

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

*Este exemplar corresponde à redação final
da tese defendida por Milton Faccione, aprovada
pela Comissão Julgadora*

15/05/86

[Assinatura]

SÍNTESE E RMN-¹³C DE LACTONAS ARILDIIDRO
NAFTALÊNICAS E ARILTETRAIDRONAFTALÊNICAS

MILTON FACCIONE

Tese de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Ferreira Fonseca

Campinas

março de 1986

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

*Dedico a
Claudete e Marcella,
por terem me repartido
com este trabalho.*

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Sebastião Ferreira Fonseca pela orientação e pela ajuda no laboratório.
- À Fundação Universidade Estadual de Londrina pela oportunidade de realizar este trabalho.
- À CAPES e à FINEP pelo apoio financeiro.
- À UNICAMP, principalmente ao Instituto de Química, por todas as facilidades, aparelhos e recursos humanos colocados à nossa disposição.
- Aos amigos do Departamento de Química da UEL, especialmente aos da sub-área de química orgânica pela compreensão, incentivo e colaboração.
- À Profa. Dra. Anita J. Marsaioli pela dedicação na obtenção das irradiações seletivas em RMN- ^{13}C e ao Carlos R. Kaiser pelos demais espectros de RMN- ^{13}C e espectro de RMN- ^1H em 100 MHz.
- Aos Profs. Drs. Paulo M. Imamura e Lauro E.S. Barata pelo privilégio de suas amizades.
- Aos amigos de laboratório Angela, Lori, Cezar, Riba, Adriana e Beto, e aos que nos auxiliaram diretamente em diversas épocas Maia, Fernando e Nair.
- Aos funcionários do IQ, Paulo (almoxarifado), Fontana (vidraria), Luiz (mecânica) e Regina e Maria do Laboratório de Produtos Naturais.

ÍNDICE

	pag.
RESUMO.....	xiv
SUMMARY.....	xv
SÍMBOLOS E ABREVIACÕES.....	xvi
CAPÍTULO I. INTRODUÇÃO.....	1
I.1. LIGNANAS (CICLOLIGNANAS) ARILDIIDRO E ARILTETRAIDRO- NAFTALÊNICAS.....	1
I.1.1. Definição e classificação.....	1
I.1.2. Atividade biológica.....	3
I.1.3. RMN- ¹ H e RMN- ¹³ C.....	4
I.2. OBJETIVOS.....	4
CAPÍTULO II. SÍNTESE DE CICLOLIGNANAS 7-ARIL,7,8,7',8'-TETRA IDRONAFTALÊNICAS.....	6
CAPÍTULO III. SÍNTESE DE LACTONAS 7-ARIL,7',8'-DIIDRONAFTA- LÊNICAS E 7-ARIL,7,8,7',8'-TETRAIDRONAFTALÊNI- CAS.....	12
III.1. SÍNTESE DAS LACTONAS 7-FENIL,7',8'-DIIDRONAFTALÊNI CAS E 7-FENIL,7,8,7',8',-TETRAIDRONAFTALÊNICAS....	12
III.1.1. Fenilpropiolato de cinamila (11).....	12
III.1.2. Lactona do ácido 7-fenil,7',8'-diidro,8'- hidroximetileno,8-naftóico (8)	14
III.1.3. Lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetile no,7,8,7',8'-tetraidro,8-naftóico (5)... ..	15
III.2. SÍNTESE DAS LACTONAS 7-ARIL,7',8'-DIIDRONAFTALÊNI CAS E 7-ARIL,7,8,7',8'-TETRAIDRONAFTALÊNICAS COM SUBSTITUINTE METOXILA NAS POSIÇÕES 3,4 E 3',4' DOS ANÉIS AROMÁTICOS.....	17

pag.

III.2.1. 3,4-Dimetoxifenilpropiolato de 3',4'-dime toxicinamila (30)	19
III.2.2. 7,8-Deidrodimetil-retrodendrina (9).....	22
III.2.3. Isodimetil-retrodendrina (6).....	23
III.3. SÍNTESE DAS LACTONAS 7-ARIL,7',8'-DIIDRONAFTALÊN CAS COM SUBSTITUINTES METOXILA NAS POSIÇÕES 3,4,5 E METILENODIOXI NAS POSIÇÕES 3',4'.....	23
III.3.1. 3,4,5-Trimetoxifenilpropiolato de 3',4' - metilenodioxycinamila (33).....	23
III.3.2. γ -apopicropodofilina (10).....	25
III.3.3. Isodesoxipicropodofilina (7).....	26
CAPÍTULO IV. ANÁLISE DE RMN- ¹³ C DE ÉSTERES ENÍNICOS E DE LAC TONAS ARILDIIDRONAFTALÊNICAS E ARILTETRAIDRONAF TALÊNICAS.....	28
IV.1. ÉSTERES ENÍNICOS.....	28
IV.2. LACTONA DO ÁCIDO 7-FENIL,8'-HIDROXIMETILENO,7',8' - DIIDRO,8-NAFTÓICO (8).....	34
IV.3. LACTONA DO ÁCIDO 7-FENIL,8'-HIDROXIMETILENO,7,8,7', 8'-TETRAIDRO,8-NAFTÓICO (5).....	37
IV.4. LACTONA DO ÁCIDO 7-FENIL,8'-HIDROXIMETILENO,2',3' , 4',5'-TETRAIDRO,8-NAFTÓICO (23).....	39
IV.5. 7,8-DEIDRODIMETIL-RETRODENDRINA (9) E ISODIMETIL - RETRODENDRINA (6).....	43
IV.6. ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS E CONFORMACIONAIS.....	48
IV.6.1. Sinal do grupo carbonila.....	48
IV.6.2. Sinais dos carbonos 1 e 7.....	48
IV.6.3. Análise de RMN- ¹ H da lactona 8.....	51

	pag.
IV.6.4. Efeito endocíclico homoalílico em C-7'.....	56
IV.6.5. Sinal de C-1.....	58
CAPÍTULO V. CONCLUSÕES.....	64
CAPÍTULO VI. PARTE EXPERIMENTAL.....	65
VI.1. INFORMAÇÕES GERAIS.....	
VI.2. COMPOSTOS DE PARTIDA E INTERMEDIÁRIOS ENVOLVIDOS NA SÍNTESE DAS LACTONAS ARILDIIDRO- E ARILTETRAIDRONAF TALÊNICAS.....	67
CAPÍTULO VII. ESPECTROS.....	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118

ÍNDICE DE ESPECTROS

	pag.
E-1. - IV e RMN- ¹ H do cinamato de etila (20).....	79
E-2. - IV e RMN- ¹ H do α , β -dibromocinamato de etila (21)...	80
E-3. - IV e RMN- ¹ H do ácido fenilpropiólico (19).....	81
E-4. - a. RMN- ¹ H do álcool cinamílico (18).....	82
b. RMN- ¹ H do fenilpropiolato de cinamila (11).....	82
E-5. - IV e RMN- ¹ H da lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroxime- tileno,7',8'-diidro,8-naftóico (8).....	83
E-6. - IV e RMN- ¹ H da lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroxime- tileno,7,8,7',8'-tetraidro,8-naftóico (5).....	84
E-7. - IV e RMN- ¹ H da lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroxime- tileno,2',3',4',5'-tetraidro,8-naftóico (23).....	85
E-8. - a. RMN- ¹ H da vanilina (25).....	86
b. RMN- ¹ H do veratraldeído (25a).....	86
E-9. - IV e RMN- ¹ H do 3,4-dimetoxicinamato de etila (28)...	87
E-10. - a. RMN- ¹ H do α , β -dibromo,3,4-dimetoxicinamato de eti- la (29).....	88
b. RMN- ¹ H do ácido 3,4-dimetoxifenilpropiólico (27).	88
E-11. - a. RMN- ¹ H do álcool 3,4-dimetoxicinamílico (26).....	89
b. RMN- ¹ H do 3,4-dimetoxifenilpropiolato de 3',4'-di- metoxicinamila (30).....	89
E-12. - IV e RMN- ¹ H da 7,8-deidrodimetil-retrodendrina (9)...	90
E-13. - a. RMN- ¹ H do ácido 3,4-dimetoxicinâmico (24).....	91
b. RMN- ¹ H da isodimetil-retrodendrina (6).....	91
E-14. - a. RMN- ¹ H do 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (41).....	92
b. RMN- ¹ H do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico (42).....	92

E-15.	- a. RMN- ¹ H do 3,4,5-trimetoxicinamato de metila (42a).	93
	b. RMN- ¹ H do α,8 - dibromo,3,4,5-trimetoxicinamato de metila (43).....	93
E-16.	- a. RMN- ¹ H do ácido 3,4,5-trimetoxifenilpropiônico (35)	94
	b. RMN- ¹ H do 3,4-metilenodioxicinamato de metila (37)	94
E-17.	- a. RMN- ¹ H do álcool 3,4-metilenodioxicinamílico (34).	95
	b. RMN- ¹ H do 3,4,5-trimetoxifenilpropiolato de 3',4'-metilenodioxicinamila (33).....	95
E-18.	- IV e RMN- ¹ H da γ-apopicropodofilina (10).....	96
E-19.	- a. RMN- ¹ H da desoxipicropodofilina (44).....	97
	b. RMN- ¹ H da Isodesoxipicropodofilina (7).....	97
	c. IV (Nujol) da Isodimetil-retrodendrina (6).....	98
	d. IV (Nujol) da Isodesoxipicropodofilina (7).....	98
E-20.	- RMN- ¹³ C (FDFF e DFL) do fenilpropiolato de cinamila(11)	99
E-21.	- RMN- ¹³ C (DFL) do 3,4-dimetoxifenilpropiolato de 3',4'-dimetoxicinamila (30).....	100
E-22.	- RMN- ¹³ C (FDFF) do 3,4-dimetoxifenilpropiolato de 3',4'-dimetoxicinamila (30).....	101
E-23.	- RMN- ¹³ C (DFL) do 3,4,5-trimetoxifenilpropiolato de 3',4'-metilenodioxicinamila (33).....	102
E-24.	- RMN- ¹³ C (DFL) da lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7',8'-diidro,8-naftóico (8).....	103
E-25.	- RMN- ¹³ C (DA) da lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7',8'-diidro,8-naftóico (8).....	104
E-26.	- RMN- ¹³ C (FDFF) da lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7',8'-diidro,8-naftóico (8).....	105
E-27.	- RMN- ¹³ C (DFLFF) da lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7',8'-diidro,8-naftóico (8).....	106

- E-28. - RMN- ^{13}C , irradiações seletivas da lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7',8'-diidro,8-naftóico (8). 107
- E-29. - RMN- ^{13}C (DFL) da lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7,8,7',8'-tetraidro,8-naftóico (5)..... 108
- E-30. - RMN- ^{13}C (DA) da lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7,8,7',8'-tetraidro,8-naftóico (5)..... 109
- E-31. - RMN- ^{13}C , irradiações seletivas da região de carbonos aromáticos na lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7,8,7',8'-tetraidro,8-naftóico (5)..... 110
- E-32. - RMN- ^{13}C (DFLFF e DFL) da lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,2',3',4',5'-tetraidro,8-naftóico (23) 111
- E-33. - RMN- ^{13}C (DA) da lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,2',3',4',5'-tetraidro,8-naftóico (23) 112
- E-34. - RMN- ^{13}C , irradiações seletivas da região de carbonos aromáticos da lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,2',3',4',5'-tetraidro,8-naftóico (23)..... 113
- E-35. - RMN- ^{13}C (DFLFF e DFL) da 7,8-deidrodimetil-retrodendrína (9)..... 114
- E-36. - RMN- ^{13}C (DFL) da isodimetil-retrodendrína (6)..... 115
- E-37. - RMN- ^{13}C (FDFFF) da isodimetil-retrodendrína (6) 116
- E-38. - RMN- ^{13}C (DFLFF e DFL) da γ -apopicropodofilina (10) .. 117

ÍNDICE DE ESQUEMAS

	pag.
Esquema 1. Síntese da picropodofilina (<u>48</u>).....	7
Esquema 2. Síntese da lactona do ácido <u>cis,cis</u> 7-p-benziloxi fenil), 8'-hidroximetileno, 3', 4'-metilenodioxo, 2', 3', 4', 5'-tetraidronaftaleno, 8-naftóico (<u>5c</u>).....	8
Esquema 3. Síntese da 7,8-Deidrodimetil-retrodendrina (8g).	8
Esquema 4. Síntese da (±) iso-β - peltatina (<u>13</u>).....	9
Esquema 5. Síntese da podofilotoxina (<u>4</u>).....	10
Esquema 6. Síntese da epipodofilotoxina (<u>16</u>).....	11
Esquema 7. Síntese do ácido fenilpropiólico (<u>19</u>).....	13
Esquema 8. Síntese do fenilpropiolato de cinamila (<u>11</u>).....	13
Esquema 9. Síntese da lactona do ácido 7-fenil, 8'-hidroxime tileno, 7', 8'-diidro, 8-naftóico (<u>8</u>).....	14
Esquema 10. Síntese da lactona do ácido 7-fenil, 8'-hidroximetileno, 7,8,7',8',-tetraidro, 8-naftóico (<u>5</u>).....	16
Esquema 11. Síntese do ácido 3,4-dimetoxicinâmico (<u>24</u>).....	17
Esquema 12. Síntese do álcool 3,4-dimetoxicinâmico e do á- cido 3,4-dimetoxifenilpropiólico (<u>18,27</u>).....	18
Esquema 13. Síntese do 3,4-dimetoxifenilpropiolato de 3', 4'- dimetoxicinamila (<u>30</u>).....	19
Esquema 14. Síntese do cloreto de 3,4-dimetoxicinamila (<u>26a</u>).	20
Esquema 15. Síntese do 3,4-dimetoxifenilpropiolato de 3', 4'- dimetoxicinamila (<u>30</u>).....	21
Esquema 16. Síntese da lactona 7,8-deidrodimetil-retrodendri na (<u>9</u>).....	22
Esquema 17. Síntese da lactona isodimetil-retrodendrina (<u>6</u>)	23

pag.

Esquema 18. Síntese do álcool 3,4-metilenodioxycinamílico	
(34).....	24
Esquema 19. Síntese do ácido 3,4,5-trimetoxifenilpropiônico	
(35).....	25
Esquema 20. Síntese da lactona γ -apopicropodofilina (10)....	26
Esquema 21. Síntese da lactona isodesoxipicropodofilina (7)	27

ÍNDICE DE FIGURAS

	pag.
Figura 1. Lactona <u>8</u>	52
Figura 2. Ângulos diedros entre os hidrogênios de C-7 e C-8 na lactona <u>5</u>	54
Figura 3. Conformações da lactona <u>5</u>	
a) Efeito do anel aromático <u>C</u> sobre H-7' β e H-9' β .	55
b) Efeito do anel aromático <u>A</u> sobre H-9' β	55

ÍNDICE DE TABELAS

	pag.
Tabela 1. Deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C dos carbonos da tripla ligação nos ésteres arilpropiólicos.....	32
Tabela 2. Deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C de lactonas diidro- e tetraidronaftalênicas e do éster enínico (11)	33
Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C do grupamento carbonila em lactonas diidro- e tetraidronaftalênicas	49
Tabela 4. Deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C do carbono 1 de lactonas tetraidronaftalênicas.....	62

RESUMO

A síntese de lactonas 7-aril-7,8,7',8'-tetraidronaftalênicas foi efetivada utilizando-se como materiais de partida ácido cinâmico, álcool cinamílico, vanilina, ácido gálico e ácido 3,4-metilenodioxycinâmico, via ésteres enínicos. O ácido 3,4-dimetoxycinâmico foi obtido a partir da vanilina e o ácido 3,4,5-trimetoxycinâmico, a partir do ácido gálico. Os ácidos arilpropiólicos foram sintetizados via ácidos cinâmicos correspondentes.

Os ésteres enínicos (arilpropiolatos de cinamila) foram ciclizados em presença de N,N-dimetilformamida fornecendo as lactonas 7-aril-7',8'-diidronaftalênicas. Essas lactonas foram hidrogenadas cataliticamente para originar as lactonas com os substituintes nas posições 7,8 e 8' com orientação cis.

Os ésteres enínicos foram purificados por cromatografia radial, caracterizados por RMN-¹H e seus espectros de RMN-¹³C mostraram a influência dos substituintes do grupo arila nos deslocamentos químicos dos carbonos da ligação tripla. As lactonas arildiidro- e ariltetraidronaftalênicas foram caracterizadas por RMN-¹H e RMN-¹³C. Os carbonos dessas substâncias foram correlacionados pela análise dos espectros de DFL, DA, FDF, DFLFF e irradiações seletivas, usando a teoria do deslocamento químico e substâncias de referência. Essa análise forneceu informações sobre o efeito endocíclico homoalílico nas lactonas arildiidronaftalênicas e também que os deslocamentos químicos do grupo carbonila e do carbono 1, do grupo arila de C-7, poderiam servir de diagnóstico na distinção das séries de lactonas ariltetraidronaftalênicas.

SUMMARY

7-Aryl-7,8,7',8'-tetrahydronaphtalene lactones were synthesized through the eninic esters using as starting materials cinnamic acid, cinnamyl alcohol, vanillin, gallic acid and 3,4-methylenedioxycinnamic acid. 3,4-Dimethoxycinnamic acid was obtained from vanillin and 3,4,5-trimethoxycinnamic from gallic acid. The arylpropionic acids were synthesized from the corresponding cinnamic acids.

The eninic esters (cinnamyl arylpropionates) were cyclized in the presence of N,N-dimethylformamide giving the 7-aryl-7',8'-dihydronaphtalene lactones. These lactones were submitted to catalytic hydrogenation to furnish lactones with the substituents at 7,8 and 8' with cis orientation.

The eninic esters were purified by radial chromatography and their ^{13}C -NMR spectra showed the effect of substituents of the aryl group in the triple bond. The aryl-dihydronaphtalene and tetrahydronaphtalene lactones were characterized by ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectroscopy. The carbons of those substances were assigned by the analysis of broad band decoupled and fully spectra, using single frequency and broad band off resonance decoupling and selective irradiations techniques, and applying the chemical shift theory as well as comparison with reference substances. This analysis gave information about the endocyclic homoallylic effect in aryl-dihydronaphtalene lactones and indicated that the chemical shift of carbonyl group and of carbon 1, of the aryl group of C-7, could be used as diagnostics in the distinction of the aryl-tetrahydronaphtalene lactone series.

SÍMBOLOS E ABREVIações

AcOH - ácido acético

ActoEt - acetato de etila

aq. - aquoso

CCD - cromatografia em camada delgada

CCDP - cromatografia em camada delgada preparativa

CCP - clorocromato de piridina

col. - colidina

d - dubleto

DA - desacoplamento alternado

DBS - ditercibutil-silileno

DFL - desacoplamento em faixa larga

DFLFF - desacoplamento em faixa larga fora de faixa

DMF - dimetilformamida

DNA - ácido desoxiribonucléico

E - espectro

EM - espectro de massa

EtOH - etanol

FDFFF - frequência de desacoplamento fora de faixa

IV - infravermelho

J - constante de acoplamento

M^+ - íon molecular

m/e - relação massa carga

MeOH - metanol

MsCl - cloreto de mesila

p - página

p.f. - ponto de fusão

piper. - piperidina

pi. - piridina

pp - páginas

ppm - partes por milhão

q - quarteto

ref. - refluxo

RMN-¹H - ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN-¹³C - ressonância magnética nuclear de carbono-13

RNA - ácido ribonucléico

s - singleto

sl - singleto largo

t - tripleto

THF - tetraidrofurano

δ - deslocamento químico em ppm

Δδ - variação de deslocamento químico

φi - diâmetro interno

~ - aproximadamente

h - hora

min - minuto

TBAF - fluoreto de tetra n-butilamonio

DCC - diclorociclohexilcarbodiimida

DMA - dimetilacetamida

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN- ^{13}C) tem se mostrado como uma técnica valiosa na elucidação e determinação de estruturas de substâncias orgânicas, particularmente de produtos naturais, e pode inclusive ser utilizada em estudos estereoquímicos e conformacionais /1,2/. O interesse demonstrado pelo estudo de RMN- ^{13}C de lignanas e neolignanas em diversas publicações, englobadas recentemente em uma revisão abrangente /3/, nos levou a continuar uma investigação iniciada com algumas classes daquelas substâncias naturais, incluindo lactonas ariltetralínicas /4-7/. A possibilidade de sintetizar substâncias da mesma classe de lignanas naturais, mas com estereoquímica diferente, nos incentivou a tentar o estudo de um tipo particular de lactonas ariltetralínicas ou ciclolignanas ariltetraidronaftalênicas que ainda não haviam sido investigadas por RMN- ^{13}C .

I.1. LIGNANAS (CICLOLIGNANAS) ARILDIIDRO- E ARILTETRAIDRONAFTALÊNICAS

I.1.1. Definição e Classificação

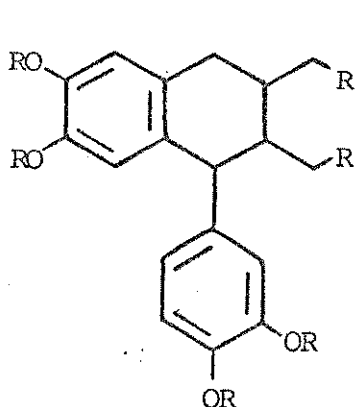
Na década de 40 Harworth /8/ introduziu o termo lignana para designar uma família de compostos que era constituída por duas unidades n-propilbenzeno unidas pelo carbono β da ca-

deia lateral.

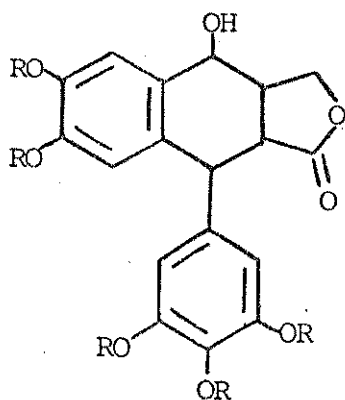
As lignanas tinham, em geral, nomes derivados das fontes de isolamento inicial e, portanto, não seguiam as regras de nomenclatura sistemáticas, as quais eram baseadas nos termos butano, butanolida, tetraidrofurano, tetraidronaftaleno e 3,7-dioxabicyclo [3.3.0] octano. Freudenberg e Weinges /9,10/ introduziram um sistema de nomenclatura que tinha a vantagem de incorporar a palavra lignana ou ciclolignana ao nome da substância acrescida de sua esteoquímica relativa.

Mais recentemente Gottlieb /11/, observando quais eram os precursores monoméricos das substâncias que possuíam as duas unidades arilpropânicas, introduziu o termo neolignana que define os compostos provenientes do acoplamento de propenilfenóis e / ou alilfenóis, sendo que as lignanas passaram a ser definidas como derivados do ácido cinâmico e/ou álcool cinâmílico.

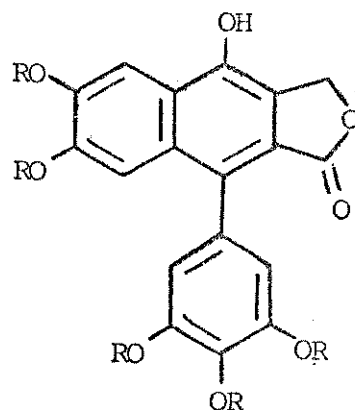
Esses compostos arilpropânicos foram classificados por Agrawal / 3/ em: lignanas, ciclolignanas, isolactonas e neolignanas do tipo benzofurânicas, lactonas dibenziloctadiênicas e as neolignanas. A classe das ciclolignanas, enfocadas no nosso trabalho, foi subdividida por Agrawal em ciclolignanas tetraidronaftalênicas 1, lactonas tetraidronaftalênicas 2 e lactonas naftalênicas 3.



1



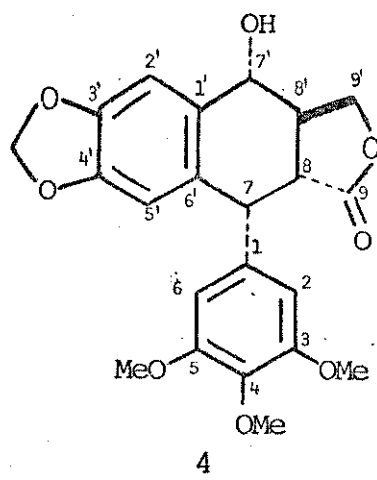
2



3

I.1.2. Atividade Biológica /12/

Dentre as ciclolignanas naturais, o grupo da podofilo_{to}xina 4 é um dos mais importantes apresentando as mais diversas atividades, tais como: atividade antitumoral, antimet_ot_otica, antiviral e ação sobre os ácidos nucleicos.



A atividade antitumoral está relacionada com a polaridade do substituinte do carbono 7'*, enquanto na atividade antimet_otica o substituinte de C-7' não tem influência. A atividade antiviral parece estar relacionada com uma orientação particular dos dois grupos arila mantendo uma configuração específica de um em relação ao outro.

Essas substâncias têm efeito sobre os ácidos nucleicos, inibindo a síntese do DNA e RNA ao diminuir a difusão da tiamina, uridina, adenosina e guanosina na célula. Esta inibição está relacionada com as lignanas que possuem grupamento hidroxila na posição 4.

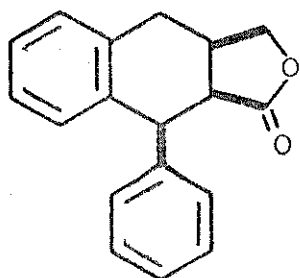
* A numeração da cadeia é a mesma utilizada por Agrawal / 3 /.

I.1.3. RMN- ^1H e RMN- ^{13}C

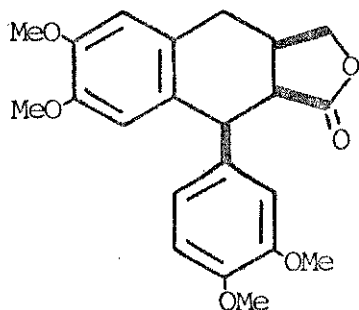
Enquanto a podofilotoxina e derivados foram estudados minuciosamente por RMN- ^1H /13,14/, não existem informações concisas para as lactonas em que os substituintes dos carbonos 7,8 e 8' estão em posição cis. Por outro lado, as substâncias 7-aryl, 7,8,7',8'-tetraidronaftalênicas apresentam um número razoável de derivados estudados por RMN- ^{13}C /3/. No grupo da podofilotoxina, por exemplo, os compostos que apresentam o anel lactônico com fusão cis ou trans podem ser diferenciados por RMN- ^{13}C pelo deslocamento químico do grupo carbonila /7/. Entretanto, na revisão recente de Agrawal /3/ não foi mencionada nenhuma correlação de RMN- ^{13}C de compostos com substituintes com orientação cis nas posições 7,8 e 8'.

I.2. OBJETIVOS

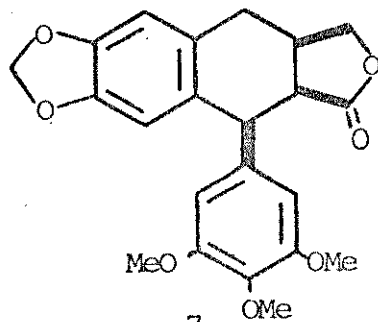
Essas substâncias não são encontradas como produtos naturais, mas podem ser sintetizadas a partir de compostos simples e por rotas sintéticas relativamente acessíveis (Capítulo II). Desta maneira, resolvemos utilizar as rotas que poderiam levar, por exemplo, aos compostos 5, 6 e 7 com a estereoquímica desejada e cujos materiais de partida eram disponíveis.



5

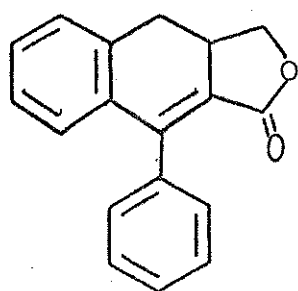
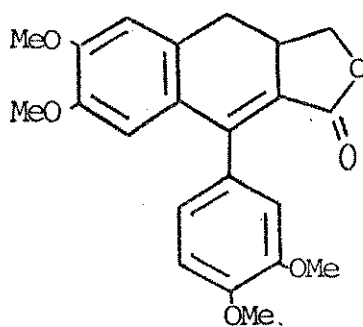
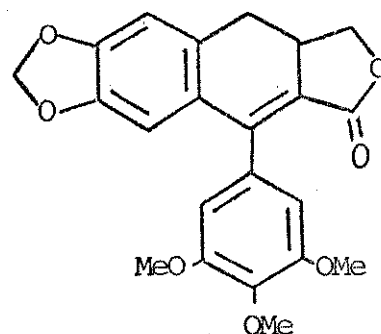


6



7

O caminho de síntese escolhido nos obrigaria a passar pelas lactonas insaturadas 8 , 9 e 10 que também não haviam sido estudadas por RMN- ^{13}C e seriam, portanto, incluídas no nosso estudo.

8910

As substâncias sintetizadas e caracterizadas seriam submetidas a uma análise de RMN- ^{13}C utilizando os recursos instrumentais usuais disponíveis e substâncias de referência, no sentido de correlacionar os deslocamentos químicos obtidos a seus respectivos carbonos. Estas correlações poderiam permitir considerações estereoquímicas e conformacionais através de comparações com membros de outras séries, com auxílio de RMN- ^1H .

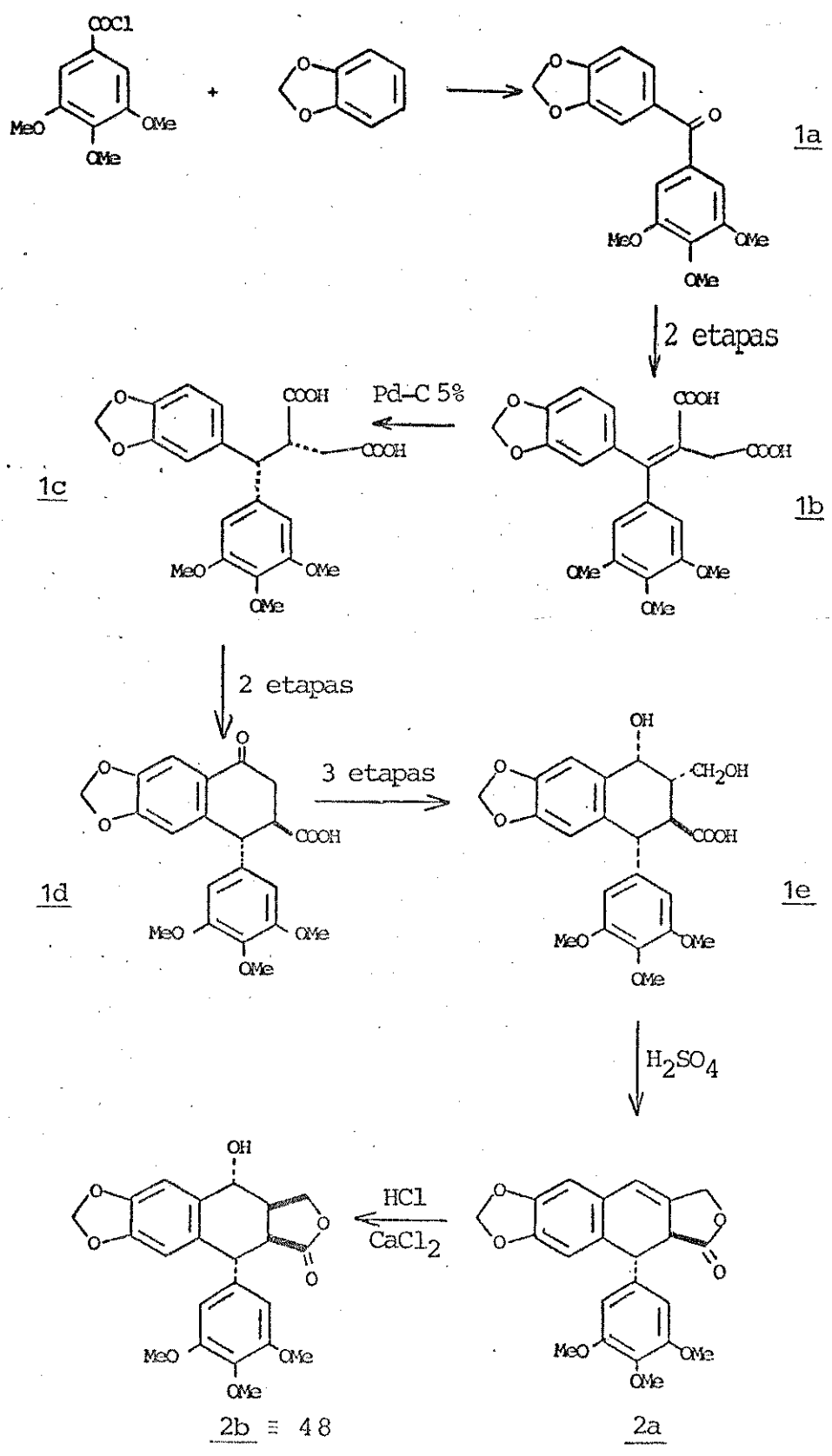
CAPÍTULO II

SÍNTESE DE CICLOLIGNANAS 7-ARIL, 7,8,7',8' - TETRAIDRONAFTALÊNICAS

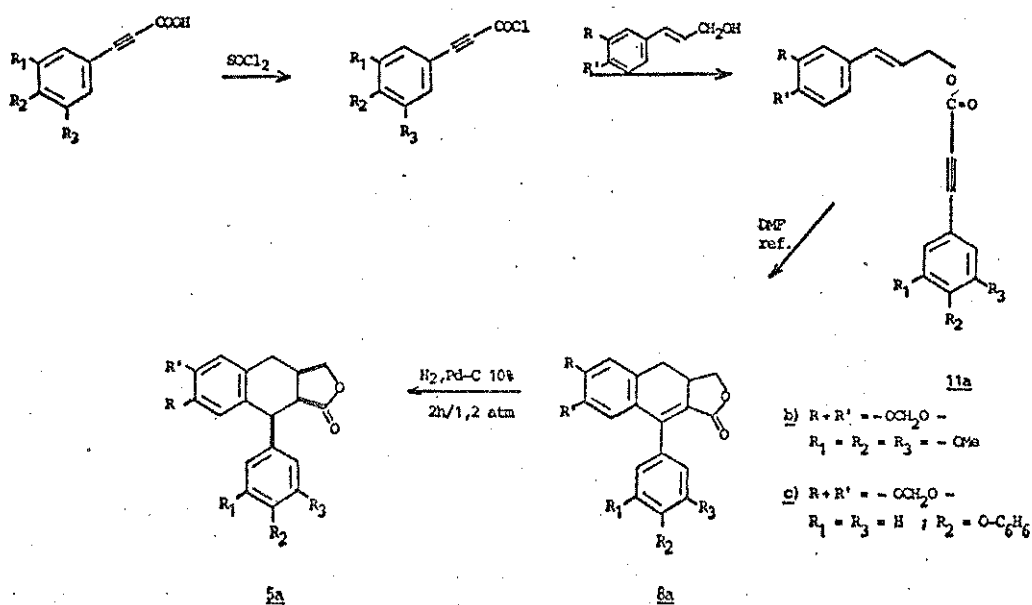
As primeiras sínteses da podofilotoxina 4 e derivados, e lignanas relacionadas foram realizadas por Haworth /8/, Hartwell e Schrecker /15/ e por Gensler /16/. Esses caminhos, como o da síntese da picropodofilina (2b), tinham como inconveniente o grande número de passos e a pouca seletividade /26/, apesar de usarem reagentes de fácil acesso (esquema 1).

Um caminho sintético com um número reduzido de etapas foi encontrado para lactonas ariltetralínicas com estereoquímica diferente da podofilotoxina (4), mas sem o grupo hidroxila da posição 7', e era baseado no acoplamento de uma unidade cinamila e outra arilpropiolila. Nesse caminho, Klemm /17,19/ e Joshi /20/ (esquema 2) transformavam ácidos arilpropiônicos em cloretos de ácido, que reagiam com álcoois cinamílicos formando ésteres enínicos (11), de acordo com o esquema 2. Uma reação de Diels-Alder intramolecular transformava os ésteres enínicos em lactonas (8a), que eram hidrogenadas cataliticamente para fornecer lactonas que apresentavam os três substituintes do anel ciclohexênico em posição cis (5a).

Esquema 1

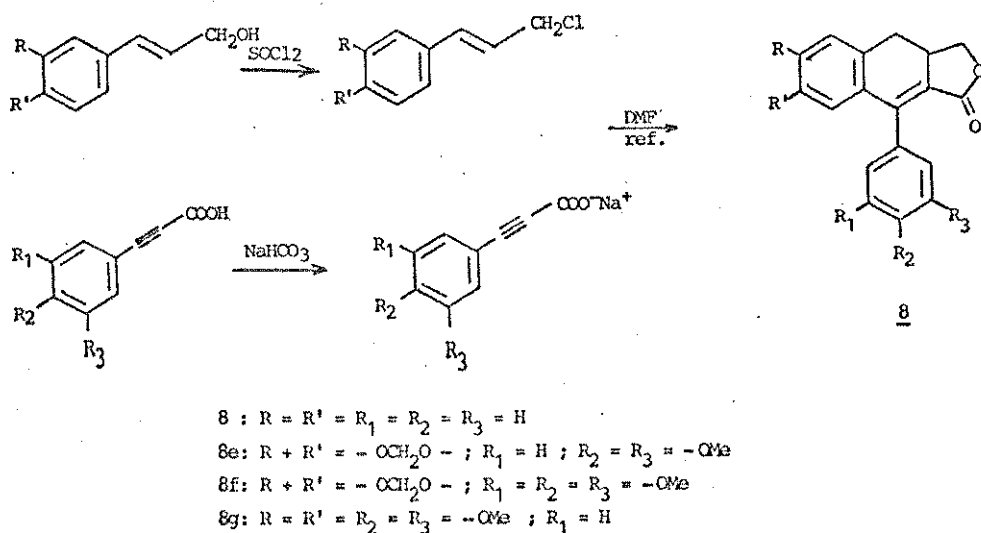


Esquema 2



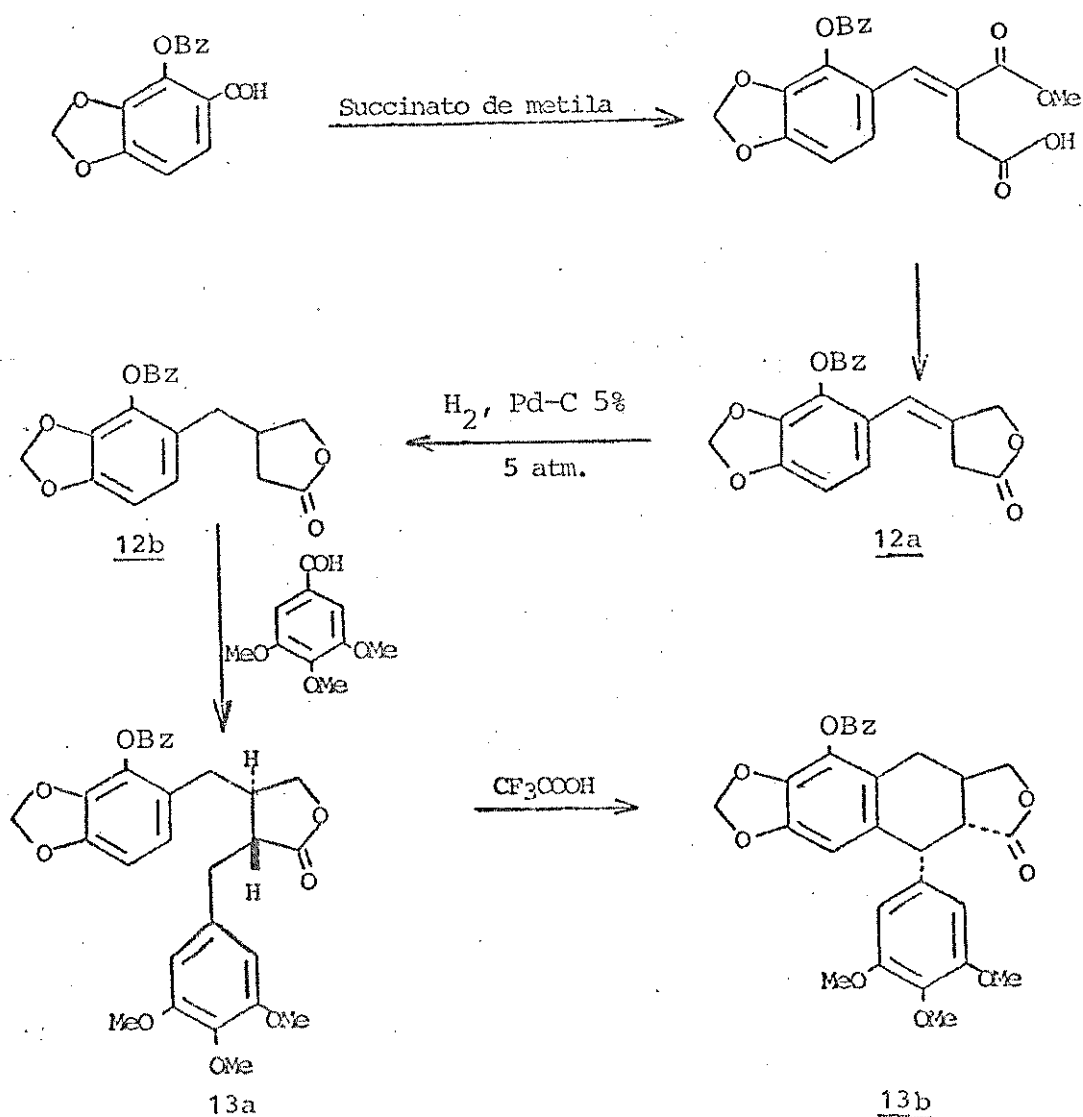
Por uma rota alternativa à anterior, Klemm /21,22/ e Gonzalez /23/, na mesma época, transformaram álcoois cinâmicos em cloretos de cinamila e ácidos propiônicos em seus sais de sódio (Esquema 3), que eram posteriormente refluxados em dimetilformamida ou anidrido acético para fornecer lactonas (**8e** e **8f**) sem passar pelos ésteres enínicos. As lactonas **8e** e **8f** eram depois hidrogenadas cataliticamente da mesma maneira que no esquema 2.

Esquema 3



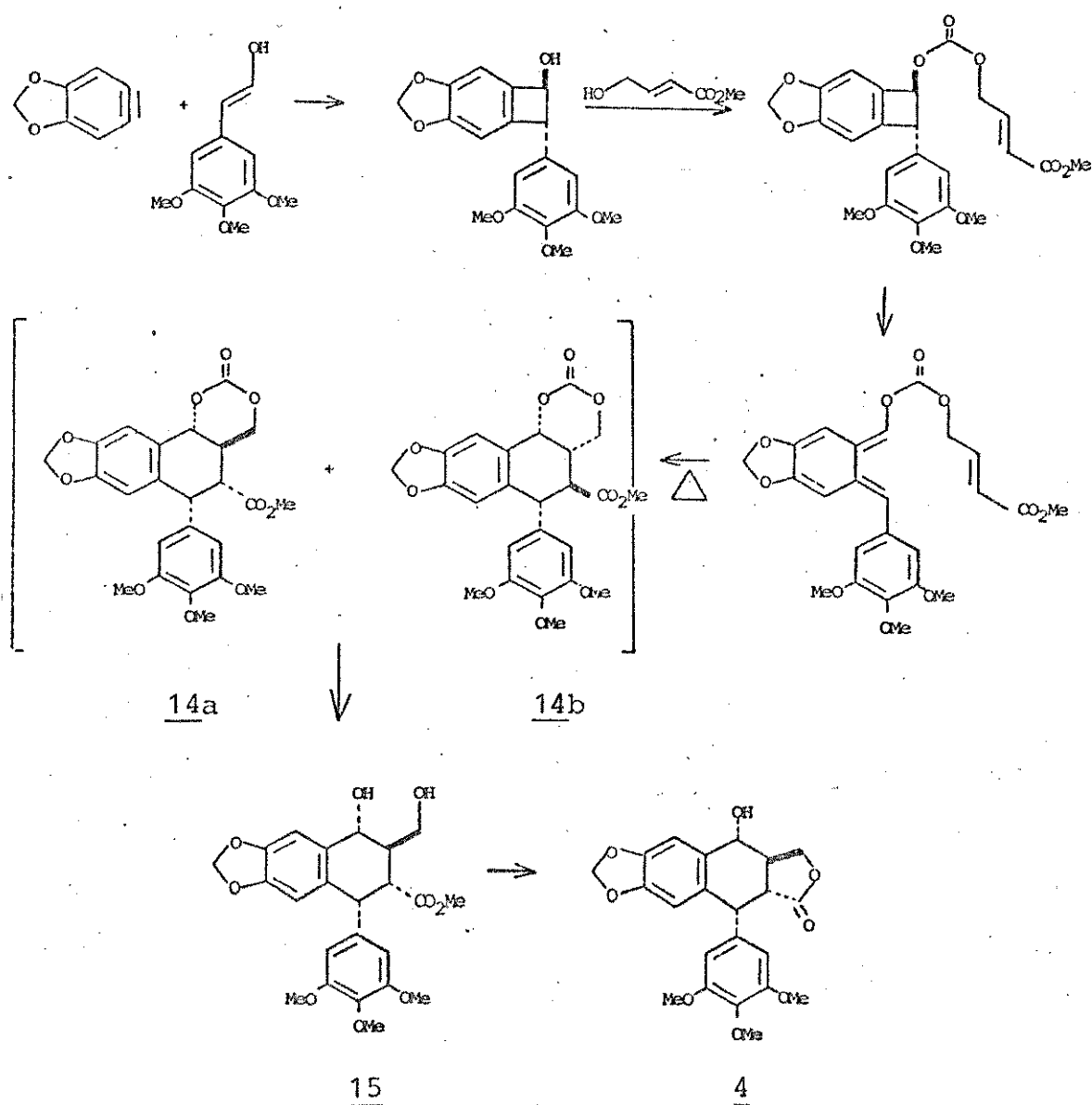
Recentemente surgiram outros enfoques para a síntese da podofilotoxina e derivados. Lorient /24/, por exemplo, utilizou como composto chave um benzaldeído substituído, que foi acoplado ao succinato de metila fornecendo a lactona 12a. Esta lactona foi hidrogenada e acoplada a um outro benzaldeído originando a lactona 13a, que foi, finalmente, ciclizada pela ação do ácido trifluoracético (Esquema 4) para fornecer a β -peltatina (13b).

