

ESTRUTURA DE PROPACINA

Marcia O.M. Marques e Massayoshi Yoshida

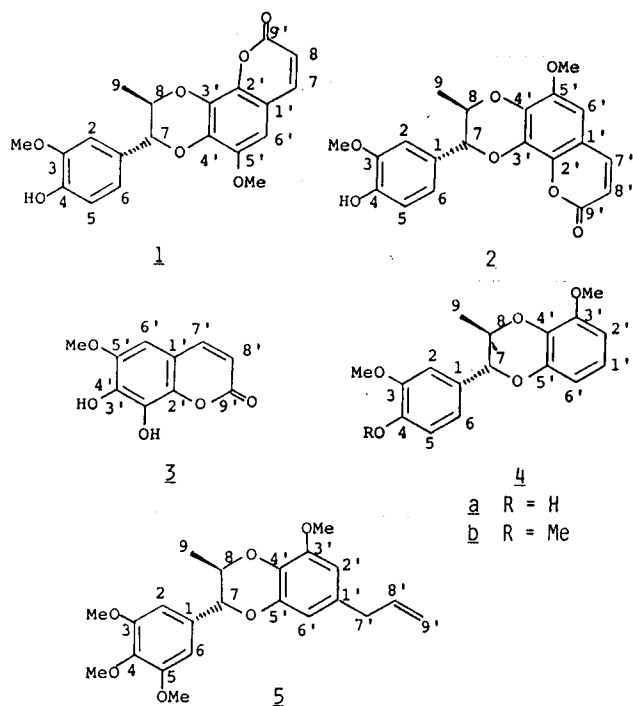
Instituto de Química da Universidade de São Paulo, C. Postal 20.780, CEP 01498 São Paulo – SP.

Fratexin and eusiderin-A isolated from *Ocotea odorifera* (Lauraceae) and *Virola pavonis* (Myristicaceae) respectively, as well as a synthetic compound were used as ^{13}C NMR models to confirm the structure of propacin, a cumarinolignoid isolated from *Protium opacum* (Burseraceae).

INTRODUÇÃO

Entre as inúmeras substâncias de origem vegetal registradas na literatura pelo Prof. Gottlieb, a fim de contribuir para o desenvolvimento da Química de Produtos Naturais, consta a propacina uma cumarinolignóide, isolada de *Protium opacum* (Burseraceae)¹.

Apesar do crescente avanço em técnicas espectrométricas, nem sempre é possível determinar com exatidão a estrutura de um produto natural inédito. No caso da propacina, a incerteza consistia na união da parte cumarínica e da unidade fenilpropanoídica, possibilitando duas alternativas estruturais **1** e **2**.



Na tentativa de evidenciar a estrutura da propacina, Arnoldi e cols. obtiveram os isômeros **1** e **2**, pelo acoplamento oxidativo de fraxetina (**3**) e isoeugenol². A decisão entre as duas possibilidades foi tomada após análise comparativa dos deslocamentos químicos e dos acoplamentos a longa distância de **1** e **2** observados nos espectros de RMN de ^{13}C . Assim, os autores atribuíram a estrutura **1** para a propacina.

Com a finalidade de esclarecer algumas dúvidas persistentes desenvolveu-se uma metodologia para elucidar a estrutura da propacina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a finalidade de obter dados espectrométricos complementares isolaram-se propacina de *Protium opacum* além de fraxetina (**3**) de *Ocotea odorifera*, e eusiderina-A (**5**) de *Virola pavonis*³. Foi ainda sintetizado um composto benzodioxânico modelo, com fins de permitir uma análise detalhada dos deslocamentos químicos dos carbonos de grupos substituintes no anel benzodioxânico.

