

LAURO EUCLIDES SOARES BARATA

BACHAREL EM QUÍMICA INDUSTRIAL - UFPA

MSc. pelo CPPN da UFRJ

PROF. ASS. DO I.Q. - UNICAMP

ISOLAMENTO E SÍNTESE DE NEOLIGNANAS DE  
VIOLA SURINAMENSIS (ROL.) WARB.

ORIENTADOR: PROF. DR. PAUL M. BAKER  
CPPN - UFRJ

TESE SUBMETIDA AO INSTITUTO DE QUÍMICA DA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS PARA  
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM CIÊNCIAS.

CAMPINAS - SÃO PAULO - 1976

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

À MÃE DE MINHAS FILHAS,  
LETÍCIA E GERMANA

### AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Química da UNICAMP, que nunca deixou faltar condições materiais para a concretização deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo auxílio financeiro proporcionado pelo proc. 853.

Às seguintes organizações governamentais que executaram sem onus os ensaios biológicos:

- Instituto Agrônomo de Campinas  
Dr. Oswaldo Paradelo Filho
- Instituto Biológico de São Paulo  
Dr<sup>a</sup> Marilda Meirelles de Oliveira e Regina Pedral Sampaio.
- Divisão de Imunologia e Biologia Parasitária da Faculdade de Filosofia - UFMG  
Dr. José Pellegrino
- Universidade Federal do Rio de Janeiro - Departamento de Parasitologia - ICBM  
Dr. Enio Garcia Goulart
- INERU - Laboratório René Rachon - MG  
Dr. Nattale Katz

Ao Instituto Nacional de Pesquisas da Amazonia (INPA)CNPq

Dr. William Rodrigues e Srs. Luiz Fernandes Coelho e Osmarino Pires Monteiro pela identificação das espécies botânicas e apoio nas coletas de campo.

À EMBRAPA - PARÁ (antigo IPEAN) pela identificação das espécies botânicas e apoio nas coletas de campo.

Dr. Murça Pires

Ao Museu Paraense Emilio Goeldi

Dr. Paulo B. Cavalcante - Botânico

Ao Centro de Pesquisas de Produtos Naturais (CPPN)-UFRJ que obteve a quase totalidade dos espectros de massa e  $\text{rmn}^1\text{H}$  desta tese sem qualquer onus.

Prof. Dr. Paul M. Baker

Sr. Jôia, responsável pelo  $\text{rmn}^1\text{H}$

Sr. Thomas, responsável pelo EM.

Prof. Affonso do Prado Seabra do CPPN pelo uso do cromatôgrafo líquido.

Ao Dr. Hugo Gottlieb que obteve e interpretou o espectro de  $\text{rmn}^{13}\text{C}$  de Surinamensina (1), na Rice University - USA.

Ao Dr. Otto R. Gottlieb pelas valiosas discussões sobre a química do nosso composto natural

Ao Prof. Keith S. Brown Jr pelo incentivo e discussões sobre o trabalho.

Ao Prof. Edmundo Alfredo Rûveda pelo companheirismo e pela onipresença na bancada

À colega e amiga Carmen Lucia Paiva Silveira que nas horas decisivas nos apoiou e incentivou

Ao amigo Francisco de Assis Machado Reis pelo apoio irmão nas horas que mais precisavamos.

Às colegas de trabalho Cecilia Iamarino, Sonia Regina Bailoni pelo apoio invisível e factual

À assistente e colega Marcia Ricci Oliveira que acompanhou o nosso ritmo de trabalho.

À todos os colegas do Instituto especialmente ao Sebastião Ferreira Fonseca e Anita Jocelyne Marsaioli pelo interesse demonstrado

Ao Sr. Edgard Oioli pelo paciente trabalho datilográfico

E especialmente aos homens simples que nos ajudaram na coleta das plantas no mato.

# I N D I C E   G E R A L

|                                                                 | PAG |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| SUMÁRIO                                                         | 1   |
| INTRODUÇÃO                                                      | 3   |
| PROPÓSITO                                                       | 4   |
| CAPÍTULO I - Botânica                                           | 8   |
| 1. Espécies de <u>Virola</u>                                    | 9   |
| 2. Sinonímia botânica                                           | 10  |
| 3. Habitat                                                      | 11  |
| 4. Distribuição geográfica                                      | 11  |
| 5. Conclusões                                                   | 11  |
| CAPÍTULO II : Revisão Bibliográfica                             |     |
| 1. Substâncias e usos de <u>Virola</u>                          | 12  |
| 1.1. Madeira                                                    | 12  |
| 1.2. Frutos                                                     | 13  |
| 2. Alcaloides de <u>Virola</u>                                  | 14  |
| 3. Considerações sobre os diarilpropanoides de <u>Virola</u>    | 19  |
| 4. Neolignanas de <u>Virola</u>                                 | 22  |
| 5. Outras substâncias de <u>Virola</u>                          | 25  |
| 6. Biossíntese de neolignanas                                   | 26  |
| 6.1. Origem biogenética de alil e propenilfenóis                | 26  |
| 6.2. Nomenclatura                                               | 41  |
| CAPÍTULO III - Estudo fitoquímico de <u>Virola surinamensis</u> |     |
| 1. Elemicina                                                    | 42  |
| 2. Galbacina                                                    | 42  |
| 3. Veraguensina                                                 | 44  |
| 4. Surinamensina                                                | 46  |
| 5. Resultada da análise de $\text{rmn}^{13}\text{C}$            | 57  |
| 6. Conclusão                                                    | 58  |
| CAPÍTULO IV : Estudo de neolignanas derivadas do THF            |     |
| 1. $\text{rmn}^1\text{H}$ de neolignanas derivadas de THF       | 61  |
| CAPÍTULO V: Sínteses de neolignanas                             |     |
| 1. Tentativa de síntese da neolignana surinamensina             | 86  |
| 2. Tentativa de síntese de epóxidos                             | 88  |
| 3. Síntese da surinamensina                                     | 90  |
| 3.1. Preparação de nor-neolignana                               | 90  |
| 3.2. Síntese de neolignanas modelo                              | 91  |

|                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.1. Síntese de 1- 3,4-dimetoxifenil-2- 4-fenoxi-<br>-3-metoxi-1-(E) propenil -1-propanol e de 1- <br>3,4-dimetoxifenil -2- 4-fenoxi-3-metoxi-1-<br>alil -1-propanol | 91  |
| 3.3. Síntese de surinamensina e neo-surinamensina                                                                                                                      | 94  |
| 3.3.1. Tentativa de preparação da propioseringona<br>pela reação de Friedel-Crafts                                                                                     | 95  |
| 3.3.2. Síntese modelo: obtenção da propioveratrona<br>via reação de Grignard                                                                                           | 95  |
| 3.4. Obtenção da surinamensina                                                                                                                                         | 97  |
| 4. Fragmentação de neolignanas 8.0.4' no EM                                                                                                                            | 100 |
| 5. Estudo comparativo de $\text{rmn}^1\text{H}$ de neolignanas                                                                                                         | 104 |
| 6. Estereoquímica de surinamensina                                                                                                                                     | 107 |
| CAPÍTULO VI: Ensaios biológicos                                                                                                                                        |     |
| 1. Introdução aos ensaios biológicos                                                                                                                                   | 113 |
| 2. Atividade farmacológica da neolignana 8.0.4' isolada<br>das folhas de <u>Virola surinamensis</u>                                                                    | 114 |
| 3. Detalhes dos ensaios biológicos                                                                                                                                     | 116 |
| 3.1. Testes de proteção                                                                                                                                                | 116 |
| ESPECTROS                                                                                                                                                              | 122 |
| PARTE EXPERIMENTAL I                                                                                                                                                   |     |
| 1. Métodos analíticos                                                                                                                                                  | 146 |
| 1.1. Instrumentos                                                                                                                                                      | 146 |
| 1.2. Adsorventes & solventes                                                                                                                                           | 146 |
| 2. Isolamento dos constituintes de <u>V.surinamensis</u>                                                                                                               | 147 |
| 2.1. Manitol                                                                                                                                                           | 152 |
| 2.2. Nonacosano e hentricontano                                                                                                                                        | 152 |
| 2.3. Esteres glicéricos                                                                                                                                                | 152 |
| 2.4. Sitosterol e outros esteroides                                                                                                                                    | 152 |
| 2.5. Galbacina                                                                                                                                                         | 153 |
| 2.6. Veraguensina                                                                                                                                                      | 153 |
| 2.6.1. Reação de veraguensina com $\text{KMnO}_4$                                                                                                                      | 153 |
| 2.7. Surinamensina                                                                                                                                                     | 154 |
| 2.7.1. Reações de surinamensina                                                                                                                                        | 157 |
| PARTE EXPERIMENTAL II                                                                                                                                                  |     |
| 1. Preparação do ácido 3,4,5-trimetoxibenzeno                                                                                                                          | 160 |
| 2. Reação de pirogalol com $\text{CH}_3\text{I}$                                                                                                                       | 161 |
| 2.1. Reação de etilação do 1,2-dihidroxi-3-meto-<br>xibenzeno                                                                                                          | 164 |

|                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.2. Acetilação dos produtos de reação de pirogalol<br>com $\text{CH}_3\text{I}$               | 164 |
| 2.3. Hidrólise da mistura de acetatos                                                          | 165 |
| 3. Reação de pirogalol com $\text{CH}_3\text{Br}$                                              | 165 |
| 4. Purificação do isoeugenol                                                                   | 168 |
| 5. Metilação do (E)-isoeugenol com $\text{Me}_2\text{SO}_4/\text{K}_2\text{CO}_3$ (Acetona)    | 169 |
| 6. Acetilação do isoeugenol                                                                    | 169 |
| 7. Eugenol                                                                                     | 170 |
| 8. Metilação do eugenol                                                                        | 171 |
| 9. Acetilação do eugenol                                                                       | 172 |
| 10. Condensação do sal sódico do (E)-isoeugenol com<br>brometo de fenacila                     | 172 |
| 11. Cloreto de propionila                                                                      | 173 |
| 12. Preparação da 3,4-dimetoxipropiofenona                                                     | 173 |
| 13. Obtenção da 1-[3,4-dimetoxifenil]-bromo-1-propanona                                        | 175 |
| 14. Metilação da vanilina                                                                      | 176 |
| 15. Síntese de 1-[3,4-dimetoxifenil]-1-propanol                                                | 177 |
| 15.1. Obtenção do reagente de Grignard                                                         | 177 |
| 15.2. Adição do reagente de Grignard ao aldeído                                                | 178 |
| 16. Oxidação de Jones de um álcool benzílico                                                   | 179 |
| 17. Preparação de 1-[2,3,4-trimetoxifenil]-1-propanona                                         | 180 |
| 18. Metilação do aldeído siringico                                                             | 181 |
| 19. Reação de Grignard sobre aldeído siringico metilado                                        | 182 |
| 20. Oxidação de 1-[3,4,5-trimetoxifenil]-1-propanol<br>com reagente de Jones                   | 183 |
| 21. Bromação de 1-[3,4,5-trimetoxifenil]-1-propanona                                           | 184 |
| 22. Síntese 1-[3,4-dimetoxifenil]-2-[4-fenoxi-3-metoxi-<br>1 (E)-propenil]-1-propanona         | 186 |
| 23. Síntese de 1-[3,4-dimetoxifenil]-2-[4-fenoxi-3-<br>-1 (E)-propenil]-1-propanol             | 187 |
| 24. Síntese de 1-[3,4-dimetoxifenil]-2-[4-fenoxi-3-<br>metoxi-1 (E)-propenil]-1-acetoxipropano | 188 |
| 25. Síntese da 1-[3,4-dimetoxifenil]-2-[4-fenoxi-3-<br>metoxi-1-alil]-1-propanona              | 189 |
| 26. Síntese de 1-[3,4-dimetoxifenil]-2-[4-fenoxi-3-<br>metoxi-1-alil]-1-propanol               | 190 |
| 27. Síntese da 1-[3,4,5-trimetoxifenil]-2-[4-fenoxi-3-<br>metoxi-1 (E)-propenil]-1-propanona   | 191 |

|                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 28. Síntese de 1-[3,4,5-trimetoxifenil]-2-[4-fenoxi-3-metoxi-1-(E) propenil]-1-propanol | 192 |
| 29. Síntese da 1-[3,4,5-trimetoxifenil]-2-[4-fenoxi-3-metoxi]-1-alil]-1-propanona       | 194 |
| BIBLIOGRAFIA                                                                            | 195 |

INDICE GERAL DE:

QUADROS, TABELAS, FIGURAS e ESQUEMAS

| QUADRO | QUADROS                                                   | PAG.  |
|--------|-----------------------------------------------------------|-------|
| 1      | Substâncias isoladas de <u>V. surinamensis</u>            | 2     |
| 2      | Alcalóides de Virola                                      | 15    |
| 3      | Distribuição de alcaloides indólicos em Virola            | 16    |
| 4      | Diaril propanoides de Virola                              | 20    |
| 5      | Neolignanas 4-ariltetralinas de Myristicaceae             | 23    |
| 6      | Outras substancias de Virola                              | 25    |
| 7      | Origem biogenética de ácidos cinâmicos                    | 27    |
| 8      | Ocorrência de propenil e alil fenois em Myristicaceae     | 33    |
| 9      | Lignanas e Neolignanas                                    | 34    |
| 10     | Tipos de neolignanas                                      | 37    |
| 11     | Exemplo de neolignanas                                    | 38    |
| 12     | Fragmentação de Galbacina (3) no EM                       | 43    |
| 13     | Proposição para a fragmentação de Veraguensina (4) no EM. | 45    |
| 14     | Experiências de desacoplamento de spins em neolignanas    | 71    |
| 15     | Propriedades físicas de neolignanas 8.8', 7.0.7' (THF)    | 72-76 |
| 16     | Neolignanas 8.0.4' sintetizadas neste trabalho            | 84    |
| 17     | Proposição para a fragmentação de surinamensina (1) no Em | 101   |
| 18     | Neolignanas 8.0.4' sintetizadas por outros autores        | 102   |
| 19     | Propriedades físicas de neolignanas 8.0.4'                | 106   |

TABELAS

|    |                                                                       |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| 1  | $\text{rmn}^1\text{H}$ de Galbacina (3)                               | 44    |
| 2  | $\text{rmn}^1\text{H}$ de surinamensina (1) e derivados               | 50    |
| 3  | $\text{rmn}^1\text{H}$ de neolignanas 8.8', 7.0.7' (THF)              | 67-68 |
| 4  | $\text{rmn}^1\text{H}$ de neolignanas sintetizadas neste trabalho     | 85    |
| 5  | $\text{rmn}^1\text{H}$ de neolignanas 8.0.4' ( outros autores )       | 103   |
| 6  | Ensaio com <u>V. surinamensis</u> - atividade de proteção...          | 117   |
| 7  | Ensaio com <u>V. surinamensis</u> - atividade moluscocida             | 118   |
| 8  | Ensaio com <u>V. surinamensis</u> - atividade anti-blástica           | 119   |
| 9  | Ensaio com <u>V. surinamensis</u> - atividade fungicida               | 120   |
| 10 | Ensaio com <u>V. surinamensis</u> - nematódeos                        | 121   |
| 11 | Coluna 1-Extrato neutro das folhas de <u>V. surinamensis</u>          | 149   |
| 12 | Coluna 2-Extrato etéreo das folhas de <u>V. surinamensis</u>          | 150   |
| 13 | Coluna 3-Extrato $\text{CHCl}_3$ das folhas de <u>V. surinamensis</u> | 151   |

| FIGURA | FIGURAS                                                                    | PAG |
|--------|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1      | Folhas e flores de <u>V. surinamensis</u>                                  | 1   |
| 2      | IV comparativo                                                             | 48  |
| 3      | rmn <sup>1</sup> H e irradiação de surinamensina ( <u>1</u> ) natural      | 56  |
| 4      | EM de neolignanas THF                                                      | 69  |
| 5      | EM de neolignanas THF                                                      | 70  |
| 6      | rmn <sup>1</sup> H de neolignanas THF: Galgravina ( <u>54</u> )            | 77  |
| 7      | rmn <sup>1</sup> H de neolignanas THF: Galbacina ( <u>3</u> )              | 78  |
| 8      | rmn <sup>1</sup> H de neolignanas THF: Galbelgina ( <u>56</u> )            | 79  |
| 9      | rmn <sup>1</sup> H de neolignanas THF: Grandisina ( <u>59</u> )            | 80  |
| 10     | rmn <sup>1</sup> H de neolignanas THF: Calopiptina ( <u>61</u> )           | 81  |
| 11     | rmn <sup>1</sup> H de neolignanas THF: Veraguensina ( <u>4</u> )           | 82  |
| 12     | Comparação dos EM de surinamensina ( <u>1</u> ) e o produto de síntese     | 110 |
| 13     | Comparação dos EM de <u>67</u> e o produto da oxidação com DDQ             | 111 |
| 14     | Comparação dos EM de <u>48</u> e o produto da oxidação com DDQ             | 112 |
| 15     | EM de surinamensina ( <u>1</u> ) natural                                   | 123 |
| 16     | EM do acetato de surinamensina ( <u>50</u> )                               | 124 |
| 17     | EM de metil-surinamensina ( <u>51</u> ) bruto                              | 125 |
| 18     | Espectros de rmn <sup>1</sup> H, EM, e IV de ( <u>103</u> )                | 126 |
| 19     | Espectros de rmn <sup>1</sup> H, EM, e IV de ( <u>99</u> )                 | 127 |
| 20     | Espectros de rmn <sup>1</sup> H, EM, e IV de ( <u>100</u> )                | 128 |
| 21     | Espectros de rmn <sup>1</sup> H, EM, e IV de ( <u>77</u> )                 | 129 |
| 22     | Espectros de rmn <sup>1</sup> H, EM, e IV de ( <u>78</u> )                 | 130 |
| 23     | Espectros de rmn <sup>1</sup> H, EM, e IV de ( <u>108</u> )                | 131 |
| 24     | Espectros de rmn <sup>1</sup> H, EM, e IV de ( <u>114</u> )                | 132 |
| 25     | rmn <sup>1</sup> H de eugenol e (E)-isoeugenol                             | 133 |
| 26     | rmn <sup>1</sup> H de ( <u>73</u> )                                        | 134 |
| 27     | rmn <sup>1</sup> H de ( <u>67</u> )                                        | 135 |
| 28     | rmn <sup>1</sup> H de ( <u>68</u> ) eritro + treo                          | 136 |
| 29     | rmn <sup>1</sup> H de ( <u>68</u> ) eritro                                 | 137 |
| 30     | rmn <sup>1</sup> H de ( <u>68</u> ) treo                                   | 138 |
| 31     | rmn <sup>1</sup> H de ( <u>69</u> )                                        | 139 |
| 32     | rmn <sup>1</sup> H de ( <u>70</u> )                                        | 140 |
| 33     | rmn <sup>1</sup> H de ( <u>48</u> )                                        | 141 |
| 34     | rmn <sup>1</sup> H de surinamensina ( <u>1</u> ) sintética (eritro + treo) | 142 |
| 35     | rmn <sup>1</sup> H(220MHz) de surinamensina ( <u>1</u> ) natural           | 143 |
| 36     | rmn <sup>1</sup> H de surinamensina ( <u>1</u> ) natural                   | 144 |
| 37     | rmn <sup>1</sup> H de ( <u>71</u> )                                        | 145 |

| ESQUEMA | ESQUEMAS                                                              | PAG. |
|---------|-----------------------------------------------------------------------|------|
| 1       | Biossíntese de compostos orgânicos                                    | 26   |
| 2       | Biossíntese de alil e propenil fenóis                                 | 28   |
| 3       | Reações do tipo biogenético com produção de neolignanas 8.0.4'        | 31   |
| 4.      | Dimerização oxidativa do (E)-isoeugenol                               | 32   |
| 5.      | Proposição da origem biogenética da neolignana 8.0.4' (surinamensina) | 40   |
| 6       | Reações de surinamensina (1)                                          | 49   |
| 7       | Tentativas de síntese de surinamensina                                | 87   |
| 8       | Síntese de neolignanas 8.0.4' - via Friedel-Crafts                    | 92   |
| 9       | Síntese de neolignans 8.0.4' - via Grignard                           | 98   |
| 10      | Marcha sistemática - Claisen modificado                               | 155  |
| 11      | Marcha sistemática para obter extratos de folhas livres de clorofilas | 156  |

ABREVIACÕES

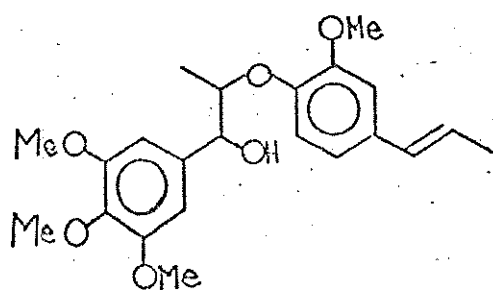
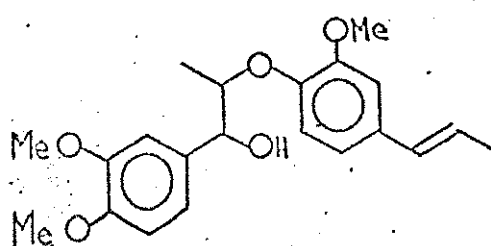
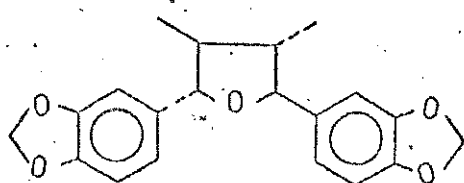
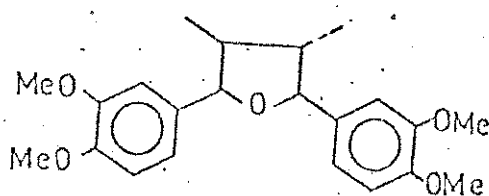
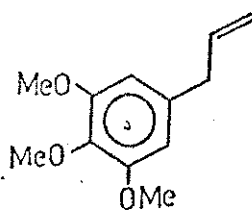
|                     |                                                                 |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------|
| AcOEt               | acetato de etila                                                |
| AcOH                | ácido acético                                                   |
| bz                  | benzeno                                                         |
| bz-de               | benzeno deuterado                                               |
| DMF                 | dimetilformamida                                                |
| EtOH                | etanol                                                          |
| hex                 | hexano                                                          |
| pi                  | piridina                                                        |
| THF                 | tretrahidrofurana                                               |
| IV                  | infra-vermelho                                                  |
| UV                  | ultravioleta                                                    |
| EM                  | espectrometria de massa                                         |
| rmn <sup>1</sup> H  | ressonancia magnética nuclear de protons                        |
| rmn <sup>13</sup> C | ressonancia magnética nuclear de carbono-13                     |
| J=                  | constante de acoplamento                                        |
| t.a.                | temperatura ambiente                                            |
| B.M.                | banho maria                                                     |
| ppm=δ               | partes por milhão = delta (adimensional)                        |
| u.m.a.              | unidades de massa atomica                                       |
| °C ou °             | graus centigrados                                               |
| p.f.                | ponto de fusão                                                  |
| C-3                 | carbono na posição 3                                            |
| H-3                 | proton no carbono 3                                             |
| IQ.A                | Instituto de Química Agrícola atual DTAA, Jardim Botânico - Rio |
| IPEAN = IAN=EMBRAPA | - Órgão do Ministerio Agricultura-Belém-Pará                    |
| CPPN                | Centro de Pesquisas de Produtos Naturais                        |
| INPA                | Instituto Nacional de Pesquisas da Amazonia-Manaus-AM           |
| S                   | sinal simples                                                   |
| d                   | sinal duplo                                                     |
| dd                  | duplamente duplo                                                |
| t                   | triplice                                                        |
| q                   | quadrúplo                                                       |
| m                   | múltiplo                                                        |
| bl                  | banda larga                                                     |
| omb                 | ombro (UV)                                                      |

|       |                                     |
|-------|-------------------------------------|
| CCD   | Cromatografia de camada delgada     |
| CCDP  | Cromatografia de camada preparativa |
| PPT   | Precipitado                         |
| DDQ   | dicloro de ciano quinona            |
| A.R.  | Abundância relativa                 |
| (1)   | caracteriza uma estrutura           |
| [ 1 ] | Notas                               |

## SUMÁRIO

O extrato hexânico das folhas de Virola surinamensis ativo contra a penetração de cercárias de Schistosoma mansoni foi fracionado e entre outros componentes apresentou as estruturas descritas no Quadro 1.

Ficou demonstrado que a atividade biológica foi devido a mistura de neolignanas, surinamensina (1) e virolina (2).

QUADRO 1 - SUBSTANCIAS ISOLADAS DE V. SURINAMENSISSurinamensina ( 1 )Virolina ( 2 )Galbacina ( 3 )Veraguensina ( 4 )Elemicina ( 5 )

## INTRODUÇÃO

Em outubro de 1969, foi coletado pelo autor nas margens do Rio Amazonas e Negro cerca de 40 espécies de plantas que produziam látex, resinas, óleos essenciais e gorduras. Estas plantas foram transformadas em extratos hexânicos e etanólicos e submetidos a uma série de ensaios biológicos.

O extrato hexânico das folhas de Virola surinamensis mostrou marcante atividade contra a penetração de cercárias do Schistosoma mansoni razão pela qual, foi escolhido como o assunto da presente tese, o estudo fitoquímico desta planta.

### PROPÓSITO

O uso de plantas medicinais pela população brasileira sempre foi muito difundido. O aspecto mágico e místico que cerca a utilização dos chás e dos remédios caseiros provocou a desconfiança dos químicos que simplesmente desconhecem aquelas práticas ou mesmo a repugnam.

Ocorre que, uma verificação mais atenta e cuidadosa nesta área do social, muitas vezes leva a descobertas surpreendentes. O senso crítico e o conhecimento dos que se envolvem com a pesquisa de plantas medicinais, devem ser bastante aguçado. Schultes<sup>2,0</sup>, por exemplo verificou que os índios waikã da Amazônia preparavam um rapê dito alucinogenico com cinzas, folhas verdes e casca de certas plantas. Observando o modo de preparo do rapê, ele pode identificar cada uma das plantas usadas, algumas delas servindo simplesmente para dispersar o componente principal (cascas de *Virola*). Obteve amostras do pó indo às tribos, e a análise química deste pó tornou conhecido um grupo de potentes alcalóides alucinógenos, as triptaminas e carbolinas.

Há muito ainda por fazer nas pesquisas de produtos naturais, mas há quase centena de pesquisadores de produtos naturais no Brasil, parece ser diminuta considerando-se as 22 mil espécies de plantas que se sabe existir no país.

A literatura a respeito da utilização de plantas é pobre, escassa e dispersa<sup>(1-6)</sup> e a necessidade de se iniciar um estudo mais profundo é urgente, pois a cultura indígena, junto com os próprios está desaparecendo diante do que convencionamos chamar progresso. A anotação do que resta do conhecimento nativo é imperioso<sup>(1-2)</sup>, pois muitos grupos hoje aculturados, perderam rapidamente sua cultura.

Um outro aspecto não menos importante, refere-se à utilização fitoquímica racional de plantas que produzem óleos essenciais, resinas, latex e substâncias biologicamente ativas. Nesse assunto destacam-se alguns químicos brasileiros, que durante muitos anos têm contribuído com estudos dirigidos para o aproveitamento econômico<sup>(6-7)</sup> de plantas.

Dentro desses propósitos o presente trabalho envolve : a) isolamento e purificação de substâncias naturais de uma planta da Amazônia, *Virola surinamensis*;

b) a atividade biológica dos extratos da planta;

c) a identificação dos compostos principais por métodos químicos e

físicos;

- d) a identificação dos compostos que produziram a ação biológica;
- e) a síntese destes compostos ativos, e
- f) o estudo espectrométrico de algumas substâncias naturais e outras sintetizadas durante o estudo.

Embora esquematicamente não difira muito de qualquer outra, a presente tese de Doutorado, tem a pretensão de sugerir um estudo racional e uma pesquisa dirigida. Realmente, a atividade biológica da planta estudada (ensaio de proteção contra a infestação por cercárias do Schistosoma mansoni) foi seguida desde o extrato bruto até o ponto que se obteve a amostra pura.

A preocupação com a literatura não chega a ser exagerada. se considerarmos a intenção de reunir aqui trabalhos publicados em Belém do Pará (IPEAN), Manaus-AM (INPA), Recife-PE, de conhecimento restrito e acesso difícil.

Além do que na revisão bibliográfica (capítulo II) foi recolhida toda a literatura existente que não passa de uma dezena de trabalhos.

Finalmente, o levantamento da literatura química sobre Virola é intencional, e quer mostrar a possibilidade de aproveitamento integral deste gênero de planta. Particularizando na espécie V. surinamensis cujo estudo químico das folhas e madeira é o assunto principal desta tese - verificaremos que esta espécie é a árvore mais abundante na bacia Amazônica. Sua madeira tem sido intensamente explorada nos últimos anos como fonte de laminados e compensados, e na pauta de exportações, ocupa o primeiro lugar dentre as madeiras amazônicas. A indústria madeireira despreza casca e folhas. A casca, no entanto, pode ser incorporada a aglomerados ou usada na produção de celulose. A casca e a resina de certas Virolas poderiam tornar-se a fonte comercial de substâncias psicoativas encontradas na proporção de até 8% em peso na casca.<sup>2</sup> A atividade farmacológica dos alcalóides é indiscutível, e a comercialização provável, desde que efetuados estudos sérios sobre esta possibilidade. O método para a extração de alcalóides é simples e os solventes poderiam ser recuperáveis e reciclados.<sup>3</sup>

Por último, o estudo com as folhas aqui desenvolvido, mostrou que a extração destas com éter de petróleo, produz uma neolig-nana efetiva nos ensaios de proteção tópica, contra a penetração de cercárias do S. mansoni, que produz a esquistossomose, doença endêmica que ataca mais de 10 milhões de brasileiros.

A síntese de substância ativa nos ensaios biológicos, foi

realizada, da maneira mais simples possível, com reações químicas absolutamente triviais. Nosso propósito foi encontrar o método mais econômico de sintetizar o composto ativo. Alguns processos químicos usados, são os mesmos usados pela indústria (vide reação de Friedel-Crafts p.ex.).

O país é ainda grande exportador de matéria-prima, e importador "know-how". É importante que se comece logo a formação de mentalidades químicas voltadas ao interesse primeiro do país, o desenvolvimento de uma tecnologia própria sedimentada na sua realidade.

Queremos deixar claro, que apesar do desenvolvimento deste trabalho parecer uma sugestão para o tratamento quimioterápico da esquistossomose, acreditamos que somente o saneamento básico e a ausência de pobreza, poderão ser os remédios eficazes para as doenças tropicais.

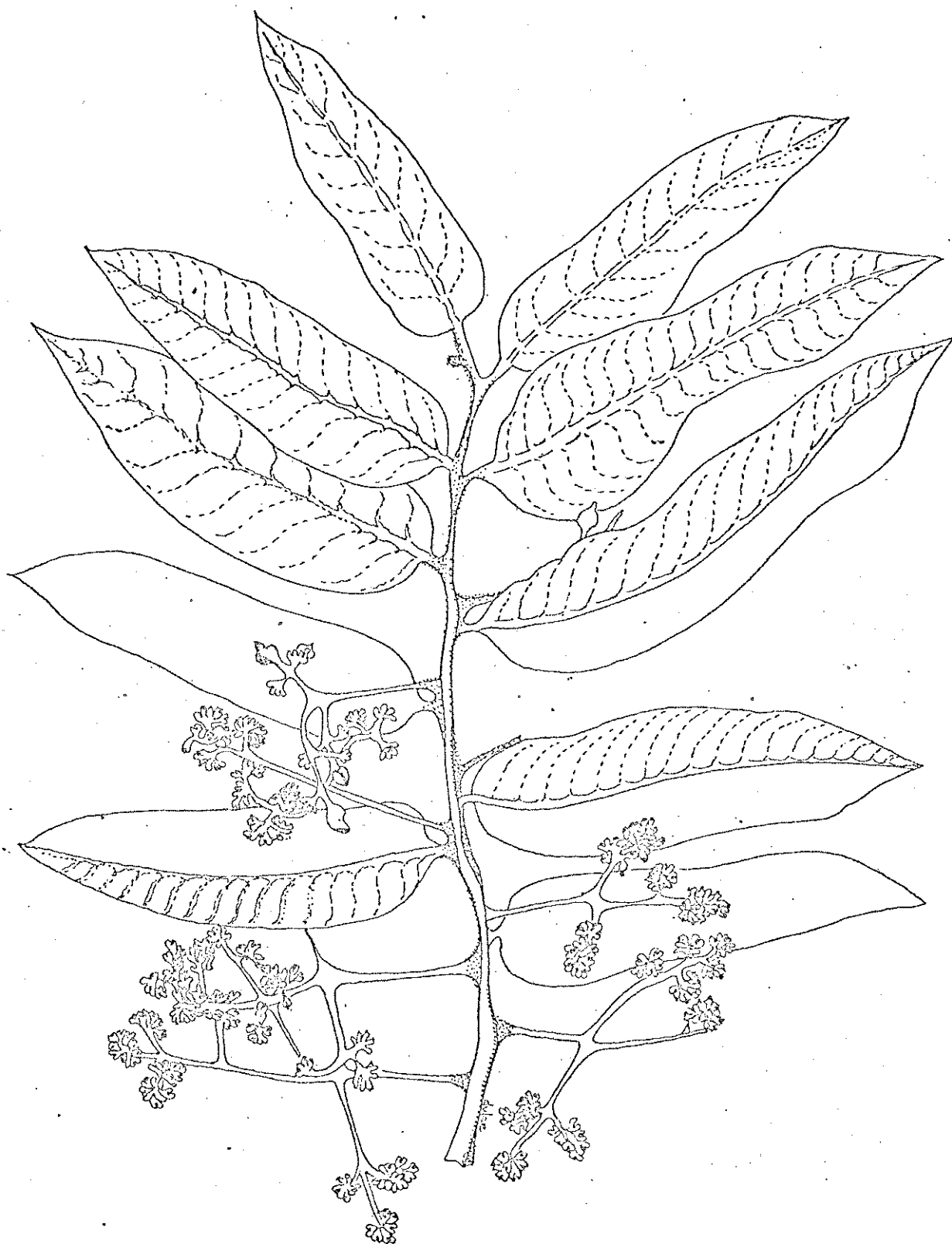


Figura 1 - Folhas de Virola Surinamensis

## CAPÍTULO I

BOTÂNICA

A descrição botânica de Virola surinamensis ( Rolander ) Warburg , ( figura 1 ) será totalmente apoiada no trabalho<sup>8</sup> do botânico amazonense William A. Rodrigues, do Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia (INPA) um órgão do CNPq. Sem dúvida o maior conhecedor do gênero Virola, nos limitamos a compilar os dados fundamentais de sua recente Tese de Doutorado (UNICAMP-I.B.).

V. surinamensis tem como nome vulgar Ucuuba, denominação tupi que se aplica na Amazônia brasileira à maioria das espécies do gênero Virola. Significa "árvore ou planta que produz substância gordurosa". A etimologia é formada pelos vocábulos "ucu" (gordura , graxa, sebo) e "uba". (árvore, planta).

Outras denominações vulgares no Brasil : Ucuuba, Ucuuba da várzea, Ucuuba branca, bicuíba (Amazônia) e andiroba (Ceará).

William se detém nas denominações vulgares dadas em outros países onde também ocorre; Guiana, Guiana Francesa, Suriname , Perú, Venezuela, Colômbia, Honduras, Guadalupe, Granada e Trinidad.

A sua posição sistemática é a seguinte, segundo o sistema de Hutchinson<sup>9</sup>.

Reino : Vegetal

1º Divisão : Spermatophyta

2º Sub-divisão : Angiospermae

1º Classe : Dicotyledoneae

1º Sub-classe : Lignosae

3º Ordem : Laurales

18º Família : Myristicaceae

Gênero : Virola

5º Secção : Surinamensis

Espécie : Surinamensis ( Rol. ) Warb.

Integram a ordem Laurales, além de Myristicaceae, mais seguintes famílias americanas :

1. Monimiaceae

2. Lauraceae
3. Gomortegaceae
4. Hernandiaceae

Segundo Warburg e Smith<sup>10</sup> as Myristicaceae têm 5 gêneros nativos no continente americano :

1. Compsonura Warb.
2. Dialyanthera Warb.
3. Iryanthera Warb.
4. Oeteophloeum Warb.
5. Virola Aubl.

Além dos gêneros acima, existe introduzido na América, o gênero Myristica L. que é representado pela "noz-moscada" (M. fragrans Houtt), única espécie que se cultiva neste continente.

A bacia Amazônica é o centro de dispersão da família na América.

#### Espécies de Virola conhecidas no Brasil :

1. V. albidiflora Ducke
2. V. caducifolia W. Rodrigues
3. V. calophylla Warb.
4. V. carinata ( Benth.) Warb.
5. V. coelhoi W. Rodrigues
6. V. crebrinervia Ducke
7. V. decorticans Ducke
8. V. divergens Ducke
9. V. duckei A.C. Smith
10. V. elongata ( Benth. ) Warb. (Sin: V. theidora)
11. V. flexuosa A.C. Smith
12. V. gardneri ( A.DC. ) Warb.
13. V. guggenheimii W. Rodrigues
14. V. lorentensis A.C. Smith
15. V. malmei A.C. Smith
16. V. marlenei W. Rodrigues

17. V. michelii Heckel.
18. V. minutiflora Ducke
19. V. molissima (A.D.C.) Warb.
20. V. multcostata Ducke
21. V. multinervia Ducke
22. V. obovata Ducke
23. V. officinalis Warb.
24. V. oleifera ( Schott ) A.C. Smith
25. V. parvifolia Ducke
26. V. pavonis ( A.D.C. ) A.C. Smith
27. V. peruviana ( A.D.C. ) Warb.
28. V. pluneura W. Rodrigues
29. V. rugulosa Warb.,
30. V. sebifera Aubl.
31. V. sessilis ( A.D.C. ) Warb.
32. V. subsessilis ( Benth. ) Warb.
33. V. surinamensis ( Röl. ) Warb.
34. V. urbaniana Warb.
35. V. venosa ( Benth. ) Warb.

A maior afinidade de V. surinamensis é com V. nobilis do Panamá e com as entidades amazônicas V. carinata e V. pavonis, das quais se distingue especialmente por certos caracteres do fruto.

#### SINONIMIA BOTÂNICA

Myristica surinamensis Rolander

Myristica fatua Wartz

Myristica angustifolia Lamarc.

Myristica sebifera Aubl. var longifolia Lam.

Nux moschata silvestres surinamensis Ja. Breyn.

Virola mycetis Pulle.

Fenologia : no Brasil a floração vai de agosto a princípio de novembro e a frutificação de janeiro a julho.

HABITAT :

Prolifera preferentemente nos lugares pantanosos e férteis, ilhas baixas e em quase toda a zona fluvial do Amazonas e seus afluentes, acompanhando as margens dos rios, igarapês e paranás até onde a terra possa ser alagada, limitada à mata periodicamente inundável dos aluviões recentes que acompanham os cursos de rios de água rica de sedimentos ( água branca ). Não ocorre em geral nos rios de água preta ( com exceção do baixo rio Negro ), sendo substituída pelas vicariantes V. carinata e V. pavonis. É uma essência heliofila.

#### DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA :

Desde as Antilhas, Guianas, Venezuela até o Brasil. Ocorre em quase toda área amazônica ( Território do Amapá, Roraima e Rondônia e Estados do Pará e Amazonas ), no Nordeste, desde o Maranhão até perto de Recife-PE. Ducke verificou ser esta planta extremamente abundante nas ilhas baixas do grande estuário amazônico, inundáveis pela maré do Atlântico. São árvores de 20 a 30 m de altura e até 1m de diâmetro no tronco. Num inventário de 1962 no baixo Tocantins, foram localizados 150.000 hectares de V. surinamensis.

#### CONCLUSÕES<sup>8</sup> :

- 1) Durante o estudo do gênero Virola, 35 espécies foram reconhecidas para o Brasil.
- 2) Cinco espécies foram reduzidas a sinônimos : V. calophylloidea (V. calophylla), V. cuspidata ( V. elongata ), V. glaziovii ( V. surinamensis ), V. kucachkana ( V. albidiflora ) e V. melinonei (V. michelii ).
- 3) Na Amazônia, as espécies mais amplamente dispersas são : V. surinamensis, V. elongata, V. calophylla, V. sebifera, V. pavonis, V. carinata, V. michelii e V. venosa.

## CAPÍTULO II

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA1. Substâncias e usos de Virola

1.1. Madeira: Desde 1958 a madeira de V. surinamensis, vem sendo intensamente explorada e transformada em folheados, laminados e compensados, ocupando nos últimos anos o primeiro lugar no volume de exportação de madeiras da Amazônia. A Empresa Jari, uma multinacional, situada no Território do Amapá, é a principal responsável pelo volume de beneficiamento e exportação.

A madeira é mole e de baixa durabilidade, não suportando mais que 3 anos quando exposta ao tempo. Facilmente atacada por fungos, necessita de tratamento com preservativos<sup>8</sup>.

Vários autores estudaram as características físico-mecânicas concluindo-se de suas pesquisas que a madeira possui rigidez elevada, e que se superpõe ao mogno (Swetenis macrophyla) em muitas propriedades. Baseado nos testes físico-mecânicos, a ucuuba se presta especialmente para móveis, laminados e compensados, carpintaria, construção de interiores e outras<sup>8</sup>.

Não chega a ser surpreendente o volume de exportação, por que um inventário realizado no Baixo Tocantins em 1962 acusou 150 mil hectares deduzindo-se daí o potencial econômico que a ucuuba representa. Observe que neste inventário não foi incluído a região Amapá - Rio Jari, de onde emerge a maior parcela do produto beneficiado. Estima-se com certa reserva que a cubagem total da madeira sem casca, de diâmetro entre 30 a 40 cm, seja de 2,5 milhões de m<sup>3</sup>. Muitos outros dados sobre inventários, espécies co-existent, silvicultura, histologia e anatomia são encontradas na monografia de William<sup>8</sup>.

Os estudos de Melo e Col.<sup>11</sup> demonstraram que a ucuuba da várzea é excelente material para o fabrico de celulose e papel, poucos foram os outros estudos sobre esta alternativa como a da Cia. Klabin do Paraná<sup>8</sup>.

A madeira contém diarilpropanoides (substâncias de esqueleto carbonado C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). A abordagem deste assunto está no ítem 3 deste capítulo.

1.2. Frutos: Os frutos produzem a gordura ou "sebo de ucuuba" que desde os tempos pré-colombianos foi usado para diversos fins medicinais e fabrico de velas e sabões. As espécies mais exploradas comercialmente são a ucuuba da várzea ( V. surinamensis ) e a ucuuba vermelha ( V. sebífera Aubl ) especialmente a primeira devido à grande abundância no estuário amazônico ( municípios paraenses de Cametã, Igarapé-Miri, Abaeté, Muanã ) e em toda a região das ilhas.

Os frutos durante a época da colheita, fevereiro até julho, caem dentro d'água e enquanto flutuam são colhidos pelos cablocos com ajuda de um puçã. As sementes são frequentemente tratadas e usadas como tocheiros, devido a seu alto conteúdo de graxa (60-68%). O sebo é amarelo esbranquiçado, consistente e de odor aromático<sup>6</sup>. Enquanto queimam, as velas ou tochas, desprendem uma de fumação de cheiro agradável.

Le Cointe<sup>6</sup> verificou que uma árvore produz anualmente 25 Kg de sebo de ucuuba. A produção do sebo para as indústrias locais é baixa, refletindo a fase extrativista que se encontram várias essenciais da Amazônia. Os dados abaixo são de 15 anos atrás, mas acreditamos que até hoje a situação não varia muito<sup>6</sup>. Em 1961, 819 ton., em 1962, 112 e em 1963, 137 ton. de sebo produzido.

O estudo químico da gordura produzida pelos frutos da ucuubeira, foi realizado por vários autores em diferentes épocas<sup>12, 13</sup> usando métodos nem sempre homogêneos, produzindo resultados descontraídos.

Certamente, os estudos de Pereira Pinto<sup>12</sup>, Silva Jardim<sup>13</sup> e Martinenghi<sup>14</sup>, os mais recentes no país, são que melhor embasamento têm.

Resumindo<sup>8, 12, 13</sup> temos as seguintes considerações :

1. O peso de uma semente varia de 1,3 a 1,7 g e é constituída de 12-19% de casca e 81-88% de amêndoa. O grau de umidade quando fresca é de 20-25%.

2. O fruto é constituído de casca, arilo vermelho e amêndoa. O arilo, muito aromático - idêntico ao da noz-moscada (Myristica fragrans) separa-se facilmente. A amêndoa produz o sebo e trimiristina.

3. A extração pode ser feita por prensagem ou por extração com solventes, sendo o éter de petróleo aceito como o melhor, entre vários testados.

4. A gordura compõe cerca de 67% da amêndoa, aproximada-

mente 55% do peso total da semente seca.

5. A gordura bruta compõe-se de:

|                      |       |
|----------------------|-------|
| Ácidos graxos totais | 88,0% |
| Resina               | 4,4%  |
| Insaponificáveis     | 2,5%  |
| Radical Gliceril     | 5,1%  |

6. Ácidos graxos : cáprico, láurico, mirístico, palmitico, esteárico, oleico e linoleico.

7. As cascas da madeira e os galhos finos de Virola surina mensis, constituem o que se chama de resíduo na indústria madeireira. O resíduo é geralmente desprezado, no entanto Melo<sup>11</sup> verificou que se trata de excelente material para obtenção de celulose.

8. Sugere-se<sup>12</sup> que o emprego industrial mais importante da matéria graxa, seria a extração da trimiristina, de preço elevado, e útil na indústria de confeitaria e cosméticos. A fonte de trimiristina no mercado mundial costuma ser a noz-moscada. E a obtenção do ácido mirístico a partir do sebo também proveniente de noz-moscada<sup>12,13</sup>

9. Supõe-se<sup>12</sup> de 1 ton. de sementes pode-se obter 180 Kg de cascas, 244 kg de sebo e 176 Kg de trimiristina.

10. Finalmente a obtenção de um derivado do ácido mirístico, o miristato de isopropila por Silva Jardim<sup>13</sup>, encontrou várias aplicações a produtos farmaceuticos e indústria de cosméticos.

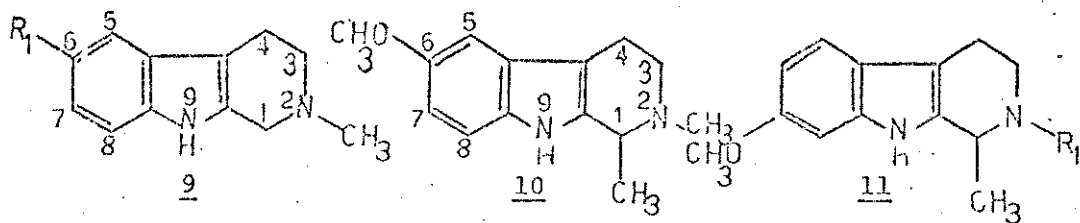
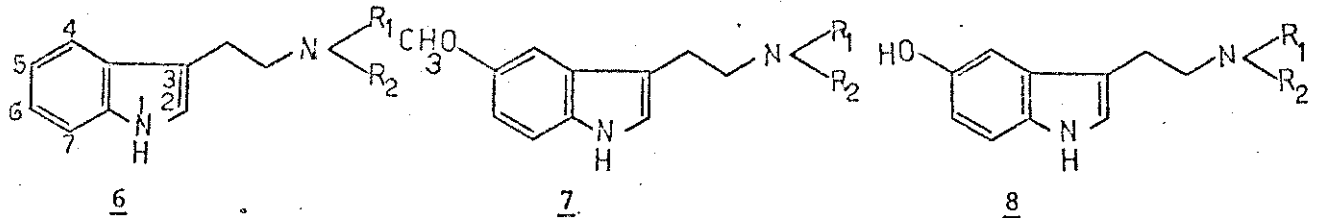
Outros autores estudaram o sebo de ucuuba ( V. surinamensis ) quanto à utilização racional<sup>14</sup> envolvendo extração com prensa e com solventes; à produção de óleos e gorduras<sup>15</sup>; à distribuição de ácidos graxos de cadeia longa<sup>16</sup> e a extração de trimiristina<sup>17</sup>.

## 2. ALCALOIDES DE VIROLA

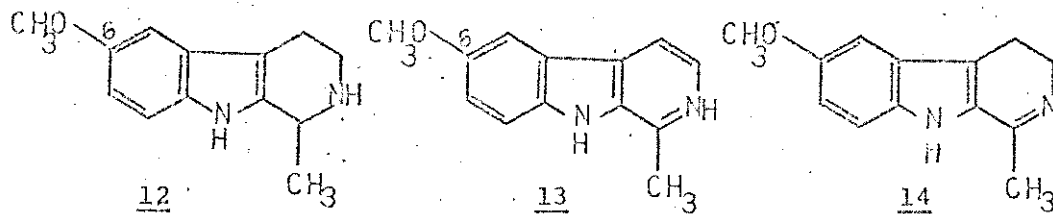
Em 1954, Richard Evans Schultes<sup>19a,b,20,22</sup>, um bioquímico sueco, que esteve na Amazônia, verificou que os índios Waikã do alto Rio Negro usavam a casca de certas Virolas, para o fabrico de um rapê alucinogenico, usado nas festas tribais. Outros autores<sup>18, 21,23,24,25</sup> estudaram o mesmo assunto.

Os índios Waikã habitam a região noroeste da Amazônia, que inclui o Brasil e áreas vizinhas da Colômbia e Venezuela. O acesso à região é difícil sem o conhecimento dos mateiros, e o apoio tático de embarcações. Apesar disto, Schultes que participou em

## ALCALOÍDES DE VIROLA



## v. Cuspidata



| Nº | Abreviações | Nome Químico                                                  |
|----|-------------|---------------------------------------------------------------|
| 6a | DMT         | - N,N-dimetiltriptamina                                       |
| 6b | MMT         | - N,-metiltriptamina                                          |
| 6c | T           | - triptamina ( R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H )          |
| 7a | 5-MeO DMT   | - 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina                              |
| 7b | 5-Meo MMT   | - 5-metoxi-N-metiltriptamina                                  |
| 7c | 5-MeO T     | - 5-metoxitriptamina ( R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H ). |
| 8a | 5-OH-DMT    | - 5-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina (bufotemina)                |
| 8b | 5-OH-MMT    | - 5-hidroxi-N-metiltriptamina                                 |
| 8c | 5-OH-T      | - 5-hidroxitriptamina (serotonina)                            |
| 9a | MTHC        | - 2-metil-1,2,3,4 tetrahidro - β-carbolina                    |
| 9b | 6-MeO-THC   | - 2-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro- β-carbolina            |
| 10 | 6-MeO-DMTHC | - 1,2-dimetil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro- β-carbolina        |
| 11 |             | - 1,metil-7-metoxi-1,2,3,4 tetrahidro- β-carbolina            |
|    |             | - 1,2 dimetil-7-metoxi-1,2,3,4 tetrahidro- β-carbolina        |
| 12 | THARM       | - 6-metoxi-tetrahidroharmano                                  |
| 13 | HARM        | - 6-metoxi-harmano                                            |
| 14 | DIHARM      | - 6-metoxi-2,3-dihidoharmano                                  |

QUADRO 3 - DISTRIBUIÇÃO DE ALCALÓIDES INDÓLICOS ( Tabela Ref. 28 )

EM VINÇA

| ESPÉCIE/ORIGEM                   | PARTE DA PLANTA                                                                | NOME TRIVIAL              | SUBSTÂNCIA              | ALCALÓIDES<br>ng/100g<br>planta seca |    | REF.        |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------------------|----|-------------|
| "Epêna" nº 24574 *               | rapé=mistura<br>complexa de cer-<br>tas partes de<br>plantas pulveri-<br>zadas | Triptamina                | 5-Meo-DMT               | 715                                  | 72 | 20          |
| Rio Cavahuri-AM                  |                                                                                | "                         | DMT                     |                                      | 20 | "           |
|                                  |                                                                                | Carbolina                 | MTHC                    |                                      | 4  | "           |
|                                  |                                                                                | Triptamina                | 6-Meo-THC               |                                      | 2  | "           |
| "Nyakwãna" nº 24626              | rapé                                                                           | "                         | DMT                     | 11.000                               | 2  | "           |
| Rio Totobi-AM                    |                                                                                | "                         | 5-Meo-DMT               |                                      | 88 | "           |
|                                  |                                                                                | "                         | DMT                     |                                      | 11 | "           |
|                                  |                                                                                | "                         | DMT                     |                                      |    | "           |
|                                  |                                                                                | "                         | 5-Meo-DMT               |                                      |    | "           |
|                                  |                                                                                | Carbolina                 | 6-Meo-THC               |                                      |    | "           |
| <u>Virola theiodora</u> Warb     | casca                                                                          | Triptamina                | DMT                     | 250                                  | 52 | 18,20,22,25 |
| nº 24595 Manaus - AM             |                                                                                | "                         | 5-Meo-DMT               |                                      | 43 | "           |
| ( sinônimo: <u>V. elongata</u> ) |                                                                                | Carbolina                 | 6-Meo-THC               |                                      | 4  | "           |
|                                  |                                                                                | Triptamina                | DMT                     |                                      | 1  | "           |
|                                  | raiz                                                                           | "                         | 5-Meo-DMT               |                                      | 62 | "           |
|                                  |                                                                                | "                         | DMT                     |                                      | 22 | "           |
|                                  |                                                                                | "                         | 5-Meo-DMT               |                                      | 15 | "           |
|                                  | flores-rebentos                                                                | "                         | DMT                     | 470                                  | 93 | "           |
|                                  |                                                                                | "                         | DMT                     |                                      | 7  | "           |
|                                  | folhas                                                                         | "                         | DMT                     | 44                                   | 99 | "           |
|                                  |                                                                                | "                         | 5-Meo-DMT               |                                      |    | "           |
|                                  |                                                                                | Carbolina                 | MTHC                    |                                      |    | 18          |
| <u>V. theiodora</u> Warb         | casca                                                                          | Triptamina                | 5-Meo-DMT               | 65                                   | 95 | 18,20,22,25 |
| nº 24626 Rio Totobi-AM           |                                                                                | "                         | DMT                     |                                      | 5  | "           |
|                                  | folhas                                                                         | "                         | DMT                     | 21                                   | 98 | "           |
|                                  |                                                                                | Carbolina                 | MTHC                    |                                      | 2  | "           |
| <u>V. calophylla</u> Warb        | casca                                                                          |                           | DMT                     | 9                                    | 91 | 18,20       |
| nº 24603 Manaus-AM               |                                                                                |                           | 5-Meo-DMT               |                                      | 9  | "           |
|                                  | raiz                                                                           |                           | DMT                     | 1                                    | 87 | 18          |
|                                  |                                                                                |                           | 5-Meo-DMT               |                                      | 13 | 18          |
|                                  | flores-rebentos                                                                |                           | DMT                     | 193                                  | 96 | "           |
|                                  |                                                                                |                           | DMT                     |                                      | 4  | "           |
|                                  | folhas                                                                         |                           | DMT                     | 155                                  | 96 | "           |
|                                  |                                                                                |                           | DMT                     |                                      | 4  | "           |
| <u>V. rufula</u> (A. DC.) Warb   | casca                                                                          |                           | 5-Meo-DMT               | 200                                  | 95 | 18,20       |
| nº 24612 Manaus-AM               |                                                                                |                           | DMT                     |                                      | 4  | 20          |
| (Sinônimo: <u>V. elongata</u> )  |                                                                                |                           | 5-Meo-DMT               |                                      |    | "           |
|                                  |                                                                                | Carbolina                 | 6-Meo-THC               |                                      |    | 18,20       |
|                                  | raiz                                                                           |                           | 5-Meo-DMT               | 144                                  | 94 | 20          |
|                                  |                                                                                |                           | 5-Meo-DMT               |                                      | 4  | "           |
|                                  |                                                                                |                           | DMT                     |                                      | 1  | "           |
|                                  |                                                                                | Carbolina                 | 6-Meo-THC               |                                      |    | "           |
|                                  | folhas                                                                         |                           | DMT                     | 98                                   | 94 | "           |
|                                  |                                                                                | falta: MTHC,<br>5-Meo-DMT |                         |                                      |    | "           |
|                                  | flores                                                                         | não analisadas            | DMT                     |                                      | 6  | "           |
| <u>V. multinervia</u> Ducke      | casca                                                                          |                           | DMT                     | 1                                    |    | "           |
| nº 24614 Manaus-AM               |                                                                                |                           | 5-Meo-DMT               | 1                                    | 59 | 18,20,25,26 |
|                                  |                                                                                |                           | DMT                     |                                      | 41 | "           |
| <u>V. multinervia</u> Ducke      | folhas                                                                         |                           |                         |                                      |    | "           |
|                                  | casca                                                                          |                           | DMT                     | 1                                    |    | "           |
| nº 24616 Manaus - AM             | flores (rebentos)                                                              |                           |                         |                                      |    | "           |
|                                  | folhas                                                                         |                           | Não contém alcalóides q |                                      |    | "           |
| <u>V. multinervia</u> Ducke      |                                                                                |                           |                         |                                      |    | "           |
| <u>V. venosa</u> (Berth) Warb    | casca                                                                          |                           | Não contém alcalóides   |                                      |    | "           |
| nº 24613 Manaus-AM               | raiz                                                                           |                           | 5-Meo-DMT               | 1                                    |    | 18,20       |
|                                  | folhas                                                                         |                           | DMT                     | 1                                    |    | "           |
|                                  |                                                                                |                           | 5-Meo-DMT               |                                      |    | "           |
| <u>V. sebifera</u> (Aubl.)       | casca                                                                          |                           | DMT (Único componente ) |                                      |    | 21          |
|                                  |                                                                                |                           | MTHC                    |                                      |    | 19a         |
| <u>V. cuspidata</u> (Berth) Warb | Sensu galhos e folhas                                                          | Carbolina                 | 6-OMe-TH-HARM           |                                      |    | 18          |
| Ducke                            |                                                                                |                           | 6-OMe-HARM              |                                      |    | "           |
| (Sinônimo: <u>V. elongata</u> )  |                                                                                |                           | 6-OMe-H-LAN             |                                      |    | "           |

P.S. Possivelmente , segundo William Rodrigues<sup>8</sup>  
V. elongata

, V. theiodora , V. rufula e V. cuspidata são sinônimos

de

### CONSIDERAÇÕES SOBRE O QUADRO 3

a) Embora William classifique atualmente<sup>8</sup> V. theiodora e V. rufula como sendo a mesma espécie, a casca dos dois espécies produziram diferentes alcalóides e diferentes concentrações dos mesmos.

b) V. cuspidata é sinonimo de V. elongata<sup>18</sup>

c) O nome genérico Virola foi criado baseando-se na de nominação vulgar que davam os nativos da Guiana Francesa à espécie-tipo: V. sebifera Aubl<sup>8</sup>. O uso e a composição química dos frutos de V. sebifera, são semelhantes à V. surinamensis que tem como sinonímia, Myristica sebifera Aubl. var. longifolia Lam. No entanto as duas espécies tem características próprias

d) V. theiodora quando procedente de Manaus ou do Rio Tototobi ( Quadro 3 ) apresentam diferentes proporções de DMT e 5-metoxi-DMT

e) As Virolas, V. venosa, V. pavonis e V. surinamensis não produzem alcalóides alucinogenos<sup>8, 28</sup>.

1967 da "Alpha Helix Phase C. Expedition" no Amazonas e Rio Negro, conseguiu sem grandes dificuldades visitar várias tribos dos índios Waikã na bacia do Rio Negro. Registrou na ocasião, o modo de preparo do rapê (denominado pelos indígenas de: epenã nyakwãna, yakee ou paricã) e pôde verificar as plantas usadas na preparação. As espécies "voucher" foram depositados no "Economic Herbarium of Oakes Ames" e no "Botanical Museum of Harvard University"<sup>20</sup>.

O estudo fitoquímico posterior demonstrou que V. theiodora\* era a fonte dos rapês alucinógenos. Esta planta contém 5-metoxi-N-N-dimetil triptamina (7a) como o principal alcalóide, além de outros alcalóides indólicos.

"Epenã" um dos rapês obtidos, continha um alto teor de alcalóides (11%) Quadro 2 e 3, e nas plantas examinadas foram encontradas diferenças consideráveis na composição alcaloidal das diferentes partes de uma mesma planta. DMT (N-N-dimetil triptamina) foi o maior componente das folhas e 5-metoxi-DMT, da casca de V. theiodora. Das outras espécies de Virola investigadas V. rufula\* conteve quantidades substanciais de DMT, enquanto que V. multinervia e V. venosa foram quase destituídas de alcalóides. V. calophylla, conteve grande quantidade de alcalóides nas folhas. Em V. theiodora\*, V. rufula\* e Anadenanthera (Piptadenia) peregrina, foram encontrados dois novos alcalóides  $\beta$ -carbonila com a posição 6 substituída.

A fonte de rapês dos índios da América do Sul, até então, era acreditada vir de A. peregrina<sup>20</sup>.

"Epenã" é preparado com a casca de V. theiodora, à qual é adicionado folhas pulverizadas de Justicia pectoralis var. stenophylla. Estes dois ingredientes são finalmente misturados com as cinzas de Elizabetha princeps<sup>20</sup>.

"Nyakwãna" dos índios Waikãs do Rio Tototobí, contém como único ingrediente a resina da casca de V. theiodora. O exame químico de "Epenã" mostrou um conteúdo de 1/10 do conteúdo alcaloidal do "Nyakwãna". Este último contém 11% dos alcalóides. Este alto conteúdo de bases orgânicas por si só explana porque, a resina de V. theiodora é usada não só como rapê, mas como veneno de flechas<sup>20, 25</sup>.

Maia<sup>25</sup> examinou as flechas dos índios Iomanê (tribo Waikã) e as cascas de V. theiodora. A comparação por CCD e métodos espectrométricos, demonstrou por comparação que a casca e o

\* Sinônimo<sup>8</sup> : V. elongata

veneno das flechas eram semelhantes

A literatura traz a descrição detalhada de como é fabricado o rapê<sup>20</sup> o equipamento usado e os efeitos da inalação além de considerações farmacológicas<sup>22</sup>. Utilizou-se a técnica de um cromatógrafo de gás acoplado a um espectrometro de massa<sup>20</sup>, cromatografia à gás<sup>22</sup> e outras<sup>25</sup>

Das espécies de Virola nativas da Amazonia, só uma parte foi analisada quimicamente quanto ao conteúdo de alcalóides DMT e  $\beta$ -carbonilas. Parece provável portanto, que uma análise química do restante revelará novas fontes de alcalóides. A família Myristicaceae possui 5 gêneros nativos e muito proximamente relacionados no continente americano, é provável que dentro das inúmeras espécies que compõem a família algumas sejam ainda utilizadas pelos indígenas e populações nativas como inebriantes alucinógenos e outros usos. É de grande importância que se inicie logo os estudos das centenas de plantas utilizadas pelas culturas indígenas que aos poucos estão sucumbindo diante do progresso.

### 3. Considerações sobre os Diarilpropanoides de Virola

O primeiro exemplar desta classe de substâncias foi isolada de V. multinervia por Gottlieb e col.<sup>26a, 27</sup>. Recentemente outra estrutura foi descrita<sup>26b</sup>. A importância dos diarilpropanoides, que possuem um esqueleto carbonado  $C_6-C_3-C_6$  parece estar no fato de que seriam os flavonoides mais simples já descritas. Além de que como foi sugerido<sup>28</sup> poderiam ser entendidos como marcadores bioquímicos (Quadro 4). Examinou-se o extrato bruto clorofórmico da madeira de várias Virola, e por comparação cromatográfica com amostras autênticas de virolano (16) e virolado (17) decidiu-se que continham diarilpropanoides<sup>28</sup>. Entre os extratos examinados conta o de V. surinamensis (coletado em Manaus) que é dito conter virolano e virolanol. O exame químico das folhas e madeira de V. surinamensis (coletado em Belém), não demonstrou aquelas substâncias  $C_6-C_3-C_6$  (Vide Experimental) como em seus congeneres<sup>18, 20, 26, 27, 28</sup>. Sugere-se<sup>28</sup> em consequência, que as espécies de Virola que geram alcalóides DMT e MTHC não produziam diarilpropanoides e vice-versa. Deve-se ter em conta no entanto:

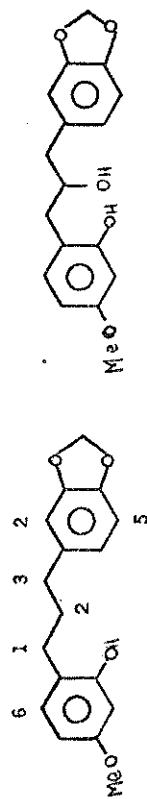
a) Que a amostragem não foi significativa ( de 35 Viro

QUADRO 4 - DIARIL PROPANOIDES DE VIROLA

| VIROLA                                         | VIROLANO | VIROLANOL | DMT   | CARBOLINAS  | REF.        | PROCEDÊNCIA             |
|------------------------------------------------|----------|-----------|-------|-------------|-------------|-------------------------|
| <u>V. multinervia</u> Ducke <sup>1</sup>       | +        | +         | pouco | pouco       | 20,26a,b,28 | Reserva Ducke<br>Manaus |
| <u>V. venosa</u> (Benth)Warb                   | +        | +         | pouco | pouco       | 20, 27, 28  | Idem                    |
| <u>V. divergens</u> Ducke                      | +        | +         |       | 27, 28      |             | Idem                    |
| <u>V. melinonii</u> (Benvist)A.C.Sm            | +        | +         |       | 27, 28      |             | Serra Navio- Amapá      |
| <u>V. pavonis</u> (A.DC.)A.C.Sm                | +        | +         |       | 27, 28      |             | Reserva Ducke           |
| <u>V. surinamensis</u> (Rol.)Warb              | +        | +         |       | 27, 28      |             | Benjamin Constant-AM    |
| <u>V. surinamensis</u> (Rol.)Warb <sup>1</sup> | -        | -         |       | (este)      |             | Ipean - Belém           |
| <u>V. calophylla</u> Spr.ex.Warb               | -        | -         | +     | 18,20,27,28 |             | Reserva Ducke           |
| <u>V. elongata</u> (Benth.)Warb                | -        | -         |       | 18,27,28    |             | Codajás-AM              |
| <u>V. multicosata</u> Ducke                    | -        | -         |       | 27,28       |             | Rio Madeira -PA         |
| <u>V. rufula</u> <sup>2</sup>                  |          |           | +     | 18,20,28    |             |                         |
| <u>V. theiodora</u> <sup>2</sup>               |          |           | +     |             |             |                         |
| <u>V. cuspidata</u> <sup>2</sup>               |          |           | +     | 18          |             |                         |
| <u>V. sebifera</u>                             |          |           | +     | 19b,21      |             |                         |

1 critério adotado em todos os casos, exceto estes dois, foi o de comparação do extrato bruto CCD com amostras autênticas.

2 Sinônimo<sup>3</sup>: V.elongata



16  
Virolanol

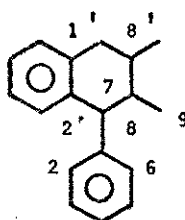
17  
Virolanolol

las brasileiras, 9 foram estudadas).

b) Que a biossíntese de compostos flavonoides segue um curso diferente daquela que produz alcalóides DMT. Estes provêm de amino ácido triptofano enquanto aqueles derivam da rota ácido chiquímico mais mevalonato

4. Neolignanas de Virola (nomenclatura ver pg.41 )

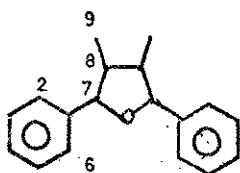
Tipo 8.8', 7.2'



(18)

Aril-tetralinas  
V. cuspidata<sup>14, 32</sup>  
V. carinata<sup>35</sup>

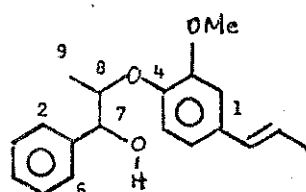
Tipo 8.8'



(19)

derivada do  
 núcleo THF  
V. surinamensis<sup>36, 37</sup>

Tipo 8.0.4'



(20)

V. surinamensis<sup>38</sup>

Os esqueletos básicos das neolignanas encontradas em Virola acima são, em número de três (Quadro 5) todos os derivados de um mesmo precursor biogenético, propenil fenol (Esquema 2). Dentro da família Myristicaceae, Myristica otoba além das Virola citadas, contém o esqueleto do tipo 8.8', 7.2'. Os esqueletos tipo 8.8' e 8.0.4' foram encontradas em V. surinamensis (Quadro 1).

A ocorrência de neolignanas 4 ariltetralinas (ou do Tipo 8.8', 7.2') em Virola<sup>20, 32, 35-38</sup> se resume à três espécies. Mesmo dentro da família não há mais que 5 espécies que produzem neolignanas<sup>20, 30, 32, 35-38</sup> (Quadro 5).

O primeiro artigo que se refere à neolignanas 4-ariltetralinas em Miristicaceae data de 1963<sup>30</sup>. Tratava-se de Myristica otoba que produziu hidroxotobaina e otobaina.

A ocorrência do mesmo tipo de neolignana em Myristica e Virola é coincidente e providencial. Virola surinamensis tem como sinônimo Miristica surinamensis<sup>8</sup>. Os três exemplos de neolignanas do tipo 8.8' 7.2' (4-ariltetralinas) que ocorrem em V. carinata<sup>35</sup> tem o mesmo padrão de oxigenação e a mesma estereoquímica. A descrição de (21c) completa os isômeros possíveis de guaiacina (21a) (Quadro 5). Gottlieb<sup>35</sup> acredita que de (+) guaiacina derivam todas as outras estruturas de ariltetralinas conhecidas e sugere por isso que (+) guaiacina deverá estar mais completamente distribuída na natureza. Até 1972 parecia que cada uma família de planta estava caracterizada por diferentes tipos representativos de 4-ariltetralinas (Quadro 5), no entanto acredita-se agora<sup>35</sup> que esta especificidade não existe realmente.

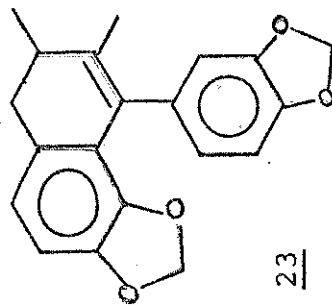
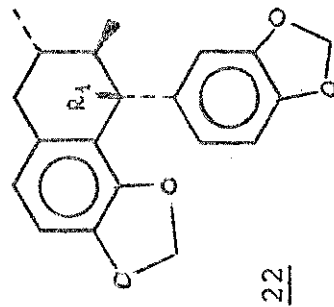
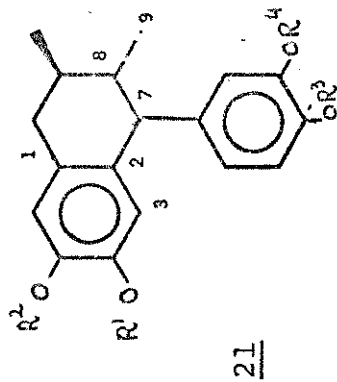
As espécies vegetais que tem a maior afinidade com V. surinamensis são V. pavonis e V. carinata<sup>8</sup>. Esta última, produziu

QUADRO 5 - NEOLIGNANAS 4-ARIL TETRALINAS DE MIRISTICACEAE (tipo 8.8' , 7.2')

NEOLIGNANAS DE MIRISTICACEAE (principalmente <sup>35</sup>)

| $R^1$ | $R^2$              | $R^3$ | $R^4$              | NOME QUÍMICO               | PLANTA                 | PARTE DA PLANTA | REF. |
|-------|--------------------|-------|--------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|------|
| 21a   | H                  | Me    | Me                 | (+)guaiaquina              | <u>Virola carinata</u> | madeira         | 35   |
| 21b   | H                  | Me    | -CH <sub>2</sub> - | (+)otobaenol               | <u>Myristica otoba</u> | Óleo dos frutos | 31   |
| 21c   | -CH <sub>2</sub> - | H     | Me                 | (-)-iso-otobaenol          | <u>V. carinata</u>     |                 | 35   |
| 21d   | Me                 | Me    | -CH <sub>2</sub> - | (+)isogalcatin= isootobain |                        |                 | 35   |
| 21e   | -CH <sub>2</sub> - | Me    | Me                 | (-)-galcatin               | <u>V. carinata</u>     | madeira         | 35   |

|     |    |  |  |                    |                                          |                 |                                   |
|-----|----|--|--|--------------------|------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|
| 22a | H  |  |  | (-)-otobain        | <u>M. otoba</u>                          | Óleo dos frutos | 29, 30                            |
| 22b | OH |  |  | (-)-hidroxiotobain | <u>V. cuspidata</u> ,<br><u>M. otoba</u> | Casca e fruto   | 18, 29, 32<br>respec<br>tivamente |
| 23  |    |  |  | otobaeno           | <u>V. cuspidata</u>                      |                 | 18, 32                            |



neolignanas 4-ariltetralinas <sup>35</sup> mas a análise da madeira de V. surinamensis não produziu qualquer neolignana (Experimental).

Neolignana tipo derivado de THF (tipo 8.8') em Myristicaceae, se encontram apenas em V. surinamensis<sup>36, 37</sup>. A estrutura da neolignana do Tipo 8.0.4' é original e só foi obtida de V. surinamensis. Realmente só 3 espécies do reino vegetal até agora examinadas produziram neolignanas deste tipo<sup>35, 43, 44</sup>.

É possível que um exame fitoquímico de V. carinata e V. pavonis demonstrem que contêm neolignanas do tipo 8.8', 8.8'. 7.2' ou 8.0.4'.

## 5. Outras substâncias de Virola

V. cuspidata e V. venosa contêm estilbenos <sup>18,32,47</sup> (Quadro 6), substâncias aromáticas polioxigenadas que provêm de um processo de adição de cadeias policetídicas à unidades iniciadoras  $C_6-C_3$ . A origem biogenética destas substâncias foi comprovada por experimentos de incorporação de  $^{14}C$ -fenil alanina e  $^{14}C$ -ácido acético<sup>53</sup>.

V. venosa além de virolanol (Quadro 6) contém cromanonas.

Isoflavonas ocorrem em V. multinervia<sup>26,27,45</sup> e V. caducifolia<sup>46</sup>. O caminho biossintético que leva a produção de iso flavonas e diarilpropanóides é provavelmente o mesmo. Adicionalmente foi encontrado em V. carinata uma flavona<sup>35</sup>.

