

*Este exemplar corresponde  
à redaçãõ final da Tese  
defendida por Adriana  
e aprovado por Adriaus  
pelo comitê julgadora*

*Marsaioli*

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE QUIMICA

ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE ALCALOIDES  
INDÓLICOS DE PESCHIERA CAMPESTRIS Rizz (Rizz)

ADRIANA DEL CARMEN ESCALONA GOWER

TESE DE MESTRADO

ORIENTADORA: Profa. Dra. ANITA JOCELYNE MARSAIOLI

Campinas

1986

**UNICAMP**  
BIBLIOTECA CENTRAL

A mia familia e em especial  
a meus pais MANUEL E CLARA  
e a RAUL pelo carinho com-  
preensão e apoio.

## AGRADECIMENTOS

A autora deseja expressar seus agradecimentos:

A direção do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas pelas facilidades outorgadas durante a realização deste trabalho.

A Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli meus sinceros agradecimentos pela orientação segura e eficiente desta tese e pelos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  no aparelho XL-100

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa e auxílio à pesquisa.

A Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal do Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida.

A Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio à pesquisa.

Ao Prof. Dr. Benedito da S. Pereira pela identificação da Peschiera campestris e coleta do material estudado

A Profa. Raquel Marques Braga e ao Prof. Dr. Francisco de A.M. Reis pelas amostras autênticas.

Ao Prof. Dr. Fred Yukio Fuyiwara e ao Sr. Carlos Kaiser pelos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  no aparelho XL-100.

A Profa. Dra. Connie Kascheres, ao Prof. Marcos Eberlin e a Mércia pelos espectros de massa.

A todos os amigos do laboratório pela amizade e colaboração durante a realização deste trabalho.

## SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

A	Absorbância
C.C.E.	Cromatografia de camada espessa
C.C.D.	Cromatografia de camada delgada
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
E.M.	Espectro de massa
H-1	Hidrogênio ligado ao carbono-1
I.V.	Infravermelho
J	Constante de acoplamento de proton
m/z	Relação massa carga
m	Multiplete
MESH	Cromatografia em coluna de sílica gel H-60 sob pressão de nitrogênio
p. f.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de proton
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
s	Singlete
t	triplete
U.V.	Ultravioleta
$[\alpha]_D^{25}$	Rotação óptica
$\nu$	Frequência de estiramento
$\epsilon$	Absorção molar
$\lambda$	Absorção máxima no ultravioleta
$\delta$	Deslocamento químico em ppm

## INDICE

	Pag.
RESUMO.....	1
INTRODUÇÃO.....	2
CAPÍTULO I	
REVISÃO BIBLIOGRAFICA DO GENERO TABERNAEMONTANA.....	7
CAPÍTULO II	
ESTUDO FITOQUÍMICO DA PESCHIERA CAMPESTRIS	
1. DESCRIÇÃO BOTANICA.....	29
2. OBTENÇÃO E TRATAMENTO DOS EXTRATOS.....	31
2.1 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS BRUTOS.....	31
2.2 TRATAMENTO DOS EXTRATOS.....	31
2.2.1 TRATAMENTO DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS.....	32
2.2.2 TRATAMENTO DO EXTRATO BRUTO DA RAIZ.....	32
2.2.3 TRATAMENTO DAS FRAÇÕES POUCO POLARES.....	32
2.2.4 TRATAMENTO DAS FRAÇÕES POLARES.....	33
2.2.5 TRATAMENTO DO EXTRATO BRUTO DA CASCA E CAULE.....	34
DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS ALCALOIDES ISOLADOS.....	36
EPIMERIZAÇÃO DO C-16 DO COMPOSTO <u>10</u> .....	65
ESTUDOS BIOLÓGICOS.....	68
QUIMIOTAXIONOMIA.....	70
CAPÍTULO III	
PARTE EXPERIMENTAL	
1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	73
2 COLETA DO MATERIAL E OBTENÇÃO DOS EXTRATOS.....	75
2.1 FOLHAS.....	75
2.2 CASCA E CAULE.....	76
2.3 RAIZ.....	76
3 ISOLAMENTO E PURIFICAÇÃO DOS ALCALOIDES.....	76
3.1 FOLHAS.....	76

3.2 RAIZ.....	79
3.2.1 PURIFICAÇÃO DAS FRAÇÕES POUCO POLARES DA RAIZ.....	80
3.2.2 PURIFICAÇÃO DAS FRAÇÕES POLARES DA RAIZ.....	82
3.3 CASCA E CAULE.....	85
REDUÇÃO DO IODETO DE (-) 12-METOXI-N <sub>6</sub> -METILVOACALOTINA	
METODO-A.....	88
METODO-B.....	89
4 DADOS ESPECTRAIS E CONSTANTES FISICAS DOS COMPOSTOS ISOLADOS.	90
CONCLUSÃO.....	96
ESPECTROS DOS COMPOSTOS ISOLADOS.....	97
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	130

## INDICE DE ESPECTROS QUADROS E ESQUEMAS

Figura E-1:	Espectro de U.V. da (-) isovoacangina <u>1</u> .....	97
Figura E-2:	Espectro de I.V. da (-) isovoacangina <u>1</u> .....	98
Figura E-3:	Espectro de massa da (-) isovoacangina <u>1</u> .....	97
Figura E-4:	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (-) isovoacangina <u>1</u> .....	99
Figura E-5:	Espectro de U.V. da (-) isovoacristina <u>2a</u> .....	99
Figura E-6:	Espectro de I.V. da (-) isovoacristina <u>2a</u> .....	100
Figura E-7:	Espectro de massa de (-) isovoacristina <u>2a</u> .....	101
Figura E-8:	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (-) isovoacristina <u>2a</u> .....	101
Figura E-9:	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da (-) isovoacristina <u>2a</u> .....	102
Figura E-10:	Espectro de U.V. da (-) coronaridina <u>3</u> .....	102
Figura E-11:	Espectro de I.V. da (-) coronaridina <u>3</u> .....	103
Figura E-12:	Espectro de massa da (-) coronaridina <u>3</u> .....	104
Figura E-13:	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (-) coronaridina <u>3</u> .....	104
Figura E-14:	Espectro de U.V. da (-) voacangina <u>4</u> .....	105
Figura E-15:	Espectro de I.V. da (-) voacangina <u>4</u> .....	106
Figura E-16:	Espectro de massa da (-) voacangina <u>4</u> .....	105
Figura E-17:	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (-) voacangina <u>4</u> .....	107
Figura E-18:	Espectro de U.V. da (-) voacangina hidroxindolenina <u>5</u> .....	107
Figura E-19:	Espectro de I.V. da (-) voacangina hidroxindolenina <u>5</u> .....	108
Figura E-20:	Espectro de massa da (-) voacangina hidroxindoleni- na <u>5</u> .....	109
Figura E-21:	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (-) voacangina hidroxindoleni- na <u>5</u> .....	109
Figura E-22:	Espectro de U.V. da (-) heineanina <u>6a</u> .....	110
Figura E-23:	Espectro de I.V. da (-) heineanina <u>6a</u> .....	111
Figura E-24:	Espectro de massa da (-) heineanina <u>6a</u> .....	110

Figura E-25: Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (-) heineanina <u>6a</u> .....	112
Figura E-26: Espectro de U.V. da (-) voacamina <u>7</u> .....	112
Figura E-27: Espectro de I.V. da (-) voacamina <u>7</u> .....	113
Figura E-28: Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (-) voacamina <u>7</u> .....	114
Figura E-29: Espectro de U.V. da (-) voacalotina <u>8</u> .....	114
Figura E-30: Espectro de I.V. da (-) voacalotina <u>8</u> .....	115
Figura E-31: Espectro de massa da (-) voacalotina <u>8</u> .....	116
Figura E-32: Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (-) voacalotina <u>8</u> .....	117
Figura E-33: Espectro de U.V. da (-) vobasina <u>9</u> .....	116
Figura E-34: Espectro de I.V. da (-) vobasina <u>9</u> .....	118
Figura E-35: Espectro de massa da (-) vobasina <u>9</u> .....	119
Figura E-36: Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (-) vobasina <u>9</u> .....	120
Figura E-37: Espectro de U.V. do iodeto de (-) 12-metoxi- N <sub>b</sub> -metilvoacalotina <u>10</u> .....	119
Figura E-38: Espectro de I.V. do iodeto de (-) 12-metoxi- N <sub>b</sub> -metilvoacalotina <u>10</u> .....	121
Figura E-39: Espectro de massa do iodeto de (-) 12-metoxi- N <sub>b</sub> -metilvoacalotina <u>10</u> .....	122
Figura E-40: Espectro de RMN <sup>1</sup> H do iodeto de (-) 12-metoxi- N <sub>b</sub> -metilvoacalotina <u>10</u> .....	123
Figura E-41: Espectro de RMN <sup>13</sup> C do iodeto de (-) 12-metoxi- N <sub>b</sub> -metilvoacalotina <u>10</u> .....	124
Figura E-42: Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <u>10a</u> .....	125
Figura E-43: Espectro de I.V. do composto <u>10a</u> .....	126
Figura E-44: Espectro de I.V. do composto <u>10b</u> .....	127
Figura E-45: Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <u>10b</u> .....	128
Figura E-46: Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <u>10b</u> .....	129

QUADROS

Quadro-1: Estrutura dos alcaloides isolados de <u>Tabernaemontana</u> ..	8
Quadro-2: Alcaloides isolados de <u>Tabernaemontana</u> .....	19



Quadro-3: Fragmentação generica dos alcaloides do tipo Iboga...38

Quadro-4: Fragmentação generica da voacangina  
hidroxi-indolenina.....51

Quadro-5: Fragmentação generica dos alcaloides do tipo  
sarpagina.....58

Quadro-6: Fragmentação generica da vobasina.....61

#### ESQUEMAS

Esquema-1: Epimerização do C-16 do composto-10.....66

Esquema-2: Extração acido-base.....77

## RESUMO

Foram estudados os extratos metanólicos das folhas, casca, caule e raiz da Peschiera campestris, dos quais foram isolados dez alcaloides indólicos identificados como: (-) isovoacangina 1, (-) isovoacristina 2a, (-) coronaridina 3, (-) voacangina 4, (-) voacangina hidroxí-indolenina 5, (-) heineanina 6a, (-) voacamina 7, (-) voacalotina 8, (-) vobasina 9 e iodeto de (-)-12-metoxi-N<sub>b</sub> metilvoacalotina 10.

Os compostos foram identificados a través de dados espectroscópicos (U.V., I.V., RMN<sup>1</sup>H, massa) e constantes físicas, e em alguns casos por comparação com amostras autênticas.

O composto (-)-12-metoxi-N<sub>b</sub>-metilvoacalotina, foi de difícil isolamento devido a sua baixa solubilidade em solventes orgânicos. Este fato foi contornado trocando-se o contra íon natural por iodeto, mediante o uso de resina de troca iônica, verificando-se então que se tratava de um composto isolado por Reis e colaboradores.

Testes biológicos sobre a atividade fungicida dos compostos 1, 3, 5, 8, 6a, e 10 para Candida albicans (3111, 110231) e anti-câncer de 10 para leucemia (3PS 31) revelaram que estes compostos não eram ativos.

Finalmente as tentativas de inverter a configuração do C-16 de 10 não foram bem sucedidas devido às dificuldades reacionais do sal com LiAlH<sub>4</sub> e na obtenção do composto puro em maior quantidade

## ABSTRACT

The investigation of leaf, bark and root extracts of Peschiera campestris, a new species discovered in Brasilia, Brazil, afforded (-) isovoacangine 1, (-) isovoacristine 2a, (-) coronaridine 3, (-) voacangine 4, (-) voacangine Hydroxyindolenin 5, (-) heyneanine 6, (-) voacamine 7, (-) voaachalotine 8, (-) vobasine 9, (-) 12-methoxy-N<sub>b</sub>-methylvoaachalotine 10.

The structures were elucidated by spectroscopic methods and comparison with authentic samples. The purification of the 12-methoxy-N<sub>b</sub>-methylvoaachalotine 10 was achieved by changing the unknown counter ion to iodide using ionic exchange resin.

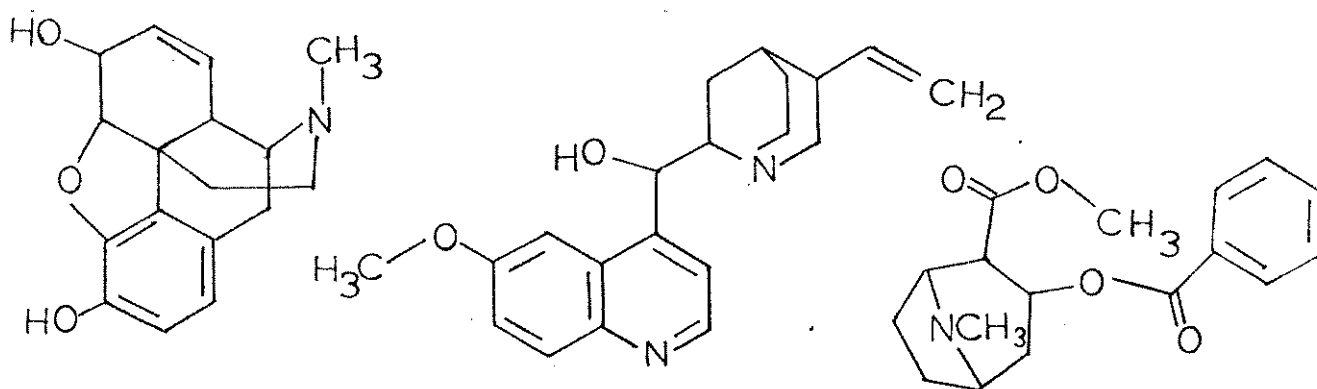
Antifungal test using Candida albicans (3311, 110231) revealed 1, 3, 5, 6a, 8, and 10 as inactive. Anticancer test revealed that 10 was inactive in leukemia treatment (3PS31).

Attempts to obtain the C-16 epimer of 10 were hindered by the reactivity of quaternary ammonium salt with LiAlH<sub>4</sub>, and difficulties in purifying 10 in larger amounts.

## INTRODUÇÃO

As propriedades medicinais das plantas são conhecidas desde épocas remotas, sendo seu uso e atividades transmitidos de geração em geração por curandeiros, feiticeiros...etc.[1].

O interesse dos químicos pelo isolamento de produtos puros de plantas foi motivado pelo conhecimento das propriedades medicinais ou tóxicas atribuídas a certas plantas. Desta forma foram descobertos compostos químicos cuja ação farmacológica é amplamente conhecida, tais como morfina I, quinina II e cocaína III [2a].



morfina I

quinina II

cocaína III

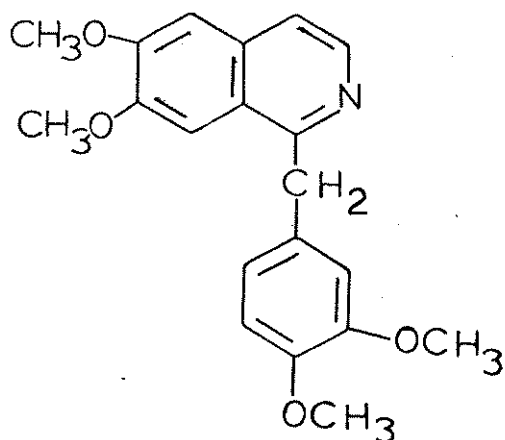
Como matéria prima as plantas medicinais são fontes importantes de moléculas puras que mesmo não sendo remédios, podem ser usadas na síntese parcial de derivados farmacológicos [3]

Entretanto, considerando que na Terra existem aproximadamente 600.000 espécies vegetais (das quais 250.000 a 500.000 são plantas superiores) e que somente cerca de 5% foram investigadas especificamente sob aspectos químicos e farmacológico, é de se esperar que o arsenal terapêutico irá paulatinamente enriquecendo-se com novas drogas de origem vegetal [4a].

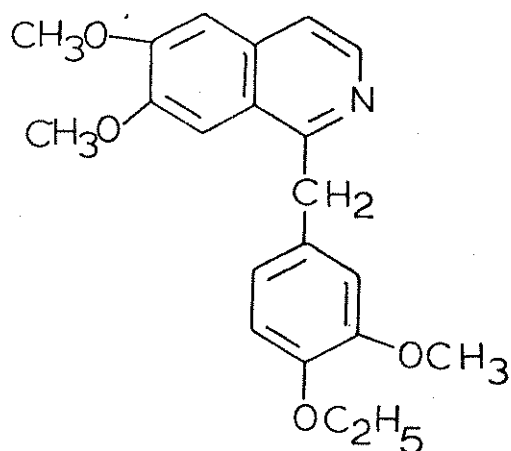
Segundo Gottlieb e Mors, das 120.000 espécie vegetais brasileiras, até hoje foram estudados somente alguns dos constituintes químicos de cerca de 470 (0,4%) dessas plantas, nada se sabendo sobre a constituição química dos 99,6% restante da flora nacional [4b].

A indústria farmacológica produz os fármacos em série e muitas vezes é esquecido que determinado composto teve sua origem como um produto natural e isolado de uma planta. A papaverina IV foi inicialmente isolada do ópio, do latex seco do fruto verde de Papaver somniferum, atualmente a maior parte deste composto utilizado na indústria farmaceutica é de origem sintética [2b].

Muitos compostos naturais isolados de plantas são modificados na sua estrutura por meio de reações químicas com o objetivo de produzirem compostos de maior atividade e/ou com menos efeitos colaterais, como é o caso da dioxilina V obtida a partir da papaverina IV, a qual é mais ativa e tem menos efeitos colaterais [2b].



Papaverina IV



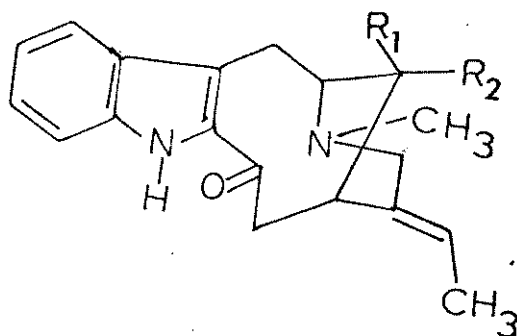
Dioxilina V

Os alcaloides compreendem um dos maiores grupos de metabólitos secundários isolados de plantas. Apesar de não existir uma definição completamente satisfatória, os alcaloides são considerados geralmente substâncias de caráter básico que contém um ou

mais átomos de nitrogênio formando parte de um sistema cíclico [5a]. Entre os alcaloides isolados de vegetais, os que se apresentam em maior quantidade são aqueles do tipo indólico.

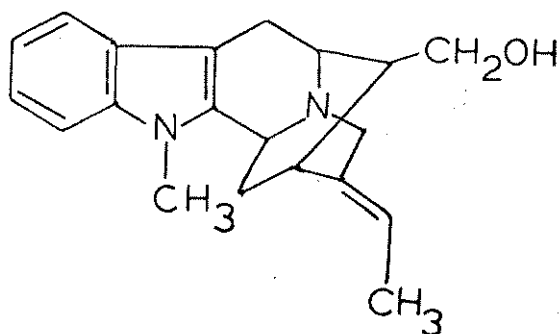
A família *Apocynaceae*, da qual o gênero *Tabernaemontana* (*Peschiera*) faz parte, é uma fonte rica em alcaloides indólicos, e algumas espécies deste gênero tem fornecido substâncias com atividade biológicas.

Podemos citar a vobasina VI, afinina VII, e afinisina VIII, isolados de *Peschiera affinis* os quais apresentam atividade depressiva do sistema nervoso central [6]. A stemmadenina IX isolada de *Tabernaemontana dichotoma* apresenta atividade hipotensiva e relaxante muscular [7].

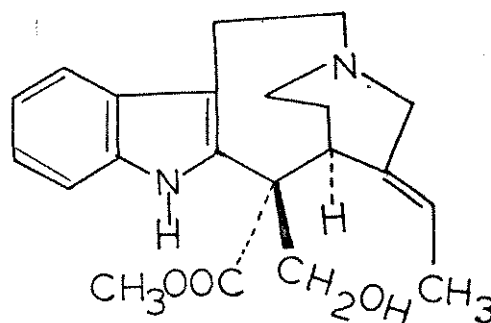


Vobasina VI  $R_1 = \text{COOCH}_3$   $R_2 = \text{H}$

Afinina VII  $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$   $R_2 = \text{H}$

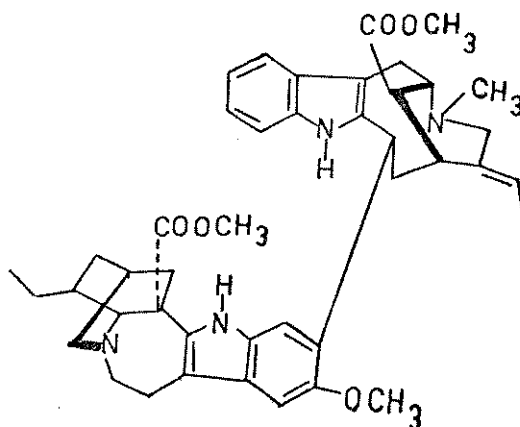


Afinisina VIII



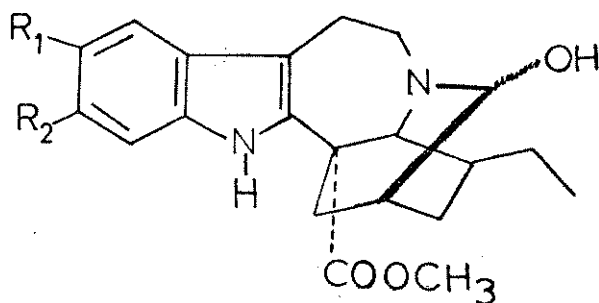
Stemmadenina IX

Certos alcaloides bis-indólicos do tipo voacamina X isolados de diferentes espécies de Tabernaemontana tem apresentado atividade anticancer para leucemia P-388 [8, 9, 10].



Voacamina X

Recentemente tem surgido publicações sobre a atividade antimicrobial de alcaloides isolados de duas espécies de Tabernaemontana, Tabernaemontana pachysiphon e Tabernaemontana chippii, donde foram isolados alcaloides bis-indólicos do tipo voacamina X que apresentam atividade bactericida contra Bacillus subtilis e Escherichia coli. Entre os alcaloides monoméricos os compostos 3R/S-hidroxiconofaringina XI e 3-hidroxi-isovoacangina XII foram os únicos que apresentavam actividade bactericida [11, 12].



3R/S-hidroxiconofaringina XI  $R_1=R_2=OCH_3$

3-Hidroxi-isovoacangina XII  $R_1=H$   $R_2=OCH_3$

Para que o isolamento de compostos naturais com atividade biológica seja proveitoso é preciso que haja um controle da atividade biológica depois de cada etapa de purificação. Muitas vezes um extrato apresenta uma atividade positiva a qual desaparece depois da purificação deste [12]. Esta perda de atividade pode ser causada por uma decomposição dos compostos durante a purificação, porque a atividade é produto do efeito sinérgico de dois ou mais compostos [12], ou ainda mesmo porque o composto ativo está em concentração tão baixa que se pode perder ao longo do processo de isolamento.

Para evitar a decomposição dos compostos, e formação de artefatos durante o processo de purificação devem ser escolhidos métodos que sejam rápidos e com o menor número possível de etapas.

A determinação da estrutura dos compostos isolados significa atualmente a aplicação de métodos físico-químicos de análise tais como: espectrometria de massa, espectroscopia de: infravermelho, ultravioleta, de ressonância magnética nuclear de prótons e de carbono-13, dispersão ótica rotatória, etc. A confirmação final da estrutura do composto é obtida através da síntese total ou difração de raios-X. A identificação de um produto já descrito na literatura, se realiza por comparação de seus dados físico-químicos ou comparação com amostras autênticas.

Na procura de novos alcaloides indólicos com atividade biológica, e como uma contribuição à quimiotaxonomia do gênero Tabernaemontana (Peschiera) decidiu-se estudar a Peschiera campestris, uma nova espécie descoberta em Brasília por Rizzini.



CAPÍTULO I

## REVISÃO BIBLIOGRAFICA

A divisão Angiosperma é um dos maiores grupos de plantas e é o que hoje domina a flora terrestre mundial.

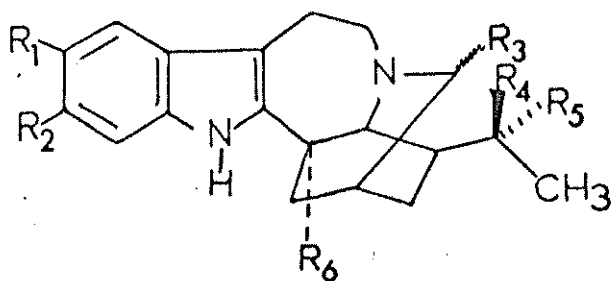
São conhecidas cerca de 344 famílias de Angiospermas, agrupadas em duas classes, as monocotiledôneas e as dicotiledôneas; que compreendem mais de 200.000 espécies [13].

As dicotiledôneas compreendem pelo sistema de Engler(1964) 48 ordens representadas por 291 famílias. As monocotiledôneas compreendem 14 ordens no sistema de Engler(1964) representadas por 53 famílias [13].

A ordem Gentianales é representada por 7 famílias entre as quais se encontram as Apocynaceas a qual compreende cerca de 200 gêneros com mais de 20.000 espécies de distribuição marcadamente tropical e subtropical em todo o mundo. São plantas de hábito variado, ervas, subarbustos, árvores e trepadeiras, na maioria latexcentes, vivem tanto nos campos como nas matas [13].

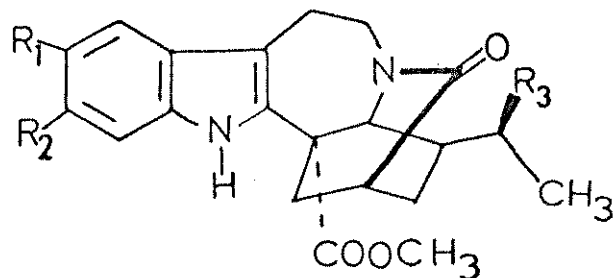
A taxionomia das Apocynaceas (Tabernaemontana) tem sido revisada por Leeuwenberg [14], e êle definiu Peschiera e Tabernaemontana como sendo sinônimos.

Em nosso levantamento bibliográfico visamos dar continuidade aos trabalhos feitos por Reis e col. [15], Marsaloli e col. [16], os quais cobrem a literatura até 1981. No quadro-1 colocou-se a estruturas dos compostos isolados de Tabernaemontana a partir de 1981 e no quadro-2 a relação entre as estruturas e as espécies estudadas



<u>1a</u>	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = H		R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1b</u>	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = R <sub>6</sub> = H		
<u>1c</u>	R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = H	R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub>	R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1d</u>	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = H		R <sub>4</sub> = OH R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1e</u>	R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = H	R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> = OH R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1f</u>	R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = H	R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub>	R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1g</u>	R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = R <sub>6</sub> = H	R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> = OH
<u>1h</u>	R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = H	R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> = OH R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1i</u>	R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = H	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub>	R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1j</u>	R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = H	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub>	R <sub>3</sub> = OH R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1k</u>	R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = R <sub>6</sub> = H	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub>	
<u>1l</u>	R <sub>1</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = H	R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub>	R <sub>3</sub> = OH R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1m</u>	R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = H	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> = OH R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1n</u>	R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = H	R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> = OH R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1o</u>	R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>6</sub> = H	R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> = OH
<u>1p</u>	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = H		R <sub>5</sub> = OH R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1q</u>	R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = H		R <sub>2</sub> = OH R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1r</u>	R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = H		R <sub>1</sub> = OH R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1s</u>	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = H	R <sub>3</sub> = CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1t</u>	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>4</sub> = H	R <sub>3</sub> = CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	R <sub>5</sub> = OH R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1u</u>	R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = H		R <sub>1</sub> = R <sub>4</sub> = OH R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>
<u>1v</u>	R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = R <sub>6</sub> = H	R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub>	
<u>1w</u>	R <sub>2</sub> = R <sub>5</sub> = H	R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub>	R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = OH R <sub>6</sub> = COOCH <sub>3</sub>

Quadro-1: estruturas dos alcaloides isolados de *Tabernaemontana*

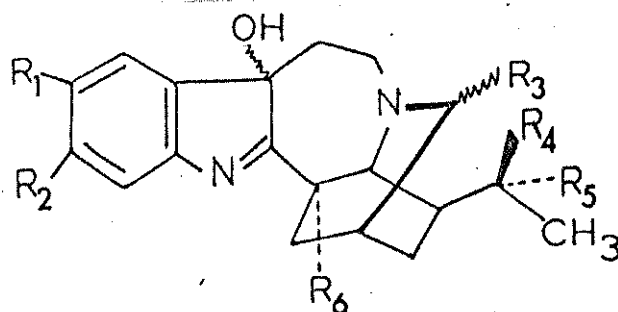


2a  $R_1 = R_2 = R_3 = H$

2b  $R_2 = R_3 = H$   $R_1 = OCH_3$

2c  $R_2 = H$   $R_1 = OCH_3$   $R_3 = OH$

2d  $R_3 = H$   $R_1 = R_2 = OCH_3$



3a  $R_2 = R_3 = R_5 = H$   $R_1 = OCH_3$   $R_4 = OH$   $R_6 = COOCH_3$

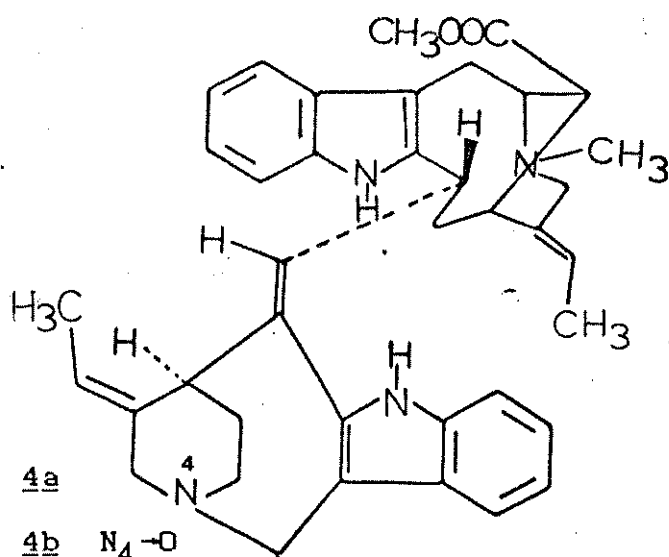
3b  $R_3 = R_4 = R_5 = H$   $R_1 = R_2 = OCH_3$   $R_6 = COOCH_3$

3c  $R_4 = R_5 = H$   $R_1 = R_2 = OCH_3$   $R_3 = OH$   $R_6 = COOCH_3$

3d  $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$   $R_1 = OCH_3$   $R_6 = COOCH_3$

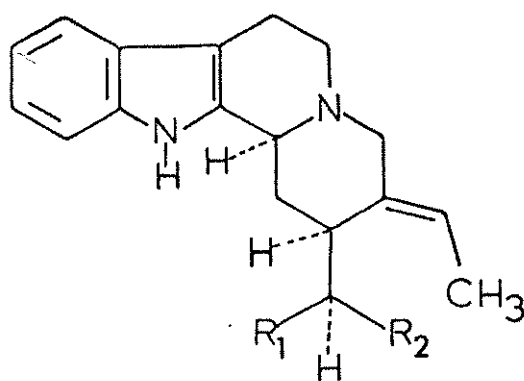
3e  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$   $R_6 = COOCH_3$

