

## NEOLIGNANAS DE UMA EMBUIA DO RIO GRANDE DO SUL, BRASIL

Francisco Frick Neto, Frida Maciel Pagliosa e Maria Elizabeth do Canto Vinadê

Departamento de Química. Centro de Ciências Naturais e Exatas. UFSM. Santa Maria, RS.

## RESUMO

O extrato hexânico do tronco de *Ocotea porosa*, fracionado por técnicas cromatográficas, forneceu três neolignanas do tipo benzofurânico: porosina, (2R,3S,3aR,5R)-3a-alil-3 metil-5 metoxi-2(3',4', dimetoxifenil)-6-oxo-2,3,3a,4,5,6-hexahidrobenzofurano; II *rel* (2R,3S,3a,3aR,5R,5R,6S,7 a S)-3a-alil-6,7a-dihidroxi-3-metil-5 metoxi-2-(3',4'-dimetoxifenil)-2-3-3a,4,5,6,7,7a-octahidrobenzofurano e III, *rel* (2R,3S,3aR,5R,6S,7 a S)-3a-alil-6,7a-dihidroxi-3 metil-5 metoxi-2-(3',4'-dimetoxifenil)-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidrobenzofurano. As estruturas das neolignanas isoladas foram identificadas por análise espectral no IR e de RMN de  $^1\text{H}$  e por comparação com dados espectrais de compostos idênticos.

## SUMMARY

FRICK, F.N.; PAGLIOSA, F.M. and VINADÊ, M.E.C., 1988. Neolignanas from an Embuia of Rio Grande do Sul, Brazil. *Ciência e Natura*, 10:89-98.

The n-hexane of the bark of *Ocotea porosa* fractioned by chromatographic techniques, afforded three neolignanas of benzofuranoid, type: porosin, (2R,3a,3aR,5R)-3a-allyl-3-methyl-5-methoxy-2-(3',4', dimethoxyphenyl)-6-oxo-2,3,3a,4,5,6 hexahydrobenzofuran; II, *rel* (2R,3S,3aR,5R,6S,7 a S)-3a-allyl-6-7a-dihydroxy-3-methyl-5-methoxy-2-(3',4', dimethoxyphenyl)-2-3-3a,4,5,6,7,7a-octahydrobenzofuran, and III, *rel* (2R,3S,3aR,5R,6R,7 a S)-3a-allyl-6,7a-dihydroxy-3-methyl-5-methoxy-2-(3',4', dimethoxyphenyl)-2,3,3a,5,6,7,7a-octahydrobenzofuran. The structures of isolated neolignanas were identified using IR,  $^1\text{H}$  spectral analysis and by comparison with published data of similar compounds.

## INTRODUÇÃO

A família Lauráceae na Rio Grande do Sul engloba nove gêneros com trinta espécies nativas.

*Ocotea porosa* é uma das onze espécies pertencentes ao gênero *Ocotea* (22). A ocorrência da espécie no Rio Grande do Sul está na Figura 1.

O estudo químico de mesmo specimen de outras regiões do Brasil já foi desenvolvido anteriormente, do que resultou o isolamento

de vários tipos de substância, especialmente às pertencentes ao grupo das neolignananas (1,2,3,9,11,17).

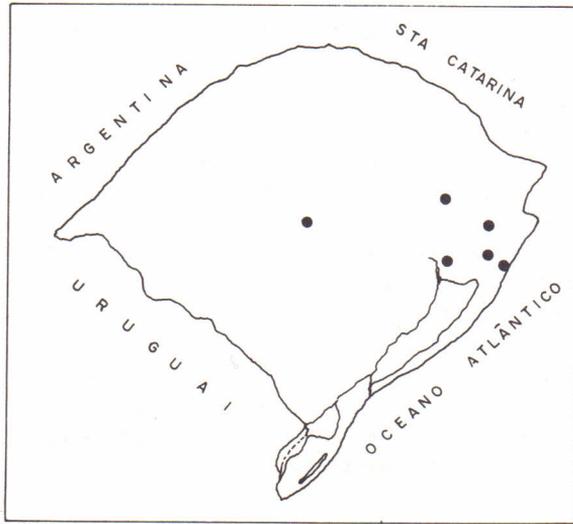
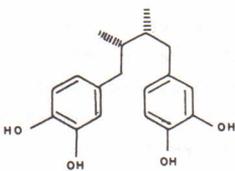


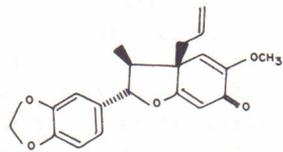
Figura 1 - Ocorrência de *Ocotea porosa* no Rio Grande do Sul.