### QUADRO 6

V. multinervia Ducke - virolano(16) virolanol (17) diaril propanóides (flavanóide)

- a) 7-hidroxi 4 metoxi-7,2'-di-hidroxi-4' metoxi isoflavona
- b) 7,2'-dihidroxi-4'-metoxi-5,7,2'-trihidroxi 4'-metoxi isoflavona
- c) 5,7-dihidroxi-2',4'-dimetoxi isoflavona

V. caducifolia

- a) 5,7,2'-trihidroxi-4'-metoxi isoflavona
- b) 5,7-dihidroxi-2',4'-dimetoxi isoflavona

V. venosa

Virolanol (17)

3-hidroxi 5 metoxi estilbeno

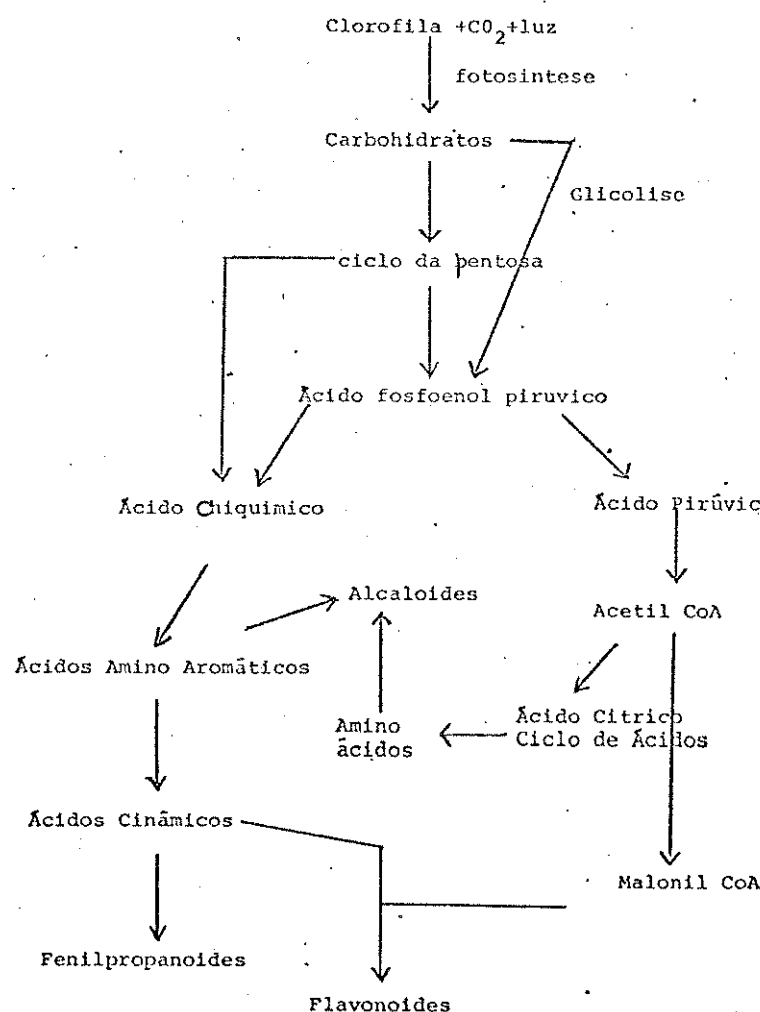
2-metil-5-hidroxi cromanona  $R \rightarrow C-8$   $\begin{cases} OH \\ COOH \\ OMe \end{cases}$

## 6. Biossíntese de Neolignanas

### 6.1. Origem biogenética de alil e propenil fenóis

A origem biogenética de compostos arilpropanóides,  $C_6C_3$ , remonta ao uso de gás carbonico e energia irradiante pelas plantas verdes<sup>53</sup>. Plantas superiores através do processo de fotossíntese, produzem substâncias orgânicas como os carboidratos, que através de alterações metabólicas levam à formação de substâncias de baixo peso molecular e estruturas simples. Estas formam os produtos de partida para sínteses mais complexas, catalisadas por enzimas e controladas geneticamente, o que é característica do metabolismo secundário de plantas. Alcalóides, fenilpropanóides e flavonóides provêm do mesmo caminho biossintético, via ácido chiquimico e acetil coenzima A (Esquema 1).

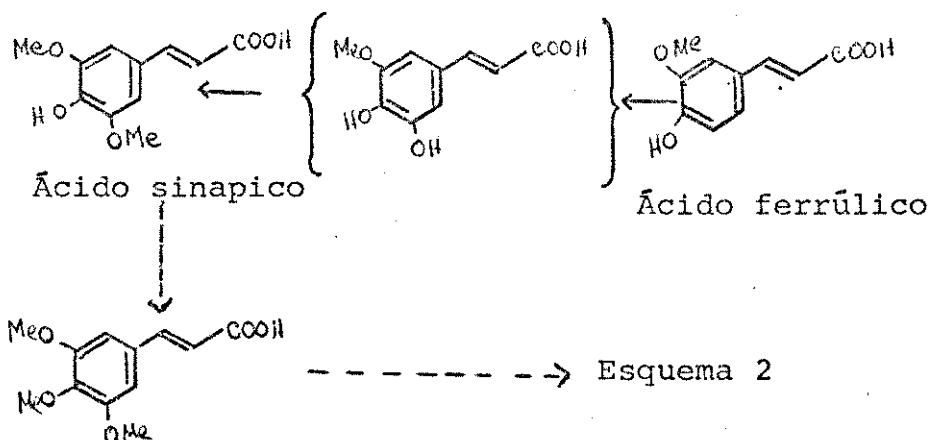
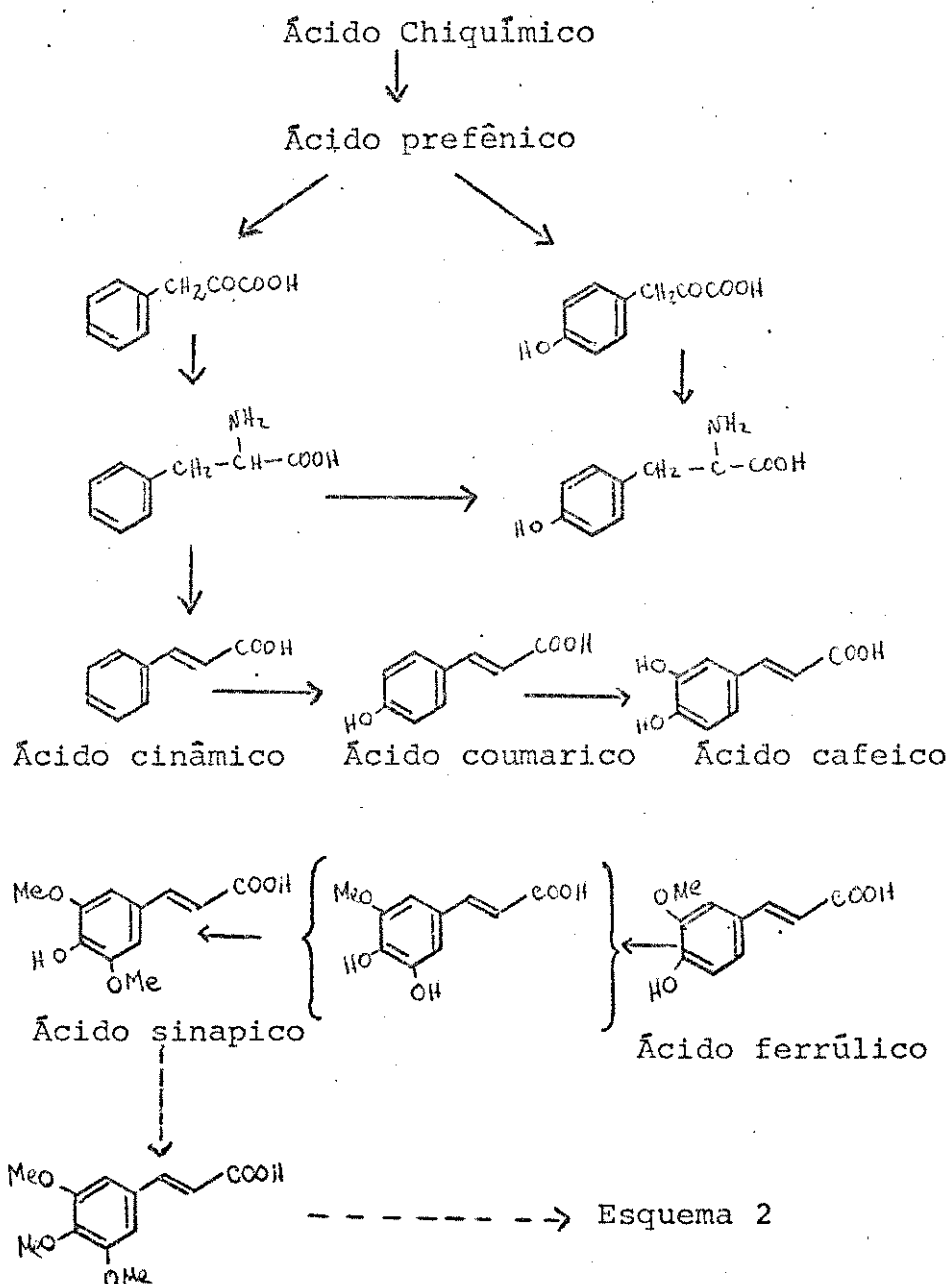
ESQUEMA 1 - Biossíntese de compostos orgânicos.



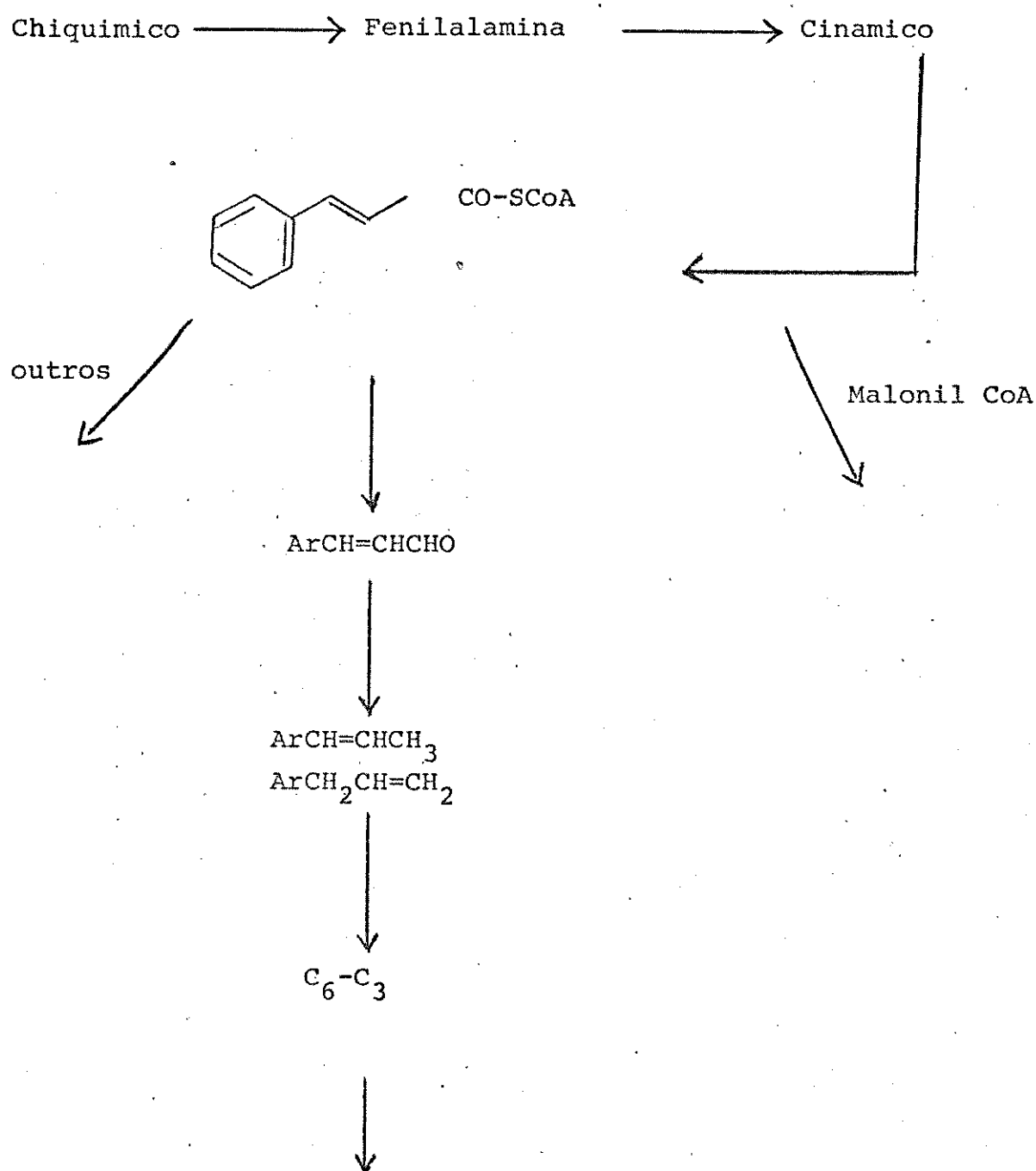
Os ácidos prefênicos e fenil pirúvico são os precursores da fenilalanina que origina os alcalóides e ácidos cinâmicos (Quadro 7), prováveis progenitores dos compostos  $C_6-C_3$ . Arilpropanóides são universalmente distribuídos na natureza, e os mais importantes são os ácidos: p-coumárico, cafeico, ferrulico e sinápico. Experimentos de incorporação de fenilalanina marcada em plantas, demonstram que ácido cinâmico é realmente derivado de fenilalanina por um processo de deaminação, pela enzima L-fenilalanina amoniliase (PAL) largamente distribuída em plantas.

A hidroxilação e metilação de ácidos cinâmicos na posição 4,3-4 e 3,4,5 em compostos arilpropanoídicos é um processo metabólico comum<sup>53</sup>.

QUADRO 7 - ORIGEM BIOGENETICA DE ÁCIDOS CINAMICOS <sup>53</sup>

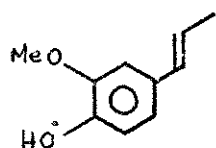


ESQUEMA 2 - BIOSSINTESE DE ALIL E PROPENIL FENÓIS

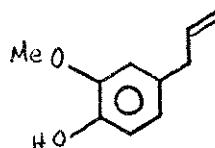


Muitas outras substâncias naturais derivam da redução dos ácidos cinâmicos, daí a importância da sequência biossintética: ácido chiquímico — ácido pferênico — fenilalanina — ácido cinâmico. O ácido cinâmico (com éter CoA) sofre uma série de reduções que geram alil e propenil fenóis<sup>53</sup> (Esquema 2 ).

Eugenol e isoeugenol são fenóis que se encontram juntos em uma mesma planta, isto parece significativo, pois permite deduzir que se não são derivados um do outro, serão gerados por um mesmo precursor primário.



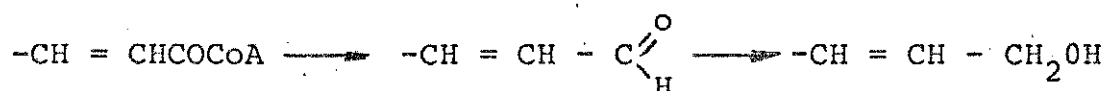
(E)-isoeugenol (24)



eugenol (25)

Métodos de laboratório permitem fazer migrar a dupla ligação alílica de eugenol, de modo a conjugá-la com o anel aromático, trata-se porém de um método drástico efetuado com base forte e refluxo. Parece altamente improvável, que um processo prototrópico deste tipo, ocorra na natureza. Mais razoável é supor que alil e propenil fenóis derivem de um precursor único mais por processos inteiramente independentes.

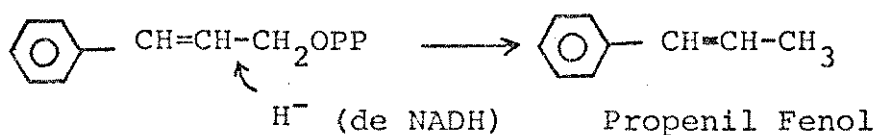
A redução da cadeia lateral do ácido cinâmico parece ser:



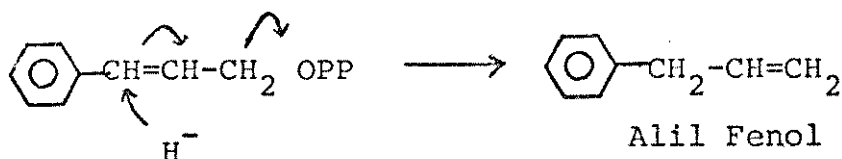
Se o álcool cinâmílico for convertido a pirofosfato, o éter resultante será altamente susceptível ao ataque nucleofílico, que é fato conhecido em muitas reduções biológicas que ocorrem por um mecanismo em que há o ataque do íon hidreto doado por NADH ou NADPH. A redução poderia ser por reação SN2 direta ou por substituição alílica (Equação 1).

#### EQUAÇÃO 1

a. SN<sub>2</sub>



b. Substituição alifática



Dissemos, que a ocorrência de propenil fenóis de plantas se restringe a uma única estrutura<sup>40</sup> a asarona (2,4,5-trimetoxi propenil benzeno), no entanto a ocorrência do dímero deriva da oxidação de propenil + propenil fenol é o mais largamente espalhado ( 62 derivados ) na natureza. Inversamente, os alil fenóis são distribuídos em maior proporção na natureza, mas contribuem com o menor número de derivados alil + alil fenóis. Parece que a tendência dos propenil fenóis à oxidação, produzindo radicais intermediários estáveis, responde à questão.

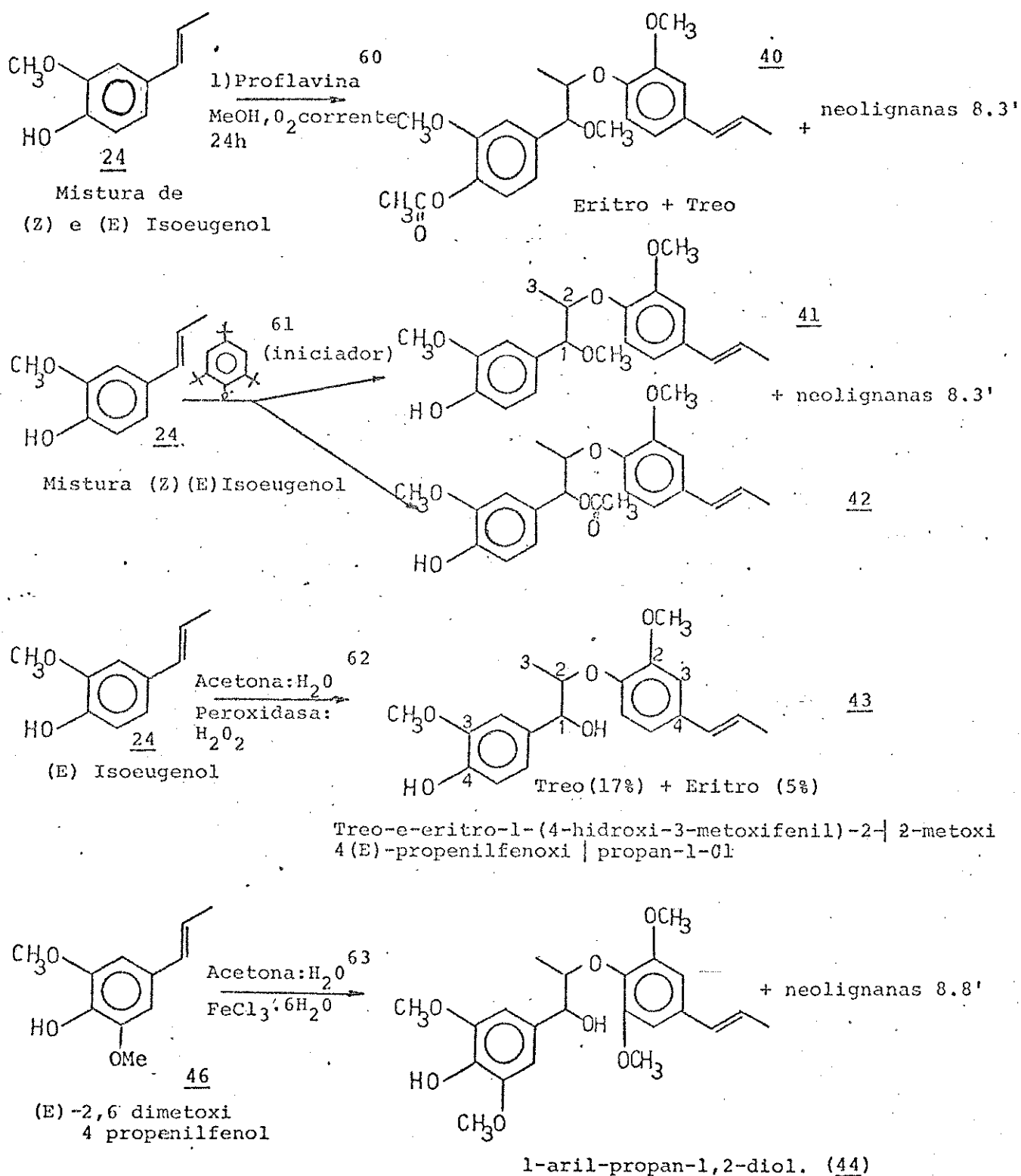
Exemplo de estruturas de neolignanas derivados do arranjo de alil e propenil fenóis dois a dois estão no Quadro 11 .

O acoplamento oxidativo de propenil + propenil fenóis pode ser facilmente entendido por um mecanismo de radicais livres como propôs Erdtman<sup>58</sup>. Recentemente foi obtido o apoio experimental para esta hipótese<sup>60-64</sup>. A fotooxidação do isoeugenol (mistura de isômeros E e Z ) sensibilizada por corantes<sup>60</sup> e a dimerização da mistura isomérica via radicais livres<sup>61</sup> produziram neolignanas do Tipo 8.3' e 8.0.4' ( Esquema 3 ). A dimerização oxidativa de (E) ou (Z) isoeugenol produziu diferentes proporções de neolignanas do Tipo 8.3' e 8.0.4' ( Esquema 4 ), mas a mesma reação sobre (E) ou (Z) 2,6 dimetoxi-4-propenil fenol<sup>62</sup> produziu 4 estruturas de neolignanas do tipo 8.8' (tetrahidrofuranos substituído) em diferentes proporções. Adicionalmente Wallis<sup>63</sup> encontrou que a oxidação com  $\text{FeCl}_3$  de (43) leva a neolignanas do tipo 8.0.4' e 8.8' ( Esquema 3 ).

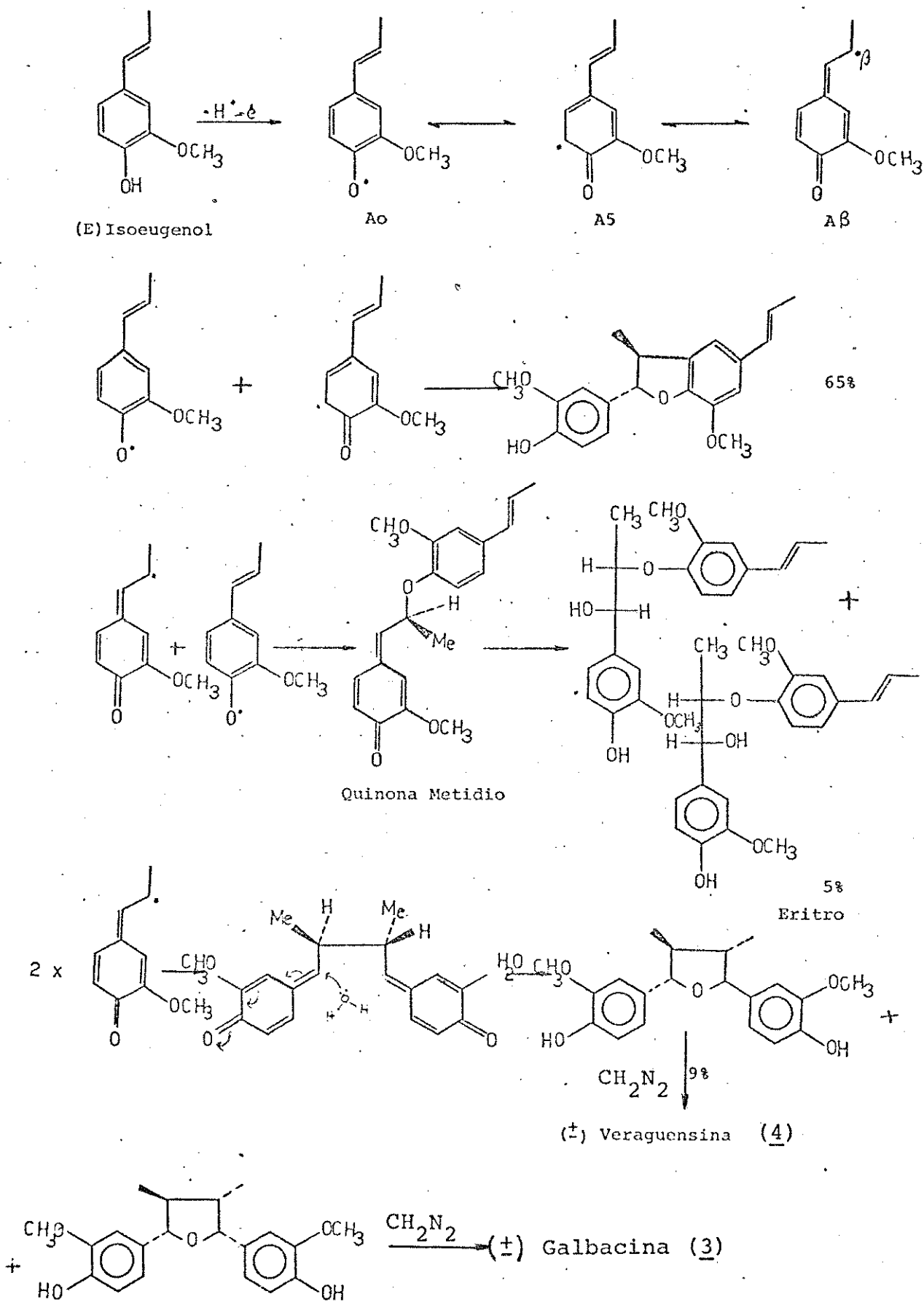
É possível, que os fenóis sejam convertidos no radical fenoxila intermediário, quando se usa 1 equivalente de  $\text{H}_2\text{O}_2$  catalisado por peroxidase, ferricianeto de K ou  $\text{FeCl}_3$ .

## ESQUEMA 3

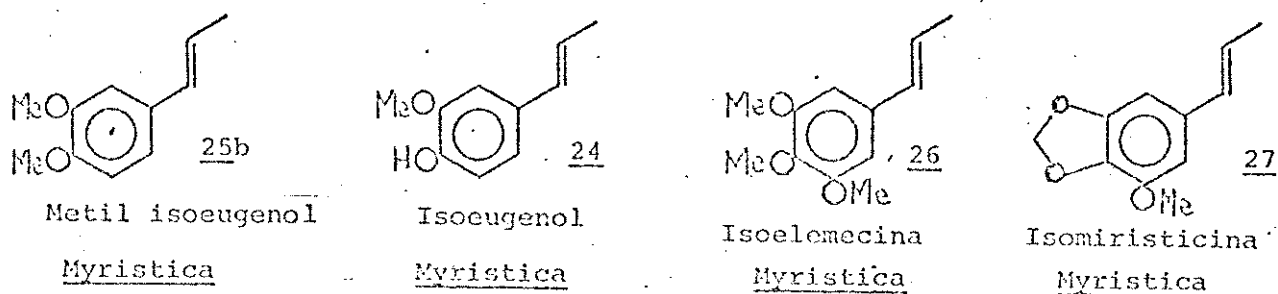
## REAÇÕES DO TIPO BIOGENÉTICO COM PRODUÇÃO DE NEOLIGNANAS DO TIPO 8.0.4'



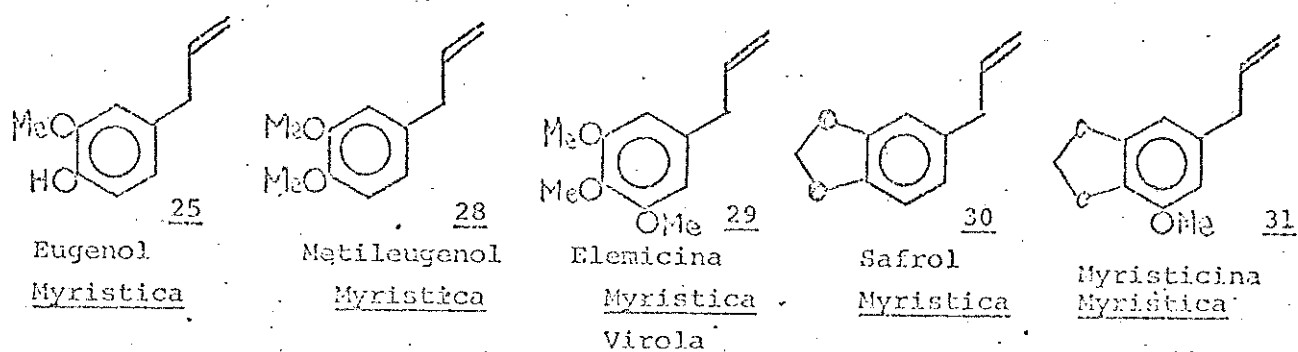
DIMERIZAÇÃO OXIDATIVA DO (E)-ISOEUGENOL (62)



## QUADRO 8 - OCORRÊNCIA DE PROPENIL FENÓIS EM MYRISTICACEAE



## OCORRÊNCIA DE ALIL FENÓIS EM MYRISTICACEAE

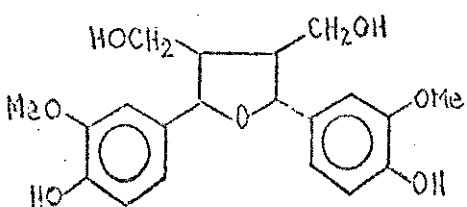
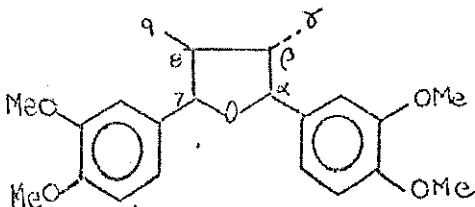
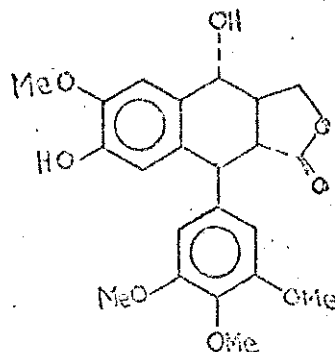
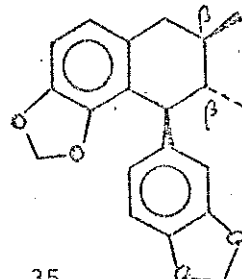
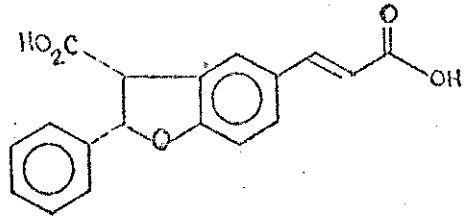
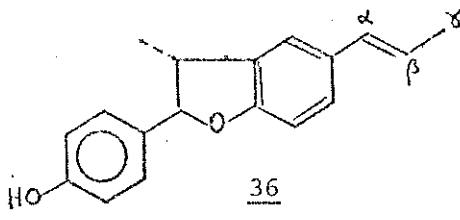


Num trabalho de fitoquímica comparada, Marx<sup>40</sup> realizou um levantamento bibliográfico completo de neolignanas, lignanas, alil e propenil fenóis, e sua distribuição nas várias famílias de plantas. Notou, por exemplo, que a ocorrência exclusiva de propenil fenóis se reduz a um único caso, enquanto há 75 casos (em 115) de ocorrência exclusiva de propenil fenóis em plantas. Em 30 casos (de 115) verificou coocorrência de alil e propenil fenóis.

Alil fenóis são menos sujeitos à oxidação que propenil fenóis, e esta deve ser a causa da ocorrência maciça daqueles aril propanóides. Esta verificação, não obstrue a hipótese aceita de que alil e propenil fenóis provêm de um precursor único, mas por caminhos independentes.

Aril propanóides são os precursores biogenéticos de lignanas, ligninas e neolignanas, e a ocorrência de alil e propenil fenóis em Myristicaceae com padrões de oxigenação na posição 3,4 e 3,4,5 no anel aromático (Quadro 8) sugere fortemente que estes seriam os precursores das neolignanas encontradas nesta família.

## QUADRO 9 - ESTRUTURAS ( baseado em Marx) (40)

| LIGNANAS                                                                                                                                                | NEOLIGNANAS                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2 x Álcool cinâmico:</p>  <p>Olivil (32)</p>                        | <p>Propenil + propenil:</p>  <p>Veraguensina (4)</p> <p>Tipo 8.8' ( Quadro 4 )</p> |
| <p>Álcool cinâmico + ácido cinâmico:</p>  <p>Podofilotoxina (33)</p> |  <p>35</p> <p>Otobaina (22a)</p> <p>Tipo 8.8', 7.2'</p>                          |
| <p>2 x Ácido cinâmico</p>  <p>Hordatina (34)</p>                     |  <p>36</p> <p>Conocarpina</p> <p>Tipo 8.3'</p>                                   |

Schroeter em 1928 isolou e identificou o primeiro membro da família bisarilpropanoídica, que veio a constituir o que Haworth<sup>57</sup> chamou de Lignana. Esta estrutura particular, o ácido guaiarético, foi entendido como um dímero de isoeugenol<sup>58</sup>. Tomando por base as características puramente estruturais dos compostos aril propanoídicos até então existentes (1942) Haworth definiu que Lignanas são todos os derivados de duas unidades  $C_6-C_3$  unidas pela posição  $\beta$  da cadeia lateral (Quadro 9). Embora Haworth seja considerado o que definiu o termo "lignana" por lhe parecer relacionado com ligninas, Erdtman em 1933<sup>58</sup> havia conceituado as bases em que se assentou o termo lignana, ele mostrou que a presença de um duplo enlace na cadeia lateral em conjugação com um núcleo aromático, para ou orto hidroxilado, poderia permitir acoplamento oxidativos no átomo de carbono beta de cadeia lateral, da mesma maneira como nos acoplamentos clássicos de fenóis simples dando difenilas ou éteres difenílicos. Erdtman, sugeriu no mesmo trabalho que lignanas, bem como ligninas, seriam formadas em princípio, por desidrogenação de precursores simples  $C_6-C_3$  (Quadro 9). Esta hipótese é ainda hoje aceita<sup>42, 59</sup> e sustentada por experimentos que comprovam que a oxidação de fenóis  $C_6-C_3$  via 1 elétron<sup>60, 61, 62, 63</sup>. Considerando-se as estruturas de bisarilpropanoídes do ponto de vista puramente estrutural o interrelacionamento entre lignanas e neolignanas parece evidente.

Parece que só haveria necessidade de uma enzima capaz de reduzir os grupos alcoólicos, ácidos ou lactonas das substâncias à esquerda do quadro 9 para obter as neolignanas à direita, porém a origem biogenética de neolignanas é absolutamente independente da origem de lignanas.

Lignanas são derivados de álcoois e ácidos cinâmicos que apresentam o carbono gama (ou C-9) oxigenados ao passo que neolignanas são derivados de alil e propenil fenóis que não apresentam o carbono gama oxigenado.

A definição de neolignana respeitando a origem biossintética foi estabelecida por Gottlieb<sup>59</sup>, em 1974.

O Quadro 10 mostra os esqueletos carbonicos de 16 "Tipos" de neolignanas e faz parte de uma revisão que visa por ordem no terreno dos bisaril propanóides<sup>42</sup>, estabelece a biossíntese e organiza racionalmente a confusa nomenclatura das neolignanas. O quadro por si só mostra a necessidade da revisão, pois quando estas substâncias foram classificadas como "lignanas" por Haworth<sup>57</sup> os esqueletos dos derivados bisarilpropanóides existentes eram apenas do Tipo 1 e 2.

A análise das estruturas do Quadro 10 mostra o envolvimento de 4 unidades precursoras monoméricas básicas: ácido cinâmico, álcool cinâmico, alil fenóis e propenil fenóis.

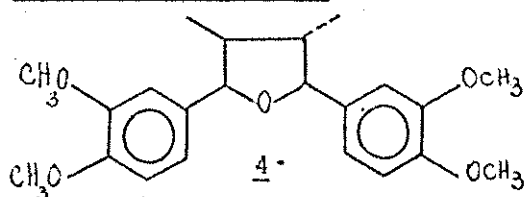
Ácido cinâmico e álcool cinâmico arranjados dois a dois, dão origem à "lignanas", moléculas 2 x C<sub>6</sub> - C<sub>3</sub> ligadas pela posição beta e tendo o carbono gama oxigenado. Alil e propenil fenóis dão origem às "neolignanas", com inteira liberdade de formação de ligações e onde o carbono gama não traz oxigênio.

Não se conhecem dímeros mistos, (p. ex. uma molécula bisarilpropanoídica originada da reação entre propenil fenol e ácido cinâmico, isto constitui um forte indício do mecanismo de reação via radical livre<sup>40,41</sup>. O arranjo de propenil e alilfenil dois a dois, ( Quadro 11 ), tem as seguintes ocorrências:

|                                 |   |                          |
|---------------------------------|---|--------------------------|
| propenil fenol + propenil fenol | — | 62 estruturas conhecidas |
| propenil fenol + alil fenol     | — | 52 estruturas conhecidas |
| alilfenol + alil fenol          | — | 4 estruturas conhecidas. |



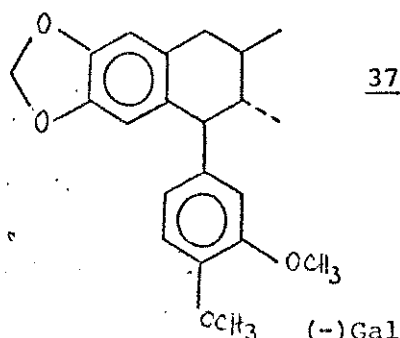
## EXEMPLOS DE NEOLIGNANAS

Propenil + Propenil

(+) Veraguensina

fonte: V. surinamensis<sup>37</sup>

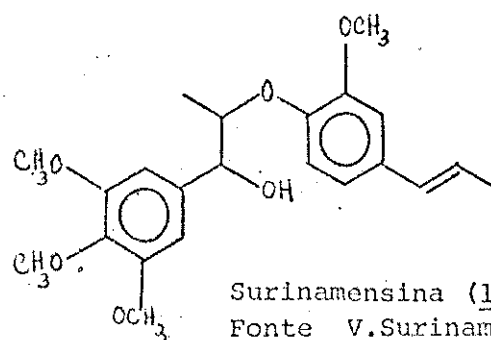
Tipo 8.8'



(-) Galcatin

fonte: V. carinata<sup>35</sup>

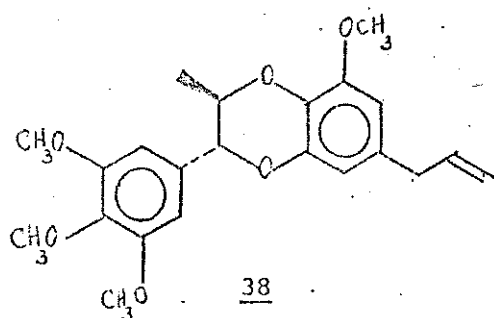
Tipo 8.8', 7.2'



Surinamensina (1)

Fonte: V. Surinamensis<sup>38</sup>

Tipo 8.0:4'

Propenil + Alil

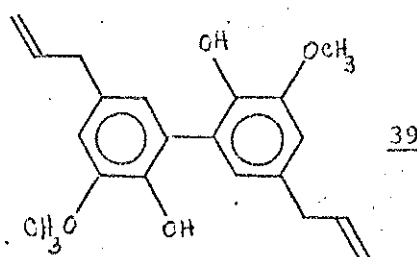
Eusiderina

43

Fonte: Licaria aurea

Eusideroxylon Zwageri<sup>44</sup>

Tipo 8.0.4'

Alil + Alil

Dehidro-dieugenol

Litsea turfosa<sup>40</sup>

Tipo 3.3'

Das 5 formas canônicas possíveis para o (E)-isoeugenol, foi verificado que, três são as mais importantes na reação de acoplamento (A $\alpha$ , A5 e A $\beta$ , Esquema 4). Seis modos de acoplamento são possíveis (C $\beta$ -C $\beta$ , C $\beta$ -C5, C $\beta$ -O, C5-C5, C5-O, O-O) embora acoplamento O-O não seja esperado em vista da grande reatividade dos peróxidos resultantes. Para os radicais derivados de 2,6-dimetoxi-4-propenil fenol espera-se acoplamento  $\beta$ - $\beta$  e  $\beta$ -O somente.

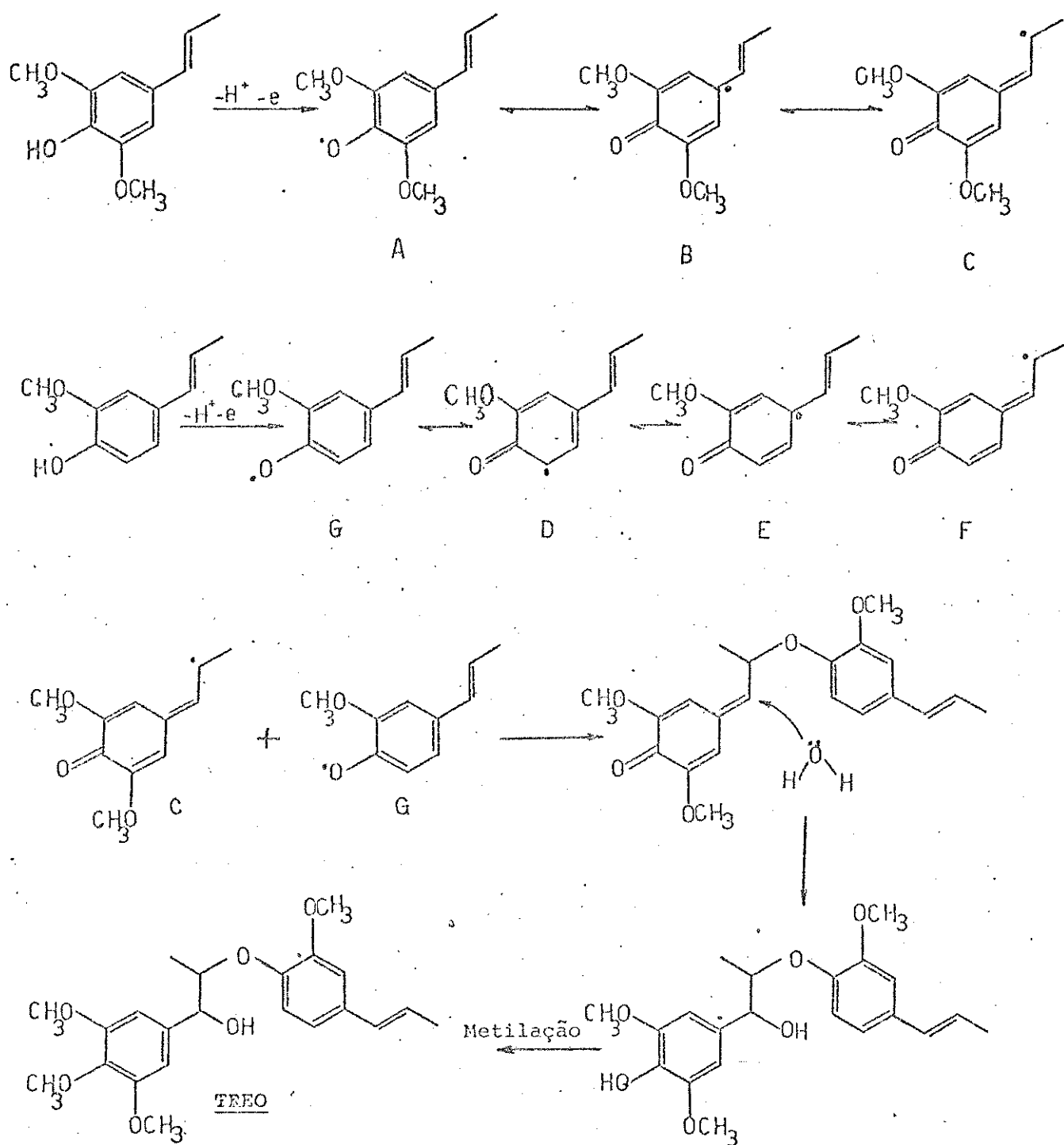
A formação de uma quinona metídio intermediária sugerida por vários autores<sup>53, 58, 42</sup> foi comprovada com reações experimentais<sup>60-64</sup>. Miller<sup>61</sup> escolheu MeOH e AcOH como solventes da reação para detectar qualquer quinona metídio formada no processo. De fato, a molécula dos dímeros isoladas sofreram adição de O-Me (metanol) e acetoxyl (ácido acético) Esquema 3.

A adição de elementos de água à uma quinona metídio é a reação das mais simples, e foi demonstrada na obtenção da neolignana do Tipo 8.0.4<sup>62, 63</sup> cuja estrutura apresenta uma hidroxila pode continuar a reagir intramolecularmente, fechando o anel e levando a um éter tetrahidrofurana no caso de neolignanas Tipo 8.8<sup>60-62</sup> (Esquema 4)

A origem biogenética da neolignana tipo 8.8' e tipo 8.0.4' de Virola surinamensis é sugerida no Esquema 4 e 5. Veraguensina (4) e Galbacina (3) são derivadas de acoplamento oxidativo de precursores idênticos propenil fenol que sofrem adição posterior de água no intermediário quinona metídio. Logo uma reação intramolecular fecha o anel levando a um derivado do éter THF. Se a metilação ocorre nos estágios finais após o acoplamento ou antes, enquanto unidade C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>, parece ser de pouca importância.<sup>53, 61</sup>

## ESQUEMA 5

PROPOSIÇÃO DA ORIGEM BIOGENÉTICA DA NEOLIGNANA TIPO 8.0.4'  
DE V. SURINAMENSIS.



Tipo 8.0.4'

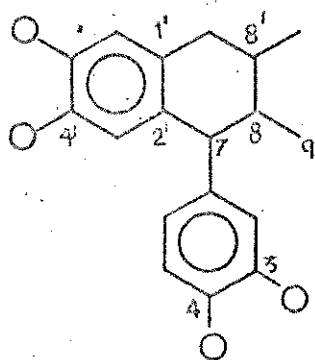
"Surinamensina (1)

V. surinamensis

A biossíntese da neolignana "Surinamensina" (1) do Tipo 8.0.4' parece ser bem mais complexa, porque embora gerada por precursores idênticos, as estruturas dos propenil fenóis tem diferentes reatividades. A combinação das 8 possíveis mesômeros, arranjados 2 a 2 dá um número grande de estruturas de neolignanas possíveis. Esta suposição é bem amparada pelos estudos de reações do tipo biogenético já realizados<sup>60,63</sup>, onde o produto de partida escolhido é uma molécula simples de propenilfenol.

## 6.2 Nomenclatura<sup>42</sup>.

Quando presente o grupo  $\text{Ar-C}_3$  é escrito à esquerda como no Quadro 10. Seus átomos de carbono são numerados de 1-9, enquanto os átomos de carbono da unidade adicional  $\text{C}_6\text{-C}_3$ , são numerados de 1'-9'.



As ligações diretas C-C ou C-O entre as unidades  $\text{C}_6\text{-C}_3$  são indicadas identificando-se as posições de cabeça-de-ponte, usando a menor ordem numérica possível por exemplo: 7.2' (e não 6'), 8.8' (Quadro 10, Tipo 2 e acima) e neolignana 8.0.4' (Quadro 10, Tipo 16).

A base biogenética do sistema de nomenclatura, pode criar algum embaraço aos leitores pouco acostumados com a biogênese de neolignanas, mas a simplificação e a sistemática é de tal ordem à partir desta revisão<sup>42</sup> a nomenclatura deverá seguir as linhas expostas acima.

### CAPÍTULO III

#### ESTUDO FITOQUÍMICO DE VIROLA SURINAMENSIS

O estudo dirigiu-se principalmente para a verificação experimental dos constituintes químicos das folhas, cujo extrato bruto hexânico apresentou atividade biológica nos ensaios de impedimento da penetração de cercárias de S.mansoni. O extrato etanólico do cerne produziu apenas manitol.

O objetivo primordial, consistiu no fracionamento sucessivo dos extratos tentando localizar frações potencialmente ativas e identificar o(s) componente(s) responsáveis pela atividade biológica.

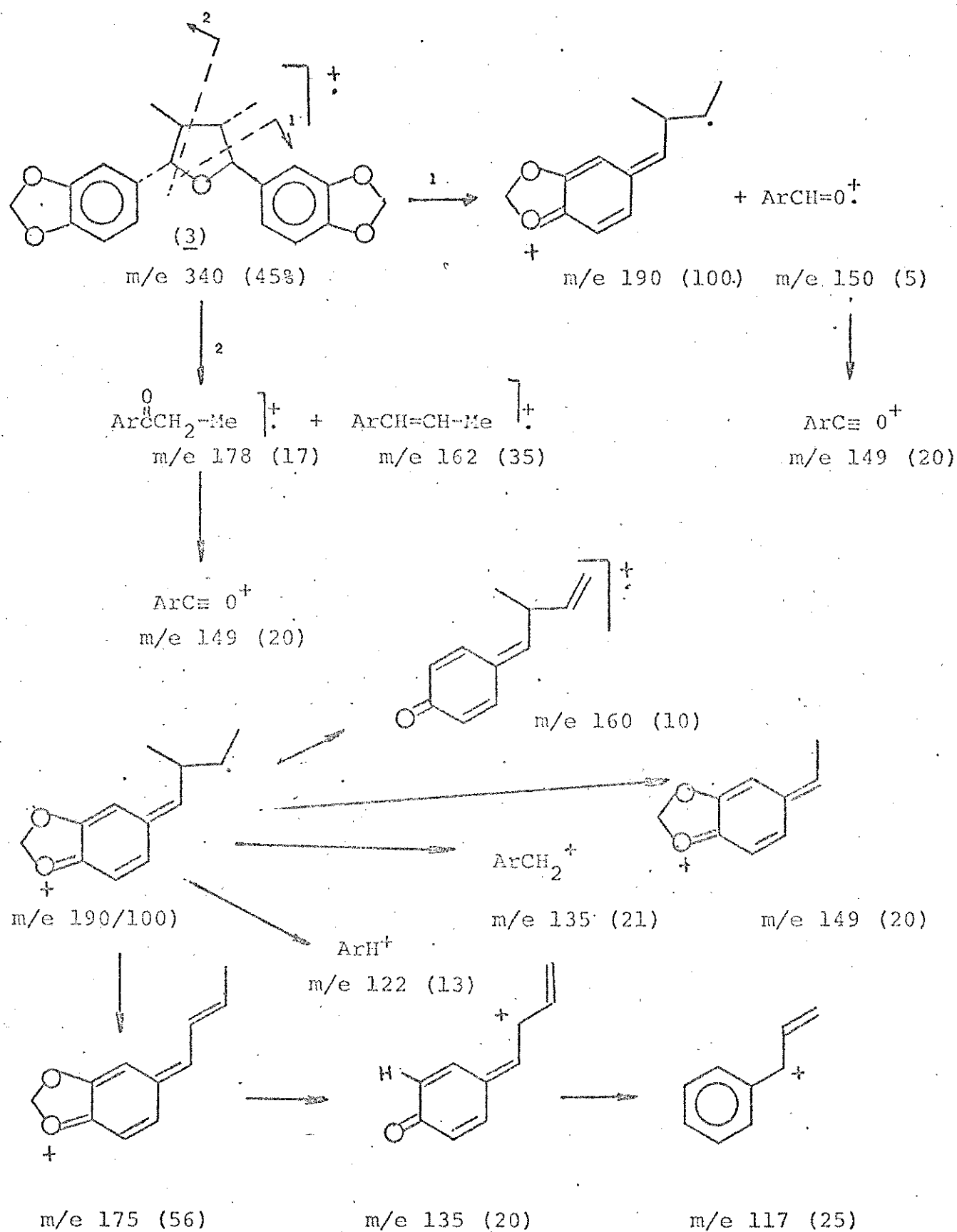
Adotou-se o critério aceito de ensaiar principalmente aquelas frações apolares, mais puras e que oferecessem maior quantidade de material.

Deste modo, as folhas após fracionamento produziram além de uma mistura de hidrocarbonetos de cadeia longa, esteress glicéricos e uma mistura de esteróides, outras substâncias como o arilpropanoide elemicina (5), duas neolignanas conhecidas, galbacina (3) e veraguensina (4) e duas neolignanas originais do tipo 8.0.4' surinamensina (1) e virolina (2) que foram as responsáveis pela atividade biológica descrita e cujas estruturas serão aqui discutidas.

1. ELEMICINA (5) - pôde ser facilmente identificada com o auxílio do estudo espectral realizado por Giesbrecht<sup>55</sup>. O espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  apresenta uma banda simples para dois prótons aromáticos (6,42 $\delta$ ), e um sinal simples para 3 metoxilas (3,85 $\delta$ ) e sinais para um grupo alil ( $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ) substituindo um anel aromático (3,32dd; 4,70 e 5,0-5,25; 5,75-6,15 $\delta$ ) de acordo com os dados da literatura. Adicionalmente  $\text{M}^+$  a m/e 208 no E.M.

2. GALBACINA (3) - o extrato clorofórmico (20,32g) cromatografado em sílica gel, produziu galbacina (1,80g), recristalização posterior rendeu 0,25g de cristais incolores, p.f. 114-118°C (hexano-acetona). Literatura 116°C (EtOH). Fortes absorções no IV para aromáticos e 1255, 1030  $\text{cm}^{-1}$  sugeriram um grupo fenil com metilenodioxí. O espectro UV mostrou  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 236 (8.500) 285nm (10.200). Estes dados sugeriram uma lignana do tipo tetrahidrofurano (THF) substituído (3)

QUADRO 12 - FRAGMENTAÇÃO DE GALBACINA (3) NO E.M.



OBS. os números em ( ) referem-se a abundância relativa em %

A integração do espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  (100 MHz) indica 20. protons, sendo 4 relacionados com dois grupos metilenodioxi (5,948 Tabela 1)

TABELA 1. Espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) de Galbacina (3)

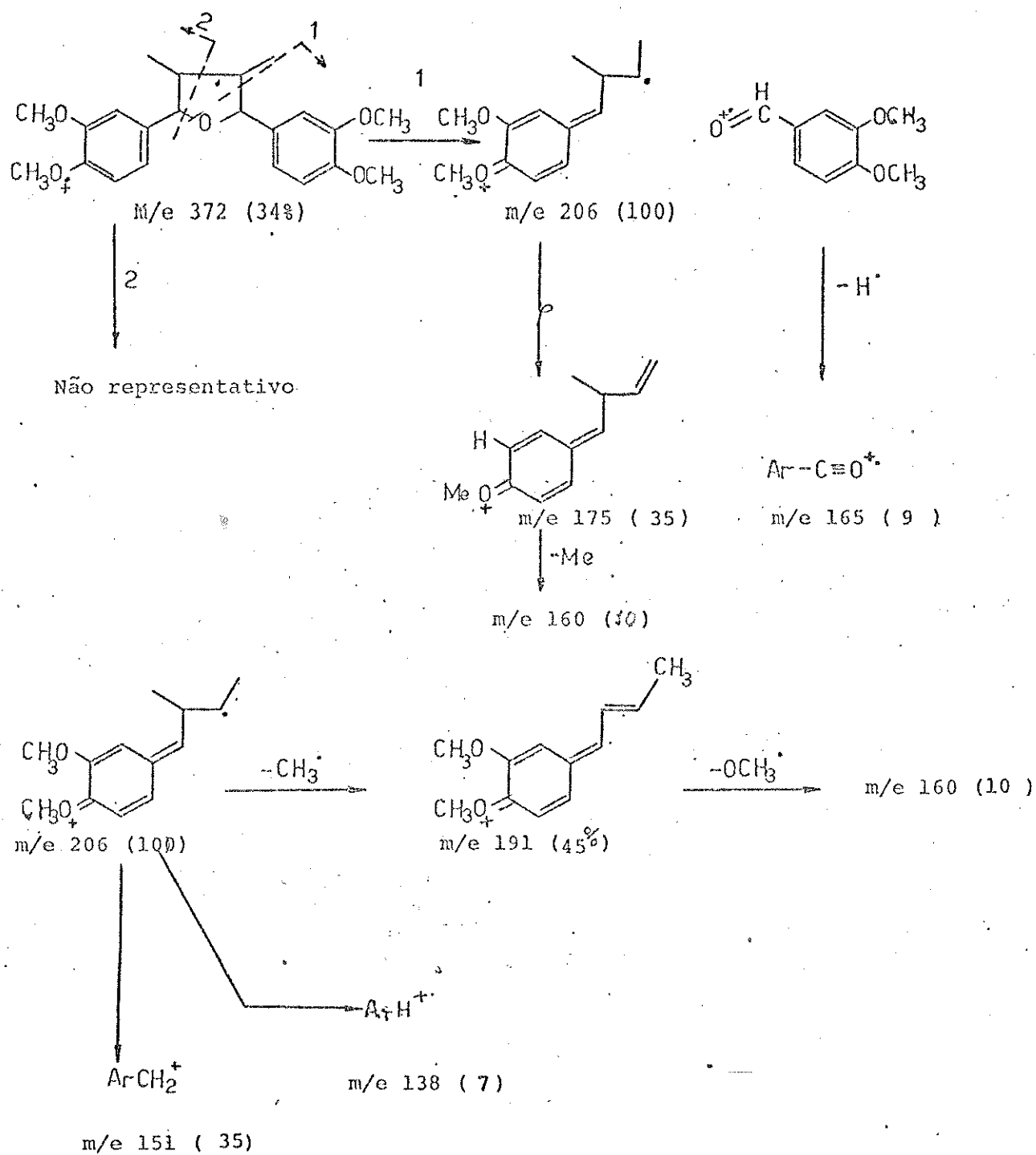
| POSIÇÃO | DESDOBRAMENTO | J | INTG | CORRESPONDÊNCIA            |
|---------|---------------|---|------|----------------------------|
| 1,05    | d             | 6 | 6    | $2\text{XCH}_3$ (C-8 e 8') |
| 1,78    | m             |   | 2    | H -8 e 8'                  |
| 4,61    | d             | 9 | 2    | H -7 e 7'                  |
| 5,96    | s             |   | 4    | 2X metilenodioxi           |
| 6,82    | d             | 2 | 4    | Ar-H, 5,5' e 6,6'          |
| 6,93    | s             |   | 2    | Ar-H, 2 e 2'               |

O espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  de galbacina não consta da literatura, mas a discussão de Djerassi<sup>56</sup> sobre os dados de galbelgina (56) uma lignana de identica estereoquímica, serviram para uma correção. (Tabela 3, Capítulo IV). Adicionalmente experiências de dupla ressonância (100 MHz) corroboram a suposição. Irradiação da região dos metilas (d) simplifica o padrão dos protons metínicos (ainda m). Inversamente a irradiação dos protons metílicos (m) faz colapsar para singlete a região dos metilas e a dos protons benzílicos. Irradiação destes últimos, modifica o padrão dos metínicos (ainda m). Estas experiências mostram um estreito relacionamento entre os protons metílicos, metínicos e benzílicos (Quadro 14). A comparação direta dos espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  de galbacina (3) com uma amostra autêntica mostrou que os espectros são superponíveis e as integrações são correspondentes.

A espectrometria de massa registrou um  $\text{M}^+$  a m/e 340 que infere uma fórmula bruta  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$ . A fragmentação no EM (Quadro 12) está de acordo com o trabalho de Pelter<sup>65</sup>. As medidas de IV e UV mostraram identidade com galbacina.

3. VERAGUENSINA (4) - Cristais (536 mg) foram produzidos a partir da purificação da fração cromatográfica do extrato etéreo

QUADRO 13 PROPOSIÇÃO PARA A FRAGMENTAÇÃO DE VERAGUENSINA NO EM



(25,65 g). O extrato clorofórmico também produziu após sucessivas recristalizações 71 mg da substância. P.f. 127-128° (éter) literatura 128-129°C (éter)<sup>56</sup>. IV muito semelhante ao de galbacinina, exceto absorções em  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ , EtOH) 232 (18.6-0), 278 (6.150), e 284 nm (ombro) (5.500). Não desloca com gotas de NaOH 20%. Os dados do UV estão de acordo com os relatados por Doskotch<sup>66</sup>. EM,  $M^+$  372, infere fórmula bruta  $C_{22}H_{28}O_5$ .

A fragmentação concorda com este tipo de substância (Quadro 13).

O espectro de  $rmn^1H$  indica 4 metoxilas, podendo-se es-crever:  $C_{18}H_{16}O(OCH_3)_4$ , o que sugere duas unidades  $C_6-C_3$ .

Experiências com irradiação (100MHz) indica a estereoquímica correta para a substância (Quadro 14). Comparação com os dados espectrais publicados por Djerassi<sup>56</sup>, Doskotch<sup>66</sup> e Pelter<sup>65</sup> sugeriram a estrutura de veraguensina (4).

Oxidação de veraguensina com  $KMnO_4$  neutro/acetona produziu ácido verátrico de p.f. 182° ( $H_2O$ ). Comparação com amostra autêntica (Aldrich) indica a mesma substância (CCD, p.f. misto 182, 5-183°). Adicionalmente EM,  $M^+$  182 (100%).  $rmn^1H$  comparado com uma amostra autência mostrou identidade. O estudo comparativo com outras neolignanas encontra-se no Cap. IV.

4. SURINAMENSINA (1) Uma cromatografia em coluna do extrato ETE-REO produziu bom rendimento de uma neolignana original. A cromatografia em coluna do extrato  $CHCl_3$  (20, 32g) produziu apenas 0,54 g desta substância (Tabela 11 no Experimental)

A amostra logo após cromatografia apresentou-se como um óleo ligeiramente amarelado. Todas as tentativas de cristalização falharam. Decompõe facilmente sob calor, condições ácidas ar atmosférico e provavelmente em sílica, levando a um material de coloração ocre. A decomposição não se verificou quando a substância foi mantida a frio sob  $N_2$ .

CCD mostrou uma única mancha, as vezes ligeiramente alongada em vários sistema de solvente e adsorvente (Silica G,H, P, celulose e poliamida). Foi possível observar uma mancha superposta usando cromatografia sucessiva. Realmente o espectro de  $rmn^1H$  desta amostra indicou uma mistura de substâncias proximadamente relacionadas. Cromatografia preparativa não resolve com eficiência a mistura.

Experiências com cromatografia de gás mostraram que a

única mancha em CCD, produz 2 picos distintos no cromatograma. Este método não foi executado porque necessita de  $270^{\circ}$  de temperatura, o que é suficiente para iniciar a decomposição.

Recentemente foi possível separar as duas substâncias, fazendo cromatografia líquida de alta pressão de uma amostra purificada em coluna de Florisil. Embora usando uma coluna analítica (Micropak SI.10, 50 cm,  $\phi$  int. 2 mm, detetor de UV 254 nm) com injeções de 10  $\mu$ l obteve-se cerca de 3 mg de substância pura que permitiu a obtenção do espectro de uma massa de alta resolução.

A proporção dos componentes da mistura variavam conforme a purificação efetuada mas como média aceita-se uma relação 8:2.

Deste modo, a maioria dos experimentos foi realizada com amostra impura mas certamente o componente majoritário foi a neolignana surinamensina (1)

O espectro de IV caracterizou-se por bandas de absorção aromática e vibrações de estiramento para éteres alifático (1163 e 1135  $\text{cm}^{-1}$ ) e aromático (Ar-OCH<sub>3</sub>, 2860, 1236  $\text{cm}^{-1}$ ) além de forte absorção para hidroxila (3500 e 1130  $\text{cm}^{-1}$ ). A intensidade, a forma e a posição das bandas no espectro foram semelhantes as de veraguensina (Figura 2), exceto na região abaixo de 1000  $\text{cm}^{-1}$ .

Várias reações foram tentadas com a substância natural que a posteriori mostrou ser uma mistura de duas neolignanas, surinamensina (1) e virolina (2)

A interpretação dos espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  do produto natural que tinha surinamensina como principal componente foi por vezes difícil devido à análise em mistura. Realmente como cada reação produzia um par de compostos extremamente relacionados a purificação da mistura produzia compostos em diferentes proporções que modificavam a feição dos espectros.

A reação de oxidação com DDQ-ultimamente tentada - permitiu nítida separação entre as cetonas resultantes, até o ponto de se poder isolar e identificar cada componente que demonstrou ser as cetonas correspondentes à surinamentina (1) e virolina (2) (Esquema 6).

De um modo geral as reações, deram poucas informações sobre a estrutura do compostos principal da mistura. Os espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  de surinamensina e derivados estão dispostos na Tabela 2.

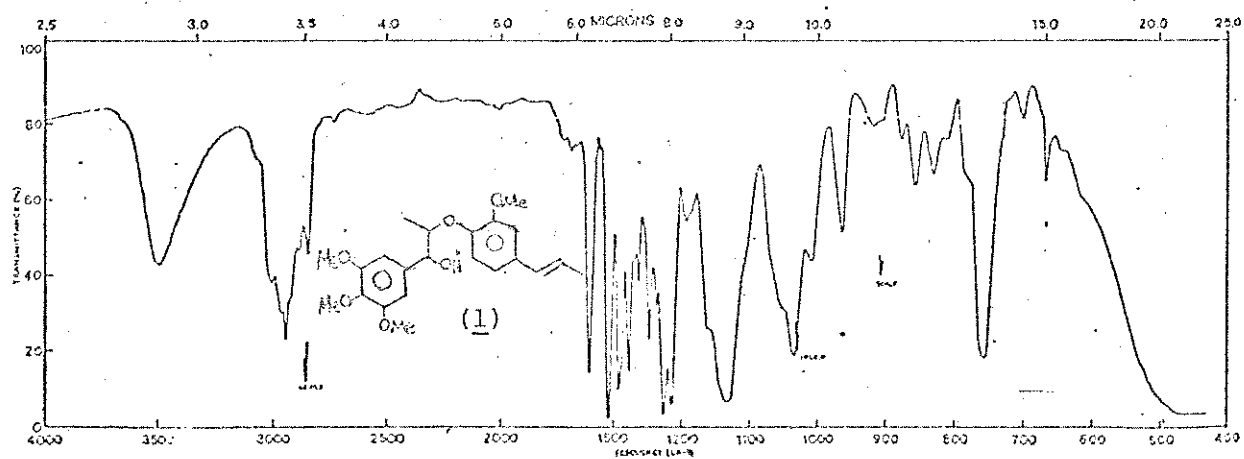
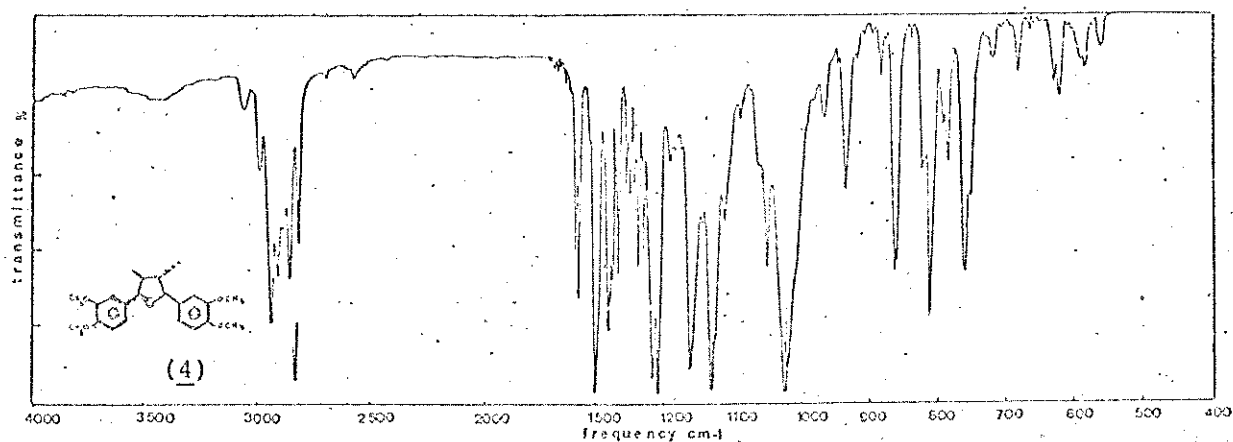
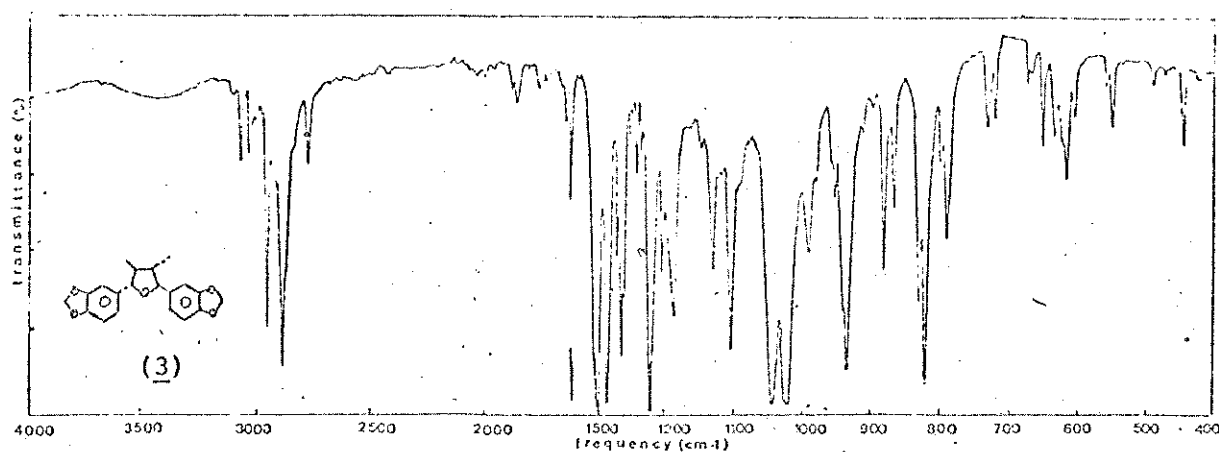


Figura-2.IV de galbacina (3), veraguensina (4) e surinamensina (1)

REAÇÕES DE SURINAMENSINA

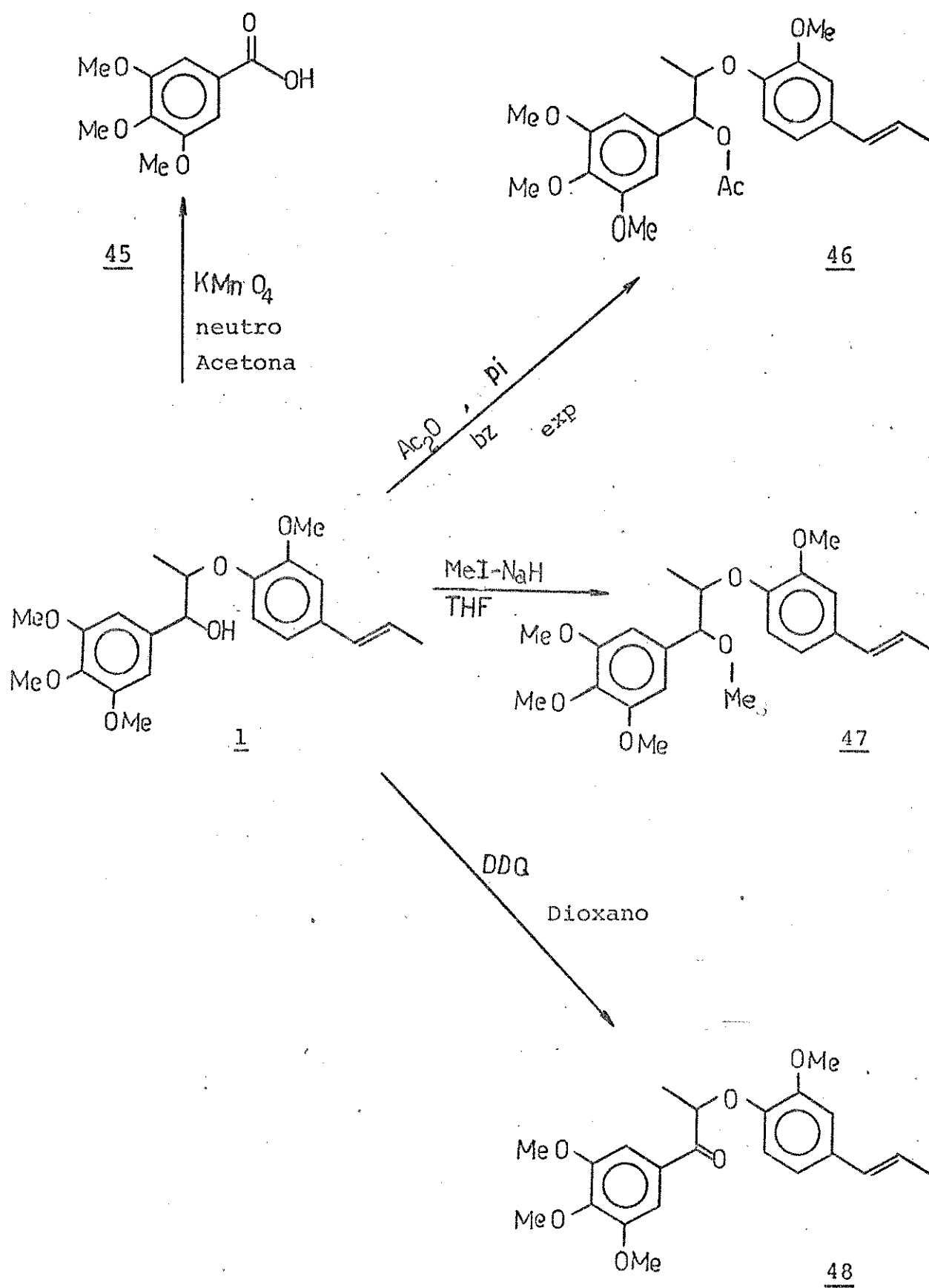


TABELA 2  $\tau$ mm<sup>1</sup>H de SURINAMENSINA, DERIVADAS E SINTÉTICAS.

| COMPOSTOS                       | Me-9                                     | Me-9'          | H-7                                           | H-8            | H-7'                       | H-8'           | -OCH <sub>3</sub> | Ar-2,6                         | Ar3'5'6'                                    | OUTROS | OBS |
|---------------------------------|------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|-------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|--------|-----|
| surinamensina(1)                | 1,20d<br>J=6                             | 1,87d<br>J=5,5 | 4,64d<br>J=8,0                                | ~4,14<br>m     | 6,04 - 6,50m<br>J=6 e 16   | 6,61s          | 6,90m             | -3,30                          | sinal-OH<br>some c/<br>add D <sub>2</sub> O |        |     |
| acetato de<br>surinamensina(46) | 1,17d<br>J=6                             | 1,82d<br>J=5,5 | 5,83d<br>J=6                                  | 4,56d<br>J=6   | 6,14 - 6,32<br>J=16..      | 3,82d          | 6,86m             | 2,0<br>OC CH <sub>3</sub><br>O |                                             |        |     |
| Metil-surina<br>mensina (47)    | 1,05d                                    | 1,82d          | 4,48d<br>J=6                                  | 4,30m          | 6,12 - 6,32<br>J=16        | 3,84q          | 6,84m             | 3,28d                          | -OCH <sub>3</sub> alif.                     |        |     |
| Surinamensina<br>sintética(1)   | 1,20d<br>J=6                             | 1,87d<br>J=5,5 | Eritro<br>4,85d J=3<br>Treo<br>4,64d<br>J=8,0 | 4,14-4,42<br>m | 6,04-6,50<br>m<br>J=6 e 16 | 3,98<br>(4s)   | 6,90m             | -OH<br>3,62s<br>(bl)           |                                             |        |     |
| Violina<br>sintética(68)        | eritro<br>1,17d<br>J=6<br>treo:<br>1,44d | 1,88d<br>J=5,5 | Eritro:<br>4,85d J=3<br>Treo<br>4,64d J=8     | 4,35q          | 6,02-6,48<br>m             | 3,86s<br>3,90s | 6,80-6,98         | eritro e treo                  |                                             |        |     |

A fácil obtenção de um mono-acetato e o consequente desaparecimento da absorção para -OH e aparecimento de sinais

$\text{CH}_3\text{C}^{\text{O}}$ - no IV (  $1745\text{ cm}^{-1}$  ) indicam uma hidroxila que a princípio poderia ser fenólica ou alifática. No entanto a possibilidade de fenol (  $3600, 1250$  e  $1235\text{ cm}^{-1}$  ) não resiste as evidências experimentais de não reatividade frente a diferentes agentes metilantes, adicionalmente, a curva do UV destas substâncias não apresentou deslocamento por adição de gotas de NaOH 20%.

