

# OBTENÇÃO DE DÍMERO TIPO ARILINDANO EM MEIO BÁSICO. ATRIBUIÇÃO INEQUÍVOCA DOS DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DOS ÁTOMOS DE HIDROGÊNIO E CARBONO

Eveline S. Barreira, F. J. Queiroz Monte

Departamento de Química Orgânica e Inorgânica - Universidade Federal do Ceará - Cx. P. 12200 - 60451-970 - Fortaleza - CE

Mário Geraldo de Carvalho e Raimundo Braz Filho

Departamento de Química - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - Cx. P. 74541 - 23851-970 - Seropédica - RJ

Recebido em 12/4/94; aceito em 27/7/94

This paper describes the formation of a dimer of the 1-arylindane type during the alkaline isomerization of eugenol to isoeugenol. The structure of this dimer was elucidated from spectral data. Complete  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts assignments are also reported.

Keywords: arylindane; di-isoeugenol;  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data.

## INTRODUÇÃO

Dímeros tricíclicos do tipo 1-arylindano obtidos de derivados do propenilbenzeno em meio ácido são bastante conhecidos. Os produtos diméricos metanetol (1), di-isohomogenol (2) e di-isosafrol (3) foram preparados de anetol, isohomogenol e isosafrol, respectivamente<sup>1</sup>. Estas substâncias aproximam-se estruturalmente das neolignanas (e.g. 4), formadas na natureza por dimerização oxidativa de duas unidades  $\text{C}_6\text{-C}_3$  através de intermediários quinonametídeos<sup>2</sup>. O mecanismo biossintético proposto para esta classe de substâncias naturais utiliza grupo hidroxila localizado na posição *para* em relação ao substituinte propenil ( $\text{C}_3$ ) para formação de intermediário quinonametídeo e acoplamento radicalar das duas unidades pelos átomos de carbono 8 e 8' (e.g. 4) como primeira etapa de bioreação<sup>2</sup>. Na dimerização *in vitro* em meio ácido a reação ocorre através de intermediário carbocation benzílico que favorece a formação da ligação  $\sigma$  entre os átomos 7 e 8' (1-3). O dímero 5 relatado neste artigo, obtido como produto secundário da reação de isomerização do eugenol (6) para isoeugenol (7) em meio alcalino, se forma provavelmente através de intermediário quinonametídeo, guardando estreita semelhança com o processo de bioprodução de neolignanas.

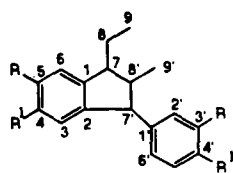
Neste artigo utilizou-se a numeração adotada para neolignanas<sup>2</sup>, para facilitar o reconhecimento de cada unidade envolvida na reação de dimerização através da atribuição dos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono-13, conservando-se também a expectativa no surgimento deste tipo de produto como substância natural. Na parte experimental indicou-se também o nome do dímero como derivado do indano.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

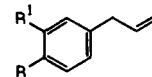
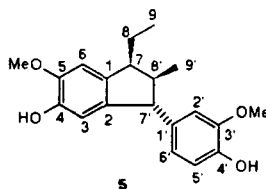
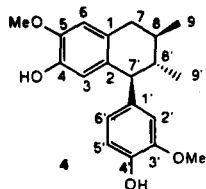
Os dímeros metanetol (1), di-isohomogenol (2) e di-isosafrol (3) foram obtidos em meio ácido como misturas de racematos, denominados  $\alpha$  (7,8'-*cis*-7',8'-*trans*),  $\beta$  (7,8'-*cis*-7',8'-*cis*) e  $\gamma$  (7,8'-*trans*-7',8'-*trans*), com rendimentos variando entre 6 e 70%<sup>1</sup>. Neste artigo, relatamos a obtenção de apenas um dos racematos, o di-isoeugenol (5), formado no meio alcalino (KOH/EtOH, 10 h) usado para isomerização do eugenol (6) em isoeugenol (7).

Com o objetivo de preparar derivados estirênicos para acoplar a sistemas aromáticos *orto*-dihidroxilados<sup>3</sup> e obter substâncias com atividade biológica<sup>4</sup>, submeteu-se o eugenol (6) a reação com KOH/EtOH, durante 10 horas, para obtenção do isoeugenol (7)<sup>5</sup>. O produto bruto de reação apresentou-se como uma mistura de um óleo (isoeugenol, 7) e um sólido alvacento (5, 11%).

