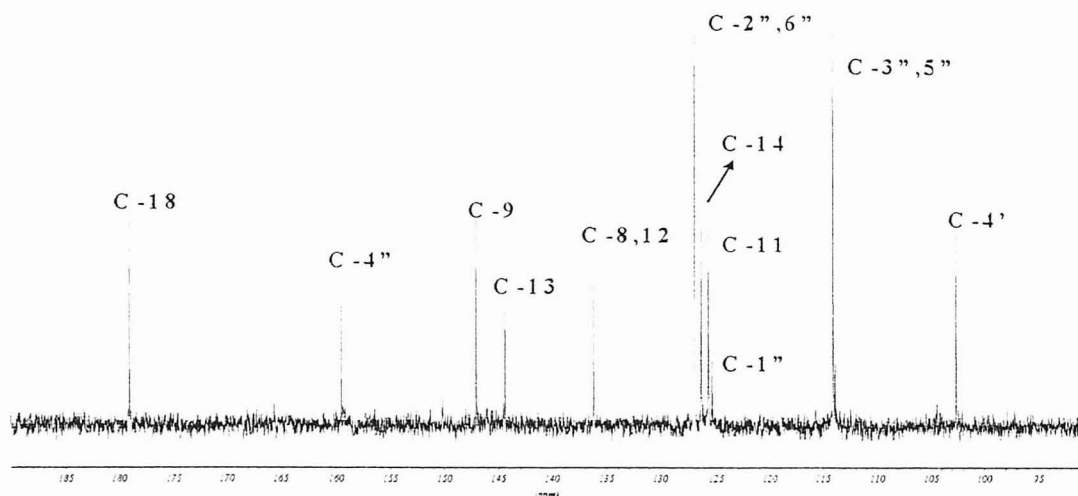


Fig. 53: Expansão do espectro de  $^{13}\text{C}$  de 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo **66**.

Com recurso a experiências de **INEPT** selectivo, por irradiação do sinal a  $\delta$  2.94 ppm atribuído a H-7, observaram-se aumentos nas ressonâncias a  $\delta$  147.1, 136.2, 126.3, 44.7 e 21.6 ppm atribuídas, respectivamente, a C-9, C-8, C-14, C-5 e C-6 (Fig. 54).

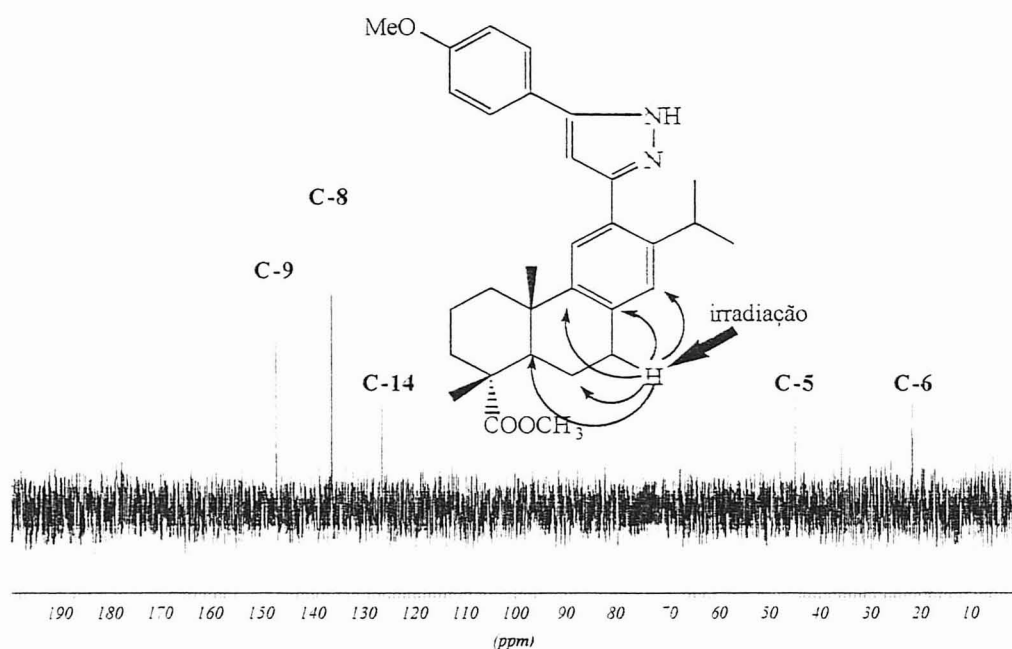


Fig. 54: Espectro de **INEPT** selectivo por irradiação do sinal a  $\delta$  2.94 ppm, atribuído a H-7.

A identificação da ressonância de C-8 a  $\delta$  136.2 ppm permite concluir que este sinal se encontra sobreposto à ressonância de C-12, que surge tipicamente a desvios químicos próximos deste valor (Tabela 4).

Devido ao equilíbrio existente entre os dois tautômeros pirazólicos, não se observam no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  os sinais relativos à ressonância de C-3' e C-5'.

### 2.2.5.1.6 - 12-[5(3)-(3-Metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo **52**

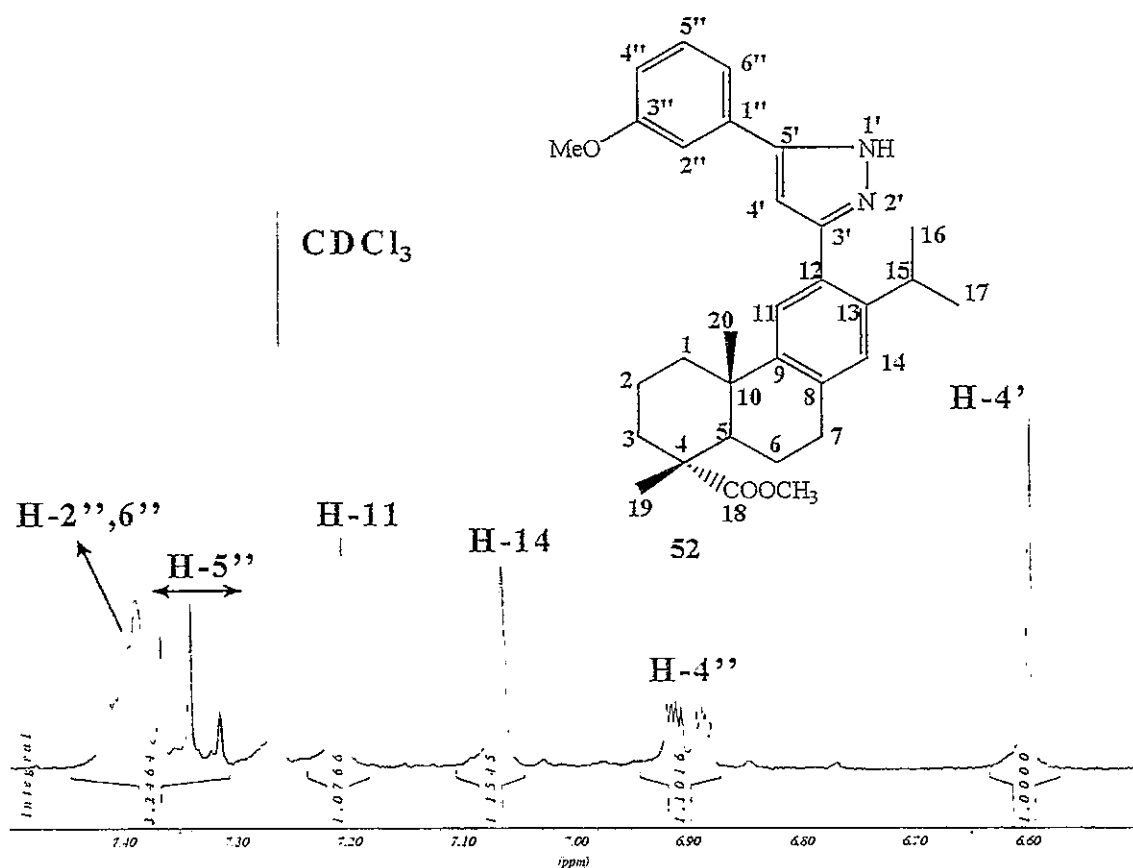


Fig. 55: Expansão da zona aromática e olefínica do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo **52**.

A atribuição de todo o espectro de  $^1\text{H}$  de 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo **52** foi realizada inequivocamente com base no seu perfil semelhante ao 12-[3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo **57**, contudo,

salienta-se a presença de um singuleto a  $\delta$  6.60 ppm devido à ressonância de H-4', assim como o desvio químico sofrido por H-4'' (Fig. 55).

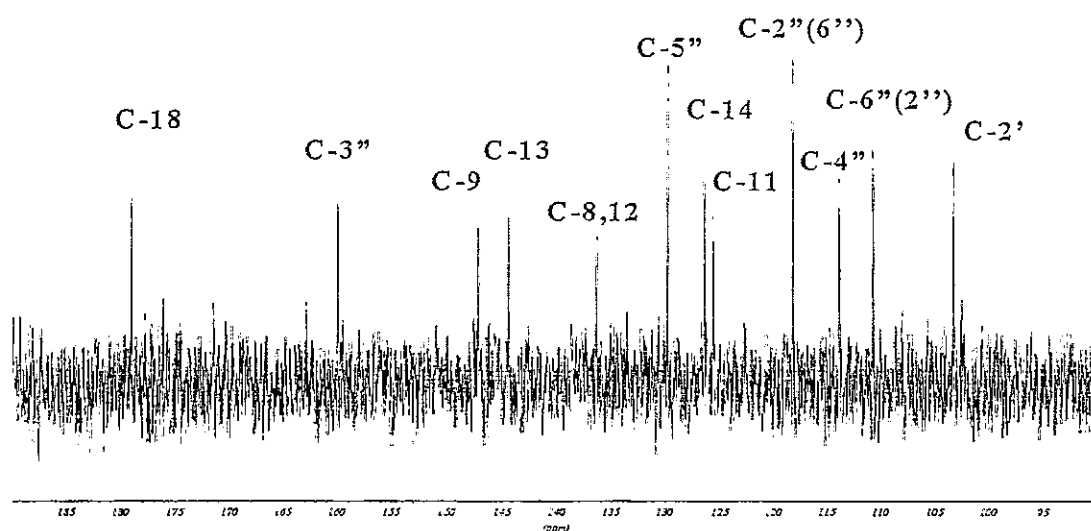


Fig. 56: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 52.

Tal como para o caso do pirazol 66, a atribuição da zona alifática do espectro de  $^{13}\text{C}$  de 52 é feita com base na semelhança de perfil com os compostos anteriormente caracterizados. Para identificar C-11, C-14, C-4', C-2'', C-4'', C-5'' e C-6'' recorreu-se ao espectro de HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ). Convém ainda salientar que tal como para o composto 66 o sinal de C-8 se encontra sobreposto à ressonância de C-12, e ainda a ausência no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos sinais relativos à ressonância de C-3' e C-5' (Fig. 56).

#### 2.2.5.1.7 - 12-[3-Hidrazino-3-(4-metoxifenil)propanoil]desidroabietato de metilo 68

O assinalamento completo do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 12-[3-hidrazino-3-(4-metoxifenil)propanoil]desidroabietato de metilo 68 foi feita por comparação com o espectro de  $^1\text{H}$  de 12-(*p*-metoxi-cinamoil)desidroabietato de metilo 53. Salienta-se o aparecimento de dois multipletos a  $\delta$  5.26 e 3.26 ppm, atribuídos a H-3' e H-2', respectivamente (Fig. 57). O

espectro de COSY( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ) confirma a atribuição destes dois sinais por observação do acoplamento entre os vários prótons.

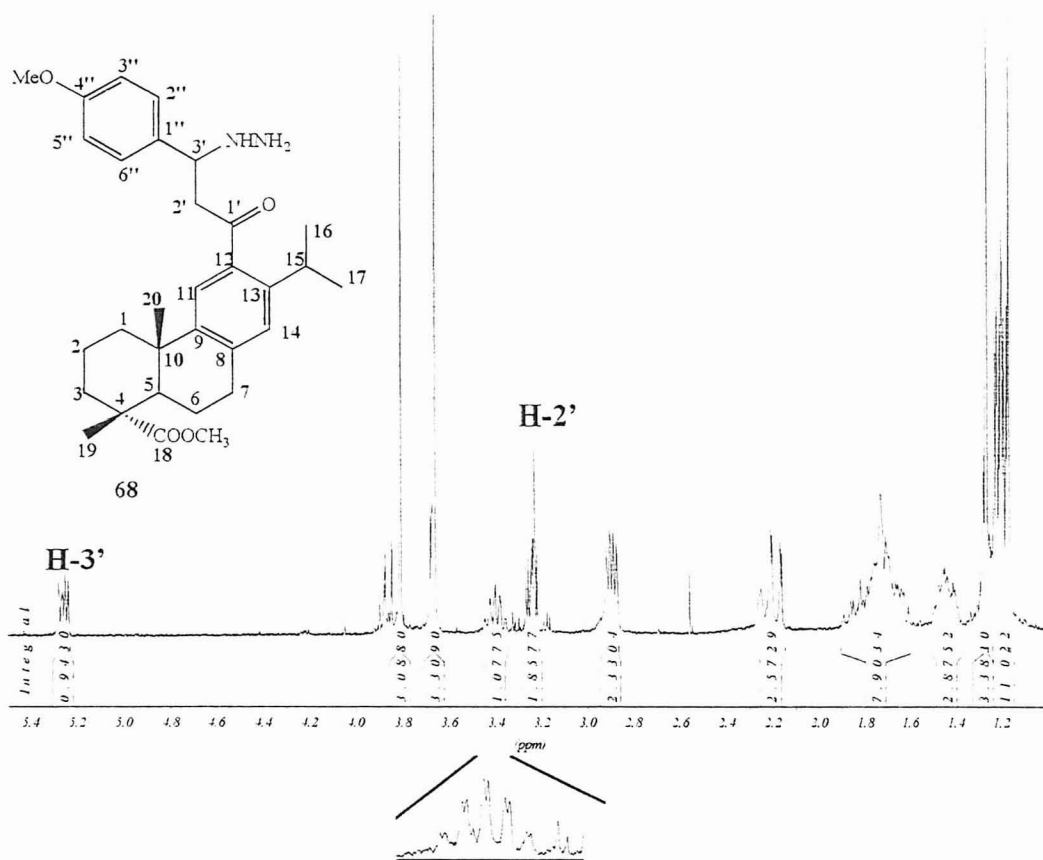


Fig. 57: Expansão do espectro de  $^1\text{H}$  de 12-[3-hidrazino-3-(4-metoxifenil)-propanoil]desidroabietato de metilo **68**

Também no espectro de  $^1\text{H}$  se salienta o facto do sinal do próton H-15 surgir desdobrado. Neste caso além de acoplar com H-16,17, H-15 está a acoplar a longa distância com H-11 ( $J$  1.5 Hz) (Fig. 57), pois o próton H-11 surge como duplete com a mesma constante de acoplamento. A atribuição da ressonância de H-11 foi feita com base no espectro de NOESY, onde se observou efeito de NOE entre o duplete a  $\delta$  7.30 ppm e os sinais a  $\delta$  1.17 (H-20), 2.23 (H-1) e 3.26 ppm (H-2'). Por outro lado observou-se efeito NOE entre o sinal a  $\delta$  7.05 ppm e os sinais a  $\delta$  1.20 (H-16,17) e 2.90 ppm (H-7), confirmando a atribuição desse sinal a H-14.

Para identificar completamente o espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto 68 foi necessária a realização de espectros de  $\text{HETCOR}(^1\text{H}/^{13}\text{C})$  e  $\text{INEPT}$  selectivo. Com o espectro de  $\text{HETCOR}(^1\text{H}/^{13}\text{C})$ , identificam-se todos os carbonos ligados a hidrogénios.

Para a atribuição dos carbonos quaternários realizou-se uma experiência de  $\text{INEPT}$  selectivo. Assim, irradiou-se o sinal a  $\delta$  6.91 ppm, atribuído a  $\text{H-3}''$ ,  $5''$ , observando-se aumento de sinal a  $\delta$  159.0, 135.2, 146.7 e 135.7 ppm (Fig. 58). As duas primeiras ressonâncias surgem de forma mais intensa e são atribuídas a  $\text{C-4}''$  e  $\text{C-1}''$ , respectivamente. Os outros dois sinais que surgem com menor intensidade a  $\delta$  146.7 e 135.7 ppm resultam da irradiação simultânea de  $\text{H-14}$ , e são atribuídos a  $\text{C-9}$  e  $\text{C-12}$ , respectivamente.

Finalmente é possível identificar  $\text{C-8}$  e  $\text{C-13}$  a  $\delta$  139.3 e 145.2 ppm, respectivamente; tendo em conta os sinais por atribuir presentes no espectro de  $^{13}\text{C}$  e na semelhança de perfil com o do composto 47.

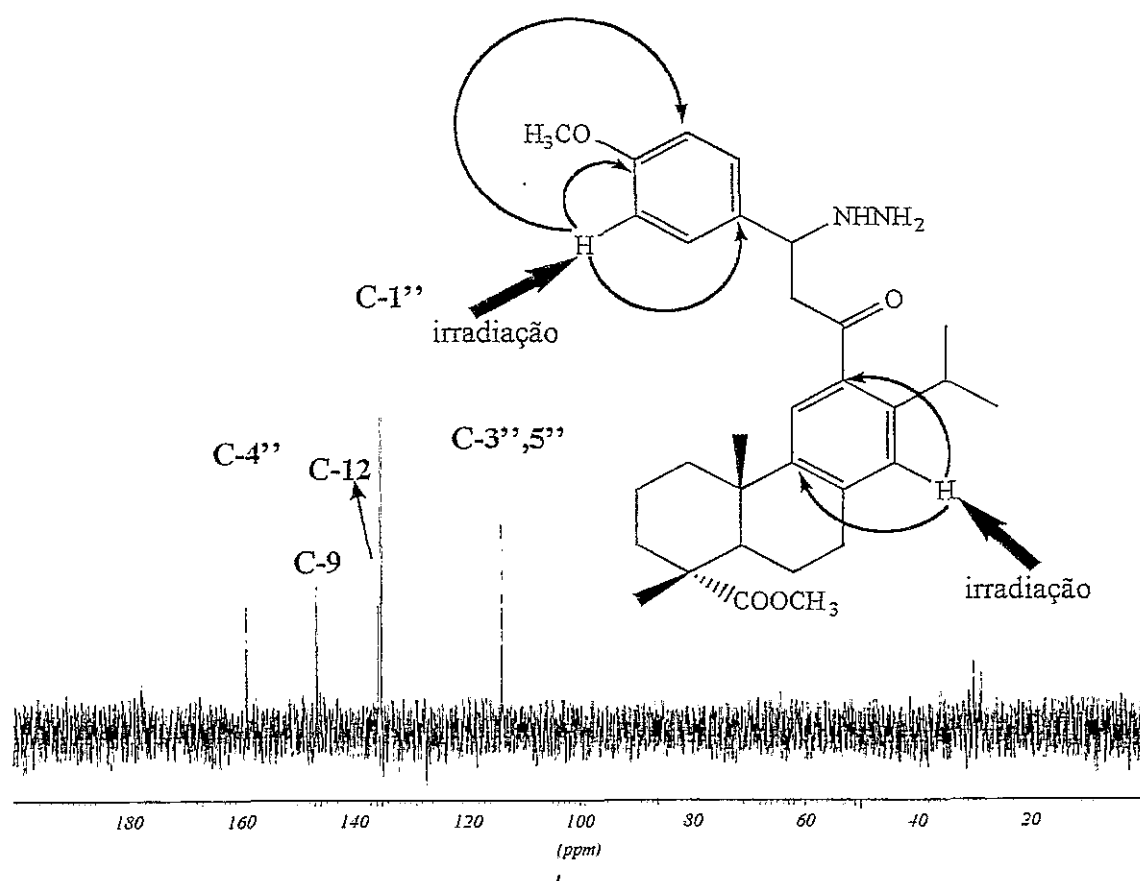


Fig. 58: Espectro de  $\text{INEPT}$  selectivo por irradiação do sinal a  $\delta$  6.91 ppm, atribuído a  $\text{H-3}''$ ,  $5''$ .

## 2.2.5.1.8 - 12-[5-(3-Metoxifenil)pirazolina-3-il]desidroabietato de metilo 67

A pirazolina 67 foi caracterizada por RMN apenas com base no seu espectro de  $^1\text{H}$  e COSY( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ). Por análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  podem identificar-se de imediato as ressonâncias de H-11, H-14, H-2",6" e H-3",5" a  $\delta$  7.15, 7.03, 7.34 e 6.92 ppm respectivamente.

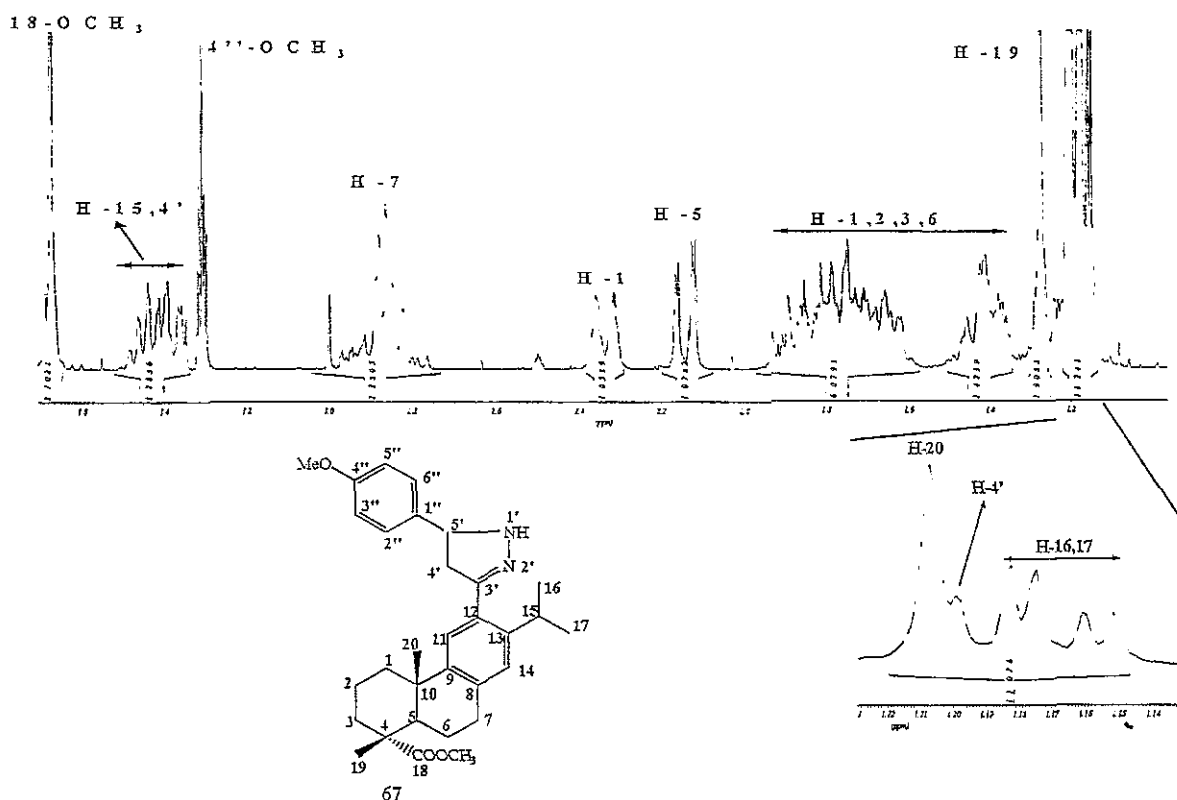


Fig. 59: Expansão na zona alifática do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 12-[5-(3-metoxifenil)pirazolina-3-il]desidroabietato de metilo 67

Observando a parte alifática do espectro de  $^1\text{H}$  também se identificam de imediato os sinais em forma de duplete, devido a H-1, de duplo-duplete, atribuído a H-5, de dois dupletos, atribuídos a H-16 e H-17, assim como os quatro singuletos que resultam da ressonância de 4-COOCH<sub>3</sub>, 4''-OCH<sub>3</sub>, H-19 e H-20.

Os dois prótons H-4' da pirazolina 67 não são equivalentes, a ressonância de um deles surge a  $\delta$  3.42 ppm, ou seja, o seu sinal encontra-se sobreposto ao sinal de H-15 (Fig. 59). O

outro próton H-4' encontra-se a  $\delta$  1.20 ppm. Estas atribuições são confirmadas através do espectro de  $\text{COSY}(^1\text{H}/^1\text{H})$  (Fig. 60).

O próton H-5' supõe-se que surja a  $\delta$  4.84 ppm, sob o sinal devido à ressonância dos prótons da água. Esta afirmação é feita com base no espectro de  $\text{COSY}(^1\text{H}/^1\text{H})$  (Fig. 60), onde se observa o acoplamento de um sinal existente sobreposto ao sinal da água com um dos prótons H-4', e ainda com base nas semelhanças esperadas com o 12-[5-(3-metoxifenil)pirazolina-3-il]desidroabietato de metilo **67** e 12-[3-hidrazino-3-(4-metoxifenil)-propanoil]desidroabietato de metilo **68**.

