

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

NEOLIGNANAS E ARILPROPANOIDE DAS FOLHAS DE

VIROLA PAVONIS (A.DC.) A.C. SMITH

TESE DE MESTRADO

Pedro Henrique Ferri

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

SETEMBRO/1988



Ao Hipólito F. Paulino Filho... agora entre os
rios e florestas

AGRADECIMENTOS:

Ao Barata pelo entusiasmo e dedicação ao estudo de plantas medicinais. Pela amizade, orientação e liberdade proporcionada durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Lourivaldo (CB/Asa) por muitas discussões e amizade.

A Luquinha com muito carinho. Ao Kaésares, Ricardin e ao Julião.

A profª Anita Marsaioli e aos profs. Paulo Imamura e Sebastião Fonseca pelas sugestões e estímulo.

Aos colegas dos laboratórios pelo apoio e convivência

A Paula, Sônia, Célia, Helena, Manuela e ao Cidão pelos espectros.

A Luiza e ao Siani.

A Ana Maria e ao Laurindo pelo apoio na datilografia e confecção da tese.

Ao CNPq, CAPES e UNICAMP pelo suporte financeiro.

RESUMO:

Autores: Pedro Henrique Ferri

Dr. Lauro E.S. Barata (orientador)

Endereço: Instituto de Química - UNICAMP

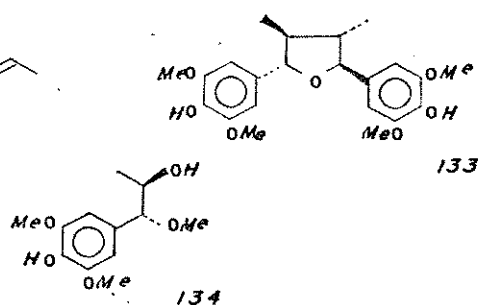
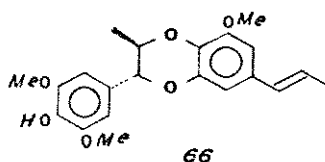
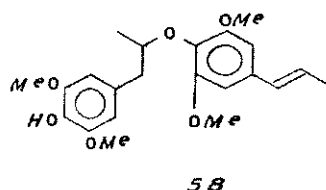
Caixa Postal: 6154, CEP: 13081, Campinas (SP)

Título: Estudo Fitoquímico e Síntese de Neolignanas das Folhas de Virola pavonis (A.DC.) A.C. Smith.

Virola pavonis é uma árvore da família Myristicaceae da região amazônica. De suas folhas, obteve-se os extratos brutos em hexano e diclorometano que após eliminação sistemática de clorofilas forneceram frações purificadas ricas em compostos neolignânicos. A separação cromatográfica dessas frações conduziu ao isolamento de três neolignanas: 1-(4-hidróxi-3,5-dimetóxfenil)-2-(2,6-dimetóxi-4-E-propenilfenóxi)propano (58); 3-(4-hidróxi-3,5-dimetóxfenil)-2-metil-8-metóxi-6-E-propenil-1,4-benzodioxano (66); 2,5-bis-(4-hidróxi-3,5-dimetóxfenil)-3,4-dimetiltetraidrofurano (133), e um arilpropanóide: 1-(4-hidróxi-3,5-dimetóxfenil)-1-metóxi-2-hidróxiopropano (134). Destes compostos, 133 e 134 são produtos naturais inéditos.

Outras neolignanas (β -arilóxiarilpropânicas e benzofurânicas) e compostos benzodioxânicos modelo foram obtidas por síntese via intermediários quinonametídeos resultantes do acoplamento oxidativo de fenóis em Ag₂O-benzeno.

A investigação de atividade biológica mostrou que a neolignana tetraidrofurânica natural, 133, apresentou atividade antagonista do PAF (Fator de Agregação de Plaquetas), no modelo de permeabilidade vascular, em ratos.



ABSTRACT

Pedro Henrique Ferri

Dr. Lauro E.S. Barata (orientador)

Instituto de Química - UNICAMP

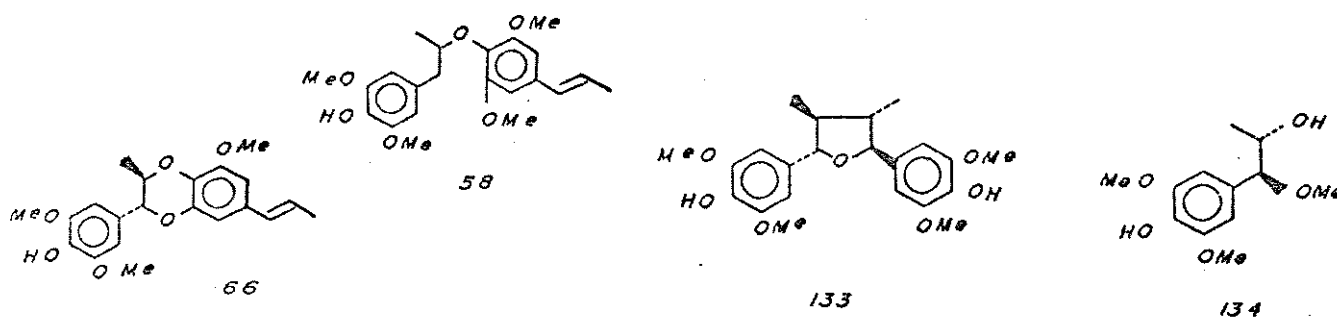
Caixa Postal: 6154, CEP: 13083, Campinas (SP)

Title : Phytochemical study and synthesis of neolignans from Virola pavanis (A.DC.) A.C. Smith leaves.

Virola pavanis is a tree that belongs to the family Myristicaceae native to from the Amazon region. From it leaves, crude extracts were obtained in hexane and dichloromethane which after systematic elimination of chlorophylls yielded purified fractions rich in neolignan compounds. The chromatographic separation of these fractions led to the isolation of three neolignans: 1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2-(2,6-dimethoxy-4-E-propenylphenoxy)propane (58); 3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2-methyl-8-methoxy-6-E-propenyl-1,4-benzodioxane (66); 2,5-bis-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-3,4-dimethyltetrahydrofuran (133), and an arylpropane: 1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methoxy-2-hydroxypropane (134). Of these compounds, 133 and 134 are new natural products.

Other neolignans (β -aryloxyarylpropane and benzofuranic) and benzodioxanic model compounds were obtained through synthesis via quinone methide intermediates resulting from phenol oxidative coupling in Ag₂O-benzene.

The biological activity investigation showed that the natural tetrahydrofuranic neolignan, 133, presented PAF (Platelet Aggregation Factor) antagonist activity in vascular permeability model in rats.



ABREVIATURAS:

Bz	- benzeno
CCDA	- cromatografia de camada delgada analítica
CCDP	- cromatografia de camada delgada preparativa
E.M.	- espectrometria de massa
ξ	- absortividade molar
hex.	- hexano
h.	- hora
IV	- infravermelho
l	- litro
L	- comprimento
min.	- minuto
PAF	- Fator de Agregação de Plaquetas
p.f.	- ponto de fusão
Pr(fod) ₃	- <i>TRIS(HEPTAFLUORODIMETILOCTADIENATO)DE PRASEODIMIO</i>
rend.	- rendimento
RMN- ¹ H	- Ressonância Magnética Nuclear de Próton
RMN- ¹³ C	- Ressonância Magnética Nuclear de ¹³ C
THF	- tetraidrofurano
T.a	- temperatura ambiente
UV	- ultravioleta
<u>V.</u>	- <u>Virola</u>
ϕ_i	- diâmetro interno

ÍNDICE:

	Pág.
Resumo	iv
Abstract	v
Abreviaturas	vi
INTRODUÇÃO	1
PARTE I: A Planta e seus Constituintes Químicos	
I.1 Introdução	16
I.2 Determinação estrutural de 58	18
I.3 Determinação estrutural de 66	26
I.4 Determinação estrutural de 133	36
I.5 Determinação estrutural de 134	47
PARTE II: Acoplamento Oxidativo de Fenóis	
II.1 Introdução	52
A. Obtenção de Neolignanas a partir do Acoplamento Oxidativo de Fenóis	55
II.2 Síntese de Compostos Benzodioxânicos	68
II.3 Síntese de Neolignanas β -arilóxiaril- propânicas	71
A. Síntese da Neolignana 176	71
B. Síntese de 58	73
C. Síntese de 177	77
II.4 Síntese de Neolignanas Benzofurânicas	79
PARTE III: Experimental	
III.1 Especificação dos Materiais e Instrumentos Utilizados	82
III.2 Procedimento Utilizado no Estudo das Folhas de <u>V. pavonis</u>	84
A. Extração dos Constituintes	84
B. Eliminação de Clorofilas	85
C. Tratamento por Claisen Modificado	86
III.3 Isolamento dos Constituintes Químicos de <u>V. pavonis</u>	86
A. Estudo Cromatográfico da FRAÇÃO II	89
B. Estudo Cromatográfico da FRAÇÃO IV	89
III.4 Reações de Derivação	92
A. Acetilação	92
B. Metilação	93
III.5 Síntese de Neolignanas e Modelos	94
III.6 Dados Obtidos das Substâncias Naturais e seus Derivados	106
CONCLUSÃO	113
BIBLIOGRAFIA	114
ANEXO - Atividade Biológica	124
ESPECTROS	129

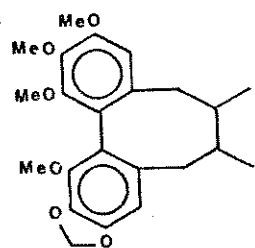
INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

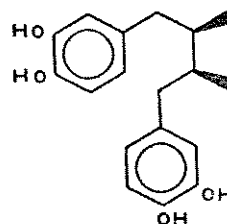
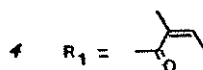
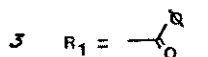
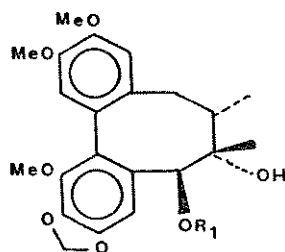
O estudo fitoquímico de plantas medicinais tem levado ao isolamento de diversos compostos apresentando atividades biológicas promissoras ¹. Dentre esses compostos, as neolignanas⁶ têm assumido lugar de destaque como fonte potencial de novos agentes terapêuticos ²⁻⁵.

O ácido meso-nordiidroguairético ¹, isolado de espécies do gênero Larrea (Zygophyllaceae) foi descrito como um dos mais poderosos metabólitos antineoplásicos "in vitro" ²⁻⁵. A substância possui atividade farmacológica antimicrobiana e bioquímica surpreendentemente variada, inibindo enzimas que participam da glicólise e das reações de transferência de energia associada com a fosforilação ^{2,3}.

Os frutos de espécies do gênero Schisandra (Schisandraceae), utilizados na medicina tradicional chinesa como antitussivo ⁴, forneceram uma série de neolignanas do tipo dibenzociclooctânicas que têm sido utilizadas para suavizar os efeitos tóxicos de drogas, facilitando a função e a regeneração do parênquima do fígado ². Como exemplo, citam-se a esquizandrina B, ² e as esquizanterinas A, ³ e B ⁴. As duas últimas têm demonstrado efeito protetor para o fígado em pacientes portadores de hepatite virótica ².



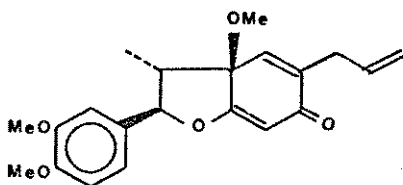
2



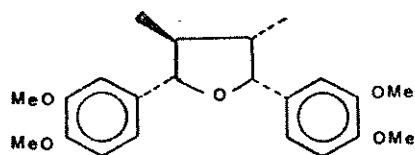
1

Recentemente, a descoberta de um fosfolipídeo denominado PAF (fator de agregação de plaquetas) que pode atuar como mediador de processos inflamatórios, respiratórios e nas desordens cardiovasculares e, a verificação de que produtos naturais de plantas atuam farmacologicamente como seus antagonistas tem causado grandes expectativas quanto a suas aplicações clínicas ^{7,8}.

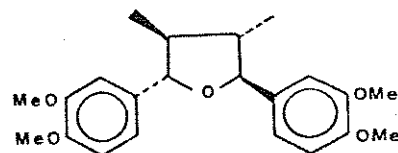
Verificou-se que as neolignan Kadsurenona ⁸ 5, isolada de Piper futokadsura (Piperaceae), e as tetraidrofuranicas: (+)-Veraguensina ⁹ 6 e (-)-galbelgina ⁹ 7, encontradas em espécies do gênero Virola ³⁴ (Myristicaceae), apresentaram surpreendentes atividades anti-PAF.



5



6



7

Estudos em cobaias demonstraram que a Kadsurenona 5, a que se comportou como a mais ativa, apresentou atividade trombolítica, anti-inflamatória, anti-alérgica e preveniu tanto o choque endotóxico quanto a deterioração das funções cardíacas mediadas pelo PAF ⁹.

Além disso, há evidências de que o PAF e seus antagonistas estejam envolvidos na interação célula-célula, importantes na disseminação de neoplasias e no controle da resposta imune ⁹.

As neolignanas que têm demonstrado possuir atividades biológicas estão representadas no quadro 1. Com exceção de 54, 55 e 56, todas as outras mencionadas ocorrem naturalmente e foram isoladas de plantas superiores ^{2-6, 9}.

As neolignanas podem também, justificar determinadas informações etnofarmacológicas, por exemplo, a utilização de preparações envolvendo o uso de produtos derivados da família Myristicaceae ^{10,11,13}, da região amazônica, na terapêutica de dermatoses e como estimulante cerebral ¹² (quadro 2).

Os estudos fitoquímicos efetuados com espécies da família Myristicaceae têm demonstrado a ocorrência de neolignanas em diferentes partes da planta principalmente àquelas do gênero Virola ¹³ (quadro 3).

Esta família de plantas com cerca de 420 espécies encontra-se distribuída em grupos geograficamente definidos: Na Ásia, na África e Madagascar e na América ¹³.

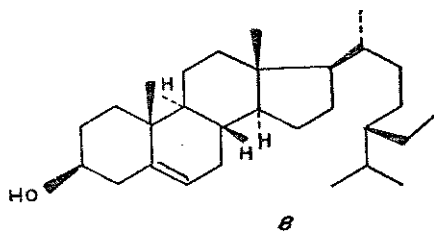
O gênero Virola, na América, ocorre com quatro outros gêneros (Compsonera, Otoba, Iryanthera e Osteophloeum) e possui o maior número de espécies, tendo ampla dispersão no continente ¹⁴.

O interesse etnofarmacológico pelo gênero Virola ficou evidente com o isolamento de alcalóides triptamínicos e -carbolínicos como os responsáveis pelos efeitos alucinogênicos dos rapés utilizados pelos indígenas do alto Amazonas 14-18 (quadro 4).

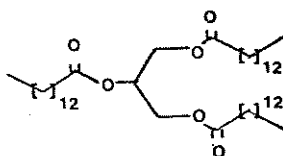
Tais efeitos tóxicos, decorrem da inibição de amino-oxidases 19, levando a alterações no Sistema Nervoso Central.

Subsequentemente, a análise química de espécies do gênero Virola evidenciou compostos da classe dos flavonóides 13,20-24 (quadro 5), frequentemente encontrados no tronco e da qual lhes atribuem atividades antimicrobianas e ictiotóxicas 25. Particularmente, os virolanóis, típicos desse gênero, atuam prevenindo e/ou retardando o crescimento das larvas de mosquitos transmissores de malária 25.

Dos compostos terpênicos, β -sitosterol, 8 é o mais frequente e tem sido encontrado na maioria de suas espécies 13.



Das sementes de algumas espécies de Virola se obtém uma gordura, genericamente denominada "sebo de ucuuba", que é explorada comercialmente por indústrias de cosméticos 26 e empregada na medicina popular, no tratamento de diversas enfermidades (vide quadro 2). O valor desta gordura deve-se a alta concentração de triglicerídeos, principalmente de trimiristina 9.



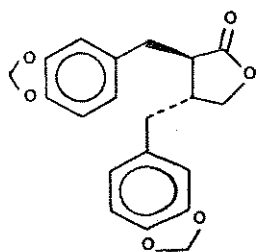
9

Além de triglicerídeos, estão presentes ácidos graxos, ésteres de cadeia longa, estilbenos, alquilacil- e arilacilfloroglucinóis 13,21,27-29 (quadro 6).

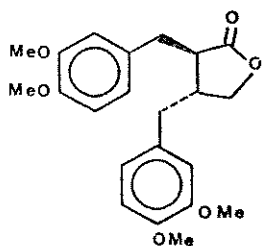
As lignanas, uma classe de compostos intimamente relacionados às neolignanas e apresentando diversas atividades biológicas ² são encontradas, no gênero Virola, predominantemente nos frutos 13.

As lignanas do tipo furofurânica ³⁰ contribuem com maior número de compostos e ocorrem, no gênero Virola, juntamente com os subgrupos estruturais das dibenzilbutânicas, dibenzilbutirolactônicas e tetraidrofurânicas 13,28 (quadro 7).

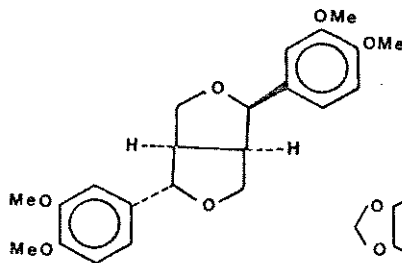
Investigações sobre a atividade biológica desses compostos demonstraram ação inseticida das lignanas dibenzilbutirolactônicas 31, 10 e 11, e sinérgicas com inseticidas (p.ex. piretrinas) as furofurânicas ³², 12 e 13.



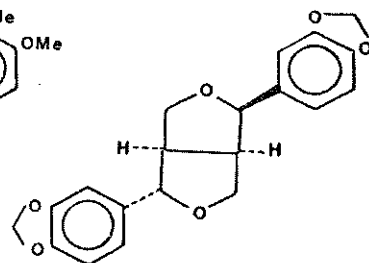
11



10

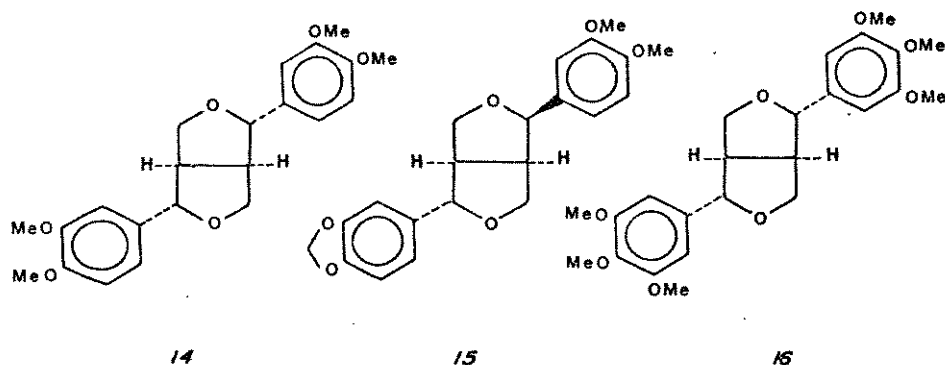


12



13

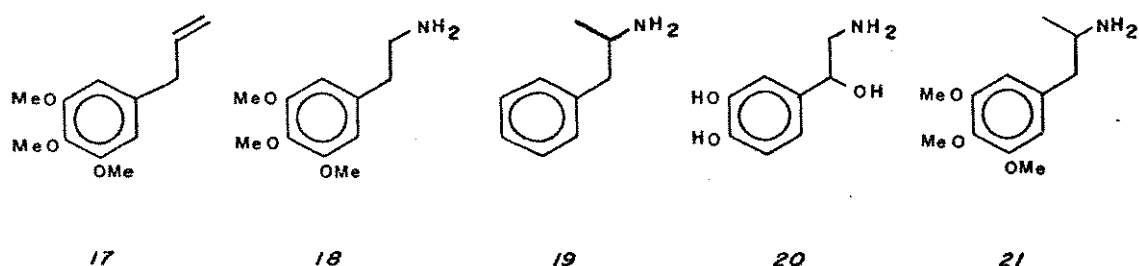
O éter dimetílico do pinoresinol 14 e compostos relacionados apresentaram atividade antagonista aos receptores do PAF em ensaios "in vitro" ⁷. Das lignanas furofurânicas testadas a fargesina 15, o éter dimetílico do pinoresinol B (yangambina) 16, juntamente com 14, ocorrem em espécies de Virola 21,28,33 o que evidencia a importância do estudo fitoquímico e, paralelamente, da investigação de atividade biológica de representantes deste gênero.



Apesar da grande diversidade estrutural de lignóides, elemicina 17, obtida das folhas de V. surinamensis ³⁴, até o momento, é o único arilpropanóide isolado no gênero Virola.

A similaridade química e estrutural desse arilpropanóide com substâncias psicoativas, em particular, a mescalina 18, derivados de anfetamina 19 e norepinefrina 20, incentivaram a pesquisa de suas atividades biológicas.

A investigação do metabolismo da elemicina, 17, em ratos, demonstrou a sua bioconversão em 3,4,5-trimetóxi-anfetamina 21, uma substância de reconhecida ação psicoestimulante ³⁵.

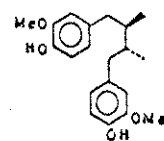


O interesse que desperta essas informações e o fato de que as folhas no gênero Virola foram pouco estudadas, motivaram o estudo químico de V. pavonis, através de uma metodologia sistemática que caracterizasse padrões neolignânicos presentes em suas folhas.

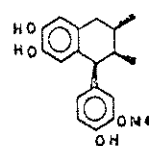
O estudo fitoquímico possibilitaria a racionalização de suas aplicações e promoveria uma ampla abertura no campo da química orgânica, exigindo do químico aperfeiçoamento em técnicas de isolamento de substâncias, assim como em metodologia de identificação e proposição estrutural, através da análise de dados espectroscópicos, reações de caracterização de grupos funcionais, derivação e síntese das mesmas.

QUADRO 1 - NEOLIGNANAS QUE APRESENTAM ATIVIDADES BIOLÓGICAS 2-6.9

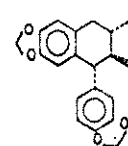
NOME	ATIVIDADE BIOLÓGICA	ESPÉCIE	FAMÍLIA
22 (-)-Ácido diidroguairético	antimicrobiano, antissifilítico	<u>Guaiacum officinale</u>	Zygophyllaceae
23 (-)-Nor-isoguaiacina	antimicrobiano, inibidor de oxidases	<u>Larrea divaricata</u>	Zygophyllaceae
24 (-)-Otobaina	antifúngico, citotóxico	<u>Dyalyanthera otoba</u>	Myristicaceae
25 Magnoshinina	anti-inflamatório	<u>Magnolia salicifolia</u>	Magnoliaceae
26 Magnolol	sedativo, anticariogênico	<u>Magnolia officinalis</u>	Magnoliaceae
27 Honokiol	relaxante muscular, anticariogênico	<u>Magnolia obovata</u>	Magnoliaceae
28 Randainol	depressor do SNC	<u>Sassafras taiwanensis</u>	Lauraceae
29 Megafona	citotóxico	<u>Aniba megaphylla</u>	Lauraceae
30 Obovatol	antibacteriano	<u>Magnolia obovata</u>	Magnoliaceae
31 Surinamensina	cercaricida	<u>Virola surinamensis</u>	Myristicaceae
32 Virolina	antiblastico	<u>Virola surinamensis</u>	Myristicaceae
33 Uma neolignana 8.0.4'	antiblastico	<u>Ratania radix</u>	Krameriaceae
34 Rataniafenol II	filtrante de UV	<u>Krameria triandra</u>	Krameriaceae
35 uma neolignana benzofurânica	antibacteriano	<u>Ratania radix</u>	Krameriaceae
36 Licarina-A	citotóxico, anticariogênico	<u>Nectandra rigida</u>	Lauraceae
37 5'-metoxidesidrodiosgenol	anticariogênico	<u>Myristica fragrans</u>	Myristicaceae
38 Burchelina	anti-PAF	<u>Aniba affinis</u>	Lauraceae
39 Piperenona	antialimentar de <u>Spodoptera litura</u>	<u>Piper cubeba</u>	Piperaceae
40 Crisofilina-A	anti-PAF	<u>Licaria chrysophylla</u>	Lauraceae
41 Galgravina	anti-PAF	<u>Galbulimina belgraveana</u>	Himantandraceae
42 Magnosalicina	inibidor de histamina	<u>Magnolia salicifolia</u>	Magnoliaceae
43 (+)-Wuweizisu-C	antihepatotóxico, antiúlcera	<u>Kadsura longipedunculata</u>	Magnoliaceae
44 Kadsurina	estimulante do SNC	<u>Kadsura japonica</u>	Magnoliaceae
45 Gomisina-A	antihepatotóxico	<u>Schisandra chinensis</u>	Schisandraceae
46 Esquizanterina-C	antihepatotóxico	<u>Schisandra chinensis</u>	Schisandraceae
47 Esquizanterina-D	antihepatotóxico	<u>Schisandra chinensis</u>	Schisandraceae
48 Kadsurarina	estimulante do SNC	<u>Kadsura japonica</u>	Magnoliaceae
49 Asatona	antileucêmico	<u>Asarum canadense</u>	Aristolochiaceae
50 Cis-Hinokioresinol	inibidor de cAMP fosfodiesterase	<u>Amarrhena asphodeloides</u>	
51 Manassantina-A	neuroleptico	<u>Saururus cernuus</u>	Saururaceae
52 Manassantina-B	neuroleptico	<u>Saururus cernuus</u>	Saururaceae
53 Saucerneol	neuroleptico	<u>Saururus cernuus</u>	Saururaceae
54 LS-S1	anti-PAF, antileishmaniose (<u>L. donovani</u>)	Análogo de neolignana	
55 LB-1-OL	cercaricida	Neolignana sintética	
56 LS-5	antifúngico	Derivado de neolignana	



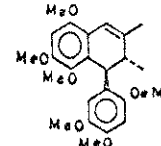
22



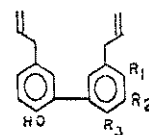
23



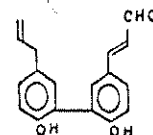
24



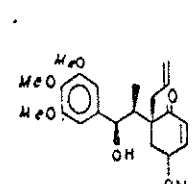
25



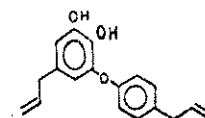
	R ₁	R ₂	R ₃
26	H	H	OH
27	OH	OH	H



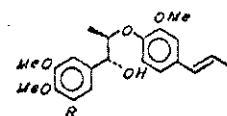
28



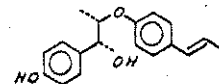
29



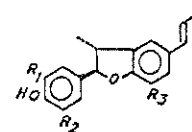
30



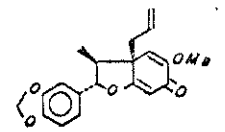
31 R = OMe
32 R = H



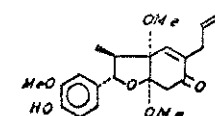
33



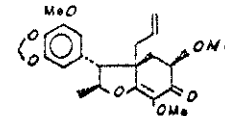
	R ₁	R ₂	R ₃
34	H	H	H
35	OMe	H	H
36	OMe	H	OMe
37	OMe	OMe	OMe



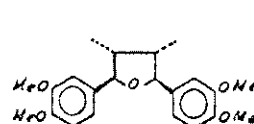
38



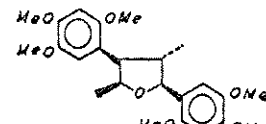
39



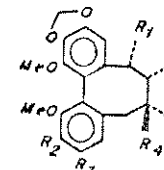
40



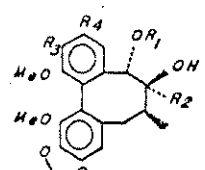
41



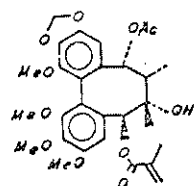
42



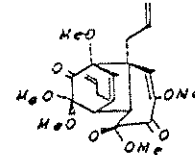
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
43	H	OCH ₂ O	H	H
44	OAc	OMe	OMe	H
45	H	OMe	OMe	OH



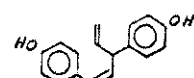
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
46		H	OMe	OMe
47		Me	OCH ₂ O	



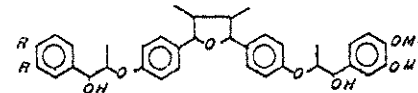
48



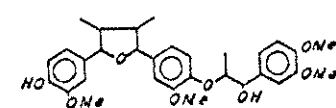
49



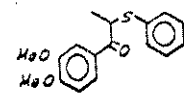
50



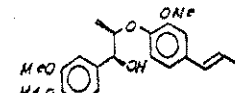
51 R = OMe
52 R = OCH₂O



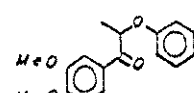
53



54



55



56

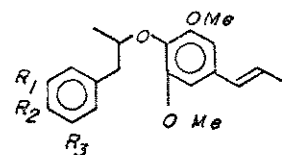
QUADRO 2: ETNOFARMACOLOGIA DA FAMÍLIA MYRISTICACEAE 10.11.13.

GÊNERO	ESPECIE	PREPARAÇÃO	PARTE DA PLANTA UTILIZADA	USOS/TRATAMENTOS
<u>Comsononeura</u>	<u>debilis</u>	decocção	casca	feridas infeccionadas, úlceras
	<u>capitellata</u>	chá	folhas e ramos	tratamento de loucura, tremedeira
<u>Iraeanthura</u>	<u>crassifolia</u>	decocção (+ <u>Piper</u> sp.)	casca	lavagem de úlceras e ferimentos
	<u>longiflora</u>	cataplasma	folha	cicatrizante
	<u>polysneura</u>	emplastro	folhas	cicatrizante
	<u>tricornis</u>		ramos	queimaduras, cicatrizante para cortes infeccionados
	<u>ulei</u>	lavado da folha	folhas	cicatrizante de ferimentos infeccionados
			frutos	isca de peixe
			casca	intoxicação estomacal
<u>Ocotea</u>	<u>novagranatensis</u>	gordura	semente	infecções da pele de animais domésticos
<u>Virola</u>	<u>sebifera</u>	chá	folha	cólicas intestinais e dispepsias
		decocção	casca	cicatrizante de feridas inflamadas e machucaduras
		pasta	resina da casca	erisipela
		colírio, gotas no ouvido	planta	alergia
		gordura	semente	
	<u>elongata</u>	decocção e cinzas	resina da casca	reumatismo
		pastilhas, cigarros	resina da casca	alucinogênico, veneno de flechas e setas
		chá	folhas	alucinogênico
		pasta	resina da casca	alucinogênico, infecções por fungo na pele
	<u>theidora</u>	pastilhas	resina da casca	alucinogênico
	<u>peruviana</u>		resina da casca	dor de dente
	<u>carinata</u>		resina	tratamento de "carate" (despigmentação da pele)
	<u>surinamensis</u>		resina da casca	erisipela, dor de estômago, cólicas intestinais
		chá	folhas	enjôos
		decocção	casca	feridas infeccionadas
		decocção (+ <u>Physalis angulata</u>)		tratamento das hemorroidas
	<u>oleifera</u>	gordura	semente	asma, erisipela, dispepsias, artrites, reumatismo, vermes intestinais, falta de ar, tremor das juntas
			resina da casca	infecção na pele por fungos, hemorragias do tórax, cólicas intestinais, diarreias, úlceras, cicatrizante, estimulante cerebral
		gordura	semente	reumatismo, asma, tremor das juntas, cólicas intestinais, erisipela, hemorroidas, nevralgias, falta de ar
	<u>flexuosa</u>		resina da casca	infecções da pele provocada por fungos
	<u>michellii</u>	emplastro	folhas	infecção da pele, alívio da coceira
	<u>gardneri</u>		resina	cicatrizante
		decocção	amêndoas	anti-debilitante do estômago e do cérebro. Ajuda a memória, alivia o cansaço, retira o mau hálito da boca
		ingestão	frutos	retira o mau hálito da boca, aclara a vista
		gordura	semente	feridas, dores uterinas e nervosas, obstrução do baço, cancro e doenças da pele, erisipela
				contraceptivo (efeito para um período de 2-3 anos).

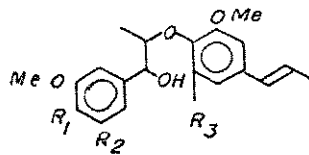
CHAVE GERAL PARA OS QUADROS DE 3-7

ESPECIE	PARTE DA PLANTA	NEOLIGNANAS (QUADRO 3)	ALCALÓIDES (QUADRO 4)	FLAVONÓIDES (QUADRO 5)	OUTROS COMPOSTOS (QUADRO 6)	LIGNANAS (QUADRO 7)
<u>V. pavonis</u>	arilo	58,68,71,73				
	pericarpo	70				
	caule	71,72,73		95,98		
<u>V. carinata</u>	amêndoa	57,59,61,62,63,64,66,71				11,122
	pericarpo	58,65,66,67,71,31				
	arilo	71				
	caule		86	100		
	folha		86			
<u>V. guianensis</u>	amêndoa	76				
	pericarpo	41,75,76				
	arilo	74,6				
	tegumento	74,6				
	folhas	31,32,7,74,6				
	caule			104		
<u>V. elongata</u>	caule	60,71	82,83,84,85,86,88,89	95,98	116	
	raiz		86,89	92,93,95,96,97	120	16,125,126,127,128
	resina do caule			99		
	tegumento				110,111,112,114	10
	pericarpo					10
	arilo					10
<u>V. gussonei</u>	caule	69,71		95,98		
<u>V. calophylla</u>	amêndoa	6				
	pericarpo	76,79,80				
	arilo	6				
	folha	74,6	86			
	caule		86,87,89			
	raiz		86			
<u>V. duckei</u>	arilo	6,77				
	caule			98		
<u>V. molissima</u>	semente				109	

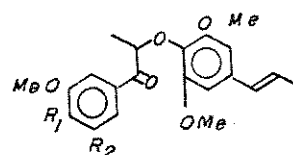
ESPÉCIE	PARTE DA PLANTA	NEOLIGNANAS (QUADRO 3)	ALCALÓIDES (QUADRO 4)	FLAVONÓIDES (QUADRO 5)	OUTROS (QUADRO 6)	LIGNANAS (QUADRO 7)
<u>V. sebifera</u>	caule pericarpo frutos folhas		81,86,87,89,90,91		115,116,117,118 109,112,110 111,112,113,114	10,11,124 10,124,11
<u>V. peruviana</u>	resina do caule caule semente pericarpo		83 86,89		109,119 109,119	126
<u>V. venosa</u>	caule pericarpo		86,88,89	95,98 103		
<u>V. michellii</u>	caule		86,89	95,98		
<u>V. multinervia</u>	caule amêndoa pericarpo		86,89	95,98,105,106		122,123 11
<u>V. divergens</u>	caule		86	95,98		
<u>V. minutiflora</u>	caule			92,95		
<u>V. flexuosa</u>	caule pericarpo tegumento			94,95,98 101		121,122,123 125
<u>V. caducifolia</u>	caule			95,98,105,106		
<u>V. calceophylloides</u>	caule			107,108		
<u>V. melinonii</u> <u>V. cretrinervia</u>	caule pericarpo				115	11



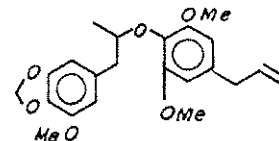
	R_1	R_2	R_3
57	OMe	OMe	H
58	OMe	OH	OMe
59	OCH ₂ O		OMe
60	OMe	OMe	OMe



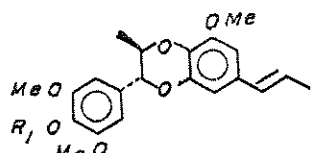
	R_1	R_2	R_3
32	OMe	H	H
31	OMe	OMe	H
61	OMe	H	OMe
62	OH	OMe	OMe



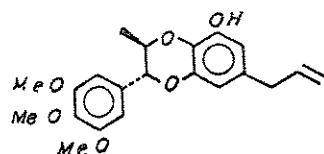
	R_1	R_2
63	OMe	H
64	OH	OMe



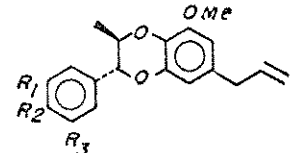
65



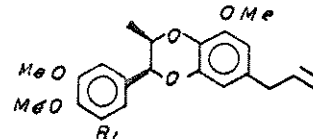
	R_1
66	H
67	Me



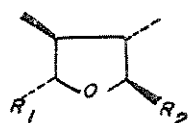
68



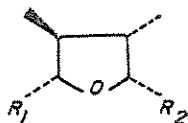
	R_1	R_2	R_3
69	OCH ₂ O		H
70	OMe	OMe	H
71	OMe	OMe	OMe



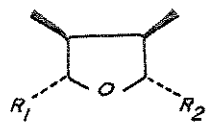
	R_1
72	H
73	OMe



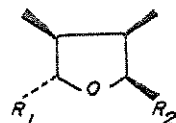
7 $R_1 = R_2 = Ar_1$
(-)-GALBELGINA



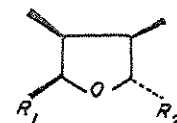
6 $R_1 = R_2 = Ar_1$
(-)-VERAGLENSINA



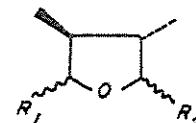
41 $R_1 = R_2 = Ar_1$
GALGRAVINA



75 $R_1 = Ar_1, R_2 = Ar_3$



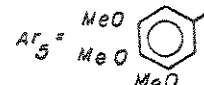
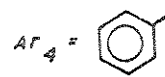
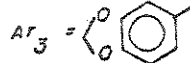
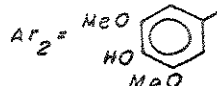
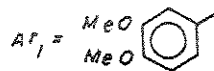
77 $R_1 = R_2 = Ar_1$



78 $R_1 = Ar_3, R_2 = Ar_1$

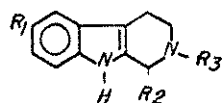
74 $R_1 = R_2 = Ar_3$
(-)-GALBACINA

75 $R_1 = Ar_2, R_2 = Ar_3$

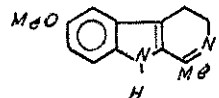


79 $R_1 = Ar_4, R_2 = Ar_5$

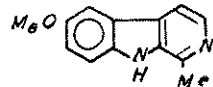
80 $R_1 = Ar_3, R_2 = Ar_5$



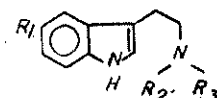
	R_1	R_2	R_3
81	H	Me	H
82	OMe	H	Me
83	OMe	Me	Me



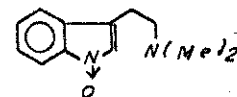
84



85

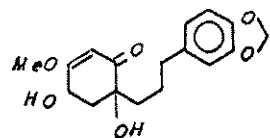


	R_1	R_2	R_3
86	H	Me	Me
87	H	Me	ACETIL
88	OH	Me	Me
89	OMe	H	H
90	OMe	Me	Me

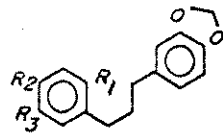


91

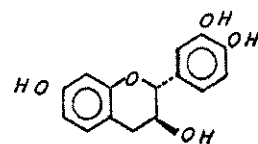
Quadro 4



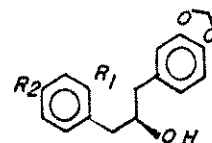
92



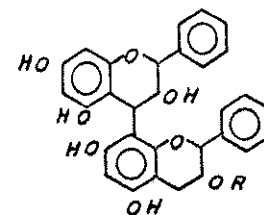
	R_1	R_2	R_3
93	H	OH	OMe
94	H	OCH ₂ O	
95	OH	OMe	H



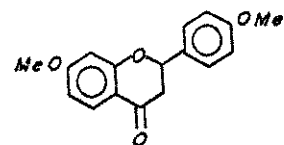
96



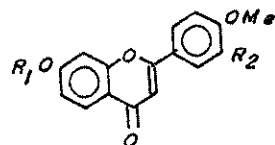
	R_1	R_2
97	H	OMe
98	OH	OMe



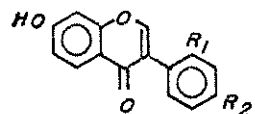
99



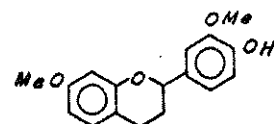
100



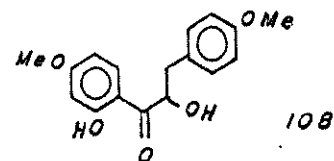
	R_1	R_2
101	H	H
102	Me	H
103	H	OMe
104	Me	OMe



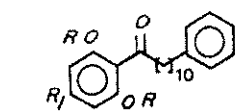
	R_1	R_2
105	H	OMe
106	OH	OMe



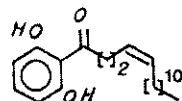
107



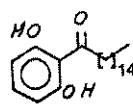
108



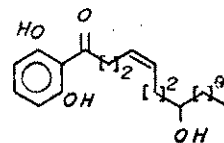
	R	R ₁
109	H	H
110	H	OMe



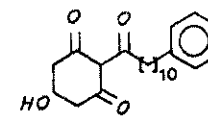
111



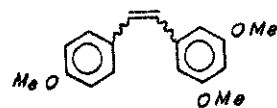
112



113

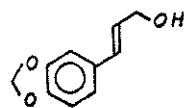


114

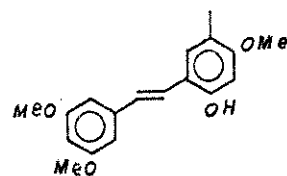


117 (CIS)

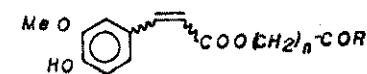
118 (TRANS)



119

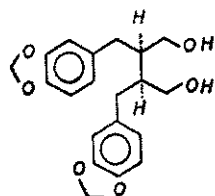


120

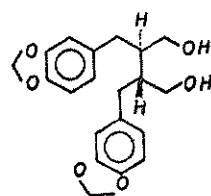


115 R = H, n = 21-27 (CIS + TRANS)

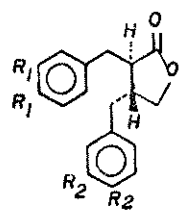
116 R = OCH₂-CH(OH)-CH₂OH, n = 21, 23-28 (CIS + TRANS)



121

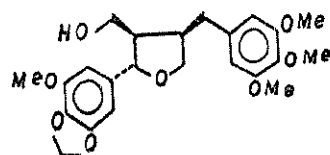


122

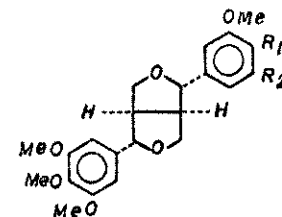


123

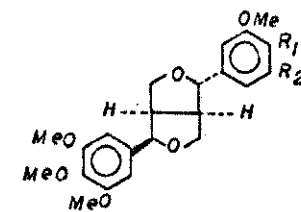
	R ₁	R ₂
10	OMe	OMe
11	OCH ₂ O	OCH ₂ O
124	OCH ₂ O	OMe



128



	R ₁	R ₂
16	OMe	OMe
125	OCH ₂ O	



	R ₁	R ₂
126	OMe	OMe
127	OCH ₂ O	

PARTE I

A Planta e seus Constituintes Químicos

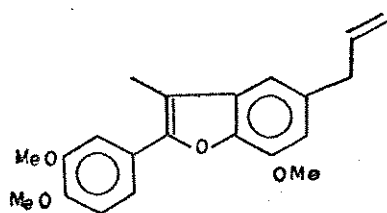
I.1. INTRODUÇÃO

Virola pavonis (A.DC.) A.C. Smith é uma espécie arbórea encontrada nos Estados do Amazonas, Pará, Rondônia e Mato Grosso. Fora do Brasil ocorre no Peru, Colombia e Venezuela 13,14.

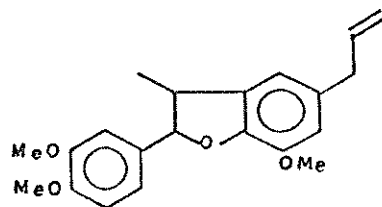
V. pavonis é morfologicamente semelhante a V. surinamensis e V. carinata e a sua identificação botânica só é possível quando as amostras têm frutos 36.

Sua madeira é empregada como sucedâneo da madeira de V. surinamensis, amplamente utilizada na indústria de laminados e na confecção de papel tipo Kraft de boa qualidade 37.

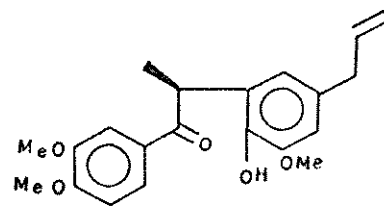
Estudos químicos prévios evidenciaram a ocorrência de neolignanas no caule, no pericarpo e arilo dos frutos de V. pavonis 38-41 (quadro 3). Do pericarpo 39,41 recentemente foram obtidas as neolignanas benzofurânicas carinatina (129) e diidrocarinatina (130), juntamente com a neolignana de esqueleto aberto, 131, denominada (8S)-(-)-carinatona. Essas três últimas neolignanas já foram isoladas da casca do tronco de V. carinata 42. Os flavonóides, virolano 95 e (8S)-virolanol 98, foram observados no caule de V. pavonis 24 (quadro 5). Do pericarpo obteve-se um benzenóide 132, que foi reportado como sendo, possivelmente, um artefato 39.



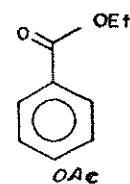
129



130



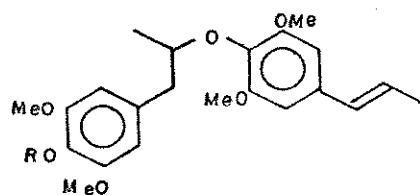
131



132

As folhas, objeto deste estudo, foram coletadas pelo Dr. Hipólito Ferreira P. Filho, no rio Guaporé (Rondônia) em abril/maio de 1982 e identificada pelo Dr. William A. Rodrigues do INPA (Manaus).

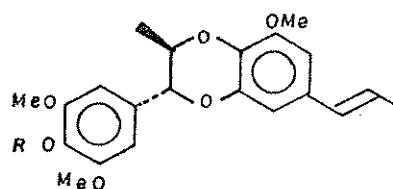
O fracionamento cromatográfico dos extratos (hexânico e diclorometânico) livres de clorofilas forneceram três neolignanas (58,66,133) e um arilpropanóide (134) possuindo funções oxigenadas na cadeia lateral propânica.



58 R = H

58a R = Ac

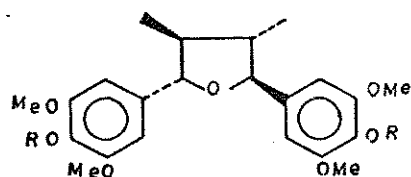
58b R = Me



66 R = H

66a R = Ac

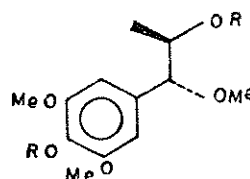
66b R = Me



133 R = H

133a R = Ac

133b R = Me



134 R = H

134a R = Ac

Dos compostos isolados, 58 (uma neolignana do tipo 8.0.4') já tinha sido obtida do arilo desta mesma espécie ⁴⁰ e do pericarpo de V. carinata ⁴². A neolignana benzodioxânica 66, denominada eusiderina-E, foi anteriormente obtida do pericarpo de V. carinata ⁴². A neolignana tetraidrofurânica 133 e o arilpropa-nóide 134 são produtos naturais inéditos.

A elucidação estrutural dessas substâncias foi baseada em técnicas espectrométricas usuais e na obtenção dos derivados acetilados (58a, 66a, 133a, 134a) e metilados (58b, 66b, 133b).

I.2. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 58

O espectro de massa (E-1) indicou um íon molecular a m/e 388(30%). Esse dado em conjunto com a contagem de hidrogênios efetuado no espectro de RMN-¹H (E-2) é compatível com a fórmula molecular C₂₂H₂₈O₆.

O espectro no IV(E-3) apresenta absorção em 3500 cm⁻¹ característica do grupo hidroxílico; absorções em 1600 e 1480 cm⁻¹ da deformação axial C=C de anel aromático, uma banda de absorção em 1630 cm⁻¹ da conjugação de uma ligação dupla com anel aromático e deformação axial da ligação C-O-C em 1250 e 1140 cm⁻¹, sugerindo a presença do grupo éter.

O espectro de RMN-¹H revela a presença de quatro metoxilas, duas absorvendo em 3,85 ppm (s) e as outras duas em 3,88 ppm (s). Observa-se a presença de um próton hidroxílico como um singlete agudo em 5,05 ppm que desaparece por adição de D₂O.

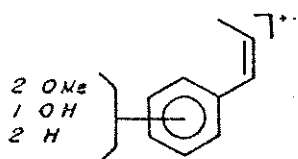
A fórmula molecular $C_{22}H_{28}O_6$ pode então ser desdobrada em $C_{18}H_{15}O(OMe)_4(OH)$, sugerindo um esqueleto básico dimérico C_8-C_8 .

O espectro no UV (E-4a) apresenta absorção de anel aromático conjugado a um cromóforo em 268nm (MeOH, $\epsilon=16.467$). Adição de gotas de NaOH 20% (E-4b) causa deslocamento batocrômico dessa banda, e aumenta consideravelmente sua absorvidade molar (264 nm, $\epsilon=21.150$).

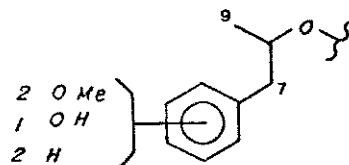
A análise de RMN- 1H (E-6) do derivado acetilado 58a evidencia um singlete em 2,28 ppm com integração para três prótons, característico de metila de acetato fenólico. A absorção em 1760 cm^{-1} no IV (E-7) de 58a, característica de carbonila de éster corrobora o resultado anterior.

A presença de bandas no espectro de RMN- 1H de 58 e 58a, que podem ser atribuídas a um grupamento propenila e a grande semelhança desses espectros com os correspondentes espectros de neolignanas, permite incluir o composto 58 na subclasse das neolignanas 8.0.4'-propenílicas ³⁴.

O espectro de massa de 58 apresenta-se em concordância com os espectros de neolignanas 8.0.4' acima referido ⁷⁵. O pico correspondente ao fragmento m/e 194 (95%) ao qual se atribui a estrutura I, evidencia na molécula a presença da unidade estrutural II.



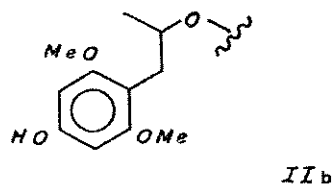
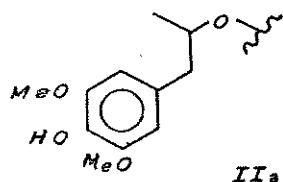
I



II

A presença da unidade estrutural II é confirmada pelo espectro de RMN- ^1H : um grupo metila como um duplete em 1,20 ppm ($J=6,0\text{ Hz}$); um multiplete em 4,09-4,50 ppm atribuído ao próton oximetílico (H-8) e a presença de dois duplo dupletos, um em 2,80 ppm ($J=14,0$ e $8,0\text{ Hz}$) e o outro em 3,0 ppm ($J=14,0$ e $6,0\text{ Hz}$) referentes aos prótons em C-7.

As absorções das duas metoxilas em 3,85 ppm (s) e dos dois prótons aromáticos, como um singlete em 6,48 ppm, indicam uma situação simétrica no anel aromático. Dessa forma, duas possibilidades podem ser formuladas para a primeira unidade $\text{C}_6\text{-C}_3$:



A análise dessas possibilidades foi efetuada através dos espectros de RMN- ^1H e massa do derivado metilado 58b. A estrutura IIa encontra-se em conformidade com as seguintes evidências:

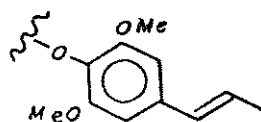
- a) O espectro de massa de 58b (E-9) apresenta picos a m/e 193 (2%) correspondente à perda de 15 u.m.a. pelo ion-fragmento m/e 208 (4%) e outro a m/e 165 (2%), correspondente à perda de 28 u.m.a. pelo novo íon. Essa fragmentação é típica de orto-dimetóxiбенzenos, em especial, do éter trimetílico de pirogalol ⁴⁴. Esses sistemas perdem um radical metila formando um íon quinonóide que, em seguida, elimina uma molécula de CO. Na fragmentação de meta-dimetóxiбенzenos ocorre

perdas sucessivas de formaldeído devendo aparecer picos a m/e 178 e m/e 148, picos esses, que não se encontram no espectro de massa de 58b.

- b) O sinal atribuído às metoxilas de 58b apresenta-se como um singleto em 3,75 ppm (15H) no espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 (E-10). Ao se trocar o solvente por CCl_4 (E-11) este sinal sofre desdobramento originando um singleto em 3,73 ppm com integração para doze prótons e um singleto em 3,63 ppm (3H). Considerando que a proteção da metoxila por impedimento de coplanaridade com o anel aromático atingiu apenas uma das metoxilas, e que esse é o comportamento típico do éter trimetílico do pirogalol ⁴⁵, também esta técnica evidencia a estrutura parcial IIa como condizente com a primeira unidade $\text{C}_6\text{-C}_3$ para 58.

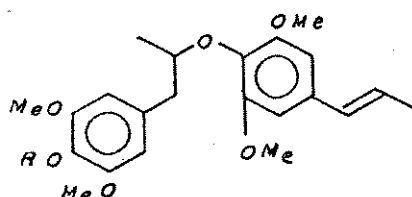
A análise complementar dos sinais de RMN- ^1H de 58 evidencia um grupo (E)-propenílico, pelas absorções de prótons olefínicos em 5,98-6,50 ppm (2H,m) e um dubleto em 1,88 ppm ($J=5,2\text{Hz}$) atribuído aos prótons metílicos. Irradiação a 1,88 ppm (E-2a), transforma o multiplete em dois dupletos com $J=16,4\text{Hz}$. Um singleto em 6,58 ppm é atribuído a dois prótons aromáticos equivalentes, orto-orientados ao grupamento propenila. Este anel aromático comporta ainda duas metoxilas (3,88 ppm; s; 6H) simetricamente localizadas.

Assim, pode-se formular a estrutura III para a segunda unidade fenilpropânica.



III

De acordo com as proposições estruturais para as unidades C₆-C₃, atribui-se as estruturas abaixo para 58 e seus derivados 58a e 58b.



58 R = H

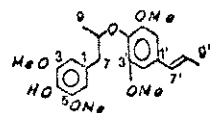
58a R = Ac

58b R = Me

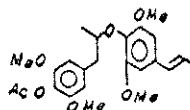
A estrutura proposta para 58 é confirmada através da análise comparativa dos deslocamentos químicos dos carbonos no espectro de RMN-¹³C (E-5) (quadro 8). O carbono C-7 de 58 não possui heteroátomo e o deslocamento químico de 43,3 ppm é um valor normal de carbono benzílico. O valor de 79,9 ppm, por sua vez, é compatível para o carbono oximetílico C-8.

A análise dos dados de 58 com os descritos na literatura, revelou tratar-se de uma neolignana anteriormente isolada do arilo desta mesma espécie ⁴⁰ e do pericarpo de *V. carinata* ⁴².

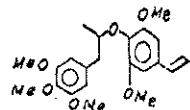
Por sua vez, o derivado metilado 58b apresentou, além dos dados espectrométricos anteriormente discutidos, IV(E-12) e UV(E-13) concordantes com a neolignana natural, virolongina ⁶⁰, obtida da casca de *V. elongata* ²⁸ (quadro 8).



58

58⁴²

58a

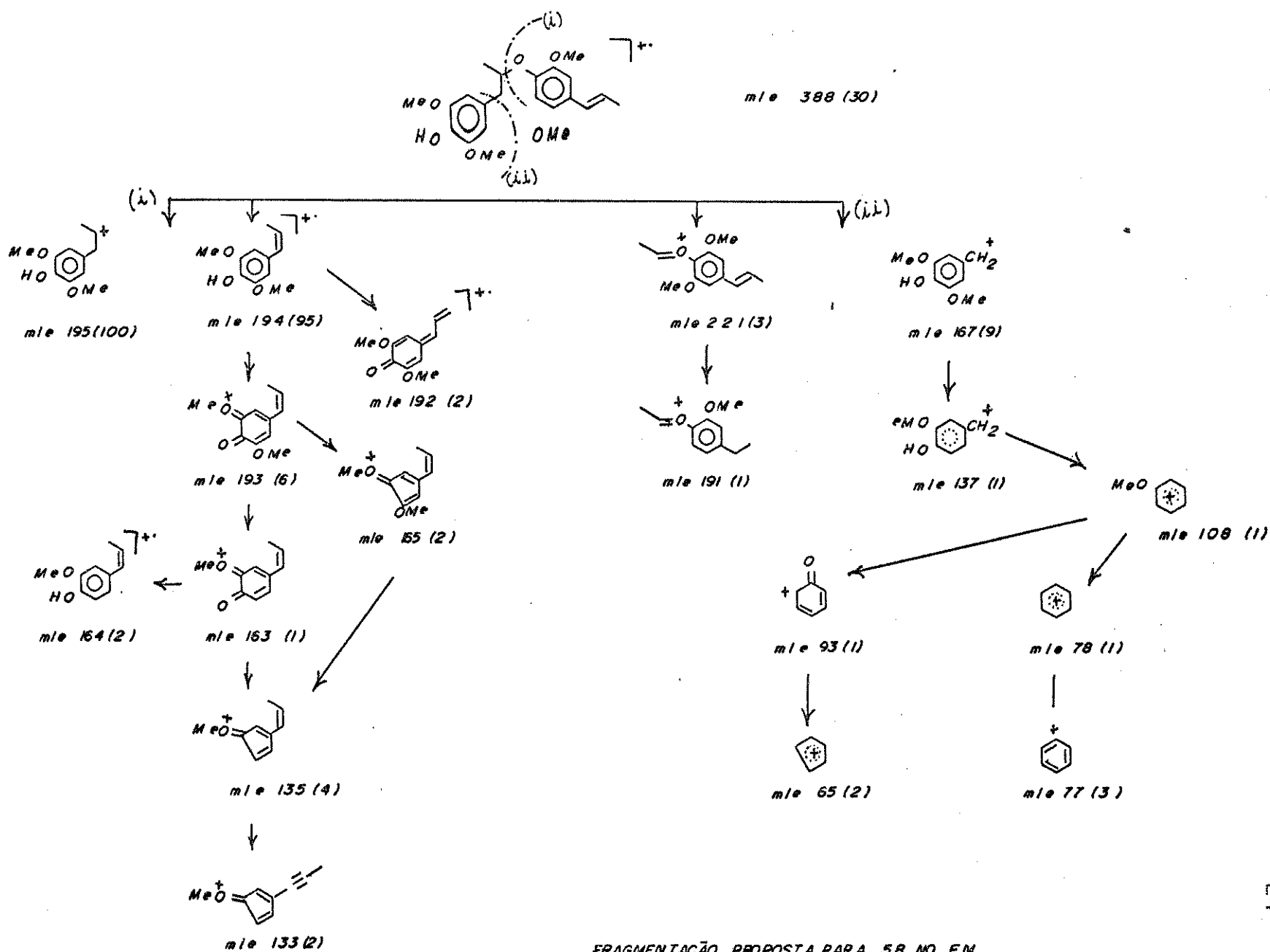


58b

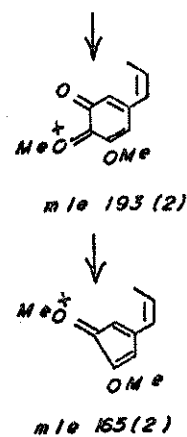
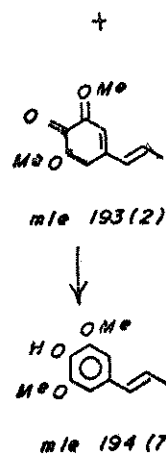
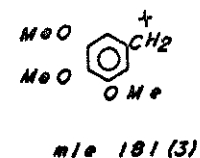
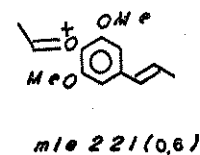
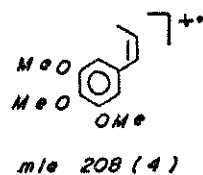
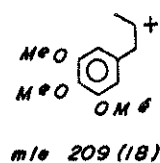
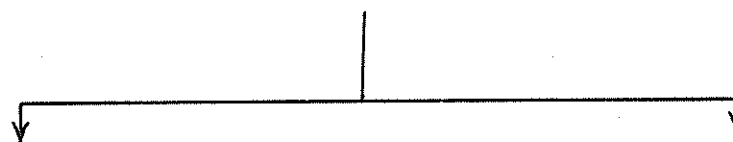
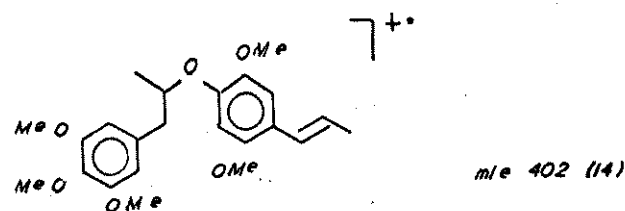
58b²⁸

						C	58	58 42
H-9	1,20(d;6Hz)	1,25(d;6Hz)	1,20(d;6Hz)	1,20(d;6Hz)	1,22(d;6Hz)	9	19,7	19,6
H-8	4,09-4,50(m)	4,1-4,5	4,15-4,50(m)	4,20-4,60(m)	4,2-4,5(m)	8	79,9	79,9
H-7	3,05(dd;6 e 14Hz)	3,10(dd;6 e 14Hz)	3,03(dd;6 e 14Hz)	3,10(dd;6 e 14Hz)	3,10(dd;5,5 e 14Hz)	7	43,3	43,4
	2,80(dd;8 e 14Hz)	2,70(dd;8 e 14Hz)	2,80(dd;8 e 14Hz)	2,70(dd;8 e 14Hz)	2,71(dd;8 e 13Hz)	9'	18,3	18,2
H-9'	1,88(d;6Hz)	1,85(d)	1,85(d;5,5Hz)	1,85(d;5,5Hz)	1,87(d;6Hz)	8'	123,9	124,9
H-8'	5,92-6,50(m)	6,1-6,3	6,05-6,5(m)	6,05-6,5(m)	6,05-6,25(m)	7'	131,2	130,0
H-7'		6,5-6,75			6,2-6,5(m)	1	129,4	131,1
H-2/H-6	6,48(S)	6,45(S)	6,45(S)	6,45(S)	6,43(S)	2	103,5	103,3
H-2'/H-6'	6,58(S)	6,55(S)	6,50(S)	6,55(S)	6,53(S)	3	146,4	147,0
OMe-3	3,85(S)	3,80(S)	3,75(S)	3,80(S)	3,80(S)	4	133,3	133,3
OMe-5						5	146,4	147,0
OMe-3'	3,88(S)	3,85(S)	3,75(S)	3,80(S)	3,83(S)	6	103,5	103,3
OMe-5'						1'	132,9	131,1
OH	5,05(S)		-	-	-	2'	106,5	106,5
Ac	-	-	2,28(S)	-	-	3'	153,6	153,8
OMe-4	-	-	-	3,80(S)	3,78(S)	4'	135,6	133,5
						5'	153,6	153,8
						6'	106,5	106,5
						MeO-3	56,0	56,0
						MeO-5	56,0	56,0
						MeO-3'	57,9	56,3
						MeO-5'	57,9	56,3

Quadro 8: Dados de RMN-¹H (80MHz, CDCl₃) e RMN-¹³C (25,2MHz, CCl₄:CDCl₃/2:1) de 58 e derivados



FRAGMENTAÇÃO PROPOSTA PARA 58 NO EM



FRAGMENTAÇÃO PROPOSTA PARA 58b NO EN

I.3. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 66

O espectro de massa (E-14) indicou um íon molecular a m/e 372 (48%) que juntamente à contagem de prótons no espectro de RMN- ^1H (E-15) é compatível com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$.

O espectro no I.V (E-16) apresenta absorção em 3450 cm^{-1} , característico de grupo hidroxílico; absorções em 1580 e 1500 cm^{-1} de deformação axial $\text{C}=\text{C}$ de anel aromático, uma banda em 1620 cm^{-1} de ligação dupla conjugada a anel aromático e deformação axial em 1140 e 1100 cm^{-1} de $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ de grupo éter.

O espectro de RMN- ^1H de 66 apresenta três metoxilas absorvendo em $3,93\text{ ppm}$ (s) e um próton hidroxílico como um singlete agudo em $5,55\text{ ppm}$ que desaparece por adição de D_2O . A fórmula molecular pode então ser desdobrada em $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}(\text{OMe})_3(\text{OH})$, sugerindo um esqueleto básico dimérico C_6-C_3 .

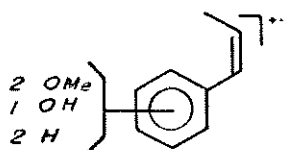
Acetilação de 66 com Ac_2O -piridina forneceu o derivado 66a que apresenta, em RMN- ^1H (E-17), um singlete a $2,30\text{ ppm}$ com integração para três prótons atribuído a metila do grupamento acetato fenólico. A banda de absorção em 1770 cm^{-1} no IV (E-18) de 66a, confirma a presença da carbonila de éster fenílico.

A análise de RMN- ^1H de 66 apresenta sinais referentes a dois prótons aromáticos equivalentes ($6,55\text{ ppm}$; s); um grupamento metílico ($1,26\text{ ppm}$; d; $J=6,0\text{ Hz}$) e dois grupos alifáticos oximetínicos vicinais, um ligado ao grupo fenila ($4,50\text{ ppm}$; d; $J=8,0\text{ Hz}$)

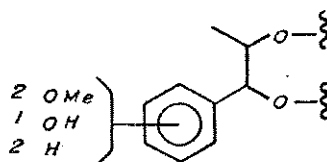
e o outro ligado ao grupo metila ($3,85-4,15\text{ ppm}$; m). Esses dados são característicos de neolignanas do tipo benzodioxânico, comu-

mente denominadas de eusiderinas.

No espectro de massa de 66, o fragmento correspondente ao pico base m/e 194, a qual se atribuiu a estrutura I, evidencia na molécula a presença da unidade estrutural IV.

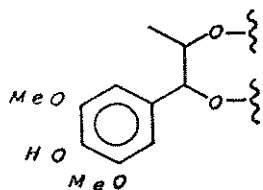


I

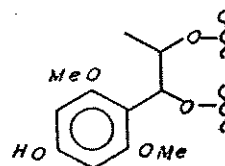


IV

A unidade estrutural IV contém o resíduo fenílico simetricamente substituído e, como na determinação estrutural de 58, duas possibilidades podem ser formuladas:



IVa



IVb

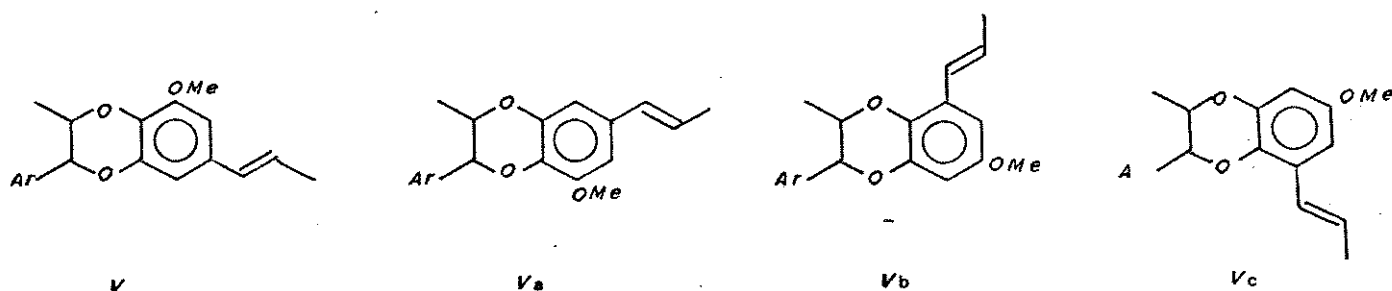
A distinção entre as duas unidades se fez a partir dos dados de espectrometria de massa (E-20) do derivado metilado 66b [RMN-¹H, E-21].

A estrutura parcial IVa é confirmada pela presença dos íons-fragmento a m/e 208 (100%), m/e 193 (37%) e m/e 165 (6%). Esse é o tipo de fragmentação esperada para os orto-dimetóxi-benzenos e, em especial, para o éter trimetílico do pirogalol 44.

A análise dos sinais restantes, no espectro de RMN- ^1H de 66, evidencia um grupamento (E)-propenílico pelo duplete em 1,88 ppm ($J=5,6$ Hz) atribuído aos prótons metílicos e do multiplete em 5,91-6,44 ppm com constante de acoplamento elevada ($J=15,5\text{Hz}$) referentes aos dois prótons olefínicos.

Através da integração da região aromática, conclui-se que há quatro prótons desta natureza, sendo que dois deles pertencem à estrutura parcial IVa. Os outros dois prótons aromáticos absorvem em 6,50 ppm ($J=2,05$ Hz) indicando um relação meta. Este segundo anel aromático deve ainda possuir um grupo metoxílico.

