

ESTUDO ESPECTROSCÓPICO DE RMN ^1H E ^{13}C DE DERIVADOS 8,9-SECO-LANOSTANOS*

Vera L.G. Rehder, Fred Y. Fujiwara e Anita J. Marsaioli
Instituto de Química da UNICAMP, C. Postal 6154, 13081 Campinas – SP.

The lack of accurate spectroscopic data on seco-lanostane led us to initiate with 2 and 3 a detailed study on these derivatives involving 2D homonuclear and heteronuclear spectroscopic correlations.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, observou-se um crescente interesse na obtenção de blocos quirais (*chiral building blocks*) a partir de substratos abundantes¹. A maioria destes blocos quirais apresenta baixo peso molecular, como os monoterpênos, aminoácidos, hidroxiácidos, monossacarídeos entre outros. Esses derivados podem ser obtidos a partir de produtos naturais, ou através de sínteses assimétricas, envolvendo normalmente de uma a onze etapas, os quais podem ser adquiridos comercialmente¹.

Com este intuito, foi desenvolvido em nosso grupo de pesquisa um estudo sobre a viabilidade de acesso a blocos quirais do tipo cicloexânico e ciclopentânico polifuncionalizados a partir do lanosterol 1 (*Esquema 1*). A estratégia inicialmente proposta para clivagem de 1 visava formar intermediários do tipo 8,9-seco-lanostanos polifuncionalizados, contendo em

suas estruturas anéis de dez membros.

Dentro desta filosofia foram testadas várias rotas sintéticas, as quais levaram à formação de sete derivados inéditos, sendo cinco deles da série 8,9-seco-lanostanos, ou seja, 4, 5, 6, 7 e 8 e dois derivados tetra e pentacíclicos 9 e 10, cujas estruturas foram determinadas espectroscopicamente (Fig. 1).

Devido ao número limitado de informações descritas na literatura sobre a estrutura de derivados 8,9-seco-lanostânicos e à ausência de estudos espectroscópicos destes compostos, iniciamos um estudo detalhado dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C e análise dos espectros de correlações homonuclear (H-xH) COSY e heteronuclear HETCOR (C_xH) dos derivados 3 e 2.

Na análise destes compostos foi levada em consideração a conformação de 2 no estado sólido, obtida por difração de raio-X² (Fig. 2).

Embora as sínteses desses compostos sejam conhecidas^{3,4}, nunca foi relatado na literatura esse tipo de estudo.