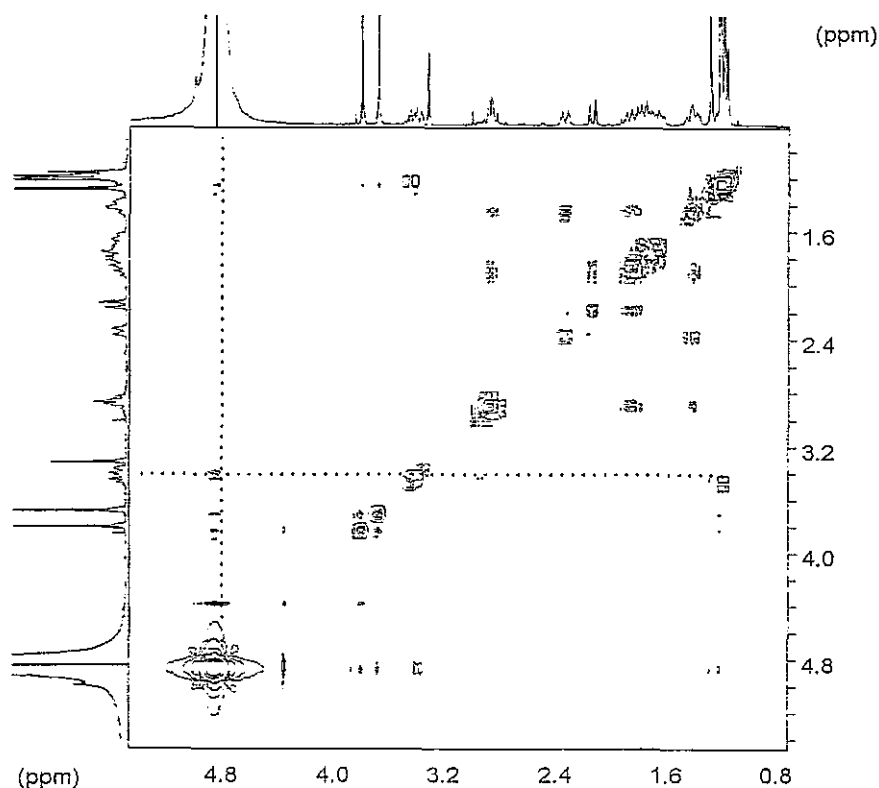


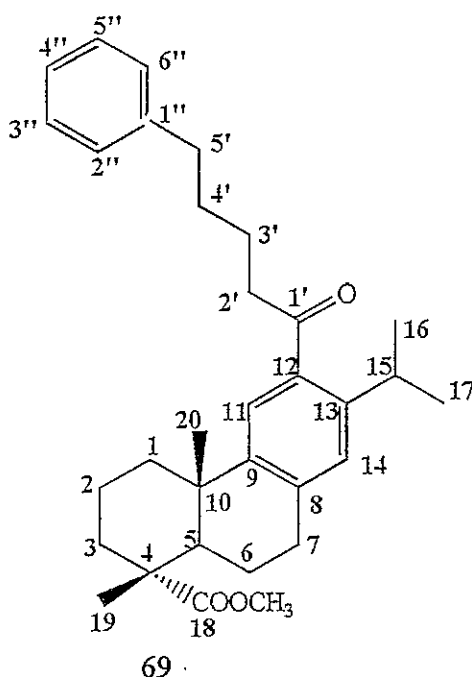
Fig. 60: Expansão do espectro de  $\text{COSY}(^1\text{H}/^1\text{H})$  de 12-[5-(3-metoxifenil)pirazolina-3-il]desidroabietato de metilo **67**

#### 2.2.5.1.9 - 12-(5-Fenilpentanoil)desidroabietato de metilo **69**

A atribuição completa do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 12-(5-Fenilpentanoil)desidroabietato de metilo **69** foi feita com base na semelhança de perfil espectroscópico com os



compostos anteriormente caracterizados. Assim, na zona aromática do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  surgem dois singuletos a  $\delta$  7.02 e 7.27 ppm relativos à ressonância de H-14 e H-11 respectivamente, e dois multipletos a  $\delta$  7.17 e 7.27 ppm referentes aos prótons H-3'',4'',5'' e H-2'',6'', respectivamente. Da zona alifática do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 69 salienta-se a presença de um tripleto a  $\delta$  2.65 ppm atribuído aos prótons H-2', e o multipletto a  $\delta$  2.87 ppm que resulta da sobreposição dos sinais dos prótons benzílicos H-7 e H-5'.



O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 69 foi atribuído com base na semelhança de perfil com os compostos anteriormente caracterizados, assim como no espectro de HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ).

## 2.2.5.2 - Caracterização por Espectrometria de Massa

### 2.2.5.2.1 - 12-Acetildesidroabietato de metilo 47

Uma das fragmentações primárias dos ésteres metílicos dos ácidos resínicos insaturados resulta no aparecimento dos sinais  $[\text{M}-\text{CH}_3]^-$  e  $[\text{M}-(\text{CH}_3+\text{HCOOCH}_3)]^-$  (ver 2.1.2, Fig. 20). Este facto justifica o pico a  $m/z$  341 e o pico a  $m/z$  281 (Fig. 61); no caso de 12-

acetildesidroabietato de metilo **47**, este último pico é também o pico base. O fragmento a  $m/z$  341 supõe-se que também seja resultado de uma fragmentação em torno do grupo carbonílico (Fig. 61).

No caso do composto **47** surge também o fragmento  $[M-COOCH_3]^+$  a  $m/z$  297, que resulta da perda directa do grupo  $4-COOCH_3$  a partir do ião molecular.

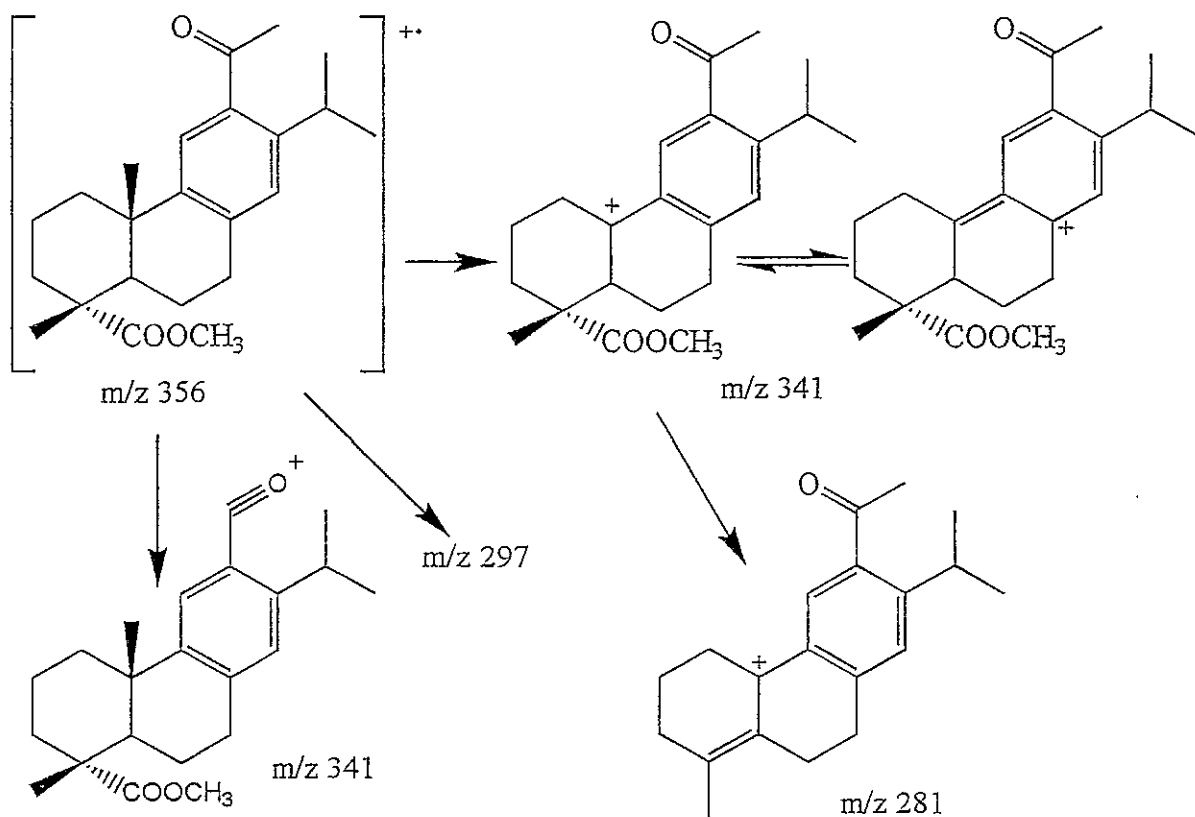


Fig. 61: Algumas fragmentações características de 12-acetil-desidroabietato de metilo **47**

#### 2.2.5.2.2 - 12-(*p*-Metoxicinamoil)desidroabietato de metilo **53**

A análise do espectro de massa de impacto electrónico de 12-(*p*-metoxicinamoil)desidroabietato de metilo **53** baseou-se, tal como no caso anterior, em estudos de compostos semelhantes. Contudo, para a análise das fragmentações sofridas por **53**, além dos conhecimentos adquiridos relativamente aos ácidos resínicos e seus ésteres metílicos, tornou-se

necessário recorrer também às fragmentações características de outro grupo de compostos: as calconas sobre as quais existem bastantes dados sobre espectrometria de massa.<sup>101,122</sup>

Na Fig. 62 apresentam-se alguns dos picos observados no espectro de massa de **53**, que envolvem fragmentações características do esqueleto diterpénico.

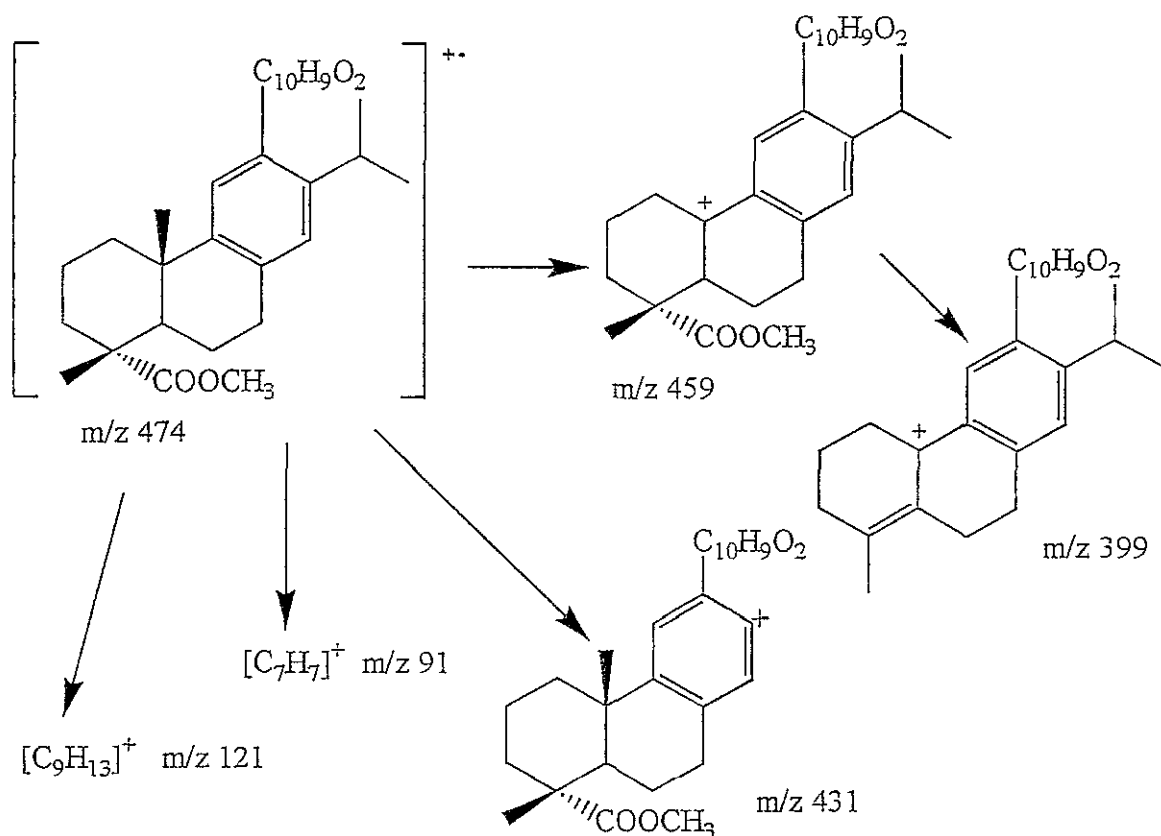


Fig. 62: Fragmentações relativas ao esqueleto diterpénico de 12-(*p*-metoxicinamoil)desidroabietato de metilo **53**

Os fragmentos que são mais importantes do ponto de vista de elucidación estrutural de calconas, derivam da cisão das ligações em torno do grupo carbonílico, geralmente uma clivagem  $\alpha$  relativamente a este grupo. A intensidade relativa dos fragmentos depende do modelo de substituição de ambos os anéis aromáticos e da estabilidade dos referidos fragmentos.<sup>140,141</sup>

Na Fig. 63 apresentam-se as fragmentações do composto **53** características das calconas.

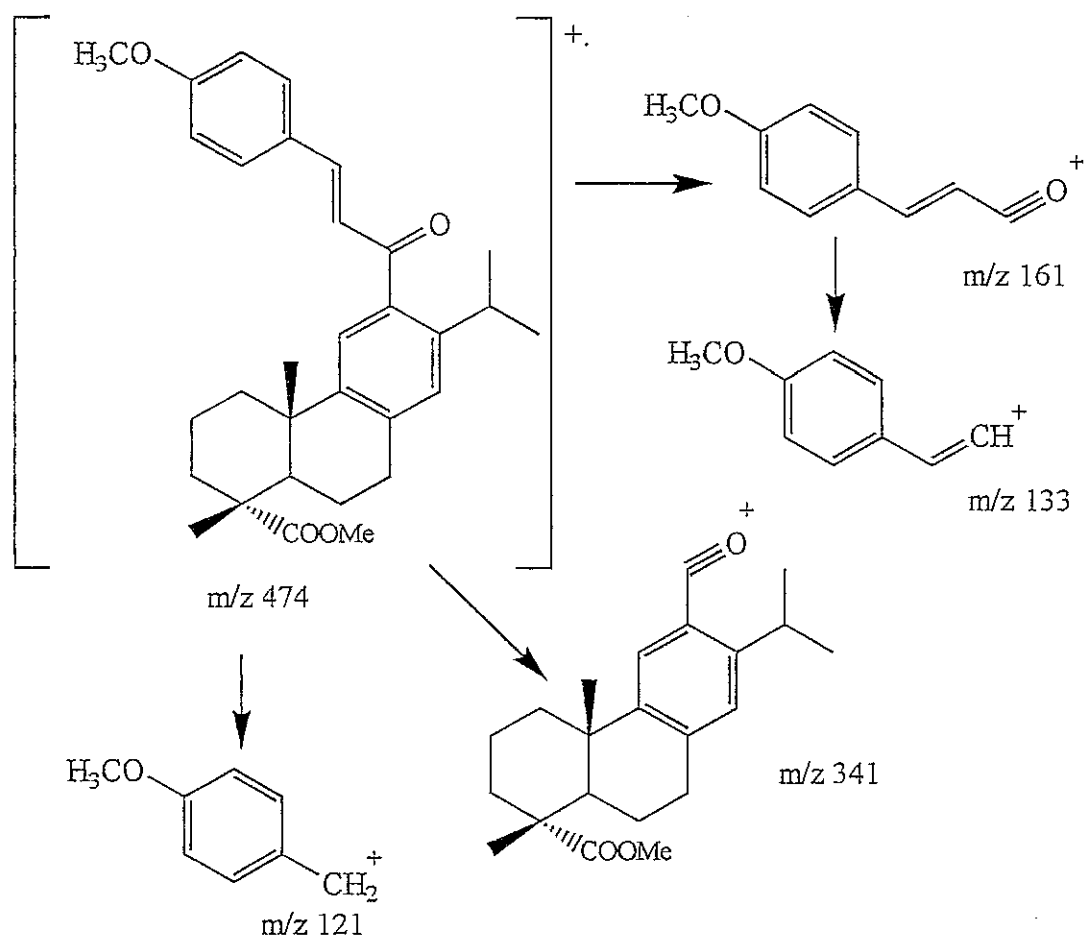


Fig. 63: Fragmentações características do esqueleto do tipo calcona de 12-(*p*-metoxicinamoil) desidroabietato de metilo **53**.

### 2.2.5.2.3 - 12-Cinamalacetildesidroabietato de metilo **54**

Tal como nos casos anteriores, a análise do espectro de massa de impacto electrónico de 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo **54** baseou-se em estudos de compostos semelhantes, tendo como base bibliográfica as fragmentações características dos diterpenos em causa,<sup>95,96</sup> assim como das cinamilidenoacetofenonas.<sup>101,122</sup>

Na Fig. 64 apresentam-se alguns fragmentos relativos ao composto **54**, característicos do esqueleto diterpénico.

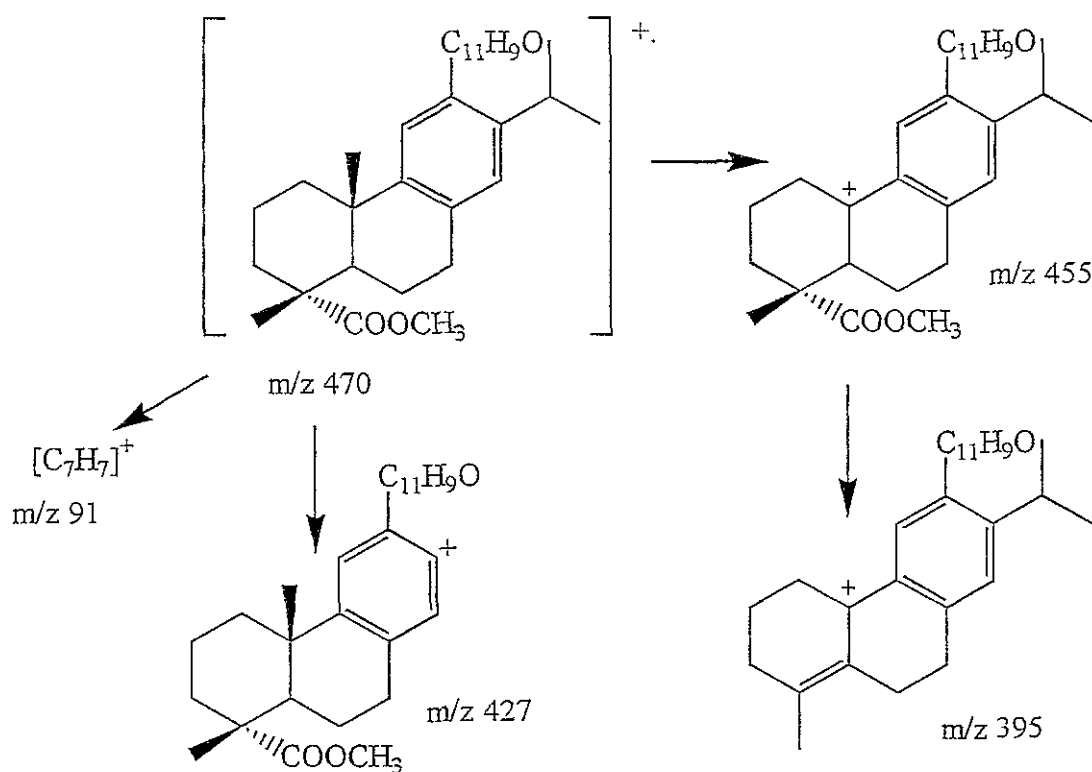


Fig. 64: Fragmentações características do esqueleto diterpénico de 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo 54.

Tal como no caso das calconas, a cisão em torno do grupo carbonílico é também característico das cinamilidenoacetofenonas, surgindo algumas fragmentações comuns entre estes dois compostos (Fig. 65). Deste tipo de cisão resulta o fragmento a m/z 157, que por perda de CO dá origem ao ião a m/z 129, o qual após a perda de um radical hidrogénio se rearranja num fragmento mais estável de massa m/z 128 (Fig. 65).

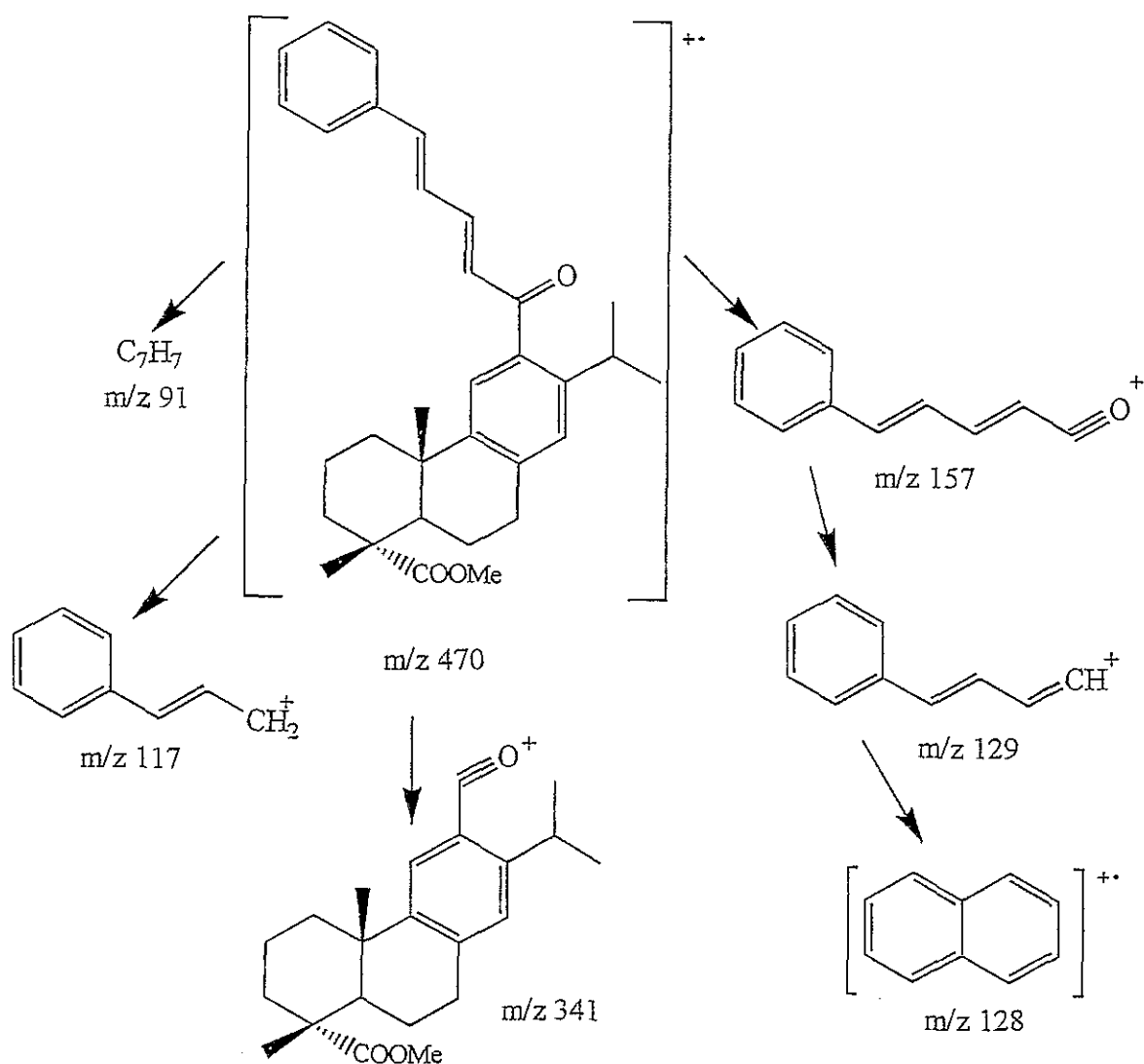


Fig. 65: Fragmentações típicas de cinamilidenoacetofenonas observadas em 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo 54.

#### 2.2.5.2.4 - 12-[3-(3-Metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo 57

Em conformidade com o trabalho realizado com os compostos anteriores, numa primeira fase analisou-se o espectro de massa de 12-[3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo 57 tendo em conta a presença de um núcleo diterpénico. Contudo, para este composto, apenas se identificam dois picos como resultado da fragmentação da estrutura diterpénica, o ião a m/z 447 resultante da perda do grupo isopropilo

a partir do ião molecular, e o ião a  $m/z$  283 que resulta da perda da  $\cdot\text{COOCH}_3$ , não a partir do ião molecular mas do fragmento a  $m/z$  341, o qual resulta da fragmentação da cadeia lateral na ligação C-1'-C-2' (Fig. 66).

