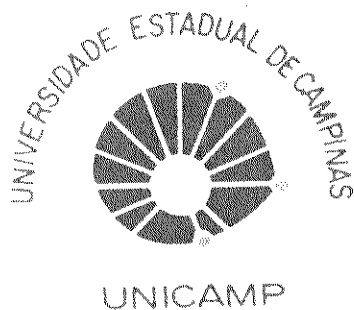




INSTITUTO DE QUÍMICA

RMN- $^{13}\text{C}$  DE LIGNANAS DA ARAUCARIA ANGUSTIFOLIA,  
DE NEOLIGNANAS ARILTETRALÍNICAS E TETRAIDROFU-  
RÂNICAS E DE DERIVADOS DA PODOFILOTOXINA.

Sebastião Ferreira Fonseca

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Edmundo Alfredo Rûveda

Campinas

1980

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

## AGRADECIMENTOS

A Direção do Instituto de Química pelas facilidades concedidas para a realização deste trabalho.

À Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) pelos auxílios concedidos.

À Prof. Anita J. Marsaioli pelas discussões e estímulo e por nos iniciar nas técnicas de operação do espectrometro Varian XL-100. Aos Profs. Fred Fujiwara e Francisco Reis pela assistência na operação do aparelho citado.

Ao Prof. Lauro Barata pelos primeiros espectros de RMN- $^{13}\text{C}$ , sugestões e interesse demonstrado.

Aos Profs. Lawrence T. Nielsen e Paul M. Baker pelos espectros de massa de alta resolução.

Aos colegas e amigos Profs. Paulo Imamura e Carmen Lúcia P. Silveira pelo estímulo e apoio, particularmente na fase final da montagem desta tese.

Ao Prof. Roberto Camargo pelos espectros de massa de baixa resolução.

Aos colegas de trabalho do Instituto de Química que direta ou indiretamente colaboraram com seu apoio e incentivo, especialmente o Prof. José Walter Martins pelas sugestões durante a redação desta tese.

Aos funcionários do Instituto de Química, especialmente aos técnicos do Laboratório de Produtos Naturais que, em diferentes épocas, nos auxiliaram nas mais diversas tarefas.

Ao Sr. William Kalaf pela aposição dos números nas estruturas e espectros.

A Geraldo Mallozi pelas fotografias.

Em especial:

Ao Prof. Dr. Edmundo Alfredo Rúveda pela orientação liberal e sempre lúcida e pelo companheirismo e ajuda em algumas etapas da parte experimental.

# ÍNDICE

|                                                                                                                                                           | página |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| RESUMO .....                                                                                                                                              | i      |
| SUMMARY .....                                                                                                                                             | ii     |
| SÍMBOLOS E ABREVIACÕES .....                                                                                                                              | iii    |
| CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO .....                                                                                                                             | 1      |
| I.1. OBJETIVOS .....                                                                                                                                      | 1      |
| I.2. LIGNANAS E NEOLIGNANAS .....                                                                                                                         | 3      |
| I.3. APRESENTAÇÃO DO TRABALHO .....                                                                                                                       | 4      |
| CAPÍTULO II - ELUCIDAÇÃO E REVISÃO DE ESTRUTURA DE LIGNANAS 2,6-DIARIL-3,7-DIOXABICICLO[3.3.0]OCTANICAS POR RMN- <sup>1</sup> H E - <sup>13</sup> C ..... | 6      |
| II.1. RMN- <sup>1</sup> H .....                                                                                                                           | 8      |
| II.1.1. Prótons benzílicos axial e equatorial ...                                                                                                         | 8      |
| II.1.2. Grupo arila relacionado com próton benzílico axial ou equatorial .....                                                                            | 12     |
| II.2. RMN- <sup>13</sup> C .....                                                                                                                          | 15     |
| CAPÍTULO III - LIGNANAS DA <u>ARAUCARIA ANGUSTIFOLIA</u> : ISOLAMENTO E ANÁLISE DE RMN- <sup>13</sup> C .....                                             | 25     |
| III.1. INTRODUÇÃO .....                                                                                                                                   | 25     |
| III.2. PINORESINOL E DERIVADOS .....                                                                                                                      | 26     |
| III.2.1. Éter dimetílico do pinoresinol ( <u>1e</u> ):AA-1                                                                                                | 27     |
| III.2.2. Pinoresinol ( <u>1a</u> ): AA-2 .....                                                                                                            | 27     |
| III.2.3. Éter monometílico do pinoresinol ( <u>1c</u> ): AA-6 .....                                                                                       | 27     |
| III.3. SECOISOLARICIRESINOL E DERIVADOS .....                                                                                                             | 30     |

|                                                                                                         | página |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| III.3.1. Secoisolariciresinol ( <u>2a</u> ): AA-4.....                                                  | 31     |
| III.3.2. Éter monometílico do secoisolariciresinol ( <u>2d</u> ): AA-7 .....                            | 33     |
| III.4. ISOLARICIRESINOL E DERIVADOS .....                                                               | 36     |
| III.4.1. Isolariciresinol ( <u>3g</u> ): AA-5 .....                                                     | 36     |
| III.4.2. Éter monometílico-4' do isolariciresinol ( <u>3e</u> ): AA-9 .....                             | 36     |
| III.5. LARICIRESINOL E DERIVADOS .....                                                                  | 45     |
| III.5.1. Lariciresinol ( <u>4a</u> ): AA-3 .....                                                        | 45     |
| III.5.2. Éter monometílico-4 do lariciresinol ( <u>4c</u> ): AA-8 .....                                 | 50     |
| <br>CAPÍTULO IV - NEOLIGNANAS ARILTETRALÍNICAS E CICLOGALGRAVINA: ANÁLISE DE RMN- <sup>13</sup> C ..... | <br>58 |
| IV.1. GALBULINA ( <u>47a</u> ), GALCATINA ( <u>47b</u> ) E ISOGALCATINA ( <u>47c</u> ) .....            | 59     |
| IV.2. CICLOGALGRAVINA ( <u>54</u> ) .....                                                               | 67     |
| IV.3. CONSIDERAÇÕES ESTEREOQUÍMICAS E CONFORMACIONAIS .....                                             | 69     |
| <br>CAPÍTULO V - NEOLIGNANAS TETRAIDROFURÂNICAS: ANÁLISE DE RMN- <sup>13</sup> C E CONFORMACIONAL ..... | <br>71 |
| V.1. INTRODUÇÃO .....                                                                                   | 71     |
| V.2. CONSIDERAÇÕES SOBRE CONFORMAÇÕES DE ANÉIS DE CINCO MEMBROS E CICLO DE PSEUDO-ROTAÇÃO .....         | 74     |
| V.3. GALBACINA ( <u>61b</u> ) .....                                                                     | 80     |
| V.4. GALGRAVINA ( <u>62b</u> ) .....                                                                    | 83     |
| V.5. ÉTER DIMETÍLICO DA TETRAIDROFUROGUAIACINA B ( <u>63</u> ) .....                                    | 85     |
| V.6. VERAGUENSINA ( <u>64b</u> ) .....                                                                  | 87     |

|                                                                                                     | página |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| CAPÍTULO VI - ANÁLISE DE RMN- <sup>13</sup> C DA PODOFILOTOXINA E DE ALGUNS DE SEUS DERIVADOS ..... | 92     |
| VI.1. INTRODUÇÃO .....                                                                              | 92     |
| VI.2. PODOFILOTOXINA ( <u>81a</u> ) E ACETATO ( <u>81b</u> ) .....                                  | 97     |
| VI.3. EPIPODOFILOTOXINA ( <u>81c</u> ) E ACETATO ( <u>81d</u> ) .....                               | 102    |
| VI.4. PICROPODOFILINA ( <u>82a</u> ) E ACETATO ( <u>82b</u> ) .....                                 | 105    |
| VI.5. CONSIDERAÇÕES ESTEREOQUÍMICAS E CONFORMACIONAIS .                                             | 109    |
| VI.6. PODOFILOTOXONA ( <u>81e</u> ) E DEOXIPODOFILOTOXINA ( <u>81f</u> ) .                          | 113    |
| VI.7. PICROPODOFILONA ( <u>82c</u> ) E DEOXIPICROPODOFILINA ( <u>82d</u> )                          | 115    |
| VI.8. ISOPICROPODOFILONA ( <u>89</u> ) .....                                                        | 116    |
| VI.9. CONSIDERAÇÕES ESTEREOQUÍMICAS E CONFORMACIONAIS ...                                           | 118    |
| CAPÍTULO VII - PARTE EXPERIMENTAL .....                                                             | 122    |
| VII.1. INFORMAÇÕES GERAIS .....                                                                     | 122    |
| VII.2. PARTE EXPERIMENTAL I: LIGNANAS DO NÓ DA <u>ARAUCÁRIA ANGUSTIFOLIA</u> .....                  | 123    |
| VII.2.1. Coleta e extração da matéria prima .....                                                   | 123    |
| VII.2.2. Isolamento dos constituintes do extrato bruto .....                                        | 124    |
| VII.2.3. Constituintes do nó da <u>Araucária angustifolia</u> e seus derivados .....                | 129    |
| VII.2.3.1. Pinoresinol e derivados .....                                                            | 129    |
| VII.2.3.2. Secoisolariciresinol e derivados .....                                                   | 130    |
| VII.2.3.3. Isolariciresinol e derivados .....                                                       | 131    |
| VII.2.3.4. Lariciresinol e derivados .....                                                          | 134    |
| VII.3. PARTE EXPERIMENTAL II: NEOLIGNANAS TETRAIDROFURÂNICAS .....                                  | 137    |

|                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| VII.3.1. Síntese do éter dimetílico da tetraidro<br>furoguaiacina B ( <u>63</u> ) e galgravina ( <u>62b</u> )                                        | 137 |
| VII.3.1.1. 3,4-Dimetoxipropiofenona ( <u>68</u> ).....                                                                                               | 137 |
| VII.3.1.2. $\alpha$ -Bromo-3,4-dimetoxipropiofenona ( <u>69</u> )                                                                                    | 137 |
| VII.3.1.3. 2,3-Bis(3,4-dimetoxibenzoil)butano ra<br>cêmico ( <u>70</u> ) .....                                                                       | 138 |
| VII.3.1.4. 3,4-Dimetil-2,5-bis(3,4-dimetoxifenil)<br>furano ( <u>71</u> ) .....                                                                      | 138 |
| VII.3.1.5. <u>cis</u> -3,4-Dimetil-2,5-bis(3,4-dimetoxife<br>nil)tetraidrofurano: éter dimetílico<br>da tetraidrofuroguaiacina B ( <u>63</u> ) ..... | 139 |
| VII.3.1.6. Ciclogalgravina ( <u>54</u> ) .....                                                                                                       | 139 |
| VII.3.1.7. Galgravina ( <u>62b</u> ) .....                                                                                                           | 140 |
| VII.3.2. Galbacina ( <u>61b</u> ) .....                                                                                                              | 140 |
| VII.3.3. Veraguensina ( <u>64b</u> ) .....                                                                                                           | 140 |
| VII.4. PARTE EXPERIMENTAL III: PODOFILOTOXINA E DERIVA-<br>DOS .....                                                                                 | 140 |
| VII.4.1. Podofilotoxina ( <u>81a</u> ) e acetato ( <u>81b</u> ) ...                                                                                  | 140 |
| VII.4.2. Epipodofilotoxina ( <u>81c</u> ) e acetato ( <u>81d</u> ) .                                                                                 | 141 |
| VII.4.3. Podofilotoxona ( <u>81e</u> ) e isopicropodofilo-<br>na ( <u>89</u> ) .....                                                                 | 142 |
| VII.4.4. Podofilotoxona ( <u>81e</u> ) .....                                                                                                         | 143 |
| VII.4.5. Deoxipodofilotoxina ( <u>81f</u> ) .....                                                                                                    | 143 |
| VII.4.6. Picropodofilina ( <u>82a</u> ) e acetato ( <u>82b</u> ) ..                                                                                  | 144 |
| VII.4.7. Picropodofilona ( <u>82c</u> ) .....                                                                                                        | 144 |
| VII.4.8. 6,7-Dimetoxitetralol-1 ( <u>87</u> ) e acetato<br>( <u>88</u> ) .....                                                                       | 145 |

# ÍNDICE DE TABELAS

|                 | página |
|-----------------|--------|
| Tabela 1 .....  | 11     |
| Tabela 2 .....  | 18     |
| Tabela 3 .....  | 21     |
| Tabela 4 .....  | 23     |
| Tabela 5 .....  | 29     |
| Tabela 6 .....  | 32     |
| Tabela 7 .....  | 38     |
| Tabela 8 .....  | 45     |
| Tabela 9 .....  | 47     |
| Tabela 10 ..... | 48     |
| Tabela 11 ..... | 60     |
| Tabela 12 ..... | 79     |
| Tabela 13 ..... | 80     |
| Tabela 14 ..... | 81     |
| Tabela 15 ..... | 83     |
| Tabela 16 ..... | 85     |
| Tabela 17 ..... | 88     |
| Tabela 18 ..... | 95     |
| Tabela 19 ..... | 96     |
| Tabela 20 ..... | 98     |
| Tabela 21 ..... | 107    |
| Tabela 22 ..... | 125    |
| Tabela 23 ..... | 126    |
| Tabela 24 ..... | 126    |
| Tabela 25 ..... | 127    |
| Tabela 26 ..... | 127    |
| Tabela 27 ..... | 128    |
| Tabela 28 ..... | 128    |

# ÍNDICE DE FIGURAS

|                                                                     | página |
|---------------------------------------------------------------------|--------|
| Fig. 1. Conformação preferida da galcatina ( <u>47b</u> ) .....     | 70     |
| Fig. 2. Conformação preferida da ciclogalgravina ( <u>54</u> )..... | 70     |
| Fig. 3. Conformações do ciclopentano .....                          | 74     |
| Fig. 4. Ciclo de Pseudo-rotação (CICLOPS) .....                     | 76     |
| Fig. 5. Galbacina ( <u>61b</u> ) .....                              | 77     |
| Fig. 6. Galgravina ( <u>62b</u> ) .....                             | 78     |
| Fig. 7. Éter dimetílico da tetraidrofuroguaiacina B ( <u>63</u> ).  | 78     |
| Fig. 8. Veraguensina ( <u>64b</u> ) .....                           | 78     |
| Fig. 9. Podofilotoxina ( <u>81a</u> ) .....                         | 111    |
| Fig. 10. Epipodofilotoxina ( <u>81c</u> ) .....                     | 111    |
| Fig. 11. Conformações da picropodofilina ( <u>82a</u> ) .....       | 112    |
| Fig. 12. Podofilotoxona ( <u>81e</u> ) .....                        | 115    |
| Fig. 13. Conformações da picropodofilona ( <u>82c</u> ) .....       | 119    |
| Fig. 14. Conformações da isopícropodofilona ( <u>89</u> ) .....     | 120    |

# ÍNDICE DE ESQUEMAS

|                                                                                                                                                           | página |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Esquema 1. Fragmentos principais do éter monometílico do secoisolariciresinol ( <u>2d</u> ) e éter dimetílico do secoisolariciresinol ( <u>2c</u> ) ..... | 34     |
| Esquema 2. Fragmentos principais do diacetato do éter monometílico do lariciresinol ( <u>4d</u> ) .....                                                   | 55     |
| Esquema 3. Fragmentos principais do acetato do éter dimetílico do lariciresinol ( <u>4h</u> ) .....                                                       | 56     |
| Esquema 4. Fragmentos principais do triacetato do lariciresinol ( <u>4b</u> ) e diacetato do éter monometílico-4' do lariciresinol ( <u>4f</u> ) .....    | 56     |
| Esquema 5. Caminhos de síntese de neolignanas .....                                                                                                       | 73     |
| Esquema 6. Derivados da podofilotoxina ( <u>81a</u> ) .....                                                                                               | 93     |

# ÍNDICE DE ESPECTROS

|                                                                                                                                                                 | página |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| E-1. RMN- <sup>13</sup> C da diaiangambina ( <u>32</u> ) .....                                                                                                  | 148    |
| E-2. RMN- <sup>1</sup> H de derivados do pinoresinol ( <u>1a</u> ) .....                                                                                        | 149    |
| E-3. RMN- <sup>13</sup> C do pinoresinol ( <u>1a</u> ) .....                                                                                                    | 150    |
| E-4. RMN- <sup>13</sup> C do diacetato do pinoresinol ( <u>1b</u> ) .....                                                                                       | 150    |
| E-5. RMN- <sup>13</sup> C do éter monometílico do pinoresinol ( <u>1c</u> ) ..                                                                                  | 151    |
| E-6. RMN- <sup>13</sup> C do acetato do éter monometílico do pinoresinol ( <u>1d</u> ) .....                                                                    | 151    |
| E-7. RMN- <sup>13</sup> C do diacetato do pinoresinol ( <u>1b</u> ) na região de carbonos aromáticos .....                                                      | 152    |
| E-8. RMN- <sup>1</sup> H de derivados do secoisolariciresinol ( <u>2a</u> ) ..                                                                                  | 153    |
| E-9. IV e RMN- <sup>1</sup> H do éter monometílico do secoisolariciresinol ( <u>2d</u> ) .....                                                                  | 154    |
| E-10. Espectros de massa de derivados do secoisolariciresinol ( <u>2a</u> ) .....                                                                               | 155    |
| E-11. RMN- <sup>13</sup> C do secoisolariciresinol ( <u>2a</u> ) .....                                                                                          | 156    |
| E-12. RMN- <sup>13</sup> C do tetraacetato do secoisolariciresinol ( <u>2b</u> ) ..                                                                             | 156    |
| E-13. RMN- <sup>13</sup> C do secoisolariciresinol ( <u>2a</u> ) e do tetraacetato do secoisolariciresinol ( <u>2b</u> ) na região de carbonos aromáticos ..... | 157    |
| E-14. RMN- <sup>13</sup> C do éter monometílico do secoisolariciresinol ( <u>2d</u> ) .....                                                                     | 158    |
| E-15. RMN- <sup>13</sup> C do triacetato do éter monometílico do secoisolariciresinol ( <u>2e</u> ) .....                                                       | 158    |
| E-16. RMN- <sup>13</sup> C do éter dimetílico do secoisolariciresinol ( <u>2c</u> ) .....                                                                       | 159    |

|                                                                                                              | página |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| E-17. RMN- <sup>13</sup> C do diacetato do éter dimetílico do secoiso<br>lariciresinol ( <u>2f</u> ) .....   | 159    |
| E-18. RMN- <sup>1</sup> H de derivados do isolariciresinol ( <u>3g</u> ) .....                               | 160    |
| E-19. IV e RMN- <sup>1</sup> H do éter monometílico-4' do isolaricire<br>sinol ( <u>3e</u> ) .....           | 161    |
| E-20. IV e RMN- <sup>1</sup> H do éter monometílico-4 do isolaricire-<br>sinol ( <u>3c</u> ) .....           | 162    |
| E-21. RMN- <sup>13</sup> C do éter dimetílico do isolariciresinol ( <u>3a</u> )                              | 163    |
| E-22. RMN- <sup>13</sup> C do diacetato do éter dimetílico do isolari-<br>ciresinol ( <u>3b</u> ) .....      | 164    |
| E-23. RMN- <sup>13</sup> C do éter monometílico-4 do isolariciresinol<br>( <u>3c</u> ) .....                 | 164    |
| E-24. RMN- <sup>13</sup> C do triacetato do éter monometílico-4 do iso<br>lariciresinol ( <u>3d</u> ) .....  | 164    |
| E-25. RMN- <sup>13</sup> C do éter monometílico-4' do isolariciresinol<br>( <u>3e</u> ) .....                | 165    |
| E-26. RMN- <sup>13</sup> C do triacetato do éter monometílico-4' do iso<br>lariciresinol ( <u>3f</u> ) ..... | 165    |
| E-27. RMN- <sup>13</sup> C do isolariciresinol ( <u>3g</u> ) .....                                           | 166    |
| E-28. RMN- <sup>13</sup> C do tetraacetato do isolariciresinol ( <u>3h</u> ) ..                              | 166    |
| E-29. RMN- <sup>1</sup> H de derivados do lariciresinol ( <u>4a</u> ) .....                                  | 167    |
| E-30. IV e RMN- <sup>1</sup> H do éter monometílico-4 do lariciresinol<br>( <u>4c</u> ) .....                | 168    |
| E-31. IV e RMN- <sup>1</sup> H do éter monometílico-4' do lariciresi-<br>nol ( <u>4e</u> ) .....             | 169    |

|                                                                                                                                                                                                                                                        | página |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| E-32. RMN- <sup>13</sup> C do lariciresinol ( <u>4a</u> ) .....                                                                                                                                                                                        | 170    |
| E-33. RMN- <sup>13</sup> C do triacetato do lariciresinol ( <u>4b</u> ) .....                                                                                                                                                                          | 171    |
| E-34. RMN- <sup>13</sup> C do éter dimetílico do lariciresinol ( <u>4g</u> ) .                                                                                                                                                                         | 171    |
| E-35. RMN- <sup>13</sup> C do matairesinol ( <u>38</u> ) .....                                                                                                                                                                                         | 172    |
| E-36. RMN- <sup>13</sup> C do éter monometílico-4 do lariciresinol<br>( <u>4c</u> ) .....                                                                                                                                                              | 173    |
| E-37. RMN- <sup>13</sup> C do diacetato do éter monometílico-4 do la-<br>riciresinol ( <u>4d</u> ) .....                                                                                                                                               | 173    |
| E-38. RMN- <sup>13</sup> C do éter monometílico-4' do lariciresinol<br>( <u>4e</u> ) .....                                                                                                                                                             | 174    |
| E-39. RMN- <sup>13</sup> C do diacetato do éter monometílico-4' do la-<br>riciresinol ( <u>4f</u> ) .....                                                                                                                                              | 174    |
| E-40. RMN- <sup>13</sup> C do acetato do éter dimetílico do laricire-<br>sinol ( <u>4h</u> ) .....                                                                                                                                                     | 175    |
| E-41. RMN- <sup>13</sup> C da galbulina ( <u>47a</u> ) .....                                                                                                                                                                                           | 176    |
| E-42. RMN- <sup>13</sup> C da galcatina ( <u>47b</u> ) .....                                                                                                                                                                                           | 177    |
| E-43. RMN- <sup>13</sup> C da isogalcatina ( <u>47c</u> ) .....                                                                                                                                                                                        | 177    |
| E-44. RMN- <sup>13</sup> C da ciclogalgravina ( <u>54</u> ) .....                                                                                                                                                                                      | 178    |
| E-45. RMN- <sup>13</sup> C da ciclogalgravina ( <u>54</u> ) na região de carbo-<br>nos aromáticos .....                                                                                                                                                | 179    |
| E-46. RMN- <sup>1</sup> H de: 3,4-Dimetoxipropiofenona ( <u>68</u> ); α-Bro-<br>mo-3,4-dimetoxipropiofenona ( <u>69</u> ); 2,3-Bis(3-4-di-<br>metoxibenzoil)butano ( <u>70</u> ); 3,4-Dimetil-2,5-bis<br>(3,4-dimetoxifenil)furano ( <u>71</u> ) ..... | 180    |

|                                                                                                                                                                 | página |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| E-47. RMN- <sup>1</sup> H de: Veraguensina (64b); Galbacina (61b);<br>Éter dimetílico da tetraidrofuroguaiacina B (63);<br>Galgravina (62b) .....               | 181    |
| E-48. RMN- <sup>13</sup> C da galbacina (61b) .....                                                                                                             | 182    |
| E-49. RMN- <sup>13</sup> C da galgravina (62b) .....                                                                                                            | 182    |
| E-50. RMN- <sup>13</sup> C do éter dimetílico da tetraidrofuroguaiaci<br>na B (63) .....                                                                        | 183    |
| E-51. RMN- <sup>13</sup> C da veraguensina (64b) .....                                                                                                          | 183    |
| E-52. RMN- <sup>13</sup> C do éter dimetílico da furoguaiacina B (71)                                                                                           | 184    |
| E-53. RMN- <sup>1</sup> H de: Podofilotoxina (81a); Acetato da po<br>dofilotoxina (81b); Epipodofilotoxina (81c); A-<br>cetato da epipodofilotoxina (81d) ..... | 185    |
| E-54. RMN- <sup>1</sup> H de: Podofilotoxona (81e); Deoxipodofilo-<br>toxina (81f) .....                                                                        | 186    |
| E-55. RMN- <sup>1</sup> H de: Acetato da picropodofilina (82b); Pi<br>cropodofilona (82c); Deoxipicropodofilina (82d);<br>Isopicropodofilona (89) .....         | 187    |
| E-56. RMN- <sup>13</sup> C da podofilotoxina (81a) .....                                                                                                        | 188    |
| E-57. RMN- <sup>13</sup> C (DA) da podofilotoxina (81a) .....                                                                                                   | 189    |
| E-58. RMN- <sup>13</sup> C da podofilotoxina (81a) na região de carbo<br>nos aromáticos .....                                                                   | 190    |
| E-59a. RMN- <sup>13</sup> C do 3,4-dimetoxi-tetralol-1 (87) .....                                                                                               | 191    |
| E-59a. RMN- <sup>13</sup> C do 3,4-dimetoxitetralol-1 (87).....                                                                                                 | 190    |
| E-59b. RMN- <sup>13</sup> C do acetato do 3,4-dimetoxitetralol-1 (88)                                                                                           | 191    |
| E-60b. RMN- <sup>13</sup> C do acetato da podofilotoxina (81b) .....                                                                                            | 192    |

|                                                                                                                         | página |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| E-61. RMN- <sup>13</sup> C da podofilotoxina ( <u>81a</u> ) na região de carbo <u>n</u> os alifáticos .....             | 193    |
| E-62. RMN- <sup>13</sup> C da epipodofilotoxina ( <u>81c</u> ) .....                                                    | 194    |
| E-63. RMN- <sup>13</sup> C (DA) da epipodofilotoxina ( <u>81c</u> ) .....                                               | 195    |
| E-64a. RMN- <sup>13</sup> C da epipodofilotoxina ( <u>81c</u> ) .....                                                   | 196    |
| E-64b. RMN- <sup>13</sup> C do acetato da epipodofilotoxina ( <u>81d</u> ) ....                                         | 196    |
| E-65. RMN- <sup>13</sup> C da epipodofilotoxina ( <u>81c</u> ) na região de car <u>b</u> onos aromáticos .....          | 197    |
| E-66. RMN- <sup>13</sup> C da epipodofilotoxina ( <u>81c</u> ) na região de car <u>b</u> onos alifáticos .....          | 198    |
| E-67. RMN- <sup>13</sup> C da picropodofilina ( <u>82a</u> ) .....                                                      | 199    |
| E-68. RMN- <sup>13</sup> C (DA) da picropodofilina ( <u>82a</u> ) .....                                                 | 200    |
| E-69. RMN- <sup>13</sup> C da picropodofilina ( <u>82a</u> ) na região dos car <u>b</u> onos aromáticos .....           | 201    |
| E-70a. RMN- <sup>13</sup> C da picropodofilina ( <u>82a</u> ) .....                                                     | 202    |
| E-70b. RMN- <sup>13</sup> C do acetato da picropodofilina ( <u>82b</u> ) .....                                          | 202    |
| E-71. RMN- <sup>13</sup> C da picropodofilina ( <u>82a</u> ) na região de car <u>b</u> onos alifáticos .....            | 203    |
| E-72. RMN- <sup>13</sup> C do acetato da picropodofilina ( <u>82b</u> ) na re <u>g</u> ião de carbonos alifáticos ..... | 204    |
| E-73. RMN- <sup>13</sup> C da podofilotoxona ( <u>81e</u> ) .....                                                       | 205    |
| E-74. RMN- <sup>13</sup> C da deoxipodofilotoxina ( <u>81f</u> ) .....                                                  | 205    |
| E-75. RMN- <sup>13</sup> C da picropodofilona ( <u>82c</u> ) .....                                                      | 206    |
| E-76. RMN- <sup>13</sup> C (DA) da picropodofilona ( <u>82c</u> ) .....                                                 | 207    |

|                                                                                                                                                                                                         | página |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| E-77. RMN- <sup>13</sup> C da picropodofilina ( <u>82c</u> ) na região de car<br>bonos aromáticos e alifáticos .....                                                                                    | 208    |
| E-78. RMN- <sup>13</sup> C da deoxipicropodofilina ( <u>82d</u> ) .....                                                                                                                                 | 209    |
| E-79. RMN- <sup>13</sup> C da isopicropodofilona ( <u>89</u> ) .....                                                                                                                                    | 210    |
| E-80. RMN- <sup>13</sup> C da isopicropodofilona ( <u>89</u> ) .....                                                                                                                                    | 211    |
| E-81. RMN- <sup>13</sup> C da isopicropodofilona ( <u>89</u> ) na região de<br>carbonos aromáticos e alifáticos .....                                                                                   | 212    |
| E-82. RMN- <sup>1</sup> H de: Ciclogalgravina ( <u>54</u> ); 3,4-Dimetoxi-<br>tetralona-1 ( <u>86</u> ); 3,4-Dimetoxitetralol-1 ( <u>87</u> );<br>Acetato do 3,4-dimetoxitetralol-1 ( <u>88</u> ) ..... | 213    |

## RESUMO

O fracionamento por cromatografia em coluna do extrato benzênico de nôs de Araucária angustifolia, coletados de árvores tombadas e expostas à ação do tempo, forneceu pinoresinol, seus éteres monometílico e dimetílico, secoisolariciresinol, isolariciresinol, lariciresinol e três de seus éteres monometílicos, ainda não descritos na literatura. A análise por RMN-<sup>13</sup>C dessas substâncias, das obtidas por metilação parcial do isolariciresinol e do lariciresinol, isômeras das naturais, e de seus derivados metilados e acetilados, auxiliada pelas informações de RMN-<sup>1</sup>H e espectrometria de massa, possibilitou a caracterização dos novos compostos monofenólicos.

Os carbonos de três neolignanas ariltetralínicas, galbulina, galcatina e isogalcatina, e da ciclogalgravina, foram assinalados utilizando-se efeitos de substituintes e desacoplamento específico de prótons, e algumas considerações em termos da estereoquímica e conformações desses compostos foram feitas combinando-se os dados de RMN-<sup>1</sup>H e -<sup>13</sup>C.

Quatro lignanas tetraidrofurânicas naturais - duas das quais foram obtidas por síntese a partir do 3,4-dimetoxibenzeno - tiveram seus carbonos assinalados tendo em vista utilizar RMN-<sup>13</sup>C na análise conformacional desses sistemas, baseada em um estudo prévio de RMN-<sup>1</sup>H. Os deslocamentos químicos dos carbonos benzílicos, devido à sua sensibilidade à orientação dos grupos arila, permitiram a proposição das conformações mais populosas em solução dessas substâncias.

A podofilotoxina foi transformada em diversos compostos que foram estudados por RMN-<sup>13</sup>C. Os carbonos desses compostos foram assinalados pela análise de seus deslocamentos químicos, acoplamentos à longa distância e irradiações específicas, utilizando-se informações de RMN-<sup>1</sup>H. Os dados de RMN-<sup>1</sup>H e a comparação dos deslocamentos químicos de certos carbonos, ante as mudanças ocorridas no carbono 4 da podofilotoxina, permitiram assinalar os carbonos deste composto e fazer considerações sobre as conformações preferidas em solução de seus derivados de estrutura flexível, como a picropodofilina.

## SUMMARY

Pinoresinol, its mono and dimethyl ethers, secoisolariciresinol, isolariciresinol, lariciresinol and three of their monomethyl ethers, not previously described in the literature, were isolated from the knots, exposed to the weather for a long time, of Araucaria angustifolia. The  $^{13}\text{C}$  MNR spectra of the monomethyl ethers, their methyl and acetyl derivatives and the corresponding ones of the isomeric monomethyl ethers, obtained by partial methylation of the diphenolic products, and their derivatives, have been recorded and the signals assigned. On the basis of these assignments and on  $^1\text{H}$  MNR and MS information, the structure of the new monomethyl ethers were established.

The  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of the phenyltetralin lignans galbulin, galcatin, isogalcatin and of galgravin has also been recorded and their signals assigned by standard chemical and specific proton decoupling. Based on these assignments and on  $^1\text{H}$  NMR data, informations regarding the stereochemistry and conformations of these products were obtained.

The naturally occurring stereoisomers of the tetrahydrofuran lignans, two of them obtained by synthesis, were also studied by  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy. Based on their shift assignments, on the observed sensitivity of the benzylic carbon shifts to the orientation of the aryl groups, and on the comparison with previously reported  $^1\text{H}$  NMR data, the most probable conformations for the mentioned stereoisomers were suggested.

The biologically active lignan podophyllotoxin, having a rigid conformation and some of its more flexible derivatives like picropodophyllin were also analyzed by  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy. The shift assignment of these compounds, based on standard chemical shift theory, comparison with reference compounds, analysis of the single frequency off resonance decoupled spectra, specific proton decoupling and  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  long-range couplings, together with previously reported  $^1\text{H}$  NMR data gave information regarding their stereochemistry and conformations.

## SÍMBOLOS E ABREVIações

|                      |                                                               |
|----------------------|---------------------------------------------------------------|
| Ac                   | Acetato                                                       |
| DA                   | Desacoplamento alternado                                      |
| DFL                  | Desacoplamento em faixa larga                                 |
| E                    | Espectro                                                      |
| EM                   | Espectro de massa                                             |
| Esq.                 | Esquema                                                       |
| Fig.                 | Figura                                                        |
| int. rel.            | Intensidade relativa                                          |
| IV                   | Infravermelho                                                 |
| J                    | Constante de acoplamento                                      |
| M <sup>+</sup>       | Íon molecular                                                 |
| Me                   | Metila                                                        |
| m/e                  | Relação massa/carga                                           |
| p.f.                 | Ponto de fusão                                                |
| ppm                  | Parte por milhão                                              |
| ref.                 | Refluxo                                                       |
| RMN- <sup>1</sup> H  | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio                   |
| RMN- <sup>13</sup> C | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13                   |
| s,d,t,q,             | Sinal simples, duplo (dubleto), triplo, quádruplo             |
| dd, l, m             | duplo dubleto, largo, múltiplo                                |
| α                    | Efeito, configuração ou posição relativa a um grupo funcional |
| β                    | Idem                                                          |
| γ                    | Efeito ou posição relativa a um grupo funcional               |
| δ                    | Deslocamento químico em ppm                                   |
| Δδ                   | Variação de deslocamento químico                              |
| φ <sub>i</sub>       | Diâmetro interno                                              |
| u.m.a.               | Unidade de massa atômica                                      |
| ~, aprox.            | Aproximadamente                                               |

## CAPÍTULO I

### INTRODUÇÃO

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear tornou-se uma técnica indispensável na elucidação de estruturas e, por permitir o estudo de moléculas em solução, uma de suas aplicações principais reside na investigação de sistemas biológicos /29/, mesmo que no caso de RMN- $^1\text{H}$  a obtenção dessas informações possa ser dificultada à medida que as substâncias se tornem mais complexas, como, por exemplo, as estudadas por Kalman e colaboradores /63/.

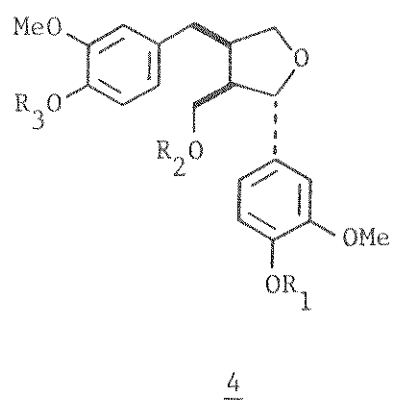
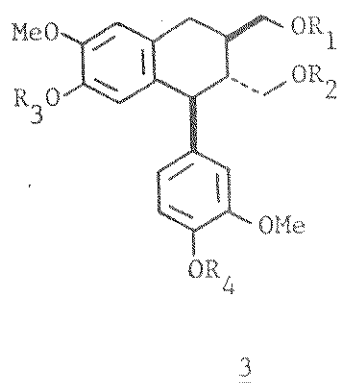
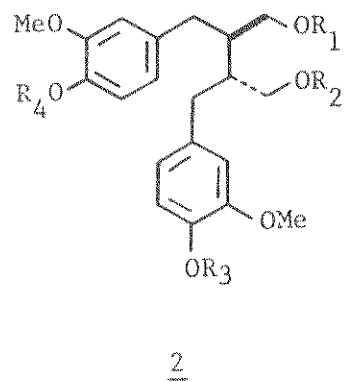
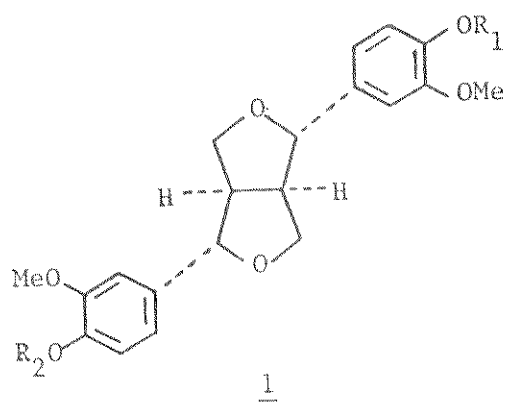
Já as características da espectroscopia de RMN- $^{13}\text{C}$  (pequena largura dos sinais dos carbonos e faixa maior de deslocamentos químicos, aliadas à sua própria sensibilidade e à de suas constantes de acoplamentos  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  ao arranjo molecular) permitem que esta outra técnica venha sendo utilizada com excelentes resultados no estudo de substâncias naturais /21,101/ e nos mais diversos tipos de investigação, inclusive estereoquímicas e conformacionais /60,104/.

#### I.1. OBJETIVOS

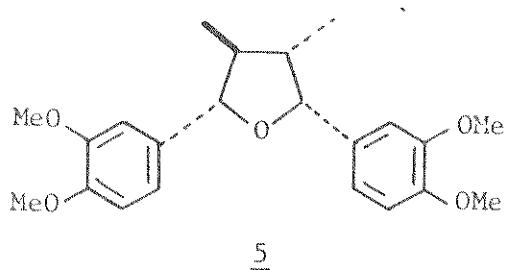
O interesse considerável focalizado no estudo de RMN- $^{13}\text{C}$  de lignanas e de famílias relacionadas de produtos naturais /6,7,28,65,103/ nos levaram a iniciar uma investigação similar nos componentes do extrato benzênico de nós da Araucaria angustifolia, material que apresentou proteção total contra a penetração de cercárias de Schistosoma mansoni\* em camundongos e forneceu, como se esperava, substâncias representantes das principais classes de lignanas (1-4) /4/.

---

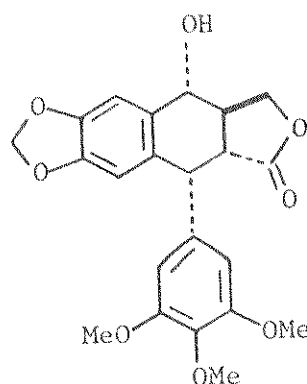
\* B. Gilbert, comunicação pessoal.



Incentivados por alguns dos resultados iniciais, resolvemos utilizar também RMN- $^{13}\text{C}$  no estudo conformacional de neolignan tetraidrofuranicas /49/, das quais já contávamos com algumas amostras como a veraguensina (5), sendo necessário sintetizar outros membros da série.



Por outro lado, como a podofilotoxina (6), substância de reconhecida atividade biológica /55/ e relacionada com compostos ariltetralínicos /11/ disponíveis em nosso laboratório, podia ser transformada em derivados de estereoquímica e conformações diferentes, resolvemos incluir também alguns desses compostos neste estudo de RMN- $^{13}\text{C}$  de substâncias naturais.



6

Como no estudo apresentado nesta tese tratamos de substâncias classificadas como lignanas e neolignanas, faz-se necessário um esclarecimento sobre sua notação e nomenclatura.

## I.2. LIGNANAS E NEOLIGNANAS

Desde que Haworth /56/ denominou de lignanas os produtos naturais que apresentavam em seus esqueletos carbônicos duas unidades n-propilbenzênicas, ligadas pelos carbonos das cadeias laterais, uma variedade de compostos fugindo dessas características foram ainda assim classificados.

Em suas revisões, Heron e McGregor /59/ e Freudenberg e Weinges /43/ tentaram agrupar esses compostos pelo tipo de esqueleto carbônico. Os últimos autores sugeriram a inclusão das palavras "lignana" e "ciclolignana" no nome dessas substâncias, já que a nomenclatura trivial, derivada da origem dos compostos,

e mesmo a baseada nos termos relacionados com o esqueleto carbônico (butano, butanolido, etc.) não indicavam que as substâncias assim designadas pertencessem ao grupo lignana de produtos naturais.

Posteriormente, Weinges e Spanig /100/ classificaram as lignanas em lignanas propriamente ditas (segundo Haworth), lignanolidos (derivados do butanolido ou butirolactona), monoepoxilignanas (derivadas do tetraidrofurano) e bisepoxilignanas (derivadas do 3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octano). As ciclolignanas foram subdivididas em ciclolignanas propriamente ditas e ciclolignanolidos, onde foi incluída a podofilotoxina (6).

Gottlieb /49/, porém, baseando-se na análise estrutural dos produtos de acoplamento - correlacionando seus precursores monoméricos - e na sua distribuição restrita ou generalizada em diversas famílias de plantas, classificou as substâncias que possuíam duas unidades arilpropânicas em: lignanas, as originadas do acoplamento de derivados do ácido e/ou álcool cinâmico, e neolignanas, as derivadas do acoplamento de propenilfenóis e/ou alilfenóis.

Foi exatamente percebendo que a literatura existente sobre lignanas e neolignanas era vasta e encontrava-se bastante dispersa, que vários autores, afeitos à investigação desses compostos, fizeram recentemente uma revisão enfocando nomenclatura, ocorrência, biossíntese, sínteses e determinações estruturais /81/.

### I.3. APRESENTAÇÃO DO TRABALHO

No trabalho apresentado nesta tese abordaremos (1) lignanas da Araucaria angustifolia, (2) neolignanas ariltetralínicas e ciclogalgravina, (3) neolignanas tetraidrofurânicas e (4) podofilotoxina e derivados, nesta ordem, e a numeração dos átomos de carbono desses compostos será dada em cada capítulo. No caso das neolignanas a notação não será a mesma de Gottlieb /49,50,51/, uma vez que a maioria dos trabalhos correlacionados é anterior às suas publicações e uma conversão total da numeração tornaria difícil a comparação dos dados da literatura com os

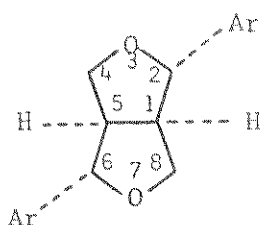
nossos resultados. A designação dos compostos mencionados será a usada por Weinges e Spanig /100/.

As assinalações dos carbonos dos diversos compostos analisados e as informações extraídas desta investigação serão discutidas nos capítulos seguintes, por classes de substâncias, e acreditamos que, convenientemente utilizadas, poderão auxiliar na análise de substâncias análogas e na elucidação de estruturas inéditas relacionadas com aquelas focalizadas no presente trabalho.

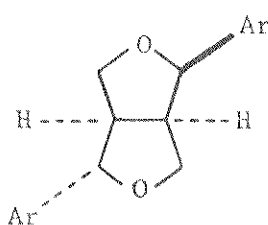
## CAPÍTULO II

### ELUCIDAÇÃO E REVISÃO DE ESTRUTURAS DE LIGNANAS 2,6-DIARIL- 3,7-DIOXABICICLO|3.3.0|OCTÂNICAS POR RMN-<sup>1</sup>H E -<sup>13</sup>C

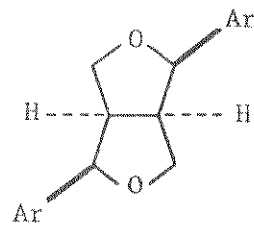
O pinoresinol (1, R = R' = H) e compostos relacionados pertencem a uma das maiores classes de lignanas naturais, as 2,6-diaril-3,7-dioxabicyclo|3.3.0|octânicas. As substâncias desta classe possuem um esqueleto básico 3,7-dioxabicyclo|3.3.0|octânico, no qual os dois anéis heterocíclicos estão fundidos em posição cis, de acordo com várias evidências químicas /75,79/. Os compostos mais conhecidos apresentam substituintes arila nas posições 2 e 6, sendo possíveis isômeros nos quais esses grupos estão orientados de três maneiras diferentes - diequatorial, equatorial e axial, e diaxial\* - constituindo as séries "normal" (7), epi (8) e dia (9), respectivamente, de estereoisômeros.



7



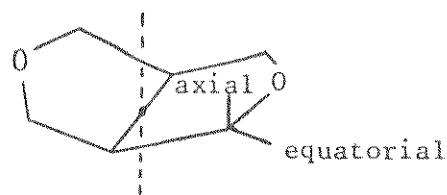
8



9

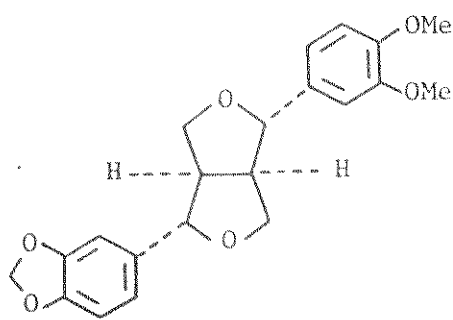
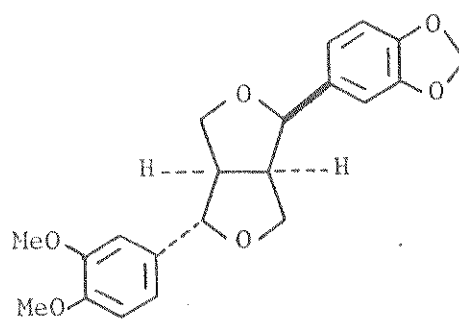
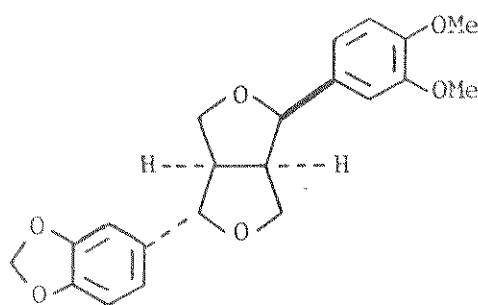
---

\* "Axial" e "equatorial": conforme o substituinte tenha orientação aproximadamente paralela ou perpendicular, respectivamente, ao eixo da molécula /75/.



Um problema que mereceu atenção particular foi a de terminação da estereoquímica dos grupos arila na série epi desses compostos, onde, como ilustraremos em seguida, RMN- $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  tiveram um papel preponderante.

Pelter e colaboradores /78/, ao estabelecerem a estrutura do éter metílico do piperitol (10), isolado do Zanthoxylum acanthopodium, depararam com um problema inesperado ao verificarem que a fargesina, obtida da mesma planta, mas anteriormente isolada de flores de Magnolia fargesii por Kakisawa et al. /64/, era idêntica ao éter metílico do pluviatilol (11) /31/, pela comparação espectroscópica com 11 e com o éter metílico do xantoxilol (12) /1/.

101112

Essa constatação levou-os a reexaminarem os métodos usados na determinação das estruturas dessas lignanas.

Verificaram que era possível estabelecer com relativa facilidade, as estruturas de compostos nos quais os dois grupos arila apresentavam a mesma orientação, mesmo sendo diferentes como em 10, por uma combinação de métodos ópticos, espectrometria de massa e RMN- $^1\text{H}$  /75,78/. Na série epi, entretanto, observaram que era bem mais difícil diferenciar estruturas como as de 11 e 12, e dividiram a tentativa de resolver o problema em duas etapas. Primeiro era necessário discernir qual próton benzílico era axial e qual era equatorial e segundo, qual grupo arila estaria associado com qual próton benzílico, sendo necessária uma análise dos dados obtidos por RMN- $^1\text{H}$  para compostos das três séries de isômeros.

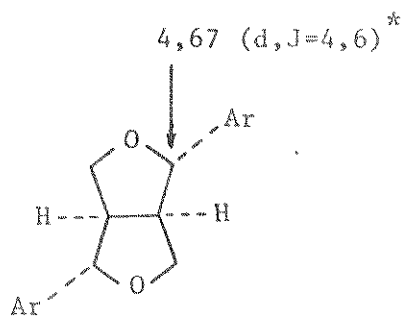
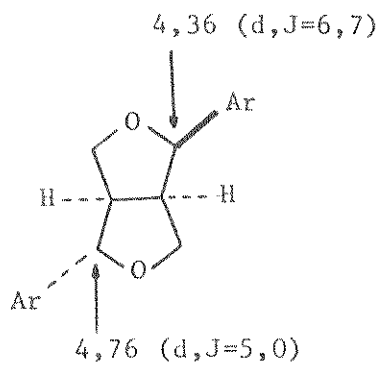
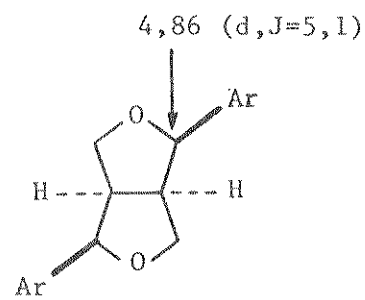
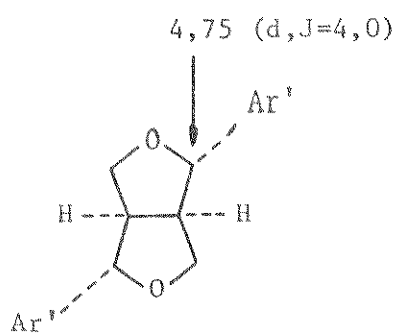
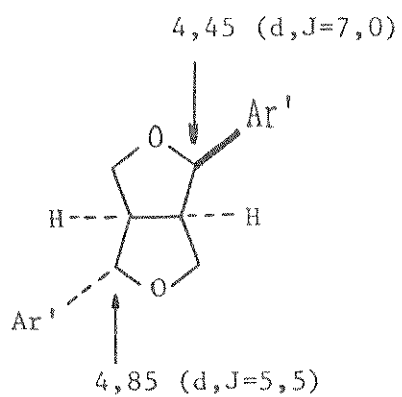
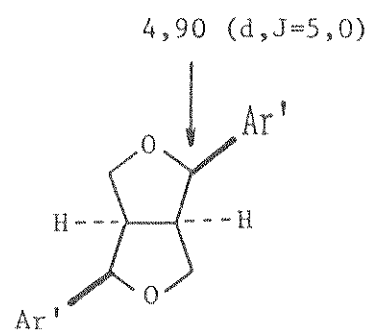
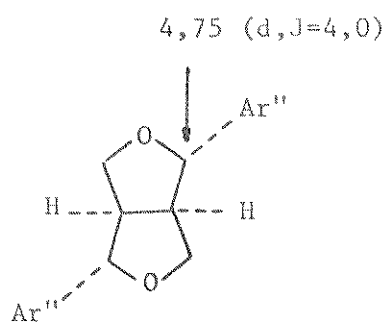
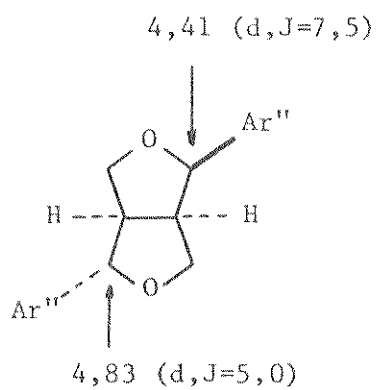
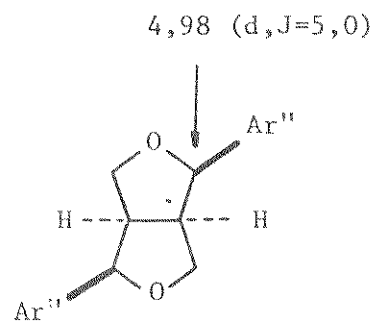
## II.1. RMN- $^1\text{H}$

### II.1.1. Prótons benzílicos axial e equatorial

A procura de uma solução para a primeira parte do problema exigiu uma análise das informações fornecidas por RMN- $^1\text{H}$  de compostos simetricamente substituídos.

A comparação dos dados obtidos para os três isômeros das séries da sesamina (13-15), investigada por Becker e Beroza /16/, da eudesmina (16-18), analisada por Atal, Dahr e Pelter/8/, e dos compostos trimetoxilados (19-21), estudada por Briggs, Cambie e Couch /23/, indicaram que os prótons benzílicos das séries diequatoriais e diaxiais estavam relacionados de uma maneira bem consistente, como pode-se observar nas assinalações dadas abaixo. É possível notar também que as constantes de acoplamento nessas séries apresentavam grande semelhança e não poderiam, portanto, serem usadas para a determinação inequívoca dos prótons benzílicos, sendo que, quando o foram, conduziram a erros, como veremos mais tarde.

Nas séries epi, porém, a simples comparação dos deslocamentos químicos não poderia ser utilizada para estabelecer a estereoquímica dos prótons benzílicos. Contudo, o sinal de um deles ocorria em região de frequência mais baixa que nas outras séries, o que é uma característica da série epi, a única na qual

131415161718192021

Ar: 3,4-metilenodioxifenila

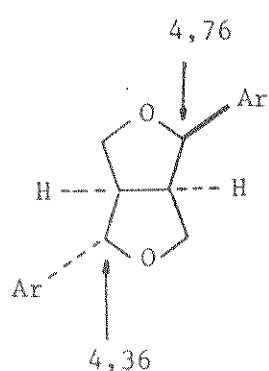
Ar': 3,4-dimetoxifenila

Ar'': 3,4,5-trimetoxifenila

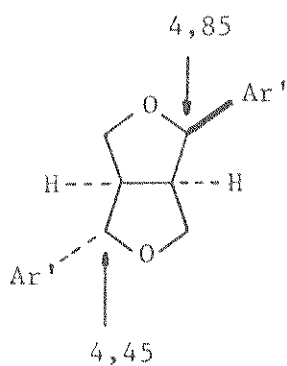
\*  $\delta$  em ppm, J em Hz

um dos prótons benzílicos pode sofrer os efeitos do grupo arila do anel tetraidrofurânico oposto, como é possível observar usando modelos. Esta já seria uma indicação clara de que nesta série o próton que absorvia na região de mais baixa frequência deveria ser o axial, permitindo estabelecer a estereoquímica dos substituintes dos carbonos 2 e 6.

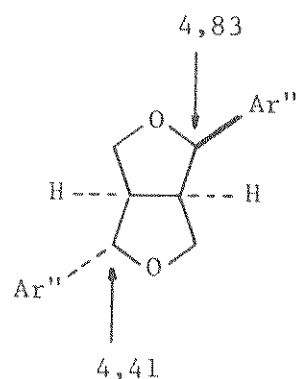
Retornando às assinalações anteriores nota-se, entretanto, que essa indicação não foi levada em consideração, inclusive por Pelter e colaboradores na análise da epieudesmina (17) /8/. Isto foi posteriormente corrigido pelos autores, os quais propuseram a inversão das assinalações feitas para os prótons benzílicos daqueles e de outros compostos da série epi, com base nas observações acima /79/.



14



17



20

Outra indicação sugerida por Pelter e colaboradores foi também baseada na análise de modelos de compostos da série epi, na qual um grupo arila axial em C-2 estaria muito próximo do próton axial de C-8, que sofreria proteção, apresentando absorção em região de mais baixa frequência. Isto foi observado na análise dos espectros de 16-18 (série de eudesmina) /75,78/, cujos deslocamentos químicos (em ppm) dos prótons metilênicos estão indicados a seguir.

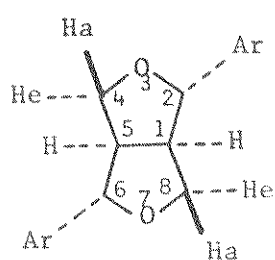
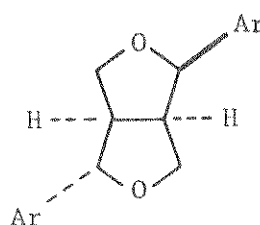
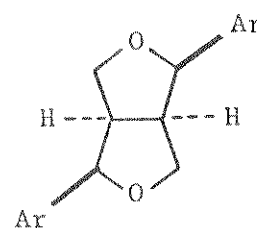
161718

Tabela 1

Deslocamentos químicos de RMN-<sup>1</sup>H da eudesmina (16), epieudesmina (17) e diaeudesmina (18) /8,75/

| <u>16</u>      | <u>17</u>      | <u>18</u>        |
|----------------|----------------|------------------|
| H-8e } 4,4-4,2 | H-8e 4,4-4,1   | H-8e } 4,0-3,65  |
| H-4e }         | H-4e } 3,9-3,7 | H-4e }           |
| H-8a } 4,0-3,8 | H-8a }         | H-8a } 3,65-3,30 |
| H-4a }         | H-4a 3,45-3,25 | H-4a }           |

Solvente: CDCl<sub>3</sub>. Valores em ppm relativos ao TMS.

Observa-se que a eudesmina (16) e a diaeudesmina (18) apresentam faixas de absorção distintas para os prótons axiais e equatoriais de C-4 e C-8, principalmente 16, mas 18 não mostra sinais abaixo de 4,0 ppm. Já na epieudesmina (17) o próton axial de C-8 e o equatorial de C-4 absorvem na mesma região, enquanto que os outros dois prótons mostram sinais em região análoga à de 16 para o próton equatorial de C-8, e à de 18 para o axial de C-4.

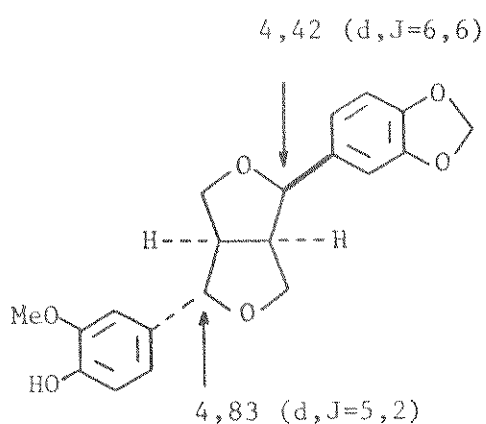
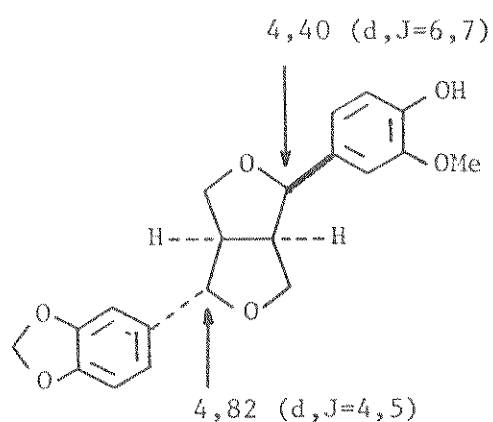
Portanto, foi possível associar a orientação do próton metilênico axial de C-8 em 17, com a equatorial do próton benzílico de C-2, já que a orientação do grupo arila de C-2, que af-

ta o próton metilênico de C-8, deve ser também axial, complementando as indicações anteriores no sentido de estabelecer a estereoquímica dos hidrogênios benzílicos /78/.

### II.1.2. Grupo arila relacionado com próton benzílico axial ou equatorial

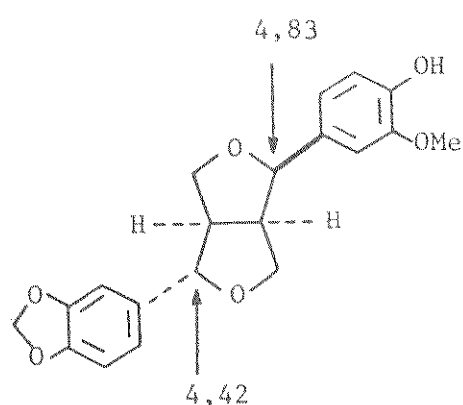
Na solução da segunda parte do problema surgiu uma dificuldade adicional. Como frizamos anteriormente, a diferença entre as constantes de acoplamento nas séries diaxiais e diequatoriais era muito pequena para permitir uma distinção entre os prótons benzílicos. Entretanto, assinalações foram feitas desses hidrogênios em vários compostos da série epi, utilizando exatamente esse tipo de informação, com tentativas paralelas de associá-los com o respectivo anel arila.

Corrie et al. /31/, por exemplo, associaram o próton benzílico do pluviatilol (22), assinalado em 4,83 ppm ( $J=5,2$  Hz), com o grupo guaiacila, pelas mudanças observadas no espectro de RMN- $^1\text{H}$ , ocasionadas pela formação de um ânion fenolato, enquanto que o próton em 4,42 ppm ( $J=6,6$  Hz) foi relacionado com o grupo piperonila. As orientações, porém, foram decididas com base nas constantes de acoplamento.

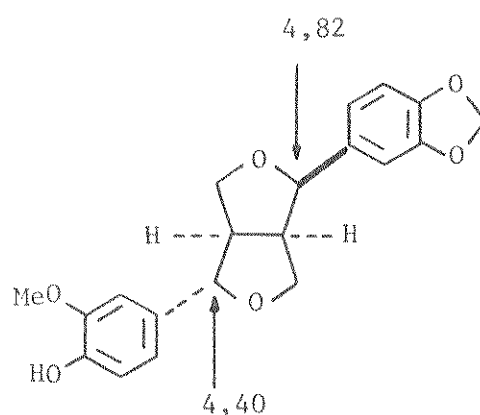
2223

Abe e colaboradores /1/ observando que a acetilação deslocava a absorção de um dos prótons benzílicos do xantoxilol (23) de 4,40 ppm ( $J=6,7$  Hz) para 4,47 ppm, associaram-no com o grupo guaiacila e utilizaram a constante de acoplamento para sugerir a orientação desse próton como equatorial. Consequentemente, o outro hidrogênio benzílico (4,82 ppm,  $J=4,5$  Hz) foi relacionado com o anel piperonila e sua estereoquímica foi proposta como sendo axial.

As duas maneiras de associar um dos prótons benzílicos ao anel aromático no qual ocorre um grupo fenólico livre, como em 22 e 23, foram verificadas em vários compostos e mostraram-se confiáveis. Entretanto, considerando que a estereoquímica do próton que absorvia na região de mais baixa frequência devia ser axial, Pelter et al. /78/ sugeriram que o pluviatilol (22) e o xantoxilol (23) deviam ser formulados como 24 e 25, invertendo as assinalações e corrigindo as estruturas antes propostas, que tinham sido baseadas na identificação incorreta dos prótons benzílicos.



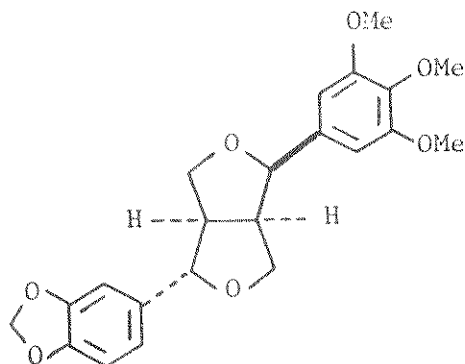
24



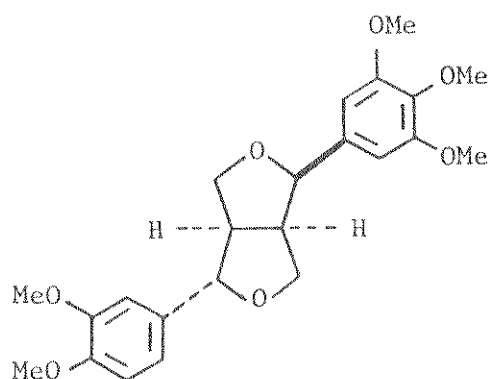
25

Utilizando como reagente de deslocamento  $\text{Eu}(\text{dmp})_3$ , Nishino e Mitsui /72/ sugeriram uma solução mais geral para o problema enfocado, analisando os efeitos ocasionados na epiaschantina (26) e epimagnolina (27), supondo que o próton benzílico que sofresse maior deslocamento deveria estar associado ao anel

aromático que apresentasse maiores mudanças nos prótons aromáticos e nos substituintes desse anel.



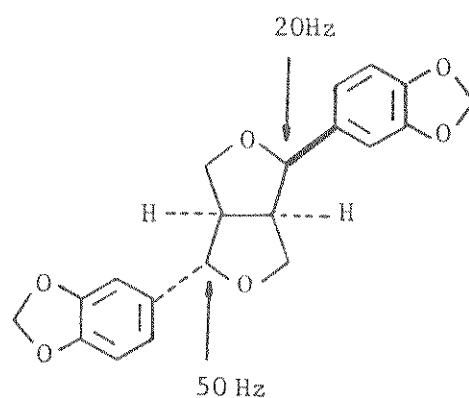
26



27

Contudo, Pelter et al. ao testarem esse método na episessamina (14), usando  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ , verificaram que, apesar dos grupos serem iguais, o próton axial sofria uma desproteção de 50 Hz e o equatorial de aproximadamente 20 Hz. O deslocamento esperado para os dois prótons deveria ser o mesmo, já que os grupos arila eram iguais, de acordo com os resultados acima.

Ao que parece, foi desprezada por Nishino e Mitsui a possibilidade do reagente lantanídico complexar com o oxigênio do anel tetraidrofurânico vizinho às posições benzílicas, e que a estereoquímica diferente dos hidrogênios pudesse ocasionar deslocamentos diferentes. Na realidade, alguns testes em compostos da série epi, com grupos arila diferentes, indicaram que os deslocamentos obtidos para os prótons benzílicos deviam depender não só de fatores estereoquímicos mas também da natureza dos grupos arila vizinhos àquelas



14

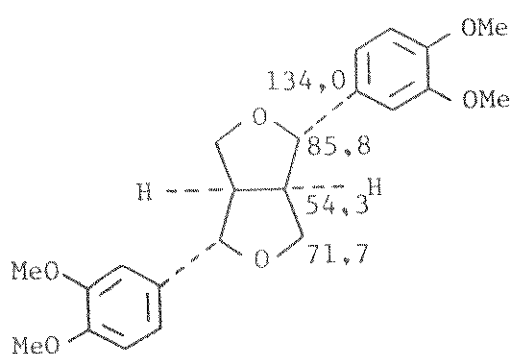
posições /75,78/.

Em suma, uma solução geral para o problema estereoquímico focalizado nos itens 1 e 2 não pareceu viável pelo uso somente de RMN- $^1\text{H}$ , apesar deste método espectroscópico ter levado à revisão de algumas estruturas de lignanas 2,6-diaril-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octânicas e ter sido aplicado em vários compostos desta classe, diferentes dos mencionados /75/.

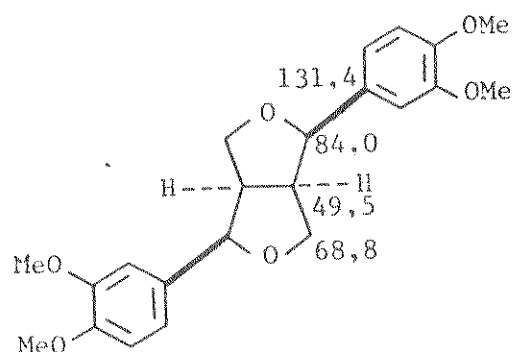
## II.2. RMN- $^{13}\text{C}$

A análise dos espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  de vários dos compostos citados, e de outros relacionados, e a comparação cuidadosa de seus deslocamentos químicos, permitiram a Pelter e colaboradores /77,78/ visualizarem um meio de resolver o problema acima citado.

A comparação das assinalações feitas para a série da eudesmina (16, 17 e 18), dadas a seguir, mostrou claramente as diferenças entre os deslocamentos químicos dos carbonos das posições correspondentes nos compostos 16 e 18, devidas à estereoquímica diferente. Na eudesmina (16) onde o anel aromático é equatorial, os carbonos 1 e 1' apresentaram deslocamento químico em 134,0 ppm, enquanto que na diaeudesmina (18), com grupo arila axial, o sinal dos carbonos comparáveis ocorreu em 131,4 ppm.



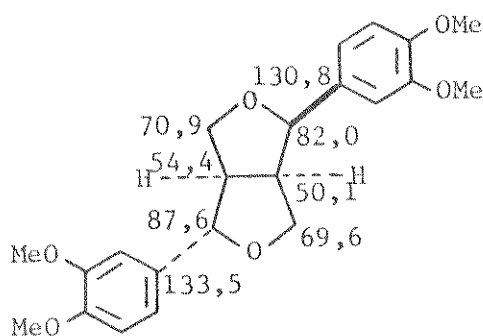
16



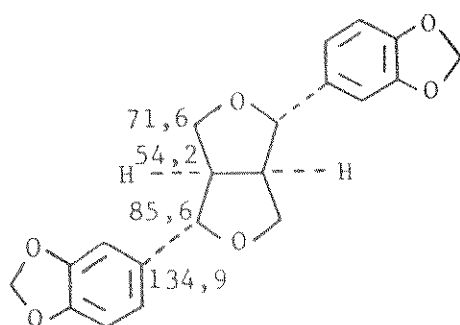
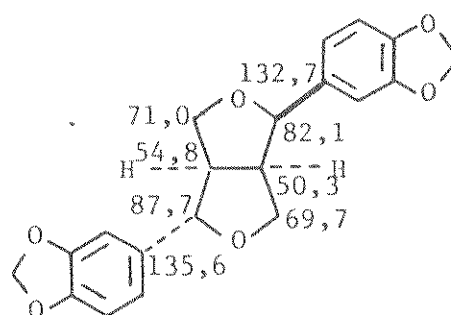
18

Os carbonos alifáticos também mostraram-se sensíveis a estereoquímica. Em 16 os carbonos benzílicos (2 e 6), C-1 e C-5, e os carbonos metilênicos (C-4 e C-8) apresentaram absorções em 85,8, 54,3 e 71,7 ppm, respectivamente, enquanto que em 18 os sinais dos carbonos correspondentes ocorreram em 84,0, 45,9 e 68,8 ppm.

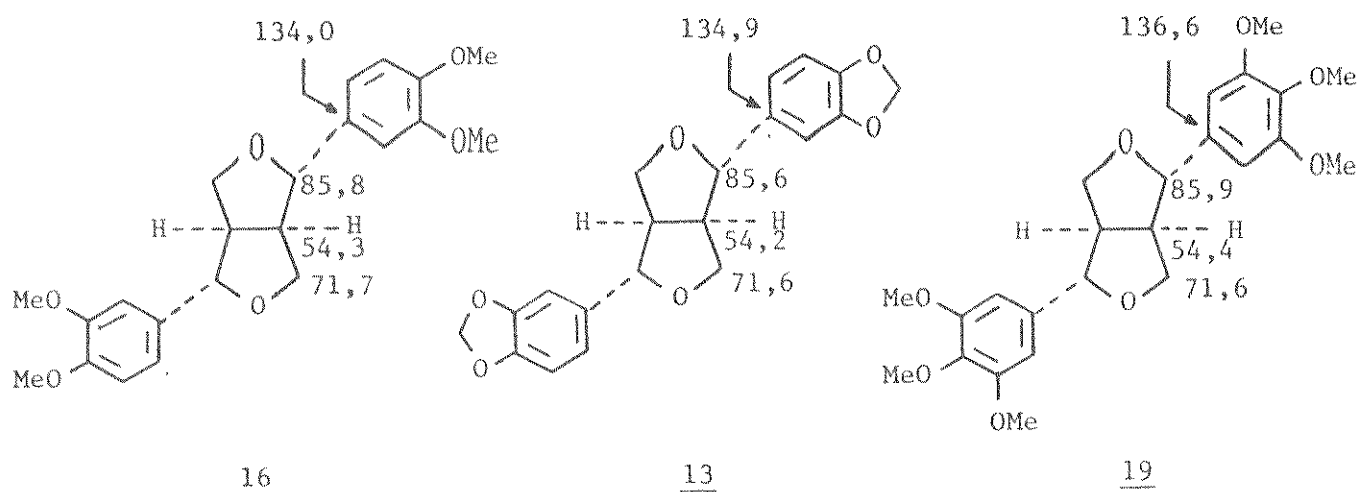
Assim, com base nas assinalações de 16 e 18 foi possível fazer as assinalações dos carbonos da epieudesmina (17) e distinguir claramente, pelos deslocamentos químicos apresentados, as posições afetadas pela estereoquímica diferente dos dois grupos arila. O carbono 1', por exemplo, foi correlacionado imediatamente ao grupo veratrilal axial e o 1" ao equatorial, pois seus sinais ocorreram em 130,8 e 133,5 ppm, respectivamente.

17

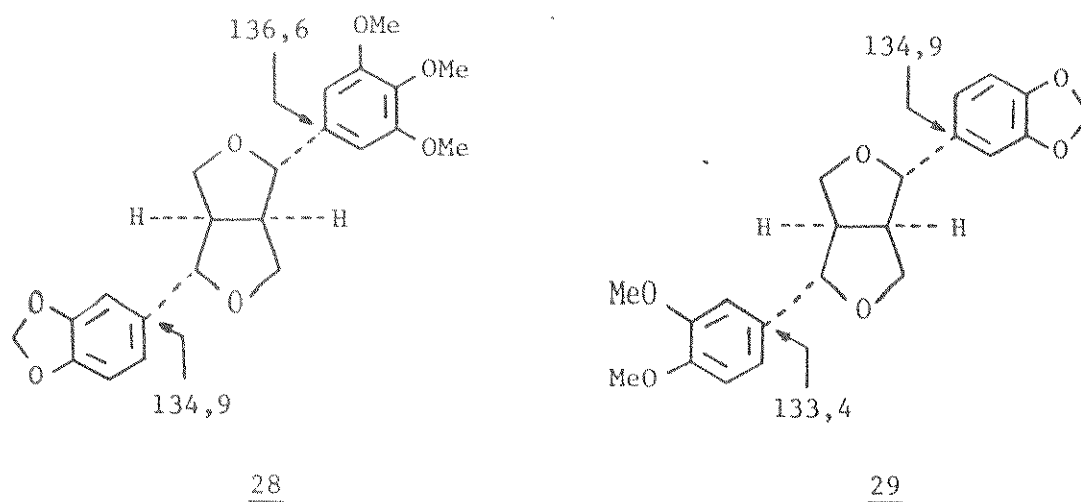
Considerações análogas permitiram a assinalação dos carbonos da sesamina (13) e episesamina (14).

1314

Nos compostos da série "normal", onde os substituintes arila são equatoriais, como na eudesmina (16), sesamina (13) e iangambina (19), foi observado que os carbonos 1' (ou 1'') apresentavam deslocamentos químicos distintos, conforme os substituintes dos grupos arila. Os sinais daqueles carbonos para 16, 13 e 19, em 134,0, 134,9 e 136,6 ppm, sugeriram que seria possível distinguir quando ocorressem grupos veratril, piperonila ou 3,4,5-trimetoxifenila, nessa série de compostos.



As indicações supra, aliadas às de 17, permitiram assinalar com facilidade os carbonos 1' e 1'' da aschantina (28) e do éter metílico do piperitol (29), nos quais os grupos arila são diferentes.



Adicionalmente, é possível notar, pelas assinalações anteriores, que os deslocamentos químicos dos carbonos alifáticos (1/5, 4/8 e 2/6) não são sensíveis às mudanças nos grupos arila, tanto que na aschantina e no éter metílico do piperitol são praticamente indistinguíveis (tabela 2). São sim, como vimos na epieudesmina (17) e na episesamina (14), afetados pela orientação daqueles grupos. Essa indicação poderia reforçar a dos carbonos 1 e 1" na determinação da estereoquímica de compostos dessa classe de lignanas.

Tabela 2

Deslocamentos químicos de RMN- $^{13}\text{C}$  dos carbonos alifáticos da aschantina (28) e do éter metílico do piperitol (29) /75,78/

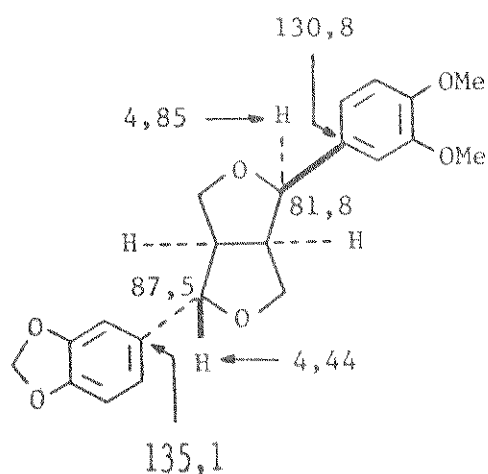
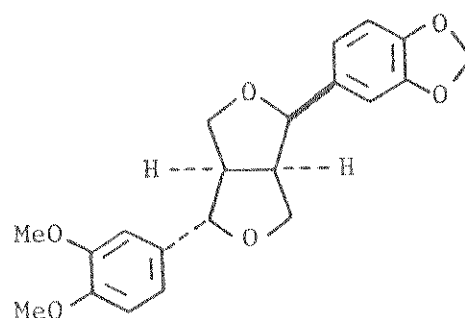
| Carbono   | aschantina  | MeO-piperitol |
|-----------|-------------|---------------|
| C-1 , C-5 | 54,3 ; 54,4 | 54,1 ; 54,3   |
| C-4 , C-8 | 71,7 ; 71,9 | 71,6          |
| C-2 , C-6 | 85,7 ; 85,9 | 85,6 ; 85,7   |

Solvente  $\text{CDCl}_3$ . Valores relativos ao TMS.

Um composto onde se apresentou a possibilidade de testar a aplicação dessas informações foi o éter metílico do pluviatilol, pertencente a série epi e com grupos arila diferentes.

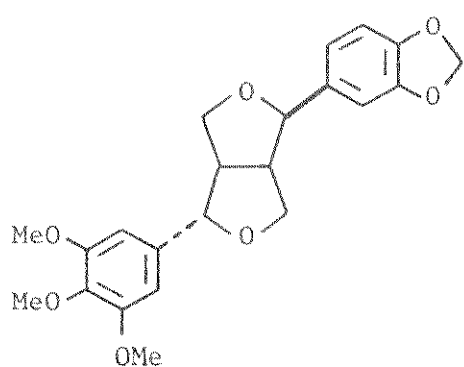
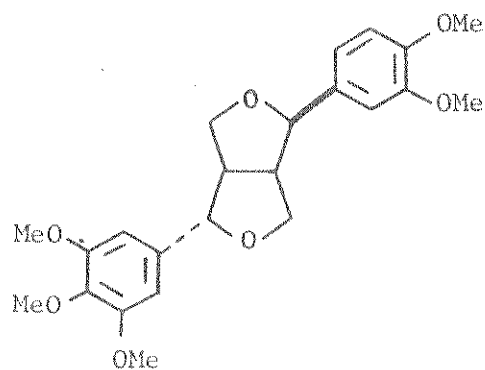
O composto em questão apresentou deslocamento químico para C-1' (130,8 ppm) idêntico ao do grupo veratrilaxial da epieudesmina (17), e para C-1" (135,1 ppm) similar ao de um grupo piperonila equatorial como na sesamina (13), pois o axial na episesamina (14) foi assinalado em 132,7 ppm. Os sinais dos carbonos benzílicos C-2 (87,5 ppm) e C-6 (81,8 ppm) e as irradiações nas frequências de absorção de seus prótons (4,44 e 4,85 ppm, respectivamente, de acordo com as correlações anteriores para os sinais desses prótons e a orientação dos grupos arila adjacentes), confirmaram as assinalações acima feitas por Pelter

et al. /75, 78/ e a estrutura do éter metílico do pluviatilol como 12 e não 11.

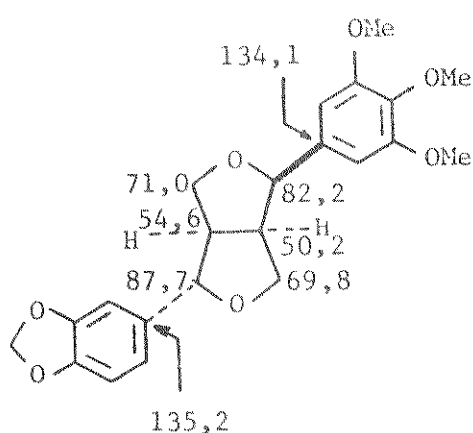
1211

Consequentemente, o pluviatilol devia ser mesmo formulado como 24 (p.13) e a estrutura do xantoxilol (25) poderia ser facilmente confirmada pela obtenção de seu éter metílico (11).

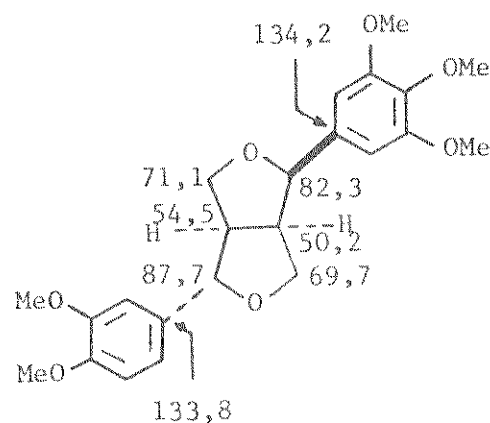
A utilização dessas e das indicações anteriores e a análise dos espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  da epiaschantina e da epimagnolina, cujas estruturas inicialmente propostas foram 26 e 27 levaram Pelter e colaboradores a propor a revisão dessas estruturas /77/.

2627

Os deslocamentos químicos dos carbonos 1' e 1'' mostraram que os grupos 3,4,5-trimetoxifenila deviam apresentar a mesma orientação nos dois compostos, mas não podia ser a equatorial porque seu sinal característico devia aparecer em cerca de 136,6 ppm, como na iangambina (19) e aschantina (28). Por outro lado, o carbono 1' do grupo veratrila da epimagnolina mostrou sinal em 133,8 ppm devendo ser equatorial e não axial, pois na epieudesmina (17, p. 10) os sinais correspondentes a essas orientações ocorreram em 133,5 e 130,8 ppm, respectivamente. Consistentemente, o grupo piperonila da epiaschantina mostrou sinal em região característica de orientação equatorial (135,2 ppm), de acordo com 13 e 14, por exemplo. Portanto, as estruturas da epimagnolina e da epiaschantina, como confirmaram os deslocamentos químicos dos carbonos alifáticos, deviam ser inequivocamente 30 e 31 e não 26 e 27.



30

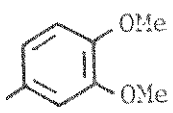
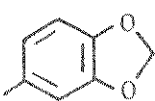
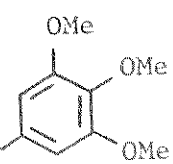


31

Os resultados da análise das várias lignanas investigadas, com diferentes substituição e orientação nos grupos arila, estão dispostas na tabela 3. Os deslocamentos químicos dos carbonos 1' (ou 1'') dos grupos veratrila equatoriais, por exemplo, variavam de 133,4 a 134,0 ppm, enquanto que os dos axiais iam de 130,8 a 131,4 ppm em 16, 17 e 18. Nos grupos piperonila equatoriais os sinais daqueles carbonos ocorriam na região de 134,9 a 135,6 ppm, e nos axiais em torno de 132,7 ppm, em 13, 14 e 28.

Tabela 3

Deslocamentos químicos de RMN- $^{13}\text{C}$  característicos dos carbonos 1' e 1'' de lignanas 2,6-diaril-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octânicas

| Substituente                                                                        | equatorial                                           | axial                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|    | 133,4 - 134,0<br>( <u>29</u> )      ( <u>16</u> )    | 130,8 - 131,4<br>( <u>17</u> )      ( <u>18</u> ) |
|   | 134,9 - 135,6<br>( <u>13,28</u> )      ( <u>14</u> ) | 132,7<br>( <u>14</u> )                            |
|  | 136,6<br>( <u>19,28</u> )                            | 134,1<br>( <u>31</u> )                            |

Solvente  $\text{CDCl}_3$ . Valores em ppm relativos ao TMS.

|                            |                                          |
|----------------------------|------------------------------------------|
| ( <u>13</u> ) sesamina     | ( <u>19</u> ) iangambina                 |
| ( <u>14</u> ) episesamina  | ( <u>28</u> ) aschantina                 |
| ( <u>16</u> ) eudesmina    | ( <u>29</u> ) éter metílico do piperitol |
| ( <u>17</u> ) epieudesmina | ( <u>31</u> ) epiaschantina              |
| ( <u>18</u> ) diaeudesmina |                                          |

Já os sinais dos carbonos 1' (ou 1'') dos grupos 3,4,5-trimetoxifenila equatoriais apareciam em aproximadamente 136,6 ppm, na iangambina (19) e aschantina (28), e os dos axiais em 134,1 ppm, na epiaschantina (31).