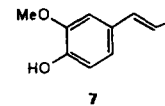
A estrutura de 5 foi deduzida com base na interpretação de dados fornecidos pelos espectros de massas, de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ . O espectro de massas revelou o pico correspondente ao íon molecular ( $\text{M}^+$ ) em  $m/z$  328, sugerindo a formação de um dímero do eugenol [6,  $\text{C}_9\text{H}_8(\text{OH})(\text{OMe})$ ] ou isoeugenol [7,  $\text{C}_9\text{H}_8(\text{OH})(\text{OMe})$ ] na reação:  $\text{C}_9\text{H}_8(\text{OH})(\text{OMe}) + \text{C}_9\text{H}_8(\text{OH})(\text{OMe}) \rightarrow \text{C}_{18}\text{H}_{16}(\text{OH})_2(\text{OMe})_2$ . A análise comparativa dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -PND (Proton Noise Decoupled) e RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT [Distortionless Enhancement by Polarization Transfer:  $\Theta=90^\circ$  (somente sinais de CH) e  $\Theta=135^\circ$  (sinais de CH e  $\text{CH}_3$  em fase oposta de  $\text{CH}_2$ )]<sup>6</sup> permitiu reconhecer os sinais e números de carbono quaternários [ $\text{C}_7$ , todos  $\text{sp}^2$ , sendo quatro ligados átomos de oxigênio em condições análogas



- 1 7,8'-*cis*-7,8'-*cis*; R=H; R<sup>1</sup>=OMe ( $\beta$ -racemato)  
 1a 7,8'-*trans*-7,8'-*trans*; R=H; R<sup>1</sup>=OMe ( $\gamma$ -racemato)  
 2 7,8'-*cis*-7,8'-*trans*; R=R<sup>1</sup>=OMe ( $\alpha$ -racemato)  
 2a 7,8'-*cis*-7,8'-*cis*; R=R<sup>1</sup>=OMe ( $\beta$ -racemato)  
 2b 7,8'-*trans*-7,8'-*trans*; R=R<sup>1</sup>=OMe ( $\gamma$ -racemato)  
 3 7,8'-*cis*-7,8'-*trans*; R, R<sup>1</sup>=OCH<sub>2</sub>O ( $\alpha$ -racemato)  
 3a 7,8'-*trans*-7,8'-*trans*; R, R<sup>1</sup>=OCH<sub>2</sub>O ( $\gamma$ -racemato)



- 6 R=OH; R<sup>1</sup>=OMe  
 6a R=R<sup>1</sup>=OMe  
 6b R,R<sup>1</sup>=OCH<sub>2</sub>O  
 6c R=OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>1</sup>=OMe



às observadas no eugenol (6) ou isoeugenol (7):  $\delta$  146,40; 145,09; 144,47 e 144,07], metínicos [(CH)<sub>8</sub>, sendo cinco carbonos sp<sup>2</sup> ( $\delta$  121,65; 113,93; 110,96; 110,57 e 107,44) e três sp<sup>3</sup> ( $\delta$  56,69; 49,21 e 48,27)], metilênico (CH<sub>2</sub>, carbono sp<sup>3</sup>:  $\delta$  22,35), metílicos [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>:  $\delta$  13,79 e 12,22] e metoxílicos [(OMe)<sub>2</sub>:  $\delta$  56,11 e 55,87] (Tabela 1). A formulação C<sub>7</sub>(CH)<sub>8</sub>(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub> deduzida por estes dados e dois grupos hidroxila, representados por sinais simples ( $\delta$  5,53 e 5,49) no espectro de RMN <sup>1</sup>H (Tabela 1), garantiram a fórmula molecular C<sub>7</sub>(CH)<sub>8</sub>(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub> [m/z 328 (M<sup>+</sup>)] para o dímero 5. Assim, a reação de dimerização envolveu a conversão de um carbono metínico aromático de um dos monômeros em quaternário [(CH)<sub>6</sub> aromáticos (três em cada monômero) → (CH)<sub>5</sub> aromáticos no dímero] e os quatro carbonos metínicos sp<sup>2</sup> olefínicos das unidades propenila dos dois monômeros em três metínicos sp<sup>3</sup> e um grupo metilênico.