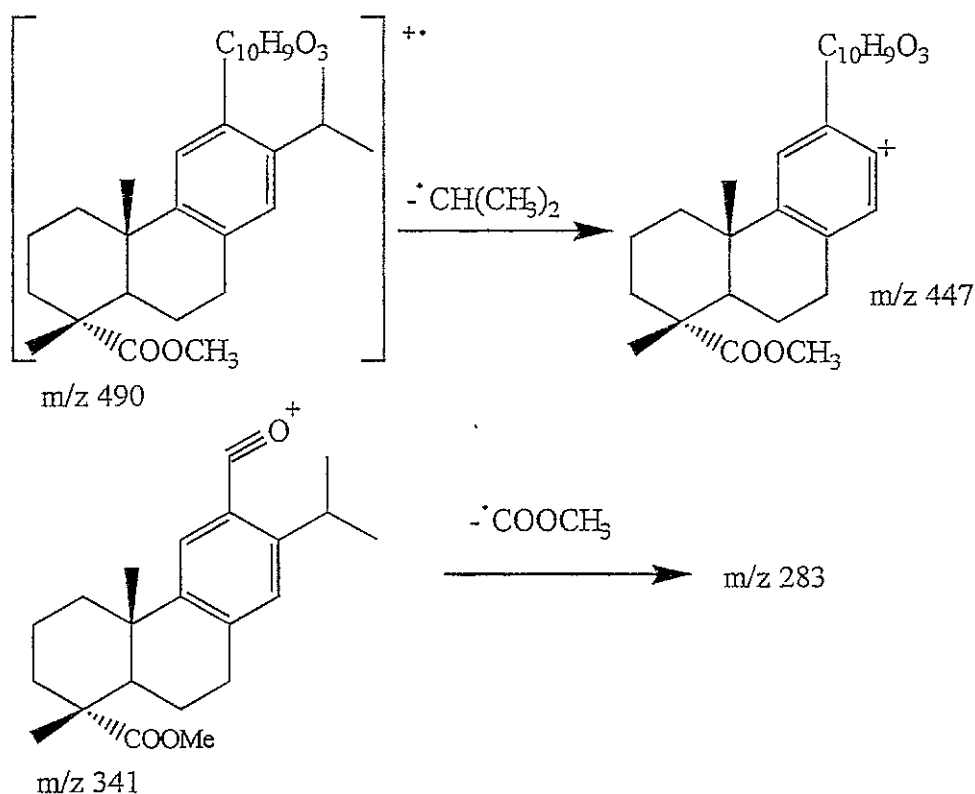


Fig. 66: Identificação de dois picos como resultado da fragmentação da estrutura diterpénica de 12-[3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo **57**.

A análise do espectro de massa de **57** revela que a maioria dos iões detectados resultam de fragmentações características do grupo  $\beta$ -dicetónico (Fig. 67), ou seja, fragmentações em torno dos grupos carbonílicos. Assim, consoante o tautómero considerado obtêm-se diferentes fragmentos.

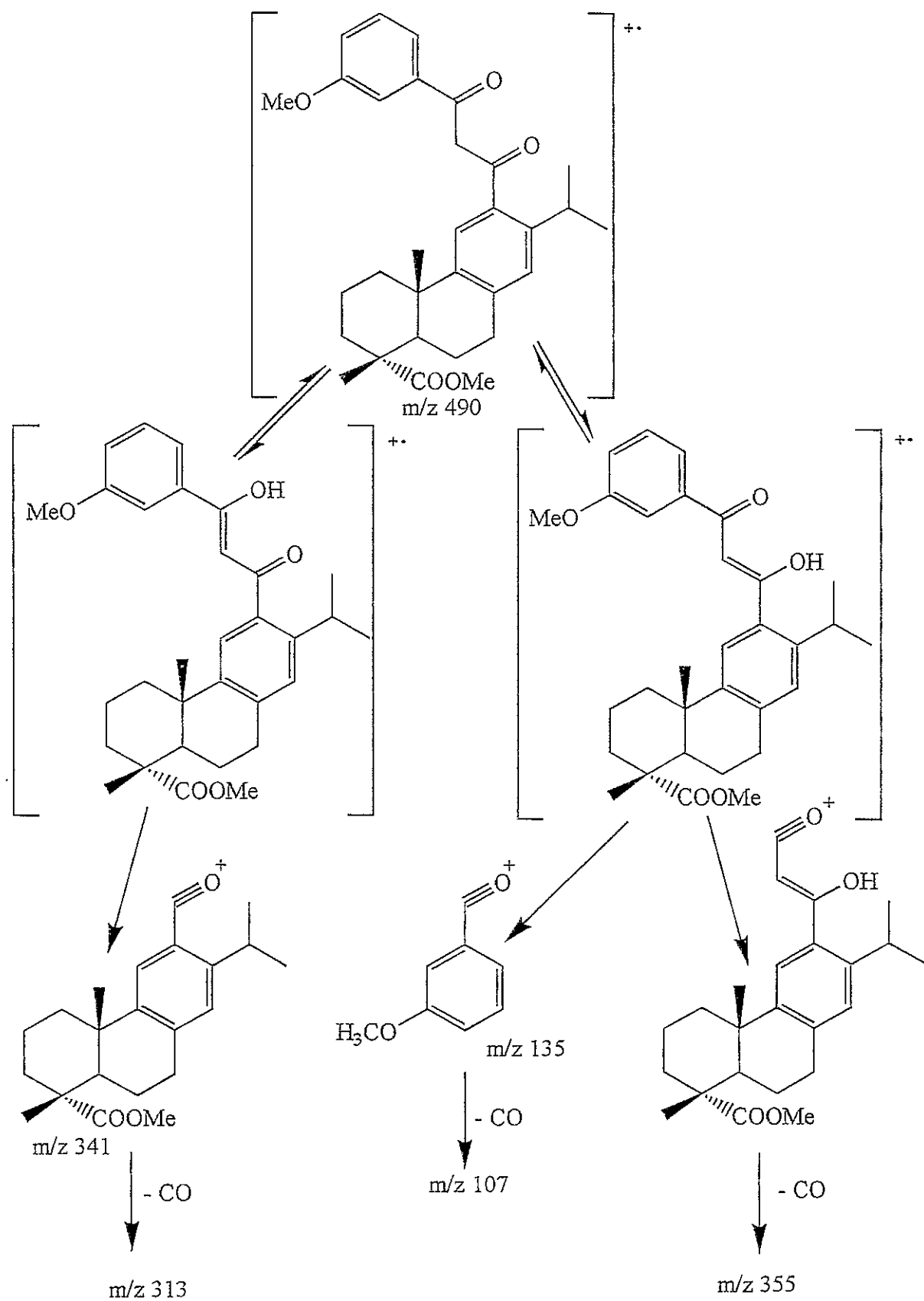


Fig. 67: Fissão em torno dos grupos carbonílicos no caso de 12-[3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil]desidroabietato de metilo 57.



2.2.5.2.5 - 12-[5(3)-(3-Metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo **52**

Os dados sobre a fragmentação de pirazóis não são abundantes, contudo devido ao seu carácter aromático, sabe-se que em geral são muito estáveis.<sup>122</sup> Geralmente os pirazóis apresentam o ião molecular como pico base ou com uma intensidade relativa superior a 80%. No caso de 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo **52** verifica-se que o ião molecular é também o pico base.

Os iões a  $m/z$  340 e 354, consoante o tautómero em causa, são atribuíveis a uma fragmentação característica do anel pirazólico, que se apresenta na Fig. 68.

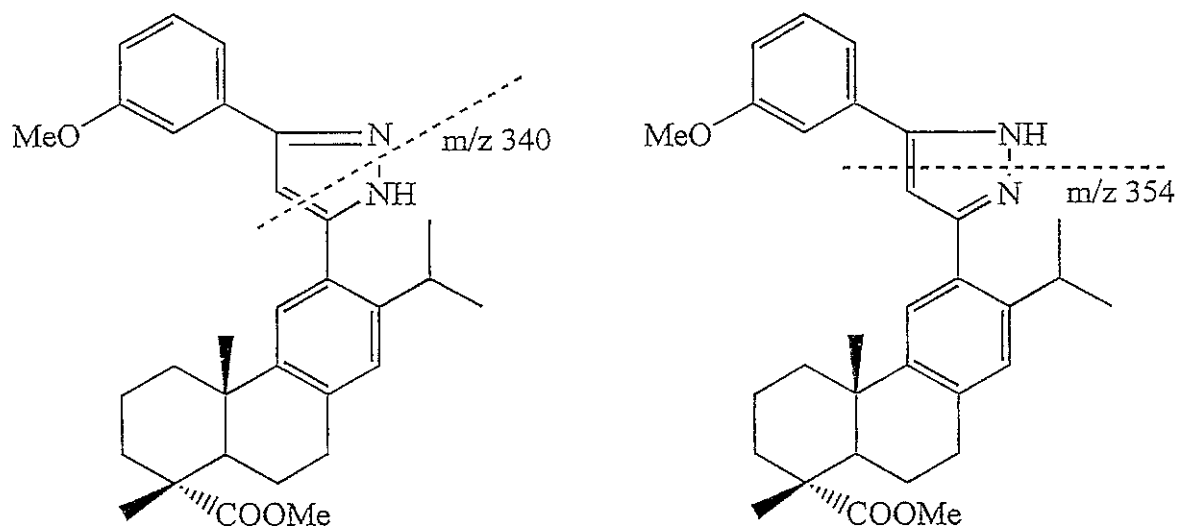


Fig. 68: Fragmentação do anel pirazólico em 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo **52**.

Analisando o espectro de massa do composto **52** podemos também detectar os fragmentos  $[M-CH_3]^+$  e  $[M-(CH_3+HCOOCH_3)]^+$ , a  $m/z$  471 e 411, respectivamente, característicos do esqueleto diterpénico.

## 2.2.5.2.6 - 12-[5(3)-(4-Metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 66

Tal como para o 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 52, o espectro de massa por impacto electrónico de 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 66 apresenta os iões a  $m/z$  471 e 411 resultantes da fragmentação do esqueleto diterpénico, e os iões a  $m/z$  340 e 354 (Fig. 68), que correspondem a fragmentações idênticas do núcleo pirazólico. Também para 66 o pico base é o ião molecular.

## 2.2.5.2.7 - 12-[3-Hidrazino-3-(4-metoxifenil)propanoil]desidroabietato de metilo 68

O espectro de massa por impacto electrónico de 12-[3-hidrazino-3-(4-metoxifenil)propanoil]desidroabietato de metilo 68 não apresenta ião molecular, o que nos leva a concluir que este é bastante instável. Mesmo usando uma técnica de ionização menos energética, como o FAB<sup>+</sup>, não foi possível observar o ião  $[M+H]^+$  do composto 68, observando-se apenas um fragmento  $[(M-H_2NNH_2)+H]^+$  resultante da perda de uma molécula de hidrazina.

Dada a escassez de informação relativo à fragmentação de compostos hidrazínicos, o espectro de massa do composto 68 foi analisado tendo em conta fragmentações características de grupos amina, grupos carbonílicos, e naturalmente, como um derivado do tipo diterpénico.

A Fig. 69 apresenta os fragmentos identificados como resultando da fragmentação do grupo amina. Assim, dado o grupo hidrazínico possuir dois átomos de azoto, a carga pode situar-se em ambos influenciando a fragmentação. Saliente-se que quando o espectro de massa foi obtido por FAB<sup>+</sup> o ião a  $m/z$  399 não é detectado.

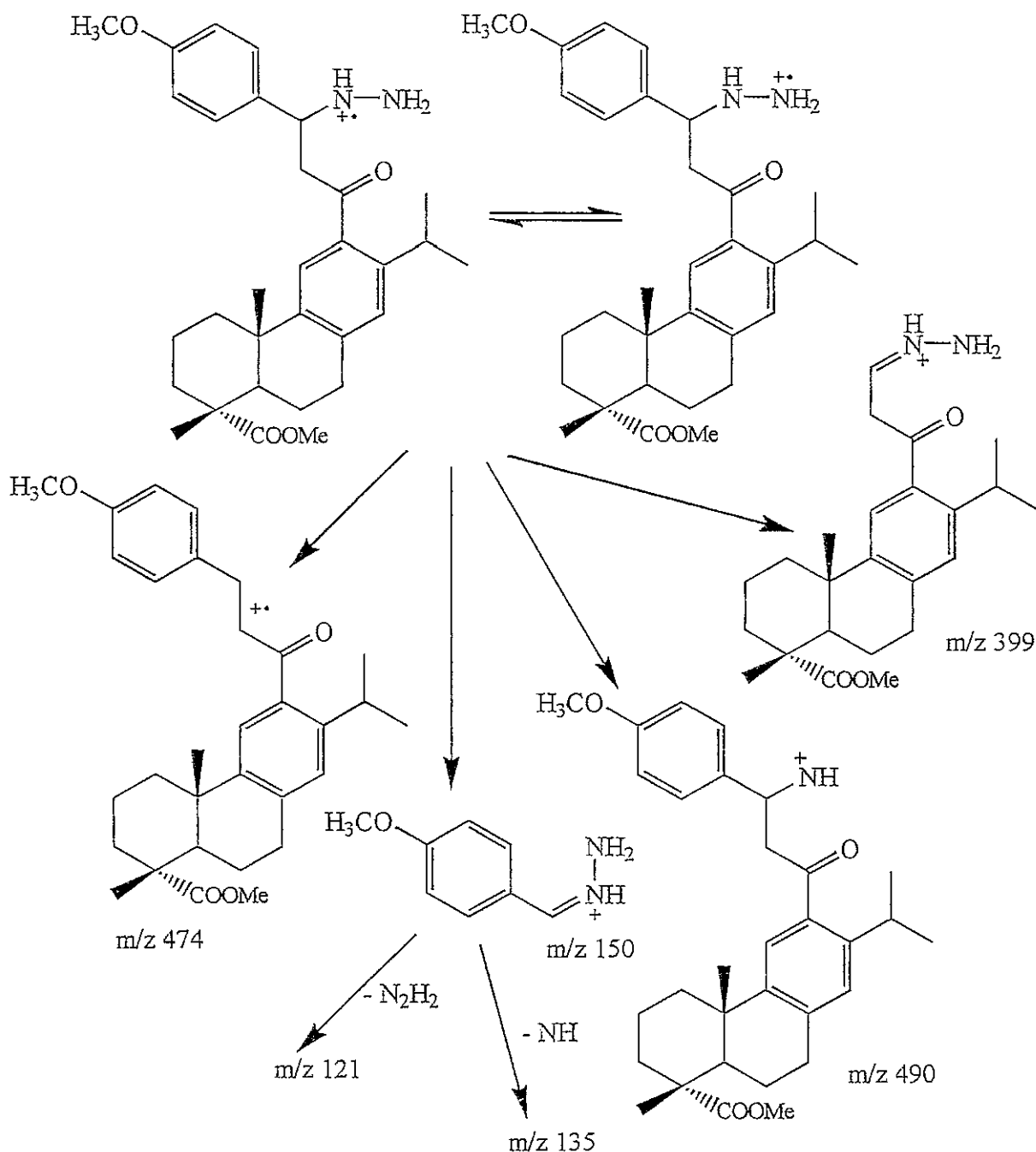


Fig. 69: Fragmentações relativas a derivados amínicos em 12-[3-hidrazino-3-(4-metoxifenil) propanoil]desidroabietato de metilo 68.

Como derivado carbonílico verifica-se a cisão em torno deste grupo, da qual resulta o íon a  $m/z$  341, que por posterior perda de CO origina o fragmento a  $m/z$  313 (Fig. 70).

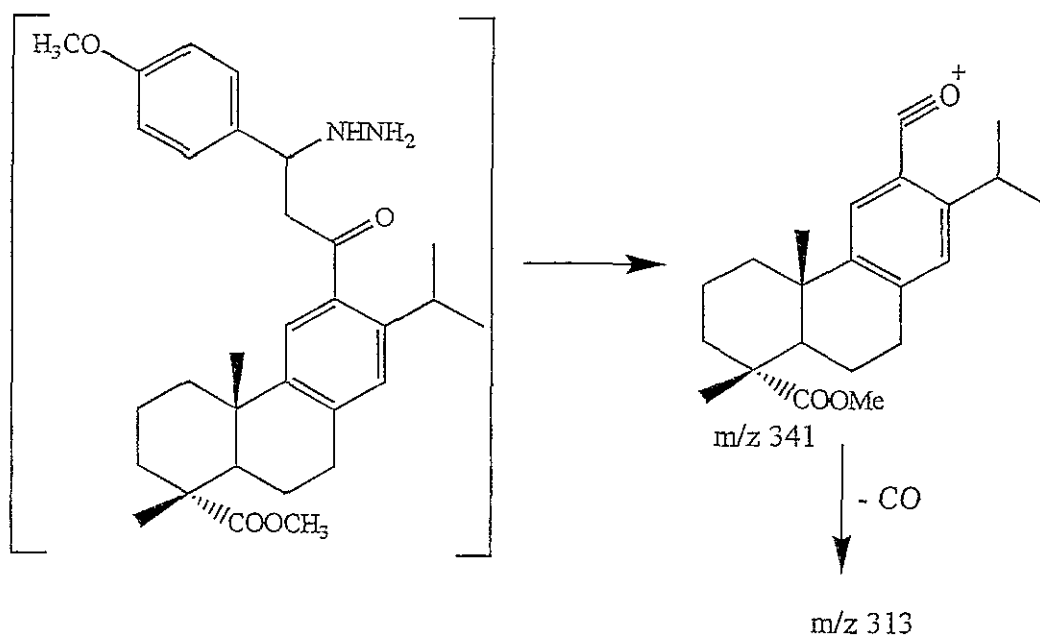


Fig. 70: Fragmentações de 12-[3-hidrazino-3-(4-metoxifenil)propanoil]desidroabietato de metilo **68** típicas de compostos carbonílicos

Outra característica dos compostos carbonílicos é o rearranjo de McLafferty. Este rearranjo ocorre com o 12-[3-hidrazino-3-(4-metoxifenil)-propanoil]desidroabietato de metilo **68**, resultando os iões a  $m/z$  356 e 149 (Fig. 71), consoante a fragmentação ocorre com retenção de carga ou migração de carga respectivamente.

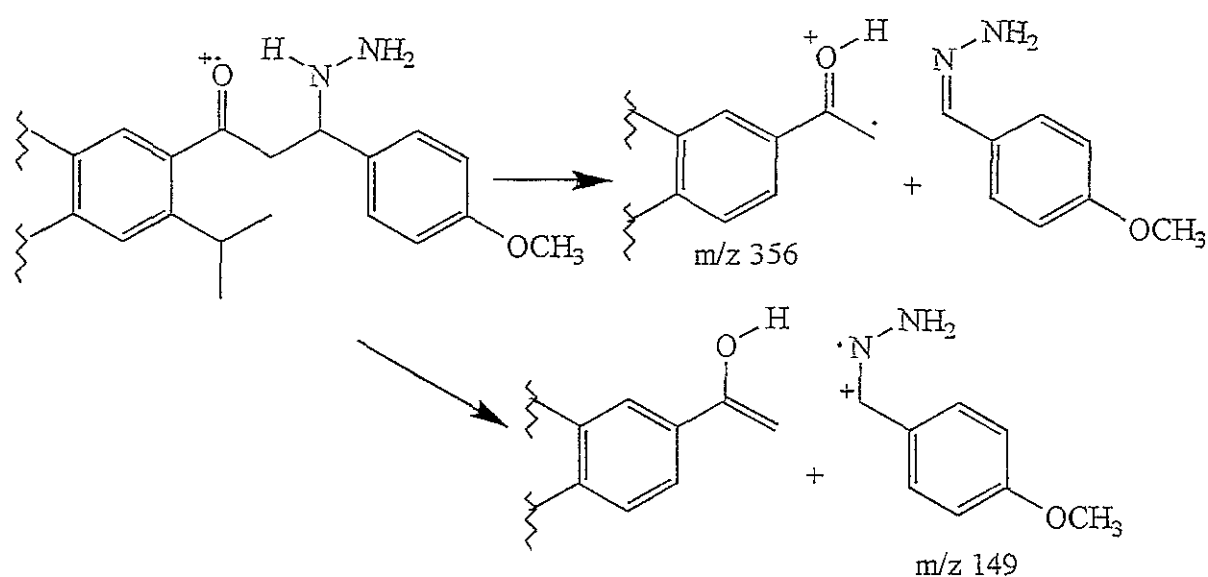


Fig. 71: Rearranjo de McLafferty observado em 12-[3-hidrazino-3-(4-metoxifenil)propanoil]desidroabietato de metilo **68**

As fragmentações que ocorrem no 12-[3-hidrazino-3-(4-metoxifenil)propanoil] desidroabietato de metilo **68** devido à sua estrutura diterpénica não só ocorrem a partir do ião molecular, como também a partir de outros iões. Na Tabela 5 apresenta-se um resumo destas fragmentações.

m/z	fragmento
459	[474 - CH <sub>3</sub> ] <sup>++</sup>
431	[474 - CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>++</sup> e/ou [M - HCOOCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
399	[474 - (CH <sub>3</sub> +HCOOCH <sub>3</sub> )] <sup>++</sup>
341	[356 - CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
281	[356 - (CH <sub>3</sub> +HCOOCH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>

Tabela 5: Fragmentações de 12-[3-hidrazino-3-(4-metoxifenil)propanoil] desidroabietato de metilo **68** atribuídas à sua estrutura diterpénica

#### 2.2.5.2.8 - 12-[5-(4-Metoxifenil)pirazolina-3-il]desidroabietato de metilo **67**

Da análise do espectro de massa da pirazolina **67** salienta-se a presença do pico correspondente ao ião molecular a m/z 488, e do pico a m/z 445 resultante da perda do grupo isopropilo (Fig. 72).

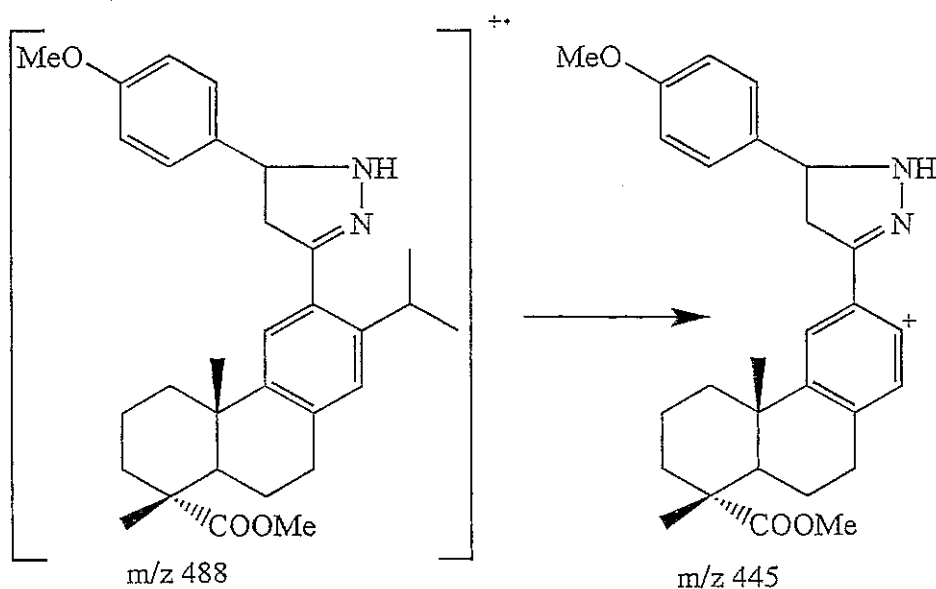


Fig. 72: Alguns fragmentos de 12-[5-(4-metoxifenil)pirazolina-3-il]desidroabietato de metilo

## 2.2.5.2.9 - 12-(5-Fenilpentanoil)desidroabietato de metilo 69

O espectro de massa de 12-(5-fenilpentanoil)desidroabietato de metilo 69 foi obtido usando o FAB<sup>-</sup> como técnica de ionização, observando-se o íon (M+H)<sup>+</sup> a m/z 475 como pico base. Também é possível observar um pico a m/z 341 com uma intensidade relativa elevada, que resulta de uma cisão em torno do grupo carbonílico (Fig. 73).

