

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde a redação final da tese, defendida por
Pedro Henrique Ferri, e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, de abril de 1993.



Lauro Euclides Soares Barata

Fitoquímica das Folhas de *Virola oleifera*
e Síntese de Compostos [1,4]-benzodioxanos
e Análogos Nitrogenados
TESE DE DOUTORADO
Pedro Henrique Ferri

Orientador: Prof. Dr. Lauro E. S. Barata

1993

72 06/10/93

*A Anna Maria A. P. Fernandes
pelo entusiasmo e dedicação na fitoquímica
de Virola oleifera (IC/FAPESP),*

*A Paula Pilli e
Sônia Crisóstomo
pela paciência e auxílio na determinação
estrutural dos compostos.*

AGRADECIMENTOS

.Ao Instituto de Química e Geociências-UFG pelas facilidades concedidas para o término deste trabalho.

.Ao prof. Dr. Carlito Lariucci e profa. Dra. Áurea T. Inumaru do Instituto de Matemática e Física-UFG pela análise de difração de raios-X.

.A Dra. Ângela Paine (Escola de Higiene e Medicina Tropical, Londres) e ao Dr. Bóris Vergaftig (Instituto Pasteur, França) pelos ensaios de atividade biológica.

.As profas. Dras. Anita Marsaioli e Lúcia Baptistela e aos profs. Drs. Paulo Imamura e Ronaldo Pilli pelas sugestões e estímulos.

.Ao Barata pela liberdade propiciada durante o desenvolvimento deste trabalho.

.Aos amigos Trigo, Lori (UFPA), Betovsky, Denis, Lori, Paulo, Cecília e Sandra, Bosco, Maruska, Adriana, Luquinha, Cíntia e ao Siani.

.Aos colegas dos laboratórios pelo apoio e convivência.

.A Márcia, Cidão e Cláudia pelos espectros.

.Ao Laurindo pelo apoio na montagem e confecção da tese.

.Ao CNPq e CAPES pelo parcial apoio financeiro

RESUMO

TÍTULO: FITOQUÍMICA DAS FOLHAS DE VIROLA OLEIFERA E SÍNTESE DE COMPOSTOS [1,4]-BENZODIOXANOS E ANÁLOGOS NITROGENADOS.

Autor: Pedro Henrique Ferri

Orientador: Prof. Dr. Lauro E. S. Barata

Virola oleifera (Schott) A.C. Smith é uma espécie tipicamente extra-amazônica conhecida apenas na região meridional do país. Apesar de sua grande ocorrência e aplicações na medicina popular, não há qualquer estudo químico e/ou farmacológico desta planta. As folhas de *V. oleifera*, objetivos de fitoquímica desta pesquisa, foram coletadas na Reserva Florestal Atlântica em Ubatuba/SP. O extrato etanólico, livre de clorofilas, após ser submetido a uma separação cromatográfica, conduziu a uma neolignana [(7R,8R)-eupomatenóide-8] e sete lignanas, sendo cinco delas, pela primeira vez descritas como produto natural: (7R,8S,8'R)-oleiferinas A, B, C; oleiferinas D e E, em adição aos compostos galbacina e aristolignina.

Adicionalmente foram obtidos, via acoplamento oxidativo de fenóis, compostos [1,4]-benzodioxanos com elevada estereosseletividade e com controle de sua regioquímica.

Seus análogos nitrogenados (3-áril-2H-[1,4]-benzoxazinas e 3-áril-pirido-2H-[3,2-b][1,4]-oxazinas) foram obtidos, em excelentes rendimentos, a partir da ciclização redutiva intramolecular de 2'-nitro- β -ceto-éteres, previamente formados, com rendimentos quantitativos. Também nesse caso, a regioquímica é controlada, sendo que para derivados piridoxazinas, dependente apenas do substrato utilizado.

Os ensaios de atividade biológica indicaram que as frações do extrato bruto etanólico de *V. oleifera* não apresentaram resultados satisfatórios em ensaios anti-PAF, enquanto que o composto *trans*-3-(4'-hidróxi-3'-metóxi-fenil)-8-hidróxi-2-metil-1,4-benzodioxano mostrou-se moderadamente ativo contra promastigotos de *Leishmania donovani in vitro*.

ABSTRACT

TITLE: PHYTOCHEMISTRY OF VIROLA OLEIFERA LEAVES AND SYNTHESIS OF [1,4]-BENZODIOXANE COMPOUNDS AND NITROGEN ANALOGUES.

Author: Pedro Henrique Ferri

Virola oleifera (Schott) A. C. Smith is widely distributed in the southeastern region of Brazil and has been used in folk medicine as a cicatrizant, anti-inflammatory, anti-asthmatic, etc. However, no study of the chemical constituents from this myristicaceous tree has been carried out so far. The leaves of *V.oleifera* were collected in the Atlantic Forestal Reserve, Ubatuba-São Paulo State, and extracted with 95% ethanol. The chlorophyll-free ethanolic extract was separated by vacuum liquid chromatography and continuous preparative TLC. These procedures led to the isolation the neolignan eupomatenoid 8 and five lignans, oleiferins A-E, and the known compounds galbacin, and aristolignin.

In addition, [1,4]-benzoxazine compounds were obtained via phenolic oxidative coupling with high regio- and stereoselectivity. Its nitrogen analogues 3-aryl-2H-[1,4]-benzoxazine and 3-aryl-2H-[3,2-b][1,4]-oxazine were obtained in high yields via intramolecular reductive cyclization of 2'-nitro- β -keto-ethers, previously obtained in quantitative yields from the condensation of α -bromoketone and phenols.

The biological tests showed that phenolic [1,4]-benzodioxane compound was active *in vitro* against *Leishmania donovani* promastigotes at 30 μ M.

ABREVIATURAS

Ac: Acetato
ADN: Ácido desóxiribonucleico
CC: Cromatografia em coluna
CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CLV: Cromatografia Líquida sob Vácuo
CCD: Cromatografia em Camada Delgada
CCDP: Cromatografia em Camada Delgada Preparativa
CG-EM: Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas
COSY: Correlated Spectroscopy
COLOC: ^1H - ^{13}C Long Range Shift Correlation
DEPT: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
EM: Espectrometria de Massas
E: Espectro
EBE: Extrato Bruto Etanólico
FOD: Heptafluorodimetilooctadienato
HETCOR: Heteronuclear Chemical shift Correlation
hex: Hexano
IC₅₀: Atividade Inibitória
iv: Intra-venoso
IV: Infra-vermelho
lit.: Literatura
LIS: Lanthanide Inductive Shift
L: Comprimento
NAD(P)H: Nicotinamida Adenosina Dinucleotídeo
NOE: Nuclear Overhauser Effect
om: Ombro
PAF: Fator de Ativação de Plaquetas
p.f.: Ponto de Fusão
RMN: Ressonância Magnética Nuclear
RT: Temperatura Ambiente
UV: Ultra-violeta
V.: Virola

Φ_i : Diâmetro Interno
 ϵ : Absortividade Molar

Abreviaturas Utilizadas em RMN:

s: Singleto
sl: Singleto largo
d: Dubleto
dd: Duplo Dubleto
ddd: Duplo Duplo Dubleto
dq: Duplo Quarteto
ddq: Duplo Duplo Quarteto
q. Quarteto
m: multipleteo

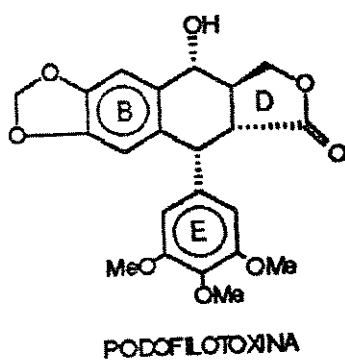
ÍNDICE

INTRODUÇÃO GERAL.....	1
OBJETIVOS.....	7
CAPÍTULO I.....	8
1. INTRODUÇÃO.....	9
2. A PLANTA E SEUS CONSTITUINTES QUÍMICOS.....	24
CAPÍTULO II.....	72
1. INTRODUÇÃO.....	74
2. SÍNTESE DE 3-ARIL-[1,4]-BENZODIOXANOS.....	85
CAPÍTULO III.....	95
1. INTRODUÇÃO.....	96
2. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-[1,4]-BENZOXAZINAS.....	106
CAPÍTULO IV.....	116
1. INTRODUÇÃO.....	117
2. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-PIRIDO-[3,2-B][1,4]-OXAZINAS.....	120
CONCLUSÃO.....	129
EXPERIMENTAL.....	130
ADENDO (ATIVIDADE BIOLÓGICA).....	165
BIBLIOGRAFIA.....	166

INTRODUÇÃO GERAL

Entre os mais importantes grupos de metabólitos secundários de plantas citam-se, tradicionalmente, os alcalóides, terpenóides e flavonóides com atividade aleloquímica, em plantas e animais, e ação biológica, fato que conduziu a diversas aplicações terapêuticas no homem. Muitos desses compostos tem sido isolados e utilizados como flavorizantes, pesticidas ou como outras especialidades químicas, seja diretamente ou como matéria-prima para a obtenção de princípios farmacologicamente ativos e de ação biológica definida.

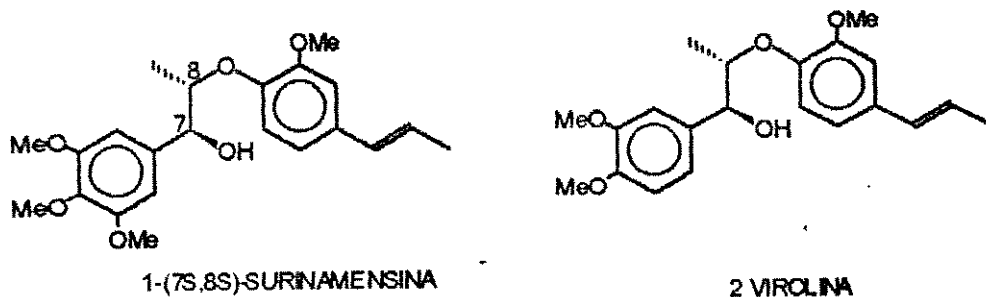
Recentemente, os lignóides¹ têm assumido lugar de destaque como fonte de novos agentes terapêuticos e consideráveis esforços são conduzidos para o isolamento e síntese, em especial, das lignanas do grupo das podofilotoxinas², com atividade anticâncer de uso clínico.



Nesta área, o grupo orientado pelo prof. Dr. Lauro E. S. Barata tem contribuído para o isolamento e determinação estrutural de novos

lignóides, efetuado a síntese de neolignanas, análogos nitrogenados e sulfurados, bem como, avaliado a relação entre estrutura química versus atividade biológica de representantes, naturais ou sintéticos, dessa classe de compostos³.

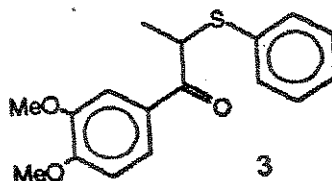
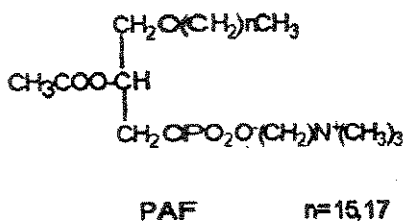
O interesse por esta classe surgiu da investigação de atividade biológica de proteção, oferecida por extratos de folhas de *Virola surinamensis* (Rol) Warb. (Myristicaceae), contra a penetração de cercárias de *Schistosoma mansoni* *in vivo*. O fracionamento desses extratos conduziu ao isolamento de duas 8,4'-oxineolignanas, surinamensina (1) e virolina (2), álcoois pertencentes à série treó, como os responsáveis pela proteção tópica⁴.



Posteriormente, o derivado cetônico sintético de 2, virolona, apresentou atividade anticâncer em leucemia experimental P-388⁵, evidenciando o potencial biológico das 8,4'-oxineolignanas.

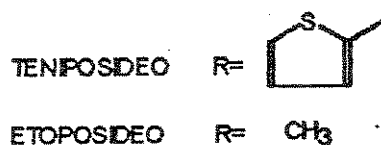
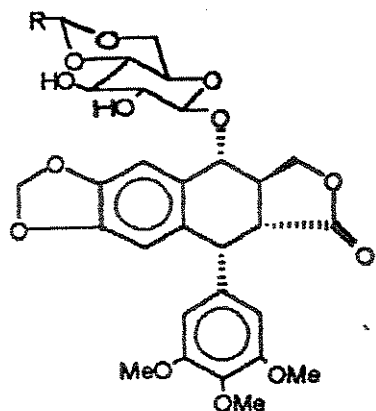
O interesse pela química e atividade biológica apresentado pelas neolignanas 1 e 2 conduziu ao estudo sobre a relação estrutura química versus atividade biológica de 8,4'-oxineolignanas, seus derivados e análogos sintéticos contendo nitrogênio e enxofre⁶. Verificou-se atividade antifúngica, antibacteriana, anti-schistosomose e antileishmaníase, além de atividade anti-PAF (Fator

de Ativação de Plaquetas) - um fosfolípídeo mediador de diversos processos inflamatórios, asmáticos e problemas cardiovasculares⁷.



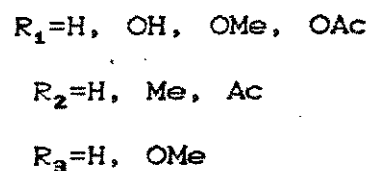
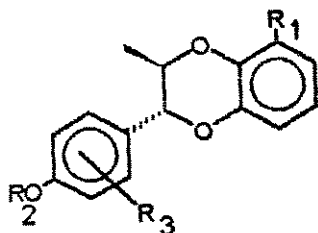
Como exemplo, o análogo sulfurado de derivado de neolignana ,3, mostrou-se um antagonista do PAF seletivo, inibindo o aumento de permeabilidade vascular em ratos - induzida por PAF - sem afetar o mesmo fenômeno produzido por bradicinina, histamina, serotonina ou carragenina. Esse composto também inibiu a agregação de plaquetas de coelho - induzida por PAF - mas sem inibir a agregação plaquetária induzida por colágeno ou ADP⁸.

Em ensaios de atividade antileishmaniose, o composto 3 apresentou um reduzido grau de inibição de promastigotos *in vitro* e *in vivo*⁹, embora seja de interesse, já que estudos preliminares indicaram a presença de formas aberrantes, não-móveis de promastigotos, com perda de núcleo e ausência ou perda de flagelo. Esse modo de ação sugere a inibição de microtúbulos de forma similar àquela produzida por lignanas como podofilotoxina e os seus derivados semi-sintéticos, etoposídeo (VP-16-213) e teniposídeo (VM-26), de interesse clínico¹⁰.



Adicionalmente, otimizou-se o caminho sintético para a obtenção de compostos de estrutura geral I, derivados de 3',7-epóxi-8,4'-oxineolignanas naturais¹¹. Compostos deste tipo são obtidos, de bons a excelentes rendimentos, à partir do acoplamento oxidativo de fenóis, segundo o procedimento de Merlini¹², agora modificado.

Estrutura Geral I



Paralelamente a síntese de neolignanas, derivados e análogos, a fitoquímica de espécies do gênero *Virola* foi enriquecida com o estudo das folhas de *V. surinamensis*¹³ e o estudo fitoquímico das folhas de *V. pavonis* (A. DC) A. C. Smith^{14,15} (figura 1 e 2, respectivamente).

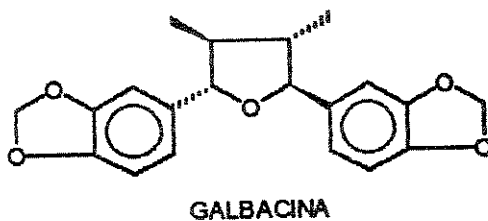
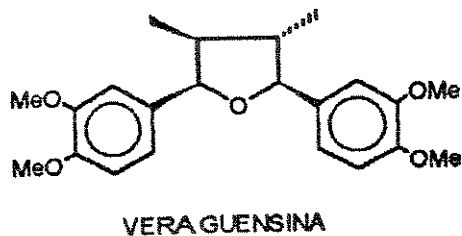
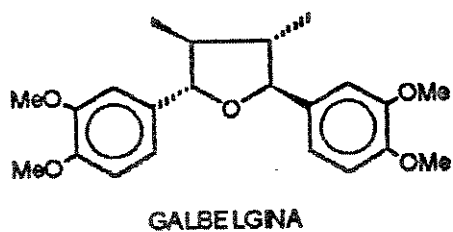
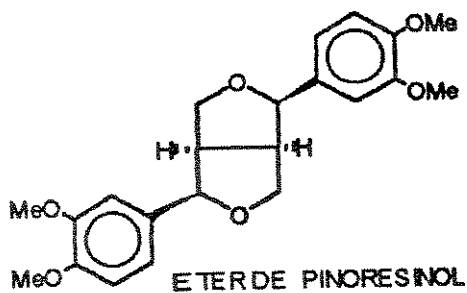


Figura 1. Lignóides isolados de *V. surinamensis*.

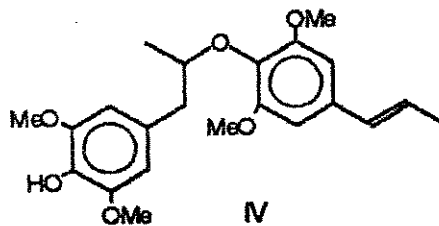
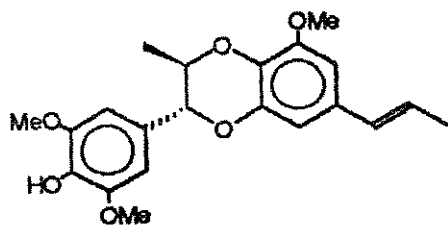
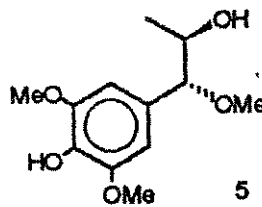
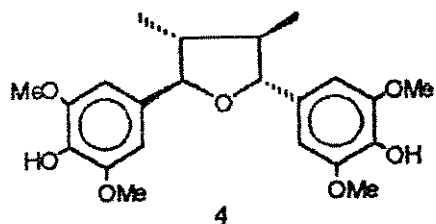


Figura 2. Lignóides isolados de *V. pavonis*.

A avaliação da atividade biológica desses compostos indicou moderada atividade anti-PAF para a 7,7'-epóxilignana 4, no modelo de permeabilidade vascular *in vivo*¹¹. É de se ressaltar o isolamento, das folhas de *V. pavonis*, do arilpropanóide 5 oxigenado em C-7/C-8. Esses compostos são raros na natureza e todos, até então descritos, pertencentes à família Apiaceae (Umbelliferae).

Recentemente o reisolamento da surinamensina, 1, em sua forma opticamente pura, possibilitou a determinação de sua configuração absoluta via ésteres do ácido O-metilmandélico¹⁶, contribuindo para a solução de um dos grandes problemas encontrados neste grupo de substâncias¹⁷.

OBJETIVOS

Os resultados obtidos anteriormente com a atividade biológica de neolignanas naturais, derivados e análogos sintéticos, em especial ao grupo das 8,4'-oxineolignanas, motivaram-nos a propor os seguintes objetivos para este trabalho:

1. Síntese de derivados e análogos nitrogenados de 3',7-epóxi-8,4'-oxineolignanas (derivados conformacionalmente restritos);

2. Estudo fitoquímico das folhas de *Virola oleifera* (Schott) A.C. Smith, através de uma metodologia que caracterizasse padrões de lignóides presentes em suas folhas e;

3. Sempre que possível submeter a ensaios biológicos, os compostos obtidos, a fim de avaliar a influência da restrição da conformação na atividade biológica quando comparada a de compostos conformacionalmente livres (8,4'-oxineolignanas).

CAPÍTULO I
A PLANTA E SEUS CONSTITUINTES QUÍMICOS

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. A PLANTA E SEUS CONSTITUINTES QUÍMICOS.....	24
2.1. METODOLOGIA.....	26
2.2. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA SOB VÁCUO.....	30
2.3. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL.....	32
2.3.1. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 26 (GALBACINA).....	32
2.3.2. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 27 (EUPOMATENÓIDE-8).....	34
2.3.3. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 28 (ARISTOLIGNINA).....	39
2.3.4. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 29 (OLEIFERINA-A).....	43
2.3.5. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 30 (OLEIFERINA-B).....	48
2.3.6. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 31 (OLEIFERINA-C).....	50
2.3.7. ESTEREOQUÍMICA DOS COMPOSTOS 29-31.....	53
2.3.7.A. ESTEREOQUÍMICA DE 30.....	55
2.3.7.B. ESTEREOQUÍMICA DE 29 E 31.....	59
2.3.8. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 32 (OLEIFERINA-D).....	64
2.3.9. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 33 (OLEIFERINA-E).....	69

1. INTRODUÇÃO

Lignan e neolignan são micromoléculas cujo esqueleto carbônico é formado exclusivamente, ou adicionalmente a outras classes, pelo acoplamento de duas unidades fenilpropânicas ($C_6.C_3$). Suas unidades monoméricas são produtos da via do shiquimato/corismato, pela desaminação da fenilalanina, seguida da via redutiva que envolve ácidos cinâmicos e álcoois cinâmicos (figura 3). Neste caminho a vinilquinonametideo II tem sido proposta¹⁸ como intermediário na biossíntese de alil- e propenilfenóis, bem como de diversos outros compostos, à partir de álcoois cinâmicos.

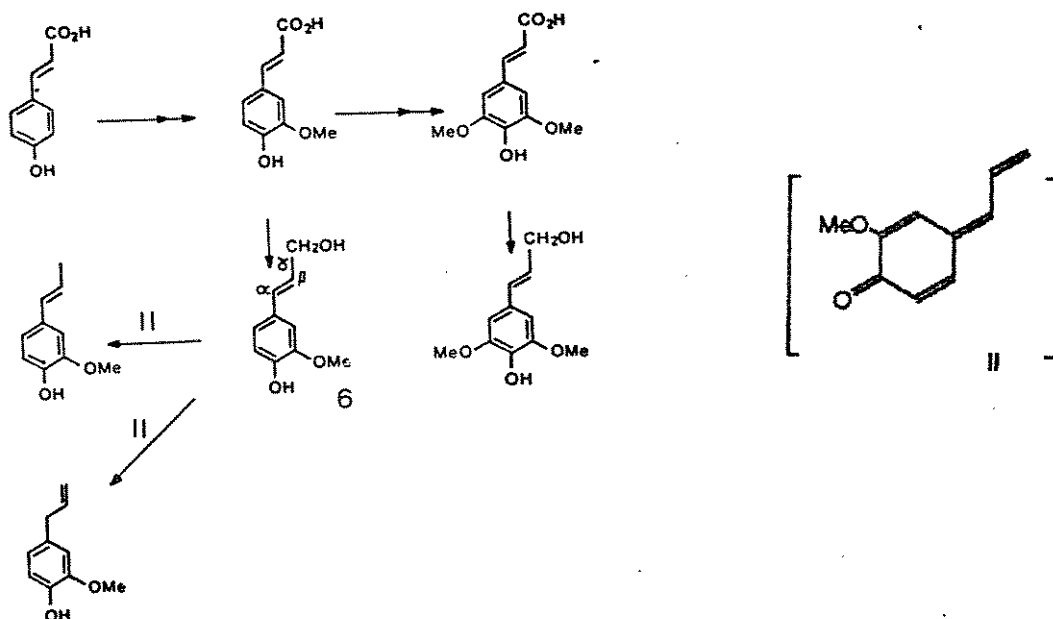


Figura 3. Rota biossintética de arilpropanóides

Os monômeros, como o álcool coniferílico 6, são convertidos para radicais fenóxidos (figura 4), cujo acoplamento conduzem a intermediários quinonametídeos, que após ataque nucleofílico e posterior ciclização, resultam na grande diversidade estrutural de neolignanas e lignanas.

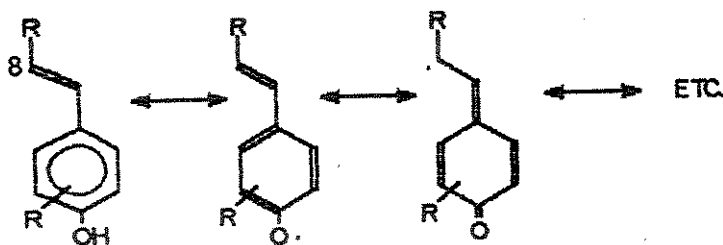


Figura 4

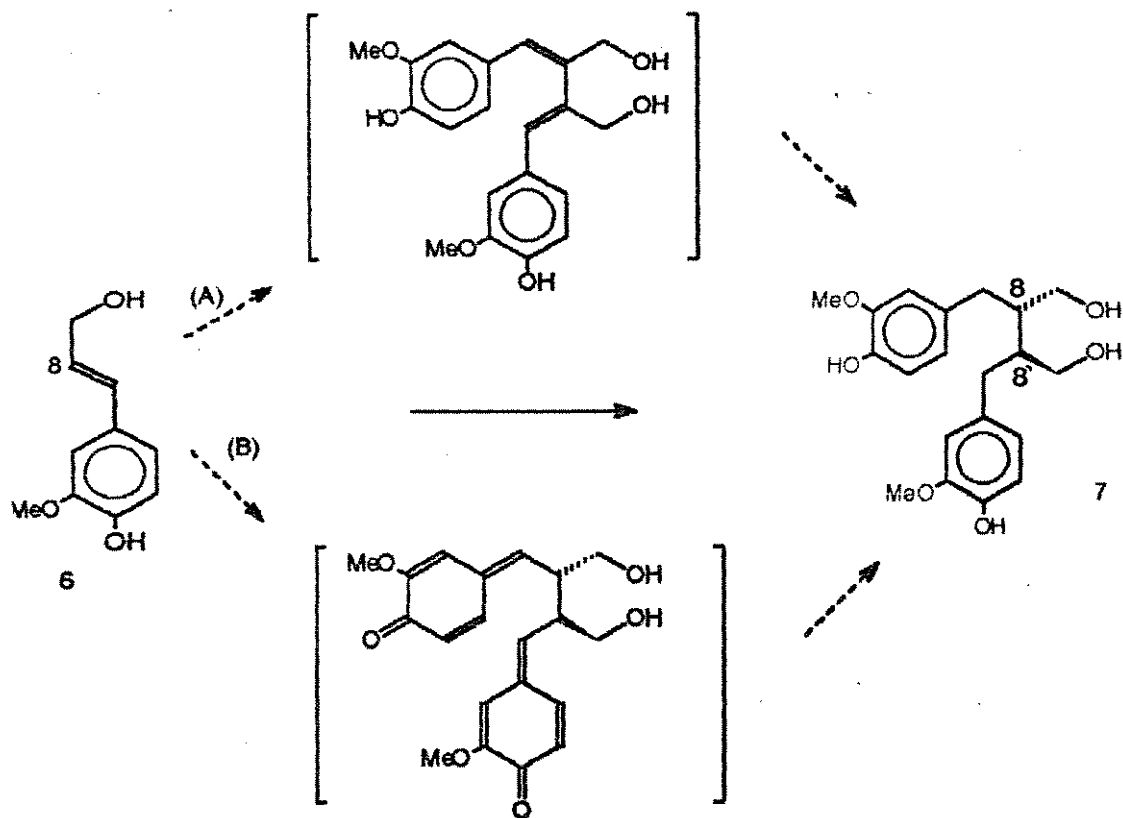
O termo lignana foi introduzido por Haworth¹⁹ e compreende os compostos derivados de duas unidades $C_6.C_3$, unidas nas posições $\beta-\beta'$ de suas cadeias laterais (C-8/C-8'). Neolignana foi inicialmente definida por Gottlieb²⁰, a compostos comportando dois fragmentos $C_6.C_3$, unidos por ligações que não fôssem $\beta-\beta'$. Recentemente²¹, neolignanas foram redefinidas como sendo produtos do acoplamento oxidativo de alil- e propenilfenóis - entre si ou cruzados - enquanto lignanas seriam os produtos do acoplamento oxidativo de ácidos cinâmicos e álcoois cinâmílicos, entre si ou cruzados.

Essa redefinição tem sido criticada²² por basear-se mais em considerações biossintéticas do que em resultados experimentais conclusivos. O que se observa, entretanto, é o uso frequente do termo neolignana mesmo para compostos até então estabelecidos como lignanas, causando um grande embaraço na literatura. Neste trabalho

seguiremos as recomendações da IUPAC-IUB²³, utilizando a definição formal de lignana e neolignana.

Lignanas e neolignanas são isoladas de todas as partes da planta de diversas famílias e normalmente em sua forma enantiomérica pura. Sugere-se que em sua biossíntese as reações de acoplamento sejam catalizadas por peroxidases dependentes de H₂O₂, embora as reações de acoplamento *in vitro* tenham somente oferecido misturas racêmicas.

Recentemente, Lewis *et al.*^{24,25} descreveu a primeira evidência direta para uma transformação biossintética estereosseletiva, verificando que a fração solúvel de extratos de células de *Forsythia intermedia* (var. Lynwood Gold), cataliza a conversão do álcool [8-¹⁴C]-coniferílico (6) na lignana [8,8'-¹⁴C]-(-)-secoisolariciresinol (7), quando na presença de cofatores como H₂O₂ e NADCPDH.



Entretanto, esse experimento não esclareceu o envolvimento de um processo redutivo estereosseletivo (via rota A) ou de um acoplamento oxidativo estereoespecífico, com posterior redução da quinonametideo formada (via rota B).

Analizando a fração insolúvel de extratos de células de *F. suspensa*, Lewis et al.²⁶ verificou que essa fração forneceu a lignana [8,8'-¹⁴C]-(+)-pinoresinol (8) e não sua (-)-antípoda, a partir de duas unidades de álcool [8-¹⁴C]-coniferílico (figura 5).

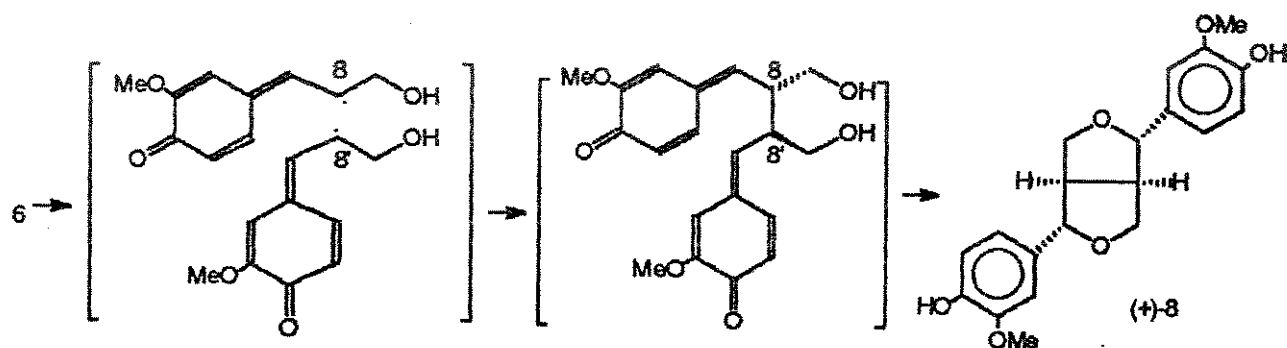
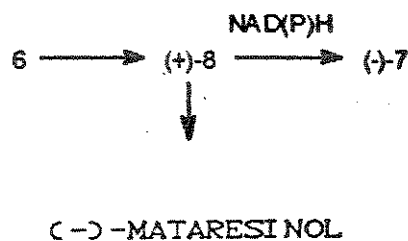
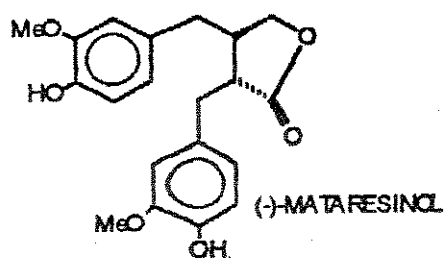


Figura 5

Este experimento evidenciou o processo de acoplamento oxidativo estereosseletivo sem a necessidade de uma etapa redutiva, ou seja, via oxidação do álcool coniferílico por um elétron (formação de radical fenóxido), seguida do acoplamento estereosseletivo e subsequente ciclização intramolecular, fornecendo 8. Adicionalmente, Lewis et al.²⁶ descreveram que, em plantas do gênero *Forsythia*, é a lignana (+)-pinoresinol (8) que atua como intermediária na biogênese de outras lignanas como (-)-secoisolariciresinol, 7, e (-)-matairesinol.



Nesta transformação, observou-se que apenas o estereoisômero (+)-pinoresinol (8) é reduzido, de forma enantioespecífica, para (-)-7 e que provavelmente estejam envolvidos enzimas (redutases), dependentes de NAD(P)H, altamente controladoras e capazes de reconhecer o substrato.

Quanto a estrutura, as lignanas são divididas em seis subgrupos, de acordo como o átomo de oxigênio é incorporado no esqueleto. Denominam-se lignanas, ou derivados de butano, os compostos comportando apenas a ligação β - β' entre as suas unidades C_6 . C_3 (estrutura geral A, figura 6); lignanolídeo (B) ou derivados de butanolídeo (lactonas); epóxilignanas (C-E) ou derivados de furano; diepóxilignanas (F) ou derivados de 3,7-dioxabicyclo-(3.3.0)-octano (furofurano) e ciclolignanas (G e H), derivadas de arilnaftalenos e bifenilas contendo uma segunda ligação C-C em ponte.

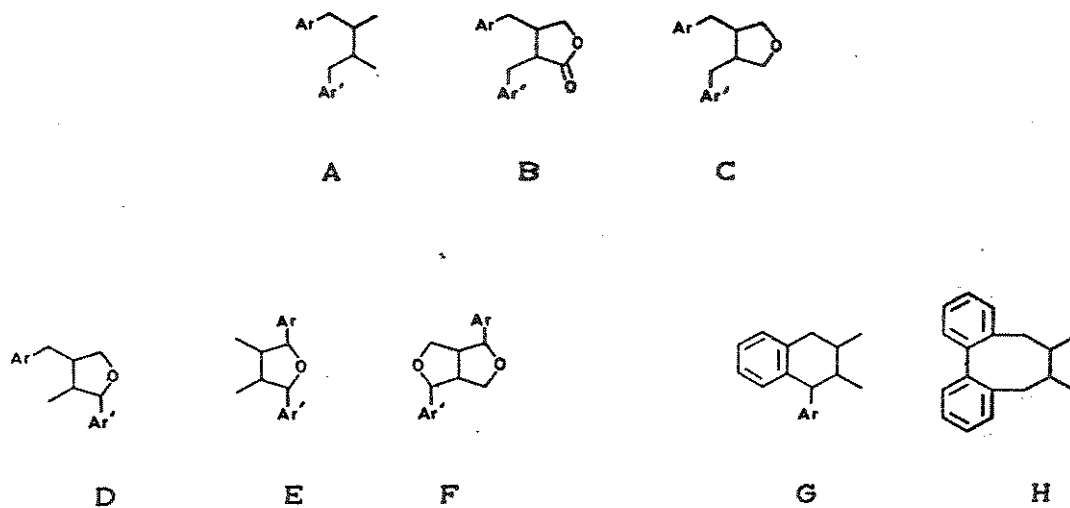


Figura 6. Esqueletos básicos de lignanas.

As neolignanas compreendem uma classe variada de estruturas e mais de cinquenta subgrupos são conhecidos, incluindo os principais esqueletos²² representados na figura 7.

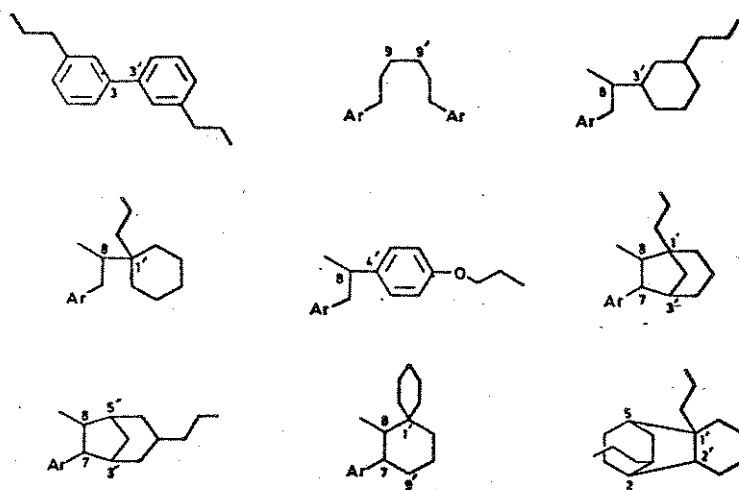


Figura 7. Esqueletos básicos de neolignanas.

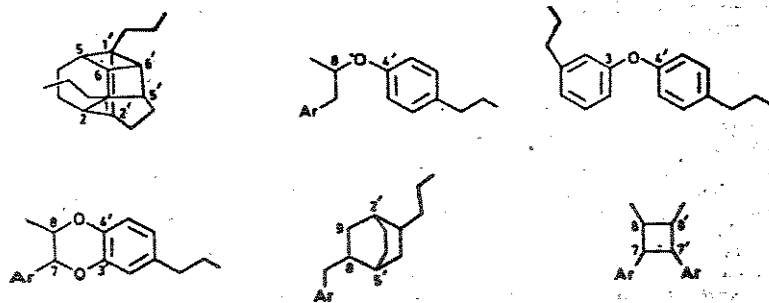
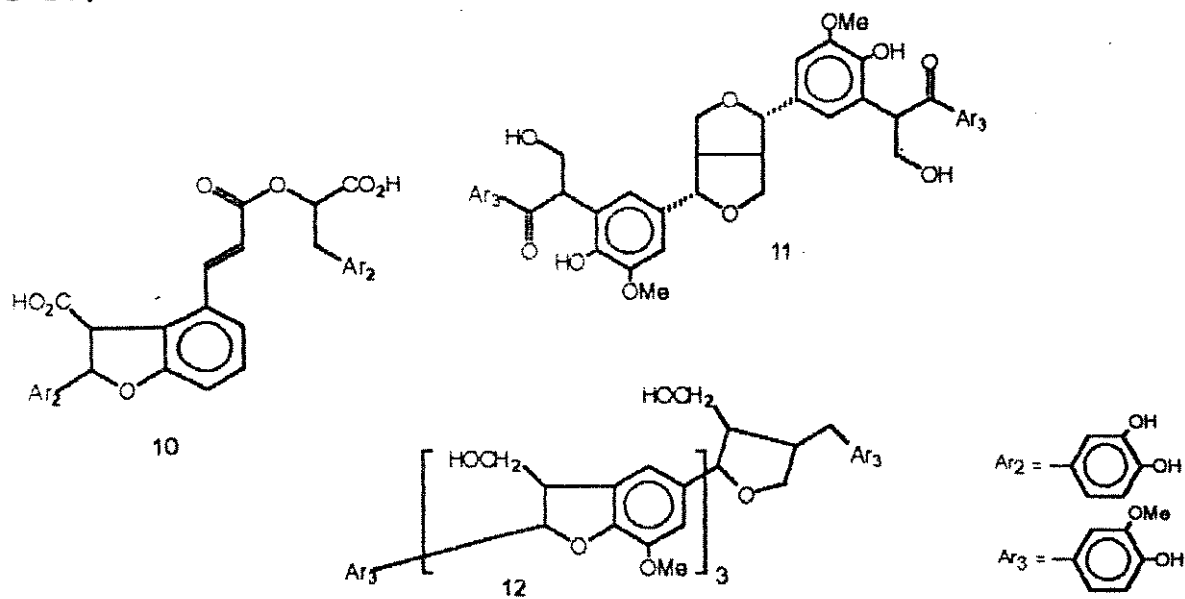


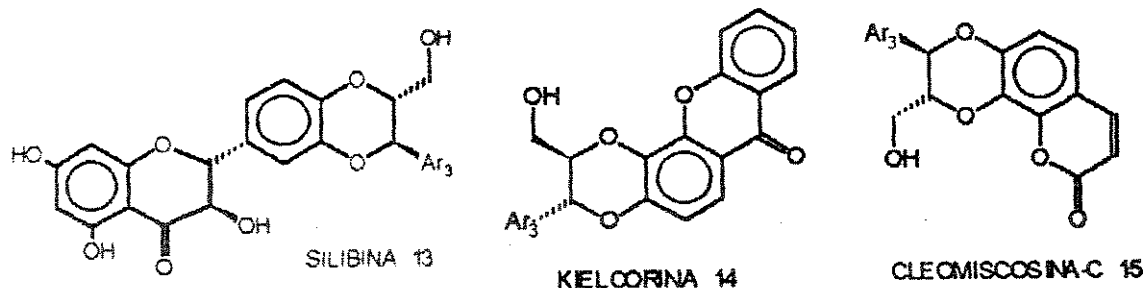
Figura 7. Esqueletos básicos de neolignanas.

Estruturas mais complexas comportando três, quatro, e recentemente cinco unidades $C_6 \cdot C_3$ (oligômeros) tem sido isoladas e denominadas sesquilignanas em analogia aos terpenos²². Como exemplo citam-se 10, 11 e 12.



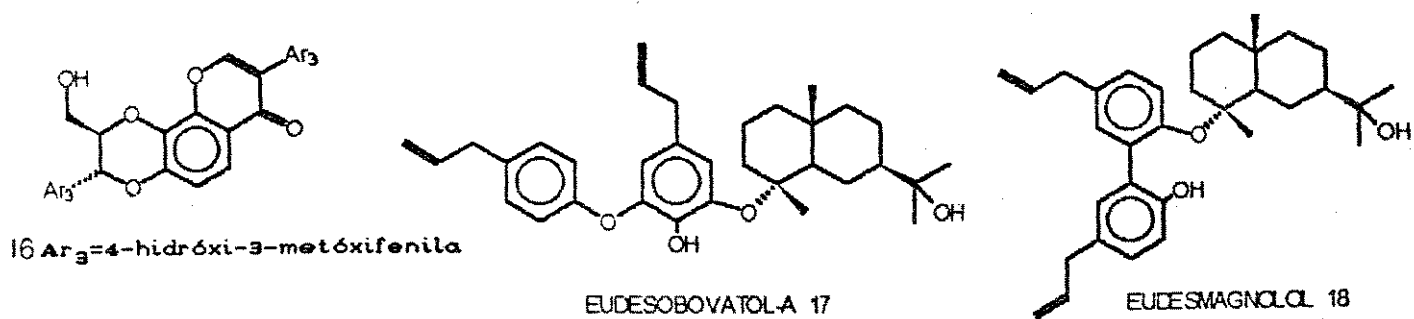
Whiting¹⁷ agrupou como 'híbridos de Lignanas' compostos de origem biossintética mista caracterizados pelo acoplamento entre uma unidade $C_6 \cdot C_3$ com outras classes, por exemplo flavonas

(flavonolignanas, 13); xantonas (xantonolignanas, 14) e cumarinas (coumarinolignanas, 15). Esses três últimos grupos apresentam interesse químico-estrutural no estabelecimento de sua regioquímica. Suas estruturas tem sido confirmadas por métodos espectrométricos detalhados [NOE, (^1H - ^{13}C)-COLOC], degradação química e síntese.



Ar_3 = 4-hidróxi-3-metóxi-fenila

Outros híbridos compreendem a primeira isoflavonolignana²⁷, 16, isolada de *Xanthocercis zambesiaca* e as sesquiterpenoneolignanas, 17 e 18, isoladas de *Magnolia obovata* Thunb^{28,29}. Os compostos 17 e 18 apresentaram atividade neurotrófica (10^{-7}M), acelerando a formação de sistema (rede) neuronal e broto neural em cultura de células cerebrais de rato. Estes resultados vem de encontro a prática popular chinesa e japonesa de se utilizar as cascas de *M. obovata* no tratamento de neuroses.



As norlignanas e as norneolignanas correspondem a outro grupo, cuja biossíntese, aparentemente, utiliza duas unidades arilpropânicas mas com perda de um carbono. Várias propostas de biossíntese para esses compostos são descritas¹⁷ e, em geral, partem do acoplamento entre um cátion cinâmilico com um ácido cinâmico seguido de descarboxilação, conforme indicado na figura 8.

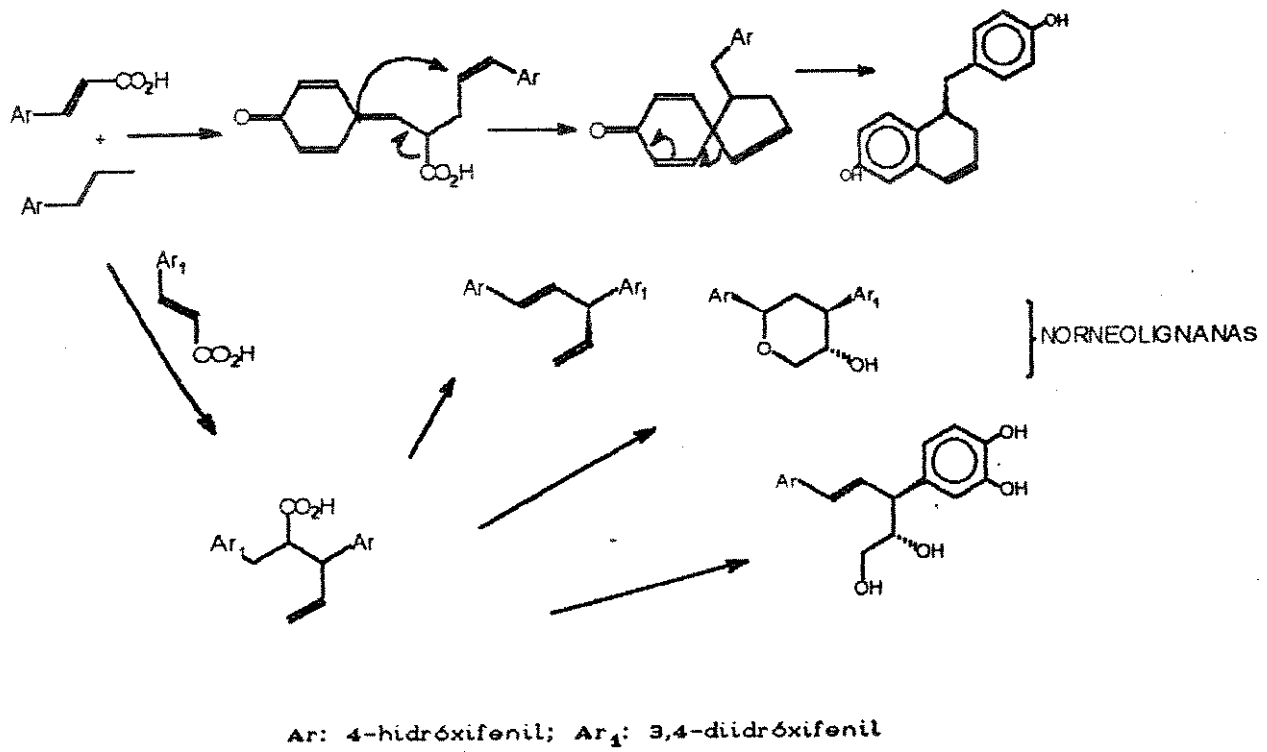
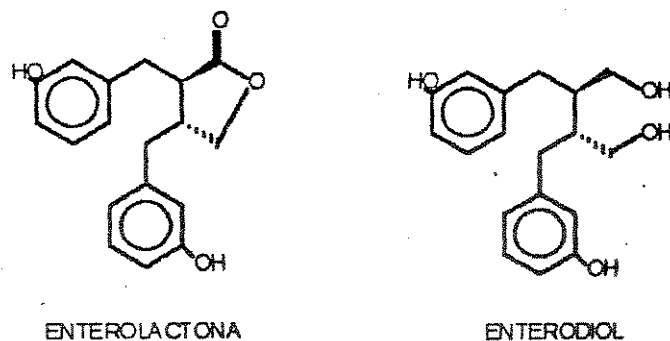


Figura 8. Proposta biossintética para norneolignanas.