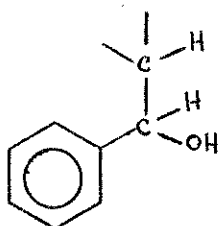
Metilação com  $\text{CH}_3\text{I}/\text{NaH}$ , THF, produziu um composto menos polar isolado por CCD preparativa, que mostrou sinais em 3,26 $\delta$  com integração para 3 protons (  $\text{rmn}^1\text{H}$  ) sugerindo uma metoxila alifática. O reagente empregado metila álcoois ( ou fenóis ) fracamente ácido<sup>102</sup>

Oxidação com  $\text{KMnO}_4$  neutro/acetona produziu uma mistura complexa de 6 manchas ( CCD ). A reação ocorre com baixo rendimento. Sublimação desta mistura à vácuo de 1 mm Hg produziu um produto cristalino no que analisado em EM deu  $\text{M}^+$  em m/e 212 e fragmentação que sugeriu ácido 3,4,5 trimetoxi benzóico.

A somatória da integração do espectro  $\text{rmn}^1\text{H}$  dá um total de 28 protons, sendo o pico de maior área ( 3,86 $\delta$  ) com integração para 12 protons atribuído à 4 metóxilas aromáticas, do que se deduz uma fórmula simplificada,  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2(\text{OCH}_3)_4$  que se pode relacionar com duas unidades aril propanoides (  $2 \times \text{C}_6\text{-C}_3$  ). Esta sugestão é suportada pelas inferências obtidas dos espectros de IV e UV. Absorções máximas no ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 225 ( omb. ) 262, 267, 285 ( omb. ) 295 nm.

Da fórmula apresentada resta deduzir dois oxigênios. Um deles pode ser relacionado com um álcool secundário, evidenciado pela fácil reação de acetilação ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , py, t.a. 12h) e o deslocamento que sofre a absorção a 4,64 $\delta$  ( d,  $J=8,0$  ) para 5,83 no espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$ , após acetilação. A banda larga 3,30 $\delta$  ( devido a hidroxila alcóolica ), troca rapidamente com  $\text{D}_2\text{O}$ . O sinal duplo em 4,58 $\delta$  foi atribuído a um proton vicinal a uma -OH que acopla com outro proton em carbono vizinho. A posição dos sinais mostra que o álcool é benzílico.

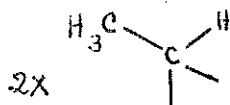
## FÓRMULA 1



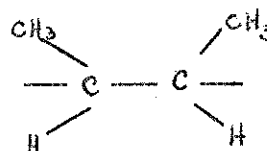
O oxigênio remanescente pode ser atribuído a um éter, devido a não reatividade deste grupo frente as reações realizadas.

O espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  apresenta dois picos duplos a 1,17 (  $J=6,0$  ) e 1,85 $\delta$  (  $J=5,5$  ) com integração para 3 protons cada, que foram relacionados com metilas possuindo um proton vicinal cada.

## FÓRMULA 2



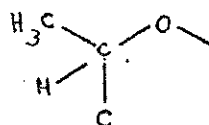
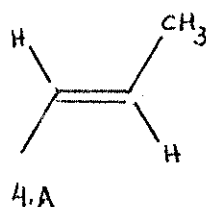
## FÓRMULA 3



Os carbonos substituídos por metilas não estão ligados entre si como ocorre em veraguensina (4) e outras neolignananas, porque a interação entre os protons vizinhos apresentaria para este grupo um sinal característico de uma ( ou duas ) bandas duplamente quádruplas na região entre 1,8 e 2,3 ppm.

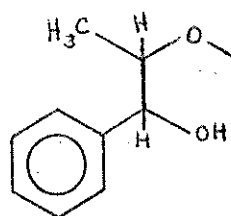
Os sinais dos prótons metílicos ( 1,17 e 1,85 $\delta$  ) são registrados em região de frequência mais alta que as comumente verificadas em neolignananas do tipo 8.8' ( Fórmula 3 ) onde as ligações são C-C. Aqui, as tabelas de correlação indicam que a metila mais desprotegida pode ser vinílica enquanto que, o carbono suporta a segunda poderia estar ligado a um átomo de oxigênio.

FÓRMULA 4

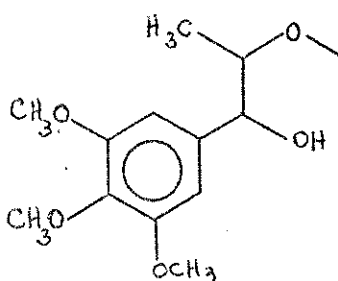


Um sinal em 4,14 $\delta$  foi relacionado com o proton vicinal ao metila ( Fórmula 4B) a banda múltipla deste sinal está de acordo com o fragmento proposto. Este, unificado à fórmula completa uma unidade de aril-propanoide, e o sinal duplo em 4,64 $\delta$  , vem em auxílio a esta suposição ( Fórmula 5 )

FÓRMULA 5



FÓRMULA 6

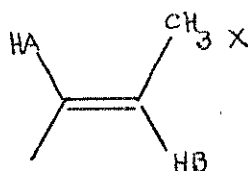


A oxidação de uma amostra de surinamensina com  $\text{KMnO}_4$  produziu o ácido 3,4,5 trimetoxibenzóico (45) sendo razoável deduzir que este fragmento provém da metade da molécula que contém o álcool benzílico ( Fórmula 6 ).

O sinal simples equivalente à dois prótons aromáticos em 6,59 $\delta$  foi atribuído à protons magnéticamente equivalentes do anel 1,3,4,5 tetra substituído.

O desdobramento da absorção do metila em campo baixo ( 1,85 $\delta$  ) está razoável para um metila vinílico como foi sugerido.

FÓRMULA 7



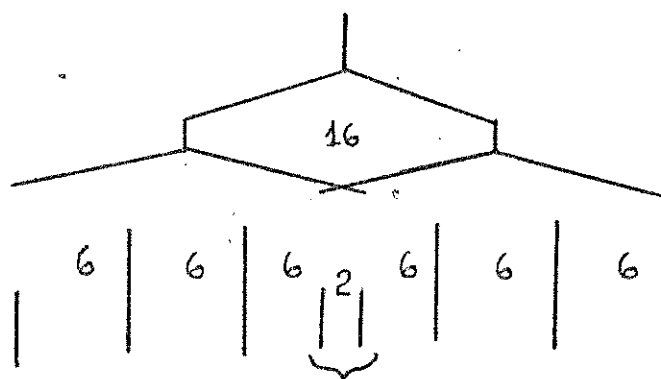
$$H_{AB} \text{ — } J=16,0$$

$$H_{BX} \text{ — } J=6,0$$

$$\text{Lit. } H_{AB} \text{ — } J=13-18$$

$$H_{BX} \text{ — } J=4-10$$

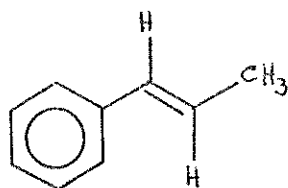
A absorção para o proton  $H_A$  é bem definida na frequência alta ( 6,34 $\delta$  ) onde absorve como uma banda dupla de  $J=16$ . Uma constante de acoplamento desta ordem só pode ser para protons olefinicos em trans. A análise do proton  $H_B$  deve resultar num espectro calculado como o representado abaixo:



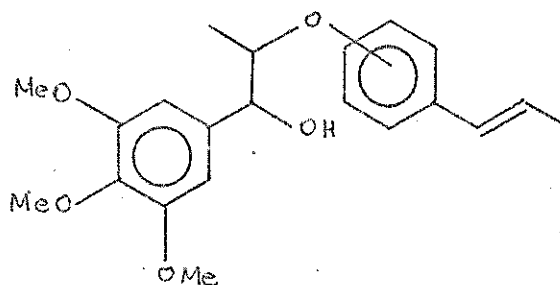
A análise cuidadosa do espectro ( Figura 3 ) mostra 7 picos com constantes aproximadamente iguais as esperadas.

A outra unidade  $C_6-C_3$  necessária para o modelo bisaril propanoide, pode ser completado a partir do grupamento olefinico apresentado acima, ( Fórmula 6 ) que deve ser o substituinte do anel aromático que falta.

FÓRMULA 8

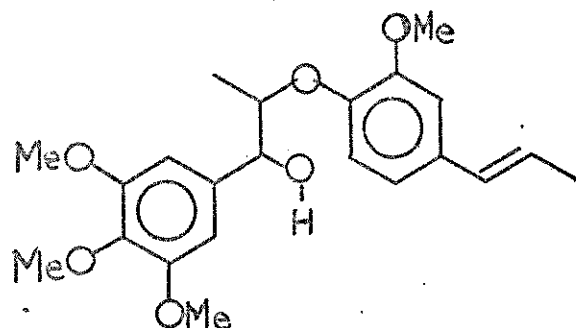


FÓRMULA 9



As duas unidades devem estar ligadas pela ponte etérea.

## FÓRMULA 10



Três das metoxilas da molécula de surinamensina (1) mostram sinais em frequência mais baixa quando o espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  é obtido em benzeno- $\text{d}_6$  demonstrando que cada uma delas tem uma posição orto vazia; e em consequência corroborando a substituição 1,3,4,5 no anel aromático na posição 2'.

Assim, terminamos com uma molécula de neolignana que ainda não havia sido isolada na natureza, a estrutura é altamente provável do ponto de vista da biossintético<sup>4,2,59</sup> (Veja Capítulo II para a discussão biossintética). A estrutura proposta seria originada por uma metade (E)-isoeugenol e um propenil benzeno derivado de pirogalol (Esquema 5, Cap. II).

A síntese total de surinamensina (1) e virolina (2) foram realizadas no decorrer deste trabalho. Embora os produtos sintéticos sejam misturas isoméricas das formas eritro e treo; os espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  das substâncias naturais e sintéticas puderam ser comparados e verificada a identidade entre eles (Tabela 1 e Tabela 4, Cap. V) Pelo menos no caso de virolina sintética (68) foi possível isolar as formas eritro da treo.

Em socorro da hipótese da estrutura proposta para surinamensina (1) vários autores<sup>60,61,62</sup> sintetizaram neolignanas do tipo 8.0.4' extremamente relacionadas com a estrutura de surinamensina (Tabela 5, Cap. V). Os espectros  $\text{rmn}^1\text{H}$  destas substâncias foram comparados com os de surinamensina natural e/ou sintética, e com o de virolina sintética, e os resultados permitem aceitar a Fórmula 10 ou estrutura 1 como a mais provável para surinamensina. A estereoquímica das neolignanas naturais e sintéticas serão discutidas no fim do Capítulo V.

Das várias possibilidades para uma estrutura molecular ficamos com uma única por razões: biogenéticas<sup>4,2,59</sup> e por causa dos estudos comparativos de  $\text{rmn}^1\text{H}$  dos produtos sintéticos semelhantes obtidos por outros. Finalmente a síntese total de surinamensina (1) comprovou a estrutura de 1

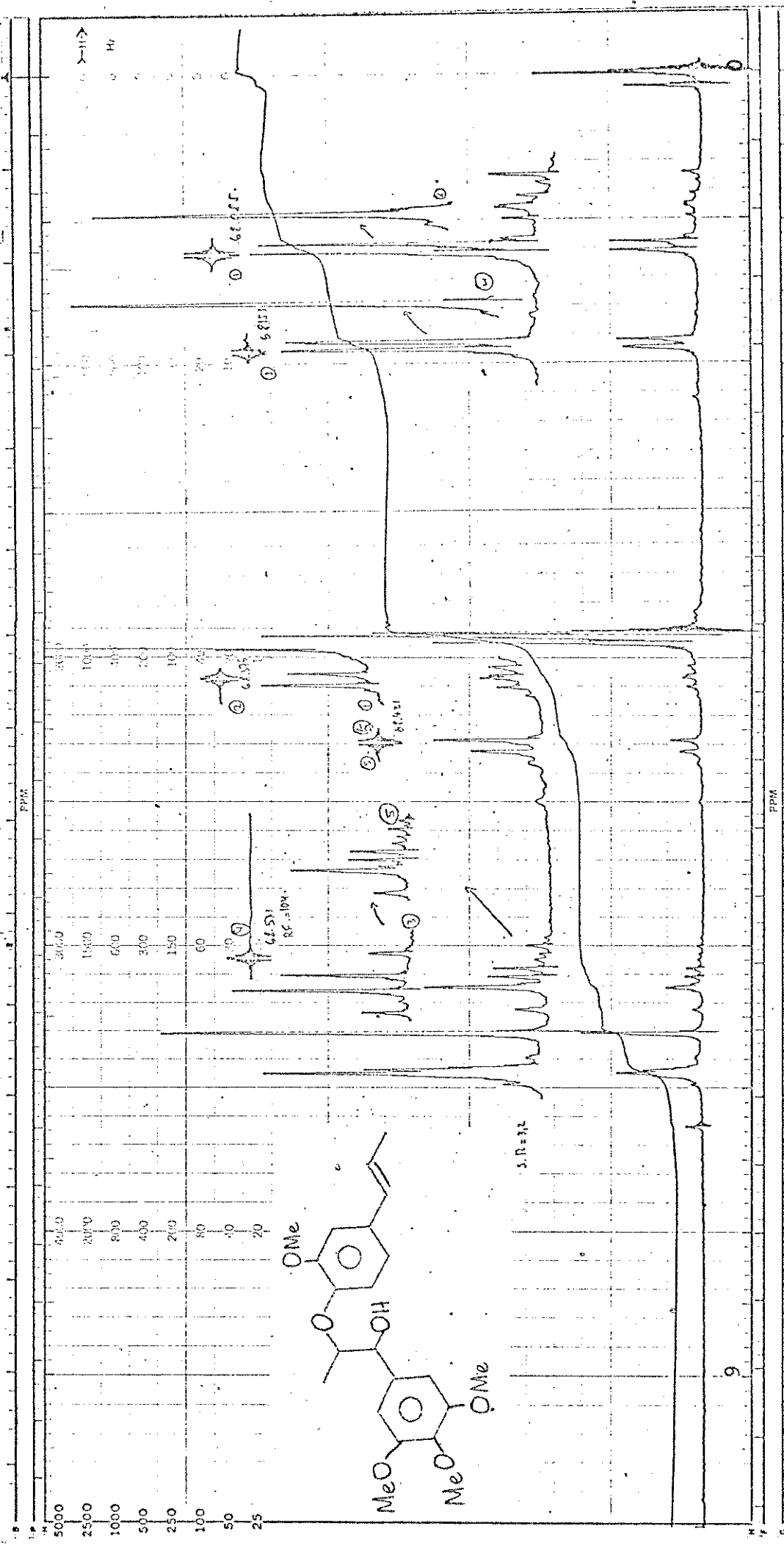


Figura 3  $\text{mm}^1\text{H}$  de Surinamensina (I) natural

Experiências de dupla ressonância Figura 3 em 100 MHz corroboram a estrutura proposta para a nova neolignana. Irradiação da região a 1,85  $\delta$  ( absorção que corresponde ao metila vinílico ) simplifica o padrão olefínico situada em região de alta frequência dando como resultado um par de bandas duplas ( Padrão AB , 2 protons ) característico de duplas ligações em trans . Inversamente a irradiação da região olefínica faz colapsar para um sinal simples a absorção do metila vinílico .

Quando se irradia a região em 1,14 $\delta$  ( sinal do outro metila ) a banda múltipla em 4,14 $\delta$  é simplificada para uma banda dupla de  $J = 8,0$  . Vice-versa , quando se irradia em 4,14 $\delta$  a absorção do metila que antes era um sinal duplo , simplifica para um pico simples .

A irradiação da banda dupla em 4,64 que corresponde ao proton vicinal a hidroxila , deveria simplificar a absorção em 4,14 $\delta$  , que de múltiplo ( dq) passaria a um quarteto . A irradiação foi feita , mas sem resultados práticos , visto a proximidade das absorções dos dois pontos .

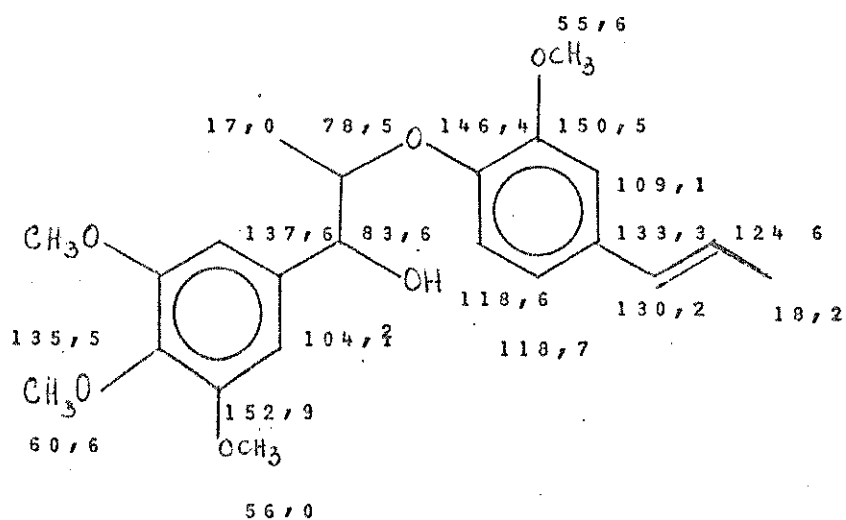
Finalmente , a análise dos espectros  $\text{rmn}^{13}\text{C}$  mostram-se coerentes com a estrutura proposta . Algumas absorções estão muito próximas ( Vide C-5' , e 6' do anel Ar) e a diferen-ciação torna-se difícil , senão impossível . A metoxida do carbono-4 ( aromático ) entre duas outras foi assinalada a 135,5 mas só a obtenção de modelos padrão poderiam definir bem este aspecto. O mesmo ocorre com C-1 do outro anel .

##### 5.RESULTADO DA ANÁLISE DE $\text{rmn}^{13}\text{C}$

a- picos muito próximos , diferenciação impossível

b - incerteza

## FÓRMULA 1

6. CONCLUSÃO:

As análises aqui desenvolvidas permitem estabelecer com segurança a estrutura de uma neolignana original pela primeira vez isolada de fontes naturais, cuja característica principal consiste na união das duas metades aril propanoides por uma ponte de oxigênio.

Esta substância é o constituinte ativo dos ensaios biológicos efetuados com extratos de *Virola surinamensis*, e de acordo com os dados obtidos pelos métodos físicos e químico, sugere-se que surinamensina (1) tem a estrutura: rel-(7R,8R)-1-[3,4,5 trimetoxifenil]-2-[4-fenoxi-3-metoxi-1-(E)-propenil]-1-propanol e a neolignana associada à surinamensina (1) será discutida no Cap. V. Virolina (2) tem a estrutura :

1-[3,4-dimetoxifenil]-2-[4 fenoxi-3 metoxi-1-(E)-propenil]-1-propanol

ESTUDO DE NEOLIGNANAS DERIVADAS DO THF

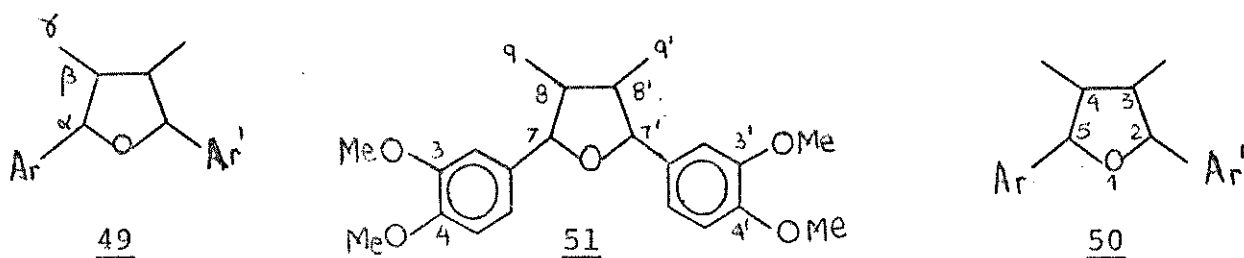
No decorrer do estudo de V. surinamensis encontrou-se duas neolignanas do tipo tetrahidrofurano (THF) substituído. galbacina (3) e veraguensina (4). Verificando a literatura observou-se que não haviam mais do que 9 derivados naturais deste tipo de substâncias<sup>36, 37, 56, 66-74</sup> além de um outro número de sintéticas<sup>62</sup>. Embora com alguma dificuldade foi possível recolher amostras autênticas de algumas destas neolignanas (3, 4, 54, 56, 59, 61) que gerou como contribuição um estudo de  $\text{rmn}^1\text{H}$  aqui descrito (Tabela 3). Alguns autores já haviam publicado espectros  $\text{rmn}^1\text{H}$  de algumas destas substâncias, a maioria das vezes usando instrumentos à 60MHz<sup>36, 56, 66, 67, 71-74</sup>.

Todos os espectros foram tomados em um aparelho Varian XL-100 (100 MHz) que indiscutivelmente possui maior definição. Adicionalmente, obteve-se o desacoplamento parcial de spins de algumas destas substâncias (Quadro 14). Considerou-se importante publicar cada um dos espectros obtidos (Figuras 6 a 11) que mais do que a simples tabulação dos dados numéricos ajudam visualmente a reconhecer o tipo estrutural da neolignana em questão. Mesmo assim, neste estudo encontra-se inserido uma tabela (Tabela 3) que traz os espectros tabulados de todas as neolignanas 8.8, 7.0.7' conhecidas. Além dos espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  publica-se também os espectros de massa destes compostos embora que, para um estudo detalhado da fragmentação deva-se recorrer à Pelter<sup>65</sup>. Outros autores detem-se no estudo da fragmentação de neolignanas derivadas do núcleo THF<sup>36, 66, 71, 72, 74</sup>.

O Quadro 15 no final deste Capítulo sintetiza em forma de fichário os principais dados físicos das neolignanas em questão. Dele constam, o nome vulgar, a planta de onde foi obtida (quando não for o caso de síntese) e dados espectrométricos de UV, IV e principais picos no EM.

A nomenclatura segue as regras antes descritas<sup>42</sup> e envolve o conhecimento antecipado da origem biogenética.

## FÓRMULA 12



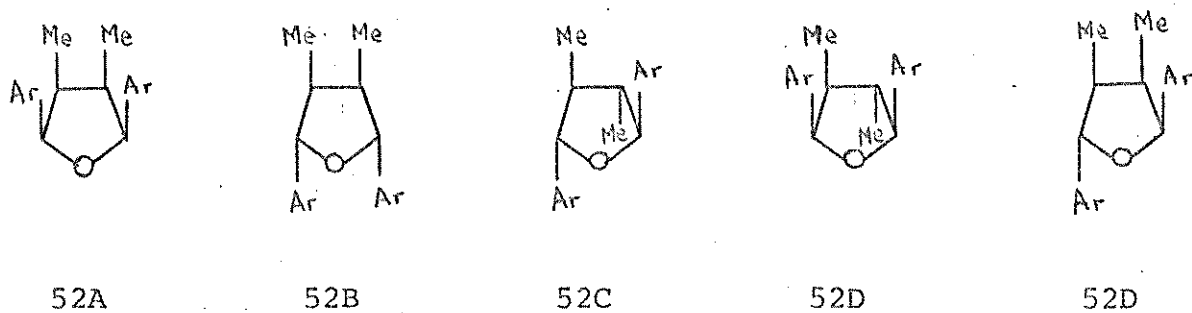
A nomenclatura que classifica como em 49 ( Formula 12) a cadeia lateral  $C_3(C_6-C_3)$  como  $\alpha, \beta$  e  $\gamma$  ou a que considera o núcleo do tetrahydrofurano substituído 50 foram abandonadas em favor de uma nomenclatura mais abrangente e de maior significado. Assim, a neolignanas veraguensina (4) é do tipo genérico 8.8' pois as duas unidades  $C_6-C_3$  se ligam pela posição do C-8 e C-8' (antes, posição beta). Mas pode-se particularizar como do tipo 8.8', 7.0.7' que demonstra cada ponto de união no acoplamento oxidativo havido ( incluindo a ligação C-7-oxigênio-C-7' ).

A nomenclatura para veraguensina pode então ser: 2,5-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dimetil-tetrahydrofurana, ou Lignana - (7R, 8S, 7'S, 8'S)-7.0.7,8,8.8'.

Quando  $Ar=Ar'$ , há 8 isômeros configuracionais possíveis, desses, 4 ocorrem na natureza ou foram sintetizados ( formas 52A a D ) e um apenas ( forma 52E ) de exclusiva origem sintética ( Formula 13 )

Das formas naturais dois são meso

#### FORMULA 13 - CLASSES ISOMERICAS DE NEOLIGNANAS TIPO 8.8', 7.0.7'



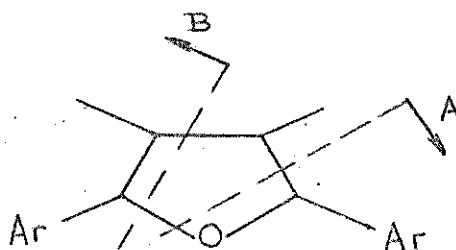
A separação de isômeros geométricos ('diastereoisômeros') foi obtida por C.G. e as principais classes de lignanas e neolignanas puderam ser diferenciadas usando a técnica de produzir derivados metilados ou trimetilsililados<sup>75</sup>

A curva na região do UV é característica, mas depende do substituinte no anel aromático e geralmente tem o seu máximo na região de 269nm para os sistemas pirogalol<sup>62,71</sup>, 278nm para o sistema catecol<sup>36,56,66-69,73,74</sup> e 285 nm para o grupo 3,4-metilenodioxifenila<sup>36,69,70,72</sup>

O padrão aromático reconhecido no espectro de ultravioleta é facilmente identificado no espectro de  ${}^1H$ <sup>36,56,62,66,67,71-74,76</sup>.

A função éter do anel de cinco membros é de difícil identificação por causa da não reatividade. As reações com ácido iodídrico ou clivagem com formação de 3,5 nitrobenzoato não foram observadas na literatura. Uma reação particularmente aceita é a clivagem e posterior isomerização com  $\text{HClO}_4/\text{AcOH}$ <sup>4,2,56,70</sup>. A identificação do éter tetrahydrofurano no entanto, é relativamente fácil com a espectrometria na região do infra-vermelho, e se caracteriza por estiramento simétrico de C-O-C representado por umas bandas em  $1100\text{ cm}^{-1}$ , frequentemente superposta às absorções dos metoxilas ( $1250$  e  $1050\text{ cm}^{-1}$ ).

Pelter<sup>65</sup> examinou algumas estruturas de neolignanas contendo o núcleo THF e concluiu que o espectro de massa define a estrutura geral deste tipo de composto, mas a fragmentação nada informa quanto à estereoquímica. Mostrou que neolignanas de estrutura geral:



produzem fragmentações características no espectrometro de massa levando aos picos maiores no espectro. A e B são as clivagens preferenciais derivadas do ion molecular, e por si só definem a estrutura da molécula. Está claro que não esclarece a posição dos grupos no anel aromático ou a estereoquímica da molécula. O caminho A leva ao pico base (100%). Várias outras possíveis fragmentações ocorrem a partir do fragmento que origina o pico base (m/e 206 no caso de veraguensina Quadro 13, Cap. III) Gabcina (3) cuja substituição é 3,4, metilenodioxifenil tem padrão da fragmentação de acordo com Pelter<sup>65</sup> (Quadro 12, Cap. III) mas neste caso o passo B é mais importante que no caso de veraguensina (4). No final deste Capítulo estão reunidos os espectros de massa de algumas neolignanas tipo THF (Figuras 4 e 5) obtidas no decorrer deste trabalho.

#### 1. $\text{rmn}^1\text{H}$ de neolignanas derivadas de THF

Os isômeros meso (52A e B Formula 13 ) que tem um plano de simetria, apresentam o seu espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$ , bastante simplificado. Tetrahydrofuroguaiacina B (53) e galgravina (54) são exemplos dos meso compostos 52A e B , respectivamente, são de grande ajuda as medidas auxiliares de rotação ótica ( rotação igual a zero ) e na região do ultravioleta. O sistema catecol substituído (60) e (54) observado no espectro de UV à 278nm, é registrado em 6,7δ no espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  ( Tabela 2 e Quadro 15 ,pgs. 67 e 72 ).

A estereoquímica toda cis dos grupos substituintes do anel etéreo (53) permite que fiquem suficientemente próximos de modo que os protons metílicos sofram proteção da nuvem eletrônica do anel aromático. Realmente, de todos os isômeros geométricos possíveis 52A apresenta a absorção de  $-\text{CH}_3$  em região mais protegida que qualquer outro derivado ( Tabela 2 ). Os protons em C-8 e C-8' vicinais aos grupos metílicos, absorvem na região esperada (2,6δ). A tensão estérica entre o grupo metila e fenila é considerável na molécula de (53), e quando submetido à reação de ácido acético em 30 min. isomeriza, produzindo galgravina (54), neste novo arranjo ( isômero do tipo B ) sob muito menor tensão estérica (3). A isomerização provocada por  $\text{HClO}_4/\text{AcOH}$  o corre com muito maior dificuldade em galgravina (54) que necessita de 6 dias para reagir<sup>6,8</sup>, enquanto galbelgina<sup>7,9</sup> (56) reage em 1 só dia. Galgravina (54) é a forma meso oticamente inativa. Os grupos AR estão numa relação trans com as metilas. A posição de absorção dos protons da metoxila e do anel aromático não variam em relação à (53) quando o espectro é feito em  $\text{CS}_2$ . Os protons alifáticos de cada metade  $\text{C}_3$  são magnéticamente equivalentes produzindo uma banda dupla na região de 1,05δ ( $J=6,5$ ) e outra a 4,55δ ( $J=6$ ). A constante de acoplamento 6Hz indica um ângulo θ (7'-8')-140°, demonstrando que a repulsão entre os grupos metoxilas do anel Ar causam um pequeno desvio no ângulo medido em modelos. Ocorre um ligeiro deslocamento para campo de maior frequência em todo o espectro de (54) quando a medida se faz com  $\text{CDCl}_3$ , devido ao efeito do solvente. Mas a absorção dos protons dos carbonos 8 e 8' (2,35δ) estão mais protegidos que os protons do isômero 52A (53) anterior, devido a interação dos protons em 8 com a nuvem  $\Pi$  do anel aromático. Os estudos de dimerizações oxidativas de (E) e (Z)-isoeugenol e (Z)-2,6-dimetoxi-4-propenil fenóis realizados por Sarkanen<sup>6,2</sup> produziram uma série de neoligna-

nas sintéticas (55,57-58,62-66) tres das quais (57,58,62) metiladas levaram a neolignanas naturais conhecidas ( $\pm$ ) galbelgina (56) grandisina (59) e ( $\pm$ ) veraguensina (4).

Os espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  de galgravina (54) e galbelgina (56) tem feição aparentemente identicos, embora possuam estereoquímica diferentes ( são os ismeros configuracionais 52B e C , respectivamente). Há no entanto pequenas diferenças no espectro. Os protons dos grupos metoxilas apresentam de dois sinais simples e os protons aromáticos estão ligeiramente deslocados para regiões de menor frequência. A integração define que o pico cor responde, aos protons nas posições 2, e a banda dupla aos protons 5 e 6. Mas estas diferenças são quando muito sutis. A diferença principal é o deslocamento químico da banda múltipla ar redondada devido a dois protons (H-8 e H8') que está 0,65 ppm mais protegido do que em galgravina (54). É possível que isto seja reflexo da posição relativa dos dois grupos Ar que em galgravina (54) ocupam configurações paralelas de tal modo que os protons 8 e 8' são desprotegidos devido a anisotropia diamagnética da nuvem eletrônica que encontra os protons no mesmo plano do anel Ar. Por outro lado em galbelgina (56) os mesmos protons es tão dentro da influência de proteção do anel aromático. A diferença fundamental entre galbelgina e galgravina é que esta é oticamente inativa.

Galbacina (3) tem a mesma estereoquímica que a galbelgina (56) discutida acima. Ambos pertencem a classe isomérica 52C. Os seus espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  porisso, mantêm uma clara semelhança. Uma diferença pouco representativa, se dá na região aromática onde o sinal duplo devido a 2 protons ( 2 e 2') em (3) es tá em região de maior frequência que a banda simples, devido a 4 protons (5,5' e 6,6'). Em galbelgina (56) a situação inverte-se. Há uma banda simples devido a 2 protons em área de maior frequência vibracional que a banda dupla ( 4 protons). Adicionalmente, no espectro de galbacina (3) um pico agudo devido a 4 protons do grupo metilenodioxí ajuda a caracterizar a molécula. A fragmentação no espectrometro de massa é importante na diferenciação de (3) e (56) o pico referente ao fragmento  $\text{Ar-C=O}^+$  define qual os grupos substituintes no anel aromático. <sup>H</sup>

As estruturas propostas para galgravina (54) e galbaci na (3) são sustentadas por experiências de irradiação (Quadro 14)

A estrutura de grandisina (59) foi proposta por Hollo way e Scheimann<sup>71</sup> e a estereoquímica estabelecida como da classe isomérica, 52C (Quadro 15). O agrupamento 3,4,5 trimetoxibenzeno foi sugerido pelas absorções na região do ultravioleta, semelhante a um sistema pirogalol logo confirmado por seu espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$ .

Os quatro sinais para as metoxilas contendo cada uma delas uma posição orto livre puderam ser deslocadas no espectro de 0,34 ppm quando a  $\text{rmn}^1\text{H}$  foi corrida em benzeno deuterado. Uma banda simples e aguda para 4 prótons aromáticos evidenciou a substituição 1,3,4,5 do anel aromático. A comparação de grandisina (59) com galgravina (54), galbelgina (56) e veraguensina (4) levou os autores<sup>71</sup> a concluir que grandisina tinha a estereoquímica da classe isomérica C.

A disposição espacial dos prótons benzílicos (4,67δ,d, J=9Hz) em grandisina (59) está de acordo com o deslocamento químico observado em outras moléculas da mesma classe. A constante de acoplamento larga de 9Hz embora incoerente com o ângulo  $\theta 120^\circ$  medido em modelo representa um dado experimental comum às neolignanas da classe isomérica 52C (Tabela 2). O sinal 2 1,11δ (J=6) para os prótons metílicos em C8 e C8', sugere grupos metilas magnéticamente equivalentes. De fato o modelo "Drieding" desta estrutura corrobora a observação, a medida de J=6HZ reproduz os dados experimentais das outras neolignanas do grupo. Grandisina (59) é óticamente ativa, e a dissimetria é verificada no espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  que apresenta dois picos simples para as seis metoxilas do anel aromático.

Veraguensina (4) da classe isomérica 52D foi primeiro obtido de *Ocotea veraguensis*<sup>56</sup> e depois de outras plantas<sup>36, 37, 56, 74</sup>. O estudo de  $\text{rmn}^1\text{H}$  foi feita por Djerassi<sup>56</sup> à 60MHz.

Neste trabalho, contribuimos com espectros muito melhor resolvidos à 100MHz, técnica de desacoplamento de spins além do espectro de massa.

Em veraguensina, os metilas guardam uma relação cis, trans com os anéis aromáticos e estes são supostos estar num relacionamento quase perpendicular devido as metoxilas que substituem o anel. Assim um dos prótons benzílicos é protegido pela nuvem pi do anel enquanto o outro é desprotegido pelo plano do anel aromático. Também desprotegido estará o próton em C-8. Um dos metilas em C-8', é mais protegido e este é portanto o metila que é protegido pelo grupo aromático em cis. Esta série de efei

tos de proteção-desproteção gera o espectro mais complexo, da série das moléculas derivadas do núcleo THF. Dois sinais duplos para os grupos metílicos, duas bandas complexas e bem separadas para os protons em C-8 e C-8', e duas bandas duplamente desdobradas para os protons benzílicos. A assimetria da molécula gera os picos mais altos do espectro correspondente a tres bandas simples dos sinais dos protons metoxílicos. A constante de acoplamento de 8Hz do proton benzílico em C-5, mostra que o anel é-térico está ligeiramente deformado. A análise do desdobramento dos protons em carbono 8' é muito difícil de ser feita, mas ainda se pode medir o  $J=9$ .

A neolignana sintética (64) difere de veraguensina (4) apenas por ter um grupo metoxi à mais na posição 5 do anel aromático. O espectro das duas moléculas portanto guardam um estreito relacionamento. A modificação fundamental dá-se na região aromática onde a banda larga devido (4) tornam-se em (63) um pico fino e característico de substituição 1,3,4,5. Uma técnica de reconhecimento de metoxilas "ensanduichadas" consiste em correr o espectro em benzeno deuterado que provoca um deslocamento químico apreciável nos sinais das metoxilas externas como ficou demonstrado neste trabalho e no de Holloway<sup>71</sup>. As absorções para os protons metílicos e benzílicos foram assinalados ao inverso por Doskotch<sup>66</sup> e Sarkanenn<sup>62</sup> e foram corrigidas e porisso corrigidos neste trabalho.

Austrobailignana (60), calopiptina (61) e veraguensina (4) são três neolignanas naturais que se assemelham na estereoquímica. A feição dos espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  é de um claro relacionamento, as diferenças existentes são peculiares da substituição do anel aromático. Neste caso, o sinal largo em 5,68δ devido a um grupamento fenol em austrobailignana (60) desaparece quando metilado dando origem a uma integração equivalente à mais três protons no espectro de calopiptina (61). A hidroxila de austrobailignana quando acetilada, gera um sinal correlacionado com o de um acetato em 2,28δ (60a) mas o espectro inteiro não sofre qualquer outro deslocamento químico. O grupo 3,4 metilenodioxí de austrobailignana (60) e calopiptina (61) na posição característica de 5,95δ (sinal simples e agudo), já não ocorre no espectro de veraguensina (4) que possui as posições 3,4 de ambos anéis aromáticos substituídos por metoxilas.

Os sinais duplos dos metilas e dos protons benzílicos

nestas substâncias naturais (60,61 e 4) e as respectivas constantes de acoplamento repetem-se à cada espectro.

Recentemente obteve-se por síntese<sup>62</sup> mais duas neolignanas que aqui se classificou da forma E ( Fórmula 13 ) que completa 5 das possíveis configurações. Trata-se de (116) e (117) que apresentou os grupos metilas e um dos grupos aromáticos em cis. Este relacionamento forçado dos grupamentos arila e metila traduz-se na clara proteção do grupo metílico em C-9' (0,60δ) ao mesmo tempo em que esta mesma situação protege por força dos efeitos decorrente do anel o próton benzílico em C-7'. A dissimetria molecular é mostrada pelos sinais das metoxilas que são registradas como 3 picos simples no espectro de (117). O sinal simples em 6,61-6,65δ é como a que se viu, característica dos protons aromáticos em 2,2' ; 6 e 6'.

Os espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  das neolignanas tipo THF ( Figuras 6 a 11 ) são ilustrativos, e estão reunidos no final deste Capítulo. Foram todos obtidos durante este trabalho, sob as mesmas condições.

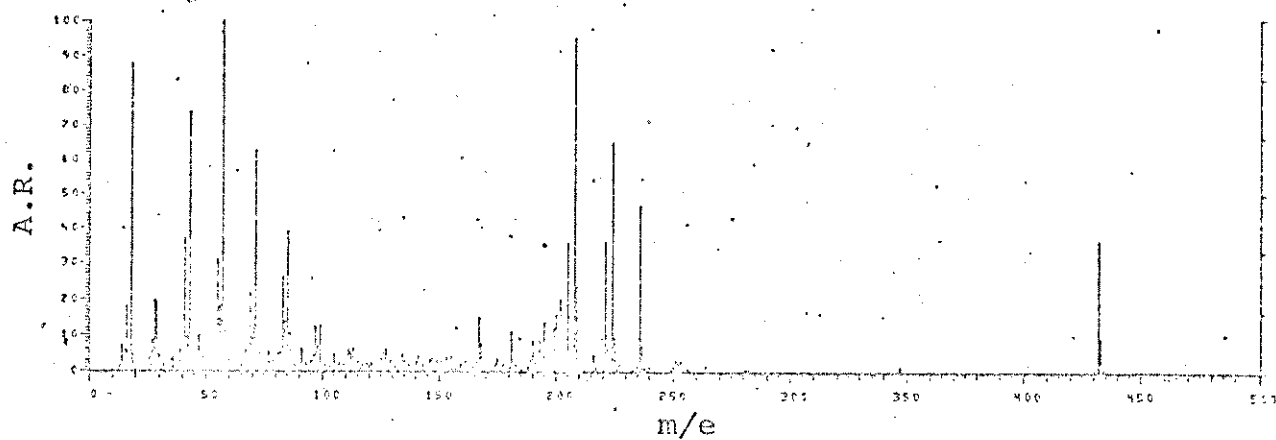
TABELA 3 -  $^1\text{H}$  DE NEOLIGNANAS TIPO THF

| 67                 | 56,66-71           | 62             | 69,70                      | 56,71                    | 62                           | 62                  | 71              | Ref. |
|--------------------|--------------------|----------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------|-----------------|------|
|                    |                    |                |                            |                          |                              |                     |                 |      |
| Me-THFG-B (53)     | Galgravina (54)    | Sintese (55)   | Galbacina (3)              | Galbelgina (56)          | Sintese (57)                 | Sintese (58)        | Grandisina (59) |      |
| 7'-H               | 4,99-4,91<br>J=6,5 | 4,55d<br>J=6,0 | 4,55d<br>J=5,9             | 4,61d<br>J=9             | 4,52d<br>J=9                 | 4,65d<br>J=8,6      | 4,67d<br>J=9    |      |
| 8'-H               | 2,6 mc             | 2,35 m         | 2,36 m                     | 1,78 m                   | 1,70 m                       | 1,80 m              | 1,80 m          |      |
| 8-H                | "                  | "              | "                          | "                        | "                            | "                   | "               |      |
| 7-H                | ver<br>7'-H        | ver<br>7'-H    | ver<br>7'-H                | ver<br>7'-H              | ver<br>7'-H                  | ver<br>7'-H         | ver<br>7'-H     |      |
| 9'-CH <sub>3</sub> | 0,59-0,50<br>J=6,5 | 1,05d<br>J=6,3 | 1,08d<br>J=6,3             | 1,05d<br>J=6,0           | 1,04d<br>J=6,0               | 1,50d<br>J=5,9      | 1,07d<br>J=6    |      |
| 9-CH <sub>3</sub>  | "                  | "              | "                          | "                        | "                            | "                   | "               |      |
| -OCH <sub>3</sub>  | 3,7                | 3,90s          | 3,85s                      | -                        | 3,80s<br>3,84s               | 3,90s               | 3,92s           |      |
| Ar                 | 6,7                | 6,80-7,05      | 6,68s                      | 6,82d, J=2<br>6,93s, J=2 | 6,74d, J=1<br>6,82s, Ar 2,2' | 6,90-6,98m<br>6,67s | 6,64s           |      |
| OUTROS             |                    |                | 5,96s O-CH <sub>2</sub> -O |                          |                              | 5,70saXOH           | 5,54s ArOH      |      |

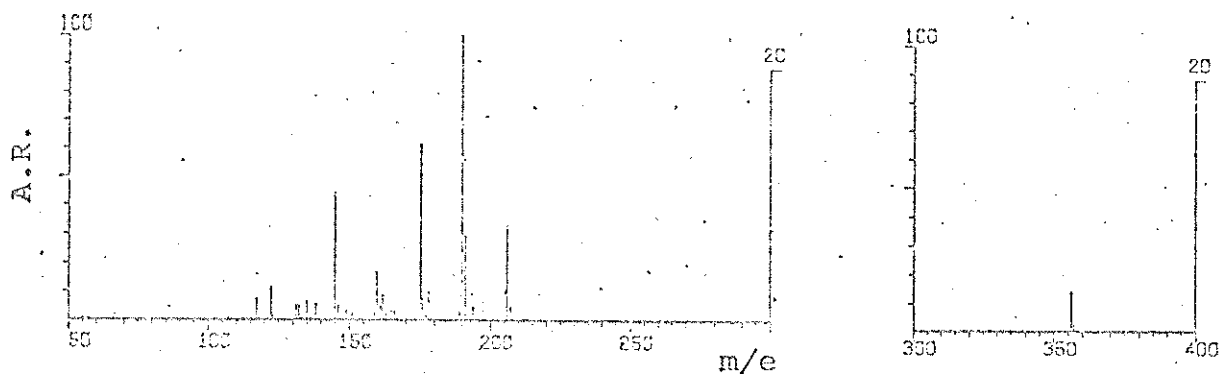
CHAVE: Ar<sup>1</sup> = 3,4-dimetoxifenil; Ar<sup>2</sup> = 3,4 metilenodioxifenil; Ar<sup>3</sup> = 3,4,5 trimetoxifenil; Ar<sup>4</sup> = 4-hidroxi-3-metoxi-fenil; Ar<sup>5</sup> = 3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil.

|                                                                                                                          | 72                      | 66,73,74                  | 62              | 56,66,71                                   | 62             | 62                                     | 62             | 62                      | Ref. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|-------------------------|------|
|                                                                                                                          |                         |                           |                 |                                            |                |                                        |                |                         | 62   |
| Austrobailignana (60) Calopiptina (61) Sintese (62) Veraguensina (4) Sintese (63) Sintese (64) Sintese (65) Sintese (66) |                         |                           |                 |                                            |                |                                        |                |                         |      |
| 7'-H                                                                                                                     | 5,07d<br>J=8,2          | 5,11d<br>J=8,2            | 5,13d<br>J=8,2  | 5,12d<br>J=8,0                             | 5,11d<br>J=8   | 5,11d<br>J=8                           | 5,46d<br>J=4   | 5,48d<br>J=4            |      |
| 8'-H                                                                                                                     | 2,40-1,45m              | 1,80m                     | 1,6-2,5m        | 2,25q                                      | 1,5-2,5m       | 1,83m                                  | 2,50m          | 2,47m                   |      |
| 8-H                                                                                                                      | "                       | 2,20m                     | "               | 1.809                                      | "              | 2,24m                                  | "              | "                       |      |
| 7-H                                                                                                                      | 4,33d<br>J=8,8          | 4,38d<br>J=8,7            | 4,42d<br>J=6,5  | 4,40d<br>J=9                               | 4,42d<br>J=8,3 | 4,43d<br>J=8,3                         | 4,66d<br>J=8   | 4,67d<br>J=8,5          |      |
| 9'-CH <sub>3</sub>                                                                                                       | 0,63d<br>J=6,7          | 0,67d<br>J=6,7            | 0,65d<br>J=6,3  | 0,66d<br>J=7                               | 0,67d<br>J=6,4 | 0,70d<br>J=6,5                         | 0,60d<br>J=6,5 | 0,64d<br>J=6,7          |      |
| 9-CH <sub>3</sub>                                                                                                        | 1,02d<br>J=6,1          | 1,05d<br>J=6,2            | 1,05d<br>J=6,73 | 1,07d<br>J=7                               | 1,08d<br>J=6   | 1,12d<br>J=5,9                         | 1,02d<br>J=6   | 1,05d<br>J=6,1          |      |
| -OCH <sub>3</sub>                                                                                                        | 3,82s                   | 3,90s<br>3,93s            | 3,82s<br>3,87s  | 3,85 3xs                                   | 3,85-3,90s     | 3,82s (6H)<br>3,84s (6H)<br>3,87s (6H) | 3,02s<br>3,84s | 3,85s<br>3,87s<br>3,88s |      |
| Ar                                                                                                                       | 7,10-6,50<br>m          | 6,8-7,2                   | 6,89-7,10m      | 7,08s Ar 2,2'<br>6,96d<br>6,86m Ar 5' e 6' | 6,60-6,79s     | 6,59-6,76s                             | 6,61-6,65s     | 6,61-6,65s              |      |
| OUTROS                                                                                                                   | 5,92 OCH <sub>2</sub> O | 5,95 O-CH <sub>2</sub> -O | 5,8s 2X-OH      | 5,60s ArOH                                 |                |                                        | 5,6s ArOH      |                         |      |
|                                                                                                                          | 5,68,Ar-OH              | 6,77 J=1 Ar 2',2'         |                 |                                            |                |                                        |                |                         |      |
|                                                                                                                          | deriv.Aceti-            | 6,88 J=2 Ar 6,6'          |                 |                                            |                |                                        |                |                         |      |
|                                                                                                                          | lado                    | 6,97 J=1,5 Ar 5'          |                 |                                            |                |                                        |                |                         |      |
|                                                                                                                          | 2,28 CH <sub>3</sub> CO | 7,04 J=2 Ar 5             |                 |                                            |                |                                        |                |                         |      |

## Espectros de massa de neolignanas derivadas de THF

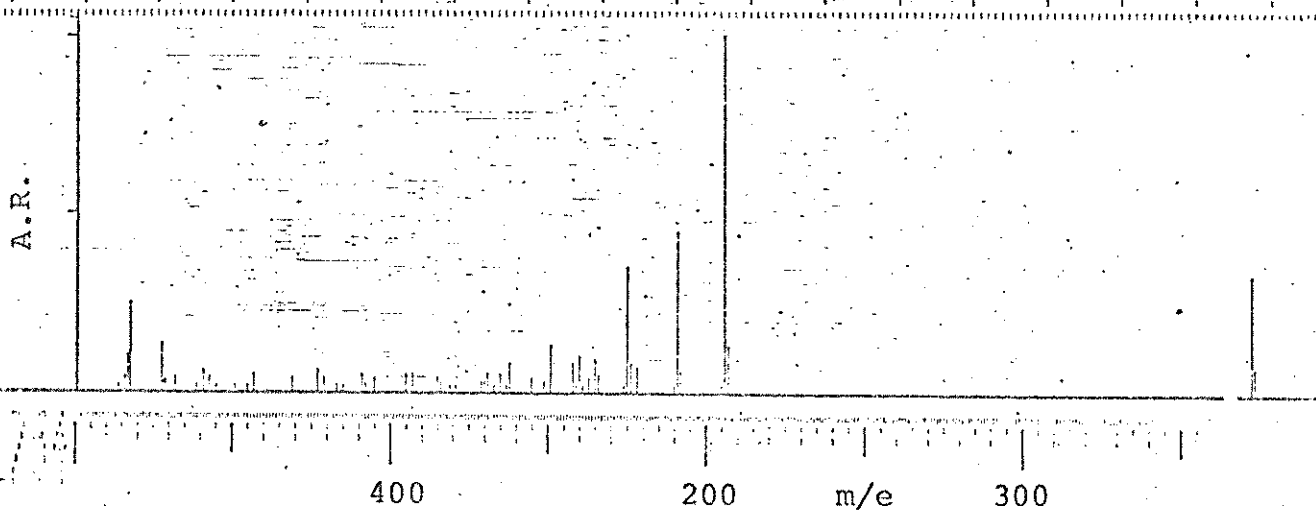


Grandisina (59)



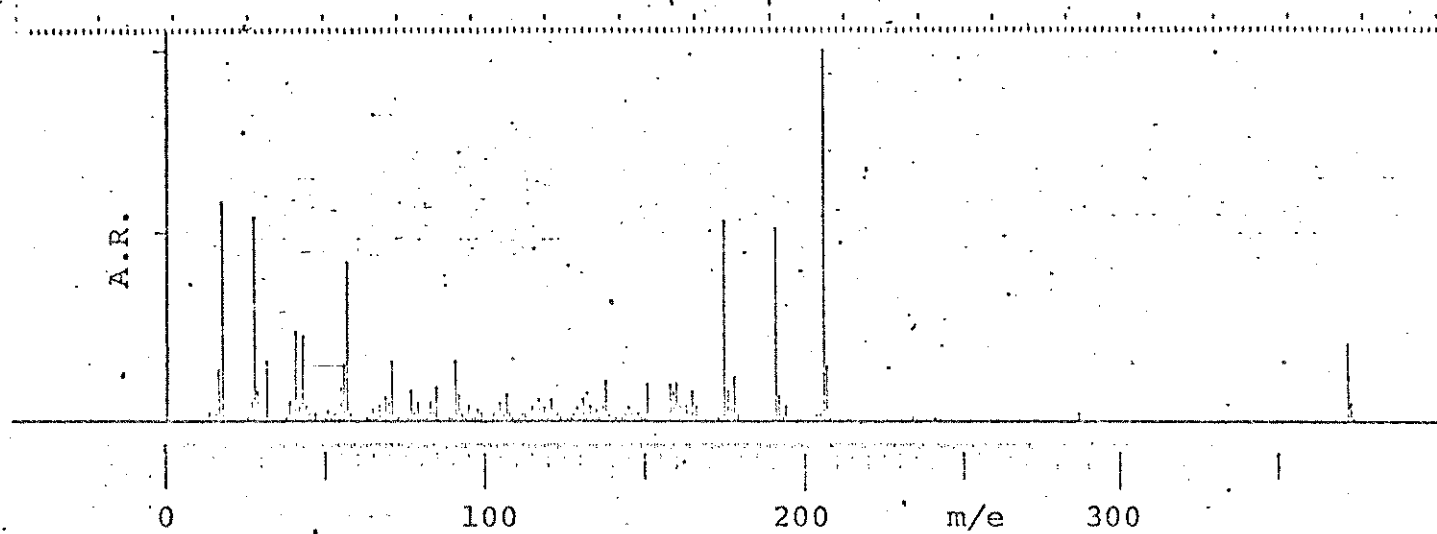
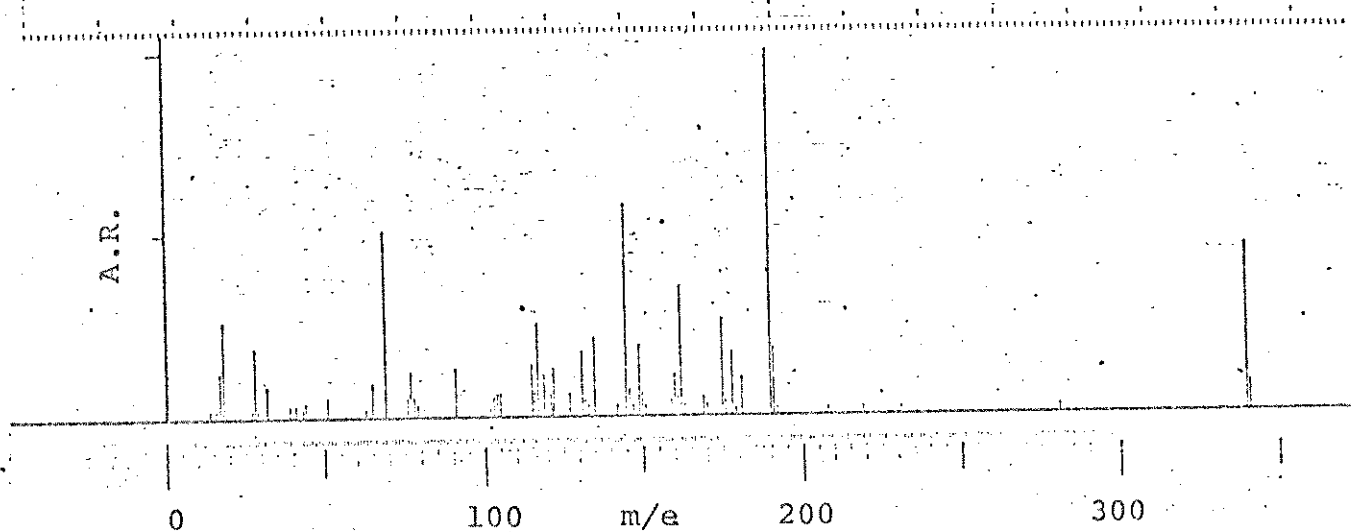
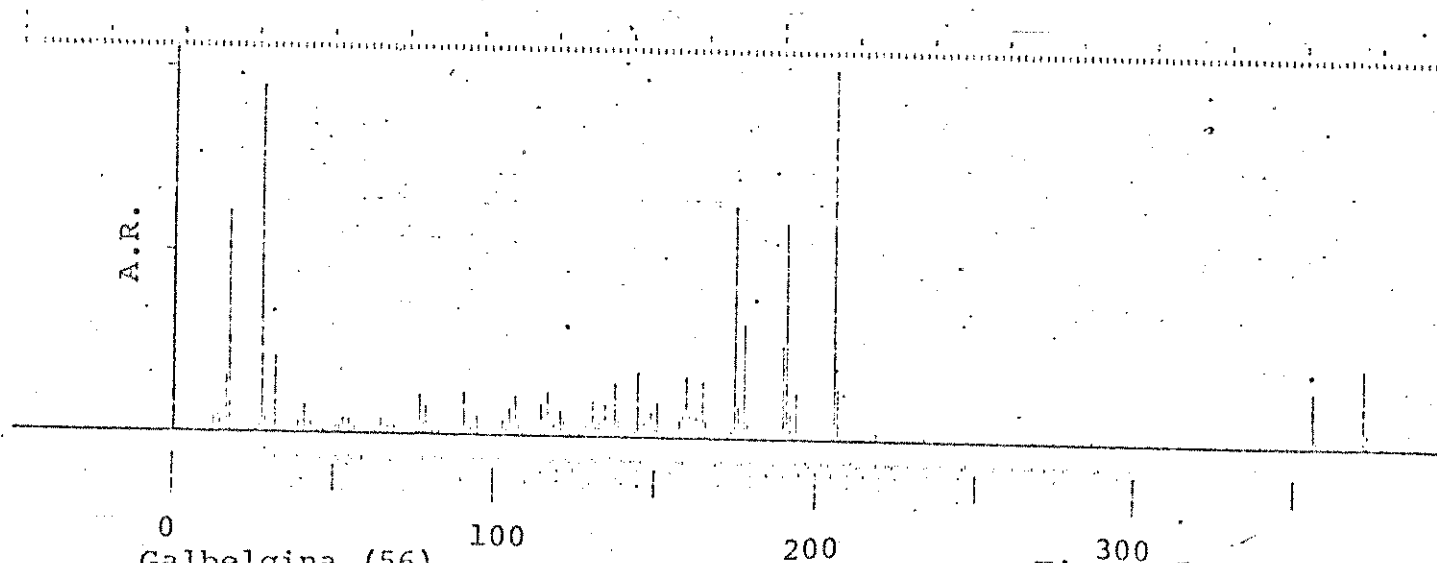
Calopiptina (61) EM - Finnigan 1015

OBS. Todos os outros espectros foram obtidos em um EM CH-5 da Varian.



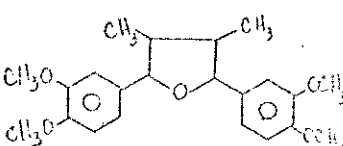
Veraguensina (4)

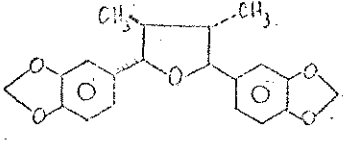
Figura 4

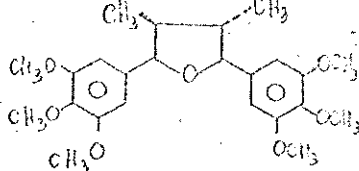
Galgravina (54)Galbacina (3)Galbelgina (56)

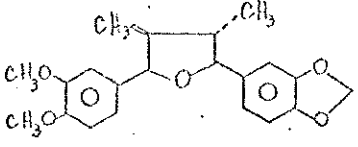
## QUADRO 14

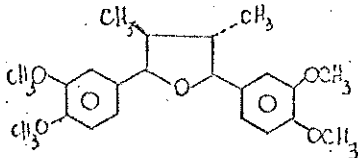
EXPERIÊNCIAS DE DESACOPAMENTO DE SPINS EM NEOLIGNANAS (deslocamento químico em  $\delta$ )

|                                                                                                    | A irradiação dos protons | em   | simplificação a absorção dos protons em | que mudam de | para um  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|-----------------------------------------|--------------|----------|
| <br>Me-THFGB (53) | Metilicos                | 1,05 | 2,35                                    | m            | +simples |
|                                                                                                    | 8 e 8'                   | 2,35 | Metilicos                               | d            | S        |
|                                                                                                    |                          |      | Benzilicos                              | d            | S        |
|                                                                                                    | Benzilicos               | 4,53 | 2,35                                    | m            | +simples |

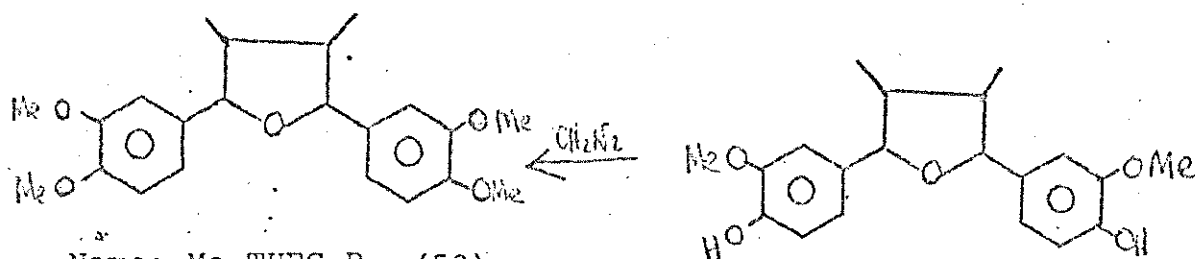
|                                                                                                    |            |      |            |   |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------|------------|---|----------|
| <br>Galbacina (3) | Metilicos  | 1,05 | 1,78       | m | +simples |
|                                                                                                    | 8,8'       | 1,78 | Metilicos  | d | S        |
|                                                                                                    |            |      | Benzilicos | d | S        |
|                                                                                                    | Benzilicos | 4,61 | 1,78       | n | +simples |

|                                                                                                       |            |                              |           |   |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------|-----------|---|----------|
| <br>Grandisina (59) | Metilicos  | 1,11                         | 1,80      | m | +simples |
|                                                                                                       | 8,8'       | muito próximo p/ver o efeito |           |   | -        |
|                                                                                                       |            |                              | Benzilico | d | S        |
|                                                                                                       | Benzilicos | 4,67                         | Metilicos | n | m agudo  |

|                                                                                                          | A irradiação dos Protons | em   | simplificação a absorção dos protons em | que mudam de | para um  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|-----------------------------------------|--------------|----------|
| <br>Caloptiptina (61) | Me-9'                    | 0,67 | 1,80                                    | n            | +simples |
|                                                                                                          | 8'                       | 1,80 | Me-9' (0,67)                            | d            | S        |
|                                                                                                          |                          |      | 7' (5,11)                               | d            | S        |
|                                                                                                          | Benzilico(7')            | 5,11 | 1,80                                    | m            | +simples |
|                                                                                                          | Me-9                     | 1,05 | 2,20                                    | m            | +simples |
|                                                                                                          | 8                        | 2,20 | Me-9 (1,05)                             | d            | S        |
|                                                                                                          |                          |      | 7 (4,38)                                | d            | S        |
|                                                                                                          | Benzilico(7)             | 4,38 | 2,20                                    | m            | +simples |

|                                                                                                         |               |      |              |   |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------|--------------|---|----------|
| <br>Veraguensina (4) | Me-9'         | 0,66 | 2,22         | m | +simples |
|                                                                                                         | 8'            | 2,25 | Me-9' (0,66) | d | S        |
|                                                                                                         |               |      | 7' (5,12)    | d | S        |
|                                                                                                         | Benzilico(7') | 5,12 | 2,25         | , | +simples |
|                                                                                                         | Me-9          | 1,07 | 1,80         | m | +simples |
|                                                                                                         | 8             | 1,80 | Me-9 (1,07)  | d | S        |
|                                                                                                         |               |      | 7 (4,40)     | d | S        |
|                                                                                                         | Benzilico(7)  | 4,40 | 1,80         | , | +simples |

QUADRO 15- PROPRIEDADES FÍSICAS DE NEOLIGNANAS 8.8'.7.0.7'  
LIGNANA - rel. (7R,8S,7'S,8'R)-7.0.7',8.8'



Nome: Me-THFG B (53)

Fórmula:  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5$

Obtenção: resina Guaiacum officinale L.-Zigophyllaceae<sup>67</sup>

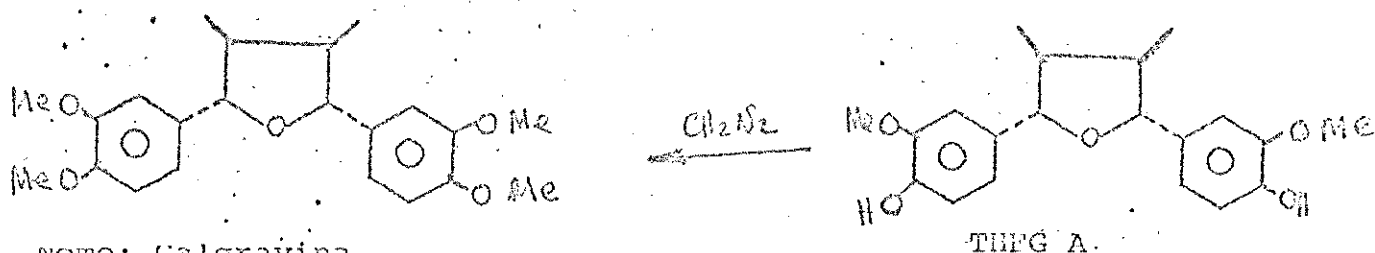
Extrato: Síntese<sup>68</sup>  
Hex.

PF: 132-133° (MeOH)

Rotação Ótica

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 231(4,44) 279nm(3,95)

LIGANANA - rel. (7S,8S,7'R,8'R)-7.0.7,8.8'



Nome: Galgravina (54)

Fórmula:  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5$

Obtenção: resina, Guaiacum officinale L.-Zigophyllaceae<sup>67</sup>  
casca da raiz, Magnolia acuminata L-Magnoliaceae

Extrato: EtOH frio Casca, Himantanda belgraveana<sup>69</sup>

pf: 121° (hex)

Rotação Ótica:  $[\alpha]_D$  (C 1,30.  $\text{CHCl}_3$ )

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 233(4,31) 278nm (3,82)

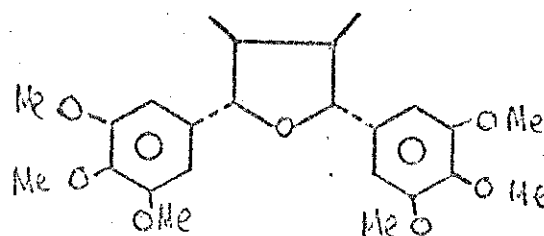
IV:  $\lambda_{\text{max}}$  1612,1595,1515,1465,1260,1235,1160,1025,885  $\text{cm}^{-1}$

EM (m/e) 372(8%), 287(2), 206(100), 191(48), 178(14) 175(40), 165(10), 138(12)

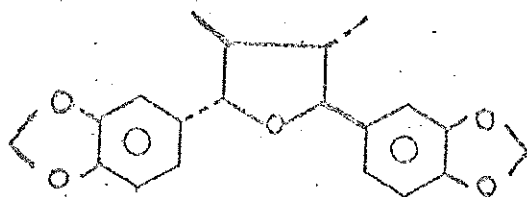
Produto de Síntese (55)

P.F. 90-90.5°

IV:  $\lambda_{\text{max}}$  1381, 1070, 1040, 78 e 789  $\text{cm}^{-1}$



LIGNANA - ref- (7S, 8S, 7'S, 8'S)-7.0.7, 8.8'



(3)

Nome - Galbacina

Fórmula -  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$

Obtenção - Casca, Himantandra baccata Bail<sup>69</sup>

Extrato - MeOH frio

Obtenção - Folhas Virola surinamensis (Rol.) Warb.

Extrato - Hex.

p.f. 114-118° (Hex: acetona)

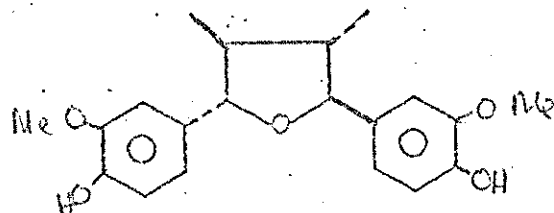
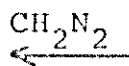
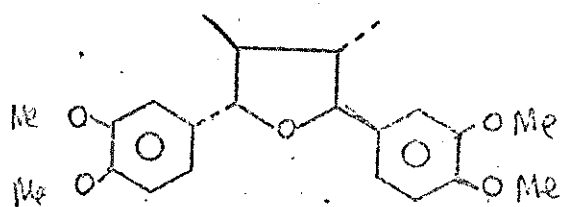
Rotação Ótica -

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (  $\epsilon$  ) 236(8.500) 285nm (10.200)

IV:  $\lambda_{\text{max}}$  2950, 2875, 2750, 1603, 1490, 1380, 1300, 1040, 930, 820.  $\text{cm}^{-1}$

EM: (m/e) 340(45%), 190(100), 175(28), 178(17), 162(36), 145(57), 117(25)

69 (50).



(-) Galbelgina (56)

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5$

69, 70

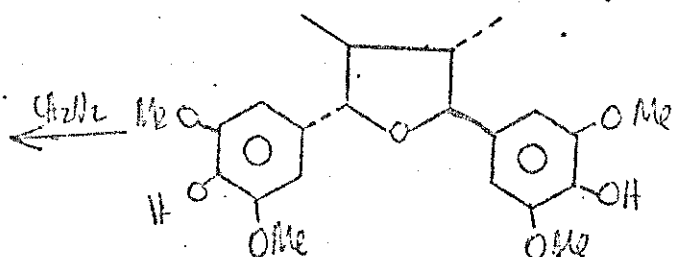
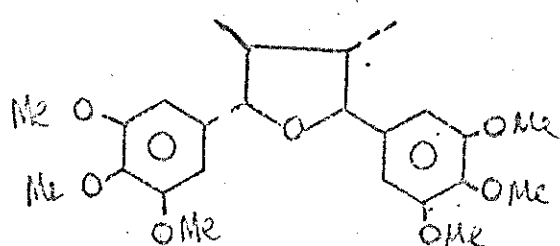
Casca, H. belgraveana

MeOH, frio

pf  $138^\circ$  (MeOH)

$[\alpha]_D - 102$  (C:0,04  $\text{CHCl}_3$ )

EM: (m/e) 372(11%), 287(2), 206(100), 194(15), 191(58), 178(36) 175(48),  
165(14), 151(10), 138(10)



(-)-Grandisina (59)

$C_{24}H_{32}O_7$

Casca, *Litsea grandis*- Lauraceae <sup>71</sup>

Hex

118-120° (Eter)

$[\alpha]_D -57.1$  (c.0,35  $CHCl_3$ )

UV:  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) 219(4,21), 226nm(4,20) 233nm(4,17) e 269nm (3,21)

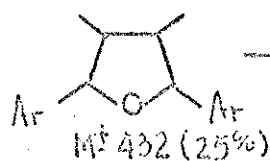
IV: 1600, 1510, 1330, 1245, 1015, 865, 825, 715, 670  $cm^{-1}$

3' e 5'OMe 4,0 Me

bz-d<sub>6</sub> 3,46 3,75

$CDCl_3$  3,80 3,75

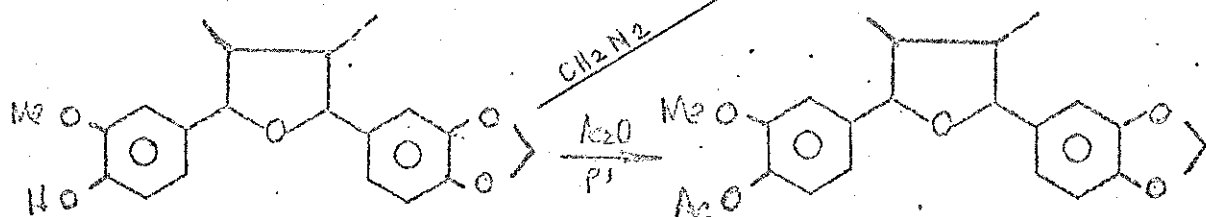
$\delta\Delta$  9,66 0



m/e 208 (100%) ( $ArCH=CHMe$ )<sup>+</sup> + m/e 224 ( $ArCOCH_2Me$ )<sup>+</sup> (70)

m/e 236 ( $ArCH-CH-CHMe$ )<sup>+</sup> + m/e 196 ( $ArCH=O$ )<sup>+</sup>  
(45) (22)

LIGNANA (7R,8S,7'S,8'S) -7.0.7,8.8'



Nome - (+) Austrobailignana 7 (60)

Fórmula -  $C_{20}H_{22}O_5$

Obtenção - partes aéreas, *Austrobailega scandens* C.R.White <sup>72</sup>  
Austrobaileyaceae

Extrato - hex

p.e. 138/0,02mm

Rotação ótica  $[\alpha]_D +12$  (c.2,9  $CHCl_3$ )

UV- $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) 234(12.300) 284nm(6750)

IV -  $\nu_{max}^{CHCl_3}$  3550, 1610, 1512, 1503  $cm^{-1}$

EM - (m/e) 342(34%), 257(3), 192(40), 190(100)  
177(7), 175(19), 145(35)

Fórmula -  $C_{22}H_{26}O_4$

Obtenção- reação

p.f. 81-82° (i-PrOH)

R.O.  $[\alpha]_D +23^\circ$  (c.1,5  $CHCl_3$ )

UV:  $\lambda_{max}(\epsilon)$  220m(11.300) 2780m(5400)

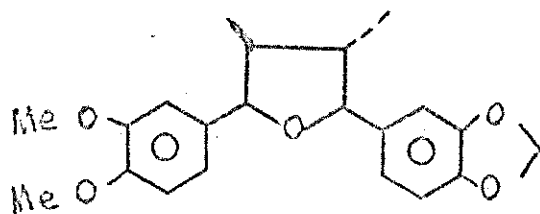
282(6000) 2850nm(5300)

IV:  $\nu_{max}^{CCl_4}$  1773, 1609, 1505  $cm^{-1}$

EM. (m/e) 384(22%), 234(12), 192(87) 190(100) 177(10).