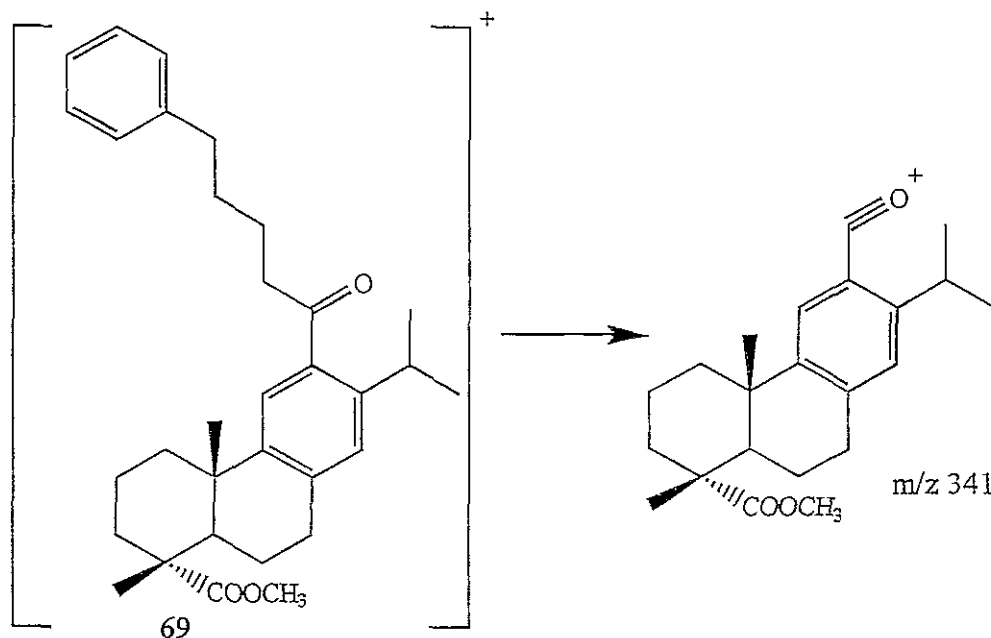


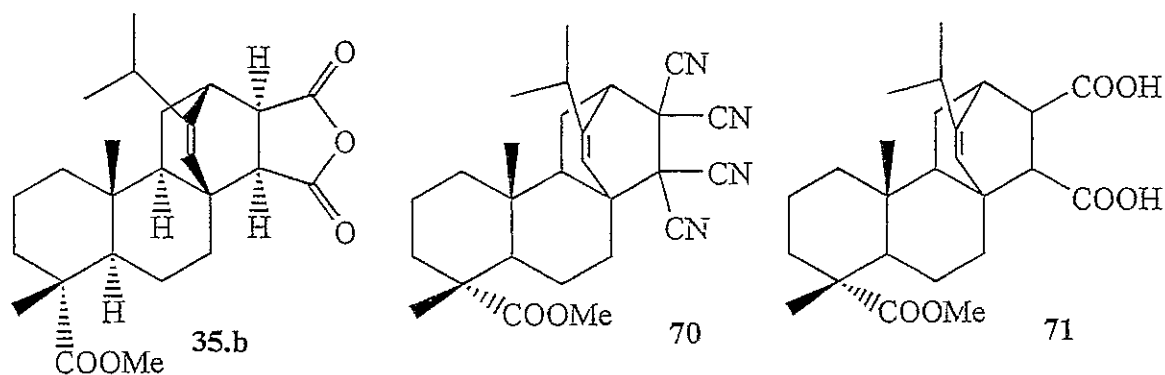
Fig. 73: Fragmentação de 12-(5-fenilpentanoil)desidroabietato de metilo 69 em torno do grupo carbonílico.

## 2.3 - SÍNTESE DE DERIVADOS DO LEVOPIMARATO DE METILO

### 2.3.1 - INTRODUÇÃO

Como foi referido anteriormente o aducto maleopimárico encontra larga aplicação à escala industrial.

Na maior parte dos casos referidos<sup>41,45,57,58</sup> o anidrido **35.a** é obtido por reacção de Diels Alder da colofónia com anidrido maleico, catalisada por ácidos minerais, no entanto, devido à presença de água no meio reaccional é previsível a obtenção do diácido **71**. Se a reacção for realizada em ácido acético glacial/anidrido acético obter-se-à essencialmente o anidrido **35.a**; nestas condições no entanto os tempos de reacção são demasiado longos (22 horas a 118°C).<sup>56</sup> Por outro lado, apenas o aducto maleopimárico **35.a** é obtido directamente a partir da colofónia, sendo os restantes aductos obtidos a partir do ácido levopimárico puro **13.a**.



Neste trabalho foi estudada a síntese dos aductos de Diels-Alder da colofónia com anidrido maleico **35.b** e tetracianoetileno **70** com os seguintes objectivos:

- 1- Obtenção do maleopimarato de metilo **35.b** a partir da colofónia com elevado rendimento e com tempos de reacção mais curtos, avaliando-se o efeito da influência da diluição, número equivalente de ácido e temperatura, sobre a velocidade e rendimento da reacção de maleação;
- 2- Obtenção do aducto com tetracianoetileno **70** directamente a partir da colofónia, com rendimento elevado e tempos de reacção curtos;
- 3- Proceder à caracterização estrutural exaustiva dos aductos **35.b** e **70**.

Para atingir os objectivos pretendidos partiu-se da colofónia metilada previamente caracterizada, tendo-se seleccionado como solvente o tolueno seco, e como catalisador, para promover a isomerização, o ácido trifluoracético.

A evolução das reacções foi seguida por **GC**, analisando-se a variação da área dos picos dos ésteres metílicos dos ácidos abietadienóicos relativamente à área do desidroabietato de metilo. A escolha do desidroabietato de metilo **11.b** como padrão interno baseou-se na sua não reactividade no tipo de transformações químicas em causa, e por o seu tempo de retenção não interferir com os compostos a analisar.

A obtenção de dados quantitativos a partir dos cromatogramas baseou-se na existência de uma relação numérica entre a concentração de um dado composto e a área do pico correspondente. Assim, assumindo que todos os compostos em causa têm coeficientes de resposta semelhantes, as respectivas percentagens de área podem relacionar-se directamente com as suas percentagens na amostra.

O estudo das reacções foi dividido em duas fases:

1ª - Após a adição do ácido trifluoracético observa-se a isomerização dos ésteres metílicos dos ácidos abietadienóicos;

2ª - A partir da adição do dienófilo, observa-se a diminuição das concentrações dos ésteres metílicos dos ácidos abietadienóicos relativamente à área do padrão interno.

Neste caso a reacção foi seguida somando a variação da área relativa total dos picos dos abietadienoatos de metilo relativamente à área relativa total dos mesmos no momento anterior à adição do dienófilo segundo a fórmula:



$$\% = \frac{\sum(A_{tt})/A_{pt}}{\sum(A_{t0})/A_{p0}} \times 100$$

$A_{tt}$  - área do pico do composto em questão no tempo  $t$

$A_{pt}$  - área do pico do padrão interno no tempo  $t$

$A_{t0}$  - área do pico do composto em questão no tempo 0

$A_{p0}$  - área do pico do padrão interno no tempo 0

Na Tabela 6 encontram-se resumidas as diferentes condições utilizadas nas várias reacções de maleação realizadas.

reacção	volume de tolueno (ml)	TFA (equivalentes)	temperatura
1	60	1.2	refluxo
2	30	1.2	refluxo
3	20	1.2	refluxo
4	15	1.2	refluxo
5	10	1.2	refluxo
6	5	1.2	refluxo
7	30	0.59	refluxo
8	30	0.30	refluxo
9	30	0.015	refluxo
10	10	1.2	ambiente

Tabela 6: Condições usadas nas várias reacções de maleação

Quando se adiciona 1.2 eq. de TFA à mistura reaccional observa-se que as condições de equilíbrio são atingidas durante o primeiro minuto de reacção (Fig. 74). Para valores superiores a 0.59 eq. a quantidade de ácido não afecta de forma visível a velocidade de

isomerização. No entanto, verifica-se que diminuindo o número de equivalentes de TFA essa velocidade é drasticamente reduzida; verificou-se que nas reacções 8 e 9 ao fim de 10 minutos ainda não tinham sido atingidas as concentrações de equilíbrio.

De igual forma, quando a reacção é realizada à temperatura ambiente, os 10 minutos não são suficientes para se atingir as concentrações de equilíbrio.

Por outro lado, verificou-se que a diluição não afecta de forma evidente o tempo necessário para se atingir as concentrações de equilíbrio, uma vez que representações semelhantes às da Fig. 74 são obtidas nos casos das reacções de 1 a 6 (Tabela 6).

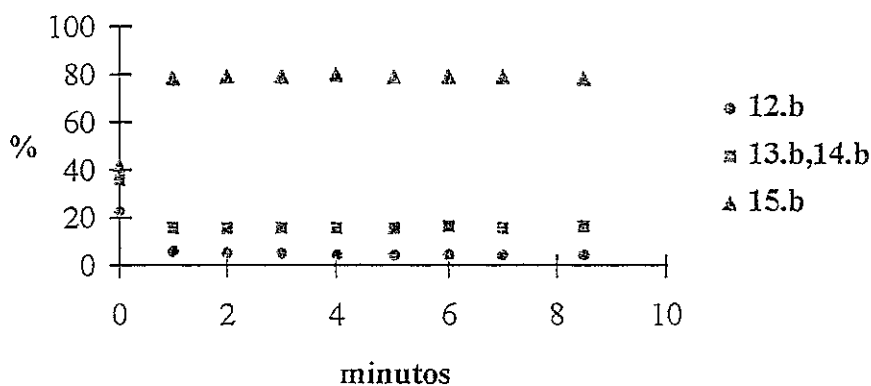


Fig. 74: Variação das percentagens dos ésteres metílicos dos ácidos abietadienóicos por isomerização ácida (reacção 5).

## 2.3.2 - REACÇÃO COM ANIDRIDO MALEICO

### 2.3.2.1 - Efeito de diluição

A concentração dos reagentes no meio reaccional influencia significativamente a velocidade da reacção de Diels-Alder de colofónia metilada com anidrido maleico. A Fig. 75 traduz a variação conjunta do levopimarato de metilo 13.b, do palustrato de metilo 14.b, do abietato de metilo 15.b e do neobietato de metilo 12.b; após a adição do anidrido maleico, para diferentes volumes de tolueno, (reacção 1 a 6, Tabela 6).

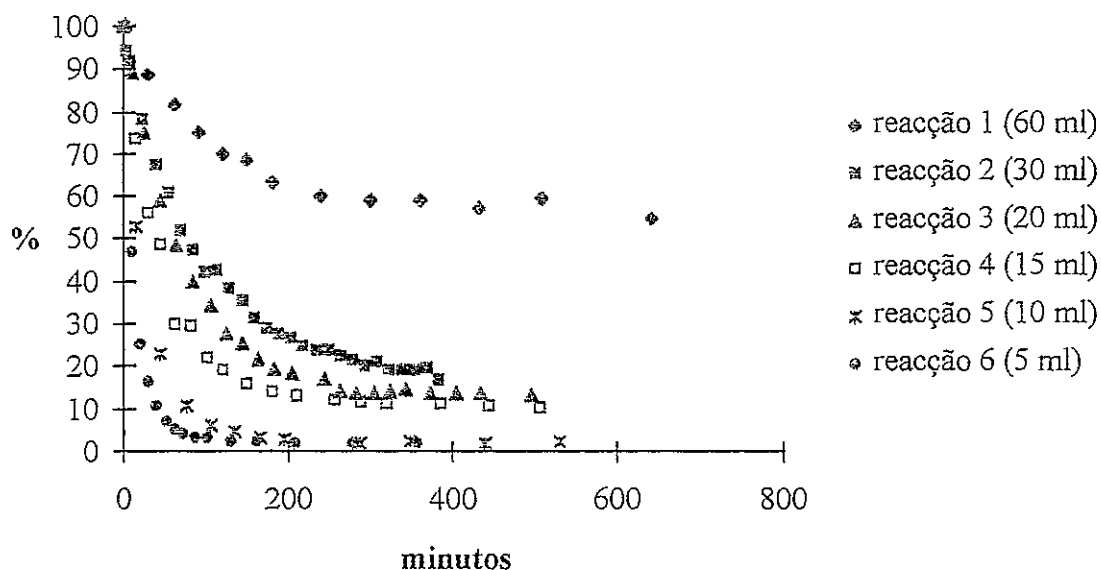


Fig. 75: Efeito de diluição na velocidade da reacção de maleação da colofônia.

Por análise da Fig. 75 podemos concluir que quanto menor o volume de tolueno usado, mais rápido é o consumo dos abietadienoatos de metilo, e portanto, mais rápida é a formação do maleopimarato de metilo **35.b**. Assim, no caso da reacção 6, a conversão é superior a 95% ao fim de 100 minutos; por outro lado, para a reacção 1, decorridos 600 minutos de reacção, os resultados estão longe de serem considerados satisfatórios, uma vez que permanecem por reagir cerca de 60% da quantidade inicial de abietadienoatos de metilo.

### 2.3.2.2 - Efeito da acidez do meio

O número de equivalentes de ácido não afecta directamente a velocidade da reacção de maleação, mas antes a velocidade da isomerização. A velocidade com que as condições de equilíbrio de isomerização são atingidas vai no entanto controlar a disponibilidade do levopimarato de metilo para a reacção de maleação.

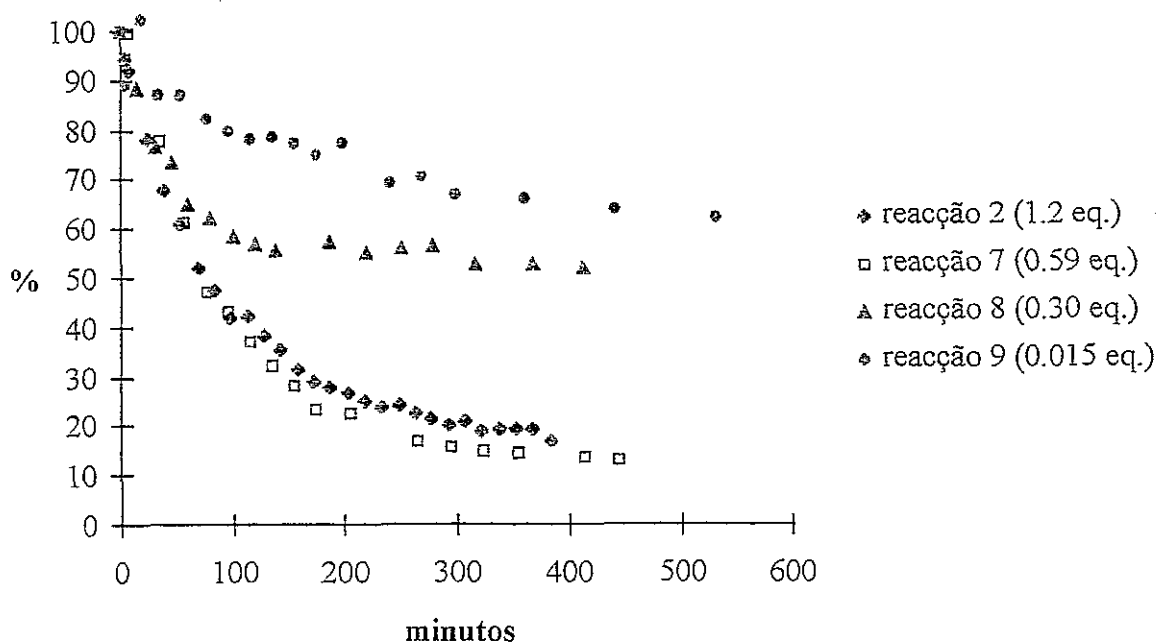


Fig. 76: Efeito da quantidade de ácido presente na velocidade da reacção de maleação da colofónia.

Analisando os resultados obtidos verifica-se que a diminuição do número de equivalentes de TFA torna a reacção progressivamente mais lenta, no entanto, um aumento de TFA para quantidades superiores a 0.59 eq. não se traduz num aumento significativo na velocidade da reacção de maleação (Fig. 76), como se pode observar pela sobreposição das curvas das reacções 2 e 7.

### 2.3.2.3 - Efeito da temperatura

À temperatura ambiente a reacção ocorre de um modo mais lento, tal como era esperado. O gráfico na Fig. 77 ilustra os resultados obtidos para este caso (reacção 5 e 10; Tabela 6).

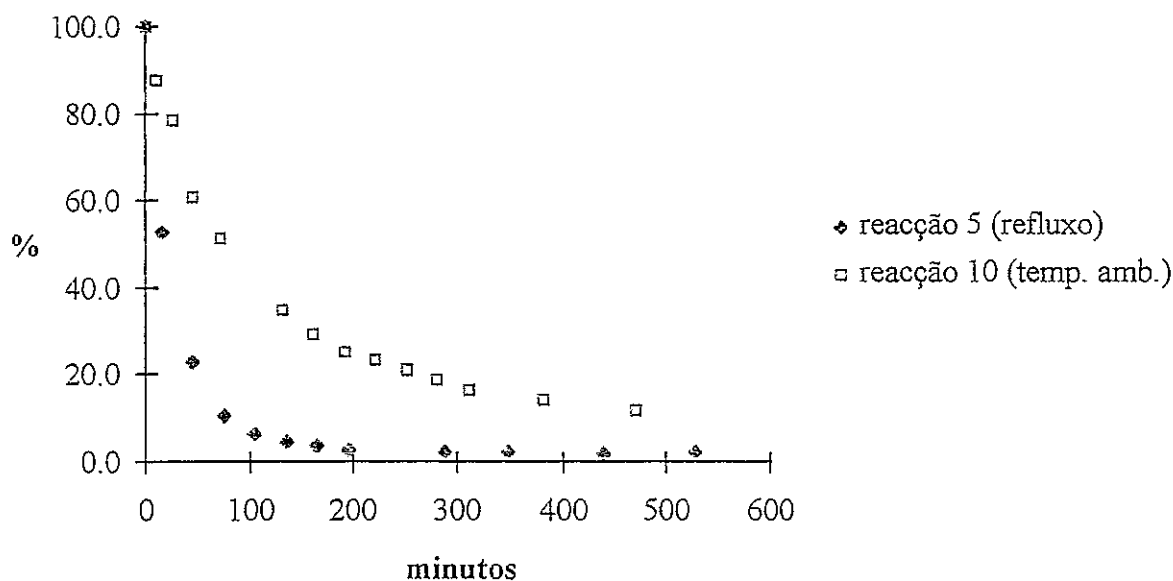


Fig. 77: Efeito da temperatura na velocidade da reacção de maleação da colofónia.

### 2.3.3 - REACÇÃO COM O TETRACIANOETILENO

Com um procedimento idêntico ao usado para estudar a reacção de maleação, realizou-se a análise da reacção de Diels-Alder da colofónia metilada com tetracianoetileno, partindo-se da mesma quantidade de colofónia metilada em 25 ml de tolueno seco, sob refluxo. Adicionou-se 0.59 eq. de TFA e o tetracianoetileno como dienófilo na mesma proporção que o anidrido maleico.

A reacção foi seguida durante 432 minutos. A Fig. 78 traduz os resultados obtidos. Verifica-se que nas mesmas condições a reacção é significativamente mais rápida que a maleação, observando-se que ao fim de 30 min. a conversão dos abietadienoatos de metilo já tinha ultrapassado os 93%.

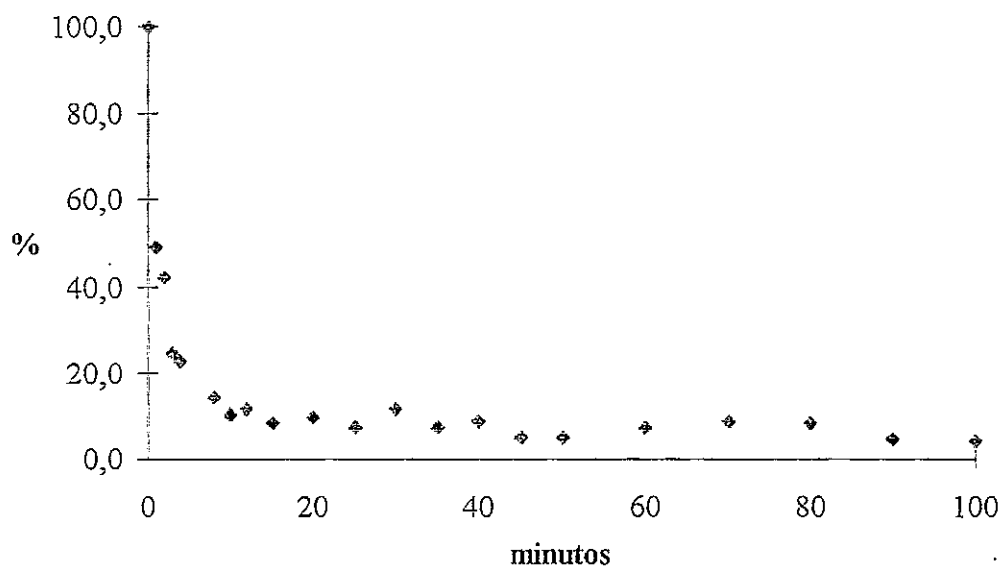


Fig. 78: Variação da percentagem dos abietadienoatos de metilo ao longo do tempo, por reacção da colofónia metilada com o tetracianoetileno.

## 2.3.4 - CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL

### 2.3.4.1 - Caracterização por RMN

#### 2.3.4.1.1 - Caracterização do maleopimarato de metilo 35.b

O maleopimarato de metilo **35.b** apresenta algumas semelhanças estruturais com os ácidos abietadienóicos, logo será de esperar que os seus espectros de RMN apresentem perfis espectroscópicos semelhantes, nomeadamente ao levopimarato de metilo **13.b**.

Assim, com base em dados bibliográficos<sup>142-145</sup> e no trabalho já efectuado na caracterização estrutural dos derivados do desidroabietato de metilo é possível identificar no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de maleopimarato de metilo **35.b** três singuletos devidos à ressonância dos prótons H-19, H-20 e 4-COOCH<sub>3</sub>, a  $\delta$  0.61, 1.17 e 3.69 ppm, respectivamente. Por outro lado, o sinal a  $\delta$  5.55 ppm é facilmente atribuível ao próton vinílico H-14 (Fig. 79).

Os dois dupletos a  $\delta$  0.99 e 1.00 ppm são atribuídos à ressonância dos prótons H-16 e H-17 (Fig. 79) devido ao acoplamento com H-15, o que é facilmente confirmado com base no espectro de COSY( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ). Tal como para os vários derivados do desidroabietato de metilo sintetizados, também para o maleopimarato de metilo **35.b** os metilos 16 e 17 não são equivalentes.

O próton H-15 surge na forma de um hepteto de dupletos a 2.26 ppm (Fig. 79). Com base no espectro de COSY( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ), observa-se que o hepteto (J 6.9 Hz) resulta do acoplamento com os metilos H-16 e H-17, e o duplete (J 1.1 Hz) do acoplamento com H-14.

As ressonâncias dos carbonos correspondentes aos prótons anteriormente assinalados foram identificadas através do espectro de HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ).

O assinalamento das ressonâncias dos carbonos C-18 e C-13 respectivamente a  $\delta$  179,1 e 148.1 ppm, foi baseado em trabalhos anteriores,<sup>142-145</sup> sendo a ressonância de C-18 confirmado através de experiências de INEPT selectivo, por irradiação de 4-COOCH<sub>3</sub>.

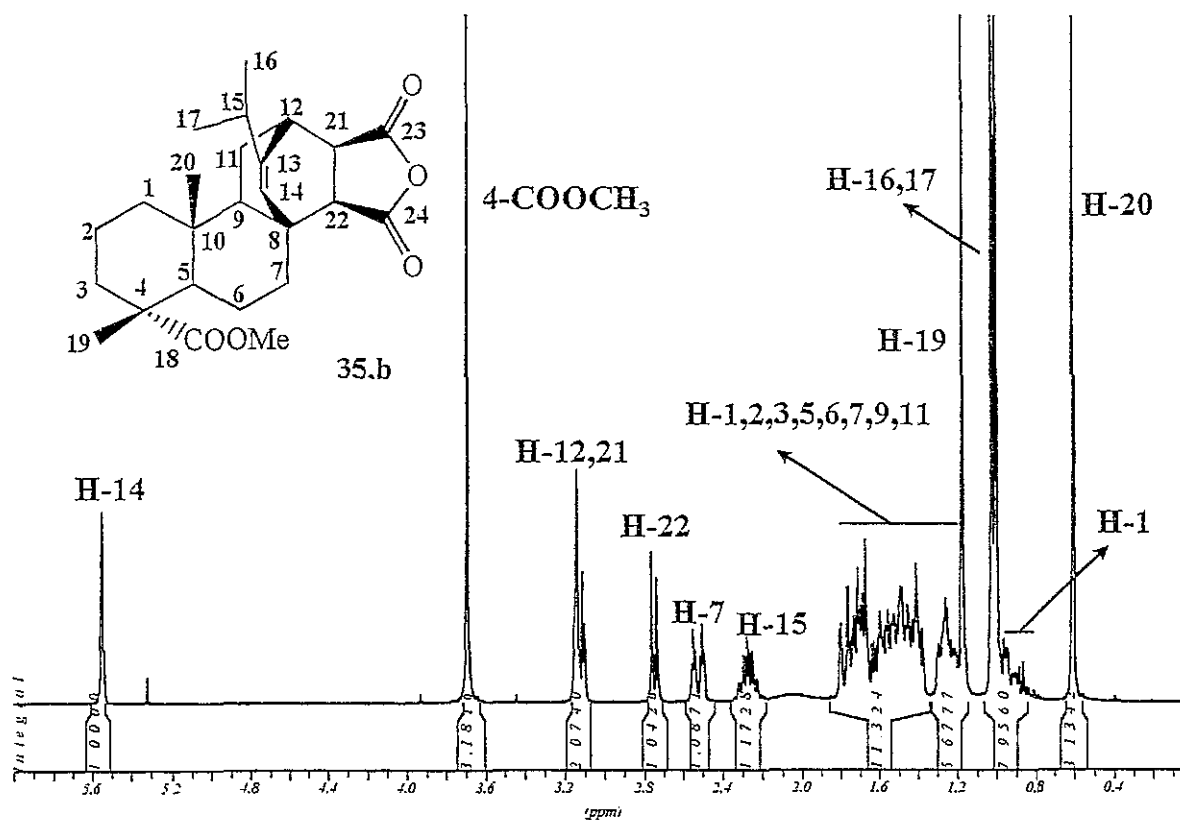


Fig. 79: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de maleopimarato de metilo 35.b.