O espectro de RMN <sup>1</sup>H (1D) de 5 (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) permitiu reconhecer a presença de um grupo arila com o mesmo padrão de substituição de um dos monômeros (anel aromático 1,3,4-trissubstituído) pelos sinais em  $\delta$  6,60 (d, J=1,8 Hz, H-2'), 6,83 (d, J=7,9 Hz, H-5') e 6,63 (dd, J=1,8 e J=7,9 Hz, H-6'), uma unidade arila 1,2,4,5-tetrassubstituída pelos singletos em  $\delta$  6,47 (H-3) e 6,76 (H-6), um grupo etila [ $\delta$  1,8-1,6 (m, H-8a); 1,5-1,3 (m, H-8b) e 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3H-9)], um grupo metila [ $\delta$  1,02 (d, J=7,1 Hz, 3H-9')] ligado a carbono metínico [ $\delta$  2,6-2,4 (m, H-8')], dois hidrogênios metínicos [ $\delta$  3,72 (d, J=9,5 Hz, H-7'), 3,0-2,8 (m, H-7)] e dois grupos metoxila [ $\delta$  3,88 (s, MeO-5) e 3,79 (s, MeO-3')], além das duas hidroxilas correspondentes aos sinais simples em  $\delta$  5,53 e 5,49. O espectro bidimensional (2D) de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio (<sup>1</sup>Hx<sup>1</sup>H-COSY = COrelation Spectroscopy) revelou os picos transversais correspondentes a interação spin-spin (acoplamento escalar) de H-7' [ $\delta$  3,72 (d, J=9,5 Hz)] com H-8' [ $\delta$  2,6-2,4 (m)], de H-8' com os 3H-9' [ $\delta$  1,02 (d, J=7,1)], de H-7 [ $\delta$  3,0-2,8 (m)] com H-8b [ $\delta$  1,5-1,3 (m)], de H-8a [ $\delta$  1,8-1,6 (m)] com H-8b [ $\delta$  1,5-1,3 (m)] e com os 3H-9 [ $\delta$  0,96 (t, J=7,3 Hz)], de H-8b [ $\delta$  1,5-1,3 (m)] com os 3H-9 [ $\delta$  0,96 (t, J=7,3 Hz)], além dos referentes aos acoplamentos de H-2', H-5' e H-6', já esperados devido a multiplicidade dos sinais (Tabela 1). A interpretação correta destes dados recebeu contribuição dos espectros de experiências bidimensionais de correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13, modulados com valores de constante de acoplamento (J) para interação spin-spin de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C através de uma ligação [<sup>1</sup>Hx<sup>13</sup>C-COSY-<sup>1</sup>J<sub>CH</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub>=140 Hz] ou duas e três ligações [<sup>1</sup>Hx<sup>13</sup>C-COSY-<sup>n</sup>J<sub>CH</sub> (n=2 e 3), <sup>n</sup>J<sub>CH</sub>=7 Hz, COLOC= Correlation spectroscopy via Long-range Coupling] e de efeito nuclear Overhauser (NOE= Nuclear Overhauser Effect) homonuclear de hidrogênio e hidrogênio [1D, por subtração de espectros (1D, <sup>1</sup>H {<sup>1</sup>H}-NOE), e 2D, <sup>1</sup>Hx<sup>1</sup>H-NOESY] (Tabela 1). Os resultados destas experiências permitiram também a atribuição inequívoca de todos os deslocamentos químicos dos átomos de carbono e de hidrogênio (exceto dos hidrogênios hidroxílicos) do dímero di-isoeugenol (5), sendo que os dados obtidos por NOE (Tabela 1) foram utilizados adicionalmente para definir a configuração do racemato obtido (5). Os efeitos NOE observados (Tabela 1) entre H-3 [ $\delta$  6,47 (s)] e H-7' [ $\delta$  3,72 (d, J=9,5 Hz)] e entre H-6 [ $\delta$  6,72 (s)] e MeO-5 [ $\delta$  3,88 (s)], tanto por <sup>1</sup>Hx<sup>1</sup>H-NOESY como por subtração de espectros [<sup>1</sup>H {<sup>1</sup>H}-NOE: irradiação na frequência de H-3 produziu NOE (7%) no H-7' e irradiação na frequência dos hidrogênios do grupo MeO-5 gerou NOE (15%) no H-6], asseguraram a atribuição correta dos deslocamentos