Esquema 4



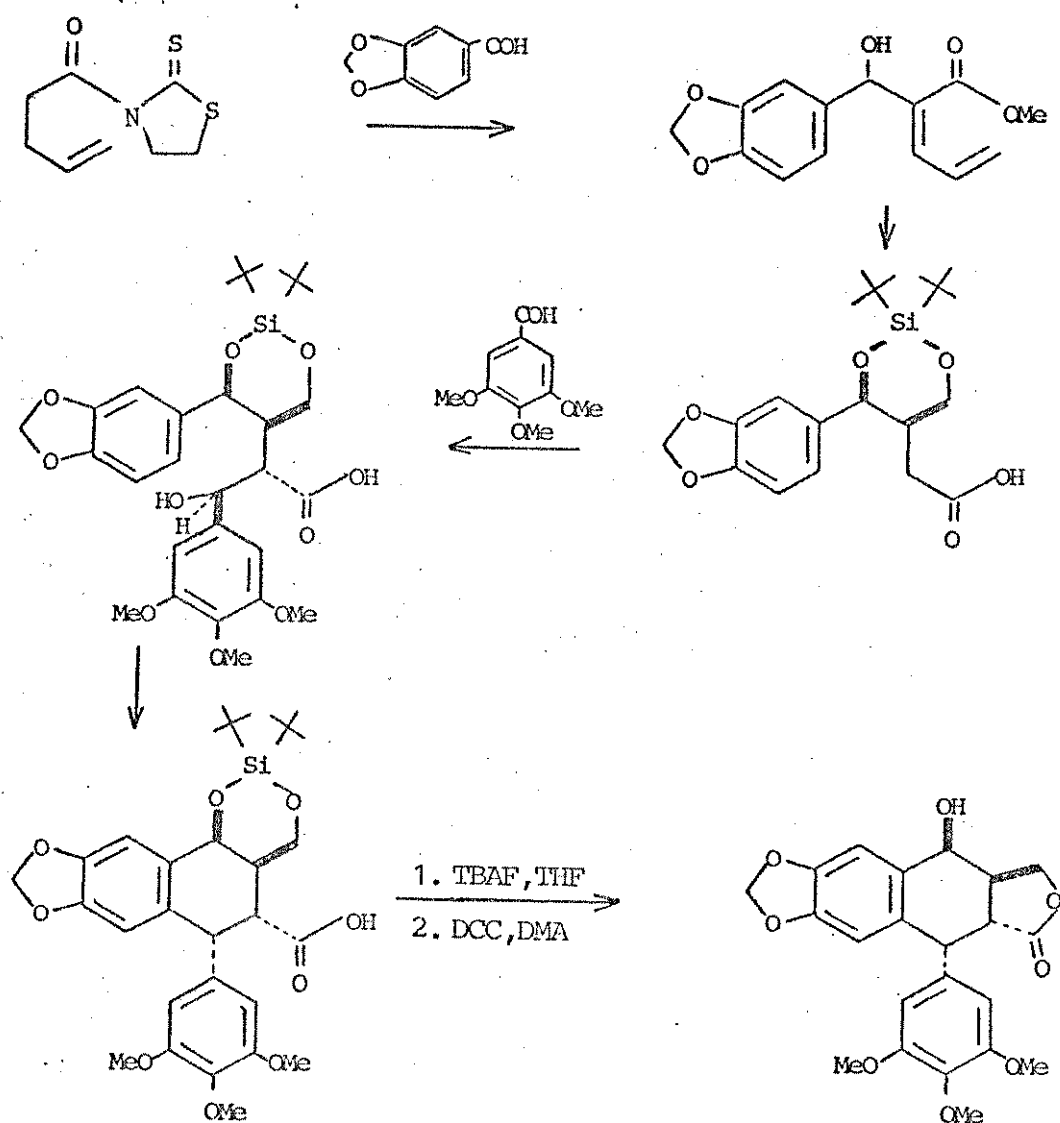
Jung /25/ por sua vez, utilizou um caminho para a síntese da podofilotoxina (4) com reagentes acessíveis e alta estereoseletividade, tendo como reações chaves uma reação eletrocíclica 2+2 e uma reação de Diels-Alder intramolecular, que originou a mistura de dois isômeros (14a e 14b). Após a retirada do grupo que fixava a estereoquímica das posições 7' e 8', o produto principal obtido tinha orientação trans-trans para os substituintes nas posições 7', 8' e 8 (15), cuja lactonização forneceu 4

Esquema 5



Na mesma época que Jung publicou a sequência de síntese do esquema 5, Eycken /26/ também descreveu um caminho com alta este_ reoseletividade para a síntese de epipodofilotoxina (16), mostran_ do como passo chave o fechamento do anel ciclohexênico com clore_ to de mesila (Esquema 6), e a elegância da proteção do sistema em cis com di-*t*-butilsilileno (DBS). Como Gensler /27/ mostrou que a epipodofilotoxina (16), pode ser transformada na podofilotoxi_ na (4), o caminho de síntese de Eycken também pode ser utilizado para a síntese de 4.

Esquema 6



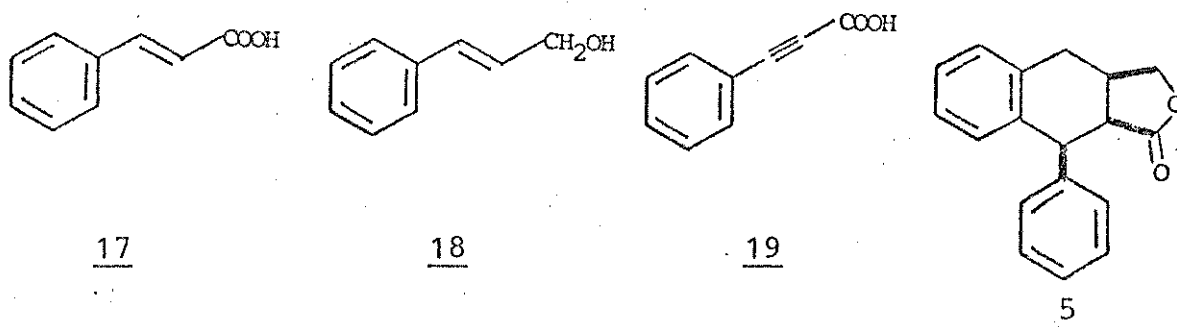
CAPÍTULO III

SÍNTESES DE LACTONAS 7-ARIL,7',8'-DIIDRONAFTALÊNICAS
E 7-ARIL,7,8,7',8'-TETRAIDRONAFTALÊNICAS

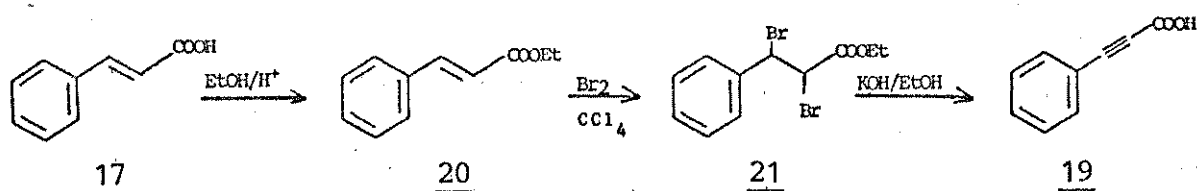
III.1. SÍNTESE DE LACTONAS 7-FENIL,7',8'-DIIDRONAFTALÉNICAS E 7-FENIL,7,8,7',8'-TETRAIDRONAFTALÉNICAS

III.1.1. Fenilpropiolato de cinamila (11)

A primeira fase do trabalho descrito nesta tese consistiu na síntese da lactona 5 e tinha por objetivo verificar o comportamento do caminho sintético escolhido (Esquemas 2 e 3, Cap. II) e também a otimização dos seus passos, já que havia disponibilidade dos materiais de partida: o ácido cinâmico (17) e o álcool cinamílico (18). A partir do ácido (17) obtivemos o ácido fenilpropiólico (19) pela sequência de reações: esterificação, bromação e deidrobromação (Esquema 7).



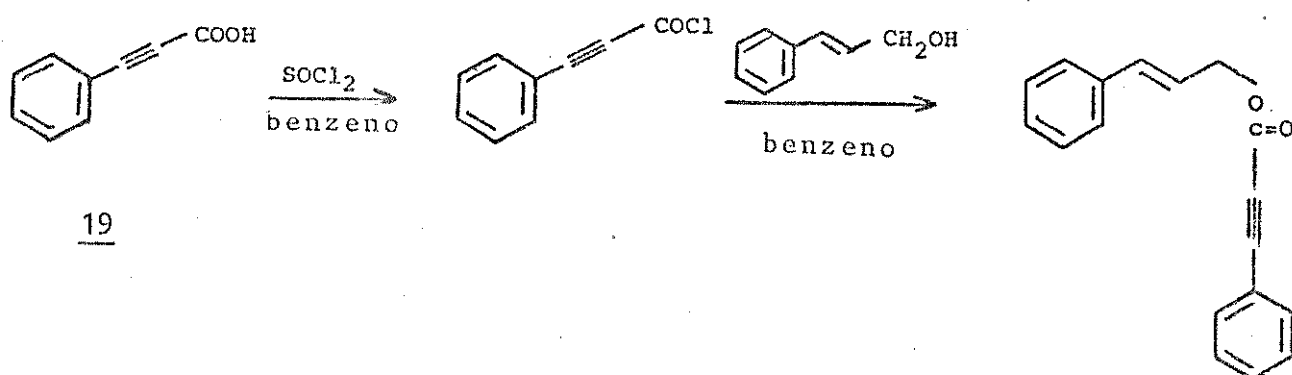
Esquema 7



Na reação de esterificação obtivemos o cinamato de etila (20), produto oleoso que não exigiu purificação. Na bromação deste éster obtivemos o éster dibromado 21 que mostrou-se impuro em CCD e instável em cromatografia em coluna e sua recristalização foi difícil, pois a decomposição na presença de ar e luz era rápida. A deidrobromação do éster dibromado levou ao ácido 19 que se encontrava contaminado, provavelmente, pelo produto monobromado, sendo recristalizado em tetracloreto de carbono e os seus espectros de RMN-¹H e IV comparados com dados da literatura (Parte experimental, p. 68).

A etapa seguinte consistia no acoplamento do álcool 18, que havia sido recristalizado em éter etílico / éter de petróleo (Parte experimental, p. 68) com o ácido 19 para obtenção do éster enínico 11. Foi tentada a opção mostrada no esquema 8, sendo obtidos resultados positivos.

Esquema 8

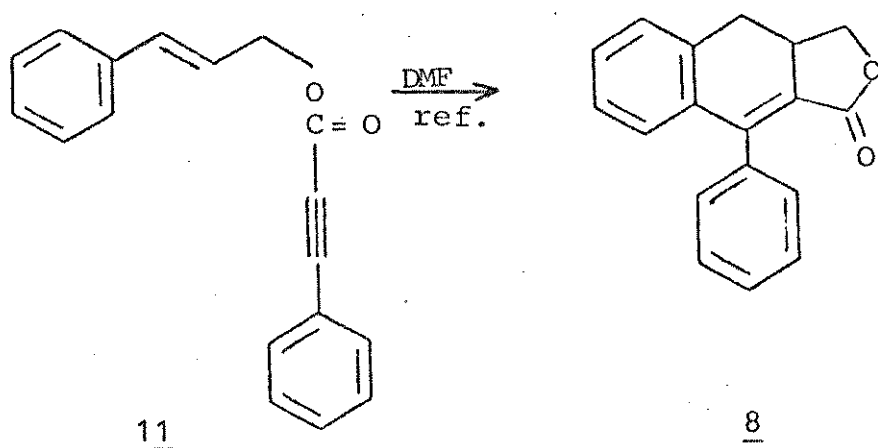


O éster enínico 11 mostrou-se instável e, por isso, apenas a fração utilizada na sua identificação foi purificada por cromatografia radial acelerada por centrifugação, e seus espectros de RMN-¹H (E-4b p. 82) e RMN-¹³C (E-20 p. 99) foram obtidos imediatamente. A evidência da formação de 11, em RMN-¹H, foi dada pelo deslocamento do dubleto do grupamento metilênico para δ 4,82 ppm ($J = 6$ Hz) enquanto no álcool aquele grupamento mostrava-se mais protegido, absorvendo em δ 4,18 ppm ($J = 5$ Hz) (E - 4a p. 82).

III.1.2. Lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7',8'-dihidro,8-naftóico (8)

A sequência do caminho sintético forneceu, por refluxo do éster 11 em DMF (Esquema 9), a lactona 8, que ao contrário do éster mostrou-se estável e pode ser purificada por recristalização em diclorometano/metanol fornecendo cristais brancos. O espectro de RMN-¹H (E-5b, p. 83) de 8, mostrou a região aromática na forma de um multiplete e o conjunto de prótons alifáticos como 18 absorções na região de δ 2,75 a 4,90 ppm.

Esquema 9



III.1.3. Lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7,8,7',8'-tetraidro,8-naftóico (5)

O último passo do caminho sintético para obtenção da lactona 5 consistia na hidrogenação catalítica da lactona 8. Gonzalez /23/ e Klemm /19/ fizeram reações semelhantes utilizando ácido acético como solvente, Pd-C 10% como catalizador, duas horas de reação, pressão de hidrogênio de 1,2 atm e temperatura de 75 a 85°C respectivamente.

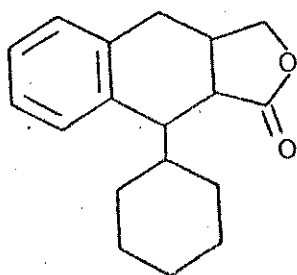
À temperatura ambiente, porém mantendo as outras condições, em diversas tentativas, obtivemos um produto cujo espectro de RMN-¹H, apresentou um singlete em δ 5,2 ppm e um dubleto em δ 4,6 ppm ($J = 5$ Hz). Em CCD não foi possível visualizar qualquer mistura de produtos, já que em diversos sistemas de desenvolvimento aparecia uma só mancha mesmo utilizando-se vários reveladores.

Repetimos então a reação no reator Parr, nas condições anteriores, exceto a temperatura que foi de 85°C. O produto, após recristalizações em metanol, mostrou novamente uma só mancha em CCD e ponto de fusão 93-95°C. Entretanto, seu espectro de RMN-¹H (E-7b p.85) apresentou o singlete em δ 5,2 ppm e os sinais múltiplos em 1,50-1,92, 2,30-2,70, 2,80-3,20 e em 7,0 - 7,55 ppm e seu espectro de massa mostrou M^+ com m/e 264.

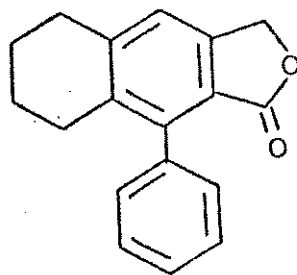
Joshi e colab. /20/ hidrogenando sistemas análogos, obtiveram um produto cujo anel C havia sido hidrogenado. Schrecker e Hartwell /28/ também tiveram problema semelhante ao hidrogenar um sistema similar para obter um derivado da podofilotoxina, porém o anel hidrogenado foi o anel A.

Desta maneira, tínhamos como alternativa para o produto obtido, além da substância desejada (lactona 5), os compostos 22 e

23 que têm peso molecular 270 e 264, respectivamente. Como o produto que obtivemos apresentou peso molecular 264 e os sinais de RMN-¹H já mencionados foi confirmada a hidrogenação do anel A, sendo obtida, portanto, a lactona 23.



22

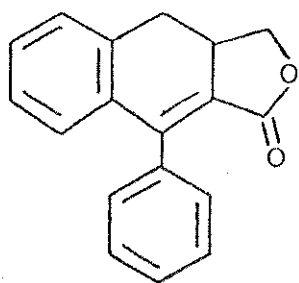


23

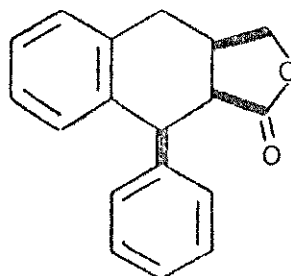
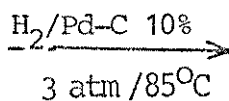
Na análise do espectro de RMN-¹H de 23 o singlete em 5,2 ppm foi atribuído ao grupo metilênico 9', e as três regiões de sinais múltiplos foram correlacionadas da seguinte maneira : 1,50-1,92 ppm aos hidrogênios dos carbonos 3',4', 2,30-2,70 ppm aos hidrogênios do carbono 2', 2,80-3,10 ppm aos hidrogênios do carbono 5' e, finalmente, o multiplete em 7,00-7,55 ppm aos hidrogênios dos carbonos aromáticos.

Com este resultado e a estrutura de 23 confirmada, supuzemos que isto estava ocorrendo pela baixa concentração de hidrogênio no meio reacional e resolvemos, então, testar a hidrogenação com um aumento de pressão e do tempo de reação (esquema 10).

Esquema 10



8



5

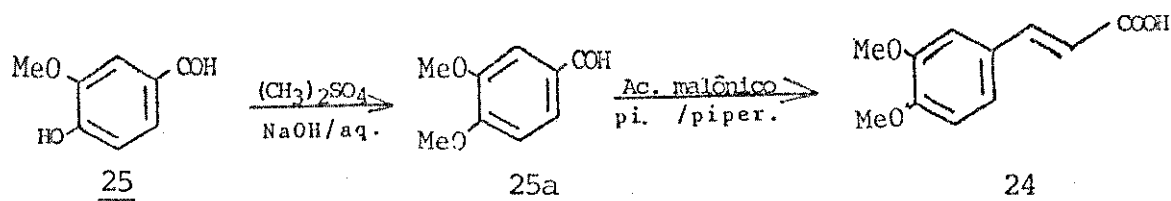
Esta suposição inicial foi confirmada quando extraímos e recristalizamos o produto da reação em diclorometano/metanol. O espectro de RMN- ^1H (E-6b p.84) de 5, forneceu o dubleto característico em 4,6 ppm ($J = 5 \text{ Hz}$), esperado para a lactona 5, correspondente ao hidrogênio do carbono 7, e o espectro de massa apresentou M^+ com m/e 264.

Uma informação adicional a respeito das lactonas 8, 5 e 23 foi dada pela absorção do grupo carbonila no espectro de infravermelho (E-5a, 6a e 7a, pp. 83, 84 e 85). A lactona 8 mostrou absorção do grupo carbonila com 1750cm^{-1} , enquanto que 5 e 23 apresentaram banda de absorção correspondente àquele grupamento em 1765cm^{-1} .

III.2. SÍNTESE DE LACTONAS 7-FENIL,7',8'-DIIDRONAFTALÊNICAS E 7-FENIL,7,8,7',8'-TETRAIDRONAFTALÊNICAS COM SUBSTITUINTES METOXILA NAS POSIÇÕES 3,4 E 3',4' DOS ANÉIS AROMÁTICOS.

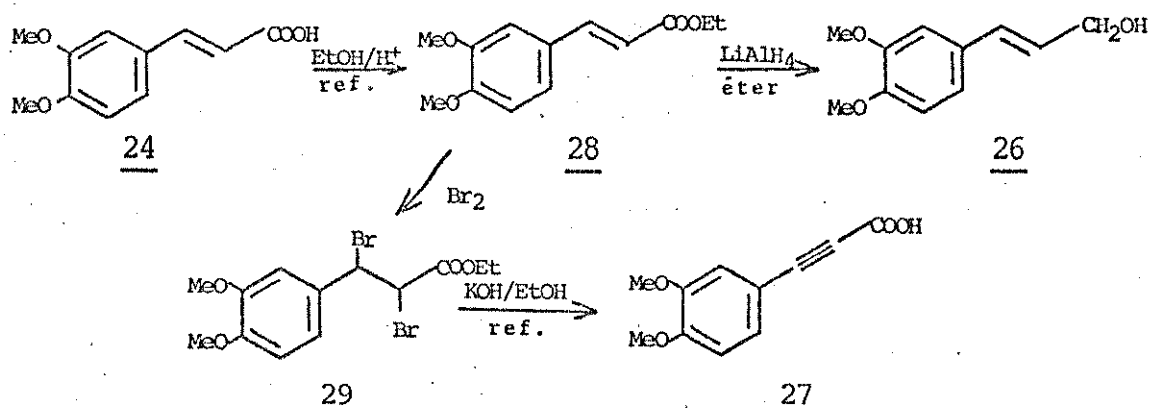
A segunda fase do nosso trabalho consistiu na síntese de compostos com substituintes nas posições 3',4' e 3,4 dos anéis aromáticos e para isso tivemos que sintetizar o ácido 3,4-dimetoxicinâmico (24). Entre os caminhos possíveis escolhemos o do esquema 11 por envolver reações simples a partir da vanilina (25), material de partida disponível comercialmente.

Esquema 11



De posse do ácido 24 efetivamos a obtenção do álcool 26 e do ácido 27, conforme o esquema 12.

Esquema 12



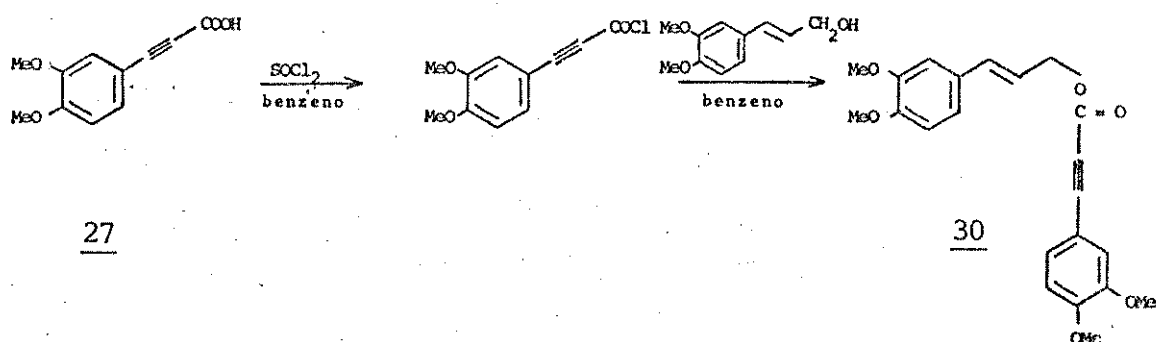
A reação de esterificação foi simples e o éster 28 facilmente purificado (Parte experimental p.72), e sua redução forneceu o álcool 26, que depois de extraído do meio reacional foi cromatografado em coluna de sílica H, eluída com hexano/acetato de etila 30%, e identificado por RMN-¹H (E-11a,p.89) por comparação com dados da literatura.

O produto dibromado 29 obtido na adição de Br₂ ao éster 28, mostrou-se instável mesmo na forma cristalina e, além dos problemas apresentados na obtenção do éster dibromado 21, a reação para sua formação pode gerar também um subproduto, provavelmente o éster monobromado. Assim, a reação deste material com etanol/hidróxido de potássio forneceu o ácido 27, porém contaminado com subprodutos que se acumularam a partir da reação de bromação.

III.2.1. 3,4-Dimetoxifenilpropiolato de 3',4'- dimetoxicinamila (30)

A sequência do caminho sintético levaria ao éster enínico 30 pelo acoplamento do álcool 26 com o ácido 27. Foi tentada a mesma reação utilizada para o éster enínico 11, de acordo com o esquema 13.

Esquema 13

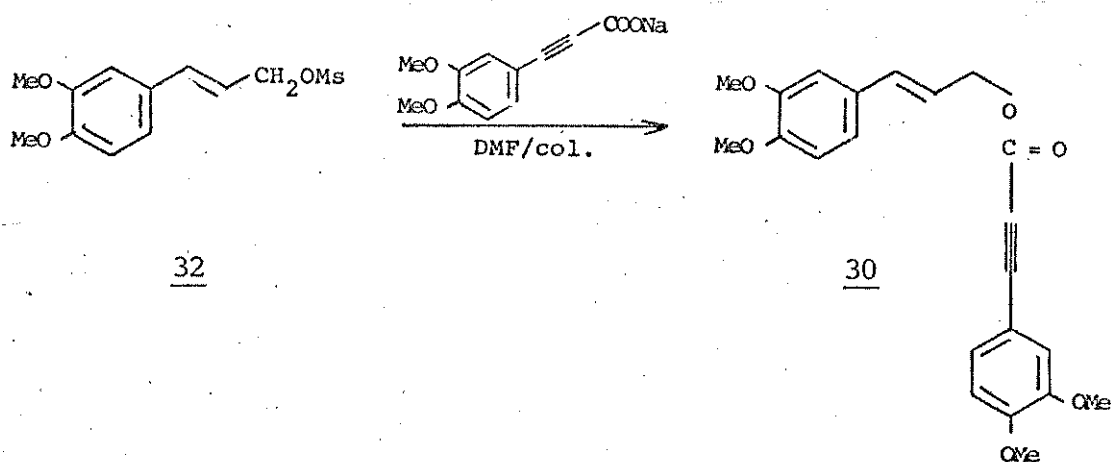


Pelas razões mencionadas anteriormente o cloreto do ácido proveniente do ácido 27 estava acompanhado de subprodutos que provavelmente também reagiram com o álcool 26 formando produtos indesejados, detectados em CCD. Klemm /18/ cita como um dos subprodutos isolados o éster diênico 31 originado pela adição do ácido clorídrico, um dos produtos de decomposição do cloreto de tionila, à tripla ligação. Acreditamos que isto também tenha ocorrido nos nossos testes de reação apesar dos cuidados na purificação do cloreto de tionila /29,30 /.

Procuramos então adaptar essa sequência de reações ao nosso problema, ou seja, passarmos pelo éster enínico 30. Para isso precisávamos examinar o mecanismo de formação do cloreto de alquila α, β - insaturado. Os álcoois cinamílicos são compostos facilmente mesiláveis, porém o álcool 26 quando mesilado torna-se muito instável e decompõe-se rapidamente. Entretanto, existindo no meio de reação o cloreto de lítio, quando o produto mesilado 32 é formado, o íon cloreto provoca um deslocamento bimolecular e forma o cloreto de alquila correspondente.

Como nosso objetivo era a formação do éster enínico poderíamos substituir o ânion cloreto pelo ânion 3,4-dimetoxifenilpropiolato (esquema 15). Essa modificação permitiu a obtenção do éster 30 com sucesso.

Esquema 15



Como o éster 30 mostrou-se instável ainda no meio reacional foi adotada a seguinte estratégia: uma parte foi purificada por cromatografia radial acelerada por centrifugação e serviu para caracterização do composto, enquanto o restante do material foi utilizado para ciclização na forma bruta.

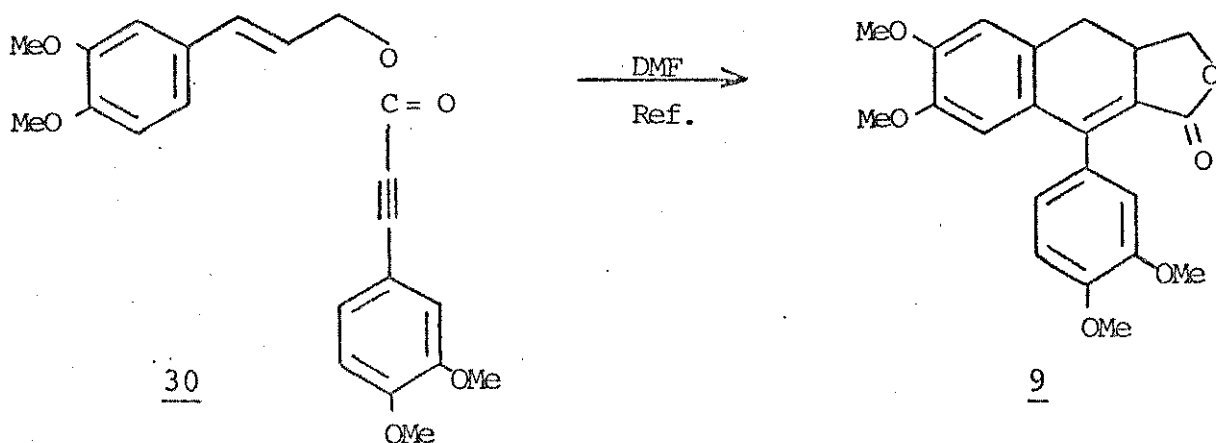
No espectro de RMN- ^1H de 30 (E-11b, p. 89) notou-se prin

principalmente a desproteção do grupo metilênico para 4,90 ppm ($J = 6$ Hz), enquanto que no álcool 26 (E-11a, p. 89) o mesmo grupo absorve em 4,15 ppm ($J = 5$ Hz).

III.2.2. Lactona do ácido 7-(3,4-dimetoxifenil),8'-hidroximetileno,3;4'-dimetoxi,7',8'-diidro,8-naftóico (9): 7,8-Deidro-dimetil-retrodendrina

O éster enínico 30, quando submetido a refluxo com dimetilformamida, forneceu como produto principal a lactona 9 (Esquema 16), isolada do meio reacional pela adição de tetracloreto de carbono ao óleo residual e posterior recristalização em diclorometano/metanol. O espectro de absorção no infravermelho mostrou absorção de carbonila em 1740cm^{-1} (E-12a p. 90). O espectro de RMN- ^1H do composto 9 (E-12b p. 90) mostrou a região mais complexa (2,60-4,92 ppm) parcialmente encoberta pelo sinal dos grupos metoxilas, e com resolução inferior em relação ao espectros da lactona 5 sem substituintes nos anéis aromáticos.

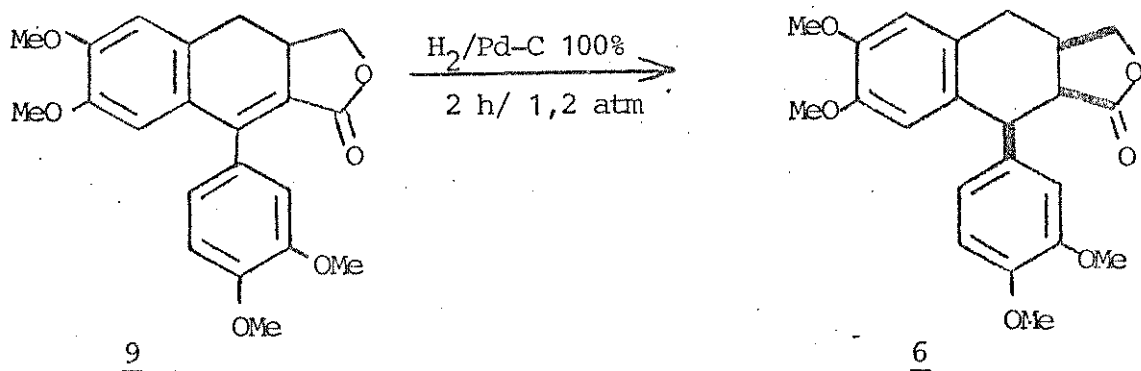
Esquema 16



III.2.3. Lactona do ácido 7-(3,4-dimetoxifenil),8'-hidroximetileno,3',4'-dimetoxi,7,8,7',8'-tetraidro,8-naftóico (6): Iso-dimetil-retrodendrína

A lactona 9 foi hidrogenada (esquema 17) : usando-se as mesmas condições utilizadas por Gonzalez /23/, mas não observamos o problema verificado na hidrogenação da lactona 8. O produto foi recuperado do meio reacional e submetido à cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/diclorometano 1:1, (Parte experimental p. 74), obtendo-se a lactona 6. Seu espectro de infravermelho (E-19c, p. 98) apresentou absorção do grupo carbonila em 1760 cm^{-1} . O espectro de RMN- ^1H de 6 (E-13b, p. 91) apresentou-se complexo nas regiões de hidrogênios alifáticos (Parte Experimental, p. 74) e assemelhava-se aos da desoxipicropodofilina (44) (E-19a, p. 97) e da isodesoxipicropodofilina (7) (E-19b, p. 97).

Esquema 17



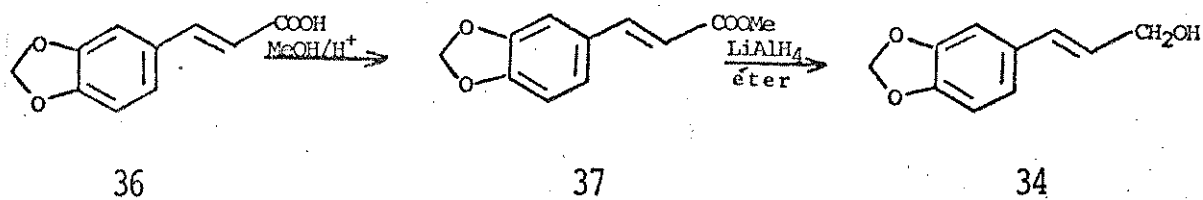
III.3. SÍNTESE DE LACTONAS 7-FENIL,7',8'-DIIDRONAFTALÊNICAS COM SUBSTITUINTES METOXILA NAS POSIÇÕES 3,4 e 5 E METILENODIOXI NAS POSIÇÕES 3' E 4'.

III.3.1. 3,4,5-Trimetoxifenilpropiolato de 3',4'-metilenodioxicina mila (33)

Um dos nossos objetivos na parte de síntese era a obtenção

da lactona 10. O passo crítico para esta síntese foi também o acoplamento do álcool 34 com o ácido 35. O álcool 34 foi obtido de acordo com o esquema 18 e purificado em coluna de sílica H e-luida com hexano/acetato de etila 30%.

Esquema 18

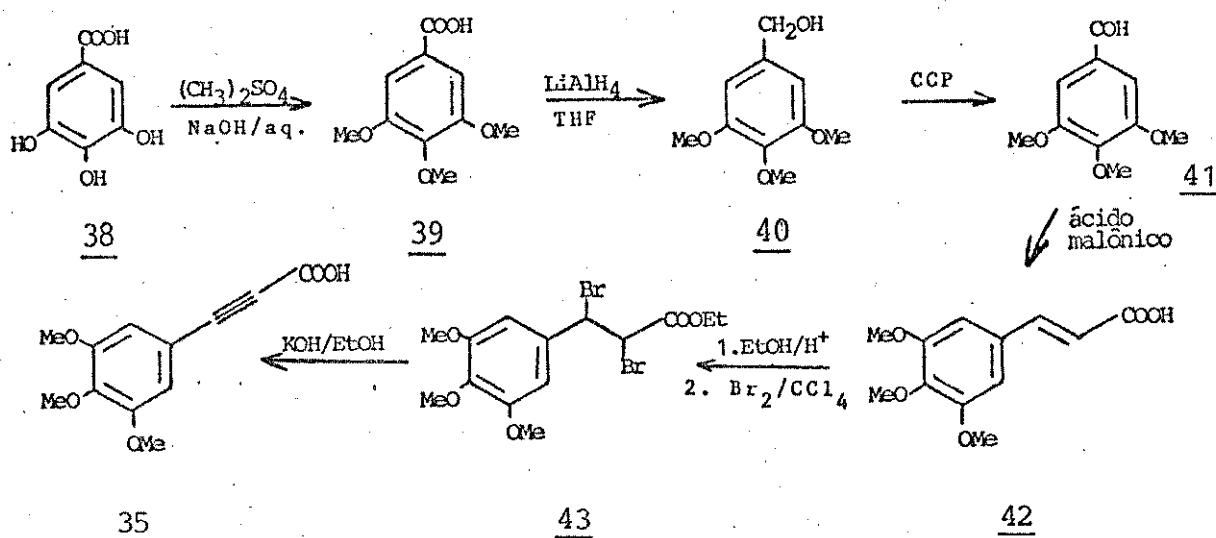


Para obtermos o ácido 35 tivemos que percorrer um caminho extenso (esquema 19) a partir do ácido gálico (38). Fizemos de início uma metilação com sulfato de metila obtendo bom resultado. Como era necessário transformar a função ácido em aldeído para o acoplamento com o ácido malônico, o ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico (39) foi então reduzido a álcool com hidreto de lítio e alumínio, para em seguida ser oxidado com clorocromato de piridina /32/. Após o acoplamento do 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (40) com ácido malônico, o produto foi recuperado do meio reacional pela adição de ácido e recristalizado em tetracloreto de carbono. As fases seguintes foram esterificação, bromação e deidrobromação, observando-se nas duas últimas os mesmos problemas mencionados na obtenção do ácido com substituição 3,4-dimetoxi.

O acoplamento do álcool 34 com o sal do ácido 35 foi feito pelo procedimento adaptado de Collington /31/ descrito anteriormente para compostos com substituintes 3,4-dimetoxi no anel aromático (esquema 15), sendo que uma pequena fração foi purificada por cromatografia radial acelerada por centrifugação e utilizada para caracte-

terização do composto 33 .

Esquema 19



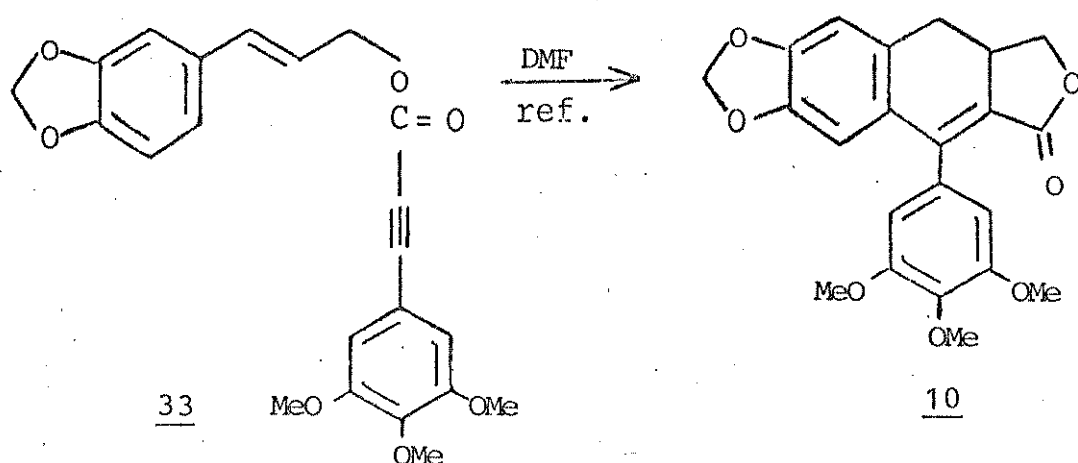
O espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de 33 apresentou o grupamento metilênico absorvendo em 4,90 ppm com $J = 6 \text{ Hz}$, (E-17b, p. 95) enquanto que no álcool 34 aquele grupamento absorveu em 4,25 ppm e $J = 5 \text{ Hz}$ (E- 17a, p. 95).

III.3.2. Lactona do ácido 7-(3,4,5-trimetoxifenil),8-hidroxi metileno,3',4'-metilenodioxi,7',8'-diidro,8-naftóico (10): γ -apopicropodofilina .

O éster enínico 33 foi filtrado em coluna composta de alumina e sílica, o solvente foi evaporado e o resíduo refluxado em dimetilformamida fornecendo a lactona 10 (esquema 20) que

foi purificada por recristalização em diclorometano/metanol. Seu espectro de IV apresentou absorção de carbonila em 1750cm^{-1} . O espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ apresentou uma região similar a das lactonas 8 e 9, na faixa de 2,50-5,05 ppm que corresponde aos hidrogênios alifáticos da molécula (E-18bp. 96).

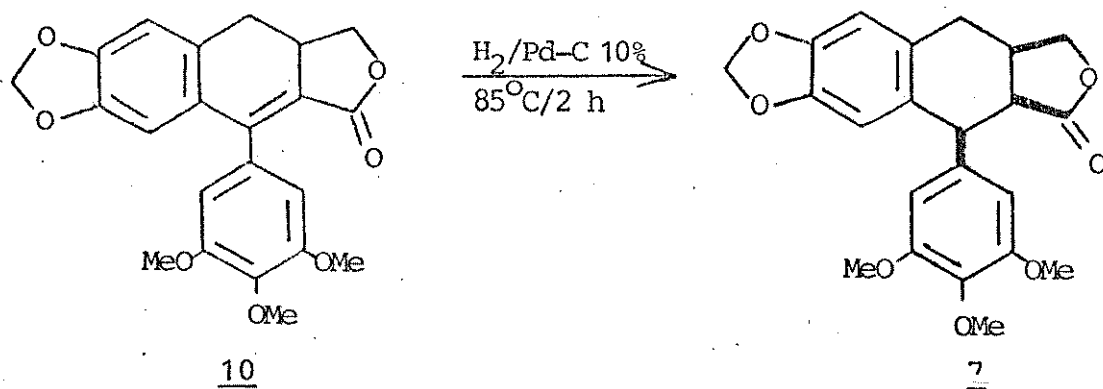
Esquema 20



III.3.3. Lactona do ácido 7-(3, 4, 5-trimetoxifenil), 8'-hidroximetileno, 3',4'-metilenodioxi, 7',8',7,8 tetraidro, 8-naftóico (7): Isodesoxipicropodofilina.

A hidrogenação da lactona 10 (esquema 21) nas mesmas condições utilizadas anteriormente para a substância 6, forneceu a lactona 7 contaminada com subproduto não identificado que foi separado por CCDP. O espectro de IV mostrou a absorção do grupamento carbonila em 1760cm^{-1} . O espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ mostrou a região dos hidrogênios alifáticos muito semelhante aos das lactonas 5 e 6 e com a desoxipicropodofilina 44 / 4 / (E-19a,p.97).

Esquema 21



Desta maneira, realizamos via ésteres enínicos 11, 30 e 33, a síntese das lactonas 8, 9 e 10, que forneceram por hidrogenação catalítica as lactonas 5, 6 e 7, substâncias que foram submetidas à análise de RMN-¹³C, descritas no capítulo seguinte.

CAPÍTULO IV

ANÁLISE DE RMN-¹³C DE ÉSTERES ENÍNICOS E DE LACTONAS ARILDIIDRONAFTALÊNICAS E ARILTETRAIDRONAFTALÊNICAS

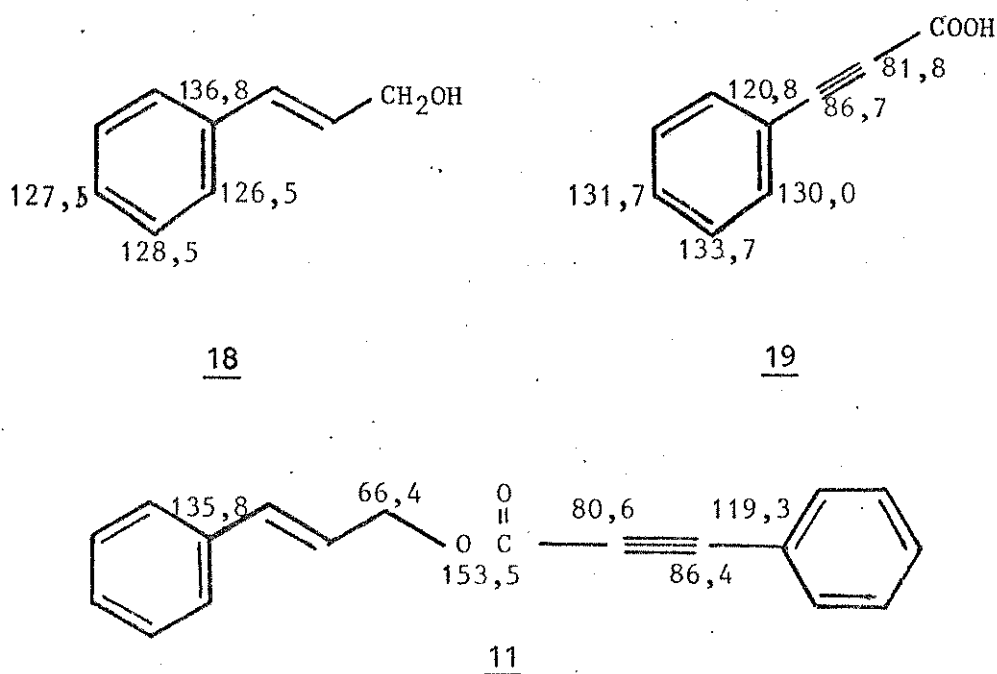
Os deslocamentos químicos dos compostos estudados por RMN-¹³C foram correlacionados aos respectivos carbonos utilizando-se a teoria do deslocamento químico, comparação com substâncias de referência, análise dos espectros de desacoplamento em faixa larga (DFL), de frequência de desacoplamento fora de faixa (FDF), de desacoplamento alternado (DA), de desacoplamento em faixa larga fora de faixa (DFLF) e irradiações seletivas na frequência de absorção de prótons.

IV.1. ÉSTERES ENÍNICOS

Os ésteres enínicos foram submetidos à reação na forma bruta devido à sua instabilidade. Entretanto, para sua identificação uma alíquota foi separada e purificada por cromatografia radial e além dos espectros de RMN-¹H foram obtidos os espectros de RMN-¹³C.

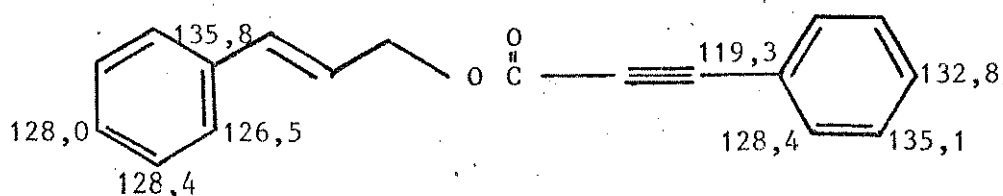
No espectro de DFL (E-20b p.99) do fenilpropiolato de cinamila (11) foram observados 12 sinais, dois dos quais foram correlacionados imediatamente ao grupo carbonila (153,5 ppm) e ao grupo oximetileno (66,4 ppm), sendo esta última correlação feita em virtude da multiplicidade observada no espectro de FDF (E-20a p. 99). As absorções que não apresentaram modificação no espectro de FDF, 80,4, 86,4, 119,3 e 135,8 ppm foram atribuídas aos

carbonos de ligação tripla e aos carbonos aromáticos não protonados dos sistemas cinamila e propionila, respectivamente, com base nas atribuições feitas para o álcool cinamílico 18 /33,34/ e para o ácido fenilpropílico 19 /35/.

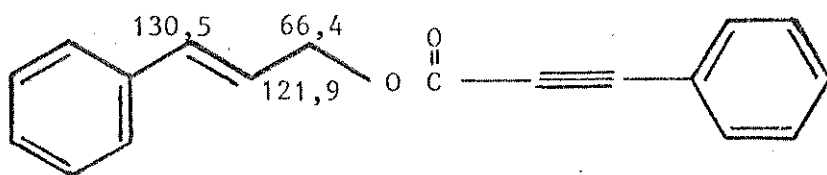


Os sinais correspondentes aos carbonos aromáticos protonados, que mostraram-se como sinais duplos no espectro de FDFF, foram correlacionados aos respectivos carbonos tomando-se por base as substâncias de referência anteriormente citadas. Os sinais em 132,8, 135,1 e 128,4 ppm foram atribuídos aos carbonos aromáticos do anel adjacente à tripla ligação, considerando-se o forte efeito de proteção verificado no carbono 1' e de desproteção nos carbonos 3' e 4', em relação ao benzeno, pela presença do grupo acetilênico /36/. Os sinais em 128,4, 128,0 e 126,5 ppm foram correlacionados aos carbonos do grupo fenila adjacente à du-

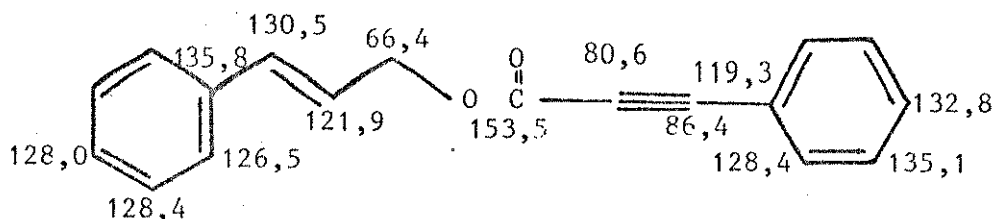
pla ligação, levando-se em conta o efeito de desproteção no carbono 1 em derivados estirênicos e proteção no carbono 2, enquanto que os sinais dos carbonos 3 e 4 não mostraram mudanças significativas.