Por análise dos espectros de COSY( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ) e HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) é possível ainda a atribuição dos sinais devidos a H-21 e H-22 (Fig. 79), assim como a ressonância dos respectivos carbonos. Deste modo, as correspondentes ressonâncias são:

- o protão H-21 surge na forma de um multipeto a  $\delta$  3.12 ppm;
- o protão H-22 aparece como um dupeto a  $\delta$  2.74 ppm;
- o carbono C-21 a  $\delta$  45.6 ppm;
- o carbono C-22 a  $\delta$  53.0 ppm.

Recorrendo ao espectro do HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) é possível distinguir os carbonos quaternários, dos terciários e secundários (Fig. 80). A rápida identificação dos carbonos secundários por análise do espectro de HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) é possível devido ao facto dos sinais dos protões geminais surgirem a desvios químicos significativamente diferentes. Como excepção surgem os protões H-2, contudo, com base na bibliografia<sup>142145</sup> a ressonância de C-2 ( $\delta$  17,0 ppm) é facilmente identificada.



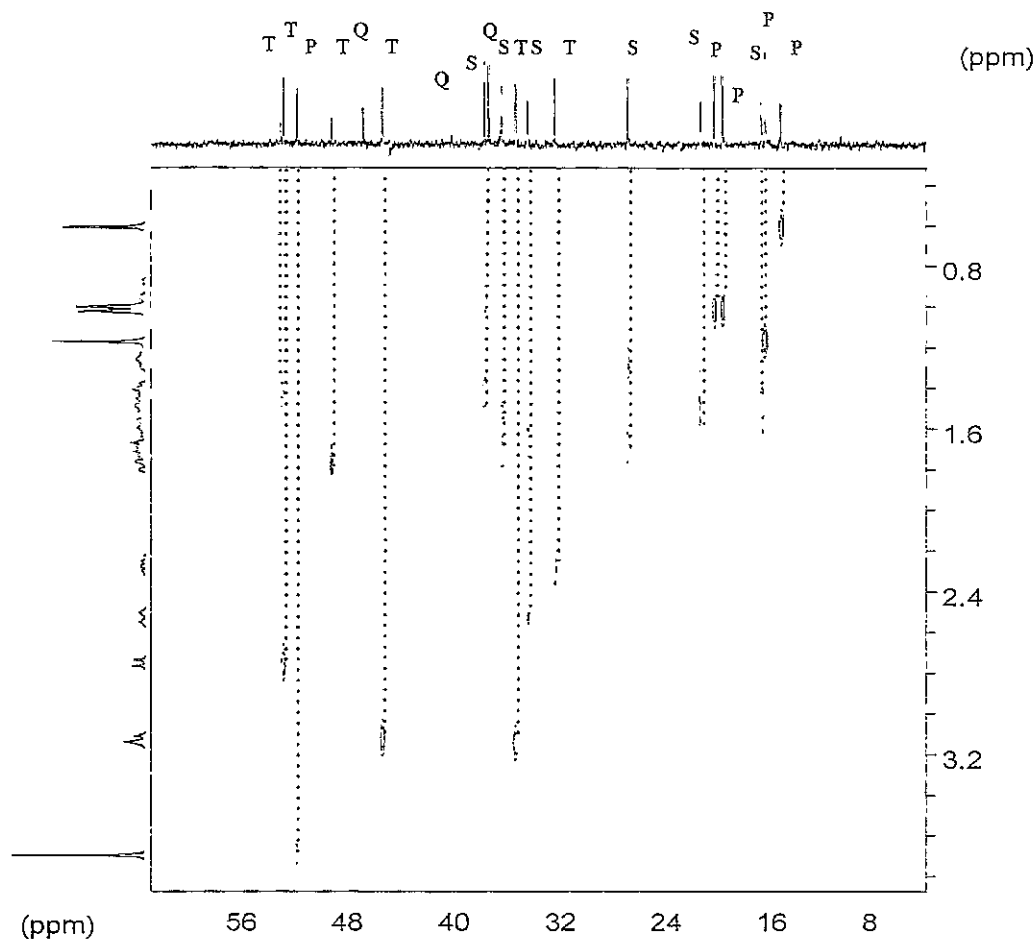


Fig. 80: Espectro de HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) de maleopimarato de metilo **35.b**. Identificação dos carbonos primários (P), secundários (S), terciários (T) e quaternários (Q).

A realização de diversas experiências de INEPT selectivo tornou possível a atribuição inequívoca das ressonâncias dos vários carbonos do composto **35.b**. Recorrendo novamente ao espectro de HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) atribuiu-se os respectivos prótons, atribuição esta que foi posterior confirmada através do espectro de COSY( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ). Assim:

- Por irradiação do sinal a  $\delta$  0.61 ppm atribuído a H-20, observou-se aumento de sinal a  $\delta$  37.6, 38.0, 49.4 e 53.3 ppm (Fig. 81). Os dois primeiros sinais são atribuídos de imediato à ressonância de C-10 e C-1, respectivamente, pois trata-se de um carbono quaternário e secundário, respectivamente. Os outros dois sinais são atribuídos aos carbonos terciários C-9 e C-5.

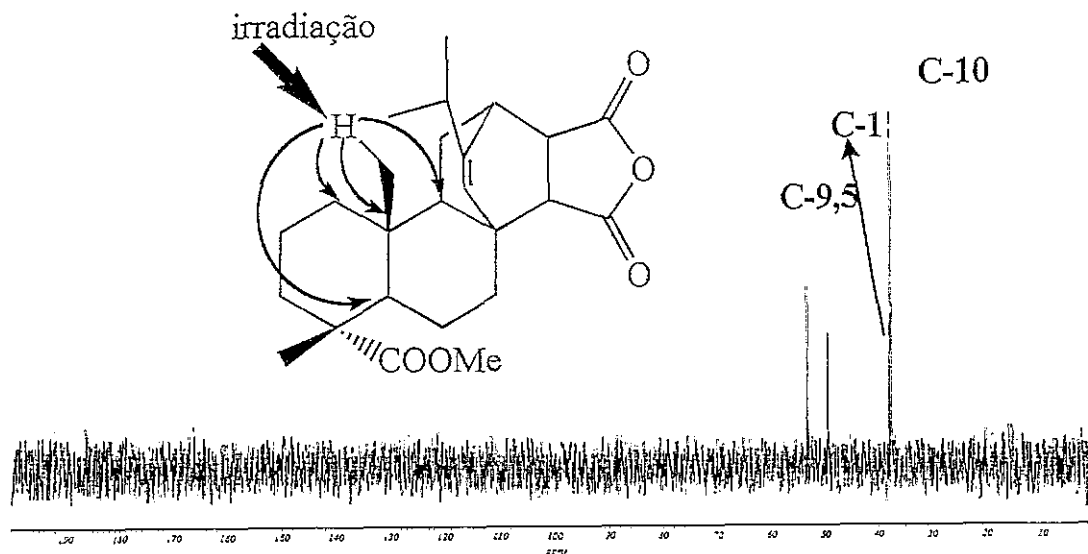


Fig. 81: Espectro de INEPT selectivo por irradiação do sinal a  $\delta$  0.61 ppm, atribuído à ressonância de H-20

- Por irradiação do sinal a  $\delta$  5.55 ppm atribuído a H-14, observou-se aumento das ressonâncias a  $\delta$  32.7, 34.8, 35.6 e 40.4 ppm (Fig. 82), atribuídas, respectivamente, a C-15, C-7, C-12 e C-8. Com base nestas duas experiências de INEPT selectivo é possível identificar a ressonância de C-4 a  $\delta$  47.1 ppm pois é este o único carbono quaternário que ficou por atribuir.

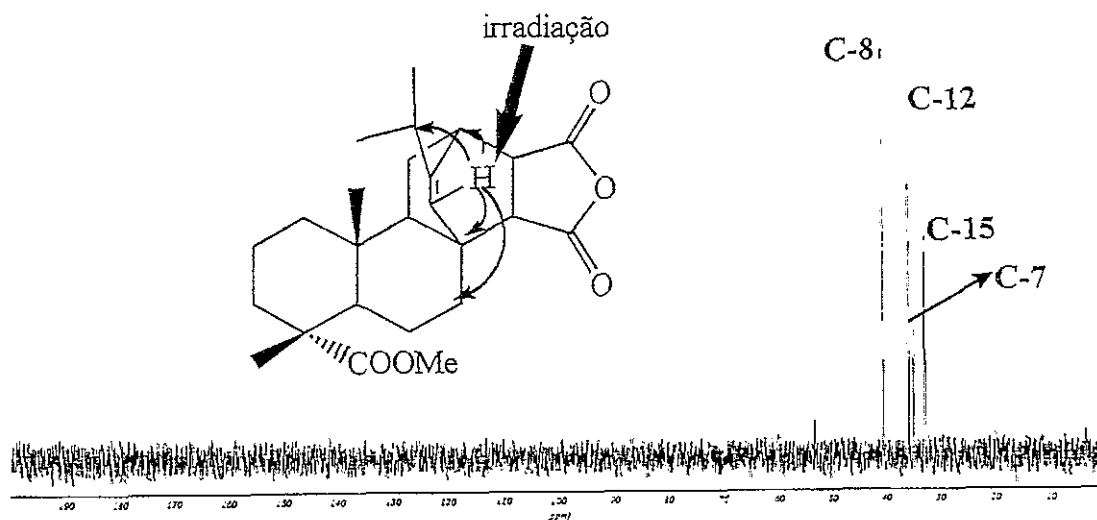


Fig. 82: Espectro de INEPT selectivo por irradiação do sinal a  $\delta$  5.55 ppm atribuído à ressonância de H-14

- Por irradiação do sinal a  $\delta$  3.15 ppm atribuído a H-12 e H-22, observou-se aumento nas ressonâncias a  $\delta$  27.2, 32.8, 40.4, 53.0, 53.3, 125.1, 148.1, 171.0 e 172.7 ppm (Fig. 83), atribuídas, respectivamente, a C-11, C-15, C-8, C-22, C-9, C-14, C-13, C-23 e C-24.

Saliente-se que não é possível distinguir entre os sinais dos carbonilos C-23 e C-24; por outro lado estando a ressonância de C-9 identificada com base numa experiência de INEPT selectivo, torna-se então possível atribuir o sinal a  $\delta$  49.4 ppm a C-5.

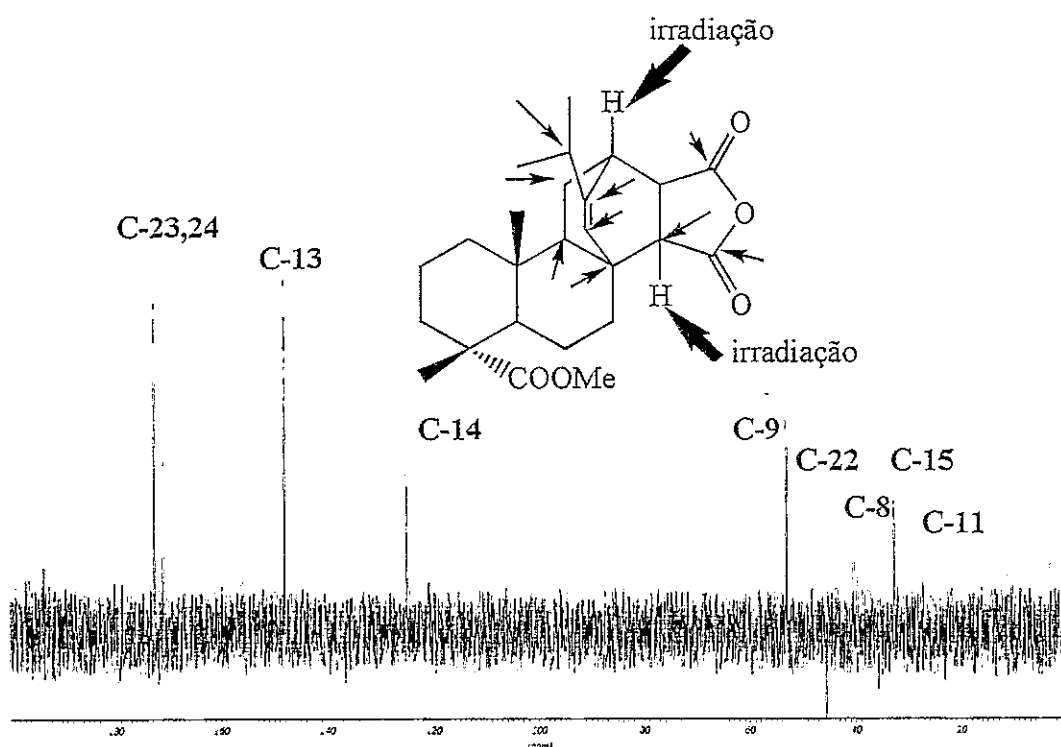


Fig. 83: Espectro de INEPT selectivo por irradiação do sinal a  $\delta$  3.15 ppm atribuído à ressonância de H-12 e H-22

- Finalmente com base na bibliografia<sup>142-145</sup> e nos sinais presentes no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ainda por atribuir, identificam-se C-3 e C-6 a  $\delta$  36.7 e 21.6 ppm, respectivamente.

Na Fig. 84 apresenta-se a espectro de  $^{13}\text{C}$  de maleopimarato de metilo 35.b com a identificação de todos os sinais.

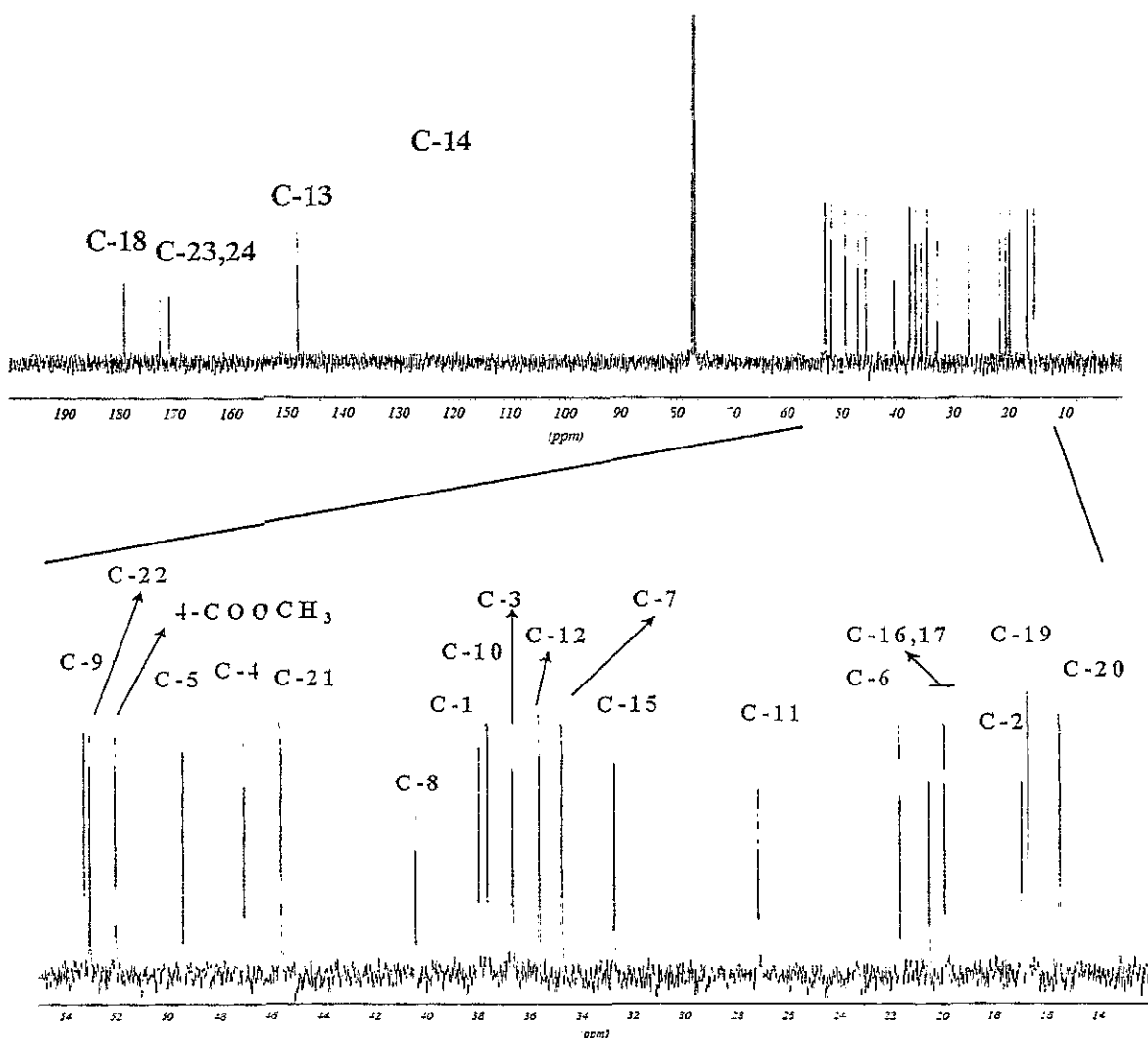


Fig. 84: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de maleopimarato de metilo 35.b

#### 2.3.4.1.2 - Aduto de Diels-Alder de tetracianoetileno com levopimarato de metilo 70

Dada a semelhança de perfil do aduto de Diels-Alder de tetracianoetileno com levopimarato de metilo 70 com o meleopimarato de metilo 35.b é possível atribuir inequivocamente quase todo o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 70 (Fig. 85), sendo também possível identificar alguns sinais de espectro do RMN de  $^{13}\text{C}$  de 70, nomeadamente as ressonâncias de C-18, C-13, C-14, C-16,17 e C-20.

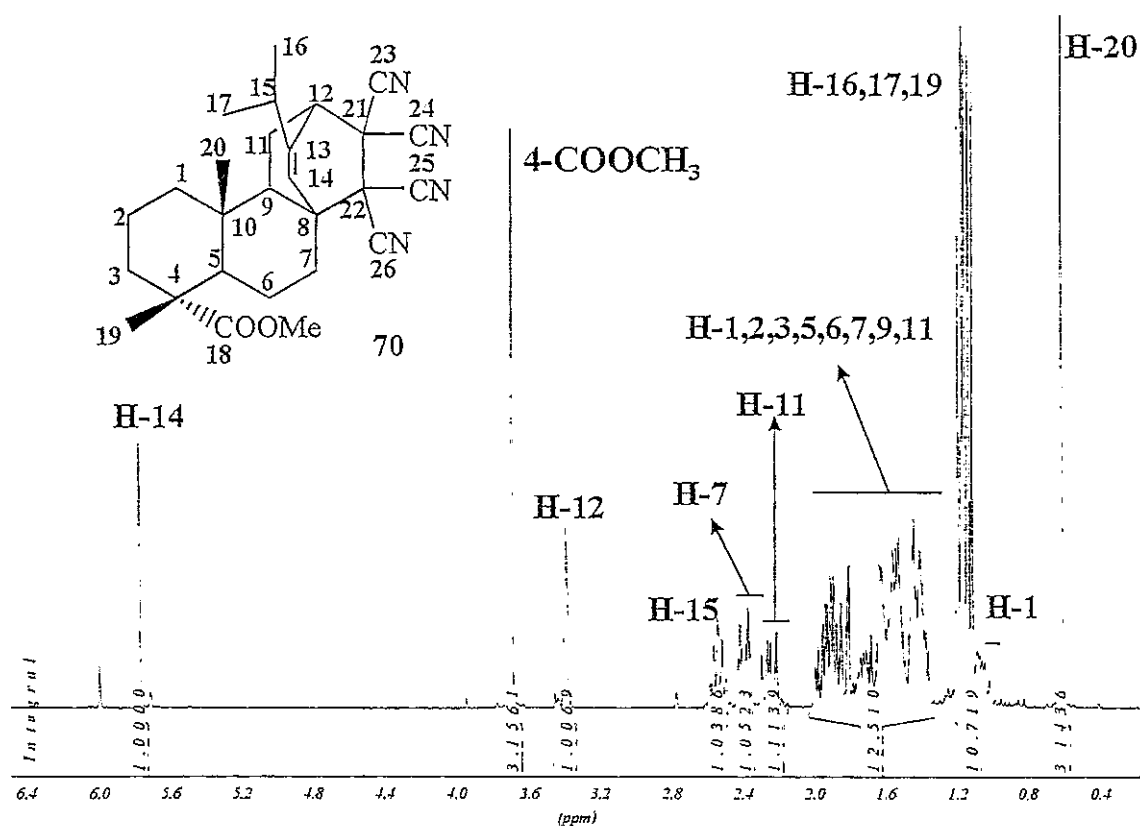


Fig. 85: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de aducto de Diels-Alder de tetracianoetileno com levopimarato de metilo 70

Tal como para 35.b, para caracterizar completamente o composto 70 foi necessário recorrer-se ao espectro de HETCOR(<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C) e a várias experiências de INEPT selectivo. Assim:

- Com recurso ao HETCOR(<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C) e aos conhecimentos adquiridos na caracterização de 35.b, atribuiu-se o sinal a  $\delta$  16.7 ppm a C-2 e C-19, o sinal a  $\delta$  33.2 ppm a C-15 e C-7, e os sinais a  $\delta$  36.2, 37.1, 37.8, 42.8 e 52.3 ppm a C-3, C-1, C-10, C-12 e 4-COOCH<sub>3</sub>, respectivamente (Fig. 86).

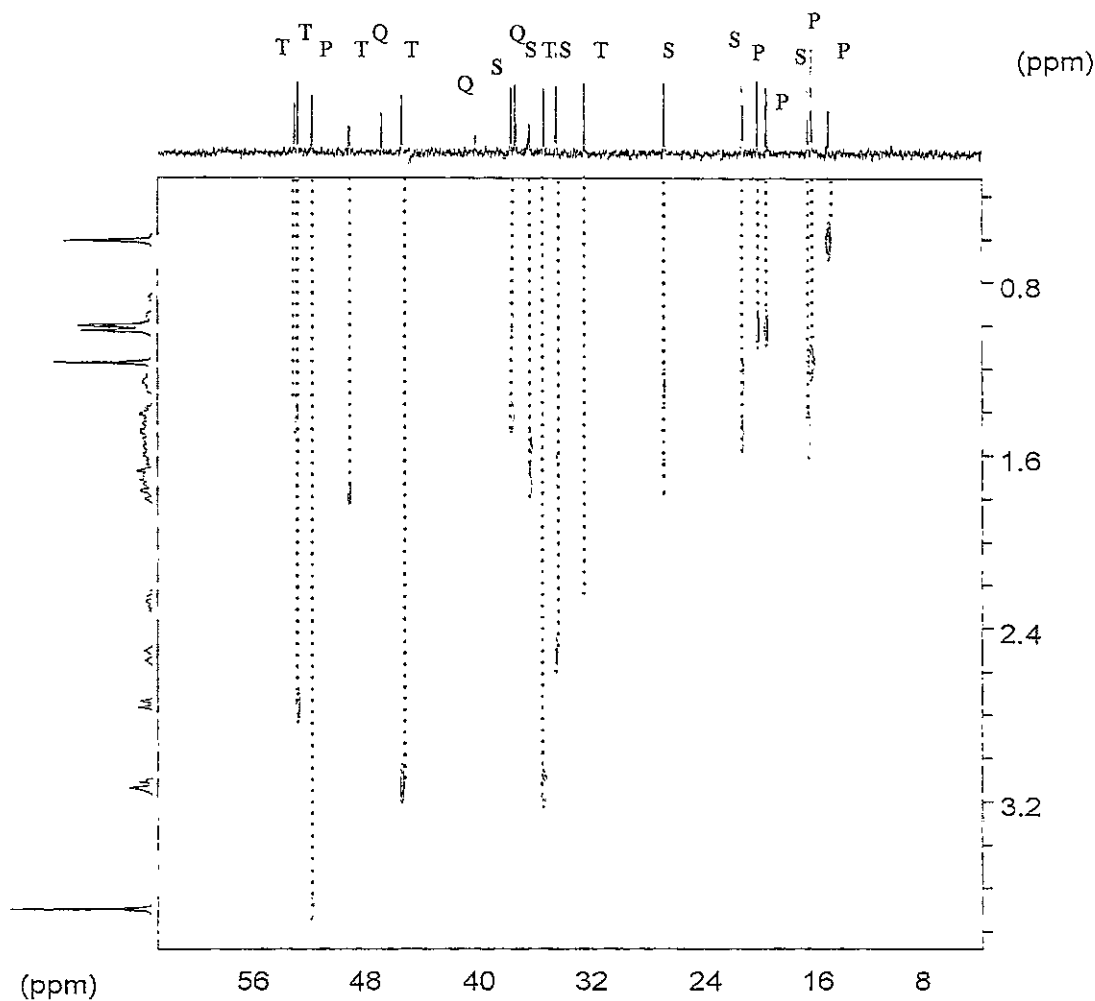


Fig. 86: Espectro de HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) do aducto de Diels-Alder de tetracianoetileno com levopimarato de metilo 70.

- Por irradiação do sinal a  $\delta$  3.39 ppm atribuído à ressonância de H-12, observou-se aumento nas ressonâncias a  $\delta$  22.9, 33.2, 44.1, 46.1, 50.8, 111.7, 111.8, 125.3 e 149.3 ppm (Fig. 87), atribuídas a C-11, C-15, C-22, C-9, C-21, C-23, C-24, C-14 e C-13, respectivamente.