Observa-se que, para uma mesma orientação, pelas características dos substituintes, o carbono 1' (ou 1'') apresenta uma desproteção crescente quando um grupo veratrila é mudado para piperonila ou 3,4,5-trimetoxifenila. Porém, para um mesmo grupo arila, a orientação axial sempre apresenta o carbono 1' (ou 1'') protegido em relação à equatorial. Os deslocamentos químicos dos carbonos 1' e 1'', como já foi enfatizado anteriormente, são sensíveis à estereoquímica dos grupos arila e às mudanças nos seus substituintes, enquanto que os deslocamentos químicos dos carbonos alifáticos são afetados apenas pela orientação dos anéis aromáticos.

Assim, a espectroscopia de RMN- $^{13}\text{C}$  forneceu um método geral para proposições estruturais para as lignanas 2,6-diaril-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octânicas que, mesmo na ausência de outras informações, parece poder ser utilizado de maneira confiável.

Entretanto, ao assinalarmos os deslocamentos químicos (Tabela 4, E-1, p. 148) da diaiangambina (32) /84/ atribuímos a C-1' o sinal em 134,4 ppm, muito próximo dos valores encontrados para 30 e 31, e a C-4' a absorção em 136,9 ppm, devido à sua pequena intensidade, com base em investigações anteriores para anéis 3,4,5-trimetoxilados /67,105/ e comparação com os resultados obtidos para a podofilotoxina e derivados (Cap. VI).

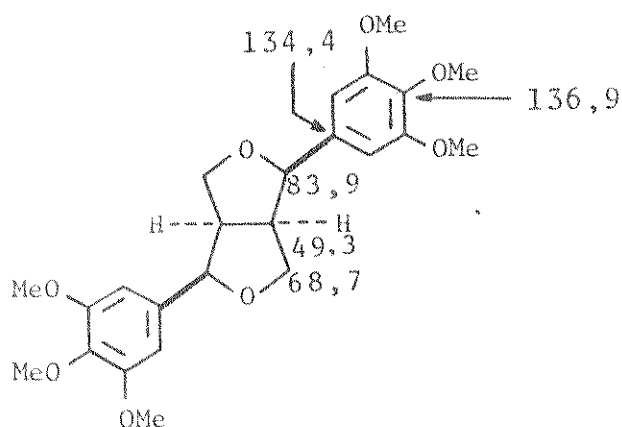


Tabela 4

Deslocamentos químicos de RMN- $^{13}\text{C}$  de lignanas 2,6-diaril-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octânicas

| Carbono            | <u>16<sup>a</sup></u> | <u>17<sup>a</sup></u> | <u>18<sup>a</sup></u> | <u>13<sup>a</sup></u> | <u>14<sup>a</sup></u> | <u>29<sup>a</sup></u> | <u>12<sup>a</sup></u> | <u>28<sup>a</sup></u> | <u>19<sup>a</sup></u> | <u>30<sup>b</sup></u> | <u>31<sup>b</sup></u> | <u>32</u> |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| 1                  | 54,3                  | 54,4                  | 49,5                  | 54,2                  | 54,8                  | 54,1                  | 54,5                  | 54,3                  | 54,4                  | 50,2                  | 50,2                  | 49,3      |
| 5                  | 54,3                  | 50,1                  | 49,5                  | 54,2                  | 50,3                  | 54,3                  | 50,0                  | 54,4                  | 54,4                  | 54,5                  | 54,6                  | 49,3      |
| 4                  | 71,7                  | 70,9                  | 68,8                  | 71,6                  | 71,0                  | 71,6                  | 70,8                  | 71,7                  | 72,0                  | 71,1                  | 71,1                  | 68,7      |
| 8                  | 71,7                  | 69,6                  | 68,8                  | 71,6                  | 69,7                  | 71,6                  | 69,6                  | 71,9                  | 72,0                  | 69,7                  | 69,8                  | 68,7      |
| 2                  | 85,8                  | 87,5                  | 84,0                  | 85,6                  | 87,7                  | 85,6                  | 87,5                  | 85,7                  | 85,9                  | 82,3                  | 82,2                  | 83,9      |
| 6                  | 85,8                  | 82,0                  | 84,0                  | 85,6                  | 82,1                  | 85,7                  | 81,8                  | 85,9                  | 85,9                  | 87,7                  | 87,7                  | 83,9      |
| 1'                 | 134,0                 | 133,5                 | 131,4                 | 134,9                 | 135,6                 | 134,9                 | 135,1                 | 134,9                 | 136,6                 | 134,1                 | 134,1                 | 134,4     |
| 1"                 | 134,0                 | 130,8                 | 131,4                 | 134,9                 | 132,7                 | 133,4                 | 130,9                 | 136,7                 | 136,6                 | 133,8                 | 135,2                 | 134,4     |
| 2'                 | 109,7                 | 108,9                 | 109,6                 | 106,3                 | 106,6                 | 106,3                 | 106,3                 | 102,8                 | 102,8                 | 102,8                 | 102,8                 | 103,6     |
| 2"                 | 109,7                 | 109,0                 | 109,6                 | 106,3                 | 106,7                 | 108,0                 | 107,9                 | 137,4                 | 102,8                 | 109,3 <sup>c</sup>    | 106,6 <sup>c</sup>    | 103,6     |
| 3'                 | 148,9                 | 147,8                 | 147,0                 | 146,9                 | 146,8                 | 146,9                 | 146,9                 | 147,0                 | 153,3                 | 153,3                 | 153,3                 | 152,9     |
| 3"                 | 148,9                 | 148,5                 | 147,0                 | 146,9                 | 147,4                 | 147,8                 | 147,7                 | 147,9                 | 148,8 <sup>d</sup>    | 147,3 <sup>d</sup>    | 147,3 <sup>d</sup>    | 152,9     |
| 4'                 | 149,5                 | 148,7                 | 148,7                 | 147,7                 | 147,9                 | 148,4                 | 147,8                 | 153,3                 | 137,5                 | 137,1                 | 137,1                 | 136,9     |
| 4"                 | 149,5                 | 149,1                 | 148,7                 | 147,7                 | 148,2                 | 149,0                 | 148,7                 | 102,8                 | 149,4 <sup>d</sup>    | 148,0                 | 148,0                 | 136,9     |
| 5'                 | 111,5                 | 110,9                 | 110,9                 | 108,0                 | 108,3                 | 109,1                 | 108,9                 | 106,4                 | 153,3                 | 153,3                 | 153,3                 | 152,9     |
| 5"                 | 111,5                 | 110,9                 | 110,9                 | 108,0                 | 108,3                 | 110,9                 | 111,0                 | 108,1                 | 111,2 <sup>c</sup>    | 108,2 <sup>c</sup>    | 108,2 <sup>c</sup>    | 152,9     |
| 6'                 | 118,4                 | 117,6                 | 118,4                 | 119,1                 | 118,9                 | 118,0                 | 117,6                 | 119,2                 | 102,8                 | 102,8                 | 102,8                 | 103,6     |
| 6"                 | 118,4                 | 118,3                 | 118,4                 | 119,1                 | 119,7                 | 119,2                 | 119,3                 | 56,2                  | 118,5                 | 119,6                 | 119,6                 | 103,6     |
| OMe                | 55,6                  | 55,9                  | 55,8                  |                       |                       | 55,8                  | 55,8                  | 60,8                  | 56,2                  | 56,2                  | 56,2                  | 55,9      |
| OCH <sub>2</sub> O | 55,9                  |                       |                       | 100,9                 | 101,1                 | 100,9                 | 100,9                 | 101,0                 | 60,8                  | 60,8                  | 60,9                  | 60,7      |

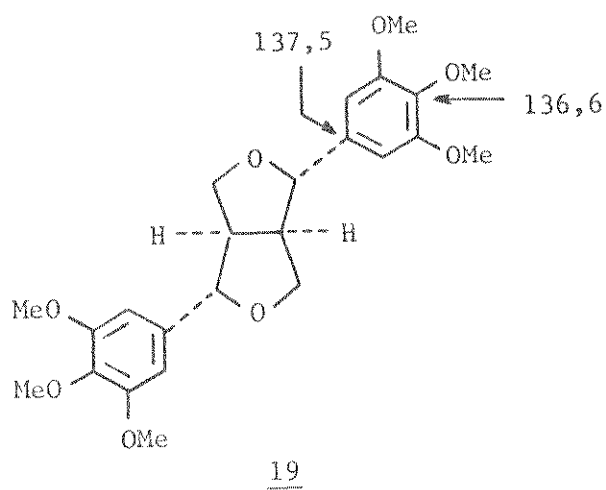
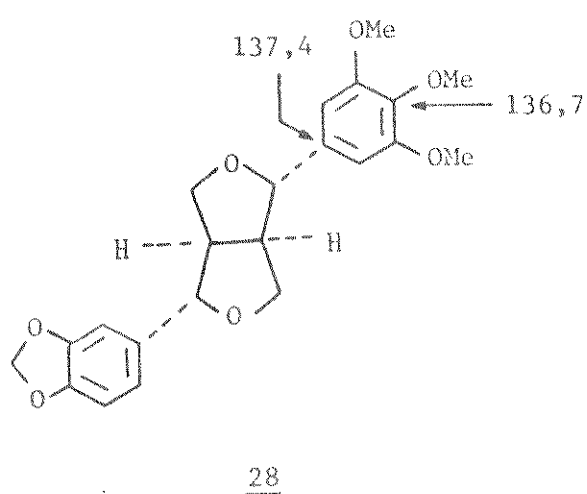
a) Ref. 75 e 78.

b) Ref. 77.

c) Sinais de uma mesma coluna que podem ser permutados.

d) Idem.

Parece-nos razoável, portanto, sugerir a inversão das assinalações dos carbonos 1' e 4' da iangambina (19) e da aschantina (28), ficando a faixa para o sinal de C-1' nos grupos 3,4,5-trimetoxifenila equatoriais em torno de 137,5 ppm.



## CAPÍTULO III

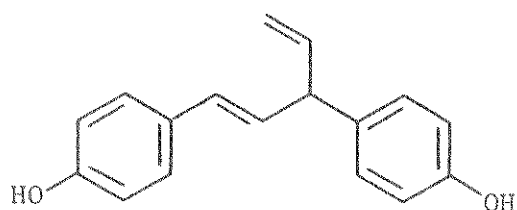
### LIGNANAS DA ARAUCARIA ANGUSTIFOLIA: ISOLAMENTO E ANÁLISE DE RMN- $^{13}\text{C}$

#### III.1. INTRODUÇÃO

A Araucaria angustifolia é uma árvore largamente difundida no sul do Brasil, em particular no estado do Paraná, mas sua exploração desorganizada tem ocasionado nos últimos anos perdas sérias e irreversíveis nas suas florestas naturais. O "pinheiro do Paraná" apresenta uma altura que varia de 25 a 36 metros em árvores maduras, possui tronco reto e sua madeira tem as mais variadas aplicações. Sua classificação e descrição já foram mencionadas em nossa tese anterior /38/, baseadas em publicações de Joly /62/ e Rizzini /83/.

A casca, de aspecto esponjoso, possui uma espessura que varia de 2 a 15 cm de acordo com a idade da árvore e seu extrato benzênico apresentou como constituintes principais, além de compostos de cadeia longa, ácidos diterpênicos /27,38/, de maneira análoga às outras espécies dos dois gêneros da família Araucariaceae.

Quando as árvores são tombadas, sua copa é desprezada e, após o apodrecimento dos galhos, resta um material extremamente duro denominado nã de pinho. A resina deste material é utilizada em tintas e laminados plásticos e substitui parcialmente certas resinas fenólicas. Anderegg e Rowe /4/ isolaram do extrato etanólico dos nós de pinho: pinoresinol (1,  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ), seus éteres dimetílico (1,  $R_1 = R_2 = \text{Me}$ ) e monometílico (1,  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ ), hinoquiresinol (33), secoisolariciresinol e isolariciresinol (2 e 3, respectivamente,  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$ ).

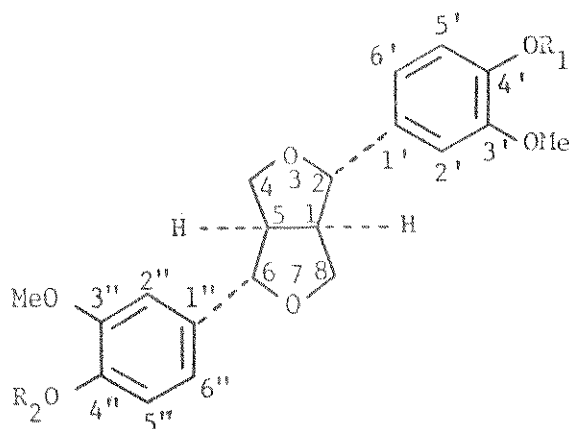


33

O extrato benzênico dos nós da *Araucaria angustifolia* mostrou proteção total contra a penetração de cercárias de *S. mansoni* de maneira similar ao extrato benzênico da casca /38/. O fracionamento que fizemos do extrato benzênico dos nós, em coluna de sílica gel, eluída com solventes em ordem crescente de polaridade, seguido de purificações adicionais, forneceu nove lignanas, denominadas de AA-1 a AA-9, na ordem em que foram isoladas (Parte Experimental I, p. 123), quatro das quais não haviam sido obtidas por Anderegg e Rowe /4/.

A caracterização dos compostos isolados será dada a seguir, por grupos de substâncias de mesmo esqueleto carbônico, e será feita paralelamente sua análise e de seus derivados por RMN- $^{13}\text{C}$ .

### III.2. PINORESINOL E DERIVADOS



1a:  $R_1 = R_2 = \text{H}$

1b:  $R_1 = R_2 = -\text{COMe}$

1c:  $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{Me}$

1d:  $R_1 = -\text{COMe}; R_2 = \text{Me}$

1e:  $R_1 = R_2 = \text{Me}$

### III.2.1. Éter dimetílico do pinoresinol (le): AA-1

O primeiro composto obtido, AA-1, apresentou ponto de fusão, rotação óptica e espectro de RMN-<sup>1</sup>H (E-2, p.149) idênticos aos de uma amostra autêntica do éter dimetílico do pinoresinol (le) /4,34/.

### III.2.2. Pinoresinol (la): AA-2

O composto seguinte isolado, AA-2, forneceu dados que indicaram tratar-se do pinoresinol (la). A acetilação de AA-2, fornecendo um derivado diacetilado, lb (espectro de RMN-<sup>1</sup>H E-2, p. 149), e a metilação com diazometano, originando um composto idêntico a le, confirmaram a identificação do pinoresinol /4,34/.

### III.2.3. Éter monometílico do pinoresinol (lc): AA-6

Uma terceira substância, denominada AA-6, viscosa, de características espectroscópicas similares a la e le, foi obtida por cromatografia em coluna de sílica gel H, eluída com clorofórmio-metanol 1%, de frações que apresentavam mistura dos três compostos (Parte Experimental I, p. 123). O espectro de RMN-<sup>1</sup>H do derivado acetilado ld (E-2, p. 149), que indicou a existência de um único grupo acetato, e a metilação com diazometano, que forneceu novamente le, permitiram caracterizar AA-6 como o éter monometílico do pinoresinol (lc) /4/.

Efeitos de acetilação foram observados nos sinais de RMN-<sup>1</sup>H dos prótons benzílicos adjacentes às unidades guaiacila de lignanas 2,6-diaril-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octânicas (Cap. II), como xantoxilol (25) /1/. Isto levou-nos a comparar os deslocamentos químicos de RMN-<sup>13</sup>C dos carbonos benzílicos do pinoresinol (la), seu éter monometílico (lc) e seus derivados lb e ld, esperando detectar mudanças que pudessem ser utilizadas na elucidação de estruturas de outros membros deste grupo de produtos naturais, complementando estudos anteriores /77,78/ (Cap. II).

Os deslocamentos químicos de RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) dos compostos 1a-1d (E-3 a E-6, pp. 150-151), dispostos na tabela 5, foram assinalados com auxílio dos resultados prévios mencionados, análise de acoplamentos à longa distância  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  dos espectros de DA, e desacoplamentos específicos de prótons por irradiação nas suas frequências de absorção.

A comparação desses dados permitiu verificar que a acetilação da hidroxila fenólica produziu os efeitos conhecidos de desproteção dos carbonos das posições orto e para, e proteção do carbono ligado diretamente ao grupo acetato (ipso)/76/, enquanto que os benzílicos mantiveram-se praticamente inalterados, como se pode observar nas assinalações mostradas a seguir.

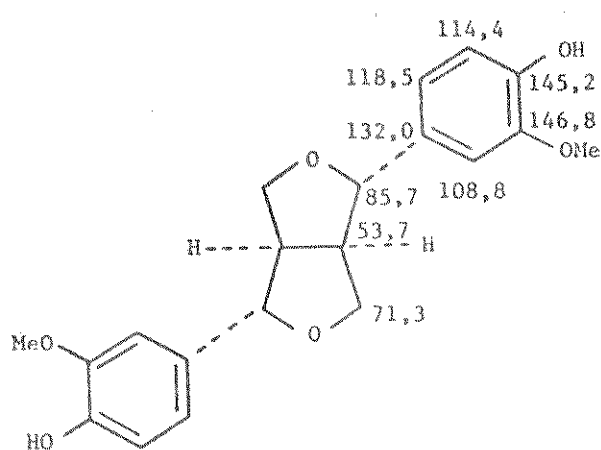
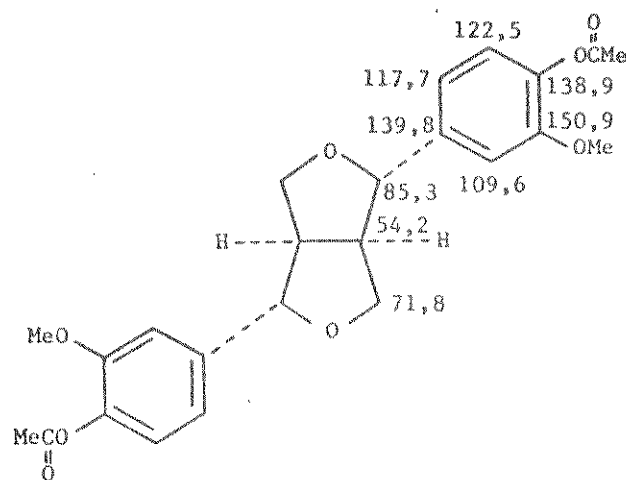
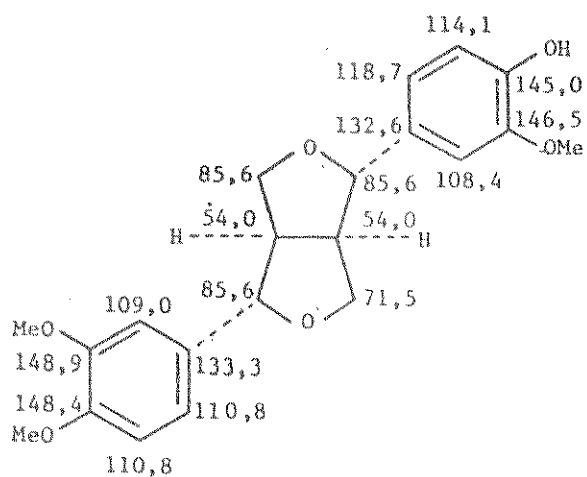
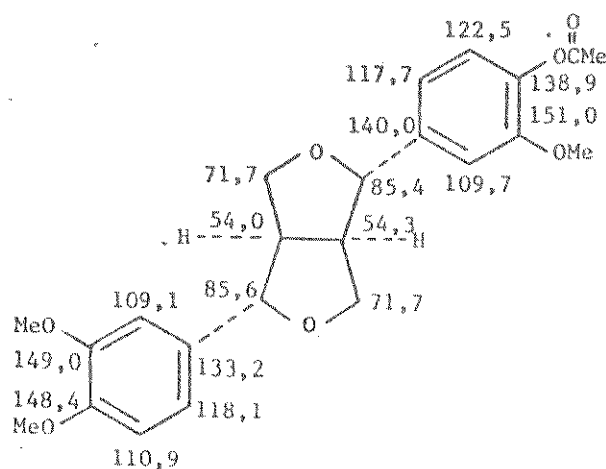
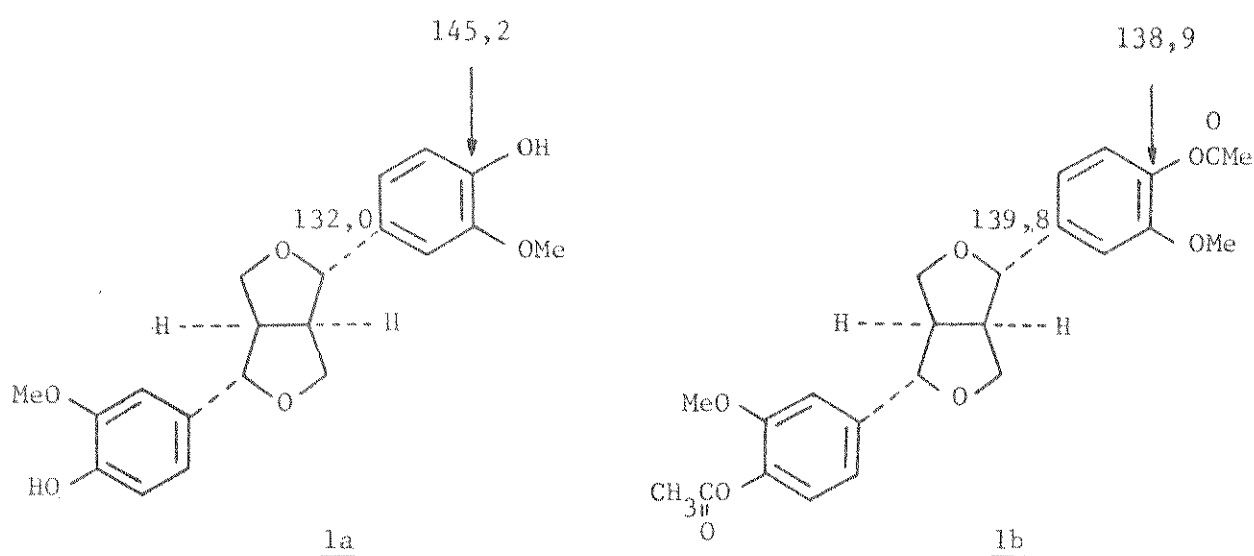
1a1b1c1d

Tabela 5  
Deslocamentos químicos de RMN-<sup>13</sup>C do pinoresinol e derivados

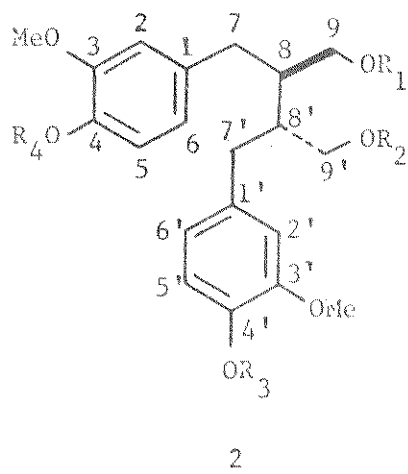
| Carbono <sup>a</sup> | <u>1a</u> | <u>1b</u> | <u>1c</u> | <u>1d</u> | <u>1e<sup>a</sup></u> |
|----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------------|
| 1'                   | 132,0     | 139,8     | 132,6     | 140,0     | 134,0                 |
| 2'                   | 108,8     | 109,6     | 108,4     | 109,7     | 109,6                 |
| 3'                   | 146,8     | 150,9     | 146,5     | 151,0     | 148,9                 |
| 4'                   | 145,2     | 138,9     | 145,0     | 138,9     | 149,5                 |
| 5'                   | 114,4     | 122,5     | 114,1     | 122,5     | 111,5                 |
| 6'                   | 118,5     | 117,7     | 118,7     | 117,7     | 118,4                 |
| 1                    | 53,7      | 54,2      | 54,0      | 54,3      | 54,3                  |
| 2                    | 85,7      | 85,3      | 85,6      | 85,4      | 85,8                  |
| 4                    | 71,3      | 71,8      | 71,5      | 71,7      | 71,7                  |
| 5                    | 53,7      | 54,2      | 54,0      | 54,0      | 54,3                  |
| 6                    | 85,7      | 85,3      | 85,6      | 85,6      | 85,8                  |
| 8                    | 71,3      | 71,8      | 71,5      | 71,7      | 71,7                  |
| 1''                  | 132,0     | 139,8     | 133,3     | 133,2     | 134,0                 |
| 2''                  | 108,8     | 109,6     | 109,0     | 109,1     | 109,6                 |
| 3''                  | 146,8     | 150,9     | 148,9     | 149,0     | 148,9                 |
| 4''                  | 145,2     | 138,9     | 148,4     | 148,4     | 149,5                 |
| 5''                  | 114,4     | 122,5     | 110,8     | 110,9     | 111,5                 |
| 6''                  | 118,5     | 117,7     | 118,0     | 118,1     | 118,4                 |
| OMe                  | 55,6      | 55,8      | 55,8      | 55,8      | 55,6;55,9             |
| Me                   |           | 20,5      |           | 20,5      |                       |
| <br>-C=O             |           | 168,8     |           | 168,8     |                       |

a) A numeração dos carbonos e dados de 1e são de Pelter et al. /75,78/.

Entretanto, nos derivados acetilados, os sinais dos carbonos ipso e para apresentaram-se muito próximos, mostrando um deles intensidade menor que no composto fenólico. As irradiações no diacetato do pinoresinol, (1b) (E-7, p.152), nas frequências de absorção dos prótons benzílicos e de C-1 e de C-5 (4,85 e 3,10 ppm, respectivamente) e a comparação com o espectro de DA (E-7), que apresenta acoplamentos totais, sugeriram que o sinal de menor intensidade era o do carbono para. Nas duas irradiações houve apenas mudança na multiplicidade do sinal em 138,9 ppm, enquanto que a absorção em 139,8 ppm foi simplificada, mostrando um aumento claro na sua intensidade.



### III.3. SECOISOLARICIRESINOL E DERIVADOS

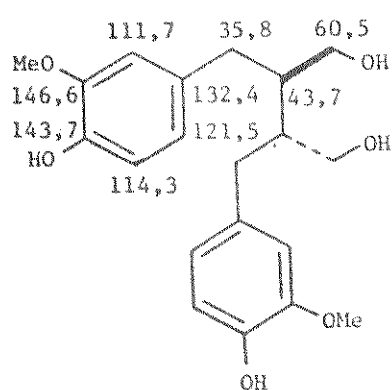
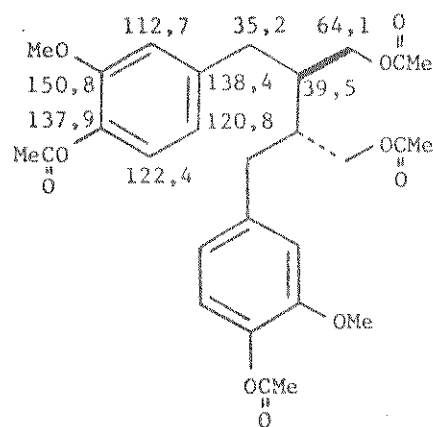


- 2a:  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$   
2b:  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = -COMe$   
2c:  $R_1 = R_2 = H; R_3 = R_4 = Me$   
2d:  $R_1 = R_2 = R_3 = H; R_4 = Me$   
2e:  $R_1 = R_2 = R_3 = -COMe; R_4 = Me$   
2f:  $R_1 = R_2 = -COMe; R_3 = R_4 = Me$

III.3.1. Secoisolariciresinol (2a): AA-4

Os dados obtidos para o composto AA-4 ( Parte Experimental I, p. 123) apresentaram-se idênticos aos encontrados para o secoisolariciresinol (2a) /4,37/. Um derivado tetraacetilado (2b) foi obtido por acetilação e a metilação com diazometano forneceu um éter dimetílico (2c), de acordo com os espectros de RMN-<sup>1</sup>H (E-8, p. 153) e de massa, confirmando a identificação de AA-4 como 2a.

O espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 2a (E-11, p. 156) mostrou dez sinais que foram correlacionados aos respectivos carbonos (tabela 6) com base na teoria do deslocamento químico /68,90/ e na análise do espectro de frequência de desacoplamento fora de faixa (FDFF). O derivado acetilado 2b (E-12, p. 156) mostrou os efeitos previstos de desproteção no carbono α(C-9) e proteção nos carbonos β(C-8) e γ(C-7) /91/, enquanto que os carbonos aromáticos apresentaram desproteção nas posições orto (C-3 e C-5) e para (C-1) e proteção no carbono ipso (C-4) /76/.

2a2b

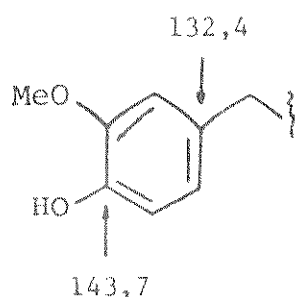
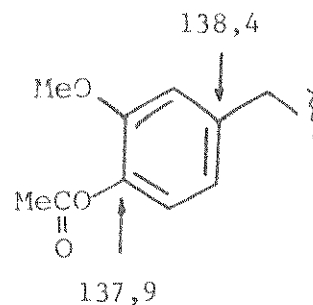
Uma diminuição na intensidade de um dos carbonos aromáticos (ipso ou para) ocorreu no tetraacetato do secoisolariciresinol, da mesma maneira que no diacetato do pinoresinol, e a irradiação na frequência de absorção dos prótons benzílicos de

Tabela 6  
Deslocamentos químicos de RMN-<sup>13</sup>C do secoisolariciresinol  
e derivados

| Carbono <sup>a</sup> | <u>2a</u> <sup>b</sup> | <u>2b</u> | <u>2c</u>          | <u>2d</u>          | <u>2e</u>          | <u>2f</u>          |
|----------------------|------------------------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1                    | 132,4                  | 138,4     | 132,9              | 133,0              | 131,9              | 131,9              |
| 2                    | 111,7                  | 112,7     | 111,0 <sup>c</sup> | 111,0 <sup>c</sup> | 111,1 <sup>c</sup> | 111,0 <sup>c</sup> |
| 3                    | 146,6                  | 150,8     | 148,7              | 148,6              | 148,7              | 148,7              |
| 4                    | 143,7                  | 137,9     | 147,0              | 147,0              | 147,3              | 147,2              |
| 5                    | 114,3                  | 122,4     | 112,0 <sup>c</sup> | 112,0 <sup>c</sup> | 111,9 <sup>c</sup> | 111,8 <sup>c</sup> |
| 6                    | 121,5                  | 120,8     | 120,8              | 120,8              | 120,9              | 120,7              |
| 7                    | 35,8                   | 35,2      | 35,7               | 35,8               | 34,9               | 34,8               |
| 8                    | 43,7                   | 39,5      | 43,8               | 43,8               | 39,7               | 39,6               |
| 9                    | 60,5                   | 64,1      | 60,3               | 60,4               | 64,2               | 64,2               |
| 1'                   | 132,4                  | 138,4     | 132,9              | 132,2              | 138,5              | 131,9              |
| 2'                   | 111,7                  | 112,7     | 111,0 <sup>c</sup> | 111,4              | 112,8              | 111,0 <sup>c</sup> |
| 3'                   | 146,6                  | 150,8     | 148,7              | 146,3              | 150,8              | 148,7              |
| 4'                   | 143,7                  | 138,9     | 147,0              | 143,6              | 138,0              | 147,2              |
| 5'                   | 114,3                  | 122,4     | 112,0 <sup>c</sup> | 114,0              | 122,4              | 111,8 <sup>c</sup> |
| 6'                   | 121,5                  | 120,8     | 120,8              | 121,4              | 120,9              | 120,7              |
| 7'                   | 35,8                   | 35,2      | 35,7               | 35,8               | 35,4               | 34,8               |
| 8'                   | 43,7                   | 39,5      | 43,8               | 43,8               | 39,7               | 39,6               |
| 9'                   | 60,5                   | 64,1      | 60,3               | 60,4               | 64,2               | 64,2               |
| OMe                  | 55,7                   | 55,7      | 55,7               | 55,7               | 55,7; 55,8         | 55,7               |
| Me                   |                        | 20,8      |                    |                    | 21,0; 20,7         | 20,9               |
|                      |                        | 20,6      |                    |                    | 20,6               |                    |
| -C=O                 |                        | 170,7     |                    |                    | 170,7              | 170,6              |
|                      |                        | 168,9     |                    |                    | 168,8              |                    |

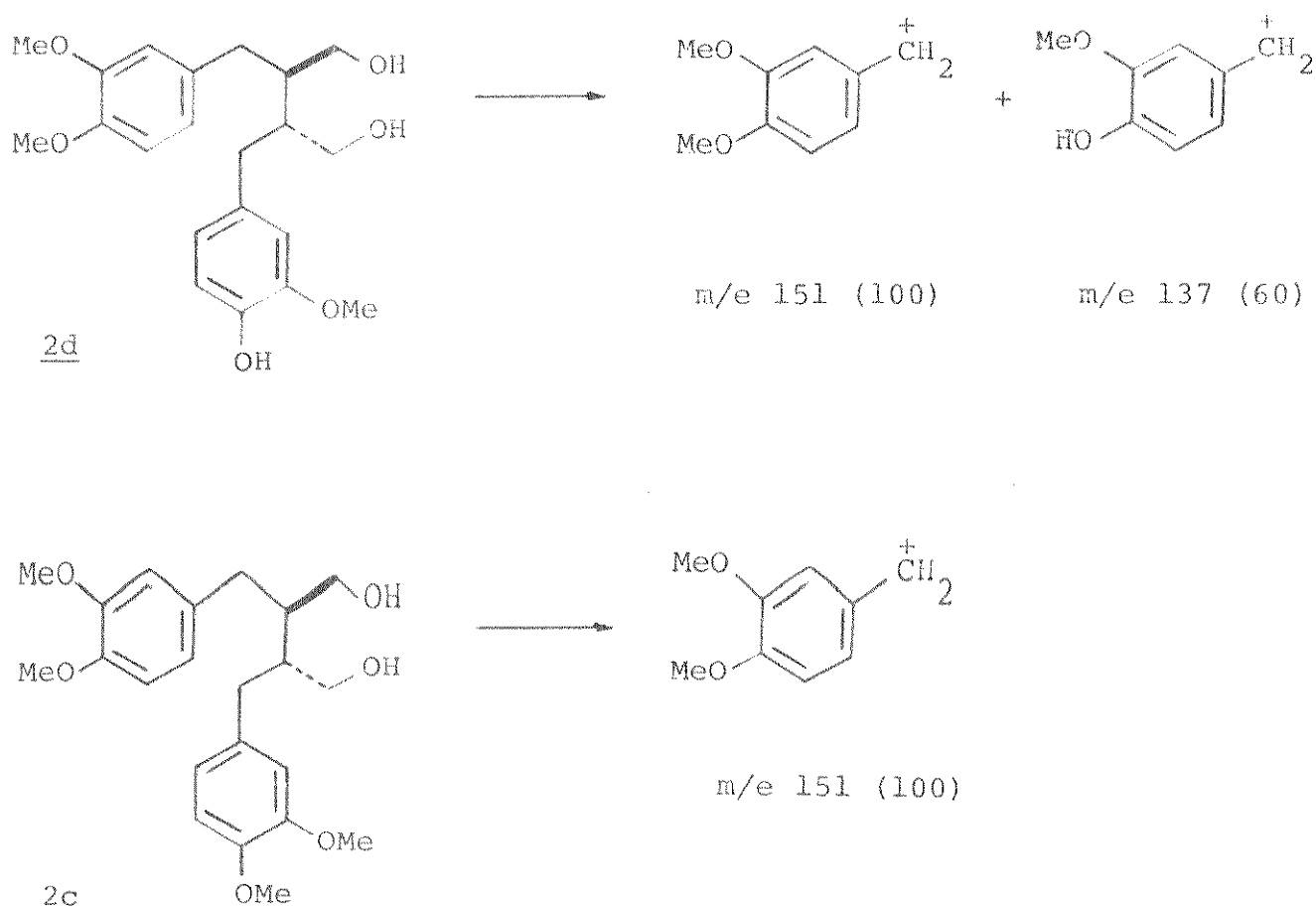
- a) A numeração dos carbonos é a de Weinges e Spanig /100/.
- b) Certa quantidade de metanol foi adicionada para dissolução da amostra.
- c) Valores de uma mesma coluna que podem ser permutados.

2b (2,05 ppm) mostrou mudanças similares às encontradas na irradiação de 1b. O sinal em aproximadamente 138 ppm, que no espectro totalmente acoplado apresentou-se largo e complexo, foi simplificado em 138,4 ppm, tornando-se duplo e aumentando de intensidade, enquanto que o em 137,9 ppm manteve-se complexo e com baixa intensidade (E-13, p. 157), permitindo as assinalações de C-1 e C-4, respectivamente.

2a2b

### III.3.2. Éter monometílico do secoisolariciresinol (2d): AA-7.

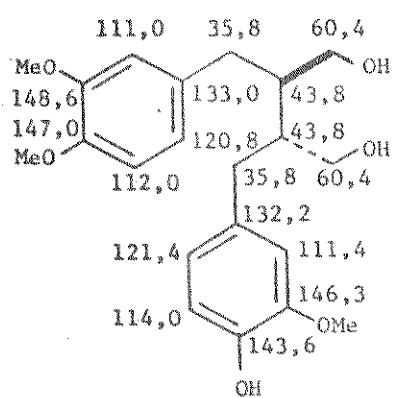
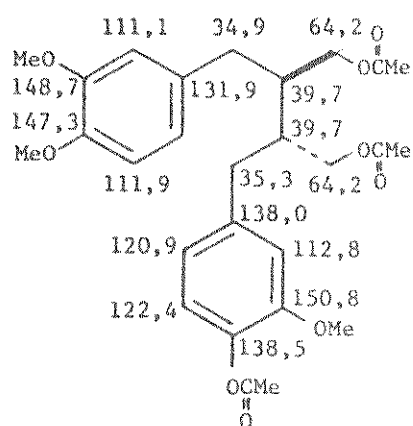
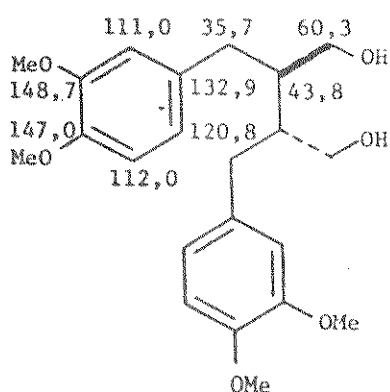
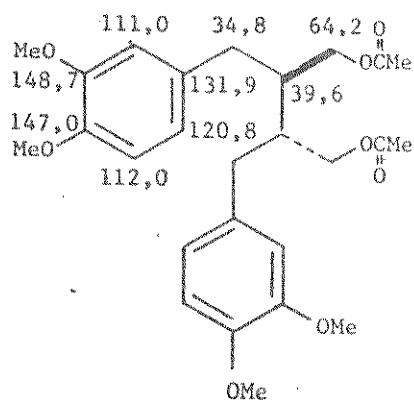
A análise dos espectros de massa e RMN-<sup>1</sup>H (E-9, p. 154) de AA-7, composto separado de frações que continham 2a, por cromatografia em coluna de sílica gel H (Parte Experimental I, p. 123), mostrou íon molecular em m/e 376, fragmentação e sinais de prótons característicos de uma lignana do tipo do secoisolariciresinol (2a) /5/. O pico base em m/e 151 e o pico em m/e 137, aliados aos sinais dos grupos metoxila, 3,81 ppm (6H) e 3,87 ppm (3H), sugeriram a presença de um grupo dimetoxibenzila e outro hidroximetoxibenzila, como em 2d. A comparação dos fragmentos principais de AA-7 (2d) com os de 2c (Esquema 1), obtidos por espectrometria de massa (E-10, p. 155), corroborou essas observações.



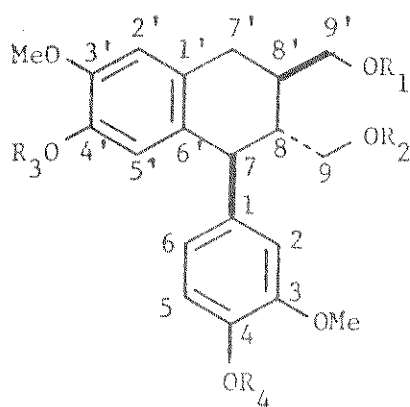
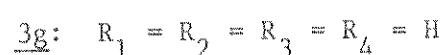
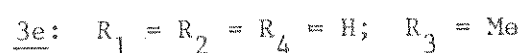
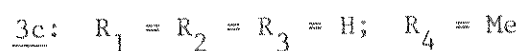
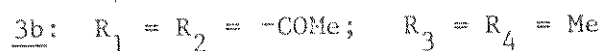
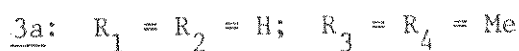
Esquema 1. Fragmentos principais de 2d e 2c.

A acetilação de AA-7, forneceu um derivado triacetilado, cujas informações dos espectros de RMN- $^1H$  (E-8, p. 153) e de massa (E-10, p. 155) indicaram tratar-se de 2e, reforçando a presença de uma unidade guaiacila sugerida pelo sinal duplo mostrado em 6,87 ppm ( $J=7$  Hz), característico de desproteção de prótons aromáticos vicinais em posição orto ao grupo acetato, quando comparados ao composto fenólico /61/. A metilação de AA-7, com diazometano, forneceu um éter metílico idêntico a 2c e confirmou as evidências anteriores.

Uma confirmação adicional da estrutura do éter monometílico do secoisolariciresinol (2d), ainda não mencionado na literatura, para AA-7, foi obtida pela análise do seu espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (E-14, p. 158). Os deslocamentos químicos de 2d, seu derivado triacetilado 2e, do éter dimetílico 2c e seu derivado diaacetilado 2f (Espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  E-15, E-16 e E-17, pp. 158-9), dispostos na tabela 6, mostraram os efeitos esperados nos carbonos alifáticos e aromáticos, quando comparados com as assinalações anteriores feitas para o secoisolariciresinol (2a) e seu teacetato (2b).

2d2e2c2f

## III.4. ISOLARICIRESINOL E DERIVADOS

3III.4.1. Isolariciresinol (3g): AA-5

O ponto de fusão, a rotação óptica e o pico molecular do espectro de massa do composto denominado AA-5 indicaram que se tratava do isolariciresinol (3g) /4,37/. Os espectros de RMN-<sup>1</sup>H (E-18, p. 160) dos derivados tetraacetilado (3h) e dimetilado (3a), confirmaram a identificação de AA-5 (Parte Experimental I, p. 123).

III.4.2. Éter monometílico-4' do isolariciresinol (3e) : AA-9

Uma substância cristalina, que na cromatografia em camada delgada mostrou uma mancha imediatamente superior a AA-5 (3g), foi denominada AA-9. Seu espectro de RMN-<sup>1</sup>H (E-19, p. 161) apresentou sinais similares aos de 3a, mas o espectro de massa mostrou íon molecular com 14 u.m.a. a menos. A acetilação de AA-9 forneceu um derivado triacetilado, cujos sinais na região de prótons aromáticos (7,0 ppm, J = 8,0 Hz), no espectro de RMN-<sup>1</sup>H (E-18, p. 160) indicaram a existência de uma unidade

guaiacila /61/, como em 3e. A metilação de AA-9 deu origem a um composto idêntico a 3a, confirmando seu relacionamento direto com o isolariciresinol (3g).

Observando a cromatografia em camada delgada da metilação ainda incompleta de 3g, verificamos que entre as manchas do éter dimetílico 3a e do composto original havia uma mancha intermediária, que supuzemos ser de um produto monometilado. Na tentativa de confirmar a estrutura de 3e, resolvemos metilar 3g cuidadosamente, acompanhando a reação por cromatografia em camada delgada (Parte Experimental I, p. 123). O produto separado da mistura resultante por cromatografia em coluna, monometilado segundo os espectros de massa e RMN-<sup>1</sup>H (E-20, p. 162), apresentou ponto de fusão bem diferente de 3e. Os espectros de massa e RMN-<sup>1</sup>H (E-18, p. 160) do derivado triacetilado 3d também apresentaram-se diferentes dos de 3f. Essas indicações sugeriram tratar-se do composto monometilado de estrutura alternativa, 3c.

A confirmação da posição da hidroxila fenólica em 3c e 3e foi possível pela análise dos espectros de RMN-<sup>13</sup>C dos compostos 3a-3h (E-21 a E-28, pp. 163-6), cujos deslocamentos químicos estão dispostos na tabela 7.

As assinalações dos carbonos dos derivados do isolariciresinol foram centralizadas no éter dimetílico 3a. O espectro de FDFF (E-21, p. 163) permitiu a divisão dos sinais dos carbonos alifáticos de 3a (espectro de DFL E-21, p. 163) em dois grupos: 33,2, 62,2 e 66,2 ppm (triplos) e 39,9, 48,0 e 48,2 ppm (duplos). Utilizando como modelo o trans-t-butilciclohexilmetanol (34) /24/, correlacionamos a absorção em 33,2 ppm, do primeiro grupo, a C-7, e os outros dois sinais aos carbonos 9' e 9, respectivamente.

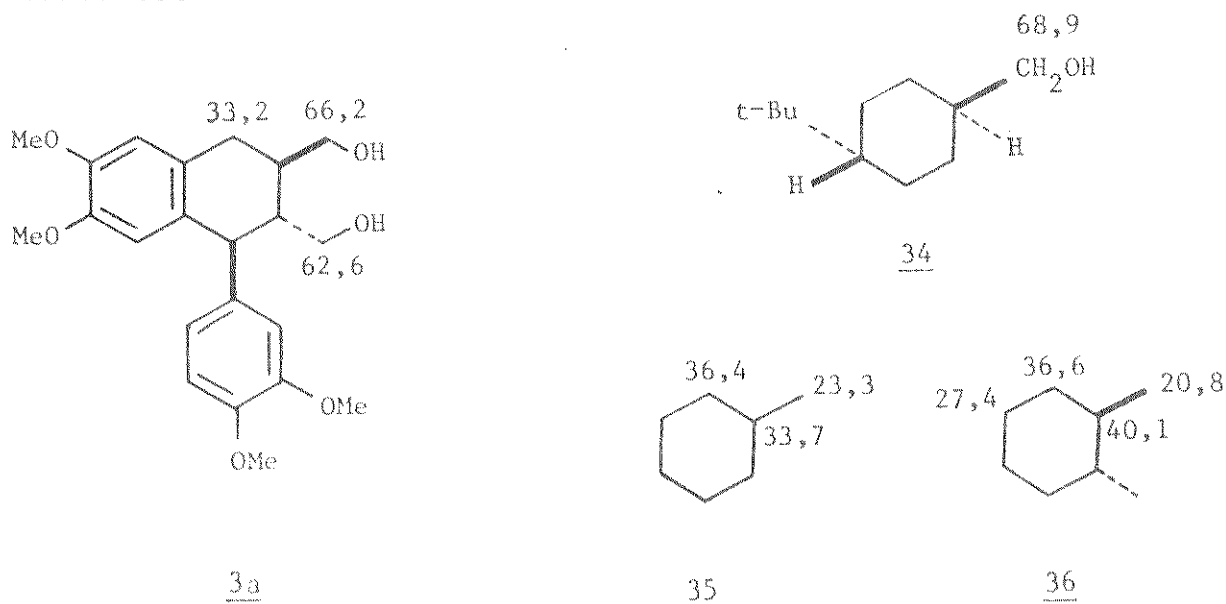


Tabela 7  
Deslocamentos químicos de RMN-<sup>13</sup>C do isolariciresinol  
e derivados

| Carbono <sup>a</sup> | <u>3a</u> <sup>b</sup> | <u>3b</u> | <u>3c</u> <sup>b</sup> | <u>3d</u> | <u>3e</u> <sup>b</sup> | <u>3f</u> | <u>3g</u> <sup>b</sup> | <u>3h</u> |
|----------------------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| 1                    | 131,7                  | 131,0     | 132,8                  | 131,7     | 131,9                  | 138,4     | 136,8                  | 138,4     |
| 2                    | 112,8                  | 112,5     | 112,5                  | 111,9     | 112,6                  | 113,1     | 112,0                  | 113,1     |
| 3                    | 148,9                  | 148,9     | 149,1                  | 149,1     | 146,4                  | 150,9     | 145,2                  | 151,0     |
| 4                    | 146,9                  | 147,1     | 145,8                  | 147,8     | 144,1                  | 143,4     | 143,5                  | 142,7     |
| 5                    | 110,8*                 | 111,0*    | 111,5*                 | 111,1*    | 114,3                  | 122,7     | 114,5                  | 122,7     |
| 6                    | 121,7                  | 121,6     | 122,1                  | 121,7     | 121,6                  | 121,5     | 121,9                  | 121,5     |
| 7                    | 48,0                   | 47,3      | 47,7                   | 47,0      | 47,0                   | 47,6      | 47,4                   | 47,2      |
| 8                    | 48,2                   | 43,7      | 48,0                   | 43,4      | 47,0                   | 43,8      | 47,5                   | 43,5      |
| 9                    | 62,6                   | 63,4      | 62,4                   | 63,1      | 61,3                   | 63,4      | 62,1                   | 63,0      |
| 1'                   | 128,1                  | 127,5     | 127,7                  | 133,8     | 128,3                  | 127,7     | 127,2                  | 134,0     |
| 2'                   | 110,7*                 | 110,7*    | 111,0*                 | 111,7*    | 110,6                  | 110,8     | 110,6                  | 111,7     |
| 3'                   | 147,3                  | 147,6     | 147,6                  | 149,1     | 147,0                  | 147,4     | 147,1                  | 149,2     |
| 4'                   | 147,0                  | 147,1     | 144,0                  | 137,8     | 146,5                  | 147,3     | 144,1                  | 137,9     |
| 5'                   | 111,9                  | 111,9     | 116,3                  | 123,5     | 111,8                  | 112,6     | 115,8                  | 123,6     |
| 6'                   | 137,6                  | 136,6     | 138,4                  | 135,9     | 136,5                  | 130,4     | 132,6                  | 131,0     |
| 7'                   | 33,2                   | 32,7      | 33,2                   | 33,1      | 32,4                   | 32,7      | 32,8                   | 33,1      |
| 8'                   | 39,9                   | 35,4      | 39,9                   | 35,3      | 38,9                   | 35,5      | 39,5                   | 35,2      |
| 9'                   | 66,2                   | 66,4      | 66,0                   | 66,3      | 65,0                   | 66,4      | 65,7                   | 66,2      |
| OMe                  | 55,7                   | 55,8      | 56,0                   | 56,4      | 55,1                   | 55,9      | 55,6                   | 55,9      |
|                      |                        | 20,9      |                        | 21,4      |                        | 20,9      |                        | 20,8      |
| Me                   |                        |           |                        | 21,1      |                        |           |                        |           |
|                      |                        |           |                        |           |                        |           |                        |           |
| -C=O                 |                        | 170,8     |                        | 171,4     |                        | 170,9     |                        | 170,8     |
|                      |                        | 170,7     |                        | 171,2     |                        | 170,7     |                        | 170,6     |
|                      |                        |           |                        | 169,5     |                        | 168,4     |                        | 169,0     |
|                      |                        |           |                        |           |                        |           |                        | 168,8     |

a) A numeração é a de Weinges e Spanig /100/.

b) Certa quantidade de metanol foi adicionada para dissolução da amostra.

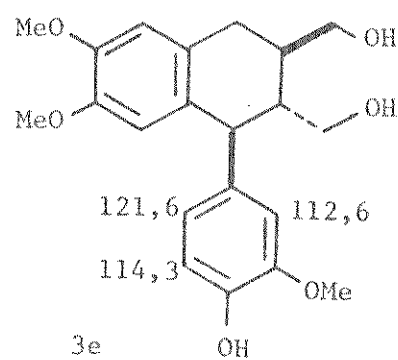
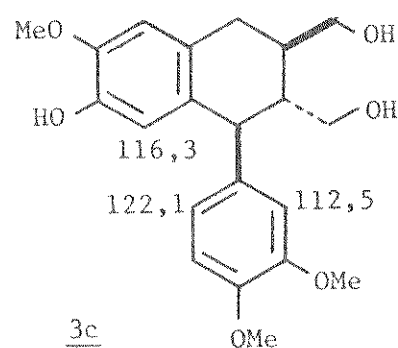
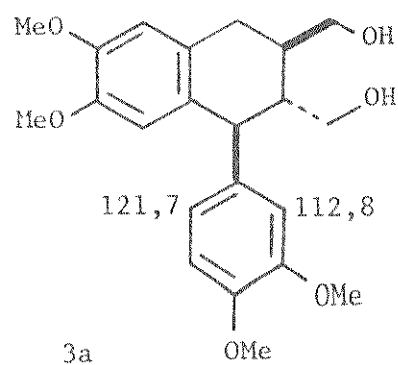
\*) Valores de uma mesma coluna que podem ser permutados.

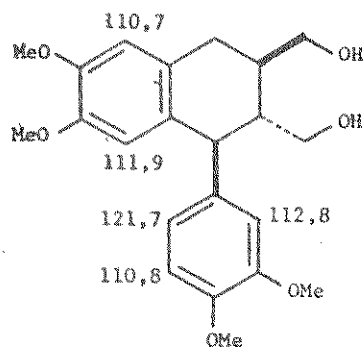
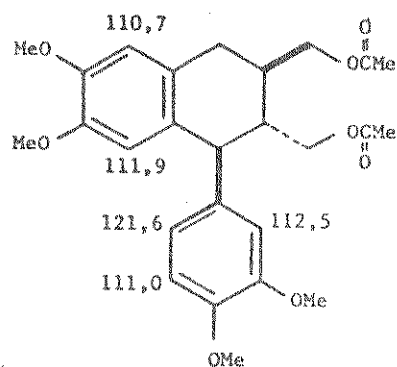
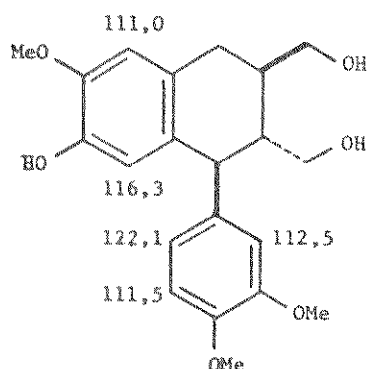
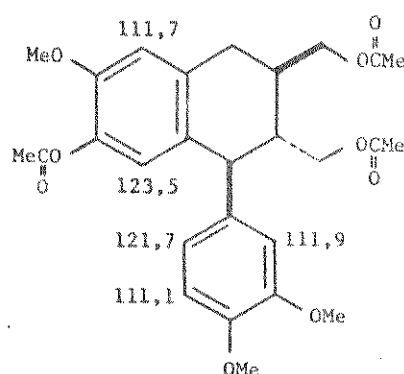
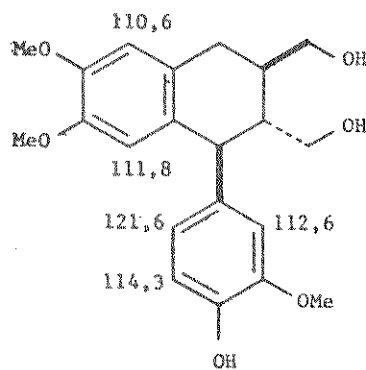
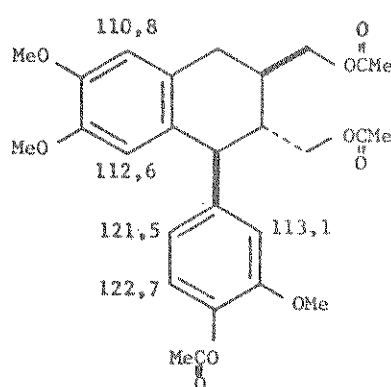
ppm a C-8' e C-8, respectivamente.

O espectro de FDFF de 3a (E-21, p. 163) mostrou sinais simples em 110,7, 110,8, 111,9, 112,8 e 121,7 ppm correspondentes aos carbonos aromáticos protonados. Suas assinalações puderam ser feitas utilizando-se as indicações dos espectros de DFL dos derivados acetilados 3b, 3d e 3f (E-22, E-24 e E-26, pp. 164-165).

Considerando-se que em 3a o sinal em 121,7 ppm só poderia ser correlacionado a C-6, podemos atribuir aos carbonos 5' e 6 de 3c (E-23, p. 164) os sinais em 116,3 e 122,1, respectivamente, enquanto que em 3e (E-25, p. 165), com um grupo hidroximetoxifenila, as absorções em 114,3 e 121,6 ppm foram atribuídas a C-5 e C-6, respectivamente. Por outro lado, os sinais em cerca de 112 ppm foram correlacionados a C-1 em todos os compostos.

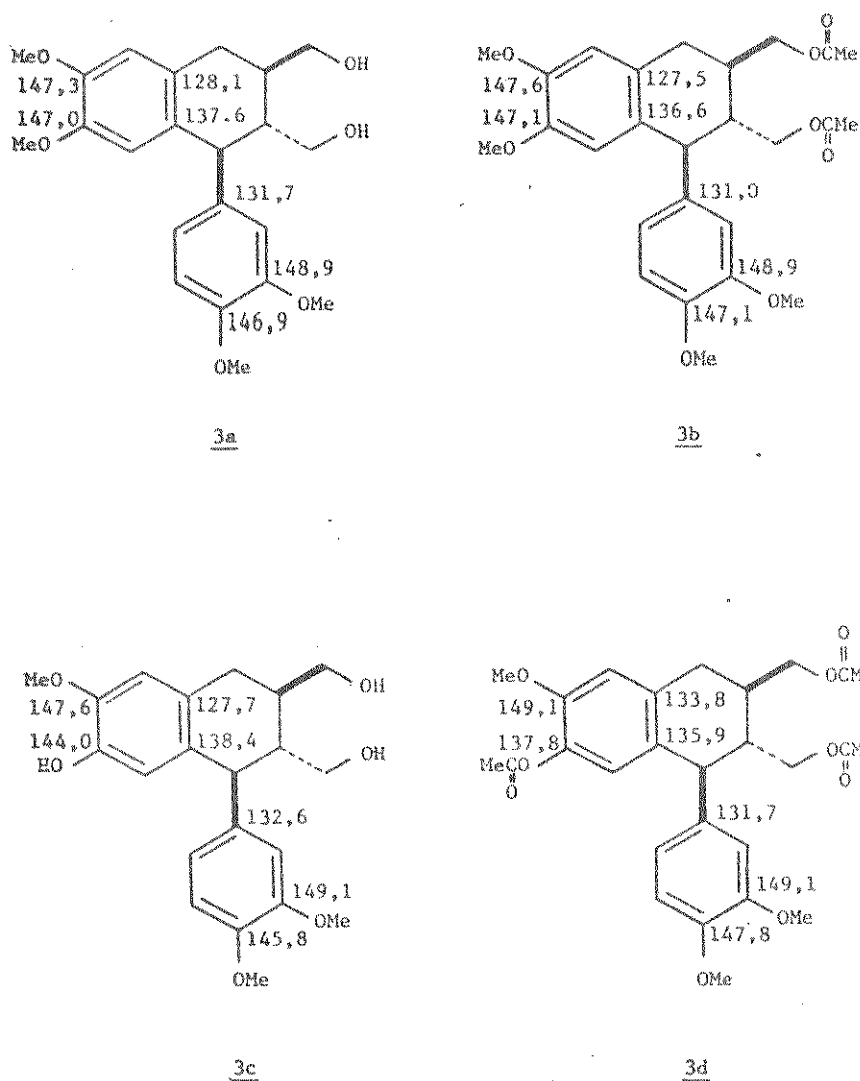
Essas atribuições iniciais foram consistentes com os efeitos esperados de acetilação que mostraram desproteção em C-5 (123,5 ppm) e desproteção em C-5' (122,7 ppm) enquanto que os sinais das outras posições permaneceram praticamente inalterados. Continuando-se esse procedimento, e levando em consideração o conjunto de atribuições, foi possível assinalar os carbonos metílicos restantes.



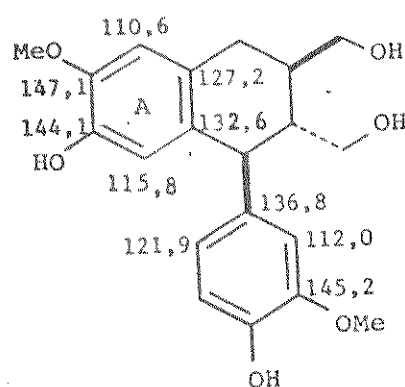
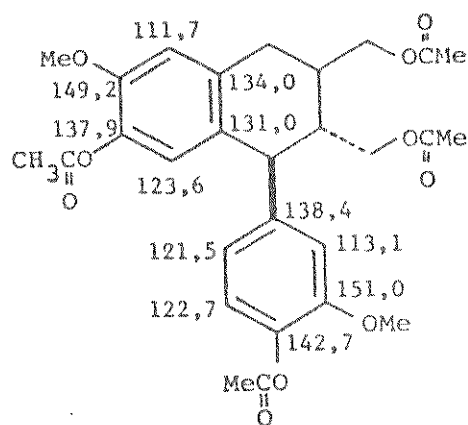
3a3b3c3d3e3f

A desproteção nas posições orto (C-3' e C-5') e para (C-1'), a proteção no carbono ipso (4') e as pequenas mudanças nos carbonos meta observadas quando 3c foi acetilado para fornecer 3d (E-24, p. 164 e tabela 7, p. 38 ), aliadas à comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos não oxigena-

dos não protonados de 3a, permitiram não só correlacionar os sinais em 128,1 e 131,7 ppm a C-1' e C-6', respectivamente, de 3a, mas também reforçar a localização do grupo OH, de 3c no carbono 4'.

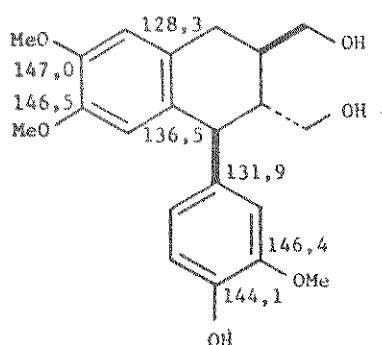
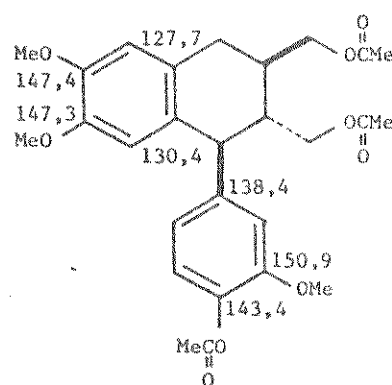


Resultados similares foram encontrados pela análise dos deslocamentos químicos dos compostos 3a, 3e e 3f (tabela 7), que mostraram em 3f os efeitos esperados de proteção nos carbonos 1, 3 e 5 e desproteção no carbono 4, devidos à posição do grupo acetoxila de C-4.

3g3h

De acordo com essas assinalações, C-6' de 3f apresenta um efeito forte de proteção, que poderia ser relacionado com uma possível transmissão do efeito do grupo acetato, por intermédio do carbono benzílico, análoga à que foi sugerida ocorrer através de grupos metilênicos /88/.

Entretanto, analisando efeitos de grupos metilenodioxí em neolignanar ariltetralínicas (Capítulo seguinte), fomos levados a inverter as assinalações anteriores de C-1 e C-6'. Desta maneira, um conjunto mais consistente de assinalações foi obtido, concordando com as do isolariciresinol (3g) e de seu derivado tetraacetilado (3h).

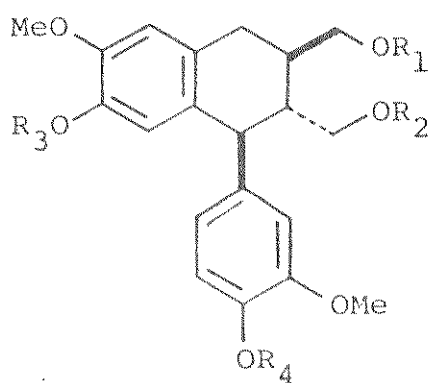
3e3f

O anel A de 3c mostrou deslocamentos químicos concordes com os do mesmo anel do isolariciresinol (3g), enquanto que o anel C apresentou deslocamentos químicos quase idênticos aos do anel correspondente do éter dimetílico 3a. Situação inversa foi apresentada por 3e, para os anéis mencionados, e 3h mostrou a soma dos efeitos observados em 3d e 3f. Por outro lado, no derivado diacetilado de 3a e 3b, foi possível analisar os efeitos da acetilação nos carbonos alifáticos isentos de quaisquer eventuais interferências ocasionadas pela acetilação da(s) hidroxila(s) fenólica(s) nos outros compostos.

Esta análise permitiu a assinalação dos carbonos do isolariciresinol e de seus derivados e também confirmar as estruturas de seus éteres metílicos 3c e 3e, que ainda não haviam sido descritos na literatura.

Uma evidência adicional para a confirmação das posições das hidroxilas fenólicas em 3c e 3e foi dada pela análise dos espectros de massa dos derivados acetilados 3b, 3d, 3f e 3h. As abundâncias relativas dos fragmentos com m/e 137 e 151, observados em compostos relacionados /73/, analisados por alta resolução, estão dispostas na tabela 8, parecendo ser a fragmentação a, com transferência de próton, o caminho principal para sua formação.

A alta abundância do fragmento com m/e 137 permitiu associá-lo com o grupo 3-metoxi-4-acetoxifenila em C-7, em 3f, pela fragmentação mencionada, com perda de ceteno, enquanto que o íon com m/e 151 foi relacionado com a unidade 3,4-dimetoxifenila, na mesma posição, em 3d. Isto foi sugerido pelas abundâncias relativas observadas para os fragmentos mencionados de 3b e 3h.



3

3b:  $R_1 = R_2 = -\text{COMe}$ ;  $R_3 = R_4 = \text{Me}$

3d:  $R_1 = R_2 = R = -\text{COMe}$ ;  $R_4 = \text{Me}$

3f:  $R_1 = R_2 = R_4 = -\text{COMe}$ ;  $R_3 = \text{Me}$

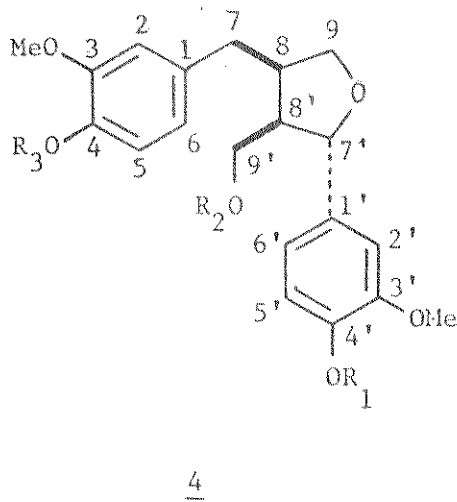
3h:  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = -\text{COMe}$

Tabela 8

Abundâncias relativas dos fragmentos com m/e 137 e m/e 151 dos derivados acetilados do isolariciresinol

| Composto  | m/e 137<br>(C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> ) | m/e 151<br>(C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> ) |
|-----------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <u>3b</u> | 2                                                          | 35                                                          |
| <u>3d</u> | 30                                                         | 9                                                           |
| <u>3f</u> | 6                                                          | 35                                                          |
| <u>3h</u> | 52                                                         | 5                                                           |

III.5. LARICIRESINOL E DERIVADOS



- 4a: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H
- 4b: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = -COMe
- 4c: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = Me
- 4d: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = -COMe; R<sub>3</sub> = Me
- 4e: R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H; R<sub>1</sub> = Me
- 4f: R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = -COMe; R<sub>1</sub> = Me
- 4g: R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = Me; R<sub>2</sub> = H
- 4h: R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = Me; R<sub>2</sub> = -COMe

III.5.1. Lariciresinol (4a): AA-3

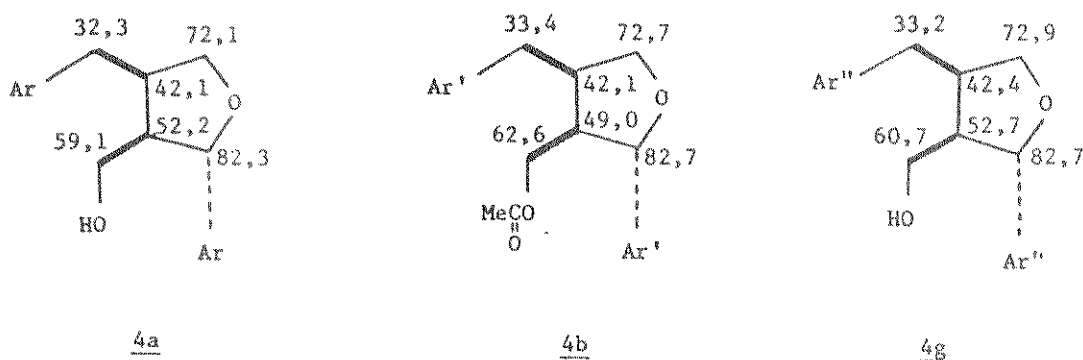
Os dados obtidos para o composto AA-3 (Parte Experimental I, p.123) e comparação com uma amostra autêntica permitiram identificá-lo como lariciresinol (4a) /57/. A acetilação e a metilação usuais forneceram os derivados triacetilado (4b) e dimetilado (4g) correspondentes, de acordo com seus espec

tros de RMN- $^1\text{H}$  (E-29, p. 167) e de massa.

Os compostos 4a, 4b e 4g foram em seguida analisados por RMN- $^{13}\text{C}$ .

Os carbonos alifáticos de 4a apresentaram no espectro de DFL seis sinais (E-32, p. 170), cujas multiplicidades no espectro de FDFP (E-32) permitiram agrupá-los em metínicos e metilênicos. Os sinais duplos em 82,3, 52,2 e 42,1 ppm (tabela 9) foram correlacionados aos carbonos 7', 8' e 8, respectivamente, observando-se que C-8', devido aos efeitos do grupo hidroxila e do anel benzênico, mostrou-se desprotegido em relação a C-8. Os sinais triplos em 72,1, 59,1 e 32,3 ppm foram atribuídos aos carbonos 9, 9' e 7, respectivamente, C-7 e C-9' apresentando-se mais protegidos que os carbonos correspondentes (60,5 e 35,8 ppm) do secoisolariciresinol, 2a, em virtude do efeito  $\gamma$  recíproco que ocorre naqueles carbonos, no lariciresinol (4a).

Essas assinalações foram confirmadas pelo derivado acetilado 4b (E-33, p. 171) que apresentou os efeitos de desproteção na posição  $\alpha$  (C-9') e proteção em  $\beta$  (C-8'), esperados para a acetilação de álcoois /91/. Os deslocamentos químicos do derivado dimetilado 4g (E-34, p. 171) corroboraram as indicações anteriores.



A análise dos sinais da região aromática do espectro de DFL de 4a (E-32) mostrou que os carbonos de seus dois anéis benzênicos apresentavam deslocamentos químicos suficientemente

Tabela 9

Deslocamentos químicos de RMN- $^{13}\text{C}$  do lariciresinol  
e derivados

| Car- <sup>a</sup><br>bono | 4a <sup>b</sup> | 4b     | 4c    | 4d    | 4e     | 4f    | 4g     | 4h     | 4a <sup>c</sup> |
|---------------------------|-----------------|--------|-------|-------|--------|-------|--------|--------|-----------------|
| 1                         | 133,7           | 138,0  | 132,7 | 132,2 | 132,0  | 138,8 | 135,4  | 132,3  | 132,3           |
| 2                         | 111,6           | 112,6  | 111,0 | 111,1 | 110,9* | 112,6 | 111,0* | 111,2* | 112,7           |
| 3                         | 146,9           | 150,9  | 148,6 | 148,7 | 146,4  | 150,7 | 148,2  | 148,3  | 147,4           |
| 4                         | 143,9           | 138,7  | 147,1 | 147,3 | 143,8  | 138,0 | 147,3  | 147,3  | 144,5           |
| 5                         | 114,6*          | 122,6* | 111,8 | 111,6 | 114,2  | 122,6 | 111,9* | 111,8* | 114,9*          |
| 6                         | 120,6           | 120,4  | 120,3 | 120,1 | 120,9  | 120,4 | 120,4  | 120,2  | 120,9           |
| 7                         | 32,3            | 33,4   | 33,0  | 33,0  | 33,2   | 33,4  | 33,2   | 33,1   | 32,5            |
| 8                         | 42,1            | 42,1   | 42,2  | 42,1  | 42,3   | 42,1  | 42,4   | 42,3   | 42,5            |
| 9                         | 72,1            | 72,7   | 72,6  | 72,6  | 72,7   | 72,6  | 72,9   | 72,6   | 72,1            |
| 1'                        | 131,6           | 138,7  | 134,5 | 141,3 | 135,2  | 134,6 | 132,9  | 134,7  | 135,1           |
| 2'                        | 108,7           | 109,5  | 108,2 | 109,4 | 108,8  | 108,7 | 108,9  | 108,8  | 109,6           |
| 3'                        | 146,9           | 150,9  | 146,4 | 150,7 | 148,8  | 148,8 | 148,9  | 148,8  | 147,4           |
| 4'                        | 145,1           | 141,4  | 144,7 | 138,7 | 148,2  | 148,3 | 148,8  | 148,8  | 145,4           |
| 5'                        | 114,4*          | 122,5* | 114,0 | 122,3 | 111,0* | 110,8 | 111,3* | 110,9  | 114,7*          |
| 6'                        | 118,1           | 117,6  | 118,4 | 117,5 | 117,8  | 117,9 | 117,9  | 117,9  | 118,3           |
| 7'                        | 82,3            | 82,7   | 82,6  | 82,7  | 82,6   | 82,8  | 82,7   | 82,9   | 82,3            |
| 8'                        | 52,2            | 49,0   | 52,4  | 48,8  | 52,4   | 48,9  | 52,5   | 48,8   | 52,8            |
| 9'                        | 59,1            | 62,6   | 60,5  | 62,5  | 60,8   | 62,5  | 60,7   | 62,6   | 59,2            |
| OMe                       | 55,1            | 55,8   | 55,7  | 55,7  | 55,8   | 55,8  | 55,9   | 55,8   | 55,2            |
| Me                        |                 | 20,6   |       | 20,7  |        | 20,8  |        | 20,8   |                 |
|                           |                 |        |       | 20,5  |        | 20,6  |        |        |                 |
| -C=O                      |                 | 170,7  |       | 170,5 |        | 170,6 |        | 170,6  |                 |
|                           |                 | 168,9  |       | 168,7 |        | 168,8 |        |        |                 |

a) A numeração é a de Weinges e Spanig /100/.

b) Certa quantidade de metanol foi adicionada para dissolução da amostra.

c)  $\text{CD}_3\text{COCD}_3 - \text{D}_{20}$  (9:1);  $\delta^{\text{TMS}} = \delta^{\text{CD}_3\text{COCD}_3} + 29,2 \text{ ppm}$ .

\*) Valores de uma mesma coluna que podem ser permutados.

diferentes de modo a serem assinalados com clareza, ao contrário, por exemplo, do matairesinol (38), E-35 (p. 172), onde as diferenças eram muito pequenas.

Em 38 os carbonos alifáticos foram assinalados pela comparação com os dados publicados por Wenkert e colaboradores /103/ para 39 (pluviatolido) e 40 (hinoquinina).

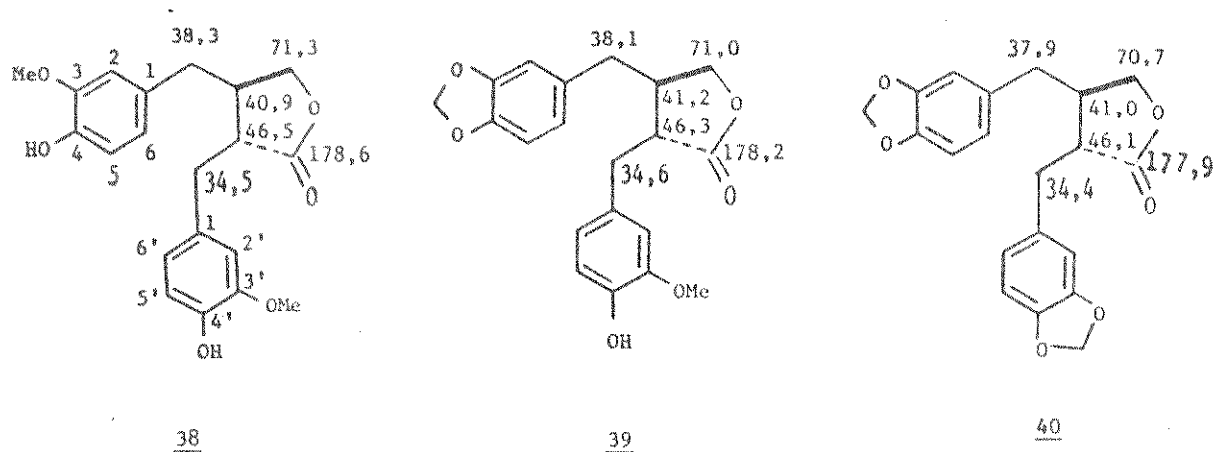


Tabela 10

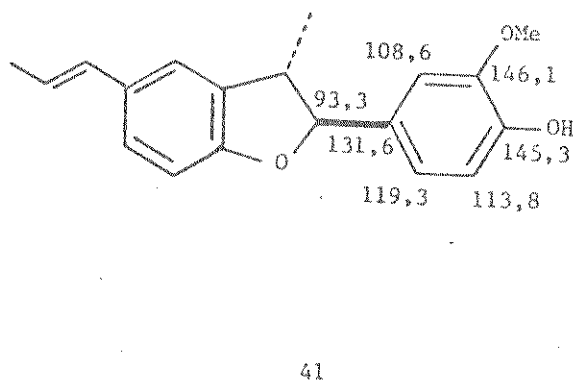
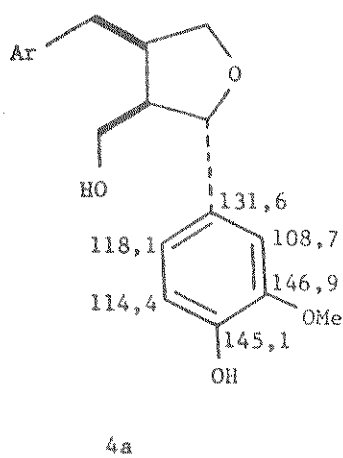
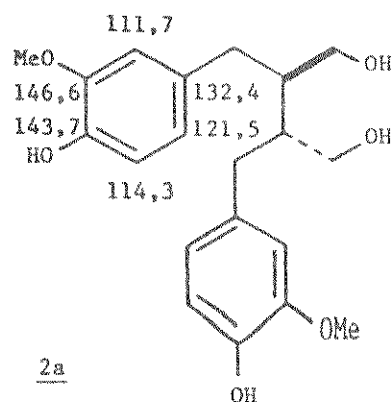
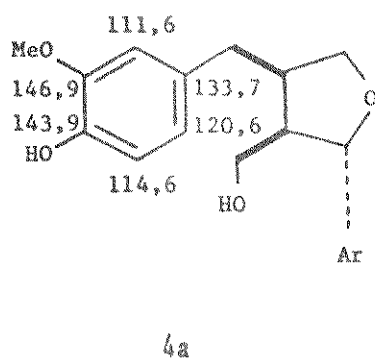
Deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos do matairesinol (38)

| Carbono | δ(ppm) | Carbono | δ(ppm) |
|---------|--------|---------|--------|
| 1       | 129,4  | 1'      | 129,5  |
| 2       | 110,8  | 2'      | 111,3  |
| 3       | 146,4  | 3'      | 146,5  |
| 4       | 144,2  | 4'      | 144,3  |
| 5       | 113,9  | 5'      | 114,3  |
| 6       | 121,2  | 6'      | 121,9  |

Solvente: CDCl<sub>3</sub>

a) Os valores podem ser permutados.

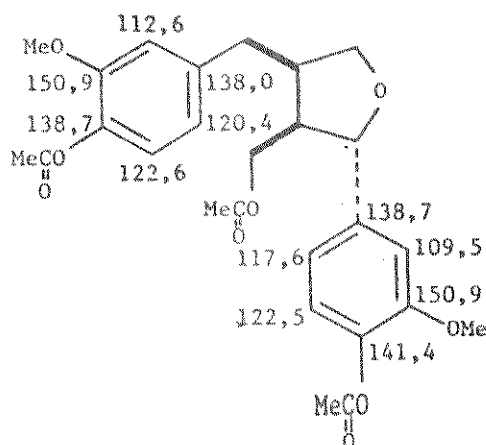
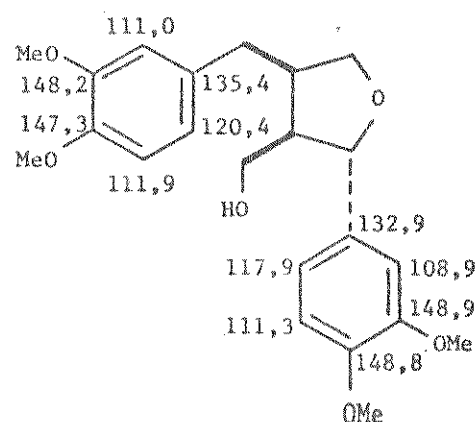
O modelo utilizado na assinalação dos carbonos do anel A de 4a foi o secoisolariciresinol (2a), e do anel B, a neoligna na licarina A (41) /103/.



Segundo essas assinalações (tabela 9), os carbonos 1', 2' e 6' mostravam-se protegidos, devido provavelmente a efeitos espaciais, enquanto C-4' apresentava-se desprotegido em relação aos carbonos correspondentes do anel A.

O derivado triacetilado 4b apresentou os efeitos esperados de proteção no carbono ipso e desproteção nas posições orto e para dos dois anéis, análogos aos do tetraacetato do secoisolariciresinol (2b) no anel A e aos do diacetato do pinoresinol (1b) no anel B. Os carbonos aromáticos do derivado dimetilado

4g foram assinalados com base em considerações similares às anteriores.

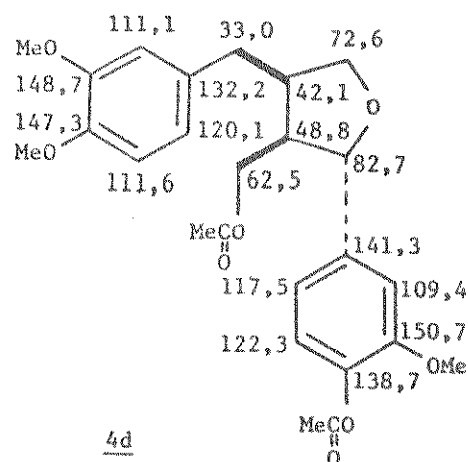
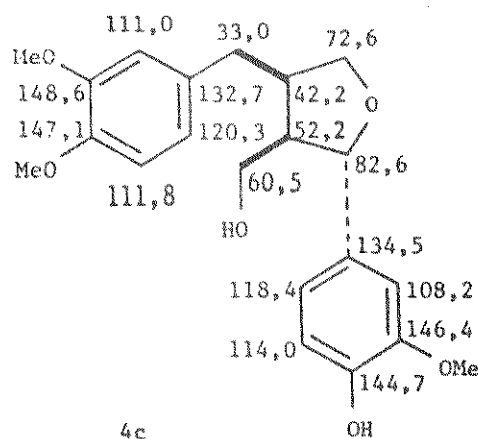
4b4g

### III.5.2. Éter monometílico-4 do lariciresinol (4c): AA-8

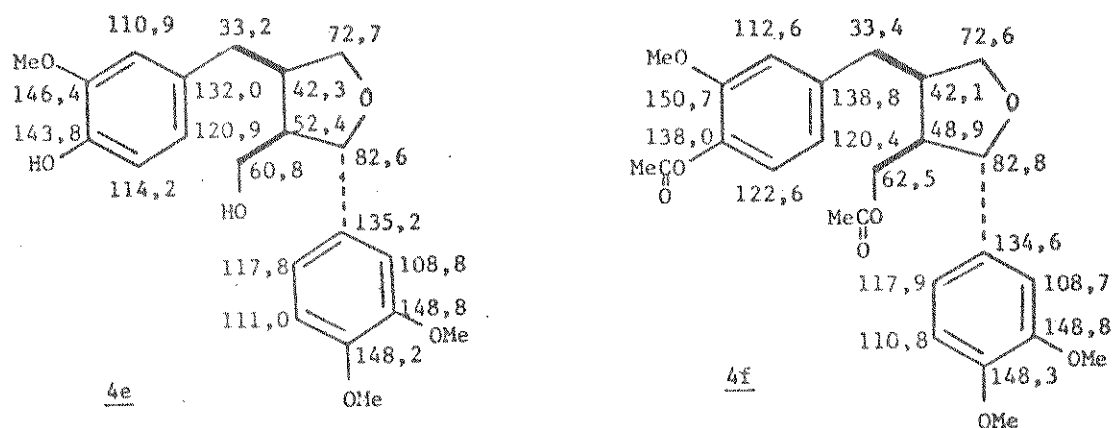
Um composto viscoso, denominado AA-8, foi isolado de frações vizinhas às que continham 4a. Os espectros de RMN- $^1\text{H}$  (E-30, p. 168) e de massa (pelo íon molecular em m/e 474) indicaram tratar-se de um composto monofenólico relacionado com 4a. A metilação de AA-8 forneceu um derivado idêntico ao éter dimetílico do lariciresinol, 4d, confirmando aquelas observações. AA-8 foi então analisado por RMN- $^{13}\text{C}$ .