De acordo com os resultados anteriores pode-se formular as seguintes estruturas para 66:

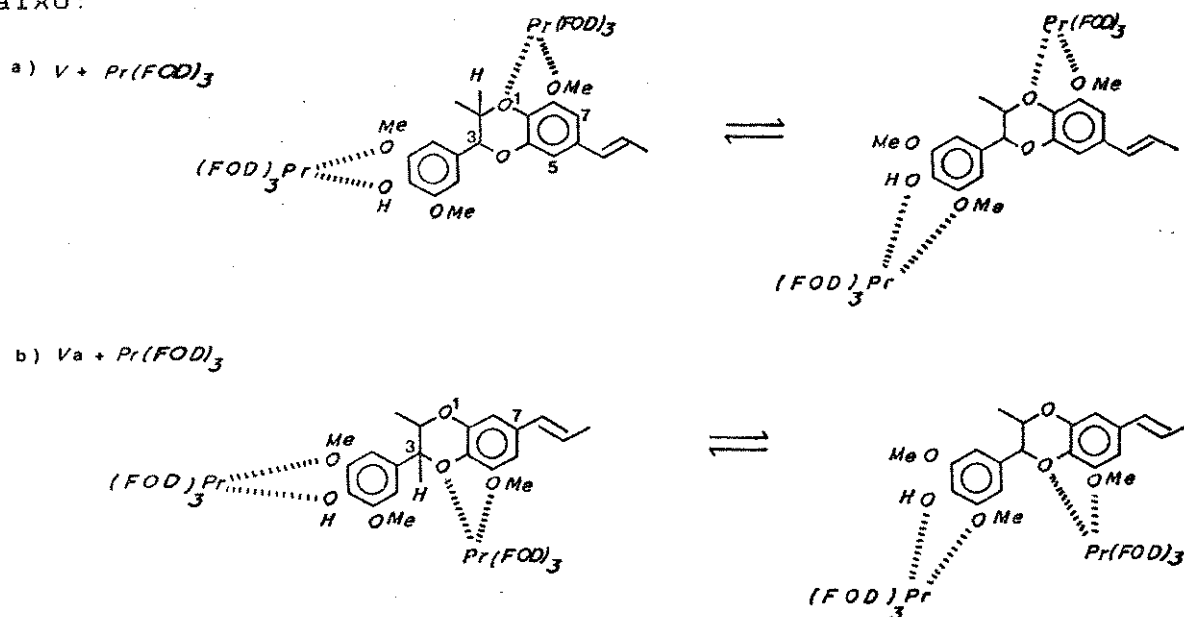


Das quatro estruturas propostas, Vb e Vc dificilmente corresponderiam a estrutura correta, já que o grupo propenila se encontra em para a uma posição isenta de substituição por oxigênio e, este fato, contraria os princípios biogenéticos ^{46,47}.

A distinção entre os regioisômeros V e Va apresenta dificuldades devido a grande similaridade em seus espectros ⁴⁸.

Com a finalidade de decidir entre essas duas possibilidades, utilizou-se a técnica de RMN- ^1H de deslocamento de bandas induzido pelo complexo lantanídeo $\text{Pr}(\text{fod})_3$ ⁴⁹.

Em neolignanas benzodioxânicas são conhecidos dois centros de coordenação com o metal. Um deles se encontra nas metoxilas do anel benzênico da primeira unidade fenilpropânica e o outro, no sistema oxi-metóxi do anel benzodioxânico ⁴⁹. A formação desses complexos de coordenação encontra-se esquematizado abaixo:



O deslocamento da absorção dos prótons H-2 e H-3 induzidos pelo complexo lantanídeo forneceria informações sobre a posição da metoxila em C-8 na estrutura V ou em C-5 na estrutura Va.

Entretanto, a dificuldade observada na localização dos prótons H-2 e H-3 durante o experimento impediu a mensuração de seus deslocamentos químicos. Possivelmente, houve decomposição do reagente de deslocamento causado pela acidez do substrato fenólico (figura 1).

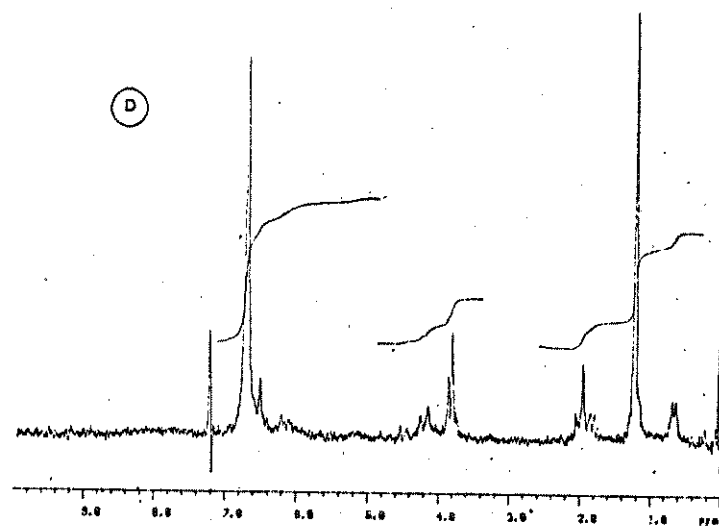
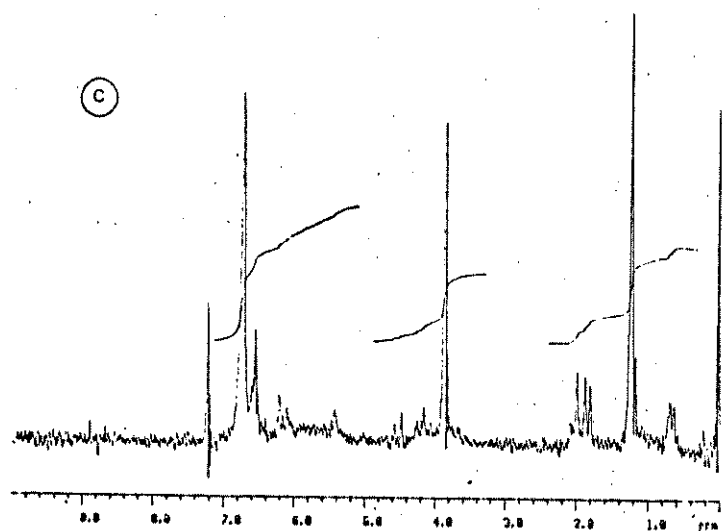
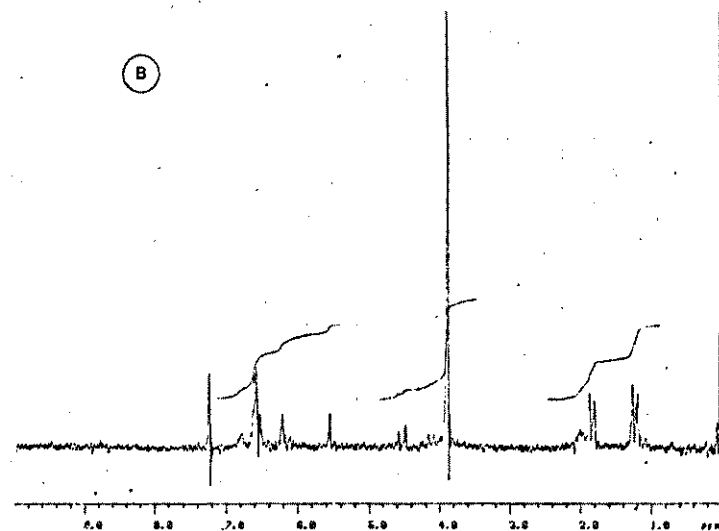
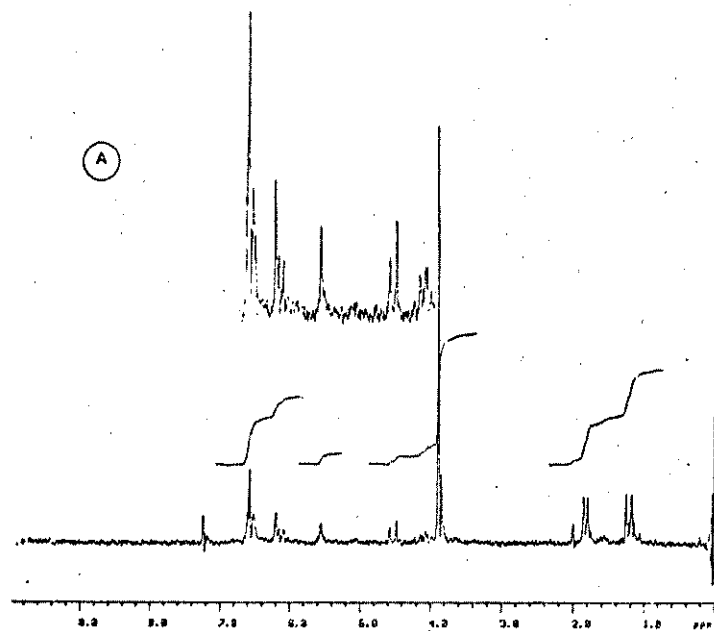
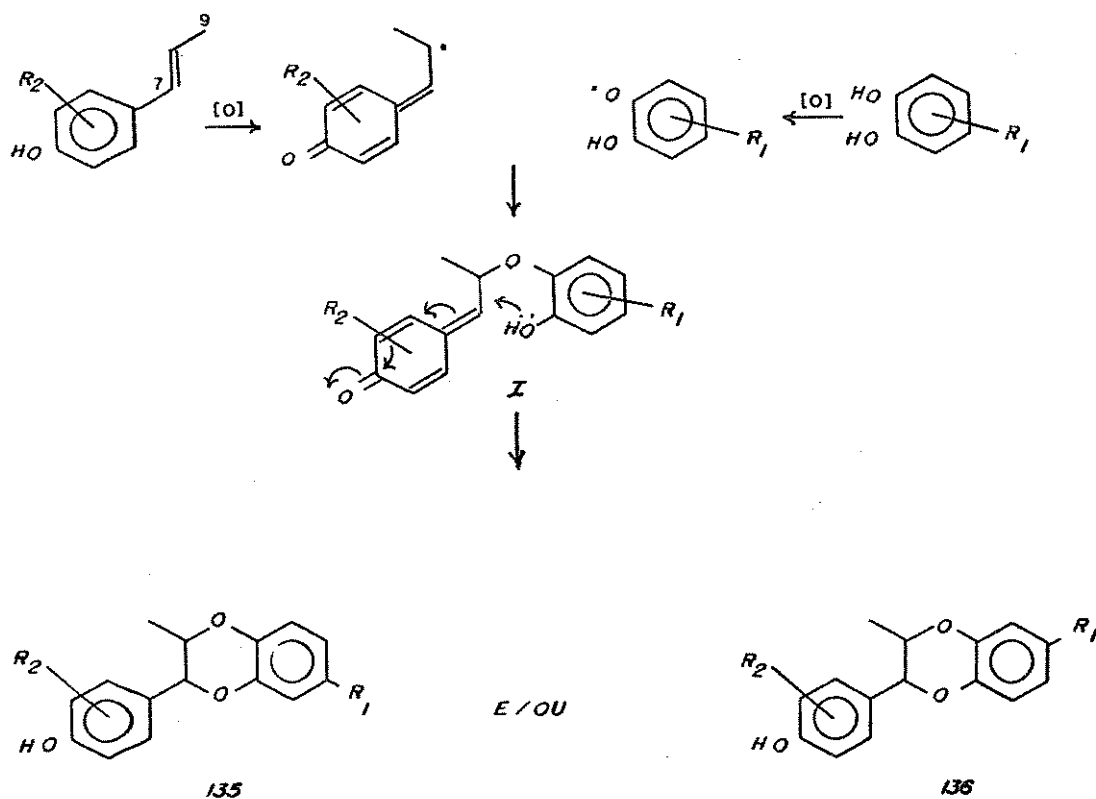


Figura 1 : RMN- ^1H (CDCl_3 , 80MHz) DE 66 + $\text{Pr}(\text{FOD})_3$: A= 0mg ; B= 0,8mg ; C= 4mg e D= 8mg

A utilização da técnica de deslocamento de bandas no espectro de RMN- ^1H demonstrou que nas eusiderinas obtidas de fontes naturais, a metoxila se localiza em C-8 do anel benzodioxânico.

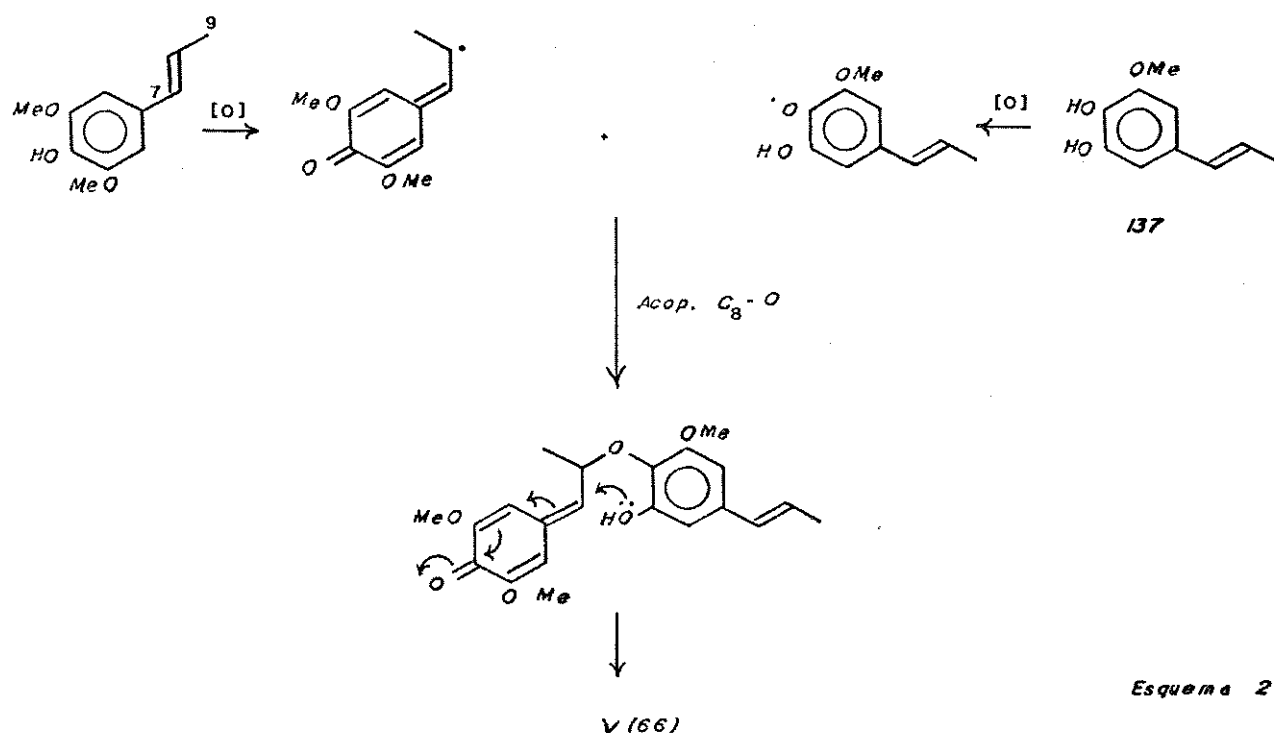
A reprodução da rota biossintética "in vitro" desses sistemas, utilizando o acoplamento oxidativo de fenóis, forneceu evidências para essa regioseletividade 47,50.

Na formação de eusiderinas e análogos é sugerida a participação de radicais livres no mecanismo da reação 47. A primeira etapa é o acoplamento intermolecular (C8-O) de dois radicais fenólicos (esquema 1) levando ao intermediário I. Subsequentemente, ocorre ataque nucleofílico da hidroxila ao sistema quinona metídeo de I, originando o núcleo benzodioxânico 50.



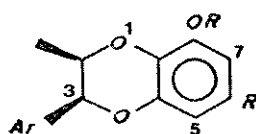
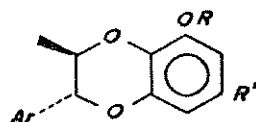
Verificou-se que o substituinte R_1 do anel catecólico tem uma grande influência na regioseletividade da reação. Quando R_1 é um grupo doador de elétrons ocorre uma completa oxidação do OH em para, fornecendo o regioisômero **135**. Entretanto, com R_1 eletrofílico (CHO , CO_2R) o potencial de oxidação dos dois grupos OH tornam-se similares, obtendo-se uma mistura dos regioisômeros **135** e **136**. Esses, são diferenciáveis pelo deslocamento químico do próton H-3 do anel benzodioxânico, pelos seus espectro de IV e comportamento em CCDA ⁵⁰.

De acordo com essas observações propõe-se, para **66**, a estrutura correspondente ao regioisômero V. A presença do grupo propenílico favorecerá a formação do radical para-propenilfenóxido ⁴⁷ de **137**, induzindo a localização da metoxila no carbono C-8 do núcleo benzodioxânico de **66** (esquema 2).



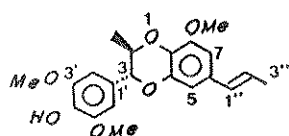
Quanto a estereoquímica, o composto **66** apresenta a configuração relativa (H_2-H_3) trans ⁵¹, evidenciada pelos seguintes argumentos (quadro 9, RMN- 1H , $CDCl_3$, ppm).

- a) A constante de acoplamento entre os prótons H_2 e H_3 é de 8,0 Hz. Em eusiderinas com configuração relativa cis, $J_{2,3}$ é em torno de 2,0 Hz.
- b) Os prótons metílicos (Me-2) de **66** absorvem em 1,26 ppm. Em eusiderinas cis, devido à proteção relativamente maior pelo anel aromático em C-3, esses prótons absorvem em 1,15 ppm.
- c) Os prótons H_3 de **66** absorvem em 4,50 ppm. Em sistemas benzodioxânicos cis, eles se encontram deslocados para região de campo mais baixo (5,07 ppm).

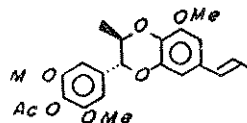
	Me-2	H-2	H-3	$J_{2,3}$ (Hz)
	~ 1,15	4,6 - 4,3	5,07	2
	~ 1,30	4,1 - 3,9	4,50	8

A comparação dos dados espectroscópicos de 66 (quadro 10) com os descritos na literatura permite concluir que se trata da eusiderina-E, isolada pela primeira vez do pericarpo dos frutos de *V. carinata* 42.

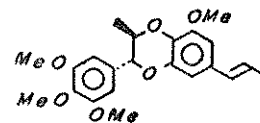
Uma neolignana benzodioxânica com estrutura idêntica ao derivado metilado 66b foi descrita como produto natural isolado do pericarpo de *V. carinata* 52. Sua ocorrência, entretanto, não foi confirmada na literatura.



66 [E-15]



66a [E-17]

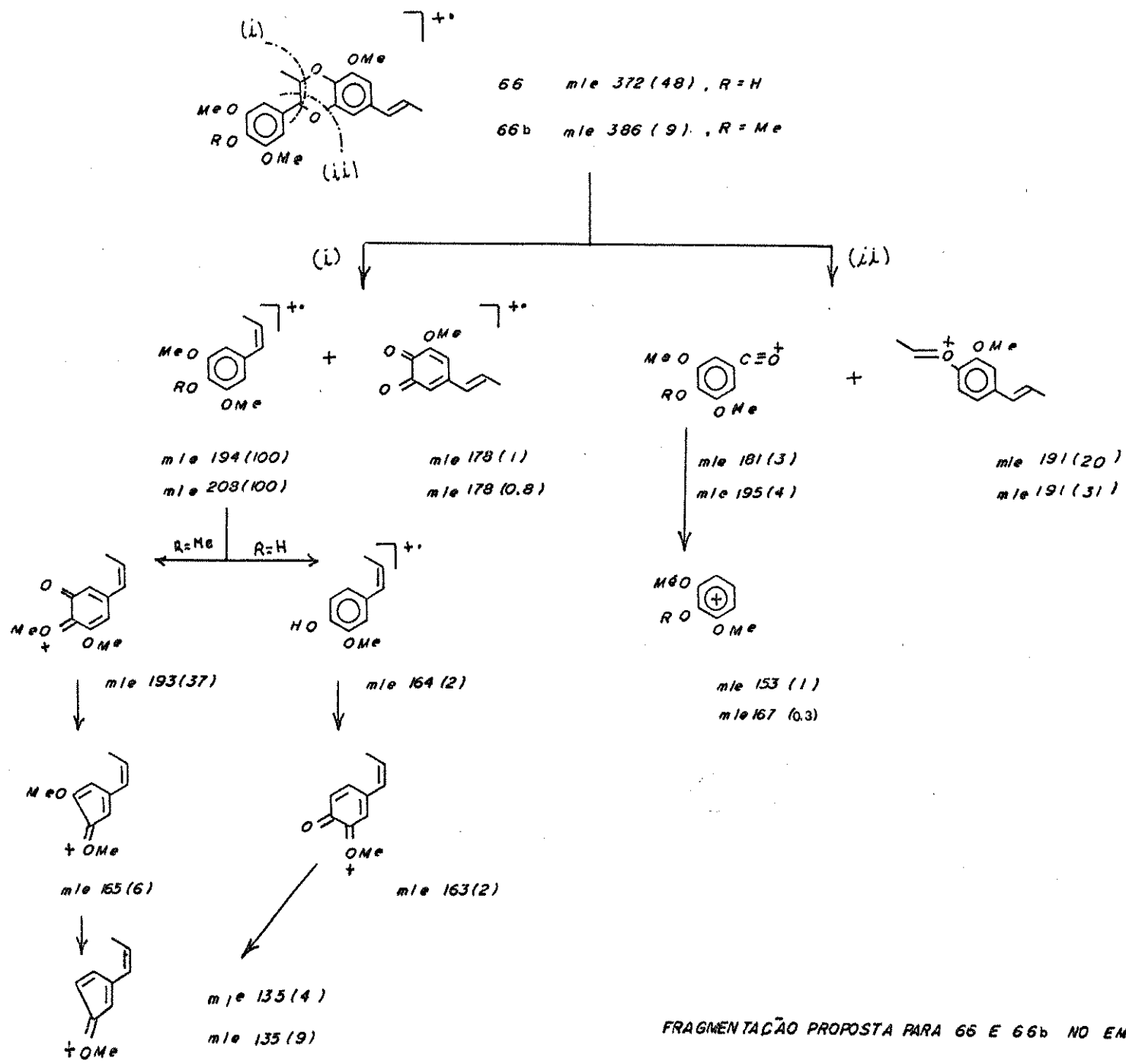


66b [E-21]

	66 [E-15]	66 ^{42*}	66a [E-17]	66b [E-21]
Me-2	1,26(d; 6Hz)	1,25(d; 6Hz)	1,25(d; 6Hz)	1,20(d)
H-2	3,85-4,15(m)	4,05-4,25	3,95-4,23(m)	4,05-4,30(m)
H-3	4,50(d; 8Hz)	4,55(d; 8Hz)	4,57(d; 8Hz)	4,53(d; 8Hz)
H-1''	[5,91-6,44(m)	6,45-6,75	[5,91-6,45(m)	[5,91-6,45(m)
H-2''		5,80-6,20		
H-3''	1,88(d; 5,6Hz)	1,85(d; 6Hz)	1,83(d; 5,5Hz)	1,85(d; 5,5Hz)
H-1',6'	6,55(sl)	6,6(sl)	6,6(sl)	6,58(sl)
H-5,7	5,52-6,55	6,6(sl)	5,53-6,6	6,58(sl)
OMe-3',5'	3,93(s)		3,80(s)	3,83(s)
OMe-8	3,93(s)	3,85(s)	3,88(s)	3,83(s)
OH	5,55(s)		-	-
AC	-	-	2,30(s)	-
OMe-4'	-	-	-	3,85(s)

Quadro 10:

Dados de RMN-¹H (80MHz, CDCl₃) de 66 e derivados (66a e 66b); *Espectro a 60MHz, CDCl₃



I.4. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 133

O espectro de massa (E-22) indicou um íon molecular a m/e 404 (66%). Com a contagem dos prótons efetuado no espectro de RMN-¹H (E-23), propõe-se para 133 a fórmula molecular C₂₂H₂₈O₇.

O espectro na IV (E-24) apresenta absorção em 3450 cm⁻¹ de grupo hidroxílico; bandas de deformação axial C=C de anel aromático em 1610 e 1520 cm⁻¹ e deformação axial da ligação C-O-C em 1120 e 1230 cm⁻¹ características do grupo éter.

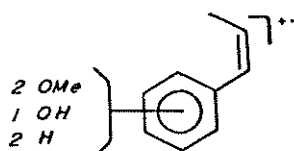
O espectro de UV em MeOH (E-25a) apresenta absorções em 239 nm (ε=14.214), 271 nm (ε=2564) e 309 nm (ε=207), características de anel aromático substituído. Essas bandas sofrem deslocamento batocrômico em meio alcalino (E-25b) indicando a presença de hidroxila fenólica: 260 nm (ε=20.000) e 281 nm (ε=10.095). Os prótons hidroxílicos são observados como singlete agudo em 5,45 ppm que desaparece por adição de água deuterada.

O espectro de RMN-¹H apresenta ainda quatro metoxilas, todas absorvendo em 3,87 ppm (s). Assim, a fórmula molecular, inicialmente proposta, pode ser desdobrada em C₁₈H₁₄O (OMe)₄ (OH)₂ sugerindo um esqueleto dimérico C₆-C₃.

A confirmação da característica fenólica de 133 foi obtida pelo espectro de RMN-¹H (E-27) e IV (E-28) do derivado acetilado 133a. Verifica-se, no IV, absorção característica de grupo carbonílico em 1770 cm⁻¹. O espectro de RMN-¹H apresenta um singlete em 2,30 ppm que integra para seis prótons, indicando dois grupos acetoxílicos aromáticos. O espectro de massa de 133a (E-29) apresenta o íon-fragmento m/e 404 (8%), correspondente à

eliminação de duas moléculas de ceteno pelo íon molecular m/e 488 (5%).

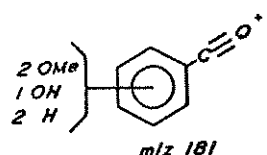
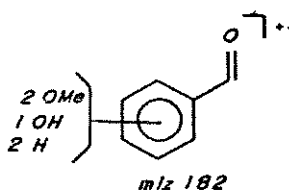
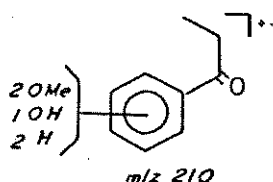
No espectro de massa de 133 também se encontra o íon fragmento m/e 194 (87%) atribuído a I.



I

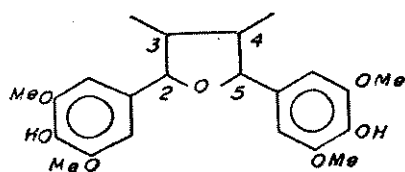
A fragmentação apresentada por 133 (pag. 46) e a presença, em seu espectro de RMN- ^1H , de dois grupos metílicos equivalente em 1,03 ppm (d; $J=6\text{Hz}$); um multiplete em (1,60-1,85) ppm com integração para dois prótons e a presença de um duplete em 4,60 ppm ($J=8,8\text{ Hz}$), atribuídos aos prótons oximetínicos-benzílicos, evidenciam um esqueleto 2,5-diaril-3,4-dimetiltetraidrofurânico ⁵³ com alta simetria.

A presença do próton oximetínico-benzílico pode ser confirmado pelos íons-fragmento m/e 210 (65%), m/e 182 (7%) e m/e 181 (13%) aos quais se podem atribuir as estruturas abaixo, respectivamente:

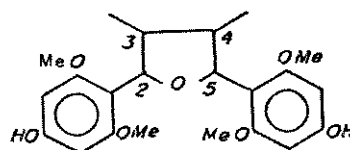


Experimentos de dupla ressonância (E-23a) corroboram a sequência carbônica atribuída a 133. A irradiação em 1,05 ppm (região das metilas) simplifica o multiplete centrado em 1,73 ppm. Irradiação em 1,73 ppm colapsa, o duplete das metilas em 1,05 ppm e o duplete em 4,63 ppm, para singletos. Observa-se, ainda, uma simplificação do multiplete centrado em 1,73 ppm quando se irradia a 4,63 ppm.

A absorção em 6,6 ppm (sl.) atribuída a quatro prótons aromáticos equivalentes permite formular duas possibilidades de substituição nos anéis aromáticos de 133.



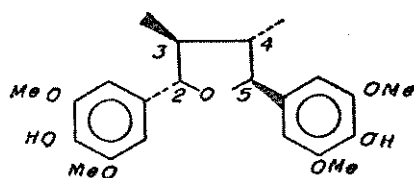
VIa



VIb

A obtenção do derivado metilado 133b e o estudo de seu espectro de massa (E-30) permite descartar a estrutura VIb. A presença dos íons-fragmento a m/e 193 (11%) e m/e 165 (6%) caracterizam um sistema orto-dimetóxi benzênico e, em especial, o sistema éter trimetílico de pirogalol 44.

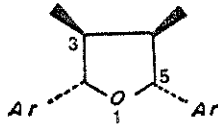
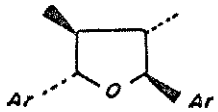
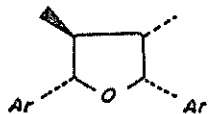
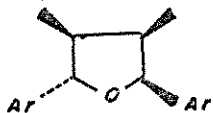
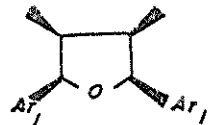
A equivalência magnética observada nos pares de prótons H-2/H-5, H-3/H-4 e Me-3/Me-4 e o fato de que 133 é opticamente ativo, requer que a molécula não possua eixo (e nenhum plano ou centro) de simetria. Assim, é possível designar sua configuração relativa como sendo totalmente trans, conforme indicado pela estrutura abaixo, ou sua antípoda.



133

Os prótons oximetínicos-benzílicos, em C-2 e C-5, acoplam-se aos prótons metínicos vicinais com constante de acoplamento $J_{2,3} = J_{4,5} = 8,8\text{Hz}$. A magnitude deste acoplamento é consistente com o ângulo diédrico de aproximadamente 150° para $\text{H}_2\text{-H}_3$ e $\text{H}_4\text{-H}_5$ ⁵⁴. Esta situação é proporcionada por algumas conformações "torcida" ou em meia-cadeira, para o núcleo tetraidrofurânico, onde todos os substituintes ocupam posições pseudoequatoriais ⁵⁴.

A estereoquímica relativa proposta está em conformidade com a análise comparativa da absorção dos prótons, do núcleo tetraidrofurânico, para os isômeros configuracionais das neolignanas relacionadas a 133 (quadro 11).

	Me - 3	Me - 4	H - 3	H - 4	H - 2	H - 5
 138	1,08(d) J=6,3Hz		2,36(m)		4,55(d) J=5,9Hz	
 139	1,10(d) J=6,5Hz		1,77(m)		4,67(d) J=8,6Hz	
 140	1,12(d) J=5,9Hz	0,70(d) J=6,5Hz	1,83(m)	2,24(m)	4,43(d) J=8,3Hz	5,11(d) J=8,0Hz
 141*	1,05(d) J=6,1Hz	0,64(d) J=6,7Hz		2,47(m)	4,67(d) J=8,5Hz	5,48(d) J=4,0Hz
 142	0,5(d)	0,59(d)		2,10(m)	4,91(d) J=6,2Hz	4,99(d) J=6,2Hz

* RMN-¹H (100MHz, C₆D₆) , Ar = 3,4,5 - Trimetoxifenil . Ar₁ = 3,4 - Dimetoxifenil

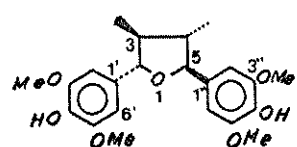
Quadro 11: Análise comparativa de RMN-¹H (60MHz, CDCl₃) de neolignanas tetraidrofurânicas 54-56.

No espectro de RMN- ^{13}C de 133 (E-26) os deslocamentos químicos dos pares de carbonos C-2/C-5, C-3/C-4 e das metilas em C-3 e C-4 são idênticos. Esse comportamento é observado para neolignanas tetraidrofurânicas naturais simétricas representadas no quadro 12.

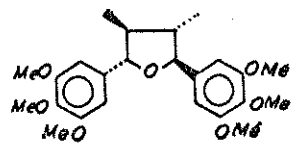
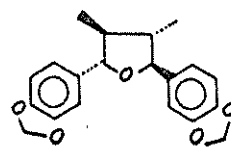
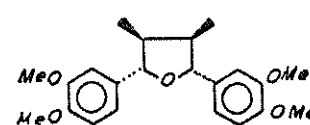
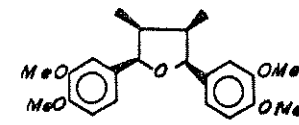
No espectro de 133 o sinal atribuído às metilas aparece em 13,9 ppm, indicando uma orientação relativamente livre de efeitos estéricos. Tal situação é compatível com as absorções dos carbonos C-3/C-4 (50,9 ppm) e C-2/C-5 (88,5 ppm) do anel tetraidrofurânico quando comparado a outros isômeros configuracionais (quadro 12). A configuração que permite a menor interação entre os grupos metila e arila é representada pelo isômero totalmente trans.

O estudo comparativo dos deslocamentos químicos dos carbonos restantes confirmam a estrutura atribuída a 133.

Além disso, o derivado metilado 133b apresentou seus dados espectrométricos [IV(E-31), RMN- ^1H (E-32) e E.M (E-30)] idênticos aos descritos para a neolignana natural, (-)-grandisina 139 (=133b), isolada de Litsea grandis 57.



133

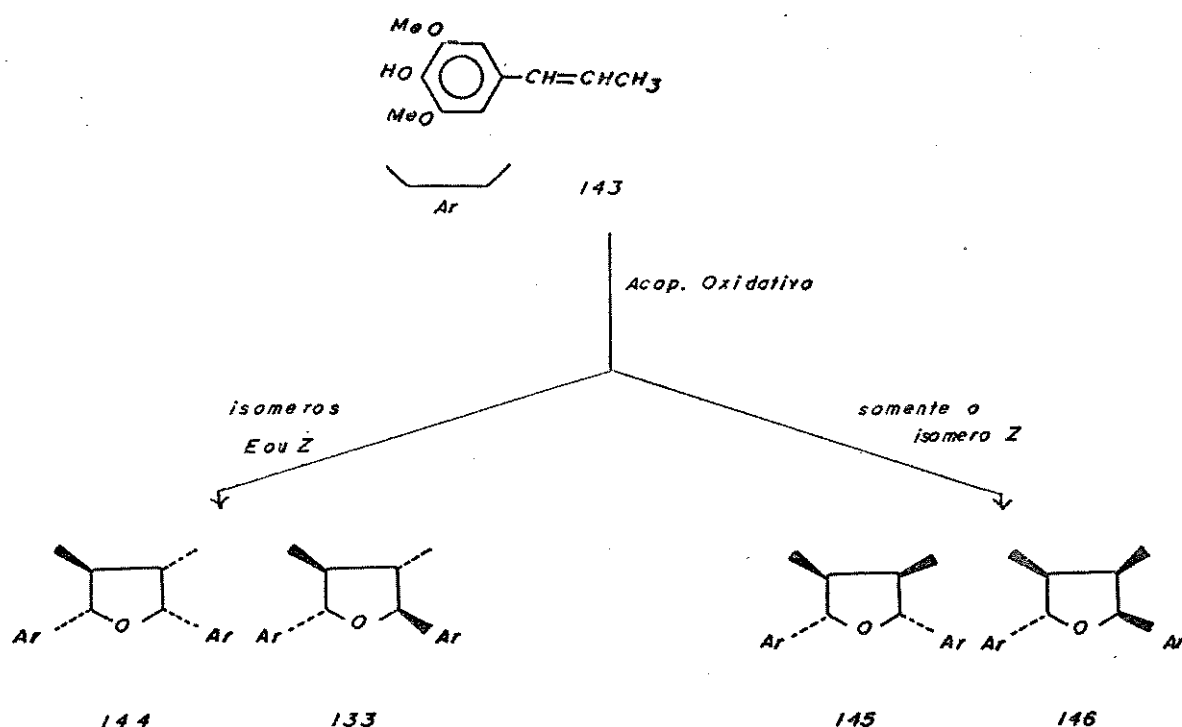
139⁴³74⁴³41⁴³142⁴³

2	88,5	87,5	88,1	87,1	82,4
3	50,9	50,2	50,9	44,3	41,2
4	50,9	50,2	50,9	44,3	41,2
5	88,5	87,5	88,1	87,1	82,4
Me-3	13,9	13,0	13,7	12,9	11,6
Me-4	13,9	13,0	13,7	12,9	11,6
1'	133,2	136,7	136,1	134,6	132,8
2'	102,8	102,3	106,4	109,6	109,5
3'	146,8	152,4	147,5	148,7	148,2
4'	134,0	137,2	146,7	148,2	147,4
5'	146,8	152,4	107,7	110,8	110,6
6'	102,8	102,3	119,5	118,4	118,2
1''	133,2	136,7	136,1	134,6	132,8
2''	102,8	102,3	106,4	109,6	109,5
3''	146,8	152,4	147,5	148,7	148,2
4''	134,0	137,2	146,7	148,2	147,4
5''	146,8	152,4	107,7	110,8	110,6
6''	102,8	102,3	119,5	118,4	118,2
OMe	[56,2	[55,1	[-	[55,8	[55,6
OCH ₂ O	-	-	100,7	-	-

Quadro 12: RMN-¹³C (25,2MHz, CDCl₃) para neolignanas tetraidrofurânicas simétricas

O confronto dos dados obtidos para **133** com as neolignan tetraidrofurânicas descritas na literatura revelou tratar-se de um novo produto natural ao qual sugere-se o nome pavonisina.

Esta substância foi obtida, anteriormente, pelo acoplamento oxidativo do 2,6-dimetóxi-4-propenilfenol **143** com H_2O_2 -peroxidase ou ferricianeto de potássio em acetona- H_2O ⁵⁸ (esquema 3).



Esquema

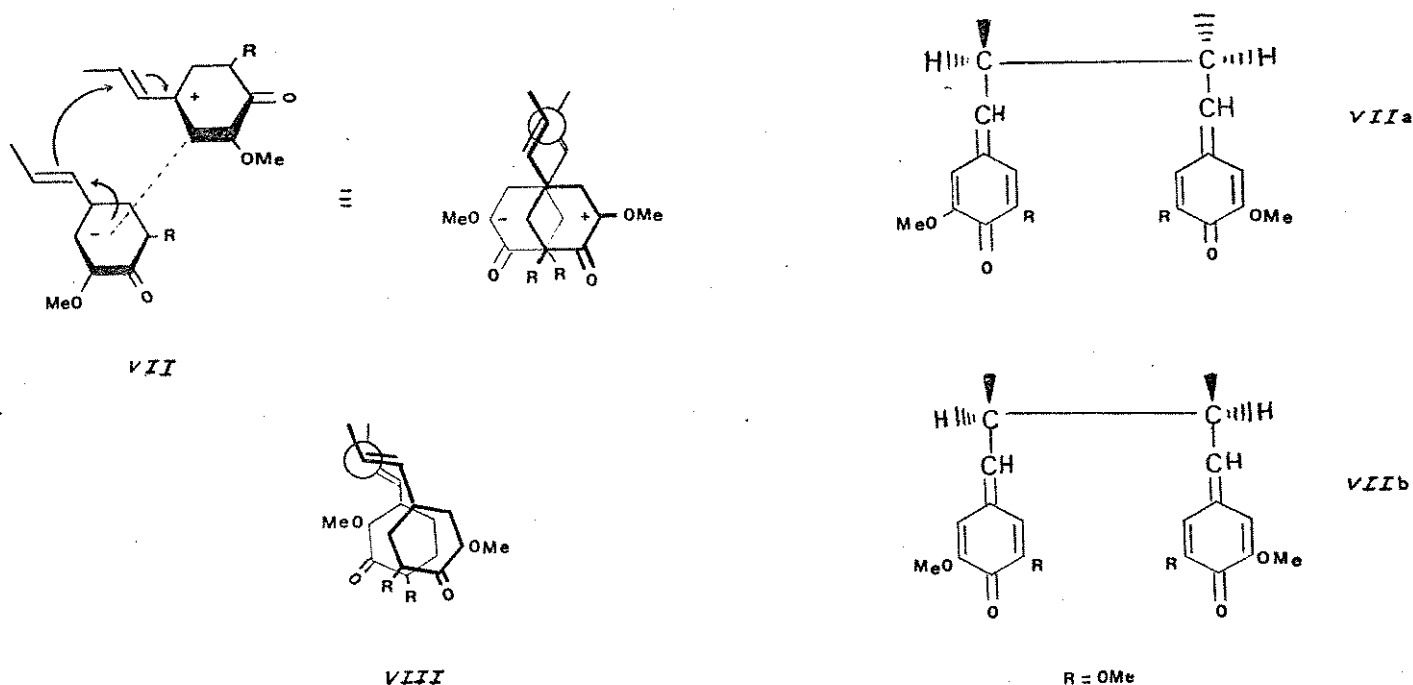
O acoplamento de (E)-**143** forneceu somente os produtos **144** (38% rend.) e **133** (28% rend.) numa razão de 2:1, enquanto o isômero (Z)-**143** forneceu os produtos **144**, **133**, **145** e **146** numa razão de 2:1:1:2, respectivamente.

Para a racionalização da estereoquímica relativa desses compostos foi sugerida a participação de intermediários diméricos bis-quinona metídeos ⁵⁸.

A estereoseletividade observada na dimerização do isômero (E)-143 foi postulada pela formação de um complexo de transferência de carga VII, entre os anéis aromáticos, que permite a aproximação dos carbonos C-8 resultando na formação do intermediário (±)-treo-bis-quinonametideo VIIa (esquema 4).

A formação do dímero com configuração eritro, por sua vez, é impedida devido às fortes interações observadas no arranjo eclipsado VIII.

Adição de H₂O a VIIa leva a duas monoquinona metídeos isoméricas que por ciclização interna fornece os produtos 133 e 144 58.



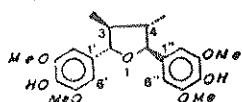
Esquema 4

Na oxidação de (Z)-143, postula-se que parte deste sofra isomerização para (E)-143 durante a reação. Assim, o isômero E

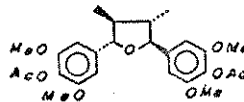
forneceria o intermediário ($\pm$)-treo VIIa, enquanto que o remanescente isômero Z formaria um intermediário ($\pm$)-eritro-bis-quinonametideo VIIb, via um complexo de transferência de carga semelhante a VII. Adição de água ao sistema e subsequente ciclização forneceria os quatro produtos observados no esquema 3 ⁵⁸.

O composto 133 isolado de V. pavonis apresentou ponto de fusão (157-159°C, éter) e dados de RMN-¹H idênticos aos descritos para o produto sintético ⁵⁸ (quadro 13).

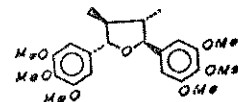
Quadro 13: RMN-¹H (80MHz, CDCl₃) de 133 e derivados (133a e 133b)



133

58°
133

133a



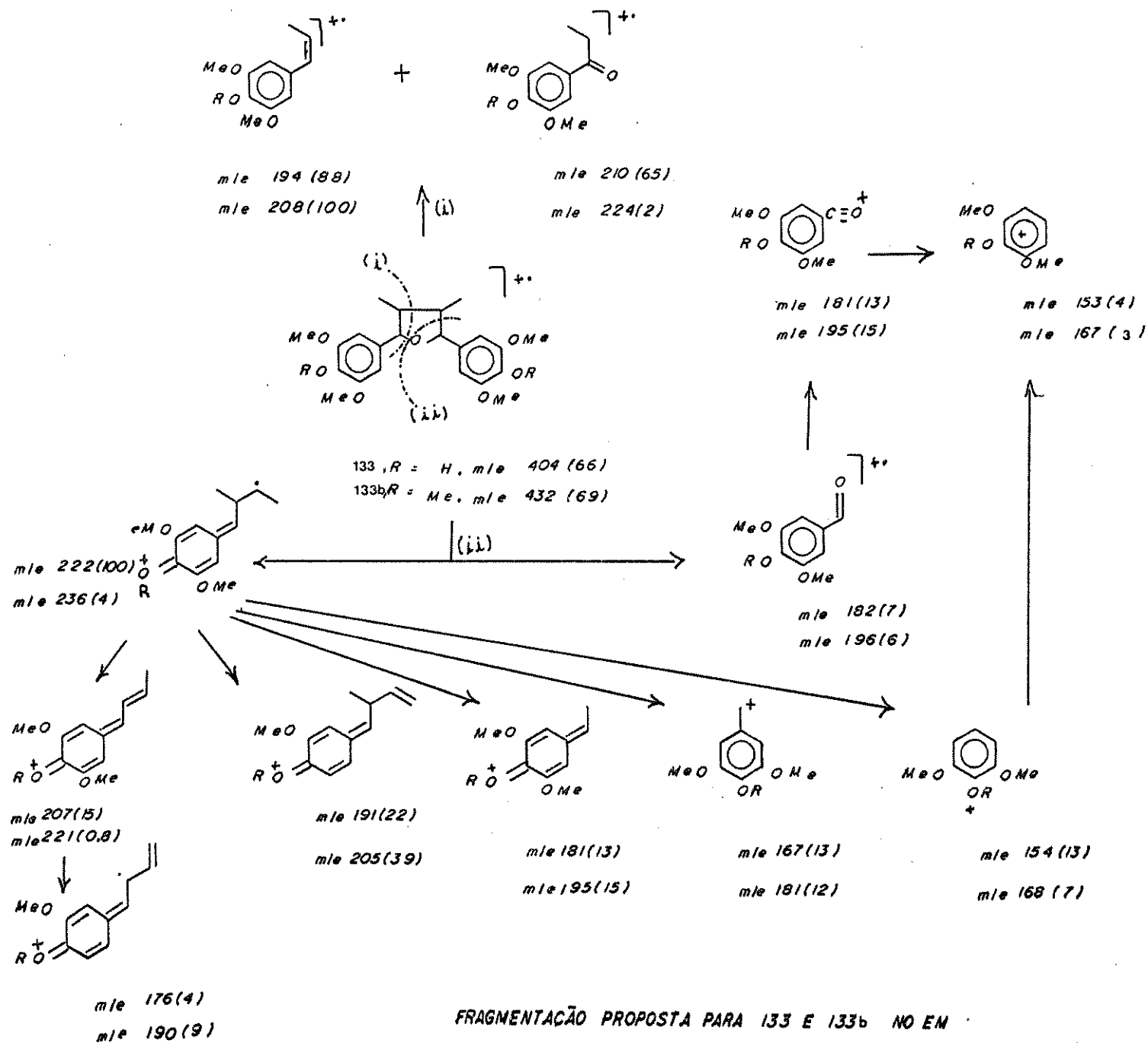
133b

57°
139 (±) 133b

	133	133	133a	133b	139 (±) 133b
Me-3,4	1,03(d; J=6Hz)	1,07(d; J=6,5Hz)	1,05(d; J=6Hz)	1,05(d; J=6Hz)	1,03(d; J=6Hz)
H-2,3	4,60(d; J=8,8Hz)	4,65(d; J=8,6Hz)	4,65(d; J=9Hz)	4,63(d; J=9Hz)	4,60(d; J=9Hz)
H-3,4	1,60-1,85(m)	1,70(m)	1,70-1,9(m)	1,78(m)	1,73(m)
Ar-H	6,6(sl)	6,67(s)	6,62(sl)	6,6(sl)	6,65(sl)
OMe-3',3'',5',5'',	3,87(s)	3,92(s)	3,83(s)	3,88(s)	3,85(s)
OH	5,45(s)	5,54(s)	-	-	-
Ac	-	-	2,30(s)	-	-
OMe-4',4''	-	-	-	3,83(s)	3,80(s)

. 60 MHz, CDCl₃

.. 100 MHz, CDCl₃



1.5. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE 134.

O espectro de massa de 134 (E-33) indicou um íon molecular a m/e 242 (10%). Esse dado em conjunto com a contagem de hidrogênios efetuada no espectro de RMN- 1H (E-34) é compatível com a fórmula molecular $C_{12}H_{18}O_5$.

O espectro no IV (E-35) apresenta absorções características de grupos hidroxílicos em ponte de hidrogênio (3240 e 3440 cm^{-1}); absorções em 1610 e 1510 cm^{-1} de deformação axial de $C=C$ de anel aromático e bandas em 1220 e 1120 cm^{-1} de deformação axial C-O-C de grupo éter.

O espectro de RMN- 1H evidencia três metoxilas: duas aromáticas absorvendo em 3,85 ppm (s) e a outra como um singlete em 3,20 ppm de caráter alifático.

A região acima de 5,00 ppm, no espectro de RMN- 1H de 134, apresenta grande similaridade com a correspondente região do espectro de 133. O singlete agudo em 5,50 ppm (1H) e o singlete em 6,50 ppm com integração para dois prótons magneticamente equivalentes evidenciam, como em 133, um sistema fenólico simetricamente di-substituído por metoxilas.

O espectro de RMN- 1H (E-36) do derivado acetilado 134a apresenta dois singletos, cada um integrando para três prótons: um aromático (2,30 ppm) e outro alifático (2,00 ppm).

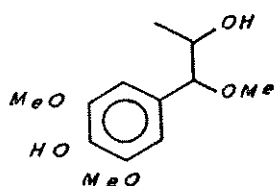
As bandas em 1765 e 1730 cm^{-1} no IV (E-37) de 134a confirmam, respectivamente, a carbonila de acetato de natureza aromática e alifática dos grupos acetoxílicos citados anteriormente. O íon-fragmento a m/e 284 (5%) no espectro de massa de 134a (E-38)

corresponde à perda de uma molécula de ceteno pelo íon molecular a m/e 326 (4%), atribuído à fragmentação de acetato aromático.

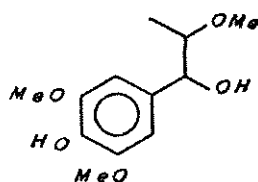
A presença, no espectro de RMN- 1H de 134, do próton hidroxílico fenólico é atribuído ao singlete em 5,55 ppm que também se encontra nos espectros das substâncias naturais anteriormente relatadas. O singlete largo em 2,92 ppm com integração para um próton é atribuído ao grupo hidroxílico alifático.

O espectro apresenta, ainda, um grupamento metílico que absorve com um duplete em 0,95 ppm ($J=6Hz$), um duplete em 3,73 ppm (1H) que encobre um multiplete em 3,70 ppm (1H). Irradiação nesta região (3,70 ppm) colapsa para singlete o sinal da metila em 0,95 ppm. Irradiação da metila, por sua vez, simplifica os sinais em 3,70 ppm (E-34a).

De acordo com as informações acumuladas até agora é possível formular duas possibilidades para a estrutura de 134:



IXa



IXb

O espectro de RMN- 1H do diacetato 134a indicou que o sinal do multiplete atribuído a H-8 foi deslocado de 3,70 ppm para 5,01 ppm. Isto indica que o grupo hidroxílico alifático se encontra em C-8, como na estrutura IXa, e não em C-7.

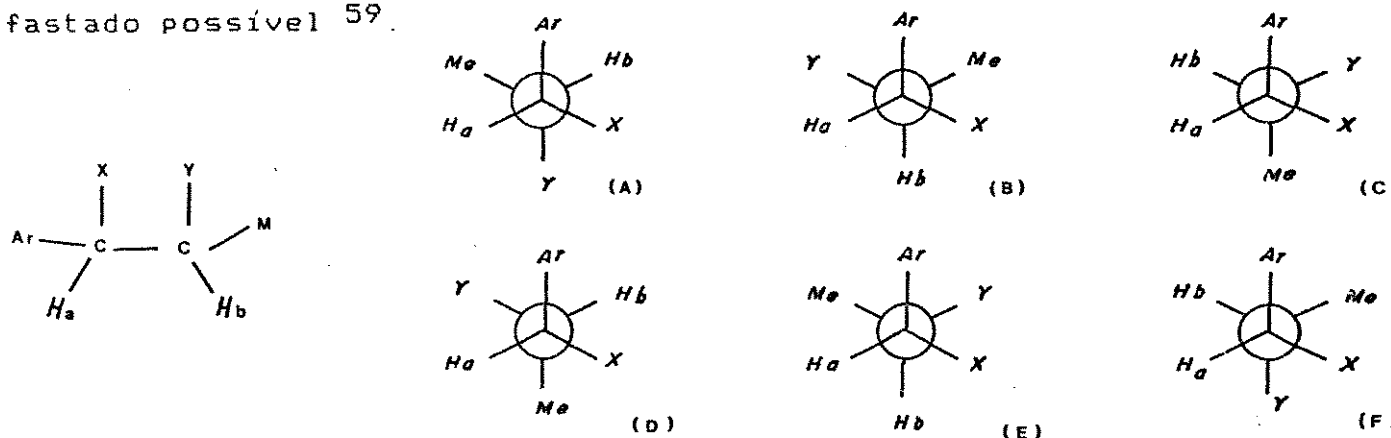
O experimento de dupla ressonância (E-36a) em 134a mostrou que a irradiação em 5,01 ppm colapsou, para singlete, tanto

o sinal da metila em 1,06 ppm, quanto o duplete em 4,08 ppm. A irradiação em 1,06 ppm (prótons metílicos) levou para duplete, o multiplete centrado em 5,01 ppm. Por sua vez, irradiação a 4,08 ppm simplificou para quarteto, o multiplete em 5,01 ppm.

A estereoquímica relativa de 134 foi estabelecida pelo deslocamento químico da metila em comparação com outros arilpropanóides ⁵⁹.

A obtenção de pares eritro/treo de 1,2-dissubstituídos-1-arilpropanos demonstrou que a magnitude da constante de acoplamento para os prótons vicinais H-7/H-8 não é um bom critério para consignar a configuração relativa desses sistemas ⁵⁹.

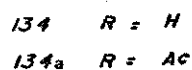
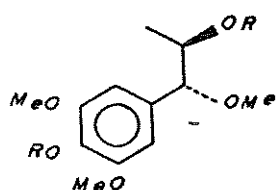
Entretanto, observou-se que o deslocamento químico dos prótons metílicos nos isômeros treo estavam sempre deslocados para campo mais alto que nos correspondentes isômero eritro. Este fato indicou que no isômero treo as conformações A e B parecem ser as preferenciais ⁵⁹, devido a maior proteção do grupo metila pelo anel fenila em C-7 (quadro 14). Para o isômero eritro, atribui-se a conformação D como a mais estável, devido aos prótons metílicos e o anel aromático estarem em situação o mais afastado possível ⁵⁹.



Quadro 14

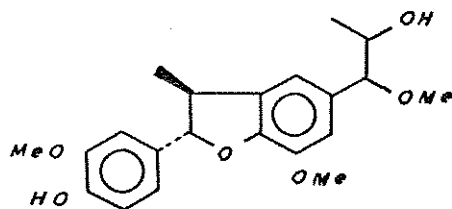
A absorção dos prótons metílicos de 134 e 134a em 0,93 ppm ($J=6\text{Hz}$) e 1,06 ppm ($J=6\text{Hz}$), respectivamente, sugere a forma treo para esses compostos.

Assim, propõe-se para o arilpropanóide 134 e o seu derivado 134a as estruturas abaixo:

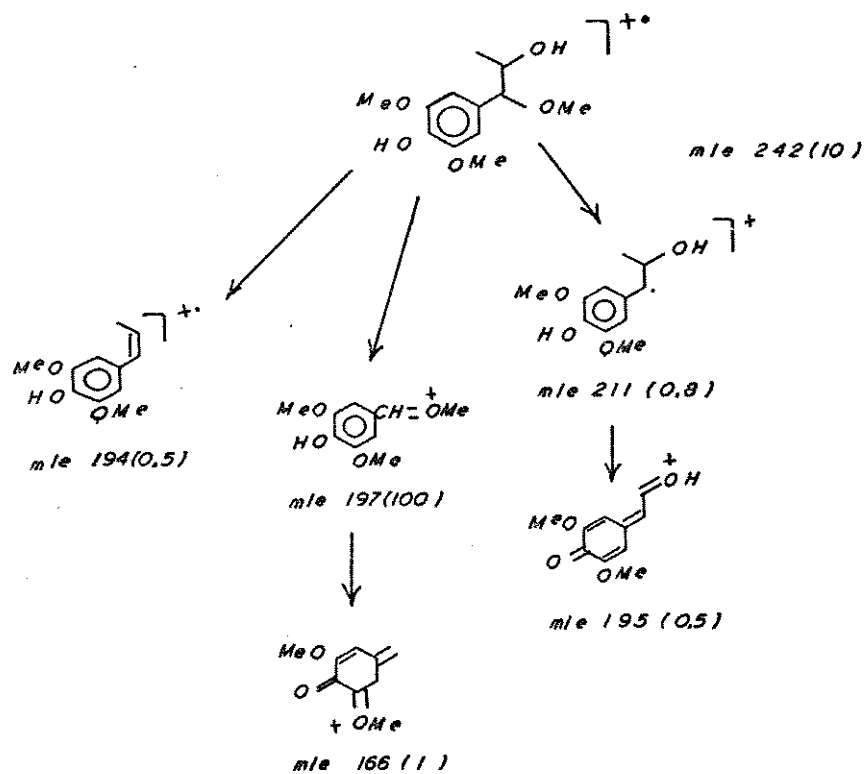


A comparação dos dados espectrométricos de 134, com os arilpropanóides C-7 e C-8 oxigenados, descritos na literatura, mostrou tratar-se de um novo produto natural para o qual sugere-se o nome (+)-pavosinol.

Recentemente ⁶⁹, isolou-se de Myristica fragrans (Myristicaceae) uma neolignana benzofurânica denominada fragransol-A que possui uma cadeia lateral propânica com substituição idêntica ao arilpropanóide 134 isolado de V. pavonis.



FRAGRANSOL - A



FRAGMENTAÇÃO PROPOSTA PARA 134 NO EM

PARTE II

Acoplamento Oxidativo de Fenóis

II.1 . INTRODUÇÃO

Com o objetivo de auxiliar a elucidação estrutural das neolignanas β -arilóxiarilpropânica e benzodioxânica, isoladas de V. pavonis, efetuou-se a síntese de compostos modelo através de reações de acoplamento oxidativo de fenóis.

O acoplamento oxidativo de fenóis tem sido sugerido como importante caminho na biogênese de diferentes classes de produtos naturais como lignanas, neolignanas, taninos, pigmentos de planta e inseto, hormônio tiroxina e aproximadamente 10% dos alcalóides conhecidos ⁶⁰.

Na presença de uma grande variedade de agentes oxidantes químicos e biológicos, o acoplamento oxidativo de fenóis conduz a dímeros, trímeros, polímeros ou estruturas quinonóides, resultantes da formação de ligações C-O ou C-C orto ou para-orientados a um grupo hidroxílico fenólico. Produtos de substituição e compostos resultantes do acoplamento em posição benzílica são também observados ⁶⁰.

O acoplamento oxidativo é comumente conceituado como uma oxidação por dois elétrons, podendo ser um processo com participação de um agente oxidante externo ou uma transferência de elétrons interna à molécula durante uma das etapas de acoplamento.

A formação dos produtos de acoplamento com a participação de um agente oxidante externo pode ser explicado pelo envolvimento de espécies intermediárias radicalares ou de caráter não-radicalar ⁶⁰⁻⁶¹, como segue:

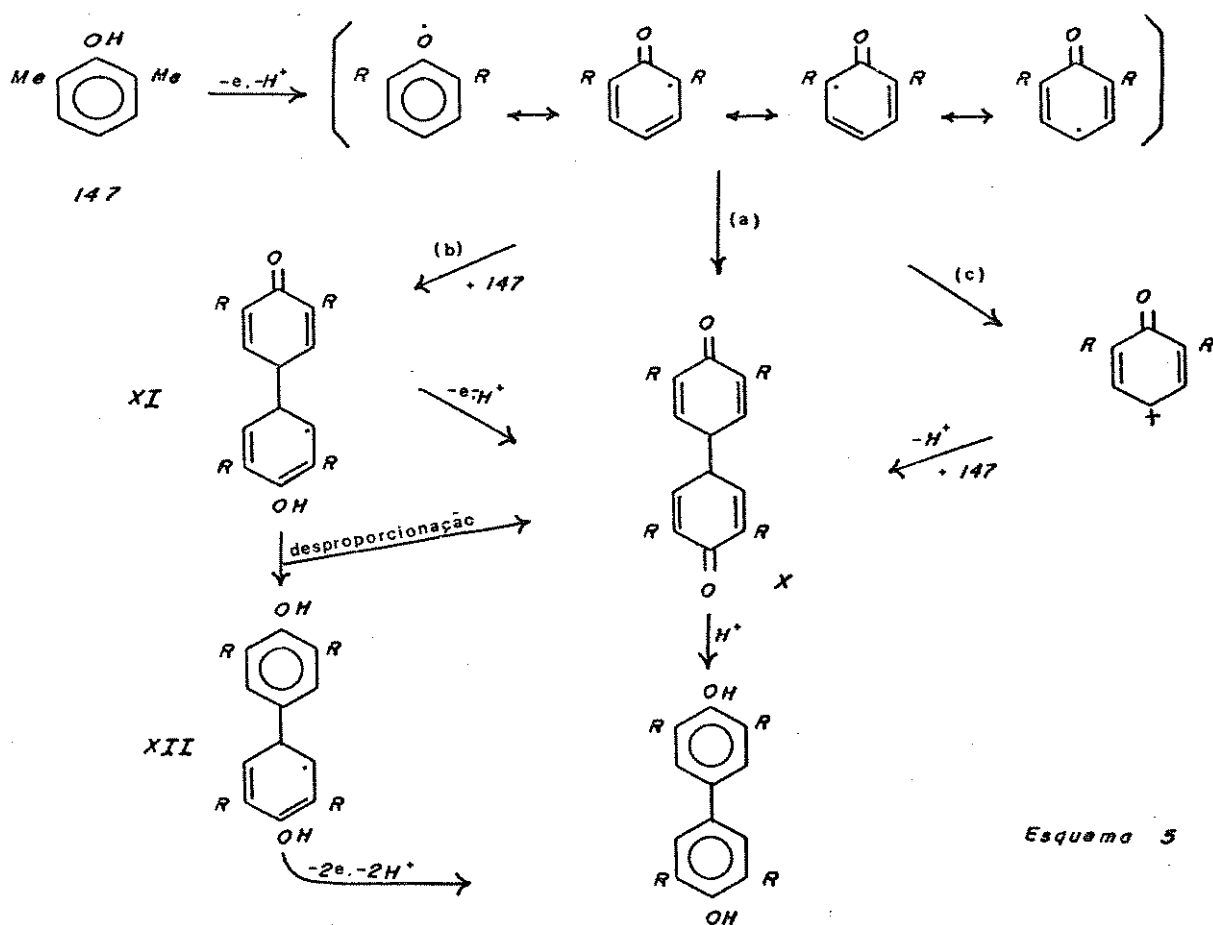
1- Mecanismos envolvendo radicais livres como intermediários:

- (a) acoplamento direto de radicais livres.
- (b) substituição aromática homolítica.
- (c) acoplamento heterolítico precedido por duas sucessivas oxidações por um elétron.

2- Mecanismos de caráter não-radicalar:

- (d) acoplamento heterolítico precedido da transferência de dois elétrons.
- (e) acoplamento concertado.

O acoplamento do 2,6-dimetilfenol, 147, apresentado no esquema 5 ilustra os diversos mecanismos via um intermediário radicalar (representado apenas o acoplamento p-p) 60.



Esquema 5

Neste processo, a primeira transferência de elétrons do fenol para o agente oxidante, resulta na formação de radicais fenóxidos com estruturas ressonantes que detêm uma grande densidade de spin sobre o oxigênio e nos átomos de carbono orto e para do anel.

Esses radicais podem se acoplar homoliticamente (rota a) de maneira rápida e irreversível levando à diciclohexanodienona X que em meio ácido sofre tautomerização, fornecendo o produto 148.

Alternativamente, um radical fenóxido pode substituir uma molécula de fenol (rota b) originando um radical dimérico XI. Este novo radical perde um elétron e um próton fornecendo X ou sofre desproporcionamento, levando a X ou XII. Esse último pode sofrer rearomatização originando 148.

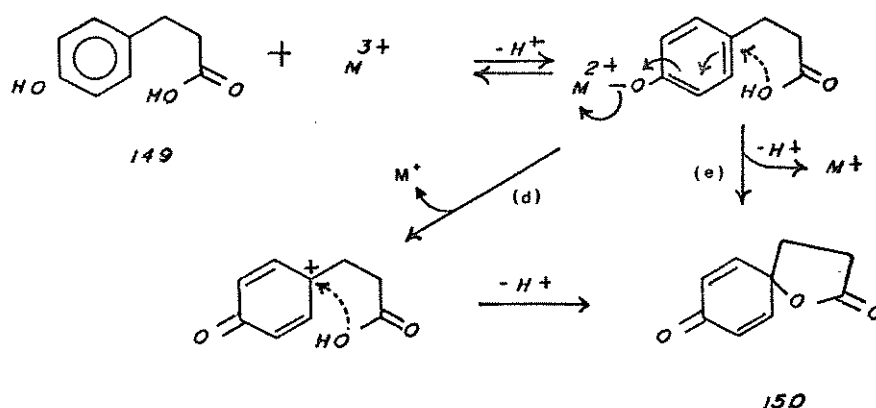
Este mecanismo de substituição aromática homolítica é favorecido quando dois fenóis possuem estruturas e potenciais de oxidação muito diferentes. Dessa forma, se o agente oxidante utilizado é suficiente para oxidar somente o fenol de menor potencial de oxidação, o intermediário dimérico radicalar pode ser formado durante o curso da reação.

Finalmente, o acoplamento heterolítico, observado pela rota c, tem sido proposto durante a oxidação anódica de fenóis, onde o cátion fenóxido é postulado como um dos seus intermediários. Esse mecanismo, entretanto, é pouco comum devido a grande energia necessária para oxidar o radical fenóxido para o correspondente cátion fenóxido.

Um exemplo de acoplamento oxidativo sem o envolvimento de intermediários radicalares é proposto na oxidação do ácido floré-

tico 149 para a espirolactona 150 (esquema 6).

Neste caso não é provável que haja formação de radical carboxila, já que rapidamente se decomporia, com perda de CO_2 , para produzir radicais alifáticos. Assim, propõe-se um mecanismo não-radicalar onde o acoplamento concertado (rota e) é preferido, a fim de se evitar a necessidade de cátions fenólicos como intermediários (rota d).



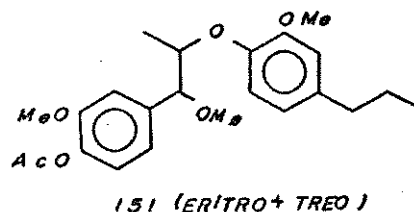
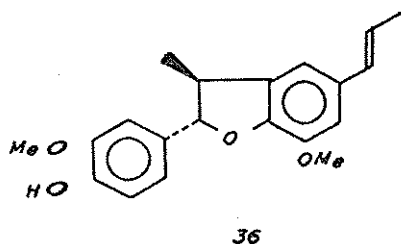
Esquema 6

A. OBTENÇÃO DE NEOLIGNANAS A PARTIR DO ACOPLAMENTO OXIDATIVO DE FENÓIS.

A obtenção de compostos neolignânicos sintéticos teve início com o estudo e desenvolvimento de teorias da lignificação.

Cousin e Hèrissey, tratando isoeugenol com o sumo enzimático do cogumelo Russula delica, obtiveram um produto cristalino em alto rendimento (45%) que indicou ser um dímero desidrogenado do isoeugenol. Os autores denominaram-no desidrodiisoeugenol 62.

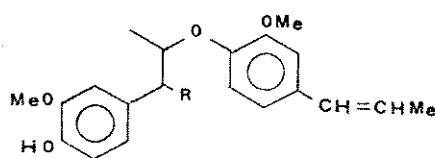
Erdtman, reinvestigando essa reação, identificou a estrutura benzofurânica do desidrodiisoeugenol 36 62.



Posteriormente, Eskin e col. ⁶³ estudando a possibilidade da fotoxidação contribuir para síntese de ligninas, obteve por irradiação do cis e trans-isoeugenol em solução metanólica, contendo proflavina como fotossensibilizador, o desidrodiisoeugenol 36 e uma mistura diastereoisomérica de éteres β -arílicos, identificados pelos seus derivados acetilado e hidrogenado 151.

O mecanismo proposto envolveria a abstração do hidrogênio fenólico por oxigênio singlete ou pelo fotossensibilizador em estado triplete excitado levando a radicais fenóxidos que acoplam-se, e via um intermediário do tipo quinona metídeo, forneceriam os produtos observados.

A participação de um intermediário comum (via radical livre) no mecanismo de dimerização do isoeugenol foi sugerido por Miller ⁶⁴, utilizando radicais tri-tert-butilfenóxidos na oxidação do cis ou trans-isoeugenol. Os produtos obtidos (70% de rendimento) corresponderam aos compostos formados na oxidação enzimática e na foto-oxidação: obteve-se desidrodiisoeugenol 36 e as formas diastereoisoméricas (eritro + treg) de 152 ou 153, de acordo com o solvente utilizado: metanol ou ácido acético, respectivamente.



152 R = OMe (Eritro + Treo)

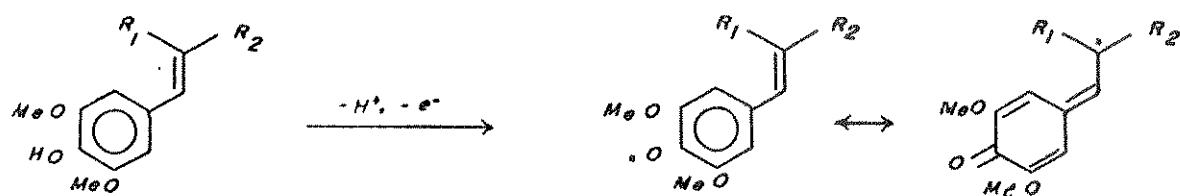
153 R = OAc (Eritro + Treo)

Miller ⁶⁴ observou que os produtos retiveram completamente a geometria da dupla ligação do fenol de partida, indicando que as espécies envolvidas reagem mais rapidamente que a isomerização da dupla ligação. Ainda: em todos os produtos o acoplamento ocorre em C-8, indicando uma alta densidade de carga (spin) nesta posição.