Também é possível atribuir os sinais a  $\delta$  21.1 e 48.1 ppm a C-6 e C-5 respectivamente, por outro lado não é possível diferenciar C-23 de C-24, assim como C-25 de C-26, Surgindo estes últimos a  $\delta$  111.1 e 111.3 ppm.

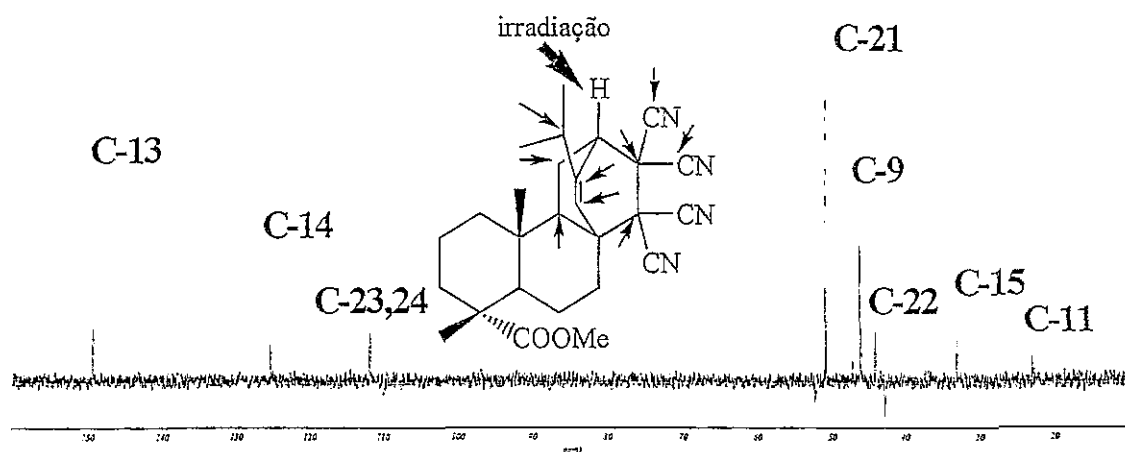


Fig. 87: Espectro de INEPT selectivo por irradiação do sinal a  $\delta$  3.39 ppm atribuído à ressonância de H-12

- Por irradiação do sinal a  $\delta$  5.78 ppm, atribuído a H-14 (Fig. 88) observou-se aumento de sinal a  $\delta$  47.2 ppm, entre outros, que se atribui a C-8.

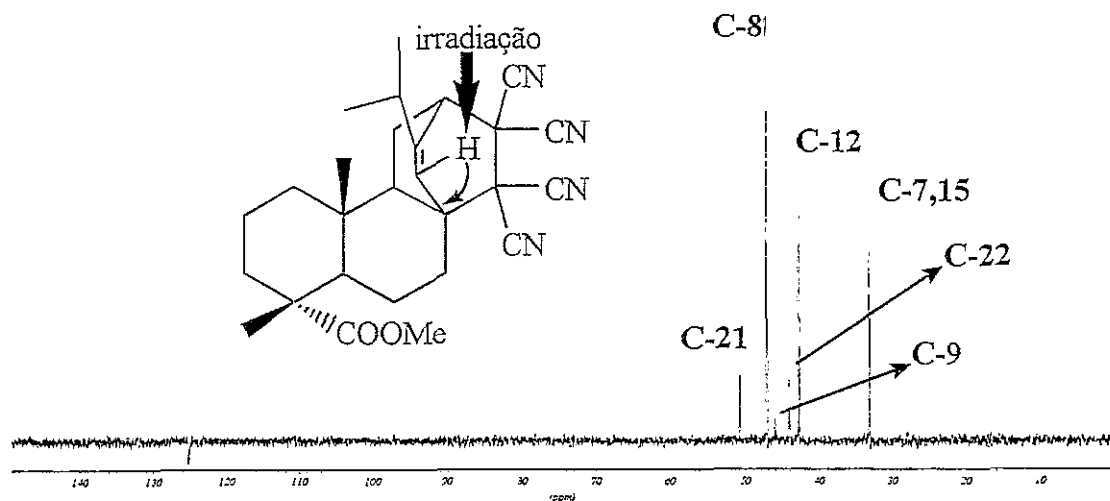


Fig. 88: Espectro de INEPT selectivo por irradiação do sinal a  $\delta$  5.78 ppm, atribuído à ressonância de H-14.

- Finalmente a ressonância a  $\delta$  46.7 ppm é atribuída a C-4 por ser o único sinal de carbono quaternário por identificar no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

Na Fig. 89 apresenta-se o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de aducto de Diels-Alder de tetracianoetileno com levopimarato de metilo **70** com a identificação de todos os sinais.

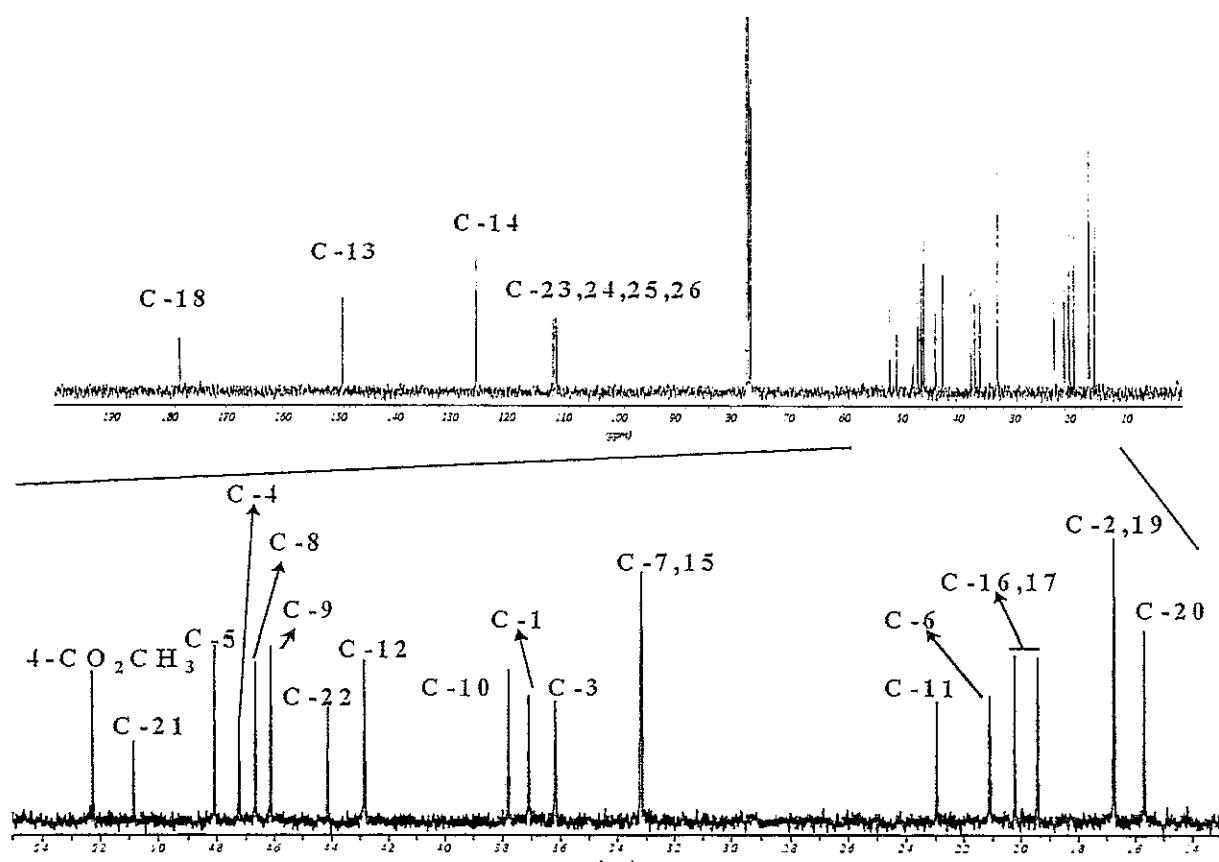


Fig. 89: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de aducto de Diels-Alder de tetracianoetileno com levopimarato de metilo 70

### 2.3.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa

A análise dos espectros de massa dos aductos sintetizados **35.b** e **70** foi feita com base nas fragmentações características dos ésteres metílicos dos ácidos resínicos (ver 2.1.2).

#### 2.3.4.2.1 - Maleopimarato de metilo **35.b**

Analisando o espectro de massa de EI do composto **35.b**, observa-se o pico do ião molecular a  $m/z$  414, bem como os picos resultantes da perda dos grupos substituintes típicos dos ésteres resínicos (Tabela 7).<sup>94-96,98,146</sup>



Pico (m/z)	ião
414	$M^-$
371	$[M-CH(CH_3)_2]^-$
355	$[M-CO_2CH_3]^-$

Tabela 7: Alguns picos e iões correspondentes do espectro de massa de maleopimarato de metilo **35.b**.

Nos espectros de ésteres de ácidos resínicos são observados poucos picos atribuíveis a fragmentos contendo oxigénio, o que pode ser justificado pela fácil eliminação do radical  $^{\bullet}CO_2CH_3$ .<sup>96</sup> Uma das poucas exceções é o pico a m/z 101 ( $C_5H_5O_2$ ) resultante da fragmentação apresentada na Fig. 90, observado no espectro de massa de EI de **35.b**.

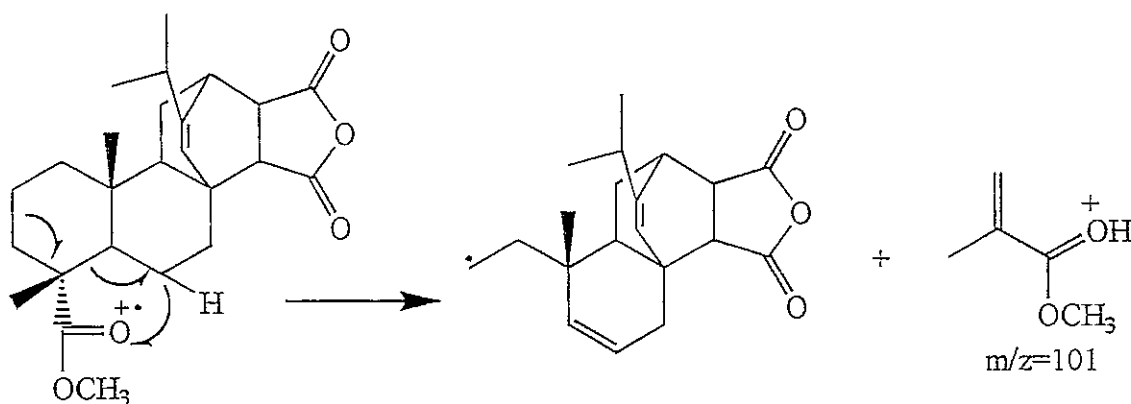


Fig. 90: Obtenção do fragmento a m/z 101 de maleopimarato de metilo **35.b**.

O pico base no espectro de massa de **35.b** resulta de uma reacção de Retro Diels-Alder (m/z 316) com retenção de carga, segundo o mecanismo proposto na Fig. 91.

O pico observado a m/z 386 resulta da perda de  $CO$ , e possivelmente provém da fragmentação do grupo anidrido.

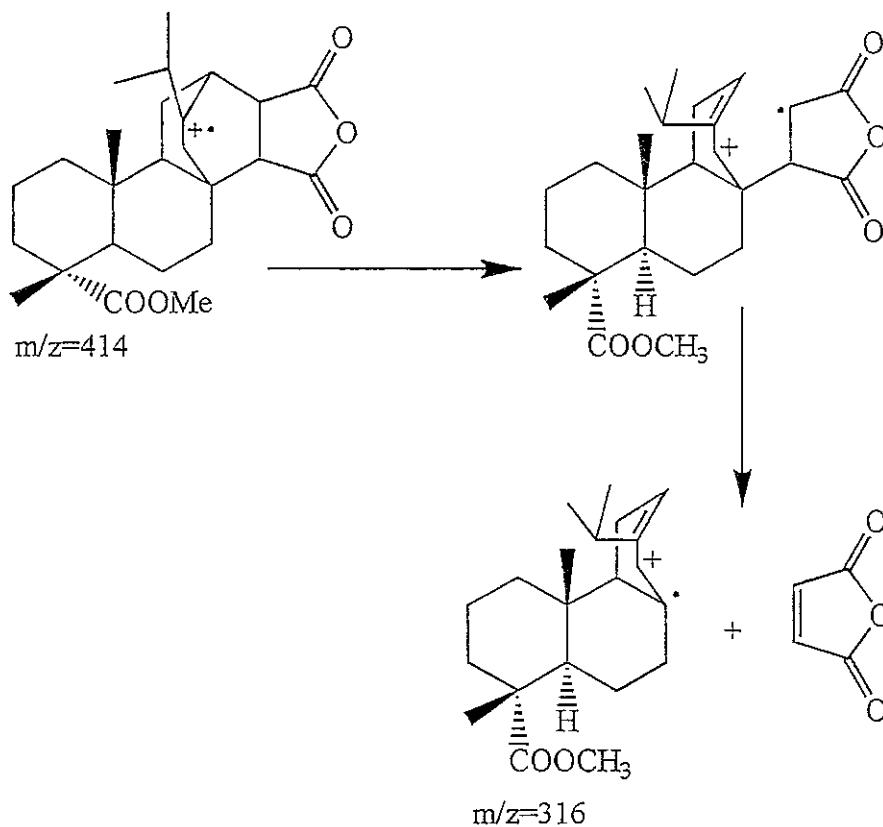


Fig. 91: Reacção de Retro Diels-Alder com retenção de carga para o maleopimarato de metilo 35.b.

#### 2.3.4.2.2 - Aducto de Diels-Alder de tetracianoetileno com levopimarato de metilo 70

pico	ião
443	$[M+H]^+$
429	$[M-CH_3]^+$
385	$[M-COOCH_3]^+$
101	$C_5H_9O_2^+$

Tabela 8: Alguns fragmentos do aducto de Diels-Alder de tetracianoetileno com levopimarato de metilo 70.

O espectro de massa de EI do composto **70** apresenta um conjunto de fragmentações (Tabela 8), semelhantes às do composto **35.b**, sendo pico base ( $m/z$  316) resultante de uma reacção de Retro Diels-Alder com retenção de carga (Fig. 92).

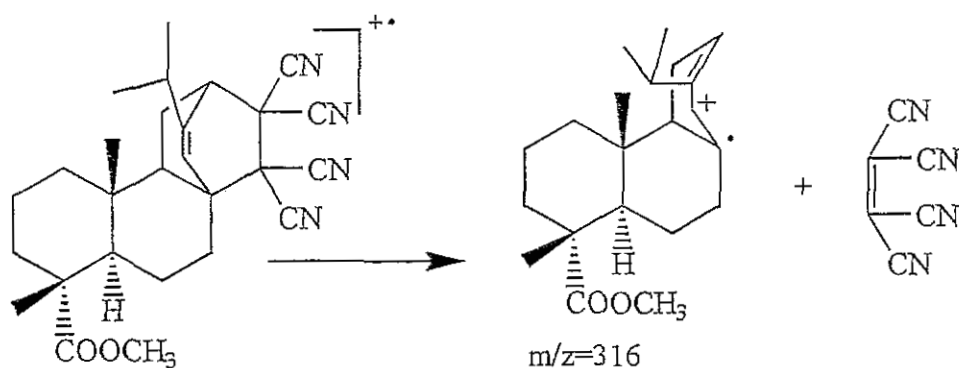


Fig. 92: Reacção de Retro Diels-Alder com retenção de carga para o aducto de Diels-Alder de tetracianoetileno com levopimarato de metilo **70**.

Saliente-se que no espectro de massa de EI do composto **70** não é detectado o ião molecular ( $M^+$ ,  $m/z$  442), mas um ião  $[M+H]^+$  de baixa intensidade a  $m/z$  443. Por outro lado, é ainda possível observar um pico a  $m/z$  429 correspondente ao ião  $[M-CH_3]^+$ , não observado no composto **35.b**, que resulta, provavelmente, da perda do metilo C-20 ( $^*CH_3$ ).

### 3. - PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 - Reagentes e equipamento

Os solventes utilizados eram analiticamente puros, ou comerciais purificados por destilação.

O THF foi seco por refluxo sobre potássio metálico até adquirir uma cor azul forte com adição de benzofenona e destilado de seguida.

O tolueno foi seco sobre fio de sódio, e passado por alumina activada imediatamente antes de ser usado.

A evolução das reacções foi seguida por tlc usando folhas plastificadas revestidas com sílica gel 60 N-HR/UV<sub>254</sub> da Macherey Nigel ou sílica gel 60 F<sub>254</sub> Merck. As cromatografias preparativas foram efectuadas em placas de vidro (20X20), previamente revestidas com uma camada de sílica gel Merck 60 GF<sub>254</sub>, de 0,5 mm de espessura. A revelação das placas de tlc foi feita à luz ultravioleta a  $\lambda$  254 e 366 nm. As purificações por cromatografia em coluna foram efectuadas em colunas de sílica gel 60 Merck ou Riedel, de granulometria 70-230 mesh.

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho de placa aquecida Reichert, modelo Thermovar e não foram corrigidos.

Os espectros de RMN foram adquiridos no aparelho Bruker AMX 300 da Universidade de Aveiro, utilizando como solvente  $\text{CDCl}_3$ , (excepto nos casos em que outro é referido), utilizando TMS como referência interna. As experiências de INEPT selectivo foram optimizadas para uma constante de acoplamento de longa distância de 7 Hz.<sup>138</sup> Nas experiências de RMN bidimensional foram usados microprogramas da Bruker:

- Espectro COSY( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ) - microprogram COSY;
- Espectro HETCOR( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) - microprogram HXCO;
- Espectro NOESY - microprogram NOESYTP (tempo de mistura de 800 ms).

Os espectros de massa (de baixa resolução) foram adquiridos no espectrómetro de Massa VG-AutoSpec Q do Departamento de Química da Universidade de Aveiro. Os espectros de massa de alta resolução foram adquiridos no espectrometro de massa VG-AutoSpec Q do CESAMO - Universidade de Bordeaux.

As microanálises elementares foram realizadas num analisador Carlo Erba 1106 do ITQB.

Os dados cristalográficos foram recolhidos num sistema de "Image Plate MAR system" equipado com radiação monocromática de molibdénio ( $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$ ). Os cálculos para a resolução das estruturas foram efectuados com o programa SHELX97<sup>147</sup> e as respectivas estruturas representadas com recurso ao programa ZORTEP.<sup>148</sup> Os estudos de mecânica molecular foram realizados utilizando o programa CERIU2 "package software, release 3.0."<sup>149</sup>

As análises de GC-MS da colofónia metilada foram realizadas um cromatógrafo Hewlett Packard 5890, equipado com um detector MSD - série II e uma coluna SPB-5 fornecida pela Supelco (30 m, 0.25 mm de diâmetro interno, 0.25  $\mu\text{m}$  de espessura de filme), usando Hélio como gás de arraste (35 cm/s). As análises quantitativas foram feitas usando a mesma coluna num cromatógrafo Varian STAR 3400Cx equipado com um detector de ionização de chama, usando hidrogénio como gás de arraste (50cm/s). As condições usadas foram as seguintes:

- temperatura do injector: 220°C;
- temperatura do detector: 250°C;
- temperatura inicial da coluna: 200°C (durante 1 minuto);
- temperatura final da coluna: 250°C;
- rampa de temperatura: 10°C/mn;
- gás de arraste: hélio (35cm/s);
- split 1:100

Os ácidos resínicos foram caracterizados na forma de ésteres metílicos, não tendo a amostra sofrido qualquer pré-purificação.

### 3.2 - Metilacção da colofónia

A colofónia foi metilada com diazometano segundo o método descrito na literatura, usando N-metil-N-nitroso-4-toluenosulfonamida como agente precursor do diazometano.<sup>99</sup>

### 3.3 - Síntese de desidroabietato de metilo 11.b

Uma mistura de colofónia metilada (15.5 g) e paládio sobre carvão (10%) (1500 mg) foi aquecida a 200°C sob atmosfera de azoto durante 2 horas, ao fim deste tempo a análise de GC da mistura reacional indicava a conversão total dos abietadienoatos de metilo. Após arrefecimento a mistura reacional foi dissolvida em clorofórmio, e passada por celite para eliminar o Pd/C. O solvente foi evaporado e o produto da reacção 11.b purificado por cromatografia em coluna eluindo com uma mistura de éter de petróleo: diclorometano (6:4). (11.0 g, 70 %)

p.f.: 62.3-63.0°C (Lit. 62.5-63.0°C)<sup>64</sup>

RMN  $^1\text{H}$ : 1.22 (3H, s, H-20), 1.23 (6H, d, J 7.0 Hz, H-16,17), 1.28 (3H, s, H-19), 1.37-1.59 (2H, m, H-1,6), 1.63-1.91 (5H, m, H-2,3,6), 2.25 (1H, dd, J 12.5 e 2.1 Hz, H-5), 2.31 (1H, d, J 17.9 Hz, H-1), 2.79-2.92 (3H, m, H-7,15), 3.67 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>), 6.90 (1H, s, H-14), 7.01 (1H, dd, J 8.1 e 1.6 Hz, H-12), 7.18 (1H, d, J 8.1 Hz, H-11).

RMN  $^{13}\text{C}$ : 16.5 (C-19), 18.5 (C-2), 21.7 (C-6), 24.0 (C-16,17), 25.1 (C-20), 30.0 (C-7), 33.4 (C-15), 36.6 (C-3), 36.9 (C-10), 37.9 (C-1), 44.8 (C-5), 47.6 (C-4), 51.9 (4-COOCH<sub>3</sub>), 123.9 (C-12), 124.1 (C-11), 126.8 (C-14), 134.7 (C-8), 145.7 (C-13), 146.9 (C-9), 179.1 (C-18).

EM/IE m/z (int. rel.%): 314 (M<sup>+</sup>, 14), 299 (16), 240 (20), 239 (100), 197 (6), 143 (6), 141 (8), 131 (5), 129 (6), 128 (5), 71 (5), 69 (5), 57 (8), 55 (7), 44 (11), 43 (12), 41 (13).

### 3.4 - Síntese de 12-acetil-desidroabietato de metilo 47

A uma solução de desidroabietato de metilo 11.b (7.01 g; 22.3 mmol) em nitrobenzeno (40 ml), colocada em banho de gelo e sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 2.3 equivalentes de AlCl<sub>3</sub> (6.70 g, 50.2 mmol) e 1.6 equivalentes de cloreto de acetilo (2.5 ml, 35.2 mol). A mistura foi deixada sob agitação durante 12 horas. Após esse período a solução orgânica foi vertida sobre uma solução aquosa saturada em NaHCO<sub>3</sub> e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O solvente foi passado por sulfato de sódio anidro e removido no evaporador rotativo. O nitrobenzeno foi removido por arrastamento de vapor de água no evaporador rotativo. O resíduo obtido foi retomado em clorofórmio e purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo inicialmente com éter de petróleo para eliminar os restos de nitrobenzeno e de seguida com diclorometano. O produto puro foi cristalizado a partir de uma mistura éter de petróleo:diclorometano 1:1. (3.28 g, 41.3%)

p.f.: 135.4-136.1°C (Lit. 133.5-134°C)<sup>64</sup>

RMN  $^1\text{H}$ : 1.19 e 1.21 (6H, d, J 7.4 Hz, H-16,17), 1.21 (3H, s, H-20), 1.28 (3H, s, H-19), 1.40-1.57 (2H, m, H-1,6), 1.65-1.91 (5H, m, H-2,3,6), 2.22 (1H, dd, J 2.1 e 12.5 Hz, H-

5), 2.32 (1H, d, J 12 Hz, H-1), 2.55 (3H, s, H-1'), 2.90 (2H, m, H-7), 3.47 (1H, hept, 6.8 Hz, H-15), 3.67 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>), 7.04 (1H, s, H-14), 7.40 (1H, s, H-11).

**RMN <sup>13</sup>C:** 16.4 (C-19), 18.4 (C-2), 21.4 (C-6), 24.0 e 24.2 (C-16, 17), 25.1 (C-20), 28.6 (C-15), 29.9 (C-7), 30.5 (C-1'), 36.5 (C-3), 36.8 (C-10), 37.8 (C-1), 44.6 (C-5), 47.5 (C-4), 52.0 (4-COOCH<sub>3</sub>), 124.3 (C-11), 127.0 (C-14), 136.3 (C-12), 138.7 (C-8), 144.9 (C-13), 146.5 (C-9), 178.9 (C-18), 203.3 (12-CO).

**EM/IE m/z (int. rel. %):** 356 (M<sup>+</sup>, 40), 341 (27), 297 (6), 281 (100), 239 (9), 227 (6), 215 (11), 197 (8), 153 (6), 128 (7), 115 (7), 59 (10).

**Difração de raios X:** A estrutura cristalina do composto 47 foi determinada por difração de raios X. O composto cristalizou no grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> com  $a=7.467(8)$ ,  $b=10.813(12)$  e  $c=25.530(12)$  Å. A Fig. 40 apresenta a estrutura molecular do composto 47 conjuntamente com o esquema usado na numeração dos átomos. Os dados relativos à estrutura cristalina e aos ângulos de torção endocíclicos deste composto são apresentados na Tabela 9 e na Tabela 10 respectivamente.