revelou os picos transversais correspondentes a interação spin-spin (acoplamento escalar) de H-7' [ $\delta$  3,72 (d, J=9,5 Hz)] com H-8' [ $\delta$  2,6-2,4 (m)], de H-8' com os 3H-9' [ $\delta$  1,02 (d, J=7,1)], de H-7 [ $\delta$  3,0-2,8 (m)] com H-8b [ $\delta$  1,5-1,3 (m)], de H-8a [ $\delta$  1,8-1,6 (m)] com H-8b [ $\delta$  1,5-1,3 (m)] e com os 3H-9 [ $\delta$  0,96 (t, J=7,3 Hz)], de H-8b [ $\delta$  1,5-1,3 (m)] com os 3H-9 [ $\delta$  0,96 (t, J=7,3 Hz)], além dos referentes aos acoplamentos de H-2', H-5' e H-6', já esperados devido a multiplicidade dos sinais (Tabela 1). A interpretação correta destes dados recebeu contribuição dos espectros de experiências bidimensionais de correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13, modulados com valores de constante de acoplamento (J) para interação spin-spin de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C através de uma ligação [<sup>1</sup>Hx<sup>13</sup>C-COSY-<sup>1</sup>J<sub>CH</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub>=140 Hz] ou duas e três ligações [<sup>1</sup>Hx<sup>13</sup>C-COSY-<sup>n</sup>J<sub>CH</sub> (n=2 e 3), <sup>n</sup>J<sub>CH</sub>=7 Hz, COLOC= Correlation spectroscopy via Long-range Coupling] e de efeito nuclear Overhauser (NOE= Nuclear Overhauser Effect) homonuclear de hidrogênio e hidrogênio [1D, por subtração de espectros (1D, <sup>1</sup>H {<sup>1</sup>H}-NOE), e 2D, <sup>1</sup>Hx<sup>1</sup>H-NOESY] (Tabela 1). Os resultados destas experiências permitiram também a atribuição inequívoca de todos os deslocamentos químicos dos átomos de carbono e de hidrogênio (exceto dos hidrogênios hidroxílicos) do dímero di-isoeugenol (5), sendo que os dados obtidos por NOE (Tabela 1) foram utilizados adicionalmente para definir a configuração do racemato obtido (5). Os efeitos NOE observados (Tabela 1) entre H-3 [ $\delta$  6,47 (s)] e H-7' [ $\delta$  3,72 (d, J=9,5 Hz)] e entre H-6 [ $\delta$  6,72 (s)] e MeO-5 [ $\delta$  3,88 (s)], tanto por <sup>1</sup>Hx<sup>1</sup>H-NOESY como por subtração de espectros [<sup>1</sup>H {<sup>1</sup>H}-NOE: irradiação na frequência de H-3 produziu NOE (7%) no H-7' e irradiação na frequência dos hidrogênios do grupo MeO-5 gerou NOE (15%) no H-6], asseguraram a atribuição correta dos deslocamentos

**Tabela 1.** Dados de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) e <sup>13</sup>C (50,3 MHz) do dímero 5, em CDCl<sub>3</sub> como solvente e TMS com referência. Os deslocamentos químicos estão descritos em  $\delta$  (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz (entre parênteses). A atribuição dos deslocamentos químicos apoiou-se em espectros bidimensionais de correlação homonuclear de <sup>1</sup>H e <sup>1</sup>H (<sup>1</sup>H x <sup>1</sup>H-COSY) e heteronuclear [<sup>1</sup>Hx<sup>13</sup>C-COSY-<sup>n</sup>J<sub>CH</sub> (n=1, uma ligação; n=2, duas ligações, e n=3, três ligações)], NOE por subtração de espectro e bidimensional <sup>1</sup>H x <sup>1</sup>H-NOESY.

C	<sup>1</sup> Hx <sup>13</sup> C-COSY- <sup>1</sup> J <sub>CH</sub>		<sup>1</sup> Hx <sup>13</sup> C-COSY- <sup>n</sup> J <sub>CH</sub>		<sup>1</sup> Hx <sup>1</sup> H-COSY <sup>c</sup>	<sup>1</sup> Hx <sup>1</sup> H-NOESY <sup>d</sup>	<sup>1</sup> H{ <sup>1</sup> H}-NOE(%) <sup>e</sup>
	$\delta$ <sub>C</sub> <sup>a</sup>	$\delta$ <sub>H</sub> <sup>b</sup>	<sup>2</sup> J <sub>CH</sub>	<sup>3</sup> J <sub>CH</sub>			
1	138,67	-		H-3			
2	139,09	-	H-7'	H-6			
3	110,96	6,47(s)				H-7'	H-7'(7)
4	144,47	-		H-6			
5	145,09	-		H-3, MeO-5			
6	107,44	6,76(s)				MeO-5	
7	48,47	3,0-2,8		3H-9, 3H-9'	H-8b		H-6(6), H-8'(14)
8	22,35	1,8-1,6(H-8a)	3H-9		H-8b, 3H-9		H-7(10), H-8b(16), 3H-9 e 3H-9'(14)
	-	1,5-1,3(H-8b)			H-7, H-8a, 3H-9		H-7'(7), H-8a(18)
9	12,22	0,96(t, J=7,3)			H-8a, H-8b		H-6(6), H-7
MeO-5	56,11	3,88(s)				H-6	H-6(19)
1'	135,79	-	H-7'	H-5'			
2'	110,57	6,60(d, J=1,8)		H-6'	H-7', MeO-3'		
3'	146,40	-		H-5', MeO-3'			
4'	144,07	-		H-2', H-6'			
5'	113,93	6,83(d, J=7,9)					
6'	121,65	6,63(dd, J=7,9 e 1,8)		H-2', H-7'		H-7'	
7'	56,69	3,72(d, J=9,5)		3H-9'	H-8'	H-3, H-2', H-6', 3H-9'	H-3(8), H-2' e H-6'(23)
8'	49,21	2,6-2,4	3H-9'		H-7', 3H-9'		H-7(12), H-2 e H-6'(8), 3H-9'(8)
9'	13,79	1,02(d, J=7,1)				H-7'	
MeO-3'	55,87	3,79				H-2'	H-2'(16)
HO	-	5,53(s)					
HO	-	5,49(s)					