Vimos na análise dos espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  do lariciresinol (4a) e seu derivado triacetilado (4b) que os valores de  $\delta$  dos carbonos 4 e 4', apresentando grupos hidroxila fenólicos ou acetatos, mostravam-se claramente distintos. Comparando-se esses resultados com os deslocamentos químicos dos carbonos correspondentes do éter monometílico AA-8, isolado da *A. angustifolia*, e seu derivado diacetilado, foi possível sugerir que os grupos hidroxilas ou acetatos estavam localizados nos carbonos

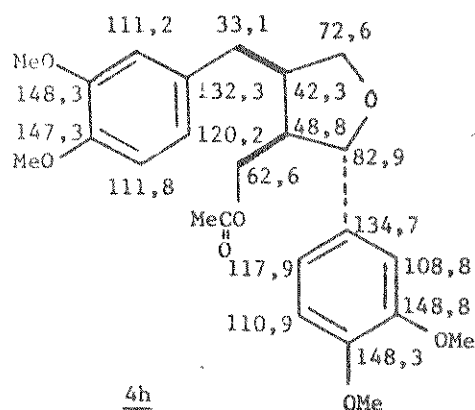
4' e 9', como em 4c e 4d (E-36 e E-37, p. 173), onde foram observados os efeitos esperados de acetilação nos carbonos alifáticos e aromáticos, conforme mostram as assinalações abaixo (tabela 9, p. 47) corroboradas pelas do éter dimetílico 4g, vistas anteriormente.



A metilação cuidadosa de 4a e posterior cromatografia em coluna de sílica H (Parte Experimental I, p. 123) possibilitaram a obtenção de um composto monometilado cujo espectro de RMN- $^1\text{H}$  (E-31, p. 169), era similar ao de AA-8, o espectro de massa indicava o mesmo peso molecular, mas o espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (E-38, p. 174) apresentava certas diferenças. Os deslocamentos químicos (tabela 9) atribuídos ao carbono 4 do éter monometílico preparado 4e (E-38) e de seu derivado acetilado 4f (E-39, p. 174) mostraram-se consistentes com a localização da hidroxila e do acetato nessa posição, pela comparação não só com os deslocamentos químicos dos compostos analisados anteriormente mas também com os do acetato do éter dimetílico do lariciresinol, 4h (tabela 9 e E-40, p. 175).

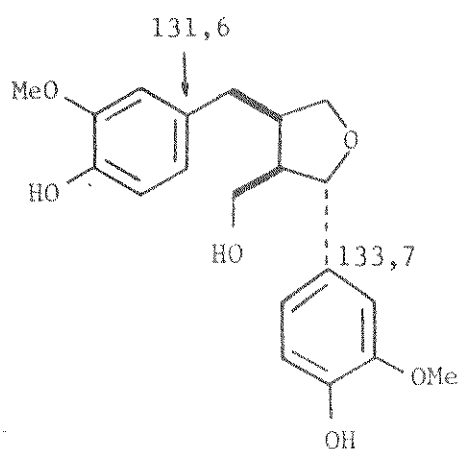


Essas assinalações indicam claramente efeitos de desproteção nos carbonos 1, 3 e 5 e proteção no carbono 4 do anel A, enquanto que os deslocamentos químicos do anel B permanecem praticamente inalterados, quando comparados às assinalações de **4a**, **4b**, **4g** e **4h**, este último mostrando os efeitos de acetilação nos carbonos alifáticos.

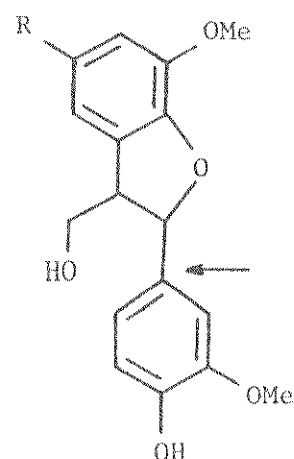


A atribuição dos sinais do lariciresinol **4a** em 133,7 e 131,6 ppm aos carbonos 1 e 1', respectivamente, foi baseada na comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos relacionados das unidades guaiacila do secoisolariciresinol (**2a**) e da

neolignana licarina A (41) /103/. Uma análise conjugada dos deslocamentos químicos de todos os derivados de 4a, em particular dos diacetatos 4d e 4f, indicou que aquela assinalação preliminar precisava ser revista e a inversão das duas atribuições levou a um conjunto mais consistente de deslocamentos químicos, como se pode observar na tabela 9 (p. 47).



4a



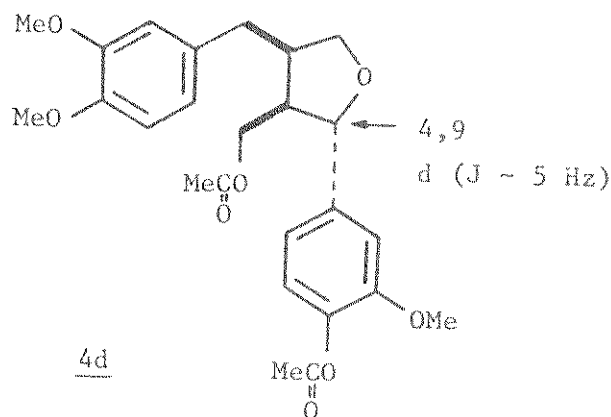
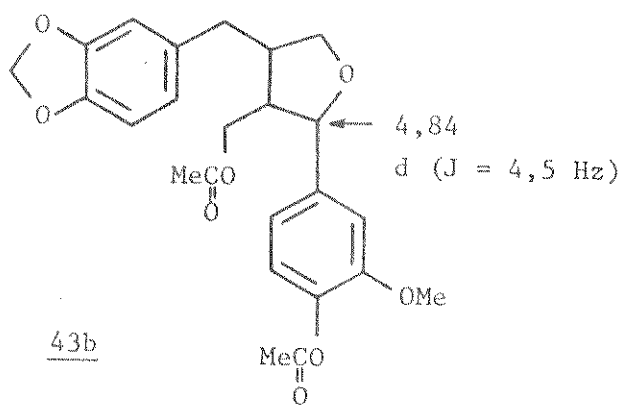
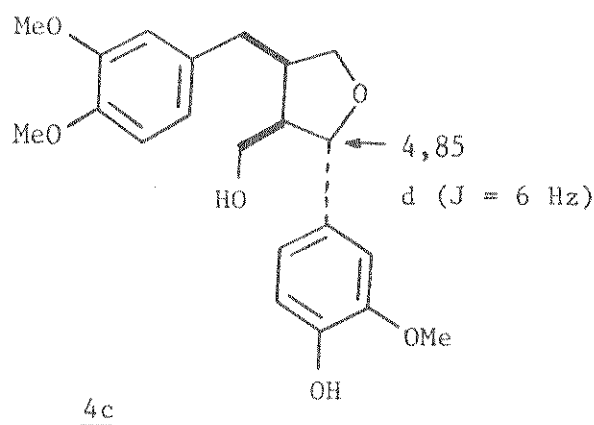
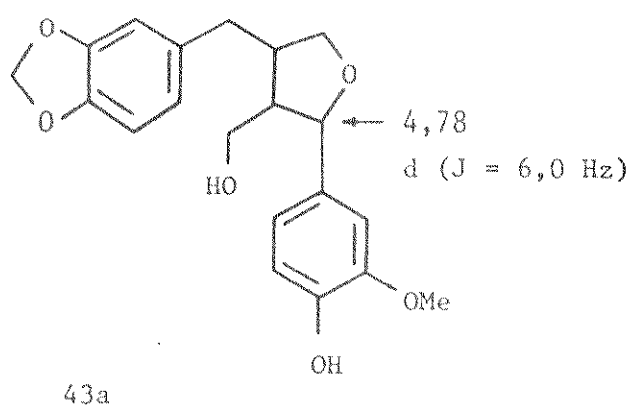
42a: R =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

42b: R =  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$

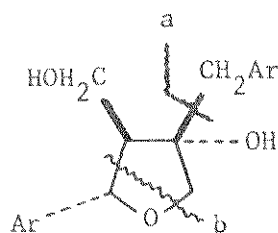
Como os deslocamentos químicos dos compostos benzofurânicos 42a e 42b foram obtidos em acetona-água (9:1), deuteradas /69/, resolvemos obter o espectro de DFL de 4a (E-32 e tabela 9) no mesmo solvente e comparar o deslocamento químico de C-1' com os dos carbonos relacionados daqueles compostos: 42a (134,5 ppm) e 42b (134,3 ppm). O valor obtido para C-1' (135,1 ppm) de 4a forneceu uma evidência adicional para a correção de sua assinalação, e sugeriu que 42a e 42b apesar da estereoquímica não ser indicada na publicação, constituem-se em melhores modelos para C-1 do que a licarina A.

A localização da hidroxila fenólica dos éteres monométicos derivados do lariciresinol foi confirmada pela análise e comparação dos espectros de RMN- $^1\text{H}$  e de massa de 4c e 4e e de seus derivados correspondentes 4d e 4f (Parte Experimental I p. 123).

Já havia sido observado que a acetilação da hidroxila fenólica do sanshodiol (43a) /1/ produzia pequenas mas significativas mudanças no próton benzílico vizinho ao anel aromático. A acetilação do éter monometílico isolado da *A. angustifolia*, 4c, produziu desproteção de aproximadamente 5 Hz e diminuição na constante de acoplamento do próton de C-7', como pode-se observar no espectro de RMN- $^1\text{H}$  de 4d (E- 29, p. 167), enquanto que o sinal do próton correspondente de 4f não apresentou alteração.

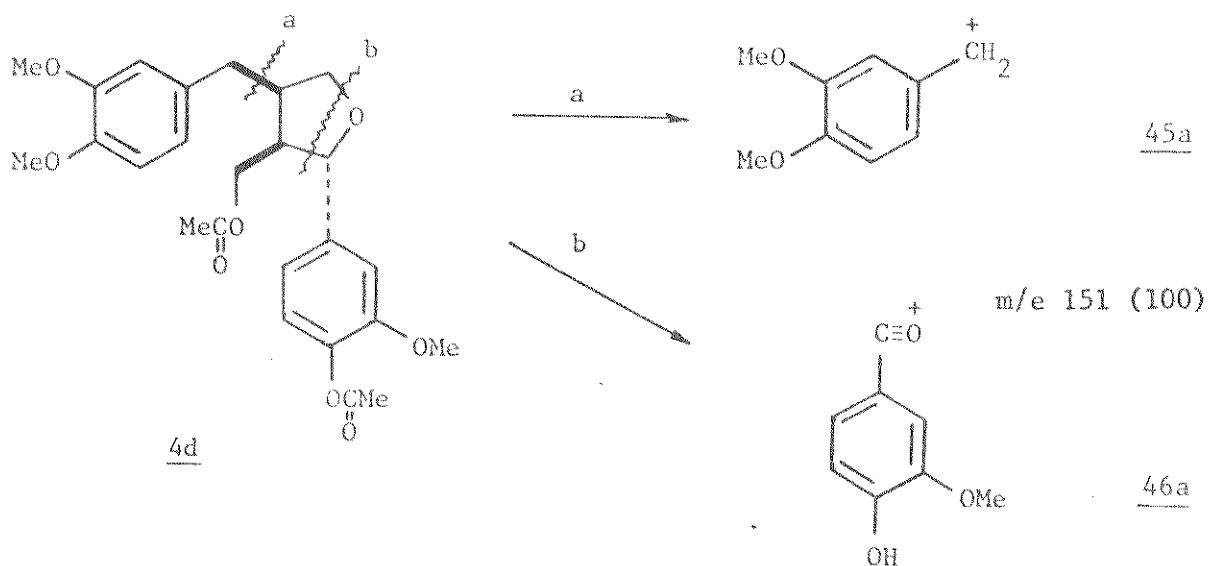


Pelter, Stainton e Barber /74/, analisando lignanas como o éter metílico do olivil (44), por espectrometria de massa, observaram que a cisão mais importante era a perda da cadeia lateral benzílica a, ocorrendo também a cisão b, comum em neolignanas tetraidrofurânicas.

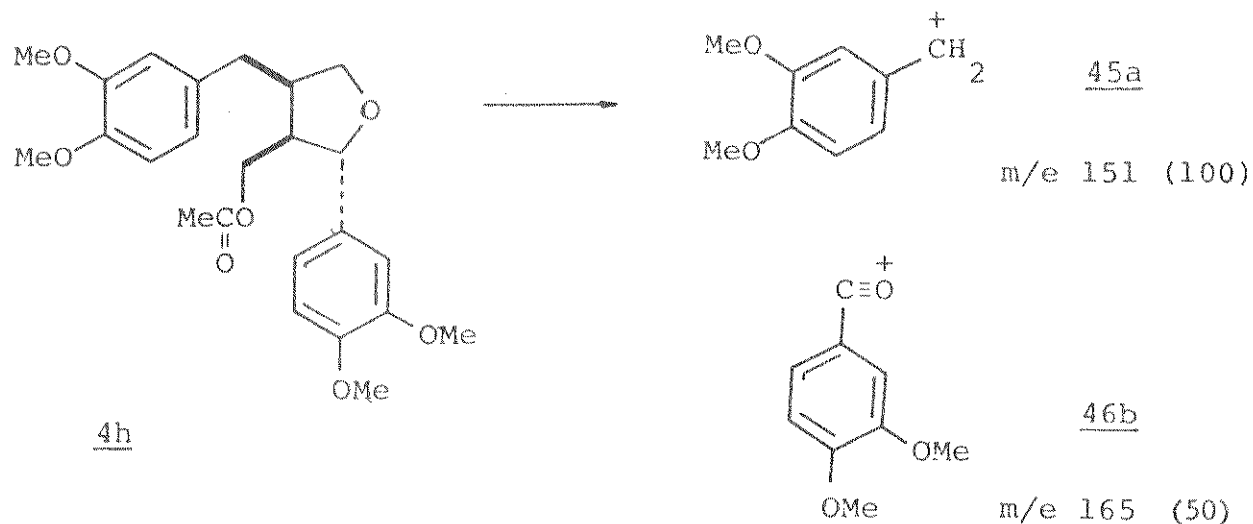
44

Ar = 3,4-dimetoxifenila

Concordando com as evidências anteriores, o espectro de massa do diacetato 4d apresentou como pico base um fragmento em m/e 151, atribuído por medidas de alta resolução aos íons 45a e 46a, originados pelas cisões a (benzílica) e b, respectivamente, indicadas abaixo, com eliminação de ceteno (Esquema 2).

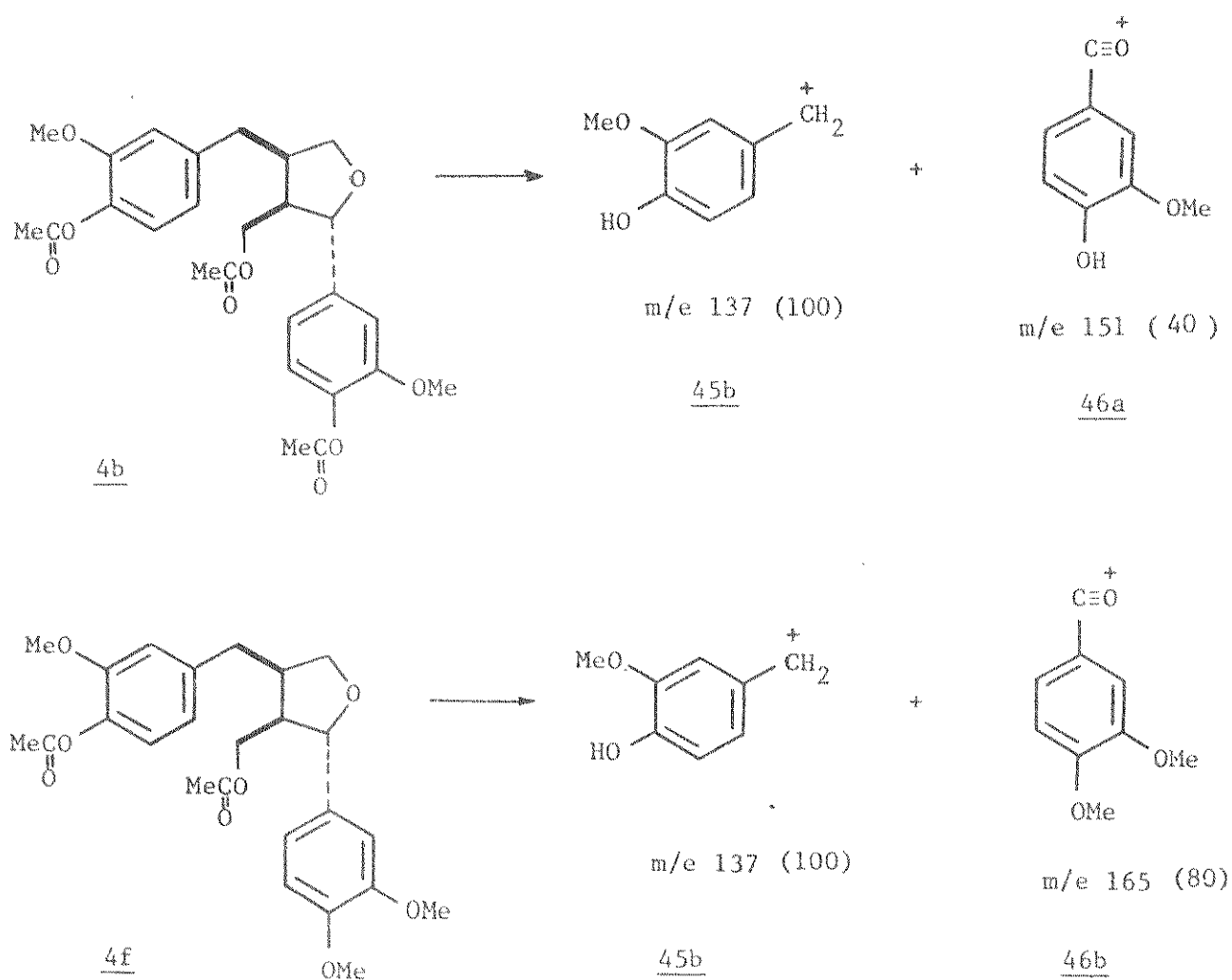
Esquema 2. Fragmentos principais de 4d.

A clivagem benzílica de 4h também mostrou pico em m/e 151, devido à presença da unidade dimetoxibenzílica (Esquema 3).



Esquema 3. Fragmentos principais de 4h.

Em 4b e 4f a mesma clivagem benzílica (Esquema 4), com perda de ceteno, produziu os picos bases em  $\text{m/e } 137$  (45b).



Esquema 4. Fragmentos principais de 4b e 4f.

Como pode-se observar pela comparação dos resultados acima, o fragmento em m/e 165 (46b), proveniente de uma clivagem pelo caminho b, foi detectado em 4f e 4h, reforçando as indicações da presença de uma unidade 3,4-dimetoxifenila no carbono 7' dos dois compostos.

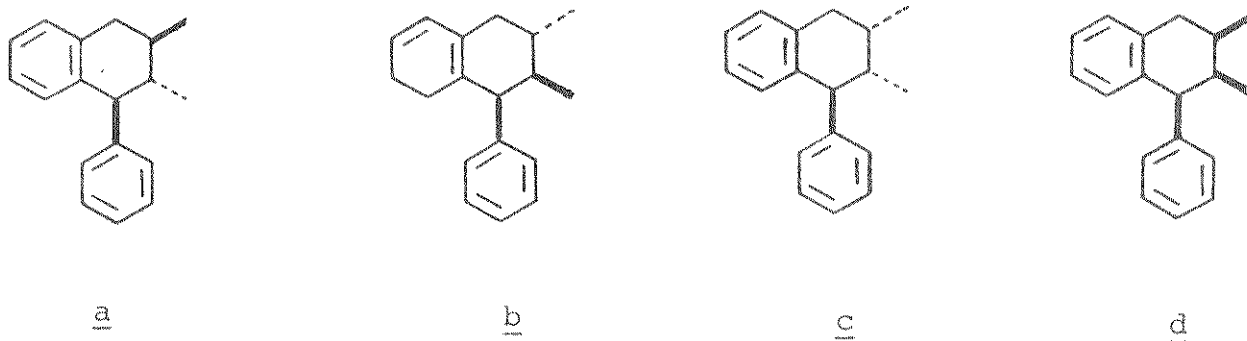
Essas indicações, aliadas às anteriores, permitiram caracterizar o composto monofenólico obtido da Araucaria angustifolia\* (4c) e seu isômero 4e, obtido por metilação parcial do lariciresinol (4a), que ainda não haviam sido descritos na literatura.

\* O estudo de RMN-<sup>13</sup>C dos compostos da A. angustifolia foi tema de duas publicações /40,41/.

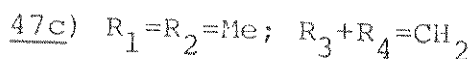
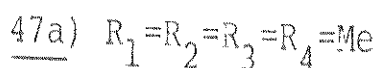
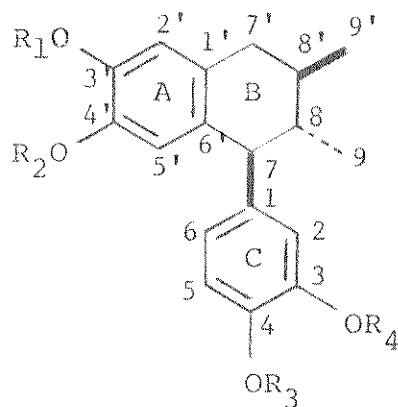
## CAPÍTULO IV

### NEOLIGNANAS ARILTETRALÍNICAS E CICLOGALGRAVINA: ANÁLISE DE RMN- $^{13}\text{C}$

As lignanas 1-aryl-2,3-dimetiltetralínicas /11/, denominadas por Gottlieb neolignanas-8.8',7.2' /50,81/, podem apresentar quatro diastereoisômeros (a, b, c, d) e seus respectivos enantiômeros, sendo quase todos produtos naturais.



A espectroscopia de RMN- $^1\text{H}$  tem permitido a determinação de sua configuração e estereoquímica, pela análise das constantes de acoplamento de seus prótons alifáticos /11/. Três desses compostos, galbulina (47a), galcatina (47b), isogalcatina (47c), juntamente com a ciclogalgravina (54), com substituição idêntica à de 47a, mas possuindo uma dupla ligação em C-7', foram estudados por RMN- $^{13}\text{C}$  e as assinalações de seus carbonos é discutida a seguir.



#### IV.1. GALBULINA (47a), GALCATINA (47b) E ISOGALCATINA (47c)

As atribuições feitas anteriormente para o éter dimetílico do isolariciresinol, 3a (Cap. III), e as multiplicidades apresentadas no espectro de FDFF de 47a (E-41, p. 176), possibilitaram a assinalação dos carbonos alifáticos de 47a, 47b e 47c, cujos deslocamentos químicos mostrados nos espectros de DFL (E-41, E-42 e E-43, pp. 176 e 177) estão dispostos na tabela 11. Devido a ausência de grupos hidroxila, os carbonos 9, 9', 8' e 8 apresentaram-se protegidos enquanto que C-7 e C-7' mostraram-se desprotegidos, em relação às posições correspondentes de 3a, onde os efeitos conhecidos de grupos OH nos carbonos  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  foram detectados /94/, como pode-se observar nas assinalações parciais.

Os deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos de 47a, 47b e 47c foram assinalados com base nos sinais do espectro de FDFF de 47a (E-41), nas assinalações prévias feitas para 3a

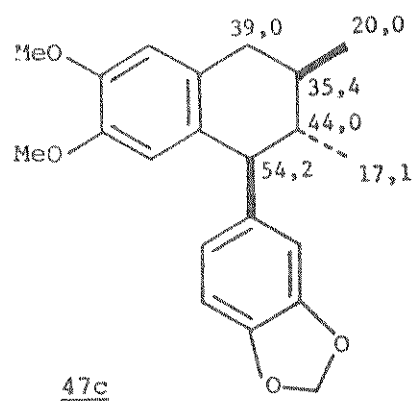
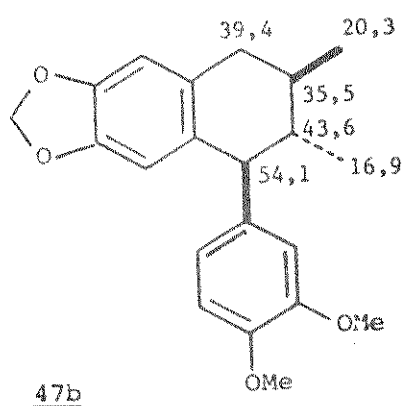
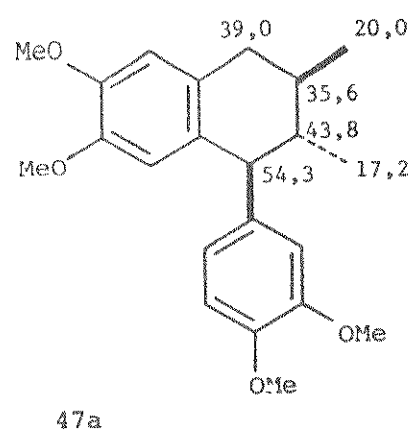
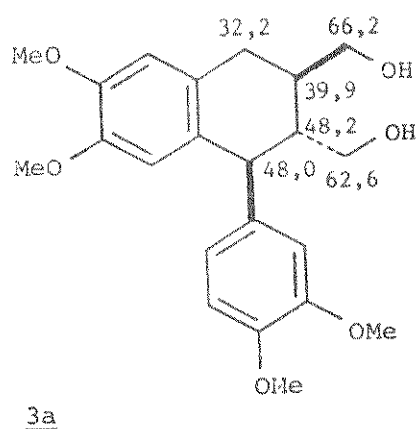
Tabela 11

Deslocamentos químicos de RMN- $^{13}\text{C}$  de neolignanas  
ariltetralínicas naturais (47a-47c) e ciclogal-  
gravina (54)

| Carbono <sup>a</sup> | <u>47a</u>         | <u>47b</u> | <u>47c</u> | <u>54</u>          |
|----------------------|--------------------|------------|------------|--------------------|
| 1                    | 138,9              | 138,9      | 140,4      | 138,5              |
| 2                    | 110,5              | 110,7      | 107,5      | 108,8              |
| 3                    | 146,7              | 147,3      | 145,6      | 147,1              |
| 4                    | 146,7              | 147,3      | 145,6      | 147,3              |
| 5                    | 112,0 <sup>b</sup> | 112,0      | 109,1      | 110,8              |
| 6                    | 121,8              | 121,6      | 122,6      | 119,4              |
| 7                    | 54,3               | 54,1       | 54,2       | 50,8               |
| 8                    | 43,8               | 43,6       | 44,0       | 41,9               |
| 9                    | 17,2               | 16,9       | 17,1       | 18,6               |
| 1'                   | 128,9              | 129,8      | 129,0      | 126,9 <sup>b</sup> |
| 2'                   | 112,7 <sup>b</sup> | 109,4      | 112,7      | 112,7              |
| 3'                   | 148,7              | 144,3      | 147,5      | 148,4              |
| 4'                   | 148,1              | 144,3      | 147,3      | 147,3              |
| 5'                   | 110,5              | 107,5      | 110,5      | 110,8              |
| 6'                   | 132,3              | 133,4      | 132,1      | 127,1 <sup>b</sup> |
| 7'                   | 39,0               | 39,4       | 39,0       | 120,9              |
| 8'                   | 35,6               | 35,5       | 35,4       | 137,9              |
| 9'                   | 20,0               | 20,3       | 20,0       | 22,1               |
| OMe                  | 55,8; 54,3         | 55,8; 54,5 | 55,8; 54,2 | 55,7               |
| OCH <sub>2</sub> O   |                    | 100,3      | 100,7      |                    |

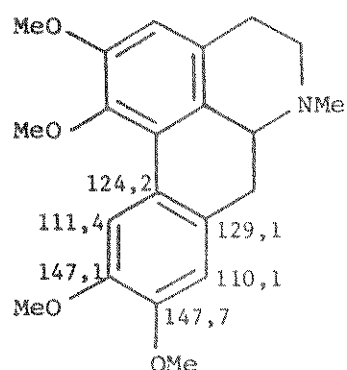
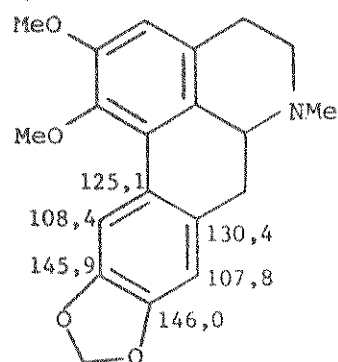
a) A numeração é a de Weinges e Spanig /100/.

b) Valores que podem ser permutados.

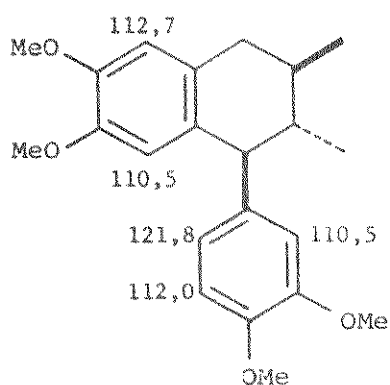
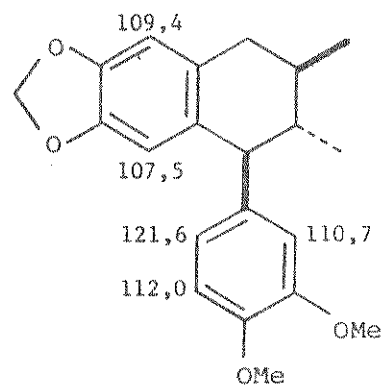


(Cap. III), nas mudanças verificadas pela substituição de dois grupos metoxila em posição orto por um grupo metilenodioxi, em um sistema benzênico, e pela comparação dos deslocamentos químicos dos três compostos entre si.

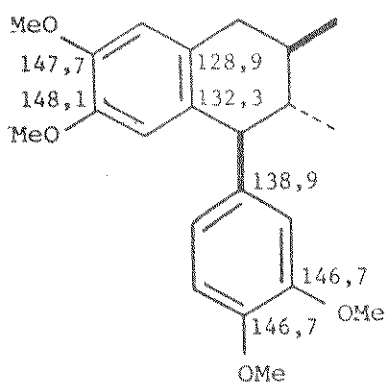
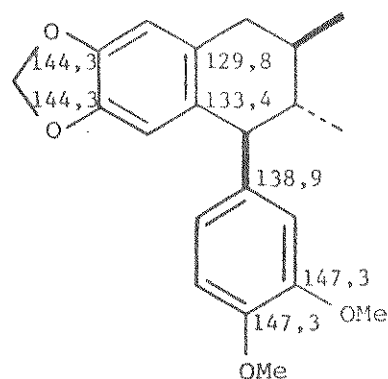
Wenkert *et al.* /101/, comparando os deslocamentos químicos da glaucina (48a) e da nantenina (48b), observaram que a substituição de dois grupos metoxila em posição orto em um anel benzênico, por um grupo metilenodioxi, produzia proteção nos carbonos ipso e orto mas desprotegia os carbonos das posições meta.

48a48b

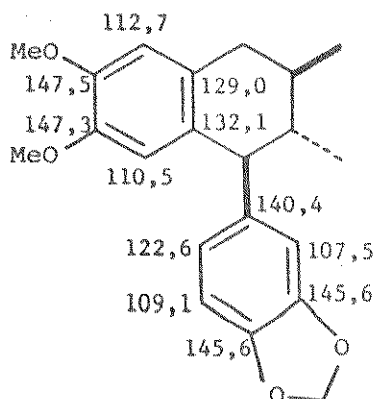
Os carbonos metínicos aromáticos de 47a foram assinalados pela comparação com as assinalações anteriores das posições correspondentes feitas para 3a. A substituição dos grupos metoxila das posições 3', 4' e 3, 4, de 47a por uma unidade metileno dioxi, produziu em 47b e 47c, respectivamente, as mudanças esperadas em grandezas similares às verificadas nos exemplos citados. Os carbonos 2' (109,4 ppm) e 5' (107,5 ppm) de 47b apresentaram-se protegidos em relação às mesmas posições de 47a (112,7 e 110,5 ppm, respectivamente), permanecendo os carbonos do anel C praticamente inalterados.

47a47b

Os carbonos aromáticos não oxigenados não protonados do anel A de 47b foram assinalados com base nos efeitos esperados de proteção nos carbonos ipso (3' e 4') e desproteção nas posições meta (1' e 6'), os quais permitiram também completar as atribuições do anel C, onde não ocorreram mudanças significativas.

47a47b

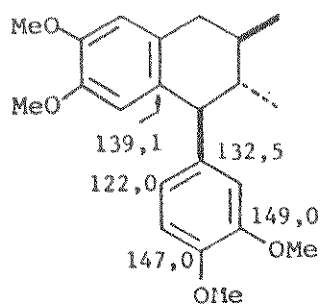
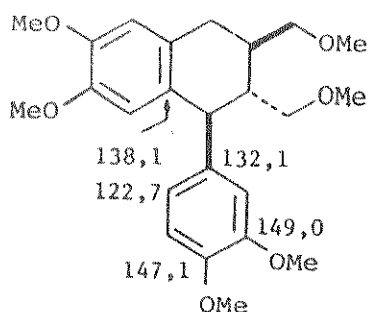
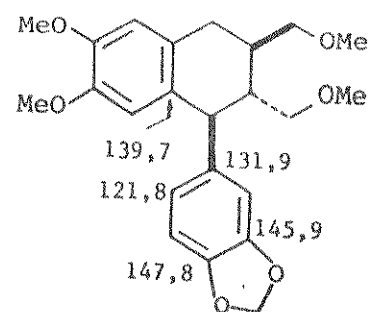
As assinalações dos carbonos aromáticos da isogalcatina (47c) foram baseadas em considerações similares às usadas para a galcatina (47b). Os deslocamentos químicos da unidade piperonila de 47c (E-43 e tabela 11), quando comparados com os correspondentes do anel C de 47a e 47b, mostraram as mudanças já observadas, apresentando proteção em C-2, C-3, C-4 e C-5 e desproteção em C-1 e C-6, permitindo concluir as assinalações de 47c, dadas a seguir para os seus carbonos aromáticos.

47c

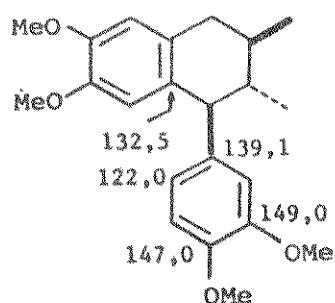
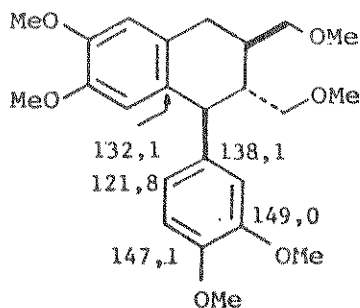
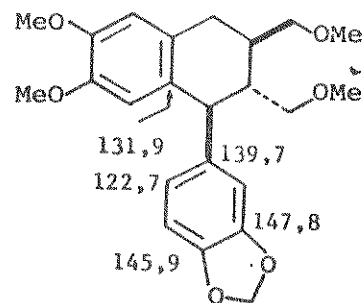
A comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos de 47a com os do éter dimetílico do isolariciresinol (3a), nos levaram a rever as assinalações prévias de C-1 (131,7 ppm) e C-6' (137,6 ppm) de 3a, optando pela sua inversão, ante os resultados obtidos para os três compostos ariltetralínicos 47a, 47b e 47c.

Convém mencionar que nas assinalações dos carbonos metínicos (algumas das quais podem ser permutadas) dos compostos 47a, 47b, 47c e dos relacionados da A. angustifolia, foram utilizadas comparações de seus deslocamentos químicos, espectros de FDFF e efeitos de substituintes. Adicionalmente, poderiam ter sido utilizadas informações obtidas por irradiações específicas e análise de acoplamento à longa distância. Entretanto, nem sempre foi possível aplicar todas essas técnicas devido à pequena quantidade de certas amostras e problemas operacionais. Devido a essas limitações utilizamos na maioria dos casos os efeitos de substituintes, dados que podem ser fornecidos pela comparação dos deslocamentos químicos de compostos de uma mesma série, pela análise dos seus espectros de DFL.

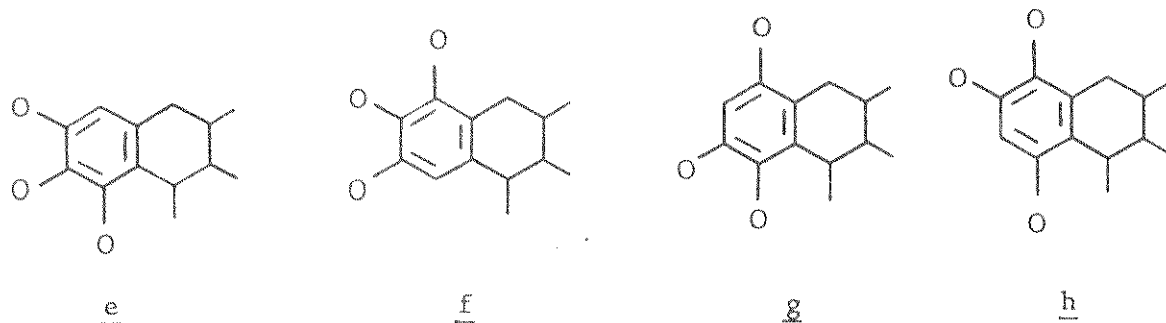
Ward et al. /98/, usando nossas assinalações iniciais para o éter dimetílico do isolariciresinol (3a) /40, 41/, assinalaram os carbonos da galbulina (47a) e de algumas lignanas ariltetralínicas isoladas do Phyllanthus niruri, quase simultaneamente à publicação onde incluímos os compostos 47a, 47b e 47c /41/. Utilizando irradiações específicas Ward e colaboradores correlacionaram o sinal em 113,0 ppm ao carbono 8 da galbulina, mas não assinalaram corretamente C-6' e C-1. O mesmo ocorreu na filtetralina (49) - cuja estrutura havia sido, aliás, revista anteriormente por Stevenson e Williams /89/, por síntese e análise de RMN-<sup>1</sup>H - e na lintetralina (50), um composto cuja estrutura foi proposta com base na análise de RMN-<sup>13</sup>C e nas assinalações da galbulina e da filtetralina.

47a4950

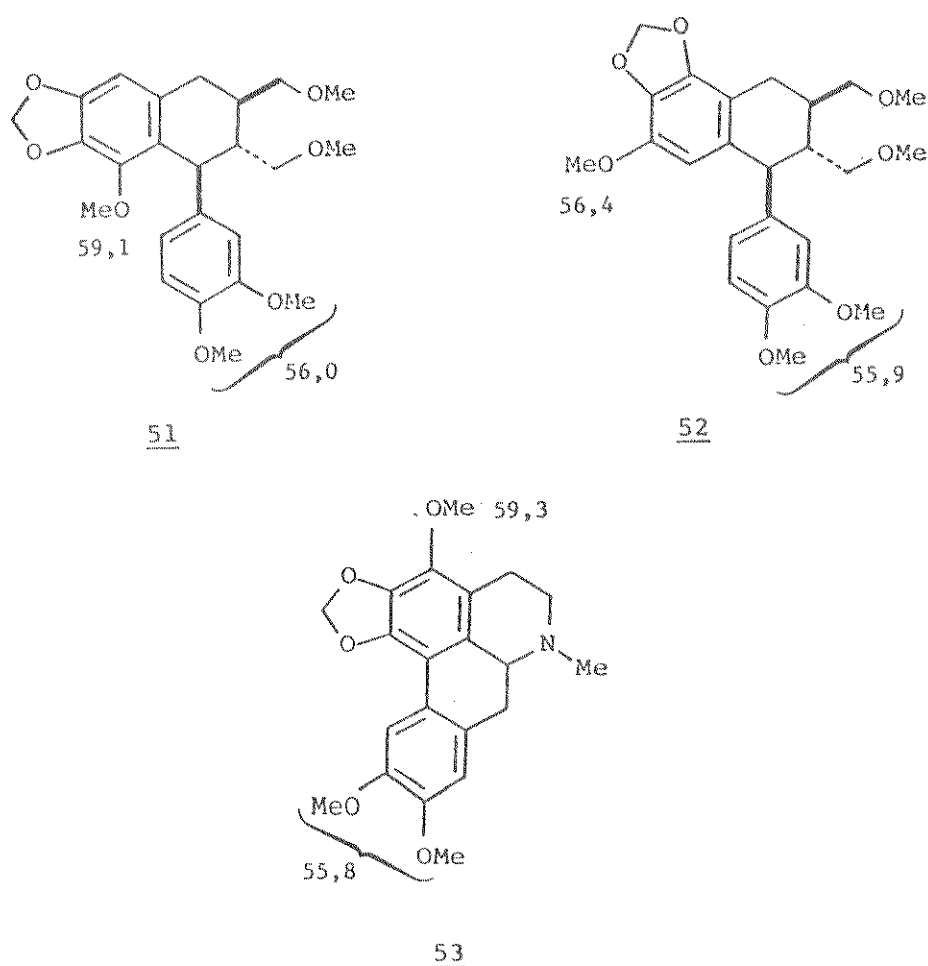
A inversão das assinalações de C-1 e C-6' nos três compostos leva a um conjunto mais consistente com o efeito do grupo metilenodioxí no carbono 1, como é mostrado a seguir.

47a4950

Por outro lado, Ward et al. /98/, além das informações de RMN-<sup>1</sup>H, utilizaram as assinalações da galbulina, do éter dimetílico do isolariciresinol e efeitos de substituintes em RMN-<sup>13</sup>C para decidirem entre as alternativas e, f, g e h, para as posições dos substituintes oxigenados, e poderem confirmar as estruturas da nirtetralina (51) e hipofilantina (52), também obtidas do P. niruri.

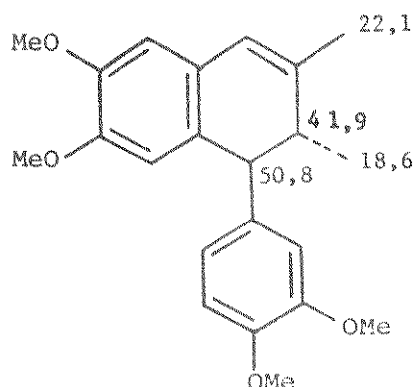


Os autores deixaram, entretanto, de utilizar as indicações dos deslocamentos químicos do grupo metoxila. Em 51 o grupo metoxila de C-8 deve ser correlacionado à absorção em 59,1 ppm, já que está localizado entre dois carbonos substituídos como, por exemplo, na ocoteína (53) /70/. Os sinais dos grupos metoxila aromáticos em 52 ocorreram em 55,8 e 55,9 ppm, uma indicação de que o arranjo dos grupos oxigenados não deveria apresentar grupos OMe com interações espaciais nas duas posições orto, confirmando a indicação de RMN-<sup>1</sup>H para o próton de C-8, cujo sinal foi registrado em 6,32 ppm /98/.

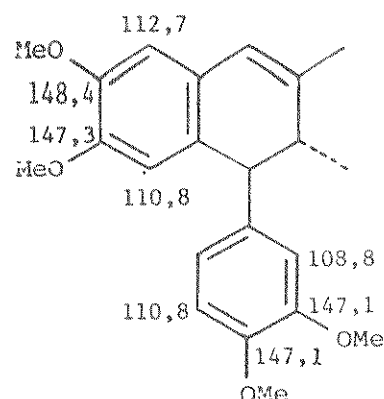


## IV.2. CICLOGALGRAVINA (54)

A ciclogalgravina (54), obtida juntamente com a galgravina (62b) pelo tratamento ácido do éter dimetílico da tetraidrofuroguaiacina B (Cap. V e Parte Experimental II p. 139), apresentou no espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (E-44, p. 178), os deslocamentos químicos dispostos na tabela 11 (p. 60). Os sinais em 22,1 e 18,6 ppm foram rapidamente atribuídos aos grupos metila, C-9' e C-9, respectivamente, enquanto que o sinal em 50,8 ppm foi correlacionado a C-7 e a absorção em 41,9 ppm associada a C-8.

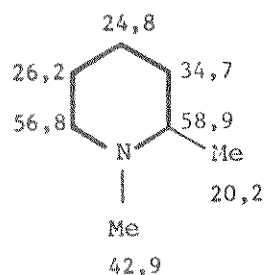


54

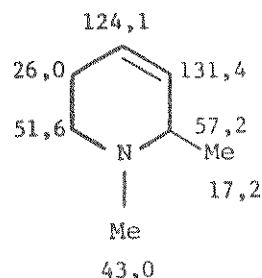


54

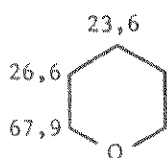
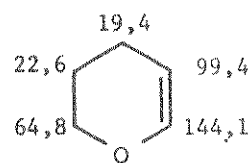
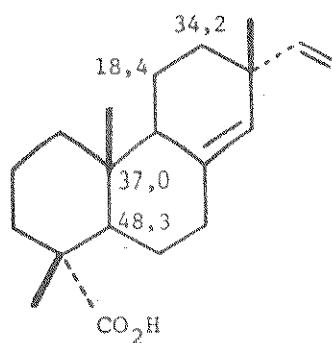
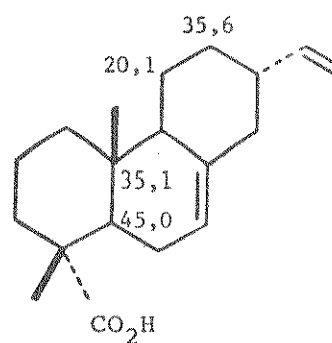
A assinalação da maioria dos carbonos  $\text{sp}^2$  de 54 foi baseada na comparação com os deslocamentos químicos de 47a, na análise do espectro de FDFE (E-44) e nos efeitos de proteção nos carbonos homoalílicos. Estes efeitos, devido à introdução de uma dupla ligação no anel B, detectados nos carbonos 7 (50,8 ppm) e 6' (126,9 e 127,1 ppm), foram análogos aos observados em alcalóides piperidínicos (55 e 56), compostos heterocíclicos oxigenados (57 e 58) e diterpenos (59 e 60) /25/.



55

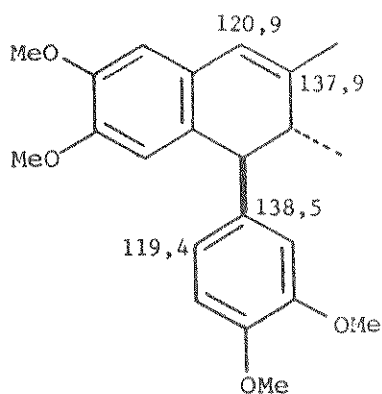


56

57585960

As absorções muito próximas em 127,1 e 126,9 ppm, correspondentes a C-1' e C-6', ou vice versa, não puderam ser distinguidas pelo desacoplamento específico de prótons e análise dos acoplamentos a longa distância, utilizados para a distinção dos sinais dos carbonos 1 e 8' e também dos de C-6 e C-7'. Essa distinção foi feita pela irradiação em 2,45 ppm, região de absorção do próton de C-8 (E-45, p. 179), que transformou em simples o sinal múltiplo que no espectro de DA (E-45) ocorria em 138,5 ppm, atribuído a C-1, permanecendo complexa a absorção em 137,9 ppm, correlacionada a C-8'.

Por outro lado, a irradiação na região de absorção do próton de C-7' (6,13 ppm) tornou compacto o sinal duplo desdobrado registrado em 120,9 ppm (E-45) enquanto que a absorção em 119,4 ppm permaneceu dupla, se bem que com menor constante de acoplamento  $^1J_{C-H}$ , sendo atribuída a C-6. Esta segunda irradiação confirmou adicionalmente a assinalação de C-8' tornando o sinal múltiplo em 137,9 ppm mais intenso que o de 138,5 ppm.



54

### IV.3. CONSIDERAÇÕES ESTEREOQUÍMICAS E CONFORMACIONAIS

A conformação preferida da galcatina (47b), indicada pela constante de acoplamento do próton duplamente benzílico de C-7, no espectro de RMN- $^1\text{H}$  (3,37 ppm,  $J = 9,6$  Hz) /97/, é a de uma meia-cadeira com os grupos metila e veratrila todos orientados pseudoequatorialmente (Fig. 1). Conformações análogas devem ser apresentadas pela galbulina (47a) e isogalcatina (47c), já que os três compostos apresentam a mesma configuração relativa no anel B. Isto é confirmado pelos deslocamentos químicos dos grupos metila, praticamente idênticos em 47a e 47c, com leve diferença em 47b, enquanto que o valor de  $\delta$  para o carbono 1 é o mesmo em 47a e 47b, devendo ser considerado em 47c o efeito do grupo metilenodioxí.

Considerando que uma dupla ligação, mesmo polarizada, não afeta o deslocamento químico de um grupo metila vizinho, como foi observado por Wenkert *et al.* /102/, a desproteção dos grupos metila de 54, em relação a 47a, 47b e 47c, indica uma conformação preferida para a ciclogalgravina, na qual o carbono 9 e o grupo arila de C-7 devem estar orientados pseudoaxialmente (Fig. 2), como foi sugerido anteriormente para 1,2-diidronaftalenos por Ayres e Harris /12/. Uma confirmação dessas observações foi dada pelo espectro de RMN- $^1\text{H}$  de 54 (E-82, p. 213) que mostrou em 3,70 ppm um sinal duplo, com uma constante de acoplamento de cerca de 4,0 Hz, correspondente ao próton de C-7, compatível com um ângulo de  $70^\circ$  entre os prótons de C-7 e C-8, requerido para a conformação mencionada.

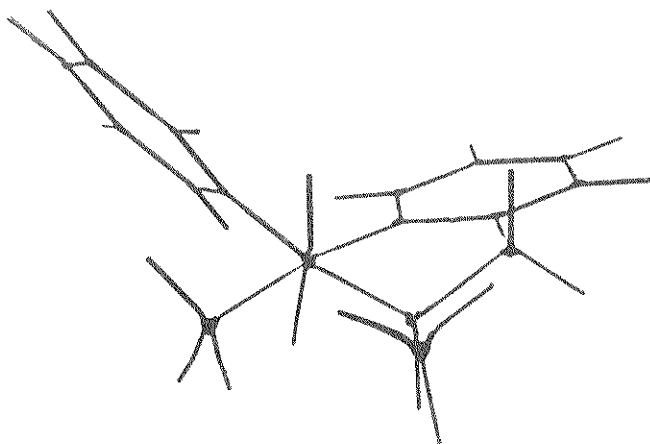


Fig. 1. Conformaçã~o preferida da galcatina (47b).

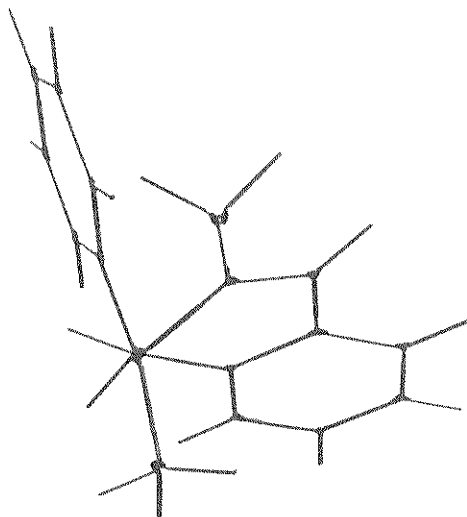


Fig. 2. Conformaçã~o preferida da ciclogalgravina (54).

## CAPÍTULO V

### NEOLIGNANAS TETRAIDROFURÂNICAS: ANÁLISE DE RMN-<sup>13</sup>C E CONFORMACIONAL

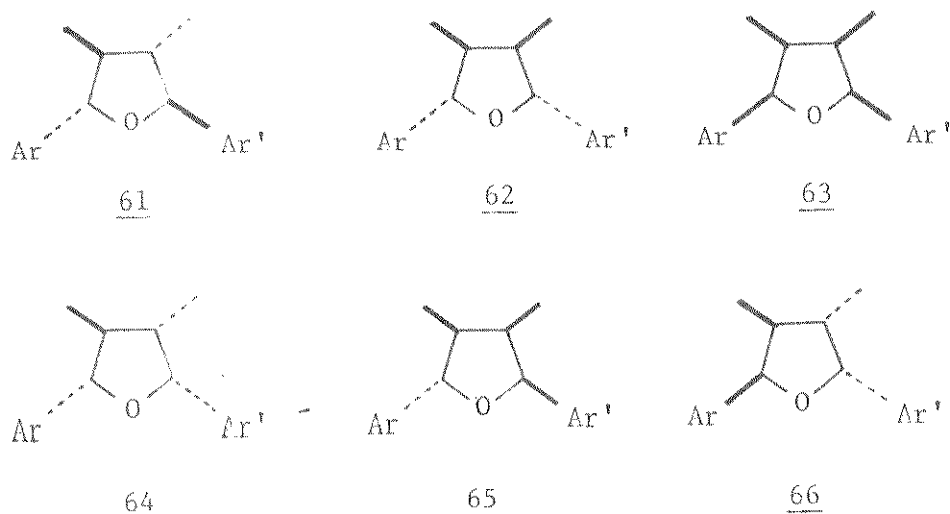
#### V.1. INTRODUÇÃO

As substâncias naturais constituídas de duas unidades fenilpropânicas ligadas por um átomo de oxigênio, formando um anel tetraidrofurânico, como em 61, foram incluídas na classe de lignanas e denominadas derivados tetraidrofurânicos /59/ e monoe-poxilignanas /100/. Gottlieb /50/, entretanto, baseando-se em considerações biogenéticas, classificou tais compostos como neolignanas e denominou-os lignanas-7.0.7', 8.8'.

Seis isômeros são possíveis para as neolignanas tetraidrofurânicas (61-66), mas somente quatro (61-64), apresentando uma variedade de substituintes oxigenados nos grupos arila, foram isolados de plantas, sendo suas sínteses e determinações de estrutura e estereoquímica assuntos de várias publicações /50/.

A análise do espectro de RMN-<sup>1</sup>H da veraguensina, 64b (E-47, p. 181), mostrou que as absorções dos grupos metila apresentavam-se claramente distintas (0,66 e 1,07 ppm) devido ao efeito anisotrópico do grupo veratrila de C-5 sobre o grupo metila de C-4 /15, 32/. Surpreendentemente, o espectro de RMN-<sup>13</sup>C (E-51, p. 183) mostrou um único sinal para os grupos mencionados, em aproximadamente 15 ppm. Confirmadas as autenticidades da amostra utilizada e das informações espectroscópicas, a peculiaridade observada foi creditada a efeitos conformacionais, que só poderiam ser esclarecidos pela investigação de outros membros da série tetraidrofurânica.

Utilizando um procedimento desenvolvido para a síntese do ácido nor-diidroguaiarético (72) /80/, usado como antioxidante de alimentos, com uma ligeira modificação /19/, introduzida por limitações de equipamento, sintetizamos o isômero totalmente cis, éter dimetílico da tetraidrofuroguaiacina B (63) e galgravin (62b). A sequência (Esquema 5, Parte Experimental II p. 137-



61a, 62a, 64a ( $\equiv$  5), 65: Ar = Ar' = 3,4,5-trimetoxifenila

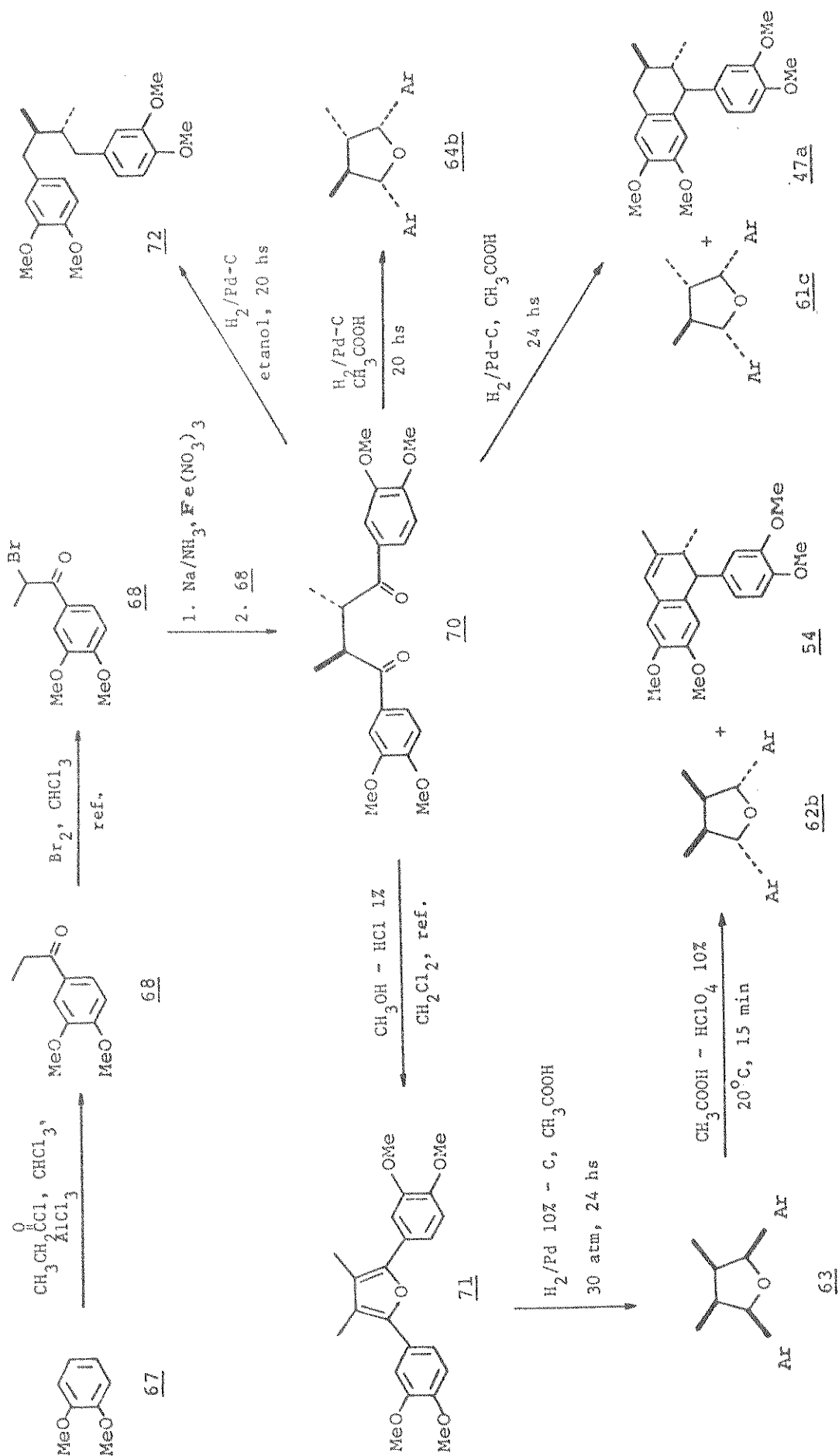
61b: Ar = Ar' = 3,4-metilenodioxifenila

61c, 62b, 63, 64b: Ar = Ar' = 3,4-dimetoxifenila

140), reconhecida como altamente eficiente para a preparação do 2,3-bis-(3,4-dimetoxibenzoil)butano (70), envolveu a alquilação do enolato de sódio da propioveratrone em amônia líquida, e permitiria sintetizar também veraguensina (64b) e galbelgina (61c), obtida com galbulina (47a), mas facilmente separáveis/18/.

A disponibilidade da veraguensina (64b) e da galbacina (61b), isoladas da *Virola surinamensis* /15/, dispensou a síntese de 61c e 64b.

É interessante observar que o intermediário bisbenzoilbutano (70) e compostos análogos podem ser convertidos em membros das classes de neolignanas diarilbutânicas, tetraidrofuranicas e bisbenzociclooctadiênicas /17/.



Esquema 5. Caminhos de síntese de neolignanas.

## V.2. CONSIDERAÇÕES SOBRE CONFORMAÇÕES DE ANÉIS DE CINCO MEMBROS E CICLO DE PSEUDOROTAÇÃO.

O ciclopentano na sua forma plana (a), não possui grande tensão angular mas, como os hidrogênios de suas unidades etano apresentam-se eclipsados, mostra uma considerável tensão de eclipsamento. Para diminuir essa tensão há uma tendência do ciclopentano assumir formas nas quais pelo menos um de seus átomos de carbono está fora do plano do anel. Na realidade, cada átomo de carbono das unidades metilênicas se move para cima ou para baixo, não existindo uma forma fixa, de tal maneira que todos os átomos do anel são envolvidos num movimento denominado de pseudorotação /36/. Duas dessas formas apresentam uma situação particular: a forma "envelope" (b) e a forma "torcida" ou meia-cadeira (c).

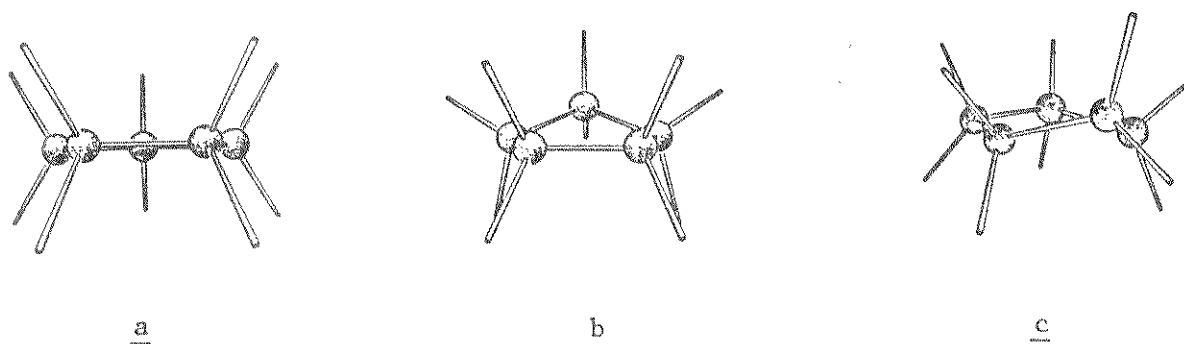


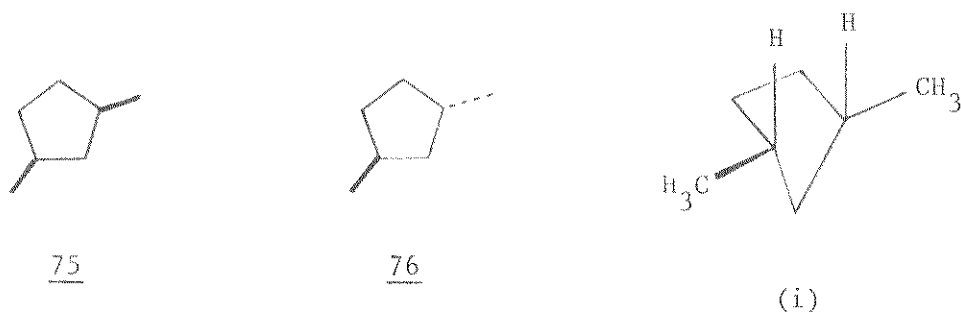
Fig. 3. Conformações do ciclopentano\*:

- a) plana                      b) envelope
- c) torcida ou meia-cadeira

\* Eliel, Allinger, Angyal e Morrison /36/.

No ciclopentano essas formas mudam rapidamente e a variação de energia interna da molécula não é muito significativa. Entretanto, em sistemas substituídos, uma dessas formas pode corresponder a uma conformação mais estável, onde a energia

é menor que nas outras. Cálculos e medidas termoquímicas sugeriram que a conformação mais estável do metilciclopentano (74) devia ser uma forma envelope, onde o grupo metila estaria situado no carbono "dobrado" numa posição "equatorial", ocorrendo um mínimo de eclipsamento entre os hidrogênios vizinhos e o grupo metila /36/. Um exemplo que mostra claramente que a conformação envelope apresenta um eclipsamento mínimo em relação à forma plana é dado pelos isômeros cis (75) e trans (76) do 1,3-dimetila ciclopentano, para os quais foi demonstrado que o isômero cis é mais estável cerca de 0,5 Kcal/mol que o trans.



Se o modelo plano fosse considerado esse fato não pareceria razoável, uma vez que o isômero trans poderia ser o mais estável. Porém, a maior estabilidade do isômero cis pode ser explicada por uma forma envelope, com orientação diequatorial dos grupos metila (i). Já no isômero trans, onde a orientação é axial-equatorial, apenas um dos grupos metila pode assumir uma posição na qual são minimizadas as interações entre esses grupos e os hidrogênios vizinhos.

Por outro lado, resultados de cálculos e anéis de cinco membros apresentando um hétéro-átomo como no tetraidrofurano, por exemplo, indicaram que esses sistemas deviam existir na forma torcida, ou meia-cadeira, ocorrendo o dobramento máximo nos carbonos mais distantes do hétéro-átomo /36/.

A aplicabilidade da espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H para estabelecer conformações de furanoses em solução foi investigada por

Hall, Steiner e Pedersen /53/. Nesse estudo engenhoso e inventivo dez formas "torcidas" e dez formas "envelopes" (Fig. 4) foram relacionadas em um ciclo de pseudo-rotação (denominado CICLOPS) onde as conformações mais populosas foram delimitadas em segmentos do ciclo.

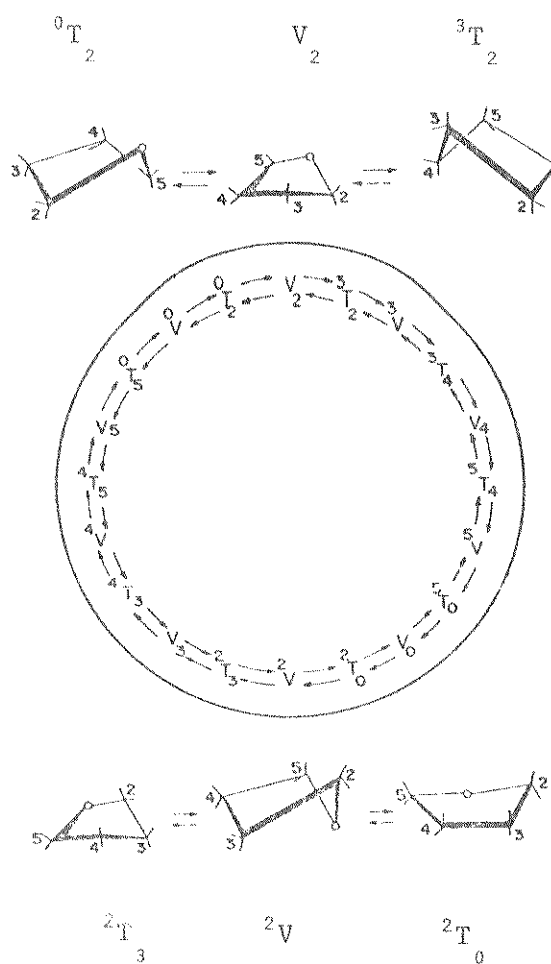


Fig. 4. Ciclo de Pseudo-rotação (CICLOPS)\*.

- As letras T e V indicam as conformações Torcida e enVelope, respectivamente. Os números superiores indicam o átomo localizado acima do plano de referência definido pelos outros átomos do anel, e os inferiores, um átomo abaixo do plano.
- Segmentos do ciclo são representados acima e abaixo da figura.

\* Hall Steiner e Pedersen /53/.

Sistemas tetraidrofurânicos foram também estudados por Sarkanen e Wallis /85/ que utilizando o CICLOPS de Hall e colaboradores, investigaram por RMN- $^1\text{H}$  os quatro isômeros do 2,5-bis-(3',4',5'-trimetoxifenil)-3,4-dimetiltetraidrofurano, 61a, 62a, 64a e 65, obtidos por oxidação fenólica. Os ângulos de torção entre os prótons  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$  e  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$  foram determinados em cada isômero conformacional, com o auxílio de modelos, e as conformações mais favoráveis foram propostas para os isômeros configuracionais utilizando suas constantes de acoplamento (Tabela 12).

Assim, baseando-nos nessa investigação, resolvemos estudar os compostos 61b, 62b, 63 e 64b (galbacina, galgravina, éter dimetílico da tetraidrofuroguaiacina B e veraguensina, respectivamente), Fig. 5, 6, 7 e 8, obtidos da maneira anteriormente mencionada, por RMN- $^{13}\text{C}$ , com o auxílio de modelos no sentido de extrair a maior informação conformacional possível.

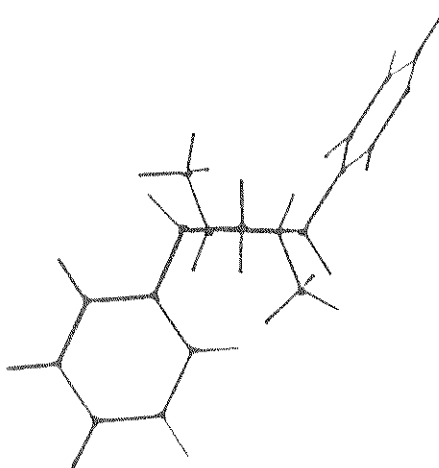


Fig. 5. Galbacina (61b)

Fig. 6. Galgravina (62b)

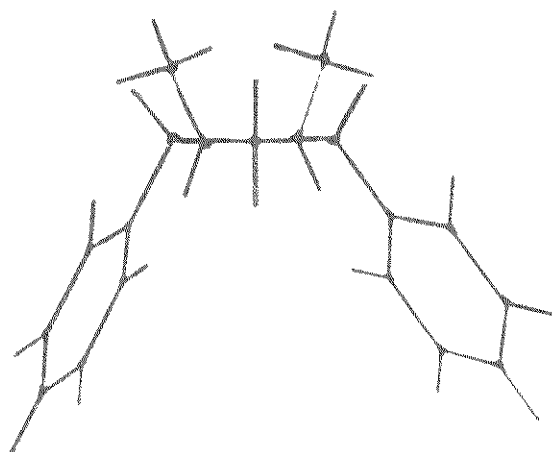


Fig. 7. Éter dimetílico da tetraidrofuruguaiacina B (63).

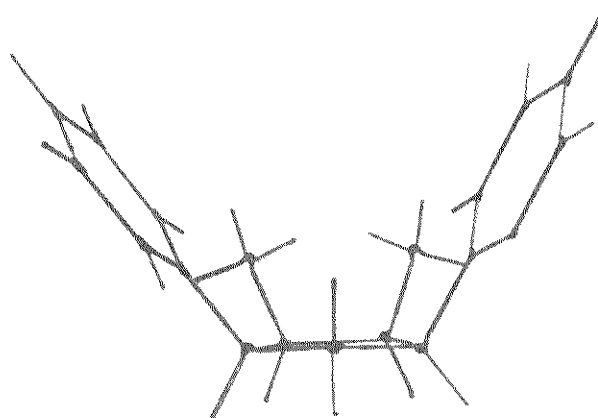


Fig. 8. Veraguensina (64b)

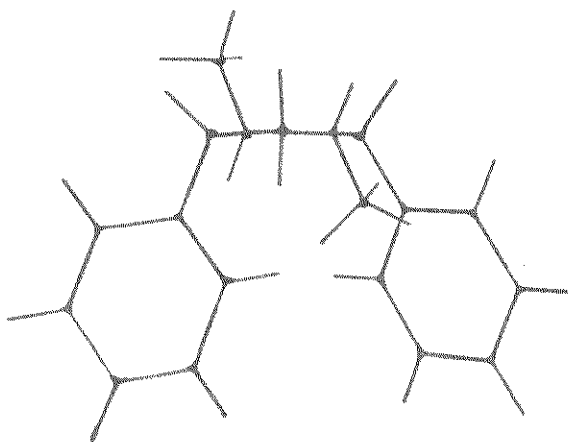


Tabela 12\*

Ciclo de Pseudo-rotação para Neolignanas Tetraidro-  
furânicas 61a, 62a, 64a e 65

| Confor-<br>mação            | Ângulo de torção<br>H - C - C - H |            |            |            |           |
|-----------------------------|-----------------------------------|------------|------------|------------|-----------|
|                             |                                   |            |            |            |           |
|                             |                                   | <u>61a</u> | <u>62a</u> | <u>64a</u> | <u>65</u> |
|                             | 2β-3α <sup>a, b</sup>             | 4β-bα      | 4α-5β      | 4β-5β      | 4α-5α     |
| <sup>0</sup> V              | 90°                               | 150°       | 90°        | 30°        | 30°       |
| <sup>0</sup> T <sub>2</sub> | 90°                               | 150°       | 90°        | 30°        | 30°       |
| V <sub>2</sub>              | 90°                               | 120°       | 120°       | 0°         | 0°        |
| <sup>3</sup> T <sub>2</sub> | 90°                               | 90°        | 150°       | 30°        | 30°       |
| <sup>3</sup> V              | 90°                               | 90°        | 150°       | 30°        | 30°       |
| <sup>3</sup> T <sub>4</sub> | 90°                               | 90°        | 150°       | 30°        | 30°       |
| V <sub>4</sub>              | 90°                               | 90°        | 150°       | 30°        | 30°       |
| <sup>5</sup> T <sub>4</sub> | 90°                               | 90°        | 150°       | 30°        | 30°       |
| <sup>5</sup> V              | 120°                              | 90°        | 150°       | 30°        | 30°       |
| <sup>5</sup> T <sub>0</sub> | 150°                              | 90°        | 150°       | 30°        | 30°       |
| V <sub>0</sub>              | 150°                              | 90°        | 150°       | 30°        | 30°       |
| <sup>2</sup> T <sub>0</sub> | 150°                              | 90°        | 150°       | 30°        | 30°       |
| <sup>2</sup> V              | 150°                              | 120°       | 120°       | 0°         | 0°        |
| <sup>2</sup> T <sub>3</sub> | 150°                              | 150°       | 90°        | 30°        | 30°       |
| V <sub>3</sub>              | 150°                              | 150°       | 90°        | 30°        | 30°       |
| <sup>4</sup> T <sub>3</sub> | 150°                              | 150°       | 90°        | 30°        | 30°       |
| <sup>4</sup> V              | 150°                              | 150°       | 90°        | 30°        | 30°       |
| <sup>4</sup> T <sub>5</sub> | 150°                              | 150°       | 90°        | 30°        | 30°       |
| V <sub>5</sub>              | 120°                              | 150°       | 90°        | 30°        | 30°       |
| <sup>0</sup> T <sub>5</sub> | 90°                               | 150°       | 90°        | 30°        | 30°       |

a) A numeração é a da Fig. 4.  
b) As designações α e β indicam os substituintes orientados abaixo e acima do anel tetraidrofurânico.  
\* Sarkanen e Wallis /85/.

V.3. GALBACINA (61b)

A primeira substância estudada foi a galbacina (61b) .  
A análise de RMN-<sup>1</sup>H, aplicada a neolignanas tetraidrofurânicas por Sarkanen e Wallis /85/, mostrou que em 61a a constante de acoplamento de 8,6 Hz dos prótons H<sub>2β</sub>-H<sub>5α</sub>, cujos sinais são desdobrados pelos prótons metínicos vizinhos, requeria um ângulo de aproximadamente 150<sup>o</sup> para H<sub>2β</sub>-H<sub>3α</sub> e H<sub>4β</sub>-H<sub>5α</sub> (tabela 13). Essa situação é encontrada nas conformações do segmento <sup>2</sup>T<sub>3</sub> - <sup>4</sup>T<sub>5</sub> do CICLOPS que apresentam todos os substituintes com orientação pseudoequatorial e representam as formas mais populosas de 61a . Essas observações concordam com os espectros de RMN-<sup>1</sup>H (E-47, p. 181 ) e -<sup>13</sup>C (E-48, p. 182) da galbacina (61b). O primeiro apresentou uma constante de acoplamento para os prótons H<sub>2</sub> e H<sub>5</sub> estimada em 9 Hz /15/, que indicou ângulos de torção análogos aos de 61a, e o segundo mostrou dez sinais que, correlacionados aos respectivos carbonos (tabela 14) pela teoria do deslocamento químico, forneceram informações que corroboraram as evidências anteriores.

Tabela 13

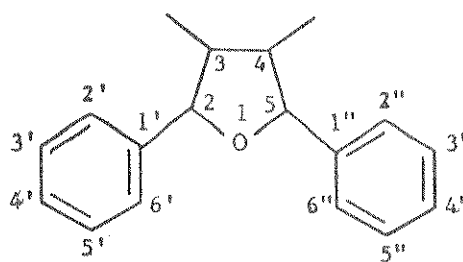
| Segmento do CICLOPS para <u>61a</u> e <u>61b</u> |                  |                  |
|--------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Conformação                                      | Ângulo de torção |                  |
|                                                  | H - C - C - H    |                  |
|                                                  | 2β-3α            | 4β-5α            |
| <sup>2</sup> T <sub>3</sub>                      | 150 <sup>o</sup> | 150 <sup>o</sup> |
| V <sub>3</sub>                                   | 150 <sup>o</sup> | 150 <sup>o</sup> |
| <sup>4</sup> T <sub>3</sub>                      | 150 <sup>o</sup> | 150 <sup>o</sup> |
| <sup>4</sup> V                                   | 150 <sup>o</sup> | 150 <sup>o</sup> |
| <sup>4</sup> T <sub>5</sub>                      | 150 <sup>o</sup> | 150 <sup>o</sup> |

Tabela 14

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN- $^{13}\text{C}$  de neolignan-  
anas tetraidrofuranicas naturais (61b - 64b) e do  
éter dimetílico da furoguaiacina (71) /66/.

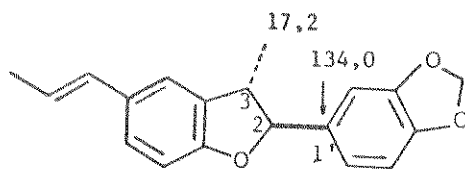
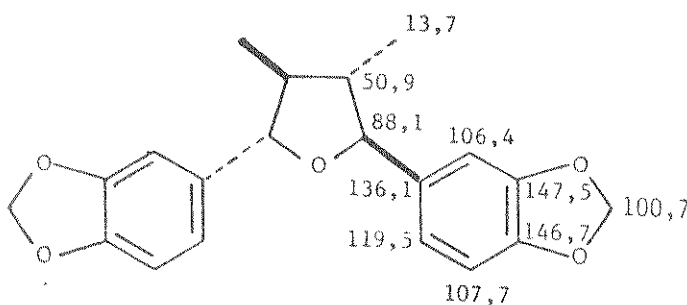
| Carbono <sup>a</sup> | <u>61a</u> | <u>62b</u> | <u>63</u> | <u>64b</u> | <u>71</u> |
|----------------------|------------|------------|-----------|------------|-----------|
| 1'                   | 136,1      | 134,6      | 132,8     | 133,6      | 124,7     |
| 2'                   | 106,4      | 109,6      | 109,5     | 110,5      | 108,7     |
| 3'                   | 147,5      | 148,7      | 148,2     | 148,7      | 148,4     |
| 4'                   | 146,7      | 148,2      | 147,4     | 148,3      | 147,5     |
| 5'                   | 107,7      | 110,8      | 110,6     | 110,8      | 110,9     |
| 6'                   | 119,5      | 118,4      | 118,2     | 119,1      | 117,9     |
| 2                    | 88,1       | 87,1       | 82,4      | 87,1       | 146,4     |
| 3                    | 50,9       | 44,3       | 41,2      | 45,9       | 117,4     |
| 4                    | 50,9       | 44,3       | 41,2      | 47,8       | 117,4     |
| 5                    | 88,1       | 87,1       | 82,4      | 82,8       | 146,4     |
| 1''                  | 136,1      | 134,6      | 132,8     | 133,2      | 124,7     |
| 2''                  | 106,4      | 109,6      | 109,5     | 109,7      | 108,7     |
| 3''                  | 147,5      | 148,7      | 148,2     | 148,3      | 148,4     |
| 4''                  | 146,7      | 148,2      | 147,4     | 147,8      | 147,5     |
| 5''                  | 107,7      | 110,8      | 110,6     | 110,5      | 110,9     |
| 6''                  | 119,5      | 118,4      | 118,2     | 118,4      | 117,9     |
| CMe                  | 13,7       | 12,9       | 11,6      | 14,9       | 9,6       |
| OMe                  | -          | 55,8       | 55,6      | 55,7       | 55,5      |
| OCH <sub>2</sub> O   | 100,7      | -          | -         | -          | -         |

a) A numeração é dada em 77, abaixo:

77

A indicação de que os ângulos diedros entre os grupos metila e piperonila na licarina B (41b) e na galbacina (61b) deviam ser similares, foi dada pelo valor da constante de acoplamento dos prótons 2 e 3 de 41b ( $J = 9 \text{ Hz}$ ) /103/, idêntico ao observado para os prótons  $2\beta-3\alpha$  e  $4\beta-5\alpha$  de 61b /15/.

Na licarina B o sinal em 17,2 ppm do seu espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  foi atribuído ao grupo metila de C-3, e o substituinte foi considerado livre de interações espaciais do grupo piperonila de C-2 /103/. Já em 61b o sinal dos grupos metila ocorreu em 13,7 ppm. A observação anterior permitiu sugerir que a proteção verificada nos grupos metila de 61b era consequência de um efeito  $\gamma$  recíproco entre ambos, ocasionado pelo dobramento dos carbonos 3 e 4. Tal situação é compatível com uma orientação pseudoequatorial para os grupos metila da galbacina (61b). A confirmação desta mesma orientação para os grupos piperonila, e de que os grupos metila estavam livres de suas interações espaciais, foi dada pelo sinal dos carbonos 1' e 1'', registrados em 136,1 ppm (tabela 14 e assinalações abaixo). Esse deslocamento químico é análogo aos mencionados para os carbonos correspondentes de unidades piperonila com orientação pseudoequatorial de lignanas 2,6-diaril-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octânicas (Cap. II, p. 6).

41b61b

V.4. GALGRAVINA (62b)

As conformações mais prováveis de 62a, sugeridas pelo valor das constantes de acoplamento dos prótons  $H_{2\beta}-H_{3\alpha}$  e  $H_{4\alpha}-H_{5\beta}$  ( $J = 5,9 \text{ Hz}$ ), foram as representadas pelas formas dos segmentos  $^3T_2-^5T_4$  e  $^2T_3-^4T_5$  do ciclo de pseudo-rotação, com um ângulo de torção médio de  $120^\circ$  entre os prótons mencionados /85/. O valor encontrado /71/ para a constante de acoplamento ( $J \sim 6 \text{ Hz}$ ) dos prótons correspondentes da galgravina, 62b (espectro de RMN- $^1H$ , E-47, p. 181), indicou os mesmos segmentos do CICLOPS para as conformações mais prováveis de 62b, com um ângulo de torção médio análogo (Tabela 15).

Tabela 15

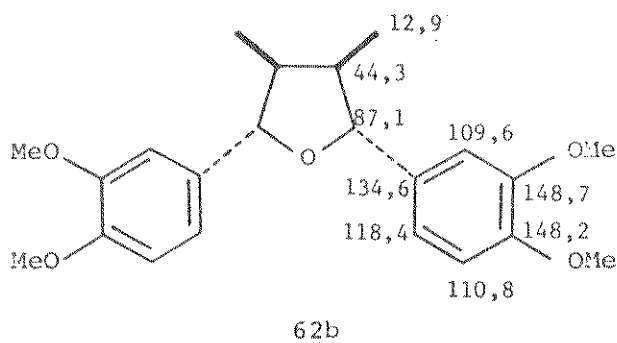
Segmentos do CICLOPS para 62a e 62b

| Conformação | Ângulo de torção |                  |
|-------------|------------------|------------------|
|             | H-C-C-H          |                  |
|             | $2\beta-3\alpha$ | $4\alpha-5\beta$ |
| $^3T_2$     | $90^\circ$       | $150^\circ$      |
| $^3V$       | $90^\circ$       | $150^\circ$      |
| $^3T_4$     | $90^\circ$       | $150^\circ$      |
| $V_4$       | $90^\circ$       | $150^\circ$      |
| $^5T_4$     | $90^\circ$       | $150^\circ$      |
| $^2T_3$     | $90^\circ$       | $150^\circ$      |
| $V_3$       | $90^\circ$       | $150^\circ$      |
| $^4T_3$     | $90^\circ$       | $150^\circ$      |
| $^4V$       | $90^\circ$       | $150^\circ$      |
| $^4T_5$     | $90^\circ$       | $150^\circ$      |

O espectro de RMN- $^{13}C$  (E-49, p. 182 ) da galgravina (62b), apresentou para os carbonos 1' e 1'' um sinal em 134,6 ppm (tabela 14), posição característica dos carbonos comparáveis de

grupos veratrila equatoriais de lignanas 2,6-diaril-3,7-dioxabicyclo [3.3.0]octânicas (Cap. II, p. 21). Essa similaridade sugeriu não só uma orientação pseudoequatorial para os grupos arila de 62b, mas também que ambos estavam livres de interações espaciais, como nas lignanas mencionadas.