### 3.5 - Síntese de 12-(*p*-metoxicinamoil)desidroabietato de metilo 53

A uma solução de 12-acetildesidroabietato de metilo 47 (108 mg; 0.303 mmol) em tetra-hidrofurano seco (15 ml), sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 2.1 equivalentes de NaH (15 mg, 0.62 mmol) e 1.4 equivalentes de *p*-metoxibenzaldeído (56 mg, 0.41 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 12 horas. Após esse período a solução orgânica foi vertida sobre água e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O solvente foi passado por sulfato de sódio anidro e removido no evaporador rotativo; o resíduo foi retomado em clorofórmio e purificado por cromatografia em camada fina de sílica eluindo com uma mistura de éter de petróleo-diclorometano (1:1). O produto puro foi cristalizado a partir de uma mistura éter de petróleo : diclorometano (1:1). (115 mg, 80%)

p.f.: 129.3-130.5 °C



**RMN  $^1\text{H}$ :** 1.19 e 1.22 (6H, d, J 6.8 Hz, H-16,17), 1.22 (3H, s, H-20), 1.28 (3H, s, H-19), 1.43-1.54 (2H, m, H-1,6), 1.66-1.79 (3H, m, H-2,3), 1.81-1.90 (2H, m, H-3,6), 2.24 (1H, dd, J 2.2 e 12.4 Hz, H-5), 2.27 (1H, d, J 12.7 Hz, H-1), 2.94 (2H, m, H-7), 3.19 (1H, hept, J 6.8 Hz, H-15), 3.68 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>), 3.85 (3H, s, 4'-OCH<sub>3</sub>), 6.92 (2H, d, J 8.8 Hz, H-3',5'), 6.94 (1H, d, J 16.1 Hz, H- $\alpha$ ), 7.05 (1H, s, H-14), 7.21 (1H, s, H-11), 7.35 (1H, d, J 16.1 Hz, H- $\beta$ ), 7.49 (2H, d, J 8.8 Hz, H-2',6').

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** 16.5 (C-19), 18.4 (C-2), 21.5 (C-6), 24.1 e 24.3 (C-16,17), 25.0 (C-20), 29.3 (C-15), 30.0 (C-7), 36.6 (C-3), 36.9 (C-10), 37.8 (C-1), 44.8 (C-5), 47.6 (C-4), 52.0 (4-COOCH<sub>3</sub>), 55.4 (4'-OCH<sub>3</sub>), 114.4 (C-3',5'), 123.6 (C-11), 125.8 (C- $\alpha$ ), 126.5 (C-14), 127.3 (C-1'), 130.1 (C-2',6'), 136.7 (C-12), 137.4 (C-8), 144.0 (C-13), 145.8 (C- $\beta$ ), 146.5 (C-9), 161.6 (C-4'), 179.0 (C-18), 198.2 (12-CO).

**EM/IE m/z (int. rel. %):** 474 (M<sup>+</sup>,100), 459 (10), 431 (9), 399 (12), 353 (51), 341 (21), 277 (17), 265 (13), 237 (12), 261 (20), 133 (11), 121 (89), 91 (9).

#### MICROANÁLISE ELEMENTAR:

Composição elementar: C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>

Calculado: C 78.45%; H 8.07%.

Encontrado: C 78.48%; H 8.36%;

**Difracção de raios X:** A estrutura do composto **53** foi determinada por difracção de raios X de cristal único. O composto cristalizou no grupo espacial  $P2_1$  com  $a = 6.222(9)$ ,  $b = 8.153(9)$  e  $c = 26.35(2)$  Å e  $\beta = 94.21(1)^\circ$ . A Fig. 43 apresenta a estrutura molecular do composto **53** conjuntamente com o esquema usado na numeração dos átomos. Os dados relativos à estrutura cristalina e aos ângulos de torção endocíclicos deste composto são apresentados na Tabela 9 e na Tabela 10 respectivamente .

Formula molecular	47 C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> O <sub>3</sub>	53 C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>
<i>Mr</i>	355.48	474.61
Sistema cristalino	Ortorrombico	Monoclinico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
<i>a</i> / Å	7.467(8)	6.222(9)
<i>b</i> / Å	10.813(12)	8.153(9)
<i>c</i> / Å	25.530(14)	26.35(2)
$\beta$ / °	(90.0)	94.21(1)
<i>U</i> / Å <sup>3</sup>	2061(3)	1333(3)
<i>Z</i>	4	2
<i>D<sub>c</sub></i> / g cm <sup>-3</sup>	1.145	1.182
Limites de $\theta$ / °	3.3-26.0	2.9- 26.1
Reflexões medidas	0 ≤ <i>h</i> ≤ 8, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 12, -30 ≤ <i>l</i> ≤ 30	0 ≤ <i>h</i> ≤ 7, -9 ≤ <i>k</i> ≤ 9, -32 ≤ <i>l</i> ≤ 32
n° de reflexões medidas	1838	3764
n° de reflexões únicas ( <i>R<sub>int</sub></i> )	1542 (0.0228)	3599 (0.0464)
Data / parameters	1542/238	3599/323
<i>R</i> and <i>R<sub>w</sub></i> [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	0.0645, 0.1855	0.0880, 0.2672

Tabela 9 Dados cristalográficos para os compostos 47 e 53

Composto	47	53
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	56.6(4)	59.5(8)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-53.1(5)	-55.9(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	51.5(7)	55.2(6)
C(4)-C(5)-C(10)-C(1)	-49.9(7)	-53.6(6)
C(5)-C(10)-C(1)-C(2)	51.5(6)	53.7(7)
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-56.2(5)	-58.8(8)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	33.0(8)	49.1(8)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-3.4(9)	-22.4(8)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	2.7(8)	11.1(8)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	-29.6(6)	-25.1(7)
C(9)-C(10)-C(5)-C(6)	59.0(6)	53.0(6)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	-62.8(7)	-67.0(7)

Tabela 10 Ângulos de torção endocíclicos registrados para os compostos 47 e 53

### 3.6 - Síntese de 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo 54

A uma solução de 12-acetildesidroabietato de metilo 47 (102 mg; 0.287 mmol) em tetra-hidrofurano seco (15 ml), sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 2.0 equivalentes de NaH (14 mg, 0.57 mmol) e 1.4 equivalentes de cinamaldeído (52 mg, 0.40 mol). A mistura foi vertida sobre água e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução orgânica foi passada por sulfato de sódio anidro e o solvente removido no evaporador rotativo. O resíduo, retomado em clorofórmio, foi purificado por cromatografia em camada fina de sílica, eluindo com uma mistura de éter de petróleo-diclorometano (1:1). O produto puro foi cristalizado a partir de uma mistura éter de petróleo : diclorometano 1:1. (105 mg, 78%)

p.f.: 152.3-154.5°C

RMN <sup>1</sup>H: 1.19 e 1.21 (6H, d, J 6.9 Hz, H-16,17), 1.22 (3H, s, H-20), 1.28 (3H, s, H-19), 1.43-1.55 (2H, m, H-1,6), 1.65-1.93 (5H, m, H-2,3,6), 2.24 (1H, dd, J 2.1 e 12.5 Hz, H-5), 2.29 (1H, d, J 12.6 Hz, H-1), 2.93 (2H, m, H-7), 3.20 (1H, hept, J 6.8 Hz, H-15), 3.68 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>), 6.61 (1H, d, J 15.2 Hz, H-α), 6.90 (1H, d, 15.4 Hz, H-δ), 6.98 (1H, m, H-γ), 7.04 (1H, s, H-14), 7.18 (1H, dd, J 9.9 e 15.2 Hz, H-β), 7.20 (1H, s, H-11), 7.35 (3H, m, H-3',4',5'), 7.48 (2H, dd, J 1.5 e 8.0 Hz, H-2',6').

RMN <sup>13</sup>C: 16.5 (C-19), 18.4 (C-2), 21.5 (C-6), 24.1 e 24.3 (C-16,17), 25.1 (C-20), 29.3 (C-15), 30.0 (C-7), 36.6 (C-3), 36.9 (C-10), 37.8 (C-1), 44.7 (C-5), 47.6 (C-4), 52.0 (4-COOCH<sub>3</sub>), 123.6 (C-11), 126.5 (C-14), 126.8 (C-γ), 127.3 (C-2', 6'), 128.8 (C-3', 4'), 129.2 (C5'), 131.2 (C-α), 136.0 (C-1'), 136.5 (C-12), 137.5 (C-8), 141.5 (C-δ), 144.1 (C-13), 145.8 (C-β), 146.5 (C-9), 179.0 (C-18), 198.0 (12-CO).

EM/IE m/z (int. rel.%): 470 (M<sup>+</sup>,100), 455 (21), 427 (6), 401 (20), 395 (25), 366 (17), 353(52), 351 (14), 341 (14), 329 (8), 391 (29), 273 (11), 265 (9), 237 (8), 197 (9), 157 (14), 129 (15), 128 (18), 117 (23), 115 (13), 91 (28).

**MICROANÁLISE ELEMENTAR:**Composição elementar: C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>

Calculado: C 81.66%; H 8.14%.

Encontrado: C 81.81%; H 8.30%;

**3.7 - Síntese de 12-[3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil]-desidroabietato de metilo 57**

A uma solução de 12-acetil-desidroabietato de metilo 47 (100 mg; 0.28 mmol) em THF seco na altura, sob atmosfera de azoto a -78°C, adicionaram-se 3.6 equivalentes de BuLi (0,4 ml, 1 mmol) e, após 25 minutos, 2.5 equivalentes de cloreto de *m*-metoxibenzoílo (0,1 ml, 0.71 mmol). A mistura foi deixada sob agitação até atingir a temperatura ambiente. Após esse período a solução orgânica foi vertida sobre H<sub>2</sub>O, e acidificada a pH=3 por adição de uma solução aquosa de HCl, e de seguida extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução orgânica foi passada por sulfato de sódio anidro e o solvente removido no evaporador rotativo. O resíduo foi retomado em clorofórmio e purificado por cromatografia em camada fina de sílica eluindo com uma mistura de éter de petróleo-acetato de etilo (95:5). O composto foi obtido como uma película oleosa na parede dos balões. (15.1 mg, 11%)

**RMN <sup>1</sup>H:** 1.23 (3H, s, H-20), 1.23 e 1.26 (6H, d, J 6.8 Hz, H-16,17), 1.28 (3H, s, H-19), 1.36-1.58 (2H, m, H-1,6), 1.63-1.93 (5H, m, H-2,3,6), 2.23 (1H, dd, J 2.0, 12.5 Hz, H-5), 2.33 (1H, d, J 12.2 Hz, H-1), 2.93 (2H, m, H-7), 3.44 (1H, hept, J 6.9 Hz, H-15), 3.67 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>), 3.87 (3H, s, 3''-OCH<sub>3</sub>), 6.50 (1H, s, H-2'), 7.24 (2H, m, H-14,4''), 7.43 (1H, s, H-11), 7.50 (1H, m, H-5''), 7.63 (2H, m, H-2'',6'').

**RMN <sup>13</sup>C:** 16.5 (C-19), 18.4 (C-2), 21.5 (C-6), 24.2 e 24.4 (C-16,17), 25.0 (C-20), 29.2 (C-15), 29.9 (C-7), 36.6 (C-3), 37.0 (C-10), 37.9 (C-1), 44.7 (C-5), 47.6 (C-4), 52.0 (4-COOCH<sub>3</sub>), 55.4 (3''-OCH<sub>3</sub>), 98.0 (C-2'), 111.9 e 119.5 (C-2'',6''), 118.5 (C-4''), 124.1 (C-11), 126.8 (C-14), 129.6 (C-5''), 134.1 (C-1''), 136.8 (C-12), 138.2 (C-8), 144.2 (C-13), 147.0 (C-9), 159.8 (C-3''), 179.0 (C-18), 184.4 e 191.7 (C-1',3').

EM/IE m/z (int. rel. %): 490 (M+, 30), 447 (33), 355 (33), 341 (100), 338 (17), 313 (11), 283 (29), 265 (18), 143 (17), 135 (64), 107 (16), 85 (14), 83 (21), 77 (14), 55 (10).

**HR-MS:**

Composição elementar: C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>

Massa calculada: 490.2719

Massa obtida: 490.2692

### 3.8 - Síntese de 12-[5(3)-(3-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 52

A uma solução de 12-(3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoil)desidroabietato de metilo 57 (80 mg; 0.16 mmol), em metanol (70 ml) a refluxo e sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 2.6 equivalentes de hidrato de hidrazina (20 µl, 0.41 mmol). A mistura foi deixada sob agitação e refluxo durante 12 horas. Após esse período a solução orgânica foi vertida sobre água e extraída com CHCl<sub>3</sub>. O extracto foi passado por sulfato de sódio anidro, concentrado e purificado por cromatografia em camada fina de sílica eluindo com uma mistura de éter de petróleo-acetato de etilo (9:1). O composto foi obtido como uma película oleosa nas paredes do balão. (49.7 mg, 64%)

**RMN <sup>1</sup>H:** 1.18 e 1.21 (6H, d, J 6.9 Hz, H-16,17), 1.23 (3H, s, H-20), 1.29 (3H, s, H-19), 1.44-1.56 (2H, m, H-1,6), 1.64-1.94 (5H, m, H-2,3,6), 2.25 (1H, dd, J 2.1 e 12.4 Hz, H-5), 2.29 (1H, m, H-1), 2.94 (2H, m, H-7), 3.17 (1H, hept, J 6.8 Hz, H-15), 3.68 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>), 3.88 (3H, s, 3''-OCH<sub>3</sub>), 6.60 (1H, s, H-4'), 6.90 (1H, m, H-4''), 7.07 (1H, s, H-14), 7.21 (1H, s, H-11), 7.34 (1H, m, H-5''), 7.40 (2H, m, H-2'',6'').

**RMN <sup>13</sup>C:** 16.5 (C-19), 18.4(C-2), 21.6 (C-6), 24.2 e 24.4 (C-16,17), 25.1 (C-20), 29.2 (C-15), 29.8 (C-7), 36.6 (C-3), 36.9 (C-10), 37.9 (C-1), 44.7 (C-5), 47.6 (C-4), 52.0 (4-COOCH<sub>3</sub>), 55.3 (3''-OCH<sub>3</sub>), 103.3 (C-4'), 110.8 (C-2''), 113.9 (C-4''), 118.2 (C-6''), 125.6 (C-11), 126.4 (C-5''), 136.4 (C-8,12), 144.4 (C-13), 147.2 (C-9), 159.9 (C-3''), 179.0 (C-18).

EM/IE  $m/z$  (int. rel. %): 487 (35), 486 ( $M^-$ , 100), 485 (22), 471 (15), 412 (15), 411 (45), 386 (12), 369 (10), 356 (11), 355 (11), 354 (14), 342 (18), 341 (65), 340 (13), 339 (27), 338 (68), 311 (14), 281 (36), 236 (39), 222 (12), 208 (62), 194 (32), 179 (15), 177 (80), 167 (11), 165 (15), 163 (26), 149 (33), 145 (28), 136 (24), 135 (23), 134 (22), 133 (19), 123 (37), 121 (32), 117 (20), 115 (11), 111 (11), 109 (12), 107 (15), 105 (20), 97 (15), 95 (15), 91 (21), 89 (26), 85 (15), 83 (20), 8 (19), 77 (31), 73 (16), 71 (24), 69 (33), 67 (17), 63 (17), 57 (42), 55 (46), 51 (25).

**HR-MS:**

Composição elementar:  $C_{31}H_{38}N_2O_3$

Massa calculada: 486.2882

Massa obtida: 486.2869

### 3.9 - Síntese de 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il] desidroabietato de metilo 66

A uma solução de 12-(*p*-metoxicinamoil)desidroabietato de metilo **53** (101 mg; 0,213 mmol), em metanol (100 ml) a refluxo, sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 29,1 equivalentes de hidrato de hidrazina (30  $\mu$ l, 6.19 mmol). Após 5 horas a solução foi vertida sobre  $H_2O$  e extraída com  $CHCl_3$ . O extracto foi passado por sulfato de sódio anidro, concentrado e purificado por cromatografia em camada fina de sílica eluindo com uma mistura de éter de petróleo-acetato de etilo (8:2). Foram isolados dois compostos : o 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il] desidroabietato de metilo **66** e o 12-[3-hidrazino-3-(4-metoxifenil)propanoil]-desidroabietato de metilo **68**. Quando a reacção foi levada a cabo em  $CD_3OD$ , a análise directa da mistura reaccional permitiu a identificação de 12-[5-(4-metoxifenil)pirazolina-3-il] desidroabietato de metilo **67**. Os compostos **66** e **68** foram obtidos como uma película oleosa nas paredes dos balões.

**3.9.1 - 12-[5(3)-(4-metoxifenil)pirazol-3(5)-il]desidroabietato de metilo 66**

(19.8 mg, 19.2%)

RMN <sup>1</sup>H: 1.17 e 1.20 (6H, d, J 6.8 Hz, H-16,17), 1.22 (3H, s, H-20), 1.28 (3H, s, H-19), 1.42-1.54 (2H, m, H-1,6), 1.63-1.93 (5H, m, H-2,3,6), 2.24 (1H, dd, J 2.1 e 12.3 Hz, H-5), 2.28 (1H, m, H-1), 2.94 (2H, m, H-7), 3.20 (1H, hept, J 6.8 Hz, H-15), 3.68 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>), 3.85 (3H, s, 4'-OCH<sub>3</sub>), 6.53 (1H, s, H-4'), 6.95 (2H, d, J 8.8 Hz, H-3'',5''), 7.06 (1H, s, H-14), 7.22 (1H, s, H-11), 7.73 (2H, d, J 8.8 Hz, H-2'',6'').

RMN <sup>13</sup>C: 16.5 (C-19), 18.5 (C-2), 21.6 (C-6), 24.2 e 24.4 (C-16,17), 25.1 (C-20), 29.2 (C-15), 29.8 (C-7), 36.6 (C-3), 36.9 (C-10), 37.9 (C-1), 44.7 (C-5), 47.6 (C-4), 52.0 (4-COOCH<sub>3</sub>), 55.3 (4''-OCH<sub>3</sub>), 102.7 (C-4'), 114.1 (C-3'',5''), 125.3 (C-1''), 125.7 (C-11), 126.3 (C-14), 126.9 (C-2'',6''), 136.2 (C-8,12), 144.4 (C-13), 147.1 (C-9), 179.1 (C-18).

EM/IE m/z (int. rel. %): 487 (36), 486 (M<sup>+</sup>,100), 485 (20), 473 (30), 471 (13), 411 (25), 341 (29), 339 (16), 338 (43), 292 (15), 281 (18), 236 (16), 208 (23), 194 (15), 177 (30), 167 (26), 163 (16), 135 (15), 134 (16), 121 (34), 77 (15), 71 (22), 57 (25), 55 (18).

**HR-MS:**

Composição elementar: C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Massa calculada:486.2882

Massa obtida:486.2862

**3.9.2 - 12-[3-hidrazino-3-(4-metoxifenil)propanoil]desidroabietato de metilo****68**

(12.1 mg, 14%)

RMN <sup>1</sup>H: 1.17 (3H, s, H-20), 1.20 (6H, m, H-16,17), 1.27 (3H, s, H-19), 1.41-1.48 (2H, m, H-1,6), 1.61-1.92 (5H, m, H-2,3,6), 2.19 (1H, dd, J 2.0 e 12.5 Hz, H-5), 2.23 (1H, m, H-1), 2.90 (2H, m, H-7), 3.26 (2H, m, H-2'), 3.41 (1H, heptd, J 1.2 e 6.8 Hz, H-15), 3.67 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, 4''-OCH<sub>3</sub>), 5.26 (1H, m, H-3'), 6.91 (2H, d, J 8.7 Hz, H-3'',5''), 7.05 (1H, s, H-14), 7.30 (1H, d, J 1.2 Hz, H-11), 7.35 (2H, d, J 8.7 Hz, H-2'',6'').

**RMN <sup>13</sup>C:** 16.4 (C-19), 18.3 (C-2), 21.3 (C-6), 24.1 e 24.3 (C-16,17), 25.0 (C-20), 28.7 (C-15), 29.9 (C-7), 36.5 (C-3), 36.9 (C-10), 37.8 (C-1), 44.6 (C-5), 47.5 (C-4), 50.7 (C-3'), 52.0 (4-COOCH<sub>3</sub>), 55.3 (4''-OCH<sub>3</sub>), 70.2 (C-2''), 113.9 (C-3'',5''), 124.0 (C-11), 127.0 (C-2'',6''), 127.2 (C-14), 135.2 (C-1''), 135.7 (C-12), 139.3 (C-8), 145.2 (C-13), 146.7 (C-9), 159.1 (C-4''), 178.9 (C-18), 205.6 (C-1').

**EM/IE m/z (int. rel. %):** 476 (39), 474 (64), 459 (11), 431 (7), 399 (5), 358 (16), 357 (35), 356 (70), 355 (35), 353 (23), 343 (18), 342 (30), 341 (71), 340 (53), 339 (24), 325 (20), 313 (7), 283 (45), 282 (52), 281 (100), 265 (23), 239 (18), 237 (20), 215 (18), 181 (15), 167 (16), 155 (18), 150 (25), 149 (16), 141 (18), 137 (26), 136 (51), 135 (68), 128 (16), 121 (50), 107(17), 92 (16), 91 (15), 77(38), 65 (15), 55 (20).

**HR-MS:**

Íão encontrado: [M-H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>O<sub>4</sub>)

Massa calculada: 475.2848

Massa obtida: 475.2929

**3.9.3 - 12-[5-(4-metoxifenil)pirazolina-3-il]desidroabietato de metilo 67**

**RMN <sup>1</sup>H:** 1.16 e 1.18 (6H, d, J 2.5 Hz, H-16,17), 1.20 (1H, m, H-4'), 1.21 (3H, s, H-20), 1.28 (3H, s, H-19), 1.36-1.46 (2H, m, H-1,6), 1.62-1.93 (5H, m, H-2,3,6), 2.14 (1H, dd, J 2.0 e 12.1 Hz, H-5), 2.34 (1H, d, J 13.3 Hz, H-1), 2.87 (2H, m, H-7), 3.35-3.49 (2H, m, H-15,4'), 3.67 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>), 3.79 (3H, s, 4''-OCH<sub>3</sub>), 4.84 (1H, m, H-5'), 6.92 (2H, d, J 8.7 Hz, H-3'',5''), 7.03 (1H, s, H-14), 7.15 (1H, s, H-11), 7.34 (2H, d, J 8.7 Hz H-2'',6'').

**EM/IE m/z (int. rel. %):** 488 (M<sup>+</sup>, 66%), 381 (9), 341 (8), 339 (31), 338 (100), 278 (9), 263 (6), 223 (5), 165 (5), 157 (5), 150 (6), 149 (9), 136 (18), 135 (12), 134 (20), 121 (18), 91 (8), 77 (8), 65 (5), 59 (9), 57 (9), 55 (8), 44 (18), 43 (12), 41 (22), 40 (12), 39 (10), 38 (6), 36 (21), 35 (5), 32 (31).



### 3.10 - Síntese de 12-(5-fenilpentanoil)desidroabietato de metilo 69

A uma solução de 12-cinamalacetildesidroabietato de metilo **54** (43 mg; 0.091 mmol), em THF (20 ml) em refluxo, sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 25 equivalentes de hidrato de hidrazina (10 $\mu$ , 2,27 mmol). Após 17 horas adicionou-se 5.371 g de KMnO<sub>4</sub>. Após o aparecimento de coloração violeta, a solução foi filtrada e extraída com CHCl<sub>3</sub>. O extracto foi passado por sulfato de sódio anidro, concentrado e purificado por cromatografia em camada fina de sílica, usando uma mistura de éter de petróleo-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1). O composto foi obtido como uma película oleosa nas paredes do balão. (6,8 mg, 15.7%)

**RMN <sup>1</sup>H:** 1.18 e 1.21 (6H, d, J 6.7 Hz, H-16,17), 1.20 (3H, s, H-20), 1.28 (3H, s, H-19), 1.41-1.54 (2H, m, H-1,6), 1.64-1.87 (9H, m, H-2,3,6,3',4'), 2.21 (1H, dd, J 2.2 e 12.5 Hz, H-5), 2.27 (1H, d, J 11.7 Hz, H-1), 2.65 (2H, t, J 7.1 Hz, H-2'), 2.87 (4H, m, H-7,5'), 3.28 (1H, hept, J 6.8 Hz, H-15), 3.67 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>), 7.02 (1H, s, H-14), 7.17 (3H, m, H-3'',4''5''), 7.27 (3H, m, H-11,2'',6'').

**RMN <sup>13</sup>C:** 16.5 (C-19), 18.5 (C-2), 21.5 (C-6), 24.2 (C-16,17), 24.4 (C-3' ou 4'), 25.1 (C-20), 28.9 (C-15), 29.9 (C-7), 31.1 (C-3' ou 4'), 35.8 (C-2'), 36.6 (C-3), 36.9 (C-10), 37.9 (1), 42.6 (C-5'), 44.7 (C-5), 47.6 (C-4), 52.0 (18-COOCH<sub>3</sub>), 123.3 (C-11), 125.7 (C-4'), 126.9 (C-14), 128.3 (C-2'',6''), 128.4 (C-3'',5''), 136.9 (C-12), 138.2 (C-8), 142.3 (C-1''), 144.4 (C-13), 146.5 (C-9), 179.0 (C-18), 206.3 (C-1').

