UNICAMP

INSTITUTO DE QUÍMICA

SÍNTESES, TRANSFORMAÇÕES E ESTUDOS ESPECTROSCÓPICOS DE ALGUNS TIPOS DE NEOLIGNANAS

ANTONIO CLAUDIO HERRERA BRAGA

TESE DE MESTRADO

orientador: Prof. Dr. EDMUNDO ALFREDO RÜVEDA

Campinas

1980

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

A meus pais

Leopoldo e Therezinha

pela dedicação e apoio em

toda a minha vida

AGRADECIMENTOS

O autor deseja expressar seu reconhecimento

aos professores L. T. Nielsen e P. M. Baker pelos espectros de massa

ao professor Paulo M. Imamura pela ajuda nos trabalhos de cromatografia

a professora Anita J. Marsaioli pelas discussões e estímulo

Ao professor Lauro E. S. Barata pelas amostras, espectros e discussões

aos professores Francisco A. M. Reis, Luzia Koike, Sebastião F. Fonseca e Fred Y. Fujiwara pelos espectros de ^{13}CRMN e ^{1}HRMN

ao amigo Lineu B. Oliveira Filho pelas amostras gentilmente cedidas

a Laurindo B. Gonçalves pelas cópias e encadernação desta tese

a José E. Moreno pelo apoio no laboratório

aos colegas Roberto S. Camargo, Antonio C. Siani e Carmem L. P. Silveira pelo estímulo e cooperação

Desejo expressar meu profundo agradecimento

ao amigo e professor Dr. Edmundo Alfredo Rüveda, pela orientação dedicada, apoio e confiança

a Raquel pela compreenção e estímulo

ÍNDICE GERAL

Índice numérico de TABELAS, QUADROS e FIGURAS i

Resumo iii

Summary iv

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO 1

CAPÍTULO II: NEOLIGNANAS (8.O.4') 9

IIa. Estudo de configurações relativas 10

IIb. Sínteses de neolignanas (8.O.4') 19

IIc. Estudo de ^{13}CRMN de neolignanas (3.O.4') 29

CAPÍTULO III: NEOLIGNANAS (8.8'): ESTUDO DOS EFEITOS DO GRUPO -OH EM UMA CONFORMAÇÃO SEMICADEIRA..... 39

IIIa. Introdução 40

IIIb. Síntese de ciclogalgravina (53) 44

IIIc. Reações de hidratação de ∝-pineno 56

IIId. Reação de oximercuração-demercuração de 53 ... 65

IIIe. Hidroboração de ciclogalgravina (53) 69

CAPÍTULO IV: PARTE EXPERIMENTAL 76

Aparelhos utilizados 77

IVa. Síntese de 39 78

IVb. Síntese de 40 78

IVc. Síntese de 41 79

IVd. Síntese de 29 79

IVe. Síntese da mistura de 32 e 33 80

IVf. Síntese da mistura de 34 e 35 81

IVg. Isomerização da mistura de 34 e 35 81

IVh. Síntese de 31 82

IVi. Síntese de 36 82

IVj. Síntese da mistura de 36 e 37 83

IVk. Síntese de 32 83

IVl. Síntese de 30 84

IVm. Síntese de 61 84
IVn. Síntese de 62 85
IVo. Síntese de 44 35
IVp. Síntese de 69 86
IVq. Ciclização de 69 86
IVr. Isomerização de 69 87
IVs. Síntese de 83 37
IVt. Ciclização de 83 88
IVu. Síntese de 53 88
IVv. Oximercuração-demercuração de 84 89
IVx. Hidroboração de 84 90
IVz. Hidroboração de 53 90
CONCLUSÃO 92
BIBLIOGRAFIA 93
ESPECTROS 100

ÍNDICE DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

TABELAS: I 4

II 6

III 10

IV 19

V 37

QUADROS: I 13

II 21

III 25

IV 26

V 27

VI 36

VII 47

VIII 50

IX 51

X 70

XI 73

FIGURAS: 1 23

2 101

3 102

4 103

5 104

6 105

7 106

8 107

9 108

10 109

11 110

12 111
13 112
14 113
15 114
16 115
17 116
18 117
19 118
2o 119
21 ..... 12o
22 121
23 122
24 123
25 124
26 125
27 126
28 127
29 128
30 129
31 130
32 131
33 132
34 133
35 134
36 135
37 136
38 137
39 138
40 139
41 140
42 141
43 142

RESUMO

Neolignanas são produtos naturais, de baixo peso molecular, provenientes do acoplamento oxidativo de derivados de propenilfenol e alilfenol. Esta classe de produtos naturais apresenta vários compostos que possuem atividade biológica, sendo que dois dos estudados apresentaram atividade contra a penetração de cercária do Schistosoma mansoni, e contra certo tipo de leucemia.

Visando um entendimento maior da química destes compostos, e tentando contribuir para uma elucidação estrutural mais segura, este trabalho discute sínteses e transformações de alguns tipos de neolignanas, e faz um estudo espectroscópico destes compostos.

As neolignanas (8.O.4'), são álcoois benzílicos que encontram-se na natureza com as configurações relativas eritro e treo. Estas configurações tem despertado muito interesse, com estudos sendo feitos com o intuito de se encontrar o caminho biossintético destes compostos. Para este tipo de neolignanas foi feito um estudo de ^{13}CRMN, com o objetivo de verificar se este tipo de análise também pode determinar as configurações eritro e treo.

Com relação às neolignanas (8.8') foram feitos estudos dos efeitos do grupo -OH sobre uma conformação semi-cadeira. Ciclogalgravina, sintetizada a partir de algumas neolignanas do tipo tetrahidrofurano, sofreu reações de hidratação, e o produto obtido foi analisado por ^{13}CRMN.

SUMMARY

Neolignans are natural products of low molecular weight, produced by oxidative coupling of propenilphenol and allylphenol derivatives. Several members of this class of natural products show biological activity, and two of those studied in this thesis, showed activity against the penetration of cercaria of *Schistosoma mansoni* and against a type of leukemia.

Synthesis, transformations and spectroscopie studies of some types of neolignans are discussed, hoping to contribute to a better understanding of this large group of compounds.

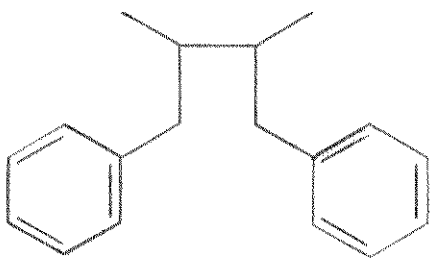
Neolignans of type (8.O.4'), being substitu - ted benzylic alcohols, were found in nature, in both *erithro* and *threo* forms. In order to facilitate the assignment of a given configuration, interesting from a biosynthetic point of view, a ^{13}CNMR analysis of members of both series was carried out.

The effects of an -OH group on the chemical shift carbon atoms of the cycle B of neolignans (8.8'), in a half -chair conformation were also analyzed. In order to obtain the required products for this analysis, hydration reactions in cyclogalgravin, prepared from some tetrahydrofuran neolignas by acid treatment, were studied.

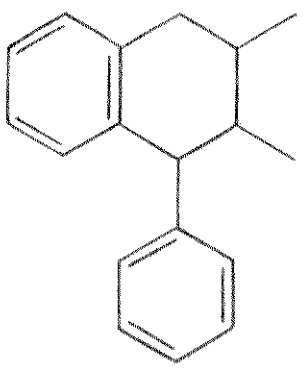
CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

O termo lignana foi introduzido por Haworth (1,2,3), para designar uma classe de produtos naturais que possuí am como característica constitucional dois grupos fenilpropano, u nidos pelo carbono central da cadeia lateral. Por volta de 1940 , quando esta definição foi publicada, praticamente todos os compos tos bi-fenilpropanóides conhecidos eram derivados somente de es- truturas variantes de 1 e 2 (3).

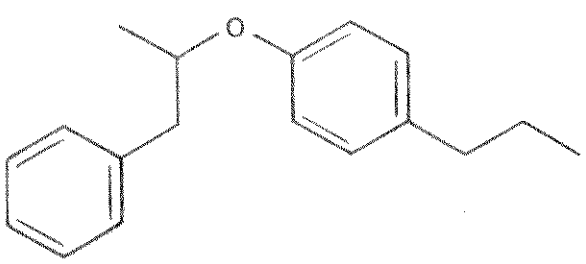


1

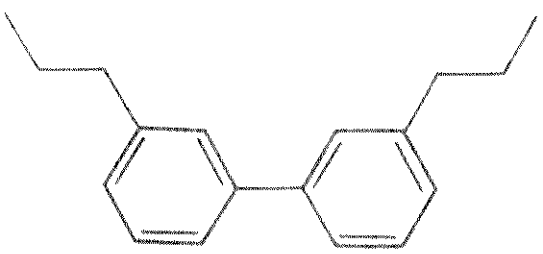


2

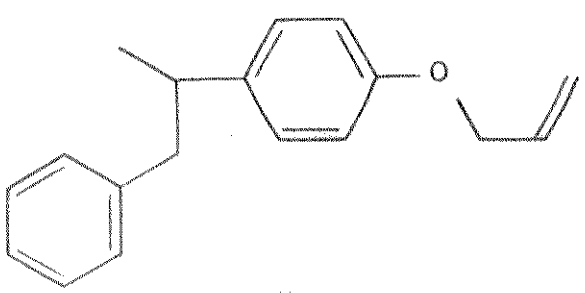
Desde então, mais esqueletos (3), como por e- xemplo 3, 4 e 5, foram reconhecidos, e a restrição imposta pelo modo de união das duas unidades se tornou inútil.



3

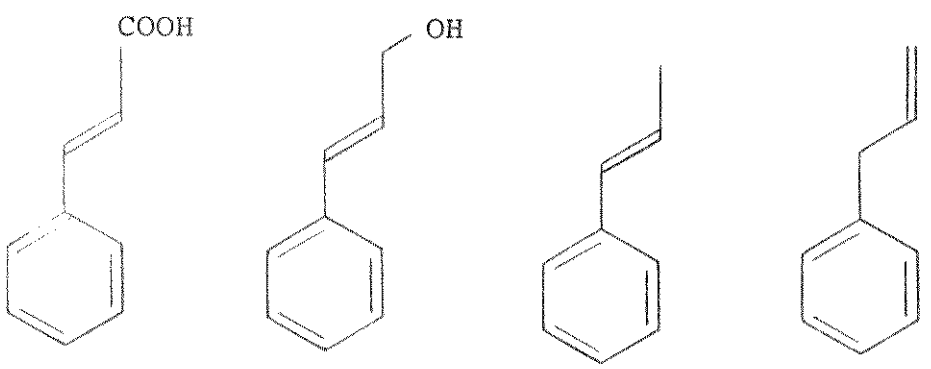


4



5

Em consequência, foi proposto que o termo lignana fosse extendido a todos os produtos naturais, de baixo peso molecular, que resultassem primariamente do acoplamento oxidativo de unidades p-hidroxifenilpropeno (4). Esta é fundamentalmente uma definição biogenética, e envolve o conhecimento das unidades monoméricas precursoras. Quatro unidades parecem estar envolvidas: ácido cinâmico 6 (e excepcionalmente aldeido), alcool cinamílico 7, propenilbenzeno 8 e alilbenzeno 9.



6 7 8 9

Estes precursores estão distribuídos em dois grupos (3): um formado pelos dois primeiros, e o outro formado pelos dois últimos precursores, devido a dois fatos. Primeiramente, as análises estruturais dos produtos de acoplamento revelam envolvimento entre ácido cinâmico-ácido cinâmico, ácido cinâmico - álcool cinamílico, álcool cinamílico-álcool cinamílico ou propenilbenzeno-propenilbenzeno, propenilbenzeno-alilbenzeno, alilbenzeno -alilbenzeno. Segundo, a análise da distribuição dos produtos de acoplamento mostrou que derivados de ácido e/ou álcool existem em grande quantidade, em contraste com os derivados propenil e/ou alil, que só foram localizados em quantidades relativamente pequenas. Tudo isto leva a um certo grau de independência biossintética dos dois grupos de produtos de acoplamento, que são então convenientemente designados por termos diferentes.

Desde que muitas das "lignanas de Haworth" derivam do acoplamento de ácido e/ou álcool, o termo lignana é conservado para este grupo. Os derivados de propenil e/ou alil são denominados neolignanas (3,5). Alguns exemplos de neolignanas, e suas fontes naturais, são apresentados na TABELA I (3). A simbologia utilizada nesta tabela, está esclarecida na TABELA II.

TABELA I

Estrutura e ocorrência de algumas neolignanas

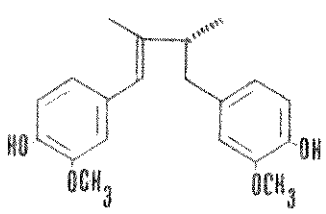
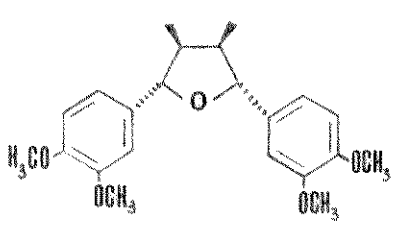
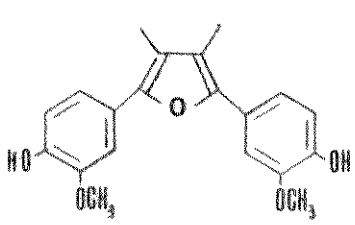
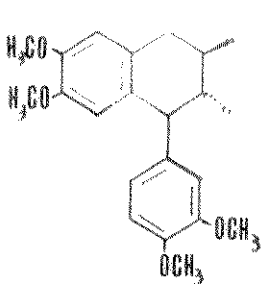
Estrutura	Nome	Fonte e Ref.
	ácido (-)-guaiarético	ZYGO 1 (6)
	galgravina	HIMA 1 (7) MAGN 1 (8)
	furoguaiacina	ZYGO 1 (6)
	(-)-galbulina	HIMA 1 (7)

TABELA I: continuação

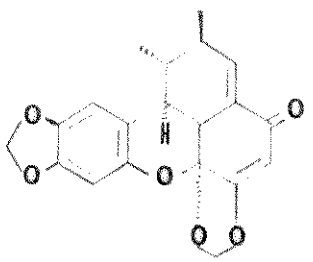
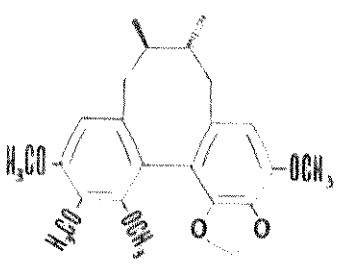
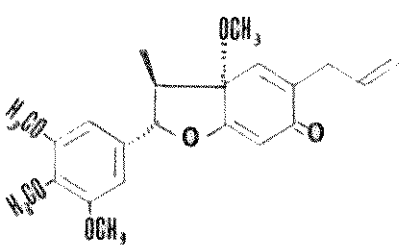
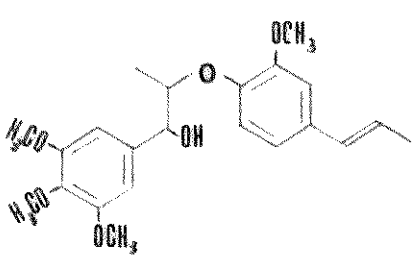
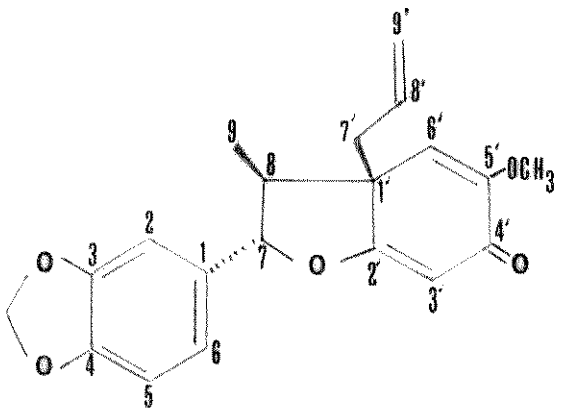
Estrutura	Nome	Fonte e Ref.
	carpanona	LAUR 1 (9)
	pseudo-γ-schizandrina	SCHI 1 (10)
	mirandina A	LAUR 2 (11) LAUR 3 (12)
	surinamensina	MYRI 1 (13)

TABELA II

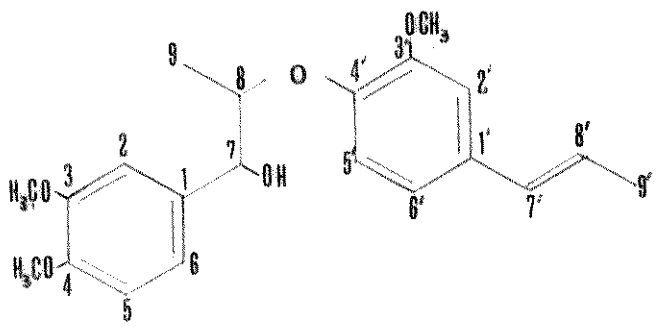
Fontes naturais das neolignanas da TABELA I

Símbolo	Subclasse	Ordem	Família	Gênero e Espécie
HIMA 1	Magnoliidae	Magnoliales	Himantandraceae	*H. baccata* Bail
LAUR 1	"	"	Lauraceae	*Cinnamonum* sp.
LAUR 2	"	"	"	*Nectandra miranda* Sandw.
LAUR 3	"	"	"	*N.* sp.
MAGN 1	"	"	Magnoliaceae	*Magnolia acuminata* L.
MYRI 1	"	"	Myristicaceae	*V. surinamensis* (Rol.) Warb.
SCHI 1	"	"	Schisandraceae	*Schisandra chinensis* Bail
ZYGO 1	Rosidae	Sapindales	Zygophyllaceae	*Guaiacum officinale* L.

A nomenclatura sistemática para as neolignanas é muito complexa (2) e prejudicial (3), pelo fato de que, apesar da diversidade de esqueletos e funções, as neolignanas formam um grupo de compostos naturais singularmente homogêneo. Este fato é respeitado pelo método proposto por Gottlieb (5), cuja nomenclatura é usada neste trabalho.



10-burchelina: neolignana (8.1',7.O.2')



11-virolina: neolignana (8.O.4')

Se uma unidade ArC_3 está presente, ela é escrita a esquerda, e os seus átomos são numerados de 1 a 9. Os átomos de carbono da outra unidade C_6C_3 são numerados de 1' a 9'. Esta numeração está de acordo com Freudemberg e Weinges (14). Uniões entre as unidades, direta ou através de oxigênio, são indicadas por identificação das posições ligadas, através dos menores números possíveis. As neolignanas burchelina (10) e virolina (11) por exemplo, são classificadas, segundo este método, como sendo respectivamente dos tipos (8.1',7.0.2') e (8.0.4').

Visando um entendimento maior da química destes compostos, e tentando contribuir para uma elucidação estrutural

mais segura, o nosso trabalho discute sínteses e transformações de alguns tipos de neolignanas, e faz um estudo espectroscópico destes compostos.

CAPÍTULO II

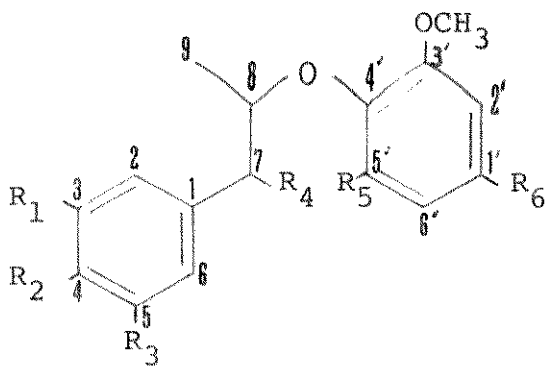
NEOLIGNANAS (8.O.4')

IIa. Estudo de configurações relativas

As neolignanas naturais, cujas unidades C_6C_3 estão unidas somente através de uma ponte feita por um átomo de oxigênio entre as posições 8 e 4' estão na TABELA III.

TABELA III

Neolignanas naturais do tipo (8.O.4')



Neolig.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	Ref.
11	OMe	OMe	H	OH	H	trans-propenil	13
12	OMe	OMe	OMe	OH	H	trans-propenil	13
13	OCH_2O		H	OH	OMe	alil	15
14	OMe	OMe	OMe	OH	OMe	alil	15
15	OMe	OH	H	OH	OMe	alil	15
16	OMe	OAc	H	OAc	OMe	alil	15
17	OCH_2O		H	OAc	OMe	alil	15
18	OMe	OMe	OAc	OAc	OMe	alil	15
19	OMe	OMe	OMe	H	OMe	alil	15

Os compostos 11 e 12 (virolina e surinamensina respectivamente), isolados do extrato hexânico das folhas da Virola surinamensis (Rol.) Warb (Myristicaceae), foram indicados como responsáveis pela grande atividade, mostrada por este extrato, contra a penetração de cercária do Schistosoma mansoni (16). As estruturas destes compostos foram determinadas através de análises espectrais, síntese e sínteses de compostos relacionados. Ainda que a configuração absoluta de ambos não seja no momento conhecida, se pode demonstrar por análises de espectros de ^{1}HRMN, que pertencem a série treo (3,13). Além da atividade biológica já mencionada, virolina (11) e sua cetona correspondente (30, TABELA IV) mostraram atividade anti-leucêmica (17), uma das razões que nos levaram a iniciar um estudo detalhado da química deste tipo de substâncias, e em particular, de suas características estereoquímicas.

Os compostos 13-19 foram isolados por Heacock e colaboradores, da semente (noz moscada) e da polpa do fruto da Myristica fragrans Houtt (Myristicaceae), que tem sido usadas pela medicina popular, por muitos anos, devido a suas supostas propriedades terapêuticas (18). As estruturas destes compostos também foram determinadas por métodos espectroscópicos e sínteses, e as configurações relativas de 13, 14 e 17 foram estabelecidas como sendo eritro (15).

É interessante notar que as neolignanas (8.O.4') só foram isoladas até agora, de plantas pertencentes a família Myristicaceae, e que a Virola surinamensis (Rol.) Warb produziu neo-lignanas de configuração relativa treo, enquanto que a Myristica fragrans Houtt produziu neolignanas com configuração relativa eritro.

A configuração eritro ou treo de neolignanas naturais tem despertado muito interesse, com estudos sendo feitos com o intuito de se encontrar o caminho biossintético destes compostos.

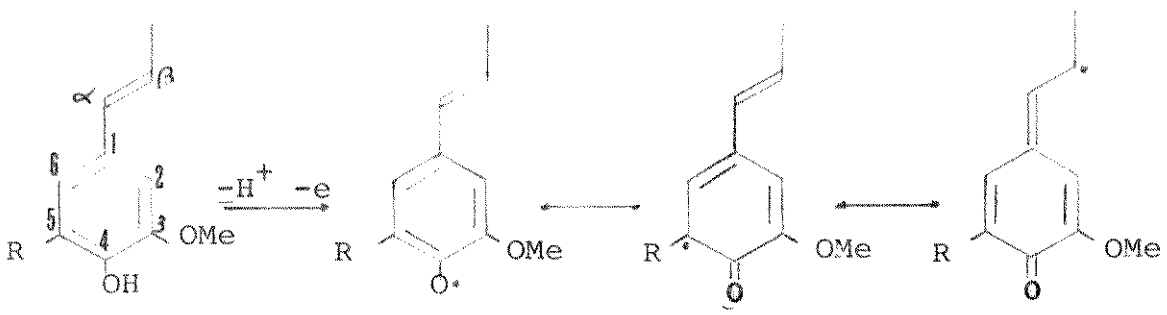
Oxidações catalizadas por enzimas (19) ou por cloreto férrico (20), levam a formação de produtos de acoplamento que são de interesse considerável para o entendimento da biogênese das neolignanas. Sarkanen e colaboradores (19) fizeram dimerizações oxidativas de 2-metoxi-4-trans-propenilfenol (20) com água oxigenada/peroxidase. Entre outros produtos, eles obtiveram uma mistura de neolignanas (8.O.4'), álcoois treo e eritro, na proporção de 3:1 . Wallis (20), fazendo a reação de oxidação com cloreto férrico de 2,6-dimetoxi-4-trans-propenilfenol (21) também encontrou uma mistura de álcoois isômeros treo e eritro, só que na proporção de 3:7 , ou seja, o inverso do obtido por Sarkanen (19), que conseguiu maior proporção de treo.

O mecanismo proposto (19,20) para as dimerizações, seja ela feita com água oxigenada/peroxidase ou com cloreto férrico, é mostrado no QUADRO I. Neste mecanismo, os fenóis presumivelmente convertem-se em radicais fenoxi intermediários, pela ação do catalizador. Das cinco formas mesoméricas de radicais, somente três tem sido mostradas serem importantes nas reações de acoplamento, e são designadas M_0, M_5 e M_β. Dos seis modos de acoplamento possíveis, o M_β-M_0 seria o responsável pela formação das neolignanas (8.O.4'). As neolignanas (8.O.4') seriam formadas através de uma estabilização da função quinonametídeo reativa 22, por adição de água proveniente do solvente.

As reações de 2-metoxi-4-trans-propenilfenol (20) com água oxigenada/peroxidase produziram os dois álcoois isômeros eritro e treo, com maior abundância de treo. Se assumirmos que a forma mais estável do intermediário é aquela em que a ligação C_β- O fica no plano do grupo quinonametídeo (23), então a preponderância do isômero treo é devida ao ataque preferencial da água ao carbono α, pelo lado mais afastado do grupo metil, ou seja, pelo lado menos estèricamente impedido.

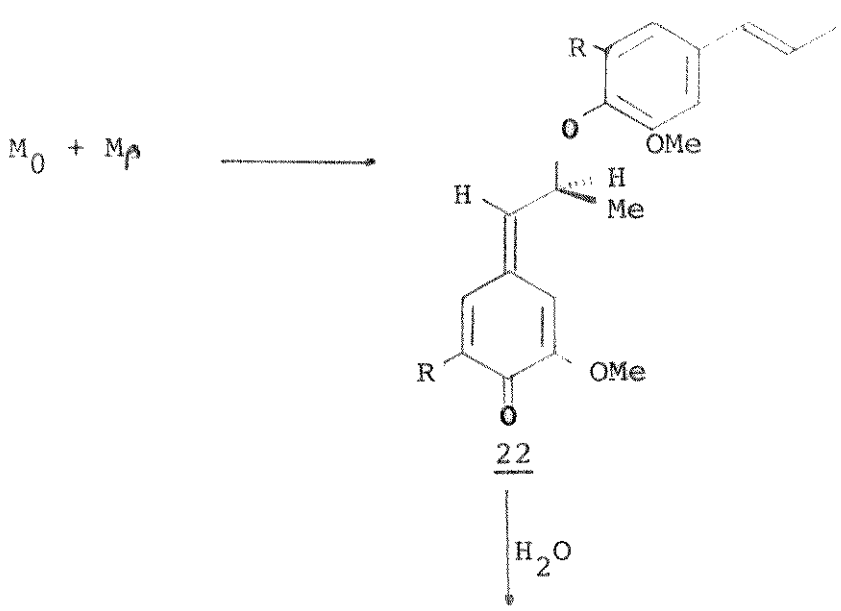
QUADRO I

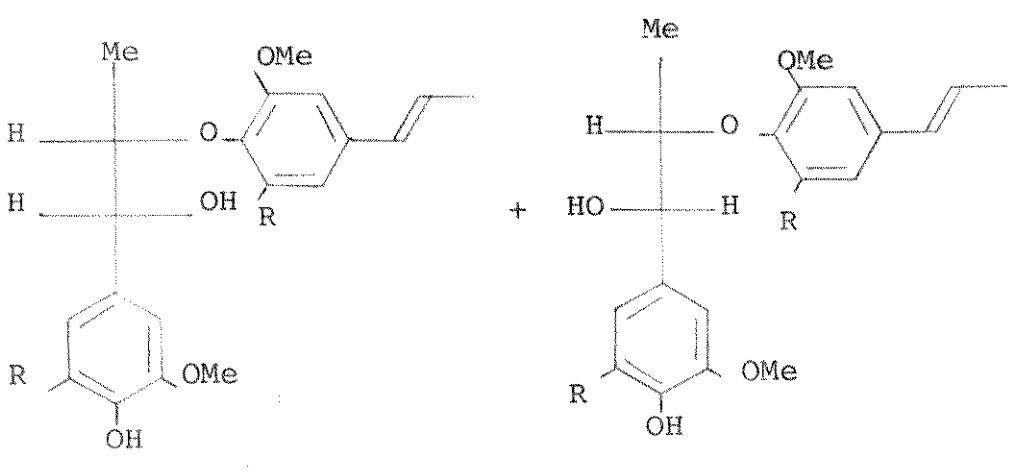
Mecanismo proposto para as dimerizações

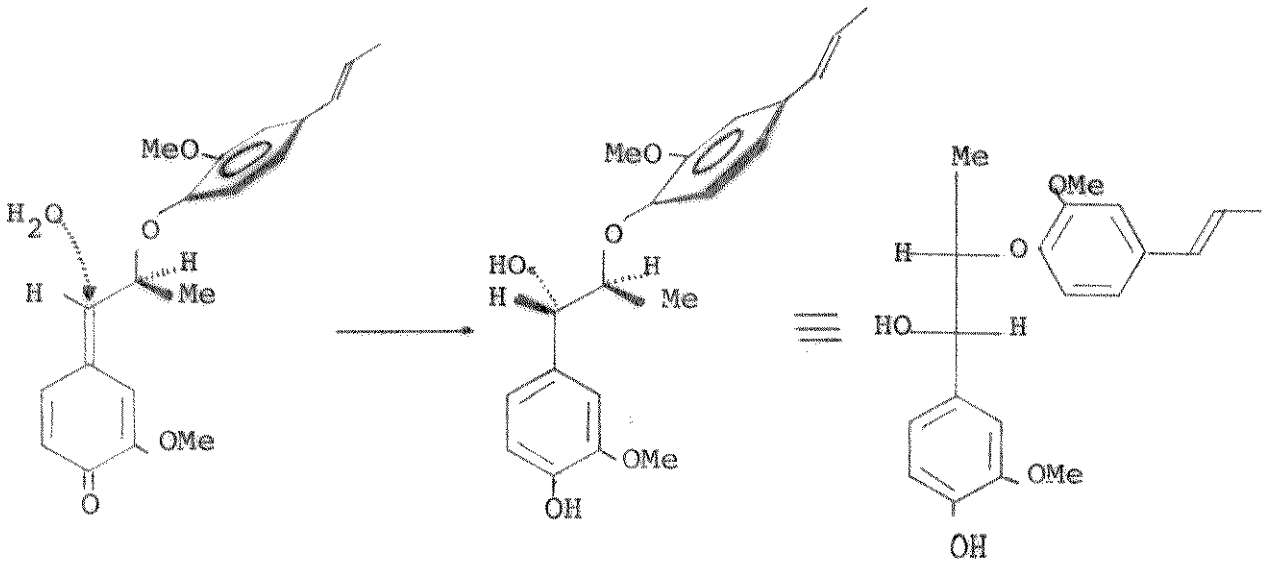


20 R= H

21 R= OMe

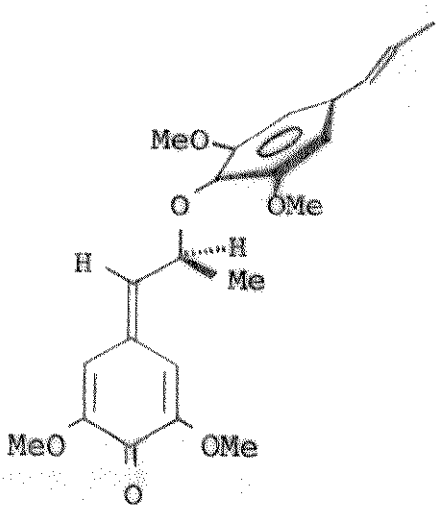






23 TREO

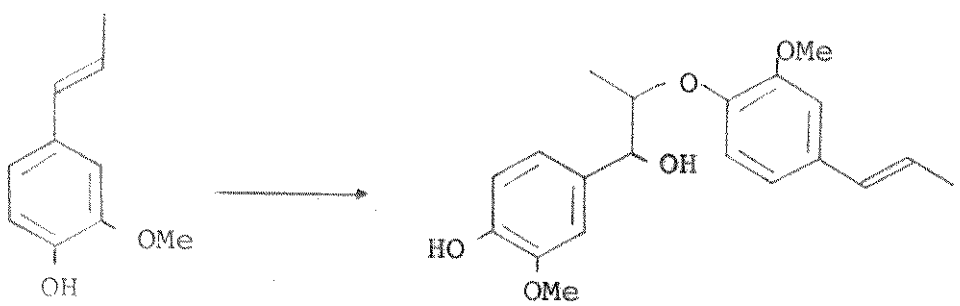
O mesmo argumento não justifica o produto obtido por Wallis (20) na oxidação de 2,6-dimetoxi-4-trans-propenil fenol (21) com cloreto férrico. Se admitirmos um intermediário 24, com a mesma conformação de 23, e o mesmo ataque da água ao carbono α pelo lado oposto ao grupo metil, encontraríamos também o isômero treo. O isômero eritro só será obtido se a água atacar o carbono α pelo lado do grupo metil.



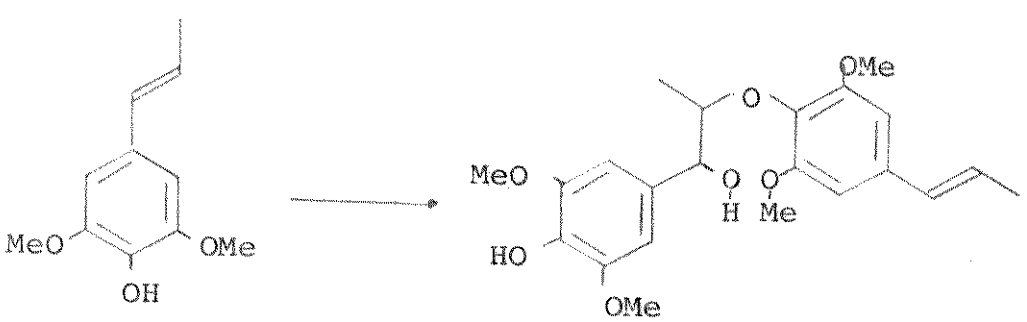
24

Isto nos leva a pensar que o intermediário que leva ao isômero eritro, tem outra conformação preferida. Basicamente, a única diferença estrutural entre os dois substratos (23 e 24) que conduzem aos álcoois, é a metoxila a mais presente em 24 , que produz o álcool eritro. É interessante comparar os resultados sintéticos, com as configurações relativas apresentadas pelas neolignanas (8.O.4') naturais já isoladas.

Dimerização de 2-metoxi-4-trans-propenilfenol (20) dá origem ao substrato 23, que por hidrólise produz o álcool treo 25, enquanto que a dimerização de 2,6-dimetoxi-4-trans-propenilfenol (21) dá origem ao intermediário 24, que por hidrólise produz o álcool eritro 26.

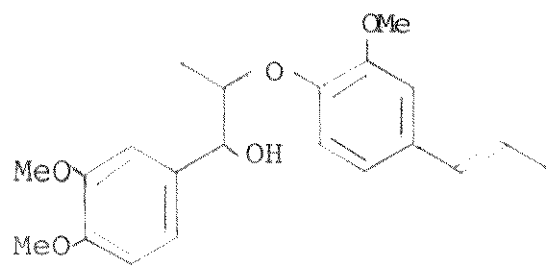


20 25-TREO

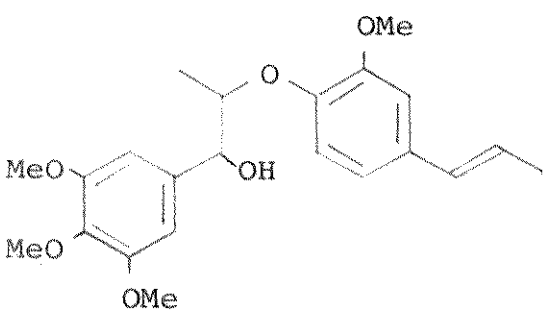


21 26-ERITRO

Barata e colaboradores (13), isolaram neolignanas pertencentes a série treo, muito semelhantes ao isômero treo (25) obtido por Sarkanen e colaboradores (19) pela oxidação de 2-metoxi-4-trans-propenilfenol com água oxigenada/peroxidase, e Heacock e colaboradores (15) isolaram neolignanas pertencentes a série eritro muito semelhantes ao álcool eritro obtido por Wallis (20), através da oxidação de 2,6-dimetoxi-4-trans-propenilfenol.

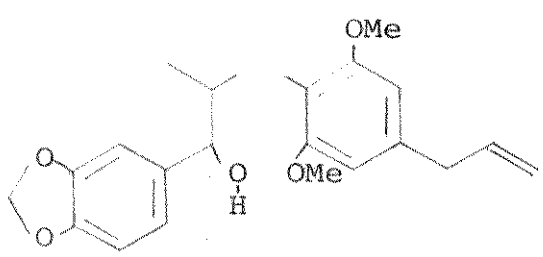


11

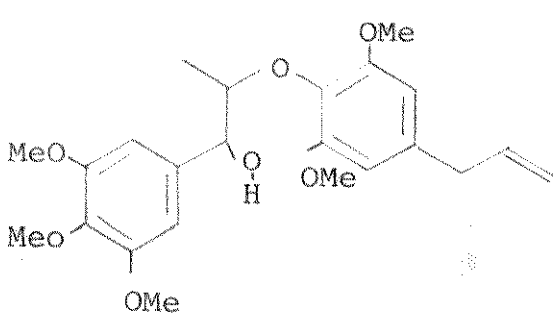


12

configuração relativa TREO (13)



13



14

configuração relativa ERITRO (15)

Como também podemos observar nos produtos naturais, as neolignanas isoladas pertencentes a série eritro, possuem na unidade C_6C_3da direita duas metoxilas em vez de uma, que é a característica dos compostos pertencentes a série treo. Idêntico resultado encontrou-se experimentalmente, o que nos leva a pensar que esta segunda metoxila na unidade C_6C_3 da direita possa influenciar no ataque da água ao grupo quinonametídeo 24.

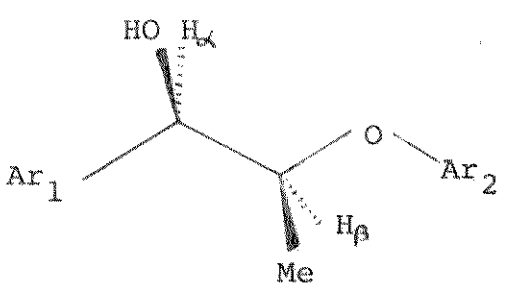
Analisando os intermediários 23 e 24 através de modelos Dreiding, notamos que podemos admitir para 23 (intermediário contendo uma só metoxila na unidade C_6C_3 da direita) que a ligação $C\beta$-O esteja no plano do grupo quinonametídeo. Desta maneira, o ataque ao carbono α seria realmente mais fácil pelo lado oposto ao grupo metil, que é o lado menos estéricamente impedido . Isto é aceitável, acreditando-se também que a metoxila da unidade C_6C_3 da direita prefira estar do lado oposto ao grupo metil.

Quando colocamos a segunda metoxila no anel aromático da direita, começa a haver uma interação entre o grupo metil e a metoxila. Isto faz com que a ligação $C\beta$-O saia do plano do grupo quinonametídeo, e como consequência disso, o anel aromático e a outra metoxila projetam-se para o lado oposto ao grupo metil, bloqueando o carbono α, que agora tem, como lado menos impedido, o lado do grupo metil. Sendo assim, vai haver preferencialmente ataque ao carbono α pelo lado do grupo metil, e o principal produto será um álcool pertencente a série eritro.

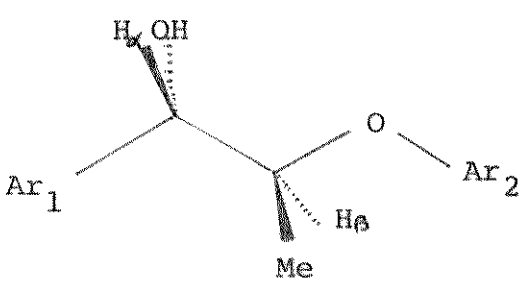
Atualmente, o critério utilizado para se julgar se uma neolignana (8.O.4') pertence a série treo ou eritro é o estudo de seu espectro de ^{1}HRMN. A análise é feita através da observação da constante de acoplamento do proton ligado ao carbono α em relação ao proton do carbono β. Nos casos estudados, as constantes de acoplamento observadas foram de aproximadamente 8Hz para a configuração treo, e de aproximadamente 3 Hz para a confi-

guração eritro.

Uma pequena constante de acoplamento observada entre os protons ligados aos carbonos α e β, indica que o composto existe predominantemente numa conformação em que estes protons estão em orientação gauche. O confôrmero mais estável do isômero eritro (27) tem seus protons numa relação gauche, e por isso se atribuiu a ele o espectro de ^{1}HRMN onde a constante de acoplamento do proton no carbono α é de aproximadamente 3 Hz. No diastereoisômero treo (28), o confôrmero mais estável, com os grupos aril antiperiplanares, possui os protons ligados aos carbonos α e β em orientação trans, o que faz com que a constante de acoplamento seja maior do que a do composto eritro, sendo de aproximadamente 8 Hz.



27-ERITRO



28-TREO

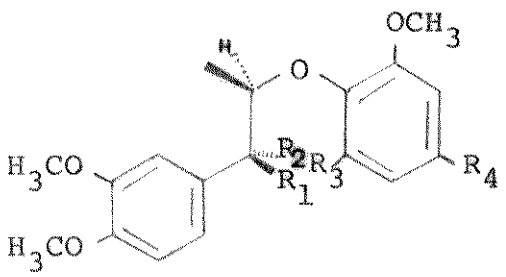
Se tornou interessante então, verificar se estes diastereoisômeros podem ser também diferenciados através de seus espectros de ^{13}CRMN, mas como até hoje, a única neolignana (8.O.4') analisada por este método é a surinamensina (12) (13), decidimos sintetizar outras neolignanas deste tipo (TABELA IV), e as analisar espectroscópicamente .

IIb. Sínteses de neolignanas (8.O.4')

As neolignanas (8.O.4') sintetizadas são mostradas na TABELA IV.

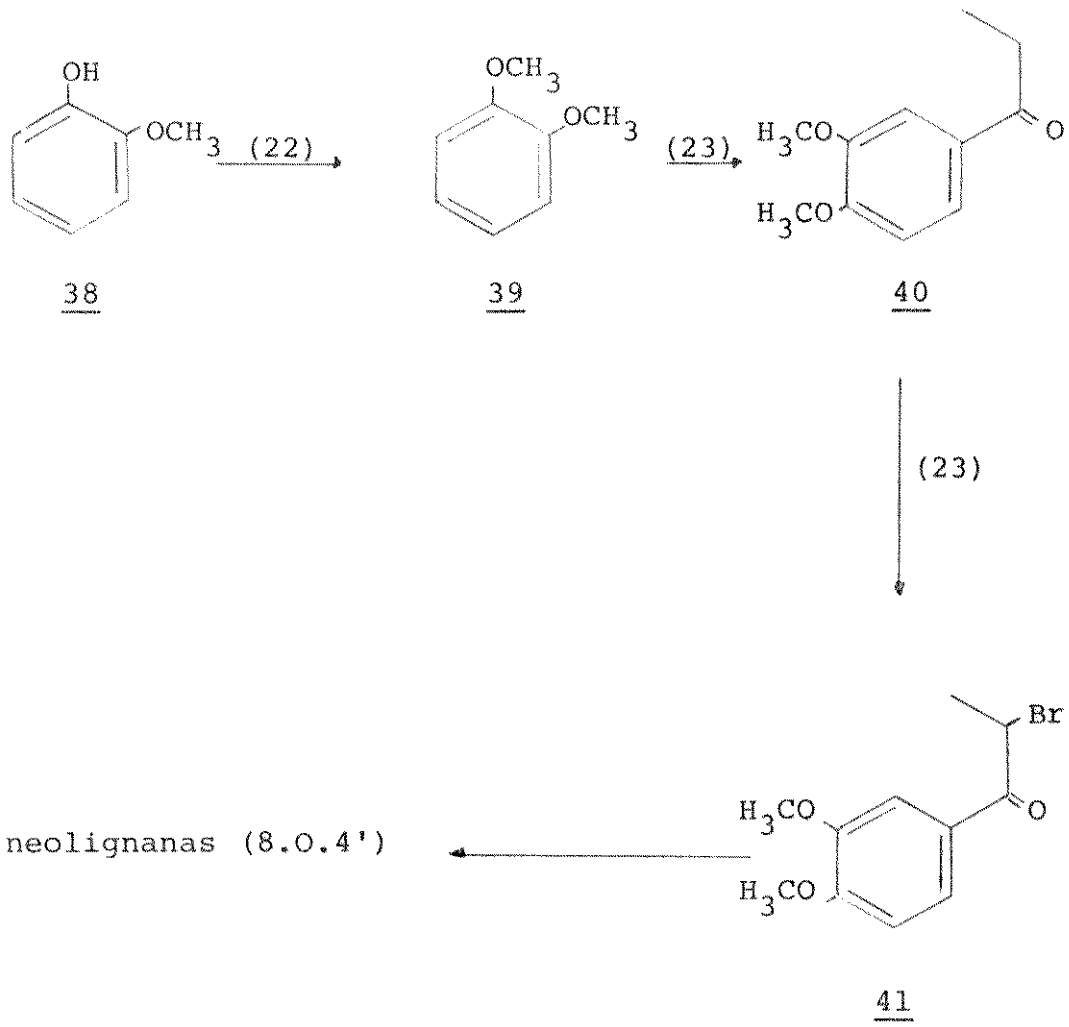
TABELA IV

Neolignanas (8.O.4') sintetizadas



Neolig.	R_1	R_2	R_3	R_4	Config. rel.
29	-O-		H	alil	-
30	-O-		H	trans-propenil	-
31	-O-		OCH_3	alil	-
32	OH	H	H	alil	eritro
33	H	OH	H	alil	treo
34	OH	H	H	propil	eritro
35	H	OH	H	propil	treo
36	OH	H	OCH_3	alil	eritro
37	H	OH	OCH_3	alil	treo

A matéria prima usada para a síntese de todas as neolignanas foi o guaiacol (38), a partir do qual fizemos a sequência de reações mostradas abaixo:

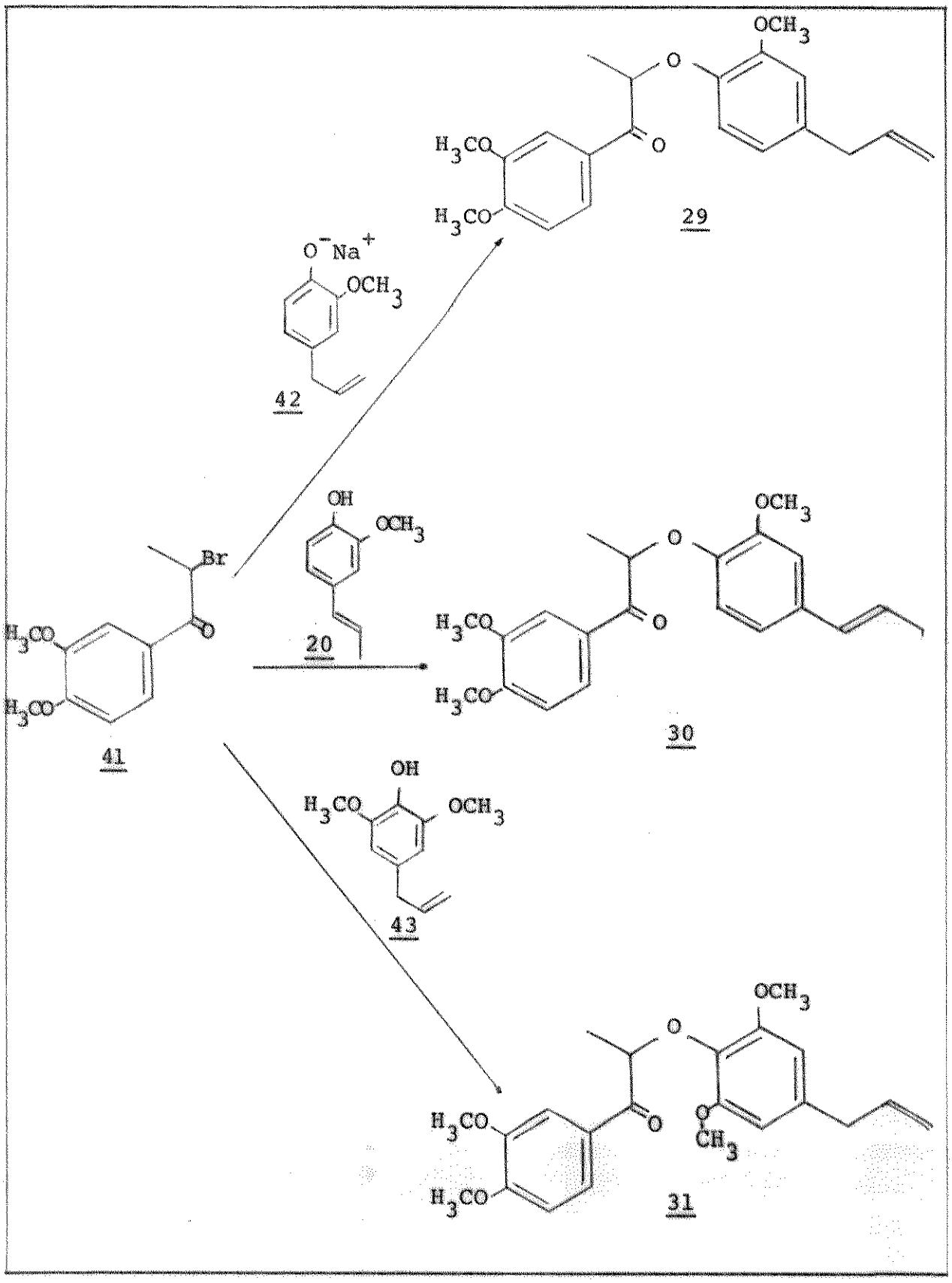


Esta sequência nos permite obter uma grande variedade de estruturas. A partir da α-bromo-3,4-dimetoxipropiofenona (41), sintetizamos primeiramente as neolignanas nas suas formas cetônicas, conforme mostra o QUADRO II. A primeira neolignana sintetizada foi a 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-alil)-1-propanona (29) (16). Para obter a neolignana na forma alcoólica, fizemos a redução com borohidreto de sódio. Esperávamos obter um único isômero, já que a literatura nos indicava que reduções de cetonas com um grupo polar em α conduz a obtenção predo-

minante da forma eritro (15,19,20,21).

