

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

"Este exemplar corresponde a redação final
da tese defendida por ELEONILCE ROSA B.
ROSSI e aprovada pela comissão julgadora".



Prof. Dr. Sebastião F. Fonseca

16-01-92

"SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS CICLOBUTÂNICAS VIA
FOTODIMERIZAÇÃO DE ÁCIDOS TRANS-CINÂMICOS
NO ESTADO SÓLIDO E ESTUDO DE RMN ¹³C".

Eleonilce Rosa Baptista Rossi

Tese de Mestrado

Prof. Dr. Sebastião Ferreira Fonseca

Orientador

1992

1487: DC

Ao meu DEUS,

"porque Dele, por Ele e para Ele
são todas as coisas".Rom. 11:36

A minha mãe e ao meu pai

com gratidão e amor

Deus é o autor da ciência. As pesquisas científicas abrem à mente vastos campos de pensamento e informação, habilitando-nos a ver a Deus em suas obras criadas.

A ignorância pode tentar apoiar o ceticismo apelando para ciência; mas em vez de apoiar o ceticismo, a verdadeira ciência contribui com evidências da sabedoria e poder de Deus. Devidamente compreendida a ciência e a palavra escrita concordam, e cada uma faz incidir luz sobre a outra, juntas levam-nos a Deus, ensinando-nos algo das sábias e beneficentes leis por intermédio das quais Ele opera.

E.G.White

AGRADECIMENTOS

À direção do Instituto de Química, pela oportunidade concedida.

Aos profs. Drs. Connie e Albert Kascheres pelo estímulo e confiança.

À profa. Dra. Inés Joeques pelo incentivo e atenção.

Ao prof. Dr Wilson Jardim pela colaboração e apoio.

Aos demais professores do Instituto de Química que direta e indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

À direção do Instituto Adventista de Ensino de Arthur Nogueira pela confiança e auxílio financeiro.

Aos meus colegas de pós graduação em especial a Conceição, Nívia, Cida, Aloísia, Lorena, Sônia, Helena , Cáritas , Margareth, José , Jorge, Elsa, Amelinha e Rosana pelo estímulo de sua amizade.

Aos funcionários do Instituto de Química pela cooperação, particularmente à Ercilia, ao Fontana, ao Toninho, a Bel, a Paula, ao Iveraldo e a Sonia pela prestatividade.

Aos professores e amigos do Instituto Adventista de Ensino de Arthur Nogueira pela amizade e estímulo.

Aos colegas de laboratório pelo otimismo e amizade.

À minha família em especial meus irmãos e sobrinhos por compreenderem minha ausência.

Ao Julio e Lelinda Azevedo pelo apoio no início deste trabalho

Ao conselho Nacional de desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

À Marilene e à Maurinda pelo incentivo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Sebastião Ferreira Fonseca.

Pela tranquila e eficiente orientação, pela compreensão ajuda e tudo o que me ensinou nestes anos de convivência.

À Thelma Pavesi e Elias L. Salvador.

Amigos, quase irmãos, que em todo tempo de preparo deste trabalho ajudaram, estimularam e me alegraram com sua presença constante.

RESUMO

As reações de fotodimerização de ácidos trans-cinâmicos no estado sólido, realizadas em presença de luz solar ou de mercúrio, forneceram os ácidos diarilciclobutanodicarboxílicos, que foram caracterizados através de seus ésteres metílicos. Esses ésteres foram submetidos a redução com hidreto de lítio e alumínio fornecendo os álcoois correspondentes. O tratamento dos álcoois com cloreto de para toluenossulfonila e subsequente redução dos derivados tosilados forneceram 1 α ,3 β -dimetil-2 β ,4 α difenilciclobutano (12e), (7 α ,7' β ,8 α ,8' β)-3,3',4,4'-tetrametoxi-7,8' cicloneolignana (16e) e a (7 α ,7' α ,8 β ,8' β) - 3,3',4,4' -bis [metilenodioxil]- ciclolignana (19e).

As três séries de substâncias ciclobutânicas obtidas, duas das quais apresentando derivados ainda não mencionados na literatura, foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de próton, e submetidas a análise de ressonância magnética nuclear de carbono 13. As correlações de RMN ¹³C, realizadas com o auxílio de efeitos de substituintes e substâncias de referência, mostraram os efeitos esperados nos anéis aromáticos e ciclobutânicos similares aos verificados em substâncias naturais relacionadas. A análise mostrou também que os carbonos do anel ciclobutânico são sensíveis ao posicionamento dos grupos arila, e que os deslocamentos químicos daqueles carbonos podem ser utilizados na diferenciação entre os tipos de lignanas e neolignanas ciclobutânicas.

SUMMARY

The photodimerization of trans-cinnamic acids in the solid state, performed by sunlight or mercury lamp furnished diarylcyclobutanedicarboxylic acids that were characterized through their methyl esters. These esters were submitted to reduction with lithium and aluminium hydride to furnish the corresponding alcohols. The reaction of the alcohols with para-toluenesulfonyl chloride followed by reduction of the tosylates originate 1 α , 3 β -dimetil-2 β ,4 α -difenilcyclobutane (12e), (7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-3,3', 4, 4'-tetramethoxy-7, 8'-cicloneolignan (16e) the (7 α ,7' α ,8 β ,8' β) - bis [metilenodioxil- ciclolignan(19e).

Those three series of cyclobutanic substances, two of them containing derivatives not mentioned in the literature, were characterized by infrared and proton nuclear magnetic resonance spectroscopy and analyzed by carbon ¹³CNMR. The assignments of ¹³C NMR were based on substituents effects and reference compounds and showed the expected effects in the aromatic and cyclobutanic rings, similar to those observed in related natural products. The analysis showed also that the cyclobutanic carbons are sensitive to the positioning of the aryl groups and the chemical shifts of those carbons can be used to differentiate the types of cyclobutanic lignans and neolignans.

ÍNDICE

	pag.
RESUMO	V
SUMMARY	VI
CAPÍTULO I	
INTRODUÇÃO	1
I.1 Objetivos	2
I.2 Ciclolignanas e cicloneolignanas	3
I.2.1 Nomenclatura de lignanas e neolignanas ciclo- butânicas	5
I.2.2 Atividade biológica	6
CAPÍTULO II	
FOTODIMERIZAÇÃO DOS ÁCIDOS <u>TRANS</u> -CINÂMICOS NO ESTADO SÓLIDO .	8
II.1 Aspectos topoquímicos	8
II.2 Aspectos mecanísticos	11
II.3 Aspectos conformacionais	11
CAPÍTULO III	
SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS CICLOBUTÂNICAS A PARTIR DE ÁCIDOS <u>TRANS</u> -CINÂMICOS	13
III.1 Síntese e caracterização	15
III.1.1 Síntese do 1 α ,3 β -dimetil-2 β ,4 α difenilciclo butano (<u>12e</u>)	15
III.1.2 Síntese da (7 α ,7' β ,8 β ,8' ω)-3,3',4,4'- tetra metoxi- 7,8'cicloneolignana (<u>16e</u>)	19
III.1.3 Síntese da (7 α ,7' α , 8 β , 8' β)- 3,3',4,4' bis [metilenodioxil] - ciclolignana (<u>19e</u>)	23

III.2. Aspectos estruturais e espectroscópicos de substâncias ciclobutânicas naturais e sintéticas.....	29
---	----

CAPÍTULO IV

ANÁLISE DE RMN ¹³ C DOS COMPOSTOS CICLOBUTÂNICOS	34
IV.1 Substâncias ciclobutânicas da série truxílica	34
IV.1.1 (7 α ,7' β ,8 β ,8' ω)-7,8'-"cicloneolignana"-9,9' oato de metila (<u>12b</u>)	34
IV.1.2 (7 α ,7' β ,8 β ,8' ω)-7,8'-"cicloneolignana"- 9,9' diol (<u>12c</u>)	37
IV.1.3 Bis- (para-toluenossulfonato) de (7 α ,7' β ,8 β ,8' ω)-7,8'-"cicloneolignana"- 9, 9'-diila (<u>12d</u>)	39
IV.1.4 (7 α ,7' β ,8 β ,8' ω)-7,8'-"cicloneolignana" (<u>12e</u>)	40
IV.1.5 (7 α ,7' β ,8 β ,8' ω)-3,3',4,4'-tetrametoxi - 7,8' cicloneolignana-9,9'-dioato de dimetila (<u>16b</u>)	41
IV.1.6 (7 α ,7' β ,8 β ,8' ω)-3,3',4,4'-tetrametoxi- 7,8' cicloneolignana- 9,9'-diol (<u>16c</u>)	42
IV.1.7 Diacetato de (7 α ,7' β ,8 β ,8' ω)-3, 3', 4, 4'-tetrametoxi - 7, 8' cicloneolignana 9, 9'-diila (<u>16f</u>).....	43
IV.1.8 Bis - (para-toluenossulfonato) de (7 α , 7' β ,8 β ,8' ω)- 3,3',4,4'-tetrametoxi - 7, 8' ciclo-neolignana- 9,9'-diila (<u>16d</u>)	44

IV.1.9 (7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-3,3',4,4'-tetrametoxi-7,8'	
cicloneolignana (<u>16e</u>)	45
IV.2 Substâncias ciclobutânicas da série truxínica	45
IV.2.1 (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-7,7'-ciclolignana-9,9'	
diato-de-bis- <u>para</u> -nitrofenila (<u>21</u>)	45
IV.2.2 (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-7,7'-ciclolignana-9,9'	
diato de dimetila (<u>22b</u>)	46
IV.2.3 (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-3,3',4,4'-bis-[metilenodioxil]	
7,7'-ciclolignana-9,9'-diato de dimetila(<u>19b</u>)	47
IV.2.4 (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-3,3',4,4'-bis-[metilenodioxil]	
7,7'-ciclolignana-9,9'-diol (<u>19c</u>)	48
IV.2.5 Bis-(<u>para</u> -toluenossulfonato) de (7 α ,7' α ,	
8 β ,8' β)-3,3',4,4'-bis-[metilenodioxil]-7,7' -	
ciclolignana-9,9'-diila	49
IV.2.6 (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-3,3',4,4' bis-[metilenodioxil]	
7,7'-ciclolignana (<u>19e</u>)	50
IV.3 Comparações entre substâncias ciclobutânicas	
truxílicas e truxínicas	51
IV.4. Conclusões.....	59

CAPÍTULO V

PARTE EXPERIMENTAL	60
V.1 Informações gerais	60
V.2 Derivados do ácido <u>trans</u> -cinâmico	62
V.3 Derivados do ácido 3,4-dimetoxi <u>trans</u> -cinâmico	65
V.4 Derivados do ácido 3,4-metilenodioxil- <u>trans</u> -cinâmico.	69
ESPECTROS	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94

ÍNDICE DE ESPECTROS

	página
E-1. IV do ácido <u>trans</u> -cinâmico (8).....	74
E-2. IV do ácido truxílico <u>12a</u>	74
E-3. IV do cinanato <u>8a</u>	75
E-4. RMN ^1H do cinamato <u>8a</u>	75
E-5. IV do éster truxílico <u>12b</u>	76
E-6. RMN ^1H do éster truxílico <u>12b</u>	76
E-7. RMN ^{13}C do éster truxílo <u>12b</u>	76
E-8. IV do álcool truxílico <u>12b</u>	77
E-9. RMN ^1H do álcool truxílico <u>12b</u>	77
E-10. RMN ^{13}C do álcool truxílico <u>12b</u>	77
E-11. RMN ^1H do tosilato truxílico <u>12b</u>	78
E-12. RMN ^{19}F do tosilato truxílico <u>12b</u>	78
E-13. IV da "cicloneolignana" <u>12e</u>	79
E-14. RMN ^1H da "ciclolineognana" <u>12e</u>	79
E-15. RMN ^{13}C da "cicloneolignana" <u>12e</u>	79
E-16. RMN ^1H da "cicloneoligna" <u>10e</u>	80
E-17. RMN ^1H da "ciclolignana" <u>9e</u>	80
E-18. IV do ácido 3,4 dimetoxi- <u>trans</u> -cinâmico <u>15</u>	81
E-19. IV do ácido truxílico <u>16a</u>	81
E-20. IV do éster truxílico <u>16b</u>	82
E-21. RMN ^1H do éster truxílico <u>16b</u>	82
E-22. RMN ^{13}C do éster truxílico <u>16b</u>	82
E-23. IV do álcool truxílico <u>16c</u>	83

E-24.	RMN ^1H do álcool truxílico <u>16c</u>	83
E-25.	RMN ^{13}C do álcool truxílico <u>16c</u>	83
E-26.	IV do éster truxílico <u>16f</u>	84
E-27.	RMN ^1H do éster truxílico <u>16f</u>	84
E-28.	RMN ^{13}C do éster truxílico <u>16f</u>	84
E-29.	IV do tosilato truxílico <u>16d</u>	85
E-30.	RMN ^1H do tosilato truxílico <u>16d</u>	85
E-31.	RMN ^{13}C do tosilato truxílico <u>16d</u>	85
E-32.	IV da cicloneolignana <u>16e</u>	86
E-33.	RMN ^1H da cicloneolignana <u>16e</u>	86
E-34.	RMN ^{13}C da cicloneolignana <u>16e</u>	86
E-35.	RMN ^1H cinamato de <u>para</u> -nitro fenila (<u>20</u>).....	87
E-36.	RMN ^1H do éster <u>21</u>	87
E-37.	RMN ^1H do éster <u>21</u>	88
E-38.	RMN ^1H do éster truxínico <u>22b</u>	88
E-39.	RMN ^{13}C do éster Truxínico <u>22b</u>	88
E-40.	IV do ácido 3,4 metilenodioxí- <u>trans</u> -cinâmico (<u>18</u>)...	89
E-41.	IV do ácido truxínico <u>19a</u>	89
E-42.	RMN ^1H do éster truxínico <u>19b</u>	90
E-43.	RMN ^{13}C do éster truxínico <u>19b</u>	90
E-44.	RMN ^1H do álcool truxínico <u>19c</u>	91
E-45.	RMN ^{13}C do álcool truxínico <u>19c</u>	91
E-46.	RMN ^1H do tosilato <u>19d</u>	92
E-47.	RMN ^{13}C do tosilato <u>19d</u>	92
E-48.	IV da ciclolignana <u>19e</u>	93
E-49.	RMN ^1H da ciclolignana <u>19e</u>	93
E-50.	RMN ^{13}C da ciclolignana <u>19e</u>	93

ÍNDICE DE TABELAS

	pag.
TABELA 1. Deslocamentos químicos de RMN ^1H dos compostos <u>12e</u> e <u>16e</u>	31
TABELA 2. Deslocamentos químicos de RMN ^1H dos compostos <u>1</u> , <u>9e</u> e <u>19e</u>	32
TABELA 3. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C dos carbonos aromáticos das substâncias ciclobutânicas sintetizadas.....	36
TABELA 4. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C de carbonos alifáticos e dos grupos -OMe e -OCH ₂ O- das substâncias ciclobutânicas sintetizadas.....	37
TABELA 5. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C dos carbonos aromáticos dos compostos <u>12d</u> <u>16d</u> <u>19d</u> <u>21</u>	38
TABELA 6. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C de carbonos alifáticos de substâncias ciclobutânicas.....	57

CAPÍTULO I

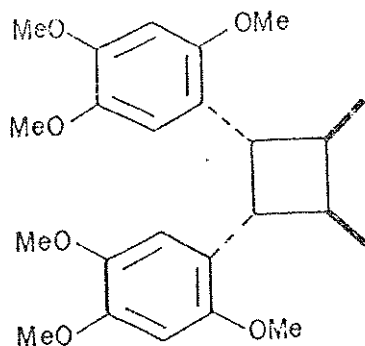
...Porque a aquisição de sabedoria é melhor
que a dos rubis. Jo 29:19. .

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

O processo de determinação de estruturas químicas sofreu um grande avanço nas últimas décadas, devido principalmente à aplicações dos métodos espectroscópicos de RMN¹³C. Agrawal e Thakur, por exemplo, fizeram uma ampla revisão sobre análise espectroscópica de RMN¹³C de lignanas e neolignanas /1/. Esse trabalho despertou nosso interesse em estudar por RMN¹³C substâncias ciclobutânicas relacionadas com produtos naturais denominados heterotropanos (1), que foram isolados da planta *Heterotropa takaoi* /1,2/.

Substâncias com esse esqueleto carbônico podem ser sintetizadas a partir da fotodimerização de ácidos trans-cinâmicos de acordo com trabalhos desenvolvidos em química orgânica do estado sólido /3,4/.

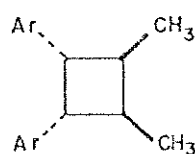


1

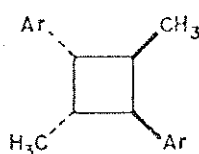
I.1.OBJETIVOS

A rota sintética escolhida para a síntese de substâncias ciclobutânicas a ser estudadas por RMN ^{13}C seria iniciada com a fotodimerização do ácido trans-cinâmico no estado sólido, afim de serem obtidas substâncias ciclobutânicas com diferentes grupos arila .Dois isômeros (2 e 3) poderiam ser sintetizados dependendo da forma cristalina do ácido trans-cinâmico /4/.Um terceiro isômero (4) poderia ser obtido por isomerização do anidrido do ácido ciclobutânico correspondente /5/.

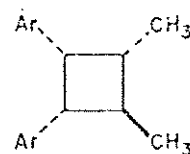
Essas substâncias sintetizadas e caracterizadas seriam então submetidas a uma análise de RMN ^{13}C utilizando recursos instrumentais disponíveis, efeitos de substituintes e substâncias de referências no sentido de correlacionar os deslocamentos químicos obtidos a seus respectivos carbonos. Estas correlações poderiam permitir considerações estereoquímicas, através de comparações com membros de outras séries, com o auxilio de RMN ^1H .



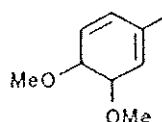
2



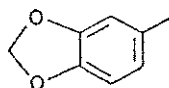
3



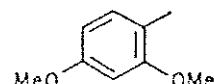
4



(A)



(B)



(C)

Como no estudo apresentado nesta tese tratamos de substâncias classificadas como cicloneolignanas e ciclolignanas, achamos conveniente fazer um esclarecimento sobre sua notação.

I.2. CICLOLIGNANAS E CICLONEOLIGNANAS

A designação lignana introduzida por Haworth /6/, foi aplicada a produtos naturais que continham esqueletos carbônicos com duas unidades n-propilbenzênicas (C_6-C_9) ligadas pelos carbonos β de suas cadeias laterais (C_9). Por volta de 1940, quando foi publicada esta definição, praticamente todos os bis-fenilpropanos eram variantes estruturais apenas de esqueletos formados através dessa união $\beta-\beta'$.

Freudenberg e Weinges /7/ propuseram em 1961 que a unidade C_6-C_9 seria numerada de 1 a 9 e a segunda unidade de 1' a 9', provendo numeração consistente para o sistema. Foi proposto ainda, que todas as lignanas teriam ligações em 8-8' e as ciclolignanas apresentariam um anel adicional.

Desde então, foi reconhecida a existência de muitos outros esqueletos com uniões das mais diversas entre as duas unidades, tornando a antiga definição obsoleta. Consequentemente, Gottlieb, com base na análise estrutural dos produtos de acoplamento, correlacionando seus precursores monoméricos e na sua distribuição restrita ou generalizada em diversas famílias de plantas, introduziu o termo neolignana /8/. Segundo a definição dada por Gottlieb as lignanas estavam incluídas na classe de neolignanas, e seriam compostos onde as duas unidades C_6-C_9

estivessem unidas por outras ligações que não fossem C_8-C_9 .

A inclusão de lignanas como tipos de neolignanas não foi aceita totalmente. Whiting /9/, por exemplo, em uma revisão, separa lignanas de neolignanas e faz considerações sobre a dificuldade de sua nomenclatura. Somando-se a este fato o grande aumento de variações de esqueletos de lignanas e neolignanas, tornou-se necessário utilizar uma sistemática unificada para a nomenclatura destes compostos e uma comissão da IUPAC coordenada por G.P. Moss, reestudando o assunto fez as seguintes proposições /10/: a) lignanas e neolignanas são classes de produtos naturais com duas unidades C_6-C_9 , (figura 2);

b) lignanas são estruturas que possuem as duas unidades C_6-C_9 ligadas por C_8-C_9 , podendo ser cíclicas caso apresentem uma ligação adicional;

c) neolignanas são estruturas que possuem duas unidades C_6-C_9 acopladas por outras ligações podendo ser cíclicas;

d) uma nomenclatura mais abrangente para lignanas e neolignanas;

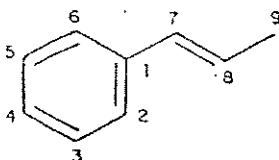


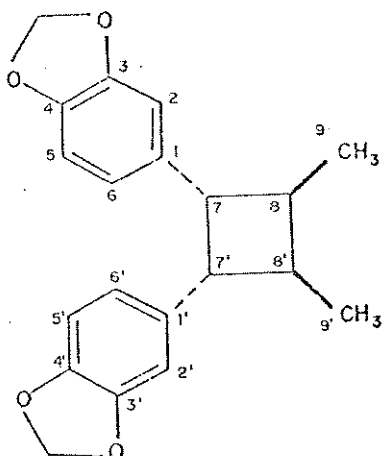
figura 2

I.2.1. Nomenclatura de lignanas e neolignanas

Ciclobutânicas

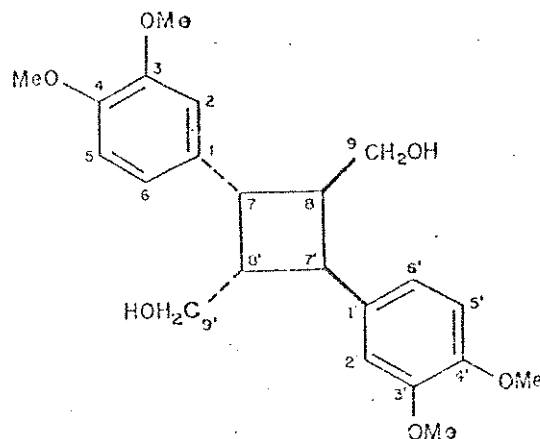
A sistemática recomendada pela comissão da IUPAC /10/ para nomear as ciclolignanas e cicloneolignanas consiste em:

- identificar as unidades C_6-C_9 ;
- numerar as unidades C_6-C_9 acopladas de 1 a 9 e 1' a 9', obedecendo a regra dos menores números;
- observar se ocorre ligação 8-8' entre as unidades C_6-C_9 , chamando-as de ciclolignanas, não ocorrendo essa ligação chamá-la de cicloneolignana;
- identificar o grupo funcional principal, nomeando-o como sufixo;
- Identificar outros grupos funcionais se ocorrerem, nomeando-os como prefixos e orientar a forma estrutural para indicar a estereoquímica;
- Construir o nome na seguinte ordem : estereoquímica, prefixos em ordem alfabética e grupo funcional principal.



(7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-3,3',4,4'-bis(metilenodioxil)

7,7'-ciclolignana



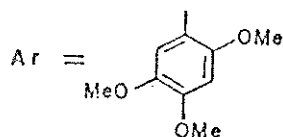
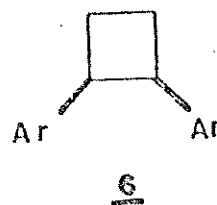
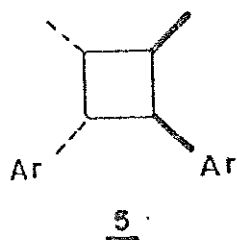
(7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-3, 3', 4,4'-tetrametoxi-
7,8'-cicloneolignana-9,9'- diol

I.2.2 Atividade biológica

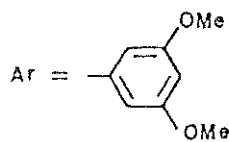
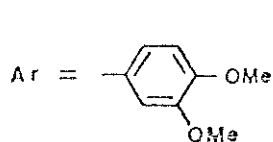
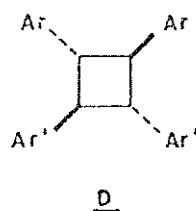
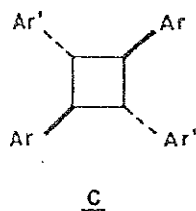
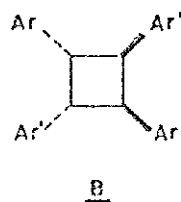
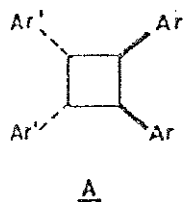
Nos últimos anos foram isolados alguns compostos pertencentes a classe de lignanas e neolignanas ciclobutânicas, entretanto a maioria delas ainda não possui atividade biológica comprovada.

Kikuchi e colaboradores em 1983 isolaram a magnosalina (5) do broto da planta *Magnolia salicifolia* Maxim. Convém mencionar que várias espécies de *Magnolia* são conhecidas e usadas por alguns chineses como prescrição médica, especialmente para enfizema nasal /11/.

A paquipofilina (6) foi isolada em 1988 da planta *Pachypododanthium staudtii*, encontrada na floresta tropical da África Central, e utilizada como remédio popular para bronquite, desarranjos gastro-intestinais, edemas e câncer /12/.



Muito recentemente Garg e colaboradores isolaram quatro novas lignanas ciclobutânicas da planta *Crotalaria madurensis* que apresentam atividade anti-fungo /13/.



CAPÍTULO II

*...Os homens poem termo as trevas, e até aos últimos
confins exploram as pedras na escuridão ...Jo 28:9*

CAPÍTULO II

II. FOTODIMERIZAÇÃO DOS ÁCIDOS TRANS-CINÂMICOS NO ESTADO SÓLIDO

II.1. Aspectos Topoquímicos

Apesar da fotodimerização do ácido trans-cinâmico no estado sólido ser conhecida há muitos anos /14,15/ pouco se sabia sobre essas reações. Em 1964 Cohen e Schmidt, em uma excelente reenvestigação sobre fotodimerização dos ácidos trans-cinâmicos, postularam que as reações no estado sólido ocorriam com um mínimo de movimento atômico e molecular /16-18/ e utilizaram o termo topoquímica para caracterizar essa situação.

O postulado topoquímico tem sido verificado em muitas fotociclodimerizações /18,19,21/, e implica em que as reações são controladas pela distância relativa fixada e orientações determinadas pela estrutura do cristal entre centros potencialmente reativos. As regras topoquímicas também sugerem uma distância limite entre os monômeros do cristal para que possa ocorrer a reação.

Cohen e Schmidt observaram ainda /22/ as formas polimórficas do ácido trans-cinâmico e concluíram que os cristais com estruturas α estão agrupados em unidades de duas moléculas arranjadas na forma cabeça-cauda (figura 3), enquanto que os

cristais na forma β apresentam arranjos cristalinos cabeça-cabeça.

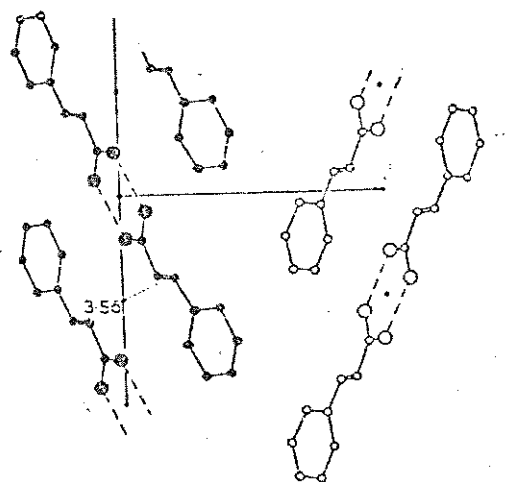
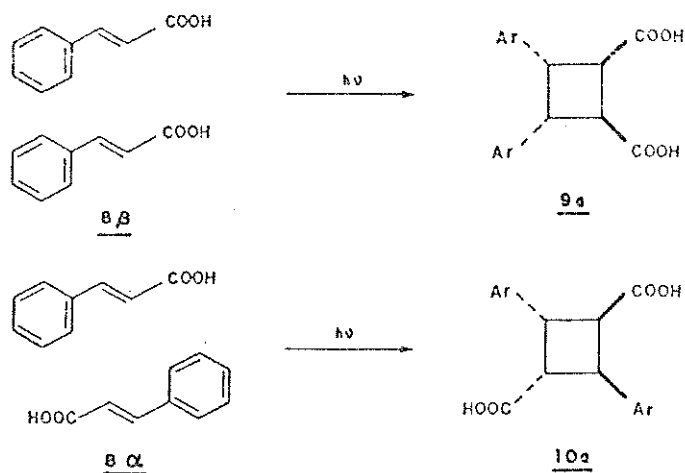


figura 3

Foi observado que o ácido trans-cinâmico (8) é mais estável na forma α do que na forma β , meta-estável /4 e 17/, e o ácido β trans-cinâmico fotodimeriza para formar o ácido truxínico 9a enquanto que o ácido α trans-cinâmico forma o ácido truxílico 10a.

ESQUEMA 1



Estudos posteriores foram direcionados para o controle das reações fotoquímicas dentro do retículo cristalino considerando o aspecto estrutural envolvido /23-25/.

Schmidt, em uma revisão sobre fotodimerização no estado sólido /26/, destacou quatro aspectos básicos para reações fotoquímicas: a) princípios topoquímicos, b) local das reações no estado sólido, c) engenharia do cristal e d) sistemática fotoquímica. O primeiro aspecto correlaciona a foto-atividade do cristal com a sua estrutura. Por exemplo: as estruturas dos ácidos α , β insaturados devem apresentar um alinhamento paralelo das duplas ligações, com uma distância na ordem de 4 Å para que ocorra a ciclodimerização. O segundo aspecto diz respeito à dependência do curso da reação com o local da reação. O aspecto c é a chave para o d, uma vez que o desenvolvimento sistemático fotoquímico é dificultado e até impossibilitado se não houver conhecimento da estabilidade do retículo através das forças intermoleculares existentes (engenharia do cristal).

Diversos estudos /22-26/ revelaram que a reação de fotodimerização dos ácido trans-cinâmicos no estado sólido depende de alguns fatores que são mencionados a seguir:

- o agrupamento das moléculas. O alinhamento paralelo dos carbonos olefínicos bem como a distância de separação entre as ligações duplas carbono-carbono (3,6 a 4,1 Å) são condições necessárias para ocorrer a ciclização.

- o tamanho e forma do cristal. O tamanho e a forma do cristal depende de como foi cristalizado o monômero: a precipitação rápida do ácido trans-cinâmico resulta em cristais na forma β , enquanto que a precipitação lenta resulta em cristais

na forma α .

- o método e as condições de irradiação utilizadas. Baixa temperatura na irradiação da forma β do ácido trans-cinâmico resulta na ciclização ao ácido truxínico, e temperaturas mais elevadas favorecem a ciclização ao ácido truxílico. Este fato pode ser explicado devido a isomerização da forma β que é a menos estável, para a forma α que é a mais estável.

- defeitos e impurezas do cristal. O cristal pode conter população finita de impurezas e de defeitos estruturais que podem inibir ou até impedir as reações.