3f  $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$   $R_1 = OCH_3$



4a

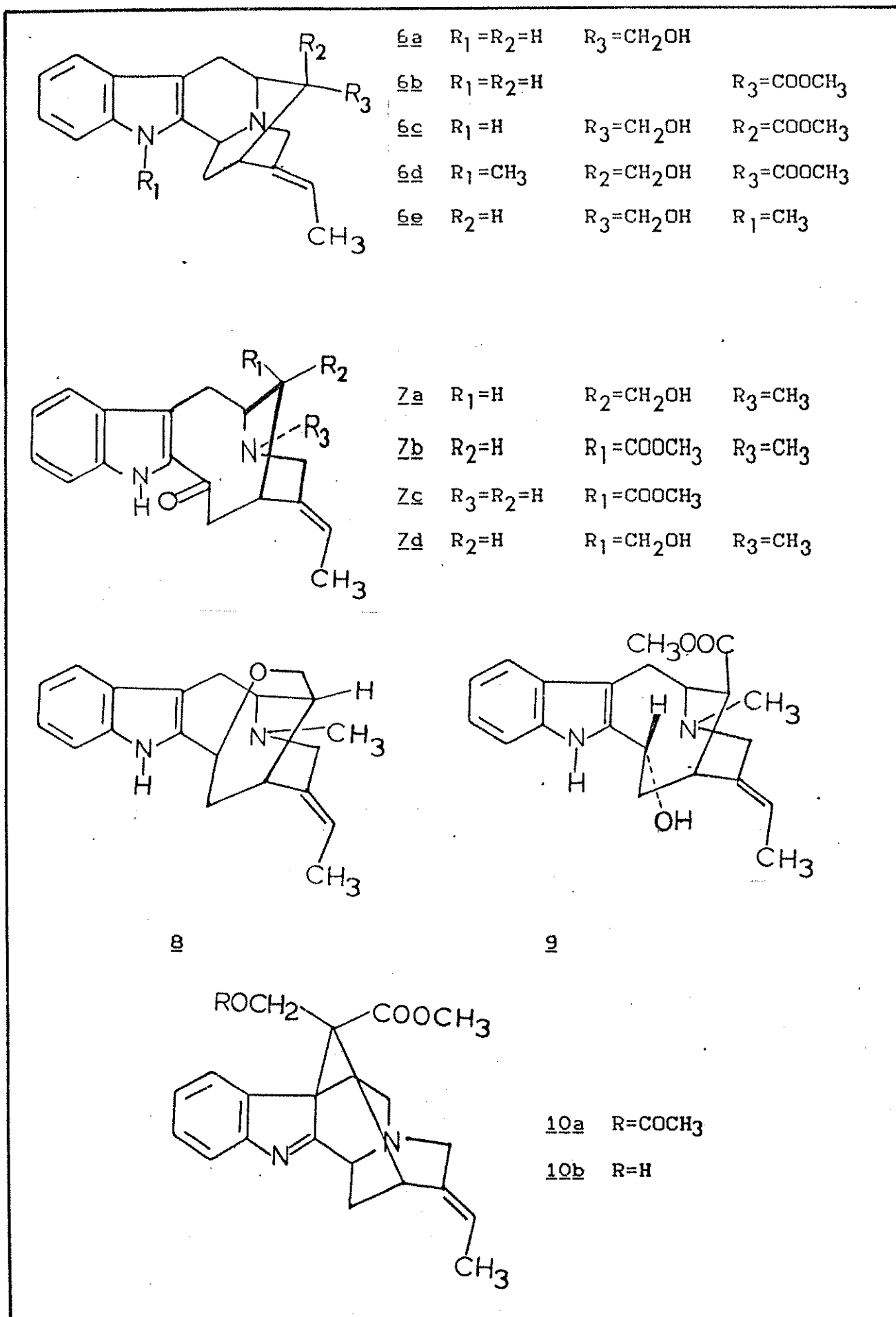
4b  $N_4 - O$



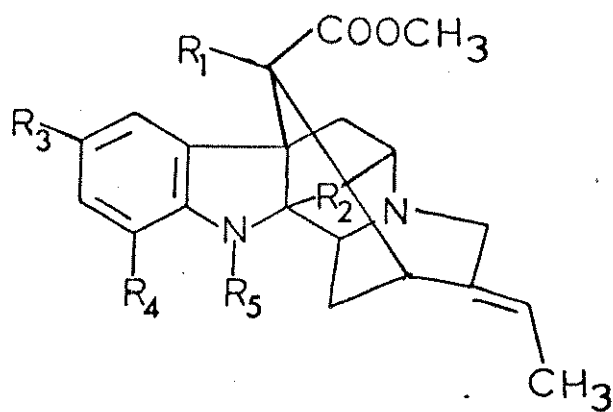
5a  $R_1 = CH_2OH$   $R_2 = COOCH_3$

5b  $R_1 = COOCH_3$   $R_2 = CH_2OH$

Quadro-1: estrutura dos alcaloides isolados de Tabernaemontana



Quadro-1: estrutura dos alcaloides isolados de *Tabernaemontana*



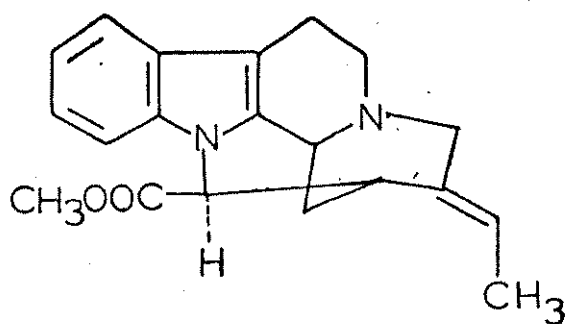
**11a**  $R_1 = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$   $R_2 = \text{O}$   $R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$

**11b**  $R_1 = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$   $R_2 = \text{NH}$   $R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$

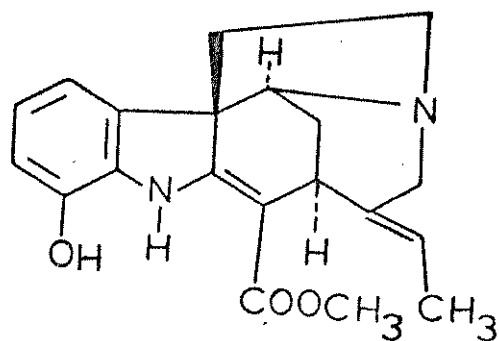
**11c**  $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$   $R_2 = \text{NH}$   $R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$

**11d**  $R_1 = \text{H}$   $R_5 = \text{H}$   $R_2 = \text{O}$   $R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$

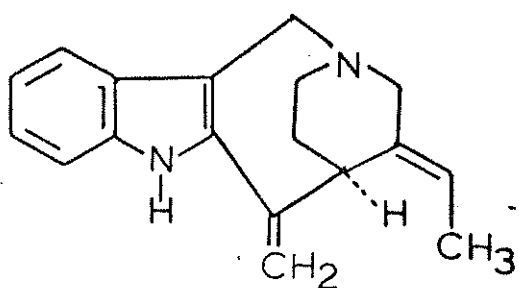
**11e**  $R_1 = R_4 = \text{H}$   $R_2 = \text{O}$   $R_3 = \text{OCH}_3$   $R_5 = \text{H}$



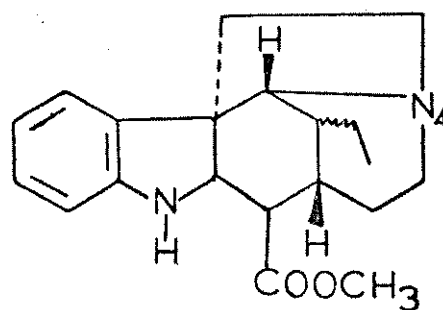
**12**



**13**

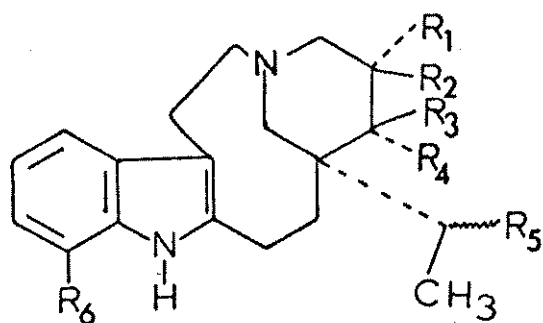


**14**



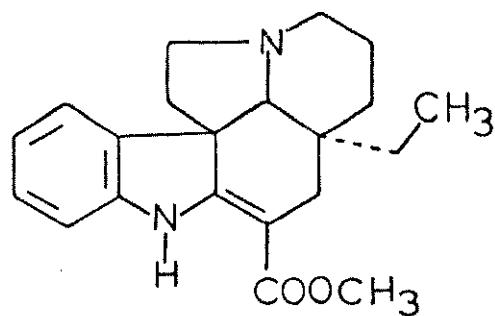
**15a**

**15b**  $\text{N}_4 = \text{O}$

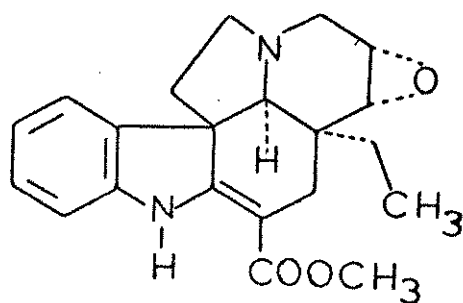


16a  $R_1=R_4=R_5=R_6=H$   $R_2+R_3=O$

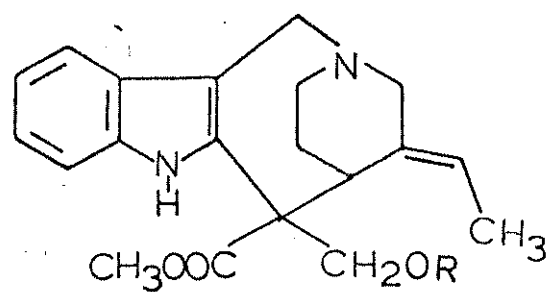
16b  $R_1=R_4=R_5=H$   $R_2+R_3=O$   $R_6=OCH_3$



17

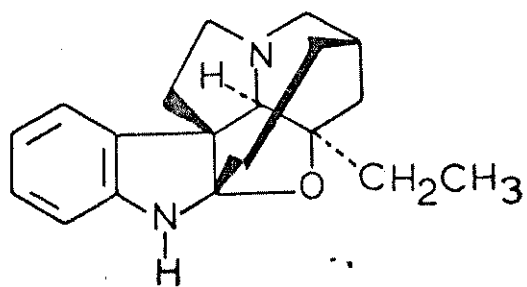


18

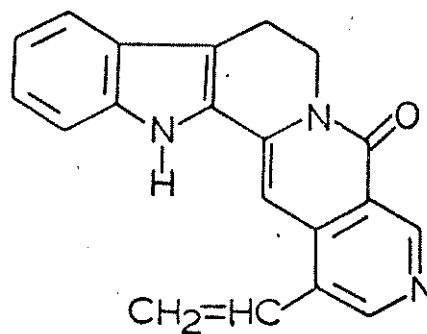


19a  $R=H$

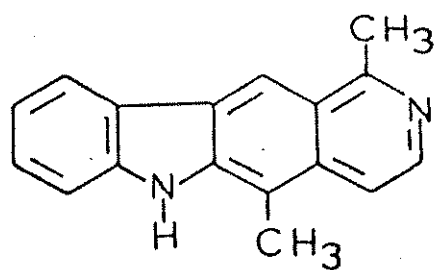
19b  $R=COCH_3$



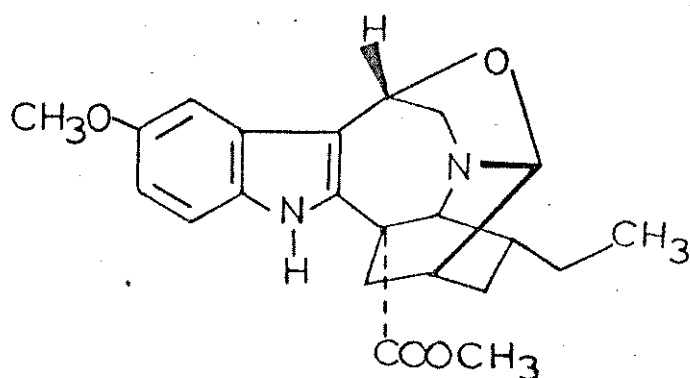
20



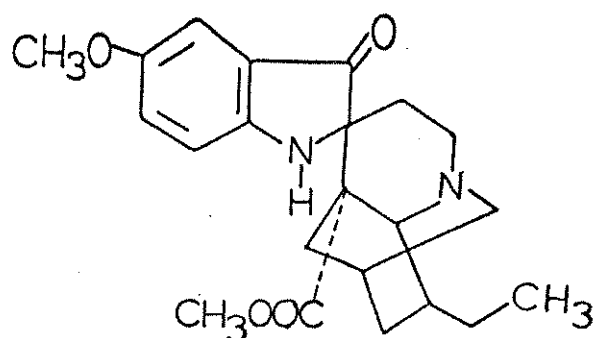
21



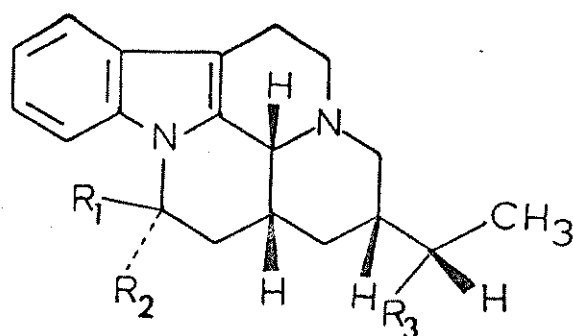
22



23



24



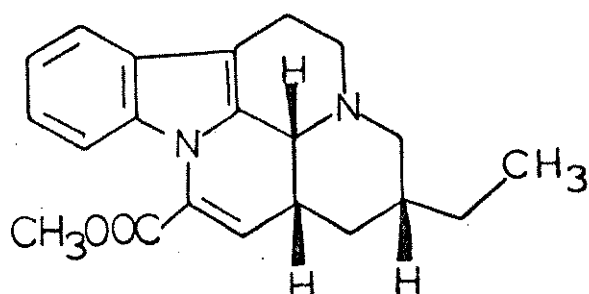
25a  $R_3=H$   $R_2=OH$   $R_1=COOCH_3$

25b  $R_3=H$   $R_1=OH$   $R_2=COOCH_3$

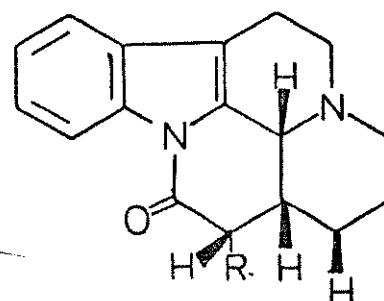
25c  $R_2=R_3=H$   $R_1=OH$

25d  $R_1=R_3=H$   $R_2=OH$

25e  $R_2=R_3=OH$   $R_1=COOCH_3$



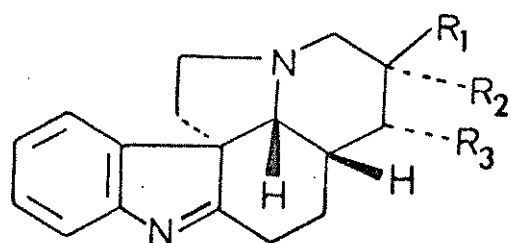
26



27a  $R=H$

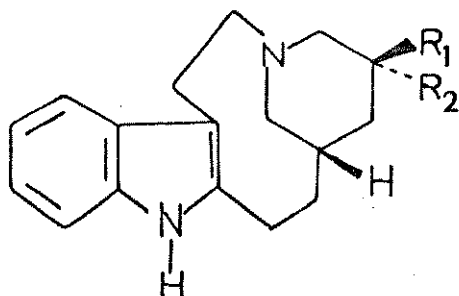
27b  $R=OH$





28a  $R_1=R_3=H$   $R_2=CH_2CH_3$

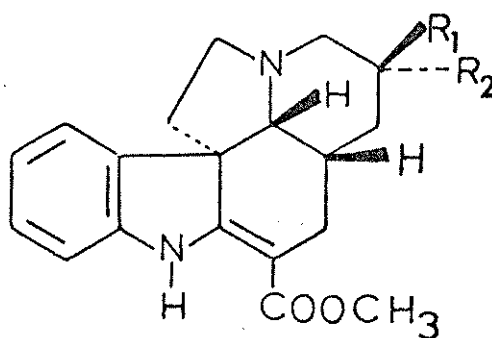
28b  $R_3=H$   $R_1=OH$   $R_2=CH_2CH_3$



29a  $R_1=CH_2CH_3$   $R_2=H$

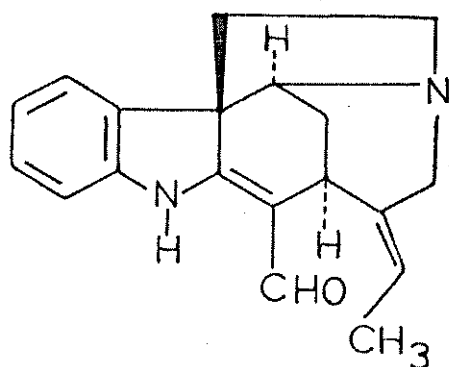
29b  $R_2=CH_2CH_3$   $R_1=H$

29c  $R_1=CH_2CH_3$   $R_2=OH$

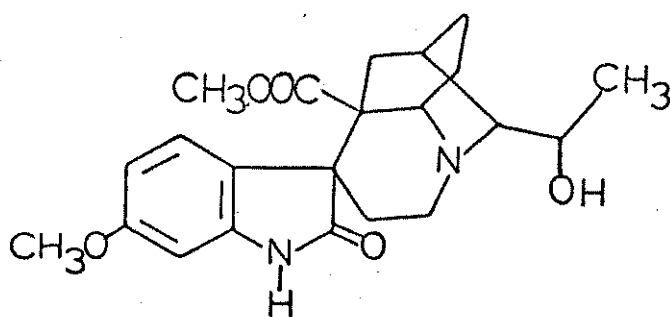


30a  $R_1=H$   $R_2=CH_2CH_3$

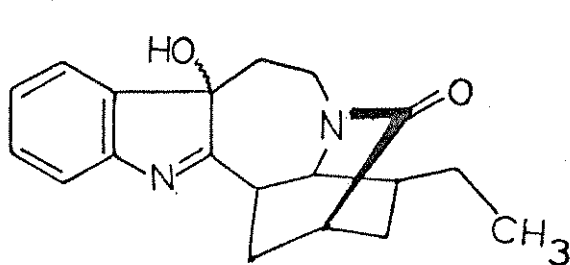
30b  $R_2=H$   $R_1=CH_2CH_3$



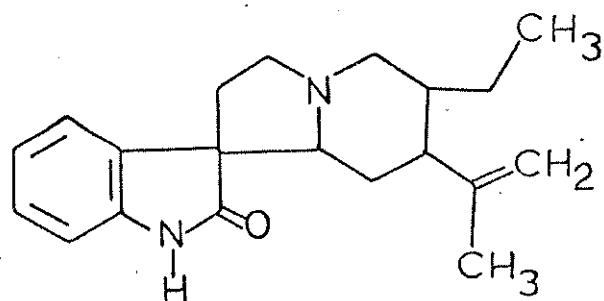
31



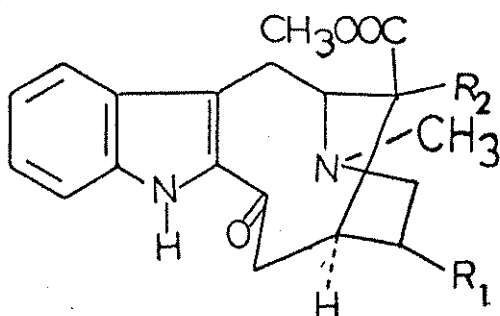
32



33



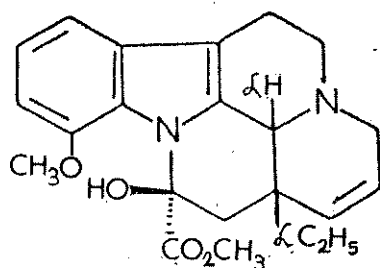
34



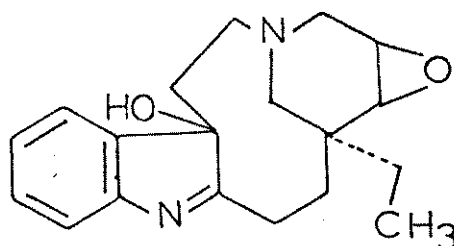
36a  $R_1 = \alpha\text{-CH}_2\text{CH}_3$   $R_2 = \text{H}$

36b  $R_1 = \beta\text{-CH}_2\text{CH}_3$   $R_2 = \text{H}$

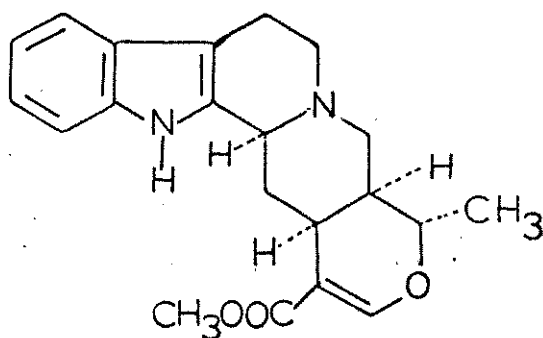
36c  $R_1 = \text{C}=\text{CHCH}_3$   $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$



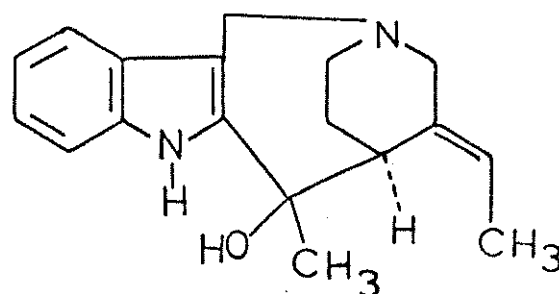
37



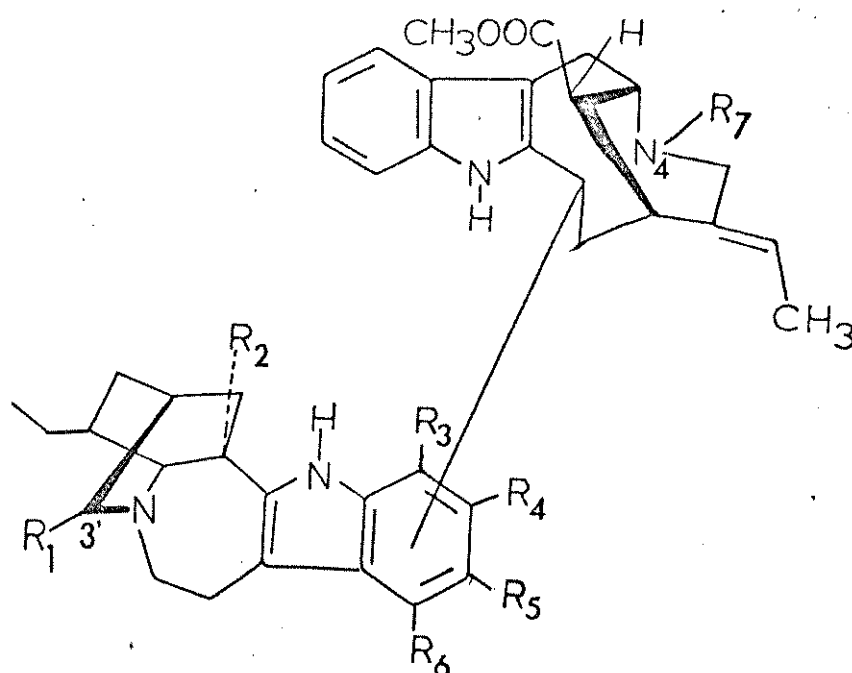
38



39

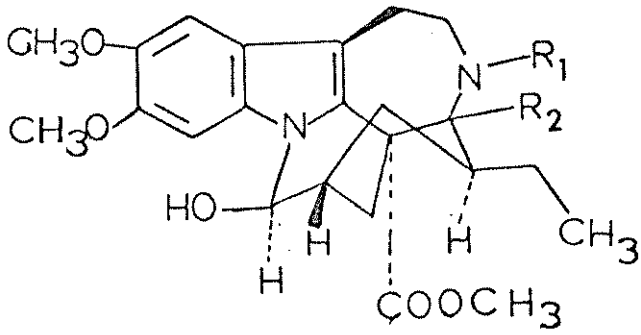


40



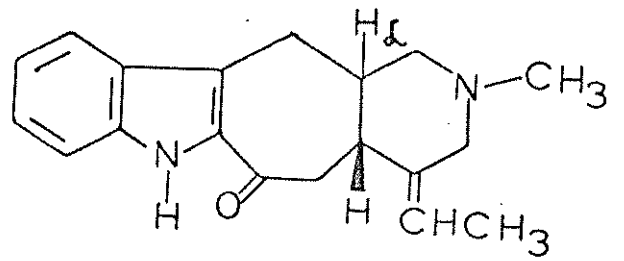
35a	$R_1=R_3=R_6=H$	$R_4=OCH_3$	$R_7=CH_3$	$R_2=COOCH_3$		$R_5=$ ligação
35b	$R_6=R_3=$	$R_4=OCH_3$	$R_7=CH_3$	$R_2=COOCH_3$	$R_1=OH$	$R_5=$ ligação
35c	$R_1=R_4=R_6=H$	$R_5=OCH_3$	$R_7=CH_3$	$R_2=COOCH_3$		$R_3=$ ligação
35d	$R_1=R_3=R_6=R_7=H$		$R_5=OCH_3$	$R_2=COOCH_3$		$R_4=$ ligação
35e	$R_5=R_6=H$	$R_4=OCH_3$	$R_7=CH_3$	$R_2=COOCH_3$	$R_1=OH$	$R_3=$ ligação
35f	$R_2=R_5=R_6=H$	$R_4=OCH_3$	$R_7=CH_3$		$R_1=OH$	$R_3=$ ligação
35g	$R_1=R_3=R_6=H$	$R_5=OCH_3$	$R_7=CH_3$	$R_2=COOCH_3$		$R_4=$ ligação
35h	$R_3=R_6=H$	$R_5=OCH_3$	$R_7=CH_3$	$R_2=COOCH_3$	$R_1=OH$	$R_4=$ ligação
35i	$R_1=R_2=R_3=R_5=R_6=H$		$R_7=CH_3$			$R_4=$ ligação
35j	$R_2=R_3=R_5=R_6=H$		$R_7=CH_3$		$R_1=OH$	$R_4=$ ligação
35k	$R_2=R_3=R_7=R_5=R_6=H$				$R_1=OH$	$R_4=$ ligação
35l	$R_1=R_2=R_3=R_7=R_5=R_6=H$					$R_4=$ ligação
35m	$R_3=R_7=R_5=R_6=H$			$R_2=COOCH_3$	$R_1=OH$	$R_4=$ ligação
35n	$R_3=R_7=R_5=R_6=H$			$R_2=COOCH_3$	$R_1=OH$	$R_4=$ ligação
35o	$R_1=R_2=R_3=R_6=H$		$R_4=OCH_3$	$R_7=CH_3$		$R_5=$ ligação
35p	$R_1=R_3=R_6=H$		$R_7=CH_3$	$R_2=COOCH_3$	$R_4=OH$	$R_5=$ ligação
35q	$R_1=R_3=R_4=H$	$R_5=OCH_3$	$R_7=CH_3$	$R_2=COOCH_3$		$R_6=$ ligação

Quadro-1 estrutura dos alcaloides isolados de *Tabernaemontana*

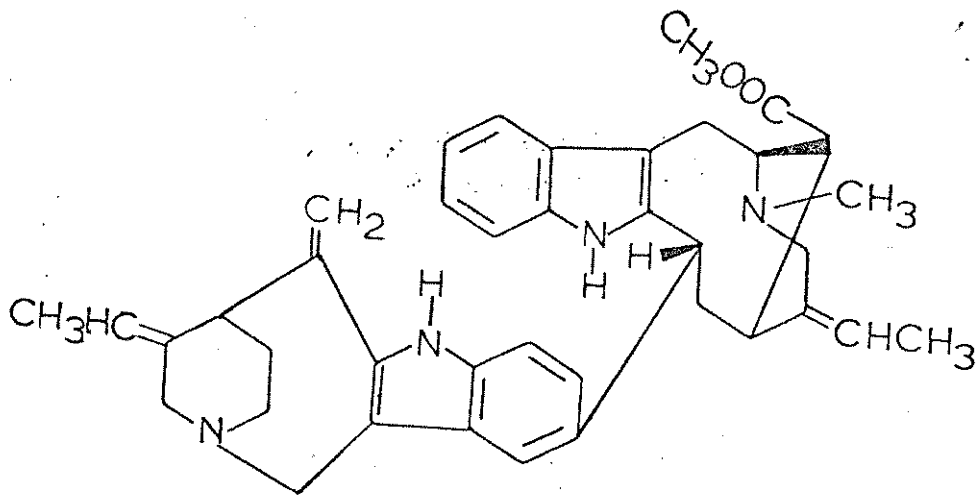


41  $R_1 + R_2 = \text{ligação}$

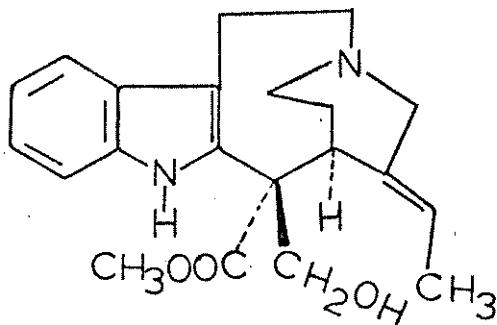
42  $R_1 = R_2 = \text{H}$



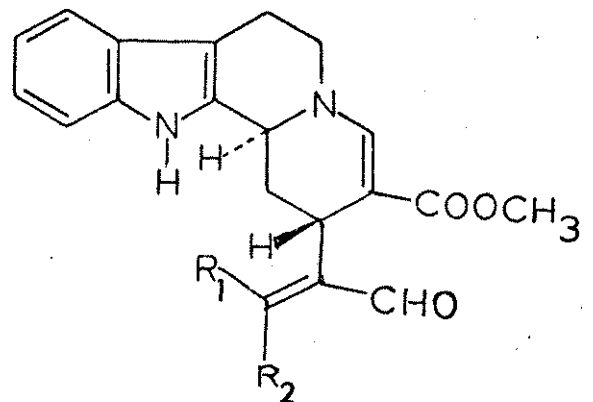
43



44

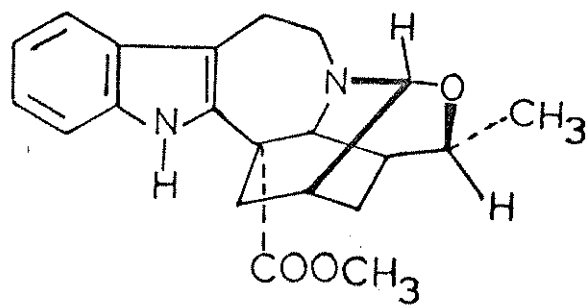


45

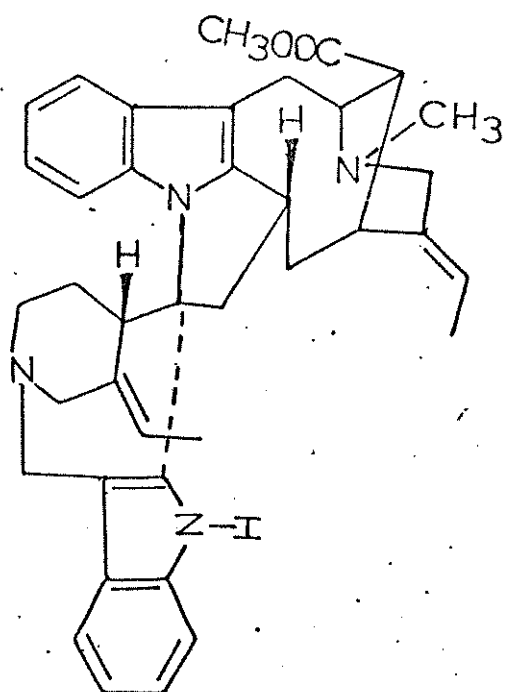


46-a  $R = \text{CH}_3$   $R = \text{H}$

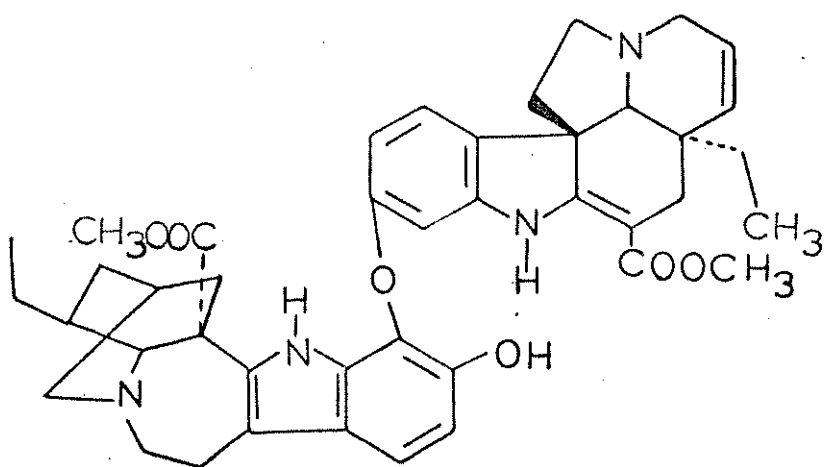
46-b  $R = \text{H}$   $R = \text{CH}_3$