Um método conveniente para se preparar éteres β -arílicos a partir do acoplamento oxidativo de propenilfenóis foi descrito por Wallis ⁶⁵ como parte do estudo de reações de compostos relacionados a ligninas de angiospermas (esquema 7). Utilizando Fe-Cl_3 como agente oxidante em acetona- H_2O , o (E)-2,6-dimetóxi-4-propenilfenol 154a forneceu os dímeros β -éteres eritro 155a e treo 155b numa razão de 7:3 em 56% de rendimento total.

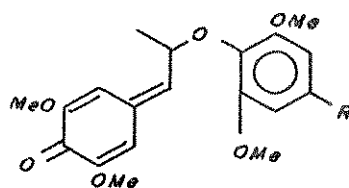
A oxidação do correspondente isômero (Z) do fenol 154b, sob condições similares, forneceu como produtos majoritários os compostos diastereoisoméricos 156a e 156b, com o resíduo (Z)-p-propenílico na cadeia lateral.

O mecanismo postulado envolve o acoplamento de formas mesoméricas (XIII + XIV) do radical fenóxi e subsequente estabilização do intermediário quinona metídeo (XV) por adição de água do solvente.

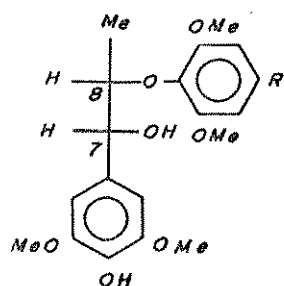


	R_1	R_2
154a	H	Me
154b	Me	H

XIII + XIV

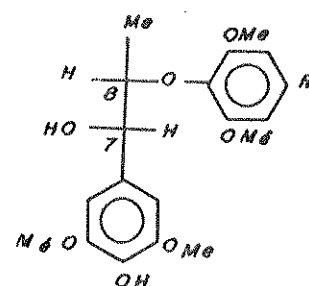


XV



155a $R = (E)\text{-PROPENIL}$

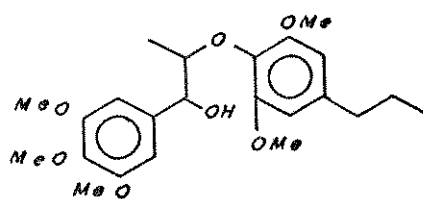
156a $R = (Z)\text{-PROPENIL}$



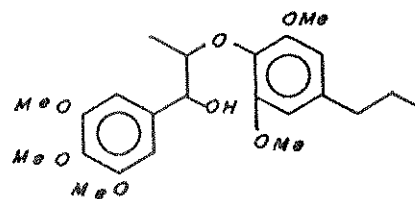
155b $R = (E)\text{-PROPENIL}$

156b $R = (Z)\text{-PROPENIL}$

i) Metilação
ii) Hidrogenação



157a (ERITRO)



157b (TREO)

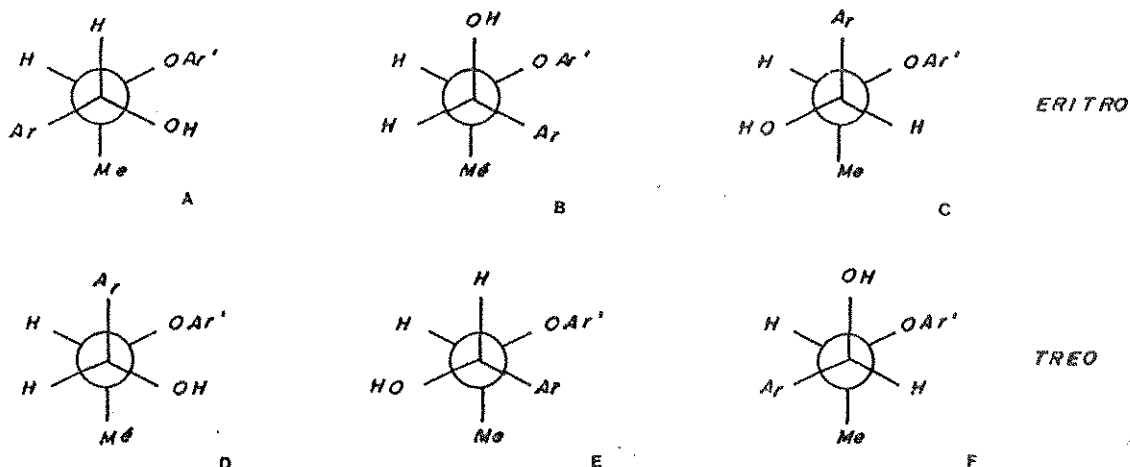
Esquema 7

Para a assinalação da estereoquímica relativa dos éteres β -arílicos obtidos, Wallis ⁶⁵ utilizou-se de seus dados de RMN-¹H e IV dos seus derivados 157a e 157b.

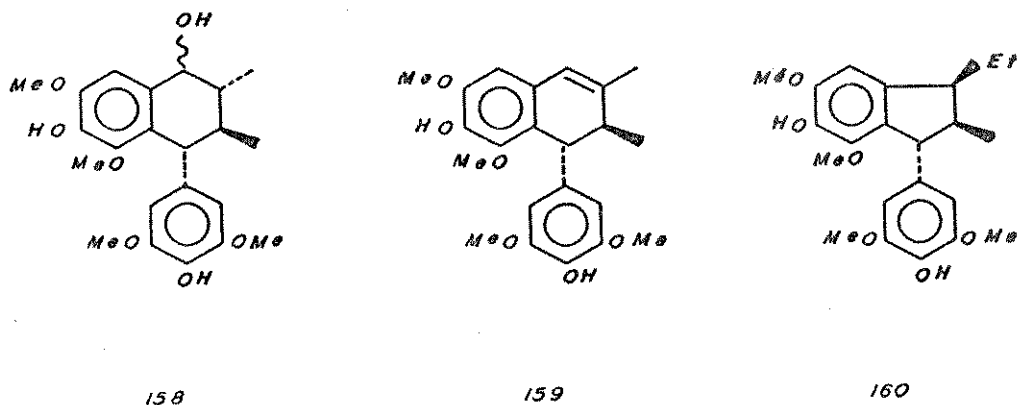
O infravermelho exibiu absorções máximas, independentes da concentração, em 3510cm^{-1} e 3482cm^{-1} para 157a e 157b, respectivamente. Essas bandas são atribuídas aos grupos alcoólicos ben-zílicos em pontes de hidrogênio com os átomos de oxigênio do éter arílico ou dos grupos metoxílicos do anel aromático.

Dessa forma, os rotâmeros C (do isômero eritro) e E (do isômero treo) não devem contribuir significativamente para as conformações dos produtos. Suas hidroxilas e funções arilóxi encontram-se em posição antiperiplanar, que impossibilita a formação de pontes de hidrogênio.

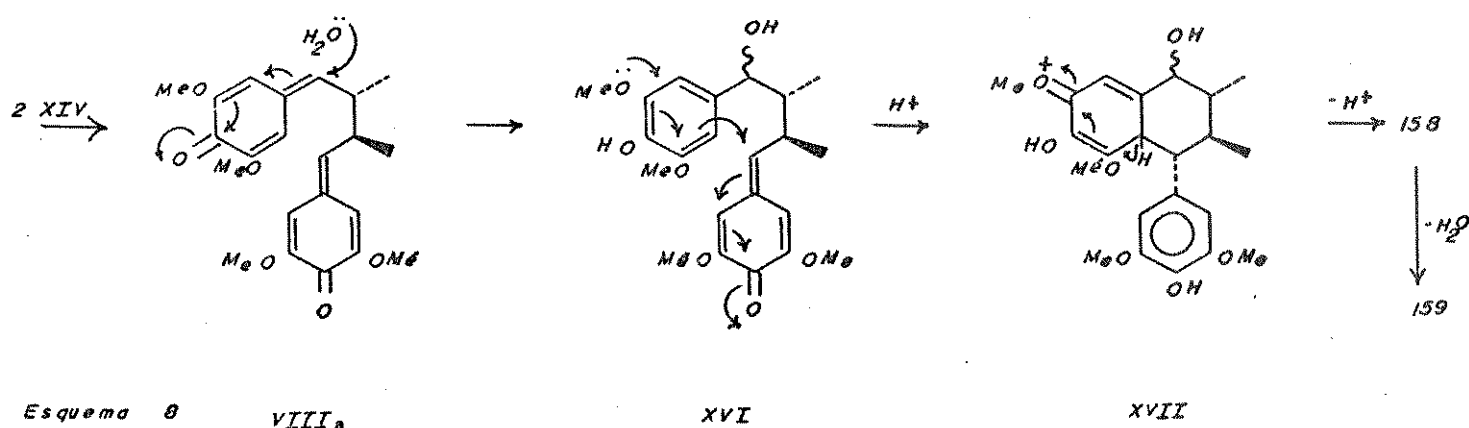
O RMN-¹H de 155a/156a e 155b/156b apresentam, respectivamente, uma constante de acoplamento $J_{7,8}$ de 2,6 e 8,4Hz, consistentes com o ângulo diédrico de aproximadamente 60° e 180° entre $C_7\text{-H}$ e $C_8\text{-H}$. Isto permite assinalar o rotâmero E do isômero treo para o produto que possuir maior constante de acoplamento, enquanto que as conformações A e B do isômero eritro são as preferidas para os compostos de menor constante de acoplamento dessa série.



Como produtos secundários foram isolados os derivados de arilnaftalenos 158 e 159, eo indano 160⁶⁵

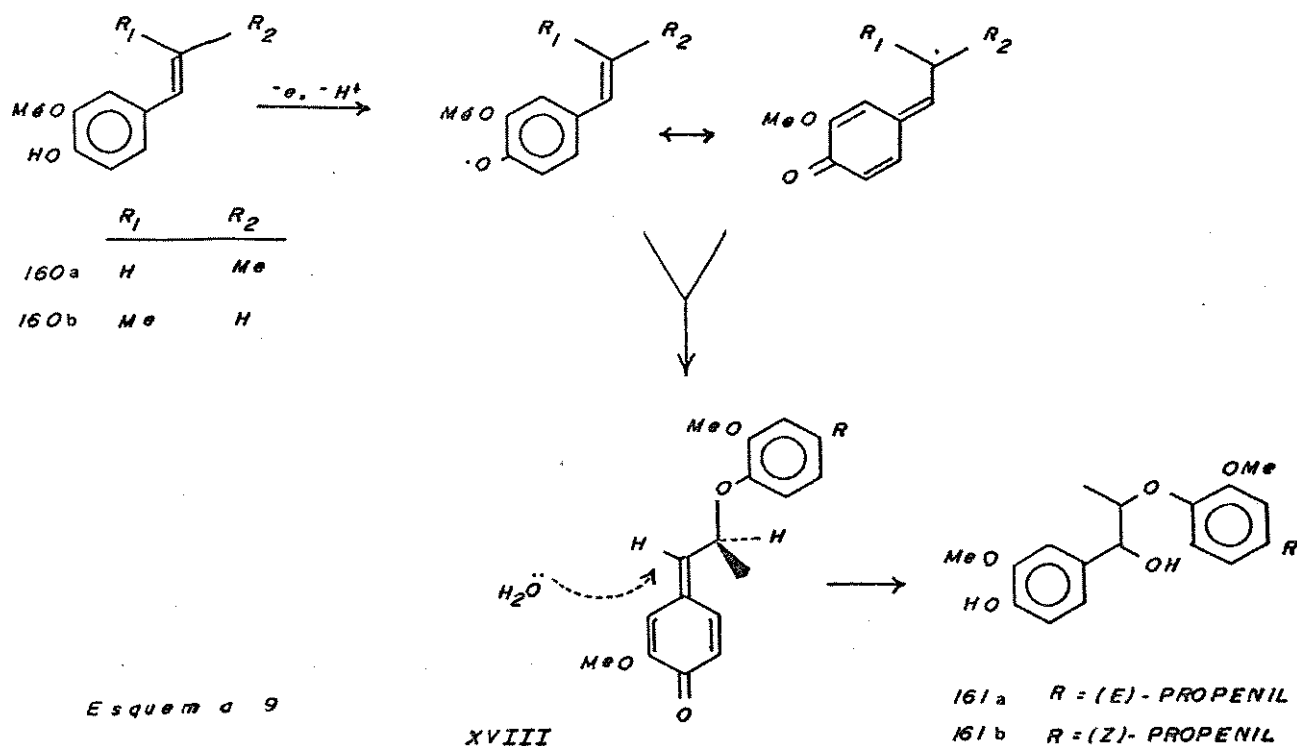


A formação dos arilnaftalenos pode ser racionalizada via um intermediário treo-bisquinonametideo VIIIa, obtido a partir do acoplamento de dois radicais mesoméricos (XIV) de 154a. Uma das quinonametideo é estabilizada por adição de água do solvente, fornecendo o intermediário XVI. A adição ao segundo grupo quinonametideo conduz ao composto cíclico XVII que, por perda de próton, fornece as tetralins isoméricas 158. Estas podem desidratar-se, levando ao diidronaftaleno 159 (esquema 8).



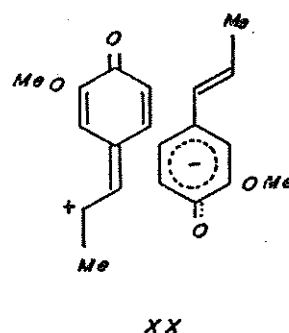
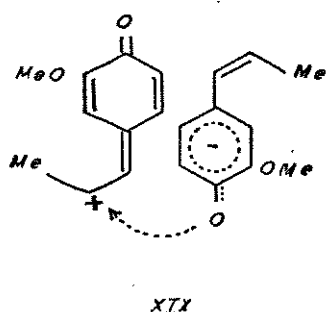
Resultados distintos foram obtidos por Sarkanen e Wallis 58 durante a oxidação do (E)- e (Z)-isoeugenol, 160a e 160b respectivamente, com H_2O_2 -peroxidase (esquema 9).

Adição de água ao sistema quinona metídeo de XVIII, forneceu os isômeros treo e eritro numa razão de 3:1, respectivamente. A preponderância do isômero treo pode ser devido ao ataque preferencial do nucleófilo pela face Re do intermediário XVIII 58,



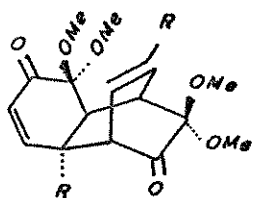
Os rendimentos observados para os éteres β -arílicos são normalmente baixos e os produtos majoritários resultam do acoplamento C-C. Somente para o caso do fenol 160b (isômero Z), observa-se melhores rendimentos (53%, eritro + treo). Este fato foi atribuído a fatores estéricos decorrentes da geometria do fenol. Sarkanen 58 propôs um intermediário do tipo "cabeça-cauda" (XIX) entre as formas mesoméricas de 160b. Devido ao reduzido impedi-

mento estérico envolvido durante a aproximação dos sítios reativos, obtém-se o acoplamento C-O com melhor rendimento. Para o isômero E (160a) a aproximação é impossibilitada pela repulsão metila-oxigênio no intermediário XX, levando a baixos rendimentos de produtos de acoplamento C-O (22%, eritro + treo).

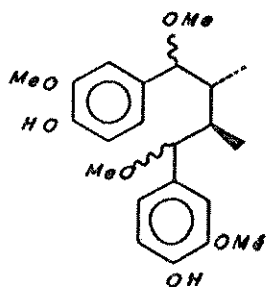


Para fenóis impedidos, como os isômeros E- e Z-2,6-dimetóxi-4-propenilfenol, o acoplamento oxidativo utilizando H_2O_2 -peroxidase ou $K_3Fe(CN)_6$, conduz a dímeros principalmente de acoplamento C-C.

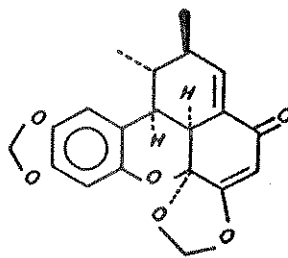
Recentemente, alguns alil e propenilfenóis quando submetidos a oxidação anódica 66-68 têm oferecido produtos apresentando diversificados tipos estruturais de neolignanas com padrão semelhante aos da asatona, como em 162, austrobailignanas, como 163; carpanonas 164; licarina 36; neolignanas bis-arilpropânicas 165a-d; tetralinas 166 e arilpropanóides em diferentes estados de oxidação 167a-e (quadro 15).



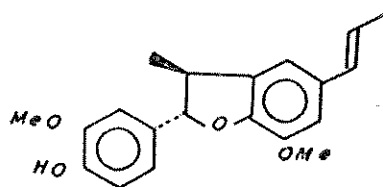
162 R = (E) - PROPENIL



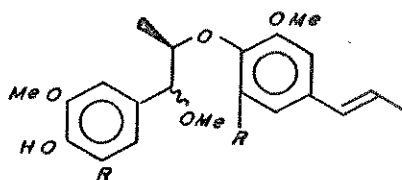
163



164

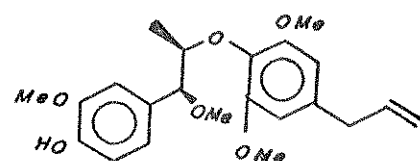


36

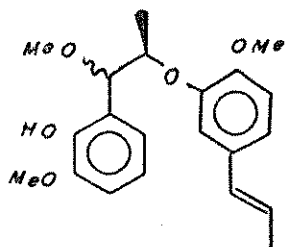


165a R = H (ERITRO + TREO)

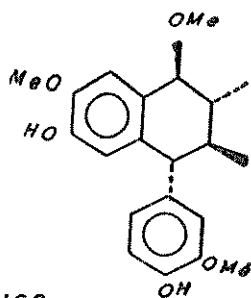
165b R = OMe (ERITRO + TREO)



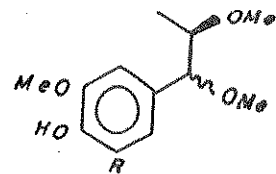
165c



165d (ERITRO + TREO)

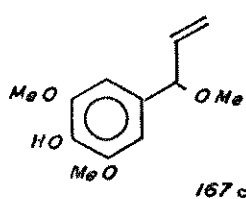


166

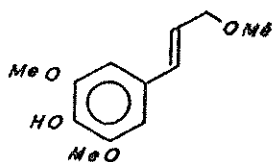


167a R = H (ERITRO + TREO)

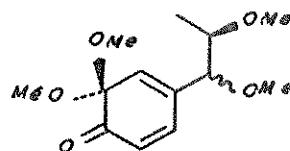
167b R = OMe (ERITRO + TREO)



167c



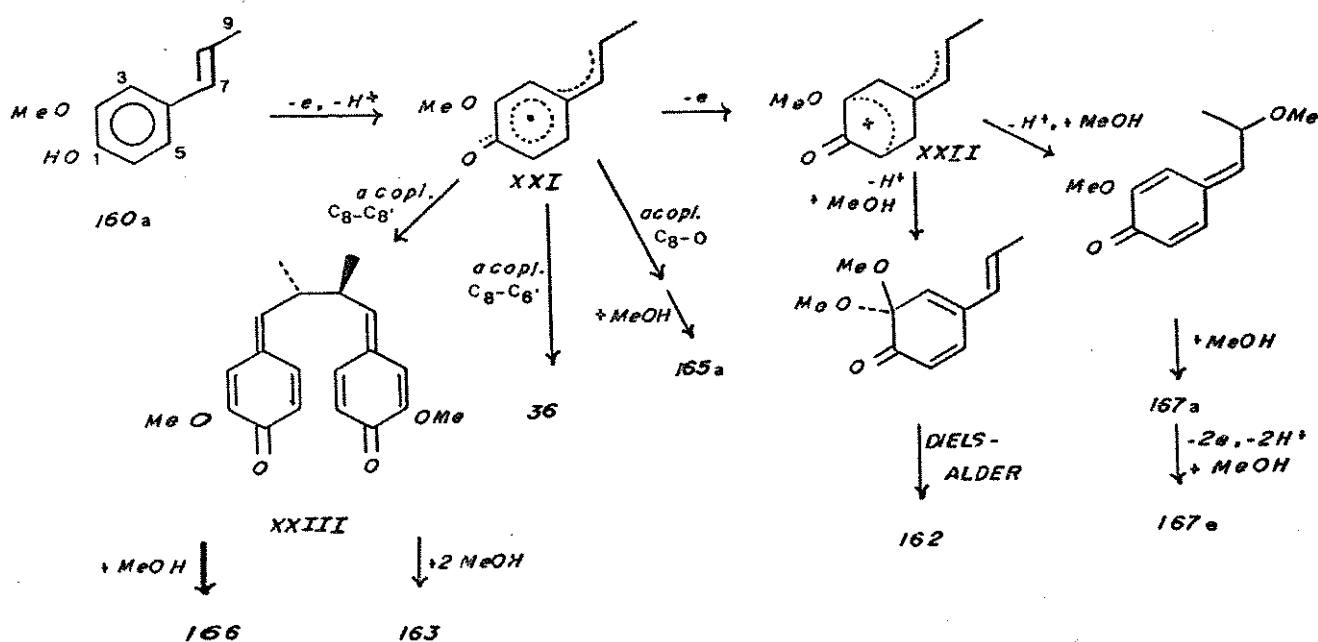
167d



167e (ERITRO + TREO)

O mecanismo proposto para a formação desses produtos de oxidação envolve, muitas vezes, a participação de intermediários *o*- ou *p*-quinonametídeos; assim como bis-*o*- ou bis-*p*-quinonametídeos resultantes do acoplamento de espécies radicalares e mesmo reações catiônicas dependentes do potencial aplicado, do solvente e dos substituintes no anel aromático do fenol de partida 67,68.

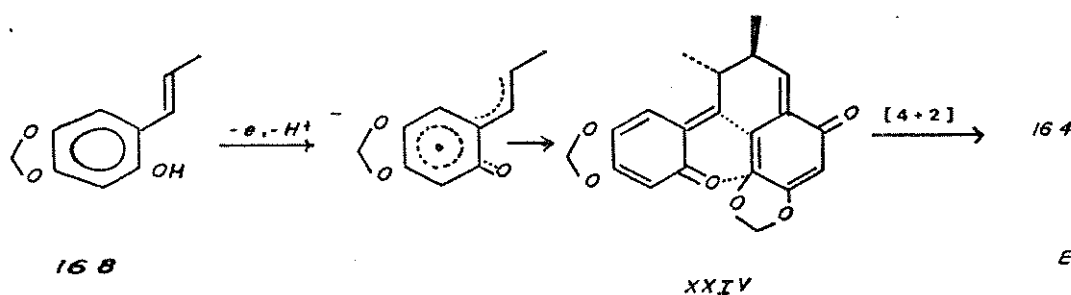
A formação de alguns compostos, representados no quadro 15, a partir da oxidação anódica do E-isoeugenol 160a em solução metanólica, encontra-se abaixo 68 (esquema 10)



Esquema 10

Muitos dímeros originam-se via intermediários quinonametídeos como **XXIII** formados pelo acoplamento direto de duas formas mesoméricas do radical fenóxico **XXI** ou por adição de solvente ao cátion fenóxico **XXII**, gerado em uma etapa de oxidação posterior.

O composto 164 formado durante a oxidação anódica⁶⁸ do 3,4-metilenodioxil-6-propenilfenol, 168, via o intermediário bis- q -quinonametídeo XXIV (esquema 11), mostrou-se idêntico à carpanona, uma neolignana isolada de Cinnamomum sp. (Lauraceae).

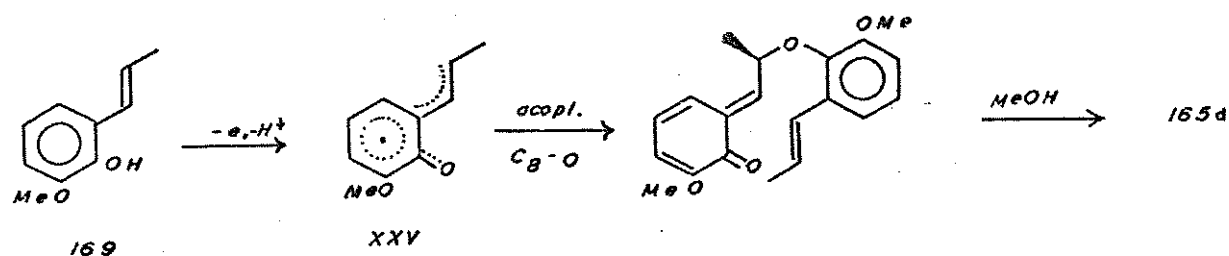


A cicloadição intramolecular de XXIV envolve a geração de cinco centros assimétricos com a correta estereoquímica relativa observada na carpanona natural.

Particularmente, a neolignana sintética 165a em suas formas diastereoisoméricas (eritro + treo) foi recentemente isolada do arilo de Myristica fragrans⁶⁹ (Myristicaceae). Essa neolignana natural foi a primeira a ser reportada contendo uma metoxila no carbono benzílico.

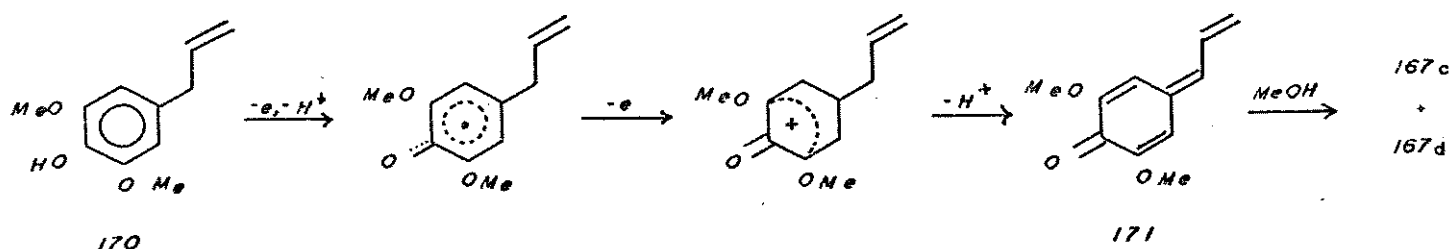
O composto 165c, obtido a partir da oxidação anódica⁶⁸ de uma mistura de Z-isoeugenol e 4-álil-2,6-dimetóxiifenol, também foi isolado, mas em sua forma treo, do arilo de Myristica fragrans⁷⁰ (Myristicaceae).

Muitos dímeros obtidos por oxidação anódica de fenóis ainda não foram observados em sistemas naturais. Um exemplo é o acoplamento C₈-O do radical 2-metóxi-6-propenilfenóxido XXV na formação do diarilpropanóide 165d⁶⁸ (esquema 12).



Esquema 12

A oxidação anódica do 4-alil-2,6-dimetóxfenol 170 em MeOH forneceu os arilpropanóides 167c e 167d ⁶⁷. O intermediário proposto é a vinilquinonametideo 171 formada a partir do cátion fenóxido por abstração de um próton benzílico (esquema 13).

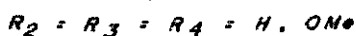
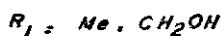
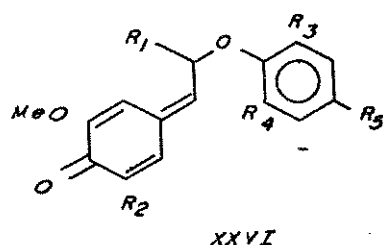


Esquema 13

De fato, a vinilquinonametideo 171 tem sido proposta por Zanarotti ⁷¹ como intermediário na biossíntese de diversos compostos, inclusive de alil- e propenilfenóis a partir de álcoois cinâmílicos.

Zanarotti, utilizando quinonametideos como intermediários de reação, tem obtido, por síntese biomimética, várias substâncias naturais em sua forma racêmica, como neoflavonóides ⁷², antocianidinas ⁷², flavanas ⁷² e neolignanas com esqueleto básico

8.0.4⁷³, e benzodioxânico 47,50. O agente oxidante utilizado é o sistema heterogêneo Ag₂O-benzeno que permite a obtenção de soluções estáveis de quinona metídeos do tipo XXVI, a partir de unidades fenólicas C₆-C₃, em altos rendimentos.



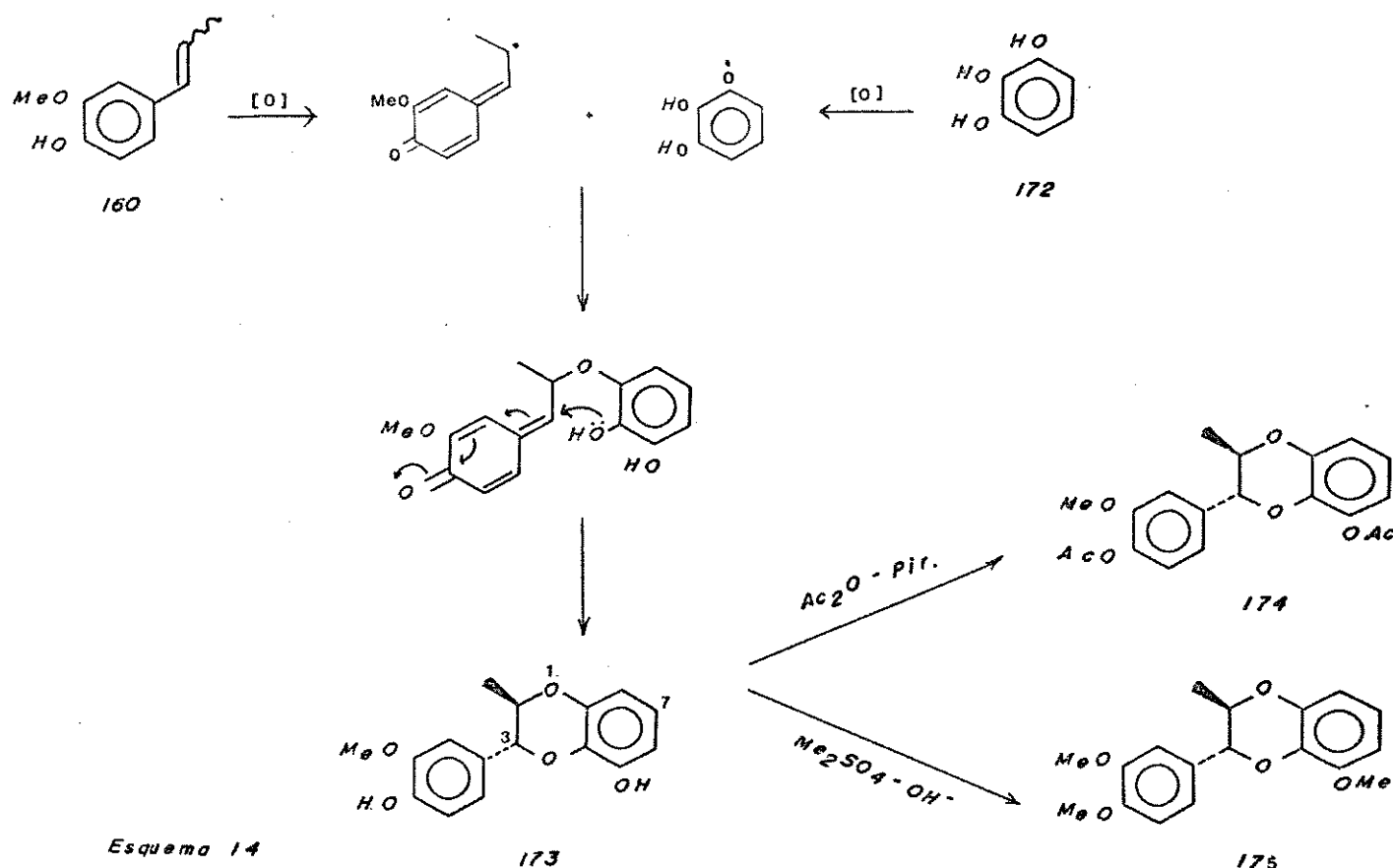
A adição de um substrato nucleofílico ao intermediário acima fornece uma mistura diastereoisomérica de éteres β -arílicos com razoável estereoseletividade ⁷³.

Se o intermediário XXVI possuir uma hidroxila em R₃ e/ou R₄, ocorre adição nucleofílica intramolecular ao sistema quinona metídeo e compostos benzodioxânicos (50% de rendimento) trans H₂-H₃ são formados ⁵⁰. Entretanto, a regioseletividade desta reação é influenciada pelo grupamento em R₅ do anel catecólico ⁵⁰. (vide pag. 32).

Para a obtenção de neolignanas e compostos modelo aos produtos naturais isolados de V. pavyonis utilizou-se o procedimento descrito por Zanarotti ⁷⁴, a partir do acoplamento oxidativo de alil-e propenilfenóis em Ag₂O-benzeno.

II.2. SÍNTESE DE COMPOSTOS BENZODIOXÂNICOS

O acoplamento oxidativo de isoeugenol (cis+trans), 160, com pirogalol 172, utilizando Ag_2O /benzeno como sistema oxidante heterogêneo forneceu o composto benzodioxânico 173 em 70% de rendimento. O mecanismo proposto envolve o intermediário quinona metídeo gerado a partir de espécies radicalares, conforme indicado no esquema 14.



O espectro de RMN-¹H de 173 (E-39) apresentou um duplete em 4,58 ppm ($J_{2,3} = 8,0\text{Hz}$) atribuído ao próton oximetínico-benzílico. A constante de acoplamento observada permite consignar a estereoquímica relativa trans para $\text{H}_2\text{-H}_3$. Este fato pode ser

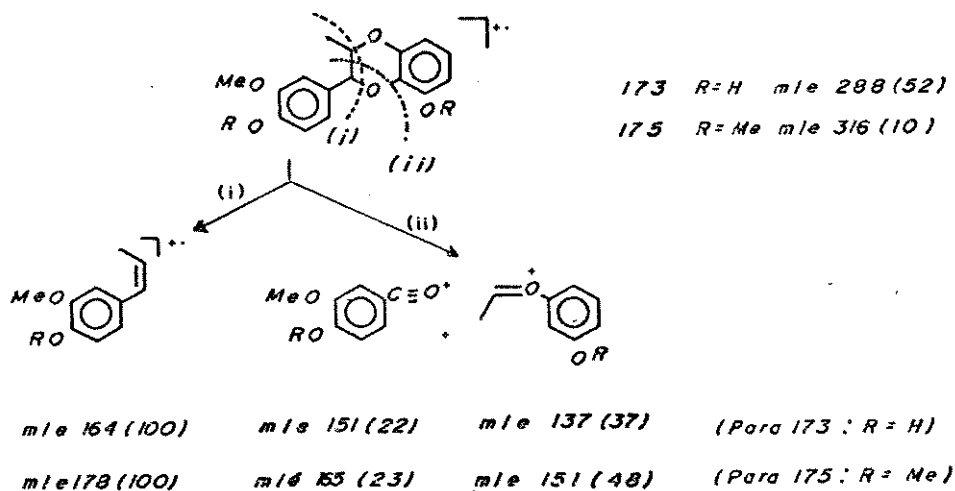
explicado pelo ataque nucleofílico à face menos impedida (face *Rg*) do sistema quinona metídeo, fornecendo o produto trans.

A partir de 173, obteve-se os derivados diacetilado 174 e dimetilado 175, sob condições usuais de reação.

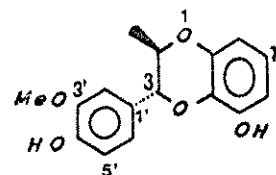
Os dados espectrais de RMN-¹H de 173, 174 (E-42) e 175 (E-45), presentes no quadro 16, mostram o efeito de blindagem diamagnética da nuvem eletrônica do anel aromático sobre a absorção do próton oximetínico H-2. Em 175, o multiplete referente a esse próton sobrepõe-se, parcialmente, com o sinal de absorção da metoxila, como na neolignana benzodioxânica natural 66.

O espectro de IV de 173 (E-40) apresenta as bandas de hidroxilas fenólicas em 3.460 e 3.520 cm⁻¹. No IV de 174 (E-43) a banda em 1765 e 1200 cm⁻¹ caracterizam a presença de acetato fenólico, enquanto que em 175 (E-46) os grupamentos metoxílicos aromáticos são observados pelas bandas em 2840, 1250 e 1020 cm⁻¹.

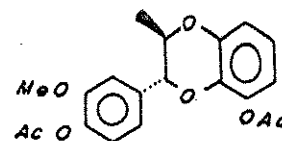
Os principais fragmentos observados no espectro de massa de 173 (E-41), 174 (E-44) e 175 (E-47) encontram-se representados no quadro 17.



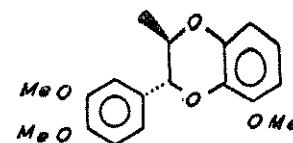
Quadro 17



173



174



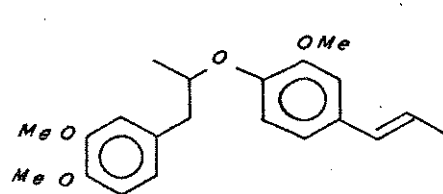
175

Me-2	1,18(d; J=6,5Hz)	1,18(d; J=6,5Hz)	1,18(d; (J=6,5Hz)
H-2	4,18(m)	4,13(m)	3,98(m)
H-3	4,58(d, J=8Hz)	4,63(d, J=8Hz)	4,43(d, J=8Hz)
Ar-H	6,43-7,00(m)	6,58-7,10(m)	6,27-6,65(m)
MeO-3'	3,88(s)	3,83(s)	3,78(s)
OH-4'	5,35(s)	-	-
OH-8	5,68(s1)	-	-
Acetato	-	2,30(s)	-
MeO-4',8	-	-	3,78(s)

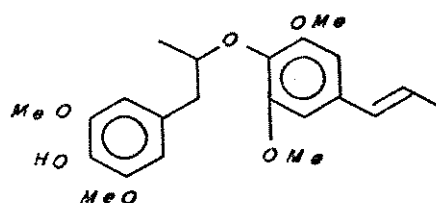
Quadro 16 : RMN - ¹H (80 MHz, CDCl₃)

II.3. SÍNTESE DE NEOLIGNANAS β -ARILÓXIARILPROPÂNICAS.

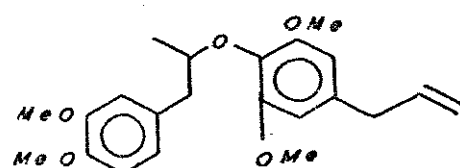
As três neolignanas do tipo 8.0.4' sintetizadas durante o desenvolvimento deste trabalho encontram-se no quadro 18. Em todos os casos, utilizou-se o acoplamento oxidativo de fenóis e os intermediários quinonametídeos resultantes foram imediatamente submetidos à adição nucleofílica de hidreto (NaBH_4/THF) para fornecer neolignanas com grupo metilênico em C-7, semelhantes ao produto natural 58 isolado de *V. pavonis*.



176



58



177

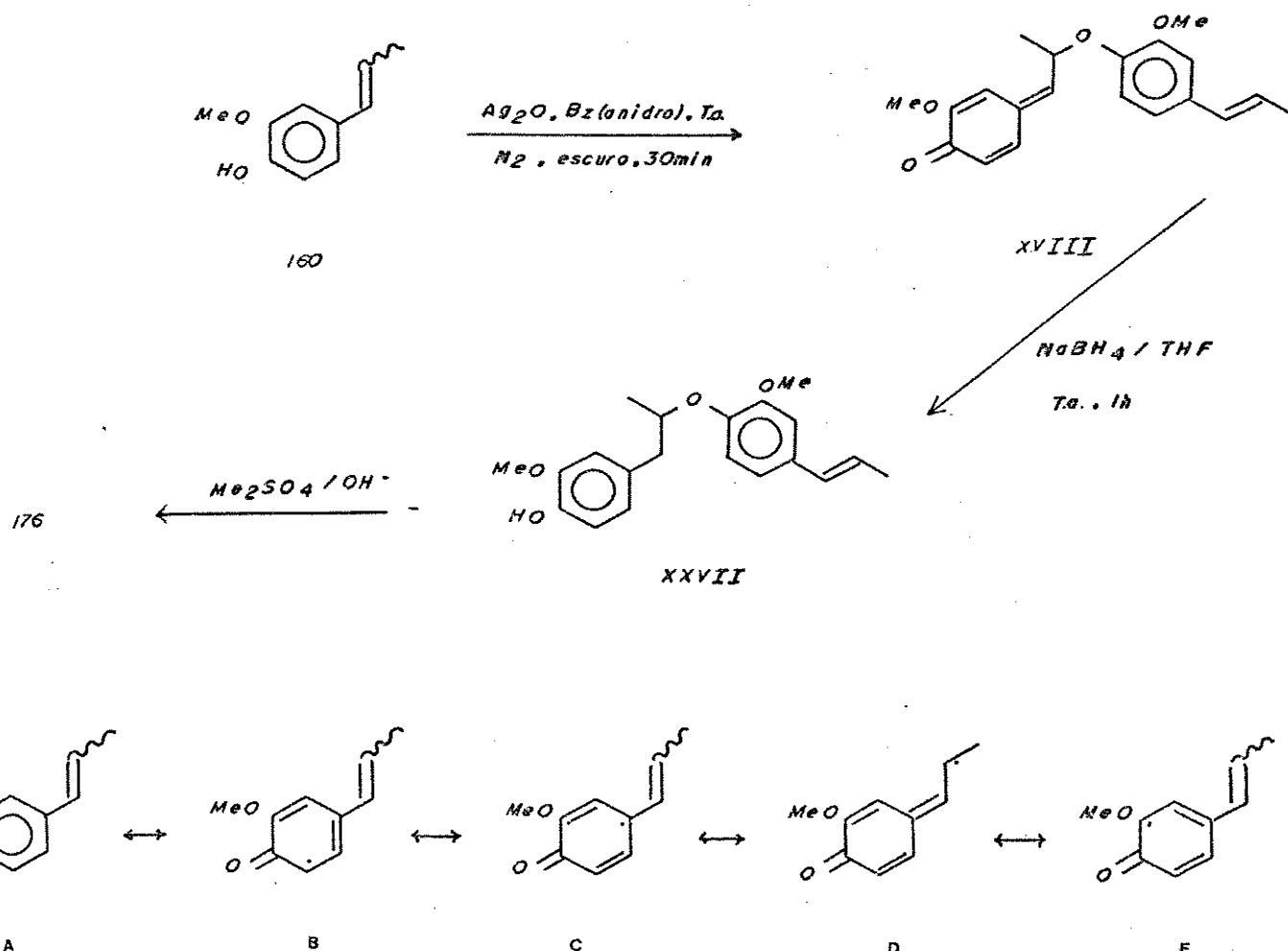
quadro 18

A. Síntese da neolignana 176.

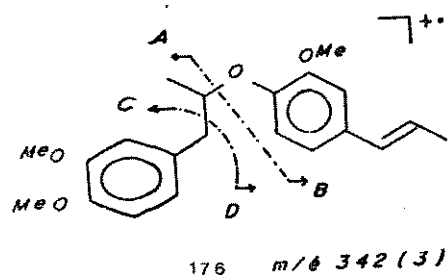
A dimerização oxidativa de isoeugenol 160 em benzeno, utilizando Ag_2O como agente oxidante forneceu, quantitativamente, a quinona metídeo XVIII gerada pelo acoplamento das formas mesoméricas radicalares A e D (esquema 15).

Adição nucleofílica de hidreto ao sistema quinona metídeo do intermediário XVIII conduziu ao composto XXVII que apresentou sinais de decomposição e, dessa forma, foi submetido à metilação, fornecendo 176, estável, em 86% de rendimento a partir do isoeugenol.

Esquema 15



O espectro de RMN- ^1H de 176 (E-48) apresentou dois duplos duplete, um em 2,70 ppm ($J=14,0$ e $7,0\text{Hz}$) e o outro em 3,00 ppm ($J=14,0$ e $5,7\text{Hz}$), atribuídos aos prótons benzílicos. O multipletto em 4,25-4,48 ppm é referente ao próton oximetílico H-8. O IV (E-49) apresenta as bandas características do estiramento C-O de éter em 1260 e 1140 cm^{-1} . O espectro de massa (E-50) apresenta a fragmentação de neolignanas 8.0.4 75 e para alguns fragmentos são atribuídos às estruturas a seguir:



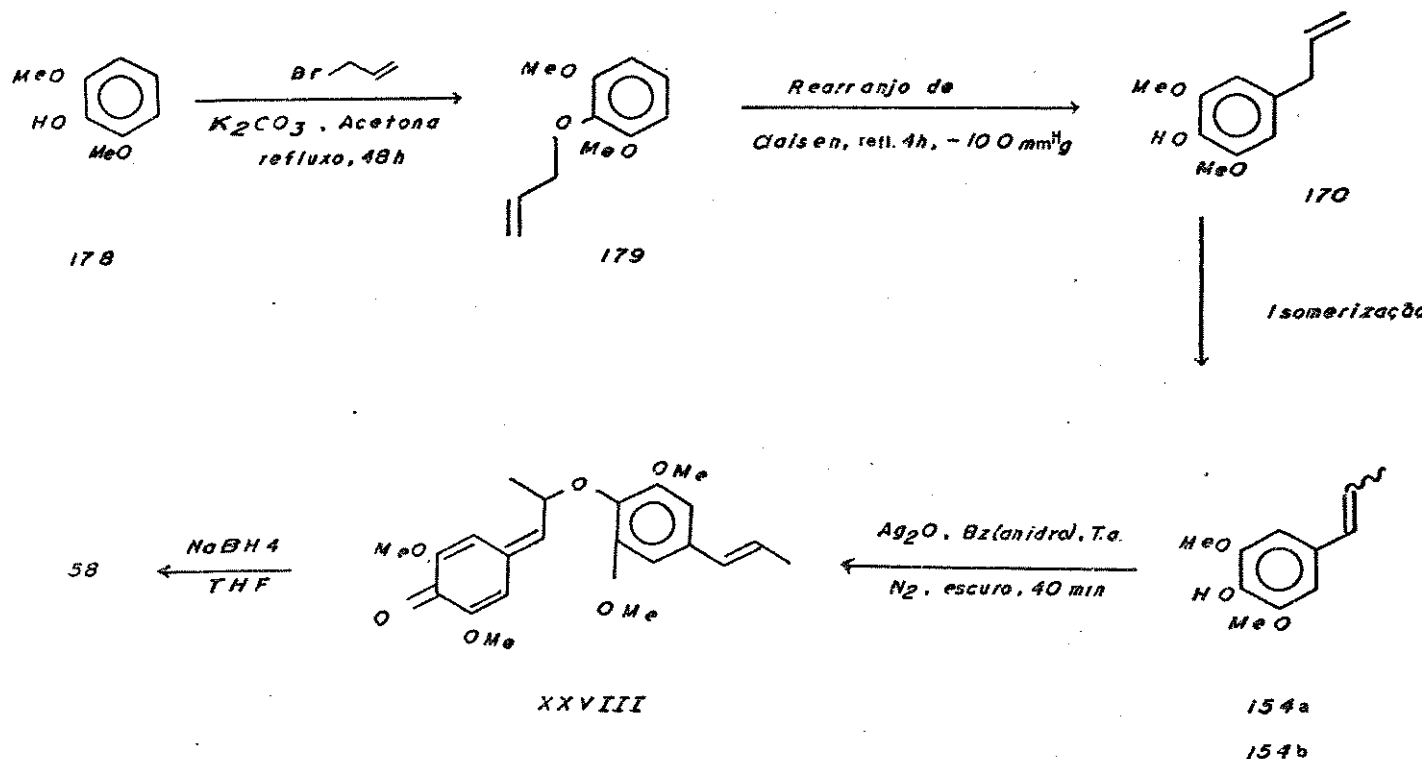
A	m/e	179	(100)
B	m/e	163	(5)
C	m/e	151	(33)
D	m/e	191	(0.5)
BH	m/e	164	(25)

A oxidação do isoeugenol por diferentes agentes oxidantes tem conduzido normalmente a uma mistura de produtos onde o desidroddiisoeugenol, 36, é o componente majoritário. Em sua formação está envolvido o acoplamento preferencial das formas mesoméricas B e D.

A diferente seletividade observada no acoplamento C-O do isoeugenol em Ag_2O /benzeno é sugerida, por Zanarotti ⁷⁴, através do envolvimento do cátion Ag^{+1} e sua habilidade em coordenar-se a grupos hidroxílicos e duplas ligações.

B. Síntese de 58

A obtenção de 58 a partir do acoplamento oxidativo do (E)-2,6-dimetóxi-4-propenilfenol 154a foi anteriormente reportada por Zanarotti ⁷⁴, utilizando Ag_2O /benzeno como oxidante. O procedimento descrito aqui parte do 2,6-dimetóxi-4-propenilfenol 178 e suas etapas estão representadas no esquema 16.



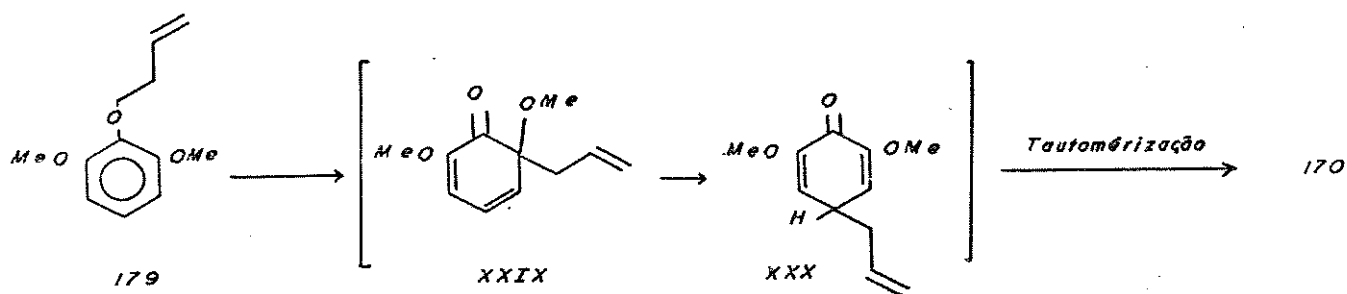
Esquema 16

A reação do íon fenóxido do 2,6-dimetóxfenol **178** com brometo de alila forneceu **179** em 96% de rendimento. O solvente polar aprótico e o sal de potássio utilizados contribuem para um fenolato com carga negativa preferencialmente sobre o oxigênio e em sua forma mais livre, não complexada. Assim, o produto de Q -alquilação é obtido em alto rendimento ⁷⁶.

A presença do grupamento alilóxi em **179** é observado pela ausência da banda OH em seu IV (E-51) e pelo duplete em 4,33 ppm ($J=6\text{Hz}$) no RMN- ^1H (E-52), atribuído aos dois prótons oximetilênicos. O multiplete em 4,93-5,35 ppm é atribuído aos dois prótons metilênicos terminais e o multiplete absorvendo em 5,75-6,20 ppm ao próton vinílico.

Refluxo de **179** à pressão reduzida forneceu, por rearranjo para-Claisen, o *p*-alilfenol **170** em 84% de rendimento. O mecanis-

mo desta reação envolve dois rearranjos sigmatrópicos ⁷⁶ (concertados) [3,3]. O primeiro conduz ao intermediário XXIX que não possuindo hidrogênio em orto, sofre uma segunda migração sigmatrópica [3,3] para fornecer a cicloexadienona na XXX, a qual enoliza-se para 170 (esquema 17).



O IV de 170 (E-53) apresenta a banda característica de estiramento OH em 3550 cm^{-1} . O próton hidroxílico no RMN-¹H (E-54) absorve como um singlete em 4,95 ppm sobreposto ao multipeto em (4,85-5,13) ppm, atribuído aos prótons metilênicos terminais do grupo alílico. Esse grupo é ainda caracterizado pelo dupeto em 3,20 ppm ($J=6,8\text{ Hz}$) atribuído aos prótons metilênicos diretamente ligados ao anel aromático e ao multipeto em (5,60-6,00) ppm referente ao próton vinílico.

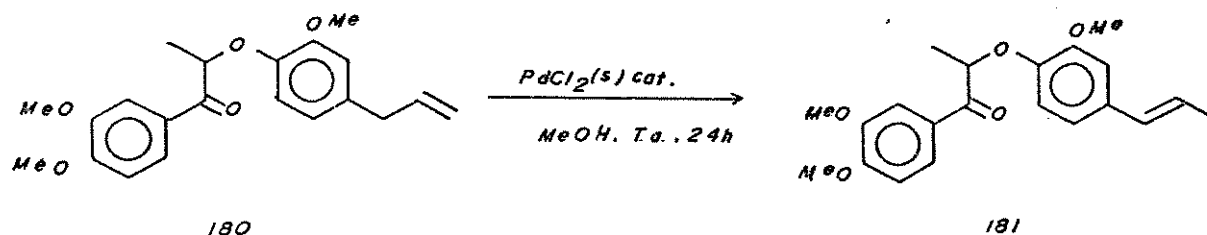
A etapa seguinte, envolveria a isomerização da dupla alílica em 170, para o correspondente propenilfenol 154.

Pearl ⁷⁷ reportou que o método normalmente empregado para a isomerização do eugenol para isoeugenol (KOH-pentanol, 140°C por 16-20h) foi inoperante na isomerização de 170, devido a baixa solubilidade do seu sal em água. Entretanto, utilizando anilina como co-solvente o propenilfenol 154 foi obtido em alto rendimento (88%). Wallis ⁶⁵, verificou que o método descrito por Pearl

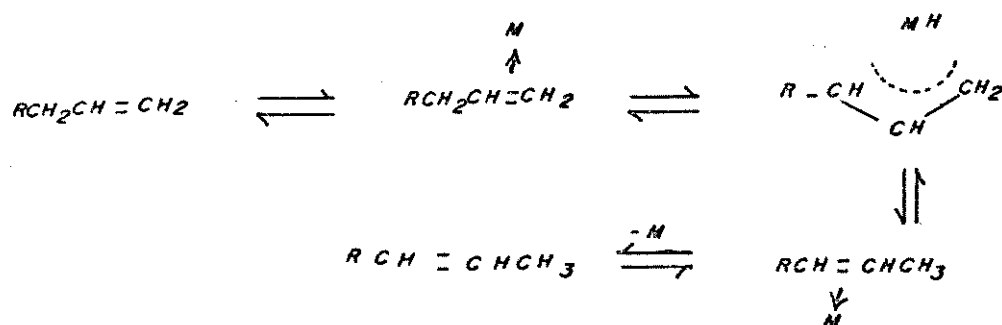
conduzia a uma mistura dos isômeros E(154a) e Z(154b) numa razão de 2:1.

A utilização do procedimento acima conduziu-nos, entretanto, a um resíduo intratável, possivelmente de material polimérico, devido a alta temperatura empregada.

Alternativamente, a isomerização catalítica de duplas ligações utilizando compostos de Pd(II) é bem descrita na literatura ⁷⁶. Como modelo, a neolignana sintética 180, (RMN-¹H; E-55) foi submetida a isomerização em solução metanólica com uma quantidade catalítica de PdCl₂. O espectro de RMN-¹H do bruto da reação (E-56) indicou a formação do isômero E no resíduo β -propenílico de 181 (1,78 ppm; d; J=6Hz: Me-(E)-vinílica) em rendimento quantitativo.



O mecanismo postulado ^{76,78} envolve complexos π -alílicos e está representado no esquema 18.



A isomerização de 170, sob condições idênticas à reação modelo, foi monitorada pela integração da região aromática no espectro de RMN- ^1H (figura 2). Obteve-se, ao final de 4 dias de reação, o (E)-propenilfenol 154a em 55% de rendimento.

O IV (E-57) de 154a apresentou deformação axial de OH em 3400 cm^{-1} e absorção em 965 cm^{-1} indicando um sistema olefínico trans. No espectro de RMN- ^1H (E-58) os prótons metílicos absorvem em $1,80\text{ ppm}$ ($J=5,2\text{Hz}$) e os olefínicos como um multiplete a $5,65\text{--}6,13\text{ ppm}$. Reação de 154a com Ac_2O -piridina forneceu o derivado acetilado (E-59) que apresentou pf $103\text{--}104^\circ\text{C}$ (MeOH).

Esses dados estão de acordo com o isômero (E)-154a descrito na literatura ⁶⁵.

O acoplamento oxidativo de 154a utilizando Ag_2O em benzeno forneceu, parcialmente, a quinona metídio XXVIII. Adição de hidreto a esse intermediário conduziu a 58 em baixo rendimento (37%).

Os dados espectrométricos de 58, obtido por síntese, [IV(E-60); RMN ^1H (E-61); EM(E-62)] mostraram-se idênticos ao produto natural isolado de V. pavonis.

C. Síntese de 177

O composto 177 foi obtido a partir do acoplamento C-O do isoeugenol 160 e o alilfenol 170 em Ag_2O /benzeno (esquema 19).

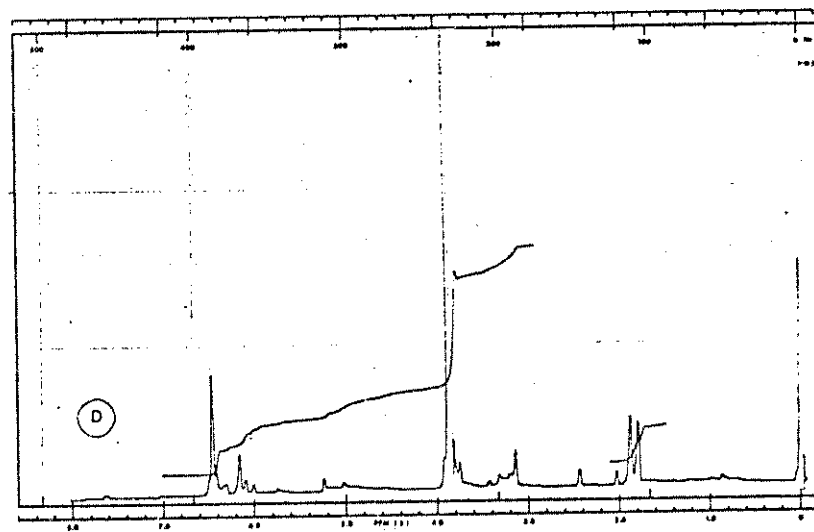
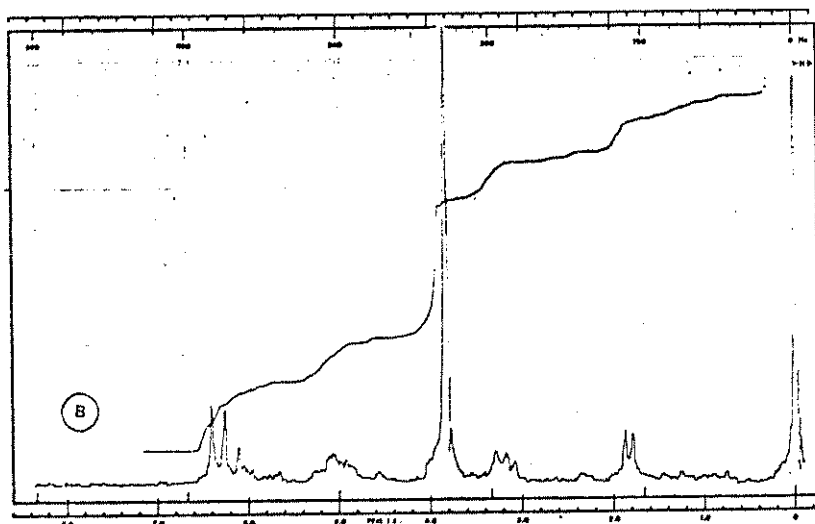
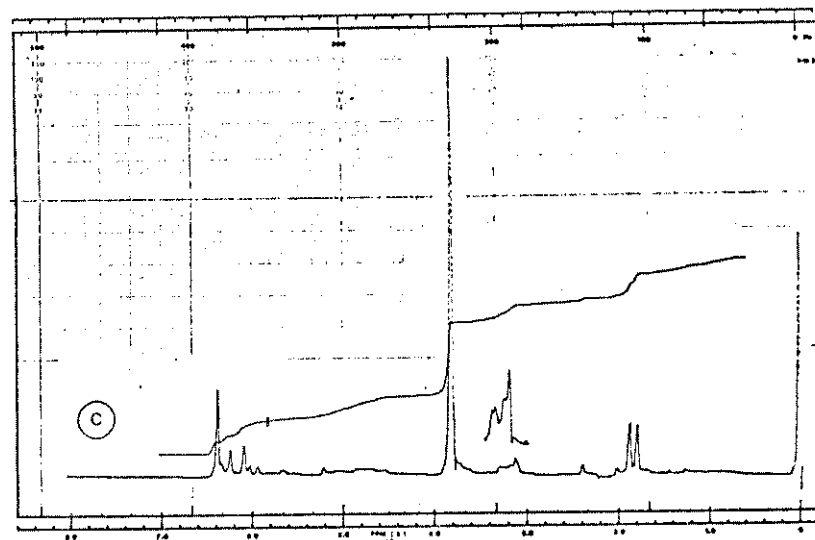
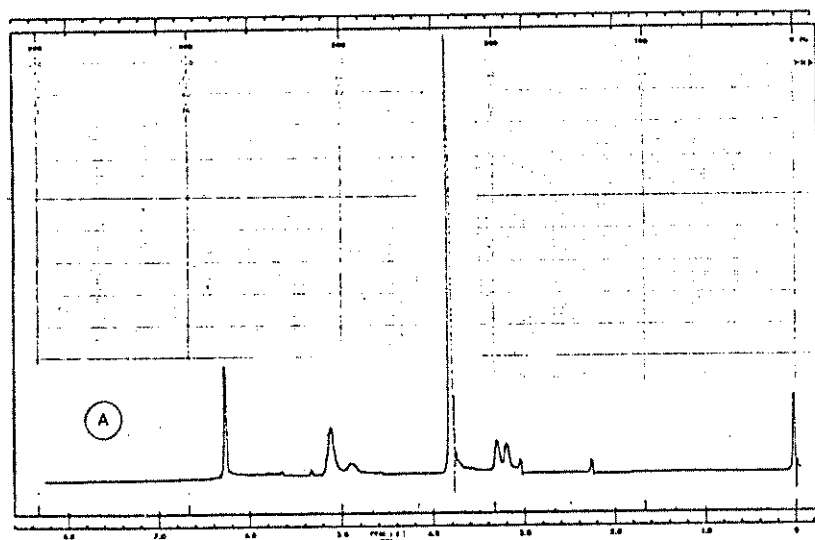
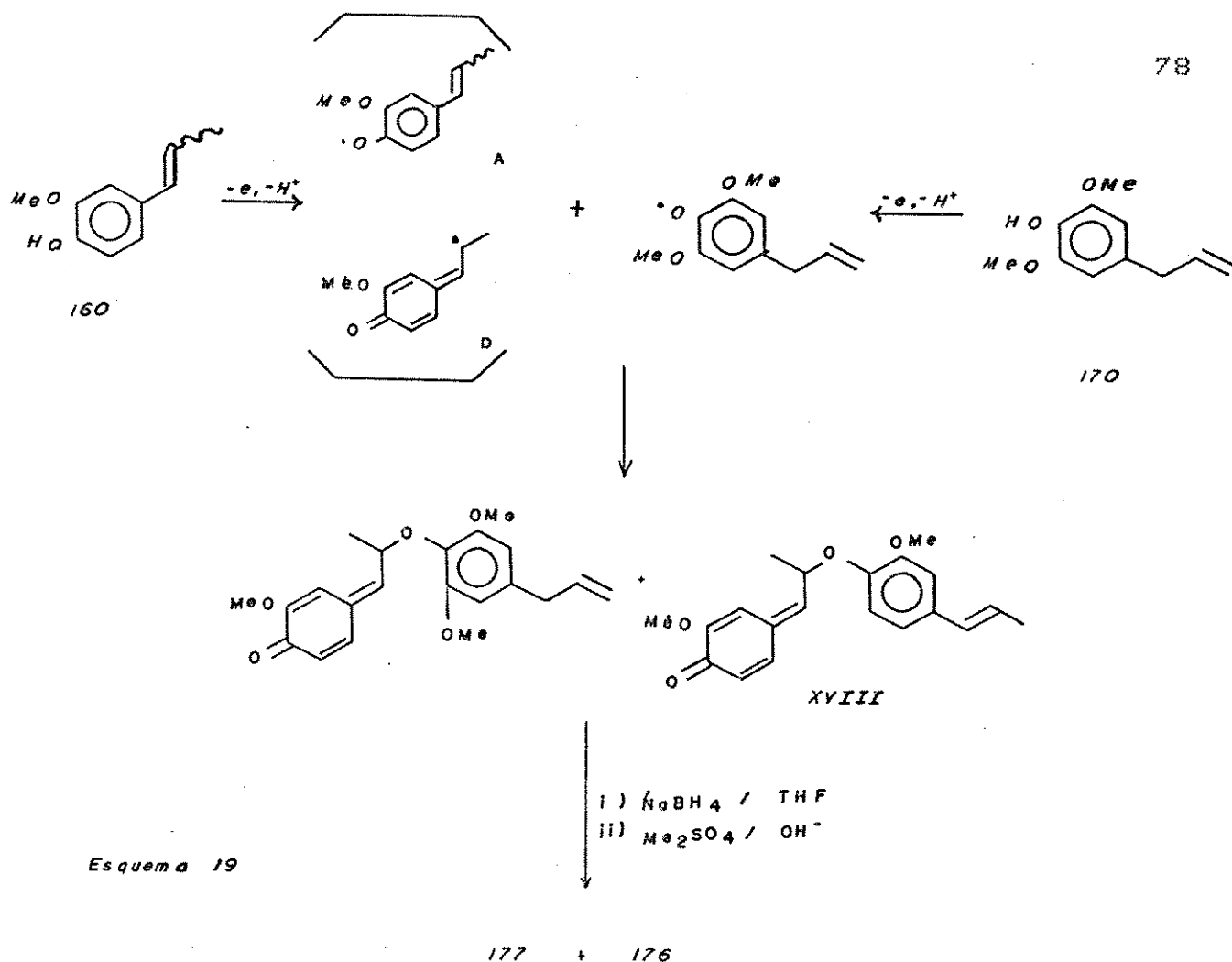


Figura 2 : ISOMERIZAÇÃO DE 170. A - após 5h , B - 20h , C - 42h e D - após 96h - RMN-¹H (CCl₄ , 60 MHz)



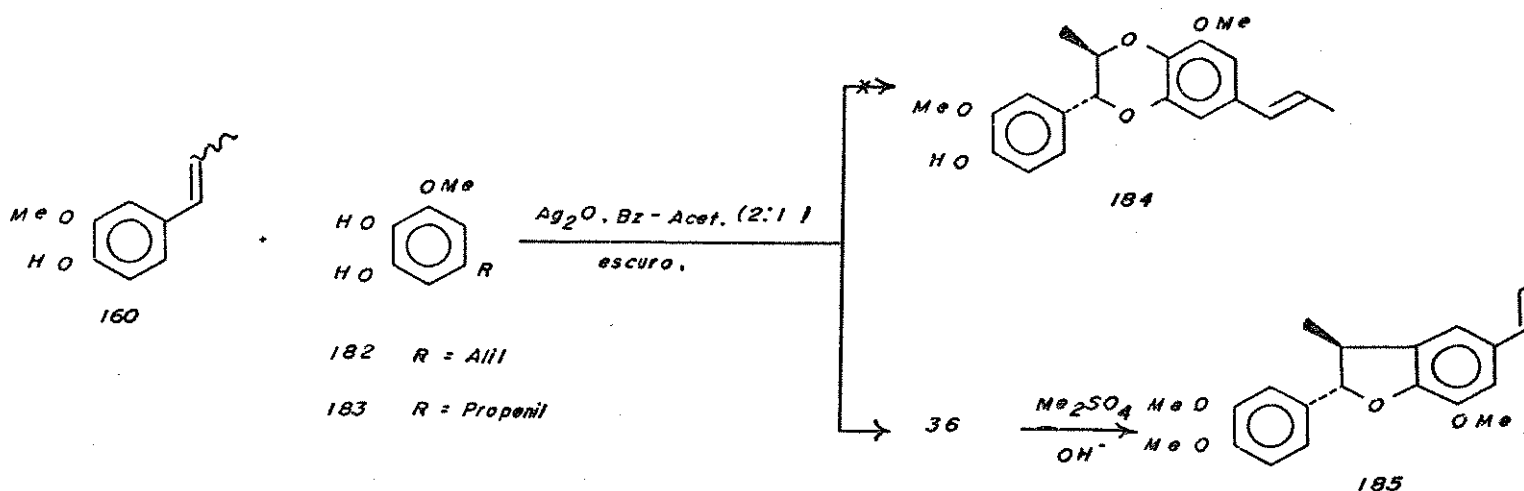
Obteve-se ao final das reações o produto esperado 177 em 57% de rendimento a partir do isoeugenol, e o composto 176. A formação desse último composto envolveu o intermediário XVIII gerado a partir do acoplamento entre as formas mesoméricas A e D do radical fenóxido de 160.

O RMN-¹H de 177 (E-63) apresentou os prótons metílicos como um duplete em 1,10 ppm ($J=6,4\text{Hz}$); o próton oximetílico como um multiplete centrado em 4,23 ppm e os dois prótons benzílicos como um duplo duplete: um em 2,60 ppm ($J=8$ e 14Hz) e o outro em 2,95 ppm ($J=6$ e 14Hz). O grupamento alílico é observado pelas absorções dos dois prótons metilênicos como um duplete em 3,20 ($J=6,4\text{Hz}$); um multiplete em 4,80-5,15 ppm, atribuído aos prótons

metilênicos terminais e um multiplete em 5,60-6,35 ppm referente ao próton vinílico. Na região aromática o singlete em 6,30 ppm é devido aos dois prótons orto com relação ao grupo alílico.