II.2. Aspectos mecanísticos

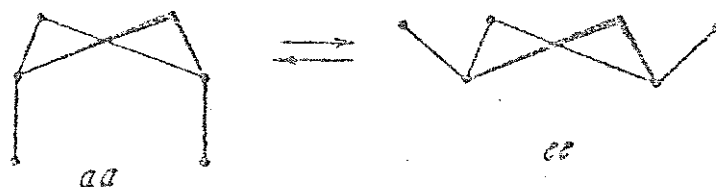
O mecanismo das reações de cicloadição [2 + 2] tem sido bastante discutido nos últimos anos /17,25,27,28/, entretanto, parece que não há um mecanismo específico para tais reações. Em muitos compostos a reação começa pelo estado singlete mas em outras pelo triplete, muitas são concertadas, outras ainda ocorrem via transferência de elétrons /27/. Porém, a estereoespecificidade observada nas fotodimerizações dos ácidos trans-cinâmicos indicam que provavelmente a reação acontece via mecanismo concertado supra-supra facial /25/.

II.3. Aspectos conformacionais

Em 1890 Sachse introduziu a idéia da possibilidade da forma não planar para o ciclobutano. mas foi através de um importante trabalho teórico elaborado por Bell em 1945 /29/ que a

não planaridade dos ciclobutanos foi reconhecida. Estudos posteriores revelaram, por exemplo, que o octaclorociclobutano e octafluorciclobutano não são planares, enquanto que o octahidroxíciclobutano apresenta a estrutura planar /29/.

Desde então, são conhecidas moléculas ciclobutânicas no estado sólido com estrutura planar (como, por exemplo, 1,2,3,4 tetra-fenilciclobutano e ácido ,3-trans-ciclobutanodicarboxílico), e com estrutura não planar (ácido 1,3-cis ciclobutanodicarboxílico e 1,2 trans-ciclobutano-dicarboxílico) /30/. Portanto, um anel com quatro membros pode apresentar uma estrutura planar ou não de acordo com os grupos substituintes. Os ciclobutanos não planares apresentam um movimento (dobra), provavelmente para aliviar a tensão torsional do ângulo de ligação, apresentando dois tipos de hidrogenios (pseudo equatorial e pseudo axial) de modo semelhante aos cicloexanos/31/.



CAPÍTULO III

... Eles cavam até chegar as nascentes dos rios e trazem para luz o que estava escondido. Jo 22:11

CAPÍTULO III

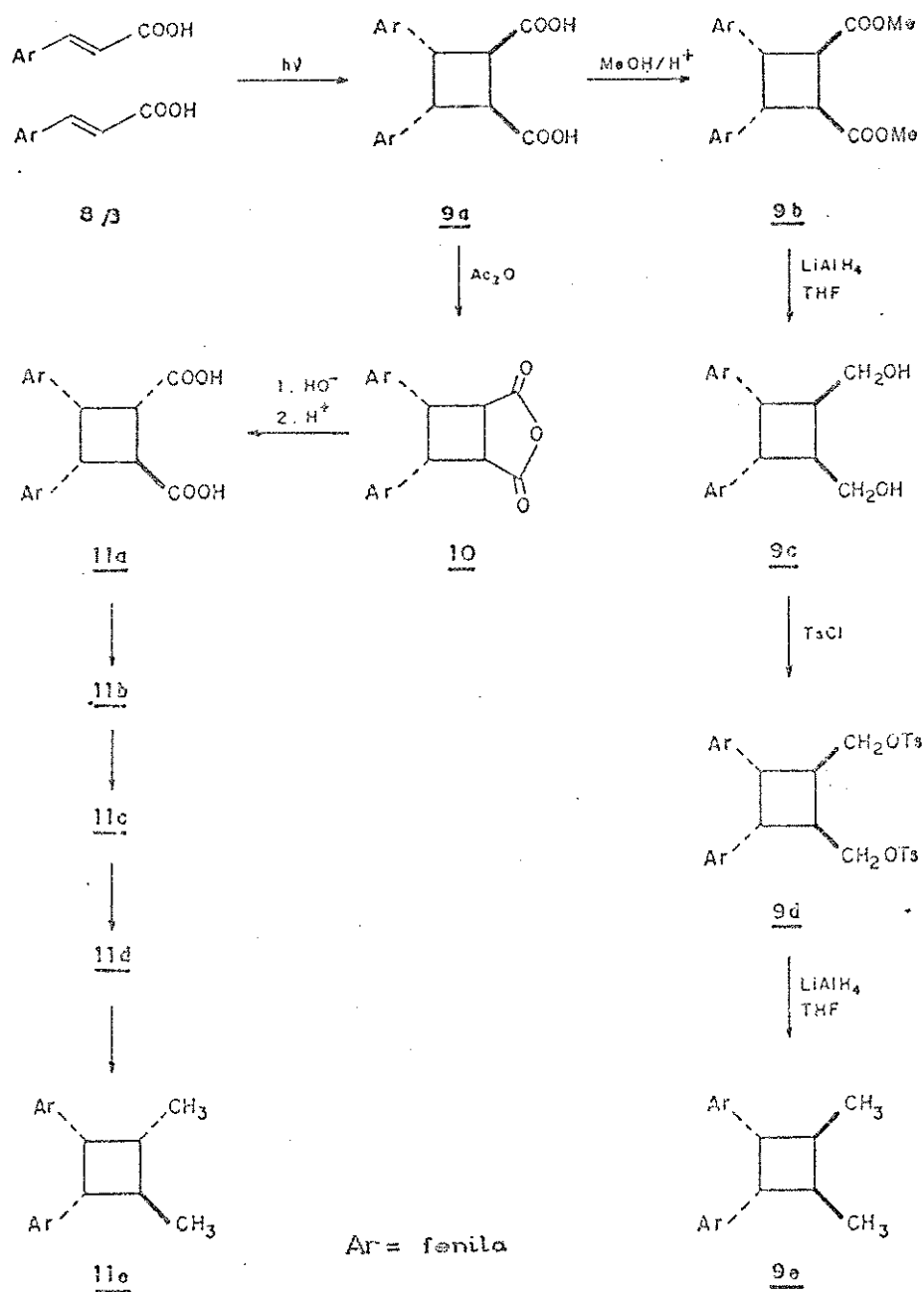
RESULTADOS E DISCUSSÃO

SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS CICLOBUTÂNICAS A PARTIR DE ÁCIDOS TRANS-CINÂMICOS

Este capítulo trata da síntese de duas substâncias relacionadas com heterotropanos naturais, (7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-3,3',4,4'-tetrametoxi-7,8'-cicloneolignana (18e) e (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-3,3',4,4'-bis-[metilenodioxil] ciclolignana (19e). Com o objetivo de verificar o comportamento do caminho sintético (esquema 2) escolhido e também a otimização dos seus passos, iniciamos a primeira fase do trabalho descrito nesta tese utilizando o ácido 8 como material de partida.

A sequência de reações escolhida para a obtenção das substâncias ciclobutânicas é mostrada no esquema 2 e teria por objetivo sintetizar o ciclobutano 9e que seria utilizado como composto modelo. O primeiro passo, o mais importante da rota, consistiria na fotodimerização do ácido trans-cinâmico (8) por luz solar fornecendo o diácido 9a. A esterificação do dímero 9a e posterior redução com hidreto de lítio e alumínio originaria o álcool 9c, cuja tosilção seguida de redução levaria a formação do composto 9e. A isomerização do anidrido do ácido 9a e posterior hidrólise seguida da mesma sequência, levaria ao ciclobutano isômero 11e.

ESQUEMA 2

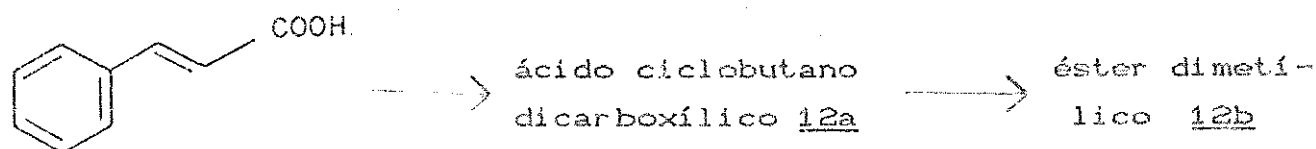


III.1. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO

III.1.1. Síntese do 1 α ,3 β -dimetil-2 β 4 α

difenilciclobutano (12e)

O ácido trans-cinâmico 8 precipitado rapidamente foi exposto a luz solar em um frasco de vidro pyrex por 20 dias. A fotoreação foi acompanhada por espectroscopia de infravermelho que indicou um desaparecimento da banda de olefina em 1620 cm⁻¹ (E 1 e 2). Devido às dificuldades encontradas para purificar o diácido obtido foi feita esterificação com metanol e ácido sulfúrico concentrado.



A reação de esterificação resultou em dois produtos: um solúvel em metanol (fração A) e outro não solúvel (fração B). A fração A foi recristalizada com acetona / metanol à baixa temperatura e apresentou ponto de fusão 33°C. O espectro de infravermelho (E 3) mostrando banda em 1620 cm⁻¹ e os dois dubletes de prótons olefínicos em δ 6,40 e 7,65 ppm no espectro de RMN ¹H (E 4) indicaram que se tratava do cinamato de metila /33/. A fração B foi purificada por recristalização em acetona sendo obtidos cristais incolores e brilhantes em forma de agulhas com rendimento de 87% e ponto de fusão 170-171 °C, que foram

de IV das duas frações (A e B) obtidas, observamos que a fração B apresentava banda forte em 1725 cm^{-1} de éster, entretanto, não mostrava banda em 1621 cm^{-1} , característica de olefinas, o que indicava ser saturado o éster obtido da fotodimerização do ácido 8.

A fotodimerização foi confirmada pela análise dos espectros de RMN ^1H (E 5) das frações A e B que se mostraram bem distintos. A fração A (cinamato de metila) apresentou absorções características de olefinas, enquanto que a fração B não mostrou essas absorções. O espectro de RMN ^{13}C (E 7) não mostrou sinais de carbonos olefínicos, confirmando a obtenção do éster saturado pela presença de sinais desses carbonos saturados.

Comparando o ponto de fusão do éster do ácido fotodimerizado com o da literatura /5/ foi observado que o éster truxínico (9b) apresenta ponto de fusão 76°C enquanto que o do éster truxílico (12b) 174°C .

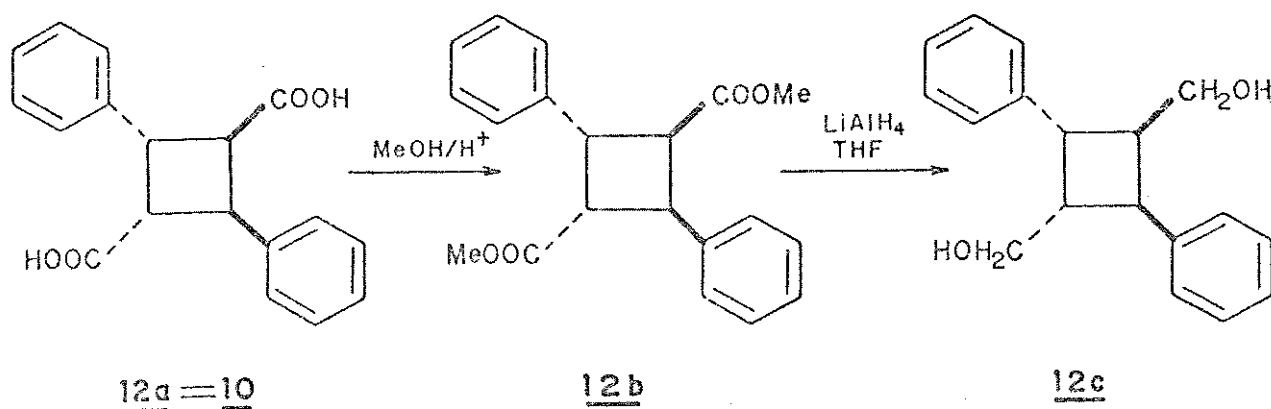
A obtenção do éster truxílico (12b) ao invés do éster truxínico (9b) pode ser explicada pelo fato dos produtos de fotodimerização do ácido trans-cinâmico dependerem da temperatura. A forma β transforma-se na forma α a certas temperaturas, o que pode ter ocorrido durante a fotodimerização /17/.

A obtenção do éster truxílico foi também evidenciada pela análise dos espectros de RMN ^{13}C que será discutida no capítulo seguinte.

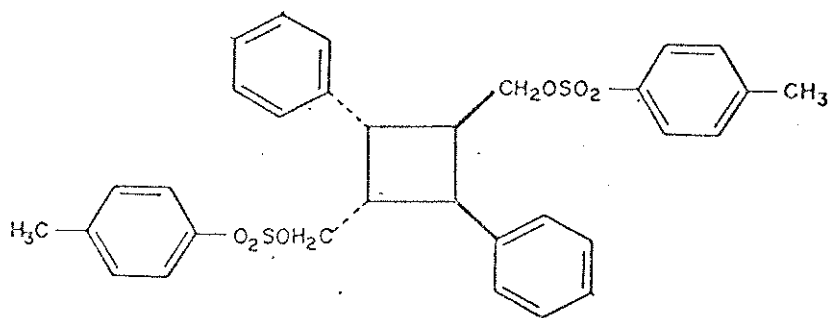
O éster 12b foi então reduzido ao álcool (esquema 3) correspondente (12c) com hidreto de lítio e alumínio e tetraidrofurano seco, sendo obtido um rendimento de 97 % , após a otimização da reação. Através do espectro de infravermelho foi

observada a presença da banda intensa em 3320 cm^{-1} , característica do grupo OH (E 7) que foi confirmado pela absorção em $\delta\ 4,24$ no espectro de RMN^1H (E 9).

ESQUEMA 3

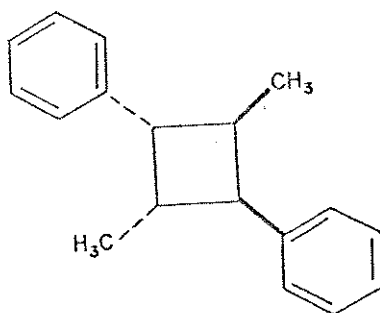


O álcool 12c foi submetido à reação com cloreto de para-toluenossulfonila à baixa temperatura por 19 horas e o material cristalino amarelado (o tosilato 12d) foi recristalizado em acetona/hexano, apresentando ponto de fusão 182°C . O espectro de infravermelho (E 11) de 12a mostrou desaparecimento da banda do grupo OH e o espectro de RMN^1H (E 12) confirmou a ausência de prótons hidroxílicos, mas apresentou sinal de prótons metílicos do grupo para-toluenossulfonila, e sinais de prótons de anel benzênico com substituição para.



12d

A última substância dessa sequência de síntese foi obtida pela redução do ditosilato 12d com hidreto de lítio e alumínio de maneira análoga à descrita anteriormente. O espectro de RMN¹H (E 13) se mostrou idêntico ao da literatura (/32/ E 15) e o espectro de RMN ¹³C (E 14), que será discutido no próximo capítulo, confirmou a estrutura da "cicloneolignana" modelo 12e.

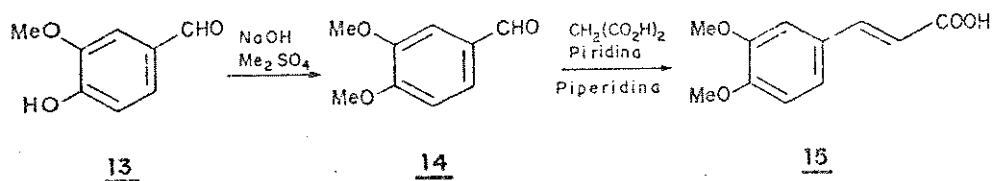


12e.

III.1.2. Síntese do (7 α ,7' β ,8 β ,8' γ)3,3',4,4'-tetametoxi
7,8'-cicloneolignana (16e)

Não havendo disponibilidade do ácido 3,4 dimetoxicinâ - mico fez-se necessário prepará-lo a partir da metilação da vanilina (13) com sulfato de dimetila e hidróxido de sódio, resultando no veratraldeído (14) que foi submetido à condensação com ácido malônico, piridina e piperidina (esquema 4). A purificação do material obtido foi feita através da recristalização em acetona/hexano e o produto recristalizado (o ácido 15) foi caracterizado pelos espectros de infravermelho e RMN ^1H que se mostraram idênticos aos da literatura /33/

ESQUEMA 4



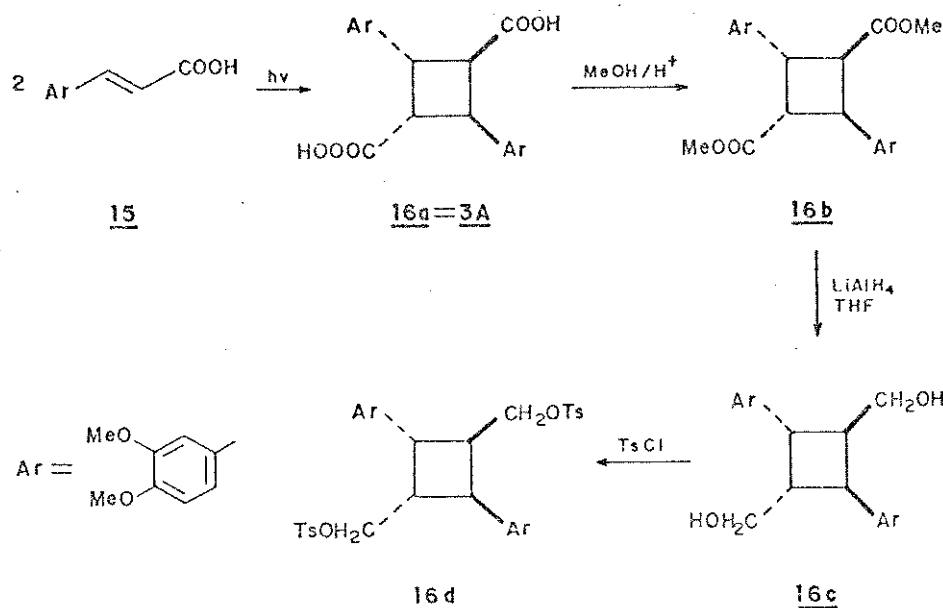
O ácido 15 obtido por cristalização rápida foi exposto à luz solar, de maneira idêntica à fotodimerização anterior, e a fotoreação foi acompanhada pelo espectro de infravermelho até o desaparecimento da banda característica de olefina. O material sólido amarelado obtido foi lavado com metanol e o diácido resultante (E 19) um pó branco e fino, foi transformado no éster metílico que apresentou ponto de fusão 154-155°C. O espectro de infravermelho (E 20) mostrou banda forte do grupo carbonila em

1725 cm^{-1} e ausência da banda característica de olefina em 1620 cm^{-1} e os sinais do espectro de RMN ^1H (E 21) indicaram a inexistência dos prótons olefínicos, confirmando a fotodimerização do ácido 15.

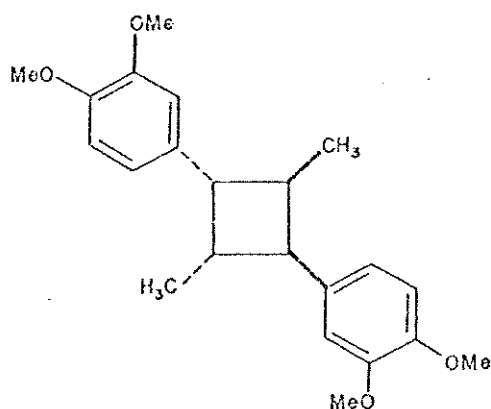
Ao fazermos a comparação dos espectros de RMN ^1H dos ésteres 12b (E 5) com o 16b (E 21), observamos que os prótons do anel ciclobutânico estavam em regiões muito similares o que evidenciava a obtenção do éster truxílico 16b, que foi confirmada por RMN ^{13}C (E 22) que será discutida no capítulo IV.

O éster 16b foi então submetido à sequência de síntese descrita anteriormente. A redução com hidreto de lítio e alumínio (esquema 5) foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, e o espectro de infravermelho (E 23) do produto mostrou a presença da banda característica de OH. A ausência de sinais dos prótons metílicos no espectro de RMN ^1H (E 24) evidenciou a obtenção do álcool 16c, que foi confirmada pelo espectro de RMN ^{13}C (E 25) que será discutido no capítulo seguinte. A tosilção do álcool 16c levou a formação do composto 16d, caracterizado pelos espectros de infravermelho (E 29), que mostrou ausência da banda de OH, e pelo espectro de RMN ^1H (E 30), que apresentou os sinais característicos de prótons de anéis benzênicos para-substituídos e a ausência de absorções de prótons de OH.

ESQUEMA 5



O tosilato **16d** foi tratado com hidreto de lítio e alumínio em tetraidrofurano sendo obtida a cicloneolignana **16e**. O composto **16e** foi caracterizado pelo espectro de infravermelho (E 32) que indicou ausência de banda em 1170 e 1370 cm^{-1} característica de SO_2 , e pelo espectro de RMN 1H (E 33) que se mostrou muito similar ao da "cicloneolignana" **12e**, mas com o acréscimo das absorções em 3,90 e 3,93 ppm dos prótons metoxílicos. A obtenção de **16e** foi confirmada pelo espectro de RMN ^{13}C (E 34) que será discutido no próximo capítulo.



16e

Após termos concluído rotas sintéticas que levaram aos compostos da série truxílica e obtido o composto modelo 12e e a cicloneolignana 16e, iniciamos a segunda fase deste trabalho, que consistiu na obtenção de ciclobutanos da série truxínica.

Estudos feitos por Cohen e Schmidt /16 / sobre reações no estado sólido mostram que a fotodimerização da forma β do ácido trans-cimâmico à temperaturas abaixo de 50°C leva à formação do ácido truxínico somente. Utilizando essa informação procuramos irradiar o ácido cinâmico 8 em um sistema com refrigeração, mas não obtivemos o ácido truxínico (9a) e sim o truxílico (10a). Este fato se deu provavelmente por não ter sido feito um controle rigoroso da temperatura.

Entretanto, os resultados obtidos para a dimerização do

ácido 3,4, -dimetoxi-trans-cinâmico têm razões diferentes. Desiraju e colaboradores /35/ fizeram um estudo da "engenharia dos cristais" dos ácidos 3, 4 - dimetoxi-trans-cinâmico e 3, 4 metilenodioxido-trans-cinâmico mostrando que os grupos substituintes podem orientar a formação do retículo cristalino. Os grupos 3,4 dimetoxi são mais volumosos e não permitem empacotamento β como do ácido 3,4 metilenodioxido-trans-cinâmico em celas unitárias com 4 Å de distância. Portanto, o ácido 3,4 dimetoxi-trans-cinâmico tem sua estrutura cristalina disposta na forma α e por irradiação deve fornecer somente o dímero truxílico e isso foi de fato confirmado pelos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto 16e (final deste capítulo e no capítulo seguinte)

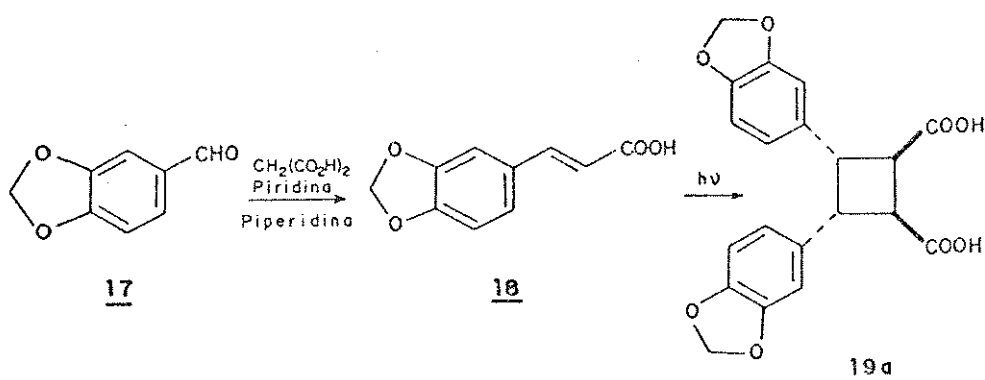
Por outro lado, o substituinte metilenodioxido do ácido 3,4 metilenodioxido-trans-cinâmico orienta à formação da estrutura cristalina β . Isto se deve ao fato de que provavelmente os átomos de oxigênio participem na estabilidade do retículo devido sua disposição, ocorrendo o empacotamento de celas com a separação de 4 Å. Assim sendo, o ácido 3, 4-metilenodioxido-trans-cinâmico ao ser irradiado deve levar à formação somente do dímero truxínico /35/.

III.1.3. Síntese da (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-3,3',4,4 bis-[metilenodioxido]- ciclolignana (19e)

Não havendo disponibilidade do ácido 3,4 metilenodioxido-trans-cinâmico necessário como material de partida para a obtenção da série truxínica desejada, se fez necessária a reação de condensação do aldeído 17 correspondente (esquema 6). A baixa

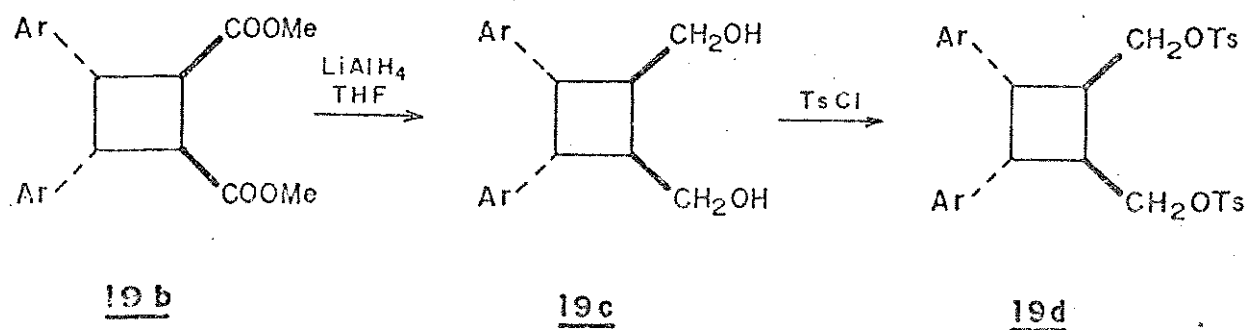
solubilidade do ácido 18 obtido dificultou a purificação que foi feita através da recristalização com acetona / etanol.

ESQUEMA 6



O ácido 18 foi fotodimerizado (esquema 6) por luz solar em um frasco de vidro pyrex e após 15 dias de foto-reação o espectro de infravermelho (E 41) não apresentava banda característica de olefinas em 1620 cm^{-1} . O produto 19a de coloração escura foi lavado com clorofórmio e o pó castanho obtido foi esterificado com metanol e ácido sulfúrico, resultando em um líquido viscoso amarelo, de difícil purificação, feita através de coluna cromatográfica com sílica gel, em hexano acetato 20 %. O produto obtido foi caracterizado pelo espectro de infravermelho que mostrou banda do grupo carbonila em 1725 cm^{-1} e pelo espectro de RMN ^1H (E 42), que apresentou absorção de próton metílicos característicos de éster em 3,7 ppm.

ESQUEMA 7

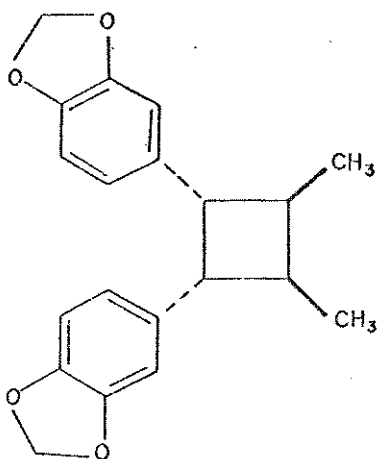


A redução do éster **19b** (esquema 7) com hidreto do lítio e alumínio pôde ser observada pela inexistência da banda em 1620 cm^{-1} e através do aparecimento da banda característica de OH em 3522 cm^{-1} no infravermelho, confirmada pelo singlete em $\delta\ 3,85\text{ ppm}$ do próton hidroxílico e pela ausência dos prótons metílicos (E 44).

O álcool **19c** resultante foi submetido à reação de tosilção, que foi observada pela ausência da banda de OH no infravermelho e confirmada pelo espectro de RMN ^1H (E 46) que mostrou ausência de próton hidroxílico e dubletos em $\delta\ 7,35$ e $7,80$ característicos de prótons de anel aromático *para*-substituído.

O tosilato **19d** foi tratado com hidreto de lítio e alumínio resultando na ciclolignana **19e** que foi caracterizada pelo espectro de infravermelho (E 48), que mostrou a ausência de bandas característica do tosilato, e por RMN ^1H (E 49) através do dublete em $\delta\ 1,60\text{ ppm}$ característico de prótons metílicos, do multiplete em $\delta\ 3,4\text{ ppm}$ e o dublete em $\delta\ 3,4\text{ ppm}$ característico dos prótons do anel ciclobutânico. Ao compararmos o espectro de RMN ^1H (E 16)

do 1 α ,2 α -dimetil- 3 α , 4 α -difenil ciclobutano da série truxínica /32/, que utilizamos como modelo, observamos que os sinais dos prótons do anel ciclobutânico são bastante similares, evidenciando a obtenção de substâncias ciclobutânicas da série truxínica como era esperado. O espectro de RMN¹³C (E 50) confirmou a identidade do produto obtido e será discutido mais adiante.



194

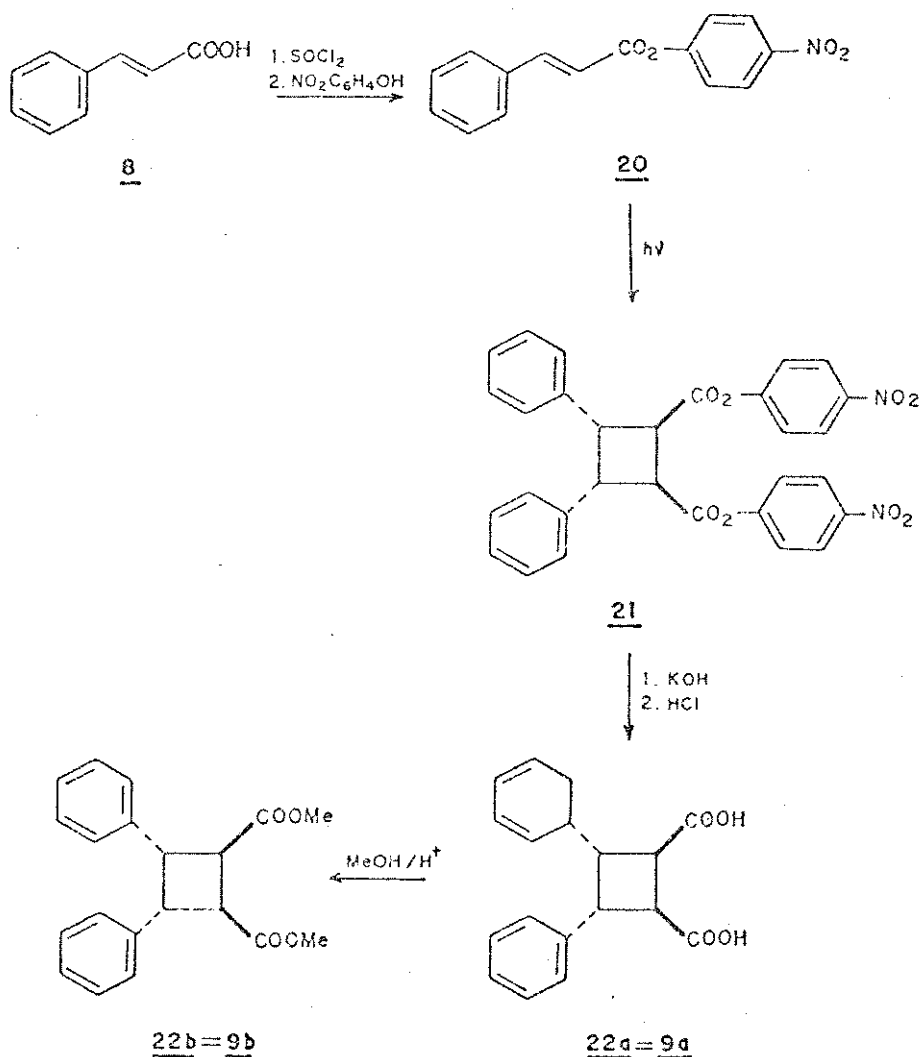
Nishikubo e colaboradores /34/ propuseram um procedimento para a obtenção do ácido truxínico via fotodimerização do cinamato de para-nitrofenila (esquema 8). A inexistência de dados de RMN¹³C de ciclobutano truxínico modelo e a possibilidade de obtermos a série truxínica com substituintes 3,4 dimetoxi-fenila nos levaram a uma tentativa de obtenção destes compostos da maneira proposta por Nishikubo.