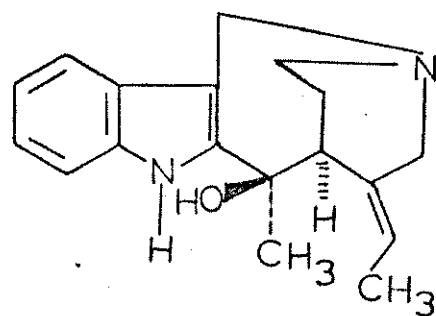
47



48



49



50

Espécie	Alcaloide Isolado	Estrutura	Ref
T. <u>ambliocarpa</u>	(-) Coronaridina	<u>1-a</u>	17
	(-) Ibogamina	<u>1-b</u>	17
	(-) Voacangina	<u>1-c</u>	17
	(-) Helneanina	<u>1-d</u>	17
	(-) 19-Oxovoacangina	<u>2-b</u>	17
	(-) Coronaridina	<u>1-a</u>	18
	(-) Voacangina	<u>1-c</u>	18
	(-) Isovoacristina	<u>1-e</u>	18
	(-) Isovoacangina	<u>1-f</u>	19
	(-) Iboxigaina	<u>1-g</u>	19
	(-) 19-Oxovoacangina	<u>2-b</u>	19
	T. <u>angulata</u>	Voacristina Hidroxi-Indolenina	<u>3-a</u>
T. <u>chipii</u>	Vobparicina	<u>4-a</u>	21
	Isostsirikina	<u>5-a</u>	12
	16-Epi-isostsirikina	<u>5-b</u>	12
	Normacusina-B	<u>6-a</u>	12
	Pericyclivina	<u>6-b</u>	12
	16-Epi-afinina	<u>7-a</u>	12
	Anidrovobasindiol	<u>8</u>	12
	Vobasina	<u>7-b</u>	12
	Vobasinol	<u>9</u>	12
	Akuammilina	<u>10-a</u>	12
	Desacetilakuammilina	<u>10-b</u>	12
	Picralina	<u>11-a</u>	12
	Pleiocarpimina	<u>12</u>	12
	12-Hidroxiakuammicina	<u>13</u>	12
	Aparicina	<u>14</u>	12

Quadro-2: Alcaloides isolados de Tabernaemontana

	Tubotaiwina	<u>15-a</u>	12
	Voafilina	<u>16-a</u>	12
	Conofaringina	<u>1-l</u>	12
	3R/S-Hidroxiconofaringina	<u>1-j</u>	12
	3-Oxoconofaringina	<u>2-d</u>	12
	Conofaringina Hidroxi-Indolenina	<u>3-b</u>	12
	3R/S-Hidroxiconofaringina Hidroxi-Indolenina	<u>3-c</u>	12
	Coronaridina	<u>1-a</u>	12
	Ibogalina	<u>1-k</u>	12
	Isovoacangina	<u>1-f</u>	12
	3R/S-Hidroxi-Isovoacangina	<u>1-l</u>	12
	Conoduramina	<u>35-a</u>	12
	3R/S-Hidroxiconoduramina	<u>35-b</u>	12
	Conodurina	<u>35-c</u>	12
	3R/S-Hidroxiconodurina	<u>35-e</u>	12
	3R/S-Hidroxi-16-descarbomexy conodurina	<u>35-f</u>	12
	3R/S-Hidroxi voacamina	<u>35-h</u>	12
	Vobparicina	<u>4-a</u>	12
	Vobparicina-N <sub>4</sub> -oxido	<u>4-b</u>	12
	Monoganina	<u>48</u>	12
	Chiptina	<u>41 ou 42</u>	12
	Tacralina	<u>11-b</u>	12
	Desacetiltacralina	<u>11-c</u>	12
<u>T. citrifolia</u>	(-) Coronaridina	<u>1-a</u>	22
	(-) Ibogamina	<u>1-b</u>	22
	(-) Voacangina	<u>1-c</u>	22

Quadro-2: alcaloides isolados de Tabernaemontana

	(-) Iboxigaina	<u>1-g</u>	22
	(-) Voacristina	<u>1-h</u>	22
	(-) 3-Oxovoacangina	<u>2-b</u>	22
	(-) 3-Oxovoacristina	<u>2-c</u>	22
	Voacangina Hidroxindolenina	<u>3-d</u>	22
	Tabersonina	<u>17</u>	22
	Lochnericina	<u>18</u>	22
	Aparicina	<u>14</u>	22
	Valesamina	<u>19-a</u>	22
	Akuammidina	<u>6-c</u>	22
	14-Desidrotetrastachina	<u>49</u>	23
<u>T. coronaria</u>	Tabernaemontanina	<u>36-b</u>	24
	Dregamina	<u>36-a</u>	24
	Vobasina	<u>7-b</u>	24
	Voacamina	<u>35-g</u>	24
	Voacangina	<u>1-c</u>	24
<u>T. dichotoma</u>	Dichomina	<u>20</u>	25
	Coronaridina	<u>1-a</u>	26
	Ibogamina	<u>1-b</u>	26
	Stemmadenina	<u>45</u>	26
	Tabersonina	<u>17</u>	26
	Voacangina	<u>1-c</u>	26
	Voafilina	<u>16a</u>	26
	Voafilina Hidroxindolenina	<u>38</u>	26
	Perivina	<u>7c</u>	7
	Vobasina	<u>7b</u>	7
	Coronaridina	<u>1a</u>	7
	Dichomina	<u>20</u>	7
	Stemmadenina	<u>45</u>	7

Quadro-2: alcaloides isolados de Tabernaemontana



Perivina	<u>7-c</u>	27
19-Epi-voacristina	<u>1-n</u>	27
12-Metoxivoafilina	<u>16-b</u>	27
Vobasina	<u>7-b</u>	27
(-) Aparicina	<u>14</u>	27
19-Epi-iboxigaina	<u>1-0</u>	27
Isometuenina	<u>43</u>	27
Voafilina Hidroxi-Indolenina	<u>38</u>	28
16S-Hidroxi-16,22-diidro- aparicina	<u>50</u>	28
(-) Aparicina	<u>14</u>	29
Coronaridina	<u>1-a</u>	29
3-Cetopropilcoronaridina	<u>1-s</u>	29
Dichomina	<u>20</u>	29
19R-Epi-heineanina	<u>1-p</u>	29
Isometuenina	<u>43</u>	29
12-Metoxivoafilina	<u>16-b</u>	29
Voafilina	<u>16-a</u>	29
Vobasina	<u>7-b</u>	29
Valesamina	<u>19-a</u>	29
O-Acetilvalesamina	<u>19-b</u>	29
(-) Aparicina	<u>14</u>	30
Coronaridina	<u>1-a</u>	30
3-Oxocoronaridina	<u>2-a</u>	30
3-Cetopropilcoronaridina	<u>1-s</u>	30
16R-Heineanina	<u>1-p</u>	30
3-Cetopropil-19R-Heineanina	<u>1-t</u>	30
Ibogamina	<u>1-b</u>	30
Isometuenina	<u>43</u>	30

Quadro-2: alcaloides isolados de Tabernaemontana

	Perivina	<u>7-c</u>	30
	Vobasina	<u>7-b</u>	30
	3,19R-Oxicoronaridina	<u>47-</u>	30
	Tabernamina	<u>35-1</u>	30
	Voacamina	<u>35-g</u>	30
	3'R/S-Hidroxi voacamina	<u>35-h</u>	30
	3'R/S-Hidroxi tabernamina	<u>35-j</u>	30
	3'R/S-Hidroxi-N <sub>4</sub> -desmetiltabernamina	<u>35-k</u>	30
	N <sub>4</sub> Desmetiltabernamina	<u>35-l</u>	30
	3'R/S-Hidroxi-N <sub>4</sub> -desmetilervahamina-A	<u>35-m</u>	30
	3'R/S-Hidroxi-N <sub>4</sub> -desmetilervahamina-B	<u>35-n</u>	30
	Coronaridina	<u>1-a</u>	24
	Vobasina	<u>7-b</u>	24
	Voacangina	<u>1-c</u>	24
	Voacamina	<u>35-g</u>	24
<u>T. divaricata</u>	Pseudovobparicina	<u>44</u>	31
<u>T. eglandulosa</u>	Tacamina	<u>25-a</u>	32
	Tacamina	<u>25-a</u>	33
	16-Epi-tacamina	<u>25-b</u>	33
	16R-Descarbometoxitacamina	<u>25-c</u>	33
	16S-Descarbometoxitacamina	<u>25-d</u>	33
	Tacamonina	<u>27-a</u>	33
	17-Hidroxitacamonina	<u>27-b</u>	33
	16,17-Anhidrotacamina	<u>26</u>	33
	19S-Hidroxitacamina	<u>25e</u>	33
	(+)-20R-15,20-Dihidrocleavamina	<u>29-a</u>	33

Quadro-2: alcaloides isolados de Tabernaemontana

	(-)20S-15,20-Dihidrocleavammina	<u>29-b</u>	33
	14S,20R-Velbanamina	<u>29-c</u>	33
	(+)20R-1,2-Desidro-pseudoaspidospermidina	<u>28-a</u>	33
	20S-Hidroxi-1,2-Desidro-pseudoaspidospermidina	<u>28-b</u>	33
	20R-Pseudovincadiformina	<u>30-a</u>	33
	20S-Pseudovincadiformina	<u>30-b</u>	33
	Coronaridina	<u>1-a</u>	33
	11-Hidroxicoronaridina	<u>1-g</u>	33
	Ibogamina	<u>1-b</u>	33
	Voafilina	<u>16-a</u>	33
	Tubotalwina	<u>15-a</u>	33
	Norfluorocurasina	<u>31</u>	33
<u>T. glandulosa</u>	Tabernulosina	<u>11-d</u>	34
	12-Demetoxitabernulosina	<u>11-e</u>	34
	Vincadifina	<u>36-c</u>	34
<u>T. grandiflora</u>	Coronaridina	<u>1-a</u>	35
	Voacangina	<u>1-c</u>	35
	Coronaridina-7-Hidroxi-Indole- nina	<u>3-e</u>	35
	Heineanina	<u>1-d</u>	35
	Voacangarina	<u>1-h</u>	35
	3-Hidroxi-voacangarina	<u>1-w</u>	35
	3-Hidroxi-voacangina	<u>1-c</u>	35
	Voacangina-7-Hidroxi-Indolenina	<u>3-d</u>	35
<u>T. heterofila</u>	Coronaridina	<u>1-a</u>	44
	Voacangina	<u>1-c</u>	44
	Epi-heineanina	<u>1-p</u>	44

Quadro-2: alcaloides isolados de Tabernaemontana

	Vobasina	<u>7-b</u>	44
	Afinisina	<u>6-e</u>	44
	Olivacina	<u>22</u>	44
<u>T. heineana</u>	Tabernoxidina	<u>32</u>	41
<u>T. longipes</u>	Coronaridina	<u>1-a</u>	42
<u>T. macrocalyx</u>	Coronaridina	<u>1-a</u>	43
	Voacangina	<u>1-c</u>	43
	Heineanina	<u>1-d</u>	43
	Voacangarina	<u>1-h</u>	43
	Voacangarina-7-Hidroxi-Indole- nina	<u>3-a</u>	43
	Epi-19-voacangarina	<u>1-n</u>	43
	Coronaridina-7-hidroxi-Indole- nina	<u>3-e</u>	43
	Voacangina-7-hidroxi-Indolenina	<u>3-d</u>	43
	Hidroxicoronaridina		43
<u>T. pachisiffo</u>	Coronaridina	<u>1-a</u>	36
	Heineanina	<u>1-d</u>	36
	Voacangina	<u>1-c</u>	36
	Voacangarina	<u>1-h</u>	36
	19-Epi-voacangarina	<u>1-n</u>	36
	7-Hidroxi-Indolenina de coro- naridina	<u>3-e</u>	36
	7-Hidroxi-Indolenina de 3-oxo- coronaridina	<u>33</u>	36
	7-Hidroxi-Indolenina de voacan- gina	<u>3-d</u>	36
	7-Hidroxi-Indolenina de voacan- girina	<u>3-a</u>	36

Quadro-2: alcaloides isolados de Tabernaemontana

	10-Hidroxicononaridina	<u>1-r</u>	36
	Isositsirikina	<u>5-a</u>	11
	16-Epi-isositsirikina	<u>5-b</u>	11
	Normacusina-B	<u>6-a</u>	11
	Periciclivina	<u>6-b</u>	11
	Afinina	<u>7-d</u>	11
	16-Epi-afinina	<u>7-a</u>	11
	Vobasina	<u>7-b</u>	11
	Anidrovobasindiol	<u>8</u>	11
	Aparicina	<u>14</u>	11
	Tubotaiwina	<u>15-a</u>	11
	Tubotaiwina-N <sub>4</sub> -óxido	<u>15-b</u>	11
	Ibogalina	<u>1-k</u>	11
	Isovoacangina	<u>1-f</u>	11
	Conofaringina	<u>1-l</u>	11
	3R-Hidroxiconofaringina	<u>1-j</u>	11
	3S-Hidroxiconofaringina	<u>1-j</u>	11
	19S-Hidroxiconofaringina	<u>1-m</u>	11
	11-Desmetilconoduramina	<u>35-p</u>	11
	Conoduramina	<u>35-a</u>	11
	Conodurina	<u>35-c</u>	11
	Voacamina	<u>35-g</u>	11
	Conofaringina-hidroxi-1-indole- nina	<u>3-b</u>	11
	Lochnericina	<u>18</u>	11
<u>T. psorocarpa</u>	16-Epiisositsirikina	<u>5-b</u>	37
	12-Metoxi-14,15-Desidrovincamina	<u>37</u>	37
	Valesiachotamina	<u>46-a</u>	37

Quadro-2: alcaloides aislados de Tabernaemontana

	Isovalesiachotamina	<u>46-b</u>	37
	Tetraidroalstonina	<u>39</u>	37
	Coronaridina	<u>1-a</u>	37
	Voacangina	<u>1-c</u>	37
<u>P. catarinensis</u>	Catarinensina	<u>34</u>	38
	Coronaridina	<u>1-a</u>	38
	Isovoacangina	<u>1-f</u>	38
	Heineanina	<u>1-d</u>	38
	16-Epi-afinina	<u>Z-a</u>	38
	Descarbometoxivoacamina	<u>35-o</u>	38
	Conodurina	<u>35-c</u>	38
<u>P. fuchsifolia</u>	Voacamina	<u>35-g</u>	39
	Descarbometoxivoacamina	<u>35-o</u>	39
	Desmetilvoacamina	<u>35-d</u>	39
	Voacamidina	<u>35-q</u>	39
	Afinisina	<u>6-e</u>	39
	Voacalotina	<u>6-d</u>	39
	Voacangina	<u>1-c</u>	39
	Voacangina-hidroxi-Indolenina	<u>3-d</u>	39
	Perivina	<u>Z-c</u>	39
	16-Epi-afinina	<u>Z-a</u>	39
<u>P. echinata</u>	Voacangina	<u>1-c</u>	40
	Voacangina-7-hidroxi-Indole- nina	<u>3-d</u>	40
	Voacristina	<u>1-h</u>	40
	Epi-19-voacristina	<u>1-n</u>	40
	Tubotaiwina	<u>15-a</u>	40
	Angustina	<u>21</u>	40
	Epi-16-isositsirikina	<u>5-b</u>	40

Quadro-2: alcaloides isolados de Tabernaemontana

10-Hidroxicoronaridina	<u>1-r</u>	40
Vobasina	<u>7-b</u>	40
Pleiocarpamina	<u>12</u>	40
Olivacina	<u>22</u>	40
Ibogaina	<u>1-v</u>	40
Voacamina	<u>35-g</u>	40
N <sub>4</sub> -Demetilvoacamina	<u>35-d</u>	40
Descarbometoxivoacamina	<u>35-o</u>	40
Voacamidina	<u>35-q</u>	40
Coronaridina	<u>1-a</u>	40
Voacangina pseudoindoxila	<u>24</u>	40
3-Oxovoacangina	<u>2-b</u>	40
Ibogaina hidroxi-7-indole nina	<u>3-f</u>	40
10-Metoxieglantina	<u>23</u>	40
10-Hidroxiheineanina	<u>1-u</u>	40
14-Desidrotetrastachina	<u>49</u>	23

Quadro-2: alcaloides isolados de Tabernaemontana

CAPÍTULO II



ESTUDO FITOQUÍMICO DA PESCHIERA CAMPESTRIS (Rizz) Rizz1 DESCRIÇÃO BOTANICA [13]

Divisão : Angiosperma  
Classe : Dicotiledonea  
Ordem : Gentianales  
Família : Apocynaceae  
Sub família : Plumeroide  
Gênero : Peschiera  
Espécie : Catarinensis (Rizz) Rizz

Planta latescente, arbustiva com 1-1,20 m de altura, gleba de folhas verdes brilhantes, formando agrupamentos por brotamento de suas raízes. Folhas opostas cruzadas de oval a elípticas, glabras de base e ápice obtuso, borda lisa, nervação tipo broquidodroma; nervura central dorsal, espessada; sem estípulas. Inflorescência constituída de flores agrupadas em discasios, dispostos nas axilas folhas. Flores brancas, perfumadas, de 2-2,3 cm de comprimento, cálice tubuloso, com lacínios agudos, glabro, corola tubulosa, lacínios bem maiores que o tubo, largos, ondulados. Androceu constituído por 5 estames de anteras alongadas, sagitadas, introitas, de base auriculada, aurículas voltadas para adentro, ápices agudos. As anteras se tocam pelas bordas formando uma estrutura típica (cúpula de igreja) comun nos membros da família. As anteras apresentam-se férteis apenas no terço superior, os filetes são espessados. Gineceu com mais ou menos 5 mm de comprimento constituído por 2-3 carpelos apocárpicos; carpelos desiguais de estiletos separados; estigma único com o formato de um carretel. Ovulos muitos. Frutos: difolículo verrucoso, alaranjado

quando novo, com muitas sementes, sementes achatadas com 5-7 mm de comprimento por 8-10 mm de largura, de cor parda escura. Testa dura, sulcada longitudinalmente; arilo carnososo, amarelo ou avermelhado. Floresce: setembro-dezembro. Frutifica: dezembro-março.

E conhecida com os nomes populares de grão de galo, jasmin do cerrado.

Esta espécie encontra-se no distrito Federal nos seguintes locais: Parque Nacional de Brasília, área isolada do SIA, Horto florestal, Granja do Torto, Sobradinho, Planaltina, Gama, Taguatinga e Guará.

Em Minas Gerais ocorre em Lagoa Santa, e imediações, Paraopeba, Sete Lagoas, Paracatu, e Serra do Taquaril.

Valor ornamental: O perfume e beleza das flores aliados à folhagem verdes brilhantes, conferem à espécie qualidades paisagísticas excelentes [80].

## 2 OBTENÇÃO E TRATAMENTO DOS EXTRATOS

Na separação dos constituintes de uma planta o método utilizado depende do tipo de substâncias de interesse a serem isoladas [5b]. Em nosso caso interessa a obtenção de alcalóides indólicos das folhas, casca, caule e raiz da Peschiera campestris.

Para a extração dos alcalóides de uma planta pode ser usado uma extração com ácidos ou com solventes orgânicos [45]. Muitas modificações tem sido feitas para o isolamento de diferentes tipos de alcalóides, tais como partição fase orgânica/fase aquosa a diferentes pH [46], fracionamento em coluna cromatográfica, troca iônica...etc.[45].

### 2.1 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS.

As folhas, casca e caule depois de secos e moídos foram submetidos à extração com metanol num extrator soxhlet, fornecendo o extrato bruto.

A raiz seca e moída foi extraída com metanol a frio fornecendo o extrato bruto.

### 2.2 TRATAMENTO DOS EXTRATOS.

Na primeira etapa do nosso trabalho foi feito um estudo detalhado mediante C.C.D.com diferentes sistemas de desenvolvimento com o objetivo de visualizar a polaridade dos alcalóides presentes nos diferentes extratos, e a partir destes resultados escolher o método de purificação a ser usado em cada um deles.

### 2.2.1. TRATAMENTO DO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS.

Este extrato apresentou em C.C.D. a presença de alcalóides pouco polares o que nos levou a optar por uma extração ácido/base segundo o esquema-1, para a obtenção do extrato alcaloídico.

O extrato alcaloídico foi purificado mediante cromatografia em coluna MESH [47], sobre sílica gel seguida de C.C.E..

Deste extrato foram isolados dois alcalóides indólicos identificados como: (-) isovoacangina e (-) isovoacristina.

### 2.2.2 TRATAMENTO DO EXTRATO BRUTO DA RAIZ.

Devido ao fato da C.C.D. do extrato da raiz mostrar a presença de alcalóides muito polares os quais ficavam na fase aquosa durante o processo de extração ácido/base, optou-se pelo fracionamento mediante cromatografia em coluna sobre sílica gel para separar as frações pouco polares das muito polares.

### 2.2.3 TRATAMENTO DAS FRAÇÕES POUCO POLARES.

Estas frações foram purificadas mediante extração ácido/base e/ou cromatografia em coluna ou C.C.E. segundo fosse necessário.

Destas frações foram isolados seis alcalóides indólicos identificados como: (-) coronaridina, (-) voacangina, (-) voacangina hidroxil-indolenina, (-) heineanina, (-) voacamina, (-) voacalotina.

#### 2.2.4 TRATAMENTO DAS FRAÇÕES POLARES.

Estas frações não puderam ser purificadas mediante C.C.E. ou cromatografia em coluna usando sílica gel como suporte, devido à grande polaridade das substâncias presentes. O teste positivo de Mayer indicou a presença de alcalóides [82].

Tal comportamento destas frações poderia ser atribuído à presença de alcalóides cujas estruturas:

A: apresentassem funções carboxílicas

B: fossem glicosilados

C: fossem poliidroxilados

D: sais de amônio quaternário

Considerando estes tipos de derivados foram feitos testes com o objetivo de obter derivados menos polares. Diante dos resultados infrutíferos obtidos na metilação, hidrólise e acetilação, foi sugerida, que em nestas frações existia a presença de alcalóides cujas estruturas contem sais de amônio quaternários.

Uma revisão da literatura sobre os métodos utilizados para a purificação de alcalóides contendo sais de amônio quaternários evidenciou o uso de, poliamida e celulose como suportes cromatográficos [79,74], resina de troca iônica [48,49], precipitação com reagente de Mayer e posterior tratamento com resina de troca iônica [50], precipitação do sal de Reineckete e posterior tratamento com resina de troca iônica [51]. Os extratos alcaloídicos quaternários, depois de tratados com resina de troca iônica são purificados mediante cromatografia em coluna de sílica gel.

A primeira tentativa de purificação destes alcalóides foi feita mediante cromatografia em coluna utilizando-se poliamida como suporte. Isolou-se um sal de amônio alcaloídico quaternário identificado como iodeto de (-) 12-metoxi-N<sub>b</sub>-metil-voacalotina.

Este método de purificação apesar de dar bons resultados apresenta o inconveniente de ser muito lento para ser utilizado na purificação de todas as frações restantes.

A segunda tentativa de purificação foi o tratamento com resinas de troca iônica. Lembrando que os sais de iodetos são mais solúveis em solventes orgânicos que os de cloretos, optou-se pela utilização de resina de troca aniônica ( $I^-$ ).

Com este método foi possível obter os alcalóides como compostos menos polares, os quais puderam ser facilmente purificados mediante cromatografia em coluna e/ou C.C.E. usando sílica gel como suporte. Desta forma foi possível isolar um sal de amônio alcaloidico quaternário, identificado como iodeto de (-) 12-metoxi- $N_b$ -metilvoacalotina.

#### 2.2.5 TRATAMENTO DO EXTRATO BRUTO DA CASCA E CAULE

Este extrato também apresentou por C.C.D. a presença de alcalóides muito polares.

O extrato foi submetido a fracionamento por cromatografia em coluna com sílica gel como suporte.

As frações menos polares da coluna de fracionamento do extrato bruto foram purificadas mediante extração ácido/base, e/ou cromatografia em coluna ou C.C.E. de sílica gel segundo fosse necessário.

Destas frações foram isolados quatro alcalóides indólicos, identificados como: (-) heineanina, (-) voacamina, (-) voacalotina, (-) vobasina.

As frações mais polares da coluna de fracionamento do extrato bruto da casca e caule foram tratadas com resina de troca iônica ( $I^-$ ). Posteriormente o extrato bruto de alcalóides quaternários

foi purificado mediante cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel como suporte. Destas frações foi isolado um sal quaternário identificado como iodeto de (-) 12-metoxi-N<sub>b</sub>-metilvoacalotina.

## DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS ALCALOIDES ISOLADOS

### (-) ISOVOACANGINA 1

Não foi possível cristalizar este composto o qual se apresenta como um óleo com  $[\alpha]_D^{25} -30,4$ .

Seu espectro no U.V. (figura E-1) apresenta três máximos em 226, 276, 296 nm característicos de cromóforo indólico [52].

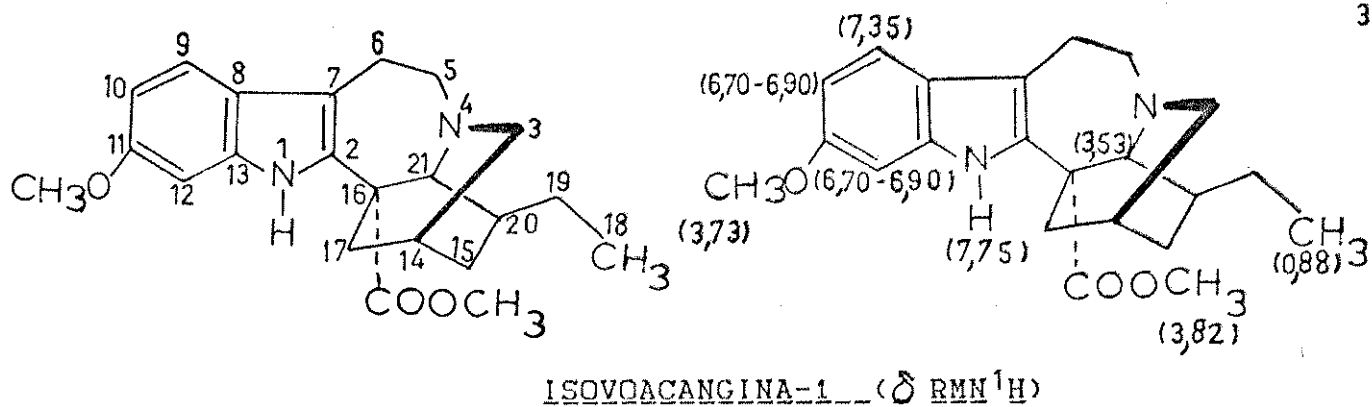
O espectro no I.V. (figura E-2) apresenta absorções em 3450 e 1730  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas as frequências do estiramento de NH e C=O de ester respectivamente [53].

No espectro de massa (figura E-3) pode-se detectar a presença do íon molecular em m/z 368 e fragmentos característicos em m/z 283, 244, 184, 160, os quais são fragmentos representativos de alcaloides indólicos do tipo iboga com substituintes na região aromática [54].

Analisando o espectro de RMN  $^1\text{H}$  (figura E-4) observou-se: um singlete largo em  $\delta 7,75$  (1H) absorção característica de NH indólico e na região de prótons aromáticos dois multipletos em  $\delta 7,35$  (1H), e  $\delta 6,70 - 6,90$  (2H), característicos de sistemas indólicos com substituição no anel aromático. Dois singletos em  $\delta 3,82$  (3H) e  $\delta 3,73$  (3H), atribuídos a grupos metoxilícos, em  $\delta 0,88$  um tripleto (3H), atribuído a uma metila de cadeia etílica.

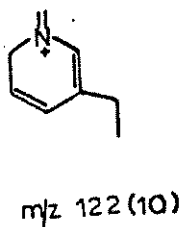
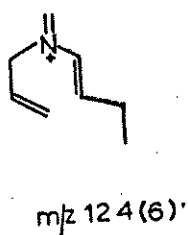
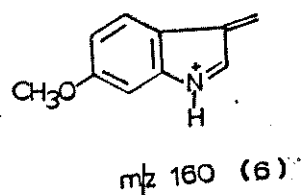
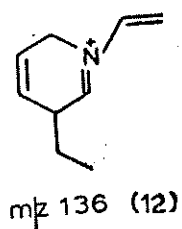
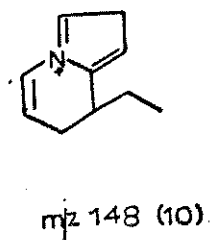
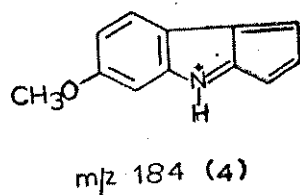
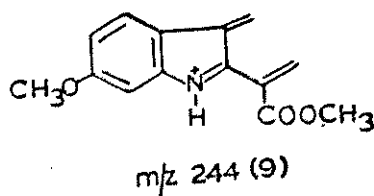
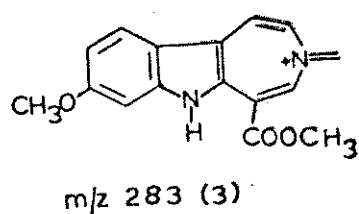
Comparação dos dados experimentais com os de vários alcaloides indólicos da literatura mostrou que eles estavam de acordo com os da (-) isovoacangina 1 [55, 16], cuja estrutura, numeração dos carbonos e atribuição de prótons são dadas a seguir.