<sup>a</sup> A multiplicidade dos sinais foi deduzida pela comparação dos espectros de RMN <sup>13</sup>C-PND e RMN <sup>13</sup>C-DEPT;

<sup>b</sup> Valores obtidos do espectro unidimensional (1D) de RMN <sup>1</sup>H;

<sup>c</sup> O hidrogênio indicado na mesma linha da segunda coluna corresponde a interação spin-spin (escalar) entre si;

<sup>d</sup> Idem, para interação dipolo-dipolo (dipolar);

<sup>e</sup> Na mesma linha indicou-se os NOE observados por irradiação dos hidrogênios que aparecem na segunda coluna.

**Tabela 2.** Dados de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) de **5** comparados com os das substâncias **1 - 3** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) registrados na literatura<sup>1</sup>.

Dímero <sup>a</sup>	H-7	δ <sub>H</sub> <sup>b</sup> H-8'	H-7'	J <sub>7,8</sub>	J <sub>7',8'</sub>	3H-9'	δ <sub>H</sub> <sup>b</sup> 2H-8	3H-9
α-Di-isohomogenol ( <b>2</b> )	2,90	2,40	3,77	7,2	9,5	1,04	1,65	0,96
α-Di-isosafrol ( <b>3</b> )	2,82	2,45	3,65	7,2	9,5	1,00	1,50	0,92
α-Di-isoeugenol ( <b>5</b> )	3,0-2,8	2,6-2,4	3,72		9,5	1,02	1,8-1,6 1,5-1,3	0,96
β-Metanetol ( <b>1</b> )	2,94	2,73	4,29	7,0	7,0	0,44	1,60	1,07
β-Di-isohomogenol ( <b>2a</b> )	2,95	2,77	4,27	7,0	7,0	0,47	1,61	1,07
Metanetol ( <b>1a</b> )	2,63	1,97	3,58	9,2	9,6	1,09	1,79	0,96
γ-Di-isohomogenol ( <b>2b</b> )	2,69	2,00	3,65	9,0	9,0	1,15	1,80	1,00
γ-Di-isosafrol ( <b>3a</b> )	2,65	1,96	3,52	9,5	9,0	1,10	1,75	0,97

<sup>a</sup> α-racemato=7,8'-*cis*-7',8'-*trans*-; β-racemato=7,8'-*cis*-7',8'-*cis*-; γ-racemato=7,8'-*trans*-7',8'-*trans*.

<sup>b</sup> Os valores descritos em τ para **1 - 3** foram convertidos em δ; a numeração 1, 2, e 3 foi modificada para 7, 8' e 7', respectivamente.

<sup>c</sup> Desprezou-se a segunda casa decimal registrada em alguns valores de J.

químicos de H-3, H-6 e MeO-5. O NOE registrado entre H-2' [δ 6,60 (d, J=1,8 Hz)] e MeO-3' [δ 3,79 (s)] nas duas experiências (1D e 2D) confirmou os deslocamentos químicos dos hidrogênios das duas metoxilas (Tabela 1). Com base nestes resultados, tornou-se relativamente fácil interpretar os espectros bidimensionais de correlação heteronuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C [<sup>1</sup>Hx<sup>13</sup>C-COSY-<sup>n</sup>J<sub>CH</sub> (n=1; n=2 e 3, COLOC)] e atribuir os deslocamentos químicos descritos na Tabela 1 para o dímero di-isoeugenol (**5**).