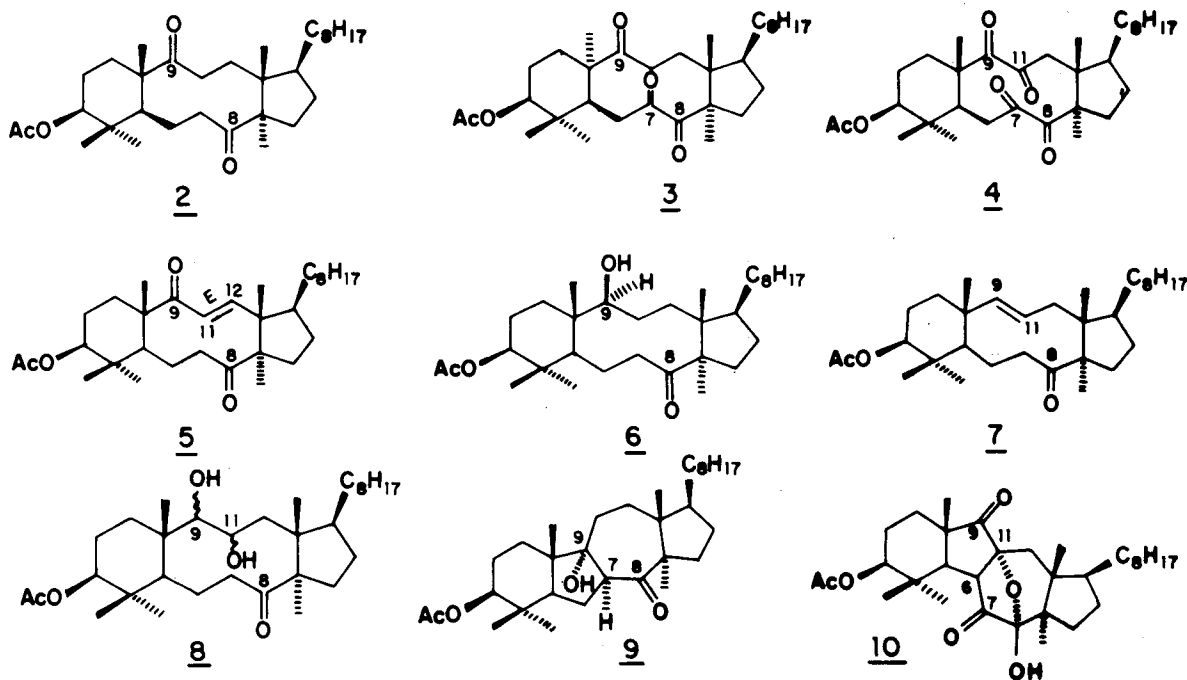
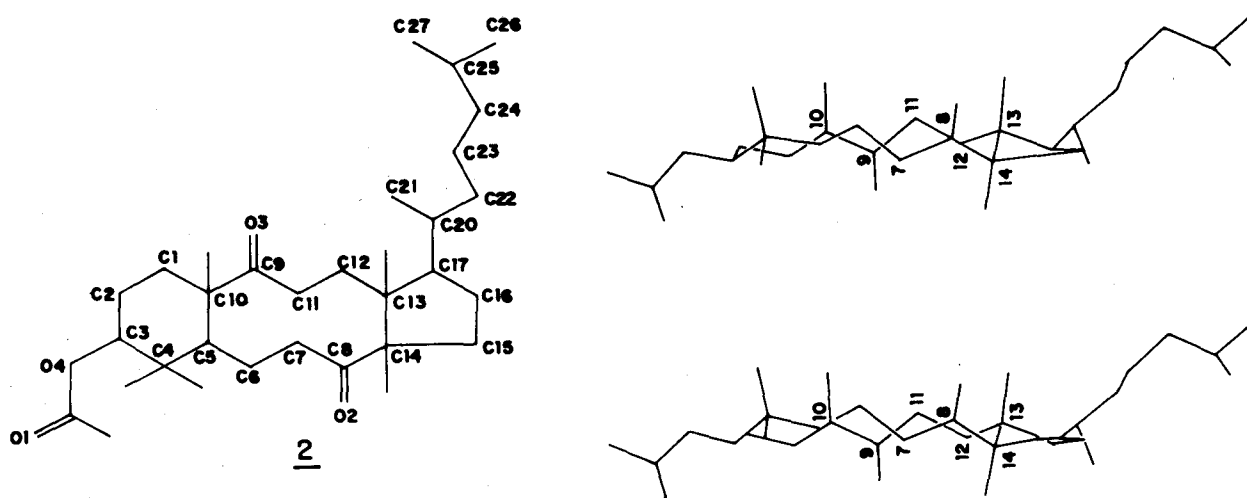
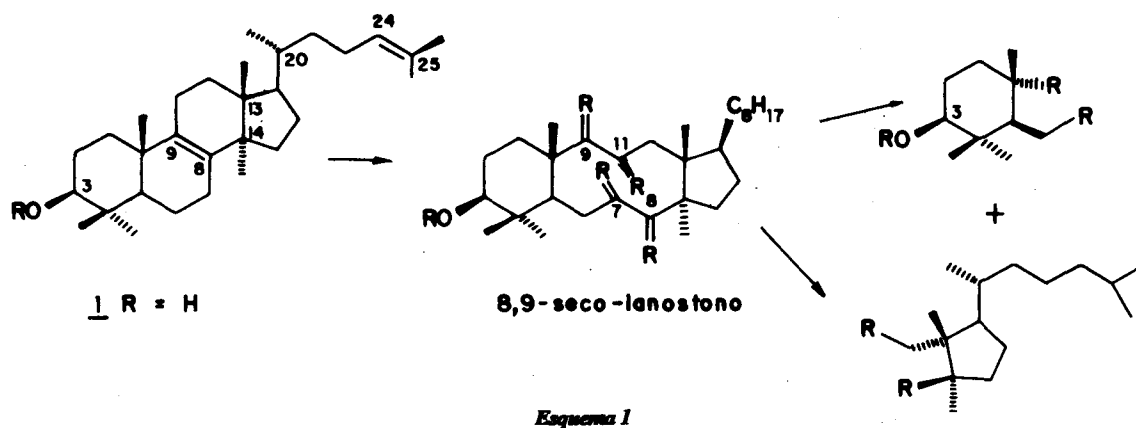


Figura 1

* Este artigo foi escrito em homenagem ao 70º aniversário do Prof. Dr. Otto Gottlieb.



ANÁLISE DOS ESPECTROS DE RMN ^1H E ^{13}C DA TRICETONA 3 E DA DICETONA 2

Tricetona 3

A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos da tricetona 3 foi feita baseada na análise de seus espectros unidimensionais de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75,1 MHz), além da análise dos espectros bidimensionais de correlação heteronuclear de deslocamentos químicos C_xH (HETCOR) e do espectro de correlação de deslocamentos químicos homonuclear H_xH (COSY)⁵.

Para facilitar a atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos, buscamos na literatura alguns derivados do lanosterol 1 contendo em suas estruturas o anel ciclo-pentânico funcionalizado de modo análogo à tricetona 3⁶. Verificamos que os deslocamentos químicos dos carbonos da cadeia lateral se mantêm praticamente inalterados, o que facilitou a atribuição desses carbonos (Fig. 3).

O espectro HETCOR de 3 (Fig. 4), foi analisado a partir de informações obtidas na análise do espectro DEPT, através do qual foi possível determinar as correlações entre os deslocamentos químicos dos carbonos e prótons, Tabela 1.



