

ASPECTOS ESTRUTURAIS DE ALGUMAS NEOLIGNANAS HIDROBENZOFURÂNICAS#

Massayoshi Yoshida

Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 748, 05508-900 São Paulo – SP / Centro de Biotecnologia da Amazônia, Av. Gov. Danilo de Matos Areosa, 690, 69075-351 Manaus – AM, Brasil

Recebido em 3/5/12; aceito em 2/7/12; publicado na web em 5/10/12

STRUCTURAL ASPECTS OF SOME HYDROBENZOFURAN NEOLIGNANS. The neolignans are defined as dimers of allylphenol and propenylphenol between itself or crossed, whose bond does not occur by the 8-8' carbons like lignans. This review centered on stereochemical aspects of the hydrobenzofuran type, a widespread skeleton among neolignans. The chemical structures established based on spectrometric data are registered in the literature. The absolute configurations reported previously were determined by chiroptical techniques. Some chemical transformations with neolignans, performed in previous studies, afforded products which are accumulated in other vegetal species and contributed to assign the unknown stereochemistry of these natural compounds. Possible biosynthetic pathways are also proposed.

Keywords: neolignans; hydrobenzofuran skeleton; Lauraceae.

INTRODUÇÃO

Em 1984, Gottlieb e Yoshida publicaram nesta revista uma revisão intitulada “Lignóides com Atenção Especial à Química das Neolignanas”,¹ introduzindo conceitos, nomenclatura, ocorrências, estruturas químicas, atividades biológicas, rearranjos com modificações de esqueleto carbônico, transformações químicas e proposições biossintéticas.

O presente relato é uma coletânea sistematizada de trabalhos sobre neolignanas com esqueleto hidrobenzofurânico, abordando os aspectos estereoquímicos destas micromoléculas e a proposição biossintética destes compostos naturais.

As neolignanas, uma subclasse de lignóides, foram introduzidas na literatura química pelos trabalhos desenvolvidos no Laboratório de Química de Produtos Naturais do Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Este Laboratório foi fundado e dirigido pelo Prof. O. R. Gottlieb com a colaboração inicial do Prof. Raimundo Braz Filho, seguida pela colaboração da Profa. Nidia F. Roque. Inúmeros colaboradores de outras instituições e estudantes de pós-graduação contribuíram para a realização e divulgação de trabalhos sobre as neolignanas, metabólitos isolados de extratos preparados de espécies arbóreas principalmente das famílias Lauraceae e Myristicaceae, sendo as primeiras dispersas na Mata Atlântica e na Floresta Amazônica, e, as segundas, preponderantemente distribuídas na Amazônia.

NEOLIGNANAS HEXA-HIDROBENZOFURÂNICAS

A análise conjunta dos dados espectrométricos de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H (RMN de ¹H) e de Massas (EM) da porosina, isolada de imbuia [*Ocotea porosa* (Lauraceae)], da burchelina,² isolada de *Aniba burchellii* (Lauraceae) e da guianina,³ isolada de *Aniba guianensis* (Lauraceae) possibilitou a proposição da estrutura relativa **1** para a porosina.⁴ Verificou-se posteriormente com o isolamento de outras neolignanas, que os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN de ¹H da porosina não eram inteiramente compatíveis com a estrutura **1** (Figura 1).

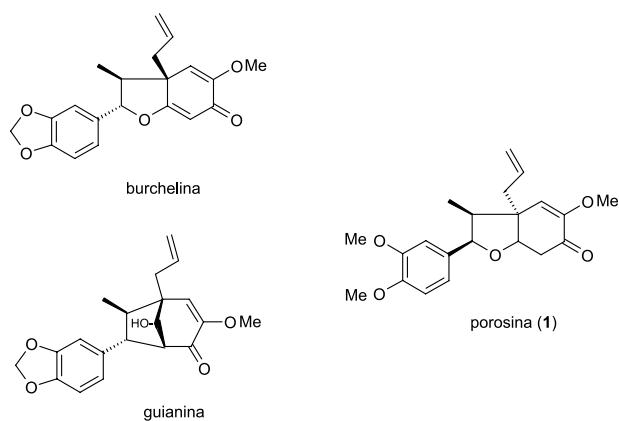


Figura 1. Estruturas de burchelina, guianina e porosina (1)