QUADRO II

Formas cetônicas das neolignanas (8.O.4') sintetizadas



Nossa primeira tentativa de obter o álcool foi feita usando o método empregado por Adler (21), onde ele descreve a síntese de um único álcool (eritro), a partir de uma cetona análoga a 29, método este confirmado por Sarkanen e colaboradores (19). Desta redução obtivemos dois álcoois isômeros, eritro (32)e treo (33). Esta mistura é vista no espectro de ^{1}HRMN (FIGURA 6), através da observação dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento correspondentes aos protons do carbono 7 dos dois álcoois. Para o caso do isômero eritro (32) temos o proton deste carbono aparecendo como um pico duplo (acoplamento somente com o proton do carbono 8) em 4,85 ppm, com uma constante de acoplamento de 3 Hz, e no caso do isômero treo (33), o proton do carbono 7 aparece em 4,62 ppm como um pico duplo de constante de acoplamento de aproximadamente 8 Hz. Pela intensidade dos picos no espectro de ^{1}HRMN, chegamos a conclusão de que o isomero mais abundante é eritro (32).

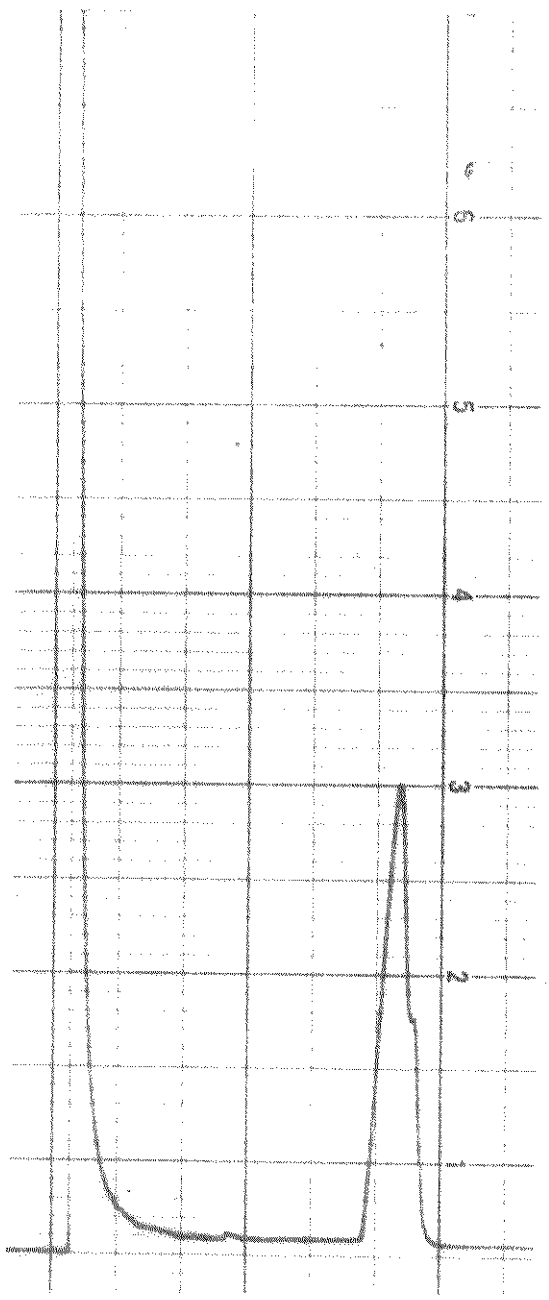
Para verificar que realmente tínhamos estes isômeros, resolvemos fazer a isomerização através do método usado por Adler (21). Para isso, reduzimos primeiramente a insaturação existente entre os carbonos 8' e 9' da mistura de 32 e 33, obtendo-se os álcoois 34 (eritro) e 35 (treo). Analisando a mistura antes e depois da isomerização, através de cromatografia gasosa, observamos a transformação do isômero eritro (34) no isômero treo (35), como mostra a FIGURA 1.

Com o intuito de sintetizar um único isômero, resolvemos usar a reação feita por Heacock e colaboradores (15), na qual eles conseguem sintetizar só o isomero eritro. Como na síntese efetuada por Heacock e colaboradores foi usada uma cetona com grupos metoxila nas posições 3' e 5', achamos que um possível problema estérico deveria influenciar na redução da carbonila, de modo que um único produto fosse obtido. Por isto, sintetizamos u-

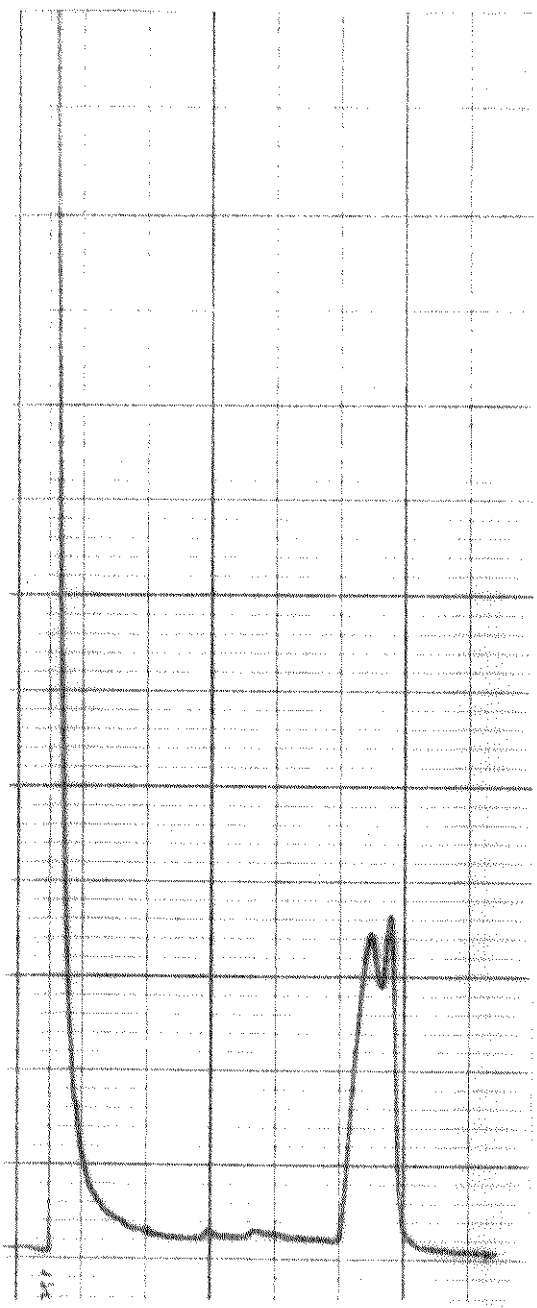
FIGURA 1

Isomerização da mistura de álcoois 34 e 35

antes da isomerização



depois da isomerização



ma nova neolignana cetônica (31), através da reação de 41 com 2,6-dimetoxi-4-alilfenol (43). A redução desta cetona 31, com hidreto de alumínio e lítio, realmente deu um só produto, e de configuração relativa eritro (36). Isto ainda nos deixava em dúvida quanto a uma reação comandada por efeitos estéricos, ou uma reação devido a seletividade do redutor. Por isso, fizemos a redução desta cetona 31 com borohidreto de sódio, e obtivemos uma mistura de álcoois, eritro (36) e treo (37). Resolvemos então fazer a redução da cetona 29, que não tem metoxila no carbono 5', com hidreto de alumínio e lítio, e o resultado foi um único produto (eritro, 32). Isto exclui a possibilidade de influências estéricas da metoxila na redução.

As formas possíveis para os isômeros eritro e treo, são mostradas no QUADRO III. Analisando as constantes de acoplamento no espectro de ^{1}HRMN do proton ligado ao carbono 7, podemos escolher entre A, B e C as formas que mais contribuem para o isômero eritro. Uma constante de acoplamento de 3 Hz, deve corresponder a um ângulo diedral de aproximadamente 60º. Só preenchem esta condição as conformações A e C. Além de que a constante de acoplamento do proton do carbono 7, na conformação B, deve ser maior que 3 Hz, esta conformação possui os grupos hidroxil e ariloxil antiperiplanares, o que impede a formação de ponte de hidrogênio intramolecular, o que faz com que esta forma não contribua significativamente para a configuração eritro. Para a configuração treo, através da constante de acoplamento, podemos escolher somente a conformação D (J= 8 Hz).

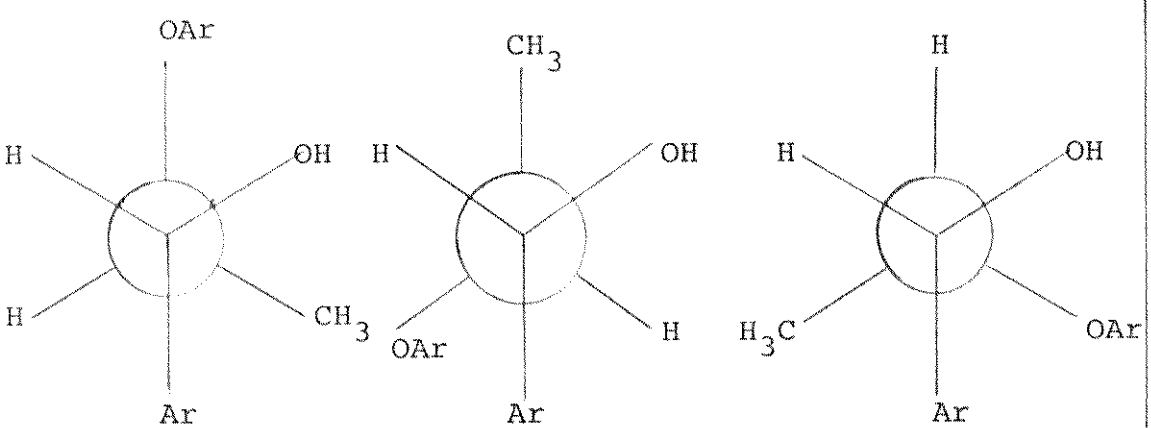
A redução de cetonas com grupos polares α a carbonila (em especial grupos α-hidroxi e α-amino) com hidreto de alumínio e lítio, muitas vezes exibe um alto grau de seletividade, que tem sido atribuída a formação inicial de um sal que serve como um ligante bidentado para o átomo do metal, com o redutor en-

tão, atacando pelo lado menos impedido (24,25). Isto sugere que na redução, a conformação provável para a cetona seria a indicada no QUADRO IV, de modo que o redutor ataca pelo lado do hidrogênio (lado menos impedido), formando o isômero eritro.

QUADRO III

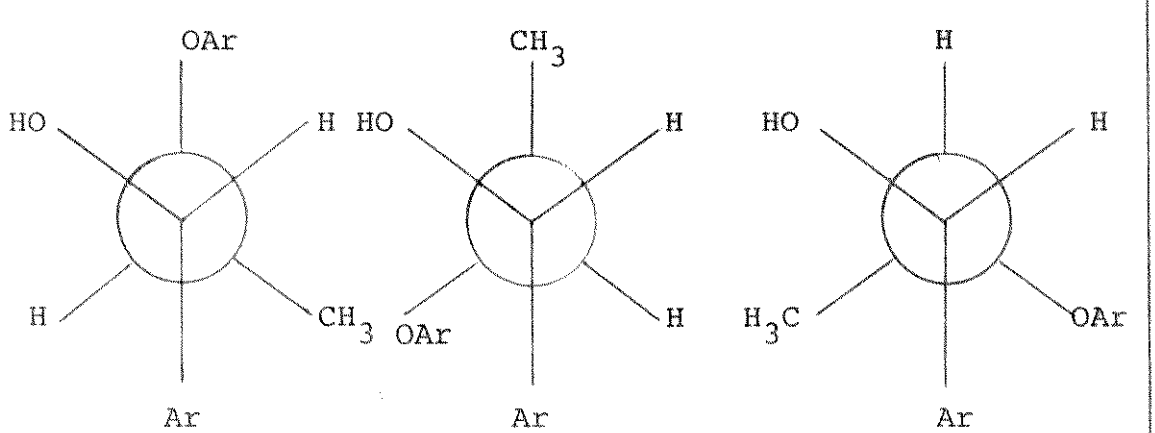
Projeções de Newman de isômeros eritro e treo

ERITRO



A B C

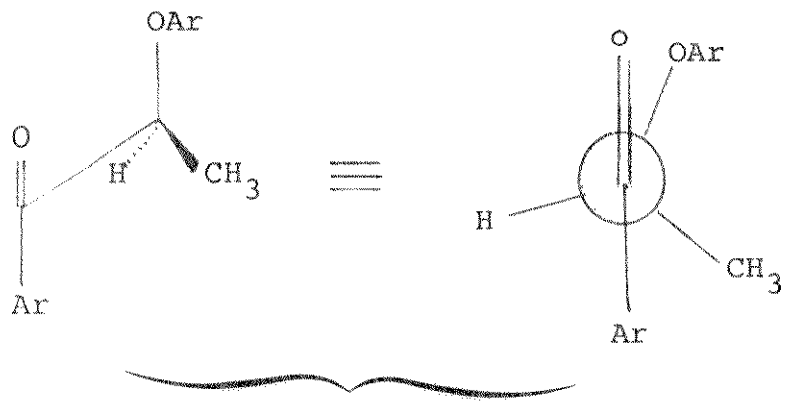
TREO



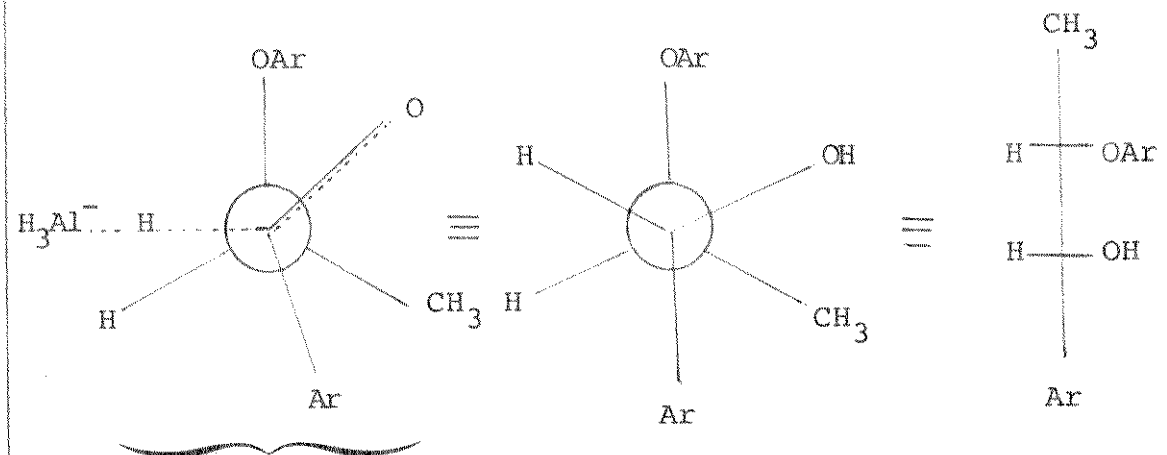
D E F

QUADRO IV

Redução da cetona com hidreto de alumínio e lítio



conformação da cetona na redução



ataque pelo lado menos impedido

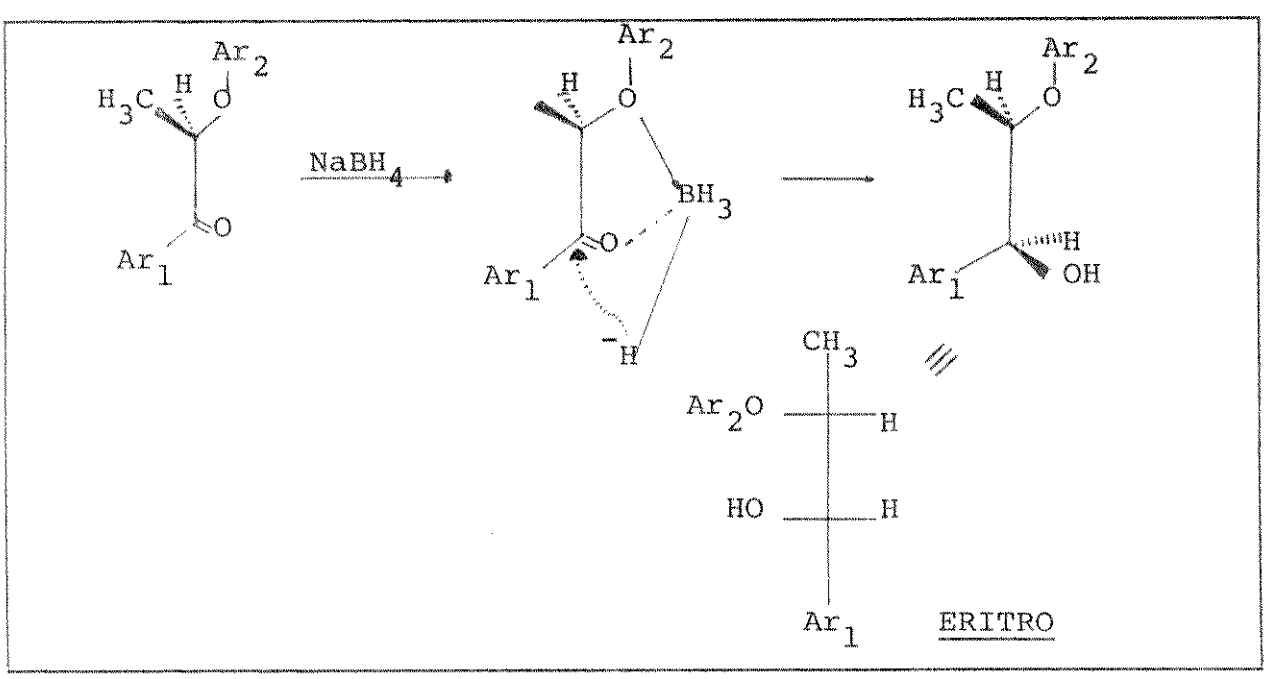
ERITRO

Se analizarmos as conformações possíveis para os isômeros eritro e treo, veremos que a conformação D, atribuída ao isômero treo, deve ser a mais estável de todas, pois ela permite a formação de uma ponte de hidrogênio intramolecular, e todos os grupos estão em posições tais, que as interações estéricas são as menores possíveis. Isto nos leva a pensar na maior estabilidade deste isômero.

A formação exclusiva do isômero eritro sugere então, um controle cinético para este reação, pela alta reatividade deste redutor. A menor reatividade do borohidreto de sódio é provavelmente o motivo da obtenção dos dois isômeros. A maior proporção de eritro é compatível com os estudos feitos sobre redução de cetonas abertas que possuem um carbono ∝ assimétrico, e além disso, ligado a este carbono um grupo polar (26). É admitido que a cetona e o redutor formem um intermediário cíclico de cinco membros, com posterior ataque a carbonila pelo lado menos impedido , como mostra o QUADRO V.

QUADRO V

Redução de cetona com borohidreto de sódio

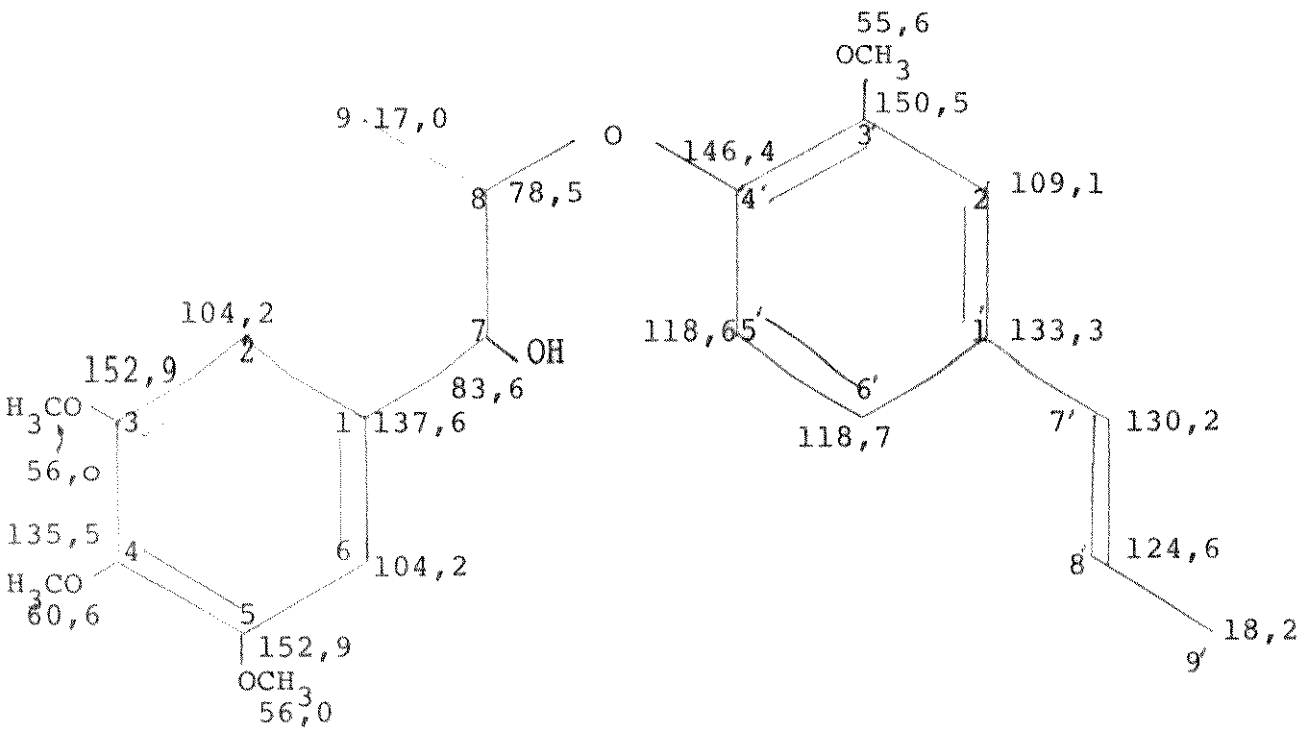


Não podemos esquecer também, que as reações foram feitas em solventes diferentes (éter etílico para redução com hidreto de alumínio e lítio, e metanol para redução com borohidreto de sódio), condições estas que podem também influenciar no produto final da reação.

Com estas sínteses, podemos mostrar a relativa facilidade de obtenção de neolignanas do tipo (8.O.4'). Dispondo destes exemplos, passamos a estudá-los por ^{13}CRMN.

IIc. Estudo de ^{13}CRMN de neolignanas (8.O.4')

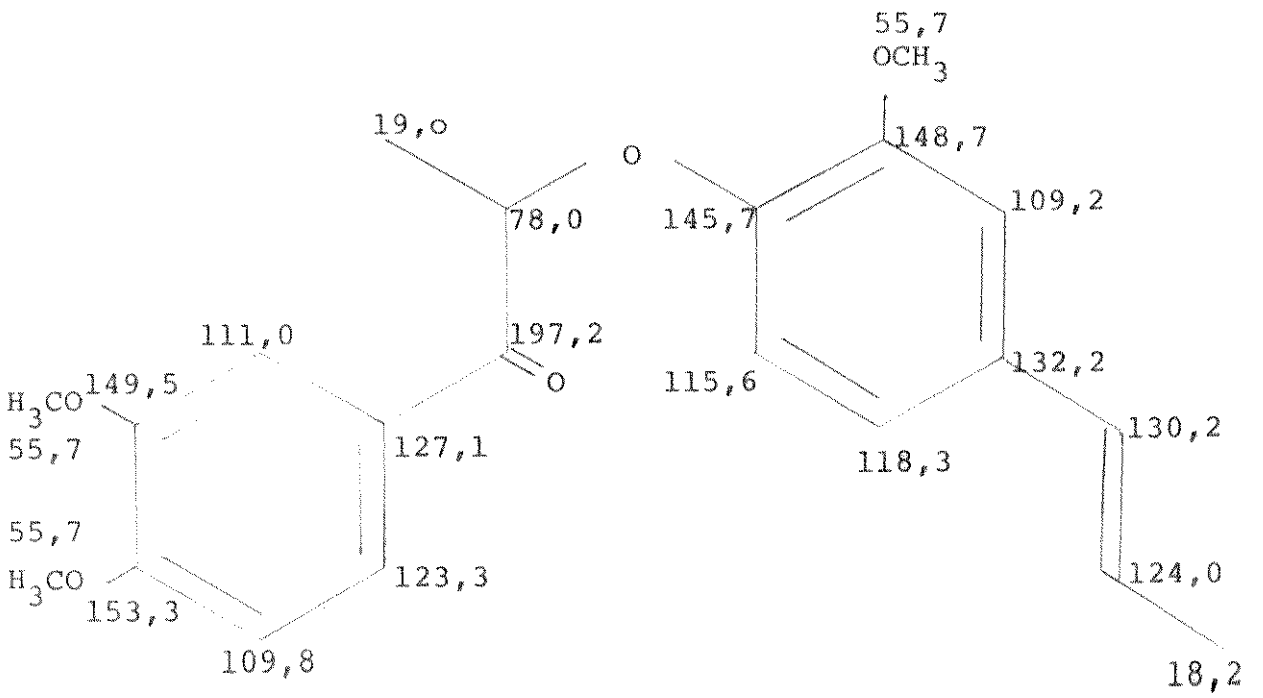
A única neolignana (8.O.4') natural que foi estudada por ^{13}CRMN é a surinamensina (12) (13), e os deslocamentos químicos de seus átomos de carbono são apresentados abaixo.



12

Iniciamos nossos estudos de ^{13}CRMN deste tipo de neolignanas, com um composto cetônico (30) proveniente da reação de α-bromo-3,4-dimetoxipropiofenona (41) com 2-metoxi-4-trans-propenilfenol (20). Esta cetona, juntamente com a virolina (11), apresentou atividade contra um certo tipo de leucemia (17), e foi escolhida para iniciar o estudo, pela semelhança estrutural com a surinamensina (12). Os deslocamentos químicos propostos para os seus átomos de carbono foram determinados através de comparação de seu espectro (FIGURA 18), com os deslocamentos químicos de surinamensina (12) e dos compostos mostrados no QUADRO VI.

Tendo-se a surinamensina (12) como padrão, através de comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos da



30

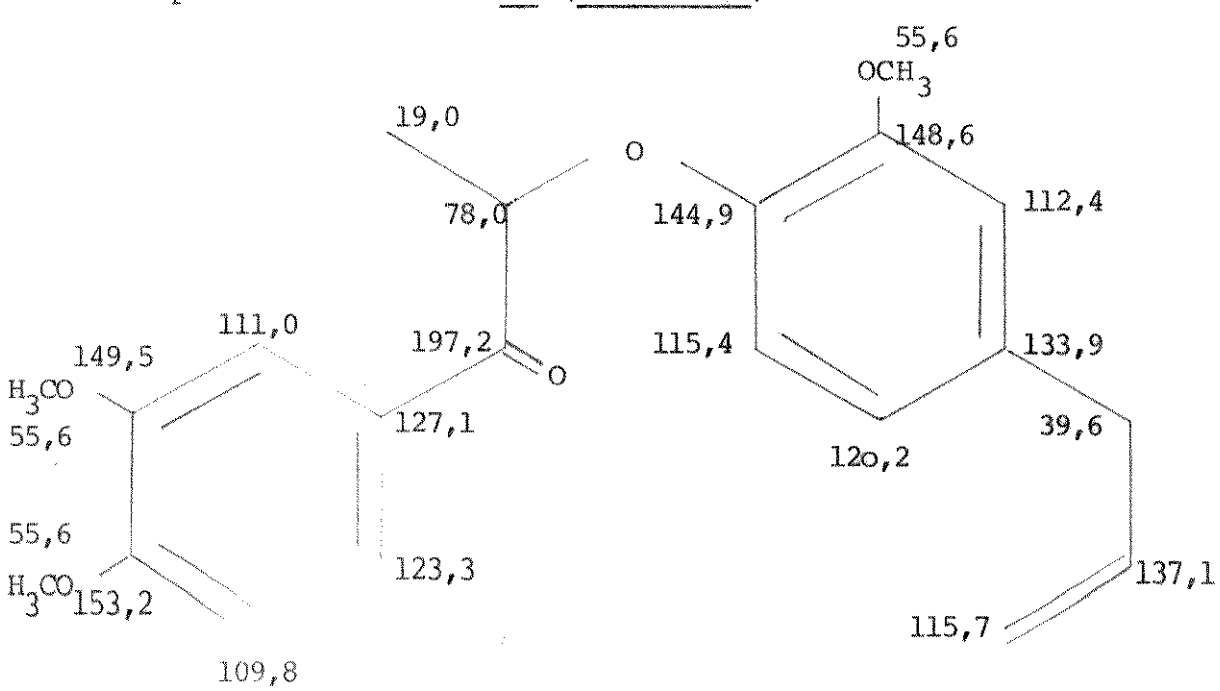
cetona 30, podemos determinar os deslocamentos químicos dos carbonos da unidade ArC_3 da direita. Temos os carbonos 1', 2', 4', 6', 7' e 8' praticamente idênticos. Os carbonos 3' e 5' de 30 sofrem uma proteção com relação aos mesmos carbonos de 12. Devemos esperar para estes carbonos um ambiente eletrônico diferente na cetona e no álcool, pois neste último temos uma conformação favorecida pela formação de ponte de hidrogênio entre o grupo -OH e o oxigênio do carbono 8, mantendo a estrutura um pouco mais rígida do que a estrutura cetônica, visto que esta não forma a ponte de hidrogênio.

Existe uma certa dificuldade em designar o deslocamento químico do carbono 9', visto que o carbono 9 deve ter deslocamento próximo. Esta dúvida só foi sanada com a síntese da cetona 29, que nos permitiu designar ao carbono 9' o deslocamento químico de 18,2 ppm, e ao carbono 9 o deslocamento químico de 19,0 ppm.

Da unidade ArC_3da esquerda, o carbono 8 é o único C-H não aromático, e por isso podemos determiná-lo com segu

rança. O carbono 7, que é o carbono da carbonila, é o mais desprotegido, e teve seu deslocamento químico de 197,2 ppm confirmado pelos modelos 44 e 45 do QUADRO VI, que mostram o deslocamento químico de carbono de cetonas benzílicas. Ainda com 44, atribuímos os deslocamentos químicos dos carbonos 3 e 4. Estes carbonos devem ser os carbonos mais desprotegidos do anel, pois a eles estão ligados os grupos metoxila. Entre os dois, foi designado como o mais desprotegido (153,3 ppm) o carbono 4, para a carbonila. Entre os carbonos 1, 2, 5 e 6, só o carbono 1 não tem proton ligado a ele, e por isso pode ser facilmente determinado (127,1 ppm). Com relação ao padrão 44, designamos o carbono 5 como sendo o de 109,8 ppm. Entre os carbonos 2 e 6, o mais protegido é o vizinho a carbono contendo metoxila (111,0 ppm). O carbono 6 ficou com o deslocamento químico de 123,3 ppm, coerente com 45.

O espectro de ^{13}CRMN da cetona 29 tira todas as dúvidas com respeito ao deslocamento químico dos carbonos 9 e 9' da cetona 30. Os deslocamentos químicos de seus carbonos podem ser facilmente obtidos pela comparação de seu espectro (FIGURA 5), com o espectro da cetona 30 (FIGURA 18).



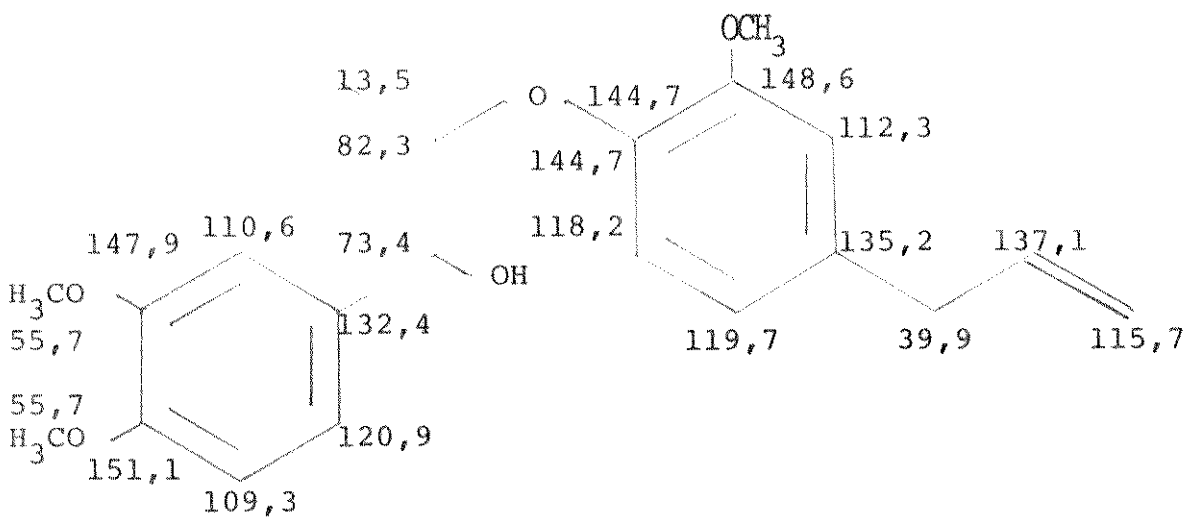
29

Como podemos observar, nenhum carbono da unidade ArC_3 da esquerda sofreu variação de seu deslocamento químico em relação aos mesmos carbonos da cetona 30, o que era de se esperar, visto a distância da dupla ligação a esta parte da molécula. Algumas variações foram notadas na unidade ArC_3 da direita. O sinal a 18,2 ppm, do espectro da cetona 30, não aparece, confirmando este deslocamento para o carbono 9' de 30, e o deslocamento de 19,0 ppm para os carbonos 9 das cetonas 29 e 30. Os carbonos 4' , 3' e 5' praticamente não se alteram. Os carbonos 2' e 6' sofreram uma desproteção de 3,2 ppm e 1,9 ppm respectivamente. Estes carbonos foram determinados usando-se os padrões 46 e 20 do QUADRO VI. Notamos por estes modelos que a mudança de um radical trans-propenil para um radical alil, tem como resultado desproteção dos carbonos 1', 2' e 6'.

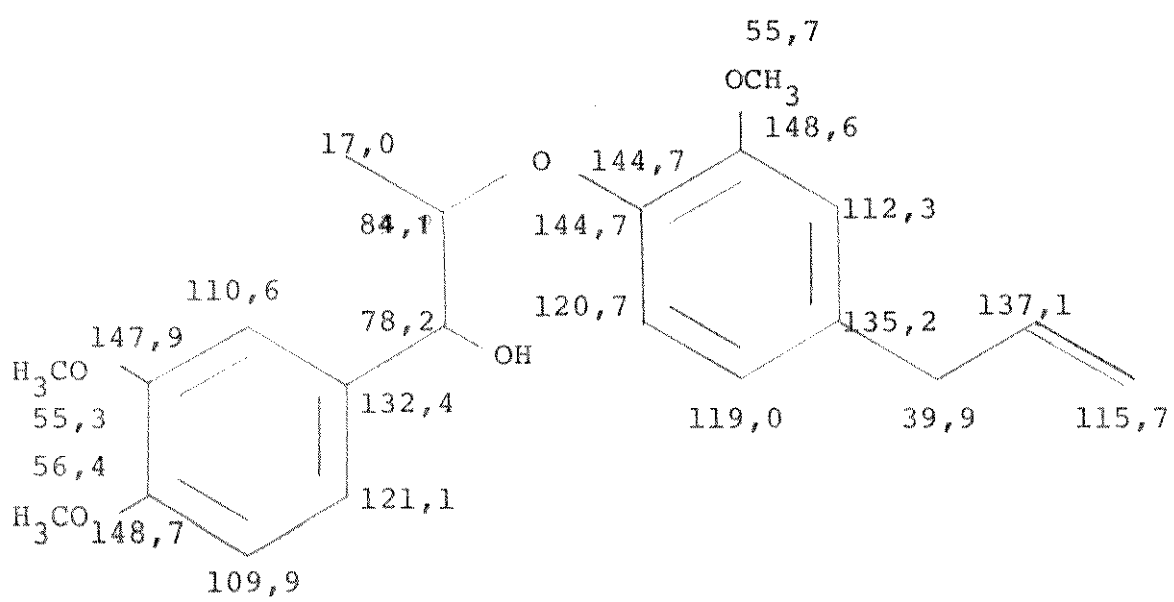
Para se analisar as neolignanas na sua forma alcoólica, fizemos a redução da cetona 29 com borohidreto de sódio. Como o espectro de ^{1}HRMN, o espectro de ^{13}CRMN do produto da redução também sugeriu uma mistura de substâncias, deduzida da série de picos com intensidades diferentes que aparecem no espectro (FIGURA 7). Os sinais do espectro correspondentes ao isômero eritro (32) e ao isômero treo (33) foram determinados pela intensidade, devido a maior porcentagem do isômero eritro.

Em relação a cetona 29, os carbonos não sofreram variação significativa, a menos dos carbonos 5', que sofreram desproteção, e principalmente os carbonos 1, 7, 8 e 9. O carbono 1 sofre uma grande desproteção quando a carbonila é transformada em álcool. Isto é compatível com compostos já conhecidos (comparando os modelos 44 e 47 e os modelos 45 e 48). O carbono9, o único grupo metil não ligado a oxigênio, tem o seu deslocamento químico facilmente determinado. Tanto no isômero eritro (32) como no isômero treo (33), ele sofre proteção em relação a cetona 29, sen

do que no isômero eritro (32) a proteção é muito maior. Resta a determinação do deslocamento químico dos carbonos 7 e 8. Como podemos observar, as determinações feitas por Barata e colaboradores (13) para a surinamensina (12), indicam deslocamentos químicos invertidos em relação ao padrão 48, que é um composto muito semelhante. Isto nos leva a uma dúvida quanto a determinação do deslocamento químico destes carbonos. Este problema pode ser solucionado usando-se os modelos 49 e 50.



ERITRO (32)



TREO (33)

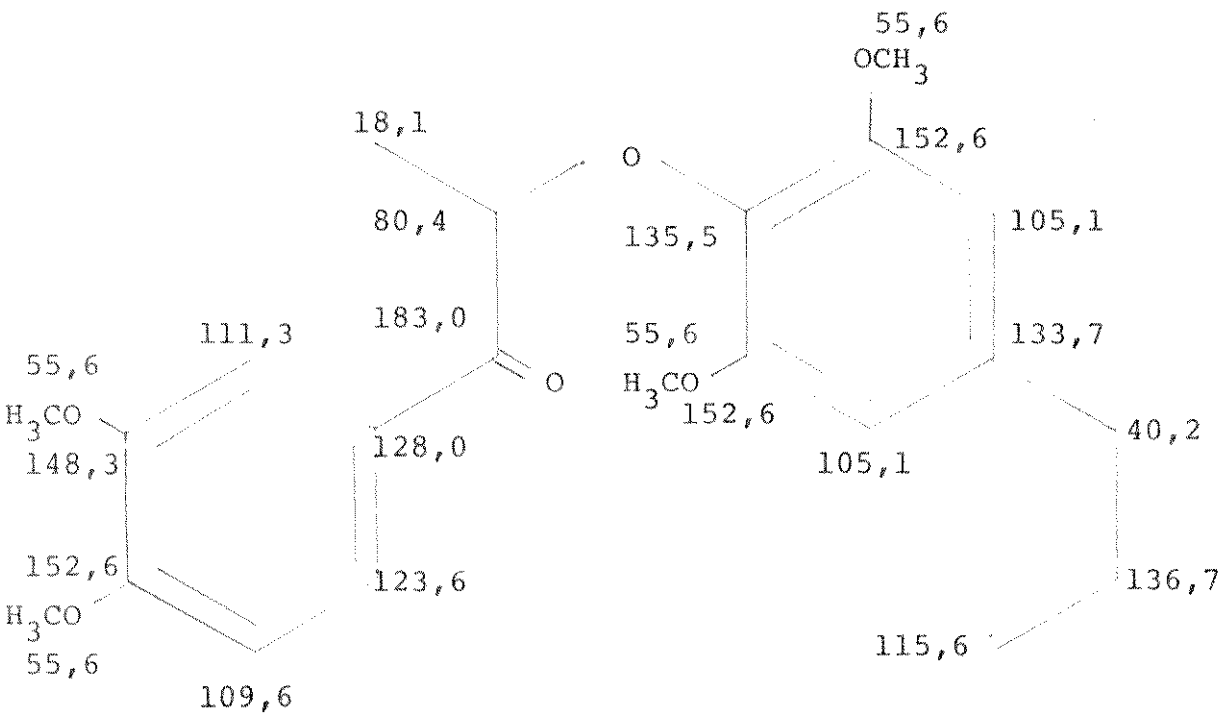
Comparando o deslocamento químico do carbono 8 do modelo 49 (72,2 ppm) com o mesmo carbono da cetona 29 (78,0 ppm), vemos que a adição de um grupo metil desprotege o carbono 8 de 5,8 ppm, enquanto que o carbono 7 sofre uma desproteção de 2,9 ppm. Observando o modelo 50, notamos que neste composto não existe dúvidas quanto ao deslocamento químico dos carbonos 7 e 8, visto que a diferença entre eles é observada claramente no espectro de desacoplamento parcial de protons. Se adicionamos um grupo metil ao carbono 8 do modelo 50, devemos esperar que este carbono sofra uma desproteção de 5,8 ppm, ou seja, que ele passe de 75,9 ppm para 81,7 ppm. O carbono 7 deve se desproteger de 2,9 ppm, passando de 72,1 ppm para 75,0 ppm. Deste modo, observamos que entre os carbonos 7 e 8, o carbono 8 deve ser o mais desprotegido dos dois. Com isto, designamos os carbonos 7 e 8, para o isômero eritro (32), com os deslocamentos químicos de 73,4 ppm e 82,3 ppm respectivamente, e para o isômero treo (33), como 78,2 ppm e 84,1 ppm respectivamente. Com esta análise, sugerimos que as designações dos deslocamentos químicos dos carbonos 7 e 8 da surinamensina (12), feita por Barata e colaboradores (13) seja invertida, como é mostrado na TABELA V.

Com o intuito de sintetizar um único isômero, fizemos a cetona 31. Em comparação com os compostos anteriores , determinamos os deslocamentos químicos dos carbonos desta cetona.

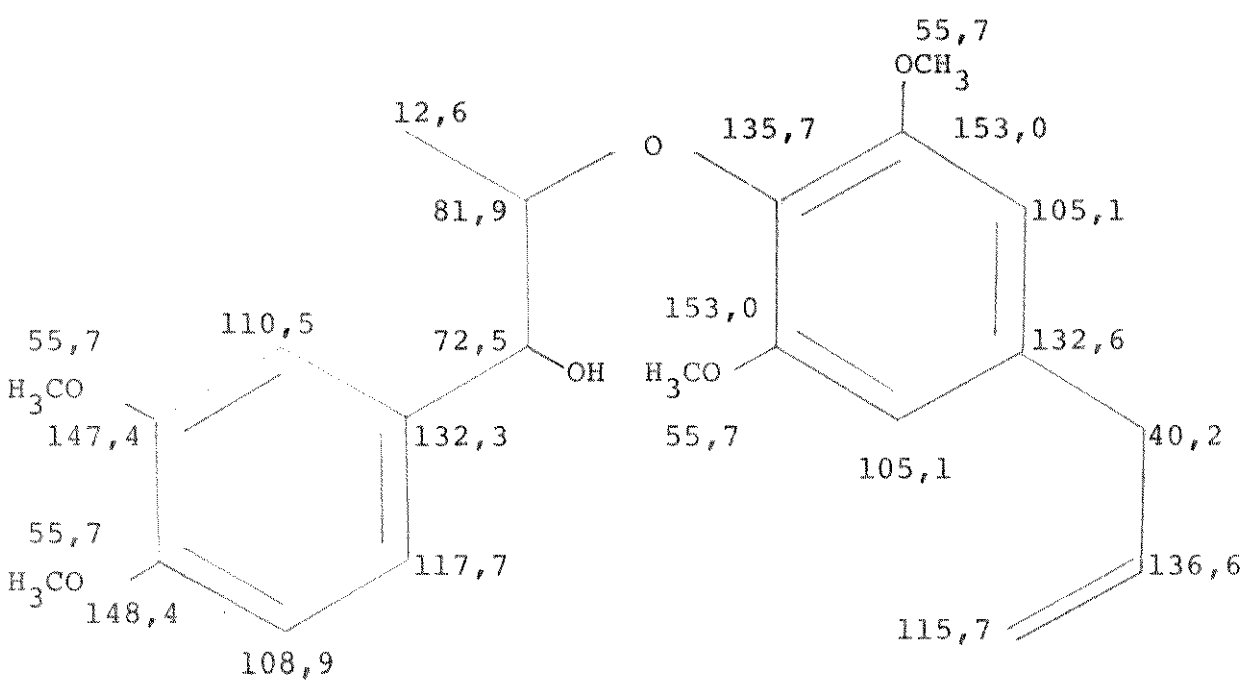
Com a redução desta cetona, com hidreto de alumínio e lítio, obtivemos um único álcool, 36, com o qual confirmamos os deslocamentos dos carbonos 7, 8 e 9 para a série de compostos eritro.

Como podemos observar, comparando-se os deslocamentos químicos dos carbonos 7, 8 e 9 dos álcoois 32 e 36 (os dois pertencentes a série eritro), notamos uma homogeneidade de valores para uma mesma série, diferenciando assim estes álcoois,

dos álcoois da série treo, que possuem os mesmos carbonos em campos mais baixos.



