

NEOLIGNANAS HIDROBENZOFURÂNICAS
E BICICLO [3,2,1] OCTÂNICAS
Determinação estrutural sistemática

T E S E

apresentada ao Decanato de Pós-Graduação da Univer-
sidade Federal Rural do Rio de Janeiro, para o
grau de "Magister Scientiae"

ROBERTO FIGLIUOLO

1 9 7 8

O trabalho apresentado nesta tese
foi realizado sob a orientação
do professor.

RAIMUNDO BRAZ FILHO

Em memória de meu pai.

Homenagem à minha mãe pela abnegação
em minha educação.

Aos meus irmãos e amigos.

À terra em que nasci: Amazônia, esperança
e o maior desafio da atual geração de
brasileiros.

Roberto Figliuolo

O autor deseja expressar sinceros agradecimentos

Aos Profs. Raimundo Braz Filho e Otto Richard Gottlieb pela dedicação na orientação, pelo apoio, estímulo, amizade e confiança de toda hora e por terem sido as mais importantes fontes de consultas deste trabalho;

Aos Profs. Warwick Estevam Kerr e José Guilherme Soares Maia, Diretor Geral e Chefe da Divisão de Química de Produtos Naturais, respectivamente, do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, pelo apoio e facilidades oferecidas que permitiram a realização do presente trabalho;

Aos colegas e funcionários que trabalham em Química de Produtos Naturais do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia e da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro pelo apoio, incentivo, amizade e serviços prestados;

Ao competente amigo Dionísio Coelho pela coleta de planta;

Aos Profs. William A. Rodrigues e Klaus Kubitzki pelo interesse demonstrado na classificação da espécie estudada;

Aos Profs. Marden A. de Alverenga e Masayoshi Yoshida, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, pela amizade e obtenção das curvas de Dispersão Ótica Rotatória;

Ao Dr. Hugo E. Gottlieb, The Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel, pela obtenção dos espectros de $RM^{1}H$ a 270 MHz;

Aos Profs. Paul M. Baker e J. Joia, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, pela obtenção dos espectros de massa, $RM^{1}H$ a 100 MHz e $RM^{13}C$.

The requirement for freedom is an essential component in the progress of science and it is as true today as it ever was. Freedom alone is no longer enough. For society to have the benefits of new thought, particularly in modern science, it must not only tolerate freedom of thought but provide the means, the climate, and the support for those who can do it.

Melvin Calvin

Chem. Eng. News, p. 30, 20/3/1978

Í N D I C E

	Pág.
GLOSSÁRIO.....	IX
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	XI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XII
ÍNDICE DE QUADROS.....	XV
ÍNDICE DE TABELAS.....	XX
CODIFICAÇÃO DADA AS NEOLIGNANAS TABELADAS.....	XXII
CAP. 1. INTRODUÇÃO.....	I
BIBLIOGRAFIA.....	15
CAP. 2. ROTEIRO PARA DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE NEOLIGNANAS HIDROBENZOFURÂNICAS E BICICLO [3,2,1] OCTÂNICAS.....	17
2.1 - Caracterização espectral de neolignanas hidrobenzofurânicas e biciclo [3,2,1] octânicas.....	17
2.2 - Diferenciação entre os esqueletos hidrobenzofurânico e biciclo [3,2,1] octânico.....	19
2.3 - Diferenciação entre os tipos estruturais dos esqueletos básicos hidrobenzofurânicos.....	20
2.4 - Diferenciação entre os tipos estruturais pertencentes a cada esqueleto básico hidrobenzofurânico.....	23
2.5 - Diferenciação entre os tipos estruturais dos esqueletos básicos biciclo [3,2,1] octânicos.....	25
2.6 - Diferenciação entre os tipos estruturais pertencentes a cada esqueleto básico biciclo [3,2,1] octânico.....	25

2.7 - Conformação e configuração de neolignanas hidrobenzofurânicas.....	30
A - Neolignanas 2,3-dihidrobenzofurânicas..	30
B - Neolignanas 2,3,3a,6-tetrahidrobenzofurânicas.....	32
C - Neolignanas 2,3,5,6-tetrahidrobenzofurânicas.....	35
D - Neolignanas 2,3,3a,4,5,6-hexahidrobenzofurânicas.....	38
E - Neolignanas 2,3,3a,6,7,7a-hexahidrobenzofurânicas.....	39
2.8 - Configuração de neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas.....	41
A - Estereoquímica relativa de estruturas com codificações 6.31, 6.41 e 6.51.....	41
B - Estereoquímica relativa de estruturas com codificações 6.12 e 6.21.....	44
C - Estereoquímica relativa de estruturas com codificação 7.11	46
D - Estereoquímica relativa de estruturas com codificações 7.21, 7.31 e 7.32.....	47
E - Estereoquímica absoluta de neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas.....	47
CAP. 3. APLICAÇÃO DO ROTEIRO NA DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL, CONFORMACIONAL E CONFIGURACIONAL DAS SUBSTÂNCIAS ISOLADAS DE <u>Endlicheria verticillata</u>	77
3.1 - Caracterização espectral das substâncias isoladas de <u>E. verticillata</u> : RFEV-3, RFEV-4, RFEV-5, RFEV-6 e RFEV-7.....	77

3.2 - Classificação quanto ao esqueleto neolignânico hidrobenzofurânico ou biciclo [3,2,1] octânico das neolignanas isoladas de <u>E.verticillata</u>	79
3.3 - Classificação das neolignanas RFEV-3,4,6 e 7 entre os tipos estruturais dos esqueletos básicos hidrobenzofurânicos.....	80
3.4 - Classificação das neolignanas RFEV-3, RFEV-6 e 7 e RFEV-4 entre os tipos estruturais pertencentes aos esqueletos básicos hidrobenzofurânicos 1 (1.3 ou 1.4), 2 e 3, respectivamente.....	83
3.5 - Determinação conformacional e configuracional das neolignanas hidrobenzofurânicas RFEV-3,4,6 e 7.....	85
3.6 - Classificação da neolignana RFEV-5 entre os tipos estruturais dos esqueletos básicos biciclo [3,2,1] octânicos.....	89
3.7 - Classificação da neolignana RFEV-5 entre os tipos estruturais pertencentes ao esqueleto básico biciclo [3,2,1] octânico 7.....	89
3.8 - Determinação configuracional da neolignana biciclo [3,2,1] octânica RFEV-5.....	90
CAP. 4. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL E CONFIGURACIONAL DE RFEV-5 e RFEV-3 (Δ).....	91
CAP. 5. CONSIDERAÇÕES SOBRE A BIOGÊNESE DE NEOLIGNANAS...	115
CAP. 6. PARTE EXPERIMENTAL.....	122
6.1 - Material e Métodos.....	122

	Pág.
6.2 - Processamento da planta e isolamento de alguns dos seus constituintes.....	124
6.3 - Dados físicos e espectroscópicos das substâncias isoladas e derivados de <u>Endlicheria verticillata</u>	130
CAP. 7. CONCLUSÕES.....	134
CAP. 8. RESUMO.....	136
8.1 - Abstract.....	138
CAP. 9. BIBLIOGRAFIA.....	140

GLOSSÁRIO

Ac	= Acetila
Al	= Alila
An	= <u>Anisila</u> (4-metoxifenila)
Ar	= Arila
ax	= axial
Ca	= <u>Catequila</u> (3,4-dihidroxifenila)
CDCl_3	= Deutero-clorofórmio
C_6H_6	= Benzeno
d	= dubleto
dd	= duplo-dubleto
ddd	= duplo duplo-dubleto
ddq	= duplo duplo-quarteto
ddt	= duplo duplo-triplete
DOR	= Dispersão Ótica Rotatória
dq	= duplo-quarteto
EM	= Espectrometria de Massa
eq	= equatorial
Et_2O	= Éter etílico
EtOH	= Etanol
Fe	= Fenila
Gu	= <u>Guaiacila</u> (4-hidroxi-3-metoxifenila)
Hi	= 4- <u>hidro</u> fenila
Hz	= Hertz
IV	= Infravermelho
J	= constante de acoplamento
J indet.	= constante de acoplamento indeterminada
m	= multiplete
Me	= Metila
MeOH	= Metanol
Mp	= 0- <u>Metil</u> -0,0-metilenilpirogalila (3,4-metilenodioxí- -5-metoxifenila).
Mr	= 2-0- <u>Metil</u> <u>resorcinila</u> (4-hidroxi-2-metoxifenila)

- MHz = Megahertz
NDGA = Ácido nor-dihidroquaiarético
NPPN = Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais
OAc = Acetoxila
OMe = Metoxila
Pi = Piperonila (3,4-metilenodioxifenila)
Pr = Propeonila
q = quarteto
qt = quádruplo-triplete
quint. = quinteto
quint. aprox. = quinteto aproximado
Re = Resorcinila (2,4-dihidroxifenila)
RM¹³C = Ressonância Magnética do ¹³C
RM¹H = Ressonância Magnética do ¹H
RMN = Ressonância Magnética Nuclear
s = singleto
SFORD = Single Frequency Off-Resonance Decoupling (Desacoplamento a frequência única fora da faixa de ressonância protônica).
t = triplete
t ap. = triplete aproximado
TMS = Tetrametilsilano
Tp = Tri-O-metilpirogallila (3,4,5-trimetoxifenila)
TsOH = Ácido p-Tolueno-sulfônico
UFRJ = Universidade Federal do Rio de Janeiro
UFRRJ = Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
UV = Ultravioleta
Ve = Veratrila (3,4-dimetoxifenila)

ÍNDICE DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Interpretação do espectro de massa de RFEV-3.	145
Esquema 2. Interpretação do espectro de massa de RFEV-4.	153
Esquema 3. Interpretação do espectro de massa de RFEV-5.	166
Esquema 3a. Interpretação do espectro de massa de RFEV-5 (Δ).....	190
Esquema 4. Interpretação do espectro de massa de RFEV-6 e RFEV-7.....	181
Esquema 5. Isomerização catalizada por ácido de RFEV-3 e de XXV.....	98
Esquema 6. Prováveis produtos da isomerização catalizada por ácido de RFEV-3, em meio etílico, se a reação envolvesse outras rupturas de ligações além da benzílica C-O.....	104
Esquema 7. Reações de isomerização e adição de RFEV-3 em meio ácido a temperatura ambiente.....	107
Esquema 8. Interpretação do espectro de massa de RFEV-3 (II).....	198
Esquema 9. Interpretação do espectro de massa de RFEV-3 (III).....	202
Esquema 10. Provável mecanismo das reações de isomerização e adição de RFEV-3 em meio ácido a temperatura ambiente.....	112
Esquema 11. Processos biogenéticos para neolignanais envolvendo acoplamento radicalar de propenilfenol e alilfenol por dimerização ou por adição do radical C.....	117
Esquema 12. Provável biogênese de acetona e isoatona.....	116
Esquema 13. Fracionamento do extrato benzênico.....	125

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Fig. 1 - Espectro de RM ¹ H (60 MHz) de RFEV-3 em CDCl ₃ com dupla irradiação.....	143
Fig. 2 - Espectro de massa de RFEV-3.....	144
Fig. 3 - Espectro no IV de RFEV-3 em KBr.....	146
Fig. 4 - Espectro no UV de RFEV-3 em EtOH.....	147
Fig. 5 - Espectro de RM ¹³ C (20 MHz) de RFEV-3 em CDCl ₃ ..	148
Fig. 6 - Espectro de RM ¹³ C (20 MHz) de RFEV-3 em CDCl ₃ com acoplamento residual.....	149
Fig. 7 - Curva de DOR de RFEV-3 em MeOH.....	150
Fig. 8 - Espectro de RM ¹ H (60 MHz) de RFEV-4 em CDCl ₃ com dupla irradiação.....	151
Fig. 9 - Espectro de massa de RFEV-4.....	152
Fig. 10 - Espectro no IV de RFEV-4 em KBr.....	154
Fig. 11 - Espectro no UV de RFEV-4 em EtOH.....	155
Fig. 12 - Curva de DOR de RFEV-4 em MeOH.....	156
Fig. 13 - Espectro de RM ¹ H (60 MHz) de RFEV-5 em CDCl ₃ ..	157
Fig. 14 - Espectro de RM ¹ H (270 MHz) de RFEV-5 em CDCl ₃ ..	158
Fig. 15 - Espectro de RM ¹ H (270 MHz) de RFEV-5 em CDCl ₃ expandido.....	159
Fig. 16 - Espectro de RM ¹ H (270 MHz) de RFEV-5 em CDCl ₃ expandido com integração.....	161
Fig. 17 - Espectro de RM ¹ H (270 MHz) de RFEV-5 em CDCl ₃ com dupla irradiação.....	163
Fig. 18 - Espectro de massa de RFEV-5.....	165
Fig. 19 - Espectro no IV de RFEV-5 em KBr.....	167

	Pág.
Fig. 20 - Espectro de $RM^{13}C$ (20 MHz) de RFEV-5 em $CDCl_3$..	168
Fig. 21 - Espectro de $RM^{13}C$ (20 MHz) de RFEV-5 em $CDCl_3$ com acoplamento residual.....	169
Fig. 22 - Curva de DOR de RFEV-5 em MeOH.....	170
Fig. 23 - Espectro de RM^1H (60 MHz) de RFEV-5 Ac em $CDCl_3$.	171
Fig. 24 - Espectro de RM^1H (270 MHz) de RFEV-5 ox. em $CDCl_3$	172
Fig. 25 - Espectro de RM^1H (270 MHz) de RFEV-5 ox. em $CDCl_3$ expandido e com integração.....	173
Fig. 26 - Espectro de RM^1H (270 MHz) de RFEV-5 ox. em $CDCl_3$ com dupla irradiação.....	175
Fig. 27 - Espectro no IV de RFEV-5 ox. em KBr.....	176
Fig. 28 - Espectro de $RM^{13}C$ (20 MHz) de RFEV-5 ox. em $CDCl_3$	177
Fig. 29 - Curva de DOR de RFEV-5 ox. em MeOH.....	178
Fig. 30 - Espectro de RM^1H (60 MHz) de RFEV-6 e RFEV-7 em $CDCl_3$ com dupla irradiação.....	179
Fig. 31 - Espectro de massa de RFEV-6 e RFEV-7.....	180
Fig. 32 - Espectro no IV de RFEV-6 e RFEV-7 em KBr.....	182
Fig. 33 - Espectro no UV de RFEV-6 e RFEV-7 em EtOH.....	183
Fig. 34 - Espectro de $RM^{13}C$ (25,2 MHz) de RFEV-6 e RFEV-7 em $CDCl_3$	184
Fig. 35 - Espectro de $RM^{13}C$ (25,2 MHz) de RFEV-6 e RFEV-7 em $CDCl_3$ com acoplamento residual.....	185
Fig. 36 - Curvas de DOR de RFEV-6 e RFEV-7 em MeOH.....	186
Fig. 37 - Espectro de RM^1H . (270 MHz) de RFEV-3 (Δ) em $CDCl_3$	187

	Pág.
Fig. 38 - Espectro de RM^1H (270 MHz) de RFEV-3 (Δ) em $CDCl_3$ com dupla irradiação.....	188
Fig. 39 - Espectro de massa de RFEV-3 (Δ).....	189
Fig. 40 - Espectro no IV de RFEV-3 (Δ) em KBr.....	191
Fig. 41 - Espectro de $RM^{13}C$ (20 MHz) de RFEV-3 (Δ) em $CDCl_3$	192
Fig. 42 - Espectro de $RM^{13}C$ (20 MHz) de RFEV-3 (Δ) em $CDCl_3$ com acoplamento residual.....	193
Fig. 43 - Curva de DOR de RFEV-3 (Δ) em MeOH.....	194
Fig. 44 - Espectro de RM^1H (60 MHz) de RFEV-3 (I) em $CDCl_3$	195
Fig. 45 - Espectro de RM^1H (100 MHz) de RFEV-3 (II) em $CDCl_3$	196
Fig. 46 - Espectro de massa de RFEV-3 (II).....	197
Fig. 47 - Espectro no IV de RFEV-3 (II) em KBr.....	199
Fig. 48 - Espectro de RM^1H (100 MHz) de RFEV-3 (III) em $CDCl_3$	200
Fig. 49 - Espectro de massa de RFEV-3 (III).....	201
Fig. 50 - Espectro no IV de RFEV-3 (III) em KBr.....	203

ÍNDICE DE QUADROS

	Pág.
Quadro 1. Comparação das origens dos produtos naturais contidos nas prescrições aviadas em 1959 e 1973.....	2
Quadro 2. Número de compostos naturais isolados em 1975, por classes de organismos.....	3
Quadro 3. Classes de produtos vegetais possuindo atividade biológica, reportados na literatura de 1975.....	4
Quadro 4. Número de produtos vegetais biologicamente interessantes por categoria de atividade, reportados na literatura de 1975.....	5
Quadro 5. Exemplos das duas classes de lignóides naturais: lignanas e neolignanas.....	10
Quadro 6. Esqueletos carbônicos de lignóides diméricos naturais.....	11
Quadro 7. Codificações e estrutura dos esqueletos básicos das neolignanas focalizadas nesta Tese....	51
Quadro 8. Tipos estruturais de neolignanas hidrobenzofurânicas pertencentes ao esqueleto básico 1....	52
Quadro 9. Tipos estruturais de neolignanas hidrobenzofurânicas pertencentes ao esqueleto básico 2....	53
Quadro 10. Tipos estruturais de neolignanas hidrobenzofurânicas pertencentes ao esqueleto básico 3....	54
Quadro 11. Tipos estruturais de neolignanas hidrobenzofurânicas pertencentes aos esqueletos básicos 4 e 5.....	55

Quadro 12. Tipos estruturais de neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas pertencentes ao esqueleto básico 6.....	56
Quadro 13. Tipos estruturais de neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas pertencentes ao esqueleto básico 7.....	58
Quadro 14. Posição de absorção dos prótons em C-4 e C-7 em ppm (τ) na diferenciação entre os esqueletos básicos 3 (3.1) e 5.....	23
Quadro 15. Posição de absorção em ppm (τ) e J em Hz para o(s) próton(s) em C-7, na diferenciação entre os tipos estruturais 1.2 e 1.3.....	23
Quadro 16. Posição de absorção em ppm (τ) e J em Hz para o(s) próton(s) em C-4, na diferenciação entre os tipos estruturais 2.1 e 2.2.....	24
Quadro 17. Posição de absorção do(s) grupo(s) carbonila(s) em neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas, pertencentes aos tipos estruturais do esqueleto básico 6.....	26
Quadro 18. Posição de absorção do(s) grupo(s) carbonila em neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas, pertencentes aos tipos estruturais do esqueleto básico 7.....	28
Quadro 19. Deslocamentos químicos de prótons em ppm (τ), de carbonos em ppm (δ) e $J_{H-2,H-3}$ em Hz, definindo a configuração relativa dos centros assimétricos C-2 e C-3 e o tipo de conformação adotada nas neolignanas 2,3-dihidrobenzofurânicas.....	30

Quadro 20. Deslocamentos químicos de prótons em ppm (τ), de carbonos em ppm (δ) e $J_{H-2,H-3}$ em Hz, definindo a configuração relativa dos centros <u>as</u> simétricos C-2, C-3 e C-3a e o tipo de conformação adotada pelas neolignanas 2,3,3a,6-tetrahidrobenzofurânicas.....	33
Quadro 21. Efeito Cotton relacionado com os cromóforos aril e dienônico em neolignanas 2,3,3a,6-tetrahidrobenzofurânicas.....	34
Quadro 22. Deslocamentos químicos de prótons em ppm (τ) e $J_{H-2,H-3}$ em Hz, definindo configuração relativa dos centros assimétricos C-2 e C-3 e o tipo de conformação adotada pelas neolignanas 2,3,5,6-tetrahidrobenzofurânicas.....	36
Quadro 23. Efeito Cotton relacionado com os cromóforos aril e dienônico em neolignanas 2,3,5,6-tetrahidrobenzofurânicas.....	37
Quadro 24. Deslocamentos químicos de prótons em ppm (τ) e $J_{H-2,H-3}$ em Hz, definindo configuração relativa dos centros assimétricos C-2, C-3, C-3a e C-5 e o tipo de conformação adotada pelas neolignanas 2,3,3a,4,5,6-hexahidrobenzofurânicas..	40
Quadro 25. Correlações espectrais evidenciando as diferentes estereoquímicas em compostos com codificações 6.11 e 6.12.....	49
Quadro 26. Deslocamentos químicos em ppm (τ) e J em Hz, correspondentes aos prótons dos grupos Me-3 ou Me-7 das substâncias isoladas de <u>E. verticillata</u> . Espectros obtidos a 60 MHz, solvente $CDCl_3$	78

Quadro 27. Deslocamentos químicos em ppm (τ) dos prótons do grupo alila em RFEV-3,4,5,6 e 7. Espectros obtidos a 60 MHz, solvente CDCl_3	79
Quadro 28. Índices da fórmula geral $(\text{C}_6\text{C}_3\text{H}_5)_2\text{H}_x\text{O}_2(\text{OCH}_3)_y$ e m/e do fragmento $\text{ArCH}=\text{CH}-\text{CH}_3^{1+}$, para RFEV-3,4,5,6 e 7.	79
Quadro 29. Deslocamentos químicos dos prótons benzílicos de RFEV-3,4,5,6 e 7 deduzidos em experiência com dupla irradiação em RM^1H	80
Quadro 30. Frequências de absorção dos grupos carbonila de RFEV-3,4,6 e 7.....	81
Quadro 31. Deslocamentos químicos em ppm (τ) dos prótons metilênicos do grupo alila em RFEV-3,6 e 7. Espectros obtidos a 60 MHz, solvente CDCl_3	82
Quadro 32. Máximos de absorção no UV de RFEV-3,4,6 e 7...	83
Quadro 33. Deslocamentos químicos em ppm (δ) dos carbonos de RFEV-6 e RFEV-7. Espectro obtido a 25,2 MHz, solvente CDCl_3	86
Quadro 34. Deslocamentos químicos de prótons em ppm (τ), de carbonos em ppm (δ) e $J_{\text{H}-2,\text{H}-3}$ em Hz, definindo configuração relativa e conformação das neolignanas hidrobenzofurânicas RFEV-3,4,6 e 7.....	87
Quadro 35. Sinais para os efeitos Cotton relacionados com os cromóforos arila e dienônico das neolignanas RFEV-3,4,6 e 7.....	88
Quadro 36. Deslocamentos químicos em ppm (τ) e J em Hz, dos prótons da estrutura XXII. Espectro obtido a 270 MHz, solvente CDCl_3	92

Quadro 37. Deslocamentos químicos correspondentes aos car	
bonos tri, di, mono e não protonados de RFEV-5.	95
Quadro 38. Correlação das diferenças espectrais entre	
RFEV-5 ox e RFEV-3 (Δ).....	105

ÍNDICE DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1. Dados espectrais de RM^1H dos tipos estruturais de neolignanas hidrobenzofurânicas pertencentes ao esqueleto básico 1.....	59
Tabela 2. Dados espectrais de RM^1H dos tipos estruturais de neolignanas hidrobenzofurânicas pertencentes ao esqueleto básico 2.....	61
Tabela 3. Dados espectrais de RM^1H dos tipos estruturais de neolignanas hidrobenzofurânicas pertencentes ao esqueleto básico 3.....	64
Tabela 4. Dados espectrais de RM^1H dos tipos estruturais de neolignanas hidrobenzofurânicas pertencentes ao esqueleto básico 4.....	66
Tabela 5. Dados espectrais de RM^1H dos tipos estruturais de neolignanas hidrobenzofurânicas pertencentes ao esqueleto básico 5.....	67
Tabela 6. Dados espectrais de RM^1H dos tipos estruturais de neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas pertencentes ao esqueleto básico 6.....	68
Tabela 7. Dados espectrais de RM^1H dos tipos estruturais de neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas pertencentes ao esqueleto básico 7.....	73
Tabela 8. Dados espectrais de IV, UV e de massa dos tipos estruturais de neolignanas hidrobenzofurânicas.....	74
Tabela 9. Dados espectrais de IV, UV e de massa dos tipos estruturais de neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas.....	75

Tabela 10. Deslocamentos químicos mais significativos na dedução da estereoquímica relativa de compostos com codificações 6.31, 6.41 e 6.51, provocadas por oxidação, acetilação e piridina-d5 como solvente.....	76
Tabela 11. Deslocamentos químicos mais significativos na dedução da estereoquímica relativa de compostos com codificação 6.12, provocados por acetilação e redução.....	45
Tabela 12. Deslocamentos químicos mais significantes na dedução da estereoquímica relativa de compostos com codificação 7.11, provocados por redução.....	47
Tabela 13. Deslocamentos químicos de prótons e carbonos de RFEV-5, RFEV-5 ox e RFEV-3 (Δ).....	106
Tabela 14. Correlação dos dados de RM ¹ H (τ) de RFEV-3 e de seus derivados RFEV-3(I), RFEV-3(II) e RFEV-3(III).....	110
Tabela 15. Cromatografia em coluna de sílica gel (400 g) da fração benzênica (15 g).....	126
Tabela 16. Purificação de RFEV-5.....	128

CODIFICAÇÃO DADA ÀS NEOLIGNANAS

As neolignenas hidrobenzofurânicas e biciclo [3,2,1] octânicas constantes na literatura, as isoladas e as produzidas neste trabalho foram caracterizadas (Quadros 2 a 7) por 4 dígitos arábicos com as seguintes significações:

Primeiro dígito: esqueleto básico (Quadro 1)

Segundo dígito: tipo estrutural do esqueleto básico

Terceiro dígito: estereoquímica do tipo estrutural

Quarto dígito: diferenciação constitucional

1. INTRODUÇÃO

Existem no planeta Terra aproximadamente 500 mil espécies vegetais. O fato que, somente 5% dessas plantas têm sido especificamente investigadas química ou farmacologicamente (1) constitui-se num desafio ao químico especializado em substâncias naturais e aos farmacólogos.

Além disso, não tem-se adequadamente determinado quais os parâmetros que devem ser considerados antes que, possa-se estabelecer que um particular vegetal tenha de fato sido investigado farmacologicamente. Por exemplo, no National Cancer Institute (Drug Research and Development Branch) foram testados para atividade anti-tumor, cerca de 20.000 espécies vegetais diferentes. O fato que, 90% dessas espécies sejam isentas de efeitos contra um ou dois sistemas de tumores selecionados (de várias centenas conhecidos) para os testes não exclui, seguramente, estas plantas de possuírem entidades químicas de uso potencial como medicamento em uma variedade de outras doenças ou condições (1).

O povo americano, em 1973, pagou cerca de 3 bilhões de dólares por drogas que são extraídas de plantas superiores. De 1.532 bilhão de prescrições aviadas em 1973, 25,2% (Quadro 1) continham um ou mais constituintes ativos obtidos de plantas superiores (1).

Quadro 1. Comparação das origens dos produtos naturais contidos nas prescrições aviadas em 1959 e 1973.

Ano	Plantas Superiores	Micróbios	Animais	Total
1959	25,5%	21,4%	2,3%	49,2%
1973	25,2%	13,3%	2,7%	41,2%

Embora o número total de prescrições tenha aumentado dramaticamente no período entre 1959 e 1973, a percentagem de prescrições de produtos naturais permaneceu algo constante (Quadro 1) indicando dois principais pontos:

1. que produtos naturais representam um mercado extremamente estável nos Estados Unidos, e

2. que, por causa desta estabilidade, pode ser seguramente assumido que as drogas representadas neste levantamento são de inteira confiança dos médicos.

Um total de 76 diferentes compostos químicos de estruturas conhecidas e 99 diferentes tipos de extratos brutos, ambos derivados de plantas superiores, foram usados nas prescrições analisadas em 1973. Das 76 drogas, somente 7 são comercialmente produzidas por síntese: emetina, cafeína, teobromina, teofilina, pseudoefedrina, efedrina e papaverina (1).

Todos os dados supracitados, ainda que, sejam restritos aos Estados Unidos, é seguro supor que drogas derivadas de plantas superiores são no mínimo de igual importância em outros países do mundo.

Um total de 2.399 compostos naturais com estruturas inéditas e 3.965 compostos naturais com estruturas conhecidas foram isolados no ano de 1975 (1) (Quadro 2).

Quadro 2. Número de compostos naturais isolados em 1975, por classes de organismos.

Grupo Vegetal	Estrutura Inédita	Estrutura Conhecida
Monocotiledôneas	97	277
Dicotiledôneas	1.504	2.579
Gimnospermas	49	221
Pteridófitas	29	90
Briófitas	17	32
Líquens	14	44
Fungos e Bactérias	479	523
Organismos Marinhos	210	199

Demonstrando o valor comercial destes compostos, mais de 400 patentes foram requeridas somente para substâncias isoladas de plantas superiores em 1975. Neste mesmo ano, foram publicadas cerca de 1.000 sínteses de produtos naturais e as estruturas de 275 produtos naturais foram determinadas por análise em Raio-X (1).

Um total de 325 compostos, isolados somente de plantas superiores, constam da literatura de 1975 como tendo um ou mais tipos de atividade biológica em algum sistema, revelando suas potenciabilidades como drogas. Dos 325 compostos, 93 eram de estruturas inéditas, e 232 com estruturas conhecidas (Quadro 3). Estes dados não incluem um grande número de casos em que interessante atividade biológica de extratos de organismos que ainda permanecem em estudos para isolamento de seu(s) princípio(s) ativo(s) (1).

As várias categorias de atividade biológica para os 325 compostos que constam da literatura em 1975, a apresentando um ou mais tipo de atividade biológica figuram no Quadro 4.

Quadro 3. Classes de produtos vegetais possuindo atividade biológica, reportados na literatura de 1975^a.

Classe de Compostos	Inéditos ^b	Conhecidos ^c	Classe de Compostos	Inéditos	Conhecidos	Classe de Compostos	Inéditos	Conhecidos
Alcalóides	24	49	Monoterpenos	1	12	Tiofenos	0	2
Sesquiterpenos	19	28	Simarubolides	8	1	Sulfetos	0	2
Diterpenos	12	14	Ácidos Fenólicos	2	6	Nitroderivados	0	2
Saponinas triterpencidais	2	20	Aminoácidos	0	8	Fenilpropanóides	0	2
Triterpenos	5	13	Lignanas	2	4	Saponinas esteroidais	0	2
Flavonóides	2	16	Carbocíclicos	0	5	Cardenolides	0	2
Cumarinas	1	14	Benzenóides	2	2	Cianoderivados	1	0
Quinonas	4	11	Ésteres e Ácidos Graxos	1	3	Naftalenos	0	1
Esteróides	7	10	Isotiocianatos	0	2	Xantonas	0	1

^a Número total é 325; ^b Número total é 93; ^c Número total é 232

Quadro 4. Número de produtos vegetais biologicamente interessantes por categoria de atividade, reportados na literatura de 1975.

Tipo de atividade biológica	Número	Tipo de atividade biológica	Número	Tipo de atividade biológica	Número
Analgésico	8	Catártico	1	Hipotensivo	8
Anoréxico	2	Antihelmíntico	5	Imunossupressor	1
Antiarrítmico	2	Antibacterial	30	Inseticida	2
Antiazotêmico	1	Antifúngico	28	Repelente de Insetos	1
Anticonvulsante	3	Antimicoplásmico	2	Antipsoríasis	1
Antiemético	1	Antiprotozoário	30	Espamolítico	7
Antifertilizante	4	Antiviral	8	Espermicida	3
Antihepatotóxico	3	Colerético	5	Teratógeno	6
Antihistamínico	4	Colinomimético	1	Inibidor de Tumor	63
Antiinflamatório	32	Agente ativo ao SNC	14	Citotóxico	49
Antivômito	4	Vasodilatador Coronário	1	Promotor de Tumor	25
Antitússico	3	Diurético	4	Estimulante Uterínico	1
Anticâncer	12	Veneno de Peixe	1	Vasodilatador	1
Antihemorrágico capilar	2	Gonadotrófico	1	Diversos	3
Cardiotônico	1	Hipocolesterolêmico	22		
Cardiovascular	5	Hipoglicêmico	13		

É significativo apontar que menos de 5% das estruturas inéditas isoladas de plantas superiores, em 1975, foram avaliadas para qualquer tipo de atividade biológica (1).

Virtualmente toda classe farmacológica de drogas include um produto natural (muitos deles derivados de plantas superiores) como protótipo que exhibe o efeito clássico da categoria farmacológica em questão e, portanto, desempenham um importante papel na pesquisa de estudos farmacológicos.

Importante desígnio na descoberta em plantas de novas estruturas com atividade biológica é proporcionar modelos para a síntese de análogos e/ou derivados com equivalente ou melhor atividade. Para citar um exemplo, a cocaína forneceu informações aos químicos que conduziram a produção de anestésicos locais relacionados, tais como a procaína e seus congêneres. Não há dúvida, no entanto, que produtos naturais, frequentemente, possuem muito mais sutis afinidades de estrutura-atividade que os produtos sintéticos usados na medicina e na agricultura (2).

O valor de compostos químicos derivados de plantas superiores como ponto de partida para derivados semi-sintéticos não pode ser subestimado. O exemplo clássico é o uso da diosgenina como matéria-prima para a síntese da maioria dos hormônios estereoidais comumente usados na medicina.

Outras aplicações úteis de produtos naturais derivados de plantas superiores podem ser citadas; por exemplo, bixina como corante para alimentos; ácido nor-dihidroguaiarético como anti-oxidante de gorduras; óleos essenciais e seus derivados terpênicos como perfumes e agentes flavorizantes; etc..

Seja qual for a aplicação prática de produtos naturais derivados de plantas superiores, seguem-se os evidentes reflexos no setor agrícola da produção por induzir a uma exploração racional de plantas cultivadas ou silvestres.

Do ponto de vista do interesse científico, a química de produtos naturais tem evoluído para finalidades mais amplas. As tendências principais neste campo são a determinação de sequências biossintéticas de metabólitos; a utilização de dados químicos no estabelecimento das relações quimiotaxonômicas e filogenéticas entre os organismos estudados; o esclarecimento das relações planta-animal-ambiente através de seu quimismo e a determinação de estruturas de constituintes vegetais, com a descrição de tipos inéditos.

Um conhecimento teórico com bases tão mais amplas tem, frequentemente, consequências inesperadas do ponto de vista prático. Assim, o esclarecimento de sequências biossintéticas na planta pode sugerir caminhos de sínteses mais inteligentes e econômicas, viáveis industrialmente.

A utilização de características não só morfológicas, mas também químicas, nas classificações de plantas e animais, torna-as mais coerentes e completas; ajuda o esclarecimento da evolução filogenética. Nesse particular "plantas são capazes de usarem os seus próprios recursos para resistirem ao ambiente. Animais não o são. Daí porque a química de plantas é importante e dirá muito sobre taxonomia e filogenia" (3). A possibilidade de estudos químicos de fósseis abre novas fronteiras às pesquisas sobre a origem dos seres vivos, a evolução química e biológica.

O isolamento e a determinação estrutural de constituintes vegetais inéditos ou não, têm proporcionado um constante desenvolvimento de novas técnicas de isolamento e o aperfeiçoamento de instrumentos que, reciprocamente, contribuem para dar uma nova dimensão aos estudos da química orgânica teórica e molecular, incentivando o seu desenvolvimento.

A meta fundamental de todo o esforço para se entender o efeito de substâncias químicas em sistemas biológicos têm sido voltado para a elucidação da estrutura do quimiorreceptor, no

qual a substância química atua. Assim, obviamente, a estrutura e a conformação de moléculas biologicamente ativas têm desempenhado um papel decisivo neste contexto.

Do ponto de vista didático, a atividade de pesquisas em Química de Produtos Naturais, se traduz no aperfeiçoamento técnico e na formação de pesquisadores através da aplicação e do estudo de métodos modernos de análise orgânica para o isolamento de substâncias através de processos vários inclusive cromatográficos, e a determinação estrutural de substâncias através de métodos vários mas, principalmente espectrométricos, tais como: Ressonância Magnética Nuclear, Ultra Violeta, Infra Vermelho, Massa e Dicroísmo Circular.

Lignanas e neolignanas são duas classes de lignóides diméricos naturais. Exemplos de lignanas (Quadro 5) são podofilotoxina, pinosresinol, steganacina e hordatina; exemplos de neolignanas (Quadro 5) são otobaina, ácido nor-dihidroguaiarético, schizandrina, piperenona, virolina e surinamensina.

Alguns destes compostos estão claramente conectados com o mecanismo de defesa das espécies que os produzem. Otobaina e hordatina são fatores antifúngicos de Myristica otoba e piperenona é o fator repelente de insetos de Piper futokadzura (4).

Surinamensina é ativa contra a penetração de cercaria de Schistosoma mansoni (5).

Atividades farmacológicas foram descritas para os outros compostos supracitados. Schizandrina é um dos princípios de Schizandra chinensis, por muito tempo usado no Oriente como estimulante (4). Steganacina (Steganotaenia araliacea) mostrou atividade "in vivo" contra leucemia em camundongos e "in vitro" igualmente a megafilina (6), mostrou atividade contra células derivadas do carcinoma nasofaríngeo humano (4). Podofilotoxina é o componente abundante do extrato de Podophyllum emodi que

tem sido usado no tratamento de doenças malignas por mais de 2.000 anos. Sendo responsável pelas atividades antimitóticas e antineoplásicas de espécies de Pinaceae e Burseraceae, podofilotoxina é tão importante na demanda do comércio de drogas que Podophyllum peltatum foi considerada um novo potencial econômico do leste norte-americano. Dois derivados da podofilotoxina têm sido usados no tratamento de malignidades humanas (4).

O ácido nor-dihidroguaiarético, também implicado na terapia do câncer, foi descrito como o mais potente metabólito anti-câncer "in vitro" (4).

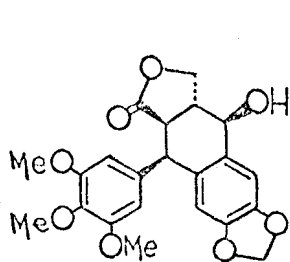
Claramente, lignóides são potencialmente úteis como produtos medicinais e suas avaliações farmacológicas merecem maior atenção.

Dos tipos de esqueletos de lignóides diméricos naturais (Quadro 6) apenas 6 são representados pelas substâncias citadas como exemplo e, cerca de 90 compostos recentemente isolados de plantas superiores pertencem a algum dos tipos de esqueletos lignóides diméricos naturais.

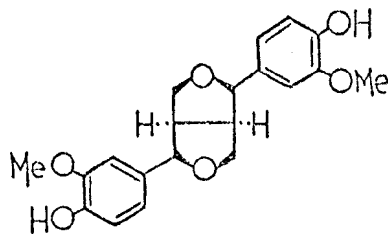
Entre todas as dificuldades inerentes ao processo de busca de novas drogas derivadas de plantas, o mais importante dissuasor de tal pesquisa no mundo inteiro e principalmente no Brasil é a indiferença por parte de Fundações, Universidades, Institutos de Pesquisas e Indústrias em proporcionar adequados recursos financeiros por tempo suficiente para que um plano, com essa finalidade, possa produzir agentes clinicamente úteis.

Além disso, no Brasil, não existem esforços conjugados entre os químicos especializados em produtos naturais e farmacólogos, no sentido de desenvolver planos de pesquisas prioritários em setores de maiores perspectivas de êxitos, não só econômicos mas também científicos. O que existe, no entanto, são estímulos voltados para a competição, fragmentando recursos financeiros e repelindo cooperações técnicas e comunhão de idéias que, se existissem, certamente, conduziriam grupos à

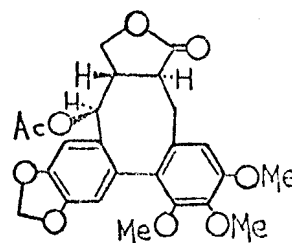
Quadro 5. Exemplos das duas classes de lignóides diméricos naturais: lignanas e neolignanas.



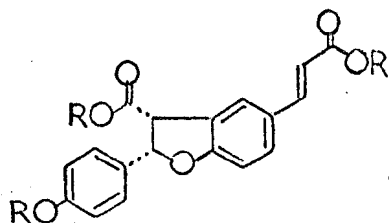
Podofilotoxina



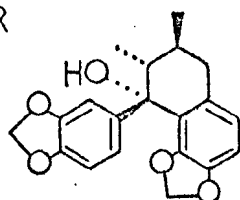
Pinoresinol



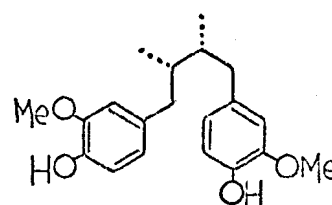
Steganacina



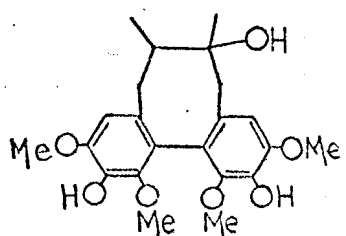
Hortadina



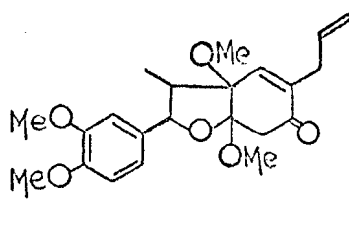
Otobaina



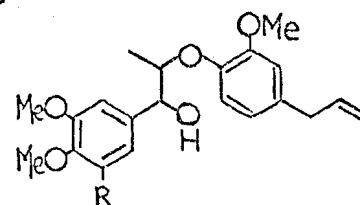
Ác. nor-dihidroguaiarético



Schizandrina

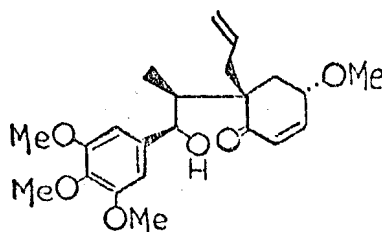


Piperenona



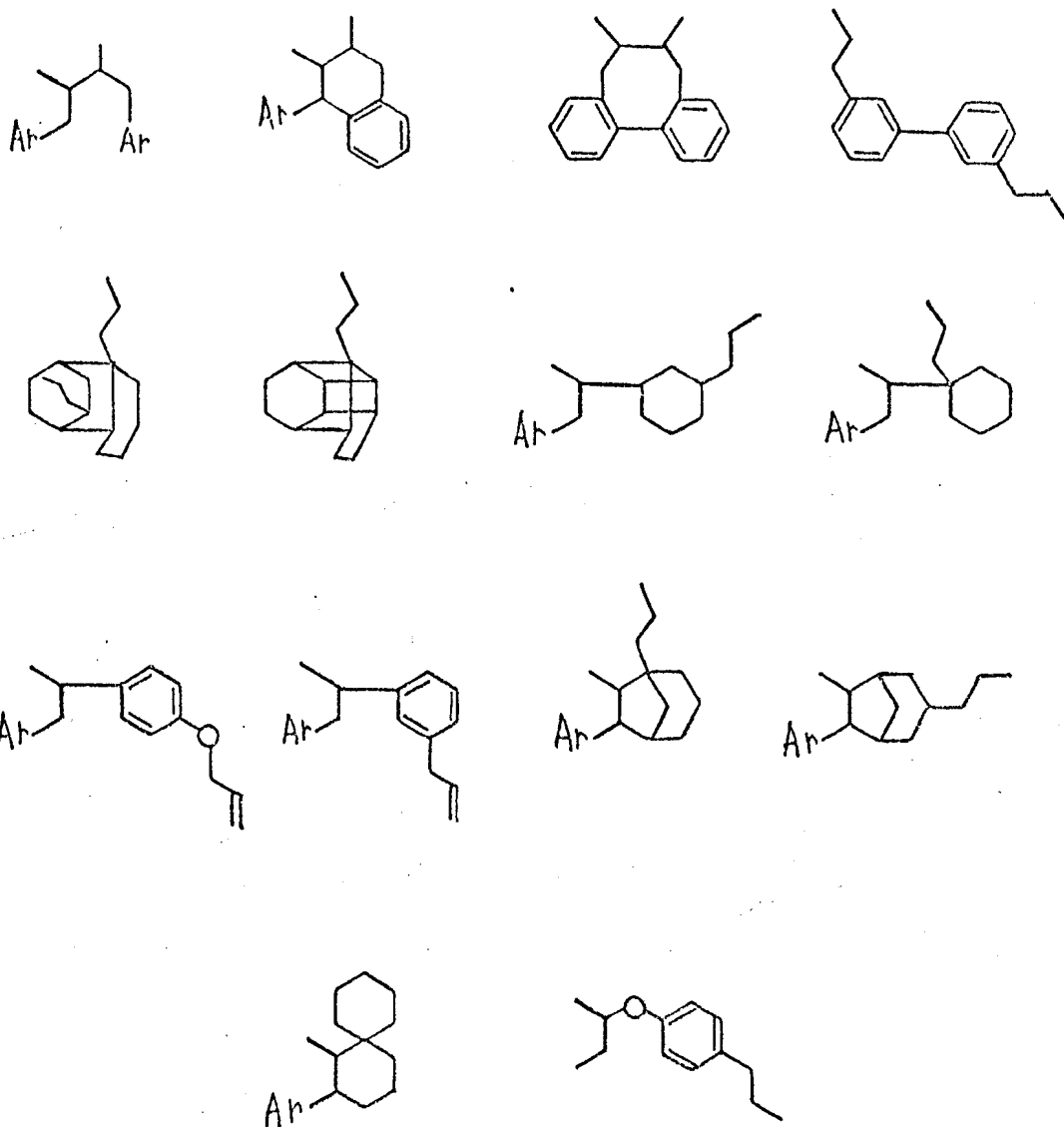
R = H Virolina

R = OMe Surinamensina



Megafilina

Quadro 6. Esqueletos carbônicos do lignóides diméricos naturais.^a



^a

Neste quadro Ar é representado por um dos seguintes grupos fenílicos substituídos: An, Ca, Hi, Gu, Mp, Mr, Pi, Re, Tp, Ve.

vanguarda científica e levariam ao povo os benefícios naturais decorrentes.

Toda essa dispersão geral, nem por coincidência, nem por acaso, mas propositadamente, porque corresponde a interesses industriais de países desenvolvidos que controlam todas as atividades científicas que possam revelar possíveis concorrências e abalar as fantásticas quantias recebidas em "royalties".

Enquanto essa situação caótica existe, a média de derrubada diária no Brasil é de 1 milhão e meio de árvores. Na Amazônia, nos últimos dez anos derrubaram-se mais árvores do que no decorrer dos três séculos anteriores. E o pior é que, embora se exporte alguma madeira da Amazônia, destrói-se mais em sua coleta, isto é, a margem de desperdício supera a margem de aproveitamento (7). Embora com índice demográfico baixo, a população da Amazônia atual é excessiva, pois, somente consegue manter-se às custas da destruição irreversível de seus recursos ou pela importação de recursos alheios.

De acordo com o Prof. Omar Catunda:

"Uma das maiores desgraças da espécie humana é que uma região riquíssima do globo, a Hiléia Amazônica, está entregue a um povo de baixo nível cultural, e continua a ser impiedosamente devastada pela ganância imediatista dos concessionários, sob a complacência ou cegueira das autoridades" (8).

O povo de "baixo nível cultural" que sempre habitou as mais longínquas plagas amazônicas, no entanto, nunca cometeu o desbravamento essencialmente irracional e predatório que hoje aos prantos assistimos, feito por meia dúzia de tecnocratas idiotas considerados de "altíssimo nível cultural".

"O índio, muitos milênios antes da chegada do homem branco, já havia alcançado situações de equilíbrio estável em seu ambiente. No mar de Natureza intata, as derrubadas do índio, pequenas e a grandes distâncias umas das outras, consti-

tuíam até vantagem ecológica, pois acrescentavam diversidade ao sistema. Nestas clareiras vingavam os organismos pioneiros, as plantas e os animais das comunidades de recuperação, que são os tecidos cicatrizantes dos ecossistemas" (9).

A irreverência do processo de devastação dos recursos naturais vegetais no Brasil é irracional, revoltante e vergonhosa. Somente os argumentos e dados citados relativos ao aproveitamento de substâncias naturais de origem vegetal como drogas, justificariam a preservação desses recursos e o devido estímulo à pesquisa nesse setor. Assim mesmo, isto significa uma pequena parcela do nosso prejuízo total se considerarmos a infinidade de conhecimentos que poderíamos obter se nos fosse dada a oportunidade de aprender a imitar todos os processos naturais envolvidos nesses inúmeros sistemas destruídos irreversivelmente, que foram elaborados durante bilhões de anos de evolução.

Felizmente, a ciência moderna, no afã de solucionar racionalmente os cruciais problemas que afligem as populações da Terra, parece voltar-se mais e mais no sentido de desvendar os processos naturais, afim de possibilitar a sua aplicação por processos tecnológicos.

Um exemplo nítido de tal tendência são os esforços que vêm sendo dispensados para o aproveitamento da energia solar através da fotossíntese, agora que todas as previsões indicam o esgotamento das reservas petrolíferas mundiais a médio prazo.

Em relação ao problema energético mundial o Prof. Melvin Calvin (10) declara: "O que nós como cientistas devemos fazer é tomar os conhecimentos adquiridos e idear meios sintéticos de obter os mesmos tipos de processos energéticos como todas plantas verdes fazem por si só, requerendo apenas a luz do sol. A primeira e imediata possibilidade para o desenvolvimento de um sistema economicamente útil para o aproveitamento

da energia solar é usar o melhor e o mais antigo esquema que nós conhecemos de captura dessa energia: as plantas verdes. Selecionando e modificando-as produzirão os compostos que nós gostaríamos de obter, os hidrocarbonetos de adequado peso molecular e estrutura".

É importante ressaltar que o aproveitamento da energia solar pela sua conversão em energia química e matéria através dos caminhos da redução do carbono e conversão quântica nas plantas verdes, não altera o equilíbrio térmico do planeta, é relativamente livre de controle político, globalmente possível em base renovável, e, portanto, inesgotável, e ambientalmente puro.

A floresta Amazônica cobrindo cerca de 5 milhões de km² é o maior coletor de energia solar da Terra. Usando métodos de aproveitamento auto-sustentável com rendimento estável, atualmente disponíveis, poderia tornar-se em escala global, a maior exportadora de energia da Terra (7) e suprir o mundo com inseticidas naturais e agentes controladores de pestes (2). Uma simples e racional indústria extrativa, desse modo auto-sustentável, poderia fornecer imediatamente extratos vegetais brutos biodegradáveis para uso onde os produtos sintéticos já estão causando problemas (2).

Irracional, revoltante e vergonhosamente, no entanto, a maior floresta do Mundo está sendo consumida irreversivelmente. E o pior é que, nós sabemos que aquilo que está sendo destruído vale muito mais do que aquilo que, aleatoriamente, se vai criar ou cultivar sem a certeza dos resultados.

É hora, pois, de iniciarmos a usar, principalmente na Amazônia enquanto algo ainda existe, os conhecimentos adquiridos através de pesquisas básicas e de combater a excessiva subjetividade e parcialidade na planificação e antecipação do futuro que se deseja.

REFERÊNCIAS

1. Farnsworth, N. R. e Bingel, A. S. (1977) em New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity (Wagner, H. e Wolff, P. eds.) p. 1. Springer, Berlin.
2. Gilbert, B. (1977) em Produits Naturels et la Protection des Plantes (Marini-Bettòlo, G.B. ed.) p. 225. Pontificia Accademia Scientiarvm, Città del Vaticano.
3. T. Swain, trecho de argumento apresentado por ocasião da discussão que se seguiu a conferência The Role of Chemistry in Plant Systematics proferida pelo Prof. V. H. Heywood durante o simpósio internacional da IUPAC sobre Química em Evolução e Sistemática, Strasbourg (Julho 1972) e publicada em Chemistry in Evolution and Systematics. Butterworth & Co., London, 1973.
4. Gottlieb, O. R. (1977) em New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity (Wagner, H. e Wolff, P. eds.) p. 227. Springer, Berlin.
5. Barata, L. E. S., Baker, P. M., Gottlieb, O. R. e Rúveda, E. A. (1978) Phytochemistry 17, 783.
6. Kupchan, S.M., Stevens, K.L., Rohlfind, E.A., Sickles, B.R., Sneden, A.T., Miller, R.W. e Bryan, R.F. (1978) J. Org. Chem. 43, 586.
7. Goodland, R., Irwin, H.S. e Tillman, G. (1978) Ciência e Cultura 30, 275.
8. Catunda, D. (1977) Ciência e Cultura 29, 1125.

9. Lutzenberger, J. A. (1977) Fim do Futuro? Manifesto Ecológico Brasileiro. p. 19. Editora Movimento, Rio de Janeiro.
10. Calvin, M. (1978) Chemical & Engineering News, March 20, 30.

2. ROTEIRO PARA DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE NEOLIGNANAS HIDROBENZOFURÂNICAS E BICICLO [3,2,1] OCTÂNICAS

O objetivo do roteiro é sistematizar as informações obtidas por espectrometrias, de modo que a determinação estrutural de neolignanas hidrobenzofurânicas e biciclo [3,2,1] octânicas siga estágios facilmente caracterizáveis até uma completa definição da estrutura, incluindo conformação e configurações. É óbvio, no entanto, que este roteiro foi construído com base nos esqueletos básicos (Quadro 7) e tipos estruturais (Quadros 8, 9, 10, 11, 12 e 13) existentes no momento na literatura e pode no futuro necessitar de expansão.

2.1 - Caracterização espectral de neolignanas hidrobenzofurânicas e biciclo [3,2,1] octânicas.

As características espectrais mais importantes do ponto de vista analítico dessas neolignanas são obtidas através de análise dos espectros de massa e de RM^1H :

a - Uma das unidades C_6C_3 do esqueleto bis-arilpropa-noídico, representada por $Ar-CH-CH-CH_3$, é evidenciada pelas seguintes características espectrais:

1. O grupo metila no espectro de RM^1H é representado por um dubleto entre 8,50-9,60 τ , dependendo da posição que ocupa em relação ao grupo arila (Tabelas 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7).

Ar/Me: δ 9,10 τ , $J \approx 7,0$ Hz
trans Ar/Me: (8,50-9,10 τ), $J \approx 7,0$ Hz

2. O registro no espectro de massa do fragmento $\text{ArCH=CH-CH}_3^{\ddagger+}$ (Tabelas 8 e 9).

b - A cadeia C_3 da outra unidade C_6C_3 do esqueleto bis-arylpropanoídico pode ser representada por um grupo alila ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) ou propenila ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$). Estes grupos são distinguidos por RM^1H com relativa facilidade. O grupo alila é representado por multipletos entre 3,50-4,96 τ ($-\text{CH}=\text{}$) e 4,60-5,17 τ ($=\text{CH}_2$) (Tabelas 1 a 7).

A posição de absorção dos prótons metilênicos do grupo alila ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$) (Tabelas 1 a 7) ocorre entre:

$\text{C-sp}^3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	7,07-8,00 τ
$\text{C-sp}^2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	6,12-7,05 τ
$\text{O-CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	5,30-5,63 τ

Quando o grupo alila é ligado a C-sp^3 , que no caso é sempre quiral, os prótons metilênicos perdem a equivalência magnética e constituem, se desprezarmos o acoplamento alílico, a parte AB de um sistema ABX. Ocorre frequentemente superposição das bandas desse sistema com outras bandas de absorção. Daí a citação de multipletos, com larga faixa de absorção, para as bandas referentes a prótons nesta situação. Nas outras duas situações estruturais a banda correspondente aos prótons metilênicos aparece como dubleto alargado pelo acoplamento alílico.

O grupo propenila pode ser caracterizado por uma banda dupla, que em aparelhos de boa resolução mostra desdobramento secundário, correspondente ao grupo metila que absorve entre 8,00-8,20 τ , $J \approx 5,5$ Hz e pelas bandas referentes aos prótons olefínicos que absorvem entre 3,80-4,20 τ , dq, $J \approx 15,00$ e 5,00 Hz ou m ($\text{C-sp}^2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$) e 3,40-3,57 τ , d, $J \approx 15,00$ Hz ou m ($\text{C-sp}^2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$) (Tabela 1).

As neolignanas descritas na literatura possuem o gru-

po propenila sustentado por sistema aromático benzênico.

O conjunto das características espectrais aliado ao peso molecular (pico molecular) fornecido por EM, permite propor a fórmula geral $(C_6C_3H_5)_2C_xH_yO_z$, que caracteriza substâncias naturais possuindo esqueleto bis-arylpropanoídico.

O fácil reconhecimento qualitativo e quantitativo por RM^1H de grupos metoxi e metilenodioxi aliado ao peso molecular, permite expansão da fórmula geral para $(C_6C_3H_5)_2H_wO_x(OCH_3)_y(O_2CH_2)_z$ e a determinação de seus índices, estabelecendo a fórmula molecular da substância.

2.2 - Diferenciação entre os esqueletos hidrobenzofurânico e biciclo [3,2,1] octânico.

A diferenciação entre esses dois esqueletos pode ser feita com base na análise do espectro de RM^1H .

Nas neolignanas hidrobenzofurânicas o próton benzílico (H-2) é também oximetínico. Por isto, absorve em campo relativamente baixo, entre $3,90-5,20 \tau$, d, com o valor da constante de acoplamento dependendo da configuração e conformação do anel hidrobenzofurânico (Tabelas 1 a 5).

Nas neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas o próton benzílico (H-6) absorve entre $6,30-7,65 \tau$, feição variável, com o valor da constante de acoplamento dependendo basicamente da configuração cis ou trans dos grupos Me e Ar ((Tabelas 6 e 7)).

Havendo dificuldade ou dúvida na localização da banda referente a estes prótons, as seguintes experiências com dupla irradiação fornecem, com segurança, a posição de absorção e a conseqüente caracterização do esqueleto:

1. Irradiação na frequência de absorção dos prótons metílicos (Me-3 nas neolignanas hidrobenzofurânicas e Me-7 nas biciclo [3,2,1] octânicas), que absorvem entre $8,50-9,60 \tau$, d,

causará modificação na banda de absorção correspondente ao próton em C-3 ou C-7, respectivamente.

2. Irradiação na frequência de absorção onde ocorre a modificação de feição espectral acima citada, agora causará duas modificações:

a - O duplete característico correspondente aos prótons metílicos será convertido num singlete, tanto nas neolignanas hidrobenzofurânicas como nas biciclo [3,2,1] octânicas.

b - A feição da banda correspondente ao próton benzílico-oximetínico (H-2) nas neolignanas hidrobenzofurânicas, entre 3,90-5,20 τ , será modificada evidenciando a sua inequívoca posição de absorção. Modificação análoga ocorrerá com a feição da banda do próton em C-6 nas neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas, entre 6,30-7,65 τ . Há casos em que a região de absorção fica perturbada com a irradiação do próton em C-7, já que os deslocamentos químicos dos prótons em C-6 e C-7 são próximos, dificultando a análise espectral. Não obstante, a classificação do esqueleto como biciclo [3.2.1] octânico surge por exclusão.

2.3 - Diferenciação entre os tipos estruturais dos esqueletos básicos hidrobenzofurânicos.

Os esqueletos básicos 1 (1.2 e 1.3), 2 e 3 (3.1), isto é, aqueles que apresentam grupo carbonila, podem ser diferenciados pelas seguintes considerações:

1. Análise do espectro no IV na região de absorção do grupo carbonila.

a - A presença de absorção na região indicada elimina a possibilidade de tratar-se dos esqueletos básicos 1(1.1), 3 (3.2), 4 e 5.

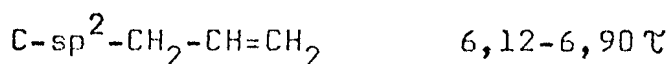
b - A presença de absorção entre 1678-1690 cm^{-1} (sistema carbonílico α , β , γ , δ -insaturado) sugere o tipo estru

tural 3.1, desde que, os sistemas carbonílicos presentes nos tipos estruturais dos esqueletos básicos 1 (1.2 e 1.3) e 2 são α , β , α' , β' - (1645-1680 cm^{-1}) ou α , β - (1660 cm^{-1}) insaturados. Esta análise requer cuidado, já que existem substâncias pertencentes ao tipo estrutural 3.1 que apresentam a absorção da carbonila fora da faixa normal (Tabela 8).

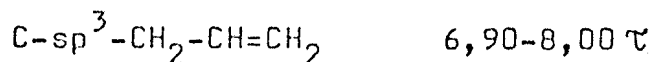
2. Análise do espectro no UV confirma a presença de sistemas carbonílicos conjugados e corrobora com as deduções obtidas por espectrometria no IV na distinção do tipo estrutural 3.1. Máximos de absorção na região compreendida entre 250-260 nm são típicos de sistemas carbonílicos α , β , α' , β' - insaturados. Sistemas carbonílicos α , β , γ , δ - insaturados dão origem a máximos de absorção a comprimentos de ondas maiores (~300 nm) (Tabela 8).

3. Análise do espectro de RM^1H . A análise dos espectros no UV e no IV na região de absorção do grupo carbonila revela-se não satisfatória na diferenciação entre os tipos estruturais dos esqueletos básicos 1 (1.2 e 1.3) e 2, devido os sistemas carbonílicos presentes nestes tipos estruturais absorverem em faixas próximas. No entanto, a análise do espectro de RM^1H diferencia claramente os esqueletos básicos a que pertence cada tipo estrutural, com base na posição de absorção dos prótons metilênicos pertencentes ao grupo alila (Tabelas 1 e 2).

Tipos estruturais do esqueleto básico 1 (1.2 e 1.3)



Tipos estruturais do esqueleto básico 2



Os esqueletos básicos 1 (1.1), 3 (3.2), 4 e 5, isto é, aqueles que não apresentam grupo carbonila, podem ser diferenciados pelas seguintes considerações:

1. Análise do espectro do RM¹H.

a - A presença de um dubleto entre 8,00-8,20 τ , $J = 5,5$ Hz, correspondente aos prótons metílicos do grupo propenila, distingue o tipo estrutural 1.1 dos outros tipos estruturais do mesmo esqueleto básico e de esqueletos básicos diferentes.

b - A posição de absorção dos prótons metilênicos pertencentes ao grupo alila, permite diferenciar os esqueletos básicos 3 (3.2) e 5 do esqueleto básico 4 (Tabelas 3, 4 e 5).