Figura 3 Deslocamentos químicos dos carbonos da cadeia lateral de 3, atribuídos a partir de modelos descritos na literatura⁶.

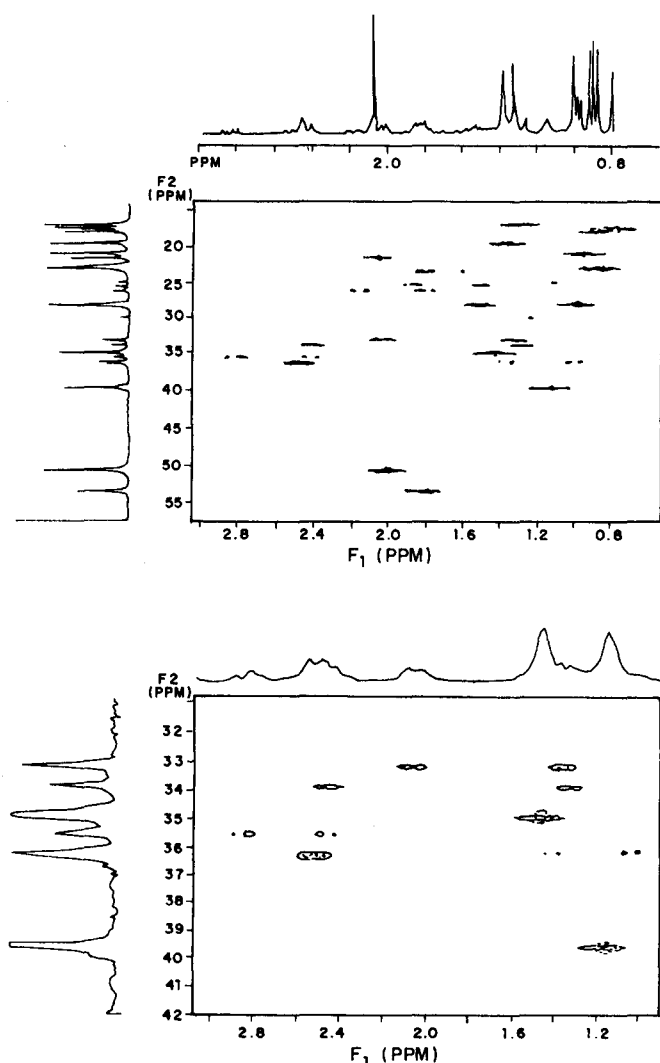


Figura 4. Espectro de HETCOR (CxH) de 3

Pela análise do espectro HETCOR, Fig. 4, observamos um sinal em 50,4 ppm, que foi atribuído ao C₅ por comparação com o deslocamento químico desse carbono para derivados do lanosterol descritos na literatura^{6,7}. Esse carbono está correlacionado com um próton que absorve em 2,01 ppm, o qual foi atribuído ao próton H₅.

Por COSY, Fig. 5, o próton H₅ pode ser correlacionado com outros dois sinais em 2,82 e 2,43 ppm, os quais foram atribuídos aos prótons H_{6b} e H_{6a}, respectivamente. O próton que absorve em 2,82 ppm, foi atribuído ao H_{6b} devido ao fato dele estar na zona de desblindagem da carbonila em C₈ e portanto mais desprotegido que o próton H_{6a}.

Pela análise do espectro de RMN ¹H de 3, expandido na região de 3,00 – 0,50 ppm, Fig. 6 verificamos que H_{6b} pertence a um sistema de 3 spins do tipo AMX, absorvendo como um duplo dubleto em 2,82 ppm. As constantes de acoplamento encontradas para esse próton J² = 16,0 Hz e J³ = 8,0 Hz, justificam os acoplamentos geminal e vicinal para um ângulo diédrico de 150° entre H_{6b} e H₅, respectivamente⁸. Em 2,43 ppm existe uma superposição de 4 prótons impossibilitando a leitura exata da constante de acoplamento do próton H₆ com o H₅.