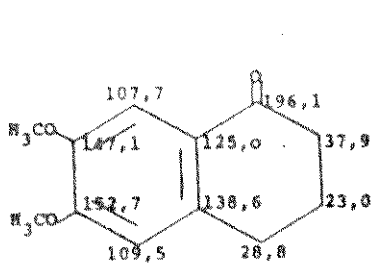
31



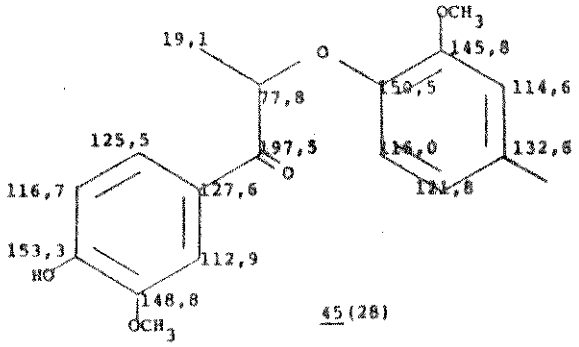
ERITRO (36)

QUADRO VI

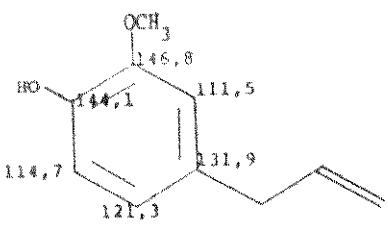
^{13}CRMN de compostos usados como modelos



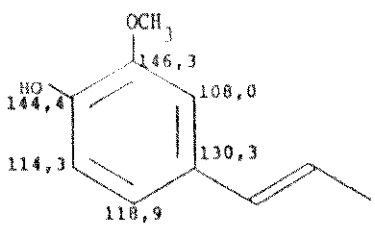
44



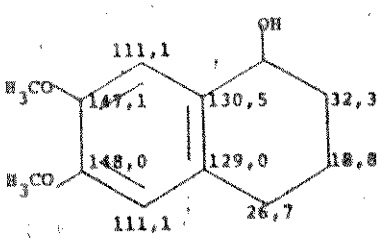
45 (28)



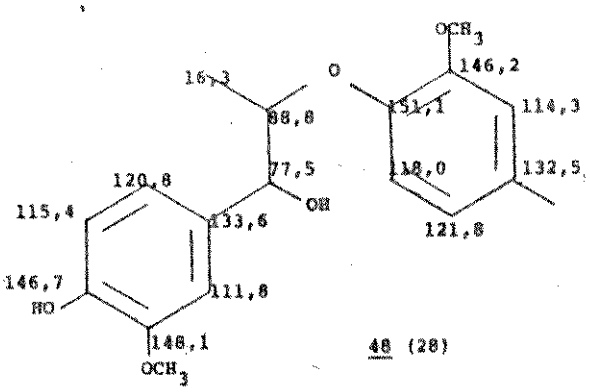
46 (29)



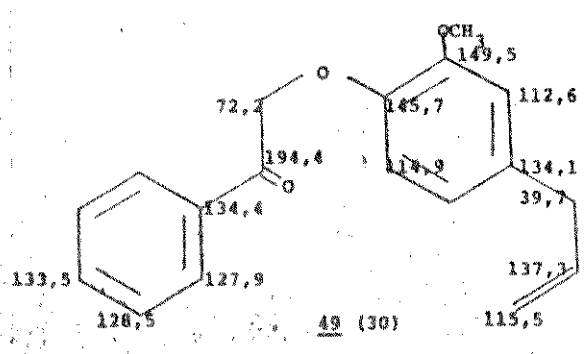
20 (29)



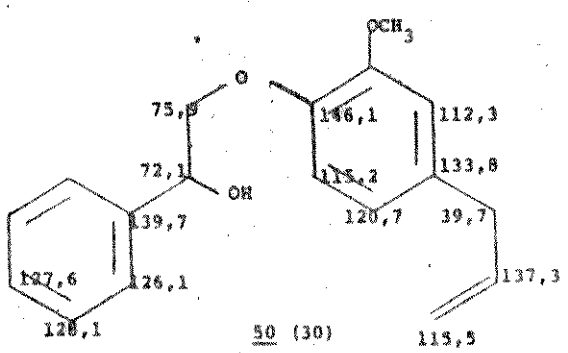
47 (27)



48 (28)



49 (30)



50 (30)

TABELA V

^{13}CRMN das neolignanas (8.O.4') estudadas

Neo.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'	9'
12	137,6	104,2	152,9	135,5	152,9	104,2	78,5	83,6	17,0	133,3	109,1	150,5	146,4	118,6	118,7	130,2	124,6	18,2
30	127,1	111,0	149,5	153,3	109,9	123,3	197,2	78.0	19,0	132,2	109,2	148,7	145,7	115,6	118,3	130,2	124,0	18,2
29	127,1	111,0	149,5	153,2	109,8	123,3	197,2	78,0	19,0	133,9	112,4	148,6	144,9	115,4	120,2	39,6	137,1	115,7
31	128,0	111,3	148,3	152,6	109,6	123,6	183,0	80,4	18,1	133,7	105,1	152,6	135,5	152,6	105,1	4o,2	136,7	115,6
32	132,4	110,6	147,9	151,1	109,3	120,2	73,4	82,3	13,5	135,2	112,3	148,6	144,7	118,2	119,7	39,9	137,1	115,7
33	132,4	110,6	147,9	148,7	109,9	121,1	78,2	84,1	17,0	135,2	112,3	148,6	144,7	120,7	119,0	39,9	137,1	115,7
36	132,3	110,5	147,4	148,4	108,9	117,7	72,5	81,9	12,6	132,6	105,1	153,O	135,7	153,0	105,1	40,2	136,6	115,7

O estudo dos espectros de ^{13}CRMN é de grande auxílio para a determinação das configurações relativas das neolignanas (8.O.4'), e a combinação de espectroscopia de ^{1}HRMN e espectroscopia de ^{13}CRMN proporcionam uma determinação segura das estruturas moleculares. Os deslocamentos químicos dos carbonos dos álcoois e cetonas discutidos estão resumidos na TABELA V. Nesta tabela podemos observar que os deslocamentos químicos dos carbonos 7, 8 e 9 podem servir como um critério para se determinar a configuração relativa dos álcoois. Como vemos, estes carbonos estão mais protegidos quando o composto pertence a série eritro, do que quando o composto pertence a série treo.

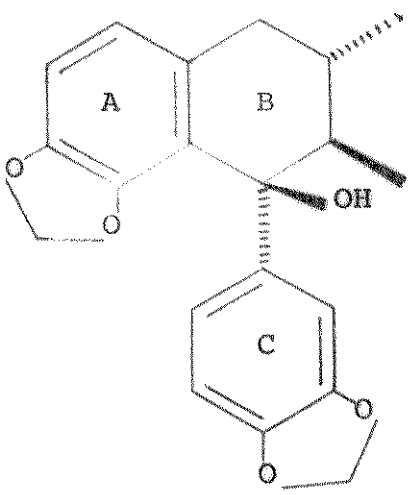
CAPÍTULO III

NEOLIGNANAS (8.8')

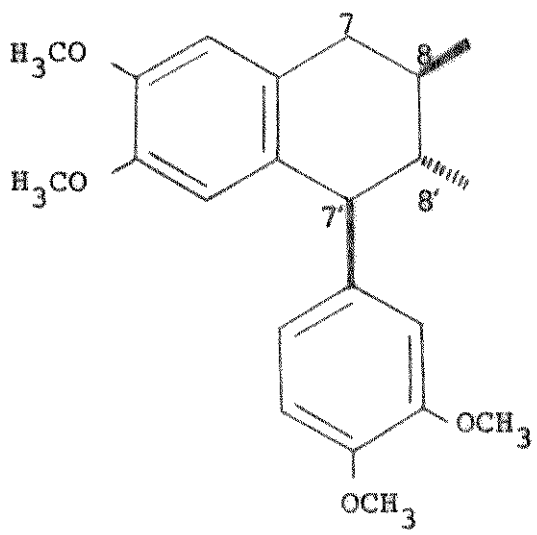
ESTUDO DOS EFEITOS DO GRUPO -OH EM UMA CONFORMAÇÃO SEMICADEIRA

IIIa. Introdução

Devido a existência de uma neolignana (8.8') contendo um grupo -OH não ligado aos anéis aromáticos, a (-)-hi - droxiotobaina (51) (3,31), nos pareceu interessante fazer um estu do geral dos efeitos provocados pela presença de um -OH nos des- locamentos químicos dos carbonos do sistema ciclohexeno substituí do (anel B) deste tipo de composto. Os compostos selecionados pa- ra este estudo são derivados hidroxilados da galbulina (52), neo- lignana que foi extensivamente estudada por espectroscopia de ^{13}CRMN em nosso laboratório (39).



51

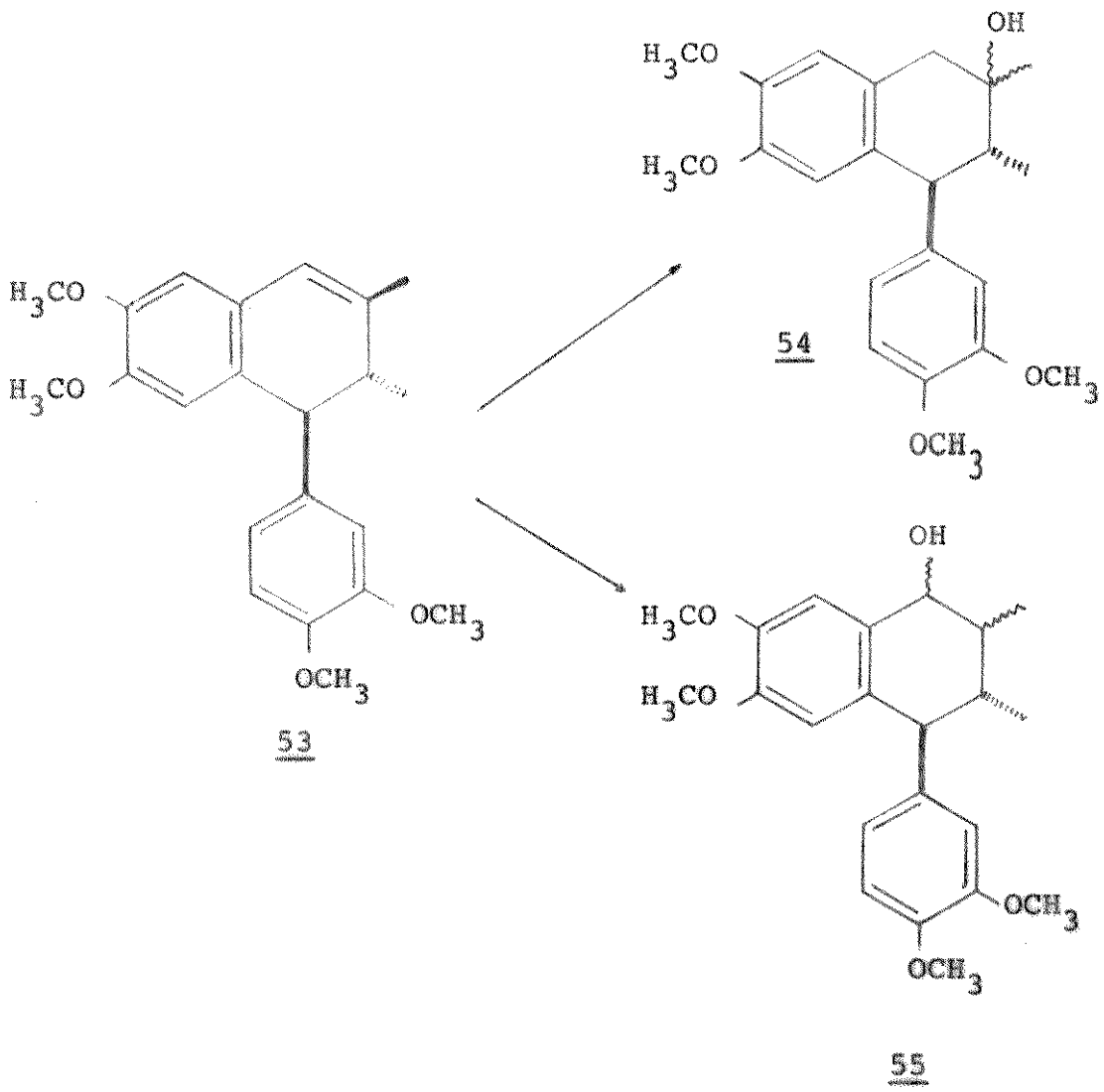


52

Para a preparação da algumas das "hidroxiaril tetralinas" necessárias para nossas análises espectroscópicas , planejamos vários esquemas de sínteses, alguns dos quais foram estudados durante o desenvolvimento desta tese.

Para a introdução de um -OH nos carbonos 7 e 8 do esqueleto da galbulina (52), pensamos usar como substrato a neolignana não natural ciclogalgravina (53), que por intermédio das reações de oximercuração-demercuração e de hidroboração, per-

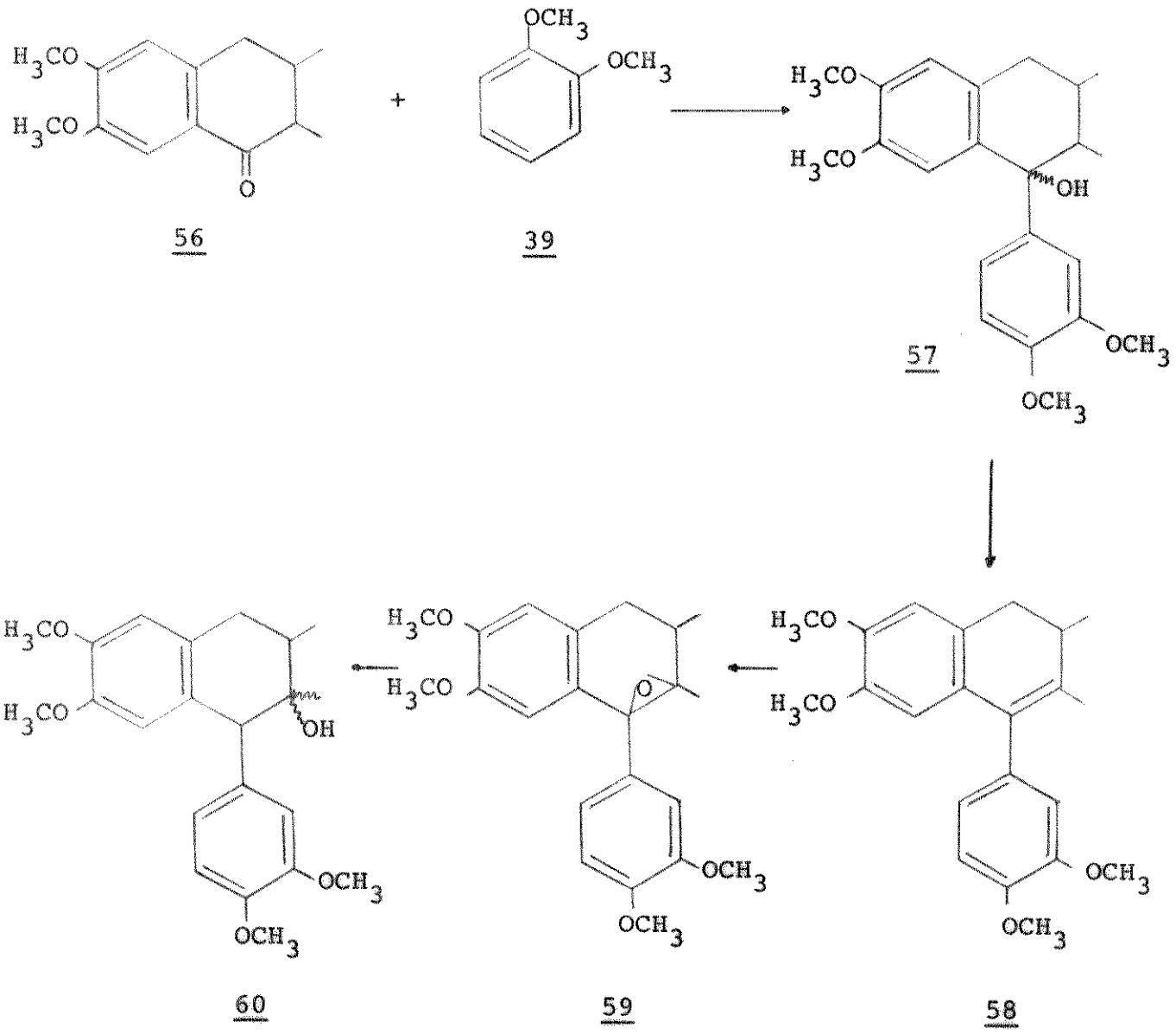
mitiria preparar, em princípio, os dois produtos hidroxilados desejados, 54 e 55 respectivamente.



A eleição de ciclogalgravina (53) como matéria prima, está também baseada em que sua síntese é relativamente fácil a partir de neolignanas (8.8') do tipo tetrahidrofurano, como foi demonstrado por Birch (33), Sarkanen (19) e Djerassi (34).

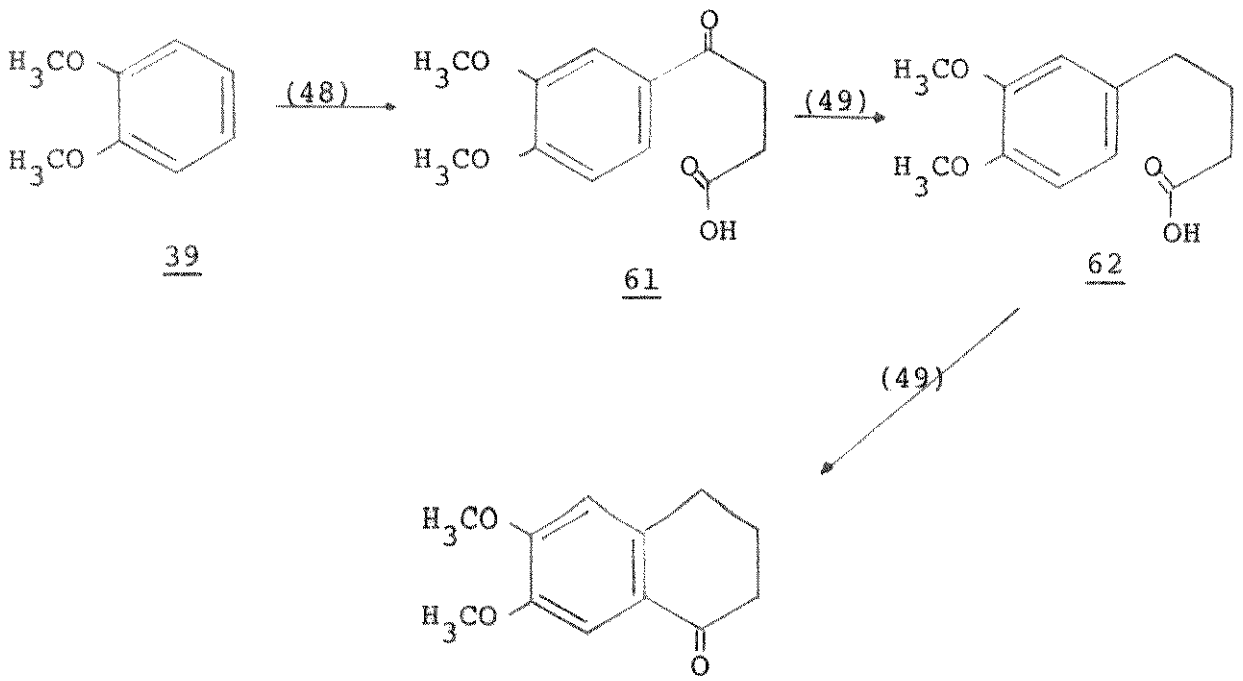
Para a preparação dos outros isômeros, se planejou um esquema, baseado na síntese de hidroxiotobaina (51) (47). A partir da tetralona 56, e por reação com o sal de lítio ou o correspondente reagente de Grignard de veratrol (39), se deveria obter o produto hidroxilado no carbono 7', 57, que por desidratação, epoxidação e redução com hidreto de alumínio e lítio poderia

produzir 60, produto hidroxilado no carbono 8', provavelmente em mistura com 57.

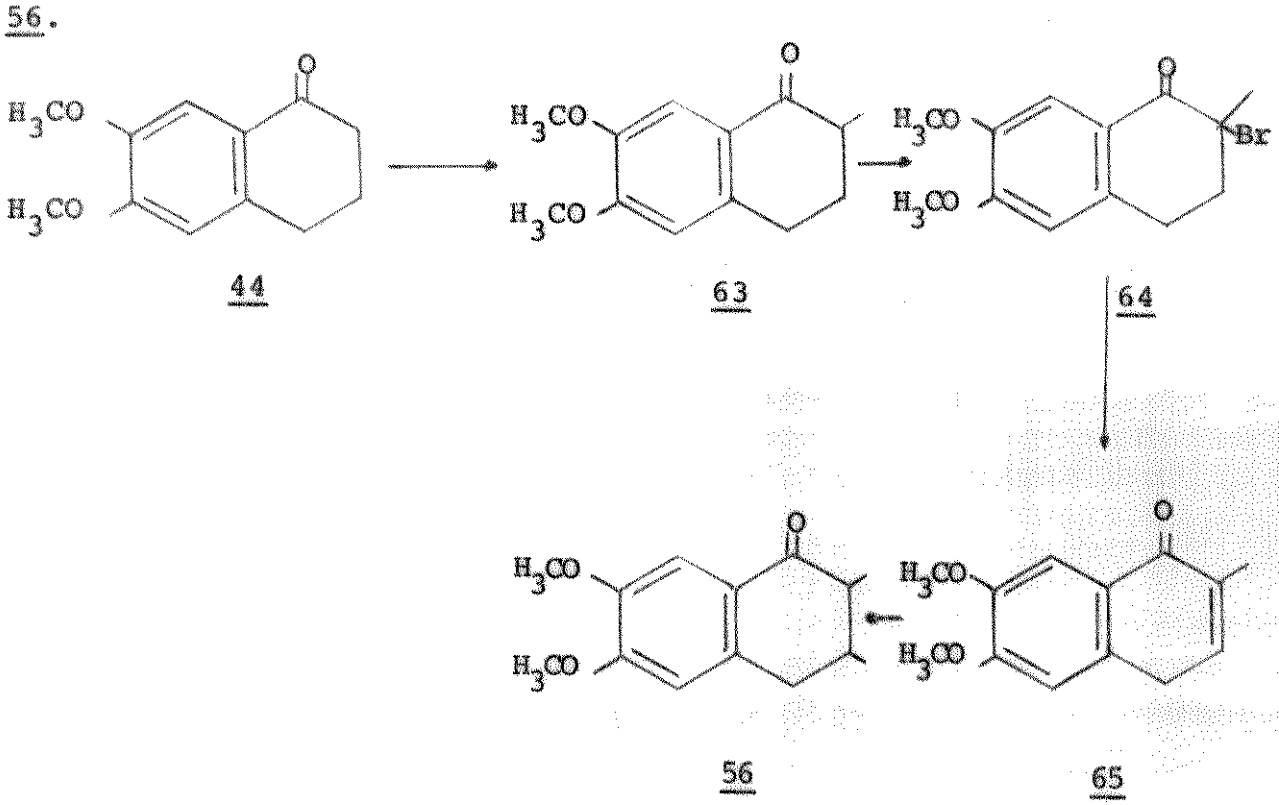


56 39 57 58 59 60

Um aspecto interessante deste plano, e que merece comentários, é a síntese da tetralona 56. Esta substância poderia ser preparada a partir da tetralona 44, um dos modelos usados para analisar os espectros de ^{13}CRMN das neolignanas (8.O.4'), facilmente acessível a partir de veratrol (39).

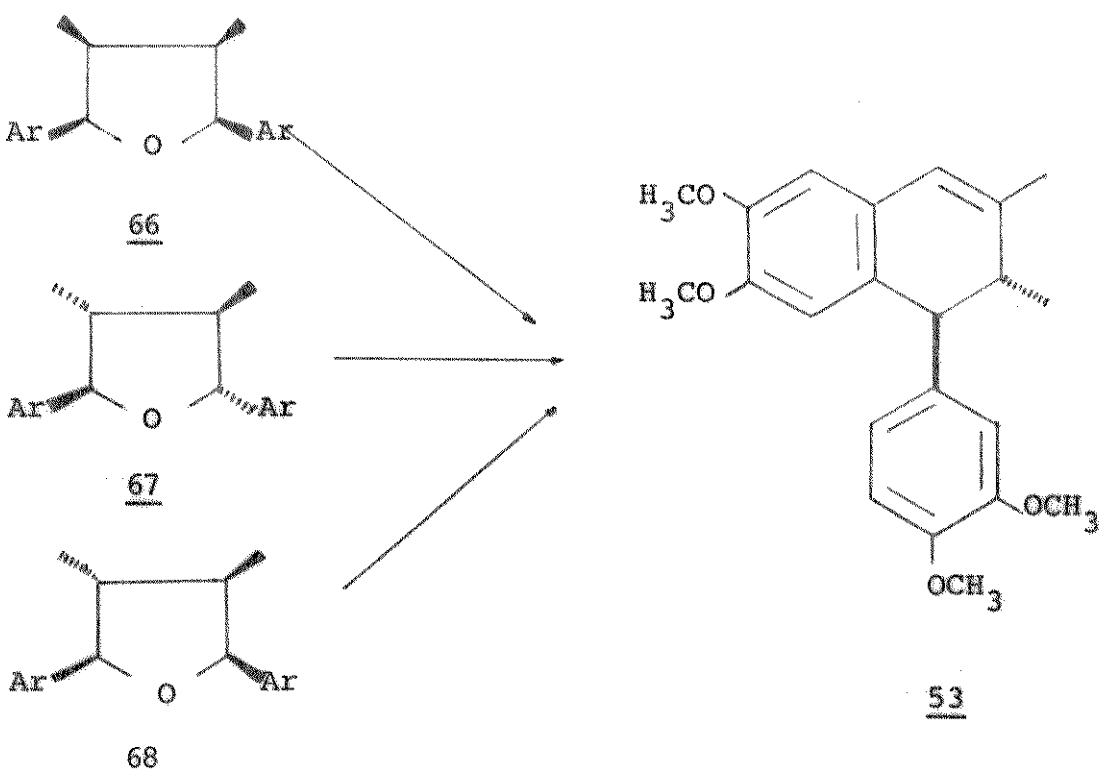


Metilação do carbono ∝ ao grupo CO de 44, bromação, dehidrobromação e metilação ao sistema enona produziria 56.



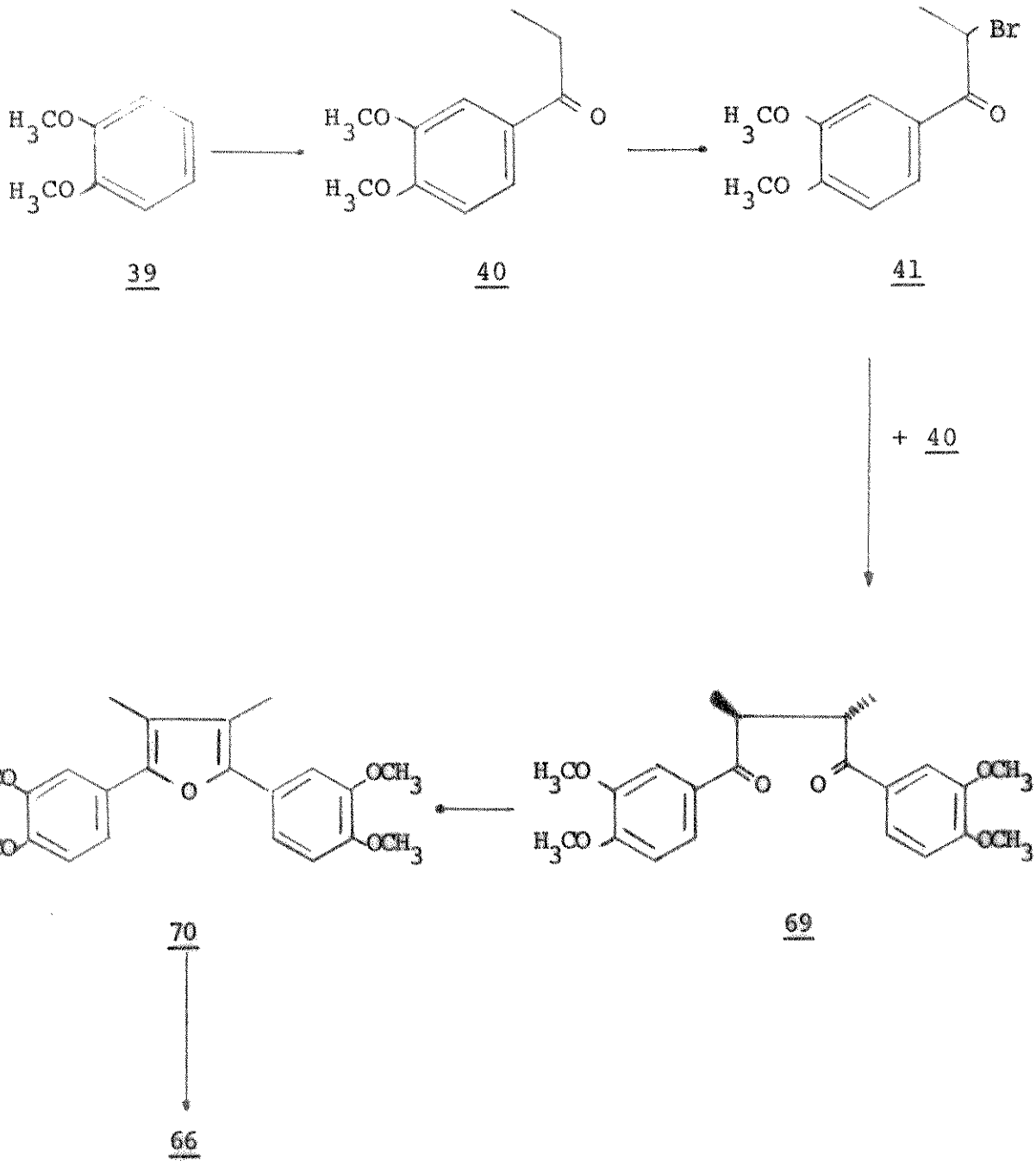
IIIb. Síntese de ciclogalgravina (53)

Como já foi mencionado, é conhecido que neolignanas do tipo tetrahidrofurano, como o isômero todo cis dimetiltetrahidrofuroguaiacina (66), galbelgina (67) e veraguensina (69), por tratamento com ácido perclórico se transformam exclusivamente em ciclogalgravina (53) (19,33,34).



Ar= 3,4-dimetoxifenil

com o objetivo de preparar 53, decidimos então sintetizar 66, e o esquema de síntese selecionado foi, em primeiro lugar, o descrito por Perry e colaboradores (23), que consiste na sequência citada a seguir.

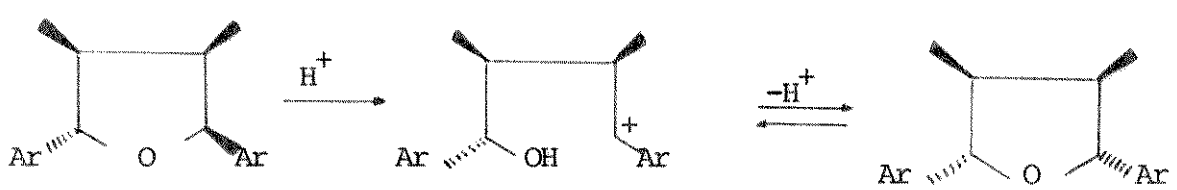


Este esquema apresenta como vantagens a fácil obtenção dos produtos de partida, já usados na síntese de neolignanas (8.O.4'), e o conhecimento de que o mesmo funciona razoavelmente bem (36). Tem entretanto, o problema que a transformação de 70 em 66 requer condições de hidrogenação catalítica de 30 atm, o que não é simples de ser alcançada.

Durante o desenvolvimento experimental do plano de síntese de 66, notamos que Stevenson e colaboradores (35) publicaram a transformação da dicetona racemica 69 exclusivamente

em veraguensina 68, só por hidrogenação catalítica com Pd/C como catalizador. Como 68 também se transforma em 53 (34),decidimos repetir o trabalho de Stevenson, mas não somente para obter 68, mas também para confirmar que realmente a transformação de 69 em 68 ocorre com a surpreendente estereoseletividade expressada pelos autores.

Aceitando-se em principio que as reações de isomerização de tetrahidrofuranos ocorrem através de formação de cátions, que sofrendo um ataque nucleofílico do grupo -OH, se fecham novamente, produzindo um outro isômero (19), como ilustrado abaixo, seriam vários os isômeros que poderiam se formar, como mostra o QUADRO VII.



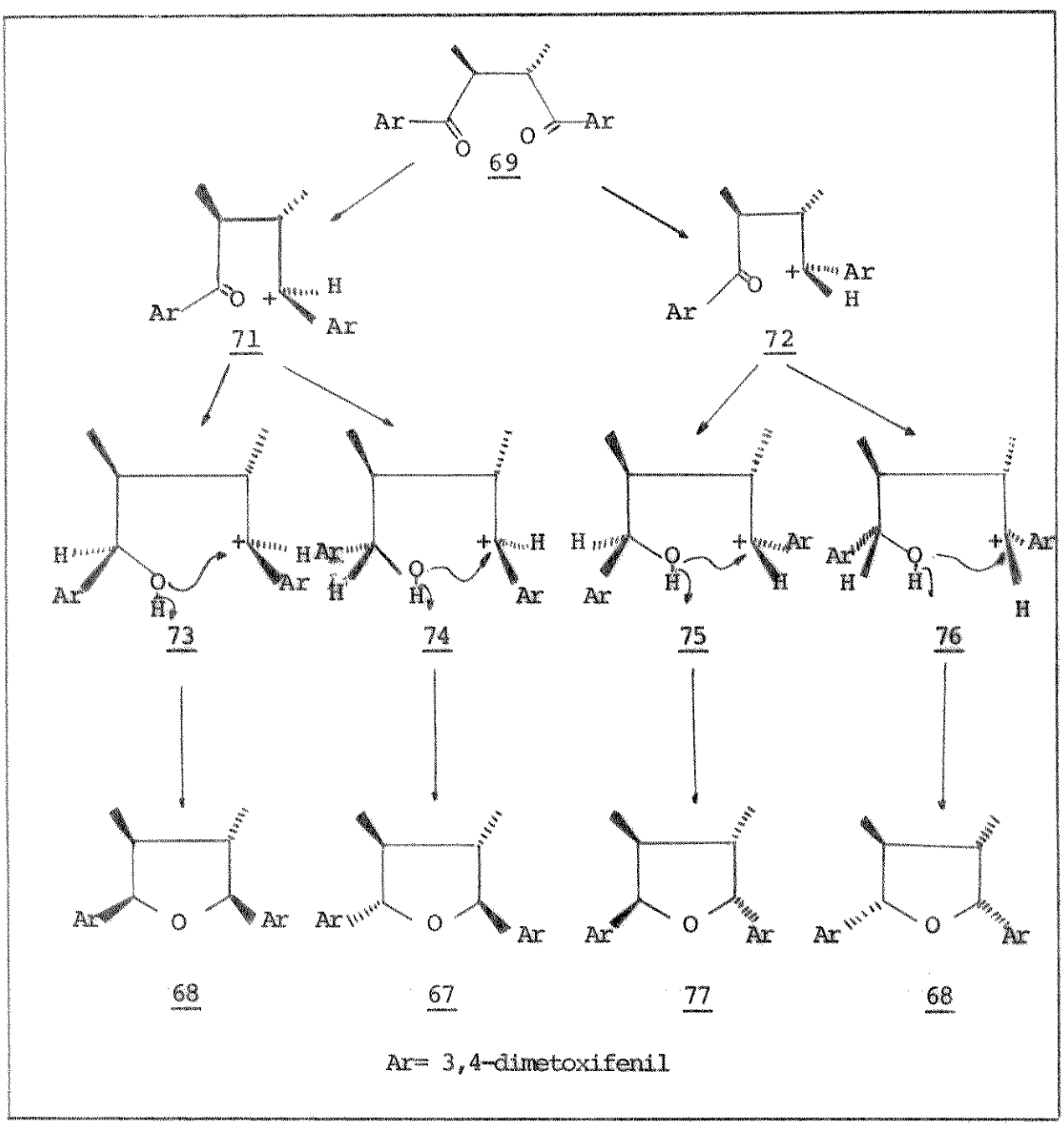
Analogamente ao mecanismo já proposto, podemos supor que a reação de ciclização da dicetona ocorre primeiramente com a formação de um cátion, e posterior ataque nucleofílico interno, como mostra o QUADRO VII. Desta maneira, temos várias possibilidades de obtenção de produtos tetrahidrofurânicos.

Primeiramente teríamos a possibilidade de formação de dois cátions 71 e 72, que após a formação do nucleófilo (73, 74, 75 e 76) seriam atacados dando origem a três isômeros : veraguensina (68, que pode ser obtida a partir dos cátions 73 e 76), um isômero todo trans denominado galbelgina (67) e 77).

De todos estes produtos, podemos esperar a veraguensina (68), como sendo o mais provável, pois poderíamos a este composto chegar, por caminhos de menores problemas estéricos. A formação do cátion 71 mantem os grupos metil e aril afastados, e a formação de 73 se dá com a hidrogenação da carbonila pelo lado menos impedido (entrada de hidrogênio pelo lado oposto ao grupo metil).

QUADRO VII

Possíveis estruturas a partir da dicetona 69



Ar= 3,4-dimetoxifenil

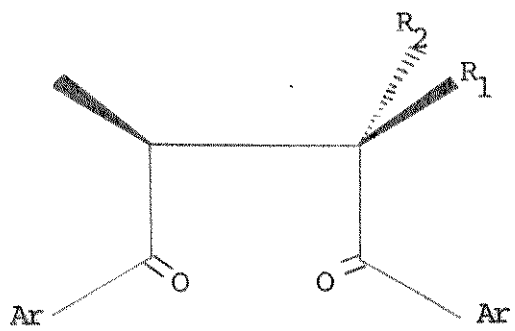
Foi feita a ciclização da dicetona com Pd/C 10%, ácido acético, sob pressão de hidrogênio (35). O produto obtido, cristalizado em metanol, apresentou ponto de fusão 115-117ºC, incompatível com a literatura (35) (120-122 ºC). O espectro de ^{1}HRMN (FIGURA 27) nos deu indícios de uma mistura, que foi comprovada através de cromatografia em camada delgada. Pela análise do espectro de ^{1}HRMN, nos pareceu que o outro composto misturado com a veraguensina (68) deveria ser um composto simétrico, o que nos levou a pensar nas possibilidades de obtenção de 67 ou 77 (QUADRO VII). Optamos, a priori, pela estrutura 77, já que o composto 67 é conhecido, e o deslocamento químico do grupo metil deste composto (0,83 ppm; J= 6 Hz) não corresponde ao deslocamento presente no espectro (0,55 ppm; J= 6 Hz).

Para identificar os compostos obtidos, fizemos a separação em coluna de sílica H, sob nitrogênio, tendo como solvente acetato de etila/benzeno 10%. Foram isolados três compostos na proporção de 14:5:1.

O primeiro deles foi facilmente identificado como sendo a veraguensina (68), através de comparação de seu espectro de ^{1}HRMN, ponto de fusão e do seu Rf, com os de uma amostra autêntica (37). O segundo composto foi identificado como sendo o isômero todo cis dimetiltetrahidrofuroguaiacina (66). A identificação foi feita através de comparação de ponto de fusão, Rf e do espectro de ^{1}HRMN com uma amostra autêntica (37), sendo este um composto inesperado, visto que partimos da dicetona racemica 69. Também através de comparação de ponto de fusão, espectro de ^{1}HRMN e Rf, com uma amostra autêntica, identificou-se o terceiro produto como sendo a neolignana (8.8',7.2') galbulina (52). Esta reação, que a literatura apresenta como produzindo um único composto, produziu uma mistura de três compostos: 52, 66 e 68.

Com o aparecimento do isômero todo cis 66 ,

pensou-se na possibilidade de que a ciclização não teria sido feita com a dicetona racemica 69, mas sim com uma mistura de dicetonas, racemica 69 e meso 78.



69 R_1= -H ; R_2= $-CH_3$ (racemica)

78 R_1= $-CH_3$; R_2= -H (meso)

Ar= 3,4-dimetoxifenil

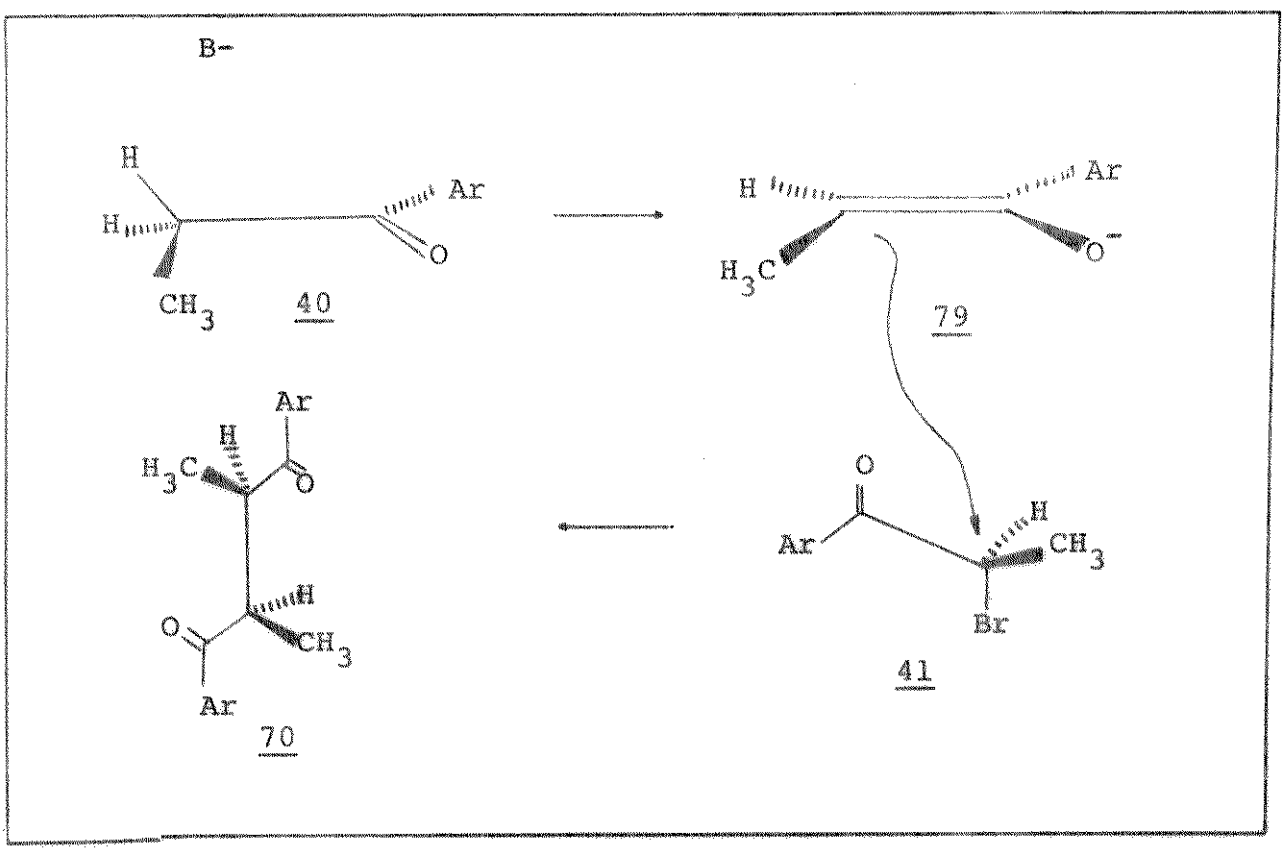
Pra se ter certeza de que é possível observar a mistura de dicetonas meso 78 e racemica 69 através do espectro de ^{1}HRMN, foi feita a isomerização da dicetona que considerávamos ser somente racemica 69 (23). O espectro do produto (FIGURA 28), obtido pela isomerização da dicetona racemica 69, mostrou claramente uma mistura de compostos, que pode ser observada pela presença de dois picos duplos, um a 1,33 ppm (J= 7 Hz) correspondentes aos metilas da dicetona racemica 69, e outro a 1,15 ppm com uma constante de acoplamento de 6 Hz, correspondente aos grupos metil da dicetona meso 78, exatamente como discutido na literatura (23). Isto mostrou que a ciclização efetuada foi feita a partir de uma única dicetona, a racemica (69).

A formação estêreo seletiva da dicetona racemica 69 a partir de 40 e 41, pode ser racionalizada pelo mecanismo proposto no QUADRO VIII (23). Como podemos observar, terîamos

a formação de um enolato de 40, 79, predominantemente com geometria trans. Reação de 79 com 41, é estericamente mais favorável quando o grupo aromático de 41 está o mais afastado possível do grupo aromático de 79, e quando o grupo metil de 41 está em direção ao oxigênio de 79 em vez de em direção ao grupo aromático.

QUADRO VIII

Mecanismo de formação da dicetona racemica 69

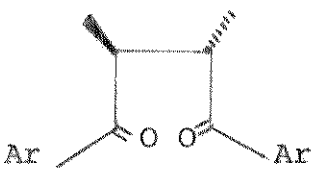


Uma possível explicação para a formação de 66 e 68 durante a reação de ciclização da dicetona, é que há um rearranjo do ion carbonio formado, daí originando-se a mistura, como se vê no QUADRO IX.

Como podemos observar neste quadro, o ion carbonio 73 poderia sofrer um rearranjo, passando por um ion carbonio terceário 80 que, se transformando no ion 81, por ciclização daria o isômero todo cis 66. Poderíamos esperar então, uma mistura

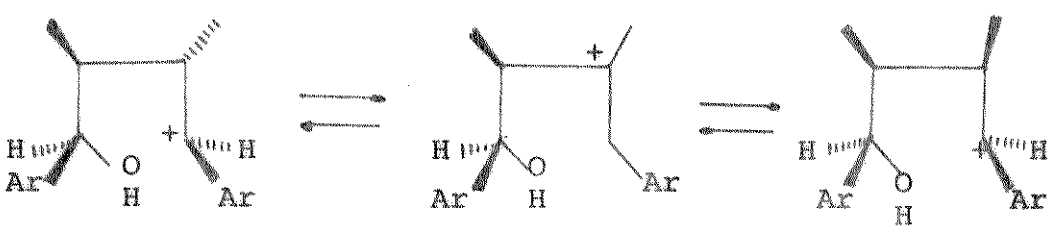
QUADRO IX

Rearranjo de ion carbonio na ciclização da dicetona racemica 69



69

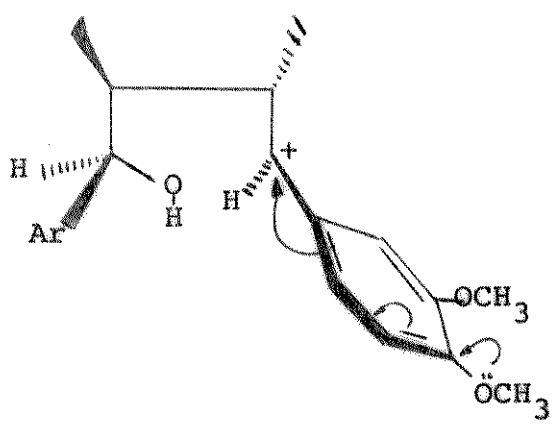
Ar= 3,4-dimetoxifenil



73 80 81

68 66

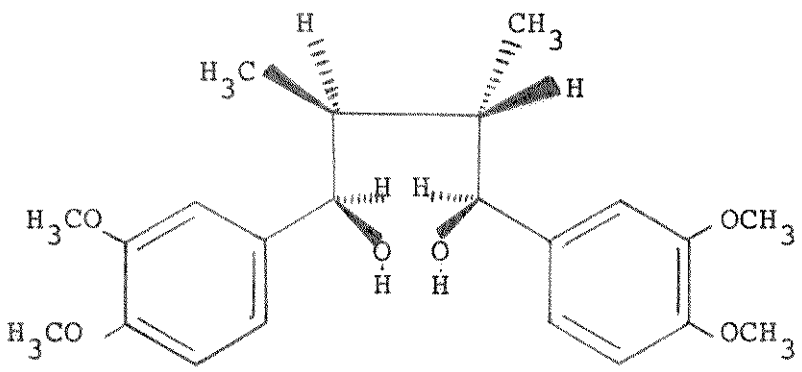
equimolar de isomeros 66 e 68, o que não aconteceu. A veraguensina (68) foi o produto principal da reação. Isto se deve ao fato de que embora a isomerização com formação do ion terceário 80 seja mais estável do que um ion carbonio secundário 73, este ion além de secundário é benzílico, e sofre uma assistência do grupo fenil, principalmente porque este grupo tem na posição para em relação ao cátion, um grupo metoxila, como se vê em 82.Esta estabilização do cátion 73 prejudica o rearranjo, e com isto temos menor quantidade de 66.



