

Determinação da Estrutura de Diferentes Álcoois Terpênicos: Um Estudo Teórico e Experimental

Naiara Letícia Marana^a, Lucas C. Ducati^b e Luiz Carlos da Silva Filho^{a*}

^aDepartamento de Química, Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Bauru, São Paulo, Brasil.

^bInstituto de Química, Universidade de Campinas (Unicamp), Campinas, São Paulo, Brasil.

Article history: Received: 19 November 2012; revised: 05 January 2013; accepted: 21 January 2013. Available online: 17 April 2013.

Abstract: Terpene compounds is a major class of natural products found in nature, although having a relatively simple structure, their ¹H-NMR spectra and ¹³C are complex and have many overlapping signals. The present study aimed to conduct a theoretical and experimental study in order to determine the structure of different chiral alcohols through the use of theoretical calculations of NMR shielding tensors (δ) and their comparison with the experimental chemical shifts. The results show that the level of theory adopted in our studies to describe the structure of the alcohol was adequate, with a good theoretical and experimental correlation assists in determining what structure.

Keywords: terpenic alcohol; correlation study; NMR; ab-initio calculations

1. INTRODUÇÃO

Os compostos terpênicos constituem uma das maiores classes de produtos naturais encontrados na natureza, sendo que mais de 55.000 tipos destes compostos já foram descritos na literatura [1, 2]. Dentre as inúmeras funções biológicas que são atribuídas aos derivados terpênicos podemos citar: atrair insetos para promover polinização das flores, repelente natural, proteção contra doenças, pigmentos naturais, entre outras. Industrialmente os terpenos podem ser utilizados como aromatizantes,

medicamentos, intermediários sintéticos [1, 2]. Dentre os álcoois terpênicos mais utilizados o mentol (C₁₀H₂₀O) vem ganhando destaque, pois é o maior constituinte do óleo essencial Labiaceae (encontrado na peppermint e spearmint) [3], e é o mais empregado no ramo da indústria devido a suas propriedades anestésicas e anti-inflamatórias [4, 5]. O pinanodiol (C₁₀H₁₈O₂), um diol derivado do α -pineno é utilizado amplamente como reagente quiral na preparação de α -hidroxicetonas, β -hidroxialilsilanos e reagentes quirais com dupla alilação [6, 7].

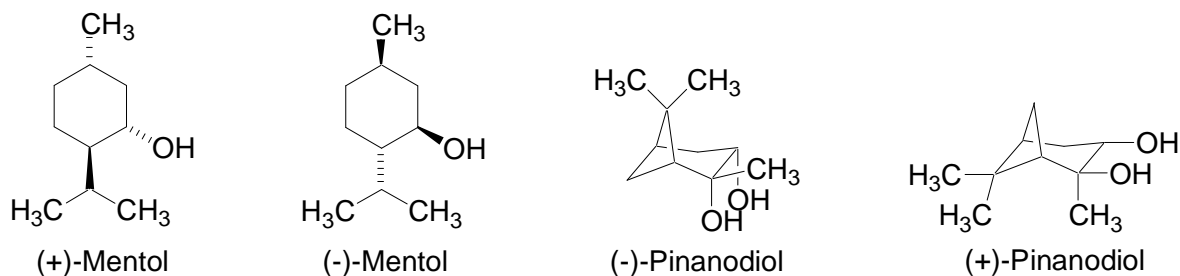


Figura 1. Estrutura do álcoois quirais (+) e (-)-mentol e (+) e (-)-pinanodiol.

O desenvolvimento e a utilização dos derivados terpênicos como novos produtos, é baseado

no conhecimento de sua estrutura e de suas propriedades físicas e químicas e, apesar dos álcoois

* Corresponding author. E-mail: lsilva@fc.unesp.br

mostrados na Figura 1 possuem uma estrutura relativamente simples, seus espectros de RMN-¹H e ¹³C são complexos e possuem muitos sinais sobrepostos (multipletos – espectros de segunda ordem) e muitos acoplamentos. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo realizar um estudo teórico e experimental para determinar inequivocamente a estrutura destes álcoois quirais através da utilização cálculos teóricos de tensores blindagem de RMN (δ), como ferramenta auxiliar que nos permitirá uma atribuição correta de todos os sinais de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1 e Carbono-13, e correlacionando estes dois métodos.