Tipos estruturais do esqueleto básico 3 (3.2) e 5



Tipos estruturais do esqueleto básico 4



c - A distinção entre os esqueletos básicos 3(3.2) e 5 pode ser feita pelas seguintes observações na região de prótons aromáticos:

c.1 - O esqueleto básico 3 (3.2) apresenta absorções correspondentes a dois prótons aromáticos, enquanto o esqueleto básico 5 só possui um próton aromático (Quadro 14).

c.2 - O único próton aromático do esqueleto básico 5, embora situado em posição igual no esqueleto carbônico a um dos prótons aromáticos do esqueleto básico 3 (3.2), absorve em frequência diferente devido a relação de vizinhança diferente com oxigrupos (Quadro 14), (Tabelas 3 e 5).

Quadro 14. Posição de absorção dos prótons em C-4 e C-7 em ppm (τ) na diferenciação entre os esqueletos básicos 3 (3.1) e 5.

Esqueleto Básico	H-4	H-7
3 (3.2)	3,17 τ , s	3,60 τ , s
5	3,38-3,57 τ , s	

2.4 - Diferenciação entre os tipos estruturais pertencentes a cada esqueleto básico hidrobenzofurânico.

A diferenciação entre os tipos estruturais do esqueleto básico 1 (1.1, 1.2 e 1.3) pode ser feita com base nas seguintes considerações:

1. O tipo estrutural 1.1 distingue-se dos tipos estruturais 1.2 e 1.3, por não apresentar em seu espectro no IV absorção correspondente a grupo carbonila.

2. Os tipos estruturais 1.2 e 1.3 podem ser distinguidos por RM^1H (Quadro 15) (Tabela 1), desde que, a interpretação dos espectros de UV e IV (na região de absorção do grupo carbonila) pode deixar dúvida para uma decisão definitiva.

Quadro 15. Posição de absorção em ppm (τ) e J em Hz para o(s) próton(s) em C-7, na diferenciação entre os tipos estruturais 1.2 e 1.3.

Tipo Estrutural 1.2		Tipo Estrutural 1.3	
H-7	4.06-4.18	Hax.-7	7,25-7,36 (d) J = 16,0
	s	Heq.-7	6,72-6,78 (d) J = 16,0

Portanto, a diferenciação entre os tipos estruturais 1.2 e 1.3 pode ser feita pela simples observação no espectro de RM^1H da posição de absorção e feição da(s) banda(s) correspondente(s) ao(s) próton(s) sustentado(s) pelo carbono 7.

A diferenciação entre os tipos estruturais do esqueleto básico 2 (2.1 e 2.2) pode ser feita por análise do espectro de RM^1H (Quadro 16) (Tabela 2) desde que, a interpretação dos espectros de UV e IV (na região de absorção do grupo carbonila) pode deixar dúvida para uma decisão definitiva.

Quadro 16. Posição de absorção em ppm (τ) e J em Hz para o(s) próton(s) em C-4, na diferenciação entre os tipos estruturais 2.1 e 2.2.

Tipo Estrutural 2.1		Tipo Estrutural 2.2	
H-4	4,15-4,74, s	Hax.-4	8,08-8,24, , J = 12,0
		Heq.-4	7,52-7,78, dd, J = 12,0 e ~5,0
MeO-5	6,32-6,48, s	MeO -5	6,30-6,38, s

Note-se que, embora a MeO-5 no tipo estrutural 2.2 se ja sustentada por um C-sp³, os prótons correspondentes a este grupo absorvem em posição semelhante àqueles de metoxila na mesma posição, porém sustentada por C-sp², no tipo estrutural 2.1. A orientação pseudoequatorial da metoxila no tipo estrutural 2.2, coloca-a no plano da carbonila do C-6. A metoxila deve sofrer, portanto, efeito anisotrópico paramagnético (19).

Assim, a diferenciação entre os tipos estruturais do esqueleto básico 2 (2.1 e 2.2) pode ser feita pela simples observação no espectro de RM^1H da posição de absorção e feição da(s) banda(s) correspondente(s) ao(s) próton(s) sustentado(s) pelo C-4.

O tipo estrutural 3.2 distingue-se do tipo estrutural 3.1 por não apresentar em seu espectro no IV absorção correspondente a grupo carbonila.

2.5 - Diferenciação entre os tipos estruturais dos esqueletos básicos biciclo [3,2,1] octânicos.

A distinção entre os tipos estruturais dos esqueletos básicos biciclo [3,2,1] octânicos 6 e 7 pode ser feita pela observação do valor da posição de absorção (deslocamento químico) da banda correspondente aos prótons metilênicos do grupo alila. No esqueleto 7 estes prótons metilênicos são duplamente alílicos e, por isto, absorvem em campo mais baixo (Tabelas 6 e 7).

Tipos estruturais do esqueleto básico 6	} 7,20-8,00 τ .
Tipos estruturais do esqueleto básico 7	

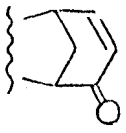
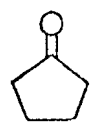
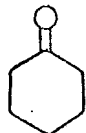
2.6 - Diferenciação entre os tipos estruturais pertencentes a cada esqueleto básico biciclo [3,2,1] octânico.

Os tipos estruturais (1-5) pertencentes ao esqueleto básico 6 podem ser distinguidos por:

1. Análise do espectro no IV, na região de absorção do grupo carbonila. A posição de absorção do(s) grupo(s) carbonila(s) permite estabelecer o(s) tipo(s) de sistema(s) presente(s) na molécula (Quadro 17). Evidentemente, a ausência de absorção na região indicada, revela-se também informativa.

A carbonila do grupo acetila das neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas acetiladas (natural ou sinteticamente) também absorve na região focalizada em $\sim 1745\text{cm}^{-1}$. A presença deste grupo pode ser evidenciada no espectro no IV por intensa banda de absorção em $\sim 1250\text{cm}^{-1}$, característica de estiramento da ligação C-O de grupo éster. A dedução resultante pode ser facilmente confirmada pela observação no espectro de RMN do singlete característico correspondente aos prótons metílicos de grupo acetila em $\sim 7,90\tau$, s.

Quadro 17. Posição de absorção do(s) grupo(s) carbonila(s) em neolignananas biciclo [3,2,1] octânicas, pertencentes aos tipos estruturais do esqueleto básico 6.

	 (1665-1706cm ⁻¹)*	 (1748-1758cm ⁻¹)*	 (1704-1738cm ⁻¹)*
6.1	x		
6.2	x	x	
6.3			
6.4		x	
6.5			x

*Tabela 9

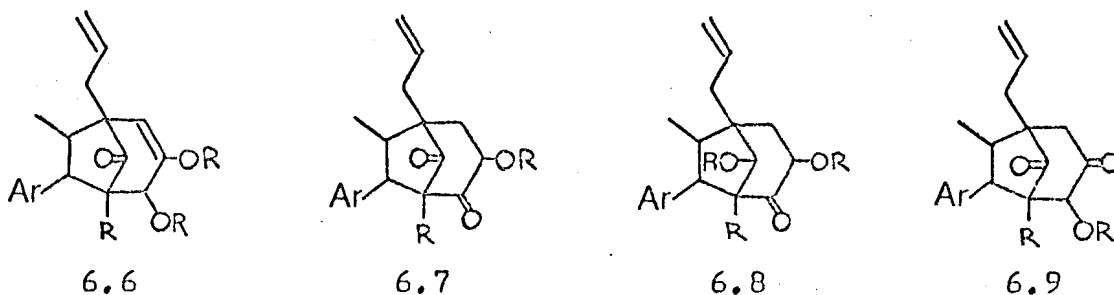
2. Análise do espectro de RM¹H: A análise do espectro de RM¹H permite distinguir os tipos estruturais do esqueleto básico 6 e confirmar as deduções pela análise do espectro no IV.

a - Os tipos estruturais 6.1 ($\nu_{C=O}$, 1665-1706cm⁻¹) e 6.2 ($\nu_{C=O}$, 1665-1706 e 1748-1758cm⁻¹) apresentam singlete característico entre 3,24-4,47 τ (Tabela 6), correspondente ao próton em C-2, já que este está ligado ao carbono β do sistema carbonílico α, β -insaturado. A presença de um singlete correspondente ao próton carbinólico situado no C-8, entre 4,72-6,00 τ (Tabela 6), distingue 6.1 e 6.2, confirmando dedução do IV.

b - A distinção dos tipos estruturais 6.3 e 6.4 ($\nu_{C=O}$, 1748-1758cm⁻¹) de 6.5 ($\nu_{C=O}$, 1704-1738cm⁻¹) pode ser confirmada pela posição de absorção e feição da banda correspondente aos prótons em C-2. Em 6.3 e 6.4 a não equivalência magnética dos 2 prótons do C-2 e a presença de um próton vizinho (H-3), fazem com que a feição da banda seja complexa. Apesar disso, ela é na maioria dos casos analisável. Em 6.5 a banda correspondente aos prótons em C-2, quando não é superposta por

outras absorções, apresenta-se como singlete, devido a equivalência magnética destes prótons (Tabela 6). A presença de um singlete entre 4,97-6,49 (Tabela 6), correspondente ao próton carbinólico no C-8, distingue 6.3 e 6.5 de 6.4. Estes dados, em conjunto com os fornecidos pelo espectro no IV, permitem caracterizar os tipos estruturais 6.3, 6.4 e 6.5.

As neolignanas biciclooctânicas pertencentes ao esqueleto básico 6, descritas na literatura, possuem as posições C-3, C-4 e C-8 oxigenadas. O grau de oxidação destes carbonos varia de C-OH a C=O. Por isto, podemos teoricamente antecipar que os tipos estruturais 6 a 9 pertencentes ao esqueleto básico 6 possam ser elaborados pela natureza e isolados no futuro.



Os tipos estruturais (6.6-6.9) poderão ser distinguidos entre si e dos já existentes do seguinte modo:

1. Espectrometria no IV. A análise do espectro no IV, na região de absorção de grupos carbonila, permite a formação de grupos diferenciados:

a - Presença de uma absorção correspondente a estiramento de carbonila em pentanel, entre $1748-1758\text{cm}^{-1}$, sugere 6.4 e 6.6.

b - Presença de uma absorção correspondente a estiramento de carbonila em hexanel, entre $1704-1738\text{cm}^{-1}$, sugere 6.5 e 6.8.

c - Presença de duas absorções correspondentes a estiramento de carbonila em pentanel e hexanel, entre 1748-1758 cm^{-1} e entre 1704-1738 cm^{-1} , respectivamente, sugerem 6.7 e 6.9.

2. Espectrometria de RM^1H : Análise do espectro de RM^1H permite distinguir e confirmar os tipos estruturais agrupados pela análise do espectro no IV.

a - A presença de banda na região de prótons olefínicos sugere 6.6, excluindo a possibilidade 6.4.

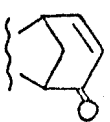

b - A presença de bandas características dos prótons em C-2, entre 7,75 e 8,40 τ (Tabela 6), sugere 6.4 e exclue a possibilidade 6.6.

c - A distinção entre 6.8 e 6.5 e entre 6.9 e 6.7 é feita exatamente do mesmo modo como foi visto para distinção de 6.3 e 6.4 de 6.5.

Os tipos estruturais (1-3) pertencentes ao esqueleto básico 7, podem ser distinguidos por:

1. Análise do espectro no IV, na região de absorção do grupo carbonila. A posição de absorção de grupo(s) carbonila(s) permite reconhecer o(s) tipo(s) de sistema(s) carbonílico(s) presente(s) na molécula (Quadro 18).

Quadro 18. Posição de absorção do(s) grupo(s) carbonila em neolignenas biciclo [3,2,1] octânicas, pertencentes aos tipos estruturais do esqueleto básico 7.

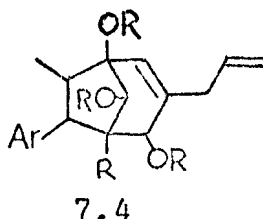
	 (1667-1690 cm^{-1})*	 (1750-1757 cm^{-1})*
8.1	x	
8.2		x
8.3	x	x

* Tabela 9

2. Análise do espectro de $RM^{1}H$. A análise do espectro de $RM^{1}H$ permite distinguir os tipos estruturais do esqueleto básico 7 e confirmar as deduções pela análise do espectro no IV.

a - Os tipos estruturais 7.1 ($\nu_{C=O}$, 1685-1690 cm^{-1}) e 7.3 ($\nu_{C=O}$, 1667-1690 e 1750-1757 cm^{-1}) apresentam singlete característico entre 2,95-3,25 τ (Tabela 7), correspondente ao próton em C-2, já que este está ligado ao carbono do sistema carbonílico α, β -insaturado. A presença de um singlete em 5,80 τ (Tabela 7) correspondente ao próton carbinólico situado no C-8, distingue 7.1 de 7.3, confirmando dedução do IV.

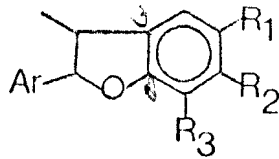
As neolignanas biciclooctânicas pertencentes ao esqueleto básico 7, descritas na literatura, possuem as posições C-1, C-4 e C-8 oxigenadas. O grau de oxidação destes carbonos varia de C-OH a C=O. Por isto, podemos teoricamente antecipar que o tipo estrutural 4, pertencente ao esqueleto básico 7, possa ser elaborado pela natureza e isolado no futuro.



O tipo estrutural 7.4 pode ser distinguido dos já existentes por não apresentar absorção correspondente a estiramento de carbonila em seu espectro no IV.

2.7 - Conformação e configuração de neolignanas hidrobencofurânicas.

A. Neolignanas 2,3-dihidrobencofurânicas



Ar = α ou β

Me = α ou β .

R₁ = Pr, Al, OMe

R₂ = H, OAl, OH

R₃ = H, OMe, Al

Os valores dados no Quadro 19 (Tabelas 1, 3, 4 e 5) definem a estereoquímica relativa dos centros assimétricos C-2 e C-3 e o tipo de conformação adotada pelas neolignanas 2,3-di-hidrobencofurânicas.

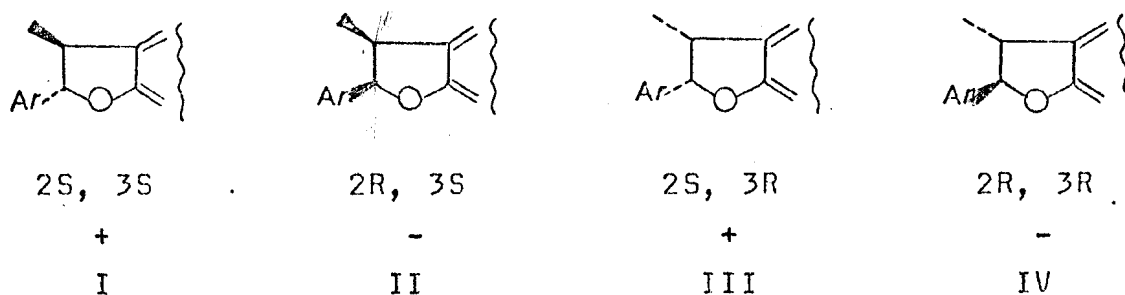
Quadro 19. Deslocamentos químicos de prótons em ppm (τ), de carbonos em ppm (δ) e $J_{H-2, H-3}$ em Hz, definindo a configuração relativa dos centros assimétricos C-2 e C-3 e o tipo de conformação adotada nas neolignanas 2,3-dihidrobencofurânicas.

	RM ¹ H			RM ¹³ C	Conformação
	H-2	Me-3	$J_{H-2, H-3}$	Me-3	
Compostos <u>2,3-trans</u>	4,57-5,09	8,57-8,67	~8,0	17.2-18.6	
Compostos <u>2,3-cis</u>	4,32-4,76	9,17-9,24	8,0		

A relativa proteção dos prótons do grupo Me-3 pelo grupo arila vicinal revela a relação cis entre estes grupos. Nesta situação H-2 é relativamente desprotegido e deve, portanto, está mais perto do plano O-Ar, do que nos 2,3-trans isômeros (6). A conformação do heterociclo é revelada pelo valor de $J_{H-2,H-3}$.

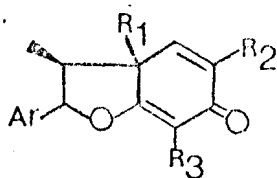
A configuração absoluta 2S, 3S das neolignanans trans-2,3-dihidrobzofurânicas dos tipos de esqueleto básico 1.1, 3.2, 4.1 e 5.1, e 2R, 3R do tipo de esqueleto básico 1.1, foram definidas por correlação com representantes de estruturas estabelecidas, por curvas de DOR (3). O efeito Cotton relacionado com o grupo arila (290 nm) é positivo para 2S (α -arila) e negativo para 2R (β -arila).

Os centros assimétricos (C-2 e C-3) das neolignanans 2,3-dihidrobzofurânicas estabelecem 4 possibilidades estruturais (I-IV) com configuração absoluta definida, que devem apresentar os seguintes sinais para o efeito Cotton relacionado com o C-2 sustentando o grupo arila.



As estruturas que apresentam igual sinal (I) e (III), (II) e (IV) para o efeito Cotton nas curvas de DOR, têm evidentemente a mesma configuração absoluta no C-2, já que o efeito é relacionado com a absorção do cromóforo arila. Esse efeito Cotton, no entanto, não define a estereoquímica no C-3, que pode ser determinada com facilidade por RM¹H pelo deslocamento químico dos prótons metílicos do grupo Me-3.

B. Neolignanas 2,3,3a,6-tetrahidrobenzofurânicas



Ar = α ou β

R₁ = α - ou β -OMe, ou α - ou β -Al

R₂ = OMe, Al

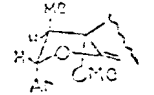
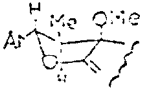
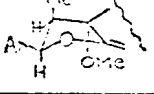
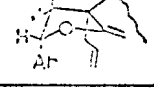
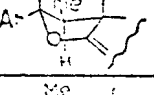
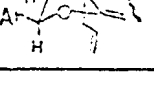
R₃ = H, OMe

Os valores dados no Quadro 20 (Tabelas 1 e 2) definem a estereoquímica relativa dos centros assimétricos C-2, C-3 e C-3a, e o tipo de conformação adotada pelas neolignanas 2,3,3a,6-tetrahidrobenzofurânicas.

A relativa proteção dos prótons do grupo Me-3 pelo grupo arila vicinal revela a relação cis entre estes grupos. Nesta situação H-2 é relativamente desprotegido e deve, portanto, está mais perto do plano de O-C=C-C=O do que nos 2,3-trans isômeros (6). A conformação do heterociclo é revelada pelo valor de $J_{H-2,H-3}$.

Conversões hidrogenolíticas (3), pirolíticas (1, 5) e fotolíticas (5) de neolignanas 2,3,3a,6-tetrahidrobenzofurânicas em neolignanas 2,3-dihidrobenzofurânicas de estereoquímica absoluta estabelecidas, permitiram a definição da estereoquímica absoluta das neolignanas 2,3,3a,6-tetrahidrobenzofurânicas (18). O efeito Cotton relacionado com os cromóforos arila (295 nm) e dienônico (260 nm) desses compostos foram analisados. Verificou-se efeitos positivos nos casos das configurações 2S, 3aS se R₁ = α -Al e 3aS se R₁ = α -OMe e negativos nos casos das configurações 2R, 3aR se R₁ = β -Al e 3aR se R₁ = β -OMe (Quadro 21).

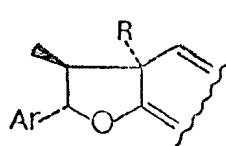
Quadro 20. Deslocamentos químicos de prótons em ppm (τ), de carbonos em ppm (δ) e $J_{H-2,H-3}$ em Hz, definindo a configuração relativa dos centros assimétricos C-2, C-3 e C-3a e o tipo de conformação adotada pelas neolignanais 2,3,3a,6-tetrahidrobenzofurânicas.

	RM^1H					$RM^{13}C$			CONFORMAÇÃO
	H-2	Me-3	$J_{H-2,H-3}$	MeO-3a	$CH_2-CH=$	Me-3	C-1'	$CH_2-CH=$	
α -Ar, α -MeO-3a	4,24 d	8,89 d 7,0 Hz	0,5	7,00 s		16,1	135,5		
α -Ar, β -MeO-3a	4,65 d	8,85 d 7,0 Hz	9,5	6,88 s		6,9	132,7		
β -Ar, α -MeO-3a	3,94 d	9,48 d 7,0 Hz	5,0	6,82 s					
α -Ar, α -Al-3a	4,71 d	8,82 d 7,0 Hz	indet.		7,72-7,83				
α -Ar, β -Al-3a	4,83-4,97 d	8,84-8,89 d 7,0 Hz	9,5		7,45-8,00 m	8,3-8,5		36,6-36,7	
β -Ar, α -Al-3a	4,00-4,16 d	9,47-9,53 d 7,0 Hz	5,0		7,07-7,69 m	11,9-12,0		43,8-43,9	

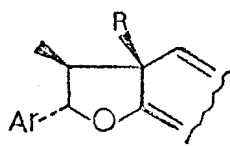
Quadro 21. Efeito Cotton relacionado com os cromóforos aril e dienônico em neolignanais 2,3,3a,6-tetrahidrobenzofurânicas.

	Efeito Cotton relacionado com o cromóforo arila (295 nm)	Efeito Cotton relacionado com o cromóforo dienônico (260 nm)
2S (α -Aril)	+	
2R (β -Aril)	-	
3aS (α -Al) ou 3aS (α -OMe)		+
3aR (β -Al) ou 3aR (β -OMe)		-

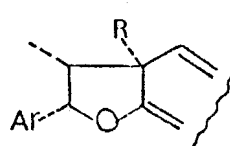
Considerando-se os centros assimétricos (C-2, C-3 e C-3a) das neolignanais 2,3,3a,6-tetrahidrobenzofurânicas surgem 8 possibilidades estruturais (V-XII) com configuração absoluta definidas. Os sinais para os efeitos Cotton, relacionados com os cromóforos arila (295 nm) e dienônico (260 nm), nesta ordem, estão descritos para cada formulação estrutural abaixo.



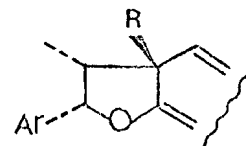
++
V



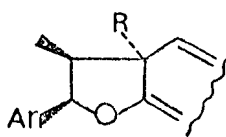
+ -
VI



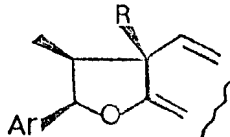
++
VII



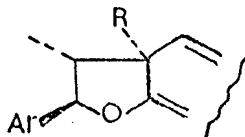
+ -
VIII



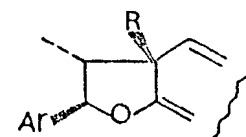
- +
IX



--
X



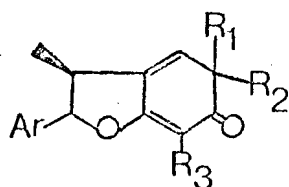
- +
XI



--
XII

As estruturas que apresentam iguais sinais (V e VII, VI e VIII, IX e XI, X e XII) para os efeitos Cotton nas curvas de DOR, têm evidentemente a mesma configuração absoluta no C-2 e no C-3 já que os efeitos são relacionados com as absorções dos cromóforos arila e dienônico. Esse efeito, no entanto, não define a estereoquímica no C-3, que pode ser determinada com facilidade por RM^1H pelo deslocamento químico do próton no C-2 ou nos prótons metílicos do grupo Me-3.

C. Neolignanas 2,3,5,6-tetrahidrobenzofurânicas



Ar = α ou β

R₁ = α - ou β -Al

R₂ = α - ou β -OMe

R₃ = H, OMe

Os valores dados no Quadro 22 (Tabela 3), definem a estereoquímica relativa dos centros assimétricos C-2 e C-3 e a conformação adotada, sem evidência para definição relativa do outro centro assimétrico (C-5), presente nas moléculas das neolignanas 2,3,5,6-tetrahidrobenzofurânicas.

A relativa proteção dos prótons do grupo Me-3 pelo grupo arila vicinal revela a relação cis entre estes grupos. Nesta situação H-2 é relativamente desprotegido e deve, portanto, está mais perto do plano de O-C=C=O do que nos 2,3-trans isômeros (6). A conformação do heterociclo é revelada pelo valor de $J_{H-2,H-3}$.

Quadro 22. Deslocamentos químicos de prótons em ppm (τ) e $J_{H-2, H-3}$ em Hz, definindo configuração relativa dos centros assimétricos C-2 e C-3 e o tipo de conformação adotada pelas neolignanas 2,3,5,6-tetrahidrobenzofurânicas.

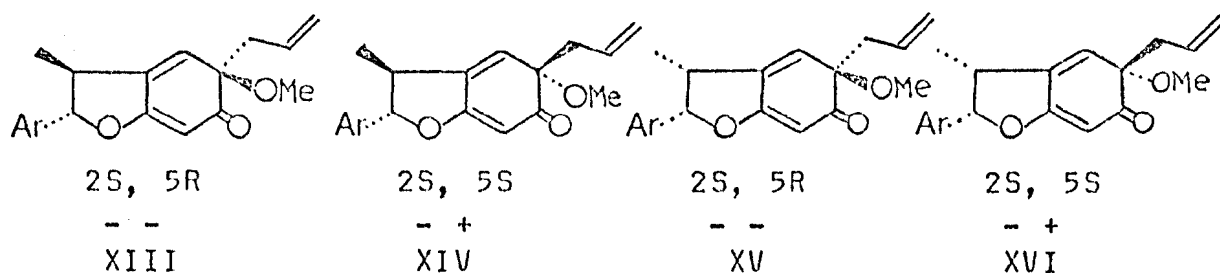
	H-2	Me-3	$J_{H-2, H-3}$	MeO-5	CH ₂ -CH=	CONFORMAÇÃO
α -Ar, β -Al	4,81 d	8,63 d J = 7,0 Hz	7,0	6,82 s	7,50 d J = 7,0 Hz	
α -Ar, β -Al	4,94-5,10 d	8,62-8,75 d J = 7,0 Hz	7,0-8,0	6,86-7,00 s	7,46-7,62 d J = 7,0 Hz	
β -Ar, α -Al	4,25-4,26 d	9,08-9,11 d J = 7,0 Hz	8,0	6,85-6,86 s	7,47-7,48 d J = 7,0 Hz	

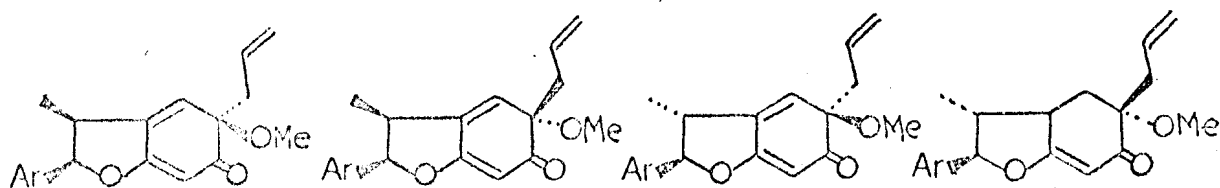
Conversão pirolítica (1) de neolignananas 2,3,5,6-tetrahidrobenzofurânicas em neolignananas 2,3-dihidrobenzofurânicas de estereoquímica absoluta estabelecidas, permitiu definir a estereoquímica absoluta das neolignananas 2,3,5,6-tetrahidrobenzofurânicas (18). Os efeitos Cotton relacionados com os cromóforos aril (280 nm) e dienônico (315 nm) desses compostos foram analisados. Verificou-se efeitos positivos nos casos das configurações 2R e 5S, e negativos nos casos das configurações 2S e 5R (Quadro 23).

Quadro 23. Efeito Cotton relacionado com os cromóforos aril e dienônico em neolignananas 2,3,5,6-tetrahidrobenzofurânicas.

	Efeito Cotton relacionado com o cromóforo Aril (280 nm)	Efeito Cotton relacionado com o cromóforo dienônico (315 nm)
2S (α -aril)	-	
2R (β -aril)	+	
5S (β -alil)		+
5R (α -alil)		-

Considerando-se os centros assimétricos (C-2, C-3 e C-5) nas neolignananas 2,3,5,6-tetrahidrobenzofurânicas, surgem 8 possibilidades estruturais com configuração absoluta definidas (XIII - XX). Os sinais para os efeitos Cotton relacionados com os cromóforos aril (280 nm) e dienônico (315 nm), nesta ordem, estão descritos para cada formulação estrutural abaixo.





2R, 5R

+ -
XVII

2R, 5S

+ +
XVIII

2R, 5R

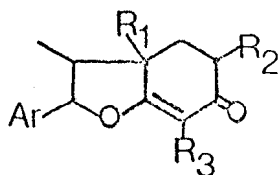
+ -
XIX

2R, 5S

+ +
XX

As estruturas que apresentam iguais sinais (XIII e XV, XIV e XVI, XVII e XIX, XVIII e XX) para os efeitos Cotton nas curvas de DDR, têm evidentemente a mesma configuração absoluta no C-2 e no C-5, já que os efeitos são relacionados com as absorções dos cromóforos arila e dienônico. Esse efeito, no entanto, não define a estereoquímica no C-3, que pode ser determinada com facilidade por RM¹H pelo deslocamento químico do próton no C-2 ou dos prótons metílicos do grupo Me-3.

D. Neolignanas 2,3,3a,4,5,6-hexahidrobenzofurânicas



Ar = α ou β

Me = α ou β

R₁ = α - ou β -H

R₂ = α - ou β -OMe

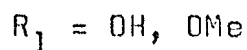
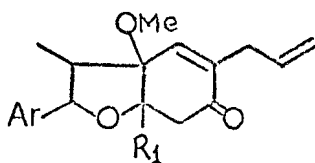
R₃ = H, OMe

Os valores dados no Quadro 24 (Tabela 1), definem a estereoquímica relativa dos centros assimétricos C-2, C-3, C-3a e C-5 e o tipo de conformação adotada pelas neolignanas 2,3,3a,4,5,6-hexahidrobenzofurânicas.

A relativa proteção dos prótons do grupo Me-3 pelo grupo arila vicinal revela a relação cis entre estes grupos. Nesta situação H-2 é relativamente desprotegido e deve, portanto, estar mais perto do plano O=C-C=O do que nos 2,3-trans isômeros (6). A conformação do heterociclo é revelada pelo valor de $J_{H-2, H-3}$.

Já que, no presente momento não existem dados sobre a conversão de neolignanas 2,3,3a,4,5,6-hexahidrobenzofurânicas em derivados de configuração absoluta conhecida, torna-se impossível estabelecer a sua configuração absoluta.

E. Neolignanas 2,3,3a,6,7,7a-hexahidrobenzofurânicas



Ver Capítulo 4, pág. 107

Quadro 24. Deslocamentos químicos de prótons em ppm (τ) e $J_{H-2, H-3}$ em Hz, definindo configuração relativa dos centros assimétricos C-2, C-3, C-3a e C-5 e o tipo de conformação adotada pelas neolignanas 2,3,3a,4,5,6-hexahidrobenzofurânicas.

	H-2	Me-3	$J_{H-2, H-3}$	MeO-5	H _{ax} -4	-CH ₂ -CH=CH ₂	CONFORMAÇÃO
α -Ar, α -Me, β -Al, α -OMe	4,11 d	9,48 d J = 7,5 Hz	5,40	6,38 s	8,08 t J = 12,0 Hz	7,31-7,44 dd J = 14,0 e 7,0 Hz	
α -Ar, β -Me, β -Al, α -OMe	4,95 d	8,96 d J = 7,0 Hz	10,00	6,30 s	8,24 t J = 12,0 Hz	7,46-7,55 dd J = 15,0 e 7,0 Hz	
α -Ar, β -Me, α -Al, β -OMe	4,73-4,78 d	8,80 d J = 8,0 Hz	2,03	6,38-6,42 s	8,16-7,03 t J = 12,0 Hz	7,62-7,84 dd J = 14,0 e 7,0 Hz	

2.8 - Configuração de neolignanos bicicleta [3,2,1] octânicas

A. Estereoquímica relativa de estruturas com codificações 6.31, 6.41 e 6.51.

Ao transformar a hidroxila secundária no C-8 em carbonila (12) (6.315 → 6.413) observaram-se os efeitos abaixo descritos, relacionados na Tabela 10.

1. Deslocamento diamagnético da frequência de absorção dos prótons do grupo arila.

2. Deslocamento diamagnético da frequência de absorção do próton em C-7, em contraste com a virtual constância de deslocamento para o próton em C-6 e para os prótons do grupo Me-7.

A estereoquímica exo-endo torna-se então evidente para os substituintes arila e metila, respectivamente, impondo uma configuração trans 6-arila-7-metila, fato que é consistente com o valor de $J_{H-6, H-7} \approx 9,0$ Hz e o valor para o deslocamento dos prótons metílicos do grupo Me-7.

3. Acentuado deslocamento paramagnético da frequência de absorção dos prótons correspondente ao grupo metoxila que absorve em campo mais alto, em contraste com a metoxila que absorve em campo mais baixo. Portanto, o sinal em campo mais alto deve ser correlacionado com a metoxila na cabeça de ponte (OMe-5), situada no plano da carbonila introduzida.

A acetilação da hidroxila em C-4 (6.314 → 6.315, 6.511 → 6.513 e 6.516 → 6.518) não afeta significativamente os prótons do grupo arila e o próton em C-7 de 6.315, mas causa significativo deslocamento do próton em C-6 em todos os casos e do próton em C-3 de 6.315 (12). Além disso, em 6.511 observa-se semelhantes deslocamentos químicos na frequência de absorção dos prótons aromáticos e na frequência de absorção do próton em C-6 quando se passa de $CDCl_3$ a piridina- d_5 como solvente (26), (Tabela 10).

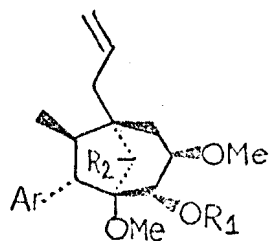
A evidência de relação cis entre o próton em C-6 e a HO—C-4 em 6.511, 6.516, 6.314 e, desde que o próton em C-4 em 6.314 é axial, como mostrado por sua interação axial-axial ($J = 6.5$ Hz) (Tabela 10) com o próton vizinho em C-3, fixa para a HO—C-4 em todos os casos e para a metoxila em C-3 de 6.314 uma posição equatorial.

A acetilação da hidroxila em C-8 (6.315→6.316, 6.511→6.513 e 6.516→6.518) ocasiona em 6.316 proteção anisotrópica no H-7, mas não afeta significativamente os sinais correspondentes aos prótons do anel de 6 membros (12). Em 6.513 e 6.518 ocasiona proteção anisotrópica nos prótons aromáticos H₂ e H₆, e a frequência de absorção destes mesmos prótons sofrem deslocamentos paramagnéticos ao se passar de CDCl₃ para piridina-d₅ como solvente em 6.511 (26). Conseqüentemente, a orientação da hidroxila em C-8 deve ser para o anel de 5 membros em ambos os casos. (Tabela 10).

As substâncias 6.514 e 6.515 se decompõem naturalmente em 6.511 e 6.512, respectivamente (14). A única diferença em RM¹H entre 6.511 e 6.512 é a substituição do próton em C-5 de 6.511 por uma metoxila em 6.512. Desde que a curva de DOR e o espectro no UV de 6.514 e 6.515 são superponíveis aos de 6.511 e 6.512 (26), a estereoquímica relativa destas substâncias também fica deduzida com as conclusões acima referidas.

A configuração relativa dos compostos com codificações 6.31, 6.41 e 6.51 deve ser representada como nas formulações abaixo.

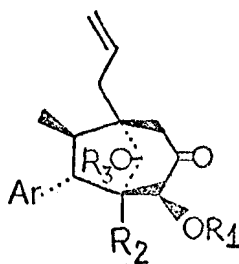
A estereoquímica relativa para 6.511 também foi comprovada por experiências com $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (26).



6.31 e 6.41

$R_1 = \text{H}, \text{Ac}$

$R_2 = \text{OH}, \text{OAc}$



6.51

$R_1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ac}$

$R_2 = \text{H}, \text{OMe}$

$R_3 = \text{H}, \text{Ac}$

B. Estereoquímica relativa de estruturas com codificação 6.12 e 6.21.

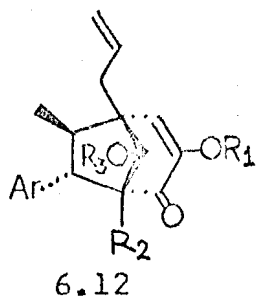
A acetilação da hidroxila em C-8 (6.121→6.124) provoca um deslocamento paramagnético do singlete correspondente ao próton carbinólico (H-8) (Tabelas 6 e 11) tornando óbvia sua identificação e confirmando a natureza secundária da função alcoólica (11). O acoplamento do próton carbinólico (H-8) com o próton metínico vicinal em C-5 (6,81 τ , d, J = 7,0 Hz) é ineficiente. A construção de modelo Dreiding mostra que o ângulo diedro entre $\underline{\text{H-C}}_8\text{-C}_5\text{-}\underline{\text{H}}$ envolvendo o próton carbinólico orientado para o hexanel é cerca de 82° (11). Para uma tal situação as equações de Karplus (22) prevê $J_{\text{vic}} \approx 0$. A hidroxila deve, conseqüentemente, ser orientada para o pentaciclo e cis ao próton benzílico cujo tripleto em RM^1H sofre deslocamento diamagnético na transformação 6.121→6.124 (Tabelas 6 e 11).

A relação trans entre os substituintes vicinais arila e metila é sugerida pelo deslocamento químico do grupo Me-7 (Tabelas 6 e 11).

O espectro de RM^1H do produto da hidrogenação catalítica de 6.121, mostrou singletos devido aos prótons do grupo metilenodioxí em 4,12 e 4,08 (intensidade relativa 2:1) e do grupo metoxi em 7,31 e 6,81 τ (intensidade relativa 2:1). A adição de hidrogênio pelo lado exo da molécula é claramente favorecida estoricamente e força a metoxila para uma orientação endo. Esta condição estrutural coloca a metoxila na região de proteção da carbonila vicinal. Por isto, este grupo absorve em 7,31 τ (11).

As curvas de DOR dos compostos 6.122, 6.123, 6.125, 6.126, 6.211 e 6.212 são estreitamente similares a de 6.121, garantindo a conclusão que todos possuem a mesma estereoquímica relativa (4).

A configuração relativa dos compostos com codificação 6.12 e 6.21 deve ser representada como na formulação abaixo.



$R_1 = \text{H, Me, Ac}$

$R_2 = \text{H, OMe}$

$R_3 = \text{H, Ac}$

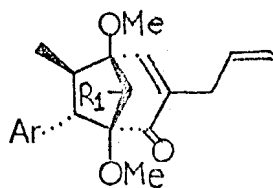
Tabela 11. Deslocamentos químicos mais significativos na dedução da estereoquímica relativa de compostos com codificação 6.12, provocados por acetilação e redução.

	6.121	6.124
MHz	220	220
Solvente	CDCl_3	CDCl_3
H-5	6,81 d 7,0Hz	6,77 d 7,0Hz
H-6	6,45 t 7,0Hz	6,63 t 7,0Hz
Me-7	8,77 d 7,0Hz	8,77 d 7,0Hz
H-8	6,02 s	4,86 s
O_2CH_2	4,18 s	4,18 s
MeO-3	6,38 s	6,39 s

C. Estercoquímica relativa de estruturas com codificação 7.11.

Redução da dupla ligação entre os carbonos 2 e 3 (7.111→7.113) (13) provoca um considerável deslocamento paramagnético da frequência de absorção do próton carbinólico (H-8) em 7.113 (Tabela 12). Este próton, portanto, deve situar-se na região de proteção anisotrópica da dupla ligação do sistema hexacíclico. Isto é, o próton C-8 está orientado para o anel de 6 membros e, conseqüentemente, a hidroxila deve ser orientada para o anel de 5 membros. A posição endo do grupo arila é evidenciada pelo fato da hidroxila no C-8 ser completamente acetilada à temperatura ambiente, enquanto que, sob idênticas condições, somente monoacetatos são formados de compostos com o grupo em posição exo, como por exemplo em 6.311 e 6.512 (13). Os substituintes vicinais arila e metila devem manter uma relação trans indicada pelo valor da constante de acoplamento entre H-6 e H-7 ($J = 8,7\text{Hz}$) e pelo valor do deslocamento químico do grupo Me-7.

A configuração relativa dos compostos com codificação 7.11 deve ser representada como na formulação abaixo.



7.11

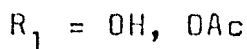


Tabela 12. Deslocamentos químicos mais significantes na dedução da estereoquímica relativa de compostos com codificação 7.11 provocados por redução.

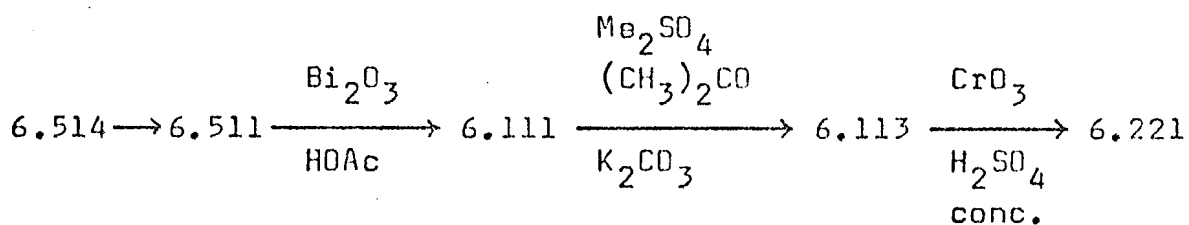
	7.111	7.113
MHz	220	220
Solvente	CDCl ₃	CDCl ₃
H-8	5,80 s	5,60 s
Me-7	9,08 d 7,0Hz	9,08 d 7,0Hz

D. Estereoquímica relativa de estruturas com codificações 7.21, 7.31 e 7.32.

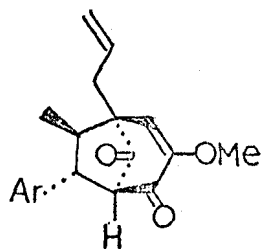
Ver Capítulo 5 - "Determinação Estrutural e Configuracional de RFEV-5 e RFEV-3 (Δ)".

E. Estereoquímica absoluta de neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas.

O produto da isomerização catalizada por ácido de 2.132 (uma substância com estereoquímica absoluta definida) é idêntico (com curvas de DOR superponíveis) ao produto final da seguinte seqüência reacional (14) abaixo descrita.



A isomerização catalizada por ácido de 2.132 deve envolver ruptura da ligação benzílica C-O. A ciclização do intermediário cationico só pode ocorrer de tal maneira que o grupo arila no produto seja exo-orientado. Este curso estereoquímico é garantido pela configuração do C-3a no carbocátion intermediário. Assim, excluindo-se o carbono benzílico, os átomos de carbono no produto final devem ter a mesma configuração absoluta do precursor 2.132 (26). O espectro de RM¹H do produto fornece evidências para a estereoquímica trans dos substituintes Me-7 e Ar-6. Conseqüentemente, a configuração absoluta do C-6 também pode ser considerada estabelecida, e o produto final deve ter a estrutura XXI.



XXI

Implicitamente, fica também definida a estereoquímica absoluta dos precursores de 6.221 na seqüência reacional acima indicada.

A configuração relativa de estruturas com codificação 6.12, vista na letra B do item 8 deste capítulo, revelou-se ser diferente do produto da isomerização catalizada por ácido XXI, evidenciando a localização do grupo arila em posição endo.

A análise das curvas de DDR de todos os compostos com codificação 6.11 (intermediário na seqüência acima citada) revelou apresentarem efeitos Cotton positivo em 280 nm e negativo em 325 nm, devido, provavelmente, aos cromóforos enona e arila, respectivamente. A análise das curvas de DDR de todos os compos

tos com codificação 6.12, no entanto, mostraram efeitos Cotton negativos a 280 nm e 315 nm. As duas séries de biciclooctanóides devem, portanto, apresentar configuração oposta em C-1 e idêntica configuração em C-6.

As diferenças estereoquímicas de estruturas com codificações 6.11 e 6.12 são indicadas também pelos dados espectrais mostrados no Quadro 25.

Quadro 25. Correlações espectrais evidenciando as diferentes estereoquímicas em compostos com codificações 6.11 e 6.12.

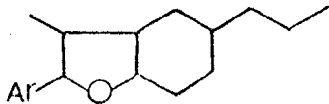
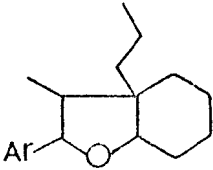
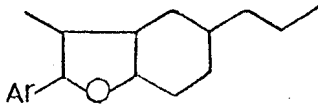
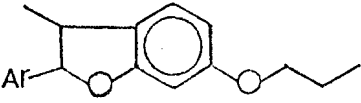
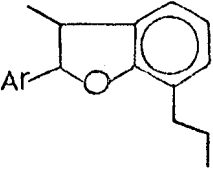
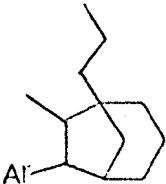
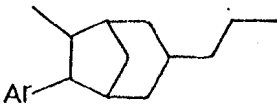
	IV	RM ¹ H		
	\checkmark C=O max cm ⁻¹	H-2	H-6	H-5
6.113	1695	4,33 s	7,37-7,86 m	7,02 s
6.121	1681	3,90 s	6,45 t 7,0Hz	6,81 d 7,0Hz

Todas as formulações de configuração relativa escritas neste ítem (Cap. 3, ítem 8) para as neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas, exceto aquelas referentes aos compostos com codificações 6.31 e 6.41, representam configuração absoluta, pois, como já dito no início deste ítem, letra E, foi possível relacionar quimicamente a neolignana biciclo [3,2,1] octânica 6.221 com a neolignana hidrobenzofurânica 2.132, cuja configuração absoluta é conhecida.

Esta correlação da neolignana biciclo [3,2,1] octânica 6.221 com a neolignana hidrobenzofurânica 2.132 de configuração absoluta conhecida, permitiu a seguir, por correlação de curvas de DDR, averiguar que as formulações de todas as neolignanas dos

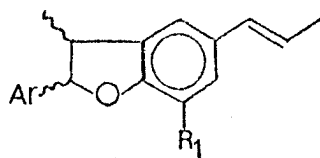
tipos 6.11, 6.12, 6.21 e 6.51 representam suas configurações absolutas. Como ainda não foi feito relacionamento químico das neolignanas dos tipos 6.31 e 6.41 com nenhum composto de configuração absoluta conhecida, nada se pode no momento afirmar sobre suas estereoquímicas absolutas.

Quadro 7. Codificação e estrutura dos esqueletos básicos das neolignananas focalizadas nesta Tese.

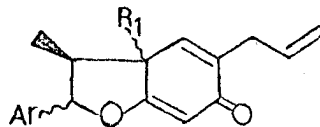
Codificação do esqueleto básico	Estrutura do esqueleto básico
1	
2	
3*	
4*	
5*	
6	
7	

(*) Provavelmente formados por rearranjo do esqueleto básico 2. O esqueleto básico 3 distingue-se do esqueleto básico 1 pela origem bioquímica.

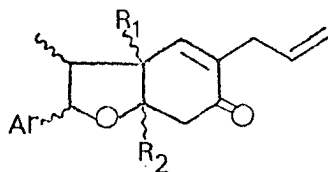
Quadro 8. Tipos estruturais de neolignan hidrobenzofurânicas pertencentes ao esqueleto básico 1.



	Ar	Me	R ₁	R ₂	Referên- cia
1.111	α -Gu	β	OMe		4, 9, 18
1.112	α -Pi	β	OMe		9, 18
1.121	β -Hi	α	H		15
1.122	β -Ve	α	OMe		4, 18
1.123	β -Tp	α	OMe		5, 18

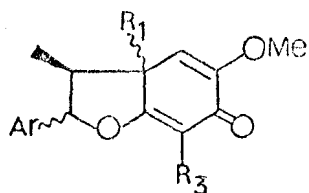


1.211	α -Tp		α -OMe		5, 18
1.221	α -Tp		β -OMe		5, 18
1.231	β -Tp		α -OMe		5, 18

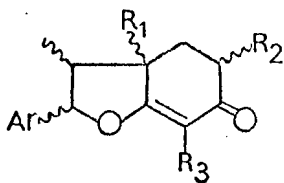


1.311	-Ve		-OMe	-OMe	21
1.321	α -Tp	β	α -OMe	α -OMe	RFEV-3(II)
1.322	α -Tp	β	α -OMe	α -OH	RFEV-3(III)

Quadro 9. Tipos estruturais de neolignan hidrobenzofurânicas pertencentes ao esqueleto básico 2.

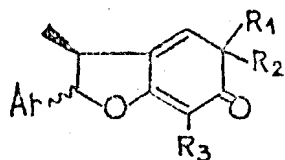


	Ar	Me	R ₁	R ₂	R ₃	Referência
2.111	α-Pi		β-A1		H	2, 3, 4, 16, 18, 20
2.112	α-Ve		β-A1		H	4, 16, 18
2.113	α-Ve		β-A1		OMe	4, 18
2.114	α-Tp		β-A1		H	RFEV-6
2.121	α-Pi		α-A1		H	2
2.122	α-Tp		α-A1		H	1, 18
2.131	β-Pi		α-A1		H	2, 18, 20
2.132	β-Mp		α-A1		H	1, 14, 18
2.133	β-Tp		α-A1		H	1, 18

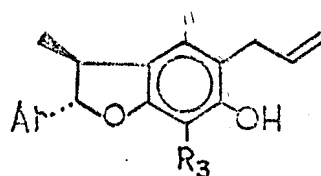


2.211	α-Ve	α	β-A1	α-OMe	H	7, 17, 19, 20, 32
2.221	α-Pi	β	β-A1	α-OMe	OMe	12, 20, 32
2.231	α-Pi	β	α-A1	β-OMe	H	20, 32
2.232	α-Pi	β	α-A1	β-OMe	OMe	32
2.241	β-Pi	β	α-A1	β-OMe	H	32

Quadro 10. Tipos estruturais de neolignanas hidrobencofurânicas pertencentes ao esqueleto básico 3.

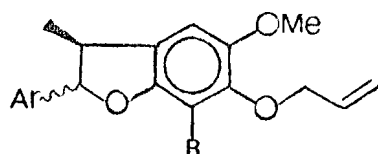


	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Referência
3.111	α -Pi	β -Al	α -OMe	H	4, 16, 20
3.112	α -Ve	β -Al	α -OMe	H	4, 16, 18, 20
3.121	α -Pi	α -Al	β -OMe	H	2, 18, 20
3.122	α -Mp	α -Al	β -OMe	H	1, 14, 18
3.123	α -Tp	α -Al	β -OMe	H	1, 18
3.124	α -Tp	α -Al	β -OMe	OMe	6, 18
3.131	β -Pi	α -Al	β -OMe	H	2, 18, 20
3.132	β -Mp	α -Al	β -OMe	H	6, 14, 18

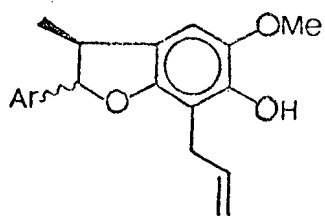


3.211	Tp			H	1, 18
-------	----	--	--	---	-------

Quadro 11. Tipos estruturais de neolignan hidrobenzofurânicas pertencentes aos esqueletos básicos 4 e 5.

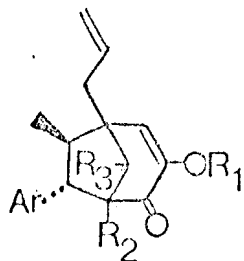


	Ar	R	Referência
4.111	α -Pi	H	2, 16, 18
4.112	α -Mp	H	6, 18
4.113	α -Tp	H	1, 5, 6, 14, 18
4.114	α -Tp	OMe	1, 6, 14
4.121	β -Mp	H	6, 18



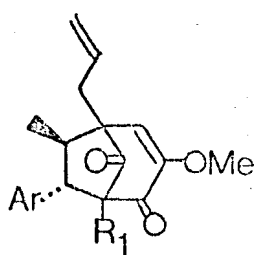
5.111	α -Pi		1, 2, 18
5.112	α -Mp		1, 6, 18
5.113	α -Tp		1, 18
5.121	β -Pi		2, 18
5.122	β -Mp		1, 6, 18
5.123	β -Tp		1, 18

Quadro 12. Tipos estruturais de neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas pertencentes ao esqueleto básico 6.



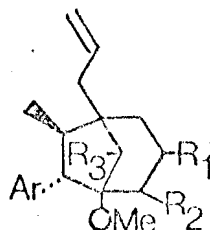
	Ar	Me	R ₁	R ₂	* R ₃	REFERÊNCIA
6.111	exo-Mp	endo	H	H	OH	14, 16
6.112	"	"	H	OMe	OH	14, 16
6.113	"	"	Me	H	OH	14, 16
6.114	"	"	Me	OMe	OH	14, 16
6.121	endo-Pi	exo	Me	H	OH	4, 11, 16
6.122	"	"	Me	OMe	OH	4, 16, 20
6.123	"	"	H	OMe	OAc	4, 16
6.124	"	"	Me	H	OAc	11
6.125	"	"	Me	OMe	OAc	4, 16
6.126	"	"	Ac	OMe	OAc	4, 16

* Orientado em direção ao pentanel

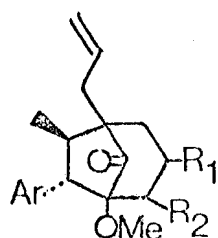


6.211	endo-Gu	exo	H			16
6.212	endo-Pi	"	H			4, 16
6.213	"	"	OMe			4, 16
6.221	exo-Mp	endo	H			14, 16
6.222	"	"	OMe			14, 16

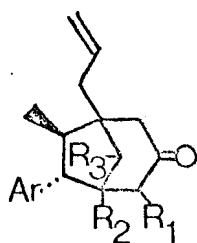
(...Continuação do Quadro 12)



	Ar	Me	R ₁	R ₂	*R ₃	REFERÊNCIA
6.311	exo-Pi	endo	α-OMe	β-OH	OH	12
6.312	"	"	α-OMe	β-OAc	OH	12
6.313	"	"	α-OMe	β-OAc	OAc	12



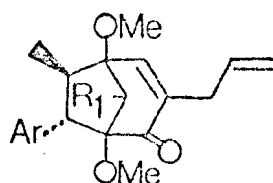
6.411	exo-Pi	endo	α-OMe	β-OH		12
6.412	"	"	α-OMe	β-OAc		12



6.511	exo-Mp	endo	β-OH	H	OH	1, 14
6.512	"	"	β-OH	OMe	OH	14
6.513	"	"	β-OAc	H	OAc	14
6.514	"	"	β-OMe	H	OH	14
6.515	"	"	β-OMe	OMe	OH	14
6.516	exo-Pi	"	β-OH	OMe	OH	1, 12
6.517	"	"	β-OAc	OMe	OH	1, 12
6.518	"	"	β-OAc	OMe	OAc	1, 12

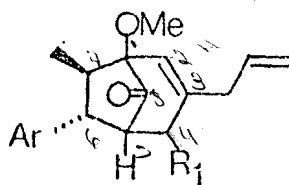
* Orientado em direção ao pentanel

Quadro 13. Tipos estruturais de neolignanas biciclo [3,2,1] oc
tânicas pertencentes ao esqueleto básico 7.

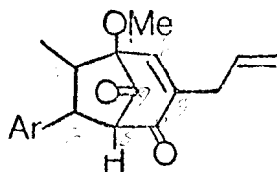


	Ar	Me	*R ₁	REFERÊNCIA
7.111	endo-Mp	exo	OH	13
7.112	"	"	OAc	13

* Orientado em direção ao pentanel



7.211	endo-Tp	exo	β -OH	RFEV-5
7.212	"	"	β -OAc	RFEV-5 Ac



	Ar	Me	C-8	
7.311	endo-Tp	exo	β	RFEV-5 Ox
7.321	exo-Tp	endo	α	RFEV-3 (Δ)

Tabela 1. Dados espectrais de ^1H em ppm (τ) dos tipos estruturais de polímeros hidrobenzofurânicos pertencentes ao esqueleto básico 1.

	1.111	1.112	1.121	1.122	1.123
MHz	60	220	60	60	60
SOLVENTE	CDCl_3	CDCl_3	CDCl_3	CCl_4	CCl_4
Me-3	8,57 d 6,7 Hz	8,65 d 7,0 Hz	8,62 d 7,0 Hz	8,64 d 7,0 Hz	8,60 d 6,5 Hz
CH=CH-CH ₃	8,08 d 5,2 Hz	8,16 d 6,5 Hz	8,14 d 6,5 Hz	8,15 dd 5,0 Hz e J indet.	8,15 d 5,5 Hz
H-3	6,52 dq 9,2 e 6,7 Hz	6,61 quint. aprox. 8,0 Hz	6,60 dq 9,0 e 7,0 Hz	6,30-7,00 m	6,60-7,20 m
OMe-7	6,07 ^a s	6,15 s		6,19 ^c s	6,14 s
ArOMe-3'	6,10 ^b s			6,14 ^d s	6,20 s
ArOMe-5'					6,20 s
ArOMe-4'				6,14 ^d s	6,27 s
H-2	4,86 d 9,2 Hz	4,96 d 8,9 Hz	4,92 d 9,0 Hz	4,99 d 9,0 Hz	5,07 d 9,1 Hz
Ar-OH	4,31 s		*		
O ₂ CH ₂		4,10 s			
CH=CH-CH ₃	3,89 dq 15,5 e 5,2 Hz	3,91 dq 16,0 e 6,5 Hz	3,94 dq 16,0 e 6,0 Hz	3,80-4,20 m	4,05 dq 15,0 e 5,5 Hz
CH=CH-CH ₃	3,60 d 15,5 Hz	3,66 dq 16,0 e 1,0 Hz	3,62 d 16,0 Hz	3,40-3,60 m	3,75 d 15,0 Hz
H-7			3,15-3,28 m		
H-2'	3,00-3,25 m	3,25 d J indet.	2,68-2,90 m	3,00-3,40 m	3,35-3,50 m
H-6'	3,00-3,25 m	3,14 dd 8,0 e 1,5 Hz	2,68-2,90 m	3,00-3,40 m	3,35-3,50 m
H-5'	3,00-3,25 m	3,24 dd 8,0 Hz e J indet.	2,68-2,90 m	3,00-3,40 m	
H-4	3,00-3,25 m	3,08 d 1,5 Hz	3,15-3,28 m	*	3,35-3,50 m
H-6	3,00-3,25 m	3,23 d J indet.	3,15-3,28 m	*	3,35-3,50 m

a ou 6,10 b ou 6,07 c ou 6,14 d ou 6,19

* Não citado na referência.

(... Continuação da Tabela 1)

	1.211	1.221	1.231	1.311	1.321	1.322
FHz	220	100	100	—	100	100
SOLVENTE	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃
Me-3	0,89 d 7,0 Hz	0,85 d 7,0 Hz	9,48 d	9,02 d 7,0 Hz	8,98 d 7,0 Hz	8,94 d 7,0 Hz
CH ₂ -CH-	6,89 d 7,0 Hz	6,84 d 3 indet.	6,75-6,90 m	6,86 d 6,5 Hz	6,83 d 7,0 Hz	6,83 d 7,0 Hz
H-3	7,35 q 7,0 Hz	7,84 dq 7,0 e 9,5 Hz	7,30 dq 7,0 e 5,0 Hz	7,10 dq 11,0 e 7,0 Hz	6,90-7,26 m	7,12-7,50 m
ArOMe-3'	6,19 s	6,15 s	6,14 s	6,15 s	6,14 s	6,15 s
ArOMe-5'	6,19 s	6,15 s	6,14 s		6,14 s	6,15 s
ArOMe-4'	6,19 s	6,15 s	6,14 s	6,13 s	6,18 s	6,18 s
OMe-3a	7,00 s	6,88 s	6,82 s	6,60 s	6,58 s	6,56 s
OMe-7a				6,47 s	6,44 s	
CH=CH ₂	4,89-5,00 m	4,75-4,95 m	4,80-5,00 m	5,00-5,30 m	4,70-4,96 m	4,70-4,96 m
CH=CH ₂	4,19-4,28 m	4,00-4,30 m	3,85-4,35 m	4,10 ddt 17,0, 9,5 e 6,5 Hz	3,86-4,32 m	3,86-4,32
H-2	4,84 d 0,5 Hz	4,68 d 9,5 Hz	3,94 d 5,0 Hz	5,88 d 11,0 Hz	5,90 d 11,0 Hz	5,88 d 11,0 Hz
H-4	3,86 s	3,74 s	3,74 s	3,56 s largo	3,56 s largo	3,50 s largo
H-7	4,16 s	4,18 s	4,06 s			
H-2', 6'	3,46 s	3,50 s	3,56 s	3,20-3,10 m	3,46 s	3,38 s
H-5'				3,20-3,10 m		
H _{ax.} -7				7,37 d 17,0 Hz	7,36 d 16,0 Hz	7,25 d 16,0 Hz
H _{eq.} -7				6,71 d 17,0 Hz	6,72 d 16,0 Hz	6,78 d 16,0 Hz

* Não citado na referência.

Tabela 7. Dados espectrais de ^{13}C em ppm (τ) dos tipos estruturais de núcleos hidrogenados hidrobenzofurônicos pertencentes ao esqueleto básico 2.