Para a retificação da estrutura **1** sintetizaram-se dois cromóforos enônicos oxigenados em α (**2**) e β (**3**) à carbonila e registraram-se seus espectros na região do UV. A cada espectro do cromóforo adicionaram-se as absorvâncias encontradas no espectro no UV do veratrol. Observou-se que o espectro no UV resultante da adição dos espectros de **3** e veratrol foi mais coincidente com o espectro da porosina do que o espectro resultante da adição dos espectros de **2** e veratrol (Figura 2).⁵

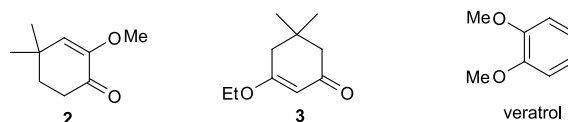


Figura 2. Estruturas de modelos dos cromóforos da porosina

A evidência conclusiva de que a metoxila alifática está localizada em C5' foi obtida pela eliminação da metoxila por fotólise, uma reação que ocorre somente em metoxilas ligadas a carbonos saturados.⁶ Ainda, o produto desmetoxilado em 5' apresentou o mesmo espectro no UV da porosina. Com base nessas evidências, a estrutura da porosina foi retificada de **1** para **4** (Figura 3).

A revisão da estrutura da porosina requereu uma reanálise da estrutura **5** da canelina-B, isolada de *Licaria canella* (Lauraceae),⁷ pois a sua proposição estrutural havia sido baseada na estrutura **1**. As

*e-mail: myoshida@iq.usp.br

#Artigo em homenagem ao Prof. Otto R. Gottlieb (31/8/1920-19/6/2011)

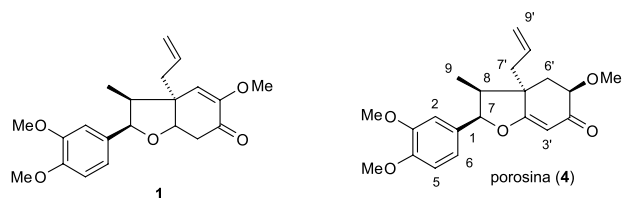


Figura 3. Revisão de estrutura da porosina

evidências para a retificação da estrutura de **5** para **6** foram obtidas através da técnica de deslocamento induzido de hidrogênios no espectro de RMN de ^1H pelo reagente *tris*-(6,6,7,7,8,8,8-heptafluor-2,2-dimetil-3,5-octanodionato) de Praseodímio [$\text{Pr}(\text{FOD})_3$], Figura 4. O deslocamento induzido $\Delta\delta$ das metoxilas da canelina-B mostrou que uma das metoxilas é coplanar à carbonila ($\Delta\delta$ 27,0) e a outra situa-se fora do plano da carbonila ($\Delta\delta$ 6,5) e, ainda, para corroborar a evidência, o $\Delta\delta$ do hidrogênio carbinólico 5' da porosina ($\Delta\delta$ 25,0) é semelhante ao hidrogênio carbinólico 5' da canelina-B ($\Delta\delta$ 21,0).⁸

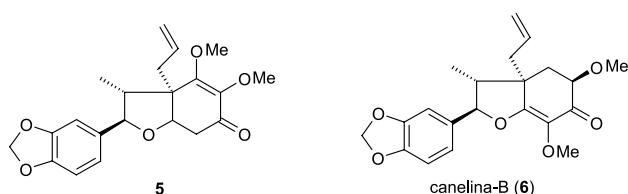


Figura 4. Revisão de estrutura da canelina-B

Neolignanas hexa-hidrobenzofurânicas com diferenças configuracionais foram isoladas de *Licaria armeniaca* (Lauraceae) e as estruturas relativas estabelecidas como sendo **7** e **8** (Figura 5) designadas, respectivamente, de armenina-A e armenina-B.⁹