Nos últimos anos, a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) tem sido um dos métodos mais poderosos em elucidação estrutural e vem provando ser uma técnica versátil para solução de muitos tipos de problemas na Química. Os dados obtidos a partir de espectros de RMN, em particular deslocamentos químicos, são amplamente utilizados para caracterizar o ambiente químico individual de átomos [8]. No entanto, a atribuição correta do sinal do RMN, bem como a compreensão da relação entre o deslocamento químico e estrutura molecular podem ser problemas difíceis de solucionar e com o desenvolvimento de cálculos *ab initio* que estão cada vez mais precisos, é possível utiliza-los como ferramenta para auxiliar na solução destes problemas. Assim sendo, o uso das duas técnicas em conjunto pode ser uma ferramenta bastante útil para fazer atribuições corretas e entender a estrutura química de moléculas [8, 9].

2. MATERIAL E MÉTODOS

A estrutura dos álcoois foi otimizada e após a

minimização de energia, os dados teóricos de RMN-¹³C e ¹H foram obtidos pelo método *Gauge-Independent Atomic Orbital* (GIAO) [10]. Os cálculos foram realizados com o programa Gaussian09 [11] aplicando-se o funcional de densidade B3LYP [12], que vem demonstrando ótimo desempenho na simulação de diferentes tipos de compostos [13-15], com o conjunto de funções de base cc-pVDZ [16] para todos os átomos sendo todos sob o efeito do solvente (clorofórmio) pelo método *Polarizable Continuum Model* using the integral equation (IEFPCM).[17] Ao final, os resultados teóricos e experimentais foram comparados por um gráfico de correlação, obtendo-se o coeficiente de correlação, que indica se os valores obtidos teoricamente estão em boa concordância com os dados experimentais.

Os espectros de RMN-¹H de 500 MHz e de RMN-¹³C de 125 MHz foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX-500. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, utilizando CDCl₃ como solvente.

Os compostos analisados {(-)-mentol, (+)-mentol, (-)-pinanodiol e (+)-pinanodiol} foram adquiridos comercialmente (Sigma-Aldrich Co.).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados de RMN experimental dos compostos estudados neste trabalho foram obtidos através técnicas de RMN 1D (RMN-¹H e ¹³C) e 2D (COSY, HSQC e HMBC) e estão mostrados nas tabelas 1 a 4.

Tabela 1. Deslocamento químico e acoplamento para o (+) e (-)-Mentol.

Atribuição	δ C (ppm)	Atribuição	δ H (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
C1	71,6	H1	3,40	dt	$J_1 = J_2 = 10,4; J_3 = 4,2.$
C2	50,2	H2	1,10	ddt	$J_1 = 12,3; J_2 = 10,4; J_3 = J_4 = 2,8.$
C6	45,0	H6'	1,95	dddd	$J_1 = 12,1; J_2 = 4,2; J_3 = 3,6; J_4 = 2,0.$
		H6''	0,95	m	-
C4	34,6	H4'	1,64	m	-
		H4''	0,85	m	-
C5	31,6	H5	1,43	m	-
C8	25,8	H8	2,16	dh _{ept}	$J_1 = J_2 = J_3 = J_4 = J_5 = J_6 = 7,0; J_7 = 2,8.$
C3	23,2	H3'	1,59	ddt	$J_1 = 11,5; J_2 = 3,4; J_3 = J_4 = 3,0.$
		H3''	1,00	m	-
C7	22,2	H7	0,90	d	$J_1 = 6,5$
C10	21,0	H10	0,92	d	$J_1 = 7,0$
C9	16,1	H9	0,80	d	$J_1 = 7,0$

Tabela 2. Correlações $^1\text{H} / ^1\text{H}$ and $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ para o (+) e (-)-Mentol.

C	HSQC	COSY	HMBC
C1	H1	H2, H6', H6''	H2, H3', H3'', H6', H6'', H8
C2	H2	H1, H3', H3'', H8	H1, H3', H3'', H6', H6'', H8, H9, H10
C6	H6'	H1, H4', H5, H6''	H1, H2, H4'', H5, H7
	H6''	H1, H5, H6'	
C4	H4'	H3', H3'', H4'', H5, H6'	H2, H3', H3'', H5, H6', H6''
	H4''	H3', H3'', H4', H5,	
C5	H5	H4', H4'', H6', H6'', H7	H1, H3', H3'', H4', H4'', H6', H6'', H7
C8	H8	H2, H9, H10	H1, H2, H3', H3'', H9, H10
C3	H3'	H2, H3'', H4', H4''	H1, H2, H4', H4'', H8
	H3''	H2, H3', H4', H4''	
C7	H7	H5	H5, H6'
C10	H10	H8	H2, H8, H9
C9	H9	H8	H2, H8, H10

Tabela 3: Deslocamento químico e acoplamento para o (+) e (-)-Pinanodiol.