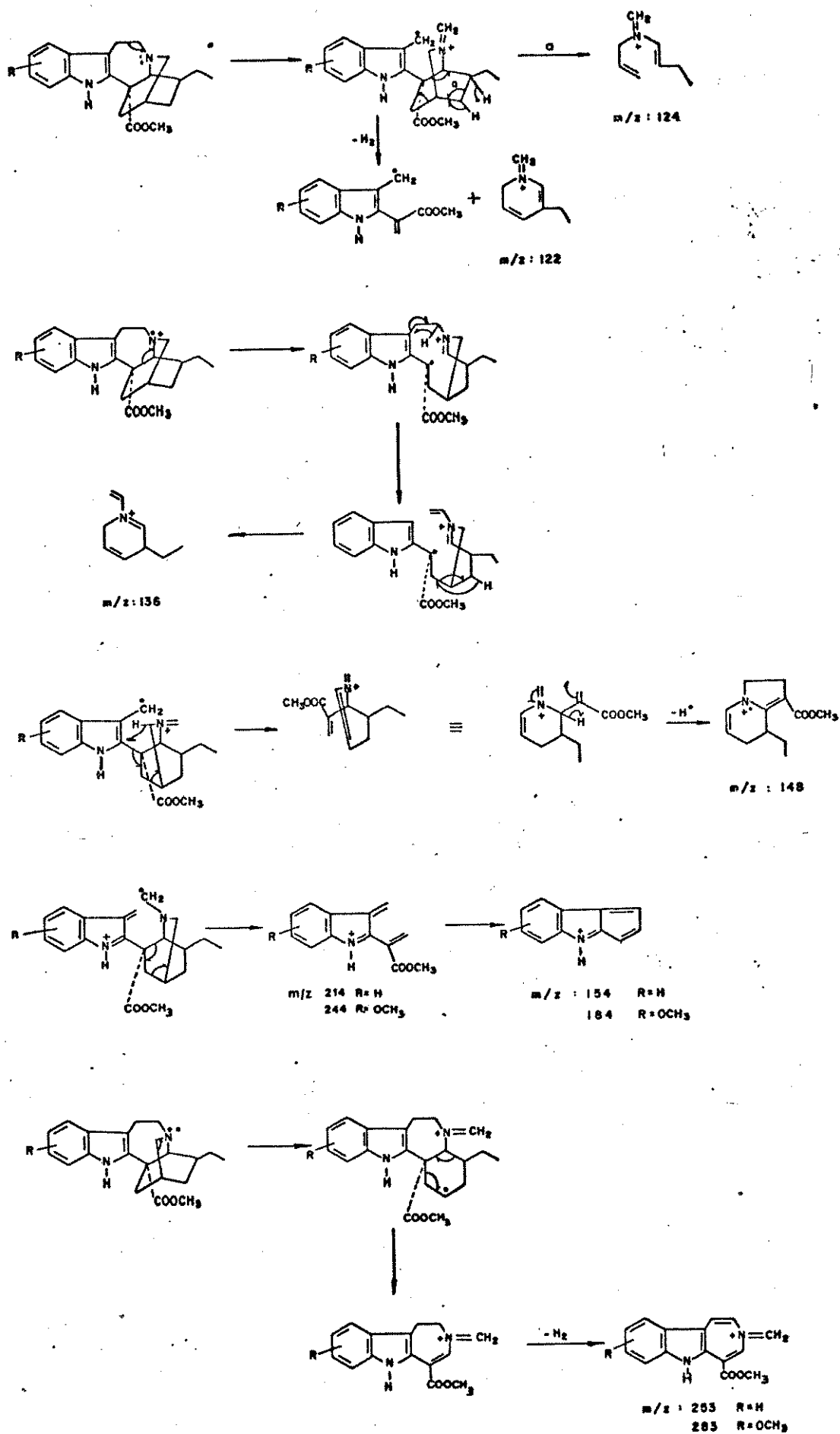


A figura-1 a seguir apresenta a estrutura dos fragmentos mais representativos no espectro de massa. A fragmentação genérica encontra-se no quadro-3.

Figura-1: Estrutura dos fragmentos da (-) isovoacangina 1



QUADRO-3: Fragmentação generica dos alcaloides do tipo Iboga



(-) ISOVOACRISTINA 2a

O segundo composto isolado das folhas, apresentou-se como um óleo com  $[\alpha]_D^{25} -10,7^\circ$ .

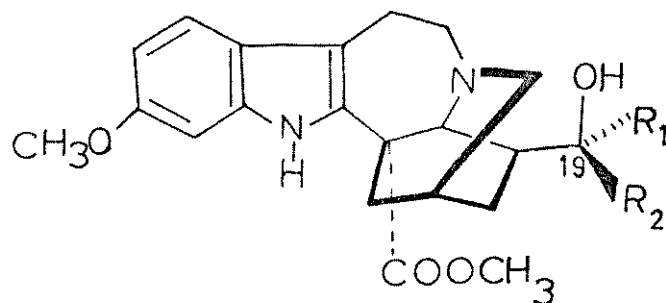
Seu espectro no U.V. (figura E-5) apresentou dois máximos em 224 e 296 nm característicos de cromóforos indólicos [52].

O espectro no I.V. (figura E-6) apresentou absorções em 3450 e 3220  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas às frequências de estiramentos NH e OH respectivamente e uma absorção em 1720  $\text{cm}^{-1}$  atribuída à frequência de estiramento C=O [53].

No espectro de massa (figura E-7) pode-se detectar a presença do íon molecular em m/z 384 e fragmentos característicos em m/z 283, 244, 184, 160, os quais são fragmentos representativos de alcaloides indólicos do tipo iboga com substituição na região aromática [54].

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (figura E-8) apresentou um singlete largo em  $\delta$  8,07 (1H) atribuído ao NH indólico. Na região de absorção de prótons aromáticos observou-se dois múltiplos em  $\delta$  7,27 (1H) e  $\delta$  6,80 - 6,70 (2H) característico de núcleos indólicos com substituição no anel aromático. Em  $\delta$  4,20 um múltiplo (1H) atribuído ao próton de um carbono carbinólico, dois singletos em  $\delta$  3,83 (3H) e  $\delta$  3,75 (3H), atribuídos a metoxilas e o duplete em  $\delta$  1,11 (3H), atribuído aos prótons de uma metila sobre um metino.

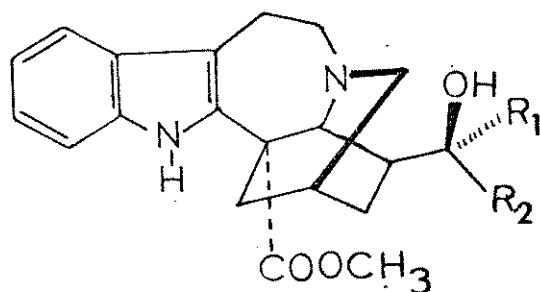
A partir da comparação dos dados experimentais do composto com os de vários alcaloides indólicos da literatura foram propostas duas estruturas para o produto natural. (-) 19S-isovoacristina 2a e (-) 19R-isovoacristina 2b [60].



2a     $R_1=H$          $R_2=CH_3$         (-) 19S-isovoacristina

2b     $R_1=CH_3$          $R_2=H$         (-) 19R-isovoacristina

Para determinar a configuração relativa do C-19 foram tomados como referência estudos de ressonância magnética de próton e de  $^{13}C$  feitos com compostos similares, tais como: (-) 19S-heineanina 6a e (-) 19R-heineanina 6b.



6a     $R_1=H$          $R_2=CH_3$         (-) 19S-heineanina

6b     $R_1=CH_3$          $R_2=H$         (-) 19R-heineanina

A configuração absoluta destes compostos é conhecida. A configuração relativa do C-19 foi atribuída mediante os deslocamentos químicos do próton carbinólico e metila da cadeia etílica. Levando em consideração que a cadeia etílica é rígida, fixada por uma ponte de hidrogênio entre o  $N_4$  e a hidroxila, acarretando uma vizinhança química diferente para o próton carbinólico e metila dos dois epímeros R e S.

Pode-se observar que na série (-) 19S (figura-3) o proton ligado ao C-19 sofre um efeito de desproteção produzido pelo par de eletrons livres do N<sub>4</sub>, enquanto que na série (-) 19R (figura-2) são os protons da metila que sofrem um efeito de desproteção [56]

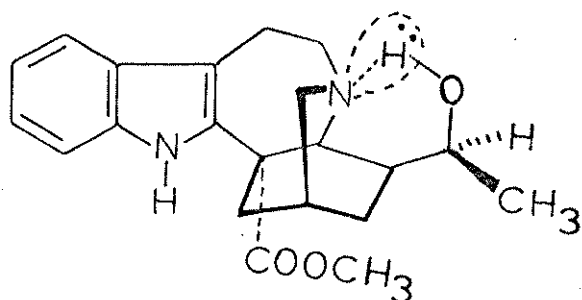


Figura-3 Serie (-) 19R

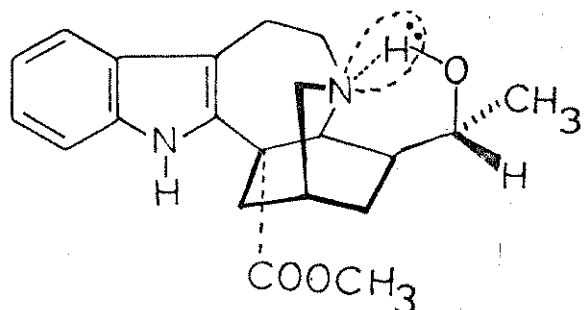
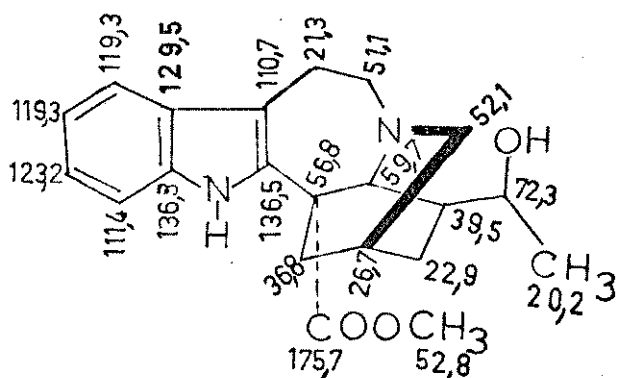


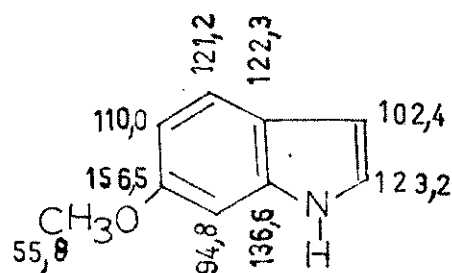
Figura-2 Serie (-) 19S

Comparando-se os dados de RMN<sup>1</sup>H do produto natural com os dos compostos de referência atribuiu-se à Isovoacristina a configuração (-) 19S 2a. Para ter maior certeza da configuração do C-19 foi feito um estudo de RMN<sup>13</sup>C (figura E-9) do produto natural e comparou-se com os dados da literatura de 6a e 6b [57].

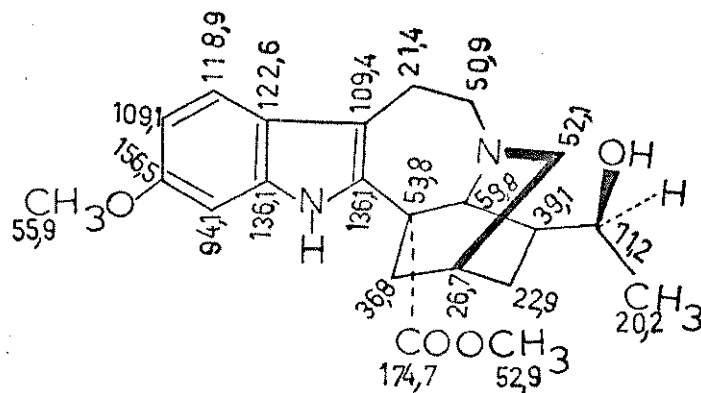
A atribuição dos deslocamentos químicos de <sup>13</sup>C do produto natural, baseou-se na dos compostos 6 e 11 [57,58].



6 ( $\delta$  RMN <sup>13</sup>C)

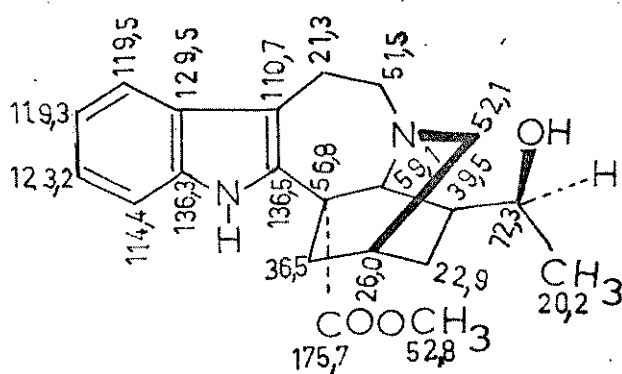


11 ( $\delta$  RMN <sup>13</sup>C)

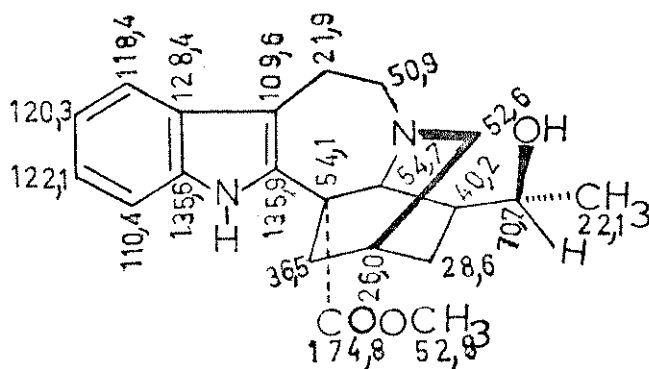


Deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$  do produto natural

Comparando-se os dados de RMN  $^{13}\text{C}$  dos epímeros **6a** e **6b** pode-se observar que estes são quase idênticos com exceção dos C-15 e C-21 [57].



**6a**



**6b**

Estas diferenças podem ser analisadas observando-se as interações presentes em ambos os epímeros as quais podem ser visualizadas em suas estruturas tridimensionais (figuras **4** e **5**).

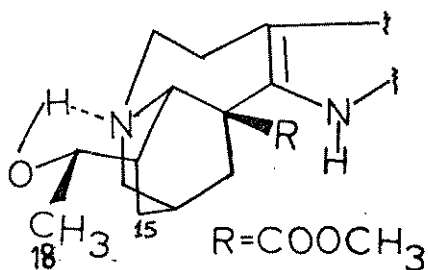


Figura **4**

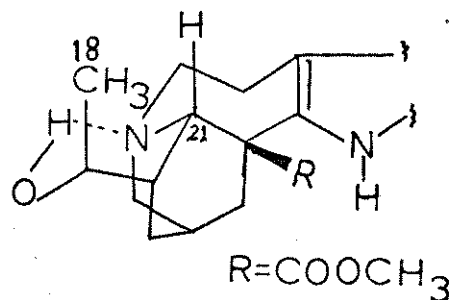
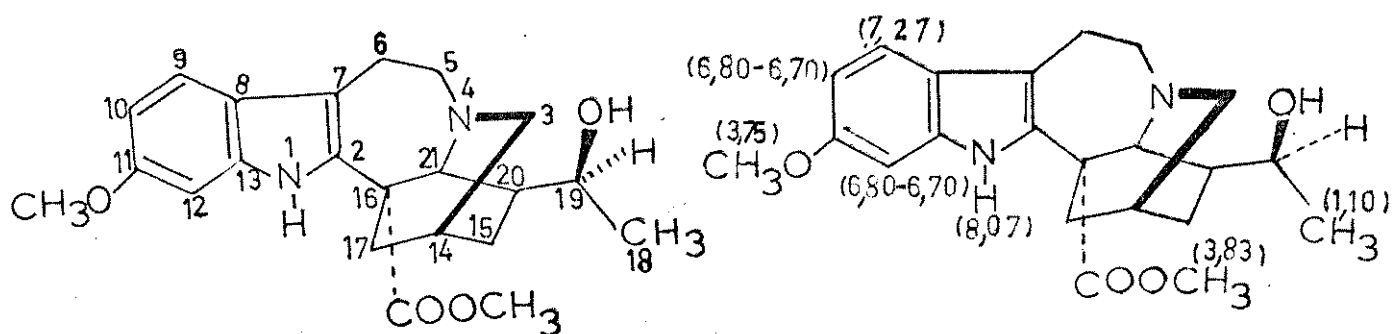


Figura **5**

Onde o C-18 de 6a (figura 4) é estericamente impedido pelo C-15, (uma interação do tipo  $\gamma$  gauche) o que não ocorre no composto 6b (figura 5). Esta interação se reflete num deslocamento a campo alto do C-15 no composto 6a com respeito ao C-15 do composto 6b [59].

No composto 6b (figura 5) pode-se observar que existe uma interação  $\gamma$  gauche entre o C-18 e o C-21, este tipo de interação não existe no composto 6a (figura- 4) o que faz com que no composto 6b o C-21 se apresente a campo mais alto do que o composto 6a [59].

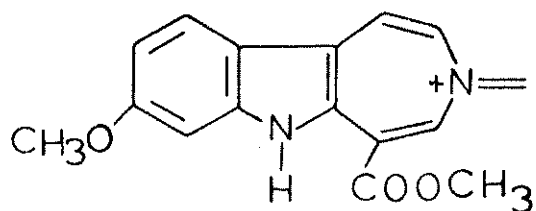
Os deslocamentos químicos do C-15 e C-21 do produto natural são muito semelhantes aos do composto 6a o que corrobora com a proposta feita com base na análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de que o produto natural 2 é a (-) 19S-isovoacristina 2a, cuja configuração, numeração dos carbonos e atribuição de protons são dadas a seguir.



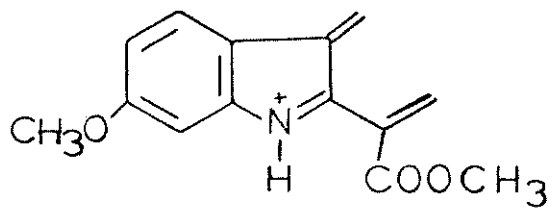
(-) 19S-ISOVOACRISTINA 2a ( $\delta$  RMN  $^1\text{H}$ )

A figura-6 a seguir apresenta a estrutura dos fragmentos mais representativos no espectro de massa. A fragmentação genérica encontra-se no quadro-3.

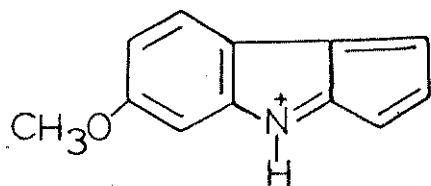
Figura-6: Estrutura dos fragmentos da isovoacristina 2a



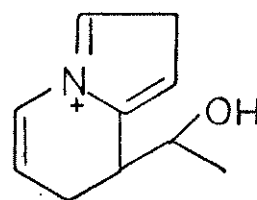
m/z 283 (5)



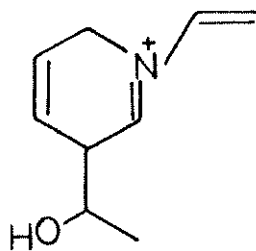
m/z 244 (31)



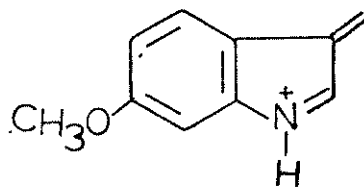
m/z 184 (22)



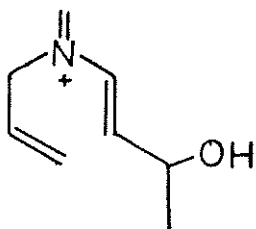
m/z 164 (9)



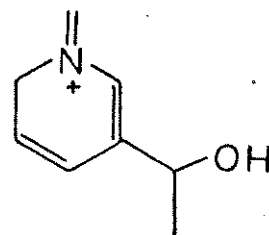
m/z 152 (46)



m/z 160 (27)



m/z 140 (30)



m/z 138 (21)



(-) CORONARIDINA 3

Não foi possível cristalizar o composto, o qual se apresenta como um óleo com  $[\alpha]_D^{25} -29,32^\circ$ .

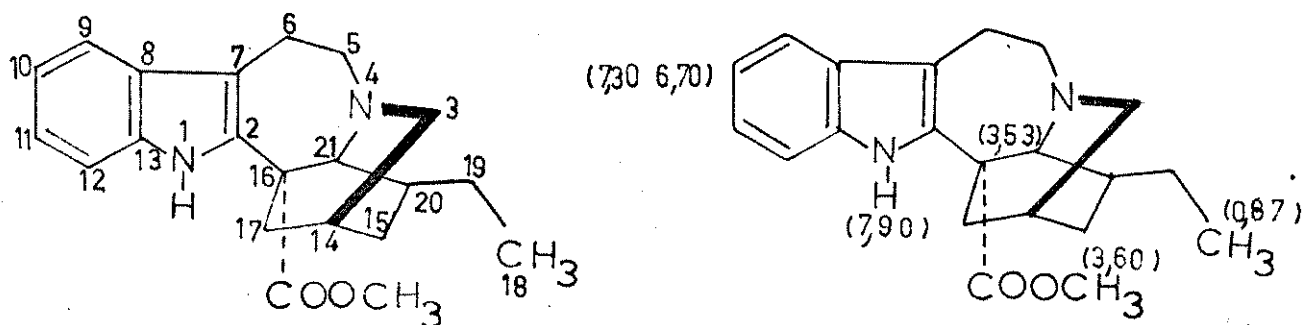
Seu espectro no U.V. (figura E-10) apresenta três máximos em 222, 283 e 290nm característicos de cromóforo indólico[52].

O espectro no I.V. (figura E-11) apresenta absorções em 3340 e 1720  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas às frequências de estiramento de NH e C=O de ester respectivamente [53].

No espectro de massa (figura E-12) pode-se detectar a presença do íon molecular em m/z 338 e fragmentos característicos em m/z 253, 214, 154, 130, os quais são representativos de alcaloides indólicos do tipo iboga sem substituição no anel aromático [54].

O espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (figura E-13) apresentou um singlete largo em  $\delta$  7,90 (1H) atribuído ao NH indólico, na região dos prótons aromáticos apresentou um multiplete em  $\delta$  6,70 - 7,30 (4H) característico de sistema indólico sem substituição no anel benzênico, em  $\delta$  3,60 um singlete (3H) atribuído a uma metoxila e em  $\delta$  0,87 um tripeto (3H) atribuído a metila de cadeia etílica.

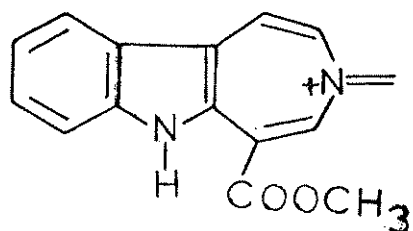
Comparação dos dados experimentais com os de vários alcaloides indólicos da literatura mostrou que eles estavam de acordo com os da (-) coronaridina 3, [61, 16] cuja estrutura, numeração dos carbonos e atribuição de prótons são dadas a seguir.



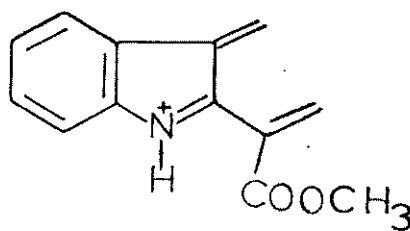
(-) CORONARIDINA 3 ( $\delta$   $\text{RMN}^1\text{H}$ )

A figura-7 a seguir apresenta a estrutura dos fragmentos mais representativos no espectro de massa. A fragmentação genérica encontra-se no quadro-3

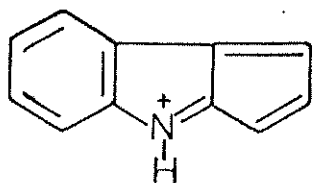
Figura-7: Estrutura dos fragmentos da coronaridina 3



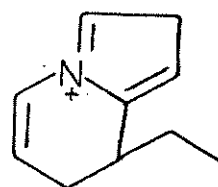
$m/z$  253 (10)



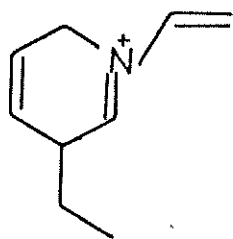
$m/z$  214 (33)



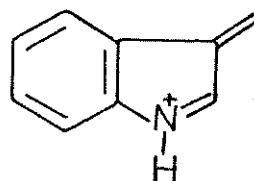
$m/z$  154 (14)



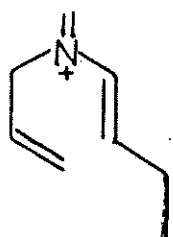
$m/z$  148 (9)



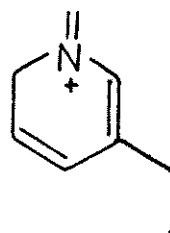
$m/z$  136 (100)



$m/z$  130 (21)



$m/z$  124 (71)



$m/z$  122 (69)

(-) VOACANGINA 4

Este composto apresentou-se como um óleo com  $[\alpha]_D^{25} -23,8$ .

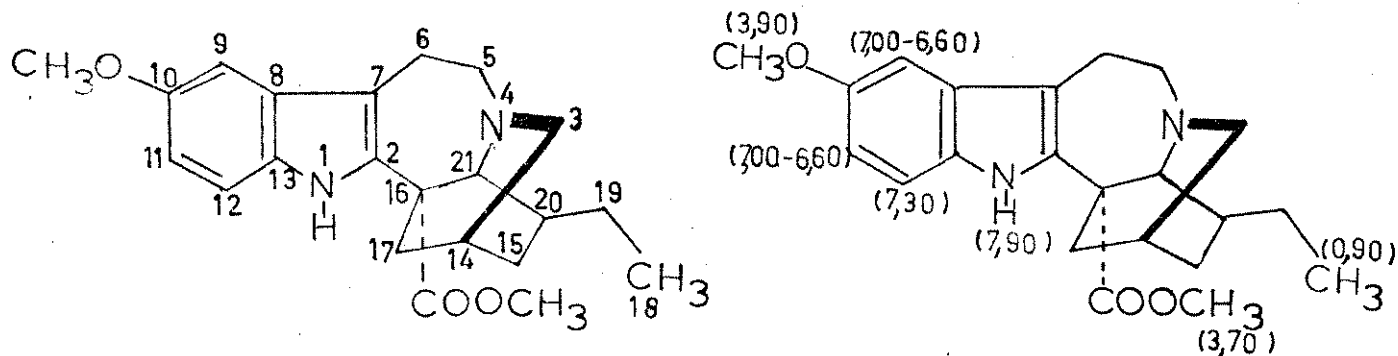
Seu espectro no U.V. (figura E-14) apresentou dois máximos em 285 e 225 nm, característicos de cromóforo indólico [52].

O espectro no I.V. (figura E-15) apresentou absorções em 3480 e 1740  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas as frequências de estiramento de NH e C=O de ester respectivamente [53].

No espectro de massa (figura E-16) pode-se detectar a presença do íon molecular a  $m/z$  368 e fragmentos característicos a  $m/z$  284, 244, 184, 160, os quais são representativos de alcaloides indólicos do tipo iboga com substituição no anel aromático [54].

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (figura E-17) apresentou um singlete largo em  $\delta$  7,90 (1H) atribuído ao NH indólico, na região dos prótons aromáticos apresenta dois multipletos em  $\delta$  7,30 (1H) e  $\delta$  7,00 - 6,60 (2H) característicos de sistema indólico com substituição no anel aromático, dois singletos em  $\delta$  3,90 (3H), e  $\delta$  3,70 (3H), atribuídos a metoxilas e em  $\delta$  0,90 um triplo (3H) atribuído a uma metila de cadeia etílica.

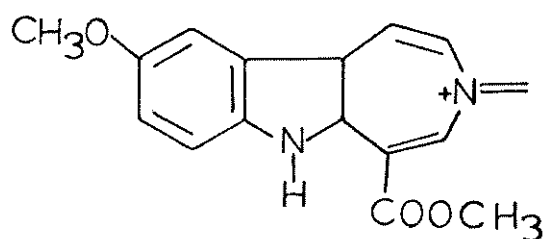
Comparação dos dados experimentais com os de vários alcaloides indólicos da literatura mostrou que eles estavam de acordo com os da (-) voacangina 4 [62,65,15], cuja estrutura, numeração dos carbonos e atribuição de prótons são dadas a seguir.



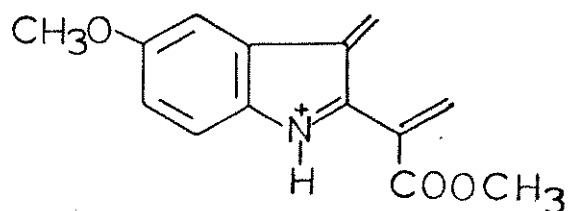
(-) VOACANGINA 4 ( $\delta$  RMN  $^1\text{H}$ )

A figura-8 a seguir apresenta a estrutura dos fragmentos mais representativos no espectro de massa. A fragmentação genérica encontra-se no quadro-3

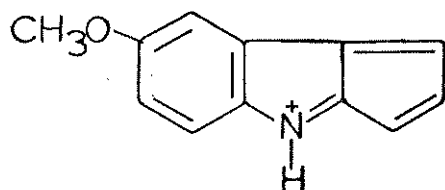
Figura-8: Estrutura dos fragmentos da voacangina-4



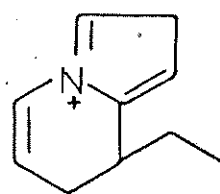
m/z 283 (10)



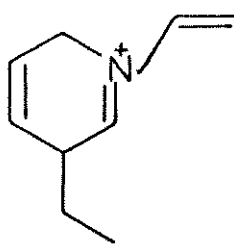
m/z 244 (21)



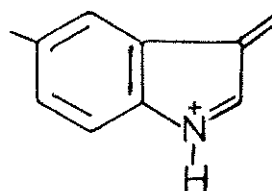
m/z 184 (28)



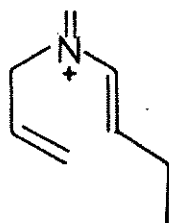
m/z 148 (18)



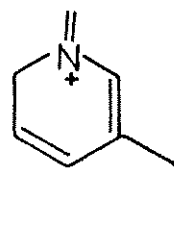
m/z 136 (85)



m/z 160 (19)



m/z 124 (35)



m/z 122 (35)

(-) VOACANGINA HIDROXI-INDOLENINA 5

Este composto trata-se de um artefato formado por oxidação com o ar durante o processo de cristalização da voacangina. Ele cristalizou de éter etílico sob forma de agulhas apresentando p.f. 129-132°C e  $[\alpha]_D^{25} -23,1^\circ$ .

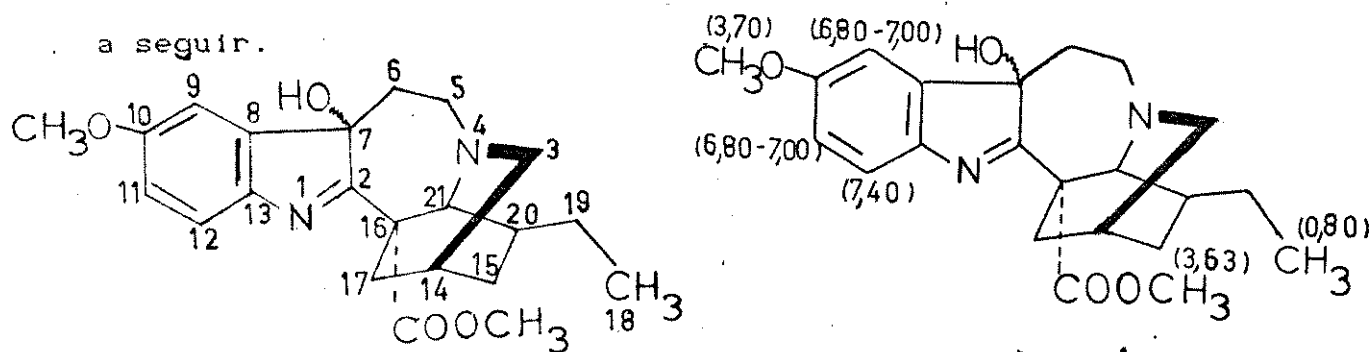
Seu espectro no U.V. (figura E-18) apresentou máximos em 225, 270, 283 e 310 nm, característicos do cromóforo da indolenina [52]

O espectro no I.V. (figura E-19) apresentou absorções em 3490 e 1740  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas as frequências de estiramentos de OH e C=O de ester respectivamente [53].

No espectro de massa (figura E-20) pode-se detectar a presença do íon molecular em m/z 384 e fragmentos significativos em m/z 369, 367, 355, 325, 260, 218, 190, 162 124 e 122.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (figura E-21) não apresentou sinal na região de NH indólico, e na região dos protons aromaticos apresentou dois multipletos em  $\delta$  7,40 (1H) e  $\delta$  6,80 - 7,00 (2H) indicando uma substituição no anel aromatico, em  $\delta$  3,76 (3H) e  $\delta$  3,63 (3H), apresentou dois singletos atribuídos a metoxila e em  $\delta$  0,80 um tripleto (3H) atribuído a uma metila de cadeia etilica.