	2.111	2.111	2.112	2.113	2.114
MHz	220	60	60	60	60
SOLVENTE	CDCl_3	CCl_4	CCl_4	CCl_4	CDCl_3
Me-3	8,84 d 6,9 Hz	8,87 d 7,0 Hz	8,89 d 7,0 Hz	8,89 d 7,0 Hz	8,83 d 7,0 Hz
$\text{CH}_2\text{-CH=}$	7,45 e 7,66 dd dd 13,0 Hz 13,0 Hz 6,8 Hz 6,8 Hz	7,50-8,00 m	7,50-8,00 m	7,50-8,00 m	7,45-7,60 m
H-3	7,12 dq 9,5 e 6,9 Hz	7,50-8,00 m	7,50-8,00 m	7,50-8,00 m	7,45-7,60 m
OMe-5	6,32 s	6,42 s	6,42 s	6,42 s	6,35 s
ArOMe-3'			6,20 s	6,20 s	6,15 s
ArOMe-5'					6,15 s
ArOMe-4'			6,20 s	6,20	6,18 s
OMe-7				6,30 s	
CH=CH_2	4,92 e 4,96 dd dd 9,5 Hz 16,5 Hz 1,5 Hz 1,5 Hz	4,70-5,00 m	4,80-5,10 m	4,70-5,00 m	4,70-5,10 m
CH=CH_2	4,45 qt 6,8 e 6,8 Hz 9,5 e 16,5 Hz	4,00-4,70 m	4,00-4,70 m	4,30-4,60 m	3,80-4,40 m
H-2	4,83 d 9,5 Hz	4,82 d 9,0 Hz	4,97 d 9,0 Hz	4,94 d 9,0 Hz	4,62 d 9,0 Hz
H-4	4,57 s	4,67 s	4,74 s	4,70 s	4,50 s
H-7	4,21 s	4,40 s	4,42 s		4,18 s
O_2CH_2	4,03 s	4,05 s			
H-2', 6'	3,17-3,25 m	3,29 s	3,29 s	3,25 s	3,42 s
H-5'	3,17-3,25 m	3,29 s	3,29 s	3,25 s	3,42 s

(... Continuação da Tabela 2)

	2.121	2.122	2.131	2.132	2.133
MHz	60	220	---	60	220
SOLVENTE	CDCl ₃	CDCl ₃	CCl ₃	CDCl ₃	CCl ₄
Me-3	0,73* d 7,0 Hz	8,82 d 7,0 Hz	9,47 d 7,0 Hz	9,50 d 7,0 Hz	9,53 d 7,0 Hz
CH ₂ -CH=		7,72 e 7,83 dd 12,5 Hz e 6,3 Hz	7,15-7,45 m	7,07-7,50 m	7,46-7,69 m
H-3		7,30 dq 7 Hz e J indet.	7,15-7,45 m	7,07-7,60 m	7,28-7,46 m
OMe-5		6,38 s	6,38 s	6,34 s	6,48 s
ArOMe-3'		6,16 s		6,10 s	6,25 s
ArOMe-5'		6,16 s			6,25 s
ArOMe-4'		6,20 s			6,32 s
CH=CH ₂		4,96-5,08 m	4,75-4,95 m	4,96-5,09 m	4,87-5,03 m
CH=CH ₂		4,32-4,96 m	4,00-4,30 m	4,00-4,50 m	4,25-4,48 m
H-2		4,71 d J indet.	4,10 d 5,0 Hz	4,00-4,50 m	4,16 d 5,0 Hz
H-4		4,21 s	4,15 s	4,19 s	4,41 s
H-7		4,62 s	4,50 s	4,50 s	4,64 s
O ₂ CH ₂			4,03 s	4,00 s	
H-2',6'		3,50 s	3,25 m	3,57 s	3,69 s
H-5'			3,25 m		

* Único deslocamento químico citado na referência.

(... Continuação da Tabela 2)

	2.211	2.221	2.231	2.232	2.241
MHz	220	220	100	60	60
SOLVENTE	CCl ₃	CCl ₃	CCl ₃	CCl ₃	CCl ₃
Me-3	9,48 d 7,5 Hz	8,96 d 7,0 Hz	8,80 d 8,0 Hz	8,60 d 8,0 Hz	9,50 [*] d 8,0 Hz
H _{ax} -4	8,08 t 12,0 Hz	8,24 t 12,0 Hz	8,16 t 12,0 Hz	8,17 t 12,0 Hz	
H _{eq} -4	7,78 dd 12,0 e 5,0 Hz	7,52 dd 12,0 e 5,5 Hz	7,70 dd 12,0 e 5,0 Hz	7,67 dd 12,0 e 5,0 Hz	
H-3	7,40 m	7,93 dq 10,0 e 7,0 Hz	7,36 dq 2,0 e 8,0 Hz	7,35 dq 2,0 e 8,0 Hz	
CH-CH=	7,44 dd 14,5 e 7,0 Hz	7,55 dd 15,0 e 8,5 Hz	7,84 dd 7,0 e 14,0 Hz	7,93 dd 7,0 e 14,0 Hz	
CH-CH=	7,31 dd 14,5 e 7,0 Hz	7,40 dd 15,0 e 6,5 Hz	7,60 dd 7,0 e 14,0 Hz	7,62 dd 7,0 e 14,0 Hz	
MeO-7		6,45 s		6,17 s	
MeO-5	6,38 s	6,30 s	6,42 s	6,38 s	
Ar-OMe-3' e 4'	6,10 s				
H-5	5,98 dd 12,0 e 5,0 Hz	5,97 dd 12,0 e 5,5 Hz	6,08 dd 12,0 e 5,0 Hz	6,07 dd 5,0 e 12,0 Hz	
H-2	4,11 d 5,4 Hz	4,99 d 10,0 Hz	4,78 d 2,0 Hz	4,73 d 2,0 Hz	
=CH ₂	4,60-4,72 m	4,73-4,84 m	4,90-5,20 m	4,90-5,20 m	
H-7	4,41 s		4,44 s		
CH=CH ₂	3,94-4,15 m	4,05-4,23 qd 16,0 e 10,0 Hz 8,5 e 6,5 Hz	4,20-4,60 m	4,20-4,50 m	
O ₂ CH ₂		4,09 s	4,04 s	3,98 s	
H-2'	3,24 d 2,0 Hz	3,23-3,32 m	3,20 s largo	3,19 s largo	
H-6'	3,17 dd 8,0 e 2,0 Hz	3,23-3,32 m	3,20 s largo	3,18 s largo	
H-5'	3,07 d 8,0 Hz	3,23-3,32 m	3,20 s largo	3,18 s largo	

* Dado deslocamento químico citado na referência.

Tabela 3. Dados espectrais do ^1H em ppm (τ), dos tipos estruturais de neolignanas hidrobenzofurânicas pertencentes ao esqueleto básico 3.

	3.111	3.112	3.121	3.122
NHz	100	60	60	60
SOLVENTE	CDCl_3	CCl_4	CDCl_3	CCl_4
Me-3	8,63 d 7,0 Hz	8,68 d 7,0 Hz	8,75 d 7,2 Hz	8,65 d 7,0 Hz
$\text{CH}_2\text{-CH=}$	7,50 d 7,0 Hz	7,62 d 7,0 Hz	7,58 d 6,6 Hz	7,62 d 7,0 Hz
H-3	6,98 dq 7,0 e 3,0 Hz	6,80-7,20 m	6,90-7,20 m	6,96-7,16 m
MeO-5	6,82 s	6,94 s	7,00 s	7,00 s
ArOMe-3'		6,20 s		6,10 s
ArOMe-4'		6,20 s		
CH=CH_2	4,94-5,14 m	4,80-5,10 m	4,90-5,10 m	4,84-5,17 m
CH=CH_2	4,72-4,46 m	4,00-4,80 m	4,20-4,60 m	4,20-4,67 m
H-2	4,81 d 7,0 Hz	5,03 d 8,0 Hz	4,94 d 7,0 Hz	4,94 d 8,0 Hz
H-4	3,77 d 3,0 Hz	3,94 d 3,0 Hz	3,94 d 3,0 Hz	3,95 s
H-7	4,34 s	4,50 s	4,54 s	4,54 s
O_2CH_2	3,99 s		4,03 s	4,05 s
H-2'	3,14 s	3,25 s	3,30 s largo	3,57 s
H-6'	3,14 s	3,25 s	3,30 s largo	3,57 s
H-5'	3,14 s	3,25 s	3,30 s largo	

(...Continuação da tabela 3)

	3.123	3.124	3.131	3.132	3.211
MHz	220	100	100	60	---
SOLVENTE	CCl ₄	CCl ₃	CCl ₃	CCl ₃	CCl ₄
Me-3	8,64 d 7,0 Hz	9,62 d 7,0 Hz	9,11 d 7,0 Hz	9,08 d 7,0 Hz	8,62 d 7,0 Hz
CH ₂ -CH=	7,62 d 7,0 Hz	7,46 d 3,0 Hz	7,48 d 7,0 Hz	7,47 d 7,0 Hz	6,12-6,75 m
H-3	6,96-7,16 m	6,70-7,80 m	6,58 ddd 0,2 e 7,0 Hz	6,30-6,80 m	6,12-6,75 m
MeO-5	7,09 s	6,86 s	6,86 s	6,85 s	
ArOMe-3'	6,19 s	---		6,10 s	6,15 s
ArOMe-5'	6,19 s	---			6,15 s
ArOMe-4'	6,28 s	---			6,15 s
MeO-7		---			
CH=CH ₂	4,98-5,12 m	4,80-5,04 m	4,97 ddd 15,0, 10,5 e 3,5 Hz	4,73-5,22 m	4,57-5,05 m
CH=CH ₂	4,32-4,55 m	4,10-4,40 m	4,20-4,50 m	3,92-4,60 m	3,87-4,50 m
H-2	5,10 d 8,0 Hz	4,96 d 8,0 Hz	4,26 d 8,0 Hz	4,25 d 8,0 Hz	4,57-5,05 m
H-4	3,95 s	4,00 d 3,0 Hz	3,61 d 2,0 Hz	3,80 d 3,0 Hz	3,17 s
H-7	4,54 s		4,28 s	4,32 s	3,60 s
O ₂ CH ₂			4,04 s	4,00 s	
H-2'	3,60 s	3,44 s	3,40 d 2,0 Hz	3,63 s	3,40 s
H-6'	3,60 s	3,44 s	3,30 dd 8,5 e 2,0 Hz	3,63 s	3,40 s
H-5'			3,21 d 0,5 Hz		
H0-6					5,00 s

* Não citado na referência.

Tabela 4. Dados espectrais do ^1H em ppm (τ) dos tipos estruturais de neolignanas hidrobazofurênicas pertencentes ao esqueleto básico 4.

	4.111	4.112	4.113	4.114	4.121
NHz	60	60	60	60	60
SOLVENTE	CDCl_3	CDCl_3	CCl_4	CCl_4	CDCl_3
Me-3	8,67 d 7,0 Hz	8,62 d 7,0 Hz	8,66 d 7,0 Hz	8,64 d 7,0 Hz	9,17 d 7,0 Hz
$\text{CH}_2\text{-CH=}$	5,55 d 4,5 Hz	5,34-5,50 m	5,45-5,63 m	5,44-5,64 m	5,30-5,46 m
H-3	6,50-7,00 m	6,47-6,97 m	6,57-7,00 m	6,54-7,00 m	6,27-6,76 m
MeO-5	6,26 s	6,17 s	6,29 s	6,07 s	6,13 s
MeO-7				6,27 ^a s	
ArOMe-5'			6,19 s	6,17 s	
ArOMe-4'			6,27 s	6,25 ^b s	
H-2	5,09 d 8,0 Hz	4,98 d 8,0 Hz	5,12 d 8,0 Hz	5,05 d 8,0 Hz	4,32 d 8,0 Hz
CH=CH_2	4,50-4,90 m	4,40-4,85 m	4,44-4,94 m	4,44-5,00 m	4,40-4,84 m
O_2CH_2	4,05 s	4,03 s			4,00 s
H-7	3,65 s	3,47 s	3,60 s		3,43 s
H-4	3,42 s	3,27 s	3,42 s	3,67 s	3,25 s
CH=CH_2	3,70-4,20 m	3,53-4,20 m	3,74-4,30 m	3,89-4,34 m	3,56-4,26 m
H-2'-6'	3,10-3,33 m	3,38 s	3,50 s	3,54 s	3,47 s
H-5'	3,10-3,33 m				

^a ou 6,25 ^b ou 6,27

Tabola 5. Dados experimentais do RMN em ppm (τ) dos tipos estruturais de nucleônios hidrogenofurônicos pertencentes ao esqueleto básico 5.

	5.111	5.111	5.112	5.113	5.121	5.122	5.123
MHz	60	60	60	60	60	60	60
SOLVENTE	CCl ₄	CCl ₃	CCl ₄	CCl ₄	CCl ₃	CCl ₄	CCl ₄
Me-3	8,63 d 6,7 Hz	8,67 d 7,0 Hz	8,67 d 7,0 Hz	8,65 d 7,0 Hz	9,19 d 7,0 Hz	9,24 d 7,0 Hz	9,24 d 7,0 Hz
CH ₂ -CH=	6,80 d 7,0 Hz	6,66 d 6,0 Hz	6,55-6,92 m	6,55-6,92 m	6,66 d 6,0 Hz	6,20-6,83 m	6,47-6,70 m
H-3	6,40-6,90 m	6,50-7,00 m	6,55-6,92 m	6,55-6,92 m	5,70-6,20 m	6,20-6,83 m	6,47-6,70 m
MeO-5	6,20 s	6,20 s	6,20 s	6,20 s	6,20 s	6,20 s	6,20 s
ArOMe-3'			6,17 s	6,22 s		6,15 s	6,24 ^a s
ArOMe-5'				6,22 s			6,25 ^b s
ArOMe-4'				6,30 s			6,30 s
H-2	4,95 d 9,0 Hz	4,93 d 8,0 Hz	5,09 d 8,0 Hz	5,07 d 8,0 Hz	4,76 d 8,0 Hz	4,44 d 8,0 Hz	4,39 d 8,0 Hz
CH=CH ₂	4,78-5,18 m	4,95-5,15 m	4,75-5,22 m	4,77-5,19 m	4,95-5,15 m	4,75-5,22 m	4,77-5,19 m
O ₂ CH ₂	4,06 s	4,10 s	4,10 s		4,10 s	4,10 s	
H-4	3,38 s	3,57 s largo	3,57 s	3,57 s	3,57 s largo	3,55 s	3,57 s
CH=CH ₂	4,05-4,42 m	3,90-4,40 m	3,60-4,27 m	3,65-4,34 m	3,90-4,40 m	3,75-4,27 m	3,74-4,24 m
ArOH	4,34 s	4,47 s	4,54 s	4,50 s	4,47 s	4,57 s	4,44 s
H-2'-6'	3,12-3,25 m	3,10-3,30 m	3,54 s	3,50 s	3,10-3,30 m	3,64 s	3,60 s
H-5'	3,12-3,25 m	3,10-3,30 m			3,10-3,30 m		

a ou 6,26 b ou 6,24

Tabela 6. Dados espectrais de ^{13}C em ppm (τ), dos 11 acilaturais da molécula biciclo [3,2,1] catônicas pertencentes ao esqueleto básico 6.

	6.111	6.112	6.113	6.114	6.121	6.121
MHz	60	60	60	60	60	220
SOLVENTE	CDCl_3	CDCl_3	CDCl_3	CDCl_3	CDCl_3	CDCl_3
Hc-7	9,01 d 7,0 Hz	9,03 d 7,0 Hz	9,05 d 7,0 Hz	9,10 d 7,0 Hz	8,77 d 7,0 Hz	8,77 d 7,0 Hz
CH=CH-	7,40-7,66 m	7,39-7,66 m	7,37-7,66 m	7,20-7,70 m	7,30-7,90 m	7,60 dd 7,0 e 14,0 Hz
H-7	7,40-7,66 m	7,39-7,66 m	7,37-7,66 m	7,20-7,70 m	7,30-7,90 m	7,78 quint. 7,0 Hz
H-6	7,40-7,66 m	7,30-7,66 m	7,37-7,66 m	7,20-7,70 m	6,20-6,90 m	6,45 t 7,0 Hz
H-5	6,97 s		7,02 s		6,30-6,90 m	6,81 d 7,0 Hz
OH-8					8,12 s	7,59 s
OMe-5		6,66 s		6,70 s		
OMe-3			6,37 s	6,33 s	6,35 s	6,38 s
ArOMe	6,10 s	6,10 s	6,13 s	6,13 s		
H-8	6,00 s	5,99 s	6,00 s	6,60 s	5,97 s	6,02 s
CH=CH ₂	4,60-5,05 m	4,57-4,97 m	4,56-5,03 m	4,58-4,98 m	4,60-4,90 m	4,68-4,87 m
O ₂ CH ₂	4,06 s	4,00 s	4,00 s	4,05 s	4,10 s	4,18 s
H-2	3,98 s	3,93 s	4,33 s	4,30 s	3,87 s	3,90 s
CH=CH ₂	3,87-4,43 m	3,77-4,43 m	3,43-4,10 m	3,37-4,03 m	4,00-4,50 m	4,05-4,25 m
H-5'					3,20-3,60 m	3,34 d 8,0 Hz
H-2'	3,42 d 2,0 Hz	3,50 d 2,0 Hz	3,38 d 2,0 Hz	3,51 d 2,0 Hz	3,20-3,60 m	3,49 s
H-6'	3,28 d 2,0 Hz	3,30 d 2,0 Hz	3,28 d 2,0 Hz	3,32 d 2,0 Hz	3,20-3,60 m	3,47 d 8,0 Hz
CH=CH-						7,36 dd 7,0 e 14,0 Hz

(...Continuação de Tabela 6)

	6.122	6.123	6.124	6.125	6.126
MHz	60	60	220	60	60
SOLVENTE	CCl ₄	CCl ₄	CCl ₃	CCl ₄	CCl ₄
Me-7	9,14 d 6,0 Hz	8,77 d 7,0 Hz	8,77 d 7,0 Hz	8,60 d 7,0 Hz	8,78 d 7,0 Hz
OAc-8		7,80 s	7,89 s	7,82 s	7,82 s
CH-CH=	7,30-7,80 m	7,50-7,90 m	7,53-7,66 dd 7,0 e 14,0 Hz	7,50-7,90 m	7,30-8,00 m
H-7	7,30-7,80 m	7,50-7,90 m		7,50-7,90 m	7,30-7,80 m
H-6	6,30-6,70 m	6,70-7,00 m	6,63 t 7,0 Hz	6,70-7,00 m	6,30-6,50 m
H-5			6,77 d 7,0 Hz		
OH-8	7,30-7,80 m	4,32 s			
OMe-5	6,97 s	6,75 s		6,82 s	6,72 s
OMe-3	6,36 s		6,39 s	6,40 s	
H-8	6,14 s	4,74 s	4,86 s	4,77 s	4,72 s
CH=CH ₂	4,60-5,00 m	4,60-5,00 m	4,77-4,95 m	4,60-5,10 m	4,60-5,10 m
O ₂ CH ₂	4,05 s	4,09 s	4,18 s	4,14 s	4,12 s
H-2	4,47 s	3,70 s	3,90 s	4,04 s	3,24 s
CH=CH ₂	4,10-4,50 m	4,10-4,50 m	4,10-4,30 m	4,00-4,60 m	3,60-4,50 m
H-5'	3,10 s	3,44 s	3,35 d 8,0 Hz	3,47 s	3,44 s
H-2'	3,34 s	3,49 s	3,49 s	3,54 s	3,44 s
H-6'	3,34 s	3,49 s	3,47 d 8,0 Hz	3,54 s	3,44 s

(...Continuação da Tabela 6)*

	6.211	6.212	6.221
MHz	60	60	60
SOLVENTE	CCl ₄	CCl ₄	CDCl ₃
CH ₃ -7	8,87 d 7,0 Hz	8,89 d 7,0 Hz	8,93 d 7,0 Hz
CH ₂ CH=	7,40-7,70 m	7,40-7,70 m	7,33-7,57 m
H-7	7,40-7,70 m	7,40-7,70 m	7,63-8,13 m
H-6	6,80-7,10 m	6,70-7,30 m	7,43 d 8,0 Hz
H-5	6,35 ca	6,20-6,50 m	6,45 s
OCH ₃ -3	6,40 s	6,39 s	6,26 s
ArOMe	6,20 s		6,12 s
CH=CH ₂	4,60-5,00 m	4,60-5,00 m	4,58-5,05 m
CH=CH ₂	4,00-4,30 m	3,90-4,40 m	4,40-4,73 m
O ₂ CH ₂		4,07 s	4,04 s
H-2	3,85 s	3,85 s	4,15 s
H-5'	3,27 d 7,0 Hz	3,20-3,60 m	
H-2'	3,57 d 2,0 Hz	3,20-3,60 m	3,73 s
H-6'	3,48 dd 7,0 e 2,0 Hz	3,20-3,60 m	3,73 s

* Os deslocamentos químicos de 6.213 e 6.222 não são fornecidos pela referência.

(continuação do Tabelo 6)

	6,23	6,31	6,39	6,43	6,51	6,62
NO ₂	2,2	0	0	0	0	0
SO ₂	0,03	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
H ₁ -7	9,13 d 7,0 Hz	9,13 d 7,0 Hz	9,13 d 7,0 Hz	9,60 d 7,0 Hz	3,07 d 7,0 Hz	6,97 d 7,0 Hz
H ₂ -2	6,60 dd 15,8 e 6,5 Hz	7,50-8,50 m	8,20-9,42 m	8,52 dd 6,5 e 15,8 Hz	6,66 dd 15,8 e 6,5 Hz	8,66 dd 15,8 e 6,5 Hz
H ₃ -2	9,16 d 15,8 Hz	7,50-8,50 m	7,64-7,70 m	8,08 d 15,8 Hz	7,75-8,05 m	7,82 d 3 indet.
CH=CH ₂	7,55 dd 13,5 e 5,2 Hz	7,50-8,50 m	7,49-7,60 m	6,13-6,60 m	7,75-8,05 m	7,75-8,05 m
CH=CH ₂	7,50-7,67 m	7,50-8,50 m	7,49-7,65 m	7,50-7,60 m	7,75-8,05 m	7,75-8,05 m
OAc-4			7,17 s	7,87 s		7,87 s
tAc-8				7,77 s		
OH-8	7,55 ^b s					
H-7		7,50-8,50 m	7,49-7,60 m	7,50-7,58 m	7,75-8,05 m	7,75-8,05 m
CH-3	6,60 s	6,60 s	6,72 s	6,70 s	7,20 s	6,67 s
H-6	6,75 d 9,0 Hz		6,23 d 3 indet.	6,23 d 9,0 Hz	6,70 d 9,0 Hz	6,32 d 9,0 Hz
CH-5	6,78 s	6,92 s	6,93 s	6,90 s	6,57 s	6,80 s
OH-4	6,52 ^b d 8,5 Hz				7,30 s	
H-3	6,33 t 6,5 Hz	6,43 t 6,5 Hz	6,17 t 6,5 Hz	6,07 t 6,5 Hz	6,45-6,60 m	6,20 t 6,5 Hz
H-8	6,49 s	6,70 s	6,68 s	6,97 s		
H-4	5,97 dd 8,5 e 6,5 Hz	6,08 dd 8,5 e 6,5 Hz	5,83 d 6,5 Hz	4,87 d 3 indet.	5,60 d 2,0 Hz	4,87 d 3 indet.
CH=CH ₂	4,85-5,00 m	4,80-5,20 m	4,80-4,96 m	4,55-5,00 m	4,65-5,20 m	4,65-5,20 m
O ₂ CH ₂	4,11 e 4,12 sist. AB 3 indet.	4,12 s	4,17 s	4,12 s	4,08 s	4,12 s
CH=CH ₂	4,80-4,90 m	4,80-4,95 m	4,80-4,90 m	4,22-4,50 m	4,80-4,95 m	4,80-4,90 m
H-5 ^a	3,26 d 8,0 Hz	3,60 d 8,0 Hz	3,40 d 3 indet.	3,31 d 3 indet.	3,60-3,52 m	3,45-3,58 m
H-6 ^a	3,25 d 8,0 Hz	3,35 d 8,0 Hz	3,33 d 3 indet.	3,24 d 3 indet.	3,60-3,52 m	3,45-3,58 m
H-2 ^a	3,05 d	3,14 d	3,17 d	3,61 d	3,45-3,52 m	3,45-3,58 m

Na presença de O₂: d, 3 6,5 Hz acasote

(... Distribuição de H₁ em a)

	6,511	6,512	6,513	6,514	6,515	6,516	6,517	6,518
MHz	60	60	60	60	60	210	60	220
SOLVENTE	CCl ₃	CCl ₃	CCl ₃	CCl ₄	CCl ₄	CCl ₃	CCl ₃	CCl ₃
CH ₃ -7	9,17 d 7,0 Hz	9,18 d 7,0 Hz	9,00 d 7,0 Hz	9,13 d 7,0 Hz	9,22 d 7,0 Hz	9,23 d 7,0 Hz	9,22 d 7,0 Hz	9,20 d 7,0 Hz
C=C _H -CH ₂	7,63-8,23 m	7,60-8,16 m	7,36-8,20 m	7,18-7,95 m	7,20-7,90 m	7,96 dd 13,9 Hz	7,99 dd 14,9 Hz	7,95 dd 14,9 Hz
C=C _H -CH ₂						7,40-7,65 m	7,40-7,62 m	7,26-7,65 m
OAc-B			7,62 s					7,94 [#] s
OAc-4			7,60 s				7,77 s	7,75 [#] s
H-6	7,75 d 8,0 Hz	7,56 d 8,0 Hz	7,36-8,20 m	7,13-7,95 m	7,90 d 5 indet.	7,40-7,65 m	7,40-7,82 m	7,26-7,65 m
H-7	7,63-7,83 m	7,60-8,16 m	7,36-8,20 m	7,18-7,95 m	7,20-7,90 m	7,40-7,65 m	7,40-7,82 m	7,26-7,65 m
OH-8					7,20-7,90 m	7,58 s	7,62 s	
H-2	7,62 s	7,56 s	7,52 s	7,18-7,95 m	7,20-7,90 m	7,40-7,65 m	7,40-7,82 m	7,26-7,65 m
H-5	7,46 d 4,0 Hz		7,55 d 4,0 Hz	7,18-7,95 m	7,18-7,95 m			
OMe-5		6,67 s			6,92 s	6,72 s	6,82 s	6,85 s
OMe-4				6,48 s	6,42 s			
OH-4						6,23 s largo		
ArOMe	6,14 s	6,13 s	6,06 s	6,20 s	6,14 s			
H-4	5,82 d 4,0 Hz	5,61 s	4,53 d 4,0 Hz	5,66 d 5,0 Hz	5,43 s	5,65 s	4,53 s	4,50 ^C s
H-8	5,76 s	5,69 s	4,67 s	5,73 s	5,60 s	5,92 s	5,85 s	4,40 ^D s
CH=CH ₂	4,63-5,03 m	4,65-5,05 m	4,73-5,15 m	4,76-5,15 m	4,70-5,12 m	4,63-4,95 m	4,75-5,10 m	4,85-4,95 m
O ₂ CH ₂	4,10 s	4,07 s	4,03 s	4,20 s	4,12 s	4,14 e 4,15 sist. AB J indet.	4,14 s	4,13 s
CH=CH ₂	3,77-4,43 m	3,73-4,40 m	3,76-4,43 m	3,85-4,82 m	3,80-4,50 m	4,62-4,22 m	3,95-4,28 m	4,00-4,25 m
H-2 ^A	3,43 d 2,0 Hz	3,53 d 2,0 Hz	3,56 d 2,0 Hz	3,47 d 2,0 Hz	3,49 s 2,0 Hz	3,12 s	3,37 s	3,35 s
H-6 ^A	3,20 d 2,0 Hz	3,51 d 2,0 Hz	3,46 d 2,0 Hz	3,40 d 2,0 Hz	3,42 d 2,0 Hz	3,37 s	3,37 s	3,35 s
H-5 ^A						3,37 s	3,20 s	3,17 s

ou 7,75 ou 7,51 ou 4,40 ou 4,59

Tabola 7. Dados experimentais de $\delta_{\text{H}}^{\text{H}}$ (T), dos tipos estruturais de nucleossídeo [3,2,1] obtidos anteriormente no aparelho básico 7.

	7,111	7,112	7,211	7,212	7,311	7,321
MHz	270	270	270	270	270	270
SOLVENTE	CCl_3	CCl_3	SOCl_2	CCl_3	CCl_3	CCl_3
CH_3-2	9,68 d 7,0 Hz	9,10 d 7,0 Hz	8,95 d 7,0 Hz	8,95 d 7,0 Hz	8,98 d 7,0 Hz	8,91 d 7,0 Hz
OAc-8		7,70 s				
OAc-4				7,90 s		
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$	6,94 d 7,0 Hz	6,86 s 7,0 Hz	7,00 d 7,0 Hz	7,00-7,20 m	6,90-6,70 m	6,88 dt 5,0 e 1,0 Hz
H-7	7,06-7,19 m	7,21 m	7,70 quint. 7,0 Hz	7,50-7,80 m	7,55 quint. 6,5 Hz	7,50 quint. 7,0 Hz
H-6	7,61 d 8,7 Hz	7,59 d 9,0 Hz	7,10 dd 7,0 e 0,5 Hz	7,30-7,20 m	7,40 d 8,0 Hz	7,54-7,52 m
H-5			7,40 dd 5,0 e 0,5 Hz	7,30-7,50 m	6,95 s	6,46 s
CH-8	7,15 s					
MeO-1	6,65 ^B s	6,77 ^C s	6,46	6,42 s	6,42 s	6,35 s
MeO-5	6,53 ^B s	6,61 ^C s				
MeO-4'	6,15 s	6,17 s	6,21 s	6,18 s	6,19 s	6,18 s
MeO-3'-5'	6,15 s	6,17 s	6,19 s	6,18 s	6,16 s	6,16 s
H-8	5,80 s	4,45 s				
H-4			5,28 d 5,0 Hz	4,22 m		
$\text{CH}=\text{CH}_2$	4,70-5,10 m	4,63-5,63 m	4,75-5,50 m	4,70-4,80 m	4,87-4,80 m	4,85-4,79 m
O_2CH_2	4,10 s	4,06 s				
H-2	3,15 s	3,05 s	4,38 s largo	4,22 m	3,25 s largo	2,95 s largo
$\text{CH}=\text{CH}_2$	4,05-4,45 m	4,00-4,40 m	4,05-4,20 m	4,10-4,40 m	4,24-4,12 m	4,10-4,20 m
H-2'	3,30 d 1,5 Hz	3,30 d 1,5 Hz	3,65 s	3,70 s	3,63 s	3,70 s
H-6'	3,50 d 1,5 Hz	3,57 d 1,5 Hz	3,65 s	3,70 s	3,63 s	3,70 s

^B ou 6,53 ^C ou 6,68 ^C ou 6,61 ^D ou 6,77

Tabela 8. Dados espectrais de IV ($\nu_{\text{max}}^{\text{C=O}}$), UV e de Massa (ArCH=CH-CH_2^+) dos tipos estruturais de neolignanas hidrobenzofurânicas.

	$\nu_{\text{max}}^{\text{C=O}}$ cm^{-1}	kO ^a	U L F	λ_{max} nm (log ϵ)	M ₀ CH ₂ CH	ArCH=CH-CH_2^+	
						m/e	ϵ
1.211	1666	x		232(4,02), 255(4,16), 303(3,60)	x	208	100
1.221	1680		x	*	x	207	100
1.231	1672		x	*	x	208	100
1.311	1627 ^A			232(4,22), 290(3,54), 295(3,51)		*	
1.321	1675	x		235(4,02), 284(3,84), 295(3,78)	x	208	100
1.332	1665	x		230(4,02), 282(3,54), 302(3,76)	x	208	100
2.111	1680 ^A			213(4,31), 261(4,20), 287(3,54)	x	162	74
2.112	1658		x	235(4,18), 280(4,29), 285(4,03) ^o	x	170	100
2.113	1647		x	229(4,30), 271(4,32), 303(3,86)	x	178	30
2.114	1658		x	234(4,68), 272(5,49), 310(3,98) ⁺	x	208	4
2.121	1646		x	257(4,20), 285(3,69)		*	
2.122	1686		x	235(4,33), 314(4,00)	x	208	24
2.131	1645		x	257(4,24), 285(3,94)	x	162	35
2.132	1645		x	256(4,20), 285(3,69)	x	192	40
2.133	1645		x	235(4,33), 259(4,20), 295(3,88)	x	208	39
2.211	1667		x	237(4,16), 252(4,33), 285(3,66)	x	178	42
2.221	1680		x	239(3,76), 278(4,22)	x	162	90
2.231	1663		x	255(4,09), 285(3,59)	x	132	64
2.232	1670	x		239(3,64), 268(4,15), 285(4,01)	x	162	86
2.241	*			*		*	
3.111	1681		x	236(4,21), 289(3,97), 314(3,84)	x	162	15
3.112	1680		x	230(4,38), 278(4,36), 313(4,28)	x	178	100
3.121	1681		x	236(4,21), 289(3,97), 314(3,84)	x	162	15
3.122	1685		x	243(4,24), 287(3,80), 316(3,98)	x	192	12
3.123	1686		x	235(4,33), 314(4,00)	x	208	29
3.124	1656		x	260(3,44), 280(3,30), 335(3,60)	x	208	—
3.131	1678		x	237(4,02), 288(3,88), 315(3,83)	x	162	14
3.132	1632		x	245(4,02), 290(3,64), 317(3,81)	x	192	13

* Não citado na referência
^ACHCl₃

⁺Cita-se Absorbância pois trata-se de mistura
^oCitado na referência

Tabela 9. Dados espectrais de IV ($\nu_{\text{max}}^{\text{C=O}}$), UV e de Massa (ArCH=CH-CH_3) dos tipos estruturais de neolignan biciclo [3,2,1] octânicas.

	$\nu_{\text{max}}^{\text{C=O}}$ cm^{-1}	KBr	FILME	ArCH=CH-CH_3	
				m/e	%
6.111	1665	x		192	79
6.112	1680	x		192	28
6.113	1695		x	192	9
6.114	1692		x	192	*
6.121	1681	x		162	95
6.122	1689		x	162	*
6.123	1746, 1683		x	162	70
6.124	1739, 1692	x		162	47
6.125	1745, 1700	x		162	100
6.126	1786, 1752, 1706		x	162	100
6.211	1740, 1680		x	164	56
6.212	1748, 1683		x	162	*
6.213	1758, 1696		x	162	*
6.221	1754, 1689		x	192	50
6.222	1754, 1689		x	192	*
6.411	1750		x	162	60
6.412	1750, 1730		x	*	*
6.511	1704		x	192	11
6.512	1718		x	192	20
6.513	1730		x	192	11
6.514	1718		x	192	*
6.515	1704		x	192	26
6.516	1720		x	162	15
6.517	1738, 1725		x	162	*
6.518	—			162	45
7.111	1685	x		192	80
7.112	1735, 1690		x	192	33
7.211	1750		x	208	45
7.212	—			208	72
7.311	1750, 1680		x	208	*
7.321	1757, 1667	x		208	36

* Não citado na referência

Tabela 10. Deslocamentos químicos mais significativos na dedução da estereoquímica relativa de compostos com substituições 6.31, 6.41 e 6.51, provocadas por oxidação, acetilação e piridina-d5 como solvente.

	6.314*	6.315*	6.316*	6.413*	6.511	6.511	6.513	6.516	6.518
MHz	220	220	220	220	60	60	60	100	100
SOLVENTE	CCl ₄	CCl ₄	CCl ₄	CCl ₄	CCl ₄	C ₅ D ₅ N	CCl ₄	CCl ₄	CCl ₄
H-2'	3,05 s	3,06 s	3,00 s	3,60 s	3,43 d 2,0Hz	2,92 d 2,0Hz	3,56 d 2,0Hz	3,12 s	3,31 s
H-5'	3,36 d 8,0Hz	3,33 d 8,0Hz	3,33 d 8,0Hz	3,57 d 8,0Hz				3,27 s	3,17 s
H-6'	3,25 d 8,0Hz	3,22 d 8,0Hz	3,25 d 8,0Hz	3,43 d 8,0Hz	3,30 d 2,0Hz	2,73 d 2,0Hz	3,46 d 2,0Hz	3,27 s	3,25 s
H-7	7,63 quint. ep. 1,8,0Hz	7,52-7,66 m	7,76-7,91 m	8,10 quint. ep. 8,0Hz	7,53-7,33 m	7,21-7,52 m	7,49-7,81 m	7,40-7,69 m	7,26-7,65 m
H-4	4,95 dd 6,5 e 8,5Hz	4,97 d 6,5Hz	4,90 d 6,5Hz	4,92 d 6,5Hz	5,82 d 4,0Hz	5,35 d 4,0Hz	4,83 d 4,0Hz	5,65 s	4,90 s
H-6	6,74 d 8,0Hz	6,34 d J indet.	6,31 d 9,0Hz	6,39 d 9,0Hz	7,67 d 8,0Hz	7,08 d 8,0Hz	7,53 d 8,0Hz	7,60-7,69 m	7,26-7,65 m
H-3	6,37 t 6,5Hz	6,08 t 6,5Hz	6,07 t 6,5Hz	6,20 t 6,5Hz					
Me-7	9,13 d 7,0Hz	9,04 d J indet.	9,00 d 7,0Hz	8,99 d 7,0Hz	9,12 d 7,0Hz	8,96 d 7,0Hz	8,04 d 7,0Hz	9,23 d 7,0Hz	9,20 d 7,0Hz
OMe-3	6,60 s	6,72 s	6,72 s	6,70 s					
OMe-5	6,78 s	6,92 s	6,99 s	6,82 s					
Hax.-2	8,44 dd 6,5 e 15,8Hz	8,40 dd 6,5 e 15,8Hz	8,33 dd 6,5 e 15,8Hz	8,41 dd 6,5 e 15,8Hz					
Haq.-2	8,12 d 15,8Hz	8,14 d 15,8Hz	8,08 d 15,8Hz	7,87 d J. indet.					

* 6.314, 6.315 e 6.316 são os derivados propílicos de 6.311, 6.312 e 6.313, respectivamente.
6.413 é o derivado oxidado de 6.315.

3. APLICAÇÃO DO ROTEIRO NA DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL, CONFORMACIONAL E CONFIGURACIONAL DAS SUBSTÂNCIAS ISOLADAS DE Endlicheria verticillata

3.1 - Caracterização espectral das substâncias isoladas de E. verticillata: RFEV-3, RFEV-4, RFEV-5, RFEV-6 e RFEV-7.

Todas as substâncias isoladas foram classificadas como neolignanas hidrobenzofurânicas e/ou biciclo [3,2,1] octânicas com base em dados espectrais revelados por RM¹H e EM:

a - A presença da unidade Ar-¹CH-¹CH-CH₃, uma das duas unidades C₆C₃ que compõem o esqueleto bis-arilpropanoídico típico de neolignanas, ficou evidenciada em todas as substâncias pelas seguintes características espectrais:

1. Os espectros de RM¹H de RFEV-3,4,5,6 e 7 (Figs. 1, 8, 13 e 30, respectivamente) mostraram a presença de duplato correspondente ao grupo metila (Quadro 26).

2. A presença nos espectros de massa de RFEV-3,4,5, 6 e 7 (Figs. 2, 9, 18 e 31, respectivamente) (Esquemas 1, 2, 3 e 4) de pico correspondente ao fragmento ArCH=CH-CH₃⁺ de m/e registrados no Quadro 28.

b - A análise dos espectros de RM¹H das substâncias (Figs. 1, 8, 13 e 30) permitiu reconhecer a cadeia C₃ da outra unidade C₆C₃ do esqueleto bis-arylpropanoídico como sendo o grupo alila, com base nas frequências de absorções das bandas dos prótons deste grupo (Quadro 27).

O conjunto dessas características espectrais aliado ao peso molecular (pico molecular) fornecido por EM para RFEV-3, 4, 5, 6 e 7 (Figs. 2, 9, 18 e 31) permitiram propor a fórmula geral (C₆C₃H₅)₂ C_xH_yO_z, confirmando o esqueleto bis-arylpropanoídico em todas as substâncias.

O fácil reconhecimento qualitativo e quantitativo de grupos metoxila por RM¹H e o peso molecular permitiram expandir a fórmula geral para (C₆C₃H₅)₂ H_xO_y(OCH₃)_z e determinar seus índices estabelecendo-se as fórmulas moleculares para cada substância (Quadro 28).

Quadro 26. Deslocamentos químicos em ppm (τ) e J em Hz, correspondentes aos prótons dos grupos Me-3 ou Me-7 das substâncias isoladas de E. verticillata. Espectros obtidos a 60 MHz, solvente CDCl₃.

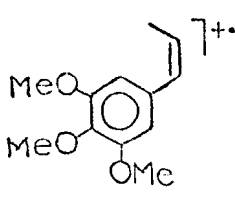
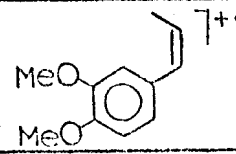
Substância	Me-3 ou Me-7	J
RFEV-3	8,86 d	7,0
RFEV-4	8,62 d	7,0
RFEV-5	8,98 d	7,0
RFEV-6	8,83 ^a d	7,0
RFEV-7	8,81 ^b d	7,0

^a ou 8,81 ^b ou 8,83

Quadro 27. Deslocamentos químicos em ppm (τ) dos prótons do grupo alila em RFEV-3,4,5,6 e 7. Espectros obtidos a 60 MHz, solvente CDCl_3 .

	RFEV-3	RFEV-4	RFEV-5	RFEV-6	RFEV-7
$-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}=\text{}$	6,70-7,00 m	7,30-7,55 m	6,90-7,05 m	7,45-7,60 m	7,45-7,60 m
$-\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$	4,00-4,35 m	4,00-4,40 m	3,80-4,37 m	3,80-4,40 m	3,80-4,40 m
$-\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$	4,65-5,10 m	4,70-5,10 m	4,68-5,10 m	4,70-5,10 m	4,70-5,10 m

Quadro 28. Índices da fórmula geral $(\text{C}_6\text{C}_3\text{H}_5)_2\text{H}_x\text{O}_2(\text{OCH}_3)_y$ e m/e do fragmento $\text{ArCH}=\text{CH}-\text{CH}_3^{\dagger+}$, para RFEV-3,4,5,6 e 7.

Substâncias	$\text{M}^{+\bullet}$	x	y	Fragmentos	m/e	%	Fórmula Molecular
RFEV-3	386	4	4		208	100	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6$
RFEV-4	386	4	4		208	13	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6$
RFEV-5	386	6	4		208	45	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$
RFEV-6	386	4	4		208	4	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6$
RFEV-7	356	5	3		178	6	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5$

3.2 - Classificação quanto ao esqueleto neolignânico hidrobenzofurânico ou biciclo [3,2,1] octânico das neolignanais isoladas de E. verticillata.

A diferenciação entre os esqueletos hidrobenzofurânico e biciclo [3,2,1] octânico pode ser feita com base no valor

da posição de absorção do próton benzílico no espectro de RM¹H. Para o esqueleto hidrobenzofurânico o valor da posição de absorção do próton benzílico varia entre 3,90-5,20 τ , e para o esqueleto biciclo [3,2,1] octânico varia entre 6,30-7,65 τ (Cap. 2, ítem 2). O Quadro 29 fornece os valores encontrados para as substâncias isoladas de E. verticillata, deduzidos com base em experiências com dupla irradiação em RM¹H (Figs. 1, 8, 17 e 30).

Fica, portanto, claramente evidenciado que as neolignanas RFEV-3,4,6 e 7 possuem esqueleto hidrobenzofurânico e que RFEV-5 possui esqueleto biciclo [3,2,1] octânico.

Quadro 29. Deslocamentos químicos dos prótons benzílicos de RFEV-3,4,5,6 e 7 deduzidos em experiência com dupla irradiação em RM¹H.

Substância	MHz	Solvente	Próton Benzílico (τ), J (Hz)
RFEV-3	60	CDCl ₃	4,78 (d) J = 0,5
RFEV-4	60	CDCl ₃	4,96 (d) J = 8,0
RFEV-5	270	CDCl ₃	7,10 (dd) J = 7,0 e 0,8
RFEV-6	60	CDCl ₃	4,62 (d) J = 9,0
RFEV-7	60	CDCl ₃	4,62 (d) J = 9,0

3.3 - Classificação das neolignanas RFEV-3,4,6 e 7 entre os tipos estruturais dos esqueletos básicos hidrobenzofurânicos.

Os espectros na região do IV (Figs. 3, 10 e 32) revelaram absorção de grupo carbonila entre 1658 e 1686cm⁻¹ (Quadro 30), permitindo evidenciar que as substâncias pertenciam a

algum tipo estrutural dos esqueletos básicos 1 (1.2 ou 1.3), 2 ou 3 (3.1) (Cap. 2, ítem 3).

Quadro 30. Frequências de absorção dos grupos carbonila de RFEV-3,4,6 e 7.

Substância	$\nu_{\text{máx}}^{\text{C}=\text{O}}$ (cm ⁻¹)
RFEV-3	1668
RFEV-4	1686
RFEV-6	1658
RFEV-7	1658

A posição de absorção do grupo carbonila de RFEV-4 sugere a presença de sistema carbonílico α , β , γ , δ -insaturado evidenciando pertencer ao tipo estrutural 3.1 (Cap. 2, ítem 3).

As posições de absorção dos grupos carbonila de RFEV-3,6 e 7 sugerem a presença de sistema carbonílico α , β , α' , β' ou α , β -insaturados, evidenciando pertencerem ou aos tipos estruturais do esqueleto básico 1 (1.2 ou 1.3) ou aos do esqueleto básico 2. A diferenciação entre os tipos estruturais destes esqueletos básicos é facilmente efetuada pela verificação dos valores da posição de absorção dos prótons metilênicos do grupo alila (Cap. 2, ítem 3) (Quadro 31).

Quadro 31. Deslocamentos químicos em ppm (τ) dos prótons metilênicos do grupo alila em RFEV-3, 6 e 7. Espectros obtidos a 60 MHz, solvente CDCl_3 .

Substância	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$
RFEV-3	6,70-7,00 m
RFEV-6	7,40-7,60 m
RFEV-7	7,40-7,60 m

Nos tipos estruturais do esqueleto básico 1 (1.2 ou 1.3) os prótons metilênicos do grupo alila são duplamente alílicos, daí absorverem em campo mais baixo do que os mesmos prótons nos tipos estruturais do esqueleto básico 2, onde o grupo alila é sustentado por C-sp^3 .

RFEV-3 pertence, portanto, a algum tipo estrutural do esqueleto básico 1 (1.2 ou 1.3), enquanto RFEV-6 e RFEV-7 pertencem a algum tipo estrutural do esqueleto básico 2, e RFEV-4, com base no valor de absorção do grupo carbonila (1686cm^{-1}) pertence ao tipo estrutural 3.1.

As análises dos espectros no UV de RFEV-3, 4, 6 e 7 (Figs. 4, 11 e 33) confirmaram as deduções feitas com base em espectrometria no IV, apresentando os máximos de absorções relacionados no Quadro 32.

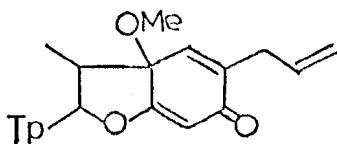
Quadro 32. Máximos de absorções no UV de RFEV-3,4,6 e 7.

Substância	λ_{\max} (log ϵ)
RFEV-3	232(4,02) 255(4,16) 303(3,06)
RFEV-4	235(4,33) 314(4,00)
RFEV-6	234(4,68)* 272(5,49)* 310(3,98)*
RFEV-7	234(4,68)* 272(5,49)* 310(3,98)*

* Cita-se Absorbância pois trata-se de mistura

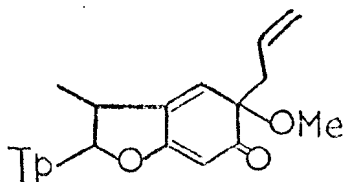
3.4 - Classificação das neolignanas RFEV-3, RFEV-6 e 7 e RFEV-4 entre os tipos estruturais pertencentes aos es-
queletos básicos hidrobenzofurânicos 1 (1.3 ou 1.4),
2 e 3, respectivamente.

A neolignana hidrobenzofurânica RFEV-3 pertence ao esqueleto básico 1 e ao tipo estrutural 1.2 ou 1.3. A diferenciação entre estes dois tipos estruturais do esqueleto básico 1 pode ser feita por análise do espectro de RM¹H (Cap. 2, ítem 4). Como o espectro de RM¹H de RFEV-3 (Fig. 1) não apresentou sinais entre 6,72-6,78 τ (d, J = 16,0 Hz) e 7,25-7,36 τ (d, J = 16,0 Hz), correspondentes aos prótons H_{eq}-7 e H_{ax}-7, respectivamente, foi excluída a possibilidade de tratar-se do tipo estrutural 1.3. A neolignana hidrobenzofurânica RFEV-3 pertence, conseqüentemente, ao tipo estrutural 1.2.



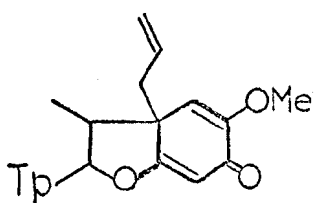
RFEV-3

A neolignana hidrobenzofurânica RFEV-4 pertence ao tipo estrutural 3.1 (Cap. 3, ítem 3).

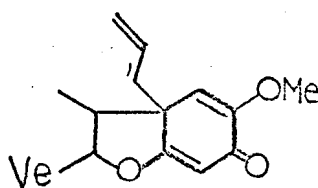


RFEV-4

As neolignanas hidrobenzofurânicas RFEV-6 e RFEV-7 pertencem a algum tipo estrutural do esqueleto básico 2. A diferenciação entre os dois tipos estruturais pertencentes a este esqueleto básico (2.1 e 2.2) pode ser feita por análise do espectro de RM^1H (Cap. 2, ítem 4). Como o espectro de RM^1H de RFEV-6 e RFEV-7 (Fig. 30), isoladas em mistura, não apresentou absorções entre 7,52-7,78 τ (dd, $J = 12,0$ e $5,0$ Hz) e 8,08-8,24 τ (t, $J = 12,0$ Hz), correspondentes aos prótons H_{eq}^{-4} e H_{ax}^{-4} , respectivamente, foi excluída a possibilidade de tratar-se do tipo estrutural 2.2. As neolignanas hidrobenzofurânicas RFEV-7 pertencem, conseqüentemente, ao tipo estrutural 2.1.



RFEV-6



RFEV-7

Embora se tenha feito várias tentativas para separar RFEV-6 de RFEV-7 (ver Parte Experimental), não se obteve êxito.

A evidência de mistura dessas neolignanas é claramente deduzida dos espectros de PM^1H (Fig. 30) e de massa (Fig. 31).

No espectro de RM^1H (Fig. 30) a absorção em 3,45 τ (s) corresponde aos prótons H-2' e H-6' do grupo 3',4',5'-trimetoxifenila de RFEV-6 e a absorção em 3,15 τ (s largo) corresponde aos prótons H-2', H-3' e H-6' do grupo 3',4'-dimetoxifenila de RFEV-7. No espectro de massa (Fig. 31) estão presentes os picos correspondentes aos íons moleculares e aos íons fragmentários correspondentes a $ArCH=CH-CH_3^{1+}$, em 386 u.m.a (4%) e 208 u.m.a (4%) para RFEV-6, e 356 u.m.a (6%) e 178 u.m.a (6%) para RFEV-7, respectivamente.

Admitindo-se que as duas substâncias apresentam a mesma estabilidade no espectrômetro de massa, pode-se deduzir com base na intensidade relativa dos picos correspondentes aos íons moleculares, que a mistura é constituída de 40% de RFEV-6 e 60% de RFEV-7. Evidência adicional de mistura dessas neolignanas foi revelada por $RM^{13}C$ (Fig. 34). A atribuição dos deslocamentos químicos correspondentes aos carbonos de RFEV-6 e RFEV-7, dados no Quadro 33, foi feita com base em modelos da literatura (7) e no espectro da mistura obtido com acoplamento residual (SFORD) (Fig. 35).

A diferença estrutural entre RFEV-6 e RFEV-7 residindo no grupo arila, somente os deslocamentos químicos dos carbonos desses diferentes grupos devem possuir valores não coincidentes em $RM^{13}C$.

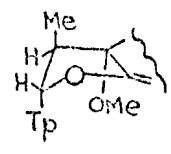
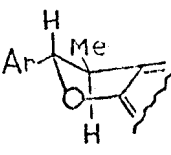
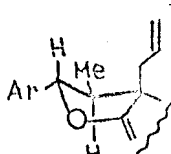
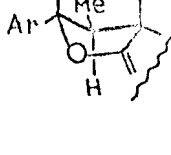
3.5 - Determinação conformacional e configuracional das neolignanas hidrobenzofurânicas RFEV-3,4,6 e 7.

As estereoquímicas relativas e as conformações adotadas por RFEV-3,4,6 e 7 (Cap. 2, ítem 7, letra B para RFEV-3, 6 e 7 e letra C para RFEV-4) ficam evidenciadas pelos valores dados no Quadro 34, retirados de seus espectros de RM^1H e $RM^{13}C$ (Figs. 1, 8 e 30, espectros de RM^1H de RFEV-3,4,6 e 7 e Figs. 5 e 34, espectros de $RM^{13}C$ de RFEV-3 e RFEV-6 e 7).

Quadro 33. Deslocamentos químico em ppm (δ) dos carbonos de RFEV-6 e RFEV-7. Espectro obtido a 25,2 MHz, solvente CDCl_3 .

Carbonos	RFEV-6	RFEV-7
C ₁ '	133,1	129,9
C ₂ '	103,4	109,2
C ₃ '	153,3	149,6
C ₄ '	131,5	149,2
C ₅ '	153,3	110,9
C ₆ '	103,4	119,4
		36,7
		130,8
		119,9
C ₂		91,1
C ₃		49,4
C _{3a}		51,0
C ₄		107,9
C ₅		153,3
C ₆		182,7
C ₇		101,9
C _{7a}		181,4
3-Me		8,5
5-OMe		55,2
3'-OMe	56,1	55,9
4'-OMe	60,7	55,9
5'-OMe	56,1	

Quadro 34. Deslocamentos químicos de prótons em ppm (τ), de carbonos em ppm (δ) e $J_{H-2, H-3}$ em Hz, definindo con-
figuração relativa e conformação das neolignanas hidrobzofurânicas RFEV-3, 4, 6 e 7.

	RM ¹ H				RM ¹³ C			Confor- mação
	H-2	Me-3	$J_{H-2, H-3}$	CH ₂ -CH=	Me-3	C-1'	CH ₂ -CH=	
RFEV-3	4,78 d	8,86 d J=7,0	0,5	6,70-7,00 m	16,2	135,3		
RFEV-4	4,88 d	8,62 d J=7,0	7,5	7,30-7,55 m				
RFEV-6	4,62 d	8,83 ^a d J=7,0	9,0	7,45-7,60 m	8,5		36,7	
RFEV-7	4,62 d	8,81 ^b d J=7,0	9,0	7,45-7,60 m	8,5		36,7	

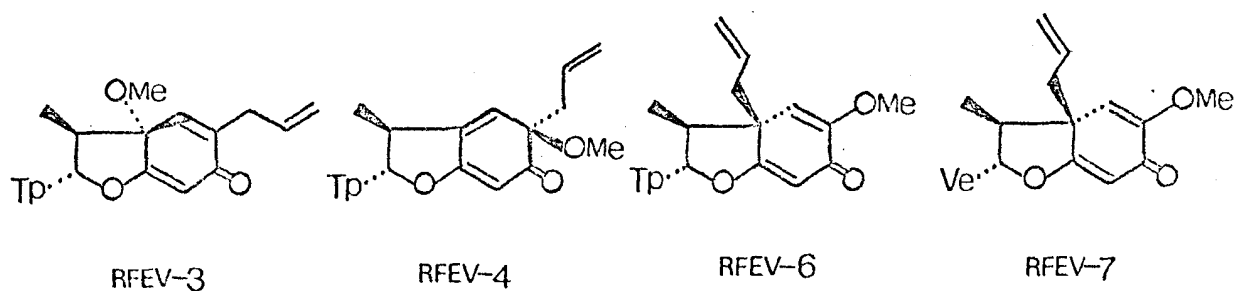
a b
ou 8,81 ou 8,83

Os sinais para os efeitos Cotton relacionados com os cromóforos arila e dienônico das neolignanac RFEV-3,4,6 e 7, retirados de suas respectivas curvas de DOR (Figs. 7, 12 e 36), são dados no Quadro 35.

Quadro 35. Sinais para os efeitos Cotton relacionados com os cromóforos arila e dienônico das neolignanac RFEV-3,4,6 e 7.

	Efeito Cotton relacionado com o cromóforo arila	Efeito Cotton relacionado com o cromóforo dienônico
RFEV-3	+	+
RFEV-4	-	-
RFEV-6	+	-
RFEV-7	+	-

Com base nos Quadros 34 e 35, e de acordo com os Quadros 20 e 21 para as neolignanac RFEV-3,6 e 7 e Quadros 22 e 23 para a neolignana RFEV-4, as estruturas com estereoquímica absoluta definidas devem ser:



As neolignanac RFEV-3, RFEV-4 e RFEV-7, correspondentes as codificações 1.211, 3.124 e 2.112, respectivamente

te, já se encontram descritas na literatura. Os espectros de IV e RM^1H e a curva de DOR foram idênticos aos das amostras autênticas.

A neolignana RFEV-6, correspondente a codificação 2.114, é inédita na literatura.

3.6 - Classificação da neolignana RFEV-5 entre os tipos estruturais dos esqueletos básicos biciclo [3,2,1] octânicos.

A distinção entre os tipos estruturais dos esqueletos básicos biciclo [3,2,1] octânicos pode ser feita pela observação do valor da posição de absorção da banda correspondente aos prótons metilênicos do grupo alila. Em RFEV-5 estes prótons absorvem entre 6,90-7,05 τ (Fig. 13), evidenciando serem duplamente alílicos, enquanto que, se o grupo alila é sustentado por um $C-sp^3$ (tipos estruturais do esqueleto básico 6) os prótons metilênicos deste grupo absorvem entre 7,20-8,00 τ (Cap. 2, ítem 5).

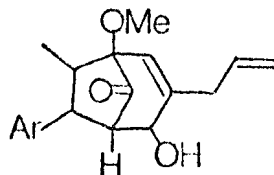
RFEV-5 deve, portanto, pertencer ao esqueleto básico biciclo [3.2.1] octânico 7.

3.7 - Classificação da neolignana RFEV-5 entre os tipos estruturais pertencentes ao esqueleto básico biciclo [3.2.1] octânico 7.

A neolignana biciclo [3.2.1] octânica pertence ao esqueleto básico 7. A identificação entre os tipos estruturais pertencentes ao esqueleto básico 7 (7.1, 7.2 e 7.3) pode ser feita por análise do espectro no IV na região de absorção de grupos carbonila (Cap. 2, ítem 6).

Como o espectro no IV de RFEV-5 na região de absorção de grupos carbonila apresentou somente absorção em 1750 cm^{-1} (Fig. 19), correspondente a grupo carbonila em pentanel, concluiu-se

que RFEV-5 pertence ao tipo estrutural 7.2.

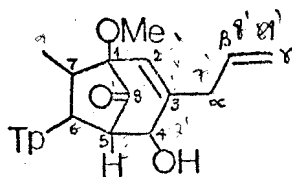


3.8 - Determinação configuracional da neolignana biciclo
[3.2.1] octânica RFEV-5.

Como os tipos estruturais 7.2 e 7.3 (Quadro 13) são inéditos na literatura, a confirmação de suas estruturas com base em dados espectrais e reações químicas, assim como, todas as deduções estereoquímicas, serão discutidas em capítulo a parte (pág. 91).

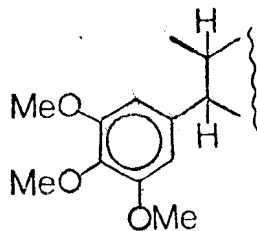
4. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL E CONFIGURACIONAL DE RFEV-5 e RFEV-3 (Δ)

A estrutura proposta para RFEV-5 foi deduzida com base em evidências espectrais.

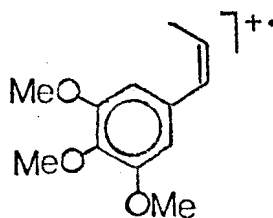


RFEV-5

Uma das unidades C_6C_3 do esqueleto bis- arilpropanoídico proposto para RFEV-5 deve ter estrutura XXII, evidenciada pelo espectro de massa (Fig. 18) com o registro do íon fragmentário em m/e 208 (45%), o qual, em analogia com predominantes íons fragmentários de compostos C_6C_3 relacionados (11,12,13), de ve ser representado por XXIII.



XXII



XXIII

A unidade estrutural XXII foi confirmada pelo espectro de RM¹H (Fig. 15), que apresentou todos os sinais protônicos requeridos (Quadro 36), e por experiências com dupla irradiação, descritas abaixo.

a - Irradiação na frequência de absorção dos prótons do grupo Me-7 (8,95 τ) converte a banda correspondente ao próton em C-7 em duplete (Fig. 17).

b - Irradiação na frequência de absorção do próton em C-7 (7,70 τ) converte a banda correspondente aos prótons do grupo Me-7 em singleto e a banda correspondente ao próton em C-6 em singleto largo (Fig. 17).

Essas experiências com dupla irradiação além de confirmar a unidade estrutural XXII, forneceram importantes informações adicionais:

1. O próton em C-6 deve interagir não apenas com o próton em C-7, mas ainda com outro hidrogênio ligado a carbono vizinho, porque a banda correspondente ao próton em C-6 revelou-se larga, quando o próton em C-7 foi irradiado. A própria feição da banda correspondente ao próton em C-6 (Fig. 15) (Quadro 36) exige uma outra vizinhança protonada.

2. A banda do próton em C-7 apresentou-se como um duplete nítido, quando os prótons do grupo Me-7 foram irradiados, sugerindo que o outro carbono vizinho não seja protonado.

Quadro 36. Deslocamentos químicos em ppm (τ) e J em Hz dos prótons da estrutura XXII. Espectro obtido a 270 MHz, solvente CDCl₃.

Prótons	τ	J
H-6' e H-2'	3,65, s	
3' e 5'-OMe	6,19, s	
4'-OMe	6,12, s	
H-6	7,10, dd	7,0 e 0,8
H-7	7,70, quint.	7,0
Me-7	8,95, d	7,0

A outra unidade C_6C_3 do esqueleto bis-arylpropanoídico proposto para RFEV-5 corresponde a $C_{10}H_{12}O_3$ (ou seja $C_{22}H_{28}O_6$ —XXII). A formulação estrutural para esta unidade foi deduzida pelas seguintes evidências espectrais:

1. A posição de absorção ($7,00\tau$) e a feição (d, $J=7,0$ Hz) da banda correspondente aos prótons metilênicos do grupo alila, indicaram que ele deve estar ligado a $C-sp^2$ (Fig. 14).

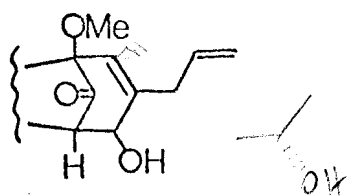
2. A insaturação disponível para a localização do grupo alila sustenta somente um próton, representado por uma absorção em $4,38\tau$, singlete largo (Fig. 14), caracterizando uma dupla ligação tri-substituída. A feição desta banda revela-se incompatível com a presença de próton em carbono vizinho, sendo o alargamento da banda decorrente de acoplamento alílico.

3. A natureza secundária da função alcoólica foi deduzida por comparação dos espectros de RM^1H do produto natural (Fig. 14) e de seu acetato (Fig. 23). O sinal correspondente ao próton carbinólico ($5,30\tau$) sofreu deslocamento paramagnético de $-1,08$ ppm.