175(26), 161(8), 160(10)

149(10), 145(39), 135(9)



Formula -  $C_{21}H_{24}O_5$  (+) CALCEPIPTINA (61)

Obtenção - casca da raiz, M. acuminata<sup>6</sup>

Extrato - EtOH frio (partição)

Obtenção folhas, Piptocalix moorei Oliv. -Trimeniaceae<sup>73, 74</sup>

Extrato : MeOH (partição  $H_2O$ : Hex.)

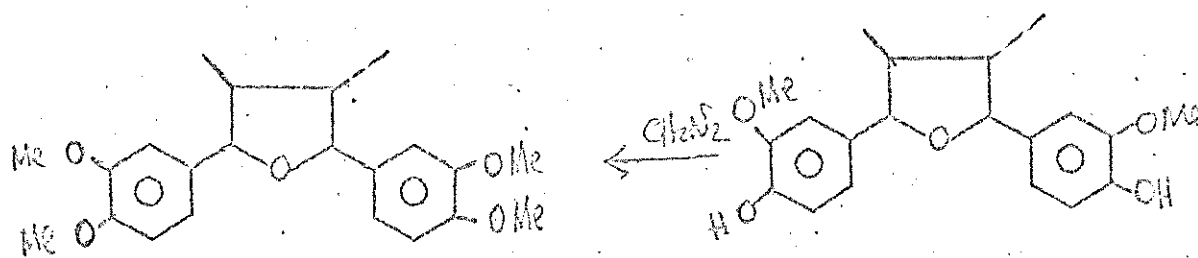
p.f.  $94,5^\circ$  (Hex)

Rotação ótica :  $[\alpha]_D +45,8^\circ$  (c. 0,66,  $CHCl_3$ )

UV:  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) 233 (4,16) 282nm (3,82)

IV: 1612, 1596, 1520, 1490, 1444, 1250, 1234, 1162, 1127, 1027,  $930cm^{-1}$

EM: (m/e)  $M^+$  356 (11%), 206 (25), 190 (100) 175 (45) 160 (12), 145 (35)



Nome (+) Veraguensina (4)

Fórmula -  $C_{22}H_{28}O_5$

Obtenção madeira, Ocotea veraguensis Mez-Lauraceae<sup>56</sup>

Extrato - Hex

Obtenção folhas, Trimenia papuana-Trimeniaceae<sup>74</sup>

Extrato - Hex: bZ (9:1), frio

Obtenção casca da raiz, M. acuminata<sup>65</sup>

Extrato EtOH (partição)

Obtenção folhas, V. Surinamensis<sup>36, 37</sup>

Extrato - Hex.

pf. 128-129 $^\circ$  (Eter)

Rotação ótica  $[\alpha]_D +41,7^\circ$  (c 0,96.MeOH)

UV:  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) 233 (4,28) 278nm (3,79)

IV:  $\lambda_{max}$  1613, 1595, 1315, 1645, 1260, 1235, 1160, 1140 e  $1025cm^{-1}$

EM: (m/e) 372 (33%), 206 (100), 191 (45), 175 (35), 151 (13)

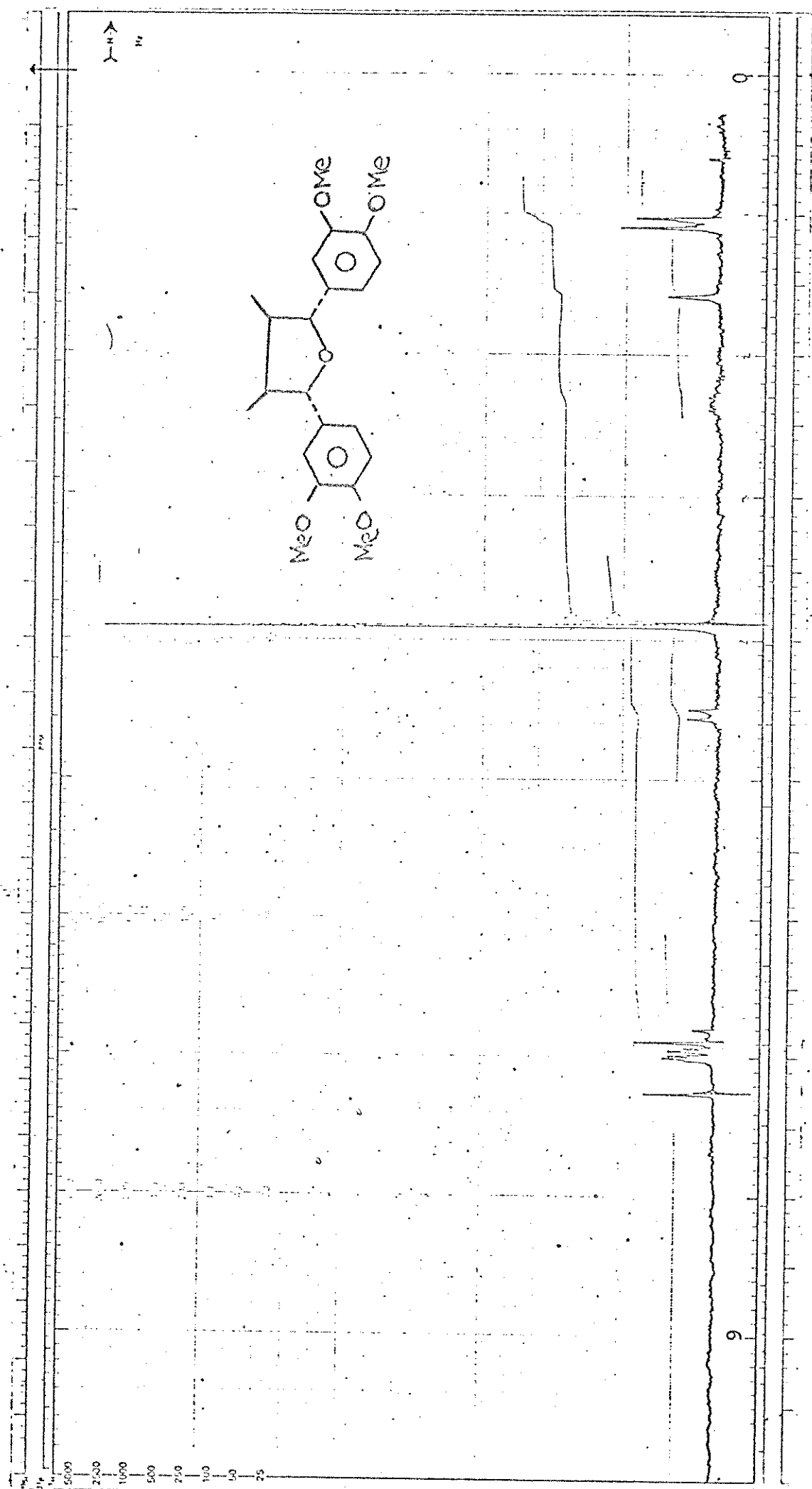
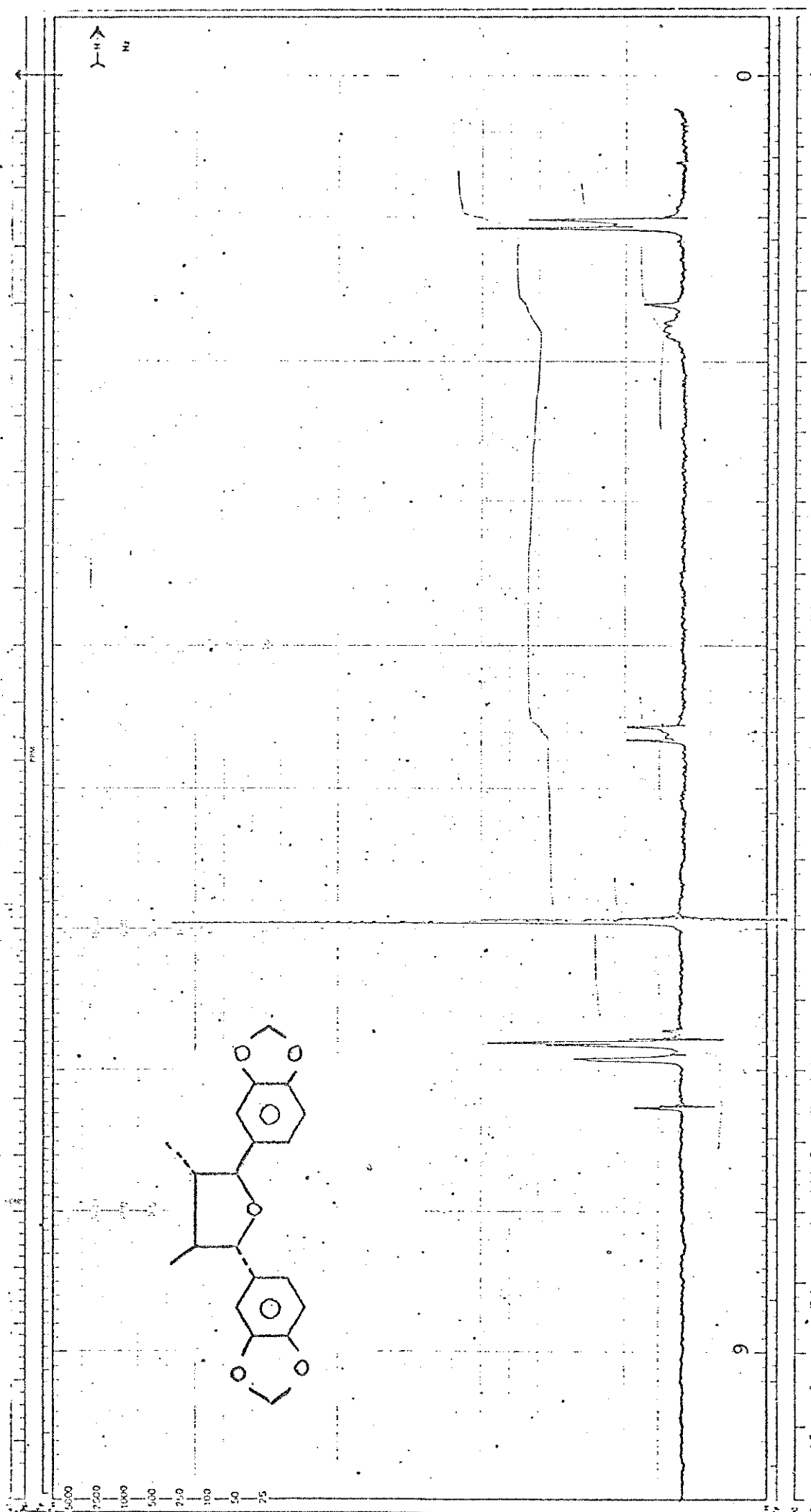


Figura - 6

PPM

cm $^1$ H de Galgravina (54)

rnm<sup>1</sup>H de Galbacin (3)

PPM

Figura 7

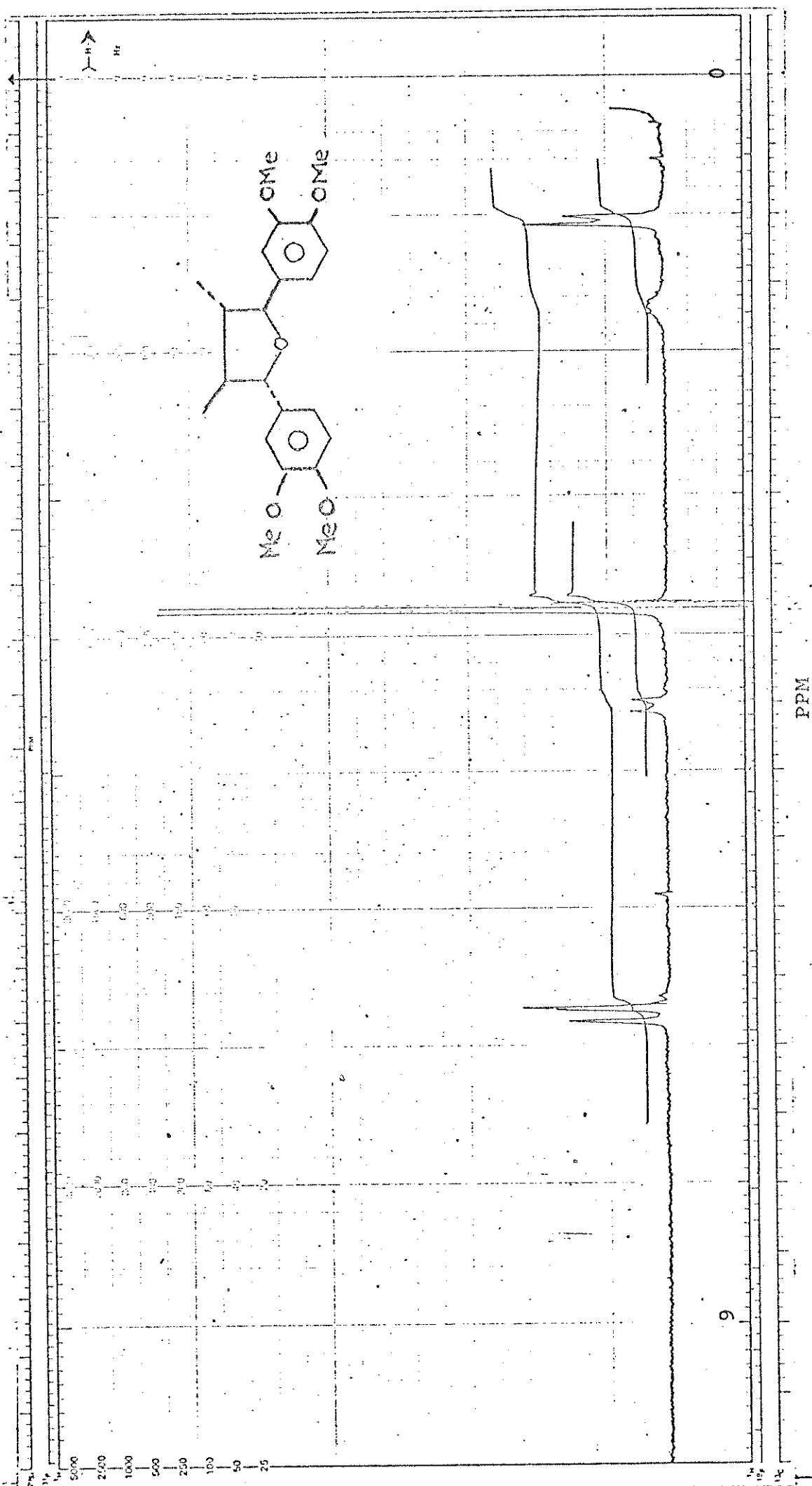


Figura - 8

$^1\text{H}$  de Galbelgina (56)

Figura - 9

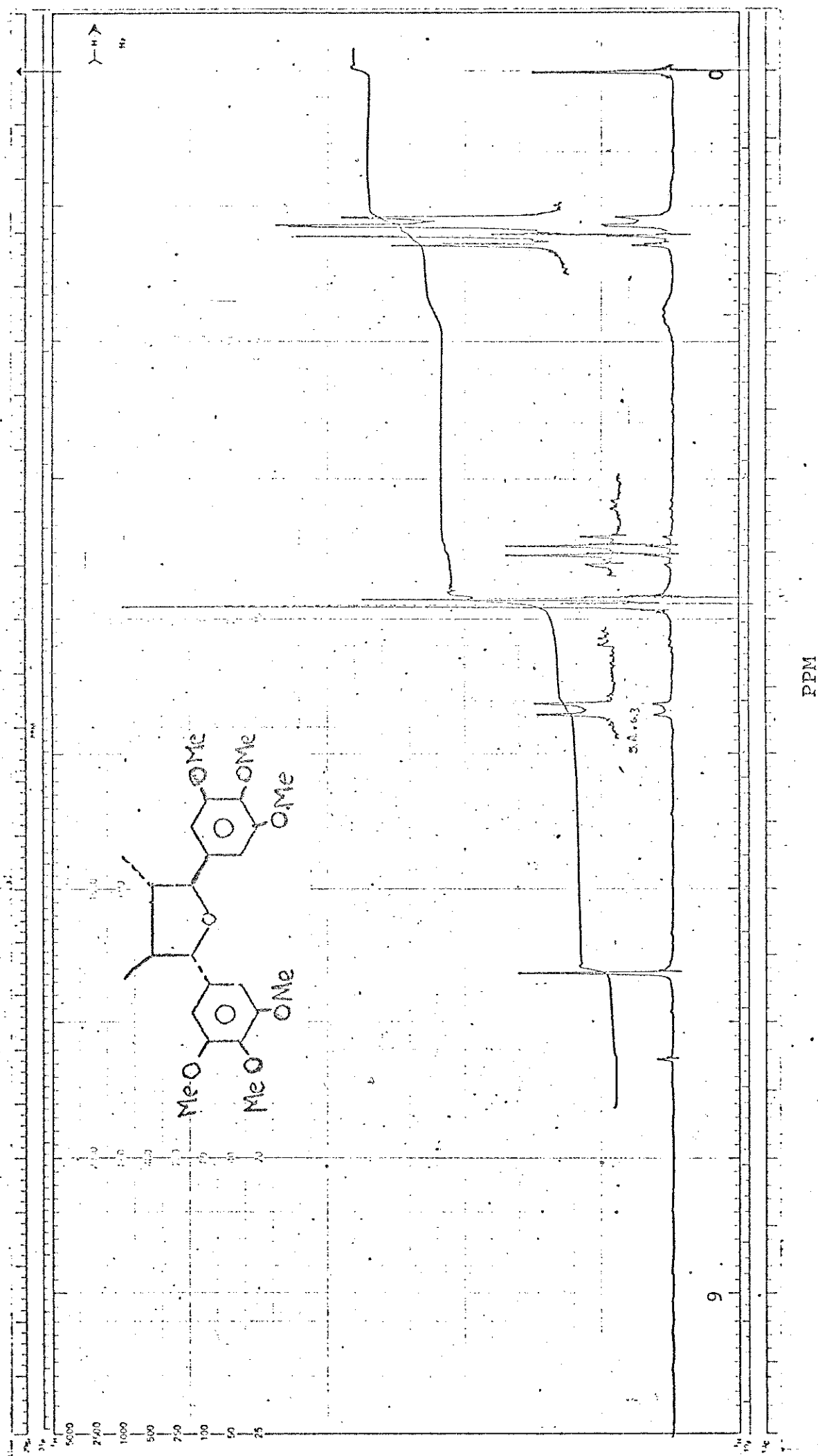
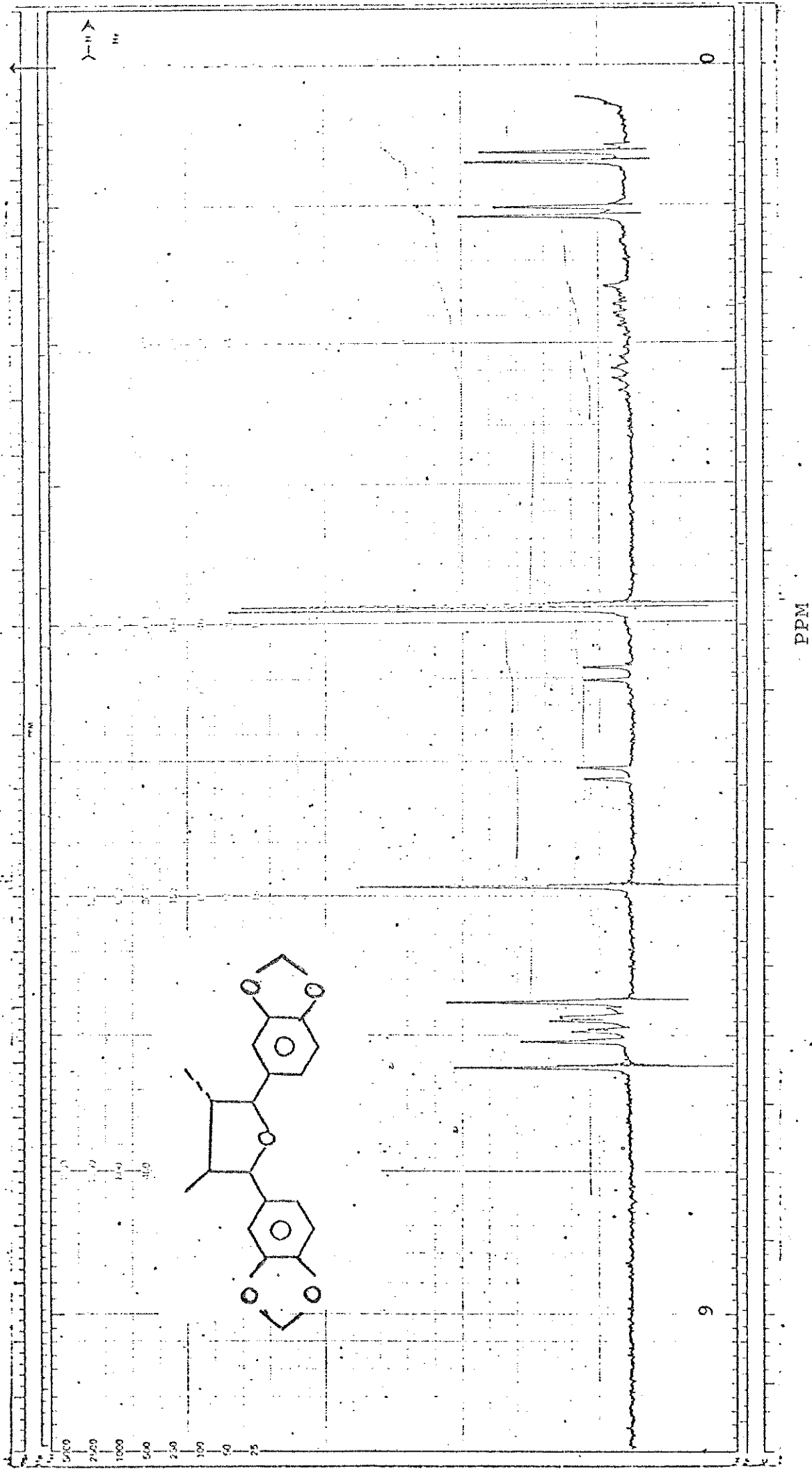
 $^1\text{H}$  NMR de Grandisina (59)

Figura - 10



rmn $^1\text{H}$  de Caloptina (61)

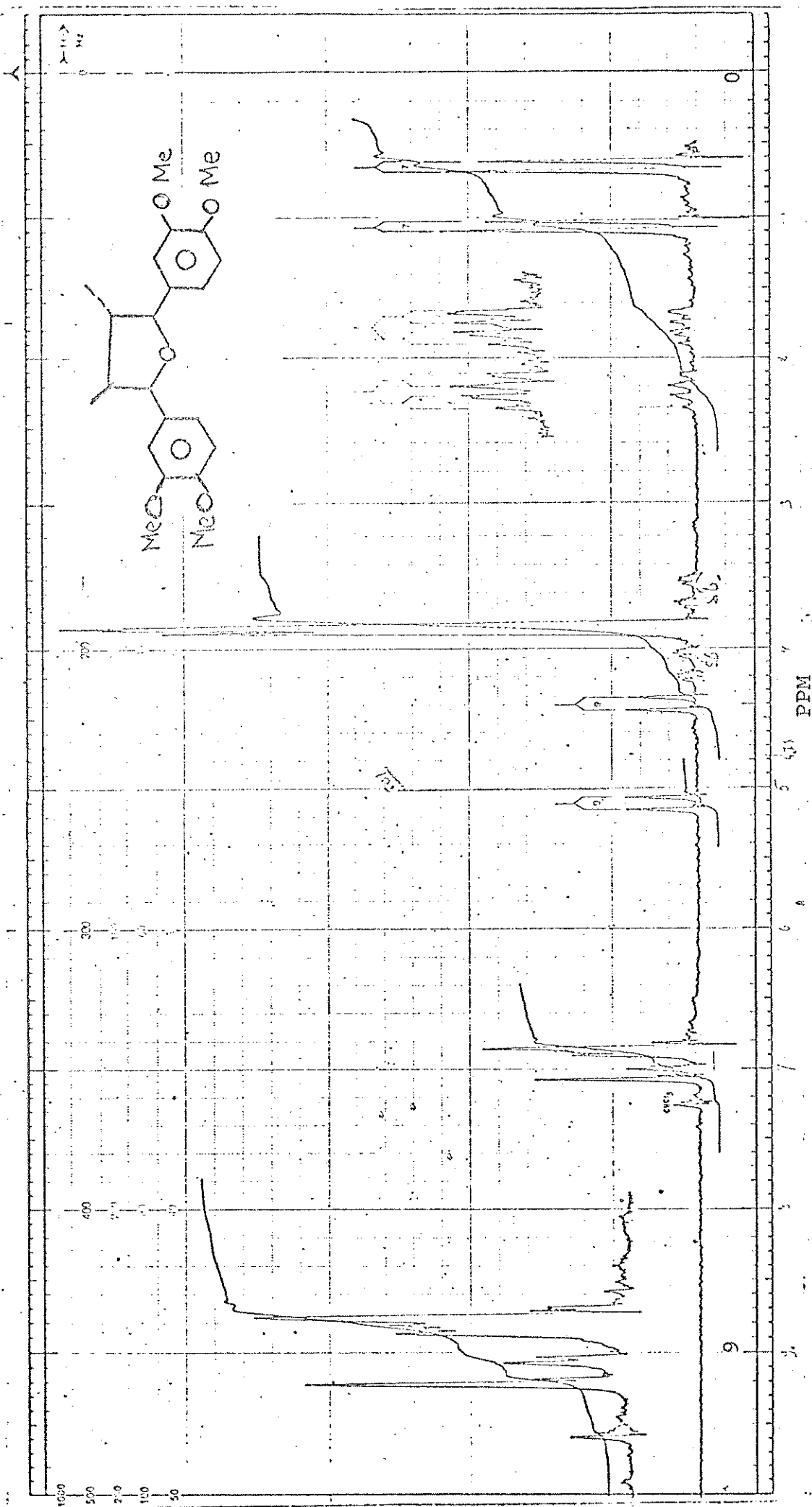


Figura - 11

$$\text{rmn}^1\text{H de veragvensina (4)}$$

## CAPÍTULO V

## SÍNTESES DE NEOLIGNANAS

A síntese da neolignana surinamensina (1) farmacologicamente ativa, ( ensaios de proteção contra a penetração de cercárias do S.mansoni), se impôs: pela importância acadêmica em si, de reproduzir por meios químicos a substância natural de plantas; pela possibilidade de interrelacionamento entre a substância natural e a sintética e ainda, pela oportunidade de obtenção de uma série de neolignanas sintéticas que eventualmente poderiam ser ensaiadas farmacologicamente num estudo de correlação estrutura-atividade biológica.

A proposição de síntese ( Esquema 7 ) visava a obtenção de uma unidade aril propanóide ( $C_6-C_3$ ), formalmente o isopropenil benzeno 79, que após epoxidação e condensação produziria a neolignana (1) esperada. Como esta sequência sintética não deu resultados satisfatórios, dois novos esquemas foram propostos (Esquema 8 e 9 ). Estes consistiram fundamentalmente em uma reação de Friedel-Crafts ( Esquema 8 ) e Grignard ( Esquema 9 ) permitindo a obtenção de uma etil-aril cetona que após bromação pôde ser condensada com o sal sódico de eugenol ou isoeugenol, obtendo-se assim surinamensina (1) além de outras neolignanas originais ( Quadro 16 ).

Além da síntese total de surinamensina e de outras neolignanas não naturais, o presente Capítulo trata de um estudo de  $rmn^1H$  de neolignanas sintéticas da fragmentação destas além de uma discussão sobre a estereoquímica desta substância.

Esta discussão é aqui realizada, em virtude de ter sido originada a partir de informações colhidas a partir das substâncias sintéticas.

## QUADRO 16

## NEOLIGNANAS SINTÉTICAS - TIPO 8.0.4'

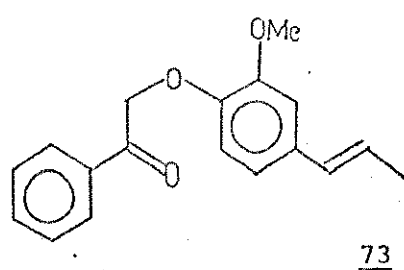
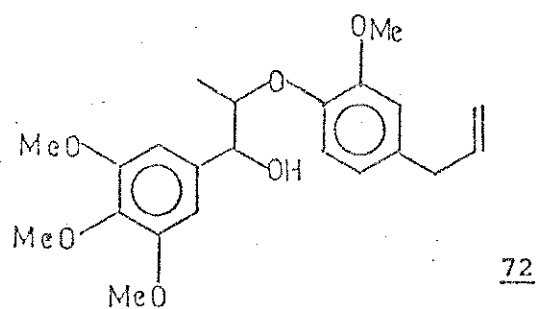
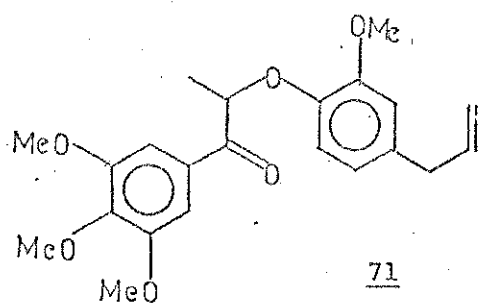
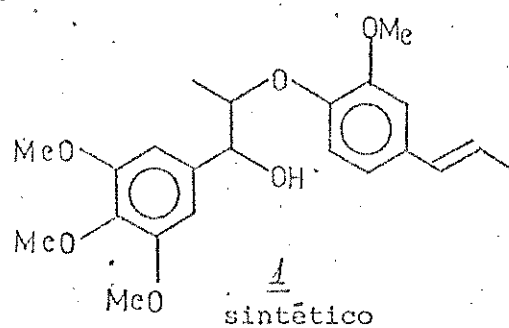
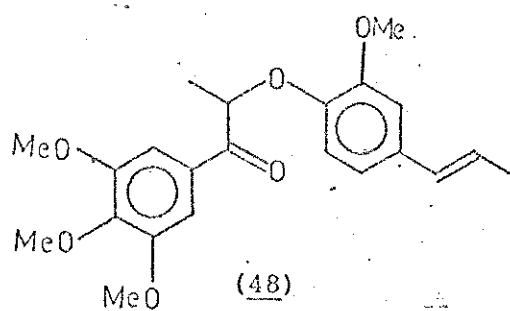
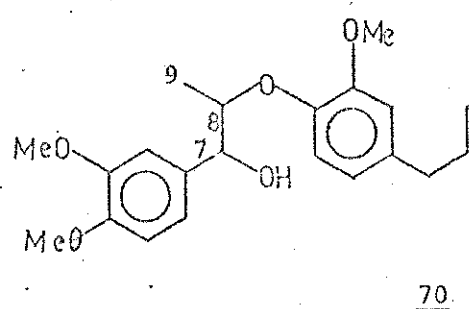
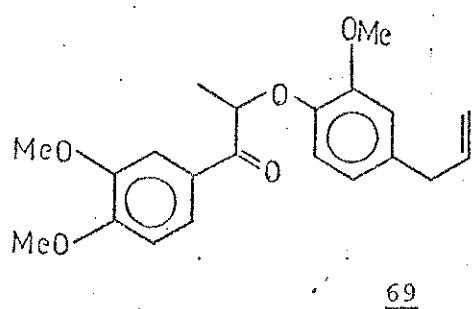
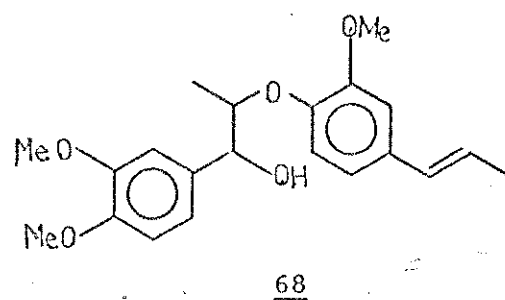
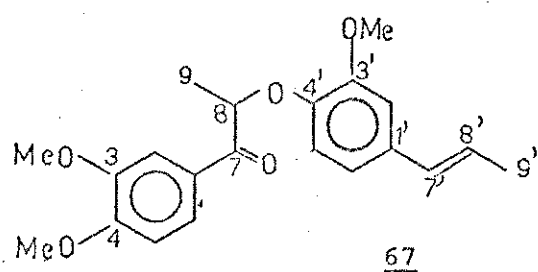


TABELA 4  $\tau_{\text{nm}}^1\text{H}$  DE NEOLIGNANAS SINTETIZADAS NESTE TRABALHO

|    | C-9                               | C-9'                     | 7-H                                      | 8-H            | 7'-H           | 8'-H                     | OCH <sub>3</sub>        | Ar                                                                | OUTROS                   |
|----|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|----------------|----------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 73 | -                                 | 1,85d<br>J=6             | -                                        | 5,30<br>S      | -              | 5,90-6,42m               | 3,78S                   | 6,78s<br>6,90 J=1<br>7,36-7,70m<br>8,0 dd J=2                     | (2)<br>(1)<br>(3)<br>(2) |
| 67 | 1,72d<br>J=6                      | 1,85d<br>J=6             | -                                        | 5,419<br>J=7   | -              | 5,94-6,40m               | 3,86s<br>3,94s<br>3,96s | 6,72-6,94<br>7,65-7,90<br>3,96,                                   | (4)<br>(2)               |
| 69 | 1,70d<br>J=6                      | 4,92-5,16m<br>5,70-6,10m | -                                        | 5,39q<br>J=7   | 3,28d J=6,5    | 4,92-5,16m<br>5,80-6,10m | 3,82s<br>3,92s<br>3,94s | 6,52-6,92m<br>7,66-7,90; 3d J=1,5                                 | (4)<br>(2)<br>(2)        |
| 48 | 1,71d<br>J=7                      | 1,83d<br>J=6             | -                                        | 5,33q<br>J=6   | -              | 5,98-6,40m               | 3,84s<br>3,88s<br>3,90s | 6,70-6,90m<br>7,45s                                               | (3)<br>(2)               |
| 71 | 1,72d<br>J=7                      | 4,94-5,18m<br>5,74-6,14m | -                                        | 5,34q<br>J=6   | 3,31d J=6      | 5,74-6,14m<br>4,94-5,18m | 3,83s<br>3,90s<br>3,92s | 6,54-6,82<br>7,48s                                                | (3)<br>(2)               |
| 68 | 1,17d eritro<br>J=6<br>1,44d treo | 1,88d<br>J=5,5           | Eritro 4,85d<br>J=3<br>Treo 4,64d<br>J=8 | 4,35q          | 6,02-6,48      |                          | 3,86s<br>3,90s          | 6,80-6,98 mistura de eritro e treo.                               |                          |
| 70 | 1,17d<br>J=7                      | 4,95-5,05m<br>5,05-5,20m | Eritro 4,84d<br>J=4<br>Treo 4,62d<br>J=8 | 4,20-4,46<br>m | 3,33d J=6      | 5,74-6,16<br>m           | 3,86s                   | 6,66-7,0<br>m                                                     |                          |
| 1  | 1,23d<br>J=6                      | 1,90<br>J=5              | Eritro 4,85d<br>J=3<br>Treo 4,64d<br>J=8 | 4,26-4,50<br>m | 6,04-6,50<br>m |                          | 3,82<br>3,94<br>(4s)    | 6,60m Ar <sup>3</sup> , 5', 6' -OH: 3,62<br>6,94s (2,6 Ar) S (bl) |                          |

NOTAS : 1. analisou Treo + Eritro em mistura, as % foram obtidas por acetilação novo  $\tau_{\text{nm}}^1\text{H}$  e intg. dos sinais da  $\text{CH}_3\text{CO}-$

2. Os espaços em branco são N.A. do autor

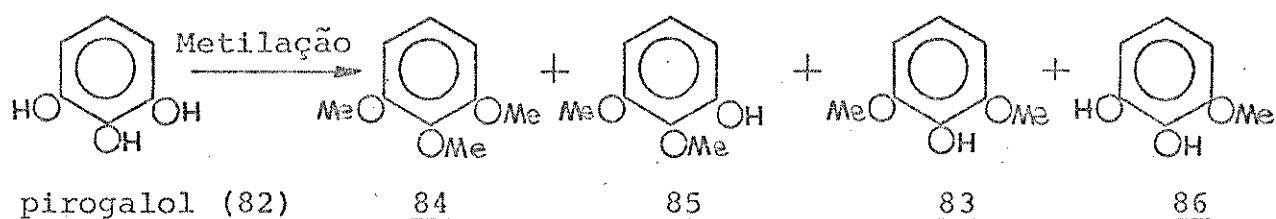
3. Geralmente : q

# 1. TENTATIVA DE SÍNTESE DA NEOLIGNANA SURINAMENSINA (1)

A primeira proposição sintética, descreve as reações. do ácido gálico ( Esquema 7 ) que em cinco passos produz o bloco fundamental da síntese, o composto 3,4,5 trimetoxi isopropenil benzeno (79). A epoxidação deste composto seguindo-se ataque nucleofílico do sal de sódio do (E)-isoeugenol (81) deveria reproduzir a neolignana isolada de *V. surinamensis* (1). Este esquema sintético falhou na etapa de obtenção do cloreto de ácido (76) para a reação de Rosemund. O cloreto de ácido (76) deve realmente ter sido formado no meio reacional, mas durante o processo de isolamento foi hidrolisado, recuperando-se o produto de partida . De qualquer modo, a reação de Rosemund envolve dificuldades no procedimentos ( altas pressões e baixo rendimento), que limitam a escolha desta sequência de síntese.

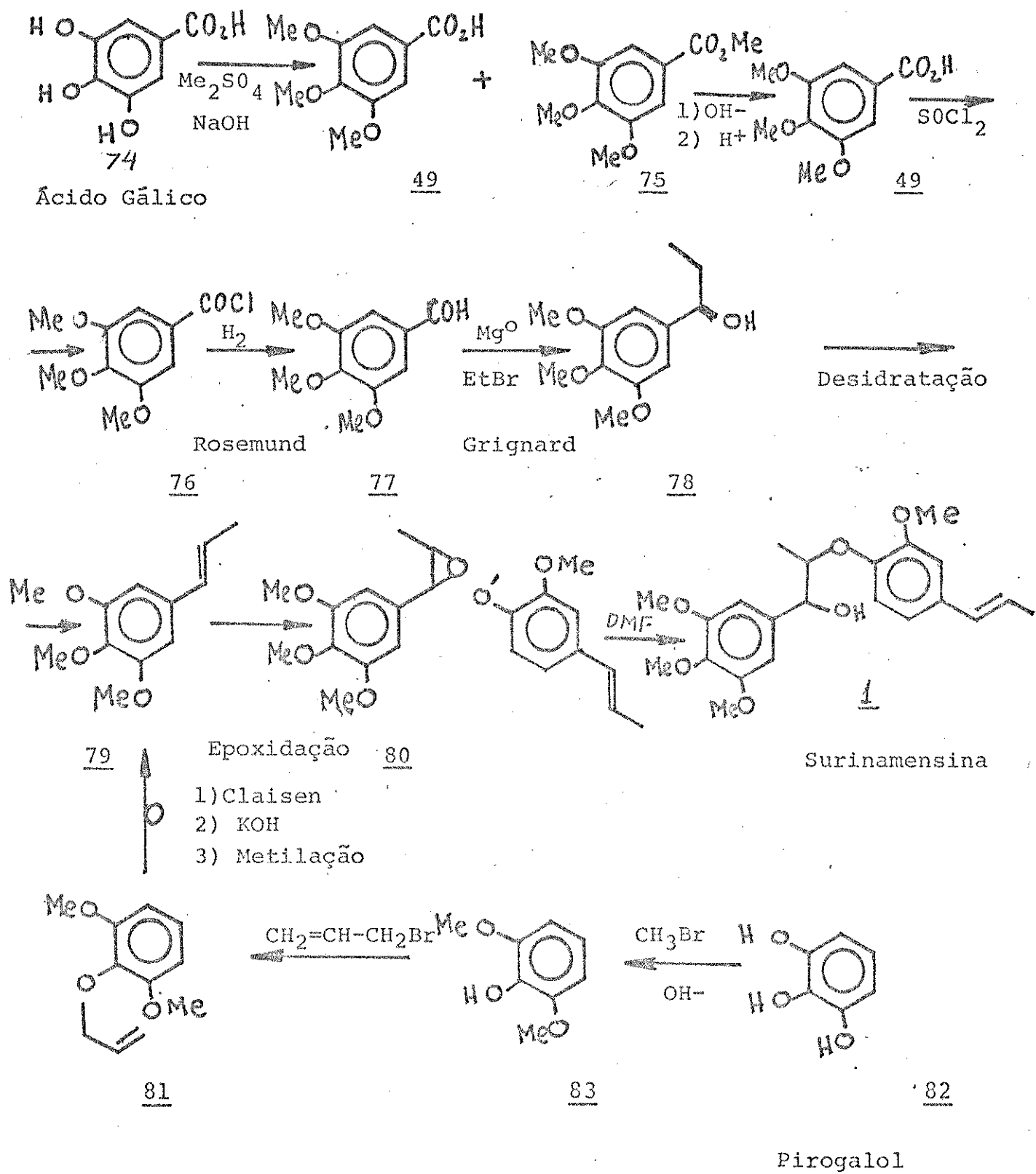
Na tentativa de obter o composto (79), sugeriu-se uma nova sequência sintética ( Esquema 7, inferior ) antes usada por Pearl<sup>79</sup> na síntese do aldeído siringico. No entanto o procedimento para obter 2,6 dimetoxifenol (83) de partida<sup>80</sup> produz sempre uma mistura inseparável de vários fenóis metilados.

## Equação 1



O produto esperado (83) é obtido em pequena proporção havendo predominância do fenol mono metilado (86) quando a reação se faz com  $\text{CH}_3\text{Br}$ <sup>80</sup> ou  $\text{CH}_3\text{I}$ <sup>82a</sup>. Todas estas reações produzem a mistura de fenóis ( Equação 1) variando apenas a proporção.

Embora a literatura<sup>80</sup> deixe claro que a reação de  $\text{CH}_3\text{Br}$  em pirogalol, produz apenas os compostos 83 e 84, verificou-se que esta reação produz principalmente 1,2 dihidroxi-3-metoxibenzeno (86) e baixa proporção do derivado trimetoxilado (84). A separação da mistura com soluções básicas de diferentes pH (  $\text{NaHCO}_3$  10%,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  10%,  $\text{NaOH}$  10%) mostra que todas as frações

TENTATIVA DE SÍNTESE DE SURINAMENSINA (1)

são misturas em proporções diferentes. O uso do arraste à vapor é útil pois isola um dos componentes o 1,2,3 trimetoxi benzeno (84) O isolamento de cada fenol remanescente (85 83 e 86) pode ser conseguido com a cromatografia de placas preparativas.

A identificação de cada composto foi conseguida com métodos físicos e químicos.

Os fenóis 83 a 86 mostram distintas manchas em CCD, e a polaridade é na ordem crescente indicada ( Equação 1 ).

O trimetil eter (84) pode ser facilmente isolado e identificado pelo seu espectro de massa (  $M^+$ , m/e 168 ) e  $\text{rmn}^1\text{H}$ ,

A diferença entre 83 e 86 pode ser determinada na integração dos sinais dos protons no espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$ , além do pico molecular no espectro de massa de 86 que acusa um m/e 140. A escolha da estrutura 86 e não a outra possibilidade ( 1,3 dihidroxi-2-metoxi benzeno ) foi indicada principalmente pelo p.f. de 86.

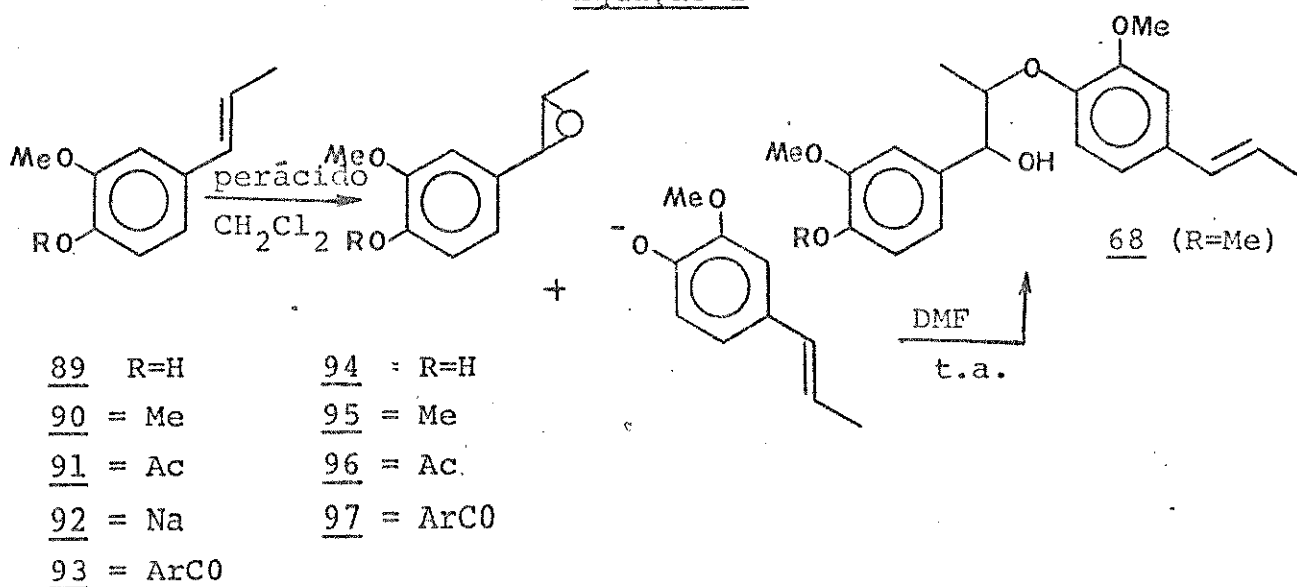
A diferenciação entre 83 e 85 é difícil usando os métodos físicos convencionais (  $\text{rmn}^1\text{H}$ , EM; IV, UV ) mas a comparação cromatográfica com uma amostra autentica de 83 mostra qual alternativa é correta.

Adicionalmente, realizou-se uma acetilação da mistura dos tres componentes e a cromatografia de placa (CCD) mostrou que as 3 manchas anteriores à reação tornam-se apenas duas manchas após acetilação, sugerindo que as estruturas são realmente as indicadas. A hidrólise da mistura de acetatos regenera as 3 manchas iniciais.

## 2. TENTATIVA DE SINTESE DE EPÓXIDOS

Enquanto se providenciava a compra de 2,6 dimetoxifenol (83) tentou-se a reação de epoxidação usando um modelo e ácido m-cloro per-benzóico. Escolheu-se (E)-isoeugenol (89) para modelo, o qual foi purificado por destilação em uma coluna eficiente do eixo girante (spinning band distillation column.)

## Equação 2



Certos epóxidos de derivados do (E)-isoeugenol (94 - 96) poderiam sofrer o ataque nucleofílico do sal sódico do (E)-isoeugenol (92) gerando em uma só etapa a neolignana modelo (68). A diferença fundamental entre esta neolignana (68) e a obtida das folhas de *V. surinamensis* (1) reside na ausência da metoxila na posição 5 do anel aromático de 68.

A reação dos derivados do (E)-isoeugenol 90 e 91 com o ácido m-cloroperbenzôico, não produziu os epóxidos esperados (95) e (96). Certos cuidados foram tomados: o solvente ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) foi redistilado e passado em coluna de alumina antes do uso, o perácido foi lavado com tampão fosfato de pH 7,5 para liberar o ácido benzôico correspondente, e a reação foi conduzida à baixa temperatura ( $8^\circ\text{C}$ ). Apesar disto a reação foi extremamente rápida, produzindo e logo decompondo o epóxido, consumindo todo o produto de partida.

Tendo-se em conta que a epoxidação com perácidos é uma reação eletrofílica, a eficiência será aumentada se ao perácido estiver ligado um grupo eletrôn-atraente e à dupla um grupo eletrôn-doador.

A velocidade da reação de (E)-isoeugenol com o ácido m-cloro-perbenzôico foi muito alta não permitindo o isolamento do epóxido correspondente (94) que rapidamente se decompõe, assim, substituiu-se o hidrogênio por grupo metila (90) e acetoxi (91), mas apesar da diminuição do caráter doador dos grupos em posição Ar-4 a reação ainda ocorreu com a produção de inúmeras manchas ao final. Posteriormente, verificou-se que Daskotch<sup>66</sup> conseguiu

obter um epóxido (97) partindo de um derivado do (E)-isoeugenol (93) e ácido m-cloroperbenzôico.

### 3. SINTESE DA SURINAMENSINA

Verificada a dificuldade de sintetizar os compostos pela via sugerida no Esquema 7 e Equação 2, reelaborou-se um novo esquema sintético ( Esquema 8 ) que em apenas 4 passos pôde definitivamente produzir a neolignana modelo pretendida (68) .

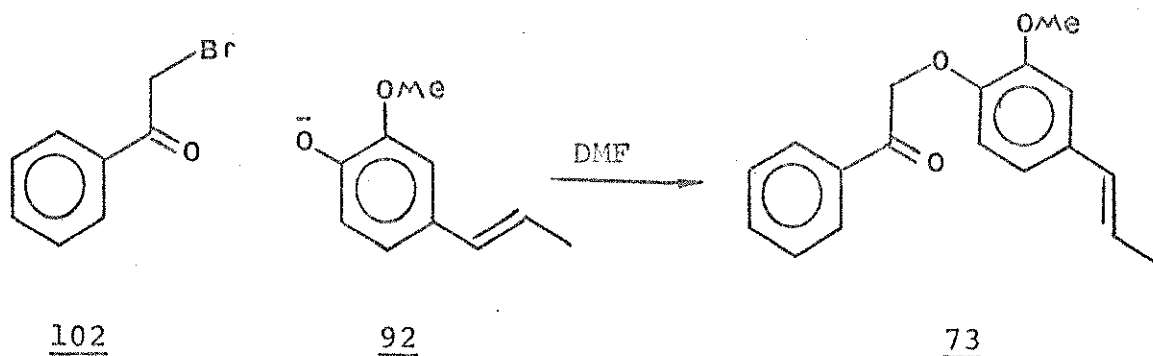
O Quadro 16 mostra as neolignanas sintéticas obtidas por síntese durante este trabalho de tese. Parte das substâncias foram sintetizadas segundo o Esquema 8 ( Estruturas 67 a 70 ) e parte (1,52 a 71,72) como mostra o Esquema 9.

As neolignanas modelo tipo 8.0.4' (68) e (70) foram obtidas a partir de compostos simples, por um método que envolve apenas 4 reações na seguinte sequência: reação de Friedel-Crafts adição de  $\text{Br}_2$  em  $\text{CHCl}_3$ , substituição nucleofílica e redução com  $\text{NaBH}_4$ .

#### 3.1. Preparação de uma nor-neolignana

Para saber como se comportaria a reação de condensação que corresponde ao passo crítico da proposta sintética fez-se uma síntese modelo onde brometo de fenacila (102) reagindo com o sal 92 produziu um bom rendimento a cetona-modelo 73

Equação 3



O espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  do produto (73) purificado por cromatografia preparativa, mostrou um sinal agudo em 5,30 ppm(s) e integração para dois prótons (C-8) e sinais próprios para o grupo aril-propenila além de metoxila (3,78δ, 3H, S). A irradiação dos sinais dos protons em C7' e C8' em 5,90-6,42 ppm (cadeia lateral) simplifica o sinal duplo da metila em 1,85δ que colapsa para um sinal simples, e vice-versa. O desacoplamento da metila (1,85 ppm) produz um sinal quádruplo bem característico para prótons em relação trans ( $J=16\text{Hz}$ ).

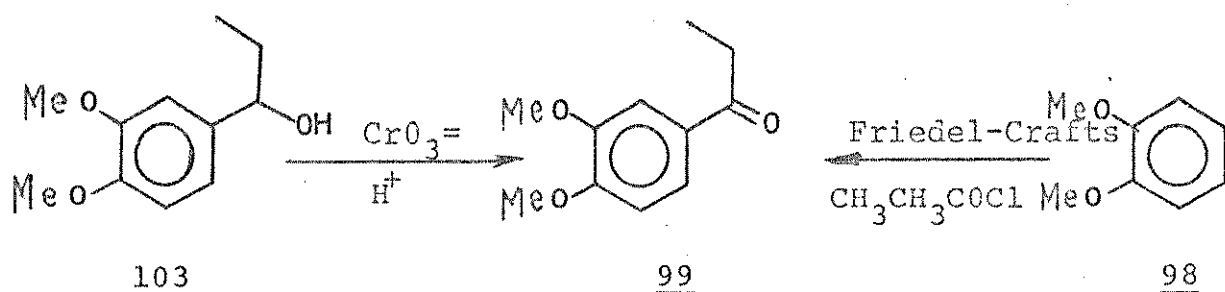
### 3.2. Síntese de neolignana modelo

3.2.1. Síntese da 1- | 3,4-dimetoxifenil | -2- | 4-fenoxi-3-metoxi 1-(E)-propenil | -1-propanol (68) e 1- 3,4-dimetoxifenil | -2- | -4-fenoxi-3-metoxi -1-aliil | -1-propanol (70)

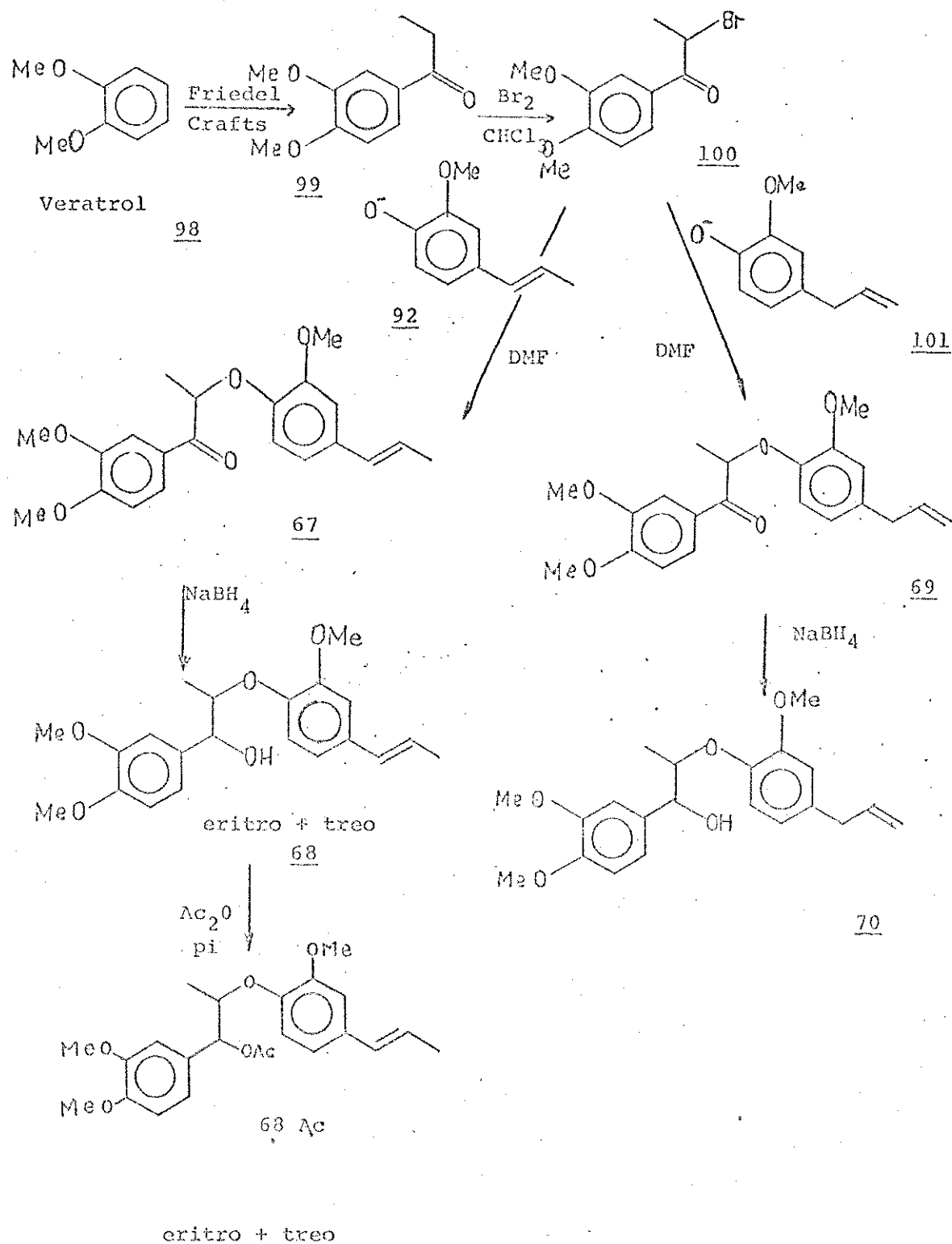
Os grupos metoxila em veratrol (98) Esquema 8 favorecem substituição no anel aromático na exata posição requerida, produzindo propioveratrona (99).

O produto da reação marron-café, foi destilado em uma coluna de destilação de eixo girante produzindo veratrol (98) na primeira fração e propioveratrona (99) na segunda fração. O espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  de veratrol apresenta apenas dois sinais simples (3,85s; 2 x  $\text{OCH}_3$  e 6,90δ s e Ar-H), mas o do composto resultante (99) mostra mais complexo apresentando um sinal quádruplo (2,95δ  $J=7$ ) e um triplíce (1,70δ  $J=7$ ) numa região onde não havia sinais de protons no espectro de veratrol.

Adicionalmente, o espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  de propioveratrona (99) foi identico ao produto da oxidação de um álcool benzílico (103) correspondente.



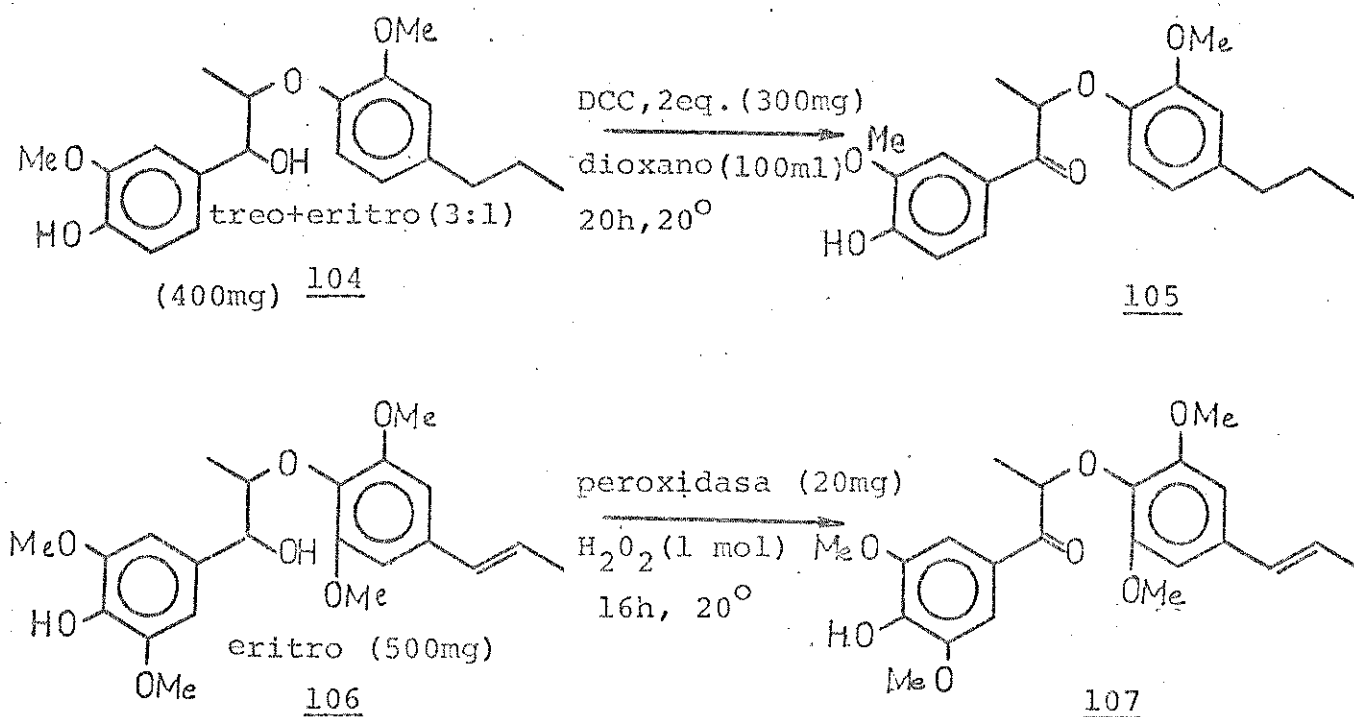
Esta etil-aril cetona (99) foi facilmente bromada<sup>94,95</sup> na posição alfa à carbonila com  $\text{Br}_2/\text{CHCl}_3$  à t.a., produzindo a



alfa-bromocetona 100 lacrimogênio. O espectro de massa desta substância apresentou um pico molecular duplo em m/e 272 e 274 , (~33% cada ) correspondendo abundância natural dos isótopos do bromo e o pico a m/e 165 correspondendo ao fragmento  $\text{Ar-C}\equiv\text{O}^+$

A reação da alfa-bromocetona 100 com o sal sódico do (E)-isoeugenol (92) ou do eugenol (101) produz as neolignanas cetonas 67 ou 69 respectivamente. O produto resultante necessita purificação por cromatografia preparativa, e é um sólido cristalino identificado com uma neolignana cetona (67) ou (69) que não ocorrem na natureza. Cetonas deste tipo foram sintetizadas recentemente por oxidação de substâncias correspondentes (104) e (106) com  $\text{DCC}^{62}$  ou peroxidase- $\text{H}_2\text{O}_2^{63}$  (ver Equação 4)

#### Equação 4



As neolignanas cetônicas 67,69 sob a ação de  $\text{NaBH}_4$  dão predominantemente o álcool isômero eritro (68) e (70), quando a reação é feita em 5 h, por outro lado quando a reação ocorre em 20h uma mistura de compostos eritro e treo ( 8 : 2 ) são isoladas que foram analisados em mistura por espectrometria de  $\text{rmn}^1\text{H}$ .

A diferença fundamental entre os espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  das duas cetonas (67 e 69) é devido a cadeia lateral propanoide (propenil ou alil, assim no espectro de 70, falta um sinal em 1,70 devido aos prótons da metila (d) que agora modificou-se para dupla terminal alilica, absorvendo como dois sinais múltiplos na região 4,90-5,10 $\delta$  e um sinal duplo em 3,31 $\delta$  (d, J=6) (Tabela 4)

A absorção do grupo alcoólico das moléculas 68 e 70 ocorre em frequência de 3.500  $\text{cm}^{-1}$  no espectro de infravermelho. E nos sinais dos novos prótons benzílicos ocorrem em 4,85 $\delta$  (d, J=3 ) eritro e 4,64 $\delta$  (d, J=8, treo) no espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$ . Os prótons em C-8 no álcool (68 e 70) absorve em menor frequência (4,40 $\delta$  m) que na cetona correspondente (67,69) ( 5,35 $\delta$ , q, J=6)

O pico molecular do álcool ( 68, 70 ) tem duas unidades de massa a mais que as cetonas (67, 69) Tabela 4.

A comparação entre a neolignana modelo (68) e a substância natural de V. surinamensis (1) mostra um estreito relacionamento, o  $\text{M}^+$  no espectro de massa difere de 30 u.m.a. e a integração dos sinais em 3,86 $\delta$  difere em 3 prótons, isto é, um grupamento metoxi a menos no espectro de 68. Além disso, na região 4,35-4,85 ppm, há uma série de bandas superpostas, além de dois sinais duplos referentes aos prótons em C-7 e C-8 definidos como eritro (4,85d, J=3) e treo (4,64d, J=8), enquanto no espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  da neolignana natural aparece o sinal duplo relativo ao composto de forma treo.

### 3.3. Síntese de surinamensina (1) e neo-surinamensina (72)

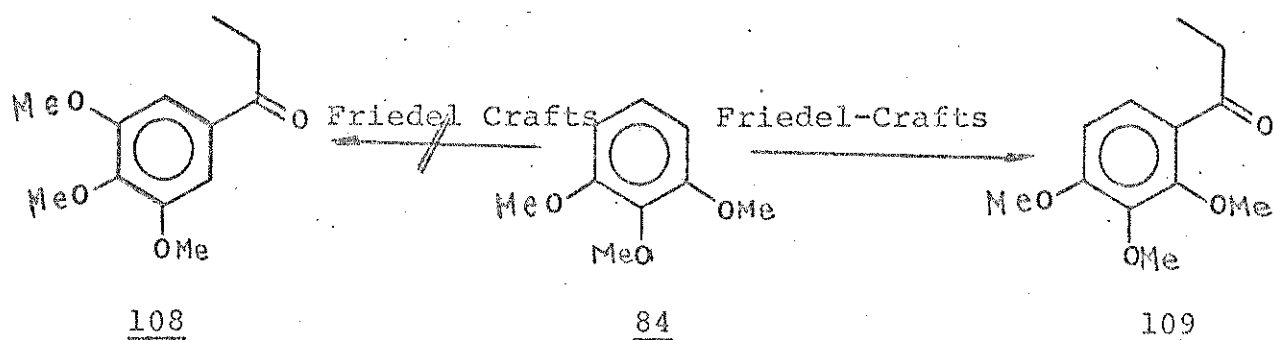
Para produzir a neolignana 1 deve-se partir de uma alfa bromocetona análoga a 100, mas substituída por um  $-\text{OCH}_3$  na posição 5 do anel aromático, efetivamente a substância 115 ( Esquema 9) A reação desta alfa-bromocetona com o sal sódico do (E) - isoeugenol (92) deve produzir a neolignana cetona 52, que sob redução do hidreto de boro e sódio deve resultar um análogo da subs

tância natu-al de V. surinamensis (1).

### 3.3.1. Tentativa de preparação da propiosiringona (108) pela reação de Friedel-Crafts

A tentativa de obter 1-| 3,4,5 trimetoxifenil|-1-etil-cetona (108) precursor da alfa-bromocetona (114) via reação de Friedel-Crafts não teve sucesso. Quando se reage 3,4,5 trimetoxibenzeno (85) com cloreto de propionila ( Equação 5 ) obtêm-se com bom rendimento somente a 1-|2,3,4 trimetoxifenil |-1-etil cetona (109) predizível se considerarmos os efeitos elétricos das metoxilas. O exame das águas de cristalização não mostrou a formação da cetona 108 necessária para a obtenção das neolignanas 1 e 72 ( Esquema 9 )

Equação 5



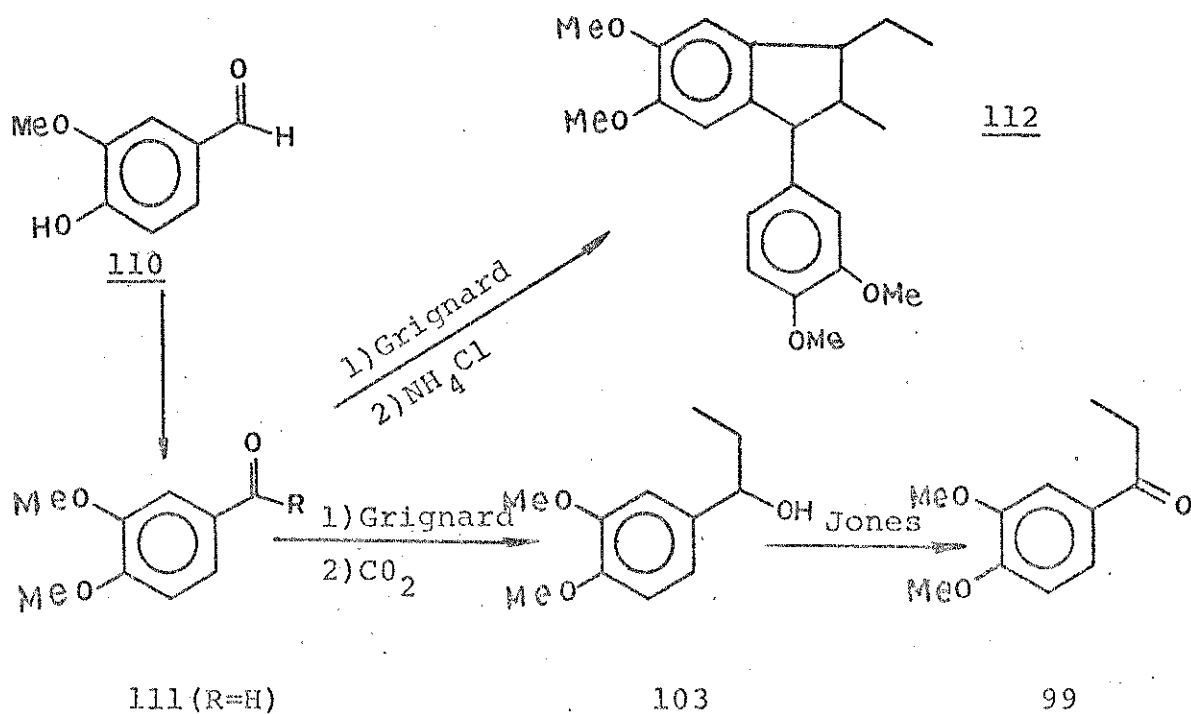
O espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  de 109 mostrou duas bandas duplas (6,50 e 7,35 $\delta$ ) na região de absorção para aromáticos com constante de acoplamento de 9Hz característica de prótons em orto, melhor que meta. O espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  da substância 108 I sintetizado segundo o Esquema 9 ) mostra na região aromática (7,23 $\delta$ ) uma única banda simples equivalente a dois prótons.

### 3.3.2 Síntese modelo: obtenção da propioveratrone (99) via reação de Grignard

Para testar a primeira parte da sequência de reações que leva a um álcool benzílico (78) ( Esquema 9 ) que é oxidado para aril-etil cetona (108) trabalhou-se com um sistema modelo com substâncias que se obtêm facilmente no mercado nacional. Iniciou-se com vanilina (110) (Equação 6) que depois de metilação <sup>93a</sup> e reação de Grignard produziu o álcool benzílico (103) que é

fácilmente oxidado pelo reagente de Jones<sup>92</sup> para produzir propioveratrona (99) antes já obtida por reação de Friedel-Crafts ( Esquema 9 )

Equação 6



Para a decomposição do reagente de Grignard usou-se gelo seco. Cloreto de amônia e solução de bissulfito de sódio, (usado para extrair o aldeído remanescente) leva provavelmente a obtenção de indano<sup>103</sup> (112) Metil-vanilina (111) foi idêntico a uma amostra comercial (Aldrich) de aldeído verátrico (ou veratraldeído). O álcool benzílico foi caracterizado pelo seu espectro na região do infravermelho (  $3460$  e  $1030\text{ cm}^{-1}$  ) e pelos sinais em  $\text{rmn}^1\text{H}$  ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $0,80$ ;  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $1,60$  e  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH.OH-Ar}$ ,  $4,35$  ) Propioveratrone (99) foi identificada por comparação com uma amostra autêntica obtida a partir da reação de Friedel-Crafts sobre veratrol (98) ( Esquema 8 )

A otimização desta sequência sintética mostrou que a neolignana análoga à substância natural de *V. surinamensis* (1) poderia ser sintetizada a partir do Esquema 9.