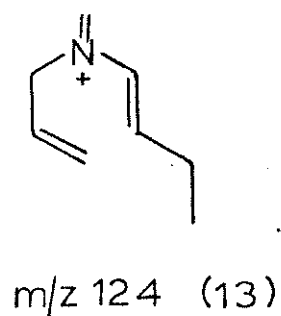
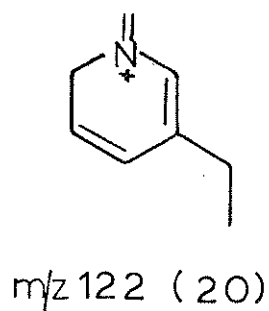
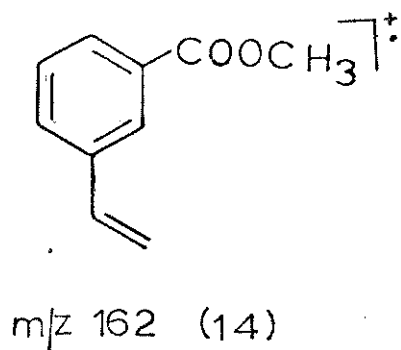
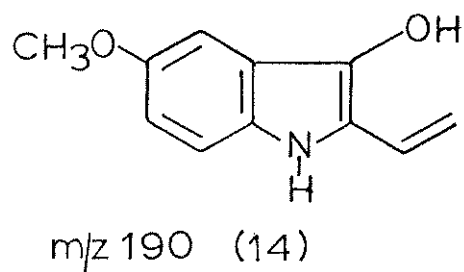
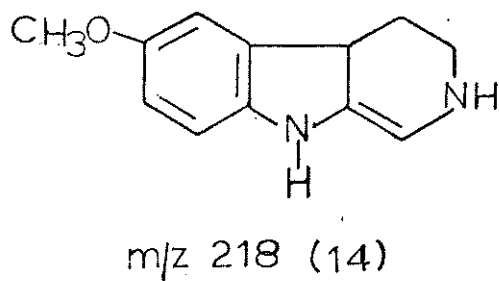
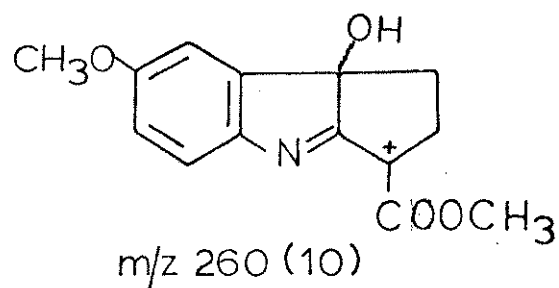
Comparação dos dados experimentais com os da literatura para derivados da (-) voacangina mostrou que eles estavam de acordo com os da (-) voacangina hidroxil-indolenina 5 [63, 15], cuja estrutura, numeração dos carbonos e atribuição de protons são dados a seguir.



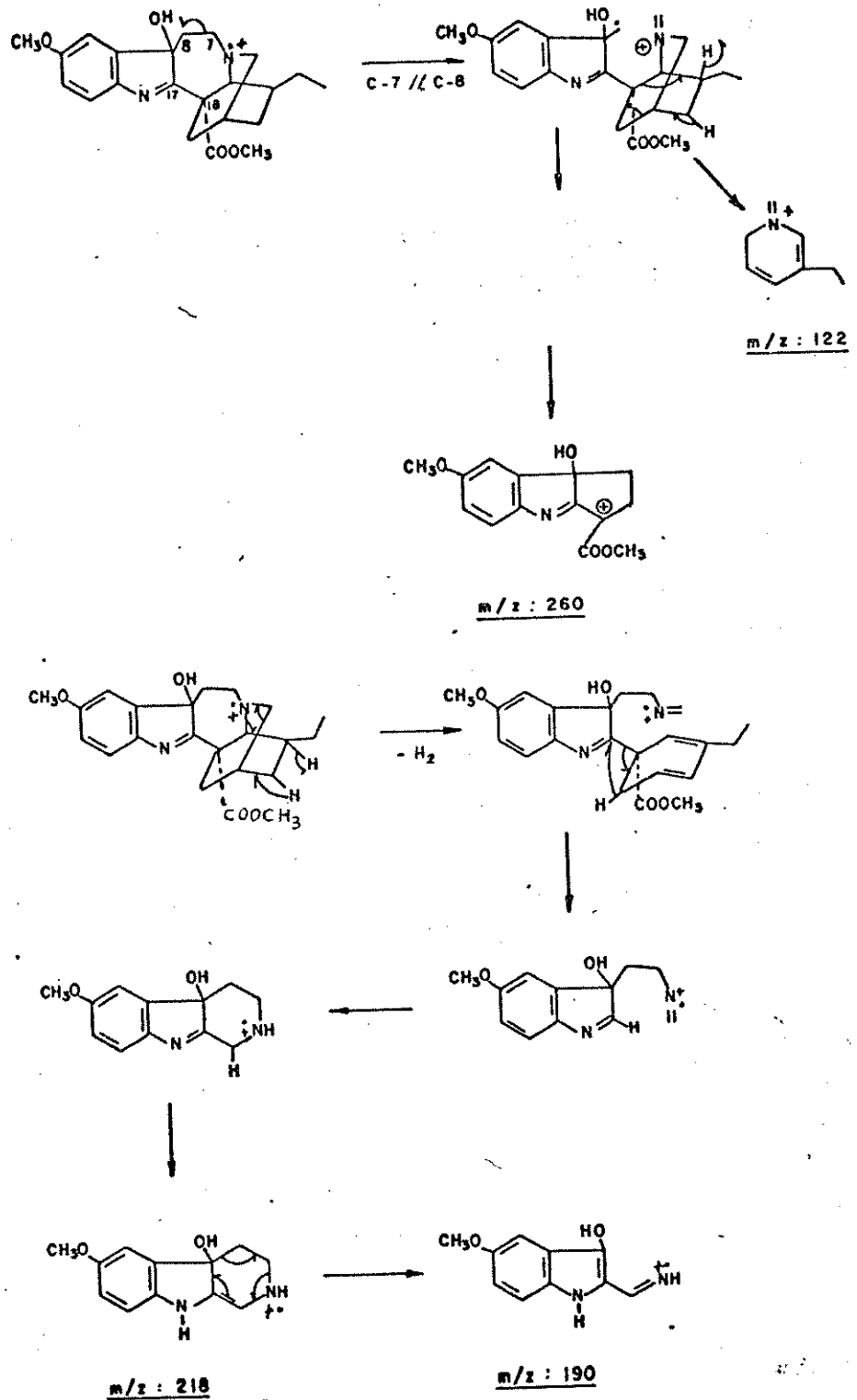
(-) VOACANGINA HIDROXI-INDOLENINA 5 ( $\delta$  RMN  $^1\text{H}$ )

A figura-9 a seguir apresenta a estrutura dos fragmentos mais representativos no espectro de massa. A fragmentação genérica encontra-se no quadro-4

Figura-9: Estrutura dos fragmentos da voacangina hidroxil-indolenina 5



QUADRO-4: Fragmentação generica da voacangina hidroxindolenina



(-) HEINEANINA 6a

O composto cristalizou de éter etílico/metanol sob forma de agulhas apresentando p.f. 108-110°C e  $[\alpha]_D^{25} -18,1^\circ$ .

O espectro de U.V. (figura E-22) apresentou três máximos em 290, 282, 222 nm característicos de cromóforos indólicos [52].

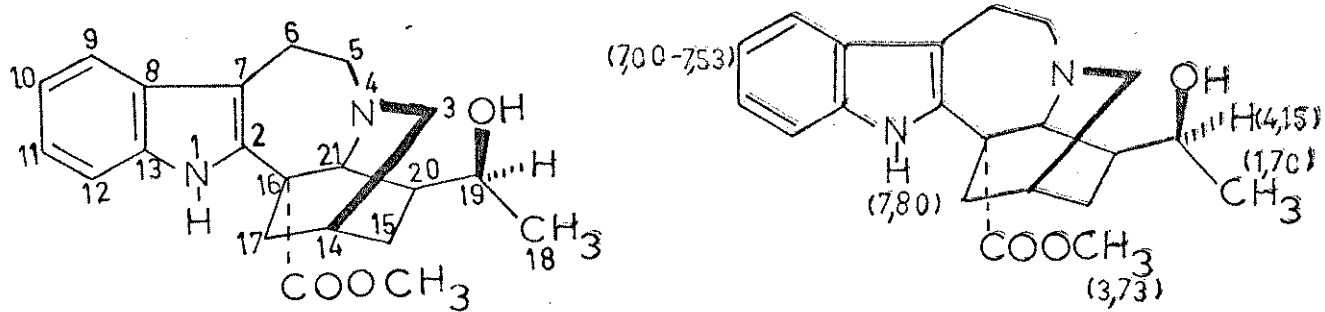
O espectro no I.V. (figura E-23) apresentou uma banda de absorção larga na região de 3200-3500  $\text{cm}^{-1}$  atribuída a frequência de estiramento NH e/ou OH e uma absorção em 1730  $\text{cm}^{-1}$  atribuída a frequência de estiramento de C=O de ester [53].

No espectro de massa (figura E-24) pode-se detectar a presença do íon molecular em m/z 354 e fragmentos característicos em m/z 253, 214, 154, 130 os quais são representativos de alcalóides indólicos de tipo iboga sem substituição no anel aromático [54].

O espectro de RMN<sup>1</sup>H (figura E-25) apresentou um singleto largo em  $\delta$  7,80 (1H) atribuído ao NH indólico, na região dos prótons aromáticos apresentou um multiplete em  $\delta$  7,00 - 7,53 (4H) característico de sistema indólico sem substituição no anel aromático, em  $\delta$  4,15 apresentou um multiplete (1H) atribuído a um próton de um carbono carbinólico, em  $\delta$  3,73 um singleto (3H) atribuído a uma metoxila e em  $\delta$  1,07 um duplete (3H) atribuído a uma metila sobre um metino.

Comparação dos dados experimentais com os de vários alcalóides indólicos da literatura mostrou que eles estavam de acordo com os da (-) 19S-heineanina 6a, [64, 16], cuja estrutura, numeração dos carbonos e atribuição de prótons são dadas a seguir



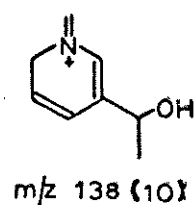
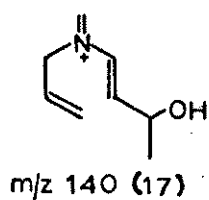
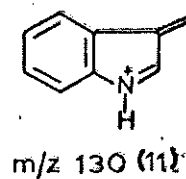
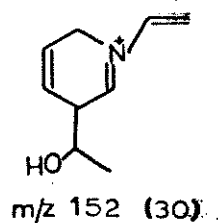
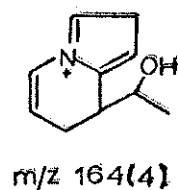
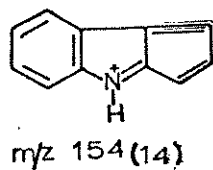
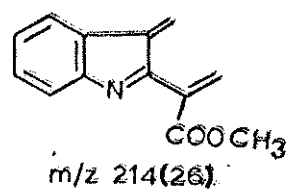
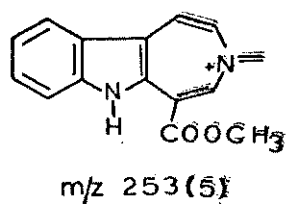


(-)-19S-HEINEANINA 6a ( $\delta$  RMN  $^1$ H)

A configuração relativa e absoluta do C-19 ja foi determinada anteriormente [56].

A figura-10 apresenta a estrutura dos fragmentos mais representativas no espectro de massa. A fragmentação genérica encontra-se no quadro-3.

Figura-10: Estrutura dos fragmentos da (-) 19S Heineanina-6a



(-) VOACAMINA Z

O composto cristalizou de diclorometano/hexano sob forma de agulhas, apresentando p.f. 215°C com decomposição e  $[\alpha]_D^{25} -36,4^\circ$ .

Seu espectro no U.V. (figura E-26) apresentou três máximos em 290, 287, 220 nm característicos de cromóforos indólicos [52]

O espectro no I.V. (figura E-27) apresentou absorções em 3400 e 1720  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas as frequências de estiramentos de NH e C=O de ester respectivamente [53].

O espectro de RMN<sup>1</sup>H (figura E-28) apresentou dois singletos largos em  $\delta$  7,60 (1H) e  $\delta$  7,40 (1H), atribuídos a NH indólicos, na região dos protons aromaticos apresentou um multipletto complexo em  $\delta$  6,70 - 7,20 (6H), atribuídos aos protons de dois aneis aromaticos de sistema indólico, ele apresentou quatro singletos em  $\delta$  3,90 (3H), 3,60 (3H), 2,60 (3H) e 2,40 (3H) atribuídos a metilas ligadas a N<sub>4</sub>' e a metoxilas, em  $\delta$  1,60 um dupletto (3H) atribuído a uma metila de um grupo etilideno o qual está acoplado com um proton vinílico, e em  $\delta$  0,87 um triplete (3H) atribuída a uma metila de cadeia etílica.

Considerando o espectro de RMN<sup>1</sup>H pensou-se numa estrutura bis indólica.

Comparação dos dados experimentais com os de vários alcaloides bis indólicos da literatura mostrou que eles estavam de acordo com os da (-) voacamina Z [66,67] o qual foi verificado mediante comparação com amostra autentica [15].

A seguir é dada a estrutura, numeração dos carbonos e atribuição de protons.



(-) VOACALOTINA g

O composto cristalizou de benzeno sob formas de agulhas finas, apresentando p.f. 210-212°C e  $[\alpha]_D^{25} -7,7^\circ$

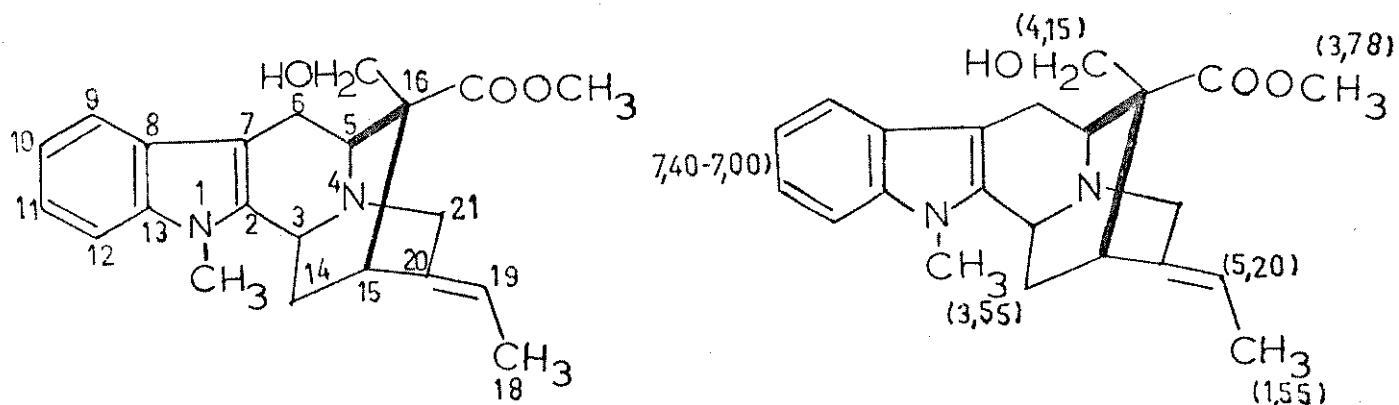
Seu espectro no U.V. (figura E-29) apresentou dois máximos em 285 e 228 nm característicos de cromóforos indólicos [52].

O espectro no I.V. (figura E-30) apresentou absorções em 3500 e 1720  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas as frequências de estiramentos de OH e C=O de ester respectivamente [53].

No espectro de massa (figura E-31) pode-se detectar a presença do íon molecular em m/z 366 e fragmentos característicos em m/z 365, 263, 196, 183, 182 os quais são representativos de alcaloides indólicos do tipo sarpagina [54].

O espectro de RMN<sup>1</sup>H (figura E-32) apresentou sinais na região dos prótons aromáticos  $\delta$  7,40- 7,00 (4H) característicos de sistemas indólicos sem substituição no anel aromático, em  $\delta$  5,20 um multiplete atribuído a um próton vinílico acoplado com uma metila de um sistema etilidênico (C=CHCH<sub>3</sub>), em  $\delta$  4,15 (2H) um multiplete atribuído a um sistema carbinólico, dois singletos em  $\delta$  3,78 (3H) e 3,55 (3H) atribuídos a uma metoxila e a uma metila ligada a N-indólico, em  $\delta$  1,55 um duplete (3H) atribuído a uma metila do grupo etilidênico.

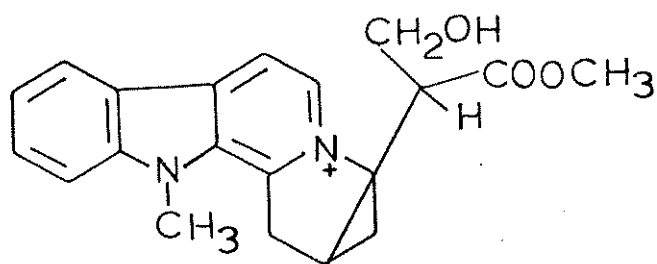
Comparação dos dados experimentais com os de vários alcaloides indólicos da literatura mostrou que eles estavam de acordo com os da (-) voacalotina g [68,69], o qual foi confirmado mediante comparação com amostra autêntica [15]. A estrutura, numeração dos carbonos e atribuição de prótons são dadas a seguir.



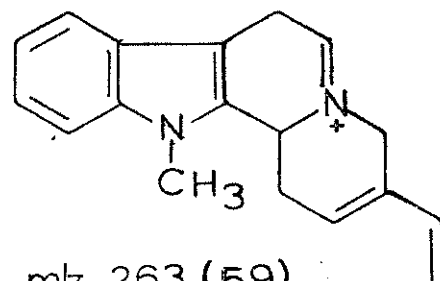
(-) VOACALOTINA  $\otimes$  ( $\Delta$  RMN  $^1\text{H}$ )

A figura-11 a seguir apresenta a estrutura dos fragmentos mais representativos no espectro de massa. No quadro-5 foi indicada a fragmentação genérica.

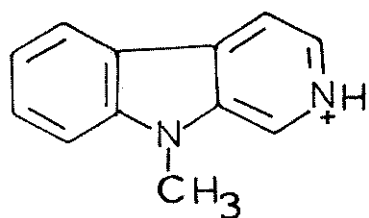
Figura-11: Estrutura dos fragmentos da (-) voacalotina  $\otimes$



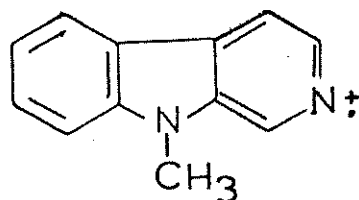
m/z 365 (45)



m/z 263 (59)

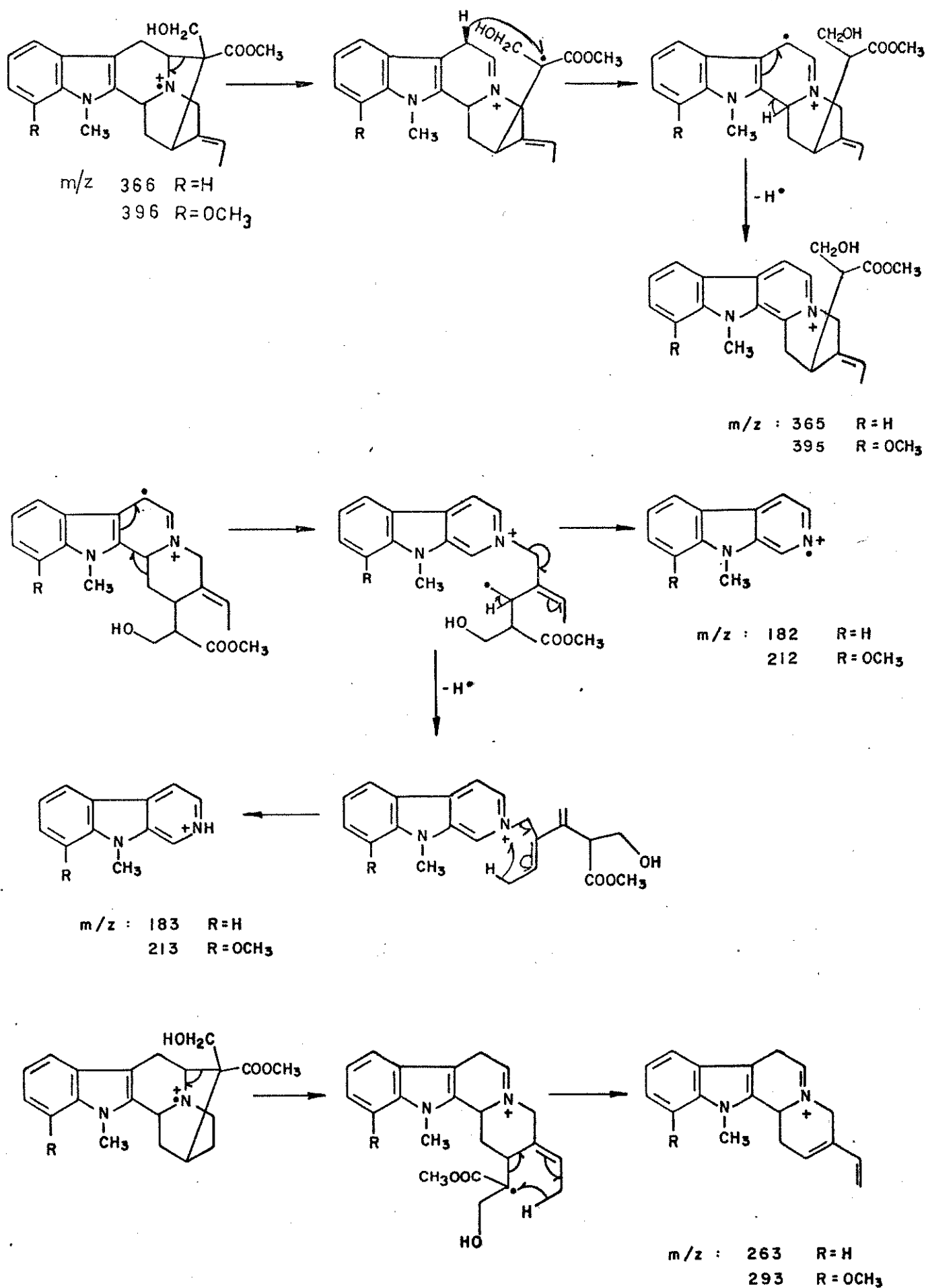


m/z 183 (52)



m/z 182 (41)

QUADRO-5: fragmentação generica dos alcaloides do tipo sarpagina



## (-) VOBASINA 9

Não foi possível cristalizar o composto, que se apresentou como um óleo com  $[\alpha]_D^{25} -141,3^\circ$

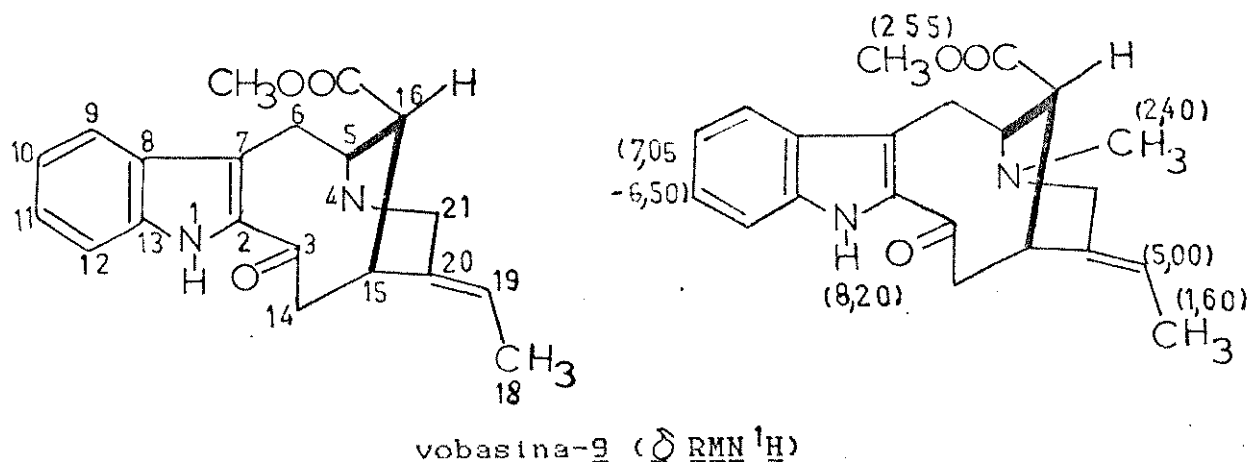
Seu espectro no U.V. (figura E-33) apresentou três máximos em 210, 230 e 315 nm característicos de cromóforos indólicos [52].

O espectro no I.V. (figura E-34) apresentou absorções em  $3300\text{ cm}^{-1}$  atribuída a frequência de estiramento de N-H e em  $1720$  e  $1640\text{ cm}^{-1}$  atribuídas as frequências de estiramento de C=O de ester e cetona conjugada respectivamente [53].

No espectro de massa (figura E-35) pode-se detectar a presença do íon molecular em  $m/z$  352 e fragmentos característicos em  $m/z$  194, 180, 158, 130 e 122 os quais são representativos de alcaloides indólicos do tipo vobasina [54].

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (figura E-36) apresentou um singlete largo em  $\delta$  8,20 (1H) que desaparece com adição de água deuterada atribuído a um NH indólico, na região dos prótons aromáticos apresenta um multiplete em  $\delta$  7,05 - 6,50 (4H), característico do sistema indólico sem substituição no anel benzênico, em  $\delta$  5,00 um quarteto (1H) atribuído a um próton acoplado com uma metila de um sistema etilidênico ( $\text{C}=\text{CHCH}_3$ ), dois singletos em  $\delta$  2,55 (3H) e  $\delta$  2,40 (3H), atribuídos a uma metoxila e uma metila ligada ao  $\text{N}_4$  respectivamente, em  $\delta$  1,60 um duplete de dupletos atribuído a metila de cadeia etilidênica que acopla com o próton vinílico e o próton ligado ao C-15.

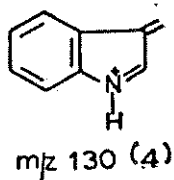
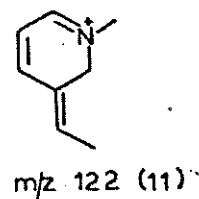
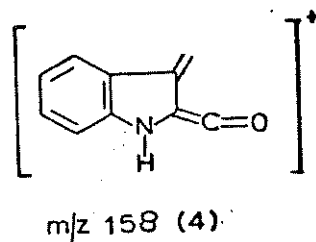
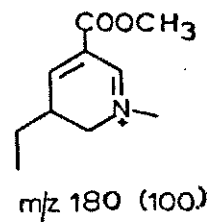
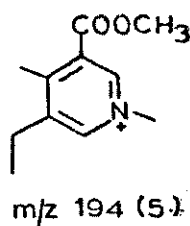
Comparação dos dados experimentais com os de vários alcaloides indólicos da literatura mostrou que eles estavam de acordo com os da vobasina-9 [70], cuja estrutura, numeração dos carbonos e atribuição de prótons são dadas a seguir.



A configuração relativa do C-16 da vobasina já foi determinada anteriormente mediante estudo de RMN  $^1\text{H}$  [71].

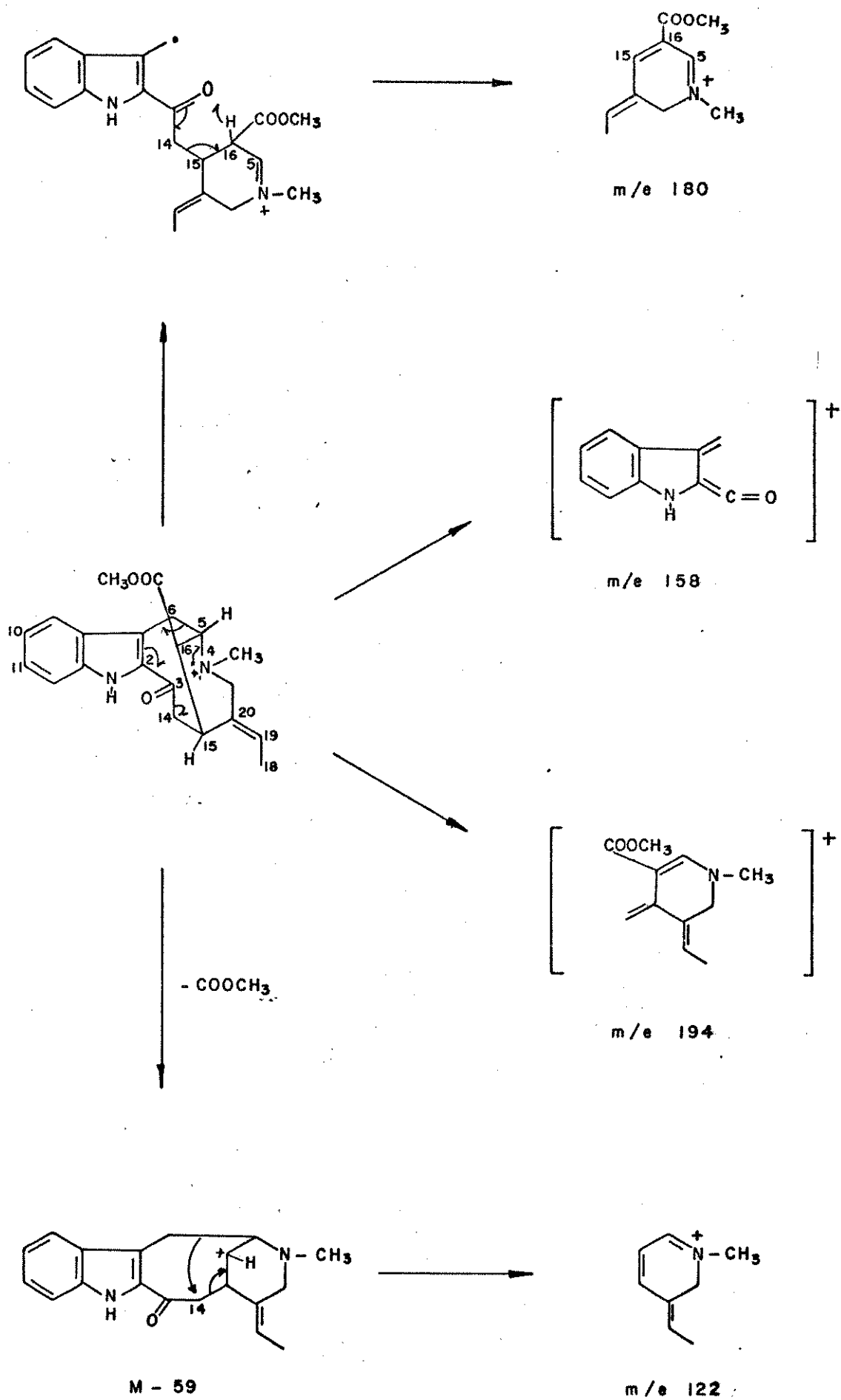
A figura-12 a seguir apresenta a estrutura dos fragmentos mais representativos do espectro de massa. No Quadro-6 encontra-se a fragmentação genérica.

Figura-12: Estrutura dos fragmentos da vobasina-9





## QUADRO-6: Fragmentação generica da vobasina



IODETO de (-) 12-METOXI-N<sub>6</sub>-METILVOACALOTINA 10

O composto cristalizou de metanol em forma de agulhas apresentando p.f. 256°C (decomposição) e  $[\alpha]_D^{25} -65,6^\circ$

Seu espectro no U.V. (figura E-37) apresenta máximos em 220, 262, 280 e 290 nm característicos de sistema indólicos [52].

O espectro no I.V. (figura E-38) apresentou absorções em 3400 e 1740  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas as frequências de estiramentos de OH e C=O de ester respectivamente [53].

No espectro de massa (figura E-39) pode-se detectar a presença do íon um íon em m/z 410 e fragmentos representativos em m/z 396, 395, 379, 365, 337, 293, 226, 213, 212.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H (figura E-40) apresentou sinais na região dos prótons aromáticos  $\delta$  7,20 (1H) e  $\delta$  6,85 (2H) característicos de sistemas indólicos com substituição no anel benzênico, em  $\delta$  5,39 um quarteto (1H) atribuído a um próton vinílico acoplado com uma metila de um sistema etilideno (C=CHCH<sub>3</sub>) em  $\delta$  4,02 um singlete (3H) atribuído a uma metila ligada ao N indólico, dois singletos em  $\delta$  3,96 (3H) e  $\delta$  3,80 (3H) atribuídos a metoxila, um singlete em  $\delta$  3,28 (3H) atribuído uma metila ligada ao N<sub>4</sub>, em  $\delta$  1,60 um duplete (3H) atribuído a uma metila da cadeia etilideno.