4. A feição da banda de absorção correspondente ao próton carbinólico (d, $J=5,0$ Hz) exige vizinhança monoprotônada (Fig. 14).

5. A absorção em $6,46\tau$, s, foi atribuída a uma metoxila ligada a um $C-sp^3$ (Fig. 14).

Estes dados espectrais reunidos permitiram propor a estrutura XXIV para a outra unidade C_6C_3 .



XXIV

A união das estruturas parciais XXII e XXIII, correspondentes às duas unidades C_6C_3 do esqueleto bis arilpropanoídico de RFEV-5, permitiu estabelecer a estrutura proposta para este produto natural.

Os centros quaternário e terciário, exigidos pela experiência com dupla irradiação e pela feição da banda correspondente ao próton em C-6 para a unidade XXII, correspondem aos carbonos C_1 e C_5 , respectivamente.

A banda de absorção em 1750cm^{-1} no espectro no IV de RFEV-5 (Fig. 19) está em acordo com a carbonila em pentanel da estrutura proposta.

O espectro de $RM^{13}C$ (Fig. 20) apresentou absorções correspondentes a todos os átomos de carbono da estrutura proposta.

As correlações entre os átomos de carbono e os correspondentes deslocamentos químicos foram feitos com base em previsões teóricas (34, 35) e análise comparativa do espectro totalmente desacoplado (Fig. 20) com o espectro com acoplamento residual (SFORD) (Fig. 21). Esta comparação de espectros revelou com relativa facilidade os átomos de carbono não protonados, mono, di e triprotonados (Quadro 37), que em conjunto com os dados obtidos por espectrometrias de massa ($M^+ 388$) e IV ($C=O$, 1750cm^{-1} e OH , 3450cm^{-1}) permitiram deduzir e confirmar a fórmula molecular de RFEV-5 ($C_{22}H_{28}O_6$).

Quadro 37. Deslocamentos químicos correspondentes aos carbonos tri, di, mono e não protonados de RFEV-5, em ppm (δ).

	CH ₃	CH ₂	CH	C
Me-7	11,91			
C- α		36,40		
C-7			45,42 ^a	
C-6			46,04 ^b	
MeO-1	52,93			
MeO-3' e 5'	56,27			
C-5			58,88	
MeO-4'	60,77			
C-4			76,28	
C-1				85,50
C-6' e 2'			104,74	
C- χ		117,32		
C-2			126,62	
C- β			135,07	
C-1', C-3 e C-4'				140,30
C-3' e 5'				153,70
T O T A L	C ₅ H ₁₅ O ₄	C ₂ H ₄	C ₈ H ₈	C ₆

a ou 46,04 b ou 45,42

Esta abordagem analítica substitue análise elementar ou espectrometria de massa de alta resolução na obtenção da fórmula molecular, podendo ser convenientemente utilizada em outros casos.

Outras experiências com dupla irradiação, descritas abaixo, e oxidação com MnO_2 ratificaram a estrutura proposta.

1. Irradiação na frequência de absorção do próton em C-6 ($7,10 \tau$) converte a banda correspondente ao próton em C-5 em dubleto e a banda correspondente ao próton em C-7 em quarteto (Fig. 17).

2. Irradiação na frequência de absorção do próton em C-5 ($7,40 \tau$) converte a banda correspondente ao próton em C-6 em dubleto e a banda correspondente ao próton em C-4 em singleto (Fig. 17).

3. Irradiação na frequência de absorção do próton em C-4 ($5,28 \tau$) converte a banda correspondente ao próton em C-5 em singleto largo (Fig. 17).

A oxidação de RFEV-5 com MnO_2 ativado (30) confirmou a posição alílica da hidroxila. O espectro de RM^1H do produto de oxidação (Fig. 24) revela a banda correspondente ao próton em C-2 ($3,25 \tau$), caracterizando um significativo deslocamento paramagnético ($-1,13$ ppm) decorrente da localização em carbono β do sistema carbonílico α, β -insaturado introduzido. A presença da banda em 1680 cm^{-1} no espectro no IV (Fig. 27) confirmou a existência desse sistema no derivado oxidado (RFEV-5 ox.).

A relação trans entre os grupos Me-7 e Ar-6 foi indicada pelo valor do deslocamento químico dos prótons do grupo Me-7 ($8,95 \tau$) e pelo relativamente alto valor de $J_{H-6, H-7}$ ($7,0$ Hz).

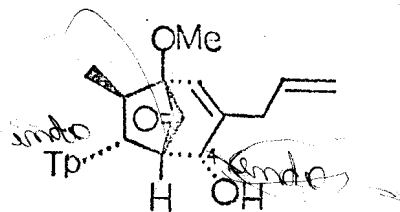
A construção de modelo para o sistema biciclo [3,2,1] octânico de RFEV-5 permitiu estabelecer as seguintes relações estereoquímicas:

1. Como no sistema biciclo [3,2,1] octânico dos tipos estruturais em que o grupo Ar é exo-orientado e o C-5 é protonado (14), o próton benzílico (H-6) no sistema biciclo [3,2,1] octânico de RFEV-5 deve ser representado em RM^1H por uma banda dupla se o grupo Ar-6 for exo-orientado.

2. Analogamente, o próton carbinólico (H-4) deve ser representado em RM^1H por uma banda simples se o grupo HO-4 for exo-orientado.

Nos dois casos, o ângulo diedro formado pelos sistemas \underline{HC}_6-C_5H e \underline{HC}_5-C_4H é aproximadamente 90° . Para esta situação as equações de Karplus prevêm ausência de acoplamento (22).

De acordo com a feição de absorção do próton H-6 e do próton H-4 (Fig. 14) (Tabela 7) os grupos Ar-6 e HO-4 em RFEV-5 devem então ser endo-orientados. Como a relação entre os grupos Me-7 e Ar-6 é trans, a estereoquímica relativa de RFEV-5 deve ser a representada na formulação abaixo descrita.

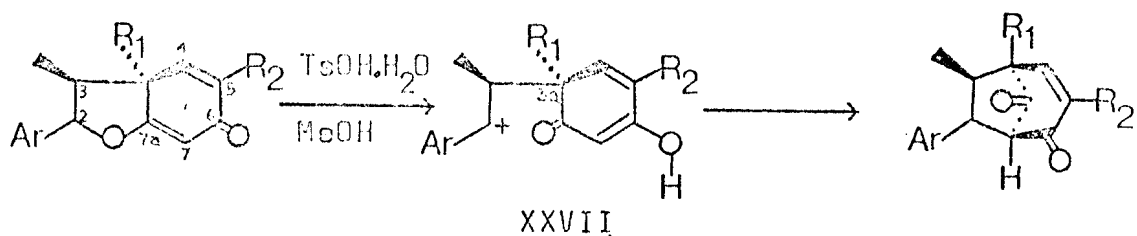


RFEV-5

Com o intuito de provar por síntese a estrutura e a estereoquímica relativa propostas para RFEV-5, efetuou-se a isomerização catalizada por ácido de RFEV-3. A escolha desta reação foi feita com base na transformação de XXV em XXVI (Esquema 5) a temperatura ambiente (14).

O tratamento de RFEV-3 com ácido para-Tolueno-sulfônico mono-hidratado em Metanol, sob refluxo, forneceu RFEV-3(Δ) (Esquema 5). A obtenção deste produto foi de fundamental importância para a comprovação da estrutura e da estereoquímica relativa propostas, assim como na determinação da configuração absoluta de RFEV-5. Além disso, forneceu subsídios para o esclarecimento da estabilidade relativa de neolignanas hidrobenzofurânicas e bicyclo [3,2,1] octânicas e para considerações biossintéticas.

Esquema 5. Isomerização catalizada por ácido de RFEV-3 e de XXV



RFEV-3	$R_1 = \text{OMe}, R_2 = \text{Al}, \text{Ar} = \alpha\text{-Tf}$	RFEV-3(Δ)	$R_1 = \text{OMe}, R_2 = \text{Al}, \text{Ar} = \text{Tf}$
XXV	$R_1 = \text{Al}, R_2 = \text{OMe}, \text{Ar} = \beta\text{-Mf}$	XXVI	$R_1 = \text{Al}, R_2 = \text{OMe}, \text{Ar} = \alpha\text{-Mf}$

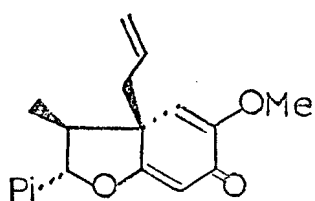
A isomerização catalizada por ácido de XXV (14) e de RFEV-3 deve envolver a formação do carbocátion XXVII, oriundo da ruptura da ligação benzílica C-O. A ciclização do intermediário catiônico XXVII na formação do sistema bicyclo [3.2.1] octânico tem curso estereoquímico governado pela configuração do C-3a. A estereoespecificidade desta ciclização obriga o C-8 a assumir orientação α . A priori poderia se admitir a possibilidade de formação de dois produtos epiméricos no carbono que sustenta o grupo arila caracterizados seja por cis Me-7, Ar-6, ou por trans Me-7, Ar-6. Somente o produto trans foi obtido. O estabelecimento da estrutura deste produto envolveu dados fornecidos por espectrometrias IV (Fig. 40), RM^1H (Fig. 37), RM^{13}C (Fig. 41) e de massa (Fig. 39, Esquema 3a).

Burchelina (XXVIII), no entanto, mostrou ser estável quando tratada com $\text{TsOH.H}_2\text{O}$ em Acetonitrila a temperatura ambiente, por no mínimo 1 hora (27), condições em que outras neolignanas hidrobenzofurânicas sofrem consideráveis transformações em 30 minutos (16, 15). Quando o tratamento ácido de burchelina (XXVIII) se estendeu a 6 horas, não produziu neolignana

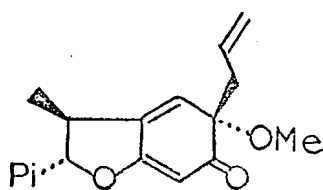
biciclo [3,2,1] octânica e, além do material de partida, somente XXIX foi isolado (16).

Büchi e Mak (27) sintetizaram a neolignana biciclo [3,2,1] octânica XXX e observaram fácil isomerização desta substância em meio ácido na neolignana hidrobenzofurânica burchelina (XXVIII). Os autores justificaram esta transformação pela deslocalização eletrônica mais extensa em XXVIII.

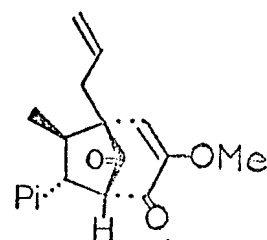
RFEV-3 (Δ) é estável sob tratamento com $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ em Acetonitrila a temperatura ambiente, por no mínimo 100 horas.



XXVIII



XXIX



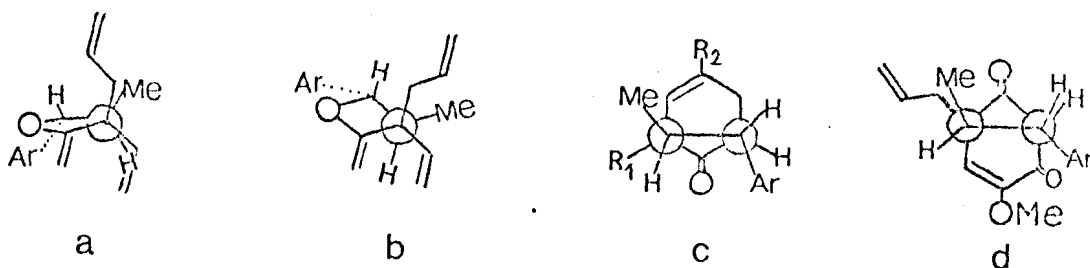
XXX

As isomerizações de RFEV-3 e XXV ocorrem no sentido inverso. Estes substratos são epiméricos de XXVIII no C-3a e interações estéricas devem assumir maior importância que deslocalização eletrônica na estabilidade desses sistemas.

Assim, as direções preferenciais desses rearranjos parecem ser determinadas pela configuração relativa do C-sp³ tetra-substituído (C-3a). Neolignanas do tipo burchelina (XXVIII, RFEV-3, XXV, etc.) não são necessariamente mais estáveis que "guianinas" (XXX, RFEV-3 (Δ), XXVI, etc.) como foi proposto (27).

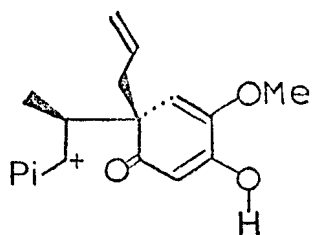
Construção de modelos mostra que burchelina (XXVIII) pode adotar uma conformação no anel heterocíclico em que a interação entre o grupo Me-3 e os substituintes do carbono tetra-substituído adjacente (C-3a) é aliviada (a \rightarrow b). Nas neg

lignanas biciclo [3,2,1] octânicas RFEV-3 (Δ) e XXVI o grupo metila ocupa posição escalonada em relação aos substituintes no C-1 desses sistemas, correspondente ao C-3a nas neolignanas hidrobenzofurânicas (c).

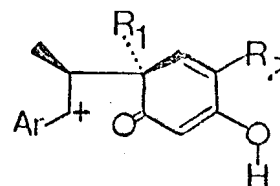


Um certo grau de interferência estérica entre o grupo Me-3 e um dos substituintes do centro tetra-substituído (C-3a) nas neolignanas hidrobenzofurânicas do tipo RFEV-3 e XXV, e entre o grupo Me-3 e o substituinte em C-1 nas neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas do tipo XXX (d) não pode ser evitado.

Além disso, construção de modelos dos íons benzílicos intermediários mostra que no caso de XXXI a ciclização para o sistema hidrobenzofurânico deve ser favorecida, desde que, a via alternativa para ciclização levando a sistema biciclo [3,2,1] octânico do tipo XXX sustenta o grupo Ar-6 endo-orientado, posição estericamente desfavorável. Em oposição, no caso de XXXII a ciclização também pode levar a sistema biciclo [3,2,1] octânico, tais como, XXVI e RFEV-3 (Δ), os quais sustentam o grupo Ar-6 exo-orientado.

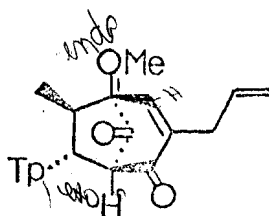


XXXI
Burchelina



XXXII
RFEV-3(Δ) Ar=Tp, R₁=OMe, R₂=Al
XXVI Ar=Mp, R₁=Al, R₂=OMe

Como a isomerização catalizada por ácido de RFEV-3, uma neolignana hidrobenzofurânica de configuração absoluta estabelecida (18), envolve somente a ruptura da ligação benzílica C-O, todos os outros átomos de carbono do produto (RFEV-3 (Δ)) devem ter a mesma configuração do precursor. O espectro de RM¹H de RFEV-3 (Δ) (Fig. 37) fornece evidência para a relação trans entre os grupos Ar-6 e Me-7, já que os prótons do grupo Me-7 ab sorvem em 8,95 τ . Portanto, a configuração absoluta do C-6 também pode ser considerada estabelecida e a formulação abaixo representa a configuração absoluta de RFEV-3 (Δ).



RFEV-3 (Δ)

A asserção de que a isomerização ácido catalizada de RFEV-3 envolve somente a ruptura da ligação benzílica C-O, foi comprovada pela isomerização feita em meio etílico. RFEV-3 (Δ) foi o único produto obtido. Não ocorreu formação de nenhum dos produtos esperados se a reação envolvesse outra(s) ruptura(s) de ligação, além da benzílica C-O (Esquema 6).

Comparação dos espectros de RM¹H (Figs. 37 e 24) e de RM¹³C (Figs. 41 e 28) (Tabela 13) de RFEV-3(Δ) e do derivado oxidado de RFEV-5 (RFEV-5 ox.) mostra a não identidade dos dois compostos. Devem ser, portanto, estereoquimicamente diferentes, porém não enantioméricos.

A análise das diferenças mais significativas nos espectros de RM¹H e RM¹³C de RFEV-5 ox e RFEV-3 (Δ) (Quadro 38) evidencia que, particularmente os prótons e carbonos vizinhos

aos centros assimétricos C₆ e C₇ e aqueles que de algum modo possam ser influenciados pela mudança na estereoquímica desses referidos centros, sofrem consideráveis diferenças nas posições de absorção de prótons e carbonos correspondentes.

A análise comparativa das curvas de DOR de RFEV-3 (Δ) (Fig. 43), neolignana biciclo [3,2,1] octânica com configuração absoluta estabelecida, e de RFEV-5 ox (Fig. 29) confirmou a diferença configuracional dessas substâncias e permitiu estabelecer a configuração absoluta de RFEV-5 ox e, conseqüentemente, do produto natural RFEV-5, desde que, a configuração do C-4 (carbono que sustenta a hidroxila) ficou definida na configuração relativa proposta.

RFEV-3 (Δ) forneceu curva de DOR análoga a de XXVI (14), apresentando efeito Cotton positivo na região de absorção do cromóforo enona e negativo na região de absorção do cromóforo arila (Fig. 43).

RFEV-5 ox, no entanto, forneceu curva de DOR análoga a de XXX (4), apresentando efeito Cotton negativo e outra vez negativo nas regiões dos cromóforos referidos (Fig. 29).

Conseqüentemente, RFEV-3 (Δ) e RFEV-5 ox devem possuir configuração oposta no C-1 e configuração idêntica no C-6. Assim, a configuração relativa descrita anteriormente para RFEV-5 também representa a configuração absoluta.

Entre as diferenças espectrais exibidas por RFEV-5 ox e RFEV-3 (Δ) (Quadro 38), decorrente das estereoquímicas desses compostos, destacam-se as dos prótons em C-2 e C-6.

Em RFEV-3 (Δ) o próton em C-6 sendo endo-orientado situa-se aproximadamente na região de proteção do sistema carbonílico α , β -insaturado, sendo assim, anisotropicamente protegido em relação ao próton exo-orientado em C-6 de RFEV-5 ox.

O grupo Me-7 sendo endo-orientado em RFEV-3 (Δ) exerce influência estérica sobre o sistema HC-2 e por repulsão ele-

trônica deve diminuir a densidade eletrônica neste carbono, revelada pela desproteção do próton em relação ao de RFEV-5 ox, onde o grupo Me-7 é exo-orientado e completamente afastado do sistema α, β -insaturado.

A proteção relativa do próton em C-2 de RFEV-5 ox pode também receber contribuição da anisotropia emanada pelo grupo arila endo-orientado e, portanto, mais próximo do próton em C-2.

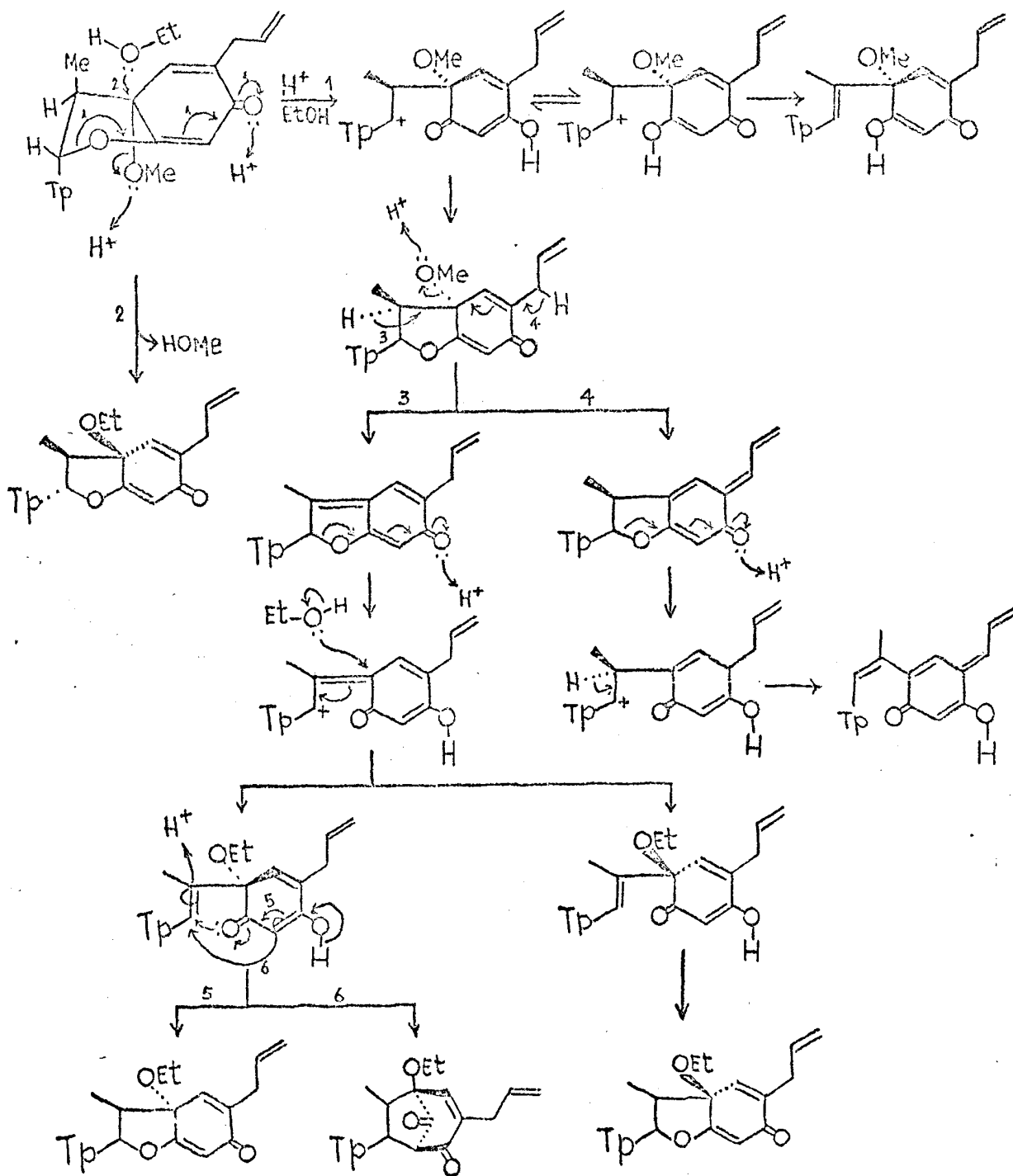
Análise comparativa dos espectros de RM¹³C de RFEV-3 (Δ) (Fig. 41) e RFEV-5 ox (Fig. 28) revelou diferenças significativas entre os deslocamentos químicos referentes aos H₃C-7, C-2, C-4, C-1' e H₃CO-1.

Em RFEV-3 (Δ), o H₃C-7 sendo endo-orientado absorve em 13,85 δ , enquanto que, em RFEV-5 ox este grupo sendo exo-orientado absorve em 15,55 δ . Estes dados demonstram que o H₃C-7 em RFEV-3 (Δ) é afetado pelo efeito γ do C-2.

Assim sendo, esperar-se-ia comportamento análogo em relação ao deslocamento químico do C-2 de RFEV-3 (Δ), que deveria absorver em campo mais alto relativamente ao de RFEV-5 ox (Tabela 13). A não observação desta previsão pode ser justificada pela ação estérica (efeito γ) da metoxila em C-1 de RFEV-5 ox, pois, sendo eclipsada com Me-7 é forçada a assumir conformação que exerce influência sobre o C-2, ocorrendo proteção deste carbono relativamente ao de RFEV-3 (Δ). Por isto, o carbono da metoxila em C-1 de RFEV-5 ox absorve em campo mais alto do que a metoxila de RFEV-3 (Δ) situada no mesmo carbono (Tabela 13).

Considerando-se as diferenças dos deslocamentos químicos de C-4 e C-1', o C-4 de RFEV-5 ox absorve em campo mais alto do que o de RFEV-3 (Δ), devido ao efeito estérico exercido pelo grupo arila endo-orientado. Esta interação reflete-se também no C-1' de RFEV-5 ox que absorve em campo mais alto do que o de RFEV-3 (Δ).

Esquema 6. Prováveis produtos de isomerização catalizada por ácido de RFCV-3, em meio etílico, se a reação envolvesse outras rupturas de ligação além da benzílica C-O.



Quadro 38. Correlação das diferenças espectrais entre RFEV-5 ox e RFEV-3 (Δ)

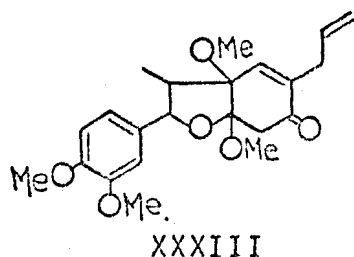
	RM ¹ H (CDCl ₃ , 270 MHz, τ)			RM ¹³ C (CDCl ₃ , 20 MHz, δ)			IV (KBr, $\nu_{\text{max}}^{\text{C=O}}$, cm ⁻¹)	
	RFEV-5 ox	RFEV-3 (Δ)	$\Delta\tau$	RFEV-5 ox	RFEV-3 (Δ)	$\Delta\delta$	RFEV-5 ox	RFEV-3 (Δ)
HC-2	3,25	2,95	- 0,30	143,58	147,27	- 3,69		
HC-5	6,95	6,46	- 0,49	66,38	69,91	- 3,53		
HC-6	7,40	7,54-7,52	+ 0,12	46,57	49,50	- 2,93		
Me-7				15,55	13,85	+ 1,70		
MeO-1	6,42	6,35	- 0,07	50,97	53,98	- 3,01		
C-4				189,32	194,34	- 5,02	1680	1667
C-1				94,50	89,44	- 5,06		
C-1'				131,01	137,19	- 6,18		
C-8							1750	1757

Tabela 13. Deslocamentos químicos de prótons e carbonos do HPLV-5, HPLV-5 ox e HPLV-3 (Δ)

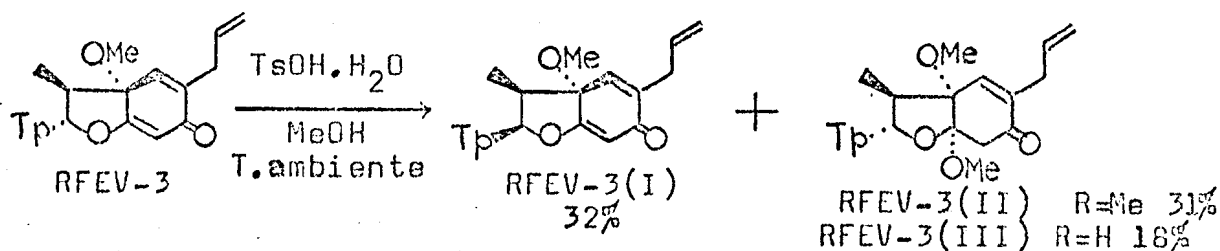
	HPLV-5 (C ₁₁ , 20 MHz, T)			HPLV-5 (C ₁₁ , 20 MHz, E)		
	HPLV-5	HPLV-5 ox	HPLV-3 (Δ)	HPLV-5	HPLV-5 ox	HPLV-3 (Δ)
C-1				85,50	84,50	89,44
C-1'				140,30	131,01	137,19
CH-2	4,30 s largo	3,20 s largo	2,90 s largo	126,62	143,58	147,27
C-3				140,30	136,65	137,19
CH-4	5,20 d J = 5,0 Hz			76,28		
C-4					109,32	194,34
CH-5	7,40 dd J = 5,0 e 0,8 Hz	6,95 s	6,46 s	55,08	60,33	69,91
CH-6	7,10 dd J = 7,0 e 0,8 Hz	7,40 d J = 8,0 Hz	7,54-7,52 m	48,04 ^b	46,57 ^c	49,50 ^e
CH-7	7,70 quint. J = 7,0 Hz	7,55 quint. J = 6,5 Hz	7,50 quint. J = 7,0 Hz	45,42 ^b	45,34 ^d	45,40 ^f
C-8						202,16
CH ₂ -	7,00 d J = 7,0 Hz	6,90-6,70 m	6,98 dt J = 5,0 e 1,0 Hz	36,40	34,14	32,00
CH-	4,05-4,20 m	4,24-4,12 m	4,10-4,20 m	135,07	133,79	134,05
CH ₂ -	4,75-5,00 m	4,87-4,80 m	4,95-4,79 m	117,32	110,50	118,04
C-4'				140,30	140,08	140,61
CH-6' e 2'	3,65 s	3,63 s	3,70 s	104,74	104,53	104,56
C-3' e 5'				153,70	153,91	153,79
Me-7	0,95 d J = 7,0 Hz	0,89 d J = 6,5 Hz	0,91 d J = 7,0 Hz	11,91	15,55	13,85
HeO-1	6,46 s	6,42 s	6,35 s	52,93	50,97	53,98
HeO-3' e 5'	6,19 s	6,16 s	6,16 s	56,27	56,34	56,33
HeO-4'	6,21 s	6,19 s	6,18 s	60,77	60,66	60,82

^a ou 45,42 ^b ou 46,04 ^c ou 45,34 ^d ou 46,57 ^e ou 45,40 ^f ou 49,50

RFEV-3 submetida ao mesmo meio que deu origem a RFEV-3 (Δ), mas, à temperatura ambiente, forneceu RFEV-3 (II) e RFEV-3 (III), produtos de adição de álcool metílico e água, análogos à piperenona natural (XXXIII) (21), e RFEV-3 (I), epímero em C-2 de RFEV-3 (Esquema 7).



Esquema 7. Reações de isomerização e adição de RFEV-3 em meio ácido a temperatura ambiente.



A comparação dos espectros de RM¹H de RFEV-3 (Figura 1) e RFEV-3 (I) (Fig. 44) (Tabela 14) mostram que:

1. Os prótons do grupo Me-3 em RFEV-3 (I) sofreram proteção diamagnética de + 0,64 ppm, indicando claramente a relação cis entre o grupo Me-3 e o grupo Ar e, portanto, isomerização no C-2 de RFEV-3.

2. O próton em C-2 de RFEV-3 (I) sofreu desproteção paramagnética de - 0,95 ppm. Este fato confirma a isomerização no C-2 de RFEV-3, pois, o H-2 em posição α é desprotegido devido sua proximidade ao plano do sistema O-C=C-C=O (6).

Sendo somente estas as modificações significativas em

RM^1H , RFEV-3 (I) deve ser o produto de isomerização no C-2 do RFEV-3. De fato, os valores dos deslocamentos químicos protônicos de RFEV-3 (I) são coincidentes com os fornecidos na literatura (5), onde tal isomerização é descrita.

As estruturas de RFEV-3 (II) e RFEV-3 (III) foram estabelecidas com base nas informações obtidas por análise de seus espectros de RM^1H (Figs. 45 e 48) (Tabela 14), IV (Figs. 47 e 50) e de massa (Figs. 46 e 49) (Esquemas 8 e 9).

Os picos moleculares de RFEV-3 (II) e RFEV-3 (III) em 416 e 404 u.m.a. indicaram aumento de 32 e 18 u.m.a., respectivamente, em relação a RFEV-3 (M^{++} 386 u.m.a.). Estes dados demonstraram que o produto RFEV-3 (II) formou-se por adição de uma molécula de metanol e RFEV-3 (III) por adição de uma molécula de água.

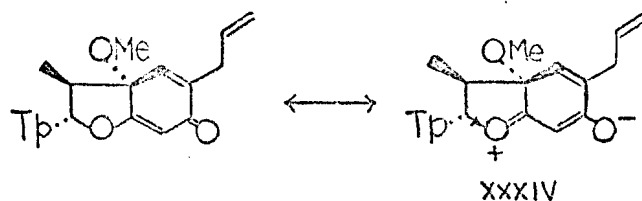
A ausência da banda de absorção correspondente ao próton em C-7 de RFEV-3 nos espectros de RM^1H de RFEV-3 (II) (Fig. 45) e RFEV-3 (III) (Fig. 48), revela que a dupla ligação localizada entre os carbonos C-7 e C-7a foi envolvida na reação.

A presença de duas bandas duplas nos espectros de RM^1H de RFEV-3 (II) e de RFEV-3 (III), com feições características de um sistema AB geminado ($J = 16,0$ Hz), revela a ausência de próton no C-7a. Neste ponto, pôde-se concluir que a adição de metanol e água envolveu a dupla ligação entre os carbonos C-7 e C-7a de RFEV-3, ficando estabelecidas as estruturas de RFEV-3 (II) e RFEV-3 (III).

O grupo metoxila localizado no carbono C-7a de RFEV-3 (II) causa um sinal em $6,44\tau$, s (Fig. 45).

O próton em C-2 de RFEV-3 (II) e RFEV-3 (III) sofreu deslocamento diamagnético de + 1,10 ppm em relação ao próton em C-2 de RFEV-3 (Tabela 14). Este deslocamento diamagnético pode ser justificado pelo desaparecimento do efeito anisotrópico exercido pela dupla ligação entre os carbonos C-7 e C-7a e di-

minuição do efeito indutivo exercido pelo oxigênio do anel heterocíclico, conforme indicado na estrutura canônica XXXIV. A reação de adição interrompe a conjugação do oxigênio com o grupo carbonila.



Os espectros no IV de RFEV-3 (II) (Fig. 47) e RFEV-3 (III) (Fig. 50) apresentam absorções correspondentes a grupos carbonílicos α , β -insaturados em 1.675 e 1.665 cm^{-1} , respectivamente, em acordo com as estruturas propostas.

Análise de modelos mostra que a orientação dos grupos metoxila e hidroxila adicionados a RFEV-3 fornecendo RFEV-3 (II) e RFEV-3 (III), respectivamente, deve ser α , isto é, do mesmo lado do grupo metoxila presente no carbono C-3a de RFEV-3. A orientação β implicaria em uma junção trans dos anéis do sistema hidrobenzofurânico, ocasionando forte tensão no hexanel, o que não se verifica se o grupo adicionado ocupa posição α . Como RFEV-3 possui configuração absoluta estabelecida (18), e sendo α a orientação dos grupos adicionados, a configuração absoluta de RFEV-3 (II) e RFEV-3 (III) ficam também estabelecidas e são representadas como em XXXV (Esquema 10).

Os valores dos deslocamentos químicos protônicos de RFEV-3 (II) são coincidentes, dentro do erro experimental admissível, com os valores da piperenona (XXXIII) descrita na literatura (21), sem indicação da estereoquímica. O presente trabalho permite agora adiantar que a fórmula XXXIII deve representar a estereoquímica da piperenona. O fato que um sistema molecular desse tipo foi por nós obtido por simples tratamento ácido de um produto natural autoriza supor que piperenona pode ser um

Tabela 14. Correção dos dados de RM¹H (τ) de RFEV-3 e de seus derivados RFEV-3 (I), RFEV-3 (II) e RFEV-3 (III).

	RFEV-3	RFEV-3 (I)	RFEV-3 (II)	RFEV-3 (III)
MHz	220	100	100	100
SOLVENTE	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃
Me-3	8,89 d 7,0 Hz	9,48 d 7,0 Hz	8,98 d 7,0 Hz	8,94 d 7,0 Hz
H-3	7,35 q 7,0 Hz	7,30 dq 7,0 e 5,0 Hz	6,98-7,26 m	7,12-7,50 m
MeO-3a	7,00 s	6,82 s	6,58 s	6,56 s
-CH ₂ -CH=	6,89 d 7,0 Hz	6,75-6,90 m	6,83 d 7,0 Hz	6,83 d 7,0 Hz
MeO-7a			6,44 s	
MeO-4' MeO-3',5'	6,19 s	6,14 s	6,14 s 6,18 s	6,15 s 6,18 s
=CH ₂	4,89-5,00 m	4,80-5,00 m	4,70-4,96 m	4,70-4,96 m
H-2	4,84 s largo	3,94 d 5,0 Hz	5,90 d 11,0 Hz	5,88 d 11,0 Hz
H _{ex} -7			7,36 d 16,0 Hz	7,25 d 16,0 Hz
H _{eq} -7			6,72 d 16,0 Hz	6,78 d 16,0 Hz
H-7	4,16 s	4,06 s		
CH=	4,19-4,28 m	3,85-4,35 m	3,86-4,32 m	3,86-4,32 m
H-4	3,86 s	3,74 s largo	3,56 s largo	3,50 s largo
H-2'-6'	3,46 s	3,56 s	3,46 s	3,38 s

artefato de isolamento.

O mecanismo de formação de RFEV-3 (I) (Esquema 10), deve envolver o mesmo carbocátion intermediário XXV presente na transformação, sob refluxo, de RFEV-3 em RFEV-3 (Δ), já que ocorre epimerização no carbono C-2 de RFEV-3. A força propulsora desta epimerização é, provavelmente, a diminuição de interferência entre os grupos α -Ar em C-2 e α -OMe em C-3a.

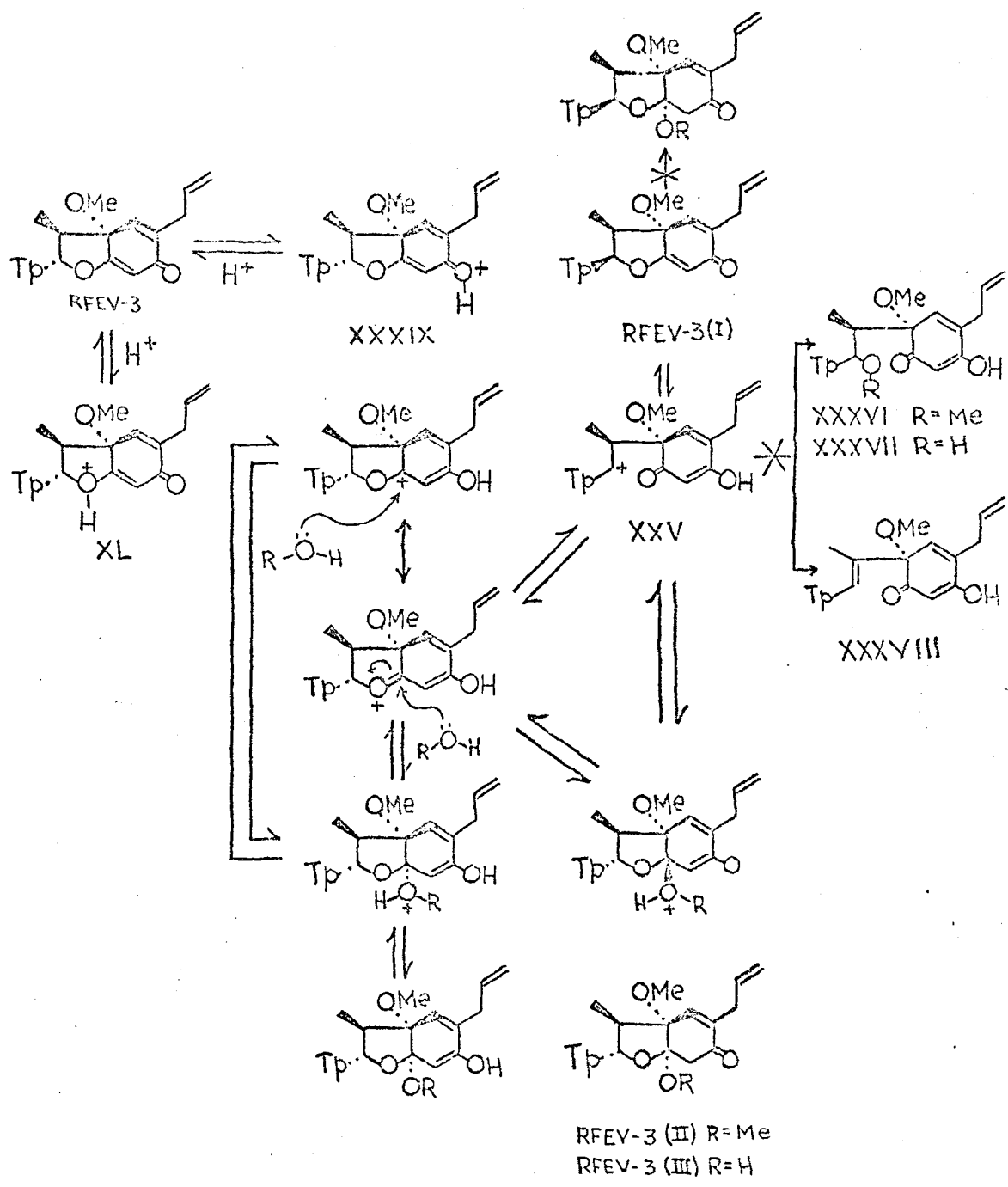
A existência de carbocátion intermediário (XXV), no meio reacional a temperatura ambiente, deve ser extremamente passageira, permitindo somente a reação intramolecular de epimerização no C-2 de RFEV-3. Esta afirmativa se deve ao fato, de não se ter isolado produto de adição de grupo metoxila (XXXVI) ou hidroxila (XXXVII) ao carbono benzílico do carbocátion intermediário XXV, nem produto de eliminação do próton em C-3 (XXXVIII), cuja ocorrência é possível prever, pois seriam mais estáveis em meio ácido que RFEV-3 (II) e RFEV-3 (III) (Esquema 10).

Provavelmente, então, os produtos RFEV-3 (II) e RFEV-3 (III) são formados por ataque nucleofílico do metanol e da água, respectivamente, no C-7a de RFEV-3 protonada (XXXIX) (Esquema 10).

O ácido conjugado de RFEV-3 envolvendo a protonação do oxigênio do anel heterocíclico XL, não foi considerado como intermediário devido a sua menor estabilização por mesomeria em relação a XXXIX (Esquema 10).

A interferência estérica entre os grupos α -Ar-2 e α -MeO-3a em RFEV-3, revela-se maior em conteúdo energético do que entre os grupos Ar-2 e Me-3 em relação cis, já que ocorre isomerização de RFEV-3 em RFEV-3 (I), sem recuperação da substância original. Em RFEV-3 (II) e RFEV-3 (III) os grupos Tp-2, MeO-3a e MeO- ou HO-7a são α -orientados. Produtos epiméricos no C-2 destes compostos, oriundos da reação de adição de metanol e água em RFEV-3 (I), não foram isolados, o que está de acordo com o mecanismo indicado no Esquema 10.

Esquema 10. Provável mecanismo das reações de isomerização e adição de RFEV-3 em meio ácido a temperatura ambiente.



Estes resultados permitem postular que existem duas possibilidades alternativas para afastar a interação estérica entre os substituintes α -orientados sustentados por C-2 e C-3a em RFEV-3:

1. Epimerização no C-2
2. Conversão do C-7 e de C-7a de C-sp² para C-sp³.

A transformação dos C-7 e C-7a de RFEV-3 em C-sp³ deve aliviar consideravelmente a interferência entre os grupos α -orientados e, apesar da interrupção da conjugação entre o oxigênio do heterociclo e o grupo carbonila, deve ser energeticamente compensador para o sistema hidrobenzofurânico.

A influência desta transformação no C-7 e no C-7a, conferindo maior estabilidade ao sistema hidrobenzofurânico, também fica evidenciada pelas proporções relativamente altas de RFEV-3 (II) e RFEV-3 (III) obtidas, pois, sabe-se que cetais e hemi-cetais são instáveis em meio ácido aquoso.

Estes dados experimentais reforçam a afirmativa que as neolignanas hidrobenzofurânicas não são necessariamente mais estáveis que as neolignanas biciclo [3,2,1] octânicas. A influência de maior extensão da conjugação no sistema hidrobenzofurânico, como proposto por Büchi e Mak (27), não constitui fator dominante exclusivo. Fatores estereoquímicos também devem desempenhar uma importante contribuição na estabilidade dos sistemas hidrobenzofurânicos.

Os fatores estereoquímicos envolvidos na estabilização de sistemas neolignânicos hidrobenzofurânicos e biciclo [3,2,1] octânicos em equilíbrio, tais como XXV \longrightarrow XXVI e RFEV-3 \longrightarrow RFEV-3 (I), (II) e (III), se manifestam plenamente quando suficiente energia de ativação é fornecida ao meio reacional permitindo ao carbocátion intermediário XXVII adotar uma conformação adequada para ciclizar em sistemas biciclo [3,2,1] octânicos. No caso do equilíbrio ácido-catalizado XXV \longrightarrow XXVI,

a energia necessária é relativamente baixa e o carbocátion intermediário XXVII está presente no meio reacional a temperatura ambiente, em condições favoráveis para formação do sistema biciclo [3,2,1] octânico (14).

A maior estabilidade de sistemas biciclo [3,2,1] octânicos com o grupo Ar-6 exo-orientado, em relação aos sistemas hidrobenzofurânicos precursores (α -Al ou α -MeO-3a) foi comprovada pela sua inalteração em meio ácido.

No entanto, sistemas biciclo [3,2,1] octânicos com o grupo Ar-6 endo-orientado isomerizam em meio ácido a sistemas hidrobenzofurânicos, evidenciando sua menor estabilidade em relação a sistemas hidrobenzofurânicos (β -Al ou β -MeO-3a). Nesta conversão fatores estéricos também estão em jogo, atestando que fatores estereoquímicos assumem importância na estabilização dos sistemas em equilíbrio. Neste caso a deslocalização eletrônica, envolvendo um dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio do heterociclo do sistema hidrobenzofurânico, atua na mesma direção das exigências estereoquímicas.

5. CONSIDERAÇÕES SOBRE A BIOGÊNESE DE NEOLIGNANAS

Qual a diferença entre os termos "lignana" e "neolignana"?

Algumas considerações de ordem biogenética são relevantes para uma resposta convincente.

Quatro monômeros são envolvidos no acoplamento oxidativo do processo biogenético de lignanas e neolignanas: ácido cinâmico (excepcionalmente, o aldeído), álcool cinamílico, propenil- e alil-fenóis.

Estas unidades precursoras são distribuídas em dois grupos:

Grupo A - Ácido cinâmico (a) e álcool cinamílico (a')

Grupo B - Propenil-(b) e alil-fenóis (b')

de acordo com:

1. Análise estrutural dos produtos naturais derivados do acoplamento oxidativo dos monômeros envolvidos no processo biogenético de lignanas e neolignanas, revelam a existência de produtos formados pelo acoplamento de $a + a$, $a + a'$, $a' + a'$ e de $b + b$, $b + b'$, $b' + b'$.

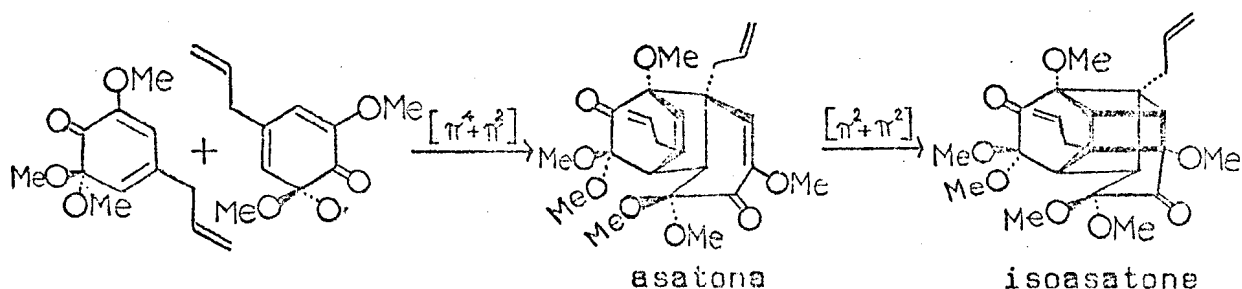
2. Análise distribucional dos produtos naturais derivados do acoplamento oxidativo dos monômeros do grupo A, mostra que elas são de vasta distribuição no reino vegetal. Em contradição, os produtos naturais derivados do grupo B, têm sido localizados somente em poucos taxons e morfologicamente relacionados.

Obviamente então, existe um certo grau de independência biogenética entre os produtos naturais derivados dos grupos A e B de precursores. Devem ser, portanto, convenientemente designados por diferentes termos.

O termo "lignana" é restrito aos produtos naturais derivados do acoplamento oxidativo entre os monômeros do grupo A, enquanto produtos naturais derivados do acoplamento oxidativo de propenil- e/ou alil-fenóis são denominados "neolignanas".

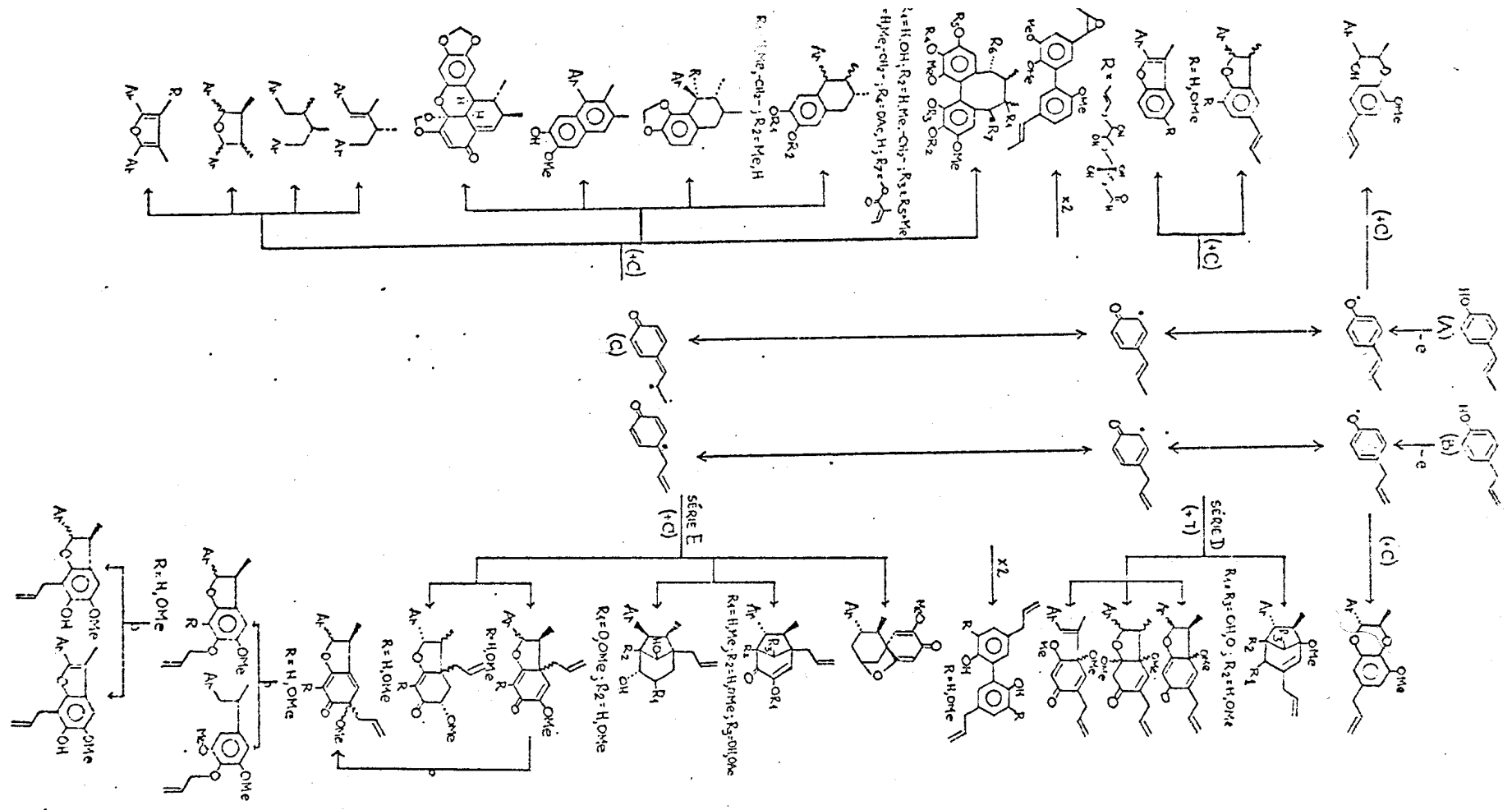
Com exceção de dois casos, a biogênese de todas as neolignanas conhecidas pode ser explicada pelo acoplamento oxidativo entre unidades monoméricas iônicas ou radicalares derivadas de propenil- e/ou alil-fenóis (Esquema 11). A biogênese de asatona e isoasatona devem seguir uma via diferente, envolvendo um derivado oxidado de 4-alil-2,6-dimetoxifenol como precursor (Esquema 12) (13, 23).

Esquema 12. Provável biogênese de asatona e isoasatona.



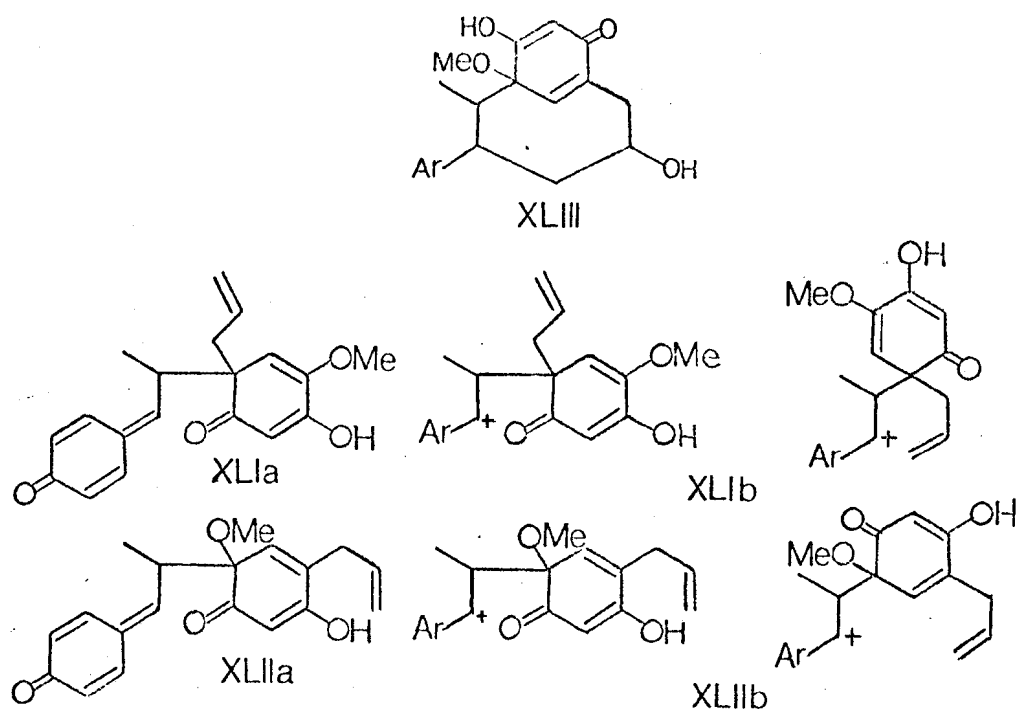
Data de época recente a descoberta das neolignanas pertencentes as séries D e E (28, 29) em oposição as outras neolignanas citadas no Esquema 11.

Do exame estrutural destas recém descobertas neolignanas (séries D e E) resultou a hipótese que sua biogênese devesse envolver o acoplamento oxidativo de propenil- e alil-fenóis, inicialmente, a quinona-metídeos XLIIa e XLIIa, representadas sob forma mesomérica por XLIIb e XLIIb, que serviriam de precursores, respectivamente, aos esqueletos da série E e aos esqueletos da



Esquema 11. Processos biogênicos para neolignanas. envolvendo acoplamento radicalar de propenilfenol (A) e alilfenol (B) por dimerização (x 2) ou por adição do radical C (+ C). Adaptação de (8).

série D. Ao esqueleto em sistema "spiro" da série E, equivaleria o esqueleto XLIII na série D, ainda não isolado naturalmente, por isso não incluído no Esquema 11. O modelo molecular de XLIII e a síntese de trans-ciclo-octenos com pontes metilênicas indicam que a existência desse tipo estrutural seria viável (31).



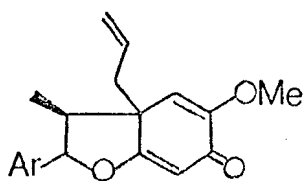
Produzidos por síntese total, espécies como XLI e XLII dariam acesso a todos os esqueletos das séries D e E. Para demonstrar esta possibilidade, que foi desde então realizada (27), optou-se inicialmente pela produção dos íons por tratamento ácido de neolignanas hidrobenzofurânicas, por serem de longe as mais abundantes na natureza.

As transformações XXV \rightarrow XXVI (14) e RFEV-3 \rightarrow RFEV-3 (Δ) (pág. 98), conseguidas por tratamento com ácido para-tolueno-sulfônico em Metanol respectivamente a temperatura ambiente e sob refluxo, não só confirmam a hipótese de partida, mas também fornecem subsídios para o esclarecimento de suas biossínteses.

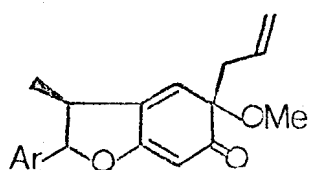
A transformação de RFEV-3, efetuada no mesmo meio, mas a temperatura ambiente, forneceu RFEV-3 (I), (II) e (III) (Pág. 107). A existência intermediária de um íon do tipo XLII recebeu assim confirmação adicional.

A epimerização de RFEV-3 em RFEV-3 (I) envolve a passagem de um sistema 2,3-trans em 2,3-cis, cuja força propulsora constitui, provavelmente, a diminuição de interferência entre os grupos em C-2 e C-3a. Na ausência de substituinte na junção dos anéis, ácido cataliza a passagem de sistemas 2,3-cis em 2,3-trans (XLVIa \rightarrow XLVIb) (6).

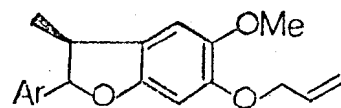
Tais neolignanas O-alil-2,3-dihidrobenzofurânicas ocorrem naturalmente, XLVIb acompanhada por XLVIIb e seja por XLIVb e XLVb, seja por XLIVc e XLVc; XLVIa acompanhada por XLVa e XLVIIa.



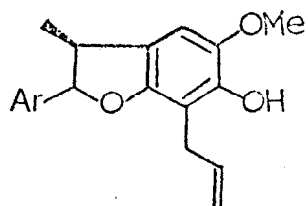
XLIVa β -Ar, α -Al
 XLIVb α -Ar, α -Al
 XLIVc α -Ar, β -Al



XLVa β -Ar, α -Al
 XLVb α -Ar, α -Al
 XLVc α -Ar, β -Al

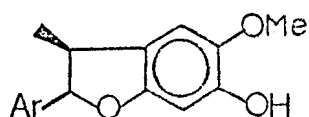


XLVIa β -Ar
 XLVIb α -Ar

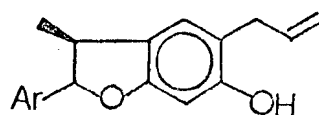


XLVIIa β -Ar
 XLVIIb α -Ar

O exame destas estruturas faz supor os relacionamentos XLIVb \rightarrow XLVb \rightarrow XLVIb \rightarrow XLVIIb; XLIVc \rightarrow XLVc \rightarrow XLVIb \rightarrow XLVIIb e XLIVa \rightarrow XLVa \rightarrow XLVIa \rightarrow XLVIIa através de rearranjos de Cope, retro-Claisen e Claisen. A hipótese é válida, pois tais transformações gradativas foram de fato conseguidas nas séries com Ar = 3,4,5-trimetoxifenila e 3,4-metilenodioxi-5-metoxifenila por pirólise em N,N-dietilanilina em temperaturas variando de 110^o, para o passo inicial, a 225^o, para os passos finais. Subprodutos destes últimos na série 2,3-trans são os tipos XLVIIIb e XLIXb e na série 2,3-cis são os tipos XLVIIIa e XLIXa (1,6).

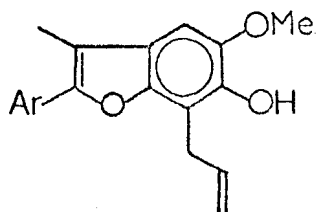


XLVIIIa β -Ar
XLVIIIb α -Ar



XLIXa β -Ar
XLIXb α -Ar

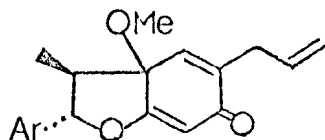
Em oposição a 2,3-trans-dihidrobenzofuranos, 2,3-cis derivados da série XLVIIa oxidam-se a benzofuranos do tipo L até pelo ar durante tentativas de separação por cromatografia em camada delgada de sílica (6).



L

Neolignanas 3a-metoxi hidrobenzofurânicas foram isoladas até o momento em duas formas estéricas: LIa, análoga a

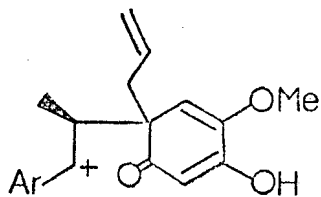
série XLIVc de 3 α -alil-derivados e LIb, análoga à série XLIVb de 3 α -alil-derivados. Tentativas de rearranjos de LIb por ação de calor, seja de luz, resultam apenas em aromatização, fornecendo XLIXb.



LIa β -OMe

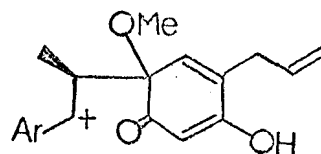
LIb α -OMe

Fica, assim, caracterizado o papel central que em biossíntese de neolignanas poderia caber a XLIV e LI, o que equivale a dizer às espécies XLI e XLII, em suas configurações respectivas LII e LIII.



LIIa β -A1

LIIb α -A1



LIIIa β -OMe

LIIIb α -OMe

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 - Material e Métodos

1. Separações por cromatografia em coluna foram efetuados utilizando Sílica Merck Kieselgel (0,05-0,20mm) como adsorvente.

2. Para cromatografia em camada delgada analítica utilizou-se Sílica Merck Kieselgel G e Kieselgel H (Tipo 60). Para cromatografia em camada preparativa utilizou-se Sílica Merck Kieselgel 60 PF 254. Em ambos os casos a sílica foi suspensa em água destilada e distribuída em camadas sobre placas de vidro por meio de um espalhador Esztergom. A espessura das camadas era de 0,25mm para as placas analíticas e de 1,00mm para as preparativas. As placas preparativas foram reveladas por irradiação com comprimento de onda de 254 nm.

3. Os critérios de pureza adotados foram: nitidez de ponto de fusão e/ou obtenção de mancha única por cromatografia em camada delgada, variando-se adsorventes, sistemas de solventes e reveladores (vapores de Iodo e Ácido Sulfúrico).

4. Identificações por comparação direta entre substâncias puras, envolveu uma ou mais das seguintes técnicas: ponto de fusão misto; espectros na região do IV e de $RM^{1}H$; cromatografia em camada delgada variando-se adsorventes, sistemas de solventes e reveladores.