As classes de neolignananas com maior número de representantes foram as das neolignananas benzofurânicas e biciclootânicas. Fórmulas de algumas destas substâncias estão representadas a seguir.

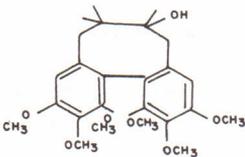
FÓRMULAS DE ALGUMAS NEOLIGNANAS FARMACOLOGICAMENTE ATIVAS.



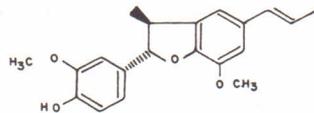
Ácido nor-dihidroguaierético



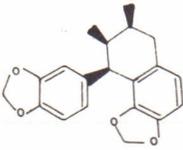
Burchelina



Esquizandrina



Licarina



Otobaína

Algumas neolignananas apresentaram atividade biológica com provada (14,20). Ácido nor - dihidroguaiarético (22,24), Burchelina (5), esquizandrina (18), licarina (4), otobaina (16) são exemplos de neolignananas com propriedades anti-tumorais ou citotóxicas ou biodinâmicas. Kadsurenona, isolada recentemente de planta chinesa (8) com portou-se "in vitro" como potente inibidor da ação do PAF (Fator Ativante de Plaquetas) (19). O PAF é responsável por certas enfermidades como asma, hipertensão, anafilaxias cardíacas e artrites (6, 20). Mirandina-A com atividade menor, foi isolada de espécie amazense (21).

Estes fatos abrem novos horizontes quanto às aplicações medicinais de neolignananas (especificamente benzofurânicas) das quais mais de 300 foram isoladas de espécies brasileiras.

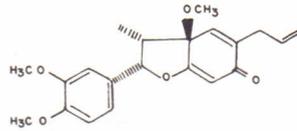
Portanto, estes fatos tornaram a pesquisa da espécie gacha de grande interesse não só científico como prático, porque cria bases para possíveis aplicações práticas dos resultados e contribui para a formação química de Produtos Naturais.

#### MATERIAL E MÉTODO

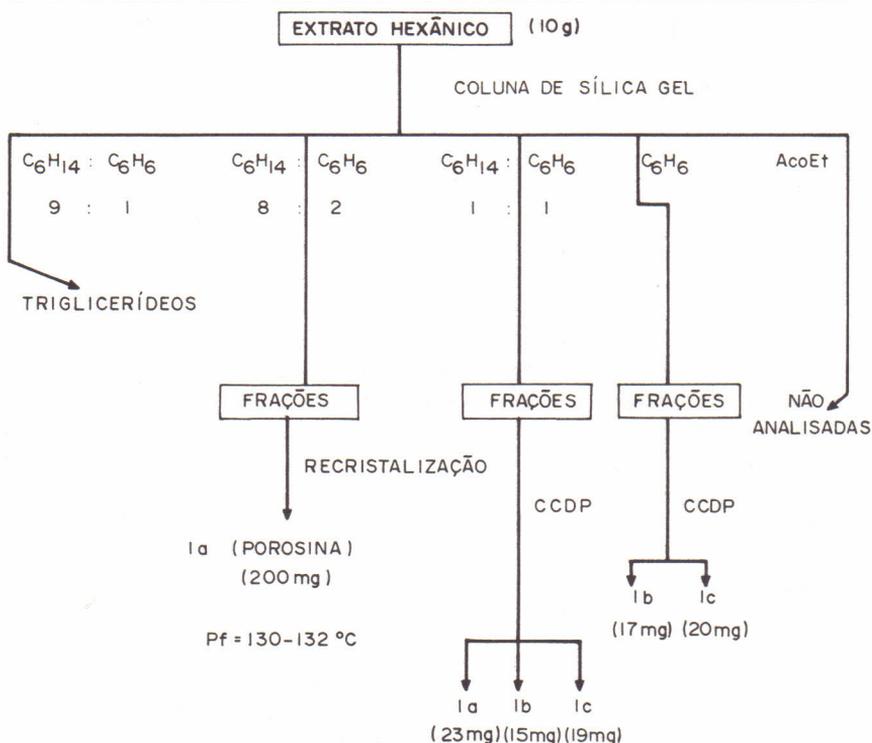
O material botânico em estudo, *Ocotea porosa* (Nees) J. Angely foi coletada na Estação Experimental de Silvicultura, próxima a Santa Maria (RS), região da Depressão Central. Está catalogada no Herbário do Departamento de Biologia da Universidade Federal de Santa Maria sob nº 2540.