82

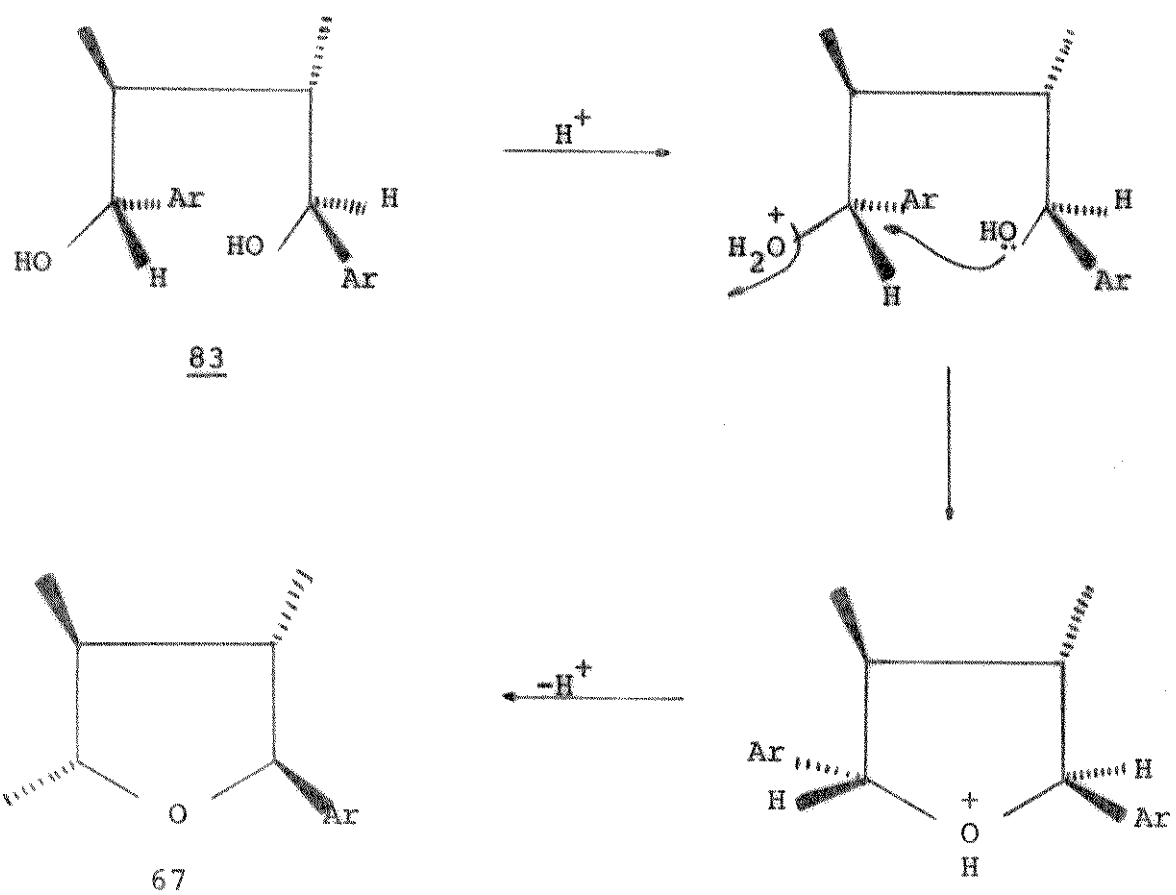
Uma outra possibilidade que deve ser considerada, é a possível formação de um enolato, que assim faria a isomerização do grupo metil. Isto pode ser provável devido ao fato de que na ciclização do diol 83, não se obteve 68 e nem 66.

Para verificar se mais alguma reação de ciclização ocorria com isomerização do grupo metil, foi reduzida a dicetona racemica 69 com hidreto de alumínio e lítio, e obtivemos o diol 83.



83

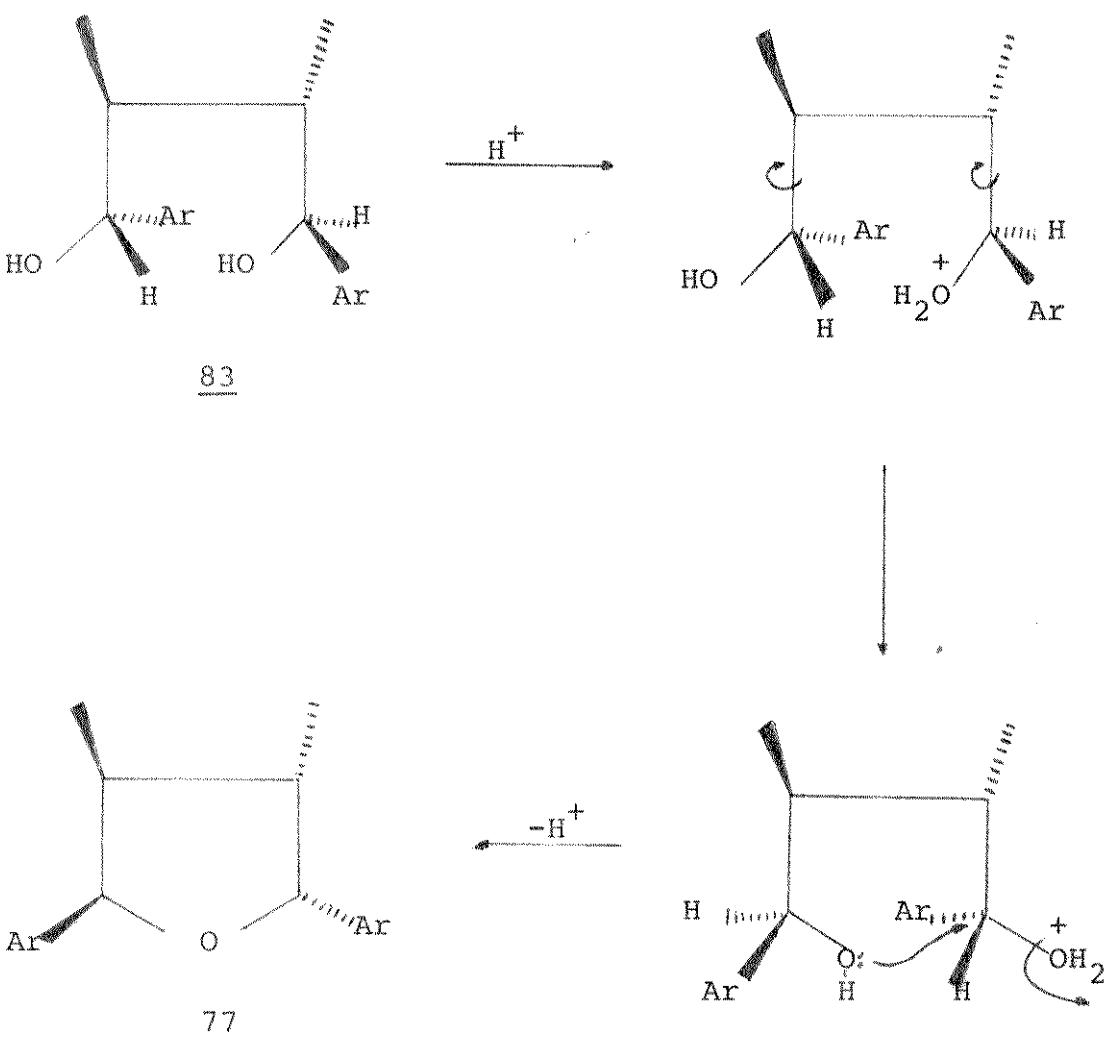
Como mostrado por Stevenson e colaboradores (35), a reação de hidrogenação deste composto produziu basicamente o isômero todo trans galbelgina (67) e galbulina (52) (por cromatografia em camada delgada se detecta mais duas manchas, que devido a quantidades muito pequenas, não puderam ser identificadas). Uma possível explicação para a não isomerização é ilustrada abaixo.



Ar= 3,4-dimetoxifenil

Temos por este mecanismo uma substituição nucleofílica com inversão de configuração (SN_2). O ataque do grupo -OH e a saída simultânea de água não permite a isomerização do cátion, fazendo com que o produto formado tenha os grupos metil trans.

É interessante notar que por este mecanismo poderíamos pensar em obter o isômero 77, que é o único isômero do tipo tetrahidrofurano ainda não sintetizado.



83

77

Ar= 3,4-dimetoxifenil

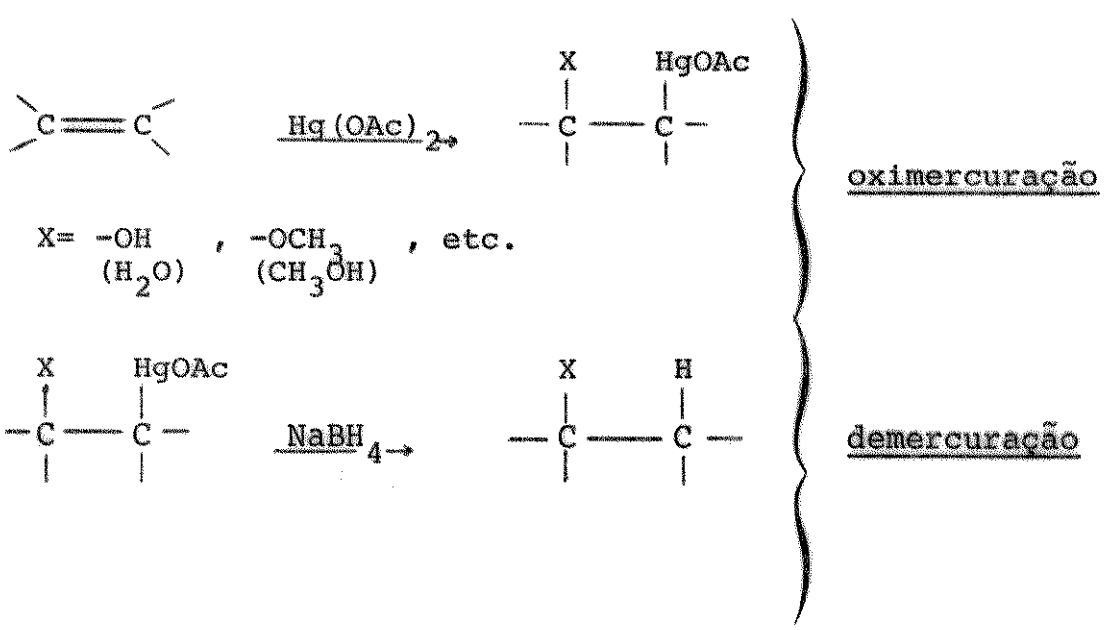
Como podemos observar, temos o mesmo mecanismo SN_2 com inversão de configuração, mas este composto 77 não foi detectado. O motivo mais provável seria que ao tomar a posição para o ataque nucleofílico, o intermediário seria estéricamente instável, visto que teríamos os dois grupos metil interagindo com os dois grupos arila.

Finalmente, para sintetizar a ciclogalgravina, foram reunidos todos os isômeros do tipo tetrahidrofurano obtidos (66, 67 e 68) que em meio ácido perclórico 70%, deram ciclogal - gravina (53) com um rendimento de 64%, com espectros e ponto de fusão compatíveis com a literatura (33,34).

IIIc. Reações de hidratação de α-pineno (84)

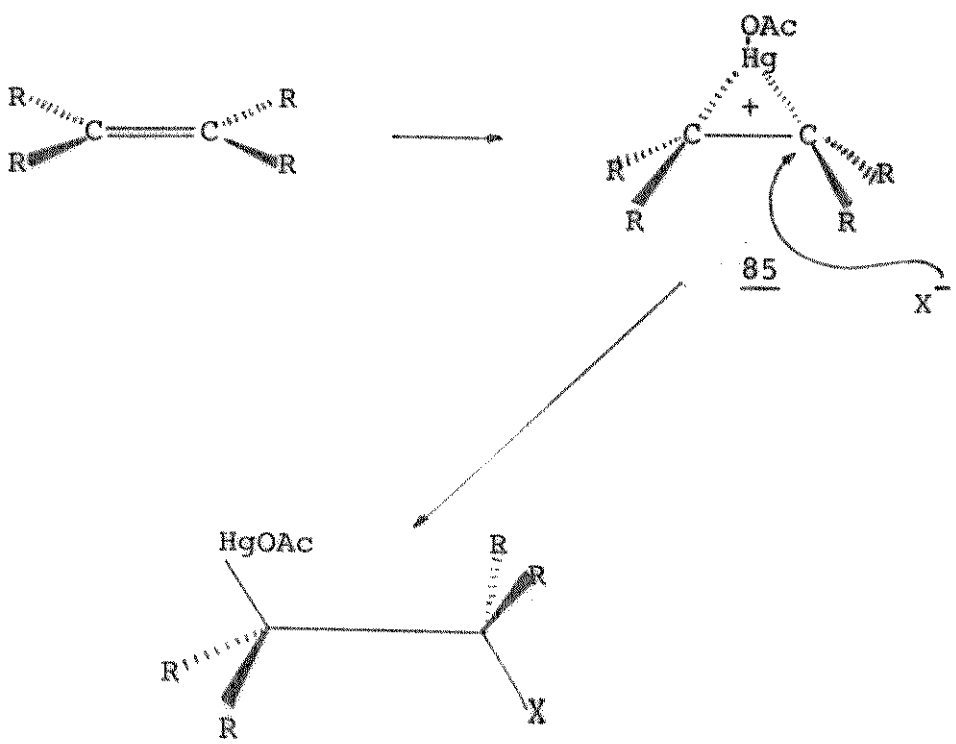
Devido ao grande trabalho exigido para a síntese da ciclogalgravina (53), composto com o qual se deseja verificar as influências do grupo -OH numa semi-cadeira, resolvemos testar as reações de hidratação com um composto mais acessível, e que também mostrasse um grande impedimento estérico em relação a insaturação, fato que ocorre com a ciclogalgravina (53). O composto escolhido foi o α-pineno (84), com o qual foram estudadas reações de hidroboração e oximercuração-demercuração.

A primeira reação testada foi a reação de oximercuração-demercuração. A oxidação de olefinas através de acetato mercúrico tem se tornado um método importante de hidratação de duplas ligações com orientação Markovnikov. Esta reação pode ser dividida em dois estágios. O primeiro, chamado oximercuração, envolve uma adição a dupla ligação carbono-carbono de X- (agente nucleófilo existente no meio da reação) e -HgOAc. O segundo estágio, denominado demercuração, é muito rápido, e ocorre em condições suaves, dando resultados excelentes (> 90%), e é onde o grupo -HgOAc é substituído por hidrogênio. Para isto, é usado borohidreto de sódio em meio básico.



O procedimento para esta reação é muito simples. Se o objetivo é a hidroxilação da dupla ligação, agita-se acetato mercúrico, água e tetrahidrofurano. Adiciona-se então a olefina. O tempo médio desse primeiro estágio é aproximadamente dez minutos (25ºC). O composto organomercúrio formado não é isolado. À própria mistura de reação adiciona-se solução de hidróxido de sódio, e uma solução de borohidreto de sódio em hidróxido de sódio. A redução do composto organomercúrio é instantânea.

No estágio da oximercuração, a adição dos reagentes a olefinas cíclicas e alicíclicas, normalmente ocorre com estereoquímica trans (50,51). Nestes casos, onde é observada alta especificidade, a adição trans é geralmente atribuída a formação de um complexo olefina-eletrófilo, que comporta-se como um anel de três membros (85). Este anel intermediário presumivelmente se abre por um ataque nucleofílico, com inversão de configuração (SN_2) no carbono da dupla ligação onde a carga positiva estaria mais estabilizada (adição Markovnikov, 50-55).



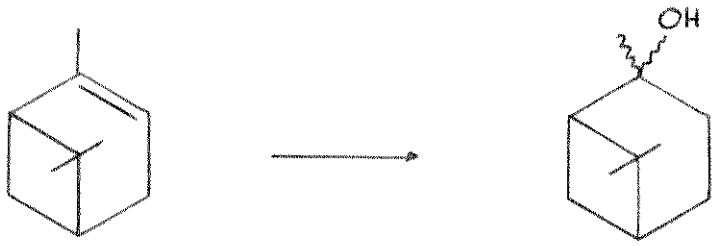
Nos estudos efetuados, notou-se que o nucleófilo normalmente ataca o carbono olefínico mais altamente substituído, e pelo lado menos impedido da dupla ligação. O fato de que o nucleófilo, e não o grupo acetoximercúrio ataca o lado menos impedido da dupla ligação nestas reações, está de acordo com a opinião de que a formação do ion acetoximercurinium (85) intermediário é um processo rápido e reversível, formando-se os dois ions acetoximercurinium estereoisoméricos (56).

Realmente, o principal debate que envolve as reações de oximercuração-demercuração, tem sido a formação do ion intermediário. Para os que não acreditam nesta formação, a explicação proposta para os fatos é: ocorre um ataque eletrofílico pela espécie contendo mercúrio, +HgX, ao átomo de carbono menos substituído da dupla ligação. Isto produz um ion carbonio que reage rapidamente com o solvente, pela direção trans, se ela está desimpedida, mas ataca pela posição cis, em moléculas nas quais a direção trans é fortemente impedida (40,41,42). Esta proposta é acompanhada de suporte experimental, através de reações de moléculas tipo norborneno, que dão produtos cis.

Quando se trata de uma olefina cíclica, mais um fator importante interfere na seletividade da reação. Os produtos que passam por um estado de transição na forma cadeira, se formam preferencialmente aos produtos que passam por um estado intermediário na forma barco (52).

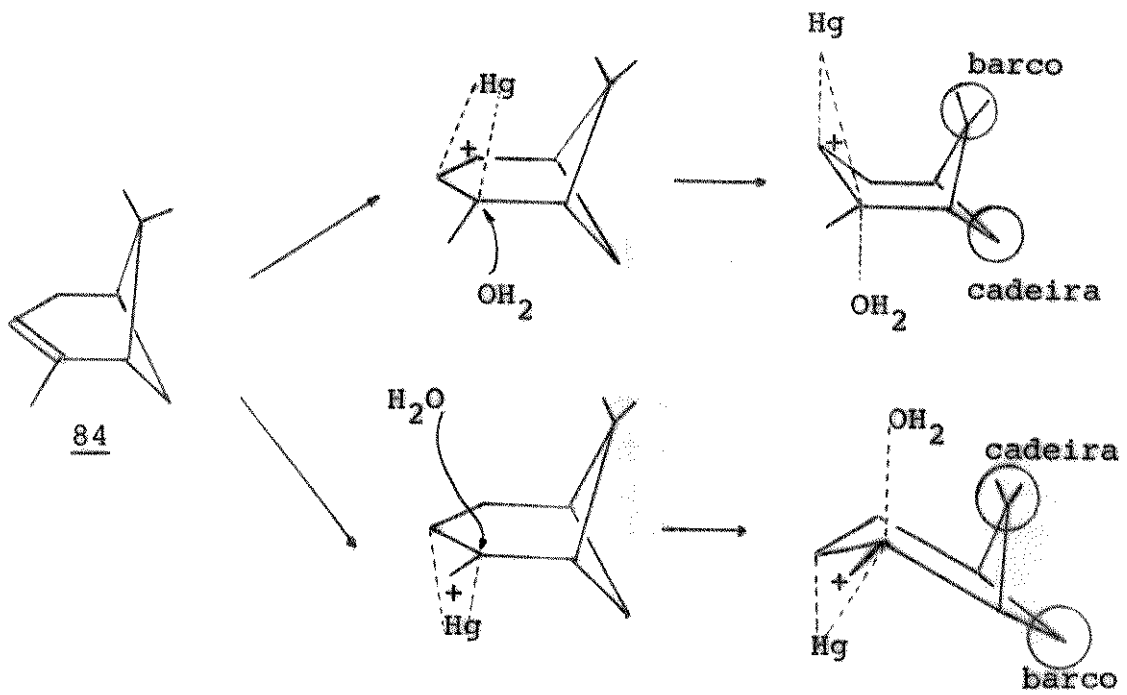
A demercuração é a fase em que o grupo -HgOAc é trocado por hidrogênio, em reação do composto organomercurio e borohidreto de sódio em meio alcalino, que ocorre com retenção de configuração (57,58).

A equação sequinte ilustra o teoricamente esperado para a reação de oximercuração-demercuração do α-pineno.

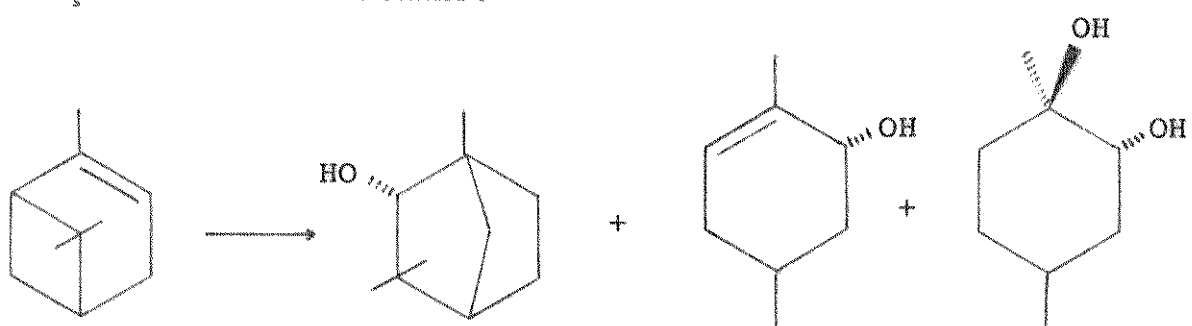


84 86

Não excluímos a idéia de mistura, pois embora o nucleófilo ataque pelo lado menos impedido, a formação do ion mercurinium (ou o ataque do eletrófilo formando o cátion mais estável) não tem preferencia. Para este composto, é dificil discutir qual seria o produto principal em termos de estado intermediário, pois todos eles passam pela forma barco ou cadeira, dependendo do referencial adotado.



A reação de oximercuração-demercuração do ∝-pineno (84), teve como primeira diferença em relação a literatura, o tempo de oximercuração, que foi de duas horas, e uma reação de demercuração de aproximadamente trinta minutos. Através de cromatografia a gás, observamos que a reação tinha produzido três compostos, e que grande parte do ∝-pineno (84) não tinha reagido. Tentou-se separar os compostos com uma coluna de sílica H, sob pressão de N_2, usando-se como eluente clorofórmio e posteriormente misturas metanol/clorofórmio. A separação pela coluna não foi muito eficiente, tendo o ∝-pineno (84) contaminado quase todas as frações recolhidas, conseguindo-se muito pouco dos produtos da reação puros. A sugestão para as estruturas dos produtos obtidos pela reação é mostrada abaixo.

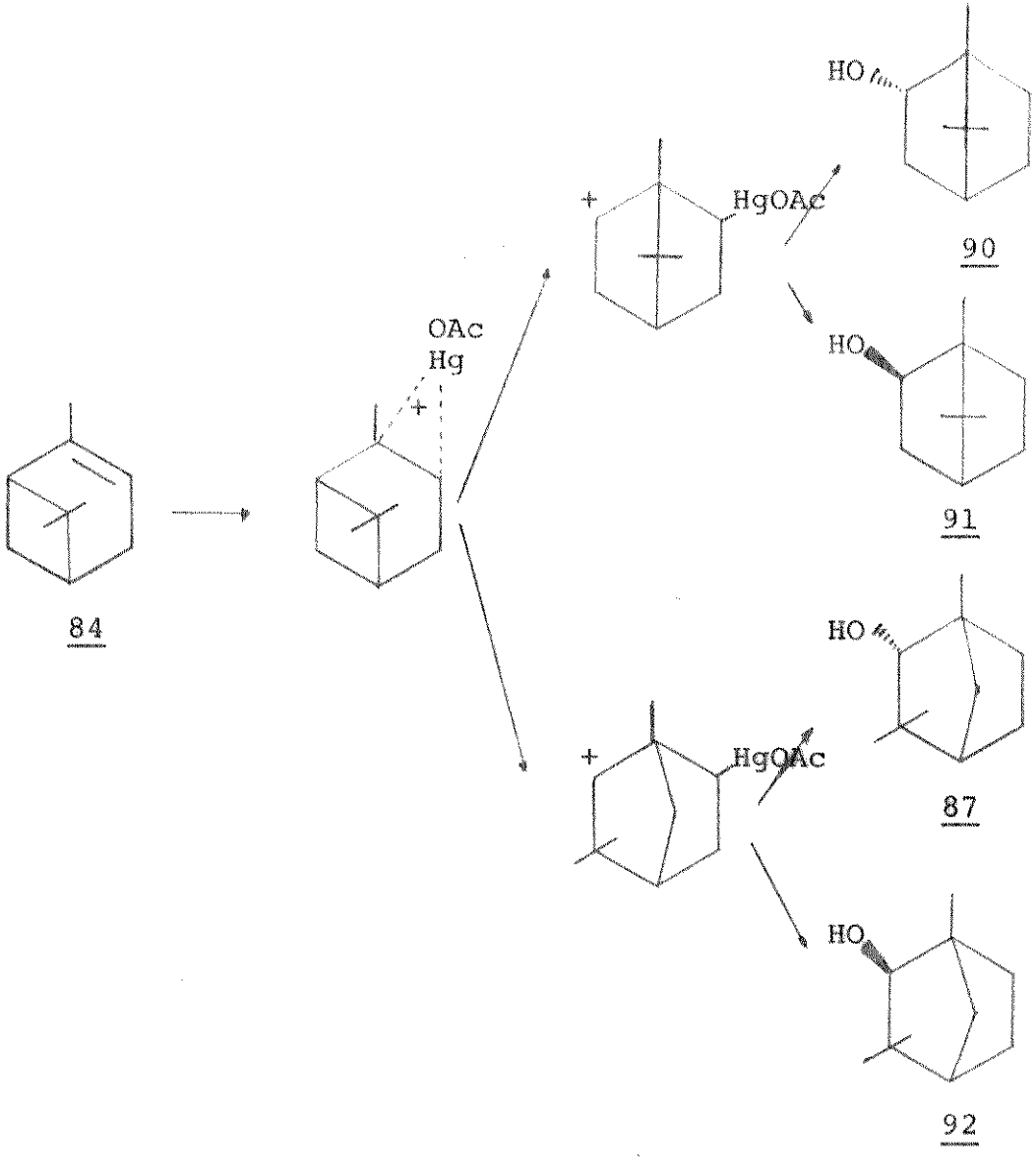


84 87 88 89

O primeiro composto a sair da coluna foi o composto 87. Como nenhuma das frações recolhidas era pura, reunimos as frações mais ricas em 87, e tentamos uma purificação com uma coluna da alúmina neutra, usando como eluente clorofórmio e misturas metanol/clorofórmio. Mesmo com esta purificação, as frações ainda apresentavam contaminação com ∝-pineno. Com a fração mais pura, tiramos dois espectros de ^{1}HRMN, um em clorofórmio deuterado e outro em dimetilsulfoxido hexadeuterado.

O primeiro espectro mostrou a presença de três

grupos metil como picos simples, significando que estes grupos estão ligados a carbonos que não possuem hidrogênios. Isto nos leva a pensar como possibilidade o composto 86. Entretanto, o espectro em dimetilsulfoxido hexadeuterado mostrou um sinal duplo a 4,6 ppm, mostrando que o composto possui um -OH secundário, que não é compatível com a estrutura 86. Isto nos leva a pensar que deve ter ocorrido um rearranjo do ion carbonio formado (ou do ion mercurinium formado) que então deu origem a este composto. Os rearranjos que poderiam ocorrer com o ∝ -pineno são mostrados abaixo.



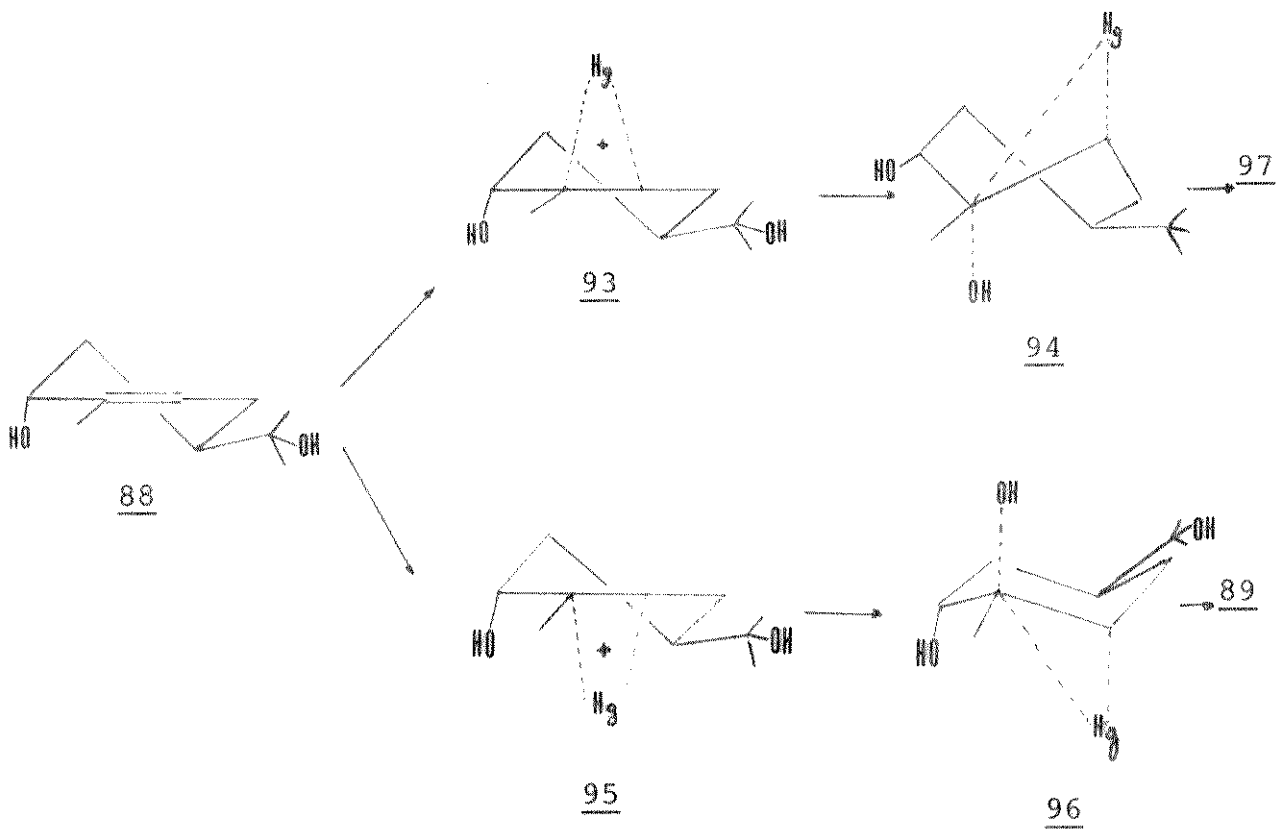
Todas as quatro estruturas formadas a partir do rearranjo (87, 90, 91 e 92) apresentam as condições mostradas pelos espectros: grupos metil ligados a carbonos quaternários e -OH secundário. Os compostos 90 e 91 (borneol e isoborneol) foram descartados porque os espectros de ^{1}HRMN de amostras autenticas destes dois compostos se mostraram diferentes do espectro obtido para o produto da reação.

Resta a possibilidade de ser α- ou β-fenchol. A sugestão de que o composto produzido pela reação possa ser o α-fenchol, foi obtida através do estado físico dos compostos, visto que α-fenchol é sólido (ponto de fusão= 38-39ºC), e β-fenchol é líquido (ponto de fusão = 6ºC), e o composto produzido pela reação de oximercuração-demercuração é sólido.

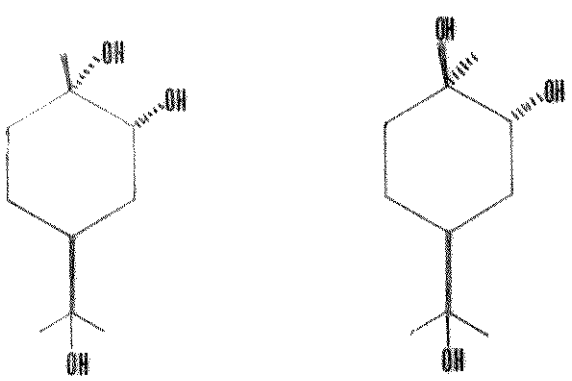
O composto 88 foi identificado através de seu espectro de ^{1}HRMN (em $CDCl_3$, FIGURA 34 ; em DMSO, FIGURA 35) como tendo doi grupos -OH, um secundário e um terceário. O espectro de ^{13}CRMN se mostrou identico ao da literatura (28), sendo assim o composto identificado como trans-sobrerol.

Acreditamos que o composto 89 seja um produto de reação de oximercuração-demercuração de trans-sobrerol (88) e não de α-pineno (84). Inicialmente uma massa oleosa, este composto só cristalizou depois de muito tempo sob vácuo. Depois de sólido, se mostrou insolúvel em clorofórmio, só se solubilizando em acetona ou metanol. O espectro de ^{1}HRMN de 89 em dimetilsulfoxido hexadeuterado apresentou um pico duplo a 4,3 ppm (álcool secundário), um pico simples a 3,8 ppm (álcool terceário) e outro pico simples a 3,9 ppp (álcool terceário).

Analisando as possibilidades de ataque de -OH ao ion mercurinium formado em 88, vemos que a formação do ion 93 leva a um estado intermediário barco (94), enquanto que o ion 95 leva a um estado intermediário cadeira (96).



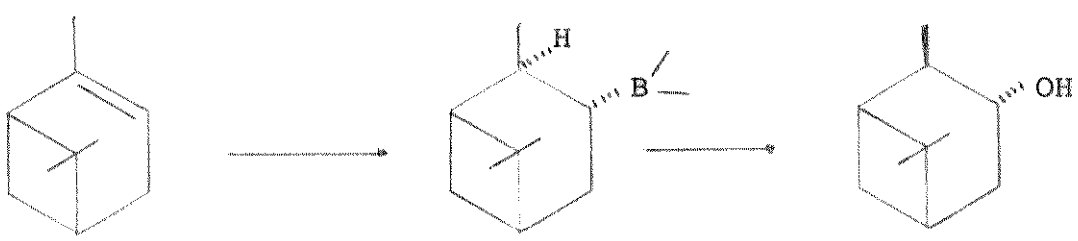
Observamos que 96 é um intermediário de conformação cadeira, e que 94 possui uma conformação barco. Por isso devemos esperar que o produto mais provável desta reação seja o composto 89.



Esta reação, que foi feita para se testar as reações de oximercuração-demercuração em sistemas impedidos, é

mais um exemplo de que para estes sistemas, é difícil prever o resultado da reação.

A segunda reação de hidratação testada com o ∝-pineno (84), foi a reação de hidroboração. As reações de hidroboração proporcionam um método conveniente para a conversão de olefinas em álcoois, sem rearranjo e com a produção de estruturas estereoquimicamente definidas. Então, a adição da ligação hidrogênio-boro à ligação carbono-carbono é feita de modo que o átomo de boro se liga ao átomo de carbono menos substituído da dupla ligação. Evidências suportam a conclusão de que a adição ocorre de maneira cis, predominantemente pelo lado menos impedido da molécula. A reação esperada para o ∝-pineno (84) é mostrada abaixo.



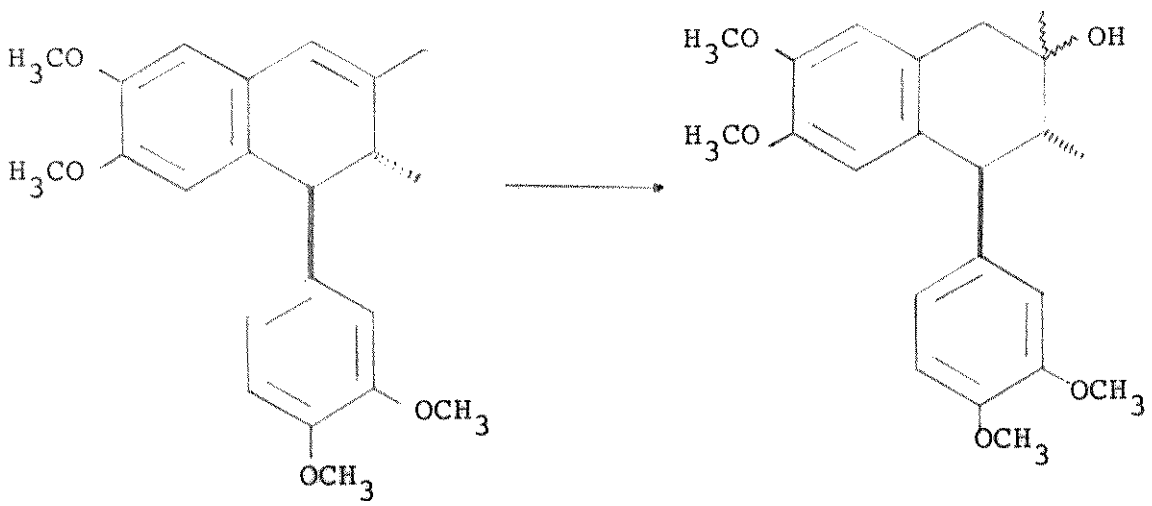
84 98

A obtenção de 98 a partir de 84 já é conhecida (64), e a nossa síntese confirmou este resultado. A transformação de ∝-pineno em isopinocanfeol (98) se deu com 70% de rendimento, e o composto foi identificado por comparação do ponto de fusão (64), e do espectro de ^{13}CRMN (28) com dados da literatura.

A partir desta reação, podemos esperar também que a reação ocorra com a ciclogalgravina (53), visto que um dos lados dessa molécula não possui impedimentos estéricos.

IIId. Reação de oximercuração-demercuração de 53

A primeira reação de hidratação tentada com a ciclogalgravina (53) foi a reação de oximercuração-demercuração , sendo que o objetivo era a obtenção do álcool terceário 54.



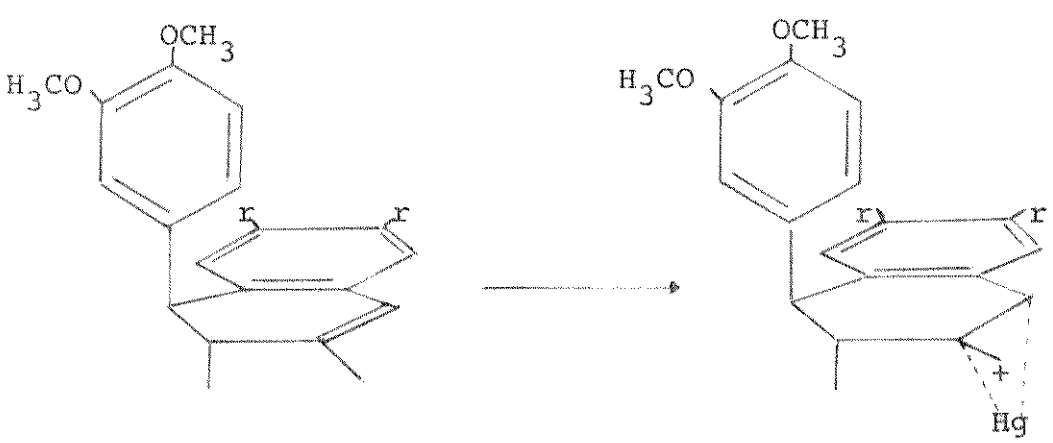
53 54

A reação foi feita nos moldes dos testes feitos com ∝ -pineno (84), mas não ocorreu. Nas reações de hidratação de olefinas através da oximercuração-demercuração, inicialmente dissolve-se o acetato mercúrico em água. A adição de tetrahidrofurano forma uma suspensão amarela. Com a adição da olefina , esta suspensão começa a clarear, tornando-se incolor, frequentemente em questão de segundos, embora em alguns casos, o tempo seja longo. A reação de oximercuração neste ponto, ainda não é completa. Apesar disso, o desaparecimento da cor amarela proporciona uma indicação aproximada do tempo requerido. Usualmente deixa-se a reação proceder por mais cinco ou dez minutos, e então faz-se o estágio da redução denominado demercuração (38).

A reação com a ciclogalgravina (53) também tornou-se amarela com a adição de tetrahidrofurano, só que a colo

ração permaneceu mesmo depois de quarenta e oito horas de agitação. Depois deste tempo, além de um clareamento muito pequeno (a solução continuou amarela, mas com uma intensidade um pouco mais fraca), nada aconteceu. Foi feita então a reação de demercureção, e o obtido foi o composto de partida 53. Várias vezes foi tentada a reação, sem sucesso. Já tinha sido verificado, através dos testes feitos com ∝-pineno (84), que as reações de oximercuração-demercuração, em sistemas estéricamente impedidos, nem sempre produzem os compostos desejados, mas no caso da ciclogalgravina (53) , a reação não aconteceu.

As características estereoquímicas desta neolignana já foram estudadas por Fonseca e colaboradores (39), onde se verificou que a conformação preferida deste composto é aquela em que o grupo aril e o metil do carbono 8' ocupam posições pseudo-axiais.



53 99

r= $-OCH_3$

O mecanismo normal para a reação de oximercuração-demercuração, é de que inicialmente tem-se a formação de um ion mercurinium, e que este ion pode se formar pelos dois lados da insaturação (já que esta formação é postulada como sendo um e-

quilíbrio). Embora saibamos disso, temos que considerar que devido ao alto grau de impedimento estérico proporcionado pelo grupo aril axial, a formação deste ion seria preferencialmente pelo lado oposto ao grupo aril (99).

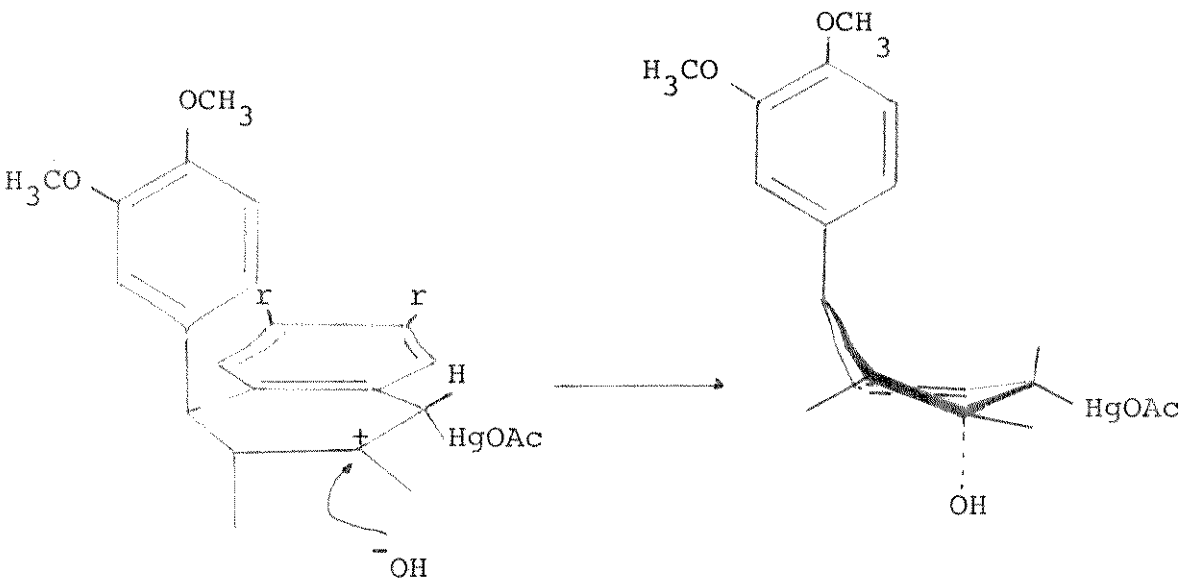
Como sabemos, pelo mecanismo proposto para a reação de oximercuração-demercuração, que o ataque do nucleófilo é feito pelo lado oposto ao formado pelo ion mercurinium, temos que considerar que a mesma dificuldade encontrada pelo mercúrio para formar o ion mercurinium pelo lado do grupo arila, será sentida pelo nucleófilo. Com isto, pela impossibilidade do ataque nucleofílico, não teríamos a reação desejada.

Pode-se também tentar analisar o problema pelo ângulo dos que não confiam na formação de um ion mercurinium intermediário para esta reação. Os que não acreditam nesta hipótese, sugerem o seguinte como regra geral para a reação: o ataque do mercúrio acarreta na formação de um cátion; este cátion seria formado no carbono da dupla ligação que melhor possa estabilizar a carga; o ataque do nucleófilo, muito rápido, geralmente se dá pelo lado oposto ao mercúrio, mas também pode ocorrer pelo mesmo lado, se os impedimentos estéricos pelo lado oposto forem muito grandes (40,41,42).

Esta é justamente a situação em que se encontra esta neolignana 53. Existe muito impedimento estérico por um dos lados da insaturação. Podemos então concordar com o seguinte caminho: o mercúrio ataca o carbono secundário da dupla ligação, dando origem a formação de um cátion terceário (100). Este cátion poderia ser atacado ou por baixo do plano formado pela molécula, ou por cima deste plano. Por cima já vimos que é difícil, devido ao grande impedimento estérico que o grupo aril proporciona. Resta a entrada por baixo, que estericamente é muito favorável.

Uma possível explicação para o fato da reação

não produzir nada, mesmo sendo um ataque por baixo (estericamente favorável), é que esta reação passaria por um estado de transição barco (101), altamente energético, que desfavorece a reação, visto termos um sistema semi-rígido e com um grupo aril axial.



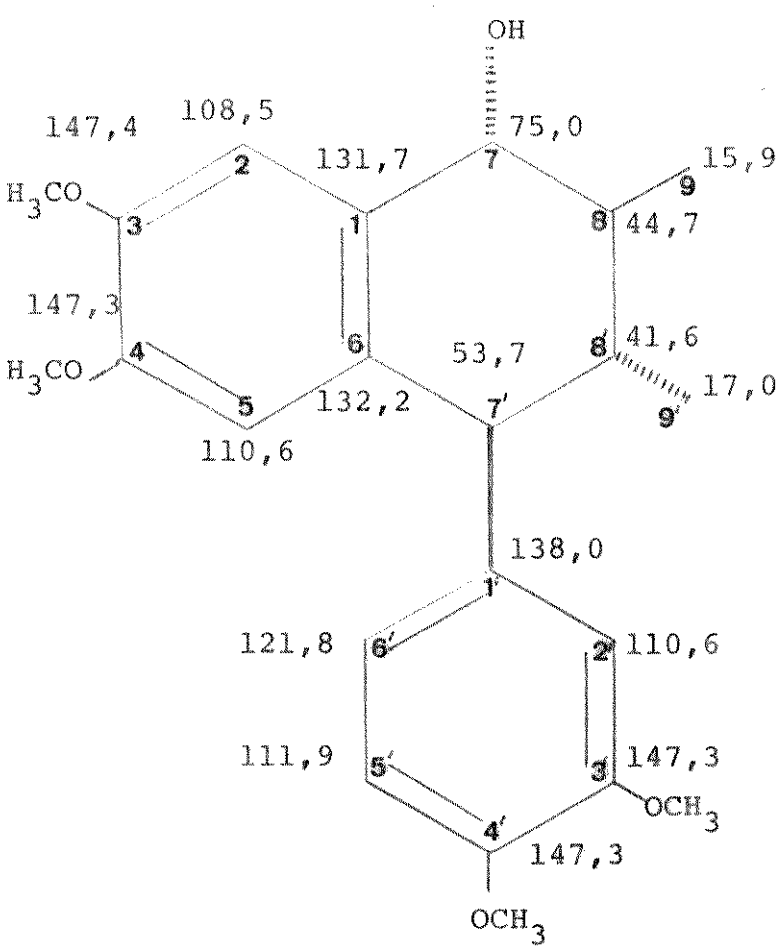
r= $-OCH_3$

100 101

Desta maneira, tanto pelo mecanismo de formação de ion mercurinium, como pelo mecanismo de formação de cátion, a reação ou é desfavorecida estericamente ou energeticamente, tornando difícil a formação do produto desejado.

IIIe. Hidroboração de ciclogalgravina (53)

As reações de hidroboração proporcionam um método conveniente de conversão de olefinas em álcoois, com adição a dupla ligação com orientação anti-Markovnikov. Estas reações se dão sem rearranjo, com a produção de estruturas estereoquimicamente definidas, e a adição cis a dupla ligação ocorre pelo lado menos impedido desta. Com estas informações, o produto esperado para esta reação é o composto 102.



102

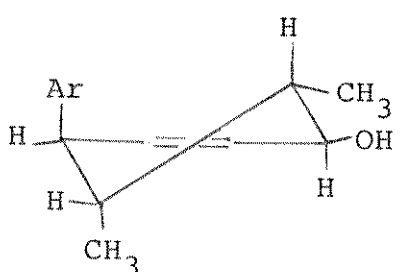
O espectro de ^{1}HRMN em solução de dimetilsulfoxido hexadeuterado (FIGURA **39**), confirmou a entrada da hidroxila no carbono menos substituído da insaturação, através de um sinal duplo a 5,2 ppm, pico característico de um álcool benzílico secundário (44).

Embora a orientação mais provável do grupo -OH seja α , pelos motivos já discutidos, resolveu-se verificar as duas possibilidades de formação do produto, e tratar de confirmar espectroscopicamente a estrutura mais provável. Se o grupo -OH entra com orientação β , as conformações que mais poderiam contribuir para a molécula seriam as conformações A e B (semi-cadeiras) mostradas no QUADRO X. Com o grupo -OH entrando com orientação α , as únicas formas semi-cadeira possíveis seriam as conformações C e D.