II. 4. SÍNTESE DE NEOLIGNANAS BENZOFURÂNICAS

Na tentativa de síntese da neolignana benzodioxânica 184 (esquema 20) efetuou-se o acoplamento oxidativo de isoeugenol 160 com uma mistura 5:1 de 182, e 183 (RMN-¹H), (E-64), respectivamente. Esta reação, entretanto, conduziu a uma mistura complexa, onde o único componente isolado (25% de rendimento) foi o desidroisoeugenol 36 que, exceto por sua atividade óptica, é idêntico a Licarina-A isolada de Licaria aritu ⁷⁹ (Lauraceae).



Metilação de 36 forneceu a (+)-Licarina-D 185, isolada anteriormente de Aniba affinis (Lauraceae) e Urbanodendron verrucosum ⁸⁰.

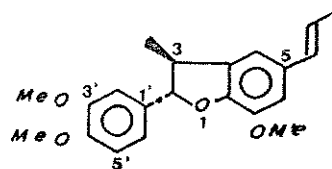
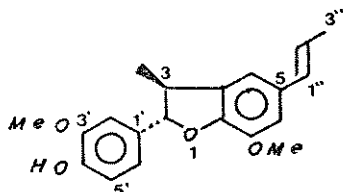
Os dados de IV (E-65) de 36 e 185 (E-69) e de RMN-¹H de 36 (E-66) e 185 (E-69) mostraram-se idênticos aos da literatura e

encontram-se no quadro 19.

quadro 19

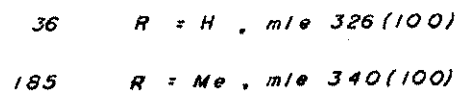
RMN-¹H (80MHz)

CDCl₃, ppm.



Me-3	1,35 (d=6,8Hz)	1,35(d, J=6,4Hz)
H-3	3,25-3,70(m)	3,30-3,65(m)
H-2	5,01(d, J=8,8Hz)	5,05(d, J=8,8Hz)
Me-3''	1,85(d, J=5,2Hz)	1,85(d; J=5,2Hz)
H-2'', 1''	6,05-6,45(m)	6,10-6,45(m)
OMe-3'	3,85(s)	3,85(s)
OH-4'	5,58(sl.)	-
OMe-7	3,85(s)	3,85(s)
OMe-4'	-	3,83(s)
ArH	6,75-7,00(m)	6,70-7,00(m)
IV	3440(OH), 1610(C=C), 960 (C=C)	1600(C=C); 960 (C=C)

Os principais fragmentos de 36 (E-67) e 185 (E-70), no espectro de massa, estão representados a seguir:



PARTE III

Experimental

EXPERIMENTAL

III.1 Especificação dos materiais e instrumentos utilizados.

- Nas separações por cromatografia em coluna utilizou-se, como adsorventes, sílica gel 60, Merck ou sílica H (tipo 60, Merck) quando sob pressão de nitrogênio.
- Nas cromatografias em camada delgada analítica (CCDA) utilizou-se sílica gel GF₂₅₄ (Merck) e para as preparativas (CCDP), sílica gel 60 HF₂₅₄, Merck. Em alguns casos utilizou-se alumina como adsorvente. Na CCDA a espessura da camada foi de 0,25 mm e a revelação feita por UV (254 e 360 nm) seguida por pulverização e queima com anisaldeído-H₂SO₄. Na CCPD a espessura foi de 1,00 mm e revelada por irradiação no UV (254 e 360 nm).
- A recuperação das amostras após CCPD foi efetuada por extração em CH₂Cl₂-MeOH.
- As concentrações das soluções orgânicas foram efetuadas sob pressão reduzida em evaporadores rotativos.
- Os solventes utilizados nas extrações foram secos e destilados conforme os métodos usuais. O grau de pureza variou, dependendo da finalidade do uso.

- Os pontos de fusão foram determinados em microscópio Köfler com placa aquecedora e não foram corrigidos.
- Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados, utilizando-se um espectrofotômetro Perkin-Elmer 399B. Para os compostos sólidos empregou-se pastilhas de KBr e para líquidos prepararam-se filmes entre placas de NaCl, calibrando-se com um filme de poliestireno (1601cm^{-1}).
- Os espectros de massa foram registrados no espectrômetro da Varian MAT 311A.
- Os espectros de RMN- ^1H foram registrados em espectrômetros da Varian T-60, Brucker AW-80 e Varian XL100. O padrão de referência interna foi o tetrametilsilano. Os deslocamentos químicos foram registrados em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz. Empregaram-se CCl_4 ou CDCl_3 como solventes.
- Os espectros de RMN- ^{13}C foram registrados em espectrômetro da Varian XL-100. O padrão de referência interna foi TMS e o solvente CDCl_3 e/ou CCl_4 .
- Os espectros na região do ultravioleta foram registrados no espectrofotômetro DMS100 da Intralab, empregando-se, como solvente, metanol espectroscópico da Merck.

Os seguintes símbolos foram utilizados para definir os deslocamentos dos sinais protônicos: s = singleto; sl = singleto largo; d = duplete; dd = duplo duplete; m = multiplete.

III.2 Procedimento utilizado no estudo das folhas de V. pavonis

A. Extração dos constituintes

As folhas de V. pavonis foram coletadas na bacia do Rio Guaporé (Rondônia) pelo prof.Dr. Hipólito F.P. Filho em abril/maio de 1982 e identificada pelo prof.Dr. William A. Rodrigues do INPA (Manaus).

O material seco, foi moído em moinho Wiley fornecendo 2,5 Kg. Este material foi extraído com hexano (4 x 4l) à temperatura ambiente e ao abrigo da luz por 48h sob agitação. Após filtração e evaporação do solvente, obteve-se 56g (2,2%)* de um resíduo o qual denominamos extrato bruto hexânico. A torta, em seguida, foi submetida à extração com CH_2Cl_2 (4 x 4l) sob idênticas condições, fornecendo 65g (2,6%) do extrato bruto em diclorometano e, por último, extraiu-se com EtOH (4 x 4l) fornecendo 72g (2,9%) de extrato bruto etanólico.

Triagem dos extratos bruto por RMN- ^1H indicaram a presença de prótons aromáticos no extrato bruto hexânico (E-71) e diclorometânico (E-72).

* rendimento em relação à folha seca.

B. Eliminação de clorofilas³³

O extrato bruto hexânico (20g) foi dissolvido em MeOH(0,7 l) a frio e sob agitação por 2h. Adicionou-se água destilada (0,3 l), mantendo-se a agitação por mais 2h e, em seguida, filtrou-se em celite e sucessivamente extraiu-se com hexano (3 x 0,3 l) e CH₂Cl₂ (3 x 0,3 l) (figura 3). As frações hexânicas reunidas e evaporadas forneceram a FRAÇÃO I (1,2g), como um óleo castanho claro, que apresentou em RMN-¹H (E-73) absorções características de neolignanas e compostos esteroidais. As frações em CH₂Cl₂ forneceram, após evaporação à pressão reduzida, a FRAÇÃO II (2,0g), apresentando grande pureza e possuindo absorções típicas de neolignanas em seu espectro de RMN-¹H (E-74).

Essa metodologia foi novamente aplicada para outras 20g de extrato bruto hexânico. Ao final, o tratamento das 40g de extrato bruto hexânico forneceu 2,4g (6,0%)** da FRAÇÃO I e 3,37g (8,4%) da FRAÇÃO II. Parte dessa última fração (1g) foi enviada para testes farmacológicos em doenças endêmicas (Walter Reed Army Institute of Research).

A sistemática de eliminação de clorofila aplicada ao extrato bruto em diclorometano (60g) forneceu a FRAÇÃO III (purificada e oriunda da extração por hexano da solução MeOH-H₂O) em 7,2g (12%)** como um óleo castanho escuro e a FRAÇÃO IV em 14,1g (23,5%) como um óleo amarelo-esverdeado, resultante da extração por CH₂Cl₂ da solução MeOH-H₂O.

** rendimento em relação ao extrato bruto de partida.

Os espectros em RMN-¹H indicaram a presença de neolignanas na FRAÇÃO IV (E-78) enquanto que a FRAÇÃO III (E-77) mostrou-se rica em compostos esteroidais, contendo ainda neolignanas em sua composição.

C. Tratamento por Claisen modificado

Na tentativa de otimizar a purificação de neolignanas a FRAÇÃO I, do extrato bruto hexânico, foi submetida à partição com solventes em KOH aquoso (figura 4). dessa forma, obteve-se a FRAÇÃO Ia, constituída de substâncias neutras (RMN-¹H, E-75) e a FRAÇÃO Ib (RMN-¹H, E-76) composta por substâncias ácidas e possuindo grande pureza em neolignanas.

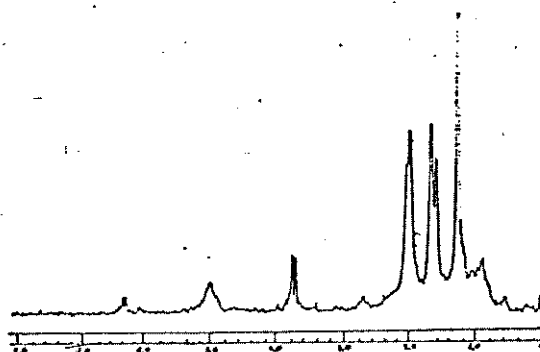
III.3 Isolamento dos constituintes químicos de V. payonis

O fracionamento cromatográfico da FRAÇÃO II e IV em coluna de sílica H, sob pressão de nitrogênio, utilizando como eluentes os sistemas hexano-AcOEt e CHCl₃-AcOEt, respectivamente, com polaridade crescente, forneceu os compostos naturais abaixo:

FRAÇÃO II: 58 (840mg); 66 (7mg); 133 (7mg) e 134 (14mg)

FRAÇÃO IV: 58 (1540mg) e 133 (65mg)

figura 3



Procedimento para eliminação de clorofila

Extrato Bruto ~ 10g (EXTRATO BRUTO HEXANICO)

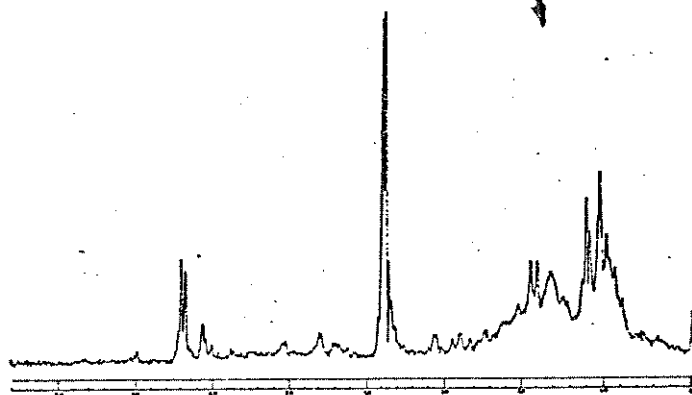
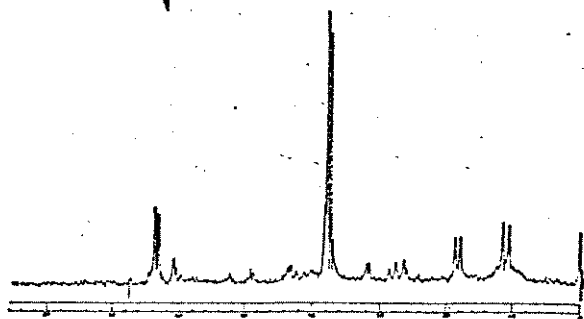
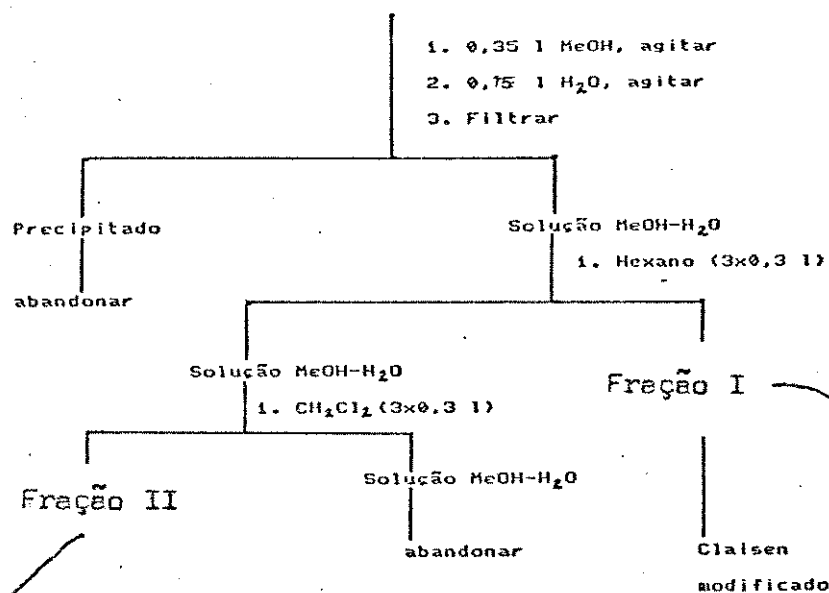
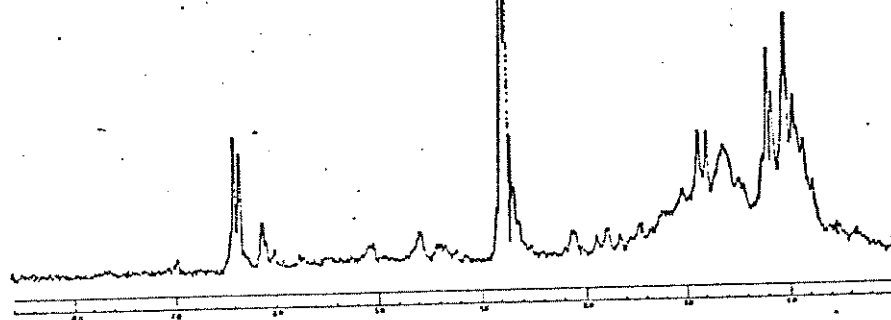


figura 4



Tratamento por Claisen modificado

fracção sem clorofila ~ 10g
(fracção I)

1. CH_2Cl_2 (0,05 l)
2. $(\text{KOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH})$ (0,1:1:1)
- (3x0,1 l)

Fracção alcalina

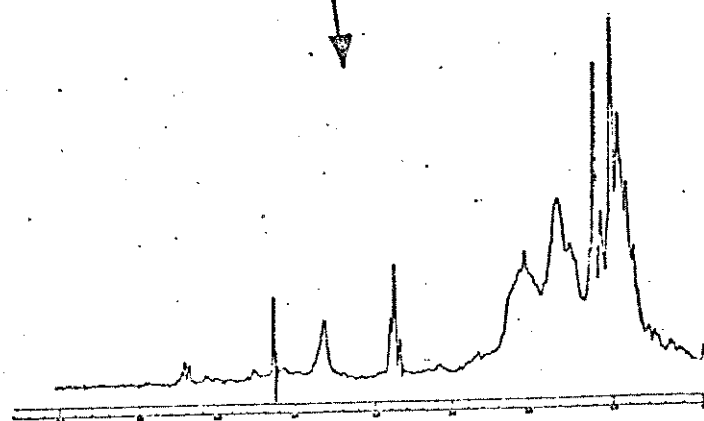
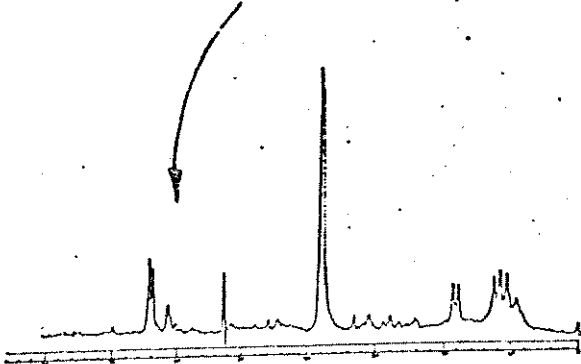
Fracção Ia

1. resfriar, neutralizar com
 HCl 2N

- resíduo
1. levar à pH 5-6
 2. CH_2Cl_2 (3x0,1 l)

extrato aquoso/ H^+

Fracção Ib



A. Estudo cromatográfico da FRAÇÃO II.

A FRAÇÃO II (2,37g) do extrato bruto hexânico foi adsorvida em sílica gel 60 (70-230 mesh) e adicionada a uma coluna cromatográfica ($\phi_1 = 3,0\text{cm}$, $L = 45\text{cm}$) de sílica H (tipo 60, 16g) em hexano, empacotada sob pressão de nitrogênio. O eluente consistiu de uma mistura de hexano-AcOEt com polaridade crescente. Recolheu-se, ao final, 204 alíquotas de 30ml que foram reunidas em 10 frações de acordo com a CCDA. A massa total recuperada foi de 2,12g, correspondendo a 90% da massa inicial (quadro 20).

B. Estudo cromatográfico da FRAÇÃO IV

Para a FRAÇÃO IV (14,1g) do extrato bruto diclorometânico foi realizada duas colunas cromatográficas. Na primeira, 7,1g do óleo foi adsorvido em sílica gel 60 (70-230 mesh) e adicionado a uma coluna de vidro ($\phi_1 = 4,5\text{cm}$) contendo 180g de sílica H (tipo 60, Merck) empacotada em CHCl_3 sob pressão de nitrogênio. Utilizou-se como eluente misturas de CHCl_3 -AcOEt com polaridade crescente. Foram coletadas 56 alíquotas de 50ml que foram reunidas em 10 frações de acordo com o comportamento em CCDA (quadro 21). A segunda alíquota da FRAÇÃO IV (7,0g) foi submetida ao fracionamento cromatográfico sob idênticas condições de empacotamento que a anterior. Nessa, coletou-se 26 alíquotas de 50ml, reunidas em 7 frações de acordo com o monitoramento por CCDA (quadro 22).

As frações 04 (quadro 21) e 02 (quadro 22) foram reagrupadas e recromatografadas em coluna de sílica gel 60 utilizando

hexano-AcOEt com polaridade crescente. Obteve-se 1.540 mg de 58.

A fração 06 (quadro 21) juntamente com a fração 05 (quadro 22) após cristalizações sucessivas em éter etílico forneceu 65mg de 133.

Frações	Eluente	Aliquotas	Massa (mg)	Substância isolada
01	CHCl ₃ -AcOEt 10%	1	2	
02	"	2	4	
03	"	3	25	
04	"	4-7	2357	58
05	"	8-22	862	
06	CHCl ₃ -AcOEt 20%	23-32	1077	133
07	CHCl ₃ -AcOEt 50%	33-40	667	
08	CHCl ₃ -AcOEt 70%	41-43	230	
09	AcOEt 100%	44-49	240	
10	AcOEt-MeOH 3%	50-56	210	

Quadro 21: Cromatografia em coluna da FRAÇÃO IV do extrato bruto diclorometânico

Frações	Eluente	Aliquotas	Massa (mg)	Substância isolada
01	CHCl ₃ -AcOEt 30%	1-3	12	
02	"	4-7	1608	58
03	"	8	338	
04	CHCl ₃ -AcOEt 50%	9-11	415	
05	AcOEt 100%	12-19	1765	
06	AcOEt-MeOH 3%	20-23	768	
07	AcOEt-MeOH 10%	24-26	715	

Quadro 22: Cromatografia em coluna a FRAÇÃO IV extrato bruto diclorometânico

Frações	Eluente	Aliquotas	Massa(mg)	Processamento	Eluente*	Substância	Quantidade isolada(mg)
01	Hex.:AcOEt 5%	1-2	6,82	-	-	-	-
02	"	3-62	1.395,47	CC	a	58	840
03	Hex.:AcOEt 10%	63-75	158,29	CCDP	d	66	7
04	"	76-80	18,70	-	-	-	-
05	"	81-92	32,12	-	-	-	-
06	Hex.:AcOEt 20%	93-114	122,07	CC CCDP	b e	134	14
07	Hex.:AcOEt 30%	115-133	151,95	CCDP	e	?	15
08	Hex.:AcOEt 50%	134-181	150,49	CC CCDP	b c	133	7
09	AcOEt	182-194	68,67	-	-	-	-
10	"	195-204	11,98	-	-	-	-

(Quadro 20): Procedimento utilizado no estudo da FRAÇÃO II do extrato hexânico

- * a: Hexano e AcOEt com polaridade crescente
b: Hexano e éter etílico com polaridade crescente
c: Hexano-éter etílico 30% (2 corridas)
d: Hexano-AcOEt 30% (2 corridas)
e: Hexano-AcOEt 40% (2 corridas)

III.4 Reações de derivação

A. Acetilação

Ao composto foi adicionado anidrido acético e piridina e a solução mantida sob agitação à temperatura ambiente por 12h. A elaboração do produto dependeu da quantidade de material utilizado:

(a) - O produto foi extraído com CH_2Cl_2 em funil de separação. a camada orgânica foi lavada com HCl 10% e em seguida com água destilada. Após secagem com Na_2SO_4 anidro o solvente foi evaporado, obtendo-se um resíduo que conforme o grau de pureza foi submetido a CCDP.

(b) - O produto da reação foi secado à vácuo (5mmHg) com aquecimento brando por várias horas. Conforme o grau de pureza efetuou-se a CCDP.

Os compostos que foram submetidos a essa reação encontram-se abaixo:

Substância de partida	massa (mg)	Processamento	Produto	massa (mg)
58	36,0	(a)	58a	34,0
66	3,0	(b)	66a	3,2
133	3,5	(b)	133a	3,6
134	3,4	(b)	134a	3,6

B. Metilação

1. Com sulfato de metila e solução aquosa de hidróxido de sódio

A amostra foi dissolvida na menor quantidade possível de acetona e em seguida adicionou-se solução de NaOH 10%, mantendo-se sob agitação por 15 minutos a temperatura ambiente. a seguir, adicionou-se sulfato de dimetila e manteve-se a agitação por mais uma hora. A elaboração do produto seguiu os seguintes procedimentos:

(a) - A mistura reacional foi acidificada com HCl diluído e extraída com CH_2Cl_2 . O solvente, lavado com água destilada seco e evaporado forneceu um resíduo que, quando necessário, foi submetido à CCDP.

(b) - O produto da reação foi secado sob vácuo (5mm Hg) e eluído em uma coluna filtrante de sílica gel 60. O solvente evaporado, forneceu um resíduo que conforme o grau de pureza foi submetido a CCDP.

Os compostos que foram submetidos a essa reação encontram-se abaixo:

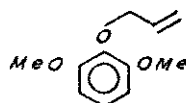
Substância de partida	massa (mg)	Processamento	Produto	massa (mg)
58	118,0	(a)	58b	114,7
66	1,2	(b)	66b	1,3
133	4,0	(b)	133b	4,1

2. Com diazometano

Uma solução etérea contendo diazometano (preparado a partir de N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida e KOH aquoso) foi adicionada em excesso a uma solução metanólica de 133 (1,34mg). A mistura reacional foi deixada em repouso por 4 dias em geladeira. Evaporação do solvente forneceu 133b. Este mesmo procedimento efetuado com 58 não produziu o correspondente derivado metilado, recuperando-se, ao final, o material de partida.

III.5 Síntese de neolignanas e modelos

179 2-álilóxi-1,3-dimetóxi-benzeno



A uma solução de 15,4g (0,1 mol) de 2,6-dimetóxi-fenol em acetona anidra (100ml) adicionou-se 18g (0,13 mol) de K_2CO_3 anidro, finamente pulverizado e agitou-se por trinta minutos. Adicionou-se, gota-a-gota, 10,4ml (14,5g; 0,12 mol) de brometo de alila e manteve-se sob refluxo por 48h. Após filtração da mistura reacional, adicionou-se uma solução saturada de $NaHCO_3$ até a neutralidade e extraiu-se com éter (3 x 100ml). O extrato etéreo foi seco com Na_2SO_4 anidro, concentrado e destilado à pressão reduzida fornecendo 18,7g (96% de rendimento) de 179 como um óleo amarelo claro com p.e. $115^{\circ}C$ / 4 mmHg (Lit.⁷⁷: $102^{\circ}C$ / 2 mmHg).

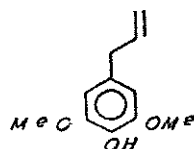
óleo amarelo

RMN- 1H (CCl_4 , E-52)ppm: 3,73(s; 6H); 4,33(d; J=6; 2H);

4,93-5,35(m;2H); 5,75-6,20(m;2H) e
6,35-6,90(m;3H).

IV (filme,E-51)cm⁻¹: 3080, 2820, 1600, 1500, 1480, 1250, 1100,
990, 930, 780, e 730.

170 4-alil-2,6-dimetóxifenol



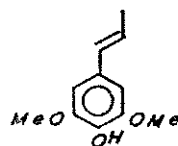
Refluxo de 179 (18,7g); 96 mmol) por 4h a 100mmHg e sub-
sequente destilação à pressão reduzida, forneceu 15,6g (81 mmol)
de 170 (p.e. 119-121°C / $\leq$ 2 mmHg; Lit.⁷⁷: 123-125°C / 2 mmHg)
com 84% de rendimento.

óleo amarelo

RMN-¹H (CCl₄,E-54)ppm: 3,20(d;J=6,8;2H); 3,80(s;6H);
4,80-5,13(m;2H); 4,95(s;1H);
5,60-6,00(m;1H) e 6,23(s;2H).

IV (filme,E-53)cm⁻¹: 3500, 3080, 2820, 1640, 1610, 1520, 1460,
1420, 1240, 1220, 1120, 990, 910 e 800.

154a 4-(E)-propenil-2,6-dimetóxifenol



a) isomerização de 170 catalizada por base.

Em um balão de 50ml, adicionou-se 4,0g (20,6 mmol) de 170 e 2g (36 mmol) de KOH dissolvido em 10ml de água destilada. Adaptou-se um condensador para destilação provido de termômetro e aqueceu-se à ebulição. Após ter destilado parte da água, a temperatura começou a se elevar. Neste instante, adicionou-se 18ml (18,4g; 0,2 mol) de anilina e continuou-se a destilação. Quando a temperatura atingiu 180°C e parte da anilina ter destilado, resfriou-se a mistura reacional e o sólido foi tratado com excesso de água destilada; acidificado com HCl diluído e filtrado para eliminar a grande quantidade de material polimérico formado durante a reação. Extração com éter (4 x 100ml) e evaporação do solvente forneceu um óleo (1,3g; 32% rendimento bruto) vermelho-amarronzado intenso que não foi submetido à purificação.

b) isomerização de 170 catalizada por PdCl₂(s)

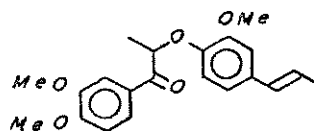
Uma solução de metanol anidro (40ml) contendo 1,03g (5,3 mmol) de 170 e uma quantidade catalítica de PdCl₂ sólido foi mantida, sob agitação, à temperatura ambiente e protegida da luz por 4 dias. Durante esse período, alíquotas (1ml) foram retiradas do meio reacional, extraídas com AcOEt, evaporadas e submetidas ao monitoramento por RMN-¹H (60MHz, CCl₄) (figura 2, pag. 77a). Ao final, a reação foi filtrada, adicionou-se 20ml de água destilada e extraiu-se com AcOEt. A fração em AcOEt, seca com Na₂SO₄ anidro e evaporada, forneceu um óleo amarelo que submetido à cromatografia em coluna de sílica gel 60 (Hex.-AcOEt 5%) ofereceu 154a (0,57g; 2,90 mmol) em 55% de rendimento.

RMN- ^1H (CCl_4 , E-58)ppm: 1,80(d; J=5,2; 3H); 3,80(s; 6H);
5,20(s1; 1H); 5,65-6,13(m; 2H) e
6,40(s1; 2H).

IV (filme, E-57) cm^{-1} : 3400(o), 2840, 1580, 1460, 1330, 1120,
965, 920, 840 e 740.

Acetato de 154a: p.f. 105-106°C (MeOH); Lit.⁶⁵: 106-108°C (EtOH, isô-
mero E); RMN- ^1H (CDCl_3 , E-59)ppm:
1,85(d; 3H); 2,31(s; 3H); 3,81(s; 6H);
6,0-6,4(m; 2H); 6,6(s; 2H).

181 1-(3,4-dimetóxi-fenil)-2-(2-metóxi-4-propenil-fenóxi)propan-1-
ona.

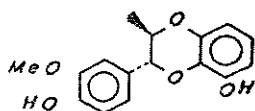


Uma amostra de 50mg (0,14 mmol) de 180 [1-(3,4-dimetóxi-fenil)-2-(2-metóxi-4-alilfenóxi)propan-1-ona, E-55] cedida por Lourivaldo S. Santos foi submetida à isomerização com uma quantidade catalítica de PdCl_2 (sólido) em MeOH anidro (20ml) por 24h sob agitação e à temperatura ambiente. Após filtração, adicionou-se água destilada (5ml) e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Após secagem com Na_2SO_4 anidro e evaporação do solvente, obteve-se o espectro de RMN- ^1H do bruto da reação (E-56). O rendimento foi quantitativo.

181: RMN- ^1H (CCl_4 , E-56) ppm: 1,60(d; J=6,8; 3H); 1,78(d; J=6; 3H);
 3,80(s; 9H); 5,10(q; 1H);
 5,75-6,13(m; 2H); 6,60-6,80(m; 4H) e
 7,55-7,83(m; 2H).

180: RMN- ^1H (CDCl_3 , E-55).

173 3-(4-hidróxi-3-metóxfenil)-2-metil-5-hidróxi-1,4-benzodioxano.



Em um balão bitubular de 50ml equipado com condensador de refluxo contendo benzeno (20ml) e acetona (5ml) ambos anidros e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 300mg (1,8 mmol) de (E + Z)-isoeugenol e 250mg (2,0 mmol) de pirogalol. Após agitação por 15 min., adicionou-se 0,97g (4,18 mmol) de Ag_2O . A mistura reacional foi mantida a 50°C por 24h ao abrigo da luz. Filtração em celite e evaporação do solvente resultou em um óleo que submetido à cromatografia em coluna (sílica gel 60, Hex.-AcOEt) forneceu 0,37g de 173 em 70% de rendimento.

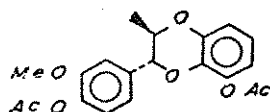
cristais brancos-pf: $149-150^\circ\text{C}$.

RMN- ^1H (CDCl_3 , E-39) ppm: 1,18(d; J=6,5; 3H); 3,88(s; 3H);
 4,18(m; 1H); 4,58(d; J=8; 1H); 5,35(s; 1H);
 5,68(s; 1H) e 6,43-7,00(m; 6H).

IV (KBr, E-40) cm^{-1} : 3520, 3460, 2960, 2830, 1600, 1500, 1460, 1350, 1260, 1150, 1070, 880, 820, 770 e 710.

EM(E-41): M^+ (288,52); 246(4); 245(11); 230(1); 227(2); 213(3); 166(1); 165(12); 164(100); 163(9); 162(1); 152(2); 151(22); 150(2); 149(13); 147(2); 144(3); 138(3); 137(37); 133(4); 131(9); 121(4); 104(5); 103(10); 91(7); 77(9).

174 3-(4-acetóxi-3-metóxi-fenil)-2-metil-5-acetóxi-1,4-benzodioxano.



Acetilação de 50mg (0,17 mmol) de 173 com Ac_2O -piridina por 12h à temperatura ambiente, seguido de acidificação com HCl diluído, extração com CH_2Cl_2 e evaporação do solvente forneceu 63mg(98%) do composto diacetilado 174.

cristais brancos

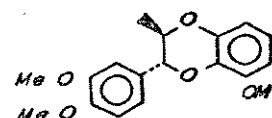
RMN- ^1H (CDCl_3 , E-42) ppm: 1,18(d; J=6,5; 3H); 2,30(s; 6H); 3,83(s; 3H); 4,13(m; 1H); 4,63(d; J=8; 1H); 6,58-7,10(m; 6H).

IV (KBr, E-43) cm^{-1} : 1770, 1600, 1510, 1480, 1380, 1280, 1200, 1150, 1070, 900, 780.

EM (E-44): M^+ (372,30); 333(2); 332(10); 331(48); 289(6); 288(34); 287(2); 246(5); 245(11);

227(1), 206(2), 193(2), 179(3), 165(12),
 164(100), 163(15), 162(2), 151(16),
 149(9), 138(3), 137(37), 135(2), 134(4),
 131(6), 107(5), 103(9), 91(7).

175 3-(3,4-dimetóxifenil)-2-metil-5-metóxi-1,4-benzodioxano



Dissolveu-se 30mg (0,11 mmol) de 173 em 1 gota de acetona e adicionou-se 5 gotas de NaOH 10% e 15 min. após, adicionou-se 4 gotas de sulfato de metila. A mistura reacional foi evaporada sob vácuo e o produto purificado por CDDP (tolueno-acetona 13%, 2 corridas), fornecendo 31mg de 175 em 94% de rendimento.

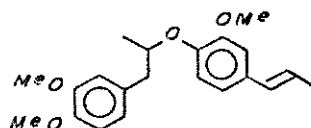
Cristais brancos- pf: 105-107°C

RMN-¹H (CDCl₃, E-45)ppm: 1,18(d; J=6,5; 3H); 3,78(s; 9H); 3,98(m; 1H);
 4,43(d; J=8; 1H); 6,27-6,65(m; 6H).

IV (KBr, E-46)cm⁻¹: 2870, 2840, 1600, 1500, 1470, 1250, 1150,
 1100, 1020, 950, 880, 850, 810, 770, 720.

EM(E-47): M⁺. (316,10), 274(5), 243(3), 242(3), 179(15),
 178(100), 177(6), 165(23), 164(3), 163(23), 152(5),
 151(48), 147(8), 146(6), 135(7), 131(5), 117(6),
 115(11) 108(8), 107(37), 103(20), 95(17), 91(32),
 77(20).

176 1-(3,4-dimetóxiifenil)-2-(2-metóxi-4-(E)-propenilfenóxi)propano.



Em um balão bitubular de 50ml protegido da luz e contendo benzeno anidro (30ml) à temperatura ambiente, sob agitação e com atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 419mg (2,56 mmol) de (E + Z)-isoeugenol e 770mg (3,3 mmol) de Ag_2O . Após 40 min. (monitoramento por CCDA com hex.-AcOEt 1:1) a mistura reacional foi filtrada em celite sob pressão reduzida em uma bolsa contendo N_2 . O filtrado benzênico foi adicionado, gota-a-gota, a uma solução de THF anidro (30ml) contendo 113mg (3 mmol) de NaBH_4 . Após 2h sob agitação à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução saturada de KHSO_4 (30ml). A fração orgânica foi separada, secada e evaporada à pressão reduzida. O óleo incolor obtido inicialmente, adquiriu uma tonalidade castanha e foi imediatamente submetido a metilação com sulfato de metila em NaOH aquoso. Cromatografia em coluna de alumina (Tolueno-acetona 5%) forneceu 314mg (0,92 mmol) do derivado metilado 176 em % de rendimento a partir do isoeugenol.

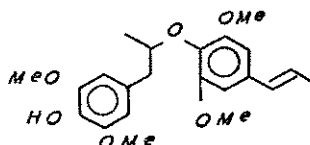
óleo incolor

RMN- ^1H (CDCl_3 , E-48) ppm: 1,18(d; J=6,8; 3H); 1,78(d; J=4,8; 3H);
2,70(dd; J=14 e 7; 1H); 3,00(dd; J=14 e
5,7; 1H); 3,66(s; 6H); 3,69(s; 3H);
4,25-4,48(m; 1H); 5,95-6,25(m; 2H)
e 6,60-6,78(m; 6H).

IV (filme, E-49) cm^{-1} : 2820, 1600, 1590, 1510, 1460, 1420, 1260, 1140, 1030, 960, 860, 820, 770.

EM(E-50): M^+ (342,3), 180(14), 179(100), 178(12), 165(4), 164(25), 163(5), 162(3), 152(4), 151(33), 149(8), 148(4), 147(4), 136(9), 135(9), 133(4), 121(8), 117(5), 115(6), 107(14), 103(10), 91(21).

58 1-(4-hidróxi-3,5-dimetóxiifenil)-2-(2,6-dimetóxi-4-(E)-propenilfenóxi)propano



Na síntese de 58 utilizou-se o procedimento anterior.

Dimerização oxidativa do fenol 154a (109mg; 0,56 mmol) com 182mg (0,8 mol) de Ag_2O e posterior adição da solução benzênica a uma solução de 60mg (1,59 mmol) de NaBH_4 forneceu, após purificação por CCDP (hex.-AcOEt 30%), 40mg de 58 (37% de rendimento).

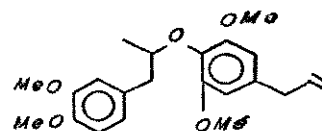
óleo amarelo claro.

RMN- ^1H (CDCl_3 , E-61) ppm 1,18(d, J=6,8; 3H); 1,83(d, J=5,2; 3H); 2,68(dd, J=14 e 8; 1H); 3,20(dd, J=14 e 6; 1H); 3,80(s; 6H); 3,85(s; 6H); 4,35(m; 1H); 5,33(sl; 1H); 6,08-6,33(m; 2H); 6,43(s; 2H) e 6,53(s; 2H).

IV(filme, E-60) cm^{-1} : 3500, 2820, 1610, 1580, 1500, 1460, 1420, 1330, 1220, 1120, 1050, 960, 920, 740.

EM(E-62): M^+ (388,2), 221,(2), 197(2), 196(15), 195(100),
 194(82), 193(7), 192(3), 180(5), 179(5), 168(2),
 167(16), 165(4), 163(8), 161(2), 154(7), 151(4),
 147(5), 137(5), 135(10), 131(8), 123(4), 119(9),
 107(18), 105(12), 103(14), 91(24)...

177 1-(3,4-dimetóxiifenil)-2-(2,6-dimetóxi-4-alilfenóxi)propano

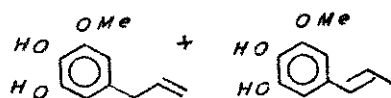


O mesmo procedimento para a síntese de 176 e 58 foi utilizado. Dimerização oxidativa de (E + Z)-isoeugenol (0,21g; 1,3 mmol) e o alilfenol 170 (0,28g; 1,4 mmol) em Ag_2O (0,9g; 3,78 mmol) forneceu, após adição em solução de $NaBH_4$ (57mg; 1,50 mmol) em THF (30ml), um resíduo oleoso que foi metilado com sulfato de metila em NaOH aquoso. Purificação por CCDP (tolueno-acetona 25%, duas corridas) ofereceu 177 (273mg) em 57% de rendimento. Observou-se, também, a formação de 176 resultante do acoplamento isoeugenol-isoeugenol.

óleo incolor

RMN- 1H (CCl_4 , E-63) ppm: 1,10 (d; J=6,4; 3H); 2,60(dd; J=14 e 8; 1H)
 2,95(dd; J=14 e 6; 1H); 3,20(d; J=6,4; 2H);
 3,73(s; 12H); 4,23(m; 1H); 4,80-5,15(m; 2H);
 5,60-6,35(m; 1H);
 6,30(s; 2H); 6,60-6,75(m; 3H).

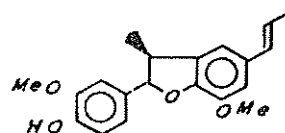
182/183 3,4-diidróxi-5-metóxi-*trans*-propenilbenzeno + 3,4-diidróxi-5-metóxi-*cis*-propenilbenzeno



A uma solução de 1,20g (6,2 mmol) de 170 em CH_2Cl_2 anidro (30ml) sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 0,907g (6,8 mmol) de AlCl_3 anidro. Enquanto se mantinham uma forte agitação e um resfriamento externo, adicionou-se, gota-a-gota, 2,2ml (2,15g, 27,3 mmol) de piridina anidra. A mistura reacional foi aquecida até o refluxo e mantida por 24h. Após esse período a solução foi resfriada e hidrolizada por adição de HCl a 20%. Extraiu-se com AcOEt (3 x 30ml) e essa fração, após ser lavada com água destilada, foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada.⁸¹ Após cromatografia em coluna de sílica gel 60 (CHCl_3 -AcOEt 10%) obteve-se 0,46g (42% de rendimento) de uma mistura 5:1 de 182 e seu isômero propenílico 183.

RMN- ^1H (60MHz, CCl_4 ; E-64).

36 2,3-diidro-2-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-3-metil-7-metóxi-5-(E)-propenilbenzofurano



Em um balão bitubular de 50ml equipado com condensador de refluxo contendo benzeno (20ml) e acetona (10ml) ambos anidros e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 60mg (0,36 mmol) de (E

+ Z)-isoeugenol e 60mg (0,36 mmol) de 182/183. Após agitação por 15 min, adicionou-se 0,97g (4,18 mmol) de Ag_2O . A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 24h ao abrigo da luz. Filtração em celite e evaporação do solvente resultou em uma mistura complexa de produtos onde 36 foi isolado por CCDP (hex.-AcOEt 35%) como principal componente (15mg, 25% de rendimento).

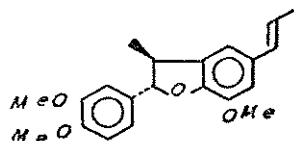
cristais brancos-pf: 130-132°C [Lit.⁷⁹ (±)-diidrodiisoeugenol, 133-134°C (EtOH)]

RMN- ^1H (CDCl_3 ; E-66)ppm: 1,35 (d; J=6,8; 3H); 1,85(d; J=5,2; 3H);
3,25-3,70(m; 1H); 3,85(s; 6H);
5,01(d; J=8,8; 1H); 5,58(sl; 1H);
6,05-6,45(m; 2H); 6,75-7,00(m; 5H).

IV (KBr; E-65) cm^{-1} : 3440, 1620, 1450, 1340, 1280, 1220, 1140,
1120, 1030, 960, 950, 900, 860, 810, 755, 730.

EM(E-67): M^+ (326,100), 311(7), 202(8), 189(4), 164(4), 163(8),
161(3), 151(5), 149(7), 137(10), 131(3), 123(3),
115(3), 104(3), 103(5), 91(4), 77(3).

185 2,3-diidro-2-(3,4-dimetóxiifenil)-3-metil-7-metóxi-5-(E)-propenilbenzofurano.



Adicionou-se a 1,5mg de 36, NaOH a 10% (1 gota) e sulfato de metila (1 gota). Após 15 min. a mistura reacional foi evaporada sob vácuo e purificada por CCDP (placa 20 x 20 mm; espessura da camada de sílica 0,25mm; hex.-AcOEt 30%) oferecendo 1,2mg de 185 (81%).

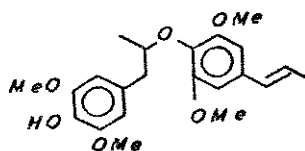
RMN- ^1H (CDCl_3 , E-69)ppm: 1,35(d, J=6,4; 3H); 1,85(d, J=5,2; 3H);
3,30-3,65(m; 1H); 3,83(s; 3H); 3,85(s; 6H);
5,05(d, J=8,8; 1H); 6,10-6,45(m; 2H);
6,70-7,00(m; 5H).

IV. (KBr, E-68) cm^{-1} : 1600, 1520, 1500, 1460, 1340, 1260, 1140,
1030, 965, 860, 820.

EM(E-70): M^+ (340, 100), 328(1), 327(3), 326(13), 325(6), 323(1),
311(2), 309(2), 297(1), 202(3), 201(2), 189(3), 178(4),
176(3), 174(2), 170(4), 165(4), 164(3), 163(5), 161(3),
159(2), 152(2), 151(8), 145(2), 137(3), 135(3), 131(2),
128(1), 107(2), 103(2), 91(2).

III.6 Dados obtidos das substâncias naturais e seus derivados:

58 1-(4-hidróxi-3,5-dimetóxiifenil)-2-(2,6-dimetóxi-4-(E)-propenilfenóxi)propano.



óleo amarelo claro:

$[\alpha]_D^{25}$: 7,5° (C=1,13; CHCl_3)

UV(MeOH, E-4a): 268nm, ϵ =16467

UV(MeOH + NaOH, E-4b): 264nm, ϵ =21150

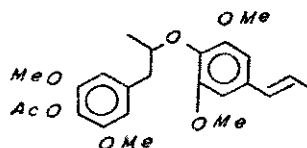
RMN- ^1H (CDCl_3 , E-2): quadro 8

RMN- ^{13}C [CCl_4 : CDCl_3 (2:1), E-5] : quadro 8

IV(filme E, 3) cm^{-1} : 3500, 1630, 1600, 1480, 1360, 1250, 1140,
1080, 970, 940, 810.

EM(E-1): M^+ (388,30) 221(3), 197(1), 196(13), 195(100), 194(95),
193(6), 192(2), 18(4), 179(5), 167(9), 165(2), 164(2),
151(3).

58a 1-(4-acetóxi-3,5-dimetóxi-fenil)-2-(2,6-dimetóxi-4-(E)-propenilfenóxi)propano.



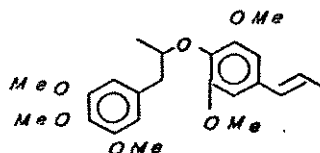
óleo amarelo claro

RMN- ^1H (CDCl_3 , E-6): quadro 8

IV(filme, E-7) cm^{-1} : 1760, 1600, 1580, 1500, 1460, 1420, 1330,
1200, 1120, 1050, 960, 920, 790.

EM(E-8): M^+ (430,22), 429(16), 237(1), 220(3), 196(9), 195(6),
194(58), 193(100), 192(4), 191(2), 179(2), 177(3),
165(5), 164(2), 162(2), 150(1), 134(3).

58b 1-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-2-(2,6-dimetóxi-4-(E)-propenilfenóxi)propano.



óleo amarelo claro

$[\alpha]_D^{25}$: $-7,8^\circ$ ($C=0,95$; CHCl_3)

UV (MeOH, E-13): $2,68\text{nm}$, $\epsilon = 15299$

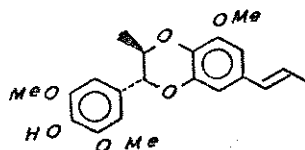
RMN- ^1H (CDCl_3 , E-10): quadro 8

RMN- ^1H (CCl_4 , E-11) ppm: $1,08$ (d; $J=6,8$; 3H); $1,85$ (d; $J=4,8$; 3H);
 $2,55$ (dd; $J=14$ e 8 ; 1H); $2,90$ (dd; $J=14$ e
 $5,4$; 1H); $3,63$ (s; 3H); $3,73$ (s; 12H);
 $4,23$ (m; 1H); $5,85$ - $6,25$ (m; 2H); $6,32$ (s; 2H) e
 $6,38$ (s; 2H)

IV (filme, E-12) cm^{-1} : 1590 , 1580 , 1500 , 1460 , 1460 , 1460 , 1330 ,
 1240 , 1120 , 960 , 920 , 820 .

EM (E-9): M^+ (402 , 14), 210 (3), 209 (18), 208 (4), 296 (4), 194 (7),
 193 (2), 181 (3), 180 (1), 179 (1), 178 (1), 165 (1), 149 (1),
 137 (2), 126 (8), 125 (8), 111 (5), 104 (3), 103 (2), 99 (2),
 97 (8), 96 (48), 95 (100), 79 (11), 72 (12), 66 (29).

66 3-(4-hidróxi-3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-8-metóxi-6-(E)-propenil-1,4-benzodioxano.



óleo amarelo claro

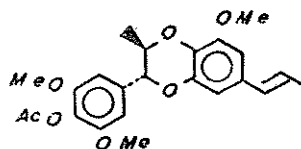
RMN- ^1H (CDCl_3 , E-15): quadro 10

IV (filme, E-16) cm^{-1} : 3450 , 1620 , 1580 , 1500 , 1460 , 1330 , 1210 ,
 1140 , 1100 , 960 , 920 , 820 , 740 .

EM (E-14): M^+ (372 , 48), 297 (4), 208 (1), 207 (1), 204 (5), 196 (2),
 195 (14), 194 (100), 193 (14), 192 (4), 191 (20), 186 (2).

181(3), 180(7), 179(8), 177(2), 167(2), 165(2), 164(2),
163(3), 151(4).

66a 3-(4-acetóxi-3,5-dimetóxiifenil)-2-metil-8-metóxi-6-(E)-propenil-1,4-benzodioxano.



óleo amarelo claro

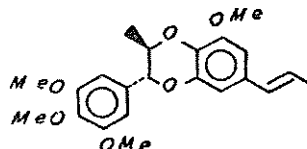
$[\alpha]_D^{25}$: -22,5° (C=1,13; CHCl₃)

RMN-¹H (CDCl₃, E-17): quadro 10

IV(filme, E-18)cm⁻¹: 1770, 1610, 1590, 1520, 1460, 1340, 1200,
1150, 1110, 960, 920, 840, 760.

EM(E-19): M⁺ (414,42), 373(1), 371(5), 330(1), 329(3), 297(2),
205(4), 196(2), 195(14), 194(100), 193(18), 192(4),
191(23), 179(6), 151(2).

66b 3-(3,4,5-trimetóxiifenil)-2-metil-8-metóxi-6-(E)-propenil-1,4-benzodioxano.

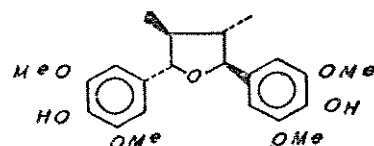


óleo amarelo claro

RMN-¹H (CDCl₃, E-21): quadro 10

EM(E-20): M⁺ (386,9), 209(18), 208(100), 205(8), 195(4), 194(9),
193(36), 192(9), 191(31), 177(4), 176(3), 165(6),
150(7), 149(4), 148(5), 135(9), 133(7), 96(10), 59(68),
58(64).

133 2,5-bis-(4-hidróxi-3,5-dimetóxi-fenil)-3,4-dimetiltetraidro-furano.



cristais brancos; pf: 157-159°C (Et₂O)

$[\alpha]_D^{25}$: -2,8° (C=1,6; CHCl₃)

UV(MeOH, E-25a): 239nm, ϵ =14214; 271nm, ϵ =2564; 309nm, ϵ =207.

UV(MeOH + NaOH, E-25b): 260nm, ϵ =20000; 281nm, ϵ =10095.

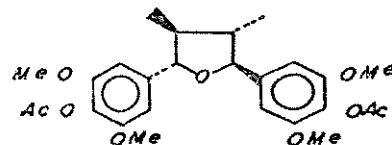
RMN-¹H (CDCl₃, E-23): quadro 13

RMN-¹³C (CDCl₃, E-26): quadro 12

IV(KBr, E-24)cm⁻¹: 3450, 1610, 1520, 1460, 1340, 1220, 1120,
1050, 980, 830, 730.

EM(E-22): M⁺ (404,66), 402(1), 371(2), 343(3), 319(4), 250(3),
249(1), 224(2), 223(15), 222(100), 221(2), 212(1),
211(9), 210(65), 209(1), 208(3), 207(15), 205(3),
202(8), 196(2), 195(14), 194(88), 193(12), 192(4),
191(22), 189(4), 182(7), 181(13), 179(4), 175(19),
174(2), 168(2), 167(13), 163(4), 161(6), 154(13).

133a 2,5-bis-(4-acetóxi-3,5-dimetóxi-fenol)-3,4-dimetiltetraidro-furano



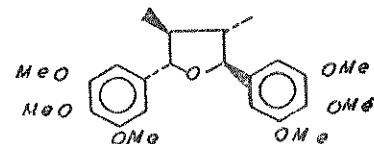
cristais brancos, pf: 222-223°C (Et₂O-acetona)

RMN-¹H (CDCl₃, E-27): quadro 13

IV(KBr, E-28)cm⁻¹: 1765, 1600, 1500, 1460, 1420, 1330, 1200,
1130, 1020, 980, 820.

EM(E-29): M^+ (488,5), 447(4), 446(16), 405(2), 404(8), 385(2),
343(2), 252(8), 236(7), 223(10), 222(80), 221(3),
212(2), 211(13), 210(100), 209(2), 207(6), 202(20),
196(2), 195(14), 194(88), 193(15), 192(2), 191(10),
181(10), 179(3), 175(9), 167(7).

133b 2,5-bis-(3,4,5-trimetóxifenil)-3-4-dimetiltetraidrofurano

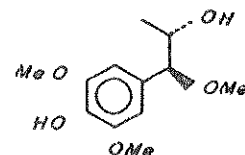


RMN- 1H ($CDCl_3$, E-32): quadro 13

IV(KBr, E-30) cm^{-1} : 1590, 1500, 1450, 1420, 1370, 1350, 1320,
1230, 1120, 1020, 1000, 820, 710, 670, 640.

EM(E-31): M^+ (432,69), 372(4), 347(3), 264(2), 238(10), 237(30),
236(3), 226(10), 225(68), 223(8), 222(38), 216(9),
210(4), 209(28), 208(100), 207(4), 206(18), 205(39),
196(6), 195(15), 194(5), 193(11), 191(7), 190(9),
181(12), 175(7), 149(17), 97(11).

134 1-(4-hidróxi-3,5-dimetóxifenil)-1-metóxi-2-hidróxiopropano



cristais brancos, pf: 138-140°C (Et_2O)

RMN- 1H ($CDCl_3$, E-34) ppm: 0,95(d; J=6; 3H); 2,92(sl; 1H);
3,20(s; 3H); 3,73(d; 1H); 3,70(m; 1H);
3,85(s; 6H); 5,50(s; 1H); 6,50(s; 2H).

IV(KBr, E-35) cm^{-1} : 3440, 3240, 1610, 1520, 1460, 1430, 1360,
1330, 1220, 1120, 1040, 990, 965, 940, 910,

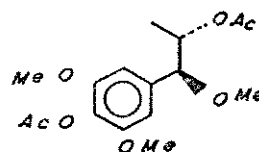
860, 840, 810, 730.

EM(E-33): M^+ (242,10), 211(1), 199(2), 198(15), 197(100), 196(1),
195(0,5), 183(1), 182(13), 181(4), 168(1), 166(1),
139(1), 137(2), 136(1), 104(1), 73(5), 59(6).

134a 1-(4-acetóxi-3,5-dimetóxiifenil)-1-metóxi-2-acetóxiopropano.

cristais brancos, pf: 115-116°C

$[\alpha]_D^{25}$: +86,7° (C = 0,85; CHCl₃)



RMN-¹H (CDCl₃, E-36) ppm: 1,06(d; J=6; 3H); 2,00(s, 3H); 2,30(s, 3H);
3,25(s, 3H); 3,80(s, 6H); 4,08(d; J=6,4;
1H); 5,01(m; 1H); 6,50(s, 2H).

IV(filme, E-37)cm⁻¹: 1765, 1730, 1600, 1500, 1460, 1420, 1370,
1330, 1240, 1200, 1130, 1110, 1000, 970,
900, 830, 730, 710.

EM(E-38): M^+ (326,4), 285(1), 284(5), 240(2), 239(13), 225(1),
224(1), 199(1), 198(11), 197(100), 194(1), 183(1),
182(4), 181(2), 167(2), 104(2), 86(17), 84(26), 59(13),
49(43)

CONCLUSÃO:

1. A utilização do procedimento de eliminação de clorofila no estudo das folhas de V. pavanis foi eficiente, obtendo-se frações purificadas com absorções características de neolignanas em seus espectros de RMN- ^1H .
2. O espectro de RMN- ^1H da FRAÇÃO II (E-74) e o da neolignana 58 (E-2) são superponíveis, evidenciando o esqueleto básico da neolignana majoritária, já na fração purificada (sem clorofila).
3. A utilização do procedimento de Claisen modificado forneceu uma fração rica em neolignanas fenólicas (E-Ib). Adicionalmente, obteve-se uma fração rica em compostos esteroidais (E-Ia).
4. O fracionamento cromatográfico das frações purificadas forneceu três neolignanas, sendo uma inédita como produto natural e um arilpropanóide, também inédito.
5. Compostos benzodioxânicos modelo e neolignanas do tipo 8.0.4' foram sintetizadas via intermediárias quinona metídeos, resultantes do acoplamento oxidativo de fenóis em Ag_2O -benzeno. Adicionalmente, obteve-se duas neolignanas benzofurânicas. O procedimento utilizado permite a obtenção de neolignanas, basicamente, em duas etapas e com bons rendimentos.
6. A investigação de atividade biológica dos compostos naturais isolados mostrou que a neolignana tetraidrofurânica, 133, apresentou atividade antagonista do PAF (Fator de Agregação de Plaquetas), no modelo de permeabilidade vascular, utilizando como animal de experimentação, o rato (ANEXO).

BIBLIOGRAFIA

1. L.A. Mitscher, S. Drake, S.R. Gollapudi e S.K. Okwute: A Modern Look at Folkloric use of Anti-infective Agents. J.Nat.Prod., 50(6),1025(1987).
2. W.O. MacRae e G.H.N. Towers: Biological Activities of Lignans. Phytochemistry, 23(6),1207(1984).
3. D.A. Whitting: Lignans, Neolignans, and Related Compounds. Nat.Prod.Rep., 4(5),499(1987).
4. D.A. Whitting: Lignans and Neolignans. Nat.Prod.Rep., 2(3), 191(1985).
5. O.R. Gottlieb e M. Yoshida: Lignóides- Com Atenção Especial à Química das Neolignanas. Química Nova, 7(4),250(1984).
6. O.R. Gottlieb: Neolignans. Fortschr.Chem.Org.Naturst., 35,1(1978).
7. J. Pan, O.D. Hensens, D.L. Zink, M.N. Chang e S. Hwang: Lignans with Platelet Activating Factor Antagonist Activity from Magnolia biondii. Phytochemistry, 26(5),1377(1987).
8. M.N. Chang, G. Han, B.H. Arison, J.P. Springer, S. Hwang e T.Y. Shen: Neolignans from Piper futokadsura. Phytochemistry, 24(9),2079(1985).
9. P. Braquet, J.M. Mencia-Huerta, P.E. Chabrier, L. Touqui e B.B. Vergaftig: The Promise of Platelet-Activating Factor. ISI Atlas of Science: Pharmacol., 187-198(1987).
10. R.E. Schultes e B. Holmsted: De Plantis Toxicariis e Mundo Novo Tropicale Commentationes. VIII. Miscellaneous Notes

- on Myristicaceous Plants of South America. J. Nat. Prod., 34(1), 61(1971).
11. E. Elisabetsky e A. Gély: Plantas Medicinais usadas na Amazônia como Fonte Potencial de Novos Agentes Terapêuticos para Alergia, Trombose e Inflamação. Anais do I Simpósio Franco-Brasileiro de Química e Farmacologia de Substâncias Naturais em Inflamação, Alergia e Trombose. Rio de Janeiro, 16-19 de novembro, 1986.
 12. D.R. Gottlieb: Miristicáceas Medicinais da amazônia. V. Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 18(1978).
 13. H.F. Paulino FO: Ecologia Química da Família Myristicaceae. Tese de Doutorado, IQ/USP (1985).
 14. W.A. Rodrigues: Botânica Sistemática das Miristicáceas do Brasil. V Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 12(1978).
 15. S. Agurell, B. Holmstedt, J.E. Lindgren e R.E. Schultes: Alkaloids in Certain Species of Virola and other South American Plants of Ethnopharmacologic Interest. Acta Chem. Scand. 23(3), 903(1969).
 16. S. Agurell, B. Holmstedt, J.E. Lindgren e R.E. Schultes: Identification of two New β -Carboline Alkaloids in South American Halucinogenic Plants. Biochem. Pharmacol., 17, 2487(1968).
 17. K. Kawanishi, Y. Ubara e Y. Hashimoto: Alkaloids from the Hallucinogenic Plant Virola sebifera. Phytochemistry, 24(6), 1373(1985).

18. D.H. Miles, A.M. Ly, S.A. Randle, P.A. Hedin e M.L. Burks:
Alkaloidal Insect Antifeedants from Virola calophylla Warb.
J. Agric. Food Chem., 35(5), 794(1987).
19. D.J. MacKena, G.H.N. Towers e F.S. Abbot: Monoamine Oxidase
Inhibitors in South American Hallucinogenic Plants. Part
2: Constituents of Orally-Active Myristicaceous Hallucino-
gens. J. Ethnopharmacol., 12(2), 179(1984).
20. J.C. Martinez e L.E. Cuca: Flavonoids from Virola calophyl-
loidea. J. Nat. Prod., 50,(6), 1045(1987).
21. S.H. Cavalcante, D. Fernandes, H.F. Paulino F^o, M. Yoshida e
O.R. Gottlieb: Lignoids from the Fruit of three Virola
Species. Phytochemistry, 24(8), 1865(1985).
22. A. Kijjoa, A.M. Giesbrecht, O.R. Gottlieb e H.E. Gottlieb:
1,3-Diaryl-propanes and propan-2-ols from Virola Species.
Phytochemistry, 20(6), 1385(1981).
23. R. Braz F^o, O.R. Gottlieb, A.A. Moraes, G. Pedreira e S.L.V.
Pinho: The Chemistry of Brazilian Myristicaceae. IX. Iso-
flavonoids from Amazonian Species. J. Nat. Prod.,
40(3), 236(1977).
24. O.R. Gottlieb: The Flavonoids. Indispensable Additions to a
Recent Coverage. Isr. J. Chem., 16(1), 45(1977).
25. L.M.X. Lopes: Constituintes Químicos dos Frutos de V. sebife-
ra. Tese de Doutorado, IQ/USP(1983).
26. O.R. Gottlieb: Chemical Studies on Medicinal Myristicaceae
from Amazonia. Simpósio Internacional sobre Medicina In-
dígena e Popular da América Latina. Roma (1977).

27. K. Kawanishi e Y. Hashimoto: Long Chain Esters of Virola Species. Phytochemistry, 26(3),749(1987).
28. W.D. MacRae e G.H.N. Towers: Non-alkaloidal Constituents of Virola elongata Bark. Phytochemistry, 24(3),561(1985).
29. M.J. Kato, L.M.X. Lopes, H.F. Paulino F^o, M. Yoshida e O.R. Gottlieb: Acylresorcinols from Virola sebifera and Virola elongata. Phytochemistry, 24,(3),533(1985).
30. R.D. Haworth: The Chemistry of the Lignan Group of Natural Products. J.Chem.Soc., 448(1942).
31. W.S.A. Matsui e K. Munakata: Four New Neolignans from Piper futokadsura. Tetrahedron Lett., 48,4371(1976).
32. M.S. Adjamba: Progrès Récents dans la Chimie des Lignanes. Bull.Soc.Chim.Fr., 2344(1963).
33. M.G. Paulo: Estudo Fitoquímico das Folhas de Virola surinamensis (Rol) Warb. e Osteophloeum platyspermum (A.DC.) Smith. Tese de Mestrado. IQ/UNICAMP (1983).
34. L.E.S. Barata, P.M. Baker, O.R. Gottlieb e E.A. Ruveda: Neolignans of Virola surinamensis. Phytochemistry 17,783(1978).
35. U. Braun e D.A. Kalbhein: Evidence for the Biogenic Formation of Amphetamine Derivatives from Components of Nutmeg. Pharmacology, 9,312(1973).
36. W.A. Rodrigues: Comunicação pessoal.
37. W.A. Rodrigues: Revisão Geográfica das Espécies de Virola Aublet (Myristicaceae) do Brasil. Acta amazônica (Supl.), 10,127(1980).

38. J.B. Fernandes, M.N.S. Ribeiro, O.R. Gottlieb e H.E. Gottlieb: Eusiderins and 1,3-Diarylpropanes from Virola Species. Phytochemistry, 19,1253(1980).
39. M.O. Carneiro, M. Yoshida e O.R. Gottlieb: Outros Constituintes Químicos dos Frutos de V. pavonis. Ciênc. e Cult. (Supl.), 38, 612(1986).
40. M.O. Carneiro: Constituintes Químicos do Arilo de Viro-la pavonis. Tese de Mestrado, IQ/USP (1985).
41. M.O. Carneiro, M. Yoshida e O.R. Gottlieb: Neolignanas dos Frutos de Virola pavonis (Myristicaceae). Ciênc. e Cult. (Supl.), 39,517(1987).
42. S.H. Cavalcante, M. Yoshida e O.R. Gottlieb: Neolignans from Virola carinata Fruit. Phytochemistry, 24 (5),1051(1985).
43. J.M. Barbosa F9: Constituintes Químicos dos Gêneros: Aniba, Licaria e Nectandra (Lauraceae). Aspectos quimiotaxonômicos, analíticos, sintéticos e biológicos. Tese de Doutorado, IQ/USP.(1986).
44. H. Budzikiewicz C.Djerassi e D.H. Williams: Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds, Holden-Day, San Francisco, p.174-181(1965).
45. V.M.S. Gil e C.F.G.C. Geraldês: Ressonância Magnética Nuclear. Fundamentos, Métodos e Aplicações, Calouste Gulbenkian, Lisboa, p.264 (1987).
46. O.R. Gottlieb: Chemosystematics of the Lauraceae. Phytochemistry, 11,1537(1972).

47. L. Merlini e A. Zanarotti: A Biogenetically Patterned Synthesis of (±)-Eusiderin. Tetrahedron Lett., 42,3621(1975).
48. J.F. Castelhão J., O.R. Gottlieb, R.A. Lima, A.L. Mesquita, H.E. Gottlieb e E. Wenkert: Xanthonolignoids from Kielmeyera and Caraipa Species-¹³CNMR Spectroscopy of Xanthones. Phytochemistry, 16,735(1977).
49. R. Braz Fº, J.C. Mourão, O.R. Gottlieb e J.G.S. Maia: Lanthanide Induced Shifts as an aid in the Structural Determination of Eusiderins. Tetrahedron Lett., 15,1157(1976).
50. L. Merlini, A. Zanarotti, A. Pelter, M.P. Rochefort e R. Hänsel: Benzodioxans by Oxidative Phenol Coupling. Synthesis of Silybin. J.Chem.Soc., Perkin Trans. I, 775(1980).
51. A.R. Martin, S.K. Mallick e J.F. Caputo: 1,4-Benzodioxanes. I. A Synthesis Involving the Reaction of C-Halo Michael Acceptors with Catechol. J.Org.Chem., 39,1808(1974).
52. S.H. Cavalcante, H.F. Paulino Fº, M. Yoshida e O.R. Gottlieb: Constituintes Químicos dos Frutos de Virola carinata. Ciênc. e Cult.(Supl.), 35,460(1983).
53. A. Pelter, A.P. Stainton e M. Barber: The Mass Spectra of Oxygen Heterocycles (III)(1,2). An Examination of Simple Lignans. J.Heteroc.Chem., 3,191(1966).
54. K.V. Sarkanen e A.F.A. Wallis: PMR Analysis and Conformation of 2,5-bis-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-4-di-

- methylnetetrahydrofuran Isomers (1). J.Heteroc.Chem.
10,1025(1973).
55. A. Urzua, A.J. Freyer e M. Shamma: 2,5-Diaryl-3,4-Di-
methylnetetrahydrofuranoid Lignans. Phytochemistry,
26(5),1509(1987).
56. F.E. King e J.G. Wilson: The Chemistry of Extractives from
Hardwoods. Part XXXVI. The Lignans of Guaiacum officinale
L. J.Chem.Soc., 4011(1964).
57. D. Holloway e F. Scheinmann: Two Lignans from Litsea grandis
and L. gracilipes. Phytochemistry, 13,1233(1974).
58. K.V. Sarkanen e A.F.A. Wallis: Oxidative Dimerizations of
(E)- and (Z)-Isoeugenol(2-Methoxy-4-propenylphenol) and
(E)- and (Z)-2,6-Dimethoxy-4-propenylphenol. J.Chem.Soc.,
Perkin Trans. I, 1869(1973).
59. G.H. Schmid: Determination of Erythro and Threo Configura-
tions by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Can.J.
Chem., 46,3415(1968).
60. P.O. McDonald e G.A. Hamilton: Mechanisms of Phenolic Oxida-
tive Coupling Reactions. In: "Organic Chemistry- A Series
of Monographs, vol.5-B; Cap.II, Oxidation in Organic Che-
mistry", W.S. Trahanovsky (Ed.), Academic Press, New York,
97-134(1973).
61. H. Musso: Phenol Coupling. In: "Organic Substances of Natural
Origin-A Series of Monographs, Vol.1. Cap1.1, Oxidative
Coupling of Phenols", W.I. Taylor e A.R. Battersby (Eds),
Marcel Dekker, New York, 1-94(1967).

62. J.M. Harkin: Lignin- A Natural Polymeric Product of Phenol Oxidation. In: "Organic Chemistry- A Series of Monographs, Vol. 1, Cap. 6, Oxidative Coupling of Phenols", W.I. Taylor e A.R. Battersby (Eds.), Marcel Dekker, New York, 243-321 (1967).
63. K. Eskin, C. Glass, W. Rohwedder, R. Kleiman e J. Sloneker: Dimers of Isoeugenol by Dye-sensitized Photooxidation. Tetrahedron Lett., 9, 861 (1972).
64. I.J. Miller: The Dimerization of Isoeugenol by Free Radicals. Tetrahedron Lett., 49, 4955 (1972).
65. A.F.A. Wallis: Oxidation of (E)-and (Z)-2,6-dimethoxy-4-propenylphenol with Ferric Chloride- A Facile Route to the 2-Aryl Ethers of 1-Arylpropan-1,2-diols. Aust. J. Chem., 26, 585 (1973).
66. M. Iguchi, A. Nishiyama, M. Hara, Y. Terada e S. Yamamura: Anodic Oxidations of E- and Z-Isoeugenol. Chem. Lett., 1015 (1978).
67. A. Nishiyama, H. Eto, Y. Terada, M. Iguchi e S. Yamamura: anodic Oxidation of 4-allyl-2,6-dimethoxyphenol and related Compounds: Synthesis of Asatona and Related Neolignans. Chem. Pharm. Bull., 31, (8), 2820 (1983).
68. A. Nishiyama, H. Eto, Y. Terada, M. Iguchi e S. Yamamura: Anodic Oxidation of Some Propenylphenols: Synthesis of Physiologically Active Neolignans. Chem. Pharm. Bull., 31 (8) 2834 (1983).
69. S. Hada, M. Hattori, Y. Tezuka, T. Kikuchi e T. Namba: New Neolignans and Lignans from the Aril of Myristica fragrans.