Comparação dos dados experimentais com os da literatura não nos levou a uma estrutura conhecida.

Tendo em conhecimento de que da Peschiera fuchsiaeifolia (Reis e col.) tinham sido isolados alcaloides indólicos quaternários não ainda reportado na literatura, decidiu-se comparar os dados destes com os do produto natural isolado [15].

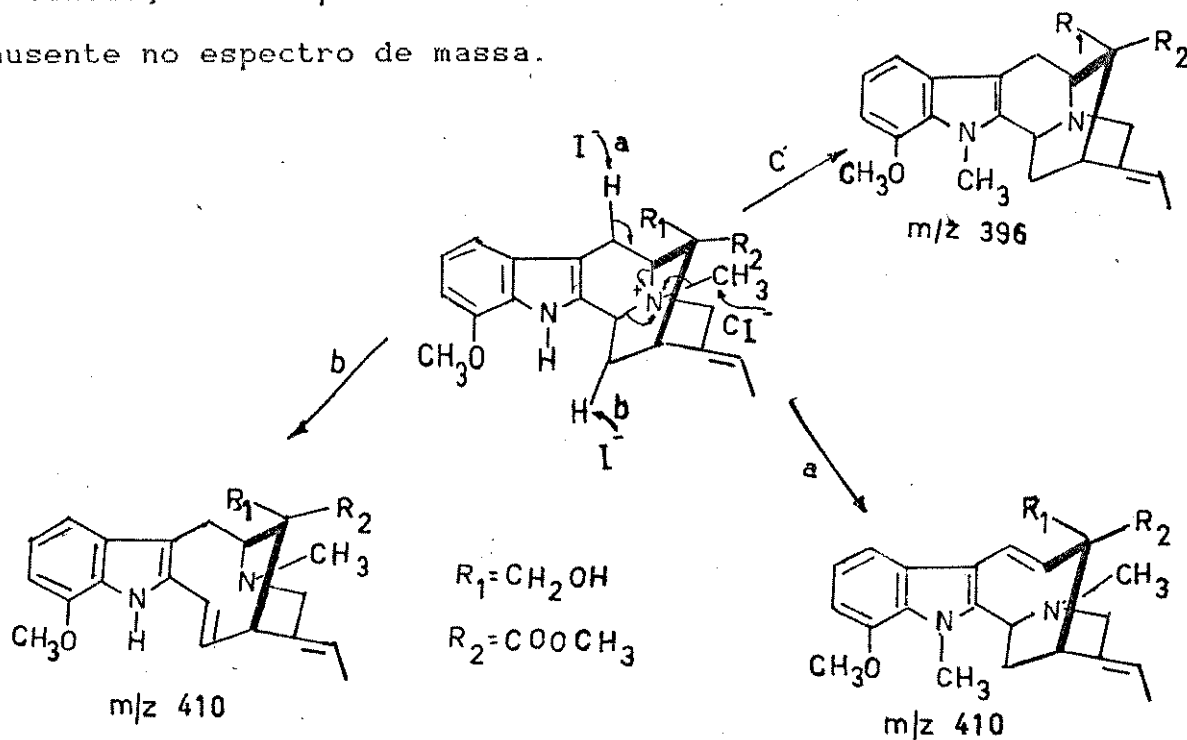
Os dados de U.V., RMN<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, I.V. e comparação com amostra autêntica mostraram que eles estavam de acordo com os de 12-metoxi N<sub>6</sub>-metilvoacalotina. Na época Reis e col. não haviam consegui-

do cristalizar o composto para determinar p.f. e  $[\alpha]_D^{25}$  entretanto os dados espectrais eram coincidentes com os do produto natural.

O composto 10 foi cristalizado de metanol e a sua rotação óptica foi medida, e comparada com dados de estruturas similares ao produto natural. Isto nos levou a propor que 10 pertencia à série (-) [81].

Fazendo-se irradiação seletiva dos sinais em  $\delta$  6,25, 5,16, 3,21, 2,56 e 1,75 no espectro de RMN<sup>1</sup>H foi possível atribuí-los aos prótons ligados aos carbonos C-3(H- $\alpha$ ), C-21(H- $\alpha$ ), C-5, C-6, C-14 (H- $\alpha$ ) e C-14(H $\beta$ ) respectivamente. O próton hidroxílico apareceu em  $\delta$  1,98 o qual desaparece com adição de D<sub>2</sub>O.

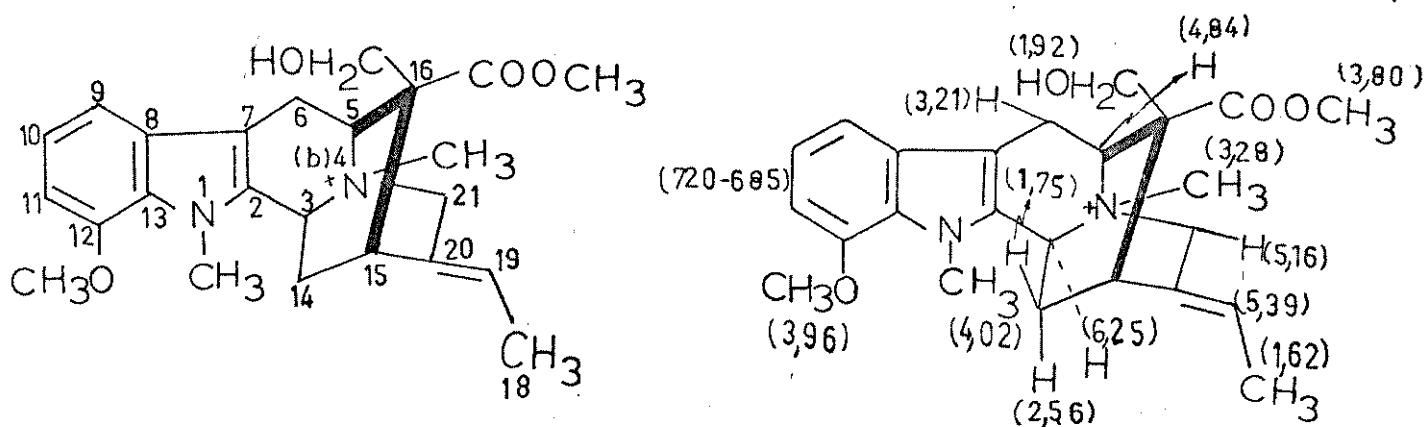
Analisando o espectro de massa (figura E-39) foi possível fazer sua interpretação sugerindo que a amostra sofresse uma eliminação do tipo Hoffman e a perda de HI antes da sua vaporização e ionização no espectrômetro. Dessa forma o íon molecular estaria ausente no espectro de massa.



A ionização dos produtos de decomposição originaria os fragmentos em m/z 410 (eliminação Hoffman) e 396 perda do metilo no N<sub>b</sub>.

Os outros fragmentos seriam provenientes da subsequente

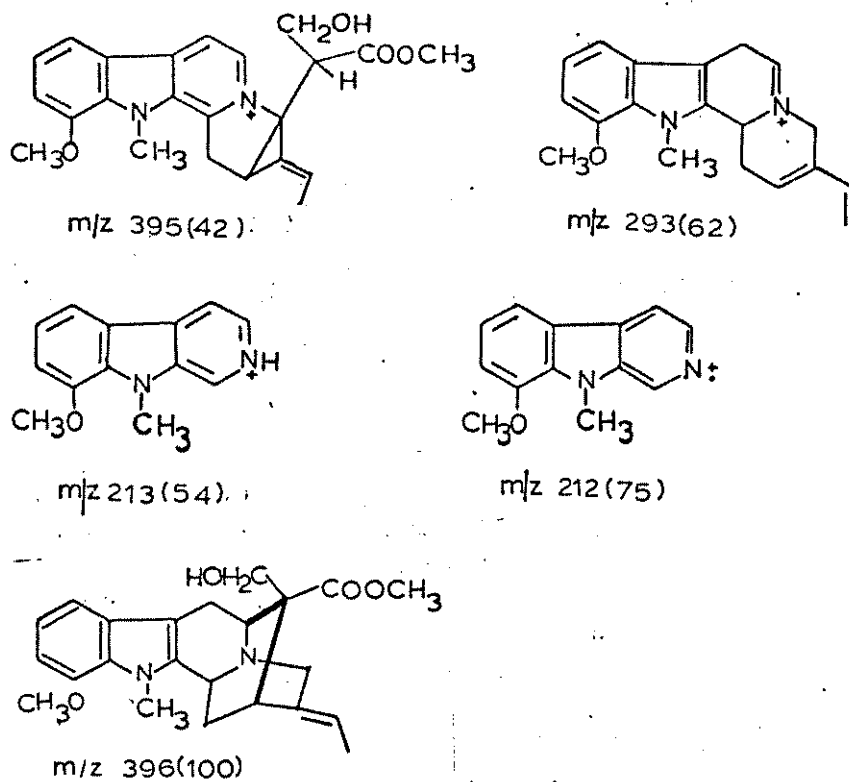
fragmentação do ion  $m/z$  396 sendo análogos aos provenientes de alcaloides do tipo sarpagina [54]. A seguir são dadas a estrutura numeração dos carbonos e atribuição de protons do produto natural.



Iodeto de (-) 12-metoxi- $N_b$ -metil voacalotina-10 ( $\delta$  RMN  $^1H$ )

A figura-13 a seguir apresenta a estrutura dos fragmentos mais representativos no espectro de massa.

Figura-13: fragmentos do iodeto de (-) 12-metoxi- $N_b$ -metilvoacalotina



EPIMERIZAÇÃO DO C-16 DO COMPOSTO 10

A determinação da configuração do C-16 de alcaloides indólicos derivados de sarpagina e vobasan, já foi determinada estudando a reatividade dos diferentes epímeros [76], mediante estudos de mecanismo de fragmentação e por espectrometria de massa [78], e por estudos de deslocamentos químicos no espectro de ressonância magnética nuclear de próton [71].

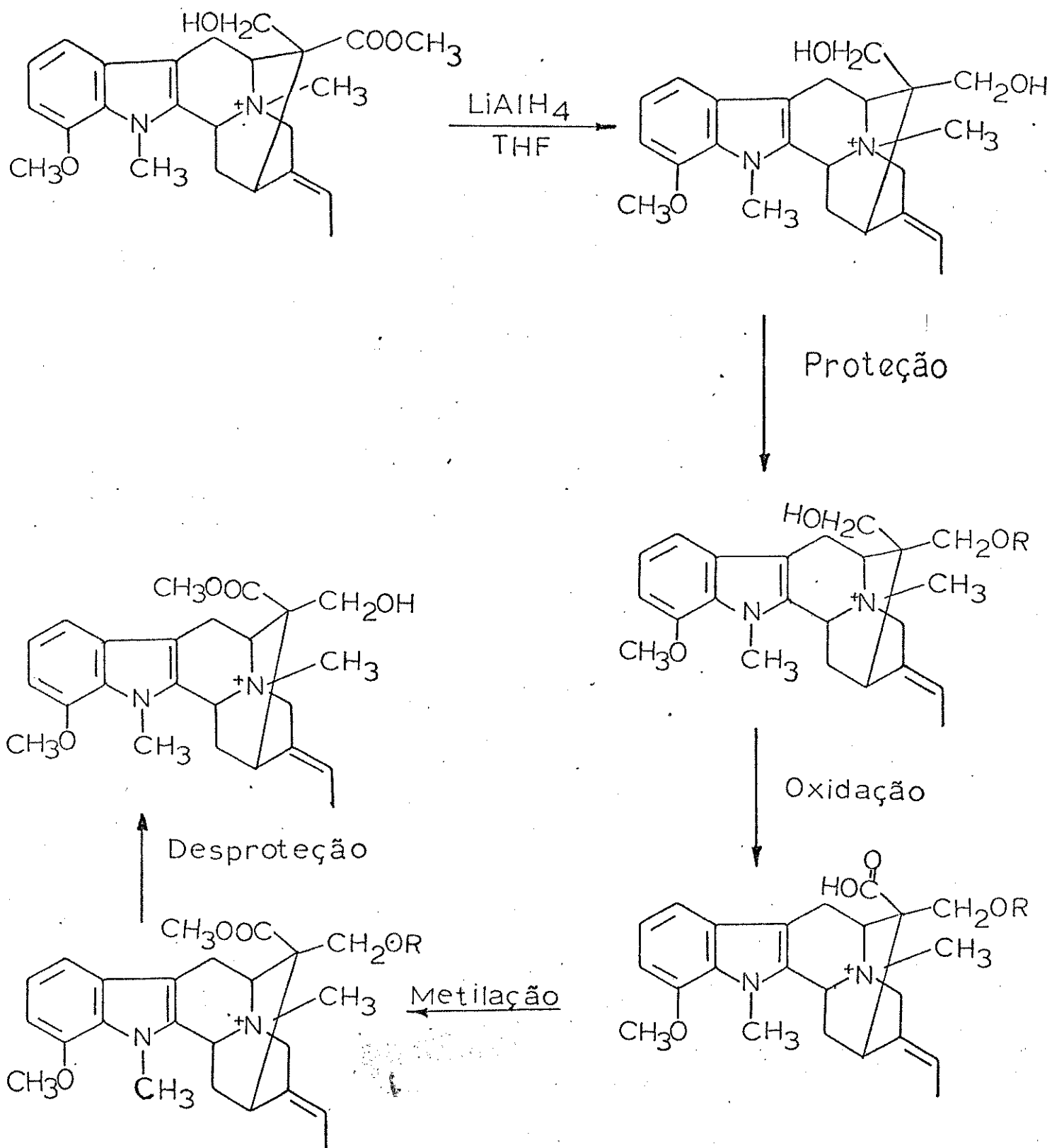
Considerando que já foi tentado a determinação da configuração do C-16 mediante estudos de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$ , tomando dois compostos similares não se chegando a conclusões definitivas devido ao fato dos deslocamentos químicos serem afetados pelos diferentes substituintes dos compostos [15], pensou-se em fazer a epimerização do C-16 no composto 10 e comparar os dados de RMN  $^{13}\text{C}$  dos dois epímeros..

Para fazer a epimerização do C-16 foi elaborado o seguinte esquema de reações (esquema-1).

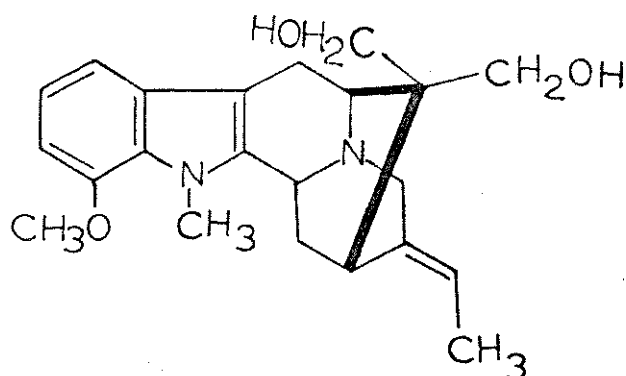
Tratamento de 10 com  $\text{LiAlH}_4$  em THF forneceu um produto menos polar que o substrato (método-B). O produto foi isolado e pela análise do seu espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura E-42) notou-se o desaparecimento dos sinais em  $\delta_{3,90}$  e  $\delta_{3,16}$  atribuídos aos grupos  $\text{COOCH}_3$  e  $\text{N}_b\text{-CH}_3$  de 10 respectivamente. Estes dados aliados a ausência da frequência de estiramento do  $\text{C=O}$  no espectro I.V. (figura E-43), levaram à suposição de que o composto 10 sofrera não somente a redução do grupo carbometoxi como também uma  $\text{N}_b$  desmetilação.

Uma revisão da literatura sobre o assunto tornou evidente que a desquaternização de sais de amônio quaternários pode ocorrer em presença de  $\text{LiAlH}_4$  [77].

## ESQUEMA-1



Assim o produto da redução de 10 seria o (-) 12-metoxi voacolatino 10a



10a

Fazendo a reação com menos excesso de  $\text{LiAlH}_4$  (metodo-A) foi possível isolar um outro produto da reação de redução, (composto 10b) o qual não apresentou a banda correspondente à frequência de estiramento da  $\text{C}=\text{O}$  no espectro de I.V. (figura E-44), no espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  não foi observado o singlete em  $\delta 3,80$  atribuído aos protons do grupo carbometoxi (figura E-45).

Os dados acima mencionados estavam de acordo com os esperados para o diol, mas o espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (figura E-46) evidenciou que se tratava de uma mistura a qual não pode ser separada mediante C.C.E. Não sendo assim possível determinar a estrutura dos produtos da reação.

Devido às dificuldades reacionais e na obtenção de maior quantidade do composto 10 puro não foi possível idealizar as condições de reação para obtenção do diol puro necessário para a continuação da sequência de reações propostas para a epimerização do  $\text{C}=16$ .

## ESTUDOS BIOLÓGICOS

Cientes de que o mundo vegetal está longe de ter sido explorado do ponto de vista terapêutico e de que a percentagem de medicamentos de origem vegetal vem declinando paulatinamente, ao passo que aqueles de origem sintética aumenta constantemente [4b], consideramos que é muito importante aliar ao trabalho fitoquímico a atividade biológica dos metabólitos secundários. Dentro desta filosofia foram enviadas amostras de, (-) heineanina 6a, (-) voacangina hidroxil-indolenina 5, (-) coronaridina 3, (-) voacalotina 8, (-) isovoacangina 1 e iodeto de (-)-12-metoxi-N<sub>b</sub>-metilvoacalotina 10, para serem testadas como fungicida na Universidade de Mississippi, no departamento de farmacognosia da escola de farmácia.

Os testes foram realizados com Candida albicans a uma concentração de 1 mg/ml e a atividade comparada com a do composto padrão, Amphotericin B, (tomado em igual concentração), revelando que estes compostos não se apresentavam ativos, como pode ser verificado pela Tabela-1

O composto 10 (iodeto de (-) 12-metoxi-N<sub>b</sub>-metilvoacalotina), foi enviado ao "National Cancer Institute" para fazer testes sobre sua atividade anticancer. Sendo testada para Leucemia (3PS31) a diferentes doses apresentou resultados negativos como pode ser verificado na tabela-2.



TABELA-1

Medida de atividade fungicida

Composto	C. albicans 10231		C. albicans 3311		C. albicans WH	
	24	48 hr	24	48 hr	24	48 hr
heineanina <u>6a</u>			+	+		
			1	1		
voacangina			+	+		
hidroxi-indolenina <u>5</u>			-	-		
coronaridina <u>3</u>			+	+		
			1	1		
voacalotina <u>8</u>			+	+		
			-	-		
isovoacangina <u>1</u>			+	+		
			-	-		
iodeto 12-metoxi-N	+	+	+	+		
metil voacalotina <u>10</u>	-	-	-	-		
Amphotericin B	11	9	+++	+++		
			9	8		
			12	10 c/r 10		

TABELA 2

Teste anticancer

Doses testadas	T/C %	SCR	resultados
6,00 mg/kg	92	08	Inativo ao nível
3,00 mg/kg	96		das doses testadas
1,50 mg/kg	91		
0,75 mg/kg	97		

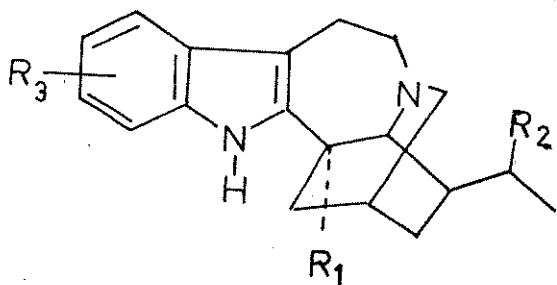
## QUIMIOTAXIONOMIA

O genero Tabernaemontana foi recentemente revisado por Leeuwenber [14], o qual definiu Tabernaemontana e Peschiera como sendo sinônimos.

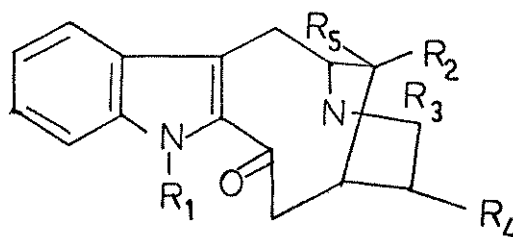
Os alcalóides mais comuns nas diferentes espécies até hoje estudadas são aqueles do tipo Iboga A, Vobasan B, Ervatamina C, Tabersonina D, Pandolina E, e os do tipo bis-indólicos formados por uma unidade Iboga mais uma unidade Corinanteina (entre estes os que se encontram em maior número são os do tipo Voacamina F e 16- descarbometoxivoacamina G).

O estudo quimiotaxionômico é útil devido ao fato que muitas vezes diferentes plantas são classificadas como pertencentes a um mesmo gênero, mas elas apresentam um quadro quimiotaxionômico diferente. Estes resultados podem levar a uma reclassificação botânica.

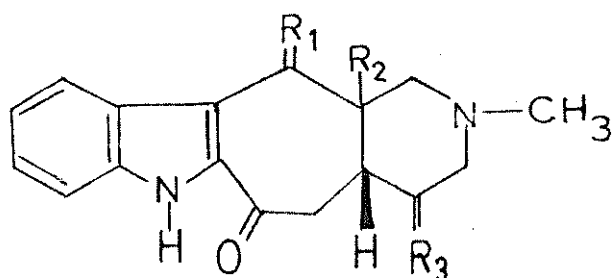
A Peschiera campestris por nós estudada se enquadra dentro da classificação quimiotaxionômica do genero Tabernaemontana, já que dos alcaloides isolados, a maioria pertencem ao grupo Iboga A (compostos 1, 2, 3, 4, 5, 6a). Também foi isolado um pertencente ao grupo Vobasan B (composto 3) e a Voacamina pertencente ao grupo dos bis-indólicos E.



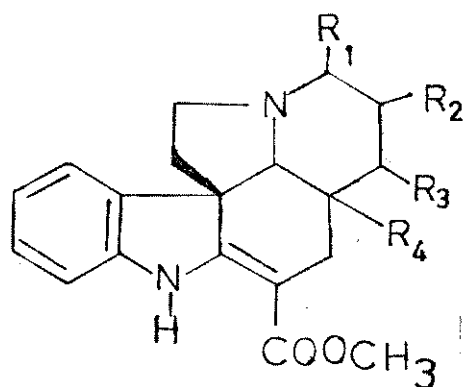
A



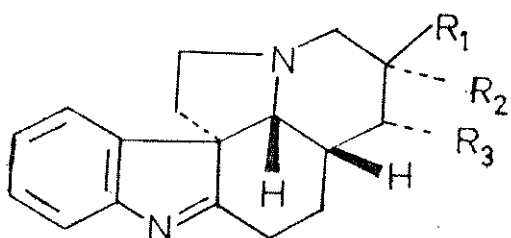
B



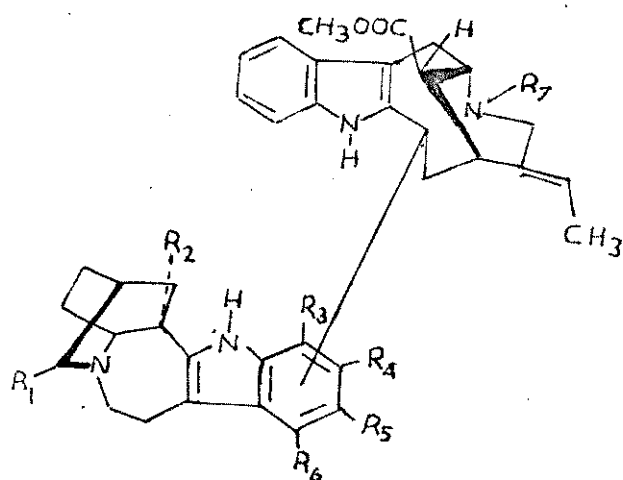
C



D

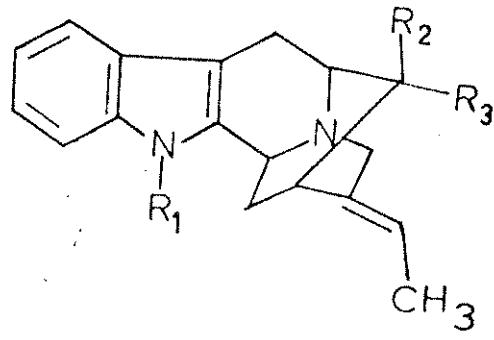


E

F R =COOCH<sub>3</sub>

G R =H

Entre os alcaloides pouco comuns ao gênero *Tabernaemontana* encontra-se os pertencente ao grupo Akuamidina H. Da *Peschiera campestris* foram isolados dois alcaloides deste grupo (compostos 8 e 10).



H

CAPÍTULO III

## PARTE EXPERIMENTAL

### 1 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados reagentes e solventes procedentes da Aldrich, Carlo Erba, Merck, sendo para análise (p.a.). Outros reagentes foram tratados conforme descrito na literatura [72].

Cromatografia em colunas foram feitas em colunas de vidro com diâmetros variáveis dependendo da quantidade da amostra utilizando-se como adsorvente sílica gel da Carlo Erba do tipo S (0,60 - 0,20 mm) e sílica gel da Merck do tipo H-60.

Os eluentes empregados foram solventes orgânicos em ordem crescente de polaridade. A purificação dos mesmos foi feita por destilação. O controle das frações coletadas foi feito por cromatografia em camada delgada (C.C.D.).

A cromatografia em camada delgada (C.C.D.): foi feita utilizando-se placas de vidro de 5x20 cm como suporte e sílica gel suspensa em água destilada como adsorvente.

Para a revelação das placas de C.C.D. utilizou-se :

- 1: Lâmpada ultravioleta (254; 366 nm).
- 2: solução de Dragendorff [73] seguido de carbonização com MeOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:1) e aquecimento a 100-120°C por 5 minutos.

A Cromatografia por placa preparativa foi feita utilizando-se placas de vidro de 20x20 cm e sílica gel da Merck PF(254+366nm) de acordo ao item anterior.

Como solventes para a cromatografia em placa utilizou-se os seguintes sistemas de desenvolvimento:

Sistema	Solventes	Razão
A	hexano/clorofórmio	60:40 (atm.NH <sub>3</sub> )
B	hexano/clorofórmio	50:50 (atm.NH <sub>3</sub> )
C	hexano/clorofórmio	40:60 (atm.NH <sub>3</sub> )
D	hexano/clorofórmio	30:70 (atm.NH <sub>3</sub> )
E	clorofórmio/metanol	80:20 (atm.NH <sub>3</sub> )
F	clorofórmio/metanol	70:30 (atm.NH <sub>3</sub> )

Os pontos de fusão foram medidos em placa de aquecimento tipo Kofler instalada num microscópio modelo Thermopan (C.Reichert Optische Werke A.G.) e não foram corrigidos.

Os valores de rotação óptica  $[\alpha]_D^{25}$  foram determinados em um polarímetro fotoelétrico Carl Zeiss, (precisão 0,005) utilizando a linha D do sódio e clorofórmio como solvente.

Espectroscopia no ultravioleta (U.V.): Os espectros de U.V. foram feitos num espectrofotômetro DMR-21 da Carl Zeiss usando como solvente metanol ou etanol.

Espectroscopia no infravermelho (I.V.): Estes espectros foram obtidos de pastilhas de KBr quando sólidos ou em filme quando oleosos. O aparelho utilizado é o Perkin Elmer 399.

Os espectros de massa foram obtidos num espectrômetro de massa modelo MAT 311 A da Varian à 70 eV.

Ressonância magnética nuclear de próton: Estes espectros foram tirados a temperatura ambiente com um espectrômetro Varian T-60 e com um Varian XL-100-15-FT (100,1 MHz) com transformada de Fourier usando como solvente clorofórmio deuterado ou tetracloreto de carbono, e como referência interna o tetrametilsilano.

Ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$ : Estes espectros foram obtidos com um espectrômetro Varian XL-100-15-FT (25,2 MHz) com transformada de Fourier, o solvente usado foi clorofórmio e/ou metanol. Os deslocamentos foram calculados a partir da equação  $\text{TMS} = \delta_{\text{CHCl}_3} + 77,2$  e  $\text{TMS} = \delta_{\text{CCl}_4} + 96,0$

Para a cromatografia em coluna com poliamida foi usada Poliamida Polvere para cromatografia da Carlo Erba cod.470021.

Para troca iônica foi usada resina de troca aniônica fortemente básica da Merck, ativada com solução de iodeto de potássio.

## 2 COLETA DO MATERIAL E OBTENÇÃO DOS EXTRATOS

O material estudado foi coletado em Brasília (DF) em maio de 1983. Foram estudadas amostras das folhas, raiz, casca e caule. Foram feitas amostras autênticas da planta e depositadas no herbario do IBGE de Brasília, sob os N<sup>o</sup> B.A.S.P. 345 e 513.

### 2.1 FOLHAS.

As folhas foram secas em estufa a 35°C durante 72 horas e posteriormente moídas em moinho de facas tipo Wiley, fornecendo 800 g de material que foi extraído em extrator soxhlet durante 32 horas.



O extrato metanólico foi evaporado à vácuo fornecendo 206,5 g de extrato bruto .

## 2.2 CASCA E CAULE.

A casca e caule foram secos em estufa a 35 °C durante 72 horas e posteriormente moidos em moinho de facas tipo Wiley, fornecendo 1950 g de material, que foi extraído com metanol em extrator soxhlet durante 32 horas.

A solução foi evaporada à vácuo fornecendo 277 g de extrato bruto.

## 2.3 RAÍZES.

As raízes foram secas em estufa a 35°C durante 72 horas e posteriormente moidas em moinho de facas tipo Wiley, fornecendo 767,3 g de material que foi extraído com metanol a frio.

A solução foi evaporada a vácuo fornecendo 59,6 g de extrato bruto.

## 3 ISOLAMENTO E PURIFICAÇÃO DOS ALCALOIDES.

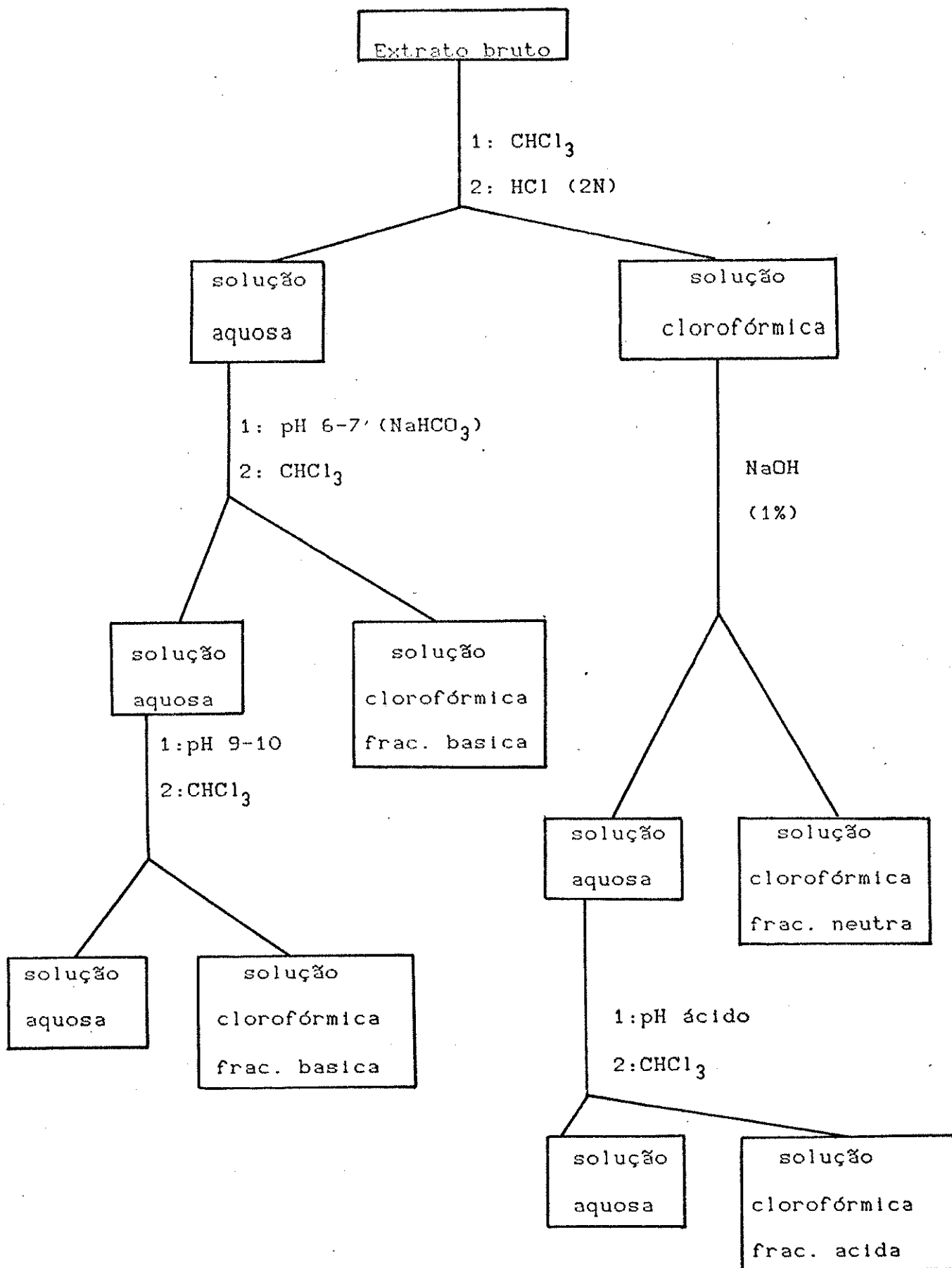
### 3.1 FOLHAS.