*Ocotea porosa*, conhecida popularmente como embuia, imbuia ou canela (23) é uma árvore que atinge até 25 m de altura possuindo caule com 45 cm de diâmetro e de odor resinoso e agradável. Após secagem e moagem da casca do tronco, foi preparado o extrato hexânico. O fracionamento do extrato hexânico foi feito através de métodos cromatográficos, conforme o Esquema 1.

As frações obtidas por eluição em sistema de solvente hexano-benzeno, em proporção 8:2, após reunidas, foram submetidas à recristalização em benzeno - hexano (9:1). As frações reunidas em decorrência da eluição em hexano-benzeno (1:1) e examinadas em cromatografia em camada delgada comparativa (CCDC), foram após submetidas à separação em cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP).



Kadsurenona



Esquema 1 - Fracionamento do extrato hexânico de *Ocotea porosa*.

As frações obtidas em benzeno, foram submetidas à CCDC em benzeno: acetato de etila (1:1).

As demais frações eluídas em benzeno: hexano (1:1) e acetato de etila, não foram analisadas por se tratarem de misturas complexas sem interesse imediato.

As estruturas isoladas (1a, 1b e 1c) foram identificadas por análise espectral de RMN de  $^1H$  e no IR em comparação com dados de substâncias semelhantes na literatura (1,2,3,9,11,17).

#### RESULTADOS E DISCUSSÃO

A substância 1a foi identificada como sendo a porosina, por comparação direta com amostra autêntica através de cromatografia em camada delgada e com dados espectroscópicos descritos na literatura (2,3). As substâncias 1b e 1c foram identificadas como sendo neolignanas do tipo benzofurânicas por comparação com dados espectrais da literatura (9).

Os dados espectrais de RMN de  $^1H$  das substâncias isoladas estão nas Tabelas I, II e III respectivamente.

Os espectros no IR estão na Figura 2.

TABELA I - DADOS ESPECTRAIS DE RMN DE  $^1\text{H}$  (60 MHz) DE 1a EM  $\text{CDCl}_3$ 

PRÓTONS	M	1a	
		$\delta$ (ppm)	J (Hz)
H-2	d	5,85	8,00
H-3	m	2,50-2,80	-
$\text{H}_3\text{C}-3$	d	0,55	8,00
2H- $\alpha$	m	2,30-2,60	-
H- $\beta$	m	2,75-2,95	-
2H- $\gamma$	m	5,30-5,60	-
2H-4	m	1,85-2,00	-
H-5	m	3,90-4,20	-
H-7	s	5,55	-
$\text{H}_3\text{CO}-5$	s	3,60	-
$2\text{H}_3\text{CO}-\text{Ar}$	s	3,88	-
3H-Ar	m	6,65-6,85	-

TABELA II - DADOS DE RMN DE  $^1\text{H}$  (60 MHz) DA LIGNANA 1b EM  $\text{CDCl}_3$ 