No isômero com os substituintes em posição trans, galbacina (61b), o sinal atribuído aos grupos metila ocorreu em 13,7 ppm. Na galgravina (62b) o efeito  $\gamma$  recíproco entre os grupos metila em posição cis é mais forte que em 61b, de acordo com o sinal daqueles grupos, registrado em 12,9 ppm, no espectro de 62b.



As formas que permitem diminuição parcial das interações dos grupos metila, e que deixam os grupos arila orientados pseudoequatorialmente, representam as conformações mais estáveis da galgravina (62b). Essas formas são provavelmente  $V_4$ ,  $^5T_4$ ,  $^2T_3$  e  $V_3$ , com ângulos de torção médio de  $120^\circ$  para os prótons  $H_2-H_3$  e  $H_4-H_5$ , menores que os ângulos similares do isômero todo trans, 61b (tabela 15).

## V.5. ÉTER DIMETÍLICO DA TETRAIDROFUROGUAIACINA B (63)

O éter dimetílico da tetraidrofuroguaiacina B (63), isômero que apresenta todos os substituintes em posição cis, foi obtido por redução catalítica do composto furânico 71 /66/ (cujas atribuições dos sinais apresentados no espectro RMN- $^{13}\text{C}$ , E-52 p. 184, estão dispostos na tabela 14), sob alta pressão, à temperatura ambiente (Esquema 5, Parte Experimental II pp. 137-140). O tratamento ácido de 63 forneceu galgravina (62b), discutida nos parágrafos anteriores, e ciclogalgravina (54), estudada com as neolignanas ariltetralínicas (Cap. IV).

Os ângulos de torsão para os prótons  $\text{H}_{2\alpha}-\text{H}_{3\alpha}$  e  $\text{H}_{4\alpha}-\text{H}_{5\alpha}$ , indicados pelas constantes de acoplamento ( $J=6,5\text{ Hz}$ ) de 63 /80/ são de cerca de  $30^\circ$ , condição que é satisfeita por dois grupos de conformações:  $^3\text{V}$ ,  $^3\text{T}_4$ ,  $\text{V}_4$  e  $\text{V}_3$ ,  $^4\text{T}_3$  e  $^4\text{V}$  (tabela 16).

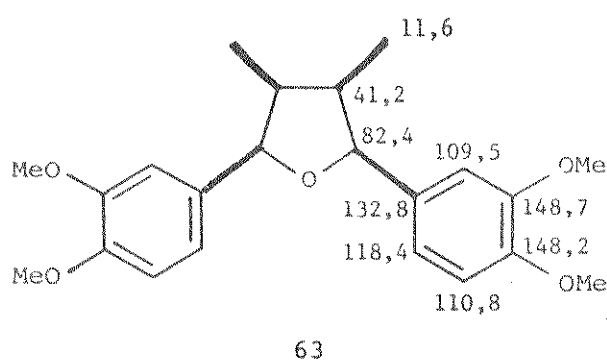
Tabela 16

Segmentos de CICLOPS para 63

| Conformação    | Ângulo de torsão<br>H - C - C - H |                   |
|----------------|-----------------------------------|-------------------|
|                | $2\alpha-3\alpha$                 | $4\alpha-5\alpha$ |
| $^3\text{V}$   | $30^\circ$                        | $30^\circ$        |
| $^3\text{T}_4$ | $30^\circ$                        | $30^\circ$        |
| $\text{V}_4$   | $30^\circ$                        | $30^\circ$        |
| $\text{V}_3$   | $30^\circ$                        | $30^\circ$        |
| $^4\text{T}_3$ | $30^\circ$                        | $30^\circ$        |
| $^4\text{V}$   | $30^\circ$                        | $30^\circ$        |

O sinal em 11,6 ppm do espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de 63 (E-50 p. 183 e tabela 14, p. 81) mostrou que seus grupos metila absorviam em região de frequência mais baixa que os da galgravina (62b) cujo sinal foi observado em 12,9 ppm. Nas conformações

propostas os dois compostos apresentam ângulos diedros similares e, portanto, dever-se-ia esperar um efeito  $\gamma$  de grandeza semelhante entre os dois substituintes. Observou-se, entretanto, a diferença acima mencionada, que pode ser explicada por interações espaciais entre os grupos metila e os grupos veratрила, com orientação pseudoaxial. Confirmando essas observações, os carbonos 1' e 1'' de 63 apresentaram-se protegidos ( $\Delta\delta = 1,8$  ppm) com relação aos carbonos correspondentes de 62b, já que o efeito  $\gamma$  é recíproco.



Nas lignanas 2,6-diaril-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octânicas (Cap. II) os deslocamentos químicos dos carbonos dos anéis tetraidrofurânicos fundidos (C-2/C-6, C-1/C-5 e C-4/C-8) são sensíveis à orientação dos substituintes oxigenados /78/, como tivemos oportunidade de verificar, por exemplo, nas assinalações (p. 16) da epieudesmina (17) e episesamina (14). Naqueles compostos, quando os grupos arila apresentavam orientação "axial" os sinais dos carbonos benzílicos (C-2 e C-6) apresentaram-se em cerca de 82 ppm, enquanto que os outros carbonos metínicos (C-1 e C-5) mostraram absorções em cerca de 50 ppm. A orientação "equatorial" dos grupos aromáticos levava os carbonos em questão a apresentarem deslocamentos químicos de cerca de 88 e 54 ppm, respectivamente.

Comparando os deslocamentos químicos das neolignanastetraidrofurânicas (tabela 14) verificamos que na galbacina (61b),

que apresenta todos os substituintes com orientação pseudoequatorial, os carbonos benzílicos (2 e 5) mostraram sinais em 88,1 ppm enquanto que as absorções dos carbonos 3 e 4 ocorreram em 50,9 ppm. Por sua vez os carbonos correspondentes de 63, éter dimetílico da tetraidrofuroguaiacina B, onde todos os substituintes estão orientados pseudoaxialmente, apresentaram absorções em 82,4 (C-2 e C-5) e 41,2 ppm (C-3 e C-4).

Como pode-se observar, os deslocamentos químicos dos carbonos benzílicos de 61b e 63 mostraram valores análogos aos encontrados para as lignanas furofurânicas como a eudesmina e epieudesmina. Concordando também com os deslocamentos químicos observados para grupos veratrilas orientados pseudoequatorialmente naquelas lignanas, os carbonos benzílicos da galgravina (62b) mostraram-se protegidos, ocorrendo seu sinal em 44,3 ppm, valor intermediário ao obtido para as posições correspondentes de 61b e 63 (50,9 e 41,2 ppm, respectivamente).

As considerações acima permitiram concluir que os carbonos benzílicos das neolignanas tetraidrofurânicas apresentaram uma nítida sensibilidade à orientação dos grupos arila, de maneira que seus deslocamentos químicos podem ser utilizados na análise conformacional dessas lignanas, como veremos a seguir para a veraguensina (64b).

#### V.6. VERAGUENSINA (64b)

A veraguensina (64b) é um composto assimétrico de características espectroscópicas muito semelhantes às de 64a. Ângulos de torção de cerca de  $150^\circ$  e  $0^\circ$  foram sugeridos pelas constantes de acoplamento observadas no espectro de RMN- $^1\text{H}$ , para os prótons  $\text{H}_{2\beta}$ - $\text{H}_{3\alpha}$  ( $J = 8,3 \text{ Hz}$ ) e  $\text{H}_{4\beta}$ - $\text{H}_{5\beta}$  ( $J = 8,0 \text{ Hz}$ ), respectivamente, de 64a /85/. Os valores de  $J$  encontrados para os prótons correspondentes de 64b (9,0 e 8,0 Hz, respectivamente)/15/, sugeriram ângulos similares. Essas situações são satisfeitas pelas conformações do segmento  $^5\text{T}_0 - ^4\text{T}_5$  do ciclo de pseudo-rotação (tabela 17).

Tabela 17

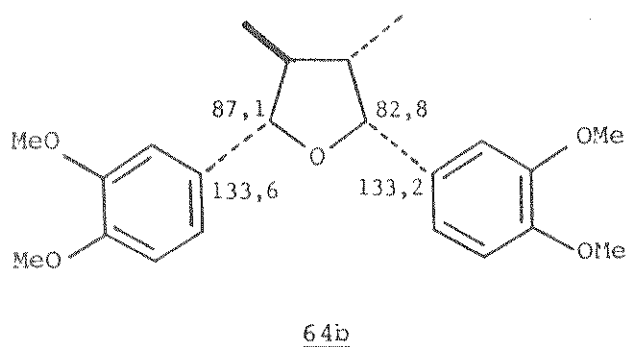
Segmento do CICLOPS para 64a e 64b

| Conformação                 | Ângulo de torção |       |
|-----------------------------|------------------|-------|
|                             | H - C - C - H    |       |
|                             | 2β-3α            | 4β-5α |
| <sup>5</sup> T <sub>0</sub> | 150°             | 30°   |
| V <sub>0</sub>              | 150°             | 30°   |
| <sup>2</sup> T <sub>0</sub> | 150°             | 30°   |
| <sup>2</sup> V              | 150°             | 0°    |
| <sup>2</sup> T <sub>3</sub> | 150°             | 30°   |
| V <sub>3</sub>              | 150°             | 30°   |
| <sup>4</sup> T <sub>3</sub> | 150°             | 30°   |
| <sup>4</sup> V              | 150°             | 30°   |
| <sup>4</sup> T <sub>5</sub> | 150°             | 30°   |

Sarkanen e Wallis /85/, entretanto, ao fazerem a análise de 64a por RMN-<sup>1</sup>H, desprezaram duas das conformações do segmento <sup>5</sup>T<sub>0</sub>-<sup>4</sup>T<sub>5</sub>, <sup>4</sup>V e <sup>4</sup>T<sub>5</sub>, porque permitiam interações espaciais entre os grupos arila. Na conformação <sup>4</sup>V, o carbono 4 apresenta-se "dobrado" e acima do plano dos outros átomos, enquanto que em <sup>4</sup>T<sub>5</sub> as ligações envolvendo os carbonos 4 e 5 estão "torcidas", C-4 encontrando-se acima do plano dos outros átomos e C-5 abaixo do plano. A forma <sup>4</sup>T<sub>3</sub>, como as formas <sup>4</sup>V e <sup>4</sup>T<sub>5</sub>, apresenta o átomo de oxigênio no plano definido pelos outros átomos e também o grupo arila com orientação pseudoaxial. Contudo, apesar das interações espaciais advindas dessa orientação, é interessante observar que nessas três formas a tensão ocasionada pelo eclipsamento dos carbonos 4 e 5 é minimizada.

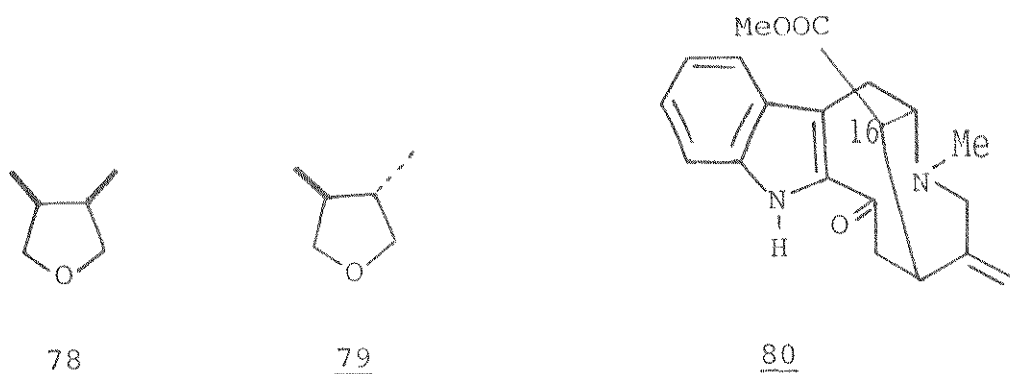
Essas observações foram confirmadas pela análise do espectro RMN-<sup>13</sup>C da veraguensina, 64b (E-51, p. 183, e tabela 14, p. 81). Os carbonos 2 e 5, por exemplo, que possuem substituintes veratrilas com orientação pseudoequatorial e pseudoaxial, respectivamente, mostraram sinais em 87,1 (C-2) e 82,8 ppm (C-5), regiões que estão de acordo com aquelas orientações, como vimos

anteriormente para galbacina (61b) e galgravina (62b). Em 62b os carbonos 1' e 1'', considerados livres de interações espaciais, apresentaram absorção em 134,6 ppm, enquanto os carbonos correspondentes de 64b mostraram-se levemente protegidos, ocorrendo seus sinais em 133,6 e 133,2 ppm, respectivamente.



O espectro de RMN- $^1\text{H}$  (E-47, p. 181) da veraguensina (64b) apresentou sinais em 1,07 e 0,66 ppm, correspondentes aos hidrogênios dos grupos metila de C-3 e C-4, respectivamente, sendo essa diferença atribuída ao efeito anisotrópico de proteção do anel aromático sobre o substituinte de C-4 /15, 85/. Uma vez que a orientação cis desse grupo e do arila de C-5 impede a rotação livre do grupo arila, o hidrogênio de C-5 permanece no plano do anel aromático enquanto que o grupo metila de C-4 é forçado a ficar acima do plano do anel.

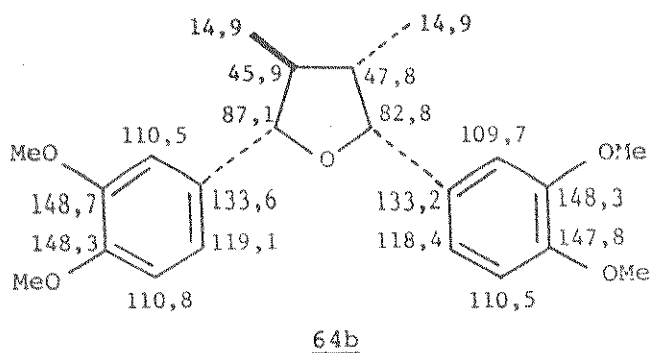
Entretanto, o espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  da veraguensina (E-51, p. 183), apresentou um único sinal (em 14,9 ppm) para os grupos metila, da mesma maneira que em sistemas tetraidrofurânicos sem substituintes arila, como nos isômeros cis (78) e trans (79) do 3,4-dimetiltetraidrofurano /2/, sugerindo uma menor sensibilidade dos carbonos a efeitos anisotrópicos.



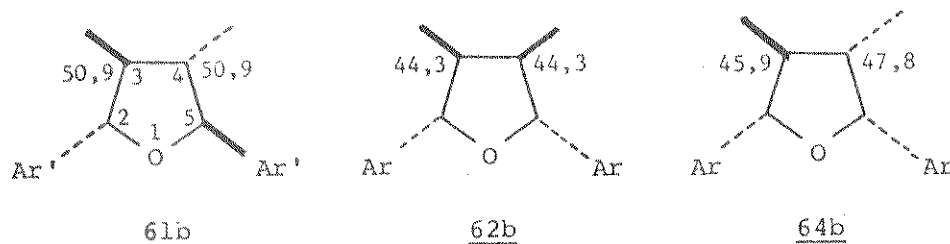
Convém mencionar, porém, que em alcalóides  $\alpha$ -acilindólicos como a vobasina (80), a proteção anisotrópica observada nos hidrogênios do grupo metoxila, induzida pelo anel indólico, em relação ao seu epímero 16-epivobasina, foi relacionada com as diferenças dos deslocamentos químicos dos carbonos do grupo carbomethoxila, os quais apresentaram-se protegidos na vobasina /3/. Essa diferença foi explicada pela proximidade do grupo carbomethoxila ao anel  $\alpha$ -acilindólico e utilizada para diagnosticar a estereoquímica do carbono 16.

Por outro lado, na galbacina (61b), onde todos os substituintes estão em posição trans, a absorção dos grupos metila ocorreu em 13,7 ppm, enquanto que na veraguensina (64b) o sinal correspondente foi registrado em 14,9 ppm, como já foi mencionado. Tal diferença sugeriu a existência de interações espaciais mais fracas entre os grupos metila de 64b, provavelmente devidas a um ângulo de torção maior.

A assinalação dos carbonos de 64b é dada a seguir.



Os deslocamentos químicos de C-3 e C-4 da veraguensina também forneceram indicações com relação à orientação dos grupos metila ligados àqueles carbonos, quando comparados com os deslocamentos químicos correspondentes de 61b e 62b. Vimos que na galbacina (61b) os grupos metila apresentaram um efeito recíproco e uma orientação pseudoequatorial, ocorrendo o sinal do carbono 4 (ou de C-3) em 50,9 ppm. Se considerarmos esse deslocamento químico como padrão para um carbono ao qual está ligado um grupo metila orientado pseudoequatorialmente, podemos inferir que tal grupo em 64b tende a essa orientação. A indicação é fornecida pelo sinal de C-4, que em 64b aparece em 47,8 ppm e sugere o dobramento dos carbonos 4 e 5, o que força o grupo metila de C-4 à orientação mencionada.



Já o deslocamento químico de C-3 da veraguensina (45,9 ppm) é análogo ao do carbono correspondente da galgravina (62b), isômero que, mesmo nas conformações mais estáveis, apresenta um grupo metila com orientação pseudoaxial, e cujo carbono 3 mostrou absorção em 44,3 ppm.

Como vimos anteriormente, os deslocamentos químicos dos carbonos benzílicos refletem sua sensibilidade à estereoquímica dos grupos arila. Apesar de menos sensíveis, os carbonos 3 e 4 são afetados pela orientação dos grupos metila e seus deslocamentos químicos podem complementar as indicações dadas pelos carbonos benzílicos na análise conformacional por RMN- $^{13}\text{C}$  de neolignanas tetraidrofurânicas\*.

\* Este estudo de RMN- $^{13}\text{C}$  de neolignanas tetraidrofurânicas foi assunto de uma publicação /39/.

## CAPÍTULO VI

### ANÁLISE DE RMN- $^{13}\text{C}$ DA PODOFILOTOXINA E DE ALGUNS DE SEUS DERIVADOS

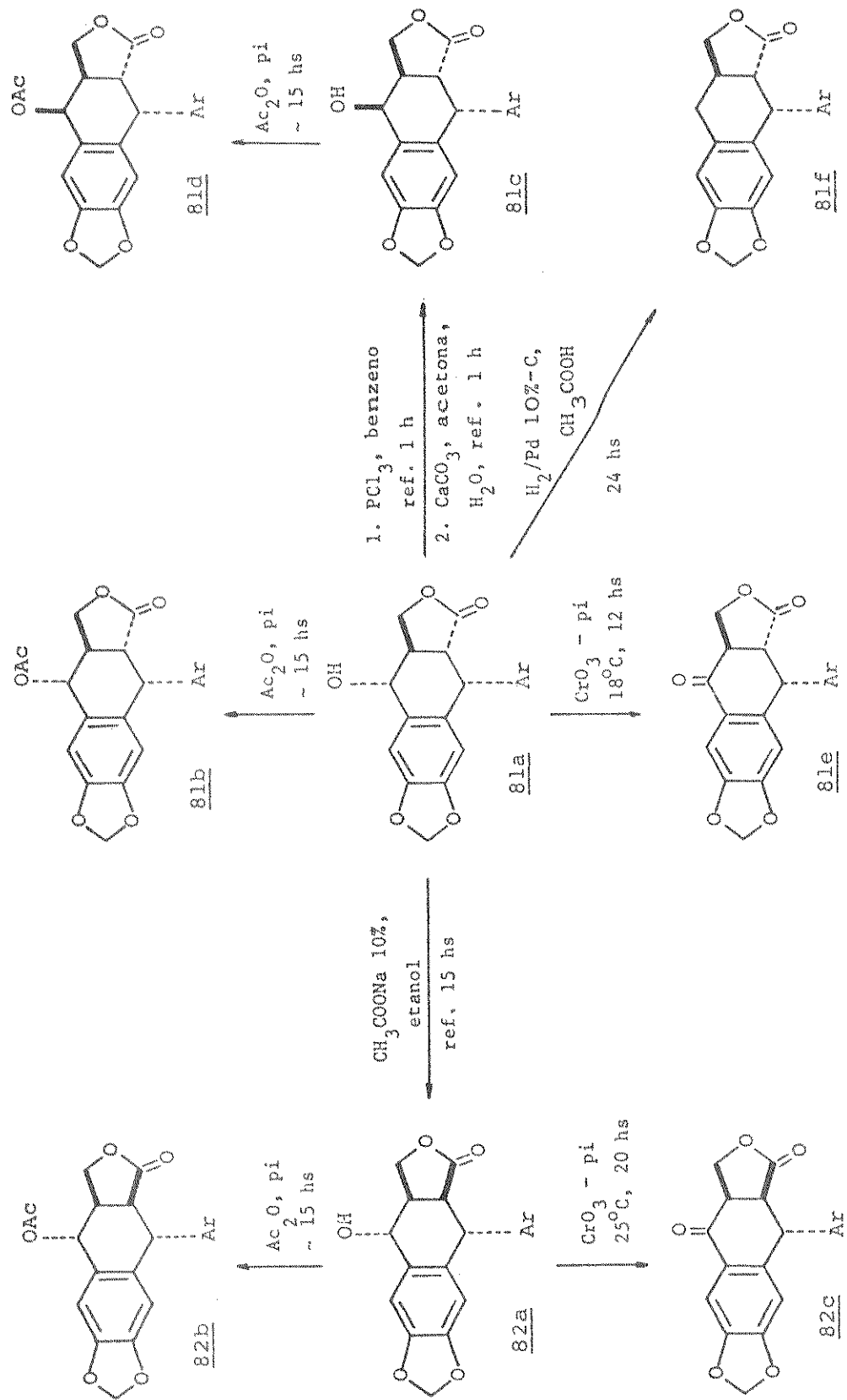
#### VI.1. INTRODUÇÃO

As raízes do arbusto Podophyllum peltatum, nativo dos Estados Unidos e do Canadá, eram usadas desde a época do descobrimento do continente americano pelos índios iroqueses como purgativo, anti-helmíntico e veneno mortal, usos que foram assimilados pelos primeiros colonos. Depois que publicações relataram que (1) a aplicação tópica da resina de P. peltatum contra um tipo de doença venérea produziu resultados satisfatórios e (2) causava mudanças citológicas na pele humana e de coelhos, surgiu um grande interesse pela atividade antimitótica da resina /55/.

Entretanto, foi a partir dos anos quarenta que a resina foi estudada sob vários enfoques (farmacológico, citológico e medicinal) ocorrendo paralelamente uma renovada atenção concernente à investigação química, sendo isolados e caracterizados vários de seus componentes /55/.

A partir de então os constituintes das resinas de espécies de Podophyllum e compostos relacionados foram estudados exhaustivamente /55/, tendo recebido considerável atenção do ponto de vista sintético /9, 10, 45, 47, 48/ e espectroscópico /13,14/ e sua atividade biológica tem sido investigada, principalmente contra tumores cancerígenos /47,55/.

Assim, decidimos incluir no nosso estudo de RMN- $^{13}\text{C}$  alguns compostos deste grupo de substâncias naturais biologicamente ativas, com auxílio dos dados existentes de RMN- $^1\text{H}$  /13, 14/, no sentido de obter informações sobre sua estereoquímica e conformações preferidas em solução. Com esse objetivo a podofilotoxina (81a) foi transformada em alguns derivados, segundo procedimentos descritos na literatura (Esquema 6, Parte Experimental III).



Esquema 6. Derivados da podofilotoxina (81a).



Tabela 18

Deslocamentos químicos de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  da podofilotoxina e derivados

| Composto/Ref./ | H-1   | H-2                 | H-3                 | H-4            | H $\alpha$ -3a      | H $\beta$ -3a        | H-5  | H-8  |
|----------------|-------|---------------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------------|------|------|
| 81a /13,14/    | 4,60  | 3,00                | 2,70                | 4,86           | 4,60                | 4,20-3,95            | 7,01 | 6,40 |
| 81c /13,14/    | 4,50  | 3,40-3,18<br>(3,28) | 3,05-2,70<br>(2,91) | 4,75           | 4,25                | 4,25                 | 6,79 | 6,43 |
| 81b /13,14/    | 4,43  | 2,80                | 2,80                | 5,80           | 4,40<br>(4,26)      | 4,0<br>(4,06)        | 6,67 | 6,44 |
| 81d /13,14/    | 4,56  | 3,25-3,05<br>(3,14) | 3,10-2,75<br>(2,93) | 6,05           | 4,35-4,10<br>(4,25) | superposto<br>(3,83) | 6,81 | 6,49 |
| 82a /13/       | 3,88  | 3,35-3,12<br>(3,25) | 2,50                | 4,38*          | 4,73<br>(4,64)      | 4,22<br>(4,40)*      |      |      |
| 82b /13/       | 4,32* | 3,30-3,12<br>(3,23) | 3,05-2,80<br>(2,92) | 5,70           | 4,50<br>(4,35)*     | 4,10<br>(4,19)       |      |      |
| 81e /13,14/    | 4,78  | 3,60<br>(3,19)      | 3,00<br>(3,47)      |                | 4,60<br>(4,48)      | 4,10<br>(4,26)       | 7,44 | 6,62 |
| 81f /13/       | 4,58  | 3,20<br>(2,70)      |                     | 2,60<br>(3,00) | 4,55-4,30<br>(4,40) | 3,95-3,75<br>(3,86)  |      |      |
| 82c /13,86/    | 4,60* | 3,35                | 3,00                |                | 4,67*               | 4,25                 | 4,49 | 6,68 |
| 89 /30/        |       | 3,48                | 4,08                |                | 4,21                | 4,72                 | 7,47 | 6,72 |

Solvente  $\text{CDCl}_3$ , exceto para 82a:  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ . Valores em ppm relativos ao TMS.

\*) Valores que podem ser permutados.

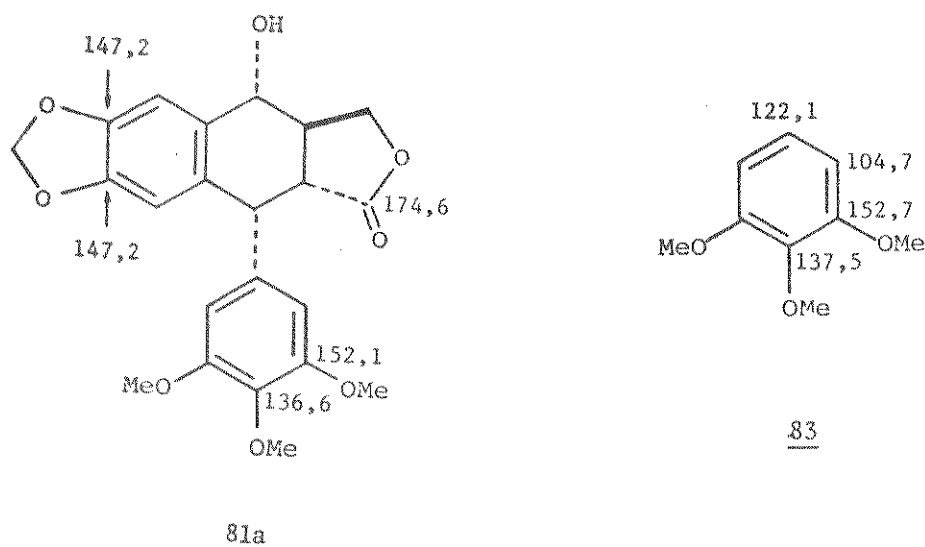
Tabela 19  
Deslocamentos químicos de RMN-<sup>13</sup>C da podofilotoxina (81a) e derivados

| Carbono            | 81a   | 81b   | 81c   | 81d   | 81e   | 81f   | 82a <sup>b</sup> | 82b   | 82c   | 82d   | 89    |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|
| 1                  | 44,0  | 43,6  | 43,8  | 43,5  | 44,5  | 43,7  | 43,8             | 44,4  | 43,3  | 45,2  | 44,5  |
| 2                  | 45,0  | 45,6  | 40,4  | 41,2  | 46,5  | 47,4  | 45,4             | 45,4  | 46,6  | 46,0  | 44,9  |
| 2a                 | 174,6 | 173,2 | 174,9 | 173,8 | 172,7 | 174,6 | 178,0            | 176,7 | 175,3 | 178,2 | 175,0 |
| 3                  | 40,0  | 38,6  | 38,3  | 36,4  | 43,3  | 32,7  | 42,6             | 39,8  | 43,3  | 32,0  | 44,1  |
| 3a                 | 71,3  | 71,1  | 67,6  | 67,1  | 66,8  | 72,0  | 69,7             | 70,5  | 70,3  | 72,7  | 69,2  |
| 4                  | 72,1  | 73,4  | 66,5  | 67,8  | 188,0 | 33,1  | 68,3             | 72,4  | 193,1 | 32,9  | 193,6 |
| 5                  | 106,2 | 106,8 | 108,9 | 109,2 | 105,5 | 108,1 | 104,8            | 109,8 | 105,9 | 108,7 | 105,8 |
| 6                  | 147,2 | 147,3 | 148,2 | 148,4 | 147,8 | 146,8 | 146,6            | 147,2 | 148,2 | 146,7 | 148,0 |
| 7                  | 147,2 | 147,8 | 147,2 | 147,0 | 152,9 | 146,5 | 146,5            | 148,4 | 153,5 | 146,6 | 153,0 |
| 8                  | 109,3 | 109,4 | 110,2 | 110,1 | 110,2 | 110,3 | 108,5            | 108,3 | 109,3 | 110,0 | 108,3 |
| 9                  | 130,6 | 132,1 | 131,7 | 132,4 | 141,3 | 130,5 | 130,3            | 131,3 | 139,3 | 130,0 | 138,7 |
| 10                 | 133,1 | 128,1 | 131,7 | 127,3 | 128,0 | 128,1 | 132,8            | 126,2 | 127,0 | 128,1 | 128,5 |
| 1'                 | 135,4 | 134,6 | 134,6 | 134,1 | 131,9 | 136,0 | 139,1            | 138,8 | 137,8 | 138,0 | 133,6 |
| 2'                 | 108,1 | 108,0 | 108,0 | 107,7 | 107,5 | 108,1 | 105,6            | 106,3 | 104,6 | 104,8 | 106,3 |
| 3'                 | 152,1 | 152,0 | 152,0 | 152,2 | 152,8 | 152,3 | 153,2            | 153,3 | 153,5 | 153,1 | 153,0 |
| 4'                 | 136,6 | 137,0 | 137,0 | 137,1 | 137,4 | 136,9 | 136,6            | 136,6 | 137,2 | 137,0 | 137,4 |
| 5'                 | 152,2 | 152,0 | 152,0 | 152,2 | 152,8 | 152,3 | 153,3            | 153,0 | 153,5 | 153,1 | 153,1 |
| 6'                 | 108,1 | 108,0 | 108,0 | 107,7 | 107,5 | 108,1 | 106,3            | 106,3 | 104,6 | 104,8 | 104,8 |
| OCH <sub>2</sub> O | 101,1 | 101,4 | 101,3 | 101,5 | 101,5 | 101,0 | 101,2            | 102,0 | 102,0 | 100,8 | 100,8 |
| OMe                | 56,0  | 56,0  | 56,1  | 56,1  | 56,1  | 56,2  | 56,4             | 56,0  | 56,1  | 56,1  | 56,1  |
| Me                 | 60,5  | 60,5  | 60,6  | 60,6  | 60,6  | 60,6  | 60,3             | 60,7  | 60,7  | 60,8  | 60,8  |
| O=C-O              |       | 20,9  |       | 21,0  | 21,0  |       |                  | 20,8  |       |       |       |
|                    |       | 171,0 |       | 170,3 | 170,3 |       |                  | 170,0 |       |       |       |

a) A numeração usada nestes compostos é a de Seikel et al. /87/.  
b) Foi necessária a adição de certa quantidade de metanol para dissolução da amostra.

VI.2. PODOFILOTOXINA (81a) E ACETATO (81b)

O espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de 81a (E-56, p. 188) apresentou 18 absorções das quais a registrada em 174,6 ppm foi atribuída à carbonila lactônica. Os sinais em 152,1 e 147,2 ppm foram correlacionados aos carbonos aromáticos oxigenados C-3', C-5', C-6 e C-7, respectivamente, pela comparação com os deslocamentos químicos similares do 1,2,3-trimetoxibenzeno e de compostos apresentando grupos piperonila /103/. Devido à pequena intensidade em relação aos outros sinais de carbonos aromáticos, a absorção em 136,6 ppm foi atribuída a C-4'. Sabe-se que moléculas polares de tamanho médio relaxam por mecanismos dipolo-dipolo  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , sendo que C-4', sem hidrogênios nas posições orto, apresentou tempo de relaxação maior e, portanto, sinal de menor intensidade /67,105/, como na diaiangambina 32 (E-1, p. 148 e Cap. II).



Os três sinais (135,4, 133,1 e 130,6 ppm) registrados na região dos carbonos aromáticos não oxigenados não protonados foram correlacionados aos carbonos 9, 10 e 1' por diferenças apresentadas pelas irradiações específicas, nas frequências de absorção dos prótons alifáticos do anel B publicadas por Ayres *et al.* /13/, quando comparadas com as multiplicidades mostradas no espectro de DA (E-57, p. 189). Nesse espectro de DA dois daqueles sinais (135,4 e 133,1 ppm) mostraram-se simples e largos,

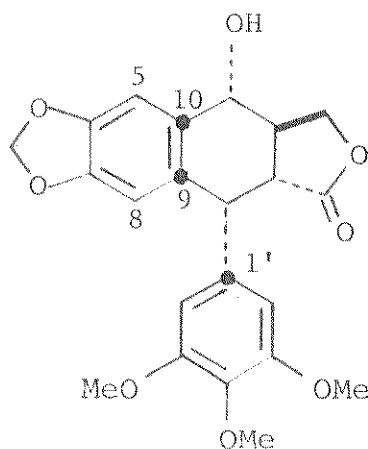
mas a absorção em 130,6 ppm apresentou-se dupla e assimétrica com uma constante de acoplamento de 5,7 Hz. As irradiações (E-58, p. 190) nas frequências de absorção dos prótons de C-1, C-2, C-3 e C-4 (4,6, 3,0, 2,7 e 4,86 ppm, respectivamente) ocasionaram as mudanças indicadas na tabela 20.

Tabela 20

Irradiações na região de absorção dos prótons alifáticos de  
81a

| Proton Irradia-<br>ção(ppm) | Mudanças ocorridas |                 |                 |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
|                             | 135,4 ppm          | 133,1 ppm       | 130,6 ppm       |
| H-4 4,86                    | simples nítido     | duplo(J=1,8 Hz) | duplo(J=3,6 Hz) |
| H-1 4,60                    | simples nítido     | duplo(J=2,7 Hz) | duplo(J=4,4 Hz) |
| H-2 3,00                    | simples nítido     | duplo(J=4,4 Hz) | simples largo   |
| H-3 2,70                    | simples nítido     | duplo(J=3,9 Hz) | simples largo   |

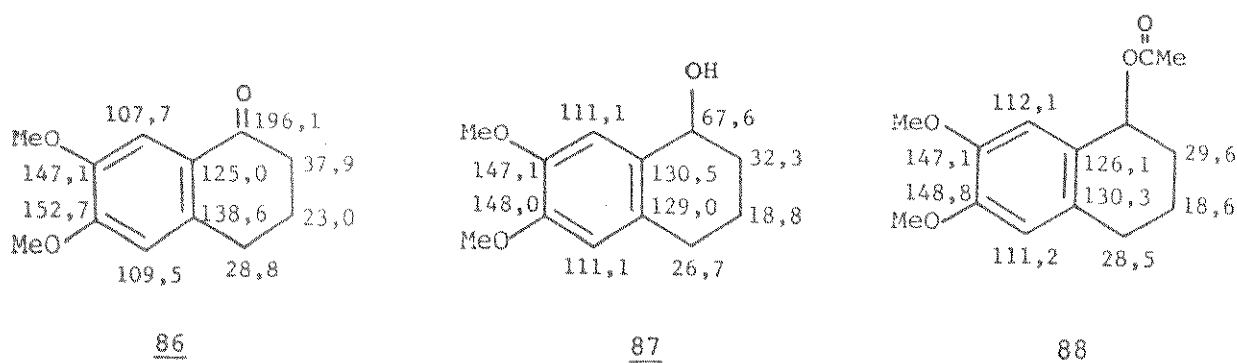
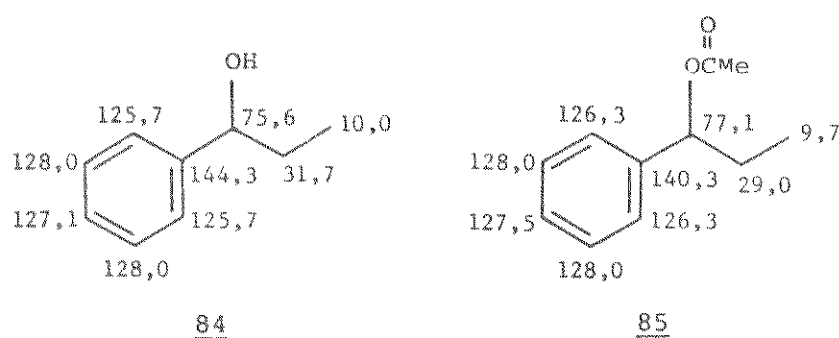
Analisando os acoplamentos  $^{13}\text{C}-\text{C}-^1\text{H}$  dos carbonos 9, 10 e 1' da podofilotoxina (81a) observa-se que apenas C-1 é que pode mostrar acoplamento de três ligações somente com hidrogênio alifático, enquanto que C-9 e C-10 podem apresentar acoplamento com os prótons de C-5 e C-8, respectivamente, ainda que não haja acoplamento com os prótons do anel B.

81a

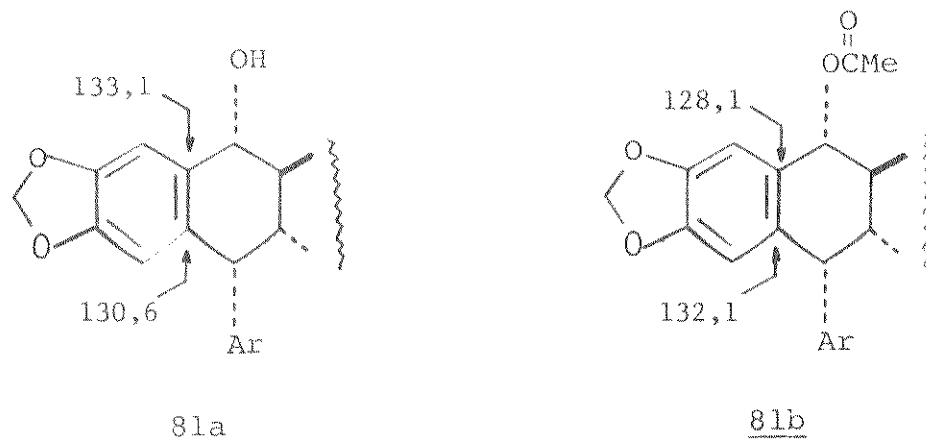
Isto está de acordo com os resultados mostrados na tabela 20, onde se observa que o sinal em 135,4 ppm foi simplificado em todas as irradiações, e portanto atribuído a C-1', apresentando-se duplas, ou simples e largas, as absorções em 133,1 e 130,6 ppm.

Irradiações foram então feitas na frequências de absorção dos prótons de C-5 e C-8 (6,4 e 7,01 ppm, respectivamente) /14/, na tentativa de distinguir os sinais dos carbonos 9 e 10. A absorção em 133,1 ppm foi simplificada e teve sua intensidade aumentada pela irradiação em 6,4 ppm (E-58), mas a mesma experiência em 7,01 ppm não apresentou resultados que permitissem fazer um correlacionamento claro para C-9 e C-10.

Assim, voltamos nossa atenção para os efeitos observados nos carbonos aromáticos 1 e 2 (ou 6) de álcoois benzílicos quando submetidos à acetilação, como na transformação de 84 em 85 /103/, por exemplo, no sentido de distinguir os sinais de C-9 e C-10. Pudemos fazer uma comparação melhor com o modelo 87 /82/, preparado pela redução de 86 /20,58/ com NaBH<sub>4</sub> em metanol, e seu acetato 88 (E-59, p. 191, Parte Experimental III, p. 145).

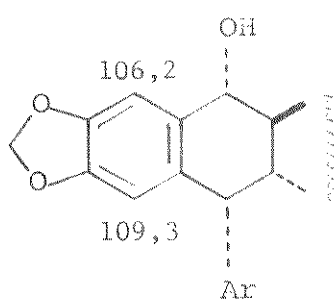
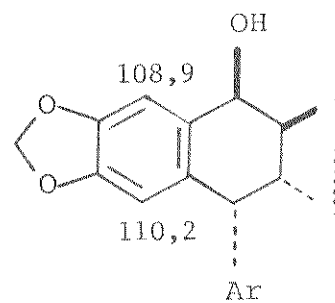


Como pode-se observar nas assinalações seguintes, o derivado acetilado de 81a, 81b, (espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  E-60, p. 192) apresentou proteção em C-10 e desproteção em C-9 com grandezas similares às verificadas nos carbonos comparáveis de 88, acetato de 87.

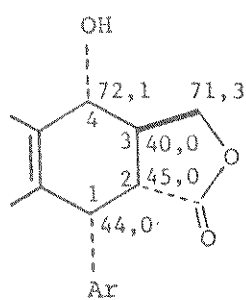
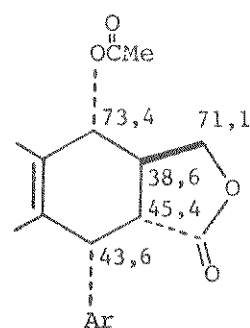


Os sinais correspondentes aos carbonos aromáticos protonados (C-5, C-8, C-2' e C-6') foram registrados em 109,3, 108,1 e 106,2 ppm, segundo seu espectro de FDFE (E-56, p. 188). A intensidade da absorção em 108,1 ppm mostrada no espectro de DFL e a multiplicidade (duplo dubleto,  $J = 159,8$  e  $4,5$  Hz) observada no espectro de DA (E-57) indicaram que esse sinal devia ser atribuído aos carbonos 2' e 6'.

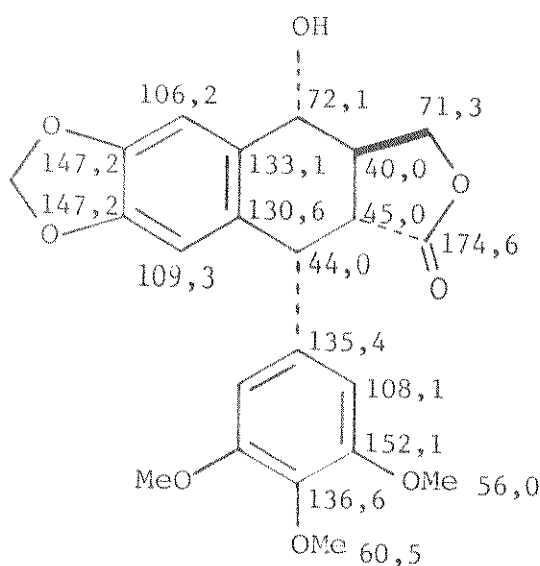
As outras duas absorções (109,3 e 106,2 ppm) foram correlacionadas aos respectivos carbonos (C-5 e C-8) pela comparação com os deslocamentos químicos das posições correspondentes da epipodofilotoxina, 81c (espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  E-62, p. 194), preparada a partir da podofilotoxina (Parte Experimental III, p. 141) /54/. Em 81a a orientação do grupo hidroxila é pseudoequatorial, mas na epipodofilotoxina é pseudoaxial. Essa mudança de orientação eliminou parcialmente o efeito  $\gamma$  do grupo hidroxila de C-4, ocasionando desproteção nos carbonos 5 e 8, mas C-5 foi mais afetado ( $\Delta\delta = +1,7$  ppm) que C-8 ( $\Delta\delta = +0,9$  ppm).

81a81c

Os carbonos saturados dos anéis B e lactônico apresentaram dois grupos de absorções. Devido à multiplicidade mostrada no espectro de FDFE (E-56, p. 188), os dois sinais do primeiro grupo registrados em 72,1 (duplo) e 71,3 ppm (triplo) foram atribuídos respectivamente aos carbonos 4 e 3a. No segundo grupo de absorções, todas duplas, o sinal em 44,0 ppm foi transformado em simples pela irradiação em 4,6 ppm (E-61, p. 193), frequência de absorção do próton de C-1 /13/, e correlacionado a esse carbono. Já os sinais em 45,0 e 40,0 ppm foram atribuídos a C-2 e C-3, respectivamente, com base nos efeitos produzidos pela acetilação de 81a, observados em 81b (espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  E-60 p.192 e tabela 19, p. 96): proteção no carbono  $\beta$  e pouca influência no carbono  $\gamma$ , como era esperado.

81a81b

A assinalação do carbono dioximetilênico foi simples e o sinal em 56,0 ppm foi atribuído aos grupos metoxila de C-3' e C-5', levando-se em consideração a desproteção produzida no grupo metoxila central de um grupo arila substituído nas posições 3, 4 e 5, sendo assim completadas as assinalações da podofilotoxina.



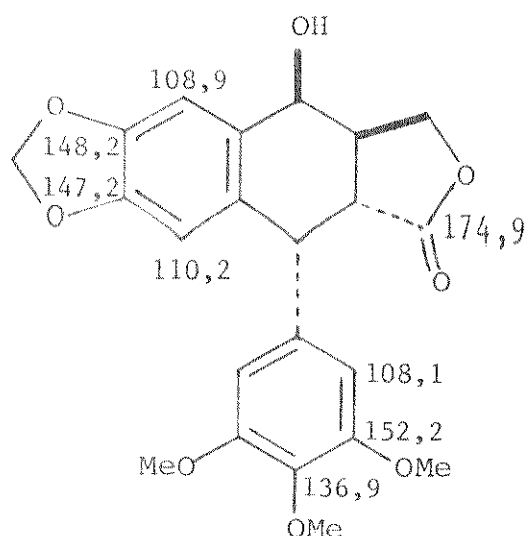
81a

### VI.3. EPIPODOFILOTOXINA (81c) E ACETATO (81d)

Os carbonos da epipodofilotoxina (81c) foram correlacionados aos deslocamentos químicos (tabela 19) obtidos através de seu espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (E-62, p. 194) utilizando-se considerações análogas às aplicadas para as assinalações da podofilotoxina, sendo a carbonila lactônica, por exemplo, correlacionada imediatamente ao sinal em 174,9 ppm.

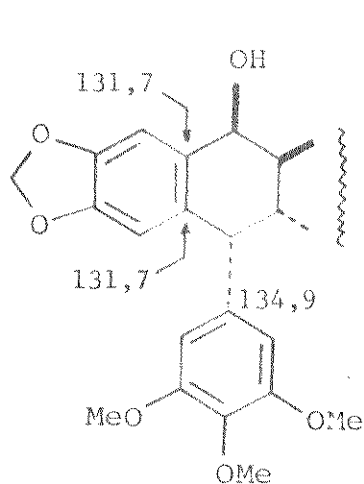
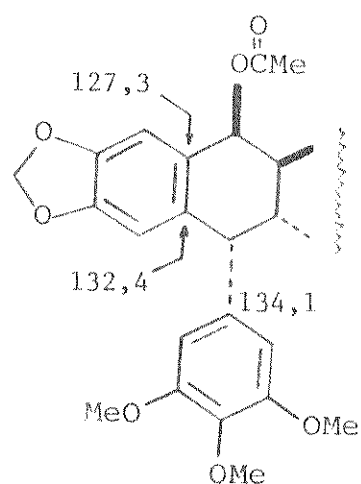
Na região de absorção dos carbonos aromáticos oxigenados, o sinal de menor intensidade (136,9 ppm) foi atribuído ao carbono 4', a absorção em 152,2 ppm foi associada aos carbonos 3' e 5' e os sinais em 148,2 e 147,2 ppm foram correlacionados aos carbonos ligados ao grupo metilenodioxí. Quanto aos carbonos

aromáticos protonados, os sinais em 110,2 e 108,9 ppm foram atribuídos a C-8 e C-5 respectivamente, como já foi discutido na página 101, e a absorção em 108,1 ppm, devido à intensidade mostrada no espectro de DFL (E-62, p. 194) e a multiplicidade apresentada no espectro de FDFE (E-62, p. 194), foi atribuída a C-2' e C-6'. As assinalações mencionadas são indicadas a seguir.

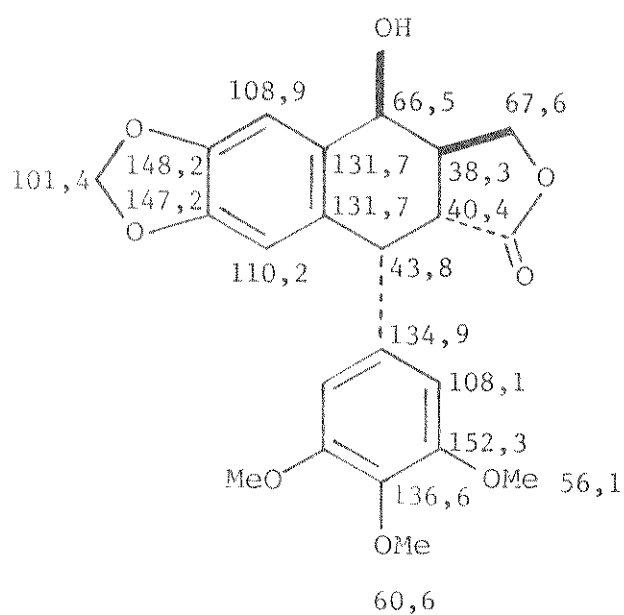


81c

Dois sinais foram observados na região de absorção característica de carbonos aromáticos não oxigenados não protonados: 131,7 e 134,9 ppm. A comparação com os deslocamentos químicos análogos da podofilotoxina (81a) e as mudanças ocorridas no derivado acetilado 81d (espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  E-64, p. 196) permitiram atribuir o primeiro sinal aos carbonos 9 e 10 e o segundo a C-1'. A acetilação provocou os efeitos esperados de desproteção em C-9 e C-10, enquanto que o sinal de C-1' não sofreu mudanças significativas. A confirmação dessas assinalações foi feita pela irradiação na frequência de absorção do próton do carbono 1 (4,5 ppm) de 81d /13/, que tornou mais intenso o sinal em 134,9 ppm do espectro de DA (E-65, p. 197).

81c81d

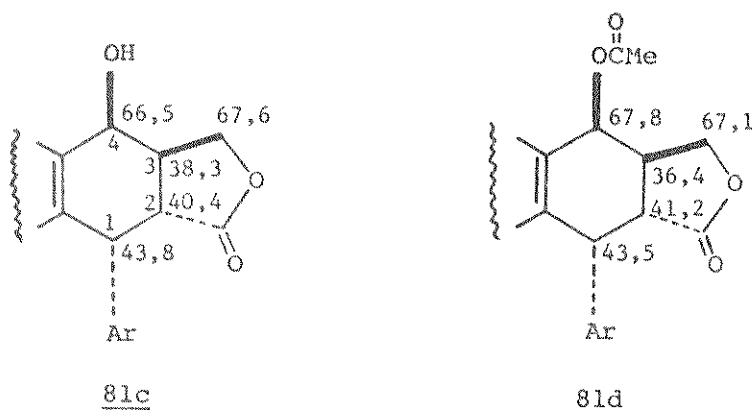
Desta forma foram finalizadas as assinalações da epipodofilotoxina (81c), uma vez que os deslocamentos químicos dos grupos metoxila e metilenodioxi mostraram-se quase idênticos aos da podofilotoxina (81a).

81c

Os carbonos saturados de 81c mostraram, como em 81a, dois grupos de absorções. As multiplicidades apresentadas pelo primeiro grupo no espectro de FDFF (E-62, p. 194) permitiram a

atribuição do sinal duplo em 66,5 ppm ao carbono 4 e as do sinal triplo em 67,6 ppm ao carbono 3a. Os sinais do segundo grupo (38,2, 40,4 e 43,7 ppm) foram correlacionados aos respectivos carbonos pela utilização de desacoplamentos específicos, já que todos mostraram-se duplos no espectro de FDFF. Essas absorções foram tornadas simples, uma de cada vez, por irradiações em 4,5, 3,28 e 2,91 ppm (E-66, p. 198), frequências de absorção dos prótons de C-1, C-2 e C-3, respectivamente /13/, e permitiram correlacionar esses carbonos aos seus sinais correspondentes em 43,8 (C-1), 40,4 (C-2) e 38,3 ppm (C-3).

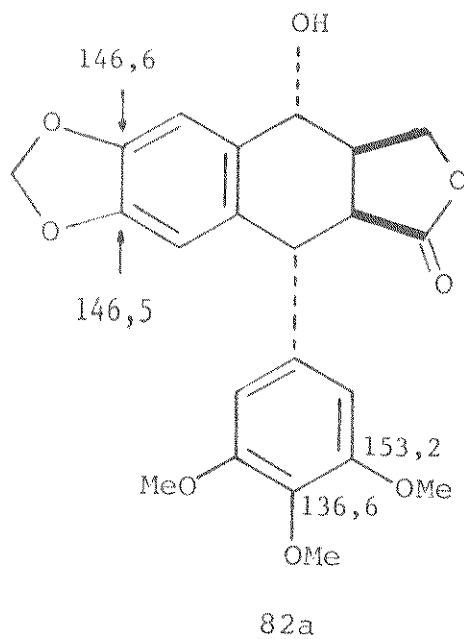
Essas assinalações concordaram com as mudanças verificadas no espectro do derivado acetilado 81d (E-64, p. 196) que apresentou os efeitos de acetilação esperados: proteção e desproteção dos carbonos 3 e 4, respectivamente.



#### VI.4. PICROPODOFILINA (82a) E ACETATO (82b)

A picropodofilina (82a) /33, 44/ foi obtida por isomerização de 81a (Esquema 6, Parte Experimental III, p. 144) e seu espectro de RMN-<sup>13</sup>C (E-67, p. 199) foi interpretado utilizando-se argumentos análogos aos aplicados anteriormente para a podofilotoxina e epipodofilotoxina. O grupo carbonila lactônico e os carbonos 3' e 5' foram correlacionados aos sinais em 178,0

e 153,2 ppm, respectivamente (tabela 19). As absorções em 146,5 e 146,6 ppm foram atribuídas a C-6 e C-7, podendo ser permutadas, e o sinal em 136,6 ppm a C-4', novamente devido à sua pequena intensidade.

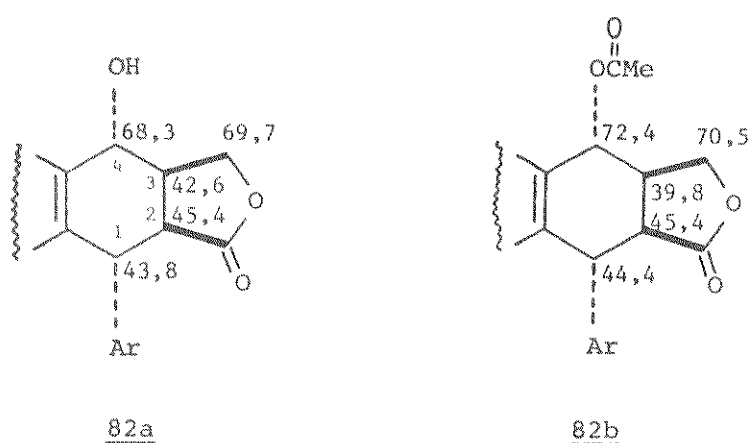


Os sinais dos carbonos aromáticos não oxigenados não protonados (139,1, 132,8 e 130,6 ppm) foram correlacionados aos carbonos correspondentes pela análise do espectro de DA e irradiações nas frequências de absorção dos prótons alifáticos. Essas frequências, apesar de obtidas em dimetilsulfóxido hexadeuterado /13/, foram utilizadas levando-se em consideração que as eventuais diferenças que pudessem ocorrer em  $\text{CDCl}_3$  não produziriam mudanças significativas nos resultados obtidos.

O sinal em 132,8 ppm, no espectro de DA (E-68, p. 200) mostrou-se simples e largo, enquanto que as absorções em 139,1 e 130,3 ppm apresentaram-se duplas e assimétricas com valores de J de 5,1 e 6,9 Hz, respectivamente. As irradiações nas frequências de absorção dos prótons alifáticos de C-1, C-2 e C-4 (E-69, p. 201) produziram as mudanças indicadas na tabela 21.



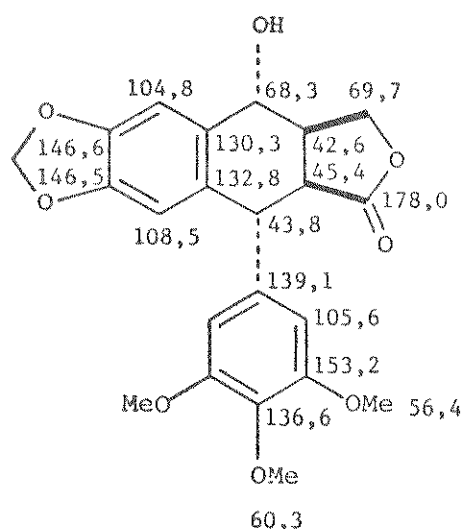
Os carbonos saturados de 82a mostraram dois grupos de absorções, de maneira análoga a 81a e 81c. Os sinais de 69,7 e 68,3 ppm foram atribuídos respectivamente a C-3a e C-4, devido às multiplicidades apresentadas no espectro de FDFF (E-67, p. 199). Os sinais duplos registrados nesse espectro de 43,8 e 45,4 ppm foram transformados em simples, em cada caso, pelas irradiações em 3,88 e 3,25 ppm (E-71, p. 203), frequências de absorção de C-1 e C-2, respectivamente /13/, sendo portanto correlacionados a esses carbonos. A absorção em 42,6 ppm, que permaneceu dupla nos dois casos, foi atribuída a C-3.



As mudanças observadas nos carbonos 3 e 4 de 82b (espectro de RMN-<sup>13</sup>C E-70, p. 202), acetato de 82a, e os desacoplamentos específicos dos prótons de C-1 e C-2, confirmaram as assinalações acima. Em 82b C-3 e C-4 sofreram proteção e desproteção, respectivamente, em relação às posições correspondentes de 82a. Irradiações em 4,35 e 3,25 ppm (E-72, p. 204), frequências de absorção dos prótons H-1 e H-2 do acetato da picropodofilina (82b) /13/, transformaram em simples, novamente e em cada caso, os sinais duplos observados no espectro de FDFF, corroborando as assinalações de C-1 e C-2. Adicionalmente, a irradiação em 2,92 ppm tornando simples o sinal duplo em 39,8 ppm do espectro de FDFF, confirmou a assinalação de C-3.

A assinalação completa de 82a é dada a seguir, já que

os sinais dos grupos metoxila e metilenodioxi foram registrados em posições muito similares às de 81a e 81c.

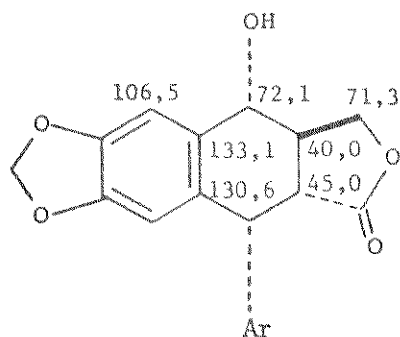
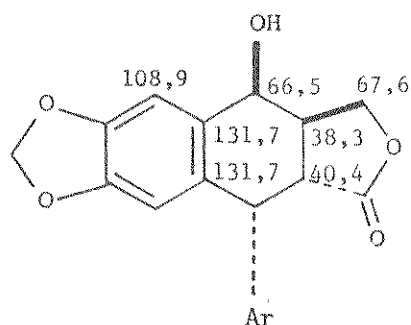


82a

#### VI.5. CONSIDERAÇÕES ESTEREOQUÍMICAS E CONFORMACIONAIS

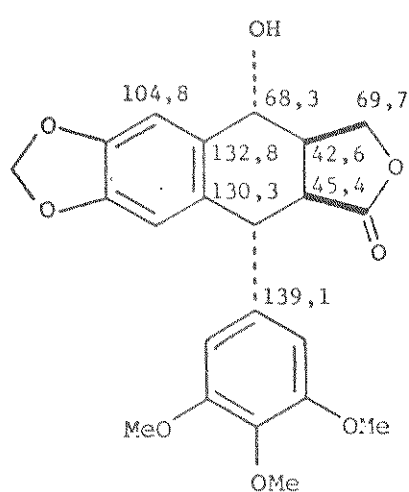
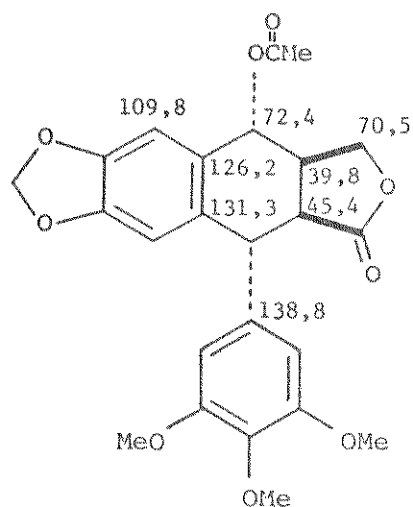
A podofilotoxina (81a) e a epipodofilotoxina (81c) possuem um anel lactônico fundido em posição trans, forçando o anel B a assumir a conformação de uma meia-cadeira rígida (Fig. 9 e 10. A comparação das assinalações dos dois compostos mostra claramente a influência da orientação do grupo OH nos deslocamentos químicos dos carbonos vizinhos, como foi observado em trans-decalois /52/ e hidroxí-esteróides /35/.

Na epipodofilotoxina (81c), que apresenta o grupo OH na posição pseudoaxial, os carbonos  $\alpha$  (C-4),  $\beta$  (C-3 e C-10) e  $\gamma$  (C-2) à função oxigenada estão protegidos, quando comparados com os carbonos correspondentes de 81a, enquanto que C-3a e C-9 estão protegido e desprotegido, respectivamente, como foi visto na página 100. Os deslocamentos químicos do anel C (tabela 19) são muito semelhantes nos dois compostos, como esperado, pois possuem a mesma orientação e praticamente a mesma vizinhança estrutural.

81a81c

Já o anel lactônico da picropodofilina (82a) apresenta os carbonos 2a e 3a em posição cis, deixando o anel B sob formas meio-barco flexíveis, cada uma das quais podendo assumir duas conformações (Fig. 11). O valor da constante de acoplamento entre os prótons de C-1 e C-2 ( $J = 6,5$  Hz) permitiu a Ayres et al. /13/ sugerirem que a conformação mais provável de 82a em dimetil sulfóxido hexadeuterado é a que apresenta o grupo OH e o anel aromático C com orientações pseudoequatoriais, requeridas para um ângulo de aproximadamente  $180^\circ$ . As assinalações da picropodofilina (tabela 19 e p. 96) concordam com essas observações.

A proteção apresentada pelo carbono 5, em relação ao da podofilotoxina, deve-se provavelmente a uma interação maior do grupo OH com o próton de C-5, pois a orientação equatorial da hidroxila deixa-os quase eclipsados. A desproteção de C-3 e C-1 pode ser explicada pela eliminação da interação 1,3-diaxial entre o anel C e o próton de C-3, que ocorria na podofilotoxina (81a) e na epipodofilotoxina (81c).

82a82b

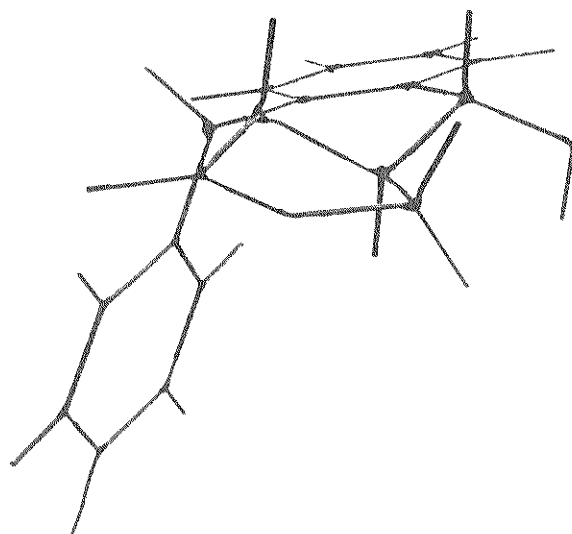


Fig. 9. Podofilotoxina (81a).

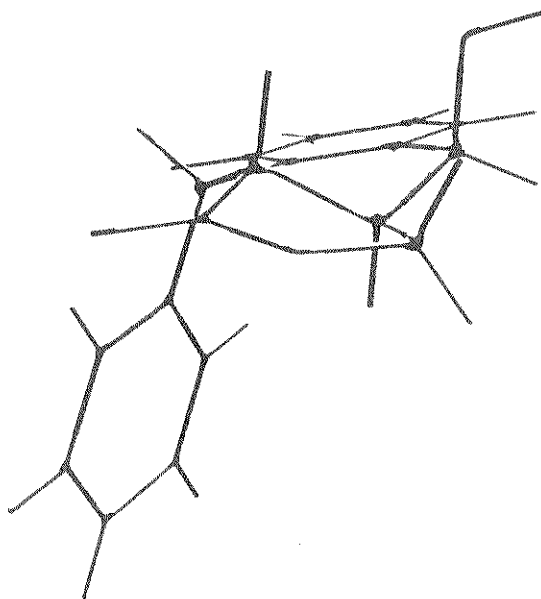
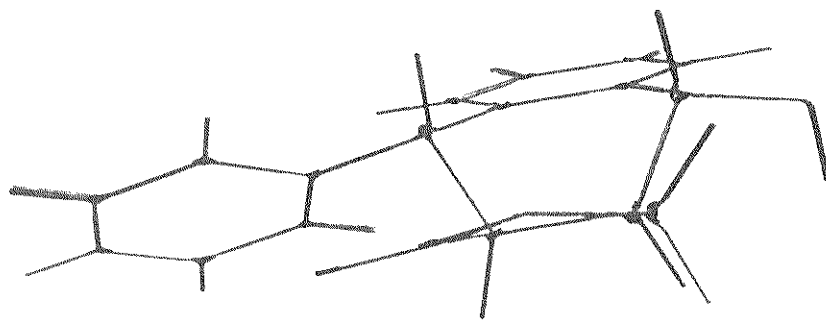
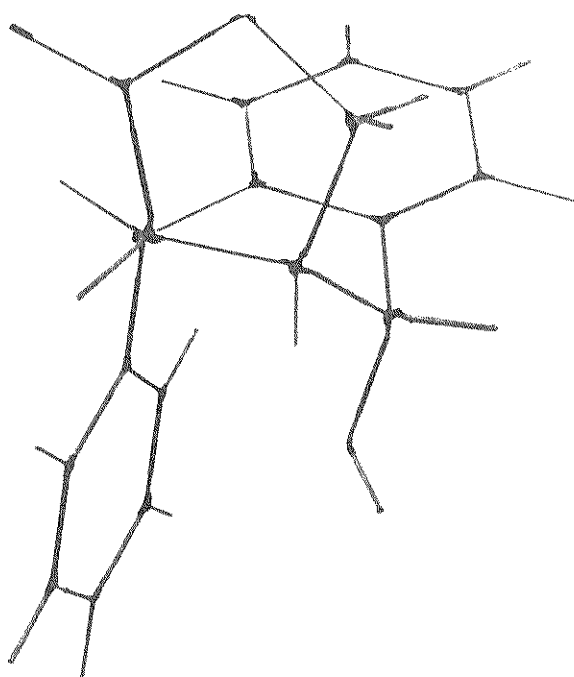


Fig. 10. Epipodofilotoxina (81c).



(a)



(b)

Fig. 11. Conformações da picropodofilina (82a).

O acetato da picropodofilina (82b) apresentou desproteção em C-5, indicando uma diminuição da interação do próton desse carbono com o substituinte de C-4, o que parece consistente com a indicação do espectro de RMN-<sup>1</sup>H que sugeriu uma orientação pseudoaxial para o grupo acetoxila na conformação mais populosa de 82b /13/. É interessante notar que em 82a e 82c, para os quais essas observações sugeriram uma orientação pseudoequatorial e pseudoaxial, respectivamente para o anel C, os deslocamentos químicos desse anel são praticamente os mesmos.

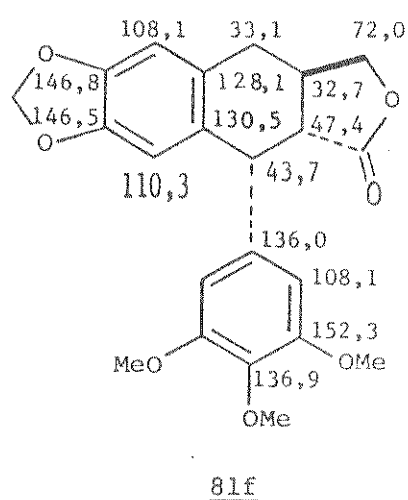
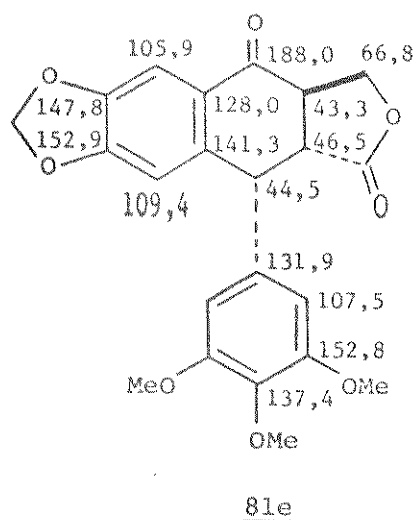
Os resultados anteriormente mencionados para 81a, 81c e 82a estão também de acordo com uma investigação recente realizada por Brewer e colaboradores /22/, que fizeram um estudo de RMN-<sup>1</sup>H de alta resolução (360 MHz) da podofilotoxina e de alguns de seus derivados, correlacionando as conformações mais populosas de alguns deles com sua atividade antimitótica, a qual dependia também de outros fatores.

A deoxipodofilotoxina (81f), por exemplo, que também tem uma estrutura rígida mas não possui grupo OH, mostrou uma atividade similar à de 81a, enquanto que a epipodofilotoxina (81c), seu epímero em C-4, onde o grupo oxigenado está em posição pseudoaxial, apresentou uma perda parcial de atividade, tendo em mente que nestes compostos o grupo arila de C-1 está orientado pseudoaxialmente. A picropodofilina (82c), que pode assumir duas conformações, mostrou uma atividade antimitótica muito reduzida em relação à podofilotoxina, uma indicação de que sua conformação mais estável em solução é a que apresenta o grupo arila orientado pseudoequatorialmente. Aliás, outros derivados de 81a, também com estrutura rígida, mas com diferente substituição em C-4 e transformações no anel lactônico, apresentaram atividade diferente de 81a, ressaltando a influência do tamanho e da natureza dos substituintes.

#### VI.6. PODOFILOTOXONA (81e) E DEOXIPODOFILOTOXINA (81f)

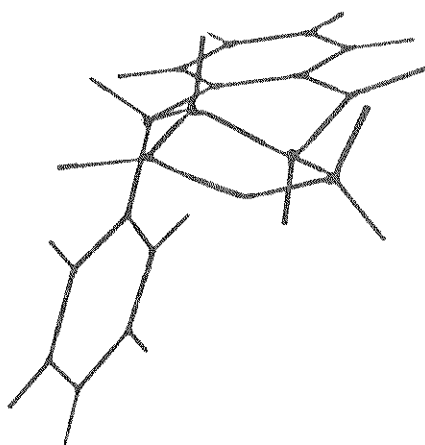
A oxidação de 81a com trióxido de cromo em piridina/10/ (Parte Experimental III, p. 140) forneceu a podofilotoxona (81e)

/46/. O espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de 81e (E-73, p. 205) mostrou as seguintes mudanças: proteção nos carbonos 5 e 10 e desproteção nos carbonos 3, 7 e 9. A comparação com os modelos 86 e 87 confirmou que essas mudanças foram produzidas pela presença do grupo carbonila C-4. Além dessas alterações foi observado um efeito claro de proteção em C-1'.



A deoxipodofilotoxina (81f) /47/, obtida por hidrogenólise de 81a (Parte Experimental III, p. 143, apresentou no espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (E-74, p. 205) as mudanças esperadas pela substituição do grupo OH de C-4, e a assinalação de seus carbonos, como a dos restantes da podofilotoxona, foi feita pela comparação com as assinalações de 81a-81d. O sinal de C-1' de 81f (133,6 ppm) foi registrado em região similar à da posição correspondente de 81a.

Essas observações sugeriram que o deslocamento químico do carbono 1' da podofilotoxona (81e), Fig. 12, que também possui uma conformação rígida como a podofilotoxina (81a), poderia ser explicado se considerássemos um efeito à longa distância observado em algumas cicloalcanonas /98/.

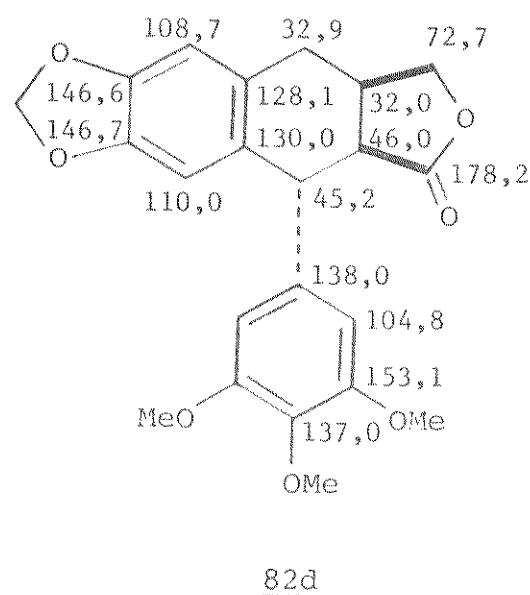
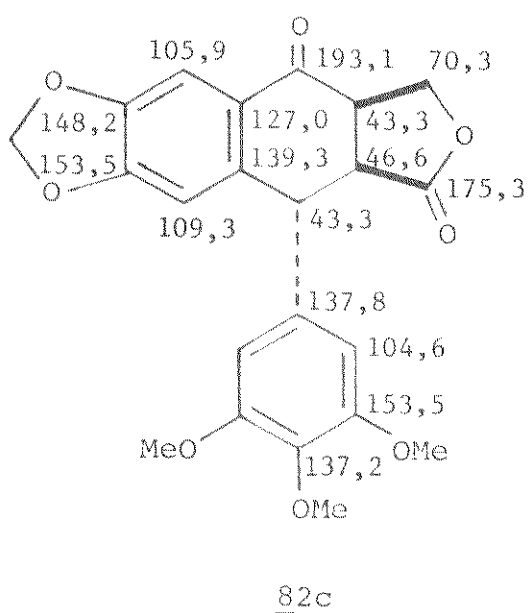
Fig. 12. Podofilotoxona (81e)VI.7. PICROPODOFILONA (82c) E DEOXIPICROPODOFILINA (82d)

A picropodofilona (82c) /46/ foi obtida a partir de 82a de maneira similar à utilizada para 81e (Parte Experimental III, p. 140). O espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de 82c (E-75, p. 205) mostrou mudanças análogas às de 81e nos anéis A e B, já esperadas pela presença do grupo carbonila.

Entretanto, os sinais em 139,3 e 137,8 ppm só puderam ser correlacionados aos respectivos carbonos aromáticos não oxigenados não protonados pela análise dos espectros de DA (E-76) e de desacoplamentos específicos (E-77, p. 208). Embora as irradiações nas regiões de absorção dos prótons aromáticos (C-5 e C-8) não tenham mostrado mudanças que permitissem fazer a assinatura clara das duas absorções, as irradiações na região dos prótons alifáticos, como em 4,60 ppm (frequência de absorção de H-1) provocaram um aumento na intensidade do sinal em 137,8 ppm tornando-o simples e nítido. Este sinal foi atribuído a C-1', já que é o único carbono que pode apresentar acoplamento  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  somente com prótons alifáticos, e a absorção em 139,3 ppm, que permaneceu simples e larga, foi atribuída a C-9.

A irradiação em 4,60 ppm também ocasionou uma diminuição na intensidade do sinal duplo em 43,3 ppm no espectro de DA (E-77, p. 208) e o aparecimento de um sinal simples na mesma região. Com base nessa indicação e nos efeitos do grupo carbonila o sinal em 43,3 ppm foi atribuído a C-1 e a C-3.

A deoxipicropodofilina (82d) mostrou no espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (E-78, p. 209) as mudanças esperadas em relação à picropodofilina (82a) e à picropodofilona (82c), devidas à ausência da função oxigenada em C-4. O sinal de C-1' em 138,0 ppm reforçou a assinalação correspondente para 82c. As assinalações dos outros carbonos de 82c e 82d foram baseadas na comparação com os outros compostos mencionados.

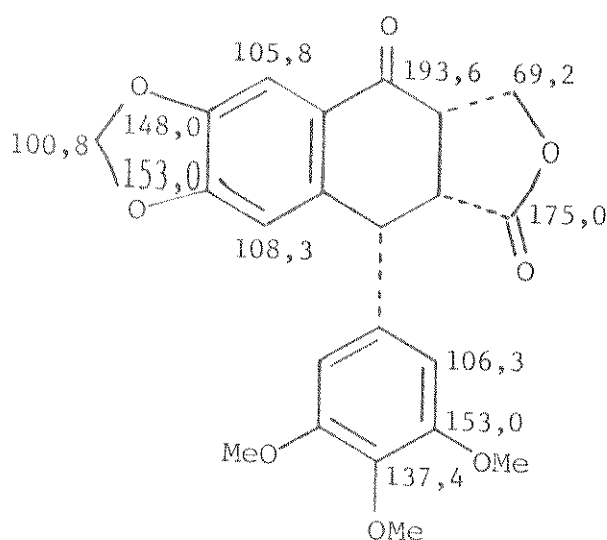


#### VI.8. ISOPICROPODOFILONA (89)

Em uma tentativa de purificação da podofilotoxona (81e) por cromatografia em coluna de sílica gel (Parte Experimental III p. 142), além de 81e foi recuperado um outro composto cujo ponto de fusão, rotação óptica e espectro de RMN- $^1\text{H}$  (E-55, p. 187) indicam tratar-se de isopicropodofilona (89) /30/.

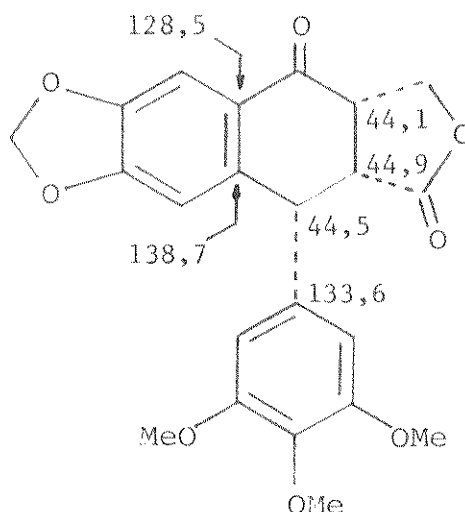
O espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de 89 (E-79, p. 210) foi interpre

tado com base nas considerações que permitiram as assinalações dos compostos anteriores e nessas assinalações. Assim, os carbonos aromáticos oxigenados, C-6, C-7, C-3', C-4' e C-5', bem como os protonados (C-5, C-8, C-2' e C-6'), as carbonilas lactônica e cetônica, C-3a e o carbono do grupo metilenodioxi, foram assinalados como mostrado abaixo.



89

Os carbonos aromáticos não oxigenados foram assinalados pela análise do espectro de DA (E-80) e irradiações na região de absorção dos prótons alifáticos. A irradiação em 4,60 ppm, por exemplo, tornou simples e nítido o sinal largo em 133,6 ppm do espectro de DA (E-81, p. 212), sendo este sinal atribuído a C-1', enquanto que as absorções em 128,5 e 138,7 ppm foram correlacionadas a C-9 e C-10, respectivamente. A mesma irradiação tornou simples e mais intenso o sinal duplo e largo em 44,5 ppm, atribuído a C-1, sendo as outras duas absorções correlacionadas a C-2 (44,9 ppm) e C-3 (44,1 ppm).



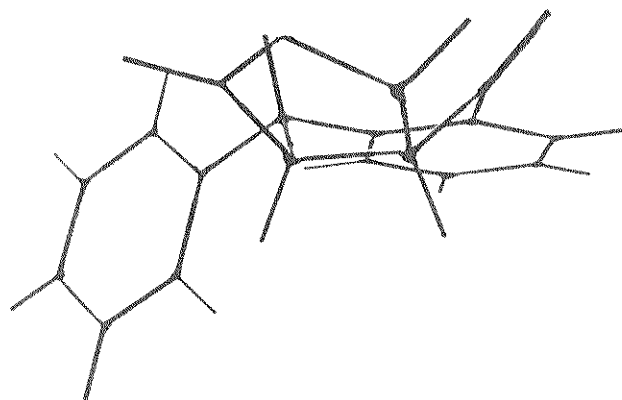
89

#### VI.9. CONSIDERAÇÕES ESTEREOQUÍMICAS E CONFORMACIONAIS

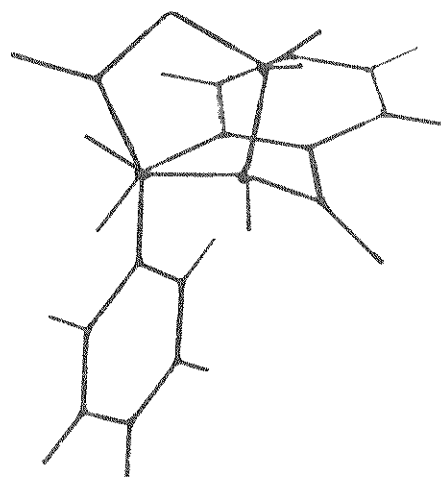
A picropodofilona (82c), Fig. 13, apresenta conformações semelhantes às da picropodofilina (82a), mas os estudos de RMN-<sup>1</sup>H realizados por Ayres e colaboradores /13/ indicaram que a conformação mais populosa de 82a apresentava o grupo arila de C-1 em posição axial (a constante de acoplamento entre H-1 e H-2 foi estimada em 2 Hz), e experiências de dicroísmo circular sugeriram uma proporção de 55:45 em relação à forma com o grupo arila orientado equatorialmente /12/. Porém, ao contrário da podofilotoxona (81e), no sistema flexível da picropodofilona (82c) o grupo carbonila parece afetar principalmente os carbonos aromáticos dos anéis A e B.

Na isopicropodofilona (89), Fig. 14, que como a picropodofilona (82a) pode assumir formas meio-barco flexíveis, os ângulos diedro entre os prótons de C-1 e C-2 são praticamente os mesmos nas conformações em que o grupo arila de C-1 é equatorial ou axial, e o espectro de RMN-<sup>1</sup>H não fornece informações sobre a conformação mais estável de 89, ao contrário de 82a.

Entretanto, em sistemas flexíveis como 89 efeitos *γ-gauche* parecem intervir. Na picropodofilona (82a), cuja conformação mais estável não permite esse tipo de interação com o carbono 1', o sinal deste carbono ocorre em 137,8 ppm. Já na isopicropodofilona (89), tanto na conformação em que o grupo ari-

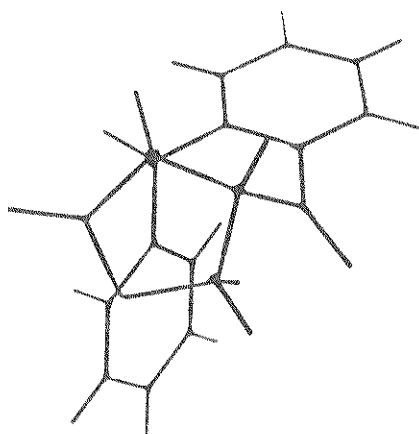


(a)

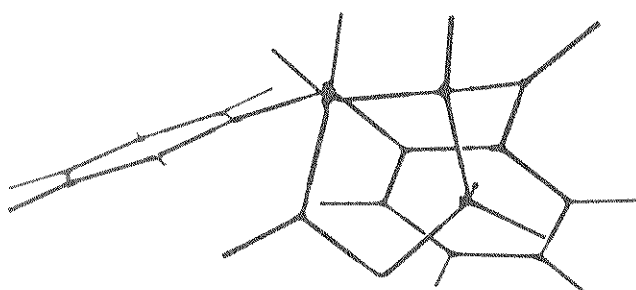


(b)

Fig. 13. Conformações da picropodofilona (82c).