Atribuição	δC (ppm)	Atribuição	δH (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
C6	73,9	-	-	-	-
C1	69,3	H1	3,99	ddd	$J_1=9,4; J_2(\text{OH})=6,5; J_3=5,3.$
C5	54,0	H5	2,01	t	$J_1=J_2=6,0$
C3	40,5	H3	1,92	tdd	$J_1=J_2=6,0; J_3=3,6; J_4=2,5$
C8	38,9	-	-	-	-
C2	38,2	H2'	2,45	dddd	$J_1=14,0; J_2=9,4; J_3=3,6; J_4=2,5$
		H2''	1,64	ddd	$J_1=14,0; J_2=5,3; J_3=2,5$
C7	29,6	H7	1,31	s	-
C4	28,0	H4'	2,20	dtd	$J_1=10,5; J_2=J_3=6,0; J_4=2,5$
		H4''	1,36	d	$J_1=10,5$
C9	27,8	H9	1,27	s	-
C10	24,1	H10	0,94	s	-

Tabela 4. Correlações $^1\text{H} / ^1\text{H}$ and $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ para o (+) e (-)-Pinanodiol.

C	HSQC	COSY	HMBC
C6	-	-	H1, H2', H2'', H5, H7
C1	H1	H2', H2''	H2', H2'', H6, H7
C5	H5	H3, H4''	H3, H4', H4'', H9, H10
C3	H3	H2', H2'', H3, H4'	H2', H2'', H4', H4'', H5, H9, H10
C8	-	-	H3, H5, H9, H10
C2	H2'	H1, H2'', H3, H4'	H1, H3, H4'
	H2''	H1, H2', H3	
C7	H7	-	H1, H5
C4	H4'	H2', H3, H4'', H5	H2', H3, H5
	H4''	H4'	
C9	H9	-	H3, H5, H10
C10	H10	-	H3, H5, H9

Os espectros de RMN 1D e 2D dos álcoois terpênicos foram bastantes úteis na atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios. Para o (+) e o (-)-mentol não foi possível determinar todas as constantes de acoplamento (J) presentes nas moléculas, devido a alta incidência de sobreposição entre os sinais no espectro de RMN- ^1H , mas foi possível verificar um acoplamento em W entre os hidrogênios 4' e 6', verificado pelo espectro de COSY, apresentando um acoplamento de 2,0 Hz.

Para o (+) e o (-)-pinanodiol, algumas das constantes de acoplamento medidas mostraram-se interessantes, como por exemplo, o acoplamento em W entre H3 e H5 na ordem de 6,0 Hz, também verificado no espectro de COSY, e a inexistência de acoplamento entre H3 e H4'', e entre H5 e H4''. Isto pode ser explicado devido aos ângulos diedros (H3/H4'' e H-5/H4'') serem próximos de 90° no

pinanodiol. Todos estes resultados concordam com a conformação obtida por modelagem molecular.

Paralelamente às análises experimentais, foi realizado um estudo de minimização de energia dos álcoois quirais estudados, utilizando o programa

Gaussian09 e aplicando-se o funcional de densidade B3LYP com o conjunto de funções de base cc-pVDZ para todos os átomos sendo todos sob o efeito do solvente, as estruturas obtidas estão mostradas na Figura 2.