PRÓTONS	M	1b	
		$\delta$ (ppm)	J (Hz)
H-2	d	5,20	10,0
H-3	m	2,67-2,90	-
$\text{H}_3\text{C}-3$	s	0,55	8,0
2H- $\alpha$	m	2,25-2,45	-
H- $\beta$	m	5,55-6,05	-
2H- $\gamma$	m	4,80-5,10	-
2H-4	m	2,00-2,20	-
H-5	m	3,35-3,50	-
H-6	m	3,10-3,30	-
2H-7	m	1,35-1,73	-
$\text{H}_3\text{CO}-5$	s	3,30	-
$2\text{H}_3\text{CO}-\text{Ar}$	s	3,78	-
3H-Ar	m	6,60-6,90	-

O espectro no IR (Figura 2) da substância 1a indica a presença do grupo carbonila  $\alpha$ , insaturado pela absorção em  $1660\text{cm}^{-1}$ ; absorções em  $1500$  e  $1450\text{cm}^{-1}$  que comprovam anel aromático. A banda de absorção em  $920\text{cm}^{-1}$  é atribuída ao estiramento de dupla terminal (25).

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresenta:

1) multipletto na região de prótons aromáticos, em 6,65-6,85 ppm (Tabela I).

TABELA III - DADOS ESPECTRAIS DE RMN DE  $^1\text{H}$  (60 MHz) DA LIGNANA 1c EM  $\text{CDCl}_3$ .

PRÓTONS	M	$\delta$ (ppm)	J (Hz)
H-2	d	5,25	8,0
H-3	m	2,67-2,90	-
$\text{H}_3\text{C}-3$	d	0,55	8,0
2H- $\alpha$	m	2,25-2,45	-
H- $\beta$	m	5,55-6,05	-
2H- $\gamma$	m	4,80-5,10	-
2H-4	m	1,87-2,17	-
H-5	m	2,90-3,18	-
H-6	m	3,65-3,91	-
2H-7	m	1,65-1,80	-
$\text{H}_3\text{CO}-5$	s	3,35	-
$2\text{H}_3\text{CO}-\text{Ar}$	s	3,85	-
$3\text{H}-\text{Ar}$	s	6,78	-

2) singleto em 3,88 ppm, cuja integração para 6H sugere duas metoxilas aromáticas.

3) singleto em 3,60 ppm, indicando por integração 3H, sugere uma metoxila.

4) dubleto em 0,55 ppm correspondente a 3H, com  $J=8,00$  Hz, indica o grupo metila de uma unidade  $\text{C}_6\text{C}_3$ .

5) dubletô em 5,85 ppm ( $J=8,0$  Hz) é atribuído a próton oxibenzílico.

6) multiplete em 5,30-5,60 ppm com 2H, sugere dupla terminal de um grupo alila.

7) singleto em 5,55 ppm sugere próton ligado a carbono insaturado.

As informações apresentadas, são atribuídas a uma neolignana benzofurânica.

O valor do deslocamento químico da metila ligada a C-3, sugere que este grupo mantém com o grupo arila ligado em C-2, relação cis.

Para compostos de estereoquímica relativa trans o deslocamento químico da metila aparece em campo mais baixo (7,10).

Os prótons metilênicos do grupo alila apresentam deslocamento químico que sugere que este grupo mantém com o grupo arila relação do tipo trans. Para a relação cis os prótons metilênicos estariam sob proteção do anel Benzênico e conseqüentemente seu sinal de veria aparecer em campo mais alto (12).

As indicações acima relacionadas levaram à estrutura la, atribuída a neolignana porosina.