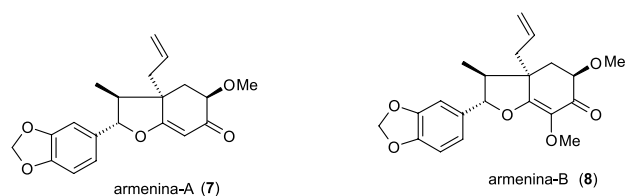


Figura 5. Estruturas de armenina-A e armenina-B

Mais tarde, o número de neolignanas hexa-hidrobenzofurânicas foi acrescido com o isolamento de compostos com estruturas **9**, **10** e **11** (Figura 6), dos extratos de *Aniba* sp, (Lauraceae), designadas de canelina-D, canelina-E e armenina-C, respectivamente.¹⁰

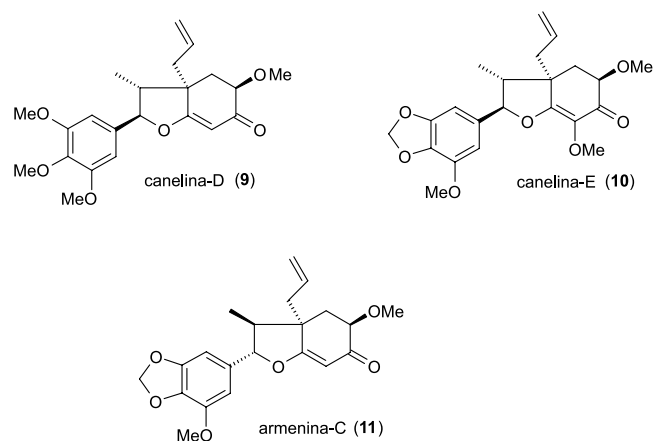


Figura 6. Estruturas de canelina-D, canelina-E e armenina-C

Ainda, uma análise dos extratos da madeira do tronco de *Ocotea porosa* coletado no Instituto Botânico (São Paulo - SP) forneceu entre outras, duas neolignanas hexa-hidrobenzofurânicas com estruturas **12** e **13** (Figura 7), que foram designadas, respectivamente, de porosina-C e canelina-F.¹¹

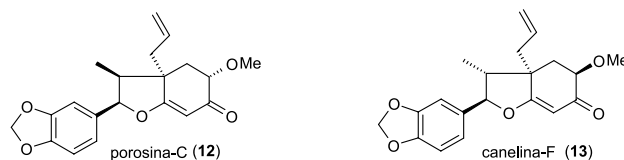


Figura 7. Estruturas de porosina-C e canelina-F

As neolignanas hexa-hidrobenzofurânicas isoladas foram agrupadas em três tipos estruturais e foram designadas de porosinas (A, B e C), canelinas (B, D, E e F) e armeninas (A, B e C). As porosinas apresentam os grupos arílico e metílico em *cis* e a metila absorve em *ca.* 0,5 δ no espectro de RMN de ^1H . As canelinas e as armeninas possuem grupos arílico e metílico em *trans* e as metilas absorvem em RMN de ^1H entre 1,0 a 1,2 δ . A relação *cis* dos grupos metílico e arílico nas canelinas e a relação destes grupos em *trans* nas armeninas mostram diferenças na absorção da metila no espectro de RMN de ^{13}C devido ao efeito γ de proteção diamagnética. Assim, na relação *cis*, C9 da canelina absorve em 11,7 δ e na relação *trans* da armenina C9 absorve em 17,5 δ nos respectivos de espectros de RMN de ^{13}C .

DETERMINAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA

A estereoquímica absoluta dos grupos metílico e arílico no anel furânico de di-hidrobenzofuranos havia sido estabelecida e descrita na literatura para melanoxina¹² e para obtusafurano.¹³ A melanoxina e o obtusafurano (Figura 8) serviram de modelos para a configuração absoluta de neolignanas.



Figura 8. Estruturas de melanoxina e obtusafurano

A burchelina foi submetida à aromatização do anel dienônico na presença de PtO_2 fornecendo um produto de estrutura **14** (Figura 9).² A configuração relativa *trans* dos grupos metílico e arílico de **14** foi estabelecida comparando-se o deslocamento químico de hidrogênios da metila em C9 com os deslocamentos químicos dos modelos melanoxina e obtusafurano. A curva de dispersão rotatória óptica (DRO) de **14** mostrou-se idêntica à curva de DRO da melanoxina¹⁴ e de sinal contrário à curva de DRO da obtusafurano.¹⁵ Atribuiu-se, assim, a configuração 7*S*,8*S* para **14** e esta configuração estende-se também aos centros estereogênicos da burchelina.

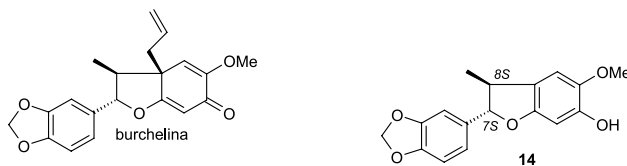


Figura 9. Estrutura do derivado **14** da burchelina

Para porosina, havia a necessidade de conhecer as propriedades ópticas da luz polarizada do grupo ciclo-hexenônico. A porosina

foi oxidada pelo diciano-diclorobenzoquinona (DDQ) obtendo-se o produto **15**, eliminando-se a dissimetria de C7 e C8 (Figura 10). A curva de dicroísmo circular (DC) de **15** mostrou-se idêntica às curvas de DC da porosina-A, canelina-D e armenina-A na região de absorção do cromóforo enônico em λ ca. 305 nm. Pôde-se assim concluir que as porosinas, canelinas e armeninas possuam a mesma configuração absoluta *1'R*.¹⁰

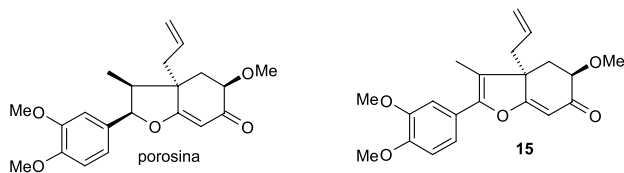


Figura 10. Estrutura do derivado **15** da porosina

A comprovação da estereoquímica foi reforçada com base nos dados espectrométricos obtidos para as mirandinas A e B, isoladas de *Nectandra miranda* (Lauraceae), e a *epi*-mirandina-A, obtida pela isomerização da mirandina-A em meio ácido.¹⁶ As mirandinas diferem da burchelina por apresentarem um grupo metoxílico em lugar de um grupo alílico em C5'. As mirandinas A e B apresentam relação *trans* entre os grupos metílico e arílico e os hidrogênios metílicos absorvem no espectro de RMN de ¹H, respectivamente, em 1,11 δ e 1,15 δ . A diferença na configuração do grupo metoxílico causa distinções nos deslocamentos químicos de RMN de ¹H de seguintes grupos, respectivamente, para mirandina A e mirandina B: MeO-5' 3,00 δ vs 3,12 δ ; H-7 5,16 δ vs 5,32 δ ; H-8 2,65 δ vs 2,16 δ . Os hidrogênios metílicos em C9 da *epi*-mirandina-A absorvem no espectro de RMN de ¹H em 0,52 δ e o H-7 em 6,06 δ , indicando uma relação *cis* entre os grupos metílico e arílico. O produto aromatizado **16** no anel dienônico da mirandina-A mostrou curva de DRO idêntica à curva de DRO da melanoxina, permitindo atribuir as configurações *7S*, *8R* para a mirandina-A e, consequentemente, a configuração *5'S* para mirandina-A e *5'R* para a mirandina-B (Figura 11).