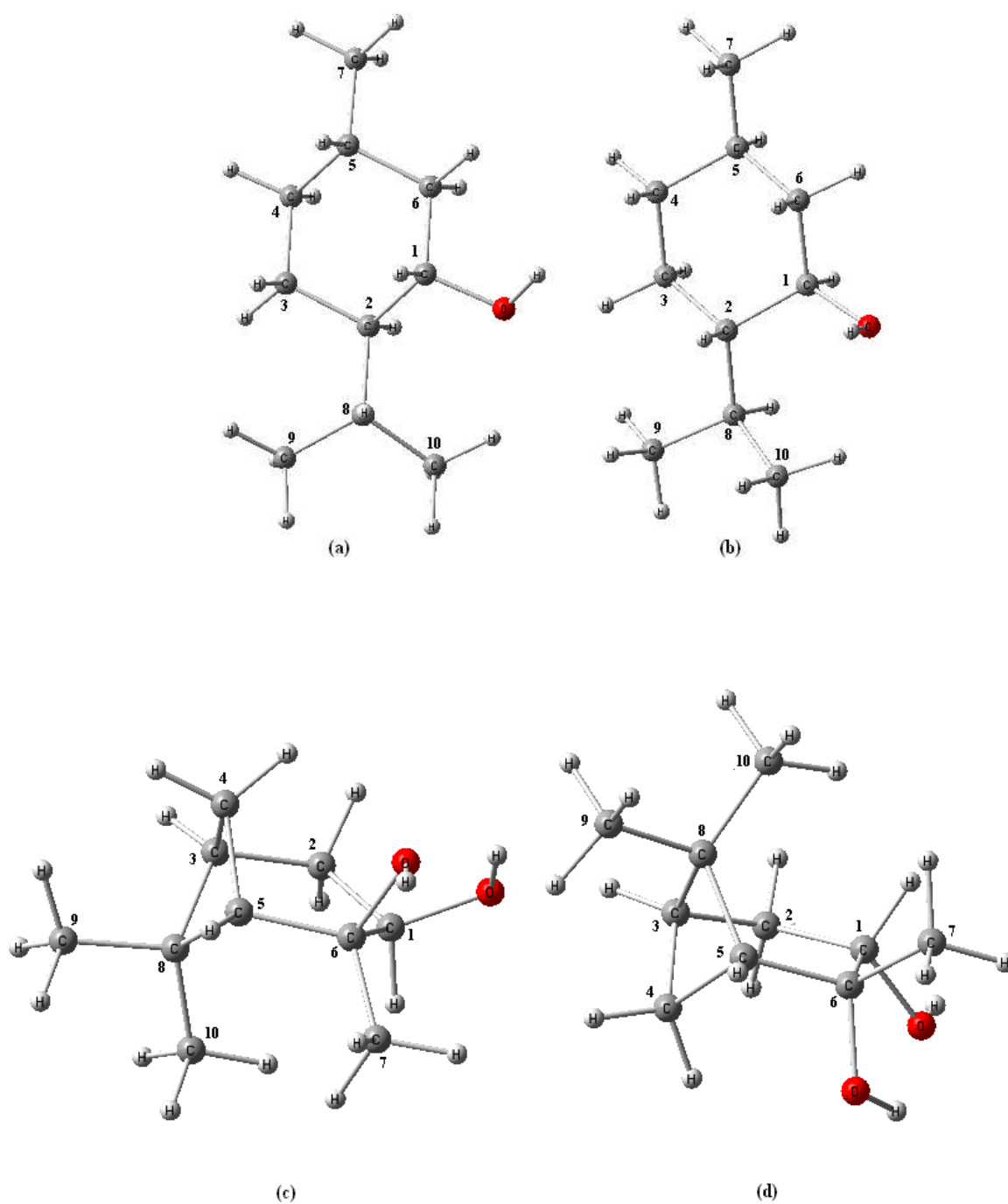


Figura 2. Estruturas minimizadas: (a) (+)-mentol, (b) (-) mentol, (c) (+) pinanodiol e (d) (-) pinanodiol.

Após a otimização das estruturas, foram obtidos os dados teóricos dos tensores blindagem de RMN (δ) para carbono e hidrogênio e comparados com os deslocamentos químicos obtidos

experimentalmente. Os dados dos deslocamentos químicos teóricos e experimental estão dispostos nas tabelas 5 a 8.

Tabela 5. Deslocamento químico teórico/experimental para o (-)-Mentol.