A preparação do cinamato para-nitrofenila (20) (esquema 8) foi iniciada com a reação do ácido trans-cinâmico (8) com cloreto de tionila redistilado, eliminando excesso de reagente por destilações sucessivas com benzeno e em seguida reagindo o

material resultante com o para-nitrofenol.

O rendimento da reação foi de 55% e o espectro de infravermelho mostrou o aparecimento da banda característica de éster em 1735 cm^{-1} . O ponto de fusão idêntico ao da literatura evidenciou a obtenção do cinamato de para-nitrofenila que ainda foi confirmada por RMN ^1H (E 35).

ESQUEMA 8



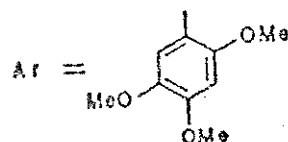
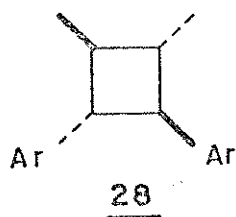
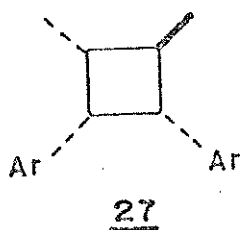
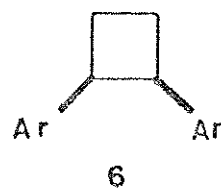
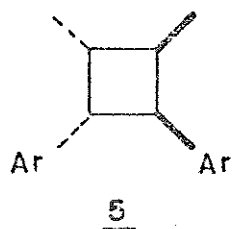
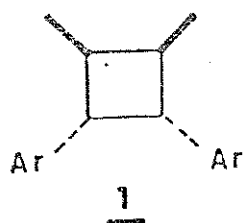
A fotodimerização do cinamato 20 foi feita através da irradiação com uma lâmpada de mercúrio (125 W) e acompanhada por espectroscopia de infravermelho. O produto de fotodimerização foi lavado com metanol e purificado por recristalização em acetona com um rendimento de 65%. O espectro de infravermelho mostrou o desaparecimento da banda em 1620 cm^{-1} , o mesmo se dando para o prótons olefínicos no espectro de RMN ^1H (E 36)

A hidrólise do éster 21 seguida de acidificação resultou em cristais escuros que foram lavados com metanol e esterificados com metanol e ácido sulfúrico. O produto obtido (22b) foi purificado por recristalização e caracterizado pelo espectro de infravermelho que mostrou ausência da banda característica de OH de ácido e a presença da banda de grupo carbonila em 1725 cm^{-1} e pelo espectro de RMN ^1H que mostrou absorções características de prótons metílicos em 3.75 ppm. A obtenção de 22b foi também confirmada pelo espectro de RMN ^{13}C (E 39). Entretanto, o baixo rendimento do éster 22b obtido nos impediu de dar continuidade a sequência de síntese.

III.3. ASPECTOS ESTRUTURAIS E ESPECTROSCÓPICOS DE SUBSTÂNCIAS CICLOBUTÂNICAS NATURAIS E SINTÉTICAS

A elucidação de estruturas dos dímeros do ácido trans-cinâmicos deve-se grandemente aos extensivos estudos de Stoner e seus colaboradores /5/ que propuseram o nome de "truxílico" para o ácido 1,2-dicarboxílico-3,4-difenil ciclobutânico e "truxínico" para o ácido 1,2-dicarboxílico 3,4-difenilciclobutânico.

Nos últimos anos foram elucidados algumas estruturas de compostos ciclobutânicos isolados de produtos naturais como heterotropano (1) /40/, magnosalina (5) /11/, paquipofilina (6) /12/ e acoradina (28), e também de substâncias sintetizadas como é o caso do composto 27 /42/.



A fotodimerização do ácido trans-cinâmico no estado sólido fornece apenas duas variações estruturais: β truxínica e α truxílica como foi comentado no capítulo I. Nozaki e colaboradores mostraram a visível diferença entre os isômeros do dimetil-difenil-ciclobutano α truxílico e β truxínico /32/, através dos espectros de RMN ^1H (E 15 e 16) os quais foram utilizados como padrões em nosso estudo.

O espectro de RMN ^1H do composto 12e se mostrou idêntico ao espectro de um dos isômeros obtido por Nozaki (E. 15), e foi portanto, caracterizado como tendo o mesmo esqueleto α truxílico como os demais ciclobutanos da sequência de reações que o originaram .

Para a cicloneolignana 16a foi observado que os sinais dos prótons alifáticos são muito similares ao composto modelo 12e (tabela 1), confirmando a estrutura derivada do ácido α truxílico, visto que a reação de fotodimerização do ácido 3, 4-dimetoxi-trans-cinâmico é estereoespecífica /35/ como foi comentado anteriormente.

TABELA 1

Deslocamentos químicos de ^1RMN H dos compostos 12e e 16e

<u>12e</u>	<u>16e</u>
0.85 (6H,d-J=6Hz, 2xCH ₃)	0.83 (6H,d-J=7,2Hz, 2xCH ₃)
3.20 (4H,m, 2xCH-CH)	2.95 (4H,m, 2xCH-CH)
7.25 (10H,s,Ar-H)	3.80 (6H,s,2x OMe)
	3.93 (6H,s,2x OMe)
	6.83 (4H,d-J=8Hz, Ar-H)
	6.93 (2H,s,Ar-H)

De acordo com as regras topoquímicas a ciclolignana 19e deveria apresentar a estrutura derivada do ácido β truxínico, devido ao empacotamento da estrutura cristalina de seu precursor, o ácido 3,4-metilenodioxi-trans-cinâmico /35/. Este fato foi comprovado através da análise do espectro de RMN ^1H , onde observamos um número reduzido de sinais que indicava simetria da molécula. Comparando os espectros de RMN ^1H dos compostos 16e e 19e nota-se uma sensível diferença para os prótons metílicos, (0.83 e 1.6 ppm) que estão mais desprotegidos no composto 19e, enquanto que os prótons do anel ciclobutânico mostram dois sinais bem distintos (2.75 e 3.40 ppm), mas em posição similar ao composto modelo 9e.

TABELA 2

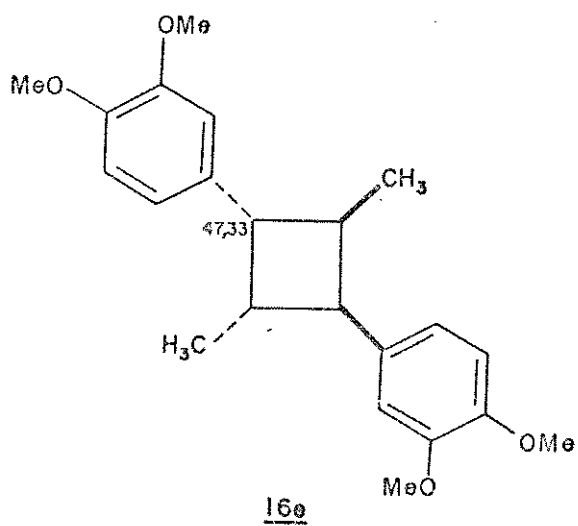
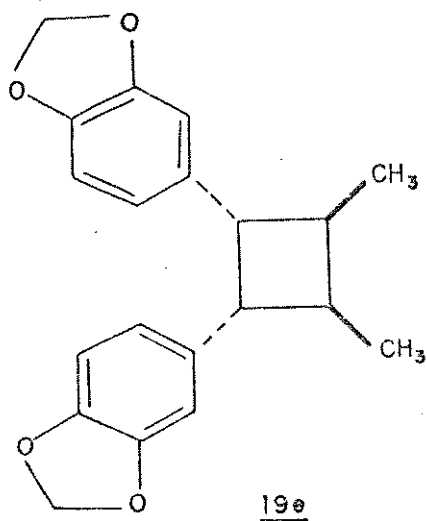
Deslocamentos químicos de ^1RMN H dos compostos, 1, 9e e 19e

<u>9e</u>	<u>19e</u>	<u>1</u>
1.2 (6H, d-J=6Hz)	1.6 (6H, d, J=6Hz)	1.19 (6H, d, J=6Hz)
2.85 (2H, m)	2.75 (2H, m)	2.78 (2H, m)
3.50 (2H, d, J=6Hz)	3.40 (2H, d, J=6Hz)	3.30 (6H, s)
6.95 (10H, s)	5.82 (4H, s)	3.42 (6H, s)
	6.44 (2H, s)	3.54 (6H, s)
	6.60 (4H, d, J=8Hz)	4.15 (2H, d, J=6Hz)
		6.11 (2H, s)
		6.66 (2H, s)

Além disso, na comparação dos dados de RMN ^1H de 19e com os de compostos diretamente relacionados existentes na literatura 1/41/ e 9e /32/ (tabela 2), observamos grande similaridade, o que confirma a estrutura truxínica prevista anteriormente para a ciclolignana 19e /35/.

Assim, a caracterização das substâncias 16e e 19e vem ratificar que a estereoquímica dos produtos da fotodimerização dos ácidos trans-cinâmicos no estado sólido é controlada pelo retículo cristalino do monômero de partida. Isto também foi

evidenciado pela análise de RMN ^{13}C daquelas substâncias descrita no capítulo seguinte.



CAPÍTULO IV

*... Purifique a prata, e o artista poderá
fazer uma obra de arte. Prov. 29. 4*

CAPÍTULO IV

ANÁLISE DE RMN¹³C DOS COMPOSTOS

CICLOBUTÂNICOS

Os deslocamentos químicos das substâncias ciclobutânicas estudados por RMN ¹³C foram correlacionados aos respectivos carbonos utilizando-se a teoria do deslocamento químico, comparação com substâncias de referência, análise de espectros DFL (desacoplamento em faixa larga) e DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)

IV.1 SUBSTÂNCIAS CICLOBUTÂNICAS DA SÉRIE TRUXÍLICA

IV.1.1 (7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-7,8'-"cicloneolignana"-9,9'-oato de metila*

(12b): Truxilato de dimetila

No espectro de DFL (E 5-tabelas 3,4) do éster truxílico 12b, foram observados oito sinais apenas, devido a simetria do composto, e dois sinais foram correlacionados imediatamente ao grupo carbonila (172,12 ppm) e ao grupo metoxila (51,35 ppm).

* As substâncias sem substituintes derivadas dos ácidos truxílico (12a) e truxínico (22a) foram denominados de (7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-7,8' "cicloneolignanas" e (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)- "ciclolignanas" por facilitar a comparação com as outras substâncias das mesmas séries.

As absorções dos carbonos aromáticos foram atribuídas com base nas correlações feitas para o tolueno (23) /36/. Os dois sinais restantes em 41,60 e 46,33 ppm foram atribuídos aos carbonos 7,7', e 8,8' respectivamente, levando em consideração que o efeito β de desproteção do grupo fenila é maior do que a do grupo carbometoxila /37/, enquanto que o efeito α dos dois grupos são semelhantes /23/. Essas atribuições foram confirmadas pela comparação com as feitas anteriormente para o ácidos truxílico (12a) que apresentou pequenas diferenças devido à presença do grupo carbometoxila /21/.

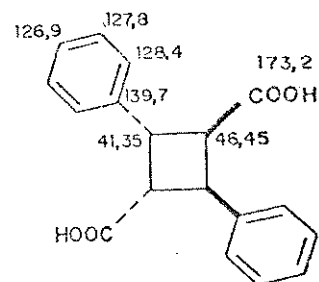
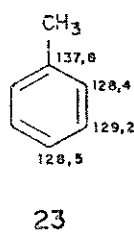
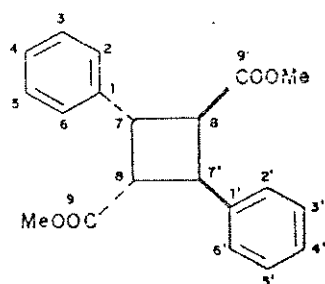
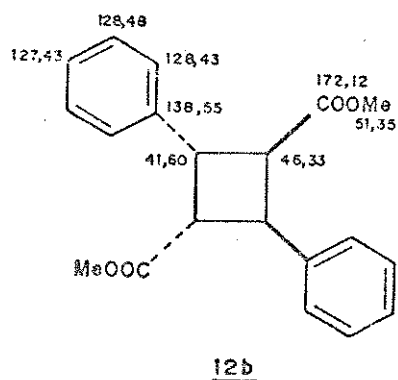


TABELA 3

Deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C dos carbonos aromáticos
das substâncias ciclobutânicas sintetizadas*

	C-1, C-1'	C-2, C-2'	C-3, C-3'	C-4, C-4'	C-5, C-5'	C-6, C-6'
<u>12b</u>	138,55	128,43	128,43	127,43	128,43	128,43
<u>12c</u>	139,65	128,00	127,50	125,86	127,50	128,00
<u>12d</u>	137,60	127,30	128,00	127,50	128,00	128,30
<u>12e</u>	141,77	128,14	128,14	125,80	128,14	128,14
<u>16b</u>	131,05	110,76 ^a	148,50	147,40	110,16 ^a	119,15
<u>16c</u>	132,67	110,91 ^a	148,33	147,10	111,47 ^a	119,20
<u>16d</u>	130,30	111,20 ^a	148,88	147,50	111,00 ^a	119,10
<u>16e</u>	134,27	111,00 ^a	248,76	147,80	111,81 ^a	119,67
<u>16f</u>	131,24	111,38 ^a	148,67	147,58	111,01 ^a	119,21
<u>19b</u>	132,32	108,10 ^a	147,40	145,90	107,80 ^a	119,80
<u>19c</u>	133,80	108,43 ^a	147,33	145,81	107,75 ^a	120,70
<u>19d</u>	132,73	108,10 ^a	147,39	145,90	107,80 ^a	120,97
<u>19e</u>	135,17	103,80	147,14	145,10	107,60	121,00
<u>21</u>	137,10	127,10 ^a	128,10	126,85 ^a	128,10	127,10
<u>22b</u>	138,30	127,80	129,00	127,00	129,00	127,80

* : numeração dada de acordo com a recomendação da comissão da IUPAC/10/.

a : valores que podem ser permutados.

TABELA 4

Deslocamentos químicos de RMN¹³C de carbonos alifáticos e dos grupos -OMe e -OCH₂O- das substâncias ciclobutânicas sintetizadas*

	C-7,C-7'	C-8,C-8'	C-9,C-9'	OCH ₂ O	OMe	COOCH ₃
<u>12b</u>	41,60	46,33	172,12	—	—	51,35
<u>12c</u>	41,40 ^a	42,00 ^a	62,72	—	—	—
<u>12d</u>	41,07	39,16	69,70	—	—	—
<u>12e</u>	47,70	34,75	16,42	—	—	—
<u>16b</u>	40,95	46,65	172,20	—	55,61	51,36
<u>16c</u>	41,00 ^a	42,60 ^a	62,65	—	55,40	—
<u>16d</u>	40,53	39,40	69,80	—	55,70	21,30
<u>16e</u>	47,33	35,02	16,07	—	55,63	—
<u>16f</u>	41,22	39,18	170,32	—	—	—
<u>19b</u>	43,40 ^a	44,70 ^a	172,70	100,92	—	52,04
<u>19c</u>	44,01	40,26	62,92	100,00	—	—
<u>19d</u>	44,47	37,83	69,93	100,78	—	—
<u>19e</u>	49,76	34,43	15,11	100,61	—	—
<u>21</u>	43,00	45,10	170,15	—	—	—
<u>22b</u>	43,10 ^a	44,84 ^a	172,76	—	—	52,00

*: numeração dada de acordo com recomendação da comissão da IUPAC/10/.

a: valores que podem ser permutados

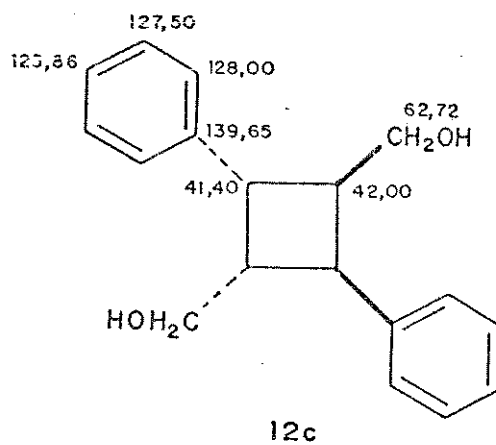
TABELA 5

Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C dos carbonos aromáticos dos compostos 12d, 16d, 19d e 21

	C1a	C2a-C6a	C3a-C5a	C4a	CH ₃
<u>12d</u>	144,42	126,77	129,55	132,60	21,50
<u>16d</u>	144,00	127,50	129,50	132,30	21,30
<u>19d</u>	145,10	128,00	130,00	123,23	21,68
<u>21</u>	154,45	125,15	122,30	145,45	—

IV.1.2. (7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-7, 8'-"ciclolignana"- 9,9'-diol (12c)

O álcool 12c apresentou absorções em 41,40 ppm 42,00 ppm que foram atribuídas aos carbonos 7, 7' e 8, 8', respectivamente, considerando que o grupo CH₂OH exerce um efeito de desproteção em C-7 e C-7' menor do que o grupo carbometoxila (E 10-tabelas 3 e 4). As atribuições dos deslocamentos aos carbonos aromáticos foram feitas com base nas assinalações dos carbonos aromáticos do éster 12b e com auxílio do espectro DEPT foi possível correlacionar o sinal em 62,72 ppm ao carbono do grupo CH₂OH.



IV.1.3. Bis-(para-toluenossulfonato) de (7 α ,7' β ,8 β ,8' α)

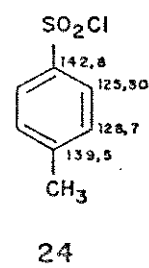
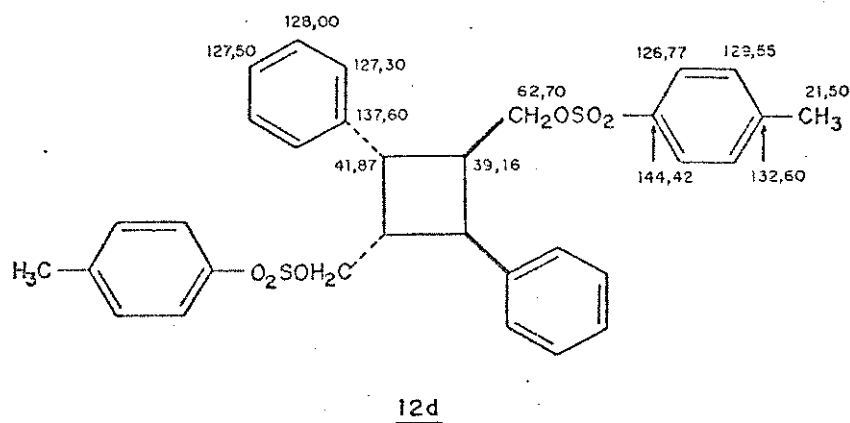
7,8'-"cicloneolignana"- 9,9'-diila (12d)

O composto 12d mostrou doze sinais no espectro de DFL (E.12) sendo que quatro desses sinais , 137,60, 127.30, 128,00 e 127,51 ppm foram atribuídos aos carbonos 1, 2, 3 e 4*, utilizando o composto 12b como referência. O carbonos 7, 7' e 8, 8', foram correlacionados aos sinais em 41,7 e 39,16 ppm, respectivamente, observando que o grupo tosila exerce um efeito de proteção na posição β semelhante à do grupo acetila, conforme observamos nas atribuições dos compostos 16c, 16d e 16f.

Utilizando os deslocamentos do cloreto de tosila (24) /38/ como modelo, os sinais em 144,42, 126,77, 129,55 e 136,60 ppm

*Devido à simetria dos compostos são mencionados apenas os carbonos de um dos anéis aromáticos.

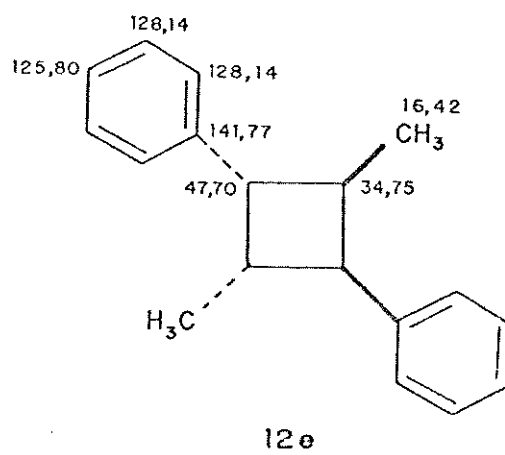
foram atribuídos aos carbonos 1a, 1b, 1c e 1d respectivamente. Os dois sinais restantes (69,70 e 21,50ppm) foram atribuídos ao carbono do grupo metílico e ao carbono do grupo $-\text{CH}_2\text{O}-$ sem maiores dificuldades.



IV.1.4. (7 α ,7' β ,8 β ,8' ω -7,8'-"cicloneolignana" (12e)

O espectro de DFL do composto 12e (E 15) apresentou sete sinais, três deles (141,77, 128,14 e 125,80) foram atribuídos aos carbonos aromáticos 1, 2 (3) e 4 por comparação com o composto 12b, que foi utilizado como referência. As absorções em 47,70 e 34,75 ppm foram correlacionadas a C-7, C-7' e C-8, C-8', respectivamente, devido ao menor efeito α de desproteção do grupo metila em relação ao grupo fenila, nos carbonos 7 e 7', e o sinal

mostrado em 16,42 ppm foi atribuído ao grupo metila uma vez que se encontra na região característica deste grupo.

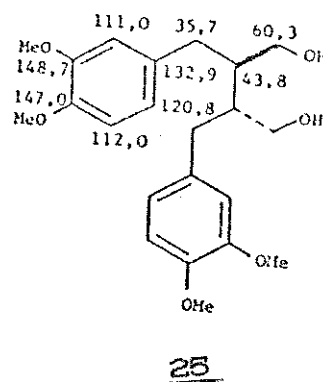
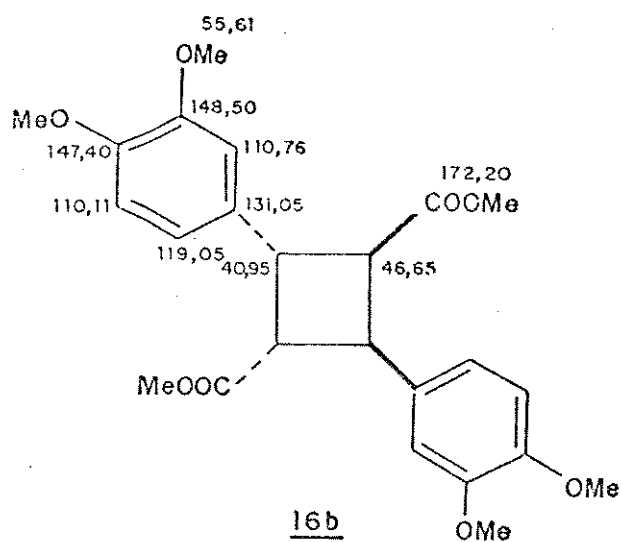


IV.1.5 -(7 α ,7' β ,8 β ,8' α) -3,3',4,4'-tetrametoxi-7, 8'
cicloneolignana -9, 9-dioato de dimetila (16b)

As absorções em 46,65, 40,95 ppm do éster 16b (E 22) foram atribuídas aos carbonos 7,7',8,8' respectivamente como base nas correlações do éster 12b, e os sinais em 172,20 e 51,36 ppm foram correlacionados aos carbonos do grupo carbometoxia sem maiores dificuldades.

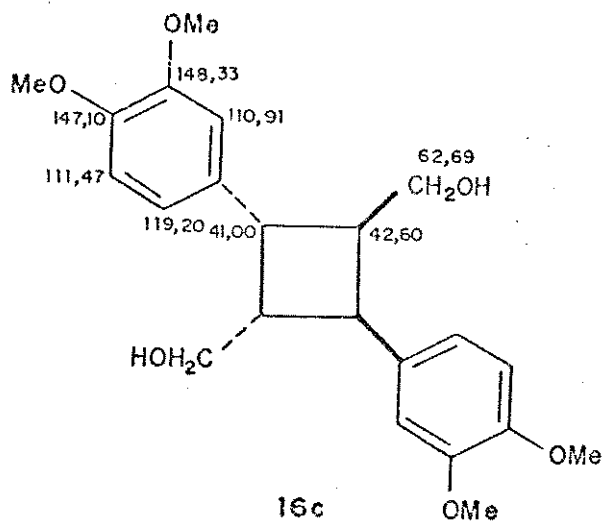
Os sinais em 131,05, 110,76, 148,50, 147,40, 110,11, e 119,05 ppm foram atribuídos aos carbonos aromáticos 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente, com base nas correlações feitas para o composto 25 /39/. O sinal restante em 55,60 ppm foi atribuído aos

carbonos dos grupos metoxila do anel aromático.



IV.1.6. (7 α , 7' β , 8 β , 8' α)-3,3',4,4'-tetrametoxi-7,8'
cicloneolignana -9, 9'-diol (**16c**)

A análise do espectro de DFL (E 25-tabelas 3 e 4) do composto **16c** mostrou que havia grande semelhança com o do composto **12c**, que utilizamos como referência para fazer a atribuições dos carbonos 7, 7', 8, 8' e 9, 9' aos sinais em 41,00, 42,60 e 62,69 ppm, respectivamente. Os carbonos aromáticos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 foram correlacionados às absorções 132,61, 119,20, 111,47, 147,10, 148,33 e 110,91 ppm com base nas atribuições feitas anteriormente para o composto **16b**.

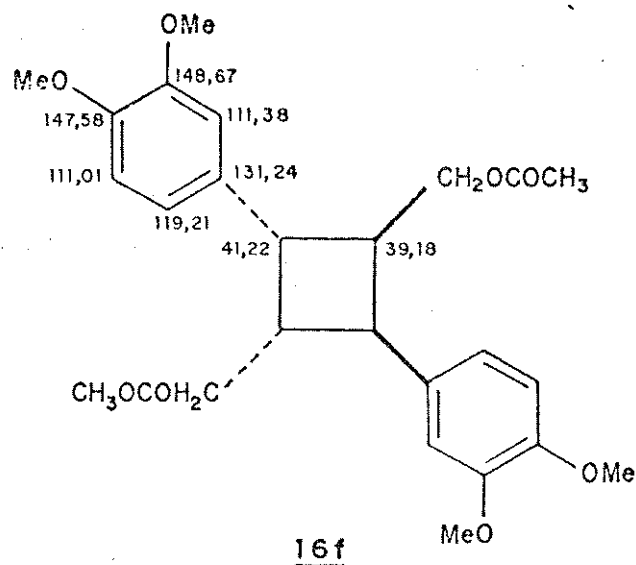


IV.1.7 Diacetato de (7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-3,3',4,4'-tetrametoxi-7,8'-cicloneolignana 9,9'-diila (**16f**)

Os deslocamentos químicos do éster **16f** foram correlacionados com base nos efeitos exercidos pelo grupo acetila (desproteção na posição α e proteção em β como mostra o sinal de C-8 e C-8', enquanto que os sinal C-7 e C-7' não sofreu alteração).

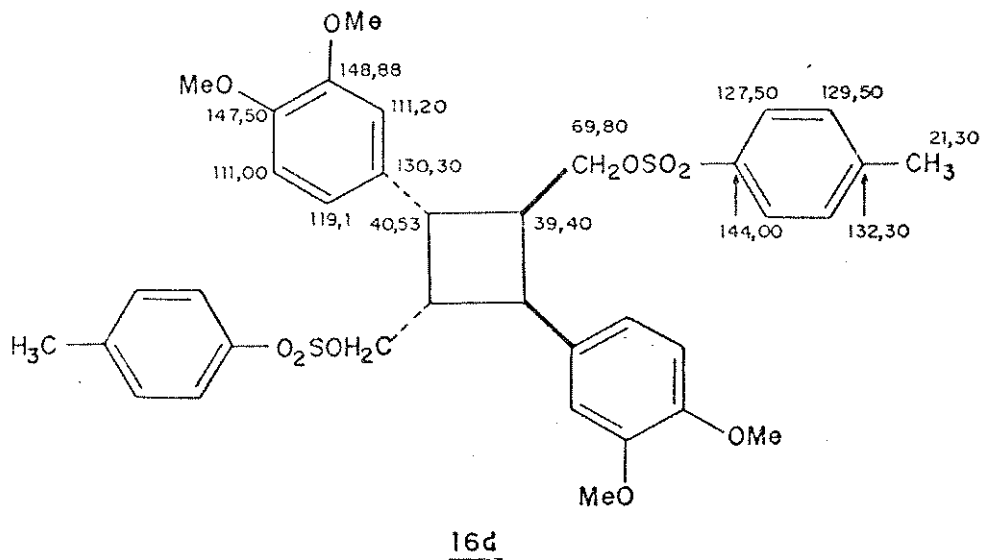
Com o auxílio do espectro DEPT o carbono do grupo -CH₂O- foi correlacionado ao deslocamento em 62,5 ppm sem margem de dúvida. Os sinais em 20,4 ppm e 170,32ppm foram atribuídos aos carbonos do grupo acetila enquanto que o deslocamento em 55,73 foi atribuído para o carbono do grupo metoxila.

atribuído para o carbono do grupo metoxila.



IV.1.8. Bis-(para-Toluenossulfonato) de (7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-3,3',4,4'-tetrametoxi-7,8'-cicloneolignana-9,9'-dila (**16d**)

Os sinais do espectro DFL (E 31- tabelas 3, 4 e 5) dos carbonos 1, 2, 3, 4, 5, e 6 do composto **16d** foram atribuídos com o auxílio das correlações feitas para **16f**. As demais atribuições foram feitas utilizando o composto **12d** como referência.

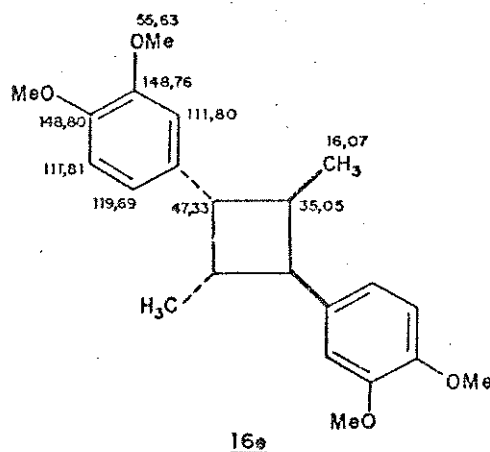


IV. 1. 9. (7 α , 7' β , 8 β , 8' α)-3, 3', 4, 4'-tetrametoxi-7, 8'

cicloneolignana (16e)

As correlações dos carbonos 7, 7', 8, 8', 9 e 9' da cicloneolignana 16e (E 34 -tabelas 3 e 4) em 47,33, 35,02 e 16,07 ppm, respectivamente, foram feitas com o auxílio do composto modelo 12e.