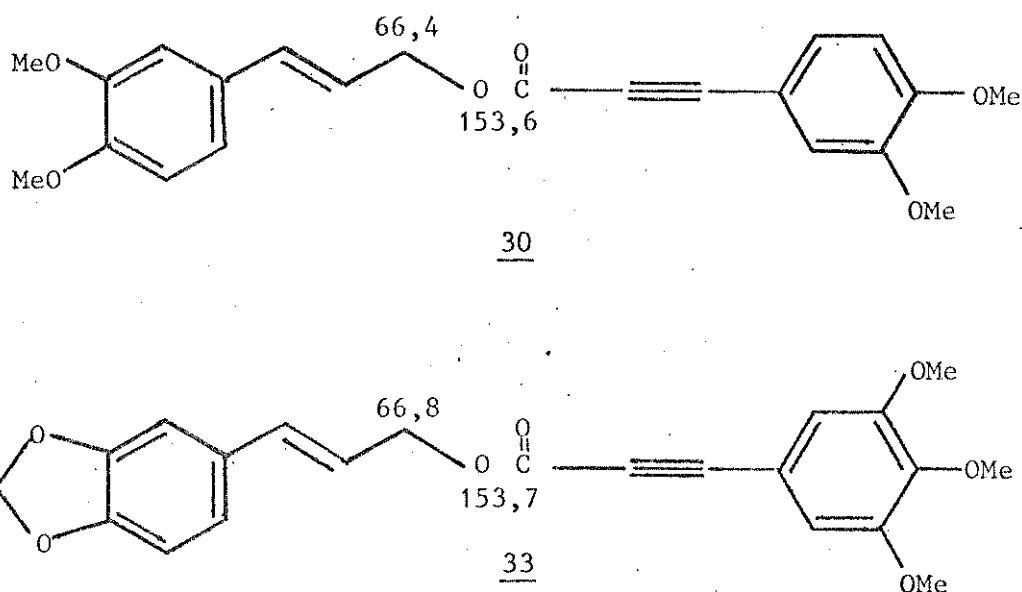
As absorções em 130,5 e 121,9 ppm foram correlacionadas aos carbonos da ligação olefínica por estarem de acordo com os efeitos esperados de acilação de álcoois /37/ : desproteção do carbono α , proteção no carbono β e pouca alteração no carbono γ , em relação ao álcool cinamílico.



As atribuições completas dos carbonos do éster 8, tabela 2, estão dispostas a seguir.



Os ésteres 30 e 33 mostraram sinais dos carbonos oximetilênicos (66,8 e 66,4 ppm) e dos grupos carbonilas (153,6 e 153,7 ppm) compatíveis com os do éster 11. Entretanto, apesar da purificação por cromatografia radial ainda apresentaram alguma impureza, detectada na análise dos sinais dos carbonos aromáticos. Por esta razão e pelo fato de que cálculos semiempíricos, usando regras de aditividade dos efeitos dos substituintes no anel aromático, podem ocasionar discrepâncias / 38 / resolvemos analisar apenas a região de absorção da ligação tripla daqueles dois ésteres que apresentava-se nítida no espectro de DFL (E-21,23,p.100,102)



No éster 11, sem substituintes nos grupos fenila a ligação tripla apresentou absorções em 80,4 e 86,4 ppm para os carbonos α' e β' , respectivamente (Tabela 1). O éster 30, com grupos 3,4-dimetoxifenila, mostrou para os carbonos em questão sinais em 83,0 e 85,3 ppm, enquanto que no éster 33, com substituinte 3',4',5'-trimetoxifenila, aqueles sinais ocorriam em 79,7 e 86,9 ppm.

Tabela 1

Deslocamentos químicos (ppm) dos carbonos da ligação tripla nos ésteres arilpropiólicos <u>11</u> , <u>30</u> , <u>33</u>			
$\text{R O } \overset{\text{O}}{\underset{\cdot}{\text{C}}} - \underset{\alpha}{\text{C}} \equiv \underset{\beta}{\text{C}} - \text{Ar}$			
Éster	C α	β	Ar
<u>11</u>	80,4	86,4	fenila
<u>30</u>	83,0	85,3	3',4'-dimetoxifenila
<u>33</u>	79,7	86,9	3',4',5'-trimetoxifenila

É interessante observar que no éster 33 os deslocamentos químicos dos carbonos α e β são muito similares aos das mesmas posições de 11. No éster 30 a presença do grupo metoxila na posição 4' afetou claramente os deslocamentos químicos da ligação tripla, ocasionando proteção no carbono α e desproteção no carbono β .

A desproteção do grupo metoxila central de anéis aromáticos em substituintes aromáticos na posição orto foi observada no 1,2,3-trimetoxibenzeno 45 / 39 /, por exemplo, e em substâncias naturais com grupos arila 3,4,5-trimetoxilados. Essa desproteção foi associada ao fato do grupo metoxila de C-4 estar fora do plano do anel aromático /40/.

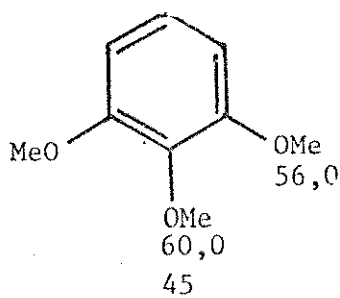


Tabela 2

Deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C de lactonas diidro
e tetraidronaftalênicas e do éster enínico 11

carbono	<u>8</u>	<u>5</u>	<u>23</u>	<u>9</u>	<u>6</u>	<u>11</u>
1	134,2	135,3	141,1	126,2	127,6	119,3
2	127,7	128,1	127,3	110,0	111,4	128,4
3	129,6	128,9	128,6	149,9	148,5	135,1
4	127,1	127,2	127,8	148,9	147,7	132,8
5	129,6	128,9	128,6	113,3	112,5	135,1
6	127,7	128,1	127,3	122,7	120,6	128,4
7	147,1	45,1	136,7 ^a	147,2	44,4	86,4
8	122,0	45,8	120,2	118,9	46,4	80,6
9	168,0	177,2	169,6	168,0	177,7	153,5
1'	135,7 ^a	138,3 ^a	143,8 ^b	129,1	130,8	135,8
2'	129,2 ^b	128,0	30,8	110,9	110,7	126,5
3'	127,9	126,8	22,8	147,7	147,9	128,4
4'	128,4	126,8	22,2	147,2	147,7	128,0
5'	129,0 ^b	128,0	27,5	112,4	111,6	128,4
6'	135,3 ^a	138,1 ^a	144,5 ^b	128,2	130,4	126,5
7'	33,0	30,5	121,4	32,6	29,8	130,5
8'	35,5	34,5	135,8 ^a	35,7	34,5	121,9
9'	71,1	73,7	67,8	70,7	74,0	66,4
-OMe				55,8 55,5	55,8 55,6	

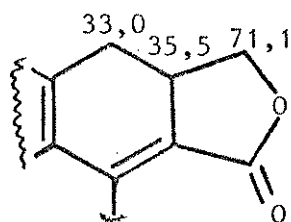
a,b valores que podem ser intercambiados.

Parece razoável afirmar, portanto, que houve transmissão do efeito do grupo metoxila de C-4', através do anel aromático, à ligação tripla no éster 30, enquanto que no éster 33 isso não ocorreu pelo fato do grupo metoxila de C-4' não apresentar conjugação efetiva com o anel aromático.

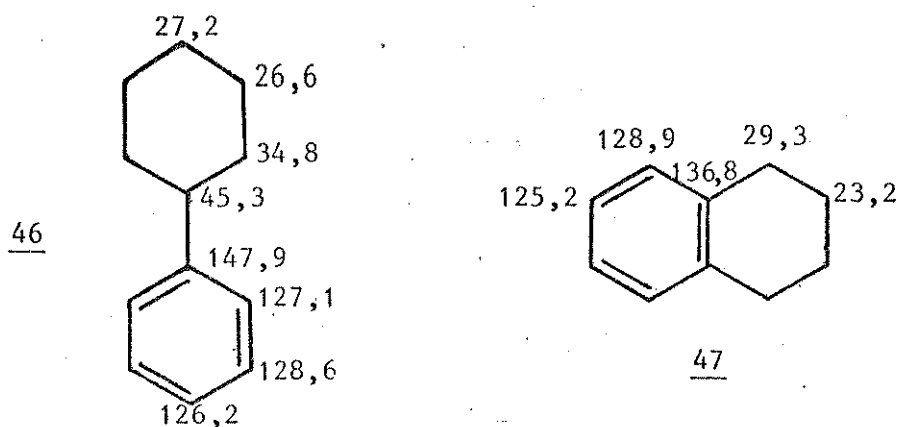
Para uma melhor visualização desses efeitos seria necessária a utilização dos álcoois cinâmicos e ácidos arilpropílicos correspondentes e respectivos acetatos e ésteres metílicos, além de outras substâncias preparadas especialmente para tal finalidade.

IV.2. LACTONA DO ÁCIDO 7-FÊNIL,8'-HIDROXIMETILENO,7',8'-DIIDRO, 8-NAFTÓICO (8)

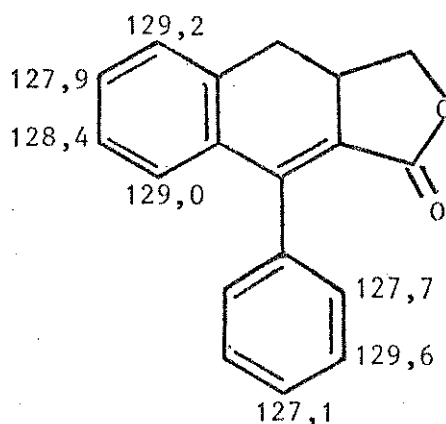
O espectro de DFL (E- 24, p.103) do primeiro composto estudado, a lactona 8 , apresentou na região de carbonos alifáticos três sinais, 71,1, 35,5 e 33,0 ppm que no espectro de FDF (E- 26 ,p.105) mostravam-se como sinais triplo, duplo e triplo , respectivamente e foram atribuídos a C-9', C-8' e C-7' tabela 2.



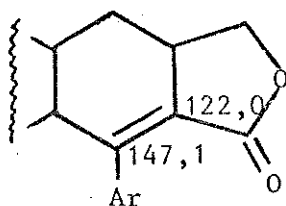
Na região de carbonos aromáticos protonados o espectro de DFL mostrou 14 sinais, cinco dos quais foram caracterizados como quaternários pelo espectro de DFLFF (E-27 p.106). Os sete sinais restantes, 129,6, 129,2, 129,0, 128,4, 127,9, 127,7 e 127,1 ppm, foram correlacionados utilizando-se como modelos o fenilciclohexano (46) /41/ e o tetraidronaftaleno (47) /42/.



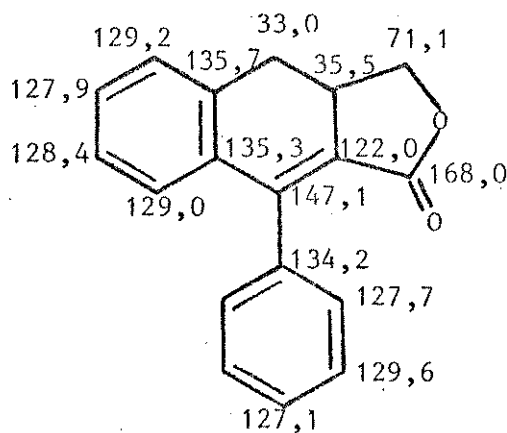
O sinal em 127,1 ppm foi atribuído a C-4, os sinais em 127,7 e 129,6 ppm a C-2 e C-3, respectivamente, os sinais em 127,9 e 128,4 ppm a C-3' e C-4' e, finalmente, os sinais em 129,2 e 129,0 ppm foram correlacionados a C-2' e C-5', podendo ser intercambiados.



Dos cinco sinais caracterizados como carbonos quaternários, pelo espectro DFLFF, os sinais em 122,0 e 147,1 ppm foram correlacionados a C-8 e C-7, respectivamente, levando-se em consideração deslocamentos análogos para sistemas olefínicos semelhantes. Irradiação seletiva (E-28c,p.107) na região de 3,0 ppm (H-7' e H-8') tornou simples e nítido, com aumento de intensidade, o sinal em 122,0 ppm e apenas simples e nítido o sinal em 147,1 ppm, confirmando as correlações anteriores.



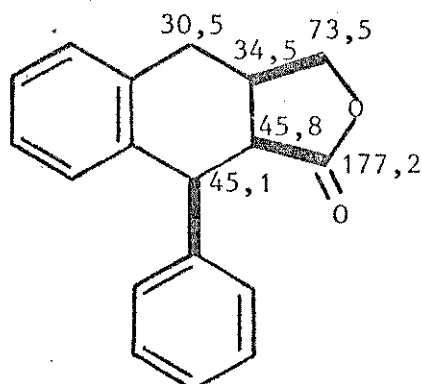
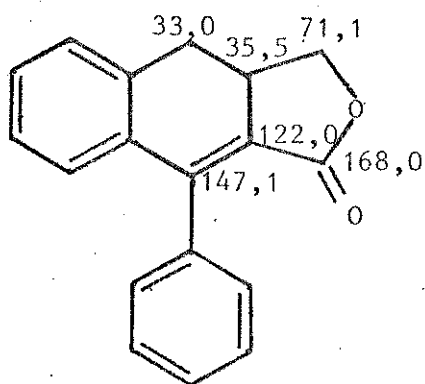
Os sinais em 135,7 e 135,3 ppm foram transformados em um singlete largo pela irradiação em 3,0 ppm e foram atribuídos a C-1' e C-6', podendo serem intercambiados. O único sinal que não sofreu alteração foi o observado em 134,2 ppm que foi, então, atribuído a C-1, sendo completadas as atribuições da lactona 8.



IV.3. LACTONA DO ÁCIDO 7-FENIL,8'-HIDROXIMETILENO,7,8,7',8'-TE -
TRAIDRO,8-NAFTÓICO (5)

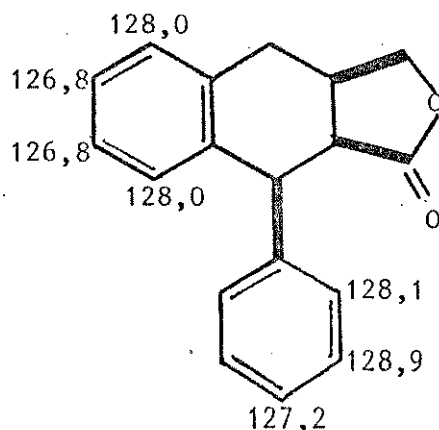
Os cinco sinais registrados na região de carbonos alifáticos, no espectro de DFL (E-29,p.108), em 73,7, 45,8, 45,1, 34,5 e 30,5 ppm, apresentaram-se no espectro de DA (E-30,p.109) como triplete, três dubletos e triplete respectivamente.

Com base nas atribuições feitas para a lactona 8, e nas multiplicidade apresentadas no espectro de DA, correlacionamos os sinais em 73,7 e 30,5 ppm a C-9' e C-7' respectivamente. Os sinais duplos observados em 45,8, 45,1 e 34,5 ppm foram atribuídos a C-8, C-7 e C-8' com base nos valores das constantes de acoplamento $^1J_{CH}$ para carbonos pertencentes a anéis de cinco membros e a mesma constante para carbonos que pertencem a anéis de seis membros, por comparação com o deslocamento de C-8' na lactona 8 e atribuições anteriores para a desoxipicropodofilina (48) /4/.



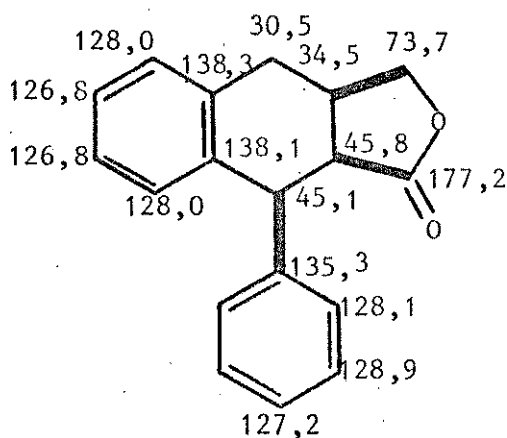
A região dos carbonos aromáticos protonados mostrou, no espectro de DFL, cinco absorções das quais apenas uma apresentava intensidade correspondente a um carbono, a absorção em 127,2 ppm que foi atribuída ao carbono 4. As demais absorções fo

ram feitas com base nas correlações anteriores efetuadas para a lactona 8 e modelos já mencionados.



Os sinais dos carbonos aromáticos não protonados foram registrados em 138,3, 138,1 e 135,8 ppm. A irradiação seletiva em 4,60 ppm (E-31d, p. 110) provocou apenas o aumento da intensidade do sinal simples e largo mostrado em 138,1/138,3 ppm no espectro de DA (E-30, p.109), enquanto que o sinal múltiplo em 135,3 ppm mostrou-se praticamente inalterado. A irradiação seletiva em 3,25 ppm (E-31c, p.110) ocasionou um aumento na intensidade do sinal múltiplo de 135,3 ppm, enquanto os sinais em 138,1/138,3 ppm não apresentaram mudanças significativas.

Desta maneira, atribuímos o sinal em 135,3 ppm a C-1 e os sinais em 138,1 e 138,3 ppm aos carbonos 1' e 6', podendo ser intercambiados e, assim, foi completada as correlações da lactona 5.

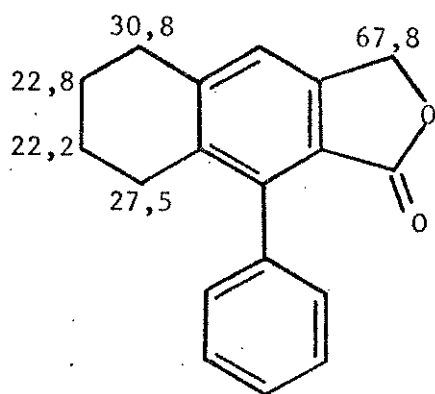
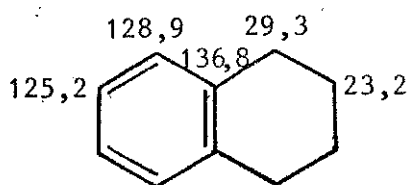


5

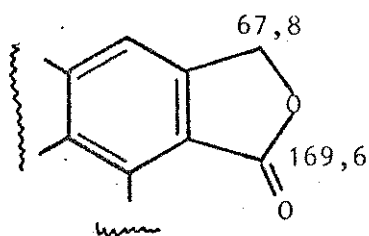
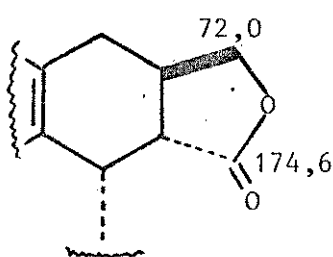
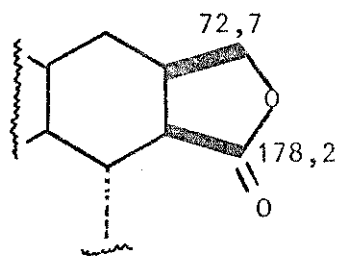
IV.4. LACTONA DO ÁCIDO 7-FENIL,8'-HIDROXIMETILENO,2',3',4',5'-TETRAIDRO,8-NAFTÓICO (23)

O espectro de DFL de 23 (E-32b,p.111) apresentou cinco sinais na região de carbonos alifáticos que no espectro de DFLFF (E-32a,p.111) apareceram como multipletos. O sinal em 67,8 ppm foi correlacionado imediatamente ao grupo $-\text{CH}_2\text{O}-$ (C-9') enquanto que os outros sinais foram associados aos carbonos metilênicos do anel A do sistema tetraidronaftalênico. (tabela 2)

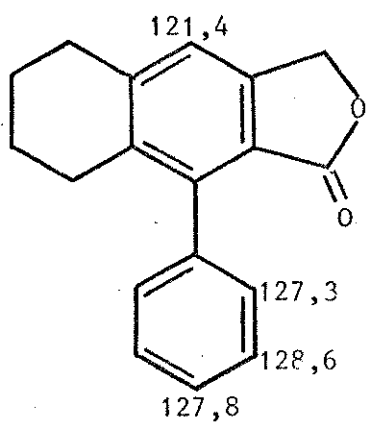
Os sinais em 22,8 e 22,2 ppm foram correlacionados aos carbonos 3' e 4', e os sinais em 27,5 e 30,8 ppm foram atribuídos aos carbonos benzílicos 2' e 5' respectivamente, de acordo com os deslocamentos químicos da tetralina (47) /42/ e admitindo-se que o grupo fenila de C-7 possa ocasionar um efeito de proteção em C-5, devido a interações espaciais com os prótons a ele ligados.

2347

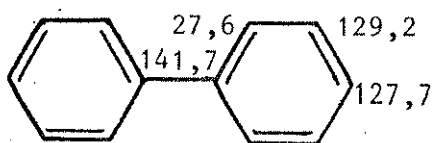
A proteção em C-9' (67,8 ppm) e C-9 (169,6 ppm), com relação a outras lactonas, como por exemplo a deoxipodofilotoxina 50 (C-9, 174,6 e C-9', 72,0 ppm) e da deoxipicropodofilina 44 (C-9, 178,2 e C-9', 72,7 ppm), pode ser associada a um efeito γ recíproco mais efetivo, uma vez que o anel lactônico está sob forte tensão, aliado ao efeito de conjugação.

235044

Os sinais em 128,6, 127,8 e 127,3 ppm observados na região de carbonos aromáticos, e que apresentavam-se como multipletos no espectro de DFLFF (E-32 p.111), foram correlacionados a C-3, C-4 e C-2 para estarem coerentes com os da bifenila (51) /44/. Um último sinal em 121,4 ppm que apresentava as mesmas características que os sinais anteriores no espectro de DFLFF, foi atribuído ao carbono 7'.

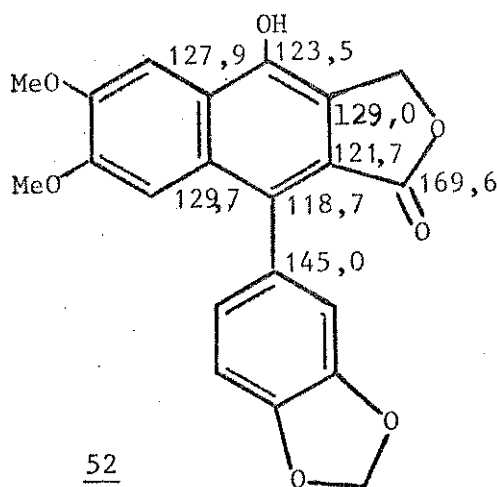
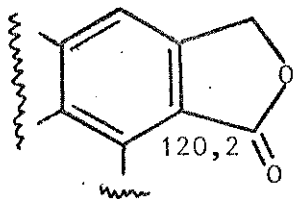


23



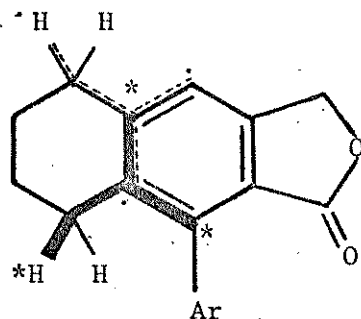
51

Ainda na análise do espectro de DFLFF, foram visualizadas 6 absorções simples e nítidas das quais o sinal em 120,2 foi correlacionado a C-8 tomando-se por base as assinalações feitas para a difilina (52) /3,45/, levando-se em conta que os efeitos dos grupos hidroxila e metilenodioxi não afetariam significativamente aquela posição.

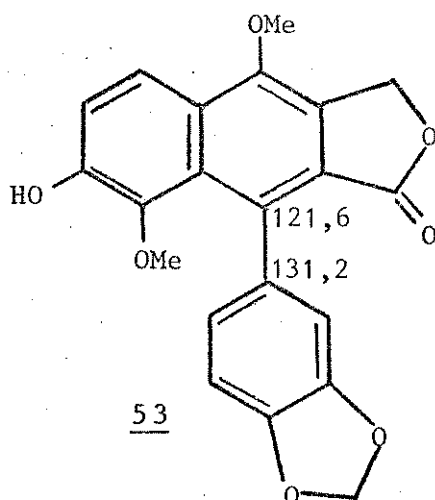
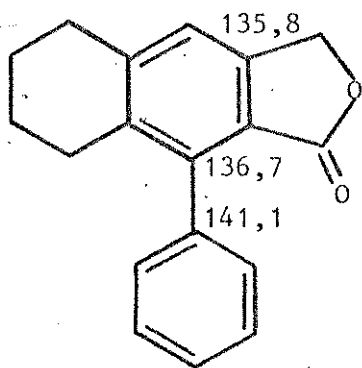


52

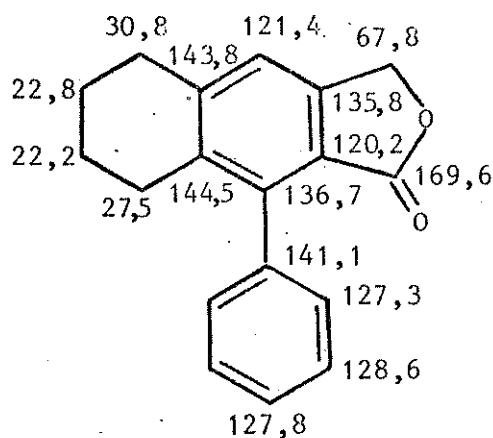
Irradiação seletiva em 2,90 ppm (H-5') (E-34,p. 113) resultou no aumento de intensidade dos sinais em 121,4 e 143,8 ppm.



O sinal em 143,8 ppm, portanto foi correlacionado a C-1' ou C-6' e intercambiado com 144,5 ppm. A irradiação seletiva em 5,2 ppm ($-\text{OCH}_2-$) não mostrou mudanças que permitissem correlacionar coerentemente os sinais em 141,1, 136,7 e 135,8 ppm aos carbonos 1, 7 e 8'. Tomando por base novamente as assinalações feitas para a difilina (52), embora estranhando a atribuição de 118,7 ppm para C-7, correlacionamos os sinais em 136,7 e 135,8 ppm aos carbonos 7 e 8', que podem ser intercambiados, e o sinal em 141,1 a C-1.



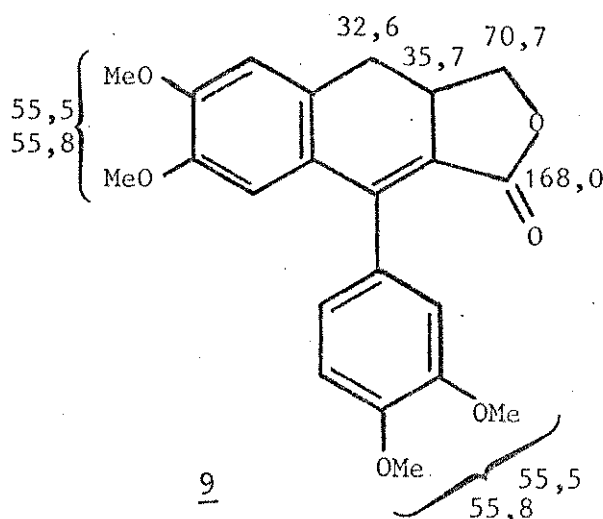
A desproteção observada nos carbonos 1 e 7 com relação à difilina (52) e particularmente ao orosunol (53) /3,45/ pode ser associada à ausência de substituintes nos carbonos 7' e 4. Desta maneira, foram completadas as atribuições dos deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C para a lactona 23 como mostramos a seguir.



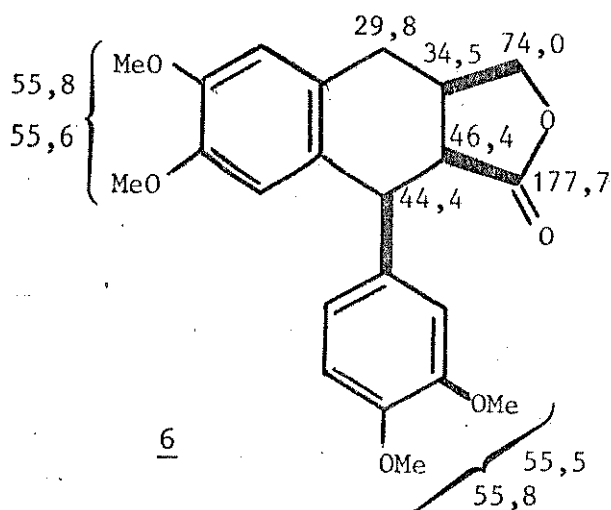
23

IV.5. 7,8-DEIDRODIMETIL-RETRODENDRINA (9) E ISODIMETILRETRODENDRINA (6).

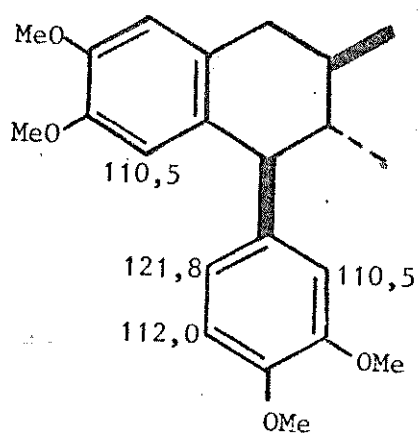
O espectro de DFL (E-35b p.114) da lactona 9 mostrou três absorções na região de carbonos alifáticos, 32,6, 35,7 e 70,7 ppm, além dos grupos metoxilas que foram registrados em 55,5 e 55,8 ppm, (tabela 2). Com base nas assinalações anteriores o sinal em 70,7 ppm foi atribuído ao carbono 9' e o sinal em 32,6 ppm a C-7', restando a absorção em 35,7 que foi atribuída a C-8' e o sinal em 168,0 ppm ao carbono do grupo carbonila (C-9).



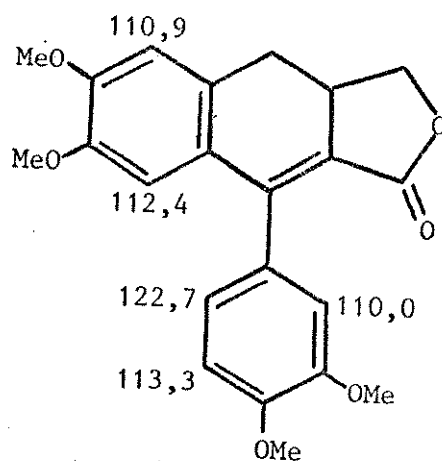
Na lactona 6, apareceram cinco absorções no espectro de DFL (E- 36 p.115), das quais o sinal em 74,0 ppm foi correlacionado a C-9', o sinal em 29,8 ppm a C-7' e o sinal em 34,5 ppm a C-8' por comparação com as demais lactonas mencionadas anteriormente. O carbono do grupo carbonila (C-9) foi registrado em 177,7 ppm enquanto os sinais dos grupos metoxilas apareceram em 55,8 e 55,6 ppm.



Os carbonos aromáticos hidrogenados da lactona 9 mostraram no espectro de DFL (E-35b,p.114) cinco absorções em 110,0 , 110,9, 112,4, 113,3 e 122,7 ppm que no espectro de DFLFF (E- 35 p.115) apareceram como multipletos. Por comparação com galbulina (54) /46/ e com lignanas 7-ariltetralínicas pudemos correlacionar a absorção em 112,4 ppm a C-5' e a absorção em 110,9 ppm a C-2', considerando a presença da ligação dupla e os sinais em 110,0, 113,3 e 122,7 ppm a C-2, C-5 e C-6, respectivamente.

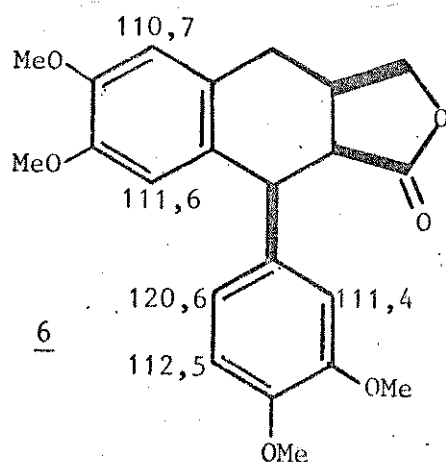


54

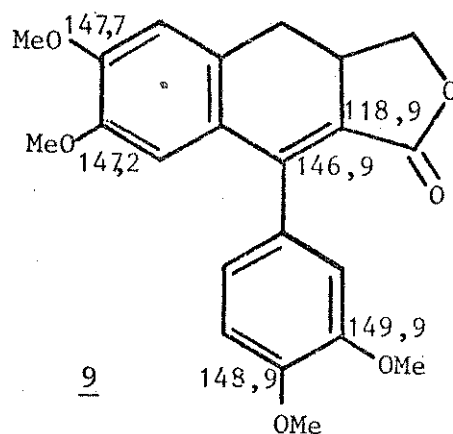


9

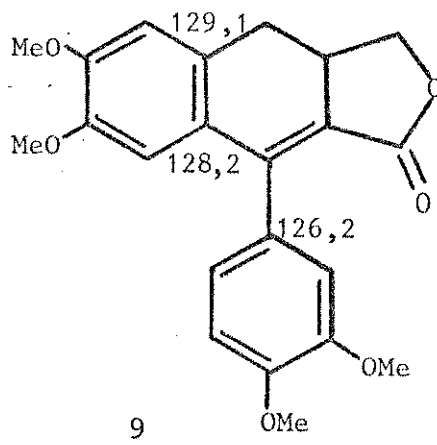
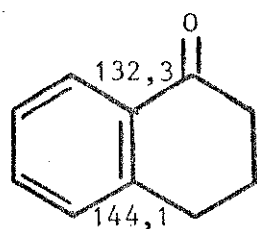
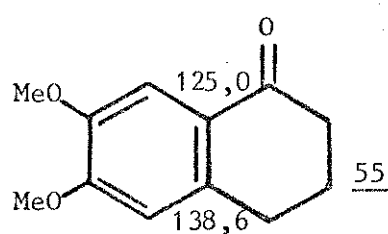
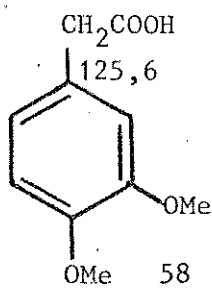
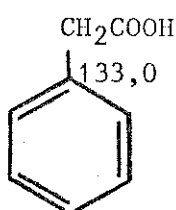
Correlações análogas podem ser feitas para a lactona 6, sendo, portanto, atribuídos sinais em 111,6, 110,7, 111,4, 112,5 e 120,6 ppm para C-5', C-2', C-5 e C-6, respectivamente.



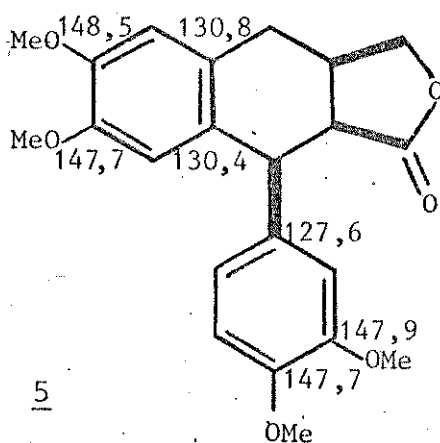
Os carbonos não hidrogenados 8 e 7 de 9 foram correlacionados aos sinais 118,9 e 146,9 ppm, respectivamente, por comparação com as atribuições feitas anteriormente para a lactona 8. Os sinais em 147,2, 147,7, 148,9 e 149,9 ppm, pertencentes a carbonos aromáticos oxigenados (E-35b,p.114) foram atribuídos a C-4', C-3', C-4 e C-3, respectivamente.



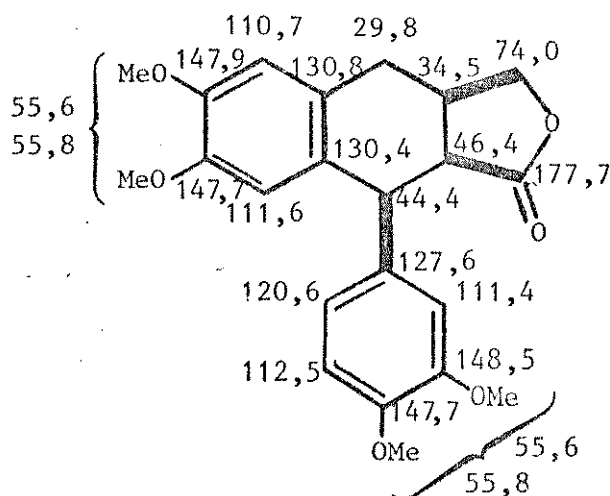
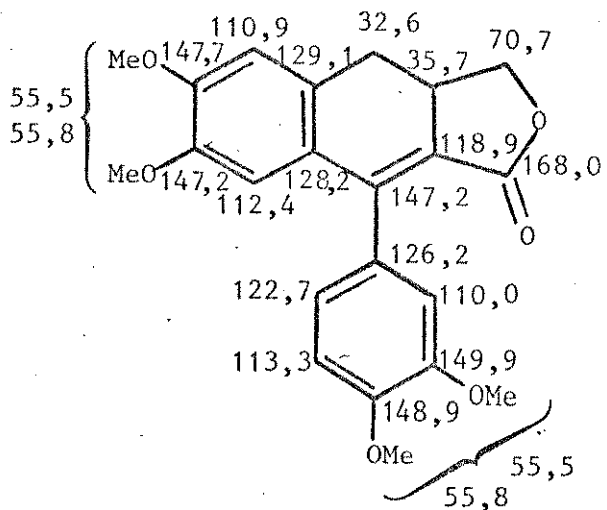
Dos três sinais que ainda restavam para serem correlacionados, os que foram registrados em 128,2 e 129,1 ppm foram atribuídos a C-6' e C-1' por comparação com as mudanças observadas nas tetralonas 55 e 56 pela introdução dos grupos metoxilas. O sinal em 126,2 ppm foi, portanto, correlacionado a C-1, considerando-se a atribuição feita por Patra /38/ para a posição similar do ácido 3,4-dimetoxifenilacético (58) e comparação com o ácido fenilacético (57).



Os carbonos aromáticos oxigenados da lactona 6, cujos sinais foram registrado em 147,9 e 148,5 ppm, foram correlacionados a C-3 e C-3', respectivamente, enquanto que o sinal em 147,7 ppm foi atribuído a C-4 e C-4'. Os carbonos aromáticos não oxigenados tiveram seus sinais em 130,8 e 130,4 ppm atribuídos a C-1' e C-6', com base nas correlações feitas para 5, levando-se em consideração os efeitos dos grupos metoxilas, e o sinal em 127,6 ppm foi atribuído ao carbono 1.



As atribuições completas das lactonas 9 e 6 estão dispostas abaixo.



IV.6. ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS E CONFORMACIONAIS

IV.6.1. Sinal do grupo carbonila

A primeira indicação dada pelos deslocamentos químicos dos compostos estudados é a do sinal do grupamento carbonila, que está relacionado com a estereoquímica das ligações do anel lactônico ao anel ciclohexênico e consequentes efeitos espaciais e eletrônicos do grupo arila ligado ao carbono 7 e da insaturação na posição γ . Este relacionamento com alguns derivados da podofilotoxina pode ser observado na tabela 3.

Como podemos observar para os compostos que tem relacionamento trans entre os carbonos 8 e 8' a absorção do grupo carbonila está situada entre 174,6 e 174,9 ppm. Quando a relação é cis a absorção está localizada em torno de 178,0 ppm, sofrendo leve proteção quando o substituinte em C-7 também está em posição cis. A insaturação nos carbonos 7 e 8 causa forte proteção em C-9 acentuada pela tensão do anel lactônico.

IV.6.2. Sinais dos carbonos 1 e 7

O carbono 1 da lactona 8 sofre proteção em relação ao mesmo carbono da lactona 23 (tabela 3), enquanto que C-7 sofre desproteção, o que está de acordo com as atribuições do cinamato de metila (59)/35/ e da iresina (60) /47/.

Tabela 3

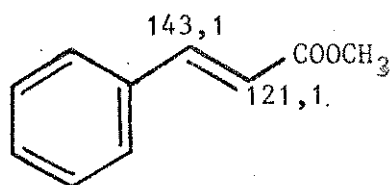
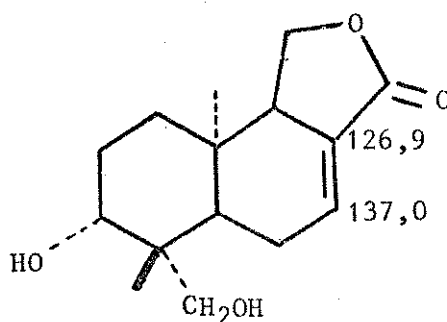
Deslocamentos químicos (ppm) do grupamento carbonila
de lactonas arildiidro- e ariltetraidronaftalênicas

composto	estereoquímica C-7,C-8/C-8 ,C-8'	absorção do grupo carbonila	lactona
<u>4</u>	cis/trans	174,6	
<u>16</u>	cis/trans	174,9	
<u>48</u>	trans/cis	178,0	
<u>50</u>	cis/trans	174,6	
<u>44</u>	trans/cis	178,2	
<u>8</u>		168,0	
<u>5</u>	cis/cis	177,2	
<u>23</u>		169,6	
<u>9</u>		168,0	
<u>6</u>	cis/cis	177,7	

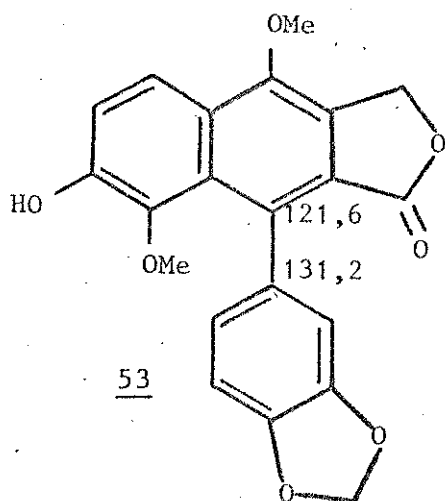
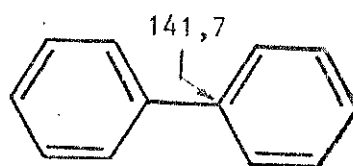
Ar = 3,4,5-trimetoxifenila

Ar' = fenila

Ar'' = 3,4-dimetoxifenila

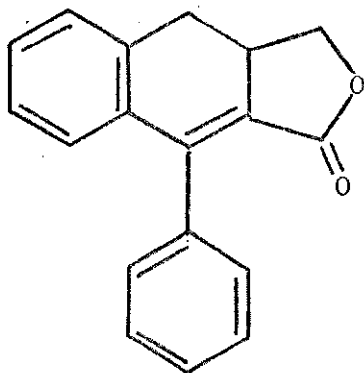
5960

Por outro lado as correlações feitas para a lactona 23 estão coerentes com os deslocamentos químicos registrados para o sistema bifenila (51) nas posições comparáveis a C-1 e C-7, estas atribuições são também compatíveis com as de Olaniyi /45/ para o orosunol (53) levando-se em consideração os efeitos dos grupos metoxilas de C-5' e C-7' e do grupo metilenodioxi de C-3 e C-4.

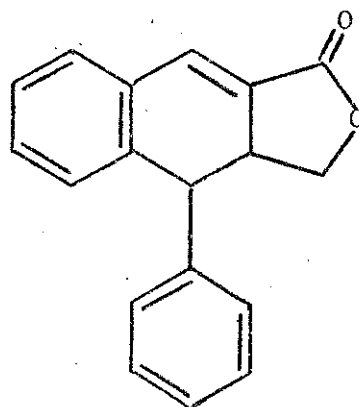
5351

IV.6.3. Análise de RMN-¹H da lactona 8

A ciclização do fenilpropiolato de cinamila (11) poderia gerar dois compostos (A e B). A elucidação da estrutura foi feita por Klemm /17/ através da análise por computador dos espectros de RMN-¹H do produto obtido.

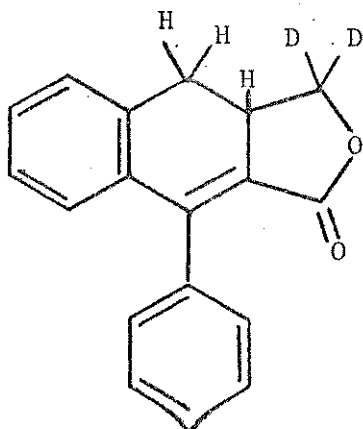


A ≡ 8

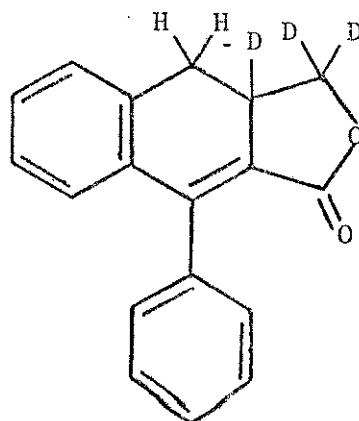


B

O espectro do produto da ciclização apresentava 18 sinais na região de prótons alifáticos, que foram reduzidos a 12 - 13 linhas pela dideuteração (C) e a um singlete largo na trideuteração (D).



C



D

Klemm concluiu, portanto, que o composto obtido era a lactona A ($\equiv$ 8) e fez as atribuições dos seus prótons da seguinte maneira: 2,65 (2H, m, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH CH}_2\text{O}-$), 3,15-3,70 (1H, m, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{O}-$), 4,0 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}, \text{H9}'\alpha$), 4,70 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}, \text{H9}'\beta$) e 6,7-7,5 (9H, m, Ar-).

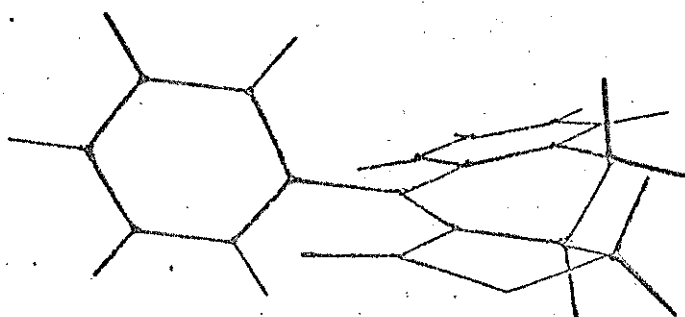
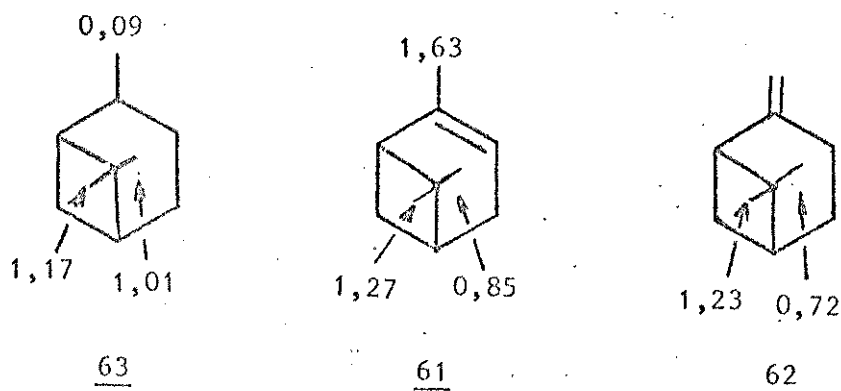


Figura 1. Lactona 8

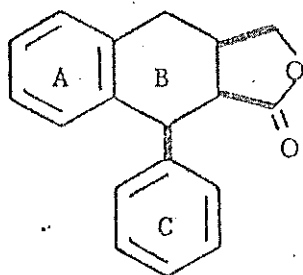
Embora sejam conhecidos efeitos anisotrópicos de desproteção do grupo carbonila e de proteção de ligação dupla, como no α -pineno (61) e no β -pineno (62) em relação ao pinano (63) /48/, tais efeitos não podem ser associados com clareza aos sinais dos prótons de C-7' e C-9'.

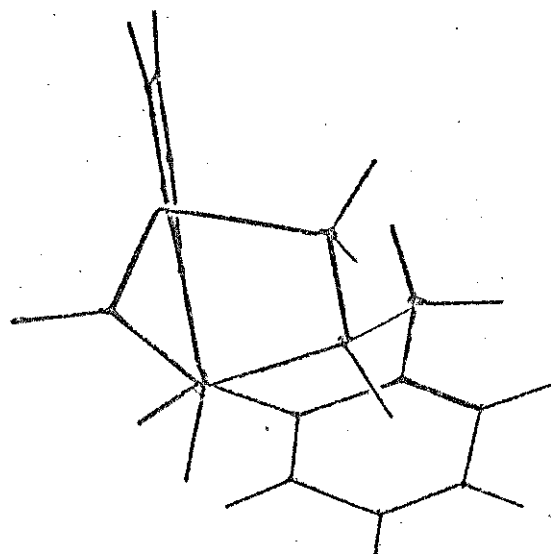


Sob hidrogenação catalítica a lactona 8 forneceu a lactona 5, cujo espectro de RMN- ^1H apresentou os prótons de C-9' protegidos, sendo que H9' β parece ter sofrido cerca de 0,5 ppm de proteção, por estar provavelmente situado muito próximo do anel aromático A.