(a)

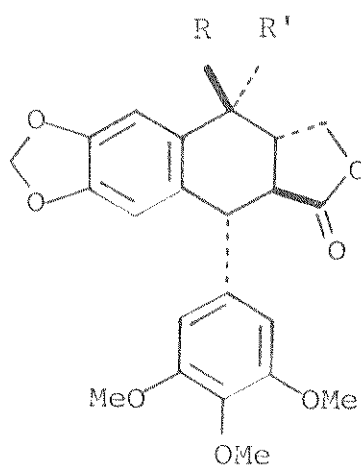


(b)

Fig. 14. Conformações da isopicropodofilona (89).

la de C-1 é axial, quanto na que este grupo é equatorial, o carbono 1' pode sofrer efeito  $\gamma$ -gauche do carbono da carbonila lactônica, como é sugerido pelo deslocamento químico de C-1' (133,6 ppm).

Porém, para uma análise mais completa dessas cetonas\*, além de modelos, necessitaríamos de compostos como os álcoois epímeros provenientes da redução de 89 e, particularmente, da isopodofilotoxona (90b) e isopodofilotoxina (90a) para uma comparação com a podofilotoxona (81e), que apresenta um sistema rígido.



90a: R = H; R' = OH

90b: R + R = O

\*Parte deste estudo de RMN- $^{13}\text{C}$  da podofilotoxina e derivados está sendo publicado /42/.

## CAPÍTULO VII

### PARTE EXPERIMENTAL

#### VII.1. INFORMAÇÕES GERAIS

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

As cromatografias em camada delgada foram feitas utilizando-se sílica gel G, GF<sub>254</sub>, H, HF<sub>254</sub> ou PF<sub>254</sub> Merck A.G. suspensas em água destilada e distribuídas em camadas de 0,25 ou 1 mm sobre placas de vidro de 5x20 cm, 10x20 cm ou 20x20 cm, usando-se um aparelho Quickfit. Essas cromatografias foram reveladas com uma lâmpada ultravioleta (254 nm) e/ou iodo ressublimado.

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

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

As rotações ópticas foram obtidas em clorofórmio, na maioria dos casos, utilizando-se um polarímetro fotoelétrico Carl Zeiss (precisão 0,005°). Algumas vezes o solvente utilizado foi metanol, etanol ou acetona.

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

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram obtidos em nujol ou em filme da amostra contendo pequena quanti

dade de clorofórmio, em um instrumento Perkin Elmer modelo 337, sendo utilizadas como referência as absorções em 1601 e 1028  $\text{cm}^{-1}$  de um filme de poliestireno.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN- $^1\text{H}$ ) foram obtidos em um instrumento Varian, modelo T-60, à temperatura ambiente. O solvente utilizado foi o clorofórmio deuterado, salvo indicação contrária, tendo como referência interna o tetrametilsilano. Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades  $\delta$  (ppm) e as constantes de acoplamento em Hz.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em instrumentos Varian CH-7 e MAT-311A. Os demais espectros foram obtidos em um aparelho Finnigan modelo 1015/SL.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN- $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos em soluções de clorofórmio deuterado, salvo indicação contrária. O instrumento utilizado foi um espectrômetro Varian XL-100, operando a 25,2 MHz, acoplado com um computador Varian de transformada de Fourier 620/L. A ressonância de  $^{13}\text{C}$  do clorofórmio deuterado foi usada como referência interna e convertida para a escala de tetrametilsilano pela seguinte correção:  $\delta (\text{TMS}) = \delta (\text{CDCl}_3) + 76,9$ . As concentrações das amostras variavam em torno de 0,5 M. Nas irradiações específicas a potência do desacoplador utilizada foi de 105dB.

## VII.2. PARTE EXPERIMENTAL I: LIGNANAS DO NÓ DA ARAUCARIA ANGUSTIFOLIA

### VII.2.1. Coleta e extração da matéria-prima

Os nós de árvore tombadas de Araucaria angustifolia, expostas à ação do tempo, foram coletados em Araucária, Estado do Paraná. Os nós foram cortados em gravetos, moídos e, em seguida, extraídos com benzeno em um extrator de Soxhlet, fornecendo 2,65% de extrato bruto.

### VII.2.2. Isolamento dos constituintes do extrato bruto

O extrato benzênico, um material resinoso de cor

avermelhada, foi extraído com três porções de 1<sup>l</sup> de hexano e 70,25 g do resíduo insolúvel foram fracionados em cromatografia em coluna ( $\phi_i = 5\text{cm}$ ) de sílica gel 0,05 - 0,20 mm (600g), Tabela 22, sendo coletadas 195 frações de 200ml.

As frações 37-56 (6,95g), 65-70 (2,30g) e 110-121 (4,65g) foram recristalizadas de clorofórmio-metanol e fornece - ram, respectivamente, os compostos AA-1 (3,25g), AA-2 (0,56g) e AA-3 (0,840g) de pontos de fusão 107-109°C, 118-120°C e 162-164°C.

Recristalizações de benzeno-acetona e clorofórmio-metanol das frações 140-147 (3,07g) e 161-165 (3,02g), respectivamente, forneceram os compostos denominados AA-4 (0,60g) e AA-5 (0,75g), de pontos de fusão 112-114°C e 155-157°C.

A cromatografia em camada delgada mostrou que as frações 57-64 apresentavam, além das manchas correspondentes aos compostos AA-1 e AA-2, um terceiro componente principal. A cromatografia em coluna ( $\phi_i = 4,0\text{cm}$ ) de 5,18 g dessas frações em sílica gel 0,05 - 0,20 mm (150g) permitiu separar um composto ainda com contaminação de AA-1 e AA-2 (Tabela 23). A subsequente cromatografia em coluna ( $\phi_i = 3\text{cm}$ ) de sílica H (38g) de 0,93g das frações contaminadas permitiu a separação de um óleo viscoso (0,49g), puro, segundo a cromatografia em camada delgada, denominado AA-6 (Tabela 24).

4,63 g das frações 99-109 submetidas à cromatografia em coluna ( $\phi_i = 3\text{cm}$ ) de sílica H (54g) eluída com clorofórmio-metanol 1-3% (Tabela 25), forneceram um óleo viscoso (0,45g), puro, de acordo com a cromatografia em camada delgada, denominado AA-7, além de AA-3 (0,41g).

A cromatografia em coluna ( $\phi_i = 4\text{cm}$ ) de 5,14 g das frações 131-139 em 200 g de sílica gel 0,05 - 0,20mm, eluída com benzeno-acetona 15-20% (Tabela 26), forneceu uma mistura viscosa que apresentava um componente principal e AA-4 (0,54g). 0,56g dessa mistura foi submetido à cromatografia em coluna ( $\phi_i = 2\text{cm}$ ) de sílica H (22g) obtendo-se 0,23 g de um óleo viscoso, puro, segundo cromatografia em camada delgada, denominado AA-8 (Tabela 27).

As frações 152-160 (4,58g), submetidas à cromatografia em coluna ( $\phi_i = 4\text{cm}$ ) de sílica gel 0,05 - 0,20 mm (200g), Tabela 28, forneceram dois compostos. Um deles, recristalizado de acetona-metanol apresentou ponto de fusão 188-190°C e foi denominado AA-9 (0,495g). O outro (0,37g), mostrou-se idêntico a AA-5

Tabela 22

Cromatografia do extrato benzênico dos nós (70,25g) em coluna de sílica gel 0,05 - 0,20 mm (600g)

| Frações | Eluente              | Frações Combinadas | Peso(g) | Compostos isolados |
|---------|----------------------|--------------------|---------|--------------------|
| 1-18    | Benzeno-éter (95:5)  | 1-18               | 1,343   | -                  |
| 19-36   | Benzeno-éter (90:10) | 19-23              | 1,706   | -                  |
|         |                      | 24-28              | 2,420   | -                  |
|         |                      | 29-36              | 1,276   | -                  |
| 37-80   | Benzeno-éter (80:20) | 37-56              | 6,951   | AA-1               |
|         |                      | 57-64              | 5,872   | Tabela 23          |
|         |                      | 65-70              | 2,304   | AA-2               |
|         |                      | 71-75              | 0,973   | -                  |
|         |                      | 76-80              | 0,532   | -                  |
| 81-115  | Benzeno-éter (50:50) | 81-87              | 1,287   | -                  |
|         |                      | 88-93              | 1,353   | -                  |
|         |                      | 94-98              | 2,215   | -                  |
|         |                      | 99-109             | 5,717   | Tabela 25          |
| 116-157 | Éter                 | 110-121            | 4,654   | AA-3               |
|         |                      | 122-125            | 1,609   | -                  |
|         |                      | 126-130            | 2,063   | -                  |
|         |                      | 131-139            | 5,323   | Tabela 26          |
|         |                      | 140-147            | 3,070   | AA-4               |
|         |                      | 148-151            | 1,784   | -                  |
| 158-180 | Acetato de etila     | 152-160            | 5,458   | Tabela 28          |
|         |                      | 161-165            | 3,028   | AA-5               |
|         |                      | 166-173            | 0,867   | -                  |
|         |                      | 174-178            | 0,683   | -                  |
|         |                      | 179-195            | 0,549   | -                  |
|         |                      |                    | 63,037  |                    |

Tabela 23

Cromatografia das frações 57-64 (5,18g) em coluna de sílica gel 0,05 - 0,20 mm (150g)

| Eluente                        | Frações combinadas | Peso(g)      | Compostos isolados |
|--------------------------------|--------------------|--------------|--------------------|
| CHCl <sub>3</sub> -MeOH (99:1) | 1-12               | 0,215        | -                  |
|                                | 13-15              | 0,469        | -                  |
|                                | 16-18              | 0,437        | AA-1               |
|                                | 19-22              | 1,121        | Tabela 24          |
|                                | 23-26              | 1,433        | AA-2               |
|                                | 27-29              | 0,675        | -                  |
|                                | 30-32              | 0,342        | -                  |
|                                |                    | <u>4,692</u> |                    |

Tabela 24

Cromatografia das frações 19-22 (0,93g) em coluna de sílica gel H (38g)

| Eluente                        | Frações combinadas | Peso(g)      | Compostos isolados |
|--------------------------------|--------------------|--------------|--------------------|
| CHCl <sub>3</sub> -MeOH (99:1) | 1-15               | 0,092        | AA-1               |
|                                | 16-18              | 0,171        | AA-1 + AA-6        |
|                                | 19-38              | 0,494        | AA-6               |
|                                | 39-45              | 0,125        | AA-6 + AA-2        |
|                                |                    | <u>0,882</u> |                    |

Tabela 25

Cromatografia das frações 99-109 (4,63g) em coluna de sílica gel H (54g)

| Frações | Eluentes                       | Frações Combinadas | Peso(g)      | Compostos isolados |
|---------|--------------------------------|--------------------|--------------|--------------------|
| 1-25    | CHCl <sub>3</sub> -MeOH (99:1) | 1-10               | 0,375        | -                  |
|         |                                | 11-13              | 0,528        | -                  |
|         |                                | 14-21              | 0,453        | AA-7               |
| 26-50   | CHCl <sub>3</sub> -MeOH (98:2) | 22-29              | 0,570        | -                  |
|         |                                | 30-50              | 1,650        | AA-3               |
| 51-60   | CHCl <sub>3</sub> -MeOH (95:5) | 51-60              | 0,612        | -                  |
|         |                                |                    | <u>4,188</u> |                    |

Tabela 26

Cromatografia das frações 131-139 (5,14g) em coluna de sílica gel 0,05 - 0,20 mm (200g)

| Frações | Eluentes               | Frações combinadas | Peso (g)    | Compostos isolados |
|---------|------------------------|--------------------|-------------|--------------------|
| 1-10    | Benzeno-acetona(85:15) | 1-10               | 0,132       | -                  |
| 11-50   | Benzeno-acetona(80:20) | 11-18              | 0,595       | -                  |
|         |                        | 19-21              | 0,753       | Tabela 27          |
|         |                        | 22-28              | 2,366       | AA-4               |
|         |                        | 29-37              | 0,551       | -                  |
|         |                        | 38-50              | 0,313       | -                  |
|         |                        |                    | <hr/> 4,710 |                    |

Tabela 27

Cromatografia das frações 19-21/131-139 (0,56g) em colu  
na de sílica gel H (22g)

| Frações | Eluentes                       | Frações<br>combinadas | Peso(g)     | Compostos<br>isolados |
|---------|--------------------------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| 1-14    | CHCl <sub>3</sub> -MeOH (99:1) | 1-14                  | 0,060       | -                     |
| 15-38   | CHCl <sub>3</sub> -MeOH (98:2) | 15-16                 | 0,161       | -                     |
|         |                                | 17-30                 | 0,235       | AA-8                  |
|         |                                | 31-38                 | 0,058       | -                     |
|         |                                |                       | <hr/> 0,514 |                       |

Tabela 28

Cromatografia das frações 152-160 (4,58g) em coluna de  
sílica gel 0,05 - 0,20 mm (300g)

| Frações | Eluentes               | Frações<br>combinadas | Peso(g)     | Compostos<br>isolados |
|---------|------------------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| 1-30    | Benzeno-acetona(80:20) | 1-11                  | 0,426       | -                     |
|         |                        | 12-14                 | 0,516       | -                     |
|         |                        | 15-16                 | 0,658       | AA-9                  |
|         |                        | 17-18                 | 1,427       | AA-5                  |
|         |                        | 19-30                 | 0,493       | -                     |
| 31-43   | Benzeno-acetona(75:25) | 31-43                 | 0,543       | -                     |
|         |                        |                       | <hr/> 4,063 |                       |

(ponto de fusão e cromatografia em camada delgada).

As demais frações ou continham os componentes anteriormente mencionados e outras substâncias com Rf diferentes, em pequenas quantidades, ou apresentavam quantidade apreciável de material lignificado e sua elaboração não levou ao isolamento de substâncias puras.

### VII.2.3. Constituintes do n<sup>o</sup> da Araucaria angustifolia e seus derivados

#### VII.2.3.1. Pinoresinol e derivados

Pinoresinol (1a): AA-2

Ponto de fusão 118-120°C,  $[\alpha]_D^{25} + 64^{\circ}$  (c 1,0 CHCl<sub>3</sub>) |lit. /4/ p.f. 121-122°C,  $[\alpha]_D^{25} + 71,3^{\circ}$ |; EM M<sup>+</sup> m/e 356. RMN-<sup>13</sup>C (E-3):  $\delta$  Tabela 5.

Diacetato de pinoresinol (1b)

300 mg de pinoresinol (1a) foram dissolvidos em 2ml de piridina, adicionados 4ml de anidrido acético e a mistura de reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente, durante uma noite. Após esse período, foi adicionada água gelada ( 25ml) à mistura, seguindo-se extração com clorofórmio (3x25 ml). As frações clorofórmicas foram combinadas, lavadas várias vezes com solução aquosa de ácido clorídrico a 5% e depois com água destilada até apresentar pH=7. A solução clorofórmica foi então seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida em um evaporador rotativo, resultando um resíduo (325mg) que recristalizado de etanol apresentou ponto de fusão 162-164°C,  $[\alpha]_D^{25} + 48^{\circ}$  (c 1,0 CHCl<sub>3</sub>) |lit. /34/ p.f. 162-163°C|; EM M<sup>+</sup> m/e 442; RMN-<sup>1</sup>H E-2. RMN-<sup>13</sup>C (E-4):  $\delta$  Tabela 5.

Éter monometílico do pinoresinol (1c): AA-6

$[\alpha]_D^{25} + 56^{\circ}$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>) |lit. /4/ + 62,5°|; EM M<sup>+</sup> m/e 372. RMN-<sup>13</sup>C (E-5):  $\delta$  Tabela 5.

Acetato do éter monometílico do pinoresinol (1d)

205 mg de 1c, 3ml de anidrido acético e 1ml de piridina foram deixados sob agitação, à temperatura ambiente, durante uma noite. O produto acetilado 1d (196mg) foi recuperado

da maneira anteriormente descrita e recristalizado de éter-acetona, apresentando ponto de fusão 122-124°C,  $[\alpha]_D^{25} + 52^\circ$  (c 1,0 CHCl<sub>3</sub>); EM M<sup>+</sup> m/e 414. RMN-<sup>1</sup>H (E-2):  $\delta$  2,3 (3H, s, OC-Me), 3,0-3,25 (2H, m, C-1 e C-5), 3,85 (3H, s, OMe), 3,88 (3H, s, OMe), 3,9 (3H, s, OMe), 4,0 (2H, d, J = 4 Hz, C-4 e C-8), 4,75 (1H, dl, J = 4 Hz, C-6), 4,85 (1H, dl, J = 3,5 Hz, C-2), 6,75-7,15 (6H, m, prótons aromáticos). RMN-<sup>13</sup>C (E-6):  $\delta$  Tabela 5.

Éter dimetílico do pinoresinol (1e): AA-1

Ponto de fusão 107-109°C,  $[\alpha]_D^{25} + 60^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>) |lit. /4,34/ p.f. 107-108°C,  $[\alpha]_D^{25} + 64,5^\circ$ |; EM M<sup>+</sup> m/e 386; RMN-<sup>1</sup>H E-2. RMN-<sup>13</sup>C:  $\delta$  Tabela 5.

#### VII.2.3.2. Secoisolariciresinol e derivados

Secoisolariciresinol (2a): AA-4

Ponto de fusão 112-114°C,  $[\alpha]_D^{25} - 32^\circ$  (c 1,0 acetona) |lit. /37/ p.f. 114-116°C,  $[\alpha]_D^{22} - 30,8^\circ$ |; EM M<sup>+</sup> m/e 362. RMN-<sup>13</sup>C (E-11):  $\delta$  Tabela 6.

Tetraacetato do secoisolariciresinol (2b)

210 mg de 2a, 4ml de anidrido acético e 2ml de piridina foram deixados sob agitação durante uma noite à temperatura ambiente. O derivado acetilado 2b (270mg) foi recuperado da maneira anteriormente descrita e mostrou  $[\alpha]_D^{25} - 8^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); EM M<sup>+</sup> m/e 530; RMN-<sup>1</sup>H E-8. RMN-<sup>13</sup>C (E-12):  $\delta$  Tabela 6.

Éter dimetílico do secoisolariciresinol (2c)

250 mg de 2a foram dissolvidos em 5ml de metanol, sendo adicionado, em seguida, excesso de diazometano em solução etérea e a mistura de reação deixada a 10°C durante 48 horas. Após a evaporação do excesso de reagente e dos solventes o produto dimetilado (320mg) foi recristalizado de éter etílico-clorofórmio. 2c apresentou ponto de fusão 121-123°C;  $[\alpha]_D^{25} - 33^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); EM m/e (int. rel.) M<sup>+</sup> 390 (36), 372 (7), 221 (9), 203 (34), 177 (33), 151 (100); RMN-<sup>1</sup>H (E-8):  $\delta$  1,7-2,15 (2H, m, C-8, C-8'), 2,75 (4H, dl, C-7 e C-7'), 3,5 (2H, dl, C-9 ou C-9'), 3,7 (2H, dl, C-9' ou C-9), 3,8 (6H, s, 2xOMe), 3,83 (6H, s, 2xOMe), 6,6-6,9 (6H, m, prótons aromáticos). RMN-<sup>13</sup>C (E-16):  $\delta$  Tabela 6.

Diacetato do éter dimetílico do secoisolariciresinol (2f)

O derivado acetilado 2f foi obtido pela reação de 250 mg de 2c com 3ml de anidrido acético, 1ml de piridina da maneira anteriormente descrita e apresentou  $[\alpha]_D^{25} = 28^{\circ}$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); EM m/e (int. rel.) M<sup>+</sup> 474 (20), 203 (15), 177 (10), 151 (100); RMN-<sup>1</sup>H (E-8):  $\delta$  1,9-2,15 (m, C-8 e C-8'), 2,07 (6H, s, 2x OC-Me), 2,67 (4H, dl, C-7 e C-7'), 5,8 (6H, s, 2xOMe), 3,83 (6H, s, 2xOMe), 4,1 (2H, d, J = 4 Hz, C-9 ou C-9'), 4,16 (2H, d, J = 4 Hz, C-9' ou C-9), 6,4-6,8 (6H, m, prótons aromáticos). RMN-<sup>13</sup>C (E-17):  $\delta$  Tabela 6.

Éter monometílico do secoisolariciresinol (2d):

AA-7

$[\alpha]_D^{25} = 34^{\circ}$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); EM (alta resolução) encontrado: 376, 1808; calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>, 376, 1886; EM m/e (int. rel.) M<sup>+</sup> 376 (5), 189 (5), 177 (6), 151 (100), 137 (60); RMN-<sup>1</sup>H (E-9):  $\delta$  1,7-2,15 (2H, m, C-8 e C-8'), 2,75 (4H, dl, C-7 e C-7'), 3,55-3,75 (m, C-9 e C-9'), 3,80 (6H, s, 2xOMe), 3,85 (3H, s, OMe), 6,5-6,9 (6H, m, prótons aromáticos). RMN-<sup>13</sup>C (E-14):  $\delta$  Tabela 6.

Triacetato do éter monometílico do secoisolariciresinol (2e)

O derivado triacetilado 2e foi obtido pela reação de 110 mg de 2d com 2ml de anidrido acético e 1ml de piridina da maneira anteriormente descrita e mostrou  $[\alpha]_D^{25} = 35^{\circ}$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); EM m/e (int. rel.) M<sup>+</sup> 502 (20), 460 (20), 203 (15), 189 (15), 177 (8), 151 (100), 137 (50); RMN-<sup>1</sup>H (E-8):  $\delta$  1,7-2,15 (m, C-8 e C-8'), 2,05 (6H, s, 2xOC-Me), 2,3 (3H, s, OC-Me), 2,7 (4H, dl, C-7 e C-7'), 3,75 (3H, s, OMe), 3,80 (3H, s, OMe), 3,83 (3H, s, OMe), 4,07 (2H, d, J = 4 Hz, C-9 ou C-9'), 4,17 (2H, d, J = 4 Hz, C-9' ou C-9), 6,4-6,7 (m, prótons aromáticos), 6,87 (1H, d, J = 8 Hz, C-5'). RMN-<sup>13</sup>C (E-15):  $\delta$  Tabela 6.

### VII.2.3.3. Isolariciresinol e derivados

Isolariciresinol (3g): AA-5

Ponto de fusão 155-157°C,  $[\alpha]_D^{25} = 68^{\circ}$  (c 1,0 ace

tona)  $[\alpha]_D^{22} + 69,5^{\circ}$ ; EM  $M^+$  m/e 360. RMN- $^{13}\text{C}$  (E-27):  $\delta$  Tabela 7.

#### Tetraacetato do isolariciresinol (3h)

O derivado tetraacetilado 3h foi obtido pela reação de 150 mg de 3g com 3,5ml de anidrido acético e 2ml de piridina da maneira anteriormente descrita e recristalizado de clorofórmio-etanol, apresentando ponto de fusão  $163-164^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} - 3,5^{\circ}$  [lit. /37/ p.f.  $164-165^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{22} - 3,36^{\circ}$ ]; EM m/e (int. rel.)  $M^+$  528 (35), 486 (36), 468 (33), 426 (53), 409 (26), 395 (25), 384 (39), 383 (15), 368 (12), 367 (49), 366 (57), 349 (13), 325 (25), 324 (83), 323 (22), 311 (31), 309 (19), 307 (25), 284 (34), 187 (31), 151 (5), 137 (52), 43 (100); EM (alta resolução para o íon com m/e 137: encontrado 137,0597, calculado para  $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2$ : 137,0603. RMN- $^1\text{H}$  (E-18):  $\delta$  2,05 (6H, s, 2xOC-Me), 2,2 (3H, s, OC-Me), 2,3 (3H, s, OC-Me), 2,9 (2H, dl, C-7'), 2,76 (3H, s, OMe), 2,83 (3H, s, OMe), 4,0-4,3 (aprox. 5H, C-7, C-9 e C-9'), 6,45 (1H, s, C-2'), 6,6-6,85 (3H, m, prótons aromáticos), 7,05 (1H, d, J = 8 Hz, C-5). RMN- $^{13}\text{C}$  (E-28):  $\delta$  Tabela 7.

#### Éter dimetílico do isolariciresinol (3a)

O derivado dimetilado 3a foi preparado pela reação de 210 mg de isolariciresinol (3g) dissolvidos em 5ml de metanol com uma solução etérea de diazometano, da maneira anteriormente descrita e mostrou ponto de fusão  $175-177^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} + 12^{\circ}$  [lit. /37/ p.f.  $176-178^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D + 14,8^{\circ}$ ]; EM  $M^+$  m/e 388. RMN- $^{13}\text{C}$  (E-21):  $\delta$  Tabela 7.

#### Diacetato do éter dimetílico do isolariciresinol (3b)

O diacetato 3b foi obtido pela reação de 150 mg de 3a com 3ml de anidrido acético e 1,5ml de piridina da maneira antes descrita, mostrando  $[\alpha]_D^{25} - 4^{\circ}$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ); EM m/e (int. rel.)  $M^+$  472 (100), 412 (9), 381 (31), 367 (31), 352 (33), 339 (28), 337 (20), 321 (30), 312 (23), 269 (25), 201 (16), 151 (35), 137 (2), 43 (40); EM (alta resolução) para o íon com m/e 151: encontrado 151,0755, calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$ : 151,0759. RMN- $^1\text{H}$  (E-18):  $\delta$  2,05 (6H, s, 2xOC-Me), 2,85 (2H, dl, C-7'), 3,6 (3H, s, OMe), 3,85 (3H, s, OMe), 3,9 (6H, s, OMe), 3,95-4,3 (aprox. 5H,

C-7, C-9 e C-9'), 6,3 (1H, s1, C-2'), 6,55-6,9 (prótons aromáticos), RMN- $^{13}\text{C}$  (E-22): Tabela 7.

Éter monometílico-4 do isolariciresinol (3c).

300 mg de isolariciresinol (3g) em 5ml de metanol foram tratados com uma solução etérea de diazometano a 10°C. Quando o produto dimetilado foi detectado por cromatografia em camada delgada, o excesso de reagente foi evaporado e o resíduo cromatografado em coluna de sílica gel H (Merck). A eluição com clorofórmio contendo 1% de metanol forneceu os seguintes compostos: éter dimetílico do isolariciresinol, 3a (70mg), éter monometílico-4 do isolariciresinol, 3c (75mg), uma mistura dos éteres isômeros -4 e -4' (85mg) e isolariciresinol, 3g (60mg). O éter monometílico-4 do isolariciresinol (3c) apresentou ponto de fusão 142-143°C,  $[\alpha]_D^{25} + 43^\circ$  (c 1,0, MeOH); EM m/e (int. rel)  $M^+$  374 (80), 325 (100), 298 (22), 255 (40), 201 (18), 194 (32), 189 (43), 187 (52), 175 (70), 151 (65), 137 (27), RMN- $^1\text{H}$  (E-20):  $\delta$  2,65-2,9 (2H, m, C-7'), 3,75 (m, C-7, C-9 e C-9'), 3,8 (3H, s, OMe), 3,9 (6H, s, 2xOMe), 6,3 (1H, s1, C-2'), 6,6-6,85 (prótons aromáticos). RMN- $^{13}\text{C}$  (E-23):  $\delta$  Tabela 7.

Triacetato do éter monometílico-4 do isolariciresinol (3d)

O triacetato 3d foi obtido pela reação de 55 mg de 3c com 1,5ml de anidrido acético e 0,5ml de piridina da maneira antes descrita e mostrou ponto de fusão 110-112°C,  $[\alpha]_D^{25} - 3^\circ$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ); EM m/e (int. rel.)  $M^+$  500 (100), 458 (10), 409 (37), 398 (22), 397 (11), 381 (11), 380 (14), 367 (34), 349 (15), 339 (15), 338 (47), 337 (11), 325 (25), 307 (31), 298 (23), 255 (17), 201 (6), 187 (16), 151 (35), 137 (6), 43 (41): EM (alta resolução) para o íon com m/e 151: encontrado 151,0755, calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$ : 151,0759. RMN- $^1\text{H}$  (E-18):  $\delta$  2,05 (6H, s, 2xOC-Me), 2,2 (3H, s, OC-Me), 2,75-3,0 (2H, m, C-7'), 3,8 (6H, s, OMe), 3,9 (3H, s, OMe), 3,95-4,3 (aprox. 5H, m, C-7, C-9 e C-9'), 6,4 (1H, s1, C-2'), 6,6 (1H, s1, C-5'), 6,7-6,9 (3H, m, prótons aromáticos). RMN- $^{13}\text{C}$  (E-24):  $\delta$  Tabela 7.

Éter monometílico-4' do isolariciresinol (3e):

AA-9

Ponto de fusão 188-190°C,  $[\alpha]_D^{25} + 16^{\circ}$  (c 1,0, MeOH); EM (alta resolução) encontrado 374,1643, calculado para  $C_{21}H_{26}O_6$ , 374,1729; EM m/e (int. rel)  $M^+$  374 (100), 325 (70), 255 (36), 201 (20), 194 (18), 189 (48), 151 (20), 137 (65). RMN- $^1H$  (E-19):  $\delta$  2,65-2,9 (2H, m, C-7'), 3,6 (3H, s, OMe), 3,85 (3H, s, OMe), 3,75 (m, C-7, C-9 e C-9'), 6,2 (1H, sl, C-2'), 6,6-6,85 (4H, m, prótons aromáticos). RMN- $^{13}C$  (E-25):  $\delta$  Tabela 7.

Triacetato do éter monometílico-4' do isolariciresinol (3f)

O derivado triacetilado 3f foi preparado pela reação de 50 mg de 3e com 1,5ml de anidrido acético e 0,5ml de piridina, da maneira anteriormente descrita, apresentando  $[\alpha]_D^{25} + 3^{\circ}$  (c 1,0,  $CHCl_3$ ); EM m/e (int. rel.)  $M^+$  500 (100), 458 (17), 409 (9), 398 (11), 397 (10), 381 (26), 380 (24), 367 (24), 349 (4), 339 (19), 338 (50), 337 (14), 325 (30), 321 (23), 307 (19), 298 (27), 255 (14), 201 (20), 151 (9), 137 (30), 43 (83), EM (alta resolução) para o íon com m/e 137: encontrado 137,0600, calculado para  $C_8H_9O_2$ : 137,0603; RMN- $^1H$  (E-18):  $\delta$  2,1 (6H, s, 2xOC-Me), 2,3 (3H, s, OC-Me), 2,75-2,95 (2H, m, C-7'), 3,6 (3H, s, OMe), 3,75 (3H, s, OMe), 3,85 (3H, s, OMe), 4,0-4,25 (aprox. 5H, m, C-7, C-9, C-9'), 6,25 (1H, sl, C-2'), 6,6-6,80 (4H, m, prótons aromáticos), 7,0 (1H, d, J = 8 Hz, C-5). RMN- $^{13}C$  (E-26):  $\delta$  Tabela 7.

#### VII. 2.3.4. Lariciresinol e derivados

Lariciresinol (4a): AA-3

Ponto de fusão 162-164°C,  $[\alpha]_D^{25} + 18^{\circ}$  (c 1,0, acetona) [lit /57/ p.f. 164-166°C,  $[\alpha]_D + 19,7^{\circ}$ ]; EM  $M^+$  m/e 360; RMN- $^{13}C$  (E-32):  $\delta$  Tabela 9.

Triacetato do lariciresinol (4b)

4b foi obtido pela reação de 200 mg de lariciresinol (4a) com 3,5ml de anidrido acético e 2ml de piridina da maneira antes descrita, recristalizado de etanol e mostrou ponto de

fusão 78-80°C,  $[\alpha]_D^{25} + 8^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); RMN-<sup>1</sup>H (E-29) EM m/e (int. rel.) M<sup>+</sup> 486 (28), 444 (20), 402 (23), 384 (31), 367 (32), 342 (33), 325 (21), 219 (27), 205 (43), 190 (20), 164 (14), 151 (40), 137 (100); RMN-<sup>13</sup>C (E-33):  $\delta$  Tabela 9.

Éter monometílico-4 do lariciresinol (4c): AA-8  $[\alpha]_D^{25} + 10^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); EM (alta resolução) encontrado: 374,1706, calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>, 374,1729; RMN-<sup>1</sup>H (E-30):  $\delta$  2,3-3,0 (4H, m, C-7, C-8 e C-8'), 3,7-4,1 (aprox. 4H, m, C-9 e C-9'), 3,87 (9H, s, 3xOMe), 4,8 (1H, d, J = 6 Hz, C-7'), 6,7-6,95 (6H, m, prótons aromáticos); RMN-<sup>13</sup>C (E-36);  $\delta$  Tabela 9.

#### Diacetato do éter monometílico-4 do lariciresinol (4d)

4d foi obtido pela reação de 75 mg de 4c com 1,5 ml de anidrido acético e 0,5ml de piridina, da maneira anteriormente descrita. 4d apresentou  $[\alpha]_D^{25} + 5^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); EM m/e (int. rel.) M<sup>+</sup> 458 (45), 416 (32), 356 (10), 339 (28), 219 (14), 205 (27), 178 (18), 164 (8), 151 (100), 137 (21); RMN-<sup>1</sup>H (E-29):  $\delta$  2,03 (3H, s, OC-Me), 2,30 (3H, s, OC-Me), 2,4-2,8 (4H, m, C-7, C-8 e C-8'), 3,5-4,1 (aprox. 2H, m, C-9), 3,83 (3H, s, OMe), 3,88 (6H, s, 2xOMe), 4,1-4,4 (2H, m, C-9'), 4,9 (1H, d, J = 5 Hz, C-7'), 6,65-6,95 (6H, m, prótons aromáticos), RMN-<sup>13</sup>C (E-37):  $\delta$  Tabela 9; EM (alta resolução) do íon 45a, encontrado: 151,0749, calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>: 151,0759 ; íon 46a, encontrado: 151,0390, calculado para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 151,0395.

#### Éter monometílico-4' do lariciresinol (4e)

300 mg de lariciresinol(4a) em 5ml de metanol foram tratados com uma solução etérea de diazometano a 10°C. Quando o produto dimetilado foi detectado por cromatografia em camada delgada, o excesso de reagente foi evaporado e o resíduo cromatografado em coluna de sílica gel H. (Merck). A eluição com clorofórmio contendo 1% de metanol forneceu os seguintes compostos: éter dimetílico do lariciresinol (35mg), éter monometílico-4' (75mg), uma mistura dos éteres isômeros -4 e -4' (132mg) e lariciresinol (48mg). O éter monometílico-4' do lariciresinol, um óleo viscoso, apresentou  $[\alpha]_D^{25} + 8^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); EM (alta resolução) encontrado 374,1747, calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>: 374,1729;

RMN- $^1\text{H}$  (E-31):  $\delta$  2,4-2,9 (4H, m, C-7, C-8 e C-8'), 3,65-4,1 (aprox. 4H, m, C-9 e C-9'), 3,83 (9H, s, 3xOMe), 4,81 (1H, d,  $J = 6$  Hz, C-7'), 6,65-6,95 (6H, m, prótons aromáticos); RMN- $^{13}\text{C}$  (E-38):  $\delta$  Tabela 9.

Diacetato do éter monometílico-4' do lariciresinol (4f)

4f foi preparado pela reação de 54mg de 4e com 1ml de anidrido acético e 0,5ml de piridina, de maneira antes descrita e apresentou  $[\alpha]_D^{25} + 5^\circ$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ); EM m/e (int. rel.)  $M^+$  458 (60), 416 (20), 356 (22), 233 (20), 219 (48), 205 (12), 192 (28), 190 (20), 166 (29), 165 (80), 164 (10), 151 (58), 137 (100); RMN- $^1\text{H}$  (E-29):  $\delta$  2,03 (3H, s, OC-Me), 2,3 (3H, s, OC-Me), 2,4-2,9 (4H, m, C-7, C-8 e C-8'), 3,5-4,1 (aprox. 2H, m, C-9), 3,83, 3,87, 3,88 (9H, todos s, 3xOMe), 4,1-4,4 (2H, m, C-9'), 4,8 (1H, d,  $J = 6$  Hz, C-7'), 6,6-7,0 (6H, m, prótons aromáticos); RMN- $^{13}\text{C}$  (E-39):  $\delta$  Tabela 9.

Éter dimetílico do lariciresinol (4g)

4g preparado pela reação de 225 mg de 4a com diazometano em solução etérea da maneira antes descrita, e recristalizado de éter etílico, apresentou ponto de fusão  $78-80^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} + 12^\circ$  (c 1,0, acetona) [lit. /57/ p.f.  $79-80^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D + 22^\circ$ ]; EM  $M^+$  m/e 388; RMN- $^{13}\text{C}$  (E-34):  $\delta$  Tabela 9.

Acetato do éter dimetílico do lariciresinol (4h)

4h foi obtido pela reação de 150 mg de 4g com 2ml de anidrido acético e 1ml de piridina, da maneira antes descrita e mostrou  $[\alpha]_D^{25} + 16^\circ$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ); EM m/e (int. rel.)  $M^+$  430 (90), 339 (12), 233 (18), 219 (23), 205 (11), 189 (13), 178 (12), 166 (14), 165 (50), 151 (100), 137 (8); RMN- $^1\text{H}$  (E-29):  $\delta$  2,0 (3H, s, OC-Me), 2,4-2,8 (4H, m, C-7, C-8 e C-8'), 3,5-4,1 (aprox. 2H, m, C-9), 3,87 (12H, s, 4xOMe), 4,1-4,4 (aprox. 2H, m, C-9'), 4,8 (1H, d,  $J = 6$  Hz, C-7'), 6,65-6,9 (6H, m, prótons aromáticos); RMN- $^{13}\text{C}$  (E-40):  $\delta$  Tabela 9.

## VII.3. PARTE EXPERIMENTAL II: NEOLIGNANAS TETRAIDROFURÂNICAS

VII.3.1. Síntese do éter dimetílico da tetraidrofuroguaiaicina B (63) e galgravina (62b)VII.3.1.1. 3,4-Dimetoxipropiofenona (68)

Uma solução de 12,0g (0,13mol) de cloreto de propionila, recentemente preparado e destilado /96/, em 10ml de clorofórmio seco, foi adicionada a uma suspensão de 22,0g (0,16mol) de cloreto de alumínio anidro em 80ml de clorofórmio seco, resfriada em banho de gelo e sob agitação, a uma velocidade em que a temperatura se mantinha em torno de 5°C. Completada a adição (aprox. 20 min), uma solução de 14 g de 1,2-dimetoxibenzeno em 10ml de clorofórmio foi adicionada da mesma maneira (aprox. 20 min), com desprendimento lento de HCl. Após a adição de toda solução de 1,2-dimetoxibenzeno, a mistura de reação, de cor levemente esverdeada, foi deixada sob agitação durante 1 hora, mantendo-se a temperatura à aproximadamente 5°C. Depois desse período, 100ml de ácido clorídrico 3N foram adicionados cuidadosamente à mistura reacional, mantendo-se a temperatura abaixo de 30°C. Após a dissolução dos resíduos sólidos, as fases foram separadas e a fase orgânica, inferior, foi lavada com 50ml de uma solução 3N de NaOH. As duas soluções aquosas foram extraídas sucessivamente com 50ml de clorofórmio. As soluções de clorofórmio foram combinadas, lavadas com água saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas a vácuo em um evaporador rotativo. A cristalização do resíduo, de metanol, à baixa temperatura, forneceu inicialmente 13,25 g de 68, ponto de fusão 59-60°C [lit. /80/ 59-60°C], RMN-<sup>1</sup>H E-46. A cristalização posterior das águas-mães forneceu ainda 3,16 g de 68.

VII.3.1.2. α-Bromo-3,4-dimetoxipropiofenona (69)

Uma solução de 5,5 g (0,06mol) de bromo em 10ml de clorofórmio foi adicionada, utilizando-se um funil de adição com equalizador de pressão, a uma solução de 6,0 g (0,03mol) de 3,4-dimetoxipropiofenona em 30ml de clorofórmio sob refluxo e

agitação. Os vapores de ácido bromídrico foram conduzidos do topo do condensador de refluxo para um recipiente contendo âgua. Completada a adição, a mistura de reação foi refluxada durante 20 minutos para eliminação do ácido bromídrico restante. Após a evaporação do solvente a vácuo, em um evaporador rotativo, o resíduo foi cristalizado de metanol fornecendo 6,9 g de 69, ponto de fusão 83-84°C |lit. /80/ 81-82°C|, RMN-<sup>1</sup>H E-46.

VII.3.1.3. 2,3-Bis(3,4-dimetoxibenzoil)butano ra  
cêmico (70)

60ml de amônia foram convenientemente condensa - dos usando-se gelo seco em acetona, sendo adicionados em seguida 70mg de nitrato fêrrico e 0,64 mg de sódio (0,028 atg) em pequen - nos pedaços. A cor azul intensa que apareceu após a adição dos primeiros pedaços do metal, persistiu durante aproximadamente 20 minutos. Quando a suspensão de amideto de sódio tornou-se cinzen - ta, 4,9 g (0,025mol) de 3,4-dimetoxipropiofenona (68) sólida fo - ram adicionados em pequenas porções e a mistura foi agitada du - rante 5 minutos. À mistura marron-esverdeada resultante juntou -se 6,9 g (0,025 mol) de α-bromo-3,4-dimetoxipropiofenona sólida, em pequenas porções, observando-se uma mudança de coloração para verde, depois marron-escuro e finalmente marron-clara. Após agi - tação de 1 hora, foram adicionados 3,4 g de cloreto de amônio sô - lido, seguidos de 60ml de diclorometano e a mistura cinzenta foi gradualmente aquecida à temperatura ambiente para eliminação do excesso de amônia. Esta mistura foi a seguir filtrada com suc - ção, os sólidos residuais foram extraídos com diclorometano ( 2 x 20ml), as soluções filtradas foram combinadas e concentradas a vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol quente e sua crista - lização foi feita por resfriamento, sob, agitação, fornecendo 7,5 g de 70, ponto de fusão 145-146°C |lit. /80/ 145-146°C|, RMN <sup>1</sup>H E-46.

VII.3.1.4. 3,4-Dimetil-2,5-bis(3,4-dimetoxifenil)  
furano (71)

50ml de uma solução de metanol contendo 1% de ácido clorídrico foram adicionados lentamente a uma solução de 7,5 g (0,019 mol) de 2,3-bis(3,4-dimetoxibenzoil)butano (70) em 20ml de diclorometano em ebulição. Depois de aproximadamente 5 minutos houve a precipitação de cristais que após resfriamento e filtração sob sucção forneceu 5,2 g de 71 ponto de fusão 170-171°C |lit.

/80/ 170-171°C|, RMN-<sup>1</sup>H E-46. A cristalização das águas-mães forneceu ainda 1,12 g de 71

VII.3.1.5. cis-3,4-Dimetil-2,5-bis(3,4-dimetoxifenil)tetraidrofurano: éter dimetílico da tetraidrofuroguaiacina B (63)

1,0 g (2,7 mmoles) de 71 foi hidrogenado utilizando-se 170 mg de paládio (10%) sobre carvão, em 1 litro de uma solução 1:1 de ácido acético-metanol a uma pressão de 30 atmosferas de hidrogênio, durante 20 horas, sob agitação. A filtração sobre celite e a remoção do solvente a vácuo em evaporador rotativo resultou em um resíduo branco, cuja recristalização de diclorometano-metanol forneceu 570 mg de 63, ponto de fusão 128-130°C|lit. /80/ 131-132°C|. A cristalização das águas-mães forneceu adicionalmente 380 mg de 63. RMN-<sup>1</sup>H (E-47): δ 0,6 (2H, d, J = 7 Hz, 2xMe), 2,7 (2H, m, C-3 e C-4), 3,90 (12H, s, 4xOme), 5,20 (2H, d, J = 6,5 Hz, C-2 e C-5), 7,0-7,20 (6H, m, prótons aromáticos). RMN-<sup>13</sup>C (E-50): δ Tabela 14.

VII.3.1.6. Ciclogalgravina (54)

10ml de uma solução de ácido perclórico a 10% em ácido acético foram adicionados a uma solução de 440 mg (1,19 mmoles) de tetraidrofuroguaiacina B (63), dissolvidos em 10ml de ácido acético glacial e deixados sob agitação à temperatura ambiente. Decorridos 30 minutos, a mistura de reação foi vertida em 100ml de uma solução de hidróxido de sódio a 10% e extraída com 3 porções de 50ml de CHCl<sub>3</sub>. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água destilada e secas sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente a vácuo, num evaporador rotativo, forneceu 428 mg de um resíduo oleoso, que apresentava uma só mancha em cromatografia em camada delgada, posteriormente cristalizado de metanol. Ponto de fusão 88-90°C |lit. /19/ 89-90°C|, M<sup>+</sup> m/e 354. RMN-<sup>1</sup>H (E-82): δ 1,1 (3H, d, J = 8 Hz, C-9), 1,8 (3H, d, J = 1,5 Hz, C-9'), 2,15-2,65 (1H, m, C-8), 3,67 (aprox. 1H, d, J = 4 Hz), 3,77 (6H, s, 2xOMe), 3,8 (3H, s, OMe), 3,87 (3H, s, OMe), 6,13 (1H, dl, J ~ 1,5 Hz), 6,5-6,85 (6H, m, prótons aromáticos). RMN-<sup>13</sup>C (E-44): δ Tabela 11.

VII.3.1.7. Galgravina (62b)

Uma solução de 500 mg (1,35 mmoles) de tetraidrofuroguaiacina B (63) em 10ml de ácido acético glacial, à qual foram adicionadas duas gotas de ácido perclórico concentrado, foi mantida sob agitação durante 15 minutos, a 20°C. Após esse período, a mistura de reação foi vertida em 100ml de uma solução de hidróxido de sódio a 10% e extraída de 3 porções de 50ml de éter etílico. As fases orgânicas, combinadas, foram lavadas com água destilada e secas sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente forneceu um resíduo oleoso (480mg) que apresentou três manchas em cromatografia em camada delgada. A cromatografia em coluna de sílica gel H, eluída com benzeno-éter etílico 2-5%, permitiu separar 168mg de ciclogalgravina (54), 182 mg de galgravina (62b) e 85 mg de tetraidrofuroguaiacina B (63). Galgravina (62b), recristalizada de metanol, apresentou ponto de fusão 118-120°C [lit. /19/ 119,5°C], RMN-<sup>1</sup>H (E-47: δ 1,05 (6H, d, J ~ 6,5 Hz, 2xMe), 2,40 (2H, m, C-3 e C-4), 3,9 (12H, s, 4xOMe), 4,55 (2H, d, J ~ 6 Hz, C-2 e C-5), 6,75-7,05 (6H, m, prótons aromáticos). RMN-<sup>13</sup>C (E-49): δ Tabela 14.

VII.3.2. Galbacina (61b)

RMN-<sup>1</sup>H E-47; RMN-<sup>13</sup>C (E-48): δ Tabela 14.

VII.3.3. Veraguensina (64b)

RMN-<sup>1</sup>H E-47; RMN-<sup>13</sup>C (E-51): δ Tabela 14.

## VII.4. PARTE EXPERIMENTAL III: PODOFILOTOXINA E DERIVADOS

VII.4.1. Podofilotoxina (81a) e acetato (81b)

Podofilotoxina (81a)

Seca sob vácuo a 110°C, ponto de fusão 182-184°C,

$[\alpha]_D^{25} = 124^{\circ}$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit. /54/ p.f.  $183-184^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = 132^{\circ}$ ]; RMN- $^1\text{H}$  (E-53):  $\delta$  2,5-3,0 (aprox. 2H, m, H-2 e H-3), 3,75 (6H, s, 2xOMe), 3,81 (3H, s, OMe), 3,9-4,25 (m, H $\beta$ -3a), 4,40-4,90 (aprox. 3H, m, H-1, H $\alpha$ -3a e H-4), 5,96 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6,38 (2H, s, H-2' e H-6'), 6,50 (1H, s, H-8), 7,1 (1H, s, H-5). RMN- $^{13}\text{C}$  (E-56):  $\delta$  Tabela 19.

#### Acetato da podofilotoxina (81b)

310 mg ( 0,75 mmol ) de 81a, 2,5 ml de anidrido acético e 1,0ml de piridina foram deixados sob agitação durante uma noite. O produto acetilado (285mg) foi recuperado da maneira usual, anteriormente descrita, recristalizado de etanol e apresentou ponto de fusão  $208-210^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = 136^{\circ}$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit. /54/ p.f.  $209,5-210,5^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = 143^{\circ}$ ]; RMN- $^1\text{H}$  (E-53):  $\delta$  2,13 (3H, s, OC-Me), 2,75-2,95 (2H, m, H-2 e H-3), 3,75 (6H, s, 2xOMe), 3,8 (3H, s, OMe), 4,1-4,65 (3H, m, H-1 e H-3a), 5,8 (1H, dl, H-4), 6,3 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6,4 (2H, s, H-2' e H-6'), 6,53 (1H, s, H-8), 6,76 (1H, s, H-5). RMN- $^{13}\text{C}$  (E-60):  $\delta$  Tabela 19.

#### VII.4.2. Epipodofilotoxina (81c) e acetato (81d)

##### Epipodofilotoxina (81c)

620 mg (1,5 mmoles) de 81a, secos sob vácuo a  $110^{\circ}\text{C}$ , 10ml de benzeno seco e 0,8ml (120mg) de tricloreto de fósforo foram deixados sob refluxo durante 1 hora. A solução amarelada resultante foi decantada de um resíduo escuro, que foi extraído com três porções de 5ml de benzeno quente. As soluções benzênicas foram combinadas, o solvente evaporado em evaporador rotativo e o resíduo (315mg) foi refluxado em 3ml de acetona, 3ml de água e 150mg de carbonato de cálcio. Após 1 hora a mistura foi filtrada sobre celite e levada com acetona quente. Foram feitas adições sucessivas de etanol, seguidas de evaporação até a eliminação dos solventes, sendo o resíduo resultante dissolvido em acetona-metanol e seco sobre sulfato de sódio anidro. Após a concentração da solução, a cromatografia em camada delgada mostrou uma mancha principal e outras manchas próximas menos intensas. A aplicação em placas preparativas (20x20cm) de sílica gel GF<sub>254</sub> (Merck) e eluição com uma solução de clorofórmio contendo 5% de metanol permitiu a separação da faixa da mancha prin

principal que foi extraída com acetona e acetona-metanol 5%. A evaporação dos solventes resultou num resíduo (220mg), que foi recristalizado de acetona-etanol fornecendo cristais de ponto de fusão 156-158°C,  $[\alpha]_D^{25} = 68^\circ$  (c 0,5, CHCl<sub>3</sub>) [lit. /54/ p.f. 159-161°C,  $[\alpha]_D^{20} = 75^\circ$ ]; RMN-<sup>1</sup>H (E-53):  $\delta$  2,2-3,5 (m, H-2 e H-3), 3,76 (6H, s, 2xOMe), 3,85 (3H, s, OMe), 4,2-4,45 (m, H-3a), 4,52 (d, 1H, J = 5 Hz, H-1), 4,80 (1H, d, J = 3,5 Hz, H-4), 5,93 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 6,25 (2H, s, H-2' e H-6'), 6,46 (1H, s, H-8), 6,83 (1H, s, H-5). RMN-<sup>13</sup>C (E-62):  $\delta$  Tabela 19.

#### Acetato da epipodofilotoxinã (81d)

138 mg (0,33 mmol) de 81c, 1,5ml de anidrido acético e 0,7ml de piridina foram deixados sob agitação durante uma noite. O produto acetilado foi recuperado da maneira anteriormente descrita e recristalizado de etanol, apresentando ponto de fusão 171-172°C,  $[\alpha]_D^{25} = 135^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>) [lit. /54/ p.f. 172,6-173,2°C  $[\alpha]_D^{20} = 141^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)]; RMN-<sup>1</sup>H (E-53):  $\delta$  2,0 (3H, s, OC-Me), 2,8-3,2 (2H, m, H-2 e H-3), 4,1-4,4 (aprox. 1H, H $\alpha$ -3a), 4,6 (dl, J = 4,5 Hz, H-1), 5,96 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 6,13 (d, J = 3,5 Hz, H-4), 6,3 (2H, s, H-2' e H-6'), 6,56 (1H, s, H-8), 6,84 (1H, s, H-5). RMN-<sup>13</sup>C (E-64):  $\delta$  Tabela 19.

#### VII.4.3. Podofilotoxona (81e) e isopicropodofilona (89)

414 mg (1,0 mmol) de 81a foram dissolvidos em 4ml de piridina seca e adicionados a um complexo de trióxido de cromo-piridina /10/, preparado com 800 mg de CrO<sub>3</sub> e 8ml de piridina, e deixados a 25°C durante 20 hs sob agitação. Após esse período, a mistura de reação foi diluída com água (50ml), extraída com clorofórmio (3x50ml), lavada com água, seca com sulfato de sódio e o solvente evaporado em evaporador rotativo. O espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) do resíduo resultante (405mg) apresentou grande similaridade com os dados publicados para a podofilotoxona 81e /46/, mas a cromatografia em camada delgada (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 1%) mostrou duas manchas muito próximas. O produto bruto foi então submetido à cromatografia em coluna de sílica gel H, eluída com CHCl<sub>3</sub>-MeOH 1%.

O primeiro composto (30mg), recristalizado de

etanol de ponto de fusão 190-192°C,  $[\alpha]_D^{25} = 138^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>), RMN-<sup>1</sup>H E-54, foi identificado como 81e |lit. /46/ p.f. 190-191,5°C,  $[\alpha]_D = 125^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)|.

O segundo composto (180mg), foi recristalizado de metanol e mostrou ponto de fusão 173-175°C,  $[\alpha]_D^{25} = 290^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>) e RMN-<sup>1</sup>H (E-55) sendo identificado como 89 |lit. /30/ p.f. 170-172°C,  $[\alpha]_D = 273^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)|; RMN-<sup>1</sup>H (E-55):  $\delta$  3,4-4,0 (aprox. 3H, m), 3,75 (6H, s, 2xOMe), 3,83 (3H, s, OMe), 4,25-4,7 (2H, m), 6,1 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 6,35 (2H, s, H-2' e H-6'), 6,73 (1H, s, H-8), 7,46 (1H, s, H-5). RMN-<sup>13</sup>C (E-79):  $\delta$  Tabela 19.

As frações intermediárias forneceram 160 mg de uma mistura de 81c e 89.

#### VII.4.4. Podofilotoxona (81e)

310 mg (0,75 mmol) de 81a foram dissolvidos em 3ml de piridina e adicionados a um complexo de trióxido de cromo-piridina /10/ (preparado com 700 mg de CrO<sub>3</sub> e 7ml de piridina) em banho de gelo e deixados a 18°C durante 18 horas. Após esse período a mistura de reação foi diluída com água (50ml), extraída com clorofórmio (3x50ml), lavada com água, seca com sulfato de sódio e o solvente evaporado em um evaporador rotativo e, sem outra purificação, o resíduo foi recristalizado de clorofórmio metanol, apresentando uma única mancha na cromatografia em camada delgada, em vários sistemas de desenvolvimento e ponto de fusão 170-172°C. A recristalização de acetona-etanol forneceu cristais (190mg) de ponto de fusão 186-188°C,  $[\alpha]_D^{25} = 135^\circ$  (c 1,0 CHCl<sub>3</sub>) |lit. /46/ p.f. 190-191,5°C,  $[\alpha]_D = 125^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)|; RMN-<sup>1</sup>H (E-55):  $\delta$  3,05-3,55 (2H, m, H-2 e H-3), 3,75 (6H, s, 2xOMe), 3,8 (3H, s, OMe), 4,1-4,65 (2H, m, H-3a), 4,8 (dl, J ~ 4 Hz, H-1), 6,03 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 6,32 (2H, s, H-2' e H-6'), 6,65 (1H, s, H-8), 7,46 (1H, s, H-5). RMN-<sup>13</sup>C (E-73):  $\delta$  Tabela 19.

#### VII.4.5. Deoxipodofilotoxina (81f)

310 mg (0,75 mmol) de 81a, em 8ml de ácido acético glacial e 300 mg de paládio (10%) sobre carvão, foram deixados a 2 atm de pressão de hidrogênio durante 30 horas, sob agitação, à temperatura ambiente. Filtração sobre celite, evaporação do solvente à pressão reduzida e cromatografia em coluna de sílica gel H (Merck), eluída com CHCl<sub>3</sub>-MeOH 1%, forneceram 81f (260mg),

que recristalizados de metanol apresentou ponto de fusão 165-166°C,  $[\alpha]_D^{25} - 110^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>) [lit. /47/ p.f. 165-166°C] e mostrou-se idêntico a uma amostra autêntica. RMN-<sup>1</sup>H (E-54):  $\delta$  2,55-3,25 (aprox. 4H, H-2, H-3 e H-4), 3,75 (6H, s, 2xOMe), 3,8 (3H, s, OMe), 3,75-4,50 (aprox. 2H, m, H-3a), 4,6 (1H, dl, H-1), 5,95 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 6,36 (2H, s, H-2' e H-6'), 6,55 (1H, s, H-8), 6,7 (1H, s, H-5). RMN-<sup>13</sup>C (E-74):  $\delta$  Tabela 19.

#### VII.4.6. Picropodofilina (82a) e acetato (82b)

##### Picropodofilina (82a)

620 mg (1,5 mmoles) de 81a, 10 ml de etanol e 6ml de uma solução aquosa de acetato de sódio a 10% foram colocados sob refluxo. Após 15 horas, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, havendo a formação de cristais. A filtração, lavagem com água e depois com etanol forneceu cristais (580mg) de ponto de fusão 226-229°C,  $[\alpha]_D^{25} 0^\circ$  (c 0,6, CHCl<sub>3</sub>) [lit. /33,44/ p.f. 227-230°C,  $[\alpha]_D^{20} + 4,8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) e p.f. 223-224,5°C  $[\alpha]_D^{25} 0^\circ$  (c 0,45 e 0,7, CHCl<sub>3</sub>)]. RMN-<sup>13</sup>C (E-67):  $\delta$  Tabela 19.

##### Acetato da picropodofilina (82b)

258 mg (0,62 mmol) de 82a, 2,5ml de anidrido acético e 1,0ml de piridina foram deixados durante uma noite sob agitação. O produto acetilado (235mg) foi recuperado da maneira anteriormente descrita, recristalizado de etanol e apresentou ponto de fusão 212-214°C,  $[\alpha]_D^{25} + 19^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>) [lit. /54/ p.f. 214,2-215,6°C,  $[\alpha]_D^{20} + 19,4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)]; RMN-<sup>1</sup>H (E-54):  $\delta$  1,96 (3H, s, OC-Me), 2,85-3,35 (2H, m, H-2 e H-3), 3,76 (6H, s, 2xOMe), 3,8 (3H, s, OMe), 4,1-4,5 (3H, m, H-1 e H-3a), 5,7 (1H, d, J = 5 Hz, H-4), 5,9 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 6,36 (2H, s, H-2' e H-6'), 6,5 (1H, s, H-8), 6,7 (1H, s, H-5). RMN-<sup>13</sup>C (E-70):  $\delta$  Tabela 19.

#### VII.4.7. Picropodofilona (82c)

310 mg (0,75 mmol) de 82a foram dissolvidos em 3ml de piridina e adicionados a um complexo de trióxido de cromo

em piridina (700mg em 7ml, respectivamente) em banho de gelo e deixados sob agitação a 20°C. Após 12 horas a mistura de reação foi diluída com água e o produto recuperado da maneira antes descrita. A recristalização de metanol forneceu 195 mg de 82c, ponto de fusão 151-153°C,  $[\alpha]_D^{25} - 160^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>) [lit. /46/ p.f. 153-154°C,  $[\alpha]_D - 142^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)]; RMN-<sup>1</sup>H (E-55):  $\delta$  3,25-3,40 (2H, m, H-2 e H-3), 3,76 (6H, s, 2xOMe), 3,8 (3H, s, OMe), 4,20-4,95 (3H, m, H-1 e H-3a), 6,1 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 6,3 (2H, s, H-2' e H-6'), 6,66 (1H, s, H-8), 7,48 (1H, s, H-5). RMN-<sup>13</sup>C (E-75):  $\delta$  Tabela 19.

#### VII.4.8. 6,7-Dimetoxitetralol-1 (87) e acetato (88)

6,7-Dimetoxitetralol-1 (87) /82/.

412 mg (2 mmoles) de 86 /20/, RMN-<sup>1</sup>H E-82, em 15 ml de metanol seco foram adicionados a uma suspensão de 100 mg de NaBH<sub>4</sub> em 15ml de metanol seco, a 0°C, e deixados sob agitação a essa temperatura. Após 30 minutos a mistura de reação foi levada a temperatura ambiente e mantida sob agitação por 15 minutos. Evaporação do solvente a pressão reduzida, diluição do resíduo com água, extração com clorofórmio, secagem da fase orgânica com sulfato de sódio e evaporação do solvente forneceram 410 mg de 87 apresentando uma única mancha na cromatografia em camada delgada e RMN-<sup>1</sup>H E-82; RMN-<sup>13</sup>C (E-59):  $\delta$  p. 191.

Acetato do 6,7-dimetoxitetralol-1 (88)

260 mg (1,25 mmoles) de 87 foram acetilados da maneira antes descrita, com 2,5ml de anidrido acético e 1,0ml de piridina, fornecendo 235 mg de 88, mostrando uma única mancha na cromatografia em camada delgada e RMN-<sup>1</sup>H E-82; RMN-<sup>13</sup>C (E-59):  $\delta$  p. 191.

## CAPÍTULO VIII

### CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitem concluir que:

- a- as assinalações dos carbonos dos compostos conhecidos da Araucaria angustifolia, feitas com base em e feitos de substituintes e substâncias de referência permitiram as assinalações dos compostos monofenólicos naturais e dos obtidos por metilação parcial, os quais exigiram uma análise detalhada de RMN- $^{13}\text{C}$  de seus derivados;
- os efeitos de acetilação foram decisivos na localização da hidroxila fenólica daqueles compostos, sendo que suas estruturas foram confirmadas com o auxílio de RMN- $^1\text{H}$  e espectrometria de massa dos derivados acetilados em particular;
- b- o uso conjunto das informações das duas técnicas de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ), aplicado às neolignananas ariltetralínicas - cujos carbonos foram assinalados usando-se como modelo o éter dimetílico do isolariciresinol e os efeitos de grupos metilenodioxí- e à ciclogalgravina, possibilitou a assinalação dos carbonos da ciclogalgravina e a visualização, nestes compostos, dos efeitos conformacionais refletidos nos deslocamentos químicos de certos carbonos, como C-9 (grupo metila) e C-1 (do grupo arila);
- c- os carbonos benzílicos das neolignananas tetraidrofuranicas - analisadas por RMN- $^{13}\text{C}$ , com o auxílio de dados de RMN- $^1\text{H}$  e de modelos moleculares - mostraram-se sensíveis à orientação dos grupos arila e que seus deslocamentos químicos, aliados aos dos carbonos adjacentes aos grupos metila, podem ser usados como diagnóstico na análise conformacional dessas neolignananas, permitindo a proposição de suas confor-

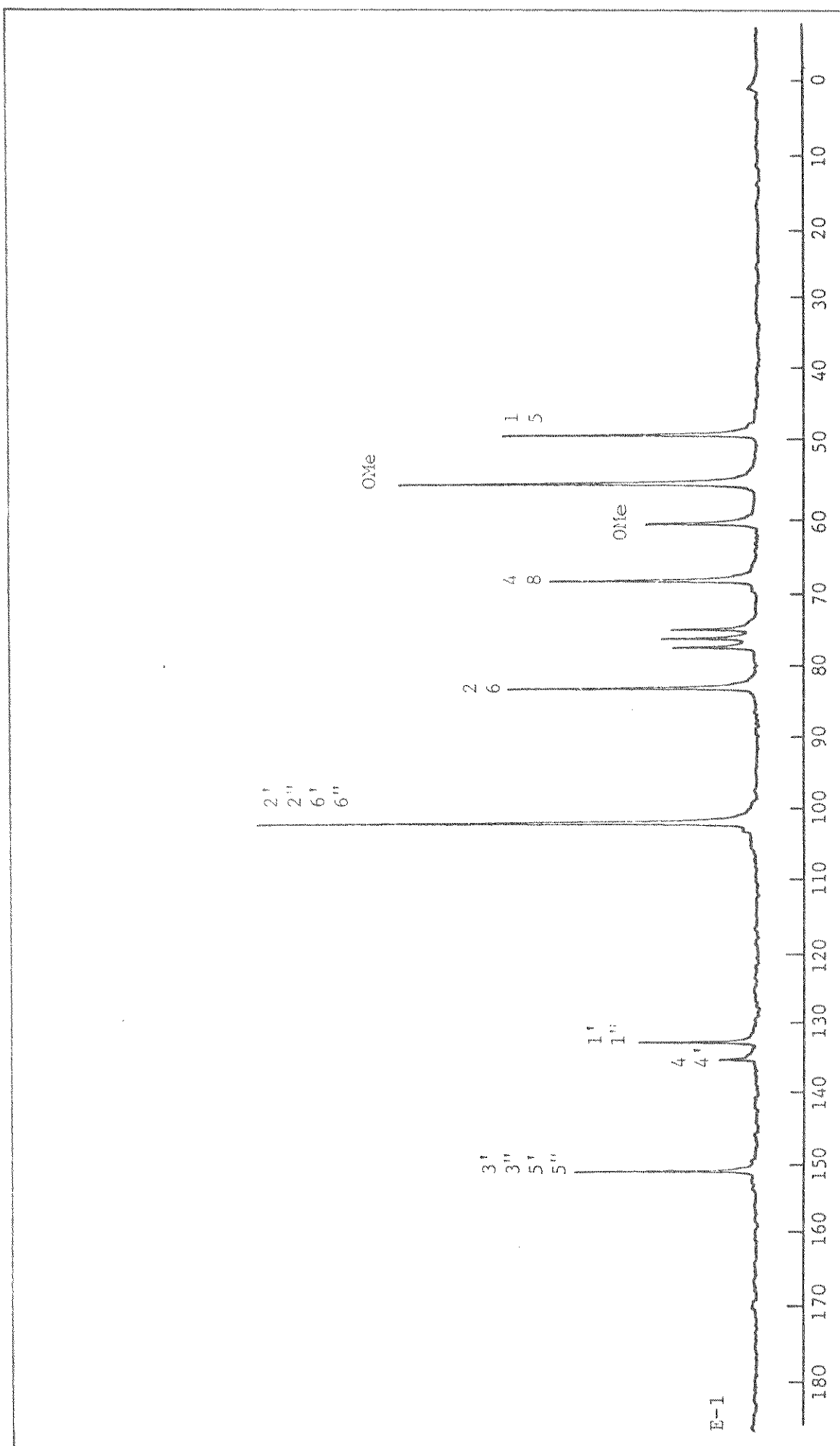
mações mais populosas em solução;

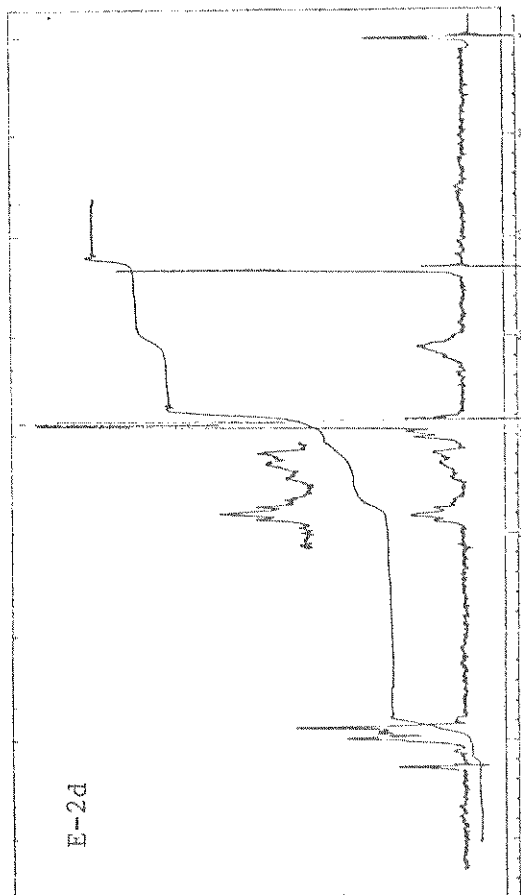
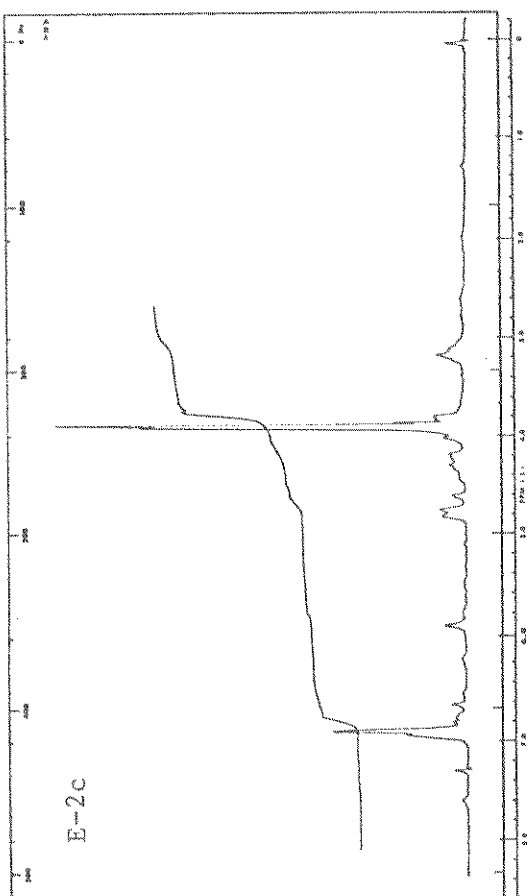
- d- os efeitos do grupo hidroxila nas posições axial e equatorial, e as transformações no carbono 4 do sistema rígido da podofilotoxina - que ocasionam mudanças nos deslocamentos químicos dos carbonos vizinhos a essa posição - auxiliaram nas assinalações desses carbonos, as quais foram confirmadas, na maioria dos casos, utilizando-se desacoplamentos específicos e acoplamentos à longa distância;
- no sistema flexível da picropodofilina e compostos relacionados os deslocamentos químicos dos carbonos das anéis A e C, juntamente com dados de RMN-<sup>1</sup>H para os prótons alifáticos, permitem fazer considerações sobre a conformação preferida em solução de certos derivados.

Neste caso, uma análise completa desses compostos - vários dos quais são biologicamente ativos e suas atividades relacionadas com suas conformações mais populosas em solução - requer mais modelos e compostos relacionados, especialmente para os derivados cetônicos.

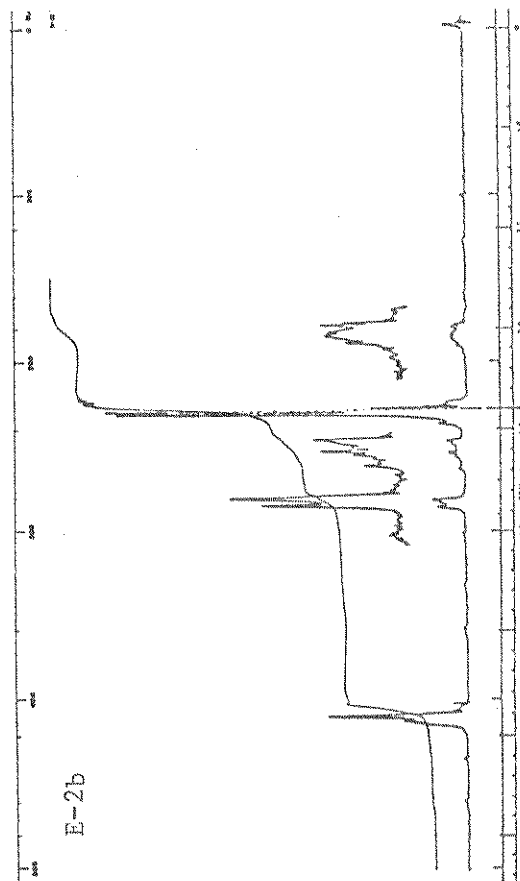
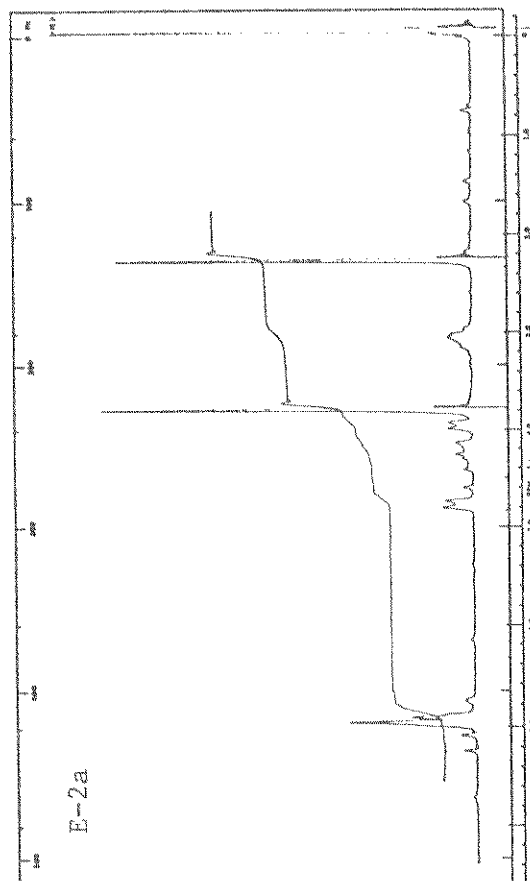
- e- sendo o presente trabalho um dos primeiros enfoques do gênero em algumas classes de substâncias naturais, esses dados certamente poderão auxiliar na análise de estruturas análogas\*.

\*Algumas informações obtidas na presente investigação foram já utilizadas na assinalação de substâncias relacionadas /28, 95, 97/.

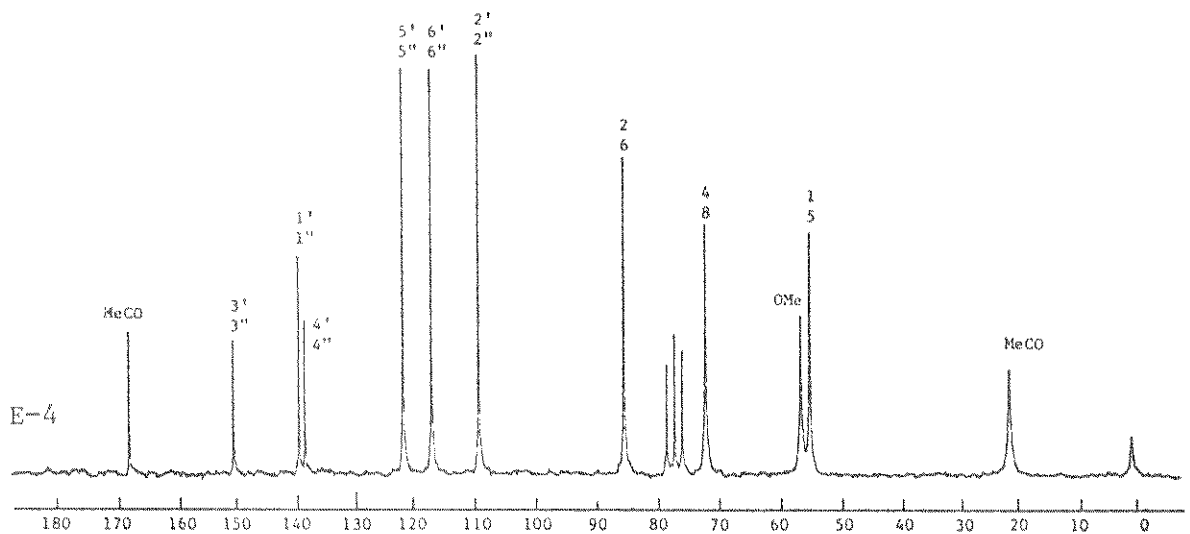
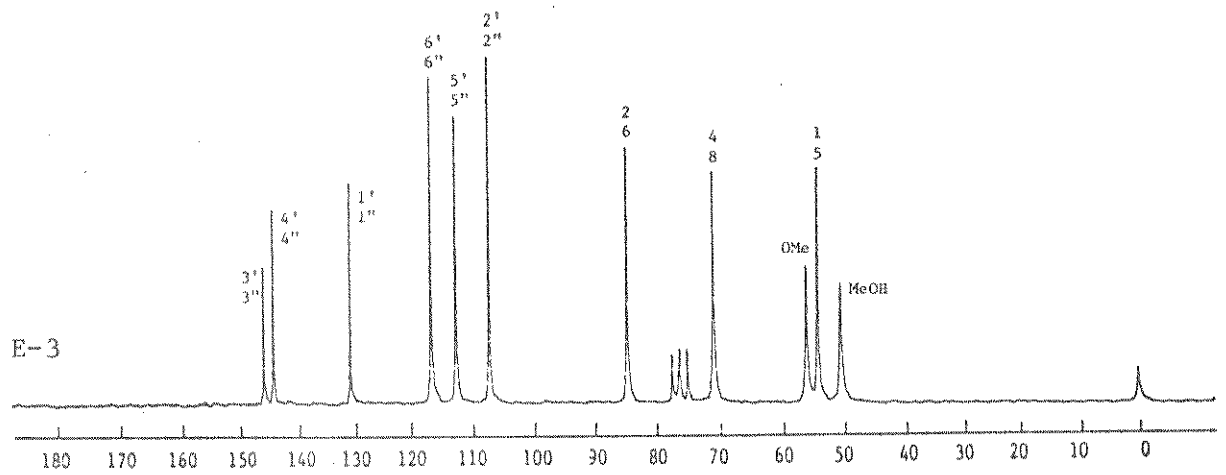
E-1. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) da diaiangambina (32).



c) Éter monometílico do pinosínol (lc)  
 d) Acetato do éter monometílico do pinosínol (ld)

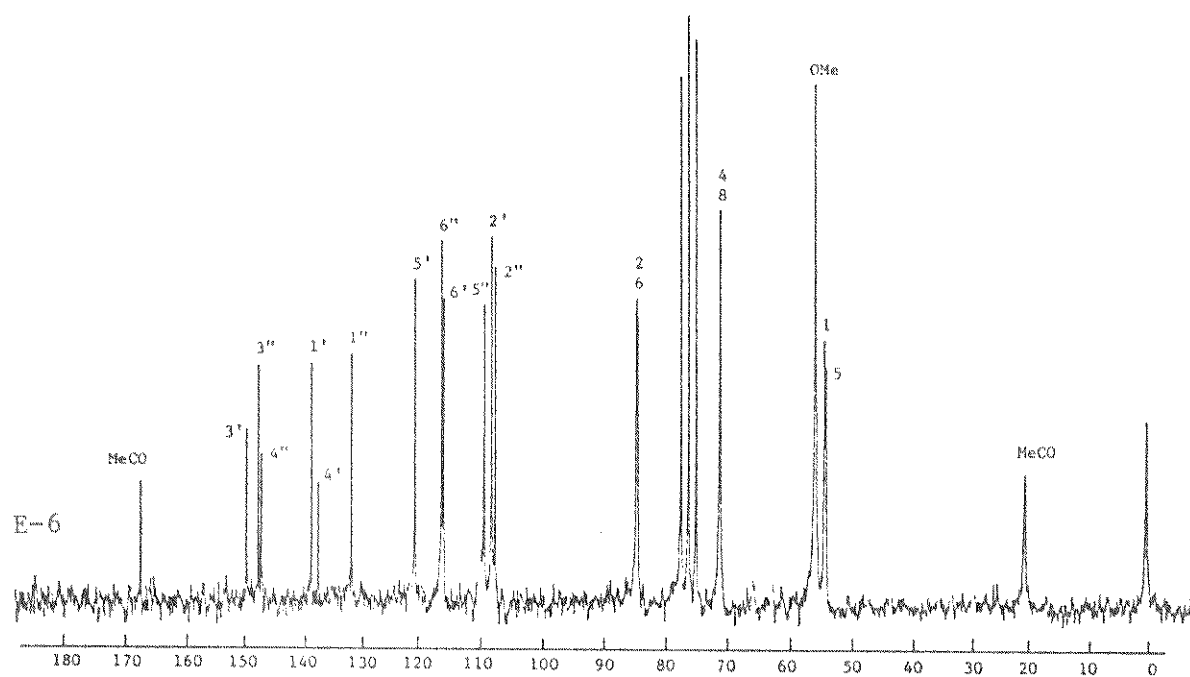
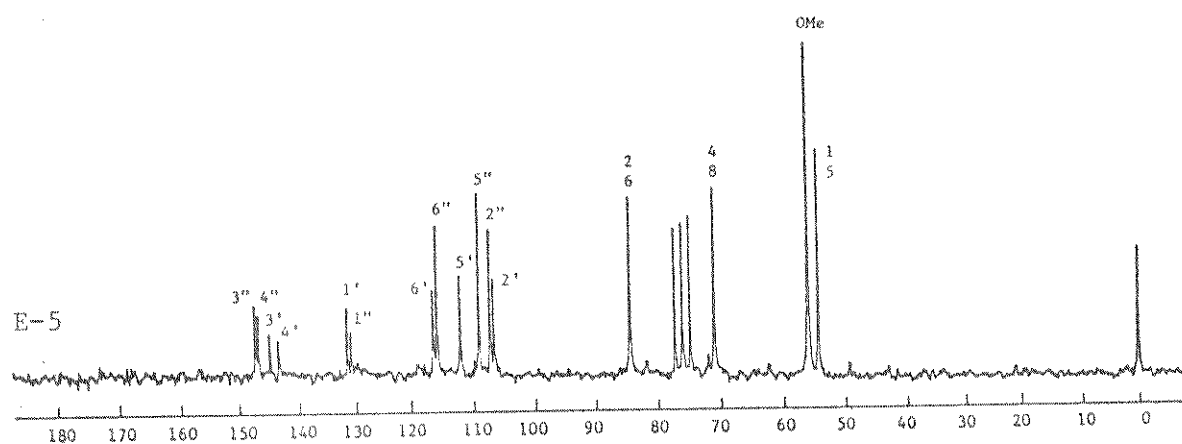


E-2. RMN-<sup>1</sup>H: a) Diacetato do pinosínol (lb)  
 b) Éter dimetílico do pinosínol (le)



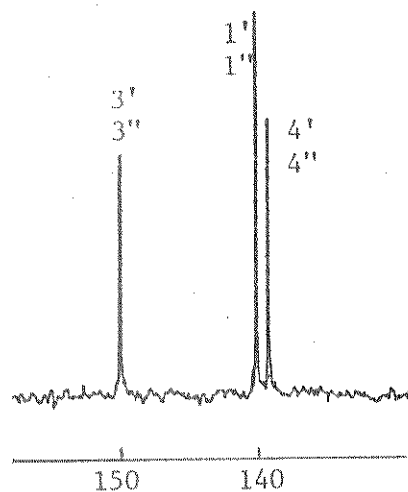
E-3. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do pinoresinol (1a).

E-4. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do diacetato do pinoresinol (1b).

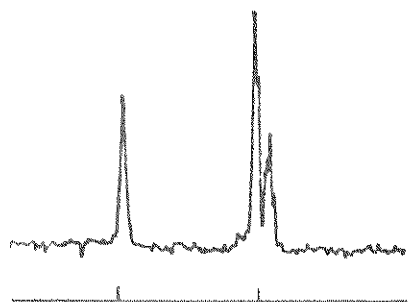


E-5. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do éter monometílico do pinoselinol (1c).

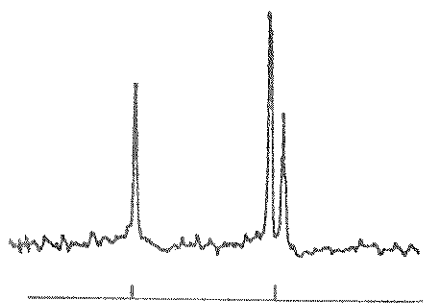
E-6. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do acetato do éter monometílico do pinoselinol (1d).