Phytochemistry, 27(2),563(1988).

70. M. Hattori, S. Hada, A. Watahiki, H. Ihara, Y-Z. Shu, N. Kakiuchi, T. Mizuno e T. Namba: Studies on Dental Caries Prevention by Tradicional Medicines. X. Antibacterial Action of Phenolic Components from Mace against Streptococcus mutans. Chem.Pharm.Bull., 34(9), 3885(1986).
71. A. Zanarotti: 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(37),3815(1982).
72. A. Zanarotti: Synthesis of a Flav-3-en-3-ol via Cinnamylphenol. Tetrahedron Lett., 23(38), 3963(1982).
73. A. Zanarotti: Synthesis and Reactivity of Lignin Model Quinone Methides. Biomimetic Synthesis of B.O.4' Neolignans. J.Chem.Research(S), 306(1983).
74. A. Zanarotti. J. Chem.Research (M), 2619(1983).
75. J.E. Forrest, R.A. Heacock e T.P. Forrest: Diarylpropanoids from Nutmeg and Mace (Myristica fragrans Houtt.). J.Chem.Soc., Perkin Trans I, 205(1974).
76. J. March: Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 3^a Ed., John Wiley & Sons, 1985.
77. I.A. Pearl: Synthesis of Syringaldehyde. J.Am.Chem.Soc., 70, 1746(1948).
78. A. Sen e T-W. Lai: Catalytic Isomerization of Alkenes by Palladium (II) Compounds. An Alternative Mechanistic View. Inorg.Chem., 20(11),4036(1981).

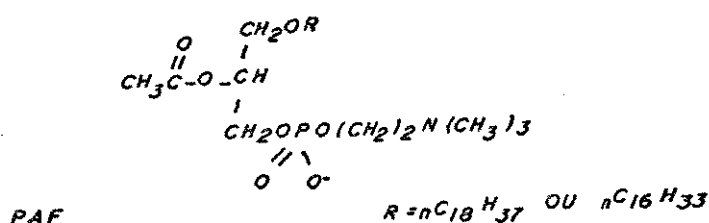
79. C.J. Aiba, R.G.C. Corrêa e O.R. Gottlieb: The Chemistry of Brazilian Lauraceae. XXII. Natural Occurrence of Erdtmans's Dehydrodiisoeugenol. Phytochemistry, 12,1163(1973).
80. A.F. Dias, A.M. Giesbrecht e O.R. Gottlieb: Neolignans from Urbanodendron verrucosum. Phytochemistry, 21(5),1137(1982).
81. R.G. Lange: Cleavage of Alkyl o-Hydroxyphenyl Ether. J.Org. Chem., 27,2037(1962).

ANEXO

ATIVIDADE BIOLÓGICA

A. Atividade anti-PAF (Fator de Agregação de Plaquetas).

O PAF (1-o-alkil-2-acetil-sn-gliceril-3-fosforilcolina) é um glicerofosfolípídeo de baixo peso molecular, sintetizado por diversas células tais como basófilos, macrófagos, plaquetas, eosinófilos, neutrófilos e células endoteliais. Um amplo espectro de ações farmacológicas o qualificam como um potente mediador da inflamação. Dentre estas têm sido descritos o aumento de permeabilidade vascular em pele de ratos, cobaias e humanos, indução do edema em pata de ratos; ativação de células inflamatórias; quimiotaxia e leucocitose.



Por outro lado, vários antagonistas do PAF tem sido descritos recentemente, dentre eles destacam-se produtos naturais isolados de plantas chinesas e brasileiras (terpenos, lignanas e neolignanas).

Objetivando-se avaliar a potencial atividade anti-PAF dos compostos isolados de V. pavonis, a neolignana tetraidrofurânica

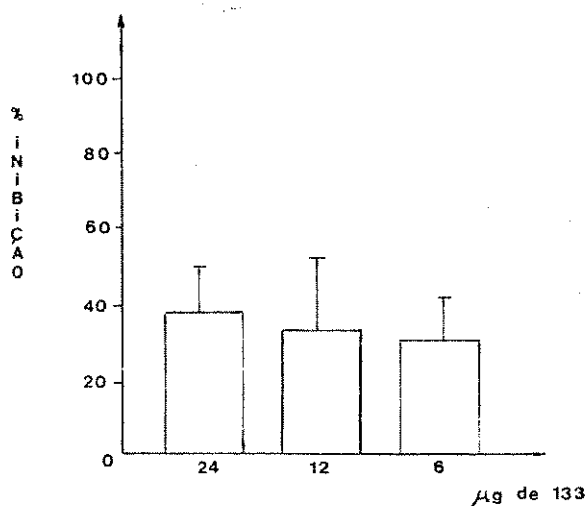
133 foi administrada "in situ", no modelo de permeabilidade vascular, utilizando como animal de experimentação, o rato.

Foram utilizados ratos Wistar de ambos os sexos, pesando entre 150-250g. Após serem anestesiados com éter, foram submetidos a injeções intradérmicas (0,05ml) do agente inflamatório (PAF: 1 μ g/1ml salina 0,9%) em regiões separadas do dorso do animal, previamente depilado. Oito minutos após a última injeção, uma solução de azul de Evans a 1% foi injetada, nos animais machos, através do seio venoso do pênis e, em intervalos de tempos pré-determinados, os animais foram sacrificados. A pele da região dorsal foi removida e as áreas correspondentes às injeções foram imersas em formamida por 48hs a 37°C. O corante extraído foi quantificado por espectrofotometria a 600nm, sendo os valores de densidade óptica transformados em μ g de corante exsudado, através de uma curva padrão.

Administração da droga: A neolignana-teste (6,12 e 24 μ g) foi dissolvida em Tween 80 (20 μ l) e o volume completado para 1ml com salina 0,9%. Administrou-se 0,1ml intra-toraxicamente, 5 minutos antes do agente inflamatório.

Para a análise estatística utilizou-se o teste T de Student, para amostras não pareadas.

O gráfico a seguir representa o efeito do composto 133 sobre o aumento de permeabilidade vascular induzido por PAF. Cada coluna representa a média de pelo menos 9 animais utilizados e as barras verticais $\pm$ o desvio padrão.



Esses resultados preliminares indicam que a neolignana tetraidrofurânica 133, no modelo de permeabilidade vascular utilizado, apresenta atividade antagonista do PAF.

Os ensaios com a neolignana β -arilóxiarilpropânica 58 encontram-se em andamento.

Os ensaios anti-PAF estão sendo efetuados no Departamento de Fisiologia e Farmacodinâmica da FIOCRUZ (RJ) sob a coordenação do Prof.Dr. Renato S.B. Cordeiro.

B. Atividade em Leishmaniose, Esquistossomose, Filariose e Malária

O quadro a seguir apresenta os extratos brutos e purificados (sem clorofila) enviados para ensaios em doenças tropicais.

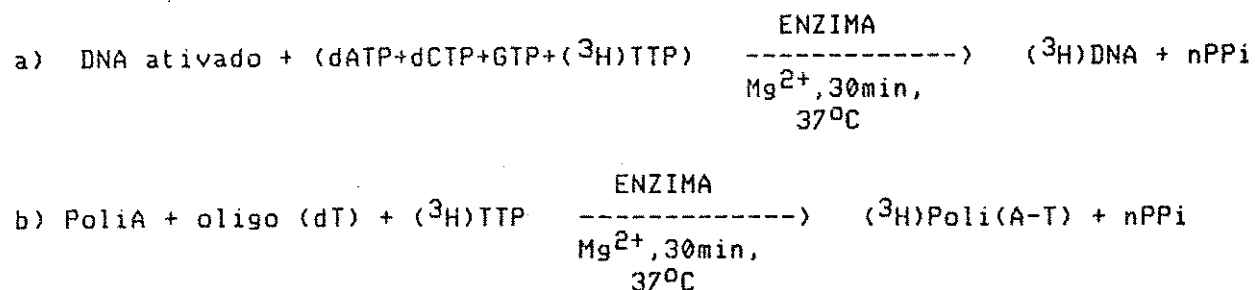
Os testes de atividade biológica estão sendo efetuados no Walter Reed Army Institute of Research (E.U.A) sob a coordenação do Dr.

William Y. Ellis e encontram-se em andamento.

ESPÉCIE	PARTE DA PLANTA	MATERIAL
<u>V. pavonis</u>	folhas	Extrato bruto hexânico Extrato bruto CH ₂ Cl ₂ Fração II (s/clorofila)
<u>V. surinamensis</u>	folhas	Extrato bruto hexânico Extrato bruto etanólico Extrato bruto clorofórmico
	tronco	Extrato bruto benzênico
<u>V. michelii</u>	folhas	Extrato bruto clorofórmico Extrato bruto metanólico
<u>V. carinata</u>	folhas	Extrato bruto hexânico Extrato bruto etanólico
<u>Osteophloem platyspermum</u>	folhas	Extrato bruto hexânico

C. Estudo de inibidores de reações catalizadas por DNA polimerases celulares e transcriptase reversa viral.

Encontra-se em andamento o estudo do efeito das neolignanas 58 e 133 nas reações abaixo:



Estes testes estão sendo efetuados sob a coordenação do Prof.Dr.

Hiroshi Areyama do Departamento de Bioquímica da UNICAMP

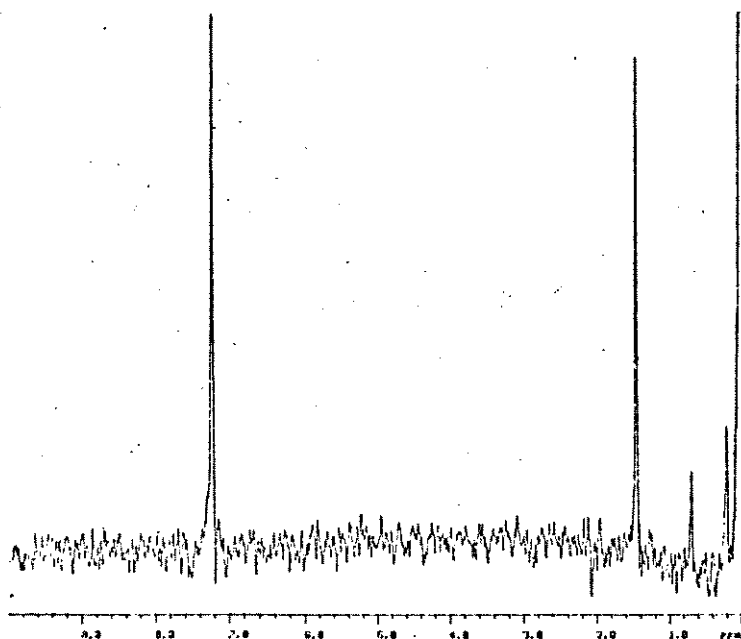
D. Atividade em Aspergillus alliaceus NRRL 317.

Esses ensaios encontram-se em andamento na FEA/UNICAMP sob a coordenação da Dra. Sonia Salzberg e Dr. Sidney Turiassu. Foram enviados os extratos brutos em diclorometano e em etanol obtidos das folhas e V. pavonis.

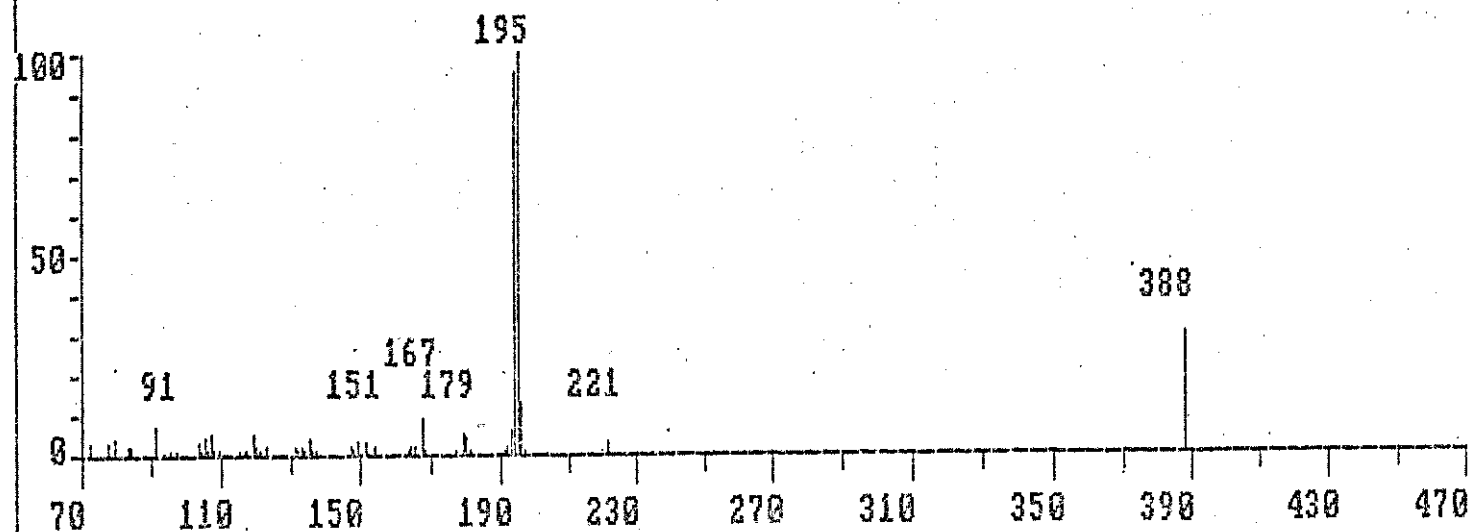
ESPECTROS:

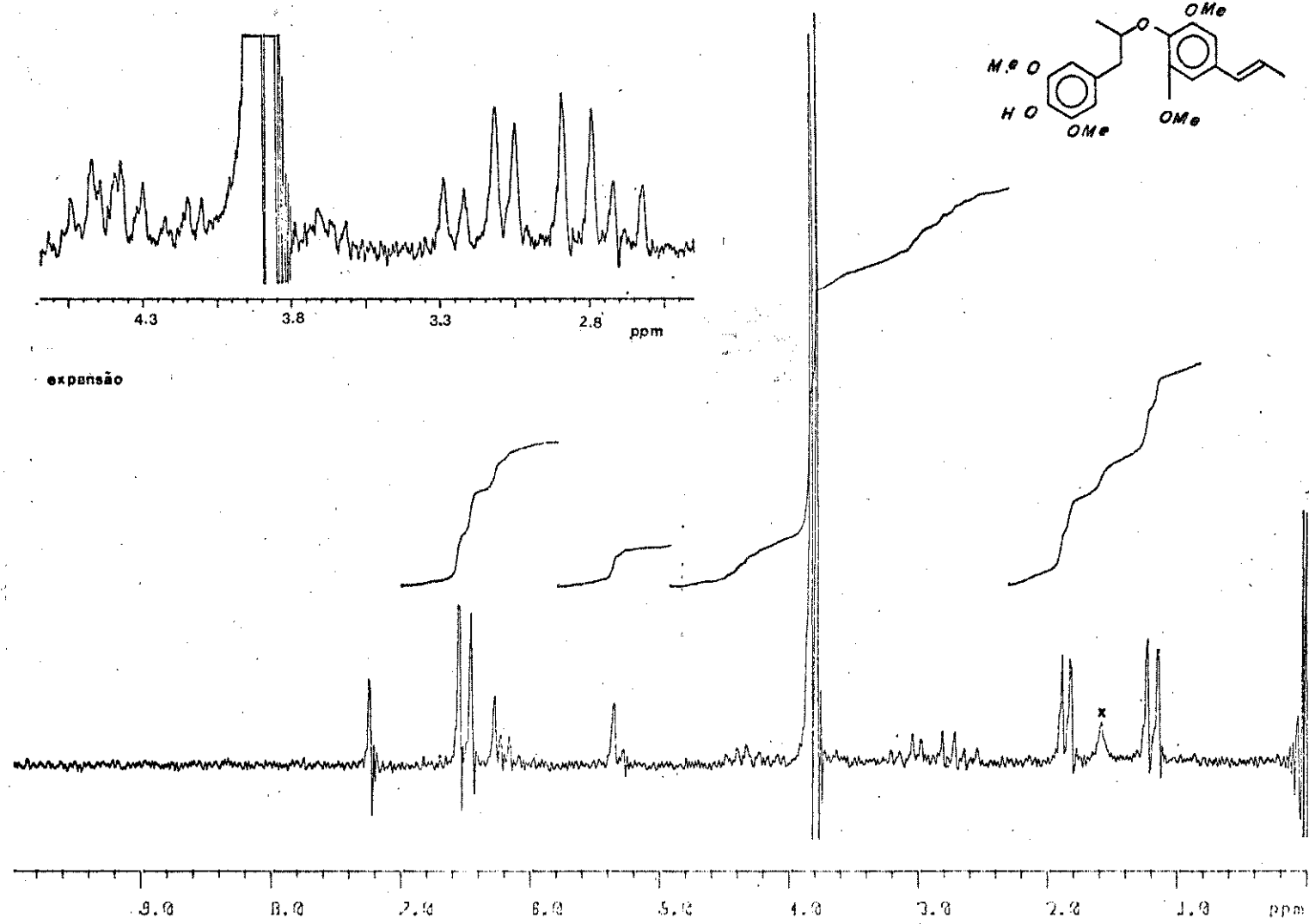
OBSERVAÇÕES:

1. Os espectros de RMN- ^1H foram registrados a 80 MHz em sua maioria.
2. Os espectros de RMN- ^{13}C foram registrados a 25,2 MHz.
3. Os espectros de RMN- ^1H em CDCl_3 apresentam um pico (singlete largo ou agudo) em 1,5 ppm causado por contaminação contida no solvente.

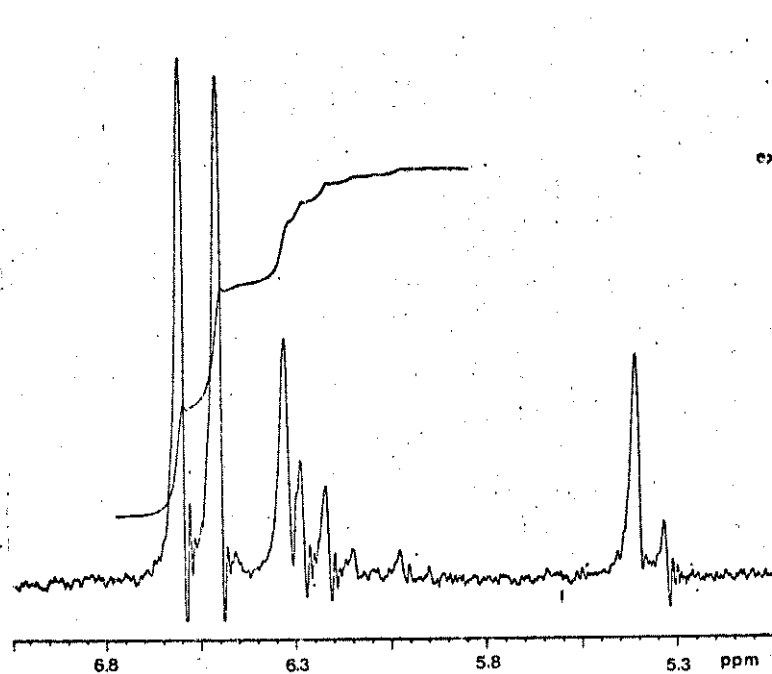


1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-2-[2,6-dimetoxi-4-E-propenilfenoxilpropano

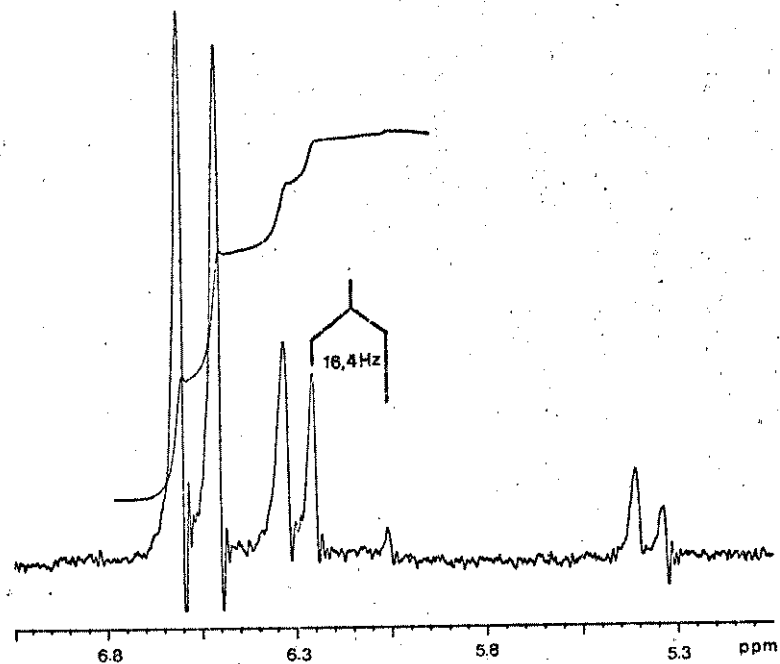




E-2 . RMN- ^1H . CDCl_3 . COMPOSTO 58



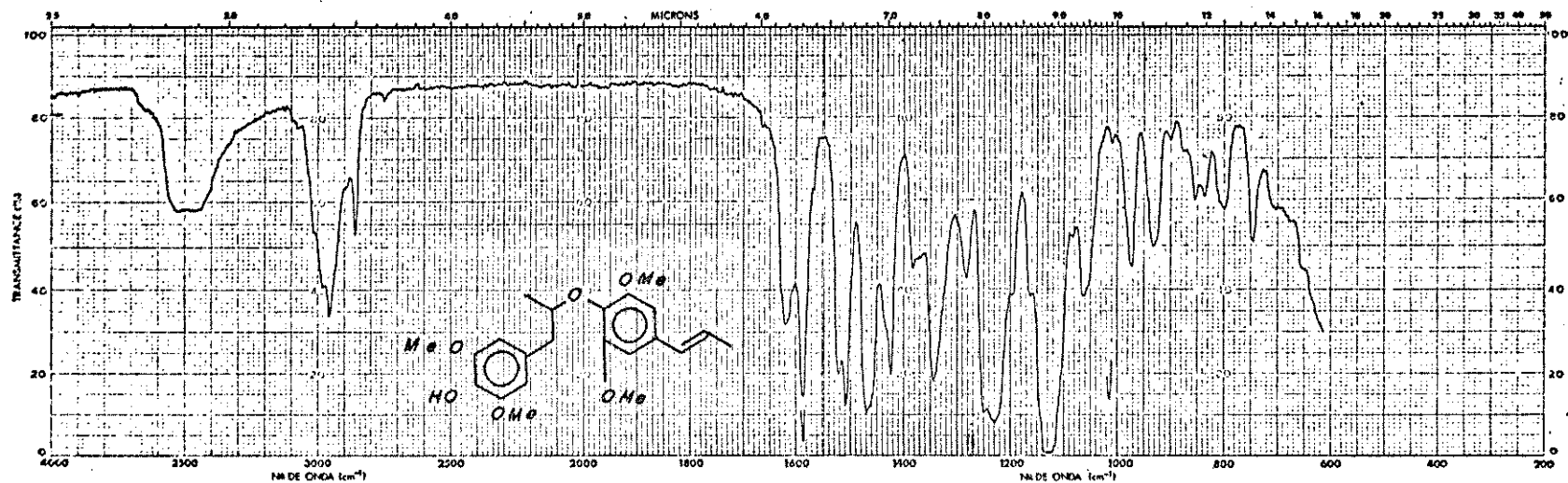
(a)



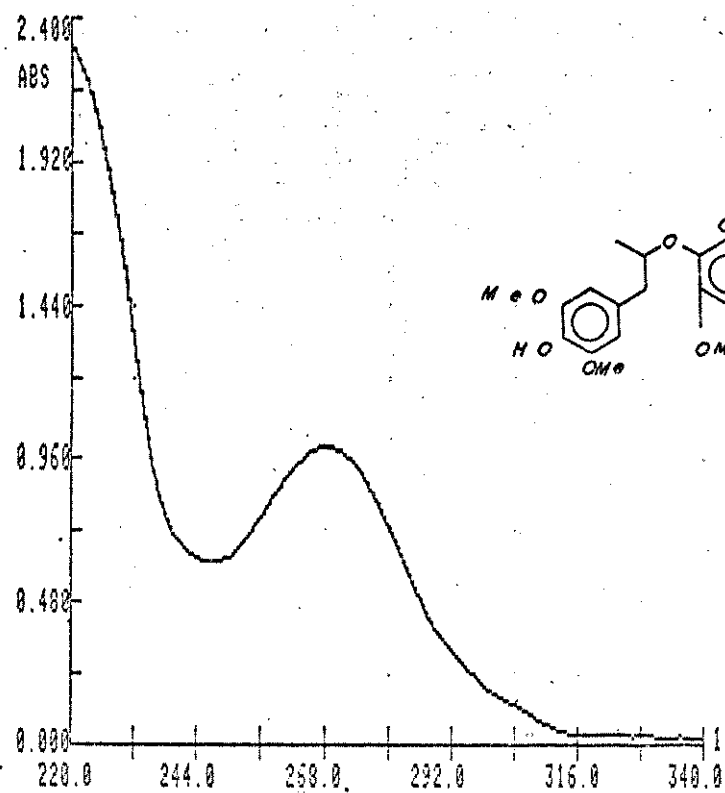
(b)

E - 2α · RMN-¹H (EXPANSÃO . REGIÃO DOS PRÓTONS OLEFÍNICOS) : (a) ESPECTRO NORMAL

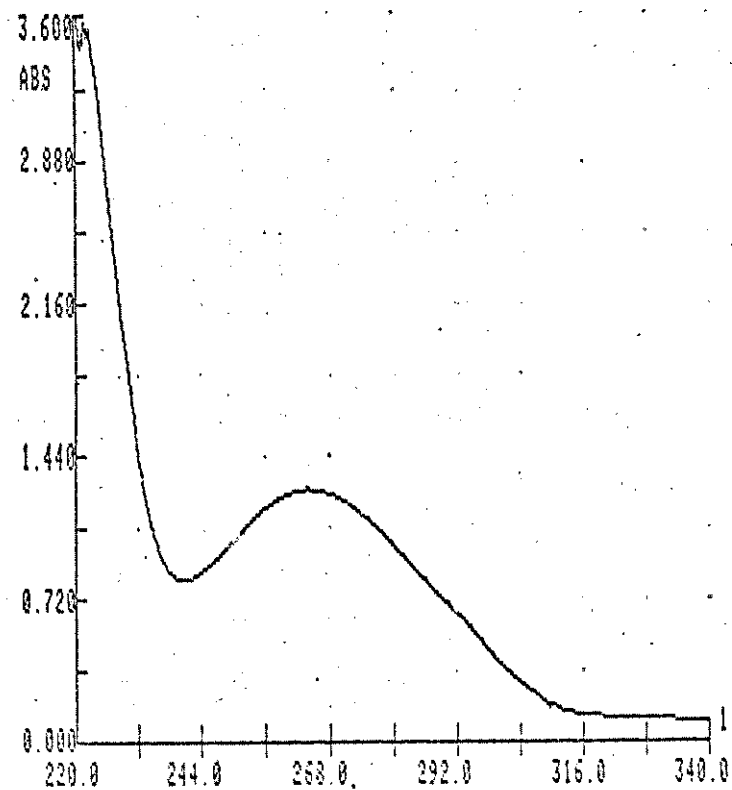
(b) SOB IRRADIAÇÃO A 1,08 ppm



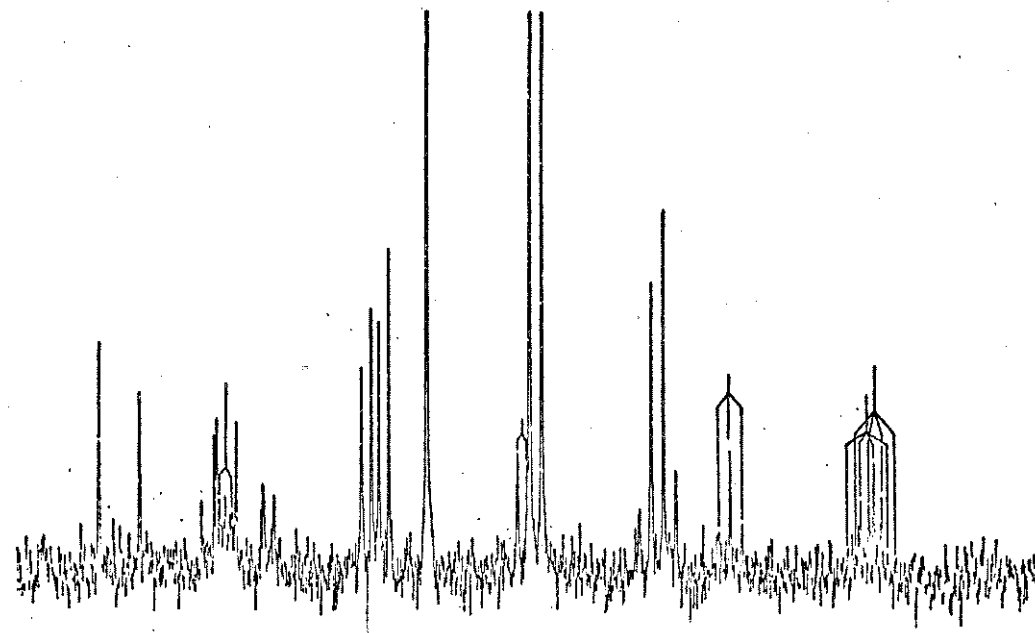
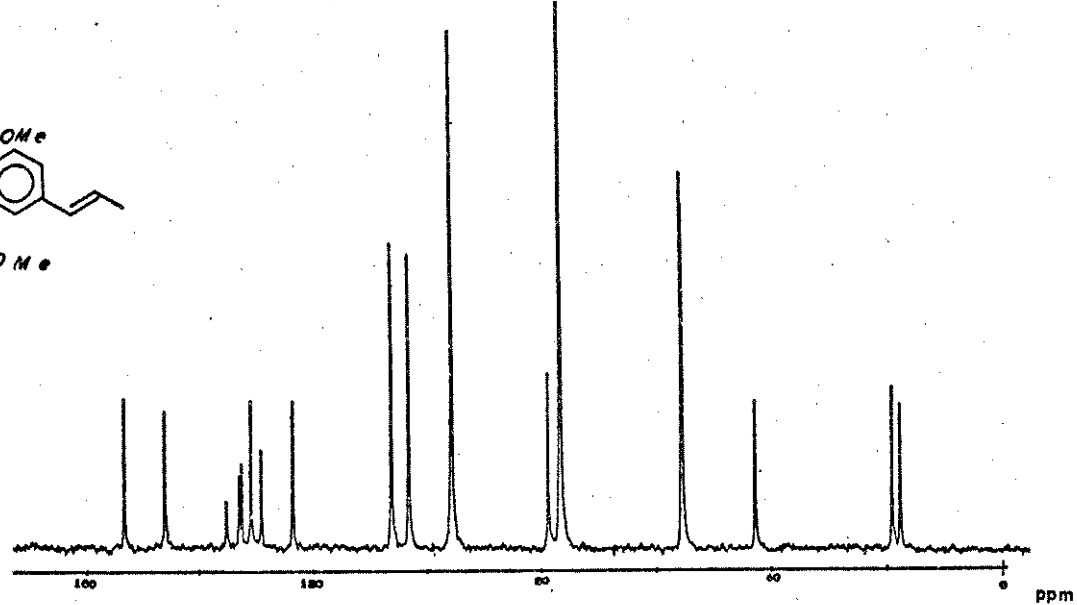
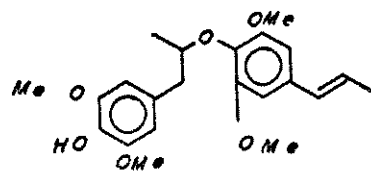
E-3 . IV (FILME) . COMPOSTO 58



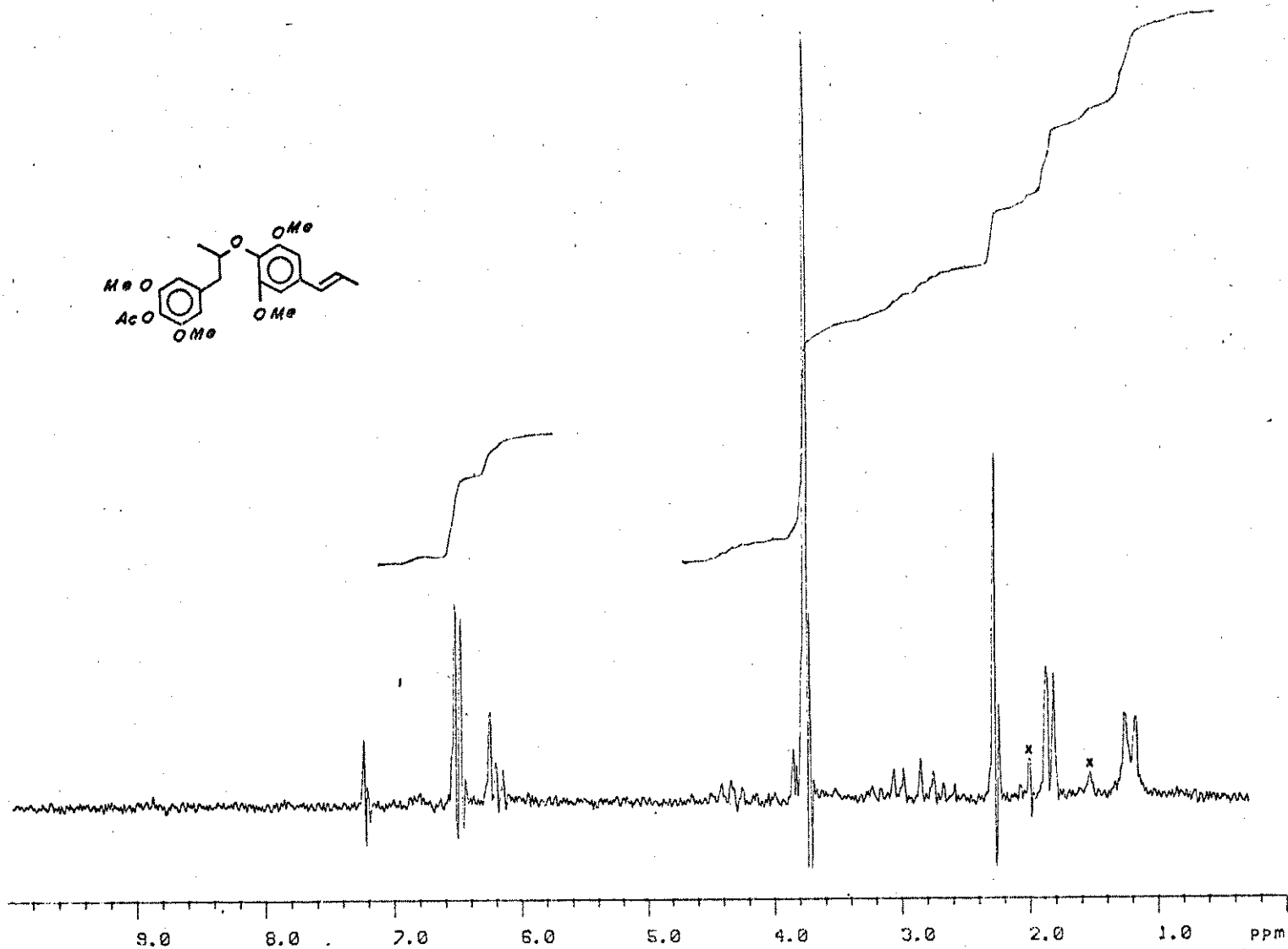
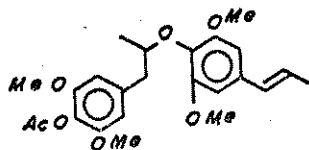
E-4a. UV, METANOL • COMPOSTO 58



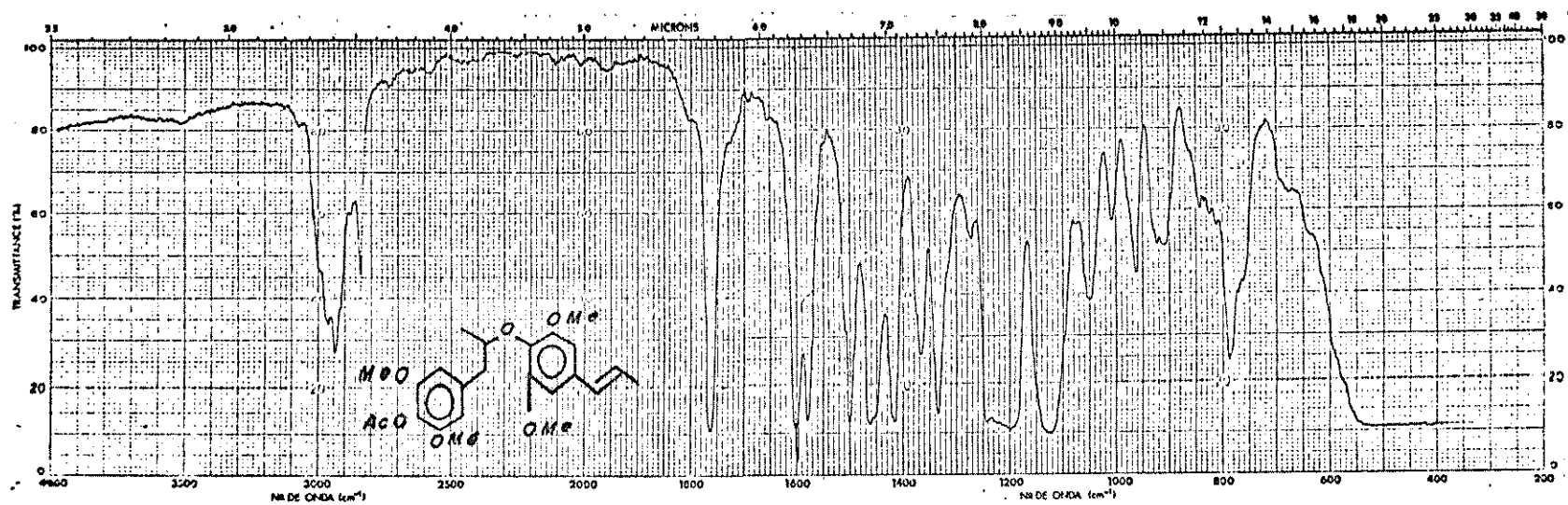
E-4b. UV, METANOL + NaOH • COMPOSTO 58



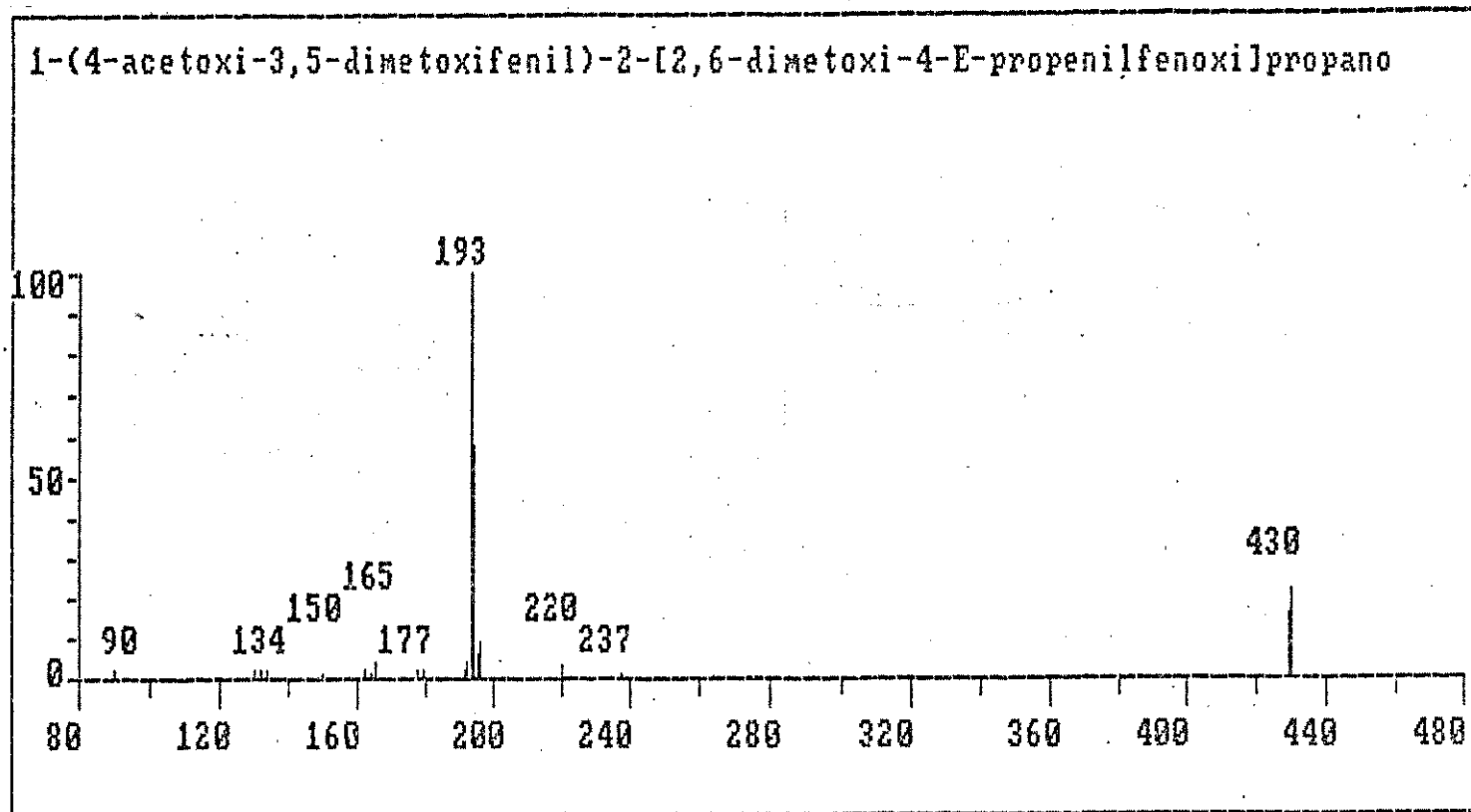
E-5 · RMN-¹³C, CCl₄:CHCl₃ (2:1) · COMPOSTO 58



E-6 · RMN-¹H · CDCl₃ · COMPOSTO 58_a

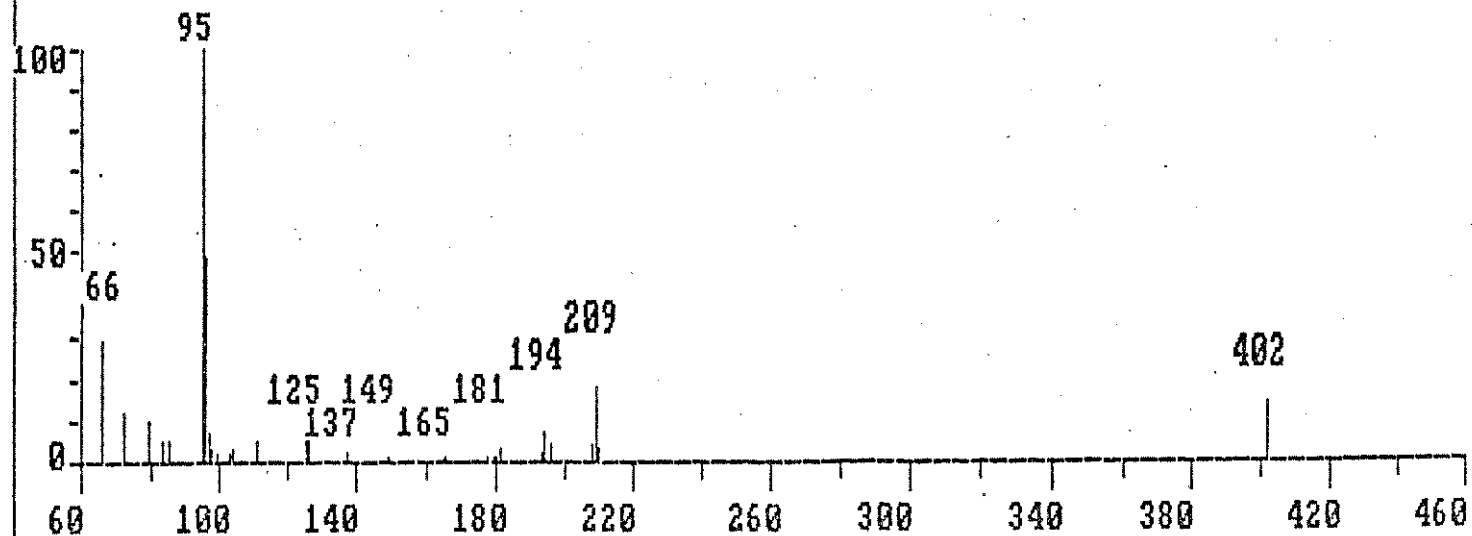


E-7 · IV, FILME · COMPOSTO 58a

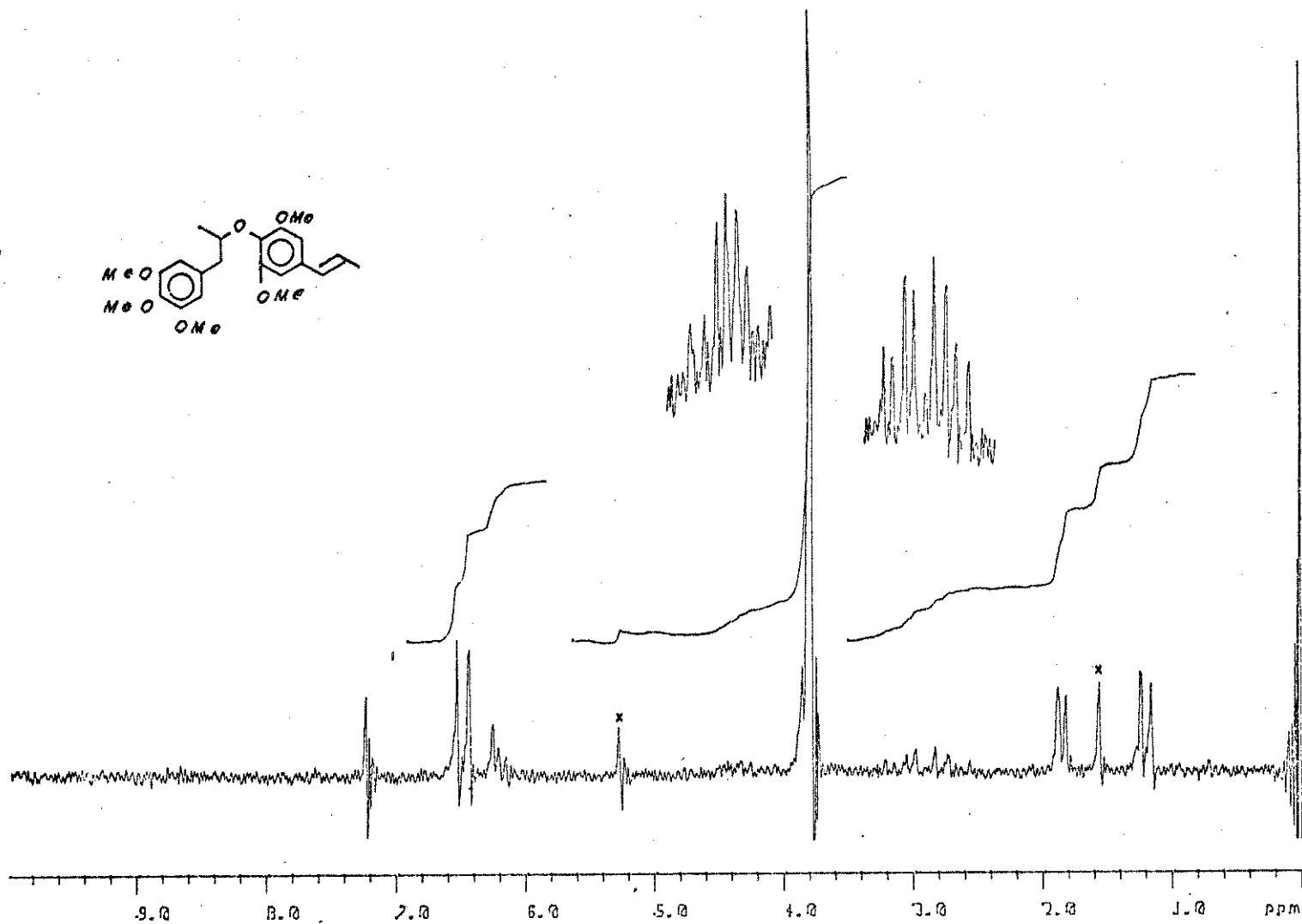
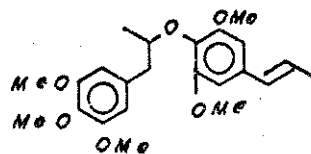


E - B . EM . COMPOSTO 58.

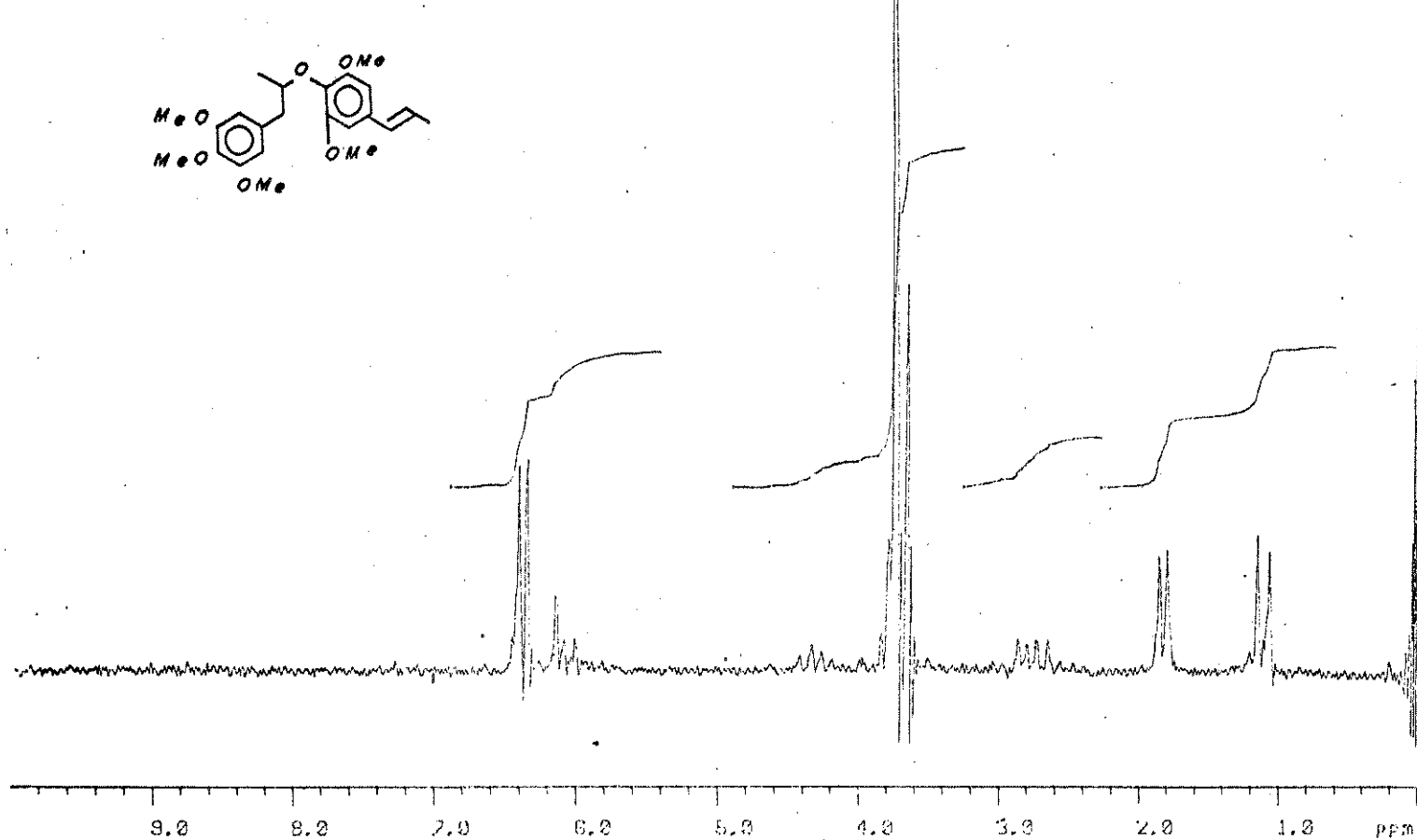
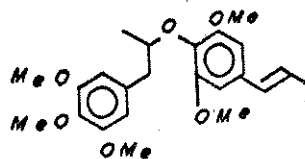
1-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-[2,6-dimetoxi-4-E-propenilfenoxil]propano



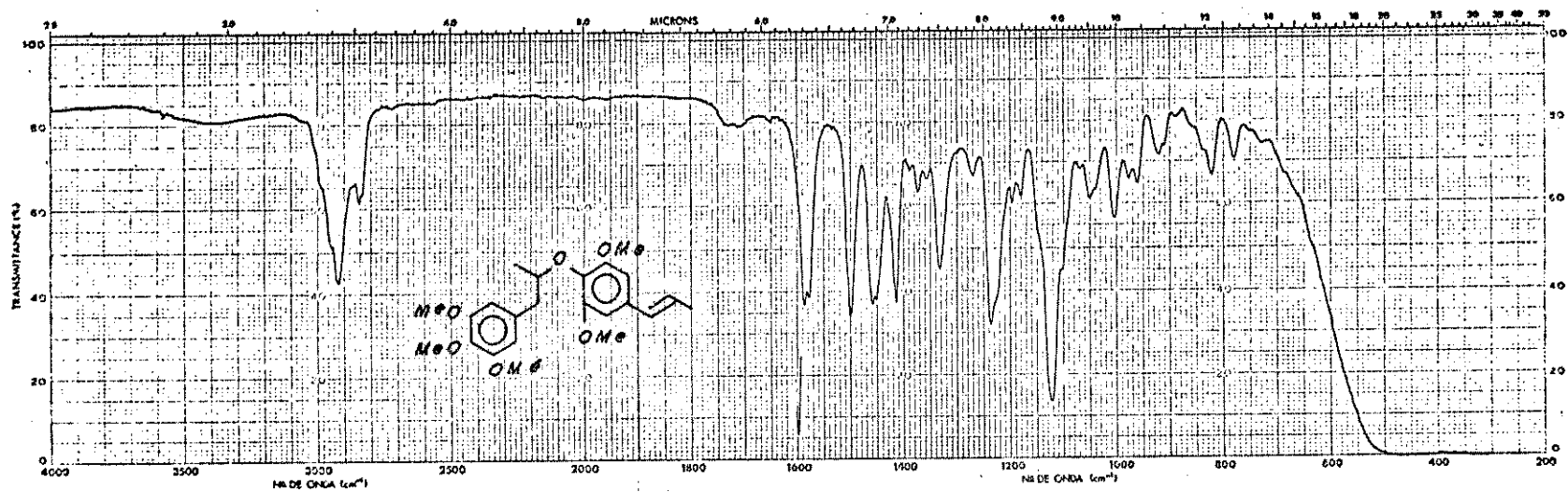
E - 9 • EM • COMPOSTO 58b



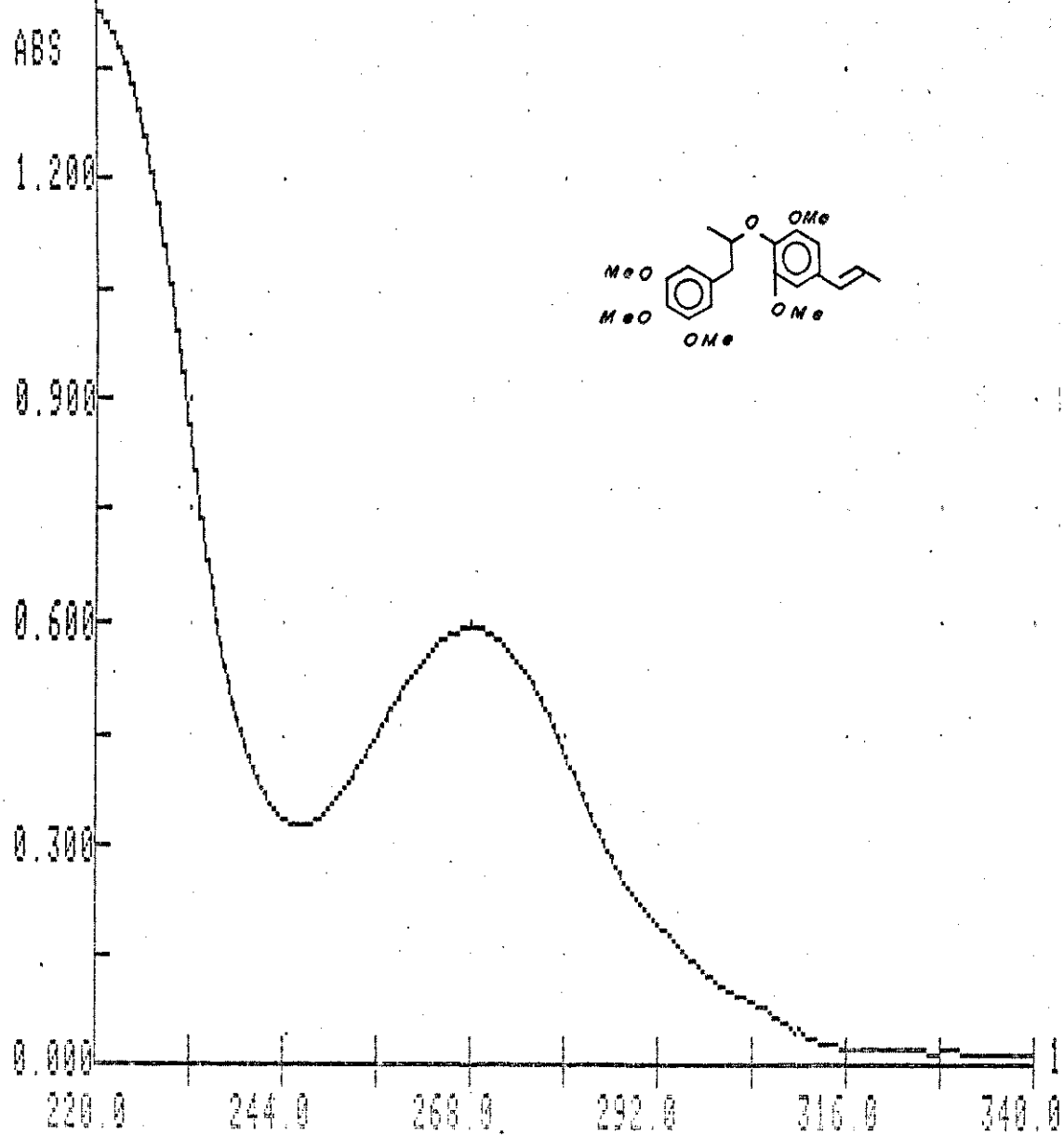
E-10 · RMN- ^1H . CDCl_3 · COMPOSTO 58b



E-11 · RMN-¹H · CCl₄ · COMPOSTO 58b

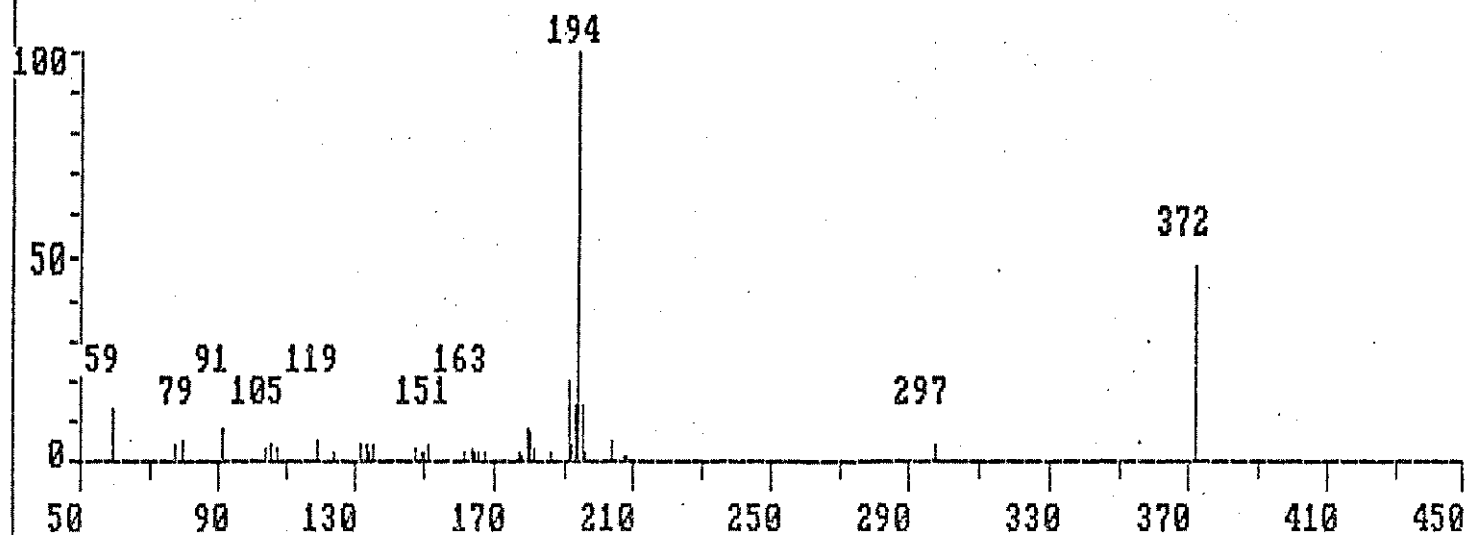


E - 12 . IV . FILME . COMPOSTO 58b

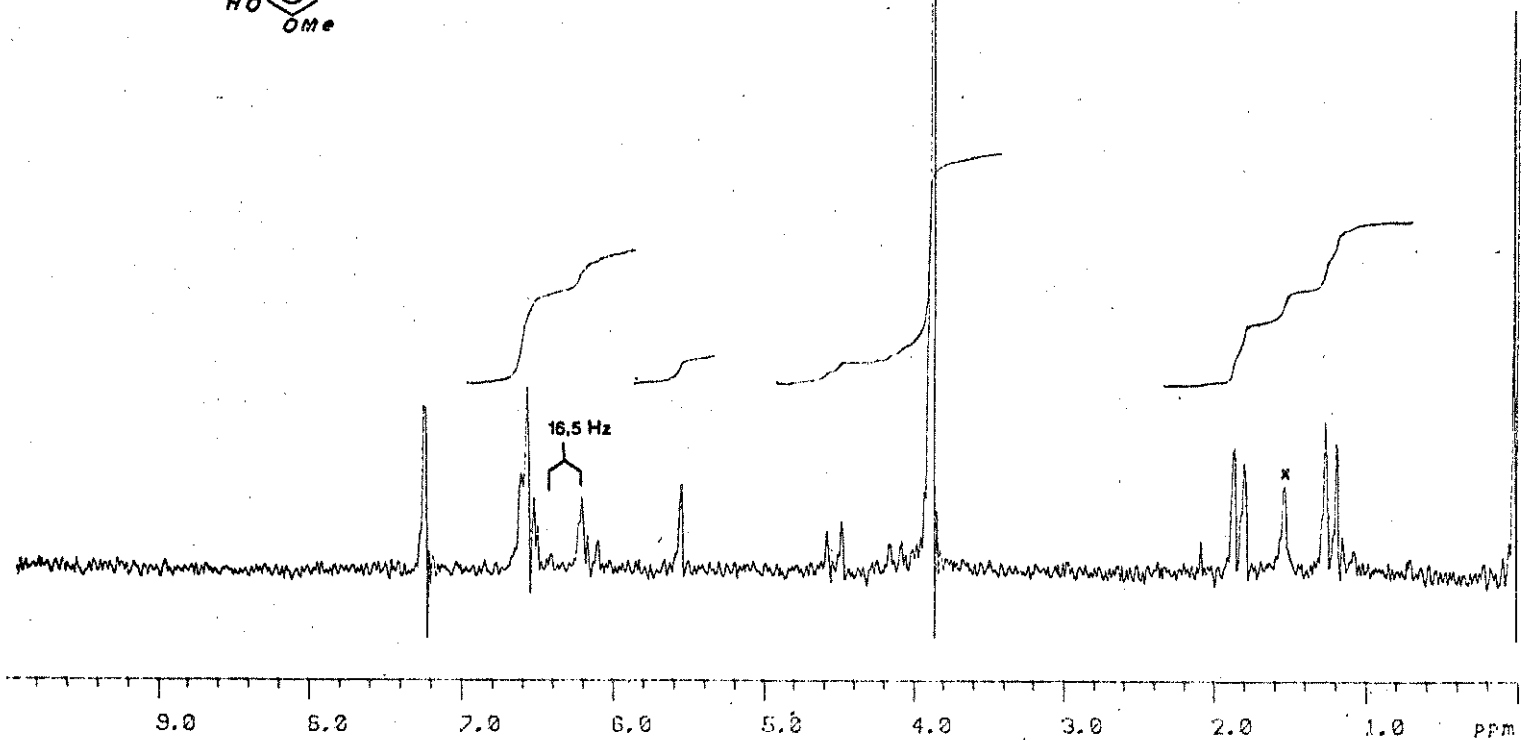
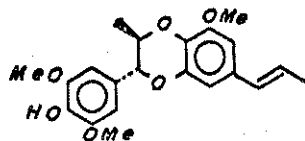


E - 13 · UV, METANOL · COMPOSTO 58b

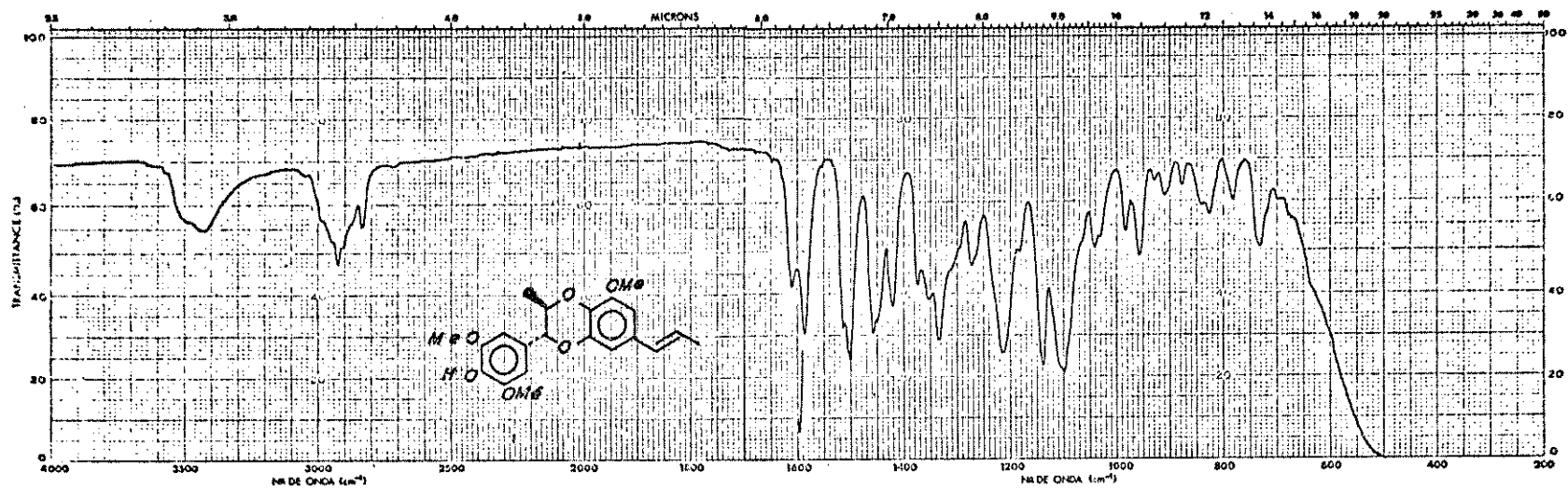
3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-2-metil-8-metoxi-6-E-propenil-1,4-benzodioxano



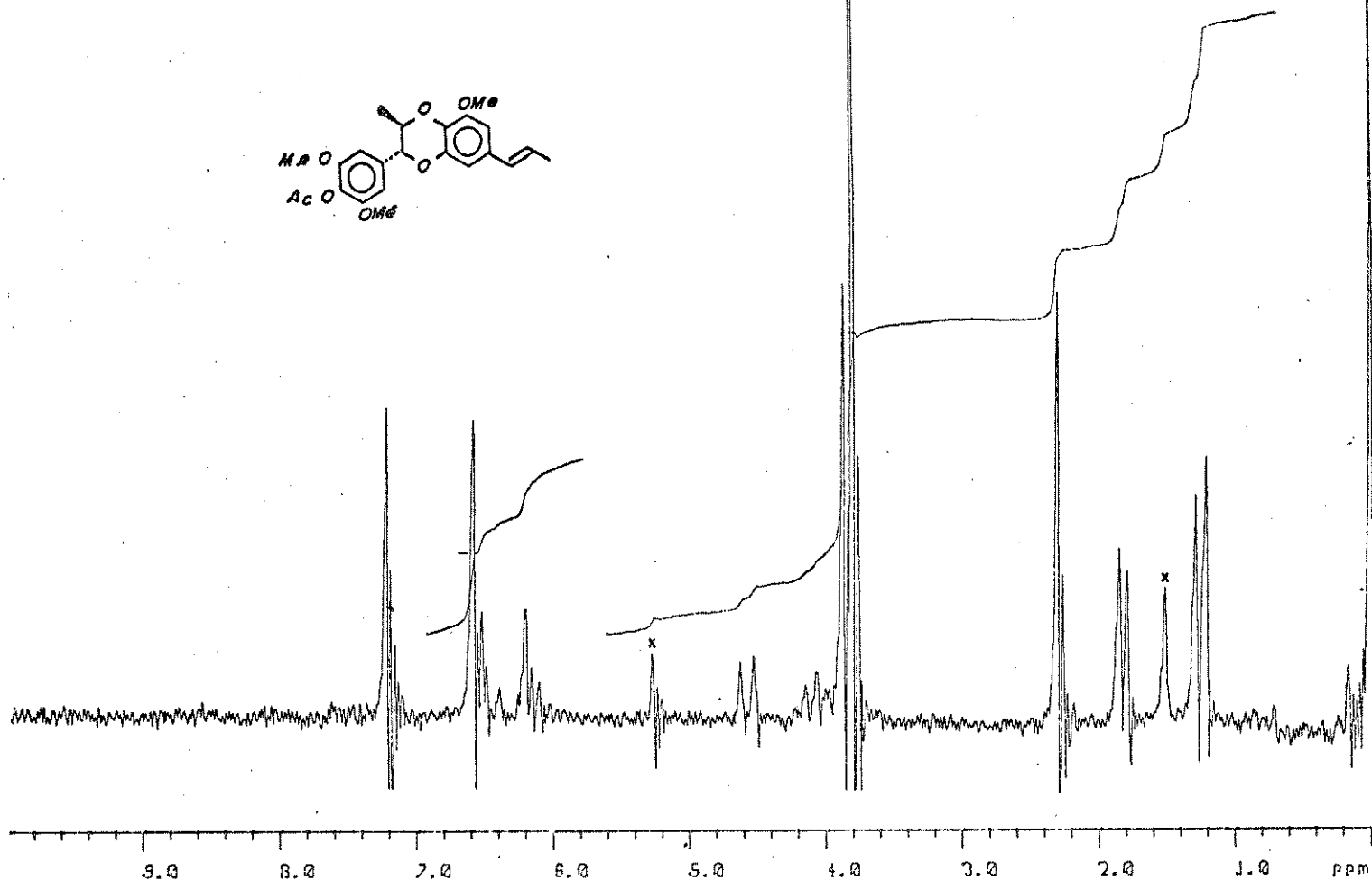
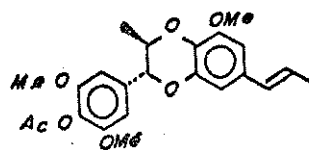
E-14 . EM . COMPOSTO 66



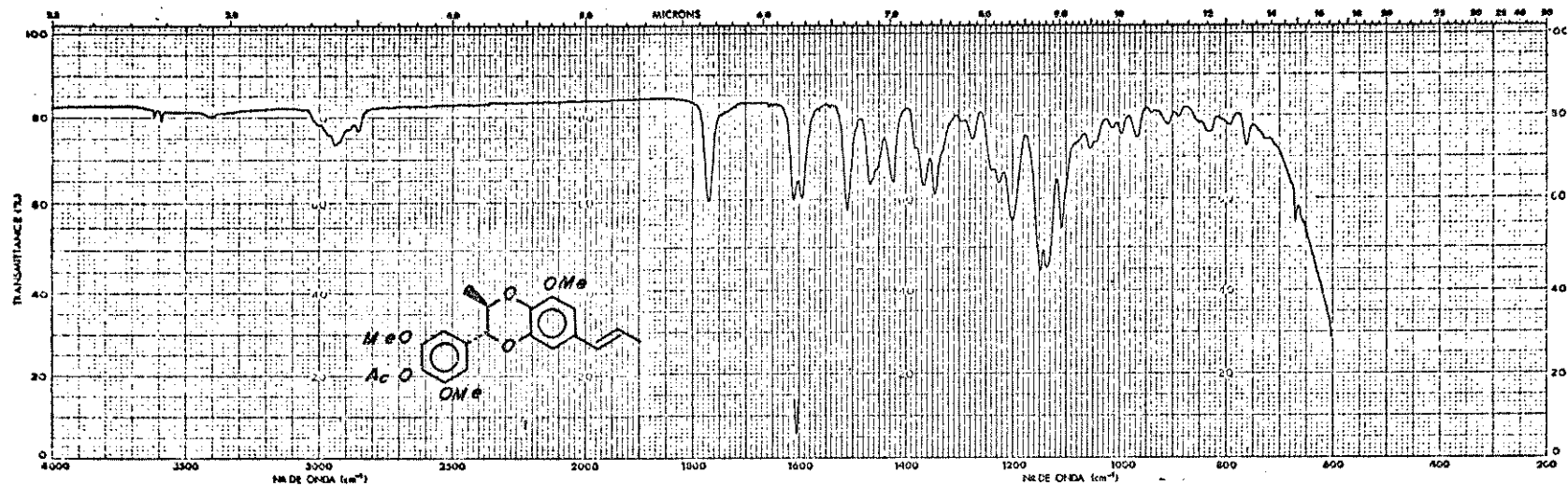
E - 15 . . RMN - ^1H . CDCl_3 . COMPOSTO 66



E - 16 · 1Y, FILME · COMPOSTO 66

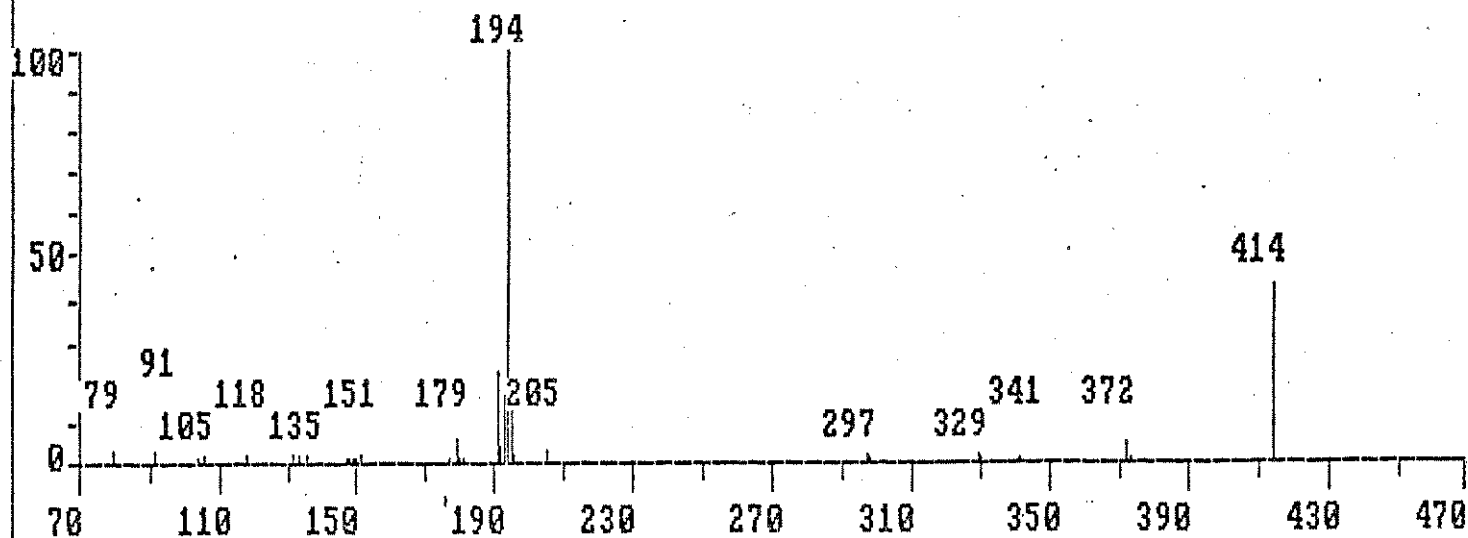


E-17 · RMN-¹H. CDCl₃ · COMPOSTO 66.