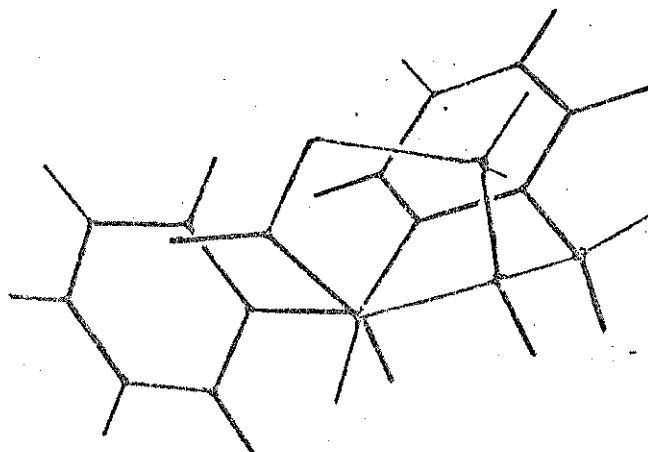
A constante de acoplamento do próton benzílico de C-7 (4,65, d. J $\sim$ 5 Hz) não forneceu indicação sobre a conformação preferida em solução da lactona 5 já que o ângulo diedro entre os prótons de C-7 e C-8 é aproximadamente o mesmo nas duas possíveis conformações para a lactona 5 (fig. 2). Essa indicação, poderia ser obtida se a proteção dos prótons de C-9' no espectro de RMN- ^1H fosse confirmada, em particular de H-9' β , o que permitiria sugerir que a conformação preferida de 5 seria a em que o anel fenila de C-7 estivesse em posição pseudo-equatorial (fig. 3b). Na outra conformação possível o próton β de C-7 também deveria sofrer um efeito de proteção o que parece não ocorrer.

A utilização de irradiações seletivas e de reagentes de deslocamento poderiam permitir a confirmação das atribuições dos prótons de C-7' e C-9', e talvez esclarecessem os efeitos dos anéis A e C sobre aqueles prótons.





a)

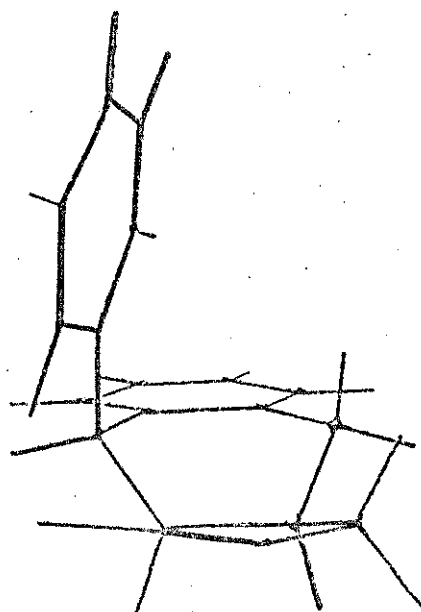


b)

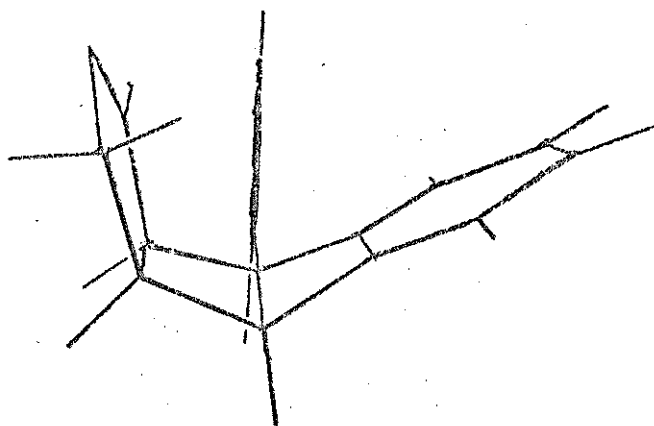
Figura 2 - Ângulos diedros entre os hidrogênios de C-7 e C-8, na lactona 5

a) grupo arila em posição pseudo-axial

b) grupo arila em posição pseudo-equatorial



a)



b)

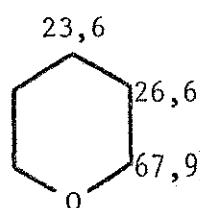
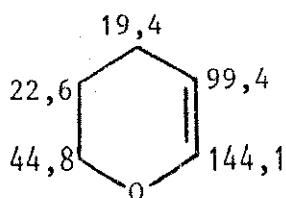
Figura 3. Conformações da lactona 5:

a) Efeito do anel aromático C sobre H-7' β
e H-9' β

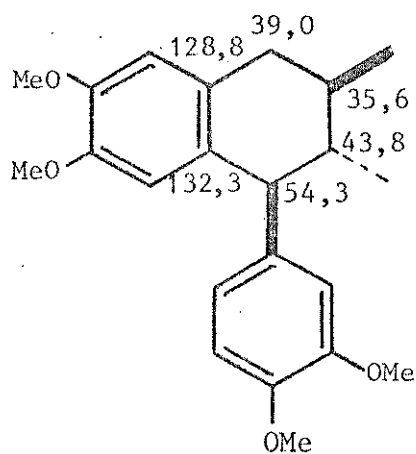
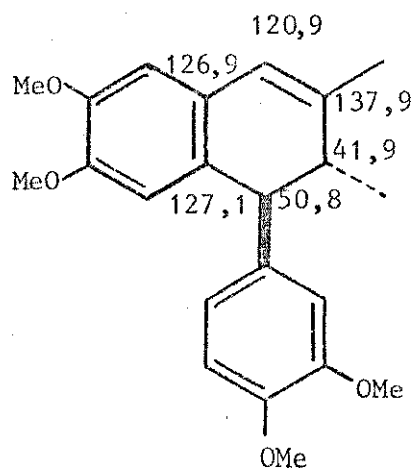
b) Efeito do anel aromático A sobre H-9' β

IV.6.4. Efeito endocíclico homoalílico em C-7'

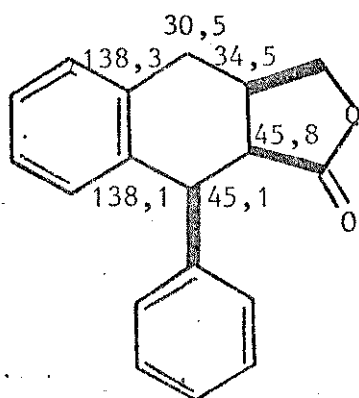
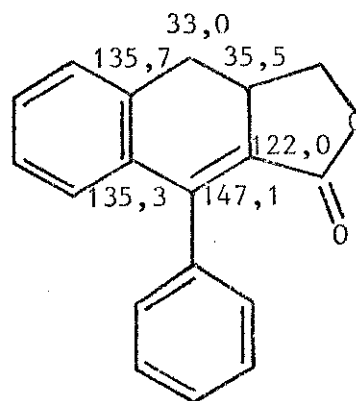
O efeito de proteção dos carbonos endocíclicos homoa-
lílicos em relação ao composto saturado foi observado em vários
sistemas: tetraidropiranos (64 e 65), piperidinas, terpenos e
alcalóides /49/.

6465

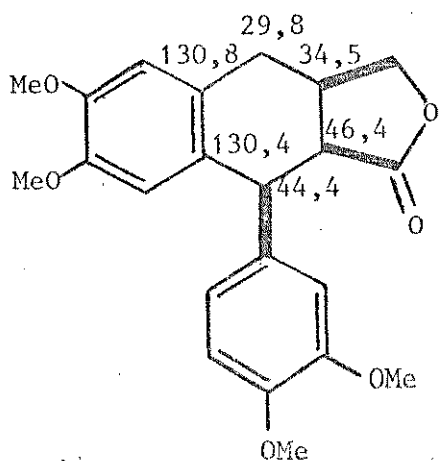
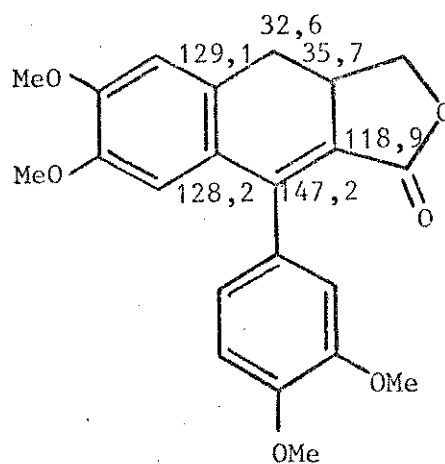
Esse efeito foi também observado para compostos 7- a-
riltetralínicos quando os deslocamentos químicos da galbulina
(54) foram comparados com os da ciclogalgravina (66)

5466

Entretanto, o efeito endocíclico homoalílico de proteção parece não ocorrer para o carbono benzílico 7' da lactona 8, em relação à lactona 5 com os substituintes de C-7, C-8 e C-8' com orientação cis: de acordo com as atribuições feitas, o efeito observado foi de desproteção.

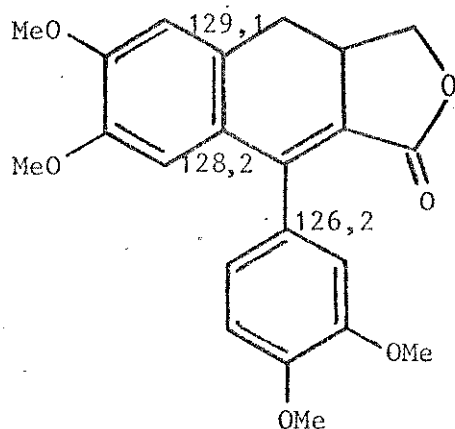
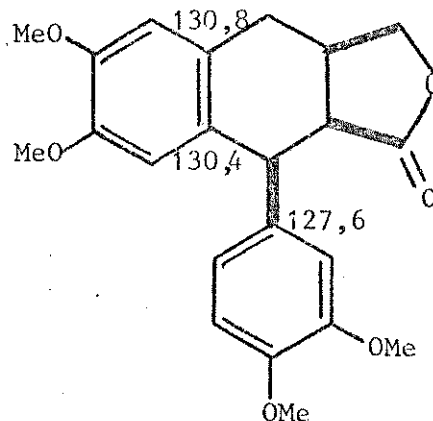
58

Situação análoga ocorreu na deidrodimetil-retrodendrina (9), lactona com substituintes metoxilas nos anéis aromáticos, onde o efeito observado foi também de desproteção, em relação à lactona saturada.

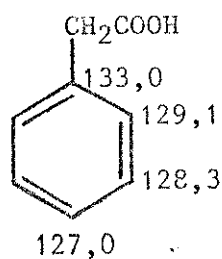
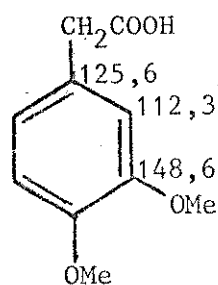
69

IV.6.5. Sinal de C-1

Nas lactonas sem substituintes nas posições 3,4 e 3', 4' dos anéis aromáticos as absorções de C-1 ocorreram em 134,2 para a lactona 8 e em 135,3 ppm para a lactona 5. Na dimetil-deidro-retrodendrina (9) e na isodimetil-retrodendrina (6) as absorções de C-1 foram registradas em 126,2 e 127,6 ppm respectivamente.

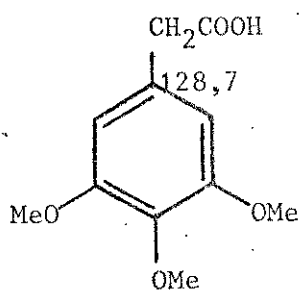
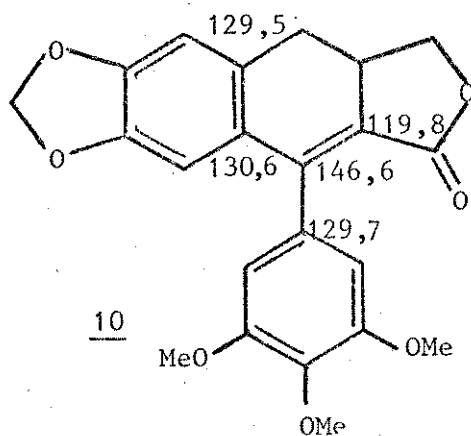
96

Levando-se em consideração os efeitos decorrentes da introdução dos grupos metoxilas, por comparação com os deslocamentos químicos obtidos para os ácidos 57 e 58 /38/, as atribuições anteriores parecem coerentes.

5758

Embora o produto da ciclização para obtenção da lactona 10 fosse purificado por recristalização, seu espectro de RMN- ^{13}C mostrou a presença de impureza pela análise dos sinais da região de carbonos aromáticos. No entanto, os carbonos não protonados não oxigenados que ocorreram em 146,6, 130,6, 129,7, 129,5 e 119,8 ppm puderam ser correlacionados aos respectivos carbonos, com base nas atribuições feitas anteriormente para as lactonas 58 e 9. Os sinais em 146,6 e 119,8 ppm foram atribuídos aos carbonos 7 e 8, respectivamente, enquanto os outros três sinais foram correlacionados a C-6' (130,6 ppm), C-1' (129,7 ppm) e C-1 (129,5 ppm).

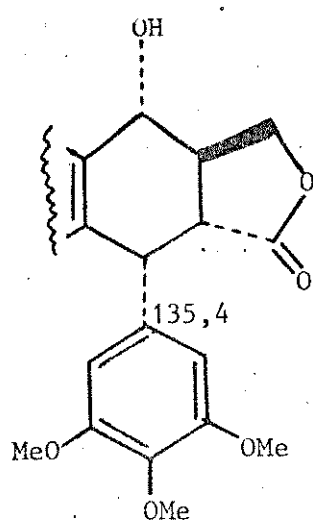
A atribuição do sinal de C-1 da lactona 10 foi feita por comparação com os deslocamentos químicos do ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético (67).

6710

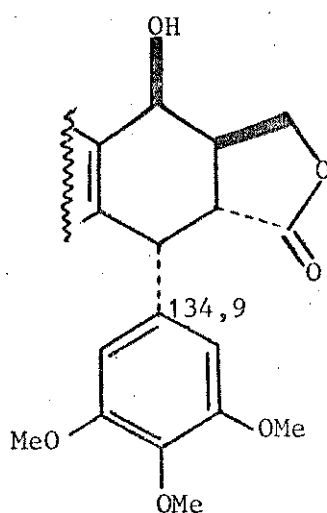
A absorção de C-1, aliada à absorção do grupo carbonila, talvez possa permitir a diferenciação de lactonas 7,8-diidro naftalênicas e 7,8,7',8'-tetraidronaftalênicas com substituintes nos carbonos 7,8 e 8' em posição cis das outras séries de lacto-

nas como as da podofilotoxina (4) e da picropodiflina (48), que possuem estereoquímica diferente.

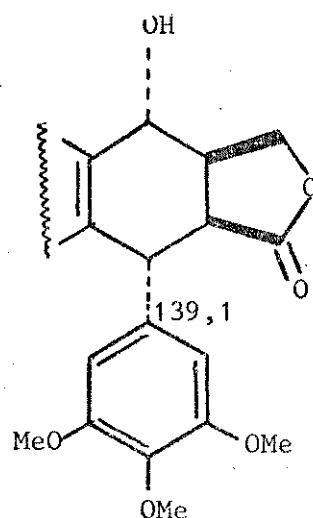
Os deslocamentos químicos de C-1 para a podofilotoxina (4), epipodofilotoxina (16), picropodofilina (48), deoxipodofilotoxina (50) e deoxipicropodofilina (44) estão indicados abaixo em suas respectivas estruturas.



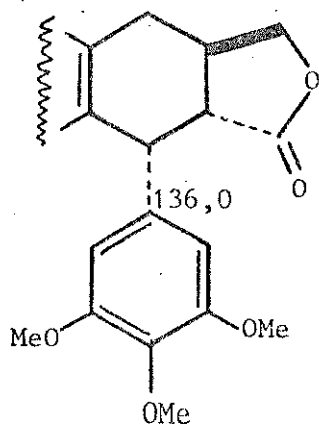
4



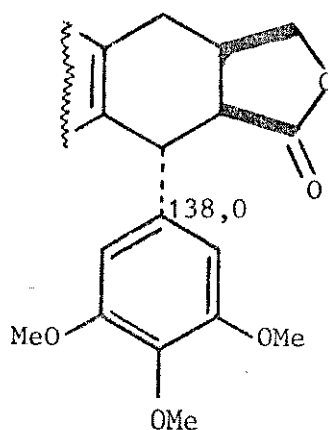
16



48 $\equiv$ 2b

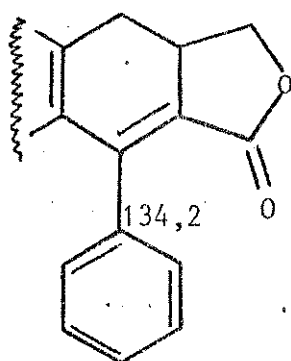
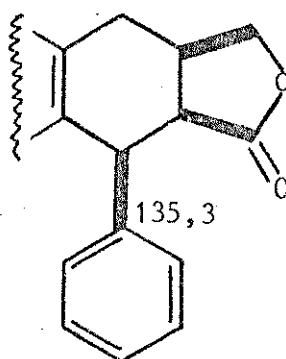


50

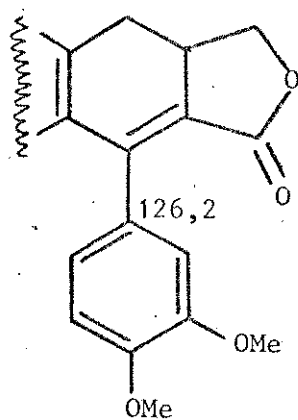
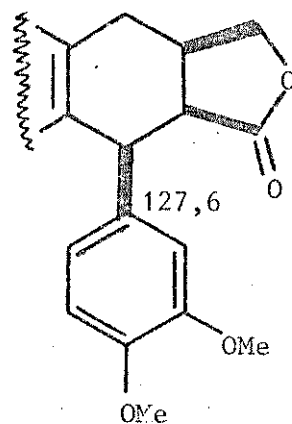


44

Nas lactonas 8 e 5 a absorção de C-1 ocorreu em 134,2 e 135,3 ppm, respectivamente, enquanto que nas lactonas 9 e 6, o sinal de C-1 foi registrado em 126,2 e 127,6 ppm.

85

$$\Delta \delta = 1,1 \text{ ppm}$$

96

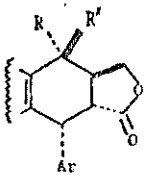
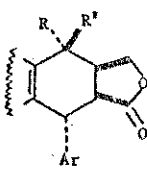
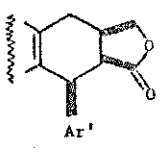
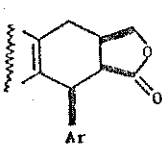
$$\Delta \delta = 1,4 \text{ ppm}$$

Na apopicropodofilina (10) o sinal correlacionado a C-1 ocorreu em 129,7 ppm. Se considerarmos as diferenças de deslocamentos químicos entre as lactonas 8 e 5 ($\Delta \delta = 1,1$ ppm) e entre as lactonas 9 e 6 ($\Delta \delta = 1,4$ ppm) podemos estimar o valor do deslocamento químico de C-1 para a isodesoxipicropodofilina (7) em cerca de 131 ppm.

Desta maneira parece razoável correlacionar o deslocamento químico de C-1, aliado ao deslocamento químico do grupo carbonila, com a orientação dos substituintes nos carbonos 7,8,7' e 8' das respectivas séries, conforme a tabela 4.

Tabela 4

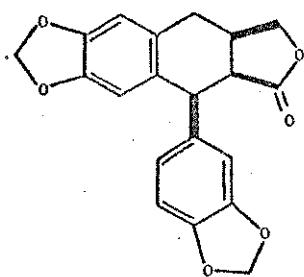
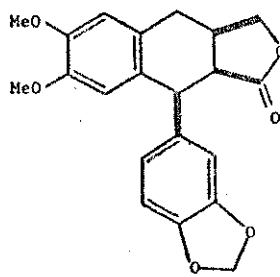
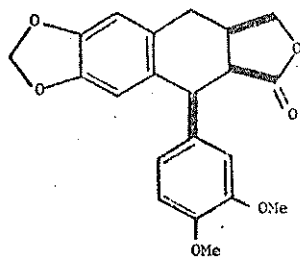
Deslocamentos químicos (ppm) de C-1 em lactonas tetraidronaftalênicas

composto(s)	δ C-1	lactona
<u>4/16</u>	135-136	
<u>48/44</u>	138-139	
<u>6</u>	127,5	
<u>7</u>	131 (estimado)	

(4) R = OH, R' = H (48) R = -OH, R' = H Ar = 3,4,5-trimetoxifenila
 (16) R = H, R' = OH (44) R = R' = H Ar' = 3,4-dimetoxifenila

Evidentemente para uma análise mais abrangente de RMN-¹³C das ciclolignanas 7-aryl,7,8,7',8'-tetraidronaftalênicas, além da apopicropodofilina (10) e da isodesoxipicropodofilina (7), necessitaríamos das lactonas com substituintes 3,4- e

3',4'-metilenodioxi 68 , 3,4-metilenodioxi, 3',4'-dimetoxi 69
e 3,4-dimetoxi, 3',4'-metilenodioxi 70 , além de outras substân-
cias modelos, para maior esclarecimento de alguns dos efeitos ob-
servados.

686970

CAPÍTULO V

CONCLUSÕES

Arilpropiolatos de cinamila podem ser sintetizados a partir de mesilatos de álcoois cinamílicos e sais de ácidos propiônicos. Os deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C da ligação tripla são sensíveis à introdução de substituintes na posição para do grupo arila.

A hidrogenação catalítica de lactonas 7-aril,7',8'-diidronaftalênicas pode fornecer produtos 7-aril,7,8,7',8' e 7-aril-2',3',4',5'-tetraidronaftalênicas. O próton de C-9' sofre proteção, em RMN- ^1H , quando a lactona arildiidronaftalênica é hidrogenada, sugerindo que a lactona tetraidronaftalênica apresente a conformação preferida em solução onde o substituinte arila de C-7 está em posição pseudo-equatorial.

Nas lactonas 7-aril,7',8'-diidronaftalênicas, o sinal do carbono do grupo carbonila (C-9) e do carbono 7 sofrem proteção, em relação ao mesmo sinal das lactonas ariltetraidronaftalênicas, e parece não ocorrer o efeito endocíclico homoalílico de proteção no carbono 7'.

Os deslocamentos químicos do grupo carbonila e de C-1 podem ser utilizados como diagnóstico na distinção de lactona 7-aril-7,8,7',8'-tetraidronaftalênicas onde a relação entre os substituintes dos carbonos 7,8 e 8,8' é cis/trans, trans/cis ou cis/cis.

CAPÍTULO VI

PARTE EXPERIMENTAL

VI.1. Informações gerais

As cromatografias em coluna foram feitas utilizando-se sílica gel 0,05-0,20 ou H Merck A.G. Darmstad, Alemanha. As dimensões das colunas variavam de acordo com a quantidade de adsorvente utilizada.

As cromatografias em camada delgada foram feitas utilizando-se sílica gel G, GF₂₅₄, H, HF₂₅₄ ou PF₂₅₄ Merck A.G. suspensas em água destilada e distribuídas em camadas de 0,25 ou 1 mm sobre placas de vidro de 5x20 cm, 10x20 cm ou 20x20 cm, usando aparelho de Quickfit. Essas cromatografias foram reveladas com lâmpada de Ultra Violeta (254 ou 366nm), cuba saturada de iodo ressublimado ou com revelador de terpenos ou metanol/ácido sulfúrico. A cromatografia radial acelerada por centrifugação foi feita em aparelho Cromatotron modelo 7924 em placas com camadas de sílica gel 60 PF₂₅₄ (7749) Merck A.G., com 1 ou 2 mm de espessura.

Os critérios de pureza adotados foram a verificação de um intervalo máximo de 2°C no ponto de fusão e/ou uma mancha em CCD em vários sistemas de solventes como fase móvel.

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento segundo Kofler, acoplada a um microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische A.G.) e não corrigidos.

Os reagentes e solventes utilizados eram produtos analiticamente puros de diversas marcas que, quando necessário, foram recristalizados ou destilados.

Os espectros de Infravermelho foram obtidos em nujol em um instrumento Perkin Elmer modelo 337 ou num Perkin Elmer modelo 399-B, utilizando-se como referência a absorção em 1601cm^{-1} de um filme de poliestireno.

Os espectros de RMN- ^1H foram obtidos em um instrumento Varian modelo T-60, à temperatura ambiente ou em um instrumento Varian XL-100. Os solventes utilizados foram tetracloreto de carbono ou clorofórmio deuterado, utilizando-se como referência interna o tetrametilsilano. Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades δ (ppm) e as constantes de acoplamento em Hz.

Os espectros de RMN- ^{13}C foram obtidos em solução de clorofórmio ou clorofórmio/metanol num instrumento Varian XL-100, operando a 25,2 MHz, acoplado a um computador Varian de transformada de Fourier 620/L. A ressonância de ^{13}C do clorofórmio foi usada com referência interna, 77,2 ppm. As concentrações das amostras variaram de 0,3 mmoles a 1,2 mmoles.

Os espectros de massa foram obtidos em um aparelho Varian MAT 311-A.

As reações de hidrogenação a temperatura ambiente foram realizadas em hidrogenador Parr modelo 3911, e a temperaturas elevadas em reator Parr modelo 4563 com controlador de temperatura Parr modelo 4831.

VI.2. Compostos de partida e intermediários envolvidos na síntese das lactonas arildiidro- e ariltetraidronaftalênicas

Ácido cinâmico (17)

O ácido cinâmico (Carlo Erba) foi recristalizado em CCl_4 e apresentou ponto de fusão $135,5 - 136,5^\circ\text{C}$ e espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ idêntico ao da literatura /50/.

Cinamato de etila (20)

Em um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo e funil de adição com equilíbrio de pressão foram refluxados ácido cinâmico 17 (29,6g, 0,2 moles) com 140ml de etanol e 4ml de H_2SO_4 concentrado, por 4 horas. O excesso de etanol foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com NaHCO_3 e depois com água, secado sob Na_2SO_4 , filtrado e o solvente evaporado sendo obtidos 29g (82%) de 20 como um óleo incolor. IV (E- 1a) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 3010, 1705 e 1645cm^{-1} ; $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E- 1b) δ 1,30 (3H, t, $-\text{CH}_3$), 4,18 (2H, q, $-\text{CH}_2-$), 6,18 (1H, d, $J = 16\text{ Hz}$, Ar-CH=CH-), 7,25 - 7,55 (5H, m, Ar), 7,68 (1H, d, $J = 16\text{ Hz}$, Ar-CH=CH-).

α,β -Dibromocinamato de etila (21)

Em balão de duas bocas, imerso em banho de gelo, equipado com condensador de refluxo e funil de adição com equilíbrio de pressão, foi colocado o éster 20 (15,0g, 0,085 moles) dissolvido em 10ml de CCl_4 anidro e sobre ele adicionado Br_2 (4,4ml, 0,088 moles) durante aproximadamente 30 minutos. Após ter sido deixada sob agitação durante 1h30min a temperatura ambiente, a mistura foi transferida para um becker e o solvente evaporado em capela.

O resíduo cristalino obtido foi lavado com hexano formando 22,9g (80%) do éster 21. IV (E-2a) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 1720 e 1270 cm^{-1} ; RMN- ^1H (E-2b) δ 1,38 (3H, t, $-\text{CH}_3$), 4,32 (2H, q, $-\text{CH}_2-$), 4,75 (1H, d, $J=11\text{Hz}$, Ar-CHBr-CHBr-), 5,32 (1H, d, $J=11\text{Hz}$, Ar-CHBr-CHBr-), 7,32 (5H, s, Ar-).

Ácido fenilpropiólico (19)

O éster dibromado 21 (22,7g, 0,067moles), 100ml de etanol e KOH (17,3g) foram refluxados por 6 horas. Após resfriamento o excesso de etanol foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em água, neutralizado e extraído com porções de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram extraídas com solução saturada de NaHCO_3 . A fase aquosa foi então acidificada com H_2SO_4 20% gelado deixada por uma noite na geladeira e o material sólido obtido filtrado em buchner e secado sob pressão reduzida, fornecendo 3,94g (40%) do ácido 19, p.f. 135-137°C [lit. /51/ 135-137°C]; IV (E-3a) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 3300-2500, 2200 e 1680 cm^{-1} ; RMN- ^1H (E-3b) δ 7,3-7,8 (5H, m, Ar-), 10,15 (1H, s, $-\text{COOH}$).

Fenilpropiolato de sódio (19a)

Ácido fenilpropiólico 19 e NaHCO_3 em quantidades equimolares foram suspensos, sob agitação magnética, em metanol até cessar a evolução de CO_2 . O excesso de metanol foi evaporado e o resíduo secado sob vácuo obtendo-se rendimento quantitativo.

Álcool cinamílico (18)

O álcool 18 (Carlo Erba) foi recristalizado a baixa temperatura em éter etílico/éter de petróleo 30-60°C, obtendo-se cris

tais com p. f. 33-35°C, [lit. /31-33°C]. RMN-¹H (E-4a) δ 2,78 (1H, s, -OH), 4,18 (2H, d, J=5Hz, -CH₂-), 5,9-6,7 (2H, m, -CH=CH-), 7,1-7,45 (5H, m, Ar-).

Fenilpropiolato de Cinamila (11)

a) Em balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo e funil de adição foi adicionado o ácido 19 (300 mg, 0,0034 moles), após frio, foi adicionado SOCl₂ (0,407g, 0,25ml, 0,0034 moles) e a mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente até total dissolução do sólido. O excesso de SOCl₂ foi retirado sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido na menor quantidade de benzeno e o solvente novamente evaporado à pressão reduzida. Ao sólido resultante foi adicionado o álcool 18 (0,545 g, 0,0041 moles) e a mistura reacional ficou sob agitação 1h 30min à temperatura ambiente quando retirado o solvente obteve-se 210 mg (25%) do éster 11 na forma bruta. RMN-¹H (E-4b) δ 4,82 (2H, d, J=6Hz, -CH₂-), 6,0- 6,8 (2H, m, -CH=CH-), 7,15 - 7,60 (10H, m, 2x Ar-), RMN-¹³C (E-20) : δ tabela 2.

b) Em balão de duas bocas, equipado com funil de adição com equilíbrio de pressão e com tubo de cloreto de cálcio, foi adicionado o álcool 18 (6,47g, 0,048 moles), o sal 19a (8,9g, 0,53 moles) e colidina (7 ml, 6,43 g, 0,048 moles). Sobre a mistura resfriada em banho de gelo foi adicionado MsCl (4,1 ml, 6,08g, 0,053 moles) gota a gota, e quando a adição foi completada, o banho de gelo foi retirado e a mistura deixada sob agitação por 1h 30min , após este tempo foi acrescentado água gelada e extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi extraída com uma solução saturada de Cu(NO₃)₂, lavada com água, secada sob Na₂SO₄ e filtrada rapidamente em uma colu

na composta de alúmina e sílica, sendo obtidos 3,4g (27%) do éster 11 bruto, cujos dados espectroscópicos estavam de acordo com os citados anteriormente.

Lactona do ácido 7-fenil, 8'-hidroximetileno, 7',8'-diidro, 8-naftóico (8)

O éster bruto 11 (2g, 0,0076 moles) foi refluxado por 8h em 100 ml de DMF anidro. A mistura reacional fria foi dissolvida em 300 ml de água e extraída com 3 porções de 50 ml de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 5 porções de água de 100 ml cada e a fase orgânica secada sobre Na_2SO_4 . A evaporação do solvente e a recristalização do resíduo em CH_2Cl_2 / MeOH forneceu 0,5g 25% da lactona 8. P.f. 196-198 °C [lit. /21/ 194,5-195,5°C], IV (E-5a) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 1750 e 1640 cm^{-1} ; M^+ 262; RMN- ^1H (E-5b) δ 2,75 - 3,85 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 4,05 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$, $9'\beta$), 4,70 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$, H $9'\alpha$), 6,95-7,60 (9H, m, Ar-); RMN- ^{13}C (E-24) δ tabela 2.

Lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,2',3',4',5'-tetraidro,8-naftóico (23)

À lactona 8 (300mg, 0,0012 moles) dissolvida em 100ml de AcOH foi adicionado 200mg de Pd-C 10% e deixada sob agitação a 85°C por 2 horas com pressão de H₂ de 20 psi (1,2 atm). O produto foi recuperado da mesma maneira descrita para o composto seguinte e recristalizado em MeOH sendo obtidas 240mg (80,2%) de 23. P.f. 93-95°C; IV (E- 7a) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 1765cm⁻¹; M⁺ 264; RMN-¹H (E- 7b) δ 1,50-1,92 (4H, m, H-3' e H-4'), 2,30-2,70 (2H, m, H-2') 2,80-3,10 (2H, m, H-5'), 5,2 (2H, s, -CH₂-O-), 7,00-7,55 (6H, m, Ar-), RMN-¹³C (E- 32): δ tabela 2.

Lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7,8,7',8'-tetraidro,8-naftóico (5)

À lactona 8 (180mg, 0,00069 moles) dissolvida em 20ml de AcOH foram adicionados 200mg de Pd-C 10% e a mistura foi deixada sob agitação por 13 h a uma pressão de 50 lib/pol² (~ 3 atm) de H₂. Após este período a mistura foi filtrada sob celite, sendo a adicionados 100ml de água ao filtrado e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaHCO₃ e novamente com água, secadas sob Na₂SO₄, o solvente foi evaporado e o resíduo cristalizado em MeOH fornecendo 140mg (77,3%) de 5 puro. P.f. 157-159°C; IV (E- 6a) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 1765cm⁻¹; M⁺ 264; RMN-¹H (E- 6b) δ 2,8-3,5 (5H, m), 4,25-4,5 (1H,

m), 4,6 (1H, d, $J = 5$ Hz, H-7), 7,0-7,3 (9H, m, Ar-); RMN- ^{13}C (E- 29): δ tabela 2.

3-Metoxi,4-hidroxibenzaldeído (Vanilina) (25)

Vanilina (25) (Produtos Químicos Labor Ltda,) foi recristalizada em CHCl_3 /Hexano. P.f. $79-80^\circ\text{C}$; [lit. /52/ $81-83^\circ\text{C}$]: RMN- ^1H (E- 8a) δ 4,0 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6,45 (1H, s, $-\text{OH}$), 6,90-7,50 (3H, m, Ar-), 9,80 (1H, s, $-\text{COH}$).

3,4-Dimetoxibenzaldeído (Veratraldeído) (25a)

Um balão de três bocas contendo vanilina (16 g, 0,11 moles) foi equipado com dois funis de adição com equilíbrio de pressão e condensador de refluxo. Por um dos funis foi adicionado $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ (12,8 ml, 16,8g, 0,13 moles) e pelo outro KOH (8,6 g, 0,15 moles) dissolvido em 13 ml de água, sobre vanilina recentemente fundida. A mistura reacional refluxou espontaneamente mantendo cor castanho-avermelhada. O aparecimento de coloração esverdeada, indicando pH ácido, foi corrigido com o aumento da velocidade de adição da base. Ao final da adição a mistura tornou-se turva e separou-se em duas fases, que foram deixadas em repouso por uma noite. O resíduo formado foi filtrado em funil de buchner e lavado com água gelada obtendo-se 15,7g (89,6%) de 25a. P.f. $43-44^\circ\text{C}$ [lit. /54/ $42-45^\circ\text{C}$]; RMN- ^1H (E- 8b) δ 3,95 (6H, s, 2x $-\text{OCH}_3$), 6,82 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-5), 7,24 (1H, s, H-2 CHCl_3), 7,32 (1H, d, $J = 6$ Hz, H-6), 10,30 (1H, s, $-\text{COH}$).

Ácido 3,4-dimetoxicinâmico (24)

Ácido malônico (13,7g, 0,13 moles), 17 ml de piridina e

0,86 ml de piperidina resfriados em banho de gelo foram juntados ao aldeído 25a (14 g, 0,084 moles) colocado em balão com condensador de refluxo e resfriado em banho de gelo. Após a adição o banho de gelo foi retirado e a mistura de reação foi aquecida a 100°C por 3 horas, ao fim deste tempo foi deixado esfriar e o resíduo resultante foi dissolvido com uma solução de NaHCO₃ e aquecido durante 5 min com 200 mg de carvão ativo. A filtração e posterior neutralização originou um resíduo sólido que foi recristalizado em CCl₄ fornecendo 13,2 g (75%) de 24. P.f. 183-183,5°C [lit. /55/ 181-183°C]; RMN-¹H (E-13a) δ 4,0 (6H, s, 2x -OCH₃), 6,35 (1H, d, J = 16 Hz, Ar-CH=CH-), 6,85 (1H, d, J = 8 Hz, H-5), 7,08 (1H, s, H-2), 7,18 (1H, d, J = 10 Hz, H-6), 7,72 (1H, d, J = 16 Hz, Ar-CH=CH-).

3,4-Dimetoxicinamato de etila (28)

A esterificação do ácido 24 (5g, 0,024 moles) com 100ml de etanol e 3 ml de H₂SO₄, foi feita utilizando o mesmo procedimento de obtenção do éster 20, fornecendo 4,9g (86%) do éster 28 puro. P.f. 55-57°C na recristalização com CCl₄/éter de petróleo. IV (E-9a) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 1695 e 1635cm⁻¹; RMN-¹H (E-9b) δ 1,3 (3H, t, -CH₃), 3,90 (6H, s, 2x-OCH₃), 4,20 (2H, q, -CH₂-), 6,18 (1H, d, J = 16 Hz, Ar-CH=CH-), 6,85-7,1 (3H, m, Ar-), 7,50 (1H, d, J = 16 Hz, Ar-CH=CH-).

Álcool 3,4-dimetoxicinamílico (26)

A uma suspensão de LiAlH₄ (0,25 g, 0,0066 moles) foi adicionado o éster 28 (1,0 g, 0,0042 moles) dissolvido em 20ml de éter etílico. Após 1h 30 min de agitação adicional, o excesso de

LiAlH_4 foi destruído inicialmente com éter etílico comercial e depois com água, as fases foram separadas e a fase orgânica seca da sob Na_2SO_4 . Após a filtração o solvente foi evaporado e o resíduo purificado em coluna de sílica H ($\phi_i = 2\text{cm}$, $h = 5\text{cm}$), sob pressão de N_2 e eluída com hexano/ActoEt 30%, fornecendo 560 mg (68%) do álcool 26 puro. P.f. $74-76^\circ\text{C}$; RMN- ^1H (E-11a) δ 3,85 (6H, s, 2x-OCH₃); 4,15 (2H, d, $J = 5\text{ Hz}$, -CH₂-), 6,05-6,35 (2H, m, -CH=CH-), 6,65-6,85 (3H, m, Ar-).

α,β -Dibromo,3,4-dimetoxicinamato de etila (29)

A adição de bromo (3,9 g, 0,025 moles) ao éster 28 (4,1g, 0,017 moles) pelo mesmo procedimento de obtenção do éster 20, forneceu o composto 29 5,6 g (82%). RMN- ^1H (E-10a) δ 1,38 (3H, t, -CH₃); 3,80 (6H, s, 2x -OCH₃), 4,30 (2H, q, -CH₂-), 4,78 (1H, d, $J = 12\text{ Hz}$, Ar-CHBr-CHBr-), 5,78 (1H, d, $J = 12\text{ Hz}$, Ar-CHBr-CHBr-), 6,90-6,95 (3H, 2x s, Ar-).

Ácido 3,4-Dimetoxifenilpropiólico (27)

A deidrobromação e hidrólise do éster 29 (5,6g, 2,24 moles) com KOH (16,25 g, 0,3 moles) em 100 ml de etanol foi feita utilizando o mesmo procedimento de obtenção do ácido 19, fornecendo 2,24 g (40%) do ácido 27. P.f. $155-157^\circ\text{C}$. RMN- ^1H (E-10b) δ 3,85 e 3,90 (6H, 2x s, 2x -OCH₃), 7,18 (3H, s, Ar-).

3,4-Dimetoxifenilpropiolato de sódio (27a)

O sal 27a foi obtido usando-se o mesmo procedimento utilizado na obtenção do sal 19a.

3,4-Dimetoxifenilpropiolato de 3,4-dimetoxycinamila (30)

A adição de MsCl (1,33 g, 0,012 moles) sobre o álcool 26 (1,7 g, 0,009 moles) e o sal 73 (2,2 g, 0,0096 moles) em presença de colidina (1,2 g, 0,0099 moles) pelo mesmo procedimento de obtenção do éster 11 forneceu o composto 30, 910 mg (27,6%).

$\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-11b) δ 3,90 (6H, s, 2x $-\text{OCH}_3$), 4,90 (2H, d, $J = 6$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 6,20-6,60 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 6,70-7,10 (3H, m, Ar-),

$\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (E-21): δ tabela 1.

7,8-Deidrodimetil-retrodendrina (9)

A ciclização do éster 30 (910 mg, 0,0024 moles) em 100 ml de DMF forneceu a lactona 9, 240 mg (27%) pelo mesmo procedimento de obtenção da lactona 11. P.f. 228-229°C; IV (E-12a) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 1740 cm^{-1} ; $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-12b) δ 2,60-4,92 (aprox. 5H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 3,98 (12H, sl, 4x $-\text{OCH}_3$), 6,42-7,30 (5H, m, Ar-), $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (E-35) δ tabela.2.

Isodimetil-retrodendrina (6)

A lactona 30 (200mg, 0,052 moles) dissolvida em 150ml de AcOH foi agitada em Reator Parr com 270 mg de Pd-C 10% por 2 horas à temperatura de 85°C sob pressão de 1,2 atm (20psi). Após este período a mistura foi deixada em repouso até atingir a temperatura ambiente, filtrada, dissolvida em 500ml de água e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 e com água, secada sob MgSO_4 , filtrada, e o solvente evaporado. O produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel eluída com hexano/diclorometano 1:1, obtendo-se 180 mg (90%) da lactona 6 na forma de um material esponjoso. M^+ 384; IV (E-19c) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 1760 cm^{-1} ; $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-13b) δ 2,6-3,6 (4H, m) 3,80 (6H, 2x $-\text{OMe}$), 3,82 (3H, $-\text{OMe}$), 3,90 (3H, $-\text{OMe}$), 3,90 (3H, $-\text{OMe}$), 4,35-4,65 (2H, m), 6,70-6,90 (5H, Ar-); $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (E-36) δ tabela 2.

Ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico (39)

A adição de $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ (67 ml, 88,5g, 0,7 moles) e NaOH (80g, 2 moles) em 500 ml de água, sobre o ácido 3,4,5-triidroxi-benzóico (Ácido gálico) (50g, 0,29 moles) forneceu o composto 39 55,7 g (89,4), P.f. $167-168^\circ\text{C}$, [lit. /56/ $168-171^\circ\text{C}$], pelo mesmo procedimento de obtenção do veratraldeído (25a) .

Álcool 3,4,5-trimetoxibenzílico (40)

O ácido 39 (48g, 0,23 moles) dissolvido em 300 ml de THF, foi adicionado sobre uma suspensão resfriada de LiAlH_4 (11,5g , 0,23 moles) em 200 ml de THF em um balão de duas bocas e equipado com condensador e um tubo de CaCl_2 . Após a adição, a mistura foi refluxada por 5 horas e, após resfriamento, o excesso de LiAlH_4 foi destruído com éter comercial e depois com água, as fa-ses foram separadas e a fase aquosa extraída com mais duas por-ções de 100 ml de THF. As fases orgânicas foram combinadas, seca-das sob Na_2SO_4 e o solvente evaporado para se obter 34 g (76%) de um óleo amarelo claro cujos dados espectroscópicos estavam de a-cordo com os da literatura.

3,4,5-trimetoxibenzaldeído (41)

Em um balão com uma suspensão de clorocromato de piridina (CCP) /31/ (65,3 g, 0,3 moles) em 200 ml de benzeno, foi adicionado o álcool 40 (20g, 0,10 moles) dissolvido em 50 ml de C_6H_6 seco. A solução foi agitada por duas horas e quando o solvente foi evaporado restou um resíduo de cor marrom que foi extraído com hexano quente obtendo-se 12,3 g (62,1%) do aldeído 41 . P.f. $73-74^\circ\text{C}$ [lit. /57/ $73-75^\circ\text{C}$]; RMN- ^1H (E-14a) δ 3,88 (3H, s, $-\text{OCH}_3$)

3,92 (6H, s, 2x -OCH₃), 7,02 (2H, s, Ar-), 9,72 (1H, s, -COH).

Ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico (42)

O acoplamento do ácido malônico (8,0 g, 0,056 moles) ao benzaldeído 41 (8,2g, 0,042 moles) pelo mesmo procedimento de obtenção do ácido 24, forneceu o ácido 42, 7,7g (77,3%). P.f. 128-129°C na recristalização com CCl₄ [lit. /58/ 126-128°C]; RMN-¹H (E-14b) δ 3,95 (9H, s, 3x -OCH₃), 6,38 (1H, d, J = 15 Hz, Ar-CH=CH-), 6,80 (2H, s, Ar), 7,72 (1H, d, J = 15 Hz, Ar-CH=CH-).

3,4,5-Trimetoxicinamato de metila (42a)

A esterificação do ácido 42 (5g, 0,02 moles) com 100ml de metanol e 3 ml de H₂SO₄ pelo mesmo procedimento de obtenção dos ésteres 20 e 28 forneceu o éster 42a, 4,7 g (84%), p.f. 69-70°C; RMN-¹H (E-15a) δ 3,85 (3H, s, -COOCH₃), 3,90 (9H, s, 3x -OCH₃), 6,35 (1H, d, J = 16 Hz, Ar-CH=CH-), 6,75 (2H, s, Ar-), 7,60 (1H, d, J = 16 Hz, Ar-CH=CH-).

α,β-Dibromo,3,4,5-trimetoxicinamato de metila (43)

A adição de bromo (7,0 g, 0,044 moles) ao éster 42a (10 g, 0,038 moles) pelo mesmo procedimento de obtenção dos ésteres 21 e 29, forneceu o éster 43, 13,4 g, (84%). RMN-¹H (E-15b) δ 3,90 (9H, s, 3x -OCH₃), 5,02 (1H, d, J = 14 Hz, Ar-CHBr-CHBr-), 5,90 (1H, d, J = 12 Hz, Ar-CHBr-CHBr-), 6,75 (2H, s, Ar-).

Ácido 3,4,5-trimetoxifenilpropiólico (35)

A deidrobromação e hidrólise do éster 43 (13,7 g, 0,032 moles) com KOH (6,4 g, 0,12 moles) em 40 ml de etanol foi feita

utilizando o mesmo procedimento de obtenção dos ácidos 19 e 27 fornecendo 3,4 g (45%) do ácido 35. P.f. 135-137°C; RMN-¹H (E-16a) 3,89 - 3,91 (9H, 2x s, 3x -OCH₃), 6,82 (2H, s, Ar-).

3,4,5-Trimetoxifenilpropiolato de sódio (35a)

O sal 35a foi obtido usando-se o mesmo procedimento utilizado na obtenção dos sais 19a e 27a.

3,4-Metilenodioxycinamato de metila (37)

O ácido 3,4-metilenodioxycinâmico (Aldrich Chemical Co.) (10 g, 0,052 moles) em 65 ml de MeOH e 2 ml de H₂SO₄ foi refluxado por 6 horas. Ao final deste período o excesso de MeOH foi evaporado sob vácuo e o resíduo resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com NaHCO₃ e depois com água, secado sob Na₂SO₄, filtrado e o solvente evaporado resultando em 9,28 g (86,5%) de 37, p. f. 55,0-57,5°C após recristalização com CCl₄/éter de petróleo. RMN-¹H (E-16b) δ 3,75 (3H, s, -COOCH₃), 5,95 (2H, s, -O-CH₂-O-), 6,18 (1H, d, J = 15 Hz, Ar-CH=CH-), 6,55-7,05 (3H, m, Ar-), 7,55 (1H, d, J = 15 Hz, Ar-CH=CH-).