A configuração relativa 7,8'-*cis*-7',8'-*trans*-di-isoeugenol (**5**), um dos estereoisômeros do racemato [7S, 8R, 7'S (**5**) ou 7R, 8S, 7'R], foi definida por resultados adicionais observados nos espectros de acoplamento dipolar (proximidade espacial) de núcleos de hidrogênio por experiência de NOE. A estereoquímica 7,8'-*cis* tornou-se evidente pelos NOE observados nos H-8' [δ 2,6-2,4 (m), 14% de NOE] com irradiação na frequência de H-7 [δ 3,0-2,8 (m)], interação espacial confirmada pela irradiação na frequência do H-8' e NOE (12%) em H-7, e 3H-9' [δ 1,02 (d, J=7,1 Hz), 14% de NOE juntamente com 3H-9 (δ 0,96) devido a superposição parcial dos dois sinais] com irradiação na frequência do H-8a [δ 1,8-1,6 (m)]. A configuração 7',8'-*trans* foi deduzida dos NOE em H-2' e H-6' [δ 6,60 (d, J=1,8 Hz) e 6,63 (dd, J=1,8 e J=7,9 Hz), 8% de NOE (soma)] com irradiação no H-8' [δ 2,6-2,4 (m)], sendo que o espectro <sup>1</sup>Hx<sup>1</sup>H-NOESY revelou os picos transversais correspondentes à proximidade espacial entre H-7' e os 3H-9' (Tabela 1). Assim, a configuração relativa do dímero obtido em meio alcalino do isoeugenol foi definida como 7,8'-*cis*-7',8'-*trans*-di-isoeugenol. A comparação da constante de acoplamento (J) de H-7' e dos valores de deslocamentos químicos de H-7, H-7', H-8', e dos grupos metila e etila com dados registrados na literatura<sup>1</sup> para os três racematos (α,β,γ) revelou-se em acordo com a estrutura α-racemato (Tabela 2, construída com dados da referência 1 após conversão dos valores de τ em δ e a numeração 1,2 e 3 para 7,8',7', respectivamente). Obviamente, os dados de RMN relatados neste artigo para o di-isoeugenol (**5**) servem também para confirmação da estrutura do α-racemato obtido em meio ácido<sup>1</sup>.

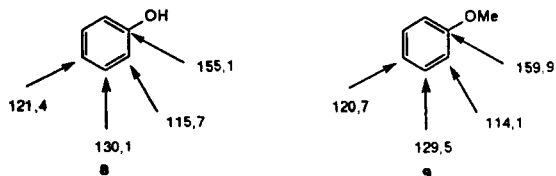
A comparação dos dados de RMN <sup>13</sup>C de **5** e 7,8'-*cis*-7',8'-*trans*-di-isohomogenol (**2**)<sup>7</sup>, eter 4,4'-di-O-metil de **5**, também contribuiu para a definição da configuração relativa de **5** (Tabela 3). Os deslocamentos químicos de CH-7, CH<sub>2</sub>-8, CH<sub>3</sub>-9, CH-7' e CH-8' são praticamente iguais, identificando a mesma estereoquímica nos dois dímeros (**2** e **5**). As diferenças significativas observadas nesta comparação restringiram-se aos deslocamentos químicos dos átomos de carbono do grupo arila, como previsto pela presença de funções hidroxila em 4 e 4' de **5** e metoxilas em **2**. Assim, os carbonos 3 e 5' de **5** revelam maiores valores de deslocamento químico [δ 111,0 (C-3) e 113,9 (C-5')] do que

os de **2** [δ 107,9 (C-3) e 111,1 (C-5')] devido a ausência de efeito γ protetor exercido pela metila no carbono *orto* em relação ao grupo metoxila [Δδ=111,0 (**5**)-107,9 (**2**)=3,1 ppm (C-3) e Δδ=113,9 (**5**)-111,5 (**2**)=2,8 ppm (C-5)]. Já os carbonos 4 e 4' em **5** revelam menores valores de deslocamento químico [δ 144,5 (C-4) e 144,1 (C-4')] do que em **2** [δ 147,4 (C-4) e 147,8 (C-4')] devido a ausência de efeito β desprotetor do grupo metila da função metoxila (e.g. **8** e **9**)<sup>8</sup>. Obviamente, a atribuição dos deslocamentos químicos de C-4 e C-4' de **2** ainda depende de experiências utilizando as novas técnicas de RMN para confirmação, já que na época da publicação (1976) estas técnicas não se encontravam disponíveis (Tabela 3).

**Tabela 3.** Comparação dos dados de RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) de **5** e **2** (25,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS). Nesta comparação, os valores de **5** foram aproximados para somente uma decimal, desprezando a centesimal quando menor ou igual a 5 e aumentando a decimal de uma unidade quando a centesimal revelou-se superior a 5.