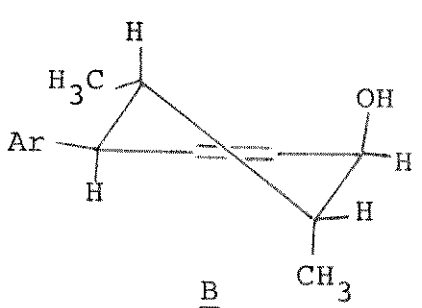
QUADRO X

Conformações prováveis para o produto de hidroboração de 53

-OH com orientação β

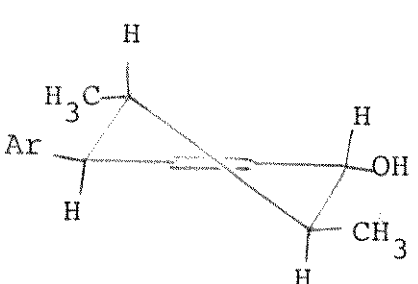


A

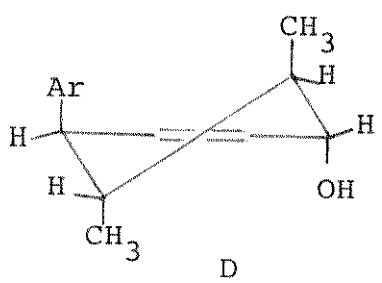


B

-OH com orientação α



C



D

Observando as conformações propostas, notamos que a mais provável estrutura é a C, que tem todos os substituintes da semi-cadeira com orientação pseudo-equatorial. A análise do espectro de ^{13}CRMN confirma estas observações, com base nas análises seguintes. Para a atribuição dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono do produto de hidroboração de 53, usamos os modelos apresentados nos quadros VI e XI.

As quatro metoxilas se mostrara equivalentes, com um deslocamento químico de 55,7 ppm. Aos carbonos aromáticos contendo as metoxilas (3, 4, 3', 4') foram atribuídos deslocamentos químicos de 147,4 ppm e 147,3 ppm. Pela intensidade dos picos do espectro de desacoplamento em faixa larga, vemos que o sinal a 147,3 ppm corresponde a mais átomos de carbono (3 átomos) do que o deslocamento químico de 147,4 ppm. Como podemos observar pelos modelos 52 e 53, os carbonos 3' e 4' são equivalentes, e portanto determinamos o deslocamento químico de 147,3 ppm para os dois. Com o auxílio dos modelos 52, 53, 103 e 105, determinamos para o carbono 3, um deslocamento químico de 147,4 ppm, e para o carbono 4, 147,3 ppm, visto que em todos os modelos, o carbono 3 é o mais desprotegido.

A partir dos modelos 52 e 53, determinamos o deslocamento químico dos carbonos 1' e 7'. Os carbonos 2', 5', 6' e 6 foram determinados em analogia com 52. O carbono 7 foi determinado pela experiência obtida com as neolignanas (8.O.4') alcoólicas (TABELA V).

Para determinarmos os carbonos 8 e 8', podemos fazer uso dos modelos 48 e 106. Nestes modelos vemos que a adição de um grupo metil ao carbono 8, desprotege-o de 12,8 ppm . Somando-se este valor ao deslocamento químico do carbono 2 do modelo 47, obtemos 45,1 ppm, que deve ser um valor próximo ao deslocamento químico do carbono 8. Portanto, este carbono foi determi-

nado como tendo o deslocamento químico de 44,7 ppm. Por exclusão, o carbono 8' teve seu deslocamento químico estipulado em 41,6 ppm.

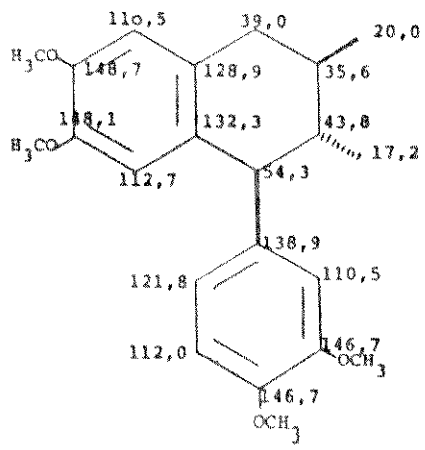
Dos dois carbonos aromáticos C-H que ainda faltam para se determinar (carbonos 2 e 6), através dos modelos 104 e 105, notamos que o carbono 2 é o mais desprotegido. Portanto o carbono 2 tem 108,5 ppm e ao carbono 6 foi atribuído o 110,6 ppm. O último carbono aromático a se determinar é o carbono 1, com 131,7 ppm.

Uma comparação entre os modelos 103, 104 e 105 nos mostra que a colocação de um -OH em α (no carbono 7) desprotege o carbono 8 de 7,8 ppm e protege o carbono 8' de 2,4 ppm. Se colocamos estes valores em relação aos carbonos 8 e 8' de 52, devemos esperar para os mesmos carbonos do produto de hidroboração de 53 os seguintes deslocamentos: C-8 com 43,4 ppm e C-8' com 41,4 ppm, dados que já foram encontrados anteriormente. Se a hidroxilação fosse β, teríamos em C-8 uma desproteção de 5,6 ppm e em C-8' uma proteção de 7 ppm (obtidos da comparação de 104 e 106). De novo relacionando com os mesmos carbonos de 52, deveríamos esperar para o produto de hidroboração de 53 os seguintes deslocamentos: C-8 em 41,2 ppm e C-8' em 36,8 ppm, que não são dados compatíveis com o espectro de ^{13}CRMN do produto. Este fato é mais uma evidência da entrada do grupo -OH pela posição α.

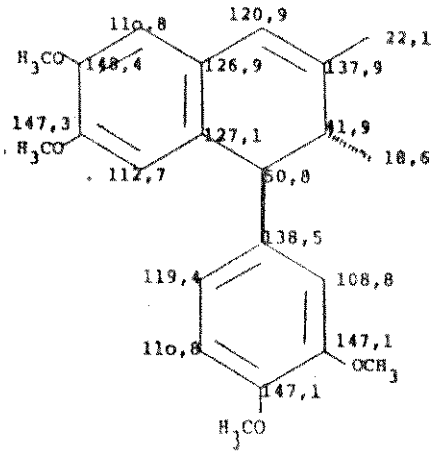
Outra observação que confirma este fato é que quando se tem α-OH em C-7, o carbono 2 aromático sofre uma proteção de 1,9 ppm, enquanto que β-OH praticamente não altera o deslocamento químico deste carbono (103, 104, 105). Comparando 52 com o produto da hidroboração, verificamos que C-2 sofreu uma proteção de 2 ppm, confirmando novamente a entrada do -OH pela posição α. Esta proteção de C-2 aumenta a medida que o grupo -OH se aproxima do plano formado pelo carbono 2 e hidrogênio ligado a ele, de modo que podemos acreditar na posição pseudo-equatorial

QUADRO XI

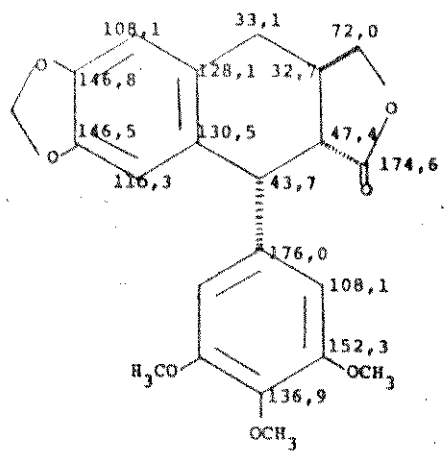
Modelos para determinação do espectro de ^{13}CRMN do produto de hidroboraçao de 53



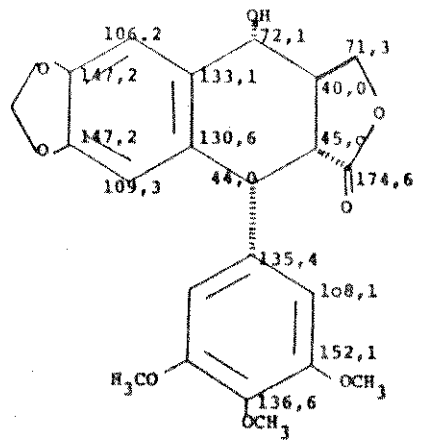
52 (39)



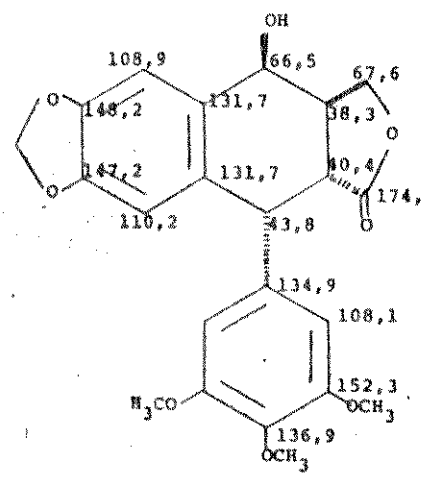
53 (39)



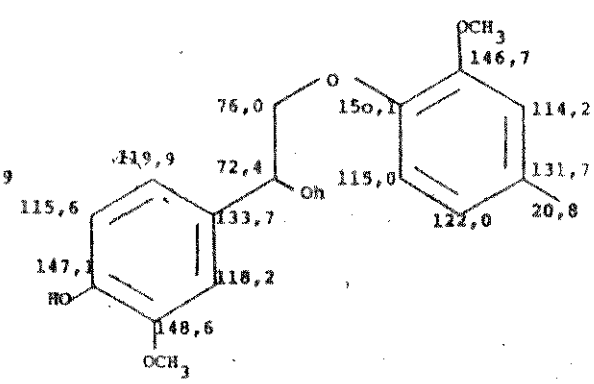
103 (27)



104 (27)



105 (27)



106 (28)

do grupo -OH que favorece a estrutura C.

O grupo -OH causa significante proteção no carbono γ -anti quando existem protons α e γ (45,46), proteção esta que varia de 0,6 a 2,5 ppm. Se comparamos C-8' de 52 (43,8 ppm) com C-8' do produto de hidroboração (41,6 ppm), vemos que este sofreu uma proteção de 2,2 ppm, indicando a interação grande 1,3 diaxial entre os protons C-7 e C-8'. Isto é outra razão que nos leva a conformação C.

Ficou evidente que a conformação mais provável para o produto da hidroboração é a conformação C. Esta conformação é semelhante a conformação preferida da galbulina (52), que possui os grupos metil formando um angulo diedro de 50º. Como podemos observar, o C-9' de 102 em relação em relação a galbulina (52) não deve se alterar, pois não existe interação entre -OH e este carbono. O deslocamento químico deve ser proveniente da interação entre os carbonos 9 e 9'. Com isto, designamos a C-9' o deslocamento químico de 17,0 ppm.

Restou o outro grupo metil e o deslocamento de 15,9 ppm. Voltando a analisar os modelos 103, 104 e 105, vemos que em 105, o ângulo diedral entre o grupo -OH e C-9' é de 60º, e que em 104 o ângulo diedral é de 70º. Se medirmos o ângulo diedral entre -OH e C-9 da conformação C, veremos que ele é de 60º . Por isso devemos esperar sobre C-9 de 102 (conformação C) o mesmo efeito que ocorre em C-9 de 105.

Em relação a 103, o C-9 de 105 sofreu uma proteção de 4,4 ppm. O C-9 da galbulina (52) está a 20 ppm. A adição de -OH, formando o mesmo ângulo que se forma em 105 deve proteger C-9 de 4,4 ppm e portanto devemos esperar para este carbono em 102, um deslocamento de 15,6 ppm, que é compatível com o encontrado (15,9 ppm).

Todos estes dados obtidos confirmam a previ-

são feita através dos testes executados com ∝-pineno (84). A estrutura para o produto de hidroboração de 53 contém então o -OH em posição ∝ (102), que se forma devido ao impedimento estérico feito pela arila sobre a insaturação.

CAPÍTULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

APARELHOS UTILIZADOS

1º) os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento segundo Kofler, instalada em microscópio Reichert.

2º) os espectros de ressonância magnética protônica foram obtidos em um instrumento Varian Associates, modelo T-60, à temperatura ambiente. Os solventes utilizados foram: clorofórmio deuterado e dimetilsulfóxido hexadeuterado, tendo como referencia interna tetrametilsilano. Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades (ppm), e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

3º) os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 , foram obtidos no espectrômetro Varian XL-100-15-FT (25,2 MHz) com transformada de Fourier. O solvente utilizado foi o clorofórmio deuterado, utilizando-se o tetrametilsilano como referência interna.

4º) os espectros de massa de alta resolução foram tirados no aparelho MAT-311.

5º) as análises por cromatografia de gás foram feitas num cromatógrafo Varian Aerograph Series 1800, usando coluna de OV-17.

6º) outros aparelhos utilisados: Infra vermelho Perkin-Elmer modelo 337; espectrômetro de massa 1015/SL Finnigan.

IVa. Síntese de veratrol (39) (22)

Em um balão de 500 ml, com boa agitação, colocou-se 14,4 g (0,36 moles) de NaOH e 136 ml de água. Após diddolução total, adicionou-se 40 ml (0,36 moles) de guaiacol (38). A mistura foi colocada em um banho de gelo, e quando a temperatura alcançou aproximadamente 10ºC, foram adicionados 34,0 ml de sulfato de metila (0,39 moles), gota a gota, durante uma hora. Após adição total, deixou-se a mistura refluxar por 2 horas. Adicionou-se éter etílico e separou-se a fase orgânica, que foi lavada com HCl 0,1 N (2xlooml), H_2O (1 x 100 ml) e $NaHCO_3$ (1 x 100 ml). Secou-se com $CaCl_2$, evaporou-se o solvente, obtendo-se um rendimento de 36 ml de veratrol (39).

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= 3,82 ppm (6H, s); 6,87 ppm (4H, s)

IVb. Síntese de 3,4-dimetoxipropiofenona (40)

1º) Preparação do cloreto de propionila (22): a 11,85 ml (165 mmol) de $SOCl_2$ destilado, aquecidos suavemente , foram adicionados 11,2 ml (210 mmol) de ácido propionico, gota a gota, por 30 minutos. Após adição total, aqueceu-se a mistura suavemente por 90 minutos. Destilação do cloreto de propionila rendeu aproximadamente 7,2 ml, que foram imediatamente usados, sem maior purificação.

2º) Preparação de 3,4-dimetoxipropiofenona (40) (23): em um balão foram colocados 12,25 g (92 mmol) de $AlCl_3$ e 45 ml de $CHCl_3$. Após boa agitação, a mistura foi gelada em um banho gelo/sal, mantendo a temperatura em 0-5ºC. Adicionou-se uma solução de cloreto de propionila (6,5 ml, 91 mmol) em $CHCl_3$ (5,6 ml). Esta adição demorou aproximadamente 15 minutos. Após esta adição, foi adicionada uma solução de veratrol (39) (7,0 ml, 55mmol) em $CHCl_3$ (6,0 ml) durante aproximadamente 20 minutos. A reação

tornou-se amarelo esverdeada. Manteve-se a mistura em constante agitação a 0-5ºC por 1 hora. Adicionou-se então vagarosamente, 56 ml de HCl 3N, não deixando a temperatura superar os 30ºC. A solução adquiriu uma coloração vermelha, que com a agitação clareou novamente, formando um precipitado branco. Quando todo o precipitado se dissolveu, separou-se a fase aquosa. Lavou-se a fase orgânica com NaOH 3N (50 ml). Lavou-se a solução ácida e a solução básica com $CHCl_3$. Todas as soluções orgânicas foram agrupadas e secadas com Na_2SO_4. Evaporação do solvente e cristalização em MeOH rendeu 8,45 g de cristais incolores (rendimento de 80%).
Ponto de fusão= 57-60ºC (literatura (23)=58,5-59,5ºC)
^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 2, página 101 .

IVc. Síntese de ∝-bromo-3,4-dimetoxipropiofenona (41) (23)

Adicionou-se, tão rápido quanto possível, uma solução de bromo (6,7g, 42 mmoles) em $CHCl_3$ (10,0 ml), através de um funil de adição, a uma solução em refluxo de 3,4-dimetoxipropiofenona (40) (8,125g, 42 mmoles) em $CHCl_3$ (30,0 ml) com boa agitação. Após completada a adição, deixou-se a solução em refluxo por aproximadamente 20 minutos. Evaporação do solvente e cristalização em MeOH rendeu 11,4 g de cristais. Recristalização no mesmo solvente produziu 9,7g de cristais incolores (rendimento de 85%).
Ponto de fusão= 79-82ºC (literatura (23)= 81-82ºC)
^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 3, página 102 .

IVd. Síntese de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-alil) 1-propanona (29) (16, 21)

1º) Preparação do sal sódico de eugenol (42): em um balão com agitação, foram adicionados 6 ml (39 mmoles) de

eugenol e 50 ml de MeOH. Adicionou-se então 1,7g (0,74 mmol)de sódio. Após dissolução total do sódio, agitou-se a mistura por 45 minutos. Evaporação do solvente e lavagem do precipitado com éter gelado rendeu 5,9g.

2º) Preparação de 29: em um balão foram adicionados 7,6g (28 mmol) de 41, 5,9g (31 mmol) de 42 e 110 ml de DMF. Agitou-se a mistura por 24 horas. Após este tempo, adicionou-se H_2O, extraiu-se com éter e secou-se com Na_2SO_4. Evaporação do solvente e cristalização do produto em etanol produziu 5,0g de cristais incolores (rendimento de 51%).

Ponto de fusão= 82-84ºC

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 4, página 103.

^{13}CRMN= FIGURA 5, página 104.

IVe. Síntese de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-alil) 1-propanol (mistura de ERITRO (32) e TREO (33)).

Em um balão colocou-se 0,33g (9 mmol) de $NaBH_4$ e 3,3 ml de MeOH. Quando todo o $NaBH_4$, com a agitação, ficou em suspensão, adicionou-se de uma vez uma solução de 1,03g (3 mmol) da cetona 29 em 38 ml de MeOH. Após 30 minutos, foi feita uma placa cromatográfica de camada delgada de sílica GF, usando como solvente $CHCl_3$, que mostrou que todo reagente tinha sido consumido. Adicionou-se então 67 ml de H_2O e 10 ml de HAc glacial. Extraiu-se com éter (4 x 100 ml), lavou-se o éter com H_2O (2 x 100 ml) e com $NaHCO_3$ (2 x 100 ml). Secou-se com $CaCl_2$. Evaporação do solvente rendeu 1,03g de um óleo que em cromatografia em camada delgada em sílica HF, usando como solvente acetona/benzeno 2/98, apresentou 2 manchas (rendimento de 100%).

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= 4,63 ppm (pico duplo de J= 8 Hz, correspondente ao proton C-7 do isômero treo); 4,83 ppm (pico duplo de J= 3 Hz, correspondente ao proton C-7 do isômero eritro); FIGURA 6, página**105** .

^{13}CRMN= FIGURA 7, página**106** .

IVf. Síntese de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-n-propil)-1-propanol (mistura de eritro 34 e treo 35)

Reduziu-se a insaturação da mistura de álcoois eritro 32 e treo 33, sob pressão de H_2 (30 psi), com Pd/C 10% (152,4 mg), usando 1,03g da mistura de álcoois e 150 ml de MeOH . Após 30 minutos de reação, filtrou-se em celite. Evaporação do solvente produziu um óleo branco, com rendimento quantitativo.

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 8, página**107** .

IVg. Isomerização de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-n-propil)-1-propanol (eritro 34 e treo 35)

Em um tubo selado foi colocado 384 mg da mistura de álcoois 34 e 35 e 4,8 ml de HCl 0,2M em dioxano/H_2O, na proporção 9/1. O tubo foi aquecido em banho de óleo (56-65ºC), por 24 horas. Após este tempo foi adicionado a reação $NaHCO_3$ 0,5M (pH ficou por volta de 9). Extração com AcOEt e evaporação, rendeu 380 mg de um óleo escuro.

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 9, página**108** .

IVh. Síntese de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3,5-dimetoxi-1--alil)-1-propanona (31) (15)

Aqueceu-se sob refluxo, em butanona seca (50 ml), por 30 horas, 41 (3,5g, 13 mmol), 43 (2 ml, 18 mmol) e K_2CO_3 anidro (2,4g). A solução foi esfriada, colocada em água, e extraída com éter (2 x 200ml). Lavou-se o extrato etéreo com NaOH 1% (100 ml) e água (2 x 100 ml). Secou-se com Na_2SO_4. Evaporação do solvente e cristalização em MeOH produziu 2,67g de cristais incolores (rendimento de 54%).

Ponto de fusão= 73-75ºC

Espectro de massa de alta resolução= $C_{22}H_{26}O_6$

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 10, página 109.

^{13}CRMN= FIGURA 11, página 110.

IVi. Síntese de ERITRO 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3,5-dimetoxi-1-alil)-1-propanol (36) (15)

Cetona 31 (908 mg, 2,4 mmol), $LiAlH_4$ (1,03g, 27 mmol) em éter anidro (100 ml, passado por alúmina e secado com sódio) foram aquecidos sob refluxo por 29 horas. O excesso de $LiAlH_4$ foi destruído com AcOEt e éter. A mistura foi colocada em H_2O (100 ml), acidificada, e extraída com éter (3 x 200 ml). O extrato etéreo foi lavado com NaOH 1% (200 ml) e secado com Na_2SO_4 Em cromatografia de camada delgada usando como solvente acetona/benzeno (2/98) deu só uma mancha.

Espectro de massa de alta resolução= $C_{22}H_{28}O_6$

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 12, página 111.

^{13}CRMN= FIGURA 13, página 112.

IVj. Síntese de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3,5-dimetoxi-1--alil)-1-propanol (ERITRO 36 e TREO 37)

561,7 mg (15 mmol) de $NaBH_4$ foram adicionados a 3 ml de MeOH. Adicionou-se então uma solução de 0,725 g (2 mmol) da cetona 31 em 35 ml de MeOH. Quando se observou que todo reagente tinha sido consumido (cromatografia em camada delgada), adicionou-se 60 ml de água e 8 ml de HAc glacial. Extraiu-se com éter (4 x 125 ml), que foi lavado com água (2 x 100 ml) e $NaHCO_3$ 5% (2 x 100 ml). O extrato foi secado com $CaCl_2$, e evaporação do solvente rendeu um óleo amarelo. Por cromatografia em camada delgada em acetona/benzeno 2/98 obteve-se 2 manchas.

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 14, página 113 .

^{13}CRMN= FIGURA 15, página 114 .

IVk. Síntese de ERITRO 1-(3,4-dime-oxifenil)-2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-alil)-1-propanol (32)

500 mg (1,4 mmol) de cetona 29, 800 mg (2,1 mmol) de $LiAlH_4$ em 60 ml de éter anidro foram aquecidos sob refluxo por 24 horas.O excesso de $LiAlH_4$ foi destruído com AcOEt e éter A mistura foi colocada em H_2O 9100 ml), acidificada e extraída com éter (3 x 200 ml). O extrato etéreo foi lavado com NaOH 1% (200 ml) e secado com Na_2SO_4.Em cromatografia de camada delgada com acetona/benzeno 2/98 deu uma mancha.

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 16, página 115 .

IVl. Síntese de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-trans-propenil)-1-propanona (30)

1º) Destilação do trans-isoeugenol (20): O isoeugenol usado era uma mistura dos isômeros cis e trans. Por isso destilou-se 15 ml de isoeugenol a 0,24 mmHg e obteve-se 2 frações. A primeira, destilada a 73ºC, e a segunda, que é o trans-isoeugenol a 78ºC (aproximadamente 3g).

2º) Preparação de 30: 41 (2,6g, 10 mmol), 20 (2,6g 15 mmol)e K_2CO_3 (5,5g) foram aquecidos sob refluxo, em butanona (50 ml), por 48 horas. A solução foi esfriada, adicionada em H_2O, acidificada e extraída com éter. Lavamos o extrato etéreo com NaOH 1%, H_2O e secamos com Na_2SO_4. O extrato foi evaporado a vácuo e cristalizado em MeOH. Obteve-sel,82g de cristais incolores (rendimento de 54%)

Ponto de fusão= 99-101ºC

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 17, página 116 .

^{13}CRMN= FIGURA 18, página 117 .

IVm. Síntese do ácido β-(3,4-dimetoxibenzoil)propionico (41) (48)

A uma mistura de 6,5 ml (51 mmol) de veratrol (39), 4,5g (40 mmol) de anidrido succínico e 41 ml de nitrobenzeno esfriada em umbanho de gelo com agitação, adicionou-se 12,2g (92 mmol) de $AlCl_3$ anidro, e a temperatura não superou 5ºC. A mistura seguiu reagindo por aproximadamente 18 horas, quando então se adicionou a mistura a um bequer contendo HCl 3N. Houve cristalização de um composto branco. Obequer foi esfriado na geladeira, e então filtrou-se. O precipitado foi dissolvido em solução de NaOH. Esta solução foi lavada com hexano e acidificada. Cristalização em etanol produziu 8,92g de cristais brancos (rendimento de 80%).

Ponto de fusão= 160-161ºC

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 19, página 118.

IVn. Síntese do ácido γ-(3,4-dimetoxifenil)butirico (62) (49)

Em um balão com agitação magnética foram misturados por 5 minutos, 9,8g (150 mmol) de zinco em pó, 0,737g (3 mmol) de Hg_2Cl_2, 0,50 ml de HCl conc., e 13 ml de H_2O. Após este tempo, foi adicionado 6,9g (29 mmol) do ceto ácido 61, 15,5 ml de HCl conc. e 10 ml de H_2O. Aqueceu-se sob refluxo por 4 horas. A mistura de reação foi diluída com H_2O, e a solução aquosa extraída com éter, secando com $CaCl_2$. O produto da reação, cristalizado em $CHCl_3$/hexano produziu 3,04g de cristais em forma de agulhas (rendimento de 47%).

Ponto de fusão= 61-62ºC

^{1}HRMN ($CDCl_3$)=FIGURA 20, página 119.

IVo. Síntese de 1-ceto-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro naftaleno (44) (49)

Em um balão com agitação magnética, colocou-se 2,88g (13 mmol) do ácido 62 e 5,7 ml (58 mmol) de H_2SO_4 conc., e a agitação durou meia hora. A reação foi diluída com H_2O, e extraída com éter. O extrato etéreo foi lavado com H_2O e com amonia aquosa diluída, secado com $CaCl_2$ e evaporado.

Ponto de fusão= 95-98ºC

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 21, página 120.

^{13}CRMN= FIGURA 22, página 121.

IVp. Síntese de 2,3-Bis (3,4-dimetoxibenzoil) butano racemico (69) (23)

A um balão contendo amonia líquida (aproximadamente 20 ml) foram adicionados $Fe(NO_3)_3$ (21,5 mg, 8.10^{-2} mmol) e sódio (145 mg, 6,3 mmol), tornando-se a solução azul. Quando a solução se tornou cinza, adicionou-se 4o (923 mg, 5 mmol) em pequenas porções, agitando-se por 5 minutos. Adicionou-se então em pequenas porções 41 (1,3 g, 5 mmol). Após 1 hora de agitação foram adicionados NH_4Cl (6,4g) e CH_2Cl_2 (13 ml) deixando-se a temperatura da solução aumentar vagarosamente até a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada em um funil de Buchner, lavando-se o resíduo com CH_2Cl_2. Evaporação do solvente e recristalização em MeOH resultou em cristais incolores (671 mg, 37% de rendimento).

Ponto de fusão= 144-147ºC (literatura (23)=145-146ºC)

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 23, página 122 .

IVq. Reação de ciclização de 69. Obtenção de 68, 66 e 52 (35)

Agitou-se por 20 horas, a uma pressão de H_2 de 5 psi, uma mistura de HAc (40 ml), dicetona 69 (800 mg) e Pd/C 10% (320 mg). Após filtração em celite e evaporação do solvente, o resíduo foi dissolvido com $CHCl_3$, lavado com $NaHCO_3$ e secado com $CaCl_2$. A mistura obtida, após colunas cromatográficas sucessivas de sílica H sob N_2, e usando como eluente AcOEt/Bz 10%, resultou no isolamento de 3 compostos, na proporção de 14:5:1.

Veraguensina (68): 438 mg

Ponto de fusão= 120-121ºC (literatura (35)= 120-122ºC)

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 24, página 123.

Dimetiltetrahidrofuraguaiacina (66): 172,5 mg

Ponto de fusão= 126ºC (literatura (35)= 125,5-128ºC)

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 25, página 124 .

Galbulina (52): 34,5 mg

Ponto de fusão= 116-118ºC (literatura (35)= 116-118ºC)

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 26, página125 .

Produto bruto da reação:

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 27, página126 .

IVr. Isomerização da dicetona racemica 69 (23)

1º) Preparação do álcool etílico seco: 5o ml de etanol junto com 0,35g de sódio foram colocados em um balão de 100 ml de duas bocas com um condensador para refluxo. Após a reação do sódio colocou-se 1,2 ml de succinato de etila, e a mistura refluxou por 2 horas. Destilação rendeu 20 ml.

2º) Isomerização: ficou em refluxo por uma hora, uma mistura de 50 mg de dicetona racemica 69, metanol (20 ml) benzeno (5 ml), etanol (20 ml) e sódio (aproximadamente 35 mg).Após este tempo, a mistura ficou sob agitação (sem refluxo) por 1 noite. Foi feito aquecimento para concentrar o volume até 15 ml e adicionado $MgSO_4$ (100 mg).A mistura foi filtrada e concentrada até a secagem, sendo então lavada com $CHCl_3$ e evaporada. Obteve-se 35 mg de um sólido branco.

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 28, página127.

IVs. Síntese de 2,3-dimetil-1,4-diveratrilbutano-1,4-diol (83) (35) .

A um balão contendo THF (50 ml) e $LiAlH_4$ (1,25g, 33 mmol) foi adicionando-se a dicetona 69 (1,24g, 3,2 mmol) em pequenas porções. A mistura foi agitada por 2 horas a temperatura ambiente, e o excesso de hidreto foi destruído com éter e água. Extração com éter, secagem com Na_2SO_4 e evaporação do solvem

te produziu 1,22g de diol 83. Rendimento de 97%.

Ponto de fusão= 123-124ºC (literatura= 125-126ºC)

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 29, página128.

IVt. Ciclização do diol 83. Obtenção de galbelgina (67) e galbulina (52). (35).

A uma solução de 83 (1,19g) em HAc (96 ml) adicionou-se Pd/C 10% (960 mg). Agitou-se a mistura por 20 horas, sob uma pressão de H_2 igual a 5 psi. Após filtragem em celite e evaporação do solvente, o resíduo foi dissolvido em éter. Este extrato foi lavado com H_2O e secado com Na_2SO_4. Evaporação do solvente produziu um óleo (1,2g) que por cromatografia sucessiva em sílica H sob N_2, usando como solvente AcOEt/Bz 10%, produziu galbulina (52) (313 mg) e galbelgina (67) (346 mg).

Galbelgina (67):

Ponto de fusão= 124-125ºC (literatura (35)= 125-127ºC)

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 30, página129.

IVu. Síntese da ciclogalgravina (53) (34,35)

Dissolveu-se 66, 67 e 68 (1,385 g) em 20 ml de HAc glacial. Adicionou-se 6 gotas de ácido perclórico 70%, deixando-se a mistura agitar por 1 hora. A reação foi jogada sobre 400 ml de NaOH 10%, e fez-se uma extração com CH_2Cl_2 (5 x 200 ml) O extrato foi lavado com H_2O até esta mostrar pH=7 (2 x 100 ml). O solvente foi secado com Na_2SO_4 e evaporado. Para purificar, foi feita uma coluna filtrante de sílica H com N_2, usando como solvente $CHCl_3$. Cristalização em éter rendeu 849 mg. Rendimento de 64%.

Ponto de fusão= 99-100ºC (literatura (35)= 100-101ºC)

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 31, página 130.

IVv. Reação de oximercuração-demercuração de α-pineno (84) (38)

Em um balão com agitador magnético foram adicionados 3,19g (10,0 mmol) de $Hg(OAc)_2$, 10 ml de H_2) e 10 ml de THF. Em seguida adicionou-se 1,37g (10,0 mmol) de α-pineno e agitou-se por 2 horas a temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se 10 ml de NaOH 3M e 10 ml de $NaBH_4$ 0,5M (em NaOH 3M). foi adicionado HCl. Com um funil de decantação separou-se a solução de THF. Esta solução foi secada com Na_2SO_4, e evaporada, rendendo 678 mg de uma mistura de compostos que após sucessivas tentativas de purificação em coluna de sílica e alumina neutra, tendo como eluentes clorofórmio e misturas metanol/clorofórmio, obteve-se 87, 88 e 89.

α-fenchol (87):

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 32, página 131.

^{1}HRMN (DMSO)= FIGURA 33, página 132.

trans-sobrerol (88):

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 34, página 133.

^{1}HRMN (DMSO)= FIGURA 35, página 134.

^{13}CRMN= FIGURA 36, página 135.

composto 89

^{1}HRMN (DMSO)=FIGURA 37, página 136.

IVx. Reação de hidroboração de α-pineno (84) (43)

Em um balão com agitador magnético, funil de adição e condensador de refluxo, colocou-se 16,5 ml de uma solução de $NaBH_4$ 1M (em 1,2-dimetoxietano), 5,44g de α-pineno e 4ml de 1,2-dimetoxietano. O frasco foi imerso em banho de água e colocado sob N_2. Do funil adicionou-se trifluoreto de boro eterato (2,8 ml) gota a gota, durante 30 minutos, ficando a temperatura entre 20-25ºC. O frasco ficou assim por uma hora. O excesso de hidreto foi destruído pela adição cuidadosa de 4 ml de água.Adicionou-se 4,5 ml de NaOH 3N, e 4,4 ml de H_2O_2 30%. Manteve-se o frasco por uma hora a temperatura ambiente. Adicionou-se 30 ml de éter, e o extrato foi lavado com água gelada (5 x 30 ml). O extrato etéreo foi secado com Na_2SO_4. Rendimento de 65% (4g).

Ponto de fusão= 53-55ºC (literatura(43)= 55-57ºC)

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 38, página137.

^{1}HRMN (DMSO)= FIGURA 39, página138.

^{13}CRMN= FIGURA 40, página139.

IVz. Hidroboração da ciclogalgravina (53) (44)

Adicionou-se a um balão com agitação, 45 ml de 1,2-dimetoxietano, 1,4g de $NaBH_4$ e 298 mg de 53. Fez-se atmosfera de N_2 e colocou-se o balão em banho de água. Adicionou-se pelo funil 5,6 ml de borotrifluoreterato em 10 minutos. Agitou-se por 80 minutos. Adicionou-se 8,5 ml de água, 8,5 ml de NaOH 3M e 3 ml de H_2O_2 120 volumes. Agitou-se a mistura por 1 hora. Extraiu-se com 100 ml de éter (2 x 50 ml). Lavou-se com água gelada. Evaporação do extrato deu 266 mg de um óleo branco. Purificação por coluna de sílica H sob N_2, usando como eluentes $CHCl_3$ e misturas de metanol/$CHCl_3$. Obteve-se 123mg de um sólido branco (ren-

dimento de 40%).

Ponto de fusão=165-170°C

^{1}HRMN ($CDCl_3$)= FIGURA 41, página 140 .

^{1}HRMN (DMSO)= FIGURA 42, página 141 .

^{13}CRMN= FIGURA 43, página 142.

CONCLUSÃO

Uma comparação entre as neolignanas (8.O.4') naturais e as obtidas a partir de acoplamentos oxidativos de derivados de fenol, nos mostrou que a proposição biossintética para a formação destes compostos é razoável, tanto com relação a neolignana de configuração eritro, quanto a de configuração treo.

Através da síntese de várias neolignanas do tipo (8.O.4'), conseguimos observar que o estudo do espectro de ^{13}CRMN, também pode servir como diagnóstico para a determinação das configurações relativas destes compostos, a partir da análise dos deslocamentos químicos dos carbonos 7, 8 e 9. Este método, em combinação com a espectroscopia de ^{1}HRMN, permite uma determinação segura destas configurações.

Para a análise dos efeitos provocados por um grupo -OH em uma conformação semi-cadeira, escolhemos derivados hidroxilados da galbulina. Para a separação de algumas das "hidroxiariltetralinas" necessárias para nossas análises espectroscópicas, planejamos vários esquemas de síntese, sendo que o escolhido para este trabalho foi a síntese da ciclogalgravina (a partir de neolignanas do tipo tetrahidrofurano), com a qual fizemos reações de hidroboração e oximercuração-demercuração.

São discutidos os possíveis mecanismos que levam a formação da ciclogalgravina. Verificou-se que as reações de oximercuração-demercuração de ciclogalgravina e α-pineno, são mais exemplos de que esta reação não funciona normalmenteem sistemas onde a insaturação é estericamente impedida. Através da hidroboração obtivemos um álcool benzílico, que nos possibilitou a análise de ^{13}CRMN desejada.

BIBLIOGRAFIA

1. HAWORTH, R. D. ; "The chemistry of the lignan group of natural products"; J. Chem. Soc., 448-456 (1942).

2. WEINGES, K.; NADER, F.; KUNSTLER, K.; "Chemistry of lignas" ; Capítulo I, Andhra University Press, India (1978).

3. GOTTLIEB, O. R.; "Neolignas"; Fortschr. Chem. Org. Naturst. , 35, 1-72 (1978) e referências citadas.

4. McCREDIE, R. S.; RITCHIE, E.; TAYLOR, W. C.; "Constituents of EUPOMATIA species. The structure and synthesis of eupomatene, a lignan of novel type from EUPOMATIA LAURINA R. Br."; Aust. J. Chem., 22, 1011-1032 (1969).

5. GOTTLIEB, O. R.; "Lignans and neolignans"; Rev. Latinoamer. Quim., 5, 1-11 (1974).

6. KING, F. E.; WILSON, J. G.; "The chemistry of extratives from hardwoods. XXXVI. The lignan of GUAIACUM officinale L." ; J. Chem. Soc., 4011-4024 (1964).

7. HUGHES, G. K.; RITCHIE, E.; "The chemical constituents of Himantandra species. I. The lignans of Himantandra baccata Bail. and H. belgraveana F. Muell"; Aust. J. Chem., 7, 104-112(1954).

8. DOSKOTCH, R. W.; FLOM, M. S.; "Acuminatin, a new bis-phenil - propide from Magnolia acuminata L. "; Tetrahedron, 28, 4711-4717 (1972).

9. BROPHY, G. C.; MOHANDAS, J.; SLAYTOR, M.; STERNHELL, S.; WATSON, T. R.; WILSON, L. A.; "Novel lignans from a Cinnamomum sp. from Bougainville"; T. Letters, 5159-5162 (1969).

10. KOTCHETKOV, N. K.; KHORLIN, A. Y.; CHIZHOV, O. S.; " Chemical study of Schizandra chinensis. IV. Isolation, structure and synthesis of deoxyschizandrine and the structure of -schizandrine"; Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim., 6, 1036-1042(1964).

11. AIBA, C. J.; GOTTLIEB, O. R.; PAGLIOSA, F. M.; YOSHIDA, M.; MAGALHÃES, M. T.; "Neolignans from Nectandra miranda"; Phyto chem., 16, 745-748 (1977).

12. BRAZ Fº, R.; FIGLIUOLO, R.; GOTTLIEB, O. R.; MAIA, J. G. S.; "Neolignans from Endlicheria verticillata"; Comunicação apresentada no XXVIII Congresso Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, Brasília (1976).

13. BARATA, L. E. S.; BAKER, P. M.; GOTTLIEB, O. R.; RUVEDA, E. A; "Neolignans of Virola surinamensis"; Phytochem., 17, 783- 786 (1978).

14. FREUDEMBERG, K.; WEINGES, K.; "Systematik und nomemklatur der lignane"; Tetrahedron, 15, 115-128 (1961).

15. FORREST, J. E.; HEACOCK, R. A.; FORREST, T. P.;"Diarylpropa - noids from nutmeg and mace (Myristica fragrans Houtt)"; J. Chem. Soc. Perkin I, 205-209 (1974).

16. BARATA, L. E. S.; "Tese de Doutoramento". UNICAMP (1976).

17. OLIVEIRA, M. M.;Comunicação apresentada no V Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil; Escola Paulista de Medicina (1978).

18. HEACOCK, R. A.; FORREST, J. E.; "Nutmeg and mace, the psychotropic species from Myristica fragrans"; Lloydia, 35, 440-449 (1972) (C. A. 78, 121240x)

19. SARKANEN,K. V.; WALLIS, A. F. A.; "Oxidative dimerizations of (E)- and (Z)-isoeugenol (2-methoxy-4-propenylphenol) and (E)- and (Z)-2,6-dimethoxy-4-propenylphenol"; J. Chem. Soc. PerkinI, 1869-1878 (1973).

20. WALLIS, A. F. A.; "Oxidation of (E)- and (Z)- 2,6-dimethoxy--4-propenylphenol with ferric chloride. A facile route to the 2-aryl ethers of 1-aryl-propan-1,2-diols"; Aust. J. Chem.,26, 585-594 (1973).

21. ADLER, E.; DELIN, S.;MIKSCHE, G. E.; "Synthese des isoeuge - nolglykol- -(2-methoxyphenyl)-athers"; Acta Chem. Scand., 2o 1035-1037 (1966).

22. VOGEL, A. I.; "Química Orgânica" ; Ao Livro Tecnico S.A., 3º edição (1971).

23. PERRY, C. W.; KALNINS, M. V.; DEITCHER, K. H.; "Synthesis of lignans. I. Nordihydroguaiaretic acid"; J. Org. Chem., 37, 4371-4376 (1972).

24. LEITEREG, T. J.; CRAM, D. J.; "Studies in stereochemistry. XXXVII. Open-chain models for 1,3 asymmetric induction in stereospecific addition polymerization"; J. Am. Chem. Soc., 90, 4011-4018 (1968).

25. CRAM, D. J.; KOPECKY, K. R.; "Studies in stereochemistry.XXX. Models for steric control of asumetric induction"; J. Am. Chem. Soc., 81, 2748-2755 (1959).

26. KOGA, K.; YAMADA, S.; "Stereochemical studies. X. Effects of neighboring functional groups on 1,2-asymetric induction in the reduction of propiophenone derivatives with sodium borohydride"; Chem. Pharm. Bull., 20, 526-538 (1972)

27. FONSECA, S. F.; RUVEDA, E. A.; McCHESNEY, J. D.; "^{13}CRMN analysis of podophyllotoxine and some of its derivatives"; Phytochem., (1979) em impressão.

28. LUDEMANN,H. D.; NIMZ, H.; "^{13}C-Kernresonanzspektren von lignin en,1"; Makromol. Chem., 175, 2393-2407 (1974).

29. MASSOW, F.; SMITH, M. A. R.; "Indirect ^{13}C-^{1}H coupling in asymetrically trisubstituted benzenes: a carbon-13 nuclear magnetic ressonance study"; J. Chem. Soc. Perkin II, 977-980(1976).

30. Espectros gentilmente cedidos pelo professor Lauro E. S. Barata

31. BLAIR, G. E.; CASSADY, J. M.; ROBBERS, J. E.; TYLER, V. E.; RAFFAUF, R. F.; "Chemical investigation of Virola species.I. Isolation of 3,4,5-trimethoxy-trans-stilbene, otobaene and hydroxyotobain from Virola cuspidata"; Phytochem., 8, 497-500 (1969).

32. WALLACE, R.; PORTE, A. L.; HODGES, R.; "Lignans from Myristica otoba. The structures of hydroxyotobain and iso-otobain"; J. Chem. Soc., 1445-1449 (1963).

33. BIRCH, A. J.; MILLIGAN, B.; SMITH, E.; SPEAKE, R. N.; "Some stereochemical studies of lignans"; J. Chem. Soc., 4471-4476 (1958).

34. CROSSLEY, N. S.; DJERASSI, C.; "Naturally occuring oxygen heterocyclics. Part XI. Veraguensin"; J. Chem. Soc.,1459-1462 (1962).

35. BIFTU, T.; HAZRA, E. G.; STEVENSON, R.; WILLIANS, J. R.; "Synthesis of lignans from 2,3-diaroylbutanes"; J. Chem. Soc. Perkin I, 1147-1150 (1978).

36. FONSECA, S. F.; BARATA, L. E. S.; RUVEDA, E. A.; BAKER, P. M.; " ^{13}C nuclear magnetic resonance spectral and conformational analysis of naturally ocurring tetrahydrofuran lignans"; Can. J. Chem., 441-443 (1978).

37. Amostra gentilmente cedida pelo professor Sebastião F. Fonseca

38. BROWN, H. C.; GEOGHEGAN Jr.,P.; "The oxymercuration-demercuration of representative olefins. A convenient, mild procedure for the Markovnikov hydration of the carbon-carbon double bond"; J. Am. Chem. Soc., 89, 1522-1524 (1967).

39. FONSECA, S. F.; NIELSEN, L. T.; RUVEDA, E. A.; "Lignans of Araucaria angustifolia and ^{13}CNMR analysis of some tetralin lignans"; Phytochem., 18, 1703-1708 (1979).

40. BROWN, H. C.; HAMMAR, W. J.; "Stereoselectivity of the hydration of representative cyclic and bicyclic olefins by the new oxymercuration-demercuration procedure"; J. Am. Chem. Soc.,89 1524-1525 (1967).

41. BROWN, H. C.; KAWAKAMI, J. H.; IKEGAMI, S.; "A remarkable stereoselectivity in the oxymercuration-demercuration of norbornene, 7,7-dimethylnorbornene, and related derivatives"; J. Am. Chem. Soc., 89, 1525-1526 (1967).

42. BROWN, H. C.; KAWAKAMI, J. H.; "Additions to bicyclic olefins VI. Stereochemistry of the oxymercuration-demercuration of norbornene, 7,7-dimethylnorbornene and related olefins"; J. Am. Chem. Soc., 95, 8665-8669 (1973).

43. ZWEIFEL, G.; BROWN, H. C.; "Hydroboration of terpenes.II.The hydroboration of α- and β-pinene. The absolute configura - tion of the dialkylborane from the hydroboration of α-pinene"; J. Am. Chem. Soc., 86, 393-397 (1964).

44. CHAPMAN, O. L.; KING, R. W.; "Classification of alcohols by nuclear magnetic resonance spectroscopy"; J. Am. Chem. Soc., 86, 1256-1258 (1964).

45. FORREST, T. P.; WEBB, J. G. K.; "Carbon-13 magnetic resonance γ-anti substituent effects"; Org. Mag. Res., 12, 371-375(1979).

46. WISEMAN, J. R.; KRABBENHOGT, H.; "Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra of bridgeahead substituted bicyclo (3.3.1) nonanes"; J. Org. Chem., 42, 2240-2244 (1977).

47. McMurry, T. B. H.; KENNEDY, H. K.; "A synthesis of (±)-otobain" T. Letters, 975-977 (1966).

48. ADANS, R.; GEISSMAN, T. A.; BAKER, B. R.; TEETER, H. M.; "Structure of gossypol.XXIV. Attempts to prepare desapogossy- polone tetramethyl ether"; J. Am. Chem. Soc., 63, 528-534 (1941).

49. HAWORTH, R. D.; MAVIN, C. R.; "The constituents of Guaiacum resin. Part I. Synthesis of pyroguaiacin methyl ether"; J. Chem. Soc., 1485-1488 (1932).

50. TRAYLOR, T. G.; "Eletrophilic additions to strained olefins"; Acc. Chem. Res., 2, 152-160 (1969).

51. TRAYLOR, T. G.; FACTOR, A.; "Oximercuration of strained ole - fins. The effect of neighboring groups"; J. Org. Chem., 33, 2607-2614 (1968).

52. CHAMBERLAIN, P.; WHITHAN, G. H.; "The oxymercuration of confor mationally biassed cyclohex-2-enols"; J. Chem. Soc. (B),1382-1386 (1970).

53. BROWN, H. C.; GEOGHEGAN Jr., P. J.; "Solvomercuration-demercuration of representative olefins in an aqueous system. A convenient mild procedure for the Markovnikov hydration of the carbon-carbon double bond"; J. Org. Chem., 35,1844-1850 (1970).

54. BROWN, H. C.; GEOGHEGAN Jr.; P. J.; "Solvomercuration-demercuration.III. The relative rates of oxymercuration of representative olefins in an aqueous tetrahydrofuran system"; J. Org. Chem., 37, 1937-1941 (1972).

55. BROWN, H. C.; GEOGHEGAN Jr., P. J.; LYNCH, G. J.; KUREK, J. T.; "Solvomercuration-demercuration.IV. The monohydration of representative dienes via oxymercuration-demercuration"; J. Org. Chem., 37,1941-1947 (1972).

56. OLAH, G. A.; CLIFFORD, P. R.; "Organometallic Chemistry.IV. Stable mercurinium ions"; J. Am. Chem. Soc., 95,6067-6072 (1973).