Tabela 1. Dados de RMN de ^{13}C (20 MHz, δ , CDCl_3)

C	Propacina	3 *	4a	5
C-1	127,8	–	128,9	132,4
C-2	111,6	–	109,9	104,6
C-3	147,0	–	147,0	153,5
C-4	146,7	–	146,3	138,6
C-5	114,7	–	114,6	153,5
C-6	121,3	–	121,0	104,6
C-7	81,4	–	80,8	81,1
C-8	74,4	–	74,3	74,0
C-9	17,1	–	17,3	17,3
C-1'	109,9	111,6	120,2	132,5
C-2'	139,0	139,6	104,3	104,7
C-3'	132,5	133,6	148,8	148,6
C-4'	137,9	140,1	133,3	130,9
C-5'	145,9	146,1	144,8	144,3
C-6'	100,2	101,0	109,6	109,6
C-7'	143,7	145,2	–	40,0
C-8'	114,1	113,3	–	137,2
C-9'	160,8	161,0	–	115,8
MeO	56,1 (5')	56,6 (5')	55,9 (3')	56,1 (3')
	56,4 (3)	–	–	56,3 (3,5)
	–	–	–	60,8 (4)

* Registrado em $(\text{CD}_3)_3\text{CO}$.

Na Tabela I podem ser observados os deslocamentos químicos dos carbonos de propacina, fraxetina, eusiderina-A e do modelo **4a**, observados nos respectivos espectros de RMN de ^{13}C . A análise da tabela permite evidenciar para a propacina a presença da parte cumarínica, através da fraxetina e da parte lignoídica ($\text{C}_6\text{-C}_3$), através do modelo **4a**.

O modelo **4a**, após ser metilado, teve a sua estrutura comprovada pelo experimento de deslocamentos químicos induzidos por $\text{Eu}(\text{FOD})_3$, e os $\Delta\delta$ obtidos 1,34, 4,29 e 4,73, respectivamente, para os prótons H-9, H-7 e H-8, foram concor-

dantes com os obtidos por Mourão e cols.⁴ para a eusiderina-A.

Entretanto, a comparação dos carbonos C-7, C-8 e C-9 de propacina, do modelo **4a** e da eusiderina não permite distinguir a propacina dentre as duas alternativas (**1** e **2**), pois as diferenças nos deslocamentos químicos são mínimas.

Para contornar a dificuldade, foi realizada uma análise detalhada dos espectros de RMN de ¹³C da propacina e da eusiderina-A. A estrutura **2** e a eusiderina-A possuem o C-4' com OMe em *orto* e protegido pelo efeito- γ do C-9, enquanto o C-3' de **1** apresenta somente a proteção pelo efeito- γ de C-9. Os carbonos quaternários oxigenados, devidos ao acoplamento com ¹H em *meta*, podem ser distinguidos pelas suas multiplicidades em espectros de RNM de ¹³C, totalmente acoplados. A diferença dos deslocamentos químicos entre C-3' da propacina (δ 132,5) e C-4' da eusiderina-A (δ 130,9) permite concluir que a estrutura **1** apresenta maior coerência com os dados observados para a propacina.

A estrutura **1** pode ainda ser reforçada, pela análise dos dados observados por Arnoldi e cols. nos espectros de RMN de ¹³C. Os compostos sintéticos **1** e **2** apresentaram respectivamente em δ para C-7: 81,5 vs 80,4; C-8: 74,5 vs 74,8; C-9: 17,1 vs 17,2; C-3': 132,6 vs 133,3 e C-4': 138,5 vs 137,8.

EXPERIMENTAL

Isolamento da Fraxetina

Extrato etanólico (2,4 g) do tegumento de *Ocotea odorifera* (Lauraceae) submetido à partição com hexano-MeOH 40% forneceu 1,45 g de extrato da fração metanólica, que foi extraído com BuOH aquoso. O extrato butanólico (0,81 g) submetido à coluna de sílica (60 H) eluída com o sistema ETOAc-ETOH-H₂O 15:5:4, sob pressão, resultou no isolamento da fraxetina (0,019 g).

7,8-Diidroxi-6-metoxicumarina (3). Cristais amarelos, p.f.: 220-224°C (EtOAc). IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3414, 1612, 1583, 1508, 1466, 1455, 1287, 1035. RMN de ¹H [80 MHz, (CD₃)₂CO] δ : 8,30 (s1, 20H), 7,81 (d, J = 9,5 Hz, 6,76 (s, H-6'), 6,14 (d, J = 9,5 Hz, H-8'), 3,85 (s, MeO).

EM (IE, 70 ev) m/z (int. rel.): M⁺ 208 (100), 193 (50), 180 (39), 165 (48), 137 (66), 109 (65).