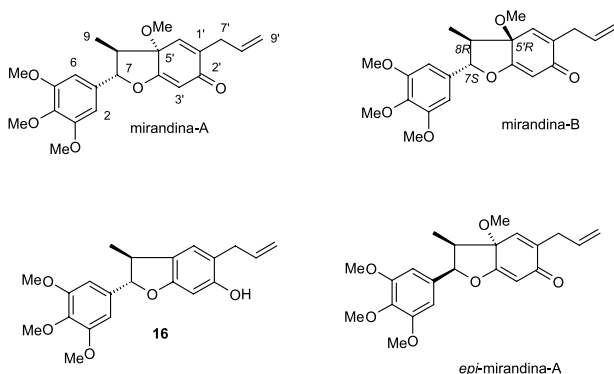


Figura 11. Estruturas de mirandinas e derivados

PRECURSORES DA POROSINA E SUAS REAÇÕES

O fracionamento do extrato da madeira do tronco de imbuia, coletado na reserva do Instituto Botânico em São Paulo-SP, forneceu vários compostos anteriormente não isolados. Dois destes compostos, entre outros, tiveram as suas estruturas determinadas como sendo **17** e **18** (Figura 12) com base nos experimentos descritos a seguir.

Os compostos **17** e **18** submetidos à oxidação por reagente de Jones forneceram um mesmo composto: a porosina. A reação de acetilação de **17** resultou em um monoacetato **19**, com a acetoxila em equatorial. O composto **18**, que possui uma hidroxila no C4' em axial, forneceu **20**, por eliminação de H₂O, na presença de anidrido

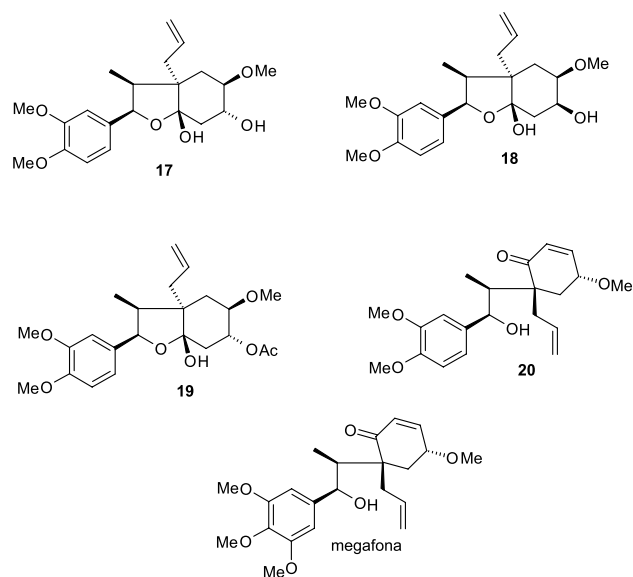


Figura 12. Estruturas de precursores **17** e **18** da porosina, derivados **19** e **20** e megafona

acético e piridina. Os dados espectroscópicos de **20** são semelhantes aos dados descritos para a megafona isolada de *Aniba megaphylla* (Lauraceae).¹⁷ Como a estrutura absoluta da megafona havia sido estabelecida pelos raios-X, as estruturas definidas para a porosina e outras neolignanais hexa-hidrobzofurânicas tiveram suas estereoquímicas reconfirmadas.

Outra transformação notável se refere à conversão da porosina-B isolada de *Urbanodendrom verrucosum* em um derivado **21**,¹⁸ análogo à futoenona, que havia sido isolada de *Piper futokadzura* (Piperaceae).¹⁹ Esta reação de conversão permite estabelecer a estereoquímica absoluta da complexa estrutura da futoenona (Figura 13).