Álcool 3,4-metilenodioxycinâmico (34)

A redução do éster 37 (4,5 g, 0,022 moles) com LiAlH₄ (1,2 g, 0,031 moles) em 30 ml de éter etílico, foi feita utilizando-se o mesmo procedimento de obtenção do álcool 26, fornecendo 3,35 g (86%) do álcool 34. P.f. 78-79,5°C. RMN-¹H (E-17a) 2,98 (1H, sl, -OH), 4,25 (2H, d, J = 5 Hz, -CH₂-), 5,92 (2H, s, -O-CH₂-O-), 6,08-6,50 (2H, m, -CH=CH-), 6,60-6,95 (3H, m, Ar-).

3,4,5-Trimetoxifenilpropiolato de 3,4-metilenodioxicina -
mila (33)

A adição de MsCl (1,04 g, 0,009 moles) sobre o álcool 34 (1,62 g, 0,009 moles) e o sal 35a (2,44 g, 0,009 moles) em presença de colidina (1,1 g, 0,009 moles) pelo mesmo procedimento utilizado na obtenção dos ésteres 11 e 30, forneceu o éster 33, 1,4g (39%). $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-17b) δ 3,90 (6H, s, 2x $-\text{OCH}_3$), 3,92 (3H, s, $-\text{OMe}$), 4,90 (2H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 5,98 (2H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 6,15-6,60 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 6,80-6,98 (5H, m, Ar-), $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (E-23): δ tabela 1.

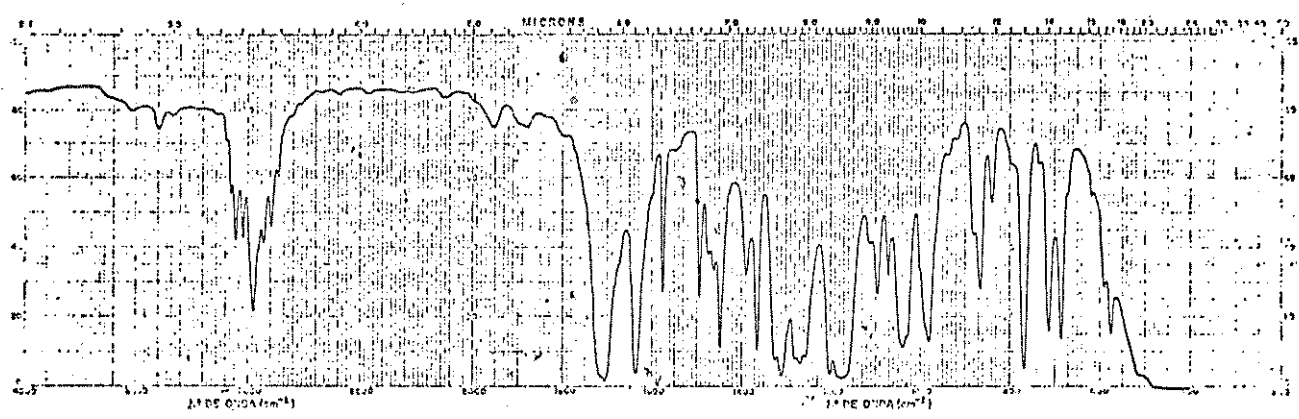
δ -Apopicropodofilina (10)

A ciclização do éster 33 (3,67 g, 0,009 moles) em 100 ml de DMF, pelo mesmo procedimento utilizado na obtenção das lactonas 8 e 9 forneceu a lactona 10, 0,086g (23,4%), como um material esponjoso. IV (E-18a) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 1750 e 1650cm^{-1} ; $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-18b) δ 2,60-4,85 (aprox. 5H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 3,85 (9H, s, 3x $-\text{OCH}_3$), 5,95 (2H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 6,40 - 6,80 (4H, m, Ar-); $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (E-38.): δ tabela 2.

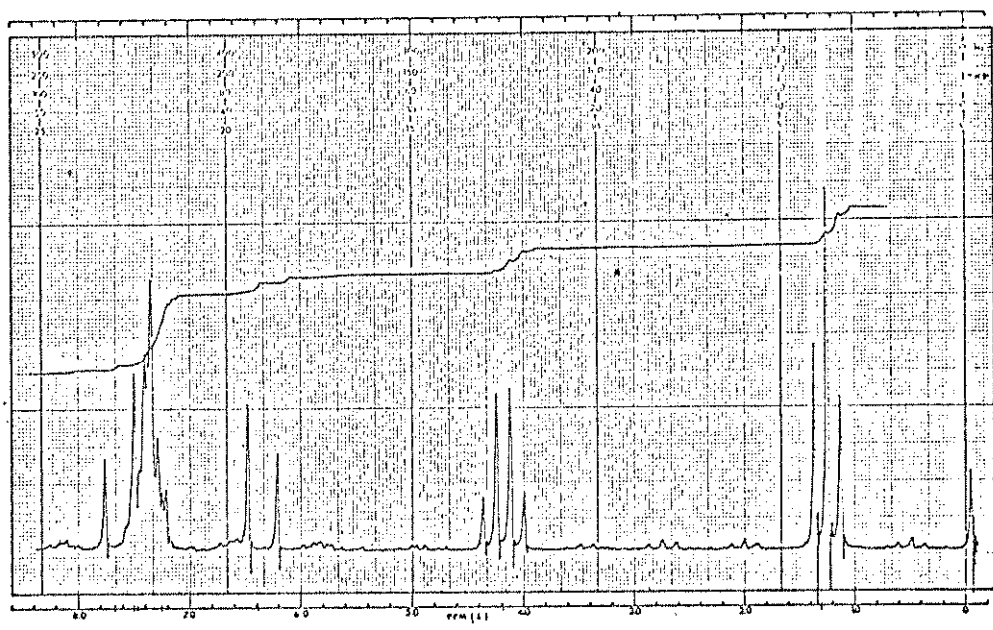
Isodesoxipicropodofilina (7)

A lactona 10 (0,4g, 0,001 mol) dissolvida em 50ml de AcOH foi agitada num reator Parr com 400 mg de $\text{Pd-C } 10\%$ por duas horas a 85°C sob pressão de 1,2 atm (20 psi). A recuperação do material foi feita da mesma maneira que na lactona 6, sendo obtidos 100 mg que foram purificadas em CCDP, fornecendo 35 mg (9%) de 7 como um material esponjoso que apresentava uma única mancha em CCD, e não foi cristalizado. IV (E-19d) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 1760cm^{-1} ; $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-19b) δ 2,5-3,5 ($\sim 5\text{H}$, m) 3,7-3,9 (9H, 3x $-\text{OCH}_3$), 4,30-4,55 (1H, m), 4,85-5,05 (1H, m), 5,90 (2H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 5,35, 5,75 (4H, m, Ar-), 7,24 (CHCl_3).

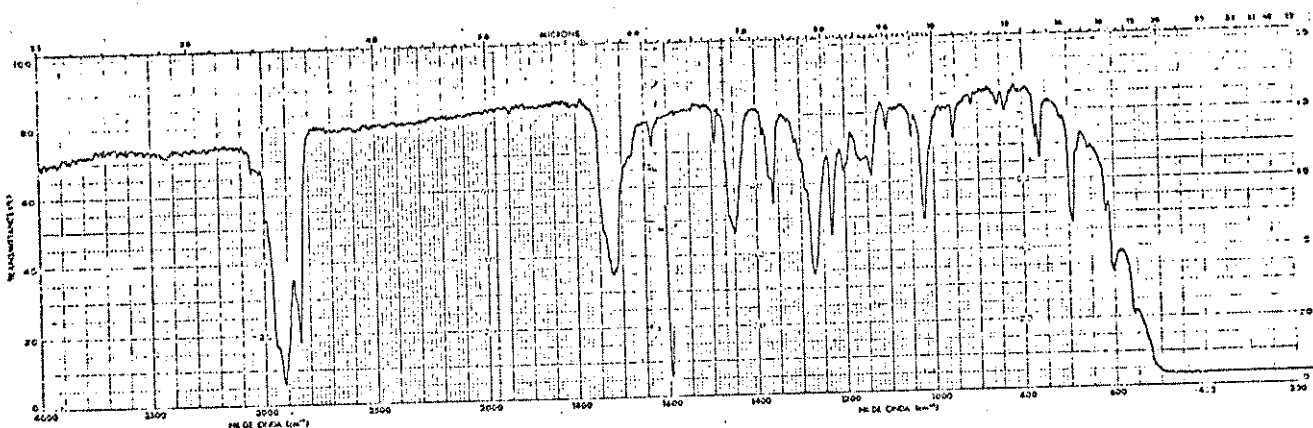
CAPÍTULO VII. ESPECTROS



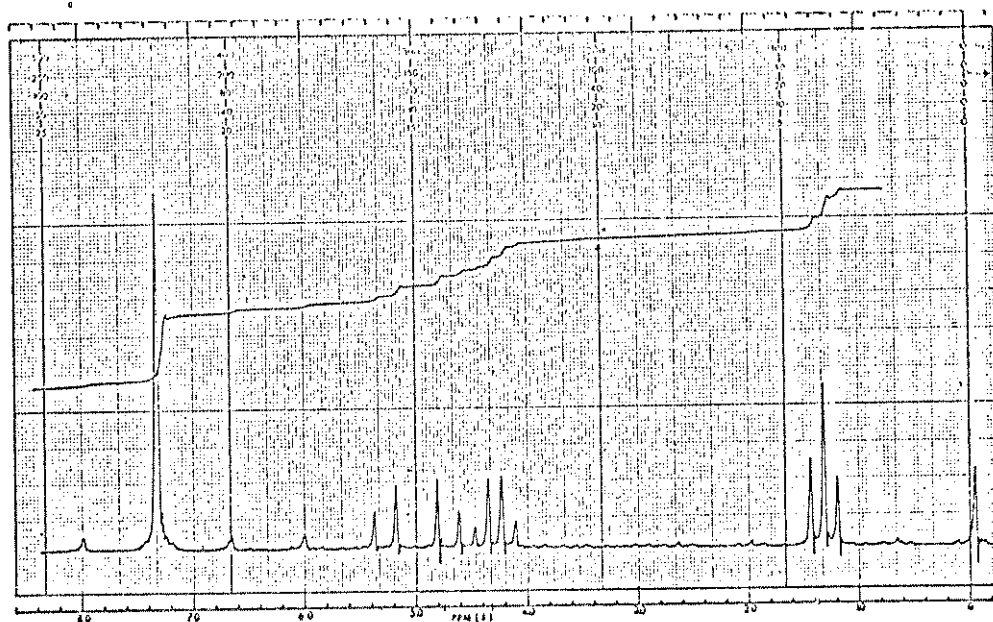
E-1a - IV (Nujol): Cinamato de etila (20)



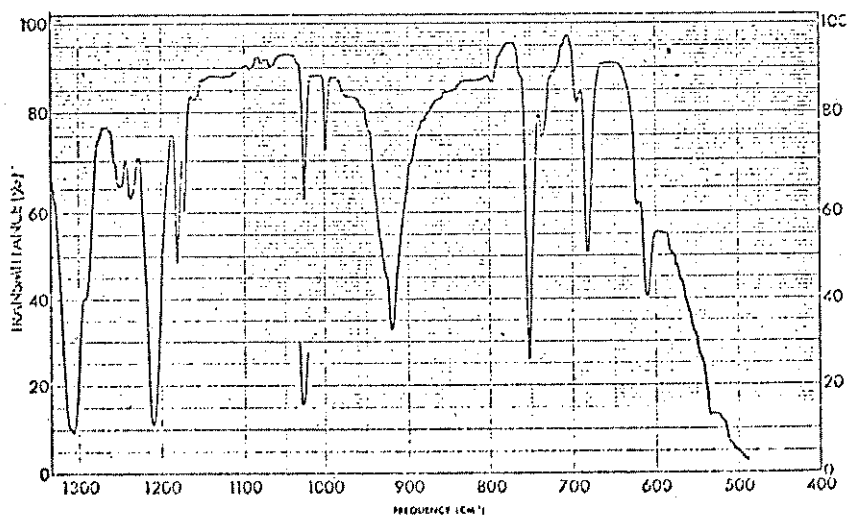
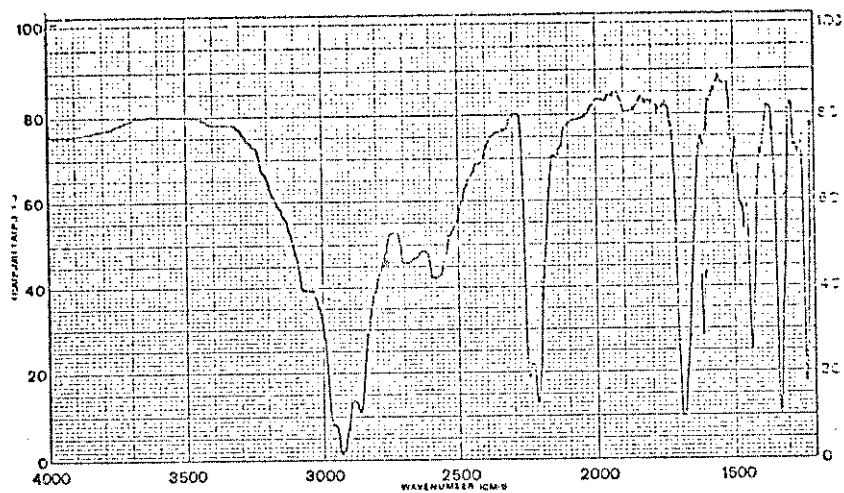
E-1b - RMN-¹H: Cinamato de etila (20)



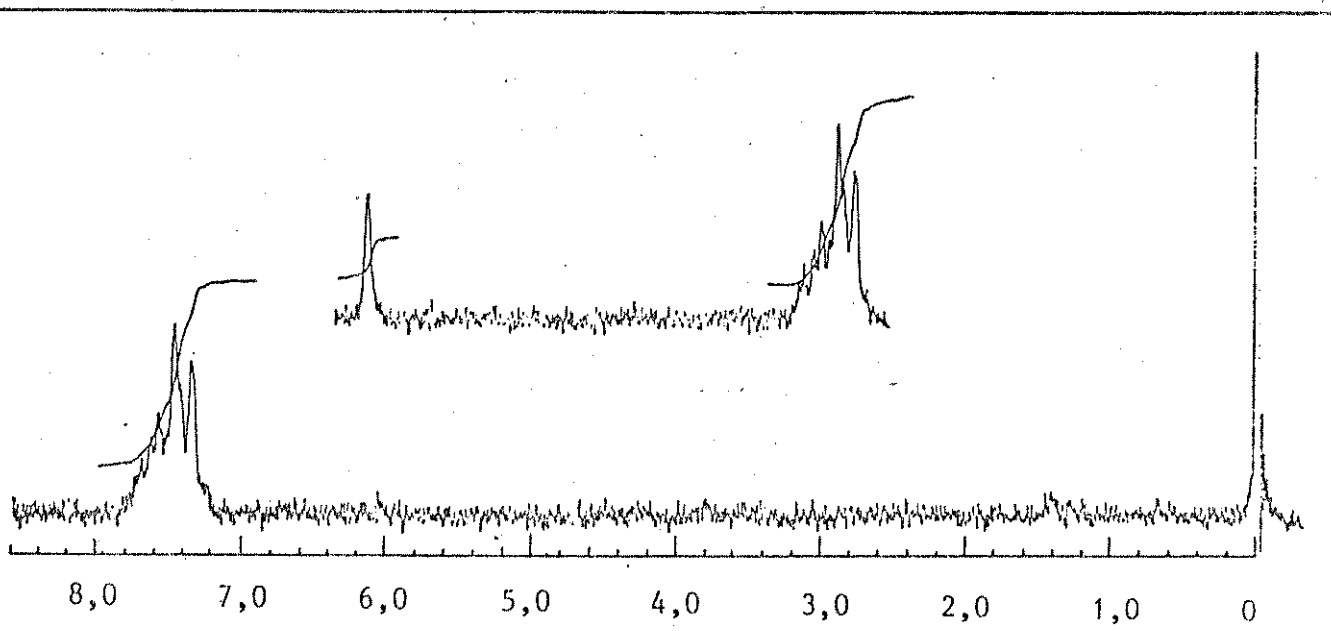
E-2a- IV (Nujol): α,β -Dibromocinamato de etila (21)



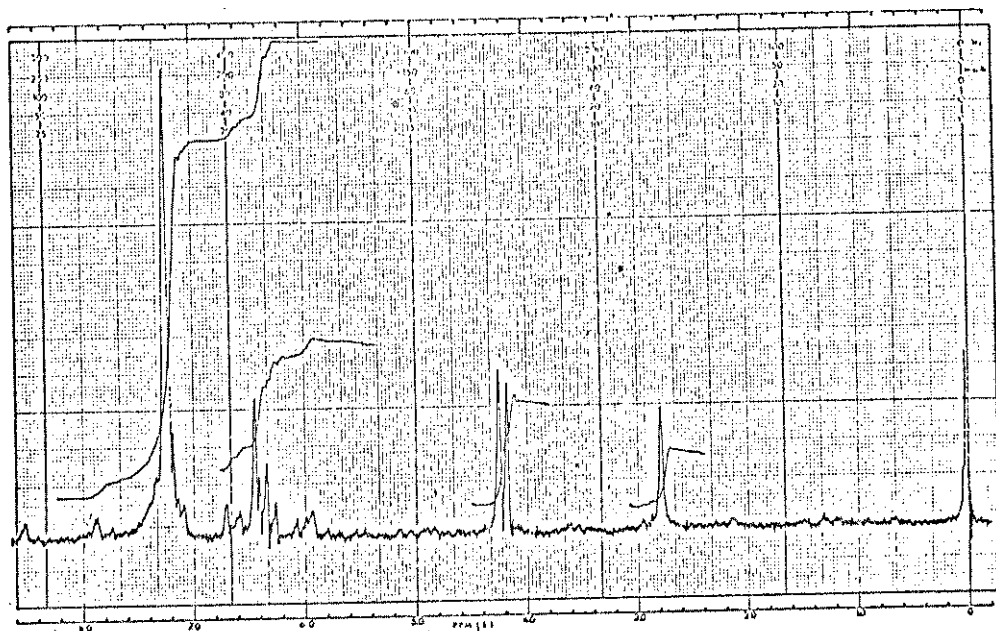
E-2b - RMN- ^1H : α,β -Dibromocinamato de etila (21)



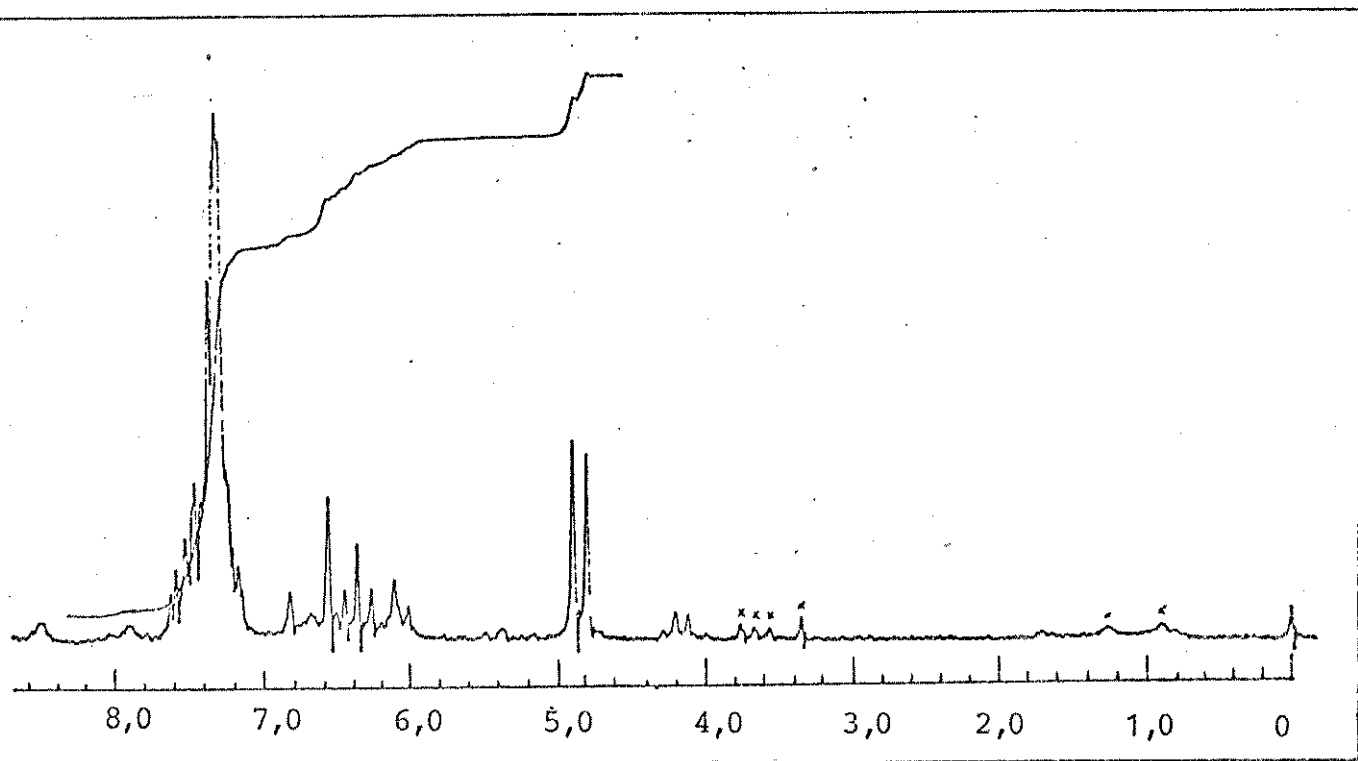
E-3a, - IV (Nujol): Ácido fenilpropíolico (19)



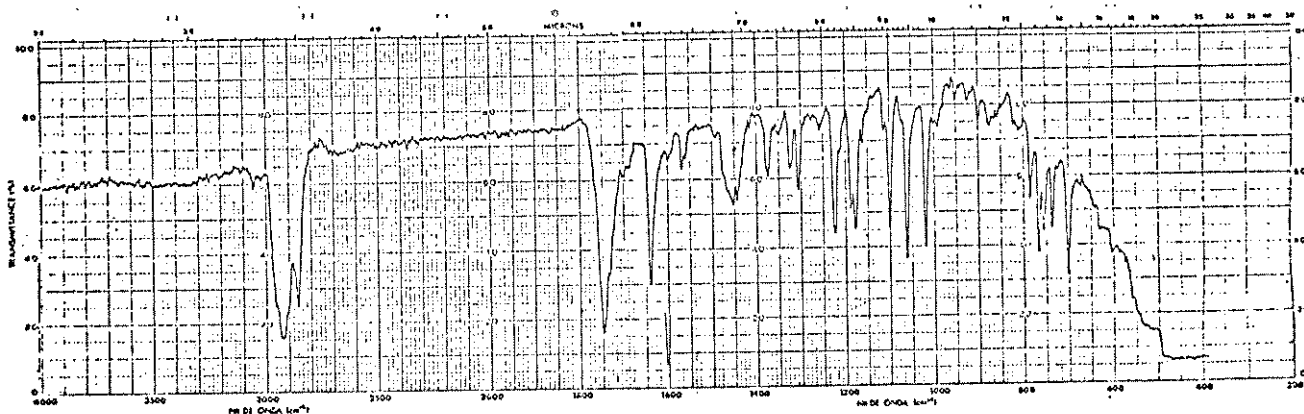
E-3b - RMN-¹H: Ácido fenilpropíolico (19)



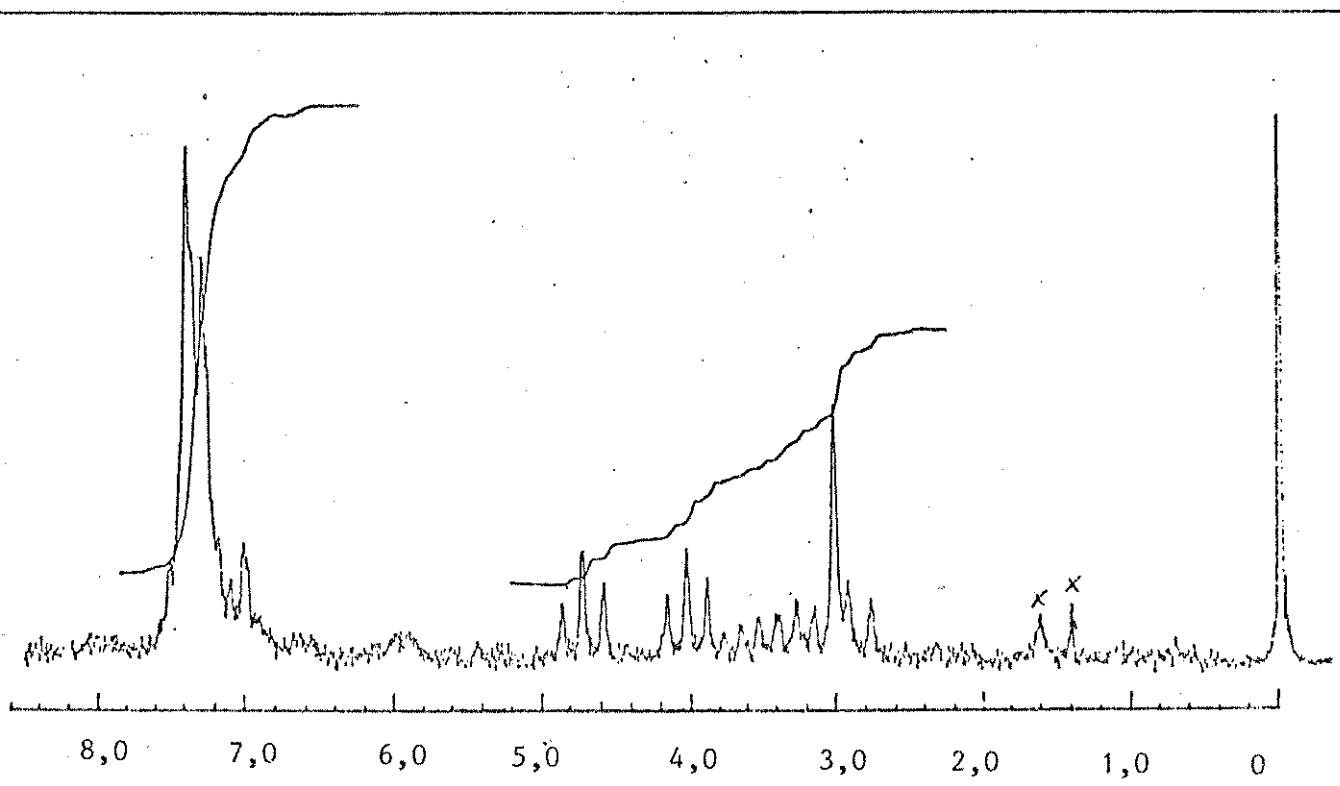
E-4a - RMN- ^1H : Álcool cinamílico (18)



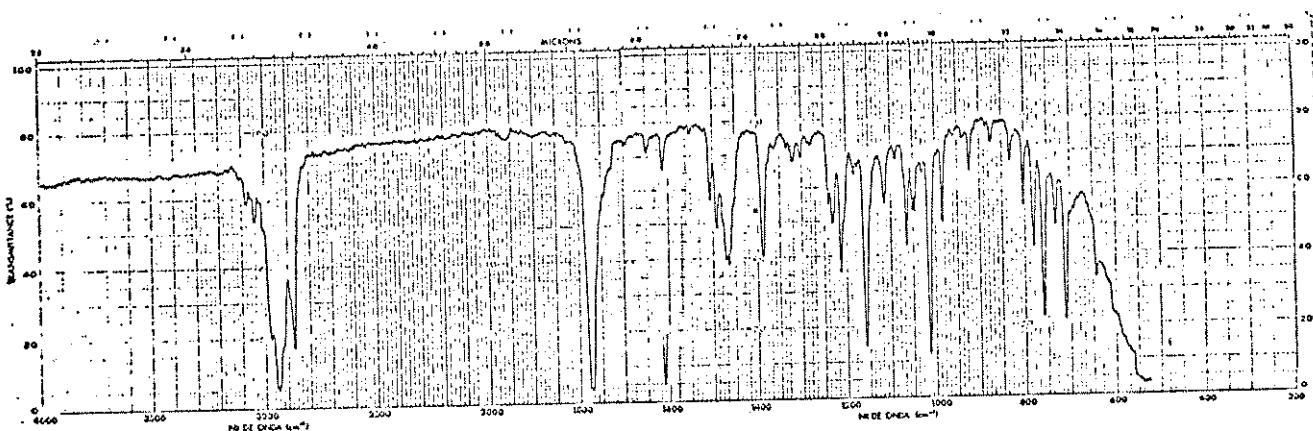
E-4b - RMN- ^1H : Fenilpropiolato de cinamila (11)



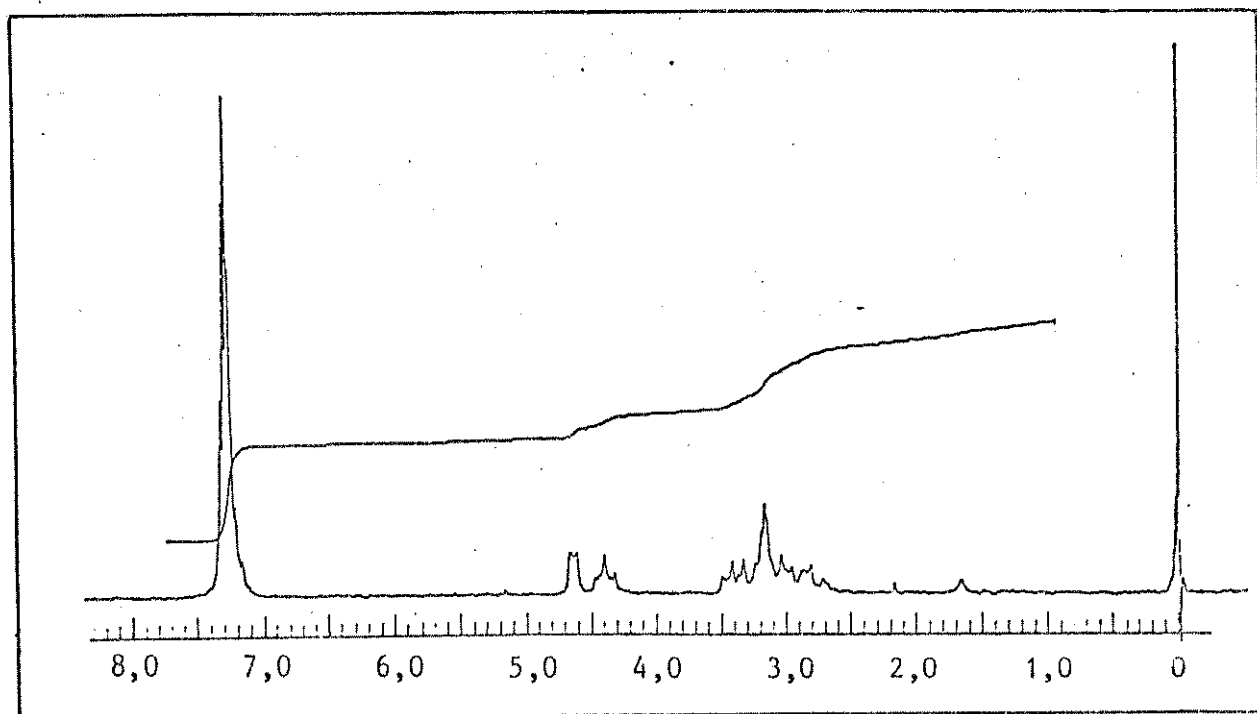
E-5a - IV (Nujol): Lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7',8'-diidro,8-naftóico (8)



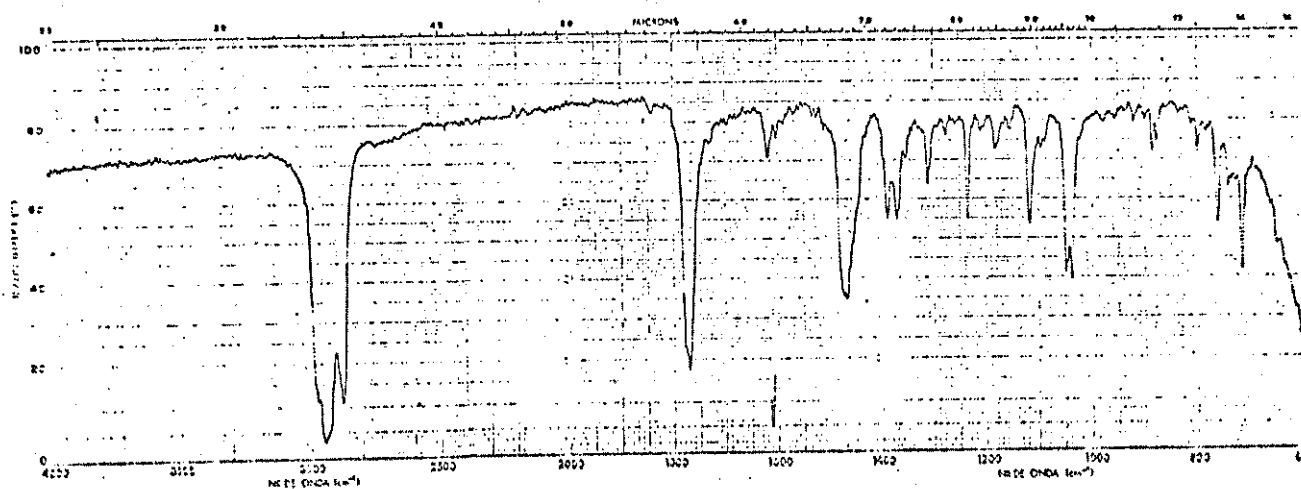
E-5b - RMN-¹H: Lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7',8'-diidro,8-naftóico (8)



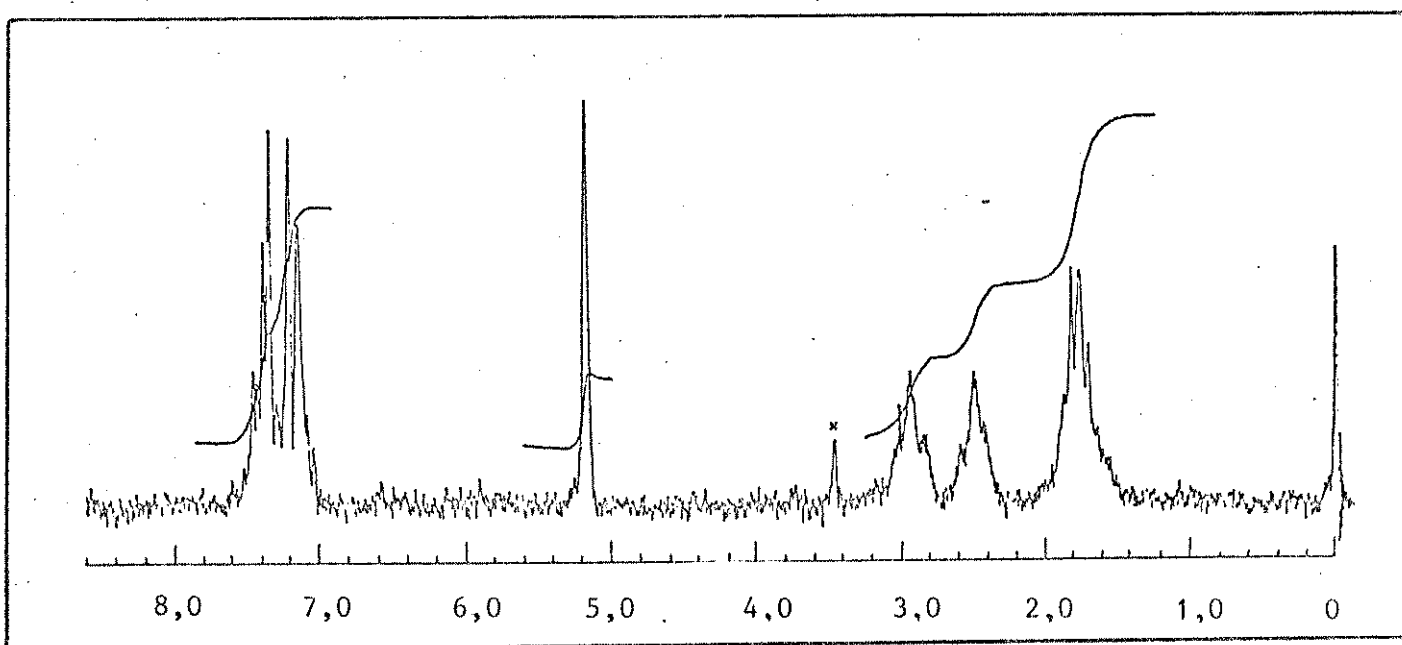
E-6a - IV (Nujol): Lactona do ácido 7-fenil, 8'-hidroximetileno, 7,8,7',8'-tetraidro, 8-naftóico (5)



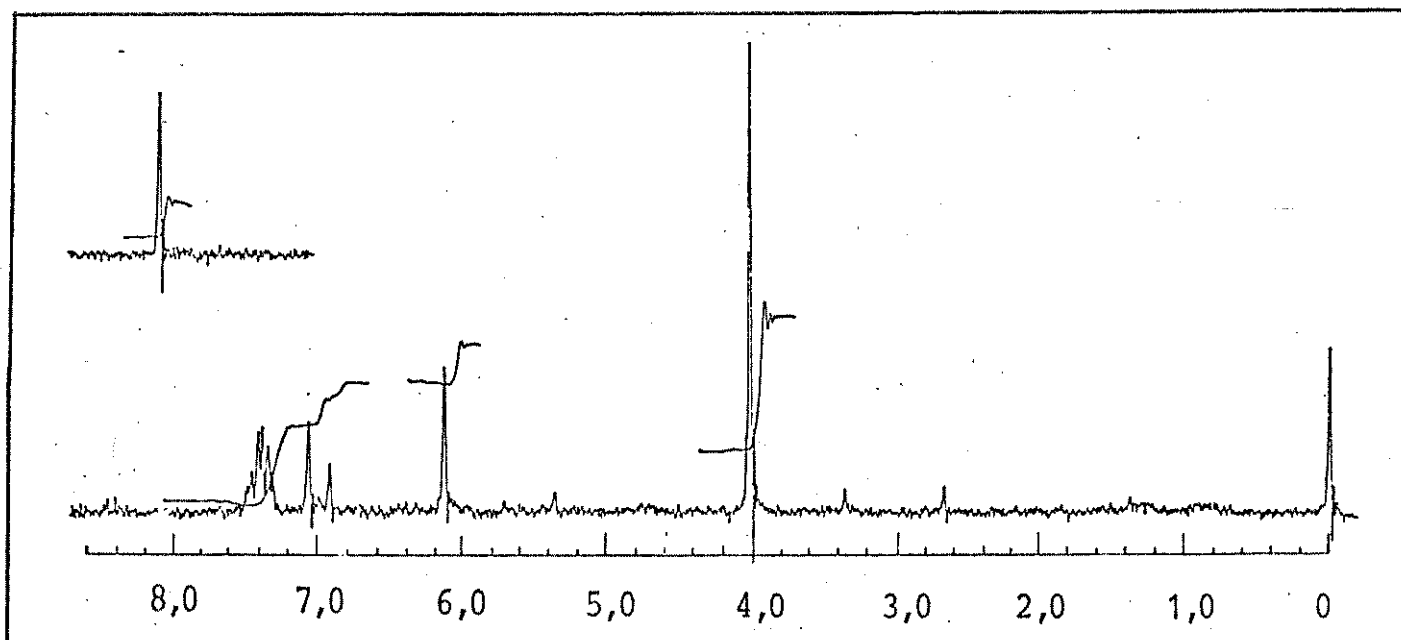
E-6b - RMN-¹H (100MHz): Lactona do ácido 7-fenil, 8'-hidroximetileno, 7,8,7',8'-tetraidro, 8-naftóico (5)



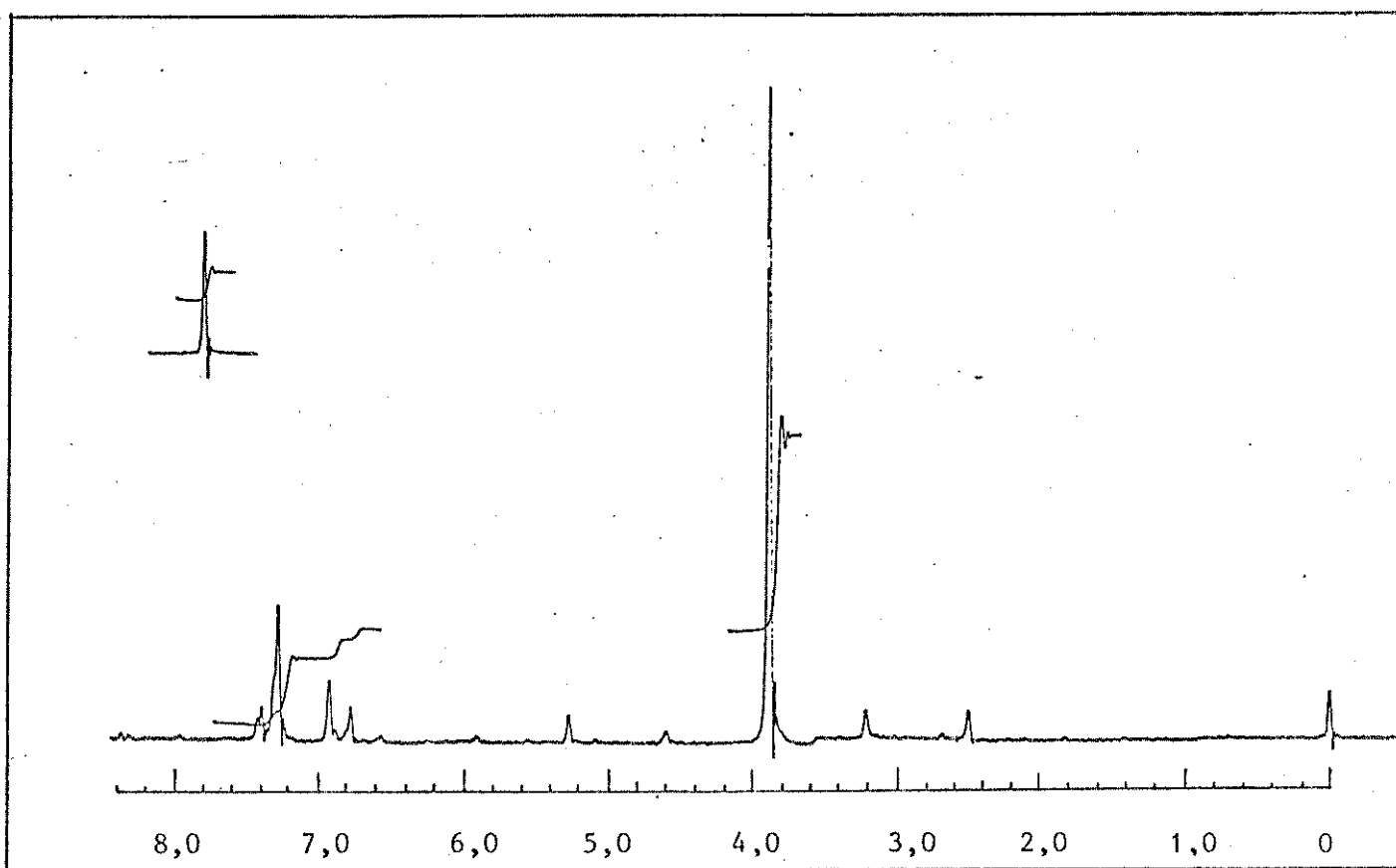
E-7a - IV (Nujol): Lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,2',3',4',5'-tetraidro,8-naftóico (23)



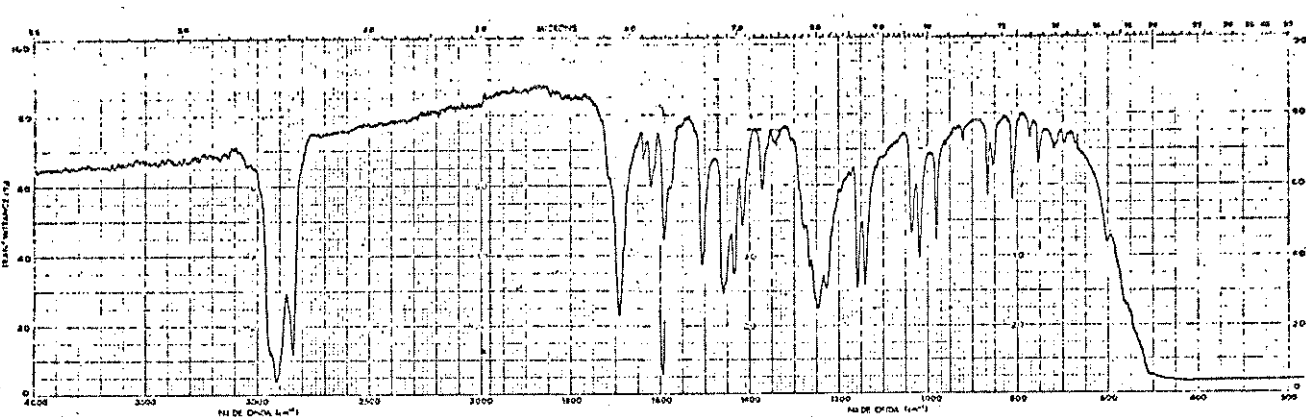
E-7b - RMN-¹H: Lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,2',3',4',5',-tetraidro,8-naftóico (23)



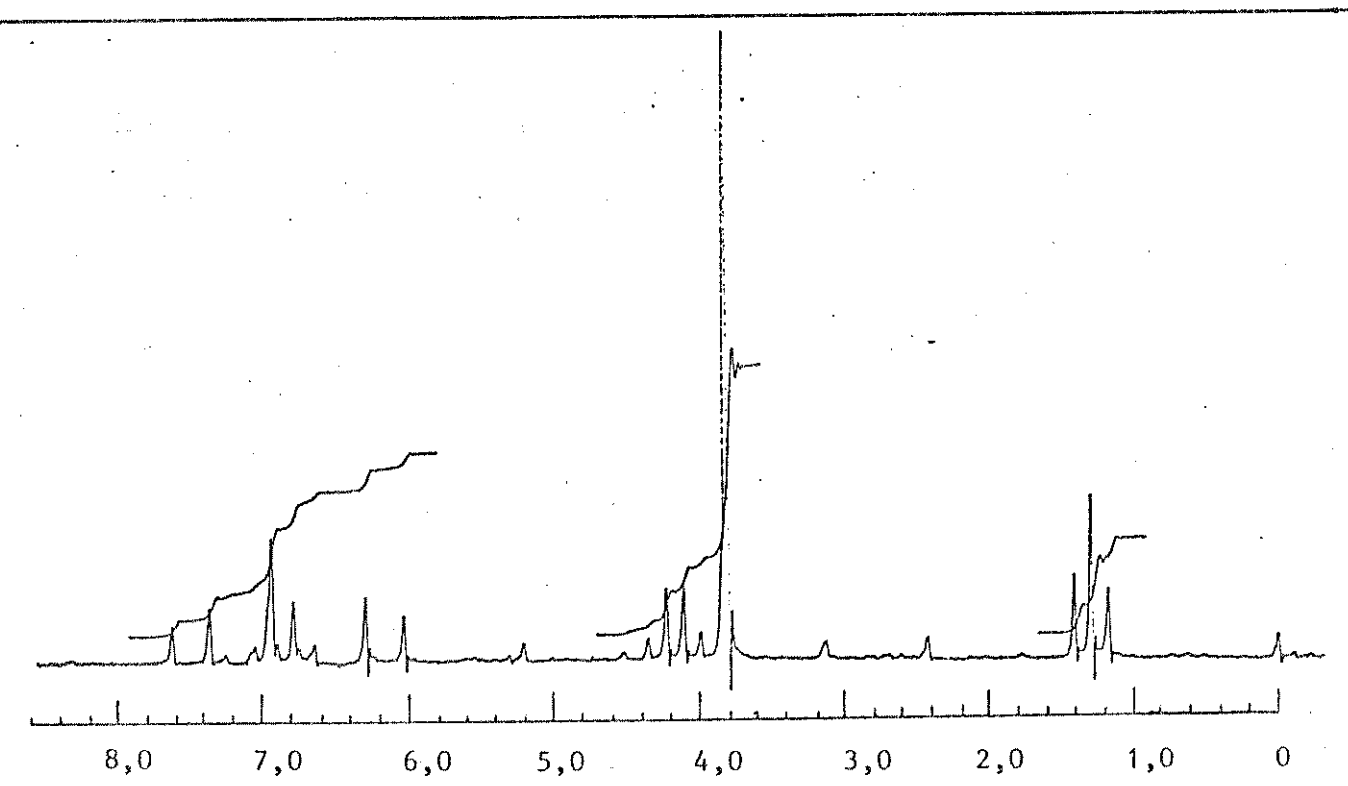
E-8a - RMN- ^1H : Vanilina (25)