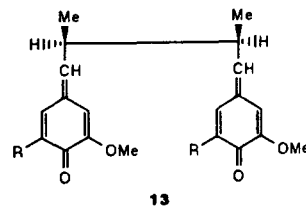
C	<b>5</b>	<b>2</b>
1	138,7	137,7
2	139,1	136,3 <sup>a</sup>
4	144,5	147,4
5	145,1	147,2
1'	135,8	139,0 <sup>a</sup>
3'	146,4	148,6
4'	144,1	147,8
CH		
3	111,0	107,9
6	107,4	107,9
7	48,5	48,3
2'	110,6	110,7
5'	113,9	111,1
6'	121,6	120,4
7'	56,7	56,7
8'	49,2	49,3
CH <sub>2</sub>		
8	22,3	22,2
CH <sub>3</sub>		
9	12,2	12,0
9'	13,8	13,6
MeO-4	-	55,8
MeO-5	56,1	55,8
MeO-3'	55,9	55,5
MeO-4'	-	55,5

<sup>a</sup> Este valores devem ser trocados.



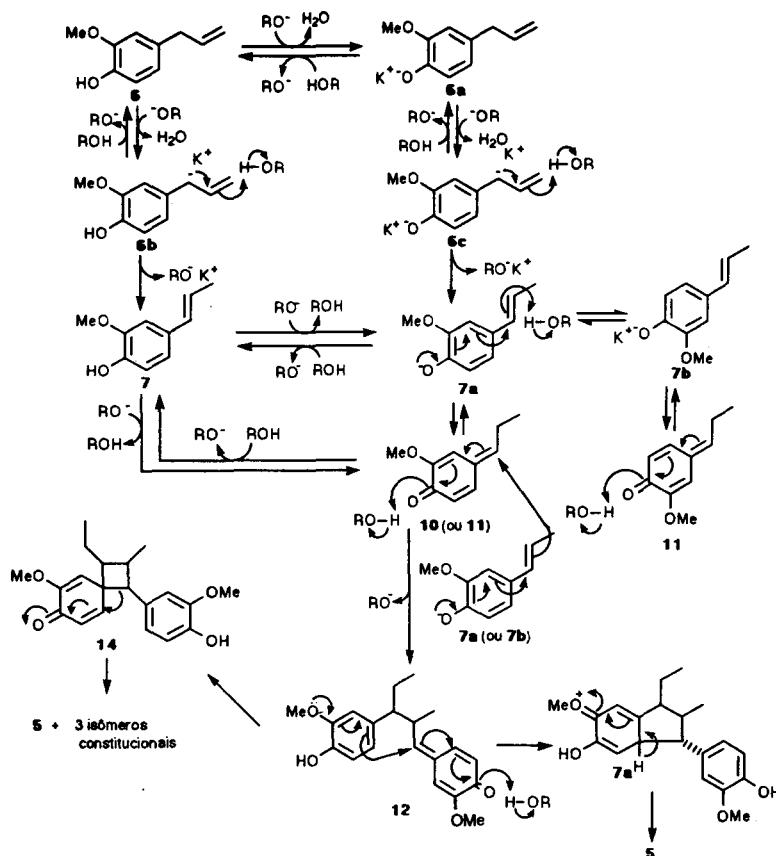
Finalmente, o Esquema 1 resume proposta de mecanismo para a formação do dímero tricíclico di-isoeugenol (**5**), 7,8'-*cis*-7',8'-*trans*-2,7',7,8'-di-isoeugenol (nomenclatura adotada para neolignanas)<sup>2</sup> ou 1 $\beta$ -etil-2 $\beta$ -metil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-hidroxi-6-metoxiindano, a partir de isoeugenol (**7**) em meio alcalino (KOH/EtOH), passando por intermediário quinonametídeo monomérico **10** (e/ou **11**, isômero configuracional) para formação da ligação  $\sigma$  entre os átomos de carbono 7 de **10** (e/ou **11**) e 8' de **7a** (ou **7b**, isômero conformacional) e produzir o *eritro*-intermediário estereoespecífico **12**. O intermediário **12** dispõe de nova unidade quinonametídeo para a etapa de substituição eletrofílica na unidade aromática e formação do dímero tricíclico **5**, através de estado de transição e intermediário dotados de menor interação estérica entre a unidade quinonametídeo e o grupo metila, o que justifica também a ausência de produto envolvendo o átomo de carbono *ortho* em relação ao grupo metoxila. O eter metílico do eugenol (**6a**, isohomogênol), safrol (**6b**) e o eter benzílico do eugenol (**6c**) foram submetidos às mesmas condições de reação e não forneceram os dímeros correspondentes. Estes resultados se coadunam com o mecanismo postulado para dimerização do isoeugenol (**6**). Esta proposição incorpora semelhança com a síntese biomimética de 7.0.7',8.8'-neolignanas, que postula intermediário bisquinonametídeo (e.g. **13**) na reação de propenilfenóis com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peroxidase ou K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] para a formação de

neolignanas tetrahidrofurânicas através de acoplamento oxidativo de duas unidades (radicais) propenilfenol<sup>2,9</sup>. O intermediário espirociclobutânico **14** foi descartado pela possibilidade de formação de **5** e mais três isômeros constitucionais (Esquema 1).