A ocorrência de lignóides, todavia, não se restringe a órgãos de plantas. De especial interesse estão as recentes detecções de lignanas no homem e em outros primatas³⁰. Essas enterolignanas (enterolactona e enterodiol) tem sido isolados de urina humana, de babuínos e de ratos em suas formas glicosiladas.



A questão polêmica está quanto a possibilidade desses compostos atuarem como hormônios no homem. Observou-se que a concentração da enterolactona na urina, bile e no plasma humano é comparável à de esteróides e que sua concentração na urina de mulheres apresenta variação cíclica com o tempo, ocorrendo picos de concentração durante a fase lútea da menstruação e durante a gravidez. Outras evidências sugerem que esses compostos são produtos do metabolismo da flora intestinal, capazes de desoxigenar a posição *para* de lignóides presentes nos alimentos (figura 9). Este padrão de substituição na posição *meta* nao é observado em compostos isolados de plantas.

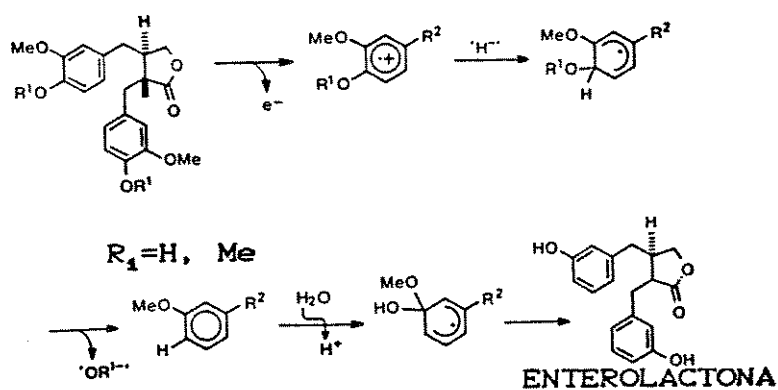
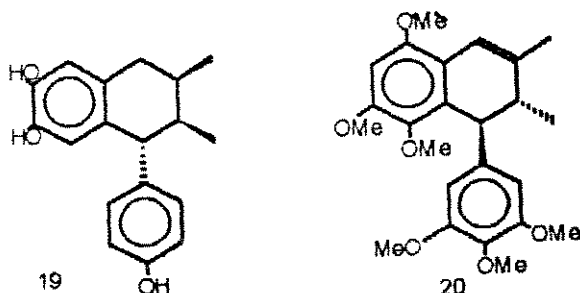


Figura 9. Proposta para o metabolismo de enterolactonas.

Vários métodos de bio-ensaios para detecção e monitoramento de compostos ativos tem sido introduzidos paralelamente à fitoquímica de plantas utilizadas na medicina tradicional. Como resultado, um amplo espectro de atividade biológica é encontrado na classe dos lignóides. MacRae e Towers⁹¹ tem descrito este tópico que inclui propriedades antitumorais, citotóxicas e atividade anti-virótica, além da capacidade de inibição de enzimas; toxicidade para fungos, insetos e invertebrados.

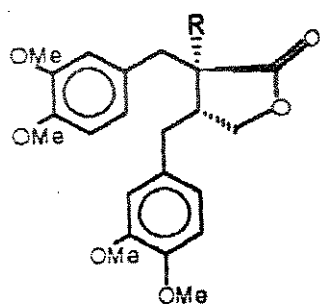
Konno *et al.*⁹² descreveu a atividade de anti-implantação de óvulos por ciclolignanas isoladas de *Larrea tridentata* (DC.) Coville (Zygophyllaceae), por exemplo, 19, administradas oralmente em ratas.

Magnoshinina (20) isolada das flores de *Magnolia salicifolia*⁹³, uma planta medicinal chinesa, apresentou atividade anti-inflamatória cujo efeito foi a metade do padrão utilizado no ensaio (acetato de hidrocortisona), a uma mesma dosagem.

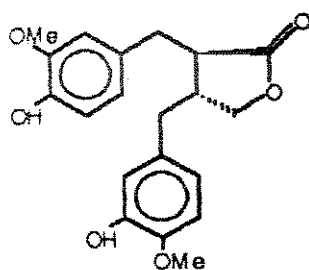


Sankawa⁹⁴ descreveu a utilização de um bio-ensaio *in vitro* para avaliar a atividade anti-alérgica dos constituintes químicos

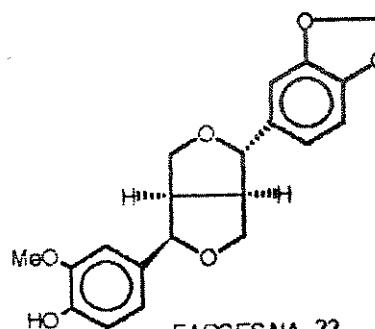
presentes em *M. salisifolia*. Das lignanas isoladas, a atividade limitou-se aos subgrupos estruturais dos lignanolídeos (21) e diepóxilignanas (22). As 7,7'-epóxilignanas (tetraidrofurânicas) não apresentaram atividade. Outros lignanolídeos como matairesinol e traquelogenina mostraram-se antagonistas para o transporte de Ca^{++} e seus efeitos hipotensores confirmados com ratos espontaneamente hipertensos³⁵.



ETER DE ARCTIGENINA 21 R=H
TRAQUELOGENINA R=OH



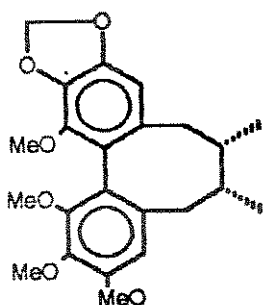
MATAIRESNOL



FARGESINA 22

Alguns bio-ensaios tem permitido sugerir algumas relações entre a estrutura e atividade de lignanas. Por exemplo, a capacidade de ciclolignanas bifenílicas (ex. desoxigomisina-A, 23) em inibir a enzima mediadora adenosina monofosfato (cAMP). Dos vinte e nove compostos ensaiados³⁶, entre produtos naturais e derivados, observou-se que o grupo metilenodióxido, em um dos anéis do núcleo bifenílico, é essencial para a atividade. Adicionalmente, os derivados comportando um átomo de halogênio apresentaram um efeito inibidor superior às ciclolignanas de origem.

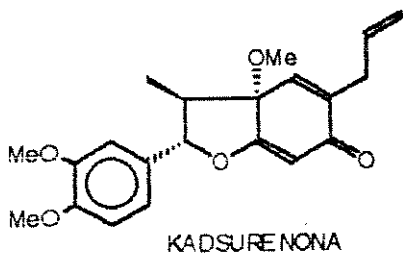
23



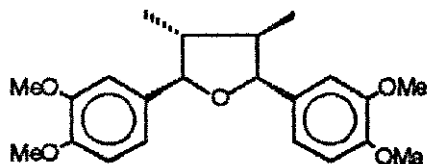
DESOXIGOMISINA-A

Muitas investigações sobre a atividade biológica de lignóides³⁷ tem sido realizadas na busca de antagonistas do Fator de Ativação de Plaquetas-PAF, já que esse fosfolípídeo encontra-se envolvido em diversos processos patológicos como inflamação, choque anafilático, nefrites, rejeição de transplantes e processos asmáticos.

A neolignana kadsurenona³⁸ é conhecida como um potente e seletivo antagonista do PAF, juntamente com 7,7'-epóxilignanas, como veraguensina ($IC_{50}=1000nM$, em plaqueta de coelho).

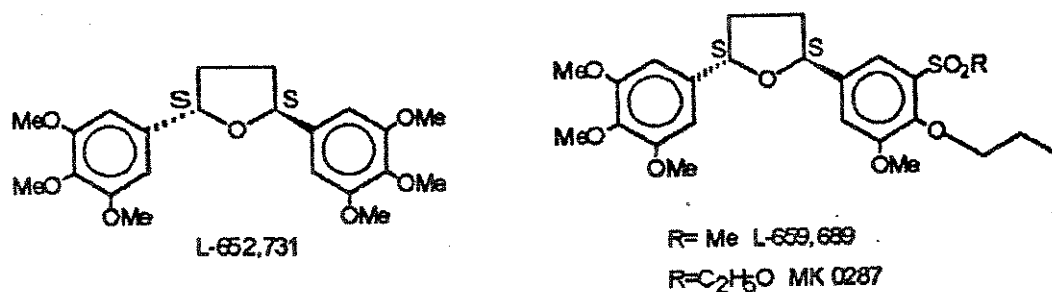


KADSURENONA

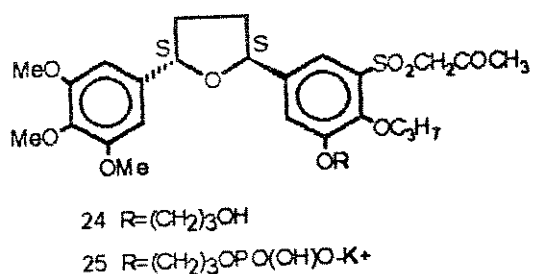


VERAGUENSINA

Uma série de transformações baseadas na estrutura da veraguensina, como modelo, tem possibilitado a obtenção de compostos sucessivamente mais ativos, como os derivados diariltetraidrofuranos L-652.731 ($IC_{50}=103nM$, em plaqueta humana), L-659.989 ($IC_{50}=9nM$) e MK 0287 ($IC_{50}=6,1nM$), este último em fase IIa de triagem clínica²⁹.



Recentemente³⁹, Biftu descreveu a síntese e atividade anti-PAF do derivado 24 e seu éster 25 (pró-droga), representando a terceira geração dessa classe de antagonistas. O composto 25 mostrou-se o mais potente agente anti-PAF conhecido, apresentando valores de ED₅₀ de 55µg/Kg(po) e 6,5µg/Kg(iv) em ratos.

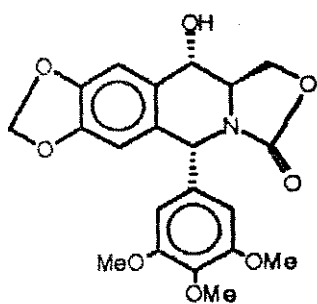


O maior interesse em atividade biológica de lignanas e neolignanas concentra-se na atividade antitumoral de podofilotoxinas, apesar de sua elevada toxicidade e efeitos colaterais. Entretanto, esses problemas tem sido superados com os seus derivados semi-sintéticos, etoposídeo (VP-16-213) e teniposídeo (VM-6), atualmente os mais utilizados na quimioterapia de tumores como o linfoma maligno, carcinoma pulmonar e câncer testicular.

O mecanismo de ação desses compostos não é completamente conhecido. Há evidências de formação de adutos entre partes de ADN e o anel E ativado dessas estruturas (provavelmente via orto-quinonas), induzindo à aberrações cromossômicas e consequente

toxicidade². Outros resultados sugerem a inibição da enzima ADN-topoisomerase II (topo II), envolvida no processo de quebra e junção de filamentos de ADN. A podofilotoxina e seus derivados formariam um complexo estável com topo II-ADN, no estágio de clivagem, inibindo a posterior junção dos filamentos, causando danos à molécula de ADN.

Embora o etoposídeo seja de uso clínico a sua baixa disponibilidade e o desenvolvimento de resistência à droga tem motivado a síntese de outros derivados e pró-drogas. De interesse é uma nova classe de potentes agentes anti-tumorais, recentemente desenvolvida, que se constituem de análogos isostéricos 2-azapodofilotoxinas⁴⁰ (derivados tetra-hidroisoquinolínicos de podofilotoxina).



2-AZAPODOFILOTOXINA

Os avanços recentes na síntese de podofilotoxinas e derivados foram assuntos de artigo de revisão efetuado por Morimoto⁴¹, enquanto que Ward⁴² resumiu os métodos de síntese utilizados na obtenção de outros grupos de lignanas e neolignanas.

2. A PLANTA E SEUS CONSTITUINTES QUÍMICOS

O estudo fitoquímico efetuado com espécies do gênero *Virola* (Myristicaceae) demonstrou a ocorrência de lignanas e neolignanas em diferentes partes da planta, muito embora dentre as diversas espécies reconhecidas no território nacional⁴³ (35 espécies), apenas *V. surinamensis*, *V. pavonis*, *V. carinata*, *V. calophylla* e *V. sebifera* tiveram suas folhas submetidas a algum estudo fitoquímico.

A maior parte dos representantes deste gênero concentra-se na floresta Amazônica, em diferentes tipos de vegetação, principalmente nas matas de terra firme. De fato, a bacia Amazônica é considerada o centro de origem e dispersão das espécies de Myristicaceae nas Américas^{43,44}. As espécies de *Virola* que aparecem nas matas costeiras - não ocorrendo na floresta Amazônica - mantêm-se, em geral, isoladas e com distribuição regular.

V. oleifera (Schott) A.C. Smith é uma espécie tipicamente extra-amazônica conhecida apenas na região meridional do país, nos Estados de Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo, onde acompanha a mata Atlântica até o extremo nordeste do Rio Grande do Sul. Nessas regiões ocorre nas encostas dos morros, e mais raramente na planície litorânea, sem preferência de solo.

Entre alguns nomes em que *V. oleifera* é conhecida trivialmente, citam-se bicuíba-branca (SP), bicuíba-vermelha-da-miúda, moscadeira-do-Brasil, candeia-de-caboclo, noz-moscada-do-Brasil e

piquiçu (SP). Trata-se de uma espécie arbórea de até 35m de altura e 1m de diâmetro de tronco, conhecida por sua aplicação na construção civil (laminados, carpintaria e marcenaria) e naval (canoas e pontes), e na produção de papel. O óleo de sua semente produz uma luz clara e intensa sob o fogo, sendo utilizada em saboaria e na fabricação de velas.

A aplicação medicinal folclórica do óleo extraído da semente de *V.oleifera* é ampla, sendo utilizado contra dores reumáticas, acessos asmáticos, tumores nas articulações e vermes intestinais, mau hálito, flatulência, hemorróides e moléstias da pele. A casca do tronco, quando ferida, produz uma resina que é utilizada topicamente contra hemorragias dos mamilos, hemorróides e cólicas, além de possuir ação cicatrizante de úlceras e feridas crônicas, combater diarreias e hemoptises. Como homeopatia é muito útil nas cólicas do estômago e intestinais e como tônico e restaurador de forças. É estimulante cerebral da memória e da inteligência⁴³.

Segundo Machado⁴⁵, *V.oleifera* possui substâncias curativas contra bronquites catarrais, pneumatoses de aparelho digestivo, enteralgias de diversas origens e, em alguns casos, de miosites reumatóides.

Apesar de sua ocorrência e importantes aplicações na medicina popular, não se conhece qualquer estudo químico e/ou farmacológico desta planta.

As folhas de *V.oleifera*, objetivos de fitoquímica deste trabalho, foram coletadas na Reserva Florestal Atlântica em Ubatuba/SP no mês de maio de 1990. Normalmente, o mês de maio

compreende o término da floração dessa planta e o início do período de sua frutificação⁴⁹, coincidente com a estação fria.

2.1. METODOLOGIA

O aspecto verde-oleoso intenso de extratos bruto de folhas de espécies do gênero *Virola* é, seguramente, uma das dificuldades encontrada durante a fitoquímica dessa parte da planta.

Em trabalhos anteriores^{11,19} os extratos bruto hexânico (extrato apolar) e diclorometânico (extrato de polaridade intermediária) foram submetidos a uma sistemática eliminação de clorofilas. Este procedimento conduziu, para cada extrato bruto, a duas frações purificadas cuja análise de seus espectros de RMN-¹H apresenta absorções típicas de lignóides¹¹.

Apesar de sua utilidade na fitoquímica de folhas de *Virola*, este procedimento fornece quatro frações purificadas exigindo um gasto considerável de material e tempo durante as etapas de extração e fracionamento cromatográfico. Desta forma, testou-se a extração direta^{46a}, para comparação com o já mencionado, por percolação em etanol a 95% (extrato polar, esquema 1).

FOLHAS VERDES

Secagem em estufa a 40 sob ventilação por 72h

FOLHAS SECAS

Moagem em moinho com granulação definida

FOLHAS SECAS E MOÍDAS (0,8 kg)

Extração com etanol comercial

EXTRATO BRUTO ETANÓLICO (30,4 g)

1. MeOH (0,60 l)

2. H₂O (0,18 l)

3. Filtração em Celite

Resíduo

solução MeOH/H₂O

1. Hexano (4 x 0,35 l)

2. Evaporação do solvente

solução MeOH/H₂O

Fração I

1. CH₂Cl₂ (4 x 0,35 l)

2. Evaporação do solvente

solução MeOH/H₂O (descartar)

Fração II

Esquema 1. Extração e sistemática de eliminação de clorofilas.

Os resultados indicaram que:

a) A extração de lignóides com etanol foi mais adequada que o procedimento utilizando hexano e diclorometano;

b) As frações purificadas foram similares quanto a análise por CCD e RMN-¹H.

c) Os rendimentos das frações purificadas, originadas do extrato bruto etanólico, foram levemente superiores;

d) A metodologia utilizando etanol mostrou-se atrativa devido a simplicidade, baixo custo e rapidez.

Observa-se, ainda, que o espectro de RMN-¹H da fração purificada do extrato bruto etanólico de *V.oleifera* (figura 10, FRAÇÃO II), apresenta absorções características de lignanas de esqueleto 1,4-diarilbutan-2-ólico (III), os compostos majoritários presentes nesta espécie.

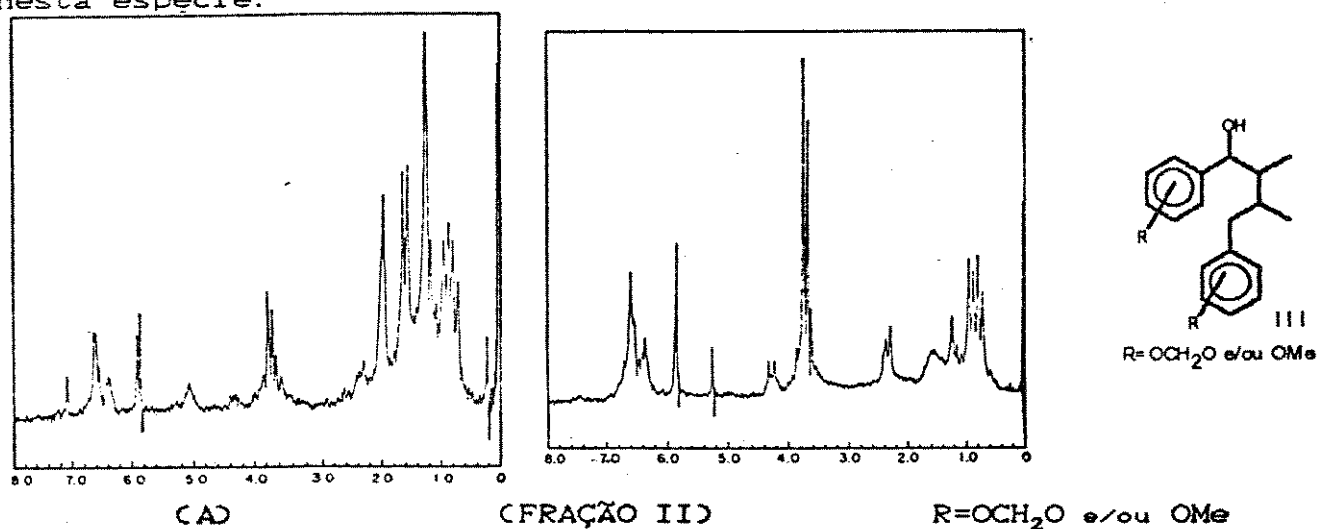
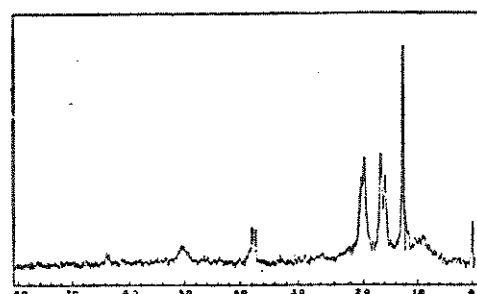
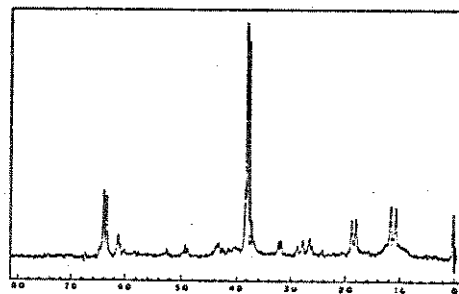


Figura 10. RMN-¹H (80 MHz, CCl₄) do extrato bruto etanólico (A) e da fração diclorometânica (FRAÇÃO II) livre de clorofilas, das folhas de *V.oleifera*.

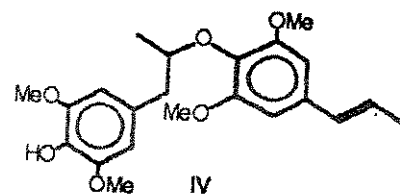
Adicionalmente, o espectro de RMN-¹H da fração diclorometânica, livre de clorofila, do extrato bruto em diclorometano das folhas de *V. pavonis* (figura 11), mostrou-se superponível ao espectro da 8,4'-oxineolignana (IV), a mais abundante isolada dessa planta¹⁵.



(A)



(FRAÇÃO II)



IV

Figura 11. RMN-¹H (60 MHz, CCl₄) do extrato bruto em CH₂Cl₂ (A) e da fração diclorometânica (FRAÇÃO II) livre de clorofilas, das folhas de *V. pavonis*.

Recentemente, Santos⁴⁷ (comunicação pessoal) observou a sobreposição dos espectros de RMN-¹H do componente majoritário isolado das folhas de *V. michelli* (eudesmina) com a fração purificada, livre de clorofilas do extrato bruto hexânico de onde foi isolada.

Esta metodologia, portanto, permite a eliminação de clorofilas e outras substâncias corantes, graxas e esteróides, conduzindo a frações seletivas em lignóides de maneira simples, econômica e rápida. A obtenção dessa mistura de lignóides é útil para os trabalhos de caracterização química em pequena ou larga escala, para triagens biológica e toxicológica, análise por CLAE e CG-EM, e estudos de ecologia química.

2.2. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA SOB VÁCUO

Esta técnica é considerada uma cromatografia em camada delgada preparativa, executada em coluna, e tem sido utilizada para o isolamento de terpenos, lipídeos e alcalóides diterpênicos naturais e sintéticos^{48,49}. Suas vantagens estão em permitir que o fracionamento cromatográfico seja efetuado com rapidez, um gasto mínimo de material (sílica e solventes) e em possibilitar a reutilização da coluna cromatográfica.

A aparelhagem consiste de um funil de placa porosa, acoplado a um adaptador com saída lateral para vácuo (figura 12). O controle do vácuo permite a coleta de uma fração até a secura da coluna, e assim sucessivamente, com uma mistura de solventes de polaridade crescente.

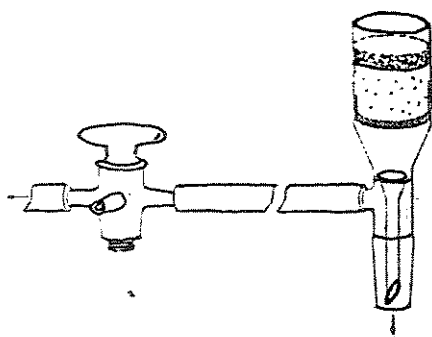


Figura 12. Aparelhagem para cromatografia líquida sob vácuo (CLV).

A técnica de CLV permitiu um rápido e eficiente fracionamento cromatográfico dos extratos purificados, livres de clorofilas, de *V. oleifera*^{46a,b}. Triagem dessas frações por RMN-¹H e isolamento por CCDP com eluição contínua, forneceu sete lignanas (26, 28, 29, 30, 31, 32 e 33) e uma neolignana (27), figura 13.

Dos compostos isolados, 29, 30, 31, 32 e 33 são produtos naturais inéditos e para os quais se propõem denominar, respectivamente, oleiferinas A, B, C, D e E^{46a,b}.

A determinação estrutural dessas substâncias foi baseada em técnicas espectrométricas e, nos casos de 29, 30 e 31, também por transformação química para 34, 35 e 36, respectivamente.

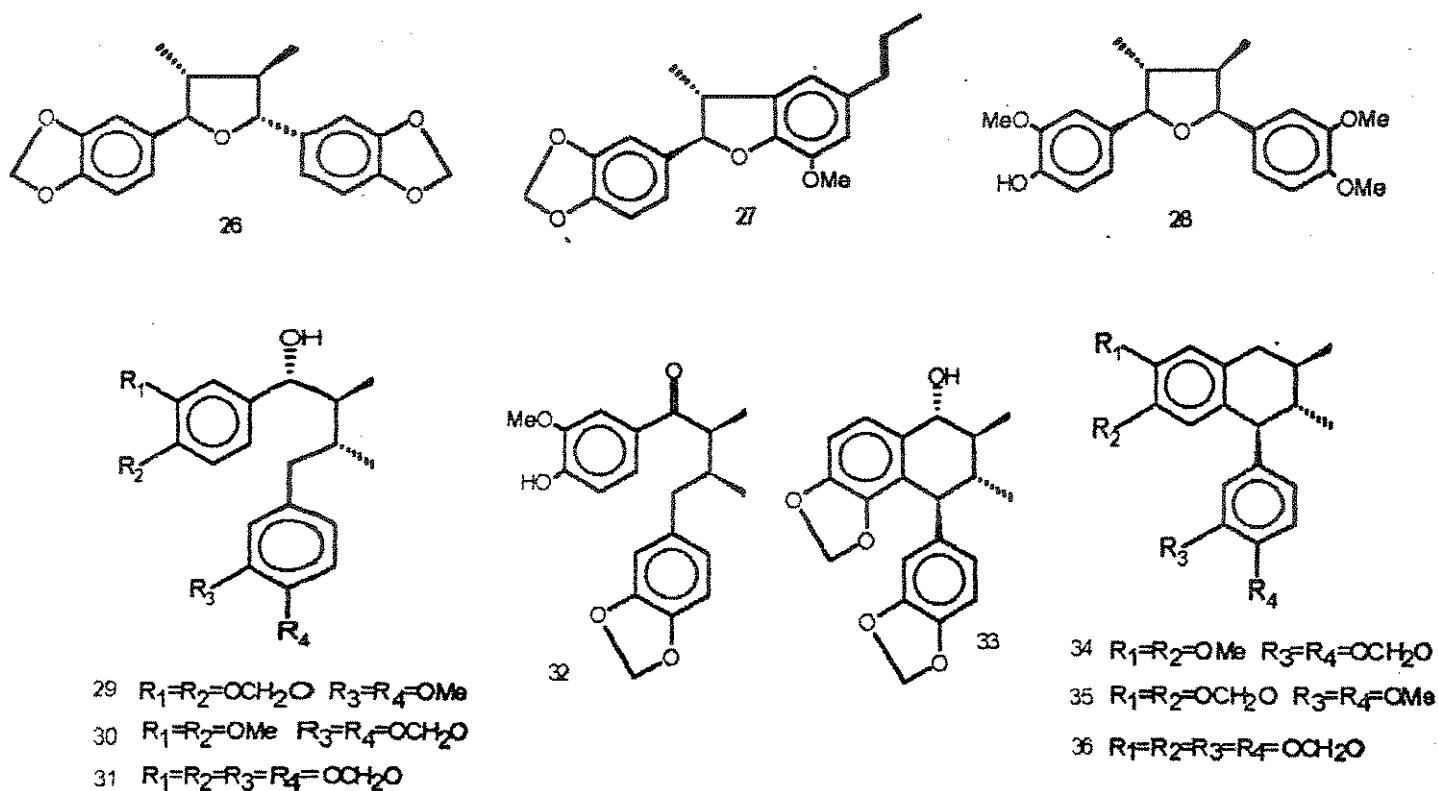


Figura 13. Compostos isolados (e semi-sintetizados) de *V.oleifera*.

2.3. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL

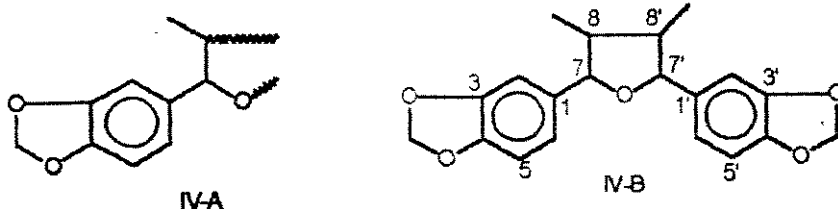
2.3.1. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 26 (GALBACINA)

O composto 26, $C_{20}H_{20}O_5$, apresentou em seu espectro de RMN- 1H

(300 MHz, CDCl_3 , E-1) absorções características de 7,7'-epóxilignanas com uma elevada simetria⁵⁰.

O singlete em $\delta 5,95$ (2H), atribuído ao grupo metilenodióxi, em adição ao conjunto de sinais de prótons de anel aromático tri-substituído [$\delta 6,79$ (d, $J=7,8$ Hz, H-5); $\delta 6,85$ (dd, $J=1,5$ e $7,8$ Hz, H-6) e $\delta 6,92$ (d, $J=1,5$ Hz, H-2)], corroboram um grupo 3,4-metilenodióxifenila.

Os sinais complementares são atribuídos a uma cadeia lateral propânica evidenciada por um grupo metila, absorvendo como um dubleto em $\delta 1,02$ ($J=6,0$ Hz, Me-8); um próton metínico absorvendo em $\delta 1,75$ (m, H-8) e um próton metínico-oxibenzílico em $\delta 4,60$ (d, $J=9,3$ Hz, H-7). Essas informações permitem propor a estrutura parcial IV-A.

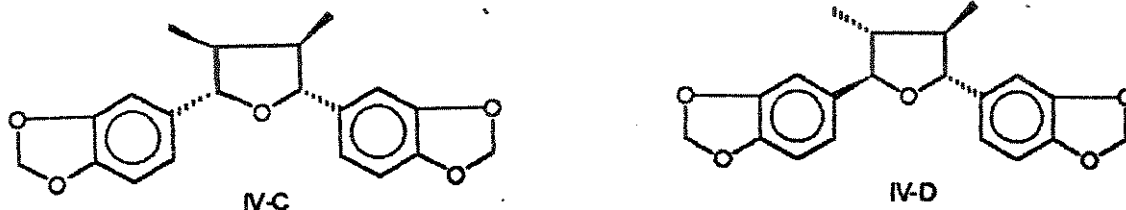


Devido a ausência de sinal de próton hidroxílico é possível atribuir a estrutura parcial IV-B que comporta um esqueleto 2,5-difenil-3,4-dimetiltetraidrofurânico.

Os prótons metínico-oxibenzílicos (H-7 e H-7') se acoplam aos prótons metínicos vicinais com constantes de acoplamento ($J_{7,8}$; $J_{7',8'}$) de $9,3$ Hz. A magnitude deste acoplamento é consistente com um ângulo diédrico de aproximadamente 150° para H-7/H-8 (H-7'/H-8')⁵⁰. Esta situação é proporcionada por conformações torcida ou em

meia-cadeira onde todos os substituintes ocupam posições pseudo-equatoriais no núcleo tetraidrofurânico.

Assim, propõe-se uma estereoquímica relativa *trans* entre os grupos fenila e metila, possibilitando duas estruturas para o composto 26, a saber:



A estrutura IV-D é compatível com o deslocamento químico do próton H-8 (H-8') em δ 1,75, devido ao efeito anisotrópico de blindagem do grupo arila e da ligação sigma C-C da metila Me-8' (Me-8)⁵⁰. Para a estrutura IV-C, deveríamos esperar que esse próton (H-8) absorvesse próximo a δ 2,50, pela ausência de efeitos de blindagem (ligação sigma C-C da Me-8')⁵⁰.

A comparação desses dados de RMN-¹H com os de outras 7,7'-ciclolignanas⁵¹, leva-nos a propor que 26 corresponde a galbacina, uma 7,7'-epóxilignana isolada anteriormente de *Himantandra baccata* bail⁵².

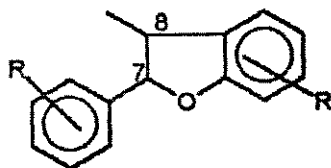
2.3.2. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 27 (EUPOMATENÓIDE-8)

O espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, E-2) do composto 27 apresentou um padrão de absorção característico de esqueleto dihidrobenzofurânico⁵³.

O espectro no IV (E-3) apresenta deformação axial de ligação C-O-C de grupo éter (1200 cm^{-1}) e de C=C de anel aromático (1600 cm^{-1}). O UV (E-4) apresenta absorção em 272 nm, característica de anel aromático substituído.

A espectrometria de massas indicou um $[M]^+$ a m/z 324 (E-5). Esse dado juntamente com a contagem de prótons e carbonos, RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-6) e DEPT (E-7), é compatível com a fórmula $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$. A presença de um grupo metilenodióxi [δ 5,95 (s, 2H); δ 101,1] e uma metoxila [δ 3,89 (s, 3H); δ 56,6] permite desdobrar a fórmula molecular para $2 \times (\text{C}_6\text{C}_3)(\text{OH}_{15})(\text{OCH}_3)(\text{OCH}_2\text{O})$, sugerindo um esqueleto básico arilpropânico dimérico.

Os sinais atribuídos a uma *sec*-metila [δ 1,35 (d, $J=6,8$ Hz, Me-8)]; um próton metínico-benzílico [δ 3,31 (dq, $J=6,8$ e $8,8$ Hz, H-8); ^{13}C -8 δ 45,8] e a um próton metínico-oxibenzílico [δ 4,98 (d, $J=8,8$ Hz, H-7); ^{13}C -7 δ 93,4] sugerem a estrutura parcial V-A. Os experimentos de dupla irradiação (E-8) corroboram esta subestrutura: Irradiação da metila em δ 1,4 leva para dubleto o sinal a δ 3,31 (dq, H-8) e a irradiação deste último (δ 3,31) coalesce, para singletos, os sinais da metila e o dubleto em δ 4,98 (H-7).



V-A

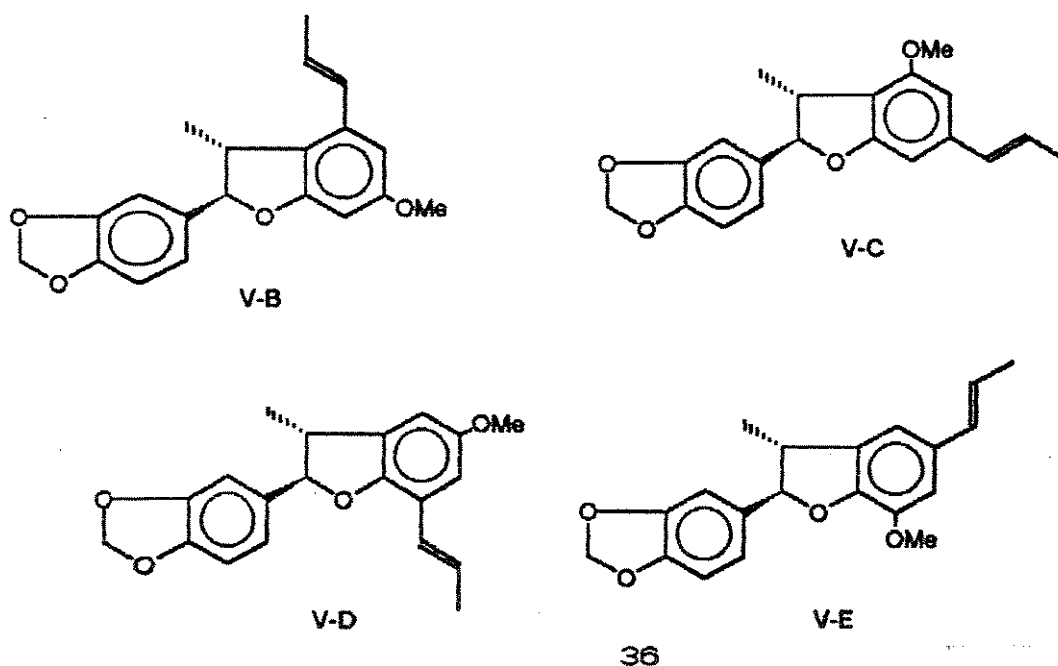
A segunda unidade C_3 é atribuída a um grupamento propenílico, evidenciado pela absorção de prótons metílicos sobre dupla ligação [δ 1,86 (dd, $J=1,5$ e $6,6$ Hz, Me-8')] e dois prótons *E*-olefínicos

[$\delta 6,10$ (m, H-8') e $\delta 6,35$ (dd, $J=1,5$ e 16 Hz, H-7')]. A irradiação da metila em $\delta 1,86$ (E-8), afeta os sinais dos prótons olefinicos levando-os para dubletos, com constante de acoplamento de 16 Hz, confirmando a geometria da ligação dupla.

O espectro de RMN- 1 H evidencia cinco prótons aromáticos, formando dois conjuntos de sinais. Um desses corresponde a um anel aromático trissubstituído [$\delta 6,78$ (d, $J=8,1$ Hz, 1H); $\delta 6,78$ (dd, $J=1,5$ e $8,1$ Hz, 1H) e $\delta 6,93$ (d, $J=1,5$ Hz, 1H)] e o outro conjunto, formado por dois prótons em uma relação *meta* [$\delta 6,75$ (sl, 1H) e $\delta 6,78$ (sl, 1H)].

A análise do espectro de RMN- 13 C sugere o grupo 3,4-metilenodioxifenila, o qual é corroborado, no espectro de massas de 27, pelo pico a m/z 121 atribuído ao fragmento $[C_6H_3(OCH_2O)]^+$.

A constante de acoplamento entre os prótons H-7 e H-8 ($J=8,8$ Hz) indica uma estereoquímica relativa *trans* entre o grupo fenila em C-7 e a metila no carbono-8. Desta forma podemos atribuir a este composto uma das estruturas indicadas abaixo:



As estruturas V-B e V-C dificilmente se justificam, já que o grupo propenila se encontra em uma posição meta de uma função oxigenada, contrariando os princípios biossintéticos. Por outro lado, a distinção entre os regioisômeros V-D e V-E apresenta as mesmas dificuldades encontradas nas eusiderinas e compostos correlatos (ver pg. 16 e 78), e que tem sido solucionada pela utilização de técnica de LIS⁵⁴ e síntese.

O valor da rotação óptica específica obtido para o composto 27, $[\alpha]_D^{21} +42,1^\circ$ (CHCl₃, c. 0,202), está de acordo com o descrito para o eupomatenóide-8, $[\alpha]_D^{20} +43,0^\circ$ (CHCl₃, c. 0,81), anteriormente isolado das cascas de *Eupomatia laurina*⁵⁵ e que corresponde a estrutura V-E.

A estrutura V-E, proposta para o composto 27, é confirmada através da análise comparativa dos deslocamentos químicos dos carbonos (tabela 1) e de sua fragmentação, no espectro de massas (figura 14), com aqueles descritos para a sua antípoda⁵⁶, (7S,8S)-(-)-licarina-B, isolada de espécies de lauraceae.

Assim, o composto 27 é identificado como (7'E)-(7R,8R)-3,4-metilenodióxi-5'-metóxi-4',7-epóxi-8,3'-neolign-7'-eno.

C	ppm (δ)	C	ppm (δ)
1	134,3 ^b	1'	132,2 ^b
2	108,0	2'	113,4
3	147,6 ^a	3'	133,1 ^b
4	146,5	4'	147,9 ^a
5	106,8	5'	144,1
6	120,2	6'	109,3
7	93,4	7'	130,9
8	45,8	8'	123,4
9	17,9	9'	18,4
OMe	56,6	OCH ₂ O	101,1

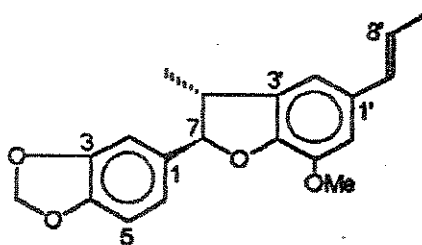


Tabela 1. Dados de ¹³C (δ) para o composto 27.

^{a,b} valores que podem se interconvertidos

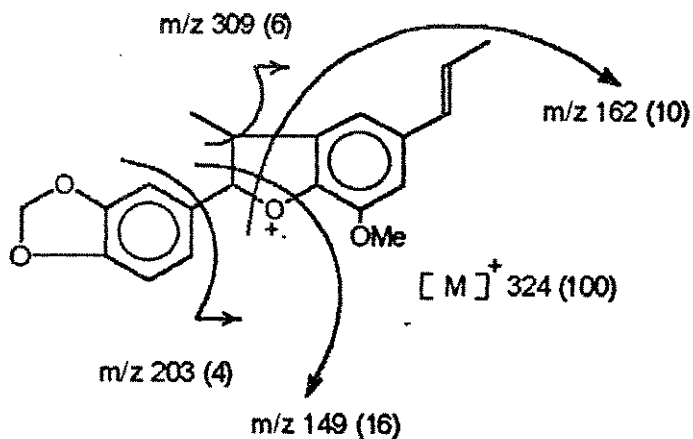


Figura 14. Fragmentação proposta no espectro de massas de 27.

Embora o eupomatenóide-8 tenha sido previamente isolado⁵⁵ e sintetizado^{57,58} como um óleo, este composto foi isolado de *V.oleifera* em sua forma cristalina, p.f. 90-91°C.

2.3.3. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 28 (ARISTOLIGNINA)

O composto 28 foi isolado na forma de sólido cristalino, p.f. 82-83°C, $[\alpha]_D^{23} +27,5^\circ$ (CHCl₃, c. 0,309). Seu espectro de massas (E-9) indicou um íon molecular em m/z 358. Este dado, em conjunto com a contagem de hidrogênios no espectro de RMN-¹H (300 MHz, CCl₄-D₂O, E-10) e de carbonos no espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CCl₄, E-11), é compatível com a fórmula molecular C₂₁H₂₆O₅.

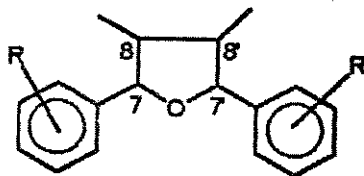
O espectro de UV (E-12a) apresenta absorções em 230 e 278 nm, características de anel aromático substituído. Essas absorções sofrem deslocamento batocrômico em meio alcalino (E-12b), sugerindo uma hidroxila fenólica. O próton hidroxílico é atribuído ao singlete agudo em δ 5,31 que desaparece com adição de D₂O.

O espectro de RMN-¹H apresenta, ainda, três metoxilas aromáticas como singletos em δ 3,76, δ 3,79 e δ 3,92. Assim, a fórmula molecular, inicialmente proposta, pode ser desdobrada em 2xC₆.C₃(OH₁₆)(OH)(OCH₃)₃ sugerindo um esqueleto diarilpropânico.

Os sinais atribuídos a dois grupos sec-metílicos [δ 0,63 (J=7,0 Hz, Me-8') e δ 1,06 (J=6,6 Hz, Me-8)], a dois prótons metínicos como multipletos [δ 1,69 (H-8) e δ 2,15 (H-8')] e dois prótons metínico-oxibenzílicos [δ 4,27 (d, J=9,2 Hz, H-7) e δ 4,98 (d, J=8,4 Hz, H-7')] permitem atribuir ao composto 28 a estrutura parcial VI-

A.

VI-A



Experimentos de dupla irradiação corroboram a sequência carbônica atribuída a VI-A (E-13). A irradiação do multipletto em 62,15 (H-8') colapsa para singletos, o sinal da metila em 60,63 (Me-8') e o dubletto em 64,98 (H-7'). Por sua vez, a irradiação do multipletto centrado em 61,69 (H-8) colapsa, os dubletos em 61,06 (Me-8) e 64,27 (H-7), para singletos.

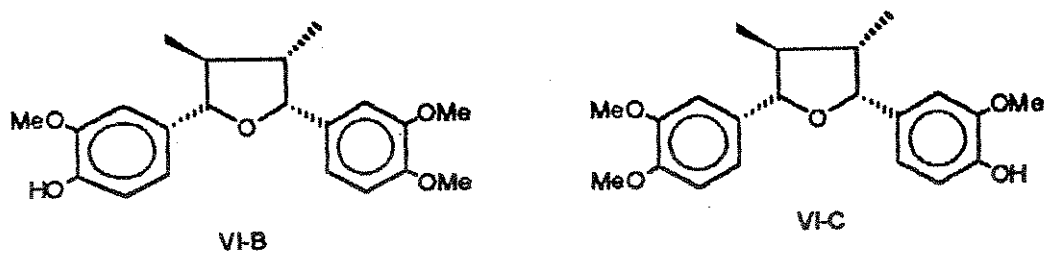
Os resultados acima sugerem uma orientação *cis* entre os substituintes nos carbonos C-7'/C-8', o qual dificulta a livre rotação do grupo arila em C-7'. Em consequência, ocorre um efeito de blindagem diamagnética do grupo metila em C-8' (60,63) e uma desblindagem do próton metínico-oxibenzílico em C-7' (64,98), localizado no mesmo plano do anel aromático.

A análise da região dos prótons aromáticos permite distinguir dois conjuntos de sinais, atribuídos a grupos fenílicos substituídos nas posições-1,3,4: um desses conjuntos [66,79 (d, J=8,2 Hz, H-5); 66,85 (dd, J=1,7 e 8,2 Hz, H-6); 66,98 (d, J=1,7 Hz, H-2)] é atribuído ao grupo 4-hidróxi-3-metóxfenila e o outro, está de acordo com o grupo 3,4-dimetóxfenila [66,71 (d, J=1,2 Hz, H-2'); 66,73 (dd, J=1,2 e 9,3 Hz, H-6'); 66,74 (d, J=9,3 Hz, H-5')]. Esses resultados são corroborados pelos deslocamentos químicos dos carbonos no espectro de RMN-¹³C (tabela 3, páginas 40-41).

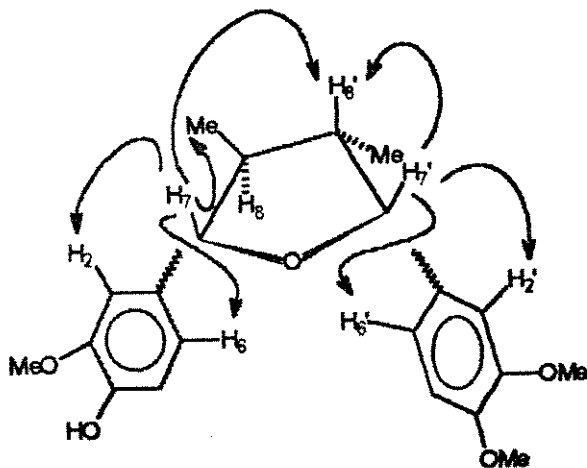
Os valores dos deslocamentos químicos atribuídos a VI-A, bem como a magnitude da constante de acoplamento entre os prótons metínico-oxibenzílicos e os seus respectivos prótons metínicos vicinais ($J_{7,8} = 9,2$ Hz e $J_{7,8'} = 8,4$ Hz), encontram-se próximos aos valores esperados para 7,7'-epóxilignanas com a configuração

relativa *7,8-trans-8,8'-trans-7',8'-cis*^{50,51}. A magnitude dessas constantes de acoplamento é consistente com ângulos de aproximadamente 150° entre H-7 β /H-8 α e 30° para H-7' β /H-8' α , com todos os substituintes em posições pseudo-equatoriais.