Os sinais dos carbonos aromáticos foram atribuídos com base nas correlações feitas para o composto 16b, que apresentaram grande semelhança com as dos mesmos carbonos de 16e



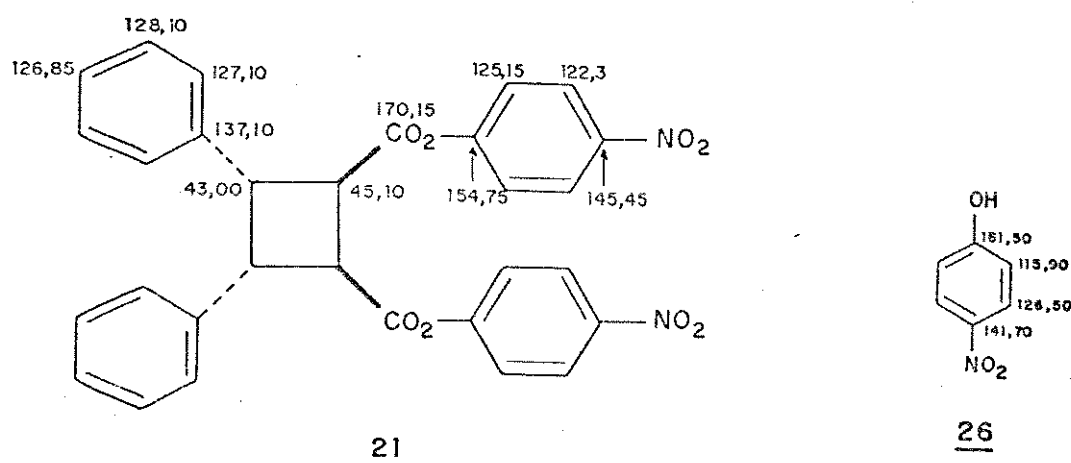
IV. 2. SUBSTÂNCIAS CICLOBUTÂNICAS DA SÉRIE TRUXÍNICA

IV. 2. 1. (7 α , 7' α , 8 β , 8' β)-7, 7'-"ciclolignana"-9, 9'-dicato de bis
para-nitro fenila (21): Truxilato de bis-para-nitro fenila

Os quatro sinais em 137,1, 177,1, 128,1 e 126,9 ppm do espectro DFL (E 37-tabelas 3, 4 e 5) do composto 21 foram

atribuídos aos carbonos aromáticos 1, 2, 3 e 4, por comparação com o composto 12b, enquanto que o deslocamento em 170,2 ppm foi correlacionado facilmente ao carbono do grupo carbonila.

Para fazer as atribuições dos carbonos 1a, 2a, 3a, 4a, 5a e 6a foram utilizados os deslocamentos dos carbonos do para-nitro fenol (26) /40/. Os carbonos 8, 8', e 7,7', foram correlacionados às absorções 45,1 e 43,0 ppm respectivamente, devido à diferença de efeitos exercidos pelos grupos substituintes.



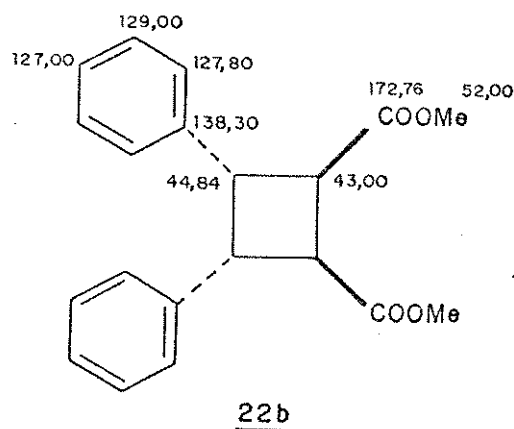
IV.2.2. (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-7,7'- "ciclolignana"-9,9'

diato-de-dimetila (22b): Truxinato de dimetila

A atribuição dos sinais do espectro de DFL (E.39 tabelas 3 e 4) dos carbonos aromáticos (138,30, 127,80, 129,00, 127,00ppm) do éster 22b, foi feita com o auxílio das correlações do éster

truxílico (12b) analisado anteriormente. O sinal em 172,6 ppm foi atribuído ao carbono do grupo carboxila e a absorção em 52,00 ppm ao carbono metílico sem maiores problemas.

As absorções restantes em 44,84 ppm e 43,00 ppm foram atribuídas aos carbonos 7, 7' e 8, 8', respectivamente, levando em consideração que os efeitos de desproteção dos grupos fenila em C-7 e C-7' são maiores que as do grupo carbometoxila em C-8 e C-8' /37/.



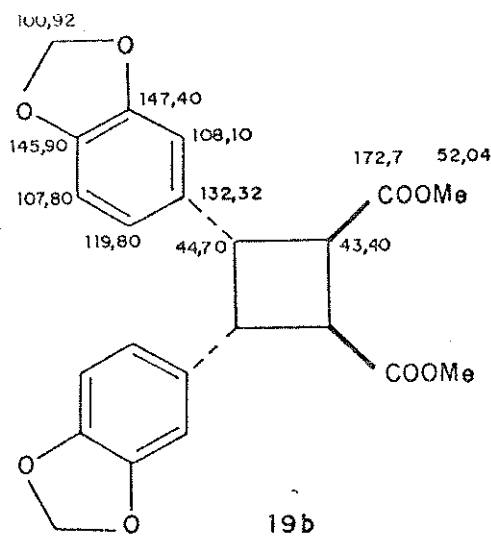
22b

IV.2.3.(7 α ,7 α' ,8 β ,8' β)-3,4-bis-[metilenodioxil]-7,7' ciclolignana-9,9'-dioato de dimetila (19b)

O espectro de DFL (E.43 .tabelas 3 e 4) do éster 19b apresentou seis sinais na região de carbonos aromáticos , os quais foram correlacionados com base nas atribuições feitas para o éster

16b. O sinal em 100,92 ppm foi atribuído ao carbono do grupo $-OCH_2O-$ com o auxílio do espectro de DEPT.

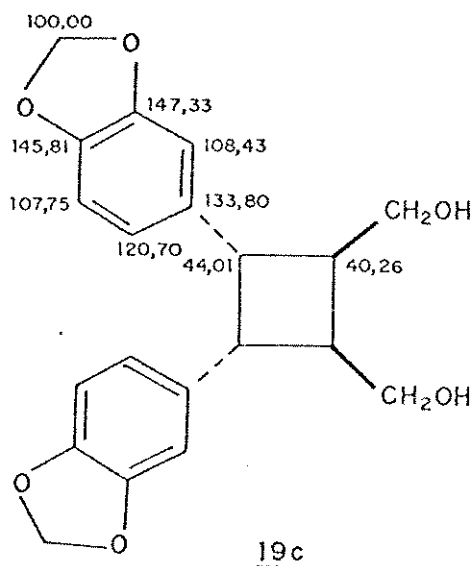
Os sinais em 44,70 e 43,40 ppm foram correlacionados aos carbonos 7, 7' e 8, 8' respectivamente, de acordo com os deslocamentos químicos do éster 22b. O sinal em 172,70 ppm foi identificado imediatamente como sendo do carbono do grupo carbonila enquanto que o sinal em 52,04 ppm foi atribuído ao grupo metoxila.



IV.2.4. (7 α , 7' α , 8 β , 8' β)-bis-[metilenodioxil] -7,7'-
ciclolignana-9,9'-diol - (19c)

Os carbonos do diol 19c mostraram sinais no espectro de DFL (E 45 tabelas 3 e 4) compatíveis com os deslocamentos do éster 19b, com exceção dos carbonos 9, 9', que mostraram um sinal em 62,42 ppm por estarem ligado a grupos hidroxila, e C-7, C-7' e C-8, C-8', que foram registrados em 44,01 e 40,26 ppm,

respectivamente. Essas atribuições são decorrentes da desproteção α dos grupos fenila nos carbonos 7 e 7'.



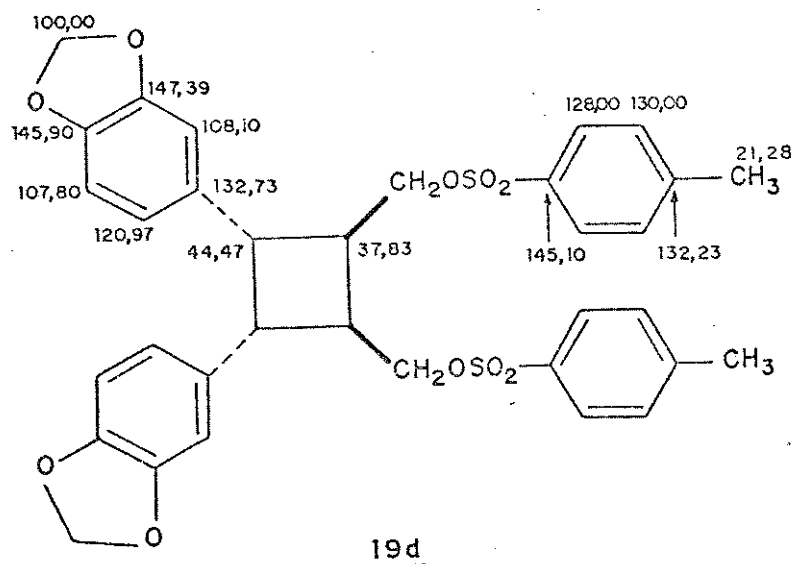
IV. 2. 5. Bis-(para-toluenossulfonato) de (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-3,3', 4,4'-bis[metilenodioxil]-7,7'-ciclolignana-9,9'-diila (19d)

O éster 19d obtido da reação de tosilação do álcool 19c, mostrou 15 sinais no espectro de DFL (E 47-tabelas 3,4 e 5) devido a sua simetria. As atribuições dos carbonos aromáticos registrados em 132,73, 120,07, 107,80, 146,90, 147,39 e 108,10 foram feitas com o auxílio das correlações efetuadas para o composto 19c.

O sinal em 44,47 ppm foi atribuído aos carbonos 7, 7', já que sofreram proteção, e C-9 e C-9' desproteção, com a introdução

do grupo toсила como em 16d.

A comparação com o composto 16d, permitiu correlacionar os sinais em 145,10, 128,00, 130,00, 132,23, e 21,68 ppm aos carbonos 1a, 2a, 3a, 4a e CH₃, respectivamente.

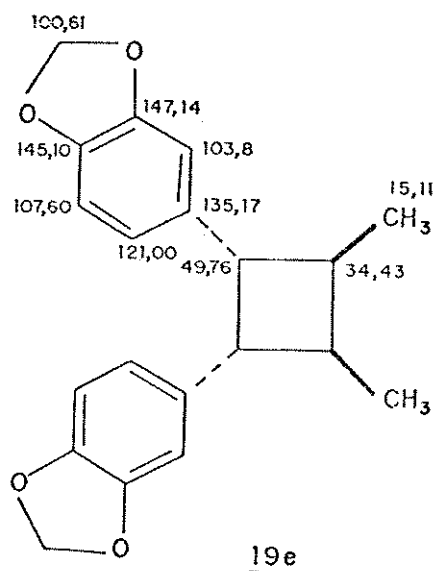


IV. 2. 6. (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-3,3',4,4 bis-[metilenodioxil]
7,7'-ciclolignana (19e)

O espectro DFL (E.50 tabelas 3 e 4) da ciclolignana 19e mostrou dez sinais devido à sua simetria. Os sinais 135,17, 103,8 147,14, 145,10, 107,60, 121,00 ppm da região de carbonos aromático foram atribuídos a C-1, C-2, C-3, C-4, C-5 e C-6, respectivamente,

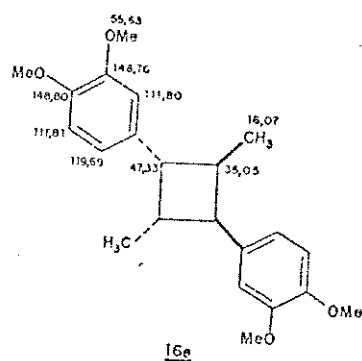
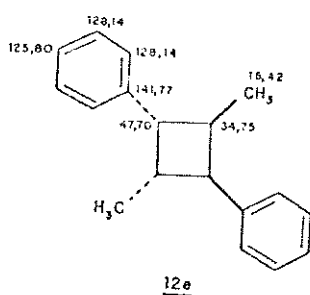
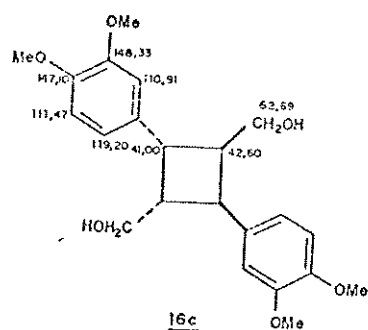
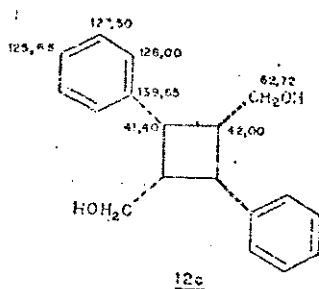
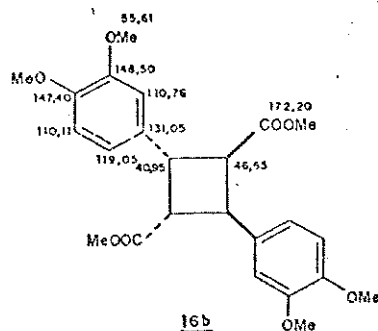
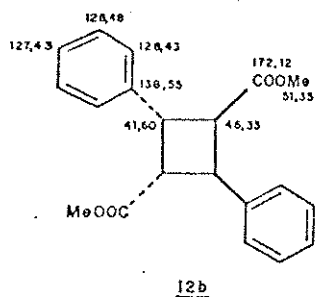
com o auxílio das correlações feitas para composto 19c. O sinal em 100,61 ppm foi atribuído ao carbono do grupo $-OCH_2O-$.

Considerando que a desproteção do grupo metila é pequena e do grupo fenila é bem acentuada, os sinais para os carbonos 7, 7', e 8, 8' foram atribuídos a 49,76 e 34,43 ppm, respectivamente.



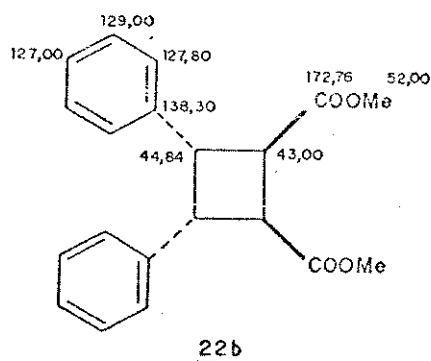
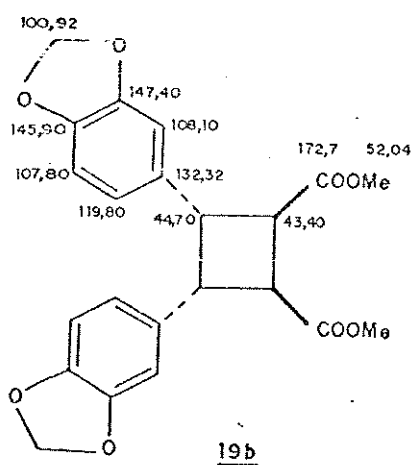
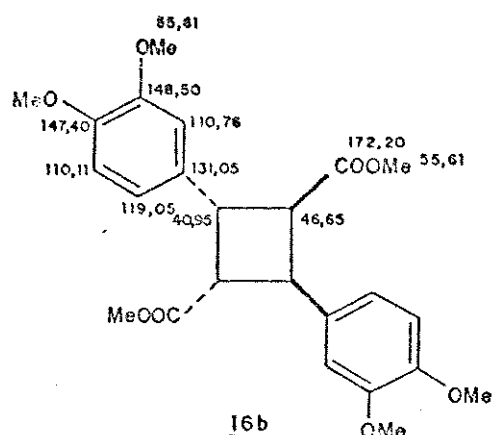
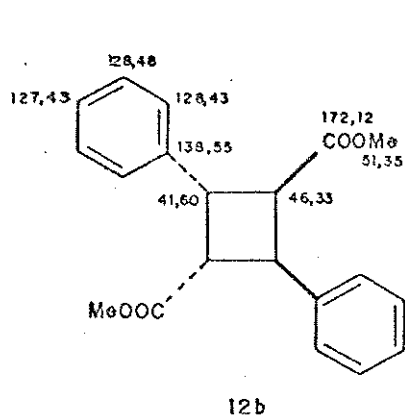
IV.3 COMPARAÇÕES ENTRE SUBSTÂNCIAS CICLOBUTÂNICAS TRUXÍLICAS E TRUXÍNICAS

Comparando os deslocamentos químicos dos compostos da série truxílica (12b, 12c, 12e, 16b, 16c e 16e) e truxínica (19b e 22b-tabela 2) voltamos nossa atenção para os efeitos observados nos carbonos alifáticos. Notamos que os sinais dos carbonos 7, 7' e 8, 8' da série truxílica foram registrados em posições muito similares, independentemente do grupo arila presente.



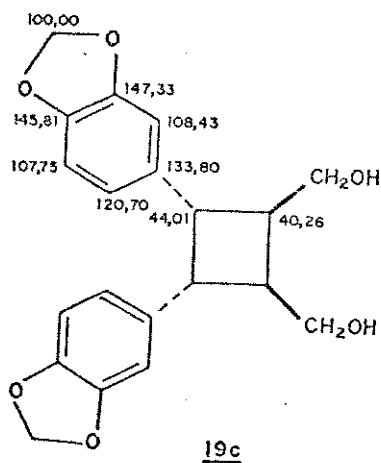
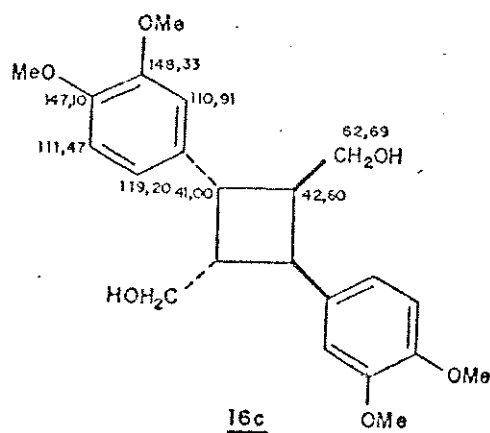
Isto é uma evidência de que tratam-se de compostos que apresentam a mesma estereoquímica e pertencem à mesma série, o mesmo acontecendo com os compostos truxínicos 19b e 22b.

Observamos também, através da comparação dos ésteres da série truxílica com os da série truxínica, que os compostos 12b e 16b apresentam os sinais de C-7, C-7' e C-8, C-8' em região diferente (cerca de 46 e 41 ppm, respectivamente) dos compostos 19b e 22b (cerca de 45 e 43 ppm respectivamente). Essa diferença parece estar associada no caso de C-8, C-8' à desproteção β dos dois grupos fenila que ocorre nos carbonos dos compostos 12b e 16b, o que não acontece em 19b e 22b.

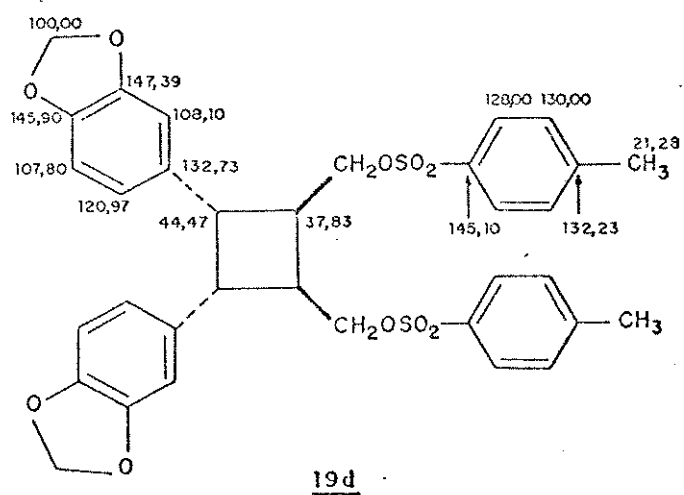
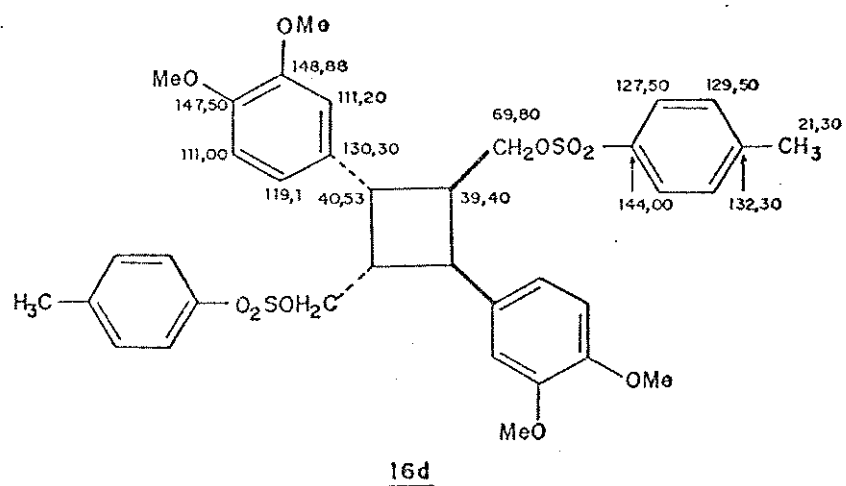


Ao ser feita a comparação do álcool 16c com 19c, foi observado que os carbonos 7, 7', estão mais protegidos no composto 16c, uma vez que esses carbonos sofrem proteção γ dos dois grupos OH, o mesmo não acontecendo no composto 19c.

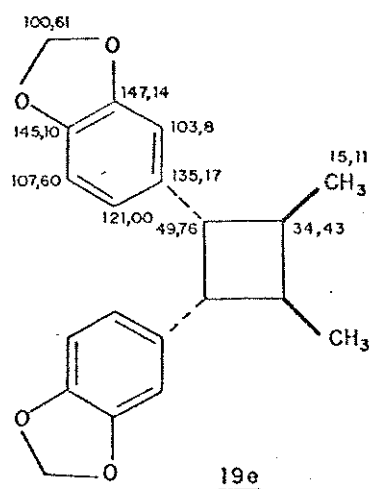
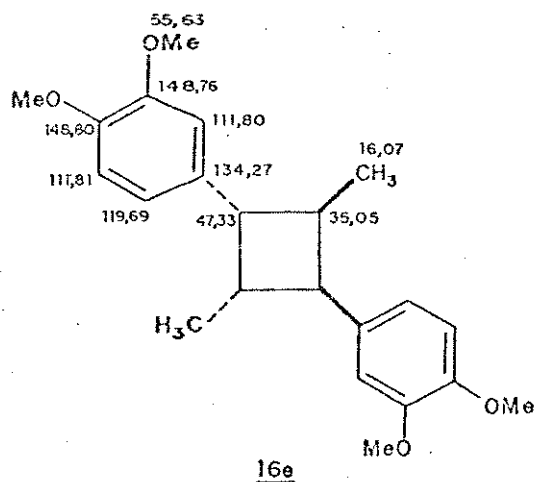
Podemos observar um efeito contrário para C-8, C-8' que se mostram mais desprotegidos no composto 16c do que em 19c. A razão desta diferença pode estar no fato de que no composto 16c o C-8 e C-8' não sofrem proteção γ do grupo OH, enquanto que em 19c ocorre essa proteção.



Essas diferenças persistem, mais acentuados como esperado nos derivados tosilados 16d e 19d.



Comparando-se as correlações feitas para a cicloneolignana 16e com as da ciclolignana 19e foram observadas diferenças nos deslocamentos químicos de C-7,C-7', C-8,C-8' e C-9,C-9'. Convém mencionar que poderia ser esperado um efeito γ recíproco de proteção em C-1 de 19e, ocasionado pela interação entre os grupos arila. Esse efeito seria refletido nos carbonos 7 e 7' que se esperaria estarem mais protegidos que em 16e. Porém, parece que em sistemas ciclobutânicos os efeitos γ não devem ser necessariamente associados a interações espaciais /23/.



Entretanto, comparando os dados de RMN^{13}C dos compostos 1, 27 e 28, podemos observar que os carbonos 7 e 7' (42,05 ppm) de 1 estão mais protegidos que os de 28 (45,5 ppm), enquanto que os carbonos do anel ciclobutânico de 27 apresentam quatro sinais decorrentes da não simetria do composto.

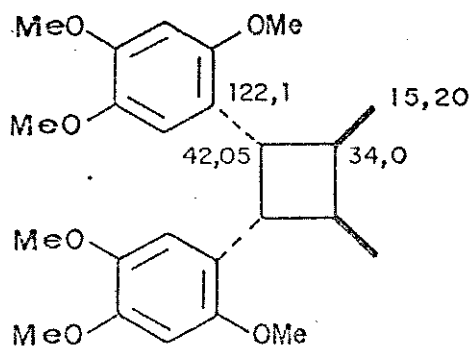
TABELA 6

Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C de carbonos alifáticos
de ciclolignanas e ciloneolignanas

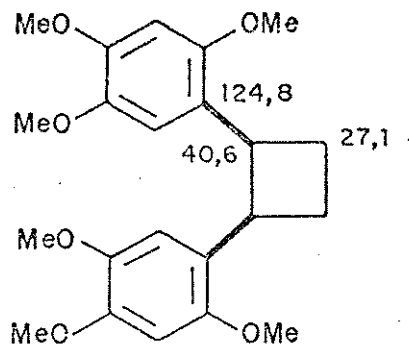
	<u>12e</u>	<u>16e</u>	<u>19e</u>	<u>1</u>	<u>6</u>	<u>27</u>	<u>28</u>
C-7	47.79	47.33	49.76	42.05	40.60	41.11	45.50
C-7'	47.79	47.33	49.76	42.05	40.60	39.19	45.50
C-8	34.75	35.02	34.20	34.00	27.10	41.17	43.50
C-8'	34.75	35.02	34.20	34.00	27.10	39.50	43.50
C-9	16.42	16.07	15.20	15.01	—	20.03	19.10
C-9'	16.42	16.07	15.20	15.01	—	14.97	19.10

A proteção acentuada observada no carbono 7 de 27 provavelmente está relacionada com interações espaciais provenientes da introdução do grupo metoxila na posição 2 do anel aromático, como indica a absorção de C-1 em 121,01 ppm, quando comparada com a do carbono correspondente de 6 (124,8 ppm). Em 28 essas interações são minimizadas devido ao posicionamento dos substituintes e os sinais de C-1, C-1', C-7, C-7' e C-9, C-9' ocorrem em 124,2, 45,5 e 19,10 ppm respectivamente.

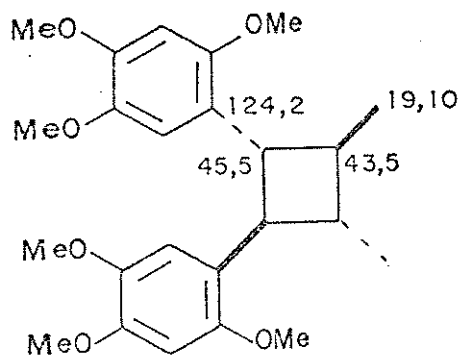
Essas observações parecem estar de acordo com as situações conformacionais envolvidas naqueles compostos, no sentido de diminuir as interações entre os grupos substituintes. Em 27, por exemplo, um dos grupos arila tende a assumir a orientação pseudoaxial para que os grupos metila e o outro grupo arila possam estar orientados pseudo-equatorialmente. Já no composto 28 o posicionamento alternado dos grupos substituintes permite que todos possam assumir uma orientação pseudo-equatorial.



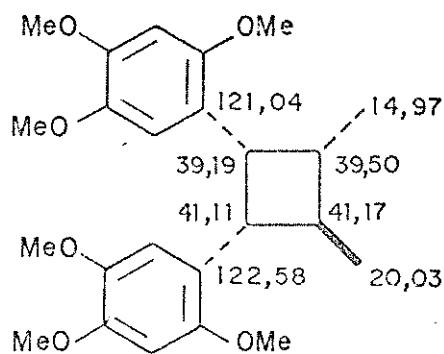
1



6



28



27

Desta maneira, podemos concluir que os deslocamentos químicos de C-7, C-7' e C-8, C-8' podem ser utilizados como diagnóstico na caracterização de compostos das séries truxílica e truxinica, bem como das (7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-7,8'-cicloneolignanas e das (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-7,7'-ciclolignanas de outras séries de substâncias ciclobutânicas como 27 e 28 /42,51/

IV.4.CONCLUSÕES

Foi possível obter duas séries de substâncias ciclobutânicas, que apresentam derivados ainda não mencionados na literatura, a partir da fotodimerização de ácidos trans-cinâmicos no estado sólido.

As atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos dos compostos sintetizados, feitas com base em efeitos de substituintes e substâncias de referência, exigiram uma análise detalhada de RMN ^{13}C dos derivados, e permitiram fazer correlações entre compostos das séries de substâncias ciclobutânicas.

Os substituintes dos grupos arila exercem pouca influência nos deslocamentos químicos dos carbonos do anel ciclobutânico das substâncias sintetizadas.

Os deslocamentos químicos dos carbonos do anel ciclobutânico refletem a influência dos grupos substituintes situados nas posições α , β e γ àqueles carbonos.

Como os carbonos do anel ciclobutânico mostraram-se sensíveis ao posicionamento dos grupos arila, os deslocamentos químicos de C-7 e C-7', aliados aos de C-8 e C-8', podem ser usados como diagnóstico na diferenciação entre os tipos de lignanas e neolignanas ciclobutânicas naturais e sintéticas relacionadas.

CAPÍTULO V

*...E procureis trabalhar com vossas
próprias mãos...*

CAPÍTULO V

PARTE EXPERIMENTAL

V.I. Informações gerais

As cromatografias em coluna foram feitas utilizando-se sílica gel 0.05-0.20 mm. As dimensões das colunas variavam de acordo com a quantidade de absorvente utilizada.

As cromatografias em camada delgada foram feitas utilizando-se sílica gel G, GF254 Merk A.G. suspensas em água destilada e distribuídas em camadas de 0.25 ou 1 mm sobre placas de vidro de 5 x 20 cm, 10 x 20 cm, usando-se um aparelho Quickfit. Essas cromatografias foram reveladas com uma lâmpada ultravioleta (254 nm), iodo ressublimado e/ou solução ácida de anisaldeído.

Os critérios de pureza adotados foram a verificação de um intervalo máximo de 2°C no ponto de fusão, e/ou uma só mancha na cromatografia em camada delgada em diversos sistemas de desenvolvimento.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Mether, modelo FP52, com registrador automático FPS, acoplado a um microscópio de luz polarizada da marca Carl Zeiss. e não foram corrigidos.

Os reagentes e solventes utilizados foram analiticamente puros de diversas marcas. Quando era necessário maior pureza foram feitas destilações ou recristalizações.