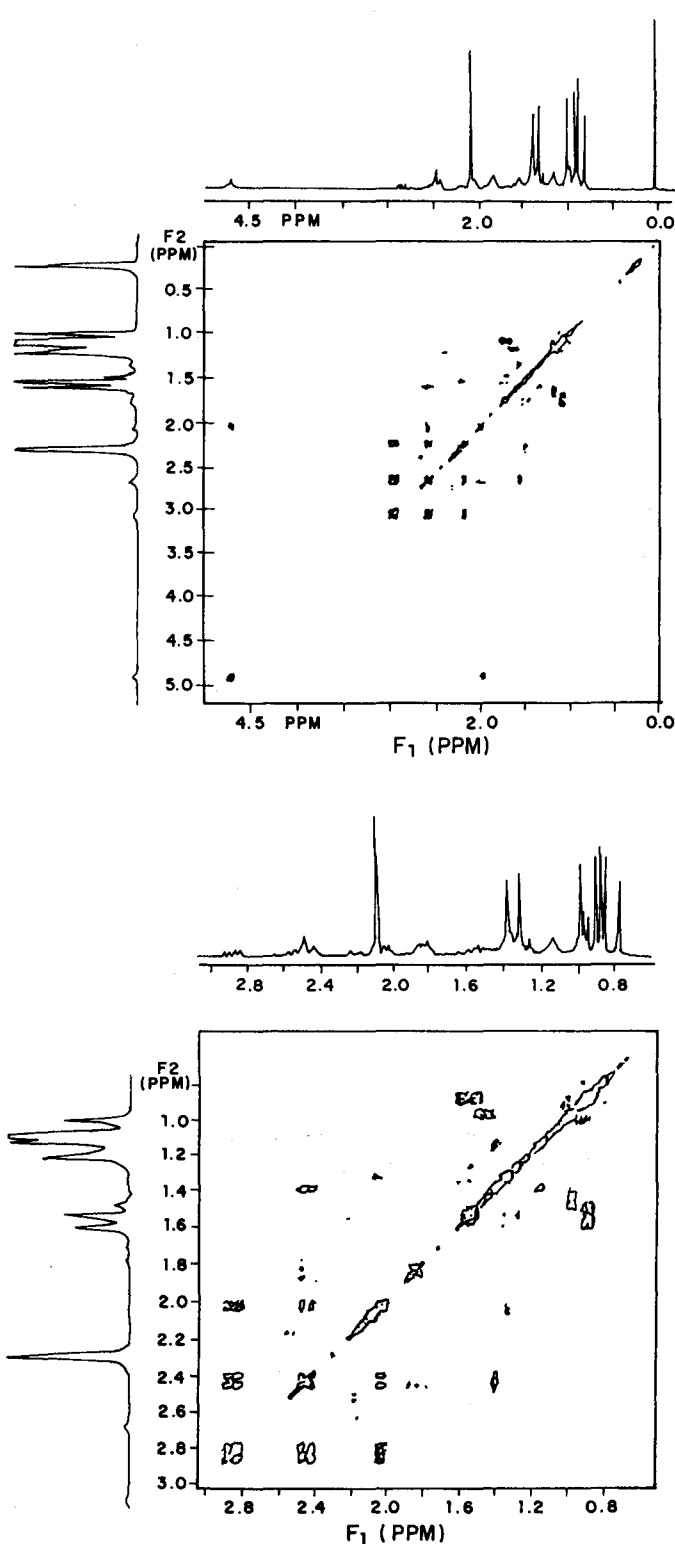


Figura 5. Espectro de COSY (HxH) de 3

A partir dessas observações, transportamos os valores dos deslocamentos químicos 2,82 e 2,43 ppm para o HETCOR (Fig. 4) e determinamos que o carbono C₆ absorve em 36,5 ppm.

Pela análise do COSY, Fig. 5, verificamos que o próton carbinólico H₃, centrado em 4,67 ppm está correlacionado

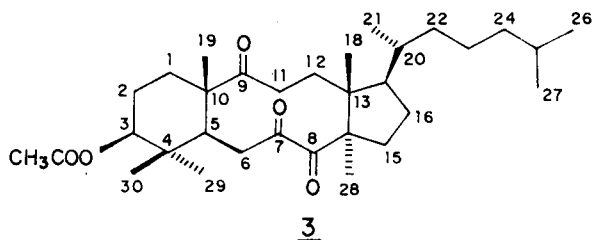


Tabela 1. Correlação entre os dados obtidos no espectro de correlação heteronuclear (HETCOR)

C	δC (ppm)	δH (ppm)
C-17	53,4 (CH)	1,82
C-5	50,4 (CH)	2,01
C-14	39,6 (CH ₂)	1,13
C-22	36,2 (CH ₂)	2,49
C-1	36,1 (CH ₂)	1,40 e 1,02
C-6	35,5 (CH ₂)	2,82 e 2,43
C-20	34,8 (CH)	1,43
C-11	33,8 (CH ₂)	2,42 e 1,29
C-12	33,1 (CH ₂)	2,04 e 1,38
C-25	28,0 (CH)	1,52
C-29	27,9 (CH ₃)	1,00
C-2	26,0 (CH ₂)	2,20 e 1,82
C-16	25,2 (CH ₂)	1,89 e 1,53
C-23	24,8 (CH ₂)	1,13
C-15	23,3 (CH ₂)	1,82 e 1,63
C-27	22,8 (CH ₃)	0,89
C-26	22,6 (CH ₃)	0,89
C-31	21,3 (CH ₃)	2,08
C-21	20,7 (CH ₃)	0,97
C-19	19,3 (CH ₃)	1,37
C-30	17,6 (CH ₃)	0,90
C-18	17,2 (CH ₃)	0,78
C-28	16,7 (CH ₃)	1,31