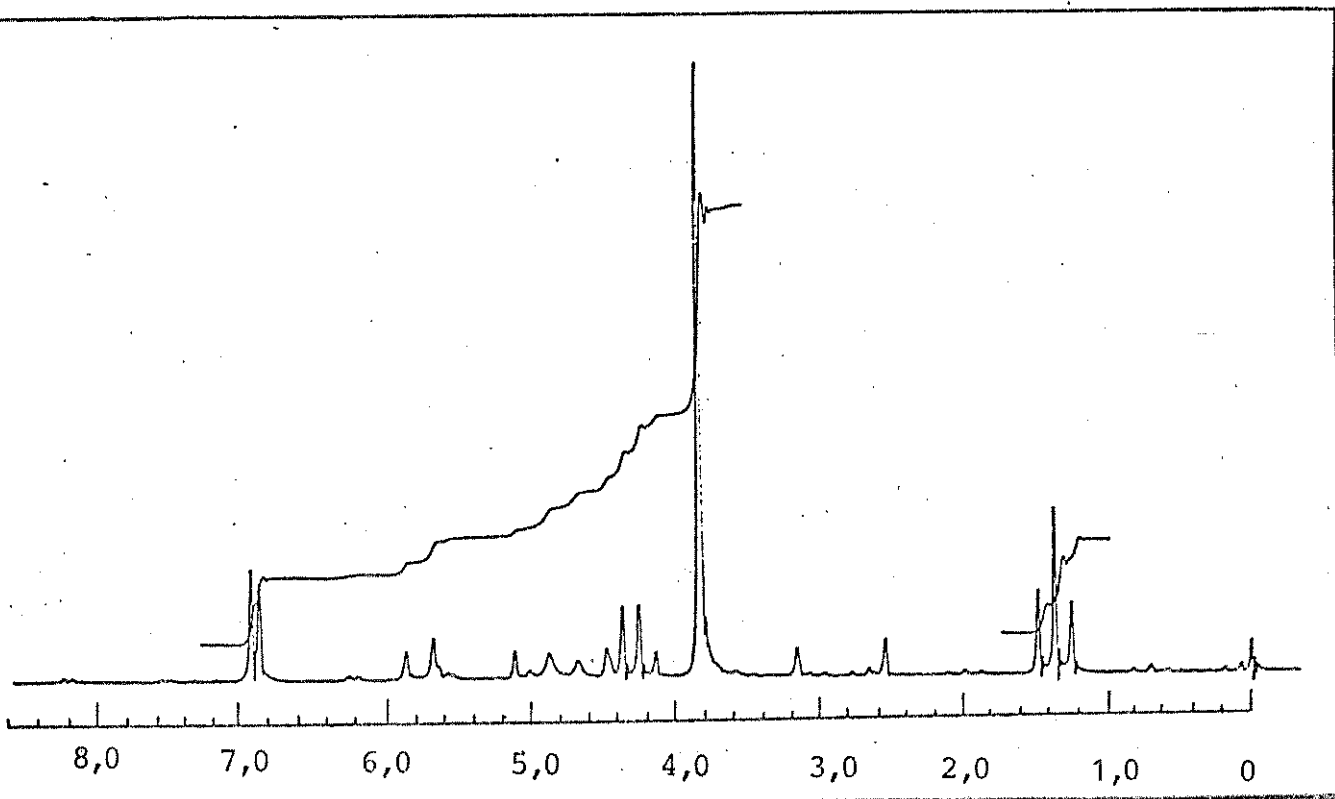
E-8b - RMN- ^1H : Veratraldeído (25a)



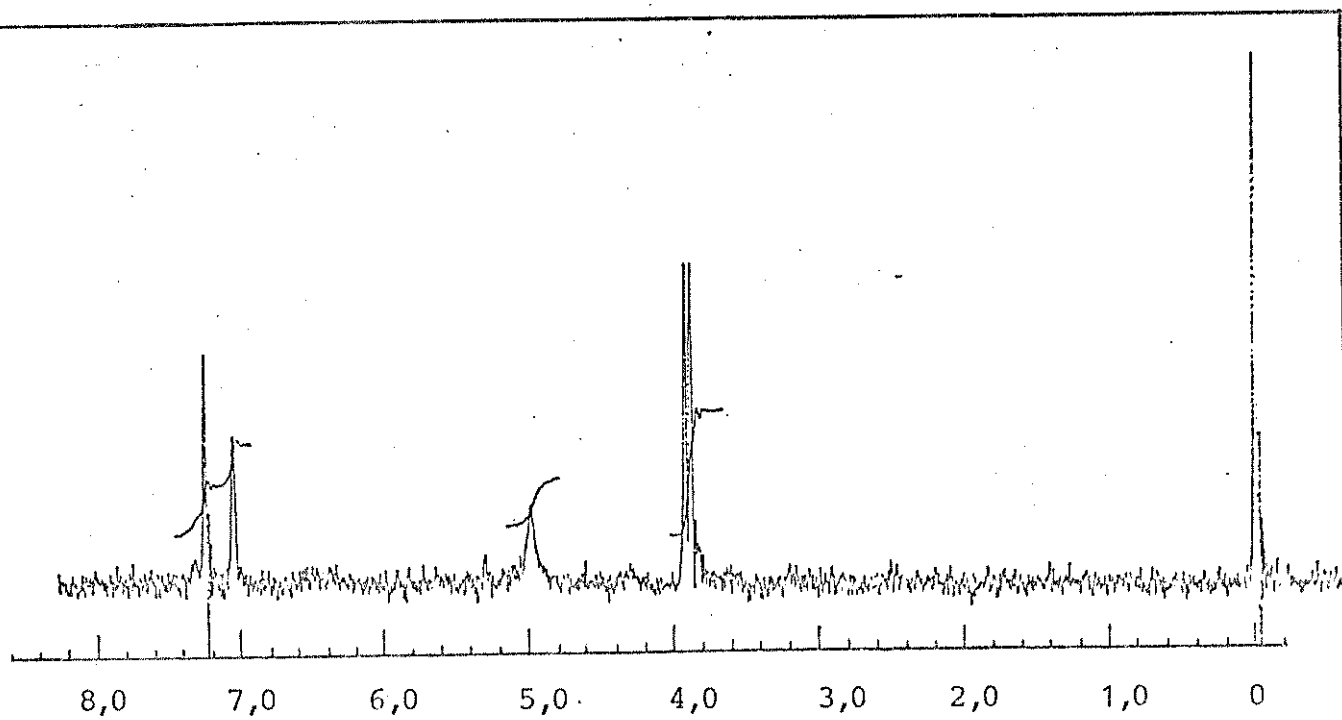
E-9a - IV (Nujol): - 3,4-Dimetoxicinamato de etila (28)



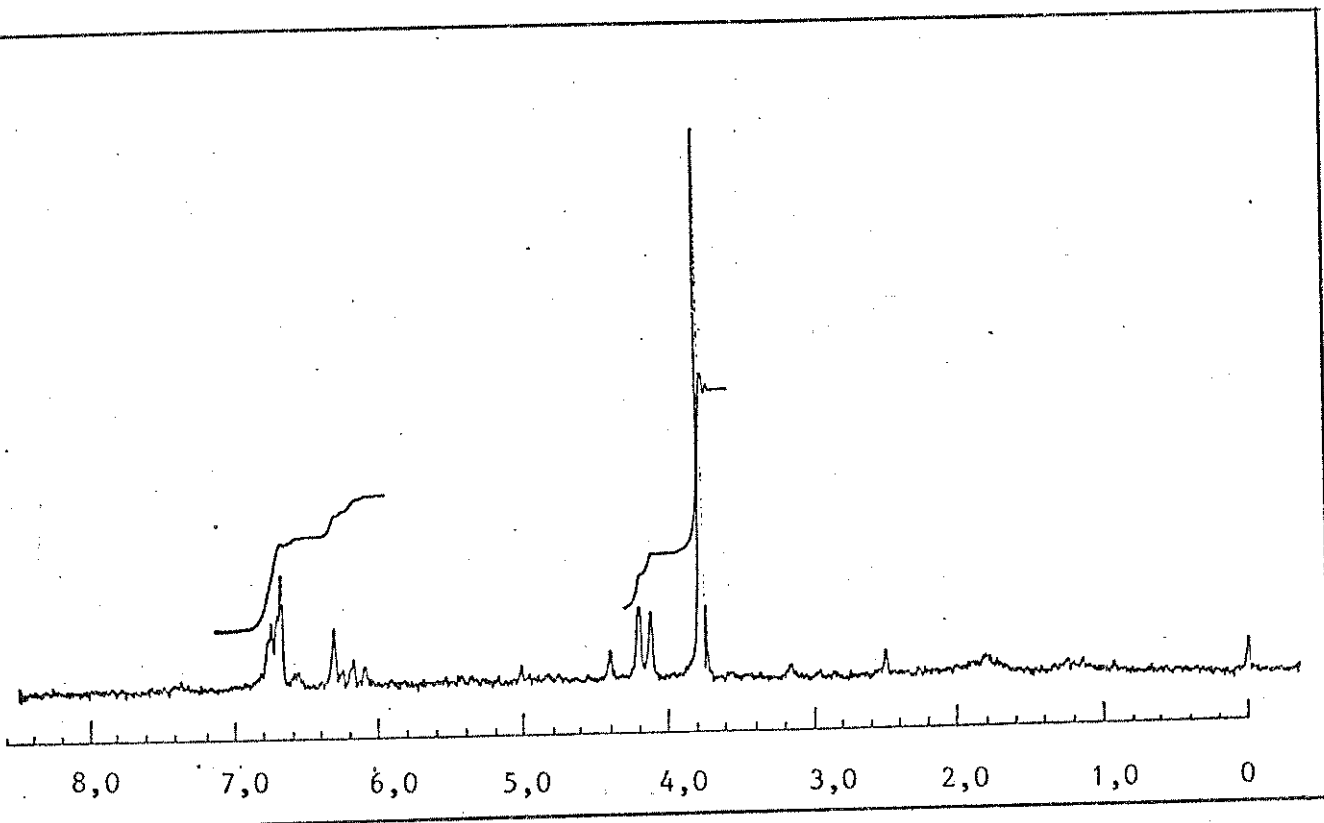
E-9b - RMN-¹H: 3,4-Dimetoxicinamato de etila (28)



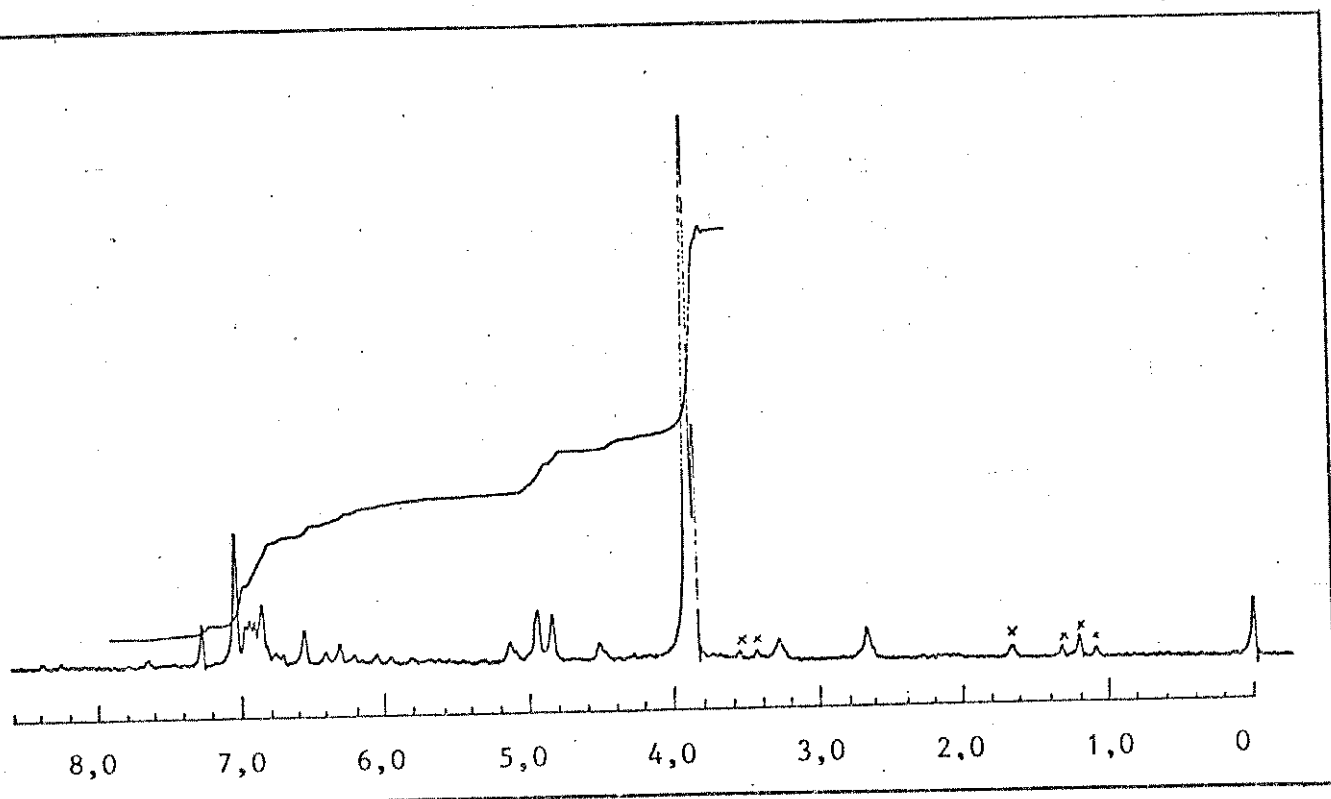
E-10a - RMN- ^1H : α,β -Dibromo,3,4-dimetoxicinamato de etila (29)



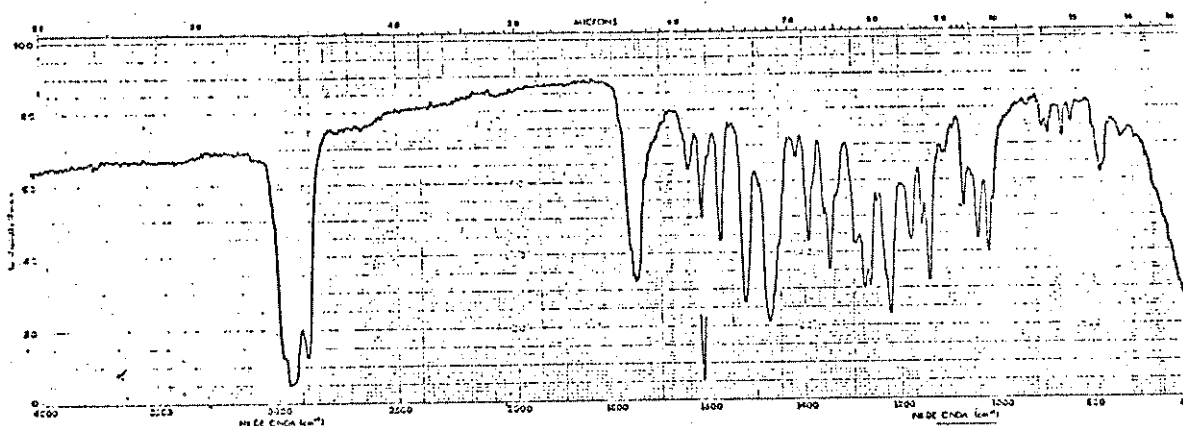
E-10b - RMN- ^1H : Ácido 3,4-dimetoxifenilpropiólico (27)



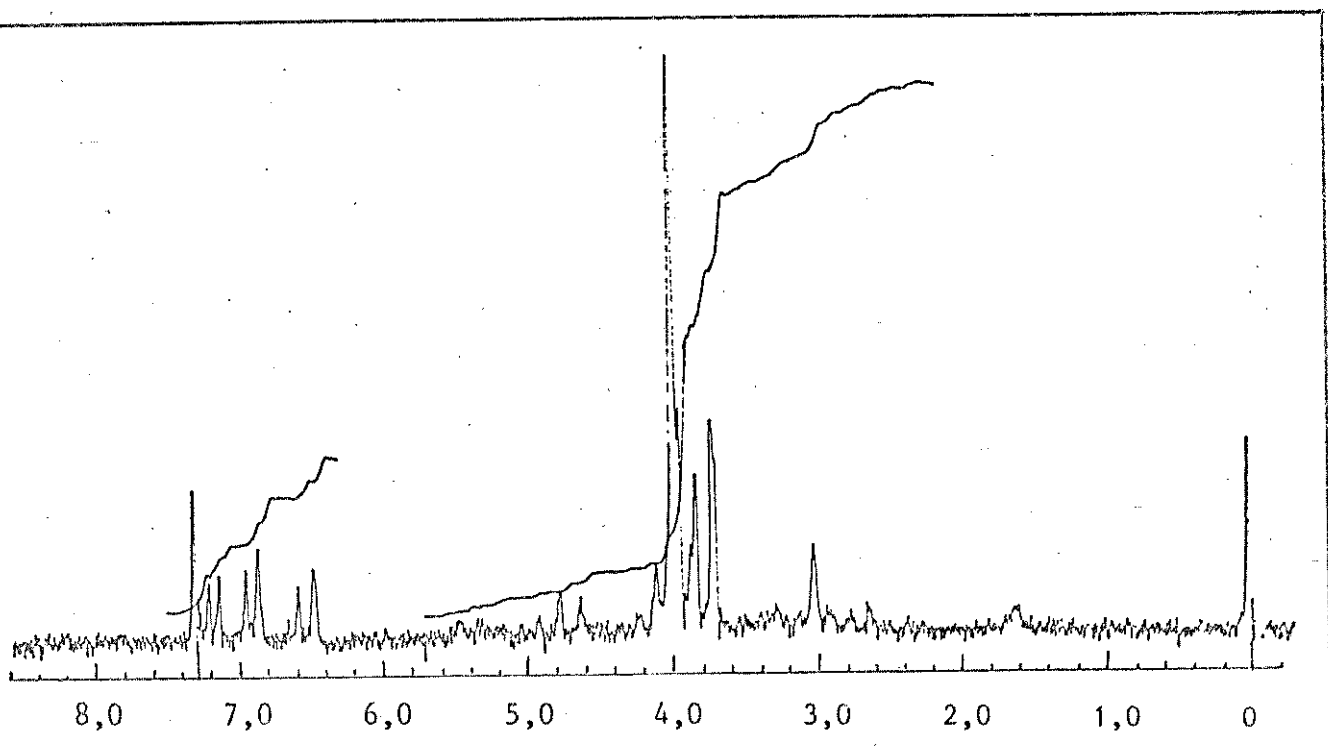
E-11a - RMN- ^1H : Álcool 3,4-dimetoxicinamílico (26)



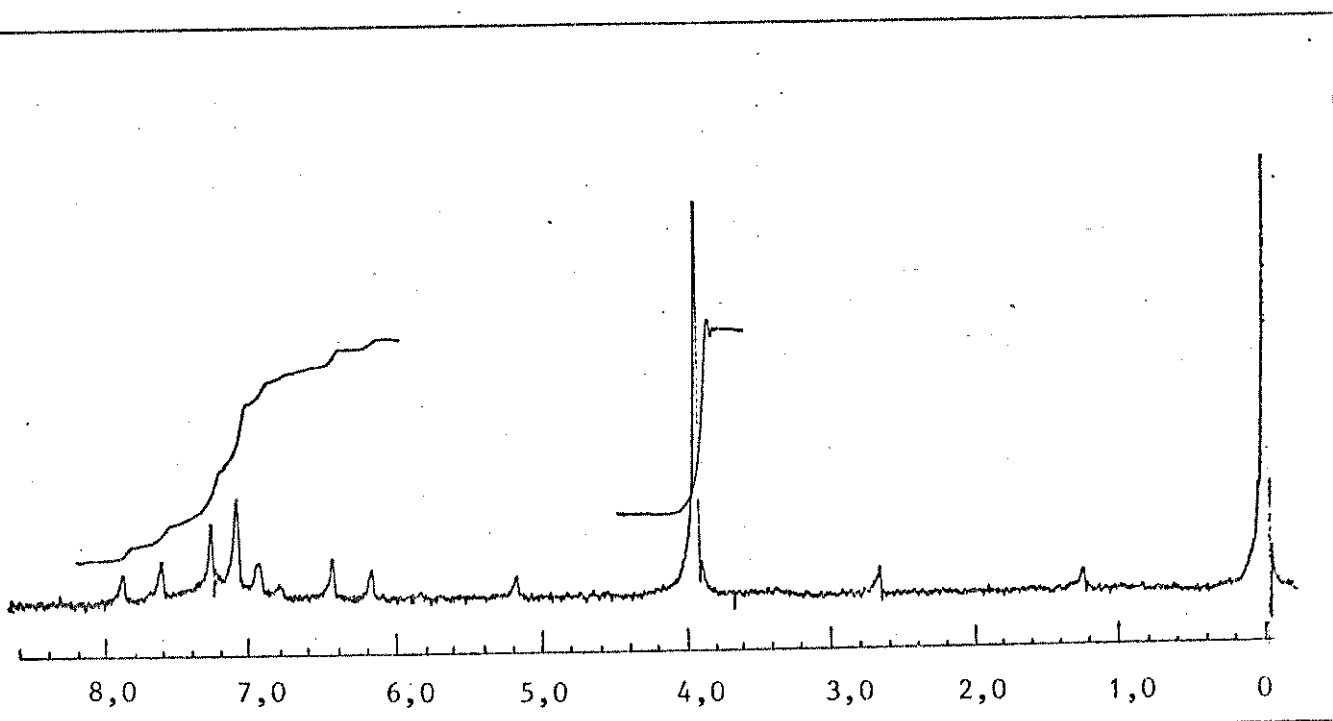
E-11b- RMN- ^1H : 3,4-Dimetoxifenilpropiolato de 3',4'-dimetoxi-
cinamila (30)



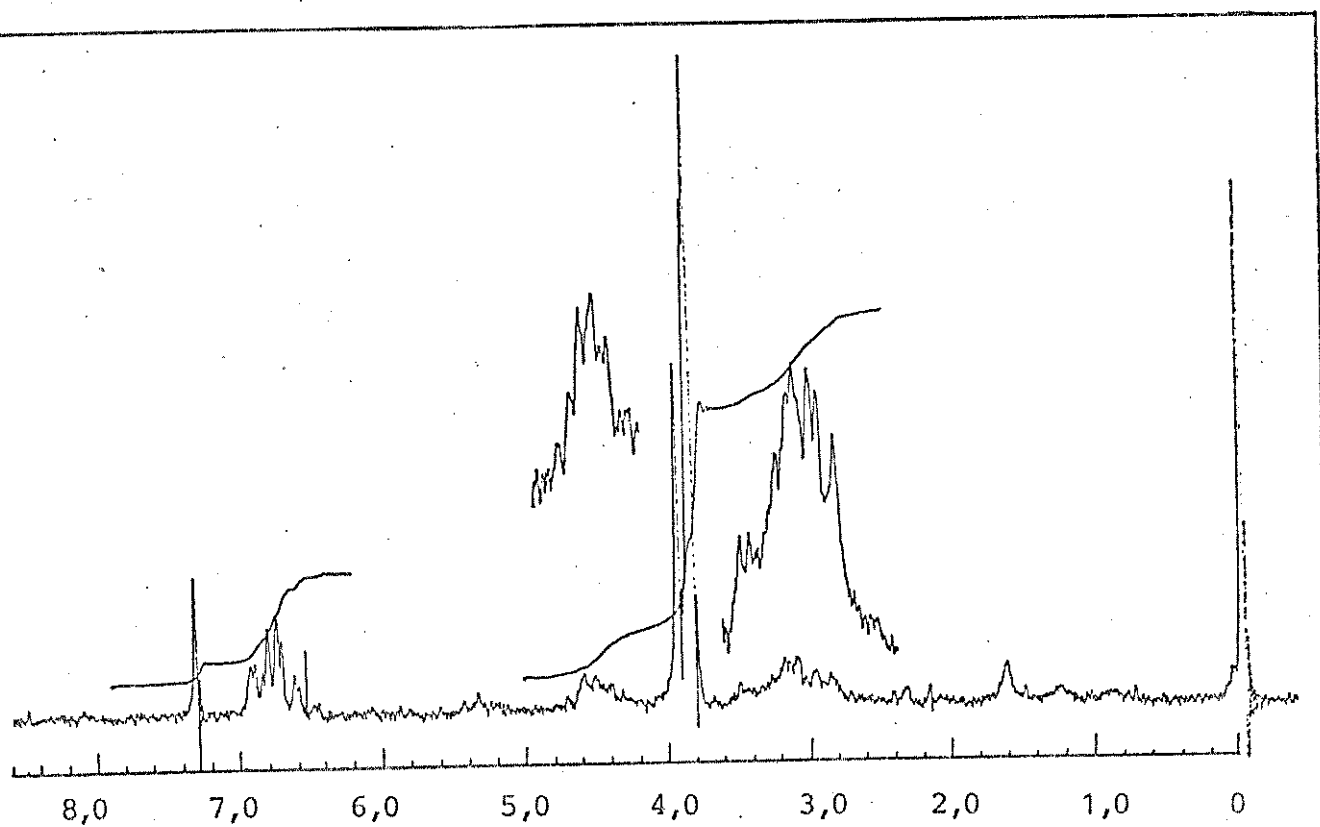
E-12a - IV (Nujol): 7,8-Deidrodimetil-retrodendrina (9)



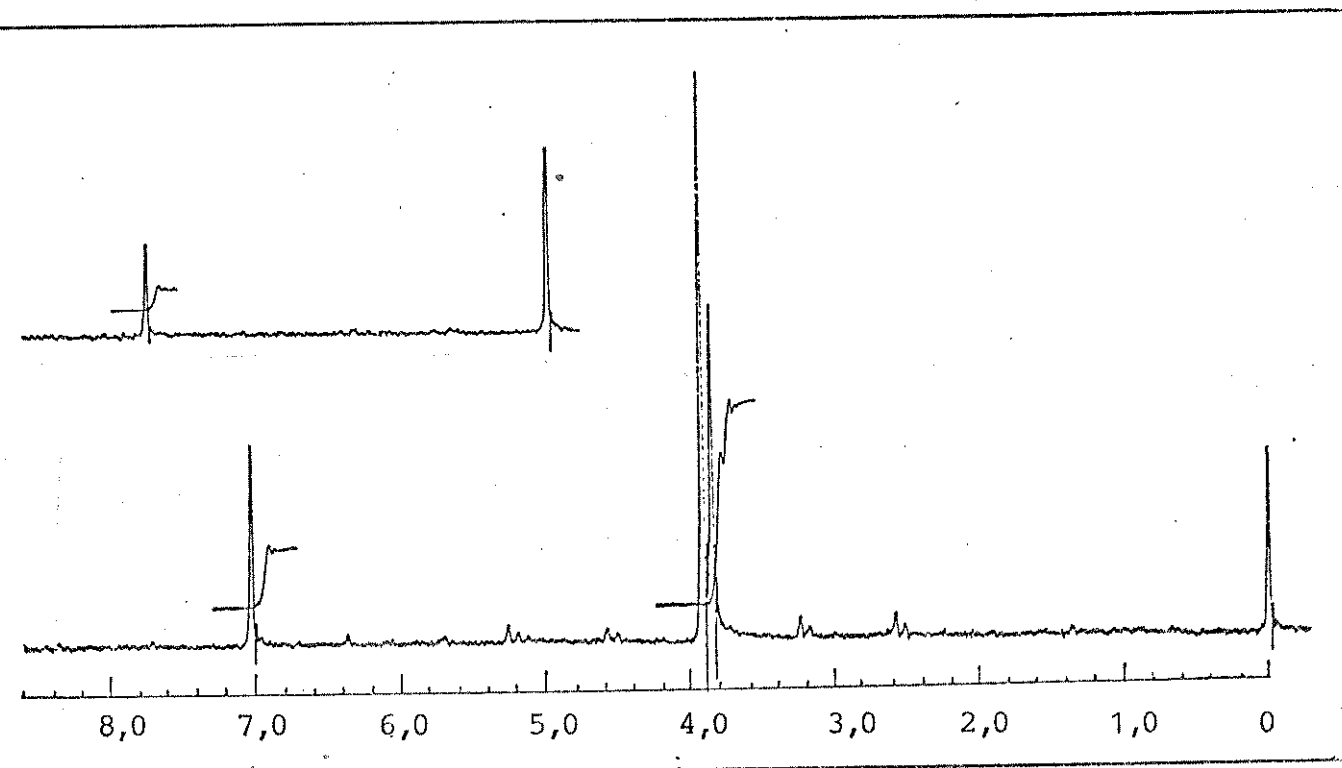
E-12b - RMN-¹H: 7,8-Deidrodimetil-retrodendrina (9)



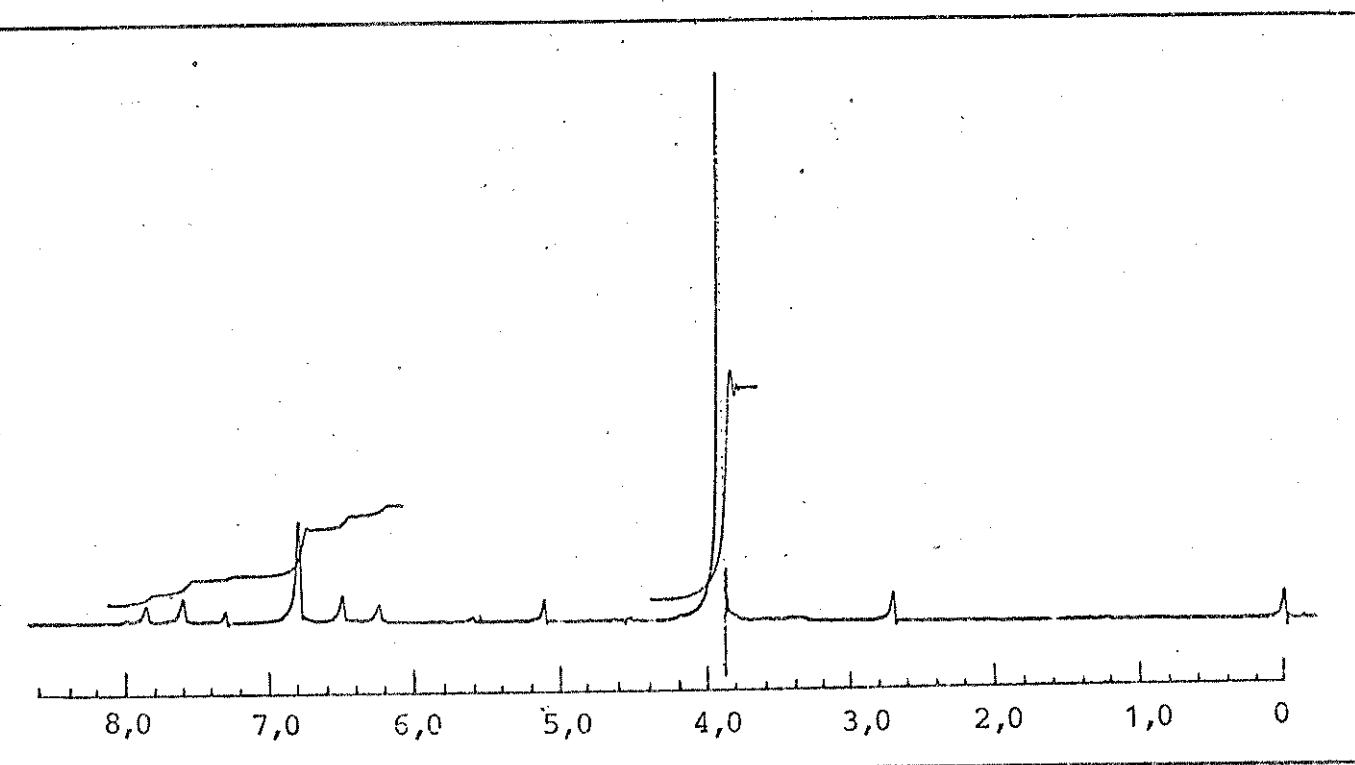
E-13a - RMN- ^1H : Ácido 3,4-dimetoxicinâmico (24)



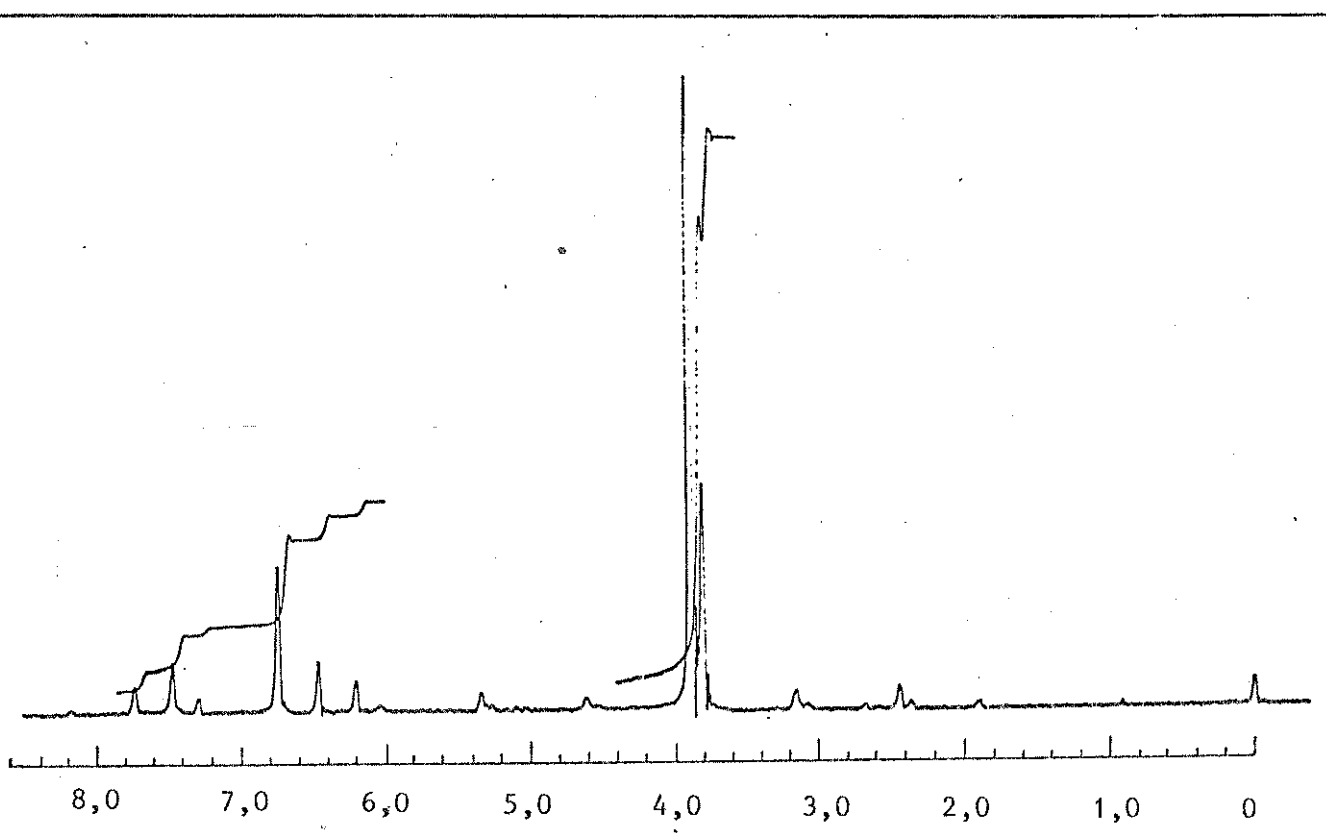
E-13b - RMN- ^1H : Isodimetil-retrodendrina (6)



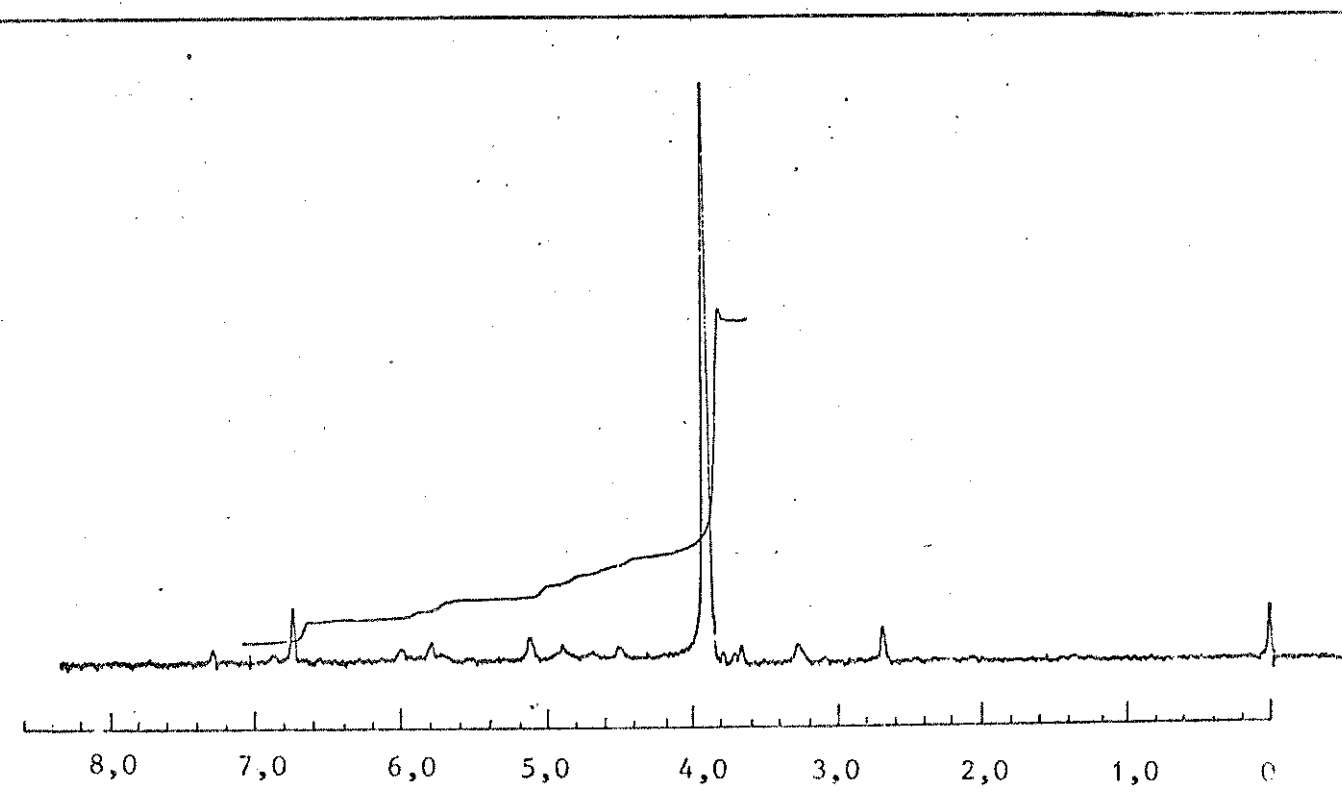
E-14a - RMN- ^1H : 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (41)



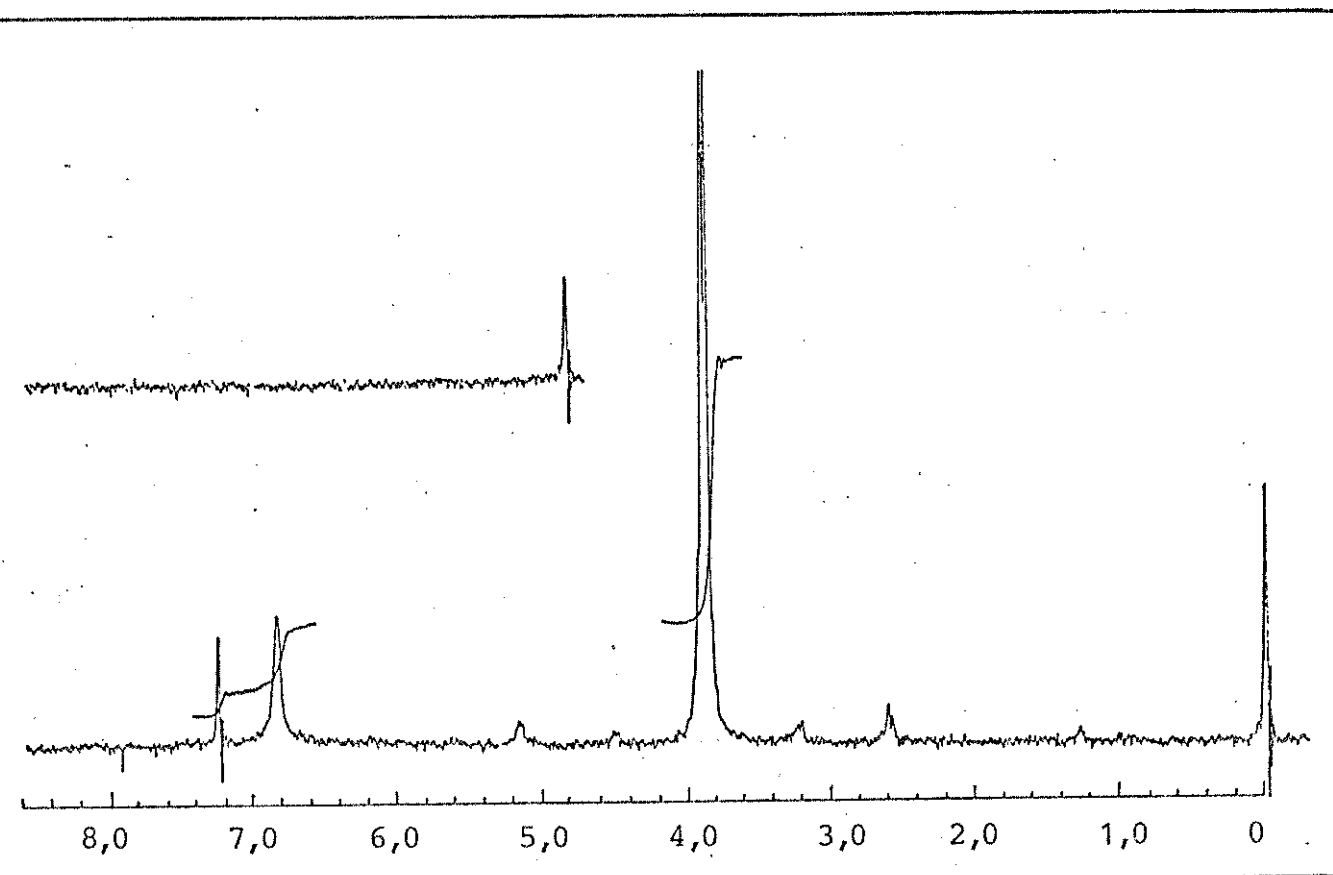
E-14b - RMN- ^1H : Ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico (42)



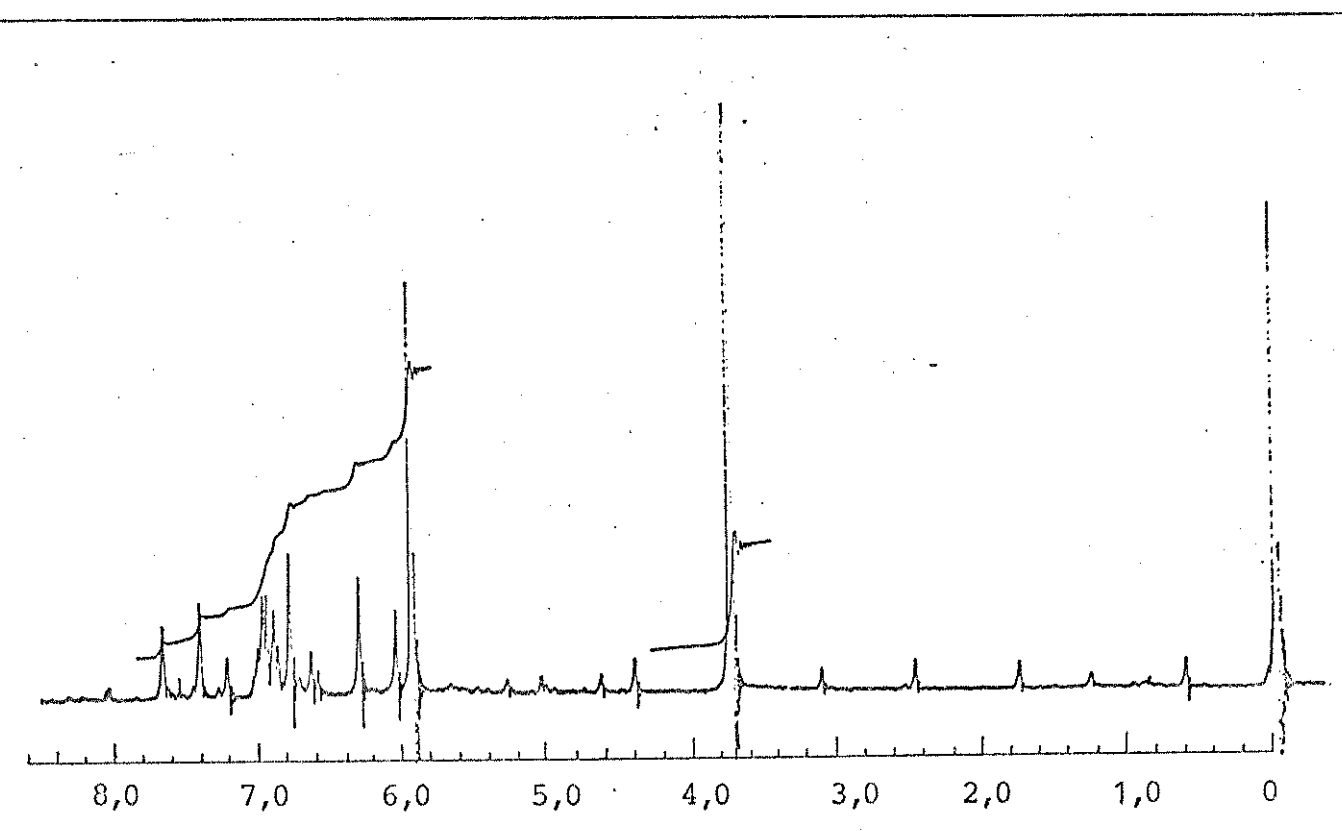
E-15a - RMN- ^1H : 3,4,5-Trimetoxicinamato de metila (42a)