Isolamento da Propacina

O extrato etanólico de *Protium opacum* (4,0 g), submetido a partição CHCl₃-MeOH 65%, forneceu 2,5 g de extrato da fração clorofórmica, que submetido a nova partição com hexano-MeOH 90%, rendeu 1,6 g de extrato da fração metanólica. Este, após fracionamento em coluna de sílica eluída com CHCl₃-ETOAc 9:1, resultou no isolamento da propacina (0,02 g), cristais incolores, pf 224-226°C (CHCl₃).

8-Metil-3'-metoxi-7-[3,4-dimetoxifenil]-benzodioxano

À solução de 6,7 g de pirogalol em 800 ml de Na₃BO₃ 5%

foram adicionados, sob agitação e simultaneamente 30 ml de Me₂SO₄ e 50 ml de NaOH 25%. Após 3 h à t.a., adicionaram-se 100 ml de NaOH 20% e a mistura resultante foi aquecida em b.m. por 1 h. A solução foi acidificada com HCl e extraída com éter. A solução etérea concentrada e purificada forneceu 1,0 g de O-metil pirogalol.

À solução de 1,0 g de O-metil pirogalol em 220 ml de tolueno-MeOH 2:1 adicionaram-se 30 ml (30 g) de isoeugenol e 4,0 g de Ag₂O, e a mistura mantida sob agitação durante 48 h a t.a. Posteriormente, a mistura foi filtrada em celite, e a solução filtrada, concentrada, fornecendo um extrato (0,5 g), que foi purificado por processos cromatográficos, obtendo-se 0,1 g de 7-[4-hidroxi-3-metoxifenil]-8-metil-3'-metoxi benzodioxano.

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3450, 2940, 2900, 1600, 1500, 1480, 1270, 1250, 1140, 1020, 940, 750. RMN de ¹H (80 MHz, CDCl₃) δ : 6,89 (m, H-2, H-5, H-6), 6,64 (m, H-1'), 6,58 (m, H-2', H-6'), 5,68 (sl, OH), 4,58 (d, J = 8 Hz, H-7), 4,20-3,89 (m, H-8), 3,91 (s, MeO-4), 3,89 (s, MeO-3'), 1,24 (d, J = 6 Hz, 3H-9).

A 0,015 g de **4a** adicionaram-se 3 ml de solução etérea de CH₂N₂, obtida a partir de 0,4 g de Diazald, fornecendo 0,015 g de **4b**. IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2980, 2920, 1590, 1450, 1250, 1160, 1090. RMN de ¹H (80 MHz, CDCl₃) δ : 6,90 (sl, H-2, H-5, H-6), 6,64 (m, H-1'), 6,57 (m, H-2', H-6'), 4,57 (d, J = 8 Hz, H-7), 4,20-3,89 (m, H-8), 3,89 (s, 3 MeO), 1,24 (d, J = 6 Hz, 3H-9).

Deslocamentos Induzidos por Eu(FOD)₃

A uma solução de 0,015 g de **4b** em 0,5 ml de CDCl₃, foram adicionados sucessivamente 0,5, 1,0, 3,0, 5,0 e 8,0 x 10⁻³ g de Eu(FOD)₃, e, após cada adição foram registrados espectros de RMN de ¹H à 80 MHz. Os deslocamentos induzidos ($\Delta\delta$) foram obtidos por extrapolação gráfica para a relação molar 1:1 entre o complexo de európio e o substrato.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a FINEP, CNPq, CAPES e FA-PESP pelas bolsas e auxílios financeiros. Agradecem ainda as Profas. Dras. Nidia F. Roque e Ligia V. Trevisan pelos produtos naturais ou reagentes cedidos.

REFERÊNCIAS

- Zoghbi, M.G.B.; Roque, N.F.; Gottlieb, O.R.; *Phytochemistry* (1981), **20**, 180.
- Arnoldi, A.; Arnoné, A.; Merlini, L.; *Heterocycles*, (1984), **22**, 1537.
- Carneiro, M.O.; *Constituintes Químicos do Arilo de Virola pavanis*, Dissertação de Mestrado, IQ-USP, 1985.
- Mourão, J.C.; Gottlieb, O.R.; Braz Filho, R.; *Tetrahedron Lett.* (1976), **15**, 1157.