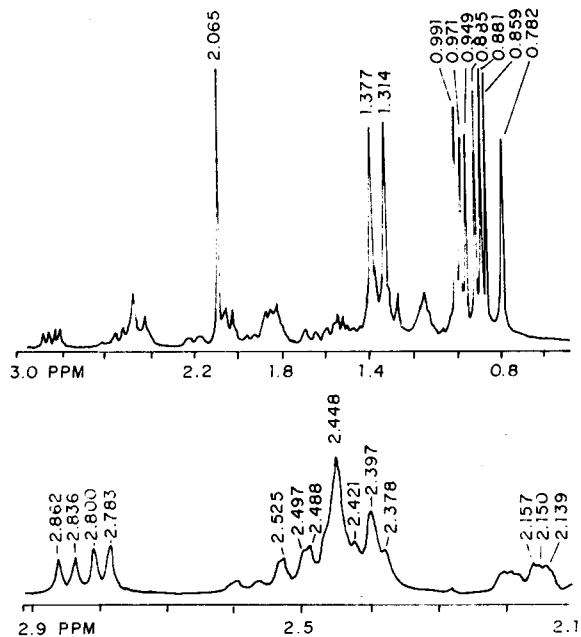


Figura 6. Espectro de RMN ¹H de 3 a 300 MHz: (a)– Expandido na região de 3,00 a 0,60 ppm. (b)– Expandido na região de 2,90 a 2,10 ppm.

com um próton que absorve em 1,80 ppm (H₂). Por outro lado, o próton em 1,80 ppm apresenta correlação com um sinal em 2,35 ppm atribuído ao segundo próton H₂. Esses valores quando transportados para o HETCOR permitiram atribuir ao carbono C₂ o deslocamento químico observado em 26,0 ppm Tab. 1.

No espectro de HETCOR (Fig. 4), constatamos a presença de dois sinais em 33,8 e 33,1 ppm, os quais foram atribuídos aos carbonos C₁₁ e C₁₂, respectivamente. Essa atribuição foi feita baseada na correlação dos deslocamentos químicos desses carbonos com seus prótons. O sinal em 33,8 ppm foi confirmado como sendo um CH₂ pela análise do DEPT. Este sinal está correlacionado com dois prótons magneticamente não equivalentes em 2,42 e 1,29 ppm, os quais foram atribuídos aos H_{11a} e H_{11b}, respectivamente. Notamos pela análise do modelo molecular de 3, que o próton H_{11b} apresenta-se mais protegido que H_{11a}, pois está na zona de blindagem da carbonila C₂. Esses prótons fazem parte de um sistema de 4 spins do tipo ABXY, o qual não foi muito bem definido devido a superposição de sinais nas regiões de absorção dos prótons H_{11a,b} e H_{12a,b}.

Quando extrapolamos os deslocamentos observados em 2,42 e 1,29 ppm para o COSY (Fig. 5), verificamos que o próton em 2,42 ppm está correlacionado com os sinais em 2,04 e 1,38 ppm, os quais foram atribuídos aos prótons H_{12b} e H_{12a}, respectivamente. O fato de H_{12b} absorver a campo mais baixo, pode ser atribuído ao fato deste próton estar situado na zona de desblindagem da carbonila C₉. Esses valores quando transportados para o HETCOR, evidenciaram uma correlação com o sinal em 33,1 ppm, atribuído ao C₁₂, Tab. 1.

Dos três metilenos restantes, o sinal em 36,3 ppm foi atribuído a C₁ por comparação com o deslocamento químico desse carbono em outros derivados 3-β-acetil-lanostânicos⁷⁻⁹. Os sinais observados em 25,2 e 23,3 ppm no HETCOR (Fig. 4), foram atribuídos aos carbonos C₁₅ e C₁₆, respectivamente. O sinal em 25,2 ppm, relativo ao C₁₆ está correlacionado com dois prótons magneticamente não equivalentes que absorvem em 1,89 e 1,53 ppm. Por outro lado o sinal em 23,3 ppm relativo ao C₁₅ está correlacionado com dois prótons que absorvem em 1,82 e 1,63 ppm. Essa atribuição levou em consideração que a anisotropia da carbonila C₈, deveria modificar a vizinhança magnética de C₁₅ de tal forma que esses prótons absorvessem apresentando um Δδ (0,36 ppm) maior que o Δδ (0,19 ppm) entre os prótons de C₁₆.

A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos metílicos de 3, foi feita correlacionando os valores obtidos no HETCOR (Fig. 4), e por comparação dos deslocamentos descritos na literatura para derivados do lanosterol 1⁷⁻⁹. O deslocamento químico do carbono metílico do acetato foi atribuído ao sinal observado em 21,7 ppm, o qual se correlaciona com os prótons em 2,08 ppm no HETCOR.

Os singletos observados em 1,37 e 1,31 ppm, no espectro de RMN ¹H, foram atribuídos aos prótons metílicos H₁₉ e H₂₂, respectivamente, uma vez que esses prótons encontram-se na zona de desblindagem das carbonilas C₈ e C₉. A correlação desses deslocamentos no HETCOR, permitiu atribuir aos carbonos C₁₉ e C₂₈ os deslocamentos químicos em 19,3 e 16,7 ppm, respectivamente. As demais atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos e prótons de 3 estão mostradas abaixo.