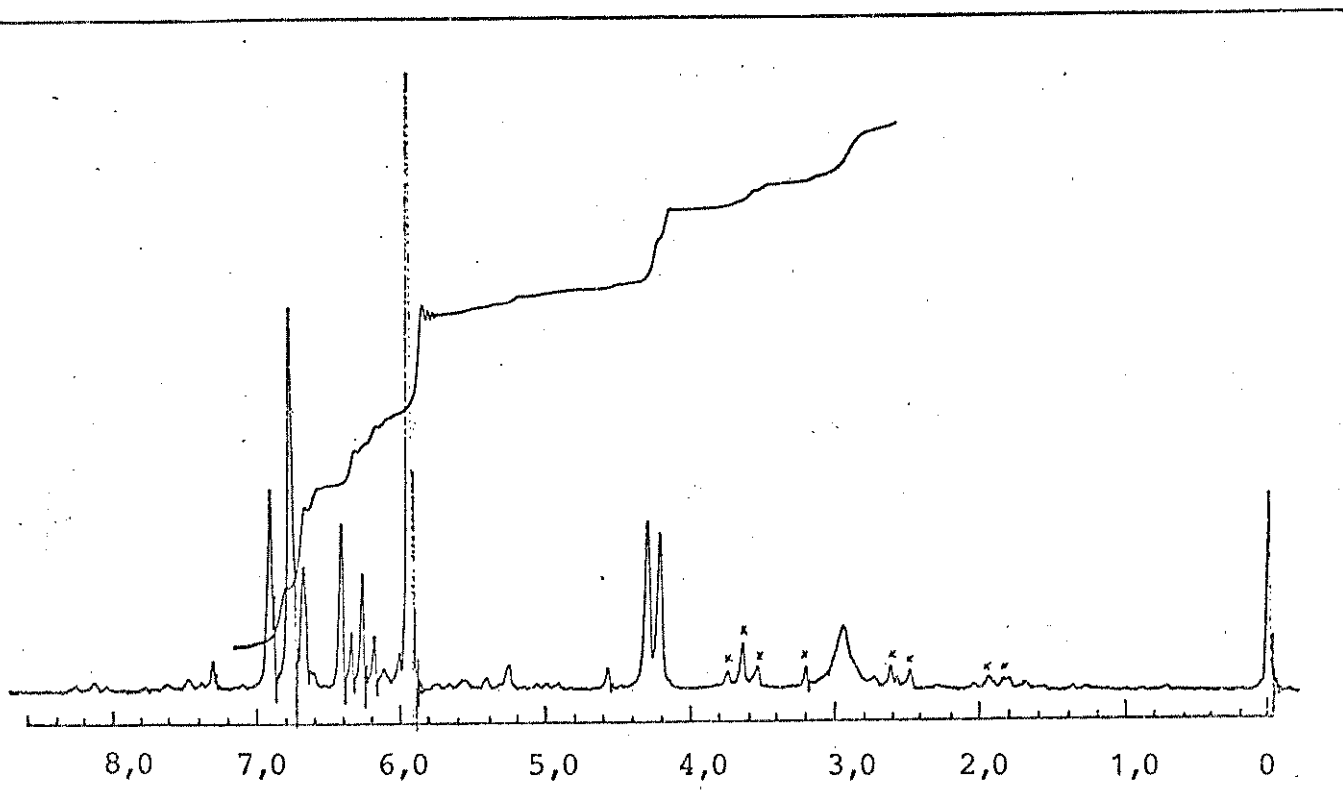
E-15b - RMN- ^1H : α,β -Dibromo-3,4,5-trimetoxicinamato de metila (43)



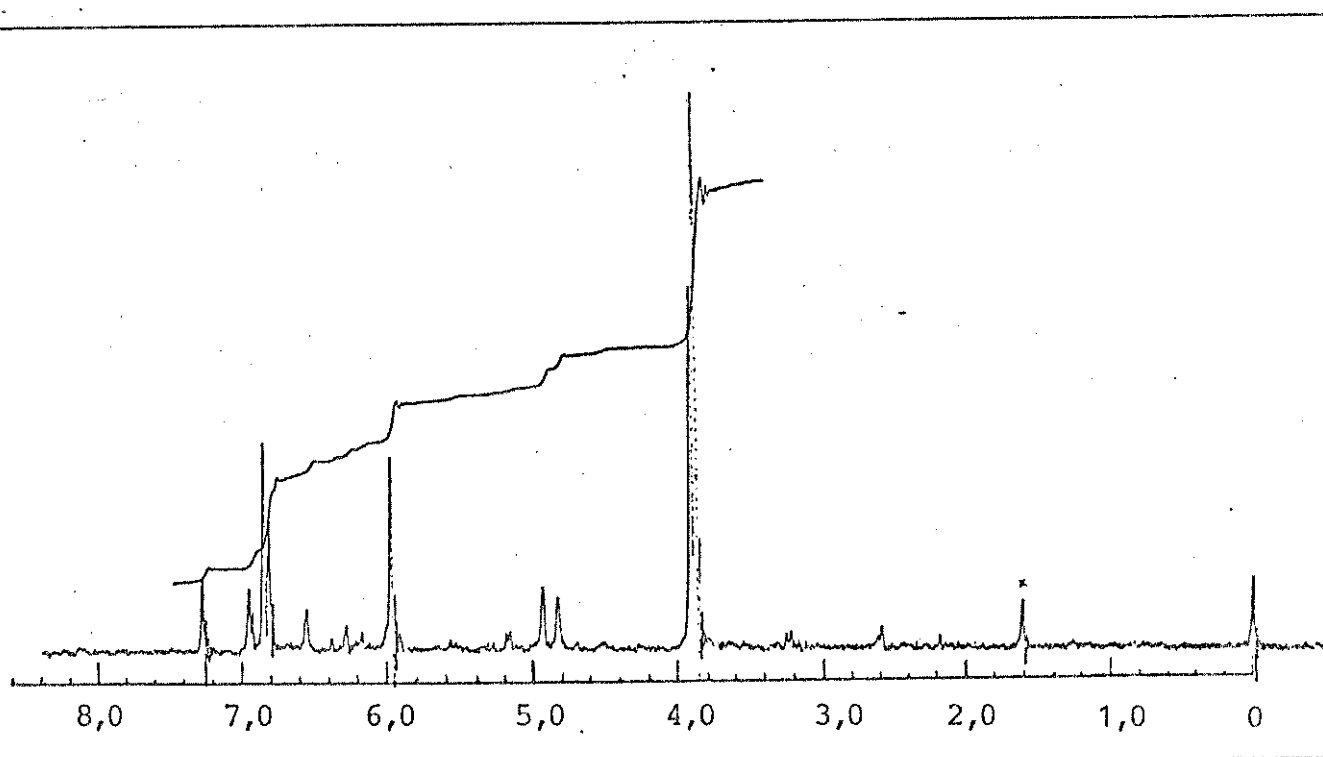
E-16a - RMN- ^1H : Ácido 3,4,5-trimetoxifenilpropiónico (35)



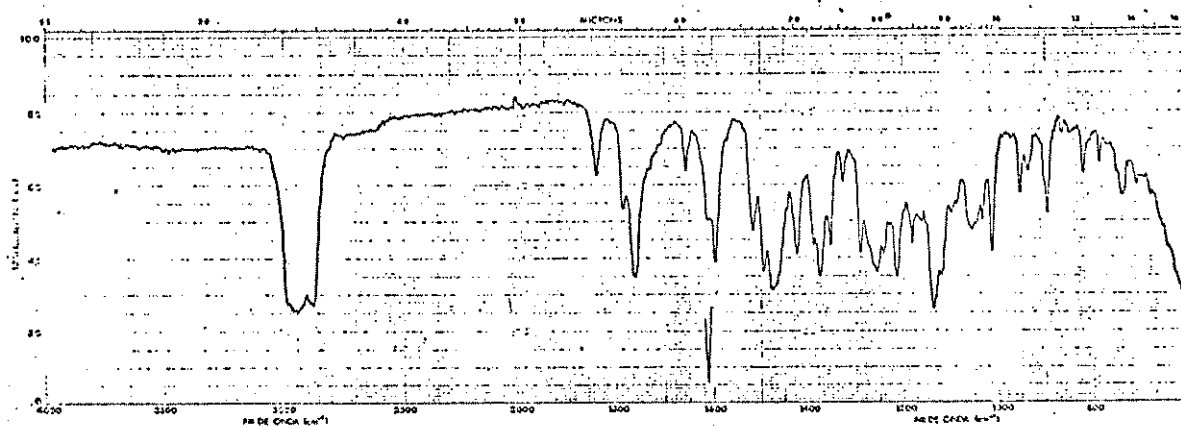
E-16b - RMN- ^1H : 3,4-Metilenodioxicinamato de metila (37)



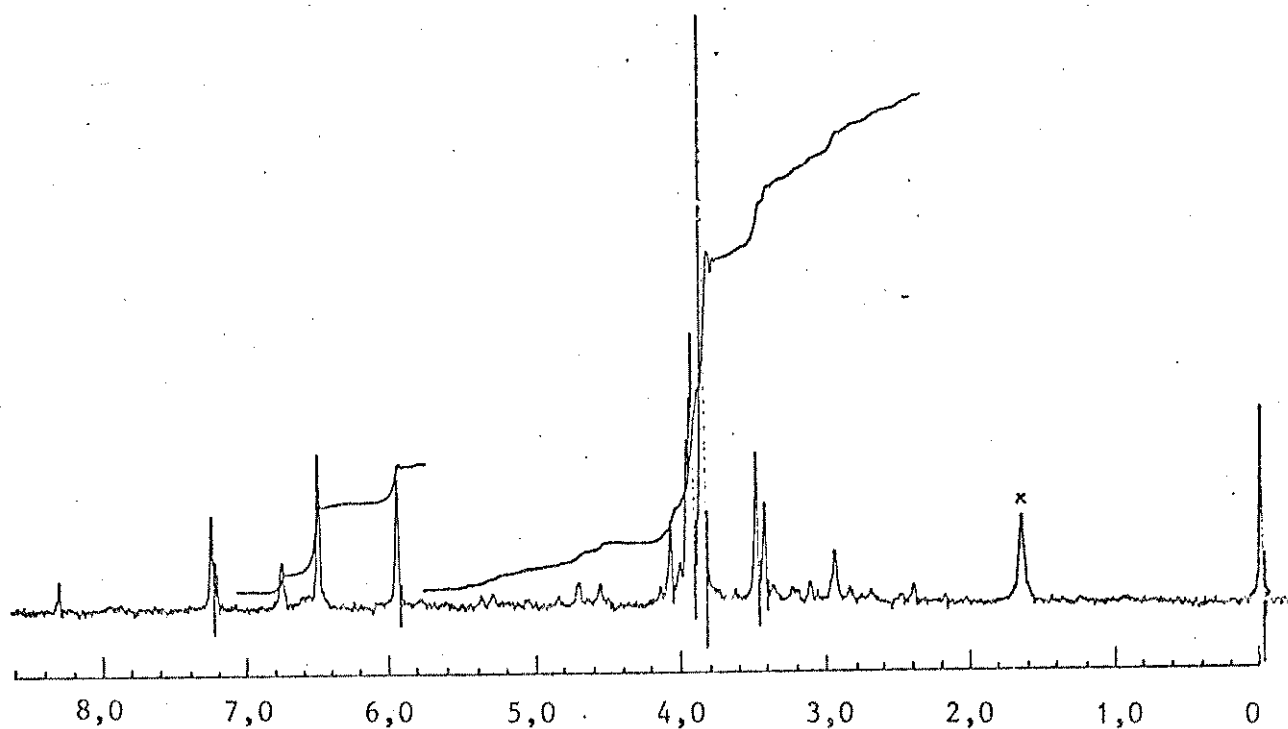
E-17a - RMN- ^1H : Álcool 3,4-metilenodioxicinâmílico (34)



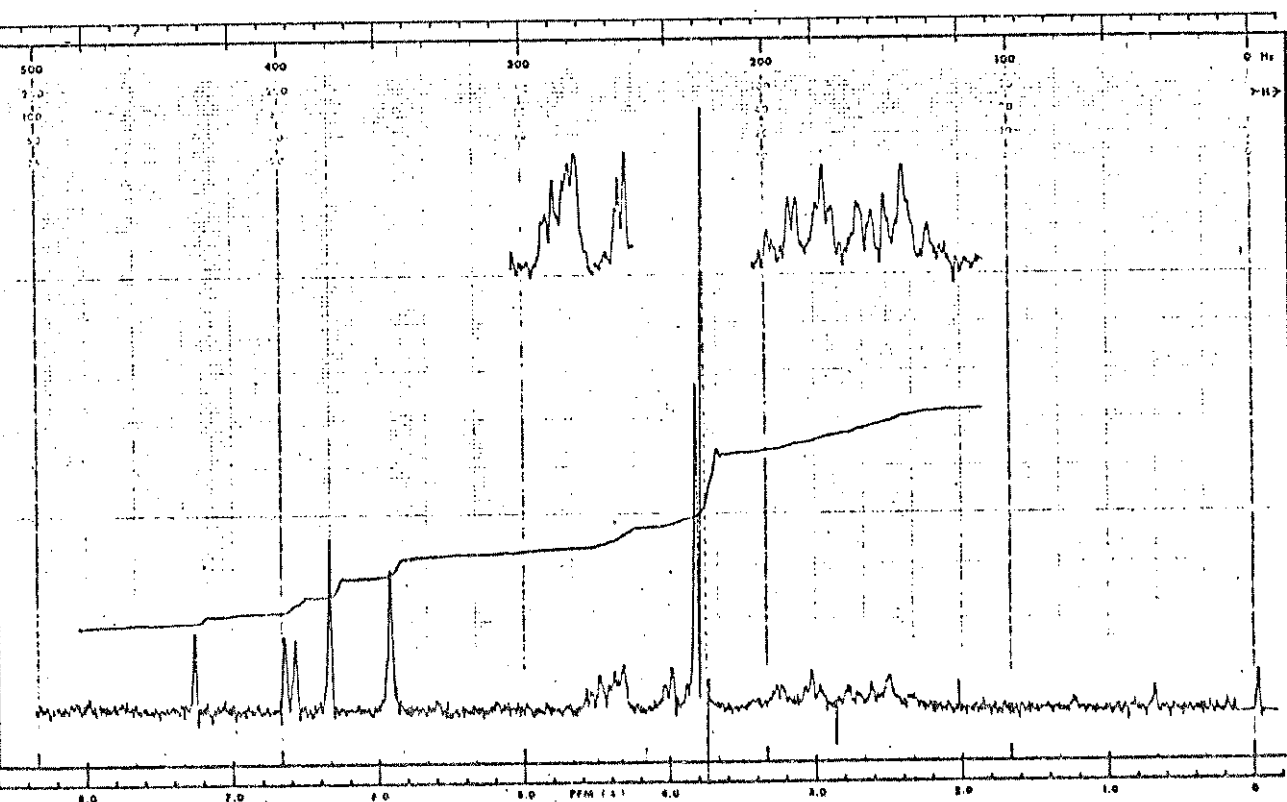
E-17b - RMN- ^1H : 3,4,5-Trimetoxifenilpropiolato de 3',4'-metilenodioxicinâmica (33)



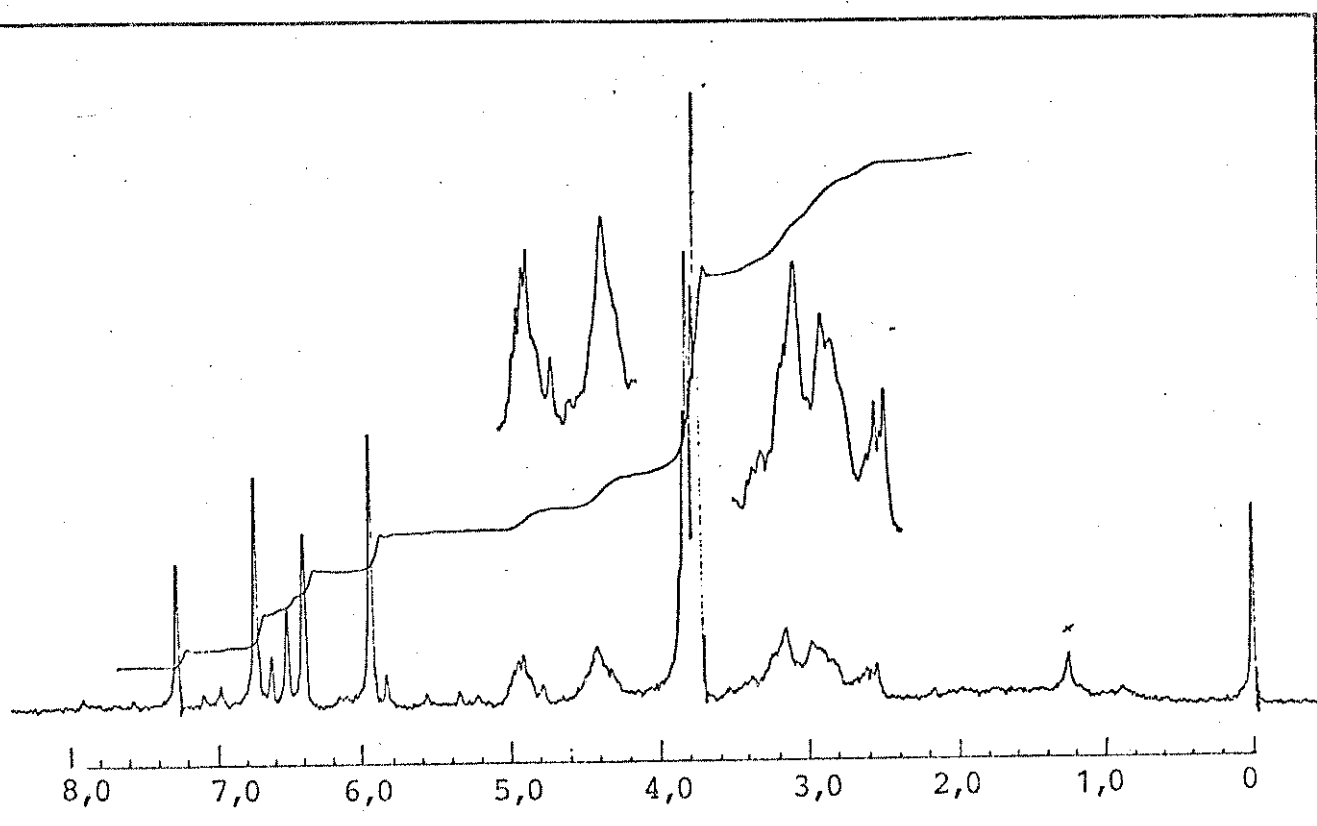
E-18a - IV (Nujol): γ -apopicropodofilina (10)



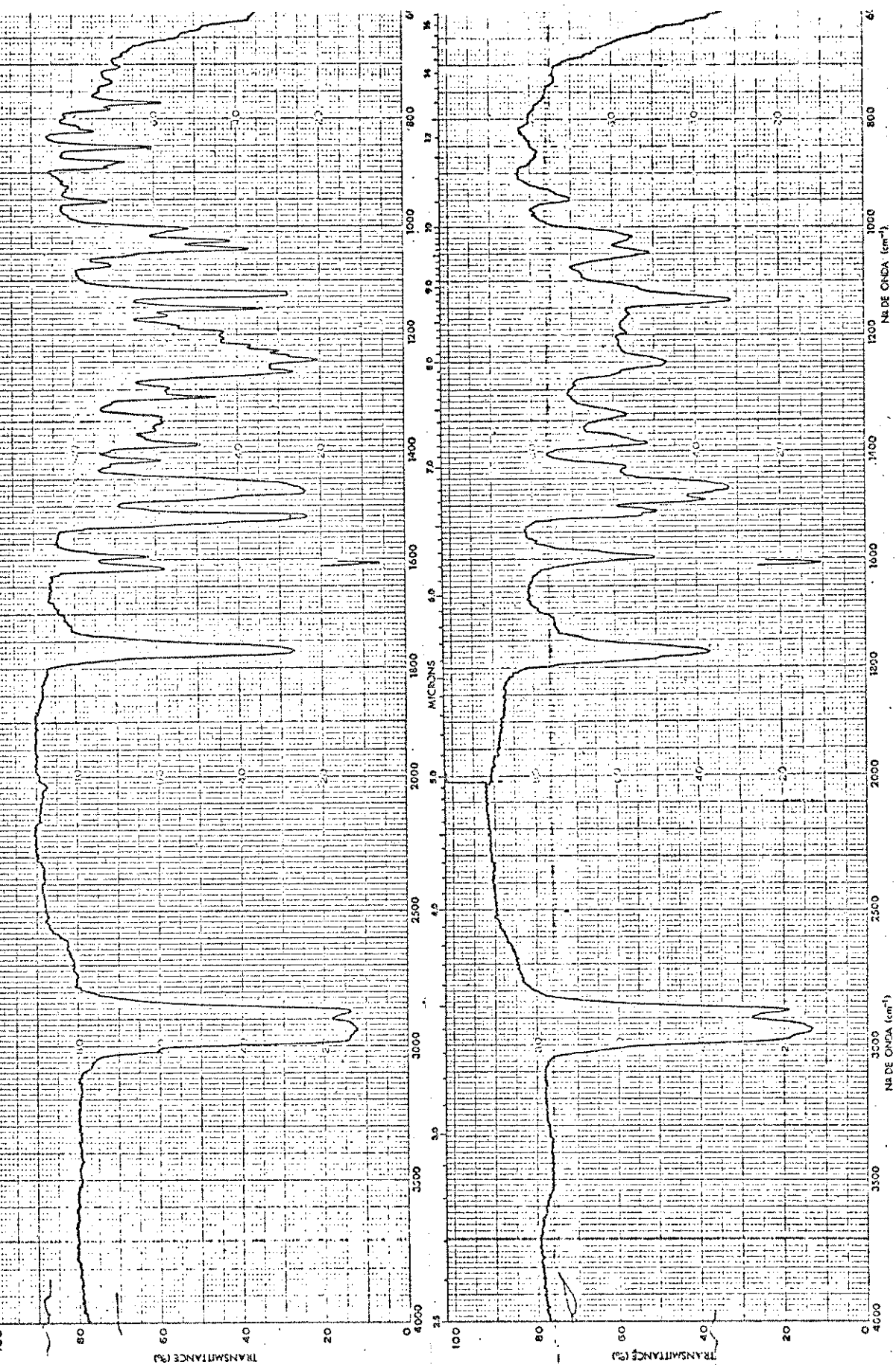
E-18b - RMN- ^1H : γ -apopicropodofilina (10)



E-19a - RMN- ^1H : Desoxipicropodofilina (44)



E-19b - RMN- ^1H : Isodesoxipicropodolifina (7)



E-19c. IV(Nujol): Isodimetil-retrodendrina (6)

E-19d. IV(Nujol): Isodesoxipicropodofilina (7)

E-20a

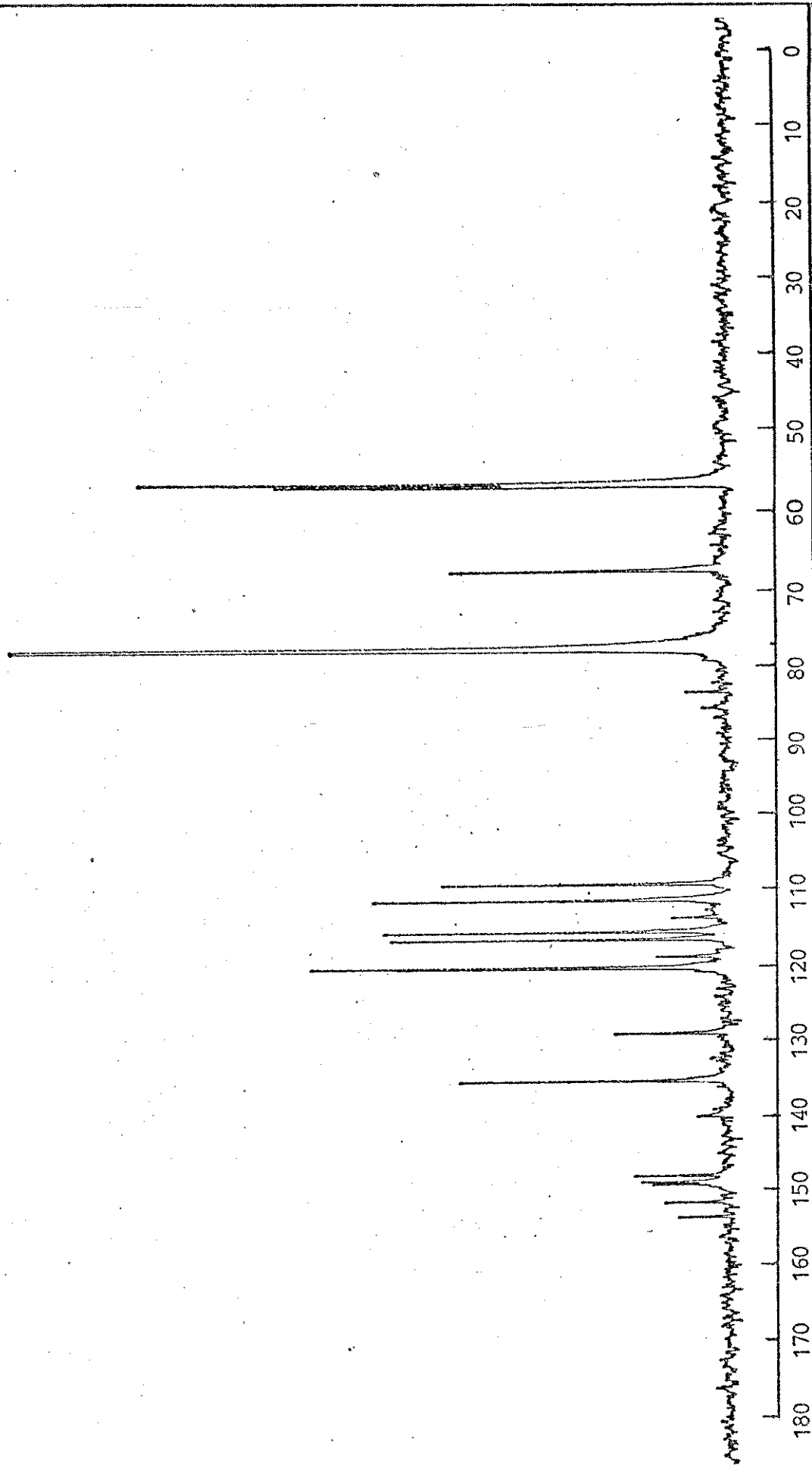
E-20b

180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0

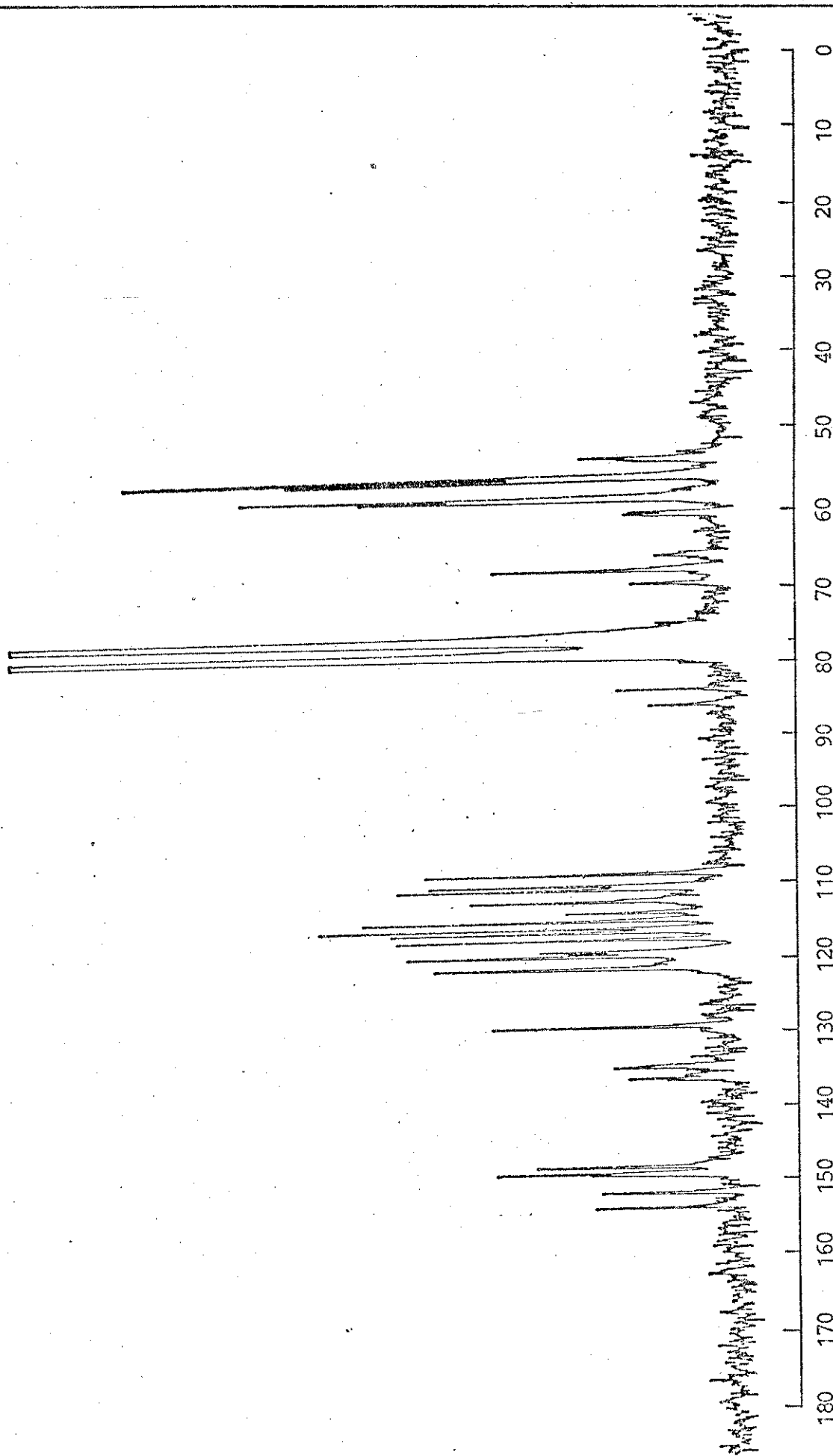
E-20. RMN- ^{13}C : Fenilpropionato de Cinamila (11)

a) FDFF

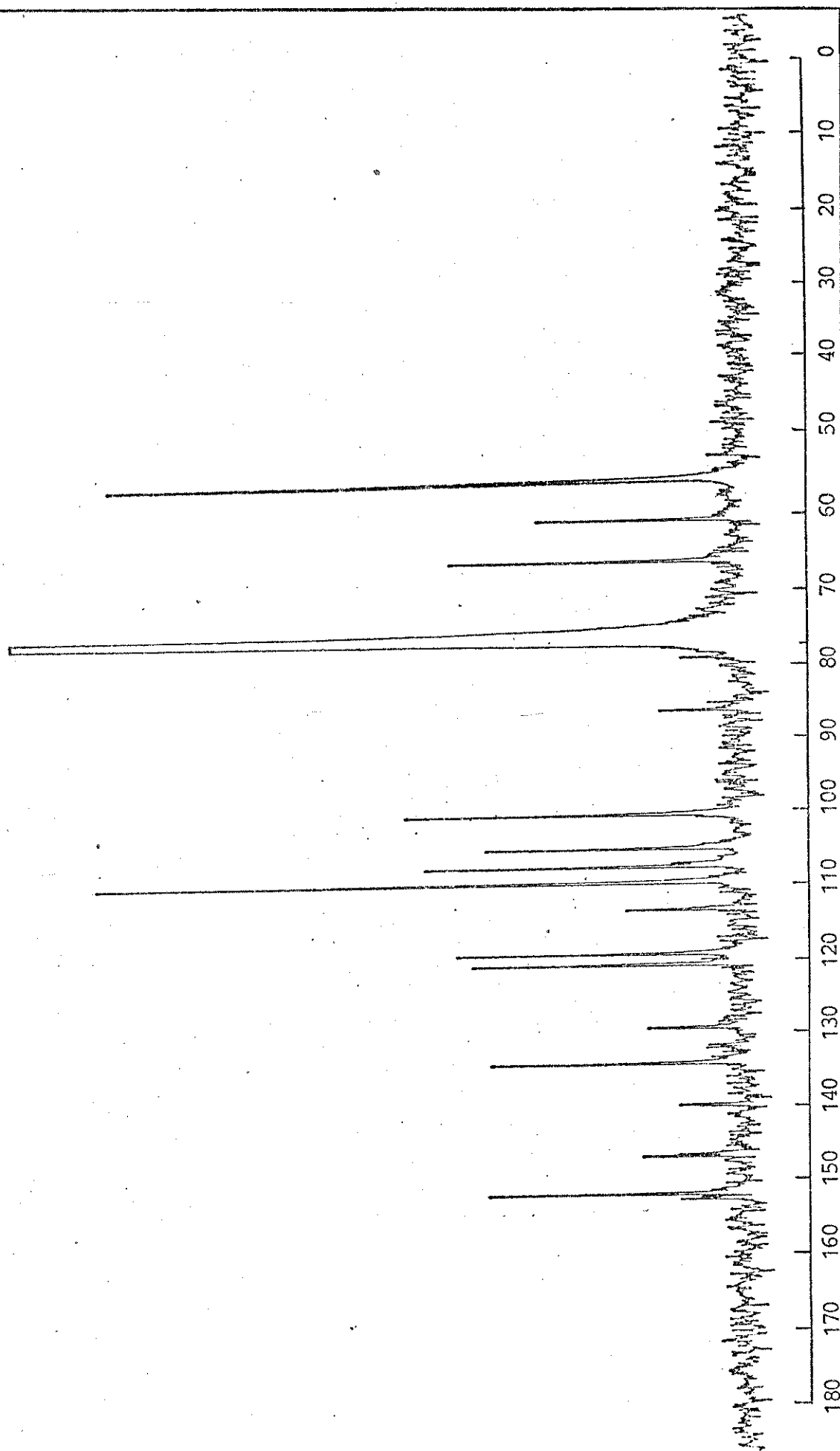
b) DFL



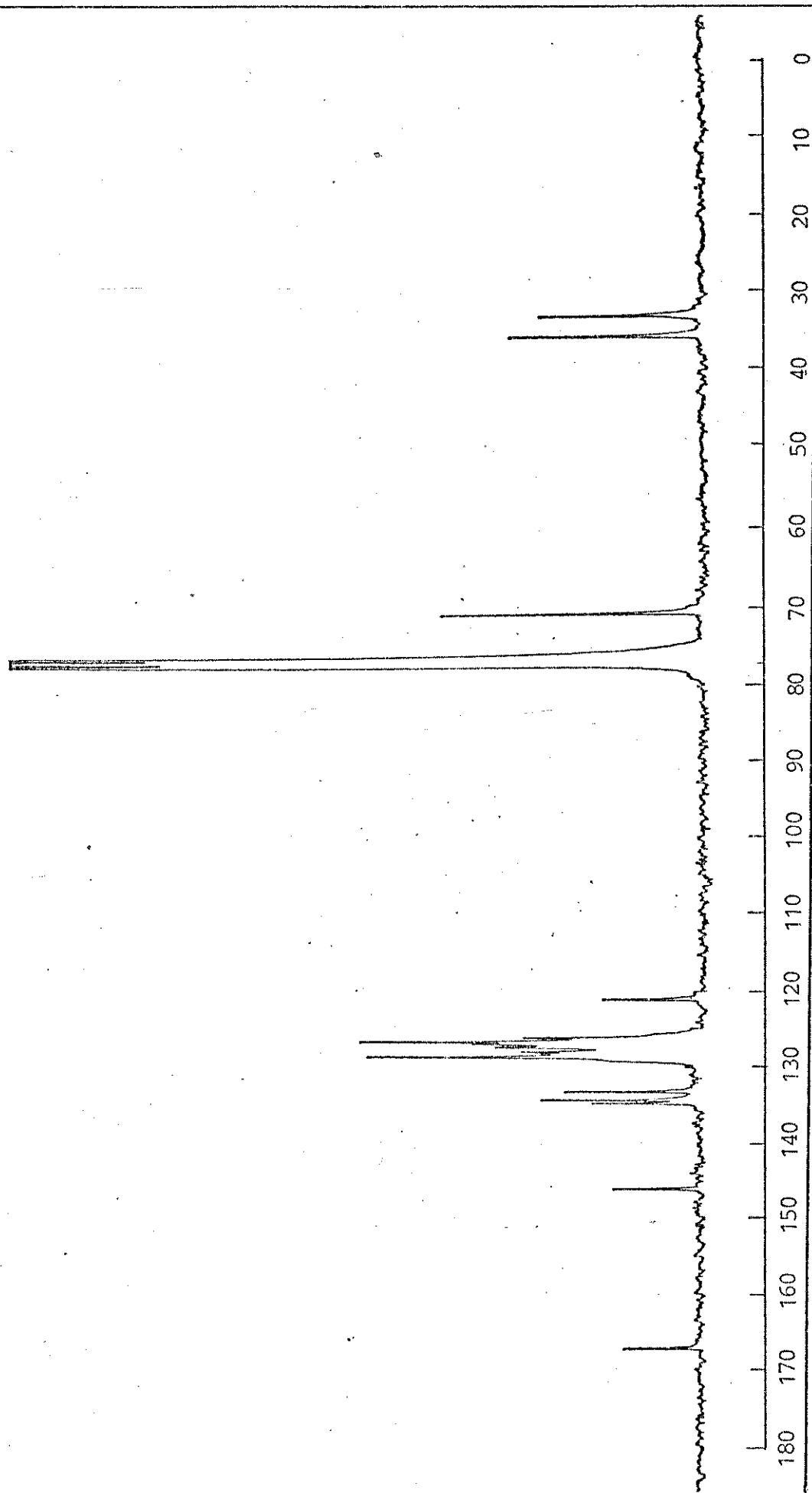
E-21. RMN- ^{13}C (DFL): 3,4-Dimetoxifenilpropionato de 3',4'-dimetoxicinamila (30)



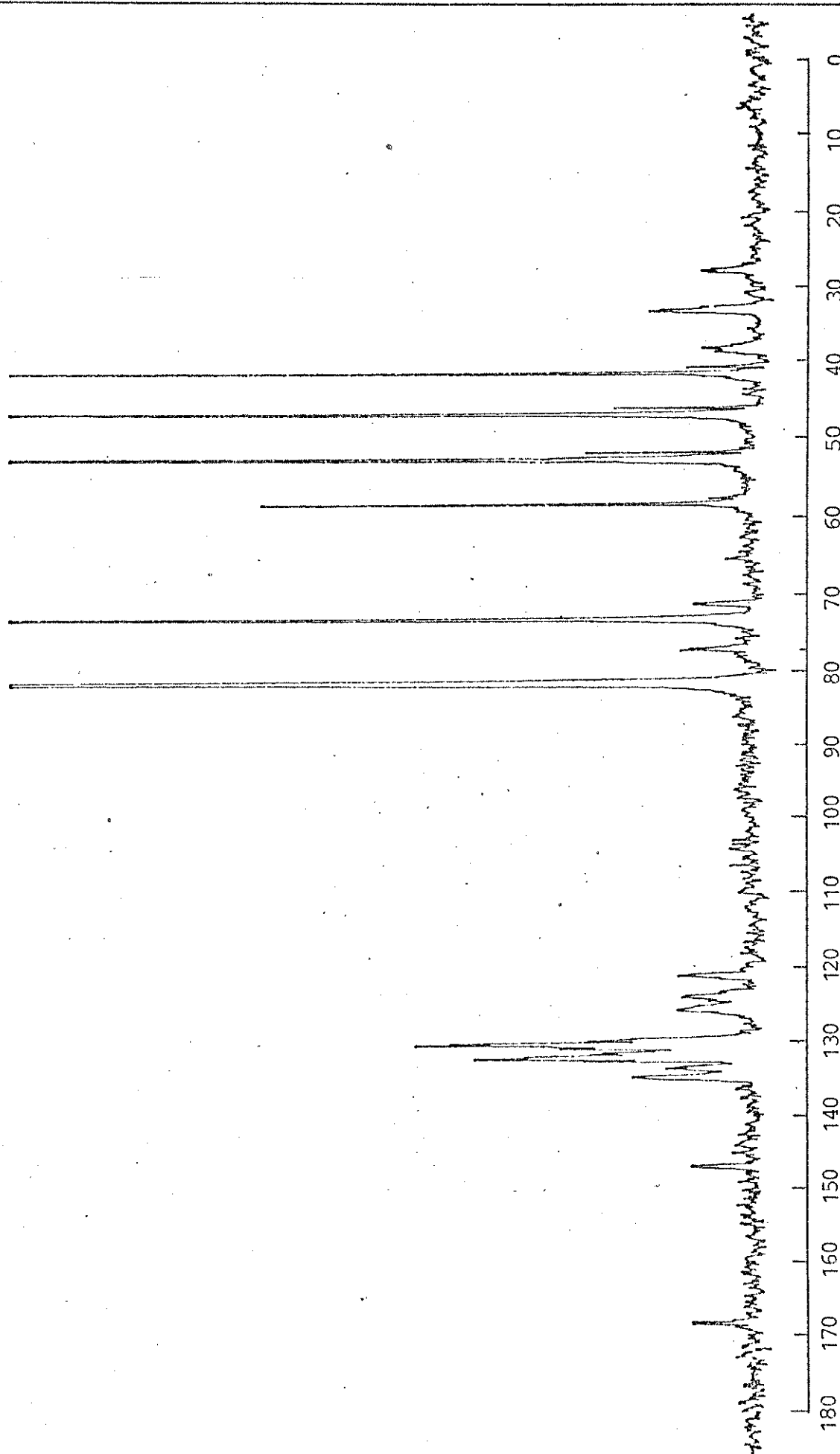
E-2.2. RMN- ^{13}C (FDEF): 3,4-Dimetoxifenilpropionato de 3',4'-dimetoxicinamila (30)



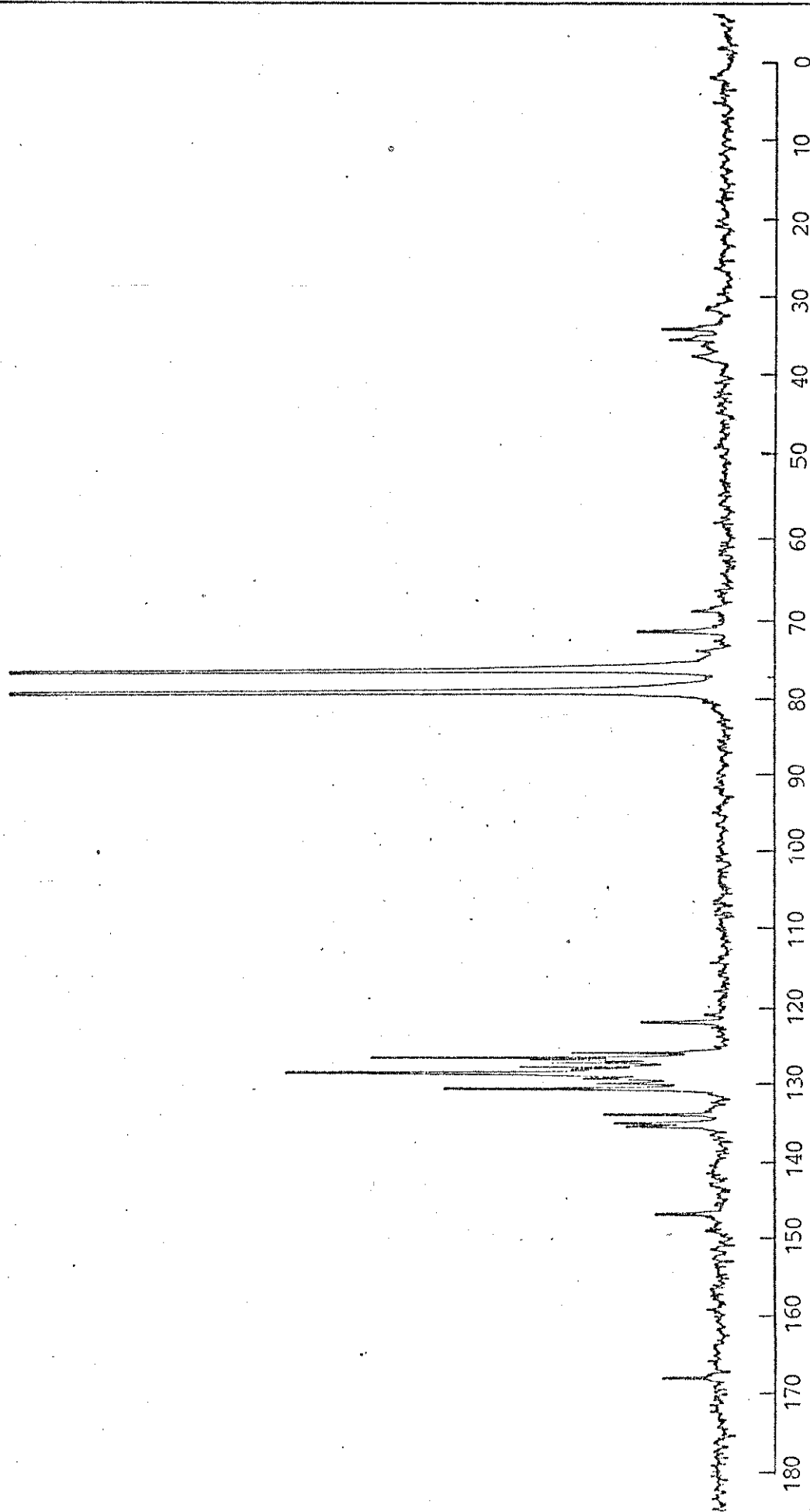
E-23. RMN- ^{13}C (DFL): 3,4,5-trimethoxyphenylpropylate de 3',4',4'-metilendioxicinamila (33)



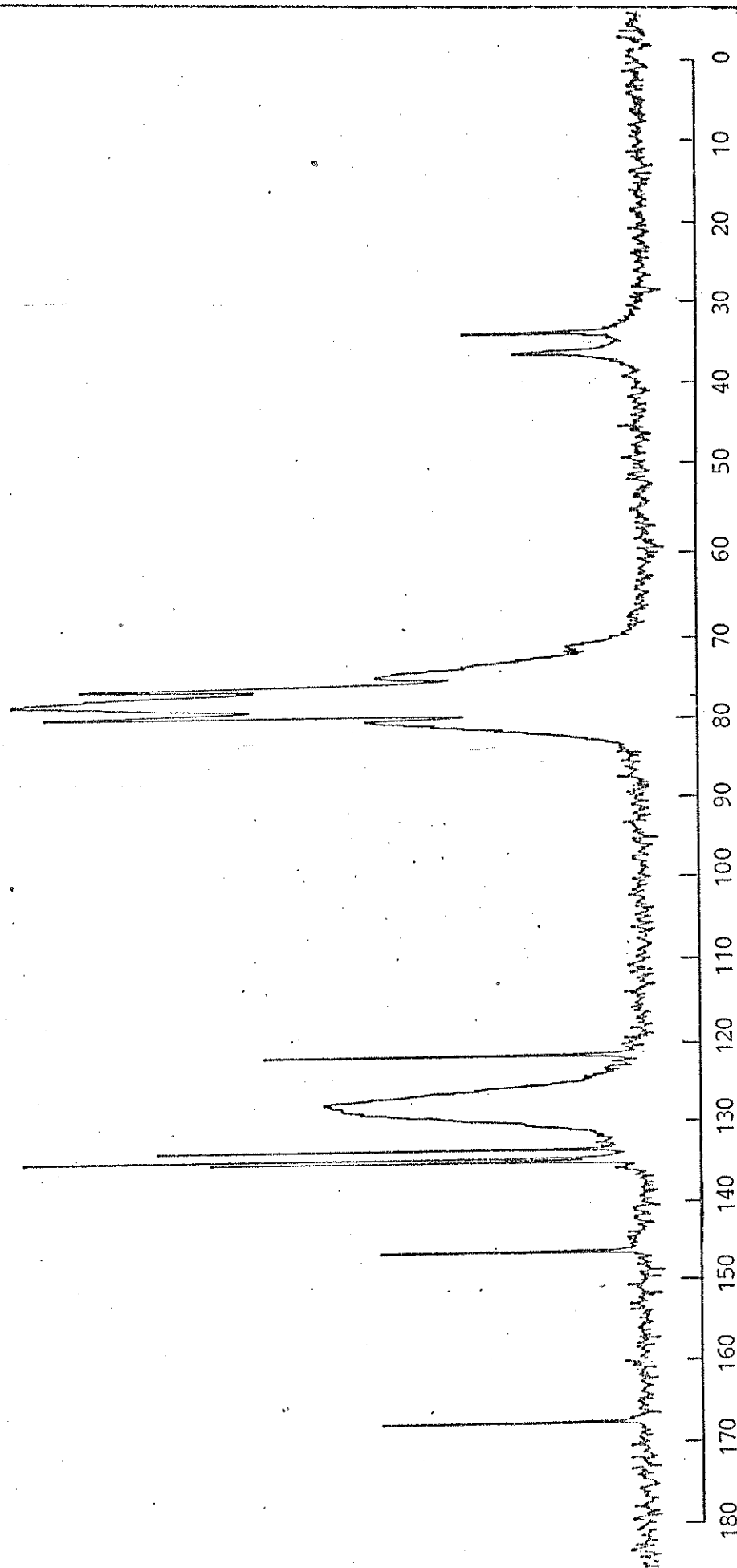
E-24. RMN- ^{13}C (DFL): Lactona do ácido 7-fenil, 8'-hidroximetileno, 7', 8'-diidro,
8-naftóico (8)



E-25. RMN- ^{13}C (DA): Lactona do ácido 7-fenil, 8'-hidroximetileno, 7', 8'-diidro, 8-naftóico (8), em $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.