Uma parte do extrato metanólico (123,6 g) foi submetido a extração ácido/base (esquema-2) usando HCl 2N, até obtenção de teste negativo de Mayer. Foram obtidos 5,0 g de extrato alcaloídico o qual foi submetido à cromatografia em coluna.

### CROMATOGRAFIA EM COLUNA DO EXTRATO ALCALOÍDICO.

O extrato alcaloídico foi submetido a cromatografia em coluna MESH [47] usando sílica gel (0,06-0,20) como suporte e diclorometano, diclorometano com percentagens crescentes de metanol e

## ESQUEMA-2



metanol como eluente. Foram coletadas frações de 250ml. As frações foram monitoradas por C.C.D., reunindo-se as que se apresentavam semelhantes.

Desta coluna recuperou-se 92% do material inicial. A tabela-3 apresenta os resultados da cromatografia em coluna

TABELA-3

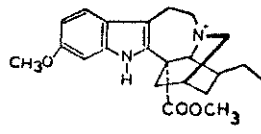
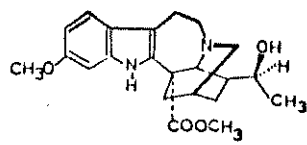
Resultados da coluna das frações alcaloídicas das folhas

ELUENTE	FRACÇÕES	FREACÇÕES REUNIDAS	PESO(g)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CH <sub>3</sub> OH			
100 : 00,0	1 - 14	1 - 4	0,19003
99,5 : 0,5	15 - 19	5 - 6	0,07931
99,0 : 1,0	20 - 25	7 - 9	0,19685
98,0 : 2,0	26 - 32	10 - 19	0,15916
95,0 : 5,0	33 - 38	20 - 25	0,29309
90,0 : 10,0	39 - 44	26 - 31	1,16420
80,0 : 20,0	45 - 50	32 - 38	0,21430
60,0 : 40,0	51 - 54	39 - 41	0,03971
00,0 : 100	55 - 59	42 - 57	2,16886
		58 - 59	0,10530

A tabela-4 apresenta os resultados da purificação das frações reunidas da cromatografia em coluna.

TABELA-4

Purificação das frações reunidas

frações	metodo purificação	sistema eluotrópico	alcaloide isolado peso(mg)	estrutura
5 - 9	C.C.E.	A	isovoacangina 32,77	
20 - 31	C.C.E.	B	isovoacristina 174,4	

3.2 RAIZ

O extrato bruto metanólico foi fracionado em coluna de sílica gel H-60, utilizando hexano, hexano com percentagens crescentes de éter etílico, éter etílico e metanol como eluente, foram coletadas frações de 250 ml.

As frações que se apresentavam semelhantes em C.C.D. foram reunidas e posteriormente purificadas mediante extração ácido/base e/ou cromatografia em coluna ou C.C.E. segundo fosse necessário.

A tabela-5 apresenta os resultados da cromatografia em coluna.

TABELA-5

Coluna do extrato bruto da raiz

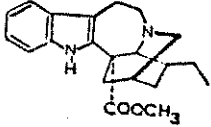
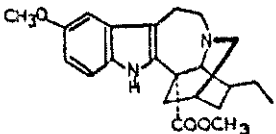
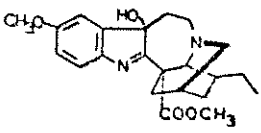
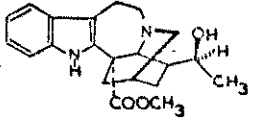
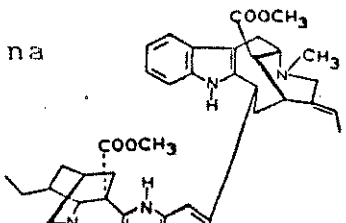
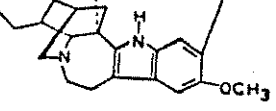
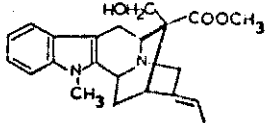
ELUENTE			FRACÇÕES	FRAÇÕES REUNIDAS	PESO(g)		
$C_6H_{14} : (C_2H_5)_2O : CH_3OH$							
100	:	0	:	0	1 - 8	1 - 13	0,51640
95	:	15	:	0	9 - 12	14 - 15	0,13805
90	:	10	:	0	13 - 24	16 - 18	10,99866
85	:	15	:	0	25 - 32	19 - 24	1,09621
80	:	20	:	0	33 - 40	25 - 35	2,06990
70	:	30	:	0	41 - 46	36 - 44	1,40734
50	:	50	:	0	47 - 53	45 - 73	7,58051
37	:	70	:	0	54 - 57	74 - 79	1,34288
0	:	100	:	0	58 - 67	80 - 84	6,87237
0	:	90	:	10	68 - 72	85	5,06423
0	:	85	:	15	73 - 75	86 - 88	16,52703
0	:	80	:	20	76 - 78	89	3,43314
0	:	60	:	40	79 - 81	90 - 96	12,06393
0	:	0	:	100	82 - 105	97	0,15291
						98 - 105	1,09422

## 3.2.1 PURIFICAÇÃO DAS FRAÇÕES POUCO POLARES DA RAIZ

A tabela-6 apresenta os resultados da purificação dos alcaloides presentes nas frações pouco polares reunidas da coluna do extrato da raiz

TABELA-6

Purificação dos alcaloides terciários da raiz

frações	método	sistema	alcaloide isolado	estrutura
	purificação	eluotrópico	peso(mg)	
25 - 35	I extração ac./ba.	B	coronaridina 59,64	
36 - 44	II C.C.E.		coronaridina 13,36	
	I extração ac./ba.	C	voacangina 97,07	
	II C.C.E.		voacangina 24,72	
45 - 73	I coluna sílica gel		helneanina 73,97	
	II C.C.E.	D	voacamina 21,18	
			voacalotina 21,18	
74 - 79	I coluna sílica gel	D	voacamina 10,27	
	II C.C.E.		voacalotina 8,99	

### 3.2.2 TRATAMENTO DAS FRAÇÕES POLARES DA COLUNA DA RAIZ

#### ACETILAÇÃO [72]

Uma alíquota da fração 85 (389,97 mg) foi dissolvida numa mistura de anidrido acético-piridina (1:1,1 ml).

A mistura reacional foi deixada sob agitação durante 24 horas, após este tempo de reação não se observou mudança no Rf do reagente. A reação foi refluxada durante 8 horas, e monitorada mediante C.C.D.. Não foi observado mudança do Rf do reagente, em vários sistemas de desenvolvimento.

O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o excesso de piridina foi eliminado com jato de nitrogênio, recuperando-se parte do material de partida.

#### HIDRÓLISE. [72]

A uma alíquota da fração 85 (164,5mg) dissolvida em metanol, adicionou-se HCl 1N (2 ml). A mistura reacional foi deixada em agitação durante 8 horas, e monitorada mediante C.C.D.. Não foi observada mudança no Rf do reagente, em vários sistemas de desenvolvimentos.

A reação foi refluxada durante 5 horas, e monitorada mediante C.C.D. e não foi observado a mudança no Rf do reagente. A mistura reacional não foi tratada para recuperar o produto de partida.

METILAÇÃO [72]

A fração 97 (152,91mg) dissolvida em metanol, adicionou-se uma solução etérea de diazometano em excesso. A temperatura da reação foi controlada mediante um banho de água/gelo. A mistura reacional foi deixada em agitação durante 6 horas. Após este tempo de reação não foi observada nenhuma mudança no Rf do reagente, em varios sistemas de desenvolvimento.

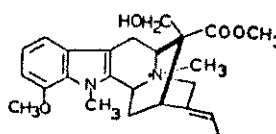
Foi evaporado o exceso de solvente e recuperou-se o composto de partida.

CROMATOGRAFIA EM COLUNA USANDO POLIAMIDA COMO SUPORTE.

Uma aliquota da fração 85 (1,53667g) foi submetida a cromatografia em coluna, usando-se poliamida como suporte. Utilisou-se como eluente clorofórmio, cloroformio com percentagens crescentes de metanol e metanol. A tabela-7 apresenta os resultados desta coluna.

TABELA-7

Cromatografia em coluna sobre poliamida

frações	metodo purificação	eluente CHCl <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub> OH	alcaloide isolado estrutura peso (mg)
1 - 12	coluna sí- lica gel	100 : 0	12-metoxi-N <sub>B</sub> -metil voacalotina 223,37
13 - 20		99 : 1	
21 - 24		98 : 2	
25 - 35		92 : 8	



## CROMATOGRAFIA DE TROCA IÔNICA

Para a cromatografia de troca iônica utilizou-se uma resina aniônica fortemente básica, a qual foi previamente tratada com uma solução de iodeto de potássio [75].

### ATIVACÃO DA RESINA.

A resina seca (15,7 g) foi agitada numa solução de iodeto de potássio 1N durante 8 horas. Posteriormente a solução foi trocada por uma nova, deixando-se a resina nesta solução toda uma noite. A resina foi filtrada e colocada numa coluna cromatográfica, e lavada com 500 ml de solução de iodeto de potássio 0,5 N e posteriormente com 500 ml de água destilada e metanol, ficando pronta para ser usada.

### TRATAMENTO DAS FRAÇÕES POLARES COM RESINA DE TROCA IÔNICA (I<sup>-</sup>)

As frações polares foram reunidas, dissolvidas em metanol e passadas a través de uma coluna cromatográfica com resina de troca iônica (I<sup>-</sup>). A coluna foi eluída com metanol. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório fornecendo 36,09 g de extrato bruto contendo os respectivos iodetos dos alcalóides quaternários.

### PURIFICAÇÃO DO EXTRATO BRUTO DE ALCALOÍDES QUATERNÁRIOS

Uma alíquota do extrato bruto (3,41347g) foi submetida a cromatografia em coluna de sílica gel usando-se como eluente clorofórmio com percentagens crescentes de metanol. Foram coletadas frações de 50 ml.

As frações que se apresentavam semelhantes em C.C.D. foram reunidas e posteriormente purificadas mediante C.C.E.

A tabela-8 apresenta os resultados da cromatografia em coluna.

TABELA - 8

Cromatografia em coluna do extrato de alcaloides quaternários

ELUENTE	FRACÇÕES REUNIDAS	PESO(g)
CHCl <sub>3</sub> : CH <sub>3</sub> OH		
92 : 2	1 - 10	0,10338
95 : 5	11 - 17	0,23050
90 : 10	18 - 23	0,60830
80 : 20	24 - 35	1,99796
50 : 50	36 - 45	0,37333

As frações 11 a 23 foram purificadas mediante C.C.E. no sistema de desenvolvimento E isolando-se 379,28 mg do sal quaternário identificado como iodeto de 12-metoxi-N<sub>b</sub>metil voacalotina.

### 3.3 CASCA E CAULE.

O extrato bruto da casca e caule (62g) foi fracionado em coluna de sílica gel H-60 utilizando-se cloroformio, cloroformio com percentagens crescentes de metanol e metanol como eluente. Foram coletadas frações de 150 ml.

As frações que se apresentavam semelhantes em C.C.D. foram reunidas e posteriormente purificadas mediante extração ácido/base e/ou cromatografia em coluna ou C.C.E. segundo fosse necessário.

A tabela-9 apresenta os resultados da cromatografia em coluna  
na

TABELA - 9

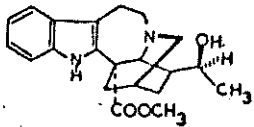
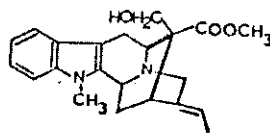
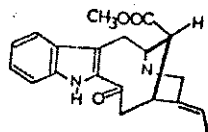
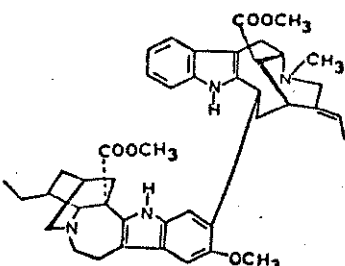
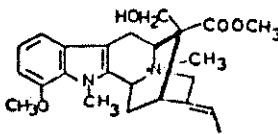
Coluna do extrato bruto da casca e caule

ELUENTE	FRACÇÕES	FRACÇÕES REUNIDAS	PESO (g)
$\text{CHCl}_3$ : $\text{CH}_3\text{OH}$			
100 : 0	1 - 7	1 - 4	14,73417
99 : 1	8 - 9	5 - 12	1,10625
98 : 2	10 - 12	13 - 14	1,13668
95 : 5	13 - 18	15 - 18	3,13872
90 : 10	19 - 23	19	0,28223
80 : 20	24 - 29	20 - 29	7,06948
50 : 50	30 - 32	30 - 34	8,63117
0 : 100	33 - 34		

A tabela-10 apresenta os resultados da purificação das frações reunidas da cromatografia em coluna.

TABELA-10

Purificação das frações reunidas

frações	metodo purificação	sistema eluotrópico	alcaloide isolado peso (mq)	estrutura
5 - 12	I extração ac./ba II C.C.E.	B	heineanina 4,4	
			voacamina 14,44	
13 - 14	I extração ac./ba.. II C.C.E.	D	voacalotina 16,50	
			vobasina 10,1	
15 - 18	I coluna sí- lica gel II C.C.E.	B	voacamina 7,25	
19 -34	I troca iôni- ca II coluna sí- lica gel III C.C.E.	E	iodeto de (-) 12-metoxi N <sub>D</sub> metil voacalotina 90,10	

REDUÇÃO DE IODETO (-) 12-METOXI-N<sub>b</sub>-METILVOACALOTINA

## METODO-A:

Ao composto 10 (45,75 mg,  $1,11 \times 10^{-3}$  mol) dissolvido em THF anidro (5 ml) foi adicionado  $\text{LiAlH}_4$  (23,95 mg, 5,8 mmol). A temperatura da reação foi controlada mediante banho de água/gelo. A mistura reacional foi deixada em agitação durante 4 horas.

O excesso de  $\text{LiAlH}_4$  foi destruído adicionando-se éter etílico, e água. A solução foi filtrada e concentrada sob vacuo em evaporador rotatório e o composto foi purificado mediante C.C.E., no sistema eluotrópico F isolando-se 28,70 mg do produto 10-b, I.V.  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (KBr): 3410 (OH).

RMN  $^1\text{H}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,64 (d, 3H,  $J=7,6$  Hz, H-18), 4,00 (s, 3H,  $\text{N}_a\text{-CH}_3$ ), 6,66 (m, 1H, H-10), 7,20 (m, 2H, H-9, 10)

METODO-B:

Ao composto 10 (224,28 mg, 5,47 mmol) dissolvido em THF anidro (20 ml) foi adicionado  $\text{LiAlH}_4$  (150 mg,  $3,70 \times 10^{-3}$  mol). A temperatura da reação durante a adição do  $\text{LiAlH}_4$  foi controlada mediante um banho de água/gelo. A mistura reacional foi deixada em agitação durante 4 horas a temperatura ambiente.

O excesso de  $\text{LiAlH}_4$  foi destruído adicionando-se éter etílico, e umas gotas de água. A solução foi filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório. O produto 10-a foi purificado mediante C.C.E. usando-se clorofórmio como sistema eluotrópico.

I.V. (KBr,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ): 3425. (OH).

RMN  $^1\text{H}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CCl}_4$ )  $\delta$ : 1,68 (d,  $J=7,2$  Hz, 3H, H-18), 3,90 (s, 3H,  $\text{N}_a\text{-CH}_3$ ), 3,98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,30 (q,  $J=7,2$  Hz, 1H, H-19), 6,82 (m, 2H, H-9, 11), 6,44 (m, 1H, H-10)

## DADOS ESPECTRAIS E CONSTANTES FÍSICAS DOS COMPOSTOS ISOLADOS

(-) ISOVOACANGINA 1 [55,16]

$[\alpha]_D^{25} -30,4^\circ$  (c 4,2  $\text{CHCl}_3$ )

U.V.:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\log \epsilon$ ): 226(4,16), 276(3,66), 296(3,66).

I.V.:  $\nu^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3400(N-H), 1730(C=O)

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$ : 0,88(t, 3H,  $J=6,0$  Hz, H-18), 3,53(s, 1H, H-21), 3,73(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,82(s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 6,70 - 6,90(m, 2H, H-10, 12), 7,35(m, 1H, H-9), 7,5(s, 1H, N-H).

E.M.  $m/z$ (%IR): 368( $\text{M}^+$ ; 100), 309(6), 283(3), 244(9), 184(4), 160(6), 148(10), 136(12), 124(6), 122(10).

(-) ISOVOACRISTINA 2a [60]

$[\alpha]_D^{25} -10,7^\circ$  (c 1,3  $\text{CHCl}_3$ )

U.V.:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\log \epsilon$ ): 224(4,80), 296(4,30).

I.V.:  $\nu^{\text{Film}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3450-3220(N-H; O-H), 1720(C=O).

RMN $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$ : 1,10(d, 3H,  $J=5,0$  Hz, H-18), 3,75(s, 3H;  $\text{OCH}_3$ ), 3,83(s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 6,80 - 6,70(m, 2H, H-10,12), 7,27(m, 1H, H-9) 8,07(s, 1H, NH).

RMN $^{13}\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) : 174,4( $\text{COOCH}_3$ ), 156,5(C-11), 136,1(C-2), 134,1(C-13), 122,6(C-8), 118,9(C-9), 109,4(C-7), 109,1(C-10), 94,1(C-12), 71,2(C-19), 59,8(C-21), 55,6( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 53,8(C-16), 52,9( $\text{COOCH}_3$ ), 52,1(C-3), 50,9(C-5), 39,1(C-20), 36,8(C-71), 26,7(C-14), 22,9(C-15), 21,4(C-6), 20,2(C-18).

E.M.  $m/z$ (%IR): 384( $\text{M}^+$ ; 100), 353(19), 339(16), 283(5), 244 (31) 184(22), 164(9), 160(27), 152(46), 140(30), 138(21). 160(27). 367(7)

## (-) CORONARIDINA 3 [61, 16]

[ $\alpha$ ]  $-29,3^{\circ}$  (c 1,33 CHCl<sub>3</sub>)U.V.:  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ): 222(4,22), 283(3,57), 290(3,57).I.V.:  $\nu^{\text{Film}}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3340(N-H), 1720(C=O).RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) : 0,87(t, 3H, J=8,0 Hz, H-18), 3,53(s, 1H, H-21), 3,60(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 6,70(m, 4H, H-9, 10, 11, 12), 7,90(s, 1H, NH),E.M. m/z(%IR): 338(M<sup>+</sup>;100), 253(10), 214(33), 148(9), 154(14), 136(100), 130(21), 124(71), 122(69).

## (-) VOACANGINA 4 [62, 65, 15]

[ $\alpha$ ]  $-23,8^{\circ}$  (c 1,88 CHCl<sub>3</sub>)U.V.:  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ): 285(3,06), 225(3,66).I.V.:  $\nu^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3480(N-H), 1740(C=O)RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) : 0,90(t, 3H, J=6,0 Hz, H-18), 3,70(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,90(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7,00 - 6,60(m, 2H, H-9, 11), 7,30(s, 1H, H-12), 7,90(s, 1H, NH)E.M. m/z(%IR): 368(M<sup>+</sup>;100), 353(18), 337(5), 309(14), 283(10), 244(21), 184(28), 160(19), 148(18), 136(85), 124(35), 122(35).



(-) VOACANGINA HIDROXIINDOLENINA 5 [63]p.f. 129-132°C (Et<sub>2</sub>O)[α] -23,1° (c 1,20 CHCl<sub>3</sub>)U.V. λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> (log ε): 225(4,52), 270(3,60), 283(3,58), 310(3,53).I.V. ν<sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3490(OH), 1740(C=O).RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) δ: 0,80(t, 3H, J=7,0 Hz, H-18), 3,63(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,76(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,80 - 7,00(m, 2H, H-9,11), 7,40(m, 1H, H-12)E.M. m/z(%IR): 384(M<sup>+</sup>; 100), 369(15), 367(54), 353(4), 325(3), 260(10), 218(14), 190(14), 162(14), 124(13), 122(20).(-) HEINEANINA 6p.f. 108-110°C (MeOH /Et<sub>2</sub>O)[α] -18,1° (c 5,20 CHCl<sub>3</sub>)U.V. λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> (log ε): 290(3,70), 282(3,91), 222(4,50).I.V. ν<sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3560(OH), 3440(N-H), 1740(C=O).RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) δ: 1,70(d, 3H, J=8,0 Hz, H-18), 3,73(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4,15(q, 1H, J=6,0 Hz, H-19), 7,00 - 7,53(m, 4H, H-9, 10, 11, ), 7,80(s, 1H, NH).E.M. m/z(%IR): 354(M<sup>+</sup>;100), 337(335), 339(45), 295(4), 253(5), 214(26), 154(14), 164(4), 152(30), 130(11), 140(17), 138(10), 309(11).

(-) VOACAMINA Z [66, 67, 15]

p.f. = 215°C (CHCl<sub>3</sub>/hexano) (decomposição)

[α] -36,4° c 7,74 CHCl<sub>3</sub>)

U.V. λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> (log ε): 294(3,47), 287(3,90), 220(3,90).

I.V. ν<sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>) : 3400(N-H), 1730(C=O),

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) δ : 7,60(s, 1H, NH), 7,40(s, 1H, NH), 6,70 - 7,20(m, 6H, H-Ar), 3,90(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,60(s, 3H; COOCH<sub>3</sub>, C-16), 2,60(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,40(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>, C-16'), 1,60(d, 3H, J=4,0 Hz, H-18'), 0,87(t, 3H, J=6,0Hz, H-18).

(-) VOACALOTINA g [68, 69, 15]

p.f. 210-212°C (benzeno)

[α] -7,7° c 1,00 CHCl<sub>3</sub>)

U.V. λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> (log ε): 228(4,38), 285(3,74).

I.V. ν<sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>) : 3500(OH), 1720(C=O).

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 1,55(d, 3H, J=9,0 Hz, H-18), 3,55(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 5,20(q, 1H, J=8,0Hz, H-19), 7,40 7,00(m, 4H, H-9, 10, 11, 12).

E.M. m/z(%IR): 366(M<sup>+</sup>, 100), 365(45), 351(15), 349(13), 307(4), 263(59), 196(9), 183(52), 182(41),

(-) VOBASINA  $\underline{2}$  [701]

$[\alpha]_D^{25}$   $-141,3^\circ$  (c 0,86  $\text{CHCl}_3$ )

U.V.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\log \epsilon$ ): 315(4,23), 230(4,25), 210(4,33).

I.V.  $\nu$  KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300(N-H), 1720(C=O), 1640(C=O).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) : 1,60(dd, 3H,  $J=6,0$  Hz,  $J=2,0$  Hz, H-18), 2,40(s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 2,55(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,00(qq, 1H,  $J=8,0$  Hz, 05-196,57,76 - 7,10(m, 4H, H-9, 10,8,20 12), 9,50(s, 1H, NH).

E.M. m/z(%IR): 352( $\text{M}^+$ ;19), 194(5), 180(100), 158(4), 122(11)

IODETO DE (-) 12-METOXI-N<sub>b</sub>-METILVOACALOTINA 10 [15]

p.f. 256 °C (MeOH), (decomposição)

[ $\alpha$ ] -65,5° (c 6,70 CHCl<sub>3</sub>)

U.V.  $\lambda_{\max}^{E+OH}$  (log  $\epsilon$ ): 290(2,14), 280(2,44), 262(2,74), 222(4,10).

I.V.  $\nu$  KBr (cm<sup>-1</sup>): 3400(O-H), 1740(C=O).

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 1,60(dd, 3H, J=6,1 Hz, H-18), 1,75(H- $\beta$ , H-14), 1,98(OH), 2,56(H- $\alpha$ , H-14), 3,28 (s, 3H, N<sub>b</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,21(H-6), 3,80(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,96(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,02(N<sub>a</sub>-CH<sub>3</sub>) 4,84(H-5), 5,15(H- $\beta$ , H-21), 5,39(q, 1H, J=8,0 Hz, H-19), 6,25(H- $\alpha$ , H-3), 6,85(m, 1H, H-11), 7,20(m, 2H, H-9, 10)

E.M: m/z(%IR): 410(M<sup>+</sup>; 4), 396(100), 379(25), 365(100), 337(7), 293(62), 212(75), 213(54), 226(10)

RMN <sup>13</sup>C (CHCl<sub>3</sub> /MEOH, 100MHz)  $\delta$  : 172,1(COOCH<sub>3</sub>), 146,9(C-12), 131,7(C-20), 126,5(C-8), 125,8(C-2, 13), 119,8(C-19), 118,8(C-10), 110,6(C-9), 103,1(C-11), 100,3(C-7), 63,7(C-5, 21), 61,8(CH<sub>2</sub>OH), 56,1(C-3), 54,8(OCH<sub>3</sub>); 54,5(C-16), 52,2(COOCH<sub>3</sub>), 48,3(N<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>), 32,4(N<sub>a</sub>-CH<sub>3</sub>), 28,9(C-15), 27,4(C-14), 18,5(C-6); 11,8(C-18)

## CONCLUSÃO

O estudo fitoquímico dos extratos metanólicos das folhas, raiz, casca e caule da Peschiera campestris nos levou ao isolamento de dez alcaloides indólicos, todos eles já conhecidos. Um destes alcaloides (composto 10) não havia sido reportado na literatura internacional, mas já havia sido isolado anteriormente da Peschiera fuchsiaefolia por Reis e col.

O uso de poliamida como suporte na cromatografia em coluna nos permitiu o isolamento do composto 10 o qual era de difícil purificação devido a sua insolubilidade em solventes orgânicos, esta cromatografia apresenta o inconveniente de ser um processo muito lento para ser usado com quantidades grandes de amostra.

Uma das técnicas utilizadas com sucesso na química de produtos naturais é a cromatografia de troca iônica seguida de cromatografia em sílica gel, este método apresenta a vantagem de ser uma técnica rápida e de fácil manuseio.

Mediante cromatografia de troca iônica foi possível isolar facilmente o composto 10 trocando o contraion natural por  $I^-$ . A atividade dos compostos isolados foi testada revelando-os inativos como fungicida e como agentes anticancer.

Tentativas de epimerização do C-16 no composto 10 não foram bem sucedidas devido a dificuldades reacionais e na obtenção de maior quantidade de 10.

Finalmente este trabalho foi para nós um aprendizado na química dos produtos naturais motivando-nos a seguir futuramente um trabalho mais aprofundado orientado para a síntese de alcaloides indólicos tendo como objetivo a síntese da catarinensina um alcaloide oxindólico isolado da Peschiera catarinensis.