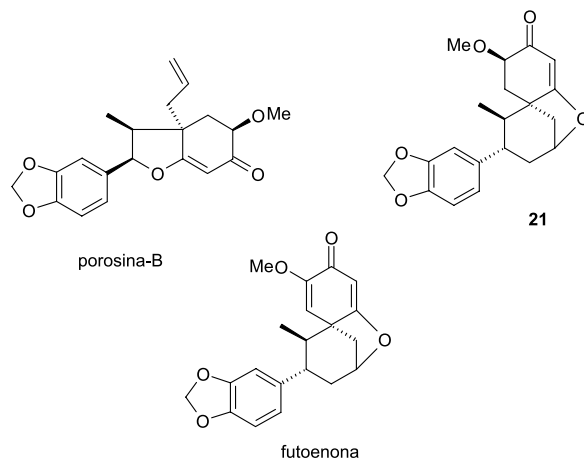


Figura 13. Estruturas de porosina-B, derivado **21** e futoenona

PROPOSIÇÕES BIOSINTÉTICAS

Segundo Gottlieb, as neolignanais eram definidas como dímeros de alilfenol e propenilfenol entre si ou cruzado. Atualmente, a IUPAC conceitua como neolignanais os dímeros de unidades C₆-C₃, que não estejam ligados através de ligações 8,8' da cadeia alifática.

As lancifolinas isoladas de *Aniba lancifolia* (Lauraceae) apresentam-se como dímeros cuja etapa de ciclização para a formação do anel hidrobzofurânico não ocorreu (Figura 14).²⁰ O isolamento dos isômeros lancifolinas A e B indica falta de seletividade na etapa

de dimerização (Figura 15), reforçando o argumento de um possível envolvimento do tipo mecanismo radicalar como inicialmente proposto. A informação nova que pode ser deduzida é de que a unidade alilfenol requer uma hidroxila em 2, fato que facilita a racionalização da proposição biossintética na formação do anel dienônico das lancifolinas e das mirandinas. A proposição biossintética de uma unidade alilfenol hidroxilado na posição 2 pode ser estendida a todas as neolignananas hidrobenzofurânicas.

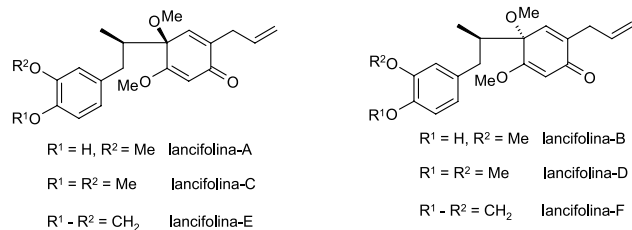


Figura 14. Estruturas de lancifolinas

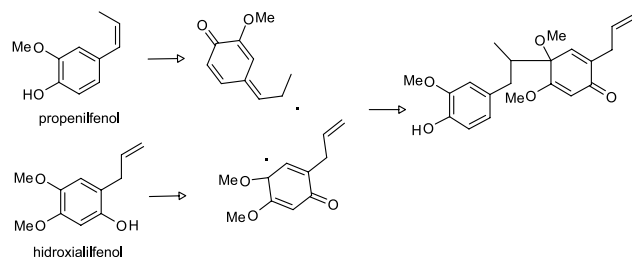


Figura 15. Biogênese de lancifolina

As mirandinas isoladas de *Nectandra miranda* apresentam a mesma falta de seletividade na dimerização, mas a ciclização do anel di-hidrofurânico é seletiva, existindo só uma forma configuracional do carbono oxibenzílico.¹⁶

A determinação da estereoquímica absoluta envolveu a comparação das curvas de DC do produto **22** de reação de aromatização do anel dienônico da lancifolina-F na presença de Zn e ácido acético e do produto **23** de hidrogenólise da licarina-B, isolada de *Licaria aritu* (Lauraceae), Figura 16.²¹ A interpretação das curvas de DC dos produtos **22** e **23** permitiu concluir que estes derivados possuem a mesma configuração *8R*.