Atribuição	δC^a (ppm)	δC^b (ppm)	Desvio Ponderado δC	Atribuição	δH^a (ppm)	δH^b (ppm)	Desvio Ponderado δH
C1	83,9	71,6	0,17	H1	3,96	3,40	0,16
C2	60,2	50,2	0,20	H2	1,17	1,10	0,06
C6	54,5	45,0	0,21	H6'	2,77	1,95	0,42
				H6''	1,35	0,95	0,42
C4	42,3	34,6	0,22	H4'	2,40	1,64	0,46
				H4''	1,60	0,85	0,88
C5	41,3	31,6	0,31	H5	2,16	1,43	0,51
C8	44,1	25,8	0,71	H8	2,29	2,16	0,06
C3	37,6	23,2	0,62	H3'	2,61	1,59	0,64
				H3''	1,74	1,00	0,74
C7	30,8	22,2	0,39	H7	1,48	0,90	0,64
C10	28,9	21,0	0,38	H10	1,69	0,92	0,84
C9	28,3	16,1	0,76	H9	1,45	0,80	0,81
Desvio Médio			0,40				0,51

^avalores teóricos

^bvalores experimentais

Tabela 6. Deslocamento químico teórico/experimental para o (+)-Mentol.

Atribuição	δC^a (ppm)	δC^b (ppm)	Desvio Ponderado δC	Atribuição	δH^a (ppm)	δH^b (ppm)	Desvio Ponderado δH
C1	84,87	71,6	0,19	H1	4,16	3,40	0,22
C2	56,37	50,2	0,12	H2	2,51	1,10	1,28
C6	54,07	45,0	0,20	H6'	2,33	1,95	0,19
				H6''	1,83	0,95	0,93
C4	42,23	34,6	0,22	H4'	2,41	1,64	0,46
				H4''	1,68	0,85	0,98
C5	40,46	31,6	0,28	H5	2,16	1,43	0,51
C8	43,11	25,8	0,67	H8	2,31	2,16	0,07
C3	36,89	23,2	0,59	H3'	2,51	1,59	0,58
				H3''	1,77	1,00	0,77
C7	28,70	22,2	0,29	H7	1,53	0,90	0,70
C10	31,45	21,0	0,50	H10	1,44	0,92	0,57
C9	27,39	16,1	0,70	H9	1,51	0,80	0,89
Desvio Médio			0,38				0,82

^avalores teóricos

^bvalores experimentais

Tabela 7. Deslocamento químico teórico/experimental para o (-)-pinanodiol.

Atribuição	δC^a (ppm)	δC^b (ppm)	Desvio Ponderado δC	Atribuição	δH^a (ppm)	δH^b (ppm)	Desvio Ponderado δH
C6	80,1	73,9	0,08	-	-	-	-
C1	76,7	69,3	0,11	H1	4,7	3,99	0,18
C5	61,7	54,0	0,14	H5	2,8	2,01	0,33
C3	49,7	40,5	0,23	H3	2,7	1,92	0,41
C8	48,6	38,9	0,23	-	-	-	-
C2	46,3	38,2	0,21	H2'	3,1	2,45	0,27
				H2''	2,4	1,64	0,46
C7	36,5	29,6	0,23	H7	1,9	1,31	0,45
C4	37,6	28,0	0,34	H4'	2,9	2,20	0,32
				H4''	2,6	1,36	0,91
C9	34,2	27,8	0,23	H9	1,78	1,27	0,40
C10	30,5	24,1	0,27	H10	1,76	0,94	0,87
Desvio Médio			0,21				0,46

^avalores teóricos^bvalores experimentais**Tabela 8.** Deslocamento químico teórico/experimental para o (+)-Pinanodiol

Atribuição	δC^a (ppm)	δC^b (ppm)	Desvio Ponderado δC	Atribuição	δH^a (ppm)	δH^b (ppm)	Desvio Ponderado δH
C6	82,08	73,9	0,11	-	-	-	-
C1	74,48	69,3	0,07	H1	4,77	3,99	0,20
C5	62,54	54,0	0,16	H5	2,62	2,01	0,30
C3	49,58	40,5	0,22	H3	2,74	1,92	0,43
C8	49,33	38,9	0,27	-	-	-	-
C2	46,96	38,2	0,23	H2'	3,33	2,45	0,36
				H2''	2,40	1,64	0,46
C7	35,30	29,6	0,19	H7	2,21	1,31	0,69
C4	37,35	28,0	0,33	H4'	2,97	2,20	0,35
				H4''	2,42	1,36	0,78
C9	33,99	27,8	0,22	H9	1,80	1,27	0,42
C10	29,73	24,1	0,23	H10	1,81	0,94	0,93
Desvio Médio			0,20				0,49