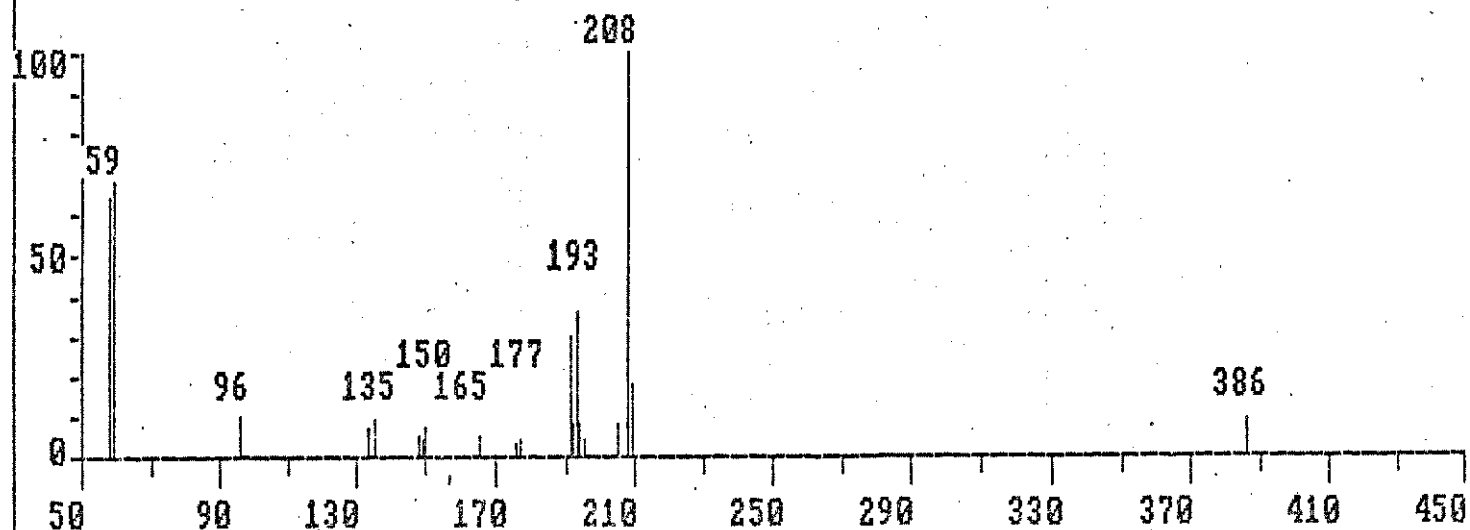


E-18 . IV. FILME . COMPOSTO 66a

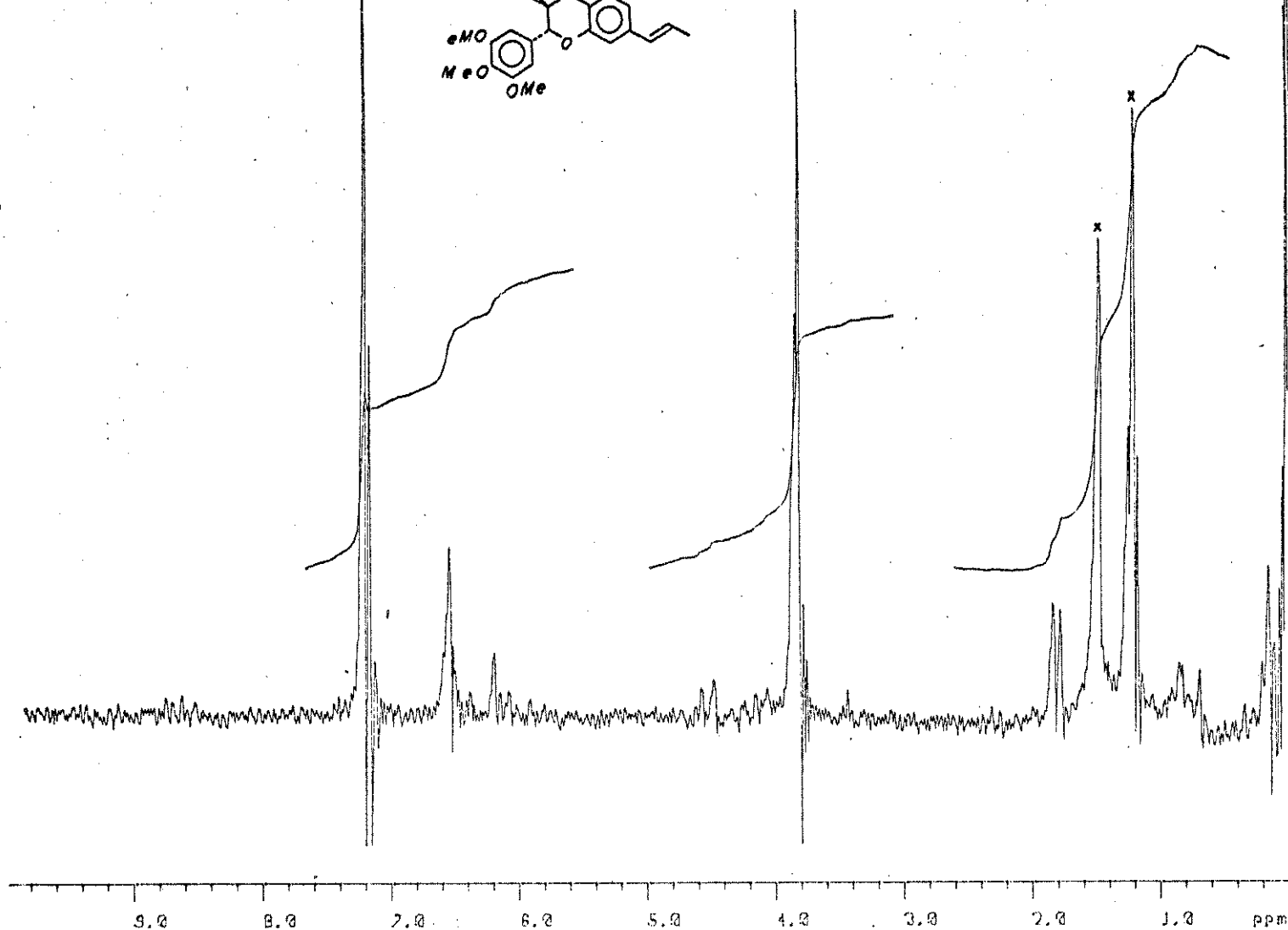
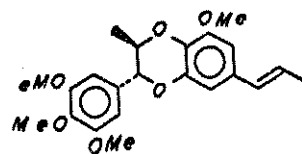
3-(4-acetoxi-3,5-dimetoxifenil)-2-metil-8-metoxi-6-E-propenil-1,4-benzodixano



3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-metil-8-metoxi-6-E-propenil-1,4-benzodioxano

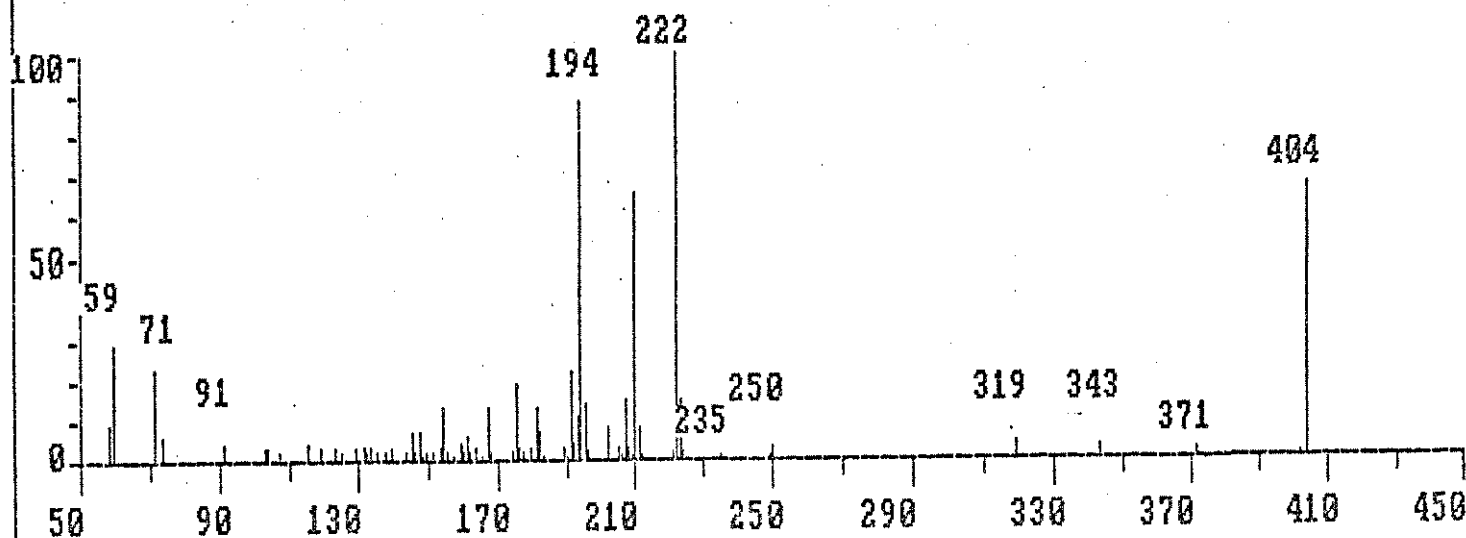


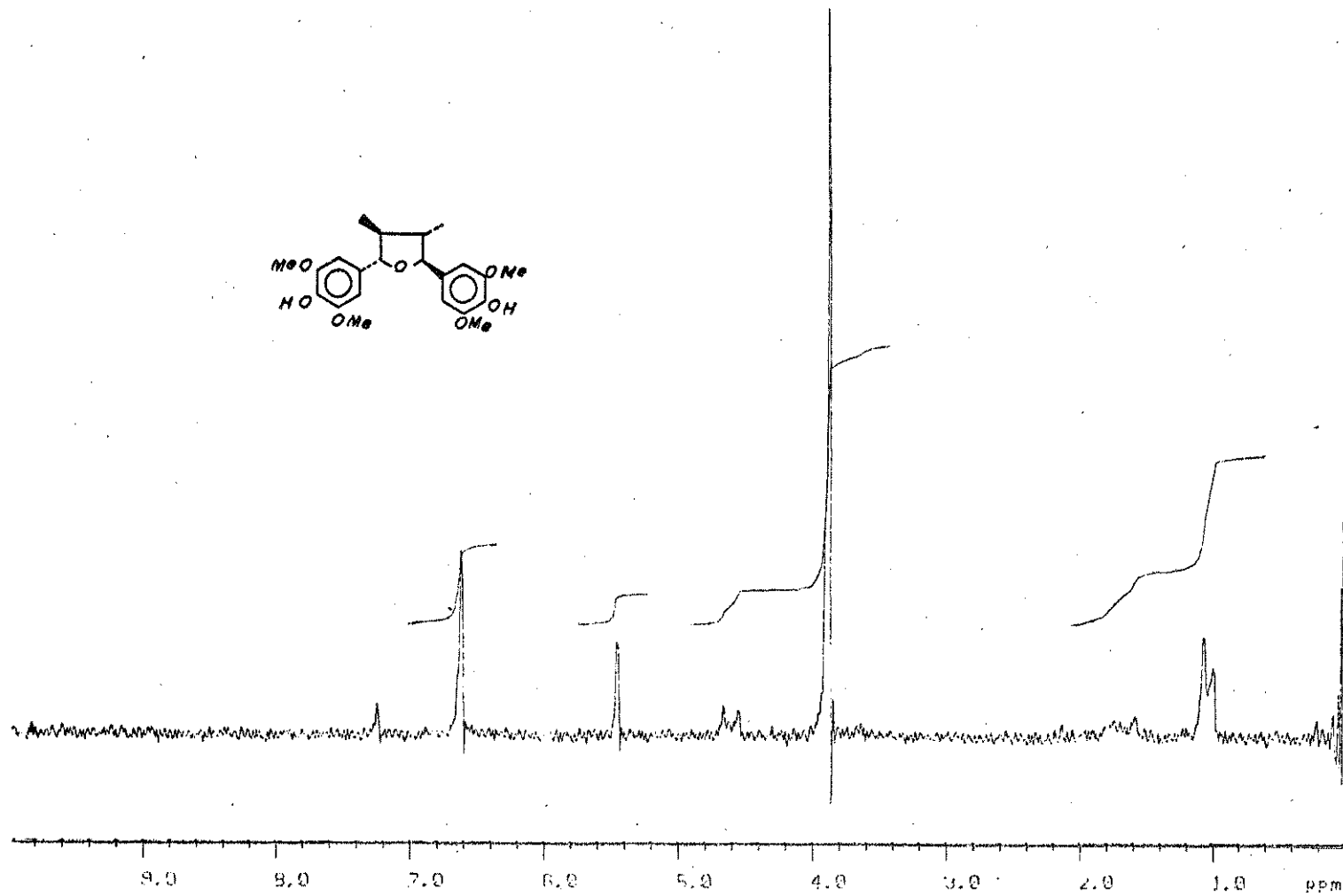
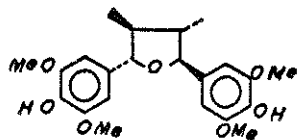
E-20 . EN . COMPOSTO 66b



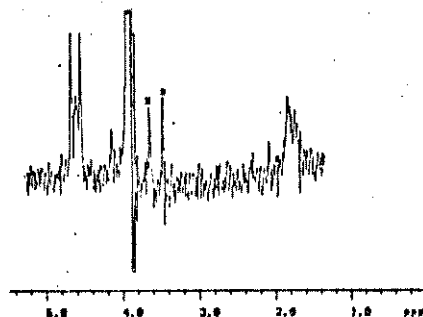
E-21 · RMN-¹H, CDCl₃ · COMPOSTO 66b

2,5-bis-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-3,4-dimetiltetraidrofurano

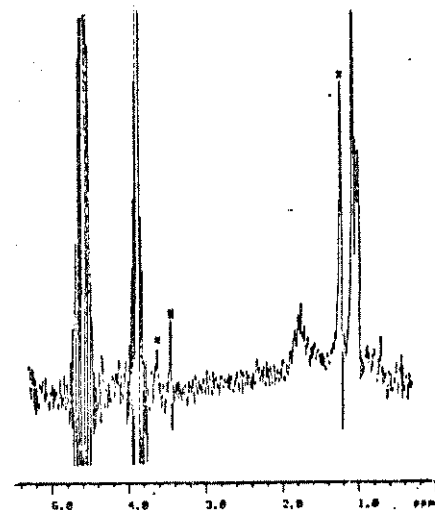




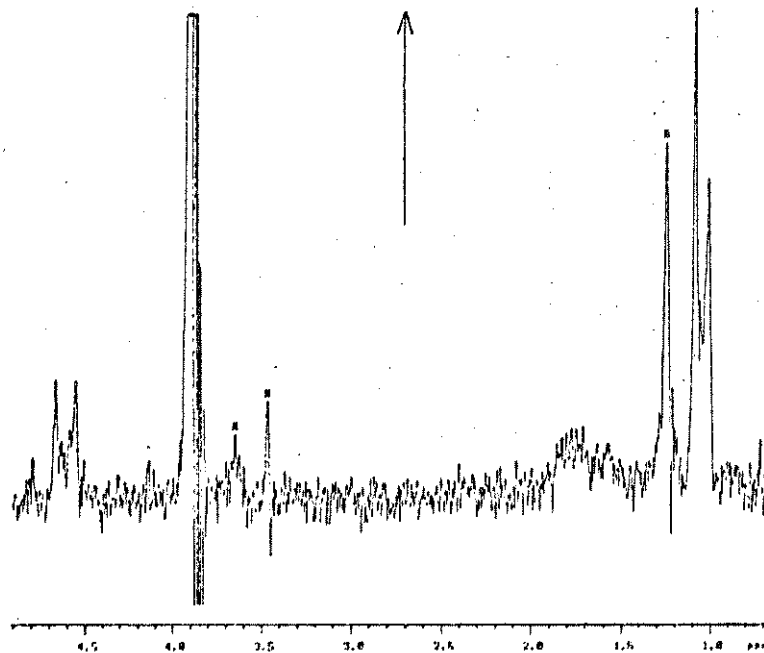
E - 23 · RMN - ^1H , CDCl_3 · COMPOSTO 133



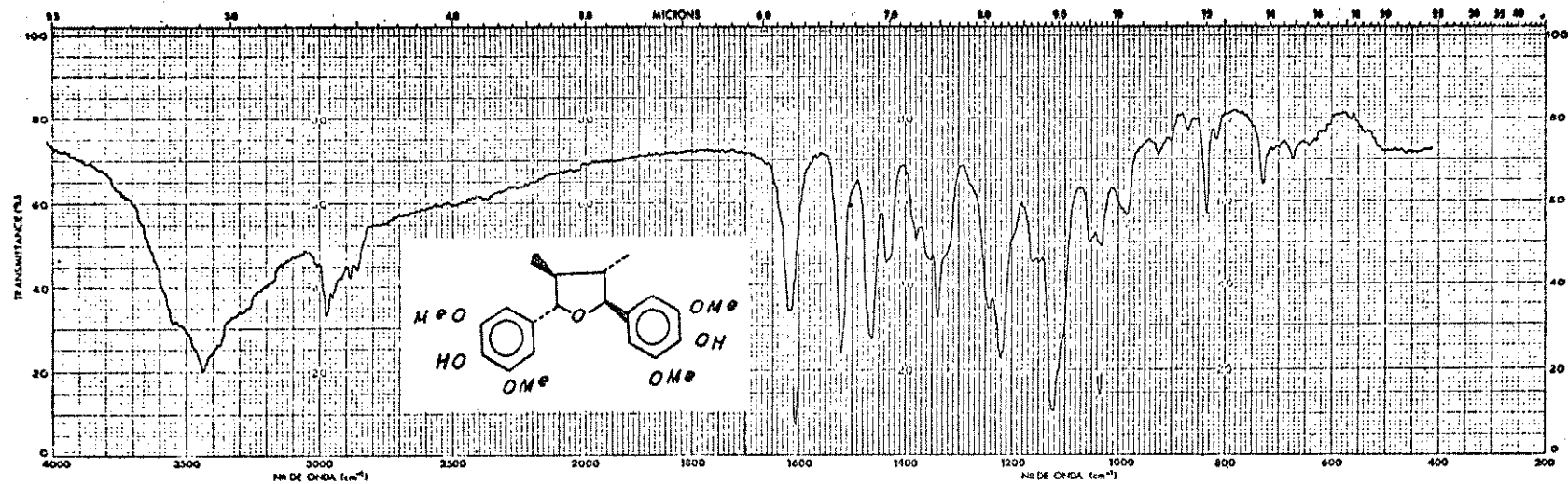
irradiação a
1,0 ppm



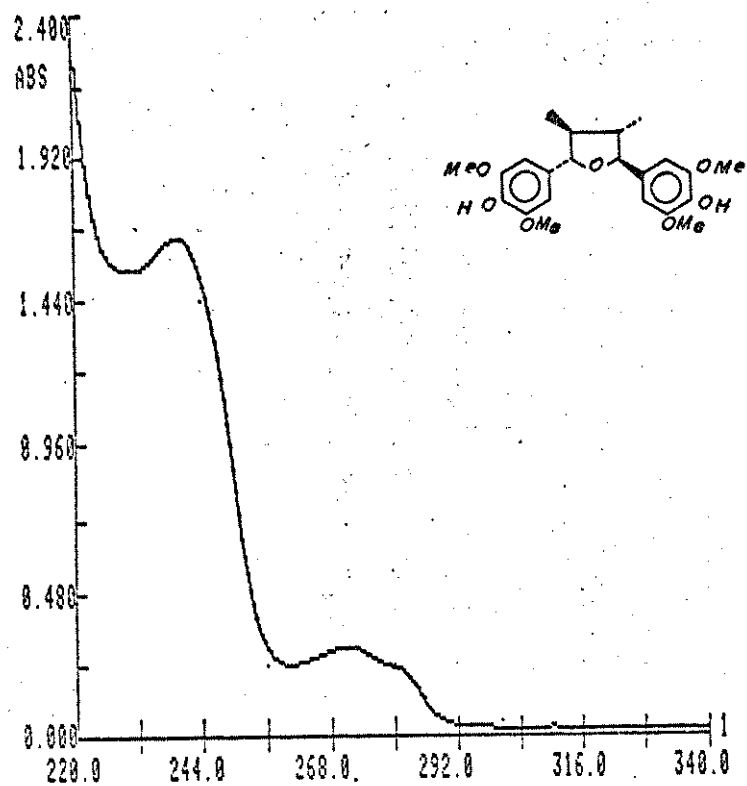
irradiação a
4,6 ppm



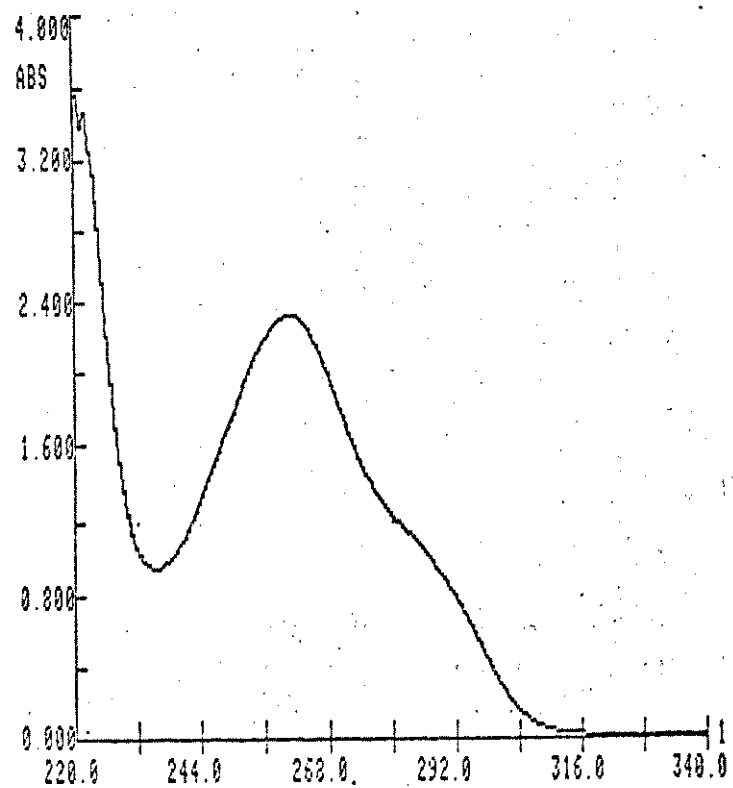
irradiação a
1,8 ppm



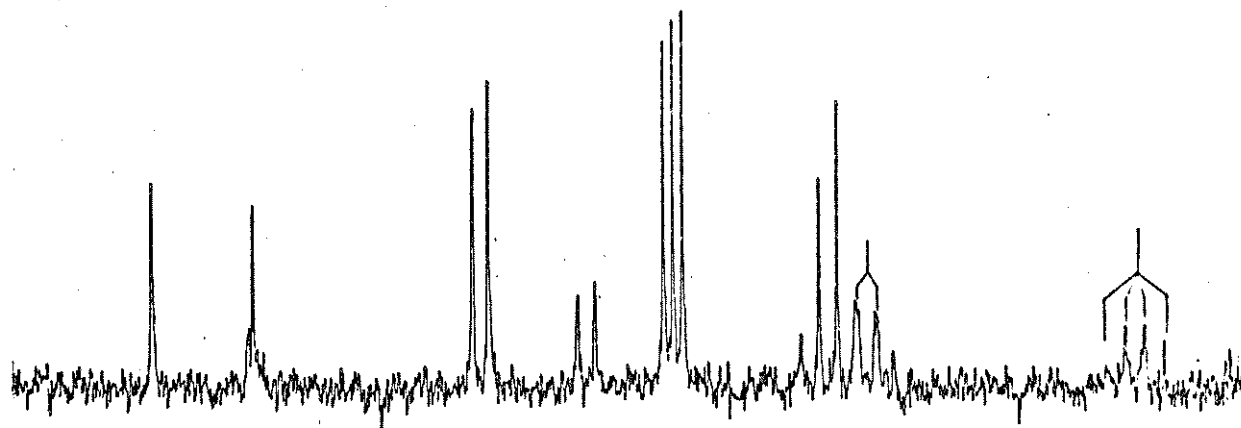
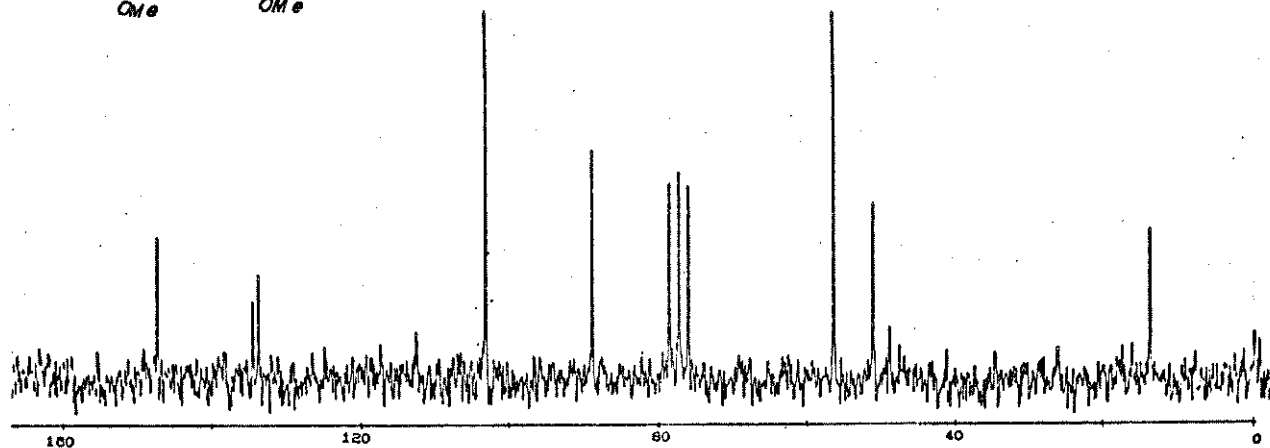
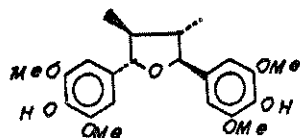
E - 24 . IV, KBr . COMPOSTO 133



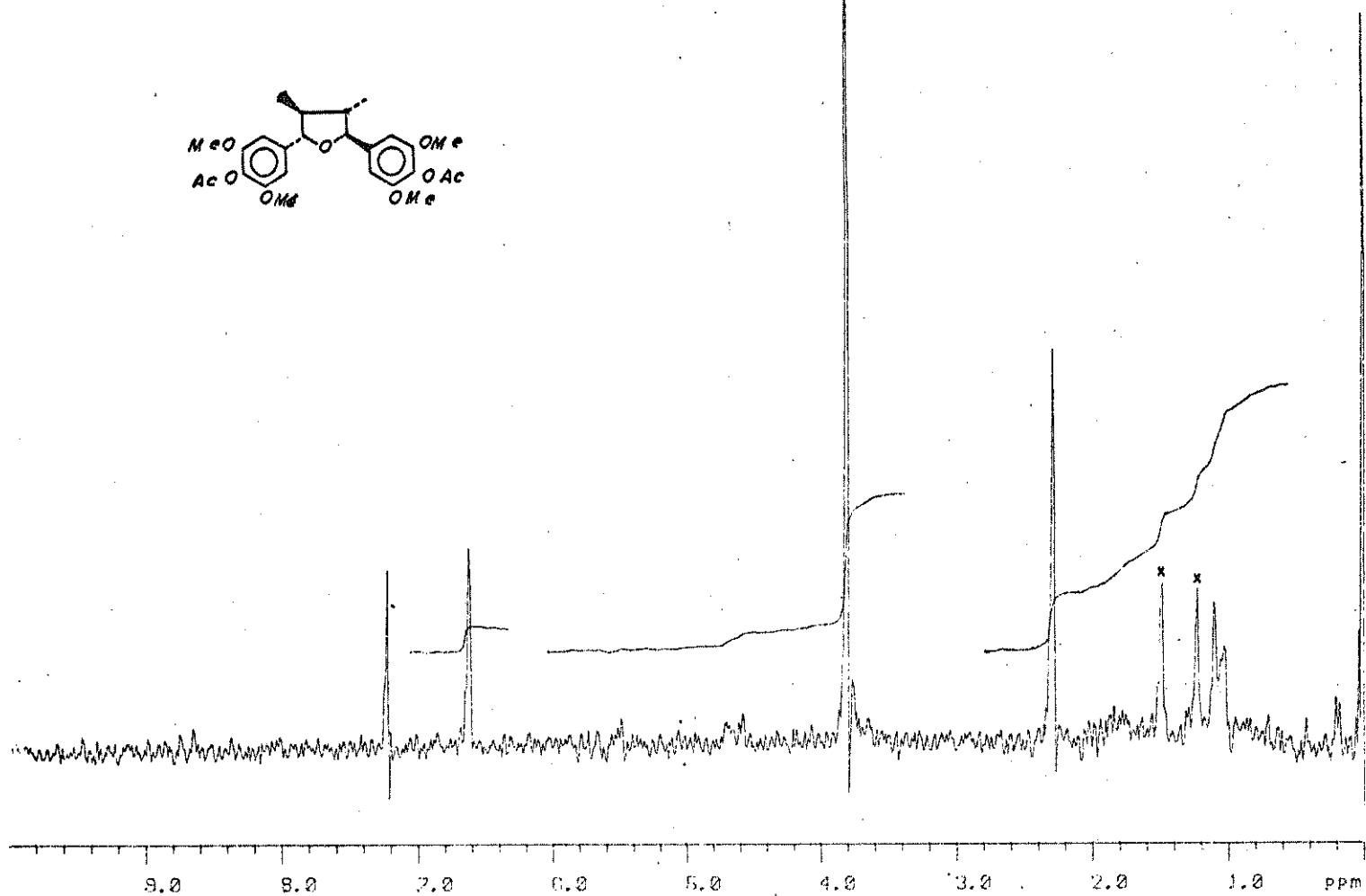
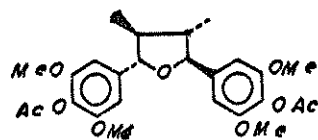
E-25a · UV, METANOL · COMPOSTO 133



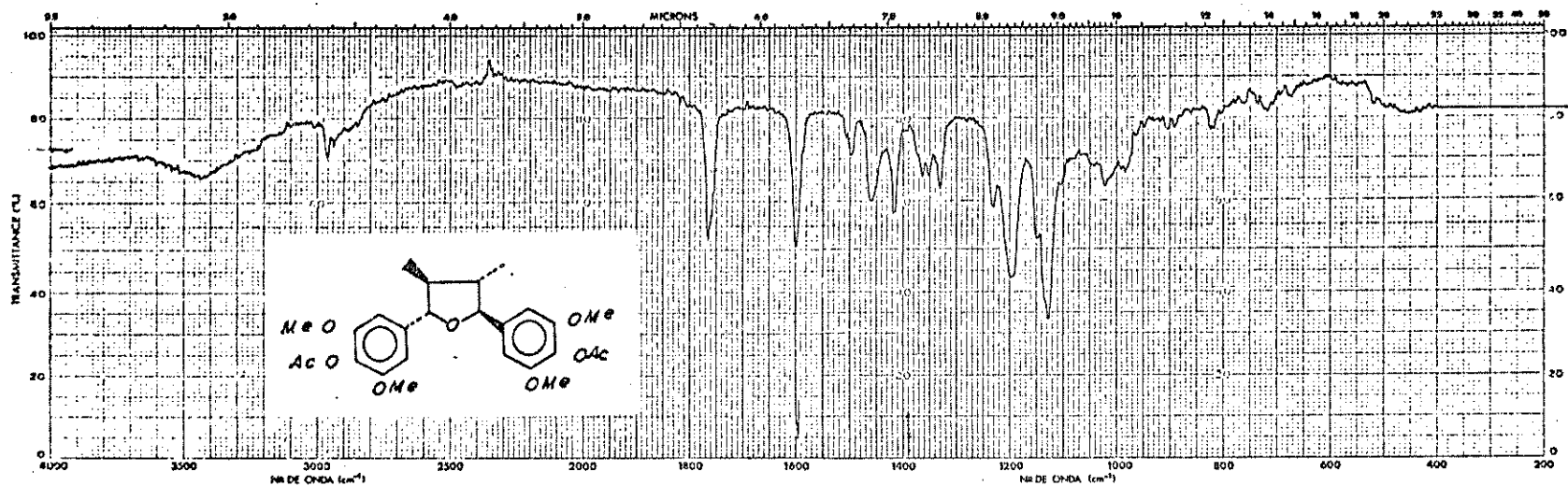
E-25b · UV, METANOL + NaOH · COMPOSTO 133



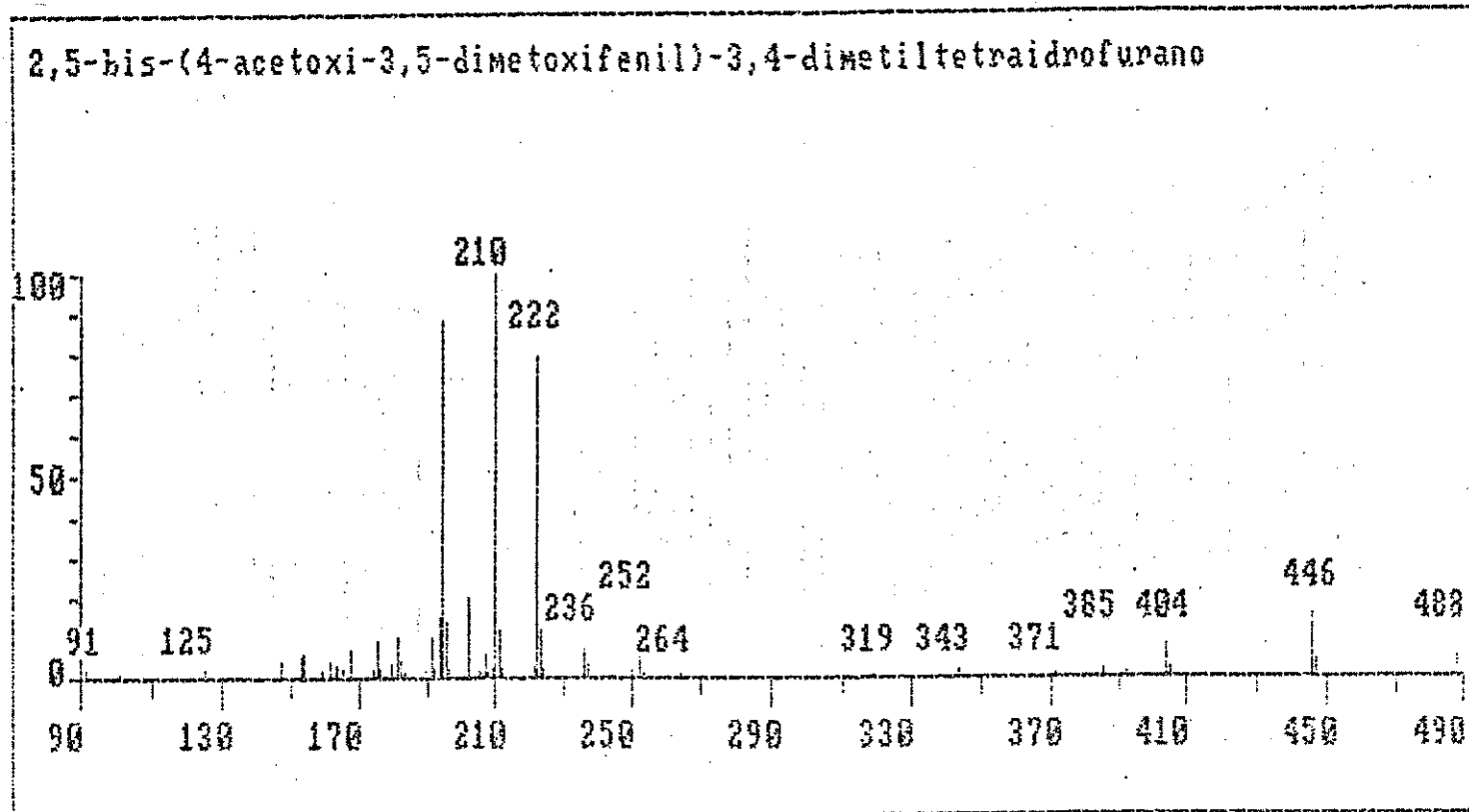
E - 26 . RMN-¹³C . CDCl₃ . COMPOSTO 133



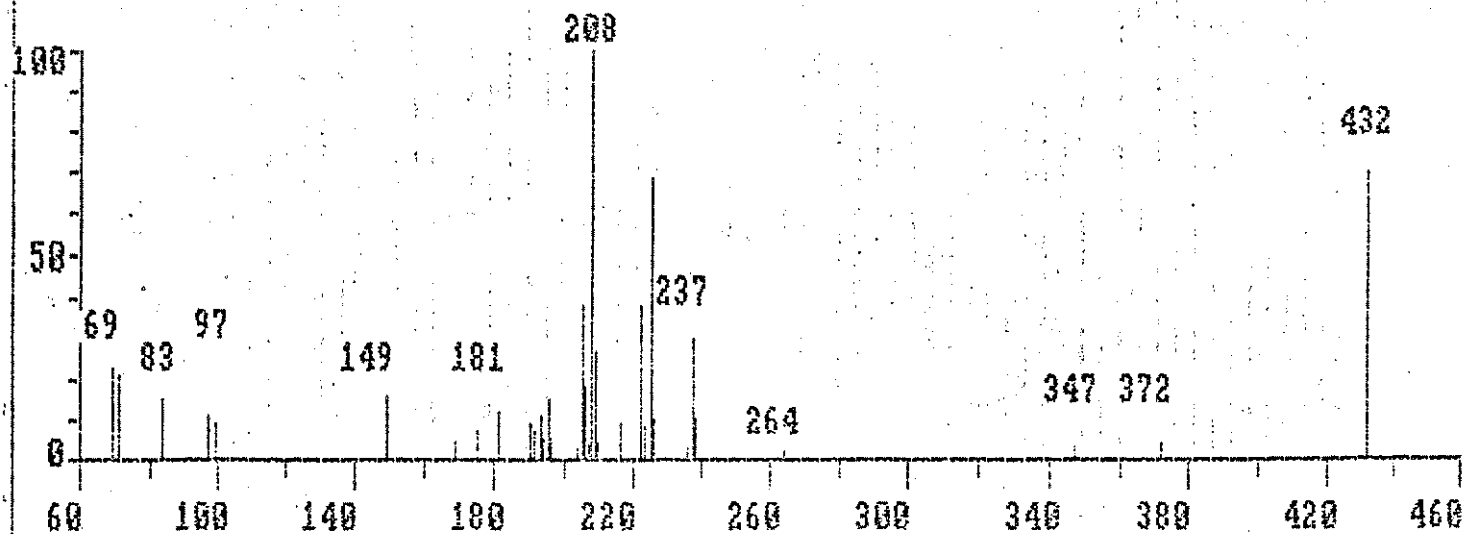
E - 27 . RMN-¹H . CDCl₃ . COMPDSTO 133 .

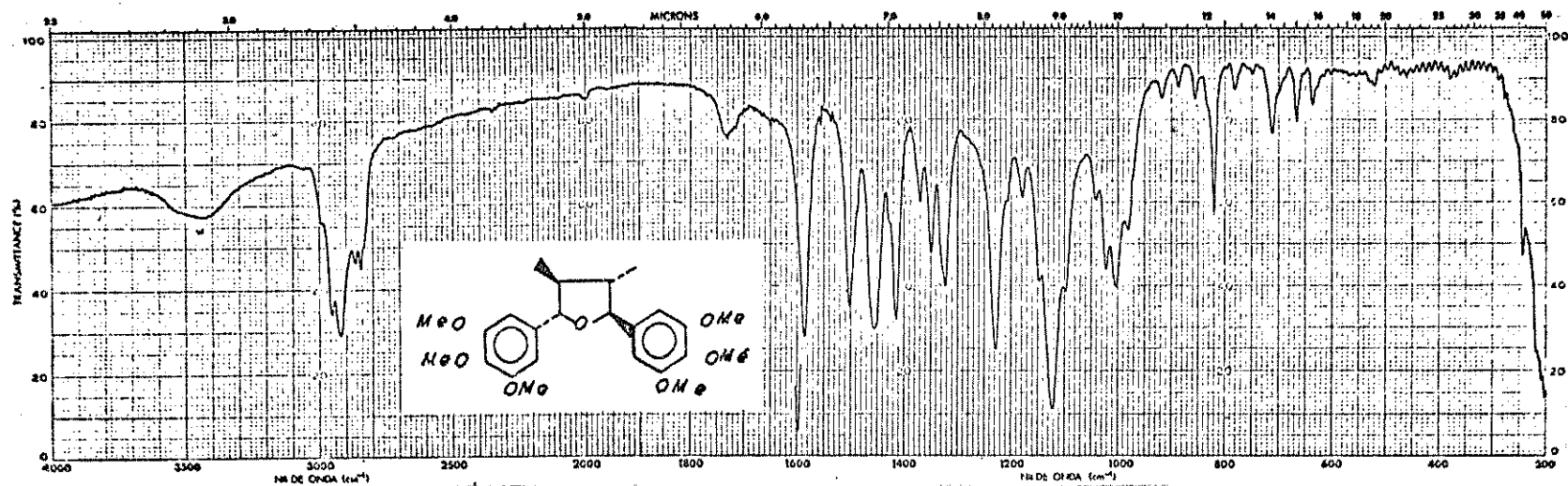


E - 28 . IV . KBr . COMPOSTO 133 .

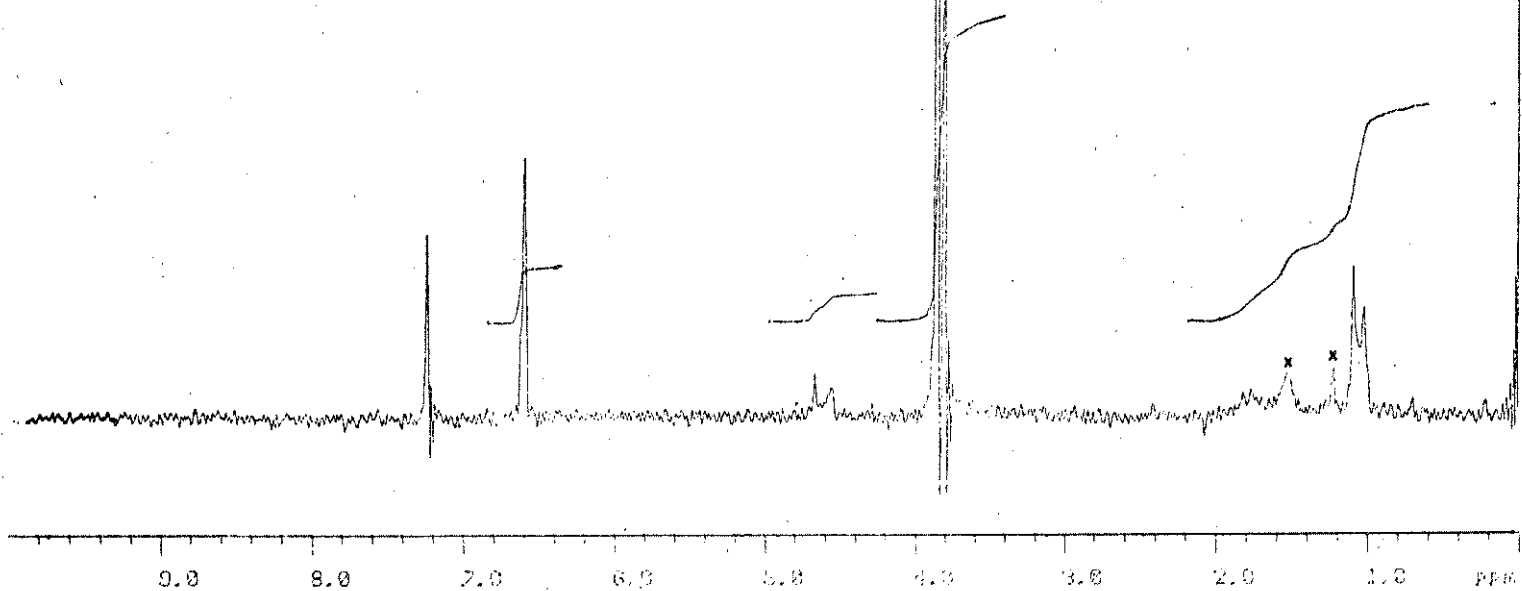
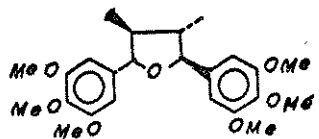


2,5-bis-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dimetiltetraidrofurano

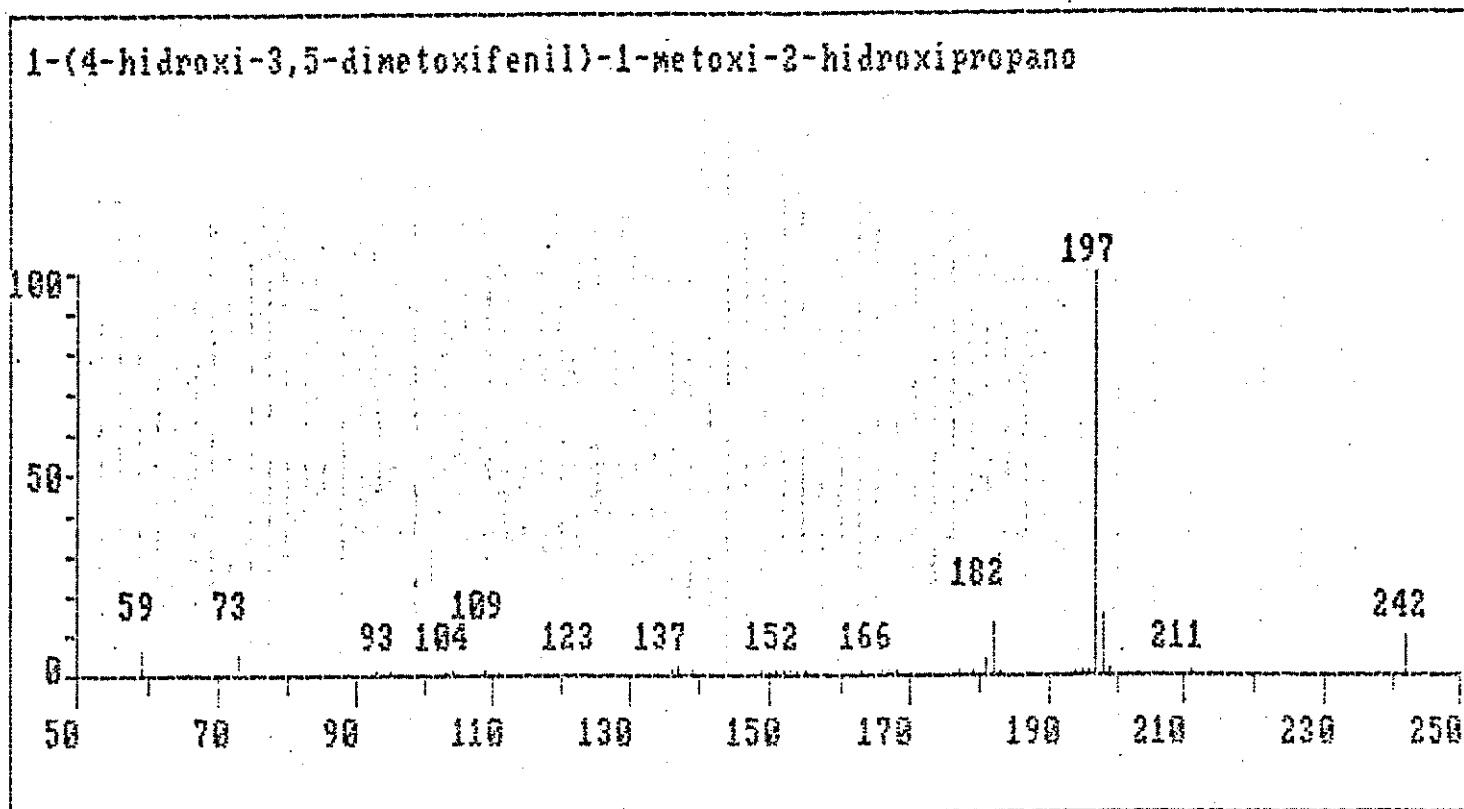


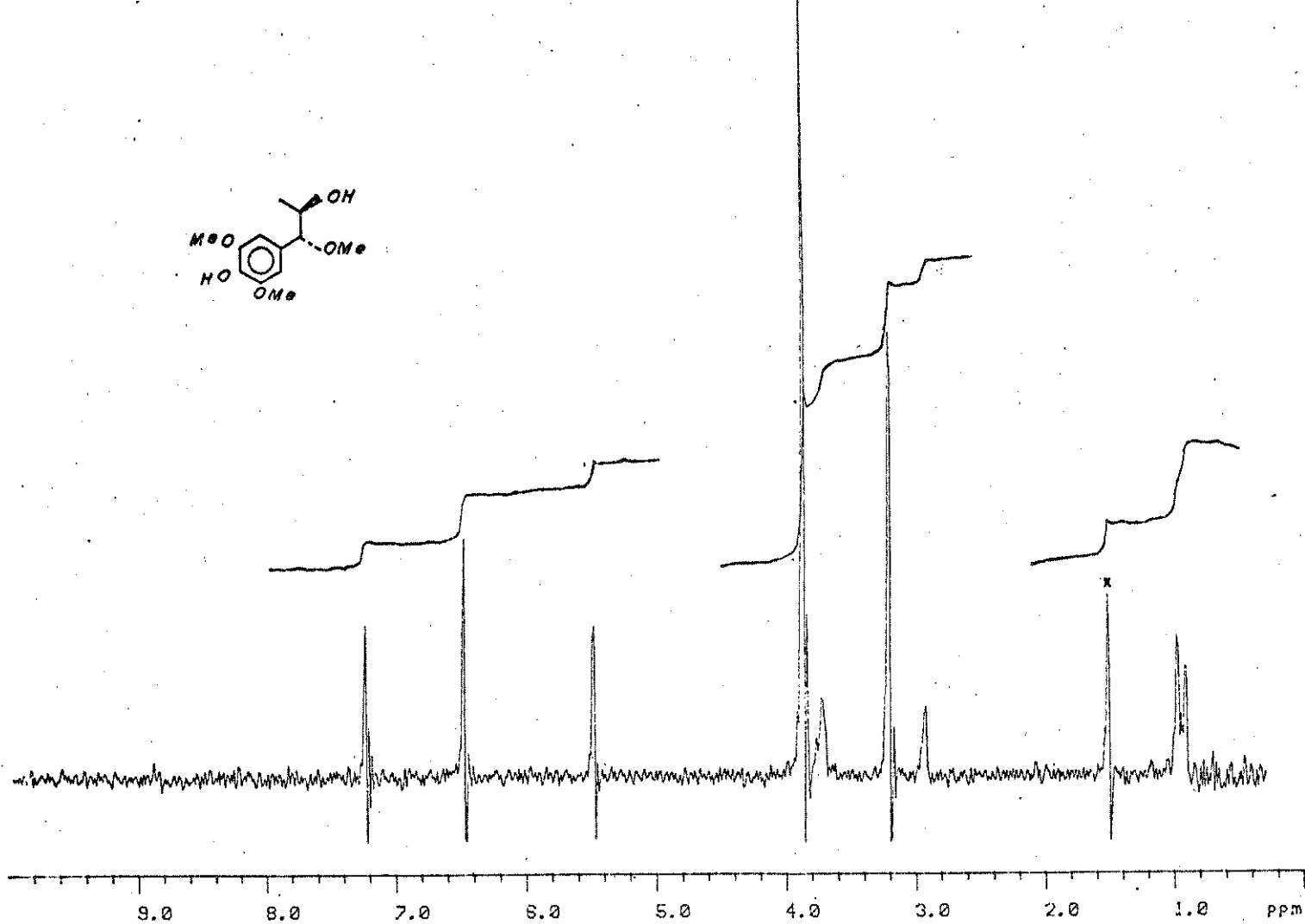
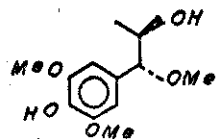


E - 31 • IV, KBr • COMPOSTO 133 b

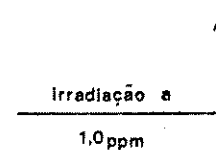
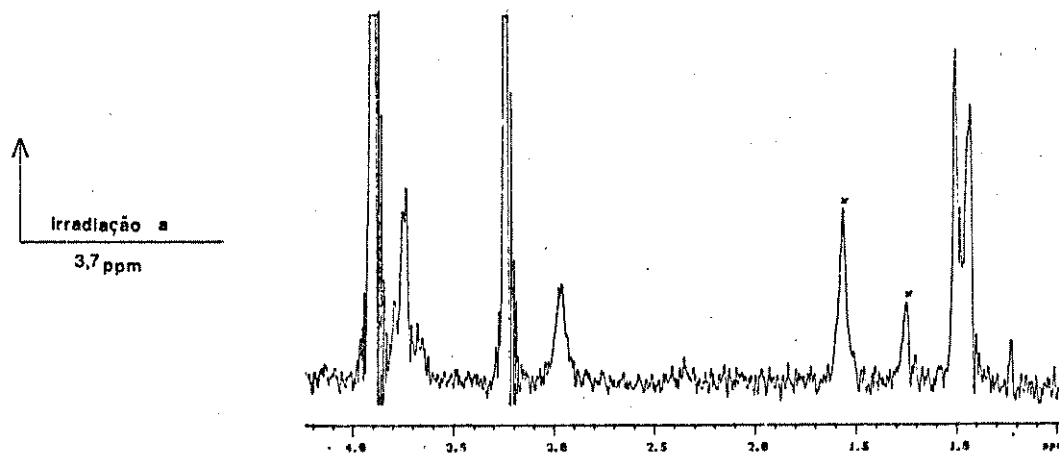
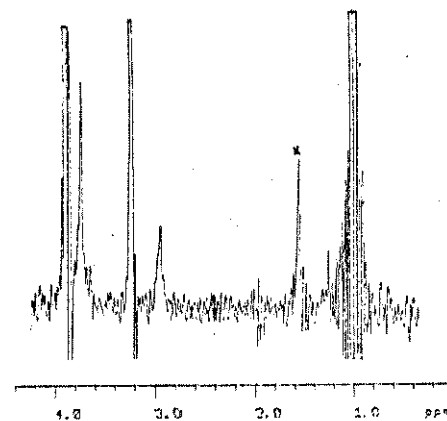
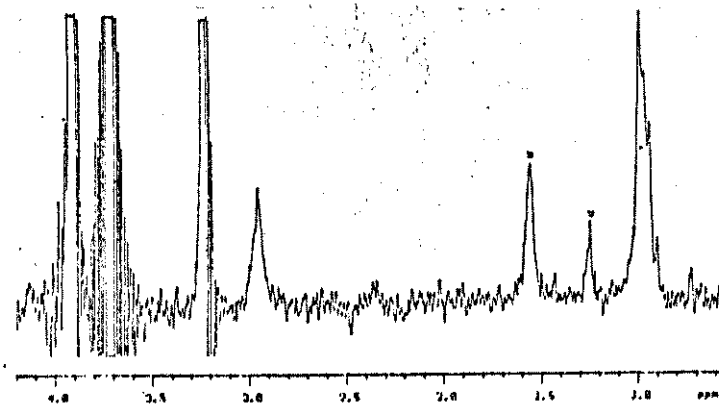


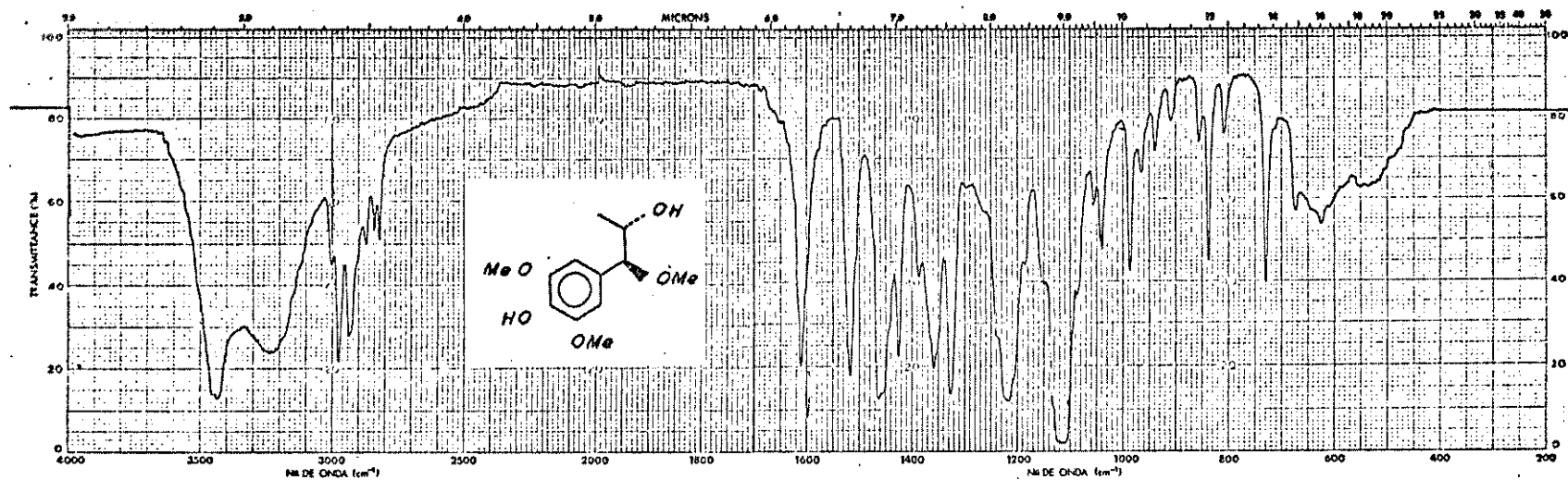
E - 32 • RMN - ^1H , CDCl_3 • COMPOSTO 133 b



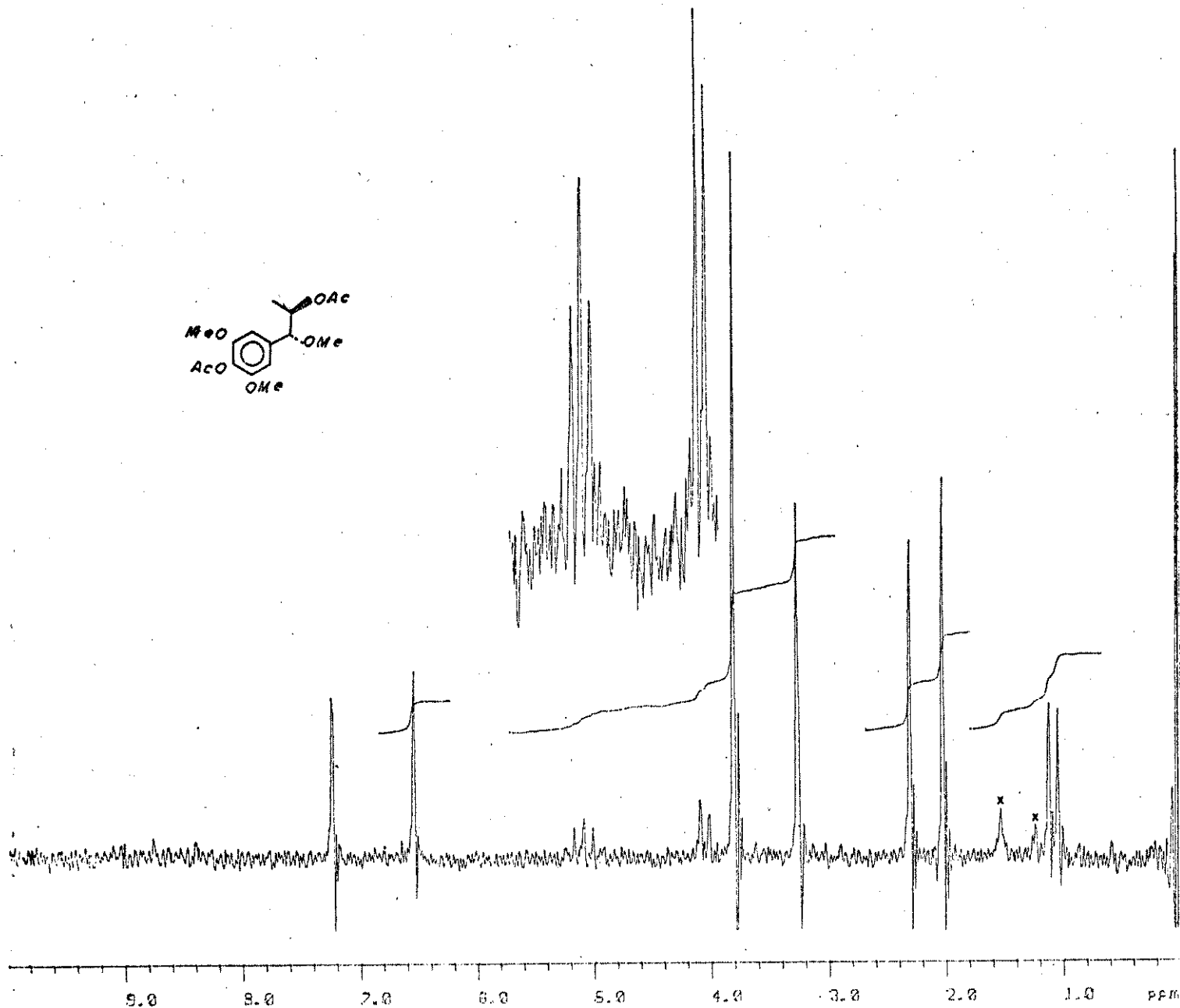
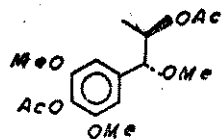