**EM/FAB+ m/z:** (M+H)<sup>+</sup> 475.

#### **HR-MS:**

Composição elementar: C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>

Massa calculada para M+H: 475.3212

Massa obtida para M+H: 475.3333

### 3.11 - Síntese do maleopimarato de metilo 35.b

As várias reacções foram elaboradas (tabela 6) do seguinte modo: dissolveram-se 1,4 g de colofónia metilada em tolueno seco, sobre atmosfera de azoto. Após a mistura ter atingido a temperatura desejada adicionou-se a quantidade pretendida de TFA e, uma vez atingido o equilíbrio de isomerização ( $\approx 10$ min) foi adicionado o anidrido maleico (590 mg, 6.0 mmol. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica e eluido com uma mistura de éter de petróleo: diclorometano (1:1), e cristalizado em éter de petróleo: diclorometano (1:1).

As reacções foram seguidas por GC, usando-se um aparelho Varian STAR 3400Cx equipado com um detector de ionização de chama, com a mesma coluna e programa de temperatura referido para as análises por GC-MS, e usando hidrogénio como gás de arraste (50cm/s).

(1.80 g, 98%)

p.f.: 213-215°C

**RMN  $^1\text{H}$ :** 0.61 (3H, s, H-20), 0.87-0.97 (1H, m, H-1), 0.99 e 1.00 (6H, d, J 6.8 Hz, H-16,17), 1.17 (3H, s, H-19), 1.21-1.30 (2H, m, H-6,11), 1.38-1.64 (6H, m, H-1,2,3,6,9), 1.67-1.80 (4H, m, H-3,5,7,11): 2.26 (1H, heptd, J 1.1 e 6.8 Hz, H-15), 2.51 (1H, dt, J 3.0 e 13.5 Hz, H-7), 2.73 (1H, d, J 8.4 Hz, H-22), 3.11 (2H, m, H-12,21), 3.69 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>), 5.55 (1H, s, H-14).

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** 15.5 (C-20), 16.7 (C-19), 16.9 (C-2), 19.9 e 20.5 (C-16, 17), 21.6 (C-6), 27.1 (C-11), 32.7 (C-15), 34.7 (C-7), 35.6 (C-12), 36.6 (C-3), 37.6 (C-10), 37.9 (C-1), 40.4 (C-8), 45.6 (C-21), 47.0 (C-4), 49.4 (C-5), 52.0 (4-COOCH<sub>3</sub>), 53.0 (C-22), 53.2 (C-9), 125.1 (C-14), 148.0 (C-13), 171.0 e 172.7 (C-24, 25), 179.1 (C-18).

**EM/IE m/z (int. rel.%):** 414 (M<sup>+</sup>, 16), 386 (71), 371 (30), 355 (23), 339 (13), 316 (100), 299 (12), 255 (13), 239 (13), 192 (12), 187 (52), 183 (19), 181 (52), 173 (18), 159 (31), 153 (13), 149 (13), 146 (60), 143 (20), 135 (15), 133 (44), 123 (25), 121 (53), 117 (40), 109 (18), 105 (40), 101 (35), 95 (15), 91 (75), 81 (24), 77 (22), 67 (37), 55 (63).

### 3.12 - Síntese do aducto de tetracianoetileno com levopimarato de metilo 70

A reacção foi realizada do seguinte modo: dissolveram-se 1,4 g de colofónia metilada em tolueno seco sob atmosfera de azoto. Após a mistura ter atingido a temperatura desejada adicionaram-se 0.59 eq. de TFA e, uma vez atingido o equilíbrio de isomerização foi adicionado o tetracianoetileno (770 mg, 6.0 mmol). O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica e eluido com uma mistura de éter de petróleo: diclorometano (1:1), e cristalizado em éter de petróleo: diclorometano (1:1). (1,83 g, 93%)

p.f.: 89.4-90.0 °C

**RMN <sup>1</sup>H:** 0.62 (3H, s, H-20), 1.13 e 1.19 (6H, d, J 6.8 Hz, H-16,17), (1H, m, H-1), 1.17 (3H, s, H-19), 1.36-1.46 (3H, m, H-1,6,11), 1.48-1.75 (5H, m, H-2,3,6), 1.81-2.00 (3H, m, H-5,7,9), 2.21-2.30 (1H, m, H-11), 2.39 (1H, dt, J 15.0 e 3.1 Hz, H-7), 2.54 (1H, heptd, J 6 e 1.4 Hz, H-15), 3.39 (1H, s, H-12), 3.70 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>), 5.78 (1H, s, H-14).

**RMN <sup>13</sup>C:** 15.7 (C-20), 16.7 (C-2,19), 19.4 e 22.9 (C-16,17), 21.1 (C-6), 22.9 (C-11), 33.2 (C-7,15), 36.2 (C-3), 37.1 (C-1), 37.8 (C-10), 42.8 (C-12), 44.1 (C-21), 46.1 (C-9), 46.7 (C-8), 47.2 (C-4), 48.1 (C-5), 50.9 (C-22), 52.3 (4-COOCH<sub>3</sub>), 111.1 e 111.3 (C-25,26), 111.7 e 111.8 (C-23,24), 125.3 (C-14), 149.3 (C-13), 178.2 (C-18).

**EM/IE m/z (int. rel.%):** 445 (M+H<sup>+</sup>, <1), 429 («1), 385 (19), 316 (100), 257 (20), 187 (25), 181 (21), 146 (70), 134 (42), 133 (27), 121 (28), 117 (21), 109 (12), 105 (20), 101 (21), 91 (27), 81 (22), 67 (16), 55 (30).

#### 4. - BIBLIOGRAFIA

- 1 "Amber and Prehistoric people", <http://www.wtinet.com/wti/yantar3.htm>.
- 2 M. M. Cruz, "A Resina", colecção educativa, série N, nº18, Lisboa, 1966.
- 3 A. Leite, "Divisão de Estatística e Estudos Económicos", Direcção Geral das Florestas, Ministério da Agricultura, Desenvolvimento rural e das pescas, 1996.
- 4 D. Stauffer, "Study of Internacional Rosin Markets", Internacional Development Associates, Inc., 1992.
- 5 J. Froes, *Naval Stores Review*, 1988, **Sept./Oct.**, 3.
- 6 "Resina e Produtos Resinosos", Departamento de Estudos Económicos e Financeiros-Banco Borges e Irmão, 1988.
- 7 J. Sampaio, *Naval Stores Review*, 1988, **Nov./Dec.**, 6.
- 8 "Inventário Florestal Nacional. Pinheiro Bravo", Direcção Geral das Florestas, Lisboa, 1988.
- 9 P. Kramer e T. Kozlowski, "Fisiologia das Árvores", Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1960, 185.
- 10 E. Sjöstrom, "Wood Chemistry, Fundamentals and Applications", Academic Press, Espoo, 1981, 83.
- 11 B. Meyer, D. Anderson, R. Böhning e D. Fratianne, "Introdução à Fisiologia Vegetal", Fundação Calouste Gulbenkian, 2ª edição, Lisboa, 1973.
- 12 M. Castilho, *Boletim do Instituto dos Produtos Florestais - Resinosos*, 1984, **45**, 30.
- 13 A. Newman, "Chemistry of Terpenes and Terpenoids", Academic Press, Londres, 1972, 1.
- 14 V. Almeida e L. Lobo, *IPF*, 10.
- 15 J. Lourenço e J. Almeida, *Boletim do Instituto dos Produtos Florestais-Resinosos*, 1980, **30**, 5.
- 16 Kirk-Othmer, "Encyclopedia of Chemical Technology", vol. 14, John Wiley & Sons, Inc., 2ª edição, Nova Iorque, 1981, 178.
- 17 J. Derfer e S. Traynor, "Chemistry of Turpentine", em D. Zinkel e J. Russel, "Naval Stores. Production. Chemistry. Utilization.", Pulp Chemicals Association Inc., Nova Iorque, 1989, 225.

- 18 R. Albert e R. Webb, "Fragrance and Flavor Chemicals", em D. Zinkel e J. Russel, "Naval Stores. Production. Chemistry. Utilization.", Pulp Chemicals Association Inc., Nova Iorque, 1989, 497.
- 19 M. I. P. Branco, "Isomerização de ácidos resínicos. Estudo Cinético", Tese de Doutorado, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 1995.
- 20 Kirk-Othmer, "Encyclopedia of Chemical Technology", vol. 17, John Wiley & Sons, Inc., 2ª edição, Nova Iorque, 1981, 475
- 21 E. Strazdins, "Paper Sizes and Sizing", em D. Zinkel e J. Russel, "Naval Stores. Production. Chemistry. Utilization.", Pulp Chemicals Association Inc., Nova Iorque, 1989, 575.
- 22 C. Davis, "Rosin Soaps as Polymerization Emulsifiers", em D. Zinkel e J. Russel, "Naval Stores. Production. Chemistry. Utilization.", Pulp Chemicals Association Inc., Nova Iorque, 1989, 625.
- 23 D. Kennedy, K. Krajca e J. Russel, "Rosin in Adhesive Tackifiers", em D. Zinkel e J. Russel, "Naval Stores. Production. Chemistry. Utilization.", Pulp Chemicals Association Inc., Nova Iorque, 1989, 643.
- 24 R. Burke, "Rosin - Based Printing Inks", em D. Zinkel e J. Russel, "Naval Stores. Production. Chemistry. Utilization.", Pulp Chemicals Association Inc., Nova Iorque, 1989, 665.
- 25 Y. Zhang, S. Shang, X. Zhang, D. Wang e J. Hourston, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1995, **58**, 1803.
- 26 Y. Zhang, S. Shang, X. Zhang, D. Wang e J. Hourston, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1996, **59**, 1167.
- 27 B. Gigante, M. Curto, A. Lobo, S. Prabhakar, A. Slawin, H. Rzepa e D. Williams, *J. Nat. Prod.*, 1989, **52**, 85.
- 28 H. Cheung, T. Miyase, M. Lenguyen e M. Small, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 7903.
- 29 T. Keira, Y. Aizawa, H. Karube, M. Nituya, S. Shinohara, A. Kuwashima, H. Harada e T. Takata, *Industrial Health*, 1997, **35**, 1.
- 30 Uma extensa lista de publicações sobre este tema pode ser encontrada na revista *Contact Dermatitis* (ver p. ex. [www.mc.vanderbilt.edu/vumcdept/derm/contact/co005.html](http://www.mc.vanderbilt.edu/vumcdept/derm/contact/co005.html)).

- 31 T. Eberhardt, J. Han, J. Micales e R. Young, *Holzforchung*, 1994, **48**, 278.
- 32 R. Franich, P. Gadgil e L. Shain, *Physiological Plant Pathology*, 1983, **23**, 183.
- 33 T. Nakata, Y. Ohtsuka, A. Tahara e S. Tamura, *Appl. Enz. Zool.*, 1978, **12**, 360.
- 34 B. Miguel, B. Maillard e B. Delmond, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 2127.
- 35 H. Okawara, H. Nakai e M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 1087.
- 36 E. Tamelen, J. Demers, E. Taylor e K. Koller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 5424.
- 37 T. Nakata e A. Tahara, *Tetrahedron Lett.*, 1976, **18**, 1515.
- 38 Y. Ohtsuka e A. Tahara, *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, **26**, 2007.
- 39 S. Ukuda, S. Sanal, Y. Kimura, S. Tamura e A. Tahara, *Agric. Biol. Chem.*, 1976, **40**, 1327.
- 40 "Tipos de Pez. Composição Química", *Boletim do Instituto dos Produtos Florestais-Resinosos*, 1980, **30**, 8
- 41 E. Soltis e D. Zinkel, "Chemistry of Rosin", em D. Zinkel e J. Russel, "Naval Stores. Production. Chemistry. Utilization.", Pulp Chemicals Association Inc., Nova Iorque, 1989, 261.
- 42 T. Goodwin, "Introduction to Plant Biochemistry", 2ªedição, Pergamon Press, Oxford, 1986.
- 43 J. Mann, "Secondary Metabolism", 2ªedição, Oxford Science Publications, Oxford Chemistry Series, Oxford, 1995.
- 44 D. Cane, *Tetrahedron*, 1980, **36**, 1109.
- 45 J. Maclanahan, "The Addition of Heteroatomic Dienophiles to Levopimaric Acid. The Acid Catalysed Isomerization of Resin Acid", Dissertation Services, 1967.
- 46 W. Herz e R. Blackstone, *J. Org. Chem.*, 1967, **32**, 2992.
- 47 W. Herz e M. Nair, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 4016.
- 48 B. Parkin e G.Hedrick, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 2356.
- 49 R. Settine e J. Maclanahan, *J. Org. Chem.*, 1968, **33**, 918.
- 50 J. Friedrich, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2442.
- 51 J. Wells, N. Halbrook, R. Lawrence e R. O'connor, *Appl. Spectrosc.*, 1965, **19**, 26.
- 52 W. Herz, R. Blackstone e M. Nair, *J. Org. Chem.*, 1966, **26**, 1800.
- 53 N. Halbrook J. Wells e R. Lawrence, *J. Org. Chem.*, 1966, **26**, 2641.

- 54 N. Halbrook, R. Lawrence, R. Dressler, R. Blackstone e W. Herz, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 1017.
- 55 W. Ayer e P. Deshpande, *Can. J. Chem.*, 1973, **51**, 77.
- 56 G. Gonis, F.- Slezak e N. Lawson, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Develop.*, 1973, **12**, 326.
- 57 N. Halbrook e R. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 368.
- 58 W. Lloyd e G. Hedrick, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 2029.
- 59 W. Herz e R. Blackstone, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 1257.
- 60 Y. Zhang, S. Shang, X. Zhang, D. Wang e J. Hourston, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1995, **58**, 1803.
- 61 Y. Zhang, S. Shang, X. Zhang, D. Wange e J. Hourston, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1956, **59**, 1167.
- 62 W. Meyer e R. Huffman, *Tetrahedron Lett.*, 1962, **16**, 691.
- 63 W. Ayer, C. McDonald e J. Stothers, *Can. J. Chem.*, 1963, **41**, 1113.
- 64 B. Gigante, "Síntese de Derivados de Ácido De-hidroabiético com Potencial Interesse Industrial", Tese de Doutoramento, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 1989.
- 65 Wherry, "Other Uses of Rosin" em D. Zinkel e J. Russel, "Naval Stores. Production. Chemistry. Utilization.", Pulp Chemicals Association Inc., New York, 1989.
- 66 I. Portugal e D. Zinkel, *Naval Stores Review*, 1989, **Jul./Agost.**, 13.
- 67 Y. T. Pratt, *J. Chem. Soc. C.*, 1951, **73**, 3803.
- 68 L. F. Fieser e W. P. Campbell, *J. Chem. Soc. C.*, 1939, **61**, 2528.
- 69 H. Akita e T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, **29**, 1567.
- 70 H. Akita, A. Anasawa e T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, **29**, 1588.
- 71 H. Akita, T. Naito e T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, **28**, 2116.
- 72 A. Tahara, e H. Akita, *Chem. Pharm. Bull.*, 1975, **23**, 1976
- 73 H. Akita, K. Mori e A. Tahara, *Chem. Pharm. Bull.*, 1977, **25**, 974.
- 74 H. Akita e T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, **29**, 1587.
- 75 H. Akita, K. Mori e A. Tahara, *Chem. Pharm. Bull.*, 1977, **25**, 974.
- 76 H. Akita e T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, 1978, **39**, 3733.
- 77 T. Matsumoto, H. Terao, M. Wada e S. Mai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1991, **64**, 2762.
- 78 Y. Ohtsuka e A. Tahara, *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, **26**, 2007.

- 79 S. Okuda, S. Sanai, Y. Kimura, S. Tamura e A. Tahara, *Agric. Biol. Chem.*, 1976, **40**, 1327.
- 80 H. Akita, T. Naito e T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, **28**, 2166.
- 81 H. Mizuno, T. Ohsawa e A. Tahara, *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, **24**, 1527.
- 82 P. F. Richtie, T. F. Sanderson e F. McBurney, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 723.
- 83 M. J. Ohta, *Pharm. Bull. Jpn.*, 1955, **75**, 289.
- 84 J. A. S. Cavaleiro, G. M. S. F. C Nascimento, M. G. M. S. Neves, M. T. Pinto, A. J. D. Silvestre e M. G. H. Vicente, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 1893.
- 85 B. Gigante, M. Curto, A. M. Lobo, S. Prabhakar, A. J. Slawin, H. S. Rezpa, e D. J. Williams, *J. Nat. Prod.*, 1989, **52**, 85.
- 86 B. Gigante, M. Curto, A. M. Lobo, S. Prabhakar, C. O'Mahoney, H. S. Rezpa, e D. J. Williams, *J. Nat. Prod.*, 1991, **54**, 247.
- 87 R. A. Franich e P. D. Gagdil, *Physiol. Plant Pathol.*, 1983, **23**, 183.
- 88 D. Zinkel, *J. Wood Chemistry and Technology*, 1983, **3**, 131.
- 89 W. Su, J. Fang e Y. Cheng, *Phytochemistry*, 1994, **35**, 1279.
- 90 W. Lange e G. Weißmann, *Holzals Roh-und Werkstoff*, 1987, **45**, 345.
- 91 W. Lange e G. Weißmann, *Holzforchung*, 1989, **43**, 359.
- 92 J. Han e D. Zinkel, *Naval Stores Review*, 1991, **Jan/Fev**, 13.
- 93 D. Zinkel, "Research Methods", em D. Zinkel and J. Russel, "Naval Stores. Production. Chemistry. Utilization.", Pulp Chemicals Association Inc., Nova Iorque, 1989, 803.
- 94 F. Dethlefs, K. Gerhardt e H. Stan, *J. Mass Spectrom.*, 1996, **31**, 1163.
- 95 C. Enzell, I. Wahlberg, *Acta Chem. Scand.*, 1969, **23**, 871
- 96 T. Chang, T. Mead e D. Zinkel, *J. Am. Oil Chemists' Soc.*, 1971, **48**, 455
- 97 L. Ramalho, B. Gigante, M. Curto e F. Florêncio, *Eur. Mass Spectrom.*, 1995, **1**, 389
- 98 D. Zinkel, L. Zank e M. Wesolowski, "Diterpene Resin Acids", 1971
- 99 A. Vogel, "Practical Organic Chemistry", 3ª ed., Longman, Londres, 1956, 973.
- 100 A. J. D. Silvestre, "Caracterização e Transformação de Componentes não Celulósicos de *Eucalyptus globulus* Labill. Seleccionados", Tese de Doutoramento, Universidade de Aveiro, Aveiro, 1994, 59.



- 101 A. M. S. Silva, "Síntese e Caracterização Estrutural de Flavonoides e Compostos Afins", Tese de doutoramento, Cap. A1, Universidade de Aveiro, Aveiro, 1993, 4.
- 102 A. M. S. Silva, "Síntese e Caracterização Estrutural de Flavonoides e Compostos Afins", Tese de doutoramento, Cap. A3, Universidade de Aveiro, Aveiro 1993, 30.
- 103 B. A. Bohm, em "The Flavonoids-Advances in Reseach Since 1980", Cap. 9, Ed. J. B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, 1988, 329.
- 104 D. N. Dhar, "The Chemistry of Chalcones and Related Compounds", p. 96, John Wiley & Sons, USA, 1981.
- 105 H. Wagner e L. Farkas, em "The Flavonoids", Cap. 4, Eds. J. B. Harborne, T. J. Mabry and H. Mabry, Chapman and Hall, Londres, 1975, 127.
- 106 B. A. Bohm, em "The Flavonoids-Advances in Reseach Since 1980", Cap. 10, Ed. J. B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, 1988, 399.
- 107 B. A. Bohm, "Methods in Plant Biochemistry", em P. M. Dey e J. B. Harborne, "Plant Phenolics", Vol. 1, Academic Press, Londres, 1989, 237.
- 108 referência 100, p. 6.
- 109 D. Ma, Y. Yu e X. Lu, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 1105.
- 110 D. Kimbrough, *J. Chem. Educ.*, 1997, **74**, 51.
- 111 J. Elguero, "Pyrazoles and their Benzo Derivatives", em A. Katritzky e C. Rees, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", vol 5, Pergamon Press, Oxford, 1984, 185.
- 112 P. Parameswaran, C. Naik e V. Hegde, *J. Nat. Prod.*, 1997, **60**, 802.
- 113 T. Eicher e S. Hauptmann, "The Chemistry of Heterocycles", Thieme, Nova Iorque, 1995, 179.
- 114 M. Martins, R. Freitag, A. Flores e N. Zanatta, *Synthesis*, 1995, 1491.
- 115 J. Catalán, F. Fabero, R. Claramunt, D. Maria, M. Foces, F. Cano, M. Ripoll, J. Elguero e R. Sastre, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 5039.
- 116 K. Takagi, M. Tanaka, Y. Murakami, H. Morita e T. Aotsuka, *Eur. J. Med. Chem. - Chem. Ther.*, 1986, **21**, 65.
- 117 M. Grimmett, "Diazoles, Triazoles, Tetrazoles, and Their Benzo-analogues", em D. Barton e W. Ollis, "Comprehensive Organic Chemistry", Vol. 4, Pergamon Press, Oxford, 1979, 357.
- 118 A. Lévai, Z. Cziáky, J. Jekó e Z. Szabó, *Indian J. Chem.*, 1996, **35**, 1091.

- 119 S. Campos, "Guia dos Compostos Orgânicos e Bioquímicos-Estruturas e Nomenclatura", Europress, Odivelas, 1987.
- 120 S. Cahn e O. Dermer, "Introduction to Chemical Nomenclature", 5ª Ed., Butterworths, Londres, 1979.
- 121 Nomenclatura de la Química Orgánica - Secciones A, B, C, D, E, F y H, Adaptação Espanhola do Original "Nomenclature of Organic Chemistry - Sections A, B, C, D, E, F and H - 1979 Ed.", Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Real Sociedad Española de Química, 1987.
- 122 D. C. G. A. Pinto, " 2-Estirilcromonas: Síntese, Caracterização, Estrutural e Transformações em Pirazóis", Tese de doutoramento, Universidade de Aveiro, Aveiro, 1996
- 123 J. Paz, J. Elguero, C. Foces, A. Saiz, F. Parrilla, O Klein e H. Limbach, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1997, 101.
- 124 M. Halcrow, H. Powell e M. Dier, *Acta Cryst.*, 1996, 746.
- 125 J. March, "Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure.", 4ª edição, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1992
- 126 M. Smith, "Organic Synthesis", McGraw - Hill Internacional Editions, Nova Iorque, 1994.
- 127 A. Lévai e G. Tóth, *Trends in Heterocyclic Chemistry*, 1995, 4, 89.
- 128 J Kamecki, W. Perka e L. Pijewska, *Polish J. Chem.*, 1985, 59, 285.
- 129 M. Chincholkar e V. Jamode, *Acta Ciencia*, 1982, 8, 63.
- 130 P Kenny e M. Robinson, *Tetrahedron*, 1987, 43, 4043.
- 131 L. Jurde, *Tetrahedron*, 1975, 31, 2884.
- 132 G. Coispeau e J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. France*, 1970, 7, 2717.
- 133 J. Elguero e C. Marzin, *Bull. Soc. Chim. France*, 1973, 12, 3402.
- 134 M. F. B. M. S. Pereira "Caracterização Química e Transformações de Componentes Não Celulósicos de Algumas espécies de *Acácia* Existentes em Portugal", Tese de doutoramento, Universidade de Aveiro, Aveiro, 1996.
- 135 A. Lévai, *Monatshefte für Chemie*, 1995, 126, 1245.
- 136 G. Tóth, A. Lévai, Z. Dinya e G. Snatzke, *Tetrahedron*, 1991, 47, 8119.

- 137 S. Reid, "The Photochemistry of Heterocycles", in "Advances in Heterocyclic Chemistry, 1970, v 11, Academic Press, Nova Iorque.
- 138 A. Bax, *J. Magn Reson.*, 1984, **57**, 314.
- 139 F. H. Allen, J. E. Davies, J. J. Galloy, O. Johnson, O. Kennard, C. F. Macrae and D. G. Watson, *J. Chem. Inf. Comp. Sci.*, 1991, **31**, 204.
- 140 D. Reg, "Mass Spectrometry", Jonh Wiley & Sons, Nova Iorque, 1995.
- 141 R. Silverstein, "Identificação espectrométrica de compostos orgânicos", 5ª edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1994.
- 142 L. Landucci e D. Zinkel, *Holzforschung*, 1991, **45**, 341.
- 143 B. Gigante, L. Santos e M. Curto, *Magn. Reson. Chem.*, 1995, **33**, 318.
- 144 A. Jurgens e J. Macchesney, *Magn Reson Chem.*, 1990, **28**, 181.
- 145 L. Landucci e D. Zinkel, *Holzforschung*, 1989, **43**, 105.
- 146 C. Genge, *Anal. Chem.*, 1959, **31**, 1750.
- 147 G. M. Sheldrick, SHELX-97, University of Göttingen (1997)
- 148 L. Zsolnai, G. Huttner, University of Heidelberg, 1994.
- 149 CERIOUS 2, version 3.0, Molecular Simulations Inc., San Diego, 1997.