No espectro de RMN ¹³C de 3, verificamos a presença de três sinais em 214,7, 210,4 e 203,9 ppm, os quais foram atri-

buídos aos carbonos carbonílicos C₉, C₂ e C₇, respectivamente. Essa atribuição foi feita por comparação com os deslocamentos químicos obtidos para os carbonos C₈ e C₉ do derivado dicetônico 2, que será discutida a seguir. Devido a falta de modelos descritos na literatura relativos aos deslocamentos químicos de carbonos carbonílicos de α -dicetonas do tipo 3, exemplificamos nossa atribuição com os derivados 11 e 12 cujos deslocamentos químicos mostram o efeito de proteção causado por um grupo α -carbonílico (C₂) sobre o carbono carbonílico (C₁)^{10,11}.



O sinal em 171,1 ppm foi atribuído ao carbono do grupo acetoxi. Observamos ainda a presença de quatro sinais em 59,1, 56,5, 53,5 e 39,1 ppm, relativos aos carbonos quaternários de 3. Podemos atribuir o sinal em 39,1 ppm ao carbono C₄ por comparação com modelos descritos na literatura⁸⁻¹⁰. Os deslocamentos químicos dos carbonos C₁₀, C₁₃ e C₁₄ estão apresentados abaixo (Fig. 7).

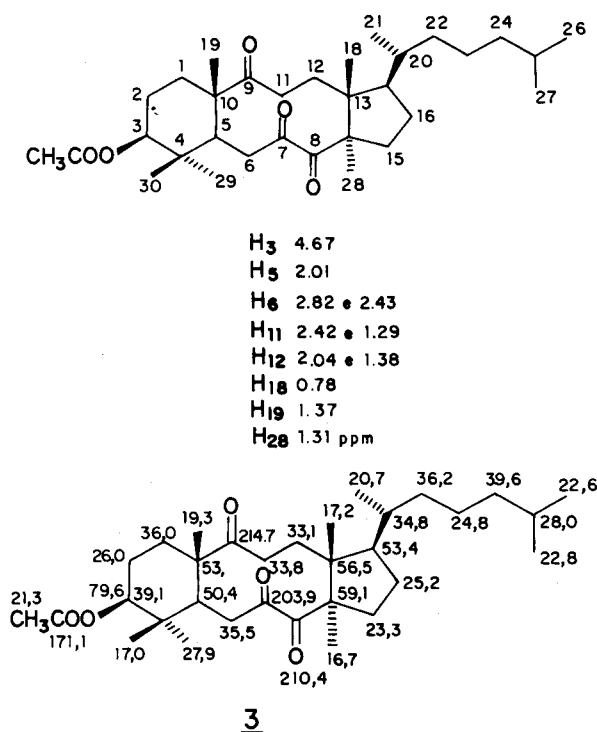


Figura 7. Atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e carbonos da tricetona 3.

DICETONA 2

O espectro de RNM ¹H de 2 a 300 MHz, revelou a presença de um duplo dubleto ($J_{ax-ax}^3 = 11,0$ Hz e $J_{ax-eq}^3 = 4,5$ Hz) em 4,49 ppm, relativo ao próton carbinólico H₃. A região compreendida para os prótons α carbonílicos (2,40 - 2,00

ppm) apresenta-se bastante complexa e foi analisada parcialmente com ajuda dos espectros HETCOR e COSY.

A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos da cadeia lateral da dicetona 2, foi feita com base nos deslocamentos químicos desses carbonos em derivados do lanosterol 16,7 e da tricetona 3, bem como na análise dos espectros DEPT e HETCOR (Fig. 8).