### 3.4. Obtenção de surinamensina

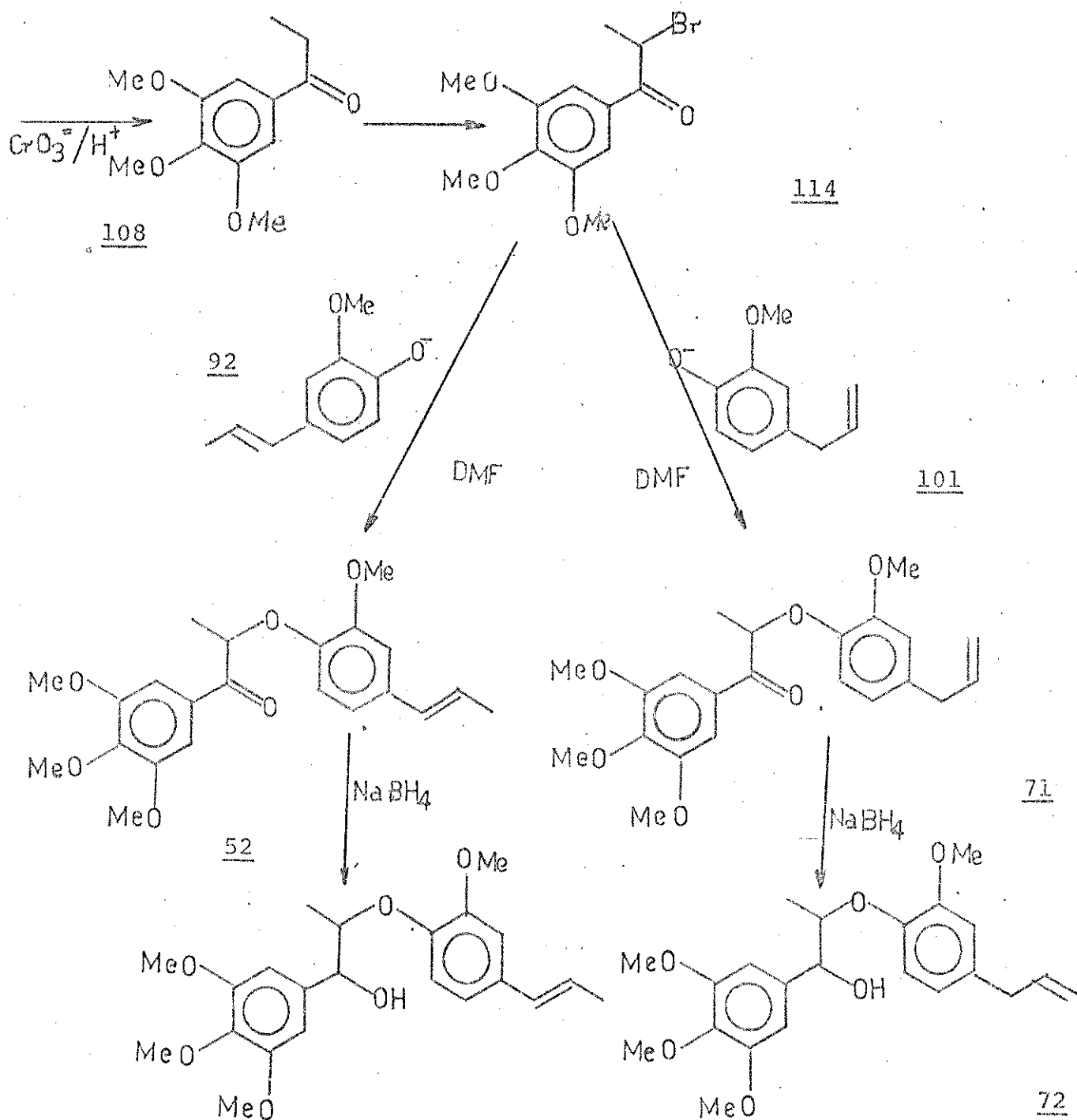
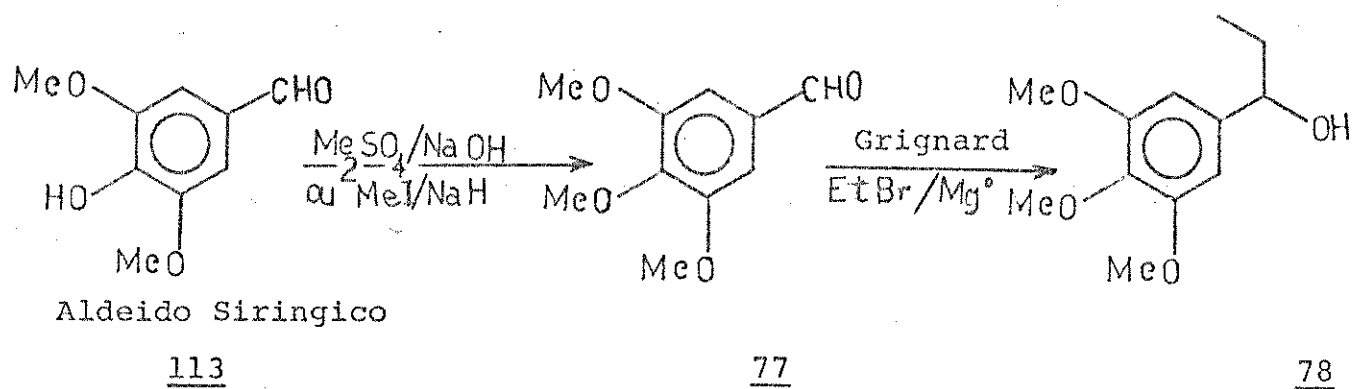
A reação do aldeído siringico (113) com dimetilsulfato e solução de  $\text{NaOH}^{93a}$  produziu, com baixo rendimento o metil-siringaldeído (77) mas o rendimento torna-se quantitativo quando se metila com  $\text{MeI-NaH}^{102}$

Siringaldeído (113) apresenta quatro sinais simples e agudos no espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  (3,94, 6H; 6,41, 1H; 7,16, 2H e 9,18 $\delta$ , 6,41 $\delta$  (Ar-OH) e a integração do sinal em 3,96 $\delta$  corresponde agora a 9 protons. Adicionalmente, a banda larga em 3.200 $\text{cm}^{-1}$  no espectro de IV, característica de -OH fenólico desaparece quando o siringaldeído é metilado e o pico molecular à m/e 196 no espectro de massa, contém 14 u.m.a. a mais em metil-siringaldeído.

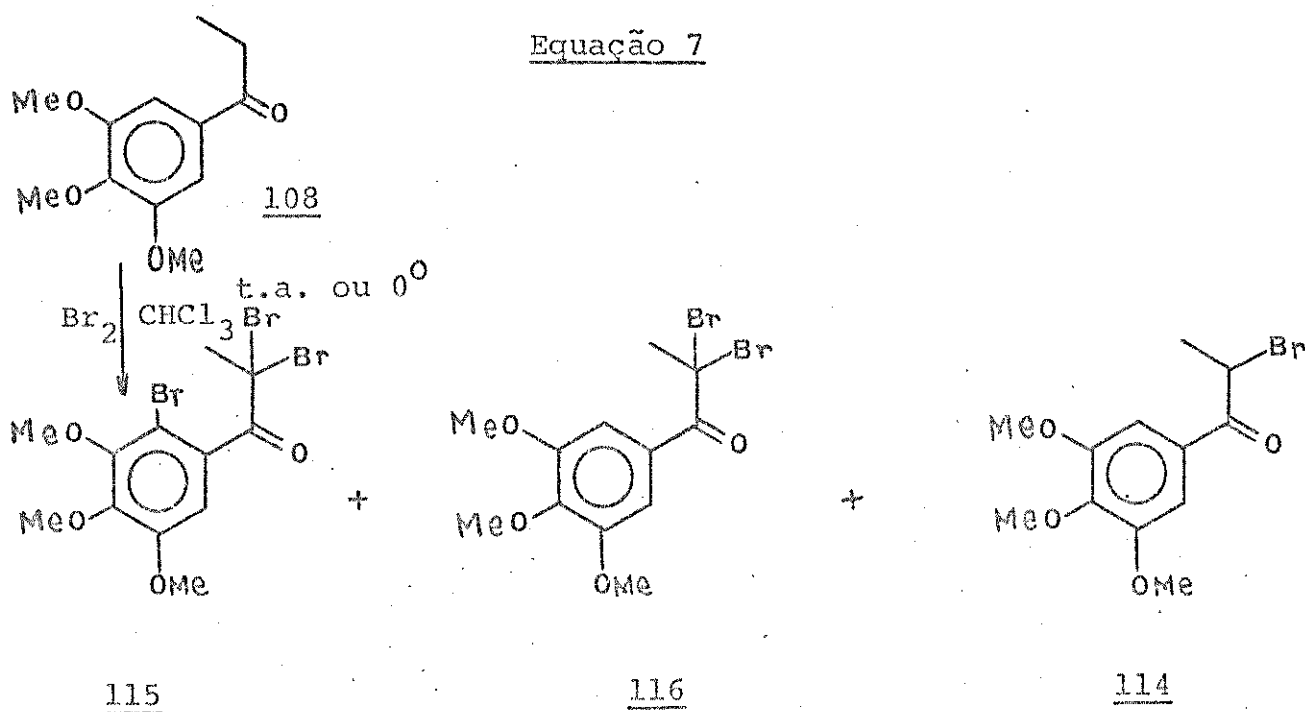
O reagente de Grignard sobre o aldeído siringico metilado (113) e o uso de gelo seco para decompor o complexo, resultou no álcool benzílico 78 cujo espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  apresenta sinais característicos para um grupo etila (0,83, t e 1,56 $\delta$  dq) vizinho a um proton benzílico, este último observado em 4,30 $\delta$  (t) além de absorções para  $\text{OCH}_3$  (3,64 $\delta$ ) e aromáticos (2,6 $\delta$  Ar-H e -OH (3,40). O espectro de IV mostra uma banda arredondada (3.400  $\text{cm}^{-1}$ ) que desaparece após submeter o álcool ao reagente de Jones, cedendo lugar a uma fina absorção em região de frequência mais baixa (1.700  $\text{cm}^{-1}$ ). Após a oxidação o espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  apresenta modificações pequenas nas características, a banda triplíce do proton benzílico desaparece do espectro, e todos os demais sinais movem-se para regiões de maior frequência. Os sinais triplíce e quádruplo p. ex. estão em 1,22 e 2,96 $\delta$  respectivamente mostrando uma maior desproteção gerada pelo campo magnético induzido da carbonila. Os protons metóxicos são observados em 3,92 e os do anel Ar. em 7,23 $\delta$

A bromação  $^{94,95}$  da cetona 108 produz a alfa-bromocetona 114 cujo espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  registra absorções para um grupo metila vizinho a um proton (1,90 $\delta$ , d, J=6) e um proton metínico (5,24 $\delta$ , q, J=6) vizinho a uma metila próprio para um sistema  $\text{A}_3\text{X}$ . Um sinal simples em 3,93 $\delta$  (9H) e outro simples e agudo em 7,30 $\delta$  (2H).

O espectro de massa desta alfa-bromocetona 114 possui dois picos moleculares apropriados para isótopos do bromo e um pico base a m/e sugerindo um fragmento  $\text{Ar-C}\equiv\text{O}^+$



A bromação da cetona 108 ( Esquema 9 ) comporta-se diferentemente da bromação da cetona 99 ( Esquema 8 ), neste caso o resultado da reação foi uma mistura de tres derivados bromados, quando a temperatura foi a ambiente, sô separáveis por cromatografia preparativa ( Equação 7 )



Mesmo se a reação é conduzida sob controle à  $0^\circ$ , obtêm-se mistura de dois compostos bromados (114 e 116), separáveis em CCD preparativa.

A reação da alfa bromocetona 114 com o sal sódico do (E)-isoeugenol (92) ou do eugenol (101) sob t.a., DMF, 1 noite ( Esquema 9 ) produz as neolignanas-cetonas 52 ou 71 respectivamente. A redução de ambas com  $\text{NaBH}_4$  leva à Surinamensina (1) neolignana natural, ou à neolignana 72(não natural).

Os espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  destas neolignanas e outras estão sumarizados na Tabela 4.

#### 4. FRAGMENTAÇÃO DE NEOLIGNANAS 8.0.4' no EM

Embora não seja possível obter a estereoquímica<sup>65</sup> e a disposição dos grupos substituintes no anel Ar, a fragmentação de neolignanas no EM é ainda assim característica. É possível distinguir uma neolignana do tipo 8.8' (THF) de uma do tipo 8.0.4' simplesmente pela origem do pico base.

A clivagem das neolignanas THF ( Quadro 12 e 13 ) seguem regras distintas de fragmentação, e são características para toda a família.

O Quadro 17 mostra a clivagem de duas neolignanas uma com grupo cetona (2) e outra com o grupo álcool (1). O caminho A na neolignana que tem o álcool benzílico leva ao pico base , mas o mesmo caminho na derivada cetona leva a um pico inexpressivo.

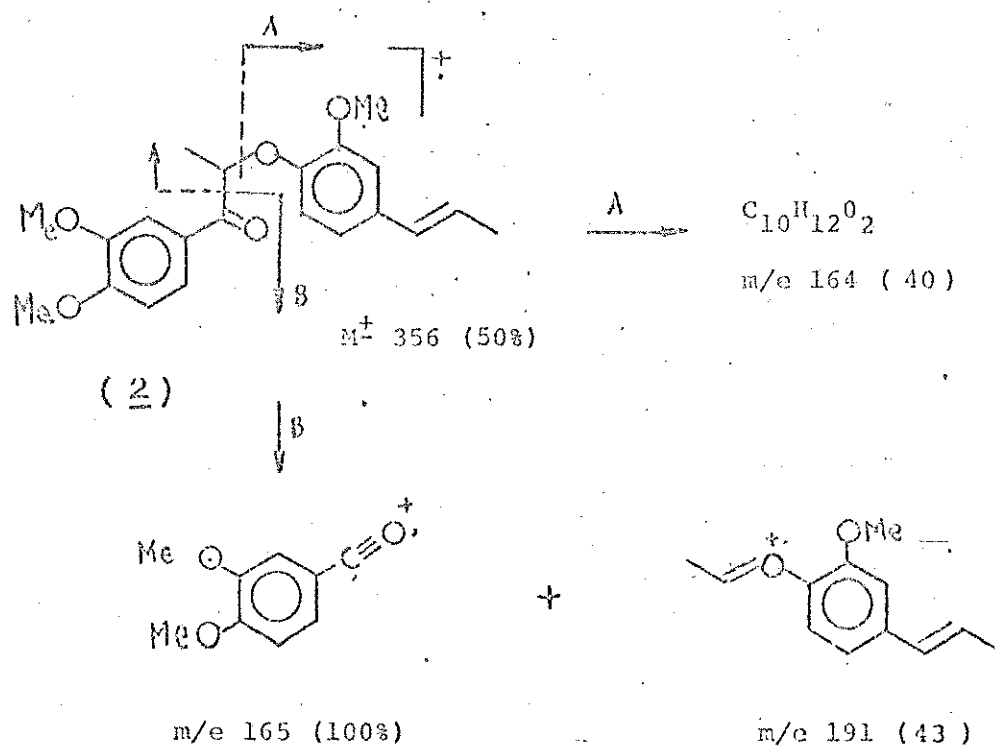
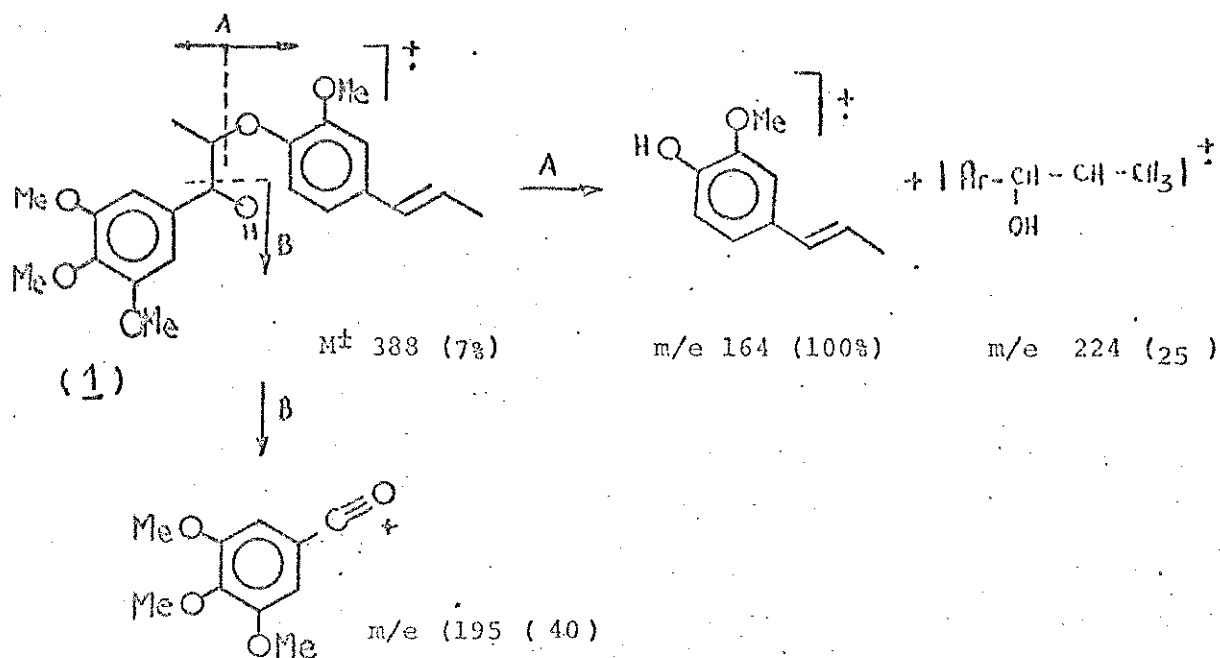
O caminho B na (1) leva a um fragmento muito estável , a m/e 195, mas a contribuição deste fragmento é apenas razoável, o mesmo caminho B em (2) leva ao pico base.

É interessante notar que no caso de neolignanas-álcool benzílico o pico base apresenta a fórmula do (E)-isoeugenol ou derivados destes

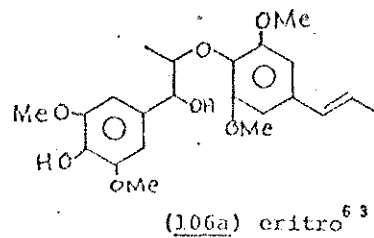
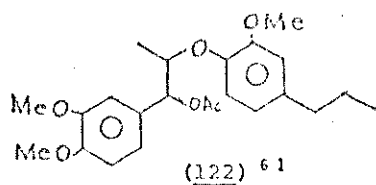
Miller<sup>61</sup> também propõe um mesmo tipo de fragmentação para uma molécula como 121

## QUADRO 17 - PROPOSIÇÃO PARA A FRAGMENTAÇÃO DE SURINAMENSINA (1) E

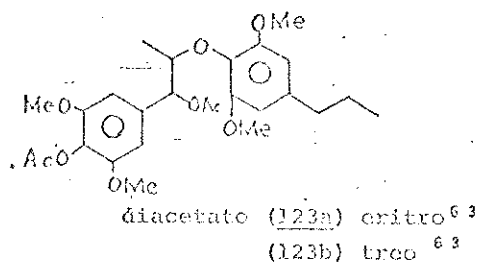
VIROLINA (2) NO EM.



$$C_9H_9O_3 = 165,0592$$



(106b) treo <sup>63</sup>



(123b) treo <sup>63</sup>

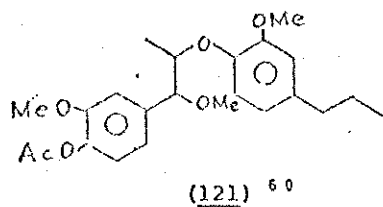
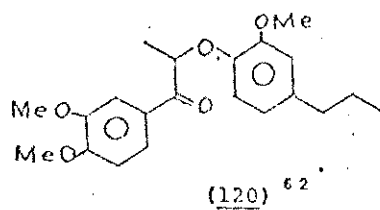
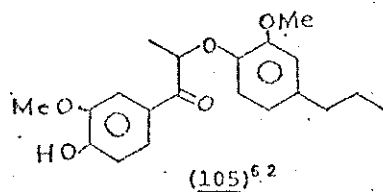
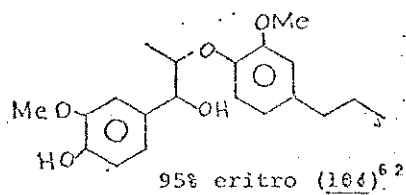
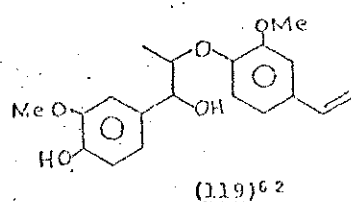
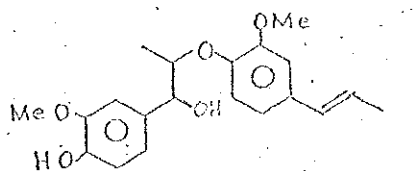
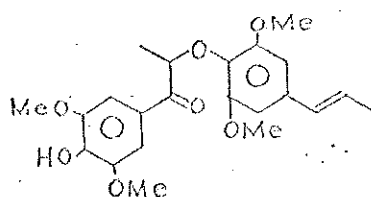
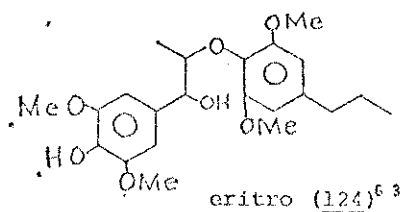


TABELA 5  ${}^1\text{H}$  NEOLIGANAS 8.0.4' SINTETIZADAS POR OUTROS AUTORES<sup>50-63</sup>

|             | $\text{CH}_3-9$ | $\text{CH}_3-9'$ | 7H                         | 8H                   | 7'H       | 8'H                                         | $9\text{CH}_3$          | Ar                                              | Outros                 |
|-------------|-----------------|------------------|----------------------------|----------------------|-----------|---------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|
| <u>118</u>  | 1,15d<br>J=6    | 1,87d<br>J=5     | 4,64d<br>J=8<br>(trec)     | 2                    |           |                                             | 3,85-3,90               | 6,8-6,95                                        |                        |
| <u>119</u>  | 1,17d<br>J=6,2  | 1,90q<br>J=6     |                            |                      |           |                                             |                         | 6,84-6,95 m                                     |                        |
| <u>104</u>  | 1,17d<br>J=6,1  |                  | 4,34q                      |                      |           |                                             | 3,84s                   | 6,67-7,04                                       |                        |
| <u>105</u>  | 1,68d<br>J=7,1  |                  | 5,41d <sup>3</sup><br>J=7  |                      |           |                                             | 3,82s<br>3,85           | 6,6-7,2m<br>3,5,5',6'-H<br>7,70-7,89<br>(2,6-H) | -OH 6,57s              |
| <u>120</u>  | 1,68d<br>J=7    |                  | 5,39 <sup>3</sup> d<br>J=7 |                      |           |                                             | 3,82s<br>3,90s<br>3,92s | 6,63-6,96 (3',5,5',6'-H)<br>7,69-7,96 (2,6-H)   |                        |
| <u>121</u>  | 1,30d           | 0,96t            | 4,34m                      | 2,49t                | 1,58m     | ALH: 3,345<br>Ar: 3,75s                     |                         | 6,6-7,1m OLCH <sub>3</sub>                      | 2,27s                  |
|             |                 |                  |                            |                      |           |                                             | 3,80s                   |                                                 |                        |
|             |                 |                  |                            |                      |           |                                             |                         |                                                 |                        |
| <u>106a</u> | 1,13<br>J=6,5   | 1,87d<br>J=4,5   | 4,80d<br>J=6               | 4,35q                | 6,03-6,3m | São iguais exceto CH <sub>3</sub> 9 (1.03d) | 3,84s<br>3,87s          | 6,59s<br>6,62s                                  | PHOH 5,66<br>-OH 4,10  |
| <u>123a</u> | 1,28d<br>J=6,5  | 1,84d<br>J=4,5   | 5,66d<br>J=3,5             | 4,43q<br>J=6,5 e 3,5 | 6,0-6,35m |                                             | 3,76s                   | 6,52s                                           | ArOAc 2,27s            |
| <u>106b</u> | 1,19d<br>J=6,5  | 1,67d<br>J=4,5   | 4,59q<br>J=6,4 e 1,2       | 3,93q<br>J=6,4 e 4,5 | 6,0-6,35m |                                             | 3,85s<br>3,87s          | 6,56s<br>6,60                                   | Ac 2,15s<br>ArOH 5,56s |
| <u>123b</u> | 1,13d<br>J=6,5  | 1,85d<br>J=4,5   | 5,90d<br>J=6,8             | 4,44t<br>J=6,5       | 6,0-6,35  |                                             | 3,79s                   | 6,54s<br>6,66s                                  | Ac 1,92<br>ArOAc 2,29  |
| <u>124</u>  |                 |                  |                            |                      |           |                                             |                         |                                                 |                        |
|             |                 |                  |                            |                      |           |                                             |                         |                                                 |                        |
| <u>107</u>  | 1,55d<br>J=6,5  | 1,85d<br>J=4     | -<br>5,26q                 |                      | 5,8-6,3m  |                                             | 3,74s                   | 6,54s Ar=3',5'<br>7,57sAr 2,6                   | OH 6,05s               |

## 5. ESTUDO COMPARATIVO DE RMN<sup>1</sup>H DE NEOLIGNANAS

A possibilidade de obter informações suplementares sobre as estruturas das neolignanas sintetizadas neste trabalho, incitou ao estudo comparativo de  $\text{rmn}^1\text{H}$  das diferentes estruturas.

Na Tabela 4, estão reunidas os dados de  $\text{rmn}^1\text{H}$  das neolignanas sintetizadas no decorrer deste trabalho e na Tabela 2 podem ser encontrados os espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  de surinamensina natural (1), seus derivados (46,47) e os de surinamensina (1) e Virolina (68) sintéticas.

A comparação entre os espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  da substância natural (1) e o da sintética, mostra pequenas modificações na ordem dos deslocamentos químicos da substância sintética cujo espectro inteiro moveu-se, para regiões de maior frequência, assim é que, o sinal da metila-9 está à 1,17δ na natural e 1,23δ na sintética o que é perfeitamente aceitável, se observarmos que tanto a substância natural como a sintética, constituem-se de pares de compostos em mistura. É evidente que em cada caso, há um componente em muito maior proporção que no outro, mesmo assim a análise dos espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  não é tarefa das mais fáceis.

O produto natural foi identificado como surinamensina (1), que é o composto mais abundante, e a impureza associada foi uma outra neolignana Virolina (2), sugerida pela reação de oxidação da mistura natural com DDQ (mais detalhes no sub-Capítulo "Estereoquímica"). Uma neolignana equivalente à Virolina (2) é a neolignana 68 (Quadro 16) sintetizada neste trabalho.

A síntese total de surinamensina (1), levou à uma mistura isomérica das formas eritro e treo diferindo apenas na configuração do carbono-7 do álcool benzílico. Os sinais destes prótons são evidentes no espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$ , que apresentou dois sinais duplos com intensidades variáveis conforme o tempo da redução com  $\text{NaBH}_4$ . Estes sinais situaram-se em 4,85 (d, J=3) e 4,64 ppm (d, J=8) e foram relacionados, com o auxílio do estudo de Wallis<sup>63</sup>, com os sinais dos protons dos isômeros eritro e treo respectivamente (Tabela 2). De fato, o produto natural (1) exibe um sinal duplo a 4,64ppm, com a mesma constante de acoplamento da forma treo (J=8) Como não há nenhum sinal à 4,85 ppm, com J=3 nos vários espectros da substância natural (1), supõe-se que a mistura das neolignanas naturais tem configuração preferencial treo

A redução da neolignana-cetona 67 com  $\text{NaBH}_4$  (excesso de 1,5 equivalentes), variando o tempo da reação, conduz à diferentes proporções entre as formas eritro e treo. Observou-se que, quando o tempo da reação é 20, 5 ou 2 horas, obtém-se proporções de 6:4, 8:2 ou 9:1 respectivamente entre as formas eritro e treo (dado obtido da área aproximada do sinal em 4,85δ na  $\text{rmn}^1\text{H}$ ).

Conclui-se assim, que quanto menor o número de horas de reação, maior a proporção da forma eritro. Parece que, o tempo prolongado permite um equilíbrio entre as formas, que passa de eritro para a mais estável treo.

Em uma oportunidade, pôde-se ter com certa precisão a proporção entre os isômeros medindo-se a área dos acetatos da mistura epimérica 68 acetilada, que implicou numa relação de 75:25 em favor da forma eritro.. O álcool anterior a acetilação foi produto da redução da cetona 67 com  $\text{NaBH}_4$  em 5 horas.

Tentando-se obter com exclusividade o isômero eritro reduziu-se a cetona 69 com  $\text{NaBH}_4$  em apenas 30 minutos, no entanto a relação eritro:treo da mistura obtida (70) ainda foi 9:1.

Outros autores<sup>62, 63, 80</sup> analisaram a redução de neolignanas-cetonas à alcoois como os descrito no Quadro 18 em todos os casos o isômero eritro é predominante. Um dos autores citados<sup>80</sup> obteve a síntese de um éter do tipo isoeugenolglícol-β-(2-metoxifenil) por um caminho identico ao que se usou neste trabalho.

A suposição baseada em dados de  $\text{rmn}^1\text{H}$ , que surinamensi na (1) e Virolina (2) são a forma treo, é também suportada pela comparação destas substancias com os dados de  $\text{rmn}^1\text{H}$  da neolignana treo obtidas por purificação do produto de síntese (106b) de Wallis<sup>63</sup>.

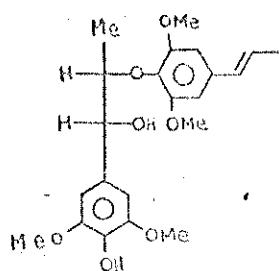
O Quadro 18 mostra algumas neolignanas sintetizadas por outros autores<sup>60, 63</sup> todas tiveram o espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  publicado e se encontram na Tabela 5.

O Quadro 19 reúne outras neolignanas sintéticas cujos dados espectrométricos não incluem  $\text{rmn}^1\text{H}$ . Assim, pretendeu-se que o levantamento dos dados espectrométricos das neolignanas 8.0.4' poderia ser importante na orientação de futuros trabalhos de pesquisa neste assunto.

## QUADRO 19 - PROPRIEDADES FÍSICAS DE NEOLIGNANAS 8.0.4'

Diacetato de 106a eritro ( $C_{26}H_{32}O_9$ )

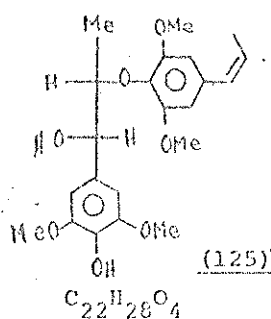
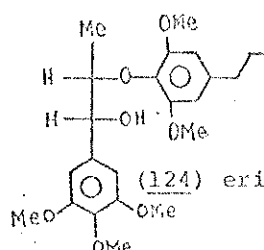
Pf. 133-134° (EtOH)

IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1769, 1741, 1607, 1581, 1090, 1072, 817,  
708, 520 $C_{22}H_{28}O_4$ 106a - eritro

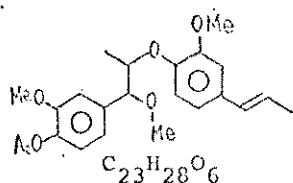
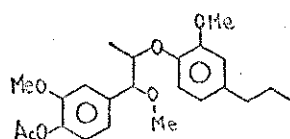
b - treo

106b treo:IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3420, 3220, 1612, 1578, 1458, 1124Diacetato de 106b ( $C_{26}H_{32}O_9$ )

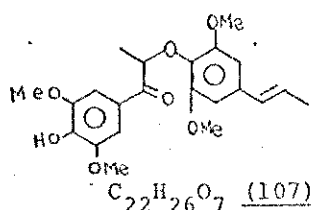
Pf. 140,5-141,5° (EtOH)

IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1768, 1734, 1600, 1580, 1061, 846, 715, 529 $C_{22}H_{28}O_4$ 125: Pf. 151-153°IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3430, 3205, 1610, 1580, 1452, 1124, 1113 $\text{nm}^1\text{H}$ : 1,92 (q,  $J=7,1$  e  $1,5\text{Hz}$ )Diacetato de 124 eritro ( $C_{26}H_{34}O_9$ )

Pf. 113-115° (EtOH)

IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1763, 1739, 1604, 1590, 1070, 920, 819Eter metílico de 124: IV  $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$   $\text{cm}^{-1}$  3510EM: (m/e)  $M^+$  400 (28%), 237 (25), 236 (28), 209 (9), 195 (81)  
194 (51), 191 (21), 167 (100), 164 (30), 137 (18)(126) eritro e treo $C_{23}H_{30}O_6$  (121)

eritro e treo

EM: (m/e)  $M^+$  402 (24%), 237 (24), 236 (18), 209 (22), 195 (56)  
194 (40), 193 (46), 167 (100), 166 (8), 137 (14) $C_{22}H_{26}O_7$  (107)

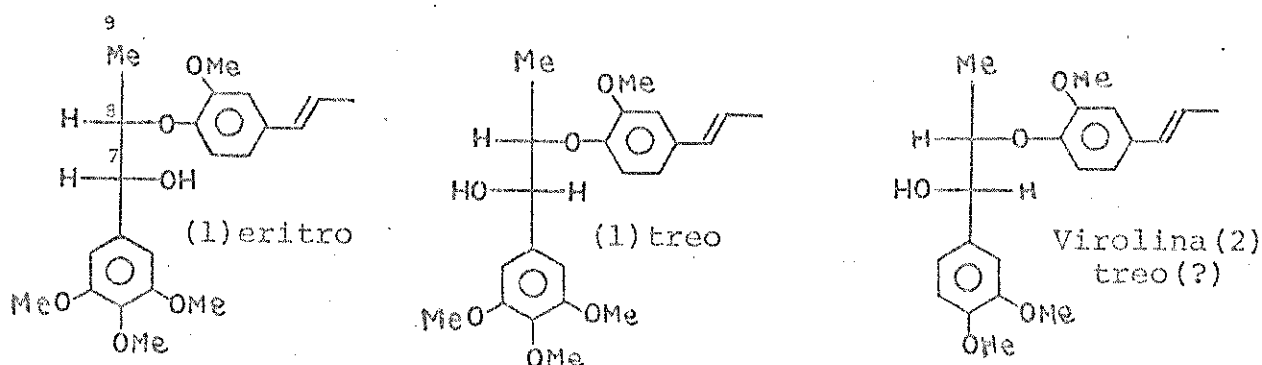
P.f. 148,5 - 149,5°

IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3520, 1665, 1580, 1330, 1195, 1120

## 6. ESTEREOQUÍMICA DE SURINAMENSINA

Durante o trabalho de purificação e elucidação estrutural da fração ativa nos ensaios biológicos, ficou aparente que se estava manipulando com uma mistura de compostos nitidamente interrelacionados, um deles em muito maior proporção, que denominou-se surinamensina (1). Justificava-se esta mistura como epimerização no carbono benzílico, até que durante o processo de sínteses, verificou-se que a redução da neolignana-cetona (52) com  $\text{NaBH}_4$  em 20 horas, dava uma mistura de epímeros na proporção aproximada de 6:4 cujo espectro de  $\text{rmn}^1\text{H}$  não era superponível ao espectro da substância natural (Figura 3, Cap.III). O trabalho de Wallis<sup>63</sup> auxiliou na elucidação daqueles sinais que pertenciam ao isômero eritro, e aqueles que eram do isômero treo na neolignana sintética (1).

FÓRMULA 14



O sinal a 4,84δ (J=8) foi identificado como o próton no carbono-7 da forma eritro, enquanto que o outro em 4,63δ (J=3) foi correlacionado com o próton em C-7 da forma treo (Tabela 4, Figura 34).

O sinal devido a metila em C-9 de ambas as formas apresenta-se como dois picos desdobrados com quase a mesma intensidade de absorção e centrado em 1,21δ. Uma modificação adicional verifica-se nos sinais dos prótons aromáticos das posições 2 e 6 que em surinamensina (1) é um pico agudo com integração para dois prótons mas no caso da substância sintética (eritro-treo) é um sinal múltiplo, também para dois prótons. Adicionalmente os prótons de ambas as formas eritro e treo ligado ao C-8 puderam ser notados quando se irradiou usando a técnica de desacoplamento de spins do carbono do metila-9. O sinal múltiplo e centra-

do em 4,25 $\delta$  deu origem a dois novos sinais duplos em 4,40 e 4,17 $\delta$  respectivamente para os prótons benzílicos das formas eritro e treo com J bem característico para um acoplamento cis (J=3) e trans (J=8). (Figura 34)

Em seguida uma mistura da neolignana epimérica (68) foi desenvolvida em CCD preparativa e isolado os dois componentes eritro e treo no estado puro. A comparação do espectro da substância natural (1) com a sintética treo (68) mostrou uma clara evidência que o composto natural era predominantemente treo

A comparação da substância natural (1) com a sintética demonstrou que o composto associado à substância natural não era de origem epimérica. Realmente, em nenhuma oportunidade foi verificado o sinal duplo em 4,84 $\delta$  devido ao próton da forma eritro

No entanto em todos os espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  da substância natural foram observado um desdobramento anormal do sinal do metila em C-9. Se a explicação deste fato não é devido à mistura epimérica, então uma alternativa seria a presença de um outro componente extremamente relacionado.

A oxidação da substância natural (1) com DDQ produziu duas manchas distintas em CCD, que isoladas e submetidas à EM, Figura 14 mostrou um pico molecular à m/e 386 esperado para a cetona correspondente à surinamensina (1) e um outro composto de peso molecular 356, ou seja 30 u.m.a. abaixo da cetona (1) com  $\text{M}^+386$ . Isto sugeriu que a cetona associada possuía uma estrutura relacionada com surinamensina (1) com a diferença de apenas um grupo metoxila.

A comparação por EM desta cetona de PM 356 com a neolignana-cetona (67) sintética, Figura 13 mostrou identidade entre ambas, o que permitiu postular que a impureza sempre presente na substância natural tivesse a mesma estrutura de uma das neolignanas-álcool (68) sintetizadas neste trabalho. Se a configuração é treo para esta neolignana natural batizada Virolina(2) o único modo de saber será resolver a mistura, mas a ausência do sinal à 4,84 $\delta$  característico de eritro não se apresenta nos espectros da substância natural.

Uma investigação mais cuidadosa nos espectros de massa do produto natural (1 + 2) e seus derivados metilados e acetilados mostrou em todos os casos a presença, antes inexplicável de um componente 30 u.m.a. mais baixo que o peso molecular de surinamensina.

A neolignana cetona, 7-oxo-Violina (=67) submetida ao EM de alta resolução deu uma fórmula molecular experimental  $C_{21}H_{24}O_5 = 356,1593$  (8%) concordando com a fórmula calculada. Deduziu-se que o fragmento à m/e 165 seria devido a  $Ar-C\equiv O^+$ , e o cálculo experimental corrobora esta proposta (Quadro 17) dando um só pico =  $165,0592$  (17%) =  $C_9H_9O_3$ .

Comparação entre surinamensina (1) e o produto de síntese.

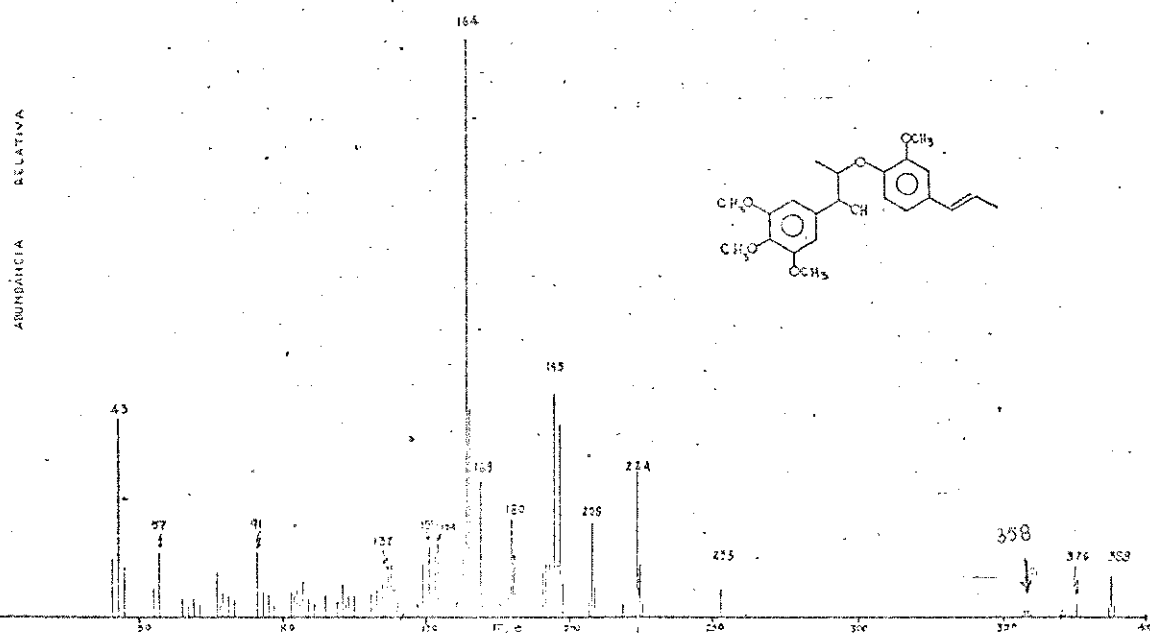
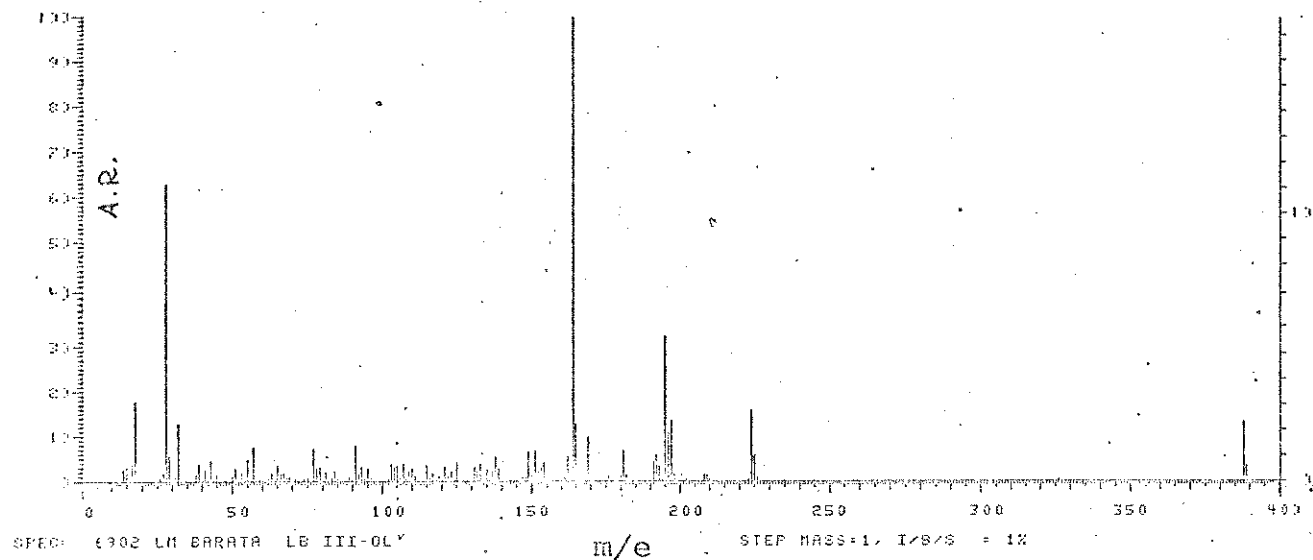


Figura - 12

Comparação da neolignana-cetona sintética (67) com  
7-oxo-virolina~(67) obtido pela oxidação da substân  
cia natural com DDQ

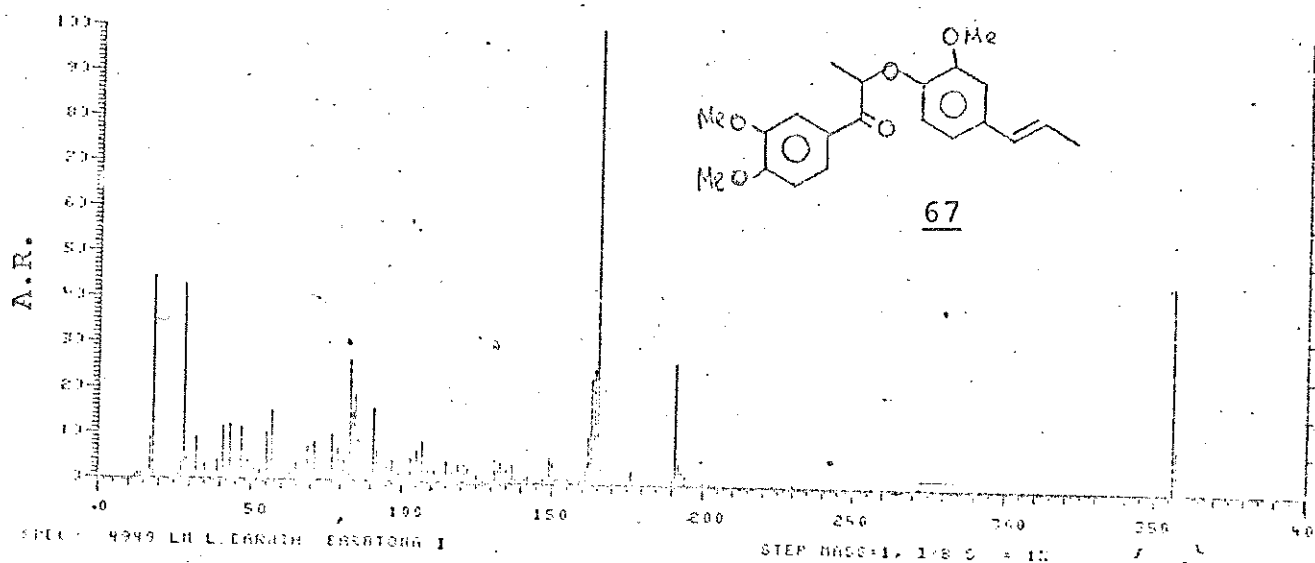
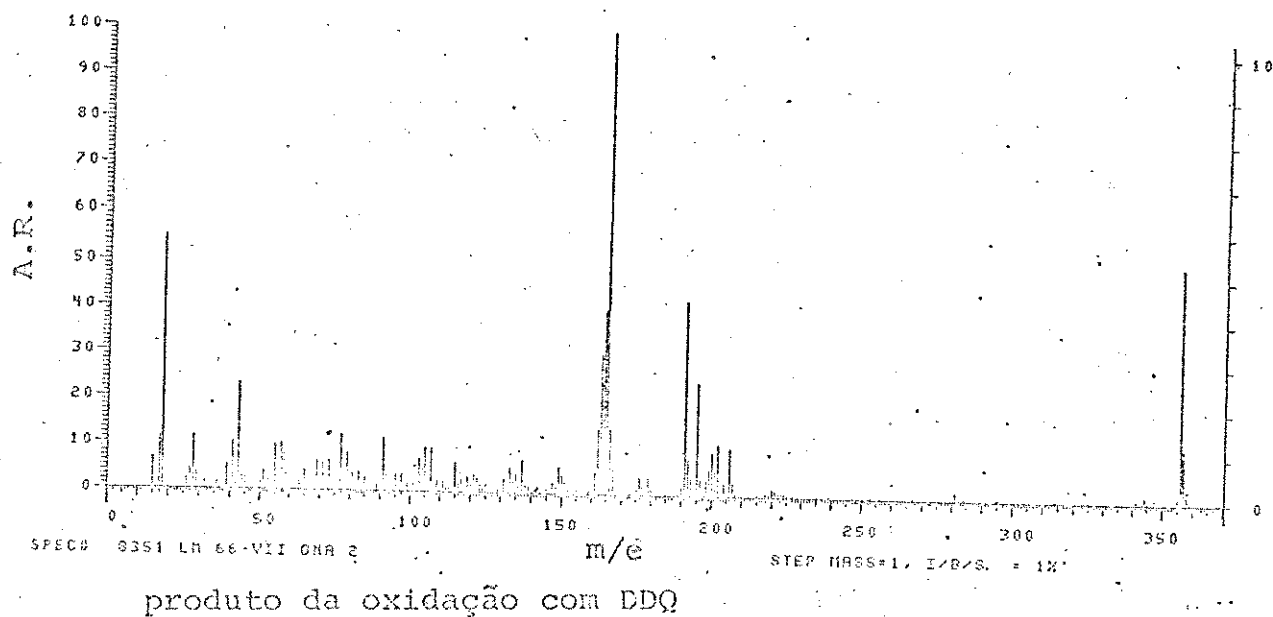
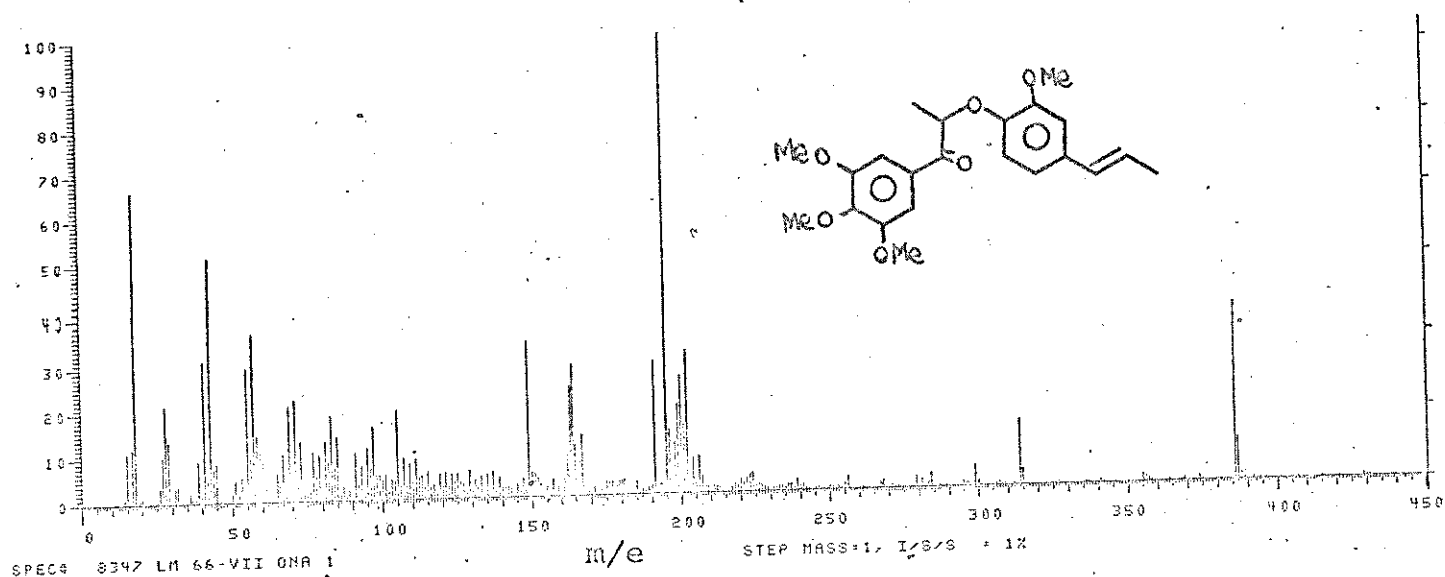
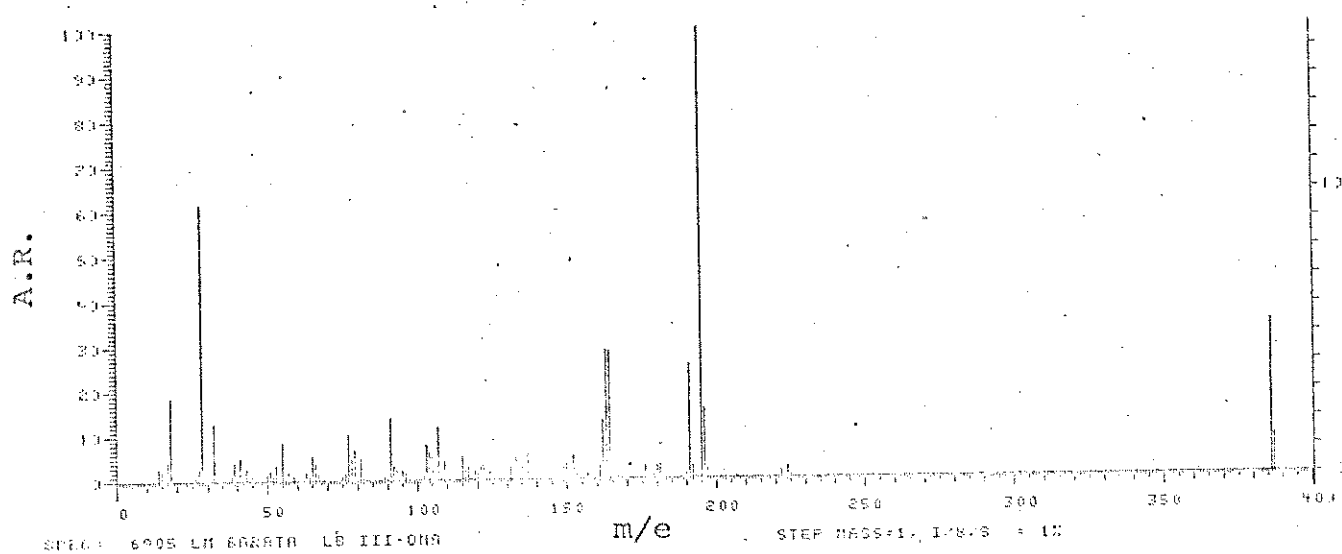


Figura - 13

Comparação da neolignana-cetona sintética (48) com a 7-oxo-surinamensina, obtido pela oxidação da substância natural com DDQ



produto da oxidação com DDQ



neolignana sintética (48)

## CAPÍTULO VI

### ENSAIOS BIOLÓGICOS

#### 1. Introdução aos ensaios biológicos

Mais de 300 óleos de plantas brasileiras foram testadas por Gilbert e col.<sup>104a</sup> na tentativa de encontrar algum que pudesse ser aplicado tópicamente em caudas de ratos, e impedir a penetração de cercárias do S.mansoni. Em algumas oportunidades certas lignanas do grupo do podofilotoxina tiveram ação positiva como por exemplo aquelas isoladas de Juniperus virginiana. Bowers<sup>48</sup> já havia mostrado que a lignana sesamina tinha ação de hormônio juvenil (HJ), embora a principal atuação de sesamina seja como sinergista da ação de inseticidas, usados mesmo comercialmente.

No entanto, uma ação biológica idêntica, obtida por uma neolignana, é um evento que só agora foi ventilado neste trabalho.

Parece que o caminho a seguir será re-ensaiar cada neolignana-cetona ou álcool e verificar a relação estrutura e atividade biológica.

O modo de ação destas substâncias não parece muito claro, sugere-se que deve ser o bloqueio do citocromo P-450 na multifunção oxidase, considerada responsável pela destruição do próprio hormônio dos insetos<sup>104b</sup>.

## 2. Atividade farmacológica da neolignana Tipo 8.0.4' isolada das folhas de Virola surinamensis

Os ensaios biológicos realizados com folhas e madeira de Virola surinamensis, transformados em extratos hexânicos e alcoólicos foram ensaiados

Tabela 6 - proteção contra a infestação de cercárias do S. mansoni

Tabela 7 - atividade moluscocida em B. glabata

Tabela 8 - atividade anti-blástica ( Sarcoma 180 ).

Tabela 9 - atividade fungicida

Tabela 10 - Nematódeos

- Cura por eliminação do estágio adulto

- Profilaxia por inibição do desenvolvimento

Destes ensaios, provocou atenção a "proteção contra a penetração de cercárias do S. mansoni" ( Tabela 6 ), onde já o extrato bruto hexânico conferiu proteção quase total ( 90% ). O extrato alcoólico também protegeu os ratos expostos à infestação mas não demonstrou atividade tão marcante quanto a do extrato apolar. Adicionalmente, verificou-se que o extrato hexânico das folhas de V. surinamensis foi positivo " in vitro ", na inibição de larvas de helmintos parasitas do homem.

Os outros ensaios não apresentaram maior interesse e foram por isso abandonados.

O extrato bruto hexânico\* das folhas quando extraído durante 3 dias produziu 33% de um cristal incolor de pf. 125-128° (hex:acetona), uma sã mancha em CCD, depois identificado como a neolignana veraguensina (4). A enorme proporção deste cristal sugeriu que devia ter prioridade nos ensaios. O resultado foi negativo, o cristal puro não conferiu qualquer atividade de proteção aos ratos.

O material botânico de V. surinamensis foi outra vez coletado em Jan/71. O extrato hexânico desta vez foi obtido por processo à quente e particionado entre solventes orgânicos e solventes aquosos básicos e ácidos.

\* 1ª coleta, Pará, Out. 1969

(Esquema 10 ) Três extratos fundamentais ( em termos de % ) foram escolhidos para os ensaios: neutros (54,0% do extrato bruto), resíduo 1 (19,5%) e ácidos (2,2%). A ordem de atividade nos ensaios de proteção foi inversamente proporcional à massa obtida. Cromatografia destes extratos em placa comparando-se com o extrato bruto hexânico mostrou uma mesma mancha predominante nos diversos extratos. A maior proporção do extrato neutro, decidiu qual extrato deveria ser manipulado.

As substâncias que conferem proteção, com raras exceções costumam ser restritas a terpenos pouco polares e entre os terpenóides ativos estão os ácidos

Se a atividade dos extratos ácidos e resíduo 1 é própria da sua composição e não deriva da contaminação com o extrato neutro, é uma possibilidade que poderá vir a ser examinada.

O extrato neutro ( 30 g ) foi cromatografado em coluna de sílica gel, obtendo-se 83 frações.

Adotando o procedimento comum nos ensaios farmacológicos, de ensaiar as frações que excedam 1% do total, resolveu-se testar apenas as frações mais abundantes. Se a fração que atende a este requisito apresenta apenas 1 mancha principal em CCD, é preferida para os ensaios. Jogando com estes dois fatores escolhemos para os ensaios de "proteção" as frações 44/47, 57, 58, 59 e 60/64 da coluna 1 ( Tabela 2 no Experimental ). O resultado dos ensaios mostraram que as frações 59 e 60/64 davam proteção total contra a penetração de cercárias do S.mansoni em ratos (Tabela 6 ).

Quando a fração 60/64 de maior massa foi recromatografada, verificou-se posteriormente que, a substância química relacionada com a mancha comum em 59 (1) e 60/64 era uma nova neolignana do Tipo 8.0.4'. Outras neolignanas (3 e 4) do Tipo 8.8' foram obtidas durante o isolamento mas não revelaram qualquer atividade.

A coluna que produziu surinamensina deu alto rendimento (56,6%) desta neolignana. Mais tarde a substância (1) foi novamente obtida por um complexo processo de partição que envolveu solventes de polaridades diversas ( hex. Eter,  $\text{CHCl}_3$  ) versus água: MeOH ( Esquema 11 ). Este método revelou-se eficaz na eliminação dos corantes ( principalmente clorofila e bisflavonas ) que sempre impurificavam os extratos ou as frações cromatográficas obtidas. Com esta marcha sistemática pode-se obter óleos amarelos translúcidos nas frações Eter e  $\text{CHCl}_3$  que continham

as neolignanas em diferentes proporções além de outros compostos

O extrato etéreo ( Esquema 11 ) foi cromatografado em sílica ( Tabela 12 ) obtendo-se 8,20 g ( 32% ) da neolignana além de outros compostos. Uma fração pura desta coluna foi re-ensaiada ( fração 66 ) e resultou em proteção contra a penetração das cercárias do S. mansoni

### 3. Detalhes dos ensaios biológicos - ESQUISTOSSOMOSE:

#### 3.1. Testes de proteção

São feitos em camundongos. As substancias são passadas na cauda e, no dia seguinte, os animais serão expostos à 200 cercárias de S. mansoni. Sete semana após, os animais serão sacrificados para perfusão do fígado e vasos mesentéricos e colheitas dos vermes. Um grupo será tomado como controle para se poder calcular a redução na recuperação dos esquistossomos ( grau de proteção ).

TABELA 6 - ENSAIOS COM VIROLA SURINAMENSIS

| TESTES DE PROTEÇÃO CONTRA A PENETRAÇÃO DE CERCÁRIAS DE S. MANSONI |                 |                        |                     |                               |                                                             |      |             |                                                 |  |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|------|-------------|-------------------------------------------------|--|
| AMOSTRA                                                           | PARTE DA PLANTA | ISOLVENTE CONCENTRAÇÃO | Nº ANIMAIS TESTADOS | Nº ANIMAIS MORTOS NO PROCESSO | VARIACÃO MÉDIA DE DO NÚMERO DE SOMULOS VERMES POR ANI - MAL | %    | OBSERVAÇÕES |                                                 |  |
| Extrato bruto hex                                                 | madeira         | óleo total             | 11                  | 0                             | 0-21                                                        | 4,6  | +           | 2a coleta Jan/71                                |  |
| Controle                                                          | -               | -                      | 11                  | 0                             | 5-60                                                        | 27,1 | .           |                                                 |  |
| Extrato bruto hex                                                 | folhas          | pastoso                | 11                  | 1                             | 0-1                                                         | 0,2  | +           | 1a coleta Out/69                                |  |
| Extrato bruto MeOH                                                | folhas          | 25% MeOH               | 11                  | 2                             | 0-19                                                        | 2,1  | +           | "                                               |  |
| Controle                                                          | -               | -                      | 11                  | 1                             | 11-38                                                       | 25,8 |             |                                                 |  |
| Extrato neutro                                                    | folhas          | 10% hex                | 11                  | 0                             | 0-32                                                        | 5,9  |             | Res. 1 neutros?                                 |  |
| Extrato ácido                                                     | folhas          | 10% CHCl <sub>3</sub>  | 11                  | 1                             | 0-1                                                         | 0,1  | +           | CCD, Rf = Tabela 12                             |  |
| Resíduo 1                                                         | folhas          | 10% hex                | 11                  | 1                             | 0-12                                                        | 1,3  | +           | Fração 3                                        |  |
| Controle                                                          | -               | -                      | 11                  | 0                             | 23-82                                                       | 43,0 |             |                                                 |  |
| Veraguensina <sup>3</sup> (4)                                     | folhas          | 5% bz                  | 11                  | 3                             | 26-67                                                       | 53,4 |             | 1a coleta Out/69                                |  |
| Controle                                                          | -               | -                      | 10                  | 5                             | 48-71                                                       | 60,8 |             |                                                 |  |
| Extrato bruto hex                                                 | folhas          | AcOEt                  | 3                   | -                             | 0-1                                                         | 0,1  | +           | 2a coleta                                       |  |
| Fração 44/47 (I)-HM                                               | folhas          | AcOEt                  | 7                   | -                             | 10-51                                                       | 31,7 |             | Coluna 11                                       |  |
| Fração 57/58 (I)                                                  | folhas          | AcOEt                  | 8                   | -                             | 27-50                                                       | 37,3 |             | "                                               |  |
| Fração 59 (I)                                                     | folhas          | AcOEt                  | 3                   | -                             | 0-0                                                         | 0,0  | +           | "                                               |  |
| Fração 60/63 (I)                                                  | folhas          | AcOEt                  | 2                   | -                             | 0-0                                                         | 0,0  | +           | "                                               |  |
| Fração 66 (VII)                                                   | folhas          | Acetona 4ml            | 11                  | 0                             | 0-0                                                         | 0,0  | +           | proveniente de Tabela 12 Ma-terial insuficiente |  |
| Controle                                                          | -               | -                      | 11                  | -                             | 3-49                                                        | 30,2 |             |                                                 |  |

TABELA 7 - ENSAIOS COM VIROLA SURINAMENSIS

| ATIVIDADE MOLUSCOCIDA EM BIOPHALARIA GLABRATA |                 |                         |                    |                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|-----------------|-------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMOSTRA                                       | PORTE DA PLANTA | SOLVENTE CONCENTRAÇÃO   | CM <sup>1</sup> CT | RESULTADO OBSERVAÇÃO                                                                                                                         |
| Extrato neutro hex 3                          | Folhas          | 1ppm/H <sub>2</sub> O   | 0/10               | Exposição de caramujos adultos por 24 h. Comentário: o resultado é considerado satisfatório quando resulta + na conc. 10ppm/H <sub>2</sub> O |
| Idem                                          | Idem            | 10ppm/H <sub>2</sub> O  | 0/10               |                                                                                                                                              |
| Idem                                          | Idem            | 100ppm/H <sub>2</sub> O | 10/10              |                                                                                                                                              |
| Extrato ácido 3                               | Idem            | 1ppm/H <sub>2</sub> O   | 0/10               |                                                                                                                                              |
| Idem                                          | Idem            | 10ppm/H <sub>2</sub> O  | 0/10               |                                                                                                                                              |
| Idem                                          | Idem            | 100ppm/H <sub>2</sub> O | 10/10              |                                                                                                                                              |
| Resíduo 1 3                                   | Idem            | 100ppm/H <sub>2</sub> O | 0/10               |                                                                                                                                              |
| Veraguensina <sup>2</sup> (4)                 | Idem            | 100ppm/H <sub>2</sub> O | 0/10               |                                                                                                                                              |
| ATIVIDADE CERCARICIDA                         |                 |                         |                    |                                                                                                                                              |
| Extrato bruto hex                             | Madeira         | 5mg/4mlH <sub>2</sub> O | -                  | Tóxico em 30min. 4ml H <sub>2</sub> O contendo 200 cercárias                                                                                 |
| Idem                                          | Idem            | Idem                    |                    | atóxico em 15min Idem                                                                                                                        |

1.  $\frac{CM}{CT} = \frac{\text{caramujos mortos}}{\text{caramujos totais}}$   
quanto maior o nº de CM menor a eficiência da amostra

2. cristais puros p.f. definido.

3. Esquema 10

TABELA 8

| ENSAIOS COM VIROLA SURINAMENSIS EM RATOS |                 |                                  |          |                       |           |           |
|------------------------------------------|-----------------|----------------------------------|----------|-----------------------|-----------|-----------|
| ATIVIDADE ANTI-BLÁSTICA (SARCOMA 180)    |                 |                                  |          |                       |           |           |
| AMOSTRA                                  | PARTE DA PLANTA | CONCENTRAÇÃO EM H <sub>2</sub> O | DOSE     | TRATAMENTO            | RESULTADO | ATIVIDADE |
| Fração 2.3                               | 1               | Folhas                           | 100mg/Kg | Injeção 7 dias diária | tóxico    | 22%       |
| Extrato CHCl <sub>3</sub>                | 2               | "                                | 400mg/Kg | Idem                  | atóxico   | 33%       |
| Extrato neutro hex                       | 3               | "                                | 300mg/Kg | Idem                  | atóxico   | 15%       |

- 1 - Tabela 12  
 2 - Esquema 11  
 3 - Esquema 10

é ativo quando a  
 redução do tumor  
 é 58%

TABELA 9

| ENSAIOS COM VIROLA SURINAMENSIS |                 |                          |                    |                                |                              |           |
|---------------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------|
| ATIVIDADE FUNCICIDA             |                 |                          |                    |                                |                              |           |
| AMOSTRA                         | PORTE DA PLANTA | SOLVENTE<br>CONCENTRAÇÃO | MICROOR<br>GANISMO | ESPECIFICAÇÃO                  | AGENTE DA                    | RESULTADO |
| Extrato bruto hex               | folhas          | 1% H <sub>2</sub> O      | Fungo              | <u>Helminthosporium maydis</u> | helmintosporiose do milho    | -         |
| Extrato EtOH                    | folhas          | Idem                     | Idem               | Idem                           |                              | -         |
| Extrato EtOH                    | madeira         | Idem                     | Idem               | Idem                           |                              | -         |
| Extrato hex                     | folhas          | Idem                     | Idem               | <u>Piricularia oryzae</u>      | brusone no arroz             | -         |
| Extrato EtOH                    | folhas          | Idem                     | Idem               | Idem                           |                              | -         |
| Extrato EtOH                    | madeira         | Idem                     | Idem               | Idem                           |                              | -         |
| Extrato hex                     | folhas          | Idem                     | Idem               | <u>Aspergillus flavus</u>      | aflatoxina no amendoim       | -         |
| Extrato EtOH                    | madeira         | Idem                     | Idem               | Idem                           |                              | -         |
| Extrato hex                     | folhas          | Idem                     | Bactéria           | <u>Xanthomonas phaseoli</u>    | crestamento no feijão        | -         |
| Extrato EtOH                    | folhas          | Idem                     | Idem               | Idem                           |                              | -         |
| Extrato EtOH                    | madeira         | Idem                     | Idem               | Idem                           |                              | -         |
| Extrato hex                     | folhas          | Idem                     | Idem               | <u>Xanthomonas malvacearum</u> | mancha angular do algodoeiro |           |
| Extrato EtOH                    | folhas          | Idem                     | Idem               | Idem                           |                              |           |
| Extrato EtOH                    | madeira         | Idem                     | Idem               |                                |                              |           |

TABELA 10

| ENSAIOS COM VIOLA SURINAMENSIS                          |                 |                       |        |          |            |
|---------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------|--------|----------|------------|
| NEMATÓDEOS - CURA POR ELIMINAÇÃO DO ESTÁGIO ADULTO      |                 |                       |        |          |            |
| AMOSTRA                                                 | PARTE DA PLANTA | SOLVENTE CONCENTRAÇÃO | ÍNDICE | ÍNDICE % | OBSERVAÇÃO |
| Extrato bruto hex                                       | folhas          | hex                   | 0-1    | 0,2      | +          |
| Extrato bruto EtOH                                      | ?               | 25% MeOH              | 0-19   | 2,1      |            |
| Extrato ácidos l                                        | folhas          | 10%CHCl <sub>3</sub>  | 0-1    | 0,1      | +          |
| Resíduo l l                                             | folhas          | 10% hex               | 0-12   | 1,3      |            |
| NEMATÓDEOS - PROFILAXIA POR INIBIÇÃO DO DESENVOLVIMENTO |                 |                       |        |          |            |
| Extrato bruto hex                                       | folhas          | bz                    | -      | -        | +          |
| Resíduo l l                                             | "               | bz                    | -      | -        |            |
| Extrato neutro l                                        | "               | bz                    | -      | -        |            |
| Extrato ácido l                                         | "               | CHCl <sub>3</sub>     | -      | -        | ?          |

l - Esquema 10

## ESPECTROS

### COMENTÁRIOS :

1. Esta tese é certamente uma das únicas na área de sintese de neolignanas. Assim, procurou-se justificar a inclusão de uma série muito grande de espectros, que visam auxiliar as pessoas interessadas neste assunto.

Os espectros aqui publicados, se encontram de forma tabelada no Experimental.

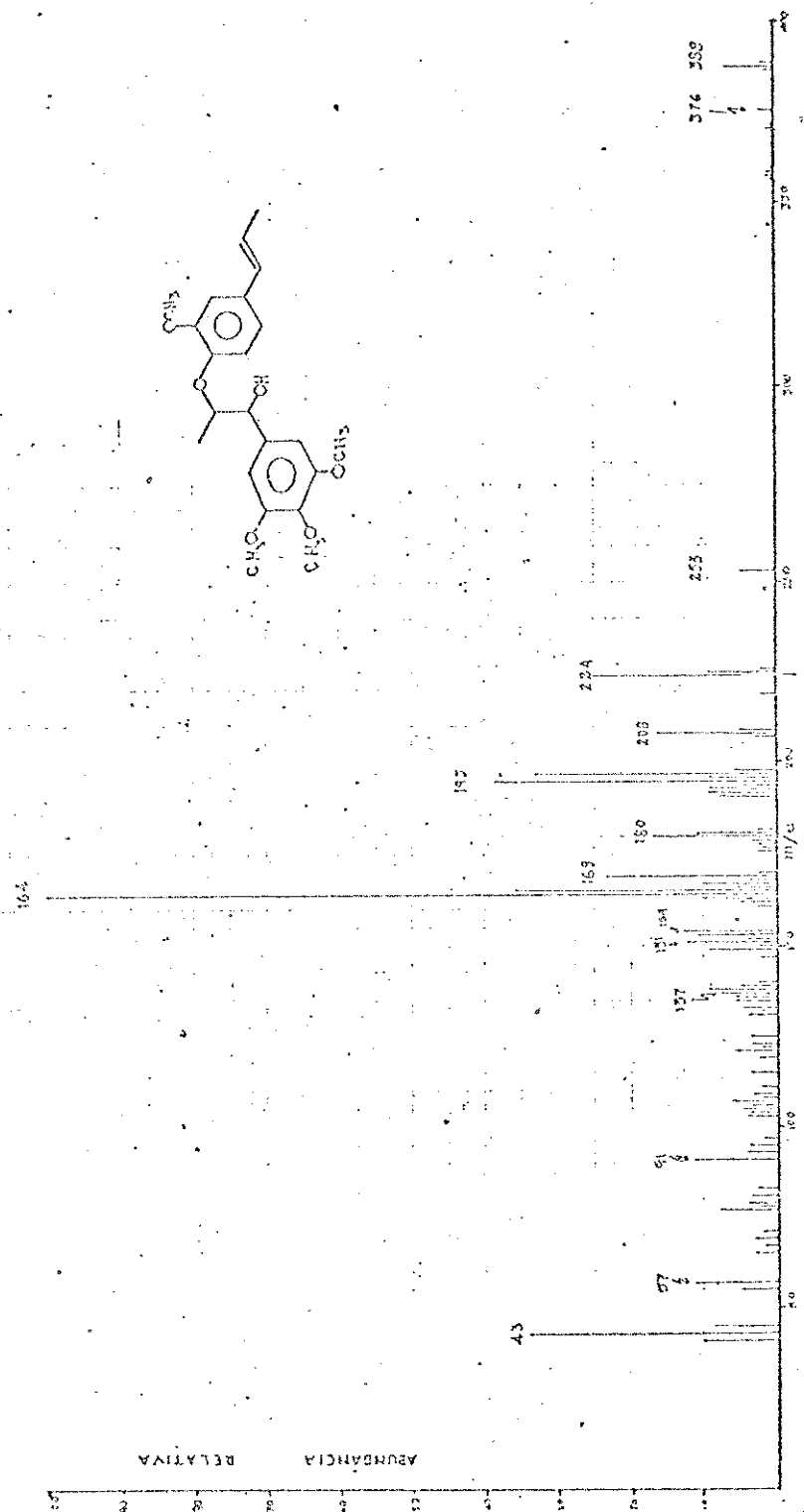
Visam dar uma idéia suquenciada de cada passo das reações executadas. Alguns deles podem ser encontrados nos catálogos da Sadtler, outros ( Figura 22, p. ex.) não são encontrados nestes catálogos.

A publicação integral de todos os espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  das neolignanas sintetizadas discute este trabalho é intencional, pois todas as estruturas são originais. No Experimental são encontradas outras informações espectrométrica das estruturas que aqui tem os seus espectros relacionados.