De acordo com esta análise, o composto 28 poderia ter uma das estruturas abaixo:



A distinção entre as duas proposições estruturais acima é uma das dificuldades encontradas neste grupo de substâncias. Para a solução deste problema, utilizou-se o espectro de NOE diferencial (tabela 2, E-14).



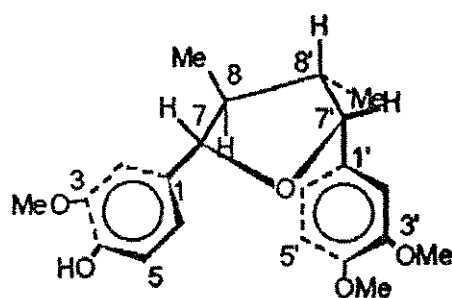
Irradiação (δ)	Efeito NOE observado (δ)
4,98 (H-7')	6,71 (H-2')
	6,73 (H-6')
	2,15 (H-8')
4,27 (H-7)	6,98 (H-2)
	6,85 (H-6)
	2,15 (H-8')
	1,06 (Me-8)

Tabela 2. Efeito NOE diferencial para 27.

O espectro de correlação por NOE diferencial indicou um efeito NOE entre o próton H-7 e os prótons H-2, H-6, e entre o próton H-7' e H-2', H-6', indicando que o grupo 4-hidróxi-3-metóxi-fenila está ligado ao carbono-7 e que o grupo 3,4-dimetóxi-fenila encontra-se unido ao carbono-7' do anel tetraidrofurânico. Adicionalmente, o efeito NOE observado entre H-7 e H-8' (e Me-8), e entre o próton H-7' e H-8', está de acordo com a estereoquímica relativa proposta para o composto 28.

atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos para 28 baseou-se em dados descritos para compostos correlatos, presentes na literatura⁵⁹, e encontram-se na tabela 3.

C	ppm (δ)	C	ppm (δ)
1	132,5	1'	133,6
2	108,5	2'	111,1 ^b
3	145,9	3'	149,0
4	145,0	4'	148,3
5	113,8	5'	111,3 ^b
6	118,9 ^a	6'	118,7 ^a
7	86,7	7'	82,3
8	47,9	8'	45,9
9	15,2	9'	15,0
OMe	55,3	OMe	55,2 (2)



^{a,b} Valores interconvertíveis

Tabela 3. Dados de RMN-¹³C (75 MHz, CCl₄, δ) para 28.

Os resultados anteriores. estão em concordância com a fragmentação proposta para o espectro de massas de 28 (figura 15).

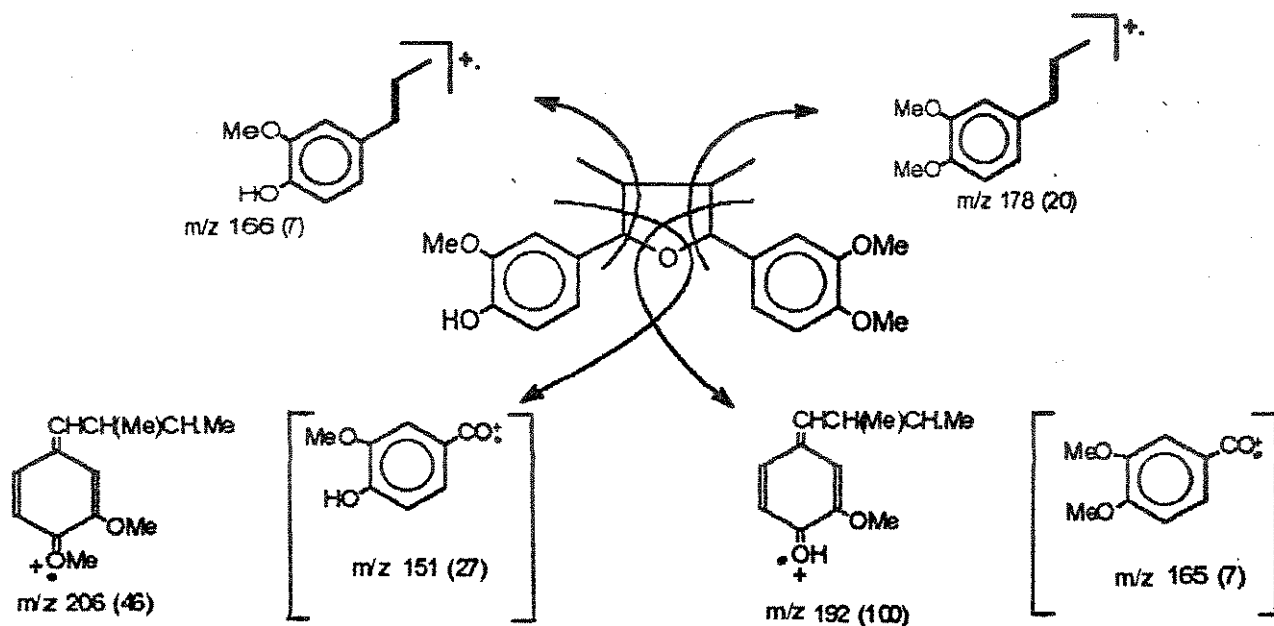


Figura 15. Fragmentação proposta para o EM de 28.

A comparação desses resultados com os descritos para outras 7,7'-epóxilignanas^{50,51} permitiu-nos concluir que o composto 28 corresponde a (+)-aristolignina, previamente isolada como um óleo das raízes de *Aristolochia chilensis* Miers⁵¹.

2.3.4. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 29 (OLEIFERINA-A)

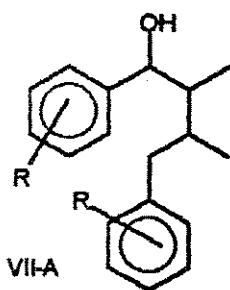
O composto 29 foi isolado como um óleo, $[\alpha]_D^{21} +41,4^\circ$ (CHCl₃, c. 0,828), apresentando um íon molecular em m/z 358 (E-15). Esse dado

junto com a contagem de hidrogênios e carbonos efetuada nos espectros de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CCl}_4\text{-D}_2\text{O}$, E-16) e ^{13}C (75 MHz, CCl_4 , E-17), incluindo DEPT (E-18), são compatíveis com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$.

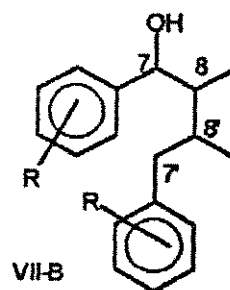
O espectro de UV (E-19) apresenta absorções em 229 e 280 nm indicando anel aromático substituído. O espectro de RMN- ^1H revela duas metoxilas aromáticas [δ 3,68; δ 3,74], um grupo metilenodióxido [δ 5,95 (dd, $J=1,4$ e $3,8$ Hz, 2H)] e um próton hidroxílico, atribuído ao singlete largo em δ 1,29 (E-20a).

A fórmula molecular pode então ser desdobrada em $2 \times \text{C}_6\text{H}_3(\text{H}_{17})(\text{OH})(\text{OCH}_3)_2(\text{OCH}_2\text{O})$, sugerindo um esqueleto básico diarilpropânico.

A análise complementar do espectro de RMN- ^1H evidencia dois dubletos metílicos [δ 0,77 e δ 0,92; $J=6,8$ Hz], dois prótons metínicos como multipletos [δ 1,53 e δ 1,60], os sinais em δ 2,32 (dd, $J=6,8$ e $13,7$ Hz, 1H) e a δ 2,42 (dd, $J=8,4$ e $13,7$ Hz, 1H), correspondentes a metileno-benzílico, e um próton metínico-oxibenzílico absorvendo em δ 4,28 (d, $J=8,8$ Hz), sugerindo um esqueleto diarildimetilbutanólico, VII-A.



$\text{R}=\text{OMe}, \text{OCH}_2\text{O}$



O experimento de dupla irradiação corrobora esse último

resultado (E-20b): Irradiação do multiplete centrado em δ 1,5 coalesce, para singletos largos, os dubletos das metilas, o dubleto em δ 4,28 e o sinal centrado em δ 2,35.

O espectro de correlação (^1H - ^1H)-COSY (E-21a) indicou o acoplamento entre a metila a δ 0,92 (Me-8) com o próton metínico em δ 1,60 (H-8), o qual está acoplado ao próton metínico oxigenado em δ 4,28 (H-7). Por outro lado, o próton metínico a δ 1,53 (H-8') está acoplado com a metila em δ 0,77 (Me-8') e também com os prótons metilênico-benzílicos em δ 2,32 (H-7a) e δ 2,42 (H-7b), confirmando que o composto 29 possui um esqueleto lignan-7-ólico, VII-B.

A análise do espectro de (^1H - ^1H)-COSY (E-21b), da região aromática expandida, permite atribuir dois conjuntos de sinais que se acoplam: Um deles, formado pelos sinais em δ 6,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), δ 6,54 (dd, J =1,8 e 8,1 Hz, 1H) e δ 6,62 (d, J =8,1 Hz, 1H); sendo o outro constituído pelos prótons em δ 6,32 (d, J =1,8 Hz, 1H), δ 6,43 (dd, J =1,8 e 8,1 Hz, 1H) e δ 6,60 (d, J =8,1 Hz, 1H), ambos com substituintes nas posições-1, 3 e 4.

O espectro de RMN- ^{13}C (E-17) revela dois conjuntos de núcleos aromáticos, indicando a presença dos grupos 3,4-metilenodioxifenila e 3,4-dimetóxifenila⁶¹. A correlação entre os sinais desses grupos com os deslocamentos químicos protônicos foi efetuada com base no espectro de correlação (^{13}C - ^1H)-HETCOR (E-22b), tabelas 4 e 5.

Posição	^{13}C (δ)	^1H (δ , J em Hz)
2	107,9	6,55 (d 1,8)
3	147,1	
4	146,9	
5	106,8	6,62 (d 8,1)
6	120,2	6,54 (dd 1,8 e 8,1)

Tabela 4. Correlação (^{13}C - ^1H)-HETCOR: 3,4-metilenodióxifenila.

Posição	^{13}C (δ)	^1H (δ , J em Hz)
2	111,7	6,32 (d 1,8)
3	148,7	
4	147,7	
5	110,9	6,60 (d 8,1)
6	120,9	6,43 (dd 1,8 e 8,1)

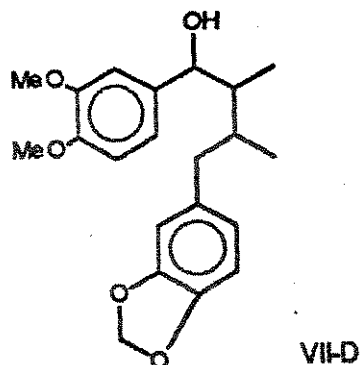
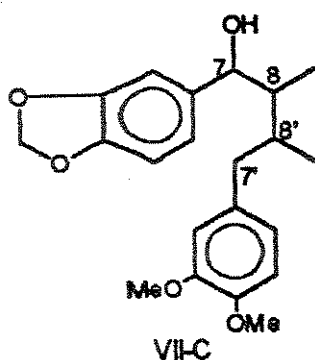
Tabela 5. Correlação (^{13}C - ^1H)-HETCOR: 3,4-dimetóxiifenila.

Adicionalmente, estabeleceu-se a correlação entre os sinais de carbono e prótons da cadeia alifática dimetilbutanólica em VII-B (E-22a), tabela 6.

Posição	^{13}C (δ)	^1H (δ , J em Hz)
7	76,9	4,28 (d 8,2)
8	41,7	1,60 (m)
9	9,4	0,92 (d 6,8)
7'	41,4	2,32 (dd 6,8 e 13,7)
		2,42 (dd 8,4 e 13,7)
8'	35,2	1,53 (m)
9'	14,6	0,77 (d 6,8)

Tabela 6. Correlação (^{13}C - ^1H)-HETCOR: cadeia alifática.

A partir dos resultados anteriores é possível estabelecer duas estruturas isoméricas (VII-C e VII-D) para o composto 29:



A espectrometria de massas tem sido o critério utilizado para a localização do grupo carbinólico, a qual se constitui uma das dificuldades encontradas nesta classe de compostos. De fato, o pico base em m/z 151, no espectro de massas de 29 (E-15), pode ser atribuído a um grupo piperonílico com uma hidroxila no carbono- α , $[\text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2\text{O})]^+$, sugerindo a estrutura VII-C para 29.

A confirmação final para a estrutura VII-C foi estabelecida pela correlação entre ^{13}C - ^1H a longa distância (COLOC, E-23; E-23b, figura 16). Observou-se o acoplamento entre C-7' (δ 41,4) e H-2' (δ 6,47); entre os prótons H-7_{a,b} (δ 2,41 e δ 2,45) e os carbonos C-2' (δ 111,7), C-6' (δ 120,9) e C-1' (δ 133,6). Por sua vez, H-2' (δ 6,47) está acoplado aos carbonos C-3' (δ 148,7) e C-4' (δ 147,7), indicando por exclusão, que a hidroxila se encontra no carbono benzílico do grupo 3,4-metilenodióxifenila.

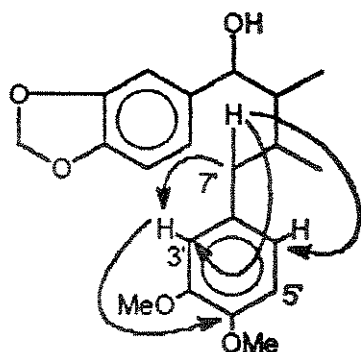


Figura 16. Espectro de correlação (^1H - ^{13}C)-COLOC para 29

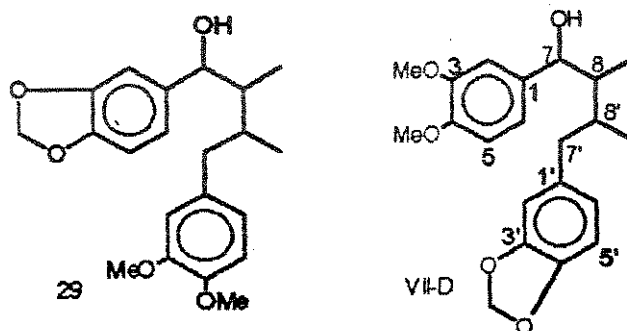
2.3.5. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 30 (OLEIFERINA-B)

O composto 30 foi isolado como um óleo, $[\alpha]_D^{21} +54,4^\circ$ (CHCl_3 , c. 0,469), apresentando um íon molecular a m/z 358 (24). Esse dado junto com a contagem de hidrogênios e carbonos efetuada nos espectros de RMN de ^1H (300 MHz, CCl_4 - D_2O , E-25) e ^{13}C (75 MHz, CCl_4 , E-26), incluindo DEPT (E-27), são compatíveis com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$, isomérico com o composto 29.

O espectro de UV (E-28) apresenta absorções em 230 e 274 nm indicando anel aromático substituído. O espectro de RMN- ^1H revela duas metoxilas aromáticas [δ 3,70; 3,79], um grupo metilenodióxi [δ 5,86 (s, 2H)] e um próton hidroxílico, atribuído ao singlete largo em δ 1,40 (E-29a) que desaparece com adição de D_2O (E-29b).

A análise do espectro de RMN- ^1H evidencia duas *sec*-metilas [δ 0,77 (Me-8') e δ 0,93 (Me-8); $J=6,7$ Hz], dois prótons metínicos [δ 1,52 (m, H-8') e δ 1,62 (m, H-8)], prótons metileno-benzílicos em

δ 2,30 (dd, $J=6,8$ e $13,8$ Hz, H-7a) e a δ 2,38 (dd, $J=9,1$ e $13,8$ Hz, H-7b) e um próton metino-oxibenzílico [δ 4,27 (d, $J=8,5$ Hz, H-7)], similares aos do composto 29, sugerindo que 30 seja o seu regioisômero VII-D.



Irradiação em δ 1,5-1,6 (H-8/H-8') leva a coalescência dos dubletos das metilas, do dubleto em δ 4,27 (H-7) e do multipletto centrado em δ 2,35 (H-7a,b) para singletos largos (E-29c), o que corrobora o esqueleto carbônico análogo ao da lignana 29, previamente discutido.

A análise complementar do espectro de RMN- 1 H permite estabelecer dois anéis aromáticos substituídos nas posições-1, 3 e 4 (tabela 7).

Posição Relativa	δ , J (Hz)
meta	6,35 sl (1H)
orto/meta	6,37 dd 8,0 (1H)
orto	6,55 d 9,0 (1H)
orto/meta	6,55 dd 9,0 (1H)
meta	6,59 sl (1H)
orto	6,64 d 8,1 (1H)

Tabela 7. Dados de RMN- 1 H (δ) da região aromática de 30.

Adicionalmente, o espectro de RMN- 13 C (E-26) apresenta sinais que podem ser atribuídos aos grupos 3',4'-metilenodioxifenila e 3,4-

dimetóxiifenila (tabela 8). A atribuição dos sinais da região aromática, bem como da parte alifática (tabela 9), basearam-se nos resultados obtidos com o composto 29 e dados da literatura^{61,62}.

C	δ , 3,4-dimetóxiifenila	C	δ , 3'.4'-metilenodióxiifenila
1	134,3	1'	136,6
2	109,4	2'	108,9
3	149,5	3'	147,1
4	148,6	4'	145,2
5	111,0	5'	107,2
6	118,6	6'	121,3
OMe	55,2 e 54,9	OCH ₂ O	100,1

Tabela 8. Dados de ¹³C (δ) da região aromática de 30.

C	7	8	9	7'	8'	9'
δ	77,1	41,2	9,3	41,2	35,0	14,6

Tabela 9. Dados de ¹³C (δ) da parte alifática de 30.

O padrão de fragmentação proposto para o espectro de massas do composto 30 corrobora os resultados anteriores. O pico base em m/z 167 é atribuído ao grupo veratrilal comportando uma hidroxila no carbono- α , [CH(OH)C₆H₃(OMe)₂]⁺. Outros picos significativos correspondem a m/z 340 (2) [M-H₂O]⁺, m/z 165 (2) [(OMe)₂C₆H₃CO]⁺, e m/z 135 (14) [CH₂C₆H₃(OCH₂O)]⁺.

2.3.6. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 31 (OLEIFERINA-C)

O composto 31 foi isolado como um óleo, $[\alpha]_D^{25} +44,0^\circ$ (CHCl₃, c. 0,772), apresentando um íon molecular a m/z 342 (E-30). Esse dado

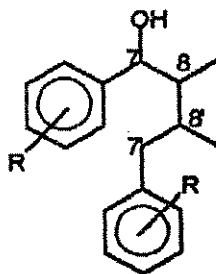
junto com a contagem de hidrogênios e carbonos efetuada nos espectros de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CCl}_4\text{-D}_2\text{O}$, E-31) e ^{13}C (75 MHz, CCl_4 , E-32), incluindo DEPT (E-33), são compatíveis com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$.

O espectro de UV (E-34) apresenta absorção em 227 e 279 nm indicando anel aromático substituído. O espectro de RMN- ^1H revela dois grupos metilenodióxi [δ 5,87 (dd, $J=0,8$ e $1,5$ Hz, 2H); δ 5,92 (s, 2H)] e um próton hidroxílico, sobreposto ao multiplete centrado em δ 1,45 (E-35a), que desaparece com adição de D_2O (E-35b).

A análise complementar do espectro de RMN- ^1H evidencia o padrão, já característico, de esqueleto lignanólico como nos compostos 29 e 30: As duas *sec*-metilas [δ 0,76 (Me-8') e δ 0,92 (Me-8); $J=6,9$ Hz], os dois prótons metínicos [δ 1,54 (m, H-8') e δ 1,62 (m, H-8)], prótons metileno-benzílicos [δ 2,30 (dd, $J=6,9$ e $13,5$ Hz, H-7a); δ 2,45 (dd, $J=8,1$ e $13,5$ Hz, H-7b)] e o dubleto em δ 4,33 ($J=8,5$ Hz) atribuído ao próton metino-oxibenzílico, H-7, os quais permitem estabelecer a estrutura parcial VIII-A.



VIII-A



Os experimentos de dupla irradiação (E-35c) em δ 1,6 (H-8) levam a coalescência, para singletos, os sinais do dubleto da metila em δ 0,92 (Me-8) e do dubleto em δ 4,33 (H-7). Observa-se ainda uma simplificação do multiplete centrado a δ 2,38 (H-7a,b). Irradiando-se

em δ 1,55 (H-8') este multipletto sofre coalescência para dubleto ($J=13$ Hz), confirmando a subestrutura VIII-A.

A integração dos sinais da região dos prótons aromáticos indica seis prótons e apresenta-se complexa: Um multipletto entre δ (6,37-6,39) integrando para dois prótons, um outro multipletto entre δ (6,59-6,57; 2H) e dubletos em δ 6,65 ($J=8,4$ Hz, 2H) e δ 6,59 ($J=8,1$ Hz, 2H).

O espectro de RMN- ^{13}C (E-31) permite estabelecer dois grupos piperonílicos. A atribuição dos deslocamentos químicos para esses dois núcleos aromáticos, bem como para a porção alifática (tabela 10), foram efetuadas por comparação àquelas assinaladas para os dois lignan-7-óis anteriores.

Posição	^{13}C (δ)	Posição	^{13}C (δ)
1	138,1	1'	134,2
2	107,6	2'	108,9
3	147,5	3'	147,2
4	146,4	4'	145,3
5	106,5	5'	107,5
6	119,4	6'	121,3
7	76,8	7'	41,4
8	42,1	8'	35,3
9	9,4	9'	14,5
3,4-OCH ₂ O	100,3	3',4'-OCH ₂ O	100,0

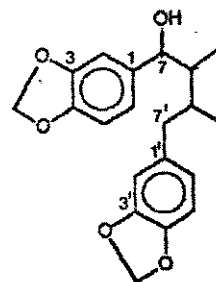


Tabela 10. Deslocamentos químicos para 31 (^{13}C , δ).

O espectro de massas de 31 corrobora os resultados anteriores, apresentando um pico em m/z 324 (2), sugerindo o ion-fragmento $[M-H_2O]^+$, o pico base em m/z 151, atribuído ao grupo piperonílico comportando uma hidroxila no carbono- α , $[CH(OH)C_6H_3(OCH_2O)]^+$, além

dos picos em m/z 149 (5) e 135 (16) , atribuídos aos ion-fragmentos $[C_6H_3(OCH_2O)CO]^+$ e $[CH_2C_6H_3(OCH_2O)]^+$, respectivamente.

2.3.7. ESTEREOQUÍMICA DOS COMPOSTOS 29-31.

Yamaguchi⁶² publicou o isolamento dos miristargenol-A (37) e B (38), isolados de *Myristica argentea* Warb., cuja estereoquímica relativa foi estabelecida por difração de raios-X do diacetato de 37, figura 17.

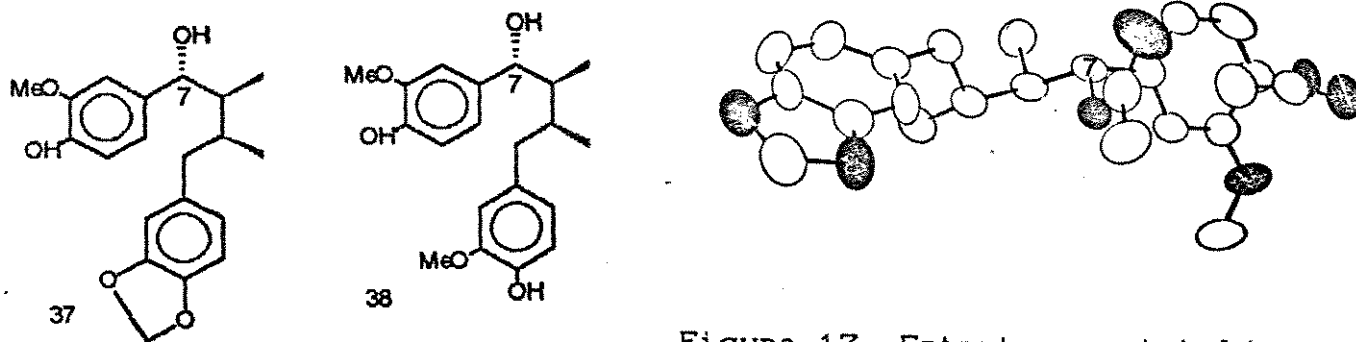
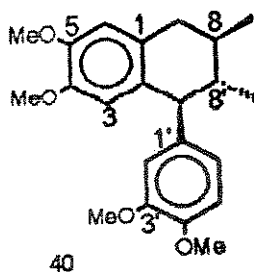
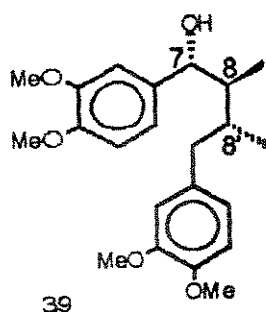


Figura 17. Estrutura cristalina do diacetato de 37.

Por outro lado, Gottlieb et al. estabeleceram a configuração do lignan-7-ol, 39, isolado de *Nectandra puberula* (Schott) Nees⁶³, pela sua conversão, ácido-catalizada, para a 2,7'-ciclolignana natural, 40, de estereoquímica absoluta conhecida. A comparação entre os seus espectros de dicroísmo circular permitiu estabelecer a configuração (7R,8S,8'R) para 39^{64,65}.



A labilidade do álcool benzílico tem sido observada por Wakamatsu⁶⁶ e Taylor^{67,68} durante a tentativa de acoplamento oxidativo do derivado 41 e do lignan-7-ol sintético (+)-42, respectivamente (figura 18). Nas condições de reação utilizadas (meio ácido) esses compostos mostraram-se inadequados para a ciclização oxidativa, fornecendo apenas derivados de tetra-hidronaftalenos.

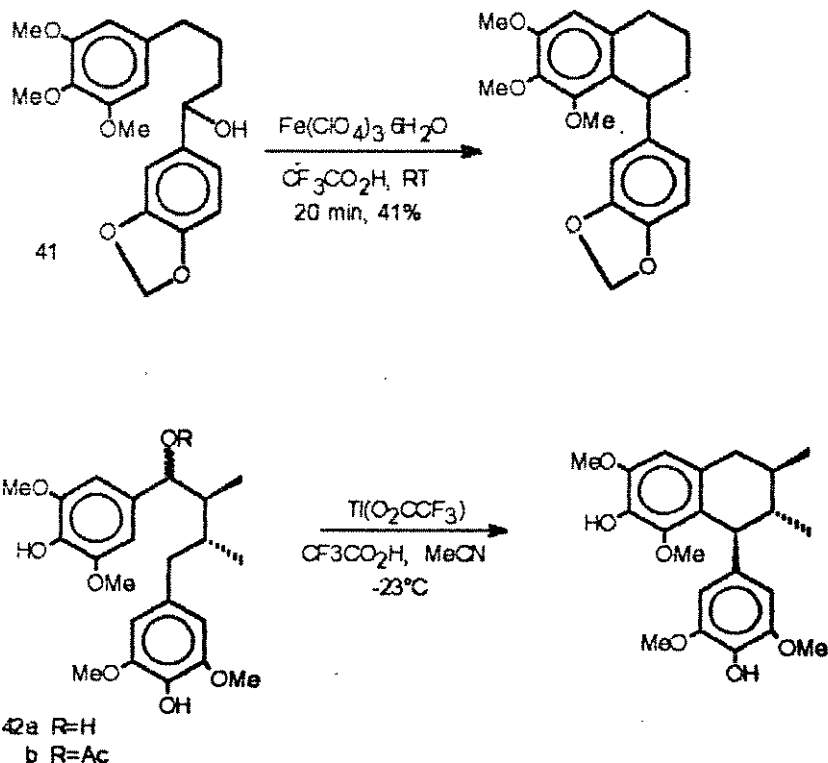


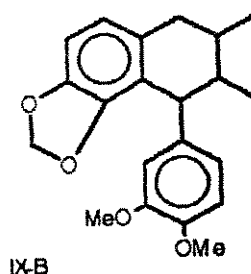
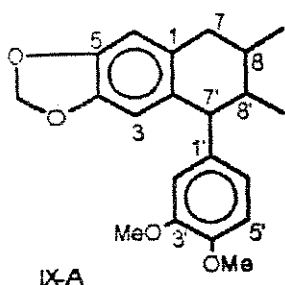
Figura 18

Assim, a estereoquímica dos lignan-7-óis 29, 30 e 31 foi

determinada pela conversão em suas respectivas 2,7'-ciclolignanas, de estereoquímica conhecida, seguida de correlação química.

2.3.7.A. ESTEREOQUÍMICA DE 30 (OLEIFERINA-B)

A ciclização de 30 em meio ácido (vide experimental) resultou em um único produto (35), $[\alpha]_D^{22} -9,7^\circ$ (CHCl_3 , c.0,792), apresentando um íon molecular em m/z 340 (E-36). O espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-37a) indicou duas *sec*-metilas [δ 0,85 ($J=6,2$ Hz, Me-8'); δ 1,07 ($J=6,3$ Hz, Me-8)], um próton metínico em δ 1,52 (ddq, $J_{8',9}=6,4$; $J_{7,8'}=10,3$ e $J_{8',8}=10,4$ Hz, H-8') e um outro como multiplete em δ 1,63 (H-8), prótons metileno-benzílicos [δ 2,73 (dd, $J=4,7$ e $16,2$ Hz, H-7a); δ 2,58 (dd, $J=11,4$ e $15,7$ Hz, H-7b)] e um dubleto em δ 3,38 ($J=10,2$ Hz, 1H) atribuído ao próton metínico-dibenzílico (H-7'), sugerindo uma das 2,7'-ciclolignanas, IX-A ou IX-B, abaixo.



A região dos prótons aromáticos apresenta um conjunto de sinais de anel aromático substituído nas posições-1,3,4 [δ 6,56 (d, $J=2,0$ Hz, H-2'); δ 6,68 (dd, $J=2,0$ e $8,2$ Hz, H-6'); δ 6,80 (d, $J=8,2$ Hz, H-

5')], atribuídos ao grupo 3,4-dimetóxilifenila e sinais a δ 6,14 (sl, H-3) e δ 6,52 (sl, H-6), indicando que o grupo metilenodióxi encontra-se nas posições-4,5, como na estrutura IX-A. A fragmentação proposta para IX-A corrobora os resultados anteriores (figura 19).

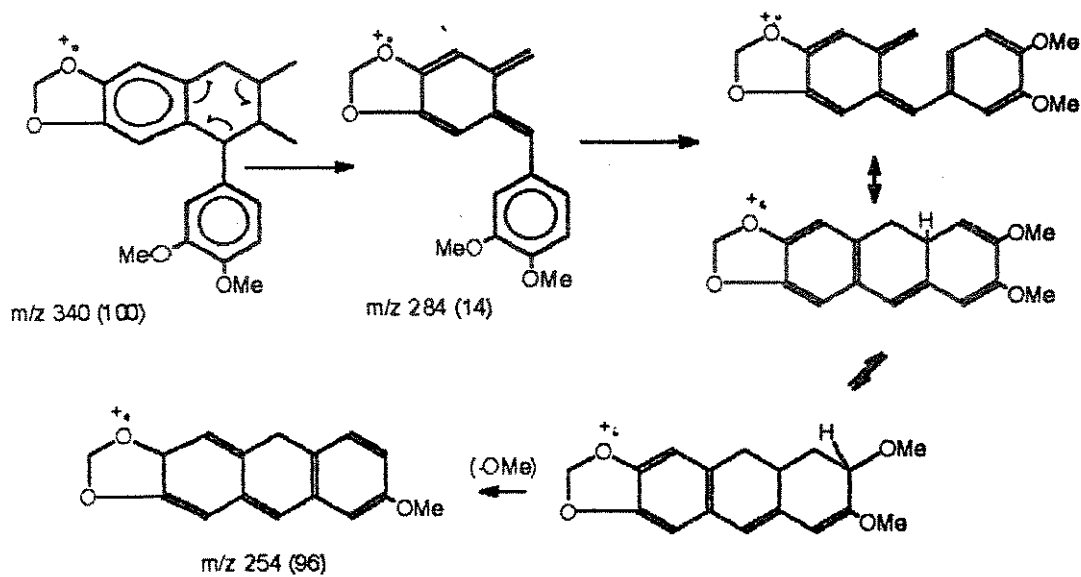
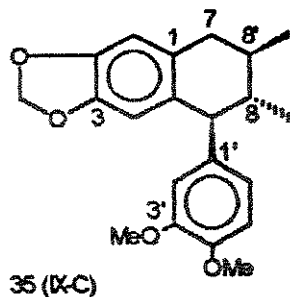


Figura 19. Proposta de fragmentação no EM de 35.

O experimento de dupla irradiação sobre o duplete em δ 0,85 (Me-8') levou a coalescência do multiplete centrado em δ 1,52 (H-8) para um duplo duplete com constante de acoplamento $J_{7',8'}=10,3$ e $J_{8,8'}=10,4$ Hz (E-37b). A magnitude dessas constantes de acoplamento permite estabelecer uma estereoquímica 7',8'-trans-8,8'-trans, com todos os substituintes ocupando posições pseudo-equatoriais (IX-C). O espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, E-38) e DEPT (E-39) corrobora a estrutura de 35 (tabela 11).



Posição	¹³ C (δ)	Posição	¹³ C (δ)
1	130,1	1'	139,2
2	133,7	2'	112,2
3	109,7	3'	149,1
4	145,5	4'	147,5
5	145,7	5'	110,9
6	107,7	6'	121,9
7	39,4	7'	54,6
8	35,4	8'	43,7
9	19,8	9'	17,1
OCH ₂ O	100,5	OMe	54,6
		OMe	55,9

Tabela 11. Deslocamentos químicos de 35 (¹³C, δ).

A comparação desses dados com os descritos para 2,7'-ciclolignanas indicam que o composto 35 corresponde à (7'S,8'S,8R)-galcatina⁶⁹ [lit. ⁷⁰ $[\alpha]_D^{20} -8,8^\circ$ (CHCl₃, c.2,0)]. Conseqüentemente, a estereoquímica absoluta do lignan-7-ol 30, nos centros assimétricos C-8 e C-8', pode ser estabelecida como (8S, 8'R), figura 20.

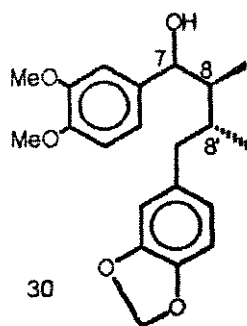
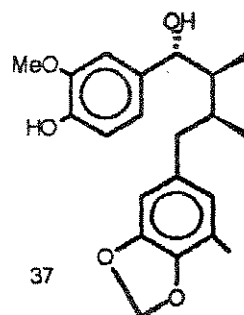
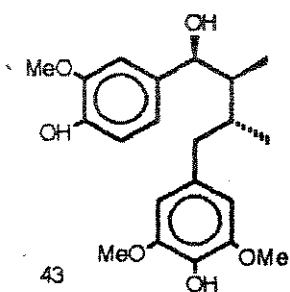
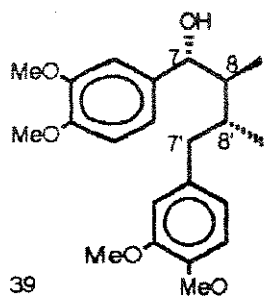


Figura 20

Para o assinalamento da estereoquímica em C-7 de 30, utilizou-se da comparação dos deslocamentos químicos de RMN-¹H (e ¹³C), entre os compostos correlatos descritos na literatura (tabela 12).



(Gottlieb et al.)⁶⁵

(Taylor et al.)⁶⁸

(Yamaguchi et al.)⁶²

Posição	¹ H (δ) ^a	¹³ C (δ) ^b	¹ H (δ) ^c	¹³ C (δ) ^d	¹ H (δ) ^e	¹³ C (δ) ^e
7	4,36	77,8	4,34	77,5	4,42	77,1
8	1,66	41,6	1,86	43,0	1,86	45,1
9	0,96	9,6	0,62	10,3	0,61	11,4
7'	2,40	41,4	2,58	42,5	2,86	37,2
	2,40		>2,51		2,15	
8'	1,66	35,3	>2,41	33,6	2,33	35,2
9'	0,76	14,5	0,87	12,9	0,88	17,8

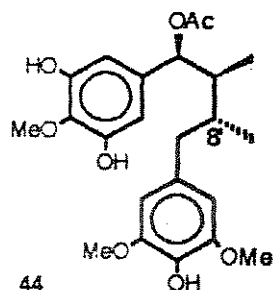
a: 60 MHz; b: 20 MHz; c: 400 MHz; d: 100 MHz; e: 15 MHz

Tabela 12. Dados de RMN-¹H e ¹³C de lignan-7-óis (CDCl₃).

Através da tabela 12 se observa que nas estruturas 43 (7,8-eritro-8,8'-treo) e 37 (7,8-treo-8,8'-eritro), o próton H-8' absorve em $\delta 2,37 \pm 0,04$, com um valor de $\Delta = 0,71 \pm 0,04$ relativo a estrutura 39 (7,8-treo-8,8'-treo). Isto sugere uma conformação para a qual o próton H-8' encontra-se desblindado por anel aromático, nas estruturas 37 e 43. Este comportamento não se verifica no composto

39 (7,8-*trans*-8,8'-*trans*), provavelmente, devido a tensões de natureza estéricas que desfavorecem aquela conformação.

Uma evidência adicional pode ser observada no derivado sintético⁷¹ monoacetilado 44. O deslocamento químico do próton H-8', assinalado para o multipletto centrado em $\delta 2,09$, sugere o desfavorecimento do rotâmero, previamente discutido.



Essas conclusões permitem estabelecer uma estereoquímica relativa 7,8-*trans* para composto 30 e, conseqüentemente, a configuração (7R,8S,8'R).

Desta forma, conclui-se que o composto 30 é (7R,8S,8'R)-(+)-3',4'-metilenodióxi-3,4-dimetóxilignan-7-ol.

Este composto foi previamente isolado⁷² dos frutos de *Virola elongata* (Benth) Warb., mas sem o valor de rotação óptica. Assim, sugere-se a denominação oleiferina-B para o isômero dextrorrotatório.

2.3.7.B. ESTEREOQUÍMICA DE 29 E 31.

A determinação da configuração dos outros dois lignan-7-óis foi obtida de maneira análoga ao do composto 30. Inicialmente, obteve-se

as 2,7'-ciclolignanas 34 ($[\alpha]_D^{22} +5,2^\circ$ (CHCl₃, c.1,424) e 36 ($[\alpha]_D^{24} -28,6^\circ$ (CHCl₃, c.0,988)) pela ciclização, do tipo Friedel-Crafts, dos compostos 29 e 31, respectivamente (figura 21).

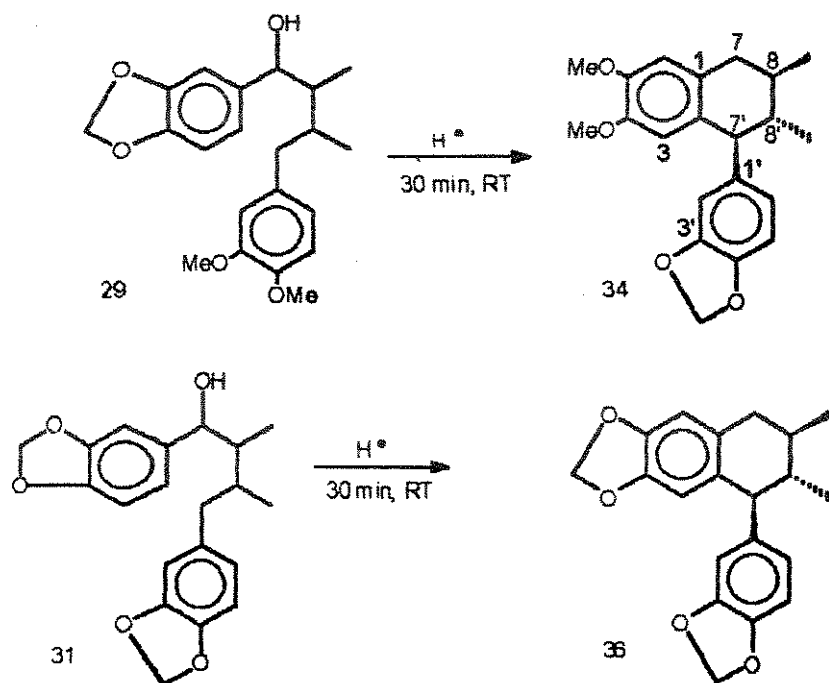


Figura 21. Obtenção das 2,7'-ciclolignanas 34 e 35.

Os espectros de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, E-40) e ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-41; DEPT, E-42) do composto 34 (tabela 13) bem como os espectros de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, E-43) e ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-44; DEPT, E-45) da 2,7'-ciclolignana 39 (tabela 14), confirmam a estrutura e estereoquímica relativa atribuídas a esses compostos.

Posição	^1H (δ , J em Hz)	^{13}C (δ)
1		129,3
2		132,4
3	6,18 sl	110,8
4		147,3
5		147,9
6	6,55 sl	113,1
7	2,59 dd 11,4 e 15,5 2,74 dd 4,6 e 16,0	39,1
8	1,62 m	35,5
9	1,07 d 6,4	20,0
1'		140,7
2'	6,54 d 1,5	107,8
3'		147,2
4'		146,0
5'	6,74 d 7,9	109,4
6'	6,63 dd 1,5 e 7,9	122,9
7'	3,42 d 10,3	54,4
8'	1,50 ddq 6,4 e 10,3 e 10,4	44,1
9'	0,88 d 6,3	17,1
OMe-4	3,60 s	55,8
OMe-5	3,84 s	55,9
OCH ₂ O	5,93 s	100,9

Tabela 13. Dados de RMN- ^1H e ^{13}C do composto 34.

Posição	^1H (δ , J em Hz)	^{13}C (δ)
1		130,1
2		133,5
3	6,16 sl	109,7
4		145,6
5		145,7
6	6,51 sl	107,7
7	2,56 dd 11,5 e 15,7 2,71 dd 4,5 e 16,2	39,4
8	1,62 m	
9	1,05 d 6,3	35,4
1'		19,8
2'	6,51 d 1,7	140,6
3'		107,8
4'		147,9
5'	6,73 d 7,9	146,0
6'	6,62 dd 1,7 e 7,9	109,2
7'	3,38 d 10,3	122,9
8'	1,47 ddq 6,4 e 10,3 e 10,4	54,6
9'	0,86 d 6,3	43,8
OCH ₂ O-4,5	5,81 dd 1,4 e 2,4	17,1
OCH ₂ O-3',4'	5,92 s	100,5
		100,8

Tabela 14. Dados de RMN- ^1H e ^{13}C para o composto 36.

A estrutura também é corroborada pela fragmentação observada no espectro de massas para o composto 36 (E-47) [para 34 (E-46), vide experimental], conforme a figura 22.

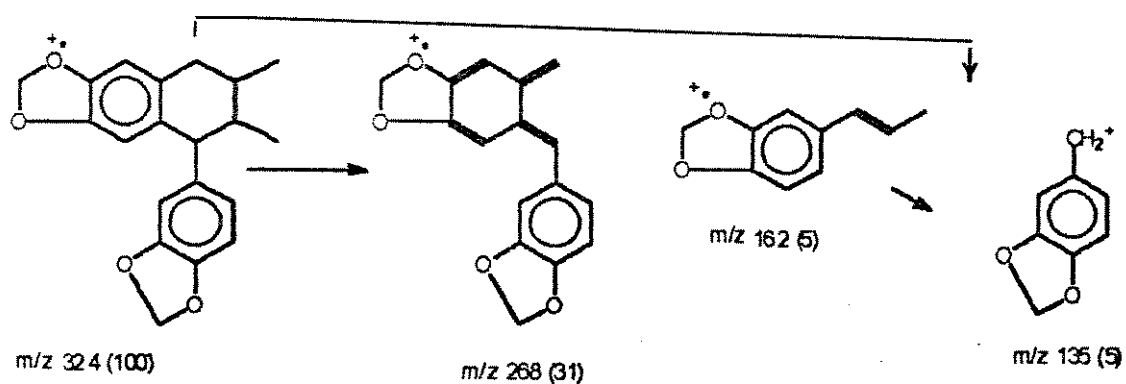


Figura 22. Proposta de fragmentação no EM de 36.

A comparação desses dados com os descritos para 2,7'-ciclolignanas, presentes na literatura, indicam que o composto 34 corresponde a (7'S,8'S,8R)-isogalcatina⁶⁹ [lit.⁷³ $[\alpha]_D^{20} +5,3^\circ$ (CHCl₃, c. 2,0)], enquanto que 36 corresponde a (7'S,8'S,8R)-cagaianina [lit.⁷⁴ $[\alpha]_D^{20} -33,5^\circ$ (CHCl₃, c.1,0)]. Desta forma, os centros assimétricos C-8 e C-8', nos lignan-7-óis 29 e 31, possuem a configuração (8S,8'R).

Adicionalmente, o deslocamento químico do próton H-8' (δ1,53) nos lignan-7-óis, 29 e 31, permitem estabelecer a estereoquímica relativa 7,8-*trans* para esses composto e, conseqüentemente, a configuração final (7R,8S,8'R), figura 23.

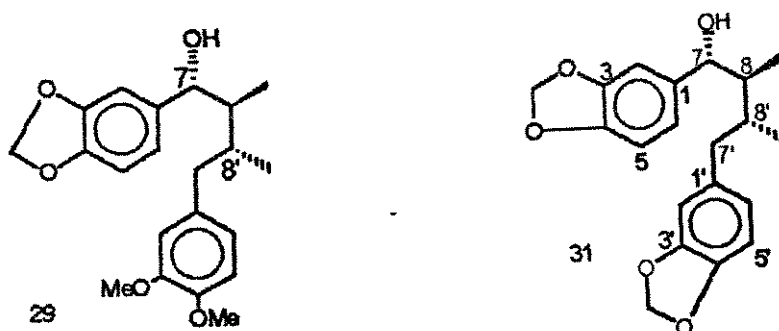
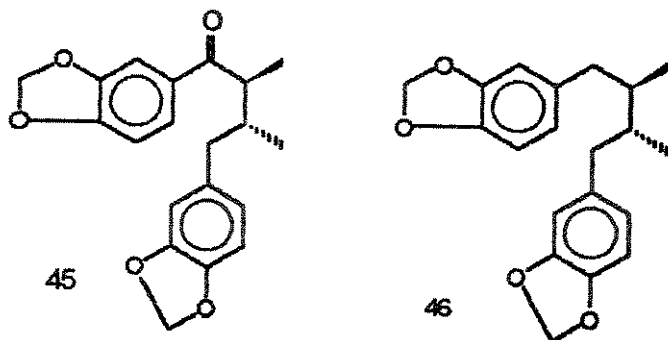


Figura 23. Estrutura e estereoquímica para 29 e 31.

O composto 29, (7R,8S,8'R)-(+)-3,4-metilenodióxi-3',4'-dimetóxilignan-7-ol, é um produto natural inédito para o qual se sugere o nome oleiferina-A.