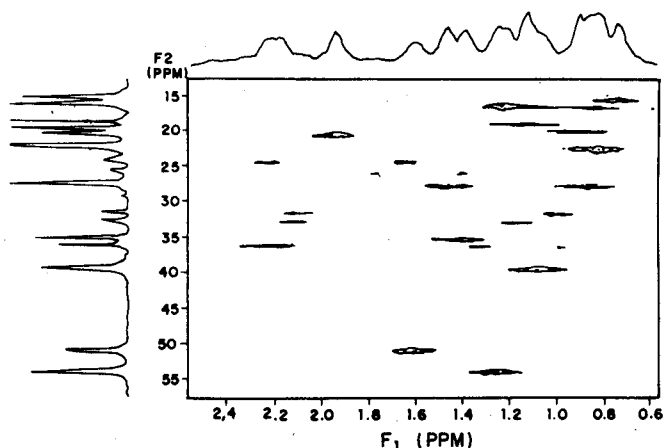


Figura 8. Espectro de HETCOR (CxH) de 2

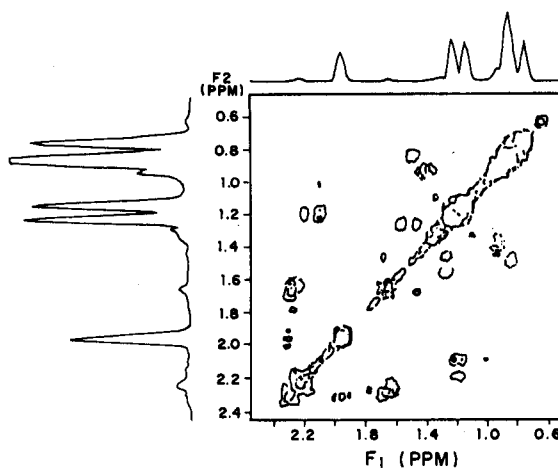
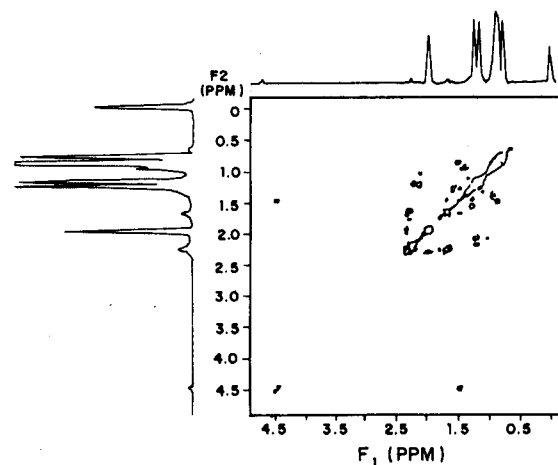


Figura 9. Espectro COSY (HxH) de 2

Pela análise do HECTOR de **2** (Fig. 8), relacionamos todas as correlações C-H na Tab. 2.

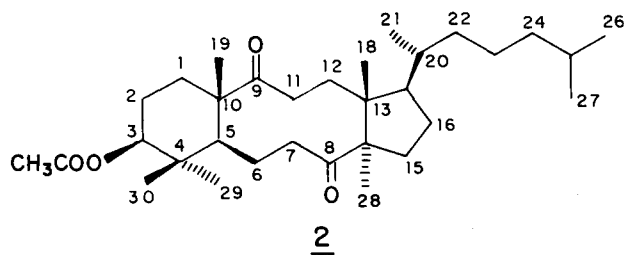


Tabela 2. Correlação entre os dados obtidos no espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de **2**

C	δC (ppm)	δH (ppm)
C-17	54,0 (CH)	1,24
C-5	51,0 (CH)	1,63
C-7	40,3 (CH ₂)	1,09
C-24	39,9 (CH ₂)	1,09
C-1)	36,3 (CH ₂)	1,33 e 1,00
C-22)	36,2 (CH ₂)	2,20
C-20	35,4 (CH)	1,40
C-11	33,0 (CH ₂)	2,20 e 1,19
C-12	31,7 (CH ₂)	2,10 e 1,00
C-25	27,9 (CH ₃)	0,88
C-29	27,8 (CH ₃)	0,88
C-2	26,0 (CH ₂)	1,70 e 1,43
C-16	24,6 (CH ₂)	2,22
C-23	24,3 (CH ₂)	1,53
C-15	23,1 (CH ₃)	0,83
C-27	22,7 (CH ₃)	0,83
C-26	22,5 (CH ₃)	0,83
C-31	20,7 (CH ₃)	1,95
C-6	20,2 (CH ₂)	0,93
C-21	20,0 (CH ₃)	0,92
C-19)	19,0 (CH ₃)	1,13
C-30	16,6 (CH ₃)	0,84
C-28	16,5 (CH ₃)	1,22
C-18	15,6 (CH ₃)	0,78

Pela análise do COSY de **2** (Fig. 9), verificamos que o próton carbinólico H₃ aparece em 4,49 ppm e apresenta correlação com um próton que absorve em 1,43 ppm, atribuído dessa forma ao H₂. Esse por sua vez está correlacionado com um próton em 1,70 ppm, o qual foi atribuído ao segundo próton H₂. A partir dessas observações, transportamos as absorções em 1,43 e 1,70 ppm para o HETCOR (Fig. 8) e correlacionamos esses valores, ao deslocamento químico em 26,0 ppm, o qual está de acordo com a absorção desse carbono para tricetona **3**.

Aos carbonos C₁₁ e C₁₂ foram atribuídos os sinais observados em 33,0 e 31,7 ppm, respectivamente. Essa atribuição foi feita por comparação dos valores acima, com os valores obtidos para tricetona **3**.