5. Os solventes foram destilados sob pressão reduzida, usando-se evaporadores rotativos BUCHLER.

6. Os pontos de fusão foram determinados em blocos de Kofler e não foram corrigidos.

7. Os espectros na região do IV foram registrados em espectrofotômetro Infracord, Mod. 257 da Perkin-Elmer, existente na UFRRJ. Utilizou-se comprimidos contendo aproximadamente 1% da amostra ou filmes sobre pastilhas de NaCl.

8. Os espectros de massa foram registrados em espectrômetro da Varian, Mod. CH-5, existente no NPPN, por cortesia do Prof. Paul M. Baker.

9. Os espectros na região de UV foram registrados no espectrômetro Cary, Mod. 17.

10. As curvas de Dispersão Ótica Rotatória foram registradas em espectropolarímetro Cary-60, existente no Instituto de Química da Universidade de São Paulo, por cortesia do Prof. Marden A. de Alvarenga e Masayoshi Yoshida.

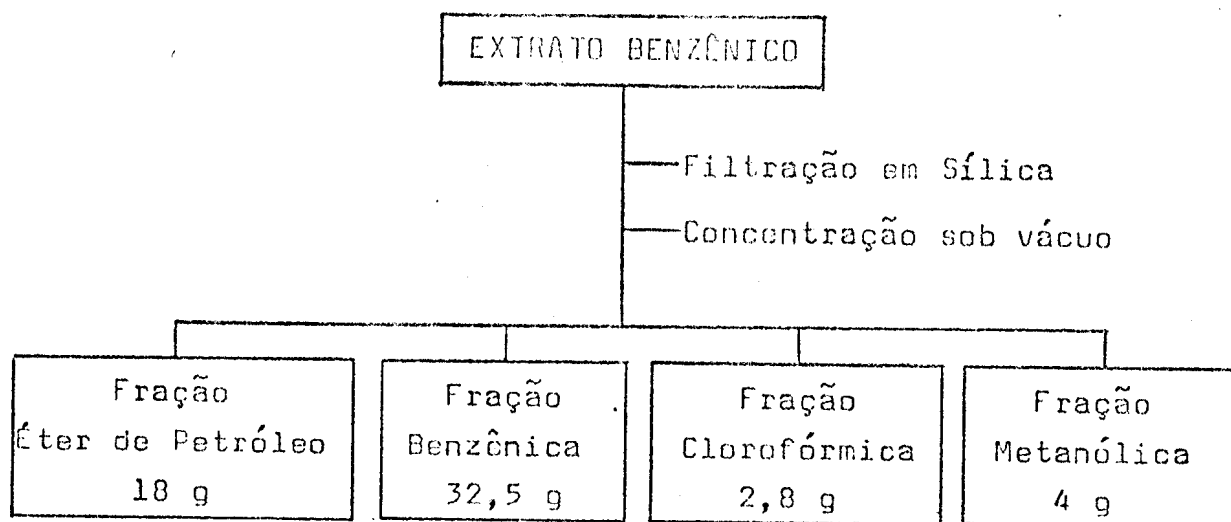
11. Os espectros de $RM^{13}C$ foram registrados em espectrômetros Varian, Mod. XL-100 ou CFT-20, existentes no NPPN, por cortesia do Prof. Paul M. Baker. Os deslocamentos químicos foram anotados em unidades δ (ppm). Como solvente utilizou-se $CDCl_3$ e TMS foi usado como referência interna.

12. Os espectros de RM^1H a 60 MHz foram registrados em espectrômetro da Varian, Mod. T-60, existente na UFRRJ. Os espectros de RM^1H a 100 MHz em espectrômetro Varian, Mod. XL-100, existente no NPPN, por cortesia do Prof. Paul M. Baker. Os espectros de RM^1H a 270 MHz em espectrômetro Bruckner, por cortesia do Dr. Hugo E. Gottlieb, do The Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel. Os deslocamentos químicos foram anotados em unidades τ (ppm). Como solvente foi utilizado $CDCl_3$ e TMS foi usado como referência interna. Constantes de acoplamento (J) foram dadas em Hz.

6.2 - Processamento da planta e isolamento de alguns dos seus constituintes

1. Coleta - A árvore que forneceu o material para o presente trabalho foi coletada no km 8 da estrada Manaus-Itacoatiara, no local denominado Rosa de Maio, no dia 20 de fevereiro de 1974, por Dionísio Coelho. O botânico William A. Rodrigues classificou a espécie como Endlicheria verticillata Mez (Lauraceae). O espécimen foi catalogado no herbário do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA, Manaus) sob nº 46.534. O Prof. Klaus Kubitzki, examinando essa amostra de herbário, opinou não se tratar de uma espécie do gênero Endlicheria, e sim de uma espécie do gênero Nectandra.
2. Extração - O extrato benzênico (220 g) foi obtido de 10 kg de madeira seca e moída do tronco, por extração exaustiva a frio.
3. Isolamento - Uma porção do extrato Benzênico (100 g) foi macerada com 200 g de Sílica para coluna até pó fino e seco. Este material foi colocado em um funil de separação e eluído sucessivamente, até esgotamento, com Éter de Petróleo, Benzeno, Clorofórmio e Metanol (Esquema 13).

Esquema 13. Fracionamento do extrato Benzênico



O material eluído com Éter de Petróleo (Esquema 13), um líquido viscoso de cor amarela, após resfriamento forneceu cristais incolores. Após filtração, sucessivas lavagens dos cristais com Éter de Petróleo e recristalização em Benzeno-Éter de Petróleo obteve-se 9,0 g de cristais incolores de uma substância pura denominada RFEV-3. A solução etérea (água-de-lavagem) foi concentrada e analisada, revelando-se constituída de ésteres alifáticos comuns.

O material da fração Benzênica (Esquema 13), de consistência pastosa, foi analisado por cromatografia de camada delgada mostrando-se constituído de quatro substâncias, sendo uma delas a RFEV-3. Uma porção desta fração Benzênica (15 g) foi submetida a cromatografia em coluna, usando Sílica gel (400 g) como adsorvente. Coletaram-se 65 frações de 50 ml cada uma, usando-se como eluente Benzeno puro e Benzeno-Acetona em polaridades crescentes. Estas frações foram reunidas em grupos, com base em análise comparativa por cromatografia em camada delgada, usando-se Benzeno 8:2 Acetona como fase móvel (Tabela 15).

Tabela 15. Cromatografia em coluna de Sílica gel (400 g) da fração benzênica (15 g).

Eluente	Frações Reunidas	Grupo	Peso (mg)
Benzeno	1-10	I	2,200
Benzeno 9,5:0,5 Acetona	11-17	II	2,700
" 9,0:1,0 "	18-26	III	1,430
" 8,5:1,5 "	27-44	IV	1,925
" 8,0:2,0 "	45-60	V	2,175
" 1,0:1,0 "	61-65	VI	1,210

Grupo I - Constituído de RFEV-3 e um outro componente (em menor proporção), que foi denominado RFEV-5.

Grupo II - Constituído de RFEV-5 (em menor proporção) e um outro componente, que foi denominado RFEV-4.

Grupo III - RFEV-4

Grupo IV - Constituído de RFEV-4 e um outro componente, que foi denominado RFEV-6.

Grupo V - RFEV-6

Grupo VI - Constituído de material polimérico polar, que foi desprezado.

Todos os grupos revelaram cor marron e de consistência pastosa.

Trabalhando com o Grupo I, tentou-se, com diversos sistemas de solventes com ou sem resfriamento, cristalizar-se RFEV-3. O máximo conseguido foi turvação da solução, apesar do longo tempo de repouso. Parte desse material (1 g) foi submetido a cromatografia em coluna, usando-se Sílica gel (30 g) como

adsorvente. Foram coletadas 84 frações de 10 ml cada uma, usando-se como eluente Hexano puro. A análise comparativa por cromatografia em camada delgada revelou que todas as frações eram de constituição idêntica. O sistema cromatográfico utilizado foi, conseqüentemente, insuficiente para separar os componentes da mistura. Visando isolar RFEV-5, passou-se a trabalhar o Grupo II. Procedeu-se de maneira idêntica ao Grupo I, usando como eluente Benzeno puro. Novamente não obteve-se êxito na separação dos componentes da mistura, e concluiu-se que cromatografia de coluna não permitia isolar RFEV-5.

O isolamento de RFEV-5, em quantidade suficiente para obter-se todos os produtos necessários e algumas reações químicas, envolveu diversas purificações em cromatografia em camada delgada preparativa. Este trabalho envolveu uma paciente busca da fase móvel mais conveniente para obter-se maior separação dos "spots" correspondentes a RFEV-3 e RFEV-4, e o estabelecimento de determinadas condições de ativação da sílica usada. Na melhor separação conseguida obteve-se os seguintes Rfs: RFEV-3 = 0,8; RFEV-5 = 0,76 e RFEV-4 = 0,71. A Tabela 16 resume este trabalho e quantidades obtidas.

Após análise do espectro de massa e de RM¹H de RFEV-6 concluiu-se que apesar de mancha única em cromatografia em camada delgada analítica em diversos sistemas de fase móvel, tratava-se de mistura de duas substâncias. Tentou-se então separar os dois componentes por cromatografia em camada delgada variando-se tanto fase móvel (Bz 8:2 MeOH; Bz 7:3 MeOH; AcOEt 9:1 Acetona; AcOEt 8:2 Acetona; Éter etílico 9:1 MeOH; Acetona 8:2 CDCl₃; Hexano 7:3 MeOH; Hexano 8:2 MeOH; Bz-Acetona-Hexano 7:2:1 e 6:3:1) quanto adsorvente (Sílica gel G Tipo 60, Sílica gel H Tipo 60, Sílica gel 60 PF 254). O objetivo pretendido não foi alcançado.

A fração Clorofórmica (Esquema 13), de consistência pastosa, foi analisada em cromatografia em camada delgada ana-

Tabela 16. Purificação de RFEV-5

Grupo	Concentração da solução para aplicação nas placas	Volume aplicado por placa (ml)	Ativação das placas	Nº de placas (20x20 cm)	Espessura da camada de sílica (mm)	Quantidade de substância isolada (mg)		
						RFEV-3	RFEV-4	RFEV-5
I	1g/4,5ml de CHCl ₃	1	Após secagem <u>ex</u> pontânea 60min. à 120°C.	9	1,0	747	-	71
II	1g/4,5ml de CHCl ₃	1	Após secagem <u>ex</u> pontânea 60 min. à 120°C.	12	1,0	-	815	89

lítica. Mostrou-se constituída de duas substâncias. Comparações em cromatografia em camada delgada, em diversos sistemas de fase móvel, permitiu identificá-las como RFEV-4 (em menor proporção) e RFEV-6.

A fração Metanólica (Esquema 13), um pó escuro, por adição de Etanol 95% precipitou uma massa branca. Após centrifugação e sucessivas lavagens com Etanol 95%, obteve-se de 1 g da fração Metanólica um pó branco (350 mg). Dados espectrométricos evidenciaram tratar-se de misturas de ésteres alifáticos comuns em plantas. A parte solúvel em Etanol 95%, após concentração sob vácuo, mostrou-se muito polar e foi desprezada.

6.3 - Dados físicos e espectroscópicos dos constituintes e derivados de Endlicheria verticillata.

RFEV-3

(2S,3R,3aS)-5-Alil-3a-metoxi-2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-3-metil-2,3,3a,6-tetrahidro-6-oxobenzofurano. Cristais incolores, p.f. 90-91°C (benzeno-éter de petróleo). Substância com codificação 1.211. RM¹H (220 MHz, τ, CDCl₃): Tabela 1, (60 MHz, CDCl₃): Fig. 1. RM¹³C (20 MHz, CDCl₃): Figs. 5 e 6. EM: Fig. 2, Esquema 1. IV: Fig. 3. UV: Fig. 4, Tabela 8. DOR (c 2 mg/25 ml, MeOH, 220-400 nm): [φ]₃₈₅^{PC}+2000, [φ]₃₆₅ 0, [φ]₃₃₅^{V1}-4000, [φ]₃₁₅^{PC}-3000, [φ]₂₇₀^{V1}-9000, [φ]₂₅₃ 0, [φ]₂₄₀^{PC}+15500.

RFEV-4

(2S,3S,5R)-5-Alil-5-metoxi-2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-3-metil-2,3,5,6-tetrahidro-6-oxobenzofurano. Óleo viscoso. Substância com codificação 3.123. RM¹H (220 MHz, τ, CCl₄): Tabela 3, (60 MHz, CDCl₃): Fig. 8. EM: Fig. 9, Esquema 2. IV: Fig. 10. UV: Fig. 11, Tabela 8. DOR (c 2 mg/25 ml, MeOH, 220-400 nm): [φ]₃₇₅ 0, [φ]₃₃₀^{V1}-9600, [φ]₃₁₅ 0, [φ]₂₈₀^{PC}+10800, [φ]₂₅₀ 0, [φ]₂₄₅^{V1}-1500, [φ]₂₄₃^{PC}-1200, [φ]₂₄₀^{V1}-2200, [φ]₂₃₅ 0.

RFEV-5

(1S,4R,5S,6R,7R)-3-Alil-6-(3',4',5'-trimetoxifenila)-4-hidroxi-1-metoxi-7-metil-8-oxobiciclo[3,2,1]oct-2-ene. Óleo viscoso. Substância com codificação 7.211. RM¹H (270 MHz, τ, CDCl₃): Tabela 7 e 13, Figs. 14-17, (60 MHz, CDCl₃): Fig. 13. RM¹³C (20 MHz, δ, CDCl₃): Tabela 13, Figs. 20 e 21. EM: Fig. 18, Esquema 3. IV: Fig. 19. DOR (c 4,12 mg/10 ml, MeOH, 220-400 nm): [φ]₄₀₀ 0,

$[\phi]_{335}^{v1} - 1750$, $[\phi]_{310}^0$, $[\phi]_{293}^{pc} + 1170$, $[\phi]_{275}^{v1} + 970$, $[\phi]_{260}^{pc} + 1260$,
 $[\phi]_{250}^0$, $[\phi]_{245}^{v1} - 1260$, $[\phi]_{235}^0$.

RFEV-5 Ac (derivado acetilado de RFEV-5)

RFEV-5 (50 mg) foi dissolvida em piridina (1 ml) e adicionou-se anidrido acético (1 ml). A solução foi deixada em repouso por 36 horas à temperatura ambiente e a seguir vertida sobre água gelada (10 ml) e extraída com Clorofórmio. A solução clorofórmica foi lavada com HCl 10% para eliminar o excesso de piridina e novamente lavada com água. Após secagem com Na_2SO_4 anidro, o Clorofórmio foi destilado sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo espesso amarelo que foi purificado através cromatografia em placa preparativa (eluente Benzeno 8:2 Acetona), fornecendo 35 mg de RFEV-5 Ac. Óleo viscoso. Substância com codificação 7.212. RM^1H (60 MHz, τ , $CDCl_3$): Tabela 7, Fig. 23.

RFEV-5 ox (derivado oxidado de RFEV-5)

RFEV-5 (30 mg) foi dissolvida em 20 ml de Clorofórmio e adicionou-se MnO_2 (3 g). A mistura permaneceu sob agitação magnética e atmosfera de Nitrogênio durante tempo suficiente para que todo o substrato fosse oxidado (6 hs). A mistura foi filtrada sobre sílica, usando clorofórmio como eluente. Após a destilação do clorofórmio sob pressão reduzida obteve-se 27 mg de RFEV-5 ox. Óleo viscoso. Substância com codificação 7.311. RM^1H (270 MHz, τ , $CDCl_3$): Tabelas 7 e 13, Figs. 24-26. $RM^{13}C$ (20 MHz, δ , $CDCl_3$): Tabela 13, Fig. 28. IV: Fig. 27. DGR (c 1 mg / 12,5 ml, MeOH, 220-400 nm): $[\phi]_{400}^{v1} - 900$, $[\phi]_{370}^{v1} - 1400$, $[\phi]_{360}^{pc} - 1000$, $[\phi]_{352}^{v1} - 1200$, $[\phi]_{330}^0$, $[\phi]_{310}^{pc} + 800$, $[\phi]_{295}^{v1} + 400$, $[\phi]_{270}^{pc} + 500$, $[\phi]_{282}^0$, $[\phi]_{260}^{v1} - 500$, $[\phi]_{245}^{v1} - 1900$.

RFEV-6

(2S,3S,3aR)-3a-Alil-5-metoxi-2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-3-metil-2,3,3a,6-tetrahidro-6-oxobenzofurano. Óleo viscoso. Substância com codificação 2.114. RM¹H (60 MHz, τ , CDCl₃): Tabela 2, Fig.30. RM¹³C (25,2 MHz, δ , CDCl₃): Quadro 33, Figs. 34 e 35. EM:Fig.31, Esquema 4. UV: Fig. 33, Tabela 8. IV: Fig. 32. DOR (c 4,9 mg / 10 ml, MeOH, 220-400 nm): $[\phi]_{400}^{PC} + 410$, $[\phi]_{355}^{PC} + 600$, $[\phi]_{320}^{PC} + 4700$, $[\phi]_{303} 0$, $[\phi]_{280}^{V1} - 8400$, $[\phi]_{267}^{PC} - 1850$, $[\phi]_{260}^{V1} - 4900$, $[\phi]_{249} 0$, $[\phi]_{245}^{PC} + 1000$, $[\phi]_{243} 0$, $[\phi]_{240}^{V1} - 1850$, $[\phi]_{234} 0$.

RFEV-7

(2S,3S,3aR)-3a-Alil-5-metoxi-2-(3',4'-dimetoxifenila)-3-metil-2,3,3a,6-tetrahidro-6-oxobenzofurano. Óleo viscoso. Substância com codificação 2.112. RM¹H (60 MHz, τ , CDCl₃): Tabela 2, Fig. 30. RM¹³C (25.2 MHz, δ , CDCl₃): Quadro 33, Figs. 34 e 35. EM: Fig. 31. Esquema 4. UV: Fig. 33, Tabela 8. IV: Fig. 32. DOR (c 4,9 mg / 10 ml, MeOH, 220-400 nm): $[\phi]_{400}^{PC} + 410$, $[\phi]_{355}^{PC} + 600$, $[\phi]_{320}^{PC} + 4700$, $[\phi]_{303} 0$, $[\phi]_{280}^{V1} - 8400$, $[\phi]_{267}^{PC} - 1850$, $[\phi]_{260}^{V1} - 4900$, $[\phi]_{249} 0$, $[\phi]_{245}^{PC} + 1000$, $[\phi]_{243} 0$, $[\phi]_{240}^{V1} - 1850$, $[\phi]_{234} 0$.

RFEV-3(Δ) (produto da isomerização catalizada por ácido de RFEV-3, em metanol anidro, sob refluxo).

(1R,5R,6R,7R)-3-Alil-1-metoxi-6-(3',4',5'-trimetoxifenila)-7-metil-4,8-dioxobiciclo[3,2,1]oct-2-ene. Cristais incolores, p.f. 141-143°C (C₆H₆-Hexano). Substância com codificação 7.321. RM¹H (270 MHz, τ , CDCl₃): Tabela 7, Figs. 37 e 38. RM¹³C (20 MHz, δ , CDCl₃): Tabela 13, Figs. 41 e 42. EM: Fig. 39, Esquema 3a. IV: Fig. 40. DOR (c 1,2 mg / 25 ml, MeOH, 220-400 nm): $[\phi]_{400} - 400$, $[\phi]_{365}^{V1} - 1400$, $[\phi]_{355} 0$, $[\phi]_{330}^{PC} + 3800$, $[\phi]_{307} 0$, $[\phi]_{292}^{V1} - 1600$, $[\phi]_{283} 0$.

$[\phi]_{252}^{PC} + 10200$, $[\phi]_{235} 0$.

Obtenção de RFEV-3 (Δ)

RFEV-3 (200 mg) foi dissolvido em 15 ml de MeOH anidro. Após adição de 50 mg de ácido para-Tolueno-sulfônico, a mistura permaneceu refluxindo durante 15 horas. A mistura a seguir foi concentrada, extraída com Clorofórmio e purificada através de coluna de sílica usando-se Benzeno como eluente. Obteve-se RFEV-3 (Δ) com 76% de rendimento.

RFEV-3 (I)

(2R,3R,3aR)-5-Alil-3a-metoxi-2-(3(,4',5'-trimetoxifenil)-3-metil-2,3,3a,6-tetrahydro-6-oxobenzofurano. Óleo viscoso. Substância com codificação 1.231. RM^1H (100 MHz, τ , $CDCl_3$): Tabela 14, Fig. 44.

RFEV-3 (II)

(2S,3R,3aR,7aR)-5-Alil-3a,7a-dimetoxi-2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-3-metil-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-6-oxobenzofurano. Cristais incolores, p.f. 98-100°C (C_6H_6 -Hexano). Substância com codificação 1.321. RM^1H (100 MHz, τ , $CDCl_3$): Tabela 14, Fig. 45. EM: Fig. 46, Esquema 8. IV: Fig. 47.

RFEV-3 (III)

(2S,3R,3aR,7aR)-5-Alil-3a-metoxi-7a-hidroxi-2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-3-metil-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-6-oxobenzofurano. Cristais incolores, p.f. 173-175°C (C_6H_6 -Hexano). Substância com codificação 1.322. RM^1H (100 MHz, τ , $CDCl_3$): Tabela 14, Fig. 48. EM: Fig. 49, Esquema 9. IV: Fig. 50.

7. CONCLUSÕES

Diante da perplexidade confessa dos botânicos devido à variabilidade morfológica que dificulta atribuições sistemáticas em espécies das lauráceas, a caracterização química do espécimen analisado, neste estudo, deverá fornecer subsídios aos sistematas, para o conseqüente concenso, em uma inequívoca classificação botânica.

A sistematização das informações obtidas por espectrometrias das neolignanas hidrobenzofurânicas e biciclo [3,2,1] octânicas e a conseqüente elaboração do roteiro para a determinação de suas estruturas, revela a preocupação em contribuirmos no sentido de apresentar de modo didático a análise estrutural destes compostos.

Dentre as contribuições prático-científicas do presente trabalho de pesquisa sobre neolignanas hidrobenzofurânicas e biciclo [3,2,1] octânicas, destacamos: a generalização pela percepção de características e o acréscimo de detalhes na determinação estrutural destas substâncias; a descrição de dois exemplares naturais e dois de síntese, ambos inéditos; o desenvolvimento da química destes compostos, com ênfase para os fatores estereoquímicos envolvidos nas reações de rearranjo dos esqueletos hidrobenzofurânicos em biciclo [3,2,1] octânicos e vice-versa; a determinação da estereoquímica da piperenona.

Do ponto de vista aplicado, a potenciabilidade econômica do emprego das neolignanas, na quimioterapia dos processos carcinogênicos e em outras aplicações (pag. 8), é alentadora. Nesse sentido, acentuam nossos argumentos a necessidade da luta em defesa a uma pesquisa integrada entre botânicos, químicos e farmacólogos.

Até agora não existe concenso, nem dentro nem fora dos países da Bacia Amazônica, do qual deve ser a forma de uti-

lização racional desta imensa região, o que continua sendo uma preocupação central tanto para os cientistas como para os administradores (36).

Da harmonia existente entre o potencial natural e os métodos empregados na utilização desse potencial, que dependem da técnica e organização que os grupos humanos souberem aplicar e, que deverão ser fundamentadas nas informações e conhecimentos da populações autóctones, dependerão todas as tentativas de desenvolvimento, integração e sobretudo a própria existência da verde Amazônia.

Nota-se que os apelos (pags. 12-14) em defesa da conservação dos tipos de vegetação da Amazônia não significam deixá-los intactos. Recursos inexplorados são meramente potenciais, uma vez que, na essência, a riqueza é baseada na utilização eficiente dos recursos naturais (37).

Irônicamente, a escolha atualmente ainda está entre uma devastação irreversível e a ausência total de exploração (38). O que devemos, no entanto, é procurar métodos racionais de exploração dos recursos susceptíveis de serem aproveitados que não sejam mais somente degradações ou realizações de capitais, mas nitidamente uma exploração da renda do crescimento da floresta, o mais importante recurso natural da Amazônia.

Esta conscientização, nascida de participações ativas em cursos, seminários e reuniões científicas, no período do curso que ora se conclui, e que sempre culminaram com as consequentes leituras e reflexões sobre os assuntos discutidos, julgo de capital importância na minha formação científica e humana. Além disso, nutro a convicção de que devo, através dos conhecimentos técnicos-científicos adquiridos, influir e empenhar-me na formação e conscientização dos desejosos em contribuir, através da ciência, para a felicidade do nosso povo.

8. RESUMO

O extrato benzênico da madeira do tronco de Endlichoria verticillata Mez (Lauraceae), fracionado por métodos cromatográficos forneceu quatro bis-arilpropanóides pertencentes à classe das neolignanas benzofuranoídicas: (2S,3R,3aS)-5-alil-3a-metoxi-2-(3',4',5'-trimetoxifenila)-3-metil-2,3,3a,6-tetrahidro-6-oxobenzofurano(RFEV-3), (2S-3S-5R)-5-alil-5-metoxi-2-(3',4',5'-trimetoxifenila)-3-metil-2,3,5,6-tetrahidro-6-oxobenzofurano(RFEV-4), (2S,3S,3aR)-3a-alil-5-metoxi-2-(3',4',5'-trimetoxifenila)-3-metil-2,3,4a,6-tetrahidro-6-oxobenzofurano(RFEV-6), (2S,3S,3aR)-3a-alil-5-metoxi-2-(3',4'-dimetoxifenila)-3-metil-2,3,3a,6-tetrahidro-6-oxobenzofurano(RFEV-7) e um composto pertencente a classe das neolignanas biciclo [3,2,1] octanoídicas: (1S,4R,5S,6R,7R)-3-Alil-6-(3',4',5'-trimetoxifenila)-4-hidroxi-1-metoxi-7-metil-8-oxobiciclo [3,2,1] oct-2-eno.

A sistematização de dados espectrométricos conduziu à construção do roteiro para determinação estrutural, inclusive conformacional e configuracional, de neolignanas hidrobenzofurânicas e biciclo [3,2,1] octânicas.

A aplicação do roteiro às substâncias isoladas de E. verticillata revelou que RFEV-3, RFEV-4 e RFEV-7 já se encontravam descritas na literatura e que RFEV-5 e RFEV-6 eram neolignanas inéditas.

As propostas estruturais de RFEV-5 e RFEV-6 foram formuladas principalmente pelas evidências sugeridas pela análise dos

espectros de RM^{1H} , RM^{13C} , Massa, IV e curvas de DOR.

Análise comparativa dos espectros de RM^{1H} , RM^{13C} e IV de RFEV-5 e de derivados obtidos por acetilação e oxidação, além de experiências com duplas irradiações protônicas, confirmaram a proposta estrutural para RFEV-5.

As correlações espectrais entre o produto da isomerização catalizada por ácido de RFEV-3 [RFEV-3(Δ)] e o derivado oxidado de RFEV-5 (RFEV-5 ox) revelaram a não correspondência entre suas estruturas, evidenciando, no entanto, tratar-se de isômeros configuracionais em C-1 e C-5. Análise das curvas de DOR confirmaram a dedução permitindo estabelecer a configuração absoluta do produto natural RFEV-5, desde que, RFEV-3(Δ) é o produto de isomerização de uma neolignana hidrobenzofurânica com estereoquímica absoluta determinada.

A possível correlação de neolignanas hidrobenzofurânicas em biciclo [3,2,1] octânicas foi demonstrada mediante a interconversão catalizada por ácido. A interconversão no sentido inverso foi descrita na literatura. O presente trabalho mostra que estas interconversões são dependentes de fatores estereoquímicos. Produtos de adição de água e de metanol, do tipo da piperenona, e epímeros dos hidrobenzofuranos foram obtidos nestas reações catalizadas por ácido.

A correlação de neolignanas hidrobenzofurânicas com biciclo [3,2,1] octânicas, aliada a outros fatos descritos na literatura, tais como: derivação térmica de neolignanas hidrobenzofurânicas de um tipo fundamental, substituídas por grupos alila em diversas posições, fazem supor que cátions aril-[1-(n-alil-4-hidroxi-m-metoxi-2-oxo-1,2-dihidrofênil)-etil]-metílicos (n=1, m=5 e n=5, m=1) desempenham um papel central na biossíntese de neolignanas.

8.1 - ABSTRACT

Chromatography of a benzene extract of trunkwood of Endlicheria verticillata gave four benzofuranoid neolignans: (2S,3R,3aS)-5 allyl-3a-methoxy-2-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-3-methyl-2,3,3a,6-tetrahydro-6-oxobenzofuran (RFEV-3), (2S,3S,5R)-5-allyl-5-methoxy-2-(3,4,5'-trimethoxyphenyl)-3-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-6-oxobenzofuran (RFEV-4), (2S,3S,3aR)-3a-allyl-5-methoxy-2-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-3-methyl-2,3,3a,6-tetrahydro-6-oxobenzofuran (RFEV-6), (2S,3S,3aR)-3a-allyl-5-methoxy-2-(3',4'-dimethoxyphenyl)-3-methyl-2,3,3a,6-tetrahydro-6-oxobenzofuran (RFEV-7) and a bicyclooctanoid neolignan: (1S,4R,5S,6R,7R)-3-allyl-6-2-(3'4',5'-trimethoxyphenyl)-4-hydroxi-1-methoxy-7-methyl-8-oxobicyclo [3,2,1] oct-2-ene (RFEV-5).

The correlation of spectral data led to the establishment of a scheme for the structural determination of hydrobenzofuranoid and bicyclo [3,2,1] octanoid neolignans.

The application of the scheme to the compounds of E. verticillata showed that RFEV-3, RFEV-4 and RFEV-7 had already been previously described in the literature and that RFEV-5 and RFEV-6 are hitherto unknown neolignans.

The structural proposals for RFEV-5 and RFEV-6 were based on RM^1H , $RM^{13}C$, mass and infrared spectral evidence as well as on optical rotatory dispersion curves.

Comperative analysis of the RM^1H , $RM^{13}C$ and infrared spectra of RFEV-5 and derivatives obtained by acetylation, in addition to double irradiation experiments, confirm the structural proposal for RFEV-5. Spectral correlation between the acid-catalyzed isomerization product of RFEV-3 [RFEV-3(Δ)] and the oxidation product of RFEV-5 (RFEV-5 ox) revealed the non -- identity of their structures, showing, nevertheless, that they are configurational isomers at C-1 and C-5. Analysis of the ORD curves confirmed the deduction, establishing the abso-

lute configuration of the natural compound RFEV-5, since RFEV-3 (Δ) is the isomerization product of a hydrobenzofuranoid neolignan of known absolute stereochemistry.

A possible correlation of hydrobenzofuranoid and bicyclooctanoid neolignans was demonstrated through acid-catalyzed interconversion. An interconversion in the opposite sense was described in the literature. The present work shows that these interconversions are dependent upon stereochemical factors. Addition products of water and methanol of the piperone type and epimers of the hydrobenzofurans were obtained in the reactions.

The correlation of hydrobenzofuranoid neolignans with bicyclooctanoid neolignans, added to other facts described in the literature, such as thermal derivation of hydrobenzofuranoid neolignans from a fundamental type substituted by allyl groups at several positions, suggest that aryl-[1-(n-allyl-4-hydroxy-m-methoxy-2-oxo-1,2-dihydrophenyl)-ethyl]-methyl (n=1, m=5 and n=5, m=1) cations play a central role in the biosyntheses of neolignans.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Aiba, C.J., Fernandes, J.B., Gottlieb, O.R. e Maia, J.G.S. (1975) Phytochemistry 14, 1597.
2. Gottlieb, O.R., Leão da Silva, M. e Scattone Ferreira, Z. (1975) Phytochemistry 14, 1825.
3. Araujo Lima, O., Gottlieb, O.R. e Taveira Magalhães, M. (1975) Phytochemistry 11, 2031.
4. Fernandes, J.B., Gottlieb, O.R. e Maia, J.G.S. (1976) Phytochemistry 15, 1033.
5. Aiba, C.J., Gottlieb, O.R., Pagliosa, F.M., Yoshida, M. e Taveira Magalhães, M. (1977) Phytochemistry 16, 745.
6. Aiba, C.J., Alvarenga, M.A., Castro C., O., Giesbrecht, A. M., Gottlieb, O.R. e Pagliosa, F.M. (1977) Phytochemistry 16, 741.
7. Wenkert, E., Gottlieb, H.E., Gottlieb, O.R., Pereira, M.D. da S. e Formiga, M.D. (1976) Phytochemistry 15, 1547.
8. Gottlieb, O.R., (1978) Fortschr. Org. Chem. Naturst. 37, 1.
9. Aiba, C.J., Campos Corrêa, R.G. e Gottlieb, O.R. (1973) Phytochemistry 12, 1163.
10. Sasaki, K., Hirata, Y., Yamamura, S., Chen, Y.-P., Hong, M. e Hsu, H.-Y. (1973) Tetrahedron Letters 4881.

11. BBillow, M.V. von, Franca, N.C., Gottlieb, O.R. e Puentes Suarez, A.M. (1973) Phytochemistry 12, 1805.
12. Giesbrecht, A.M., Franca, N.C., Gottlieb, O.R. e Rocha, A. I. (1974) Phytochemistry 13, 2285.
13. Franca, N.C., Gottlieb, O.R. e Maia, J.G.S. (1974) Phytochemistry 13, 2839.
14. Alvarenga, M.A., Castro C., O., Giesbrecht, A.M. e Gottlieb, O.R. (1977) Phytochemistry 16, 1801.
15. Hayashi, T. e Thomson, R.H. (1975) Phytochemistry 14, 1423.
16. Alvarenga, M.A., Brocksom, U., Castro C., O., Gottlieb, O. R. e Taveira Magalhães, M. (1977) Phytochemistry 16, 1797.
17. Aiba, C.J., Braz Filho, R. e Gottlieb, O.R. (1975) Phytochemistry 12, 413.
18. Gottlieb, O.R., Mourão, J.C., Yoshida, M., Mascarenhas, Y. P., Rodrigues, M., Rosenstein, R.D. e Tomita, K. (1977) Phytochemistry 16, 1003.
19. Aiba, C.J., Gottlieb, O.R., Yoshida, M., Mourão, J.C. e Gottlieb, H.E. (1976) Phytochemistry 15, 1031.
20. Cavalcante, S. de H., Giesbrecht, A.M., Gottlieb, O.R., Mourão, J.C. e Yoshida, M. (1978) Phytochemistry 17, 983.
21. Matsui, K. e Munakata, K. (1975) Tetrahedron Letters 1905.
22. Karplus, M. (1959) J. Chem. Phys. 30, 11.
23. Yamamura, S., Terada, Y., Chen, Y.-P., Hsu, H.-Y. e Hirata, Y. (1975) Tetrahedron Letters 1903.
24. Gregson, M., Ollis, W.D., Redman, B.T., Sutherland, J.O. e Dietrichs, H.H. (1968) Chem. Commun. 1394.
25. Donnelly, B.J., Donnelly, D.M.X., O'Sullivan, A.M. e Pendergast, J.P. (1969) Tetrahedron 25, 4409.

26. Castro C., O., (1977) Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, págs. 58-72.
27. Büchi, G. e Mak, C.-P. (1977) J. Amer. Chem. Soc. 99, 8073.
28. Gottlieb, O.R. (1972) Phytochemistry 11, 1537.
29. Gottlieb, O.R. (1974) Rev. Latinoamer. Quim. 5, 1.
30. Gritter, R.J. e Wallace, T.J. (1959) J. Org. Chem. 24, 1051.
31. Becker, K. (1977) Helv. Chem. Acta 60, 81.
32. Aiba, C.J., Gottlieb, O.R., Maia, J.G.S., Pagliosa, F.M. e Yoshida, M. (1978) Phytochemistry, no prelo.
33. Lopez, Juan Socias. (1977) Interciência 2, 20.
34. Stothers, J.B. (1972) Carbon-13 NMR Spectroscopy. Academic Press, New York.
35. Levy, G.C. (1972) Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemistry. John Wiley & Sons, Inc., New York.
36. Medina, E. (1978) Interciência 3, 199.
37. Oliveira, O. de Engenharia, Mineração e Metalurgia 35 [207], 98; citado por Guerra, A. T. (1975) Recursos Naturais do Brasil, 2ª edição, IBGE publicação nº 25, série A, Rio de Janeiro.
38. Meggers, B. J. (1977) Amazônia, a ilusão de um paraíso. Editora Civilização Brasileira S.A., Rio de Janeiro.

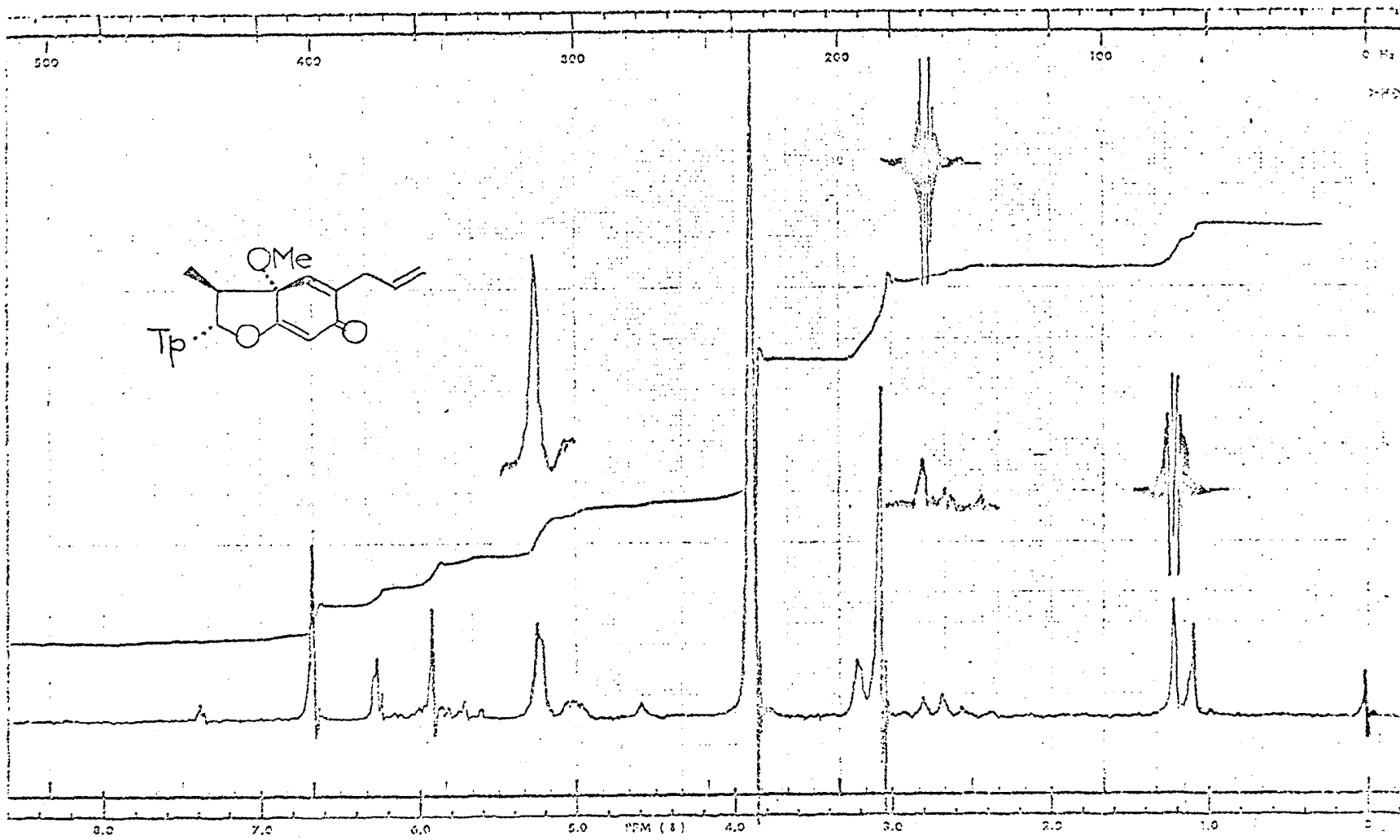


Fig. 1 - Espectro de RM¹H (60 MHz) de RFEV-3 em CDCl₃ com dupla irradiação

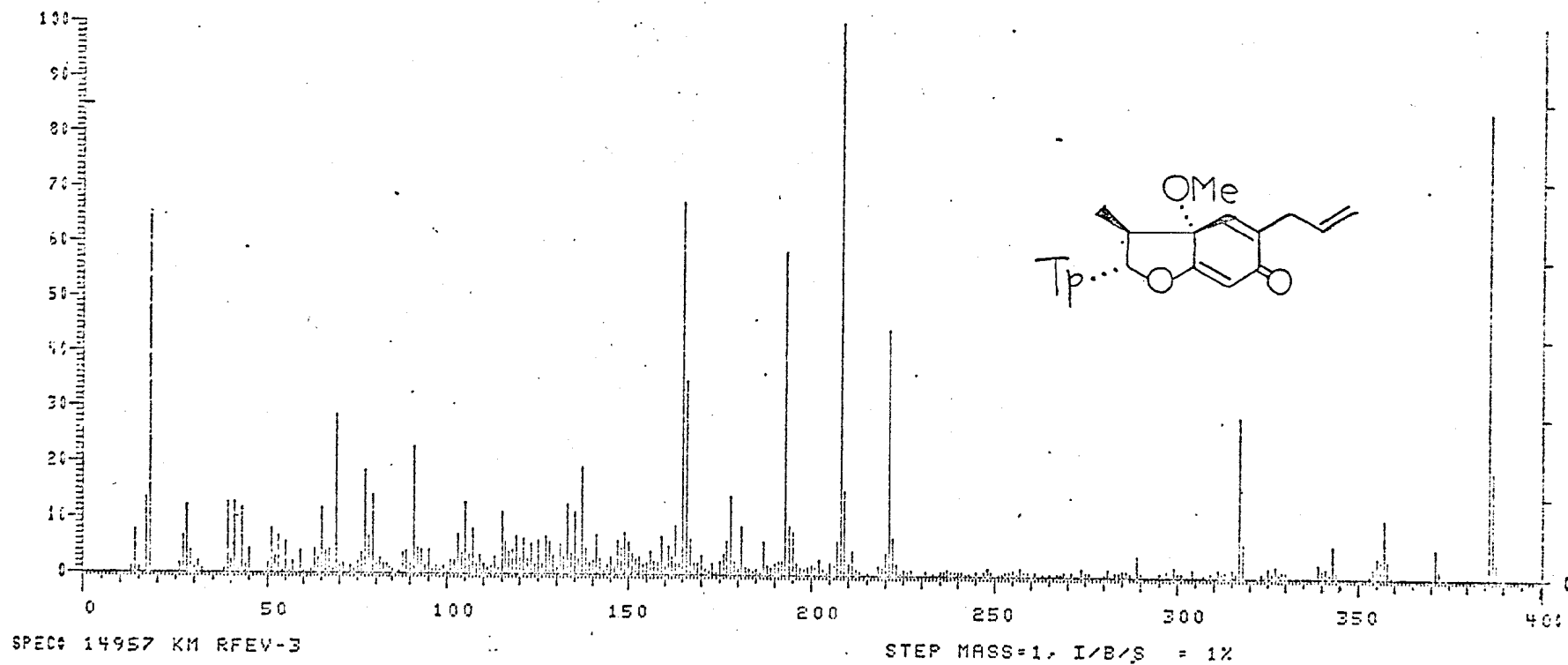
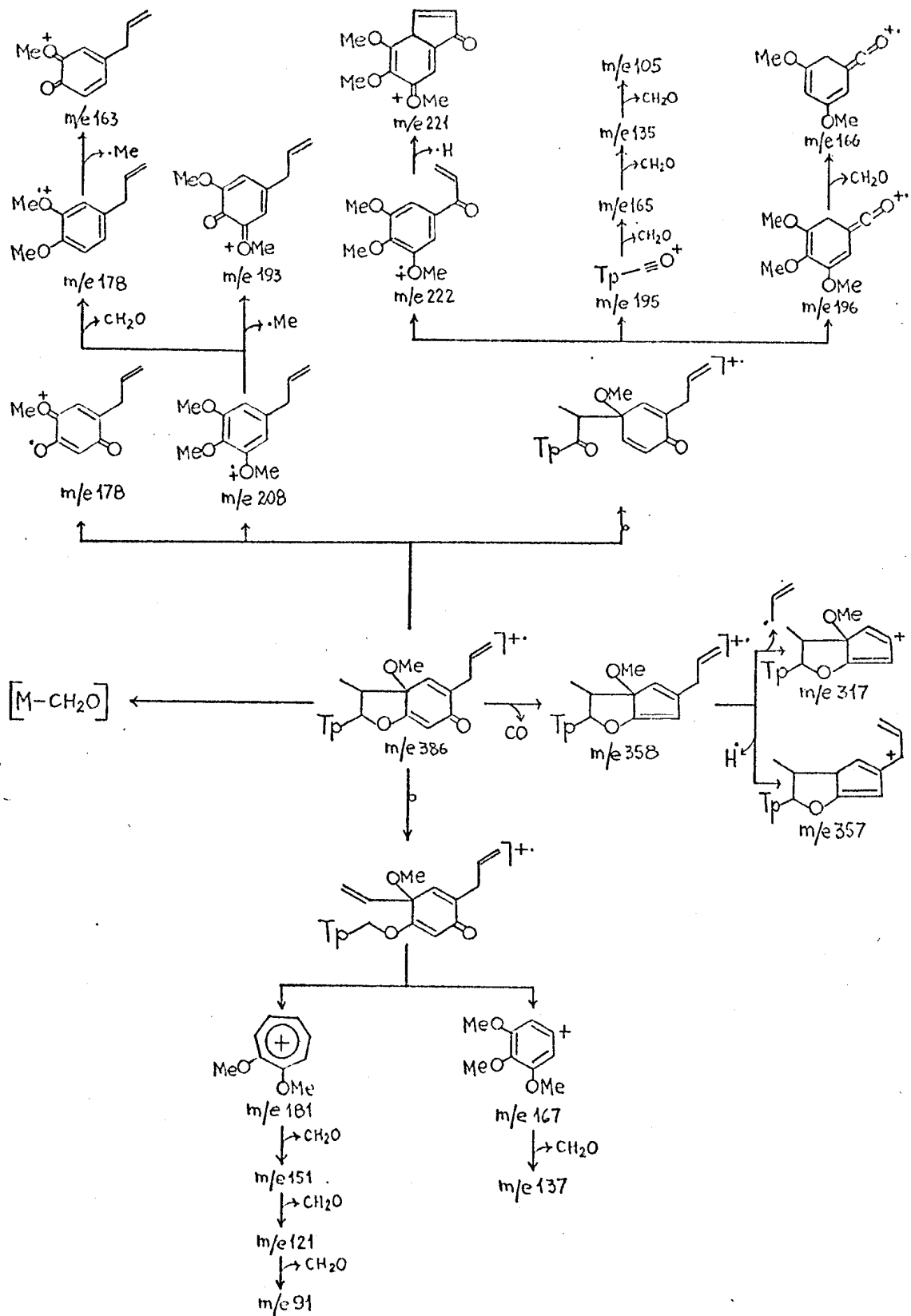


Fig. 2 - Espectro de massa de RFEV-3

Esquema 1. Interpretação do espectro de massa de RFCV-3



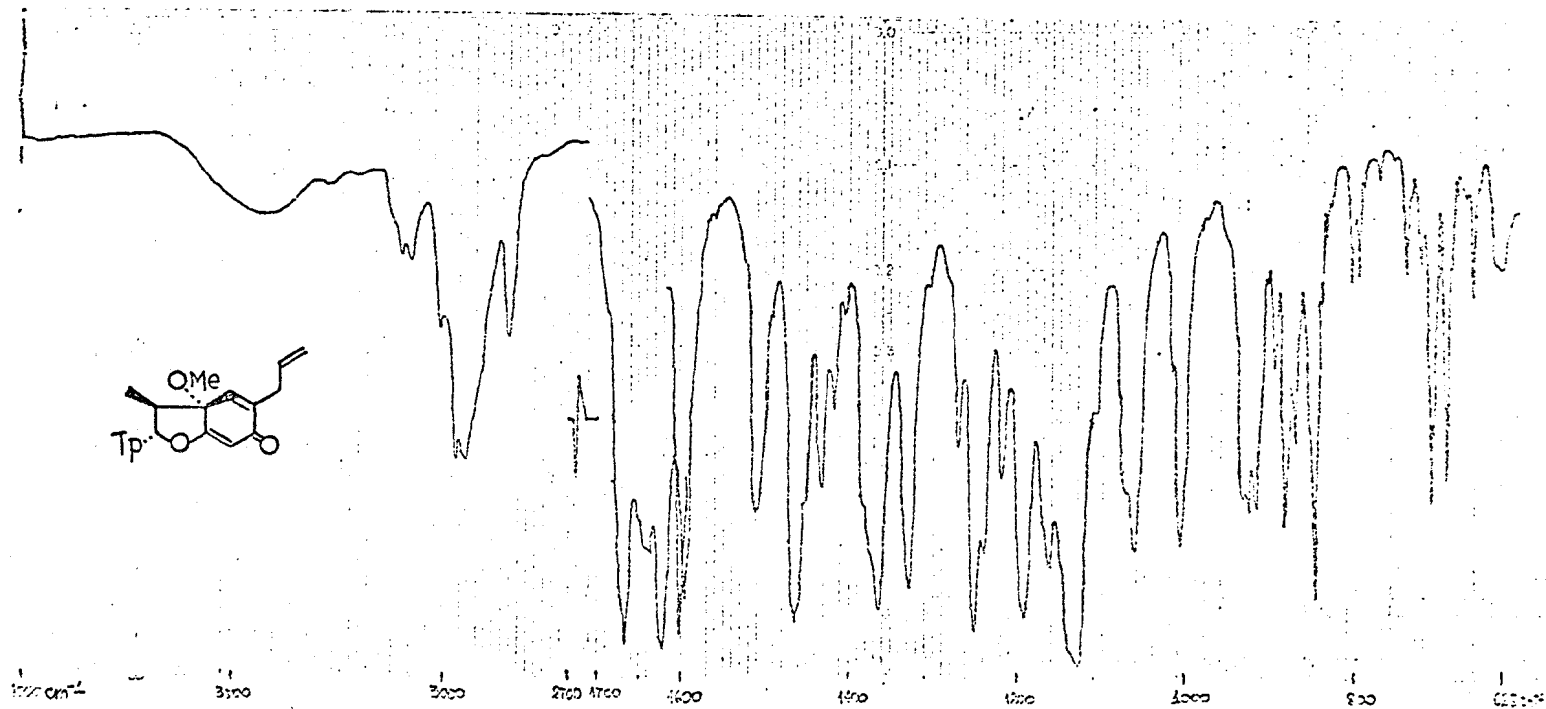


Fig. 3 - Espectro no IV de RFEV-3 em KBr

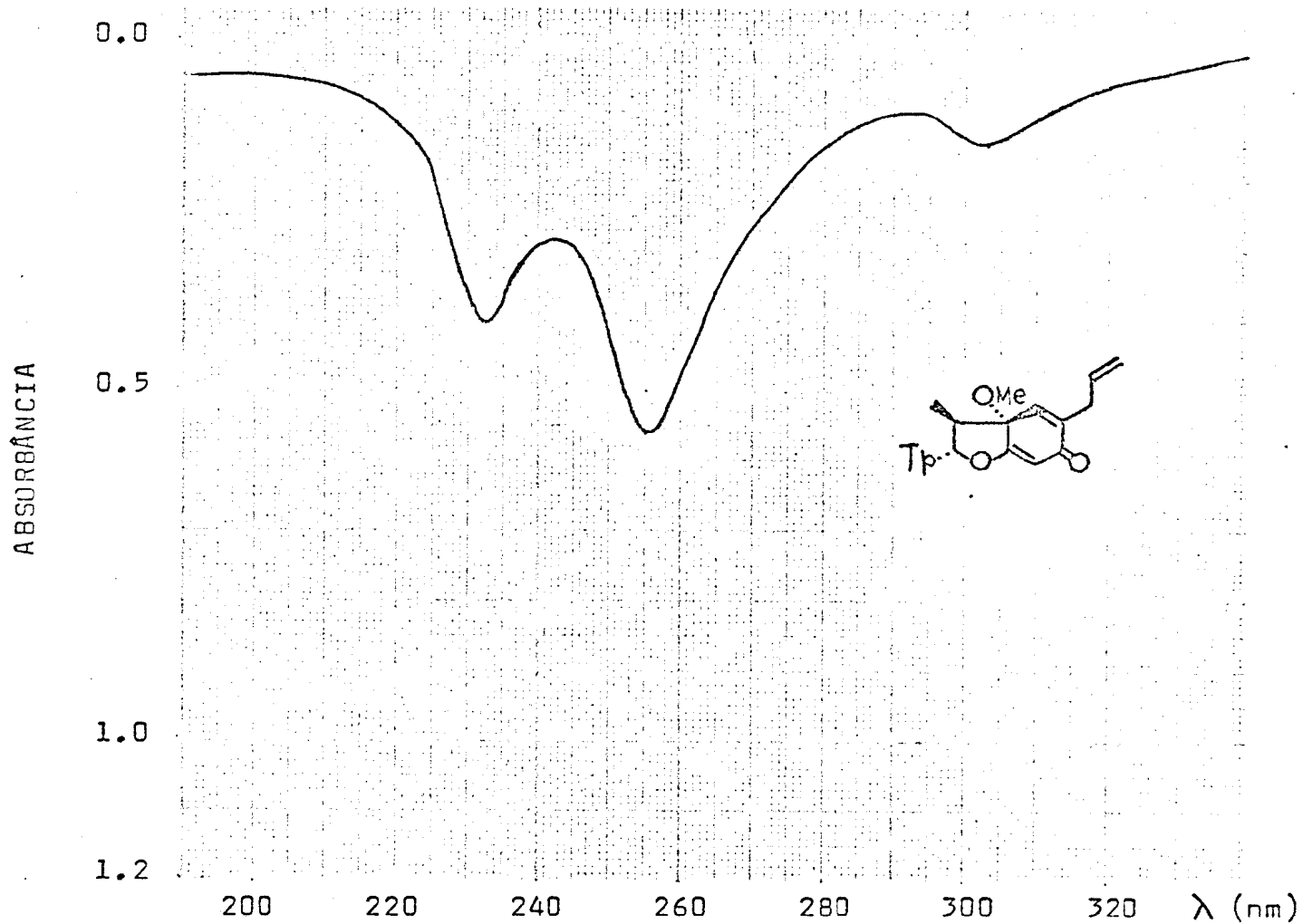


Fig. 4 - Espectro no UV de RFEV-3 em EtOH (1 mg/100 ml)

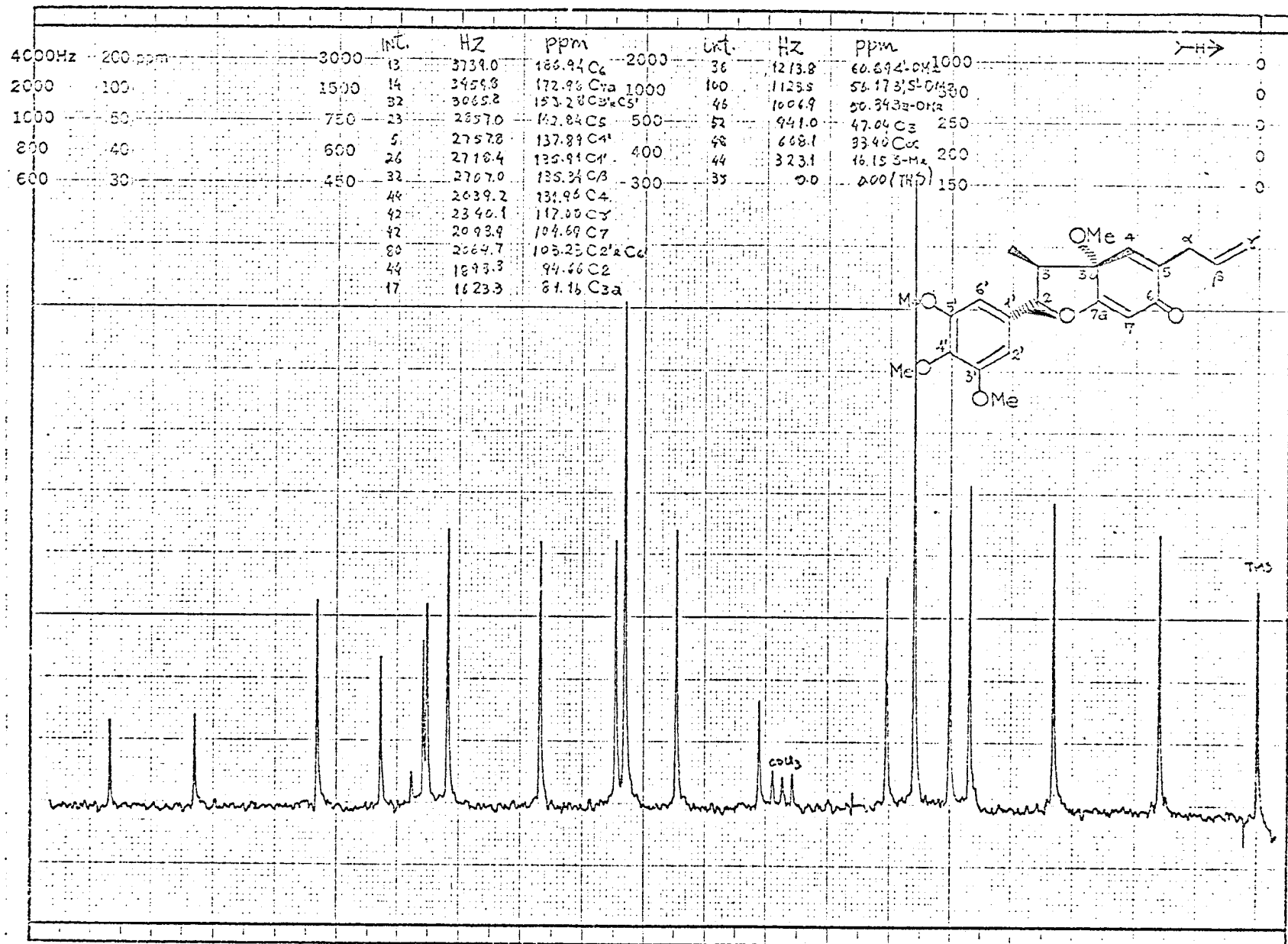


Fig. 5 - Espectro de RM¹³C (20 MHz) de RFEV-3 em CDCl₃

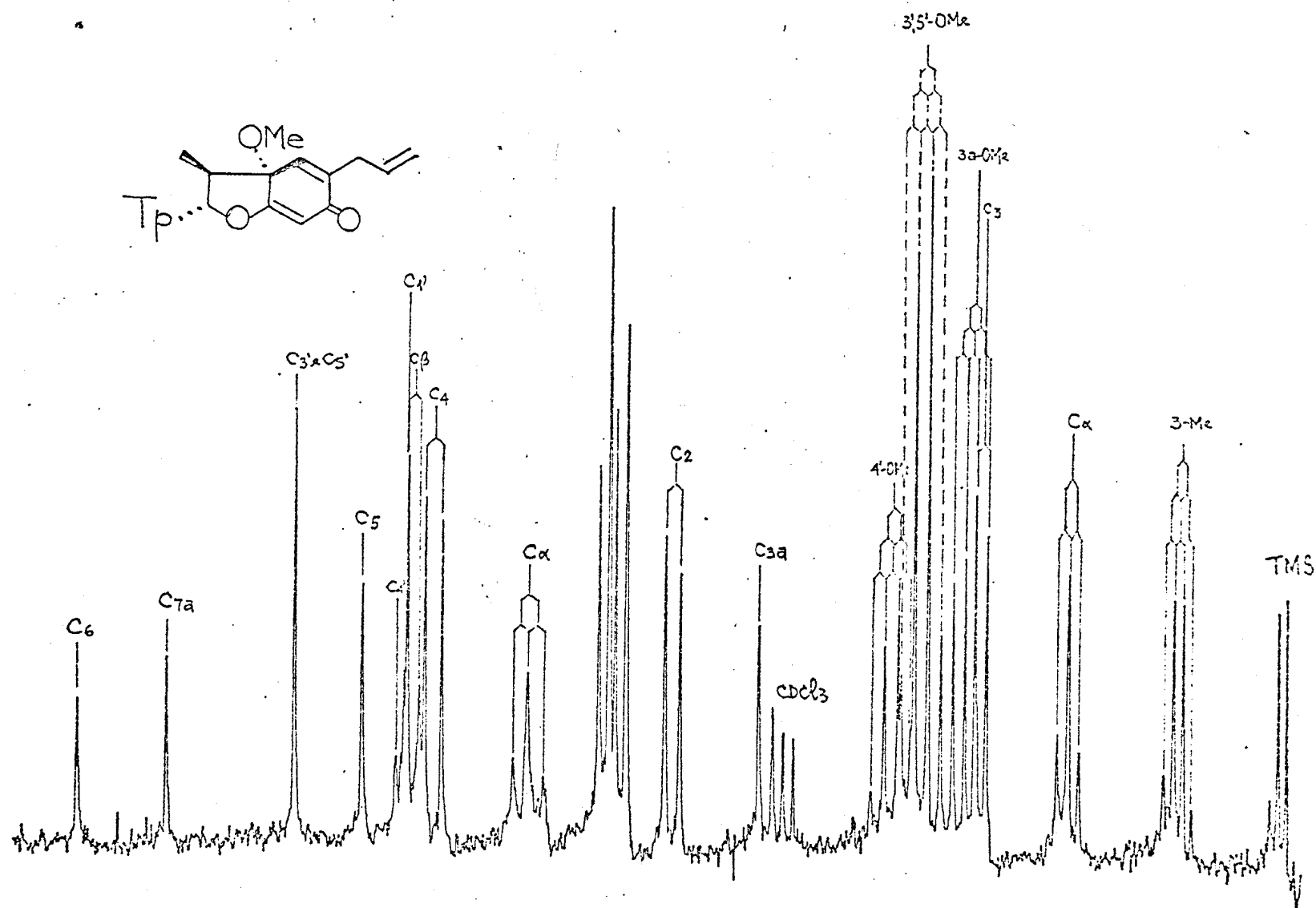


Fig. 6 - Espectro de RM ^{13}C (20 MHz) de RFEV-3 em CDCl_3 com acoplamento residual (SFORD)