O composto 31 foi recentemente semi-sintetizado por redução da lignana natural sauruninona⁷⁵ (45), e pela oxidação benzílica da

austrobailignana-5 (46), promovida por diclorodicianoquinona em meio ácido, seguido de hidrólise. O valor da rotação óptica do produto semi-sintético, $[\alpha]_D^{25} +46^\circ$ (CHCl_3), está em concordância com a do produto natural, (7R,8S,8'R)-3,4:3',4'-bis(metilenodióxido)lignan-7-ol, para o qual sugere-se a denominação oleiferina-C.



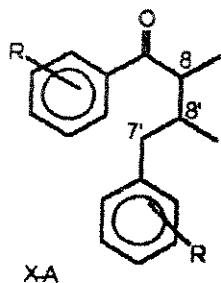
2.3.8. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 32 (OLEIFERINA-D)

O composto 32 foi isolado como um óleo, $[\alpha]_D^{25} -52,5^\circ$ (CHCl_3 , c.0,162), apresentando um íon molecular em m/z 342 (E-48). Este dado em conjunto a contagem de prótons e carbonos nos espectros de RMN-¹H (300 MHz, CCl_4 , E-49) e ¹³C (75 MHz, CCl_4 , E-50; DEPT (E-51), permitem estabelecer a fórmula $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$.

Seu espectro de UV (E-52a) mostra máximos de absorção em 228, 280 e 320 nm, os quais sofrem efeito batocrômico em meio alcalino (E-52b), sugerindo uma cetona aromática fenólica. O espectro de RMN-¹H apresenta um grupo metilenodióxido (δ 5,87, s, 2H), uma metoxila aromática (δ 4,0, s, 3H) e um próton hidroxílico em δ 5,70 (sl, 1H) que desaparece por adição de D_2O (E-53a,b). Assim, a fórmula

molecular pode ser desdobrada em $2 \times C_6H_5 \cdot C_3(H_{12})(O, \text{cetona})(OH)(OCH_3)(OCH_2O)$, sugerindo um esqueleto básico diarilpropânico.

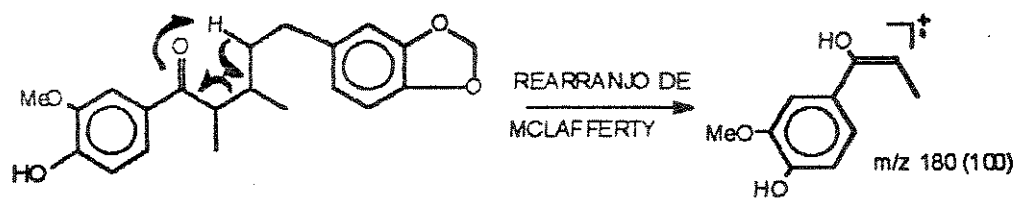
A análise complementar do espectro de RMN- 1H corrobora a presença de grupo cetônico por evidenciar duas sec-metilas distintas [δ 0,82 (d, $J=6,0$ Hz, Me-8'); δ 1,18 (d, $J=6,6$ Hz, Me-8)], dois metinos [δ 2,08 (m, H-8'); δ 3,29 (dq, $J=5,3$ e $6,2$ Hz, H-8)] e prótons metileno-benzílicos em δ 2,10 (dd, $J=9,0$ e $14,7$ Hz, H-7a) e em δ 2,78 (dd, $J=6,0$ e $14,7$ Hz, H-7b), sugerindo a estrutura parcial X-A.



R=OMe, OH, OCH₂O

Os experimentos de dupla irradiação corroboram a estrutura X-A (E-53c). Irradiação em δ 2,08-2,10 (H-8'/H-7a) coalesce, para singleto, o dubleto da metila em δ 0,82 (Me-8') e o duplo dubleto em δ 2,78 (H-7b). Por sua vez, a irradiação em δ 3,30 (H-8), coalesce para singleto, o dubleto da metila em δ 1,18 (Me-8).

O espectro de massas de 32 apresenta o pico base em m/z 180, atribuído ao íon-fragmento $[(OH)(OMe)C_6H_5COC_2H_5]^+$, o qual sugere um grupo guaicila ligado ao carbono carbonílico, conforme indicado na figura 24.



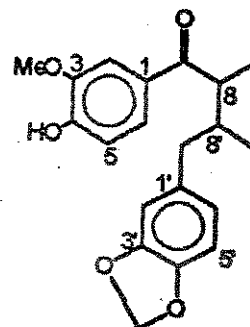
32 [M]⁺ 324(5%)

Figura 24. Rearranjo de McLafferty sobre 32.

A região aromática apresenta dois conjuntos distintos de sinais, ambos caracterizando anéis substituídos nas posições-1,3 e 4: o conjunto de sinais associado ao núcleo α -carbonila [δ 7,46 (d, $J=1,6$ Hz, H-2); δ 6,85 (d, $J=8,3$ Hz, H-5) e δ 7,40 (dd, $J=1,6$ e $8,2$ Hz, H-6)], e o outro formado pelos prótons a δ 6,50 (d, $J=1,5$ Hz, H-2'); δ 6,59 (d, $J=7,9$ Hz, H-5') e δ 6,45 (dd, $J=1,5$ e $7,9$ Hz, H-6'), atribuídos ao anel aromático comportando o grupo metilenodióxi em C-3',4'.

O deslocamento químico dos carbonos no espectro de RMN-¹³C (tabela 15, E-50) foram atribuídos por comparação com compostos correlatos, presentes na literatura^{65,68,77} e corroboram a estrutura proposta para 32.

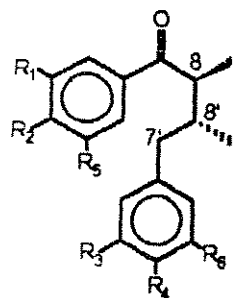
Posição	^{13}C (δ)	Posição	^{13}C (δ)
1	129,8	1'	134,1
2	109,8	2'	109,1
3	146,3	3'	147,2
4	149,7	4'	145,4
5	113,3	5'	107,6
6	122,7	6'	121,6
7	199,9	7'	38,9
8	44,2	8'	37,9
9	17,5	9'	14,2
OMe	55,4	OCH ₂ O	100,0



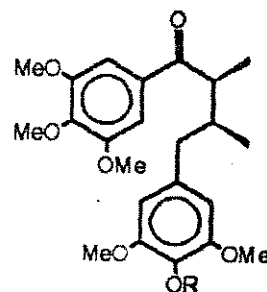
32

Tabela 15. Dados de RMN- ^{13}C de 32 (δ).

A estereoquímica relativa de 32 baseou-se na comparação dos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C , com representantes 8,8'-*trans* (47) e 8,8'-*eritro* (48), presentes na literatura.



47a-h



48a, b

- 47a⁶⁵ $R_1-R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$; $R_3 = \text{OMe}$; $R_4 = \text{OH}$; $R_5-R_6 = \text{H}$
 b⁶⁵ $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_2\text{O}$; $R_5 = R_6 = \text{H}$
 c⁶⁵ $R_1-R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$; $R_3 = R_4 = \text{OMe}$; $R_5 = R_6 = \text{H}$
 d⁶⁵ $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OMe}$; $R_5 = R_6 = \text{H}$
 e⁶⁵ $R_1 = R_2 = \text{OMe}$; $R_3-R_4 = \text{OCH}_2\text{O}$; $R_5 = R_6 = \text{H}$
 f⁶⁸ $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = \text{OMe}$; $R_4 = \text{OH}$
 g⁶⁸ $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = \text{OMe}$; $R_4 = \text{OCH}_2\text{Ph}$
 h⁷⁷ $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = \text{OMe}$

48a⁶⁸ R = Me

b⁶⁸ R = CH₂Ph

Os valores dos deslocamentos químicos representados nas tabelas 16a,b (RMN-¹H e ¹³C, δ, CDCl₃) e 17 (Δδ), para esses compostos, permitem sugerir uma estereoquímica eritro em C-8/C-8' para 32. Observa-se que o estereoisômero eritro apresenta os deslocamentos de prótons e carbonos para campos mais baixo, relativamente ao isômero *treo*.

Posição	¹ H (δ)	¹³ C (δ)
9	1,12	15,1 0,2
9'	0,82 0,02	11,4 0,2
8	3,28 0,01	43,1 0,2
8'	2,21 0,03	41,4 0,2
7'	2,42 0,01 2,58 0,02	37,7 0,2.

Tabela 16a. RMN-¹H, ¹³C de 47a-h.

Posição	¹ H (δ)	¹³ C (δ)
9	1,27	17,7 0,2
9'	0,93 0,01	14,2 0,2
8	3,39	44,8 0,2
8'	2,13-2,28	38,2 0,2
7'	2,13-2,28 2,82	39,8 0,2.

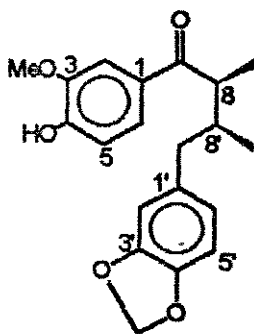
Tabela 16b. RMN-¹H, ¹³C de 48a,b.

Posição	$\Delta (\delta), ^1\text{H}$	$\Delta (\delta), ^{13}\text{C}$
9	0,15	2,55
9'	0,11	2,80
8	0,11	1,65
8'	-0,005	3,30
7'	-0,22	2,10
	0,24	

Tabela 17. Valores de $\Delta (\delta_{\text{eritro}} - \delta_{\text{treo}})$.

A partir desses resultados sugere-se que o composto 32 corresponde a (8S*,8'S*)-4-hidróxi-3-metóxi-3',4'-metilenodióxilignan-7-ona, um produto natural inédito, para o qual propõe-se a denominação oleiferina-D.

Composto 32



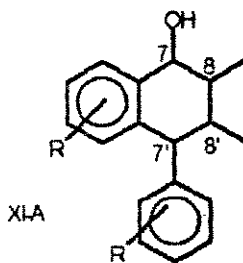
2.3.9. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 33 (OLEIFERINA-E)

O composto 33 foi isolado na forma de agulhas (p.f. 217-9°C), $[\alpha]_D^{24} -6,4^\circ$ (CHCl_3 , c.0,230), apresentando um íon molecular em m/z 340 (E-54). Esse dado junto com a contagem de hidrogênios e carbonos efetuada nos espectros de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-55) e ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-56) são compatíveis com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$.

O espectro de UV (E-57) apresenta absorções em 232 e 279 nm

indicando anel aromático substituído. O espectro de RMN-¹H evidencia dois grupos metilenodióxi, um em δ 5,92 (s, 2H) e o outro como dois sinais distintos [δ 5,63 (d, J=1,1 Hz, 1H); δ 5,71 (d, J=1,1 Hz, 1H)]. Observa-se ainda um próton hidroxílico, sobreposto ao dubleto em δ 4,36, que desaparece com adição de D₂O (E-58).

A análise complementar do espectro de RMN-¹H evidencia duas sec-metilas [δ 0,98 (d, J=6,2 Hz); δ 1,18 (d, J=6,2 Hz)] com os seus prótons metínicos relacionados [δ 1,52 (m, 1H) e δ 1,43 (m, 1H)], e um próton metino-oxibenzílico [δ 4,32 (d, J=9,5 Hz, 1H)], similares aos dos compostos 29-31, mas com um dubleto em δ 3,50 (J=10,2 Hz) atribuído a um próton metínico duplamente benzílico, sugerindo um esqueleto de 2,7'-ciclolignana, XI-A.

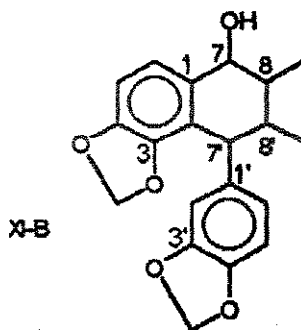


O espectro de correlação (¹H-¹H)-COSY (E-59a,b) indicou o acoplamento entre a metila a δ 0,98 (Me-8') com o próton metínico em δ 1,52 (H-8'), o qual está acoplado ao próton metínico duplamente benzílico em δ 3,50 (H-7'). Por outro lado, o próton metínico a δ 1,43 (H-8) está acoplado com o sinal da metila em δ 1,18 (Me-8) e também com o próton metínico-oxibenzílico em δ 4,32 (H-7), confirmando que o composto 33 possui o esqueleto XI-A.

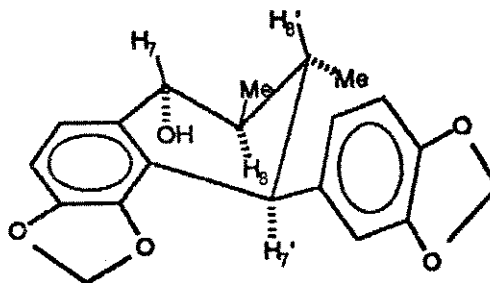
A análise do espectro de (¹H-¹H)-COSY (E-59c), da região aromática expandida, permite atribuir dois conjuntos de sinais que

se acoplam: Um deles, formado pelos sinais em $\delta 6,53$ (d, $J=1,7$ Hz, H-2'), $\delta 6,60$ (dd, $J=1,7$ e $8,0$ Hz, H-6') e $\delta 6,70$ (d, $J=8,0$ Hz, H-5'), sendo o outro constituído pelos prótons em $\delta 6,74$ (d, $J=8,1$ Hz, H-5), e $\delta 7,16$ (d, $J=8,1$ Hz, H-6).

O grupo metilenodióxi localizado em C-3/C-4 é atribuído ao par de dubletos ($J=1,1$ Hz) em $\delta 5,63$ (1H) e $\delta 5,71$ (1H). O deslocamento químico "anormal" desses prótons é devido ao efeito de blindagem diamagética do núcleo 3',4'-metilenodióxifenila em C-7'.⁷⁸ (XI-B).



A estereoquímica relativa proposta para 33 é 7,8-*trans*-8,8'-*trans*-7',8'-*trans*. Esta conclusão se baseia na magnitude das constantes de acoplamento ($J_{7,8}=9,2$ Hz; $J_{7',8'}=10,2$ Hz) que indicam um arranjo pseudo-diaxial para H-7/H-8 e H-7'-H-8'. Adicionalmente, a análise do multiplete centrado em $\delta 1,43$ (H-8) evidencia constantes de acoplamento ($J_{8,8'}$) maiores que 3 Hz, típicas de uma situação 8,8'-*trans*. Assim, os substituintes em C-7, C-8, C-7' e em C-8' podem ser considerados como ocupando posições pseudo-equatoriais, conforme a representação abaixo.



O deslocamento químico dos carbonos no espectro de RMN-¹³C (tabela 18, E-56) e o padrão de fragmentação no espectro de massas (E-54) corroboram a estrutura proposta para 33. Observam-se picos em m/z 322(50), atribuído ao ion-fragmento [M-H₂O]⁺, m/z 284(4) [M-C₄H₈]⁺, m/z 162(16) [(OCH₂O)C₆H₃CH:CHCH₃]⁺, o pico base em m/z 151 [(OCH₂O)C₆H₃CH(OH)]⁺, m/z 149(36) [(OCH₂O)C₆H₃CO]⁺ e o pico em m/z 135(27) atribuído ao ion-fragmento [(OCH₂O)C₆H₃CH₂]⁺.

Posição	¹³ C (δ)	Posição	¹³ C (δ)
1	139,4	1'	134,9
2	122,0	2'	107,6
3	145,5	3'	147,3
4	150,6	4'	146,5
5	108,8	5'	107,0
6	118,4	6'	122,0
7	74,6	7'	49,6
8	44,1	8'	42,7
9	15,5	9'	16,9
OCH ₂ O-3,4	100,8	OCH ₂ O-3',4'	100,8

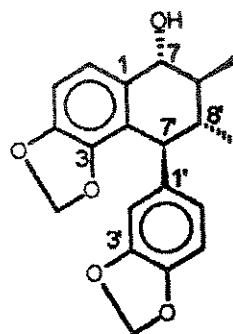


Tabela 18. Dados de RMN-¹³C (δ) para 33.

Com base nesses dados podemos concluir que 33 corresponde a (7α,7'β,8β,8'α)-3,4:3',4'-bis(metilenodioxí)-2,7'-ciclolignan-7-ol. Este composto foi obtido anteriormente pela redução da correspondente 2,7'-ciclolignan-7-ona, otobanona, isolada de *Myristica cagayanesis* Merr⁷⁴. O ponto de fusão do composto sintético mostrou-se idêntico ao do produto natural, para o qual se sugere a denominação oleiferina-E.

Enquanto que 2,7'-ciclolignanas e 2,7'-ciclolignan-7-onas possuem ampla ocorrência na natureza¹, apenas um outro ciclolignan-7-ol natural foi isolado como produto natural⁷⁹.

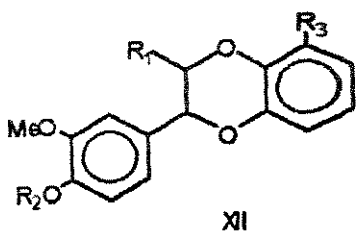
Adicionalmente outras estruturas, possuindo esse padrão de substituição, foram obtidas como produtos secundários de reações de acoplamento oxidativo de fenóis^{80,81}.

CAPÍTULO II
COMPOSTOS [1,4] -BENZODIOXANOS

1. INTRODUÇÃO.....	75
2. SÍNTESE DE COMPOSTOS 3-ARIL-[1,4] -BENZODIOXANOS.....	85

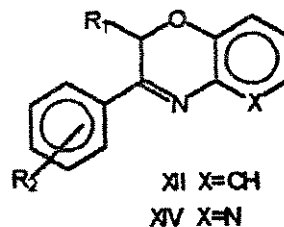
1 INTRODUÇÃO

Um dos objetivos deste trabalho se constitui na síntese de compostos-modelo comportando o núcleo 1,4-benzodioxânico (estrutura geral XII), bem como análogos nitrogenados 1,4-benzoxazínicos (estrutura geral XIII) e pirido-[3,2-b][1,4]-oxazínicos (estrutura geral XIV). Estas modificações estruturais tem por base analisar a



$R_2 = \text{H}, \text{Me}$

$R_3 = \text{H}, \text{OH}, \text{OMe}, \text{OAc}$



$R_1 = \text{H}, \text{Me}$

$R_2 = \text{H}, \text{OMe}$

influência da restrição da conformação na atividade biológica em contraposição aos compostos conformacionalmente livres como surinamensina, derivados e análogos anteriormente estudados.

Compostos sintéticos comportando o sistema 1,4-benzodioxânico tem sido objeto de pesquisa sistemática nos últimos dez anos. Alguns estão em fase de triagem clínica, enquanto outros são utilizados como hipotensores, devido as suas propriedades antagonistas adrenoreceptora⁸²⁻⁸⁴ e serotoninica^{85,86}. Alguns exemplos encontram-se na figura 25.

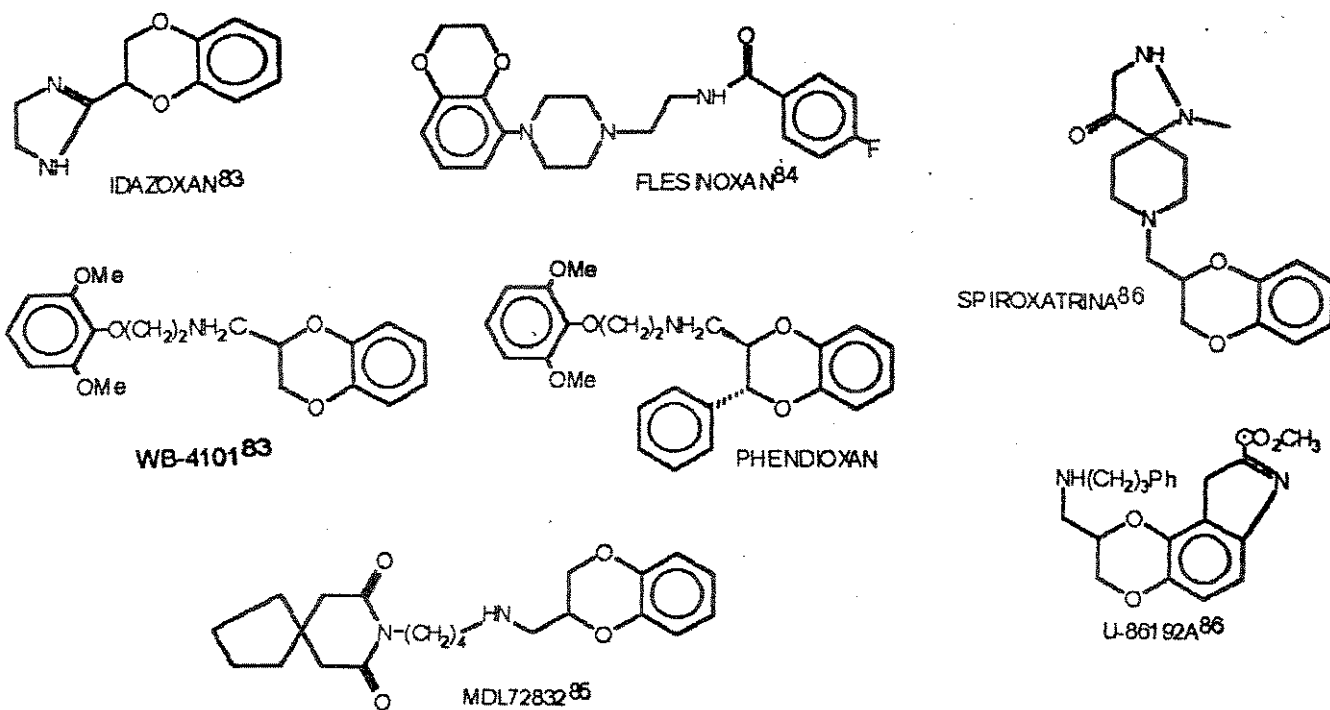


Figura 25. Fármacos comportando o núcleo 1,4-benzodioxano.

Uma variedade de análogos do Idazoxan⁸³ e WB-4101⁸³ tem sido avaliados sem que as modificações forneçam um significativo aumento na seletividade e afinidade frente a receptores adrenérgicos. Entre essas modificações estão a substituição de um dos átomos de oxigênio do núcleo 1,4-dioxânico por metileno, carbonila e enxofre (sulfeto, sulfóxido e sulfona); e alterações no anel para furanos, indóis e naftalenos.

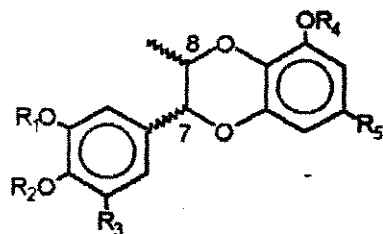
Recentemente, a introdução de um grupo fenila na posição-3 do WB 4101, conduziu ao phendioxan⁸³ que representa, até o momento, o mais seletivo antagonista α_1 -adrenoreceptor descrito *in vitro*.

Outros 1,4-benzodioxânicos são conhecidos por reduzirem o nível de colesterol sanguíneo, possuírem ação cardioativa e atividade

antifertilidade⁶⁷.

As neolignananas benzodioxânicas naturais^{1,17,22} constituem um grupo restrito de compostos frequentemente isolados de *Licaria* e *Aniba* (Lauraceae), *Virola* (Myristicaceae) e *Phytolacca* (Phytolaccaceae). Outros representantes compõem os 'híbridos' dessas neolignananas com flavonas, isoflavonas, cumarinas e xantonas.

A primeira neolignana isolada com esse esqueleto (eusiderina, de *Eusideroxylon sp*)⁷⁰ nomeou uma série⁶⁸, atualmente formada pelas eusiderinas A (49a), B (49b), C (49c), D (49d), E (49e), F (49f), G (49g), H (49h), I (49i), J (49j), K (49k), L (49l) e M (49m), figura 26. Com exceção das eusiderinas C (49c), D (49d) e J (49j), todas possuem a estereoquímica relativa *trans* entre C-7/C-8.



- 49a *Trans* $R_1 = R_2 = R_4 = \text{Me}; R_3 = \text{OMe}; R_5 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
49b *Trans* $R_1-R_2 = \text{CH}_2; R_3 = \text{H}; R_4 = \text{Me}; R_5 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
49c *Cis* $R_1 = R_2 = R_4 = \text{Me}; R_3 = \text{OMe}; R_5 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
49d *Cis* $R_1 = R_2 = R_4 = \text{Me}; R_3 = \text{H}; R_5 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
49e *Trans* $R_1 = R_4 = \text{CH}_2; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{OMe}; R_5 = \text{CH}=\text{CHCH}_3$
49f 7-OH $R_1 = R_2 = R_4 = \text{Me}; R_3 = \text{OMe}; R_5 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
49g *Trans* $R_1 = R_2 = R_4 = \text{Me}; R_3 = \text{OMe}; R_5 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCHO}$
49h *Trans* $R_1 = R_2 = \text{Me}; R_3 = \text{OMe}; R_4 = \text{H}; R_5 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

- 49i *Trans* $R_1-R_2 = CH_2$; $R_3 = OMe$; $R_4 = Me$; $R_5 = CH_2CH=CH_2$
 49j *Cis* $R_1-R_2 = CH_2$; $R_3 = OMe$; $R_4 = Me$; $R_5 = CH_2CH=CH_2$
 49k *Trans* $R_1 = R_4 = Me$; $R_2 = H$; $R_3 = OMe$; $R_5 = CH_2CH=CH_2$
 49l *Trans* $R_1 = R_2 = R_4 = Me$; $R_3 = OMe$; $R_5 = CHO$
 49m *Trans* $R_1 = R_2 = R_4 = Me$; $R_3 = OMe$; $R_5 = CH=CHCH_2OH$

Figura 26

Uma das dificuldades encontradas neste grupo é o regioisomerismo do núcleo 1,4-benzodioxânico. Este problema tem sido solucionado pela técnica de deslocamento químico induzido por lantanídeos (LIS)⁵⁴. Em eusiderinas, são postulados dois eixos magnéticos de coordenação com o metal: as metoxilas da primeira unidade $C_6.C_3$ e o sistema óxi-metóxi do núcleo benzodioxânico (figura 27).

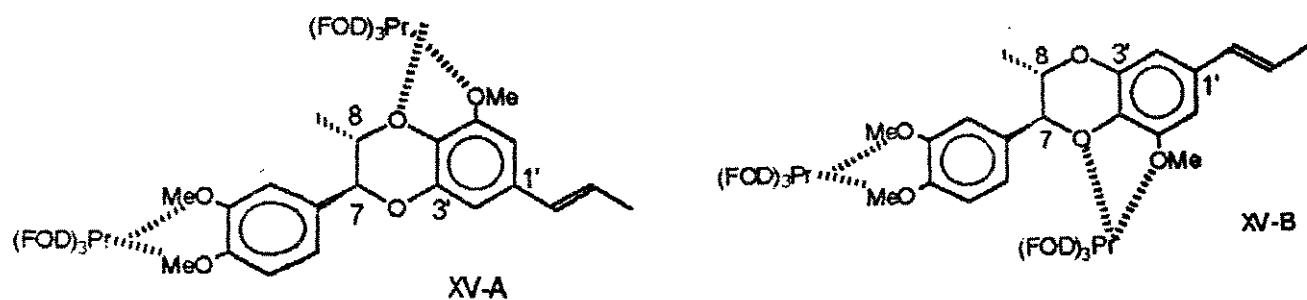


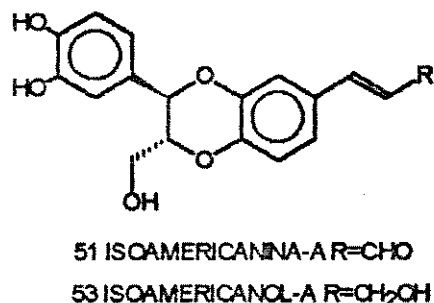
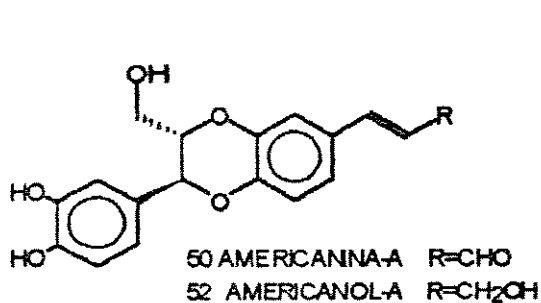
Figura 27. Proposta de complexação: $Pr(FOD)_3$ -Eusiderinas.

O deslocamento químico dos prótons H-7/H-8, induzidos pelo complexo lantanídico, possibilita atribuir a posição da metoxila em C-5' de XV-A ou de XV-B. Esta técnica foi aplicada às eusiderinas⁵⁴ A (49a), B (49b) e C (49c), sendo confirmada a estrutura e

estereoquímica relativa da eusiderina A (49a) por método de difração de raios-X⁸⁰.

A técnica de LIS foi recentemente utilizada por Hofer⁸⁰ no estudo conformacional de diepóxilignanas em solução. Seus resultados foram comparados aos dados de cristalografia de raios-X e mostraram-se consistentes com cálculos de campo de forças (MM2-87), inclusive permitindo a estimativa de curvas de dicroísmo circular.

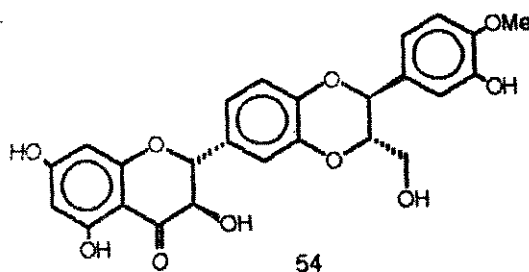
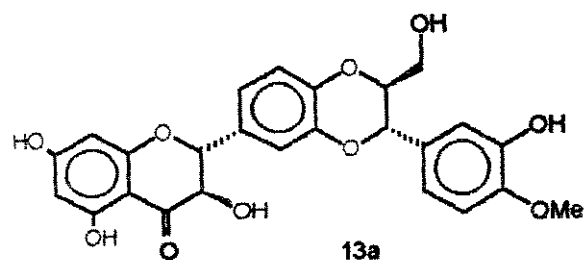
As neolignanas americanina-A (50) e o seu regioisômero iso-americanina-A (51), isoladas de *Phytolacca americana*⁹¹, apresentaram atividade neurotrófica em cultura de células neuronais de rato. Suas estruturas foram propostas com base na técnica de desacoplamento seletivo de próton à longa distância (LSPD) e, confirmadas por síntese de ambos os compostos⁹². Estudos posteriores, conduziram aos regioisômeros 52 e 53, cuja derivações para 50 e 51, seguida de co-injeção em CLAE, confirmaram suas estruturas.



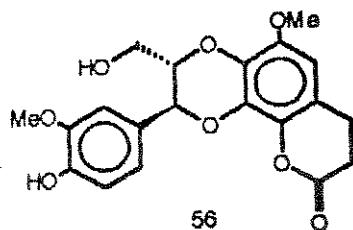
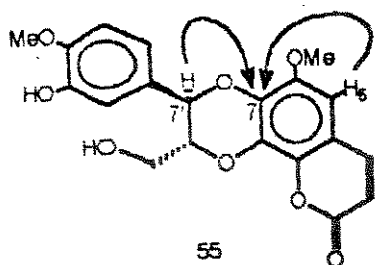
O estabelecimento da configuração absoluta neste grupo de neolignanas tem se baseado na comparação de curvas de dicroísmo circular de compostos-modelo obtidos por síntese assimétrica⁹³. Gottlieb *et al.* descreveram que eusiderinas (*cis* e *trans*) podem ser

isoladas em duas séries enantioméricas, seja em espécies de plantas correlacionadas ou na mesma espécie -como por exemplo, eusiderina A (49a) e I (49i), isoladas⁹⁸ de *Licaria chrysophylla* (Meissn.) Kosterm., cuja configuração absoluta foi atribuída para (7R,8R) e (7S,8S), respectivamente.

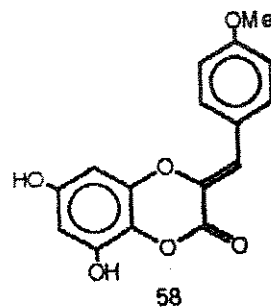
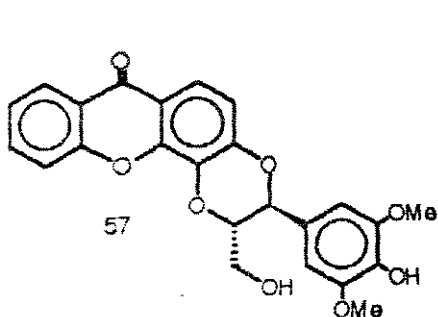
Também de interesse são os híbridos dessas neolignananas com flavonóides. As flavononeolignananas isolados de *Sylibum marianum* e genericamente denominadas silimarina são utilizadas no tratamento de cirroses, hepatites e apresentam atividade hepatoprotetora em intoxicação por CCl₄, entre outras⁹⁴. Seu maior componente, silibina¹⁷, é de fato, uma mistura diastereoisomérica (1:1) de 13 e 13a, enquanto que isosilibina (54) é o seu regioisômero.



Dificuldade semelhante é observada em cumarinoneolignananas, como cleomiscosina-A, 55. Sua estrutura tem sido confirmada por NOE e ¹H-¹³C-(COLOC)⁹⁵. O acoplamento entre H-5 e C-7, e entre H-7' e C-7 distingue 55 de seu regioisômero, cleomiscosina-B (56).



Regioisomerismo no anel 1,4-benzodioxânico também ocorre, frequentemente, em xantononeolignanas, como subalatina (57), isolada de *Hypericum subalatum*⁹⁶.



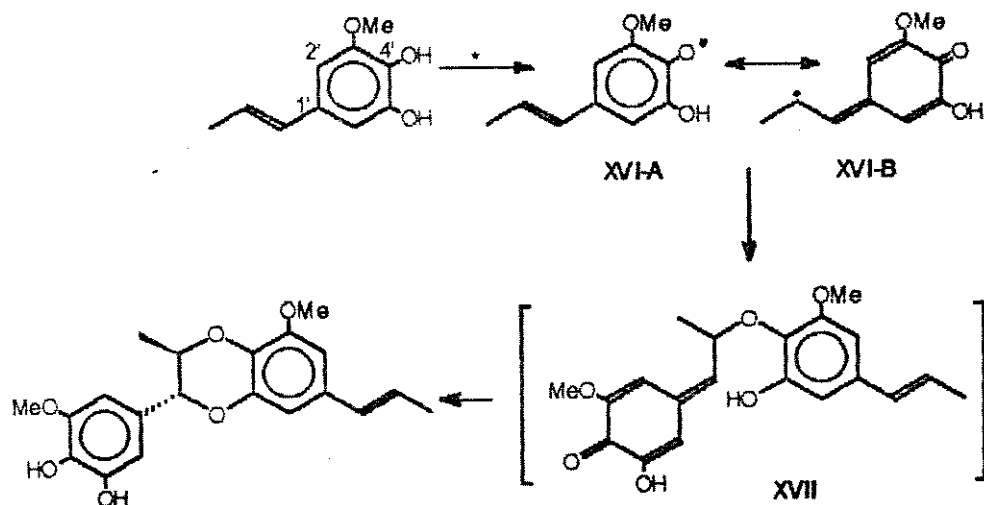
Takasugi⁹⁷ descreveu recentemente o derivado de 1,4-benzodioxinona, iurinelideo, 58. Este composto foi isolado dos bulbos de *Lilium maximowiczii* sob condições de estresse biológico (inoculação com *Fusarium oxysporum*) e físico (irradiação com UV), atuando como fitoalexina de *L. maximowiczii*.

A síntese de neolignanas benzodioxânicas, em sua maioria, tem se efetuado por reações de acoplamento oxidativo de fenóis. A obtenção desses compostos normalmente está associada ao estudo e desenvolvimento de teorias de lignificação ou para confirmação estrutural. Os estudos sintéticos são restritos, provavelmente,

devido à carência de resultados sobre a bio-atividade desses compostos. De fato, os seus híbridos de flavonas com atividade anti-hepatotóxica tem despertado maior interesse sintético⁹⁸.

Merlini *et al.* descreveram a síntese de neolignanais naturais de forma similar ao sistema obtido *in vivo*. Sua síntese biomimética utiliza quinonametideos como intermediários de reação e tem possibilitado a obtenção de várias classes de compostos como neoflavonóides⁹⁹, antocianidinas⁹⁹, flavanas⁹⁹, 8,4'-oxineolignanais^{100,101} e neolignanais benzodioxânicos^{12,102}.

Na obtenção de eusiderinas e derivados, sugere-se o envolvimento de radicais livres gerados pela oxidação de fenóis por Ag₂O (figura 28). O acoplamento intermolecular dos radicais fenóxidos XVI-A e XVI-B, conduzem a quinonametideo XVII cujo ataque nucleofílico pela hidroxila, origina o núcleo *trans*-1,4-benzodioxânico.



*Ag₂O-BENZENO/MeOH
RT, 2h

Figura 28. Mecanismo de reação para a formação de eusiderinas.

Merlini observou que o substituinte em C-1', do anel catecólico, tem uma grande influência sobre a regiosseletividade dos produtos: Reações com elevada regiosseletividade foram obtidas com substituintes possuindo caráter elétron-doador, provavelmente, pelo maior potencial de oxidação do grupo OH na posição para (C-4'), nesta situação.

Recentemente, Antus *et al.*^{103,104} descreveram que o acoplamento auto-oxidativo do ferulato de metila (59), sob as condições descritas por Merlini, conduziu a neolignana benzofurânica como principal produto (38% de rendimento), figura 29. Os autores postularam que a natureza da cadeia lateral dos precursores influencia no caráter nucleofílico (R-doador de elétrons) ou eletrofílico (R-retirador de elétrons) dos radicais, o que justificaria os resultados observados.

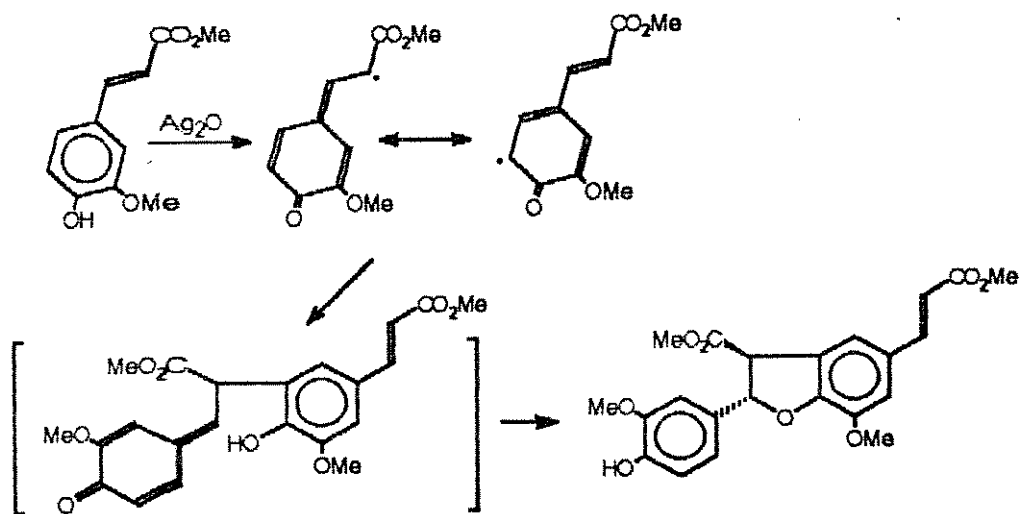


Figura 29. Mecanismo de reação de formação de neolignanas benzofurânicas.

Posteriormente, Antus *et al.*¹⁰⁵ obtiveram uma mistura complexa de produtos através da reação de acoplamento oxidativo cruzada entre o éster de ácido caféico, 60 (fonte de radicais eletrofilicos) e álcool coniferílico, 61 (fonte de radicais nucleofilicos), figura 30.

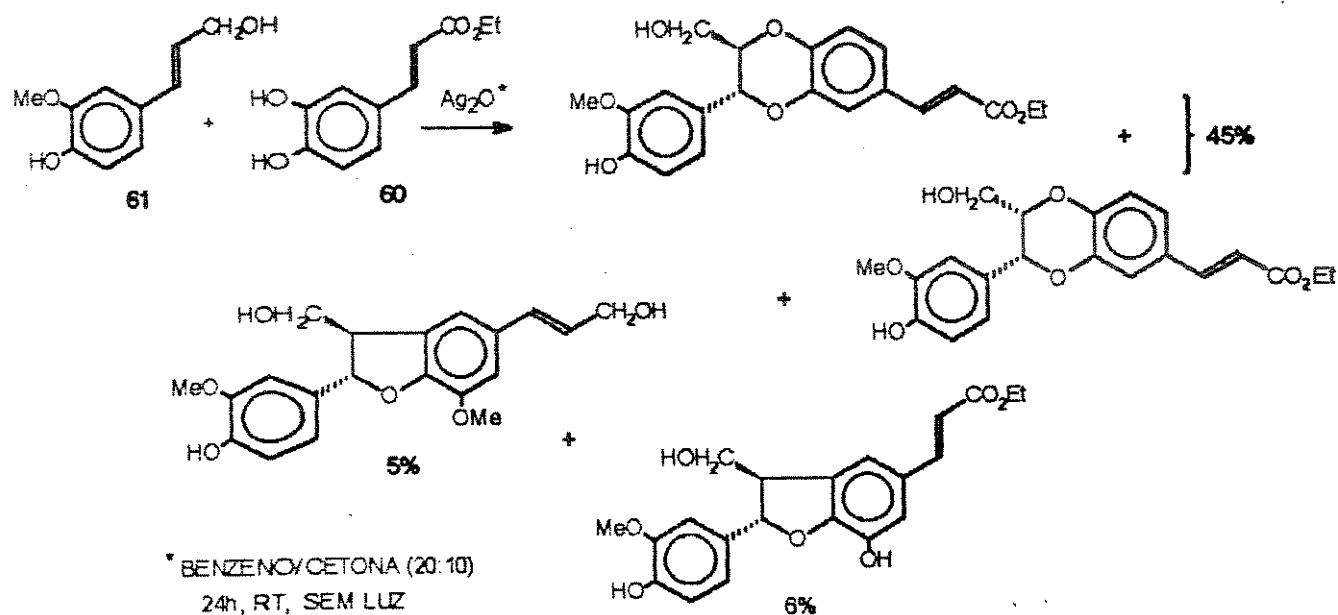


Figura 30. Acoplamento oxidativo cruzado de 61 e 60.

Iyer e Trivedi¹⁰⁶ descreveram a utilização de Ag_2O durante a síntese da lignana carpanona (62), isolada de *Cinnamomum sp* (Lauraceae), figura 31. Esta síntese envolve uma eficiente ciclização intramolecular do intermediário quinonametideo, gerando os cinco centros assimétricos, com a correta estereoquímica relativa presente no produto natural.

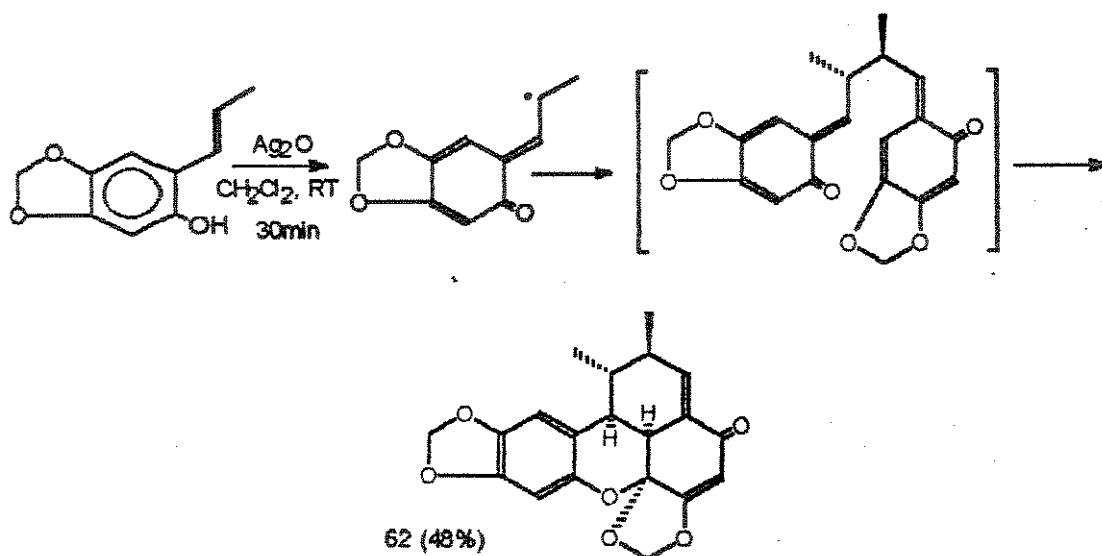


Figura 31. Síntese biomimética da neolignana carpanona.

2. SÍNTESE DE COMPOSTOS [1,4]-BENZODIOXANOS

Para a obtenção de compostos 1,4-benzodioxânicos utilizamos a estratégia de síntese, descrita por Merlini *et al.*¹², que se efetua pela oxidação de fenóis com Ag_2O .

O acoplamento oxidativo de isoeugenol com *o*-di-hidróxifenol (catecol), utilizando Ag_2O - como agente oxidante de um elétron - em benzeno, forneceu o 1,4-benzodioxano 63 em 79% de rendimento (figura 32). Metilação de 63, sob condições usuais, resultou no derivado 64.

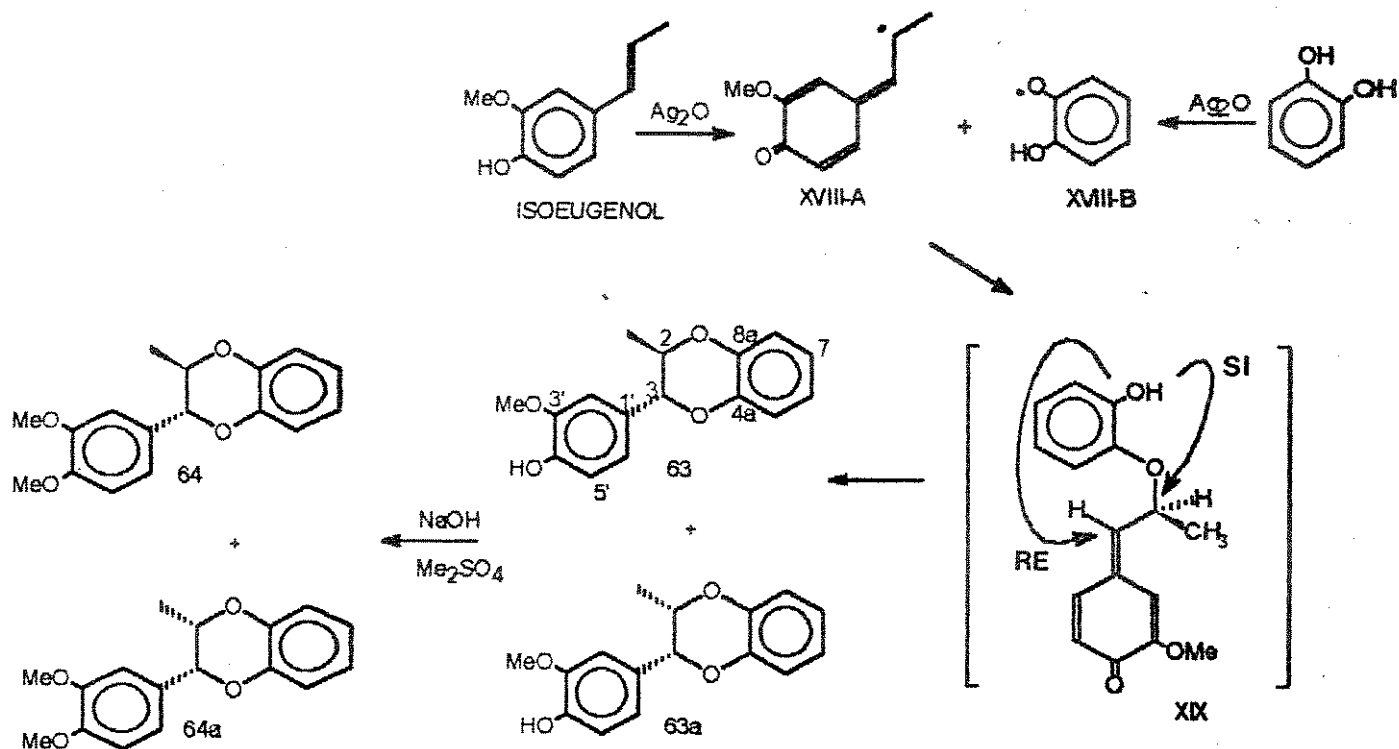


Figura 32. Síntese de compostos 1,4-benzodioxanos.