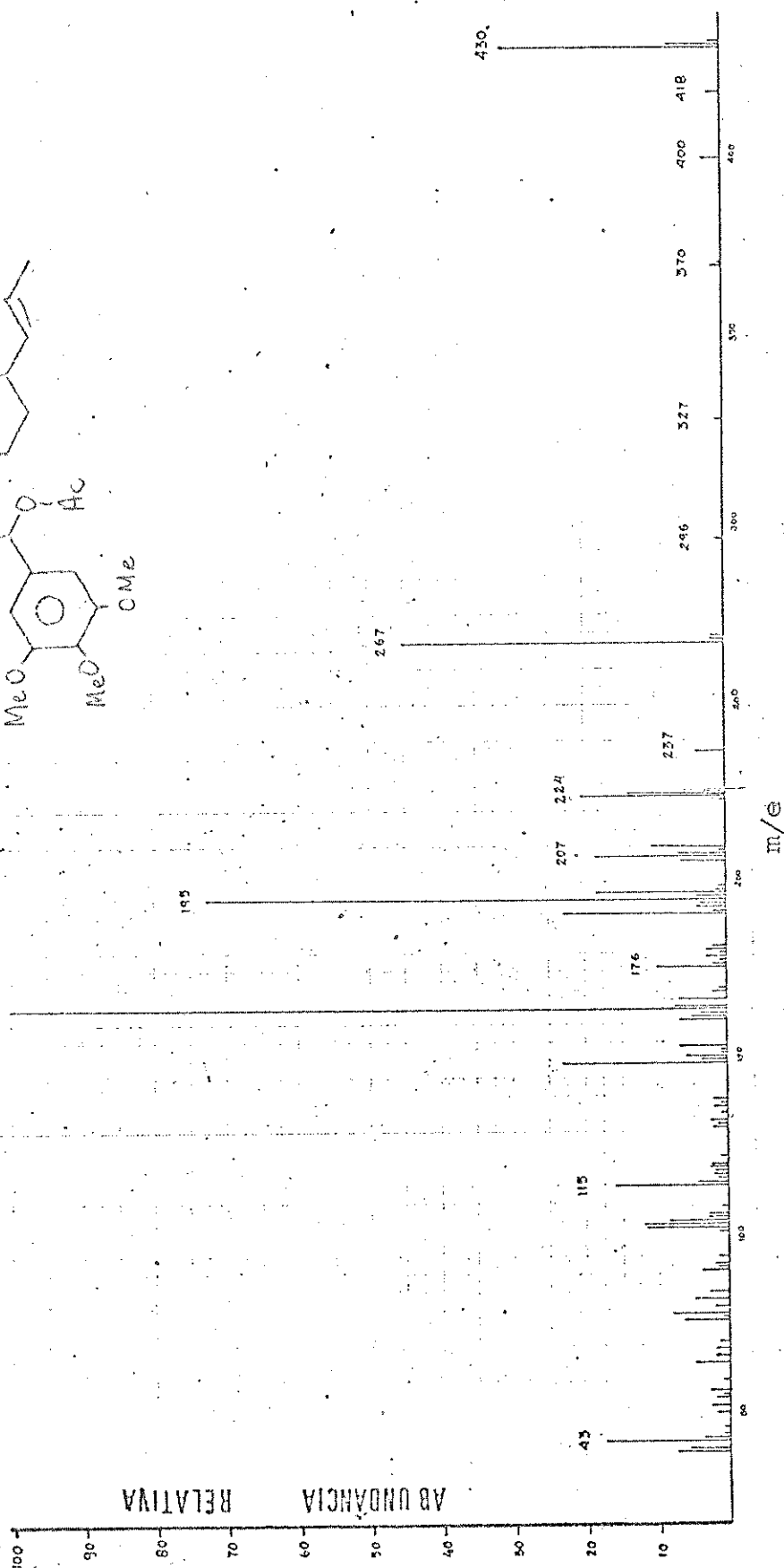
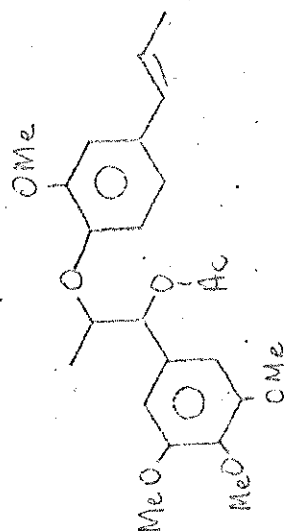
2. Os espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  compreendidos entre as figuras 18 e 25 foram obtidos a 60MHz,  $\text{CDCl}_3$  (PPM). Figuras 26 a 37,  $\text{rmn}^1\text{H}$  a 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , (PPM)

3. Os espectros de massa quando não indicados foram obtidos em um aparelho Varian CH-5 a 70 ev'.

Figura - 15

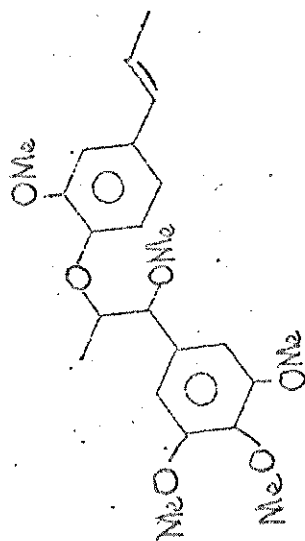
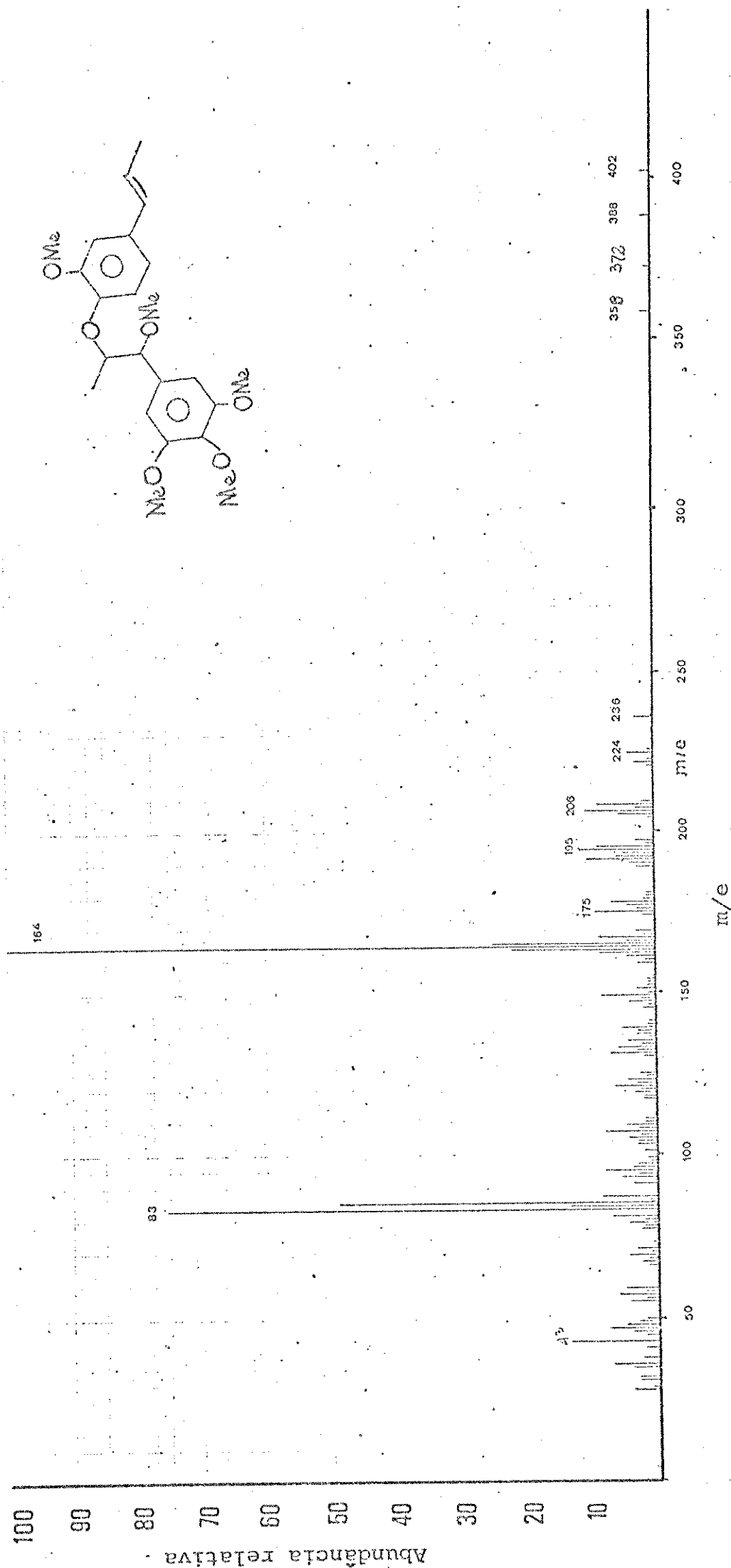


EM de surinamensina (1) natural

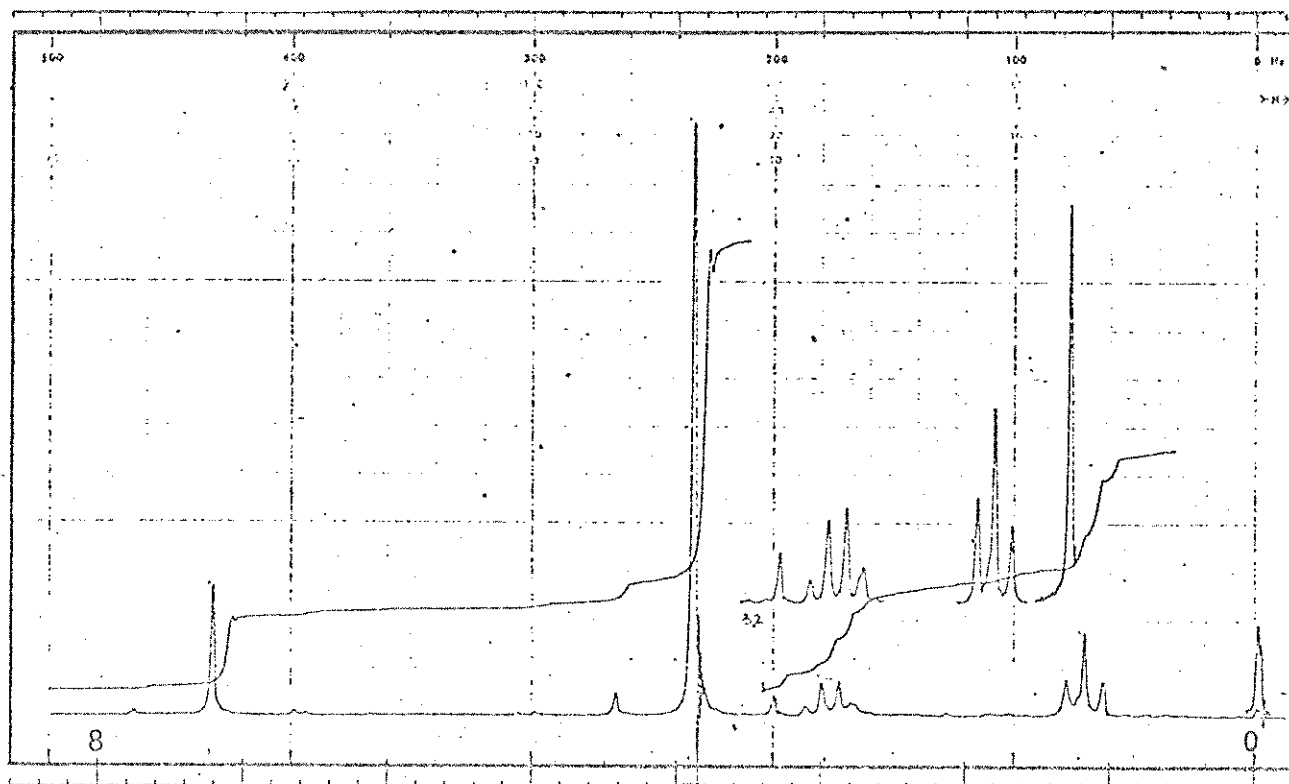


E.M do acetato de surinamensina (50)

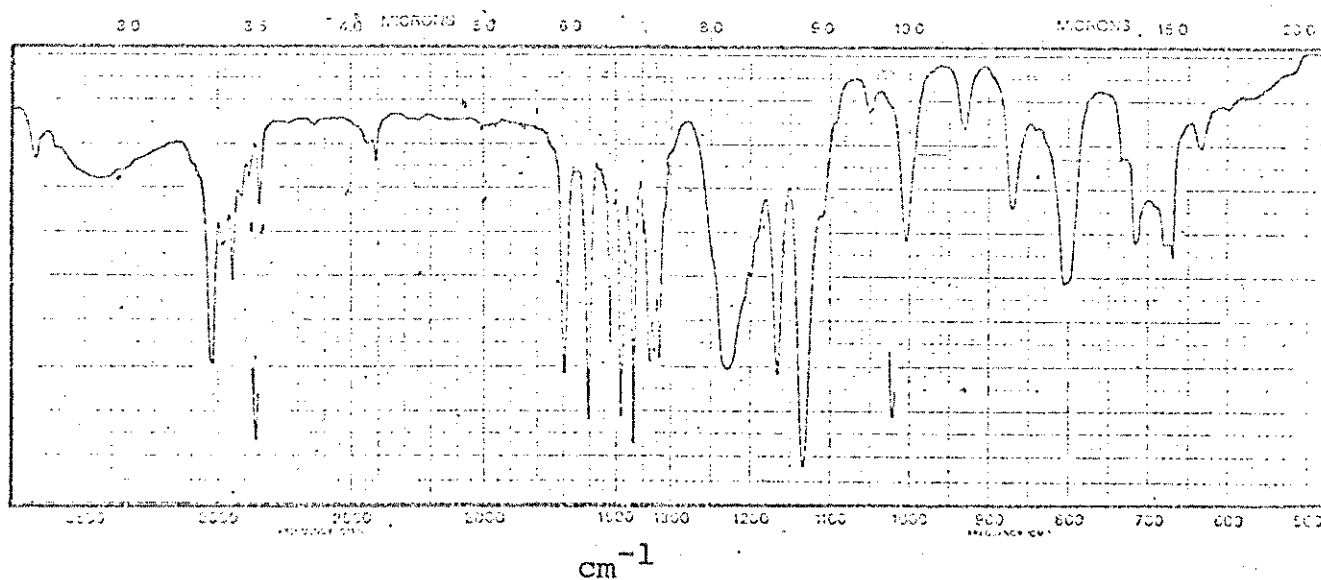
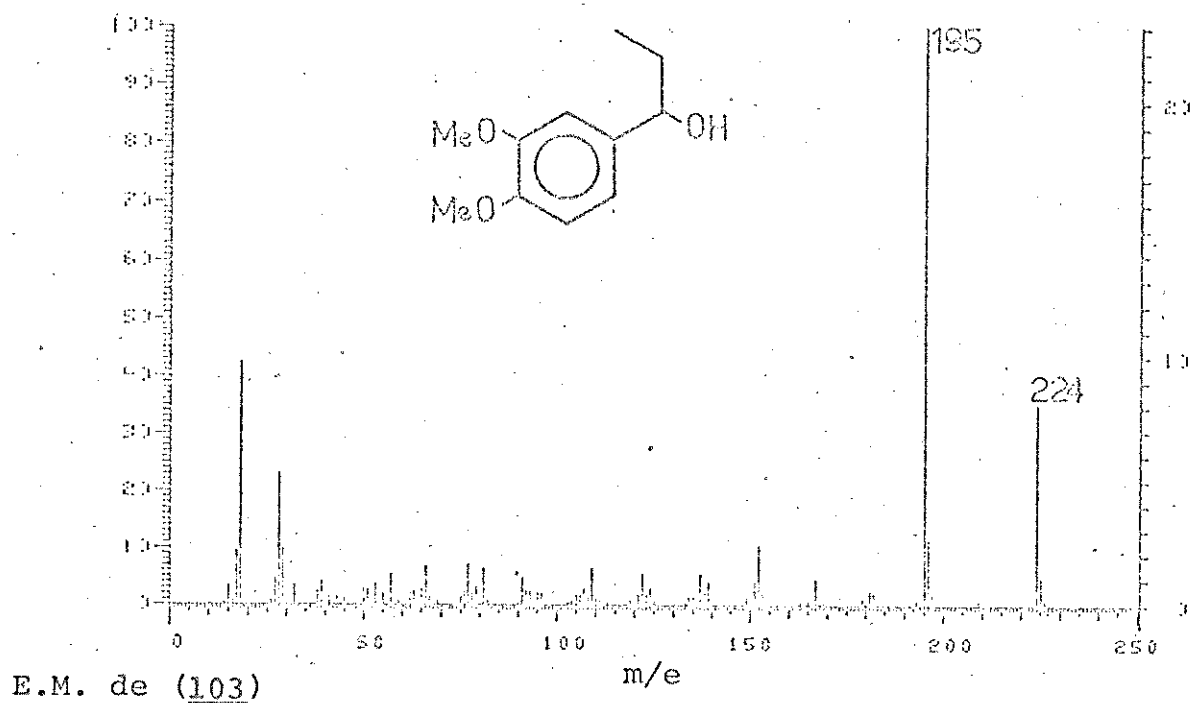
Figura - 16



E.M de metil-surinamensina (51) "bruto" Finningan 1015 Figura 17

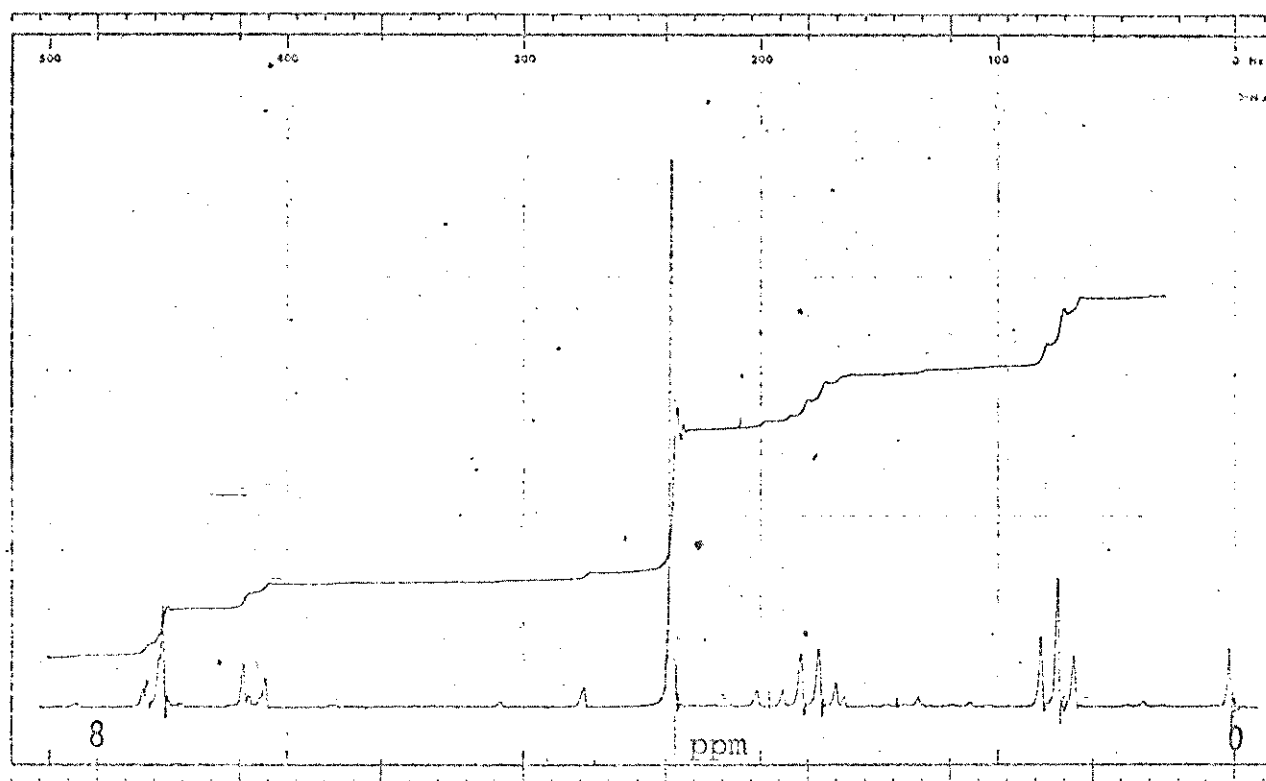


$\text{rmn}^1\text{H}:(\text{CDCl}_3, \delta)$  de 1- [ 3,4 dimetoxifenil ] -1-propanol (103)

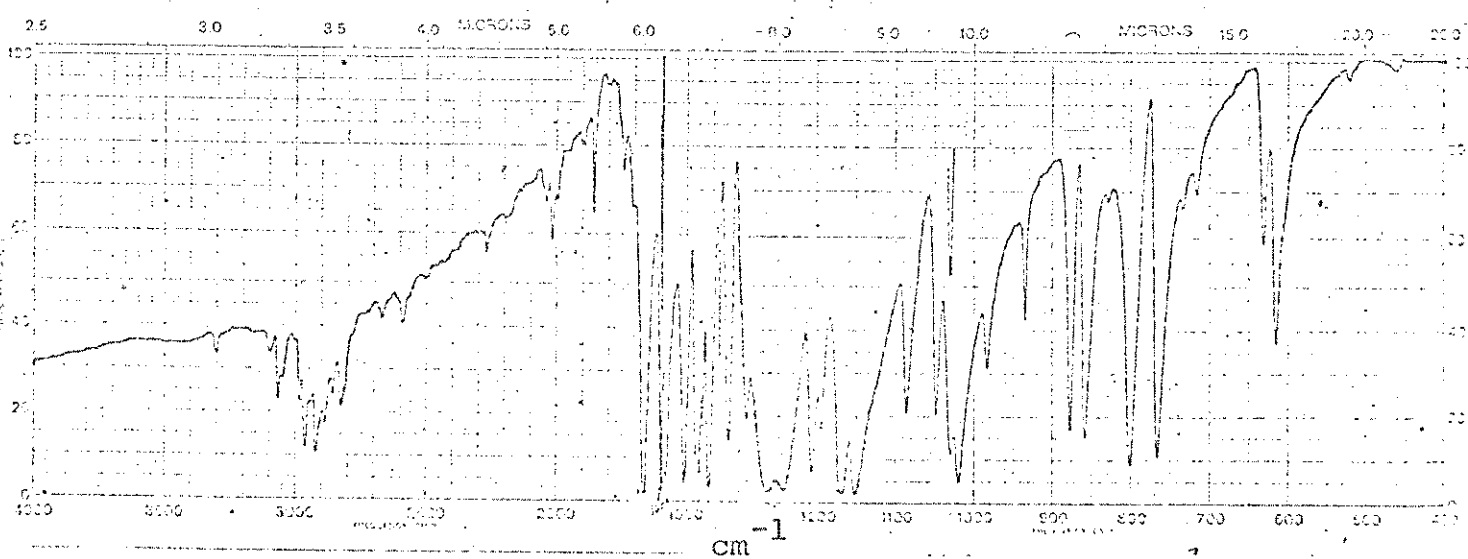
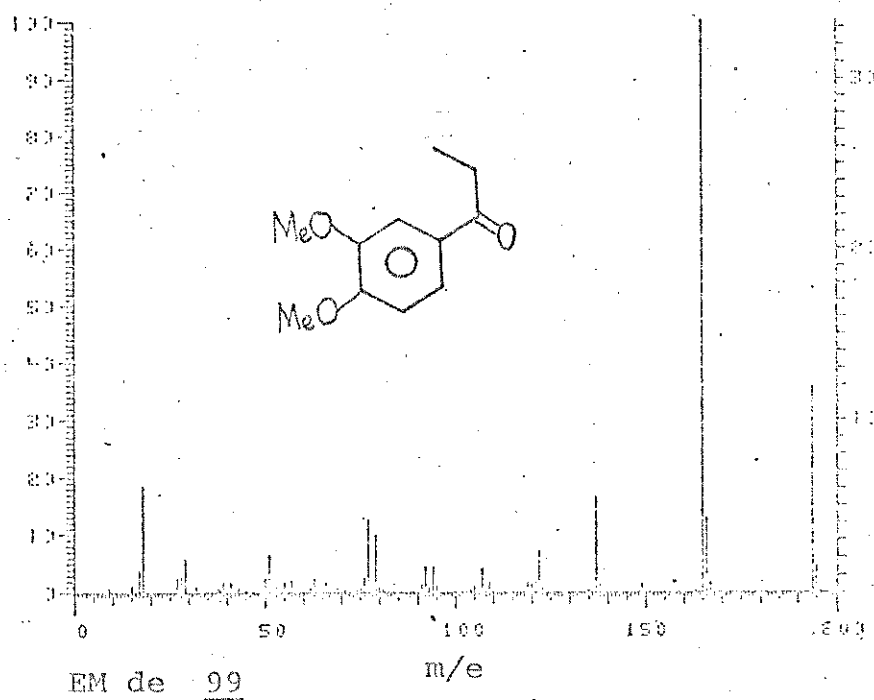


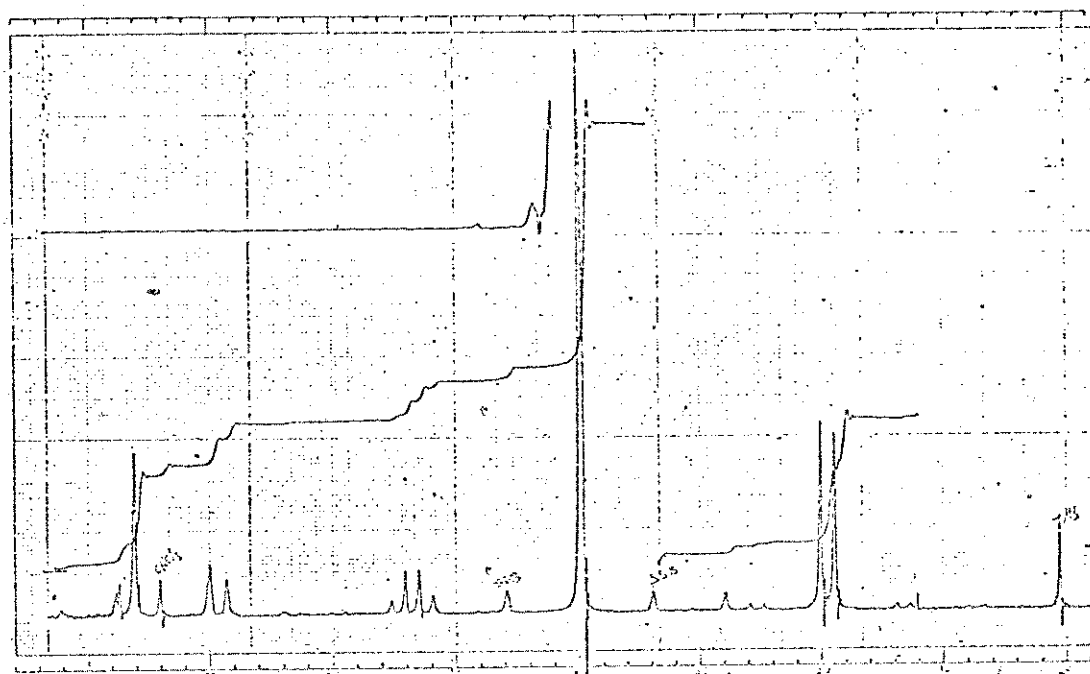
IV de (103)

Figura - 18

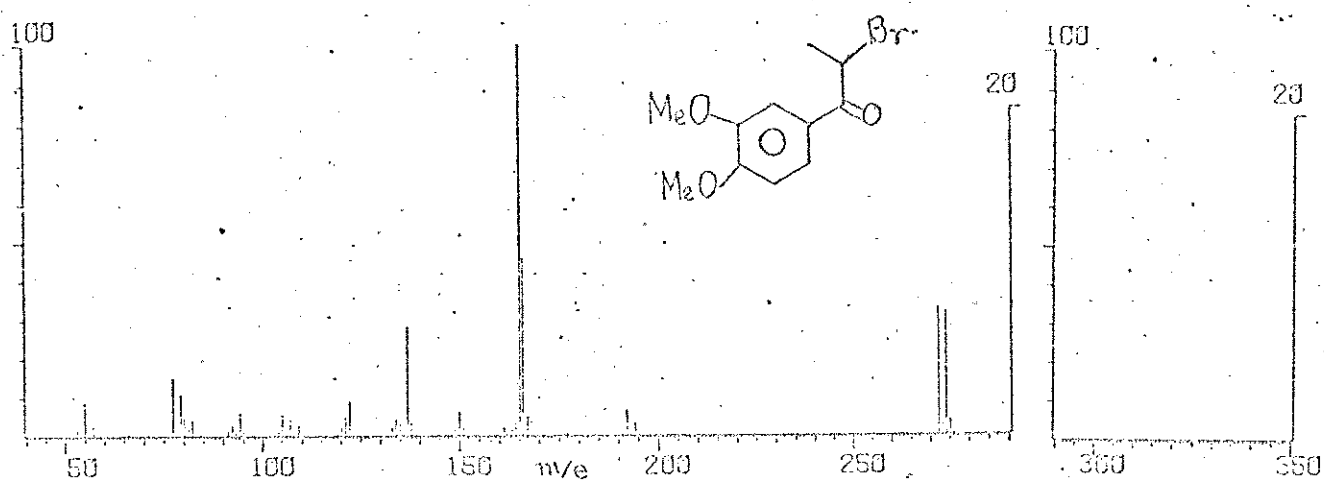


rmn<sup>1</sup>H de (99) 1-| 3,4-dimetoxifenil | -1-propanona

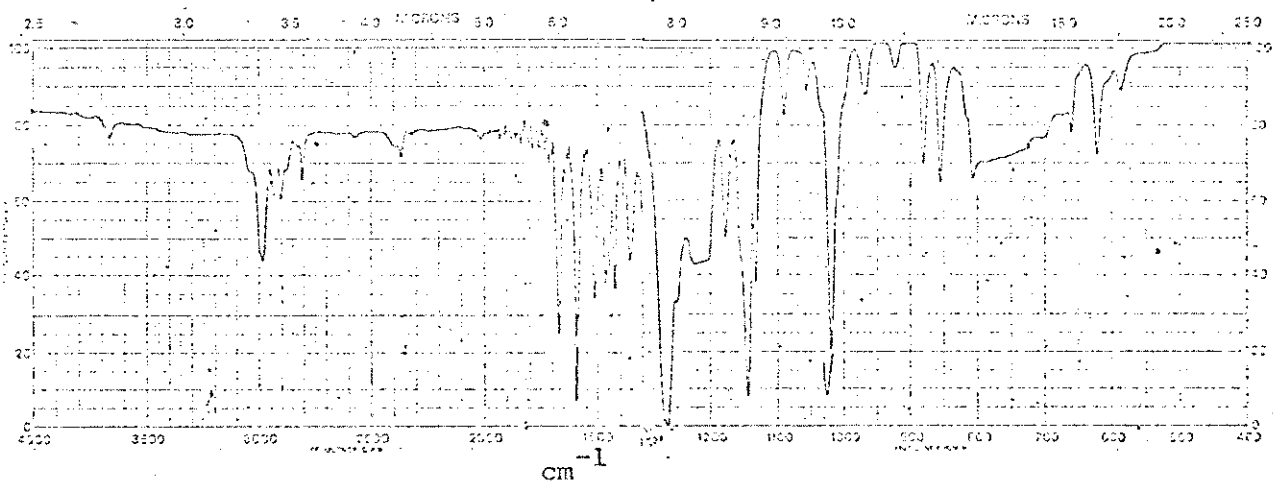




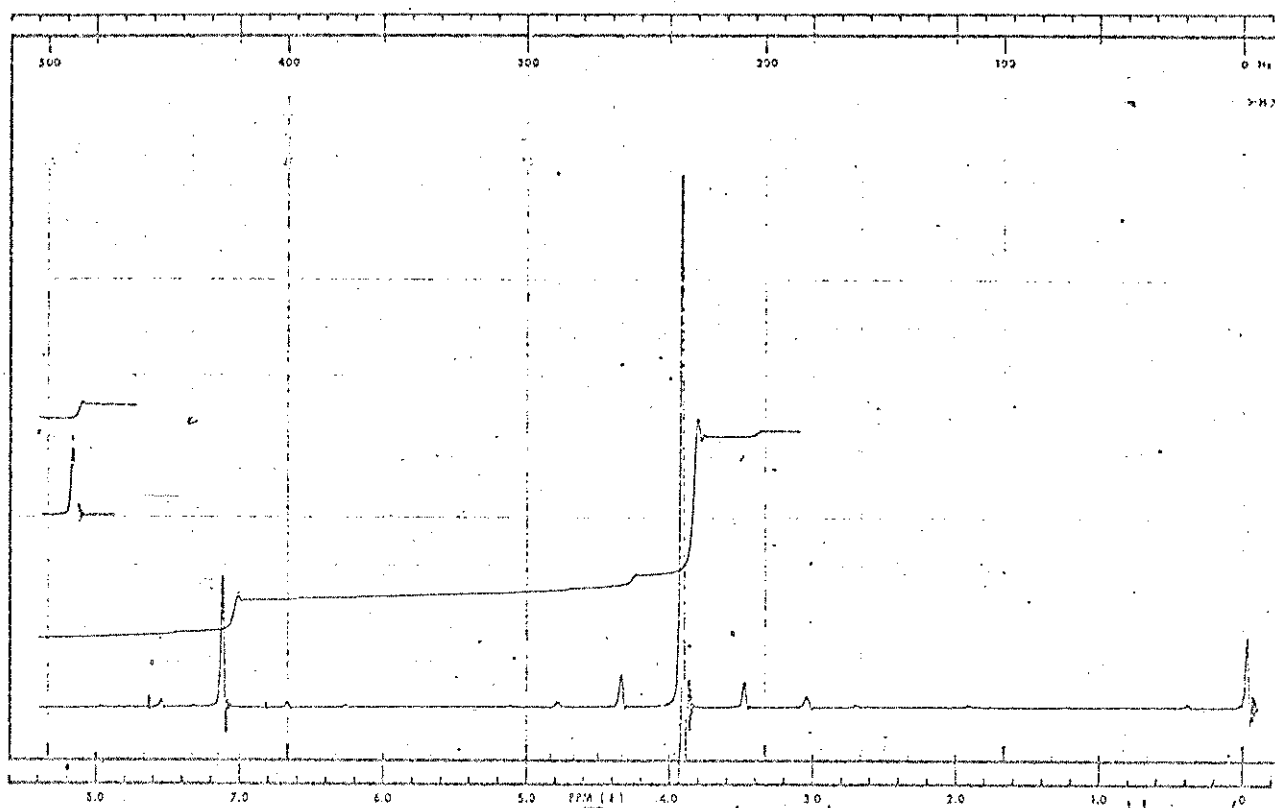
nmn  $^1\text{H}$  de (100) 1-[3,4 dimetóxifenil]2-bromo-1-propanona



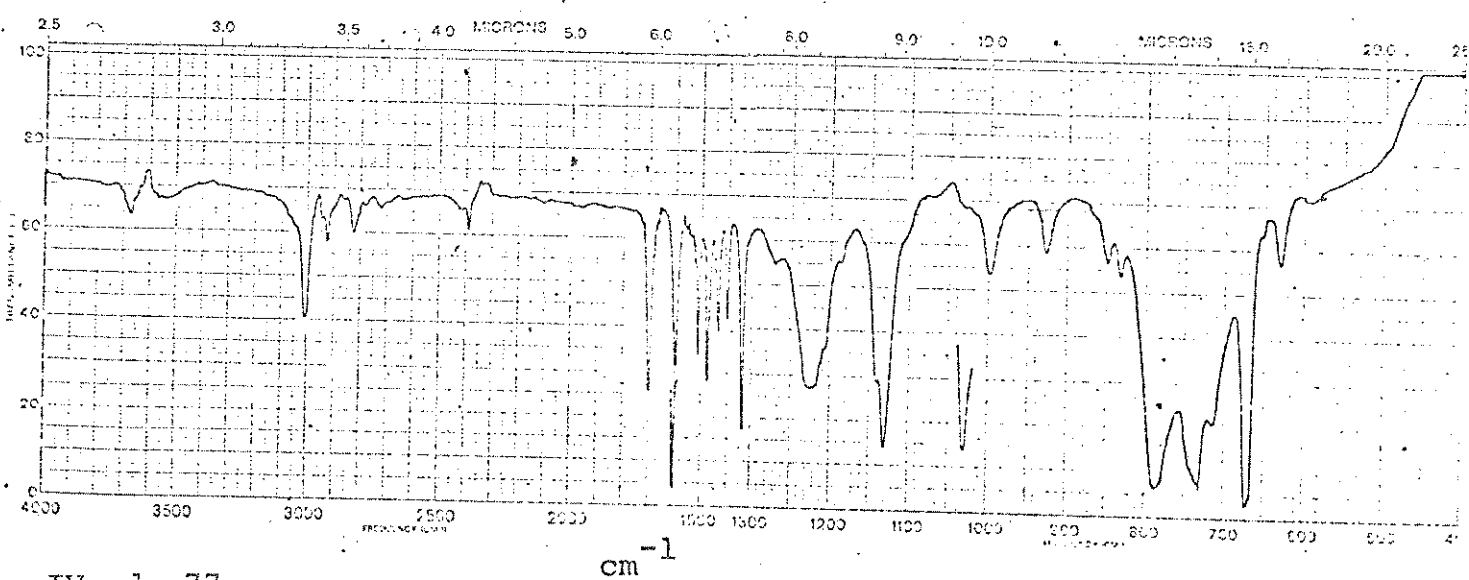
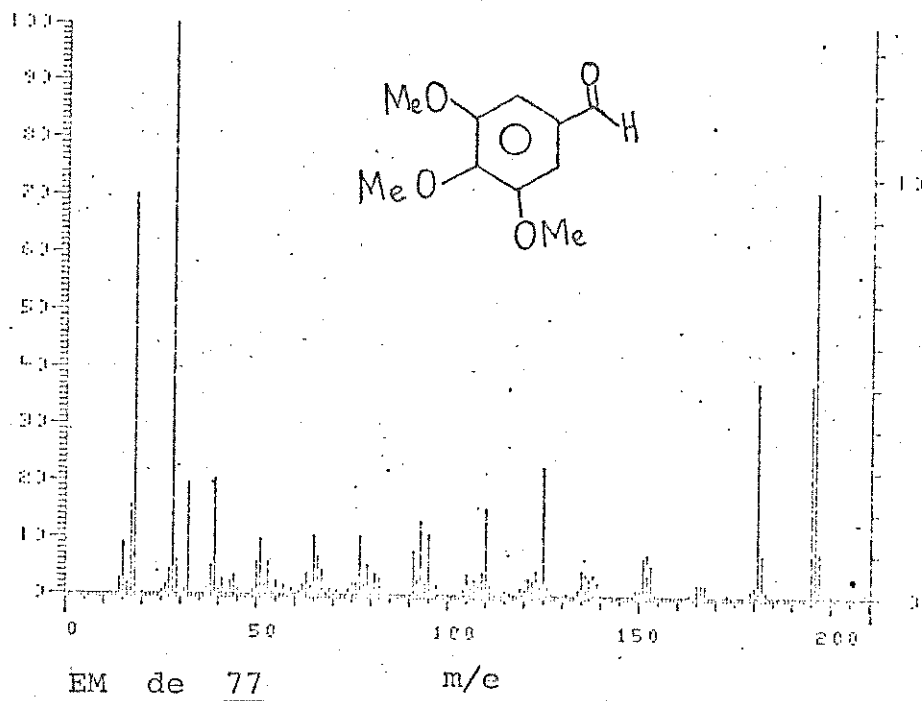
EM de (100) Finningan 1015



IV de 100

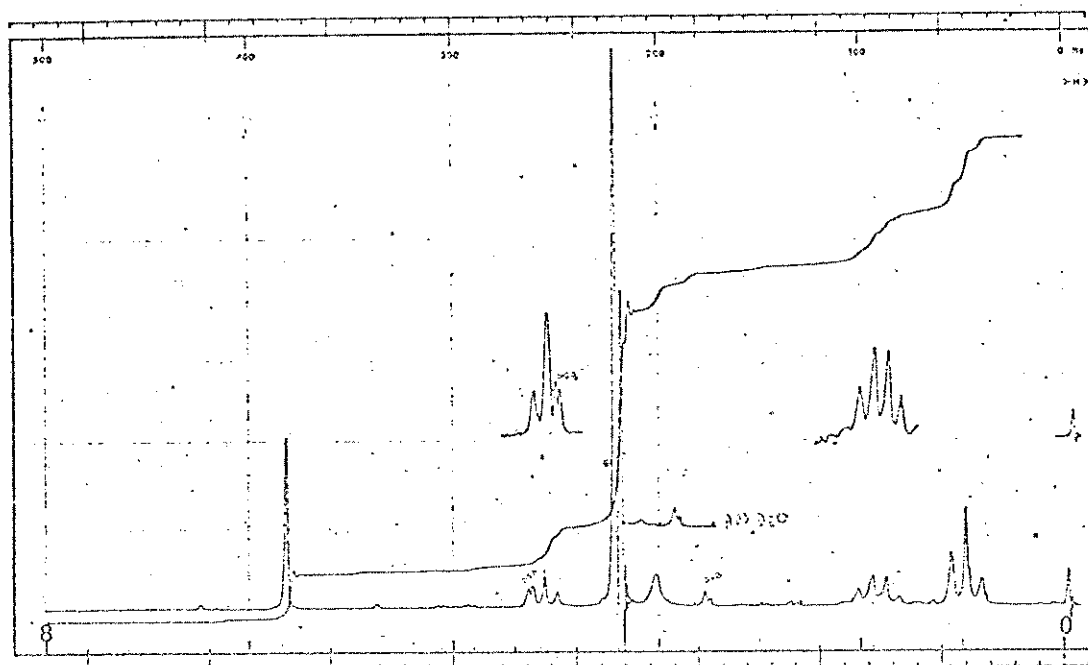


rmn<sup>1</sup>H de (77) 3,4,5-trimetoxibenzaldeido



IV de 77

Figura 21



rmn<sup>1</sup>H de (78) 1-[3,4,5-trimetoxifenil]-1-propanol

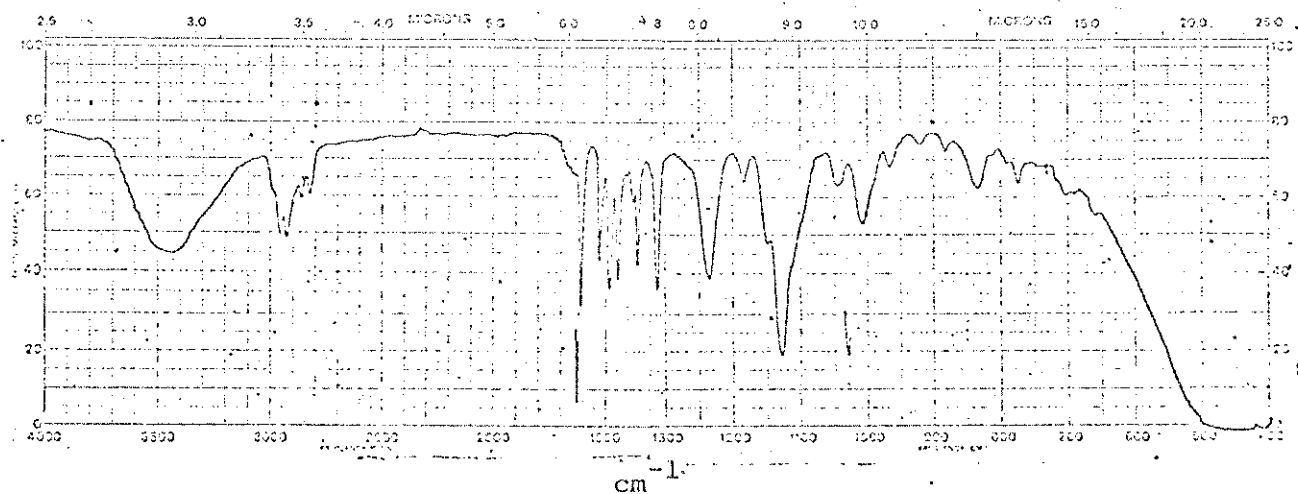
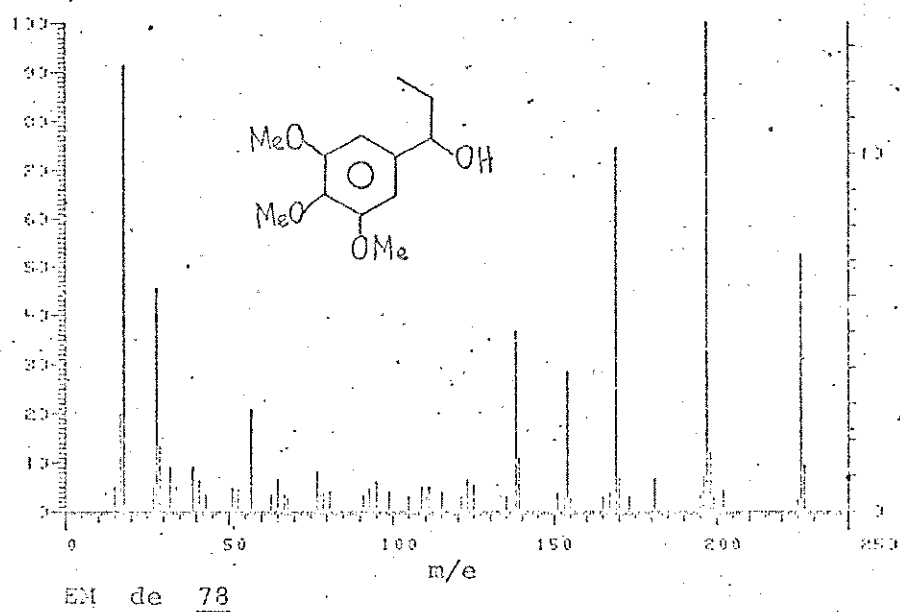
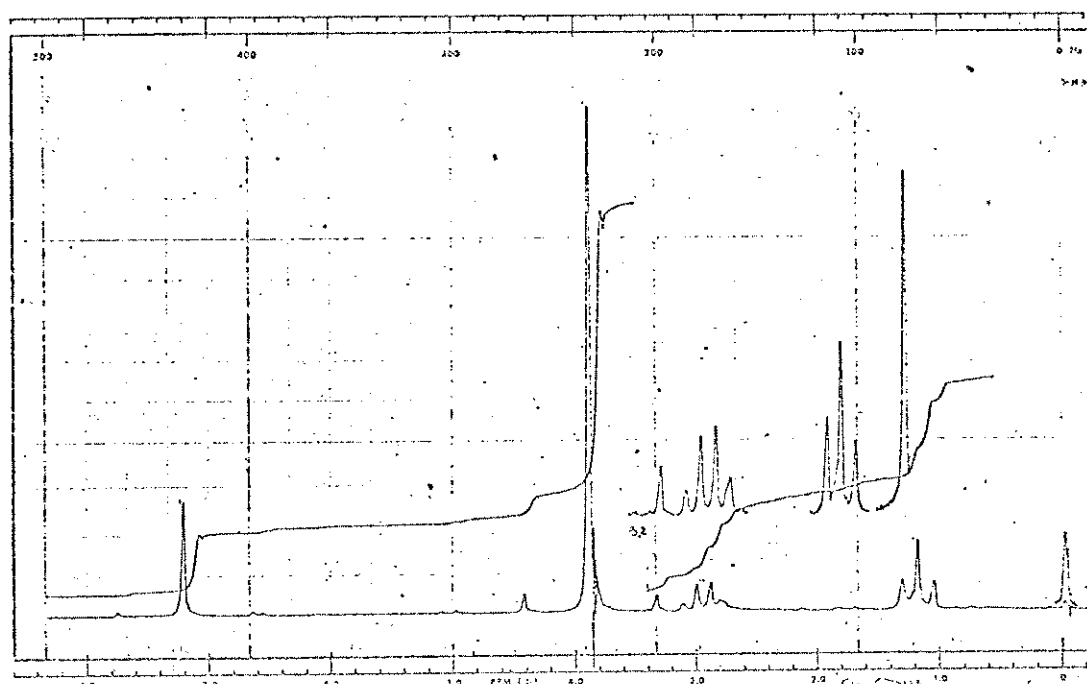
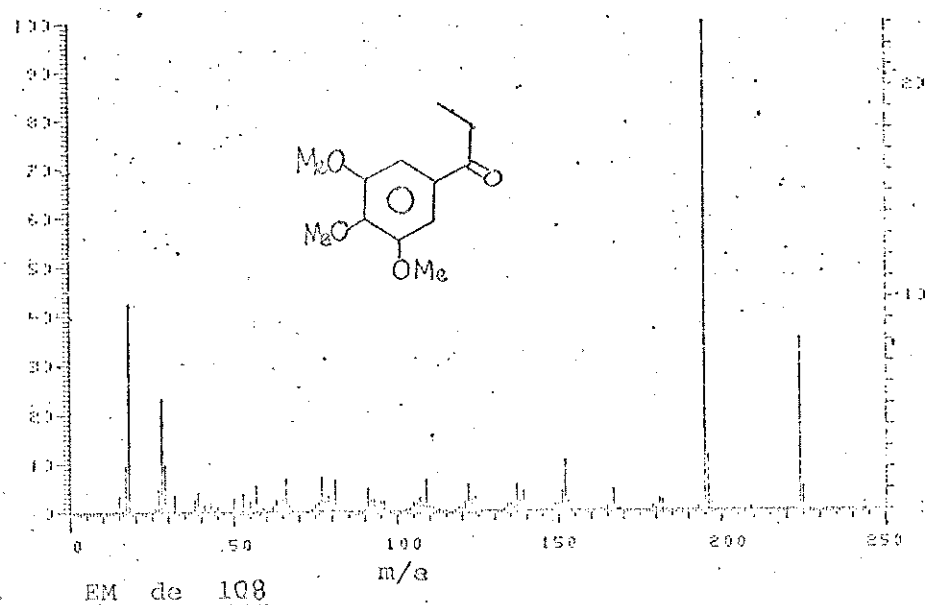


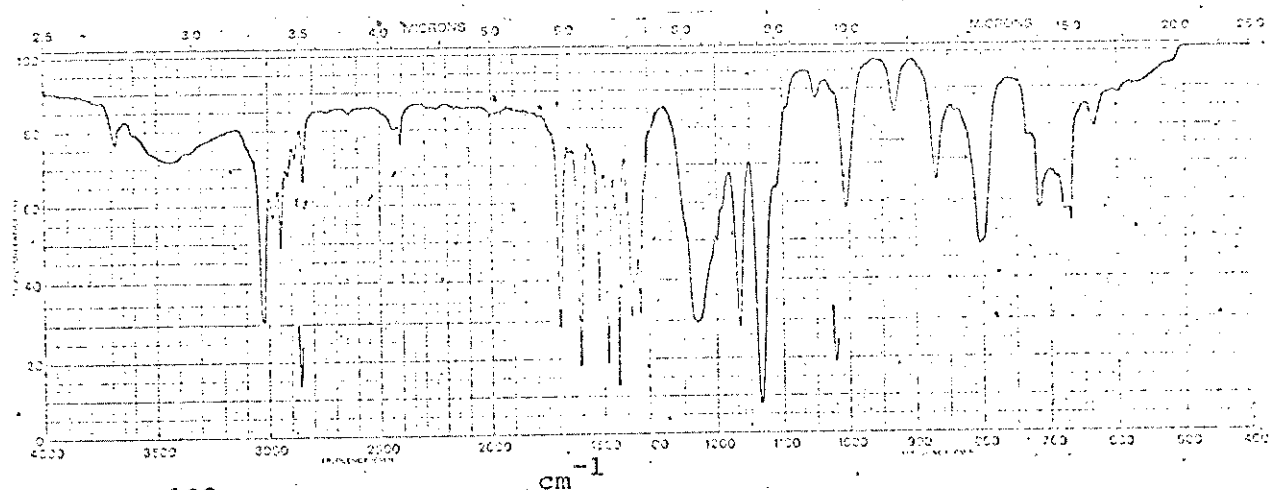
Figura 22



nmn  $^1\text{H}$  de (108) 1-[3,4,5-trimetoxifenil]-1-propanona

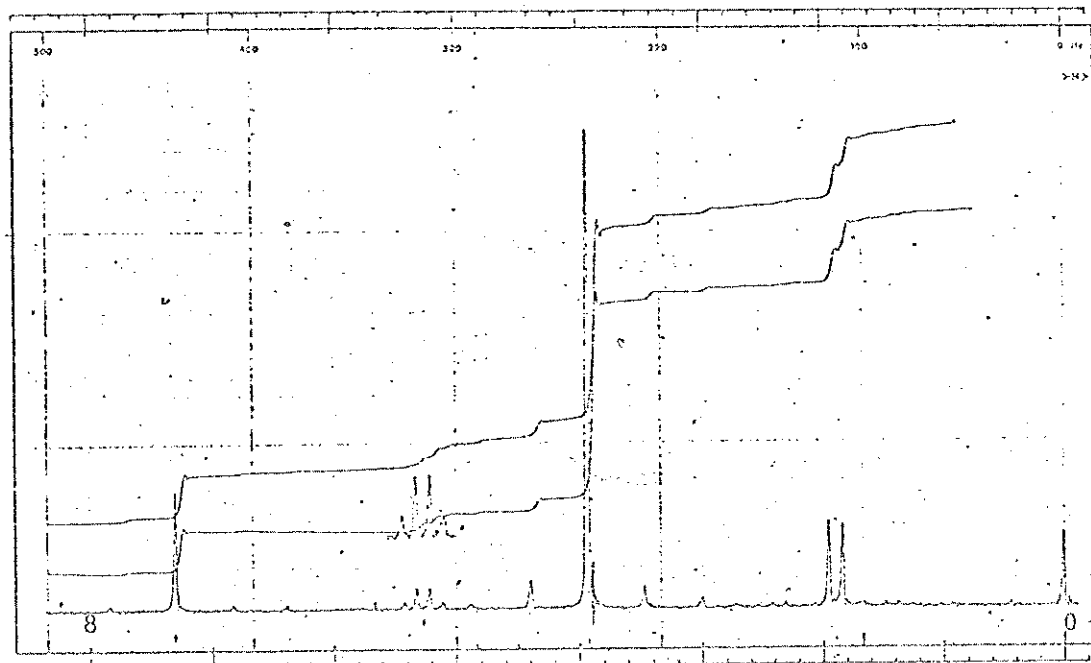


EM de 108

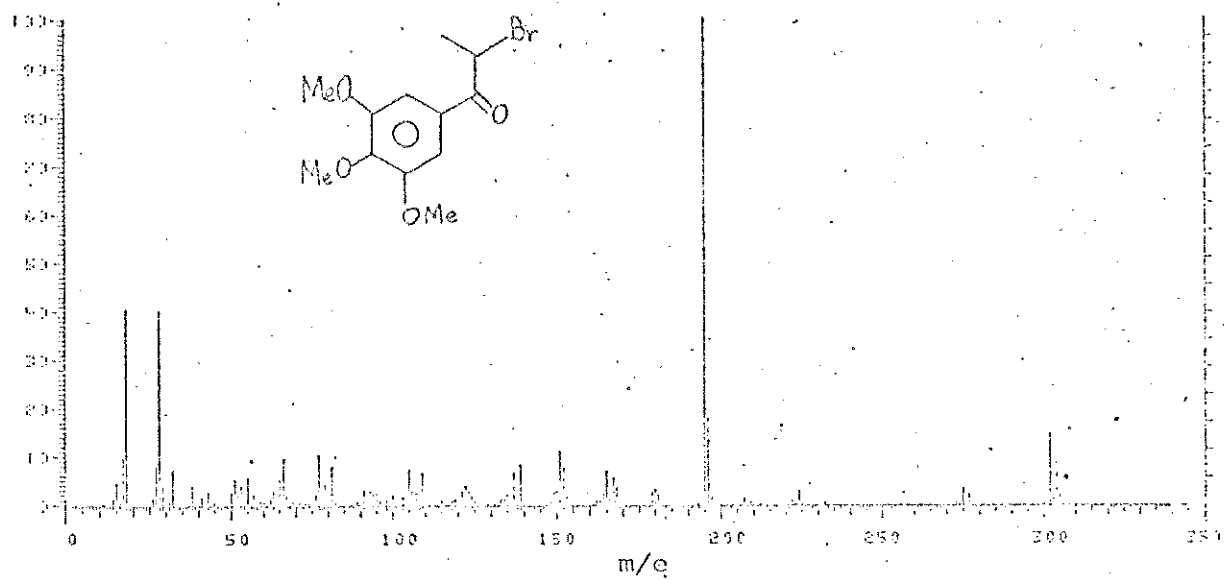


IV de 108

Figura 23

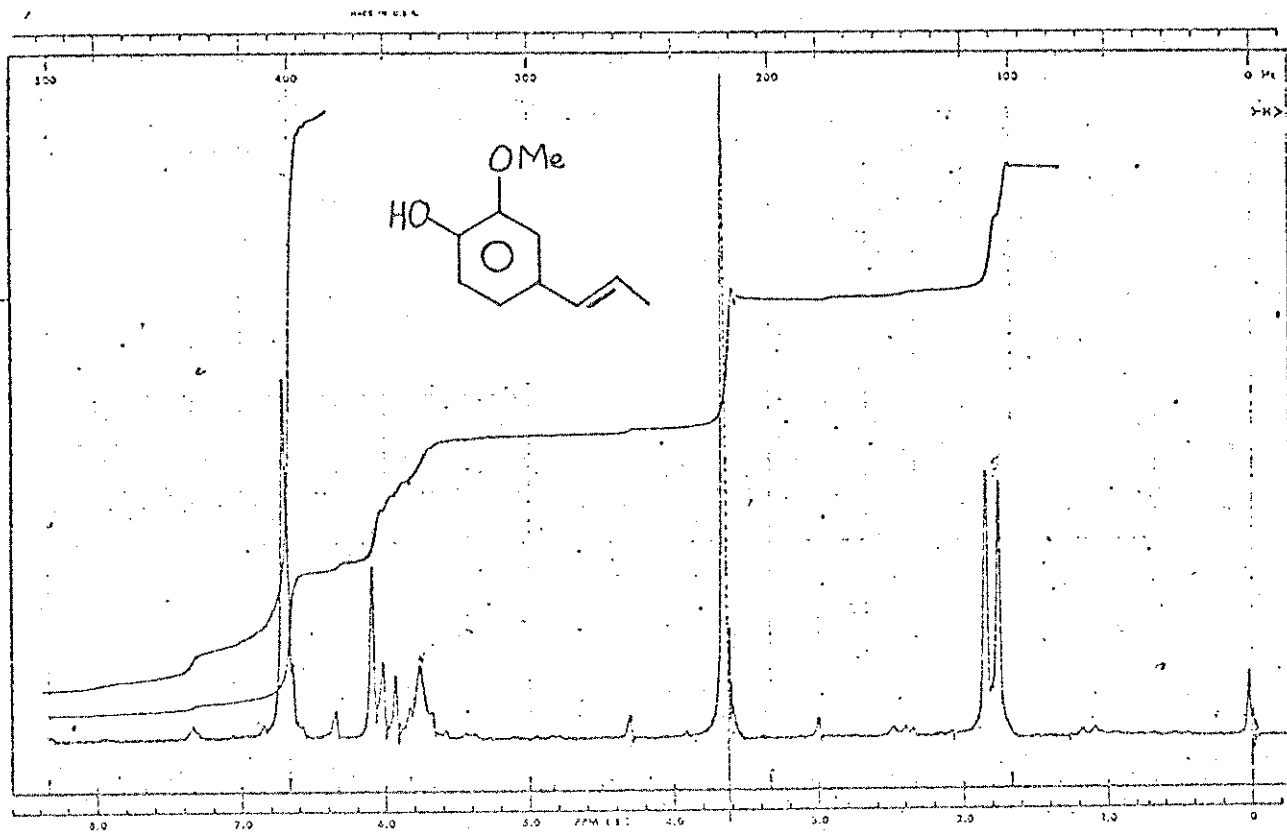


nmr  $^1\text{H}$  de (114) 1-[3,4,5-trimetoxifenil]-2-bromo-1-propanona

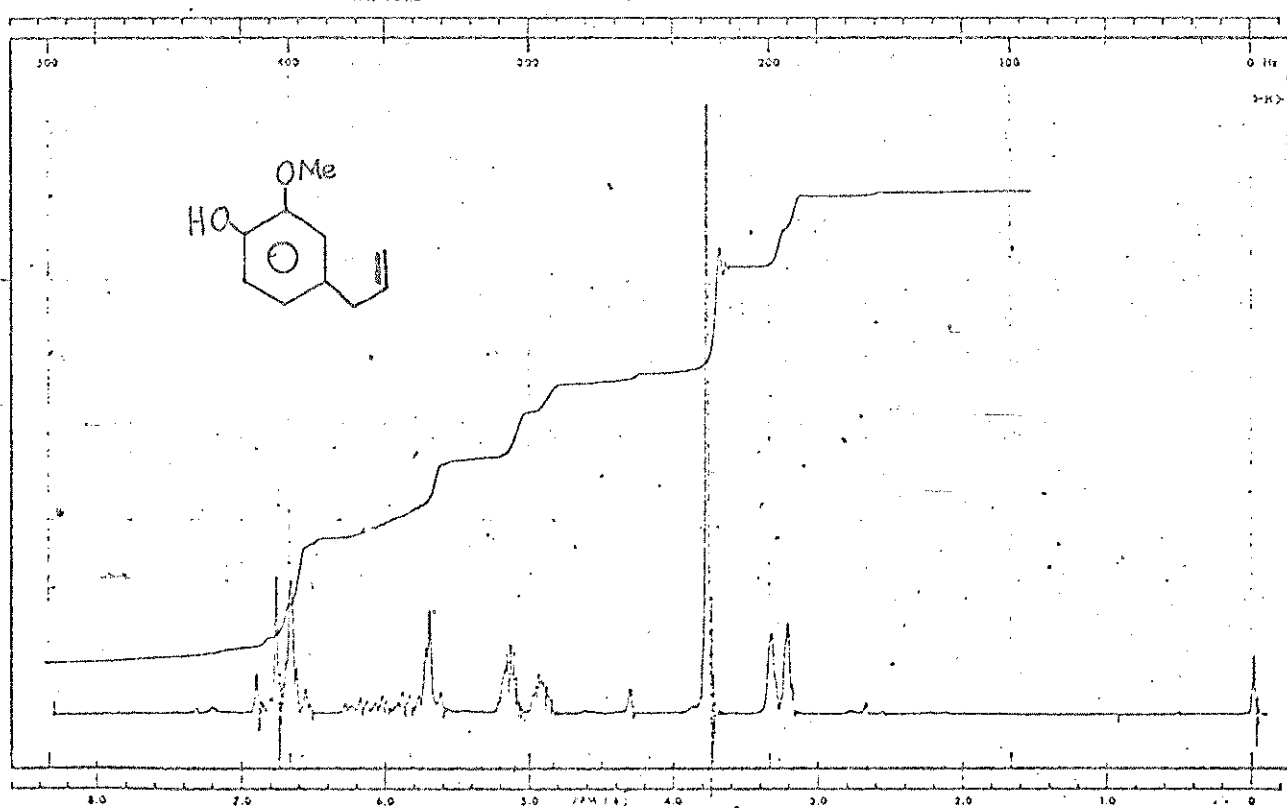


EM de 114

Figura 24



rmn $^1\text{H}$  de (E)-isoeugenol (89)



rmn $^1\text{H}$  de eugenol (25)

Figura 25

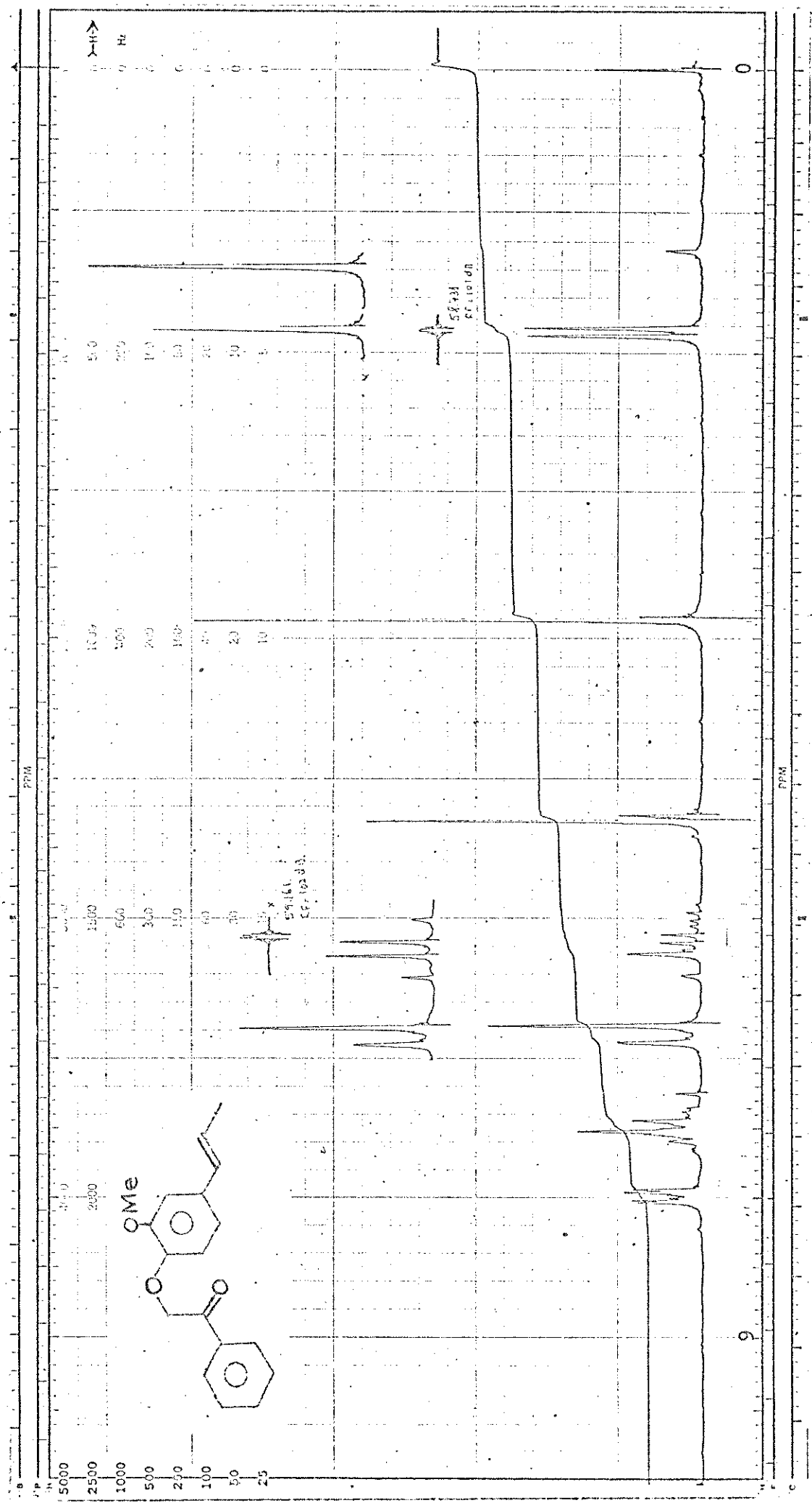


Figura - 26  $\text{rmn}^1\text{H}$  de (73) 1-fenil-2-4-fenoxi-3 metoxi-1-(E)-propenil - etanona

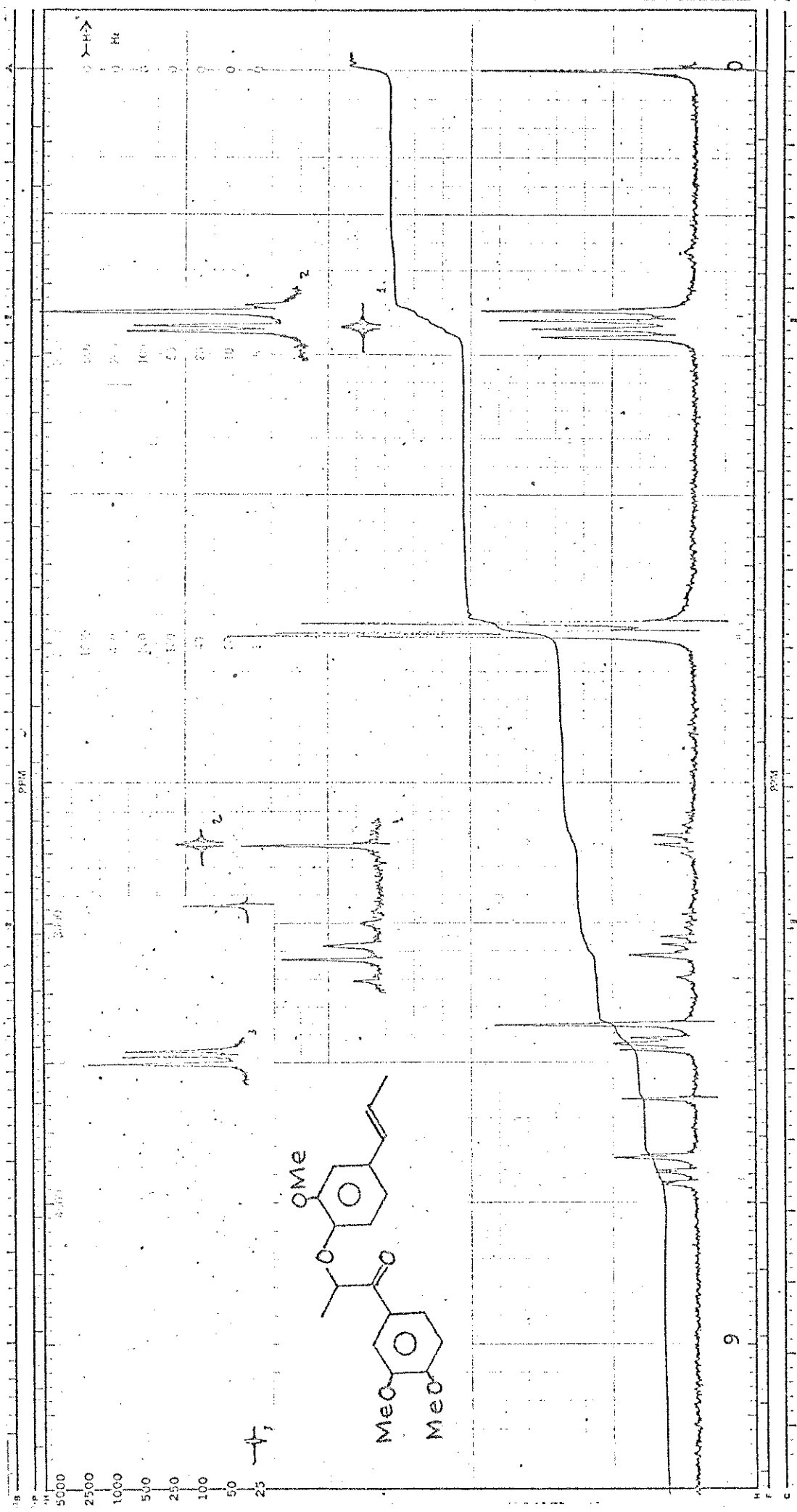


Figura 27 de  $\text{rmn}^1\text{H}$  de (67) 1-|3,4 dimetoxifenil|-2-|4-fenoxi-3 metoxi-1-(E(-propenil|-1-propanona

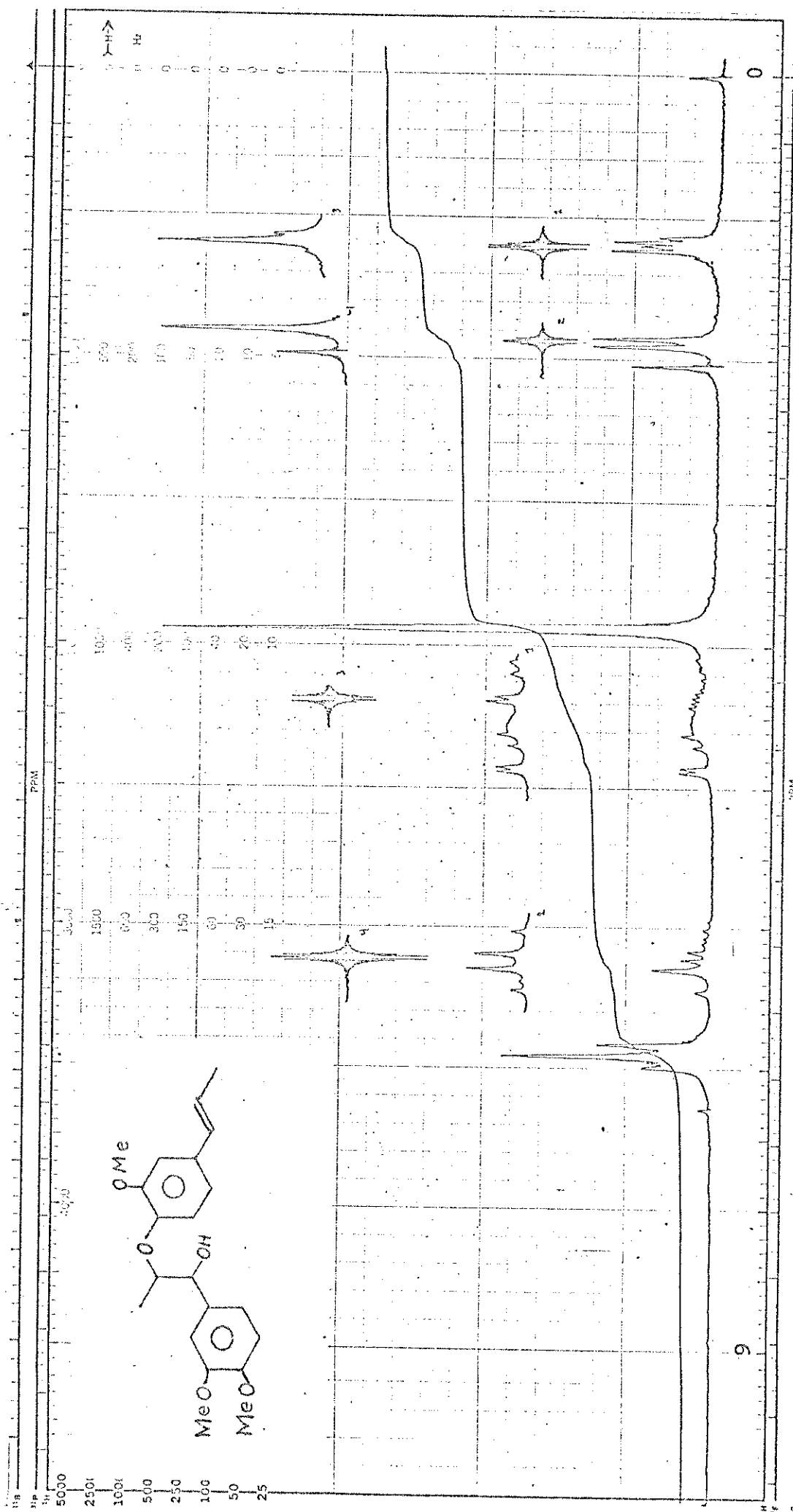


Figura 28  $\text{nm}^1\text{H}$  de '68  
 1-[3,4 dimetoxifenil]-2-[4-fenoxi-3 metoxi-1-(E)-propenil]-1-propanol

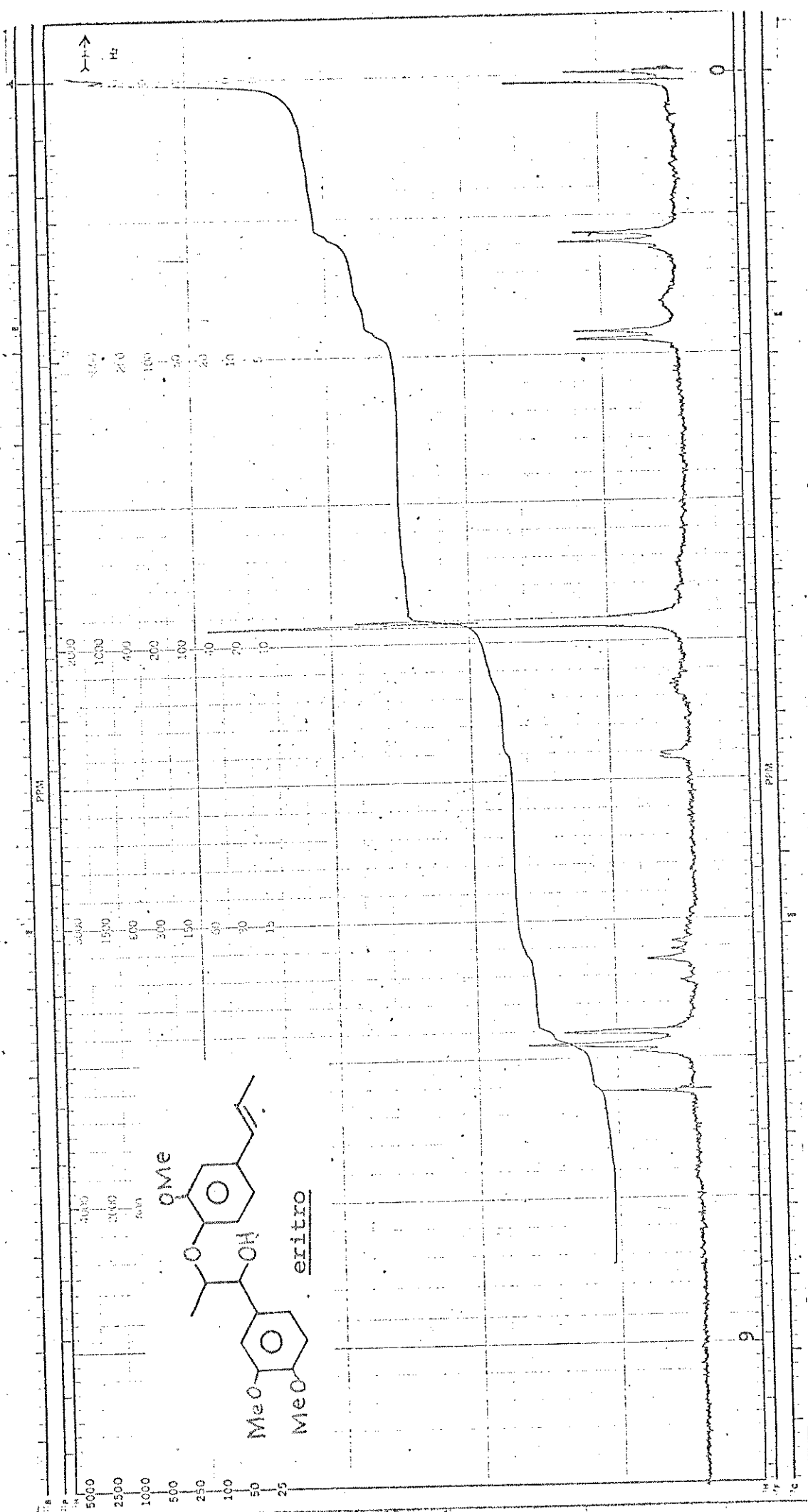


Figura 29  $\text{nm}^1\text{H}$  de 68 eritro.