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em nujol ou em pastilhas de KBr, em um instrumento Perkin Elmer modelo 337, sendo utilizada como referência a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN^1H) foram obtidos em um instrumento Brucker AW-80 a temperatura ambiente. O solvente utilizado foi o clorofórmio deuterado, salvo indicação contrária, tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades δ (ppm) e as constantes de acoplamento em Hz.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN^{13}C) foram obtidos em soluções de clorofórmio deuterado, salvo indicação contrária, utilizando como referência interna o tetrametilsilano (TMS). O instrumento usado foi um espectrômetro Varian modelo Gemini 300 (300 MHz).

V.2. Derivados dos ácido trans-cinâmico

Em um frasco de vidro pyrex foram colocados 7.5 g (0.05 mol) de ácido-trans cinâmico (8)/4/ e expostos à irradiação de luz solar por aproximadamente 20 dias, agitando-se três vezes por semana. A fotodimerização foi acompanhada por espectroscopia de infravermelho.

2.1. (7 α ,7' β ,8 β ,8' ω)-7,8'-"cicloneolignana"- 9,9' oato-de dimetila (12b): Truxilato de dimetila

Em um balão de duas bocas, equipado com um condensador de refluxo, contendo 7.4 g do ácido 8 fotodimerizado foi adicionada uma solução de 160ml de metanol e 3.8 ml de ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi deixada sob refluxo por 6 horas ocorrendo o aparecimento de um precipitado. A fase líquida foi concentrada, dissolvida em clorofórmio e lavada com hidróxido de sódio 10% . O resíduo resultante foi identificado como cinamato de metila que apresentou ponto de fusão 33-34 °C [lit/43/32-35°C] e RMN¹H (E 4): δ (CDCl₃) 3,80(3H,s,O-CH₃); 6,40(1H,d,J=16Hz H-C=C) ; 7,40(5H,m,Ar); 7,65(1H,d,J=16Hz C=C-H). A fase sólida foi recristalizada em acetona fornecendo 6,24 g (87%) de cristais que foram caracterizados como sendo o éster 12b., ponto de fusão 170.5 a 171.5°C [lit. /9/ 174°C] ; IV (KBr) 1725 (ν C=O) ; 1165-1190 (ν C-O-C) ; 700 e 750 cm⁻¹ (Ar monosubstituído) (E 5) ; RMN¹H (E 6): δ (CDCl₃) 3,37 (6H, s, 2x CH₃); 4,00 (2H, m, CH-Ar);

4,46 (2H, m, CH-COOCH₃); 7,38 (10H, s, Ar); RMN^{13}C (E 7); tabelas 3 e 4.

V.2.2. (7 α , 7' β , 8 β , 8' α)-7, '- "cicloneolignana"-9,9'-diol (12c)/32/

Em um balão de duas bocas provido de condensador de refluxo, equipado com tubo de cloreto de cálcio e agitador magnético, foram colocados 730 mg (19mmol) de hidreto de lítio e alumínio e 25 ml de 1,2-dimetoxietano e aquecidos sob agitação. Ao início do refluxo foi adicionado lentamente através de um funil de adição 1,2g (3.7mmol) do éster 12b dissolvido em 50ml do 1,2-dimetoxietano. Após a adição total, o meio reacional foi deixado sob refluxo por 6 horas. Decorrido esse período, o excesso de hidreto de lítio e alumínio foi destruído pela adição de éter etílico apenas destilado e depois água destilada. A fase etérea separada foi lavada com água, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em um evaporador rotativo. A cristalização do resíduo em éter/hexano a baixa temperatura resultou em 750 mg do álcool 12c, fornecendo uma única mancha em cromatografia de camada delgada e ponto de fusão 103,6-104,9°C [lit /32/ 103-104°C]; IV (nujol) : 3320 (ν C-OH), 1045 (ν C-OH), 700 e 750 cm^{-1} (Ar. monosubstituído) (E 8); RMN^1H (CDCl_3/TMS): δ 3,35 (4H, m, C-H); 3,40 (4H, CH₂OH); 4,2 (2H, s, OH); 7,34 (10H, s, Ar) (E 9); RMN^{13}C (CDCl_3/TMS) : tabelas 3 e 4. (E 10).

V.2.3. Bis-(para-toluenossulfonato) de (7 α ,7' β ,8 β ,8' α) de 7, 8'-
"cicloneolignana" 9,9'-diila (12d)/44/

Em um balão de três bocas equipado com agitador e um tubo de cloreto de cálcio, foram adicionados 200 mg (0,75 mmol) do álcool 2c em 4,5 ml de piridina seca. A solução foi resfriada a 0°C e em seguida foram adicionados 1,5 g (0,67mmol) de cloreto de tosila lentamente, sob agitação e mantendo-se a temperatura interna abaixo de 5°C. Após 5 horas de agitação à baixa temperatura, o meio reacional foi deixado na geladeira por uma noite. Decorrido esse período a solução amarela foi vertida em 2 ml de ácido clorídrico 30% gelado, ocorrendo a formação de um precipitado, que foi lavado com água gelada posteriormente recristalizado em acetona/hexano, de ponto de fusão 182,4-183,8°C; IV (nujol); 800 e 860 cm⁻¹ (grupo Ar p -substituído), 1165 (ν SO₂), 1340, 1365 (ν SO₂), (E 11) ; RMN¹H (CDCl₃/TMS); δ 2,4 (6H, s, CH₃), 3,4 (4H, m, CH-CH), 3,8 (4H, d, J=4Hz, 2x CH₂), 7,2 (4H, d, J=8Hz, Ar), 7,3 (10H, m, Ar), 7,5 (4H, d, J=8Hz, Ar); RMN¹³C (CDCl₃/TMS): (E 12) tabelas 3,4 e 5.

V.2.3. (7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-7,8'-"cicloneolignana" (12e)/44/

Em um balão de duas bocas equipado com um condensador de refluxo foram colocados 200 mg de hidreto de lítio e alumínio em 2,5 ml de tetraidrofurano seco. A solução foi aquecida até início

de refluxo. Em seguida foi adicionada com funil de adição com equilíbrio de pressão uma solução de 200 mg (0.04 mmol) do ditosilato 12d em 6ml de tetraidrofurano. O meio reacional ficou sob refluxo por 8 horas e, após esse período, o excesso de hidreto de lítio e alumínio foi destruído pela adição de éter etílico apenas destilado seguido de água destilada. A fase etérea separada foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada em um evaporador rotativo. A recristalização em acetona/metanol resultou em 70 mg do produto 12e, ponto de fusão, 82,3-83°C, IV (nujol) 705 e 750 cm^{-1} (Ar monosubstituído) 1460 e 1380 (ν CH₃), RMN^1H (E 13) δ 0,85 (6H, d, J=6Hz, CH₃), 3,20(4H, m, 4x CH), 7,25 (10H, s, Ar); RMN^{13}C (E 14) tabelas 3 e 4.

V.3 Derivados do Ácido 3,4-dimetoxi-trans-cinâmico

V.3.1. Veratraldeído (14) /45,46/

Em um balão de 3 bocas equipado com condensador de refluxo e dois funis de adição, foram dissolvidos 26,2 g (147 mmol) de vanilina em 50 ml de água, por aquecimento em banho maria. Em seguida foram adicionados lentamente e de forma alternada, 50ml de hidróxido de sódio 16% e 28,2 ml de sulfato de metila, mantendo-se o pH da mistura alcalino. Completada a adição o meio reacional continuou sob refluxo por mais 30 minutos. Decorrido esse período o produto de reação foi resfriado, a fase orgânica foi extraída com éter etílico, lavada com hidróxido de sódio e secada com sulfato de sódio anidro. A fase etérea foi

então evaporada, apresentando uma única mancha na cromatografia de camada delgada. A recristalização do sólido resultante em acetona/metanol forneceu 15,85 g de cristais amarelados (79,25%) que apresentaram ponto de fusão 42-44°C [lit. /47/ 42-45°C] ; IV e RMN¹H idênticos aos da literatura /33/.

V.3.2. Ácido 3,4-dimetoxi-trans-cinâmico (15) /48/

Em um balão de três bocas equipado com um termômetro e condensador de refluxo foram adicionados 20,1 g (0,134 mol) de veratraldeído, 36 g (0,35 mol) de ácido malônico em 69,3 ml de piridina, sendo a mistura aquecida sob agitação magnética. Foram adicionados 2,6 ml de piridina ao meio reacional que foi aquecido a 80°C por uma hora. Após esse período a temperatura foi elevada a 110°C e mantida por mais três horas. Depois desse tempo, o meio reacional, que apresentava uma coloração amarela foi resfriado e diluído em cerca de 500 ml de água gelada. Em seguida a mistura foi acidificada com ácido clorídrico 1:1, sob agitação em banho de gelo, e o precipitado resultante foi filtrado sob vácuo e lavado com água destilada gelada. Os cristais resultantes foram recristalizados em acetona fornecendo 19,50g (63,4%) do ácido 15 de ponto de fusão 181°C [lit. /49/ 181-183°C] ; IV (KBr) 3100-3500(ν OH), 1680(ν C=O), 1620 cm^{-1} (ν C=C). (E 18).

V.3.3-Fotodimerização do ácido 3,4-dimetoxi-trans-cinâmico (15)

4,0g (4,8 mmol) do ácido 15 foram expostos à luz solar em

um frasco de vidropyx por aproximadamente 45 dias. A fotoreação foi monitorada por espectroscopia de infravermelho (E 19) e o produto obtido, um pó castanho, foi lavado com metanol resultando 2.0 g de cristais finos que foram submetidos a esterificação com metanol e ácido sulfúrico.

V.3.4. (7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-3,3',4,4'-tetrametoxi-7,8'-cicloneolignana
9,9'-diato de dimetila (16b)

O éster 16b foi obtido pela reação de 1,8g do produto de fotodimerização com 25 ml de metanol e 1 ml de ácido sulfúrico da maneira antes descrita no item 2.1, com 87% de rendimento, ponto de fusão 154,6 - 155 3°C; IV (nujol): 760-795 cm⁻¹ (Ar. trissubstituído) 1260 (ν C-O) ; 1720 (ν C=O), (E 20); RMN¹H (E 21) δ 3,3(6H, s, 2x COOCH₃), 3,8(6H, s, OCH₃); 4,0 (2H, m, CH-CH); 4,4 (2H, m, CH-CH) 6,9 (6H, s, Ar); RMN¹³C (E 22) δ : tabelas 3 e 4.

V.3.5. (7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-3,3',4,4'-tetrametoxi- 7, 8'-cicloneolignana
9, 9' -diol (16c) /32/

O álcool 15c foi preparado da maneira descrita anteriormente (idem 2.2) pela reação de 2,0g (4,5 mmol do éster 16b em presença de 1,2 g de hidreto de lítio e alumínio e 100ml de tetraidrofurano seco resultando em 1,40 g do álcool 16c que apresentou ponto de fusão 181-182°C ; IV (nujol): 760-790 cm⁻¹(Ar trissubstituído) ; 1045(ν C-OH p); 3530 (ν OH); (E 23); RMN H¹ (E

24) δ : 3,35(6H, s, 2x OCH₃), 3,38(6H, s, 2x OCH₃), 3,45(4H, m, 2x CH-CH), 5,9 (4H, d, 2x CH₂), 6,9 (6H, m, Ar); RMN¹³C (E 25) δ tabelas 3 e 4.

V.3.6-Bis-(para-toluenossulfonato) de (7 α , 7' β , 8 β , 8' α)-3,3',4,4'-tetrametoxi cicloneolignana-9,9'-diila (16d)

O ditosilato 16d foi preparado pela reação de 200mg (0,5 mmol) do álcool 16c com 5ml de piridina e 1,5 g de cloreto de tosila, da maneira antes descrita (item 2,3) e resultou em 250 mg do 16d; ponto de fusão 170,7-172,4°C ; IV (nujo) 1370 e 1170 cm^{-1} (ν SO₂) (E 29); RMN¹H δ 2,3 (6 H, s, -CH₃), 3,4 (2H, m, CH-CH) 3,6 (2H, m, CH-CH), 3,8 (6H, s, -OMe), 3,9 (6H, s, -OMe) , 6,6 (2H, s, Ar-H), 6,7 (4H, s, Ar-H) ; 6,75 (4H, dd Ar-H), 7,2 (4H, d, Ar-H), 7,6 (2H, d, Ar-H) E 30; RMN¹³C (E 31) tabelas 3, 4, e 5.

V.3.7-(7 α ,7' β ,8 β ,8' α)-3,3',4,4'-tetrametoxi-7',8'-cicloneolignana (16e) /44/.

A ciclolignana 16e foi obtida pelo a reação de 300mg (0.53mmol) do ditosilato 16d com 450mg de hidreto de lítio e alumínio e 15ml de tetraidrofurano seco, da maneira descrita anteriormente, resultando em 0.120g do hidrocarboneto 16e, ponto de fusão 77-79°C, IV (nujol) 720 e 795 cm^{-1} (Ar trissubstituído) 1020 e 1255 (ν C-O-C); 1460 e 1370 (ν CH₃)-E 32 ; RMN¹H (E 33): δ 0,83 (6H, d, J=7. 2Hz, 2x CH₃), 2,95(4H, m, 2x CH), 3,90(6H, s, 2x OCH₃), 3,93 (6H, s, 2x OCH₃), 6,83 (4H, d, Ar), 6,93 (2H, s, Ar); RMN¹³C (E 34), tabelas 3 e 4.

V. 4. Derivados do Ácido 3,4-metilenodioxi-trans-cinâmico

V. 4.1- Ácido 3,4-metilenodioxi-trans-cinâmico (18)/48/

O ácido 18 foi preparado pela reação de condensação de 15 g (90 mmol) de piperonaldeído em 52 ml de piridina e 2 ml de piperidina, da maneira descrita no item 3.2. O produto final 18 apresentou ponto de fusão 231,3°C [lit. /41/ 242-244°C] .IV (KBr): 925 (δ OH) 1620 (ν C=C) ; 1690 (ν C=O) ; 3200-2500 (ν OH), (E 40)

V. 4.2- Fotodimerização do ácido 18

3,5 g (18 mmol) do ácido 18 foram irradiados por luz solar em um frasco pyrex por aproximadamente 18 dias. A fotoreação foi acompanhada por espectroscopia de infravermelho (E 41) e o material fotodimerizado, um pó de coloração castanha, foi esterificado posteriormente com metanol e ácido sulfúrico.

V. 4.3-(7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-3,4- bis-[metilenodioxi]-7,7'-ciclolignana 9,9'-dioato de metila (19b).

1,8 g do ácido 3,4-metilenodioxi-trans-cinâmico fotodimerizado foi submetido a reação de esterificação com metanol e ácido sulfúrico da maneira descrita anteriormente para o éster 12b. O resíduo viscoso resultante (1,5 g) foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, eluída com hexano/acetato de etila 20% que apresentou uma só mancha em cromatografia em camada delgada

resultando em 1,0 g do éster 19b que foi caracterizado por: IV (nujol) 925 (C-O) ; 1269 (CO-O-) 1725 cm^{-1} (C=O), (E 42) RMNH^4 δ 3,6 (6H, s, 2x OCH_3), 3,75 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, 2x r- CH), 4,2 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, 2x CH), 5,8 (4H, s, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 6,4 (2H, s, Ar), 6,5 (4H, dd, $J=6\text{Hz}$, Ar); RMN^{13}C (E 43) : δ tabela.3 e 4.

V.4.4. (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)- 3,4- bis-[metilenodioxil] 7,7' ciclolignana
9,9'- diol (19c) /32/.

O álcool 19c foi preparado pela reação de redução de 330 mg (0,7 mmol) do éster 19b em presença de 200 mg de hidreto de lítio e alumínio e 20 ml de tetraidrofurano, da maneira descrita anteriormente. O produto viscoso resultante, purificado por coluna cromatográfica de sílica-gel eluida em hexano/acetato de etila 30% forneceu 230 mg de um produto viscoso, que apresentou uma só mancha em cromatografia de camada delgada e foi caracterizado por IV (nujol) 1050 (OH p) ; 3520 cm^{-1} (ν OH); RMNH^4 (E 44) : δ 3,15 (4H, m, 2x CH-CH_2), 3,50 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, 2x Ar- CH), 3,85 (6H, m, 2x CH_2OH), 5,8 (4H, s, 2x $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 6,40 (2H, s Ar), 6,50 (4H, d, $J=6\text{Hz}$, Ar); RMN^{13}C (E45) δ tabela.3 e 4.

V.4.5 Bis-(para-toluenossulfonato) de (7 α ,7' α ,8 β ,8' β)-3,3',4,4'
bis-[metilenodioxil]-7,7'ciclolignana-9,9'-diila (19d)

O ditosilato 19d foi preparado pela reação de 150mg (0.35 mmol) do álcool 19c com 4.5 ml de piridina e 1,5 g (0,67 mmol) de cloreto de toсила da maneira descrita anteriormente,

resultando em 190mg (87%) de 19d que foi caracterizado por IV :

(nujol) 1165 cm^{-1} (ν SO₂); 1355 cm^{-1} (ν SO₂);, RMNH¹(E 46) : δ 2,45 (6H, s, 2x CH₃); 3,00 (2H, m, 2x CH-CH₂); 3,54(2H, d, J=4.5Hz, 2x Ar-CH), 4,25,(4H, d, J=5Hz, CH₂-O); 5,83 (4H, s, 2x O-CH₂-O) ; 6,20 (2H, s, 2x Ar); 6,27 (4H, d, J=6Hz, 2x Ar); 6,52 (4H, d, J=8Hz, 2x Ar), 7,35 (4H, d, J=8.4Hz, 2x Ar); 7,80 (4H, d, J=8.4Hz, 2x Ar) ; RMN¹³C (E 47) : δ tabelas.3,4 e 5.

V.4.6- (7 α ,7' α .8 β ,8' β) - 3,3',4,4'- bis- [metilenodioxí -7,7'
ciclolignana (19e)

O hidrocarboneto 19e foi obtido pela reação de 150mg (10,3 mmol) do tosilato 19d em presença de hidreto de lítio e alumínio e tetraidrofurano, da maneira descrita anteriormente. O produto residual viscoso foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel eluida em hexano/ acetato de etila 3% resultando em 40 mg de cristais que apresentaram ponto de fusão 65,5-66,5°C IV (nujol) , 925 cm^{-1} (ν C-O) 1250 cm^{-1} (ν =C-O-C), 1480 cm^{-1} (ν CH₃) RMN¹H (E 49). δ 1,3 (6H, d, J=6Hz, CH₃), 2,75 (2H, m, CH-CH₃), 3,40 (2H, d, J=6Hz, Ar-CH), 5,82 (4H, s, 2x O-CH₂-O), 6,44 (2H, s, 2x Ar), 6,60 (4H, d, J=8Hz, 2x Ar), RMN¹³C (E 50) tabelas 2, 3 e 4.

V.5. Cinamato de para-nitro fenila (20) /34/

A mistura de 20 g (8 mmol) de ácido trans-cinâmico, 20 ml de benzeno e 4,8 ml de cloreto de tionila foi refluxada por 15 horas. Após esse período o excesso de cloreto de tionila foi

removido pela adição e destilação repetidas de benzeno (3 x 20ml). A solução de cloreto de ácido residual em 20 ml de benzeno foi então aquecida e após o início do refluxo foram adicionados lentamente e com funil de adição com equilíbrio de pressão uma solução de 2.0 g (9 mmol) de para nitrofenol em 20 ml de piridina. A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 16 horas e após esse período apresentou coloração castanha sendo extraída com clorofórmio (3 x 30 ml). As frações clorofórmicas foram combinadas e lavadas sucessivamente com ácido clorídrico diluído 10%, água destilada e hidróxido de sódio 10%. A solução clorofórmica foi então secada com sulfato de sódio anidro e evaporada a pressão reduzida em evaporador rotativo. O resíduo de evaporação foi cristalizado em acetona/ etanol resultando em 1.5g de cristais finos que apresentaram ponto de fusão 140.5-142.0°C [lit/34/144-145°C]. IV (nujol) : 1376 cm^{-1} (ν N-O) ; 1521 (ν N-O) 1633 (ν C=C) ; 1735 (ν C=O) ; RMN ^1H (CDCl_3/TMS) δ : 4.2 (2H, d, CH-CH); 4,6 (2H, d, CH-CH); 7,0 (5H, s, Ar) ; 7,2 (d, 4H, Ar) ; 8,2 (4H, d, Ar).

V.5.1. Fotodimerização do éster 20 (39)

Em um frasco pirex de 250 ml foram dispersados 40 ml de hexano, 1,4g (5mmol) de cinamato de para-nitro fenila. O sistema foi irradiado com uma lampada de mercúrio (125 W) por 40 horas. Decorrido esse período o produto foi filtrado e recristalizado em acetono / etanol resultando em 1 g do ester 21, que apresentou ponto de fusão e IV idênticos aos da literatura /34/

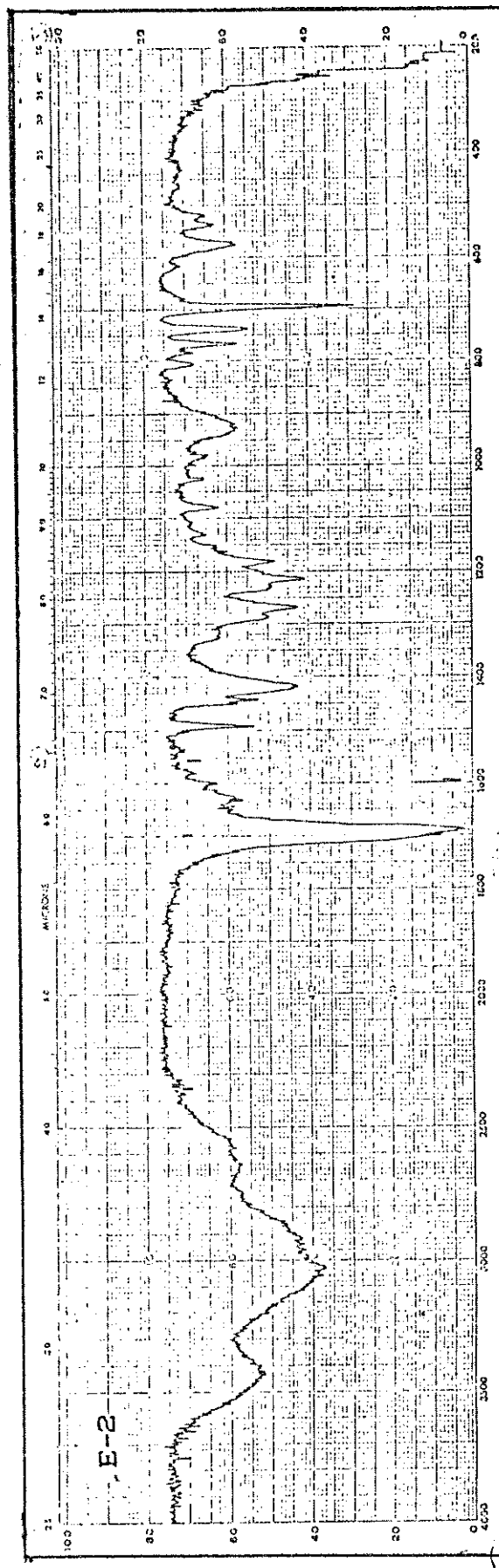
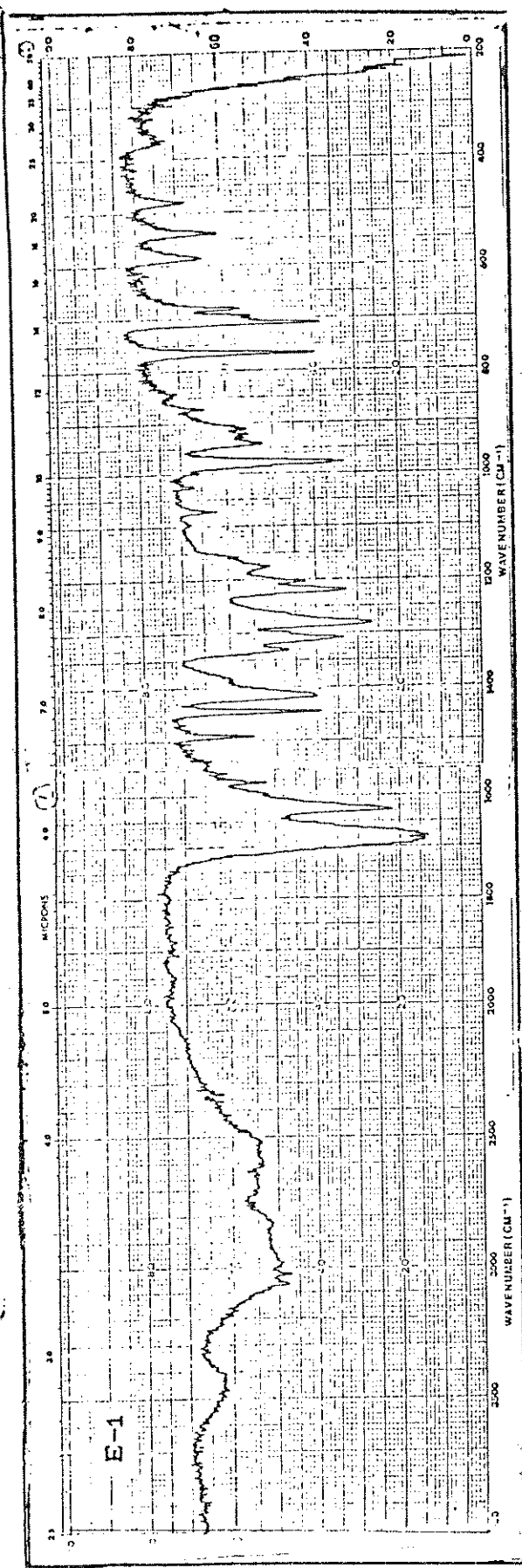
V.5.2- Hidrólise do truxinato de bis- para- nitrofenila (22a) /34/

280 mg (1.4 mmol) do éster 22a foram adicionados em um balão contendo 4 ml de metanol e em seguida, foi acrescentados à mistura uma solução de 300 mg de hidróxido de potássio em 2 ml de metanol. O meio reacional foi deixado sob refluxo por 6 horas. Após esse período a mistura reacional foi colocada em 3 ml de água gelada, adicionando-se HCl concentrado até pH 3. O precipitado formado foi lavado com água gelada, resultando em 140 mg do ácido truxínico 22a. Ponto de fusão: 208-210 / lit. /40/ 209-210°C /; IV (nujol) : 1690 cm^{-1} (ν C=O) e 3100 (banda larga ν OH)

V.5.3-(7 α ,7' α ,8 β ,8' β)- 7,7'-ciclolignana-9,9'-dioato de dimetila

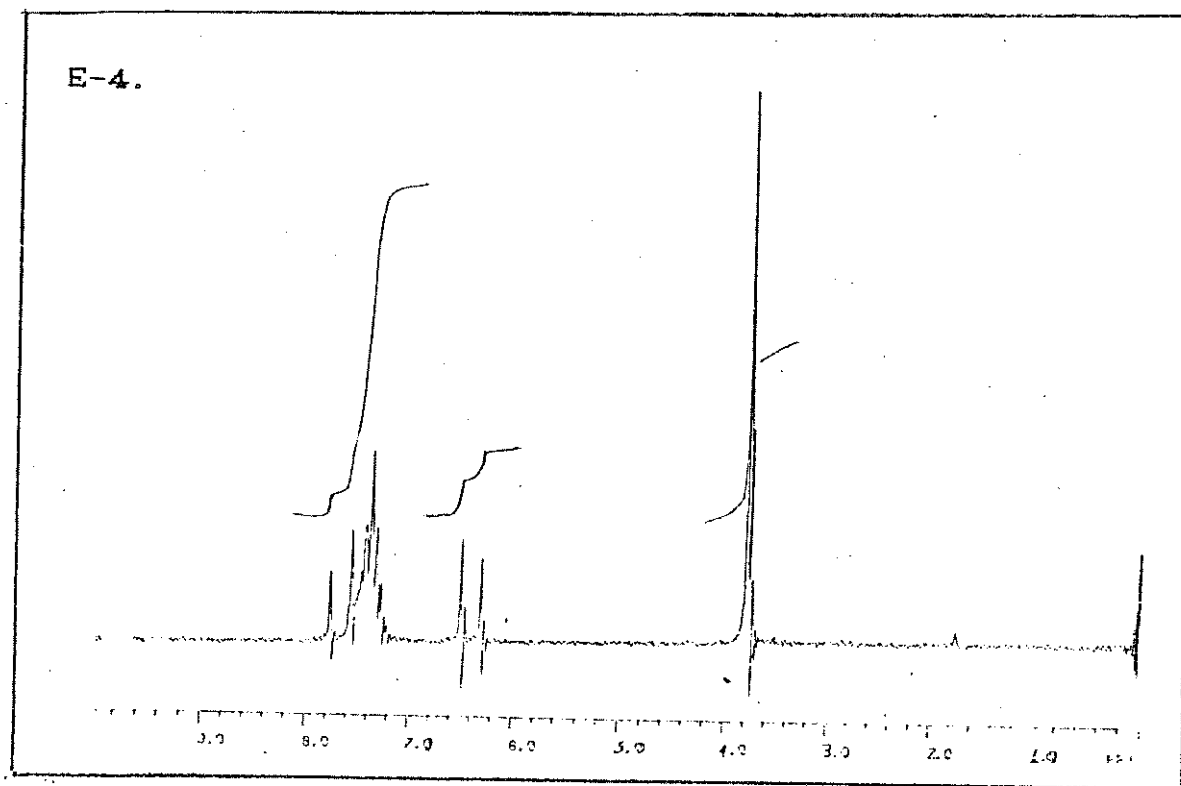
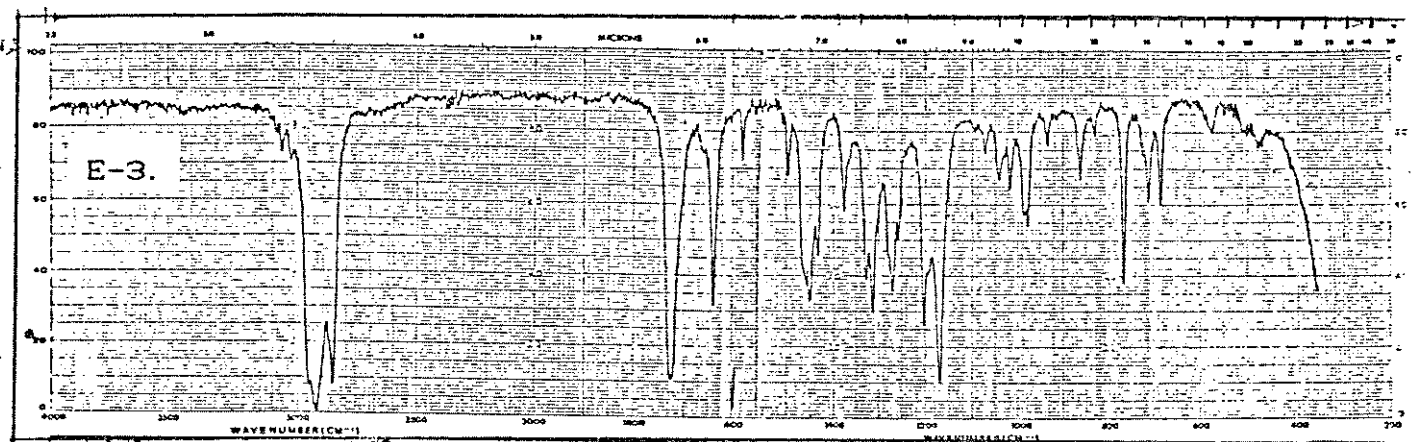
(22b): Truxinato de dimetila

O éster truxínico 5c foi preparado pela reação de esterificação de 280 mg (0,95 mmol) do ácido 5b em presença de 0,14 ml de ácido sulfúrico concentrado e 5ml de metanol da maneira descrita para o éster 2b. O produto da reação foi purificado por coluna cromatográfica eluída com hexano/acetato de etila 15%, resultando em 100 mg de 22b, que apresentou ponto de fusão 64°C [lit./3/ 74°C] ; IV (nujol) 1725(ν C=O), 1165(ν C-O-C), 750, 700 cm^{-1} (Ar monossustituído). RMN¹H (E 38) . δ 3,75(6H, m, 2x OCH₃), 3,85(2H, d, J=7.6Hz, CH-COOCH₃), 4,40(2H, d, J=7.6Hz, Ar-CH), 7,00 (10H, m, Ar). RMN¹³C (E 39), tabela 3 e 4.