O mecanismo proposto envolve o acoplamento intermolecular das espécies radicalares XVIII-A e XVIII-B, gerando o intermediário quinonamético XIX. Subsequente ciclização intramolecular origina o núcleo 1,4-benzodioxânico.

Durante a etapa de ciclização (figura 32), a hidroxila pode efetuar o ataque nucleofílico pela face Si do sistema quinonóide (menos impedida), originando o composto *trans*-1,4-benzodioxano, 63. Alternativamente, o ataque nucleofílico pode se proceder pela face Re de XIX, fornecendo o diastereoisômero *cis* (63a). De fato, os espectros de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 63 (E-60) e de seu derivado

metilado 64 (E-63), evidenciam os estereoisômeros *cis* e *trans*, na razão de 1:6.

Os espectros de RMN-¹H de 63 e 64 apresentaram os sinais de *sec*-metila em δ 1,17 (d, J=6,3 Hz, Me-2), um próton oxi-metínico [δ 4,10 (dq, J=6,3 e 8,0 Hz, H-2) e um próton metínico-oxibenzílico em δ 4,56 (d, J=8,0 Hz, H-3). A constante de acoplamento ($J_{2,3}$ =8,0 Hz) permite consignar a estereoquímica relativa 2,3-*trans* para esses compostos.

Os seus diastereoisômeros *cis* (63a e 64a) são evidenciados pelo duplete em δ 1,11 (J=6,6 Hz, Me-2), o multiplete em δ 4,50 (H-2) e o próton metínico-oxibenzílico em δ 5,13 (d, J=2,5 Hz, H-3) - todos, com exceção das metilas, absorvendo em campo mais baixo relativamente aos diastereoisômeros *trans*.

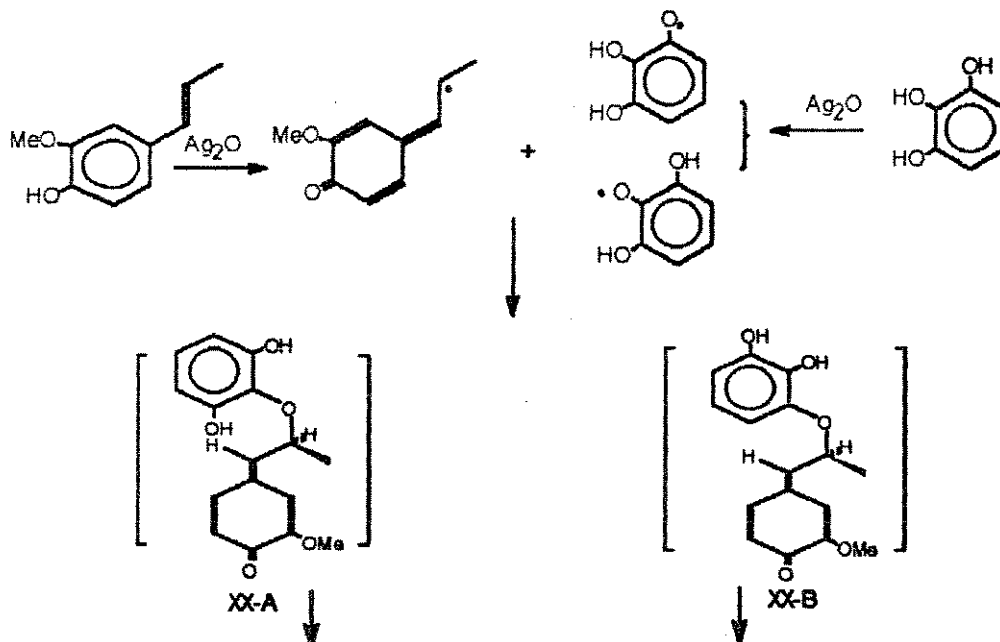
Esses dados são corroborados pelos deslocamentos químicos verificados em neolignanas benzodioxânicas naturais⁸⁸, bem como pela atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos no espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-61; DEPT, E-62) de 63 e 63a (tabela 19).

Posição	63, ¹³ C (δ)	63a, ¹³ C (δ)
1'	129,0	128,9
2'	109,4	108,8
3'	147,0	*
4'	146,3	*
5'	114,5	114,4
6'	121,5	119,5
3	80,9	77,1
2	74,1	72,9
Me-2	17,2	12,9
8a	144,2	*
4a	143,6	*
5	117,0	117,2
6	121,1	*
7	121,3	121,8
8	117,1	117,5
OMe	55,9	*

*Valores indiferenciados.

Tabela 19. Dados de RMN-¹³C (δ) para 63 e 63a.

Em um outro experimento, efetuou-se o acoplamento oxidativo de isoeugenol com 2,6-di-hidróxifenol (pirogalol). Neste caso, existe a possibilidade de se formar quatro compostos: os diastereoisômeros *cis* (65a) e *trans* (65), apresentando o grupo hidroxílico na posição-8, e os seus respectivos regioisômeros 66a e 66 (figura 33).



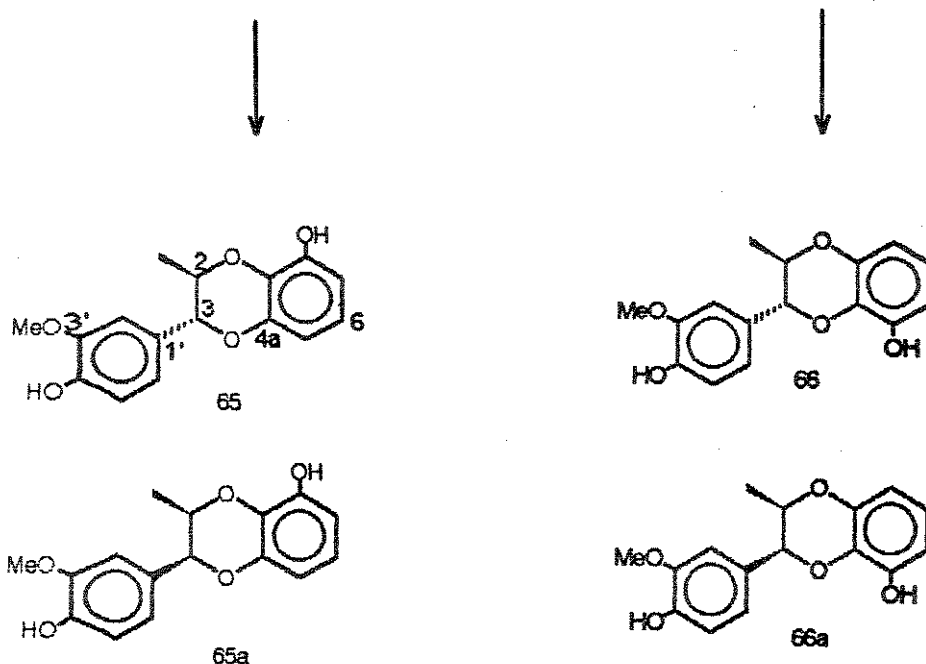


Figura 33. Possíveis produtos do acoplamento oxidativo de isoeugenol e pirogallol com Ag_2O .

A formação dos pares diastereoisoméricos 65/65a e 66/66a envolve o ataque a face *Si* ou *Re* dos intermediários quinonametídeos XX-A e XX-B, respectivamente.

A análise dos espectros de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-64) e ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-65; DEPT, E-66) sugere que o produto formado na reação (76% de rendimento, uma mancha em CCD) é de uma mistura dos compostos 65 e 65a ou de seus regioisômeros 66 e 66a, em uma razão de 29:1, com o produto majoritário *trans* (tabela 20, 65).

Posição	¹³ C (δ)	¹ H (δ, J em Hz)
1'	128,8	
2'	109,5	6,85 d 1,8
3'	147,1	
4'	146,6	
5'	114,7	6,95 d 7,9
6'	121,2	6,87 dd 1,8 e 7,9
3	81,1	4,59 d 8,0
2	74,5	4,14 dq 6,4 e 8,0
Me-2	17,3	1,21 d 6,4
8a	131,4	
4a	144,6	
5	107,8	6,53 dd 1,4 e 8,2
6	121,0	6,75 dd 8,1 e 8,2
7	108,9	6,57 dd 1,4 e 8,1
8	145,3	
OMe	56,1	3,91 s
OH-4',8		5,60 sl

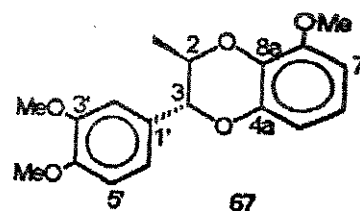


Tabela 20. Dados de RMN-¹H e ¹³C (δ) de 65.

A metilação da mistura acima (29:1), com sulfato de dimetila em meio básico, forneceu o éter dimetílico (67).

A análise por RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, E-67), ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-68; DEPT, E-69) e espectro de correlação ¹H-¹³C (HETCOR, E-70), permitiu atribuir, parcialmente, a estrutura deste derivado e do difenol de origem (tabela 21).

Posição	¹³ C (δ)	¹ H (δ, J em Hz)
1'	129,7	
2'	110,3	6,87 d 1,8
3'	149,8	
4'	149,6	
5'	111,3	6,89 d 7,9
6'	120,4	6,94 dd 1,8 e 7,9
3	80,8	4,60 d 7,9
2	74,3	4,13 dq 6,4 e 7,9
Me-2	17,3	1,25 d 6,4
8a	133,4	
4a	145,0	
5	104,3	6,53 dd 1,4 e 8,2
6	120,3	6,80 dd 8,2 e 8,3
7	110,1	6,62 dd 1,4 e 8,3
8	149,6	
OMe	56,1	3,91 s
OMe	56,0	3,91 s

Tabela 21. Atribuição de ¹H e ¹³C (δ) de 67.

A confirmação da estrutura final, para o difenol e o seu derivado metilado, foi obtida pela técnica de difração de raios-X do derivado diacetilado, 68. Os resultados indicaram que o acetato, do anel 1,4-benzodioxânico, encontra-se ligado ao carbono C-8, figura 34.

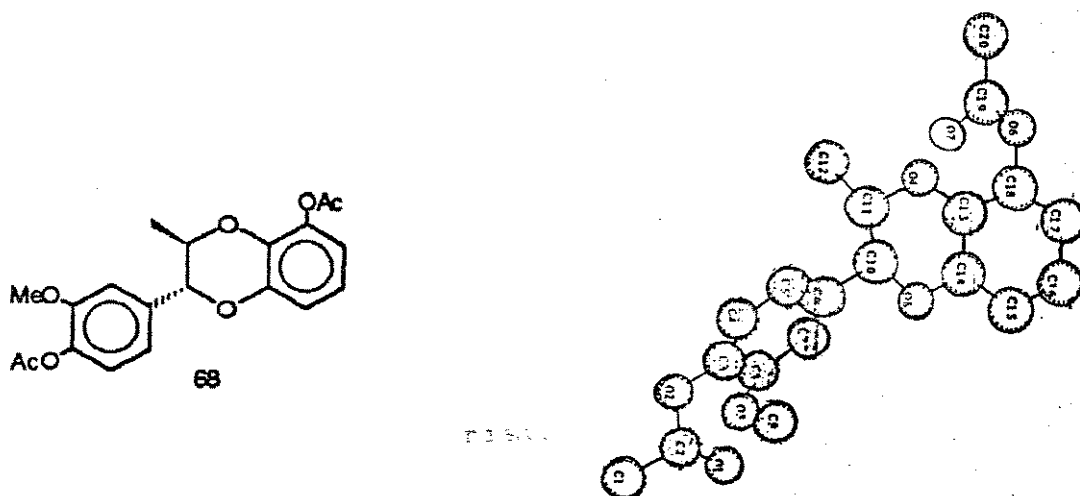


Figura 34. Estrutura cristalina obtida por difração de raios-X do derivado diacetilado 68.

Na estrutura cristalina de 68, o comprimento da ligação C-C de anel aromático (valor médio de 1,386 Å) e C(Sp³)-O_{metoxila} (1,442 Å), estão de acordo com os valores observados para compostos-modelo de neolignanas¹⁰⁷. O comprimento da ligação C(Sp²)-O_{metoxila} (1,357 Å) também é similar a outros compostos-modelo, além de apresentar o comprimento de ligação entre C(14)-O(5), de 1,376 Å, e C(13)-O(4) de 1,376 Å - com característica de ligação dupla - devido a conjugação com o anel aromático. Adicionalmente, o comprimento da ligação entre os átomos C(Sp³)-O_(1,4-dioxano) [C(11)-O(4) = 1,444 Å; C(10)-O(5) = 1,439 Å], estão próximos aos valores observados em compostos correlatos, como di-hidrobenzofuranos (1,464 Å) e epóxidos (1,470 Å).

A partir desses resultados, o espectro de correlação a longa distância entre ¹H-¹³C-(COLOC, E-71), do derivado metilado 67 (figura 35), permitiu a correta atribuição de todos os prótons e carbonos (veja tabela 21), os quais foram utilizados para corroborar os sinais atribuídos ao difenol de origem (65).

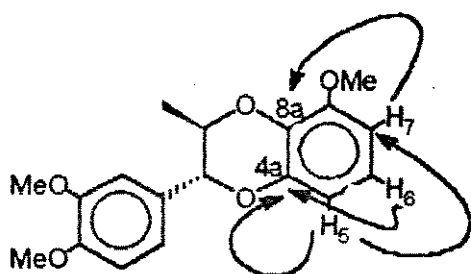


Figura 35. Correlação (¹H-¹³C)-COLOC para 67.

Para a síntese de uma neolignana benzodioxânica, efetuou-se

inicialmente, a clivagem da função éter do eugenol, 69, promovida pelo complexo de AlCl_3 -piridina¹⁰⁸ (figura 36). O mecanismo proposto envolve a formação do intermediário cíclico XXI, o qual é atacado pela piridina, levando a eliminação do grupo metila. Posterior hidrólise conduz ao sistema catecólico, evidenciado pela ausência de prótons metoxílicos (δ 3,80) no espectro de RMN-¹H (60 MHz, E-72) da reação bruta.

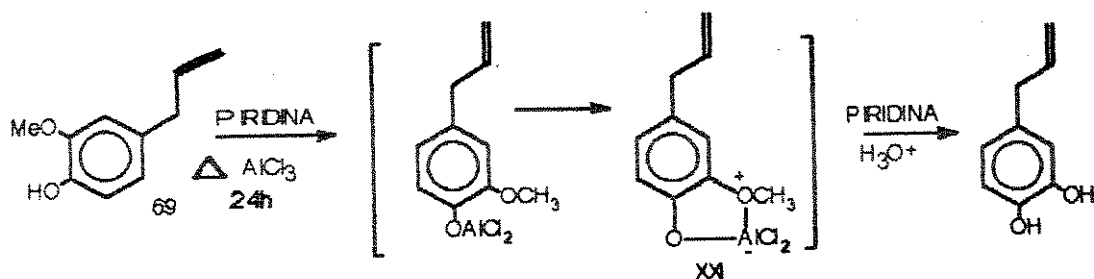


Figura 36. Mecanismo para desmetilação de eugenol.

Em seguida, efetuou-se o acoplamento oxidativo entre o alilcatecol e isoeugenol, conduzindo a neolignana alílica 70 em baixo rendimento (figura 37).

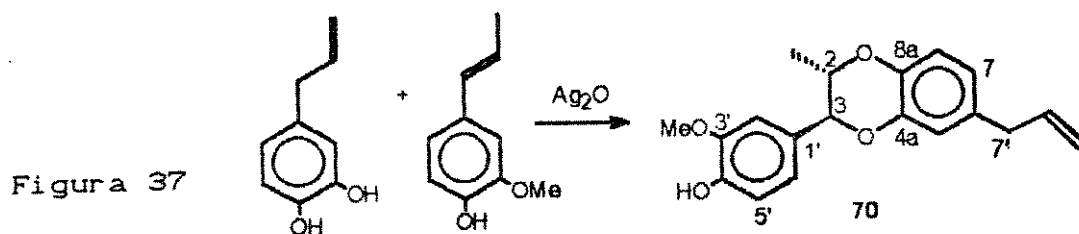


Figura 37

O espectro de RMN-¹H (80 MHz, CDCl_3 , E-73) de 70 indicou uma *sec*-metila em δ 1,15 (d, $J=6,0$ Hz, Me-2), um próton oximetínico [δ 4,05 (dq, $J=6,0$ e $8,0$ Hz, H-2)] e um metino-oxibenzílico em δ 4,53

(d, J=8,0 Hz, H-3), sugerindo uma estereoquímica *trans* entre H-2,3. O grupo alílico é evidenciado pelo dubleto em δ 3,27 (J=7,2 Hz, H-9) e os dois multipletos atribuídos aos prótons olefínicos [δ 5,83 (H-10); δ 5,05 (H-11, 2H)].

A proposta de estrutura para este composto é a do estereoisômero comportando o grupo alila localizado em C-6. Esta racionalização baseia-se no maior potencial de oxidação da hidroxila fenólica em C-8a¹⁰² (posição *para*, relativa ao grupo alila). O elevado caráter nucleofílico da hidroxila em C-8a, provavelmente controla a regioseletividade, conduzindo ao diastereoisômero acima.

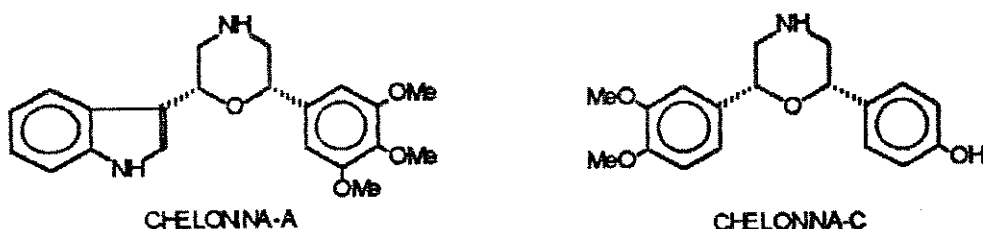
CAPÍTULO III
COMPOSTOS 2H-[1,4]-BENZOXAZINAS

1. INTRODUÇÃO.....	96
2. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-[1,4]-BENZOXAZINAS.....	106

1. INTRODUÇÃO

A ocorrência de produtos naturais com o núcleo 1,4-oxazínico é descrita para certos alcalóides e ácidos aril-hidroxâmicos cíclicos.

Faulkner¹⁰⁹ reportou o isolamento das cheloninas A e C da esponja *Chelonaphysilla* sp. Provavelmente biossintetizados via tirosina e triptofano, esses alcalóides apresentam o anel morfolinico substituído nas posições-2,6, até então desconhecido na natureza.



Outros exemplos são alcalóides heptacíclicos do grupo aspidosperma¹¹⁰ (isolados de *Aspidosperma* sp) possuindo o anel oxazínico no C-12 e nitrogênio-1, além de um centro assimétrico adicional no C-22 (figura 38).

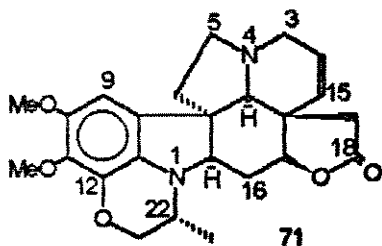


Figura 38. Estrutura do alcalóide obscurinervidina

A estratégia utilizada na síntese total da obscurinervidina, 71, parte do análogo triptamínico, formado à partir da benzoxazina, 72 (figura 39).

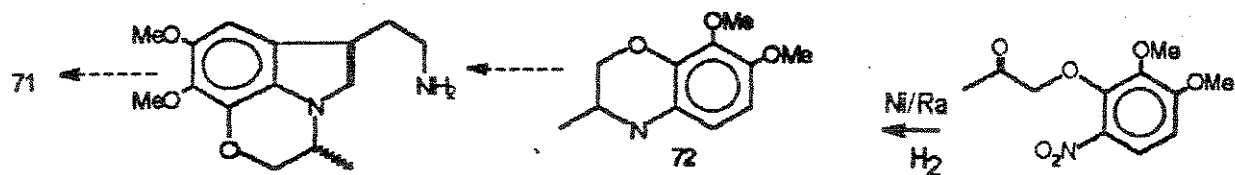


Figura 39

Vários benzoxazinóides presentes em espécies de gramíneas, como trigo, milho e centeio, atuam como fitoalexinas e estão relacionados aos processos de resistência a insetos, tolerância a herbicidas e exibindo, adicionalmente, atividade antimicrobiana, antifúngica, anti-inflamatória e mutagenicidade (figura 40).

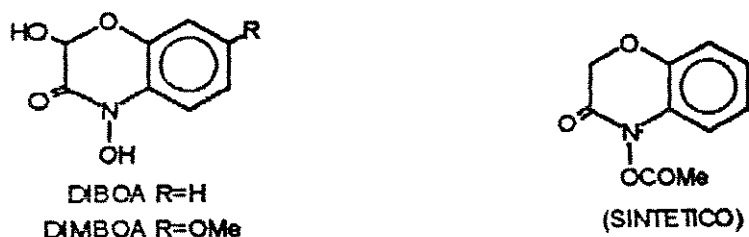


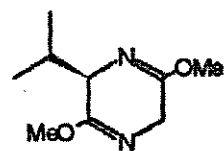
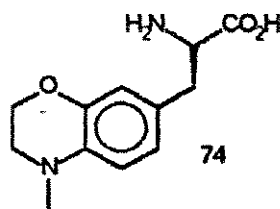
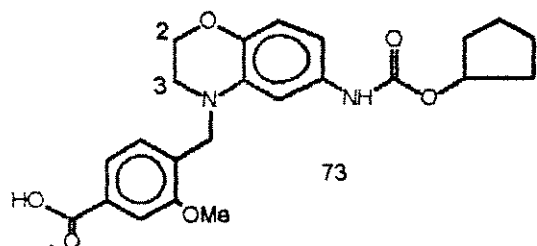
Figura 40. Estrutura de benzoxazinas naturais e sintética.

Hashimoto *et al.*¹¹¹ estabeleceu recentemente, as bases químicas para os mecanismos de ação biológica e a regiosseletividade desses compostos, frente a nucleófilos como fenóis, aminas, tióis, aminoácidos e ácidos nucleicos.

Compostos 1,4-benzoxazínicos são alvos de intensos estudos e inúmeros trabalhos foram descritos para a síntese e avaliação de

atividade biológica de representantes dessa classe. Em vista disto, discutiremos apenas alguns recentes avanços nesta área, atendo-nos, ao final, a obtenção de 3-aryl-2H-1,4-benzoxazinas, objetivos deste trabalho.

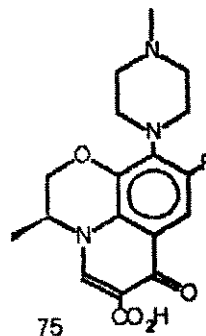
Matassa, descreveu a importância do anel 1,4-oxazínico na bio-atividade de uma série de derivados 2,3-di-hidrobenzoxazina com atividade antagonista de leucotrienos¹¹², como o derivado 73. Há evidências de que este anel participa na modulação frente a receptores, favorecendo os mecanismos de reconhecimento molecular. Outro derivado, 74, foi sintetizado recentemente¹¹³, aplicando-se a bislactina de Schollkopf, - um equivalente sintético da glicina - para a obtenção desse aminoácido incomum.



Bislactina
de Schollkopf

O núcleo 2,3-di-hidro-1,4-benzoxazínico também está presente em várias quinolonas bactericidas de amplo espectro¹¹⁴, como por exemplo a Ofloxacina (75), de uso clínico.

Ofloxacina (OFLX)



A observação de que o estereoisômero (S)-OFLX é duas vezes mais ativo que (R)-OFLX, tem incentivado a síntese enantiomérica de benzoxazinas. Atarashi¹¹⁵ descreveu a síntese de (S)-OFLX utilizando a benzoxazina quiral 76, obtida pela redução da imina correspondente com NaBH₄, parcialmente decomposto por aminoácidos (figura 41).

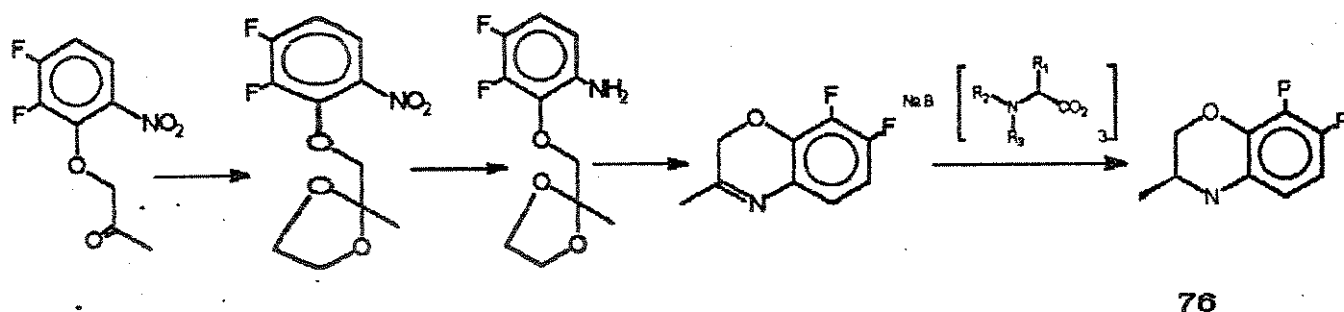
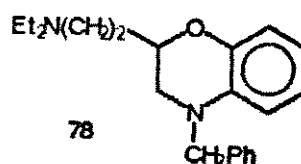
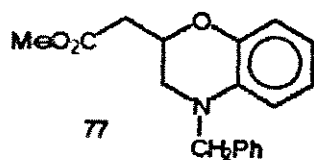
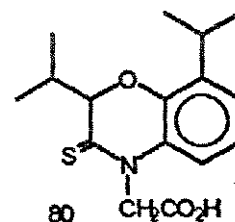
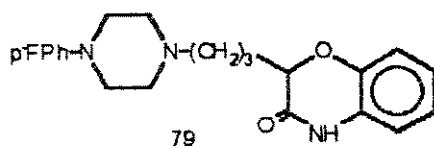
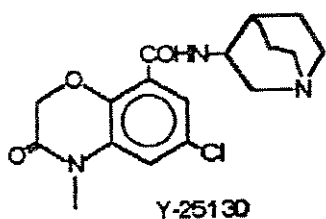


Figura 41. Rota sintética para a síntese de 1,4-benzoxazinas.

A semelhança estrutural, observada por Masuoka, entre derivados de 2-acetil-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazinas e o neurotransmissor ácido γ -aminobutírico (GABA), conduziu a síntese e a relação estrutura química-bioatividade de representantes desta classe¹¹⁶. Demonstrou-se que o derivado 77 apresentou uma potente atividade ansiolítica, enquanto o oxalato de 78 mostrou-se um anticonvulsivo *in vivo*.

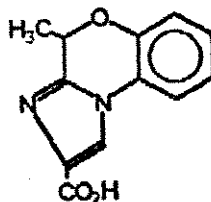
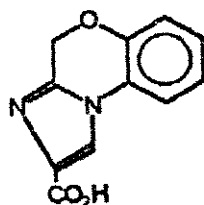


Os derivados 3-oxo-1,4-benzoxazinas também tem apresentado interesse químico e farmacológico. Como os seus análogos de ocorrência natural (ácidos hidroxâmicos), esses compostos possuem atividade anti-helmintica e analgésica, além de ação no sistema nervoso central e bloqueadora adrenérgica, entre outras^{117,118}. Como exemplo, citam-se a carboxamida (Y-25130)¹¹⁷ e o derivado 79, com propriedades anti-emética (inibição de náusea provocada por quimioterapia) e hipotensora, respectivamente. Seu análogo sulfurado, 80, encontra-se em estudo para o tratamento de patologias associadas a diabetes¹¹⁹.



Derivados tricíclicos de 1,4-benzoxazinas, em especial aqueles comportando o anel imidazólico, tem sido investigados em sua reatividade e propriedades biológicas. Vários desses compostos inibem o choque anafilático induzido em ratos (administração oral), estando em desenvolvimento como drogas antiasmática de uso oral¹²⁰. Alguns representantes dessa classe encontram-se na figura 42.

Figura 42



Uma grande variedade de compostos 2H-1,4-benzoxazinas, substituídos na posição-3, tem sido sistematicamente sintetizados¹²¹⁻¹²⁵ com o objetivo de se avaliar as suas atividades biológicas. O intermediário-chave para estas transformações é a metiltiobenzoxazina 82, obtida pela S-alkilação da tiolactama 81, figura 43.

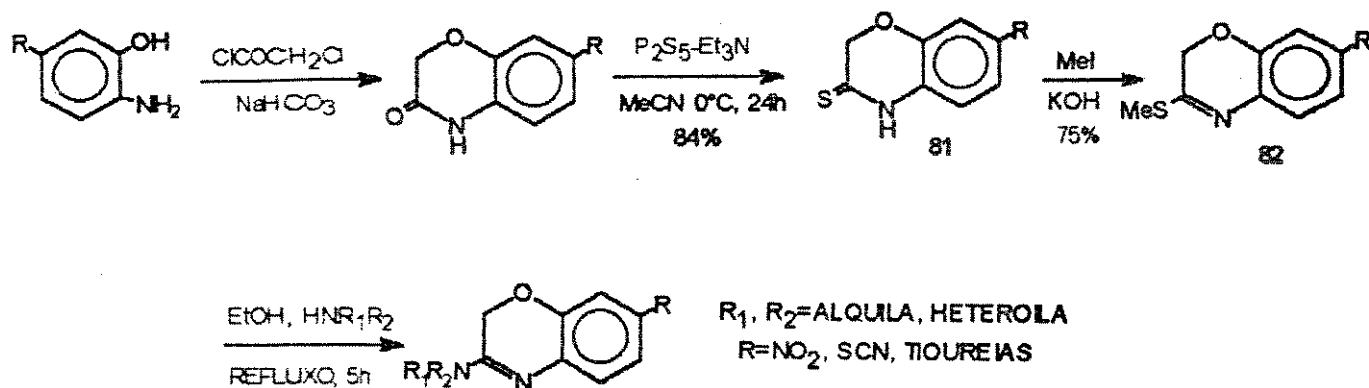


Figura 43. Rota sintética para 2H-1,4-benzoxazinas.

Shridhar *et al.* descreveram para esses derivados atividade anti-inflamatória, diurética, anti-tricomonas, amebíase bactericida e anti-helmíntica, além de uma ação depressora branda do sistema nervoso central.

Moderhack¹²⁶ observou a formação da 2H-1,4-benzoxazina, 83, (10% de rendimento) durante a tentativa de síntese de 1,2-oxazetidina, por cicloadição [2+2] entre a cetenimina XXII com nitrobenzeno (figura 44). O mecanismo proposto para a formação de 83 envolve o intermediário XXIII, obtido por cicloadição do tipo [4+2].

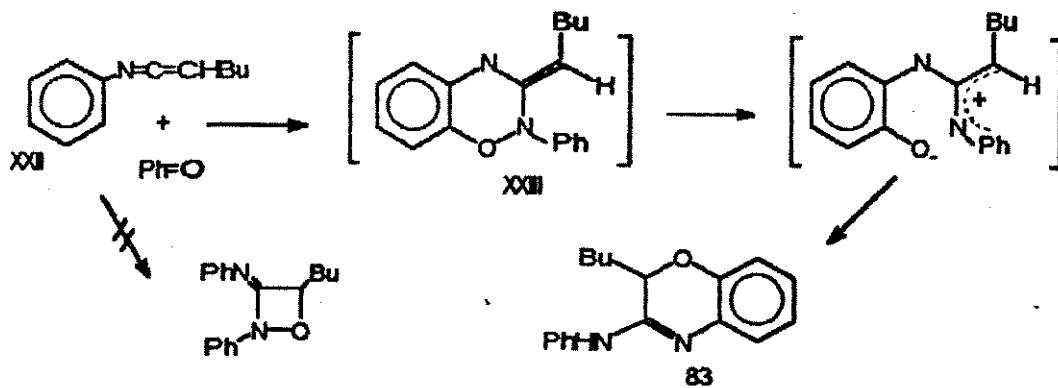


Figura 44. Rota sintética para 2H-1,4-benzoxazinas.

Em um outro artigo, Gotthard *et al.*¹²⁷ descreveram que a pirólise do iminotióxido (figura 45), conduziu ao derivado de 2H-1,4-benzoxazina (84) em baixo rendimento (30%). O mesmo autor propôs que a ciclização intramolecular da amidina XXIV, seguida de rearranjo, está envolvida na formação de 84.

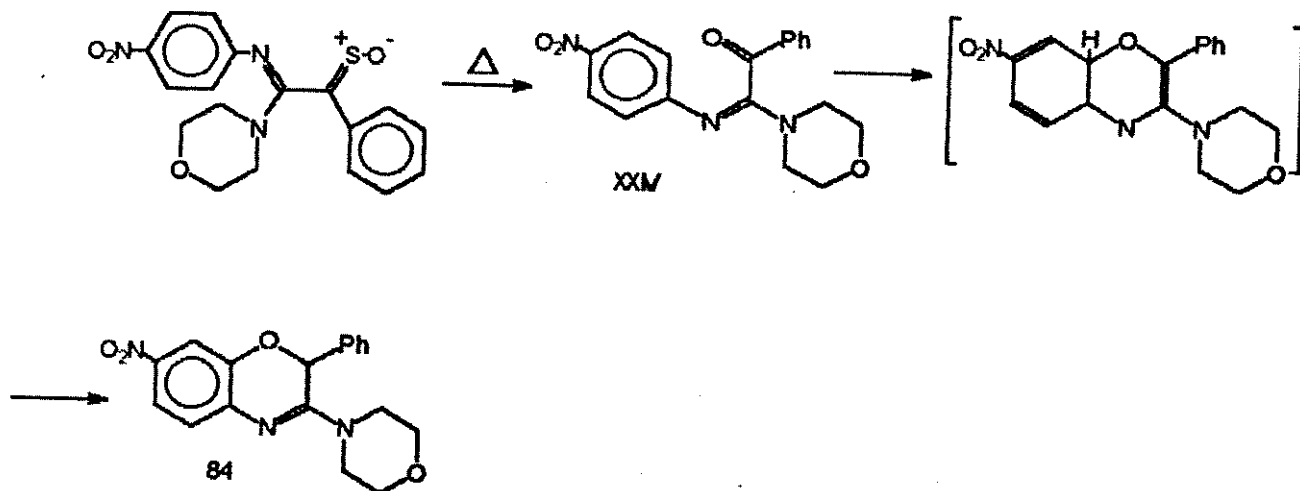


Figura 45. Rota sintética para 2H-1,4-benzoxazinas.

Relativamente poucos métodos tem sido descritos para a síntese de 3-aryl-2H-1,4-benzoxazinas. A rota sintética mais geral utiliza a ciclização intramolecular, catalizada por base, de aminocetonas, XXV, geradas *in situ* à partir de acetamidas, previamente preparadas (figura 46).

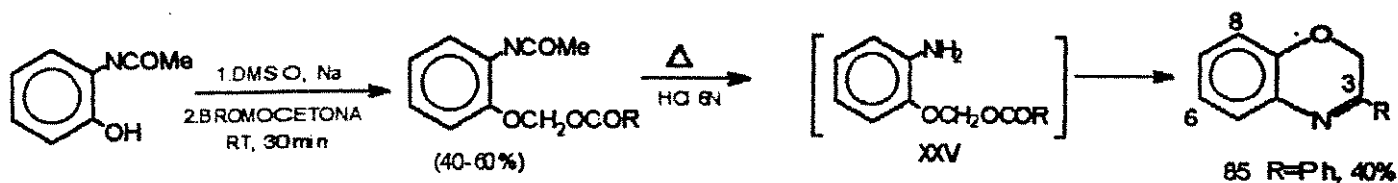


Figura 46. Rota sintética para 3-aryl-2H-1,4-benzoxazinas.

Este método, entretanto, apresenta dificuldades durante o isolamento do intermediário acetamida, além de fornecer apenas rendimentos moderados de 85.

Banzatti¹³⁰ descreveu a obtenção, em bom rendimento (85%), do composto 85 utilizando a condensação direta entre o brometo de fenacila e *o*-aminofenol (figura 47a). Posteriormente, Shridhar utilizou esta síntese de uma etapa para a obtenção de uma série de derivados¹³¹⁻¹³⁹ substituídos nas posições C-6 e C-7, com rendimentos variando de 30 a 80% (figura 47b).

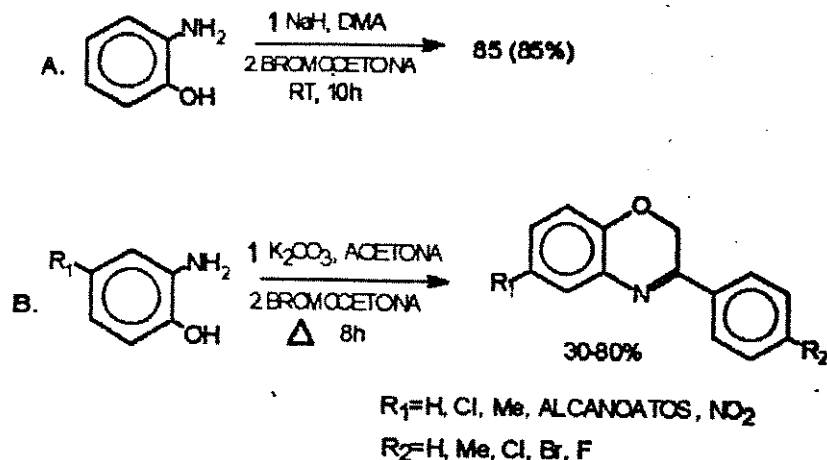
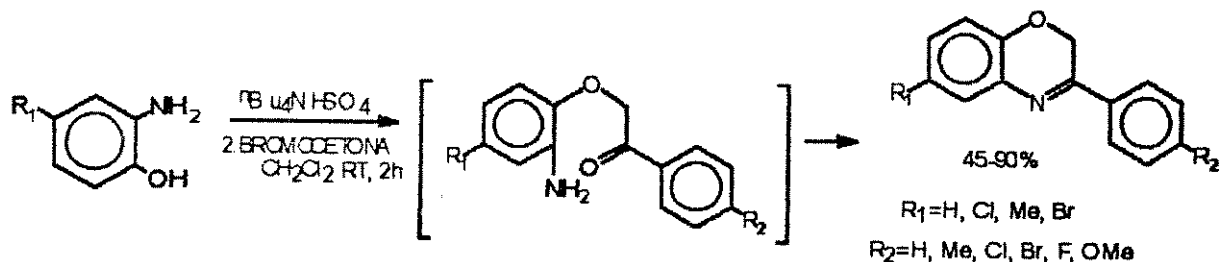


Figura 47. Rota de síntese para 3-aryl-2H-1,4-benzoxazinas.

Recentemente Rao et al.¹⁹⁴ e Shridhar et al.¹⁹⁵ efetuaram a reação de condensação, de α -bromocetonas e *o*-aminofenóis, em condições de catálise por transferência de fase, utilizando brometo ou hidrogenossulfato de tetrabutilamônio em meio básico (NaOH ou K_2CO_3). Nessas condições o intermediário *o*-aminofenóxiacetofenona, sofre ciclização para oferecer os produtos com rendimento médio de 70%.



Uma outra estratégia de síntese utiliza a aminação redutiva de *o*-nitrofenóxiacetofenonas, XXVI (figura 48), utilizando vários redutores. Redução do nitroareno XXVI com níquel de Raney ofereceu os derivados hidrogenados em bons rendimentos. A utilização de NaBH_4 -Pd/C(5%), como agente redutor, conduziu somente a redução do

grupo carbonílico, fornecendo XXVII. Por outro lado, a utilização de Zn/ácido acético ou Fe/HCl foram insatisfatórios¹³⁶.

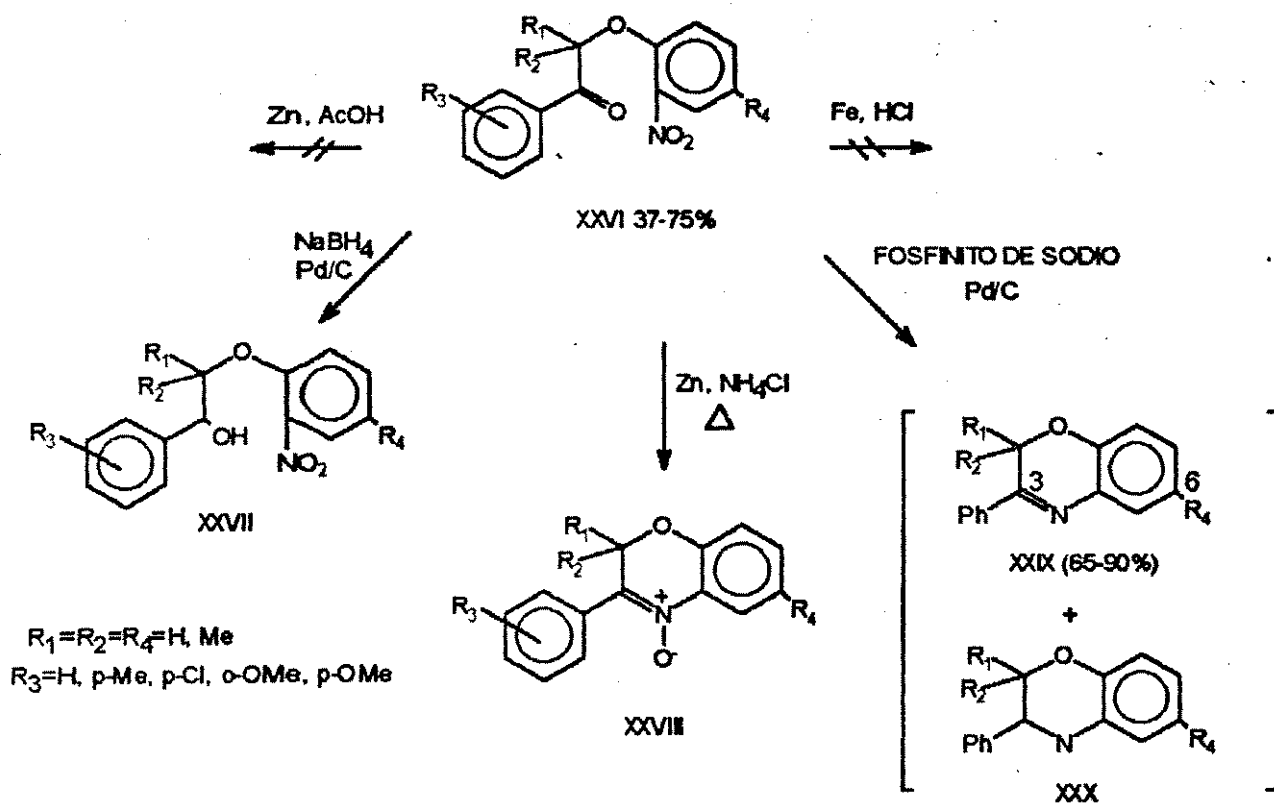


Figura 48. Rotas sintéticas para 3-aryl-2H-1,4-benzoxazinas.

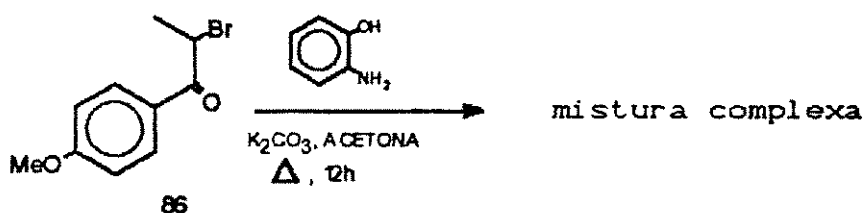
Battistoni¹³⁷ observou que a ciclização redutiva de XXVI, utilizando cloreto de amônio e zinco em pó, resultou nos derivados N-óxidos (XXVIII) com rendimento médio de 80% (figura 48). Esses mesmos autores descreveram o uso de fosfinito de sódio como fonte de hidrogênio, catalizado com 5%-Pd/C, para a obtenção de 3-aryl-2H-1,4-benzoxazinas (XXIX) em 65-90% de rendimento.

Entretanto, o monitoramento criterioso desta reação é necessário

devido a possibilidade de se formarem derivados 3,4-dihidrobenzoxazinas, XXX, dependendo das condições reacionais. Shridhar¹³¹ descreveu a obtenção de uma mistura de XXIX e XXX durante a síntese de 3-aryl-2H-benzoxazinas, substituídas na posição-6, sob as condições previamente descritas por Battistoni.

2. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-[1,4]-BENZOXAZINAS

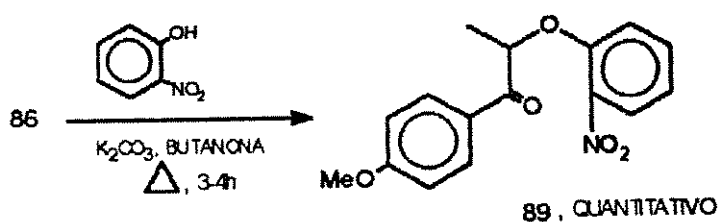
Em uma primeira tentativa para a síntese de compostos [1,4]-benzoxazinas, substituídas nas posições-2,3, efetuou-se a condensação de *o*-aminofenol com a α -bromocetona 86, segundo o método descrito por Shridhar *et al.*¹³¹.



Esta rota sintética se apresentou insatisfatória devido a complexa mistura de produtos presentes no meio reacional. Esse resultado é atribuído à baixa nucleofilicidade do aminofenolato frente a α -bromocetona 86. De fato, todos os derivados de 1,4-

benzoxazinas descritas por este método utilizam α -bromocetonas primárias.

Como alternativa, efetuou-se a condensação da α -bromocetona 86 com *o*-nitrofenolato, obtendo-se, em rendimentos quantitativos, o nitro- β -ceto-éter, 89. As condições reacionais utilizadas (K_2CO_3 /butanona, anidros) foram as mesmas que as otimizadas por Santos⁶, para a obtenção de 8,4'-oxineolignanas, derivados e análogos.



A condensação de *o*-nitrofenol com outras α -bromocetonas, conduziu à série de compostos apresentados na figura 49, todos cristalinos e obtidos em rendimento quantitativo.