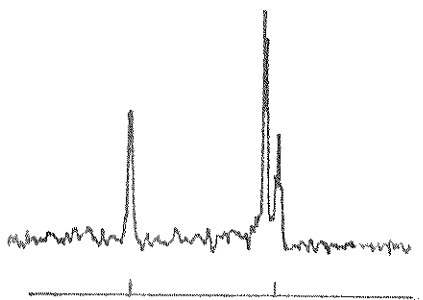
a) DFL



b) DA

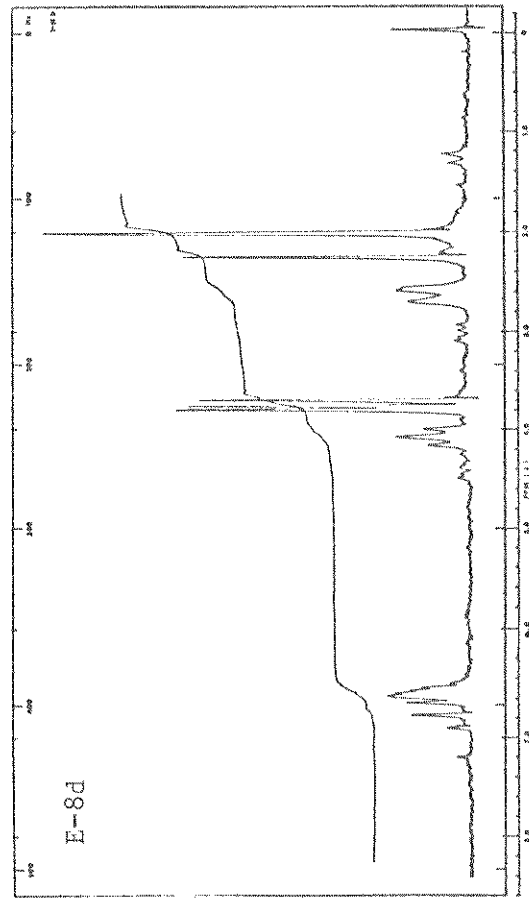
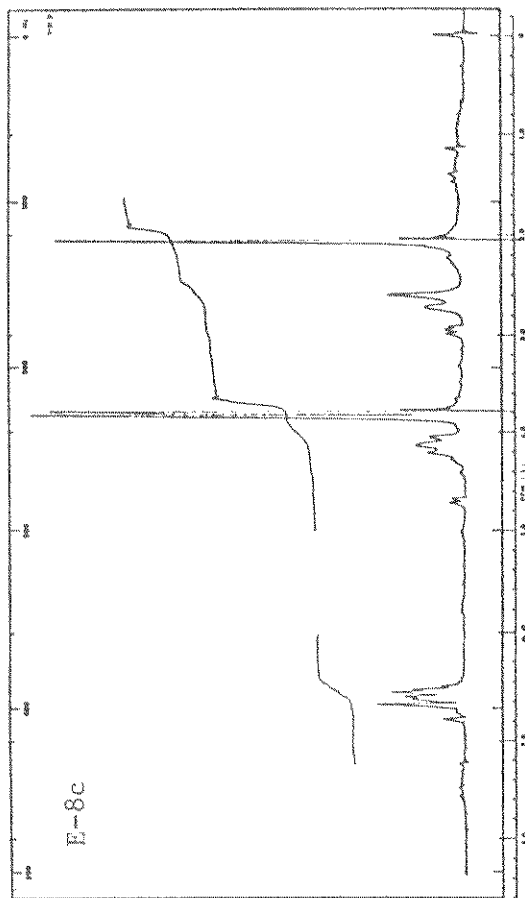
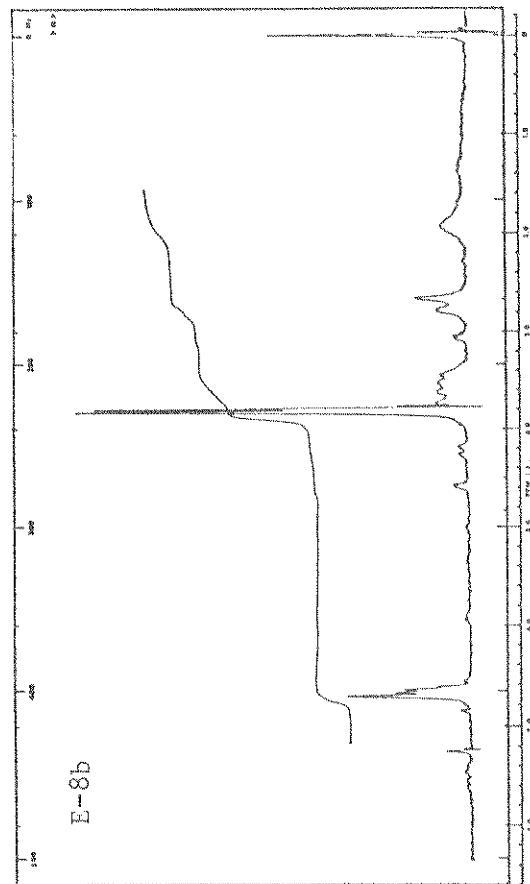
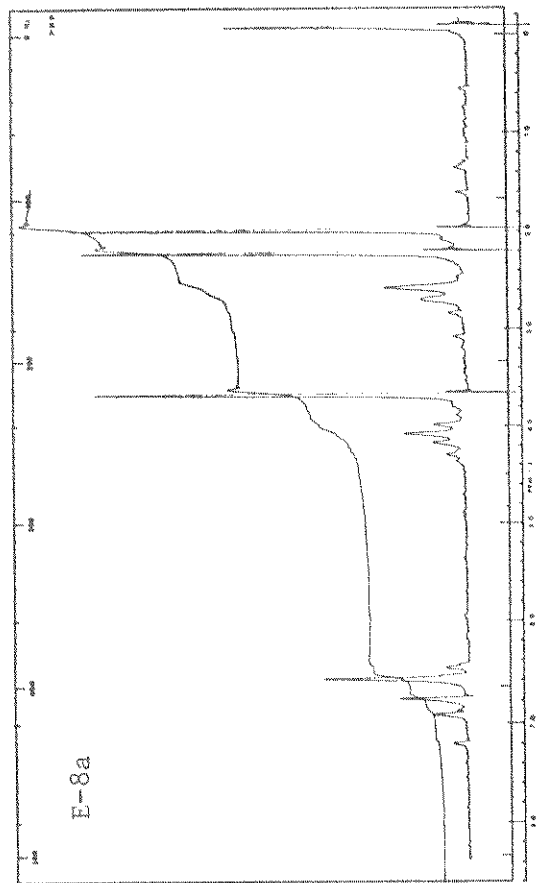


c) Irradiação em 4,85 ppm



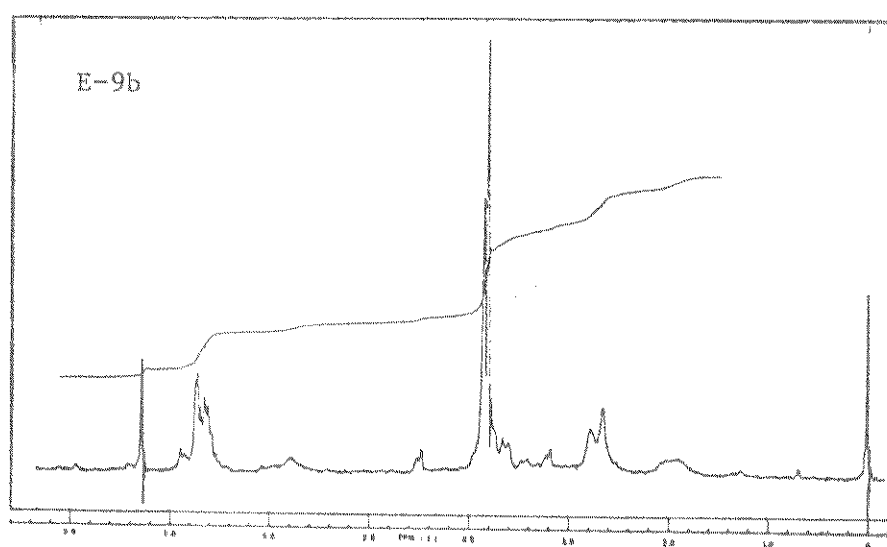
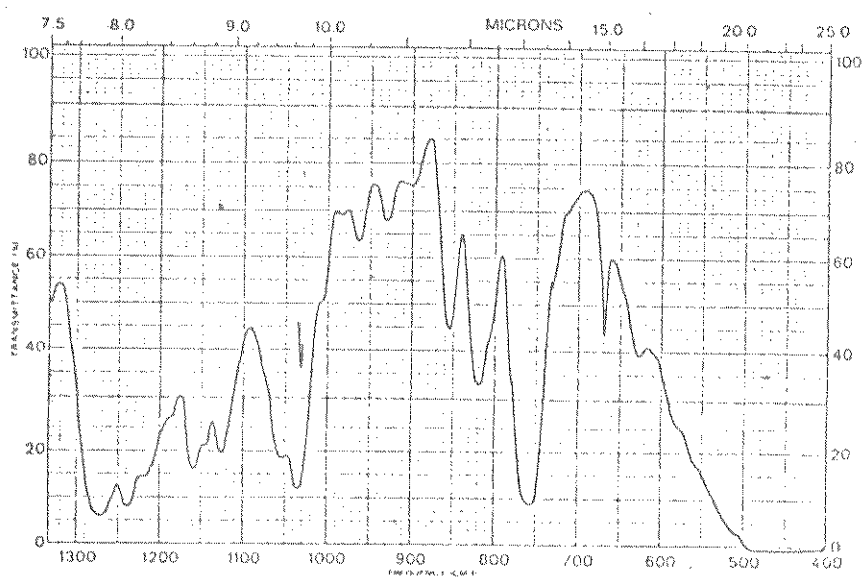
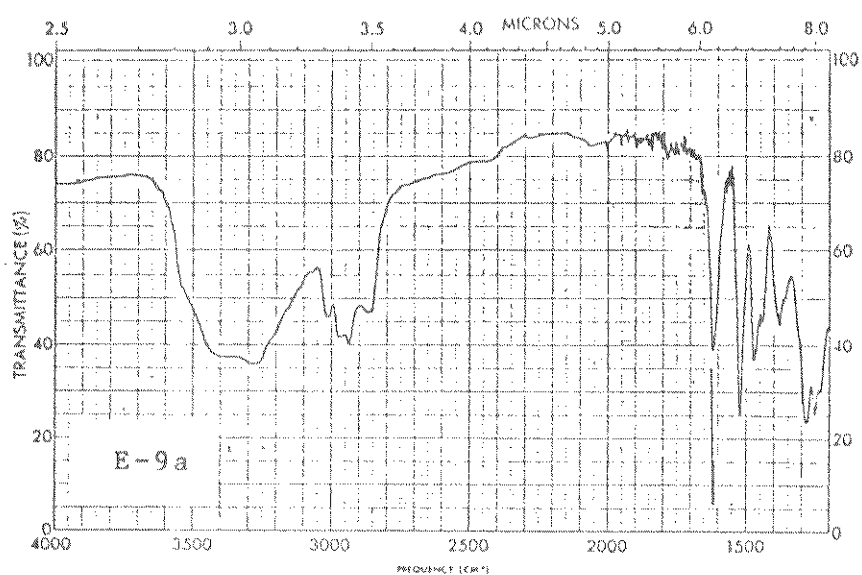
d) Irradiação em 3,10 ppm

E-7. RMN- $^{13}\text{C}$  do diacetato do pinoresinol (1b) na região de carbonos aromáticos.



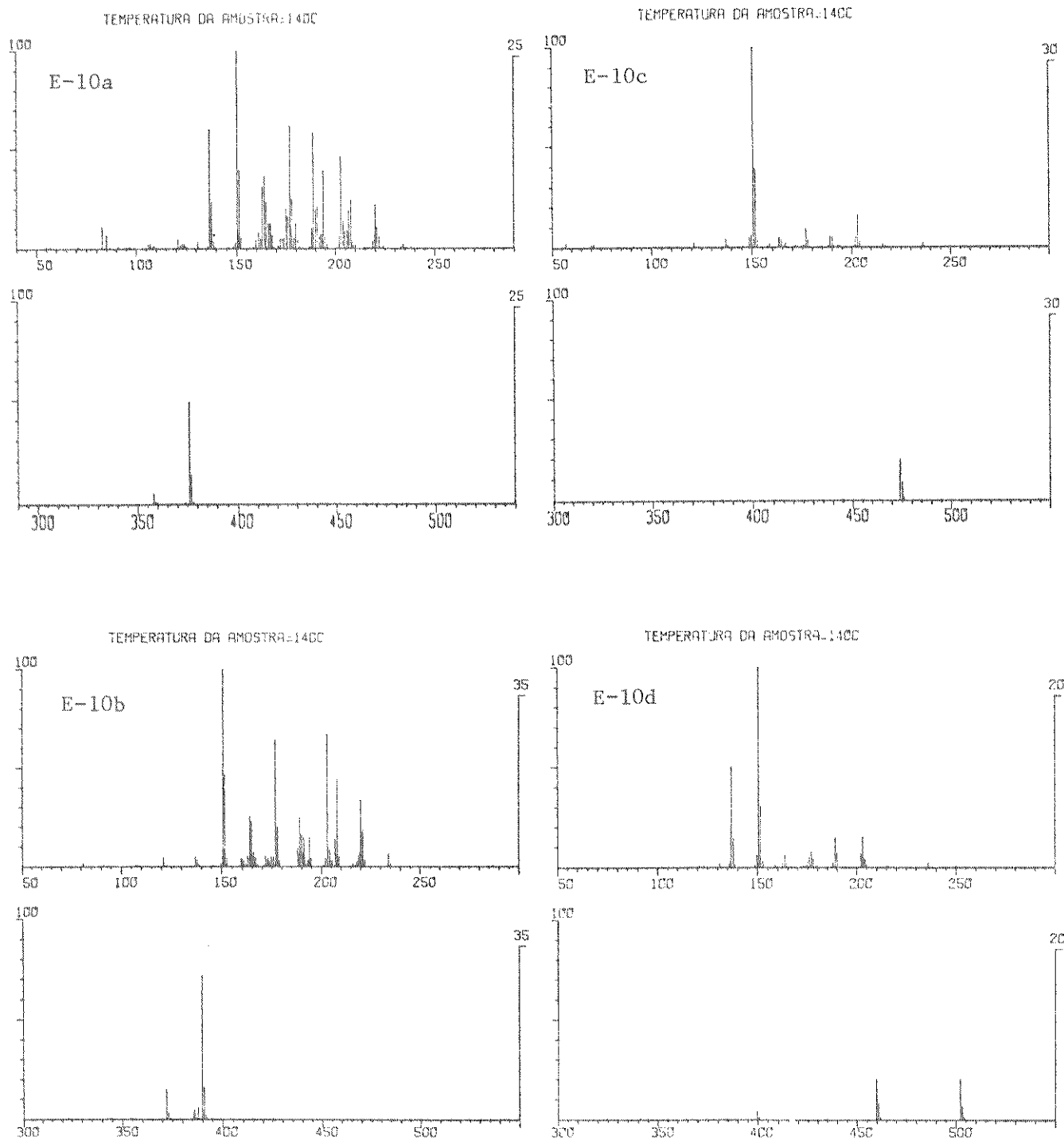
E-8. RMN- $^1\text{H}$ : a) Tetraacetato do secoisolariciresinol (2b)  
b) Éter dimetílico do secoisolariciresinol (2c)

c) Diacetato do Éter dimetílico do secoisolariciresinol (2f)  
d) Triacetato do Éter monometílico do secoisolariciresinol (2e)

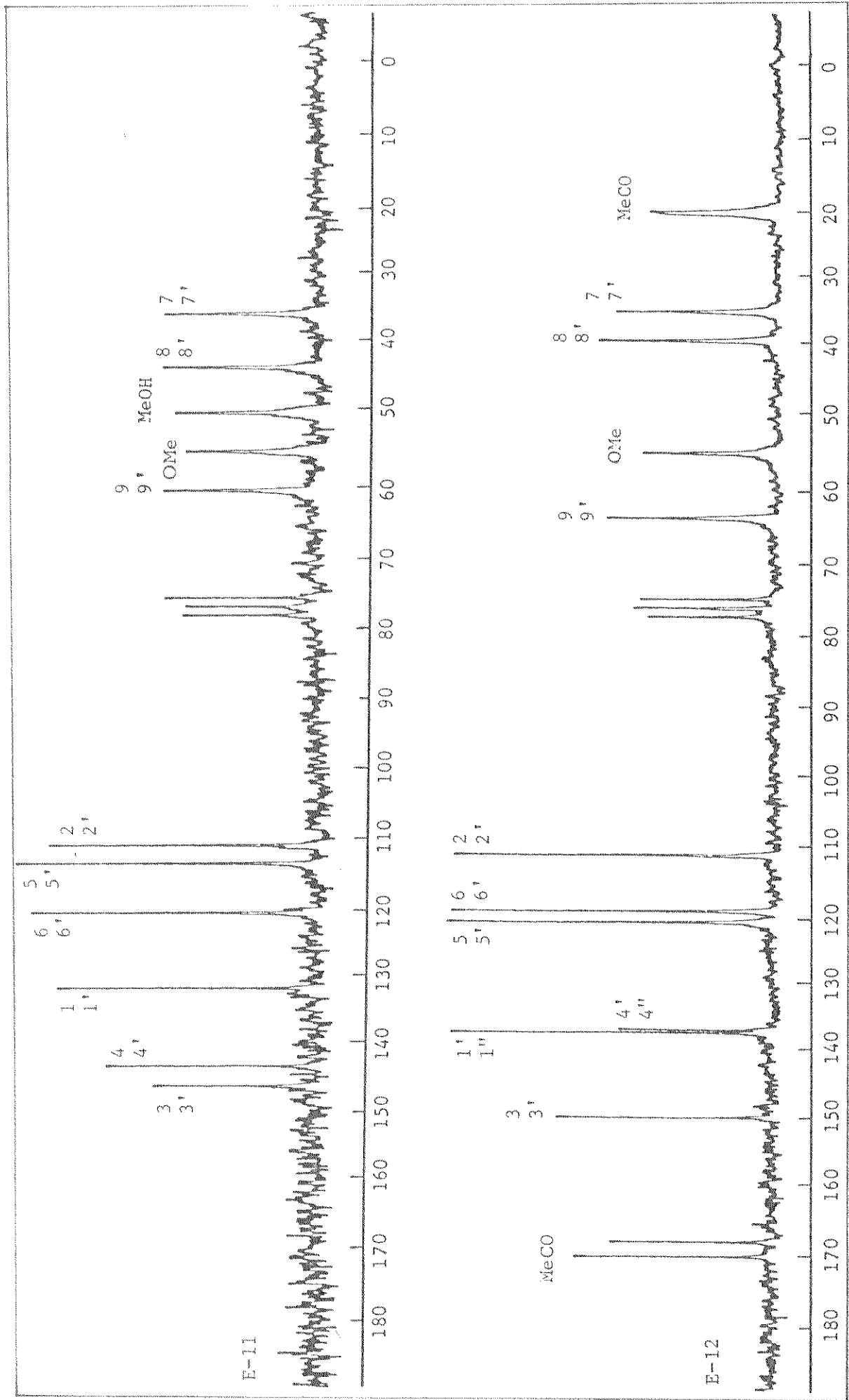


E-9. Éter monometílico do secoisolariciresinol (2d)

a) IV(filme)      b) RMN-<sup>1</sup>H

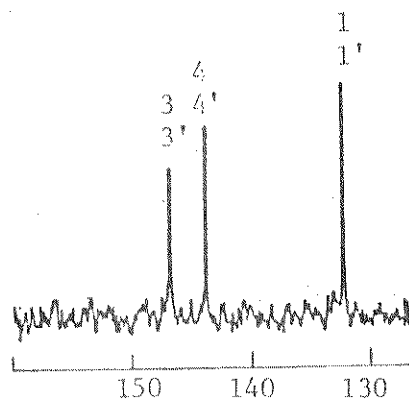
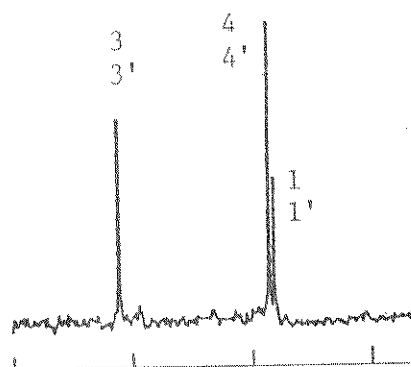
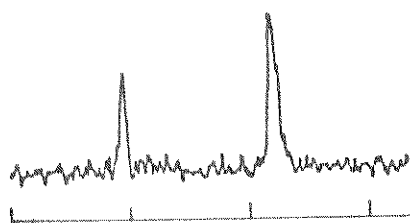
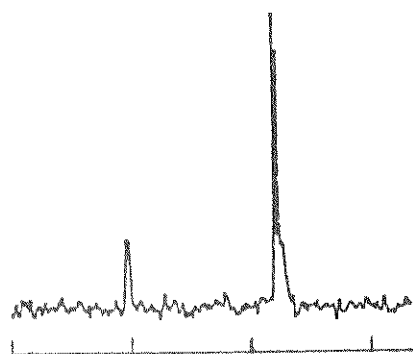


- E-10. EM: a) Éter monometílico do secoisolariciresinol (2d)  
 b) Triacetato do éter dimetílico do secoisolariciresinol (2e)  
 c) Éter dimetílico do secoisolariciresinol (2c)  
 d) Diacetato do éter dimetílico do secoisolariciresinol (2f)



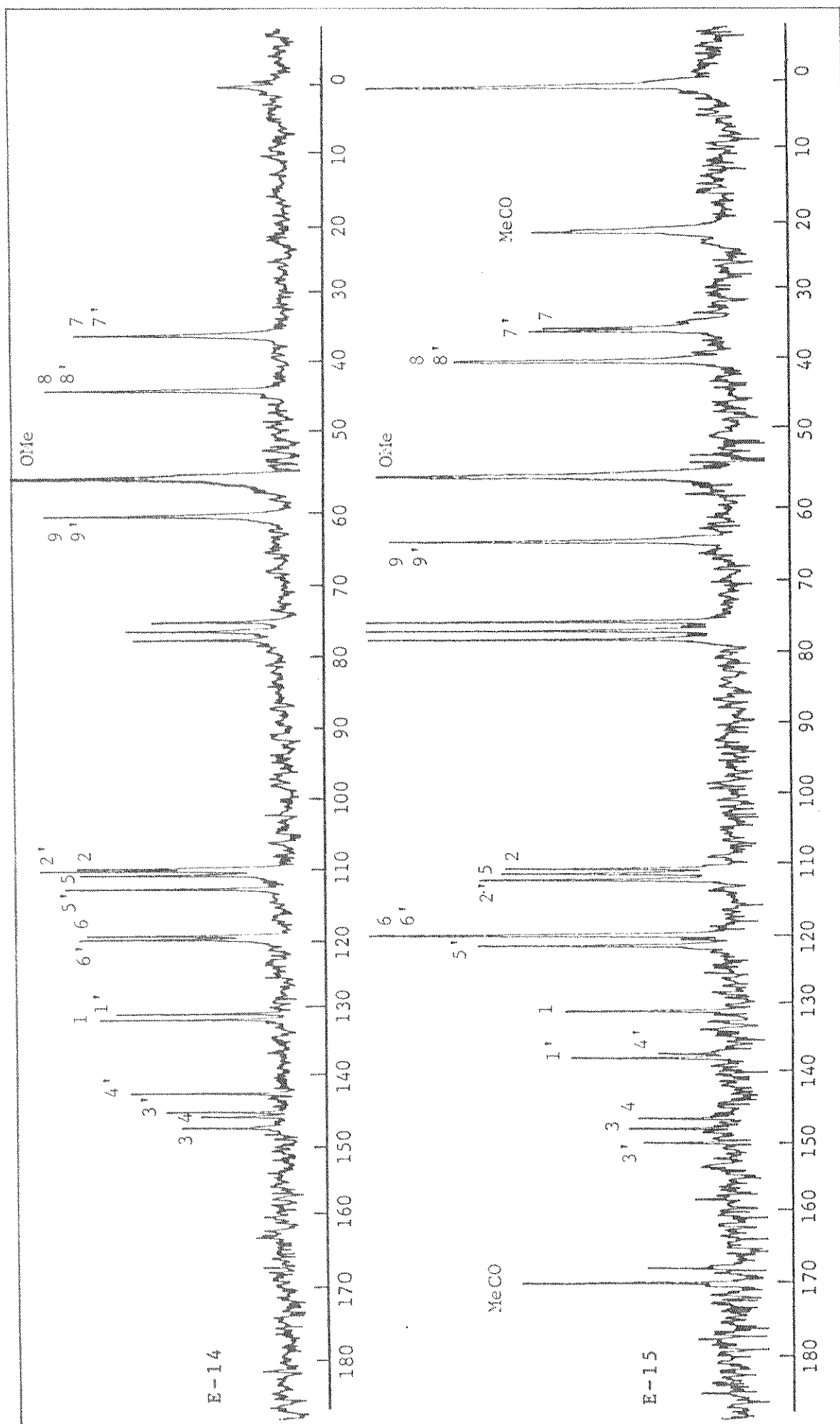
E-11. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do secoisolariciresinol (2a).

E-12. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do tetraacetato do secoisolariciresinol (2b).

a) DFL de 2ab) DFL de 2bc) DA de 2b

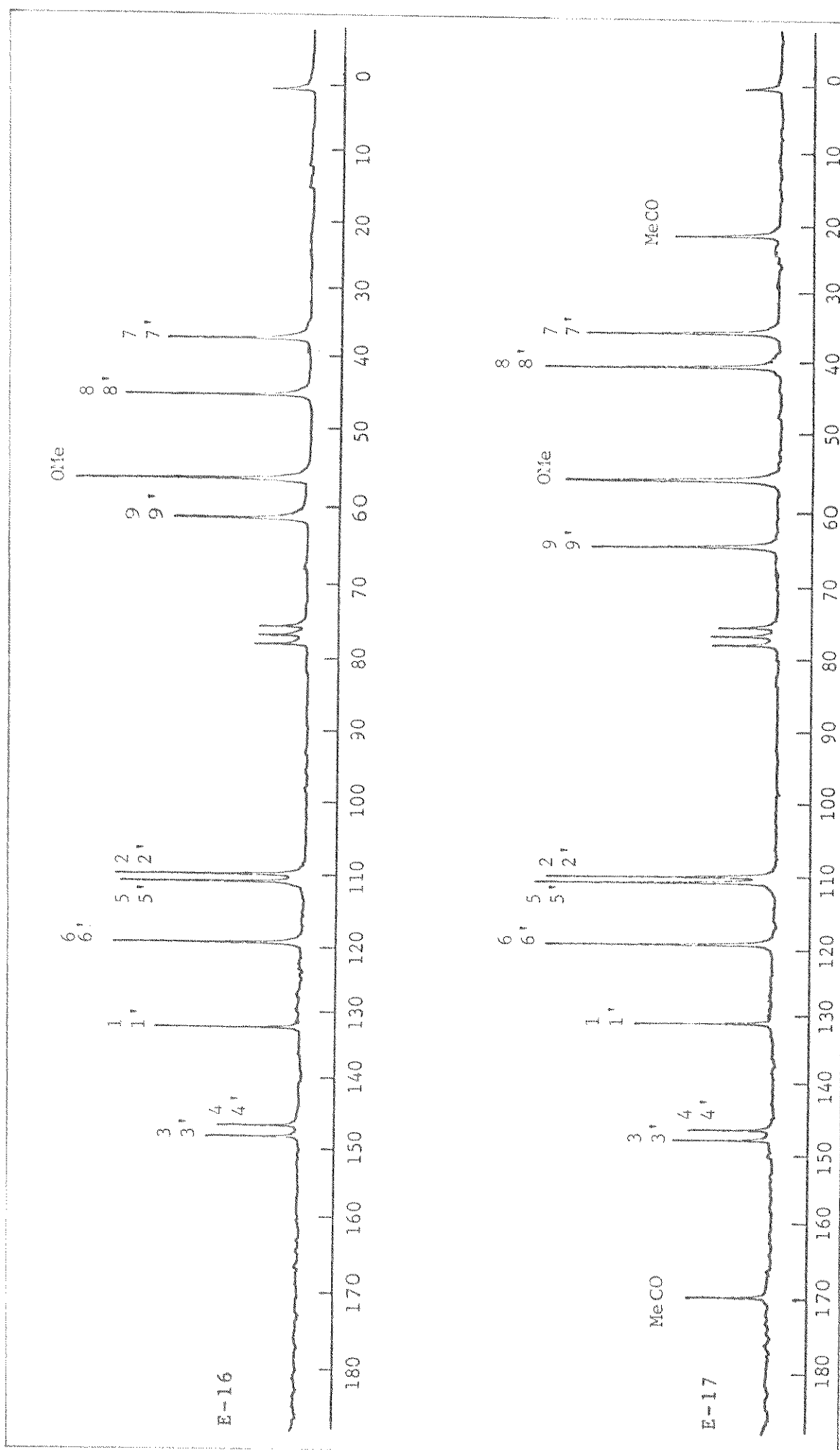
d) Irradiação em 2,05 ppm

E-13. RMN- $^{13}\text{C}$  do secoisolariciresinol (2a) e tetraacetato (2b) na região de carbonos aromáticos.

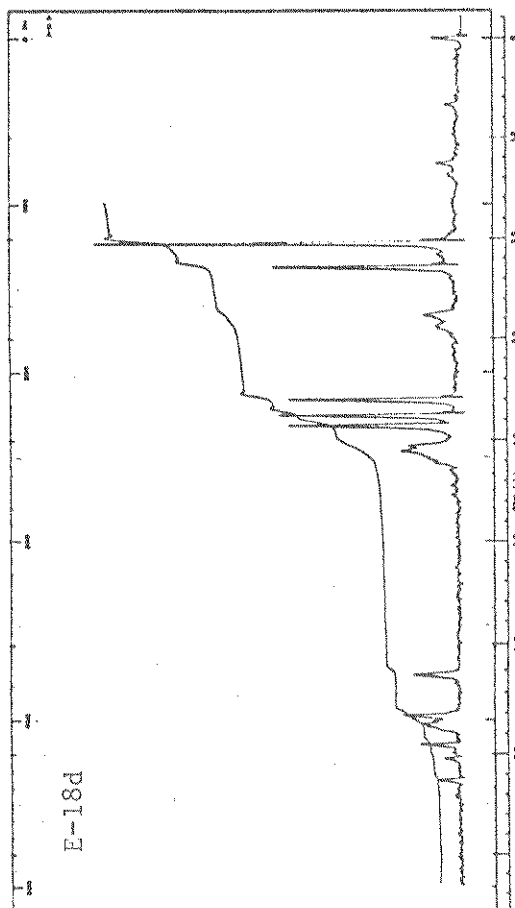
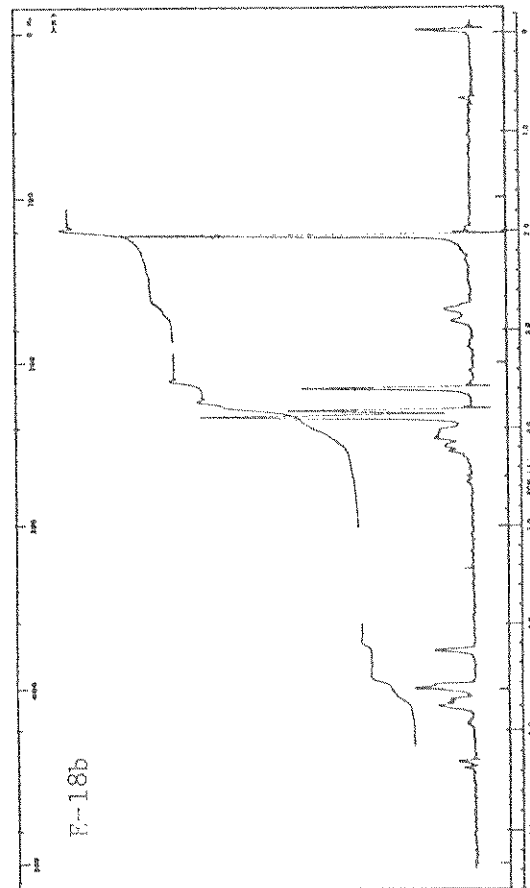
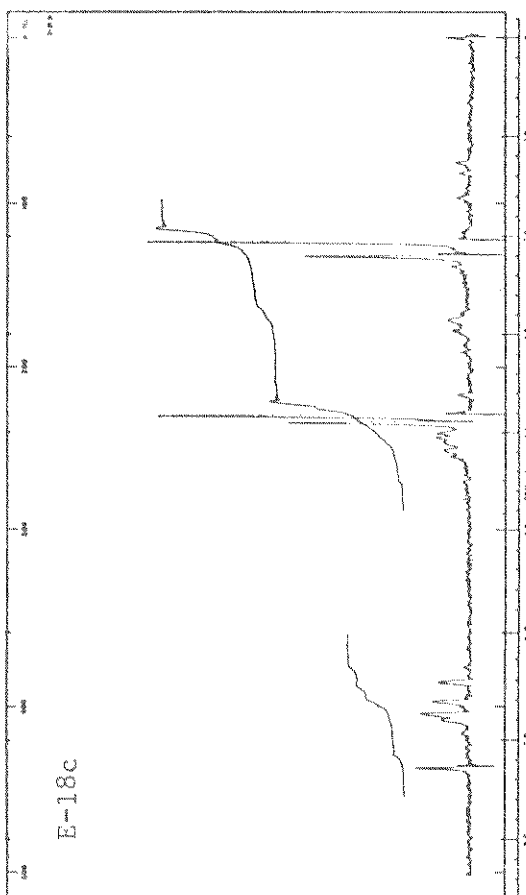
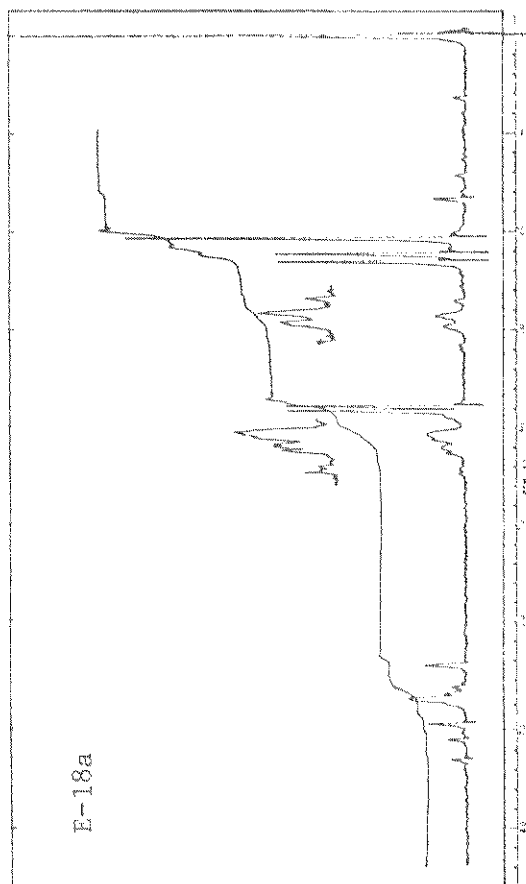


E-14.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) do éter monometílico do secoisolariciresinol (2d).

E-15.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) do triacetato do éter monometílico do secoisolariciresinol (2e).

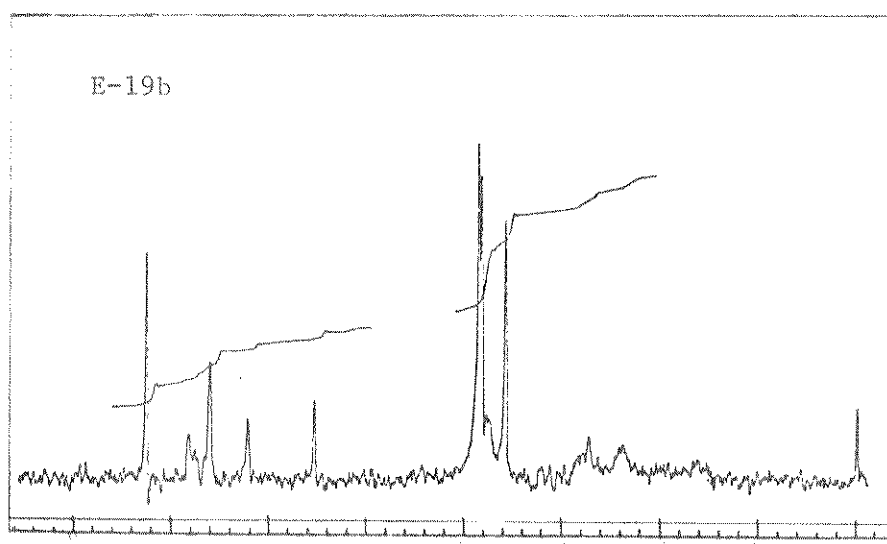
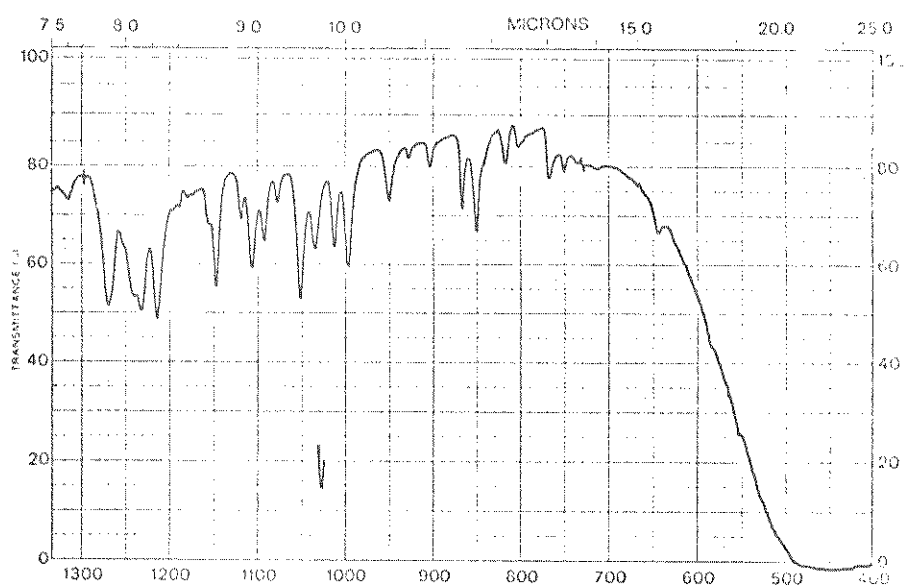
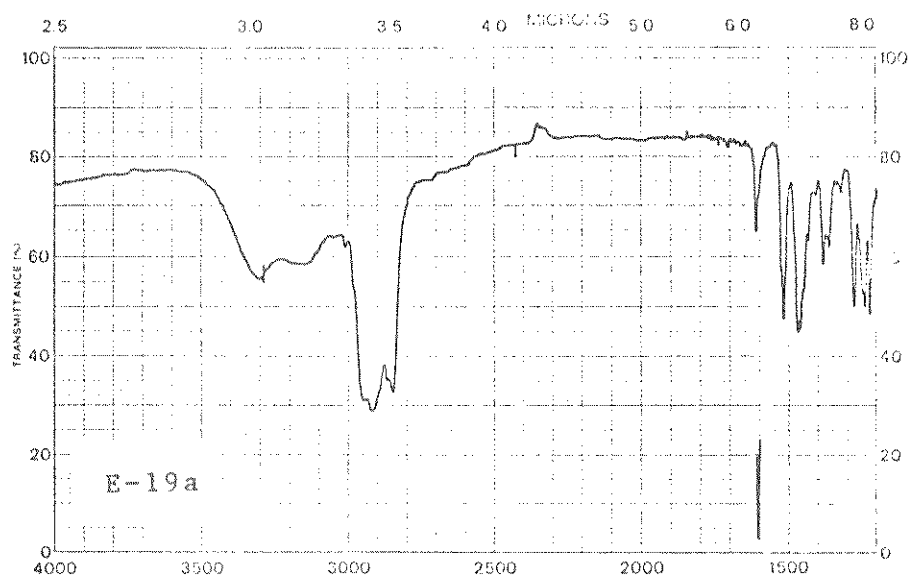


E-16.  $^{13}\text{C}$  (DFL) do éter dimetílico do secoisolariciresinol (2c).  
 E-17.  $^{13}\text{C}$  (DFL) do diacetato do éter dimetílico do secoisolariciresinol (2f).



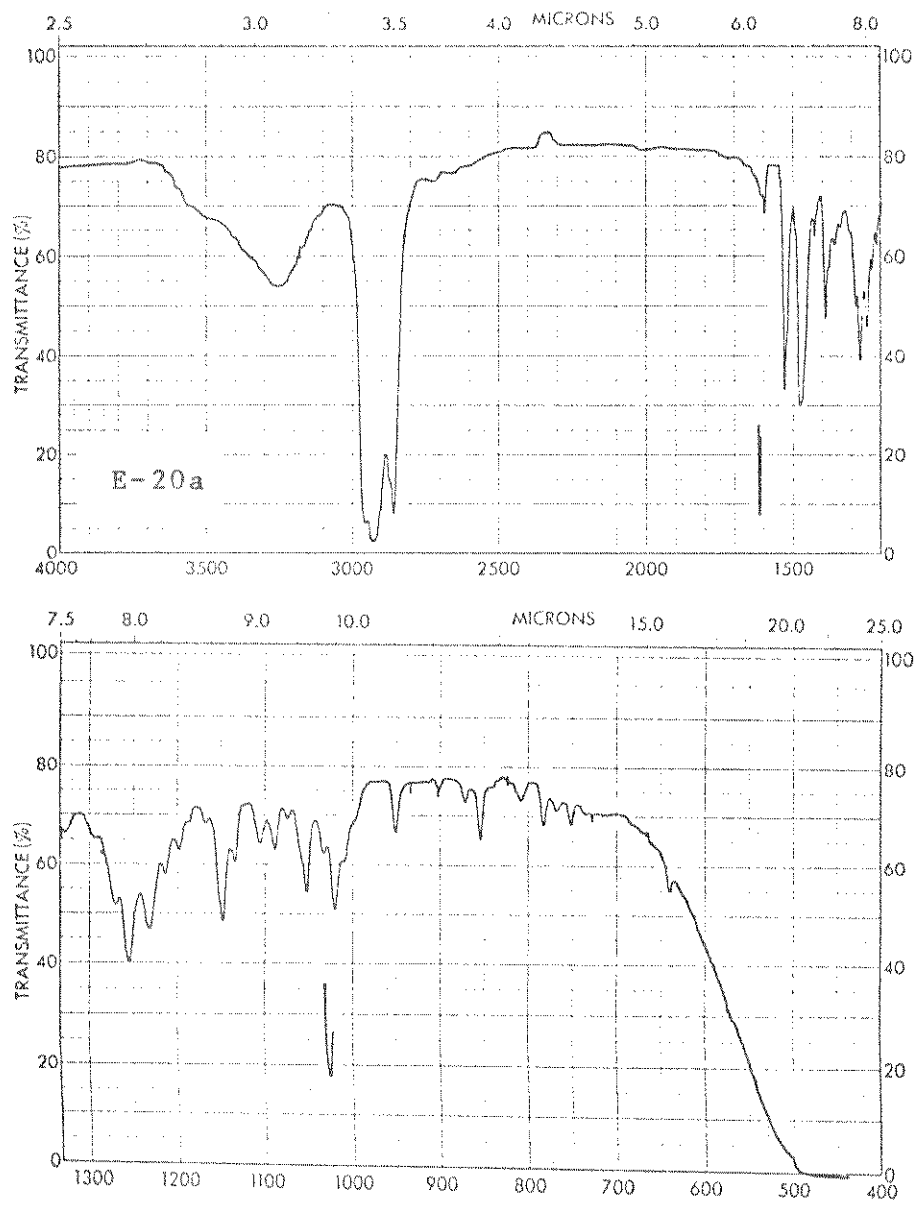
E-18. RMN-<sup>1</sup>H: a) Tetraacetato do isolariciresinol (3h)  
 b) Diacetato do éter dimetílico do isolariciresinol (3b)

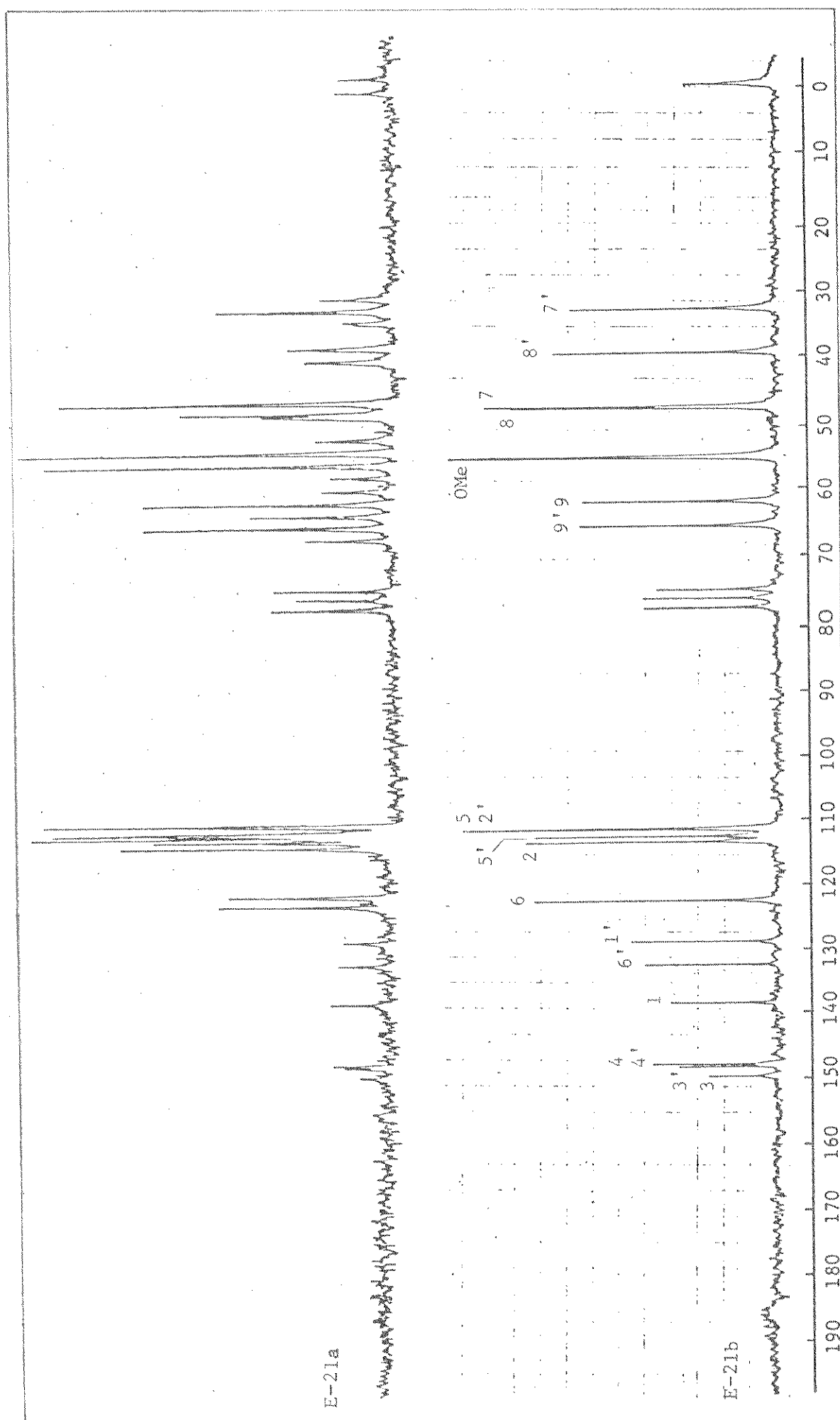
c) Triacetato do éter monometílico-4 do isolariciresinol (3d)  
 d) Triacetato do éter monometílico-4' do isolariciresinol (3f)



E-19. Éter monometílico-4' do isolariciresinol (3e)

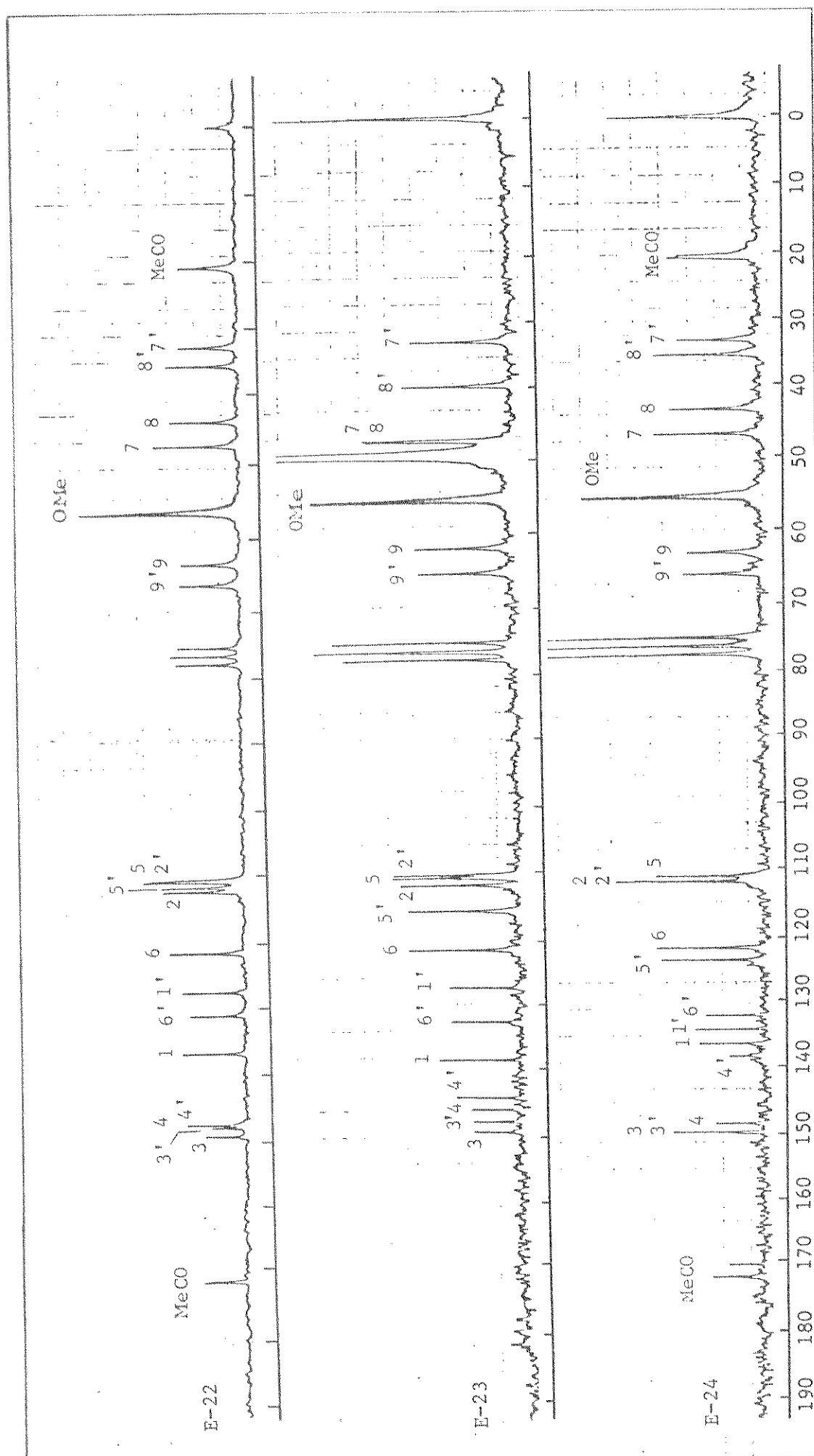
a) IV      b) RMN-<sup>1</sup>H





E-21.  $^{13}\text{C}$  RMN do éter dimetílico do isolariciresinol (3a):

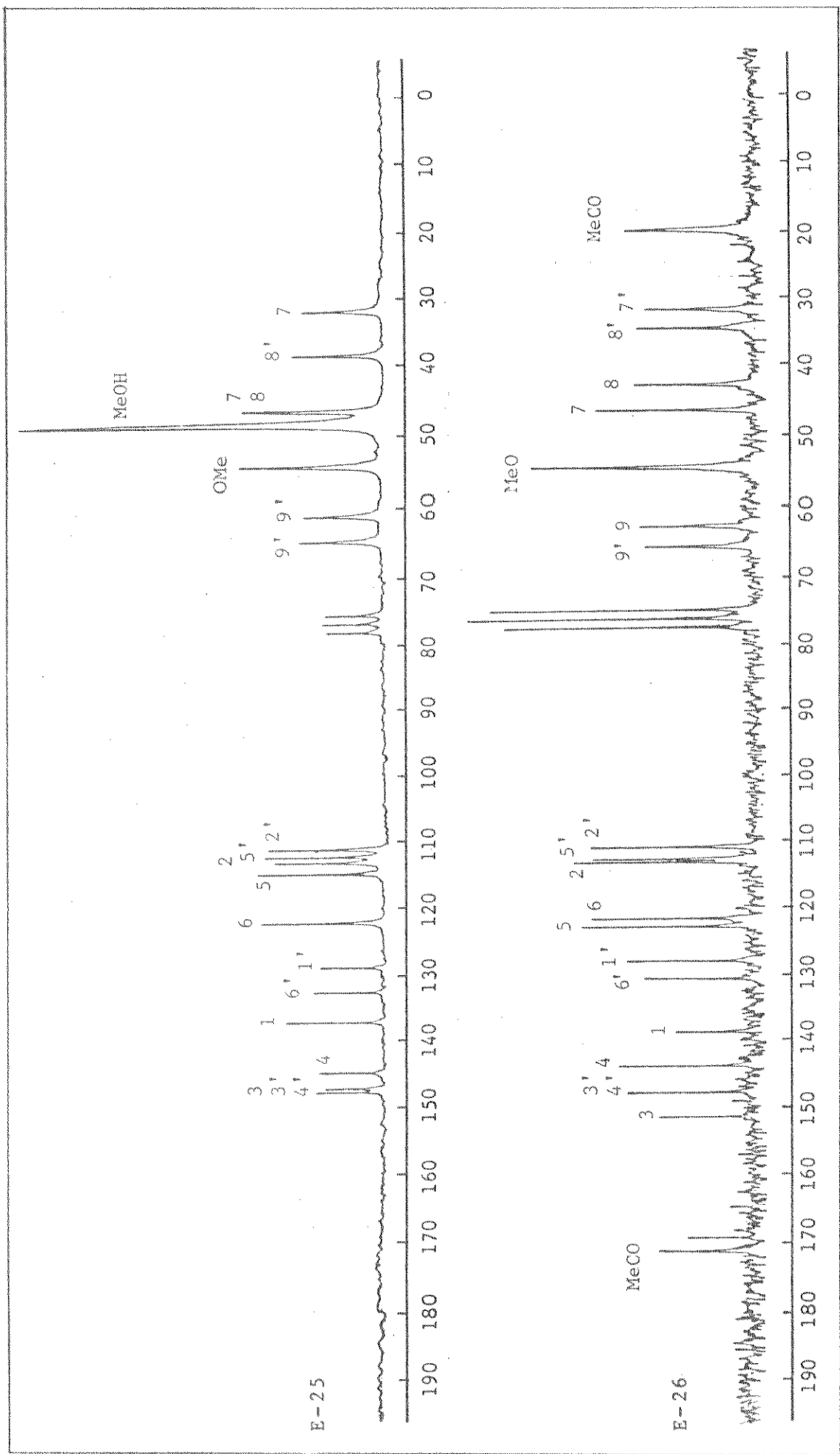
a) FDF b) DFL



E-22.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) do diacetato do éter dimetílico do isolariciresinol (3b).

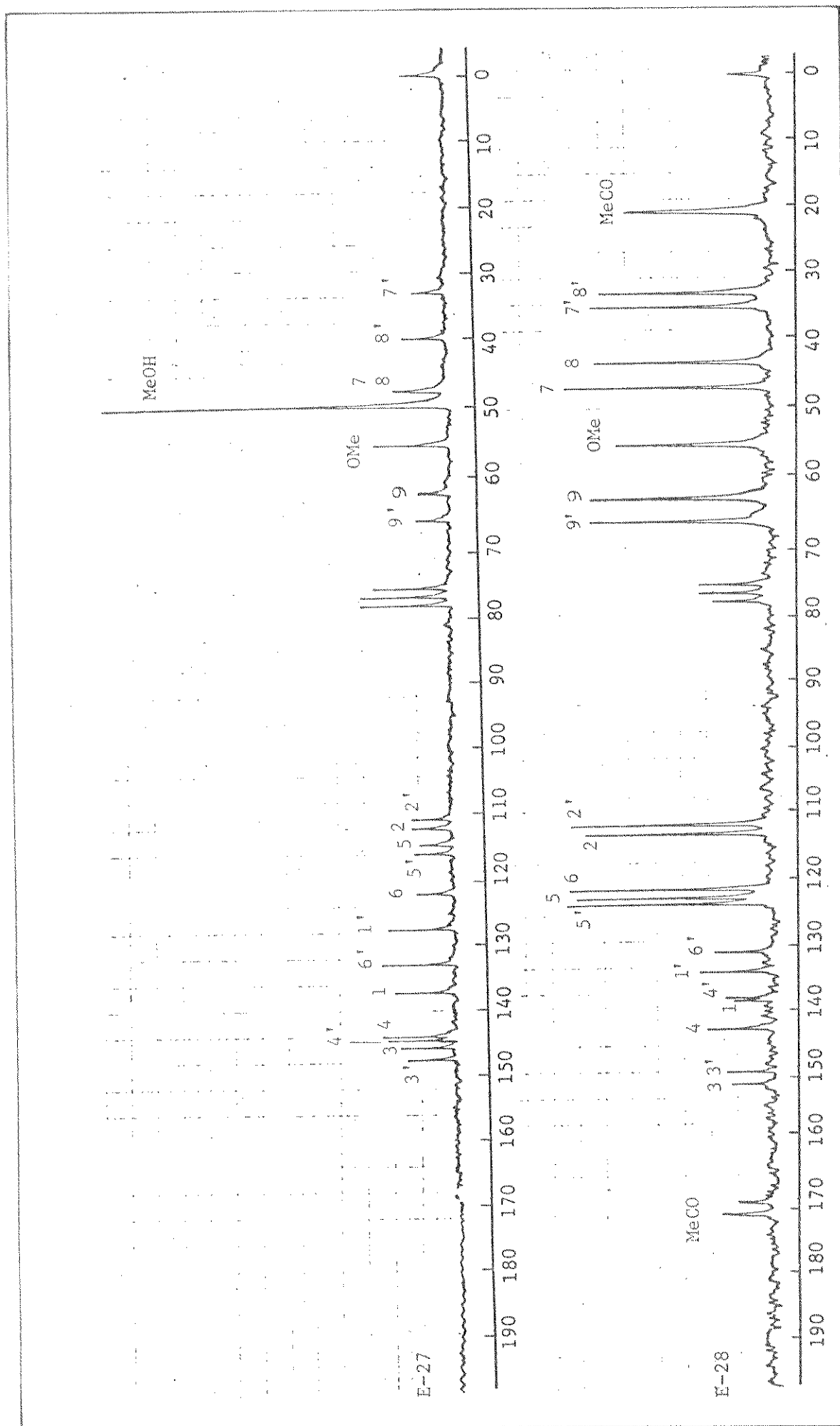
E-23.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) do éter monometílico-4 do isolariciresinol (3c).

E-24.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) do triacetato do éter monometílico-4 do isolariciresinol (3d).



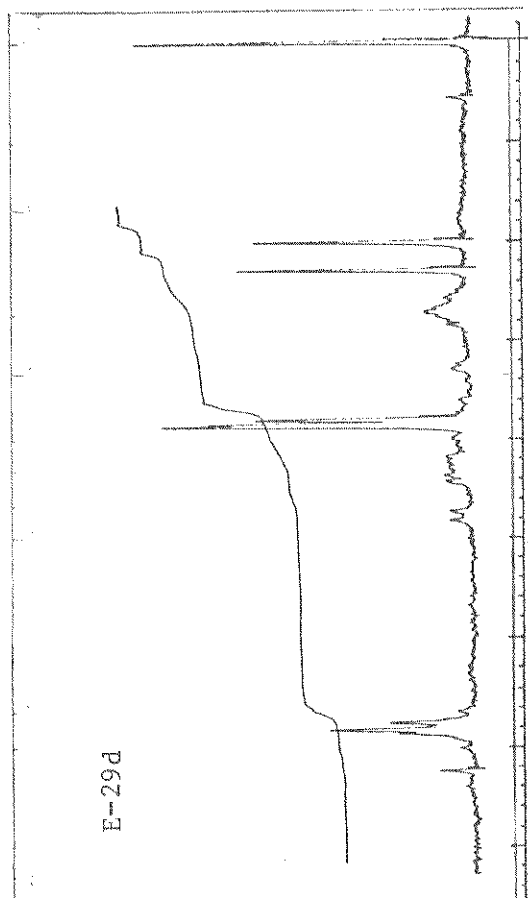
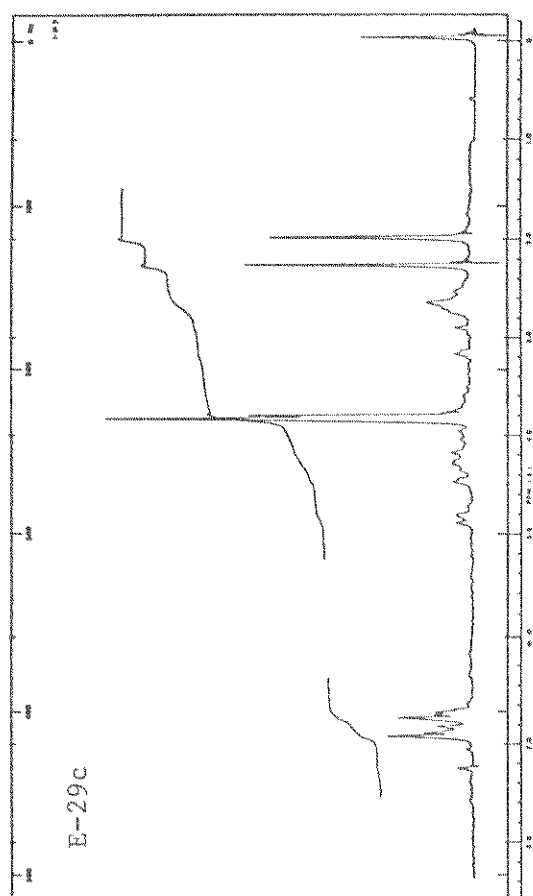
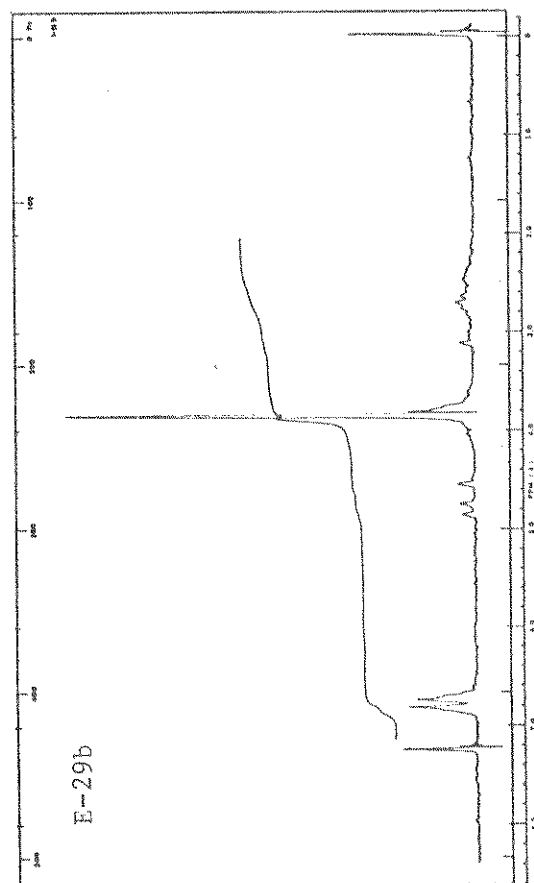
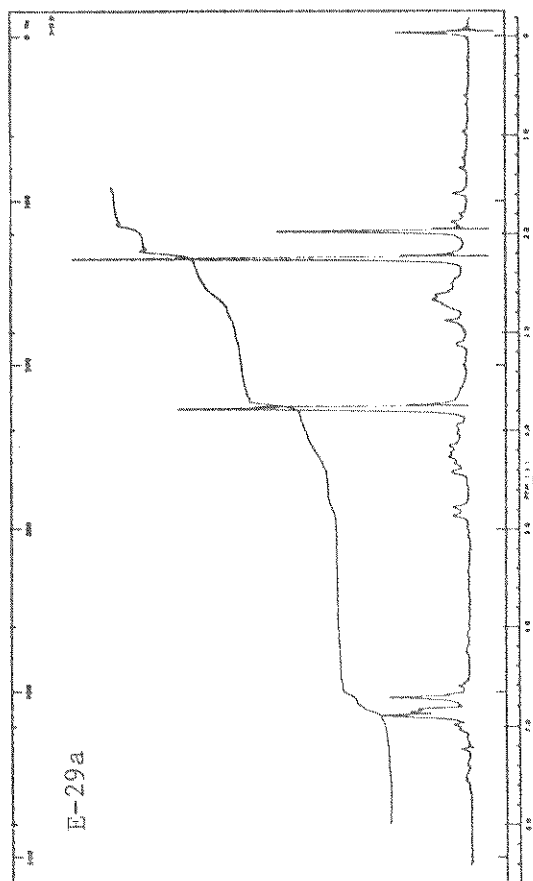
E-25. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do éter monometílico-4' do isolariciresinol (3e).

E-26. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do triacetato do éter monometílico-4' do isolariciresinol (3f).



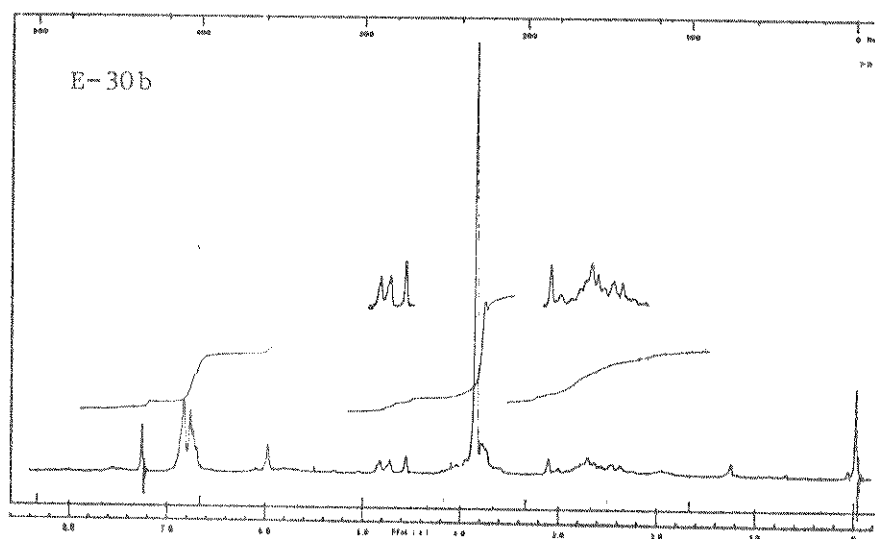
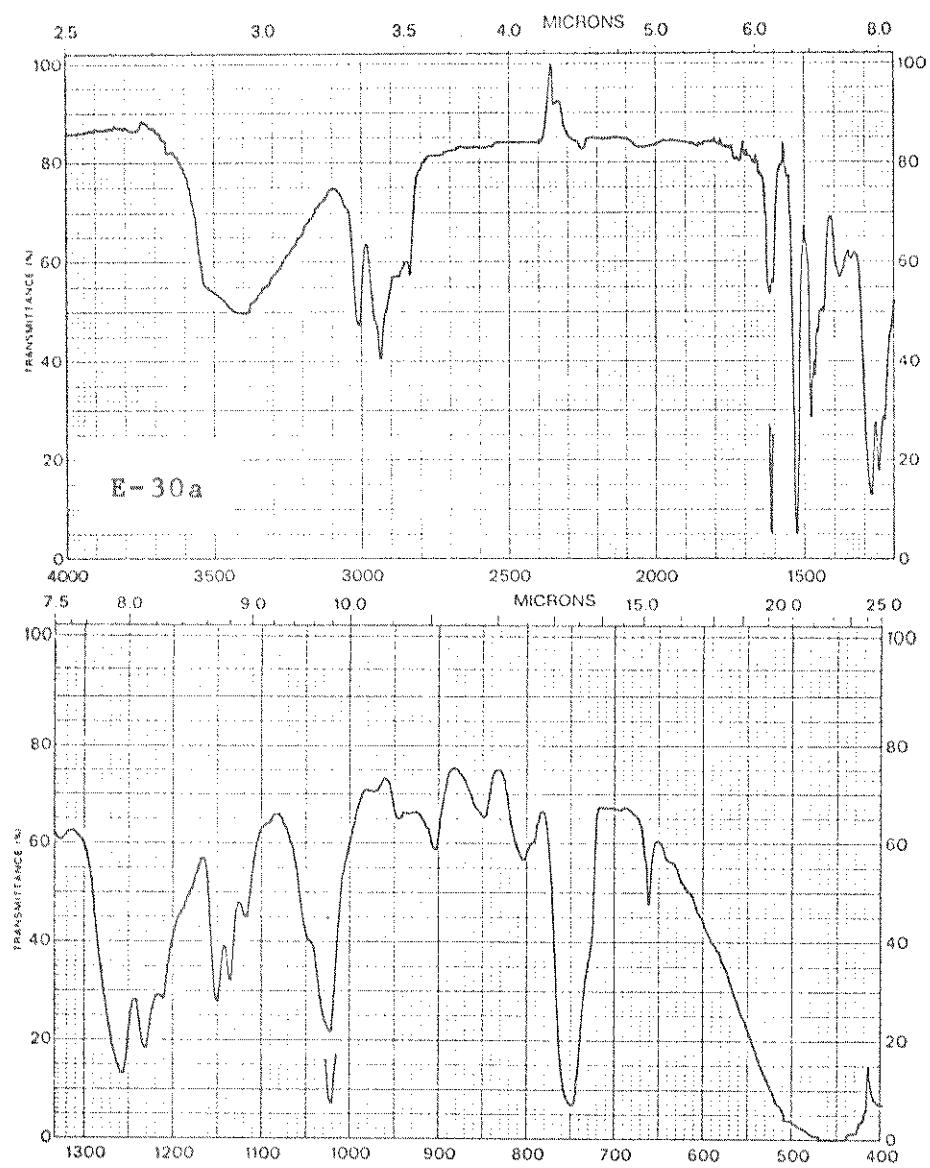
E-27. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do isolariciresinol (3g).

E-28. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do tetraacetato de isolariciresinol (3h).



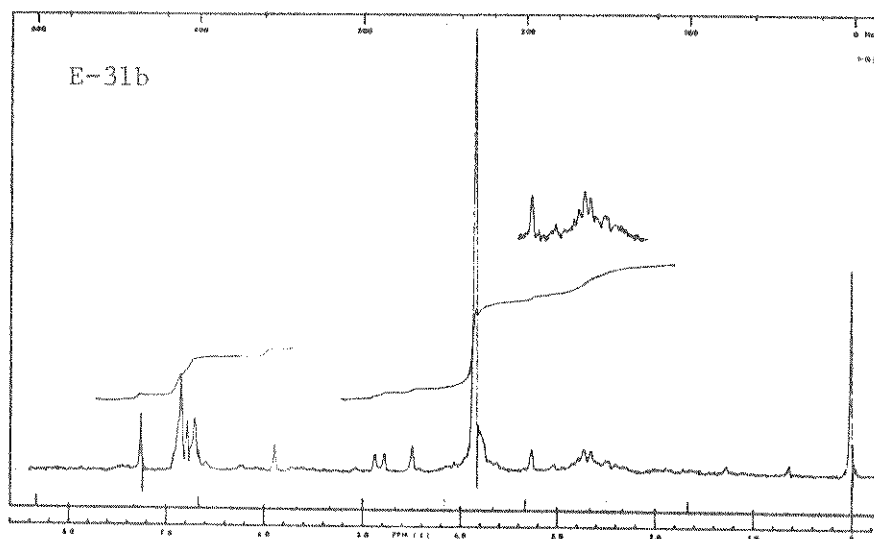
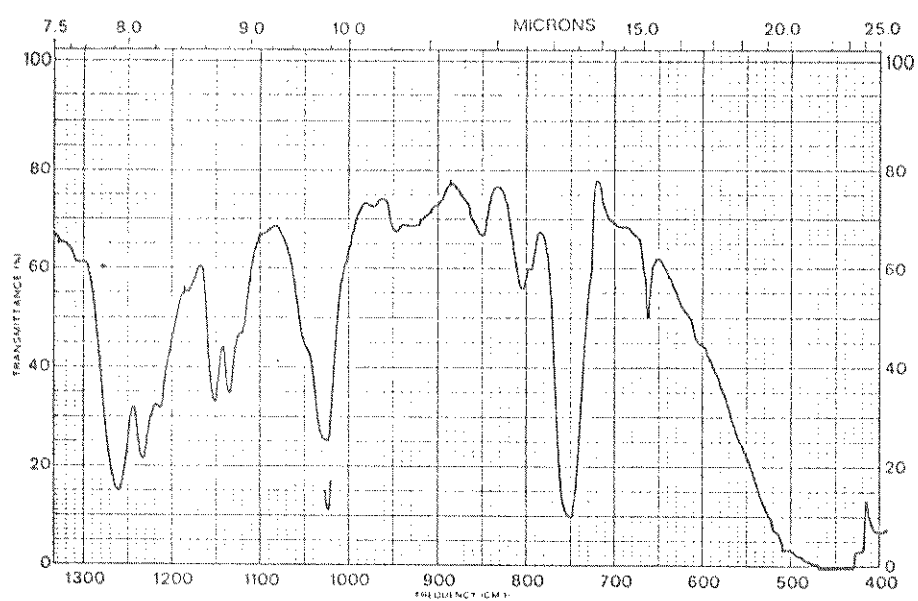
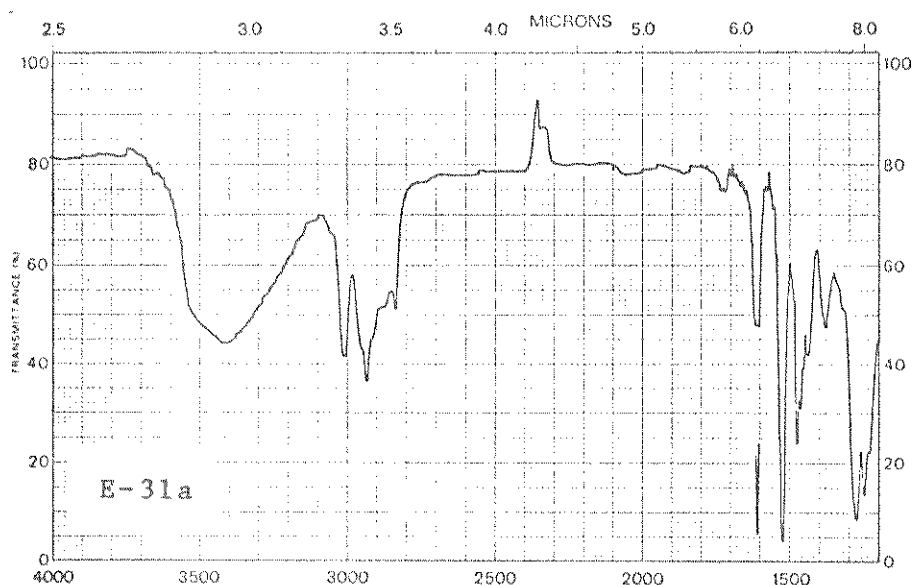
E-29. RMN- $^1\text{H}$ : a) Triacetato do lariciresinol 4b  
 b) Éter dimetílico do lariciresinol (4g)

c) Diacetato do éter monometílico-4 do lariciresinol (4d)  
 d) Diacetato do éter monometílico-4' do lariciresinol (4f)



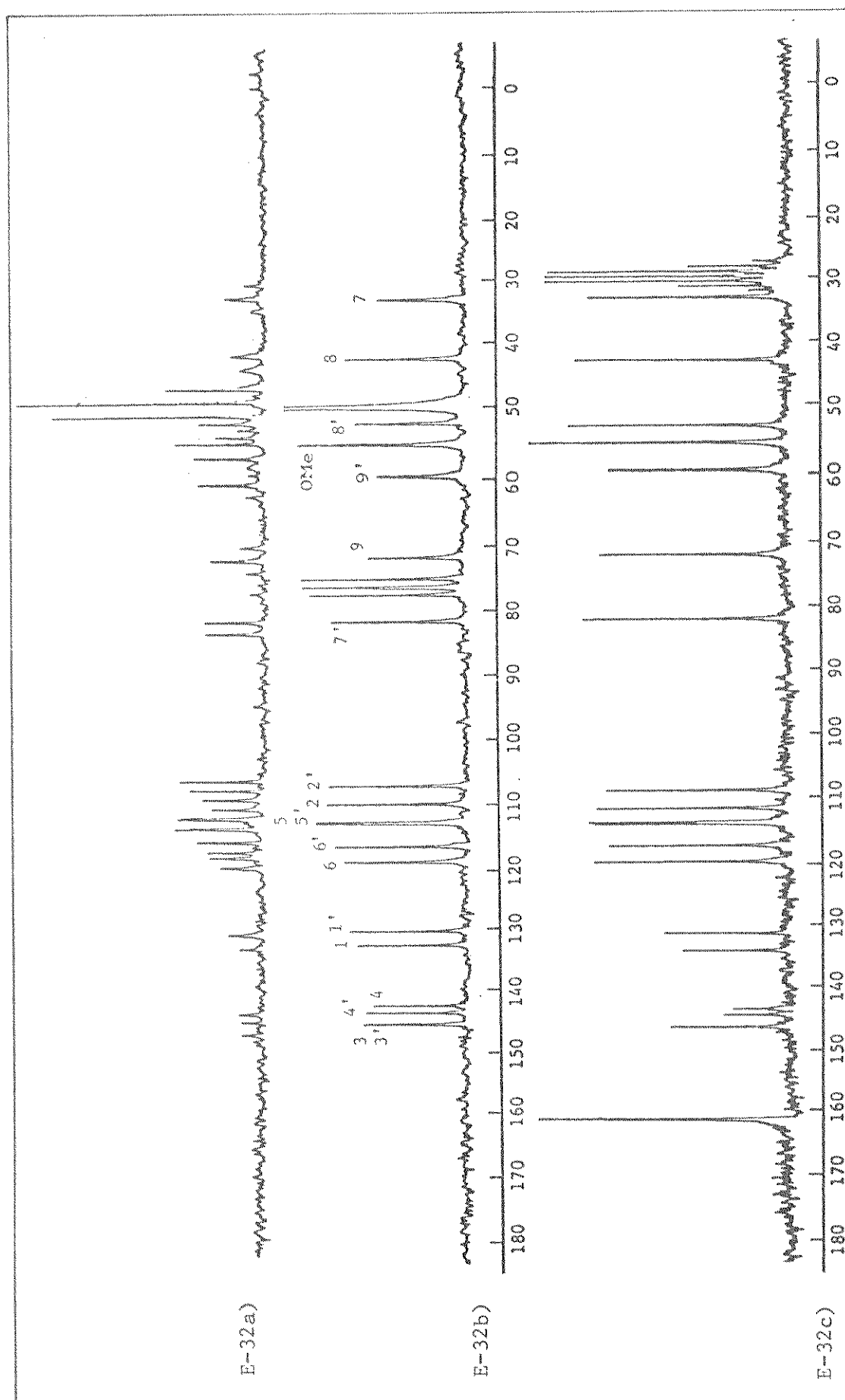
E-30. Éter monometílico-4 do lariciresinol (4c)

a) IV      b) RMN-<sup>1</sup>H



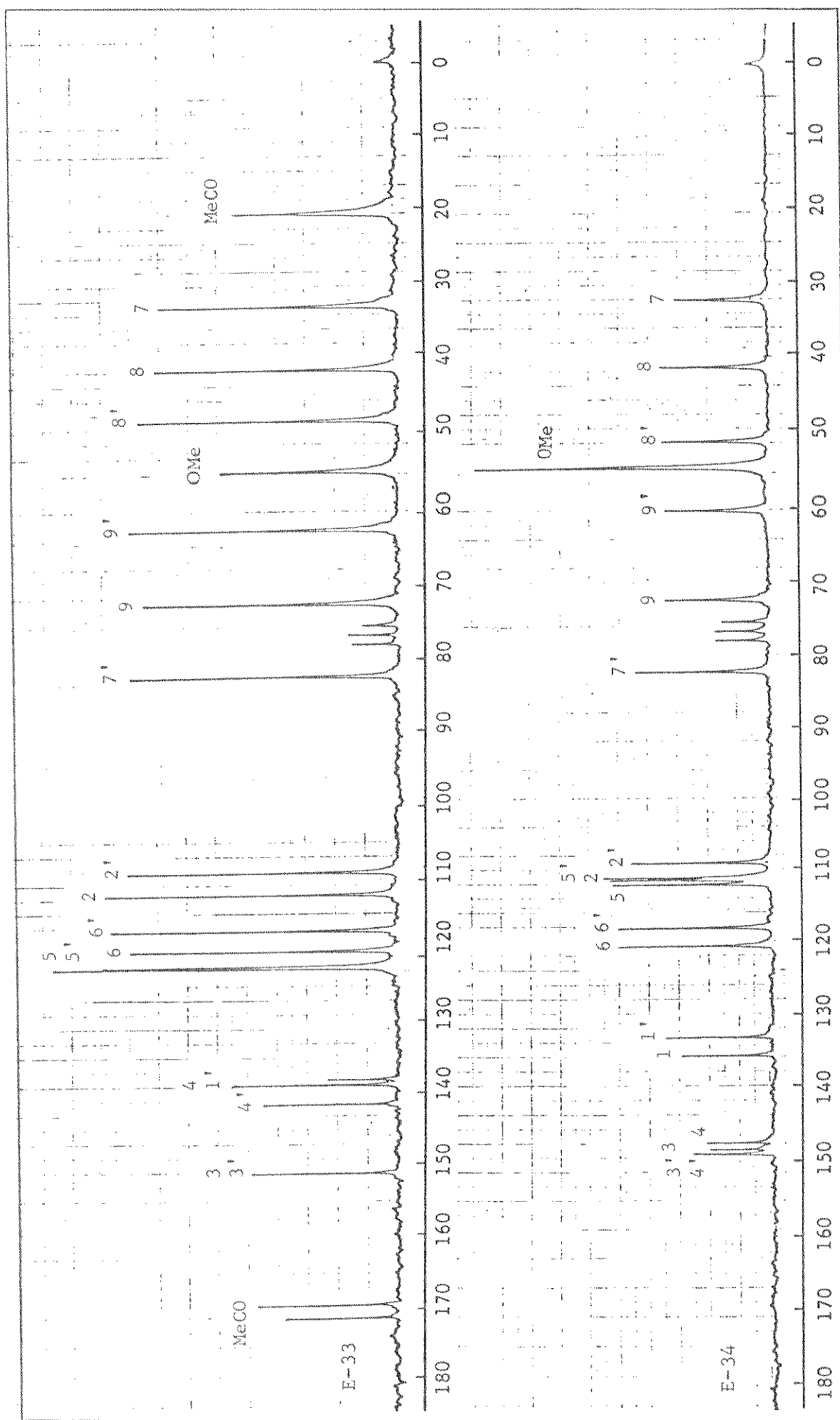
E-31. Éter monometílico-4' do lariciresinol (4e)

a) IV    b) RMN-<sup>1</sup>H



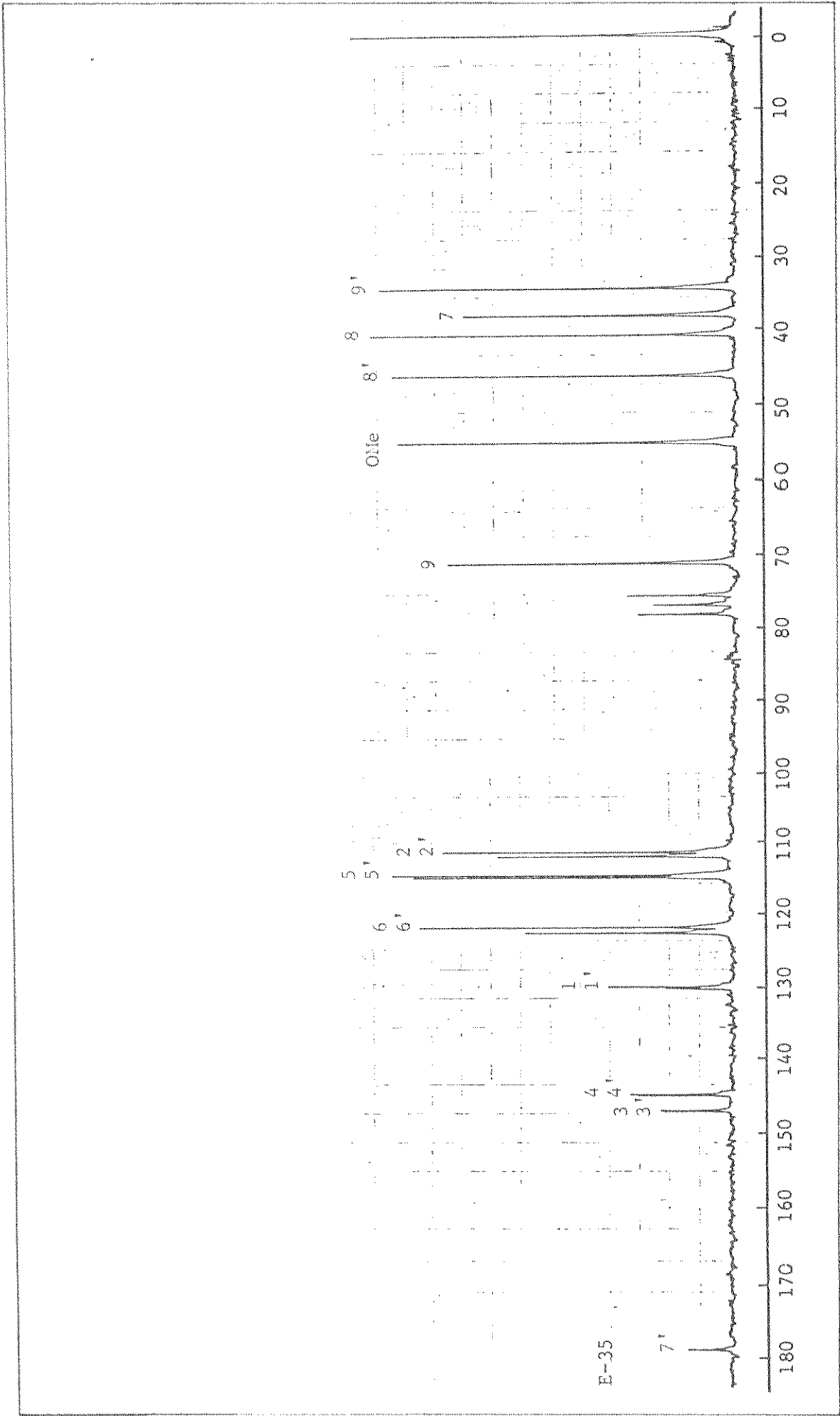
E-32. RMN- $^{13}\text{C}$  do lariciresinol (4a):

- a) FDFE      b) DFL  
c)  $\text{CD}_3\text{COCD}_3/\text{D}_2\text{O}$  (9:1)

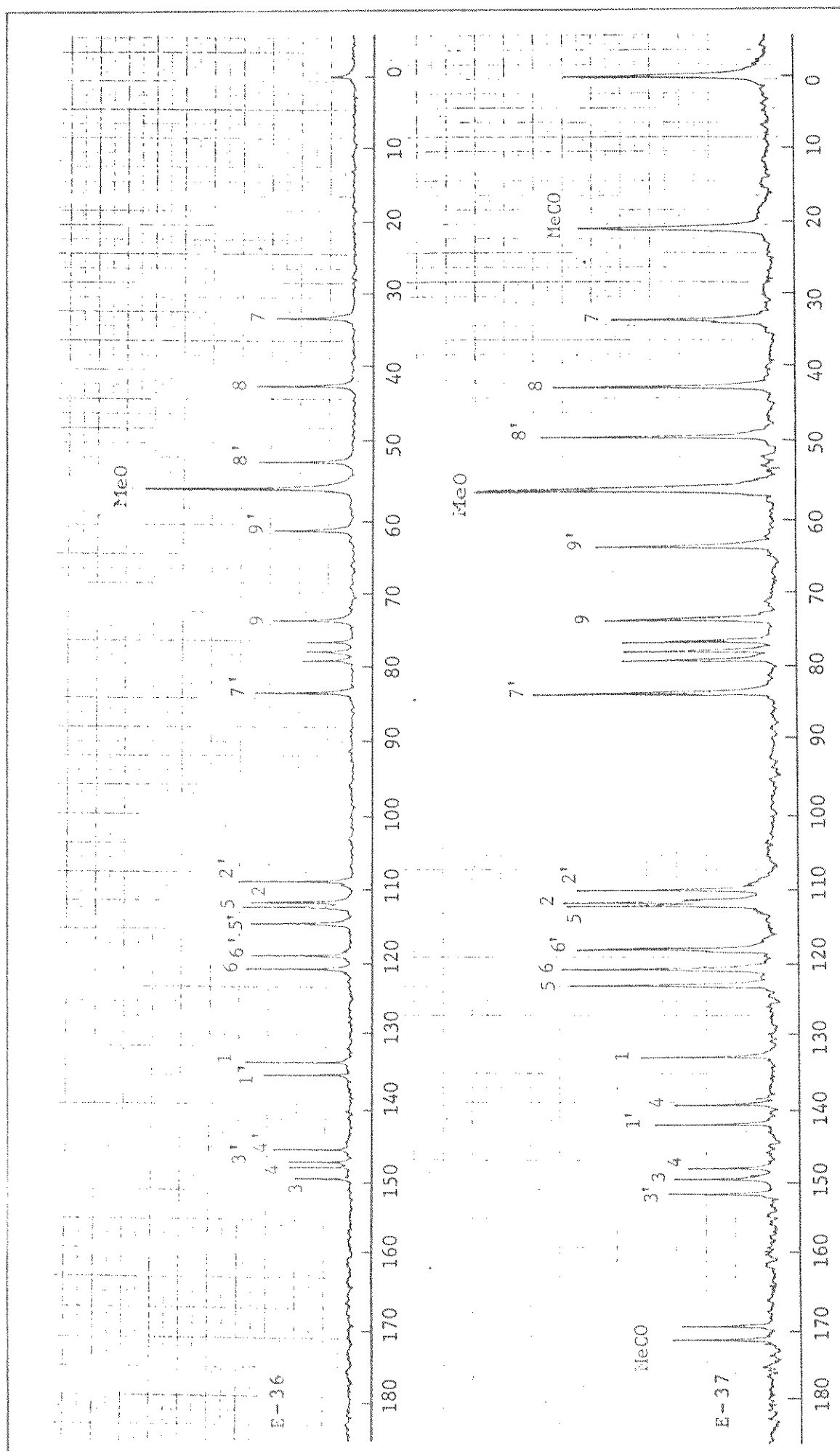


E-33.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) do triacetato do lariciresinol (4b).