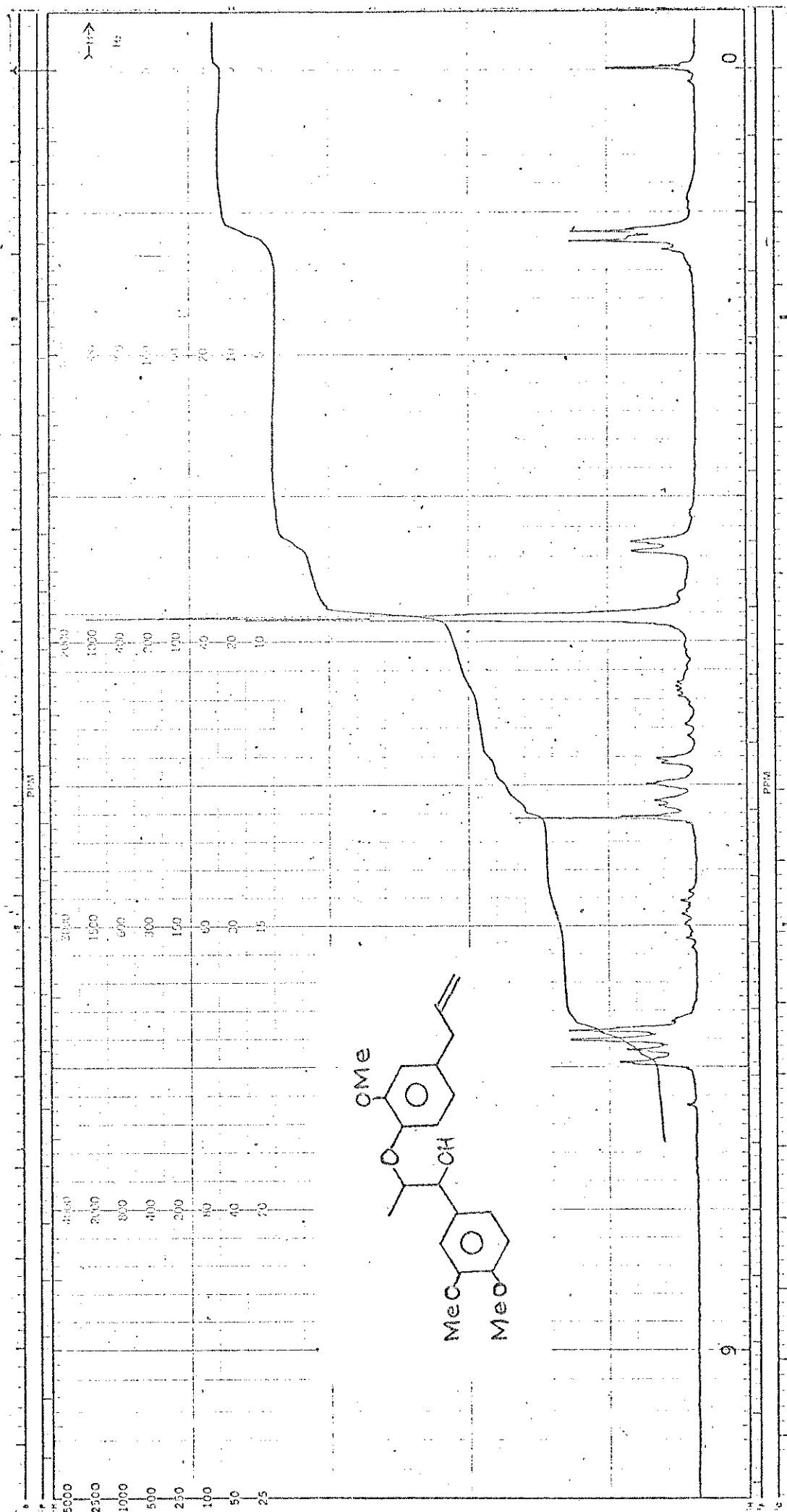


Figura 32 de  ${}^1\text{H}$  de (70) 1-[3,4 dimetoxifenil]-2-[4 fenoxi-3-metoxi-1-alil]-1-propanol

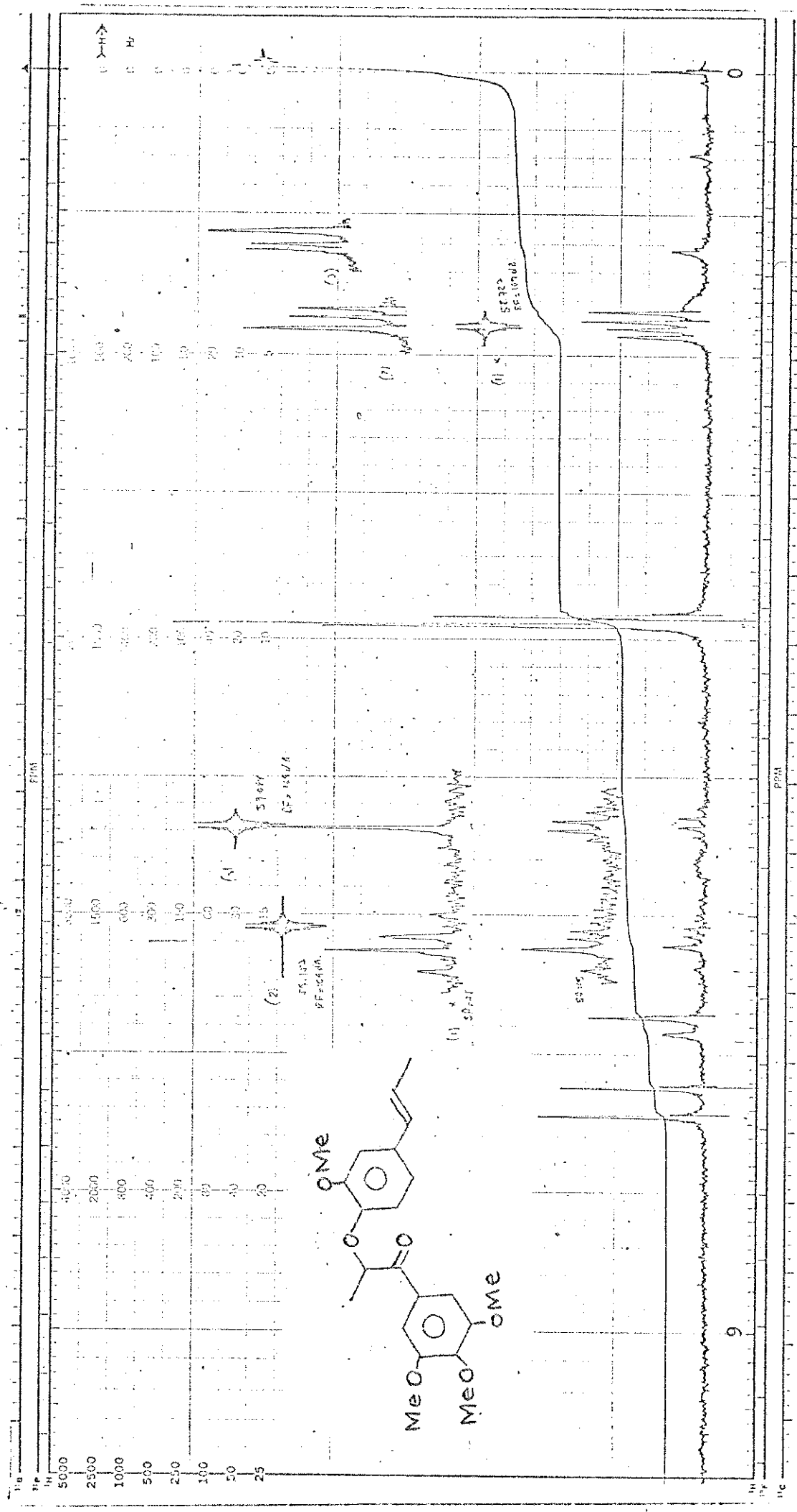


Figura de 33  $\text{mm}^2\text{H}$  de (48) 1-[3,4,5-trimetoxifenil]-2-[4 fenoxi-3-metoxi-1-(E)-propenil]-l-propanona

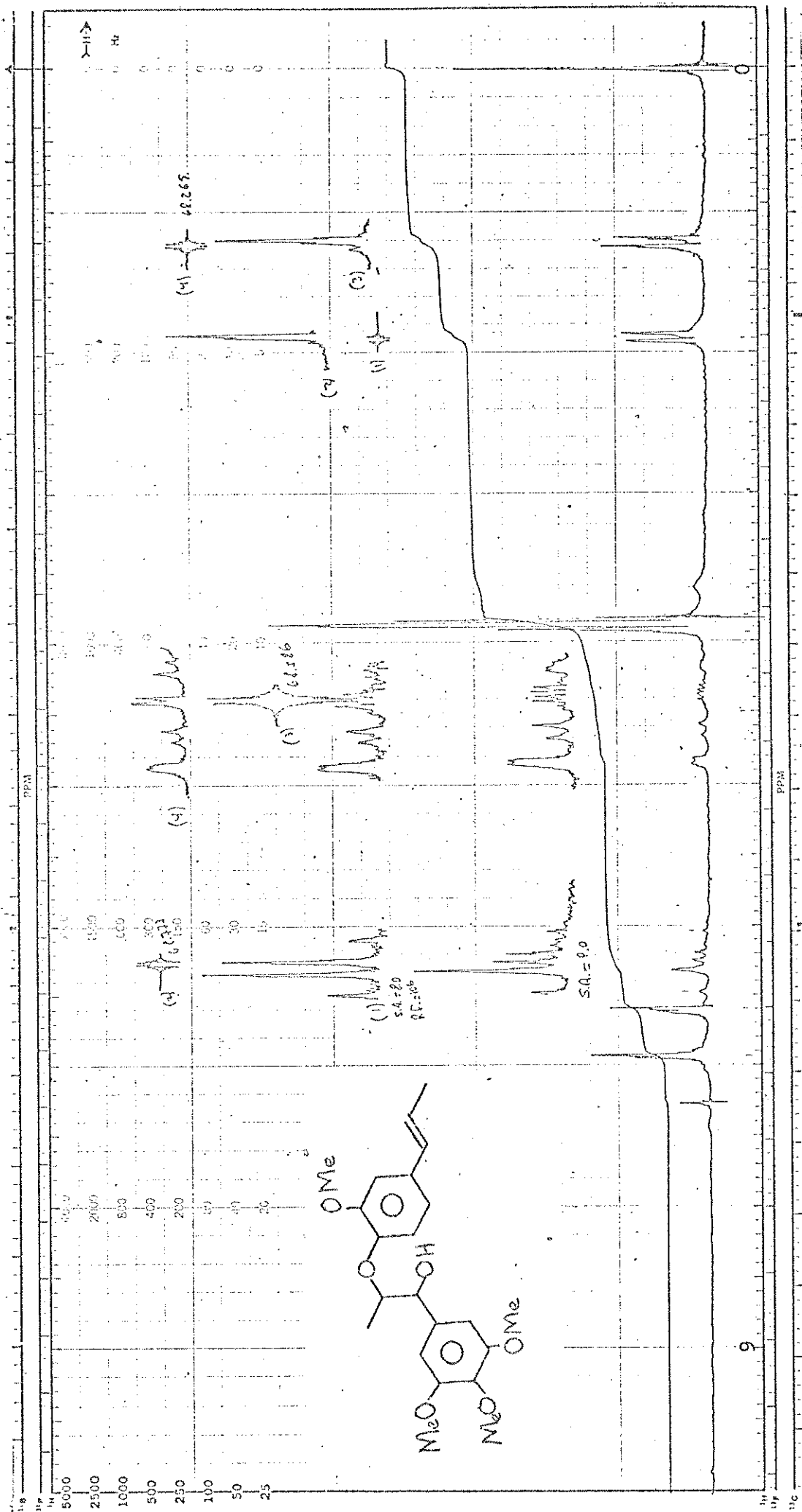


Figura 34  $\text{nm}^1\text{H}$  de Surinamensina (1) sintética

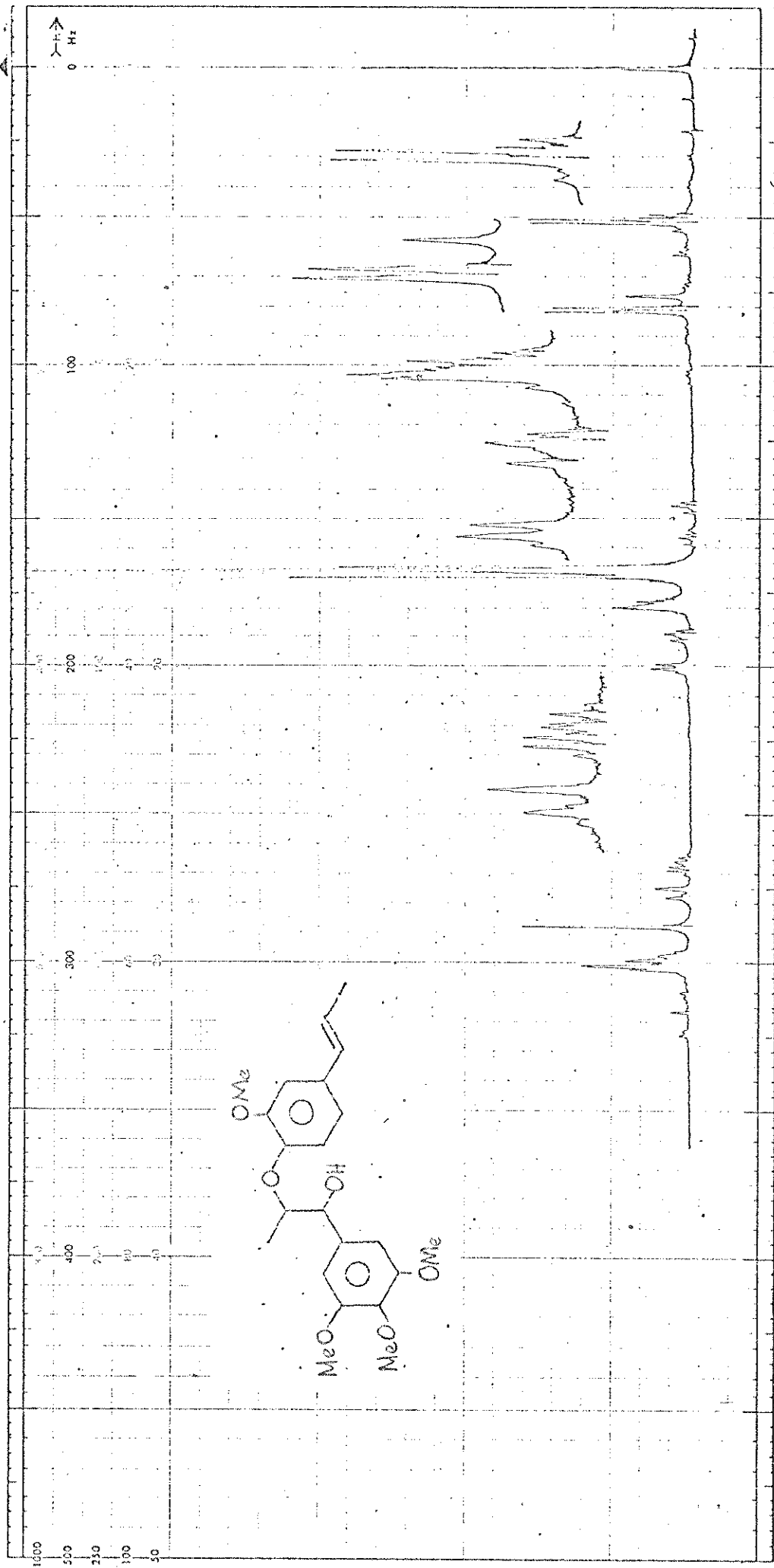


Figura 35  $^1\text{H}$  NMR (220 MHz) de surinamensisina (1) natural

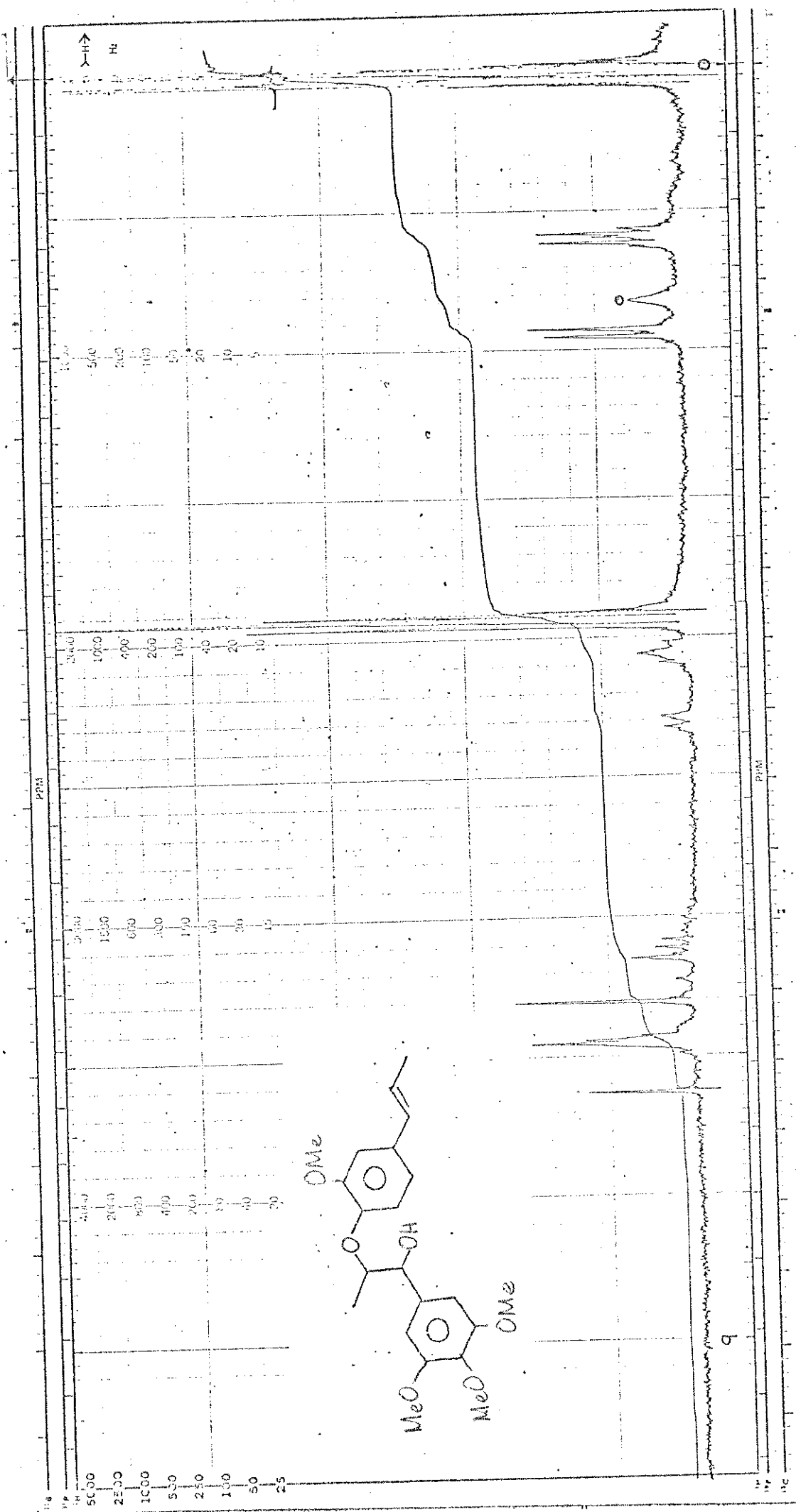


Figura 36  $^1\text{H}$  NMR de surinamensina (1) natural

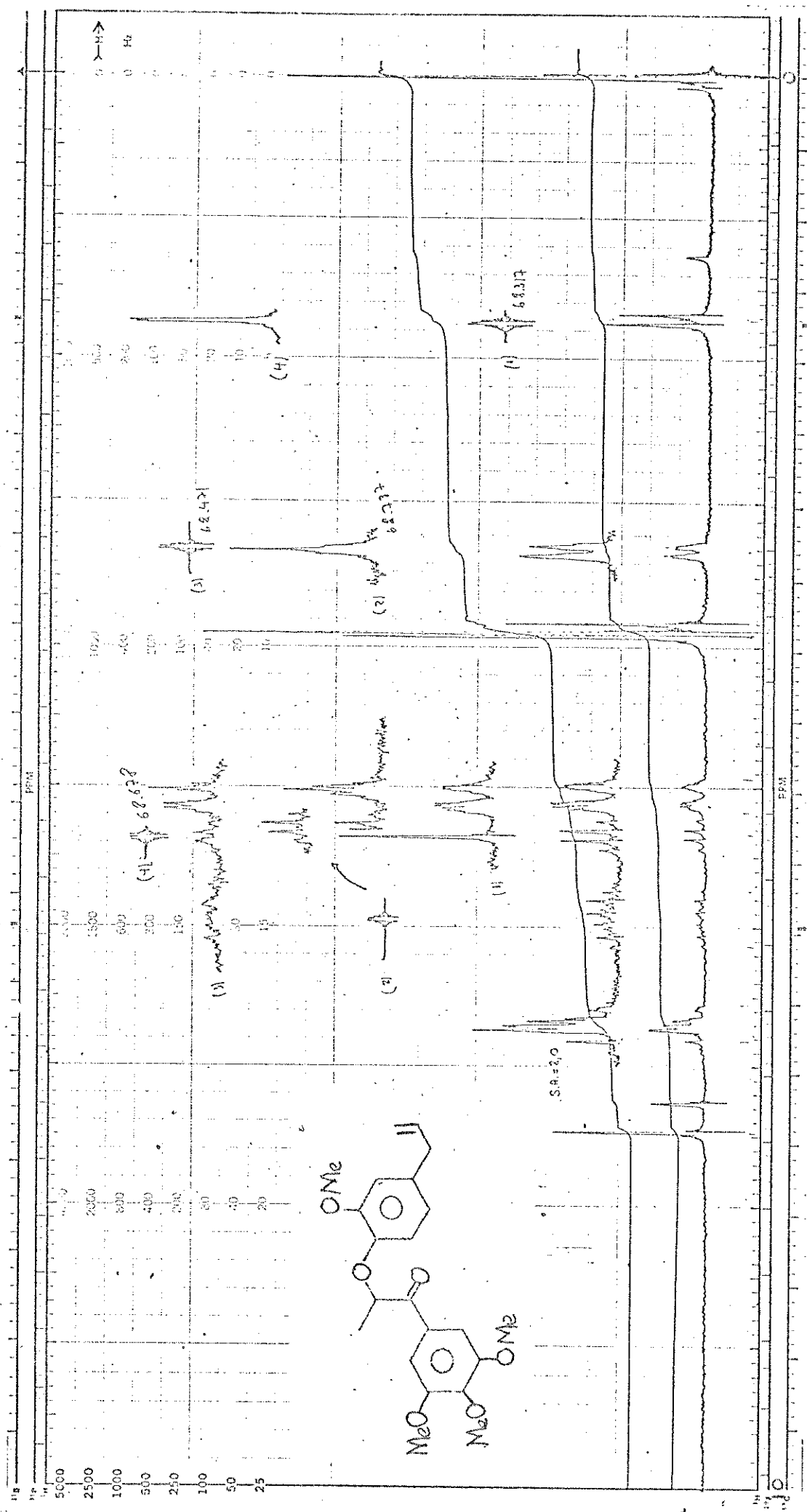


Figura 37 <sup>1</sup>H de (71) 1-3,4,5-trimetoxifenil-2-[4 fenoxi-3 metoxi-1-alil]-1-propanona

## PARTE EXPERIMENTAL

## 1. MÉTODOS ANALÍTICOS

## 1.1. Instrumentos

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Kofler de placa aquecedora e não sofreram correção.

Os espectros de infra-vermelho foram obtidos em solução a  $\approx 1\%$  ( $\text{CHCl}_3$ ) ou pastilhas de KBr (1 mg amostra para 100 mg de KBr) com um aparelho Perkin-Elmer, modelo 337.

Os espectros de ultravioleta foram corridos em solução de EtOH à 95% com instrumento Carl-Zeiss, modelo DMR 21.

Os espectros de  $\text{rmn}^1\text{H}$  foram obtidos em um aparelho T-60 (60 MHz) ou XL-100 (100 MHz) da Varian Associates. Para a técnica de dupla ressonância utilizou-se este último aparelho. TMS foi usado como padrão interno e  $\text{CDCl}_3$  como solvente usual, quando não indicado.

O espectro de  $\text{rmn}^{13}\text{C}$  foi obtido na Rice University - USA em um aparelho XL-100 da Varian Associates.

Os espectros de massa foram obtidos em um aparelho Finnigan mod. 1015 acoplado com computador 6.100 da MS Data System e em um CH- alta resolução da Varian Associates.

Rotação Ótica foi obtida em um aparelho Carl-Zeiss, em solução de  $\text{CHCl}_3$  quando não indicado.

Coluna de eixo girante: Perkin-Elmer 251, revestida de teflon.

Cromatógrafo Líquido da Varian Associates mod. 8500 de de tector de UV de faixa contínua.

## 1.2. Adsorventes x Solventes

As cromatografias de camada delgada (CCD) foram realizadas segundo Stahl utilizando-se sílica-gel G,H, HF254, ou PF254 + 366. Stahl de Merck A-E, placas 5 x 20, 10 x 20 ou 20 x 20 cm foram feitas usando-se um espalhador manual Quickfit. A espessura usual das camadas foi de 0,25 mm ou 1,00 mm para CCDF.

O desenvolvimento foi realizado com solventes técnicos

pré-purificados e destilados . Usualmente misturas de bz:AcOEt em diferentes proporções ( 10 , 20 , 30% ) . As revelações das CCD foram feitas com lâmpada de UV de comprimento de onda 254 ou 366 nm da CAMAG, ou com vapor de iodo .

Nas cromatografias de coluna usou-se sílica gel 0,50 -0,20 mm , da Merck A-E ou Florisil 100-200 U.S. mesh ( BDH ) .

## 2. ISOLAMENTO DOS CONSTITUINTES DA V. SURINAMENSIS

A coleta do material de V. surinamensis , Miristica - ceae ( IPEAN/126.206 ) se deu na reserva do Aurã , área da Embra pa ( antigo IPEAN ) Belém-Pará, em três oportunidades , outubro de 1969 , janeiro de 1971 e janeiro de 1973 .

Cerne: A casca oriunda da 2<sup>a</sup> coleta foi separada do cerne e este ( 2195 g ) , seco ao sol , moído e extraído ( Soxhlet , 3 dias ) com hexano e posteriormente etanol. O extrato hexânico produziu 7,30 g de material e o etanólico ( 31,72 g ; 1,44% do peso bruto ) apresentando sinais de cristalização . Filtração e lavagem dos cristais com benzeno e acetona , produziu um resíduo cristalino bruto equivalente a 2,5% do extrato etanólico. Recristalização em MeOH resultou em agulhas cristalinas ( 200 mg ) com p.f. 165-166<sup>o</sup>C , que comparado com amostra autêntica de manitol mostrou identidade. O resíduo do extrato etanólico e o extrato hexânico foram abandonados .

Folhas : As folhas derivadas da 1<sup>a</sup> coleta , foram secas em estufa estabilizada a 40<sup>o</sup> e com ventilação forçada rendendo 1540 g que foram moídas e extraídas com hexano , à frio por 5 dias produzindo 50 g de extrato hexânico bruto de coloração verde escuro , que apresentou sinais de cristalização . Os cristais foram isolados e recristalizados em hexano acetona produzindo 0,50 g de Veraguensina ( 4 ) p.f. 125-128<sup>o</sup>.

As folhas derivadas da 2<sup>a</sup> coleta ( 2.250 g ) receberam igual tratamento já descrito e extraídas com hexano em aparelho Soxhlet ( 3 dias ) rendeu 77 g de extrato verde escuro que não cristalizou espontaneamente . Recebeu tratamento segundo o Esquema 10 . A dissolução do extrato em benzeno precipitou uma massa pulverulenta que chamamos de resíduo 1 ( 15 g ) que foi filtrado e este tratado com NaHCO<sub>3</sub> 10% e posteriormente com o alcali de Claisen modificando produzindo extratos ácidos e fenólicos ( 1,75 g ) e neutros ( 41,50 g ) , todos impurificados com cloro

filas e outros pigmentos . A comparação cromatográfica dos extra<sub>tos</sub> ácidos e fenólicos com os neutros mostrou manchas de mesmo Rf ( bz : AcOEt 30% , GF 254 ) , por isso resolveu-se estudar os neutros que estavam em maior proporção .

Purificação : ( Tabela 11 ) O extrato neutro ( 30 g ) foi colocado no topo de uma coluna cromatográfica de 800 g de sílica gel 0,05-0,2 mm ( 70-325 mesh ASTM ) Merck A-G empacotada com hexano. Foram coletadas frações de 400 ml e as frações obti<sub>das</sub> estão descritas na tabela 11 .

Assim foram obtidos :

|             |                                 |         |
|-------------|---------------------------------|---------|
| Fração 1.1. | Hidrocarbonetos de cadeia longa | 0,496 g |
| Fração 1.2. | esteres glicerídicos            | 1,715 g |
| Fração 1.3. | galbacia                        | 0,796 g |
| Fração 1.4. | sitosterol + esteróide          | 3.055 g |
| Fração 1.5. | veraguensina                    | 0,400 g |
| Fração 1.6. | surinamensina                   | 9,884 g |

( Coluna 2 e 3 ) Tabela 12 e 13 A comparação cromatográfica do extrato neutro ( Tabela 11 e Esquema 10 ) com o extra<sub>to</sub> hexânico bruto das folhas , mostrou manchas de mesmo Rf ( GF . 254 bz : AcOEt 10-30% ) . Este fato e a impurificação por corantes , mostraram a ineficácia do tratamento com o alcali de Claisen . Então , resolveu-se purificar o extrato hexânico bruto ( verde escuro ) com solventes polares num método de partição já empregado na obtenção de esteróides <sup>54</sup> . Deste modo , pôde-se obter extratos ETÉREO E CLOROFÓRMICO ( CHCl<sub>3</sub> ) como óleos anarelo translúcido livres de pigmentos de clorofilas e outros . ( Es<sub>quema</sub> 11 ) .

Os extratos ETÉREO ( 25,65 g ) e CHCl<sub>3</sub> ( 20,32 g ) foram cromatografados em sílica gel 0,05-0,2 mm Merck A.G. 500 e 720 g respectivamente , para produzir ( Tabela 12 e 13 )

( Coluna 2 ) Extrato ETÉREO ( 25,65 g )

|             |                  |                 |
|-------------|------------------|-----------------|
| Fração 2.1. | Sitosterol +     | ( 3,37 g ; 13%) |
| Fração 2.2. | Veraquensina (4) | ( 3,27 g ; 12%) |
| Fração 2.3. | surinamensina(1) | ( 8,20 g ; 32%) |

TABELA 11

Coluna 1) Extrato neutro das folhas de V.surinamensis (30g)  
(veja Esquema 10)

| Frações reunidas | Fração | Peso (g) | Solventes (%)  | Constituintes                              |
|------------------|--------|----------|----------------|--------------------------------------------|
| 1-2              | 1.1    | 0,496    | hex            | n-hentriacontano 30% +<br>nonacosano (70%- |
| 3-14             |        | 3,619    |                |                                            |
| 15-16            | 1.2    | 1.715    | "              | esteres gliceridicos                       |
| 17-28            |        | 3,533    | hex:bz 1-20    |                                            |
| 29-31            |        | 0,292    | "              |                                            |
| 32-34            |        | 0,305    | " 50           |                                            |
| 35-36            |        | 0,335    | "              |                                            |
| 37-43            |        | 0,291    | bz             |                                            |
| 44-47            |        | 1,101    | "              | cristais não identifica                    |
| 48               | 1.3    | 0,796    | "              | Galbacina ( <u>3</u> )                     |
| 49-56            |        | 3,504    | bz:AcOEt 10-20 |                                            |
| 57               | 1.4    | 3,055    | "              | sitosterol + esteroide                     |
| 58               | 1.5    | 0,400    | "              | Veraguensina ( <u>4</u> )                  |
| 59               |        | 1,678    | "              |                                            |
| 60-64            | 1.6    | 9,885    | "              | Surinamensina ( <u>1</u> )                 |
| 65-80            |        | 0,374    | " 50-100       |                                            |
| 81-83            |        | -        | EtOH           |                                            |

TABELA 12

Coluna 2) Extrato etéreo (25,65g) de folhas de V. surinamensis  
em Silica 500g. (Esquema...11.)

| Frações<br>reunidas | Fração | Peso (g) | Solvente (%)    | Composição                                      |
|---------------------|--------|----------|-----------------|-------------------------------------------------|
| 1-22                |        | 0,177    | hex:bz 10%-30%  |                                                 |
| 23-32               |        | 0,187    | " 60%-bz        |                                                 |
| 33-35               |        | 0,012    | bz              |                                                 |
| 36-40               |        | 0,049    | "               |                                                 |
| 41-49               |        | 0,205    | bz bz-AcOEt 1%  |                                                 |
| 50-53               |        | 0,123    | bz:AcOEt 6%     |                                                 |
| 54-63               | 2.1    | 3,368    | " 20%           | Sitosterol + ? + veraguen-<br>sina ( <u>4</u> ) |
| 64                  | 2.2    | 3,273    | "               | Veraguensina ( <u>4</u> )                       |
| 65                  |        | 3,276    |                 |                                                 |
| 66                  | 2.3    | 4,049    | "               | surinamensina ( <u>1</u> )                      |
| 67-68               | 2.3    | 4,148    |                 | ( <u>1</u> )                                    |
| 69-70               |        | 2,128    |                 | ( <u>1</u> ) Coluna cromat.                     |
| 71-75               |        | 1,734    |                 | ( <u>1</u> ) + ?                                |
| 76-87               |        | 0,979    | bz:AcOEt 20-40% |                                                 |
| 88-96               |        | 1,371    | " 70%           |                                                 |
| 97-106              |        | 0,690    | AcOEt           |                                                 |
| 107-173             |        | 0,019    | MeOH            |                                                 |

TABELA 13

Coluna 3) Extrato  $\text{CHCl}_3$  (20,32g) das folhas de *V. surinamensis*  
em sílica (720g) (Esquema 11)

| Frações<br>reunidas | Fração | Peso (g) | Solvente (%) | Composição                                |
|---------------------|--------|----------|--------------|-------------------------------------------|
| 1-15                |        | 0,107    | hex          |                                           |
| 16-31               |        | 1,275    | hex: bz 1%   |                                           |
| 32-36               |        | 0,180    | " 6          |                                           |
| 37-54               |        | 0,421    | " 15%        |                                           |
| 55-74               |        | 0,168    | " 15 - 30%   |                                           |
| 75-95               |        | 1,147    | " 30         |                                           |
| 96-106              |        | 0,080    | " 60         |                                           |
| 107-108             | 3.1    | 0,717    | " "          | Galbacina ( <u>3</u> )                    |
| 109-112             |        | 1,081    | " "          | ( <u>3</u> ) + ?                          |
| 113-117             |        | 1,022    | bz           |                                           |
| 118-136             | 3.2    | 4,651    | "            | Elemicina ( <u>5</u> )                    |
| 137-142             |        | 0,511    | bz: AcOEt 2% |                                           |
| 143-147             |        | 0,751    | " 6          |                                           |
| 148-152             | 3.3    | 0,705    | " 10         | Sitosterol + esteroide                    |
| 153-156             |        | 0,894    | "            |                                           |
| 157-164             |        | 0,796    | " 20         |                                           |
| 165-168             |        | 0,425    | " 40         |                                           |
| 169                 | 3.4    | 0,720    | "            | Veraguensina ( <u>4</u> )                 |
| 170-173             |        | 2,282    | " 40-80%     | ( <u>4</u> ) + surinamensina ( <u>1</u> ) |
| 174-178             |        | 0,747    | " 80         |                                           |
| 179-182             | 3.5    | 0,540    | "            | Surinamensina ( <u>1</u> )                |
| 183-198             |        | 0,590    | AcOEt MeOH   |                                           |
| 199-201             |        | 0,330    | MeOH         |                                           |

(Coluna 3) Extrato  $\text{CHCl}_3$  ( 20,32 g )

|             |               |              |                   |
|-------------|---------------|--------------|-------------------|
| Fração 3.1. | galbacina     | ( <u>3</u> ) | ( 1,80 g ; 10% )  |
| Fração 3.2. | elemicina     | ( <u>5</u> ) | ( 4,61 g ; 23% )  |
| Fração 3.3. | sitosterol +  |              | ( 0,70 g ; 3,5% ) |
| Fração 3.4. | veraguensina  | ( <u>4</u> ) | ( 0,72 g ; 3,5% ) |
| Fração 3.5. | surinamensina | ( <u>1</u> ) | ( 0,54 g ; 2,5% ) |

## EXPERIMENTAL

### Identificação -

1. manitol : p.f.  $165-166^\circ$  ; p.f. misto com a - mostra autêntica não mostrou depressão no p.f. ;

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (  $\text{cm}^{-1}$  ) 3450 , 1020 1085 ; EM:  $M^+$  ( m/e ) 182 ;  $\text{rmn}^1\text{H}$  (  $\text{D}_2\text{O}$  ,  $\delta$  ) 3,5 (s) .

2. fração 1.1. ( Tabela 11 ) - Consistiu 1<sup>a</sup> fração da coluna cromatográfica , eluição com hexano cristais incolores e cerosos , p.f.  $64-65^\circ$  , IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (  $\text{cm}^{-1}$  ) 3000, 1470 , 1380, 1270, 725 ; EM:  $M^+$  ( m/e ) 436 ( 5% ) , 408 ( 15 ) intervalos típicos de hidrocarboneto de 14 u.m.a;  $\text{rmn}^1\text{H}$  (  $\text{CDCl}_3$  ,  $\delta$  ) 1,25 (s, 4-H ) 0,87 ( s, 6-H ) . Proporção de nonacosano ,  $n\text{-C}_{29}\text{H}_{60}$  ( 70% ) e hentriacontano ,  $n\text{-C}_{31}\text{H}_{64}$  ( 30% ) indicada pelo EM.

3. fração 1.2. ( Tabela 11 ) - Eluído com hexano, cristal incolor , ceroso , p.f.  $99^\circ$  ; IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (  $\text{cm}^{-1}$  ) , 3000 , 1742 1380 , 1175 , 720 ; EM ( m/e )  $M^+$  ? 396 ( 100% ) 424 ( 3 ) ;  $\text{rmn}^1\text{H}$  (  $\text{CDCl}_3$  , ) 1,30 (s) , 0,6-1,0 (m) . Provavelmente estê-res glicerídicos de alto peso molecular , com possível cliva-gem em EM , de modo que só uma parte da molécula é ob-servada .

4. Fração 1.4. ( Tabela 11 ) - Eluído com bz: AcOEt. 10-20% , recristalização rendeu 88 mg , cristal incolor p.f.  $131-135^\circ$  ( hex: MeOH ) p.f. misto produz depressão no p.f. CCD x a-mostra autêntica de sitosterol , uma só mancha ( bz: AcOEt 20% GF254 ) . IV :  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (  $\text{cm}^{-1}$  ) 3430 , 2950 , 2850 , 1470 , 1400 , 1050 , 1020 , 960 , 805 ; foi idêntico a uma amostra autêntica . O IV mostra banda em  $970\text{ cm}^{-1}$  ( dupla trans ) provavelmente devi

do a stigmasterol , num esteróide encontrado associado .

5. Fração 1.3. Galhacina ( 3 ) rendimento bruto da coluna 1 ( 0,79 g ) após recristalizações sucessivas rendeu 0,250g de cristais incolores de : p.f. 114-118° ( hex: AcOEt ) IV: Figura ( 2 )  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (  $\text{cm}^{-1}$  ) , 3060 , 3030 , 2950 , 2875 , 2760 , 1603 , 1490d , 1440 , 1380 , 1300 , 1040 , 1020d , 930 , 870 , 820 .

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  (  $\epsilon$  ) nm 236 ( 8500 ) , 285 ( 10.200 )

EM. ( m/e ) ,  $M^+$  340 ( 45% ) , 190 ( 100 ) , 181 ( 10 ) , 178 ( 17 ) , 175 ( 27 ) , 162 ( 35 ) , 160 ( 10 ) , 150 ( 6 ) , 149 ( 19 ) , 145 ( 57 ) , 135 ( 20 ) , 122 ( 14 ) , 117 ( 25 ) , 59 ( 50 )

$\text{rmn}^1\text{H}$  : Tabela 1 , Figura 7

6. Fração 1.5. Veraguensina ( 4 ) 0,400 g após sucessivas recristalizações produziu 71mg .

p.f. 127-128° ( éter , lit. 128-129°)

IV: figura 2  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (  $\text{cm}^{-1}$  ) 3080 , 3005 , 2950 , 2870 , 2840 , 1600d , 1530 , 1460 , 1430 , 1350 , 1250d , 1170 , 1030 , 940 , 870 , 810 , 770 .

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  (  $\epsilon$  ) nm 232 ( 18.600 ) 278 ( 6150 ) 284nm ( 5500 )

Não desloca com gotas de NaOH 20%

EM: ( m/e ) ,  $M^+$  372 ( 34% ) , 206 ( 100 ) , 191 ( 45 ) , 175 ( 35 ) , 165 ( 10 ) , 160 ( 11 ) , 151 ( 14 ) , 138 ( 9 ) e Figura 4

$\text{rmn}^1\text{H}$  : (Tabela 3 ) e Figura 11

$[\alpha]_D = +40^\circ$  (  $\text{CHCl}_3$  , c. 1.0 )

#### 6.1. Reação de Veraguensina ( 4 ) com $\text{KMnO}_4^{6,7}$

Aparelhagem: Um balão ( cap. 100 ml ) foi equipado com um condensador e montado em um banho de óleo sobre uma placa com aquecimento e rotação magnética .

Ao balão foram adicionados 0,125 g de cristais de veraguensina contendo 40 ml de água . Iniciou-se uma agitação contínua e aos poucos foram sendo adicionados 0,400g de  $\text{KMnO}_4$  em pó. Depois de 2,3 h de processo , foi concluída a adição ,

Parou-se a reação após 3 h com gela picado .

Isolamento : Uma solução de bissulfito de sódio 10% ( 100 ml ) foi preparada no ato e adicionada devagar à reação , que estava , marron-escuro . A adição do bissulfito não clareou o produto .

Filtrou-se a vácuo ( Buchner ) , o resíduo permaneceu negro e filtrado amarelo claro . Extraiu-se com  $\text{CHCl}_3$  (A) . Secou-se  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  . Evaporou-se à secura . Adicionalmente lavou-se o resíduo com acetona , recuperando-se um líquido amarelo ( B ) . A solução B rendeu o produto de partida ( 57 mg ) e a solução ( A ) produziu 60 mg de um produto amarelado que foi filtrado em coluna de sílica . Recuperou-se 40 mg de um cristal que foi identificado como o ácido verâtrico ( ác. 3,4dimetoxibenzoico ) ( 111  $R_1 = \text{OH}$  ) por comparação com uma amostra autêntica .

p.f. 181-183° ( hex:acetona ) , p.f. misto com amostra não houve depressão no p.f.

EM, ( m/e ) ,  $\text{M}^+$  182 ( 100% )

#### 7. Fração 2.3 - Surinamensina ( 1 ) Tabela 11, Quadrol

A cromatografia do extrato ETÉREO ( 25,65 g ) das folhas de V. surinamensis , forneceu 8,19 g de uma fração cuja composição foi principalmente surinamensina ( 1 ) além de outras impurificadas ( Tabela 11 ) . Apresentou-se como um óleo e a cristalização em diferentes solventes não surtiu efeito . A cromatografia sucessiva em camada delgada ( bz : AcOEt 30% , GF 254 ) mostra uma mancha mais concentrada em superposição à uma outra. Decompõem-se facilmente sob calor , condições ácidas e sílica gel nos processos de purificação . A decomposição é sustada quando a amostra é mantida sob  $\text{N}_2$  e frio . Não foi possível obter a amostra inteiramente pura mesmo usando cromatografia preparativa com corridas sucessivas . Ou várias cromatografias preparativas . Coluna de Florisil 100-200 U.S. mesh ( BDH ) . Aspecto : óleo sem cheiro , de cor amarelo claro , com o tempo e ar torna-se castanho ou avermelhado .

Purificação de Surinamensina : para os espectros aqui descritos obteve-se o produto ( 600 mg ) por CCOP sucessiva utilizando-se 12 placas de sílica gel PF254 + 366 , Merck A.G., espalhando-se 80 mg de amostra por placa 20 x 20 cm e 1mm de espessura .

Solvente ; bz = AcOEt 20% ( 2x ) .

IV: figura  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  (  $\text{cm}^{-1}$  ) 3500 , 2950 , 2850 , 1601 , 1520 , 1475 , 1440 , 1265 , 1130 , 1030 , 960 , 756 ;

UV: Figura  $\epsilon_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  (  $\epsilon$  ) nm 225 omb., 262, 285 omb., 295

## ESQUEMA 10

*Virola surinamensis*  
folhas secas (2.250g)

hex, soxhlet, 3 dias

Extrato Hexânico = 77g (3,5%)  
diss. em bz (1L)  
filtrar vácuo

Resíduo 1-15g (19,5%)

Extrato Benzenico

$\text{NaHCO}_3$  10% (3 x 500 ml)

CCD

emulsão  
 $\text{CHCl}_3$  (3 x 300ml)

Extrato Benzenico  
evaporar  
diss. hex (300ml)

extrair com  
Claisen modificado

$\text{KOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$  (0,1:1:1)  
(3 x 100 ml)

Extrato  $\text{NaHCO}_3$   
acidificar com  
 $\text{HCl}$  2N (frio)

Extrato  $\text{CHCl}_3$   
(Neutros)

$\text{CHCl}_3$  (3 x 500 ml)

Extrato Hexânico  
lavar com  $\text{H}_2\text{O}$  sat.  $\text{NaCl}$   
secar ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )  
evaporar

Extrato  $\text{CHCl}_3$   
(Ácidos)  
CCD

Extrato aquoso  
(abandonar)

Extrato Hexânico  
(Neutros)=41,5g (54,0%)

Extrato Alcalino (300ml)  
resfriar e neutralizar c/  $\text{HCl}$  2N (60ml)

Cromatografia  
Coluna (c/30g)

PPT

filtrar

Resíduo 2 (2g)  
abandonar

levar a pH 5-6 (c/ $\text{HCl}$ )

$\text{CHCl}_3$  (3 x 200 ml)

Extrato Aquoso/ $\text{H}^+$   
 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  20% até pH=8

Extrato  $\text{CHCl}_3$   
(Ácidos e fenóis ?)  
1,74g (2,2%)

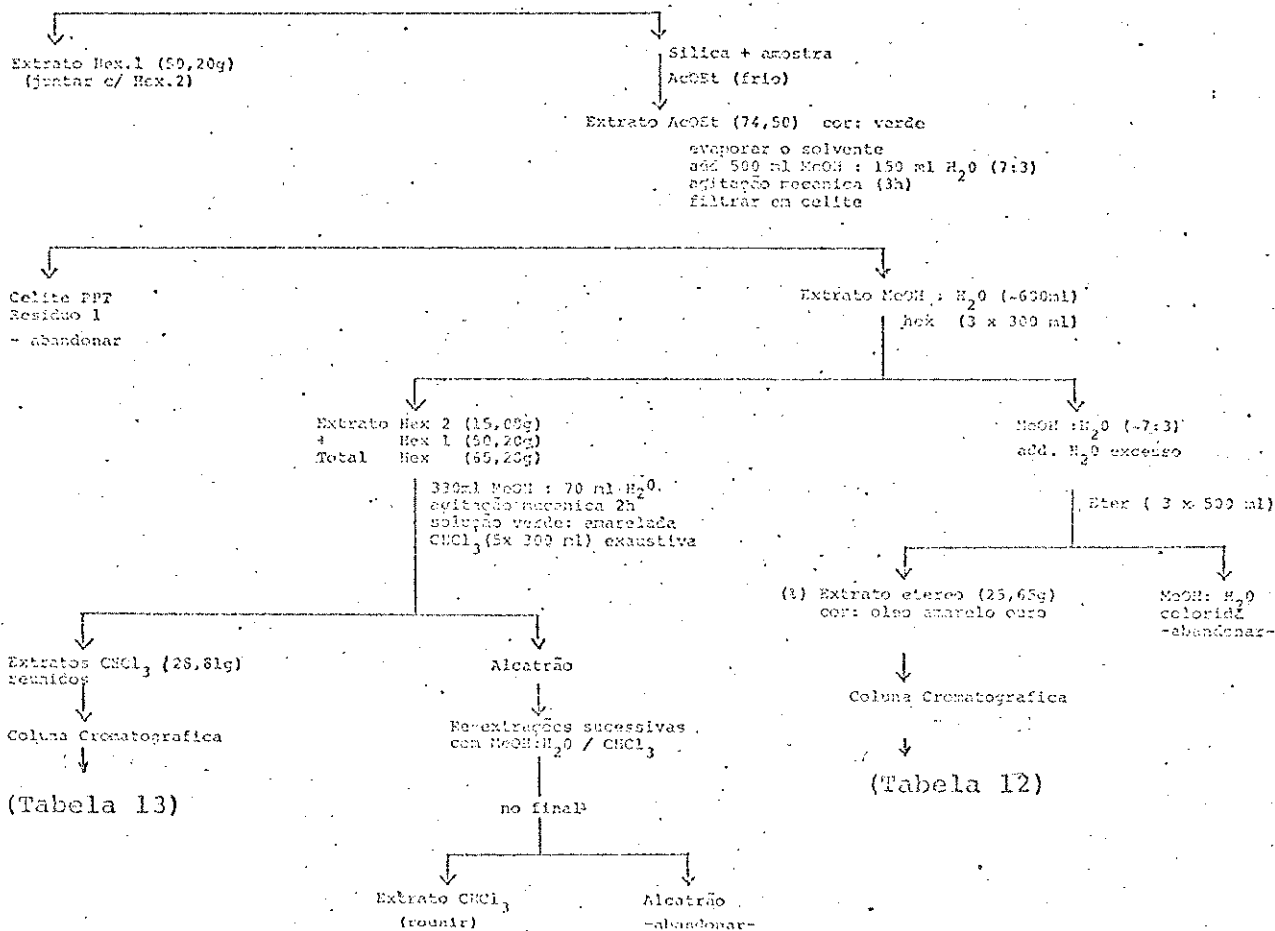
$\text{CHCl}_3$

(BASES) 0,5g  
abandonar

## ESQUEMA . 11

*Virela surinamensis*  
 Folhas - Extrato bruto Hexânico (145,63g)  
 Coluna  $\text{SiO}_2$  (2350g) cor: verde escuro  
 Acidente : entupimento da coluna  
 Método : o material da coluna (silica + amostra)  
 foi extraído com solventes

hex (frio)



EM: ( m/e ) ( 7% ) 376 ( 2,5 ) 357 ( 2 ) 253 ( 5 ) 224 ( 25 ) 208  
 ( 16 ) 195 ( 38 ) 180 ( 17 ) 169 ( 24 ) 164 ( 100 ) 154 ( 12 )  
 151 ( 12 ) 137 ( 9 ) 91 ( 12 ) 43 ( 34 ) Figura 15

$\text{rmn}^1\text{H}$  : Tabela 2 , Figura 3, 35 , 36  
 $[\alpha]_D^{25} + 52$  (  $\text{CHCl}_3$  , C:1,0)

### 7.1. Reações de Surinamensina ( 1 )

#### 7.1.1. Oxidação de Surinamensina com $\text{KMnO}_4$ neutro<sup>6,7</sup>

A um balão ( cap. 50 ml ) suportando um condensador adicionou-se surinamensina ( 1 ) ( 0,250 g ) em 10 ml de acetona. Após o início da agitação magnética adicionou-se cuidadosamente ao balão 0,231 g de cristais de  $\text{KMnO}_4$  por um período de 1 hora. A reação foi mantida enquanto persistiu a cor violeta . No final de 2 h de reação como a cor violeta persistisse , estabeleceu-se um refluxo de 15 min. no fim do qual parou-se a reação ( 3 ) .

#### Isolamento :

Adicionou-se KOH 10% ( 30 ml ) e filtrou-se em funil de Gooch nº 4 . O filtrado foi extraído com éter , de modo a remover qualquer material neutro . Acidificou-se com HCl conc. a frio e reextraiu-se com  $\text{CHCl}_3$  , produzindo 0,02 g de um óleo com 3 manchas em CCD ( bz : MeOH : AcOH , 90 : 16 : 8 , GF 254 )

#### Sublimação :

A fração  $\text{CHCl}_3/\text{H}^+$  ( 20 mg ) foi submetida à vácuo ( 1mm Hg ) e sublimada com o auxílio de um sistema de tubo de vidro com gradiente de temperatura . Obteve-se 1 mg de cristais de p.f. : 168-170° , idêntico a uma amostra de ácido 3,4,5-trimetoxi benzôico autêntico ( Aldrich ) . Adicionalmente EM,  $\text{M}^+$  a m/e 212 .

#### NOTAS

1. A amostra apresentava duas manchas superpostas .
2. Fisher - Pré-tratada com  $\text{KMnO}_4$  e destilada

3. A reação foi acompanhada por CCK ( bz: AcORt 30 % , GF 254, é produto da coluna ( Tabela E7 ) .

#### 7.1.2. Acetilação de surinamensina ( 1 )<sup>85</sup>

Em um balão de 25 ml, mono-tubulado , adicionou -se 300 mg de surinamensina , piridina ( 2 ml ) anidrido acético ( 3 ml ) e benzeno 10 ml . Reação foi deixada por uma noite sob agitação .

#### Isolamento :

Após 15 hs , parou-se a reação por adição de água ( 5 ml ) extraíndo-se em seguida com éter etílico ( 3 x 15 ml ) . O extrato etereo foi lavado com solução de HCl 1N ( 5 ml x 3 ) e NaHCO<sub>3</sub> 10% ( 5 ml x 3 ) . Após secagem com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> , filtrou-se e evaporou-se o solvente à baixa pressão , recuperando-se 383 mg de um óleo viscoso que foi submetido a cromatografia preparativa

7 CCDP , 20 x 20 cm , 1mm espessura b z: AcOEt 10% ( 2x ) , recuperando-se 150 mg de acetato de surinamensina ( 46 ) como um óleo .

IV:  $\nu_{\text{filme max}}$  ( cm<sup>-1</sup> ) 2950 , 2850 , 1750 , 1600 , 1520 , 1470 , 1440 , 1380 , 1340 , 1240 , 1130 , 1030 , 760 .

EM: ( m/e)  $M^+$  430 ( 31% ) , 418 ( 2 ) , 400 ( 3 ) , 370 ( 1 ) , 267 ( 45 ) , 237 ( 3 ) , 224 ( 20 ) 207 ( 20 ) , 195 ( 72 , 176 ( 10 ) , 164 ( 100 ) , 149 ( 23 ) , 115 ( 15 )

#### 7.1.3. Reação de Metilação de Surinamensina ( 1 )<sup>102</sup>

A 211 mg (  $0,54 \times 10^{-3}$  M ) de surinamensina e 2,5 ml de THF<sup>[1]</sup> , adicionou-se 0,208 mol ( 13 ml ) de CH<sub>3</sub>I seguido de  $0,64 \times 10^{-3}$  M ( 0,153 g ) de NaN<sup>[2]</sup> . A mistura protegida de atmosfera por um tubo de secagem ( CaCl<sub>2</sub> ) foi agitada à t. a. por 3 h . No final , despejou-se o conteúdo em um funil de Gooch 3 G e lavou-se com CHCl<sub>3</sub> seco . O hidreto de sódio que não reagiu foi destruído com etanol . O filtrado foi evaporado à baixa pressão resultando 125 mg de um óleo amarelo claro , de metil-surinamensina ( 47 ) .

IV:  $\nu$   $\begin{matrix} \text{filme} \\ \text{max} \end{matrix}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2950, 1600, 1520, 1460, 1430, 1250(d), 1130, 1030, 760

EM: (m/e)  $M^+$  402 (2%), 388 (2), 357 (2), 236 (3), 224(4), 206(10), 195(11), 175 (8), 164 (100), 83 (75)

#### NOTAS:

1. Tratado com  $\text{LiAlH}_4$  e destilado
2. Merck AG. dispersão (57%) em óleo lavado com benzeno seco e filtrado.

#### 7.1.4. OXIDAÇÃO DE SURINAMENSINA (mistura) COM DDQ<sup>62, 86</sup>

70 mg do produto natural (nota 1) foi dissolvido em dixano (1 ml) e então adicionou-se ao balão 57 mg (2eq) de DDQ cristais. A solução de amarela passou-se a cinza chumbo. Deixou-se sob agitação por uma noite quando se isolou o produto após 20 horas. Filtrou-se a hidroquinona (cristais) sob algodão, lavou-se com éter e passou-se o filtrado em uma coluna de filtração de alumina com auxílio de éter. Como este material não se apresentasse suficientemente puro, espalhou-se em 4 placas preparativas de Si-lica Gel PF 254+366, lmm. Merck. A.G. Eluindo-se 2 vezes sucessivas com bz: AcOEt 10% foi possível isolar 2 manchas distintas com material suficiente apenas para EM.

Surinamensina oxidada (48) - Quadro 7 e Figura 14

EM (m/e)  $M^+$  386 (43%), 195 (100), 164 (30)

Virolina oxidada (=67) - Quadro 7 e Figura 13

EM (m/e)  $M^+$  356 (10%), 191 (30), 165 (100), 164 (23)

EM- alta resolução: massa : 165,0592 ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3$ )  
medida: 356,1593 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5$ )

#### NOTAS:

1. Tipicamente uma mancha em superposição à outra sistema bz:AcOEt 20%, GF  $\text{rmn}^1\text{H}$  como na figura 33

# 1. PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 3,4,5-TRIMETOXIBENZÓICO <sup>77</sup> ( 49 )

A uma solução fria de 80 g ( 2 M ) de hidróxido de sódio em 500 ml de água em um balão de 1ℓ , adiciona-se 50gramas ( 0,266 mol ) de ácido gálico . O frasco é imediatamente fechado [ 1 ] e a mistura agitada ocasionalmente até que o ácido tenha dissolvido ; 89 g ( 67 ml ) de dimetil sulfato (0,71 M ) e então adicionado [ 2 ] e o frasco agitado por 20 minutos , sendo resfriado por meio de água fria de maneira que a temperatura não exceda 30-35° . Ocasionalmente a rolha é retirada de modo a permitir a queda de pressão . Uma segunda porção de 89 g de dimetilsulfato é então adicionada e mantida uma agitação por 10 min. Durante esta segunda adição a temperatura pode aumentar até 40-50°

O frasco então recebe um condensador de refluxo e o conteúdo refluxado por duas horas . De modo a saponificar a pequena quantidade do ester que é produzido , uma solução de 20 g de NaOH em 30 ml de água é adicionada e a ebulição continuada por mais 2 horas . A mistura de reação é então resfriada e acidificada com HCl diluído ; o ácido trimetil gálico precipitado é filtrado com sucção e bem lavado com água fria . O produto que tem  $pf\ 160^{\circ}$  é suficientemente puro para a maioria dos propósitos , pesou 55 g ( Rend. 90% ) . Pode ser purificado por cristalização de 2ℓ de água , com auxílio de carvão ativo . Filtrado , os cristais pesam 34,2 g [ 3 ] e fundem a  $167^{\circ}$  .

## NOTAS

1. A solução alcalina imediatamente escurece o material por causa da presença do ar . Pode-se evitar oxidações posteriores impedindo o excesso de ar na mistura, usando corrente de  $N_2$  . Isto é particularmente necessário durante os primeiros estágios , com o aumento da metilação a tendência a absorver oxigênio cai rapidamente Bissulfito de sódio tem sido recomendado para impedir oxidação durante a metilação .

2. A natureza tóxica do sulfato de metila não deve ser esquecida . Amônia é um antídoto específico para sulfato de metila.

3. Mais material pode ser recuperado por concentração das " águas mães " . O resíduo do descolorimento por carvão contém ainda apreciável quantidade de ácido trimetilgálico , que pode ser extraído por ebulição .

OBS:

4. Todos os dados espectrais foram comparados com uma amostra autêntica do ácido siríngico metilado ( 77 ), (Esquema 9 )

5. pf:  $167^{\circ}$  ; não decai quando se faz o p.f. em mistura com amostra autêntica.

IV:  $\nu_{\text{Max}}^{\text{KBr}}$  (  $\text{cm}^{-1}$  ) 3000 (b1 ) , 1680 , 1590 , 1505 , 1460 , 1250- (d) , 1190 , 1130 , 1000 , 930 , 850 , idêntico ao espectro de IV de ácido siríngico metilado .

$\tau_{\text{H}}^1$  (  $\text{CDCl}_3$  ,  $\delta$  ) 3,96 ( s, 9H ) ; 7,40 ( s, 2H ) ; 8,3 (b1, 1H )

## 2. REAÇÃO DO PIROGALOL ( 82 ) COM $\text{CH}_3\text{I}^{2a}$

Em um balão de 500 ml adaptado com um condensador de refluxo e um tubo de cloreto de cálcio , são colocadas 10,0 g ( 0,079 M ) de pirogalol e 100 ml de acetona [ 1 ] . A mistura é aquecida em um banho de vapor para dissolver todo o pirogalol . A solução resultante esverdeada é resfriada a t. a. sem ajuda de água da torneira , adiciona-se 16,58 g ( 0,15 M ) de carbonato de potássio anidro seguido de 34,08 g ( 0,24 M ) de MeI . A mistura é deixada refluxando em um banho maria a  $60-70^{\circ}$  por 6 horas [ 2 ] .

Remove-se tanta acetona quanto for possível por destilação em B.M. e o resíduo marron-escuro é resfriado e acidificado com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2N.

## ISOLAMENTO : [3]

A massa resultante foi dissolvida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 200 ml ) e a fração orgânica particionada com  $\text{NaHCO}_3$  10% ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  10% e NaOH 10% resultando em 4,97 g ( 40% ) de extrato bicarbonato , 3,63 g ( 30% ) de extrato carbonato 1,30 g ( 16% ) de extrato hidróxido e finalmente 2,0 g ( 10% ) de extrato neutro diclorometânico . O extrato neutro foi identificado como 1,2,3-trinetoxi benzeno .

A cromatografia da mistura de fenóis obtida é demonstrada na Figura 38 . Como tentativa de isolar 2,6-dietoxifenol, procedeu-se a uma cromatografia preparativa ( CCDF ) . 0,400 g de extrato NaOH foram cromatografados em 4 placas preparativas 20 x 20 e 1 mm , PF 254 + 366 de espessura . Eluídos 2 x com

bz : AcOEt 20% . Três manchas principais foram selecionadas , arrastadas e extraídas com  $\text{CHCl}_3$  . A mancha 1, após isolamento pesou 0,188 g e a mancha 2 inferior , 0,050 g teve cor laranja forte após revelação com  $\text{I}_2$  , finalmente 0,015g da mancha 3 pode ser extraída com  $\text{CHCl}_3$  . Esta última parece decompor-se .

#### NOTAS :

1. A acetona é seca sobre carbonato de potássio e destilada .
2. A temperatura não deverá exceder  $70^\circ$  , o final da reação foi acompanhado por CCD .
3. A literatura propõe a destilação fracionada .

1,2,3-trimetoxibenzeno ( 84 ) p.f.  $45^\circ$  , p.f. misto comparado com uma amostra autêntica não apresentou modificações .

IV:  $\nu_{\text{max}}$  nujol (  $\text{cm}^{-1}$  ) 2950 , 1600 , 1480 , 1400 , 1320 , 1250 , 1110 100 , 770 , e 740 .

$\text{rmn}^1\text{H}$  : (  $\text{CCl}_4$  ,  $\delta$  ) 3,6 ( s, 9H ) ; 6,2-6,8 ( m, 3H )

EM ( m/e ) :  $\text{M}^+$  168 ( 15% ) , 153 ( 20 ) , 125 ( 15 ) , 110 ( 20 ) 93 ( 23 )

Mancha 1 - 2,3 dimetoxifenol

$\text{rmn}^1\text{H}$  : (  $\text{CCl}_4$  ,  $\delta$  ) 3,80 e 3,83 ( s , 6H ) ; 5,70 ( bl, 1H ) ; 6,10 - 6,80 ( m , 3H ) .

EM: ( m/e )  $\text{M}^+$  154

Mancha 2 - 2,6 dimetoxifenol ( 83 ) cor laranja em CCD , bz: AcOEt pf:  $53-54^\circ$  5% ( 2x ) revelado com  $\text{I}_2$

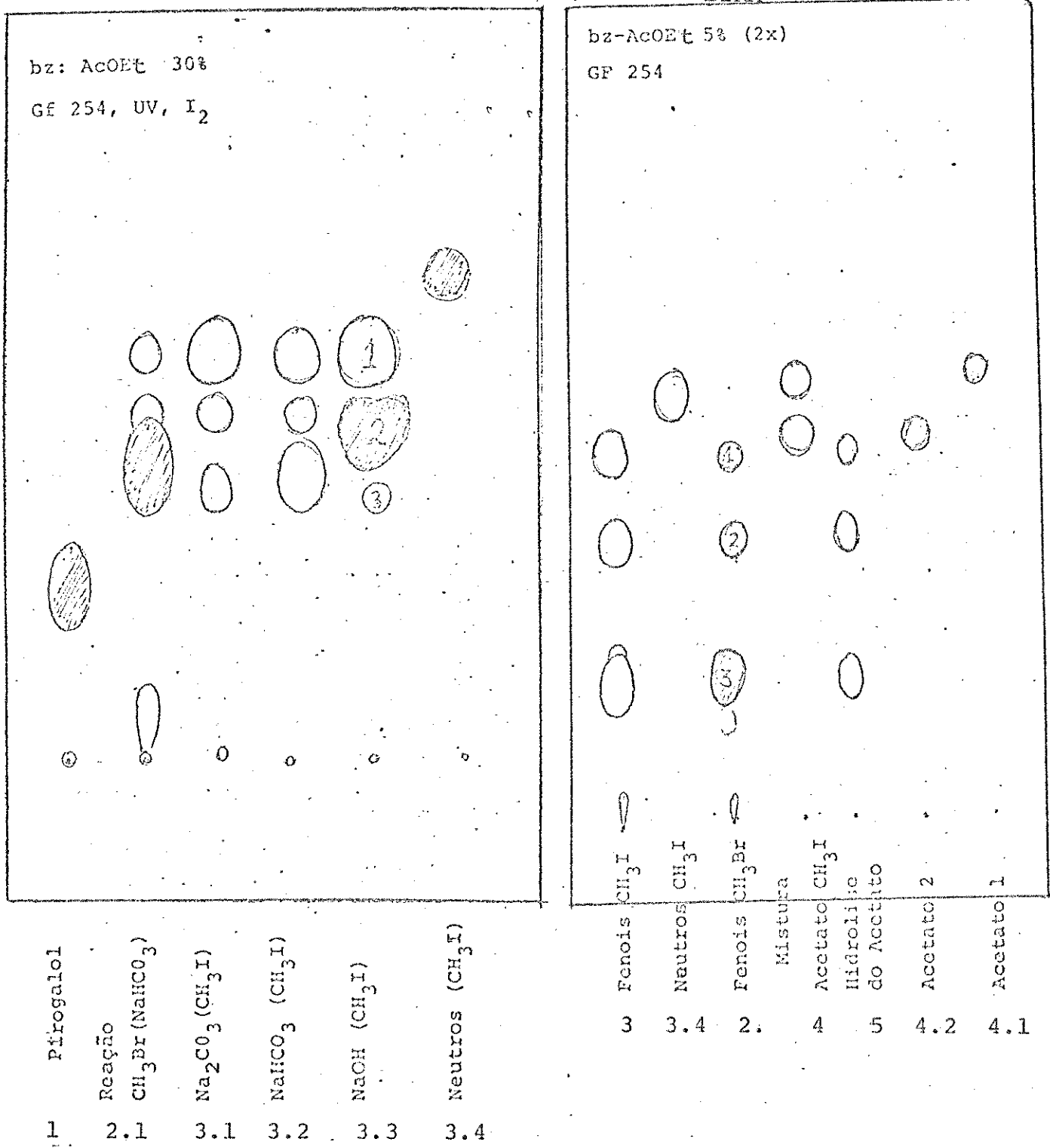
$\text{rmn}^1\text{H}$  : (  $\text{CDCl}_3$  ,  $\delta$  ) 3,90 ( s, 6H ) ; 5,43 ( s , 1H ) ; 6,40 - 6,90 ( m, 3 H ) .

Mancha 3 - 1,2 dihidroxi-3metoxibenzeno ( 86 ) pf:  $43-44^\circ$  .

$\text{rmn}^1\text{H}$  (  $\text{CDCl}_3$  ,  $\delta$  ) 3,73 ( s, 3H ) ; 5,63 ( bl , 2H ) ; 6,3 - 6,9 ( m , 3 H )

EM: ( m/e )  $\text{M}^+$  140 ( 100% ) 125 ( 70 )

Figura 38



## 2.1. REAÇÃO DE ETILAÇÃO DE 1,2 dihidroxi-3-metoxibenzeno<sup>79</sup>

2,0 g ( 0,014 mol ) de 1,2 dihidroxi-3-metoxibenzeno são tratadas em 10 ml de acetona anidra com 6 ml ( 0,0076 mol ) de brometo de etila e 5 g de  $K_2CO_3$  anidro ( 0,035 mol ) . A mistura foi aquecida a refluxo por 10 horas em BM, a acetona evapora da e o resíduo tratado com 10 ml de água . Extrai-se com éter ( 20 ml x 3 ) .

A solução etérea é tratada ( 2x com agitação ) com  $Na_2CO_3$  para eliminar os resíduos do material de partida . Depois lavada com água para eliminar os últimos vestígios de acetona seca sob  $CaCl_2$  e destilada . Obteve-se 1,78 g do produto oleoso 1,3 dietox-2metoxi-benzeno .