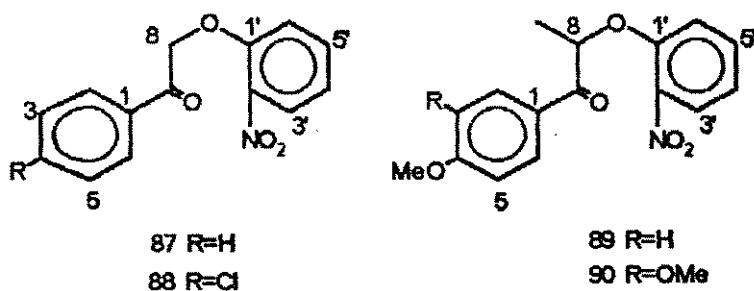


Figura 49. Intermediários 2'-nitro β -ceto-éteres sintetizados neste trabalho.

O espectro de IV desses compostos apresenta estiramento de carbonila em $1685 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$, estiramento de $(N=O)_2$ em 1525 ± 5 e C-N em

865±5 cm⁻¹ (tabela 22).

Composto/ Estiramento (cm ⁻¹)	87 (E-74)	88 (E-75)	89 (E-76)	90 (E-77)
C=O	1696	1690	1675	1681
(N=O) ₂	1520	1520	1530	1532
	1360	1350	1365	1352
(C-N)	860	865	860	869

Tabela 22. Dados de IV (KBr) dos β-ceto-éteres 87-90.

O espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, tabela 23) evidencia os prótons oximetilênicos como singletos em δ5,4, para os compostos 87 e 88, ou como um quarteto, atribuído ao próton oximetínico, para 89 e 90. Nesses dois últimos compostos, a metila absorve como um duplete (J ~7,0 Hz) em δ1,80±0,2. Uma característica comum é a absorção dos prótons aromáticos β-carbonílicos em δ8,0±0,1, devido ao efeito de desblindagem diamagnética causada pelo grupo carbonílico.

Posição	87 (E-78)	88 (E-79)	89 (E-80)	90 (E-81)
2	8,00 dd ^a	7,98 d ^a	8,13 d ^a	7,64 d ^a
3	7,44 m	7,49 d ^a	6,93 d ^a	
4	7,44 m			
5	7,44 m	7,49 d ^a	6,93 d ^a	6,91 d ^b
6	8,00 dd ^a	7,98 d ^a	8,13 d ^a	7,90 dd ^c
8	5,44 s	5,36 s	5,41 q ^b	5,40 q ^d
9			1,79 d ^b	1,42 d ^d
3'	7,86 dd ^b	7,87 dd ^b	7,79 dd ^c	7,81 dd ^e
4'	7,07 ddd ^c	7,09 dd ^c	6,98 dd ^d	6,99 ddd ^f
5'	7,63 dd ^d	7,49 dd ^d	7,38 dd ^e	7,40 ddd ^g
6'	6,98 d ^e	6,99 d ^e	6,90 d ^f	6,92 d ^h
OMe			3,85 s	3,93 s
OMe				3,94 s

87: a) 1,5; 8,1; b) 1,5; 8,1; c) 0,9; 8,1(2); d) 7,8(2); e) 8,0.

88: a) 8,5; b) 1,4; 8,0; c) 8,0; 8,5; d) 8,0; 8,5; e) 8,4.

89: a) 9,0; b) 6,9; c) 1,8; 8,1; d) 7,7(2); e) 1,8; 8,1; f) 8,7.

90: a) 1,8; b) 8,4; c) 2,1; 8,7; d) 7,2; e) 1,5; 8,1; f) 1,2; 8,1; g) 1,8; 8,1; h) 8,1.

Tabela 23. Dados de RMN-¹H (δ) para os compostos 87-90.

A tabela 24 apresenta a atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos no espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). O carbono carbonílico absorve em $\delta 194,5 \pm 2,0$ e o carbono C-8 em $\delta 72,2$ para os compostos 87 e 88, e $\delta 79,5 \pm 0,2$ em 89 e 90.

Posição	87 (E-82)	88 (E-83)	89 (E-84)	90 (E-85)
1	134,5	132,3	126,1	126,7
2	128,5	129,9	131,5	111,1
3	128,5	129,3	114,0	149,1
4	129,2	140,9	161,1	154,0
5	128,5	129,3	114,0	110,2
6	128,5	129,9	131,5	124,0
7	193,5	192,5	196,3	196,5
8	72,3	72,2	79,4	79,7
9			19,2	19,4
1'	151,8	151,2	150,7	150,7
2'	140,6	140,3	140,1	140,1
3'	126,1	125,9	125,6	125,7
4'	121,8	121,7	120,9	121,0
5'	134,3	134,1	133,9	134,0
6'	115,6	115,2	115,2	115,1
OMe			55,4	55,9
OMe				56,0

Tabela 24. Dados de RMN-¹³C (δ) dos compostos 87-90.

Os espectros de massas de 87-90 apresentam poucas fragmentações. Os picos dominantes correspondem aos característicos íons-fragmentos [ArCO⁺] (picos base), aos íons-fragmento [M-NO₂]⁺ e [Ar]⁺. A tabela 25 apresenta a razão m/z desses picos. Observa-se que o composto 88

apresenta picos em m/z 141 e 113, cujas intensidades são ~33% dos picos em m/z 139 (pico base) e m/z 111. Esses resultados confirmam a presença de cloro nesses íons-fragmento, pela observação dos fragmentos $[M+2]^+$.

Fragmento/ Composto	$[M]^+$	$[M-NO_2]^+$	$[ArCO^+]$	$[Ar]^+$
87 (E-86)	257(2)	211(4)	105(100)	77(28)
88 (E-87)	291(1)	245(3)	139(100)	111(20)
		247(1)	141 (33)	113(7)
89 (E-88)	301(1)	255(1)	135(100)	107(5)
90 (E-89)	331(69)	285(2)	165(100)	137(16)

Tabela 25. Fragmentação apresentada por 87-90 (70eV).

Para a conclusão de nossos objetivos, a próxima etapa corresponderia a ciclização dos nitro- β -ceto-éteres. Como previamente descritos, os métodos para a ciclização intramolecular dessas 2-nitrofenóxiacetofenonas conduzem às 1,4-benzoxazinas, mas com rendimentos baixo ou moderados, ou ainda, em misturas com os correspondentes tetra-hidroderivados.

Dos vários sistemas redutores para a conversão de nitroarenos para aminas¹⁹⁸, investigamos o método descrito por Bloomfield et al.¹⁹⁹. Este método utiliza ferro em ácido acético, como solvente e/ou fonte de prótons, e conduz a acetamidas (e aminas) em bons rendimentos (55-97%). Suas vantagens estão na simplicidade e grande solubilidade dos sais de ferro, facilitando a separação dos produtos do meio reacional.

Desta forma, a aminação redutiva dos β -ceto-éteres com ferro (pó) e ácido acético em etanol, sob refluxo (2h), forneceu os

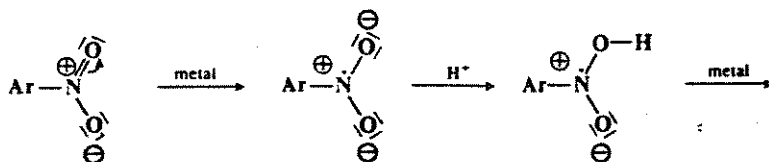
derivados de 3-aryl-2H-1,4-benzoxazinas como único produto. Os compostos foram obtidos como sólidos cristalinos com rendimentos quantitativos (figura 50).



Figura 50. 3-Aril-2H-1,4-benzoxazinas sintetizadas neste trabalho.

Adicionalmente, o monitoramento durante a formação do produto pode ser efetuado pelo uso de CCD (hexano:AcOEt, 7:3), ou visualmente, através da mudança de coloração - inicialmente amarelo torna-se marron - ao final da reação.

O mecanismo proposto para essas reações é o sugerido por March¹³⁸, para a redução do grupo nitro com metais em meio ácido (figura 51). Este mecanismo envolve transferência de elétrons, passando por nitroso-compostos e hidroxilaminas como intermediários. Após a redução do grupo nitro *in situ*, ocorre adição nucleofílica do grupo amino ao carbono carbonílico, conduzindo as respectivas iminas.



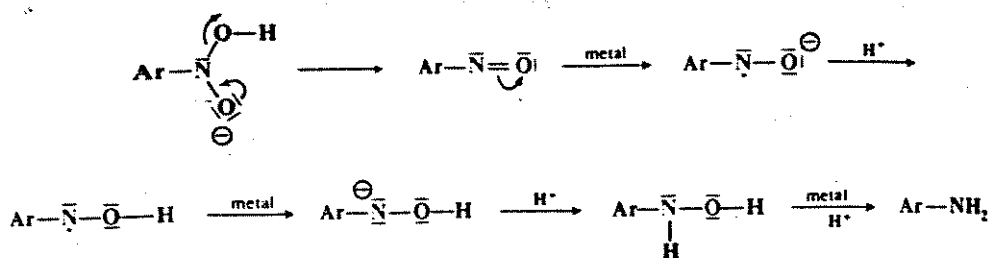


Figura 51. Mecanismo de redução de nitro-arenos por metais em meio ácido.

O composto 93 apresentou em seu espectro de IV (KBr, E-90), o estiramento de C=N em 1603 cm^{-1} , estiramentos de C-O (1030 e 1265 cm^{-1}), e C-N em 836 cm^{-1} .

Seu espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CCl_4 , E-91a) apresenta o duplete da *sec*-metila em $\delta 1,33$ ($J=6,9 \text{ Hz}$), um próton oximetínico em $\delta 5,37$ (q, $J=6,9 \text{ Hz}$, H-2), cuja irradiação, colapsa o sinal da metila em C-2 (E-91b).

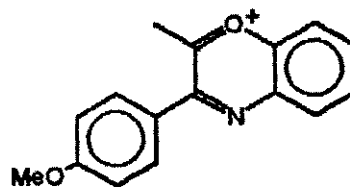
A região aromática apresenta dois conjuntos de sinais, distinguíveis pelas constantes de acoplamento: um deles formado pelo conjunto de prótons [$\delta 6,84$ (dd, $J=2,1$ e $6,6 \text{ Hz}$, H-3',5'); $\delta 7,85$ (dd, $J=2,4$ e $6,6 \text{ Hz}$, H-2',4')] e o outro, pelos prótons [$\delta 7,29$ (dd, $J=1,5$ e $6,0 \text{ Hz}$, H-5); $\delta 6,89$ (ddd, $J=1,5$ e $6,0 \text{ Hz}$, H-6); $\delta 7,02$ (ddd, $J=1,5$ e $6,0 \text{ Hz}$, H-7); $\delta 6,89$ (dd, $J=1,5$ e $6,0 \text{ Hz}$, H-8)]. O espectro de correlação ^1H - ^1H -COSY, E-92) corrobora esta conectividade.

O espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CCl_4 , E-93; DEPT, E-94) confirma a presença do carbono imínico ($\delta 161,4$). A correlação ^1H - ^{13}C -CHETCOR, E-95) permitiu atribuir a maioria dos sinais de 93 e encontra-se representada na tabela 26.

Posição	^1H (δ , J em Hz)	^{13}C (δ)
1'		132,5
2'	7,85 dd 2,4 e 6,6	128,0
3'	6,84 dd 2,1 e 6,6	113,5
4'		159,3
5'	6,84 dd 2,1 e 6,6	113,5
6'	7,85 dd 2,4 e 6,6	128,0
3		161,4
2	5,37 q 6,9	66,7
Me-2	1,33 d 6,9	16,7
8a		143,9
4a		133,2
5	7,29 dd 1,5 e 6,0	127,0
6	6,89 ddd 1,5 e 6,0	121,4
7	7,02 ddd 1,5 e 6,0	127,6
8	6,79 dd 1,5 e 6,0	116,0
OMe	3,87 s	54,6

Tabela 26. Dados de RMN- ^1H e ^{13}C (δ) de 93.

O espectro de massas de 93 (E-96) indica o ion molecular em m/z 253, sendo também o pico base. O espectro apresenta um pico a m/z 252 (30) $[\text{M}-1]^+$, o qual tem sido atribuído a um ion-fragmento aromático¹⁴⁰. Este fragmento pode se formar pela clivagem da ligação C-8/H-8, fornecendo a estrutura XXXI, abaixo. O pico em m/z 238 (70) é atribuído ao fragmento gerado por perda de radical metila, $[\text{M}-15]^+$, altamente estável. O pico em m/z 225 (15) pode ser atribuído ao fragmento gerado pela perda de HCN $[\text{M}-1-(\text{CND})]^+$. Por sua vez, o fragmento $[\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}]^+$ é atribuído ao ion em m/z 133 (5) e o pico em m/z 147 (21) pode corresponder à clivagem do grupo arila $[\text{M}-(\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3)]^+$.



XXXI m/z 252 $[\text{M}-1]$

Para a análise dos compostos 91, 92 e 94 utilizou-se dos resultados obtidos para 93, como o assinalamento de prótons e carbonos. Esses resultados estão incluídos nas tabelas 27-30.

Composto/ Estiramento(cm^{-1})	91 (E-97)	92 (E-98)	94 (E-99)
C=N	1611	1610	1600
C-O	1111	1090	1032
	1216	1220	1266
C-N	884	880	878

Tabela 27. Dados de IV (KBr) para 91, 92, e 94.

Posição	91 (E-100)	92 (E-101)	94 (E-102)
2'	7,92 dd ^a	7,87 dd ^a	7,79 d ^a
3'	7,48 m	7,40 dd ^a	
4'	7,48 m		
5'	7,48 m	7,40 dd ^a	6,89 d ^b
6'	7,92 dd ^a	7,87 dd ^a	7,31 dd ^c
2	5,08 s	4,98 s	5,51 q ^d
Me-2			1,39 d ^d
5	7,44 dd ^b	7,31 dd ^b	7,43 dd ^e
6	7,03 ddd ^c	6,94 ddd ^c	7,01 ddd ^f
7	7,15 ddd ^d	7,06 ddd ^d	7,14 ddd ^g
8	6,92 dd ^e	6,81 dd ^e	6,92 dd ^h
OMe			3,94 s
OMe			4,00 s

91: ^a 2,1; 7,5; ^b 1,8; 7,8; ^c 1,8; 7,8(2); ^d 1,2; 8,1(2); ^e 1,2; 8,1.

92: ^a 2,4; 8,4; ^b 1,2; 7,5; ^c 1,2; 7,5; ^d 1,5; 7,8; ^e 1,5; 7,8.

94: ^a 2,1; ^b 8,0; ^c 2,1; 8,5; ^d 6,9; ^e 1,7; 7,7; ^f 1,4; 7,8; ^g 1,7; 7,7; ^h 1,4; 8,0.

Tabela 28. Dados de RMN-¹H (δ) para os compostos 91, 92 e 94.

Posição	91 (E-)	92 (E-83)	94 (E-85)
1'	133,5	133,8	128,1
2'	128,5	129,0	110,3
3'	126,4	127,7	149,5
4'	131,1	137,3	151,9
5'	126,4	127,7	109,3
6'	128,5	129,0	122,1
3	158,9	157,3	161,1
2	62,9	62,6	67,5
Me-2			16,9
8a	146,3	146,2	144,3
4a	133,8	133,6	133,5
5	127,8	127,8	127,2
6	122,4	122,4	120,0
7	128,6	128,8	128,3
8	115,5	115,6	116,5
OMe(z)			55,9

Tabela 29. Dados de RMN-¹³C (δ) dos compostos 91, 92, 94.

Fragmento/ Composto	[M] ⁺	[M-1] ⁺	[ArCN] ⁺	[M-Me] ⁺	[Ar] ⁺	[M-1-CN] ⁺
91 (E-106)	209(100)	208(50)	103(63)		77(8)	182(9)
92 (E-107)	253(100)	252(46)	137(53)		111(8)	182(8)
	255(033)	254(46)	139(25)			
94 (E-108)	283(100)	282(23)	163(05)	268(64)	137(2)	256(7)

Tabela 30. Fragmentação apresentada por 91, 92 e 94 (70eV).

O método utilizado neste trabalho para a síntese de derivados de 3-aryl-2H-1,4-benzoxazinas, substituídas (ou não) na posição-2, apresentou vantagens em relação aos métodos descritos na literatura.

As duas etapas envolvidas são quantitativas e, eventualmente, o intermediário β-ceto-éter não precisa ser isolado e purificado. O produto final apresentou uma elevada pureza, podendo ser caracterizado em seguida à extração do meio reacional. Adicionalmente, os métodos espectroscópicos utilizados permitem implementar os dados descritos na literatura, que carecem de estudos de RMN-¹³C e espectrometria de massas para esses compostos.

CAPÍTULO IV
COMPOSTOS 2H-PIRIDO-[3,2-B] [1,4] -OXAZINAS

1. INTRODUÇÃO.....	117
2. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-PIRIDO-[3,2-B] [1,4] -OXAZINAS.....	120

1. INTRODUÇÃO

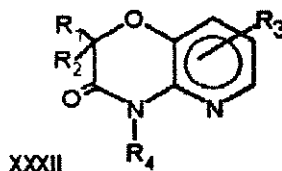
Relativamente poucas rotas sintéticas tem sido descritas para a obtenção de pirido-oxazinas. Em contraste, um amplo espectro de atividade biológica é descrito, em especial, para os derivados de 2H-pirido-[3,2-b][1,4]-oxazin-3-onas (estrutura geral XXXII). Descrevem-se atividades analgésica, antitussiva, espasmolítica, antipirética, antiflogística, além de efeito anestésico local e atividade herbicida, utilizada no controle de ervas daninhas (herbicida pré-emergente).

R¹ = H, Me, heterociclos

R² = H, alquil

R³ = H, Me, halogênios

R⁴ = H, alquilamino



O método de síntese geralmente utilizado, para a obtenção de derivados de XXXII, faz-se pela condensação de ésteres α -halogenados com 2-amino-3-hidróxipiridina substituídas (95), catalizada por base¹⁴¹, conforme a rota A da figura 52. Alternativamente, a condensação entre cloroacetoneitrila e o aminopiridinol (95; R⁴=H), forneceu 3-amino-2H-pirido-[3,2-b]-1,4-oxazina 96¹⁴² (rota B, figura 52).

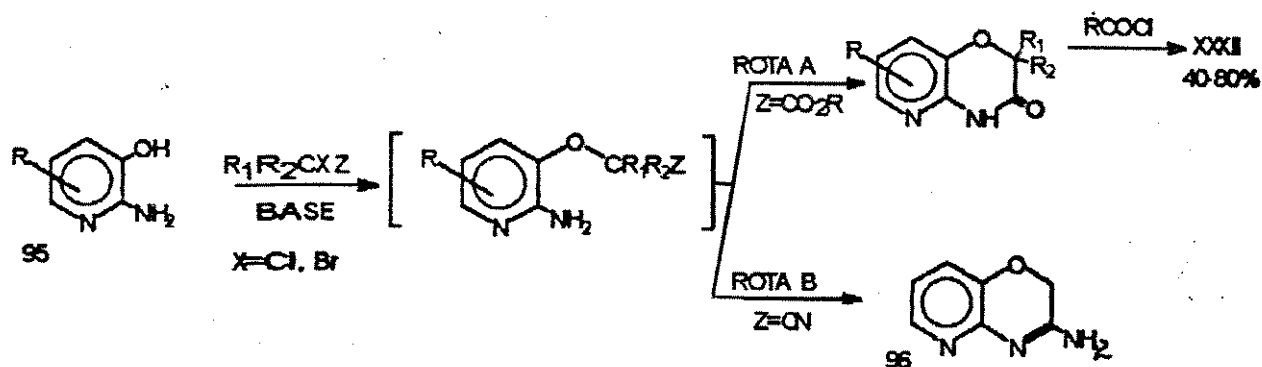


Figura 52. Rota sintética para pirido-benzoxazinonas.

Vários derivados de pirido-[2,3-b][1,4]-oxazinonas, regioisômeros de XXXII, foram obtidos pela ciclização intramolecular de intermediários nitro-ésteres (XXXIII)¹⁴³, figura 53, formados pela reação de substituição nucleofílica heteroarômica de 2-cloro-3-nitropiridinas¹⁴⁴. Após a etapa de redução-ciclização (Sn^{2+}/H^+), as pirido-oxazinonas foram obtidas com rendimento total entre 16 a 64%.

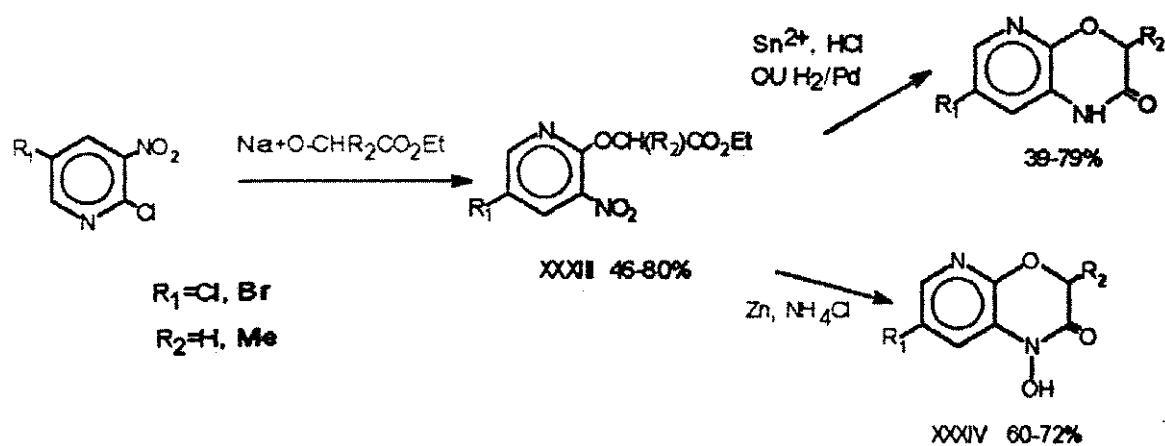
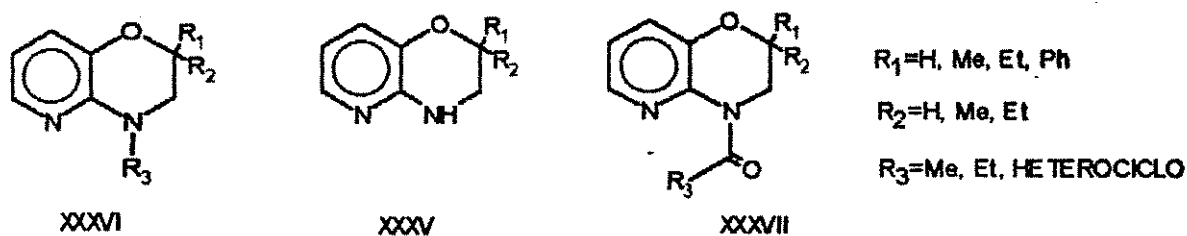


Figura 53. Rota sintética para pirido-benzoxazinonas.

Heilmann¹⁴⁹ observou que a ciclização de XXXIII, quando efetuada por Zn (pó)/NH₄Cl, forneceu com bons rendimentos (60-72%) os análogos de ácidos hidroxâmicos XXXIV.

A redução de alguns derivados de pirido-oxazin-3-onas por LiAlH₄, inicialmente efetuada por Clauson-Kaas *et al.*¹⁴⁵, foi utilizada para a obtenção dos correspondentes di-hidropirido-oxazinas, XXXV¹⁴⁵. Sua avaliação de atividade biológica demonstrou ação analgésica *in vivo* superior à aspirina. Posterior N-acilação ou N-alquilação oferece os derivados XXXVI e XXXVII, que apresentam atividade analgésica, antitussiva, antipirética, além de efeito anestésico local e atividade anti-inflamatória em ratos¹⁴⁷.



Recentemente Pedersen *et al.*¹⁴⁸ descreveu que o tratamento da 2H-pirido-oxazin-3-ona 97 com pentóxido de fósforo e aminas, conduz a uma série de N-aryl-2H-pirido-[3,2-b][1,4]-oxazin-3-aminas (XXXVIII) com rendimentos variando de 27-64% (figura 54). A avaliação de atividade biológica demonstrou que o derivado 98 apresentou ação herbicida (4Kg/ha) contra *Sinapis alba* e *Stellaria media* (cervas daninhas), enquanto que os derivados 99 e 100 foram ativos contra ectoparasitas.

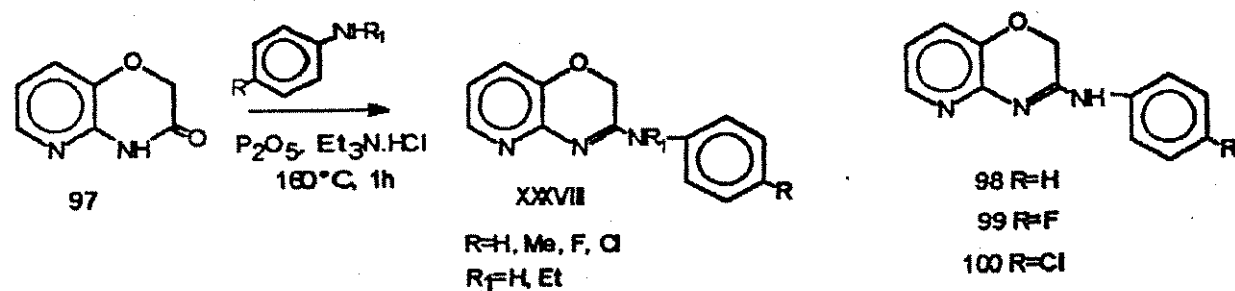


Figura 54. Rota sintética para N-aryl-2H-pirido-[3,2-b][1,4]-oxazin-3-aminas

Esses últimos derivados de 2H-pirido-[3,2-b][1,4]-oxazinas foram os que mais se aproximaram, estruturalmente, aos compostos sintetizados durante este trabalho.

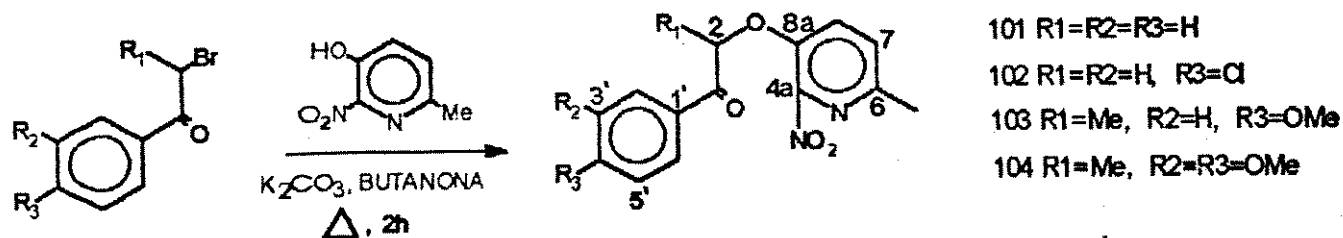
2. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-PIRIDO-[3,2-B][1,4]-OXAZINAS

O interesse pela síntese de 'análogos nitrogenados' de compostos 1,4-benzodioxânicos, contendo um anel piridínico, baseia-se no fato que 64% dos compostos de uso clínico possuem este núcleo em suas estruturas¹⁴⁰.

O método de síntese utilizado corresponde ao descrito anteriormente, para a obtenção de derivados 3-aryl-2H-1,4-benzoxazinas (capítulo IV).

Os intermediários 2-nitropiridinóxi-acetofenonas, 101-104, foram inicialmente obtidos pela condensação de α -bromocetonas com o o-nitropiridinol. Esses β -ceto-ésteres foram obtidos na forma de

sólidos cristalinos e em rendimentos quantitativos.



O composto 104 apresentou absorção no IV (KBr, E-109) em 1677 cm^{-1} de estiramento C=O, absorções de $(\text{N}=\text{O})_2$ em 1377 e 1513 cm^{-1} , estiramento C=N de anel piridínico em 1540 cm^{-1} e absorção característica de C-O de grupo éter (1267 cm^{-1}).

O espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, E-110) indica a *sec*-metila [δ 1,80 (J=6,9 Hz, Me-2)], o singlete da metila em C-6 [δ 2,44] e o próton oximetínico em δ 5,38 (q, J=6,9 Hz, H-2). Os prótons da região aromática foram similares aos fenóxi-derivados, com exceção do duplete em δ 7,25 (J=2,7 Hz, 2H) atribuídos a H-7,8 do núcleo piridínico (tabela 31).

Este composto apresentou uma fragmentação no espectro de massas (E-111) extremamente simples, verificando-se apenas o pico do ion-molecular em m/z 346 (10) e o ion-fragmento em m/z 165 (100), $[(\text{OCH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}]^+$. Observa-se ainda, picos em m/z 137 (4) e 300 (<1), atribuídos aos ions-fragmentos $[\text{Ar}]^+$ e $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$, respectivamente.

O deslocamento químico dos carbonos no espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-112; DEPT, E-113) foram atribuídos a partir dos fenóxi-derivados (capítulo IV) e por modelos da literatura (tabela 31).

Posição	¹ H (δ, J em Hz)	¹³ C (δ)
1'		125,9
2'	7,58 d 2,1	111,0
3'		149,2
4'		154,3
5'	6,90 d 8,4	110,3
6'	7,82 dd 2,1 e 8,4	124,0
3		195,9
2	5,38 q 6,9	80,0
Me-2	1,80 d 6,9	19,4
4a		148,2
8a		143,5
8	7,25 d 2,7	125,1
7	7,25 d 2,7	128,0
6		149,7
Me-6	2,48 s	22,8
OMe	3,95 s(2)	56,0

Tabela 31. Dados de RMN-¹H e ¹³C (δ) de 104.

O dados espectrométricos dos compostos 101-103 são similares aos do composto 104, e encontram-se representados nas tabelas 32-35.

Composto/ estiramento (cm ⁻¹)	101	102	103
	(E-114)	(E-15)	(E-16)
ν(C=O)	1682	1704	1687
ν(C=N)	1531	1536	1540
ν(N=O)	1482	1480	1475
	1364	1365	1365
ν(C-O)	1229	1242	1234

Tabela 32. Dados de IV (KBr) de 101-103.

Posição	101 (E-117)	102 (E-118)	103 (119)
2'	7,95 dd 1,2; 7,2	7,92 d 8,6	8,06 d 9,0
3'	7,52 m	7,49 d 8,6	6,96 d 9,0
4'	6,65 m		
5'	7,52 m	7,49 d 8,6	6,96 d 9,0
6'	7,95 dd 1,2; 7,2	7,92 d 8,6	8,06 d 9,0
2	5,43 s	5,36 s	5,47 q 6,9
Me-2			1,76 d 6,9
8	7,32 d 1,5	7,33 d 1,5	7,24 d 0,8
7	7,32 d 1,5	7,35 d 1,5	7,24 d 0,8
Me-6	2,52 s	2,53 s	2,46 s
OMe			3,88 s

Tabela 33. Dados de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ, J (Hz)).

Posição	101 (E-120)	102 (E-121)	103 (E-122)
1'	134,0	132,0	125,9
2'	129,3	129,7	131,2
3'	128,4	129,4	114,1
4'	134,7	141,1	164,2
5'	128,4	129,4	114,1
6'	129,3	129,7	131,2
3	193,1	192,0	195,4
2	72,3	72,2	79,1
Me-2			19,0
4a	148,2	150,5	148,1
8a	144,7	144,2	143,4
8	125,7	125,4	125,1
7	128,5	128,1	128,0
6	150,5	150,5	149,5
Me-6	23,2	22,9	22,7
OMe			55,4

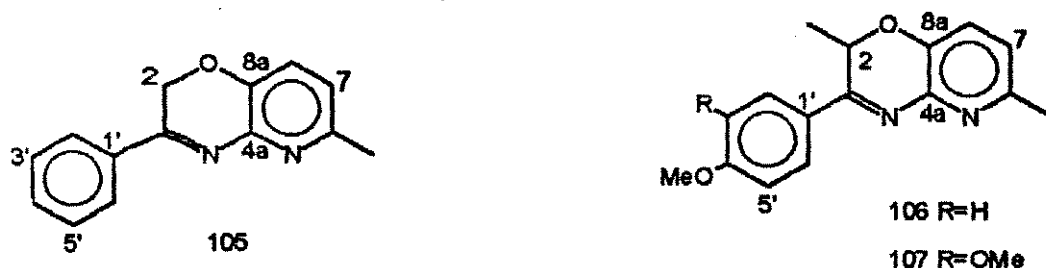
Tabela 34. Dados de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ), baseados em DEPT [101 (E-123); 102 (E-124); 103 (E-125)].

Composto/ Fragmento	101 (E-126)	102 (E-127)	103 (E-128)
[M] ⁺	272 (1)		
[M-NO ₂] ⁺	226 (23)	260 (30)	
		262 (10)	
[ArCO] ⁺	105(100)	139(100)	135(100)
		141 (33)	
[Ar] ⁺	77 (31)	111 (20)	107 (8)
		113 (7)	

Tabela 35. Dados de EM (70eV) de 101-103.

Em geral, esses compostos não apresentam ion molecular (tabela 5). O espectro de massas de 102, evidencia os ions-fragmento em m/z e $(m/z)+2$, este último com cerca de um terço de intensidade, confirmando a presença de cloro em suas subestruturas.

Posteriormente, a aminação redutiva dos β -ceto-ésteres (102, 103, e 104) com $\text{Fe}(\text{pó})/\text{ácido acético}$, em etanol sob refluxo, conduziu aos produtos desejados em bons rendimentos [105 (36%), 106 (74%) e 107 (85%)].



Durante a obtenção do composto 106 verificou-se a formação de um produto mais apolar, absorvendo na região de UV longo. A análise de CG-EM (E-129) indicou uma razão de 6:1, com ambos produtos apresentando o mesmo padrão de fragmentação de massas.

O espectro de IV do bruto da reação (106, E-130) apresentou absorção em 1553 cm^{-1} , o qual é atribuído ao estiramento $\text{C}=\text{N}$ (imínico) conjugado ao sistema piridínico. Adicionalmente, o IV indicou absorções de N-H , de amina secundária em 3378 e 1514 cm^{-1} , sugerindo a presença de um isômero de 106.

O espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3 , E-131) apresentou a *sec*-metila em $\delta 1,41$ ($J=6,9 \text{ Hz}$, Me-2), o singlete em $\delta 2,54$ (3H)

atribuído a metila em C-6 e o próton oximetínico como um quarteto em $\delta 5,53$ ($J=6,9$ Hz, H-2), esperados para o composto 106. A região dos prótons aromáticos apresentou sinais atribuídos aos prótons do grupo 4-metóxifenila [$\delta 8,07$ (dd, $J=2,1$ e $6,9$ Hz, H-2',6'); $\delta 6,97$ (dd, $J=2,1$ e $6,9$ Hz, H-3',5')] e os prótons sobre o anel piridínico, como dupletos ($J=8,0$) absorvendo em $\delta 8,93$ e $\delta 7,14$.

A fragmentação observada para 106 no espectro de massas (E-132) é similar as 1,4-benzoxazinas. Observa-se o íon molecular em m/z 268 (pico base), íons-fragmento em m/z 267 (26%, $[M-1]^+$), 253 (58%, $[M-Me]^+$), 132 (4%, $[ArCN]^+$) e em m/z 107 (3%, $[Ar]^+$).

O seu isômero 106a, obtido por CCD preparativa, apresentou no IV (E-133), estiramento de N-H (3412 cm^{-1}) e absorção em 1609 cm^{-1} , atribuído a estiramento de C=C conjugado com anel aromático.

O espectro de RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$, E-134a) de 106a indicou um singleto largo em $\delta 5,65$ (1H), que desaparece quando da adição de D_2O (E-134b), corroborando o grupo aminico secundário. Em adição, constata-se a presença de sinais atribuídos a 106, indicando que 106a se constitui na enamina de 106, ocorrendo um equilíbrio tautomérico imina(amidina)-enamina em solução (figura 53).

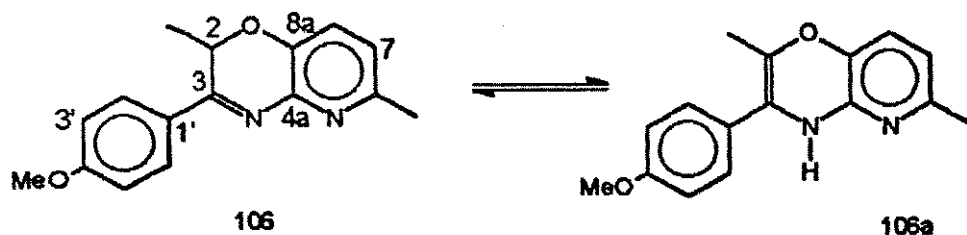


Figura 53. Equilíbrio tautomérico imina-enamina.

A análise complementar dos sinais de RMN-¹H de 106a indica que a metila em C-2, absorve como um singlete em δ 1,26 (3H). O deslocamento químico deste sinal, em campo alto, deve-se a um grande efeito de blindagem diamagnética exercido pelo anel aromático em C-3, indicando coplanaridade entre esses dois centros. Esta estrutura é confirmada pelos deslocamentos químicos dos prótons aromáticos em campo alto (δ 7,42; H-2',6'), relativamente a 106 (δ 8,07; H-2',6'), devido à blindagem exercida pelos elétrons não-ligantes sobre o nitrogênio amínico.

O deslocamento químico dos carbonos nos espectros de RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) para 106 (E-135; DEPT, E-136) e 106a (E-137) encontram-se na tabela 36. O tautomerismo entre esses compostos é confirmado nesses espectros, onde os sinais correspondentes a 106 estão em adição aos sinais atribuídos a 106a.

Posição	106, ¹³ C (δ)	106a ¹³ C (δ)
1'	127,0	130,7
2'	129,3	129,0
3'	114,2	114,1
4'	165,0	*
5'	114,2	114,1
6'	129,3	129,0
3	162,8	160,2
2	67,4	148,5
Me-2	17,3	14,6
4a	145,8	144,7
8a	138,0	137,4
8	124,6	122,6
7	122,7	114,3
6	151,2	*
Me-6	23,5	23,2
OMe	55,3	55,2

*Valores não observados.

Tabela 36. Dados de RMN-¹³C (δ) de 106 e 106a.

A fragmentação observada para 106a no espectro de massas (E-138) é similar à fragmentação de 106, havendo apenas variação nas intensidades dos picos. Observa-se o íon molecular a m/z 268 (pico base), íons-fragmento em m/z 267 (13%, $[M-1]^+$), 253 (66%, $[M-Me]^+$), 132 (6, $[ArCN]^+$) e em m/z 107 (13%, $[Ar]^+$).

Os outros dois derivados de pirido-[3,2-b][1,4]-oxazinas, 105 e 107, apresentaram um comportamento similar. Através de CCD, verificou-se a formação de suas correspondentes enaminas. Entretanto, nenhuma tentativa foi realizada para o isolamento e caracterização das enaminas, apesar de algumas de suas características serem observadas, como por exemplo, a absorção de N-H (3440 cm^{-1}) no espectro de IV de 107 (E-139).

Esses resultados sugerem que o tautomerismo nesses compostos ocorre quando substituintes doadores estão presentes (como em 106 e 107), ou mesmo na presença de grupos retiradores de elétrons (105).

Os valores de deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C obtidos para os compostos 105 e 107 encontram-se nas tabelas 37 e 38.

Posição	105 (E-140)	107 (E-141)
2'	8,00 dd 2,0; 6,8	7,90 d 2,0
3'	7,46 dd 2,0; 6,8	
5'	8,00 dd 2,0; 6,8	6,82 d 8,5
6'	7,46 dd 2,0; 6,8	7,29 dd 2,0; 8,5
2	5,08 s	5,48 q 6,9
Me-2		1,34 d 6,9
8	7,15 d 8,1	7,08 d 8,0
7	6,97 d 8,1	6,88 d 8,0
Me-6	2,55 s	2,48 s
OMe		3,87 s
OMe		3,91 s

Tabela 37. Dados de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ , J (Hz)).

Posição	105 (E-142)	107 (E-144)
1'	133,2	127,4
2'	129,3	109,0
3'	128,6	149,2
4'	138,5	152,6
5'	128,6	110,1
6'	129,3	120,8
3	161,4	165,0
2	62,5	67,4
Me-2		17,4
4a	145,7	145,7
8a	140,3	138,1
8	124,0	124,8
7	123,6	122,8
6	151,9	151,2
Me-6	23,6	23,6
OMe		55,9
OMe		56,2

Tabela 38. Dados de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) de 105 e 107. Baseados em DEPT (105, E-143; 107, E-145) e ¹H-¹³C-(HETECOR, 107, E-146).

O espectro de massas de 107 (E-147) indicou o íon molecular em m/z 298 (49), e os íons-fragmentos em m/z 297 (8%, [M-1]⁺), 283 (13%, [M-Me]⁺), 163 (2%, [ArCN]⁺) e em m/z 137 (2%, [Ar]⁺).

A observação de equilíbrio tautomérico de enamina-imina foi descrito para uma grande variedade de estruturas^{150,151}. Entretanto, o tautomerismo imina (amidina)-enamina em compostos apresentando o núcleo piridoxazínico, até o momento, não tinha sido observado.

CONCLUSÃO

1. As modificações na metodologia de fitoquímica de folhas mostraram-se adequadas para a obtenção de frações ricas em lignóides, com seletividade e baixo custo.
2. A fitoquímica das folhas de *V.oleifera* conduziu ao isolamento e determinação estrutural de uma neolignana e sete lignanas, sendo cinco delas inéditas como produtos naturais (oleiferinas A-E).
3. Compostos 1,4-benzodioxânicos foram obtidos por acoplamento oxidativo de fenóis em 80% de rendimento.
4. Compostos 2H-[1,4]-benzoxazínicos foram obtidos em rendimentos quantitativos via α -bromocetonas.
5. Derivados 2H-pirido-[3,2-b][1,4]-oxazínicos foram obtidos em bons rendimentos via α -bromocetonas.
6. Os resultados preliminares de atividade biológica (anexo) indicaram que derivados 1,4-benzodioxânicos fenólicos apresentam atividade *in vitro*, em promastigotos de *Leishmania donovani*, semelhantes a surinamensina e derivados.

EXPERIMENTAL

1. MATERIAIS E INSTRUMENTOS.....	131
2. FITOQUÍMICA DE VIROLA OLEIFERA.....	133
2.1. EXTRAÇÃO DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS.....	133
2.2. ELIMINAÇÃO DE CLOROFILAS.....	134
2.3. ISOLAMENTO DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS.....	134
2.3.1. SEMI-SÍNTESE DAS 2,7'-CICLOLIGNANAS 34-36.....	139
2.4. DADOS ESPECTROMÉTRICOS DOS LIGNÓIDES NATURAIS E SEMI-SINTÉTICOS.....	139
3. SÍNTESE DE 3-ARIL-[1,4]-BENZODIOXANOS.....	147
4. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-[1,4]-BENZOXAZINAS.....	153
4.1. SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS β -CETO-ÉTERES.....	153
4.2. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-[1,4]-BENZOXAZINAS.....	156
5. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-PIRIDO-[3,2-B][1,4]-OXAZINAS.....	159
5.1. SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS β -CETO-ÉTERES.....	159
5.2. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-PIRIDO-[3,2-B][1,4]-OXAZINAS.....	162

1. MATERIAIS E INSTRUMENTOS

* Nas separações por cromatografia líquida sob vácuo (CLV) utilizou-se, como adsorvente, sílica H (40 μ m) da Merck. Nas CCD, analítica e preparativa, utilizou-se sílica gel GF₂₅₄ e tipo 60 HF₂₅₄, respectivamente. Nas colunas cromatográficas utilizou-se sílica gel 60 (230-400 Mesh), empacotadas com hexano sob pressão normal. O monitoramento das frações e reações foi efetuado por irradiação no UV (254 e 360 nm), seguido de queima com anisaldeído-H₂SO₄.

* Os solventes utilizados foram secos e destilados segundo os métodos usuais. O grau de pureza variou, dependendo da finalidade de uso.

* As concentrações das soluções orgânicas foram efetuadas sob pressão e temperatura reduzidas em evaporadores rotativos.

* Os pontos de fusão foram determinados em microscópio Köfler, com placa aquecedora, e não foram corrigidos.

* Os espectros na região do infravermelho foram registrados em espectrofotômetros Perkin-Elmer, modelo 399B ou 1600 com

transformada de Fourier.

* Os espectros de ultravioleta foram registrados em espectrofotômetro DMS 100 (Intralab), empregando-se metanol (Merck) como solvente.

* Os valores de rotação óptica foram obtidos em CHCl_3 empregando-se o polarímetro Polamat (Carl Zeiss). As leituras foram convertidas para a raia D do sódio.

* Os espectros de RMN- ^1H foram registrados em espectrômetros da Varian T-60 (60 MHz), Bruker AW-80 (80 MHz), Varian Gemini-300 e Bruker 300 (300 MHz). O padrão de referência interna foi TMS, e o solvente CDCl_3 ou CCl_4 (com capilar de D_2O). Os deslocamentos químicos foram registrados em δ (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz. Os seguintes símbolos foram utilizados para definir os deslocamentos dos sinais protônicos: s - singlete; sl - singlete largo; d - dubleto; dd - duplo dubleto; ddd - duplo duplo dubleto; dq - duplo quarteto; ddq - duplo duplo quarteto; m - multiplete.

* Os espectros de RMN- ^{13}C , DEPT, ^1H - ^1H -(COSY), ^1H - ^{13}C -(HETCOR) e ^1H - ^{13}C -(COLOC) foram registrados em espectrômetros Varian Gemini-300 e Bruker 300 a 75 MHz. O padrão de referência interna foi TMS e o solvente CDCl_3 , CCl_4 ou $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$.

* Os espectros de massas foram registrados em espectrômetro da

Varian MAT-311A.

* O cromatograma por CG-EM foi obtido em um aparelho Hewlett Packard-5988, Série II, equipado com uma coluna de sílica fundida (WCOT, 15m x 0,25mm, DB-1, J&W Sc.CA), diretamente acoplada a um detector de massas Hewlett Packard 5970. Condições: programa de temperatura 150-250°C (6°C min⁻¹), razão de Split 1:25, gás de arraste: He 0,5 bar, 1 mlmin⁻¹; volume de amostra de 1µl, energia de ionização de 70eV.

* Ag₂O utilizado foi obtido da Fischer Scientific Company, Fair Lawn, Nova Jérsei, EUA, lote 792532 (S-184).

2. FITOQUÍMICA DE VIROLA OLEIFERA

2.1. EXTRAÇÃO DOS CONSTITUINTES

As folhas de *V.oleifera* foram coletadas em maio de 1990 pelo Dr.Gentil Godoy (Instituto Agronômico de Campinas) na Estação Experimental da Reserva Florestal de Ubatuba-SP. O material da planta foi identificado pelo prof.Dr.Jorge Tamashiro do Departamento de Biologia/IB-Unicamp.

O material, seco em estufa a 40°C com ventilação forçada, foi triturado em moinho Willey de granulação definida, rendendo 800g.

Percolação com etanol a 98% por 24h (4x), sob agitação a temperatura ambiente e ao abrigo da luz, forneceu 30,4g do extrato bruto etanólico (EBE), após filtração e concentração a pressão reduzida.

2.2. ELIMINAÇÃO DE CLOROFILAS

O EBE (30,4g) foi dissolvido em MeOH (0,6 l) a 40°C. Resfriou-se a temperatura ambiente e, sob agitação, adicionou-se água destilada (0,18 l), mantendo-se a agitação por 2h. Em seguida, filtrou-se em Celite e extraiu-se com hexano (4x0,35 l) e CH₂Cl₂ (4x0,35 l). As frações hexânicas, reunidas e evaporadas, forneceram a FRAÇÃO I (3,8g; livre de clorofilas), enquanto que as frações em diclorometano forneceram a FRAÇÃO II (3,3g). Essas frações apresentaram, em seus espectros de RMN-¹H (60 MHz, CCl₄), absorções típicas de lignóides e já caracterizando o esqueleto lignan-7-óico como majoritário (figura 10, pg 28).