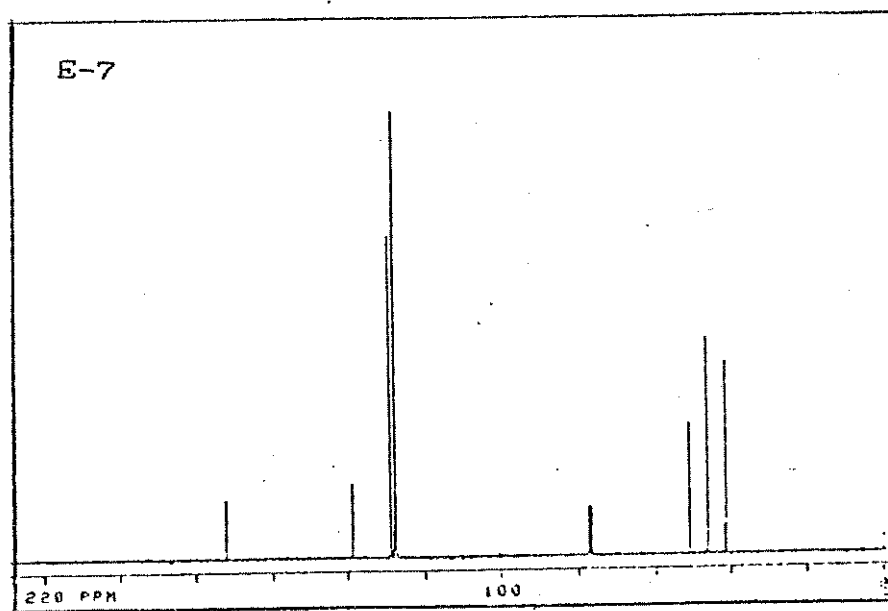
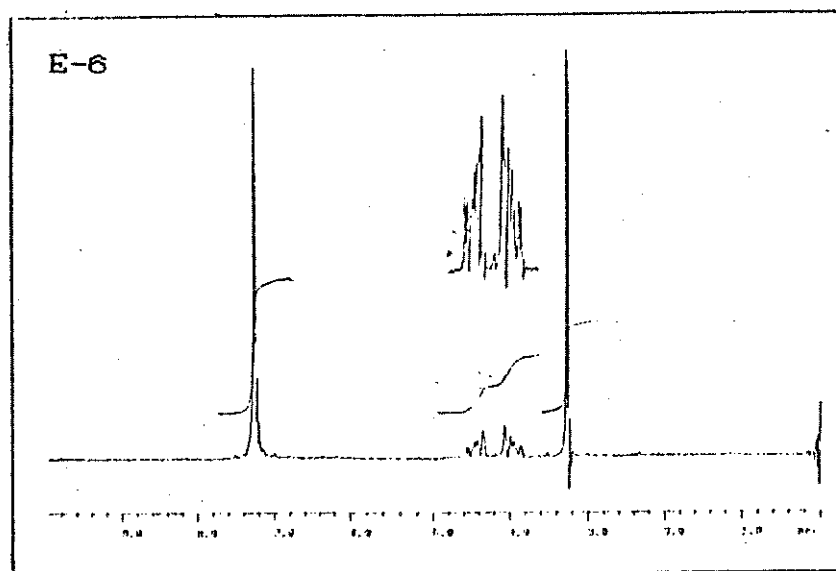
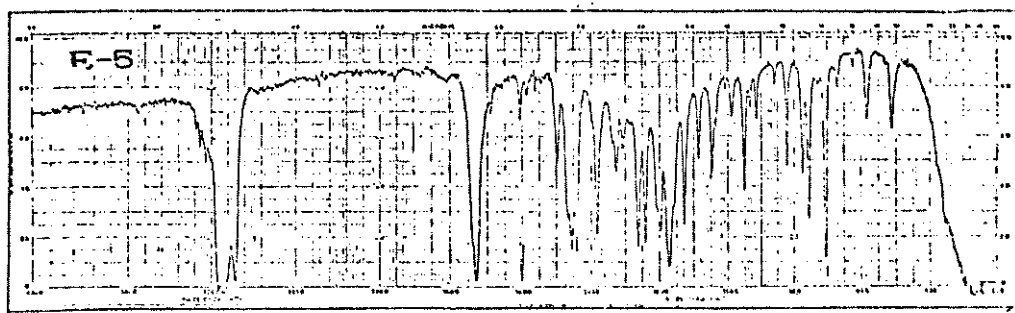


E-1. IV do ácido trans-cinâmico (8).

E-2. IV do ácido truxílico 12a



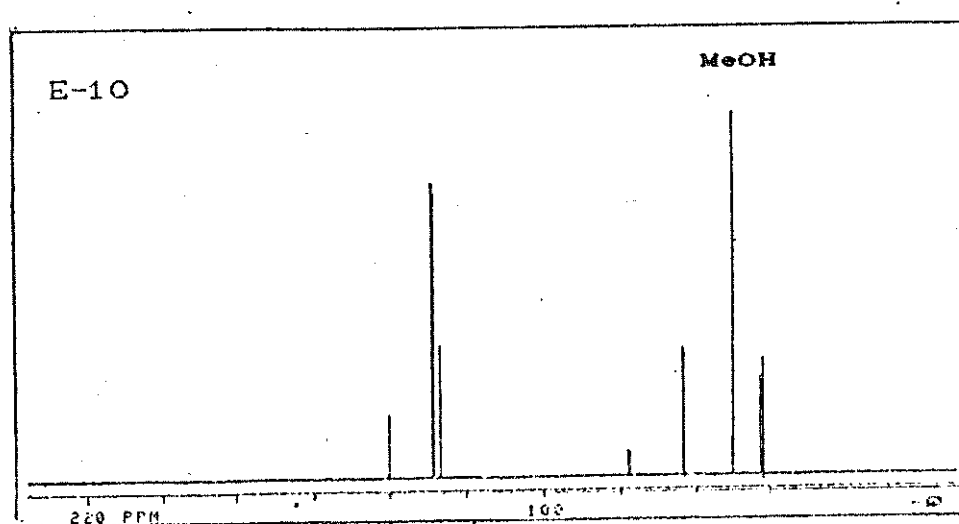
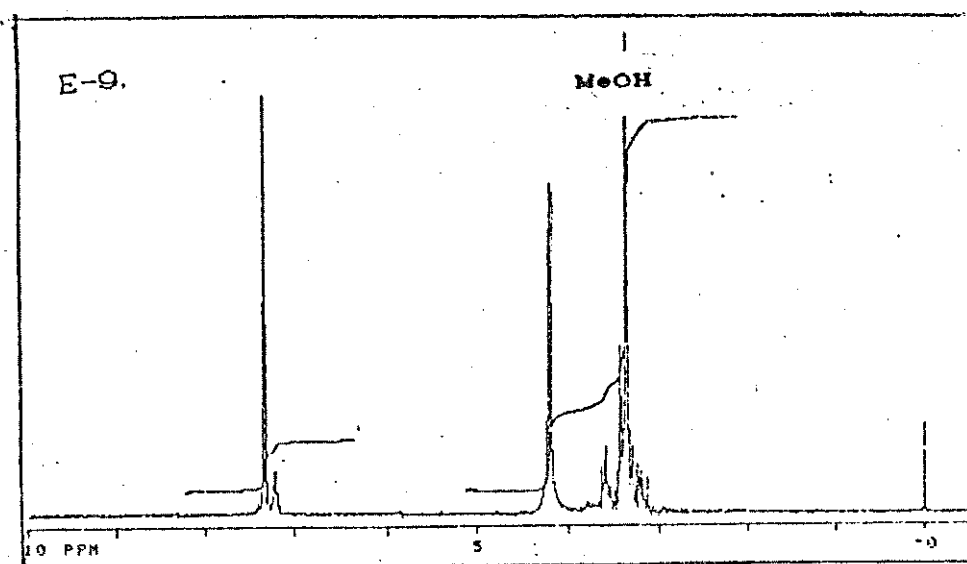
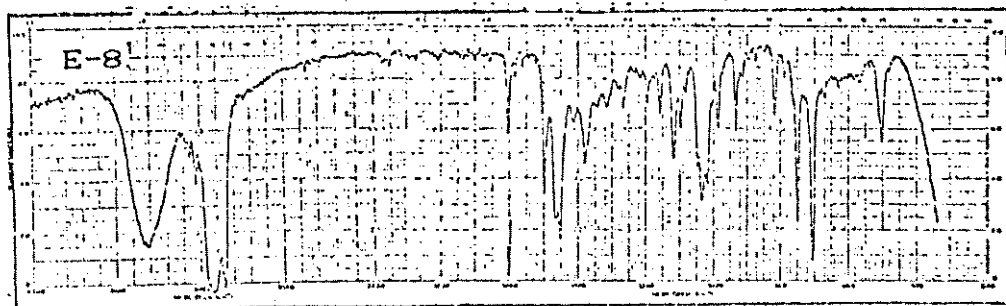
E-3. IV do cinamato 8a
 E-4. RMN ¹H do cinamato 8a.



E-5. IV do éster truxílico 12b.

E-6. RMN ^1H do éster truxílico 12b

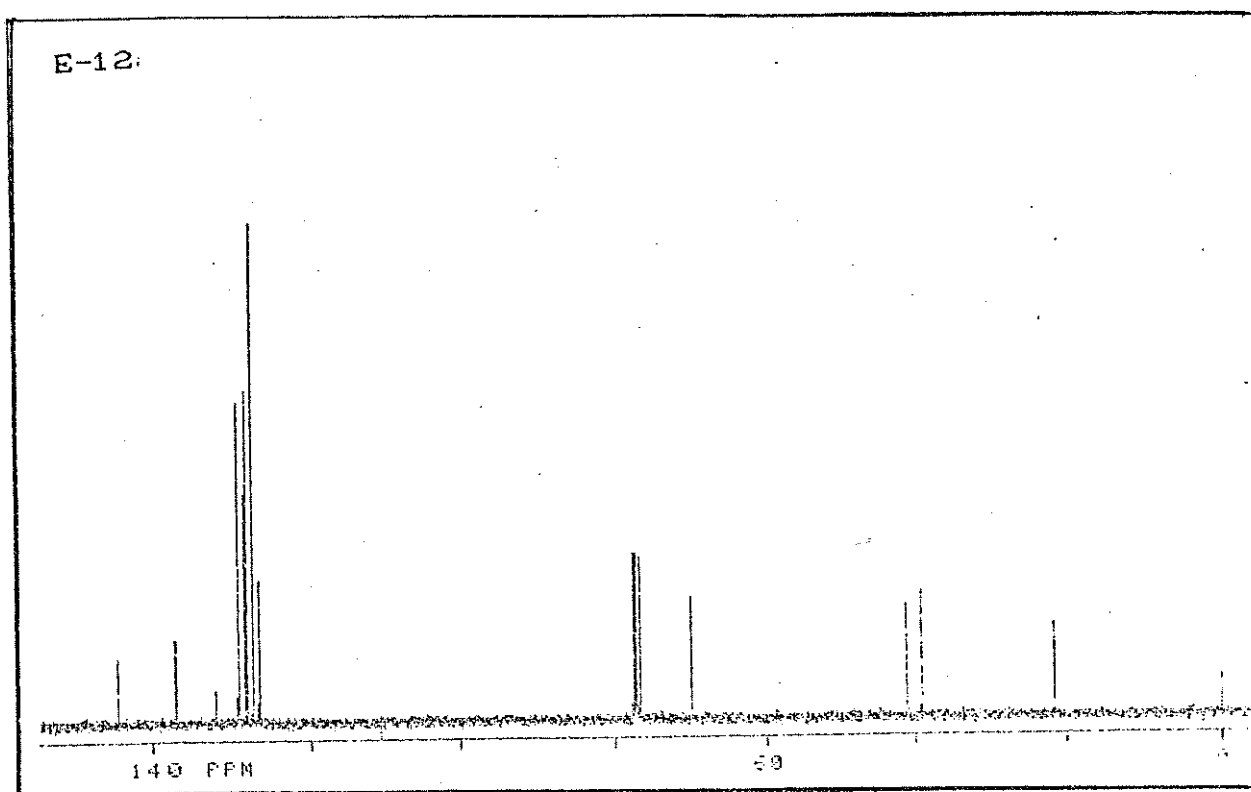
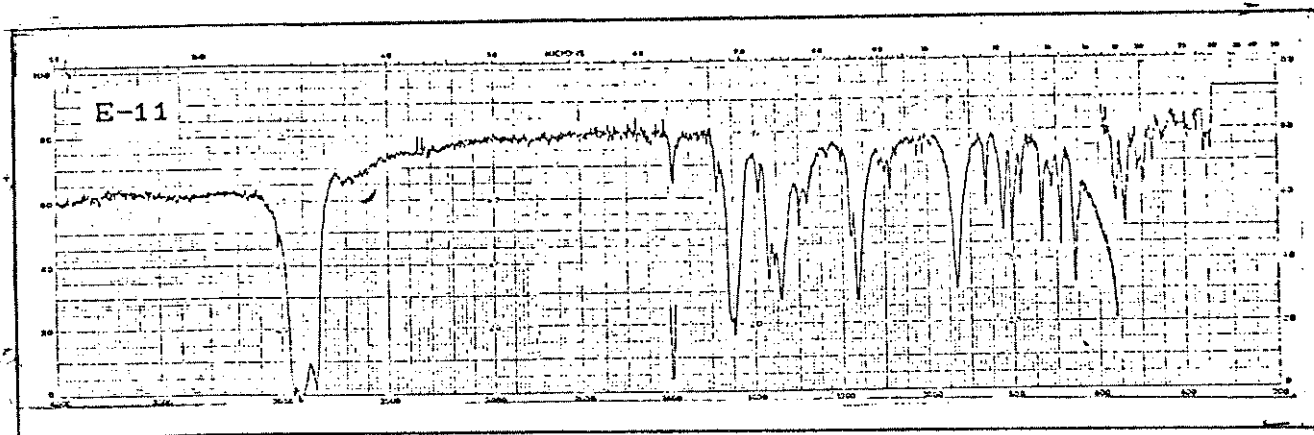
E-7. RMN ^{13}C do éster truxílico 12b



E-8. IV do álcool truxílico 12c.

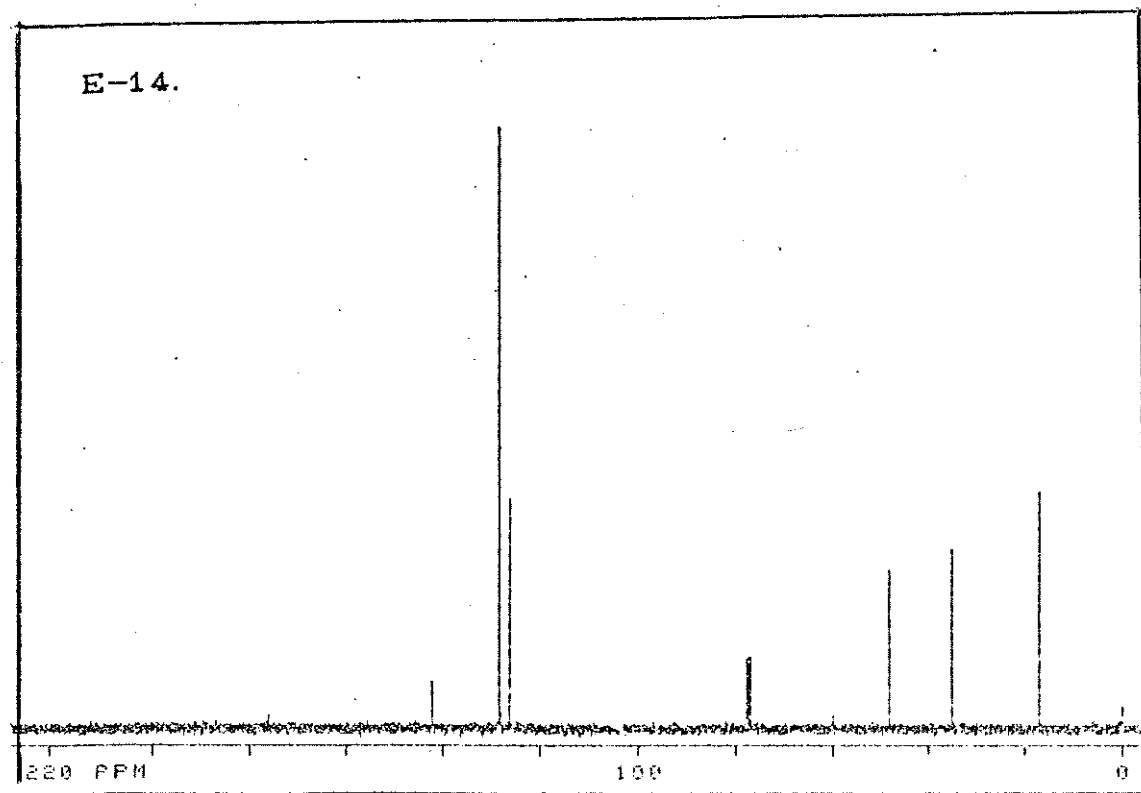
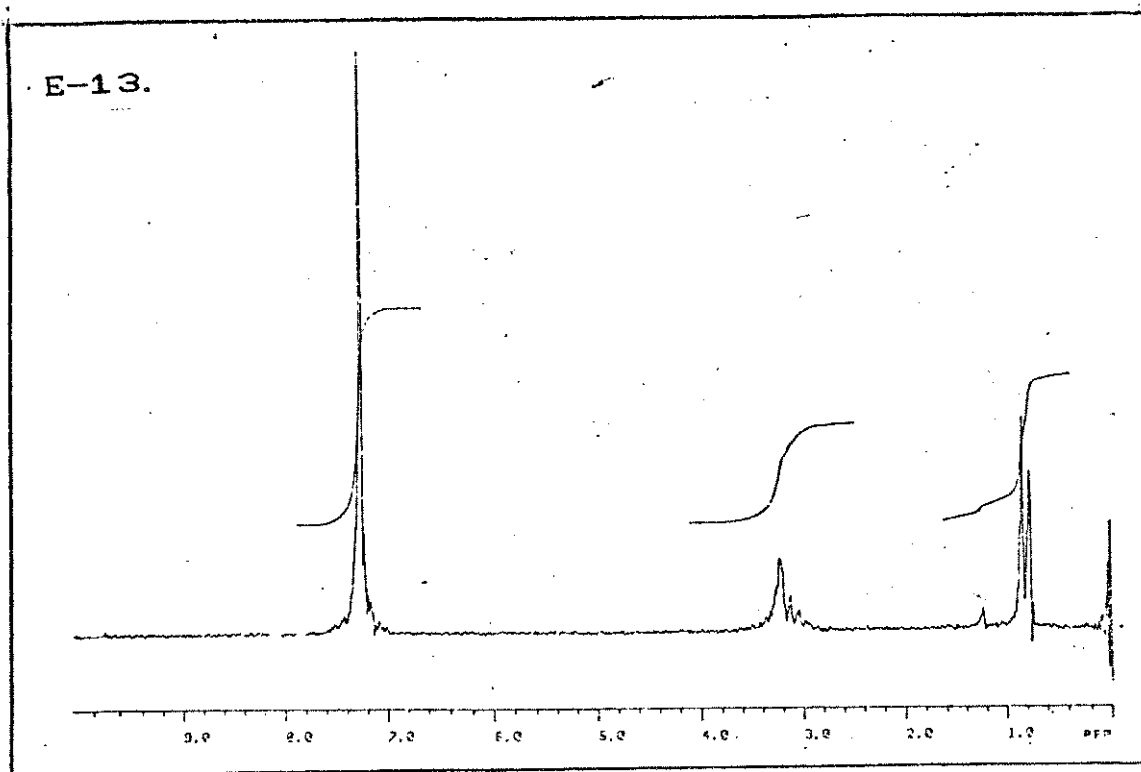
E-9. RMN ^1H do álcool truxílico 12c.

E-10 RMN ^{13}C do álcool truxílico 12c.



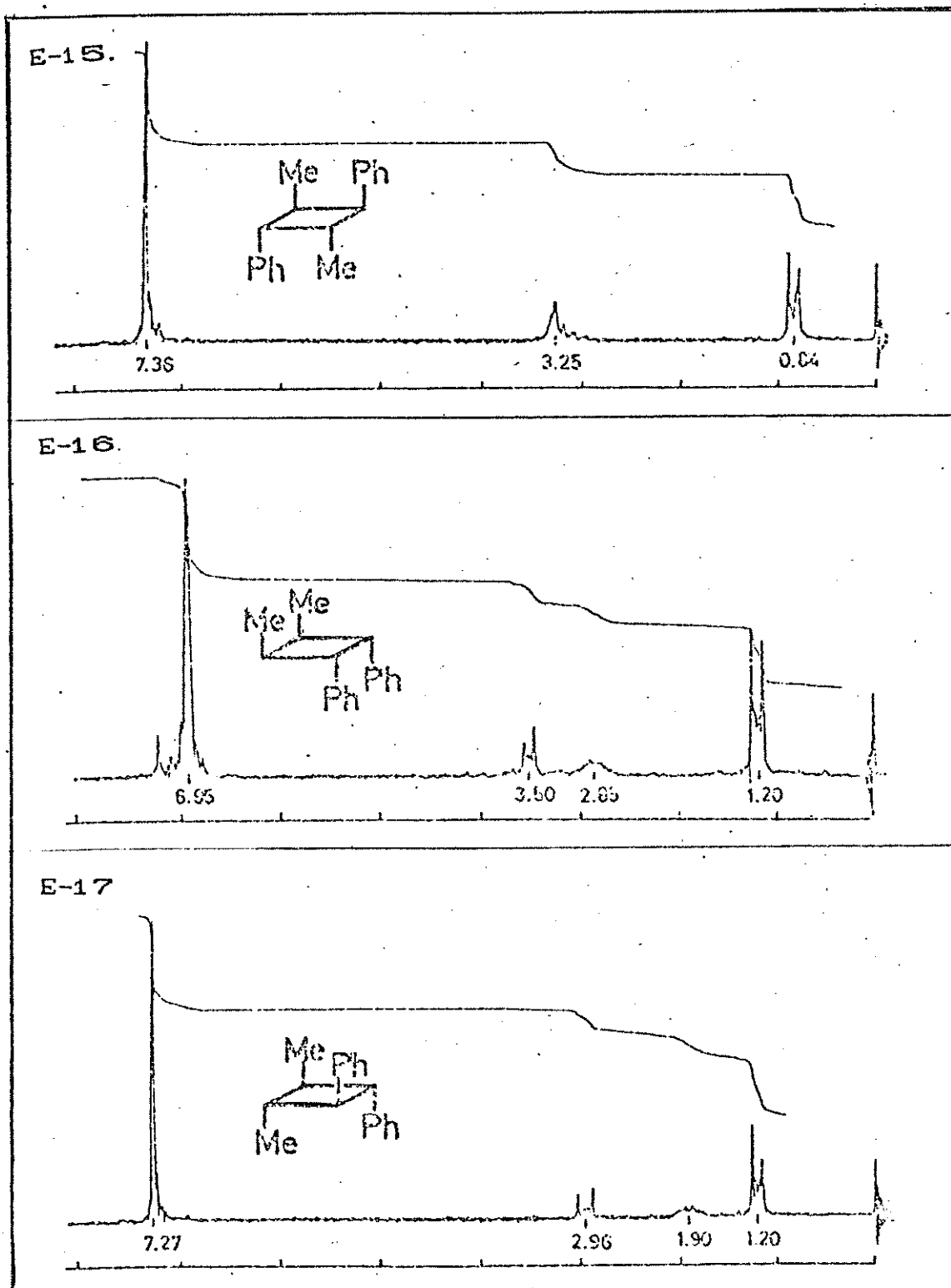
E-11. RMN ^1H do tosilato truxílico 12d.

E-12. RMN ^{13}C do tosilato truxílico 12d.



E-13. RMN ^1H da "cicloneolignana" 12e.

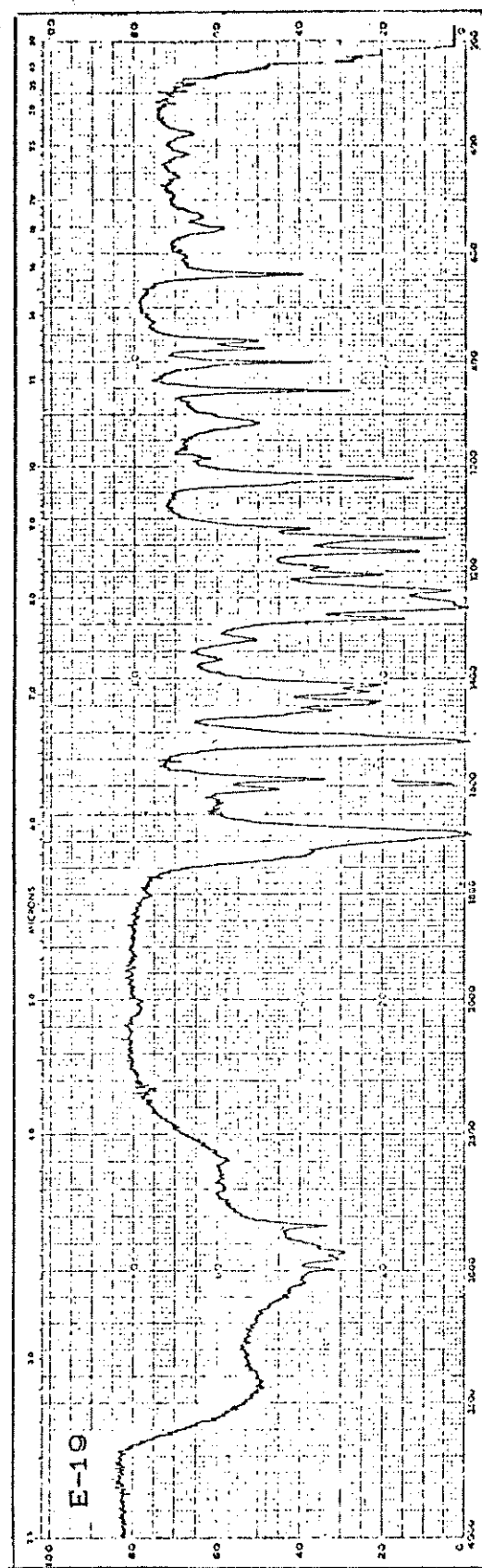
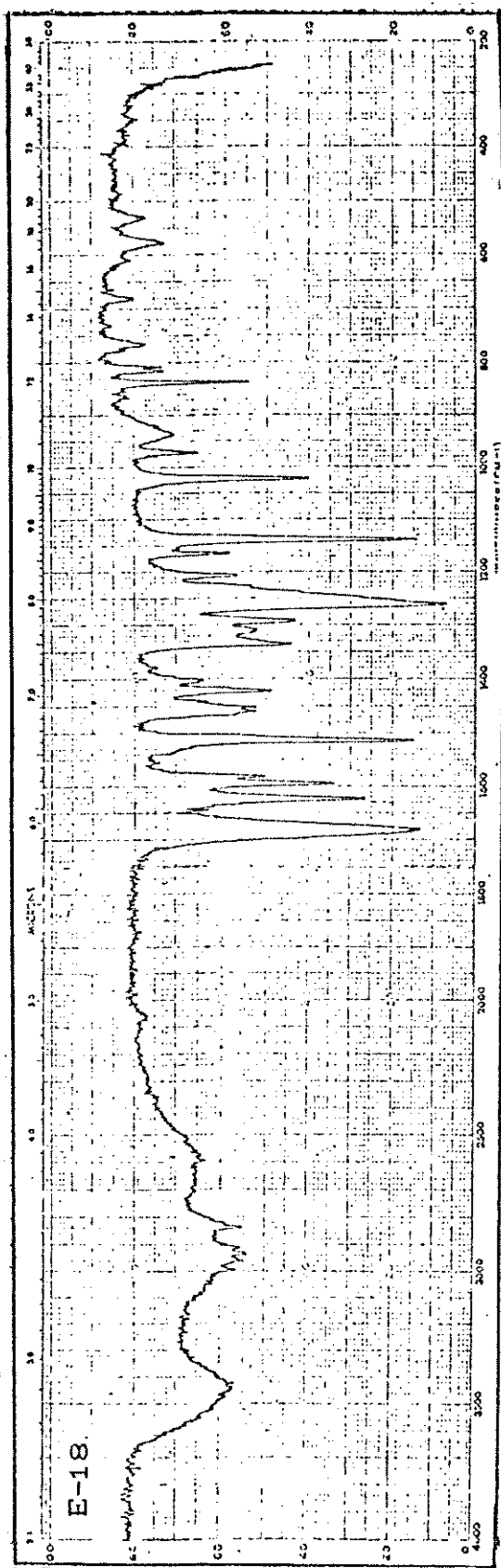
E-14. RMN ^{13}C da "cicloneolignana" 12e.