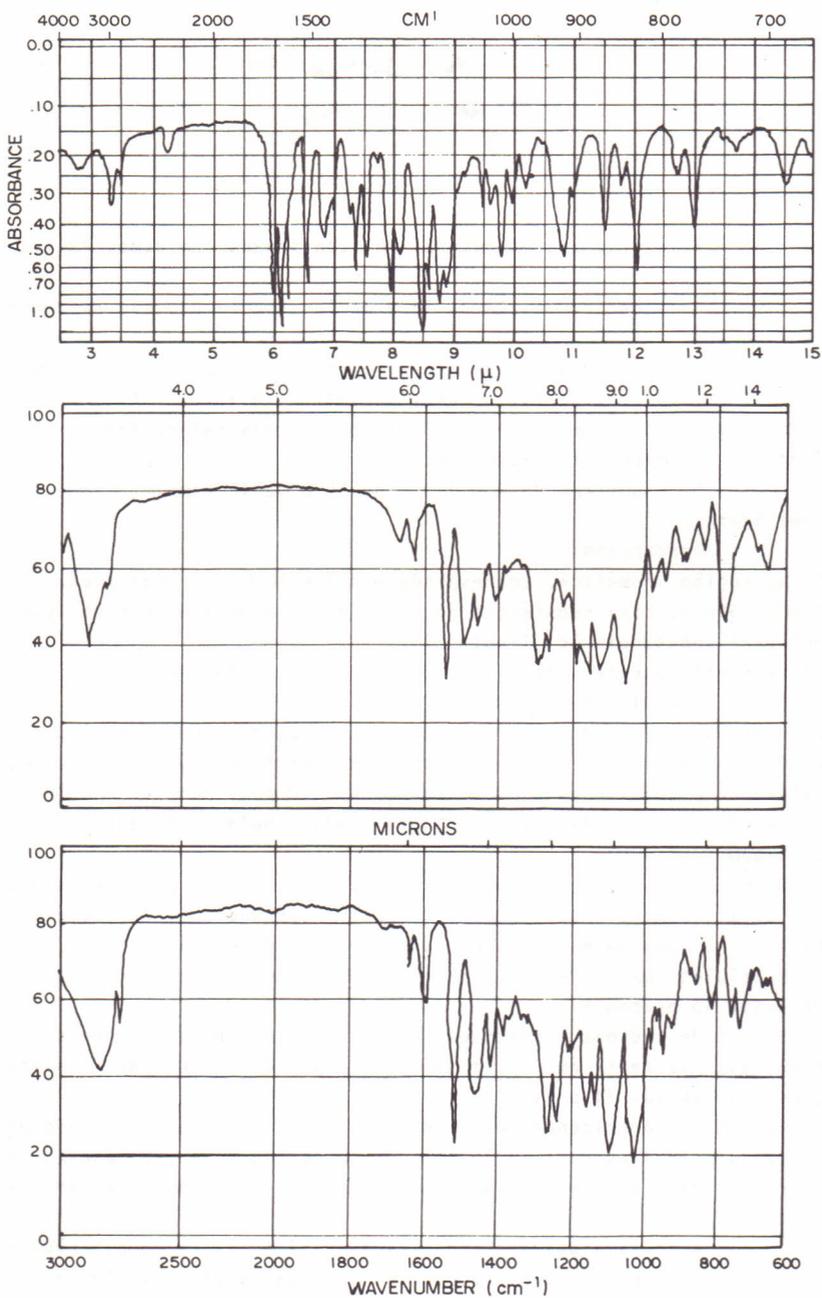
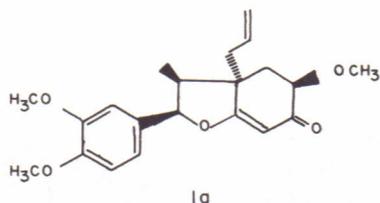


Figura 2 - Espectros no infravermelho de 1a, 1b e 1c.



Esta proposta estrutural foi confirmada com dados da literatura (1,2,6,9).

Os espectros no IR de 1b e de 1c (Figura 2), são bastante semelhantes.

Indicam presença de grupos hidroxílicos por bandas largas, em  $3410$  e  $3430\text{cm}^{-1}$ ; bandas de anel aromático em  $1510$ ,  $1460$ ,  $1430\text{cm}^{-1}$  e  $1510$ ,  $1490$  e  $1450\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Bandas referentes à presença de carbonila estão ausentes.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de 1b e de 1c também, são muito semelhantes.