57. PASTO, D. J.; GONTARZ, J. A.; "The mechanism of the reduction of organomercurials with sodium borohydride"; J. Am. Chem. Soc. 91, 719-721 (1969).

58. CHAMBERS, V. M. A.; JACKSON, W. R.; YOUNG, G. W.; "Rearrangements of norbornenyl radicals: further evidence as to the mechanism of borohydride reduction of organomercurials"; Chem. Communn, 1275-1276 (1970).

ESPECTROS

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

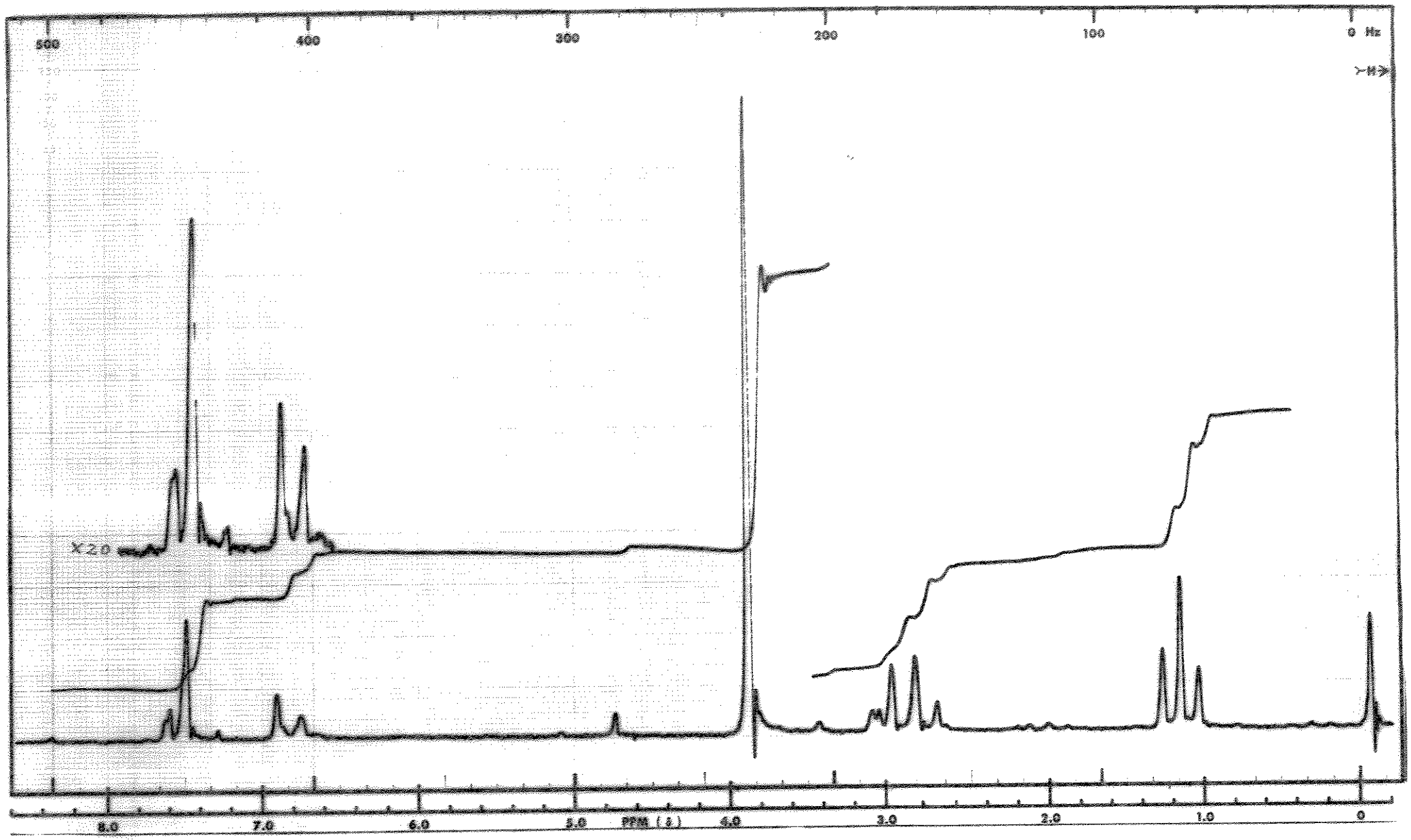


FIGURA 2: ^{1}HRMN de 3,4-dimetoxipropiofenona (40) ($CDCl_3$)

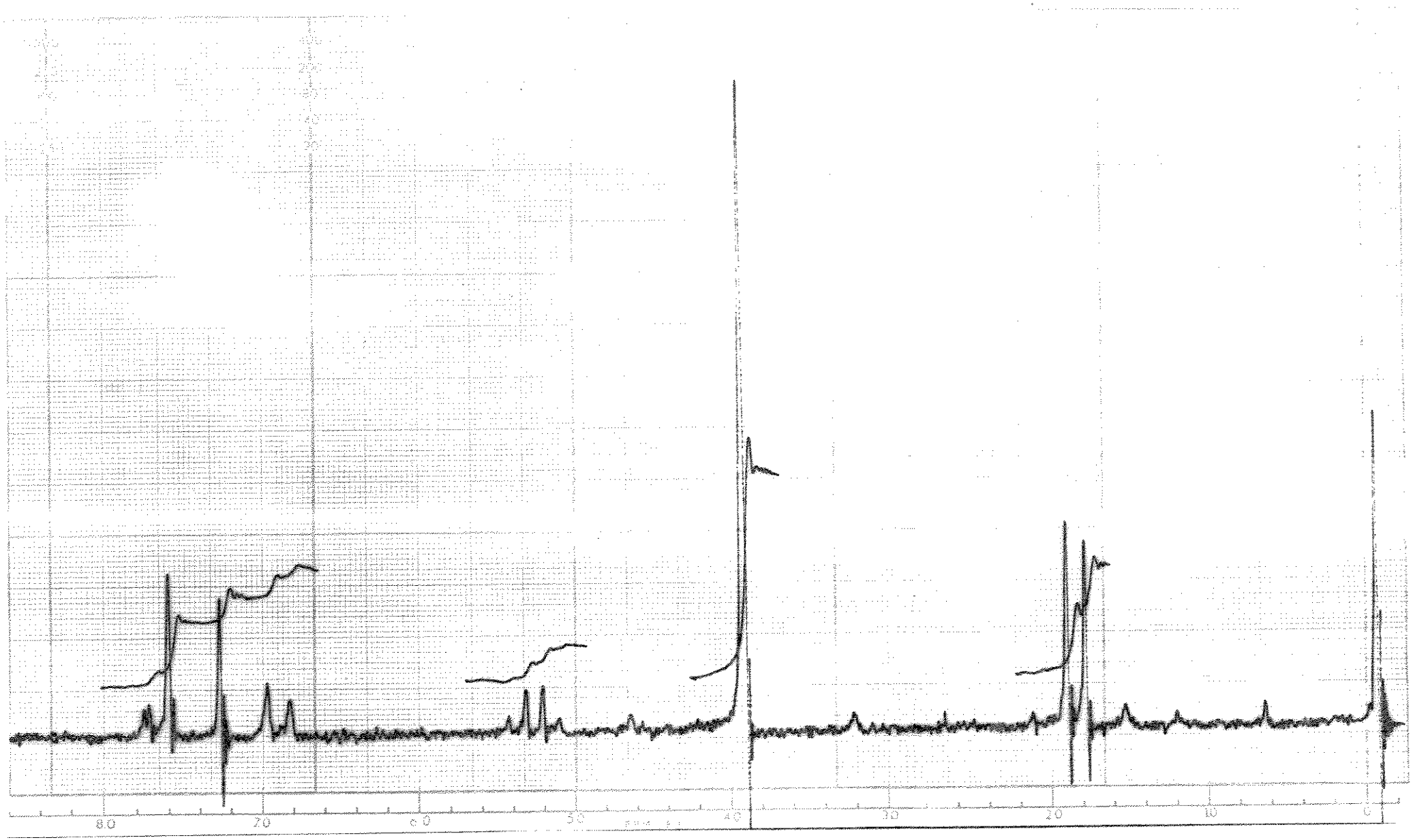


FIGURA 3: ^{1}HRMN de α-bromo-3,4-dimetoxipropiofenona (41) ($CDCl_3$)

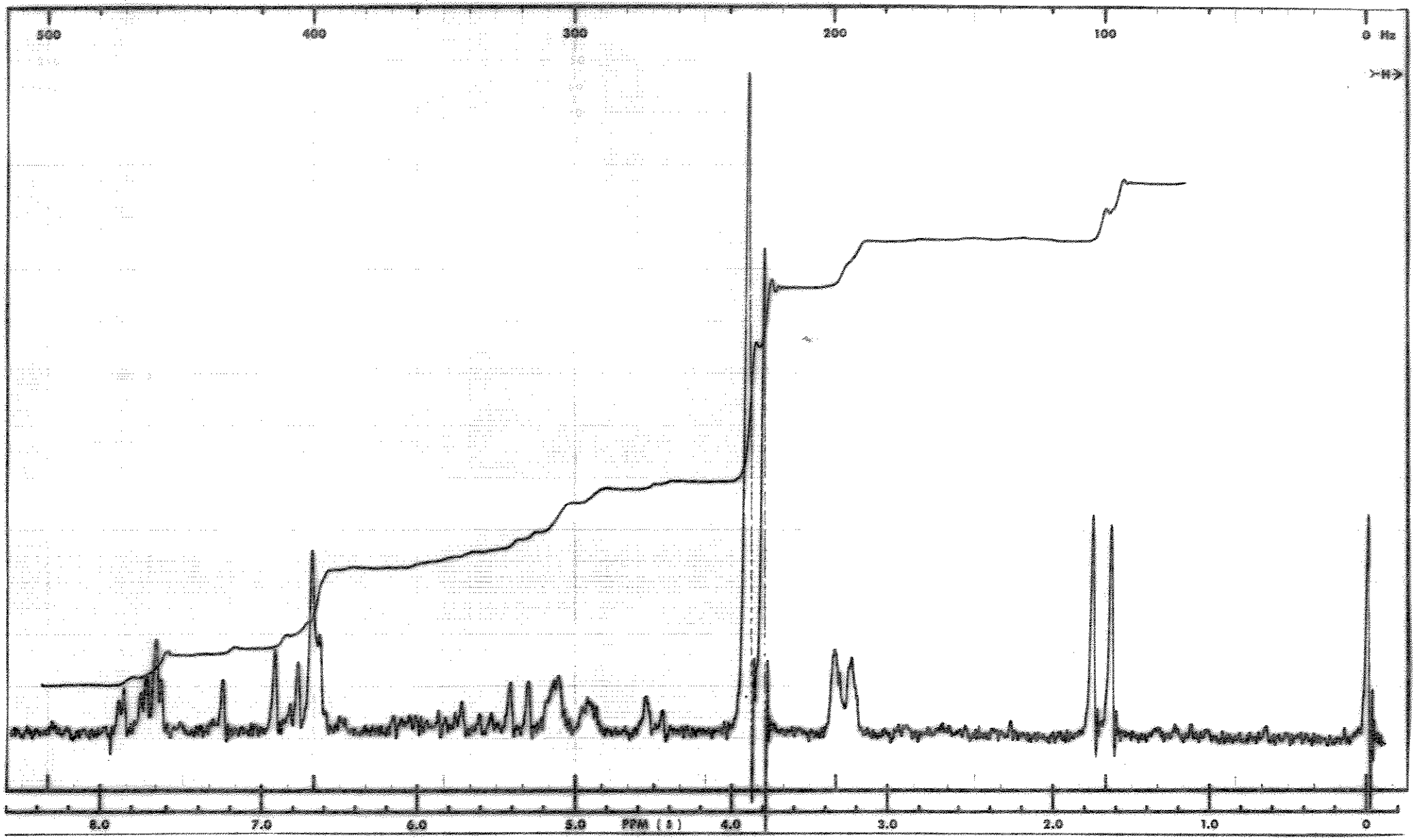


FIGURA 4: ^{1}HRMN de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-1-alil)-1-propanona (29) ($CDCl_3$)

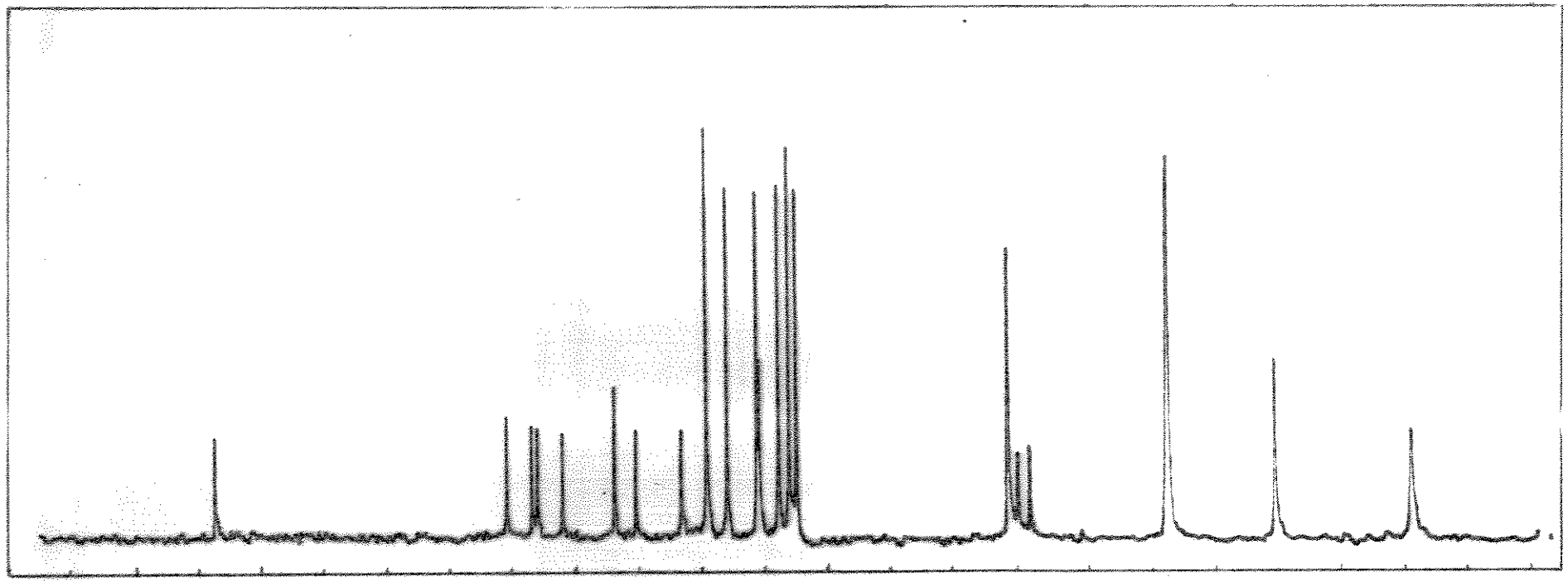


FIGURA 5: ^{13}CRMN de 1-(3,4-dimetoxifenil) -2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-alil)-1-propanona (29)

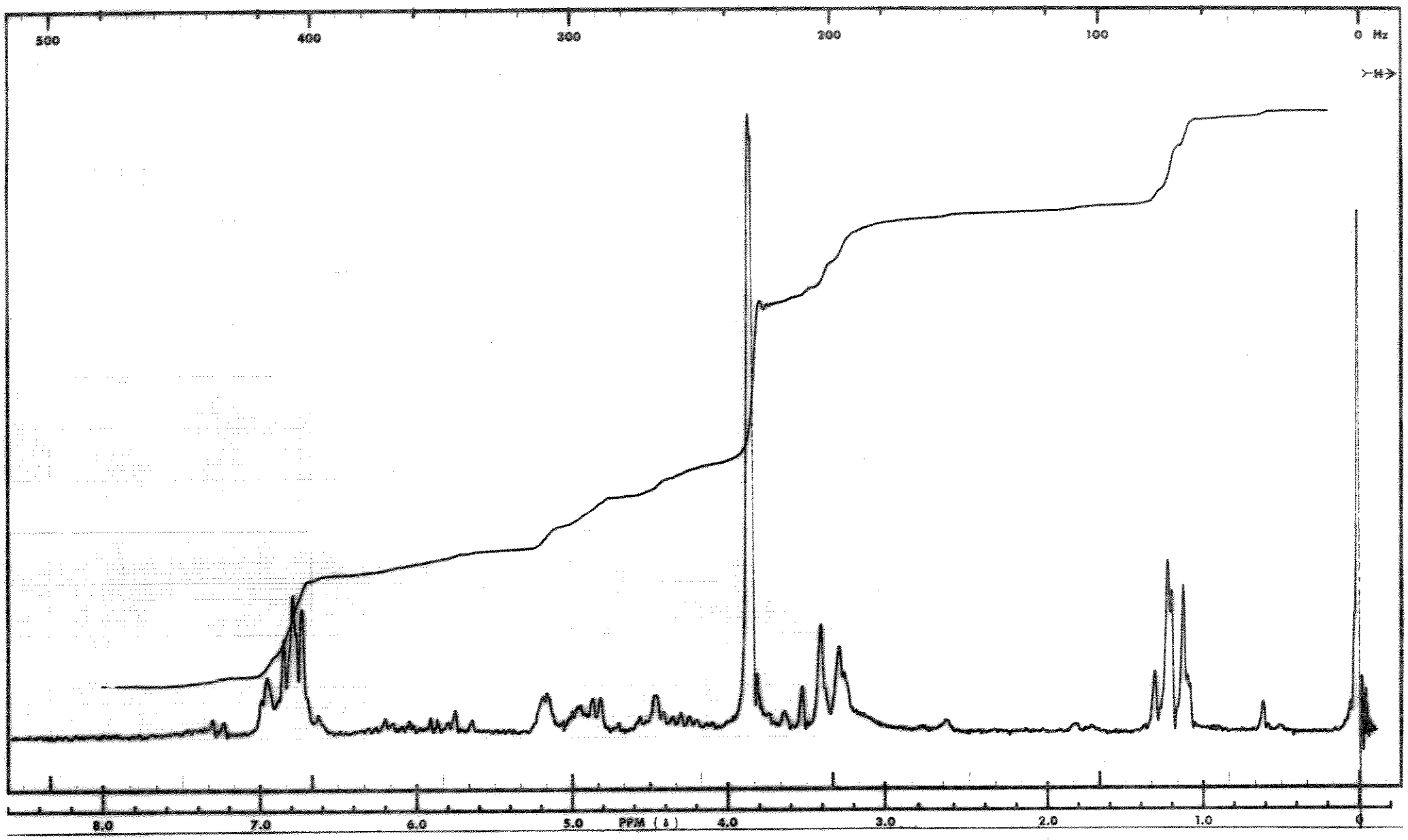


FIGURA 6: ^{1}HRMN de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-alil)-1-propanol ($CDCl_3$) (eritro 32 e treo 33)

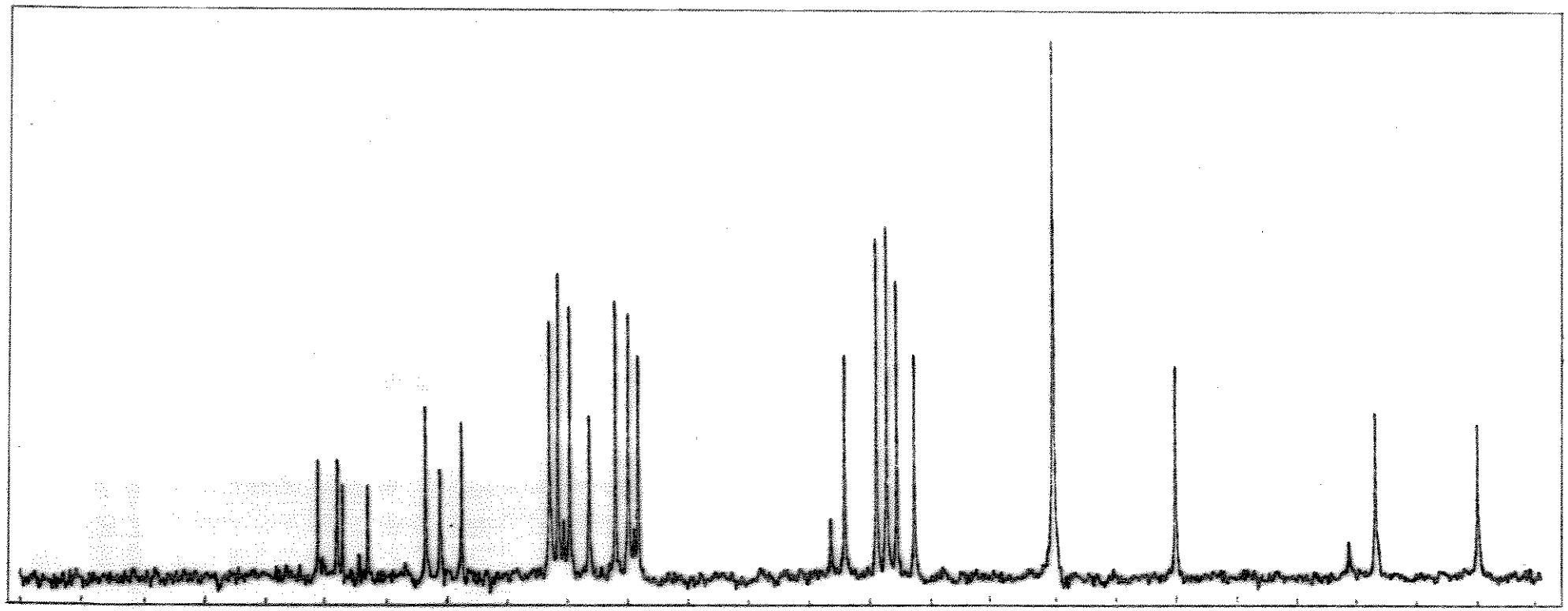


FIGURA 7: ^{13}CRMN de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-alil)-1-propanol (eritro 32 e treo 33)

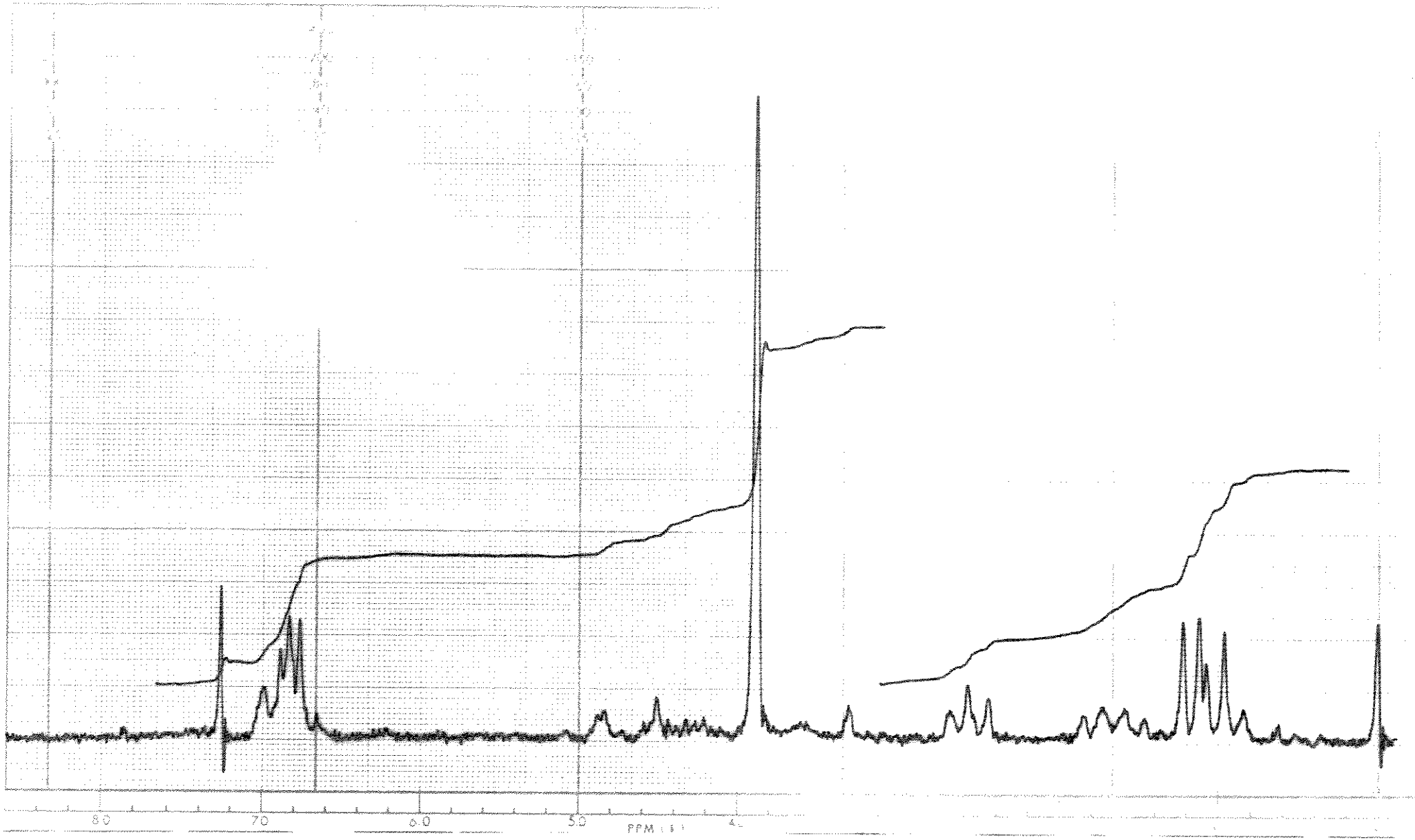


FIGURA 8: ^{1}HRMN del-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-propil)-1-propanol ($CDCl_3$)

(eritro 34 e treo 35)

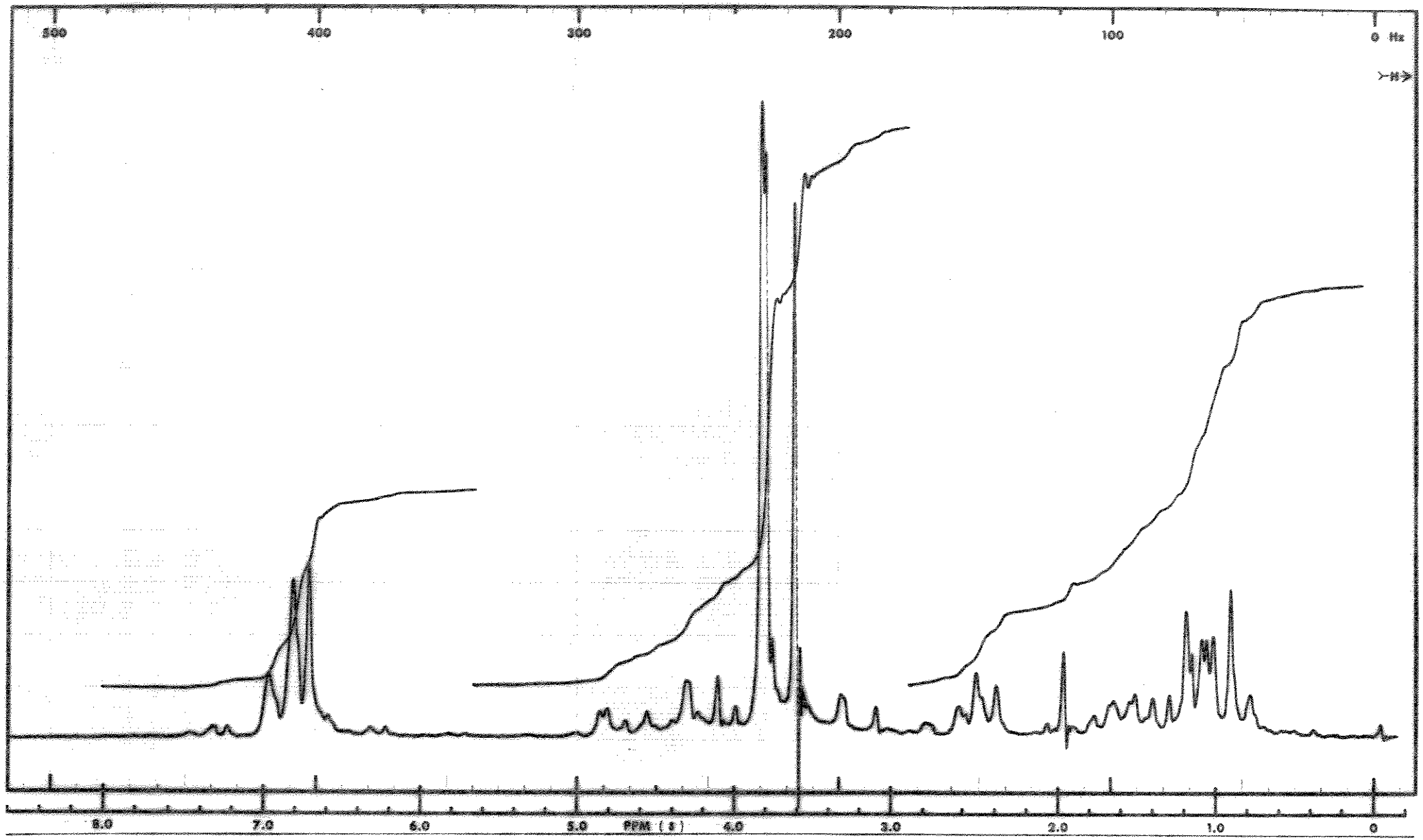


FIGURA 9: ^{1}HRMN do produto da isomerização da mistura de 34 e 35 ($CDCl_3$)

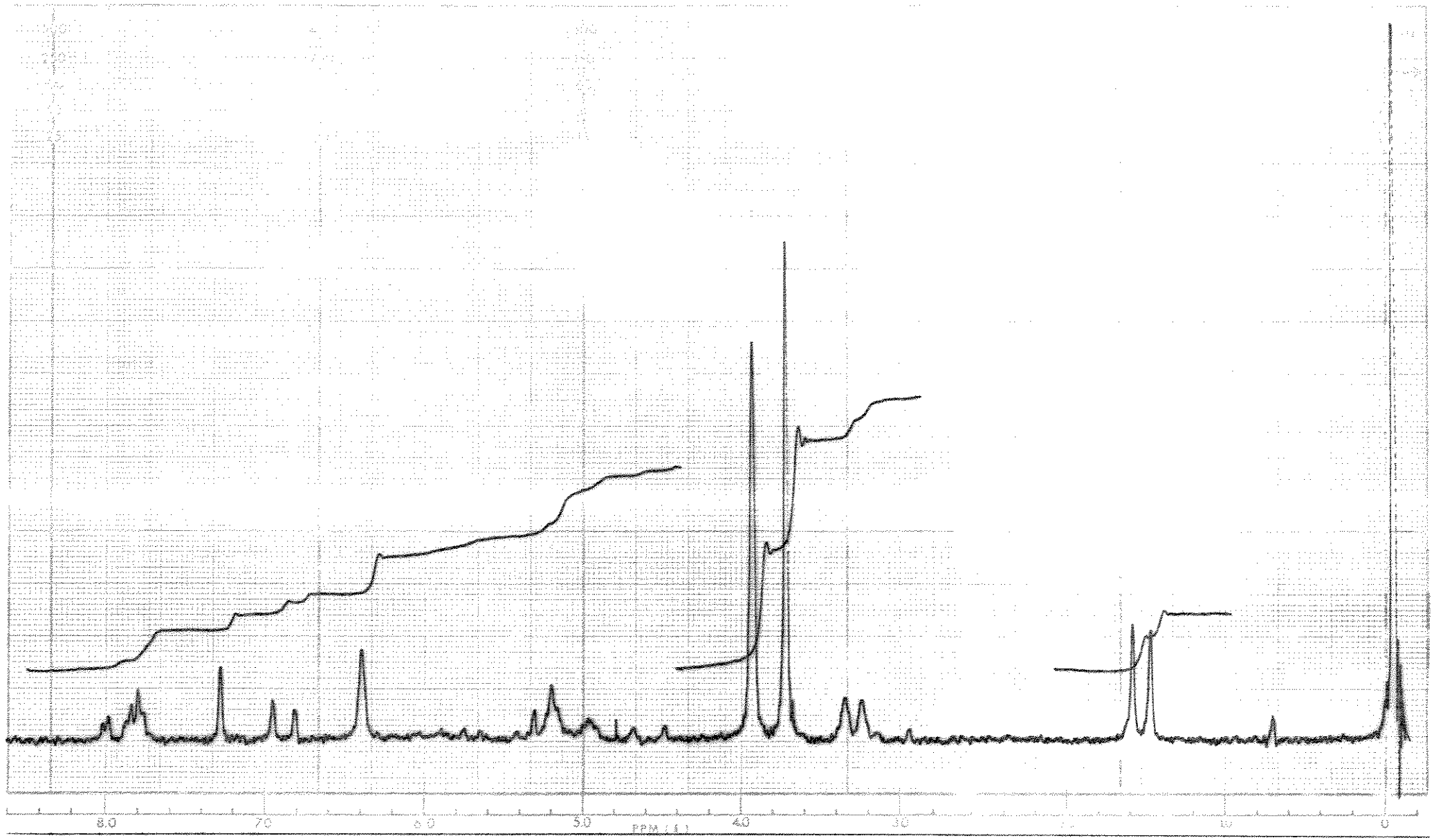


FIGURA 10: ^{1}HRMN de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3,5-dimetoxi-1-alil)-1-propanona (31) ($CDCl_3$)

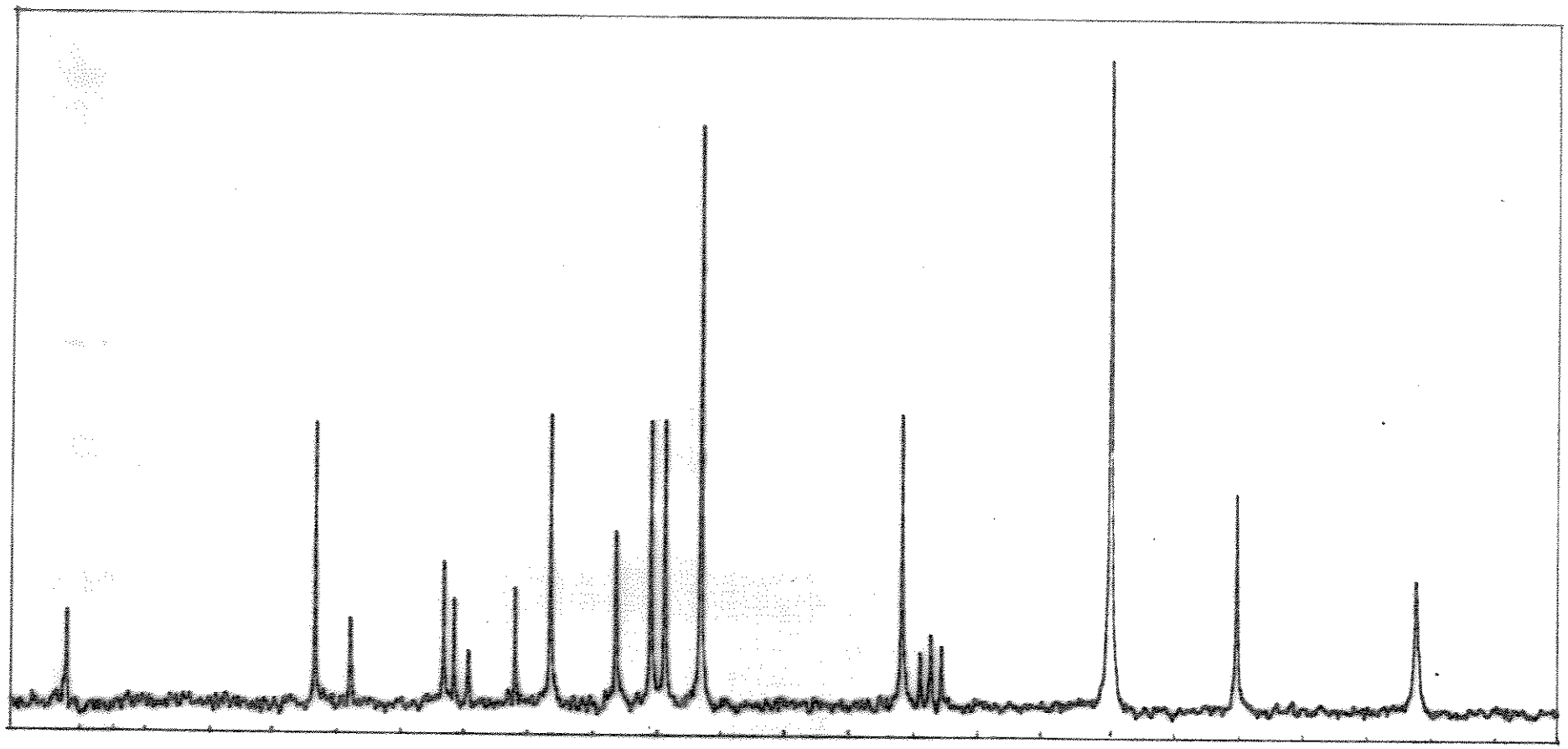


FIGURA 11: ^{13}CRMN de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3,5-dimetoxi-1-alil)-1-propanona (31)

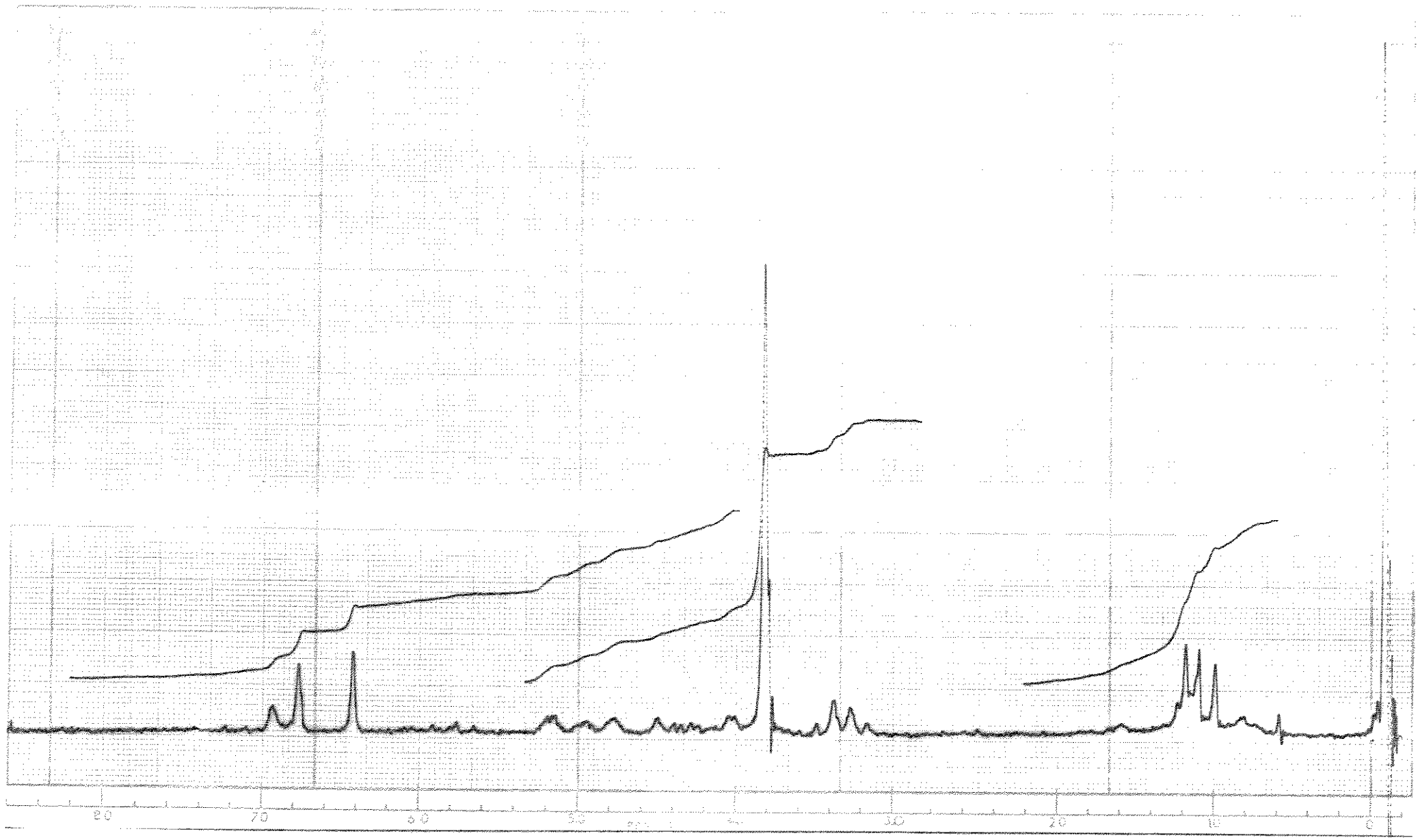


FIGURA 12: ^{1}HRMN de ERITRO 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3,5-dimetoxi-1-alil)-1-propanol (36) ($CDCl_3$)

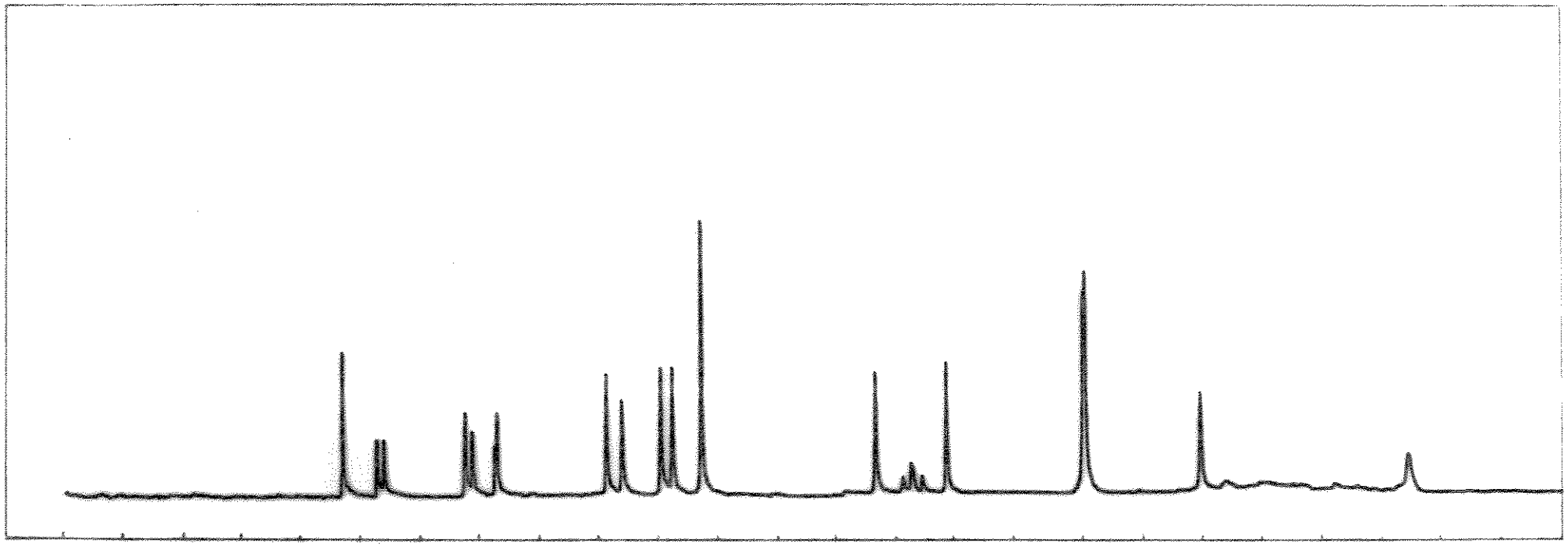


FIGURA 13: ^{13}CRMN de ERITRO 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3,5-dimetoxi-1-alil)-1-propanol (36)

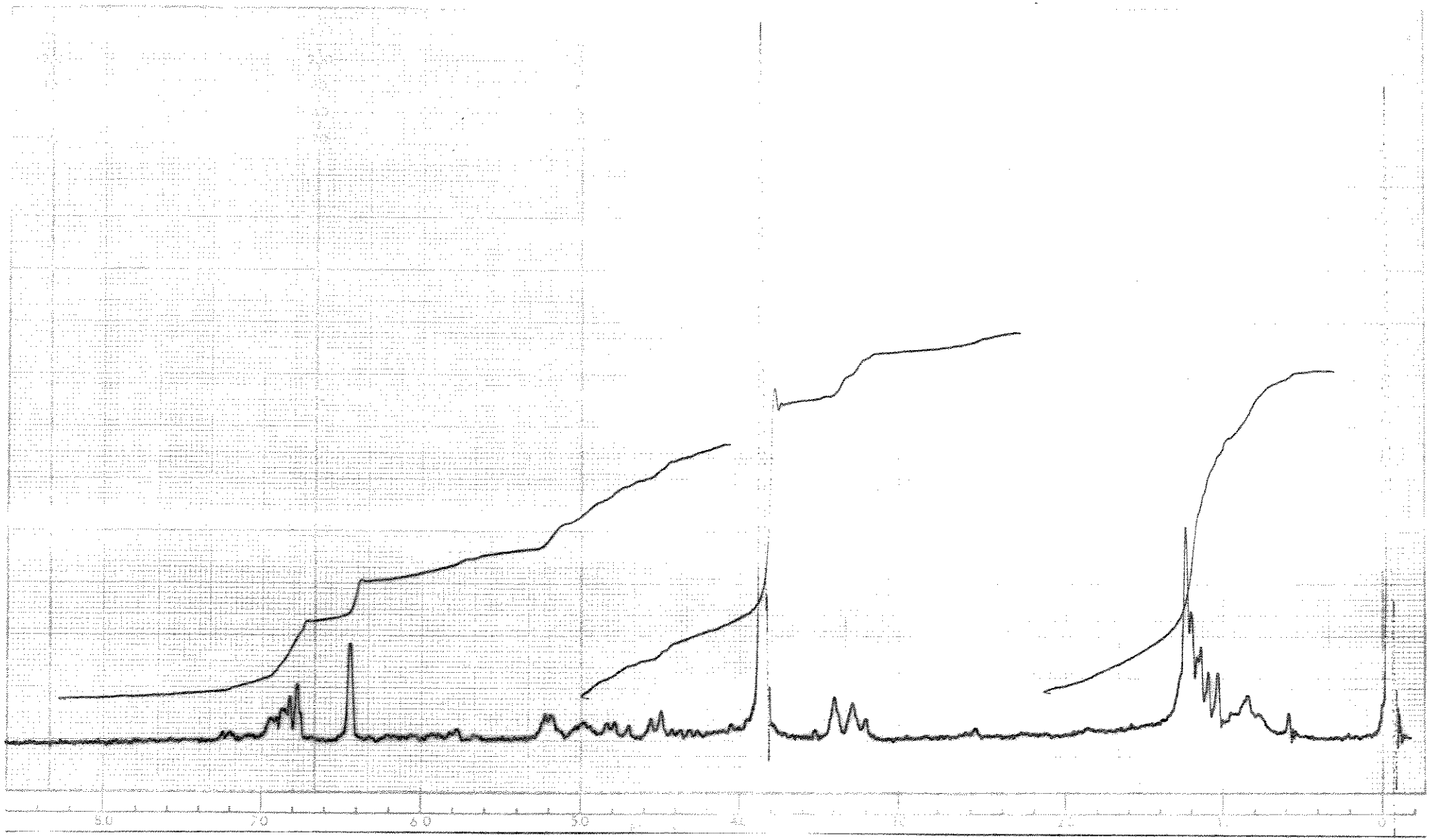


FIGURA 14: ^{1}HRMN de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3,5-dimetoxi-1-alil)-1-propanol ($CDCl_3$)

(eritro 36 e treo 37)