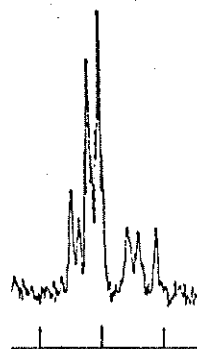
E-26. RMN- ^{13}C (FDEF): Lactona do ácido 7-fenil, 8'-hidroximetileno, 7', 8'-di-
idro, 8-naftóico (8)



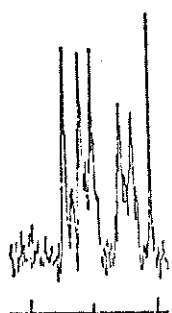
E-27. RMN- ^{13}C (DFLFF): Lactona do ácido 7-fenil, 8', 8'-hidroximetileno, 7', 8'-di-
idro, 8-naftóico (8)



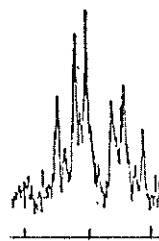
a)



b)



c)



d)

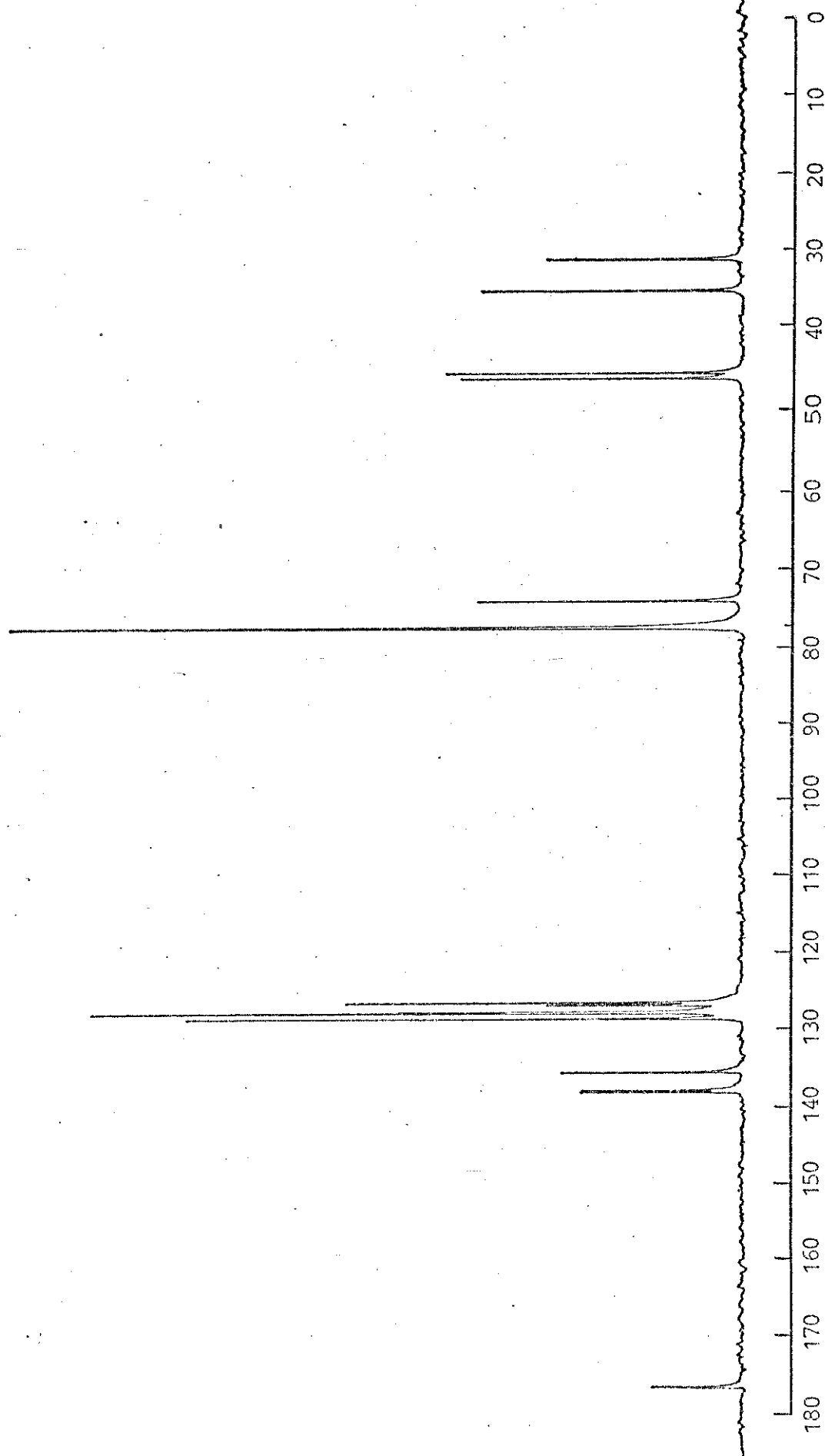
E-28. RMN- ^{13}C (região de carbonos aromáticos): Lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7',8'-diidro,8-naftóico (8)

a) DFL

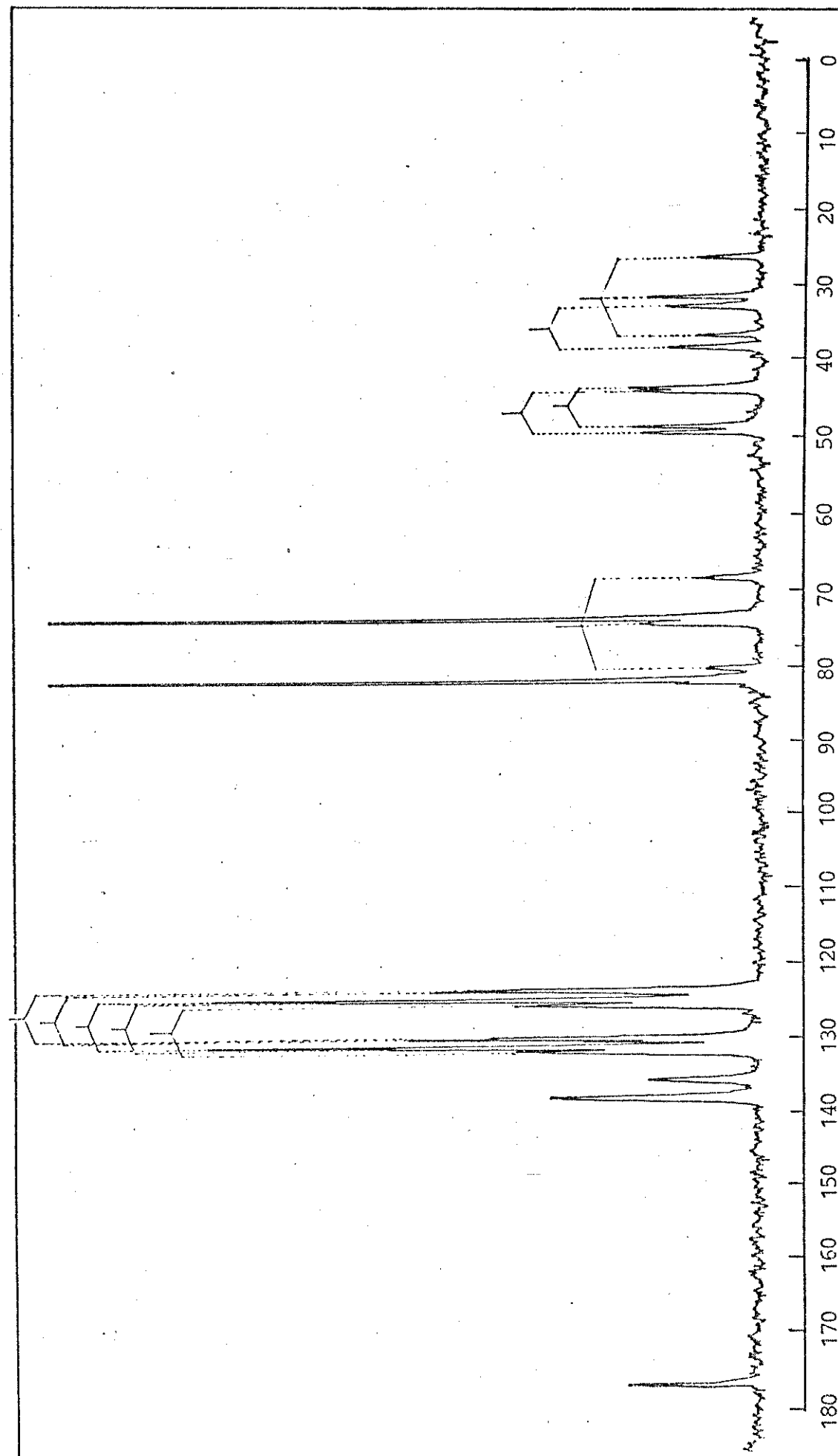
b) DA

c) irradiação em 3,00 ppm

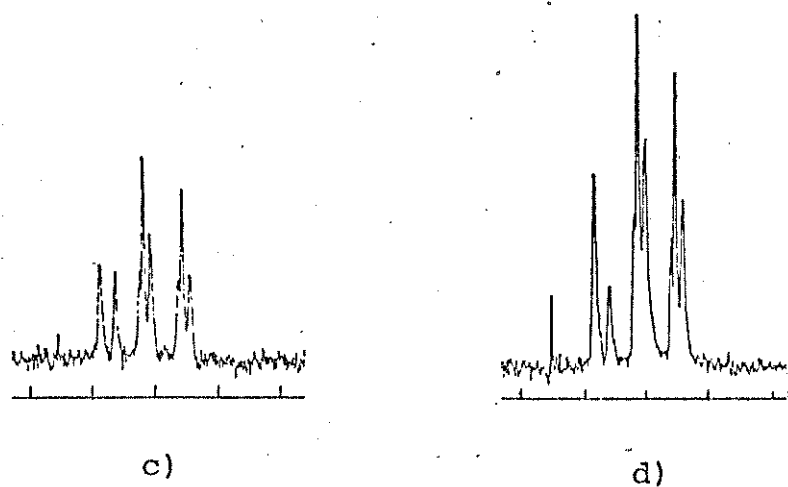
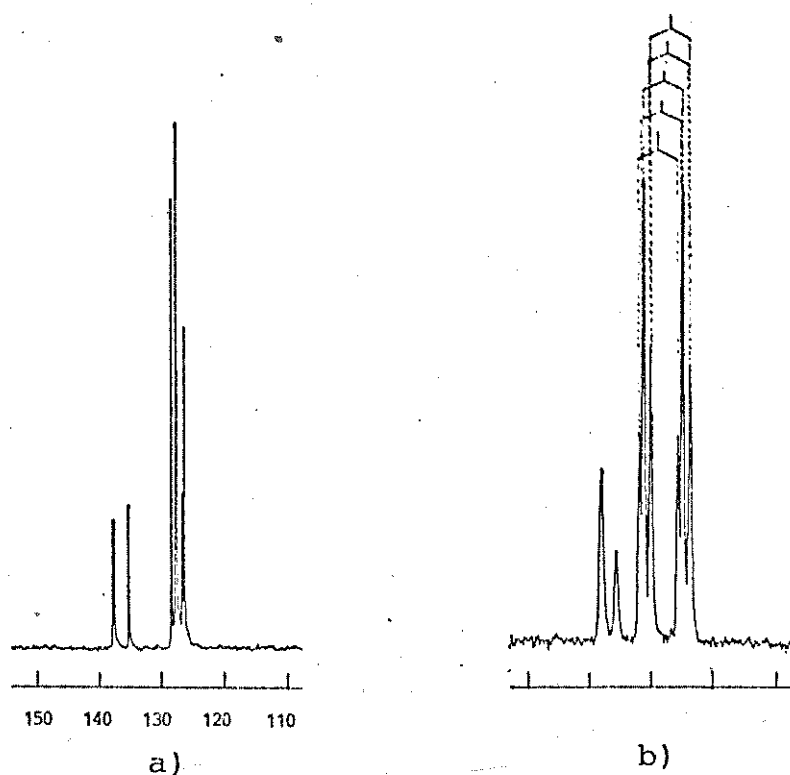
d) irradiação em 4,70 ppm



E-29. RMN- ^{13}C (DFL): Lactona do ácido 7-fenil, 8-hidroximetileno, 7,8,7',8'-tetraidro, 8, naftóico (5)



E-30. RMN- ^{13}C (DA): Lactona do ácido 7-fenil, 8'-hidroximetileno, 7,8,7',8'-tetraidro, 8-naftóico (5)



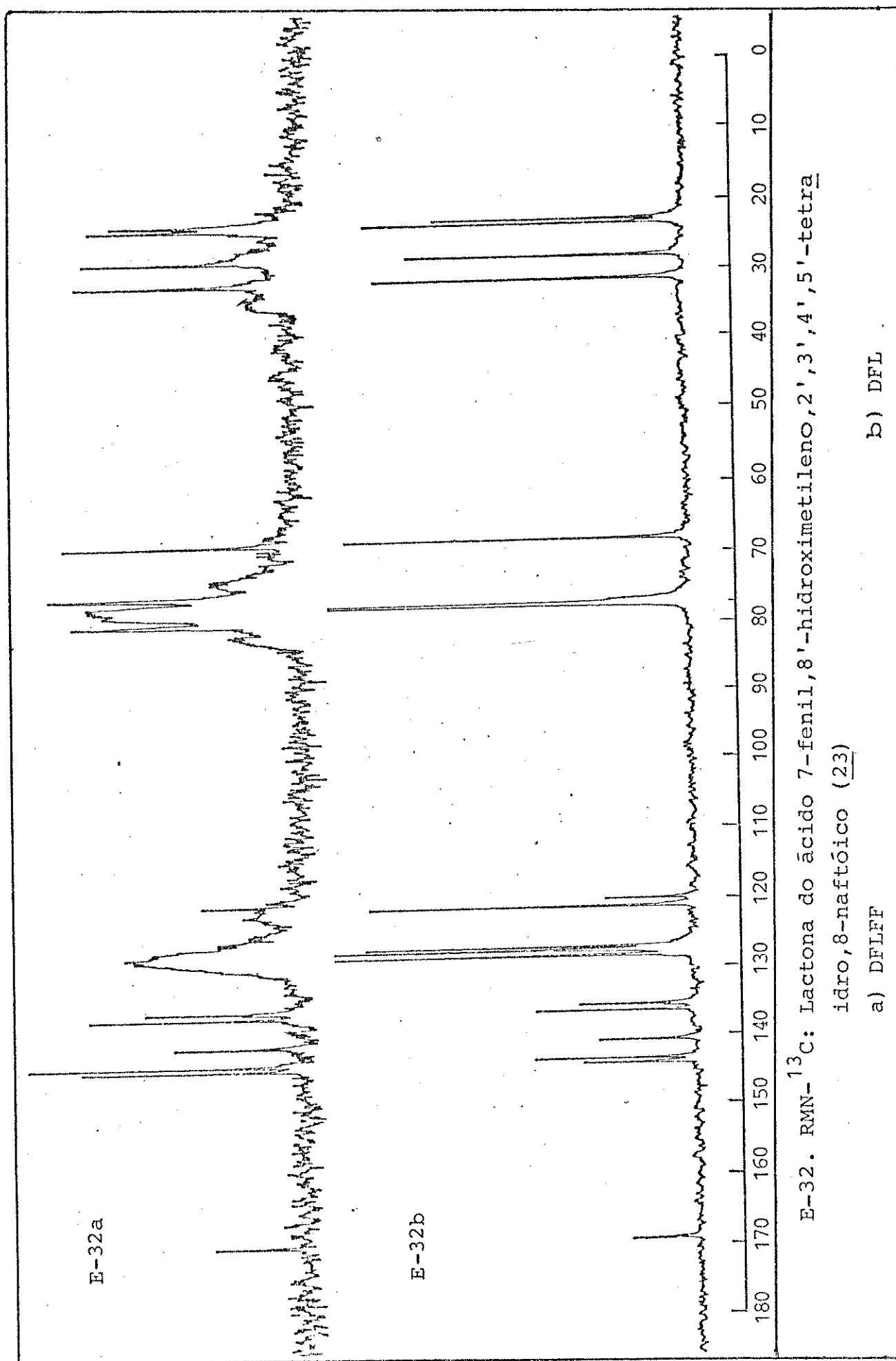
E-31. RMN- ^{13}C (região de carbonos aromáticos): Lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,7,8,7',8'-tetraidro, 8-naftóico (5)

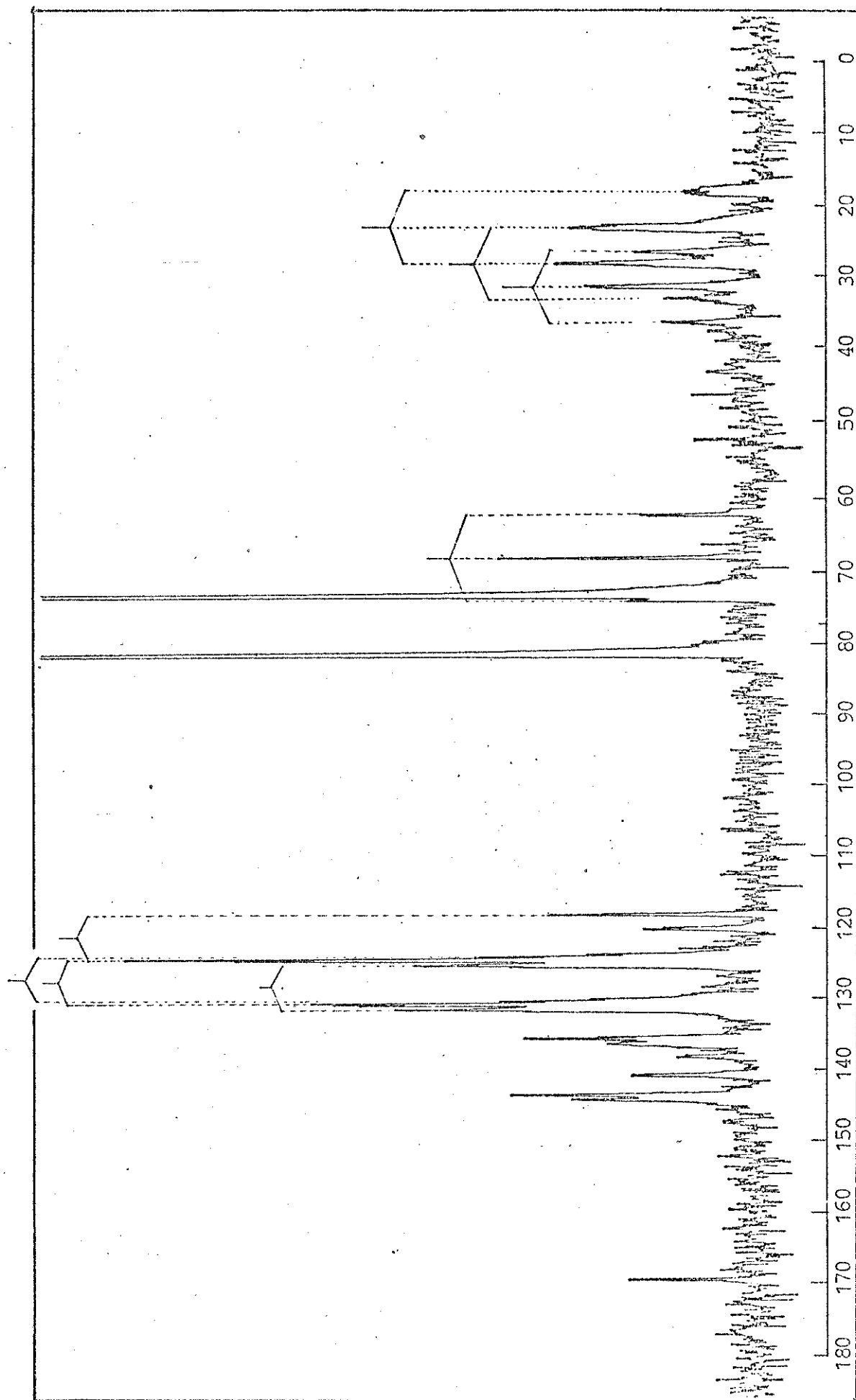
a) DFL

c) irradiação em 3,25 ppm

b) DA

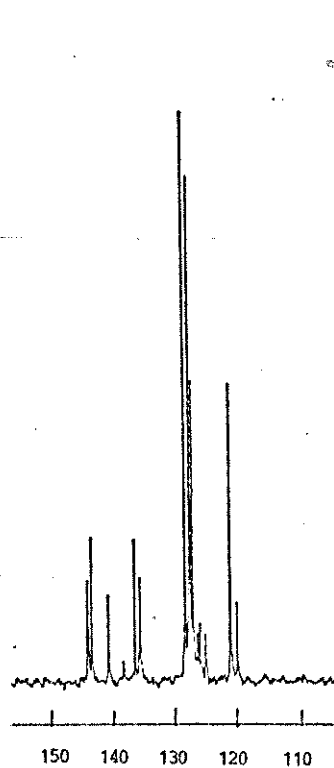
d) irradiação em 4,60 ppm



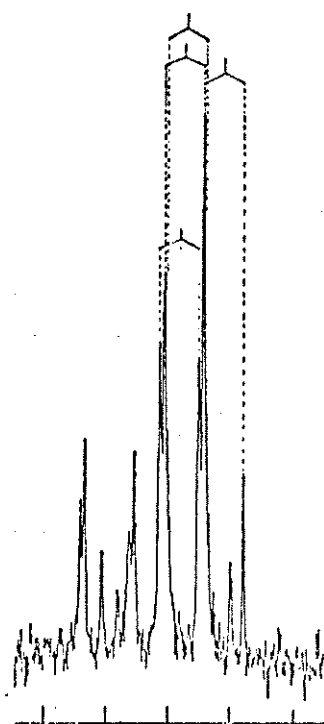


E-33. RMN- ^{13}C (DA): Lactona do ácido 7-fenil, 8'-hidroximetileno,

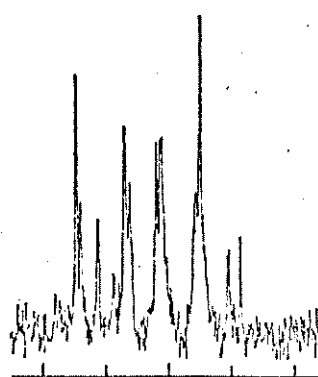
2',3',4',5'-tetraído, 8-naftóico (23)



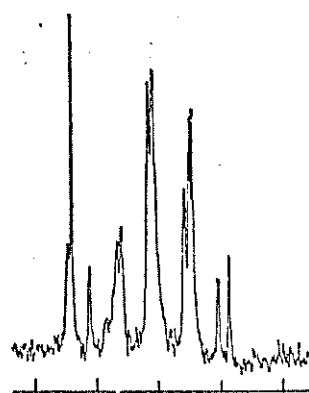
a)



b)



c)



d)

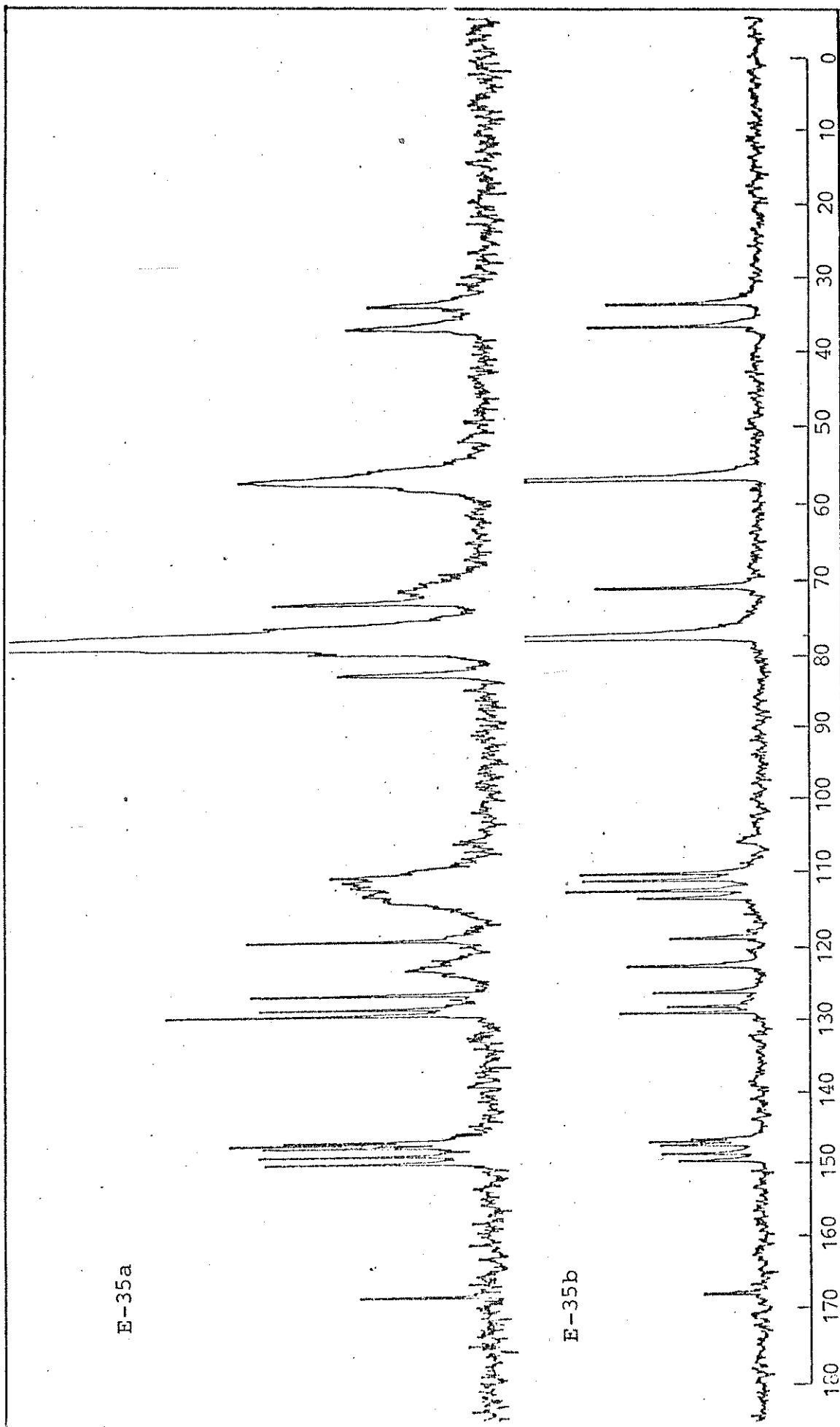
E-34. PMN- ^{13}C (região de carbonos aromáticos): Lactona do ácido 7-fenil,8'-hidroximetileno,2',3',4',5'-tetraidro,8-naftóico (23)

a) DFL

c) irradiação em 2,90 ppm

b) DA

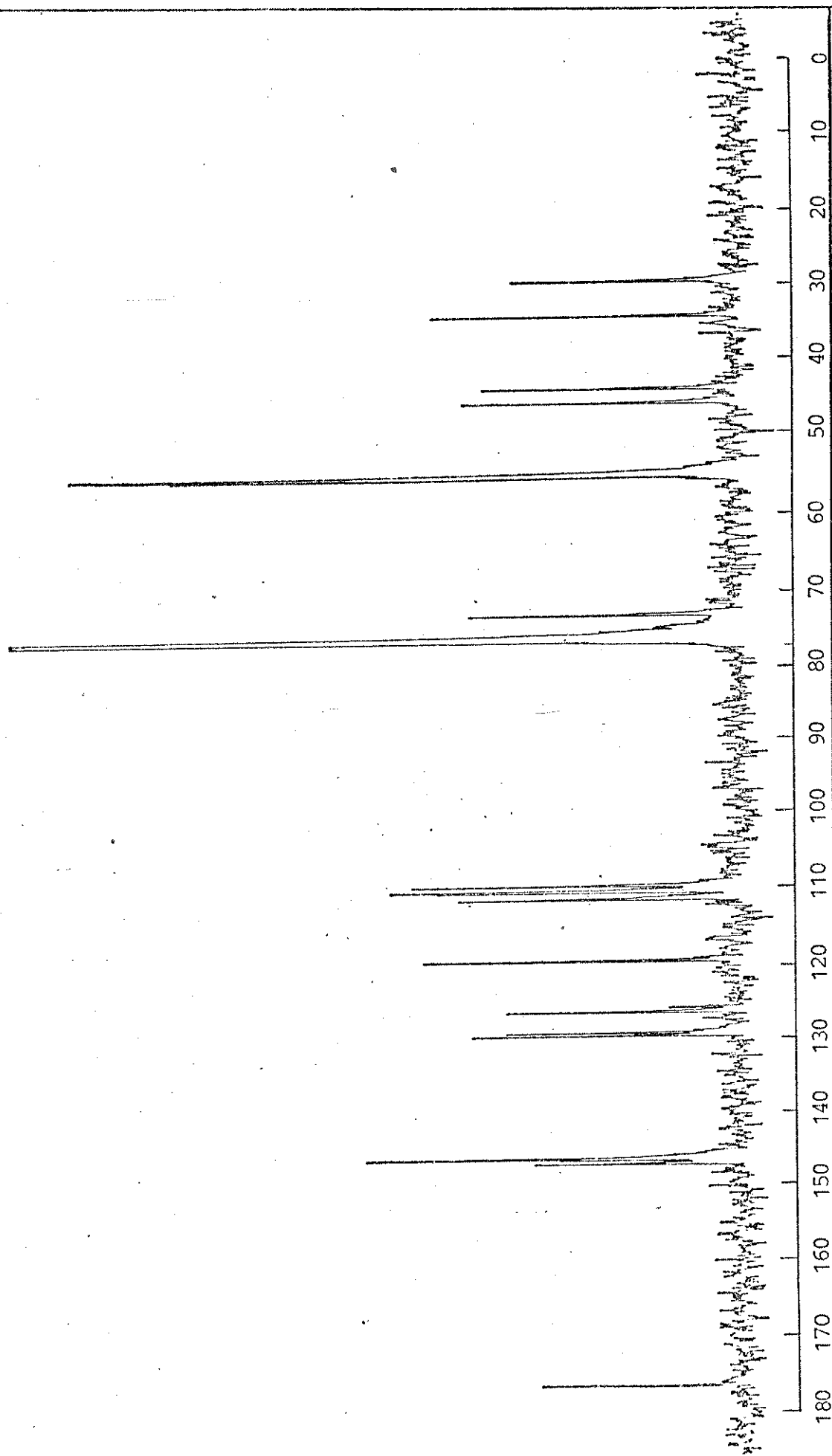
d) irradiação em 5,20 ppm



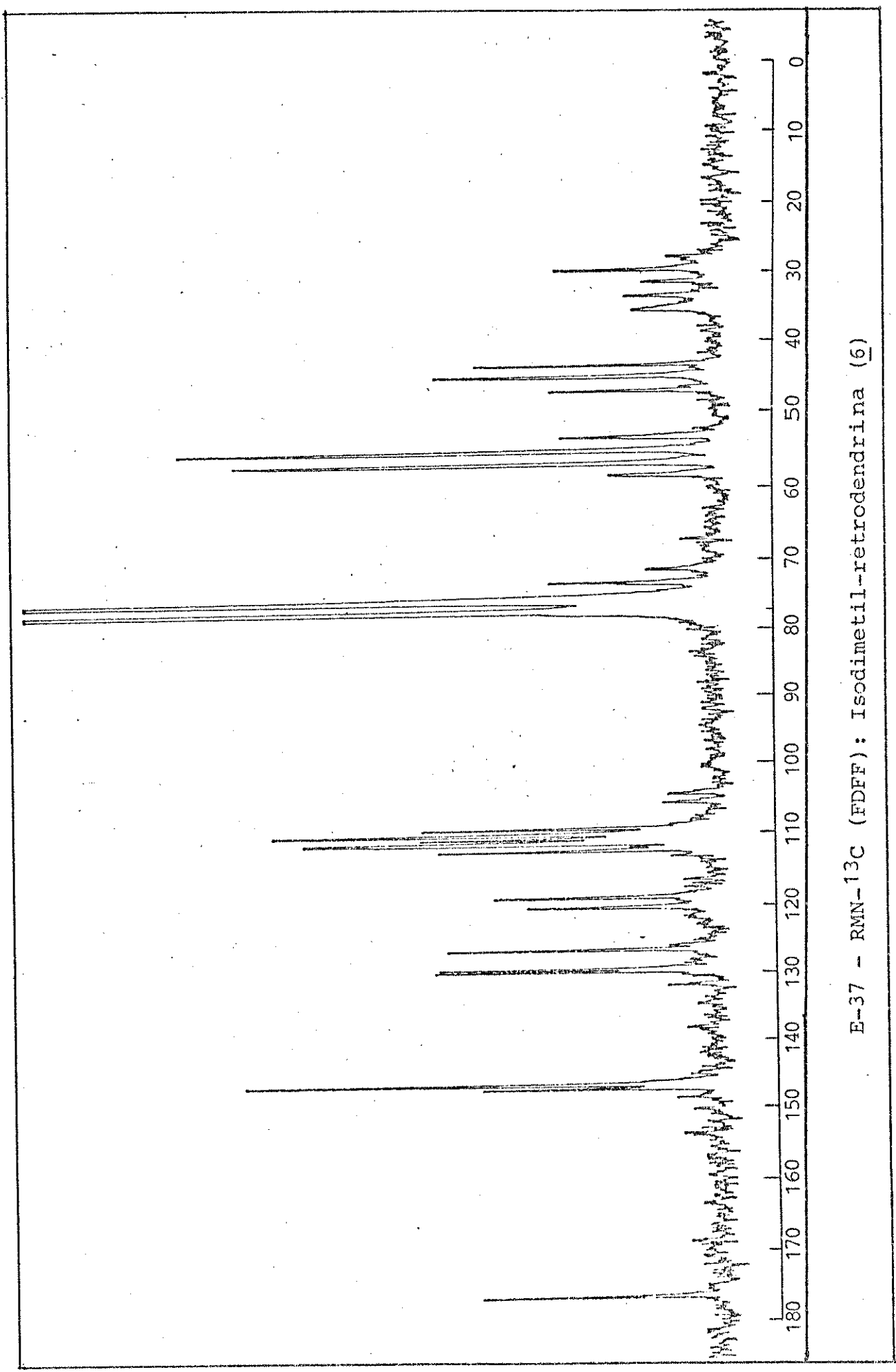
E-35. RMN- ^{13}C : 7,8-Deidrodimetil-retrodendrina (9)

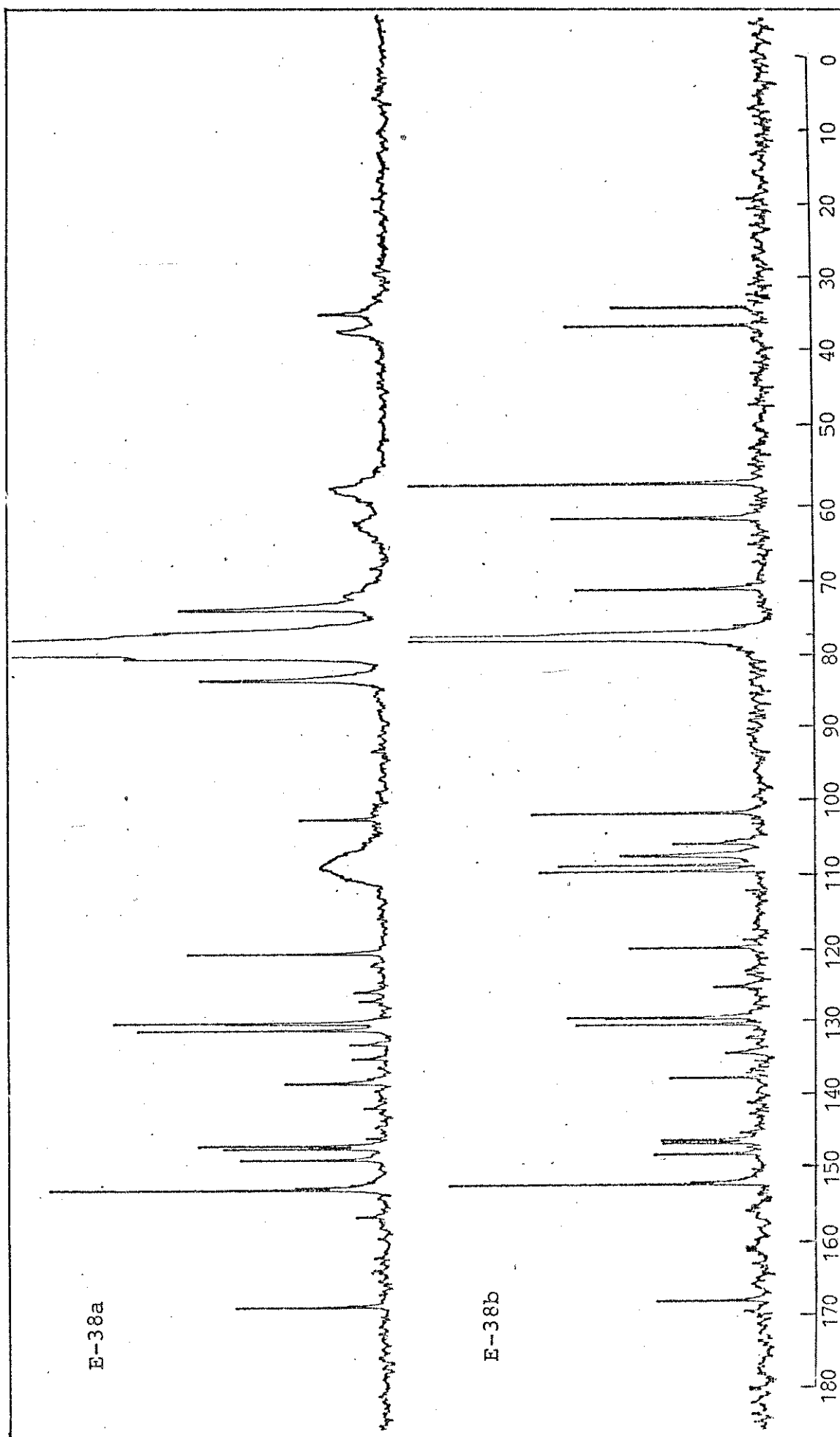
a) DFLEF

b) DFL



E-36. RMN- ^{13}C (DFL): Isodimetil-retrodendrina (6)





E-38. RMN- ^{13}C : γ -Apopicropodofilina (10)

a) DFLFF

b) DFL

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Breitmaier, E. e Voelter, W. - " ^{13}C NMR spectroscopy". Weinheim, Verlag Chemie, 1974.
2. Wehrli, F.W. e Wirthlin, T. - "Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra". London, Heyden & Son Ltd., 1976.
3. Agrawal, P.K. e Thakur, R.S., Mag.Res.Chem. 23 (6), 389-418 (1985).
4. Fonseca, S.F., "RMN- ^{13}C de lignanas da Araucaria Angustifolia, de lignanas ariltetralínicas e tetraidrofurânicas e de derivados da podofilotoxina". Campinas, 1980. (Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP).
5. Fonseca, S.F., Campello, J.P., Barata, L.E.S. e Rúveda, E. A., Phytochemistry 17, 499-502 (1978).
6. Fonseca, S.F., Nielsen, L.T. e Rúveda, E.A., Phytochemistry 18, 1703-1708 (1979).
7. Fonseca, S.F., Rúveda, E.A. e McChesney, J.D., Phytochemistry 19, 1527-1530 (1980).
8. Haworth, R.D., J.Chem.Soc., 448-456 (1942).
9. Freudenberg, K. e Weinges, K., Tetrahedron 15, 115 (1961).
10. Weinges, K. e Spänig, R. - Lignans and cyclolignans. In Taylor, W.I. e Battersby, A.R., ed. - "Oxidative coupling of Phenols". New York, Marcel Dekker, Inc., 1967.
11. Gottlieb, O.R., Fortschr.Chem.Org.Naturst. 36, 1-75 (1978).
12. MacRae, W.D. e Towers, G.H.N., Phytochemistry 23 (6), 1207-1220 (1984).

13. Ayres, D.C., Harris, J.A., Jenkins, P.N. e Phyllips, L., J. Chem.Soc. Perkin I 1343-1350 (1972).
14. Brewer, C.F., Loike, J.D., Horwitz, S.B., Sternlicht, H. e Gensler, W.J., J.Med.Chem, 22, 215-221 (1979).
15. Hartwell, J.L. e Schreker, A.W., Fortschr.Chem.Org.Naturst. 15, 83-166 (1958).
16. Gensler, W.J. e Gatsonis, C.D., J.Org.Chem. 31, 4004-4008 (1966).
17. Klemm, L.H., Lee, D.H., Gopinath, K.W. e Klopfenstein, C.E., J.Org.Chem., 31 (31), 2376-2380 (1966).
18. Klemm, L.H., Gopinath, K.W., Karaboyas, G.C., Capp, G.L. e Lee, D.H., Tetrahedron 20, 871-876 (1964).
19. Klemm, L.H., Gopinath, K.W., Lee, D.H., Kelly, F.W., Trod, E. e MacGuire, T.M., Tetrahedron 22, 1797-1808 (1966).
20. Joshi, B.S., Viswanathan, N., Balakrishnan, V., Gawad, D.H. e Ravindranath, K.R., Tetrahedron 35, 1665-1671 (1979).
21. Klemm, L.H., Olson, D.R. e White, D.V., J.Org.Chem. 36 (24) 3740-3743 (1971).
22. Klemm, L.H., Klemm, R.A., Santhanam, P.S. e White, D.V., J.Org.Chem. 36 (15), 2169-2172 (1971).
23. Gonzalez, A.G., Perez, J.P. e Trujillo, J.M., Tetrahedron 34, 1011-1013 (1978).
24. Loriot, M., Robin, J.P. e Brown, E., Tetrahedron, 40 (13), 2529-2535 (1984).
25. Jung, M.E., Lam, P.Y.S., Mansuri, M.M. e Speltz, L.M., J.Org. Chem. 50, 1087-1105 (1985).

26. Eycken, J.V., Clercq, P. e Vandewalle, M., Tetrahedron Lett. 26 (32), 3871-3874 (1985).
27. Gensler, W.J., Johnson, F. e Sloan, A.D.B., J.Am.Chem.Soc. 82, 6074-6081 (1960).
28. Hartwell, J.L. e Schrecker, A.W., J.Amer.Chem.Soc. 75, 5916-5924 (1953).
29. Perrin, D.D., Armarego, W.L.F. e Perrin, D.R. - "Purification of laboratory chemicals". 2ª ed., Oxford, Pergamon Press, 1980. p. 541.
30. Rigby, W., Chem.Ind. 1508 (1969).
31. Collington, E.W. e Meyers, A.I., J.Org.Chem. 36 (20), 3044-3045 (1971).
32. Piancatelli, G., Scettri, A. e D'Auria, M., Synthesis 4, 245-258 (1982).
33. Glukhikh, V.I., Yarosh, O.G., Glukhikh, N.G., Pensionerova, G.A. e Voronkov, M.G., Dokl.Akad.Nauk. SSSR 247 (6), 1405-1407 (1979).
34. Bose, A.K. e Srinivasan, P.R., Tetrahedron 31, 3025 (1975).
35. Chaloner, P.A., J.Chem.Soc. Perkin II 7, 1028-1032 (1980).
36. Levy, G.C. e Nelson, G.L. - "Carbon 13 - Nuclear Magnetic Resonance for organic chemists". New York, Wiley - Interscience, 1972. p. 81.

37. Stothers, J.B. - "Carbon-13 NMR spectroscopy". New York, Academic Press, 1972, p. 150.
38. Patra, A. e Mukhopadhyay, P.K., J.Indian Chem.Soc. 60, 265-268 (1983).
39. Wenkert, E. Gottlieb, H.E., Gottlieb, O.R., Pereira, M.O.S. e Formiga, M.D., Phytochemistry 15, 1547-1551 (1976).
40. Wenkert, E. Buckwalter, B.L., Burfitt, I.R., Gasic, M.J., Gottlieb, H.E., Hagaman, E.W., Schell, F.M. e Wovkulich, P. M. - In Levy, G.C. ed. - "Topics in Carbon-13 NMR Spectroscopy". New York, John Wiley & Sons, 1978, vol. 2, pp.81-121.
41. Referência 37, p. 67.
42. Referência 40, p. 67.
43. Referência 37, p. 99.
44. Referência 37, p. 90.
45. Olaniyi, A.A., Planta Medica 44, 154-156 (1982).
46. Fonseca, S.F., Nielsen, L.T. e Rúveda, E.A., Phytochemistry 18, 1703-1708 (1979).
47. Referência 40, p. 94.
48. Dyer, J.R. - "Aplicações da espectroscopia de absorção aos compostos orgânicos". São Paulo, Ed. Edgard Blücher Ltda., 1969, pp.83-85.
49. Wenkert, E., Cochran, D.W., Hagaman, E.W., Schell, F.M., Neuss, N., Katner, A.S., Potier, P., Kan, C., Plat, M., Koch, M., Mehri, H., Poisson, J., Kunesch, N. e Rolland, Y., J.Am.Chem.Soc. 95, 4990-4995 (1973).

50. "Sadtler Research Laboratories. Nuclear Magnetic Resonance."
Philadelphia, Sadtler, 1971. E. 10168.
51. "Aldrich Catalog / Handbook of fine chemicals". Wisconsin,
Aldrich, 1982/1983, p. 939.
52. _____, p. 313.
53. _____, p. 1184.
54. _____, p. 452.
55. _____, p. 455.
56. _____, p. 1152.
57. _____, p. 1151.
58. Referência 50, E. 9374 e E 985.
59. Referência 51, p. 1153.