Os deslocamentos observados em 33,1 e 31,7 ppm no DEPT, foram transpostos para o HECTOR e correlacionados com seus respectivos prótons. O sinal em 33,1 ppm, relativo ao C₁₁ apresenta correlação com dois prótons em 2,10 e 1,19

ppm, os quais foram atribuídos aos prótons H_{11a} e H_{11b}, respectivamente, levando em consideração a anisotropia da carbonila C₈ de forma análoga à observada para **3**. Por outro lado, o sinal em 31,7 ppm relativo ao C₁₂ está correlacionado com dois prótons em 2,10 e 1,00 ppm, os quais foram atribuídos aos prótons H_{12b} e H_{11a}, respectivamente, onde a desproteção do H_{12b} foi atribuída a sua situação na zona de desblindagem da carbonila C₉. A constatação de que os prótons pertencentes aos carbonos H₁₁ e H₁₂ formavam um sistema de 4 spins pode ser confirmada pela análise do COSY (Fig. 9), onde constatamos uma correlação parcial do próton em 1,19 ppm com dois prótons em 1,00 e 2,10 ppm, relativos aos H₁₂. As demais correlações são difíceis de serem observadas, mas, por comparação dos espectros obtidos para dicetona **2** e tricetona **3**, podemos constatar a presença dos sinais em 40,3 (CH₂) e 20,2 (CH₂) no espectro de **2**, inexistentes no espectro da tricetona **8**. Esses sinais foram atribuídos aos carbonos C₇ e C₆, respectivamente.

A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos e prótons dos grupos metílicos da dicetona **2**, foi feita por comparação com os valores obtidos para a tricetona **3** e estão mostrados abaixo (Fig. 10).

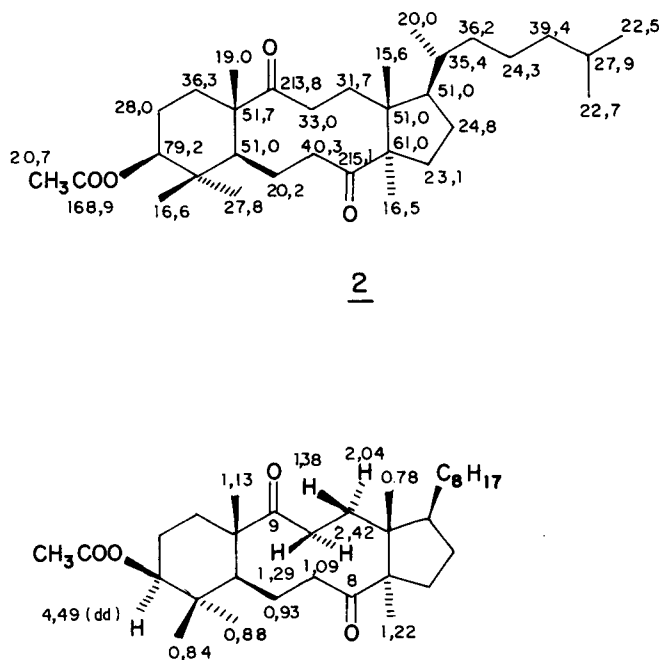


Figura 10. Atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e carbonos da dicetona **2**.

CONCLUSÃO

Conforme apresentado na discussão acima, iniciamos um estudo detalhado de RMN ¹H e ¹³C sobre esqueletos 8,9-seco-lanostanos, dos quais foram estudados os derivados dicetônicos **2e** tricetônico **3**. Cabe ainda salientar que este artigo faz parte da Tese de Doutorado de Vera L.G. Rehder¹².

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a FAPESP pela bolsa de estudo concedida.

REFERÊNCIAS

1. Morrison, J.D.; Scott, J.W.; *Asymmetric Synthesis*. "The chiral carbon pool and chiral sulfur, nitrogen, phosphorus and silicon centers". Academic Press, Inc Orlando, Flórida, 1984.
2. Castellano, E.E.; Shpector, J.Z.; Marsaioli, A.J.; Rehder, V.L.G.; *Acta Cryst.* (1981), **46**, 3936.
3. Snatzke, G.; Fehlhaber, H.W.; *Liebigs. Ann. Chem.*; (1963), **663**, 123.
4. Snatzke, G.; Nisar, A.; *Liebigs. Ann. Chem.* (1965), **683**, 159.
5. Derone, A.E.; *"Modern NMR Technique for Chemistry Research"*, Pergamon Press, Oxford, New York, Beying, Frankfur, 1987.
6. Jones, A.J.; *Tetrahedron Lett.* (1976), 1655.
7. Mendes, M.C.S.; *"Estudo Químico do Solanum granuloso leprosum"*, Tese de Mestrado, Campinas, 1980.
8. Cooper, J.W.; *"Spectroscopic Techniques for Organic Chemistry"*, A Wiley, Interscience publication, Medford, Massachusetts, 1980.
9. Lukacs, G.; Khuong-Huu, F.; Bennett, C.R.; *Tetrahedron Lett.* (1972), 3515.
10. Stothers, J.B.; Lauterbur, P.C.; *Can. J. Chem.* (1964), **42**, 1563.
11. Galasso, V.; Pellizer, G.; Pappalardo, G.C.; *Org. Magn. Reson.* (1977), **9**, 401.
12. Rehder, V.L.G.; *"Viabilidade de obtenção de blocos quirais a partir do lanosterol e estudo fitoquímico da Baccharis eleagnoides Stend"*, Tese de Doutorado, Campinas, 1991.