## EXPERIMENTAL

Os espectros de RMN uni- (1D) e bidimensionais (2D) foram registrados em um espectrômetro Bruker AC-200, operando a 200 MHz para hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e 50,3 MHz para carbono-13 (RMN <sup>13</sup>C) com pulsos de frequência e transformada de Fourier (FT). As amostras para análise foram dissolvidas em CDCl<sub>3</sub> contendo TMS como referência interna e colocadas em tubo de 5 mm de diâmetro. As seqüências de pulso utilizadas nas experiências bidimensionais estão contidas nos programas Bruker XHCCORR-AU, para correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13 através de uma ligação (D3=0,5/J<sub>CH</sub> e D4=0,5/2J<sub>CH</sub>, modulado com <sup>1</sup>J<sub>CH</sub>=140,0 Hz) e a longa distância [D3=0,5/J<sub>CH</sub> e D4=0,5/2J<sub>CH</sub>, modulado com <sup>1</sup>J<sub>CH</sub>=7,0 Hz (n=2 e 3)], COSY.AU, para correlação homonuclear (<sup>1</sup>Hx<sup>1</sup>H-COSY) e NOESY.AU, para NOE (=Nuclear Overhauser Effect) bidimensional. Nas experiências unidimensionais de NOE usou-se o programa Bruker NOEDIFF.AU e

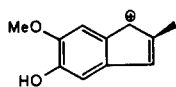


Esquema 1. Proposta mecanística para a formação do dímero di-isoeugenol (**5**) a partir de isoeugenol em meio alcalino (KOH) na presença de EtOH seco antes do uso, durante 10h de reação (**7a** e **7b** são isômeros conformacionais; **10** e **11** são isômeros configuracionais).

de DEPT (=Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) o DEPTVAR.AU ( $\theta=90^\circ$  e  $\theta=135^\circ$ ).

*Obtenção de di-isoegenol (5) e isoegenol (7).* A mistura de eugenol (1,5 ml; 9,7 mmol), KOH (6,0 g) e etanol seco (15 ml) foi refluxada durante 10 h. Após a mistura alcançar a temperatura ambiente, adicionou-se HCl até pH ácido e extraiu-se com éter etílico. A solução etérea foi seca com sulfato de sódio anidro e destilada sob vácuo. O resíduo foi cromatografado em coluna de sílica-gel usando éter de petróleo,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ -AcOEt (1:1) e AcOEt. As frações eluídas com éter de petróleo forneceram o isoegenol (7, 1,34 g) e com  $\text{CHCl}_3$ -AcOEt (1:1) o di-isoegenol (5, 0,32 g, 11%).

*7,8'-cis-7',8'-trans-2,7',7,8'-di-isoegenol* [5, 1 $\beta$ -etil-2 $\beta$ -metil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-hidroxi-6-metoxiindano]. P.f. 173-175°C. RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ : Tabela I. E.M. *m/z* (intensidade relativa, %): 328 (40,  $\text{M}^+$ ), 287 (52), 235 (11), 175 (100, 5a), 138 (26), 115 (29), 91 (26), 77 (33) e 65 (27).



5a *m/z* 175(100%)

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem as bolsas do CNPq e os apoios financeiros concedidos pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento

Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Financiadora de Estudos e Projetos - Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FINEP-PADCT) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

#### REFERÊNCIAS

1. MacMillan, J.; Martin, I. L.; Morris, D. J.; *Tetrahedron*, (1969), **25**, 905
2. Gottlieb, O. R.; *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, (1978), **35**, 1.
3. Arnoldi, A.; Arnone, A.; Merlini, L.; *Heterocycle*, (1982), **22**, 1537.
4. Sharma, D. K.; Hall, I. H.; *J. Nat. Prod.*, (1991), **54**, 1298.
5. Manitto, P.; Monti, D.; Gramatica, P.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1974), 1727.
6. Derome, A. E.; "Modern NMR Techniques for Chemistry Research", Pergamon Press, Oxford (1988).
7. Wenkert, E.; Gottlieb, H. E.; Gottlieb, O. R.; Pereira, M. O. da S.; Formiga, M. D.; *Phytochemistry*, (1976), **15**, 1547.
8. Breitmaier, E.; Wolfgang, V.; "Carbon-13 NMR Spectroscopy: High-Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry" (Trd. ed.), VHC, Weinheim (1987).
9. Sarkanen, K. V.; Wallis, A. F. A.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1973), 1869.