IV:  $\nu_{\max}^{\text{filme}}$  (  $cm^{-1}$  ) . 2950 , 1605 , 1500 , 1400 , 1320 , 1250 , 1110 , 1040 , 770 e 740

$^1H$  : (  $CCl_4$  ,  $\delta$  ) 1,25 ( t , J = 7,4 Hz ) 6,40 - 7,0 ( m , 3H )

EM: ( m/e )  $M^+$  196 ( 50% ) , 182 ( 12 ) , 168 ( 25 ) , 140 ( 100 ) 125 ( 65 ) , 111 ( 25 ) 93 ( 25 ) , 65 ( 15 ) .

## 2.2. ACETILAÇÃO DOS PRODUTOS DA REAÇÃO DE PIROGALOL COM $CH_3I$ <sup>85</sup>

OBs. A identificação da mistura de compostos metilados parcialmente pela reação de pirogalol com  $CH_3I$  não é possível só pela utilização dos métodos físicos . Assim acetilou-se e hidrolisou-se uma mistura bruta de 3 compostos da reação anterior .

### PROCEDIMENTO :

0,500 g da mistura de 3 compostos ( mancha 3.3 ver Figura 38 ) , 3 ml de  $Ac_2O$  , 0,5 ml de piridina e 10 ml de benzeno foram deixados uma noite sob agitação .

### ISOLAMENTO :

Adicionou-se água gelada ( 10 ml ) e extraiu-se com

éter ( 3 x 15 ml ) . O extrato etereo foi lavado com HCl 1N ( 3 x 10 ml ) e  $\text{NaHCO}_3$  ( 3 x 10 ml ) . Seco sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporado , pesando 0,80 g . Deste , tomou-se 0,27 g e espalhou-se em 4 placas de 1 mm PF 254 + 366 , correndo com bz: AcOE 5% ( 2x ) . Recuperou-se duas substâncias que chamou-se mancha A ( superior ) e B ( inferior ) com 0,180 e 0,050 g de rendimento , respectivamente . As 3 manchas do produto de partida tornam-se duas após acetilação ( bz : AcOETZ 5% , GF, 2x ) e voltaram a ser 3 depois da hidrólise , como se verá adiante .

Mancha A ( superior )

$\text{rmn}^1\text{H}$  (  $\text{CCl}_4$  ,  $\delta$  ) 2,23 ( S,6H ) ; 3,65 ( S,3H ) ; 6,83 ( S,3H )

EM: ( m/e )  $\text{M}^+$  224 ( 2% ) , 182 ( 20 ) , 140 ( 100 )

Mancha B ( inferior ) ( mistura de 1-acetato-2,3 dimetoxibenzeno e 2-acetato -1,3 dimetoxibenzeno

$\text{rmn}^1\text{H}$  (  $\text{CCl}_4$  ,  $\delta$  ) 2,20 ( S,3H ) , 3,70 ( S,6H ) , 6,30-6,90 ( m,3H )

EM: ( m/e )  $\text{M}^+$  196 ( 10 ) , 154 ( 100 ) , 139 ( 70 )

### 2.3. HIDRÓLISE DA MISTURA DE ACETATOS<sup>a,5</sup>

100 mg da mistura de acetatos ( Mancha A e B ) foi hidrolizada por uma noite à t.a. com 3 ml de uma solução KOH - EtOH 10% . O produto da reação não foi isolado , mas foi comparada por CCD com os acetatos de partida ( Figura 38 ) . A mistura de acetato que compreendia apenas 2 manchas , mostra 3 manchas sobre hidrólise , regenerando os fenóis de partida .

### 3. REAÇÃO DE PIROGALOL COM $\text{CH}_3\text{Br}$ <sup>a, b</sup>

3.1 PRODUÇÃO DO GÁS  $\text{CH}_3\text{Br}$ <sup>a, b</sup> . Adicionou-se cuidadosamente com agitação 250 g ( 135 ml ) de ácido sulfúrico 96% ( Carlo Erba AES ,  $d = 1,84$  ) a 200 g ( 250 ml ) de metanol ordinário resfriando-se a reação em dois banhos de gelo . Então , 300 g de NaBr foi suspenso em uma metade desta mistura em um balão tritulado de 1 litro , onde foram anexados , um funil de adição ( cap. 500 ml ) e um tubo de saída , o sistema imerso em um BM termotatizado .

A evolução do brometo de metila é iniciada por aquecimento à  $50^{\circ}$ , e o restante da mistura álcool-ácido vai sendo adicionado devagar do funil. Assim que o volume da mistura do frasco decresce. Logo que a velocidade de evolução do gás cai, a temperatura deve ser ligeiramente aumentada até que não haja mais evolução de brometo de metila e o conteúdo do frasco torne-se completamente sólido. O frasco é agitado de vez em quando durante a produção do gás para misturar os componentes.

O gás evoluído é secado forçando sua passagem por uma torre de pastilhas de KOH (frasco lavador de gases). Depois da torre ainda há um outro frasco lavador de gases vazio como segurança.

3.2      3.2. REACÃO DO PIROGALOL COM  $\text{CH}_3\text{Br}$ <sup>80a</sup>. Em um balão (250 ml) ligado a um condensador de refluxo adiciona-se 0,23 mol (30 g) de pirogalol e em seguida faz-se passar no fundo do frasco o gás  $\text{CH}_3\text{Br}$  para deslocar todo o ar do sistema. Separadamente dissolve-se 0,57 M (13 g) de sódio metálico em 4,6 M (180 ml) de metanol absoluto. Este alcoolato é juntado ao frasco que contém o pirogalol, ao mesmo tempo em que se passa um fluxo contínuo de  $\text{CH}_3\text{Br}$ . O frasco é aquecido em BM e a corrente de gás continuada até que a reação esteja próximo da neutralidade. O gás é rapidamente absorvido com produção consequente de NaBr que precipita.

#### ISOLAMENTO

Adiciona-se água até que o NaBr dissolva. Evapora-se o metanol e destila-se o resíduo em um sistema de arraste à vapor. O éter todo metoxilado (1,2,3 trimetoxibenzeno) passa no vapor e é extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O resíduo é acidificado com HCl e particionado entre água e diclorometano e re-extraído com éter etílico. Este último extrato extrai principalmente compostos polimerizados e o produto de partida presente.

|                                         |        |
|-----------------------------------------|--------|
| RENDIMENTO : A. arraste à vapor-NEUTROS | 0,5g   |
| B. extrato diclorometano                | 11,0 g |
| C. extrato etéreo                       | 8,9 g  |

Os compostos interessantes estão no extrato B, extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( Figura 38 )

#### IDENTIFICAÇÃO :

A fração A resultante do arraste à vapor mostrou ser 1,2,3-trimetoxibenzeno , pf  $44-45^\circ$  , idêntico em todos os dados ao composto ( 84 ) já isolado da reação de  $\text{CH}_3\text{I}$  . (Proc. 2 )

A fração B , uma mistura de duas fenóis foi identificado como 2,6 dimetoxifenol ( 83 ) e 1,2 dihidroxi 3 metoxi benzeno ( 86 ) , quando comparada com as frações da reação de pirogalol com  $\text{CH}_3\text{I}$

#### COMENTÁRIOS:

Comparação entre a metilação de pirogalol por  $\text{CH}_3\text{I}$  ou por  $\text{CH}_3\text{Br}$  .

1. O procedimento de  $\text{CH}_3\text{Br}$  produz os NEUTROS em baixa proporção , provoca polimerização e portanto perda de material ( veja extrato C ) , produz com maior abundância 1,2 dihidroxi 3 metoxibenzeno ( veja mancha 3 ) no Proc. (2) e produz baixo rendimento do 2,6 dimetoxifenol desejado . Além disso é uma reação muito trabalhosa .

## - EXPERIMENTAL - Síntese

4. PURIFICAÇÃO DO ISOEUGENOL

Uma amostra obtida de Firminich-SP ( 40g ) , impurificada com água e provavelmente mistura de ( E ) e ( Z ) isoeugenol foi purificada por destilação em uma coluna de eixo girante ( spinning band distillation ), de pratos 200 teóricos

CONDIÇÕES :

t cabeça =  $108^{\circ}$

t manta =  $115^{\circ}$

vácuo = 8 mmHg

rotação = 50 %

rendimento = 30 g

O óleo apresentou-se incolor e teve os seus dados físicos de acordo com a literatura<sup>62,84</sup> com ( E ) -isoeugenol

IV:  $\nu_{\text{filme max}}$  3500d , 3020 , 2950t , 2850 , 1610 , 1520 , 1480d ,  
1270 , 1240 , 1210 , 1060 , 1025 , 1030 , 965 , 860 , 790 .

$\text{rmn}^1\text{H}$  : (  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  ) 11,80 ( d; J = 5 ; 3H ) ; 3,63 ( s , 3H ) ;  
5,80 ( m , 1H ) , 5,85 - 6,40 ( m , 2H ) ; 6,60-6,85 ( s , 3H )

Figura 25

## 5. METILACÃO DO ( E ) - ISOEUGENOL COM $\text{Me}_2\text{SO}_4/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{ACETONA}$ <sup>82b</sup>

A mistura de ( E ) - isoeugenol ( 1,64 g ) = 1 M ) em acetona ( 10 ml ) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anidro ( 6 g  $\approx$  6 M ) foram adicionados , 3,7 ml ( 3 M ) de sulfato de metila agitando-se durante 15 minutos . No final da adição CCD mostrou uma mancha ligeiramente mais apolar do produto metilado . Após refluxar por 1 hora quando todo o produto de partida foi consumido parou-se a reação por adição de 4 ml de água . Após filtração e evaporação da acetona obteve-se um óleo alaranjado que foi sublimizado com  $\text{CHCl}_3$  ( 20ml ) e extraído com  $\text{NaHCO}_3$  ( 10 ml x 2 ) A emulsão formada foi quebrada por lavagem com solução saturada de  $\text{NaCl}$  . Depois de seco (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) e evaporado pesou 1,32 gramas ( Rend. 74% ) de metil. isoeugenol . O produto foi purificado em coluna de alumina ( 40g ) e eluido com benzeno sendo o óleo incolor idêntico à metil ( E ) - isoeugenol , IV ( desa parece banda 3500, e 1200  $\text{cm}^{-1}$  ) .

### NOTAS

1. Esta reação não necessita de prévia destilação do  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  o pH foi ácido ( $\approx$ 1) e o líquido ligeiramente avermelhado .
2. Mais eficiente seria  $\text{NaOH}$  5% para extrair qualquer fenol residual

IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (  $\text{cm}^{-1}$  ) 2950 ( m ) ; 1610 ( d ) ; 1540 ; 1490, 1440 ; , 1390 ( m ) ; 1310 ; 1270 ; 1240 ; 1145 ; 1035 ; 970 ; 860; 790 e 770 .

$\text{rmn}^1\text{H}$  : (  $\text{CDCl}_3$  ,  $\delta$  ) 1,81 ( d ; J = 5 ; 3 H ) ; 3,80 ( s ; 3H ) , 3,83 ( s ; 3 H ) ; 5,60-6,60 ( m ; 2 H ) ; 6,70-7,00 ( m ; 3H ) .

## 6. ACETILACÃO DO ( E ) ISOEUGENOL<sup>85</sup>

Em um balão de 250 ml foram adicionados 16,4 g de ( E ) -isoeugenol ( 0,1 M ) , anidrido acético 30 ml ( 0,3 M ) piridina 5 ml ( 1/6 = 0,06 M ) em relação ao ( E ) - isoeugenol e benzeno destilado ( 50 ml ) . A mistura foi deixada à t.a. e sob

agitação por uma noite. Critérios de CCD mostraram que a reação não ocorreu neste período. Então, adaptou-se um condensador eficiente e refluxou-se a mistura por 1 hora. CCD não mostrou mais a mancha devido ao produto de partida.

Uma outra mancha ligeiramente mais apolar e com fluorescência diferente em 254nm ( placa Sílica Gel GF 254 ) apareceu(1). Resfriou-se a mistura em banho de gelo e adicionou-se 50 ml de HCl 1 N (gelado) para eliminar piridina. Extraíu-se três vezes com 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e o extrato  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi lavado com NaOH 10% para eliminar qualquer fenol residual.

Os extratos orgânicos foram lavados com solução saturada de NaCl até pH neutro, secados com ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e por evaporação produziu 18,6g de um óleo viscoso, levemente amarelado que cristaliza quase espontaneamente. Cristalização em benzeno; hexano a frio produziu 17,7g de acetato de (E)-isoeugenol. Rendimento dos cristais 85% p.f. 77-79°.

#### NOTAS:

1. Porque as manchas tem Rf muito próximo tentou-se desenvolver um reagente específico para fenol.

IV:desapareceu banda 3500 e aparece banda a 1740  $\text{cm}^{-1}$

Picos superponíveis com um espectro autêntico de acetato de (E)-isoeugenol Sadtler nº8235 K

$\text{rmn}^1\text{H}$  - superponível com espectro Sadtler nº 76 M<sup>83</sup>

IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  2960 (m), 1760, 1600, 1500 (d), 1490 (d), 1460, 1450, 1410, 1390, 1350, 1305, 1270, 1200, 1160, 1120, 1035, 990, 900, 880, 840, 810, 795, 760, 660

$\text{rmn}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1,83(d, J=5; 3H); 2,25 (S, 3H); 3,75 (S, 3H); 5,70-6,60 (m; 3H) 6,9 (S, 3H).

7. EUGENOL. Produto CARLO ERBA RPE, límpido, uma só mancha em CCD (bz: ACOEt 10%, GF 254,  $\text{I}_2$ )

IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3500, 3000 (m), 1645, 1605, 1510, 1455 (d), 1440, 1360, 1260 (d), 1155, 1130, 1040, 1000, 920, 830, 800, 750

$\text{rmn}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 3,35(d, J=8, 2H); 3,75 (S, 3H); 4,8-5,2 (m, 2H); 5,7 (m, 1H); 5,8-6,3 (m, 1H); 6,5-6,8 (m, 2H)

## 8. METILAÇÃO DO EUGENOL<sup>82b</sup>

A um balão de 250 ml, bitubulado adaptado com funil graduado e condensador foram add. 60 g (0,6M) de  $K_2CO_3$  anidro e 60ml de acetona seca e 15,4 ml (0,1M) de eugenol a solução tornou - se verde pálido.

O meio reacional foi aquecido a refluxo e a seguir adicionou gota a gota 14 ml (0,15M) de sulfato de dimetila (2). A adição levou 30 min. e o refluxo 4 h. A reação foi seguida por CCD e interrompida com 40 ml de água (3). Após leve agitação e filtração em funil de placa porosa, o resíduo foi lavado com acetona comum. O filtrado (cor laranja) foi evaporado em evaporador rotatório adicionado 100 ml de  $CH_2Cl_2$  e extraído com NaOH 10% (para retirar fenóis), lavado com sol. saturada de NaCl até pH neutro e secado com  $Na_2SO_4$  anidro. Depois de concentrado, o óleo residual foi destilado em coluna Vigreux, à 10 mmHg e produzindo 11,8 g de um óleo incolor (Rendimento 67%), idêntico à metil eugenol<sup>83,84</sup>

### NOTAS:

1. Eugenol. Carlo Erba RPE, límpido isento de água, uma só mancha CCD.

2. Que não precisou ser previamente destilado pH ácido

3. Água +  $K_2CO_3$  decompõe o sulfato de dimetila

IV: ( $cm^{-1}$ ) 2800,1605,1570,1500,1450,1250(d),1140(d),1030,910,800

$^{1}H$  (CDCl<sub>3</sub>, δ) 3,33(d, J=7,2H), 3,83(s,6H); 4,8-5,2 (m-2H) 5,6-6,2 (m,1H); 6,70 (s,3H)

$^{1}H$  (CDCl<sub>3</sub>, δ) 3,35 (d, J=8,2H), 3,75 (s,3H) 4,8,5,2 (m,2H) 5,7(m,1H) 5,8-6,3 (m,1H); 6,5-6,8 (m,2H)

## 9. ACETILAÇÃO DE EUGENOL<sup>85</sup>

De acordo com o procedimento nº 6 já descrito para (E)-isoeugenol . Partindo-se de 16,42 g de eugenol ( 0,1 M ) refluxo de 2 h , obteve-se 15,40 g de um produto oleoso .

Recristalização em EtOH 0° produziu 15,4 g de acetato de eugenol óleo à t. a . (pf ~30°) ( Rendimento : 74% )

OBS: CCD , GF 254 bz: AcOEt 10%

IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (  $\text{cm}^{-1}$  ) 2950 (m) ; 1770 ; 1620 ; 1520 ; 1380 ; 1350 (m) 1275 ; 1220 ; 1200 ; 1150 ; 1125 ; 1040 ; 1015 (d) 915 ; 855 e 750

$\tau_{\text{max}}^1\text{H}$  : (  $\text{CDCl}_3$  ,  $\delta$  ) 2,20 (S, 3H) 3,33 (d, J=7; 2H) ; 3,71 (S ; 3H) ; 4,80-5,30 ( m ; 2H ) ; 5,50-6,30 ( m ; 1H ) e 6,50-7,00 ( m ; 3H )

## 10. CONDENSACÃO DO SAL SÓDICO DO (E)-ISOEUGENOL COM BROMETO DE FENACILA (102) EM DMF<sup>91,99</sup>

### 10.1. Obtenção do sal de sódio do (E)-isoeugenol (II)

A 1,64 g ( 0,01 M ) de (E)-isoeugenol recém destilado e solubilizado em EtOH anidro ( 20 ml ) , adicionou-se 0,23 g ( 0,01 M ) de sódio metálico , aos poucos . A reação é francamente exotérmica e deve ter a temperatura controlada . Terminado o consumo do Na , o EtOH é simplesmente evaporado e os cristais filtrados e lavados com éter etílico .

10.2-Condensação 0,93 g ( 0,005 M ) do sal sódico do (E)-isoeugenol foram adicionados a um balão de 25 ml que já continha 0,80 g ( 0,004 M ) de brometo de fenacila em solução de 5 ml de DMF ( Kock-Light ) . Após 1 noite , CCD (bz:AcOEt 10% GF ) mostra uma só mancha principal de Rf idêntico ao (E)-isoeugenol, derivado da decomposição do sal . Manteve a agitação à t.a. por 48 h. No final adicionou-se água ( 3x o volume ) e extraiu-se com éter . Os extratos etéreos foram lavados com NaOH 0,2 N (a frio ) e logo com água . Deste modo elimina-se o DMF . Depois de seco e evaporado o produto pesou 0,78 g ( Rendimento 97% )

CCD mostra inúmeras manchas que corresponde à decomposição provocada pelo excessivo tempo de reação. Parte deste material foi cromatografado em CCDP. Obteve-se 90 mg de um produto que submetido aos métodos físicos, mostrou ser a nor-neolignana (73) 1-fenil-2-[4-fenoxi-3-metoxi-1-(E)-propenil]-1-etanona.

IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2950 (m), 1710, 1600 (d), 1520, 1450 (d), 1250 (d) 1150 (d), 1030, 960, 850, 775 (d), 690

EM: alta resolução calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$  282, 2158 encontrado 282, 1298

m/e: 105, 0340 (100%)  $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$   
163, 0772 (25)  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2$

rmn<sup>1</sup>H: ( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ ) 1,80 (d, J=6, 3H); 3,93 (s, 3H); 5,33 (d, J=4, 2H) 5,8-6,5 (m, 2H); 6,60-7,0 (m, 3H), 7,20-8,20 (m, 5H)

Tabela 4, Figura 26

# 11. CLORETO DE PROPIONILA<sup>93a</sup>

Um balão de 250 ml foi adaptado com uma cabeça de Claisen, levando em um dos ramos verticais um funil graduado (com equilibrador de pressão) e no outro um condensador Liebig eficiente. O braço lateral foi obstruído por uma rolha. O balão foi carregado com 1,5M de ácido propiônico. O balão foi aquecido suavemente em B.M. e o ácido adicionado durante 30 min. Quando todo o ácido foi introduzido refluxou-se por mais 2h. O HCl desprendido foi recebido por um dispositivo de absorção de gás<sup>90</sup>. No final da reação o condensador foi rearranjado passando para o braço lateral, e procedeu-se à 1ª destilação simples na faixa de 64-78°C. Procedeu-se uma 2ª destilação recuperando-se todo o cloreto de ácido que passou entre 78-80° : ( 81g ). Rendimento 87%-

## 12. PREPARAÇÃO DA 3,4 DIMETOXIPROPIOFENONA<sup>94,95</sup> (99)-Ver proc. 16

13,8 g (0,1M) de veratrol = 1,2 dimetoxibenzeno e 50 ml de 2 bocas. Adaptou-se condensador, manta de aquecimento e agitador magnético. Na boca lateral adaptou-se um tubo de Tygon ligado a um erlenmeyer<sup>38b</sup> que continha 16g (0,1M + 20% exc.) de  $\text{AlCl}_3$  anidro. Fez-se passar uma corrente de  $\text{N}_2$  (seco) pelo sistema e aos poucos foi-se adicionando o cloreto de alumínio. (2) Terminada a adição o sistema Tygon+ erlen foi trocado por um funil graduado ( com equilibrador de pressão) contendo 9,2g, (8,4 ml = 0,1M) de cloreto de propionila recém destilado (procedimento 11 ). A adição do cloreto de propionila foi realizada de modo a apenas permitir um refluxo suave (3). Após a add. o refluxo continuou por 1 h. (4)

### ISOLAMENTO

O conteúdo total da reação foi adicionado devagar dentro de um becker (capacidade 250 ml) com gelo e água. (5). Aos poucos e com agitação add. 5 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. que provocou escurecimento da mistura reacional. Rapidamente, adicionou-se 100 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , transferiu-se para um funil Squibb e separou-se a fase orgânica. Re-extraiu-se a mistura reacional com benzeno, juntou-se as fases orgânicas, lavou-se com água saturada até que a fase benzenica estivesse neutra. Secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Re-extraiu-se a mistura reacional com benzeno, juntou-se as fases orgânicas lavou-se com  $\text{H}_2\text{O}$  saturada com  $\text{NaCl}$  até que a fase benzenica estivesse neutra. Secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Evaporado o solvente obteve-se uma massa cristalina. CCD (GF 254, bz:AcOEt 10%) mostrou 4 manchas sendo uma principal. A destilação da mistura em um aparelho de destilação com eixo girante (spinning band distillation" produziu duas frações.

1ª fração destilou a  $58^\circ$  / 1 mmHg à 7.200 rpm.

2ª fração destilou a  $134^\circ$  / 1 mmHg à 7.200 rpm.

A 1ª fração foi identificada como veratrol  $\text{rnm}^1\text{H}$  3,95 (S,6H); 6,95 (S, 4H) e CCD o produto de partida.

A 2ª fração, 7,0g (36%) como propioveratrone pf: 57-59 (lit.59-60<sup>o</sup>)

NOTAS:

1. Seco em coluna de  $\text{Al}_2\text{O}_3$  100g para cada litro do solvente.
2. A reação é fracamente exotérmica com produção abundante de  $\text{HCl}$ , que é recebido num sistema como em<sup>ssb</sup>.
3. A solução passou de incolor ao início, para amarelo claro após  $\text{AlCl}_3$  até verde com o cloreto.
4. Aos 30 min. CCD não mostrava mais a mancha referente ao veratrol.
5. Medida do pH (1) e clarificação da emulsão pareceu indicar a decomposição do complexo.

IV: ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2900(m), 2000, 1850, 1760, 1600, 1500, 1450 (d) 1410, 1250, 1200(d), 1160 (d), 1090, 1030, 870, 860, 800 820, 620

rmn<sup>1</sup>H: ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1,10 (t,  $J=7$ , 3H), 2,93 (q,  $J=7$ , 2H), 3,93 (s, 6H) 6,83 (d,  $J=8$ , 1H), 7,45 (s, 1H) 7,63 (d,  $J=1,5$ , 1H)

EM: (m/e)  $M^+$  194 (34%), 165 (100), 137 (15)

Figura 19

13. 1- |3,4 DIMETOXIFENIL| -2-BROMO-1-PROPANONA<sup>94 95</sup>

0,5 ml (0,01M) de bromo em clorofórmio<sup>1</sup> (10 ml) foram gota a gota adicionados e uma solução de 1,54g (0,01M) de propioveratrone em clorofórmio (50 ml) contida em balão de 125 ml (1) bitubulado levando o funil graduado e saída de gás para 2 dispositivos de absorção de  $\text{HBr}$  como em<sup>ssb</sup> o tempo de adição foi de 1,5 h. Adicionalmente deixou-se mais 1,5 h sob agitação. No final da reação o excesso de bromo foi deslocado com auxílio de uma corrente de ar borbulhando na mistura. A sol.  $\text{CHCl}_3$  foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$  10%. Seca sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Evaporado o solvente, a cristalização é espontânea. Obteve-se 2,05 g de cristais (75%). Recristalização em éter : hexano (1 : 10) produz agulhas cristalinas de pf. 78-81° ( 83-84° lit.).

NOTAS

1 - Todas as operações devem ser conduzidas na capela porque além do bromo, a bromoacetona obtida é lacrimogênio.

2 - o processo se assemelha a uma titulação a 1<sup>a</sup> gota de Br<sub>2</sub> / CHCl<sub>3</sub> e leva 30 min para ser consumida, as seguintes vão sendo adicionadas à medida que desaparece a cor vermelha o processo é mantido até que persista a cor vermelha do Bromo.

3 - Após 2h de reação, CCD (PE254+366, bz:AcOEt 10%) mostra uma só mancha mais apolar que o produto de partida.

IV :  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3000(m) 1670,1600(d) 1505,1480(d),1460,1380 ,  
1265, 1145, 1020, 880, 855.

$\text{rmn}^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,21 (d, J=6; 3H); 3,99 (s, 6H) 5,33(q, J=7; 1H) 6,86  
(d J=8; 1H); 7,60 (s, 1H) 7,63 (d, J=8; 1H)

EM : (m/e) M<sup>+</sup> 262 e 264 (20%); 192 (5); 165 (100)

Figura 20

#### 14. METILACÃO DE VANILINA<sup>9,3b</sup>

Adicionou-se 1,52g ( 0,01M) de vanilina (RPE Carlo Erba) em um balão tritubulado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo, um agitador magnético e dois funis de separação. Fez-se fundir a vanilina por aquecimento da manta e mantendo-se uma ríspida agitação. Um dos funis foi carregado com uma solução de 0,82g (0,012M) de KOH em 1,2ml de água e o outro funil com 1,60g = 1,20 ml (0,0012M) de Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1). Todas as operações foram conduzidas na capela. Introduziu-se a sol. de KOH na velocidade de 2 gotas/s. 20 segundos após esta operação, introduziu-se o sulfato de metila na mesma velocidade. Cortou-se neste momento o aquecimento externo, a mistura continuou, a refluxar suavemente com o próprio calor da reação [2]. Quando os reagentes foram todos introduzidos ( 30 min) a mistura tornou-se turva e separou-se em duas fases. Deixou-se sob agitação por uma noite. Filtrou-se e lavou-se com água. obteve-se 1,03g de metil vanilina (111) 62% (veratraldeído) impura. Comparação com CCD e IV de uma amostra autêntica de veratraldeído ( Aldrich) demonstrou ser

a mesma substância.

#### NOTAS

1. O  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  foi purificado deixando-se sob agitação em  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anidro até que apresentou reação neutra no papel de vermelho do congo. Esta operação leva de ~2h.
2. A reação deve estar castanho-avermelhado pálida que esta cor indica sua alcalinidade. Se a cor muda para verde, isto indica reação ácida que deve ser corrigida aumentando-se ligeiramente a adição da base.

#### 15. SÍNTESE DE 1-(3,4 DIMETOXIFENIL)-1-PROPANOL (103) <sup>93d, 96</sup>

##### 15.1. Obtenção do Reagente de Grignard

O reagente de Grignard ( $\text{RMgX}$ ) foi preparado em balão bitubulado de 500 ml (1) levando um condensador de refluxo eficiente e um funil de adição de capacidade 125 ml. A extremidade do condensador com um tubo de  $\text{CaCl}_2$  usando água gelada ( $10^\circ$ ) para refrigeração. Um agitador magnético eficiente foi adaptado ao balão que continha 9 g (0,3M) de raspas de Mg e um cristal de iodo. A adição de  $\frac{1}{10}$  do volume de brometo de etila 16 ml (0,2M) em éter anidro (25<sup>10</sup> ml) iniciar a reação com desprendimento de calor (2). Ao mesmo tempo a agitação deve ser mantida. Mantida a reação sob controle, adicionou-se ao funil mais 15 ml de éter anidro (3). A velocidade do gotejo da solução Et-Br sobre o Mg, deve ser mantida na mesma proporção do refluxo. Finalizada a adição deixou-se agitando por mais 30 min.

### 15.2. Adição do Reagente de Grignard ao aldeído (111)

Uma solução de aldeído verâtrico (4) (16,62g = 0,1M) em éter seco ( 50 ml ) foi adicionada cuidadosamente com agitação eficiente sobre o reagente de Grignard recém preparado. A reação é exotérmica e logo um refluxo suave foi iniciado (5). O tempo total de adição foi de 90 min. sendo que os últimos 15 min. sob refluxo.

#### ISOLAMENTO:

A reação foi parada pela adição de excesso de gelo seco ( $\text{CO}_2$ ) sólido 10 g para cada grama de produtos esperado e água (6). Decantou-se para um funil de separação. Extraiu-se com éter restando ~8,0g (~80%) de um óleo viscoso amarelo que não cristaliza em etanol a  $0^\circ$

Aspecto: óleo amarelado.

#### NOTAS:

1. Toda a vidraria usada na experiência incluindo o balão de 500 ml (já com as raspas de Mg pesada) foi deixada por 30 min. em estufa a  $105^\circ\text{C}$ .
2. Se a reação se torna violeta é necessário controlá-la por resfriamento em banho de água + gelo.. Logo que suaviza o refluxo deve-se retirar o banho.
3. Obtido pelo tratamento de éter comercial com  $\text{CaCl}_2$  e destilado.. Passado em coluna de alumina ( 200 mg  $\text{Al}_2\text{O}_3$  por litro de éter). O éter resultante recebeu fitas de sódio deixada por 8h e redestilado sob peneira molecular.
4. Veratraldeído (Aldrich) cristais, cor café, foram destiladas a vácuo 5mmHg,  $128^\circ$
5. Nesta fase, 3 fatores são importantes para o rendimento: adição lenta, controle da temperatura e agitação eficiente. A refrigeração do balão a  $10^\circ$  não é eficiente porque diminui a solubilidade do aldeído.

16. OXIDAÇÃO DE JONES DO ÁLCOOL BENZÍLICO (103)<sup>2</sup> Ver. proc. 12

Uma solução de acetona recentemente destilada (1) - ( 5 ml ) e do álcool benzílico ( 0,0025M = 0,50g ) foi previamente resfriada em banho de gelo. O balão ( 50 ml ) que continha a solução foi adaptado com agitador magnético. Então 0,5ml da solução oxidante de JONES (2) fria, foi adicionada de uma pipeta volumétrica gota a gota, como em uma titulação. Cada gota consumida foi perceptível pela cor que passa de vermelho a verde. A adição foi realizada a 0° (banho de gelo/H<sub>2</sub>O) e durou 5 min. Deixou-se sob agitação à t.a. mais 15 min. no fim do qual adicionou-se H<sub>2</sub>O (20 ml) e extraiu-se com éter. A solução etérea foi lavada (3x) com NaHCO<sub>3</sub> 10% (3). O éter seco sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> evaporado, rendeu 0,31 g (75%) de um óleo que cristalizou espontaneamente e mostrou ser idêntico à própria veratrone obtida no proc. 12. Recristalização em éter hexano (1:10) produziu cristais, P.f. 59-60°, P.f. misto não mostrou depressão no P.f.

Todos os demais espectros: IV comparativo,  $\text{rmn}^1\text{H}$  e espectro de massa mostraram-se idênticos. ao composto obtido no processo 12.

NOTAS:

1. É conveniente purificar acetona por reação com KMnO<sub>4</sub> para liberar dos compostos orgânicos que consomem o reagente.
2. Preparada a partir de 26,7g de CrO<sub>3</sub> (anidrido crômico = trióxido de cromo) adicionado devagar e sob refrigeração a uma solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( 23 ml ) em H<sub>2</sub>O (100 ml). A solução perde a efetividade em 20 dias
3. Retira ácido verâtrico porventura obtido na reação

# 17. PREPARAÇÃO DE 1-[2,3,4-TRIMETOXIFENIL]-1-PROPANONA (109)<sup>94 95</sup>

As NOTAS da Prep. 12 valem para esta síntese.

0,01M (1,68g) de 1,2,3 trimetoxibenzeno e 50 ml de benzeno seco foram adicionados a um balão de cap. 50 ml bitubulado. Na boca lateral foi adaptado um sistema de tubo de tygon+erlenmeyer<sup>88</sup> que continha 1,6 g (0,01M) de cloreto de alumínio anidro. O sistema foi adaptado a uma manta de aquecimento e agitador magnético. A mistura no frasco foi agitada e logo iniciou-se a adição do  $\text{AlCl}_3$  pela lateral. No final da adição o sistema Tygon-erlenmeyer foi trocado por um funil de adição graduado contendo cloreto de propionila 1ml (0,01M) recém destilado. A adição deste foi iniciada de modo a permitir um refluxo suave. A solução logo toma cor esverdeada. Terminada a adição, refluxou-se por 1h.

## ISOLAMENTO

O conteúdo da reação foi derramado devagar dentro de um becker com gelo e água, que logo clareou a mistura turva, pH medido indicou ácido. Adicionou-se  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. ~1 ml para quebra do complexo. Isto escureceu um pouco o produto. Rapidamente adicionou-se mais água gelada e passou-se para um funil de separação e fez-se várias lavagens com  $\text{H}_2\text{O}$  e água saturada com NaCl até neutralidade da camada orgânica.

Obteve-se 1,01g de material oleoso que mostrava 3 manchas principais em CCD (bz:AcOEt 10%, GF) mas não o produto de partida. A cromatografia de filtração do material (1,01g) em Silica Gel (15g) eluída com benzeno proporcionou 0,46g de um produto que cristaliza e tem o seu pf. 80-85° (hex etanol)

IV:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3000, 1675, 1520, 1480 (d), 1430, 1350, 1250, 1150 (d), 1030 (d) 800 e 760.

$\text{rmn}^1\text{H}$  : ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1,20 (t,  $J=7$ , 3H), 2,95 (q,  $J=7$ , 2H) 3,96 (s, 9H)  
6,45 (d,  $J=9$ , 1H) 7,35 (d,  $J=9$ , 1H)  
EM (m/e)  $\text{M}^+ - \text{Et} = 195$  (100%), 166 (100), 167 (60)

# 18. METILAÇÃO DE ALDEIDO SIRINGICO <sup>93b, 102</sup> ver proc. 14

Um balão tritubulado (cap. 50 ml) foi equipado com agitador magnético, um condensador de refluxo e dois funis de adição (cap. 10 ml). Ao balão adicionou-se 1,82g (0,001M) de aldeído siríngico (1). A temperatura foi elevada lentamente com auxílio de uma manta de aquecimento e agitação até que houve fusão do aldeído. Neste ponto adicionou-se de um dos funis, uma solução de KOH (0,82g) em 1,20 ml de água numa velocidade de 2 gotas por segundo. 20 segundos após adicionou-se do outro funil na mesma velocidade 1,60 g = 1,20 ml (0,012M) de  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  purificado como no proc. 14. O aquecimento externo foi dispensado.

No final da adição dos reagentes houve precipitação de um sólido amarelo que pareceu ser o sal de K do aldeído siríngico (neste particular o processo difere do da metilação da vanilina proc. 14 (2))

Como não houve separação em duas fases, adicionou-se um excesso de mais 1,20 ml de  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , aqueceu-se até ao refluxo por 1 h. Deste modo houve separação de uma fase oleosa superior. Deixou-se sob agitação por uma noite (14 h).

O produto da reação foi resfriado e adicionou-se NaOH 10% (2x30ml) gelado. Particionou-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). A fração alcalina foi acidulada (HCl) e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x30 ml) obtendo-se o produto de partida que não reagiu. Comparação (IV e CCD) deste com aldeído siríngico deu manchas de mesmo  $R_f$  e bandas idênticas.

A fração  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi lavada com água (3x100ml) até a neutralidade. Secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Evaporou-se o solvente ao evaporador rotativo. Deixou-se a amostra sob vácuo de 1 mm por 30 min. o que provocou cristalização espontânea, e de éter. Peso = 1,28g (65%).

NOTAS:

1. 4-hidroxi.3,5 dimetoxibenzaldeido (Aldrich p-f.110-114<sup>o</sup>)

2. Os cuidados que se deve ter estão descritos no proc. 14

pf: 70-74<sup>o</sup>

IV  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  (cm<sup>-1</sup>) 3000,1700,1600,1510,1490,1425,1380,1230,  
1130,1000,930,790,740,670.

rmn<sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 3,93(s; 9H) 7,13(s,2H) 9,83(s,1H)

EM (m/e) M<sup>+</sup> 196(68%), 195(36),181(37),125(22, 110(15) 95(11)  
93(13) 96(8)

Figura 21

## 19. REAÇÃO DE GRIGNARD SOBRE O ALDEIDO SIRINGICO METILADO<sup>96,93d</sup>

### 19.1. Obtenção do Reagente de Grignard

O reagente de Grignard foi preparado em um balão bitubulado (cap. 125 ml) equipado com um condensador de refluxo tendo no topo um tubo de CaCl<sub>2</sub>, um funil de adição (cap. 10 ml), um agitador magnético eficiente. Então 0,50g de Mg torneados (0,002M) foram quebrados e colocados no balão junto com um pequeno cristal de I<sub>2</sub>, 10% de uma solução de brometo de etila (1,60 ml = 0,02M) em 10 ml de éter anidro, foram adicionados ao balão sob agitação eficiente. A reação logo iniciada é controlada por si só. A adição é lenta e regula-se pela velocidade do refluxo. Após a adição ainda foi mantida por 30 min. a agitação.

Obs: Todas as notas descritas para o proc. 15.1 e 2 são válidas aqui.

19.2. Uma solução do aldeído siríngico 0,98g(0,005M), em 15ml de éter anidro foi adicionada cuidadosamente e, com agitação eficiente sobre o reagente de Grignard recém preparado. A reação

foi exotérmica mantendo um refluxo suave. A temperatura foi a ambiente ( $25^{\circ}$ ) pois à  $10^{\circ}$  a pasta resultante é insolúvel. O tempo total da adição e agitação foi 90 min. A reação foi seguida por CCD.

A reação foi parada com gelo seco (20g) e água (10 ml) até que o pH fosse 7. Este procedimento é tedioso mas é o único capaz de dar o produto certo. O uso de cloreto de amônia para quebrar o complexo ou bissulfito de sódio para extrair o aldeído, leva à destruição do complexo e a formação de indanos<sup>103</sup>. Adição de éter etílico (3 x 30 ml) na massa resultante particiona o material em 2 fases. A fase etérea foi juntada e evaporada sob vácuo. O resultando foi um óleo amarelo, estável do álcool. CCD deste óleo não mostra mais a mancha do aldeído e mostra uma só mancha alongada do produto esperado. Peso = 0,76g (óleo amarelo 62%).

#### NOTAS:

IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3500, 2950(m) 1600; 1520; 1495, 1480; 1430; 1380; 1350; 1240; 1130; 1000

$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 0,83(t, J=7; 3H); 1,56(q, J=7; 2H) 3,20(1; 1H); 3,62(s; 9H) 4,3(t, J=7; 1H) 6,4(s; 2H).

EM (m/e)  $M^+$  226 (50%); 197(100); 169 (71); 154(27; 138(36)

#### Figura 22

### 20. OXIDAÇÃO DE 1-[3,4,5-TRIMETOXIFENIL]-1-PROPANOL (78) COM O REAGENTE DE JONES.<sup>92</sup>

Uma solução de acetona seca (10 ml) e de álcool benzílico não purificado 0,55g (1) (0,0024M) foi previamente esfriada em banho de gelo num balão (50 ml). Logo 1 ml do reagente de Jones (ver no proc. 16) de cor vermelha, começou a ser adicionado gota a gota com eficiente agitação. Consumida uma gota produz-se uma cor verde na solução reagente. A adição é mantida até que o excesso de uma gota viresca a solução para o vermelho. Deixou-se ainda sob agitação por 15 min.

Após adição de água q.s.p. 50 ml o meio reacional foi extraído com éter (3 x 50 ml), a fase etérea lavada com solução  $\text{NaHCO}_3$  10% (3 x 40 ml), secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rendimento 0,54g (100%) de um óleo amarelo claro que cristaliza após a evaporação do solvente ou sob vácuo. Cristais, forma de estrelas incolores com hex: bz (9:1) a frio.

Veja também as observações do Proc. 16

#### NOTAS

1. Consiste na mistura de (.78) e metilaldeído siringico e 77 ,
2. Não há necessidade da acetona ser anidro, e sim de ser tratada com  $\text{KMnO}_4$ . Parte desta acetona consome o reagente de Jones

pf 51-53°

IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3000(m), 1700, 1600, 1525, 1480, 1440, 1350(m) 1230  
1165, 1130, 1000, 800

$\text{rnm}^1\text{H}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1,20 (t, J=7,3H); 2,96 (q, J=7,2H); 3,91 (5,9H)  
7,23 (s, 2H)

EM: (m/e)  $\text{M}^{\pm}$  224 (34%), 195 (100)

Figura 23

#### 21. BROMAÇÃO DE 1- [3,4,5 TRIMETOXIFENIL-1-PROPANONA]<sup>94, 95</sup> Ver proc. 13

Montou-se um sistema de balão de 50 ml com condensador e saída para gás' ( $\text{HBr}$ )<sup>83b</sup> no qual foi adaptado dois frascos lavadores de gases, sendo um vazio e o segundo contendo água p/reter  $\text{HBr}$ .

Adicionou-se ao balão 0,384 mg (0,0017 mol) de etil 3,4,5 trimetoxifenil cetona (1) em 10 ml de  $\text{CHCl}_3$ . A agitação foi mantida por agitador magnético com o sistema a 0°C, iniciou-se a adição lenta e gradual de  $\text{Br}_2$  0,87 ml (excesso de 0,13 ml) (0,0017 M) em 5 ml de  $\text{CHCl}_3$

A primeira gota da solução clorofórmica de bromo tingiu

de vermelho a solução e só é consumida uns 30 min. após. A partir deste ponto, mantida a agitação constante, pode-se adicionar mais rapidamente a solução à medida que for sendo consumida.

A reação foi controlada por CCD e levou 4 h de adição.

No final adapta-se ao sistema um secador que lança ar quente no balão para liberar o bromo que não reagiu. A solução clorofórmica foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$  10% (3x). Seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Evaporado o solvente e submetido a vácuo de 1 mm por 30 min. obteve-se: cristais 432 mg que precisaram sofrer CCDP pois cromatografia embora não mostrasse a mancha correspondente ao produto de partida mostrava duas manchas do produto obtido.

### PURIFICAÇÃO

280 mg do produto foram cromatografadas em fase preparativa (CCDP) usando-se 4 placas de Silica Gel Merck PF.524+366, sendo o solvente bz:AcOEt 10%. Produziram-se inúmeras manchas sendo duas as principais a mais polar B 114 peso: 85mg corresponde à substância esperada. (116) a menos polar A, peso: 60 mg corresponde à substância dibromo substituída em alfa à carbonila

### NOTAS:

A acetona não sofreu purificação maior para esta reação.

Substância B mais polar 1- |3,4,5 trimetoxifenil| -2-bromo-1-propanona

$\text{rmn}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1,90(d, J=8, 3H); 3,93(s, 9H); 5,30 (q, J=7, 1H)  
7,33(s, 2H)

EM: (m/e)  $\text{M}^+$  302 (14%) e 304 (7), 195(100)

### Figura 24

Substância A menos polar -1-|3,4,5 trimetoxifenil|-2,2 dibromo-1-propanona

$\text{rmn}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2,75(s, 3H); 3,96(s, 9H); 7,65(s, 2H)

EM (m/e),  $\text{M}^\pm$  380 (4%), 382(6), 302(11), 286(14) 288(18), 273(40) 275(30)  
195(50) 151(100)

22. SÍNTESE DA 1-[3,4-DIMETOXIFENIL]-2-[4-FENOXI-3-METOXI-1-(E) PROPENIL]-1-PROPANONA (67)<sup>91,99</sup>

---

PROCEDIMENTO:

273 mg (0,001M) de 1-[3,4-dimetoxifenil]-2-bromo-1-propa nona (100) |1| foram adicionadas a um balão de fundo redondo (cap. 10 ml) juntamente com 220 mg (0,001M + exc) do sal de sódio de (E)-isoeugenol (92) |2| Lentamente e com resfriamento adicionou -se 2 ml de DMF (Koch-Light) |3|

A solução inicial foi turva, mas no final da reação 72h, estava transparente e amarelada.

ISOLAMENTO:

A adição de 5X o volume em H<sub>2</sub>O provocou precipitação de uma massa oleosa (nas paredes do frasco). Extração com éter (3x15 ml) e partição com água (3X) retirou a DMF presente. O extrato etéreo foi secado com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporado e pesado. Produziu 354 mg (100%) CCD mostrou uma mancha de mesmo R<sub>f</sub> que (E)-iso eugenol (89).

PURIFICAÇÃO:

354 mg do produto da reação foram solubilizados em CHCl<sub>3</sub> (1,5 ml) e aplicados em cromatografia de 7 placas preparativas (CCDP) de sílica e gel PF 254+366 (Merck). O eluente foi: bz:AcOEt 10%

Recuperou-se 173 mg de produto P.f. 123-125° (2X)

NOTAS:

1. Bromopropioveratrone, cristais, 1 mancha CCD. Cristalizou de hex:éter(10:1) Pf: 78-81° (lit: 83:84°)

2. O fenolato foi lavado com éter antes da reação pois apresenta

cor bege (decomposição).

3. DMF foi usada no estado, pois se apresentava incolor. Não destilado.

#### IV:

rmn<sup>1</sup>H Tabela 4, Figura 27

EM (m/e) M<sup>+</sup> 356,1615 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>; 68%), 191, 1052 (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>; 51%)  
165, 0721 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub> 100%) 91, 0559 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>; 24%)

#### 23. SÍNTESE DA 1-[3,4-DIMETOXIFENIL]-2-[4-FENOXI-3-METOXI-1-(E)-PROPENIL]-1-PROPANOL (68)<sup>97, 98, 100</sup>

#### Considerações:

1 equivalente de hidreto de boro e sódio reage com 4 equivalentes da cetona em questão:

logo: 1M NaBH<sub>4</sub> (37,83g) - reage com 4x356g = 1424g da cetona. É aconselhável no entanto trabalhar com 1,5 equivalentes do hidreto em excesso, então

60g NaBH<sub>4</sub>      1424g da cetona

porque boridreto reage também com o solvente.

Outras referências<sup>101</sup> recomendam largo excesso de hidreto.

#### Procedimento:

Um balão de 3 bocas (cap. 25 ml) foi equipado com agitação magnética e um funil de adição (cap. 10 ml). No balão, foi adicionado 26 mg (0,00063M) [1] de NaBH<sub>4</sub> e álcool etílico anidro (0,5 ml). Do funil graduado adicionou-se lentamente uma solução de 100 mg da cetona [2] (67) (0,00030M) em EtOH anidro (4 ml), produzindo uma solução ligeiramente turva [3] floculada devido a formação do borato.

A reação se fez a t.a. e foi seguida por CCD.

#### Isolamento:

Adicionou-se água (10 ml) que emulsionou a solução pH= 10.

Acrescentou-se 1 ml de ACOH glacial que levou a pH 3 onde a solução tornou-se incolor. Extraiu-se com porções de éter (3x25 ml) lavadas com 3 porções de água (20 ml cada). Lavou-se com  $\text{NaHCO}_3$  10% água. A fração etérea foi secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Evaporada a pressão reduzida e submetida à vácuo de -1mm por 1 h.

#### NOTAS:

1. Na realidade, um largo excesso considerando a decomposição do  $\text{NaBH}_4$  e o fato que reage com EtOH
2. A cetona foi produto de CCDP, cristal, apresentando uma mancha em CCD. ( Silica Gel GF 254, bz:AcOEt 10% ).
3. A cetona não foi totalmente solúvel em EtOH.
4. Onde já se observou o produto esperado, como uma mancha mais polar e alongada ( misturas de compostos eritro e treo ).
5. Acreditamos que 4-6h é o suficiente para consumir o produto de partida

#### IV:

$\text{rmn}^1\text{H}$  - Tabela 4, Figura 27.

EM/A.R. (m/e)  $\text{M}^+$  358, 1834 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ ; 3%) 167, 0844 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{11}$ ; 12%);  
165, 0980 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2$ ; 18%) 164, 0965, ( $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ ; 100%)

#### 24. SÍNTESE DE 1-[3,4-DIMETOXIFENIL]-4-FENOXI-3-METOXI-1-(E)-PROPENIL-1-ACETOXI-PROPANO (68Ac)<sup>8 5</sup>

Em um balão de 10 ml adicionou-se 32 mg (1m mol de 1-[3,4-dimetoxifenil]-2-[4-fenoxi-3-metoxi-1-(E)-propenil]-1-propanol (68), 0,5 ml de benzeno, 2 gotas de piridina (0,01ml) e 0,03 ml de anidrido acético (3m mol.) Deixou-se sob agitação durante uma noite (20h).

Isolamento:

Adicionou-se 10 ml de água e extraiu-se com éter (3x10 ml). A solução etérea foi lavada com solução de  $\text{NaHCO}_3$  10% (3x10 ml) e a fração etérea seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Evaporada em um rota-va por e por 1 h sob vácuo de 1 mmHg.

CCD contra o produto de partida mostra uma mancha alongada menos polar que o produto de partida. (que também consiste em 2 manchas, eritro e treo)

NOTAS:IV:

rmn<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1,18(d, J=5,3H); 1,90 (d, J=5,3H) 2,03(10% do outro sinal para acetatos) 2,13(s,3H); 3,83(s,3H) 3,90 (3,6H) 4,40 (m,1H) 5,90(d, J=4,1H), 6,05-6,60 (m, 1H); 6,80-7,20 (m=6H)

25. SÍNTESE DA 1-[3,4-DIMETOXIFENIL]-2-[4-FENOXI-3-METOXI-1-ALIL]-1-PROPANONA<sup>91,99</sup>(69)

---

25.1. Sal sódico de engenol (101): ã 8,21g de eugenol (0,040M) em etanol anidro (100 ml) recentemente destilado sob peneira molecular foram add. 0,75g (0,033M) de sódio metálico em pequenas porções. Manteve-se sob agitação magnética por 30 min. resfriado em banho de gelo. Evaporando o EtOH obteve-se massa cristalina que foi lavada com eter gelado produzindo abundante cristais 6,05g. Rendimento (~63%).

Procedimento:

0,68g (0,0025M) de 1-[3,4 dimetoxifenil]-2-bromo-propa nona (100) foram adicionados a um balão de fundo redondo (cap.10 ml) e juntados com 0,83g (0,0025M+exc. ) de sal sódico de eugenol. Aos poucos adicionou-se 10 ml de DMF. Manteve-se a agita-

ção por uma noite à t.a. O tempo total da reação foi de 36 h<sup>(1)</sup>

#### Isolamento:

Adicionou-se 50 ml de H<sub>2</sub>O (3X) e extraiu-se com eter (30 ml). O extrato etéreo foi secado com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporação a baixa pressão e posteriormente vácuo de 1 mmHg por 30 mm produziu 0,67g de cristais impuros que recristalizado de EtOH e deixados por uma noite a 0° obteve-se 0,48g de cristais puros. P.f

#### NOTAS:

1. 15 horas após o início a reação já havia terminado (CCD)

IV  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3500, 3000, 1695, 1600, 1505, 1490, 1470, 1400, 1370, 1270, 1230, 1140 (m) 1030(d) 800

$\text{nm}^1\text{H}$  - Tabela 4, Figura 31

EM (m/e) M<sup>+</sup> 356, 1595 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>; 1890) 191, 1052 (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>; 21%)  
alta resolução 166, 0629 (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>; 11%) 165, 0593, (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>; 100%)

26. SINTESE DE 1-[3,4-DIMETOXIFENIL]-2-[4-FENOXI-3-METOXI-1-ALIL |1-PROPANOL. (70)<sup>97,98,100</sup>

Em um balão de 10 ml juntou-se 50 mg ( 10m mol) de NaBH<sub>4</sub> e 0,5 ml de EtOH anidro, quando todo o hidreto de boro e sódio ficou em suspensão, adicionou-se de uma vez uma solução de 145 mg (4m mol) da cetona (69) em etanol (5,5ml). Manteve-se a agitação por 15 min. quando CCD acusou um produto de reação como mancha única. Embora ainda houvesse algo do produto de partida, resolveu-se parar a reação.

O tempo total foi de 30 min.

Isolamento:

A solução foi passada para um funil Squibb ( 60 ml cap) e adicionado 10 ml de  $H_2O$ , provocando emulsão que foi quebrada pela adição de 1,5 ml de AcOH glacial. Extraíu-se com éter (3x 15 ml) e a fração etérea lavada 3 x c/ $NaHCO_3$  10%. Seca sob  $Na_2SO_4$ . Evaporado o solvente pesou 80mg.

NOTAS

IV ( $cm^{-1}$ )  $\nu_{max}^{CHCl_3}$  3500, 1600, 1580, 1500, 1150 (d), 1070, 1040, 1000, 900, 800

$\tau_{H}^{1H}$  - Tabela 4, Figura 32

EM<sup>+</sup> (m/e) M<sup>±</sup> 358 (24%); 279 (6); 194 (67); 167 (100); 149 (50); 139 (53)

27. SÍNTESE DE 1-[3,4,5-TRIMETOXIFENIL]-2-[4-FENOXI-3-METOXI-1-(E)PROPENIL]-1-PROPANONA (48)<sup>91,99</sup>

---

A um balão (cap. 25 ml) adicionou-se 150 mg (0,00050M) de 1-[3,4,5-trimetoxifenil]-2-bromo-propanona (114) (1) e 120 mg (0,00053M) do sal sódico do (E)-isoeugenol (2) (92) 3 ml de DMF (3). Fez-se uma corrente de gás  $N_2$  no sistema de modo a deslocar o ar e evitar oxidações. O frasco foi coberto inteiramente com papel aluminizado de modo a evitar luz incidente. Deixou-se sob agitação por 1 noite (15h) CCD após este período indicou uma sômanha predominante (4)

Isolamento:

Adição de água ( 50 ml) e  $CHCl_3$  (70 ml). Extraíu-se 3 vezes com água para eliminar DMF<sup>(5)</sup>. Formou emulsão. O extrato  $CHCl_3$  foi seco com  $Na_2SO_4$ . Evaporando a pressão reduzida. O produto restou impurificado por DMF. Tentativas de cristalização falharam.

### Purificação

O produto resultante foi distribuído em 4 placas preparativas 20 x 20 (Pf254+366) e eluído com bz:AcOEt 10%. Sô a mancha principal foi isolada. Rendimento: 132mg (69%)

Pf: 100,3 -100,6 ° (EtOH)

### NOTAS:

1. Cristal amarelado. Decomposição. Mas uma sô mancha principal.
2. Sal preparado 2 meses antes, mas ainda não decomposto. Ligeiramente amarelado.
3. DMF (Koch Light) sem destilar.
4. CCD (GF<sub>254</sub>, bz:AcOEt 10%)
5. Não use CHCl<sub>3</sub> porque extrai DMF! Use éter etílico.

IV  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 2950(m) 1700,1600,1510,1480(d),1420,1350,1270,(m)  
1200, 1170, 1140 (s.l) 1030, 1000, 960,890,850(d)  
830, 780

$\text{rmn}^1\text{H}$ : Tabela 4, Figura 33

EM (m/e) M<sup>+</sup> 386, 1700 (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>; 100%) 196, 0741 (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O;19%)  
alta resolução 195, 0792 (C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O; 63%) 191, 1051 (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>;  
31,65%) 164, 0182 (C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>; 61%)

28. SINTese DE 1-|3,4,5 TRIMETOXIFENIL |-2-|4-FENOXI-3-METOXI-  
-1-(E)PROPENIL|-1-PROPANOL (1) <sup>97,98,100</sup>

Um balão de 3 bocas ( cap. 25 ml) foi equipado com agitação magnética, um funil de adição (cap. 10 ml) e um tubo de CaCl<sub>2</sub>. Ao balão foi adicionada 20 mg de NaBH<sub>4</sub> (0,00052M) correspondendo -a 10 eq. e álcool etílico anidro (0,5ml). Procedendo-

se do funil graduado lentamente uma solução de 100 mg (0,00025M) da cetona (52) em EtOH anidro (4 ml). A adição levou 1 hora e a "posteriori" pôde ser verificado que todo o produto de partida havia reagido naquele período.

A reação tomou 24 horas ao todo.

#### Isolamento:

Adição de água (10 ml) provoca emulsão, resfriamento e adição de 1 ml de AcOH faz o pH mudar de 10 para 3, clarificando a solução. Adicionou-se éter (30 ml) e extraiu-se com  $H_2O$ .

A solução etérea foi re-extraída com  $NaHCO_3$  10% (3x10 ml) produzindo  $CO_2$ . Secou-se com  $Na_2SO_4$  e evaporou-se o solvente com pressão reduzida produziu-se 91 mg (91%) do álcool benzílico.

#### NOTAS:

1. A cetona tem baixa solubilidade em EtOH
2. A reatividade desta cetona é maior que (67) que levou 4h para reagir totalmente

IV v  $\frac{\text{Filme}}{\text{max}}$  ( $cm^{-1}$ ): 3500, 2950 (m), 1600, 1500, 1475 (d), 1450 (d) 1410, 1250 (d) 1130 (s.l) 1060, 1035, 1000, 970, 910, 860, 840, 780, 750.

$nmn^1H$ : Tabela 4, Figura 34

EM (m/e)  $M^+$  388, 1896 ( $C_{22}H_{28}O_6$ ; 13%) 224, 1684 ( $C_{16}H_{16}O$ ; 13%) 197  
alta resolução 0784, ( $C_{10}H_{13}O_4$ ; 11%) 195, 0986 ( $C_{11}H_{15}O_3$ ; 24%)  
 164, 0964 ( $C_{10}H_{12}O_2$ ; 100%)

29. SÍNTESE DA -1- |3,4,5-TRIMETOXIFENIL | -2- |4-FENOXI-3-METOXI  
1-ALIL | -1-PROPANONA (71) <sup>91,99</sup>

---

A um balão de 10 ml foram adicionados, 3 ml de DMF , 80 mg (2,6m M ) de uma alfa-bromocetona (114) e 60mg (3m M ) do sal sódico do isoeugenol e foram deixados sob agitação por 6 horas. CCD neste período mostrou que a reação já havia ocorrido , ainda assim a mistura foi deixada por 1 noite.

#### Isolamento

Adicionou-se 20 ml de água, extraiu-se com éter ( 3 x 30 ml). A fração etérea foi lavada com água. Seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e vaporada à vácuo rendendo 98 mg de um óleo amarelado, de uma mancha só em CCD (bz:AcOEt 10%, GF 254).

#### Purificação

O produto final foi cromatografado em 4 placas preparativas ( 20 x 20 cm- 1 mm) de sílica Pf254+366 e eluída com benzeno (2x). Recuperou-se 26 mg do produto que cristalizou de etanol.

rmn<sup>1</sup>H Tabela 4. Figura 37

BIBLIOGRAFIA

001. Cavalcante, P.B. e Friel, P. - A farmacopéia Tiriyó - Estudo etno-botânico.  
Publ. avulsas nº 24 Museu Paraense Emílio Goeldi; INPA-CNPq - Belém (1973).
002. Brelaz de Castro, G. - Farmacopeia Indígena I e II An. Fac. Farm. - UFPe - 12-13, 77-79 (1969-1970).
003. Kreig, M.B. - Medicina Verde - La Búsqueda de las Plantas que curan - Cia. Ed. Continental S.A. - México (1968).
004. Balbachas, A. - As Plantas Curam Ed. Missionária "A verdade Presente" - São Paulo (1963).
005. Vieira, J.E.V.; Barros, G.S.G.; Medeiros, M.C.; Matos, F. J.A.; Souza, M.P. e Medeiros, M.J. "Abordagem Farmacológica de Plantas do Nordeste Brasileiro".  
Revista Brasileira de Farmácia nº 2 (1968) Rio.
006. Mors, W.B. e Rizzini, C.T.  
Useful plants of Brazil - Holden-Day Inc. San Francisco (1966).
007. Gottlieb, O.R.  
Estudo de Plantas Odoríferas Brasileiras I, Bol. do I.Q.A. nº 43 (1956) - Rio de Janeiro.
  - a. Gottlieb, O.R. e Magalhães, M.T.; Estudo de Plantas Odoríferas Brasileiras II - Bol. do I.Q.A. nº 54 (1958) Rio de Janeiro.
  - b. Gottlieb, O.R. e Magalhães, M.T.; Estudo de Plantas Odoríferas Brasileiras III - Bol. do I.Q.A. nº 60 (1960) Rio de Janeiro.
  - c. Gottlieb, O.R. e Mors, W.B.; A Química do Pau Rosa - Bol. do I.Q.A. nº 53 (1958).
008. Rodrigues, W.A.; Revisão taxonomica das espécies de Virola (Myristicaceae) do Brasil. - Tese de Doutorado, UNICAMP-IB - Campinas-SP (1976).
  - a. Rodrigues, W.A.; Acta Amazônica 2, 29-47 (1972).

009. Hutchinson, J. Opus Cit. The families of Flowering plants..  
Dicotyledons 2<sup>nd</sup> Ed. Oxford, Clarendon Press, 1, 510 (1960).
010. Smith, A.C. e Wodehouse, R.P. - Brittonia 2, 393-510 (1937).
011. Melo, C.F.M.; Souza, H.B. Loureiro, M.R.C. e Wisniewski, A.  
Bol. Tec. IPEAN 2, 11-29 (1971) Belém - Pará.
012. Pereira Pinto, G.; Bol. Tec. IAN 23, (1951).
013. Silva Jardim, I.R.; O Miristato de Isopropila e suas aplica-  
ções à Farmácia Galenica. Fac. Nacional de Farmácia - Univ.  
do Brasil - Rio de Janeiro (1953).
014. G.B. Martinenghi; Bol. Inst. Óleos nº 13, 69-83 (1955)  
Opus Cit. em Chem. Abs. 52, 1649 (1958).
015. Markley, K.S.; Econ. Botany 11, 91-125 (1957)  
Opus Cit. em Chem. Abs. 51, 17201 a (1957)
016. Litchfield, C.; Chem. Phys. Lipids 6, 200-204 (1971).  
Opus Cit. em Chem. Abs. 75, 59856 k (1971)
017. Coutinho, W.S.; Rev. Bras. Farmácia 35, 261-266 (1954)
  - a. Steger, A. e Van Loon, J.; Rec. trav. Chim. 54, 149 (1935)
  - b. Atherton, A. e Meara, M.L.; J. Soc. Chem. Ind. 58, 353 (1939)
018. Cassady, J.M.; Blair, G.E.; Raffauf, F.R. e Tyler, V.E.  
Lloydia 34 161-162 (1971)
019. Schultes, R.E. e Holmstedt, B.; Lloydia 34, 61-78 (1971)
  - a. Schultes, R.E.; Science, 163, 245-254 (1969)
020. Agurell, S.; Holmstedt, B.; Lindgren, J.; Schultes, R.E.;  
Acta Chem. Scand. 23 903-916 (1969).
021. Corothie, E. e Nakano, T.; Planta Médica 17, 184 (1969)
022. Agurell, S.; Holmstedt, B.; Lindgren, J.; Schultes, R.E.;  
Biochem. Pharmacol. 17 2487-8 (1968)  
Opus Cit. Chem. Abstr. 70, 54813 - (1969)
023. Holmstedt, B.; Arch. Int. Pharmacodyn 156, 285-305 (1968)
024. Farnsworth, N.R.; Science 162, 1086 - 1092 (1968).
025. Maia, J.G.S. e Rodrigues. W.A. - Acta Amazônica 4 , 21 - 23  
(1974).

026. Braz Filho, R.; Frota Leite, M.F. e Gottlieb, O.R. ; -  
Phytochemistry 12, 417-419 (1973).
- a. Braz Filho, R.; Gottlieb, O.R. e Pinho, S.L.V.; Phytochem-  
istry 15, 567-8 (1976).
027. Braga de Oliveira, A; Braz Filho, R; Frota Leite, M.F. ;  
Gottlieb, O.R. e Shaat, V.T.  
Ciência e Cultura 25, 563-568 (1973).
028. Gottlieb, O.R.; Loureiro, A.A.; Santos Carneiro, M. e Ro-  
cha, A.I.; Phytochemistry, 12, 1830 (1973).
029. Gilchrist, T.; Hadger, R. e Porte, A.L.  
J. Chem. Soc. (C) 1780-1785 (1962).
030. Wallace, R.; Porte, A.L. e Hodges, R.  
J. Chem. Soc. (C) 1445 (1963).
031. Kohen, F.; Mac Lean, I. e Sterenson, R.;  
J. Chem. Soc. (C) 1775-1780 (1966).
032. Blair, G.E.; Cassady, J.M.; Robbers, J.E.; Tyler, V.E. e  
Raffauf, R.F.; Phytochemistry 8, 497 - (1969).
033. Bhacca, N.S. e Sterensen, R.;  
J. Org. Chem. 28, 1638-1642 (1963)
034. Klyne, W.; Stevenson, R. e Swan, R,J,;  
J. Chem. Soc. (C) 893-896 (1966).
035. Gottlieb, O.R.; Maia, J.G.S.; Ribeiro, M.N.S.;  
Phytochemistry 15, 773-774 (1976).
036. Barata, L.E.S. e Baker, P.M.;  
An. Acad. Brasil Ciênc. (submetido) 000, (1976).
037. Baker, P.M. e Barata, L.E.S.;  
Ciência e Cultura Supl. 25, 169 (1973)
038. Baker, P.M. e Barata, L.E.S.;  
Ciência e Cultura Supl. 26, 182 (1974).
039. Barata, L.E.S.; Baker, P.M.; Gottlieb, O.R. e Rúveda, E. ;  
Ciência e Cultura Supl. 28 174-175 (1976).
040. Marx, M.C.; - Arilpropanóides em Embryobionta - Tese de  
Mestrado - U.F.R.R.J. - Rio de Janeiro (1975).
041. Rezende, C.M.A.M.; - Sistemática Bioquímica - Princípios e

- Métodos - Tese de Doutorado - U.S.P. - I.Q. - São Paulo - (1975).
042. Gottlieb, O.R.;  
Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 35,  
000 (1976).
043. Maia, J.G.S.; Estudo Químico de Plantas Amazônicas - Tese  
de Mestrado - U.F.R.R.J. (1973).
044. Hobbs, J.J. and King, F.;  
J. Chem. Soc. (C) 4732 (1960)
045. Braz Filho, R.; Gottlieb, O.R. e Pinho S.L.V.;  
Ciência e Cultura, Supl. 28, 185 (1976).
046. Braz Filho, R.; Gottlieb, O.R.; Maia, J.G.S; Pedreira, G.;  
Ciênc. e Cultura Supl. 28, 185 (1976).
047. Braz Filho, R.; Gottlieb, O.R.; Maia, J.G.S. e Pinho, S.L.V.  
Ciência e Cultura Supl. 28, 185 (1976).
048. Bowers, W.S.;  
Science 161, 895-897 (1968).
049. Russel, B.G. e Fenemore, P.G.;  
Phytochemistry 12, 1799-1803 (1973).
050. Taniguchi, E. e Oshima, Y.;  
Agr. Biol. Chem. 36, 1013-1025 (1972).
051. Matsui, K. e Monakata, K.;  
Tetrahedron Lett. 1905-1908 (1975).
052. Hearon, W.M. e Mac Gregor, W.S.  
Chemical Reviews 55, 957-1068 (1955)
053. Geissman, T.A. e Crout, D.H. : Organic Chemistry of Second-  
ary Plant Metabolism. Freeman, Copper & Co., San Francisco  
(1969) Cap. 5 .
054. Barata, L.E.S.; Mors, W.B.; Kirson, I. e Lavie, D. An.Acad.  
Brasil. Cienc. Supl. 42, 401-408 (1970).
055. Giesbrecht, A.M.; Arilpropanóides de Licaria Canela - Tese  
de Doutorado - USP - I.Q. - São Paulo (1973).
056. Crossley, N.S. e Djerassi, C.; J. Chem. Soc. (C) 1459-1462  
(1962).

057. Haworth, R.D.; J. Chem. Soc. (C) 448 (1942).
058. Erdtman, H.; Modern Methods of Plant Analysis (vol.III)  
Springer-Verlag Berlin (1955).
059. Gottlieb, O.R.; Revista Latino Americana de Química 5, 1-11  
(1974).
060. Eskins, K.; Glass, C.; Rohwedder, W; Kleiman, R. e Sloneker,  
J.; Tetrahedron Lett. 861-864 (1972).
061. Miller, I.J.;  
Tetrahedron Lett. 4955-4958 (1972).
062. Sarkanen, K.V. e Wallis, A.F.A.; J. Chem. Soc. (C) 1869-1878  
(1973).
063. Wallis, A.F.A.;  
Austral. J. Chem., 26, 585-594 (1973)
064. Merlini, L. e Zanarotti, A.;  
Tetrahedron Lett. 3621-3622 (1975).
065. Petter, A.; Stainton, A.P. e Barber, M.;  
J. Heteroc. Chem. 3, 191-197 (1966).
066. Doskotch, R.N. e Flom, M.S.;  
Tetrahedron 28, 4711-4717 (1972).
067. King, F.E. e Wilson, J.G.;  
J. Chem. Soc. (C) 4011-4024 (1964).
068. Blears, J.G. e Haworth, R.D.;  
J. Chem. Soc. (C) 1985-1987 (1958)
069. Hughes, G.K. e Ritchie, E.;  
Austral. J. Chem. 7, 104-112 (1954)
070. Birch, A.J.; Milligan, B.; Smith, E. e Speake, R.N.;  
J. Chem. Soc. (C) 4471-4475 (1958).
071. Holloway, D. e Scheinmann, F.;  
Phytochemistry 13, 1233-1236 (1974)
072. Murphy, S.T.; Ritchie, E. e Taylor, W.C.;  
Austral. J. Chem. 28, 81-90 (1975).
073. Riggs, N.V. e Stevans, J.S.;  
Austral. J. Chem. 15, 305-313 (1962).

074. Mc Alpine, J.B.; Riggs, N.V. e Gordon, P.G.;  
Austral. J. Chem. 21, 2095-2106 (1968)
075. Ayres, D.C. e Chater, R.B.;  
Tetrahedron 25, 4093-4098 (1969).
076. Sarkanen, K.V. e Wallis, F.A.;  
J. Heteroc. Chem. 10, 1025-1027 (1973).
077. Org. Syntheses I, 537 (1967).
078. Aiba, C.J. e Gottlieb, O.R; Phytochemistry 14, 253-255  
(1975).
079. Pearl, I.A.;  
J. Am. Chem. Soc. 70, 1746-1748 (1948).
080. Adler, E.; Delin, S. e Miksche, G.E.; Acta Chem. Scand 20 ,  
1035-1037 (1966).
081. Hahn, W.; Ber. 67, 690-780 (1934).
082. Org. Syntheses, Coll. Vol. IV p. 836 (1963)  
a. Crohare, R.; Merkuza, V.M.; Gonzalez, H.A. e Rúveda, E.A. ;  
J. of Heteroc. Chem. 7, 729-732 (1970).
083. The Sadtler Standard Spectra - Philadelphia, PA (1972).
084. The Aldrich Lebrary of NMR Spectra (1974).
085. Mano, E.B. e Seabra, A.P.;  
Práticas de Química Orgânica p. 85  
Edart - SP (1969).
086. Becker, H.D. e Adler, E.; Acta Chem. Scand. 15, 218 (1961).
087. Aiba, C.J. e Gottlieb, O.R.;  
Phytochemistry 14, 253-255 (1975).
088. Fieser, L.F. e Fieser, M.;  
Reagents for Organic Synthesis, - Wiley - N.Y. (1967).  
a. Vol I, p. 136  
b. Vol I, p. 25
089. Schwartz, N.N. e Blumbergs, J.H.;  
J. Org. Chem. 29, 1976-1979 (1964).
090. Whitney, B.W. e Heuze, H.R.;  
J. Am. Chem. Soc. 60, 1148-1151 (1938)

091. Shee han, J.C. e Bolhofer, W.A.;  
J. Am. Chem. Soc. 72, 2786-2788 (1950).
092. Merkuza, V.M.; Sierna, M.G.; Mascaretti, O.A. e Rūveda, E.A.;  
- Jer Chang, C. e Wenkert, E.;  
Phytochemistry 13, 1279-1282 (1974).
093. Vogel, A.I.; Química Orgânica - Análise Orgânica Qualitativa - Ao Livro Técnico/USP Rio de Janeiro (1971).  
a. Vol I, 395  
b. Vol II, 845  
c. Vol I, 356  
d. Vol. III, 855
094. Adams, R.; Geissman, T.A.; Baker, B.R. e Teeter, H.M.;  
J. Am. Chem. Soc. 63, 528-534 (1941).
095. Haworth, R.D. e Woodcock, D.;  
J. Chem. Soc. (C) 809-813 (1938).
096. Geoffrey Norcross, G. e Open Shaw, H.T.;  
J. Chem. Soc. (C) 1174-1177 (1949).
097. Chaikin, S.W. e Brown, W.G.;  
J. Am. Chem. Soc. 71, 122-125 (1949).
098. Fieser, L.F. e Ettorre, R.;  
J. Am. Chem. Soc. 75, 1700-1704 (1953).
099. Adler, E.; Delin, S e Mikshe, G.E. Acta Acad.Scand. 20  
1035-1037 (1966)
100. Brown, H.C.;  
J. Chem. Educ. 38, 173-179 (1961).
101. Bindra, J.B.;  
J. Med. Chem. 18, 921-925 (1975).
102. Stoochnoff, B.A. e Benoiton, N.L.;  
Tetrahedron Lett. 21-24 (1973).
103. Müller, A; Meszāres, M.; Kőrmendy, K. e Kucsman, A.;  
J. Org. Chem. 17, 787 (1952).
- 104.<sup>a</sup> Gilbert, B.; Souza, J.P.; Fascio, M; Kitagawa, M.; Nascimento, S.S.C.; Fortes, C.C.; Seabra, A.P. e Pellegrino, J.;  
An. Acad. Brasil. Cienc. Supl. 42, 397-400 (1970).
- 104.<sup>b</sup> Gilbert, B.; Comunicação Pessoal