Apresentam:

- 1) Na região aromática, correspondente a 3 prótons, um multipletto em  $6,60-6,90\text{ppm}$ , para substância 1b (Tabela II) e um singletto em  $6,78\text{ppm}$  para substância 1c (Tabela II).
- 2) Um singletto referente a 6 prótons de 2 metoxilas aromáticas, em  $3,78\text{ppm}$  para 1b e  $3,85\text{ppm}$  para 1c.
- 3) O grupo alila, em ambos os compostos é sugerido pelo multipletto em  $5,55-6,05\text{ppm}$  referente a próton H- $\beta$ ; multipletto em  $2,25-2,45\text{ppm}$ , referente a 2H- $\alpha$ ; e multipletto em  $4,80-5,10\text{ppm}$ , referente a 2H- $\gamma$ .
- 4) Um grupo metila alifática, ( $\text{CH}_3-3$ ), é atribuído pelo dubletto em  $0,55\text{ppm}$  ( $J=8,0\text{Hz}$ ).
- 5) Singletto em  $3,30\text{ppm}$ , no espectro de 1b e em  $3,35\text{ppm}$ , no espectro de 1c, sugere grupo metoxila ligado a carbono  $\text{sp}^3$ , provavelmente em C-5, como apresenta a estrutura 1a, da porosina.
- 6) Multipletto em  $2,67-2,90\text{ppm}$ , referente a um próton alifático, é proposto ao próton H-3.
- 7) Sinais de prótons alifáticos, 2H em C-4 (semelhante à porosina) e 2H, possivelmente em C-7, também são sugeridos, conforme indicações nas Tabelas II e III.
- 8) Os sinais correspondentes a 2H carbinólicos, um H (H-2a) recoberto pelas metoxilas entre  $3,30$  e  $3,80\text{ppm}$  em ambas as substâncias e outro indicado por H-6 por multipletto em  $3,10-3,30\text{ppm}$  para 1b e  $3,65-3,91\text{ppm}$  para 1c.

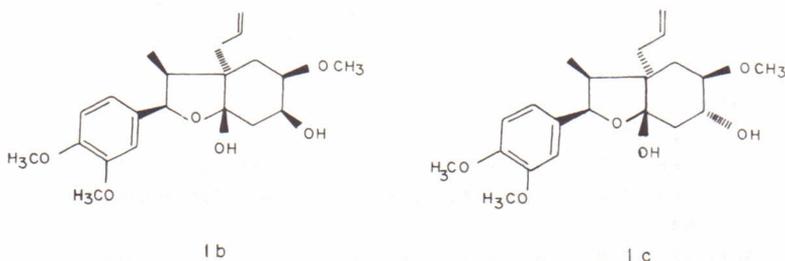
A análise dos dados das Tabelas II e III em comparação com os dados da Tabela I, permite concluir que as substâncias 1b e 1c apresentam estruturas semelhantes às da porosina e que a diferença entre 1b e 1c, estaria na orientação relativa dos grupos do anel

ciclohexânico.

Análise mais detalhada nos valores dos sinais protônicos, dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de 1b e 1c, sugere que a diferença mais significativa referem aos valores de H-6.

Este próton, em 1b, absorve em campo mais baixo que em 1c. Este fato poderia sugerir que H-6 de 1b apresenta uma orientação axial e portanto a hidroxila em C-6, ocuparia posição equatorial.

Estas conclusões propostas em relação as apresentadas em literatura (9) levam à proposição de estruturas para as substâncias, 1b e 1c, conforme formulação abaixo:



#### CONCLUSÕES

O extrato n-hexânico da casca de *Ocotea porosa*, coletada no Rio Grande do Sul, contém 1a, 1b e 1c como constituintes químicos em maior concentração.

As substâncias 1a, 1b e 1c são idênticas por comparação espectral de RMN de  $^1\text{H}$  e no IR com substâncias pertencentes a classe de neolignan benzofurânicas isoladas de mesma espécie, mas coletadas em outras regiões do Brasil.