E-15. RMN ^1H do 10e

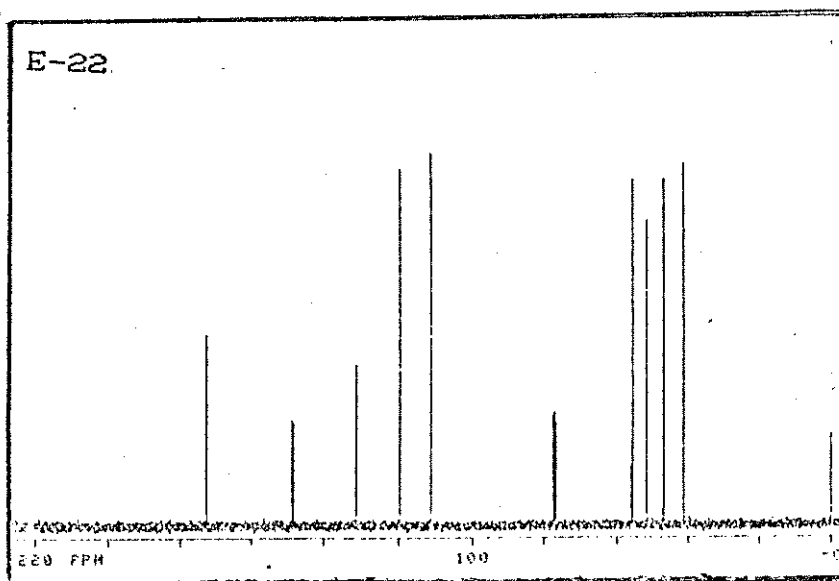
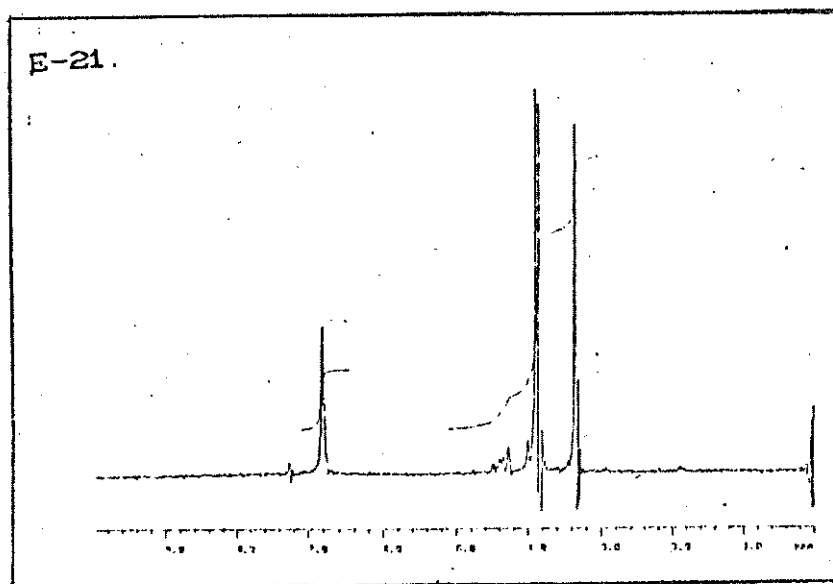
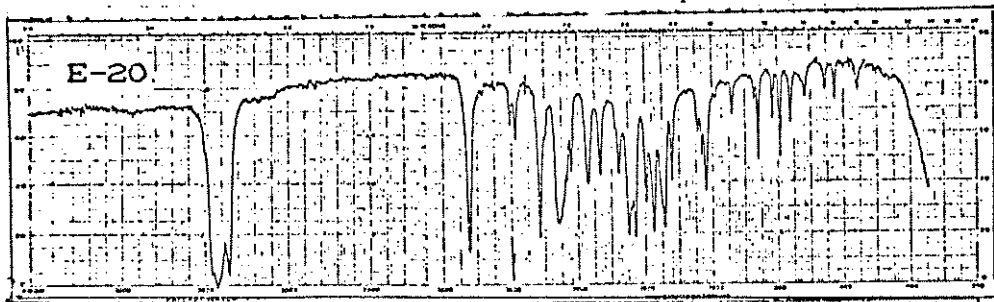
E-16. RMN ^1H do 9e.

E-17. RMN ^1H do 11e.



E-18. IV do ácido 3.4 dimetoxicinâmico 15.

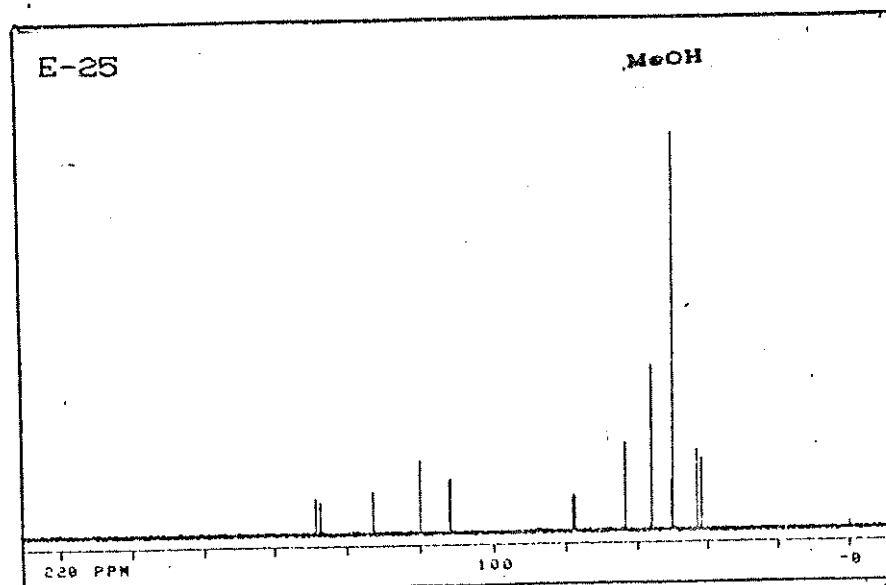
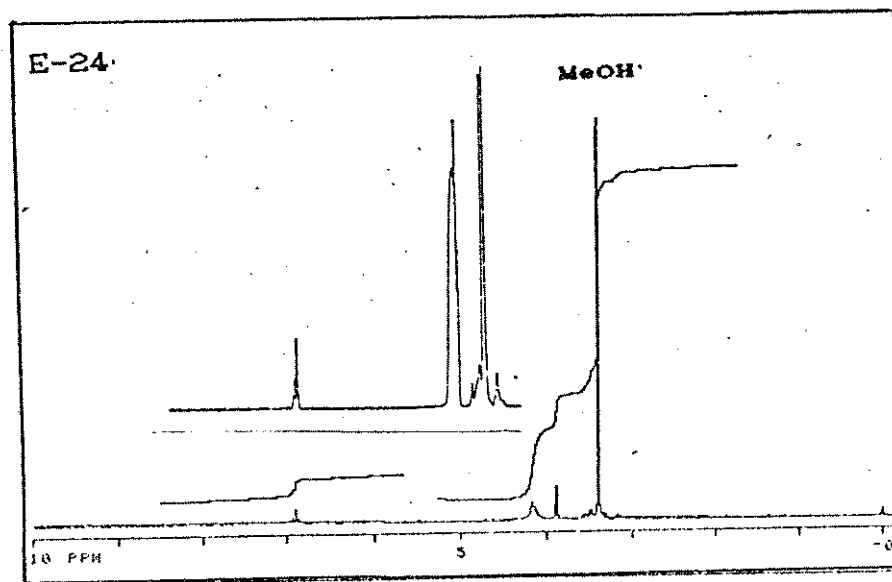
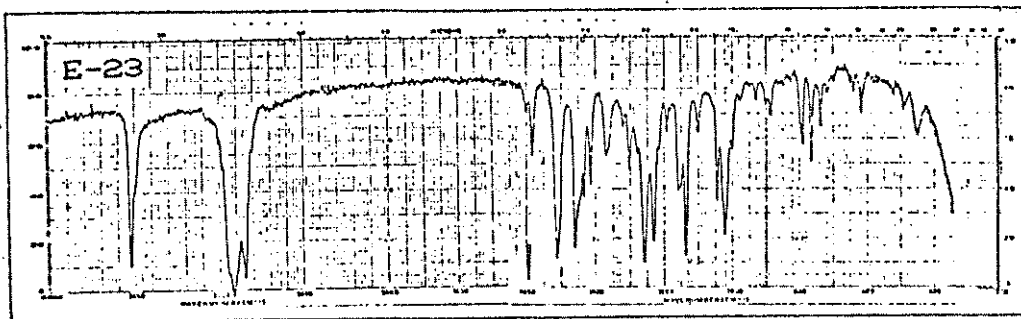
E-19. IV do ácido truxílico 16a.



E-20. IV do éster truxílico 16b.

E-21. RMN ^1H do éster truxílico 16b.

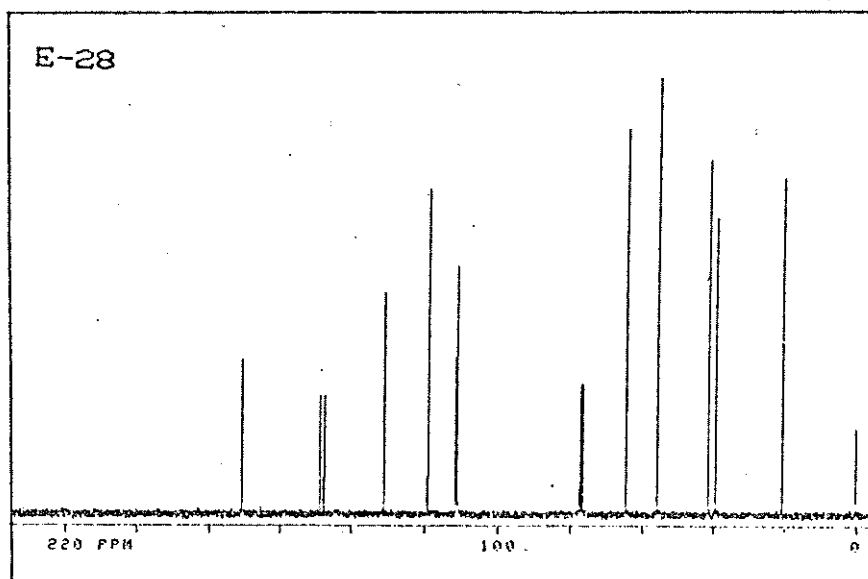
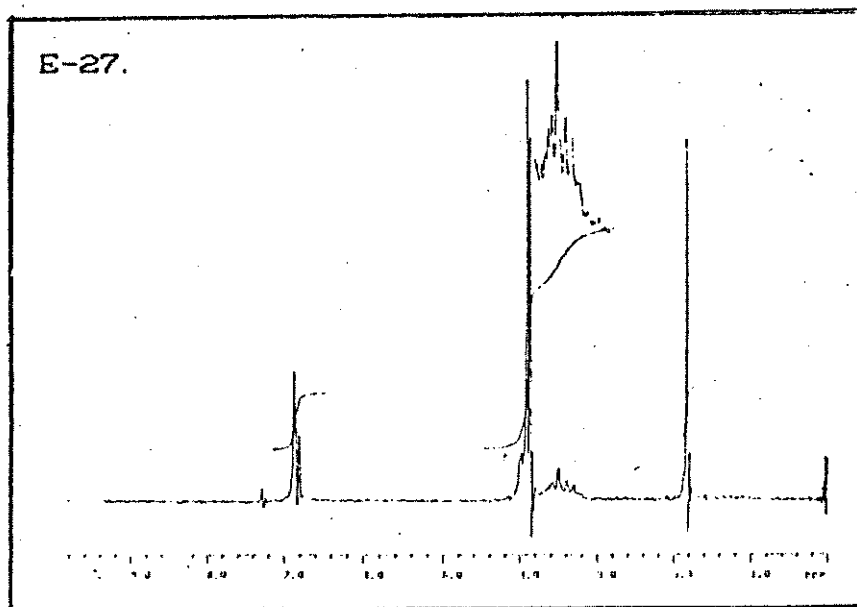
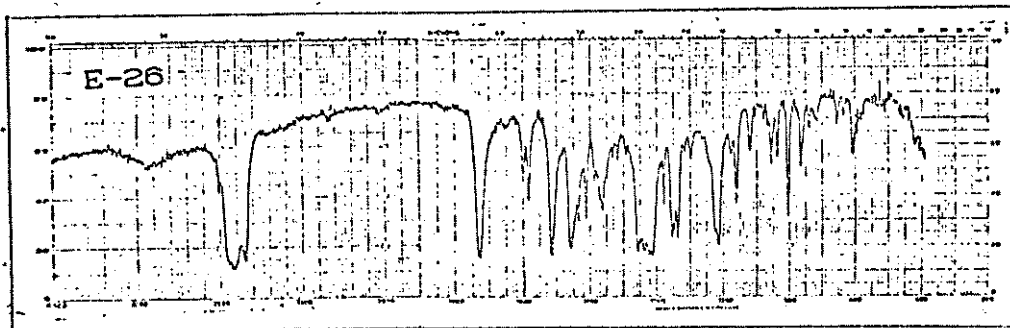
E-22. RMN ^{13}C do éster truxílico 16b.



E-23. IV do álcool truxílico 16c.

E-24. RMN ^1H do álcool truxílico 16c.

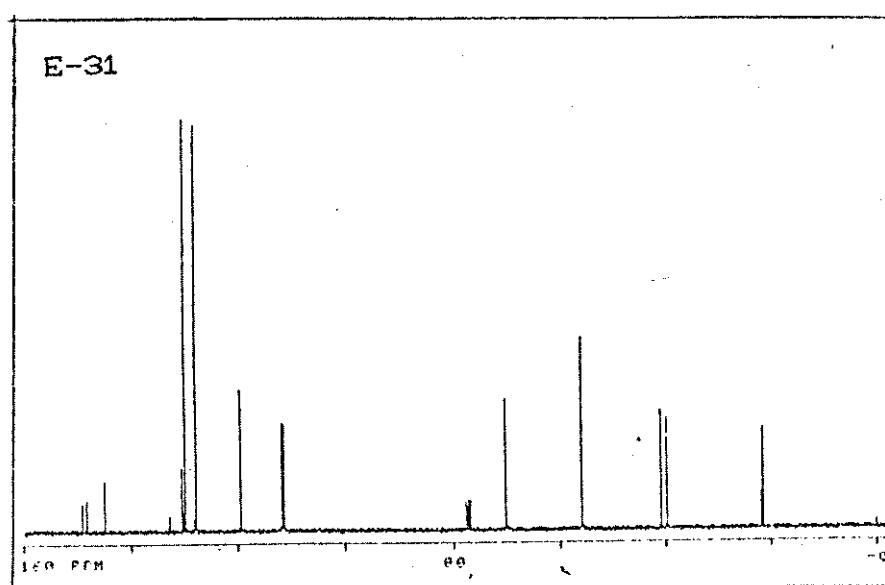
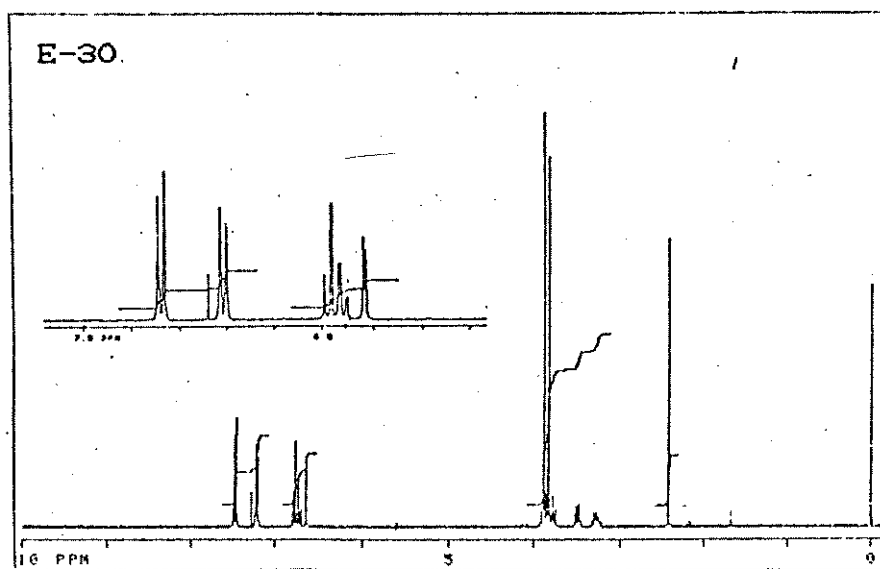
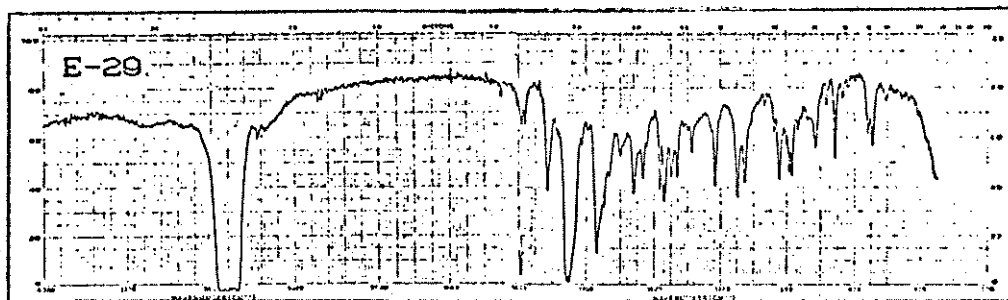
E-25. RMN ^{13}C do álcool truxílico 16c.



E-26. IV do éster truxílico 16f.

E-27. RMN ^1H do éster truxílico 16f.

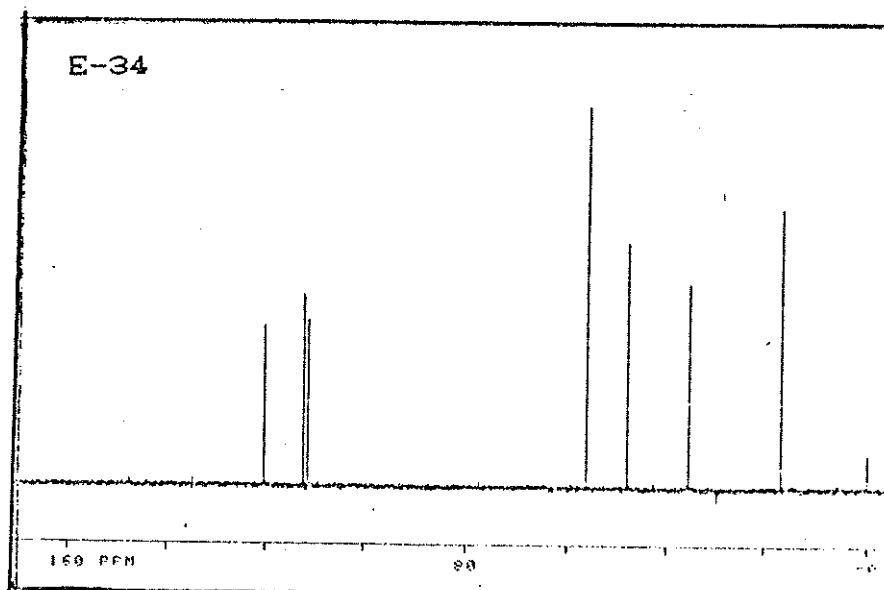
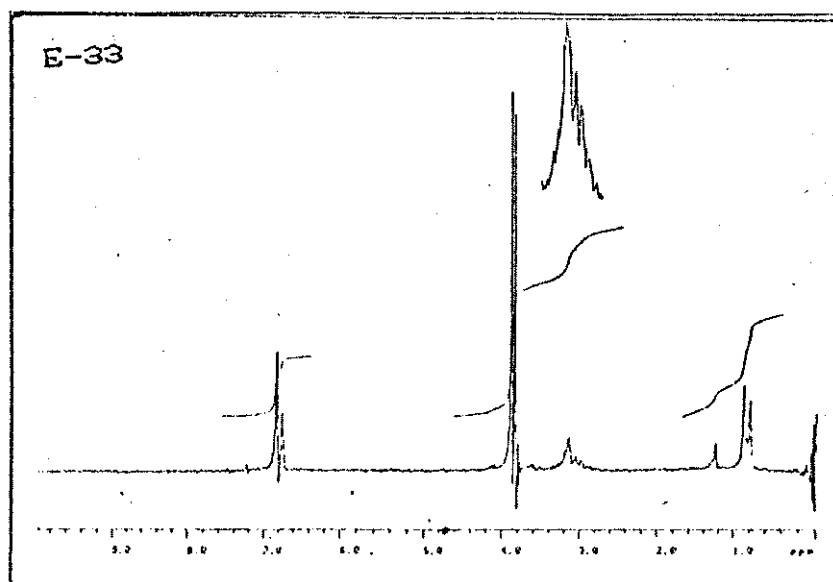
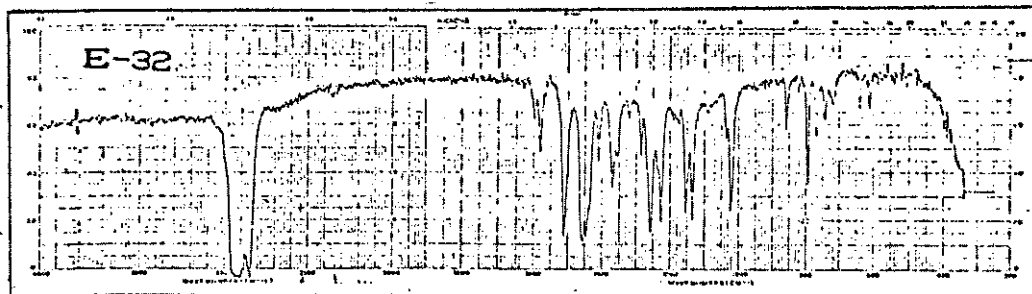
E-28. RMN ^{13}C do éster truxílico 16f.



E-29. IV do tosilato truxílico 16d.

E-30. RMN ^1H do tosilato truxílico 16d.

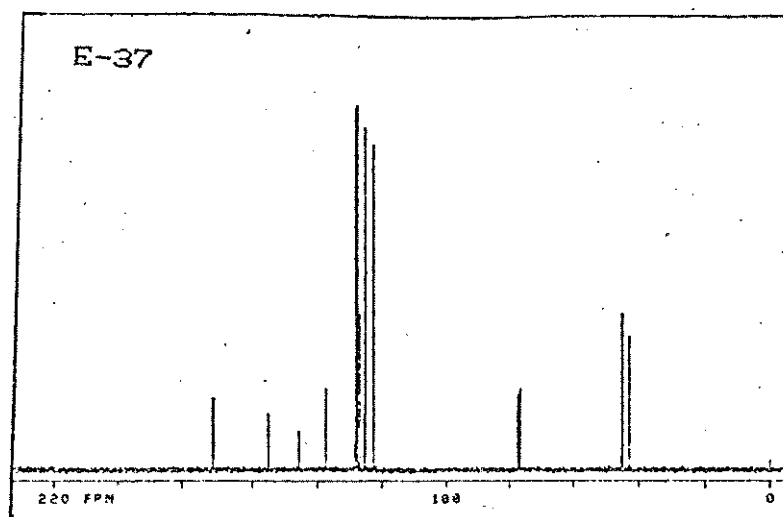
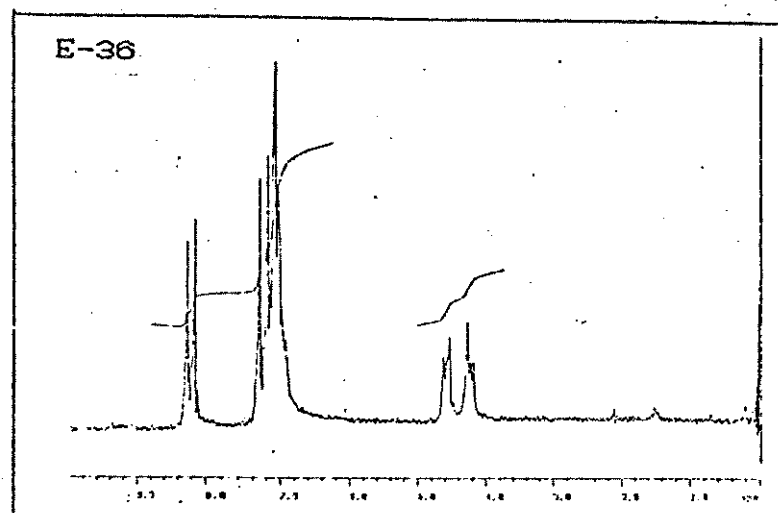
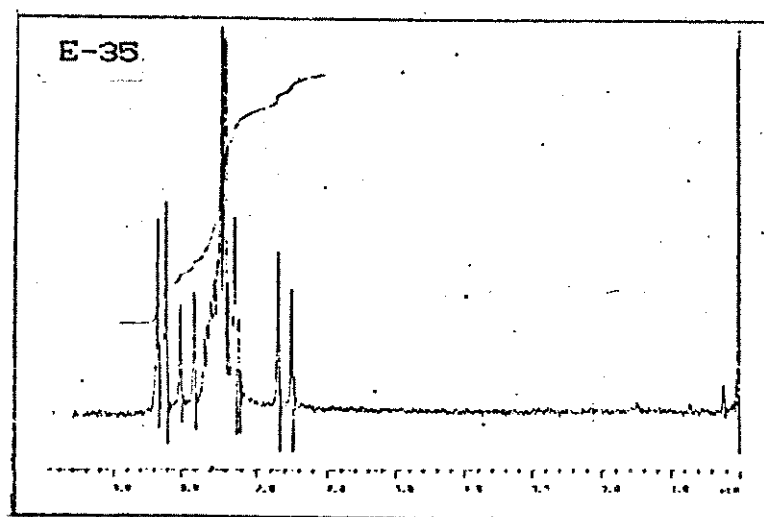
E-31. RMN ^{13}C do tosilato truxílico 16d.



E-32. IV. da cicloneolignana 16e.

E-33. RMN ^1H da cicloneolignana 16e.

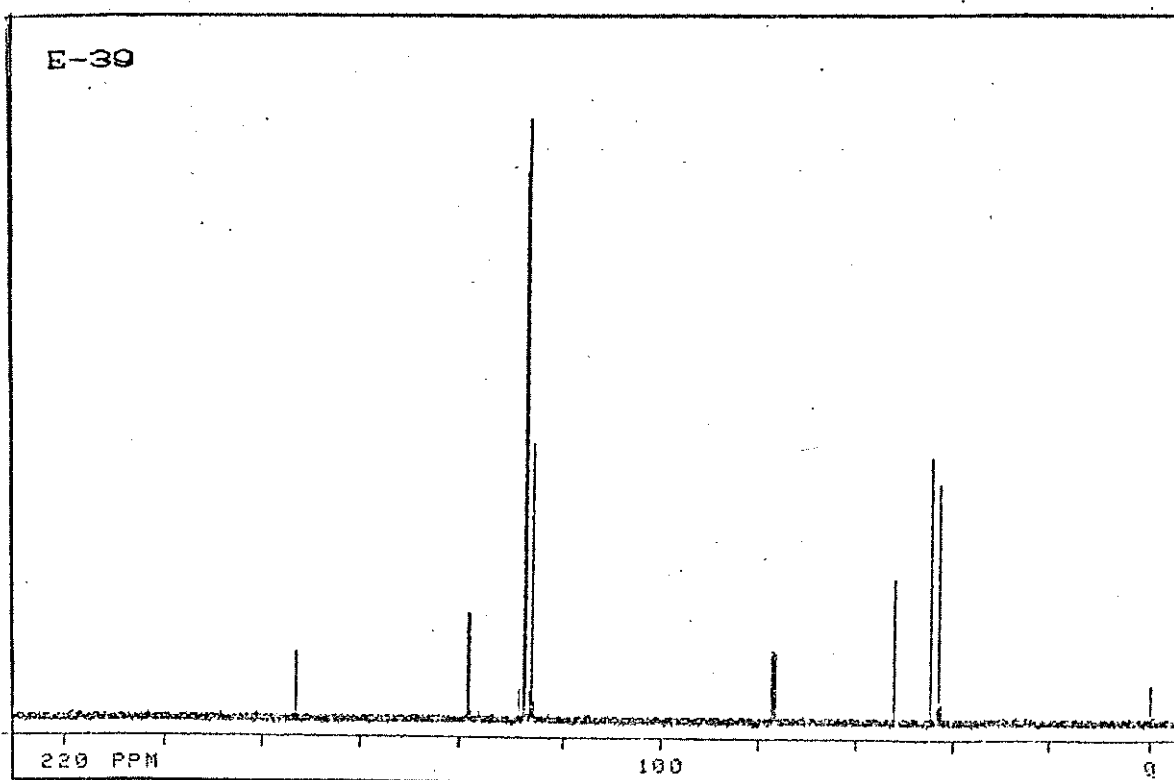
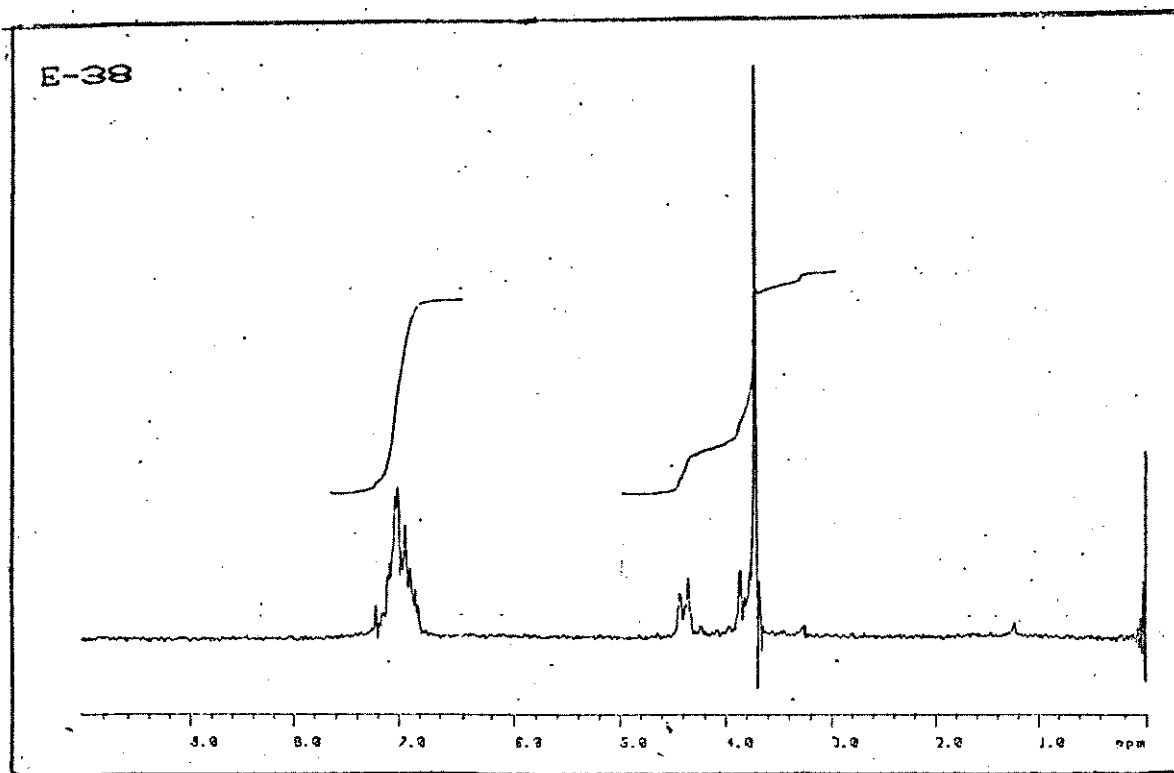
E-34. RMN ^{13}C da cicloneolignana 16e.