^avalores teóricos^bvalores experimentais

Pode-se observar pela análise das tabelas 5 a 8 de deslocamentos químicos que a média dos desvios ponderados referentes ao carbono e hidrogênio dos compostos deu valores baixos, sendo que o maior valor do desvio foi de 0,82 que se refere ao deslocamento químico do hidrogênio para o (+)-mentol. Considerando os valores dos desvios

ponderados, o átomo de carbono-1 do (-)-pinanodiol, foi o que apresentou o menor desvio em comparação com o deslocamento químico experimental e o átomo de hidrogênio-2 do (+)-mentol, foi o que apresentou o maior desvio. Porém, analisando os desvios médios, podemos observar que estes valores indicam uma boa correlação entre os dados experimentais e teóricos,

sendo que, o (-)-mentol apresentou um desvio menor que o (+)-mentol e o (+)-pinanodiol apresentou um desvio menor que o (-)-pinanodiol, mas comparando os quatro compostos, os compostos pinanodiol apresentaram o menor desvio, o que pode ser confirmado pelo estudo de correlação dos dados experimentais com os dados teóricos, possibilitando a obtenção de um coeficiente de correlação para cada um dos compostos estudados. Os gráficos de correlação estão demonstrados nas figuras 3 e 4 para carbono e hidrogênio, respectivamente, e os coeficientes de correlação estão dispostos na Tabela 9.

Pela análise dos resultados teóricos e experimentais apresentados, podemos observar que o

modelo teórico empregado B3LYP/cc-pVDZ descreveu bem o deslocamento químico de RMN- ^1H e de ^{13}C dos álcoois estudados, visto que a variação entre os valores teóricos e experimentais foi pequena, já que os valores dos coeficientes de correlação deram bem próximos de 1, sendo que o (-)-pinanodiol apresentou o melhor resultado, com coeficiente de correlação para deslocamento químico de carbono de 0,9888 e de hidrogênio de 0,9429. Assim, podemos concluir que as análises teóricas realizadas para os compostos estudados foram eficientes para descrever e auxiliar na atribuição das estruturas dos álcoois terpênicos estudados com bons resultados comparativos.

Tabela 9. Coeficientes de correlação RMN- ^1H e RMN- ^{13}C

Composto	Coefficiente de correlação ^1H -RMN	Coefficiente de correlação ^{13}C -RMN
(+) mentol	0,8547	0,9577
(-) mentol	0,8918	0,9592
(+) pinanodiol	0,9538	0,9873
(-) pinanodiol	0,9429	0,9888