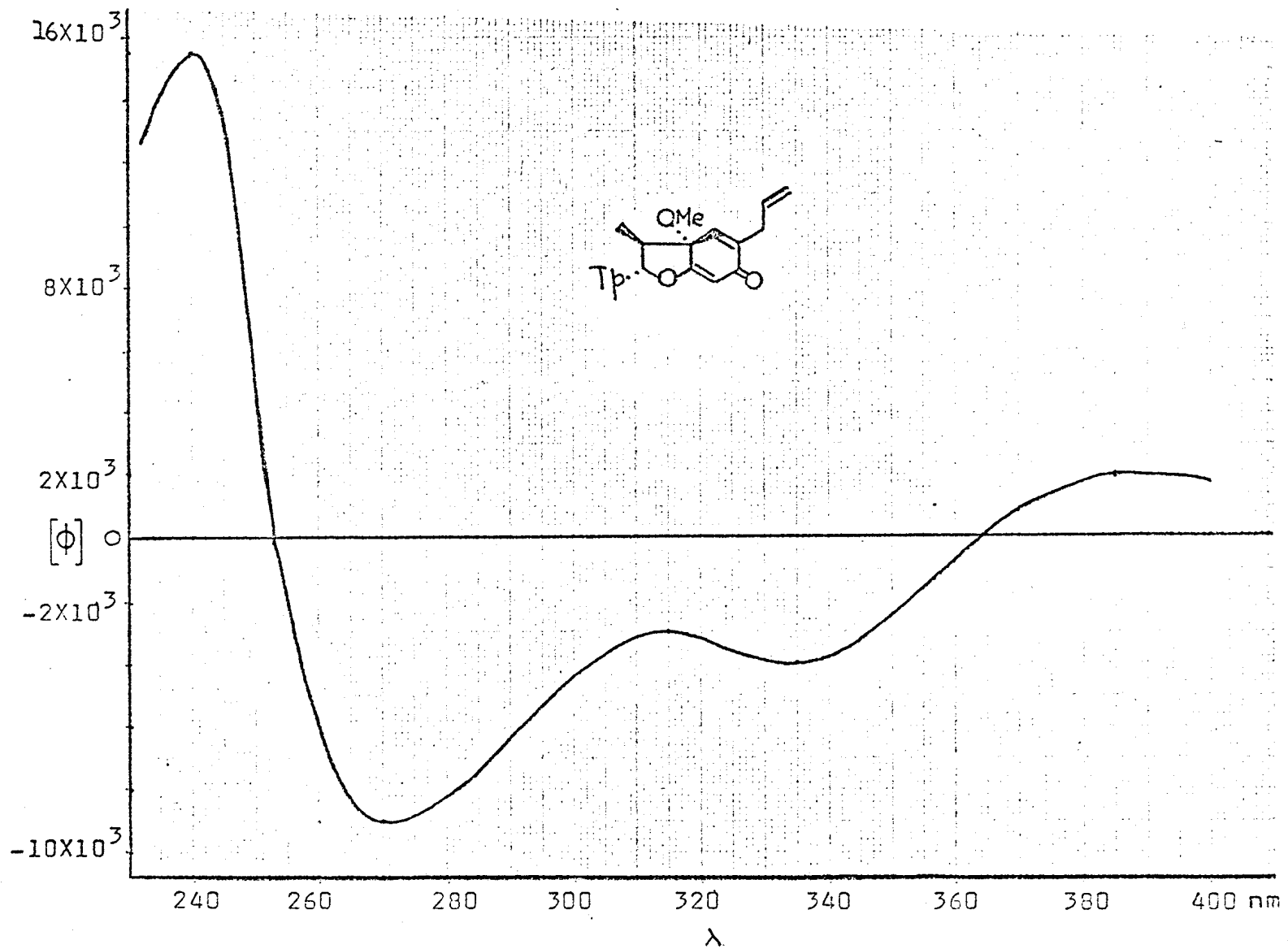


Fig. 7 - Curva de DOR de RFEV-3 em MeOH

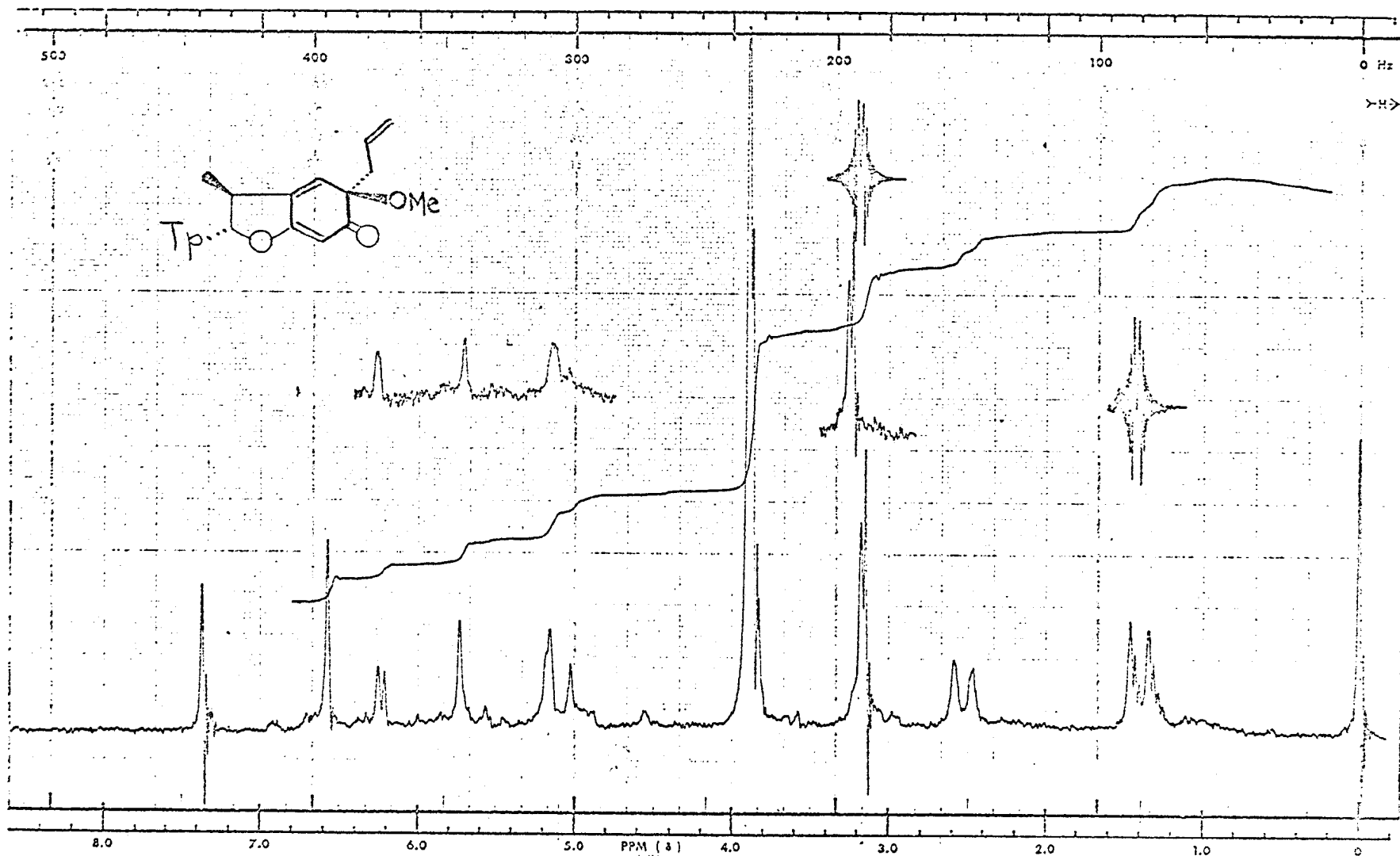


Fig. 8 - Espectro de RM^1H (60 MHz) de RFEV-4 em CDCl_3 com dupla irradiação

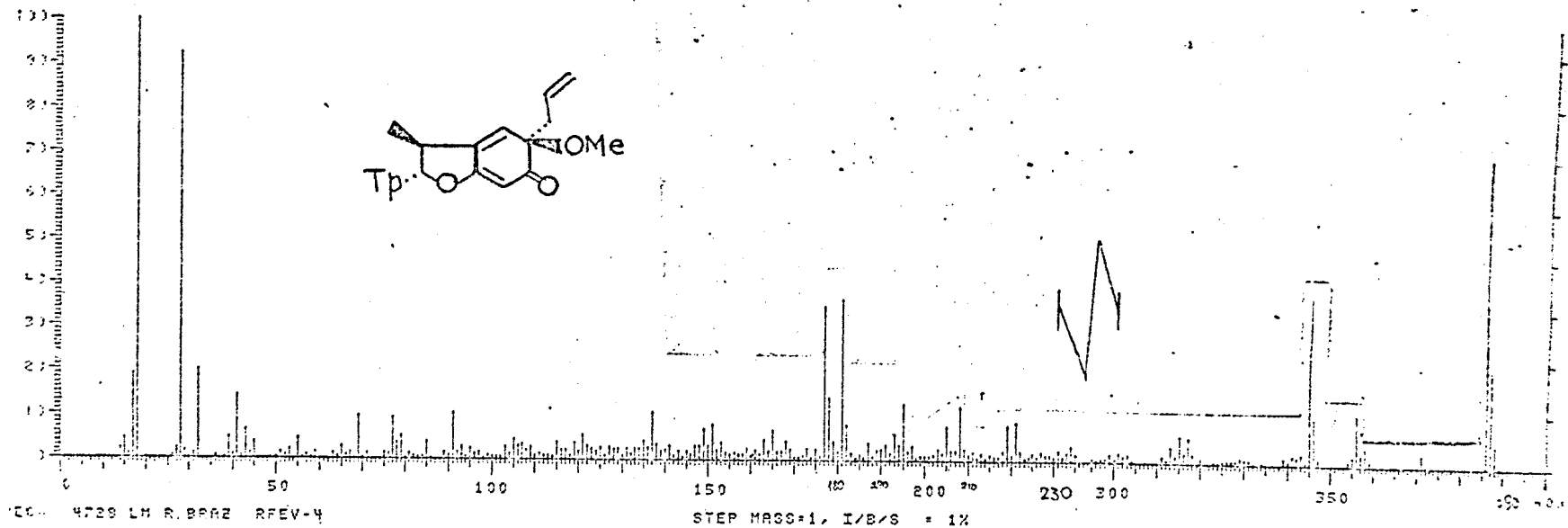
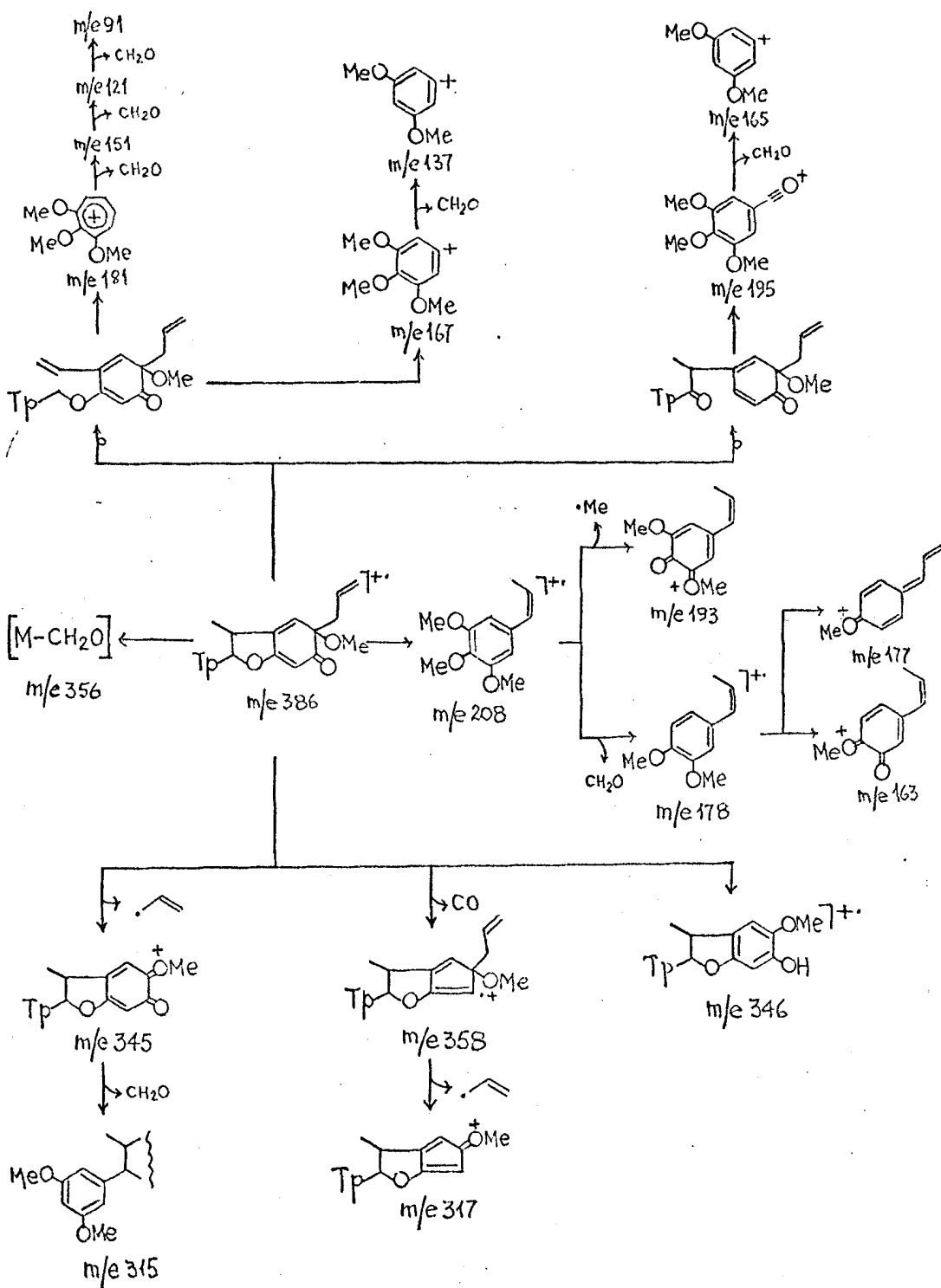


Fig. 9 - Espectro de massa de RFEV-4

Esquema 2. Interpretação do espectro de massa de RFEV-4



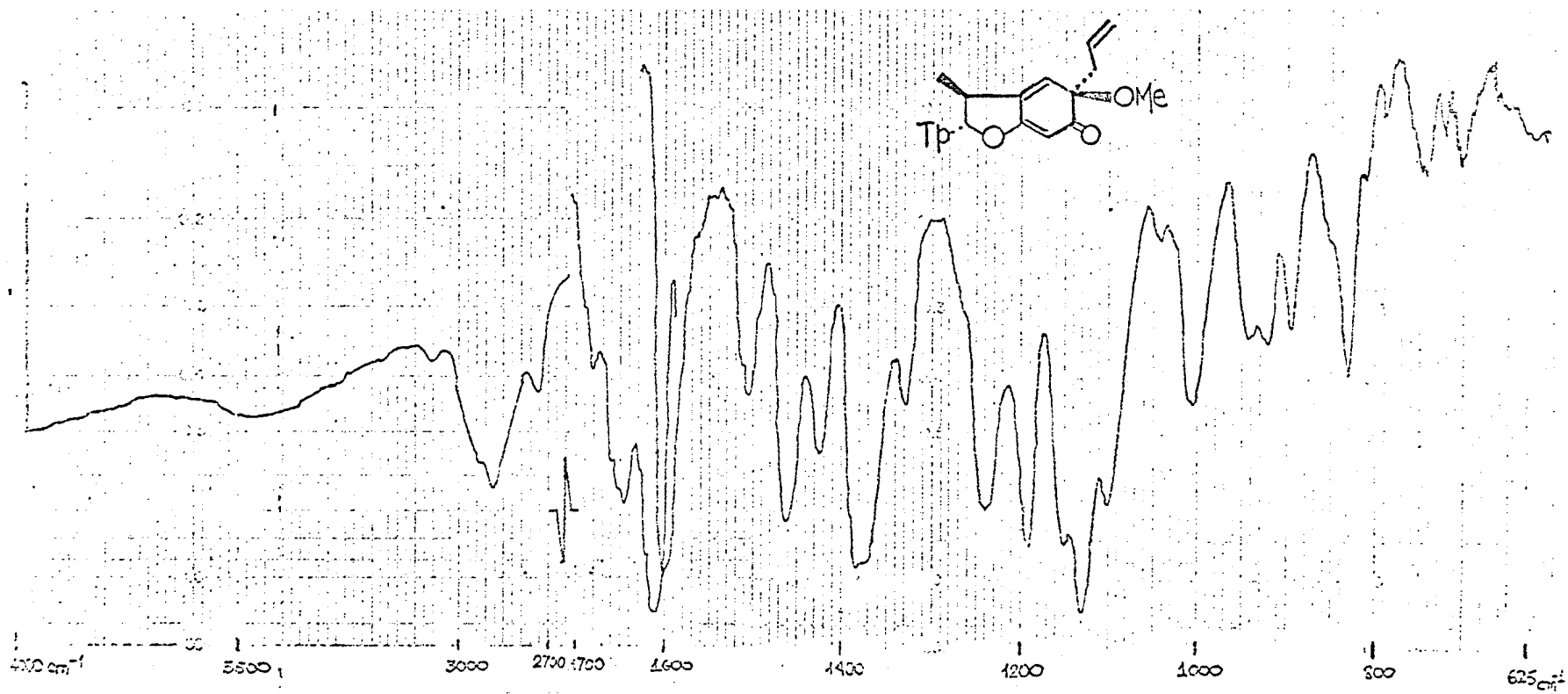


Fig. 10 - Espectro no IV de RFEV-4 em KBr

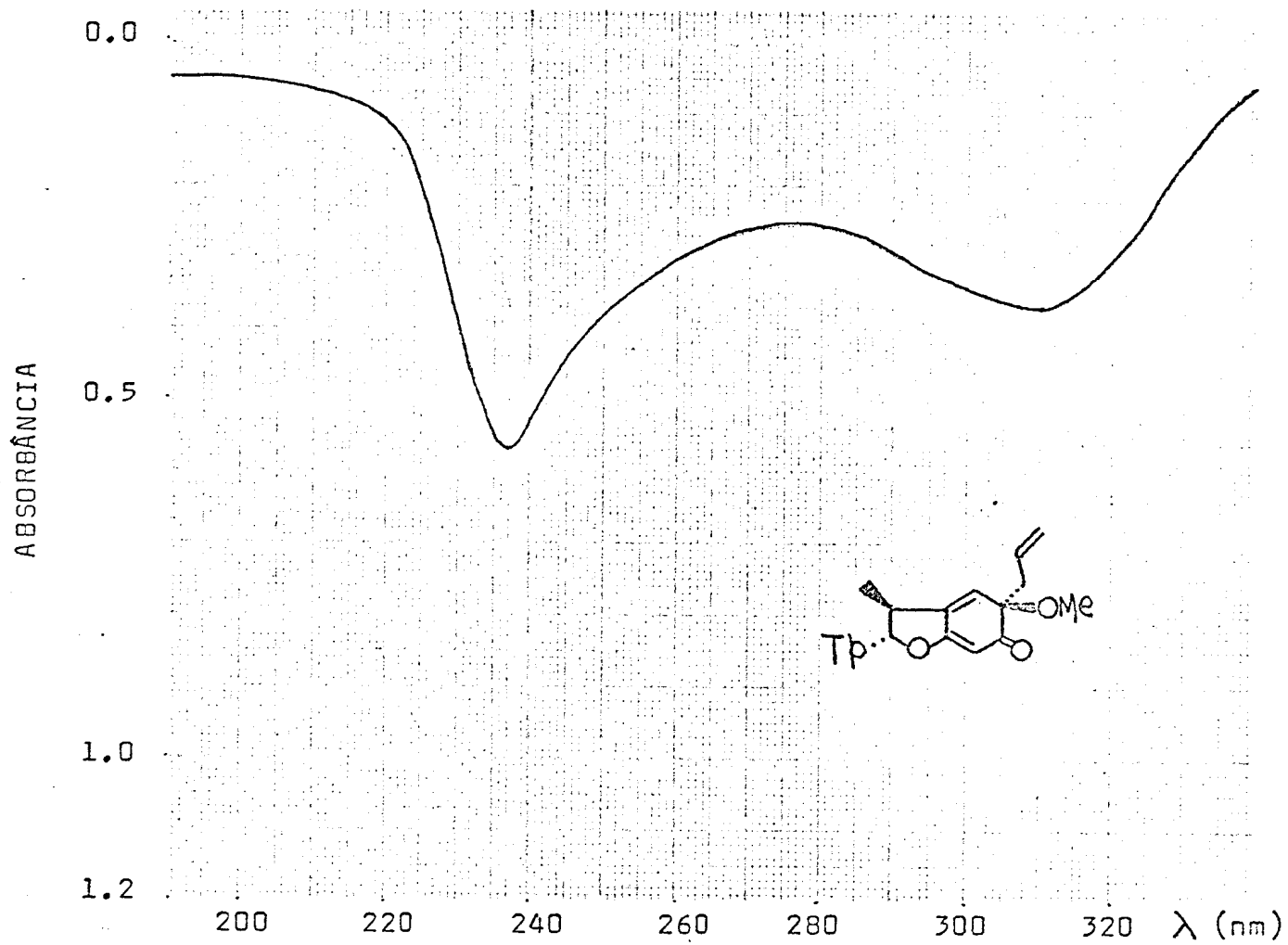


Fig. 11 - Espectro no UV de RFEV-4 em EtOH. (1 mg/100 ml)

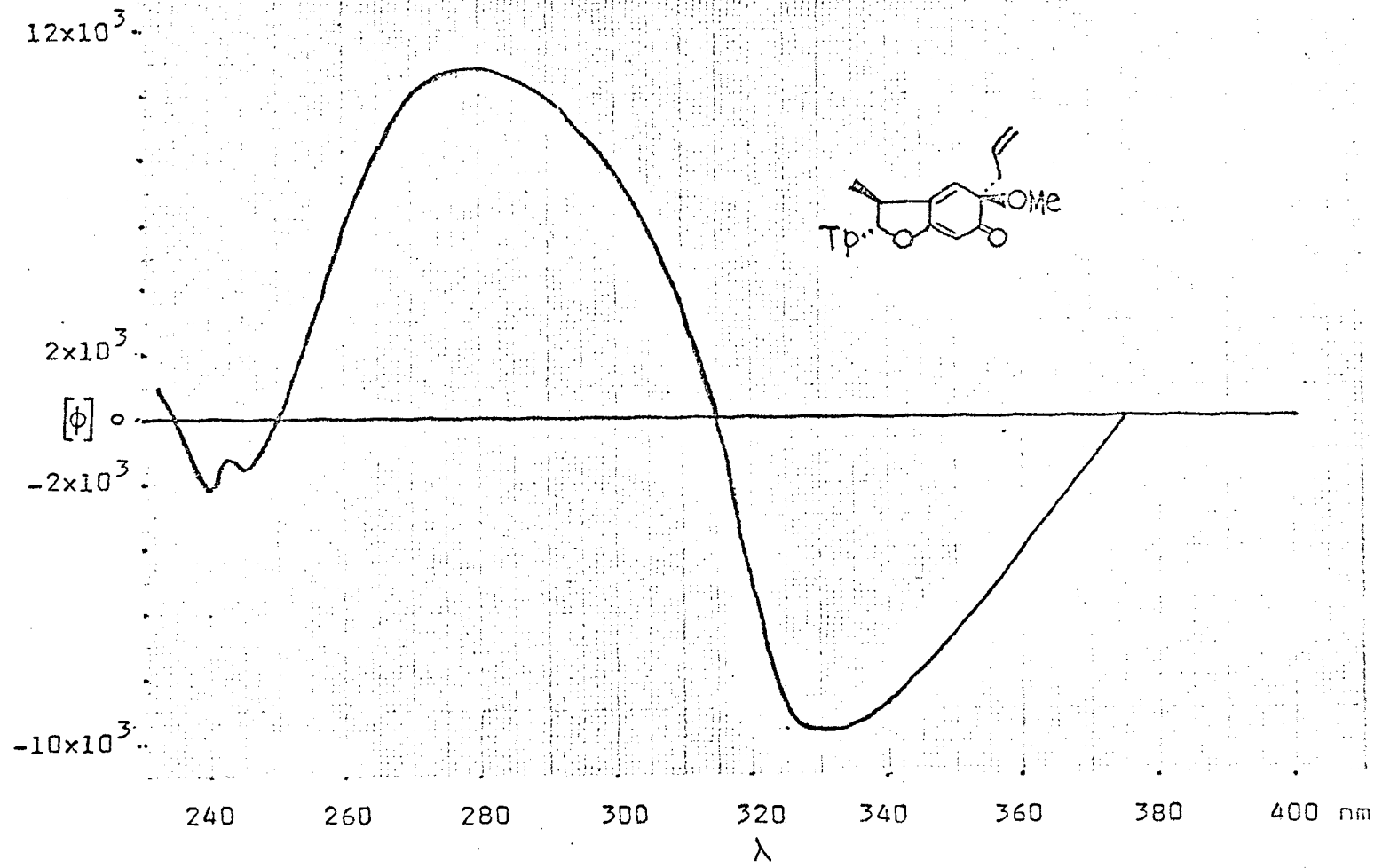


Fig. 12 - Curva de DOR de RFEV-4 em MeOH

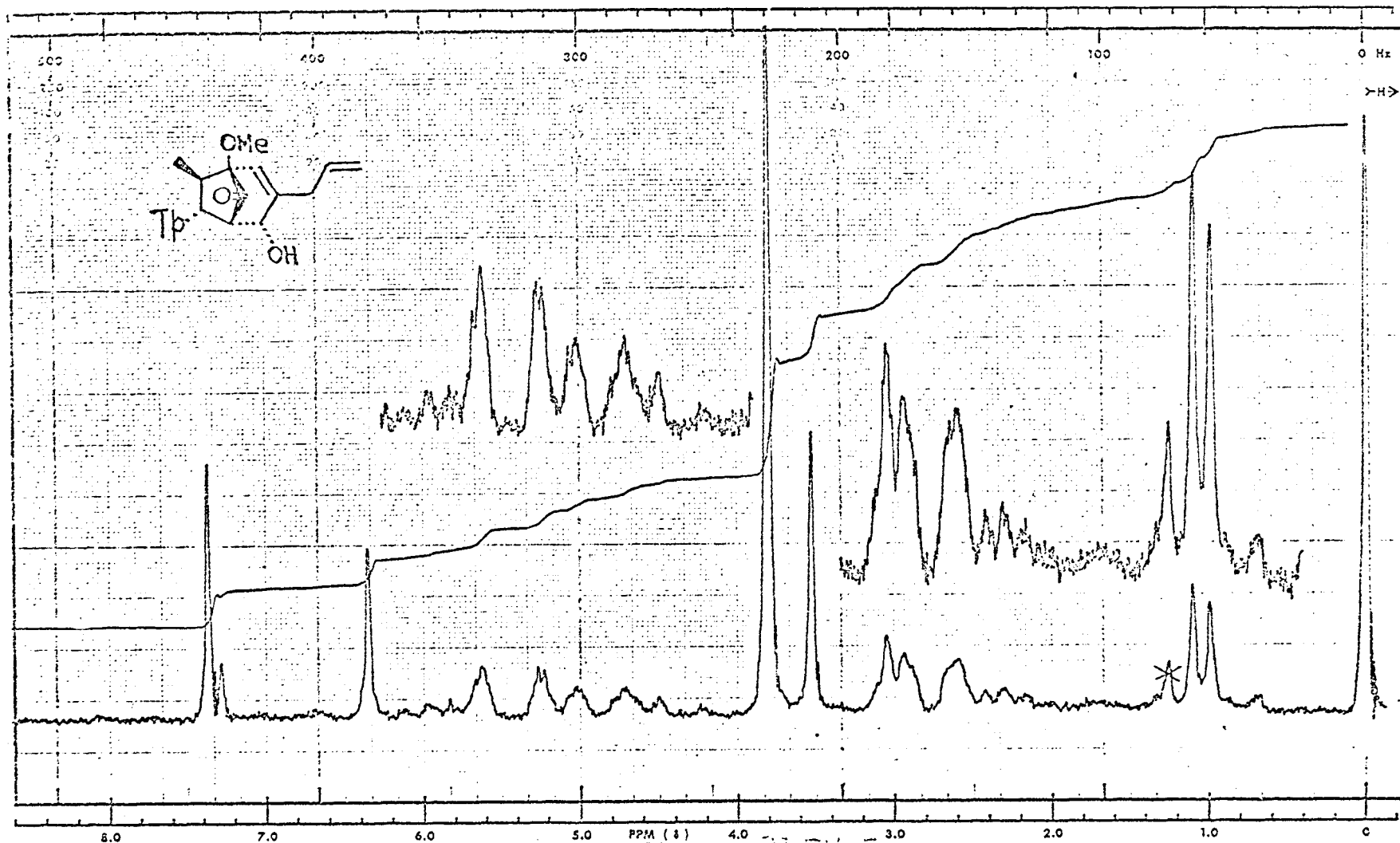


Fig. 13 - Espectro de RM^1H (60 MHz) de RFEV-5 em CDCl_3

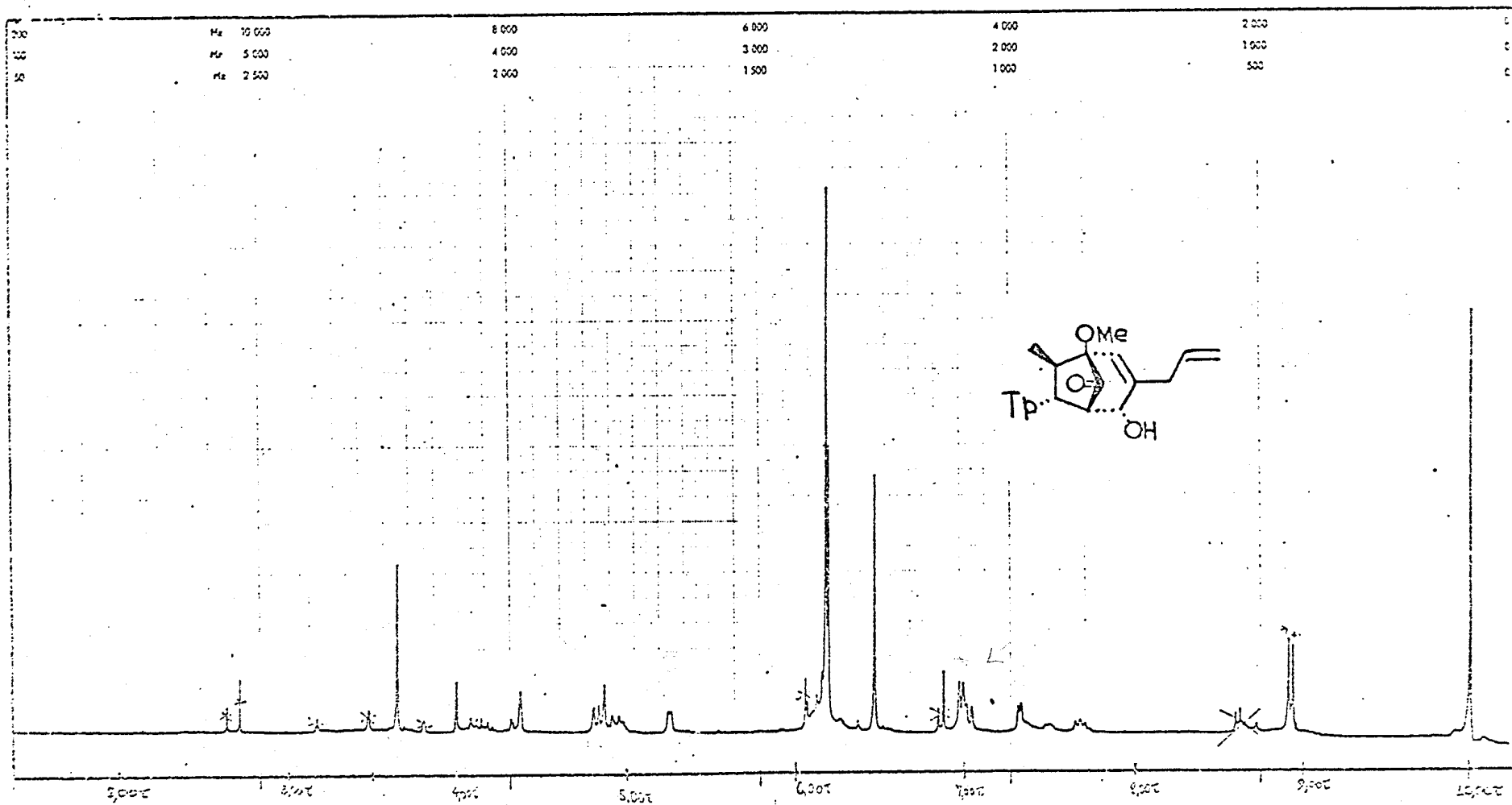


Fig. 14 - Espectro de RM^1H (270 MHz) de RFEV-5 em CDCl_3

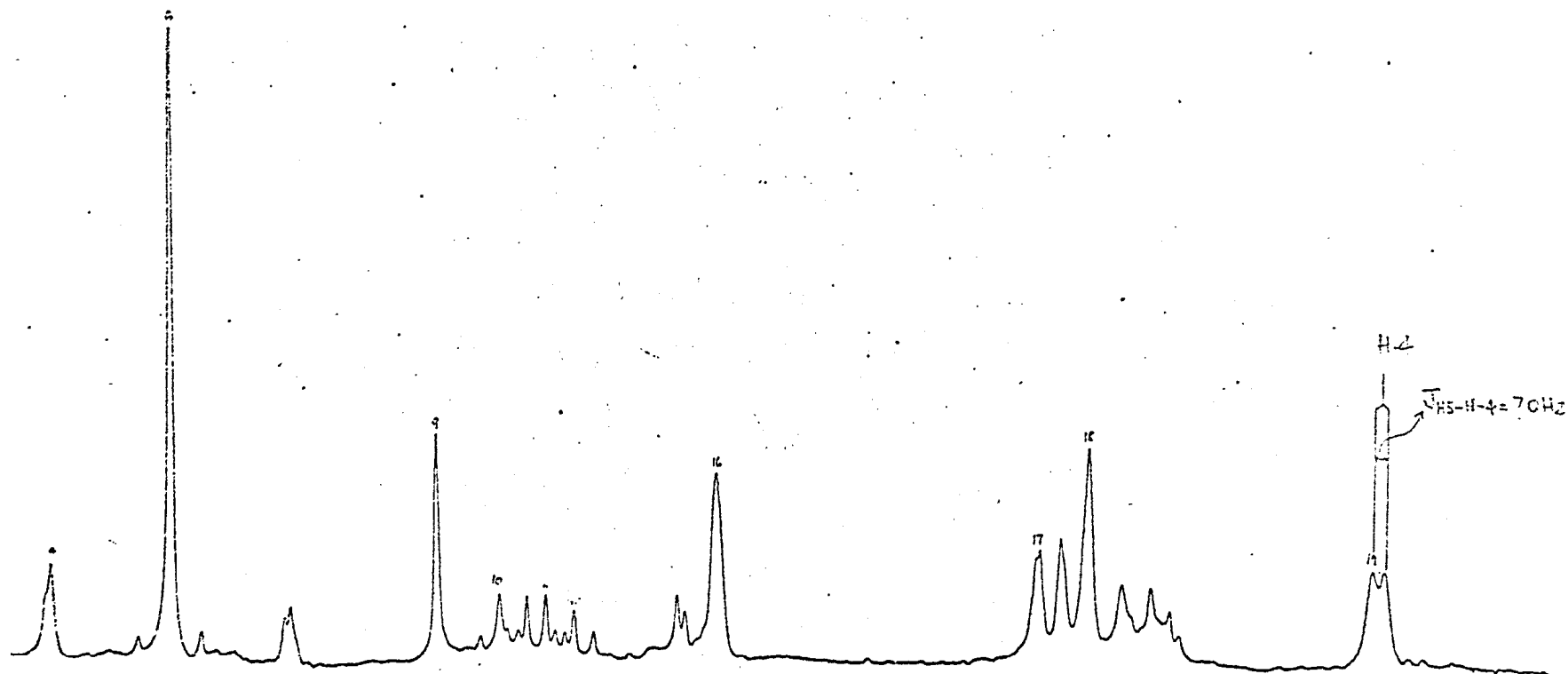
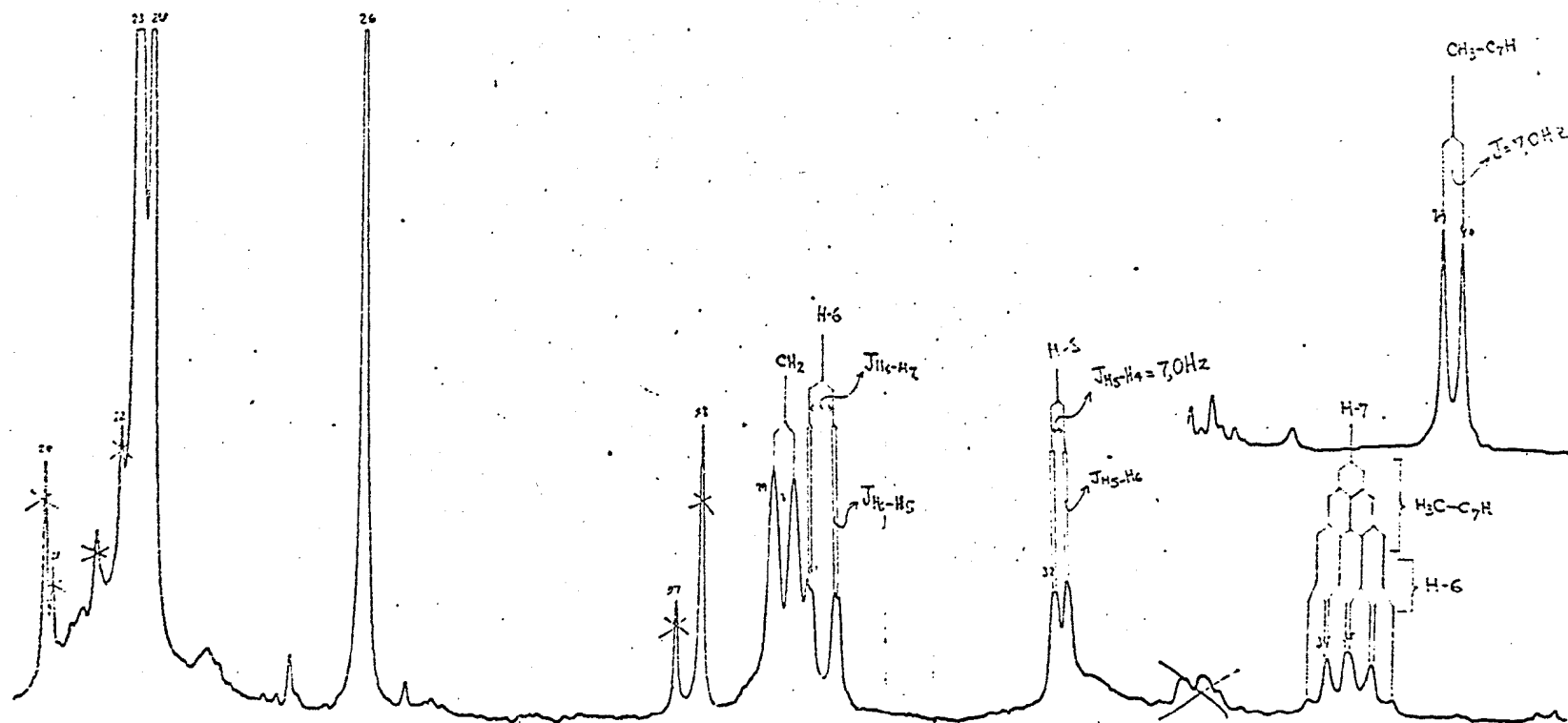


Fig. 15 - Espectro de RM^1H (270 MHz) de RFEV-5 em CDCl_3 expandido



(...Continuação da Figura 15)

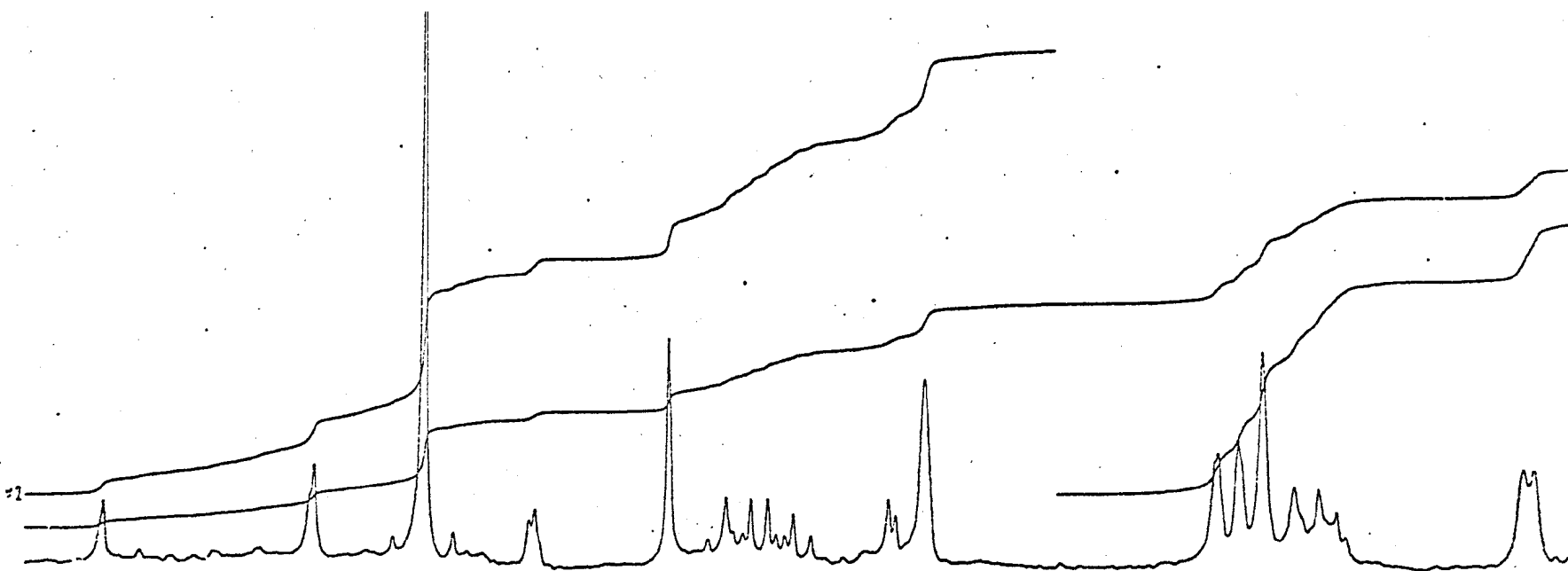
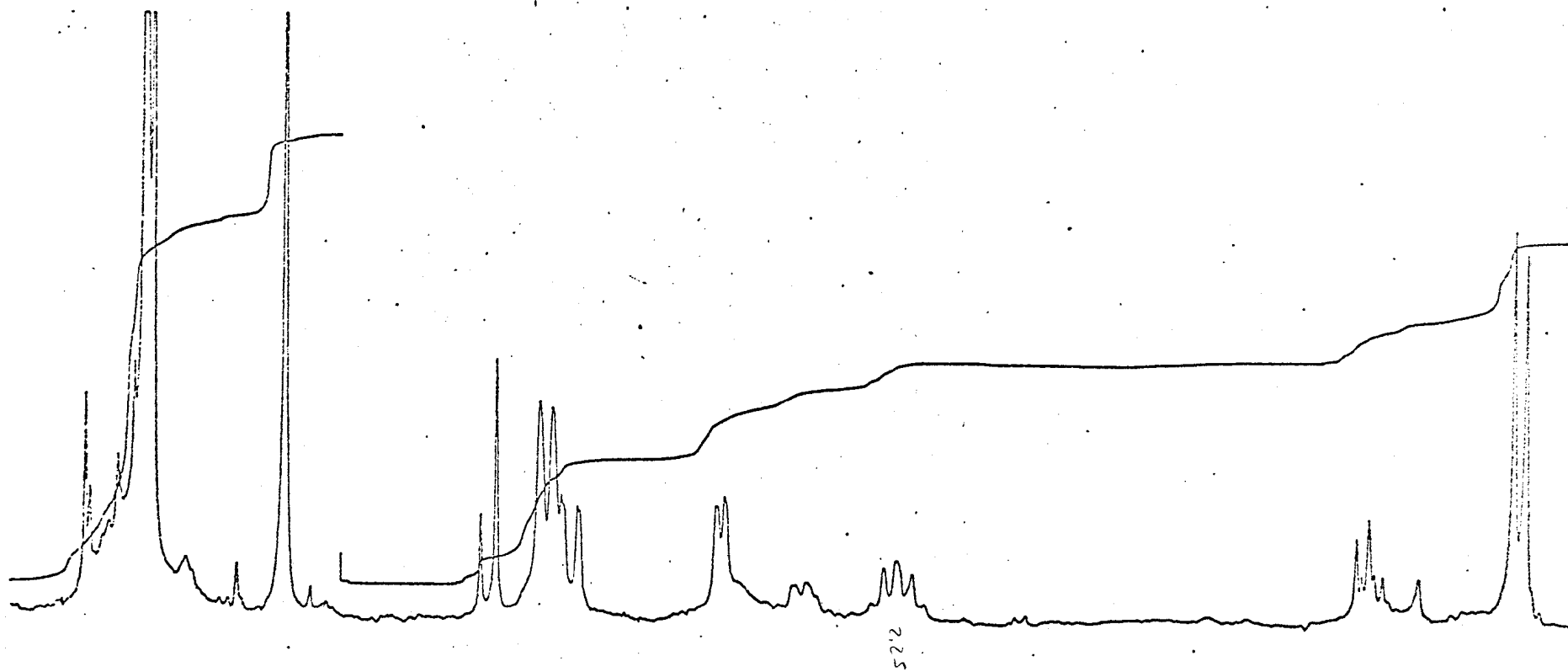


Fig. 16 - Espectro de RM^1H (270 MHz) de RFEV-5 em CDCl_3 expandido com integração



(...Continuação da Figura 16)

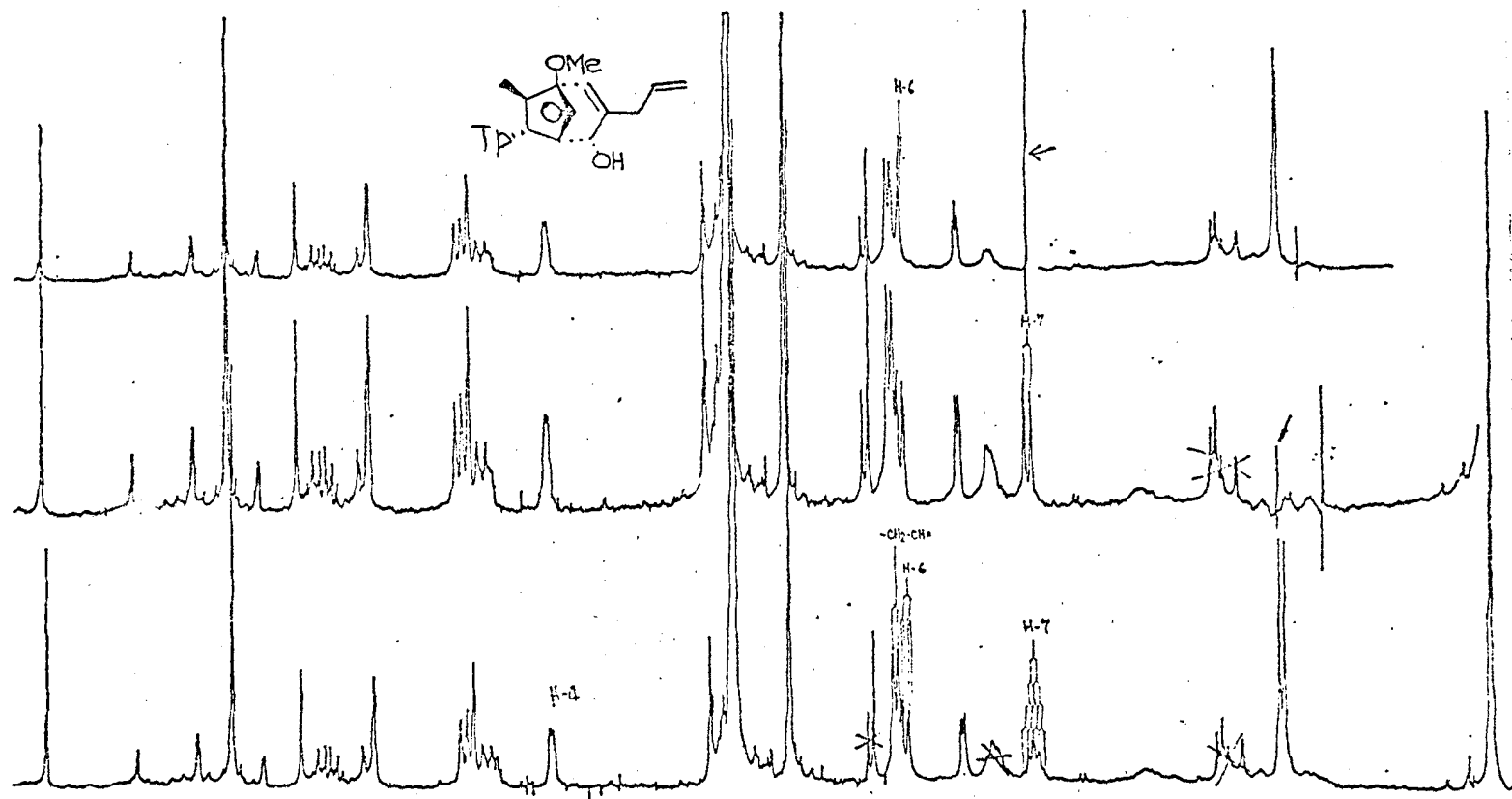
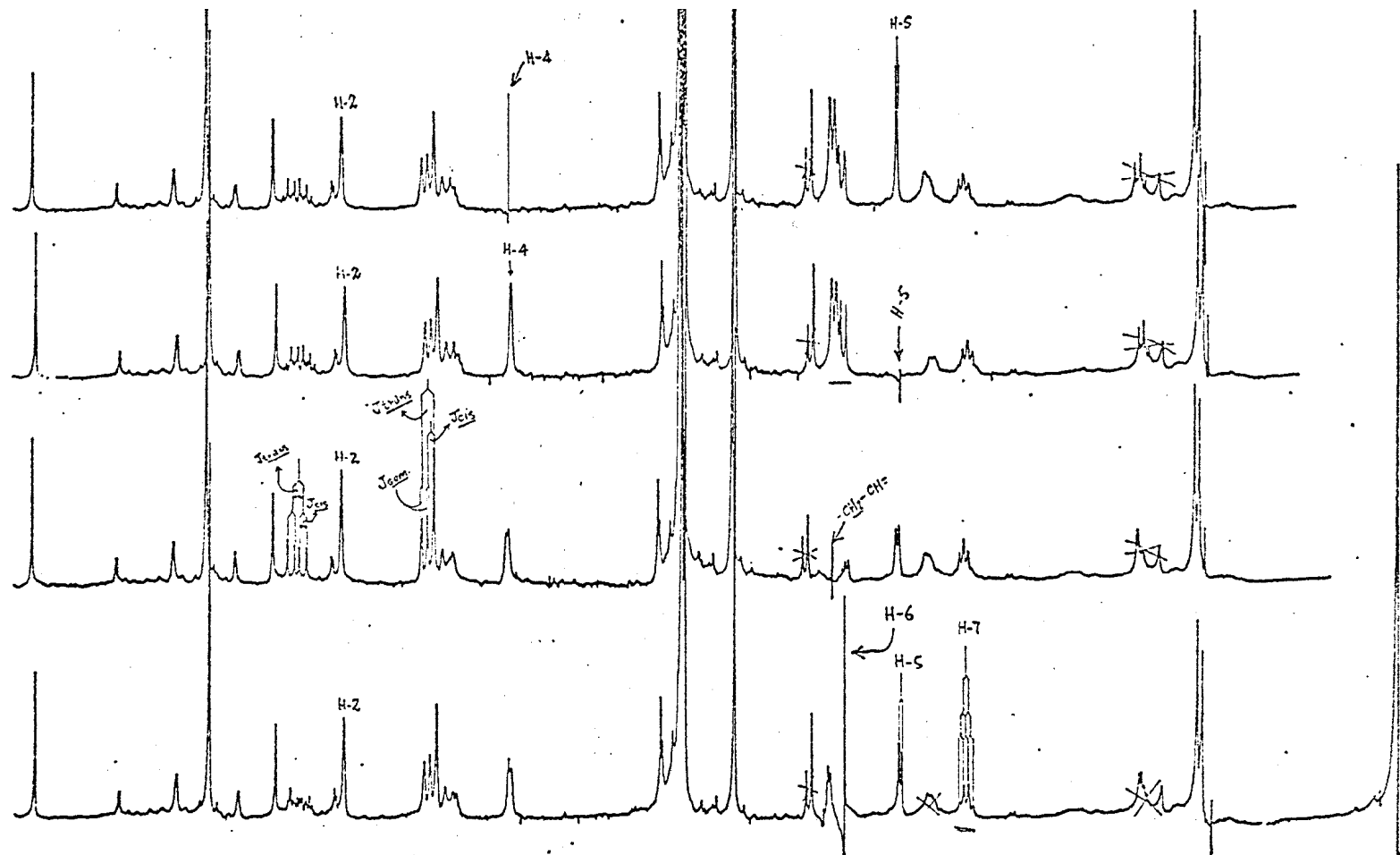


Fig. 17 - Espectro de RM^1H (270 MHz) de RFEV-5 em CDCl_3 com dupla irradiação



(...Continuação da Figura 17)

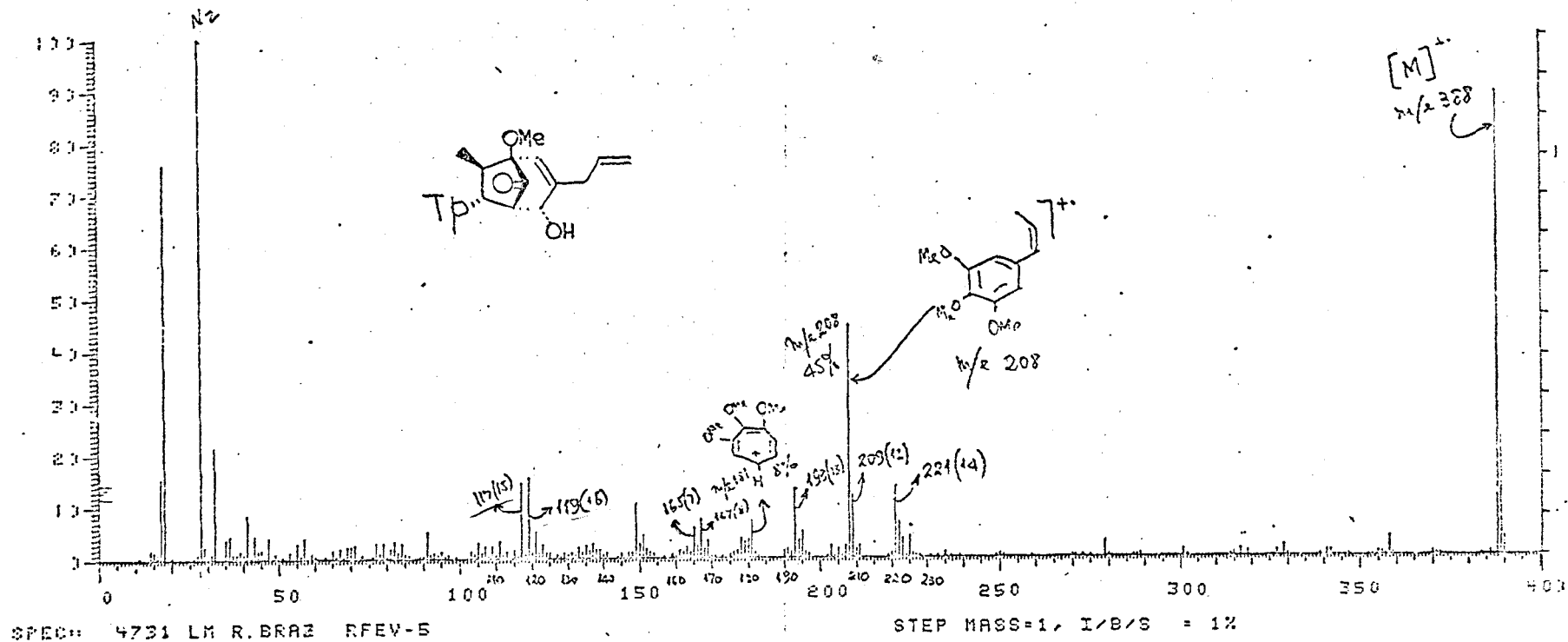
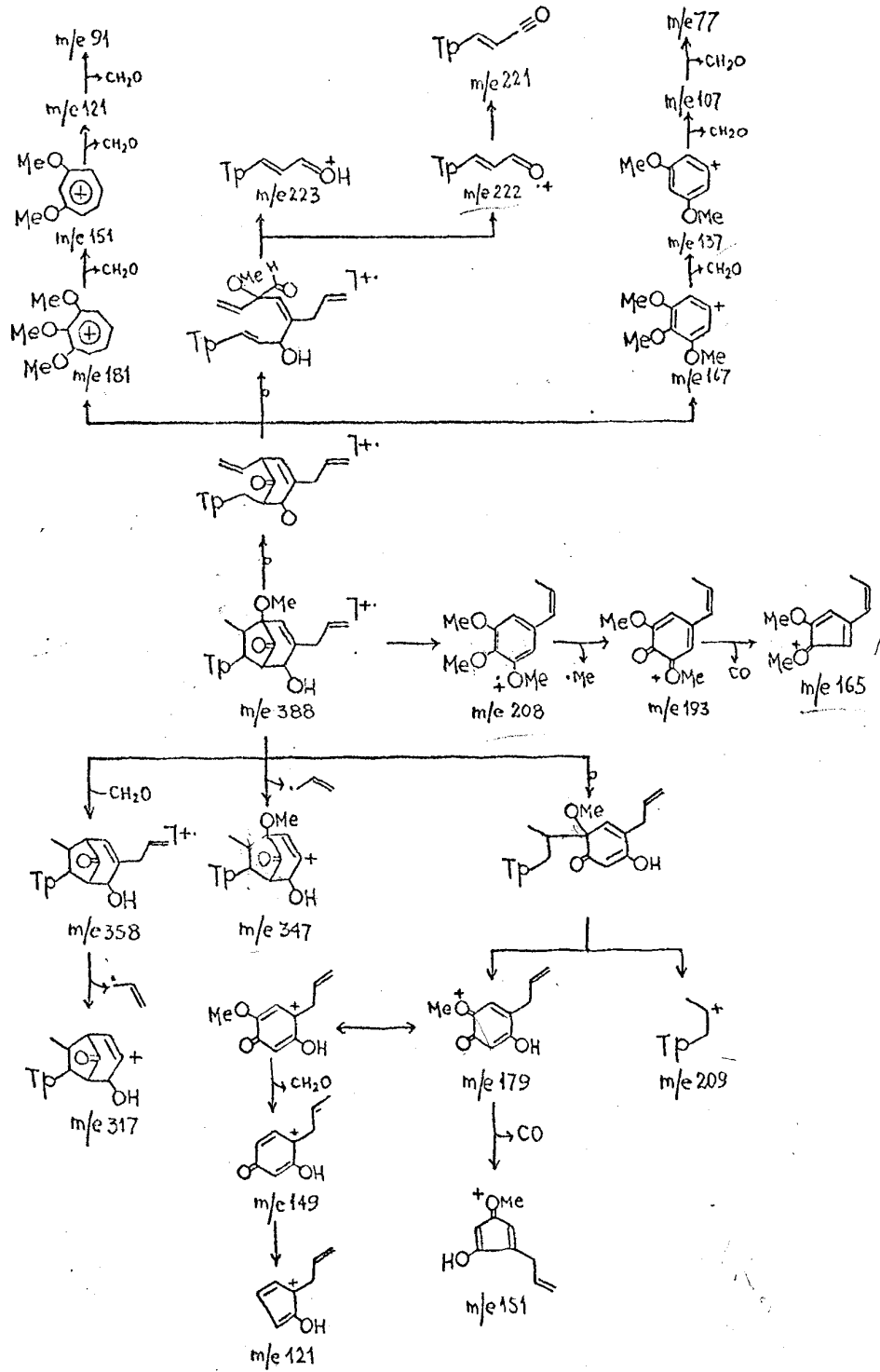


Fig. 18 - Espectro de massa de RFEV-5

Esquema 3. Interpretação do espectro de massa do RFEV-5



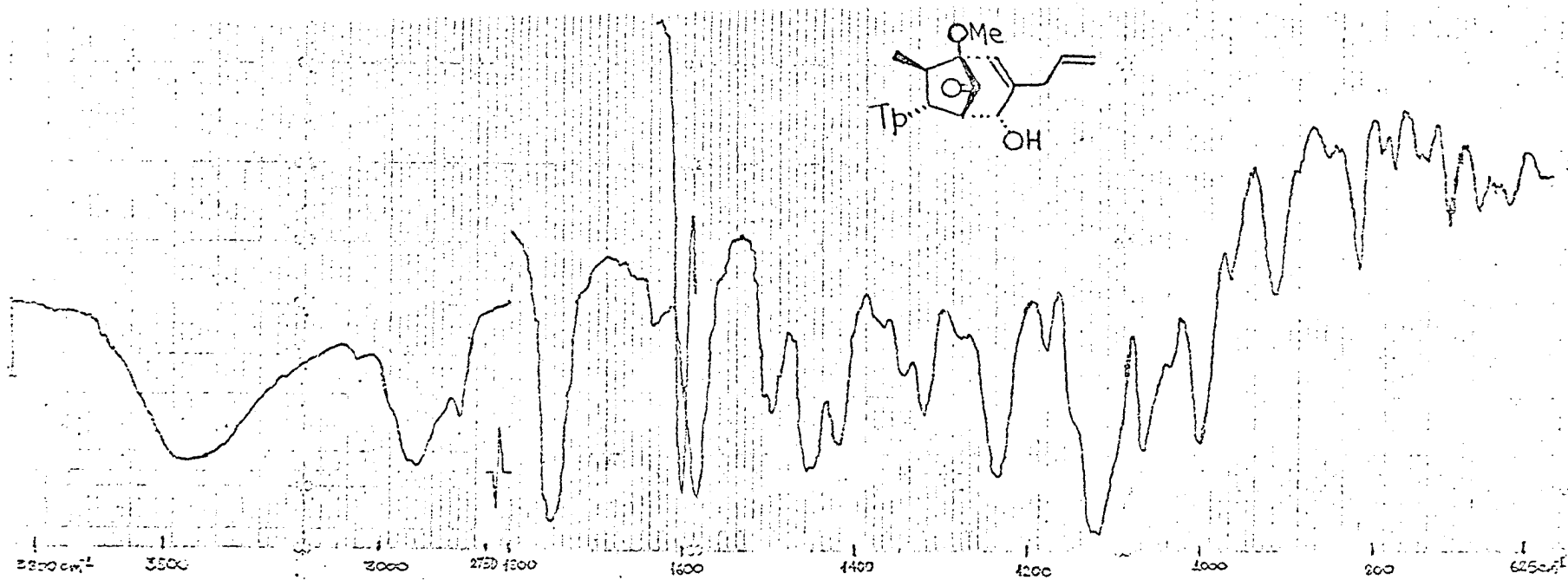


Fig. 19 - Espectro no IV de RFEV-5 em KBr

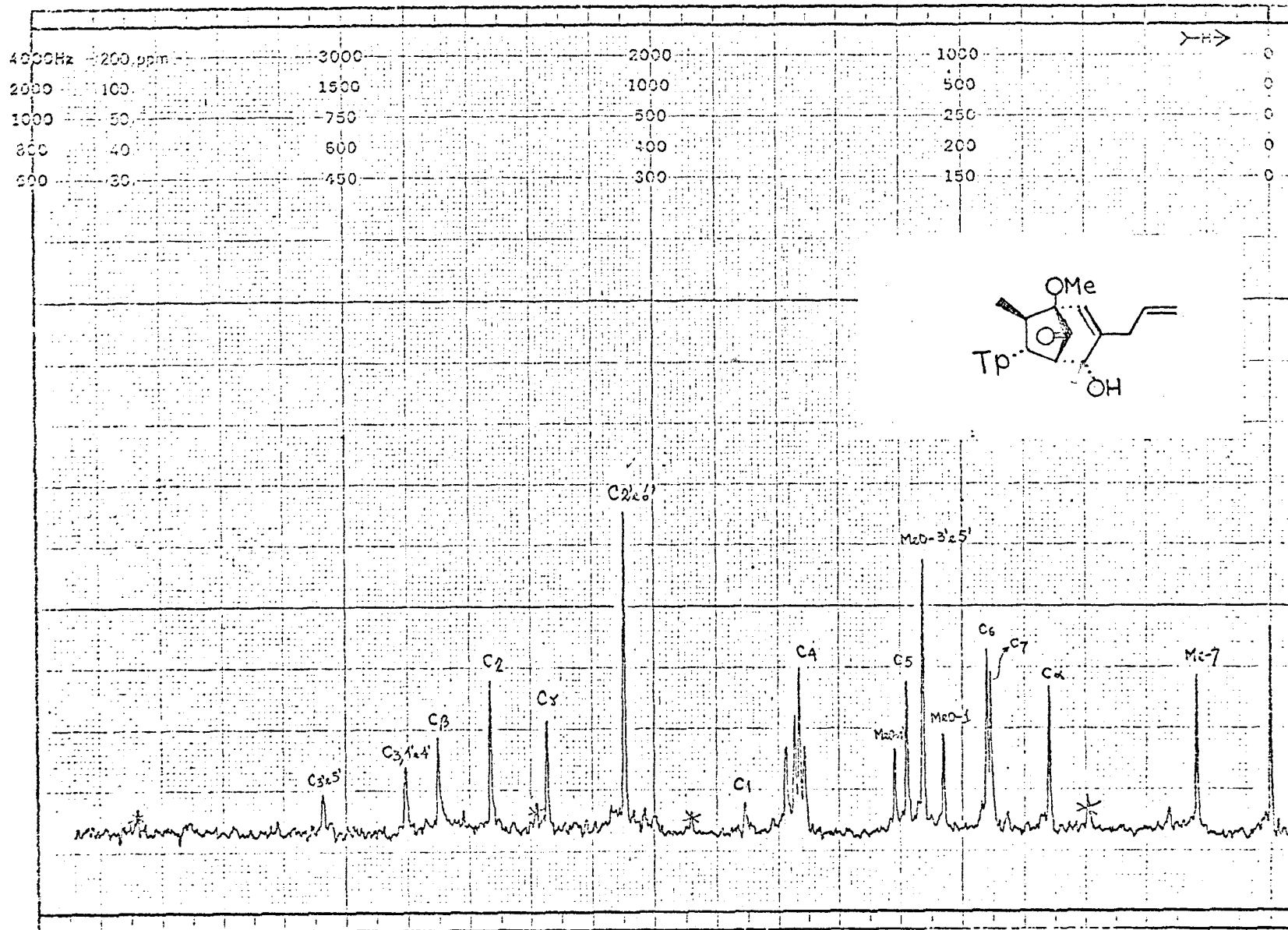


Fig. 20 - Espectro de RM¹³C (20 MHz) de RFEV-5 em CDCl₃

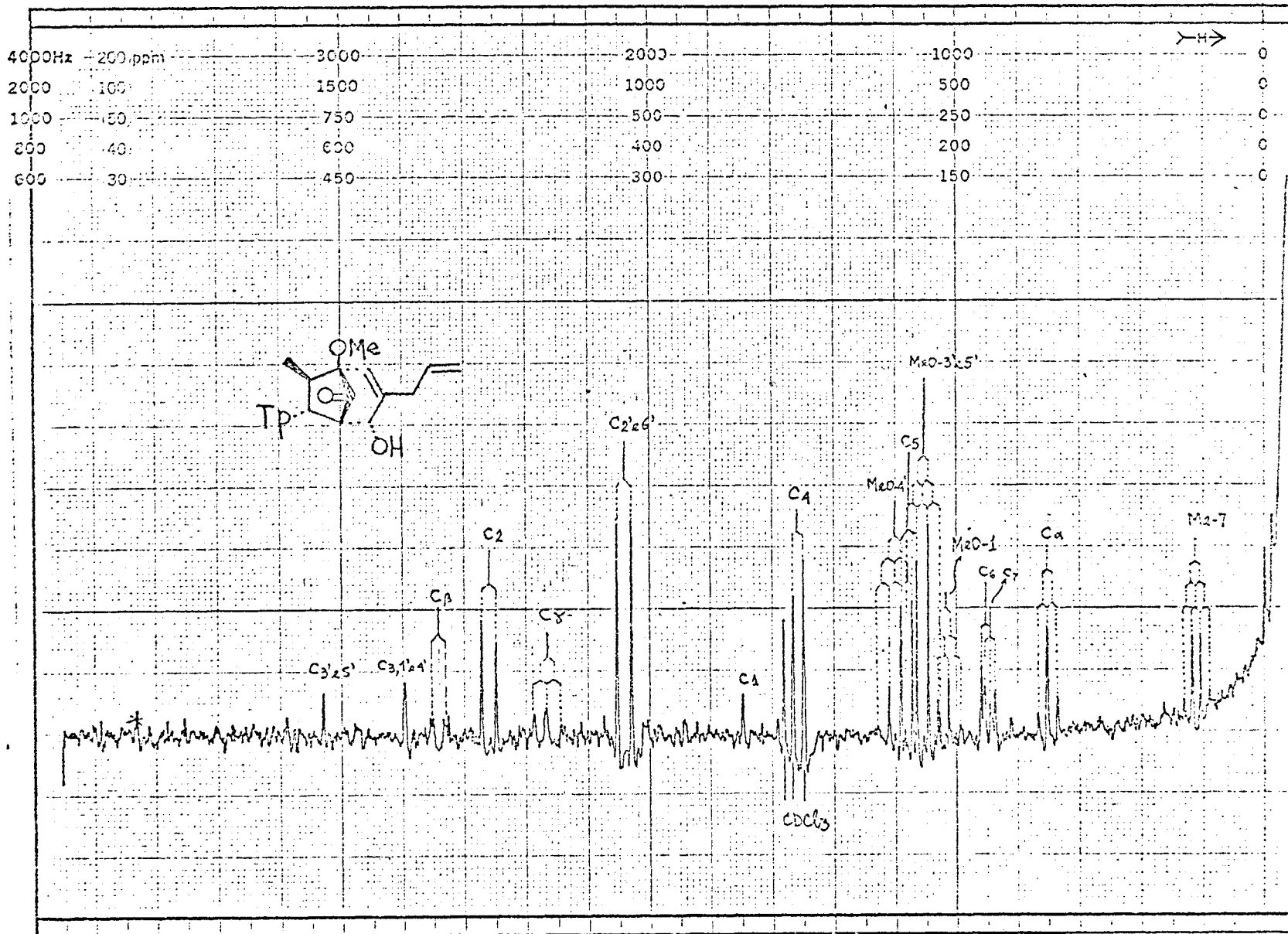


Fig. 21 - Espectro de RM¹³C (20 MHz) de RFEV-5 em CDCl₃ com acoplamento residual (SFORD).