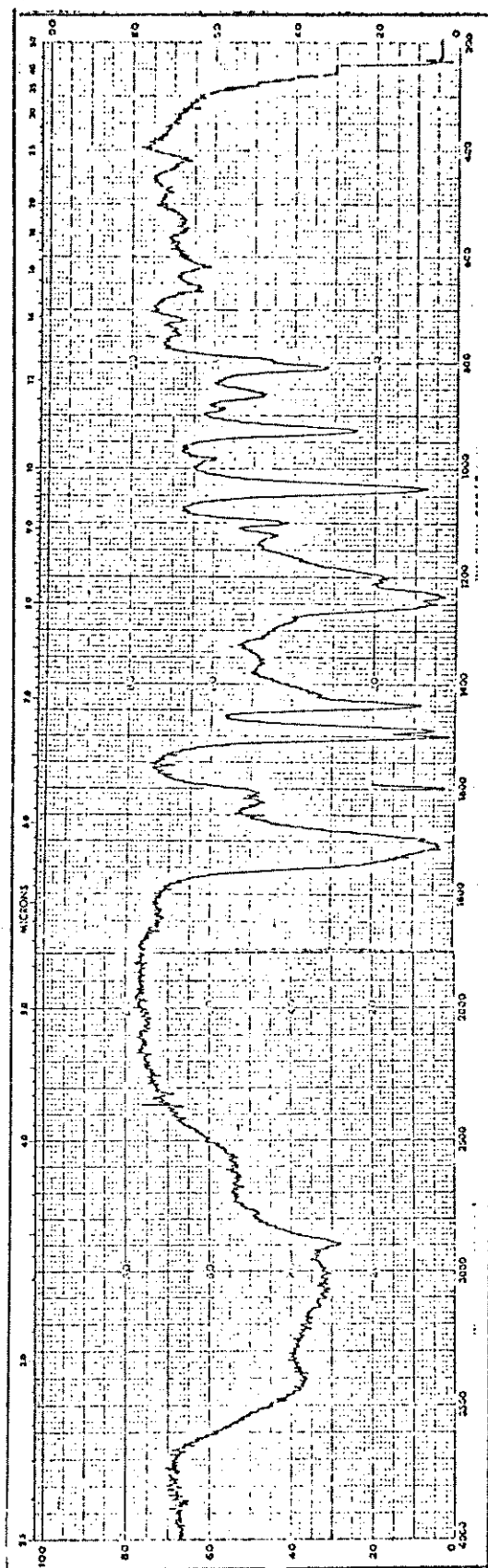
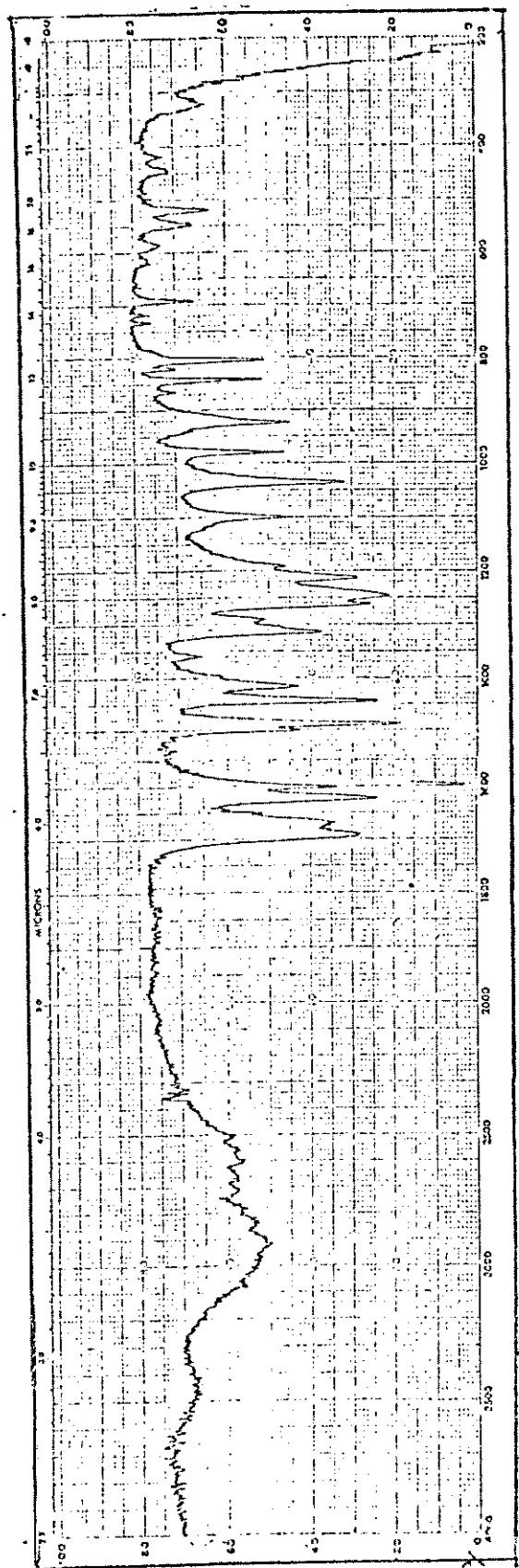
E-35. RMN ^1H do cinamato de p.nitro fenila (20).

E-36. RMN ^1H do éster 21.

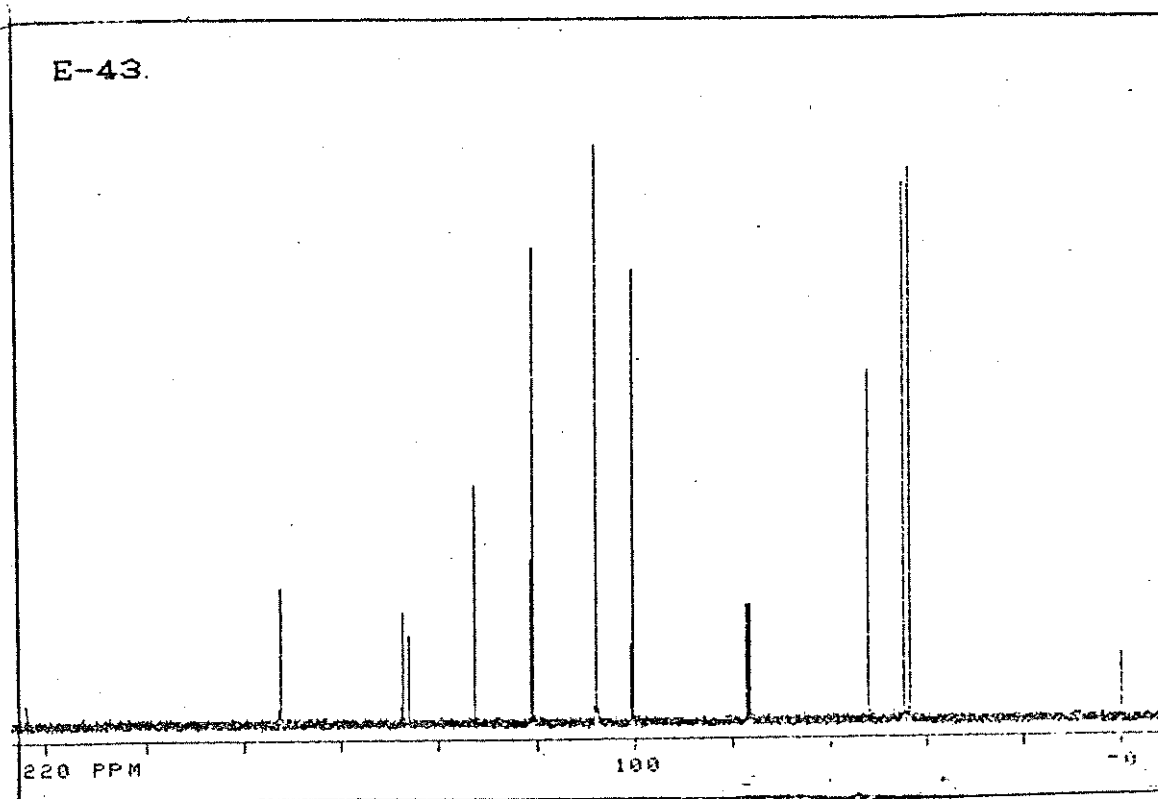
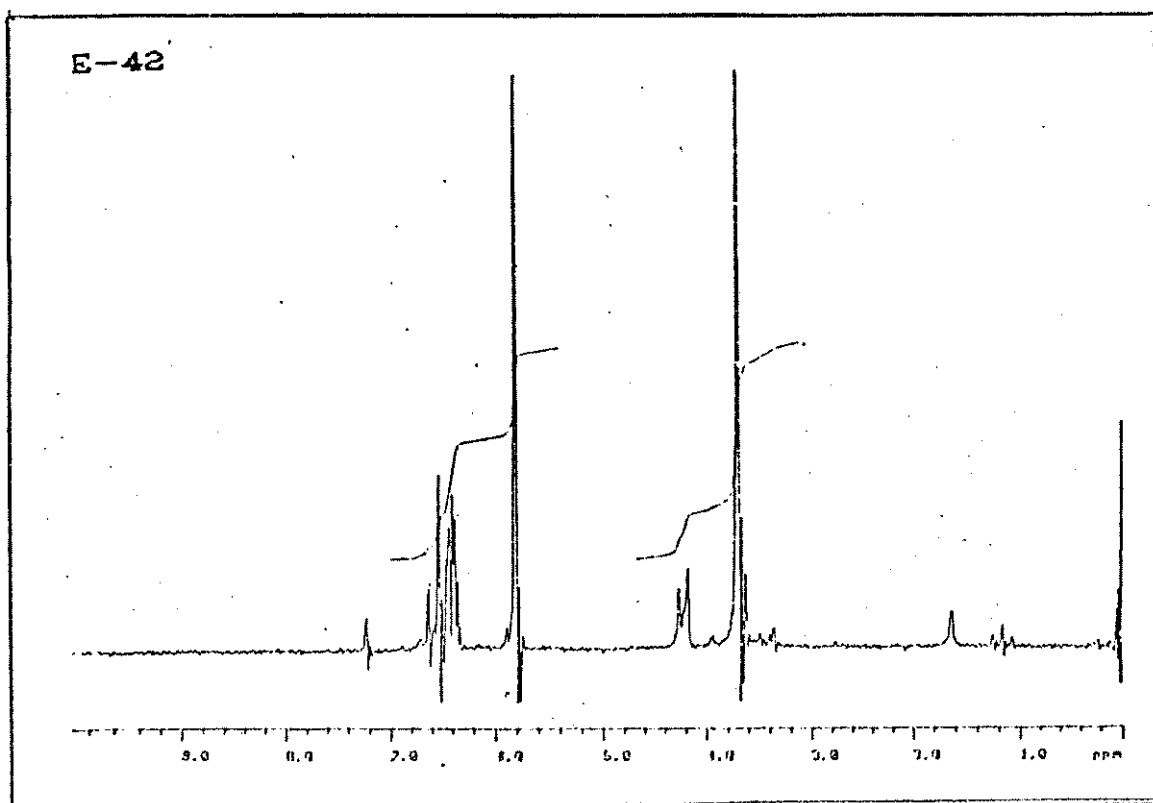
E-37. RMN ^{13}C do éster 21.



E-38. RMN ^1H do éster truxínico 22b.
 E-39. RMN ^{13}C do éster truxínico 22b.

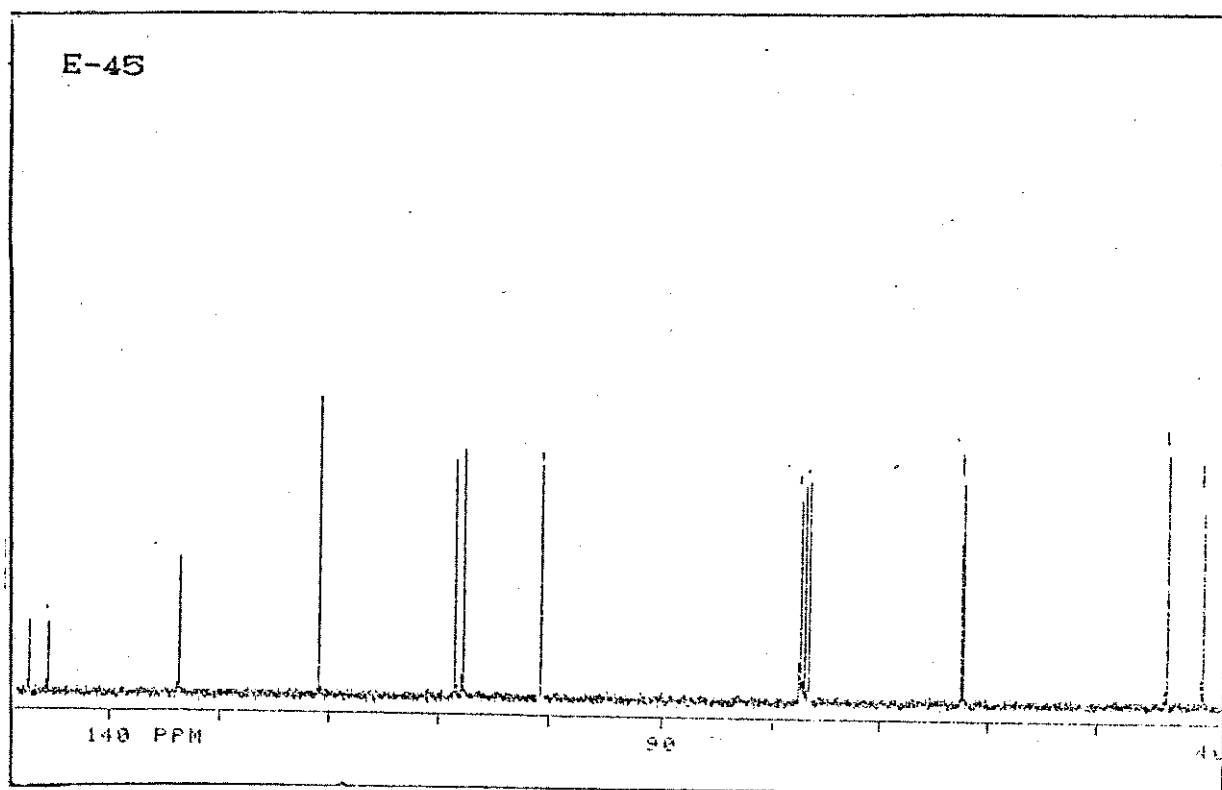
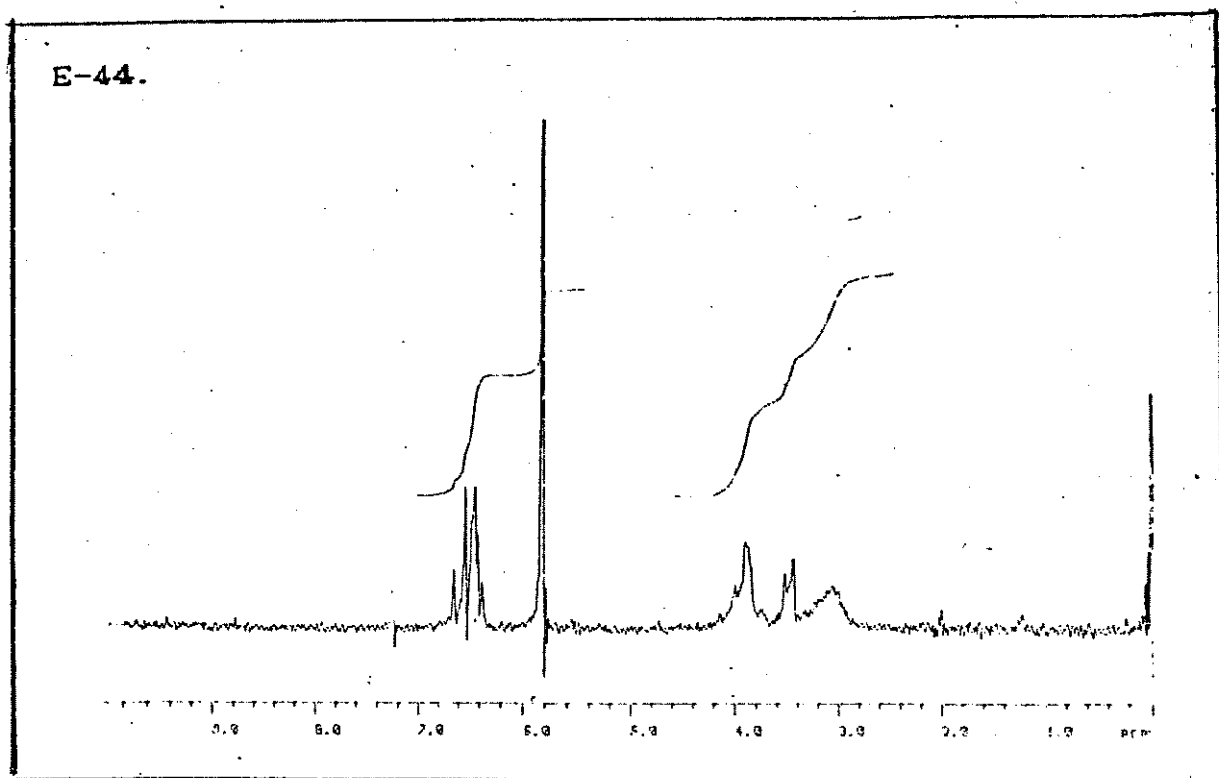


E-40. IV do ácido 18.
 E-41. IV do ácido 19e.



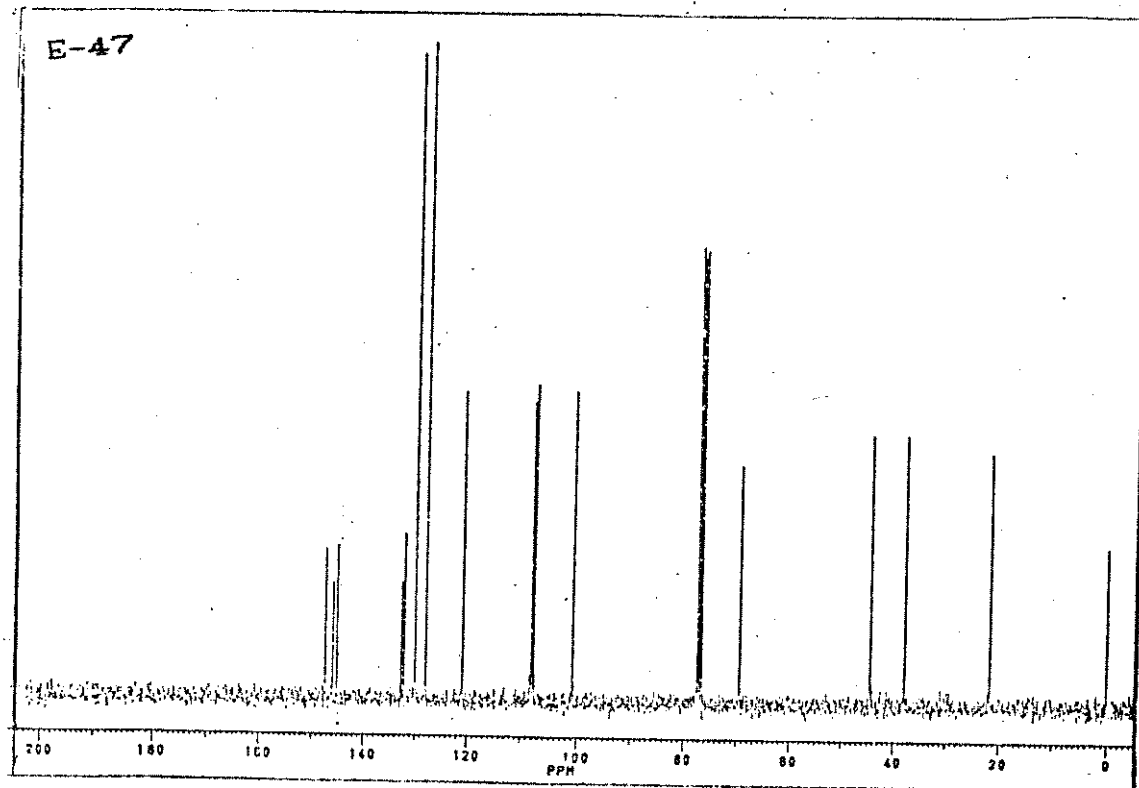
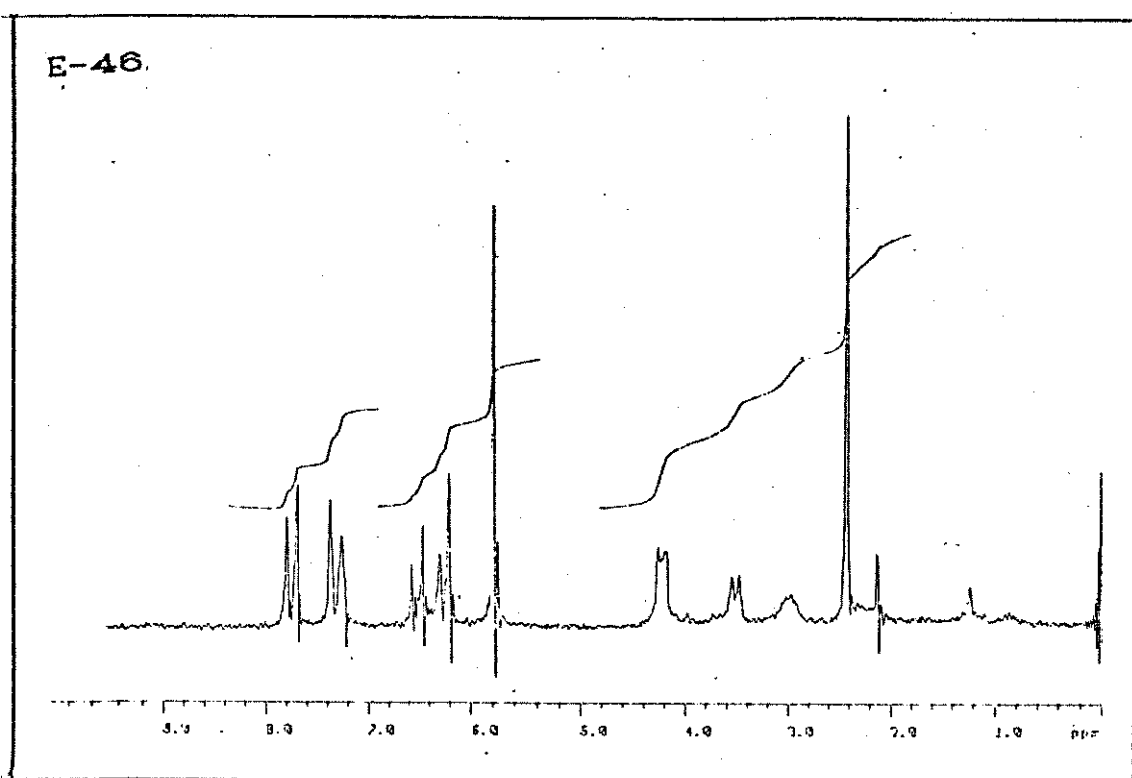
E-42. RMN ^1H do éster truxínico 19b.

E-43. RMN ^{13}C do éster truxínico 19b.



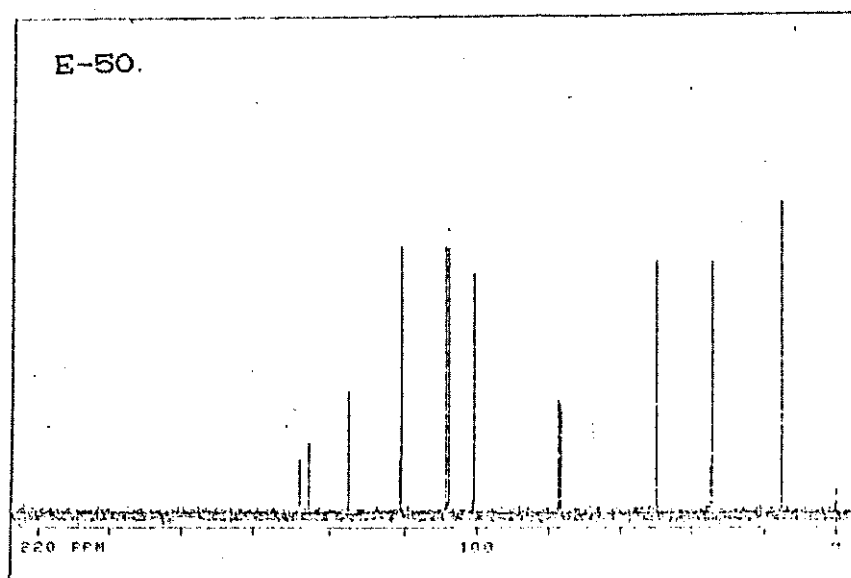
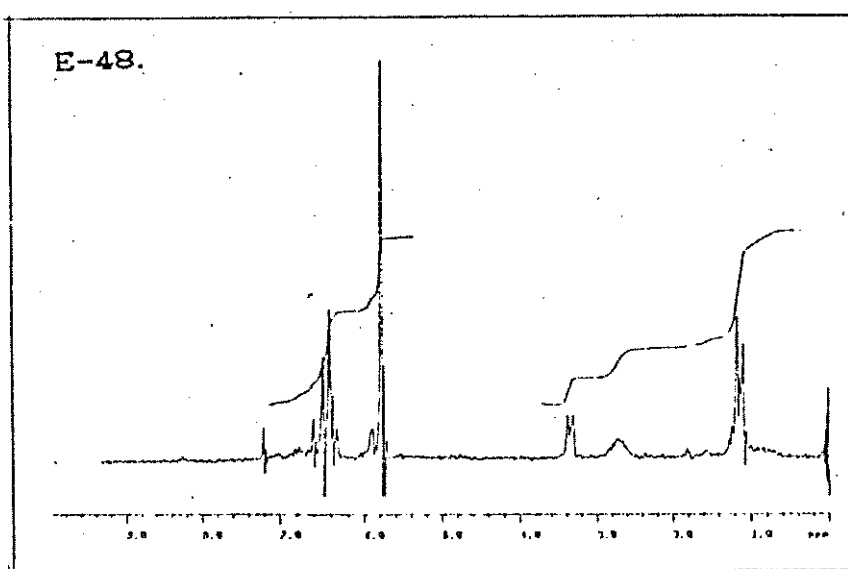
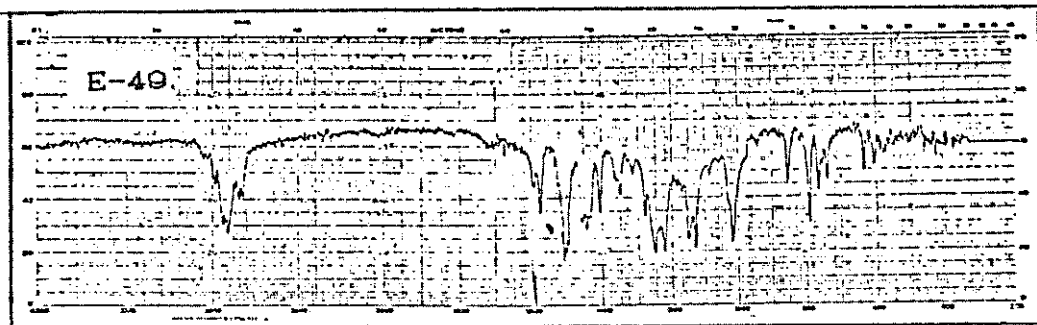
E-44. RMN ^1H do álcool 19c.

E-45. RMN ^{13}C do álcool 19c.



E-46. RMN ^1H do tosilato 19d.

E-47. RNM ^{13}C do tosilato 19d.



- E-48. IV da ciclolignana 19e.
 E-49. RMN ^1H da ciclolignana 19e.
 E-50. RMN ^{13}C da ciclolignana 19e.

REFERÊNCIAS

1. P .K. Agrawal e R.S. Takur, Mag. Res. Chem, 23, 389-418 (1985).
2. S. Yamamura, M. Miwa, Y. Terada e M. Nonoyama, Bul. Chem. Soc. Jpn 55, 3576-3579, 1982.
3. G. M. J. Schmidt in "Solid State Photochemistry" editado por D. Ginsburg, Verlag Chemie, Weinheim, vol 8, pp 2-91, 1967.
4. H. I. Bernstein e W. C. Quimby, J. Chem. Soc. 1845-1846 (1943)
5. "Chemistry of Carbon Compounds", editado por S. Coffey vol. II 2^a edição, Elsevier P. Company, London, pp 98-103, 1967.
6. R. D. Haworth, J. Chem. Soc., 384-391 (1937) .
7. K. Freudenberg e K. Weinges, Tetrahedron 15, 115 (1961) .
8. O. R. Gotlieb, a) Revista Latino Americana de Química, 5, 1-11 (1974); b) Fortschr. Chem. Naturst. 36, 1-75 (1978).
9. D. A. Withing, Nat. Prod. Rep. 2, 191-211 (1985); b) Nat. Prod. Rep. 4, 499-525 (1974).
10. G.P. Moss, IUB-IUPAC Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN), comunicação pessoal .
11. T. Kikuchi, S. Kadota, K. Yanada, K. Tanaka, K. Watanabe, M. Yoshizaki. T. Yokoi e T. Shingu , Chem. Pharm. Bull. 31, 1112- 1114 (1983).
12. B. T. Ngadjui, D. Lontsi, J. F. Ayafor e B. L. Sondengam, Phytochemistry, 28, 134-231 (1989).

13. H. S. Garg, R. Chaturvedi, D. S. Bhakuni, J. Nat. Prod., **54**, 104-109 (1991).
14. H. Stobbe, a) Ber., **55**, 2225-2238 (1922); b) **58** 2415-2427 (1923).
15. A. W. K. Jong, a) Ber. **55**, 463 (1922); b) Ber. **56**, 818 (1923).
16. M. D. Cohen e G. M. J. Schmidt, J. Chem. Soc., 1996-2000 (1964).
17. M. D. Cohen, G. M. Schmidt e F. I. Sonntag, J. Chem. Soc., 2000-2013 (1960).
18. G. M. J. Schmidt, J. Chem. Soc., 2014-2021 (1924).
19. A. Mustafa, Chem. Rev., **51**, 1-23 (1952).
20. M. Kaftory, Tetrahedron, **43**, 1503-1511 (1987).
21. A. Baracchi, S. Chimichi, F. de Sio, D. Donati, R. Nesi, P. Sarti-Fantoni e T. Tarroba, Heterocycles, **24**, 2684-2870 (1986).
22. G.M. Schmidt, J. Chem. Soc., 2014-2021 (1964).
23. E. L. Eliel e K. M. Pietrusiewicz. Org. Magn. Res. **13**, 193-194 (1980)
24. M. D. Cohen, Angew. Chem., **14**, 386-393 (1987).
25. M. D. Cohen, Tetrahedron, **43**, 1211-1224 (1987).
26. G. M. J. Schmidt, Pur. Appl. Chem., **27**, 647-678 (1971).
27. a) T. H. Lewry, K. S. Richardson, "Mechanism and Theory in "Organic Chemistry", Harper & Row, Philadelphia 3^a edição pp 1018-1019, 1987.
b) J.M. Harris e C. C. Wanser, "Fundamentals of Organic Reaction Mechanisms", J. Wiley New York, 3^a edição, pp. 323-329, 1976.

RMN¹³C - Correlações com parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes" Campinas, 1991, Tese de doutoramento Instituto de Química-UNICAMP.

38. Referência 36 pp. 261.

39. S. F. Fonseca, "RMN¹³C de lignana da Araucaria Angustifolia, de lignanas ariltetralínicas, e tetraidrofurânicas e de derivados da podofilotoxina " Campinas. 1980 , tese de doutoramento, Instituto de Química - UNICAMP.

40. S. Yamamura, M. Niwa, M Monoyama e Y. Terada ,Tetrahedron Lett., 49, 4891-489 (1978).

41. A. Patra, A. K. Mitra, Ind. J. Chem. 2, 412-414 (1979).

42. S. Kadota, K. Tsubono, K. Makuno. M. Takeshita e T. Kikichi, Tetrahedron Lett., 28, 2857-2860 (1987).

43. "Products for Synthesis - Merck" - editado por. Theodor Schuchard & Co - p 841, 1985.

44. H Pines. N. E. Hoffman e V. N. Ipatieff, J. Am. Chem. Soc., 76, 4112-4116 (1954).

45. A. I. Vogel "Practical Organic Chemistry" 3^a edição Longman London p 755, 1978.

46. "Organic Synthesis" , 2^o volume, editado por A. H. Blatt, John Wiley p. 619 1967.

47. "Aldrich Catalog Handbook of Fine Chemicals", Aldrich Chemical Company - Viscosin, p. 570, 1988 .

48. Referência 46 p. 755.

49. Referência 47, p. 573.

50. Referência 39, p. 129.

51. L. H. Klemm, L. W. Gopinath, D.H. Lee, F. W. Kelly, E. Trod. e
T.M. MacGuire, Tetrahedron 22, 1797- 1808 (1966)