E-34.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) do éter dimetílico do lariciresinol (4g).

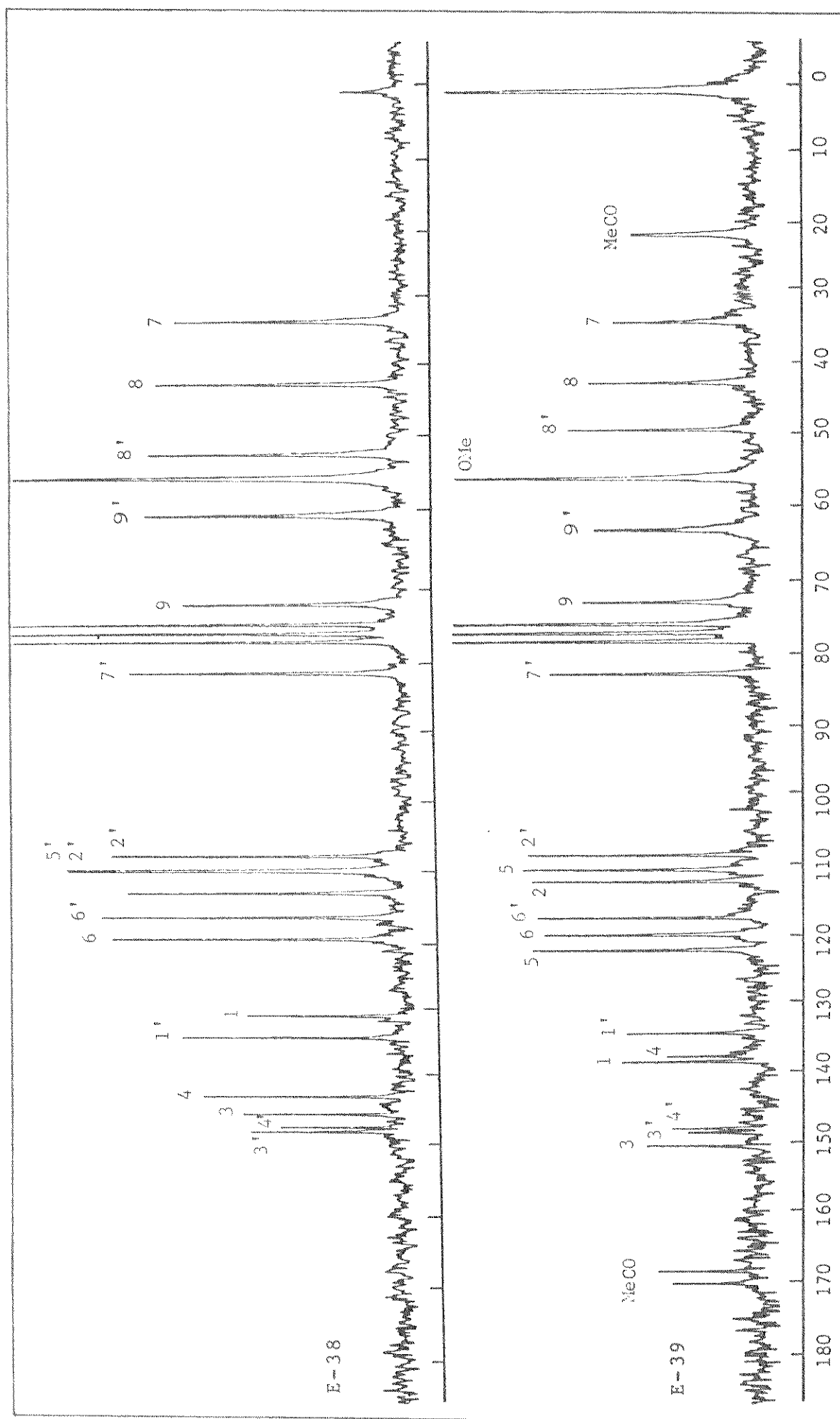


E-35. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do matairesinol (38).



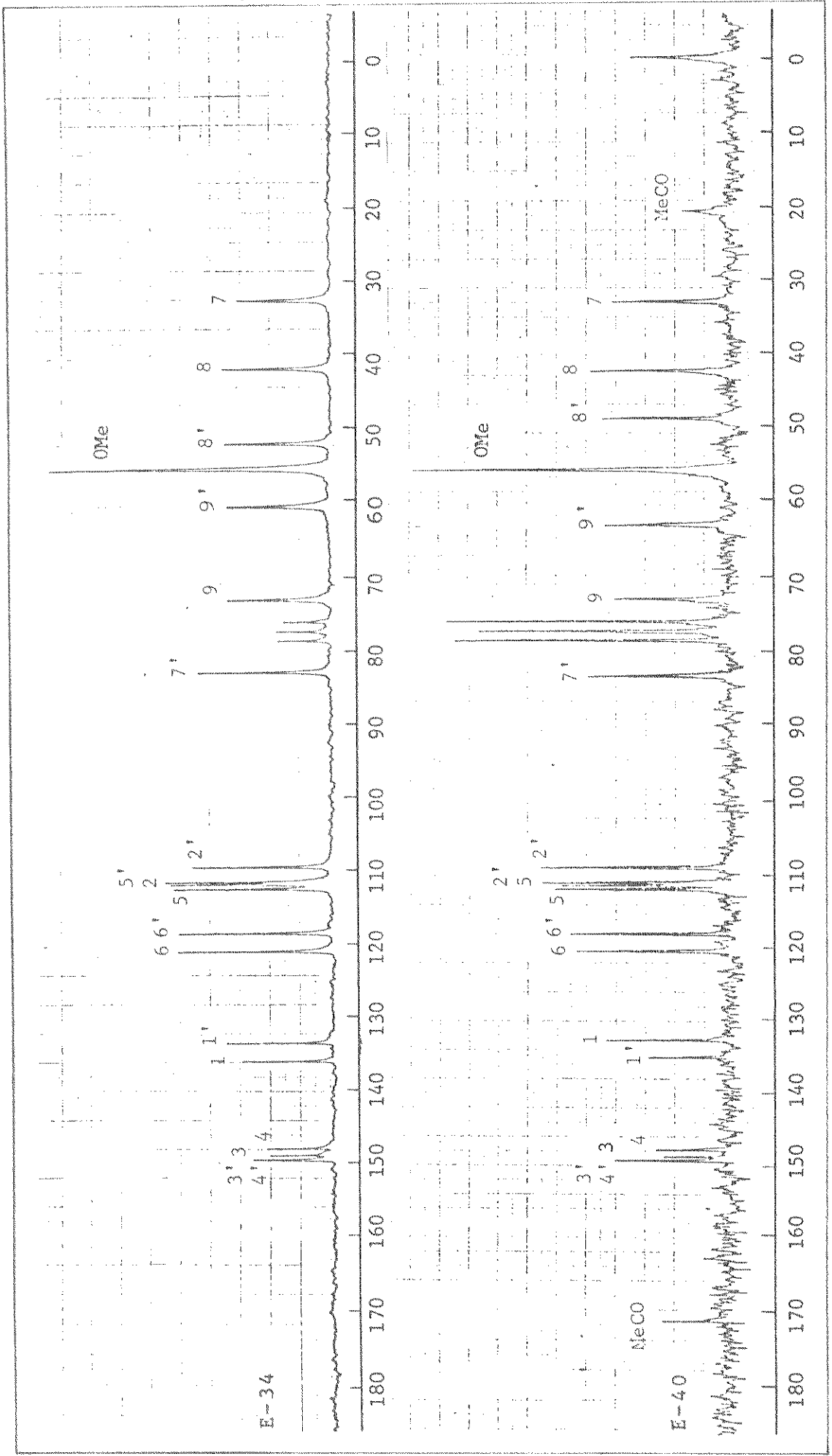
E-36.  $^{13}\text{C}$  (DFL) do éter monometílico-4 do lariciresinol (4c).

E-37.  $^{13}\text{C}$  (DFL) do diacetato do éter monometílico-4 do lariciresinol (4d).

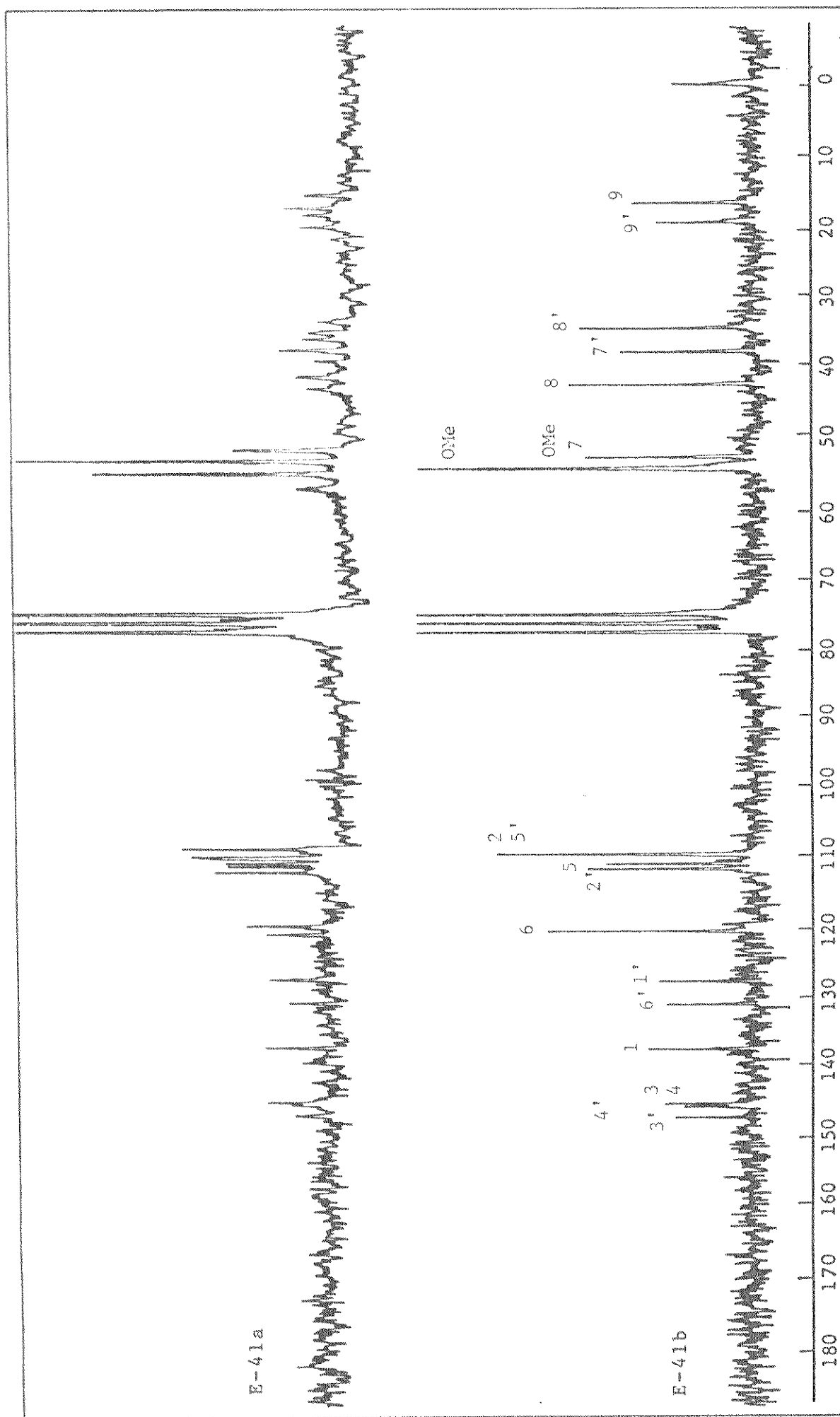


E-38.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  do éter metilílico-4' do lariciresinol (4e).

E-39.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  do diacetato do éter metilílico-4' do lariciresinol (4f).

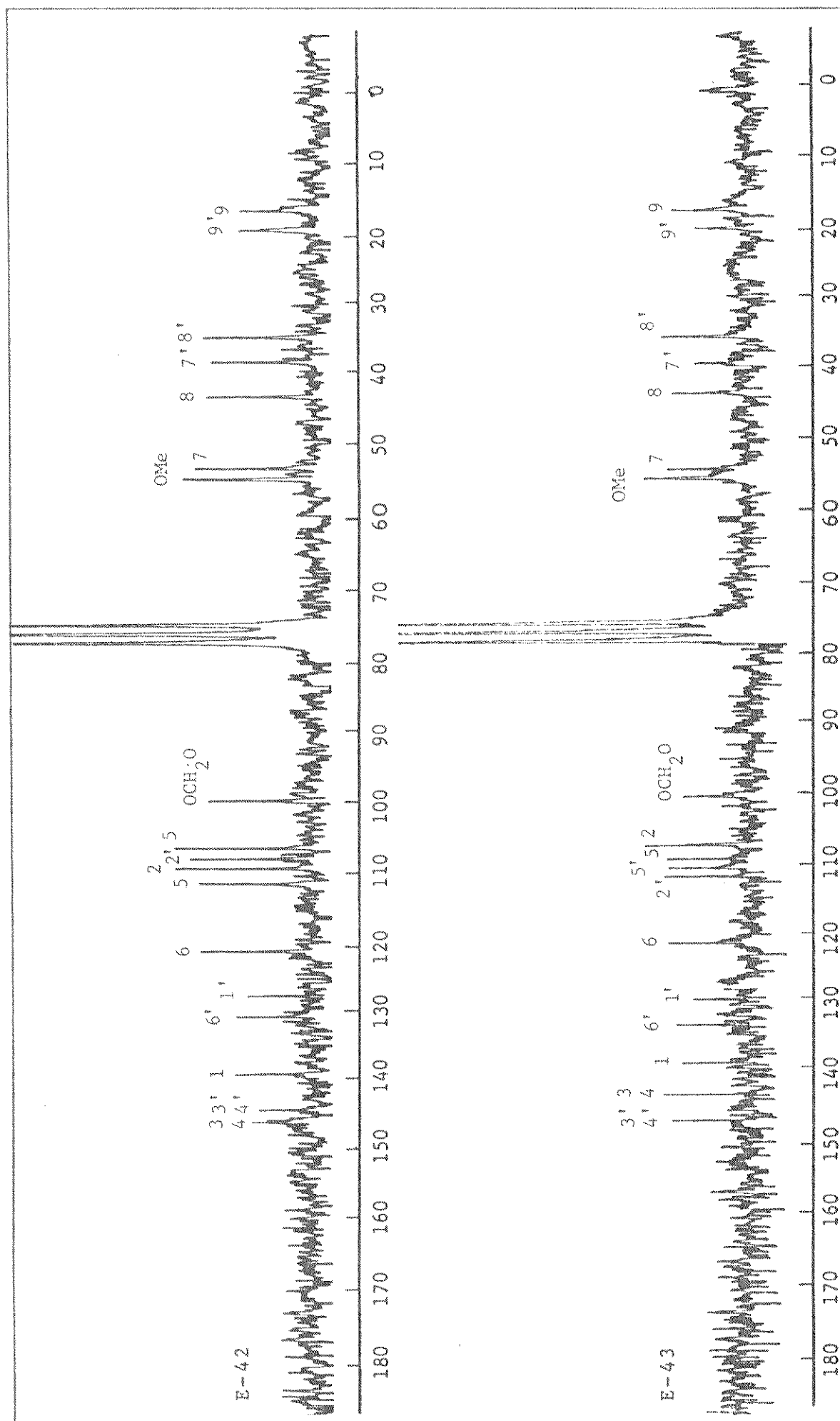


E-34.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) do éter dimetílico do lariciresinol (4g).  
E-40.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) do acetato do éter dimetílico do lariciresinol (4h).



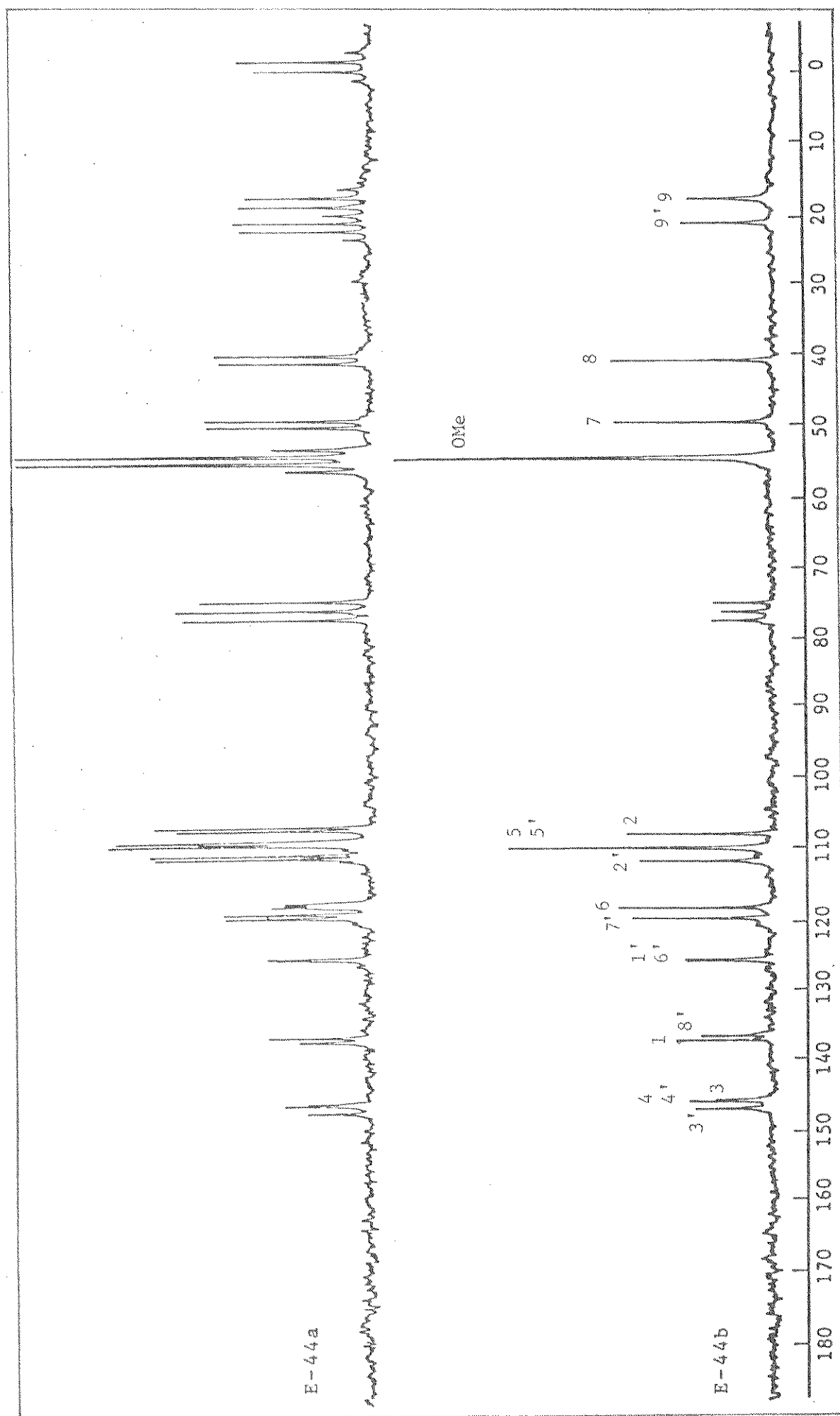
E-41. RMN- $^{13}\text{C}$  da galbulina (47a):

a) FDF b) DFL.

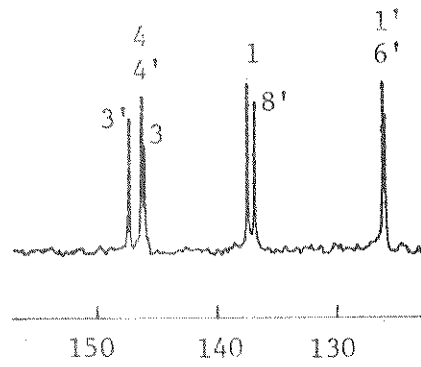


E-42.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) da galcattina (47b).

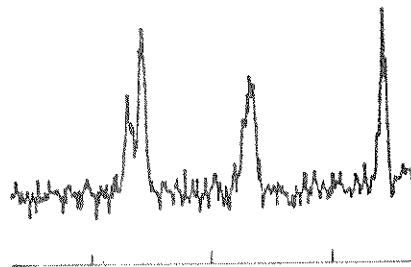
E-43.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) da isogalcattina (47c).



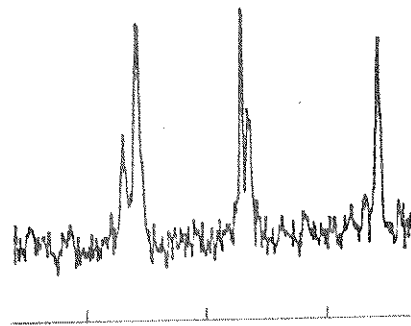
E-44.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  da ciclogravina (54):  
a) FDFD b) DFL



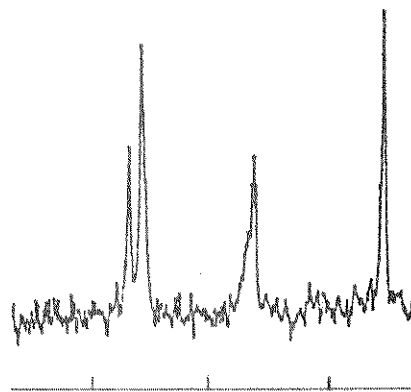
a) DFL



b) DA

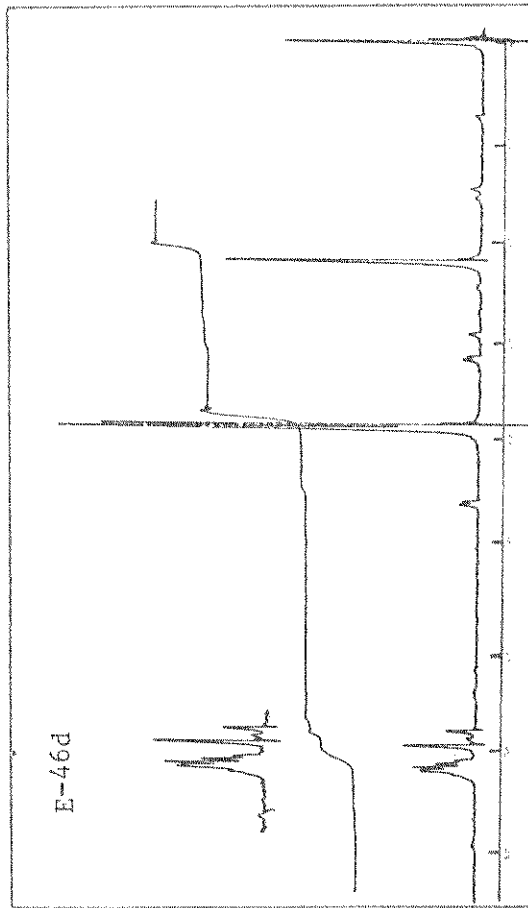
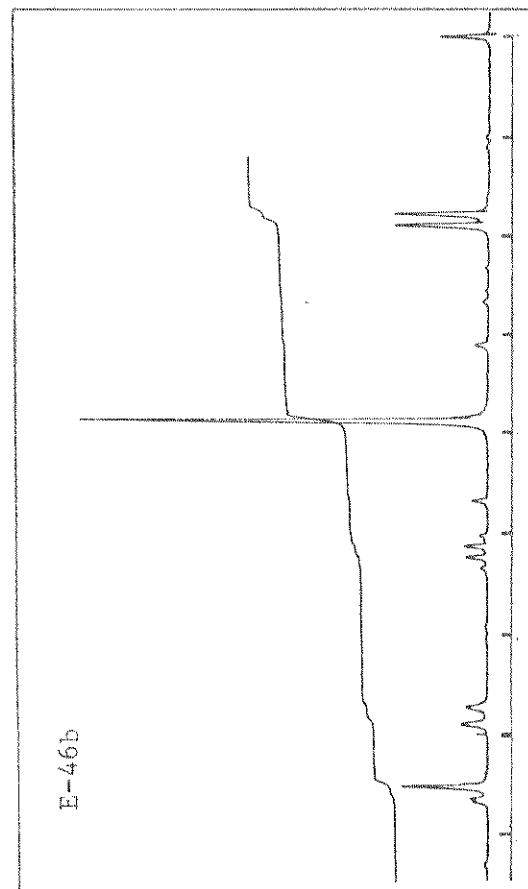
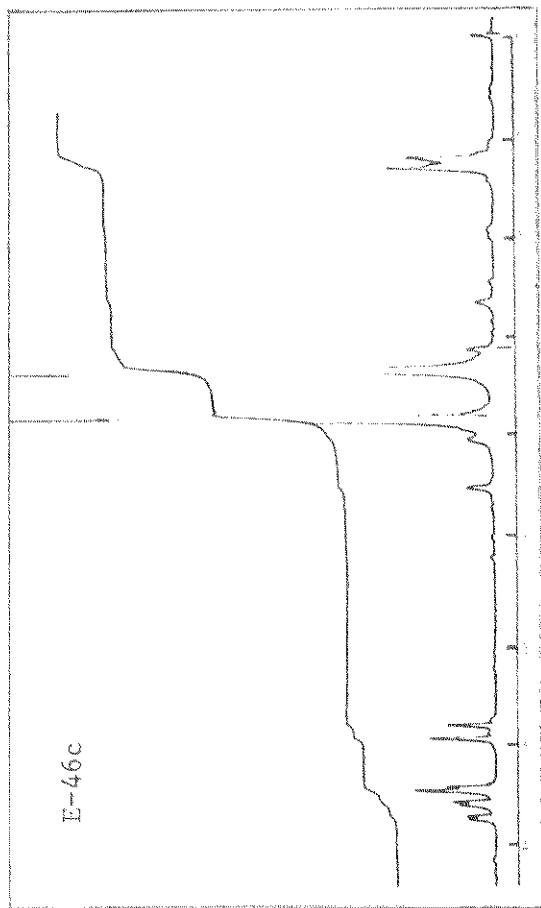
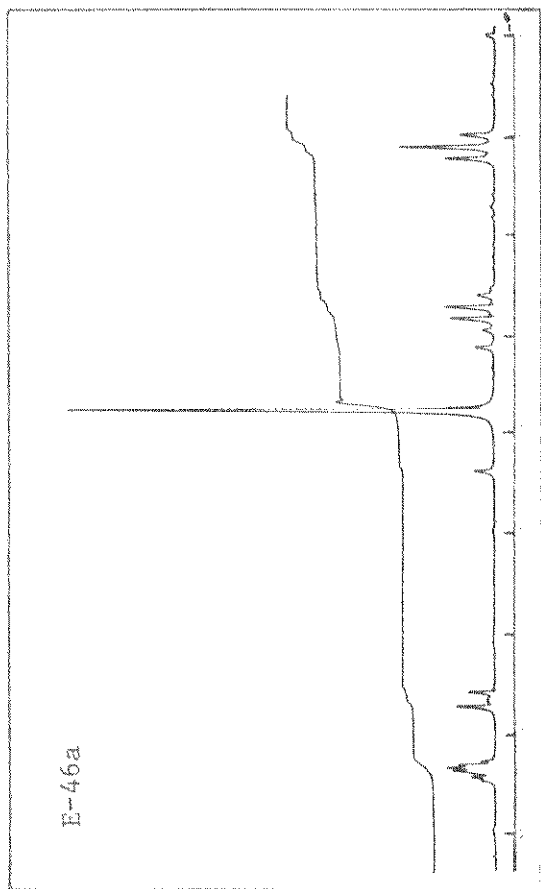


c) Irradiação em 2,45 ppm



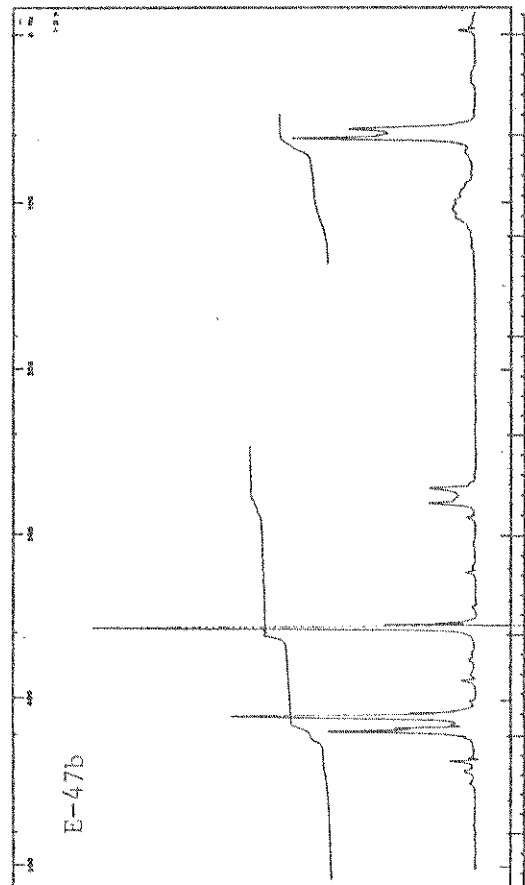
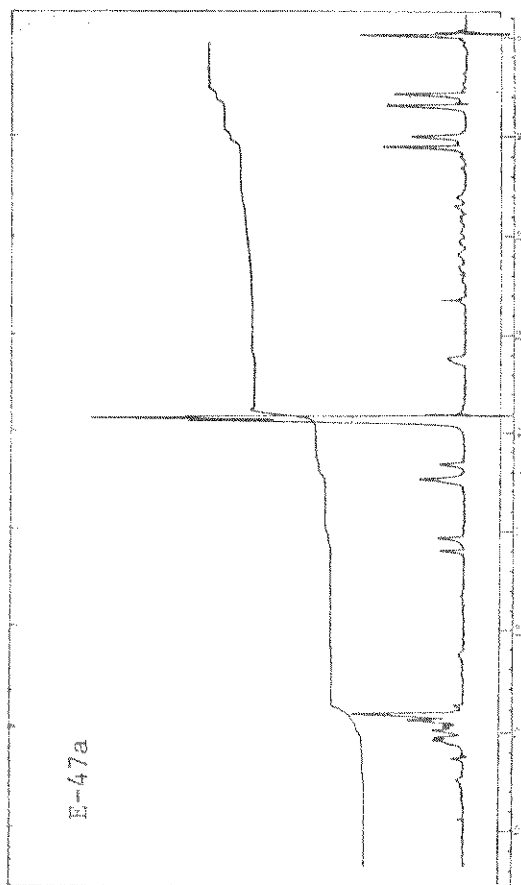
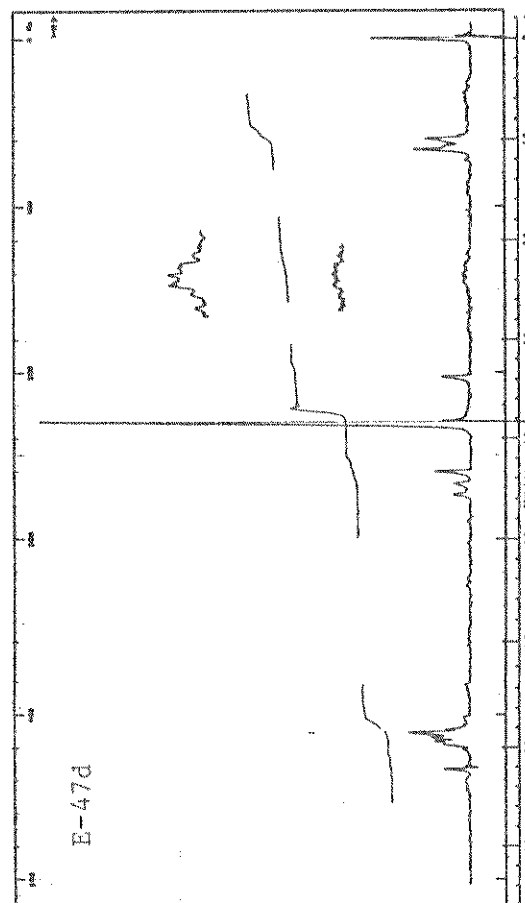
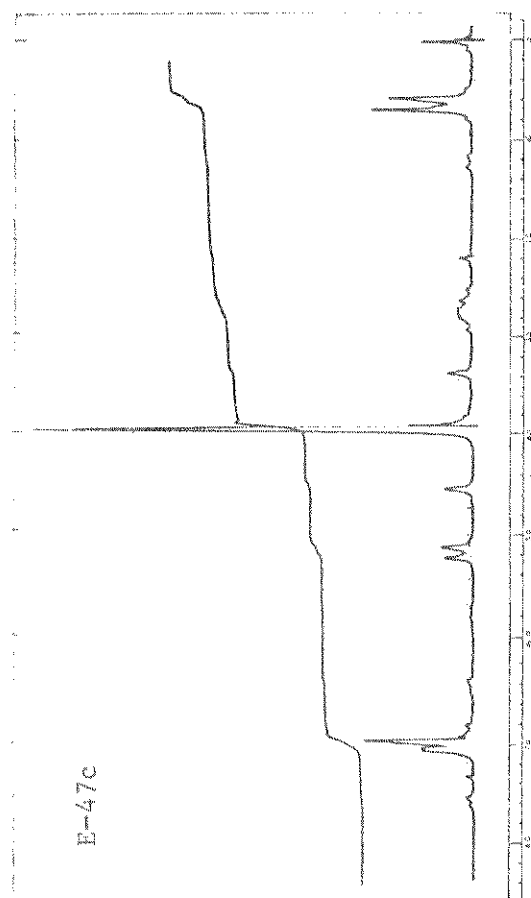
d) Irradiação em 6,13 ppm

E-45. RMN- $^{13}\text{C}$  da ciclogalgrivina (54) na região de carbonos aromáticos.



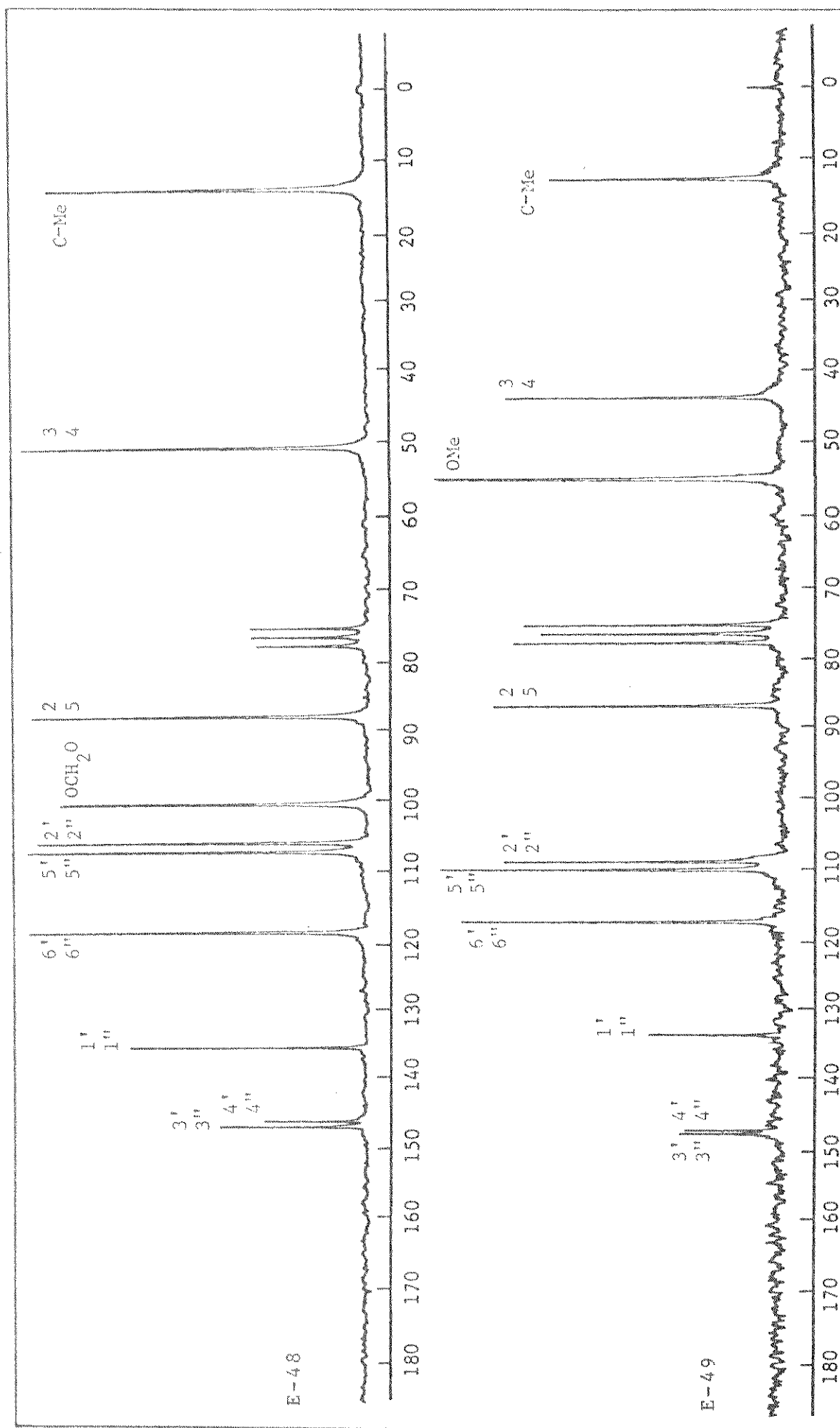
E-46. RMN-<sup>1</sup>H: a) 3,4-Dimetoxipropiofenona (68)  
b) α-Bromo-3,4-dimetoxipropiofenona (69)

c) 2,3-Bis(3,4-dimetoxibenzoil)butano (70)  
d) 3,4-Dimetil-2,5-bis(3,4-dimetoxifenil)furano (71)



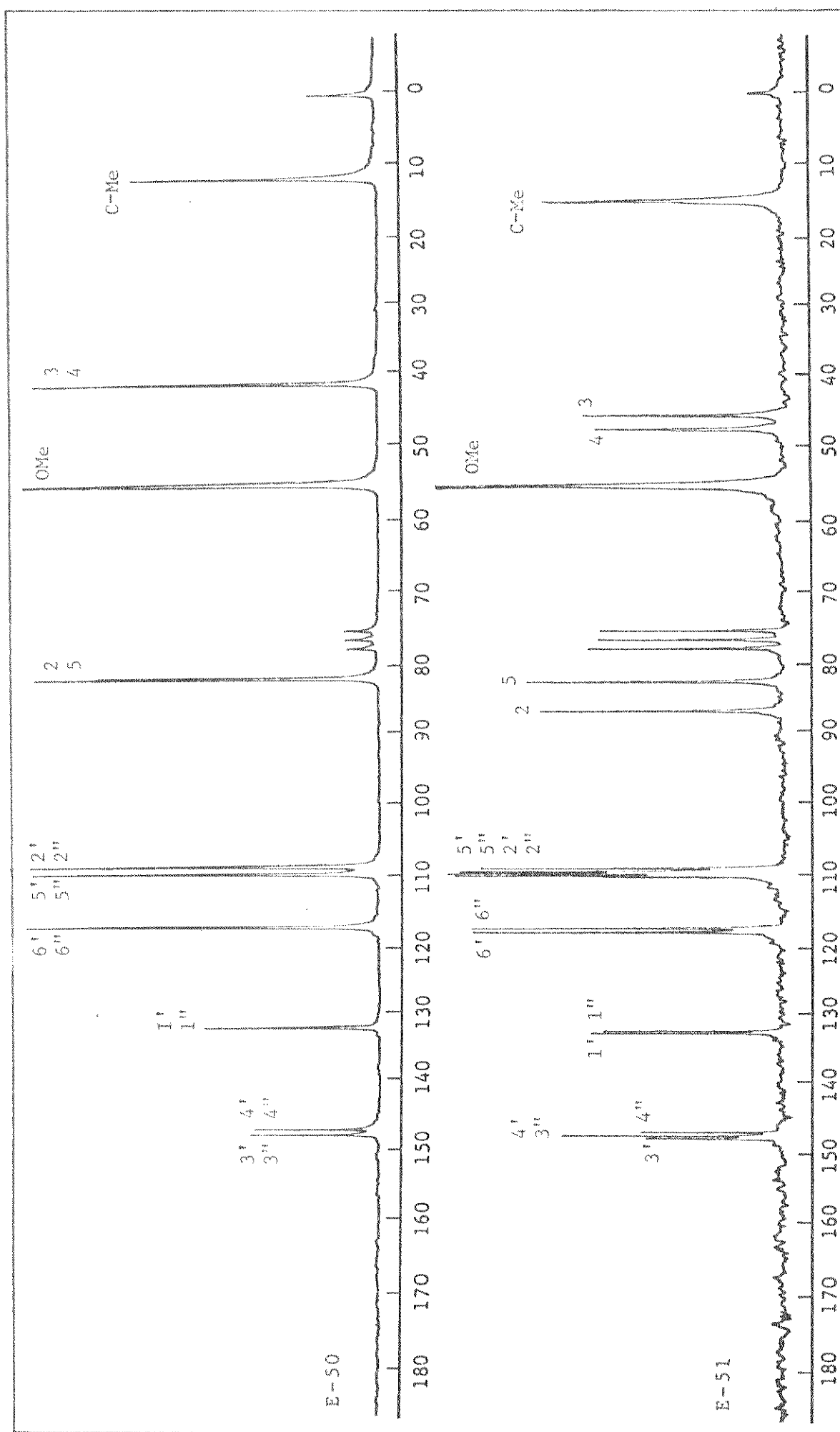
E-47. RMN- $^1\text{H}$ : a) Veraguensina (64b)  
b) Galbacina (61b)

c) Éter dimetílico da tetraidrofuroguaiacina B (63)  
d) Galgravina (62b)



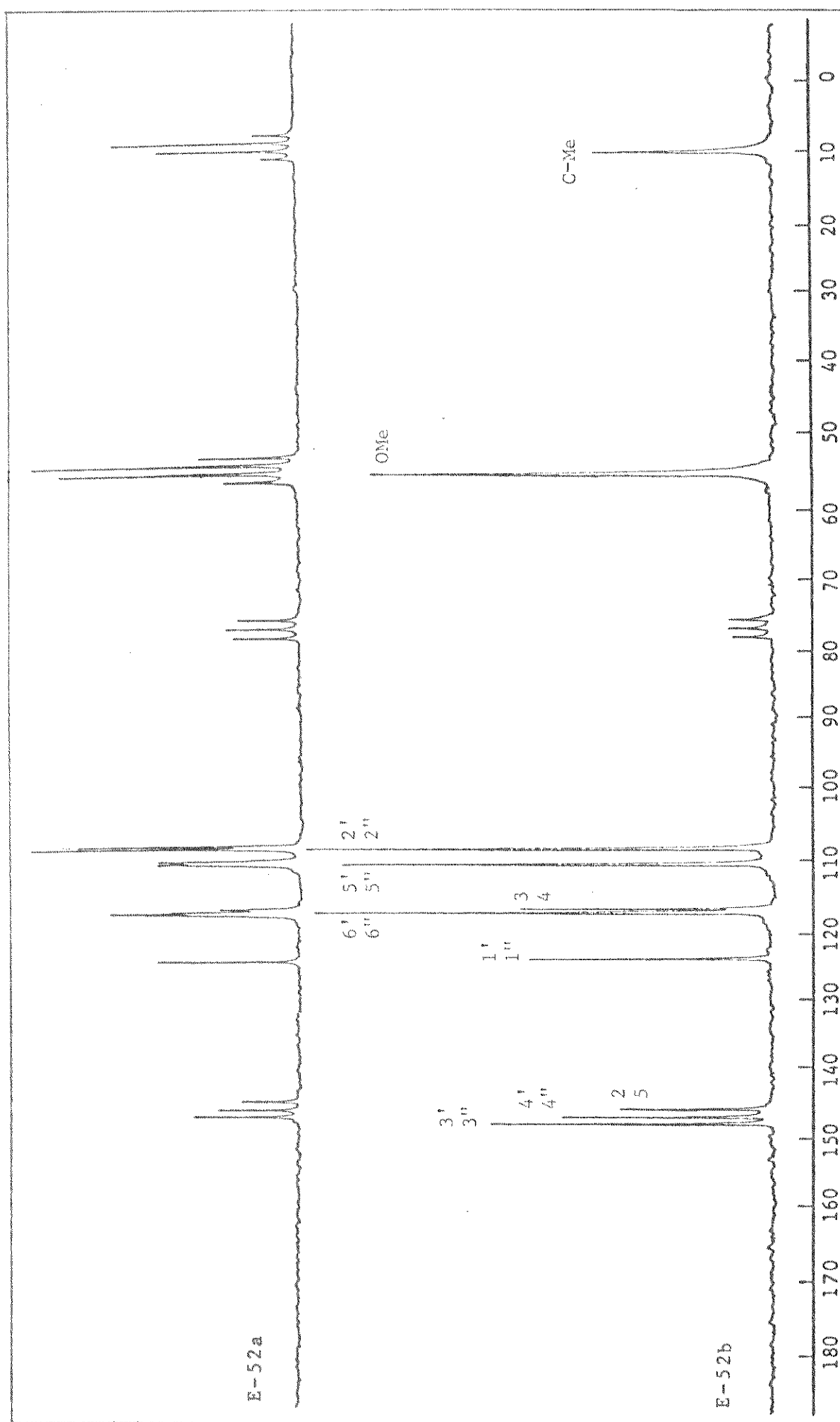
E-48.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) da galbacina (61b).

E-49.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) da galgravina (62b).

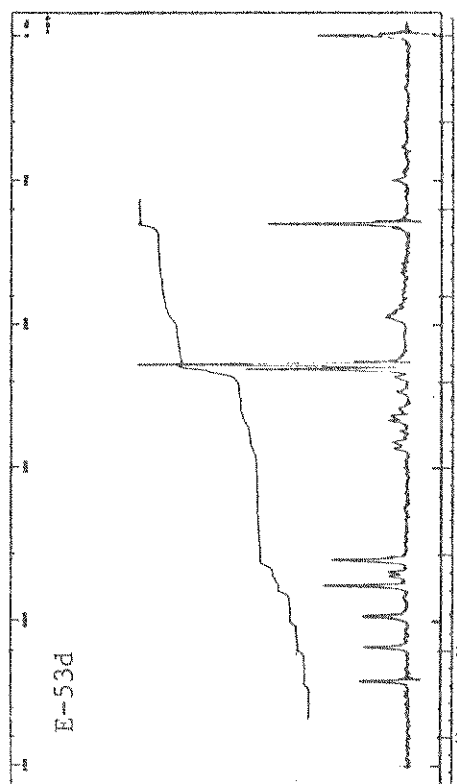
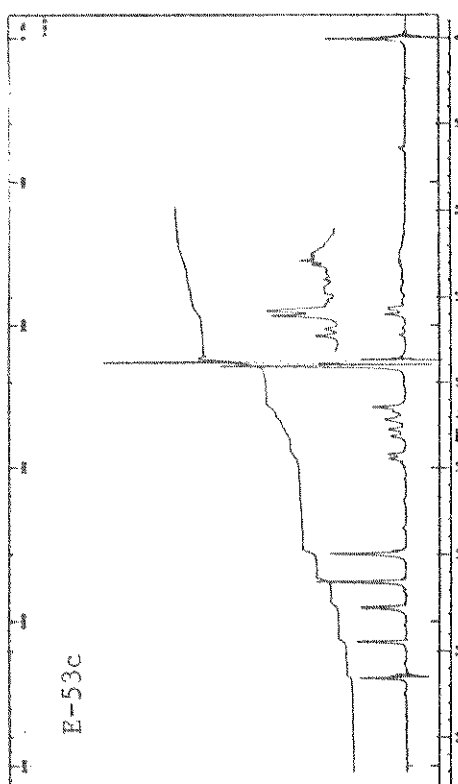


E-50.  $^{13}\text{C}$  (DFL) do éter dimetílico da tetraidrofuroguaiacina B (63).

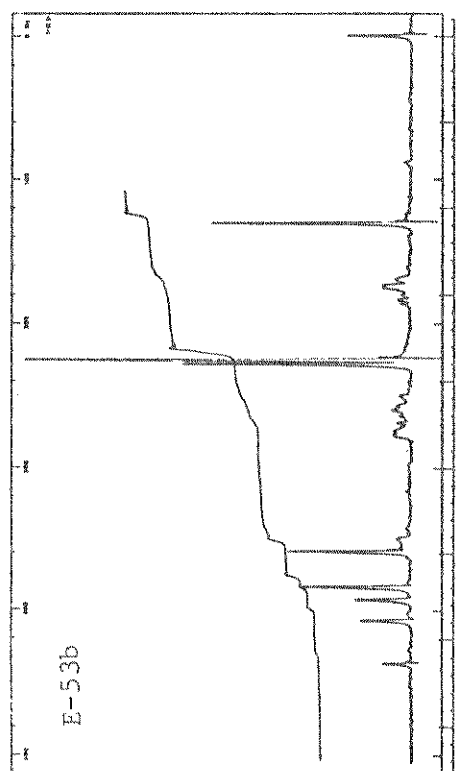
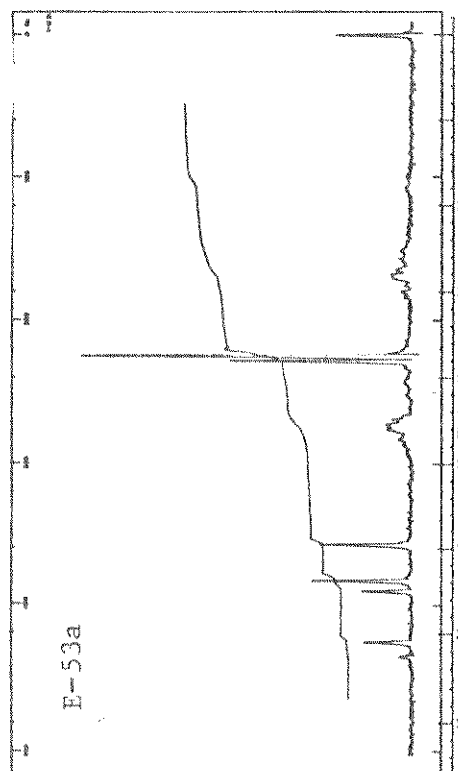
E-51.  $^{13}\text{C}$  (DFL) da veraguensina (64b).



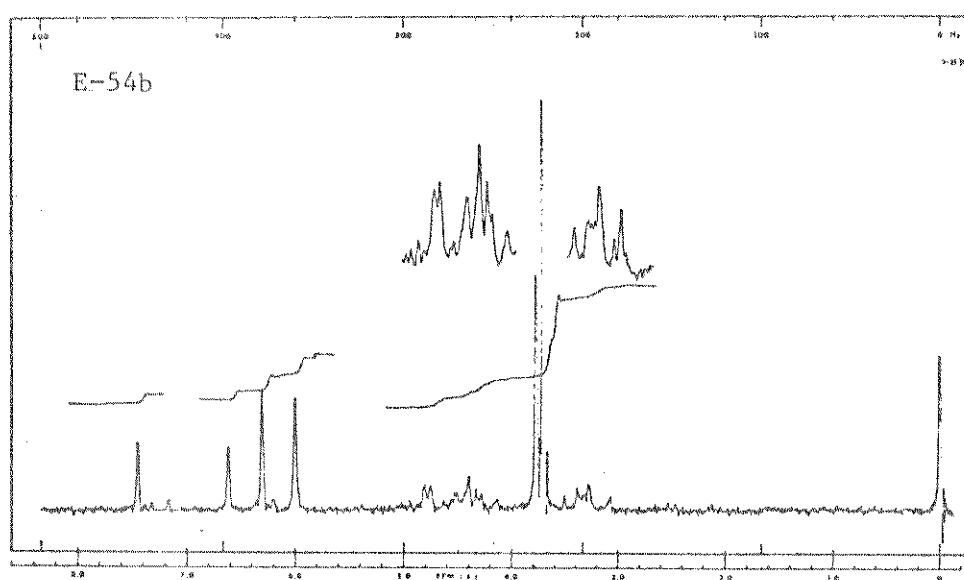
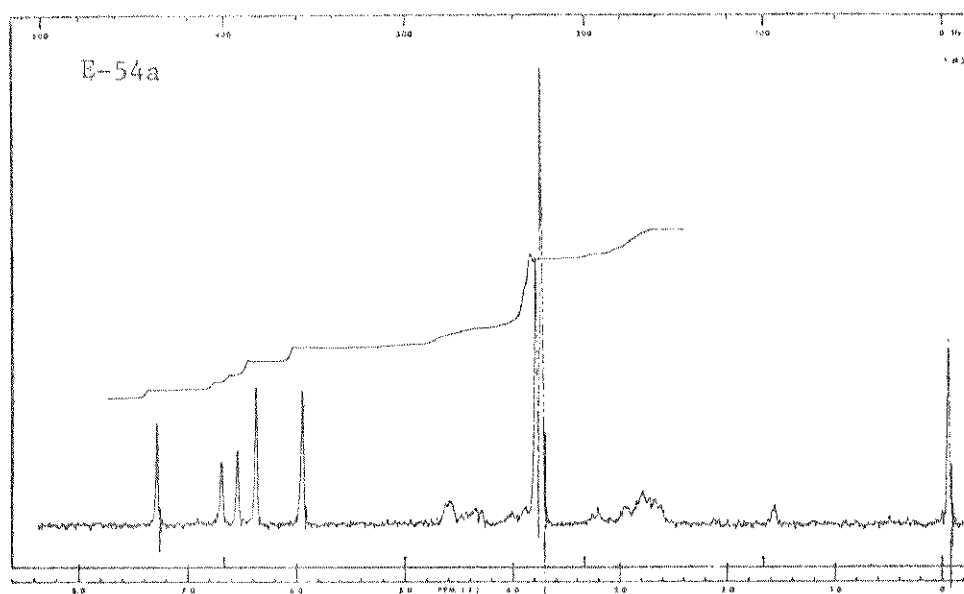
E-52.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  do éter dimetílico da furoguaiacina B (71):  
a) FDF b) DFL.



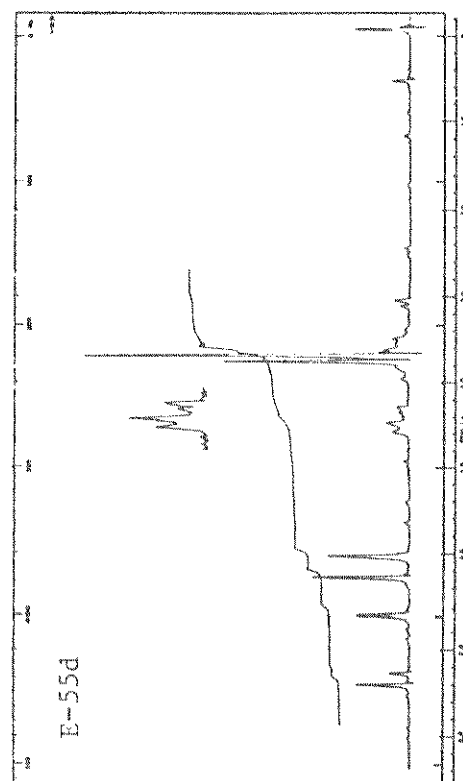
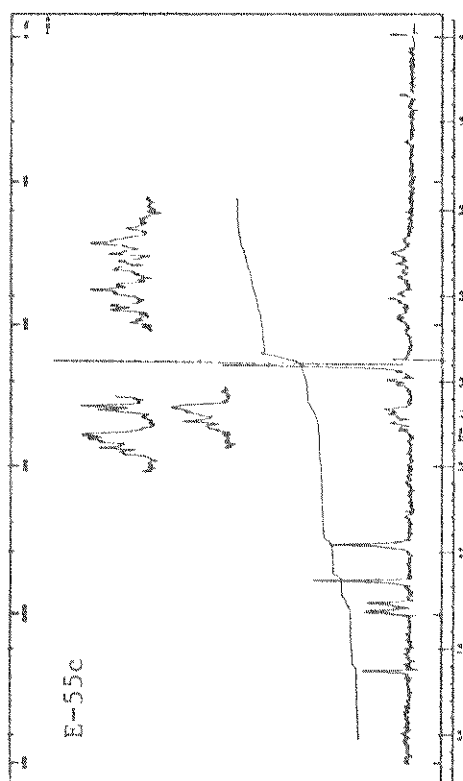
c) Epipodofilotoxina (81c)  
d) Acetato da epipodofilotoxina (81d)



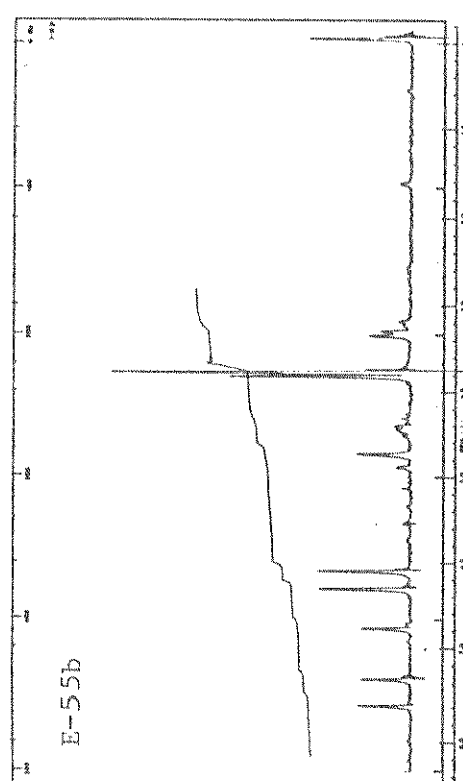
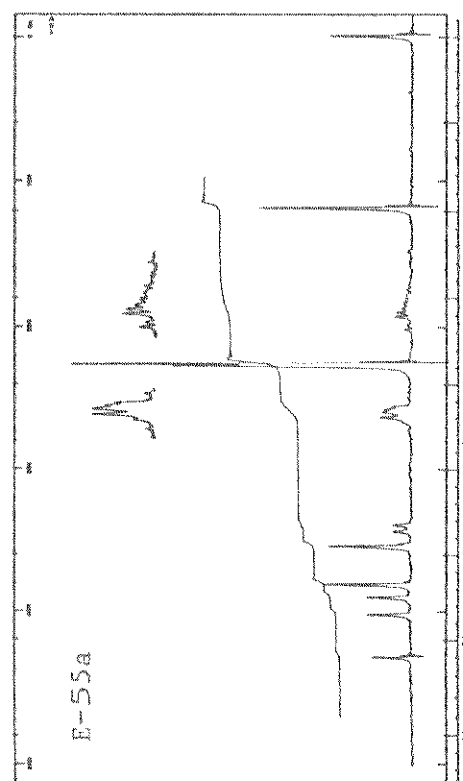
E-53. RMN-<sup>1</sup>H: a) Podofilotoxina (81a)  
b) Acetato da podofilotoxina (81b)



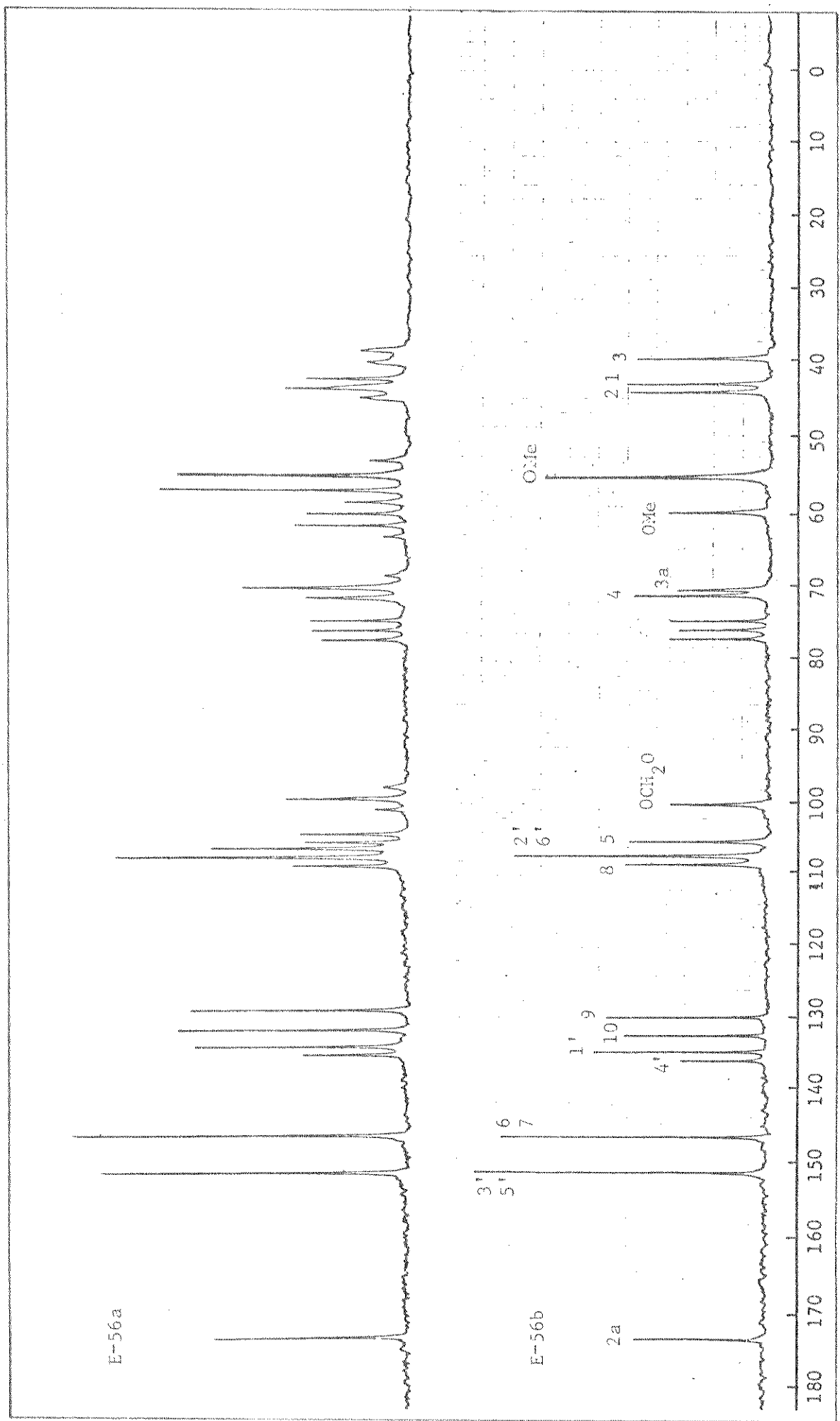
E-54. RMN-<sup>1</sup>H: a) Podofilotoxona (81e)  
b) Deoxipodofilotoxina (81f)



c) Deoxipicropodofilina (82d)  
d) Isopicropodofilona (89)

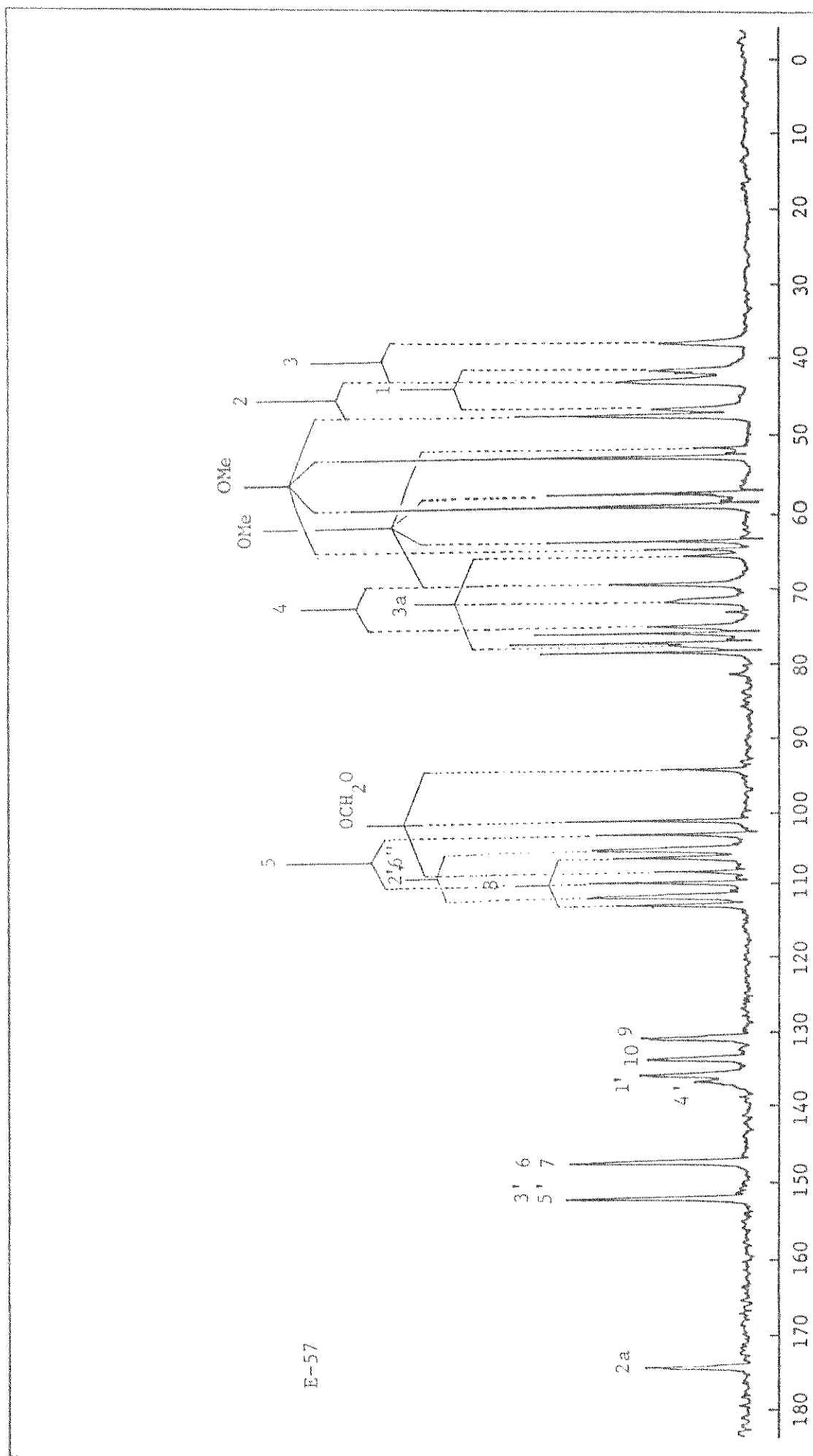


E-55. RMN- $^1\text{H}$ : a) Acetato da picropodofilina (82b)  
b) Picropodofilona (82c)

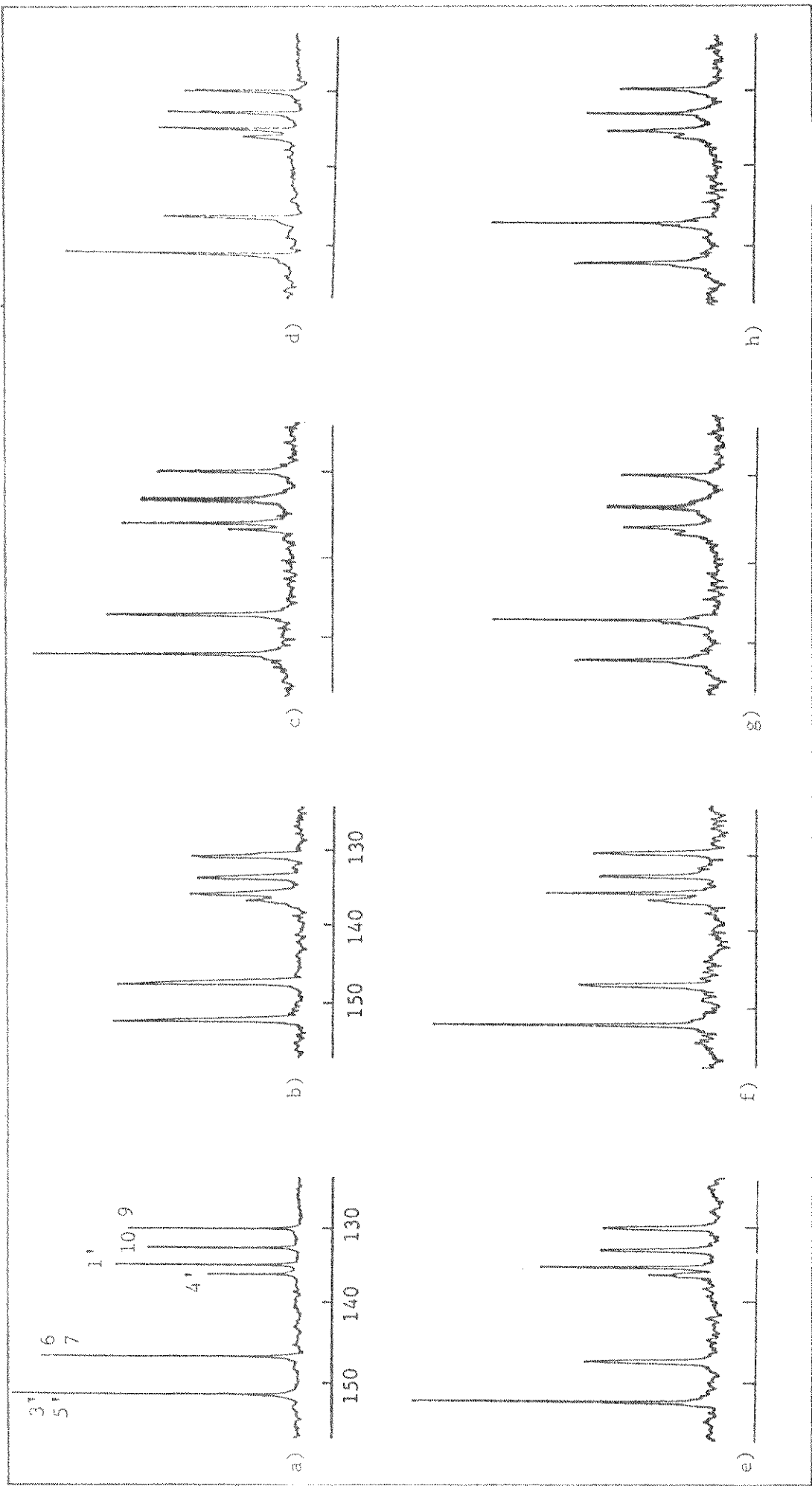


E-56. RMN-<sup>13</sup>C da podofilotoxina (81a):

a) FDF b) DFL



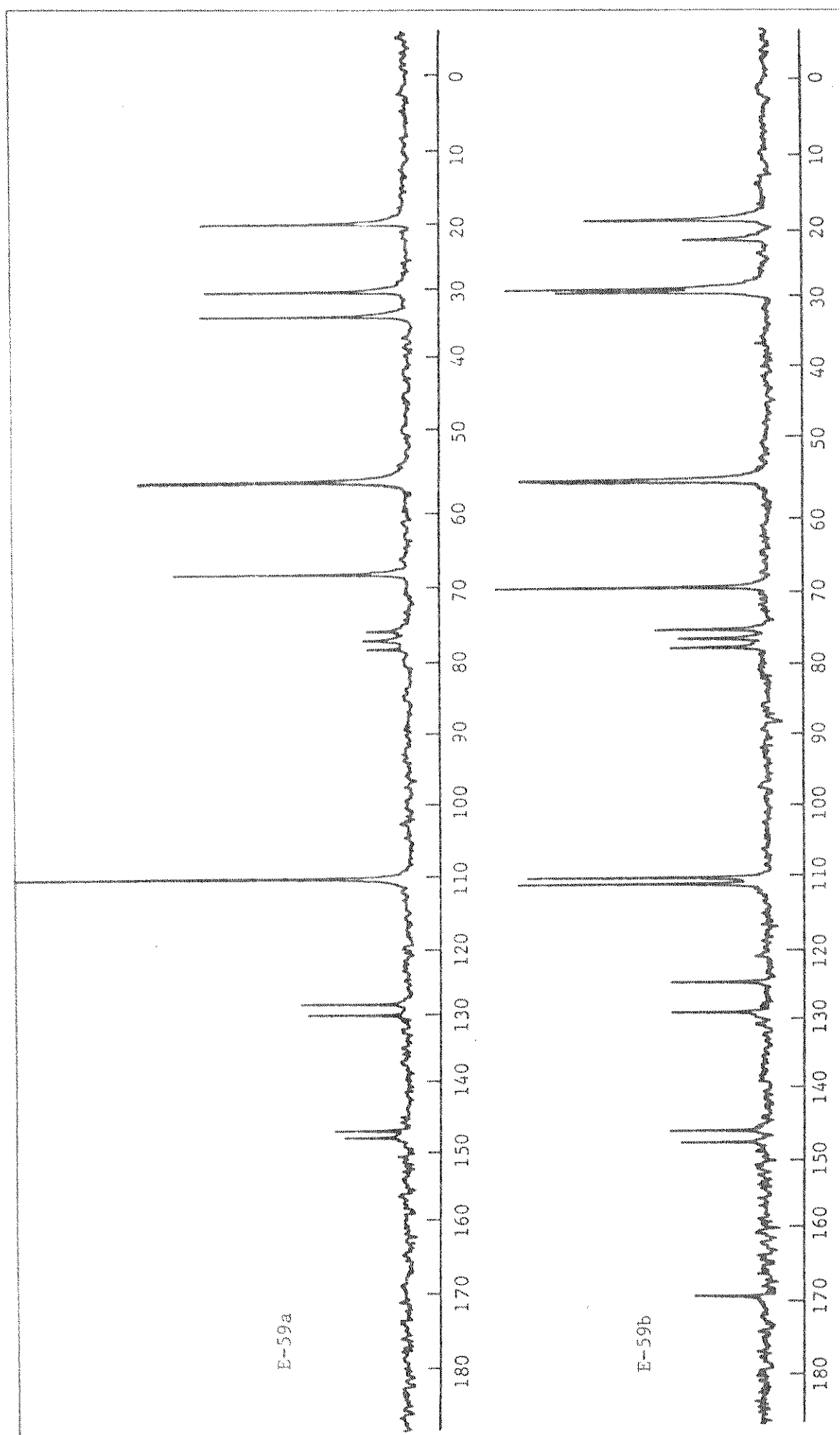
E-57. RMN-<sup>13</sup>C (DA) da podofilotoxina (81a).



E-58. RMN- $^{13}\text{C}$  da podofilotoxina (81a) na região de carbonos aromáticos:

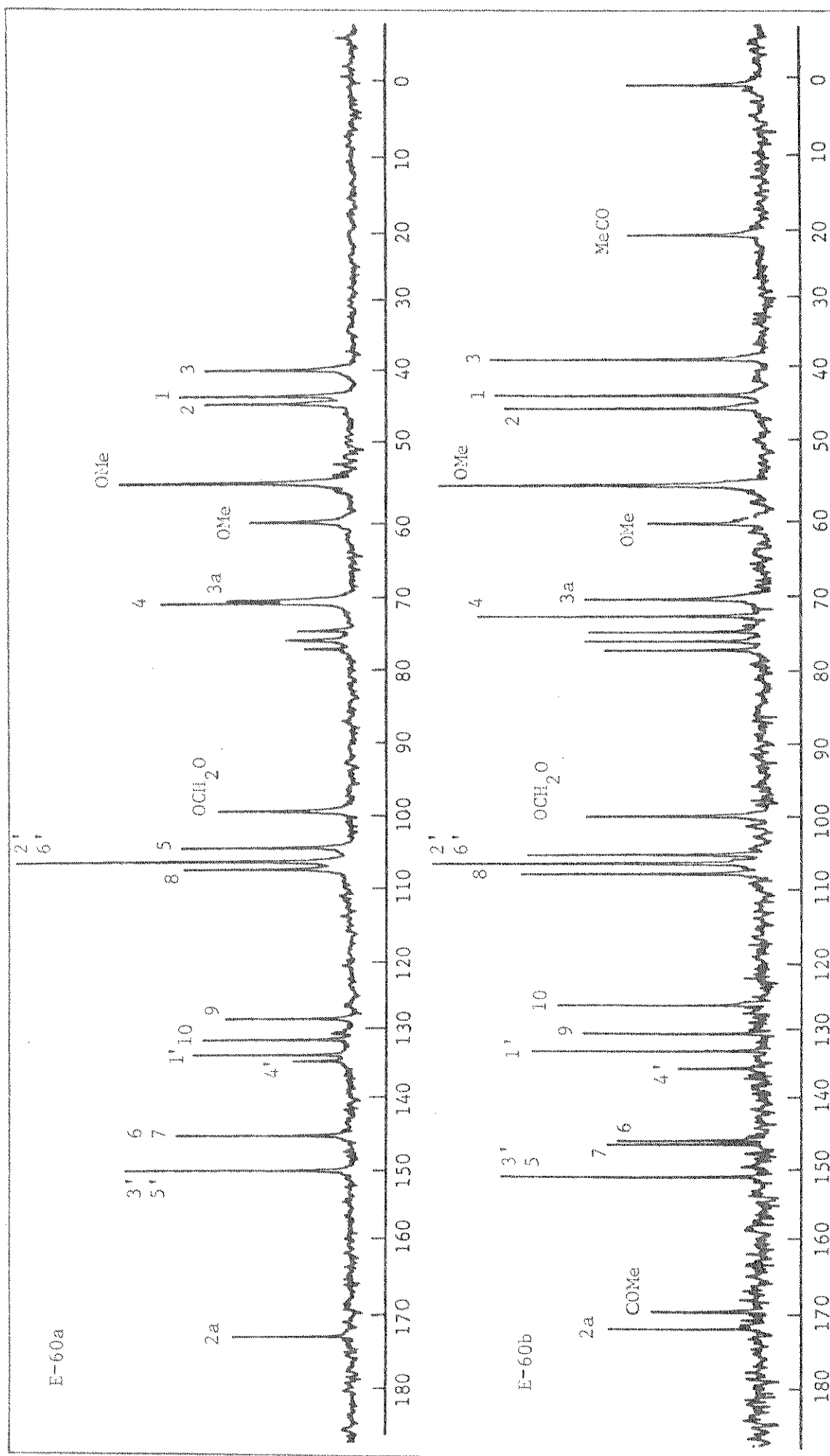
a) DFL      b) DA

Irradiações: c) 4,86 ppm    d) 4,60 ppm    e) 3,00 ppm  
f) 2,70 ppm    g) 6,40 ppm    h) 7,01 ppm



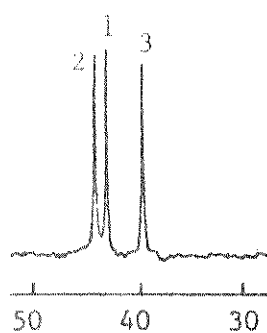
E-59a. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do 3,4-dimetoxitetralol-1 (87).