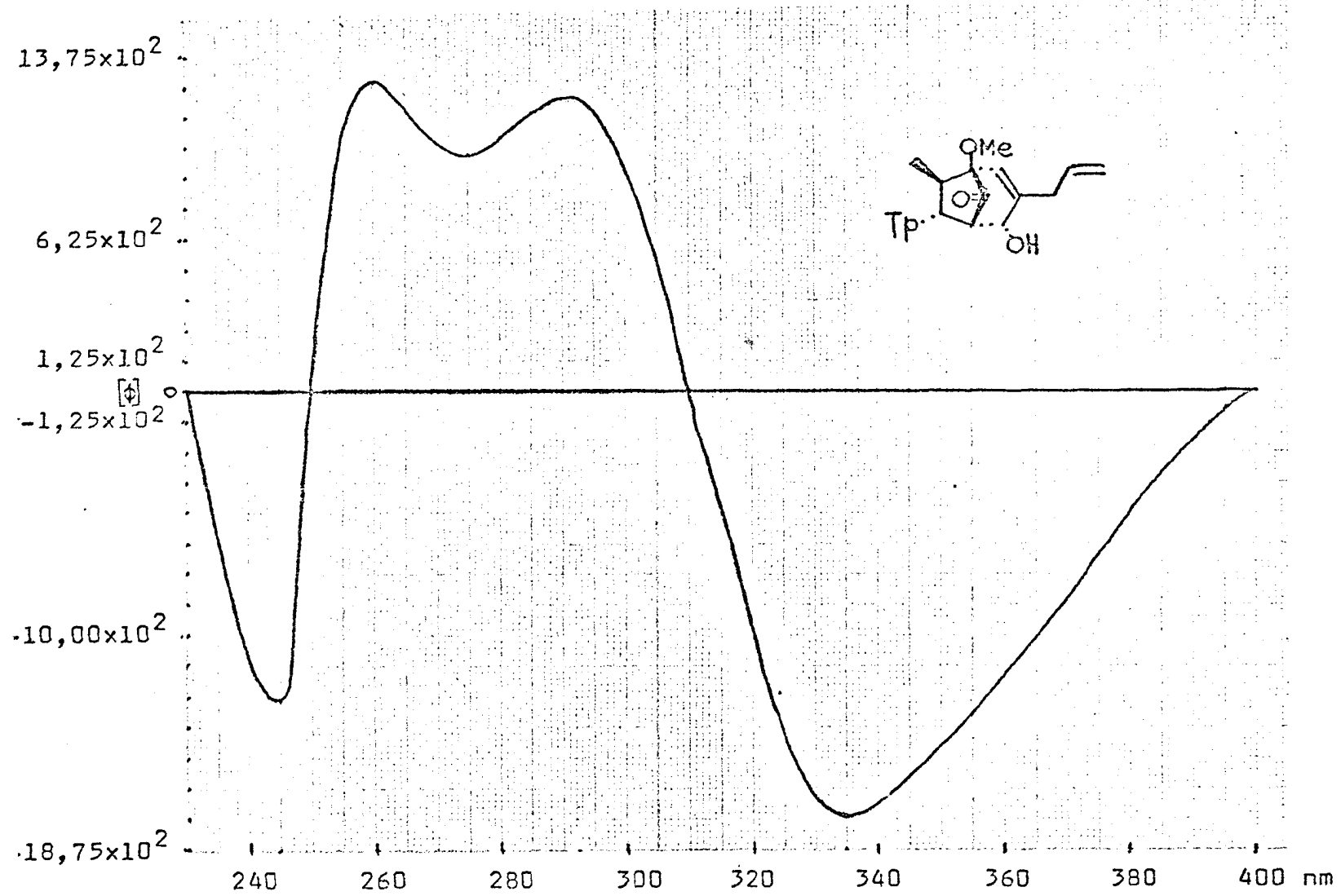


Fig. 22 - Curva de DOR de RFEV-5 em MeOH

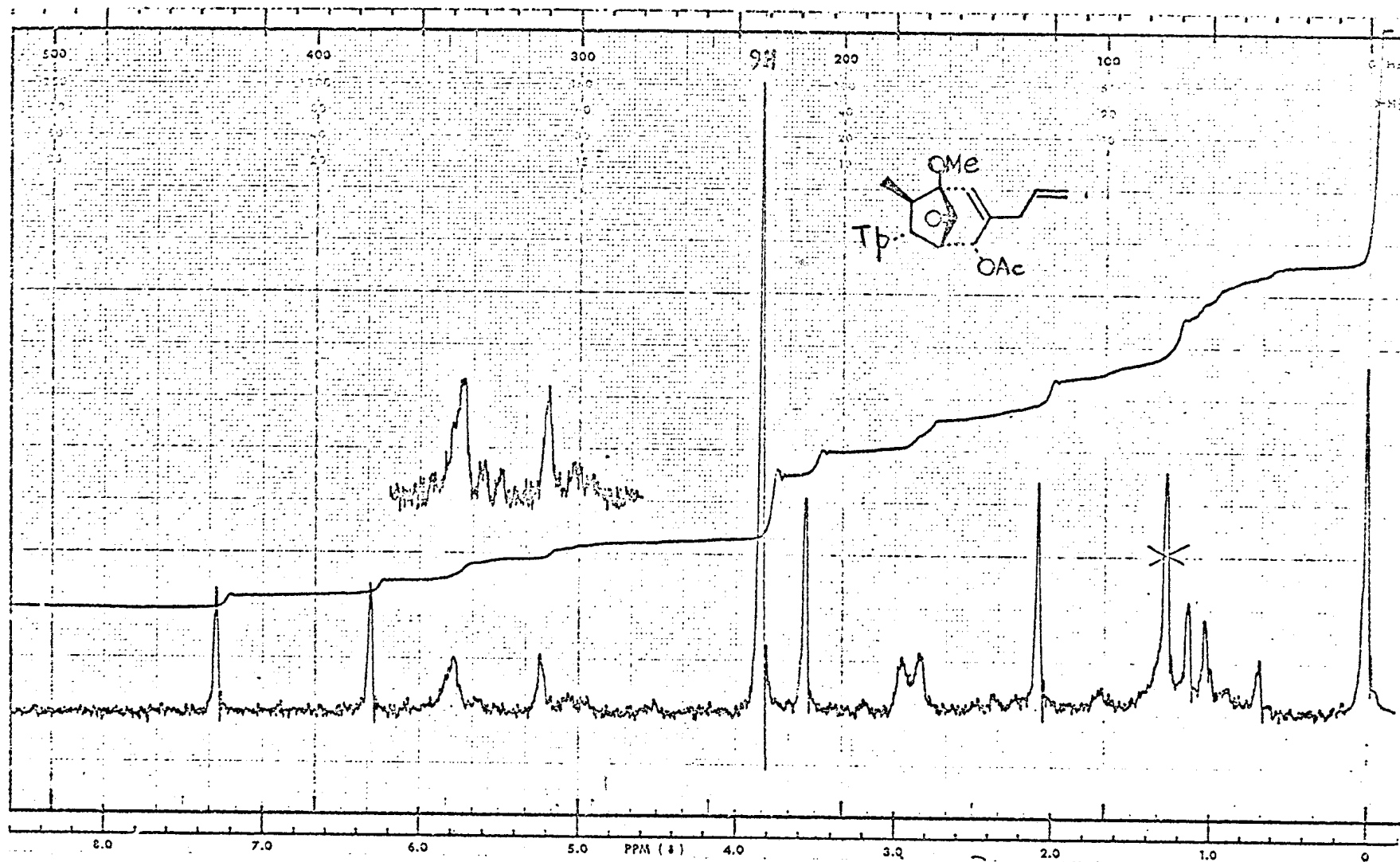


Fig. 23 - Espectro de RM^1H (60 MHz) de RFEV-5 Ac em CDCl_3

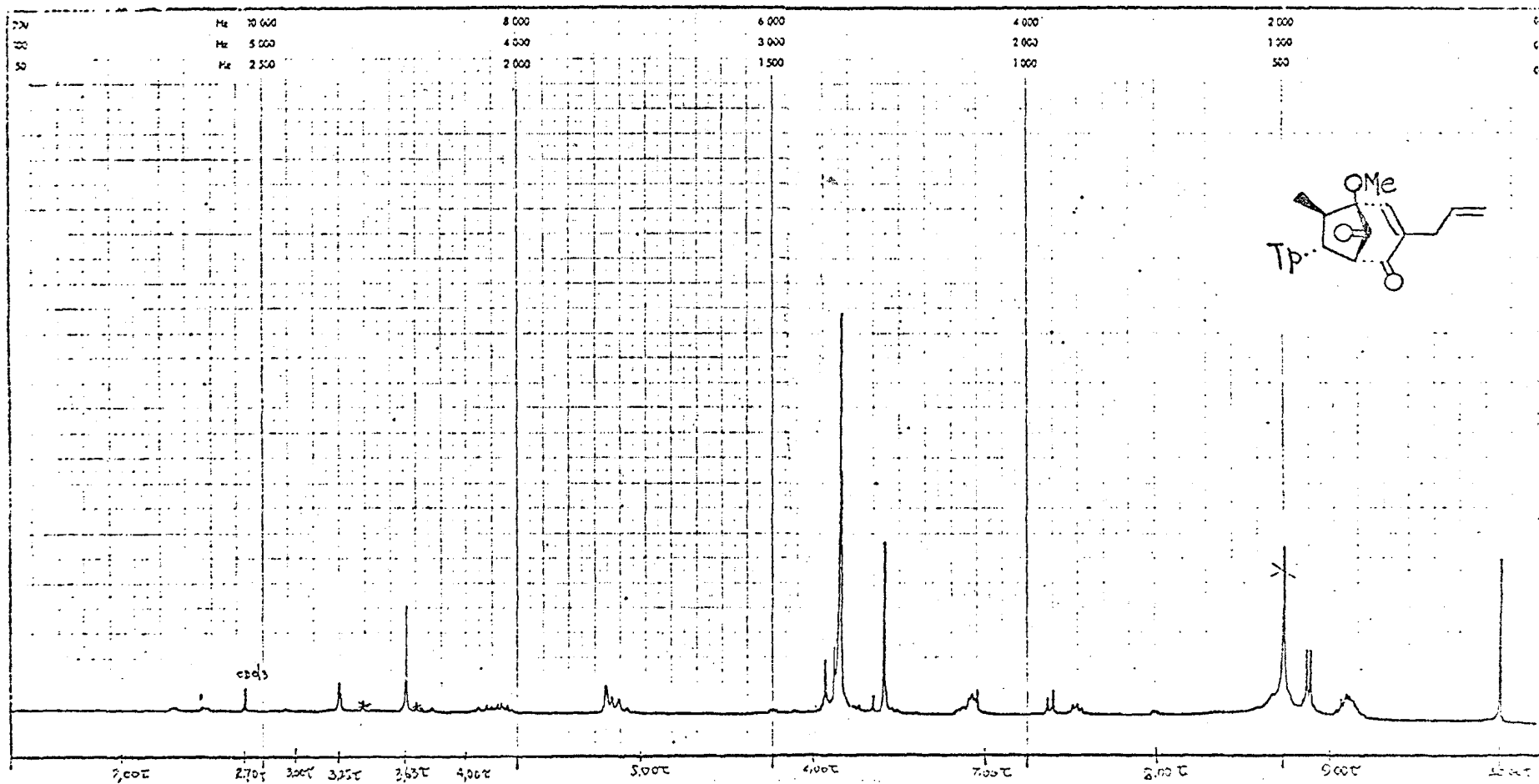
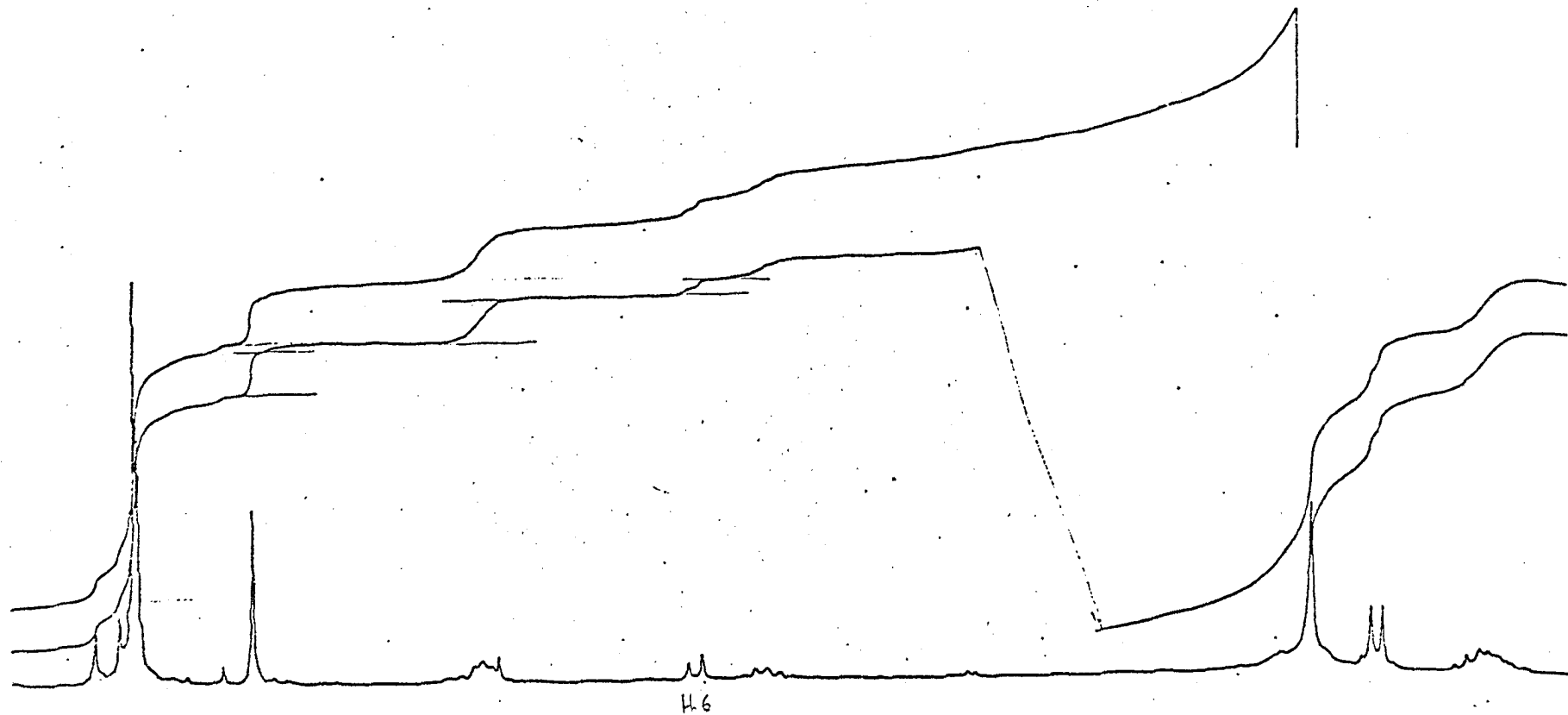


Fig. 24 - Espectro de RM^1H (270 MHz) de RFEV-5 ox. em CDCl_3



Fig. 25 - Espectro de RM¹H (270 MHz) de RFEV-5 ox. em CDCl₃ expandido e com integração



(...Continuação da Figura 25)

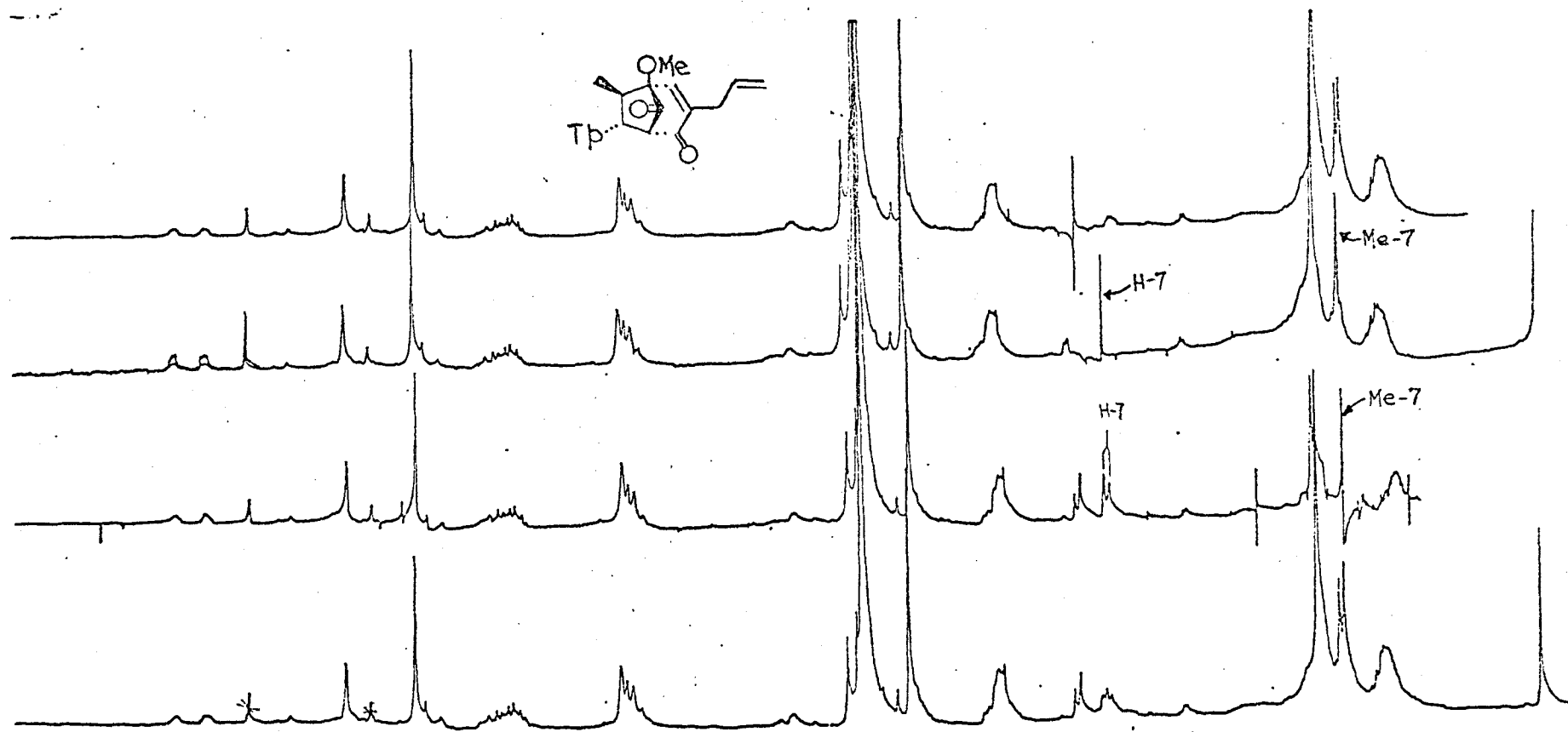


Fig. 26 - Espectro de RM¹H (270 MHz) de RFEV-5 ox. em CDCl₃ com dupla irradiação

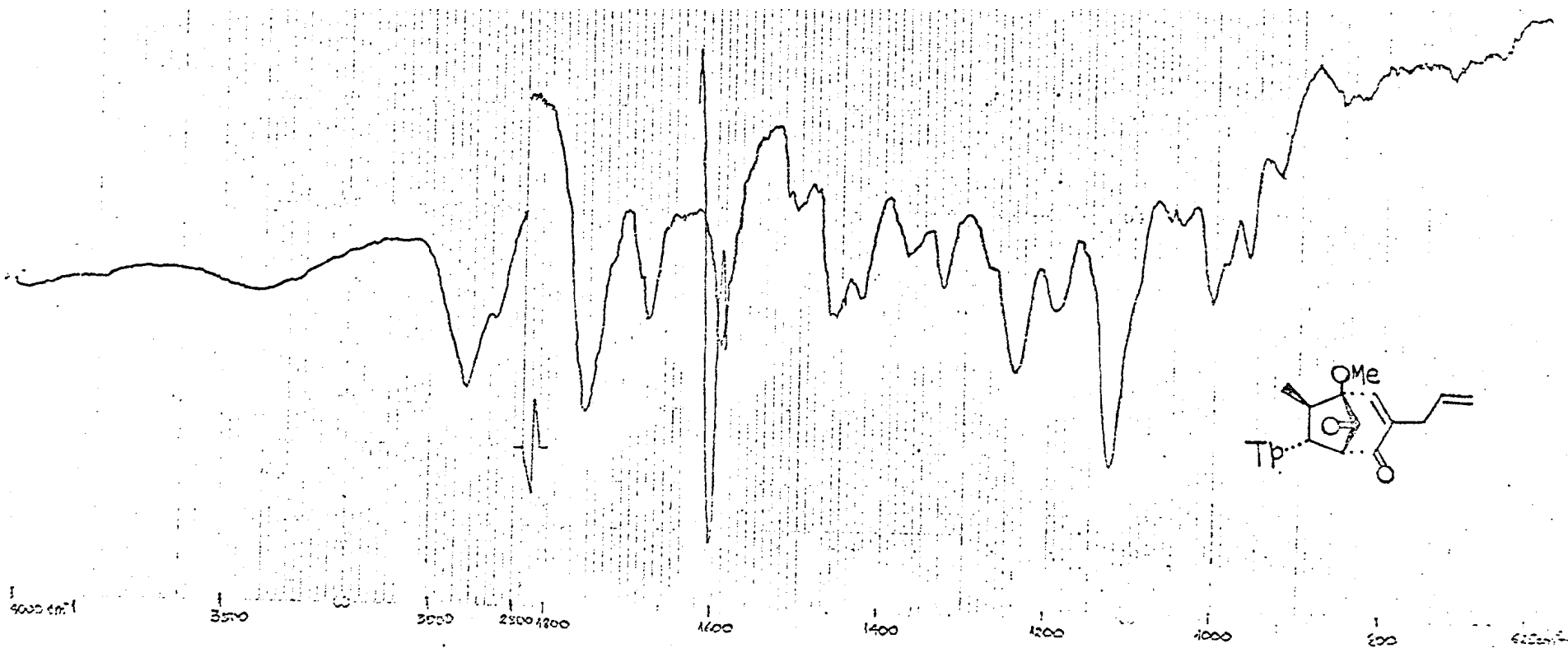


Fig. 27 - Espectro no IV de RFEV-5 ox. em KBr

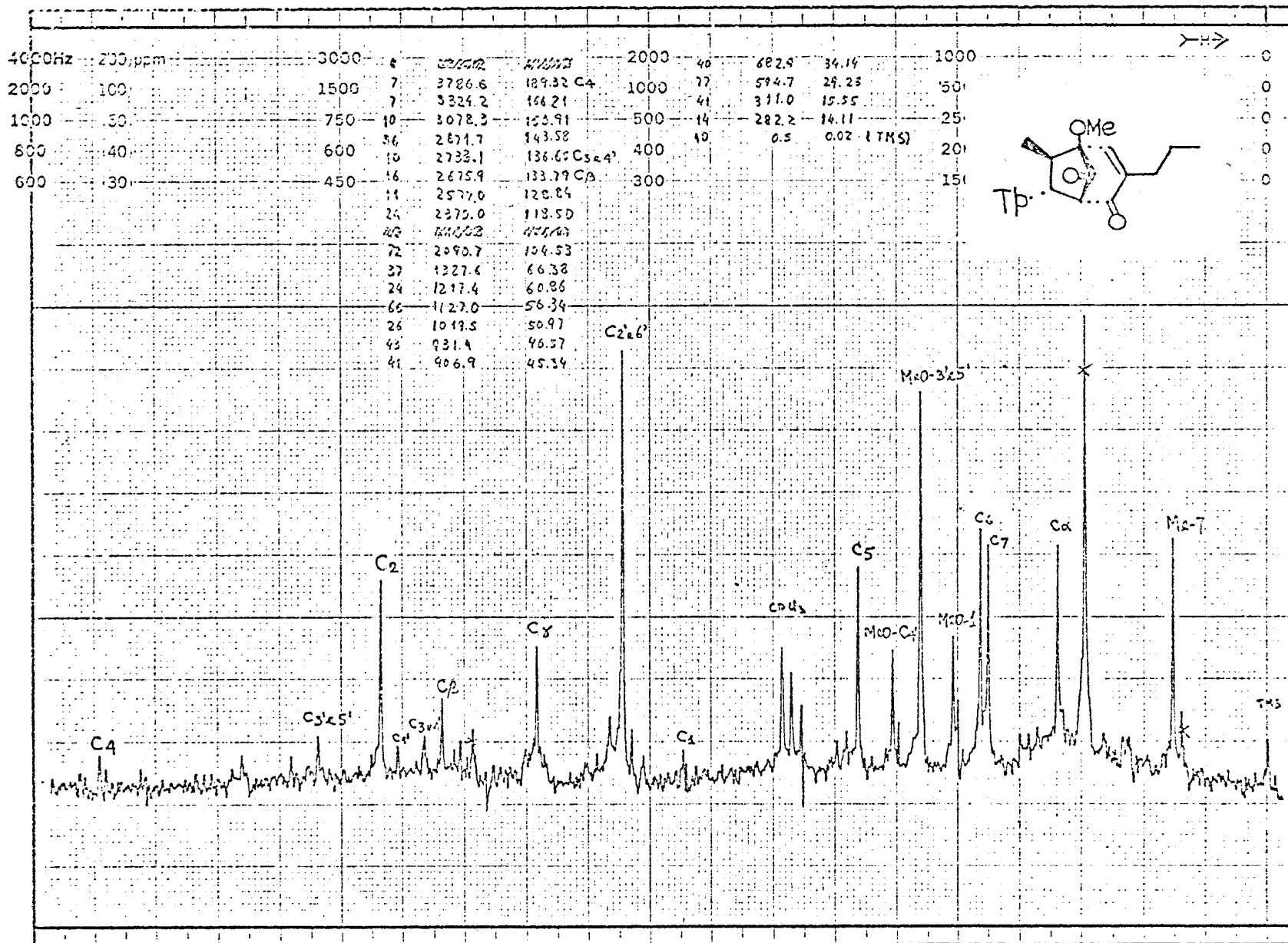


Fig. 28 - Espectro de RM¹³C (20 MHz) de RFEV-5 ox. em CDCl₃

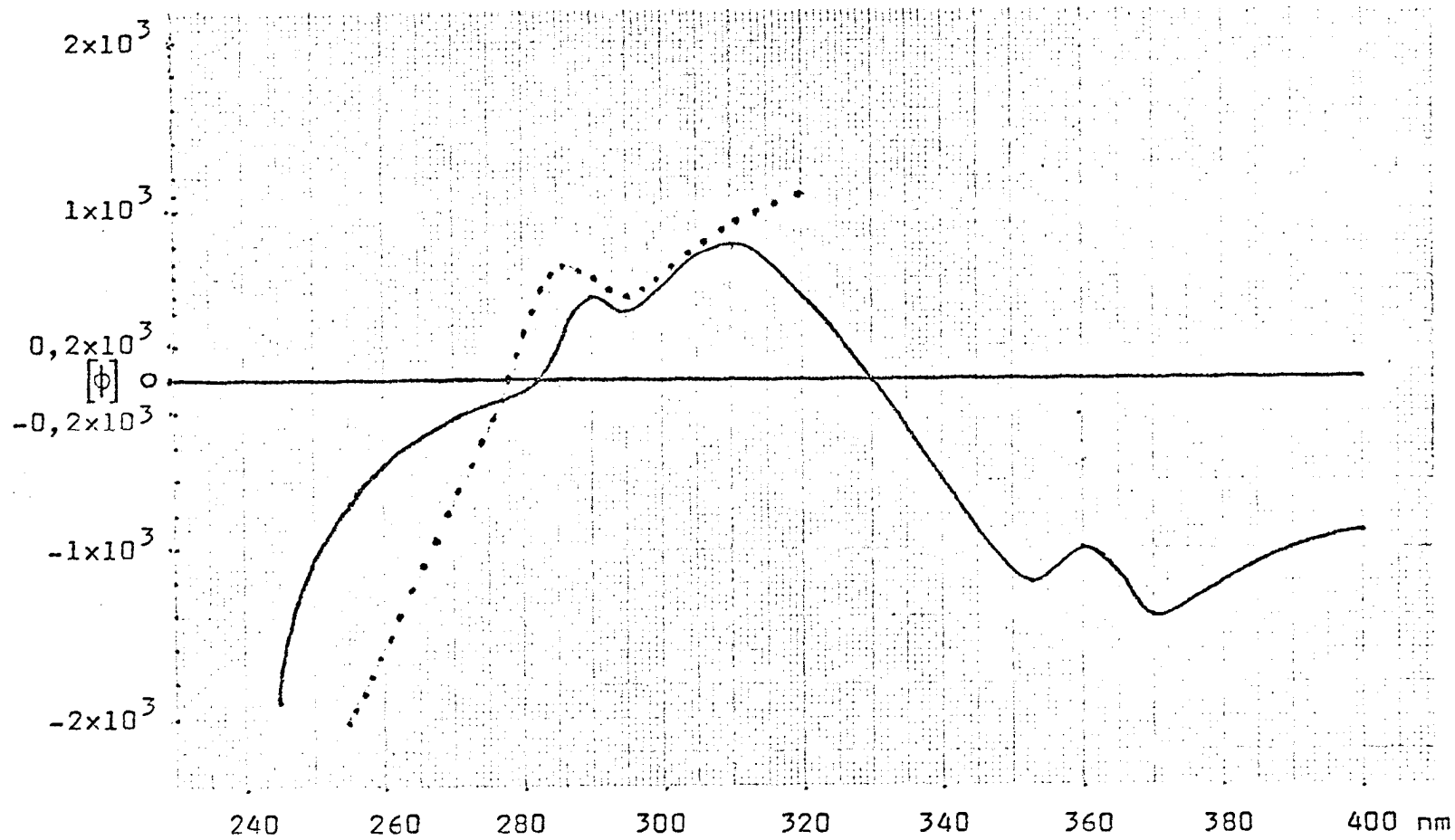


Fig. 29 - Curva de DDR de RFEV-5 ox. (—) e de XXX (...) ($[\phi] \times 6$) em MeOH.

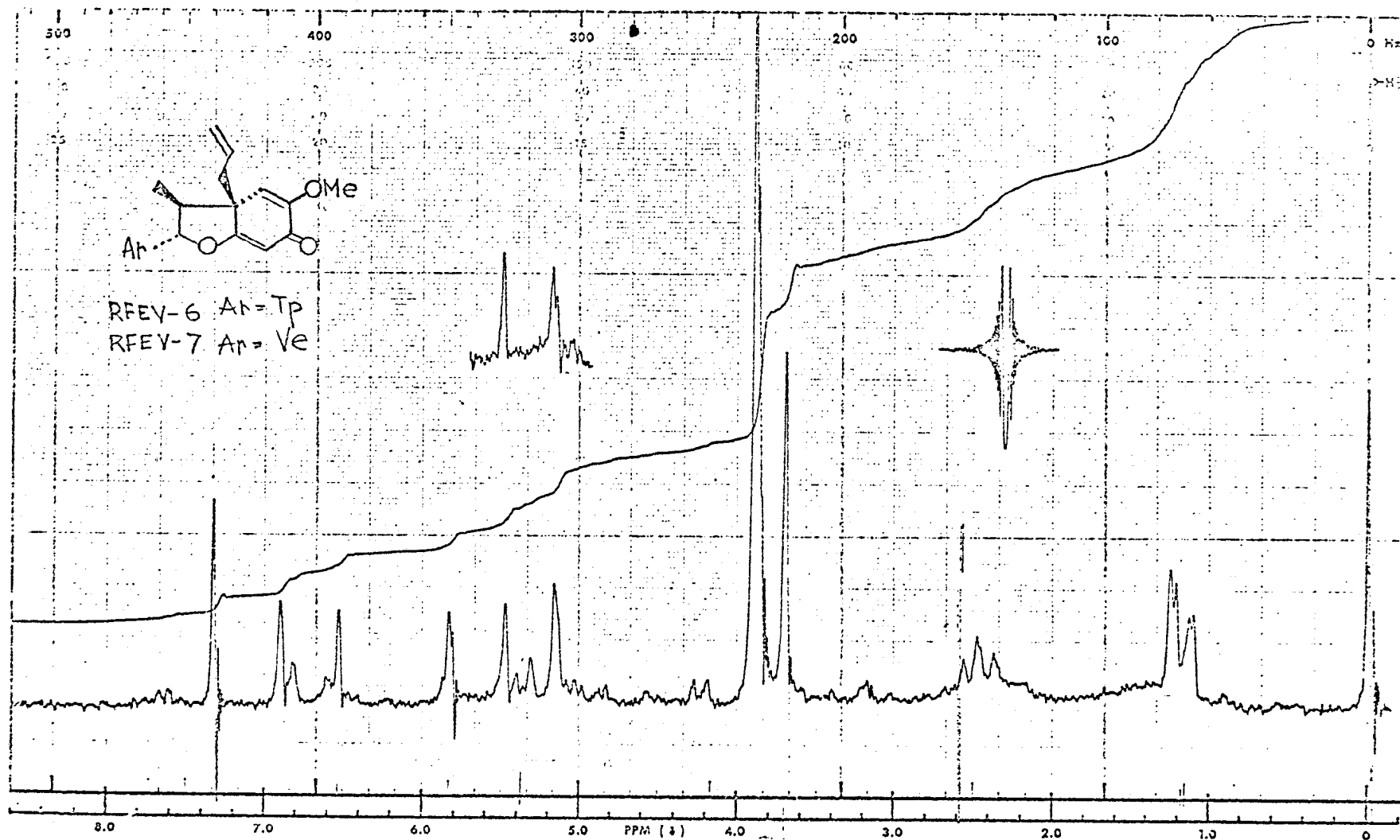


Fig. 30 - Espectro de RM^1H (60 MHz) de RFEV-6 e RFEV-7 em CDCl_3 com dupla irradiação

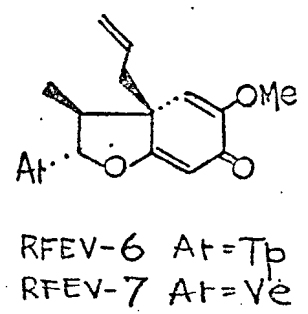
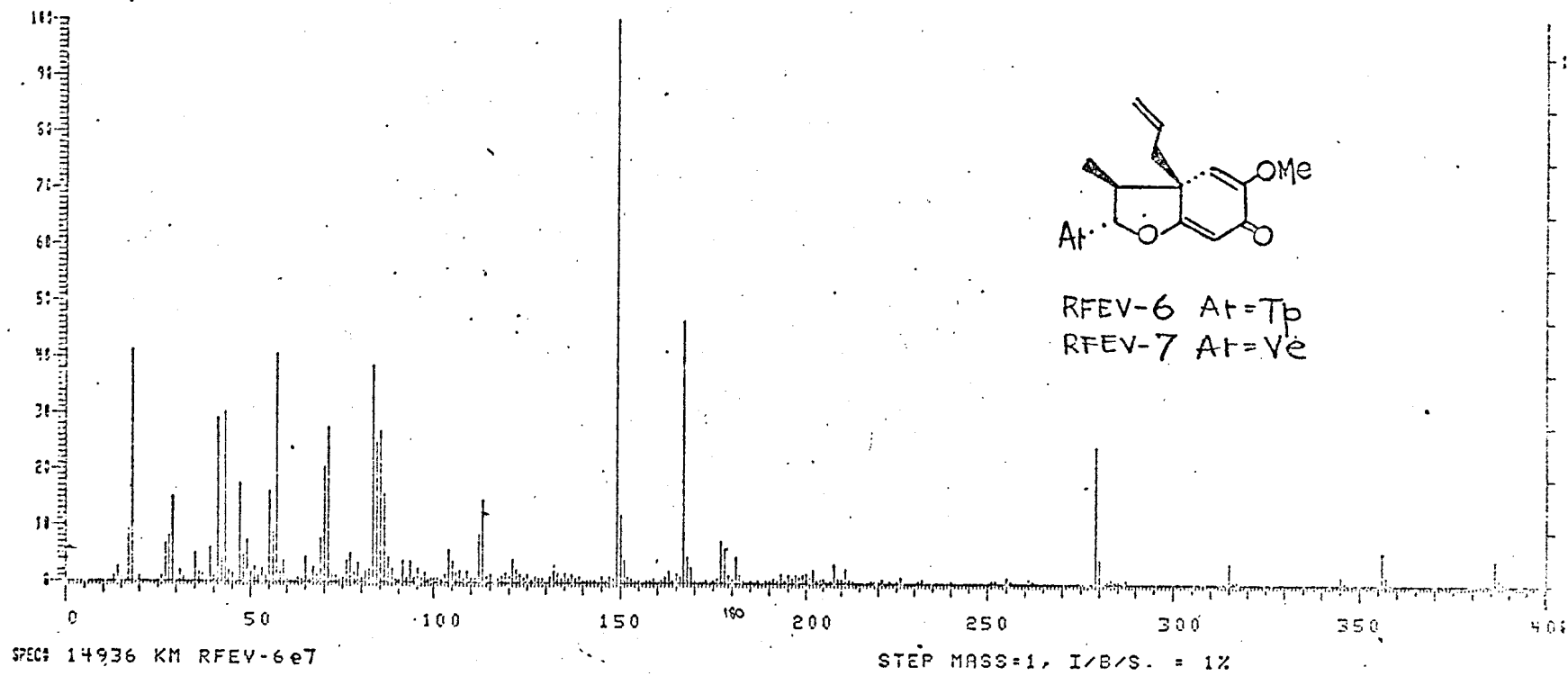
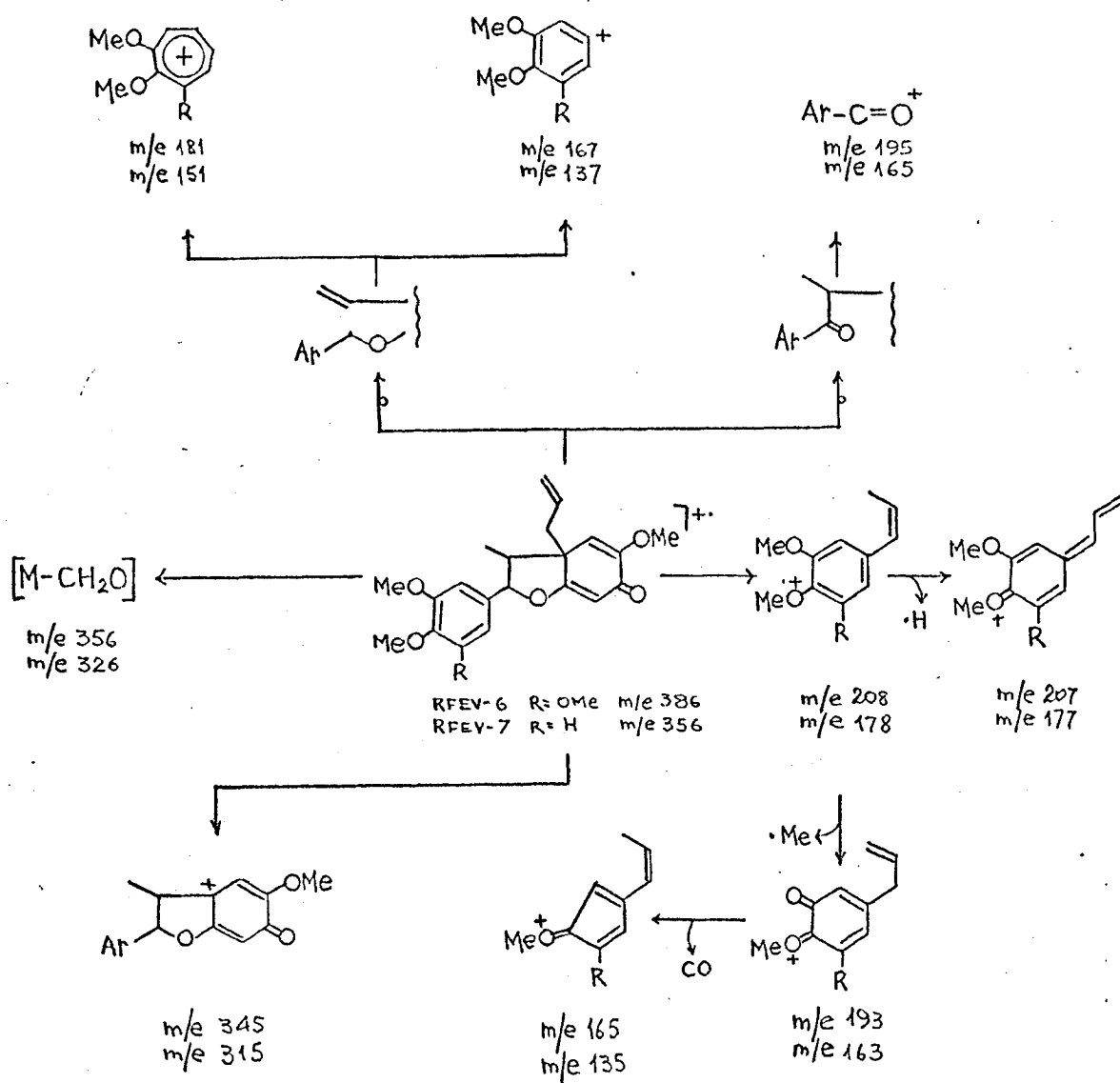


Fig. 31 - Espectro de massa de RFEV-6 e RFEV-7

Esquema 4. Interpretação do espectro de massa de RFEV-6 e RFEV-7



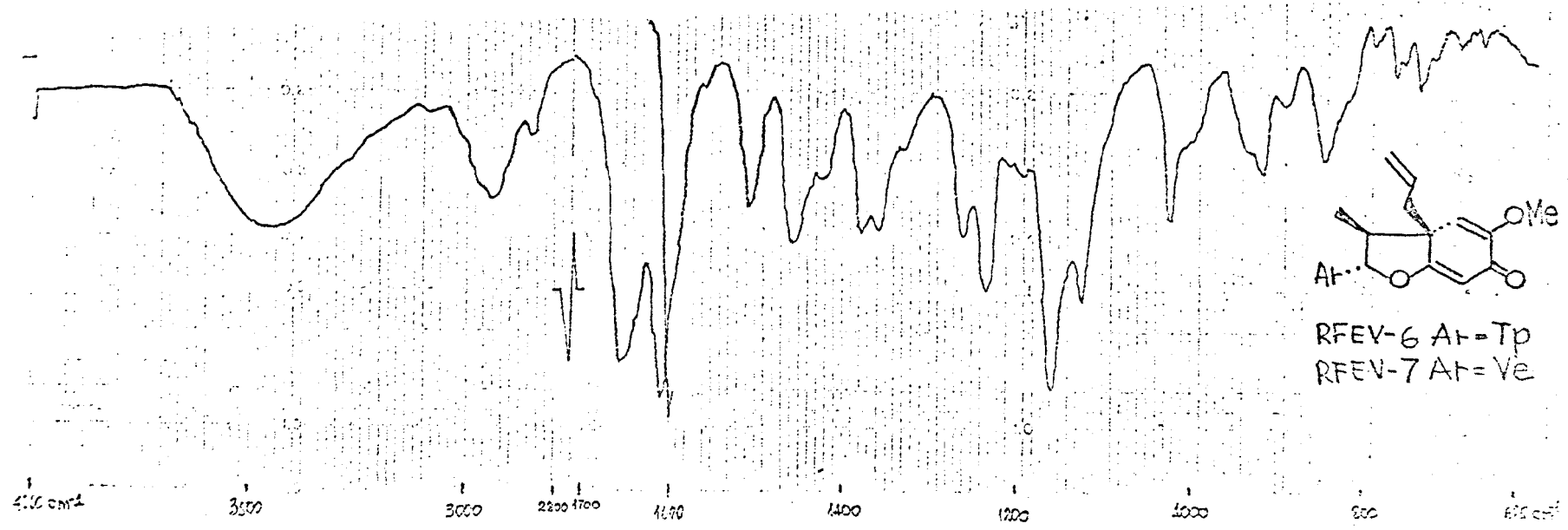


Fig. 32 - Espectro no IV de RFEV-6 e RFEV-7 em KBr

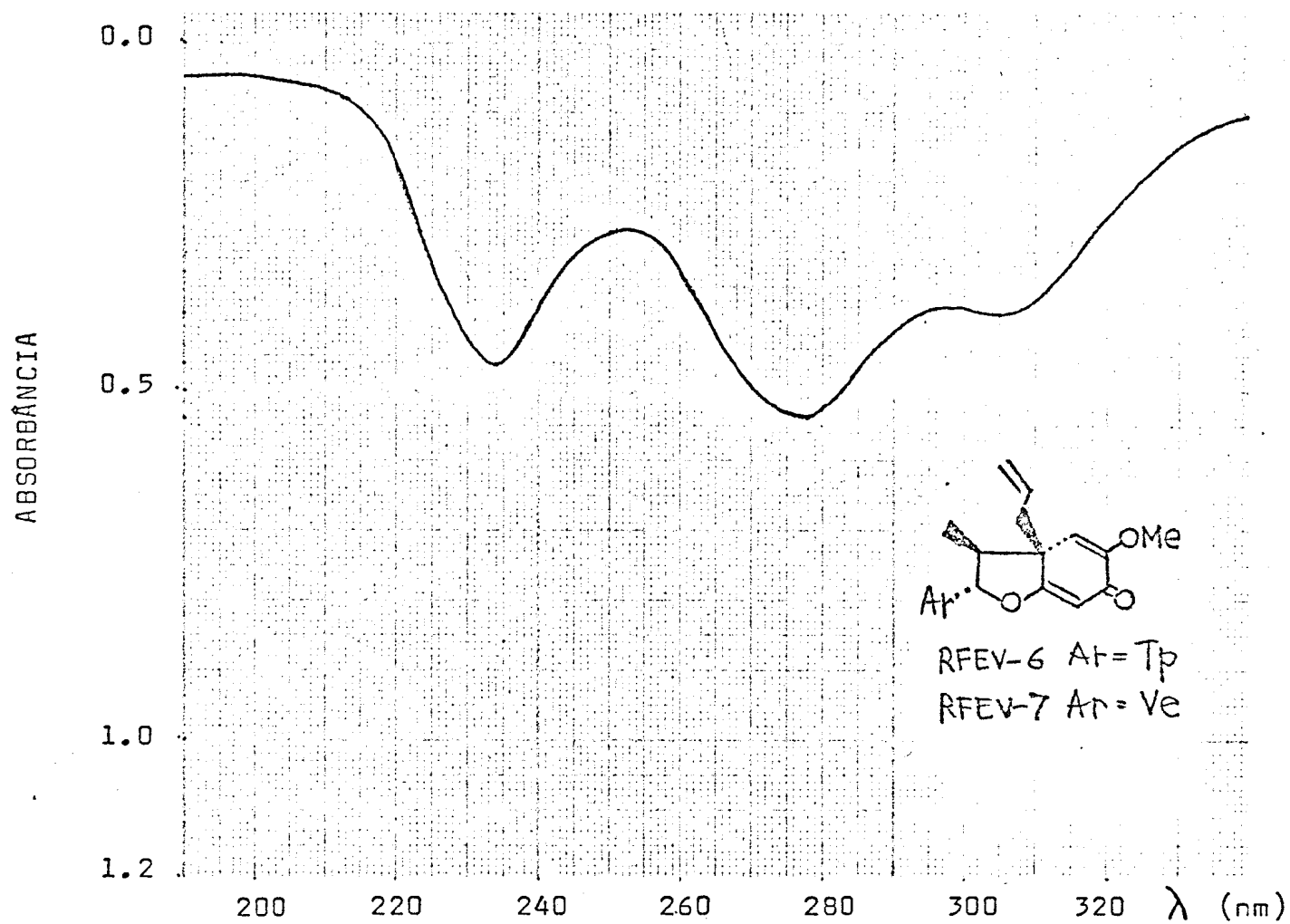


Fig. 33 - Espectro no UV de RFEV-6 e RFEV-7 em EtOH (1 mg/100 ml)

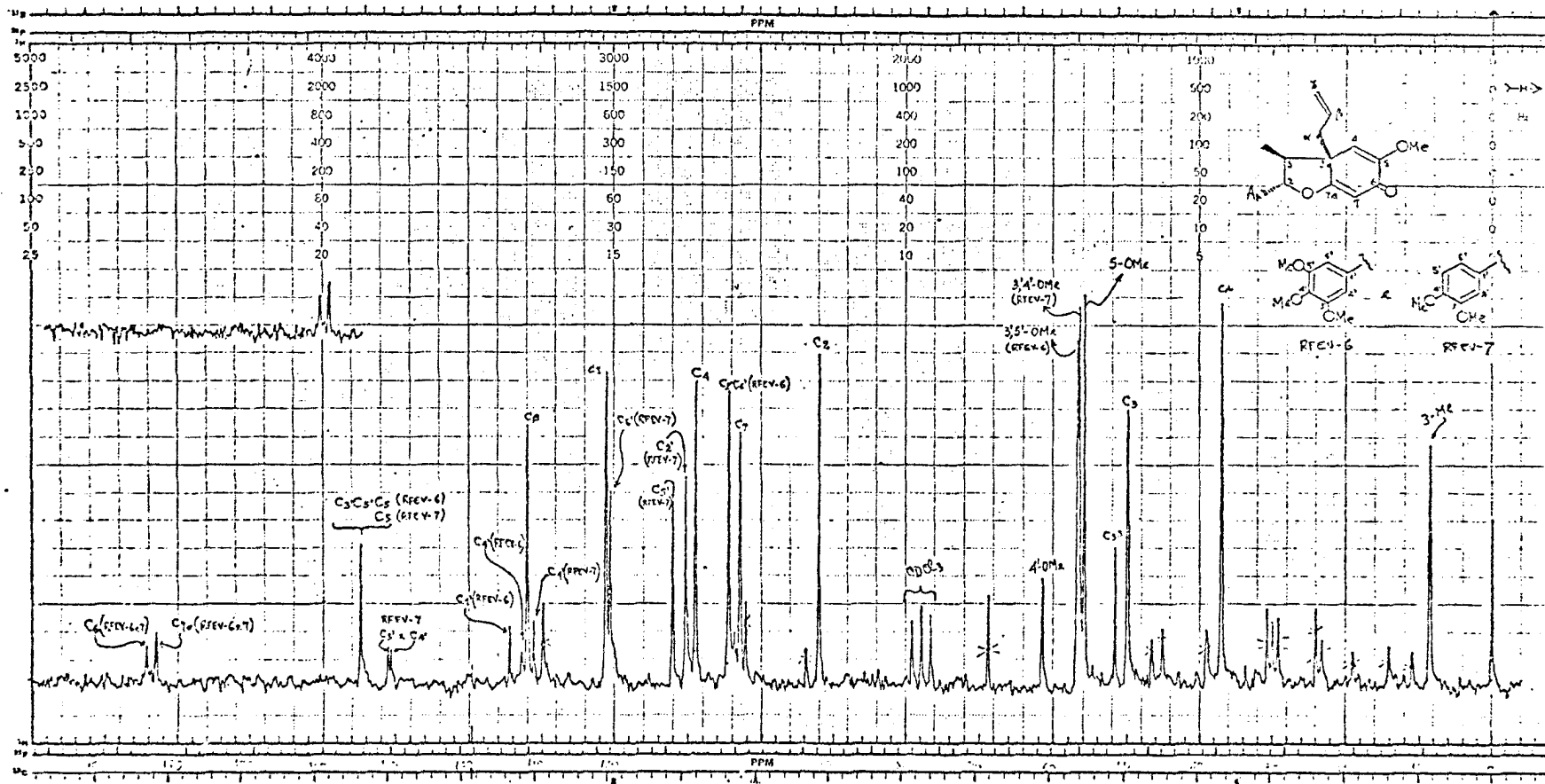


Fig. 34 - Espectro de RM^{13}C (25,2 MHz) de RFEV-6 e RFEV-7 em CDCl_3

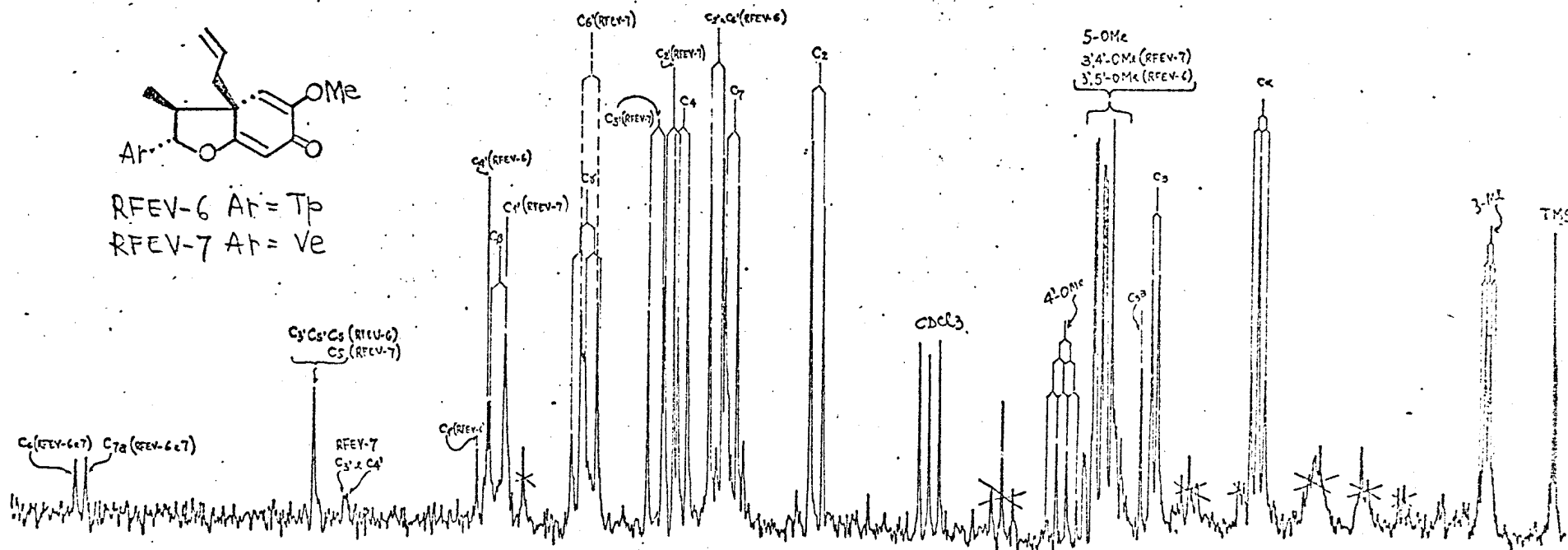


Fig. 35 - Espectro de RM¹³C (25,2 MHz) de RFEV-6 e RFEV-7 em CDCl₃ com acoplamento residual (SFORD)