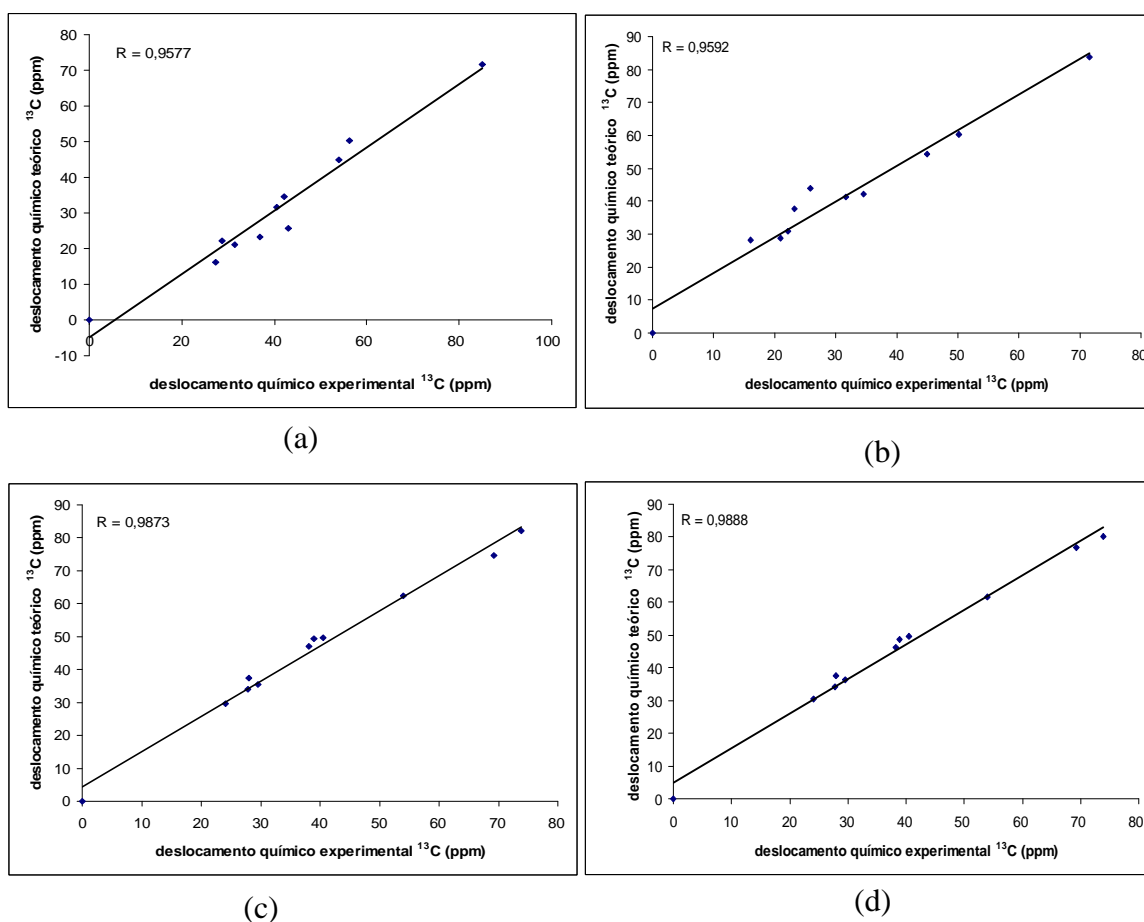


Figura 3. Gráficos de correlação para deslocamento químico de Carbono-13: (a) (+)-mentol, (b) (-)-mentol, (c) (+)-pinanodiol e (d) (-)-pinanodiol.