2.3. ISOLAMENTO DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS

As FRAÇÕES I e II do EBE foram submetidas à cromatografia líquida sob vácuo. A aparelhagem utilizada, adaptada as nossas condições, consistiu de um funil de placa porosa (10-15 μ) alongado de forma a se tornar uma coluna (ϕ _i=3,6 cm, L=25 cm) e acoplado a um adaptador para filtração a vácuo. Adicionou-se sílica H (40 μ m) até

uma altura de 4,0 cm, hexano (50 ml) e aplicou-se vácuo de trompa d'água.

Uma alíquota de 0,6g da FRAÇÃO I foi adsorvida na menor quantidade possível de sílica gel 60 (230-400 Mesh) com uso de CH₂Cl₂, o qual foi em seguida evaporado. Adicionou-se à coluna e eluiu-se com mistura de hexano-AcOEt (20 ml), de polaridade crescente, aplicando-se o vácuo até a secura da coluna, e assim sucessivamente. Foram coletadas 28 frações, reagrupadas em 22 frações, segundo o comportamento em CCD em Hexano-AcOEt (30%), tabela 39.

Fração	Eluente (%)	Massa (mg)	Substância isolada
1	H*		
2	H		
3	H-AE* 1		
4	H-AE 1	1,0	
5	H-AE 3	0,9	
6	H-AE 3	1,6	
7	H-AE 5	6,7	
8	H-AE 5	22,5	
9.1	H-AE 10	14,3	
9.2	H-AE 10	32,9	
10.1	H-AE 10	40,7	26, 27
10.2	H-AE 10	19,2	
11.1	H-AE 20	26,4	
11.2	H-AE 20	40,1	
12.1	H-AE 20	45,4	
12.2	H-AE 20	15,5	
13.1	H-AE 50	25,2	
13.2	H-AE 50	23,6	
14.1	H-AE 50	33,1	
14.2	H-AE 50	70,0	
15	AE	10,5	
16	AE-M* 3	14,4	

Tabela 39. CLV da FRAÇÃO I

* H: hexano; AE: AcOEt; M: MeOH

A fração 10.1 por apresentar uma mancha majoritária foi submetida a CCD preparativa, com eluição contínua, em hexano-AcOEt 30%. A principal faixa foi extraída e recromatografada em tolueno-acetona 10%, fornecendo os compostos 27 (eupomatenóide-8, 4 mg) e 26 (galbacina, 2 mg).

Uma alíquota de 1,6 g da FRAÇÃO II foi submetida a um mesmo fracionamento cromatográfico, em CLV (idênticas condições) Foram coletadas 17 frações de 20 ml, as quais foram monitoradas por CCD em hex-AcOEt 30% (tabela 40).

Fração	Eluente (%)	Massa (mg)	Substância isolada
1	H*		
2	H-AE* 5		
3	H-AE 7		
4	H-AE 10	12,2	
5	H-AE 20	90,0	31
6	H-AE 30	800,0	29, 30, 32, 33
7	H-AE 40	316,0	28
8	H-AE 50	40,0	
9	H-AE 60	40,0	
10	H-AE 70	45,0	
11	H-AE 80	38,0	
12	H-AE 90	20,0	
13.1	AE	70,0	
13.2	AE	20,0	
14	AE-M* 10	25,0	
15	AE-M 20	15,0	
16	AE-M 30	8,0	

Tabela 40. CLV da FRAÇÃO II

* H: hexano; AE: AcOEt; M: MeOH

A fração 5 (90 mg) foi submetida a uma cromatografia em coluna ($\phi_i=2,6$ cm; $L=19$ cm) com sílica gel 60 (230-400 Mesh), empacotada com hexano e eluída com uma mistura, de polaridade crescente, de

hex-AcOEt. Foram coletadas 97 frações de 10 ml, reagrupadas em 5 frações, de acordo com o comportamento em CCD (hex-AcOEt 30%), tabela 41. Da fração 5.1 isolou-se a substância 31, (oleiferina-C).

Fração	Eluente (%)	Massa (mg)	Substância isolada
5.1	H-AE* 5	14,0	31
5.2	H-AE 7	46,6	
5.3	H-AE 10	8,5	
5.4	H-AE 10	6,2	
5.5	H-AE 10	11,6	

Tabela 41. CC da subfração 5 (FRAÇÃO II)

* H: hexano; AE: AcOEt

A fração 6 (tabela 40) foi submetida a uma coluna cromatográfica empacotada com hexano e eluída com hexano-AcOEt 15%, obtendo-se 67 frações de 15ml, reagrupadas segundo o comportamento por CCD (hexano-AcOEt 30%), tabela 42.

Fração	massa (mg)	Substância isolada
6.1	3,47	33
6.2	2,66	
6.3	54,19	29, 32
6.4	71,10	
6.5	173,70	30
6.6	12,00	
6.7	14,00	

Tabela 42. CC da subfração 6 (FRAÇÃO II)

A fração 6.1 (3,47 mg) apresentou-se parcialmente cristalizada. Recristalização em CCl_4 forneceu o composto 33, como cristais radiais (1,54 mg, oleiferina-E).

Uma alíquota da fração 6.3 (42,7 mg) foi submetida a CCD preparativa, com eluição contínua, em hexano-éter 50%, conduzindo a substância majoritária, oleiferina-A (29), como um óleo (20,1 mg). A segunda faixa majoritária dessa CCDP conduziu ao composto identificado como 32 (óleo, 3,6 mg, oleiferina-D)

A fração 6.5 (alíquota de 25,3 mg) foi submetida, inicialmente, a uma CCD preparativa com eluição contínua em hexano-éter 30%, fornecendo uma faixa majoritária. Esta faixa foi submetida a uma nova CCD preparativa, utilizando-se tolueno-acetona 20%, com 3 eluições sucessivas. Ao final, obteve-se um óleo (14,4 mg), posteriormente identificado como oleiferina-B (30).

Finalmente, a fração 7 (316,0 mg, ver tabela 40) foi recromatografada em coluna de sílica gel ($\phi_i=2,7$ cm; L=28 cm) com eluição de uma mistura de hexano-éter etílico, com polaridade crescente. O monitoramento forneceu cinco subfrações, conforme a tabela 43.

Subfração	Eluente (%)	Massa (mg)
1	H-Éter 40	12,0
2	H-Éter 40	57,2
3	H-Éter 40	129,9
4	H-Éter 50	26,2
5	H-Éter 50	12,3

Tabela 43. CC da fração 7.

H: hexano

A subfração 4 (26,2 mg) foi submetida a uma CCD preparativa contínua em tolueno-acetona 10%, originando três faixas distintas. A faixa majoritária (13,7 mg) foi, em seguida, submetida a uma outra

CCD preparativa contínua em hexano-éter etílico 50%, fornecendo duas novas faixas, sendo que a mais polar foi isolada e identificada como o composto 28, como um sólido (3,14 mg).

2.3.1. SEMI-SÍNTESE DAS 2,7'-CICLOLIGNANAS 34-36.

As 2,7'-ciclolignanas 34 [(+)-isogalcatina], 35 [(-)-galcatina e 36 [(-)-cagaianina] foram obtidas durante a tentativa de acetilação dos lignan-7-óis 29 (6 mg), 30 (5 mg) e 31 (5 mg), respectivamente. Nesta reação utilizou-se cloreto de acetila (1 gota), sob agitação e a temperatura ambiente por 2h. Adição de água destilada e extração com AcOEt, forneceu as ciclolignanas em rendimento quantitativo.

2.4. DADOS ESPECTROMÉTRICOS DOS LIGNÓIDES NATURAIS E SEMI-SINTÉTICOS

26: $(7\beta, 7'\alpha, 8\alpha, 8'\beta)$ -3,4:3',4'-bis(metilenodióxi)-7,7'-epóxilignana (galbacina).

. $C_{20}H_{20}O_5$

. óleo amarelo claro.

. RMN- 1H ($CDCl_3$, E-1, δ): 1,02 (d, $J=7,2$ Hz, Me-8,8'); 1,55 (m, H-8,8'); 4,60 (d, $J=9,3$ Hz, H-7,7'); 5,95 (s, OCH_2O -3,4,3',4'); 6,78

(d, J=7,8 Hz, H-5,5'); 6,84 (dd, J=1,5 e 7,8 Hz, H-6,6'); 6,92 (d, J=1,5 Hz, H-2,2').

27: (7'E)-(7R,8R)-3,4-metilenodióxi-5'-metóxi-4',7-epóxi-8,3'-neolign-7'-eno (eupomatenóide-8).

. C₂₀H₂₀O₄

. Cristais, P.f. 90-91°C, $[\alpha]_D^{21} +42,1$ (CHCl₃, c.0,202), Lit.⁵⁷ óleo; Lit.⁵⁸ óleo; Lit.⁵⁶ p.f.91-2°C (licarina-B), Lit.⁵⁵ [óleo, $[\alpha]_D^{20} +43,0$ (CHCl₃, c.0,84)].

. UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) (E-4): 215 (4,4), 272 (4,1).

. IR (KBr, E-3, cm⁻¹): 1600, 1500, 1470, 1440, 1250, 1030, 950.

. RMN-¹H (CDCl₃, E-2, δ): 1,35 (d, J=6,8 Hz, Me-8); 1,86 (dd, J=1,5 e 6,6 Hz, Me-8'); 3,31 (dq J=6,8 e 8,8 Hz, H-8); 3,89 (s, OMe); 4,98 (d, J=8,8 Hz, H-7); 5,95 (s, OCH₂O); 6,10 (dq, J=6,6 e 16 Hz, H-8'); 6,35 (d, 16 Hz, H-7'); 6,75 (sl, 1H); 6,77 (sl, 1H); 6,78 (d, J=8,1 Hz, H-5); 6,87 (dd, J=1,5 e 8,1 Hz, H-6); 6,93 (d, J=1,5 Hz, H-2).

. RMN-¹³C (CDCl₃, E-6, δ): tabela 1, pg 38. DEPT (E-7).

. EM (E-5) m/z (rel.int.): 324 [M]⁺ (100), 309 (6), 203 (4), 162 (10), 149 (16); figura 14, pg 38.

28: (7 α ,7' α ,8 β ,8' α)-4-hidróxi-3,3',4'-trimetóxi-7,7'-epóxilignana (aristolignina).

. C₂₁H₂₆O₅

. Cristais, P.f. 82-83°C, $[\alpha]_D^{23} +27,5^\circ$ (CHCl₃, c.0,309), [Lit.⁵¹
óleo, $[\alpha]_D +24,3^\circ$ (CHCl₃, c. 1,35)].

. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) (E-12a): 230 (4,4), 278 (3,6); +NaOH (E-12b):
234 (3,9), 250 (3,9), 282 (3,6), 294 (om; 3,5).

. RMN-¹H (CCl₄, E-10, δ): 0,63 (d, J=7,0 Hz, Me-8'); 1,06 (d, J=6,6
Hz, Me-8); 1,69 (m, H-8); 2,15 (m, H-8'); 3,76 (s, OMe); 3,79 (s,
OMe); 4,27 (d, J=9,2 Hz, H-7); 4,98 (d, J=8,4 Hz, H-7'); 5,31 (s,
OH); 6,71 (d, J=1,2 Hz, H-2'); 6,73 (dd, J=1,2 e 9,3 Hz, H-6'); 6,74
(d, J=9,3 Hz, H-5'); 6,79 (d, J=8,2 Hz, H-5); 6,85 (dd, J=1,7 e 8,2
Hz, H-6); 6,98 (d, J=1,7 Hz, H-2).

. NOE (E-14): tabela 2, pg 42.

. RMN-¹³C (CCl₄, E-11, δ): tabela 3, pg 42.

. EM (E-9) m/z (rel.int.): 358 [M]⁺ (48), 206 (46), 192 (100), 191
(18), 151 (27); figura 15, pg 43.

29: (7R,8S,8'R)-7-hidróxi-3,4-metilenodióxi-3',4'-dimetóxilignana
(oleiferina-A).

. C₂₁H₂₆O₅

. óleo, $[\alpha]_D^{21} +41,4^\circ$ (CHCl₃, c.0,828).

. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) (E-19): 229 (3,8), 280 (3,6).

. RMN-¹H (CCl₄, E-16, δ): 0,77 (d, J=6,8 Hz, Me-8'); 0,92 (d, J=6,8
Hz, Me-8); 1,53 (m, H-8'); 1,58 (sl, OH); 1,60 (m, H-8); 2,32 (dd,
J=6,8 e 13,7 Hz, H-7'a); 2,42 (dd, J=8,4 e 13,7 Hz, H-7'b); 3,68 (s,
OMe-3'); 3,74 (s, OMe-4'); 4,28 (d, J=8,8 Hz, H-7); 5,95 (dd, J=1,4

e 3,8 Hz, OCH₂O); 6,32 (d, J=1,8 Hz, H-2'); 6,43 (dd, J=1,8 e 8,1 Hz, H-6'); 6,54 (dd, J=1,8 e 8,1 Hz, H-6); 6,55 (d, J=1,8 Hz, H-2); 6,60 (d, J=8,1 Hz, H-5'); 6,62 (d, J=8,1 Hz, H-5).

.RMN-¹H (CDCl₃, E-16a, δ): 0,79 (d, J=6,8 Hz, Me-8'); 1,01 (d, J=6,8 Hz, Me-8); 1,60 (m, H-8'); 1,70 (sl, OH); 1,60 (m, H-8); 2,41 (dd, J=6,8 e 13,7 Hz, H-7'a); 2,45 (dd, J=8,4 e 13,7 Hz, H-7'b); 3,80 (s, OMe-3'); 3,86 (s, OMe-4'); 4,37 (d, J=8,8 Hz, H-7); 5,95 (d, J=1,4 8 Hz, OCH₂O); 6,47 (d, J=1,7 Hz, H-2'); 6,56 (dd, J=1,8 e 8,1 Hz, H-6'); 6,64 (dd, J=1,7 e 8,1 Hz, H-6); 6,65 (d, J=1,7 Hz, H-2); 6,73 (d, J=8,1 Hz, H-5'); 6,74 (d, J=8,1 Hz, H-5).

.RMN-¹³C (CCl₄, E-17, δ): 9,4 (C-9); 14,6 (C-9'); 41,7 (C-8); 35,2 (C-8'); 76,9 (C-7); 41,4 (C-7'); 137,8 (C-1); 107,9 (C-2); 147,7 (C-3); 146,9 (C-4); 106,8 (C-5); 120,2 (C-6); 133,6 (C-1'); 111,7 (C-2'); 148,7 (C-3'); 147,1 (C-4'); 110,9 (C-5'); 120,9 (C-6'); 100,4 (OCH₂O); 55,6 (OMe); 55,9 (OMe).

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-17a, δ): 9,6 (C-9); 14,3 (C-9'); 41,7 (C-8); 35,2 (C-8'); 76,9 (C-7); 41,4 (C-7'); 137,8 (C-1); 107,9 (C-2); 147,7 (C-3); 146,9 (C-4); 106,8 (C-5); 120,2 (C-6); 133,6 (C-1'); 111,7 (C-2'); 148,7 (C-3'); 147,1 (C-4'); 110,9 (C-5'); 120,9 (C-6'); 100,4 (OCH₂O); 55,6 (OMe); 55,9 (OMe).

.DEPT (E-18), ¹H-¹H-(COSY, E-21a,b).

.¹H-¹³C-(HETCOR, E-22a,b): tabelas 4, 5 e 6; pg 46.

.¹H-¹³C-(COLOC, E-23): figura 16, pg 48.

.EM (E-15) m/z (rel.int.): 358 [M]⁺ (32), 340 (2) [M-H₂O]⁺, 151 (100) [CH(OH)C₆H₃(OCH₂O)]⁺, 149 (11) [C₆H₃(OCH₃O)CO]⁺.

30: (7R,8S,8'R)-7-hidróxi-3',4'-metilenodióxi-3,4-dimetóxilignana
(Coleiferina-B).

.C₂₁H₂₆O₅

.óleo, $[\alpha]_D^{21} +54,4^\circ$ (CHCl₃, c.0,469), Lit.⁷² óleo.

.UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) (E-28): 221 (3,8), 274 (3,5).

.RMN-¹H (CCl₄, E-25, δ): 0,77 (d, J=6,7 Hz, Me-8'); 0,93 (d, J=6,7 Hz, Me-8); 1,52 (m, H-8'); 1,40 (sl, OH); 1,62 (m, H-8); 2,30 (dd, J=6,8 e 13,8 Hz, H-7'a); 2,38 (dd, J=9,1 e 13,8 Hz, H-7'b); 3,70 (s, OMe); 3,78 (s, OMe); 4,27 (d, J=8,5 Hz, H-7); 5,86 (s, OCH₂O); 6,37 (d, 1H); 6,37 (dd, J=8,0 Hz, 1H); 6,55 (d, J=9,0 Hz, 1H); 6,55 (dd, J=9,0 Hz, 1H); 6,59 (d, J=8,1 Hz, 1H); 6,64 (d, J=8,1 Hz, 1H).

.RMN-¹³C (CCl₄, E-26, δ): tabela 8, e 9; pg 50. DEPT (E-27).

.EM (E-24) m/z (rel.int.): 358 [M]⁺ (25), 340 (2), 167 (100), 165 (2), 135 (14).

31: (7R,8S,8'R)-7-hidróxi-3,4:3',4'-bis(metilenodióxi) lignana
(Coleiferina-C).

.C₂₀H₂₂O₅

.óleo, $[\alpha]_D^{25} +44,4^\circ$ (CHCl₃, c.0,772), Lit.⁴⁶ [óleo, $[\alpha]_D^{25} +46,0^\circ$ (CHCl₃)], Lit. óleo.

.UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) (E-34): 228 (3,7), 279 (3,7).

.RMN-¹H (CCl₄, E-31, δ): 0,76 (d, J=6,9 Hz, Me-8'); 0,92 (d, J=6,9 Hz, Me-8); 1,54 (m, H-8'); 1,29 (sl, OH); 1,62 (m, H-8); 2,30 (dd,

J=6,9 e 13,5 Hz, H-7'a); 2,45 (dd, J=8,1 e 13,5 Hz, H-7'b); 4,33 (d, J=8,1 Hz, H-7); 5,87 (dd, J=0,8 e 1,5 Hz, OCH₂O-3,4); 5,92 (s, OCH₂O-3',4'); 6,37-6,39 (m, 2H); 6,57-6,59 (m, 2H); 6,59 (d, J=8,10 Hz, 1H); 6,65 (d, J=8,4 Hz, 1H).

.RMN-¹³C (CCl₄, E-32, δ): tabela 10; pg 52. DEPT (E-33). .EM (E-30) m/z (rel.int.): 342 [M]⁺ (18), 324 (2), 151 (100), 149 (5), 135 (16).

32: (8S*,8'S*)-4-hidróxi-3',4'-metilenodióxi-3-metóxilignan-7-ona (coleiferina-D).

.C₂₀H₂₂O₅.

.ólleo, [α]_D²⁵ +52,5° (CHCl₃, c.0,162).

.UV λ_{max}^{MeOH} nm (log ε) (E-52a): 228 (3,8), 280 (3,7), 304 (om, 3,5), 320 (om, 3,2); +NaOH (E-52b): 245 (3,6), 290 (3,4), 342 (3,9).

.RMN-¹H (CCl₄, E-49, δ): 0,82 (d, J=6,0 Hz, Me-8'); 1,18 (d, J=6,6 Hz, Me-8); 2,08 (m, H-8'); 3,29 (dq, J=6,2 e 5,3 Hz, H-8); 2,10 (dd, J=9,0 e 14,7 Hz, H-7'a); 2,78 (dd, J=5,5 e 14,7 Hz, H-7'b); 4,0 (s, OMe); 5,70 (sl, OH); 5,87 (s, OCH₂O-3',4'); 6,45 (dd, J=1,5 e 7,9 Hz, H-6'); 6,50 (d, J=1,5 Hz, H-2'); 6,59 (d, J=7,9 Hz, H-5'); 6,85 (d, J=8,3 Hz, H-5); 7,40 (dd, J=1,6 e 8,3 Hz, H-6); 7,46 (d, J=1,6 Hz, H-2).

.RMN-¹³C (CCl₄, E-50, δ): tabela 15, pg 67. DEPT (E-51).

.EM (E-48) m/z (rel.int.): 342 [M]⁺ (5), 180 (100), 162 (60), 151 (30), 135 (21), figura 24; pg 66.

33: (7 β ,7' α ,8 α ,8' β)-3,4:3',4'-bis(metilenodióxi)-2,7'-
ciclolignan-7-ol (Coleiferina-E).

.C₂₀H₂₂O₅.

.Cristais, P.f. 217-219°C, $[\alpha]_D^{24}$ -6,4° (CHCl₃, c.0,230), Lit.⁷⁴ p.f.
217-9°C.

.UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) (E-57): 232 (3,9), 285 (3,7).

.RMN-¹H (CDCl₃, E-55, δ): 0,98 (d, J=6,2 Hz, Me-8'); 1,18 (d, J=6,2
Hz, Me-8); 1,43 (m, H-8); 1,52 (m, H-8'); 3,50 (d, J=10,2 Hz, H-7');
4,32 (d, J=9,5 Hz, H-7); 4,36 (sl, OH); 5,63 (d, J=1,1 Hz, 1H,
OCH₂O-3,4); 5,71 (d, J=1,1 Hz, 1H, OCH₂O-3,4); 5,92 (s, OCH₂O-
3',4'); 6,53 (d, J=1,7 Hz, H-2'); 6,60 (dd, J=1,7 e 8,0 Hz, H-6');
6,70 (d, J=8,0 Hz, H-5'); 6,74 (d, J=8,1 Hz, H-5); 7,16 (d, J=8,1
Hz, H-6).

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-56, δ): tabela 18, pg 72. ¹H-¹H-(COSY, E-59a-c).

.EM (E-54) m/z (rel.int.): 340 [M]⁺ (6), 322 (50), 284 (4), 162
(16), 151 (100), 149 (36), 135 (27).

34: (7'S,8'S,8R)-3',4'-metilenodióxi-4,5-dimetóxi-2,7'-ciclolignana
((+)-isogalcatina).

.Sólido, $[\alpha]_D^{22}$ +5,2° (CHCl₃, c.1,424), Lit.^{69,70} [[α]_D +5,3° (CHCl₃,
c.0,7)].

.RMN-¹H (CDCl₃, E-40, δ): 0,88 (d, J=6,3 Hz, Me-8'); 1,07 (d, J=6,4
Hz, Me-8); 1,50 (ddq, J=6,3; 10,3 e 10,4 Hz, H-8'); 1,62 (m, H-8);

2,59 (dd, J=11,4 e 15,5 Hz, H-7a); 2,74 (dd, J=4,6 e 16,1 Hz, H-7b);
3,42 (d, J=10,3 Hz, H-7'); 3,60 (s, OMe); 3,84 (s, OMe); 5,93 (s,
OCH₂O-3',4'); 6,18 (sl, H-3); 6,55 (sl, H-6); 6,54 (d, J=1,5 Hz, H-
2'); 6,63 (dd, J=1,5 e 7,9 Hz, H-6'); 6,74 (d, J=7,9 Hz, H-5').

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-41, δ): tabela 13, pg 61. DEPT (E-42).

.EM (E-46) m/z (rel.int.): 340 [M]⁺ (<1), 121 (3), 119 (6), 88 (11),
86 (70), 84 (100).

35: (7'S,8'S,8R)-4,5-metilenodióxi-3',4'-dimetóxi-2,7'-ciclolignana
((-)-galcatina).

.Sólido, $[\alpha]_D^{22}$ -9,7° (CHCl₃, c.0,792), Lit.⁷⁰ $[\alpha]_D^{20}$ -8,8° (CHCl₃,
c.2,0)].

.RMN-¹H (CDCl₃, E-37a, δ): 0,85 (d, J=6,2 Hz, Me-8'); 1,07 (d, J=6,3
Hz, Me-8); 1,52 (ddq, J=6,4; 10,3 e 10,4 Hz, H-8'); 1,63 (m, H-8);
2,58 (dd, J=11,4 e 15,7 Hz, H-7a); 2,73 (dd, J=4,7 e 16,2 Hz, H-7b);
3,38 (d, J=10,2 Hz, H-7'); 3,82 (s, OMe); 3,88 (s, OMe); 5,81 (s,
OCH₂O-4,5); 6,14 (sl, H-3); 6,52 (sl, H-6); 6,56 (d, J=2,0 Hz, H-
2'); 6,68 (dd, J=2,0 e 8,2 Hz, H-6'); 6,80 (d, J=8,2 Hz, H-5').

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-38, δ): tabela 11, pg 57. DEPT (E-39).

.EM (E-36) m/z (rel.int.): 340 [M]⁺ (100), 284 (14), 254 (96), 202
(14), 187 (10), 165 (7), 151 (5), figura 19; pg 56.

36: (7'S,8'S,8R)-3',4':4,5-bis(metilenodióxi)-2,7'-ciclolignana
((-)-cagaianina).

Sólido, $[\alpha]_D^{24}$ $-28,6^\circ$ (CHCl₃, c.0,988), Lit.⁷⁴ [p.f. 122-3°C, $[\alpha]_D^{20}$
 $-33,5^\circ$ (CHCl₃, c.1,0)]

.RMN-¹H (CDCl₃, E-43, δ): 0,86 (d, J=6,3 Hz, Me-8'); 1,05 (d, J=6,3
Hz, Me-8); 1,47 (ddq, J=6,4; 10,3 e 10,4 Hz, H-8'); 1,62 (m, H-8);
2,56 (dd, J=11,5 e 15,7 Hz, H-7a); 2,71 (dd, J=4,5 e 16,2 Hz, H-7b);
3,38 (d, J=10,3 Hz, H-7'); 5,81 (dd, J=1,4 e 2,4 Hz, OCH₂O-4,5);
5,92 (s, OCH₂O-3',4'); 6,16 (sl, H-3); 6,51 (sl, H-6); 6,51 (d,
J=1,7 Hz, H-2'); 6,62 (dd, J=1,7 e 7,9 Hz, H-6'); 6,73 (d, J=7,9 Hz,
H-5').

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-44, δ): tabela 14, pg 62. DEPT (E-45).

.EM (E-47) m/z (rel.int.): 324 [M]⁺ (100), 268 (31) 267 (37), 238
(42), 209 (10), 210 (12), 162 (5), 151 (6), 135 (5), figura 22; pg
62.

3. SÍNTESE DE [1,4]-BENZODIOXANOS

(63/63a): (cis+trans) 3-(4'-hidróxi-3'-metóxi-fenil)-2- metil- 1,4-
benzodioxano.

Em um balão bitubular de 50 ml equipado com condensador de
refluxo, contendo benzeno anidro (30 ml) e sob atmosfera de

nitrogênio, adicionou-se 155,76 mg (0,95 mmol) de isoeugenol e 105,65 mg (0,96 mmol) de 1,2-di-hidróxibenzeno (catecol). Após agitação por 15 min, adicionou-se 486,88 mg (2,10 mmoles) de Ag₂O. A mistura reacional foi mantida a 50°C por 12h, ao abrigo da luz. Após este período, a mistura foi filtrada em Celite e concentrada, sob pressão reduzida, resultando em um óleo. Cromatografia em coluna filtrante de sílica gel 60 (hexano-AcOEt 15%), forneceu 204,35 mg de uma mistura de 6:1 (por RMN-¹H) dos diastereoisômeros *trans* e *cis*, em 79,2% de rendimento.

. óleo incolor, Lit.¹² [óleo, 39% rend.].

. *Isômero trans* (63): RMN-¹H (CDCl₃, E-60, δ): 1,17 (d, J=6,3 Hz, Me-2); 3,90 (s, OMe); 4,10 (dq, J=6,3 e 8,0 Hz, H-2); 4,56 (d, J=8,0 Hz, H-3); 5,74 (sl, OH); 6,84-6,99 (m, Ar-H).

. RMN-¹³C (CDCl₃, E-61, δ): tabela 19, pg 88. DEPT (E-62).

. *Isômero cis* (63a): RMN-¹H (E-60, δ): 1,11 (d, J=6,6 Hz, Me-2); 3,87 (s, OMe); 4,50 (m, H-2); 5,13 (d, J=2,5 Hz, H-3); 6,84-6,99 (m Ar-H).

. RMN-¹³C (E-61, δ): tabela 19, pg 88.

(64/64a): (cis+trans) 3-(3',4'-dimetóxiifenil)-2-metil-1,4-benzodioxano.

Dissolveu-se 50,30 mg (0,19 mmol) de (63+63a) em uma gota de

acetona e adicionou-se 0,5 ml de NaOH 20%. Após agitação por 15 min a t.a., adicionou-se cinco gotas de sulfato de metila. Após 2h adicionou-se H₂O dest. e extraiu-se com AcOEt. A fase orgânica, seca com Na₂SO₄ anidro e evaporada, forneceu um óleo (49,37 mg, 94 % de rendimento), como uma mistura dos diastereoisômeros *cis* e *trans*:

.óleo incolor.

.*Isômero trans* (64): RMN-¹H (CDCl₃, E-63, δ): 1,18 (d, J=6,3 Hz, Me-2); 3,91 (s, 2xOMe); 4,12 (dq, J=6,3 e 8,0 Hz, H-2); 4,59 (d, J=8,0 Hz, H-3); 6,85-6,98 (m, Ar-H).

.*Isômero cis* (64a): RMN-¹H (E-63, δ): 1,12 (d, J=6,6 Hz, Me-2); 3,89 (s, 2xOMe); 4,54 (m, H-2); 5,15 (d, J=2,5 Hz, H-3); 6,85-6,98 (m Ar-H).

(65/65a): (*cis+trans*) 3-(4'-hidróxi-3'-metóxi-fenil)-8-hidróxi-2-metil-1,4-benzodioxano.

Em um balão bitubular de 50 ml equipado com condensador de refluxo, contendo benzeno anidro (35 ml) e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 160,74 mg (0,98 mmol) de isoeugenol e 124,84 mg (0,99 mmol) de 1,2,6-tri-hidróxi-benzeno (pirocatecol). Após agitação por 15 min, adicionou-se 502,18 mg (2,17 mmoles) de Ag₂O. A mistura reacional foi mantida a 50°C por 12h, ao abrigo da luz. Após este período, a mistura foi filtrada em Celite e

concentrada, sob pressão reduzida, resultando em um óleo. Cromatografia em coluna filtrante de sílica gel 60 (hexano-AcOEt 20%), forneceu 231,75 mg de uma mistura de 32:1 (por RMN-¹H dos diastereoisômeros *trans* e *cis*, em 82,2% de rendimento.

.Cristais incolores, p.f. 149-150°C.

.Isômero *trans* (65): RMN-¹H (CDCl₃, E-64, δ): 1,21 (d, J=6,4 Hz, Me-2); 3,91 (s, OMe); 4,14 (dq, J=6,4 e 8,0 Hz, H-2); 4,59 (d, J=8,0 Hz, H-3); 5,60 (sl, 2xOH); 6,53 (dd, J=1,4 e 8,2 Hz, H-5); 6,57 (dd, J=1,4 e 8,1 Hz, H-7); 6,75 (dd, J=8,1 e 8,2 Hz, H-6); 6,85 (d, J=1,8 Hz, H-2'); 6,87 (dd, J=1,8 e 7,9 Hz, H-6'); 6,95 (d, J=7,9 Hz, H-5').

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-65, δ): tabela 20, pg 90. DEPT (E-66).

.Isômero *cis* (65a): RMN-¹H (E-64, δ): 1,12 (d, J=6,4 Hz, Me-2); 3,84 (s, OMe); 4,50 (m, H-2) - o restante não foi observado devido a pequena concentração deste isômero.

(67/67a): (*cis+trans*) 3-(3',4'-dimetóxiifenil)-2-metil-8- metóxi-1,4-benzodioxano.

Dissolveu-se 45,00 mg (0,17 mmol) de 65 em duas gotas de acetona e adicionou-se 0,5 ml de NaOH 20%. Após agitação por 15 min a t.a., adicionou-se cinco gotas de sulfato de metila. Após 2h adicionou-se H₂O dest. e extraiu-se com AcOEt. A fase orgânica, seca com Na₂SO₄ anidro e evaporada, forneceu um sólido (56,07 mg, 97 % de

rendimento), como uma mistura dos diastereoisômeros *cis* e *trans*.

.Isômero *trans* (67): RMN-¹H (CDCl₃, E-67, δ): 1,25 (d, J=6,4 Hz, Me-2); 3,90 (s, 2xOMe); 3,91 (s, OMe); 4,13 (dq, J=6,4 e 7,9 Hz, H-2); 4,60 (d, J=7,9 Hz, H-3); 6,53 (dd, J=1,4 e 8,2 Hz, H-5); 6,62 (dd, J=1,4 e 8,3 Hz, H-7); 6,80 (dd, J=8,2 e 8,3 Hz, H-6); 6,87 (d, J=1,8 Hz, H-2'); 6,89 (d, J=7,9 Hz, H-5'); 6,94 (dd, J=1,8 e 7,9 Hz, H-6').

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-68, δ): tabela 21, pg 91.

.DEPT (E-69), ¹H-¹H-CHETCOR, E-70).

.¹H-¹³C-(COLOC, E-71): figura 35, pg 92.

.Isômero *cis* (67a): RMN-¹H (E-67, δ): 1,15 (d, J=6,4 Hz, Me-2); 3,80 (s, OMe); 4,5 (m, H-2) - o restante não foi observado devido a pequena concentração deste isômero.

70: *trans*-3-(4'-hidróxi-3'-metóxi-fenil)-6-alil-2-metil-1,4-benzodioxano.

a. Síntese de 3,4-di-hidróxi-alilbenzeno.

A uma solução de 200 mg (1,22 mmoles) de 4-hidróxi-3-metóxi-alilfenol (eugenol, 69) em CH₂Cl₂ anidro (35 ml), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 176 mg (1,32 mmoles) de AlCl₃ anidro. Enquanto se mantinham uma forte agitação e resfriamento externo, adicionou-se, gota-a-gota, 0,5 ml (0,49 g; 6,2 mmoles) de piridina

anidra. A mistura reacional foi aquecida até o refluxo e mantida por 12h. Após este período, a solução foi resfriada e hidrolizada por adição de HCl 20%. Extraiu-se com AcOEt (4x30 ml), lavou-se, esta fase orgânica, com H₂O dest., secou-se com Na₂SO₄ anidro e concentrou-se. Após CC de sílica gel 60 (CH₂Cl₂-AcOEt 10%), obteve-se 86 mg (47% de rendimento).

. óleo catanho-avermelhado.

. RMN-¹H (60 MHz, CCl₄, E-72, δ): 3,1 (d, J=6,4 Hz, 2H); 4,6-5,1 (m, 1H); 5,4-6,2 (m, 2H, 2xOH); 6,3-6,8 (m, Ar-H).

b. Síntese de 70.

Em um balão bitubular de 50 ml equipado com condensador de refluxo, contendo benzeno anidro (30 ml) e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 61,77 mg (0,37 mmol) de isoeugenol e 57,08 mg (0,38 mmol) de 3,4-di-hidróxi-alilbenzeno. Após agitação por 15 min, adicionou-se 193,74 mg (0,84 mmol) de Ag₂O. A mistura reacional foi mantida a 50°C por 12h, ao abrigo da luz. Após este período, a mistura foi filtrada em Celite e concentrada, sob pressão reduzida, resultando em um óleo. Cromatografia em coluna filtrante de sílica gel 60 (hexano-AcOEt 30%), e posterior CCD preparativa em hexano-AcOEt 30%, forneceu 70.

. óleo, RMN-¹H (80 MHz, CDCl₃, E-73, δ): 1,15 (d, J=6,0 Hz, Me-2); 3,27 (d, J=7,2 Hz, H-9a,b); 3,88 (s, OMe); 4,05 (dq, J=6,0 e 8,0 Hz, H-2); 4,53 (d, J=8,0 Hz, H-3); 5,65 (sl, OH); 5,05 (m, H-11a,b);

5,83 cm, H-10); 6,60-6,98 cm, Ar-HD.

4. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-[1,4]-BENZOXAZINAS

4.1. SÍNTESE DOS INTERMEDÁRIOS β -CETO-ÉTERES.

PROCEDIMENTO GERAL: Em um balão bitubular de 50 ml equipado com condensador de refluxo e funil de adição, adicionou-se butanona anidra (25 ml), *o*-aminofenol e K_2CO_3 anidro, finamente pulverizado (30% de excesso em relação ao fenol), sob agitação e a temperatura ambiente. Ao final de 15 min, aqueceu-se a solução a 60°C e adicionou-se a α -bromocetona em butanona anidra (10 ml), gota-a-gota, por cerca de 2 min. Após a adição, manteve-se refluxo por 2 a 3h. Ao final, resfriou-se a solução a temperatura ambiente, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. O produto bruto (cristalino em massa) foi solubilizado em AcOEt (30 ml), e esta fração orgânica, lavada com H_2O dest. (3x10 ml), seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada. Os produtos, todos cristalinos e obtidos em rendimentos praticamente quantitativos, foram recristalizados em MeOH.

87: (2'-nitrofenóxi)acetofenona.

Brometo de fenacila (222,86 mg; 1,12 mmoles) em butanona (10 ml) foi adicionado a uma solução de *o*-aminofenol (158,92 mg; 1,14

mmoles) e K_2CO_3 anidro (188,00 mg; 1,36 mmoles) em butanona (25 ml). O tratamento (ver procedimento geral) ofereceu 278,60 mg de 87 (96,8% de rendimento).

.Cristais (agulhas incolores), p.f. 132-3°C, Lit.¹⁹⁷ p.f. 118-9°C.

.IV (KBr, E-74, cm^{-1}): 1696, 1600, 1580, 1520, 1458, 1360, 1230, 960, 860, 750, 730, 680 (tabela 22, pg 108).

.RMN-¹H ($CDCl_3$, E-78, δ): tabela 23, pg 108-109.

.RMN-¹³C ($CDCl_3$, E-82, δ): tabela 24, pg 109.

.EM (m/z, ab.rel., E-86): tabela 25, pg 110.

88: (2'-nitrofenóxi)-4-cloro-acetofenona.

Brometo de *p*-clorofenacila (347,90 mg; 1,49 mmoles) em butanona (15 ml) foi adicionado a uma solução de *O*-aminofenol (211,41 mg; 1,52 mmoles) e K_2CO_3 anidro (273,10 mg; 1,98 mmoles) em butanona (25 ml). O tratamento (ver procedimento geral) ofereceu 437,30 mg de 88 (quantitativo).

.Cristais (tipo "fios de algodão"), p.f. 167-8°C, Lit.¹⁹⁷ p.f. 161-2°C.

.IV (KBr, E-75, cm^{-1}): 1670, 1600, 1580, 1500, 1330, 1210, 955, 840, 810, 735. (tabela 22, pg 108).

.RMN-¹H ($CDCl_3$, E-79, δ): tabela 23, pg 108-109.

.RMN-¹³C ($CDCl_3$, E-83, δ): tabela 24, pg 109.

.EM (m/z, ab.rel., E-87): tabela 25, pg 110.

89: 8-(2'-nitrofenóxi)-4-metóxipropilfenona.

Brometo de *p*-metóxipropilfenona (230,14 mg; 0,95 mmol) em butanona (15 ml) foi adicionado a uma solução de *O*-aminofenol (134,44 mg; 0,97 mmol) e K₂CO₃ anidro (167,56 mg; 1,21 mmoles) em butanona (25 ml). O tratamento (ver procedimento geral) ofereceu 282,90 mg de 89 (99% de rendimento).

.Cristais (prismáticos), p.f. 130-1°C, Lit.¹⁹⁷ 181-2°C.

.IV (KBr, E-76, cm⁻¹): 1670, 1600, 1590, 1560, 1510, 1420, 1350, 1250, 1225, 960, 850, 840, 750. (tabela 22, pg 108).

.RMN-¹H (CDCl₃, E-80, δ): tabela 23, pg 108-109.

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-84, δ): tabela 24, pg 109.

.EM (m/z, ab.rel., E-88): tabela 25, pg 110.

90: 8-(2'-nitrofenóxi)-3,4-dimetóxipropilfenona.

Brometo de 3,4-dimetóxipropilfenona (162,63 mg; 0,60 mmol) em butanona (10 ml) foi adicionado a uma solução de *O*-aminofenol (85,13 mg; 0,61 mmol) e K₂CO₃ anidro (101,5 mg; 0,73 mmol) em butanona (25 ml). O tratamento (ver procedimento geral) ofereceu 193,50 mg de 90 (98% de rendimento).

.Cristais (prismáticos), p.f. 146-7°C.

.IV (KBr, E-77, cm⁻¹): 1681, 1583, 1532, 1370, 1267, 846, 770, 746, 670. (tabela 22, pg 108).

.RMN-¹H (CDCl₃, E-81, δ): tabela 23, pg 108-109.

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-85, δ): tabela 24, pg 107.

.EM (m/z, ab.rel., E-89): tabela 25, pg 110.

4.2. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-[1,4]-BENZOXAZINAS.

PROCEDIMENTO GERAL: Em um balão bitubular de 25 ml equipado com condensador de refluxo e contendo etanol anidro (15 ml) e o β-ceto-éter correspondente (1 mmol), em atmosfera de nitrogênio, adicionou-se Fe em pó (3,5 átomo-gramas) e ácido acético glacial (7 mmoles), sob agitação e temperatura ambiente. A mistura reacional foi levada a refluxo por 2h. Ao final, resfriou-se a solução a temp. amb., adicionou-se H₂O dest. (20 ml) e extraiu-se com AcOEt (4x15). A fração orgânica, seca com Na₂SO₄ anidro e evaporada, ofereceu os produtos, todos cristalinos e obtidos em rendimentos praticamente quantitativos.

91: 3-fenil-2H-[1,4]-benzoxazina.

A uma solução do β-ceto-éter 87 (89,88 mg; 0,33 mmol) em etanol (15 ml), adicionou-se Fe (pó, 64 mg; 1,16 átomo-mg) e AcOH (0,13 ml; 2,31 mmoles), mantendo-se em refluxo por 2h. O tratamento do meio reacional (ver procedimento geral) forneceu 71,91 mg 91 (98,5% de rendimento), que foi recristalizado em MeOH.

.Cristais (placas) p.f. 114-6°C, Lit.¹⁹¹ p.f. 113°C, Lit.¹⁹⁶ 100-2°C, Lit.¹⁹⁴ 112°C, Lit.^{129,130} 111-2°C.

.IV (KBr, E-97, cm^{-1}): 1611, 1563, 1480, 1389, 1215, 1111, 884, 754, 689. (tabela 27, pg 114).

.RMN- ^1H (CDCl_3 , E-100, δ): tabela 28, pg 114.

.RMN- ^{13}C (CDCl_3 , E-103, δ): tabela 29, pg 115, DEPT (E-103a).

.EM (m/z, ab.rel., E-106): tabela 30, pg 115.

92: 3-(4'-clorofenil)-2H-[1,4]-benzoxazina.

A uma solução do β -ceto-éter 88 (261,25 mg; 0,9 mmol) em etanol (20 ml), adicionou-se Fe (pó, 175,20 mg; 3,13 átomo-mg) e AcOH (0,36 ml; 6,3 mmoles), mantendo-se em refluxo por 2h. O tratamento do meio reacional (ver procedimento geral) forneceu 213,80 mg 92 (98% de rendimento).

.Cristais (placas) p.f. 160-4°C, Lit.¹⁹⁴ p.f. 161°C, Lit.¹⁹⁴ p.f. 159°C.

.IV (KBr, E-98, cm^{-1}): 1600, 1580, 1460, 1400, 1210, 1110, 870, 810, 750, (tabela 27, pg 114).

.RMN- ^1H (CDCl_3 , E-101, δ): tabela 28, pg 114.

.RMN- ^{13}C (CDCl_3 , E-104, δ): tabela 29, pg 115, DEPT (E-104a).

.EM (m/z, ab.rel., E-107): tabela 30, pg 115.

93: 2-metil-3-(4'-metóxifenil)-2H-[1,4]-benzoxazina.

A uma solução do β -ceto-éter 84 (114,02 mg; 0,38 mmol) em etanol (15 ml), adicionou-se Fe (pó, 74,30 mg; 1,33 átomo-mg) e AcOH (0,15

ml; 2,7 mmoles), mantendo-se em refluxo por 2h. O tratamento do meio reacional (ver procedimento geral) forneceu 93,40 mg 93 (97,5% de rendimento).

.Cristais (escamas) p.f. 109-110°C (bruto).

.IV (KBr, E-90, cm^{-1}): 1603, 1576, 1557, 1478, 1420, 1265, 1226, 1116, 1030, 836, 783.

.RMN- ^1H (CDCl_3 , E-91a,b δ): tabela 26, pg 113.

.RMN- ^{13}C (CDCl_3 , E-93, δ): tabela 26, pg 113, DEPT (E-94), ^1H - ^1H -COSY, E-92), ^1H - ^{13}C -(HETCOR, E-95).

.EM (m/z, ab.rel., E-96): 253 [M] $^+$ (100), 252 (30), 238 (70), 225 (15), 147 (21), 133 (5).

94: 2-metil-3-(3',4'-dimetóxifenil)-2H-[1,4]-benzoxazina.

A uma solução do β -ceto-éter 90 (42,16 mg; 0,13 mmol) em etanol (10 ml), adicionou-se Fe (pó, 31,98 mg; 0,57 átomo-mg) e AcOH (0,05 ml; 0,89 mmol), mantendo-se em refluxo por 3h. O tratamento do meio reacional (ver procedimento geral) forneceu 36,20 mg 94 (quantitativo).

.Cristais (agulhas), p.f. 103-5°C (bruto).

.IV (KBr, E-99, cm^{-1}): 1600, 1560, 1514, 1476, 1267, 1115, 1023, 878, 758, (tabela 27, pg 114).

.RMN- ^1H (CDCl_3 , E-102, δ): tabela 28, pg 114.

.RMN- ^{13}C (CDCl_3 , E-105, δ): tabela 29, pg 115, DEPT (E-105a).

.EM (m/z, ab.rel., E-108): tabela 30, pg 115.

5. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-PIRIDO-[3,2-B][1,4]-OXAZINAS

5.1. SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS β -CETO-ÉTERES.

Para a síntese dos β -ceto-éteres, derivados da condensação de α -bromocetonas com o derivado de piridina, 3-hidróxi-6-metil-2-nitropiridina, utilizou-se o procedimento geral, anteriormente descrito para a condensação de α -bromocetonas com *o*-aminofenol.

101: (6'-metil-2'-nitropiridinóxi)acetofenona.

Brometo de fenacila (155,27 mg; 0,78 mmol) em butanona (10 ml) foi adicionado a uma solução de 3-hidróxi-6-metil-2-nitropiridina (138,26 mg; 0,89 mmol) e K_2CO_3 anidro (161,16 mg; 1,16 mmoles) em butanona (25 ml). O tratamento (ver procedimento geral) ofereceu 211,90 mg de 101 (quantitativo).

.Cristais (agulhas-marron), p.f. 97-8°C.

.IV (KBr, E-114, cm^{-1}): 1681, 1595, 1531, 1481, 1450, 1363, 1228, 1120, 966, 822, 751, 686. (tabela 32, pg 122).