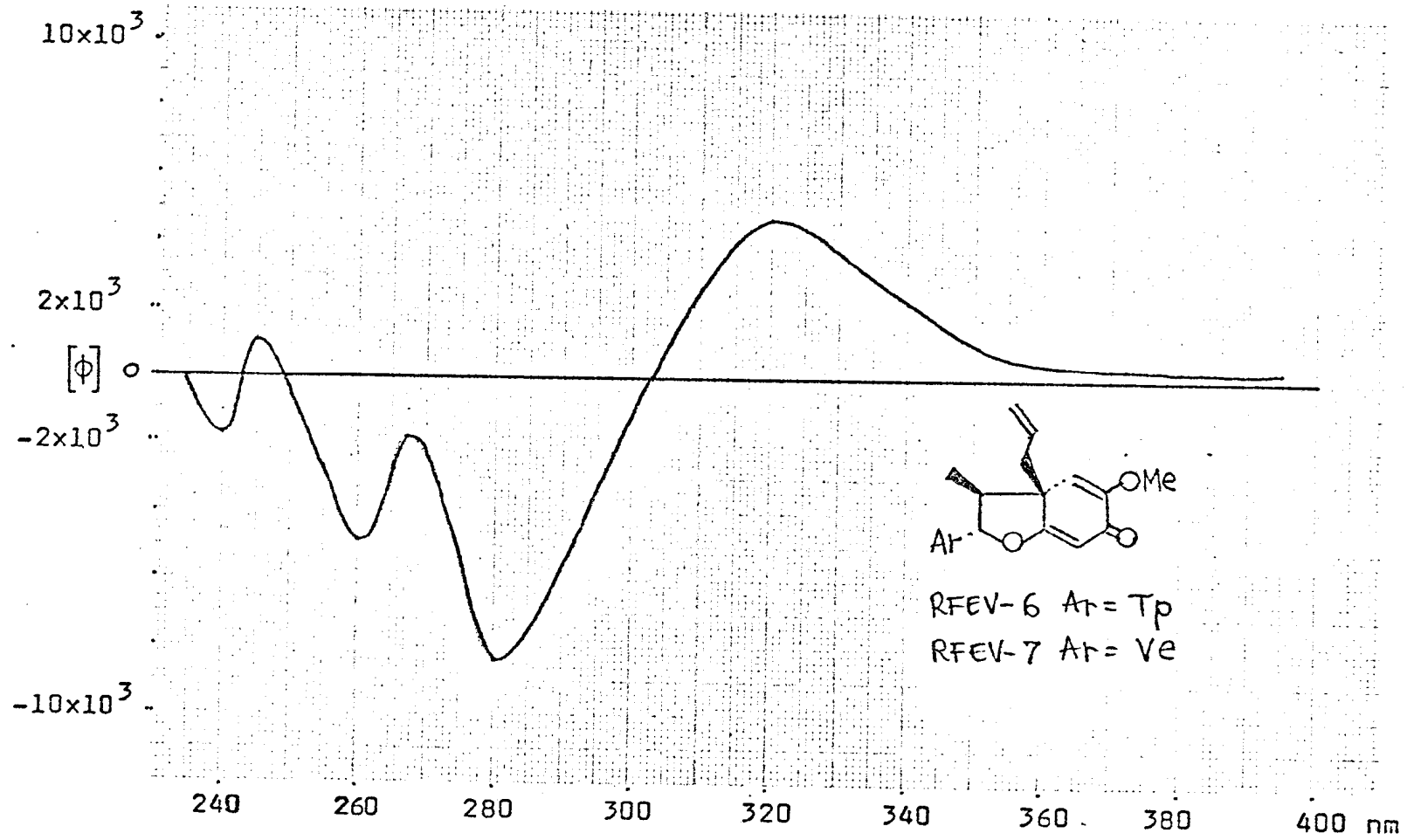


Fig. 36 - Curvas de DOR de RFEV-6 e RFEV-7 em MeOH

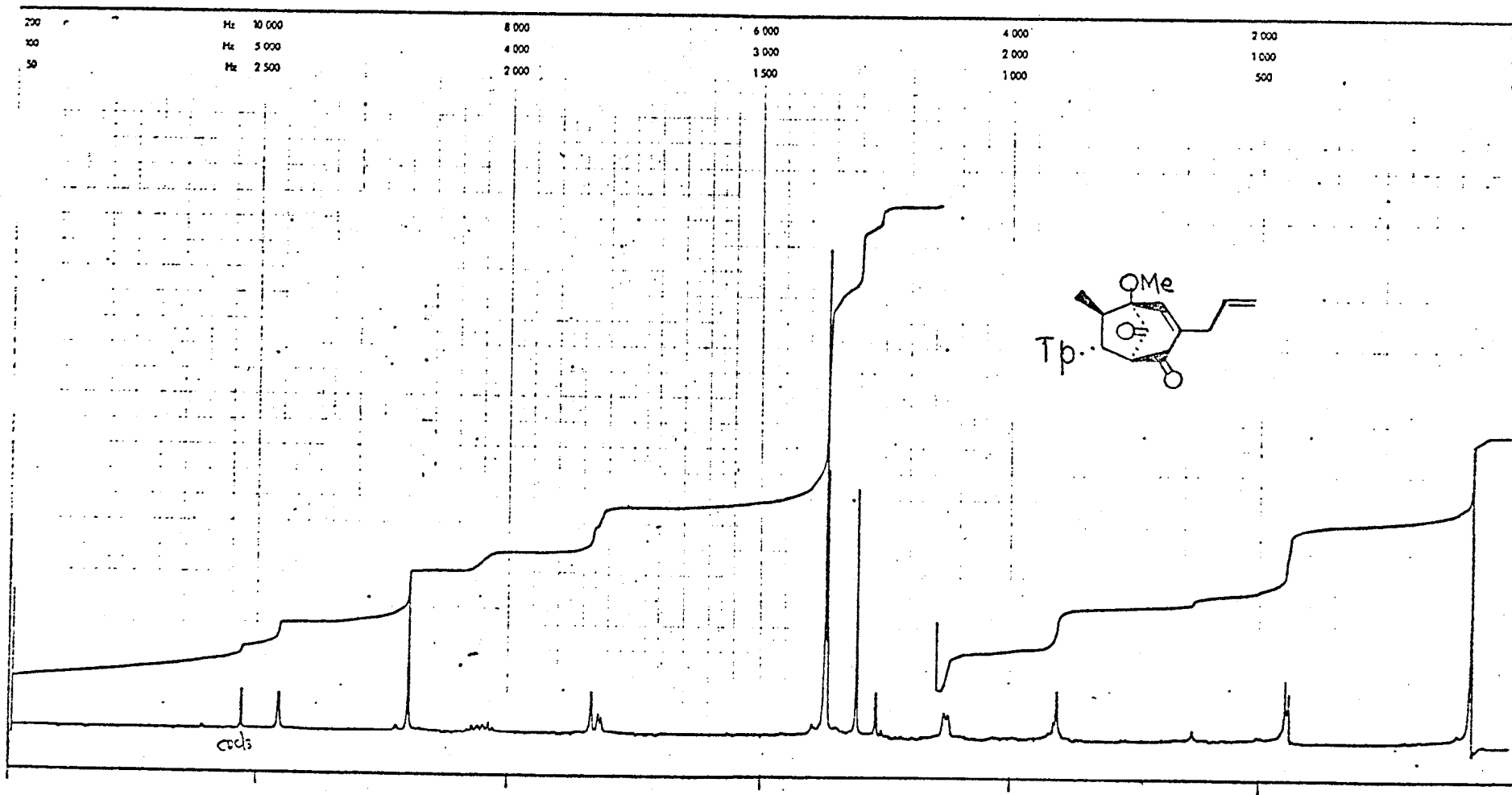


Fig. 37 - Espectro de RM¹H (270 MHz) de RFEV-3 (Δ) em CDCl₃

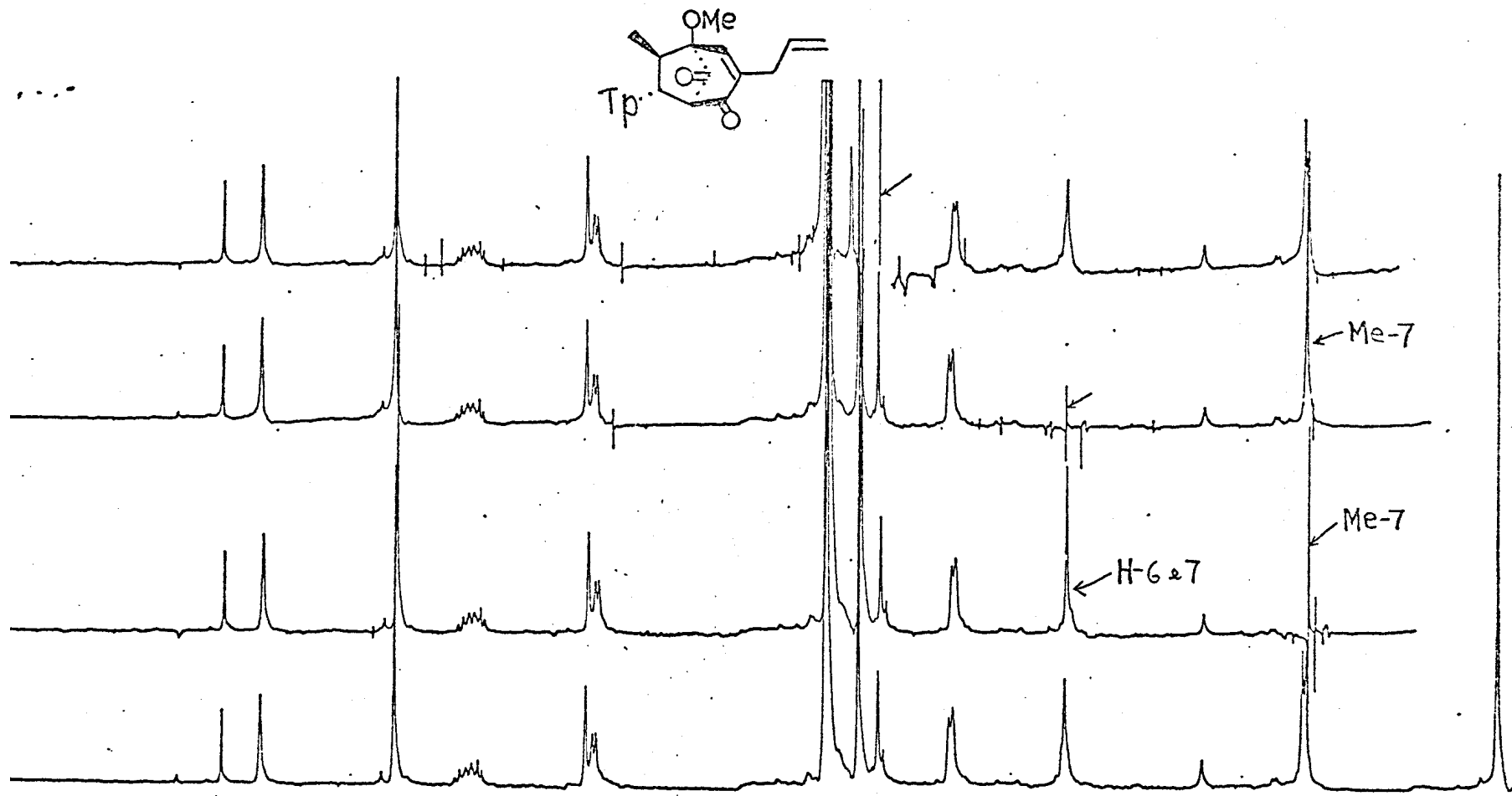


Fig. 38 - Espectro de RM¹H (270 MHz) de RFEV-3 (Δ) em CDCl₃ com dupla irradiação

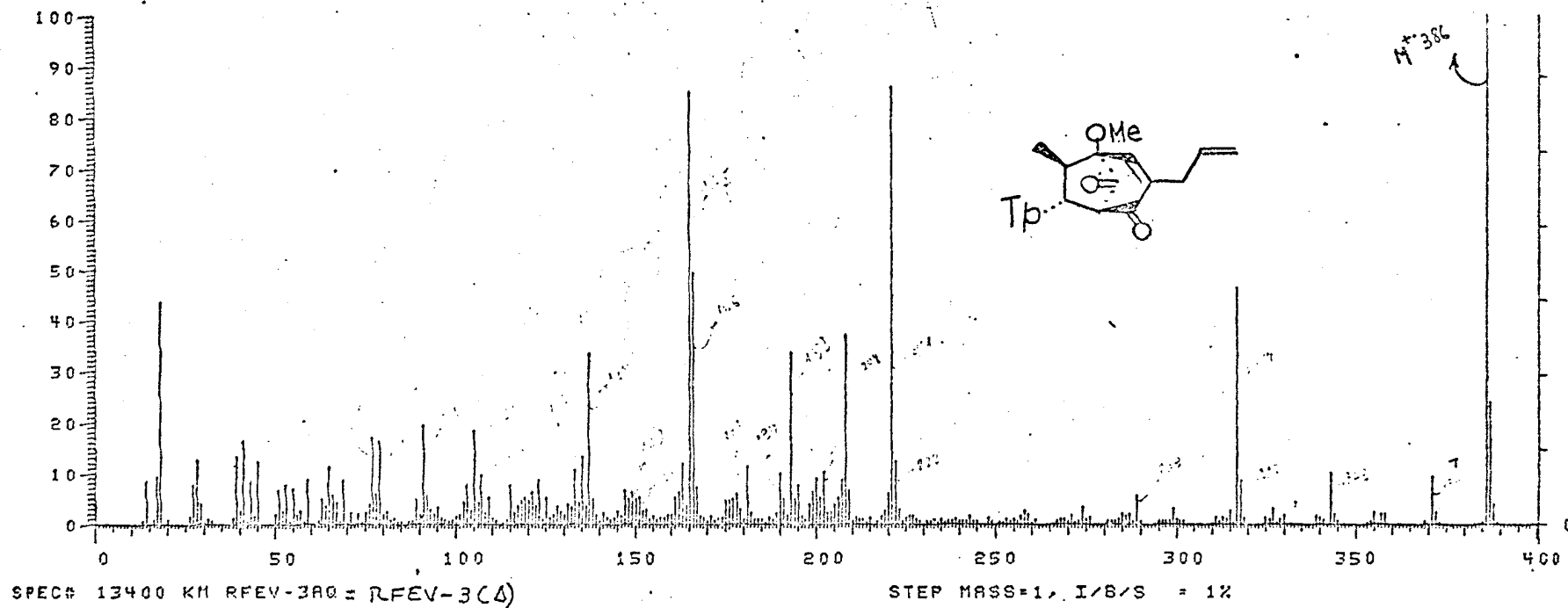
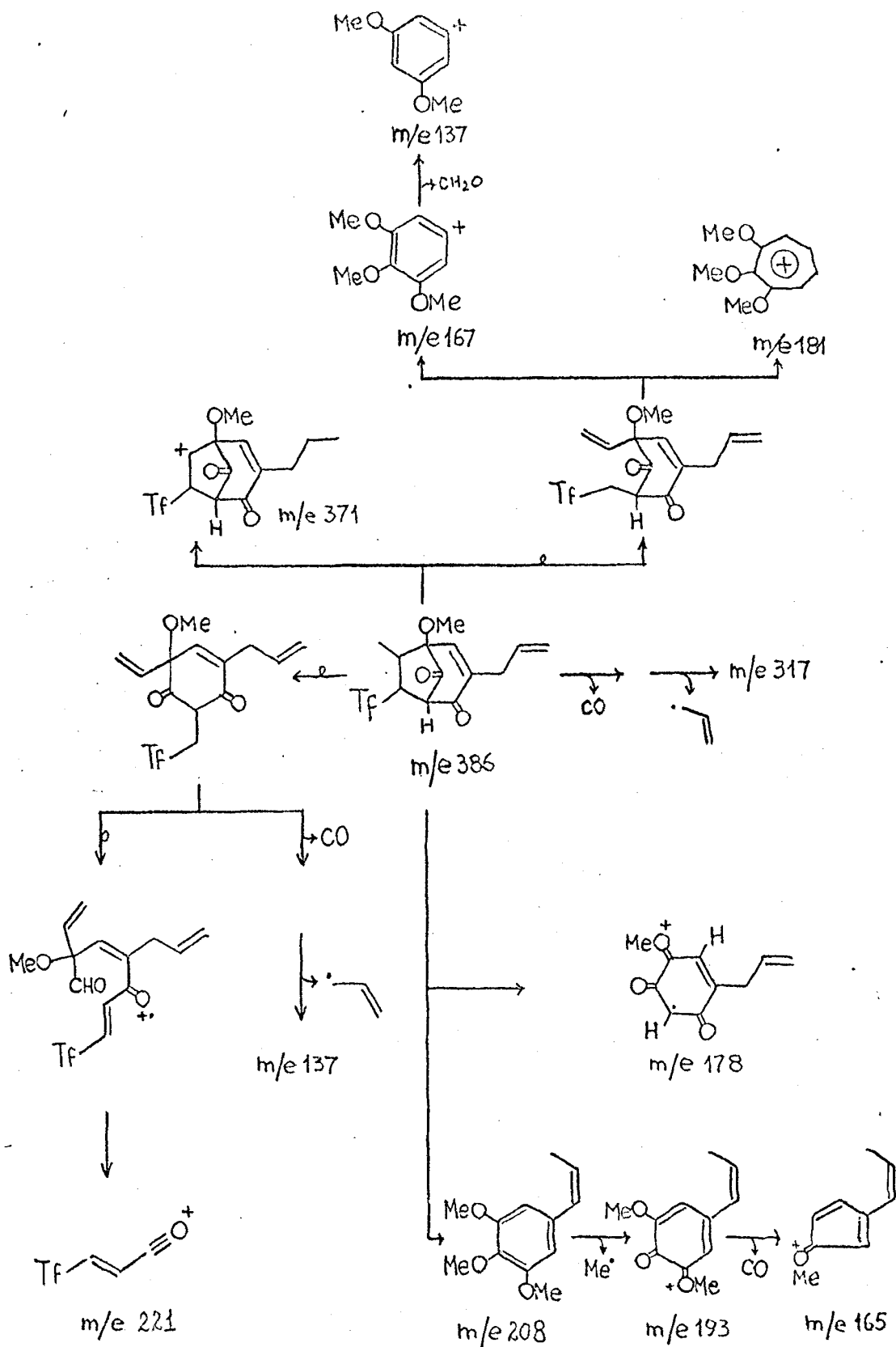


Fig. 39 - Espectro de massa de RFEV-3 (Δ)

Esquema 3a. Interpretação do espectro de massa do RFEV-3 (Δ)



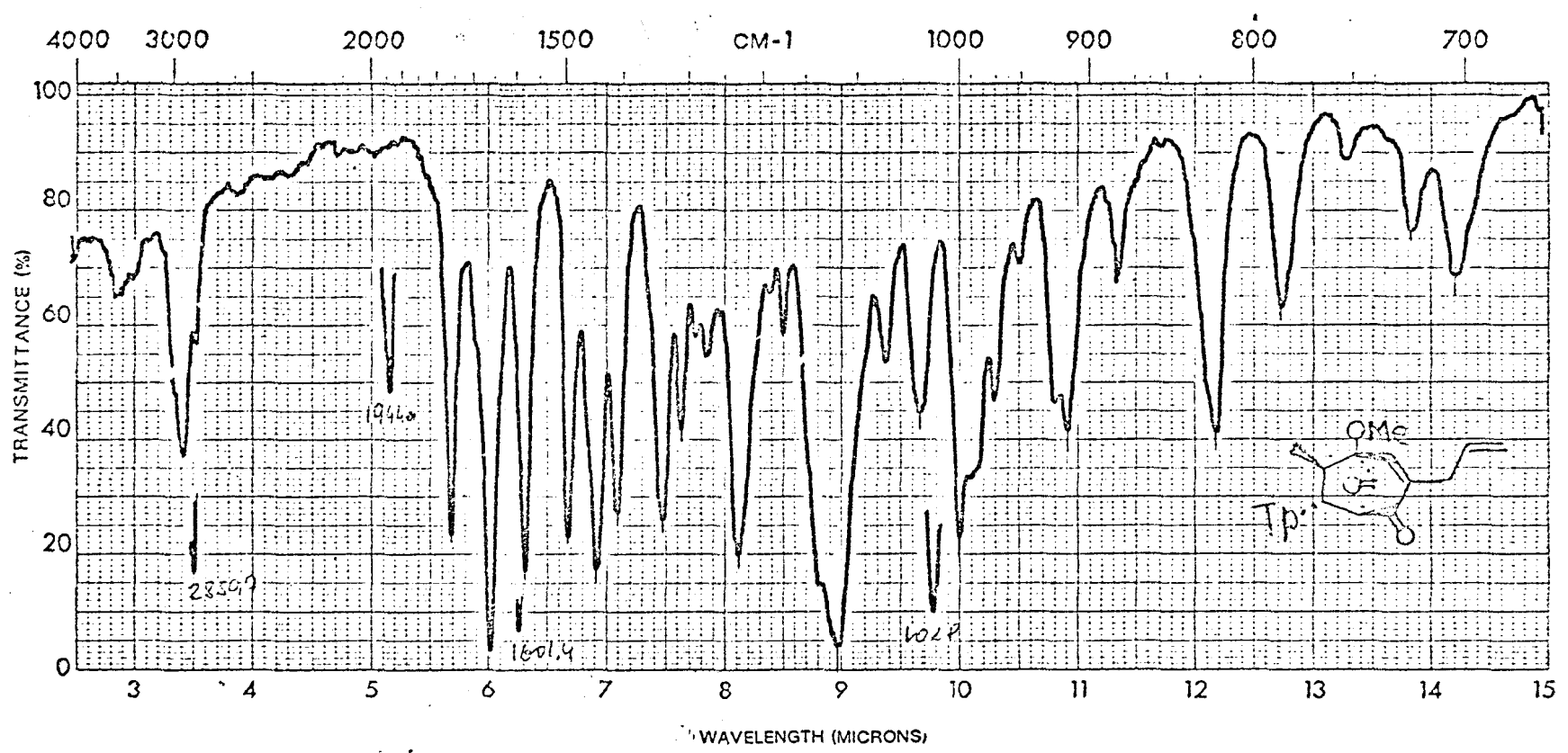


Fig. 40 - Espectro no IV de RFEV-3 (Δ) em KBr

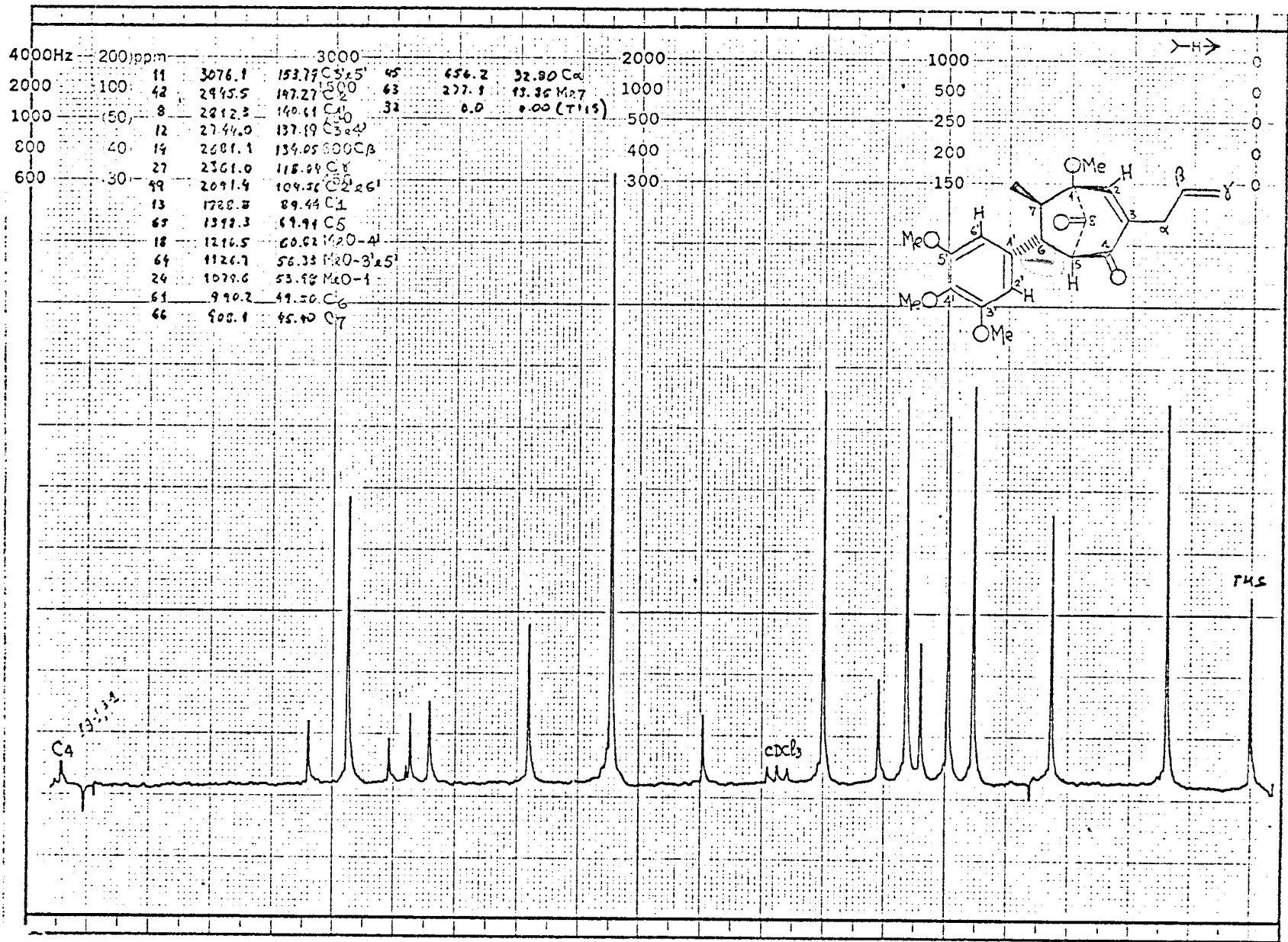


Fig. 41 - Espectro de RM¹³C (20 MHz) de RFEV-3 (Δ) em CDCl₃

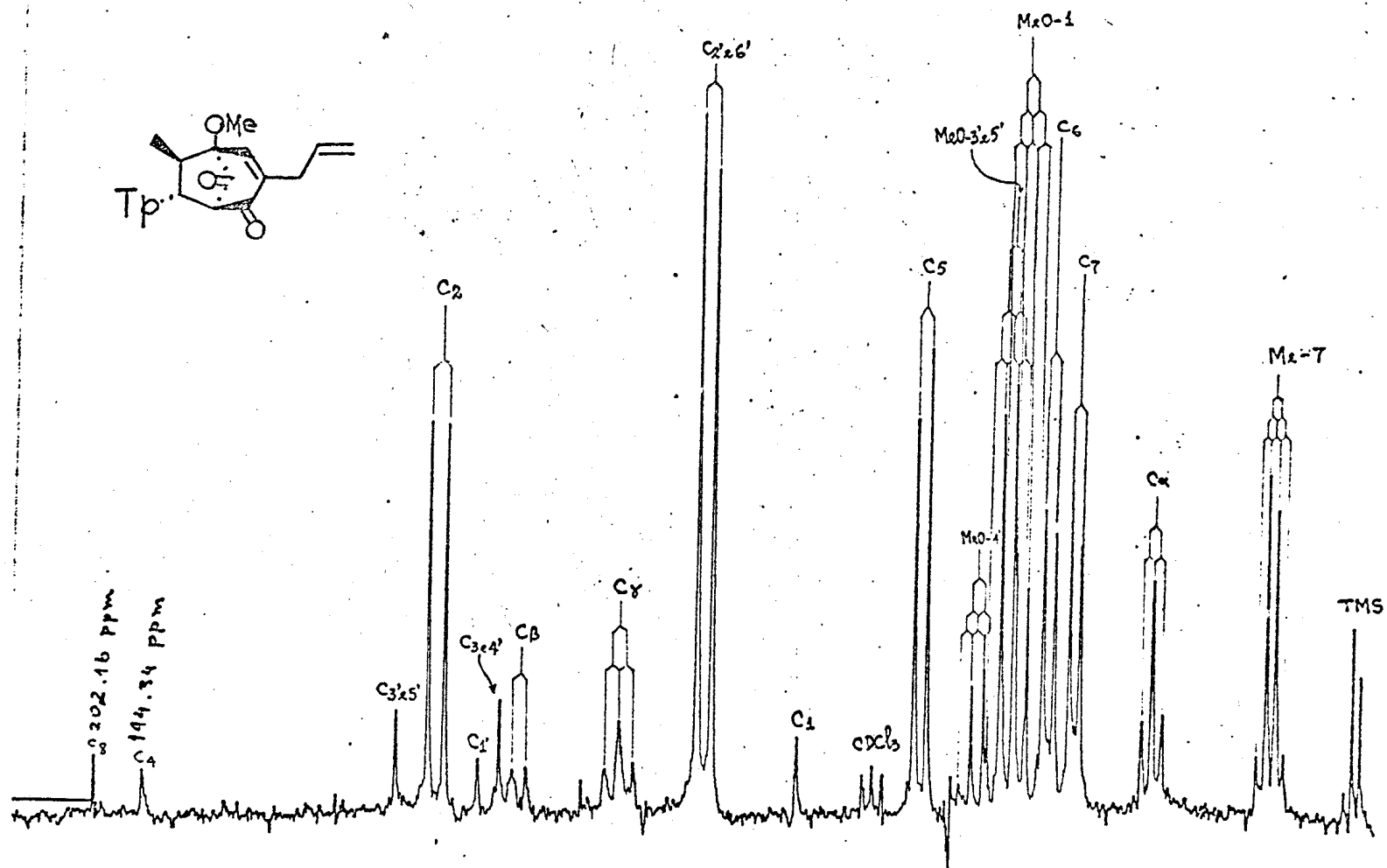


Fig. 42 - Espectro de RM^{13}C (20 MHz) de RFEV-3 (Δ) em CDCl_3 com acoplamento residual (SFORD)

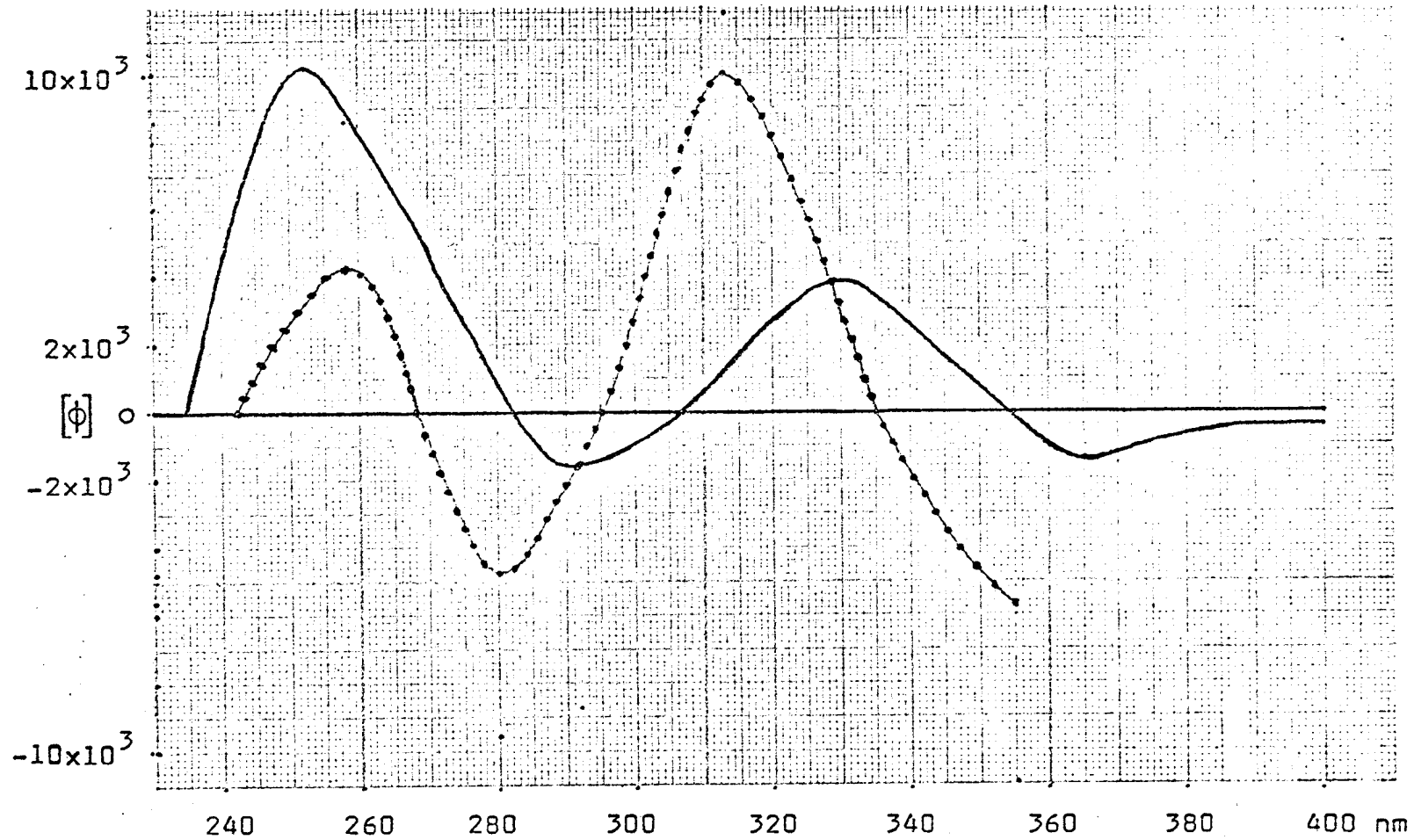


Fig. 43 - Curva de DOR de RFEV-3 (Δ) (—) e de XXVI (...) ($[\phi]_{+2}$) em MeOH.

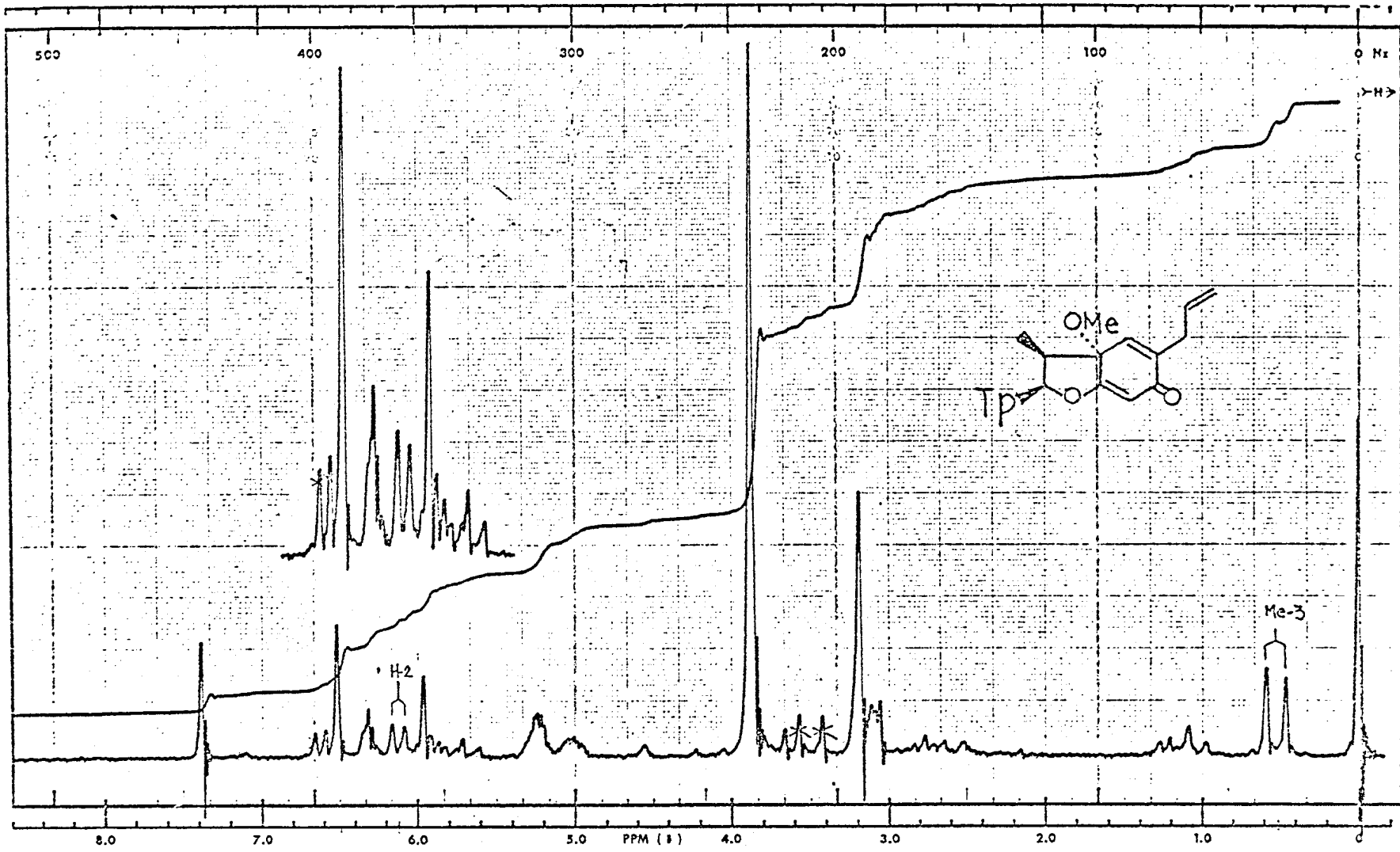


Fig. 44 - Espectro de RM¹H (60 MHz) de RFEV-3 (I) em CDCl₃

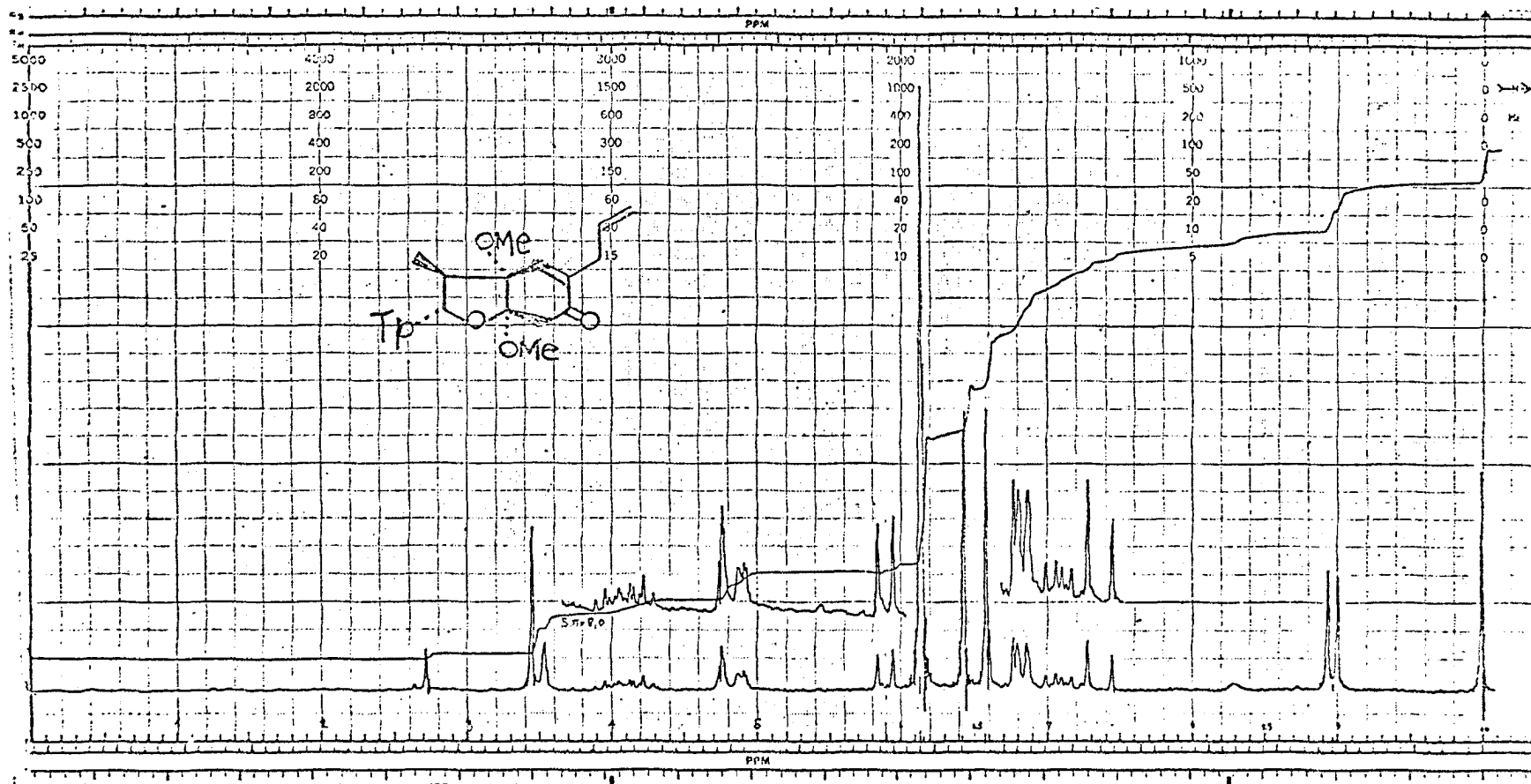


Fig. 45 - Espectro de RM^1H (100 MHz) de RFEV-3 (II) em CDCl_3

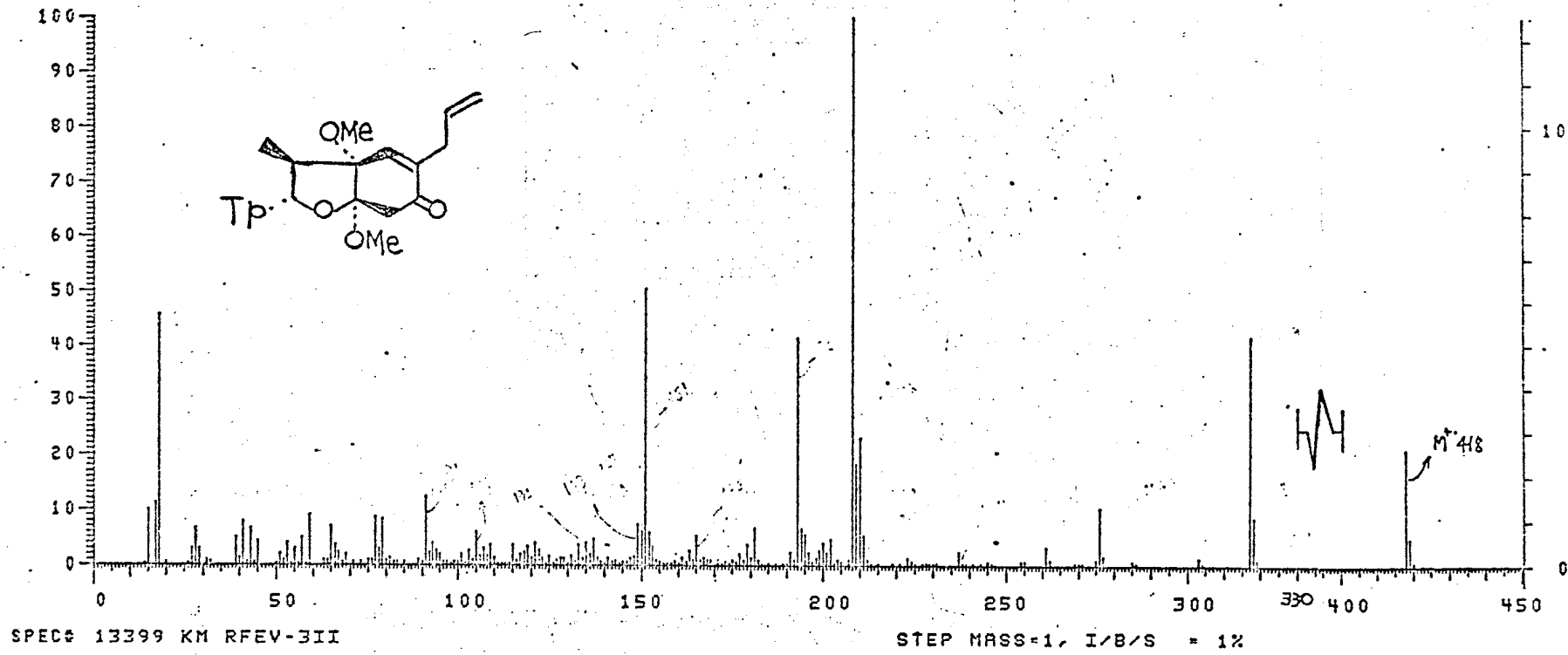
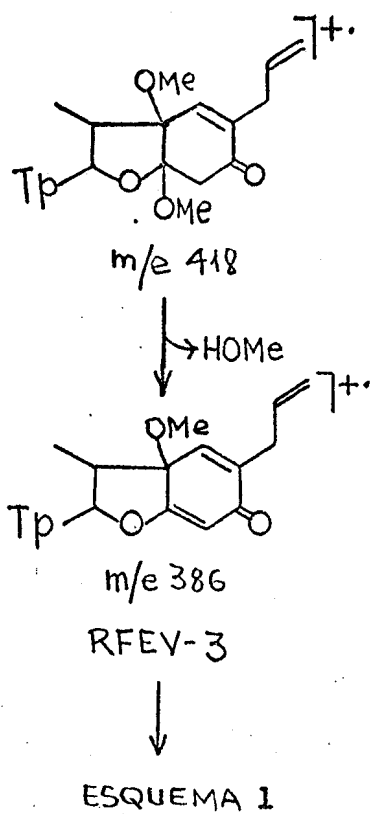


Fig. 46 - Espectro de massa de RFEV-3 (II)

Esquema 8. Interpretação do espectro de massa de RFEV-3 (II)



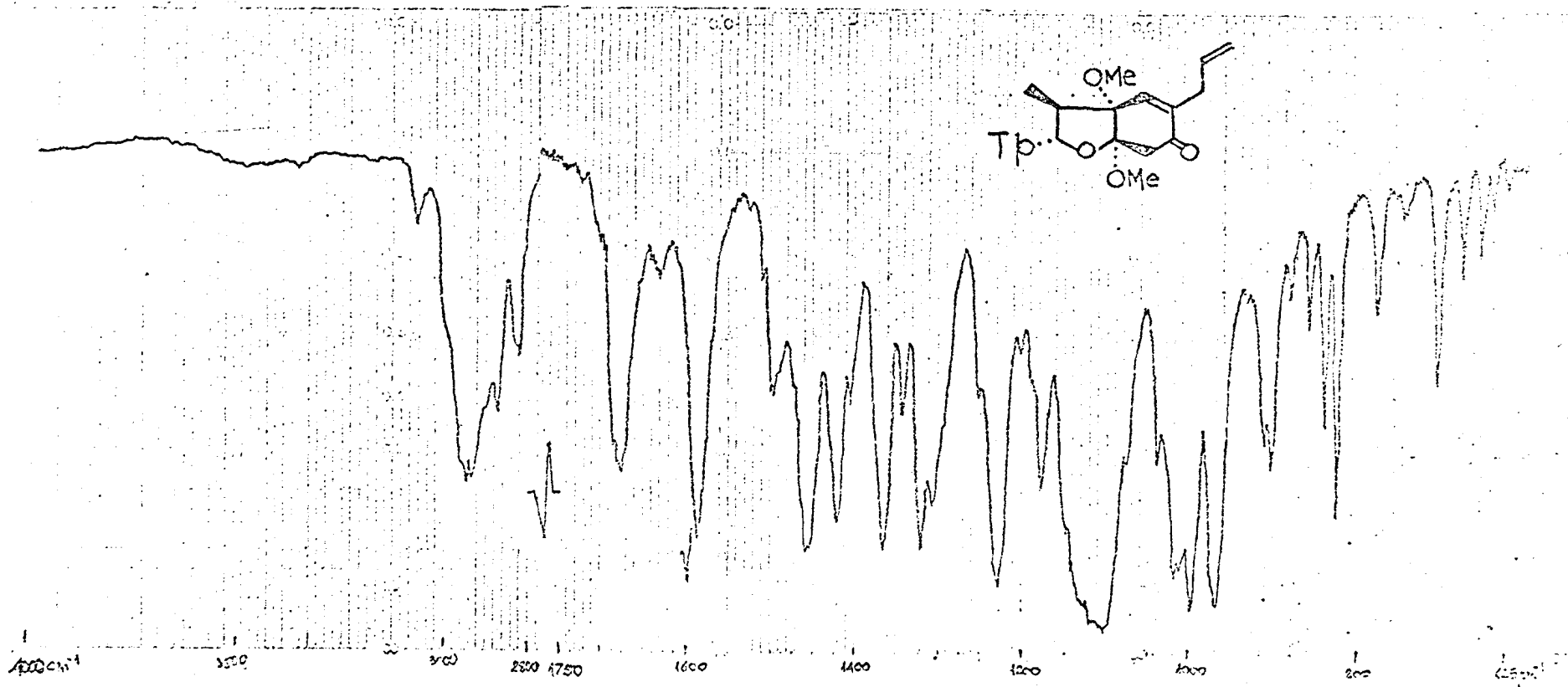


Fig. 47 - Espectro no IV de RFEV-3 (II) em KBr

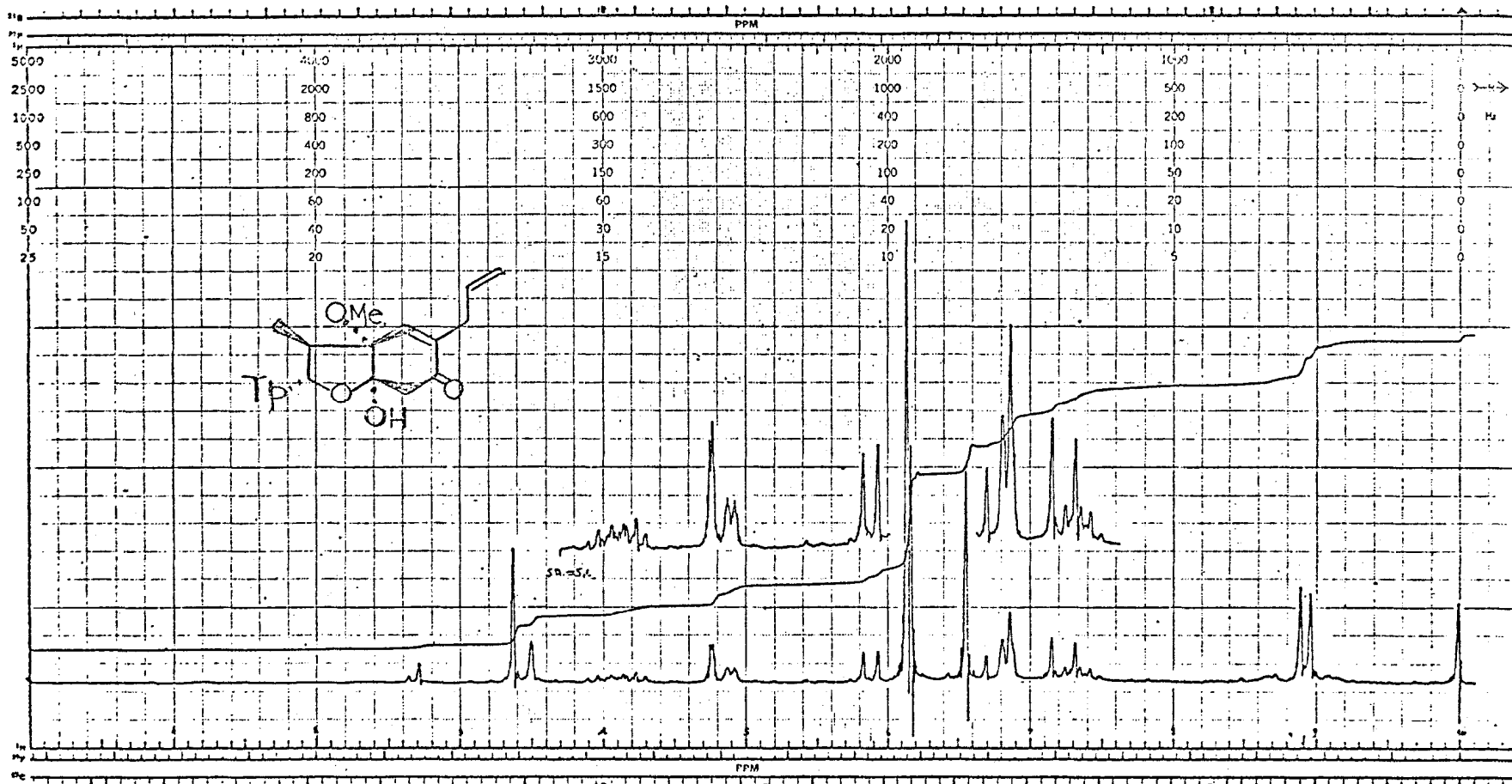


Fig. 48 - Espectro de RM¹H (100 MHz) de RFEV-3 (III) em CDCl₃

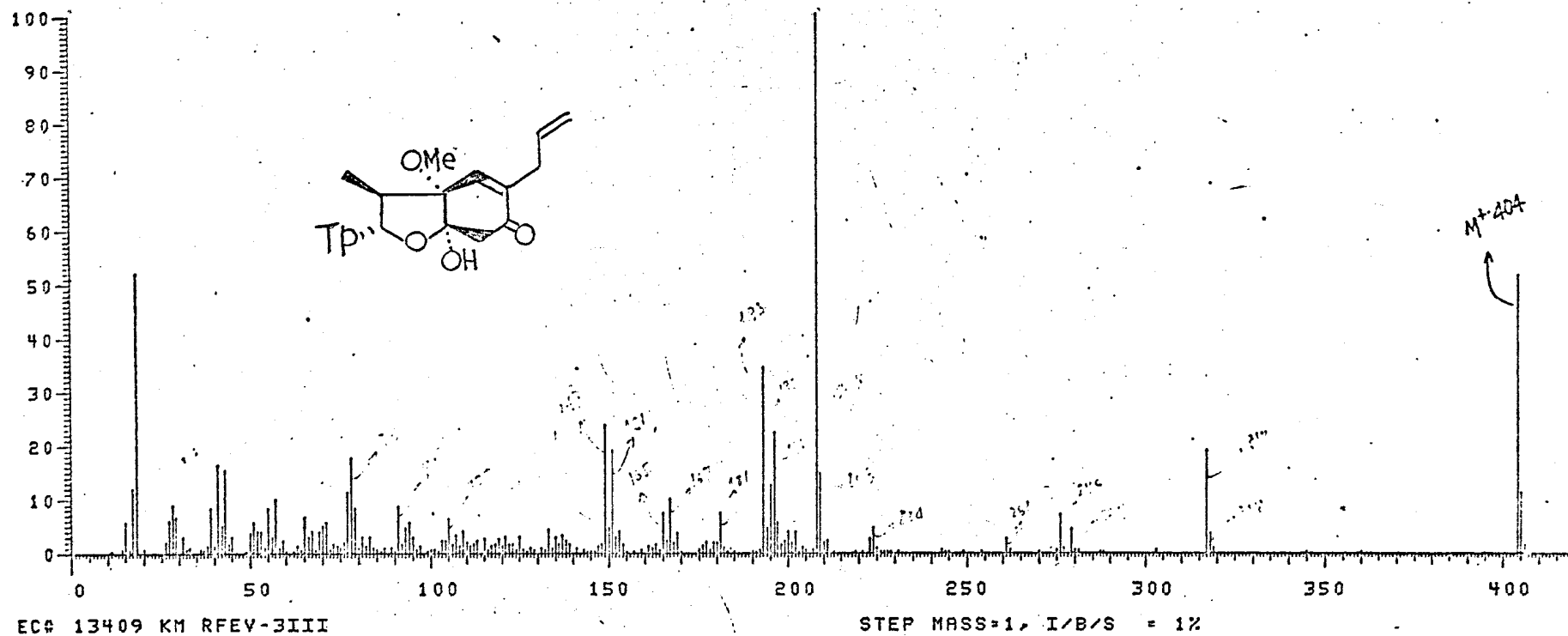
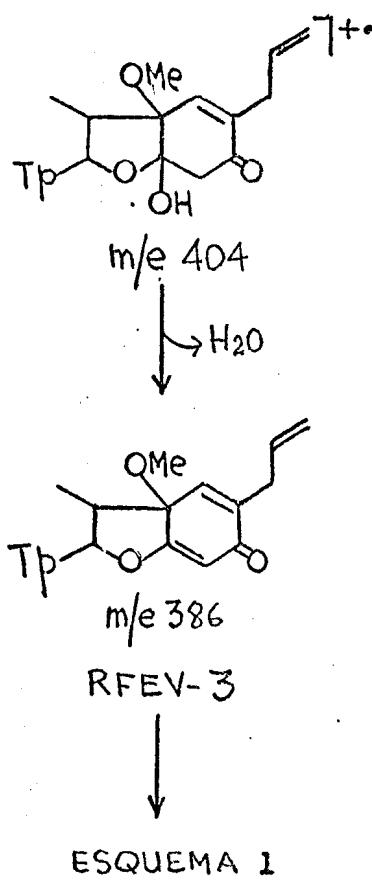


Fig. 49 - Espectro de massa de RFEV-3 (III)

Esquema 9. Interpretação do espectro de massa de RFEV-3 (III)



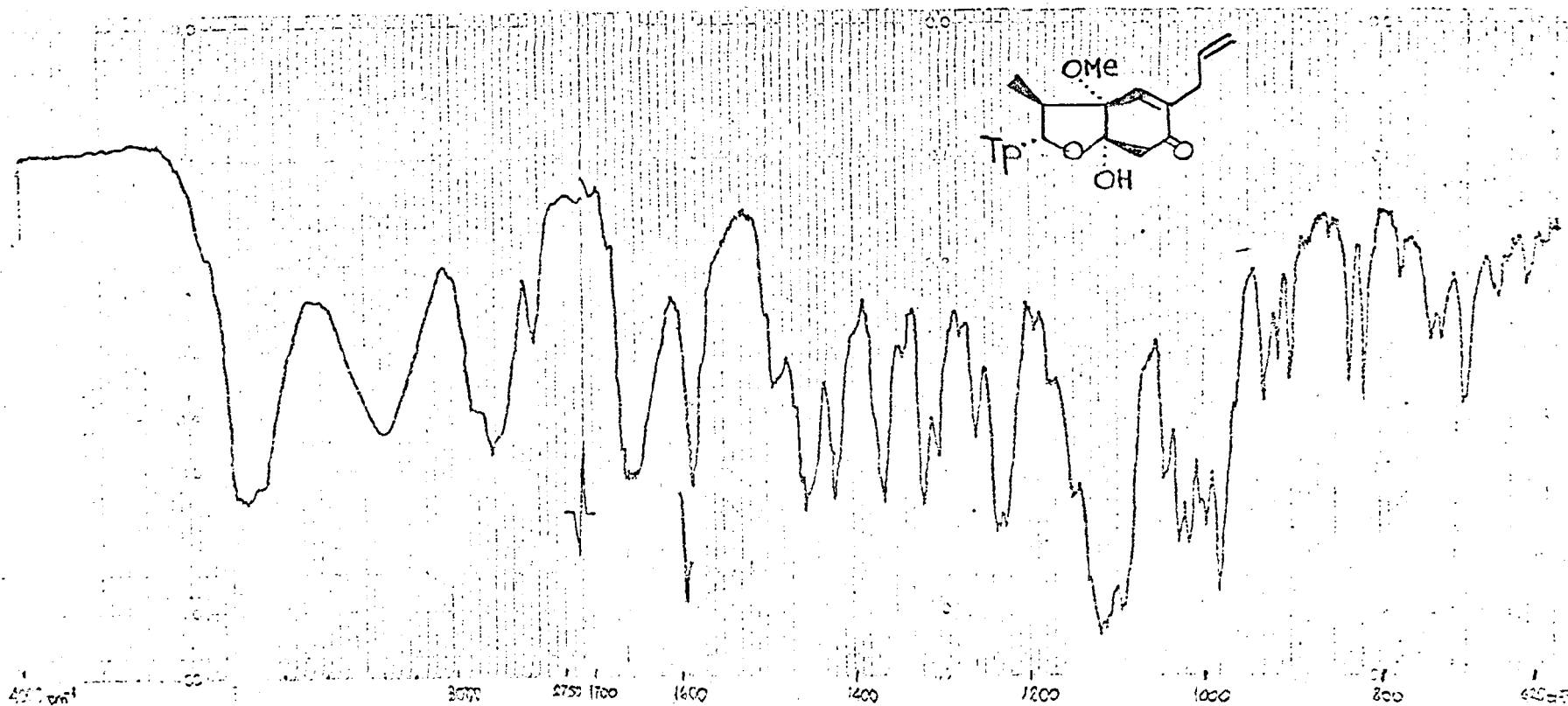


Fig. 50 - Espectro no IV de RFEV-3 (III) em KBr