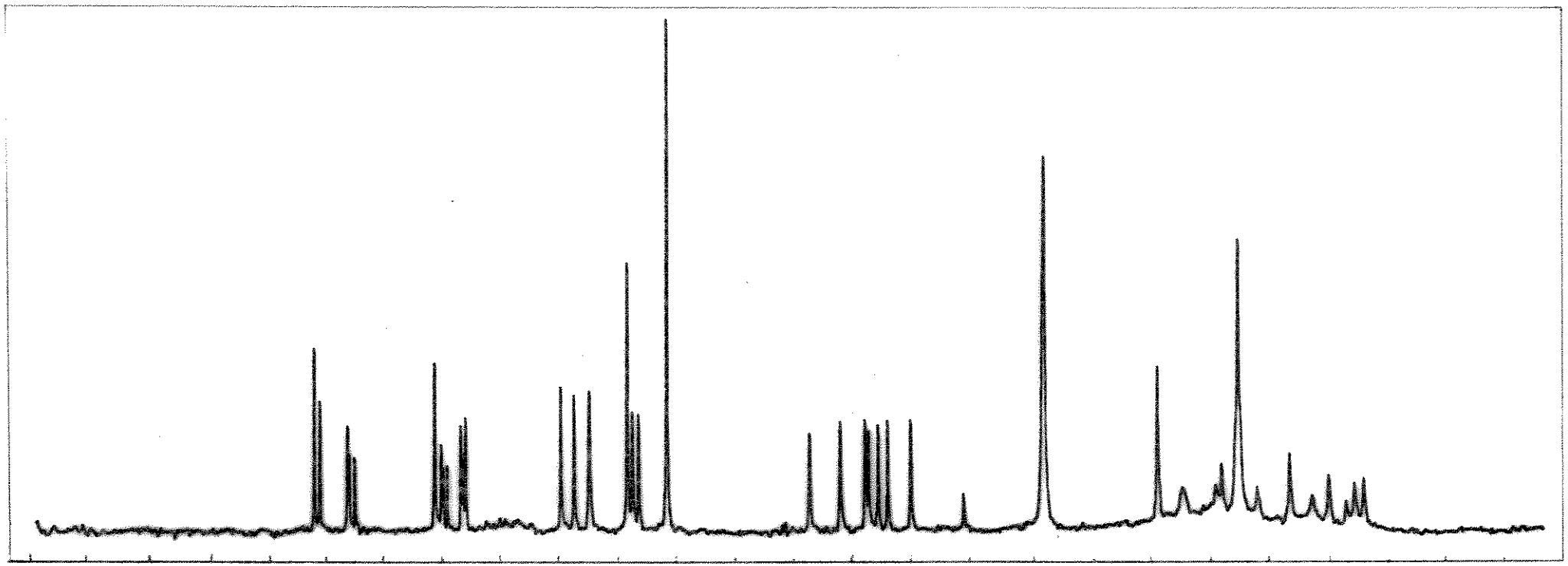


FIGURA 15: ^{13}CRMN de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3,5-dimetoxi-1-alil)-1-propanol (eritro 36 e treo 37)

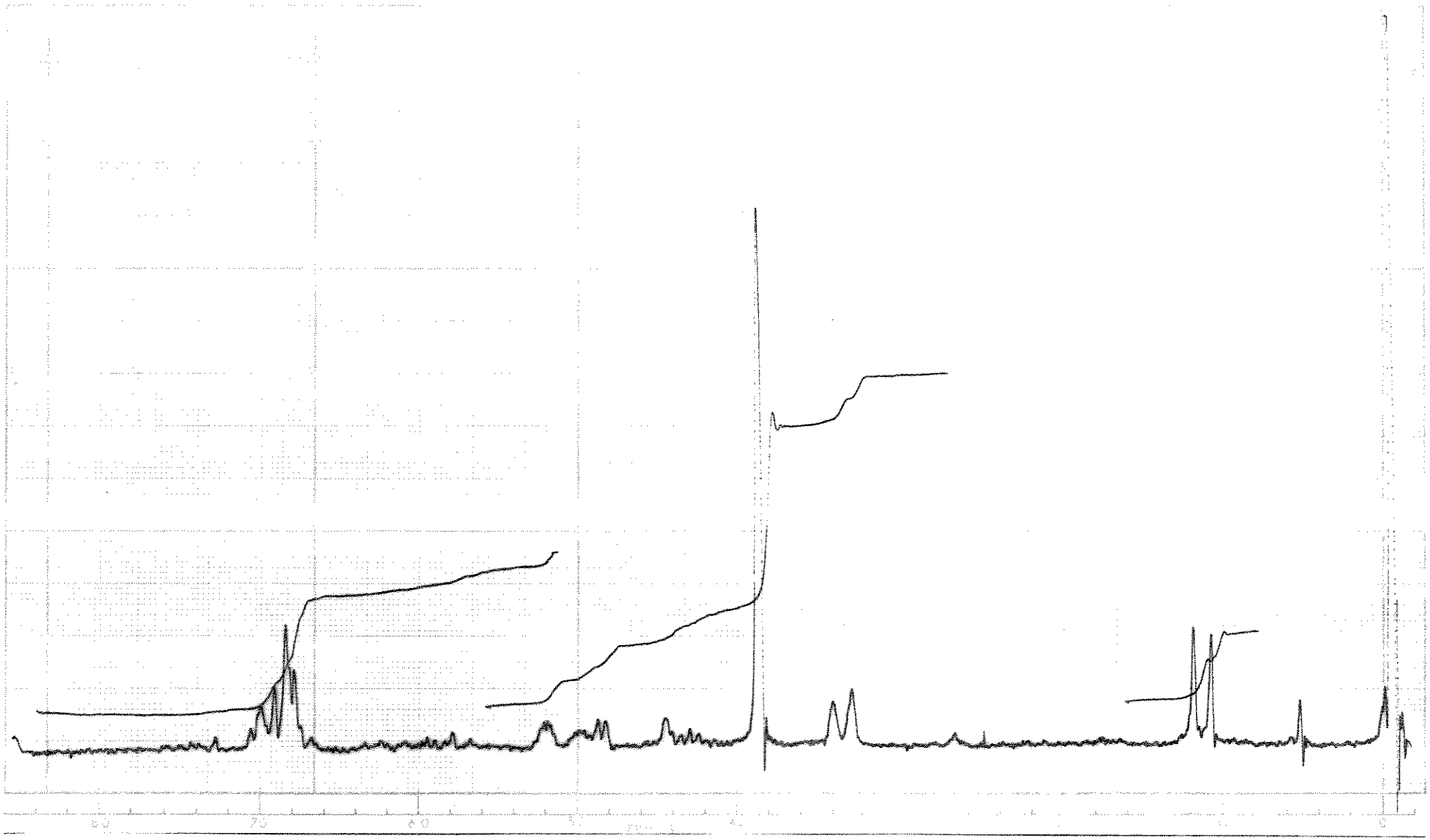


FIGURA 16: ^{1}HRMN de ERITRO 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-alil)-1-propanol (32)

($CDCl_3$)

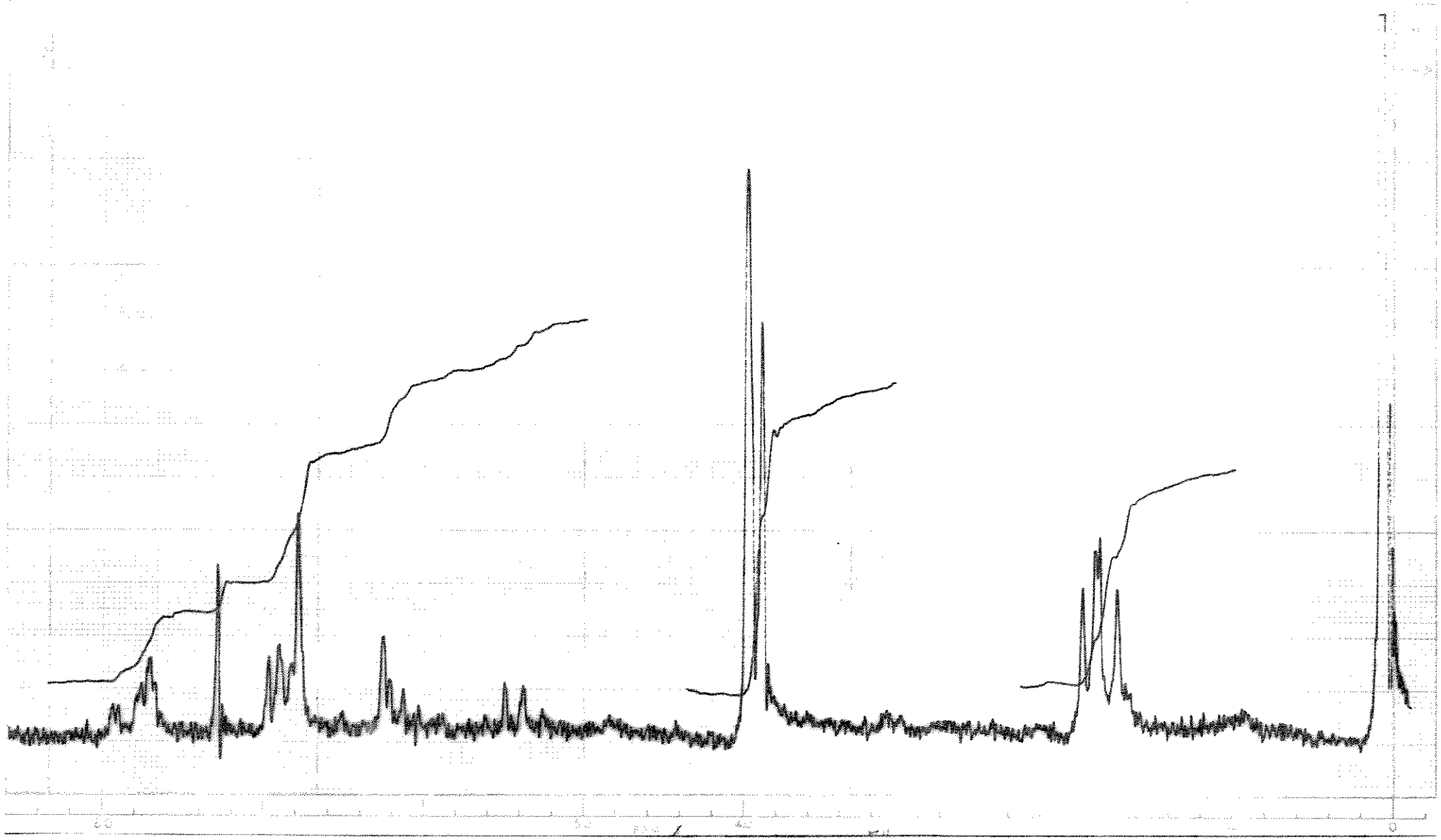


FIGURA 17: ^{1}HRMN del-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-trans-propenil)-1-propanona (30)

($CDCl_3$)

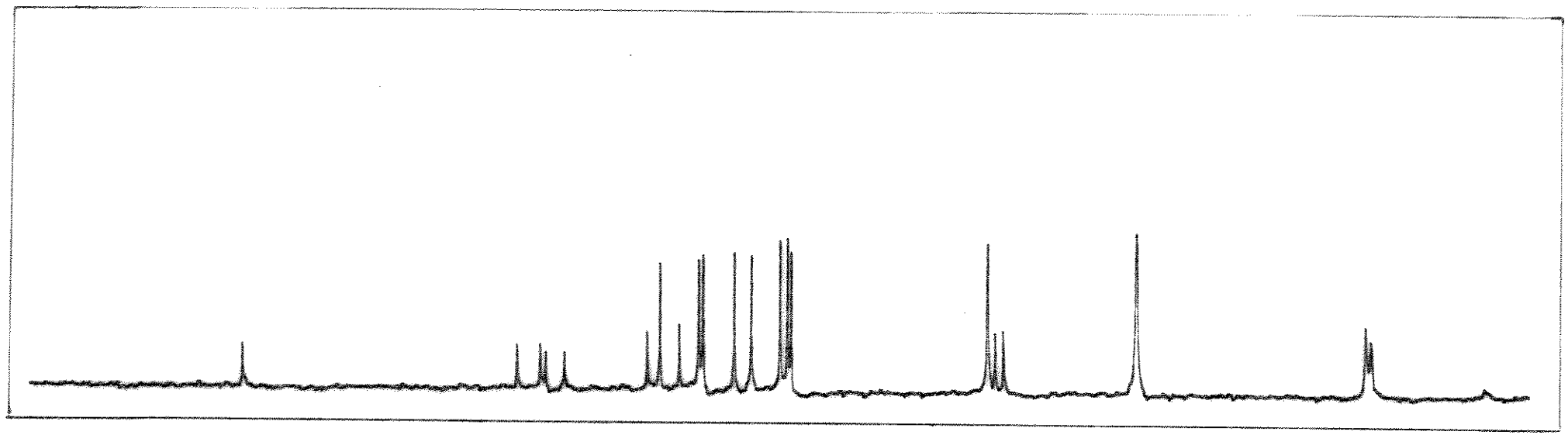


FIGURA 18: ^{13}CRMN de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-fenoxi-3-metoxi-1-trans-propenil)-1-propanona (30)

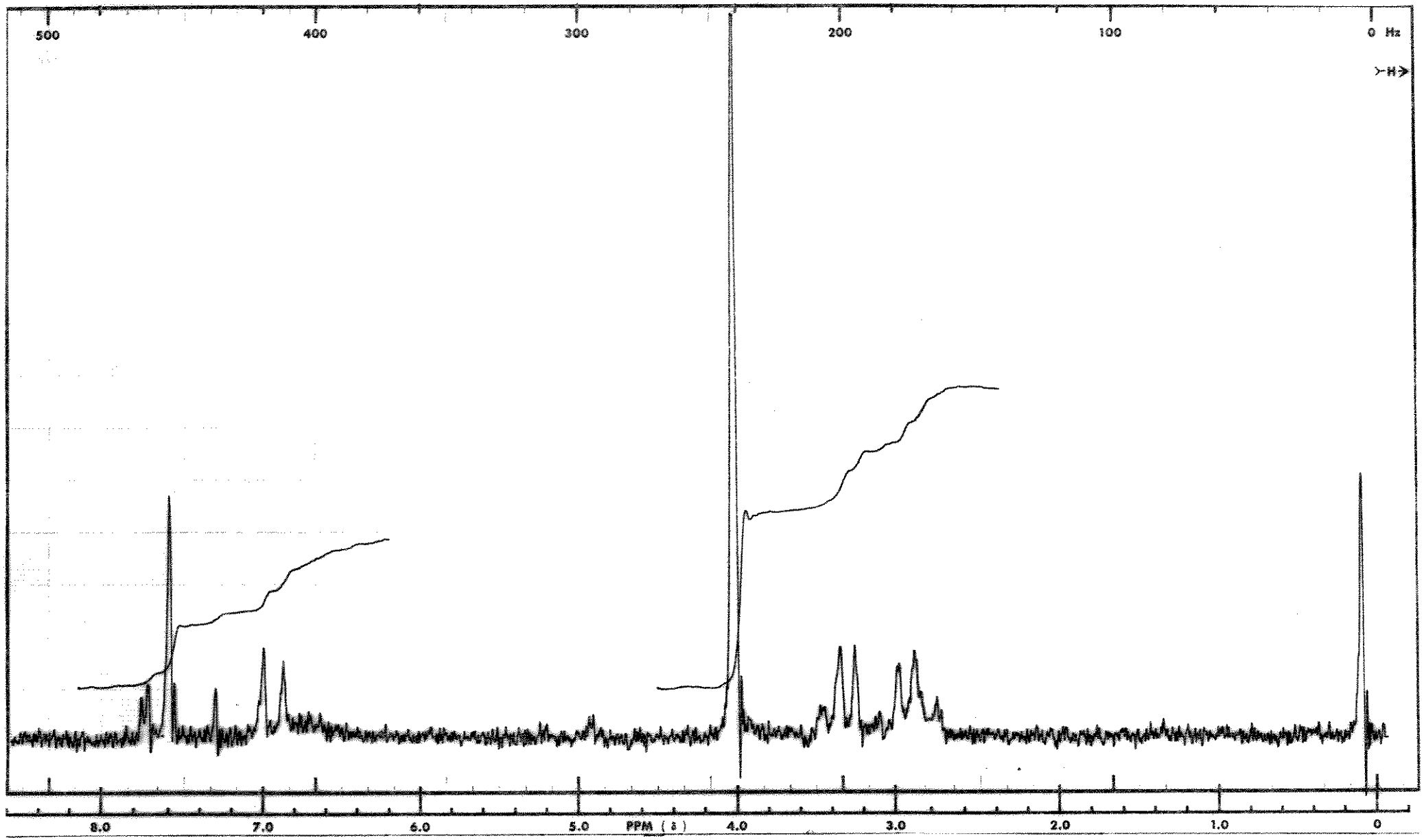


FIGURA 19: ^{1}HRMN do ácido β-(3,4-dimetoxibenzoil) propionico (61) ($CDCl_3$)

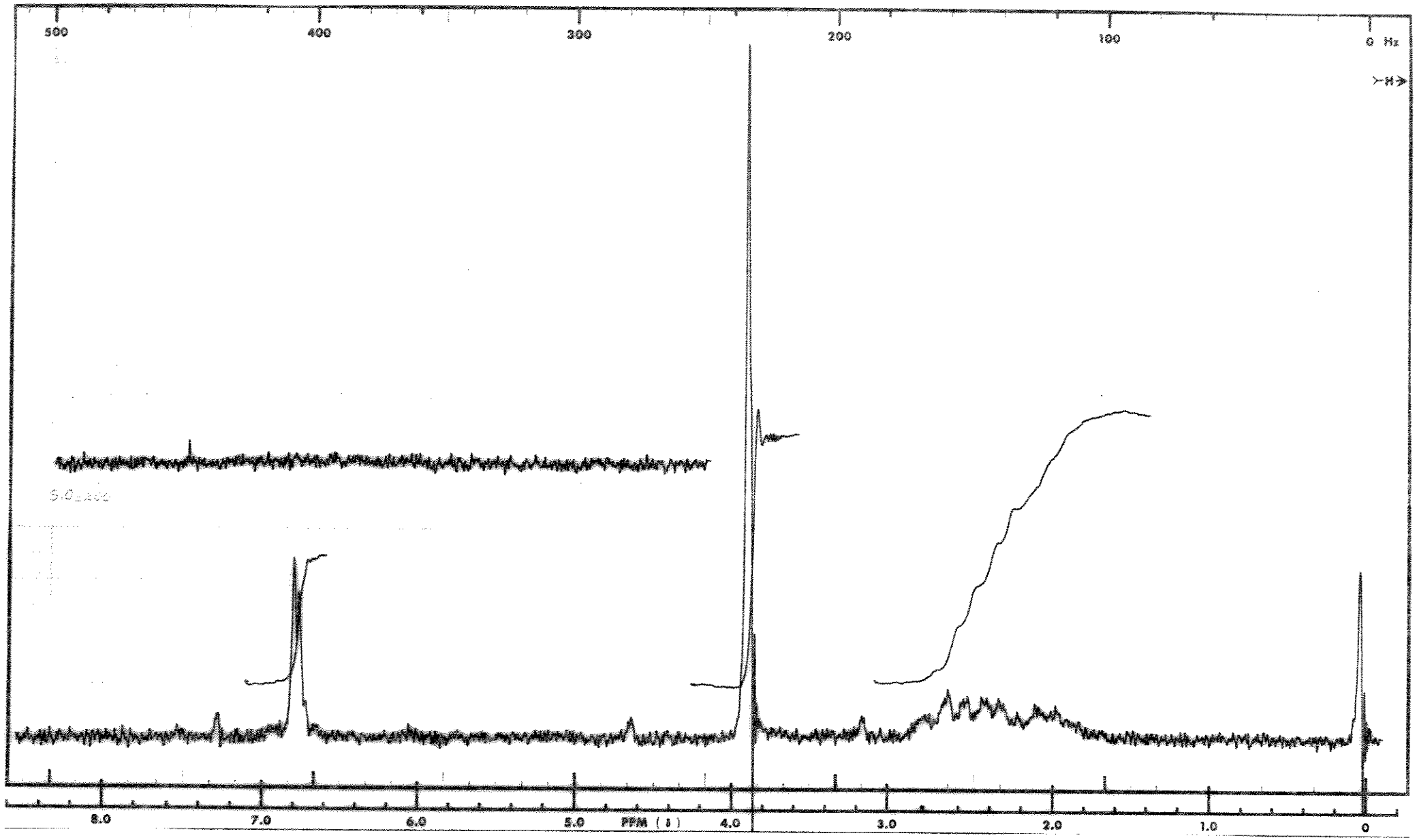


FIGURA 20: ^{1}HRMN de ãcido γ-(3,4-dimetoxifenil)butirico (62) ($CDCl_3$)

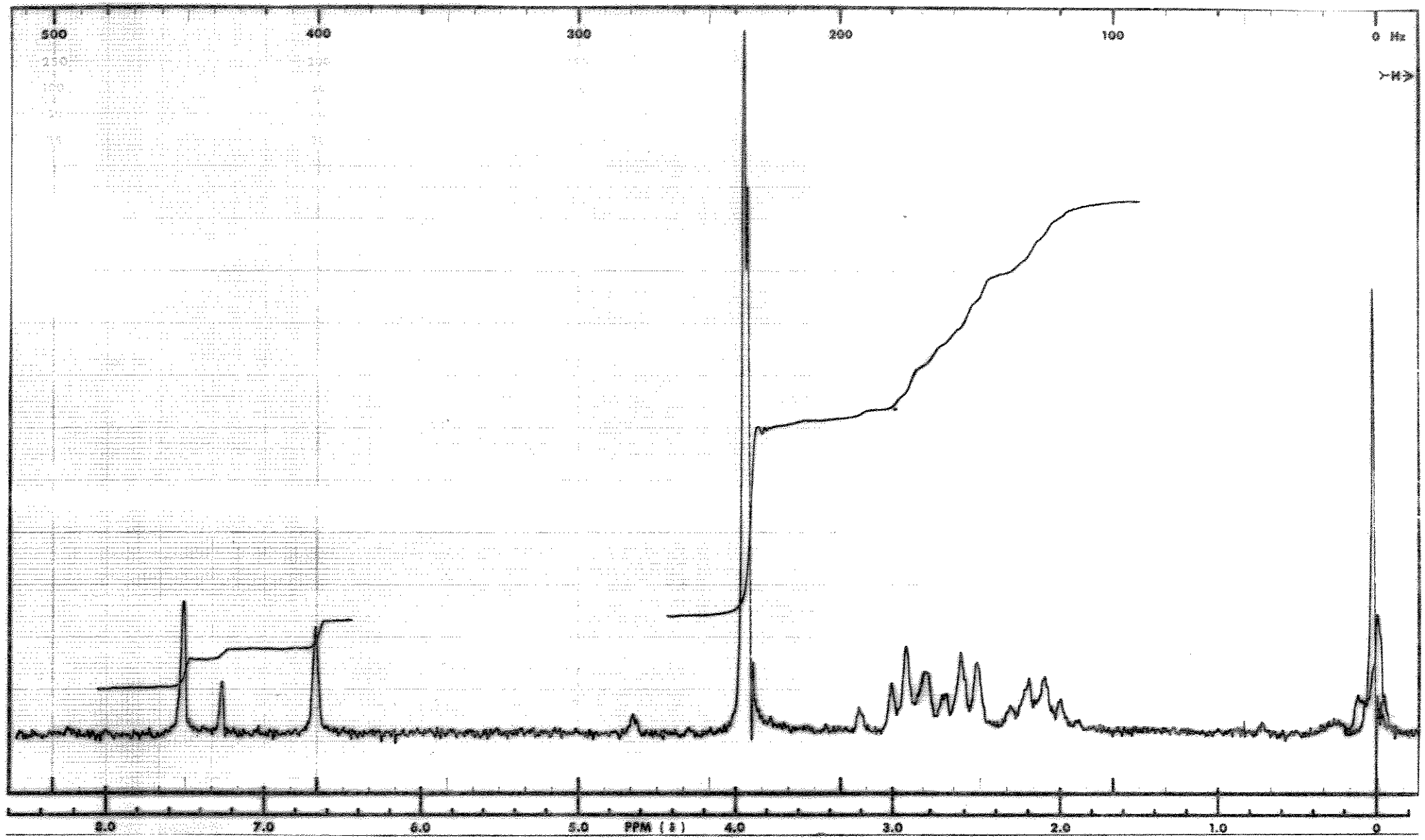


FIGURA 21: ^{1}HRMN de 1-ceto-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (44) ($CDCl_3$)

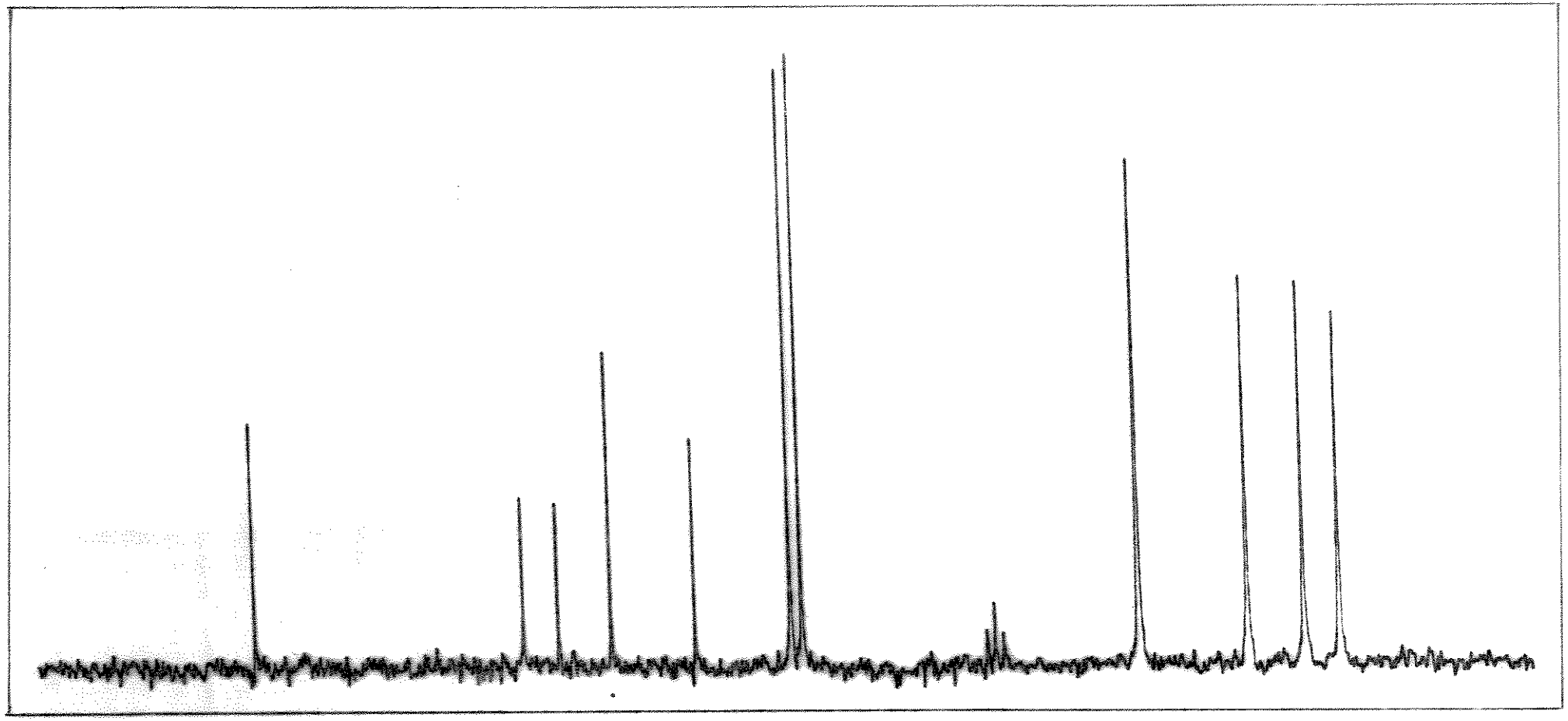


FIGURA 22: ^{13}CRMN de 1-ceto-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (44)

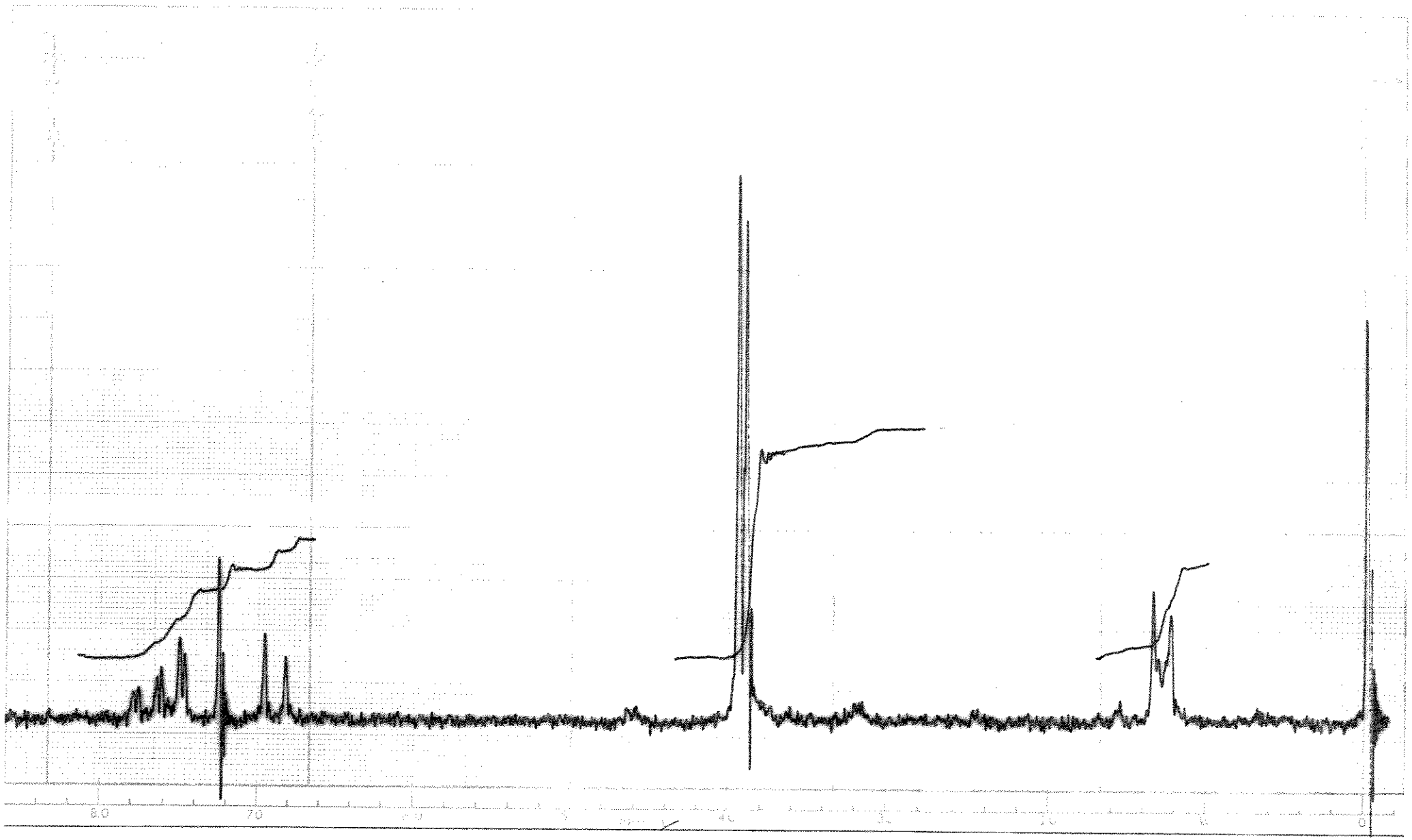


FIGURA 23: ^{1}HRMN de 2,3-Bis (3,4-dimetoxibenzoil) butano racemico (69) ($CDCl_3$)

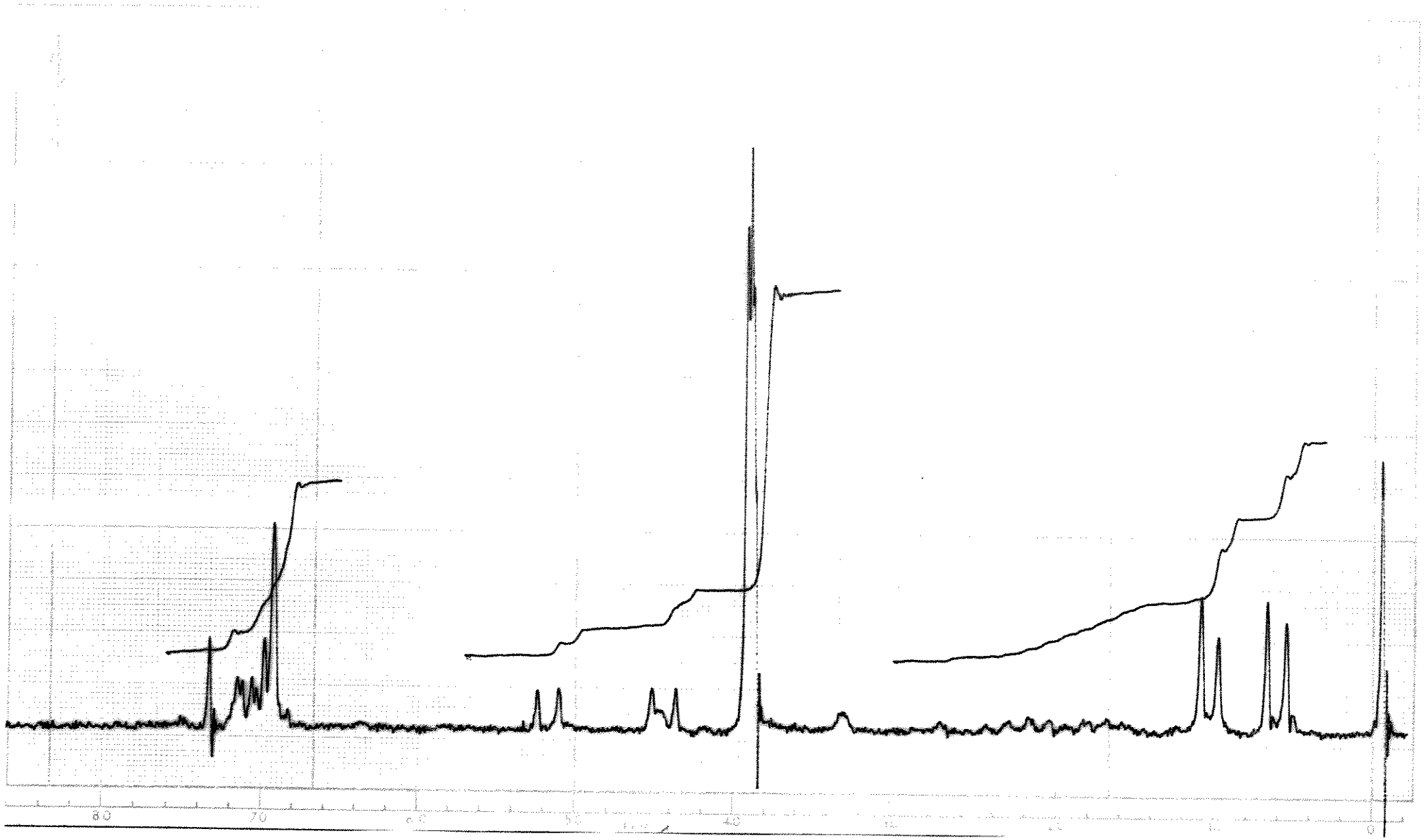


FIGURA 24: ^{1}HRMN de veraguensini (68) ($CDCl_3$)

FIGURA 25: ^{1}HRMN de dimetil tetrahidrofuroguaiacina (66) ($CDCl_3$)

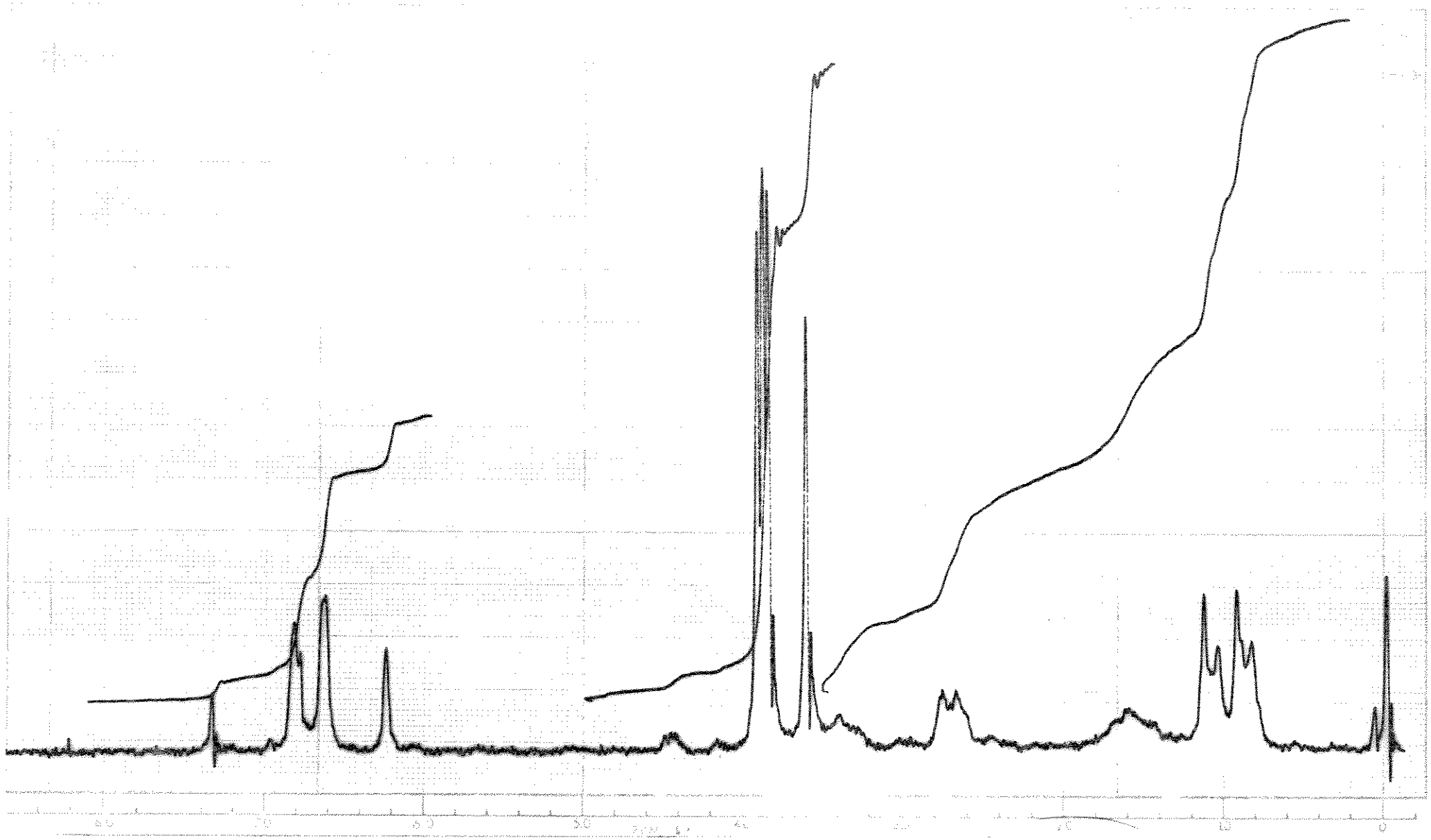


FIGURA 26: ^{1}HRMN de galbulina (52) ($CDCl_3$)

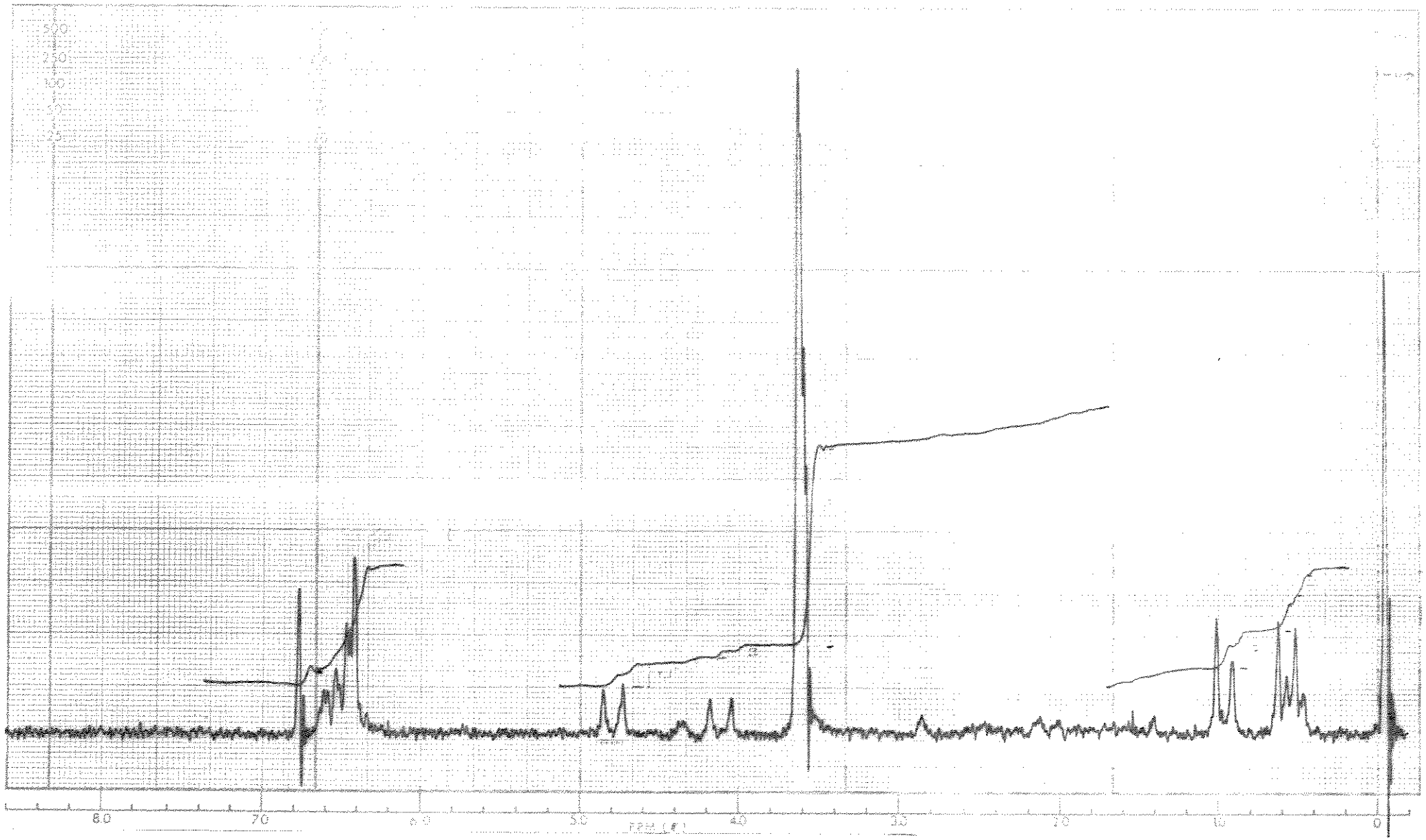


FIGURA 27: ^{1}HRMN do produto bruto da ciclização de 69 ($CDCl_3$)

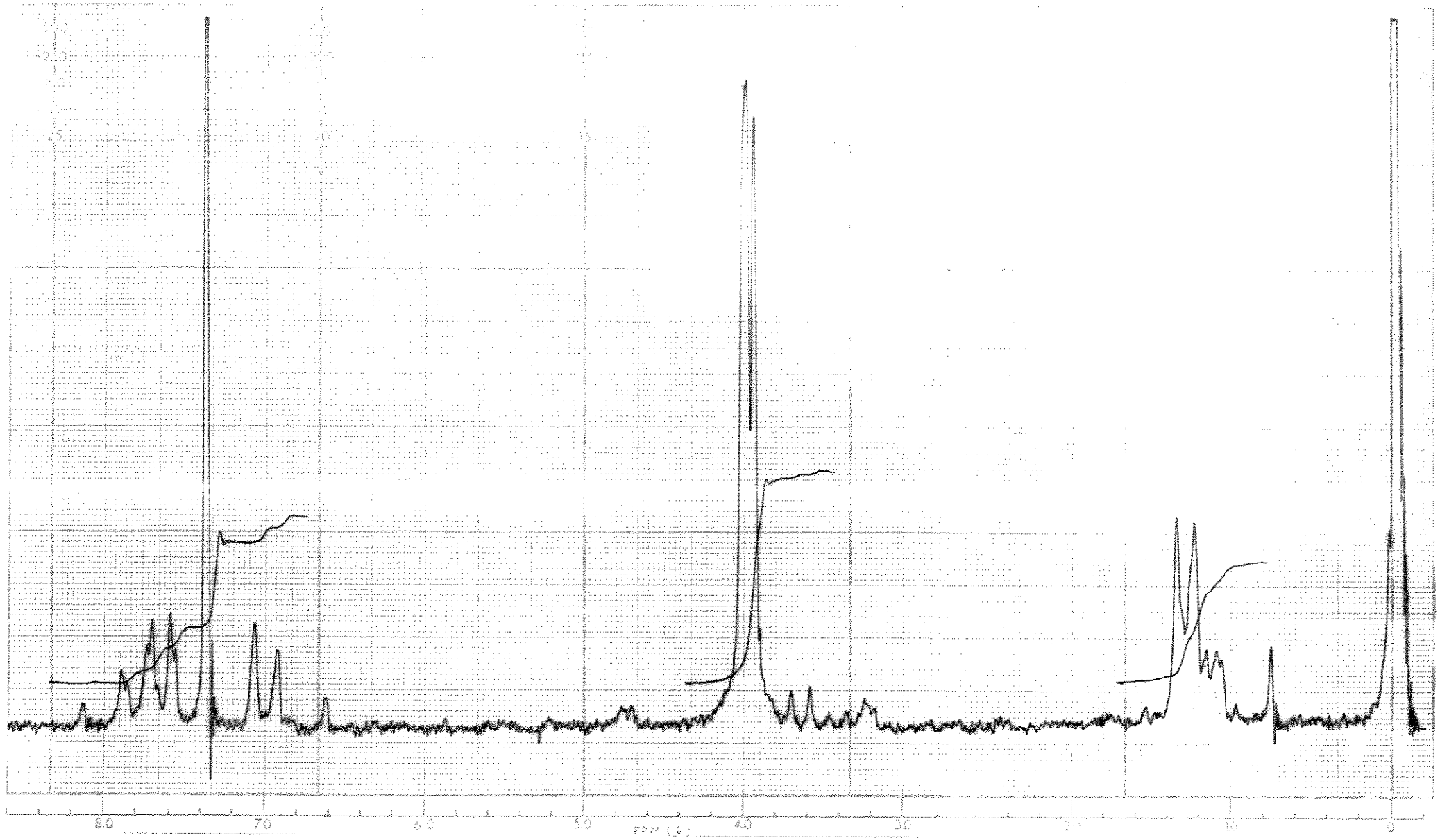


FIGURA 28: ^{1}HRMN do produto de isomerização de 69 ($CDCl_3$)

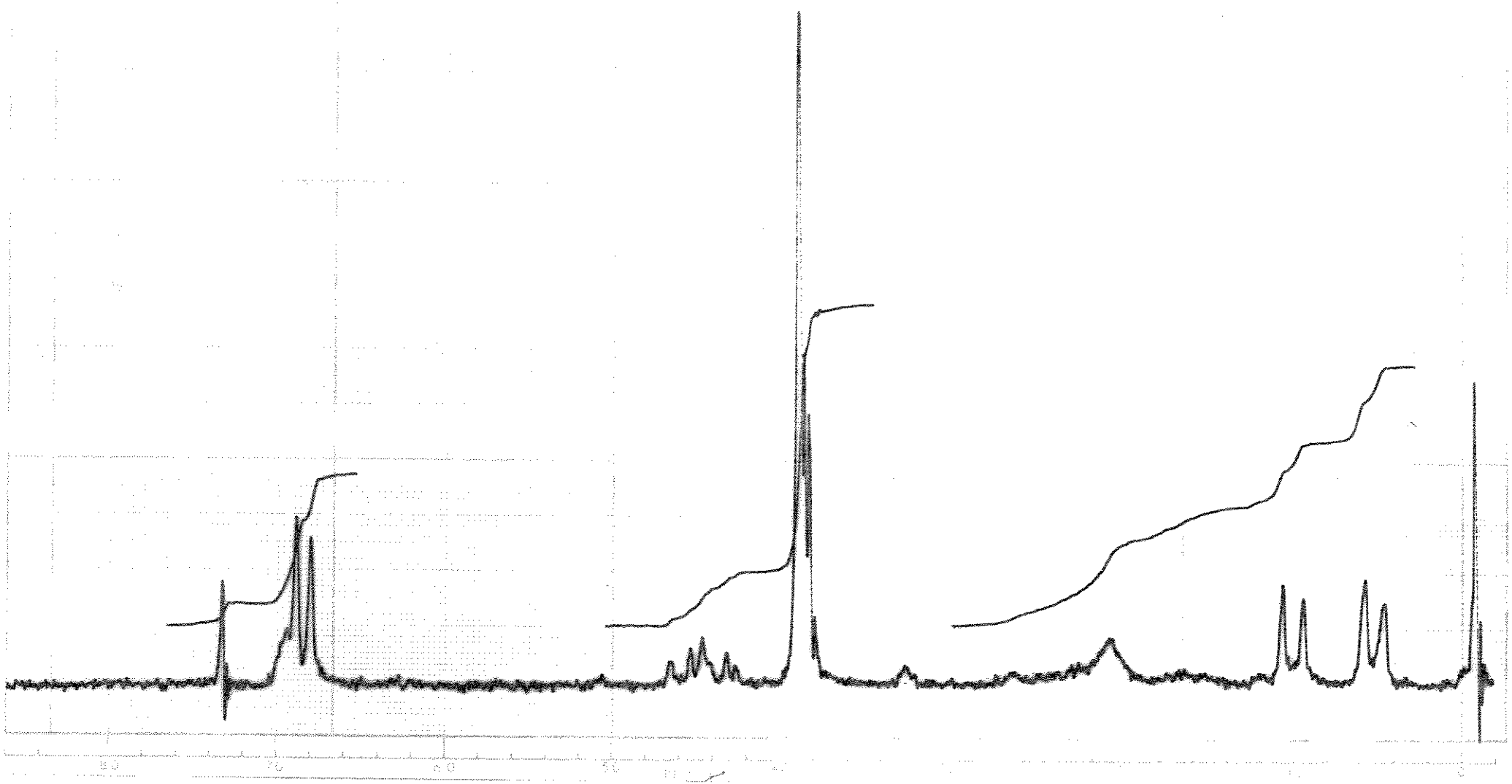


FIGURA 29: ^{1}HRMN de 2,3-dimetil-1,4-diveratrilbutano-1,4-diol (83) ($CDCl_3$)