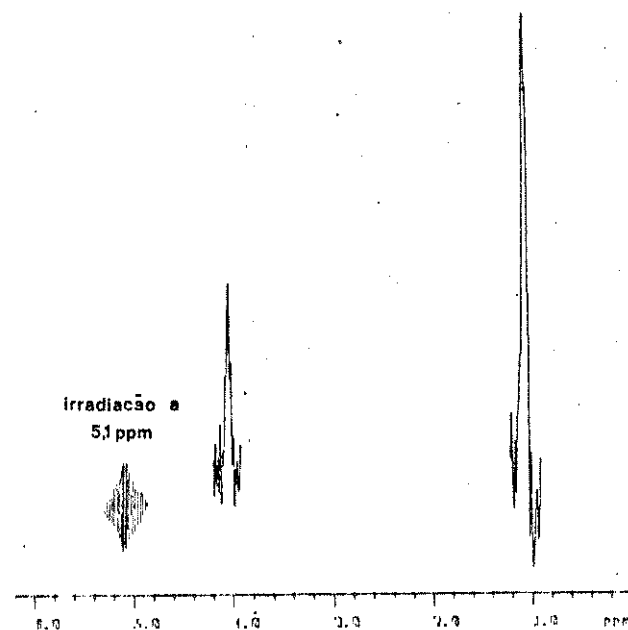
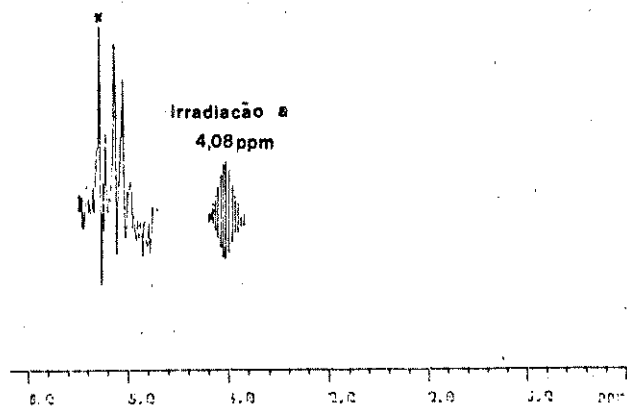
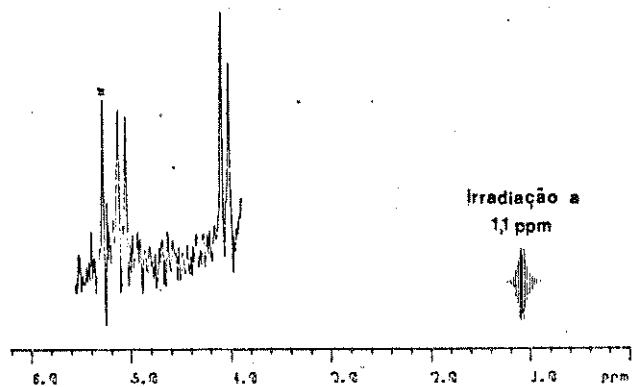
E - 34 · RMN - ^1H , CDCl_3 · COMPOSTO 134

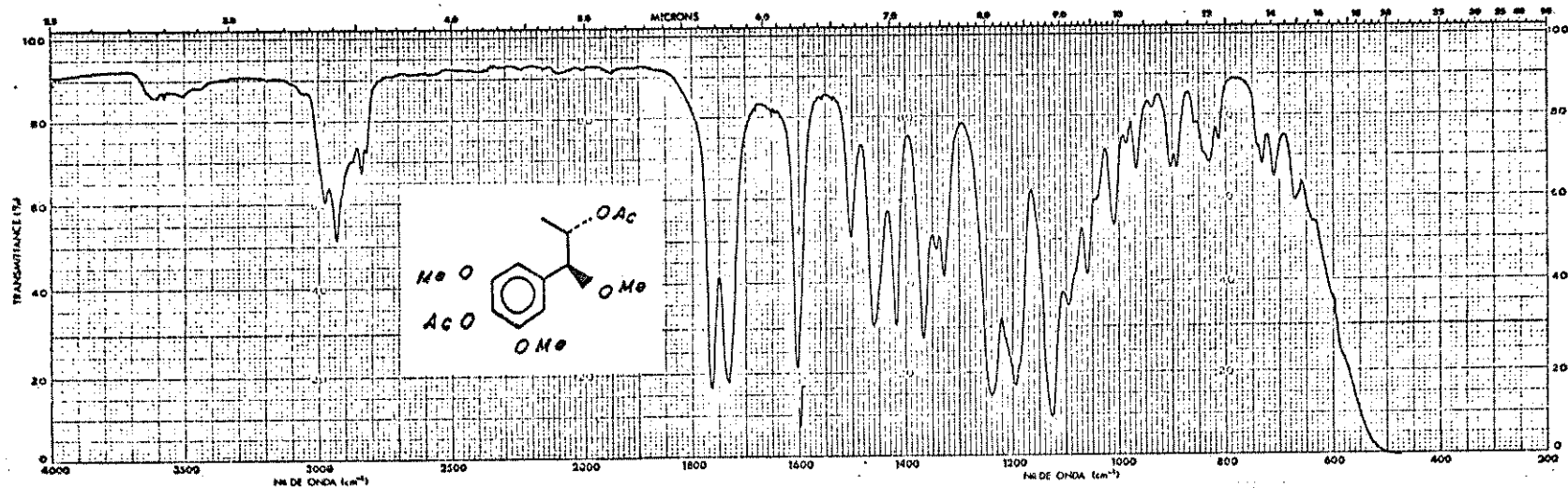




E - 35 . IV . KBr . COMPOSTO 134

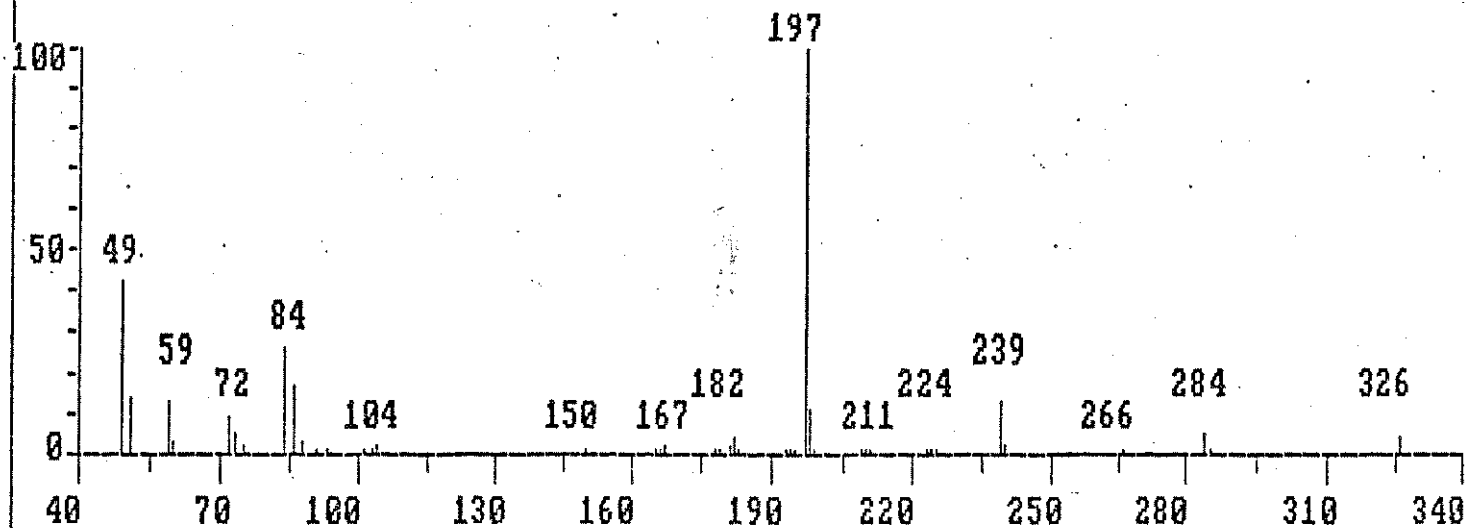


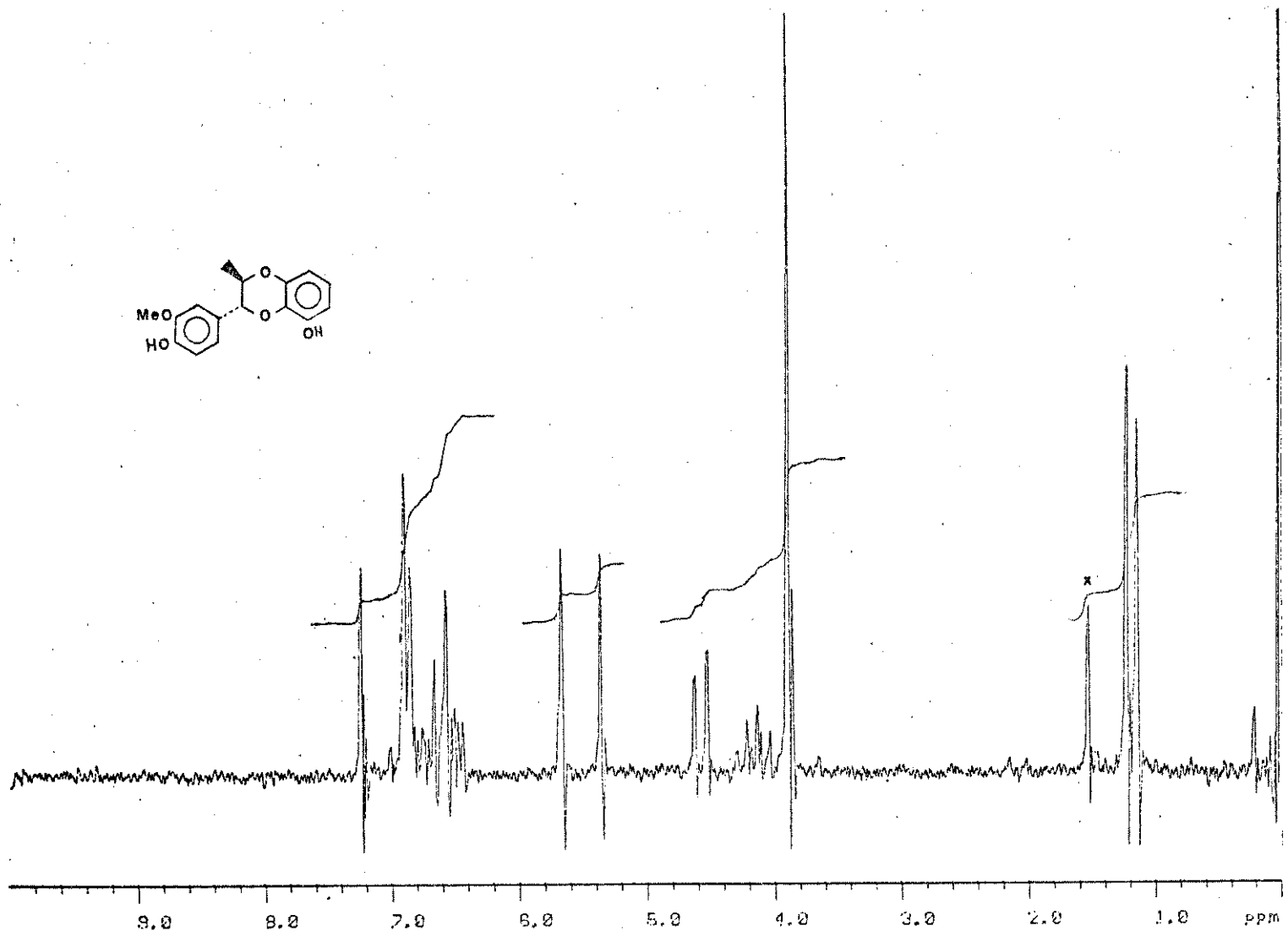
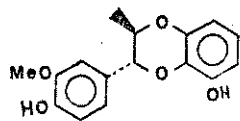




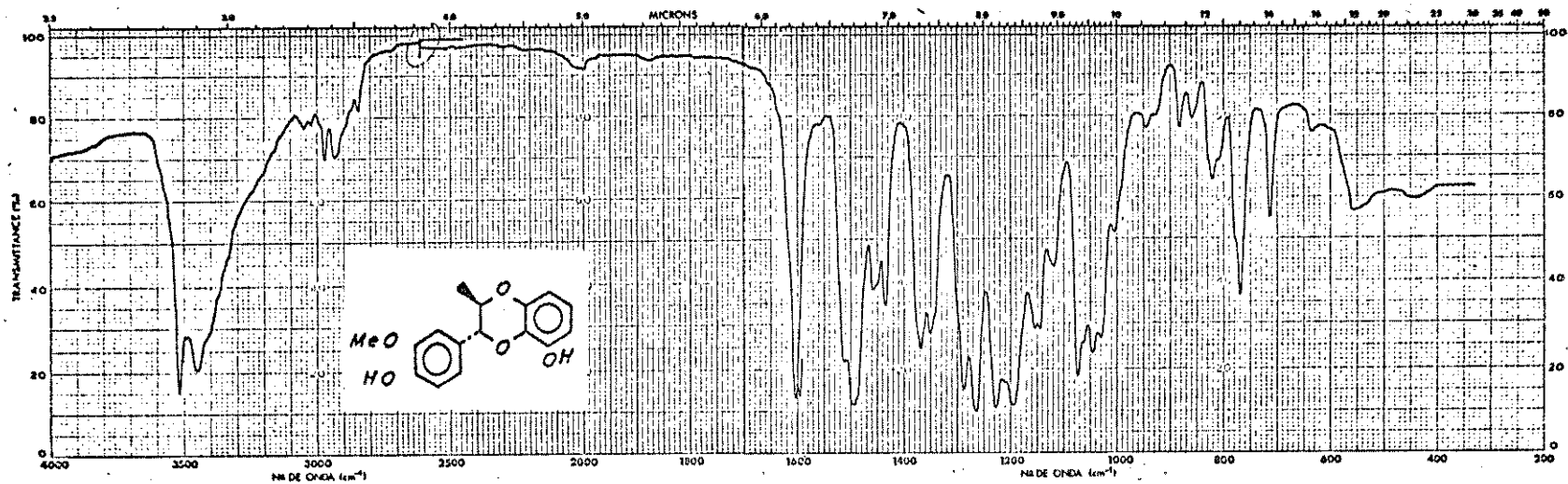
E - 37 · IV. FILME · COMPOSTO 134.

1-(4-acetoxi-3,5-dimetoxifenil)-1-metoxi-2-acetoxipropano

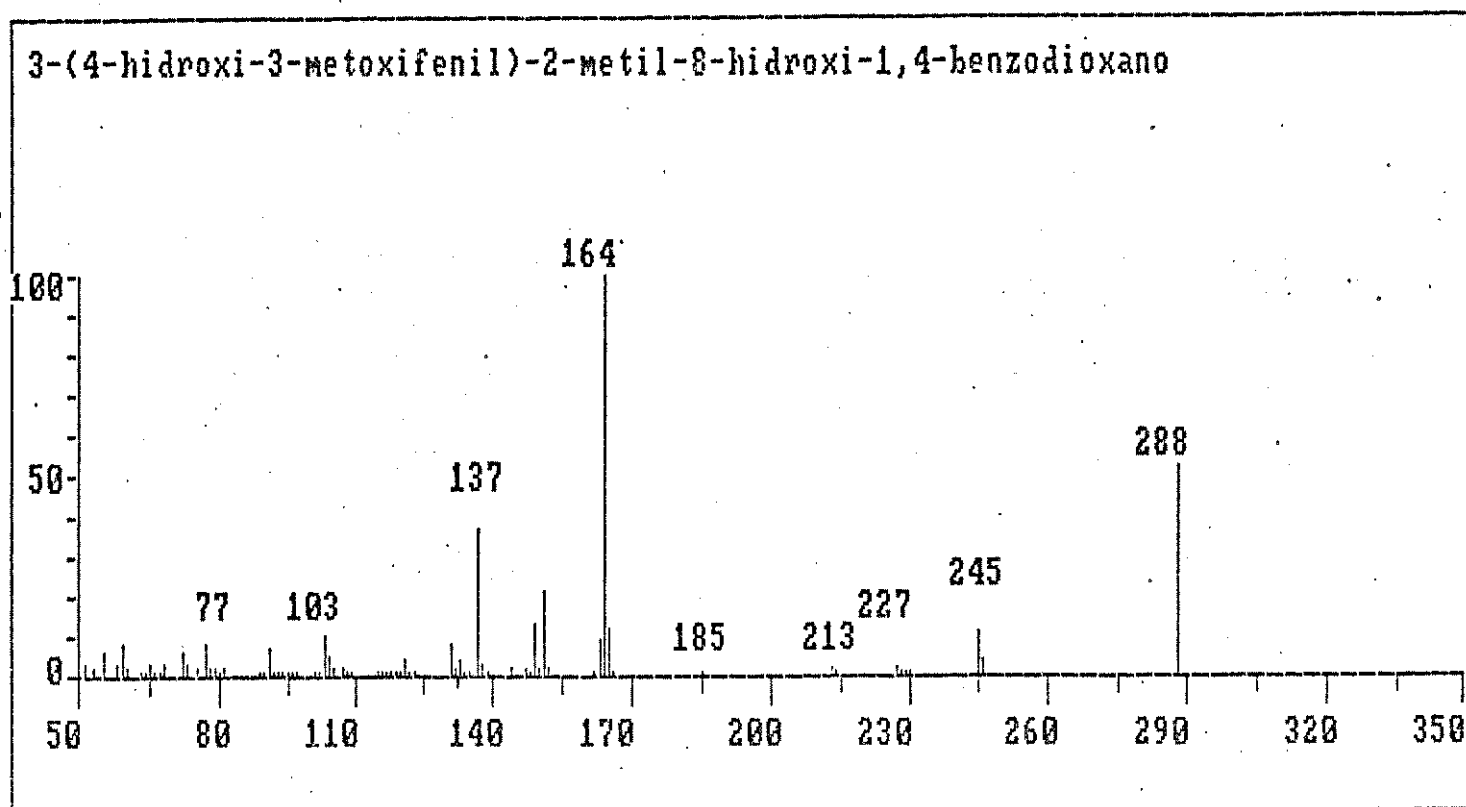




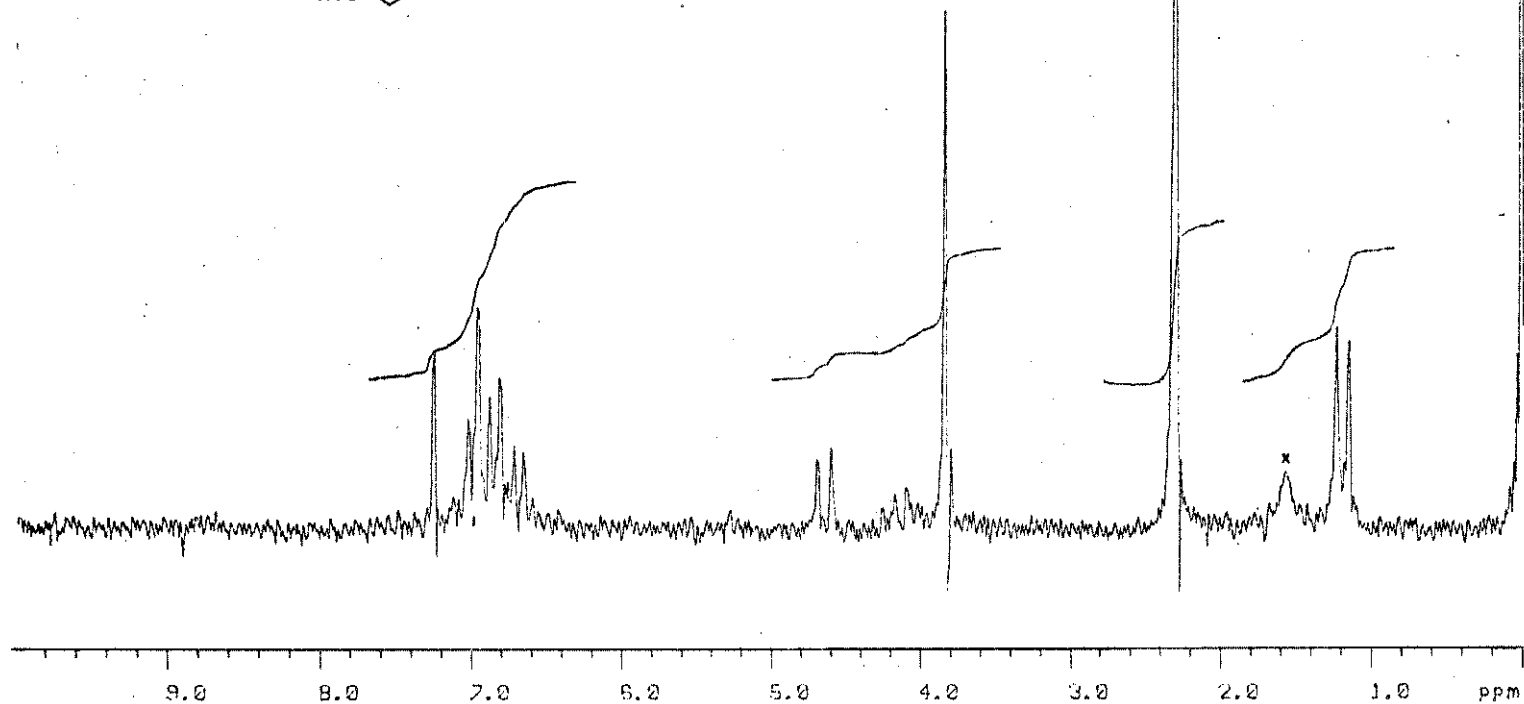
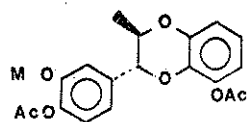
E - 39 . RMN - ^1H . CDCl_3 . COMPOSTO 173



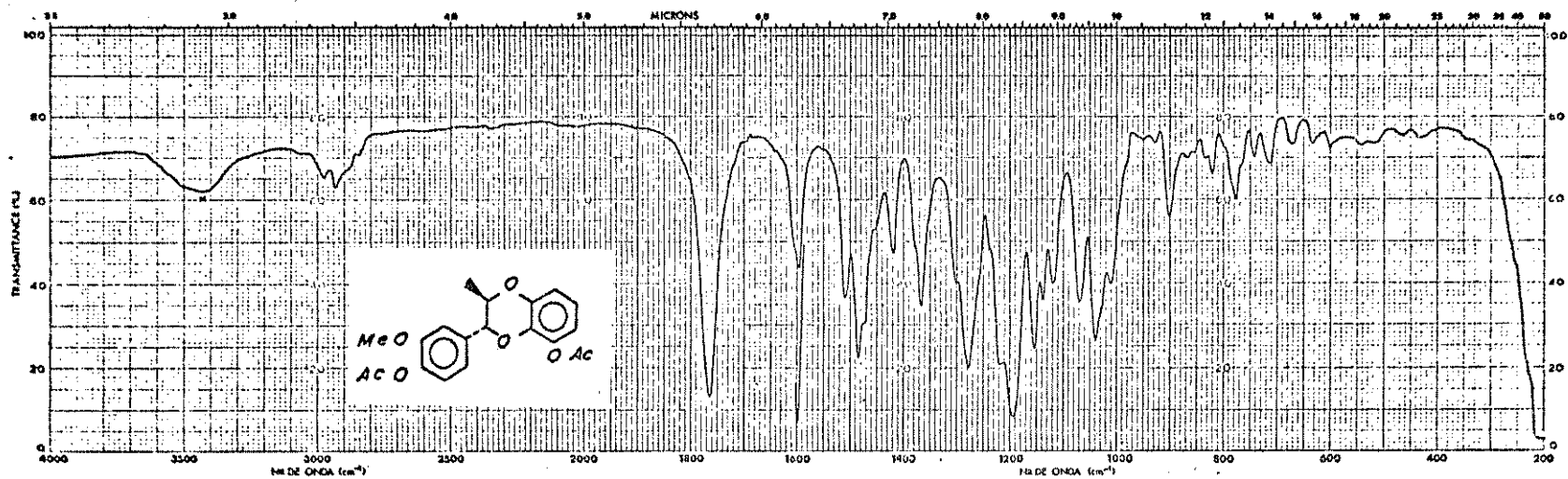
E - 40 · IV, KBr · COMPOSTO 173



E - 41 . EN . COMPOSTO 173

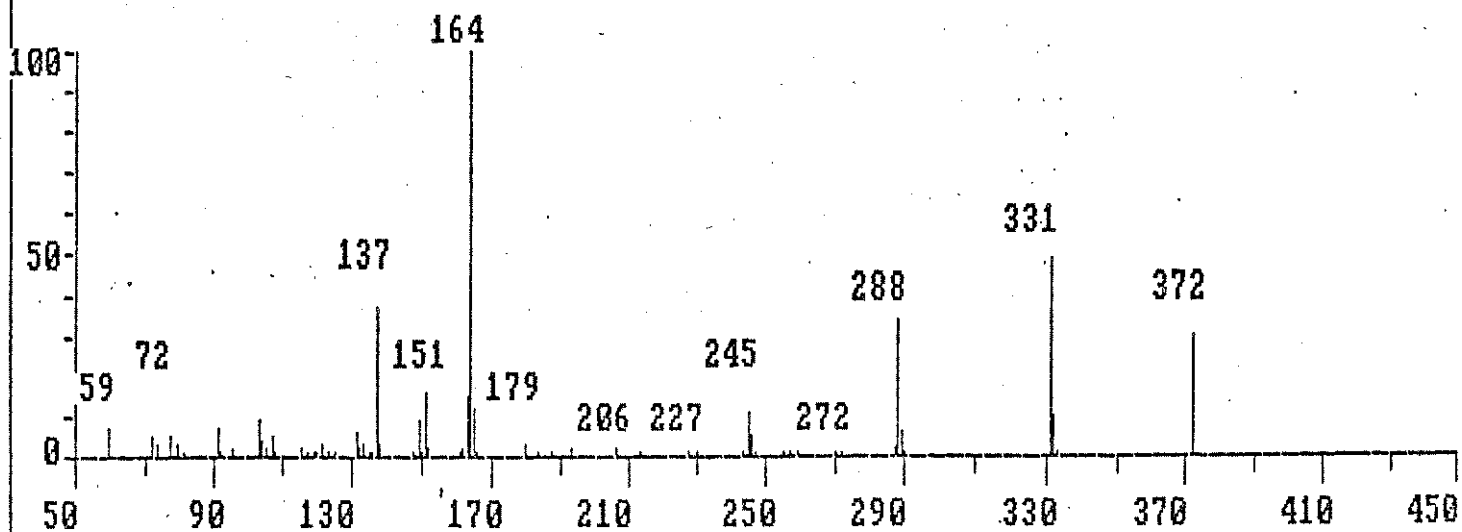


E - 42 • RMN - ^1H , CDCl₃ • COMPOSTO 174

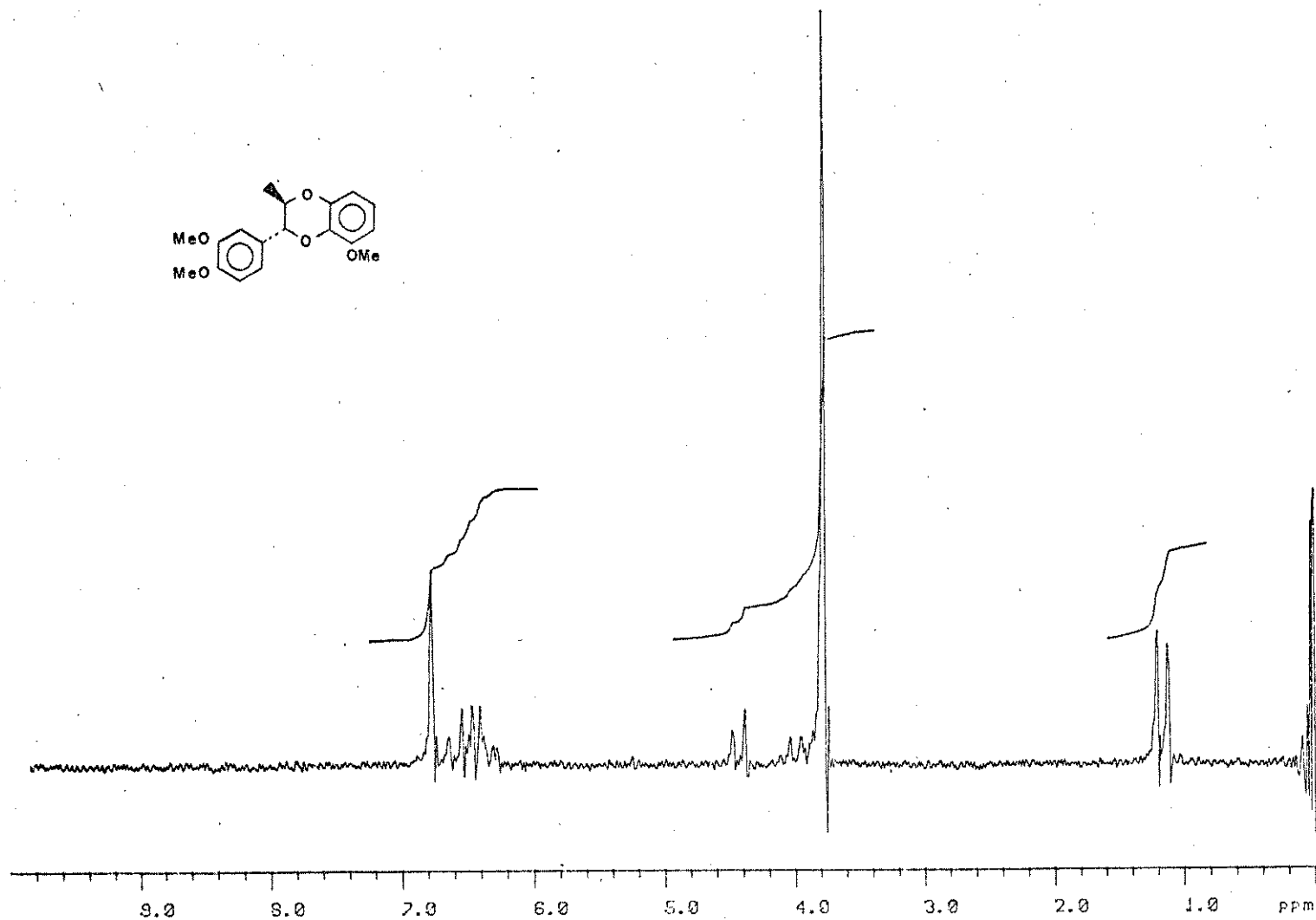
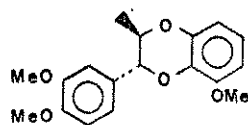


E - 43 . IV, KBr . COMPOSTO 174

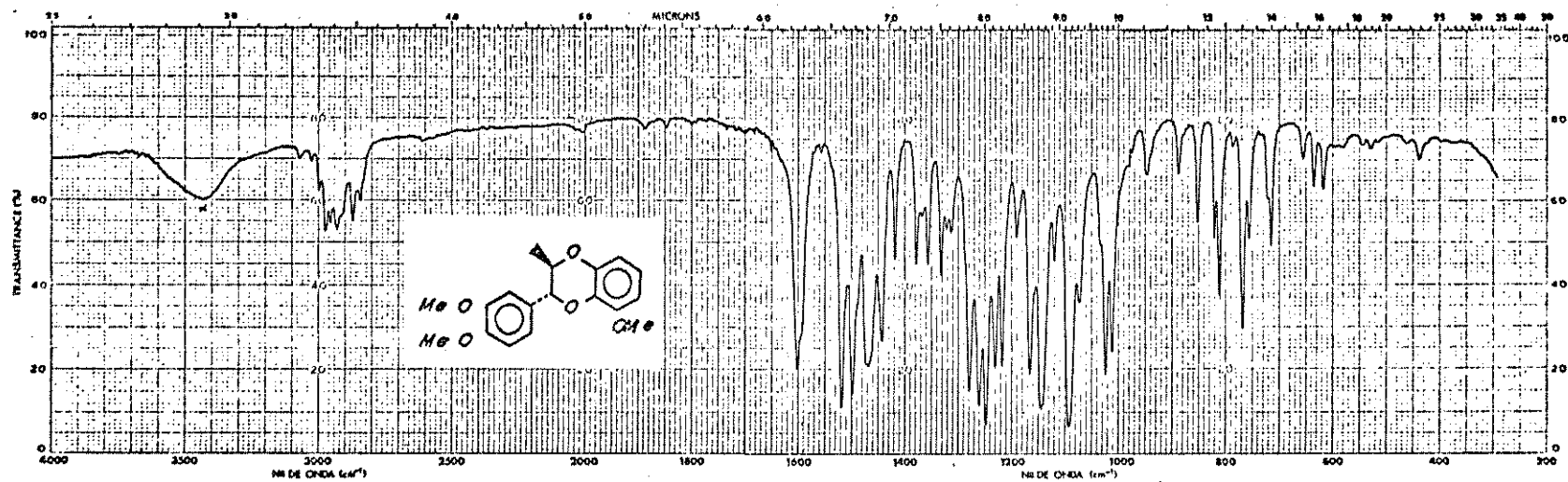
3-(4-acetoxi-3-metoxifenil)-2-metil-8-acetoxi -1,4-benzodioxano



E - 44 . EM . COMPOSTO 174

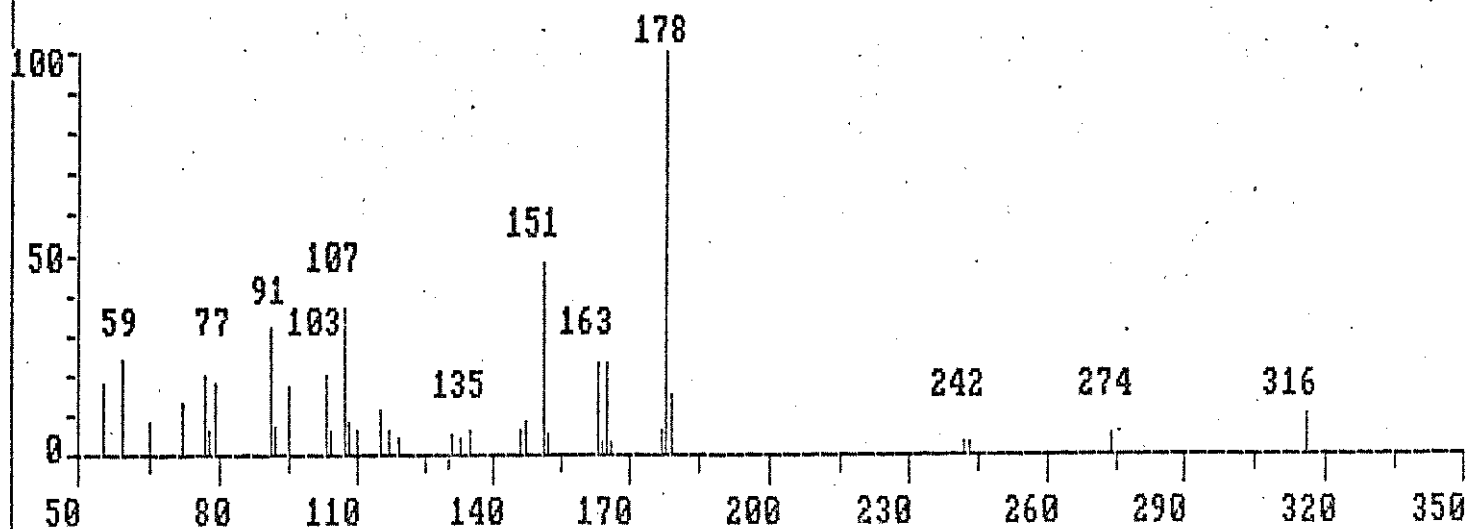


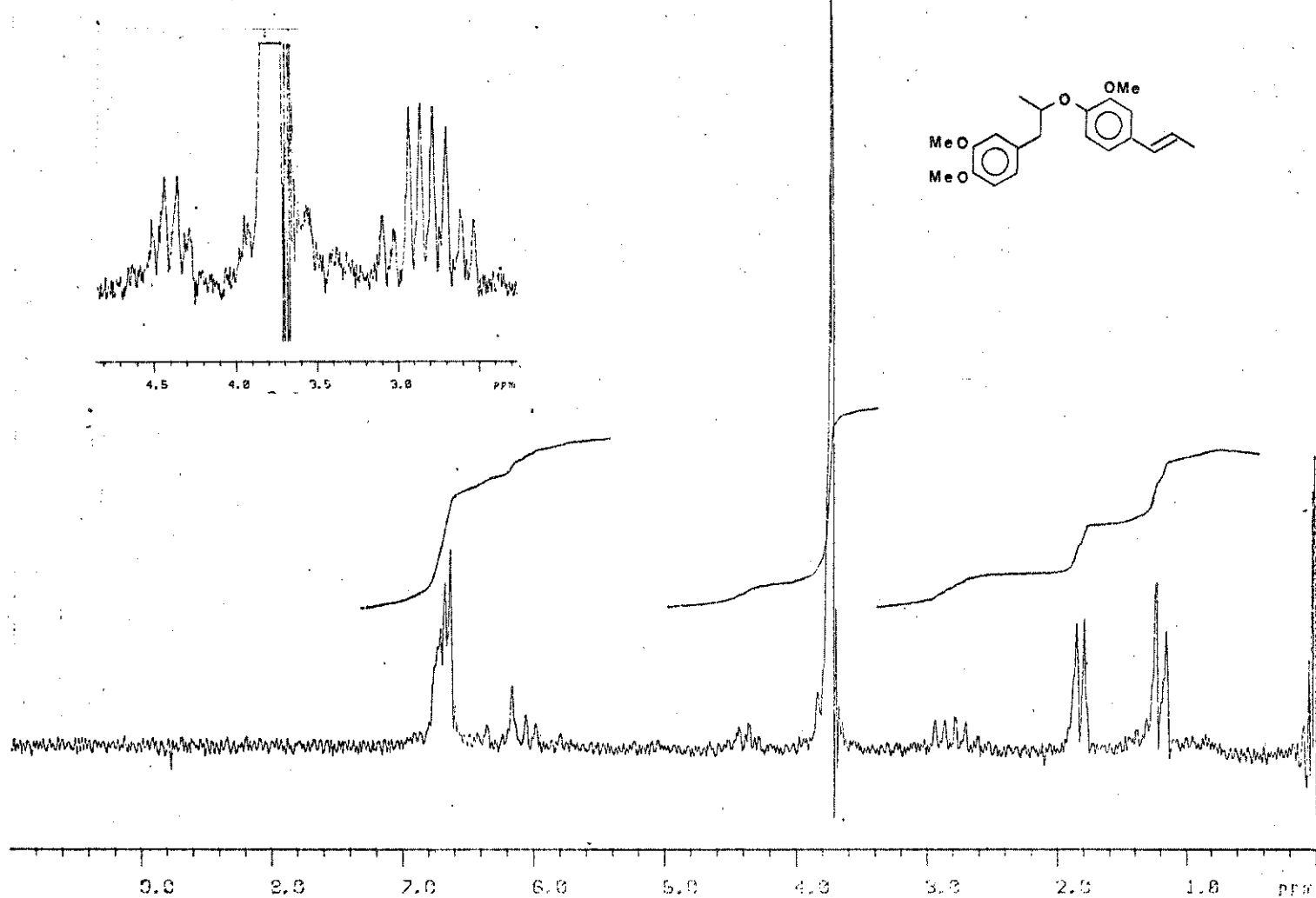
E - 45 . RMN - ^1H , CDCl₃ . COMPOSTO 175



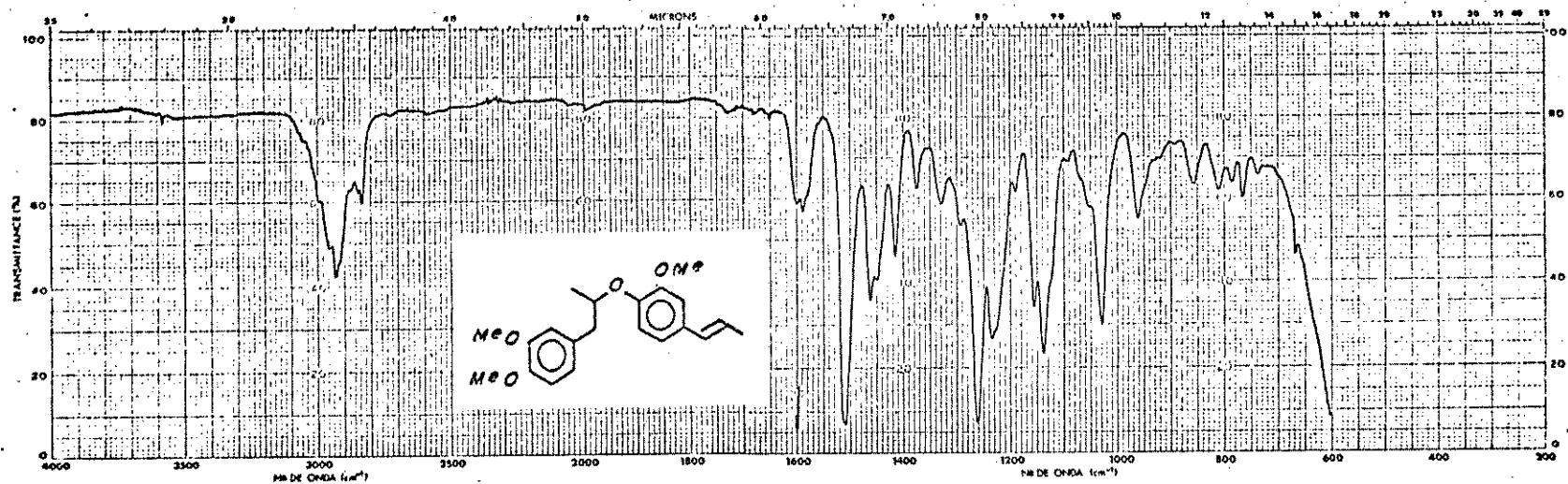
E - 46 . IV, KBr . COMPOSTO 175

3-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-8-metoxi-1,4-benzodioxano



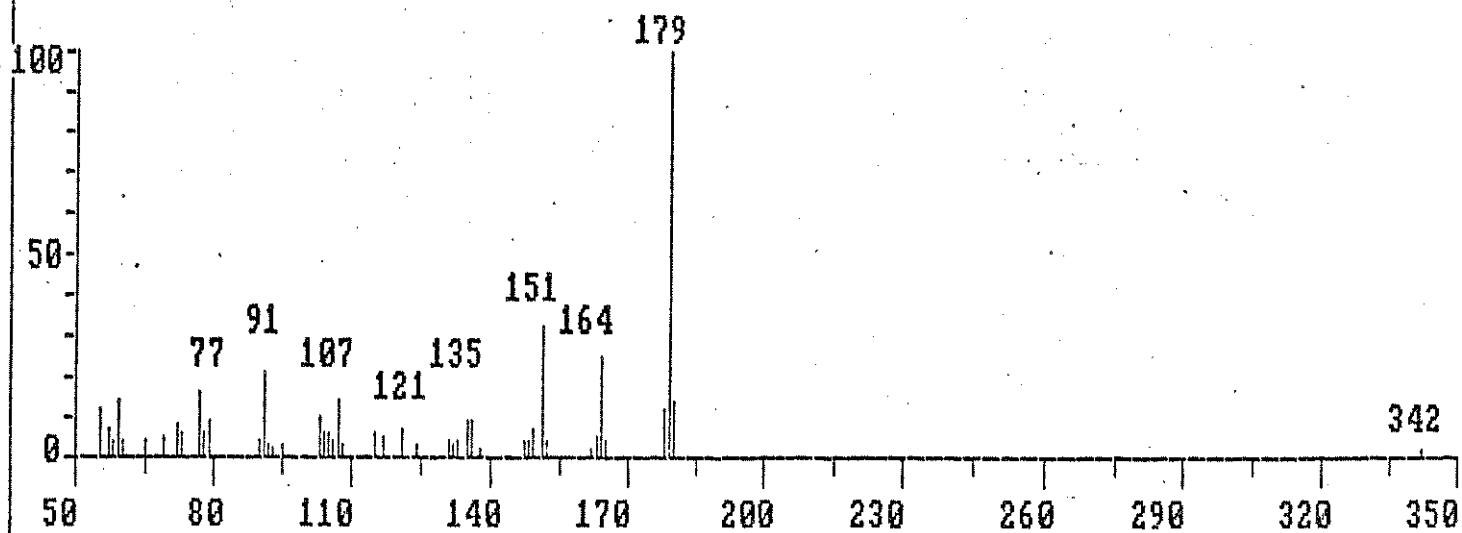


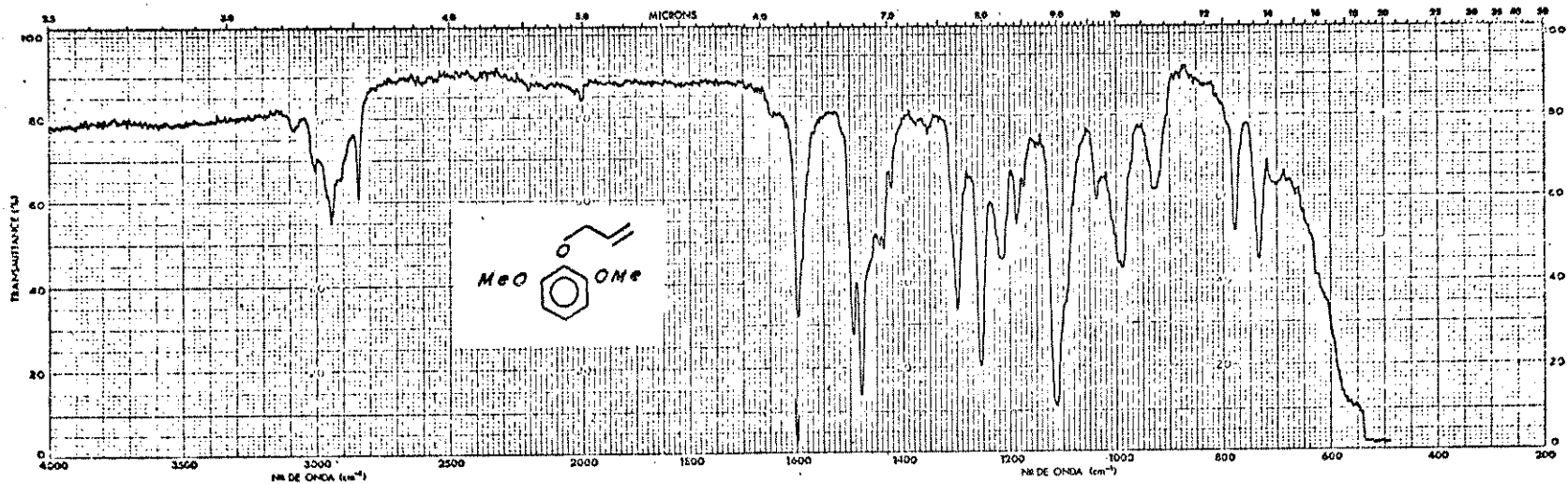
E - 48 · RMN- ^1H . CCl_4 · COMPOSTO 176



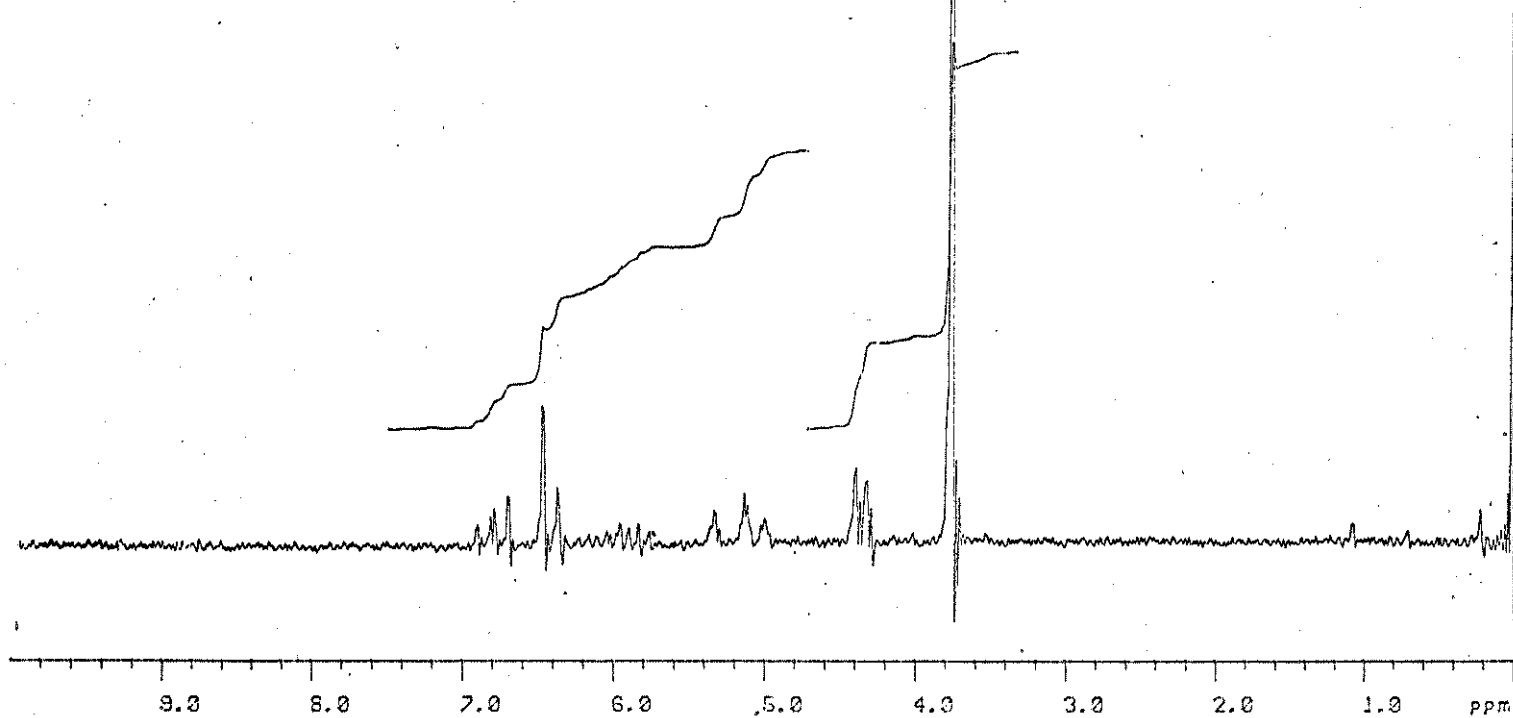
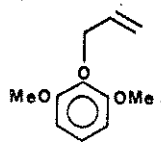
E - 49 . IV. FILME . COMPOSTO 176

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-[2-metoxi-4-E-propenilfenoxilpropano

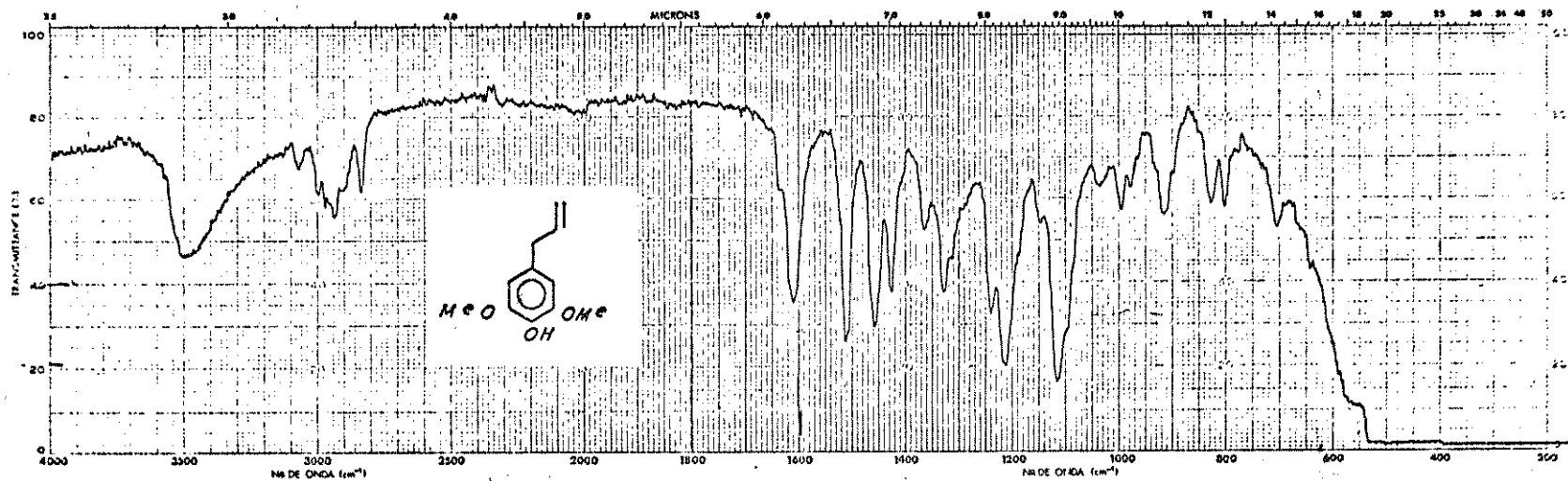




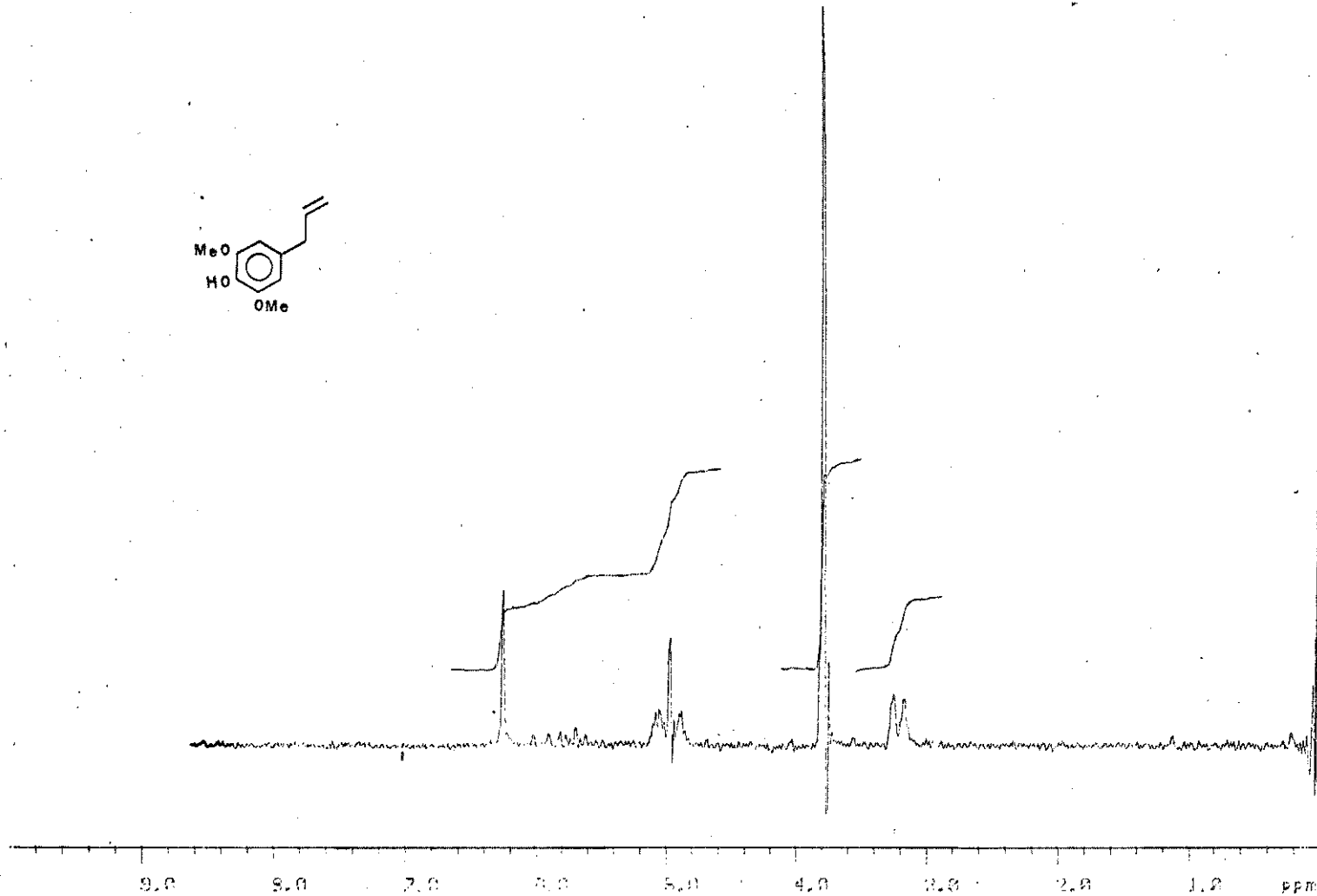
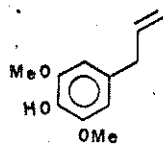
E-51 . IV. FILME . COMPOSTO 179



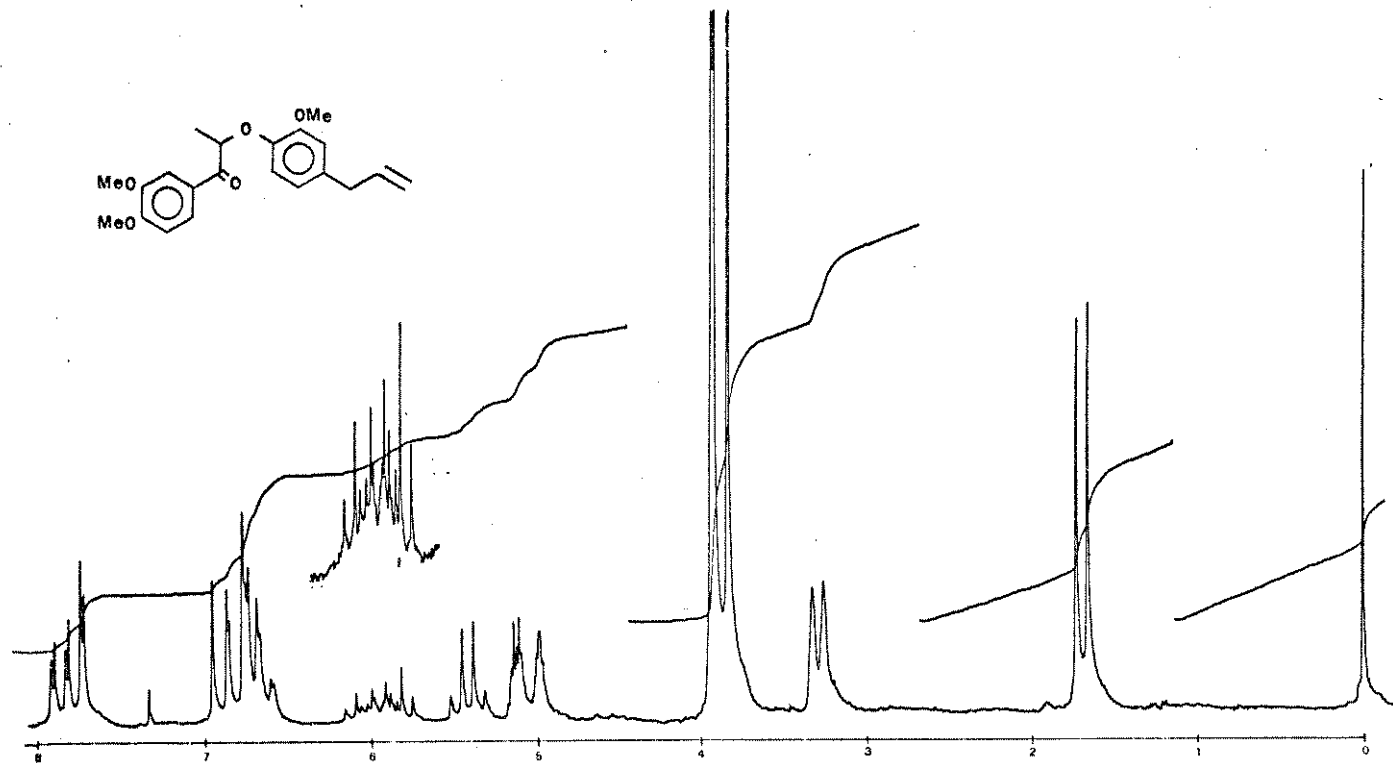
E-52 · RMN- ^1H . CCl_4 · COMPOSTO 179



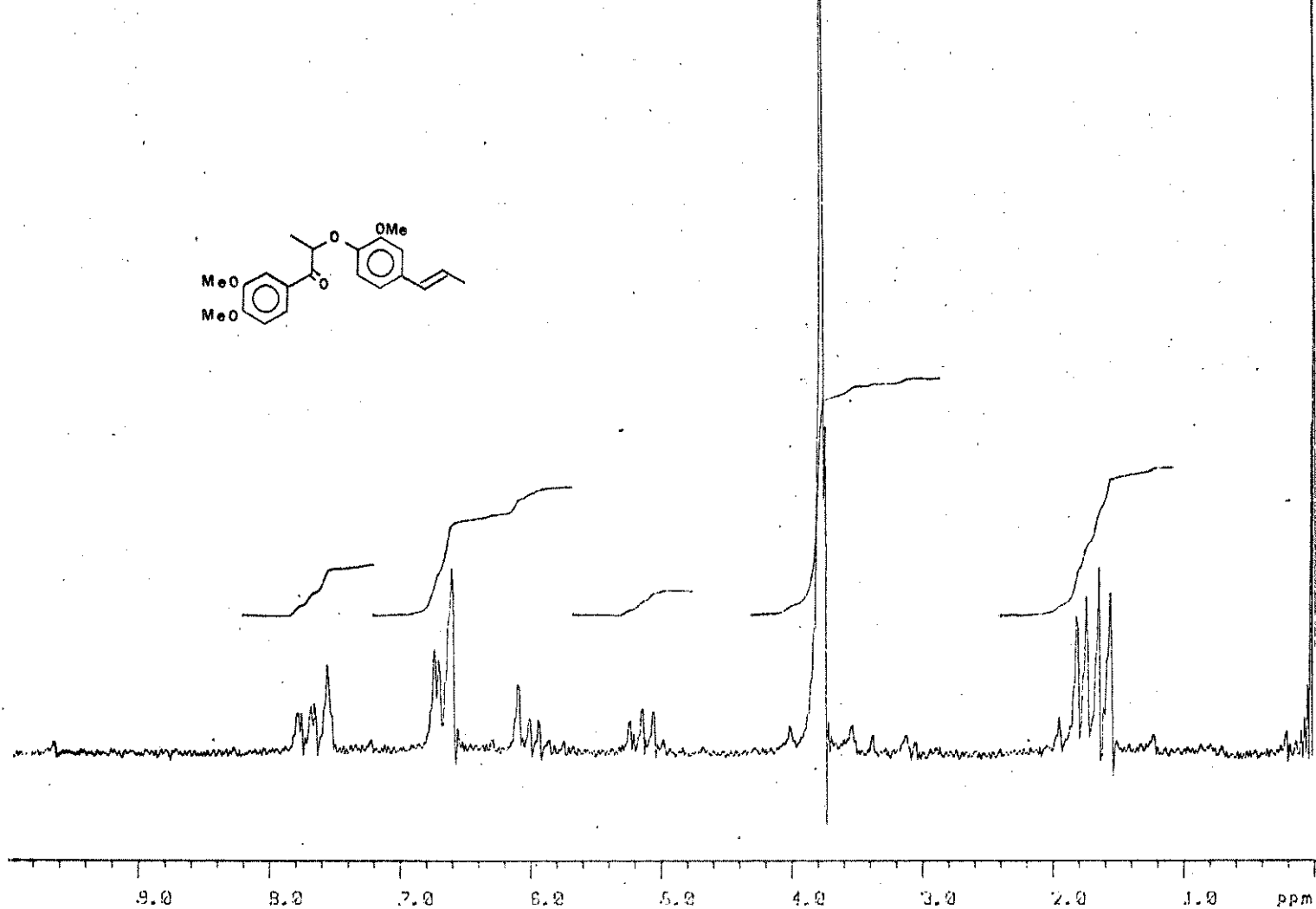
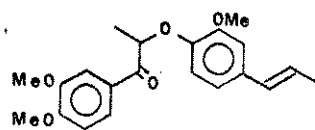
E - 53 . IV, FILME . COMPOSTO 170



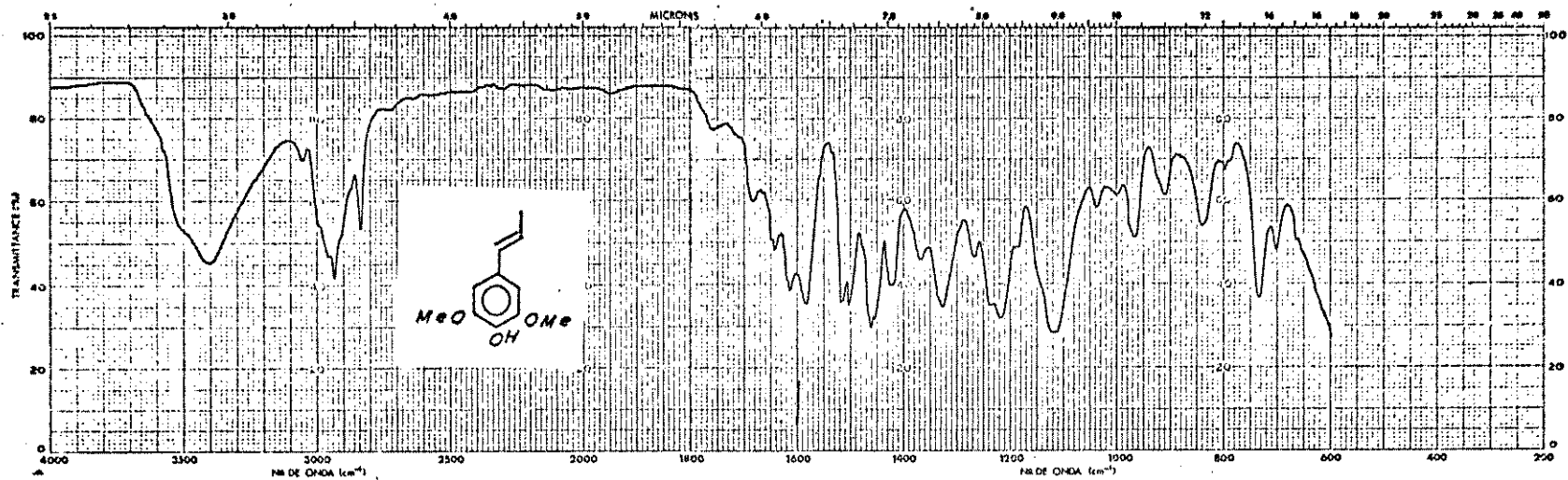
E-54 · RMN-¹H, CCl₄ · COMPOSTO 170



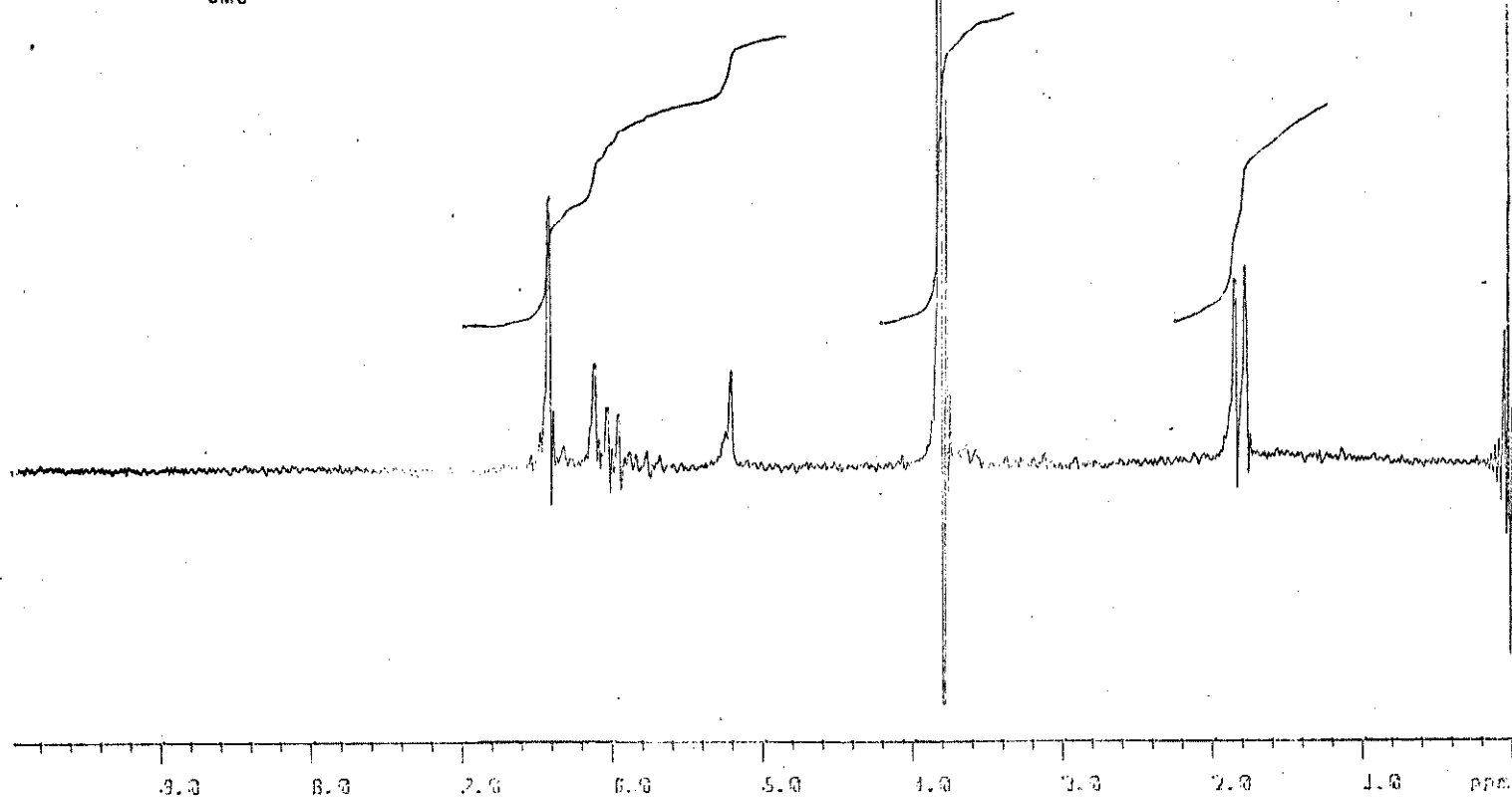
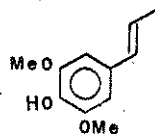
E - 55 . . . RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃) . . . COMPOSTO 180