.RMN- 1H ($CDCl_3$, E-117, δ): tabela 33, pg 123.

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-120, δ): tabela 34, pg 123, DEPT (E-123).

.EM (m/z, ab.rel., E-126): tabela 35, pg 123.

102: (6'-metil-2'-nitropiridinóxi)-4-cloroacetofenona.

Brometo de *p*-clorofenacila (205,19 mg; 0,88 mmol) em butanona (20 ml) foi adicionado a uma solução de 3-hidróxi-6-metil-2-nitropiridina (138,15 mg; 0,89 mmol) e K₂CO₃ anidro (161,05mg; 1,17 mmoles) em butanona (25 ml). O tratamento (ver procedimento geral) ofereceu 268 mg de 102 (quantitativo).

.Cristais (tipo "fios de algodão"), p.f. 129-1°C.

.IV (KBr, E-115, cm⁻¹): 1704, 1589, 1535, 1480, 1438, 1365, 1295, 1242, 1091, 981, 826, (tabela 32, pg 122).

.RMN-¹H (CDCl₃, E-118, δ): tabela 33, pg 123.

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-121, δ): tabela 34, pg 123, DEPT (E-124).

.EM (m/z, ab.rel., E-127): tabela 35, pg 123.

103: (6'-metil-2'-nitropiridinóxi)-4-metóxi propilfenona.

Brometo de 4-metóxi fenacila (230,14 mg; 0,95 mmol) em butanona (15 ml) foi adicionado a uma solução de 3-hidróxi-6-metil-2-nitropiridina (147,88 mg; 0,96 mmol) e K₂CO₃ anidro (159,20 mg; 1,15 mmoles) em butanona (25 ml). O tratamento (ver procedimento geral) ofereceu 290,90 mg de 103 (quantitativo).

.Cristais (agulhas-marron), p.f. 130-2°C.

.IV (KBr, E-116, cm^{-1}): 1687, 1602, 1576, 1540, 1513, 1475, 1423, 1365, 1279, 1235, 1136, 1020, 967, 909, 829, 760, 609. (tabela 32, pg 122).

.RMN- ^1H (CDCl_3 , E-119, δ): tabela 33, pg 123.

.RMN- ^{13}C (CDCl_3 , E-122, δ): tabela 34, pg 123, DEPT (E-125).

.EM (m/z, ab.rel., E-128): tabela 35, pg 123.

104: (6'-metil-2'-nitropiridinóxi)-3,4-dimetóxiopropilfenona.

Brometo de 3,4-dimetóxiifenacila (70,28 mg; 0,26 mmol) em butanona (15 ml) foi adicionado a uma solução de 3-hidróxi-6-metil-2-nitropiridina (40,07 mg; 0,26 mmol) e K_2CO_3 anidro (43,10 mg; 0,35 mmol) em butanona (25 ml). O tratamento (ver procedimento geral) ofereceu 88,50 mg de 104 (quantitativo).

.Cristais (agulhas-marron), p.f. 129-132°C.

.IV (KBr, E-109, cm^{-1}): 1677, 1588, 1542, 1513, 1467, 1450, 1423, 1377, 1267, 1170, 1130, 1018, 849, 830, 707.

.RMN- ^1H (CDCl_3 , E-110, δ): tabela 31, pg 122.

.RMN- ^{13}C (CDCl_3 , E-112, δ): tabela 31, pg 122, DEPT (E-113).

.EM (m/z, ab.rel., E-111): 346 $[\text{M}]^+$ (10), 300 (<1), 165 (100), 137 (4).

5.2. SÍNTESE DE 3-ARIL-2H-PIRIDO-[3,2-B][1,4]-OXAZINA.

Para a síntese dos derivados de piridoxazinas, utilizou-se a ciclização redutiva efetuada por Fe/AcOH, de acordo com o procedimento descrito para a obtenção de 3-aryl-2H-1,4-benzoxazinas (item 4.2).

105: 3-(4'-clorofenil)-6-metil-2H-pirido-[3,2-b][1,4]-oxazina.

A uma solução do β -ceto-éter 102 (22,32 mg; 0,07 mmol) em etanol (10 ml), adicionou-se Fe (pó, 18,29 mg; 0,33 átomo-mg) e AcOH (0,03 ml; 0,58 mmol), mantendo-se em refluxo por 1:30 h. O tratamento do meio reacional (ver procedimento geral) forneceu um óleo, que submetido a CCD preparativa (hexano-AcOEt 30%), forneceu 6,77 mg 105 (36% de rendimento).

.óleo castanho.

.RMN-¹H (CDCl₃, E-140, δ): tabela 37, pg 127.

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-142, δ): tabela 38, pg 128, DEPT (E-143).

106: 3-(4'-metóxifenil)-6-metil-2H-pirido-[3,2-b][1,4]-oxazina.

A uma solução do β -ceto-éter 103 (55,08 mg; 0,17 mmol) em etanol (10 ml), adicionou-se Fe (pó, 43,77 mg; 0,78 átomo-mg) e AcOH (0,08 ml; 1,39 mmoles), mantendo-se em refluxo por 1 h. O tratamento do meio reacional (ver procedimento geral) forneceu um óleo castanho com uma substância absorvendo no UV longo (360 nm, 106a) e outra

absorvendo a λ 254 nm (106). A análise por CG-MS indicou uma razão de 6,6:1 (106:106a). Separação por CCD preparativa (hexano-AcOEt 30%), conduziu a 34,64 mg de 106 (74% de rendimento), e a 5,17 mg de 106a (11,1% de rendimento).

.óleo amarelo.

.IV (KBr, E-130, cm^{-1}): 3378, 1601, 1553, 1513, 1464, 1244, 1175, 1033, 838, 736.

.RMN- ^1H (CDCl_3 , E-131, δ): 1,41 (d, $J=6,9$ Hz, Me-2); 2,54 (s, Me-6); 3,87 (s, OMe); 5,53 (q, $J=6,9$ e 9 Hz, H-2); 6,97 (dd, $J=2,1$ e $6,9$ Hz, H-3',5'); 6,93 (d, $J=8,0$ Hz, H-8); 7,14 (d, $J=8,0$ Hz, H-7); 8,07 (dd, $J=2,1$ e $6,9$ Hz, H-2',6').

.RMN- ^{13}C (CDCl_3 , E-135, δ): tabela 36, pg 126.

.DEPT (E-136).

.EM (m/z , ab. rel., E-132): 268 [M] $^+$ (100), 267 (26), 253 (58), 132 (4), 107 (3).

106a: 3-(4'-metóxifenil)-6-metil-4H-pirido-[3,2-b][1,4]-oxazina.

.óleo amarelo.

.IV (KBr, E-133, cm^{-1}): 3412, 1609, 1510, 1476, 1264, 1174, 1072, 830, 739.

.RMN- ^1H (CDCl_3 , E-134a,b δ): 1,26 (s, Me-2); 2,37 (s, Me-6); 3,83 (s, OMe); 5,66 (sl, NH); 6,51 (d, $J=8,0$ Hz, H-7); 6,92 (dd, $J=2,1$ e $6,9$ Hz, H-3',5'); 6,99 (d, $J=8,0$ Hz, H-8); 7,42 (dd, $J=2,1$ e $6,9$ Hz,

H-2',6').

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-137, δ): tabela 36, pg 126.

.EM (m/z, ab.rel., E-138): 268 [M]⁺ (100), 267 (13), 253 (66), 132 (6), 107 (13).

107: 3-(3',4'-dimetóxfenil)-6-metil-2H-pirido-[3,2-b] [1,4]-oxazina.

A uma solução do β-ceto-éter 104 (31,70 mg; 0,09 mmol) em etanol (7 ml), adicionou-se Fe (pó, 25,60 mg; 0,46 átomo-mg) e AcOH (0,04 ml; 0,6 mmol), mantendo-se em refluxo por 1 h. O tratamento do meio reacional (ver procedimento geral) forneceu um óleo com 23,11 mg 107 (85% de rendimento).

.óleo amarelo.

.IV (KBr, E-139, cm⁻¹): 3440, 1597, 1557, 1516, 1465, 1450, 1269, 1246, 1168, 1022, 820, 735.

.RMN-¹H (CDCl₃, E-141, δ): tabela 37, pg 127.

.RMN-¹³C (CDCl₃, E-144, δ): tabela 38, pg 128.

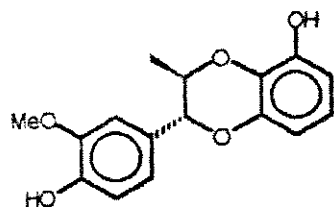
.DEPT (E-145), ¹H-¹³C-(HETCOR, E-146).

.EM (m/z, ab.rel., E-147): 298 [M]⁺ (49), 297 (8), 283 (13), 163 (2), 137 (2).

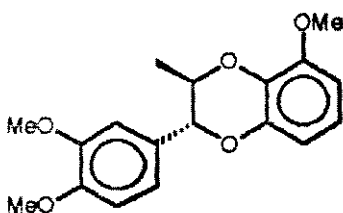
ADENDO: ATIVIDADE BIOLÓGICA

Os ensaios de atividade biológica foram efetuados *in vitro*, utilizando-se promastigotos de *Leishmania donovani*⁹. Os resultados preliminares realizados na Escola de Higiene e Medicina Tropical da Universidade de Londres, encontram-se abaixo. Apesar do pequeno número de ensaios, observou-se que 8,4'-oxineolignanas metilênicas em C-7, natural (isoladas anteriormente de *V. pavonis*¹⁴) ou sintéticas¹⁵, bem como o composto 1,4-benzodioxânico fenólico, 65, apresentaram atividade antileishmaniose semelhantes a surinamensina, 1, e derivados sintéticos alcoólicos ou cetônicos no carbono C-7.

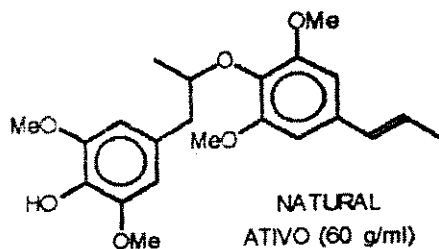
Os ensaios anti-inflamatórios (anti-PAF) foram efetuados pelo Prof. Dr. Boris Vargaftig do Instituto Pasteur, França. Os resultados de atividade anti-inflamatória não foram significativos (B. Vargaftig, comunicação pessoal) para compostos benzodioxânicos (65 e 67) e frações ricas em lignóides de *V. oleifera*.



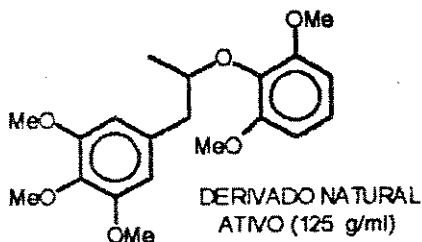
65 (62µg/ml)



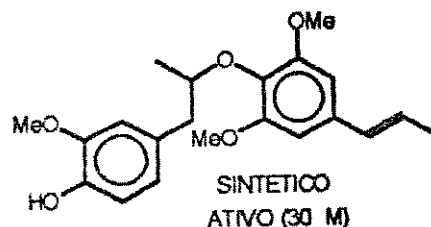
67 (ativo, 500µg/ml)



NATURAL
ATIVO (60 g/ml)



DERIVADO NATURAL
ATIVO (125 g/ml)



SINTETICO
ATIVO (30 M)

BIBLIOGRAFIA

1. Whiting, D.A. (1990) *Lignans, Neolignans, and Related Compounds*, *Nat. Prod. Rep.* 7, 349.
2. Zhang, Y.-L., Shen, Y.-C., Wang, Z.-Q., Chen, H.-X., Guo, X., Cheng, Y.-C. e Lee, K.-H. (1992) *Antitumor Agents*, 130: *Novel 4 β -Arylamino Derivatives of 4'-Didemethoxy-3,'4'-Dioxo-4-Deoxypodophyllotoxin as Potent Inhibitors of Human DNA Topoisomerase II*, *J. Nat. Prod.* 55, 1100.
3. Barata, L.E.S., Santos, L.S., Fernandes, A.M.A.P., Ferri, P.H., Queiroz Paulo, M., Neal, H. e Jordan, M.C. (1991) *Natural and Synthetic Bioactive Neolignans*, *II Simpósio Brasileiro-Alemão de Produtos Naturais*, Hannover.
4. Barata, L.E.S., Baker, P.M., Gottlieb, O.R. e Rúveda, E.A. (1978) *Neolignans of Virola surinamensis*, *Phytochemistry* 17, 783.
5. Oliveira, M.M. e Sampaio, M.R.P. (1978) *Ação da Lignana Virolina e Derivados em Leucemia Experimental*, *Ciênc. e Cult.* 32, 104.
6. Santos, L.S. (1990) *Síntese e Atividade Biológica de Neolignanas*

8.o.4', *Derivados e Compostos Correlatos*, Tese de Doutorado, IQ/UNICAMP.

7. Braquet, P., Mencia-Huerta, J.M., Chabrier, P.E., Touqui, L. e Vergaftig, B.B. (1987) *The Promise of the Platelet-Activating Factor*, *ISI Atlas Science Pharmacol.* 187.

8. Fierro, I.M., Santos, L.S., Cruz, H.N., Silva, P.M.R.R., Lima, M.C.R., Martins, M.A., Barata, L.E.S. e Cordeiro, R.S.B. (1989) *LS-SI, a Synthetic Derived Neolignan, a Potent PAF-Acether Antagonist Compound*, Simpósio Sino-Brasileiro de Química e Farmacologia de Produtos Naturais, Rio de Janeiro.

9. Paine, A., Santos, L.S., Ferri, P.H., Barata, L.E.S., Phillipson, J.D., Croft, S. (1993) *Anti-Leishmanial Activity of Neolignans from Virola Species and Synthetic Analogues Related to Neolignans from Virola surinamensis* (a ser submetido).

10. Klein, L.L., Yeung, C.M., Chu, D.T., McDonald, E.J., Clement, J.J. e Plattner, J.J. (1991) *Synthesis and Antitumor Activity of Structural Analogues of the Epipodophyllotoxins*, *J. Med. Chem.* 34, 984.

11. Ferri, P.H. (1988) *Neolignanas e Arilpropanóide das Folhas de Virola pavonis*, Tese de Mestrado, IQ/UNICAMP.

12. Merlini, L., Zanarotti, A., Pelter, A., Rochefort, M.P. e

Hansel, H. (1980) Benzodioxans by Oxidative Phenol Coupling: Synthesis of silybin, *J.Chem.Soc., Perkin Trans I*, 775.

13. Queiroz Paulo, M. (1983) Estudo Fitoquímico das Folhas de *Virola surinamensis* (Rol.)Warb. e *Osteophloeum platyspermum* (A.DC.) Smith, IQ/UNICAMP.

14. Ferri, P.H. e Barata, L.E.S. (1991) (-)-Di-De-O-methylgrandisin, a Lignan from *Virola pavonis* Leaves, *Phytochemistry* 30, 4204.

15. Ferri, P.H. e Barata, L.E.S. (1992) Neolignans and a Phenylpropanoid from *Virola pavonis* Leaves, *Phytochemistry* 31, 1375.

16. Santos, L.S. e Barata, L.E.S. (1991) Determination of Absolute Configuration of (+)-Surinamensin via Diastereomeric O-Methyl Mandelic Esters, *J.Braz.Chem.Soc.* 1, 47.

17. Whiting, D. A. (1987) Lignans, Neolignans, and Related Compounds, *Nat.Prod.Rep.* 4, 499.

18. Zanaroti, A. (1982) Preparation and Reactivity of 2,6-Dimethoxy-4-allylidene-2,5-cyclohexadien-1-one (Vinyl quinone methide): A Novel Synthesis of Synapyl Alcohol, *Tetrahedron Lett.* 23, 3815.

19. Haworth, R.D. (1942) *The Chemistry of the Lignan Group of*

Natural Products, *J.Chem.Soc.* 448.

20. Gottlieb, O.R. (1972) *Chemosystematics of the Lauraceae*, *Phytochemistry* 11, 1537.

21. Gottlieb, O.R. (1978) *Neolignans*, *Fortschr.Chem.Org.Naturst.* 35, 1

22. Whiting, D.A. (1985) *Lignans and Neolignans*, *Nat.Prod.Rep.* 2, 191.

23. Moss, G.P. (1989) *Nomenclature of Lignans and Neolignans*, *IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature* 25.2, 1.

24. Umezawa, T., Davin, L.B., Yamamoto, E., Kingston, D.G.I. e Lewis, N.G. (1990) *Lignan Biosynthesis in Forsythia Species*, *J.Chem.Soc., Chem.Commun.* 1405.

25. Davin, L.B., Bedgar, D.L., Katayama, T. e Lewis, N.G. (1992) *On the Stereoselective Synthesis of (+)-Pinoresinol in Forsythia suspensa from its Achiral Precursor, Coniferyl Alcohol*, *Phytochemistry* 31, 3869.

26. Katayama, T., Davin, L.B. e Lewis, N.G. (1992) *An Extraordinary Accumulation of (-)-Pinoresinol in Cell-Free Extracts of Forsythia intermedia: Evidence for Enantiospecific Reduction of (+)-*

Pinoresinol, *Phytochemistry* 31, 3875.

27. Bezuidenhoudt, S.C., Bezuidenhoudt, B.C.B., Brandt, E.V. e Ferreira, D. (1988) *Oligomeric Isoflavonoids, Part 2, Structure and Synthesis of Xanthocercin-A and B, the First Isoflavono-Lignoids*, *J.Chem.Soc., Perkin Trans I* 1237.

28. Fukuyama, Y., Otsoshi, Y., Nakamura, K., Kodama, M., Sugawara, M. e Nagasawa, M. (1990) *Structures of Eudesmagnolol and Eudeshonokiol, Novel Sesquiterpene-Neolignans Isolated from Magnolia obovata*, *Chem.Lett.* 295.

29. Fukuyama, Y., Otsoshi, Y., e Kodama, M. (1989) *New Neurotrophic Sesquiterpene-Neolignans from Magnolia obovata*, *Tetrahedron Lett.* 30, 5907.

30. Axelson, M., Sjoval, J., Gustafsson, B.E. e Setchell, K.D.R. (1982) *Nature* 290, 659.

31. MacRae, W.D. e Towers, G.H.N. (1984) *Biological Activities of Lignans*, *Phytochemistry* 23, 1207.

32. Konno, C., Xue, H.-Z., Lu, Z.-Z., Ma, B.-X., Erdelmeier, C.A.J., Che, C.-T., Cordell, G.A., Soejarto, D.D., Waller, D.P. e Fong, H.H.S. (1989) *1-Aryl Tetralin Lignans from Larrea tridentata*, *J.Nat.Prod.* 52, 1113.

33. Kikuchi, T., Kadota, S., Yanada, K., Tanaka, K., Watanabe, K., Yoshizaki, M., Yokoi, T. e Shingu, T. (1983) *Isolation and Structure of Magnosalin and Magnoshinin, New Neolignans from Magnolia salicifolia Maxim*, *Chem. Pharm. Bull.* 31, 1112.

34. Iwakami, S., Wu, J.-B., Ebizuka, Y. e Sankawa, U. (1992) *Platelet Activating Factor (PAF) Antagonists Contained in Medicinal Plants: Lignans and Sesquiterpenes*, *Chem. Pharm. Bull.* 40, 1196.

35. Tsuruga, T., Ebizuka, Y., Nakajima, J., Chun, Y.-T., Noguchi, H., Itaka, Y. e Sankawa, U. (1991) *Biologically Active Constituents of Magnolia salicifolia: Inhibitors of Induced Histamine Release from Rat Mast Cells*, *Chem. Pharm. Bull.* 39, 3265.

36. Sakurai, H., Nikaido, T., Ohmoto, T., Ikeya, Y. e Mitsuhashi, H. (1992) *Inhibitors of Adenosine 3',5'-Cyclic Monophosphate Phosphodiesterase from Schisandra chinensis and the Structure Activity Relationship of Lignans*, *Chem. Pharm. Bull.* 40, 1191.

37. Iwakami, S., Ebizuka, Y. e Sankawa, U. (1990) *Lignans and Sesquiterpenoids as PAF Antagonists*, *Heterocycles* 30, 795.

38. Pompipom, M.M., Bugianesi, R.L., Brooker, D.R., Yue, B.-Z., Hwang, S.-B. e Shen, T.-Y. (1987) *Structure-Activity Relationship of Kadsurenone Analogues*, *J. Med. Chem.* 30, 136.

39. Girotra, N.N., Biftu, T., Ponpipom, M.W., Acton, J.J., Alberts, A.W., Bach, T.N., Ball, R.G., Bugianesi, R.L., Parsons, W.H., Chabala, J.C., Davies, P., Doebber, T.W., Doherty, J., Graham, D.W., Hwang, S.-B., Kuo, C.H., Lam, M.-H., Luell, S., MacIntyre, D.E., Meurer, R., Roberts, C.D., Sahoo, S.P. e Wu, M.S. (1992) *Development, Synthesis, and Biological Evaluation of (-)-Trans-(2S,5S)-2-[3-[(2-Oxypropyl)sulfonyl]-4-n-propoxy-5-(3-Hydroxypropoxy)-phenyl]-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)tetrahydrofuran, a Potent Orally Active Platelet-Activating Factor (PAF) Antagonist and its Water-Soluble Prodrug Phosphate Ester*, *J. Med. Chem.* 35, 3474.
40. Bosmans, J.-P., Van der Eycken, J. e Vandewalle, M. (1989) *The Synthesis of 2-Azapodophyllotoxins*, *Tetrahedron Lett.* 30, 3877.
41. Morimoto, T., Chiba, M. e Achiwa, K. (1992) *Development of Modified Chiral Dioxolane Bisphosphine Ligands and their Use in Efficient Asymmetric Synthesis of Naturally Occurring Lignans, Heterocycles* 33, 435.
42. Ward, R.S. (1990) *Asymmetric Synthesis of Lignans*, *Tetrahedron* 46, 5029.
43. Rodrigues, W.A., (1980) *Revisão Taxonômica das Espécies de Virola Aublet (Myristicaceae) do Brasil*, *Acta Amazonica* 10, 1.
44. Paulino Filho, H.F. (1985) *Ecologia Química da Família*

Myristicaceae, Tese de Doutorado, IQNUSP.

45. Citado na Ref. 43, pg. 86.

46a. Fernandes, A.M.A.P. (1991) *Isolamento e Identificação de Neolignanas das Folhas de Virola oleifera (Schott) A.C. Smith, 1^o e 2^o Relatório-FAPESP (Proc. Nº 90/2879-6).*

b. Fernandes, A.M.A.P., Barata, L.E.S. e Ferri, P.H. (1993) *Lignans and a Neolignan from Virola oleifera Leaves, Phytochemistry* (no prelo).

47. Andrade, M. A., Santos, L.S., Bastos, J.K. e Saati, S.J. (1992) *Efeito de Extratos e Substâncias Obtidas de Virola michelli sobre Modelo de Nocicepção e Estado Edematogênico, Anais do XII Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil* 48.

48. Cool, J.C. e Bowden, B.F. (1986) *The Application of Vacuum Liquid Chromatography to the Separation of Terpene Mixtures, J. Nat. Prod.* 49, 934.

49. Pelletier, S.W., Chokshi, H.P. e Desai, H.K. (1986) *Separation of Diterpenoid Alkaloid Mixtures using Vacuum Liquid Chromatography, J. Nat. Prod.* 49, 892.

50. Sarkanen, K.V. e Wallis, A.F.A. (1973) *PMR Analysis and*

Conformation of 2,5-bis-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4-dimethyltetrahydrofuran Isomers, *J.Heterocyclic Chem.* 10, 1025.

51. Urzúa, A., Freyer, A. e Shamma, M. (1987) 2,5-Diaryl-3,4-dimethyltetrahydrofuranoid Lignans, *Phytochemistry* 26, 1509.

52. Hughes, G.K., Ritchie, E. (1954) The Chemical Constituents of *Himantandra* Species, *Aust.J.Chem.* 7, 104.

53. Achenbach, H., Grobß, J., Dominguez, X.A., Cano, G., Verde Star, J., Brussolo, L.C., Muñoz, G., Salgado, F. e López, L. (1987) Lignans, Neolignans and Norneolignans from *Krameria cystisoides*, *Phytochemistry* 26, 1159.

54. Braz Filho, R., Mourão, J.C., Gottlieb, O.R. e Maia, J.G.S. (1976) Lanthanide Induced Shifts as an Aid in the Structural Determination of Eusiderins, *Tetrahedron Lett.* 1157.

55. Bowden, B.F., Ritchie, E. e Taylor, W.C. (1972) Constituents of *Eupomatia* Species. II. Isolation and Structure Determination of Further Eupomatenoid Lignans from the Bark of *Eupomatia laurina*, *Aust.J.Chem.* 25, 2659.

56. Aiba, C.J. e Gottlieb, O.R. (1975) Synthesis of (+)-Licarin-B, *Phytochemistry* 14, 253.

57. McCfedic, R.S., Ritchie, E. e Taylor, W.C. (1969) *Constituents of Eupomatia Species. The Structure and Synthesis Eupomatene, a Novel Type from Eupomatia laurina R.Br., Aust.J.Chem. 22, 1011.*
58. Watanabe, M., Kawanishi, K., Akiohi, R. e Furukawa, S. (1991) *A Regioselective Lithiation of Ortho-Cresols Using the Bis(dimethylamino)phosphoryl Group as a Directing Group: General Synthesis of 2,3-dihydrobenzoblfurans Including Naturally Occurring Neolignans, Chem Pharm. Bull. 39, 3123.*
59. Fonseca, S.F. (1980) *RMN-¹³C de Lignanas da Araucaria angustifolia, de Neolignanas Ariltetralínicas e Tetraidrofurânicas e de Derivados de Podofilotoxinas, Tese de Doutorado, IQ/UNICAMP.*
60. Pelter, A, Stainton, A.P. e Barber, M. (1966) *The Mass Spectra of Oxygen Heterocycles (III). An Examination of Simple Lignans, J.Heterocyclic Chem. 3, 191.*
61. Breitmaier, E. e Voelder, W. (1987) *Carbon-13 NMR Spectroscopy, 3rd ed. New York, VCH Publishers.*
62. Nakatani, N., Ikeda, K., Kikuzaki, H., Kido, M e Yamaguchi, Y (1988) *Diaryldimethylbutane Lignans from Myristica argentea and their Antimicrobial Actions against Streptococcus mutans, Phytochemistry 27, 3127.*

63. Lopes, L.M.X., Yoshida, M. e Gottlieb, O.R. (1984) *Further Lignoids from Virola sebifera*, *Phytochemistry* 23, 2647.
64. Cavalcante, S.H., Fernandes, D., Paulino Filho, H.F., Yoshida, M. e Gottlieb, O.R. (1985) *Lignoids from the Fruit of Three Virola Species*, *Phytochemistry* 24, 1865.
65. Moro, J.C., Fernandes, J.B., Vieira, P.C., Yoshida, M., Gottlieb, O.R. e Gottlieb, H.E. (1987) *Neolignans from Nectandra puberula*, *Phytochemistry* 26, 269.
66. Tanaka, M., Mitsuhashi, H. e Wakamatsu, T. (1992) *A Practical Method for the Oxidative Coupling of Aromatic Compounds*, *Tetrahedron Lett.* 33, 4161.
67. Krauss, A. e Taylor, W.C. (1992) *Intramolecular Oxidative Coupling of Aromatic Compounds. IV. Oxidative of Non-Phenolic Substrates*, *Aust. J. Chem.* 45, 935.
68. Krauss, A. e Taylor, W.C. (1992) *Intramolecular Oxidative Coupling of Aromatic Compounds. III. Monophenolic Substrates*, *Aust. J. Chem.* 45, 925.
69. Nemethy, E.K., Lago, R., Hawkins, D. e Calvin M. (1986) *Lignans of Mirystica otoba*, *Phytochemistry* 25, 959.

70. Hobbs, T.T. e King, F.E. (1960) *The Chemistry of Extractives from Hardwoods. Part XXIX. Eusiderin, a Possible By-Product of Lignin Synthesis in Eusideroxylon zwageri*, J.Chem.Soc. 4732.

71. Krauss, A. e Taylor, W.C. (1991) *Intramolecular Oxidative Coupling of Aromatic Compounds. I. Oxidation of Diphenolic Substrates*, Aust.J.Chem. 44, 1307.

72. Kato, M.J., Yoshida, M. e Gottlieb, O.R. (1990) *Lignoids and Arylalkanones from Fruits of Virola elongata*, Phytochemistry 29, 1799.

73. Wallace, R., Porte, A.L. e Hodges, R. (1963) *Lignans from Myristica otoba. The Structures of Hydroxyotobain and Iso-otobain*, J.Chem.Soc. 1445.

74. Kuo, Y.-H., Lin, S.-T. e Wu, R.-E. (1989) *Three New Lignans from the Nutmeg of Myristica cagayanesis*, Chem.Pharm.Bull. 37, 2310.

75. Rao, K.V. e Rao, N.S.P. (1990) *Chemistry of Saururus cernuus, VI: Three New Neolignans*, J.Nat.Prod. 53, 212.

76. Chattopadhyay, S.K. e Rao, K.V. (1987) *Chemistry of Saururus cernuus, IV: Cyclooctadiene Systems Derived from Austrobailignan-5*, Tetrahedron Lett. 43, 669.

77. Krauss, A. e Taylor, W.C. (1991) *Intramolecular Oxidative Coupling of Aromatic Compounds. II. The Synthesis of (2RS,3SR)- and (2RS,3RS)-2,3-Dimethyl-1,4-bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)butan-1-one and the Determination of Stereochemistry*, *Aust. J. Chem.* 44, 1335.

78. Bhacca, N.S. e Stevenson, R. (1963) *The Constitution of Olobain*, *J. Org. Chem.* 28, 1638.

79. Urzúa, A. e Shamma, M. (1988) *The 4-Aryltetralones of Aristolochia chilensis*, *J. Nat. Prod.* 51, 117.

80. Nishiyama, A., Eto, H., Terada, Y., Iguchi, M. e Yamamura, S. (1983) *Anodic Oxidation of some Prophenylphenols: Synthesis of Physiologically Active Neolignans*, *Chem. Pharm. Bull.* 31, 2844.

81. Wallis, A.F.A. (1973) *Oxidation of (E)- and (Z)-2,6-Dimethoxy-4-propenylphenol Ethers of 1-Aryl propan-1,2-diols*, *Aust. J. Chem.* 26, 585.

82. Newton, R (1990) *The Chemist's Role in Drug Discovery, Education in Chemistry* 27, 130.

83. Quaglia, W., Pignini, M., Giannella, M., Melchiorre, C. (1990) *3-Phenyl Analogues of 2-[[[2-(2,6-dimethoxyphenoxy)ethyl]-amino]-methyl]-1,4-benzodioxan (WB 4101) as Highly Selective α_1 -Adrenoreceptor Antagonist*, *J. Med. Chem.* 33, 2946.

84. Ennis, M.D. e Ghazal, N.B. (1992) *The Synthesis of (+)- and (-)-Flesinoxan: Application of Enzymatic Resolution Methodology*, *Tetrahedron Lett.* 33, 6287.
85. Hibert, M.F., Gittos, M.W., Middlemiss, D.N., Mir, A.K. e Fozard, J.R. (1988) *Graphics Computer-Aided Receptor Mapping as a Predictive Tool for Drug Design: Development of Potent, Selective, and Stereospecific Ligands for the 5-HT_{1A} Receptor*, *J. Med. Chem.* 31, 1087.
86. Ennis, M.D., Baze, M.E., Smith, M.W., Lawson, C.F., McCall, R.B., Lahti, R.A. e Piercey, M.F. (1992) *Novel Indolodioxanes with Antihypertensive Effects: Potent Ligands for the 5-HT_{1A} Receptor*, *J. Med. Chem.* 35, 3058.
87. Hilbert, M. e Gittos, M (1986) *U.S. Patente 4612312*.
88. Silva, M.S., Barbosa Filho, J.M., Yoshida, M. e Gottlieb, O.R. (1989) *Benzodioxane and β -Aryloxy-Arylpropane Type Neolignans from *Licaria chrysophylla**, *Phytochemistry* 28, 3477.
89. Rodrigues, M.M., Fernandes, J.B., Braz Filho, R., Yoshida, M. e Gottlieb, O.R. (1984) *Structural Confirmation of Neolignans*, *Phytochemistry* 23, 667.
90. Hofer, O. e Wurz, G. (1992) *Lanthanide Induced Shifts of*

Aromatic 1,2,3-Trimethoxy Compounds: Conformational Analysis of Tetrahydrofurofuran-Lignans in Solution, *Monatsh.Chem.* 123, 105.

91. Fukuyama, Y., Hasegawa, T., Toda, M., Kodama, M. e Okazaki, H. (1992) *Structures of Americanol A and Isoamericanol A Having a Neurotrophic Property from the Seeds of Phytolacca americana*, *Chem.Pharm.Bull.* 40, 252.

92. Tanaka, H., Kato, I. e Ito, K. (1987) *Total Synthesis of Neolignans, Americanin A and Isoamericanin-A*, *Chem.Pharm.Bull.* 35, 3603.

93. Arnoldi, A. e Merlini, L. (1985) *J.Chem.Soc.Perkin Trans.I* 255.

94. Hikino, H., Kiso, Y., Wagner, H. e Fiebig, M. (1984) *Planta Med.* 50, 248.

95. Arisawa, M., Handa, S.S., McPherson, D.P., Lankin, D.A., Cordell, G.A., Fong, H.H.S. e Farnsworth, N.R. (1984) *Plant Anticancer Agents. XXIX. Cleomiscosin A from Sumaba multiflora, Soulamea soulameoid, and Matayba arborescens*, *J.Nat.Prod.* 47, 300.

96. Chen, M.T. (1988) *Xanthonolignans from Hypericum subalatum*, *Heterocycles* 27, 2589.

97. Monde, K., Kishimoto, M. e Takasugi, M. (1992) *Yurinelide, a*

Novel 3-Benzylidene-1,4-benzodioxin-2(3H)-one Phytoalexin from *Lilium maximowiczii*, *Tetrahedron Lett.* 33, 5395.

98. Hänsel, R., Schulz, J. e Pelter, A. (1975) Synthese des Dehydrosilybin-pentamethyläthers und verwandter Verbindungen, *Chem. Ber.* 108, 1482.

99. Zanarotti, A. (1982) Synthesis of a Flav-3-en-3-ol Via Cinnamylphenol, *Tetrahedron Lett.* 23, 3963.

100. Zanarotti, A. (1983) Synthesis and Reactivity of Lignin Model Quinone Methydes. Biomimetic Synthesis of 8.O.4' Neolignans, *J. Chem. Research (S)* 306.

101. Zanarotti, A. (1983) *J. Chem. Research (R)* 2619.

102. Merlini, L. e Zanarotti, A. (1975) A Biogenetically Patterned Synthesis of (+)-Eusiderin, *Tetrahedron Lett.* 3621.

103. Antus, S., Gottsegen, A., Kolonits, P. e Wagner, H. (1989) Total Synthesis of Two Naturally Occurring Neolignans of Potential Biological Activity, *Liebigs Ann. Chem.* 593.

104. Antus, S., Bauer, R., Gottsegen, A., Seligmann, O. e Wagner, H. (1987) Synthese von Americanin-D, *Liebigs Ann. Chem.* 357.

105. Antus, S., Baitz-Gács, E., Bauer, R., Gottsegen, A., Seligmann, O. e Wagner, H. (1989) *Regioselective Synthesis of 2- and 3-Aryl-1,4-benzodioxanes*, *Liebigs Ann.Chem.* 1147.

106. Iyer, M.R. e Trivedi, G.K. (1992) *Silver (I) Oxide Catalyzed Oxidation of o-Allyl- and o-(1-Propenyl)phenols*, *Bull.Chem.Soc.Jpn.* 65, 1662.

107. Stomberg, R e Lundquist, K. (1987) *The Crystal Structure of Trans-2,3-Dihydro-2-(4-hydroxy-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-7-methoxybenzofuran*, *Acta Chem.Scand., Ser. B41* 304.

108. Lange, R.G. (1962) *Cleavage of Alkyl o-Hydroxyphenyl Ethers*, *J.Org.Chem.* 27, 2037.

109. Bobzin, S.C. e Faulkner, D.J. (1991) *Aromatic Alkaloids from Marine Sponge Chelonaplysilla sp.*, *J.Org.Chem.* 56, 4403.

110. Belattar, A. e Saxton, J.E. (1992) *Total Synthesis of Heptacyclic Aspidosperma Alkaloids. Part 3. Synthesis of an Advanced Intermediate in the Synthesis of Alalakin*, *J.Chem.Soc.Perkin Trans I* 679.

111. Hashimoto, Y., Ishizaki, T. e Shudo, K. (1991) *A Multi-Centered Electrophile Formed from a Unique Biactive Cyclic Hydroxamic Acid, 4-Hydroxy-7-methoxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one*, *Tetrahedron* 47,

1837.

112. Matassa, V.G., Brown, F.J., Bernstein, P.R., Shapiro, H.S., Maduskuie, T.P., Cronk, L.A., Vacek, E.P., Yee, Y.K., Snyder, D.W., Krell, R.D., Lerman, C.L. e Maloney, J.J. (1990) *Synthesis and in Vitro LTD₄ Antagonist Activity of Bicyclic and Monocyclic Cyclopentylurethane and Cyclopentylacetamide N-Arylsulphonyl Amides*, *J. Med. Chem.* **33**, 2621.

113. Kotha, S. e Kuki, A (1992) *A New Synthetic Approach to Unusually Electron Rich α -Amino Acids*, *J. Chem. Soc., Chem Commun.* 404.

114. Radl, S e Bouzard, D. (1992) *Recent Advances in the Synthesis of Antibacterial Quinolones*, *Heterocycles* **34**, 2143.

115. Atarashi, S., Tsurumi, H., Fujiwara, T. e Hayakawa, I. (1991) *Asymmetric Reduction of 7,8-Difluoro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazine. Synthesis of a Key Intermediate of (S)-(-)-Ofloxacin (DR-3355)*, *J. Heterocyclic Chem.* **28**, 329.

116. Masuoka, Y., Asako, T., Goto, G. e Noguchi, S. (1986) *Synthesis of 3,4-Dihydro -2H-1,4-benzoxazine-2-acetates and Related Compounds*, *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 130.

117. Kawakita, T., Kuroita, T., Yasumoto, M., Sano, M., Inaba, K., Fukuda, T. e Tahara, T. (1992) *Synthesis and Pharmacology of*

3,4-Dihydro-3-oxo-1,4-benzoxazine-8-carboxamide Derivatives, a New Class of Potent Serotonin-3(5-HT₃) Receptor Antagonist, Chem. Pharm. Bull. 40, 624.

118. Kajino, M., Shibouta, Y., Nishikawa, K. e Meguro, K. (1991) *Synthesis and Biological Activities of New 2-Substituted 1,4-Benzoxazine Derivatives, Chem. Pharm. Bull. 39, 2896.*

119. Tawada, H., Sugiyama, Y., Ikeda, H., Yamamoto, Y. e Meguro, K. (1990) *Studies on Antidiabetic Agents. IX. A New Aldose Reductase Inhibitor, AD-5467, and Related 1,4-Benzoxazine and 1,4-Benzothiazine Derivatives; Synthesis and Biological Activity, Chem. Pharm. Bull. 38, 1238.*

120. Ager, I.R., Barnes, A.C., Danswan, G.W., Hairsine, P.W., Kay, D.P., Kennewell, P.D., Matharu, S.S., Miller, P., Robson, P., Rowlands, D.A., Tully, W.R. e Westwood, R. (1988) *Synthesis and Oral Antiallergic Activity of Carboxylic Acids Derived from Imidazo [2,1-c][1,4]benzoxazines, Imidazo[1,2-a]quinolines, Imidazo[1,2-a]quinoxalines, Imidazo[1,2-a]quinoxalinones, Pyrrolo[1,2-a]quinoxalinones, Pyrrolo[2,3-a]quinoxalinones, and Imidazo[2,1-b]benzothiazoles, J. Med. Chem. 31, 1098.*

121. Sastry, C.V.R., Ram, B., Jogibhukta, M., Krishnan, V.S.H., Singh, A.N., Reddy, J. G., Chaturvedi, S.C., Rao, P.S. e Shridhar, D.R. (1989) *Synthesis and Anthelmimtic Activity of some New*

3-Alkyl/Aryl/-Dioximidazolidinyl-benzoxazines/benzothiazines and
3-Heteroaryl-amino-benzoxazine/benzothiazine, *Ind. J. Chem.* 28B, 52.

122. Shridhar, D.R., Sastry, C.V.R., Bansal., O.P. e Rao, P.P.
(1986) Synthesis and Biological Activity of some New
N-(2H-1,4-benzoxazine- and benzothiazin-3-yl)-N'-arylureas,
Ind. J. Chem. 25B, 874.

123. Shridhar, D.R., Gandhi, S.S., Rao, K.S. e Singh, A.N. (1983)
Synthesis and Anthelmimtic Activity of some New 7-Isothiocya-
nato-3-N-Heterocyclyl/3-N, N-Disubstituted Amino-2H-1,4-
benzoxazine/benzothiazine, *Ind. J. Chem.* 22B, 303.

124. Shridhar, D.R., Gandhi, S.S. e Rao, K.S. (1982) Synthesis and
Anthelmimtic Activity of some New 7-(3-Heterocyclyl-2H-1,4-
benzoxazin-7-yl)-N'-Substituted-thioureas, *Ind. J. Chem.* 21B, 971.

125. Shridhar, D.R., Gandhi, S.S. e Rao, K.S. (1981) Synthesis of
some New Carbamates and Amidines Derived from 7-Amino-2-N,N-
disubstituted amino/Heterocyclyl-2H-1,4-benzoxazines as Possible
Anthelmintics, *Ind. J. Chem.* 20B, 1075.

126. Moderhack, D. e Stolz, K. (1986) Cycloaddition von N-Aryl-tert-
butylketeniminen an Nitrosobenzol sowie 2-Methyl-2-nitrosopropan,
Chem. Ber. 119, 3411.

127. Gotthardt, H. e Löhr, T. (1987) Reaktionen von N-Sulfinylaminen und Sulfinen mit Inaminen, *Liebigs Ann.Chem.* 189.
128. Chioccaro, F. e Novellino, E. (1985) Some New Aspects on the Chemistry of 1,4-Benzoxazines, *J.Heterocyclic Chem.* 22, 1021.
129. Chioccaro, F., Ponsiglione, E., Prota, G. e Thomson, R.H. (1976) Oxidative Behaviour of 3-Aryl-2H-1,4-Benzoxazines, *Tetrahedron* 32, 2033.
130. Banzatti, C., Heidempergher e Melloni, P. (1983) Synthesis of Phenyl-Substituted 2H-3,4-Dihydro-3-aminomethyl-1,4-benzoxazines. Intermediates for 1H-2,3,3a,4-Tetrahydroimidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-one Derivatives. Part II, *J.Heterocyclic Chem.* 20, 259.
131. Shridhar, D.R., Sastry, C.V.R., Bansal., O.P. e Rao, P.P. (1981) A Convenient One-Step Synthesis of 3-Aryl-2H-1,4-benzoxazines, *Synthesis* 912.
132. Shridhar, D.R., Ram, B. e Reddy, G.J. (1986) Potential Hypolipidemic Agents: Part IV-Synthesis and Hypolipidemic Activities of some New Ethyl 3-Aryl-2H-1,4-benzoxazin-7-yloxyalkanoates, *Ind. J. Chem.* 25B, 883.
133. Shridhar, D.R., Sastry, C.V.R., Bansal., O.P. e Rao, P.P. (1983) Antiinflammatory Agents: Part VIII-Synthesis of some 3-Aryl

2H-1,4-benzoxazine-6-alkanoic Acids and Methyl-4-(6-chloro-/6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)phenylacetates, *Ind. J. Chem.* 22B, 297.

134. Sabitha, G. e Rao, A.V. (1987) Synthesis of 3-Arylcoumarins, 2-Aroylbenzofurans and 3-Aryl-2H-1,4-benzoxazines under Phase-Transfer Catalysis Conditions, *Synthetic Commun.* 17, 341.

135. Shridhar, D.R., Rao, D.R.S., Rastogi, K. e Gandhi, S.S. (1986) Synthesis and Anthelmintic Acticity of some New Isothiocyanates, Carbamates and N'-Furoylthioureas Derived from 6-Amino-3-Aryl/Heteroary-2H-1,4-benzoxazines, *J. Ind. Chem. Soc.* 63, 761.

136. Battistoni, P., Bruni, P. e Fava, G. (1979) A General Method for the Synthesis of 3-Phenyl-2H-1,4-benzoxazines and 3-Phenyl-2H-3,4-dihydro-1,4-benzoxazines, *Synthesis* 220.

137. Battistoni, P., Bruni, P. e Fava, G. (1979) 3-Phenyl-2H-1,4-benzoxazine -4-oxides. Synthesis and Reduction, *Tetrahedron* 35, 1771.

138. March, J. (1985) *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 3rd ed., John Wiley & Sons.

139. Owsley, D. e Bloomfield, J.J. (1977) The Reduction of Nitroarenes with Iron/Acetic Acid, *Synthesis* 118.

140. Porter, O.N. (1985) *General Heterocyclic Chemistry Series, Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, 2nd, John Wiley & Sons.*
141. Nippon Redarii, K.K., Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 59,48,489 (1984); C.A: 101, 110931r (1985).
142. Gauthier, J.A., Jirkousky, L.L. (U.S. 4,492,697; 1985); C.A.: 102, 132054e (1985).
143. Heilmann, D. e Sicker, D. (1990) *Synthese neuer Cyclischer Hydroxamsäuren mit dem 1-Hydroxy-pyrido-[2,3-b][1,4]oxazin-2(1H)-on Grundgerüst, J.Prakt.Chem. 332, 264.*
144. Heilmann, D., Siehr, I., Beerbalk, H.-D. e Kempter, G. (1986) *1H, 3H-Pyrido-[2,3-b][1,4]-oxazine-2-one, Z. Chem. 26, 99.*
145. Clauson-Kass, N., Heide, H. e Olsen G. (1969) *Preparation of 2H-Pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ones and the Corresponding Dihydropyridooxazines, Acta Chem Scand. 23, 2322.*
146. (1982) *Pyridinol Derivatives, Annu Rep. Tohoku Coll. Pharm. 29, 51. C.A.: 99, 194899n*
147. *Aminoalkylpyridoxazines, Kayaku Antibiotics Research Co., Ltd., Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 6004,188 . C.A.: 102, 166764b.*

148. Jorgensen, A., Hammad, M. e Pedersen, E.B. (1986) *Phosphorus Pentoxide in Organic Synthesis. XXVIII. Synthesis of 2H-Pyridol[3,2-b] [1,4]-1,4-oxazin-3-amines*, *Chem.Scr.* 26, 613.

149. Barreiro, E.J. (1991) *A Importância da Síntese de Fármacos na Produção de Medicamentos*, *Quím. Nova* 14, 179.

150. Huang, Z.-T. e Wang, M.-X. (1992) *The Synthesis and Tautomerization of Ketene Aminals with Benzimidazoline Ring*, *Tetrahedron* 48, 2325.

151. Savignac, A., Bon, M. e Lattes, A. (1972) *Étude de Quelques Facteurs Intervenant dans L'Équilibre Imine-Énamine*, *Bull.Soc.Chim.* 3167.