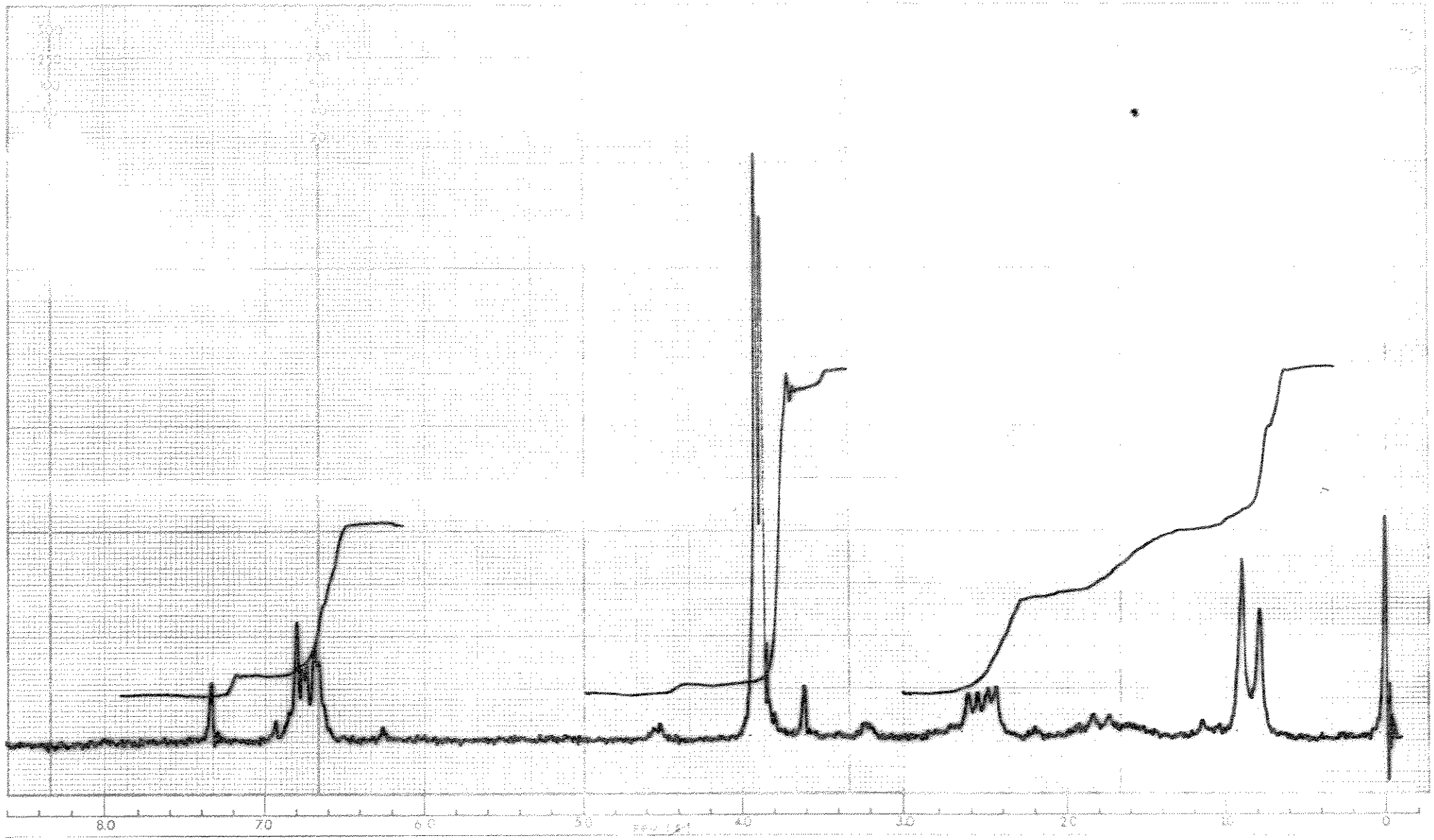


FIGURA 30: ^{1}HRMN de galbelgina (67) ($CDCl_3$)

FIGURA 31: ^{1}HRMN de ciclogalgravina (**53**) ($CDCl_3$)

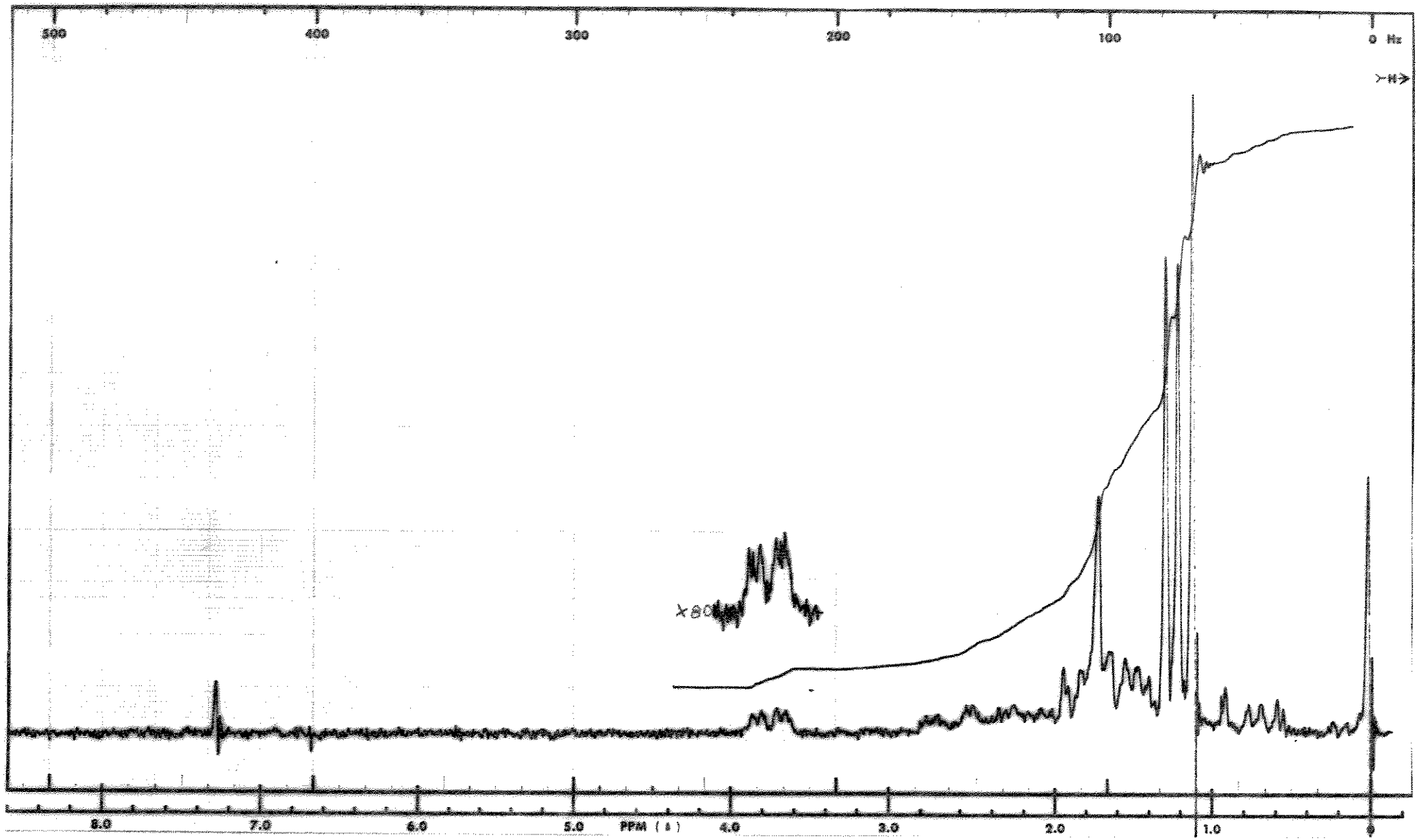


FIGURA 32: ^{1}HRMN do composto 87 ($CDCl_3$)

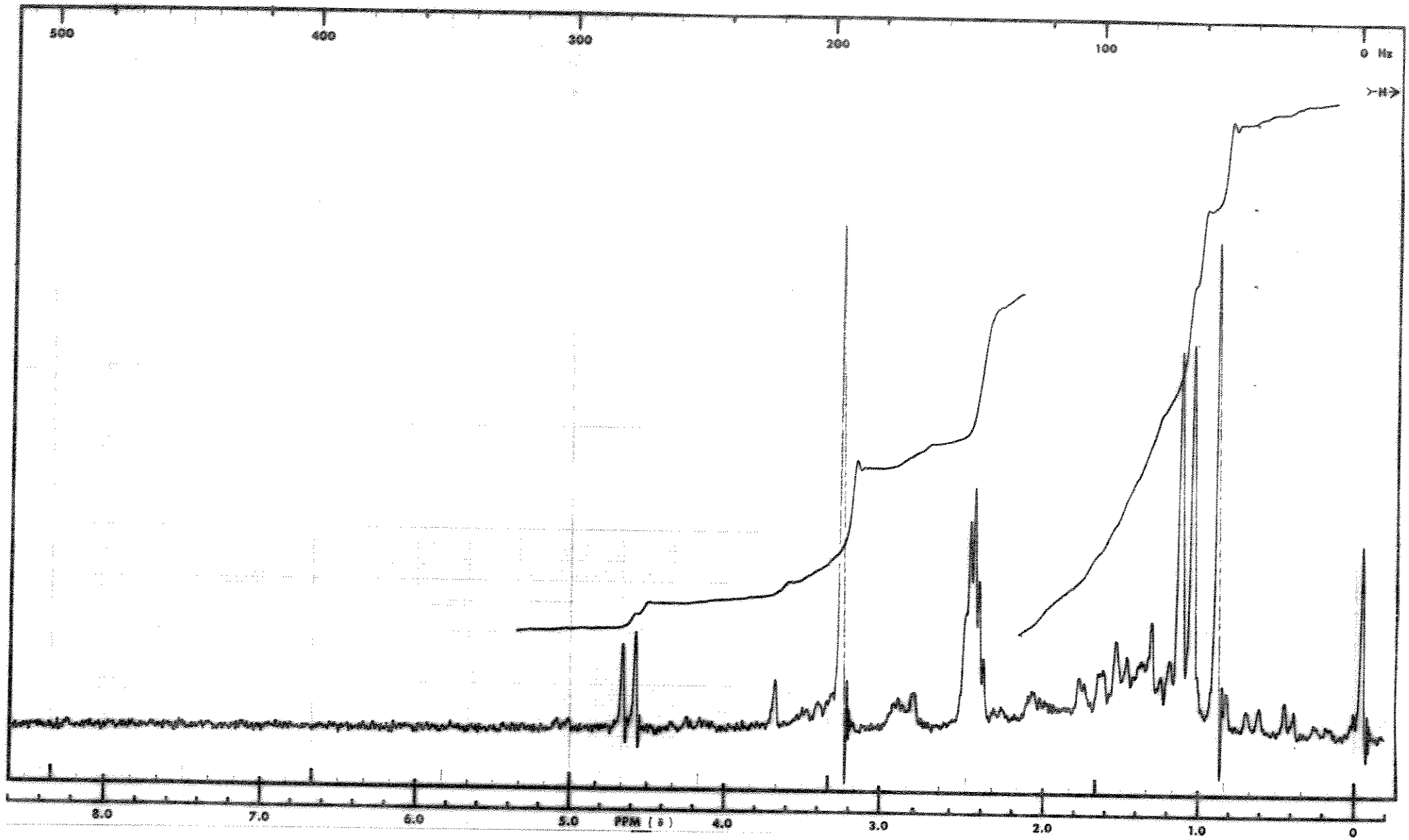


FIGURA 33: ^{1}HRMN do composto 87 (DMSO)

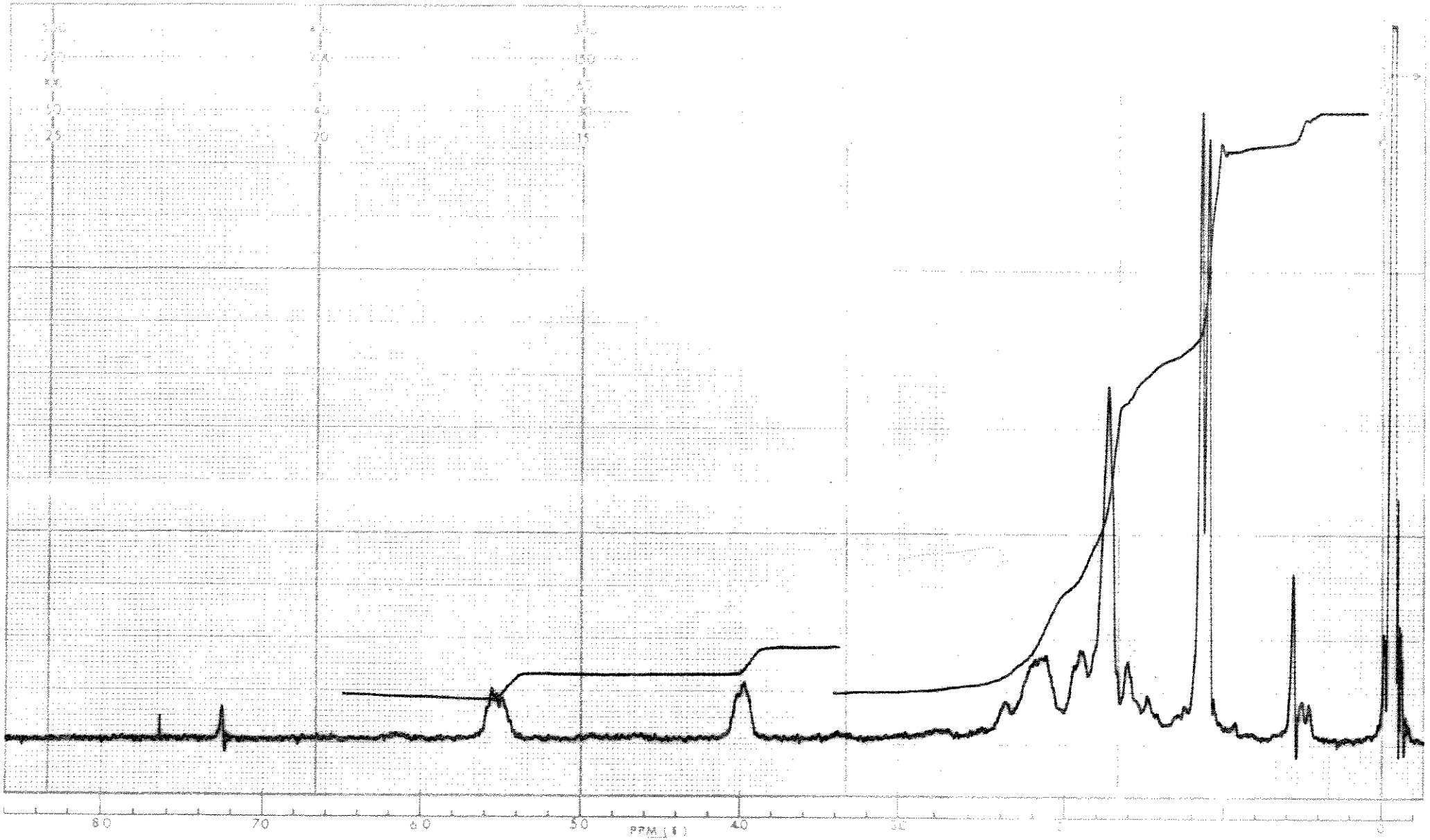


FIGURA 34: ^{1}HRMN de trans-sobrerol (88) ($CDCl_3$)

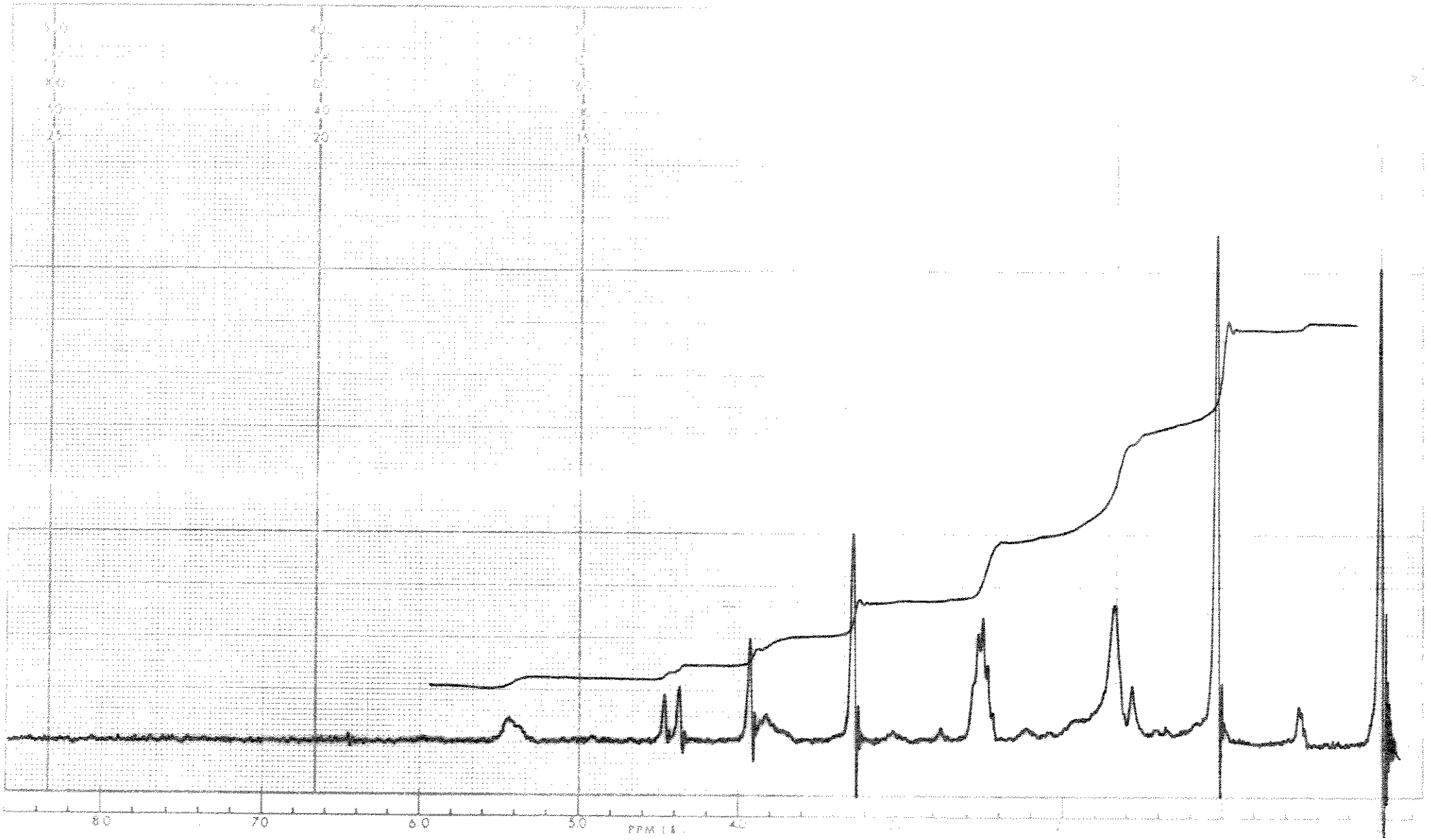


FIGURA 35: ^{1}HRMN de trans-sobrerol (88) (DMSO)

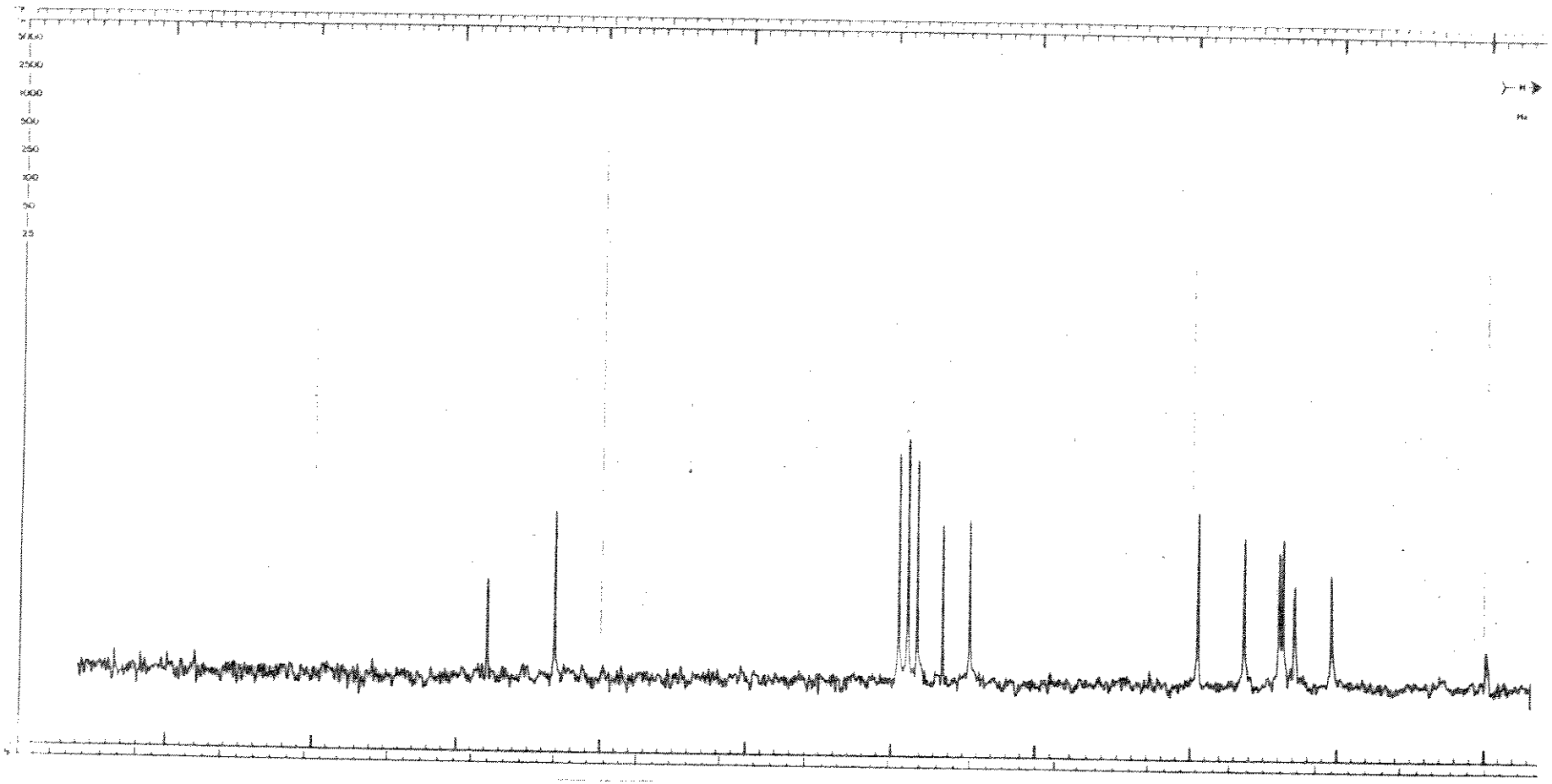


FIGURA 36: ^{13}CRMN de trans-sobrerol (33)

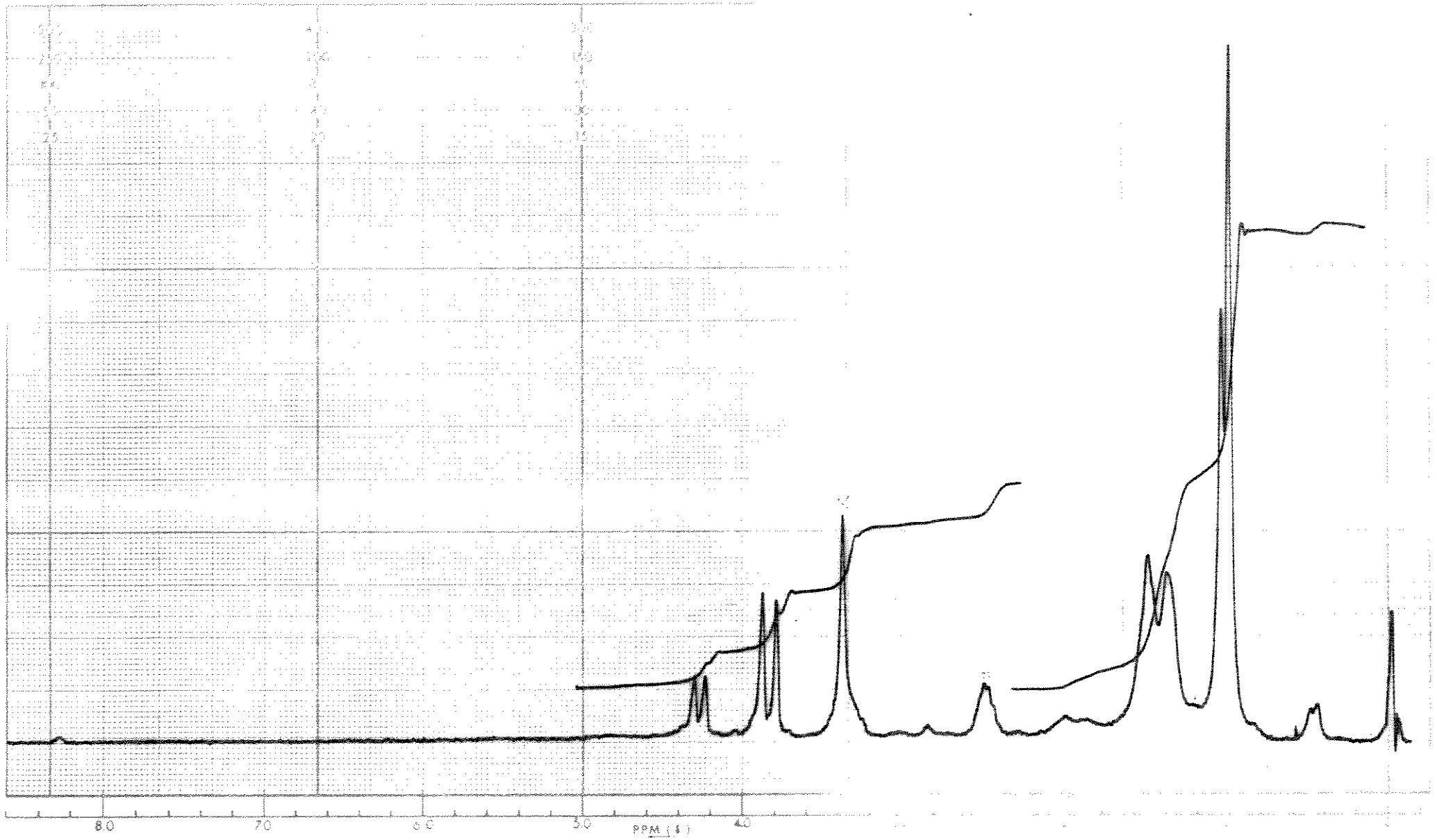


FIGURA 37: ^{1}HRMN do composto 89 (DMSO)

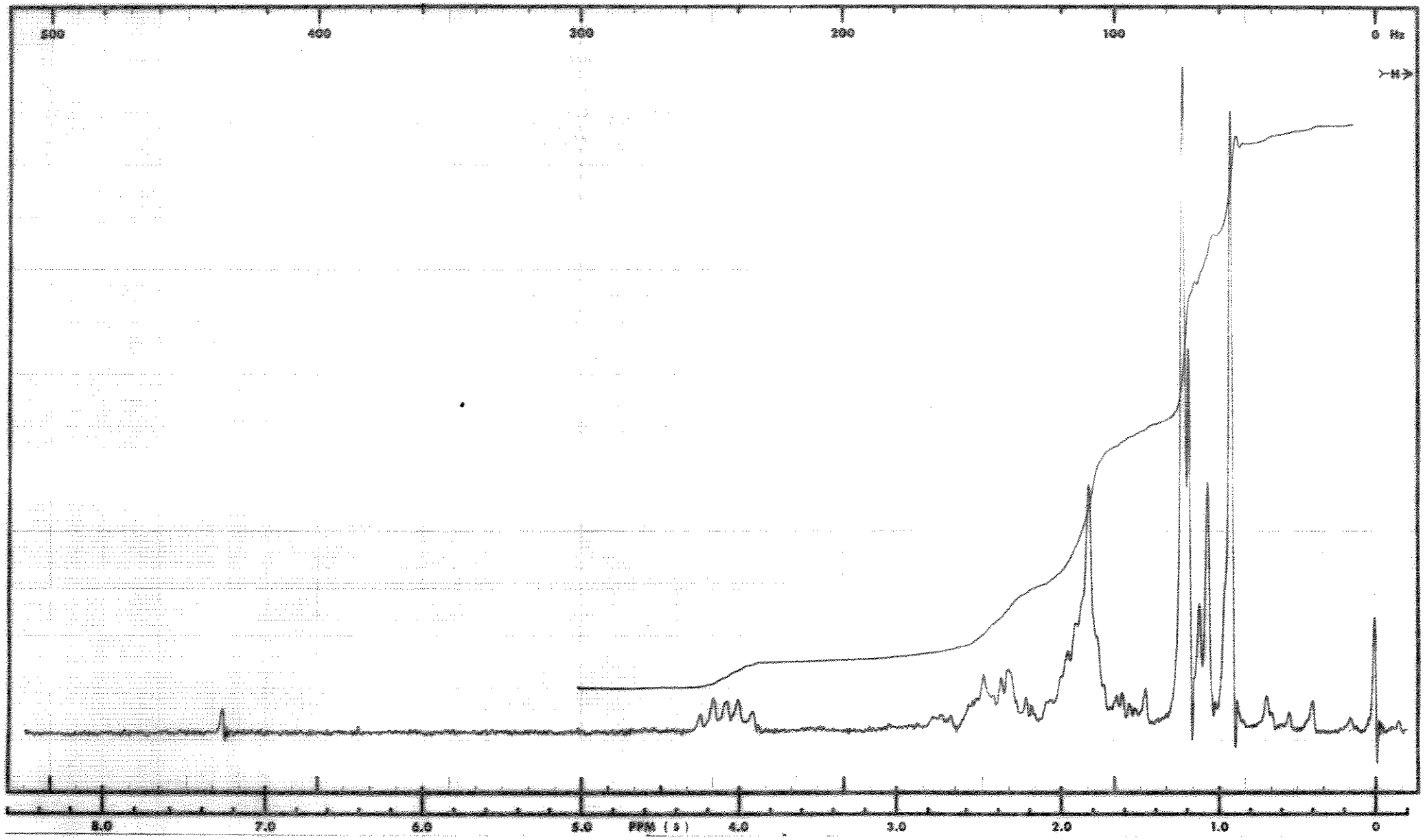


FIGURA 38: ^{1}HRMN de isopinocanfeol (98) ($CDCl_3$)

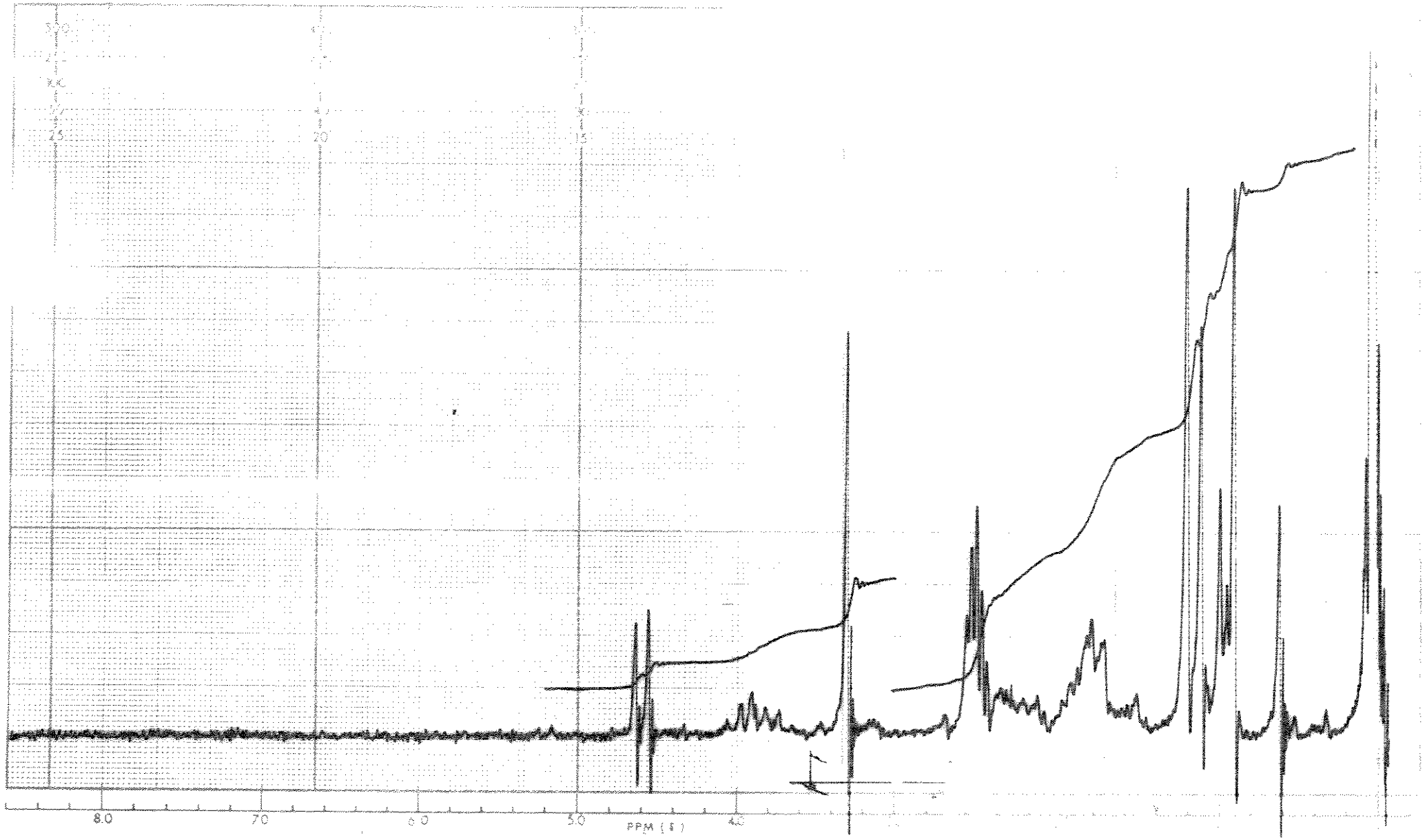


FIGURA 39: ^{1}HRMN deisopinocanfeol (98) (DMSO)

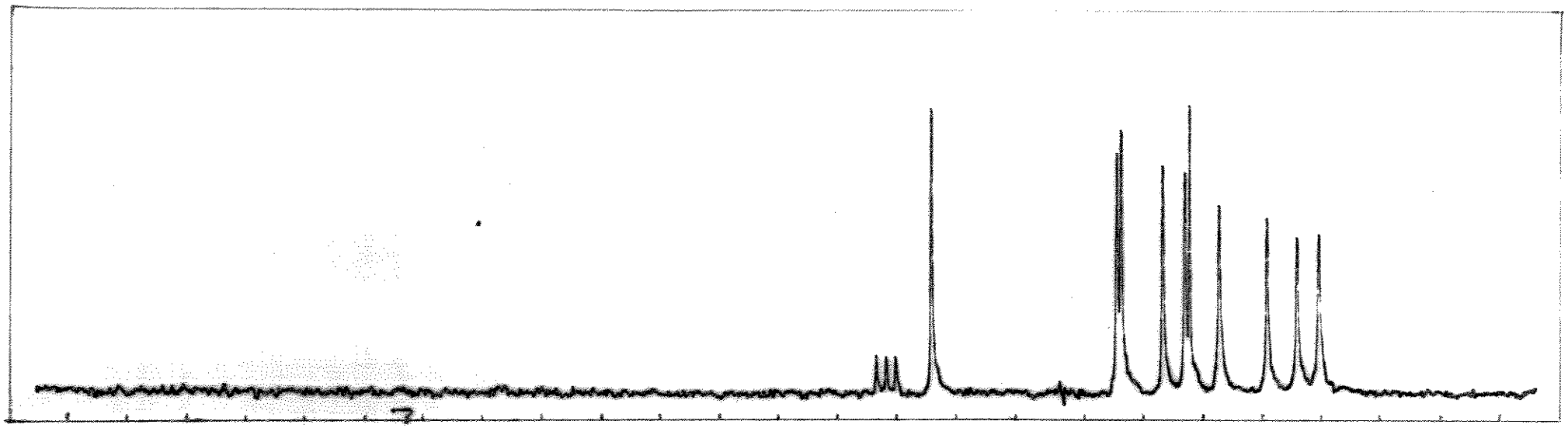


FIGURA 40: ^{13}CRMN de isopinocanfeol (98)

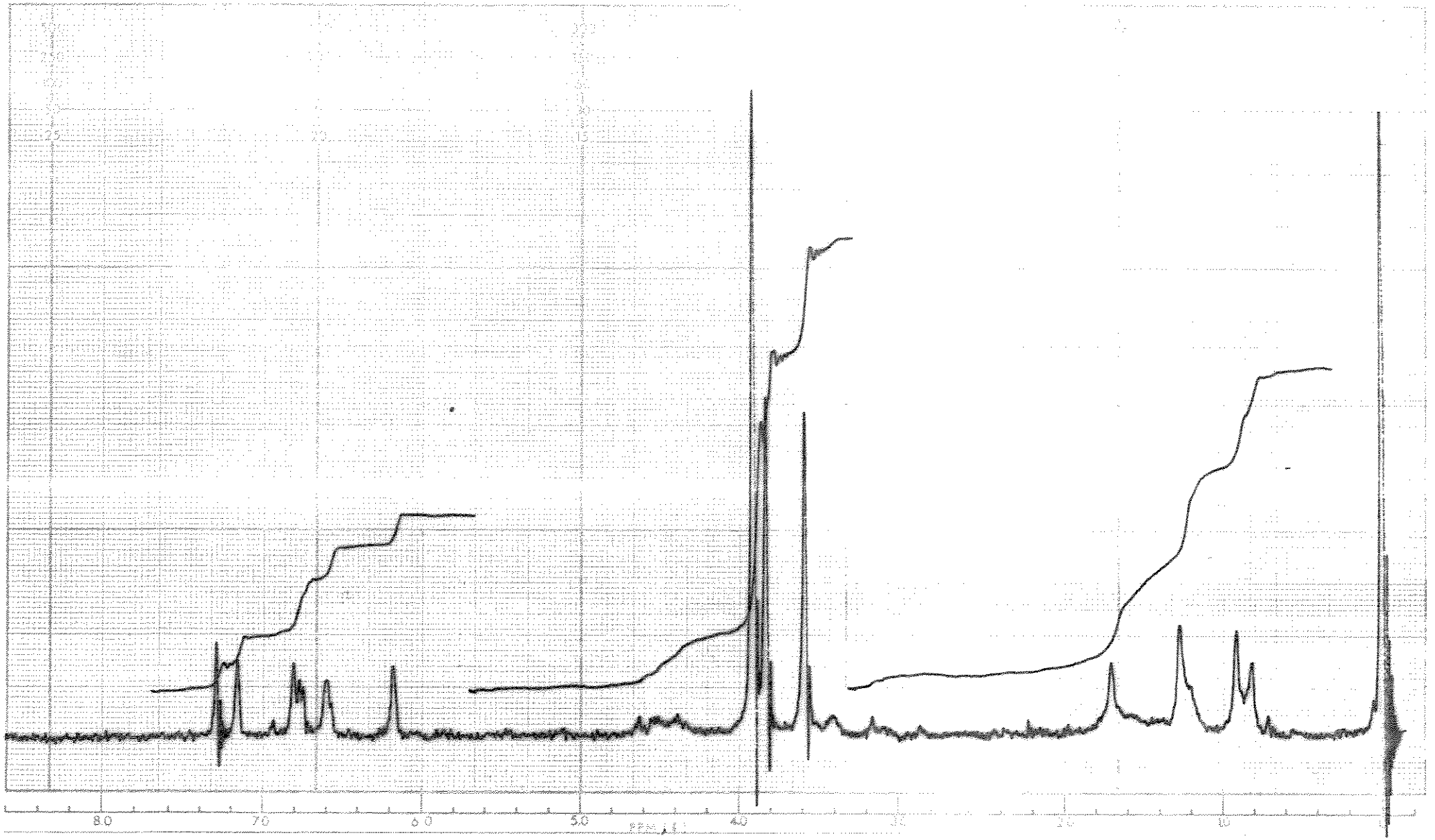


FIGURA 41: ^{1}HRMN do composto 102 ($CDCl_3$)

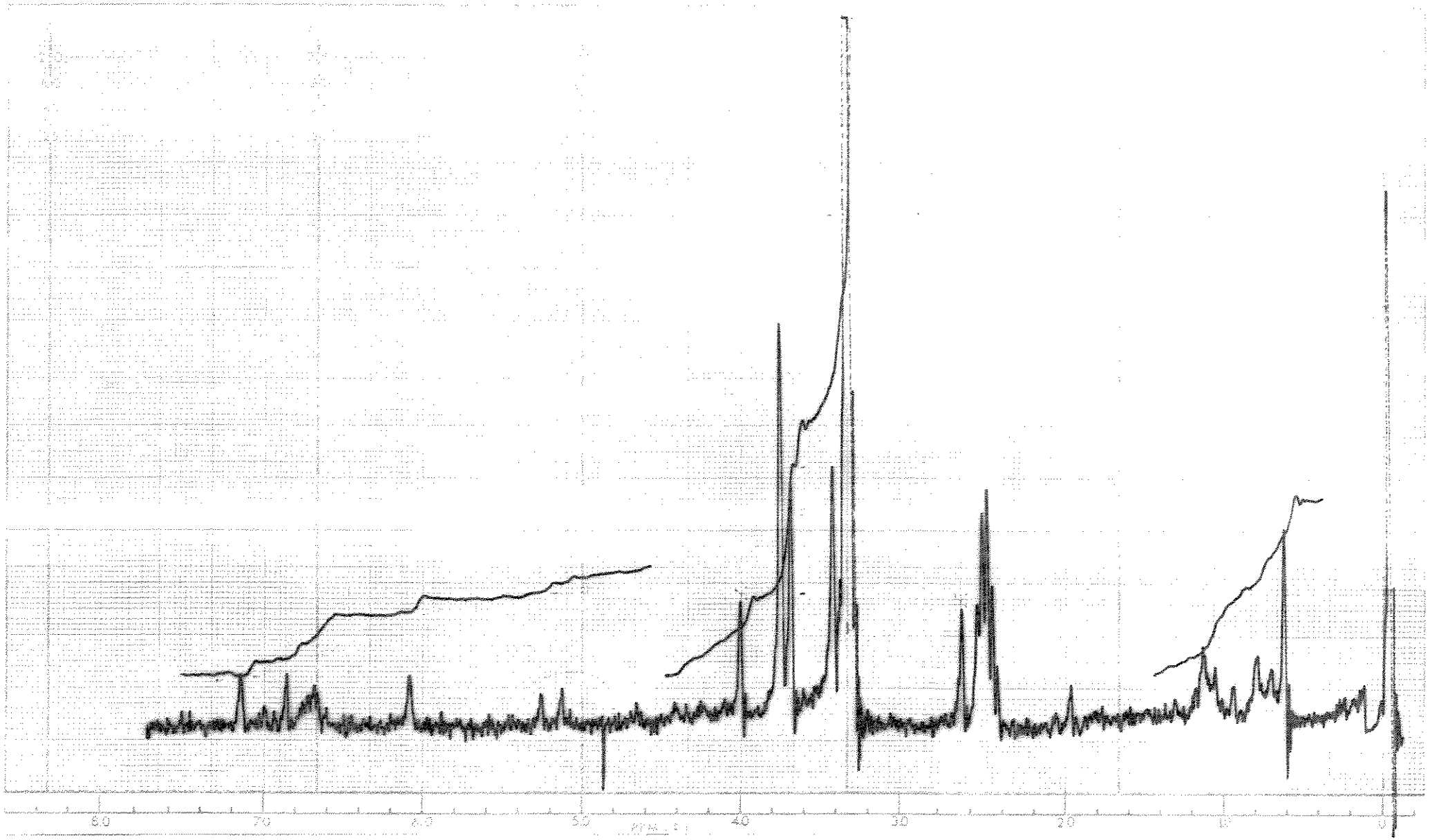


FIGURA 42: ^{1}HRMN do composto 102 (DMSO)

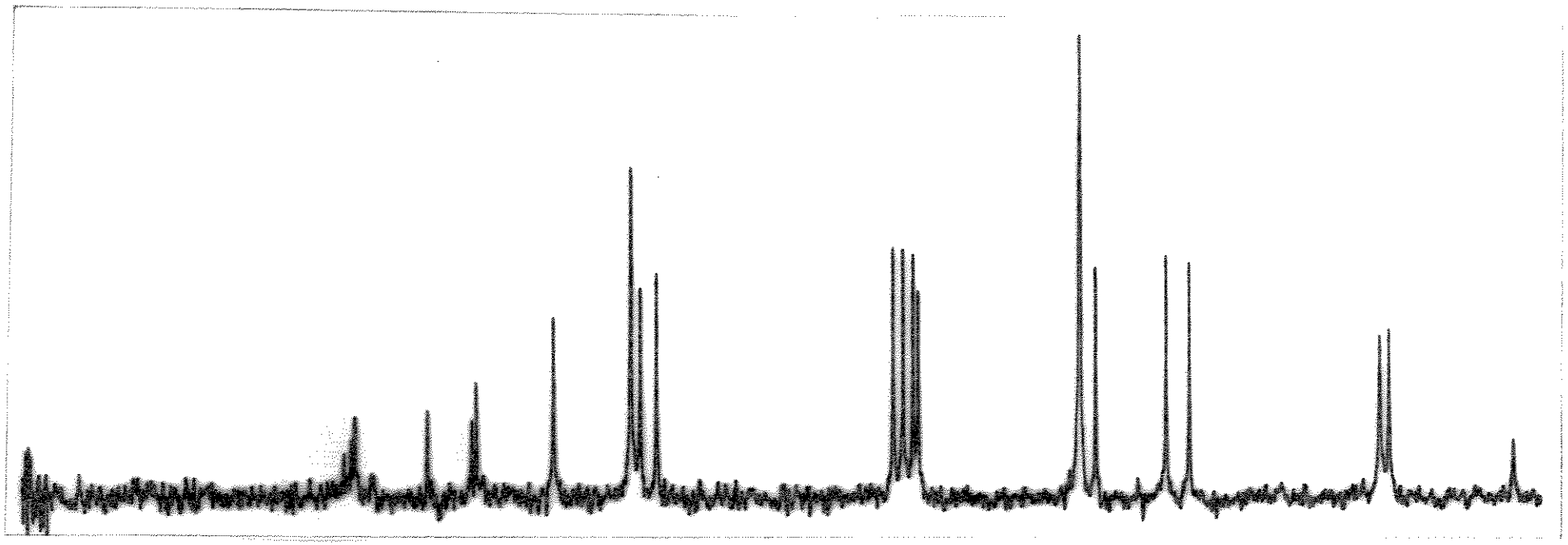


FIGURA 43: ^{13}CRMN do composto 102