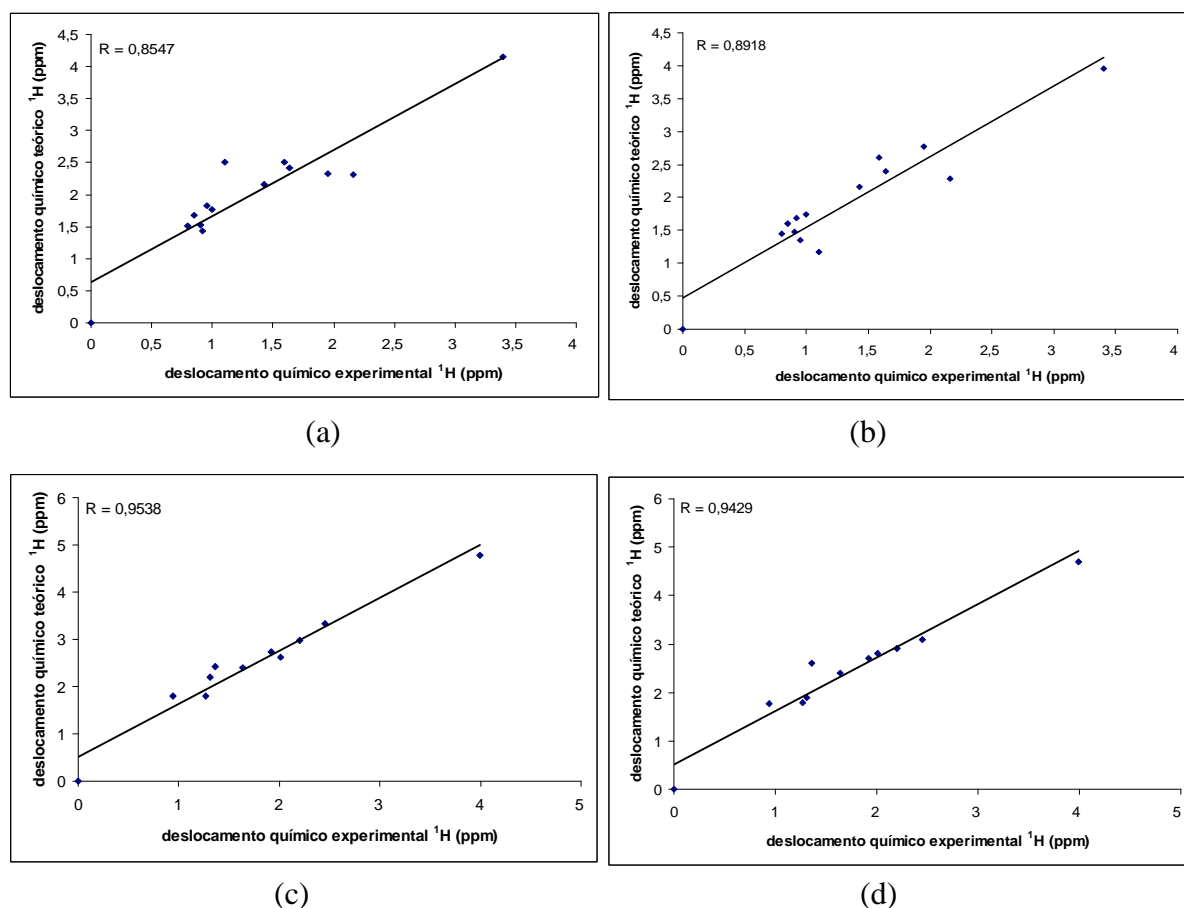


Figura 4. Gráficos de correlação para deslocamento químico de Hidrogênio-1 (a) (+)-mentol, (b) (-)-mentol, (c) (+)-pinanodiol e (d) (-)-pinanodiol.

4. CONCLUSÃO

Podemos concluir que o nível de teoria adotado em nossos estudos para descrever a estrutura dos álcoois foi adequado, apresentando uma boa correlação teórico-experimental o que nos auxiliou na determinação da estrutura dos álcoois estudados.

A correlação entre os dados experimentais e teóricos mostra ser uma excelente ferramenta para auxiliar a elucidação estrutural e atribuição inequívoca de sinais de RMN dos álcoois estudados. Outro ponto a ser destacado neste trabalho é que os valores teóricos de deslocamento químico de RMN obtidos com o nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ possibilita associar um custo computacional não tão elevado a uma precisão apurada dos resultados obtidos.

5. AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Amparo

à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), ao curso de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais (POSMAT), pelo apoio e auxílio financeiro.

6. REFERÊNCIAS E NOTAS

- [1] Springob, K.; Kutchan, T. M. In: *Plant-derived Natural Products Synthesis, Function, and Application*. Springer US: London, 2009.
- [2] Richardson, A. In: *The Chemistry of Fragrances*, In Pybus D.H.; Sell C.S. Eds.; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1999, chapter 8. [\[CrossRef\]](#)
- [3] World Health Organization - *Monographs on Selected Medicinal Plants*, Vol. 2, Geneva: WHO, 2002. [\[Link\]](#)
- [4] Galeottia, N.; Mannellia, L. D. C.; Mazzantib, G.; Bartolinia, A.; Ghelardini, C. *Neurosci. Lett.* **2002**, 322, 145. [\[CrossRef\]](#)
- [5] Eccles, R. J. *Pharm. Pharmacol.* **1994**, 46, 618. [\[CrossRef\]](#)
- [6] Kelly, T. A.; Fuchs, V. U.; Perry, C. W.; Snow, R. J.

- Tetrahedron* **1993**, *49*, 1009. [[CrossRef](#)]
- [7] Peng, F.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3070. [[CrossRef](#)]
- [8] Sebastiani, D.; Parrinello, M. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 1951. [[CrossRef](#)]
- [9] Constantino, M. G.; Silva-Filho, L. C.; Cunha Neto, A.; Heleno, V. C. G.; da Silva, G. V. J.; Lopes, J. L. C. *Spectrochim. Acta, Part A: Molec. Biomol. Spec. (SAA)* **2005**, *61*, 171. [[CrossRef](#)]
- [10] Cheeseman, J. R.; Frisch, M. J.; Devlin, F. J.; Stephens, P. *J. Chem. Phys. Lett.* **1996**, *252*, 211. [[CrossRef](#)]
- [11] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; et. al. Gaussian 09, Revision A.1, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [12] Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [13] Winter, N. O. C.; Graf, N. K.; Leutwyler, S.; Hättig, C. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**.
- [14] Torres, E.; DiLabio, G. *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *13*, 1738. [[CrossRef](#)]
- [15] Jimenez-Izal, E.; Chiatti, F.; Corno, M.; Rimola A.; Ugliengo, P. *J. Phys. Chem. C* **2012**, *27*, 14561. [[CrossRef](#)]
- [16] Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007. [[CrossRef](#)]
- [17] Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]