E-59b. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do acetato do 3,4-dimetoxitetralol-1 (88).

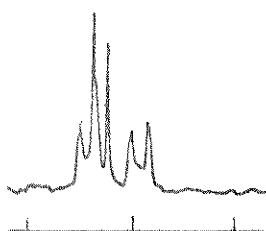


E-60a. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) da podofilotoxina (81a).

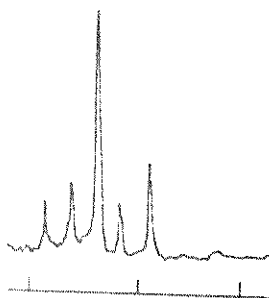
E-60b. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do acetato da podofilotoxina (81b).



a) DFL

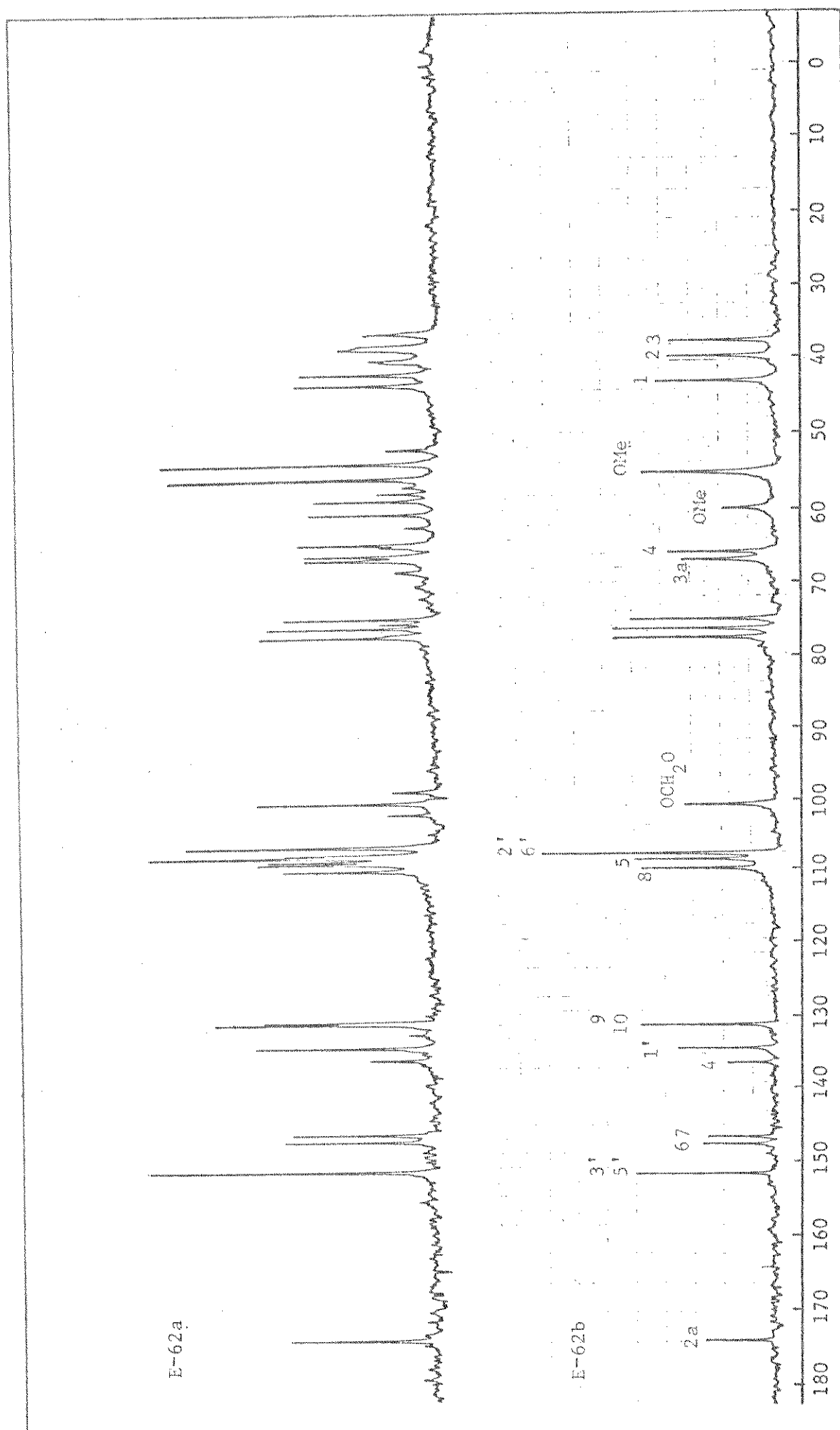


b) FDFF



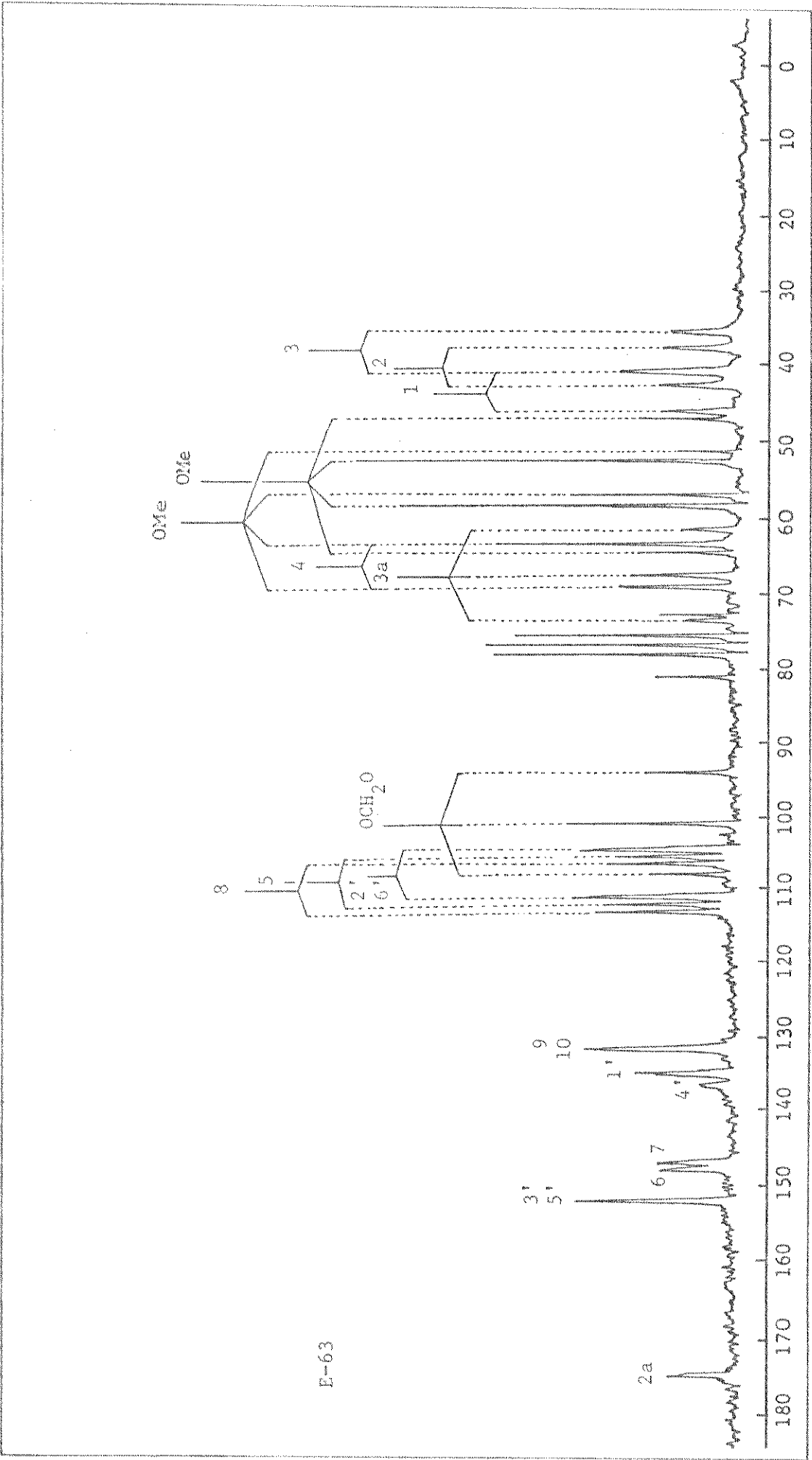
c) Irradiação em 4,60 ppm.

E-61. RMN- $^{13}\text{C}$  da podofilotoxina (81a) na região de carbonos alifáticos.

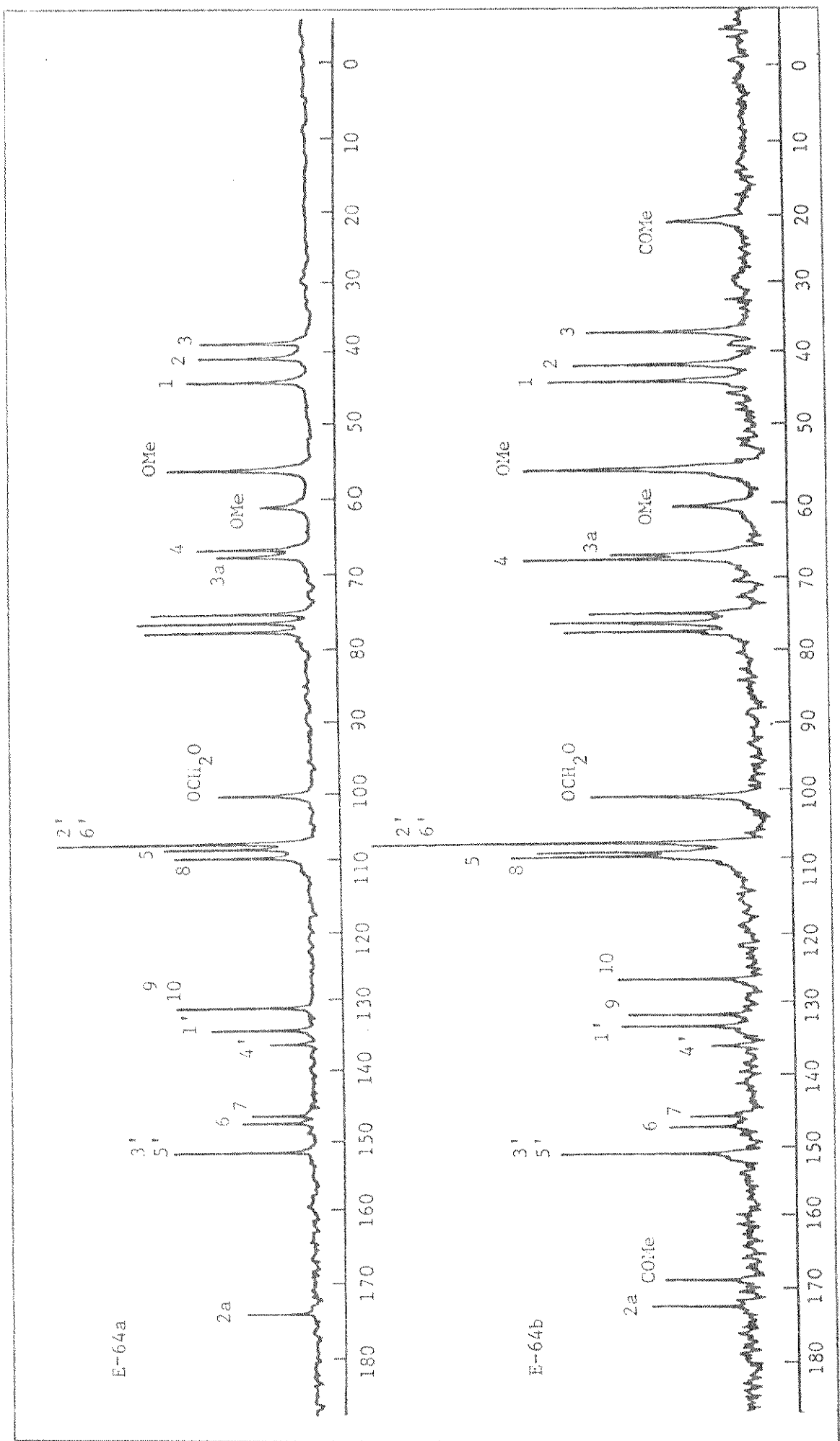


E-62. RMN- $^{13}\text{C}$  da epipodofilotoxina (81c):

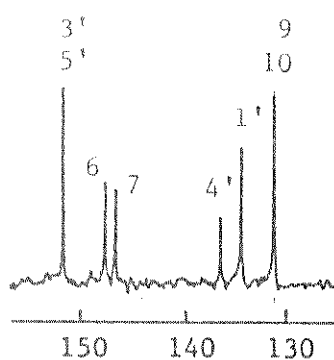
a) FDFF      b) DFL



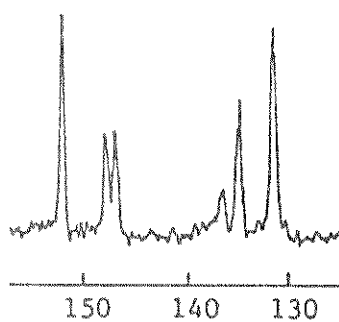
E-63. RMN- $^{13}\text{C}$  (DA) da epipodofilotoxina (81c).



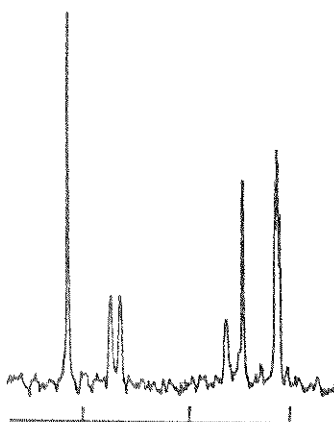
E-64a. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) da epipodofilotoxina (81c).  
E-64b. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) do acetato da epipodofilotoxina (81d).



a) DFL

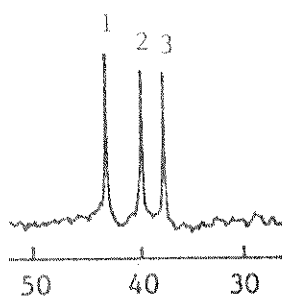


b) DA

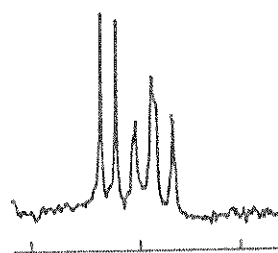


c) Irradiação em 4,50 ppm

E-65. RMN- $^{13}\text{C}$  da epipodofilotoxina (81c) na região de carbonos aromáticos.



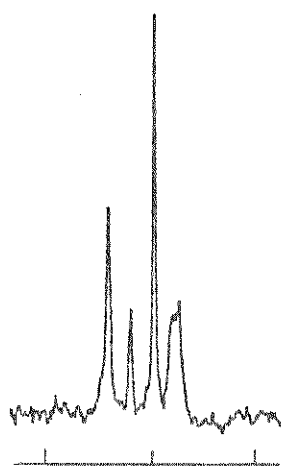
(a)



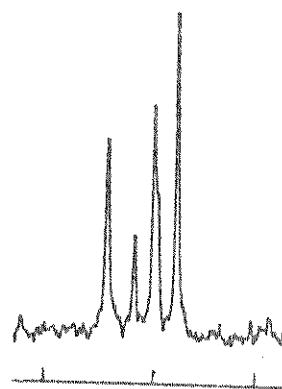
(b)



(c)



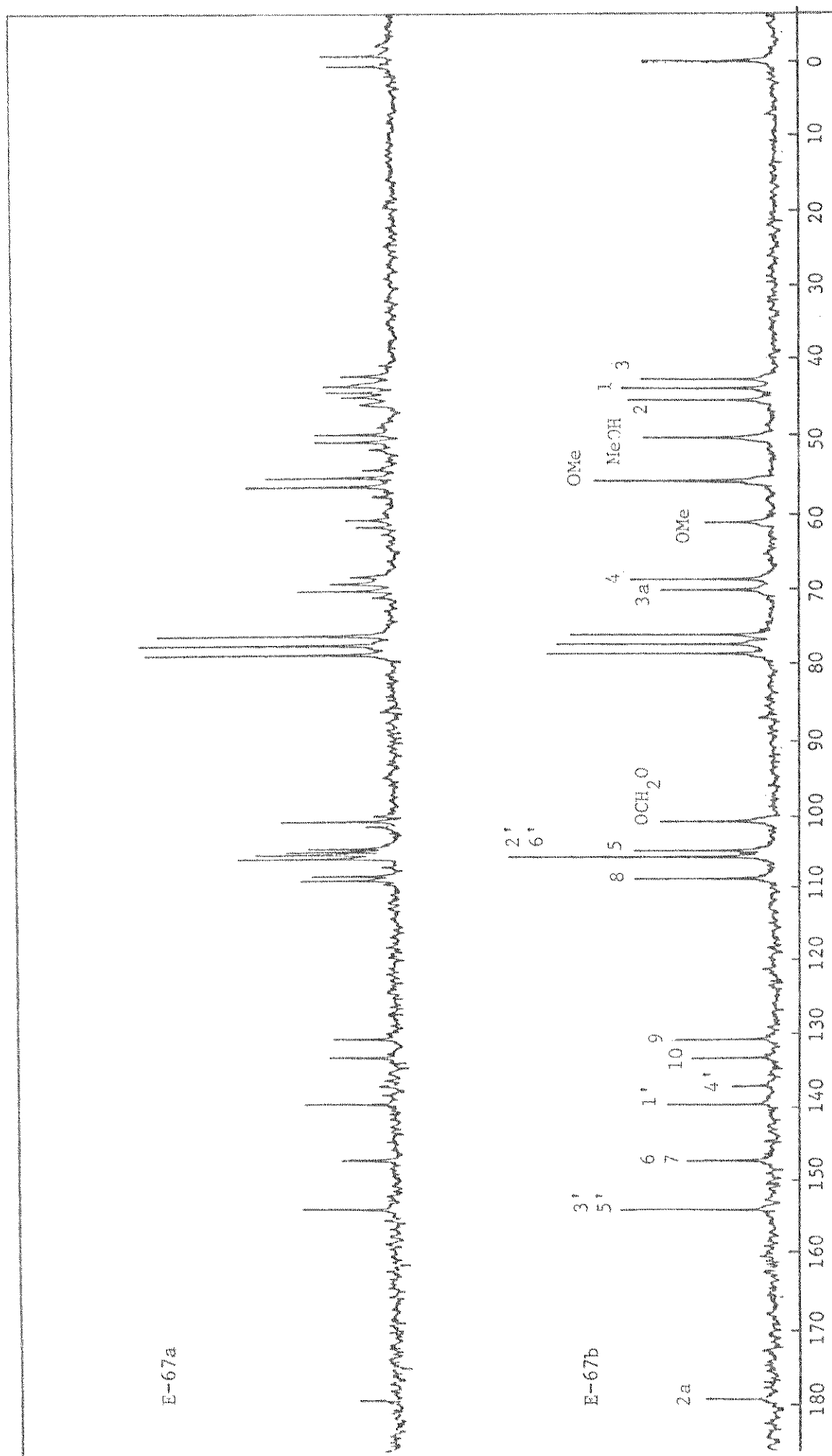
(d)



(e)

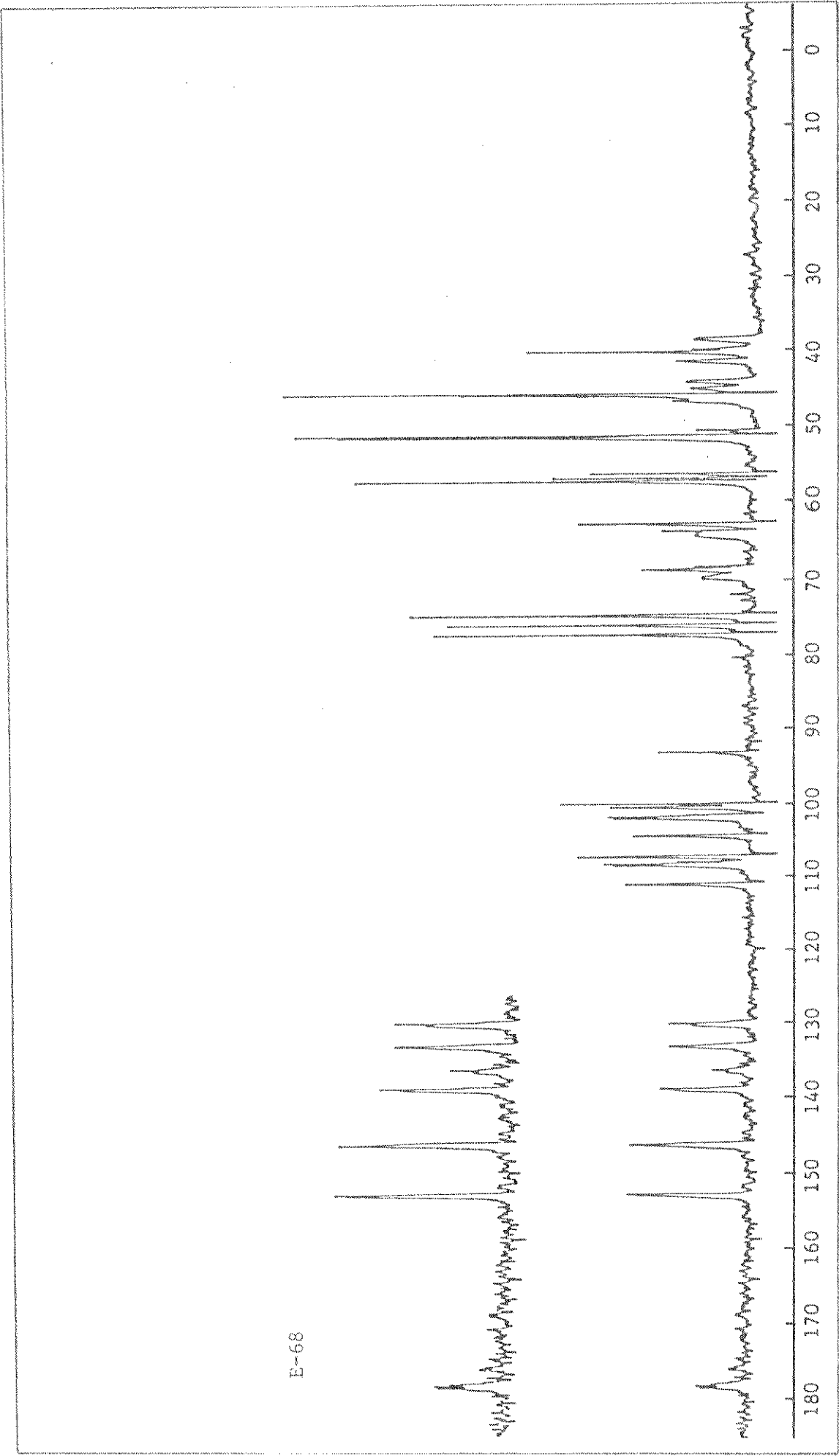
E-66. RMN- $^{13}\text{C}$  da epipodofilotoxina (81c) na região de carbonos alifáticos:

- a) DFL      b) FDFE
- c) Irradiação em 4,50 ppm
- d) Irradiação em 3,28 ppm
- e) Irradiação em 2,90 ppm.

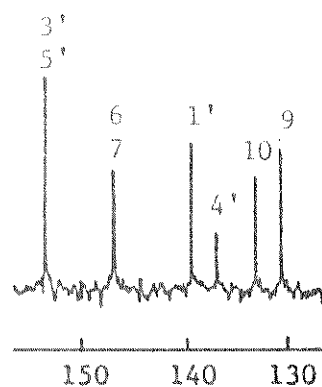


E-67.  $^{13}\text{C}$  RMN da picropodofilina (82a):

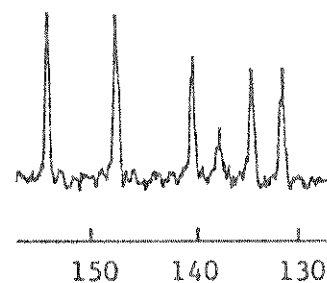
a) CDCl<sub>3</sub>      b) DMSO-d<sub>6</sub>



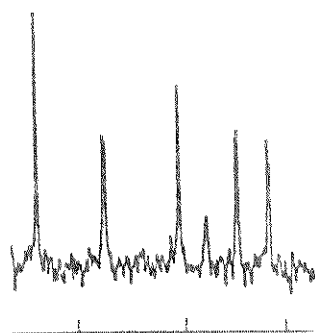
E-68. RMN-<sup>13</sup>C (DA) da picropodofilina (82a).



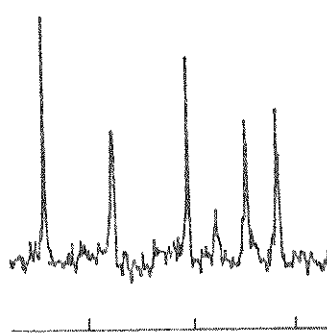
(a)



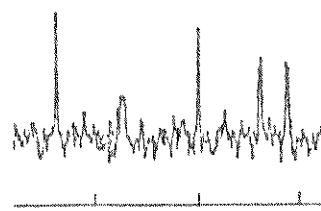
(b)



(c)



(d)



(e)

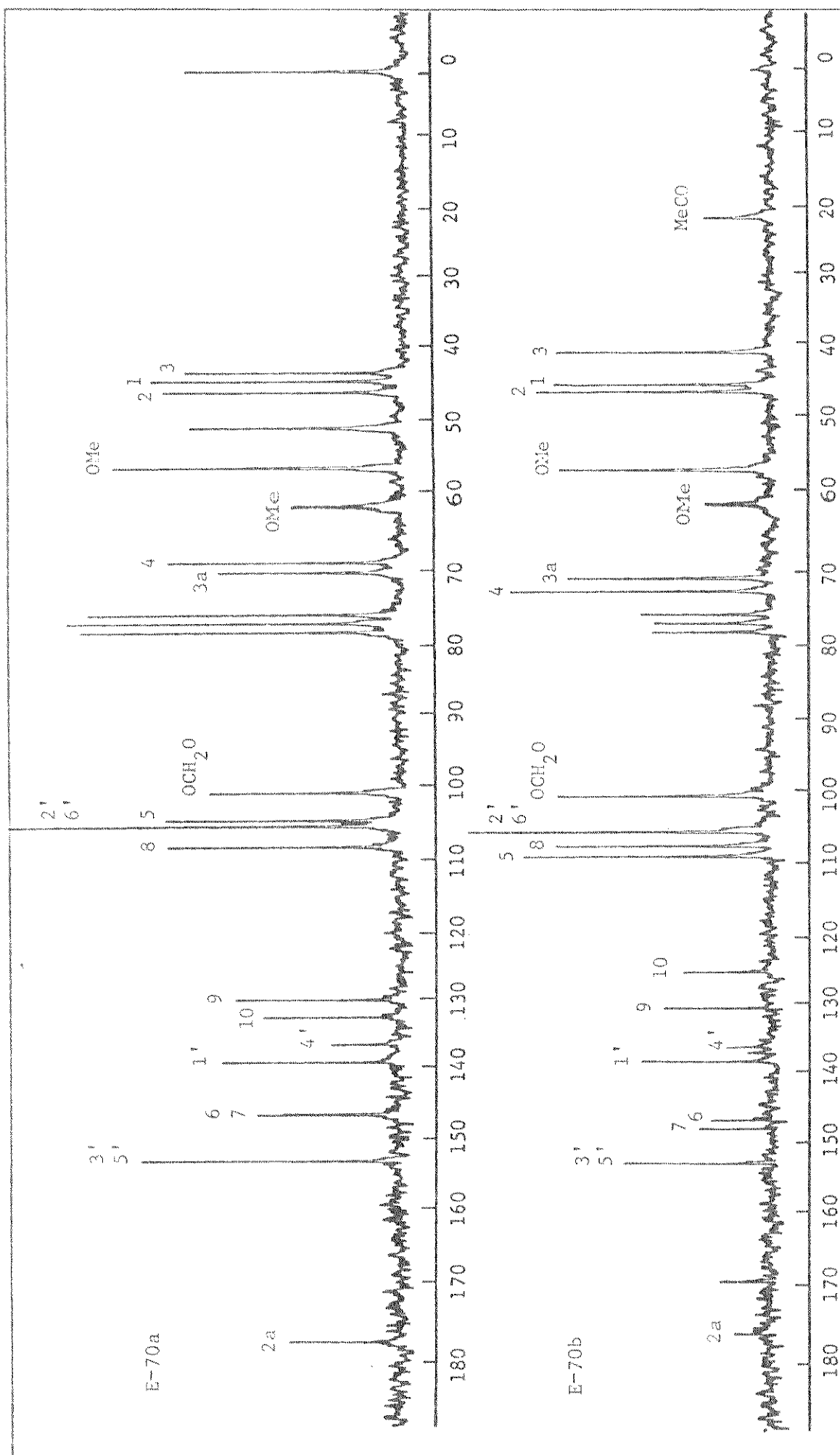
E-69. RMN- $^{13}\text{C}$  da picropodofilina na (82a) na região dos carbonos aromáticos:

a) DFL      b) DA

c) Irradiação em 4,38 ppm

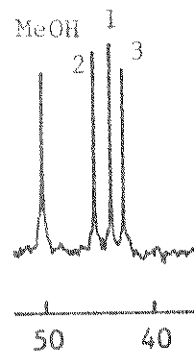
d) Irradiação em 3,88 ppm

e) Irradiação em 3,25 ppm.

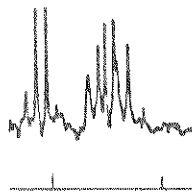


E-70a.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) da picropodofilina (82a).

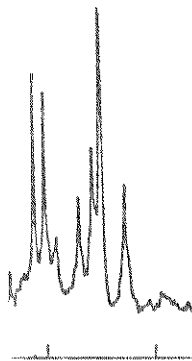
E-70b.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) do acetato da picropodofilina (82b).



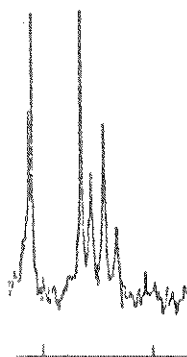
a) DFL



b) FDFF

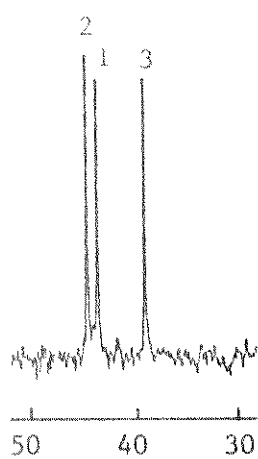


c) Irradiação em 3,88 ppm

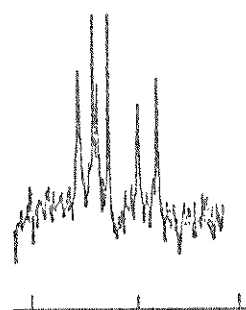


d) Irradiação em 3,25 ppm

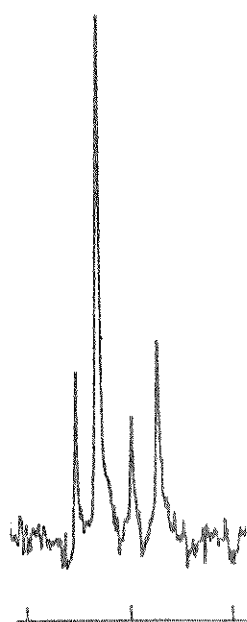
E-71. RMN- $^{13}\text{C}$  da picropodofilina (82a) na região de carbonos alifáticos.



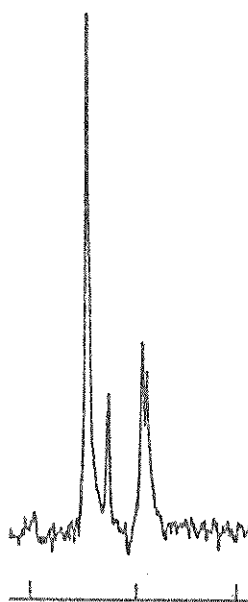
(a)



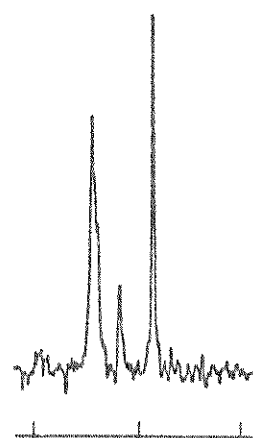
(b)



(c)



(d)



(e)

E-72. RMN- $^{13}\text{C}$  do acetato da picropodofilina (82b)

na região de carbonos alifáticos:

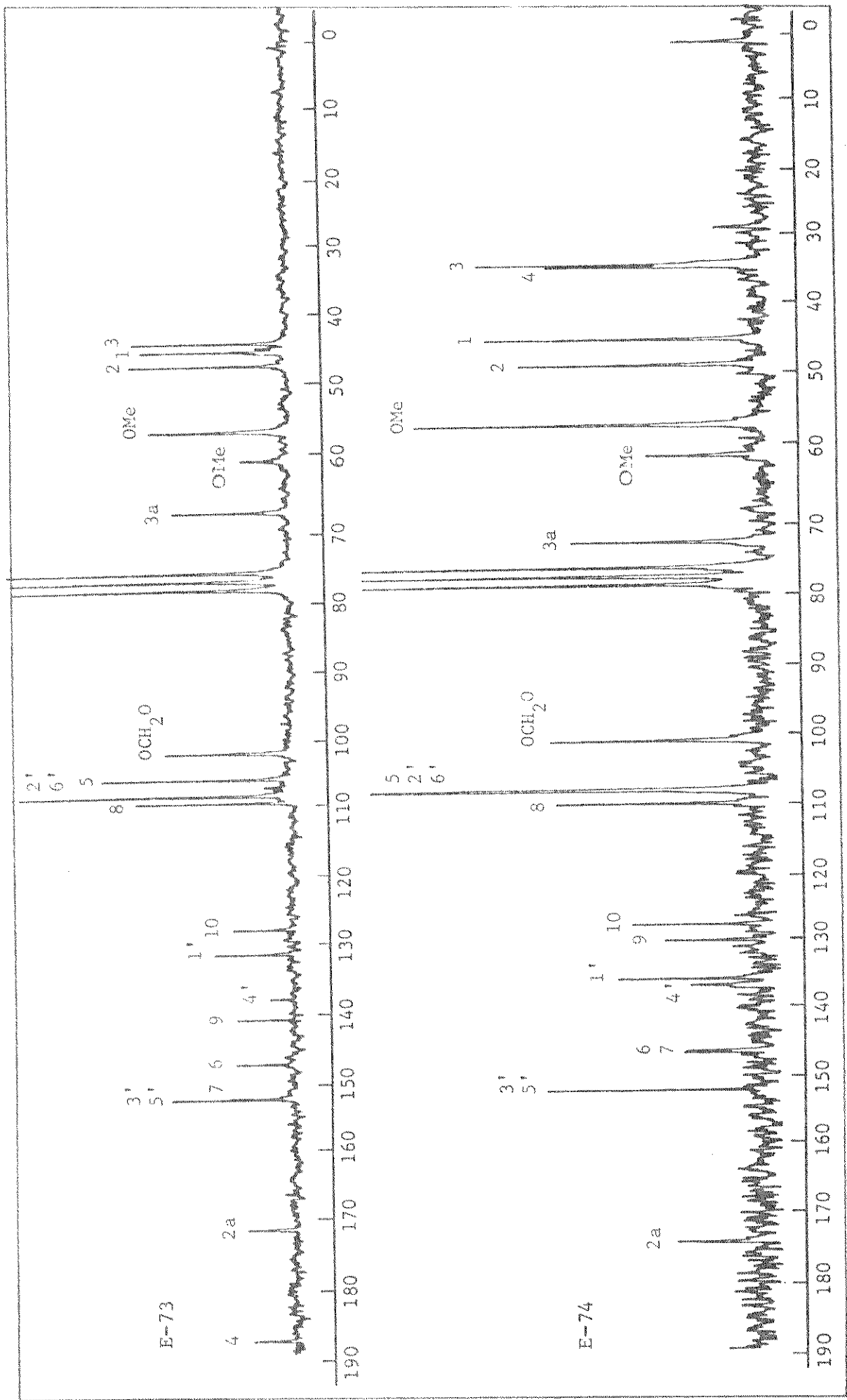
a) DFL

b) FDFP

c) Irradiação em 4,35 ppm

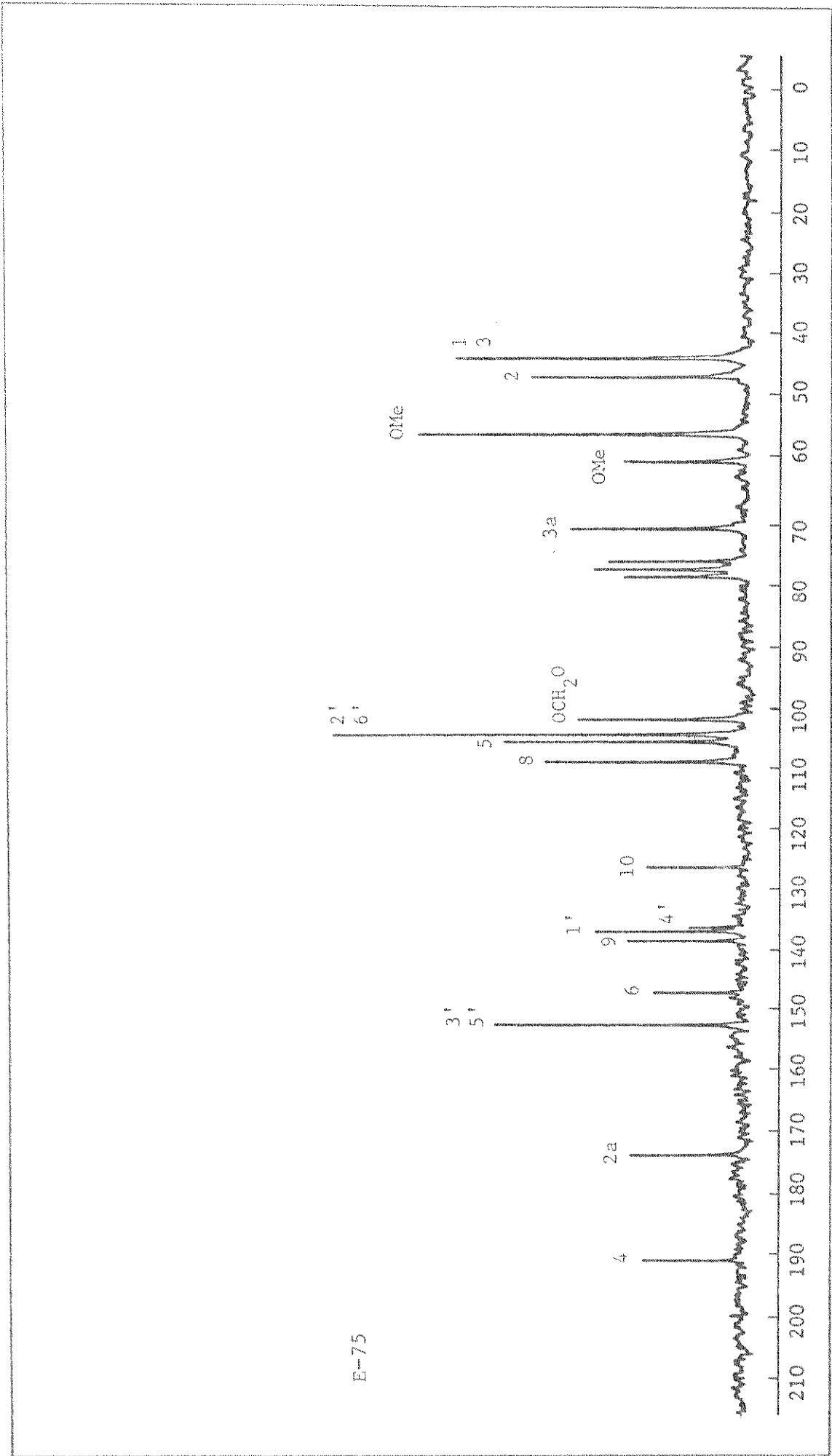
d) Irradiação em 3,25 ppm

e) Irradiação em 2,92 ppm.

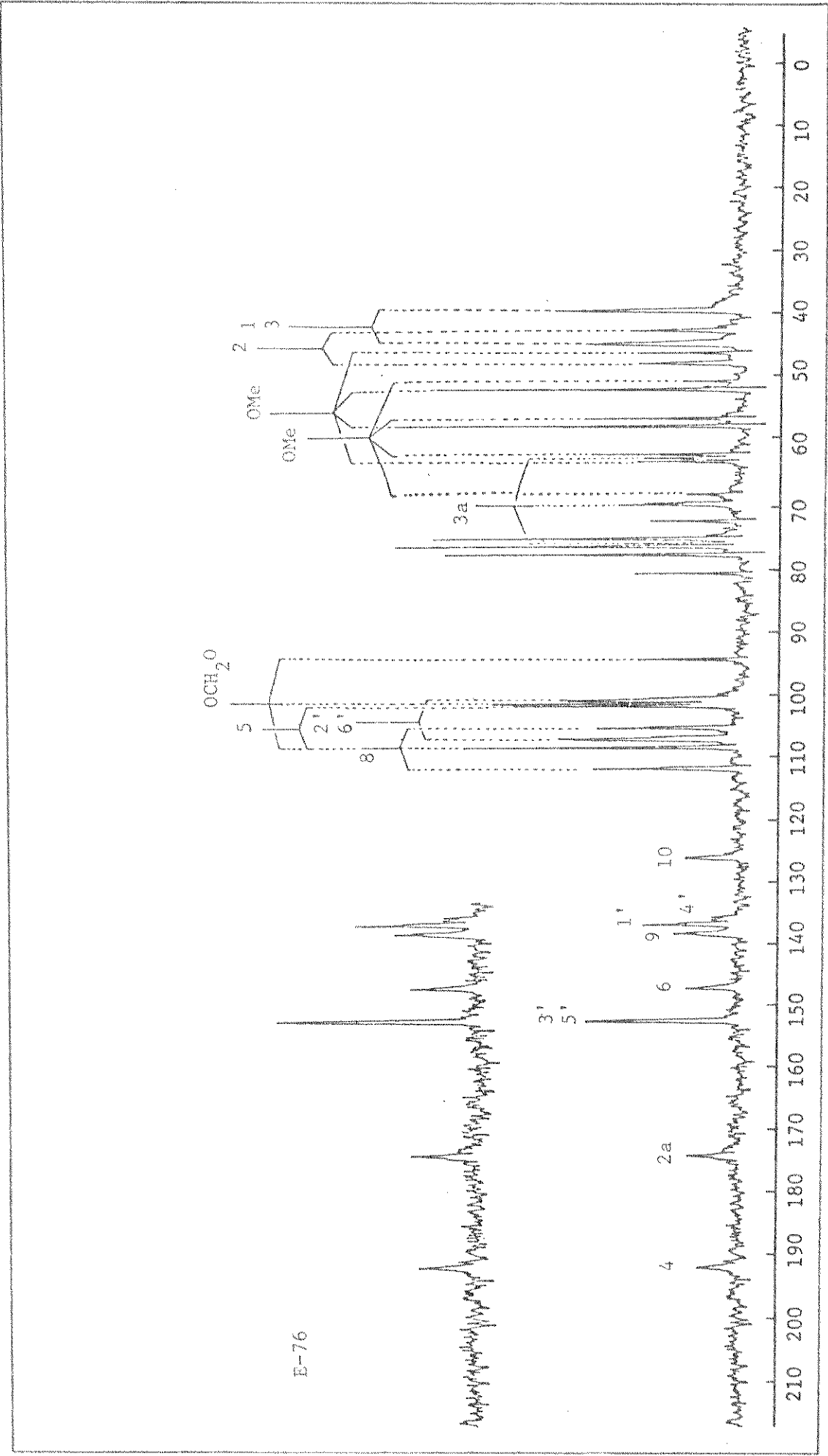


E-73.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) da podofilotoxona (81e).

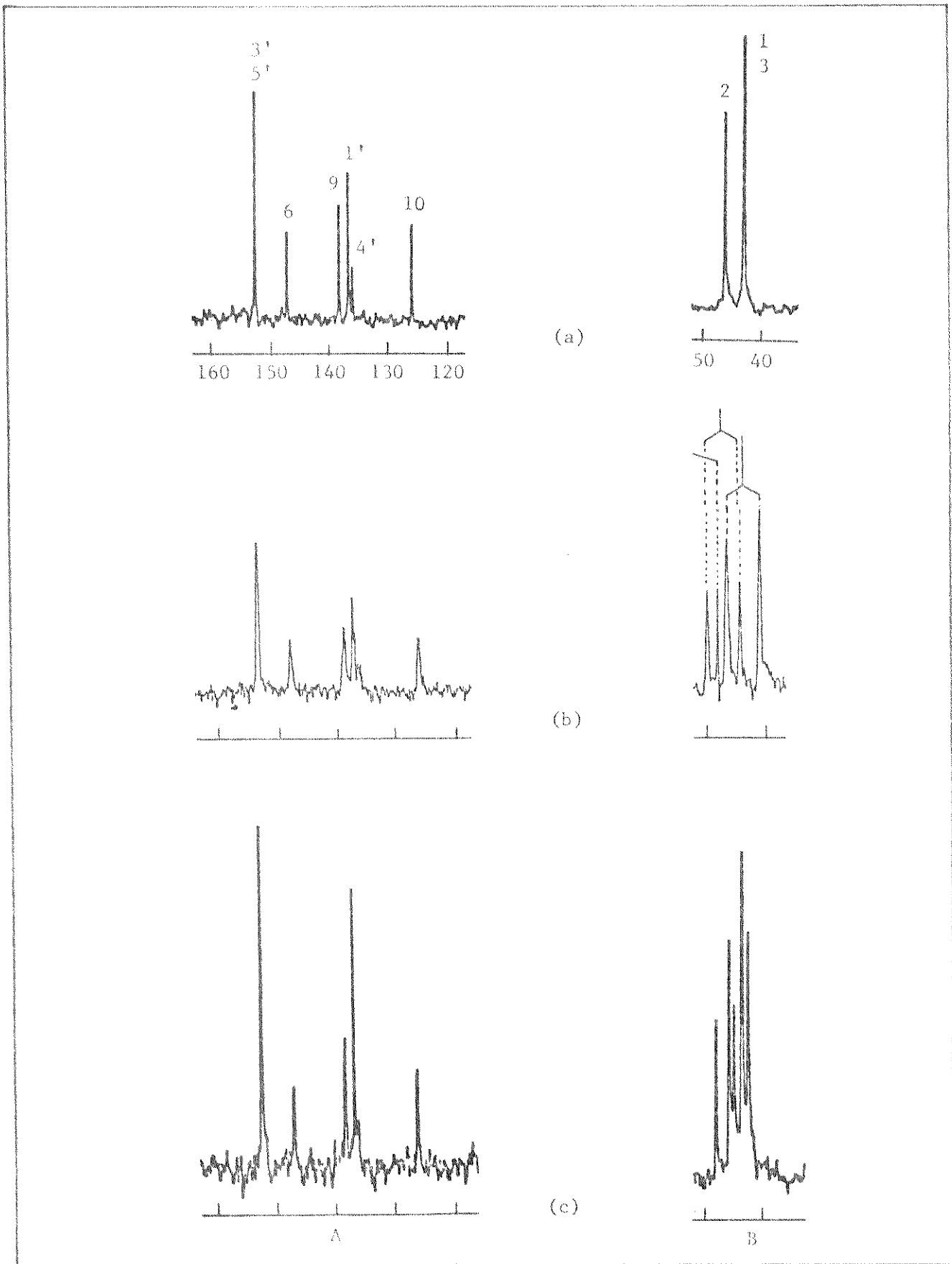
E-74.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) da deoxipodofilotoxona (81f).



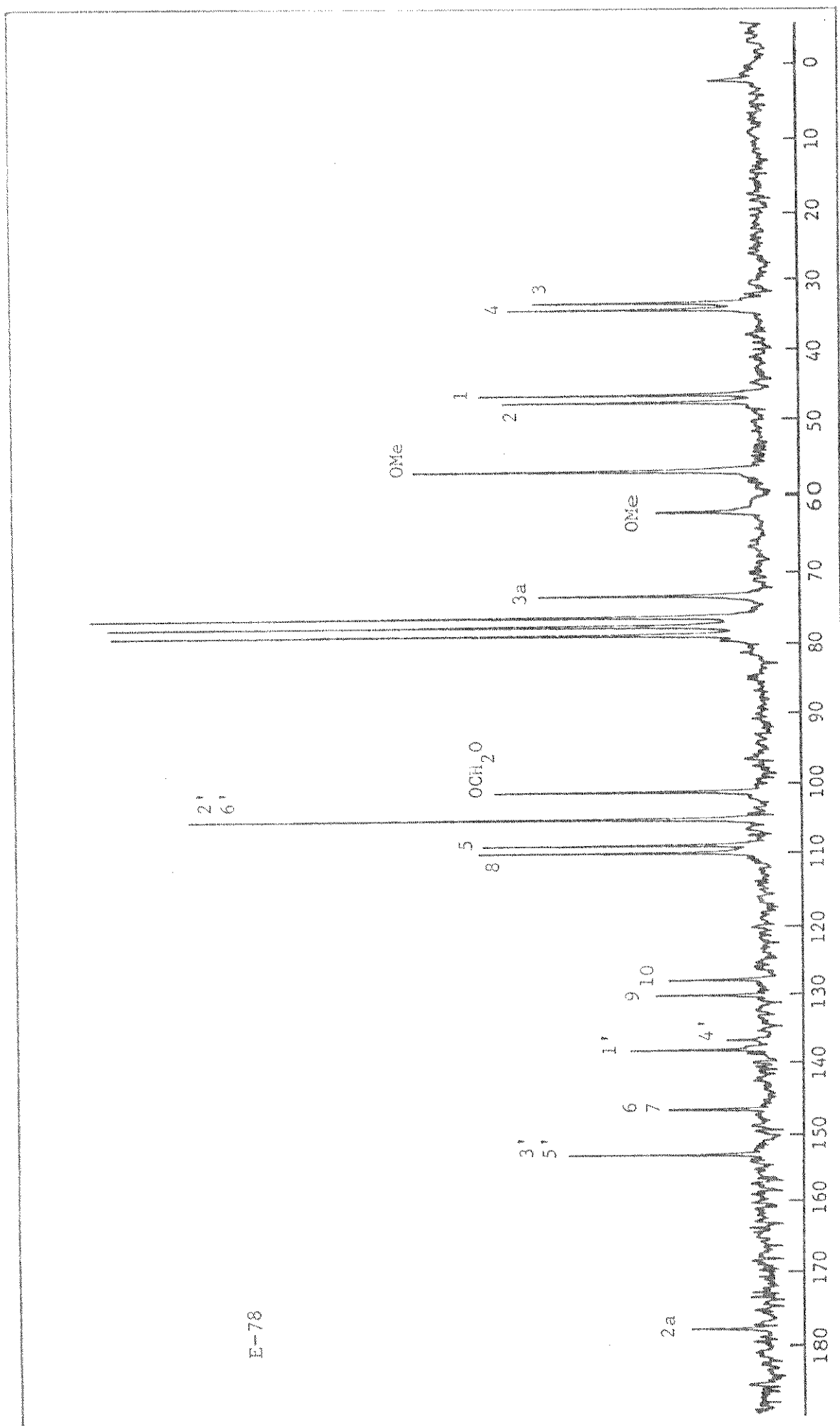
E-75. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) da picropodofilona (82c).



E-76. RMN- $^{13}\text{C}$  (DA) da picropodofilona (82c).

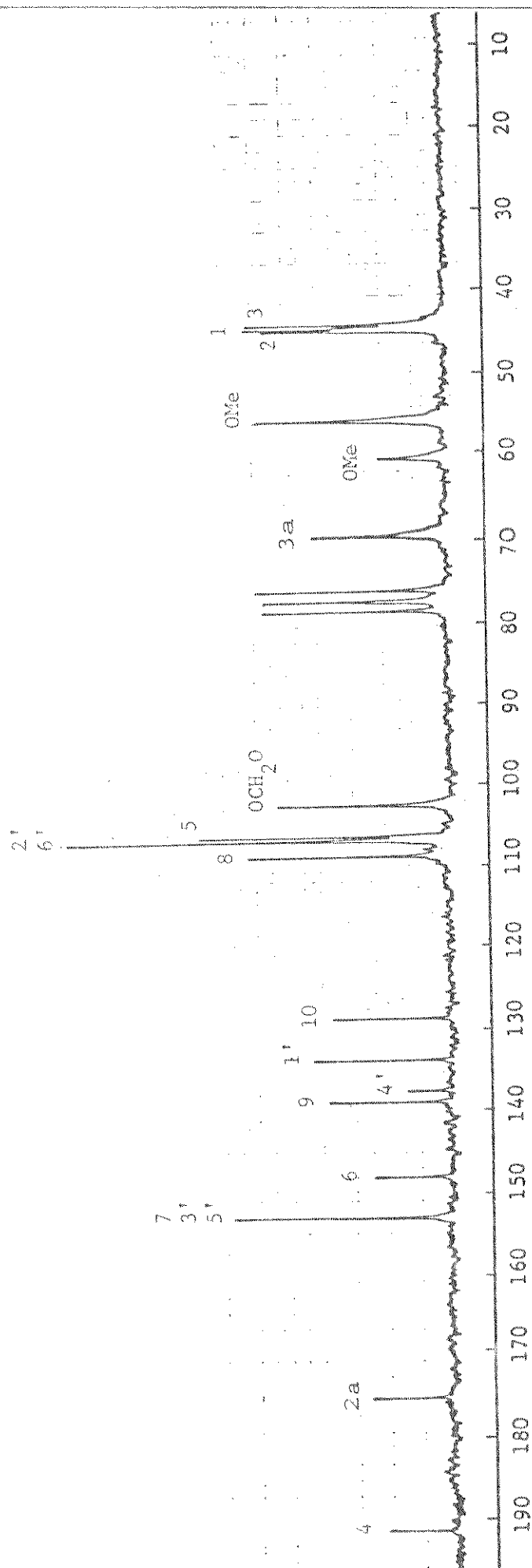


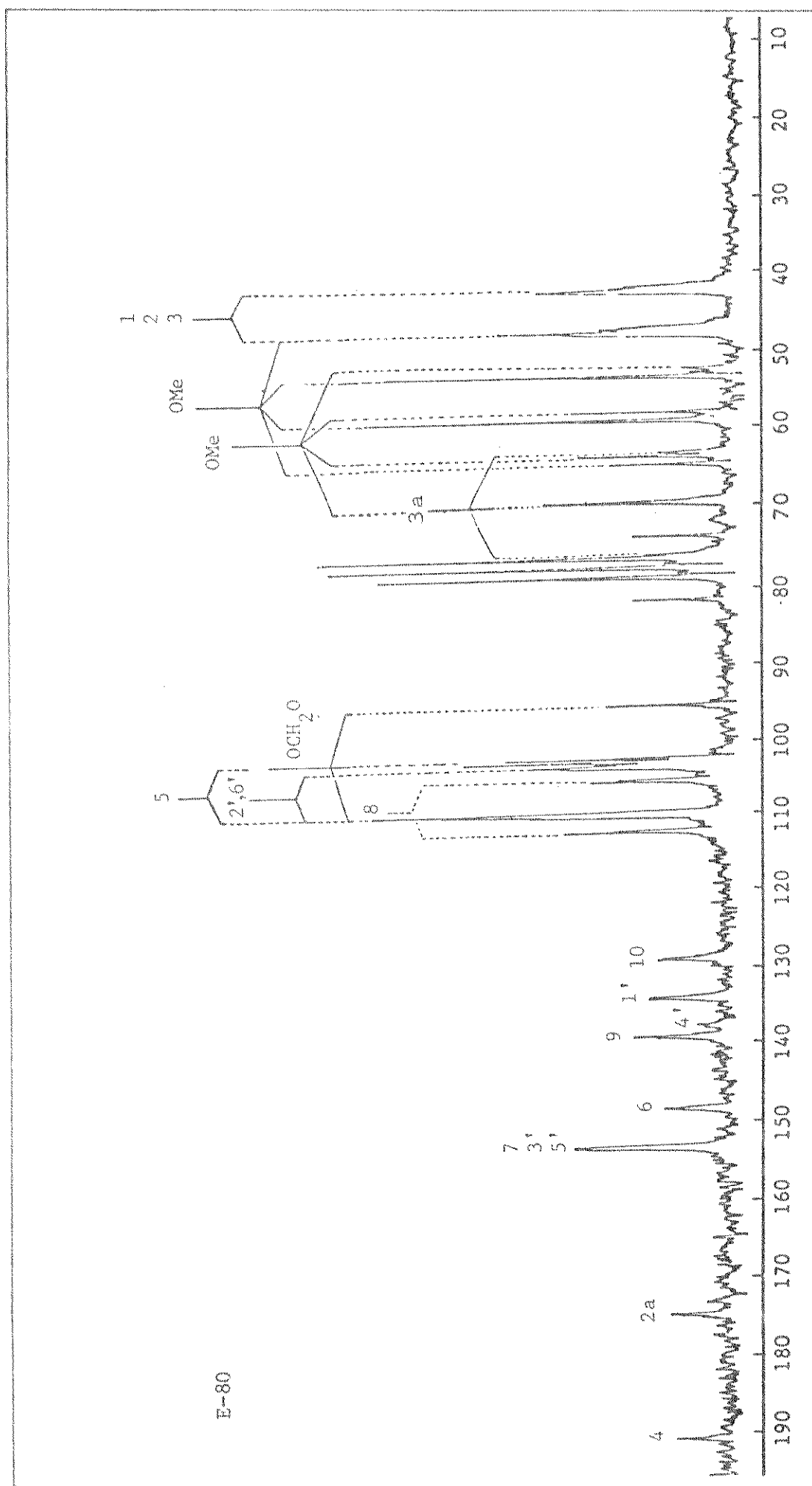
E-77. RMN- $^{13}\text{C}$  da picropodofilina (82c) na região de carbonos aromáticos (A) e alifáticos (B):  
a) DFL      b) DA  
c) Irradiação em 4,60 ppm.



E-78.  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DFL) da deoxipicropodofilina (82d).

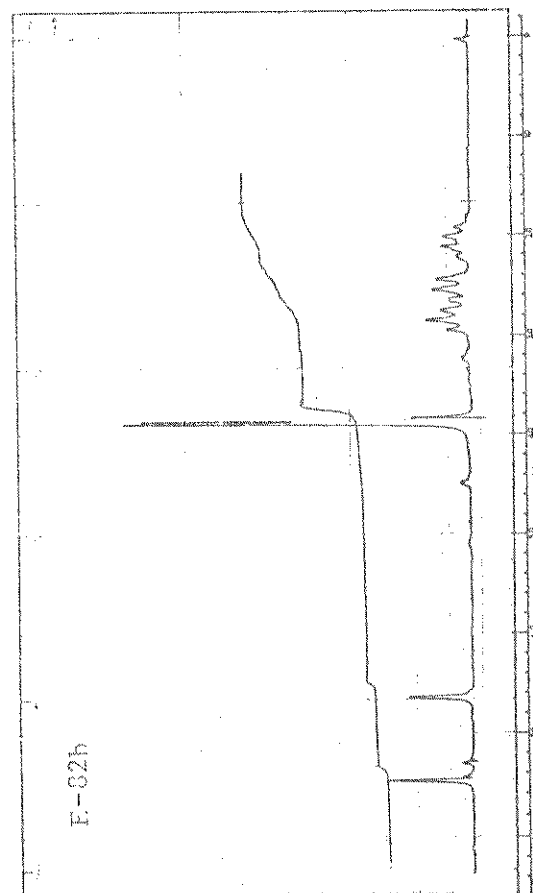
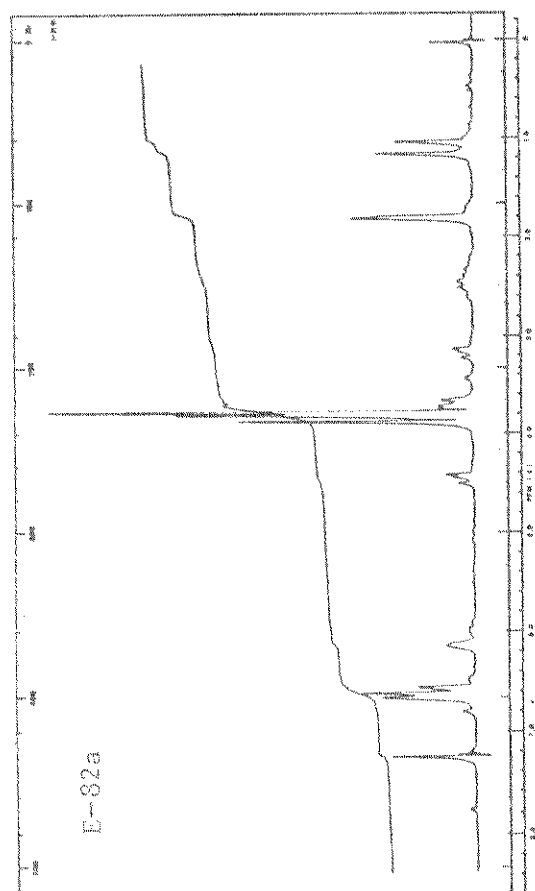
E-79

E-79. RMN- $^{13}\text{C}$  (DFL) da isopropodofilona (89).

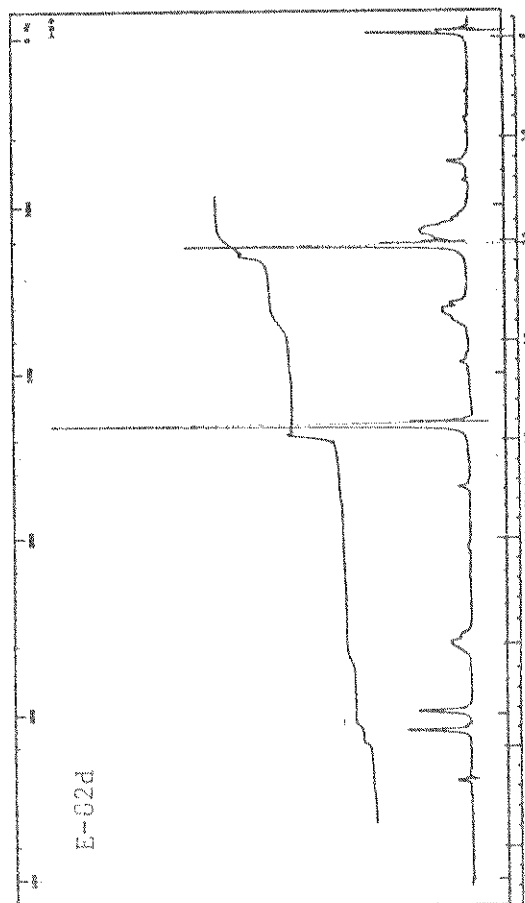
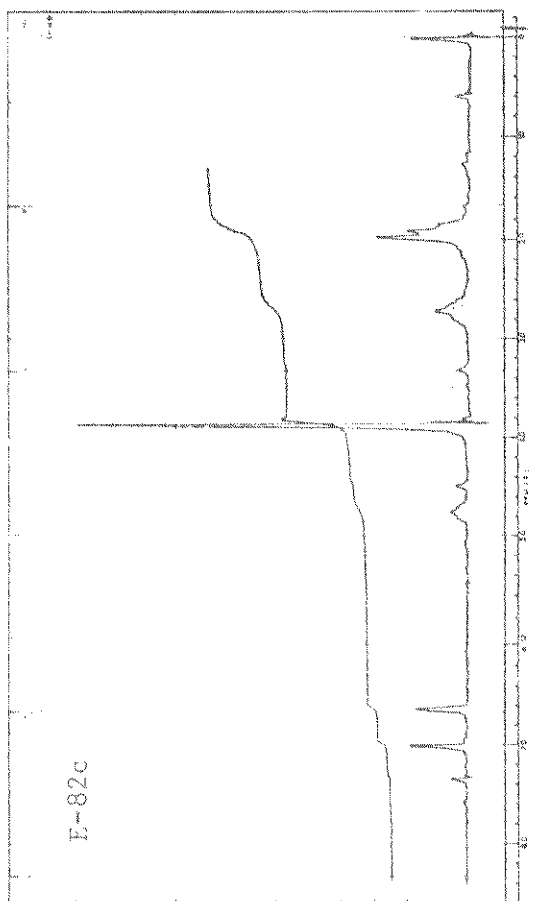


E-80. RMN- $^{13}\text{C}$  (DA) da isopropodifilona (89).





E-82. RMN- $^1\text{H}$ : a) Ciclogalgravina (54)  
b) 3,4-Dimetoxitetralona-1 (86)



c) 3,4-Dimetoxitetralol-1 (87)  
d) Acetato do 3,4-dimetoxitetralol-1 (88)

## REFERÊNCIAS

1. Abe, F., Yahara, S., Kubo, K., Nonaka, G., Okabe, H. e Ni-shioka, I. - Studies on Xanthoxylum spp. II. Constituents of the Bark of Xanthoxylum piperitum DC. Chem. Pharm. Bull. 22, 2650-2655 (1974).
2. Accary, A., Huet, J., Infarnet, Y. e Duplan, J.C. - Étude en RMN du  $^{13}\text{C}$  des Effets de Substituant sur les Déplacements Chimiques du Carbone dans les Méthyl Tétrahydrofurannes. Org. Mag. Res. 11, 287-290 (1978).
3. Ahond, A., Bui, A.M., Potier, P., Hagaman, E.W. e Wenkert, E. - Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Analysis of Vobasine-Like Indole Alkaloids. J. Org. Chem. 41, 1878-1879 (1976).
4. Anderegg, R.J. e Rowe, J.W. - Lignans, the Major Component of Resin from Araucaria angustifolia Knots. Holzforschung, 28, 171-175 (1974).
5. Andersson, R., Popoff, T. e Theander, O. - A New Lignan from Norway Spruce. Acta Chem. Scand. B29, 835-837 (1975).
6. Anjaneyulu, A.S.R., Ramaiah, P.A., Row, L.R., Pelter, A. e Ward, R.S. - The Structure of Wodeshiol - The First of a New Series of Lignans. Tetrahedron Lett. 2961-2964 (1975).
7. Anjaneyulu, A.S.R., Rao, A. M. Rao, V. K., Row, L.R., Pelter, A. e Ward, R.S. - Novel Hydroxy Lignans from the Heartwood of Gmelina arborea. Tetrahedron 33, 133-143 (1977).
8. Atal, C.K., Dahr, K.L. e Pelter, A. - Isolation and Structure Determination of (+)-Diaeudesmin, The First Naturally Occurring Diaxially Substituted 3,7-Dioxabicyclo|3.3.0|octane Lignan. J. Chem. Soc. (C) 2228-2230 (1967).
9. Aiyar, V.N. e Chang, F.C. - New Diastereomers of Podophyllotoxin. Related Hydroxy Acids. J. Org. Chem. 40, 2384-2387 (1975).
10. Aiyar, V.N. e Chang, F.C. - Podophyllotoxin Derivatives. 3. The Remaining Diastereomeric C-4 Alcohols and Ketone of The L-Series. J. Org. Chem. 42, 246-249 (1977).

11. Ayres, D.C. - 1-Phenyl Naphthalenes and Tetralenes. In Rao, C.B.S. ed. "Chemistry of Lignans". Waltair, Andhra University Press, 1978, pp. 150-157.
12. Ayres, D.C. e Harris, J.A. - Preferred Axial Conformation of the Pendant Substituent in 1-Aryldihydronaphthalenes and Aryltetralones. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1135-1136 (1969).
13. Ayres, D.C., Harris, J.A., Jenkins, P.N. e Phillips, L. - Lignans and Related Phenols. Part XII. Application of Nuclear Magnetic Double Resonance to the Aryltetrahydro-naphthalene Class. J. Chem. Soc. Perkin I 1343-1350 (1972).
14. Ayres, D.C. e Lim, C.K. - Lignans and Related Phenols. Part XIII. Halogenated Derivatives of Podophyllotoxin. J. Chem. Soc. Perkin I 1350-1355 (1972).
15. Barata, L.E.S., Baker, P.M., Gottlieb, O.R., Rúveda, E.A. - Neolignans of Virola surinamensis. Phytochemistry 17, 783-786 (1978).
16. Becker, E.D. e Beroza, M. - Proton Magnetic Resonance Studies Relating to the Stereochemistry of Sesamin, Asarinin and Epiasarinin. Tetrahedron Lett. 157-163 (1962).
17. Biftu T, Hazra B.G., Stevenson R. - Synthesis of the Lignan ( $\pm$ )-Deoxyschizandrin. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 491-492 (1978).
18. Biftu, T., Hazra, B.G., Stevenson, R. e Williams, J.R. - Syntheses of Lignans from 2,3-Diaroylbutanes. J. Chem. Soc. Perkin I. 1147-1150 (1978).
19. Blears, J.G. e Haworth, R.D. - The Constituents of Natural Phenolic Resins. Part XXIV. A Synthesis of Galgravin. J. Chem. Soc. 1985-1987 (1958).
20. Braga, A.C.H. - "Sínteses, Transformações e Estudos Espectroscópicos de Alguns Tipos de Neolignanas. Campinas, 1980 (Tese de Mestrado, Instituto de Química, UNICAMP).
21. Breitmaier, E. e Voelter, W. - "<sup>13</sup>C NMR Spectroscopy". Weinheim, Verlag Chemie, 1974, pp. 195-276.
22. Brewer, C.F., Loike, J.D., Horwitz, S.B., Sternlicht, H. e Gensler, W.J. - Conformational Analysis of Podophyllotoxin

33. Drake, N.L. e Price, E.H. - Podophyllotoxin and Picropodophyllin. I. Their Reduction by Lithium Aluminum Hydride. J. Am. Chem. Soc. 73, 201-205 (1951).
34. Dryselius, E. e Lindberg, B. - Pinoresinol and its Dimethyl Ether from Araucaria angustifolia. Acta. Chem. Scand. 10, 445-446 (1956).
35. Eggert, H., VanAntwerp, C.L., Bhacca, N.S. e Djerassi, C. - Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Hydroxy Steroids. J. Org. Chem. 41, 71-78 (1976).
36. Eliel, E.L., Allinger, N.L., Angyal, S.J. e Morrison, G.A. - "Conformational Analysis", New York, John Wiley & Sons, Inc., 1967, pp. 200-206.
37. Erdtman, H. e Tsuno, K. - The Chemistry of the Order Cupressales. 56. Heartwood Constituents of Fitzroya cupressoides (Molina) Johnston. Acta Chem. Scand. 23, 2021-2024 (1969).
38. Fonseca, S.F. - "Araucaria angustifolia: Estudo Químico da Casca". Campinas, 1975 (Tese de Mestrado, Instituto de Química, UNICAMP).
39. Fonseca, S.F., Barata, L.E.S., Rúveda, E.A. e Baker, P.M. -  $^{13}\text{C}$  Nuclear Magnetic Resonance Spectral and Conformational Analysis of Naturally Occurring Tetrahydrofuran Lignans. Can. J. Chem. 57, 441-443 (1979).
40. Fonseca, S.F., Campello, J.P., Barata, L.E.S. e Rúveda, E.A. -  $^{13}\text{C}$  NMR Spectral Analysis of Lignans from Araucaria angustifolia. Phytochemistry 17, 499-502 (1978).
41. Fonseca, S.F., Nielsen, L.T. e Rúveda, E.A. - Lignans of Araucaria angustifolia and  $^{13}\text{C}$  NMR Analysis of Some Phenyltetralin Lignans. Phytochemistry 18, 1703-1708 (1979).
42. Fonseca, S.F., Rúveda, E.A. e McChesney, J.D. -  $^{13}\text{C}$  NMR Analysis of Podophyllotoxin and Some of Its Derivatives. Phytochemistry (1980), em impressão.
43. Freudenberg, K. e Weinges, K. - Systematik und Nomenklatur der Lignane. Tetrahedron 15, 115-128 (1961).

44. Gensler, W.J. e Gatsonis, C.D. - The Podophyllotoxin-Picropodophyllin Equilibrium. J. Org. Chem. 31, 3224-3227 (1966).
45. Gensler, W.J. and Johnson, F. - Compounds Related to Podophyllotoxin. XIV. Isopodophyllotoxin and Epiisopodophyllotoxin. J. Am. Chem. Soc. 85, 3670-3673 (1963).
46. Gensler, W.J., Johnson, F. e Sloan, A.D.B. - Compounds Related to Podophyllotoxin. XII. Podophyllotoxone, Picropodophyllone and Dehydropodophyllotoxin. J. Am. Chem. Soc. 82, 6074-6081 (1960).
47. Gensler, W.J., Murthy, C.D. e Trammell, M.H., - Nonenolizable Podophyllotoxin Derivatives. J. Med. Chem. 20, 635-644 (1977).
48. Gensler, W.J., Samour, C.M., Wang, S.I. e Johnson F., - Compounds Related to Podophyllotoxin. X. Synthesis of Picropodophyllin. J. Am. Chem. Soc. 82, 1714-1727 (1960).
49. Gottlieb, O.R. - Lignans and Neolignans. Revista Latinoamericana de Química 5, 1-11 (1974).
50. ———. Lignans and Neolignans. Fortschr. Chem. Org. Naturst. 36, 1-75 (1978).
51. ———. Neolignans. In Rao, C.B.S., ed. - "Chemistry of Lignans". Waltair, Andhra University Press, 1978, pp. 277-305.
52. Grover, S.H. e Stothers, J.B. -  $^{13}\text{C}$  Nuclear Magnetic Resonance Studies. 38. Examination of the Long-range Shielding Effects of the Hydroxyl Group in Alicyclic Systems. Can. J. Chem. 52, 870-878 (1974).
53. Hall, L.D., Steiner, P.R. e Pedersen, C. - Studies of Specifically Fluorinated Carbohydrates. Part VI. Some Pentofuranosyl Fluorides. Can. J. Chem. 48, 1155-1165 (1970).
54. Hartwell, J.L. e Schrecker, A.W. - Components of Podophyllin. V. The Constitution of Podophyllotoxin. J. Am. Chem. Soc. 73, 2909-2916 (1951).

55. Hartwell, J.L. e Schrecker, A.W. - The Chemistry of Podophyllum. Forstchr. Chem. Org. Naturst. 15, 83-166 (1958).
56. Haworth, R.D. - The Chemistry of the Lignan Group of Natural Products. J. Chem. Soc. 448-456 (1942).
57. Haworth, R.D. e Kelly, W. - The Constituents of Natural Phenolic Resins. Part VIII. Lariciresinol, Cubebin, and Some Stereochemical Relationships. J. Chem. Soc. 384-391 (1937).
58. Haworth, R.D. e Mavin, C.R. - The Constituents of Guaiacum Resin. Part. I. Synthesis of Pyroguaiacin Methyl Ether. J. Chem. Soc. 1485-1488 (1932).
59. Hearon, W.M. e MacGregor, W.S. - The Naturally Occurring Lignans. Chem. Rev. 55, 957-1068 (1955).
60. Hruby, V.J., Deb, K.K., Yamamoto, D.M., Hadley, M.E. e Chan, W.Y. - J. Med. Chem. 22, 7-12 (1979).
61. Jackman, L.M. e Sternhell, S. - "Applications of Nuclear Magnetic Resonance in Organic Chemistry", 2a. ed., London, Pergamon Press, 1969, pp. 204 e 306.
62. Joly, A.B., "Botânica - Introdução à Taxonomia Vegetal". São Paulo, Companhia Editora Nacional, 1966, p. 202.
63. Kalman, J.R., Blake, T.J., Williams, D.H., Feeney, J. e Roberts, G.C.K. - The Conformations of Triostin A in Solution. J. Chem. Soc. Perkin I 1313-1321 (1979).
64. Kakisawa, H., Chen, Y.P. e Hsü, H.Y. - Lignans in Flower Buds of Magnolia fargesii. Phytochemistry 11, 2289-2293 (1972).
65. Kelley, C.J., Harruff, R.C. e Carmack, M. - The Polyphenolic Acids of Lithospermum ruderale. II. Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance of Lithospermic and Rosmarinic Acids. J. Org. Chem. 41, 449-445 (1976).
66. King, F.E. e Wilson, J.G. - The Chemistry of Extractives from Hardwoods. XXXVI. The Lignans of Guaiacum officinale L. J. Chem. Soc. 4011-4024 (1964).
67. Levy, G.C. - Carbon-13 Spin Lattice Relaxation Studies and Their Application to Organic Chemical Problems. Acc. Chem. Res. 6, 161-169 (1973).

68. Levy, G.C. e Nelson, G.L. - "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists". New York, Wiley-Interscience, 1972.
69. Lüdemann, H. D. e Nimz, H. -  $^{13}\text{C}$  Kernresonanzspectren von Ligninen. 1. Makromol. Chem. 175, 2393-2407 (1974).
70. Marsaioli, A.J., Reis, F.A.M., Magalhães, A.F., Rúveda, E.A. e Kuck, A.M. -  $^{13}\text{C}$  NMR Analysis of Aporphine Alkaloids. Phytochemistry 18, 165-169 (1979).
71. Mc Alpine, J.B., Riggs, N.V. e Gordon, P.G. - Absolute Stereochemistry of Caloptin. Aust. J. Chem. 21, 2095-2106 (1968).
72. Nishino, C. e Mitsui, T. - Lignans from Hernandia ovigera Linn. Tetrahedron Lett. 335-338 (1973).
73. Pelter, A. - The Mass Spectra of Some Lignans of the 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene Series. J. Chem. Soc. (C) 74-79 (1968).
74. Pelter, A., Staiton, A.P. e Barber, M. - The Mass Spectra of Oxygen Heterocycles (III). An Examination of Simple Lignans. J. Heterocycl. Chem. 3, 191-197 (1966).
75. Pelter, A. e Ward, R.S. - Substituted Furofurans (2,6-Diaryl-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octanes). In Rao, C.B.S., ed. - "Chemistry of Lignans". Waltair, Andhra University Press, 1978, pp. 227-275.
76. Pelter, A., Ward, R.S. e Gray, T. I. - The Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Flavonoids and Related Compounds. J. Chem. Soc. Perkin I, 2475-2483 (1976).
77. Pelter, A., Ward, R.S. e Nishino, C. - Revised Structures for Epiaschantin and Epimagnolin. Tetrahedron Lett. 4137-4140 (1977).
78. Pelter, A., Ward, R.S., Rao, E.V. e Sastry, K.V. - Revised Structures for Pluviatilol, Methyl Pluviatilol and Xanthoxylol. General Methods for the Assignment of Stereochemistry to 2,6-Diaryl-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane Lignans. Tetrahedron 32, 2783-2788 (1976).

79. Pelter A., Ward, R.S., Watson, D.J., Collins, P. e Kay, I. T. - The Unambiguous Synthesis of Lignans of the 2,6-Diaryl-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane Series. The Synthesis of Eudesmin and 4,8-Dihydroxyseesamin. Tetrahedron Lett. 2275-2278 (1979).
80. Perry, C.W., Kalnins, M.V., e Deitcher, K.H. - Synthesis of Lignans. I. Nordihydroguaiaretic Acid. J. Org. Chem. 37, 4371-4376 (1972).
81. Rao, C.B.S., ed. - "Chemistry of Lignans". Waltair, Andhra University Press, 1978.
82. Rastogi, S.N., Bindra, J.S. e Anand, N. -  $\alpha$ -Methyldopa in a Rigid Framework: 3-Amino-3-methyl-6,7-dihydroxy-3,4-dihydrocoumarins & 2-Amino-6,7-dihydroxytetralin-2-carboxylic Acids. Indian J. Chem. 9, 1175-1182 (1971).
83. Rizzini, C.R., "Árvores e Madeiras Úteis do Brasil - Manual de Dendrologia Brasileira". São Paulo, Editora da Universidade de São Paulo, 1971, p. 31.
84. Russel, G.B. e Fenemore, P.G. - New Lignans from Leaves of Macropiper excelsum. Phytochemistry 12, 1799-1803 (1973).
85. Sarkanen, K.V. e Wallis, A.F.A. - PMR Analysis and Conformation of 2,5-Bis-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4-dimethyl-tetrahydrofuran Isomers. J. Heterocycl. Chem. 10, 1025-1027 (1973).
86. Schreier, E. - Zur Struktur des Sikkimotoxins I. Synthese von Stereoisomeren 6,7-dimethoxy-Analogen des Podophyllotoxins. Helv. Chim. Acta 46, 75-117 (1963).
87. Seikel, M.K., Hostettler, F.D. e Niemann, G.J. - Phenolics of Quercus rubra Wood. Phytochemistry 10, 2249-2251 (1971).
88. Shapiro, M.J. - Carbon-13 NMR Substituent Effects in para-Substituted Benzophenones. Tetrahedron 33, 1091-1094 (1977).
89. Stevenson, R. e Williams, J.R. - Concerning Phyltetralin. Synthesis of Lignan Aryltetralin Isomers. Tetrahedron 33, 2913-2917 (1977).
90. Stothers, J.B. - "Carbon-13 NMR Spectroscopy". New York, Academic Press, 1972.

91. ———. *ibid.* p. 150.
92. ———. *ibid.* p. 64.
93. ———. *ibid.* p. 67.
94. ———. *ibid.* p. 140-141.
95. Vecchietti, V., Ferrari, G., Orsini, F. e Pelizzoni, F. - Alkaloid and Lignan Constituents of Cinnamosma madagascariensis. Phytochemistry 18, 1847-1849 (1979).
96. Vogel, A.I. - "Química Orgânica". Rio de Janeiro, Ao Livro Técnico S.A., 1971, p. 395.
97. Wallace, R., Porte, A.L. e Hodges, R. - Lignans from Myristica oboha. The Structures of Hydroxyotobain and Iso-otobain. J. Chem. Soc. 1445-1449 (1963).
98. Ward, R.S., Satyanarayana, P., Row, L.R. e Rao, B.V.G. - The Case for a Revised Structure for Hypophyllanthin - an Analysis of the  $^{13}\text{C}$  NMR Spectra of Aryltetralins. Tetrahedron Lett., 3043-3046 (1979).
99. Weigert, F.J. e Roberts, J.D. - Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Carbon-13 Chemical Shifts in Cycloalkanones. J. Am. Chem. Soc. 92, 1347-1350 (1970).
100. Weinges, K. e Spanig, R. - Lignans and Ciclolignans. In Taylor, W.I. e Battersby, ed. - "Oxidative Coupling of Phenols". New York, Marcel Dekker, Inc., 1967, pp. 323-355.
101. Wenkert E., Buckwalter, B.L., Burfitt, I.R., Gasic, M.J., Gottlieb, H.E., Hagaman, E.W., Schell, F.M. e Wovkulich, P.M. In Levy, G.C., ed. - "Topics in Carbon-13 NMR Spectroscopy". New York, John Wiley & Sons, 1978, Vol. 2, pp. 81-121.
102. Wenkert, E., Cochran, D.W., Hagaman, E.W., Schell, F.M., Neuss, N., Katner, A.S., Potier, P., Kan, C., Plat, M., Koch, M., Mehri, H., Poisson, J., Kunesch, N. e Rolland, Y. - Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Naturally Occurring Substances. XIX. Aspidosperma Alkaloids. J. Am. Chem. Soc. 95, 4990-4995 (1973).
103. Wenkert, E., Gottlieb, H.E., Gottlieb, O.R., Pereira, M.O.S. e Formiga, M.D. -  $^{13}\text{C}$  NMR Spectroscopy of Neolignans.

Phytochemistry 15, 1547- 1551 (1976).

104. Wherli, F. W. e Whirtlin, T. - "Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra". London, Heyden & Son Ltd., 1976, pp. 152-275.
105. ———. *ibid.* p. 252.