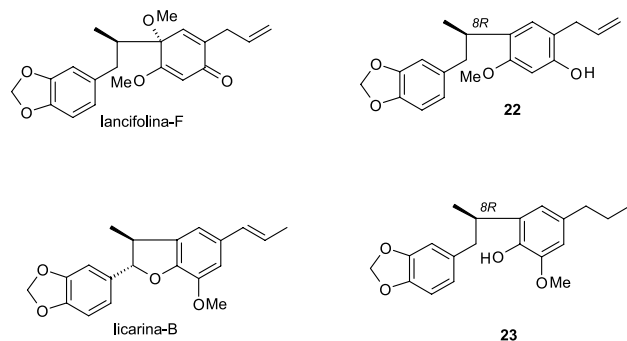


Figura 16. Estruturas de derivados **22** da lancifolina-F e **23** da licarina-B

As neolignananas hidrobenzofurânicas são moléculas simples e pequenas, mas a diversidade configuracional de suas estruturas constitui um desafio e um estímulo para esclarecer e compreender a complexidade das moléculas na natureza.

REFERÊNCIAS

- Gottlieb, O. R.; Yoshida, M.; *Quim. Nova* **1984**, *7*, 250.
- Lima, O. A.; Gottlieb, O. R.; Magalhães, M. T.; *Phytochemistry* **1972**, *11*, 2031.
- von Bulow, M. V.; Franca, N. C.; Gottlieb, O. R.; Puentes-Suarez, A. M.; *Phytochemistry* **1973**, *12*, 1805.
- Aiba, C. J.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry* **1973**, *12*, 413.
- Aiba, C. J.; Gottlieb, O. R.; Yoshida, M.; Mourão, J. C.; Gottlieb, H. E.; *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1031.
- Yoshida, M.; Weiss, R. G.; *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1801.
- Giesbrecht, A. M.; Franca, N. F.; Gottlieb, O. R.; Rocha, A. F. I.; *Phytochemistry* **1974**, *13*, 2285.
- Cavalcante, S. de H.; Giesbrecht, A. M.; Gottlieb, O. R.; Mourão, J. C.; Yoshida, M.; *Phytochemistry* **1978**, *17*, 983.
- Aiba, C. J.; Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S.; Pagliosa, F. M.; Yoshida, M.; *Phytochemistry* **1978**, *17*, 2038.
- Trevisan, L. M. V.; Yoshida, M.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry* **1984**, *23*, 661.
- Dias, D. A.; Yoshida, M.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry* **1986**, *25*, 2613.
- Donnelly, B. J.; Donnelly, D. M. X.; O'Sullivan, A. M.; Prendergast, J. P.; *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4409.
- Gregson, M.; Ollis, W. D.; Redman, B. T.; Sutherland, I. O.; *Chem. Commun.* **1968**, 1394.
- Donnelly, D. M. X.; comunicação pessoal.
- Redman, B. T.; *PhD. Thesis*, University of Sheffield, U. K., 1968, p. 96.
- Aiba, C. J.; Gottlieb, O. R.; Pagliosa, F. M.; Yoshida, M.; Magalhães, M. T.; *Phytochemistry* **1977**, *16*, 745.
- Kupchan, S. M.; Stevens, K. L.; Rohlfing, E. A.; Sickles, B. R.; Sneden, A. T.; Miller, R. N.; Bryan, R. F.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 586.
- Dias, A. F.; Giesbrecht, A. M.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1137.
- Ogiso, A.; Kurabayashi, M.; Takahashi, S.; Mishima, H.; Woods, M. C.; *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 105.
- Diaz-Diaz, P. P.; Yoshida, M.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry* **1980**, *19*, 285.
- Aiba, C. J.; Campos-Correa, R. G.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry* **1973**, *12*, 1163.