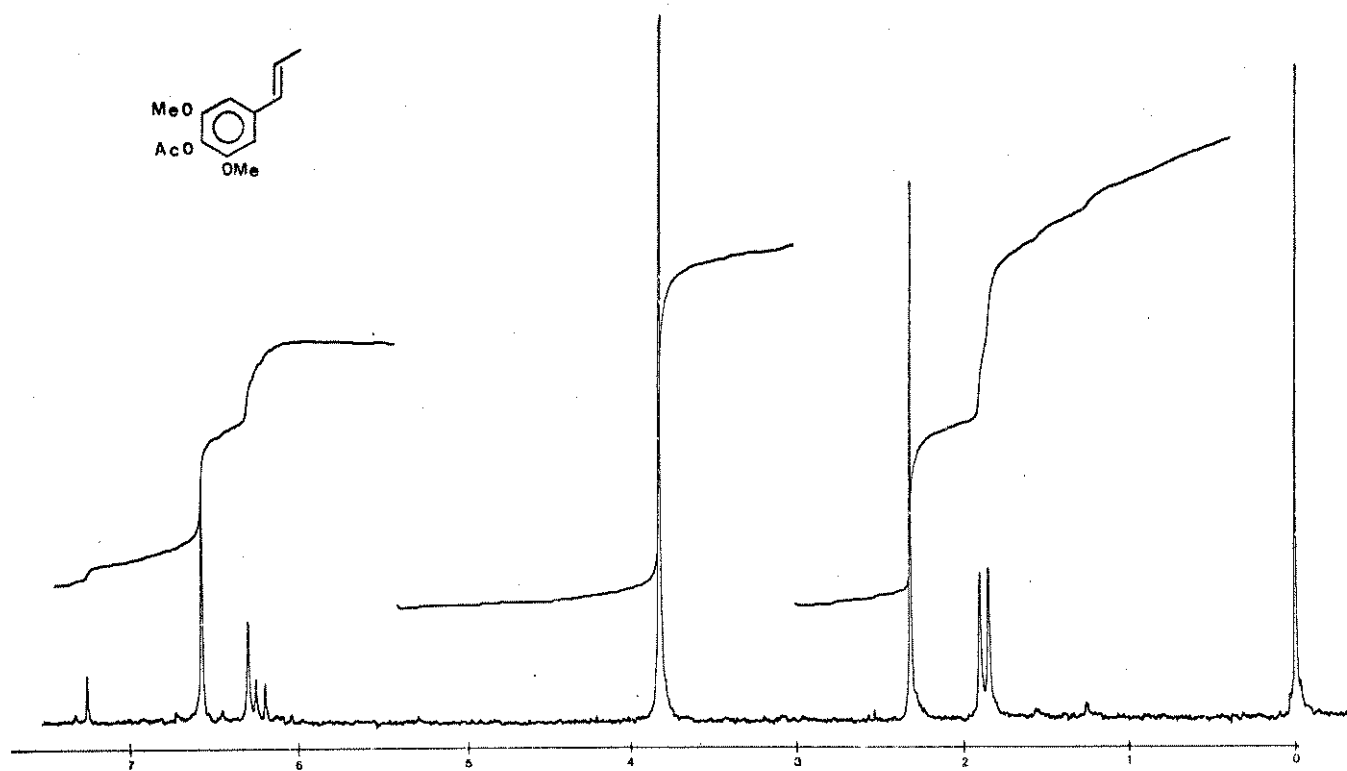
E - 56 · RMN- ^1H . CCl_4 · COMPOSTO 181



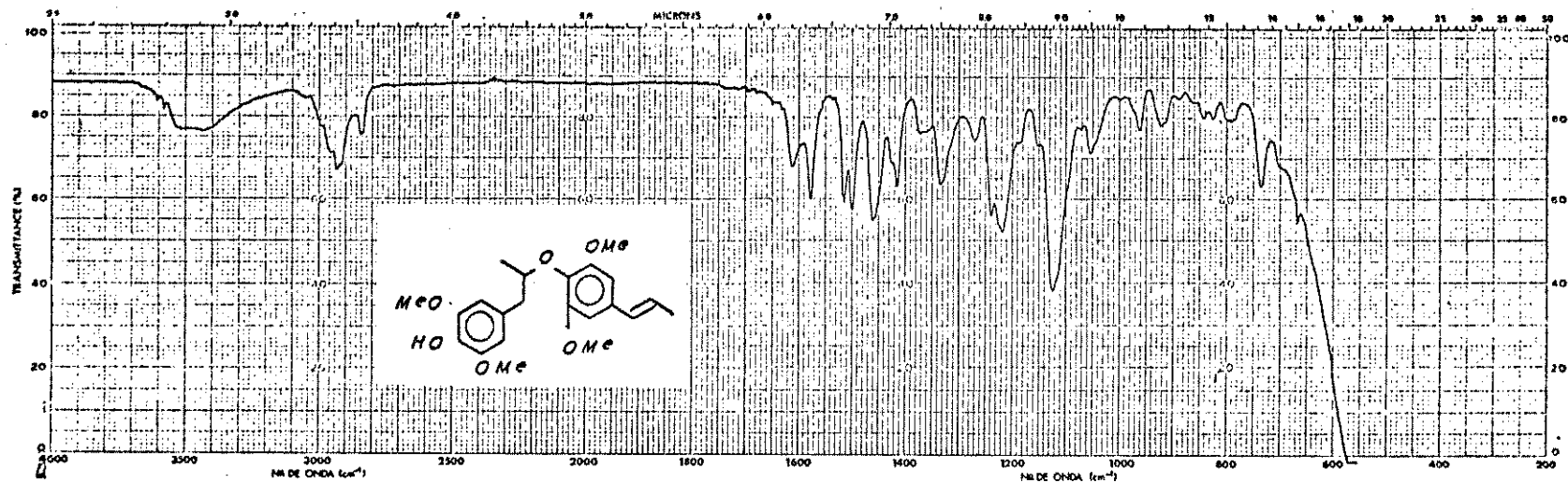
E - 57 . IV, FILME . COMPOSTO 154a



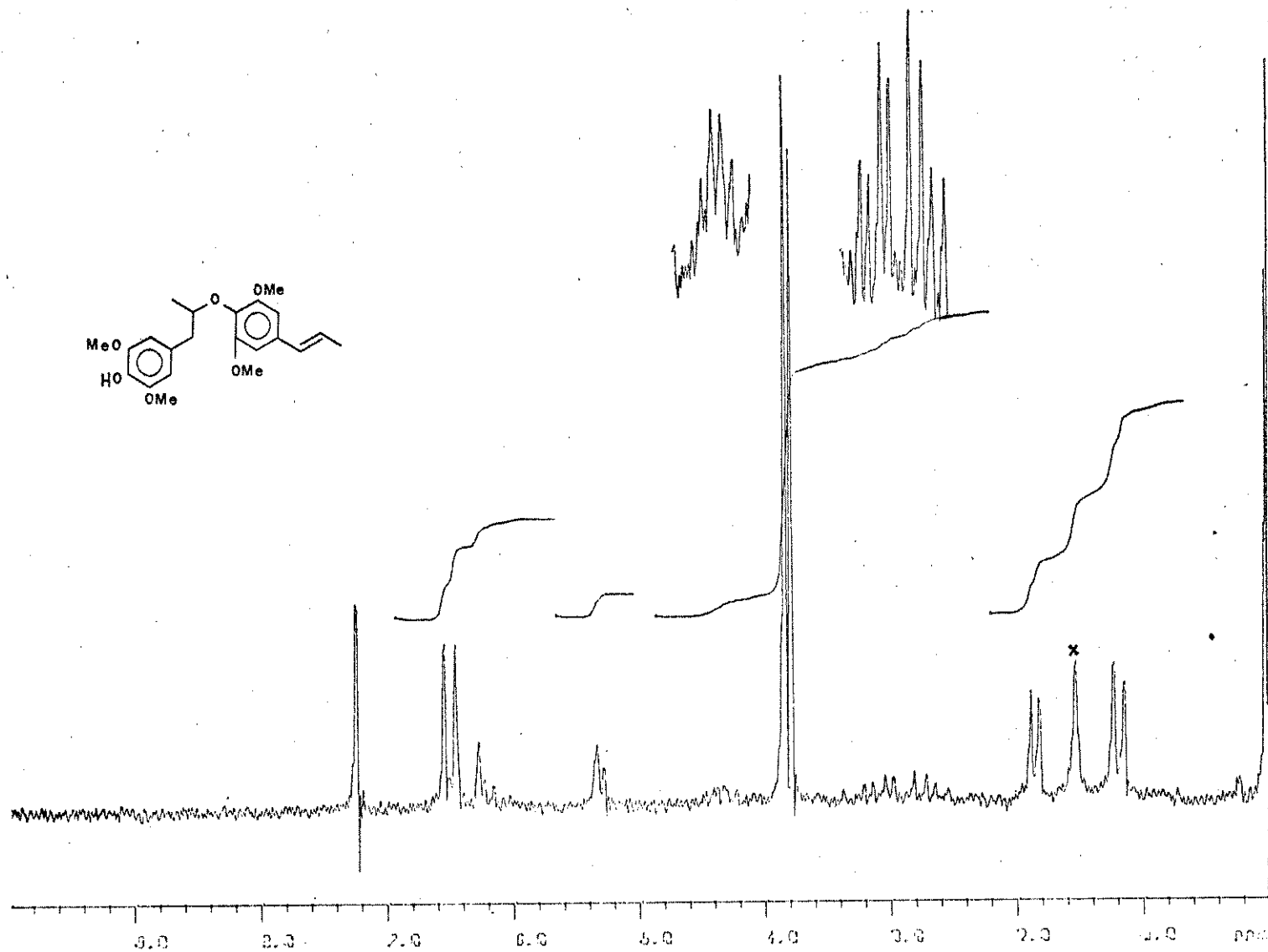
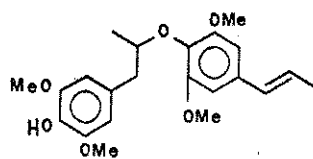
E - 58 · RMN-¹H, CCl₄ · COMPOSTO 154_a



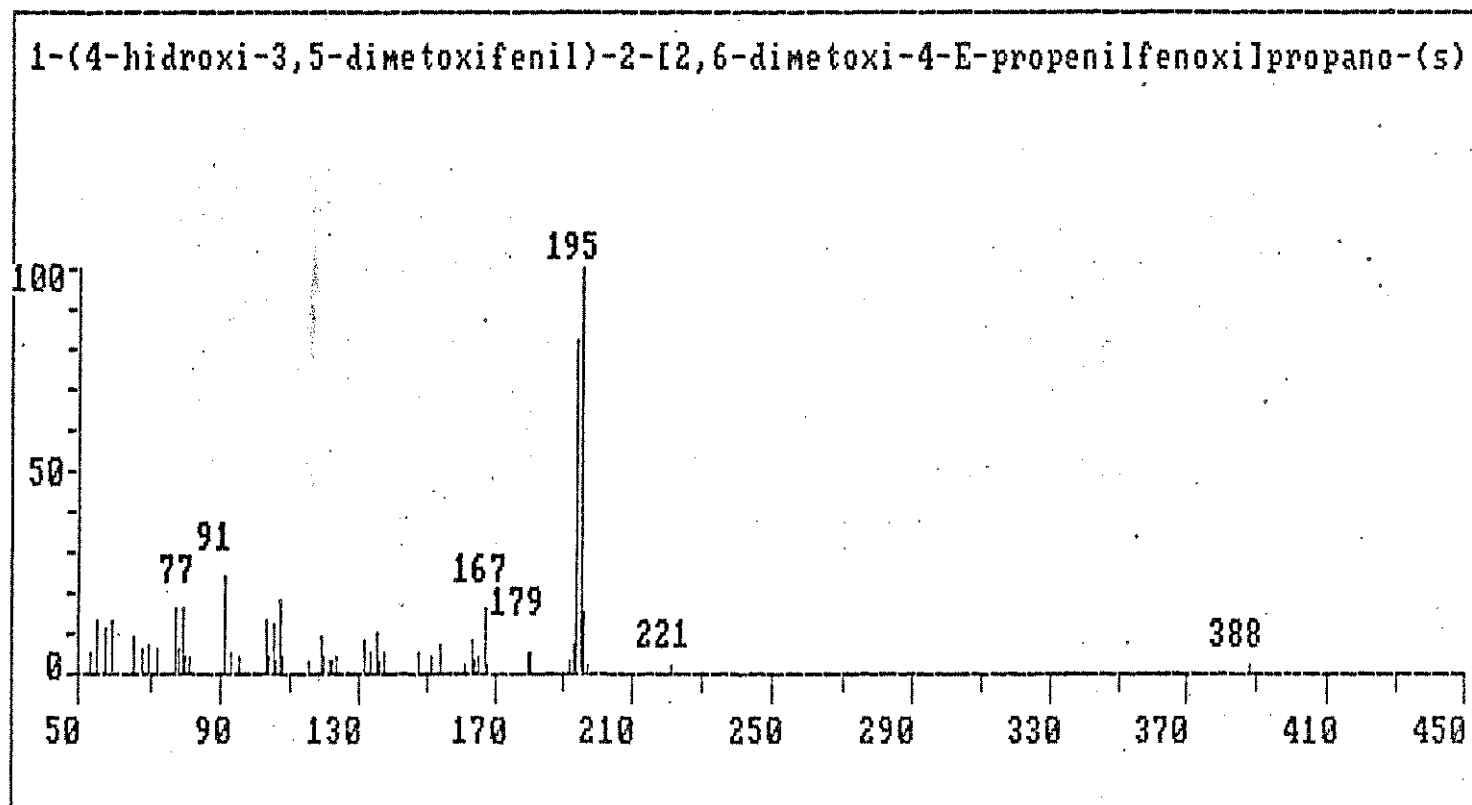
E - 59 • RMN - ¹H (100 MHz, CDCl₃) • COMPOSTO 58 - ACETATO



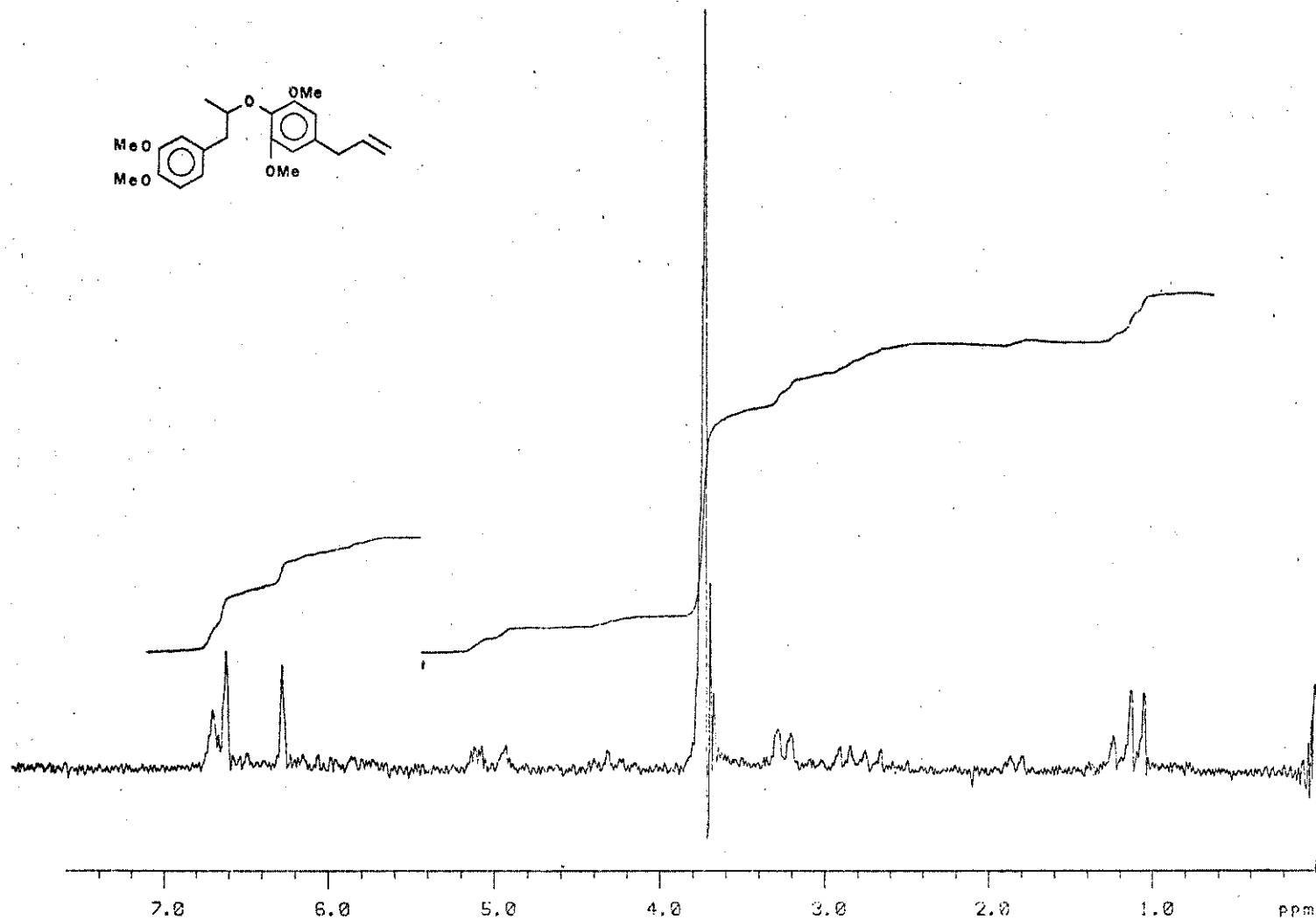
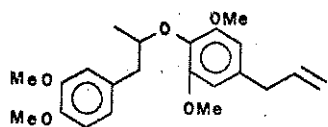
E-60 . IV. FILME . COMPOSTO 58 SINTÉTICO



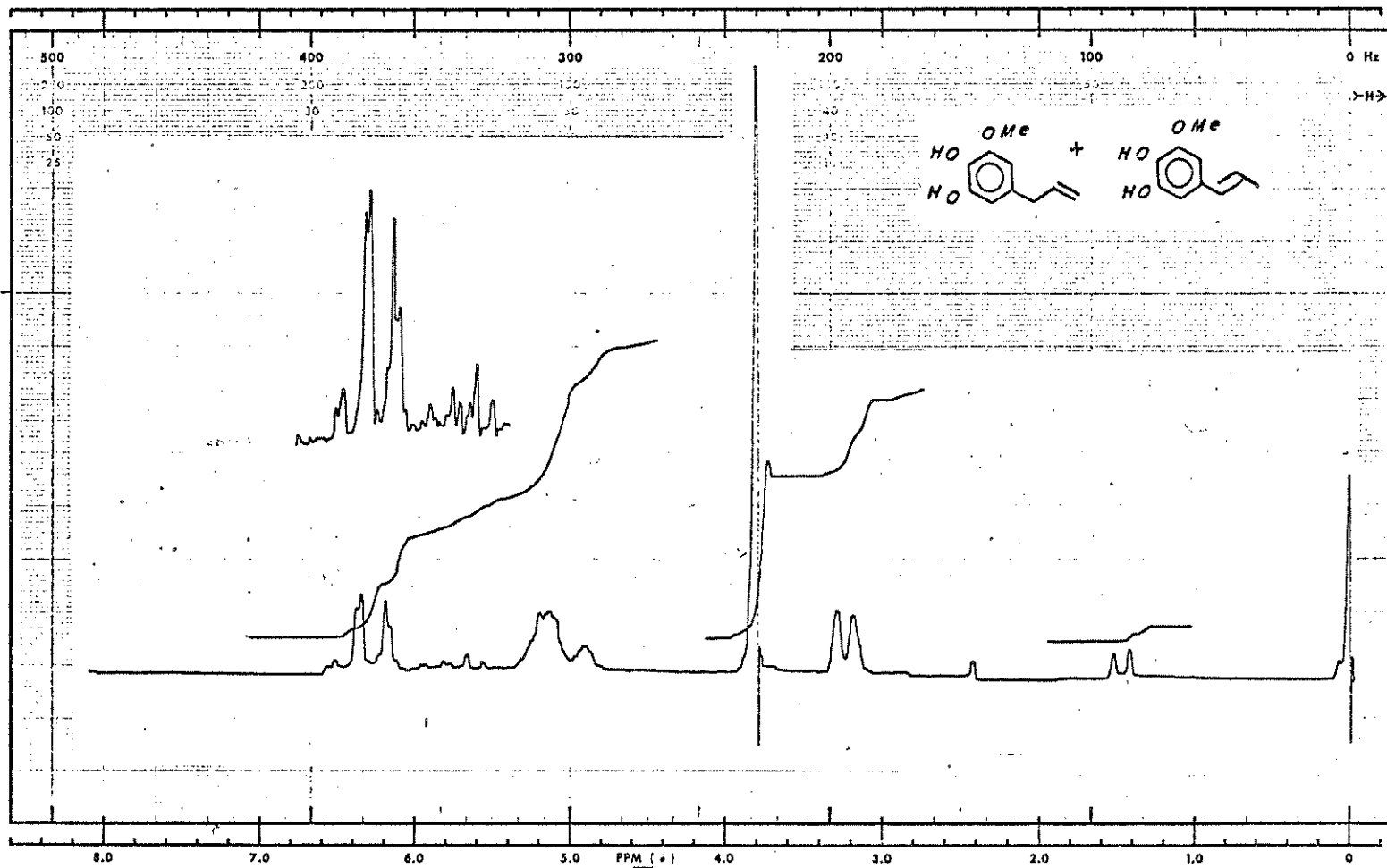
E - 61 · RMN- ^1H , CDCl_3 · COMPOSTO 58 SINTÉTICO



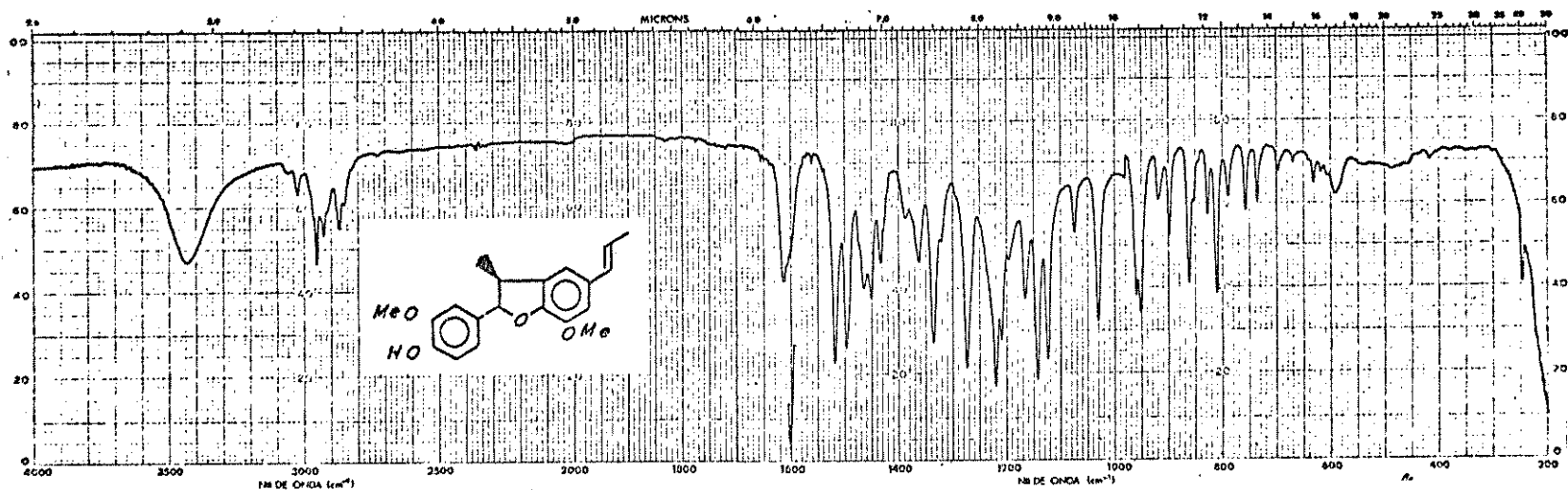
E-62 . EM . COMPOSTO 58 SINTÉTICO



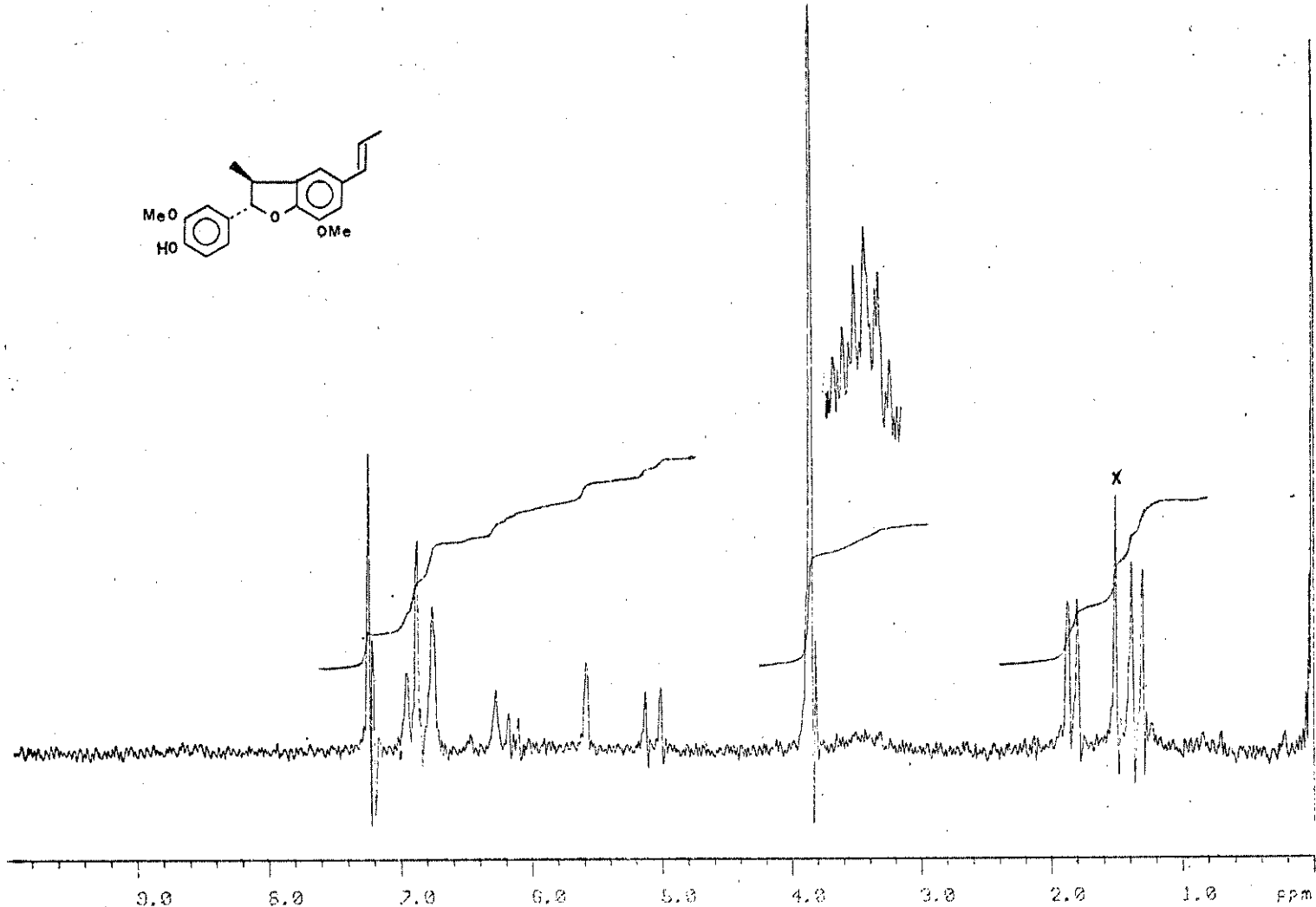
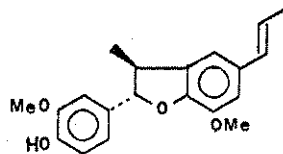
E - 63 . RMN - ^1H . CDCl₃ . COMPOSTO 177



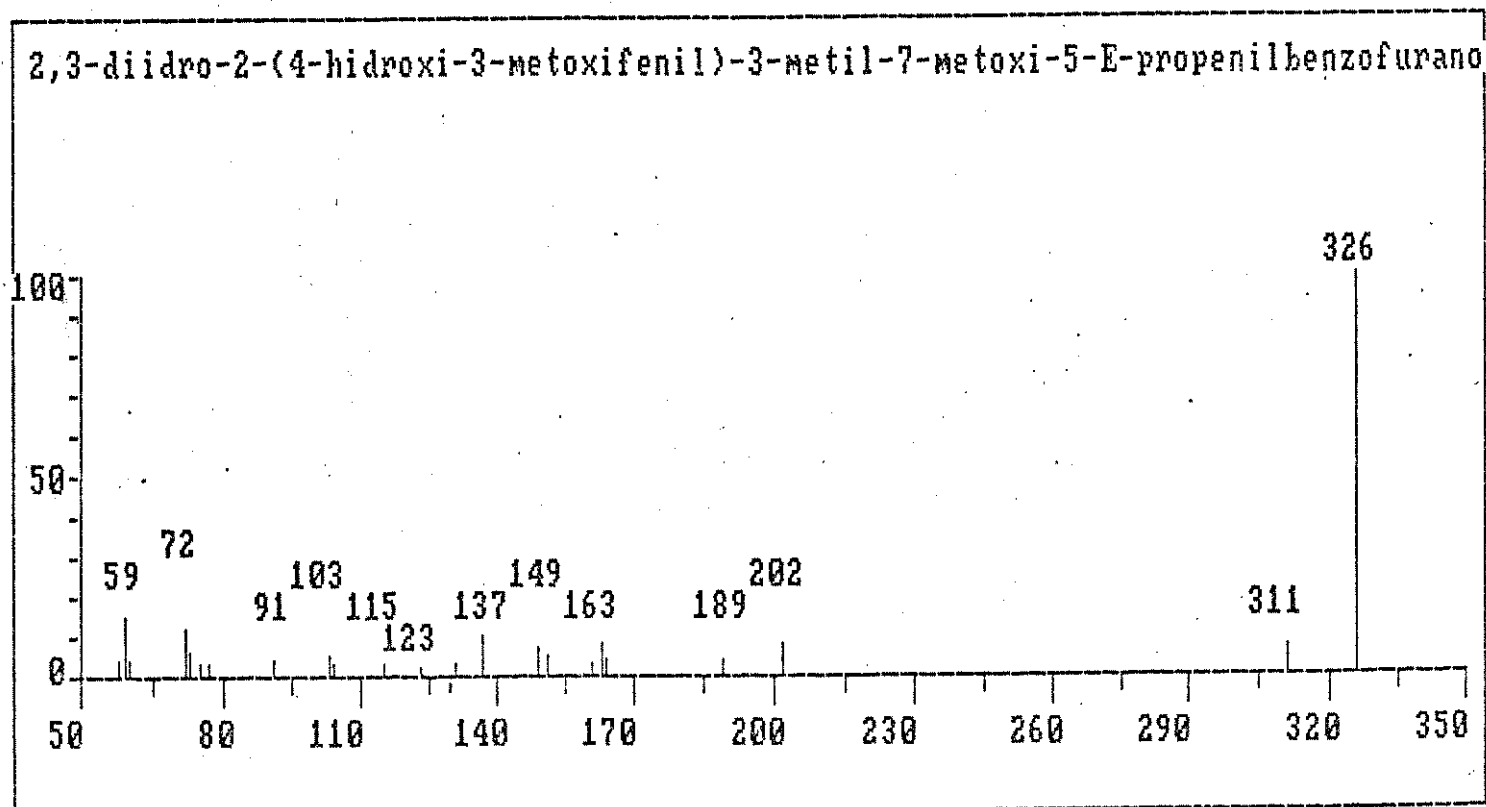
E - 64 . RMN - ^1H (60 MHz) CCl_4 . COMPOSTO 183 / 184

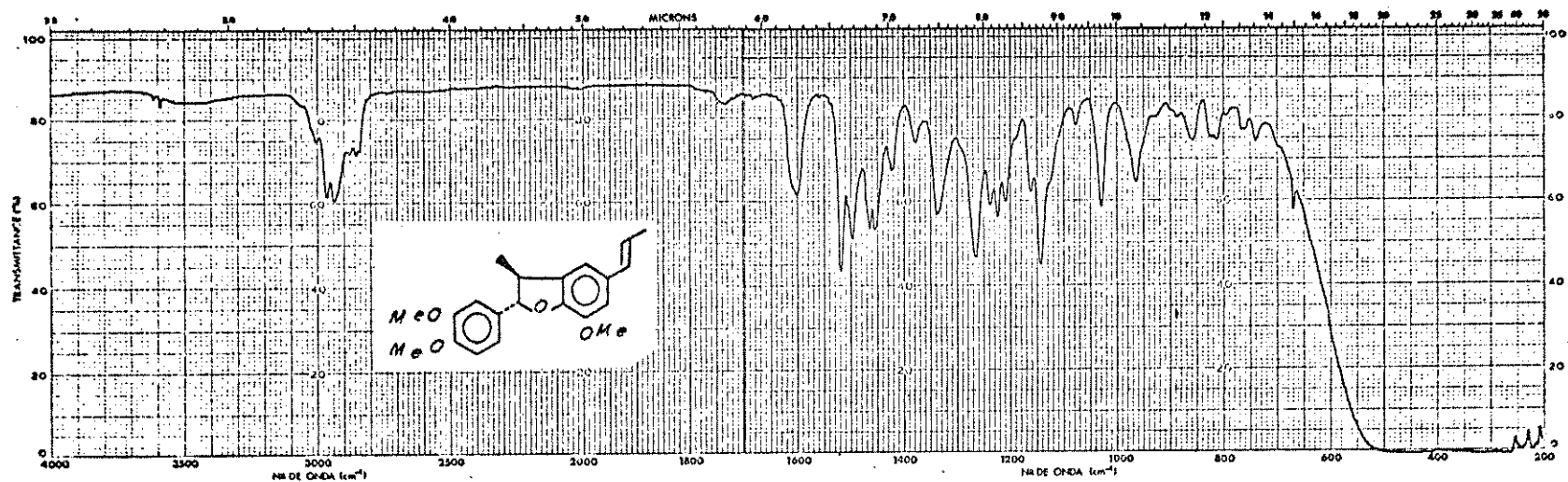


E - 65 . IV . KBr . COMPOSTO 36

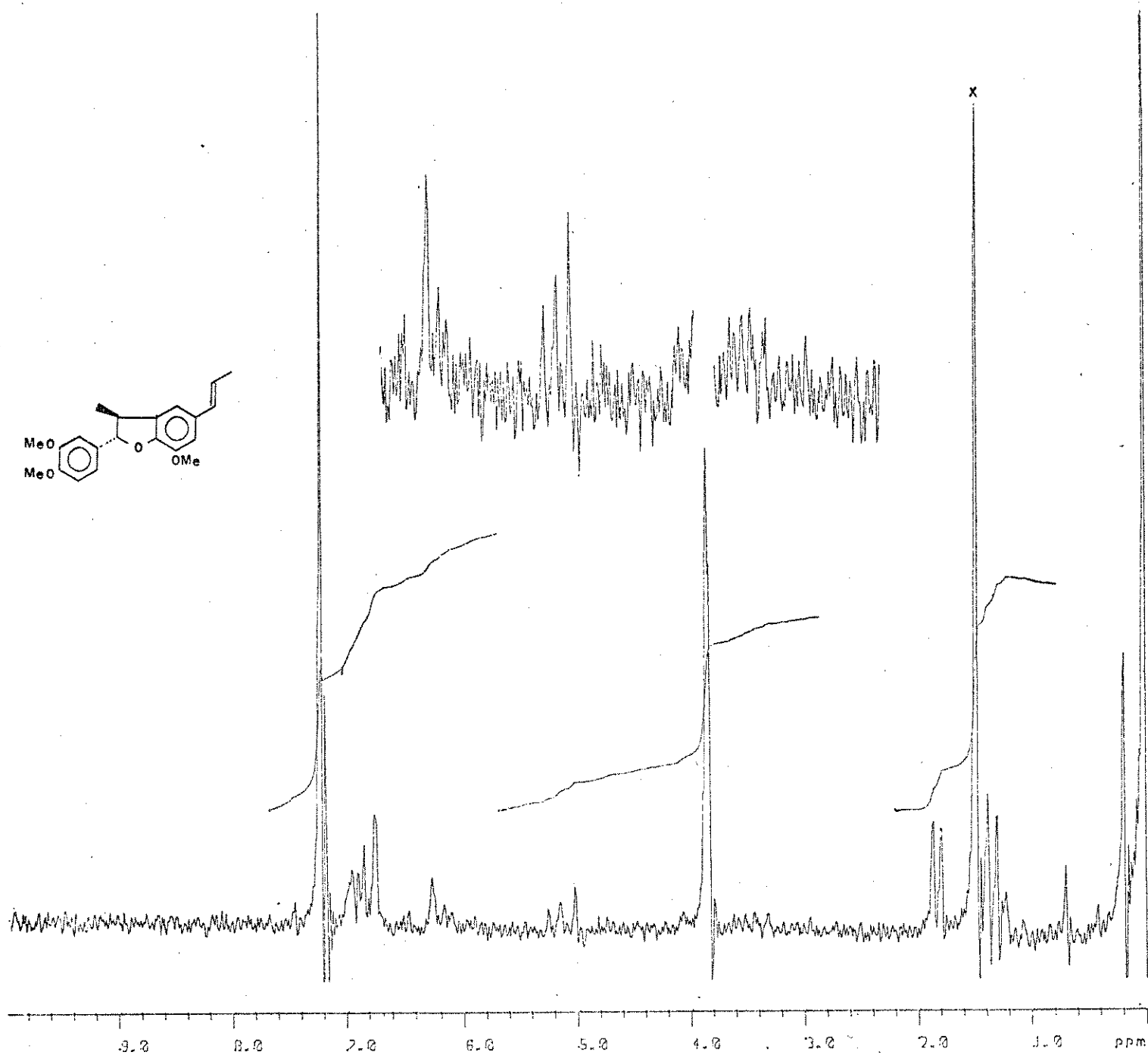


E - 66 · RMN - ^1H · CDCl₃ · COMPOSTO 36



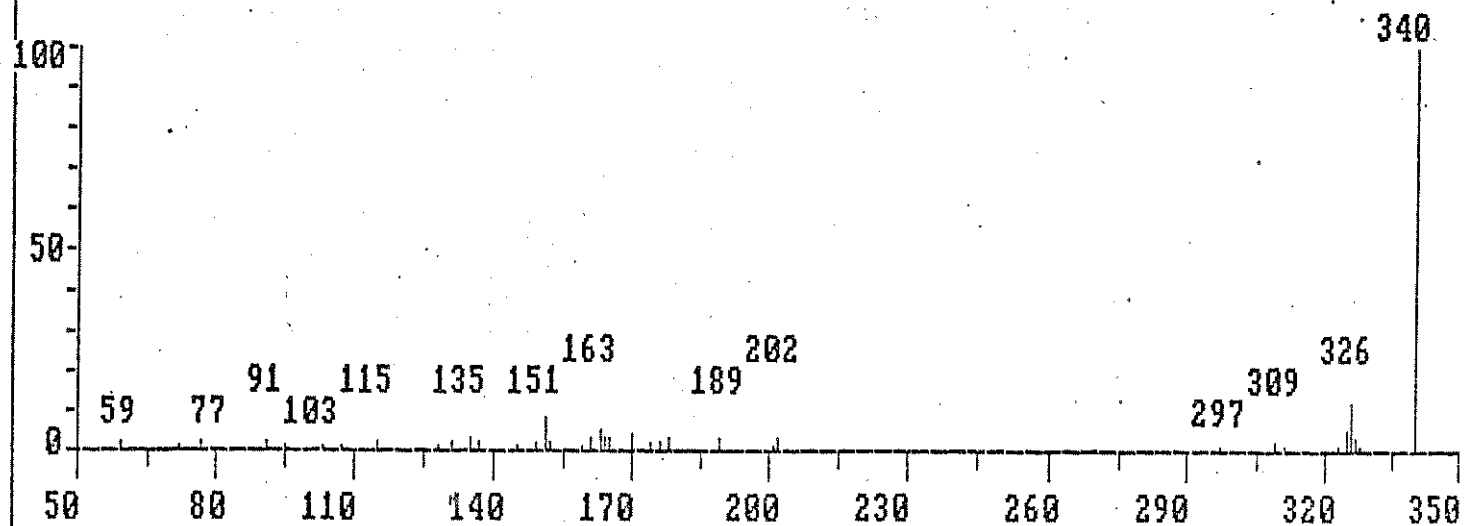


E - 68 . IV . FILME . COMPOSTO 185

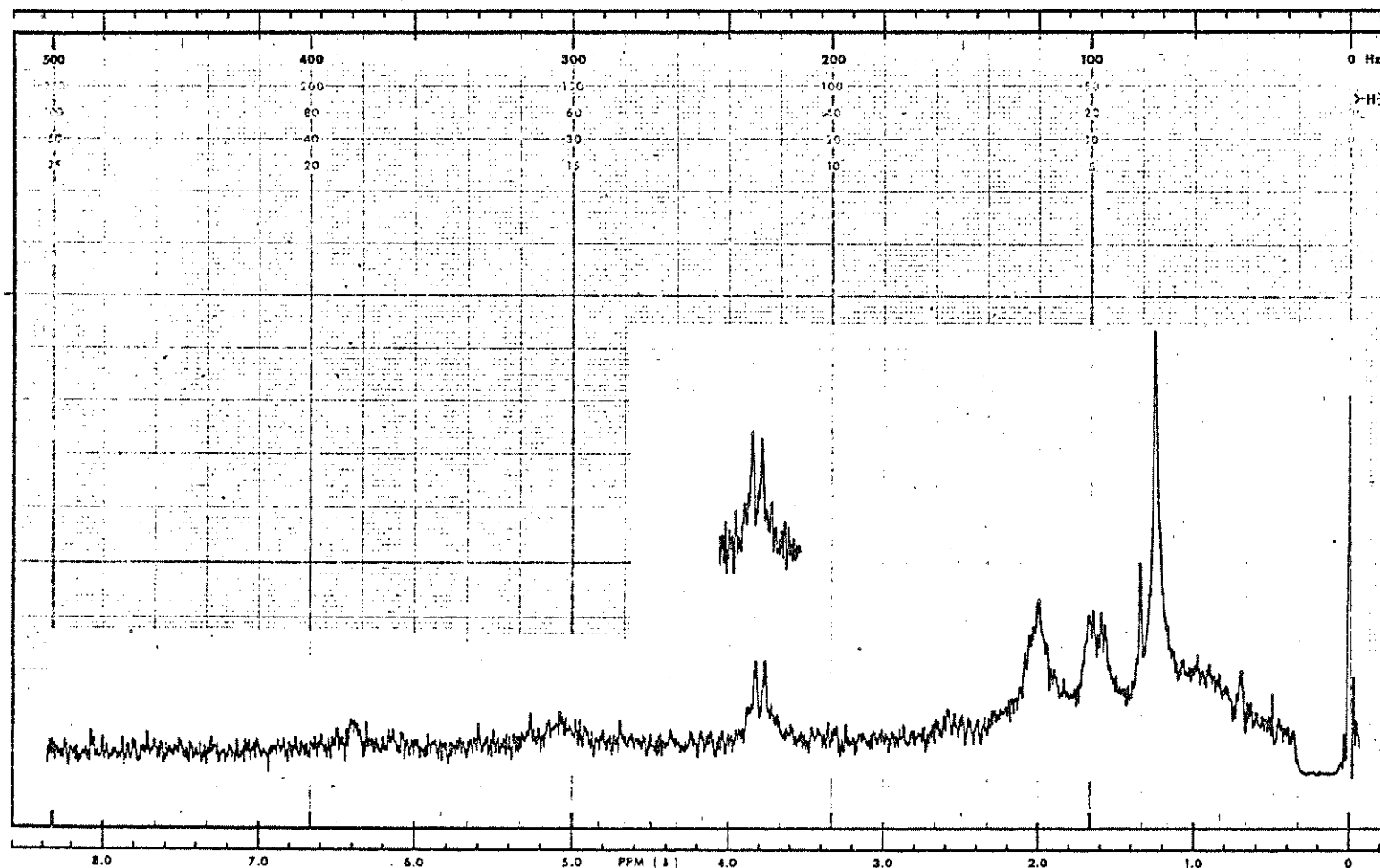


E - 69 • $\text{RMN-}^1\text{H, CDCl}_3$ • COMPOSTO 185

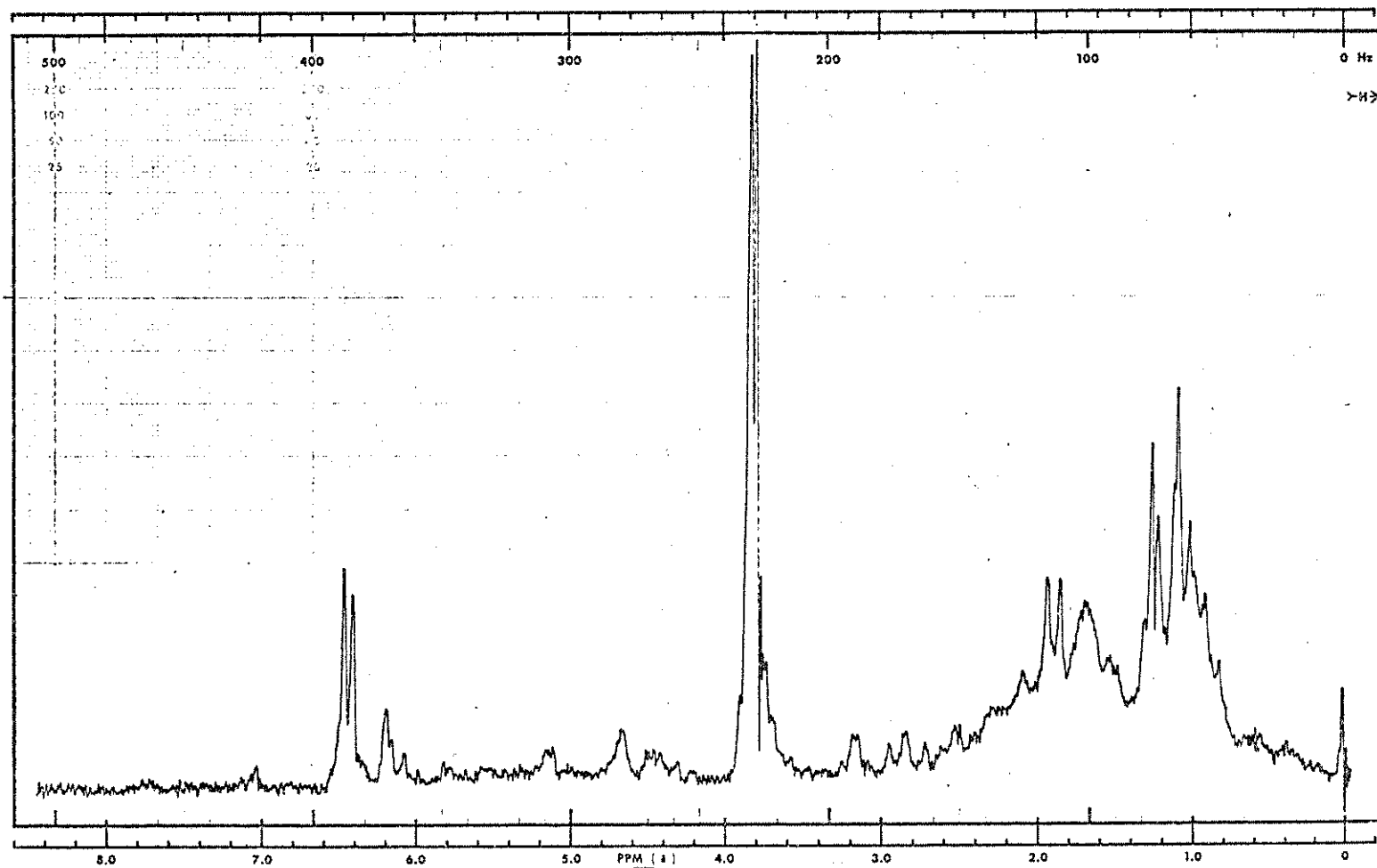
2,3-diidro-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-7-metoxi-5-E-propenilbenzofurano



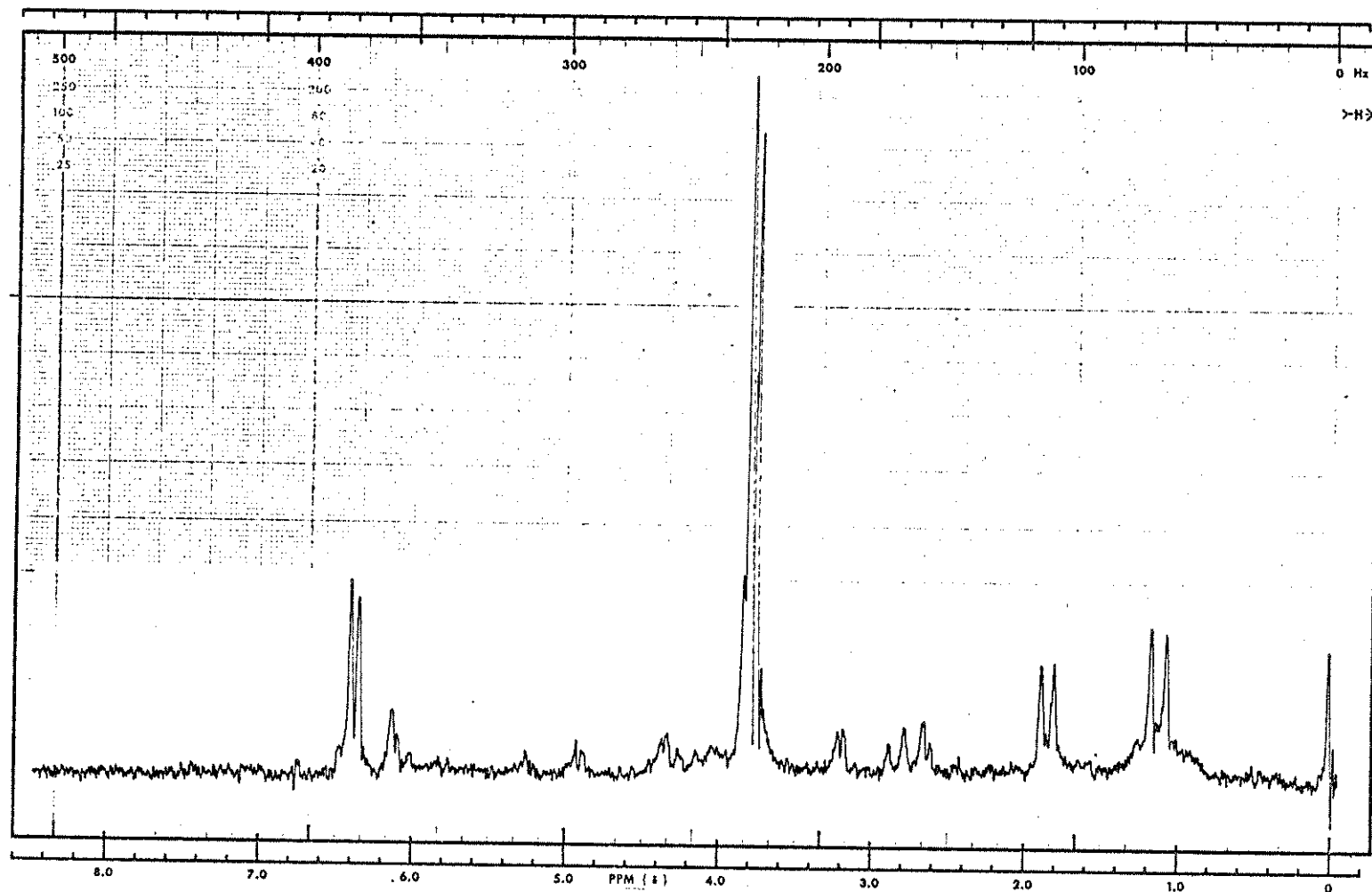
E - 70 . EM . COMPOSTO 185



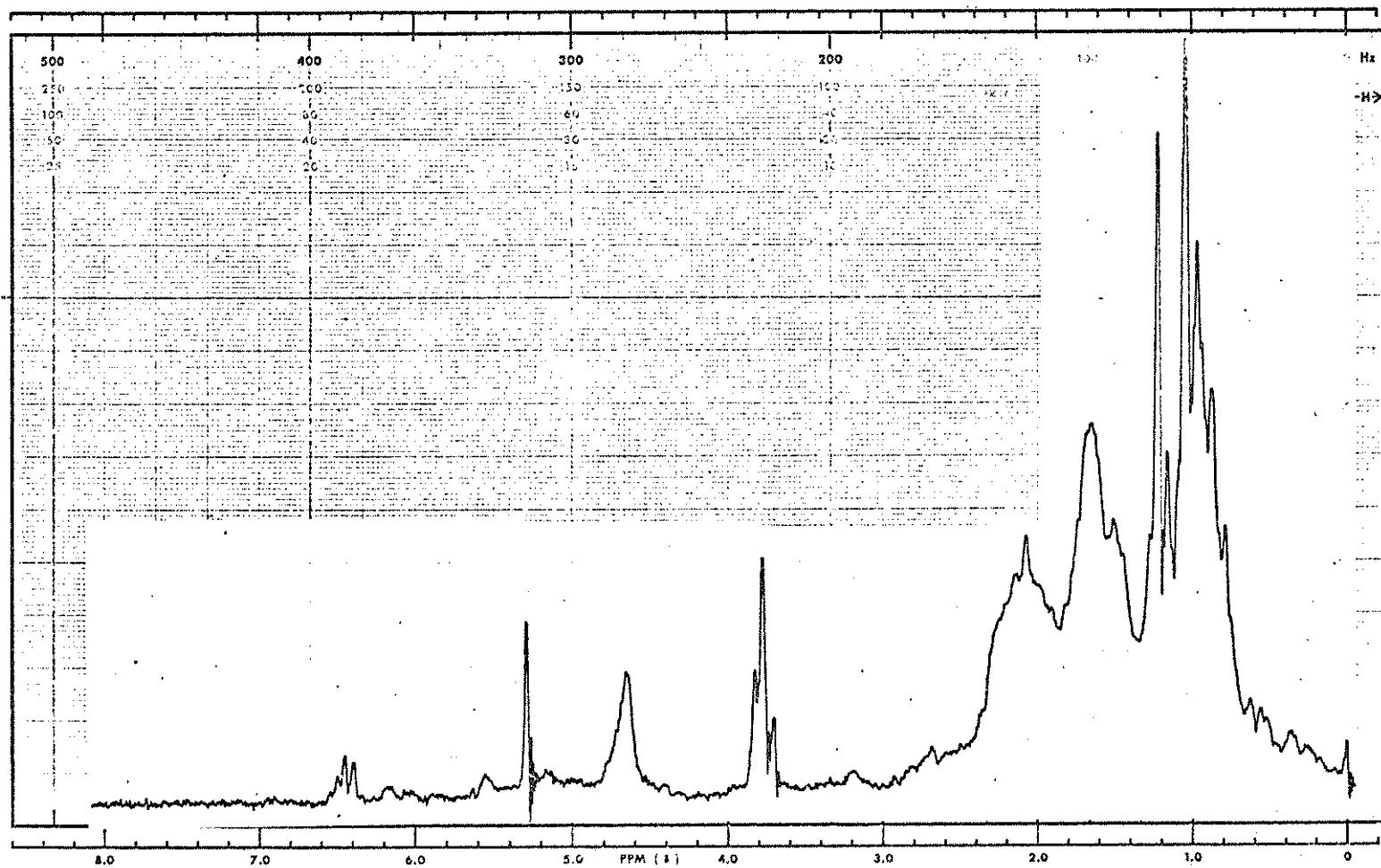
E - 72 . EXTRATO BRUTO CH_2Cl_2 . RMN - ^1H (60 MHz), CCl_4



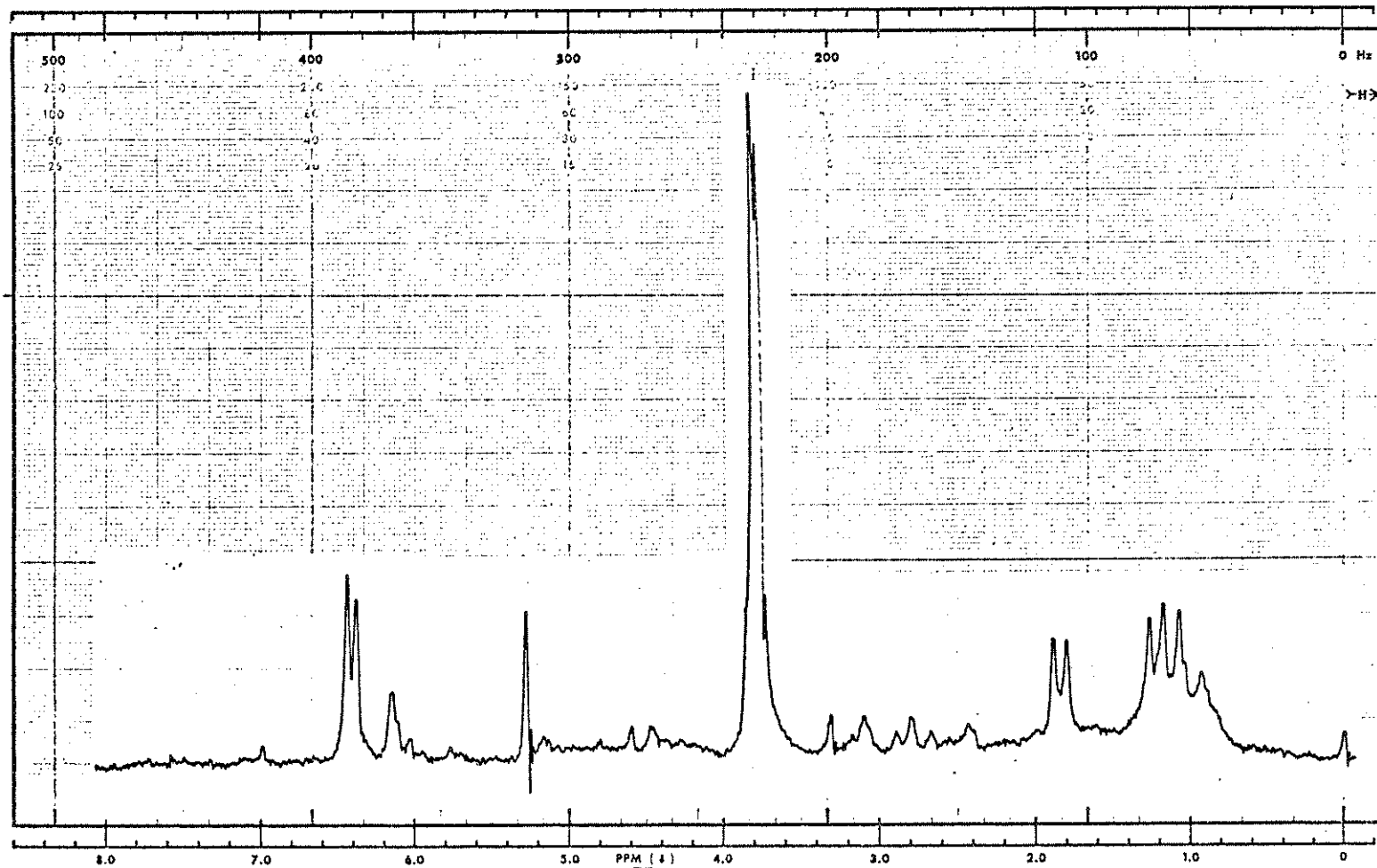
E - 73 . FRAÇÃO I (EXTR. BRUTO HEX.) . RMN - ^1H (60MHz) . CCl_4



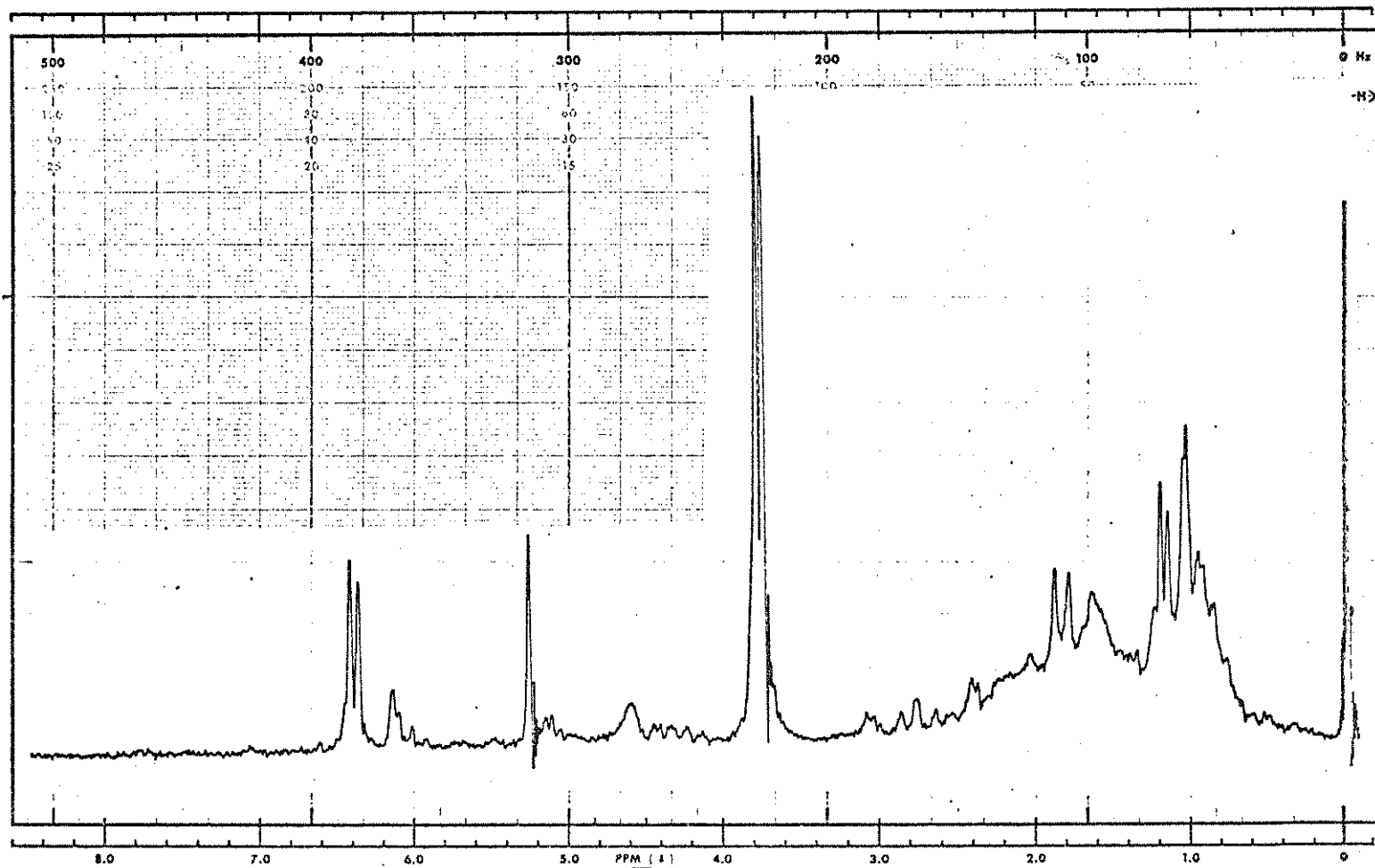
E - 74 . FRAÇÃO II (EXTR. BRUTO HEX.) . RMN - ^1H (60 MHz). CCl_4



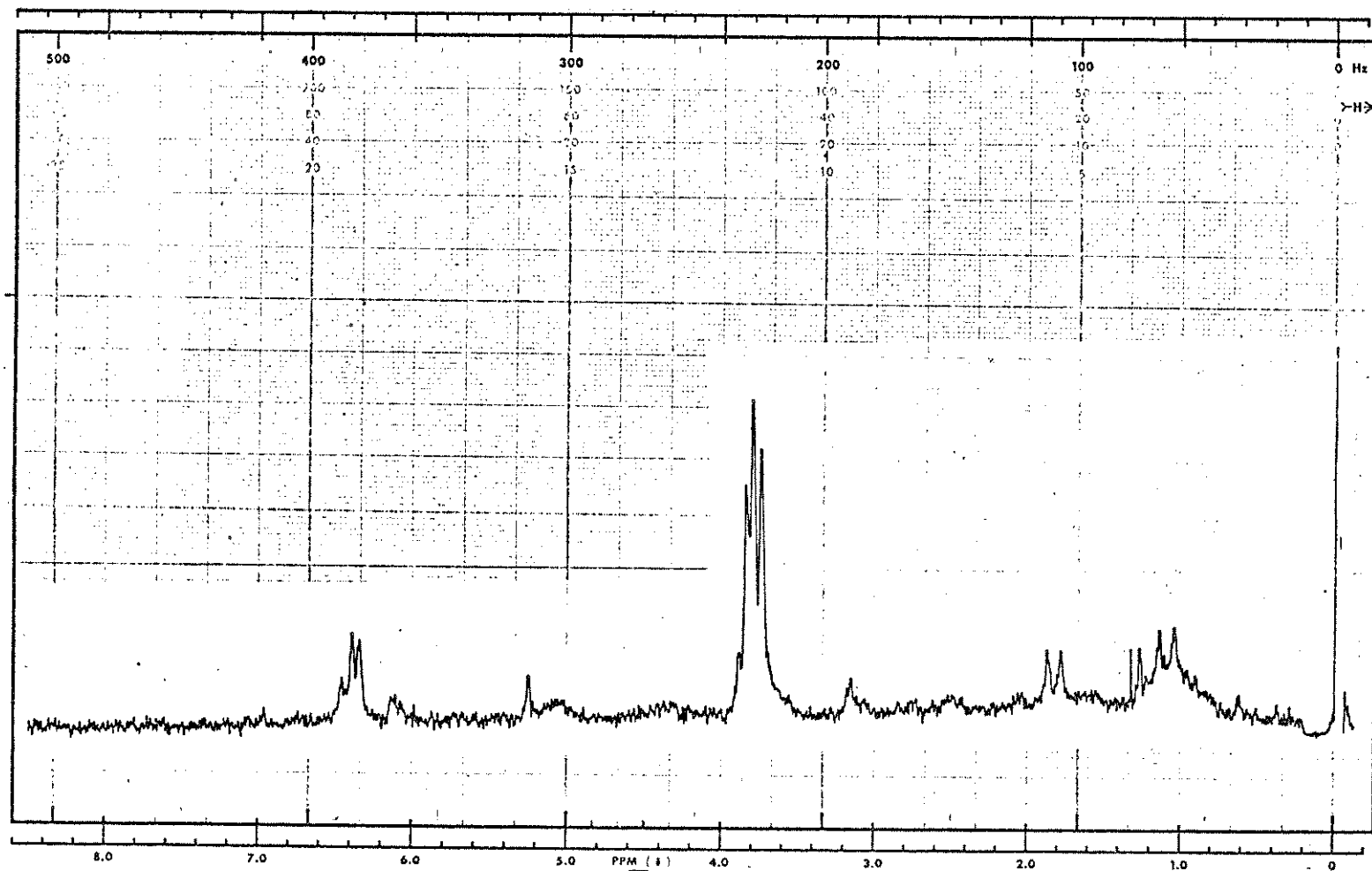
E - 75 . FRAÇÃO I . RMN - ^1H (60 MHz) . CCl_4



E - 76 · FRAÇÃO Ib · RMN - ^1H (60 MHz), CCl_4



E - 77 · FRAÇÃO III (EXTR. BRUTO CH_2Cl_2) · RMN - ^1H (60 MHz), CCl_4



E - 78 • FRACÃO IV (EXTR. BRUTO CH_2Cl_2) • RMN - ^1H (60 MHz), CCl_4