O estudo de *Ocotea porosa* nativa do Rio Grande do Sul, contribui para complementar o estudo químico de Lauráceas brasileiras.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AIBA, C.J. *Porosina, uma neolignana da imbuia*. Instituto de Química de São Paulo, USP, 1973. 120p. Tese Doutor. Química Orgânica.
2. AIBA, C.J.; BRAZ, R.F. and GOTTLIEB, O.R. (Porosin: a Neolignan from *Ocotea porosa*). *Phytochemistry*, Great Britain, 12:143 - 16, 1973.
3. AIBA, C.J.; GOTTLIEB, O.R.; YOSHIDA, M.; MOURÃO, J.C. and GOTTLIEB, H.E. (The structure of Porosin. *Phytochemistry*, Great Britain, 15:1031, 1976
4. AIBA, C.J.; CORREA, R.G.C. and GOTTLIEB, O.R. *Phytochemistry*, Great Britain, 12:1163, 1973.
5. ALVARENGA, M.A. de; BROKSON, U.; GOTTLIEB, O.R.; YOSHIDA, M. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* 831, 1978.

6. BENVENISTE, J.; BOULLET, C.; BRINK, C. and LABAT, C. *Br. J. Pharmac.*, 80:81, 1983.
7. CASTRO, C.O.; ALVARENGA, M.A.; GIESBRECHT, A.M. e GOTTLIEB, O. R. *Phytochemistry*, Great Britain, 16:1801, 1977.
8. CHANG, M.N. et al. *Phytochemistry*, Great Britain, 24:2079-2082, 1985.
9. DIAS, D.A. *Neolignanas de Ocotea porosa*. São Paulo, USP, 1985. 107p. Tese Doutor. Química Orgânica.
10. FERNANDES, J.B.; GOTTLIEB, O.R.; AIBA, C.J. e MAIA, J.G.S. *Phytochemistry*, Great Britain, 14:1597, 1975.
11. GOMES, P.C.M.C. *Novas neolignanas biciclo [3.2.1] octânicas de uma espécie de Ocotea*. São Paulo, USP, 1981. 84p. Diss. Mestrado Química Orgânica.
12. GOTTLIEB, O.R. Lignans and Neolignans. *Rev. Latinoamer. Quím.*, 5:1, 1974.
13. GOTTLIEB, O.R. *Phytochemistry*, Great Britain, 11:1537, 1972.
14. GOTTLIEB, O.R. e YOSHIDA, M. *Química Nova*, São Paulo, 7(4): 250 1984.
15. GOTTLIEB, O.R. *Progressing in the chemistry of Organic Natural Products*. Viena, Pringer Verlag. V.35, 1978, 72p.
16. GIL CHRIST, T.; HODGES, R. and PORTE, A.L. *J. Chem. Soc.*, London, 1780, 1962.
17. HARAGUCHI, M. *Neolignanas de Ocotea catharinensis*, São Paulo, USP, 1982. 11p. Diss. Mestr. Química Orgânica.
18. KOTCHETKOV, N.K.; KHORLIN, A.Ya.; CHIZHO, O.S. *Chem. Abstr.* 57: 3334, 1962.
19. LEVI, R. et al, *Circ. Res.* 54:117, 1984.
20. MACRAE, W.D. and TOWERS, G.H.N. *Phytochemistry*, Great Britain, 21(6):1207, 1984.
21. PAGLIOSA, F.M.; GOTTLIEB, O.R.; YOSHIDA, M. *Phytochemistry*, Great Britain, 16:745-8, 1977.
22. PARDINI, R.S.; HIDCKER, J.C. and FLETCHER, D.C. *Biochem. Pharm.* 19:2695, 1970.
23. PEDRALLI, G. *A família Lauraceae Lindley no Rio Grande do Sul, Brasil*. Porto Alegre, UFRGS, 1981. 177p. Diss. Mestr. Botânica.
24. RUTH, E.F. *Anales. Assoc. Quím. Argentina*, 34:163, 1946.
25. SILVERSTEIN, R.M. *Spectrometric identification of organic compounds*, 3 ed., New York, John Wiley, 1974.

Recebido em dezembro, 1988; aceito em dezembro, 1988.