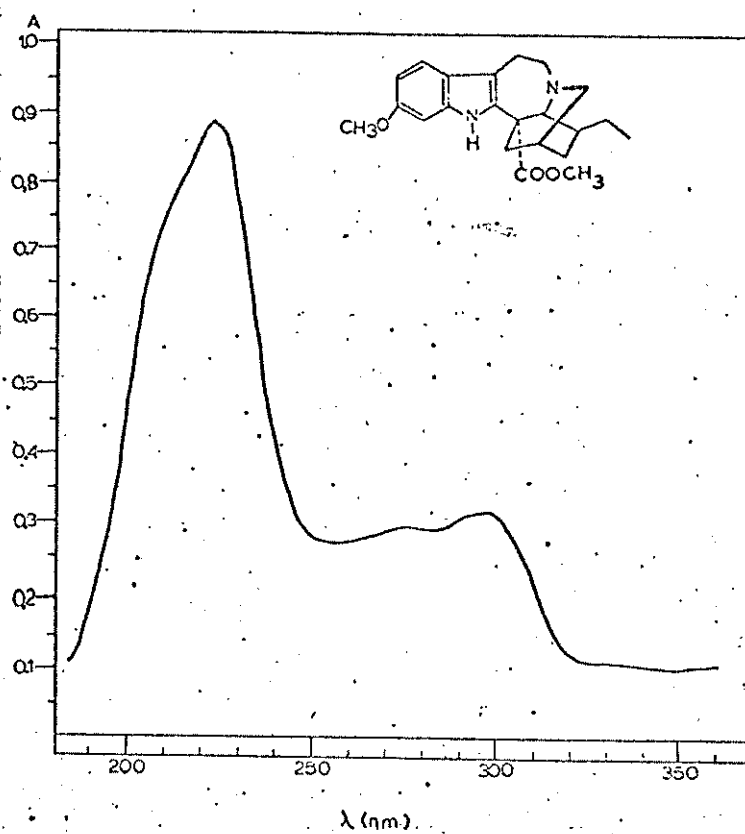
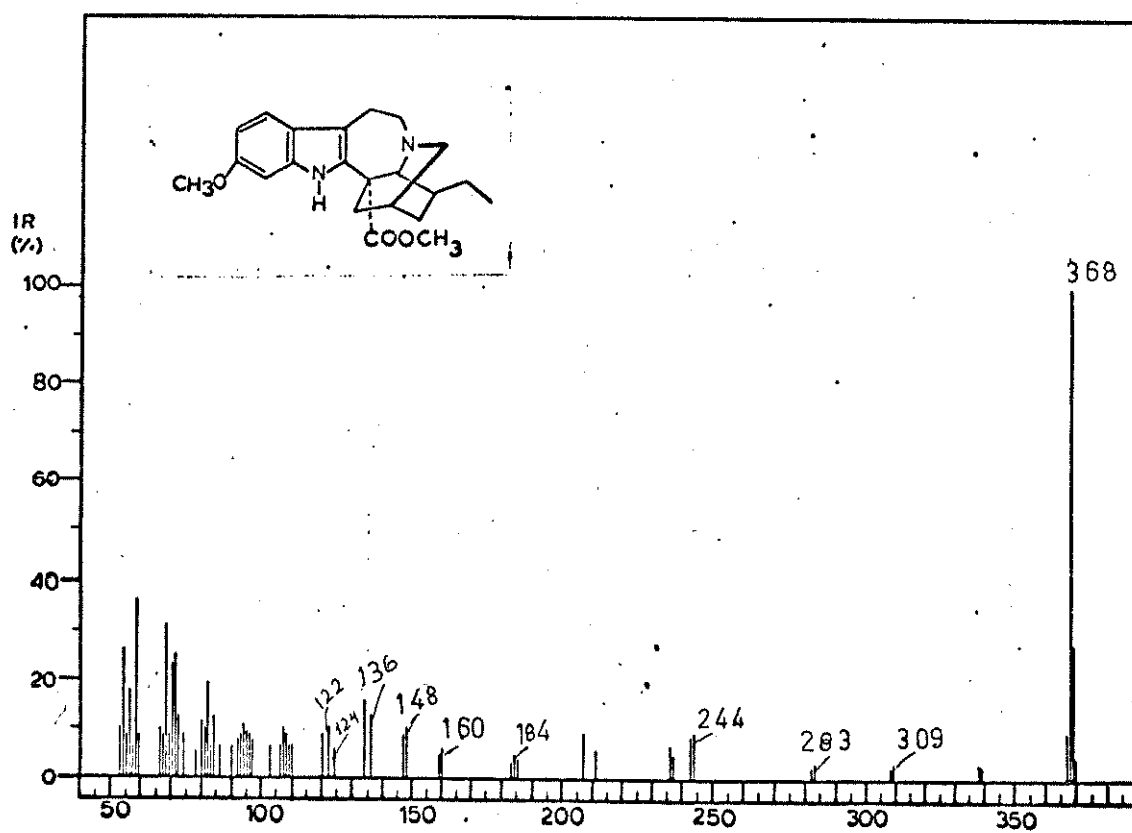


FIGURA E-1: Espectro U.V. da (-) isovoacangina 1 (etanol)



FUGURA E-3: Espectro de massa da (-) isovoacangina 1

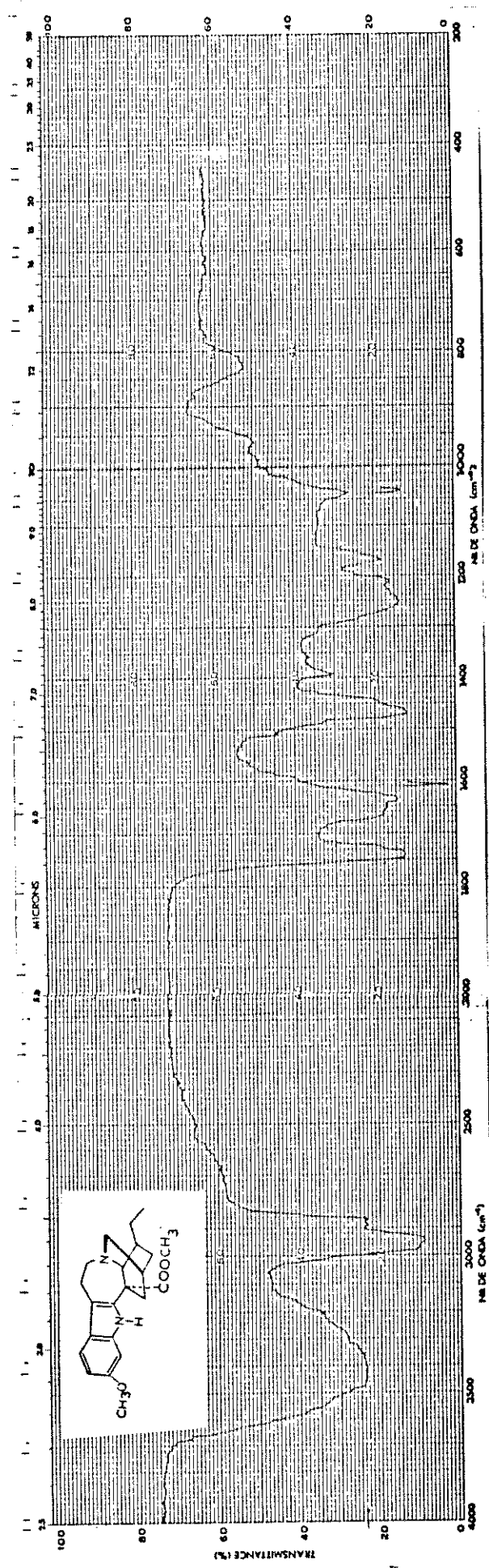


FIGURA E-2: Espectro de I.V. da (-) Isovoacangina 1 (KBr)

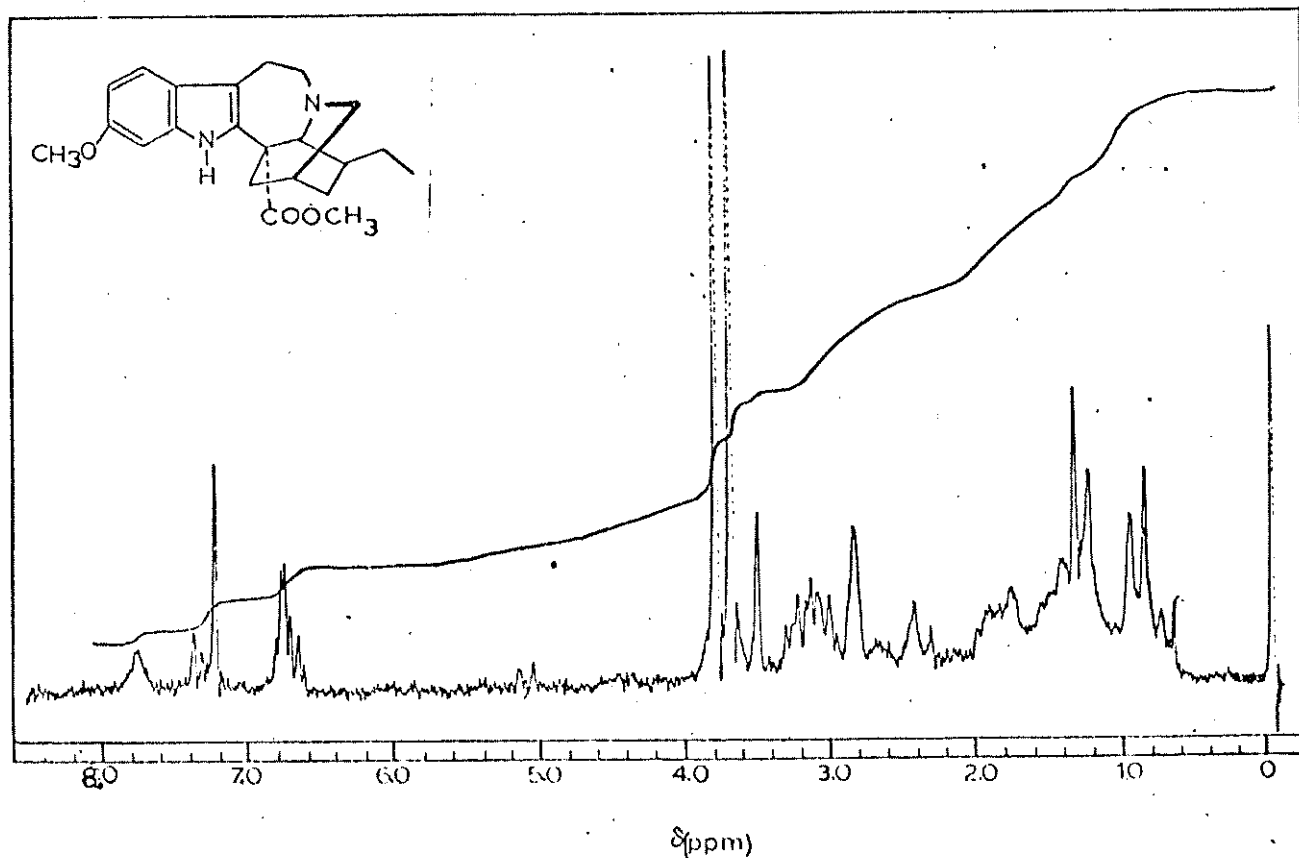


FIGURA E-4: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60 MHz) da (-) isovoacangina 1  
( $\text{CDCl}_3$ )

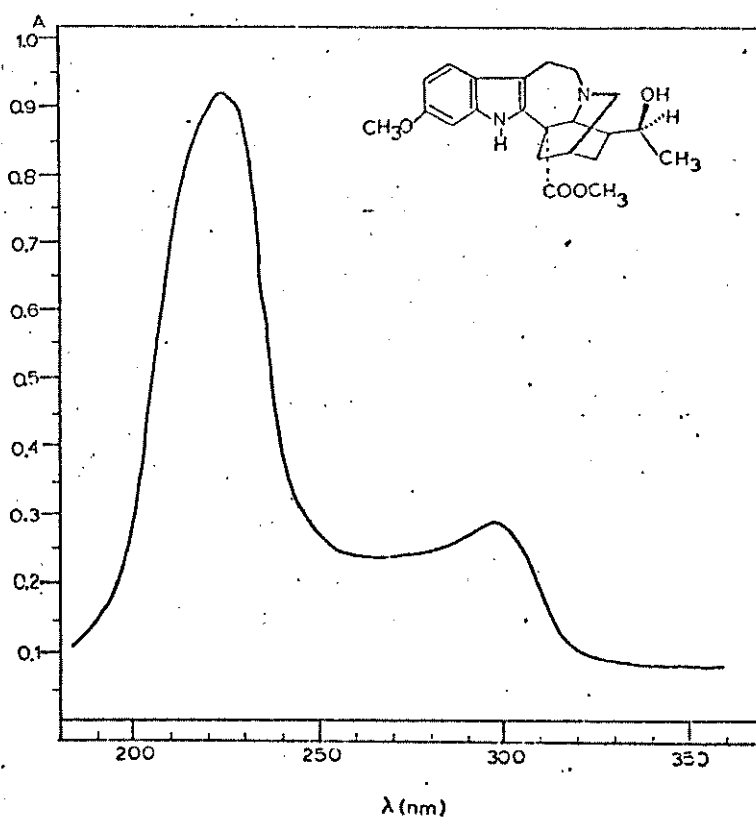


FIGURA E-5: Espectro de U.V. da (-) isovoacristina 2a (etanol)



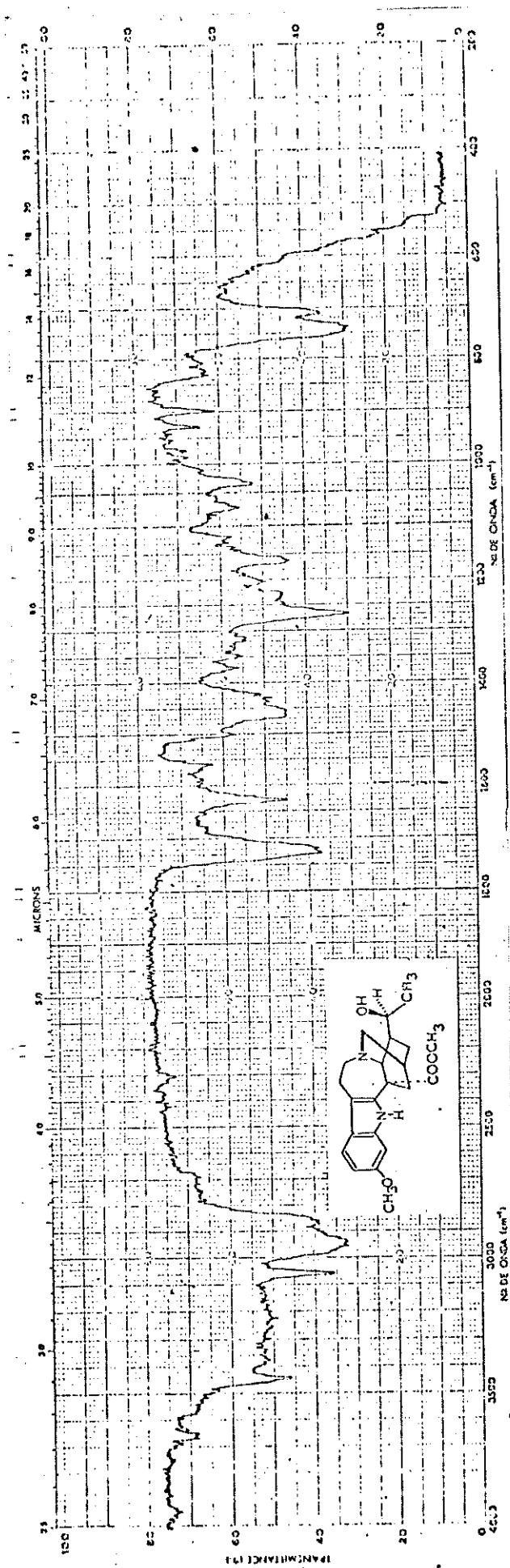


FIGURA E-6: Espectro de I.V. da (-) isovoacristina 2a (film)

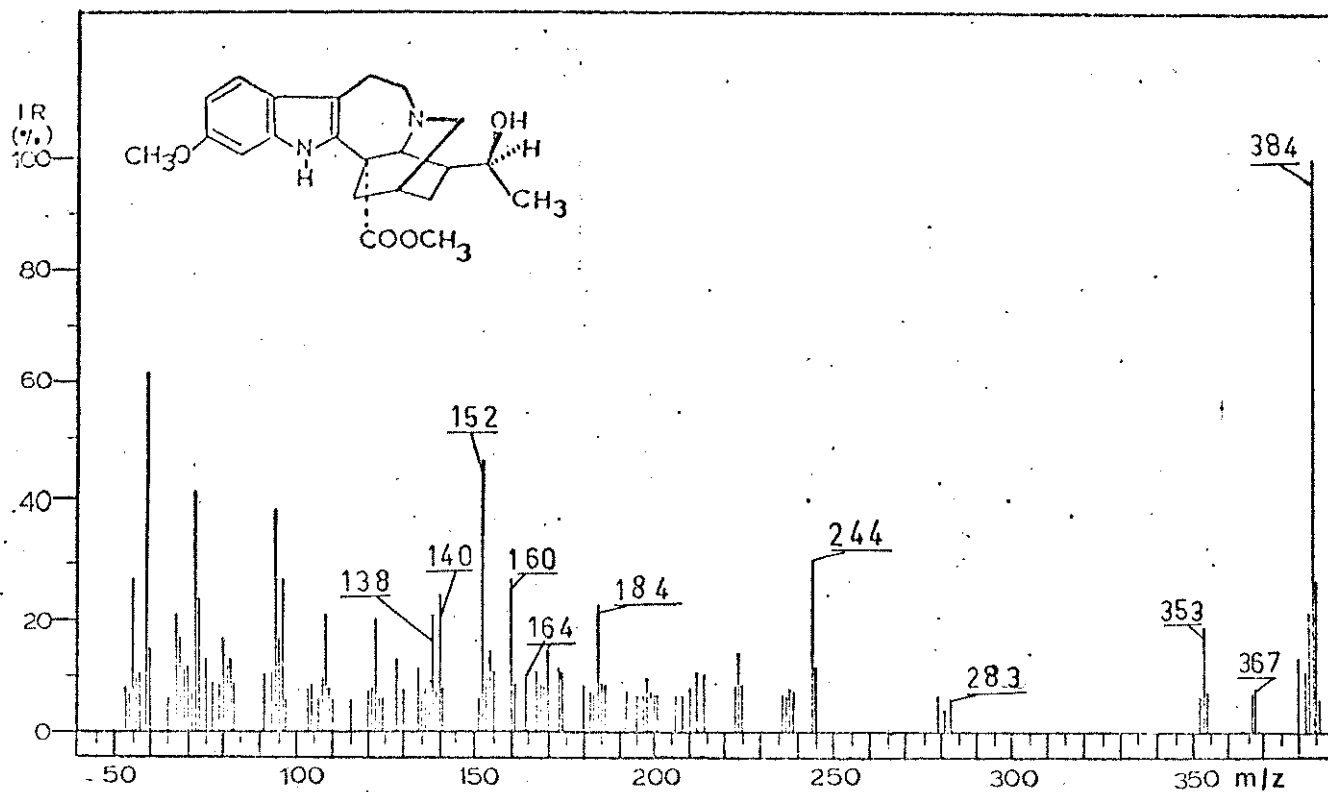


FIGURA E-7: Espectro de massa da (-) isovoacristina **2a**

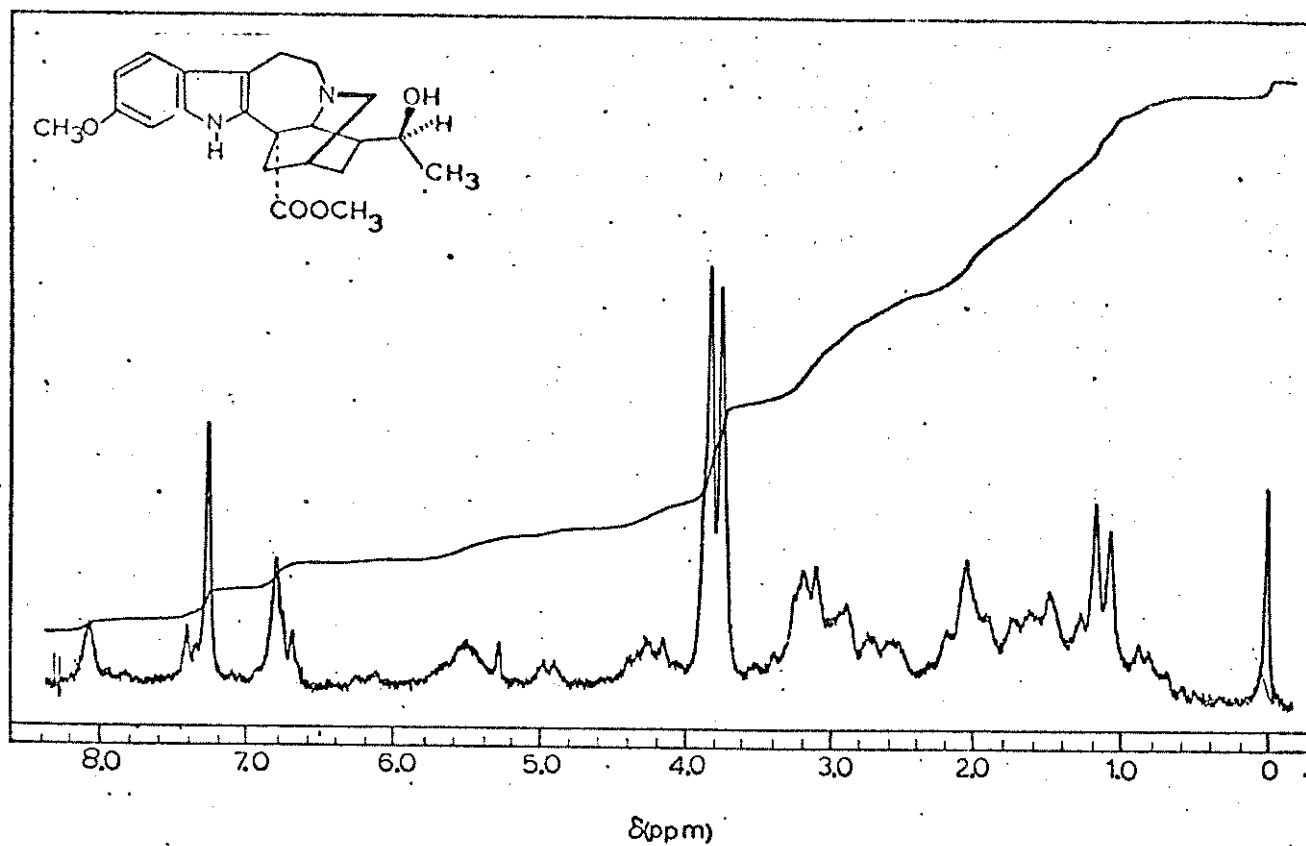


FIGURA E-8: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60 MHz) da isovoacristina **2a**

( $\text{CDCl}_3$ )

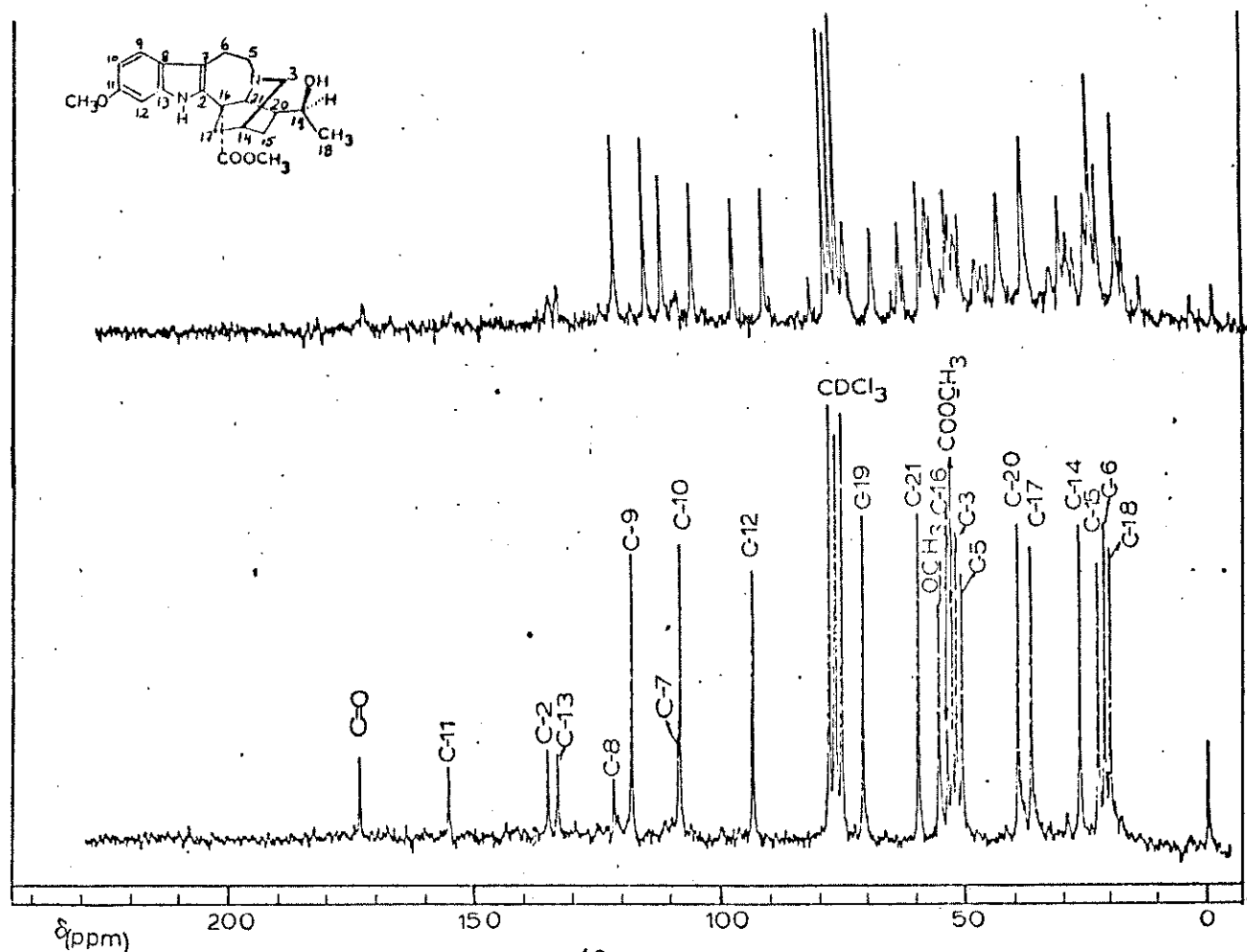


FIGURA E-9: Espectro de RMN <sup>13</sup>C da (-) isovoacristina 2a (CDCl<sub>3</sub>)

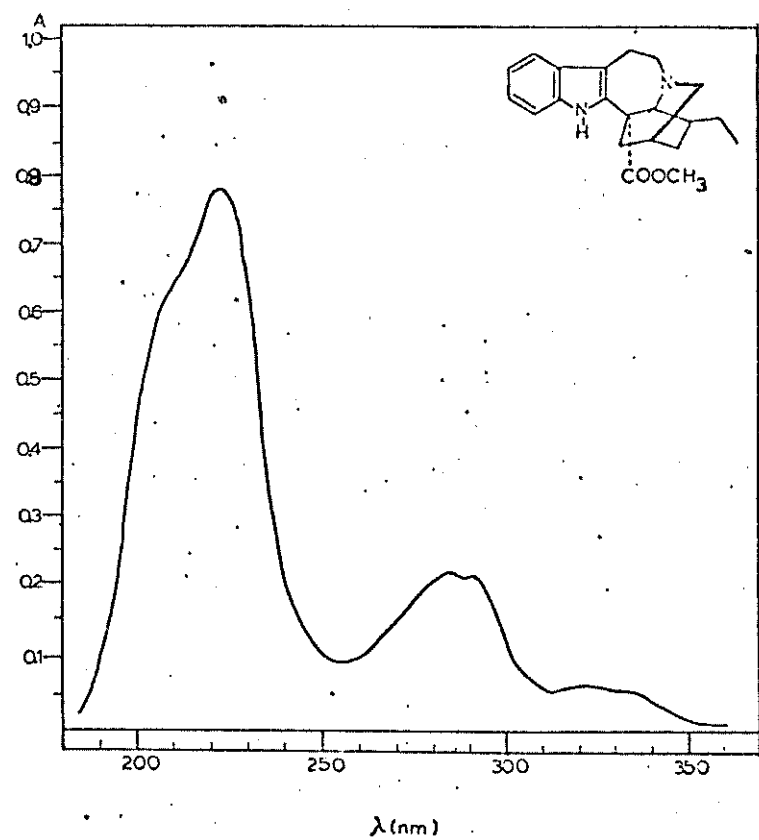


FIGURA E-10: Espectro de U.V. da (-) coronaridina 3

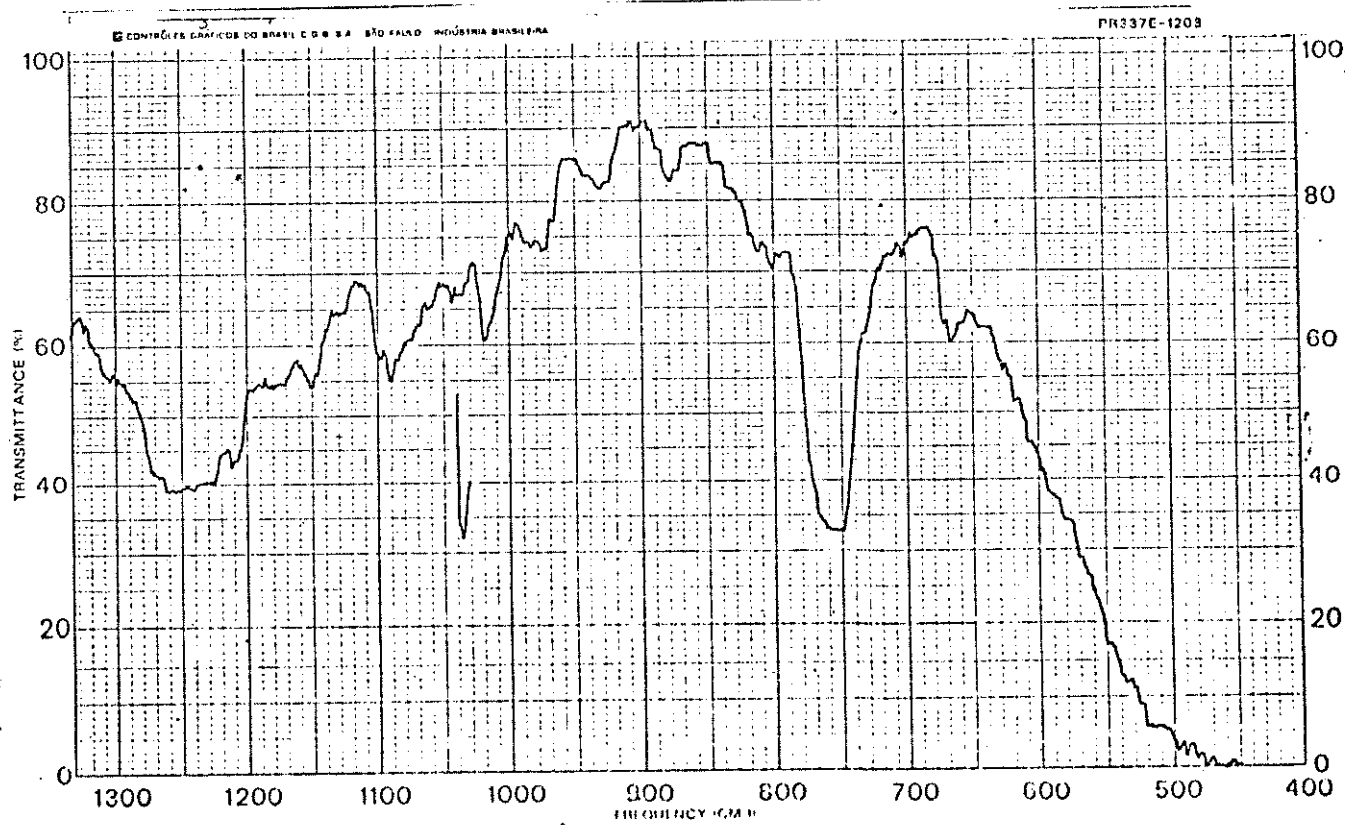
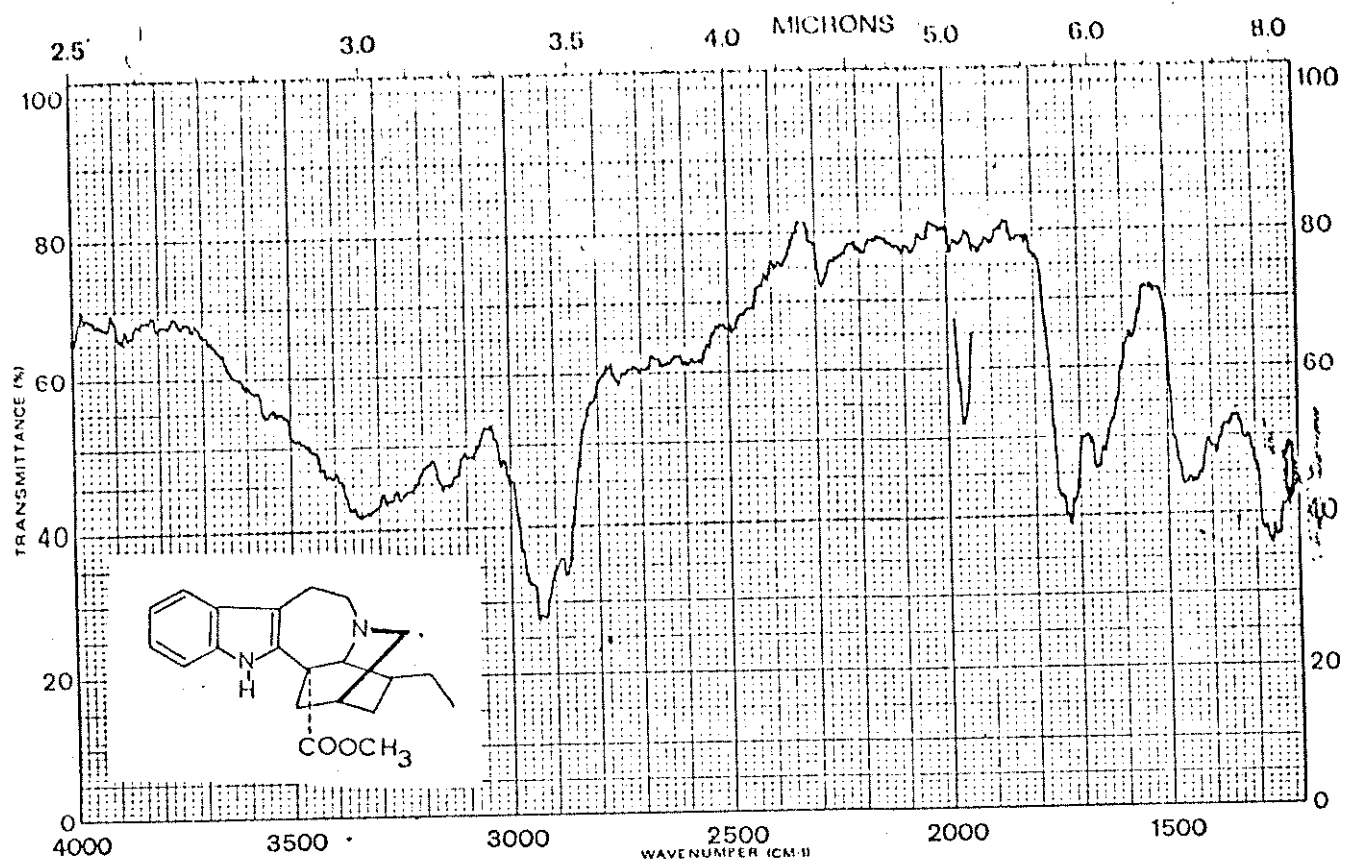


FIGURA E-11: Espectro de I.V. da (-) coronaridina 3 (film)

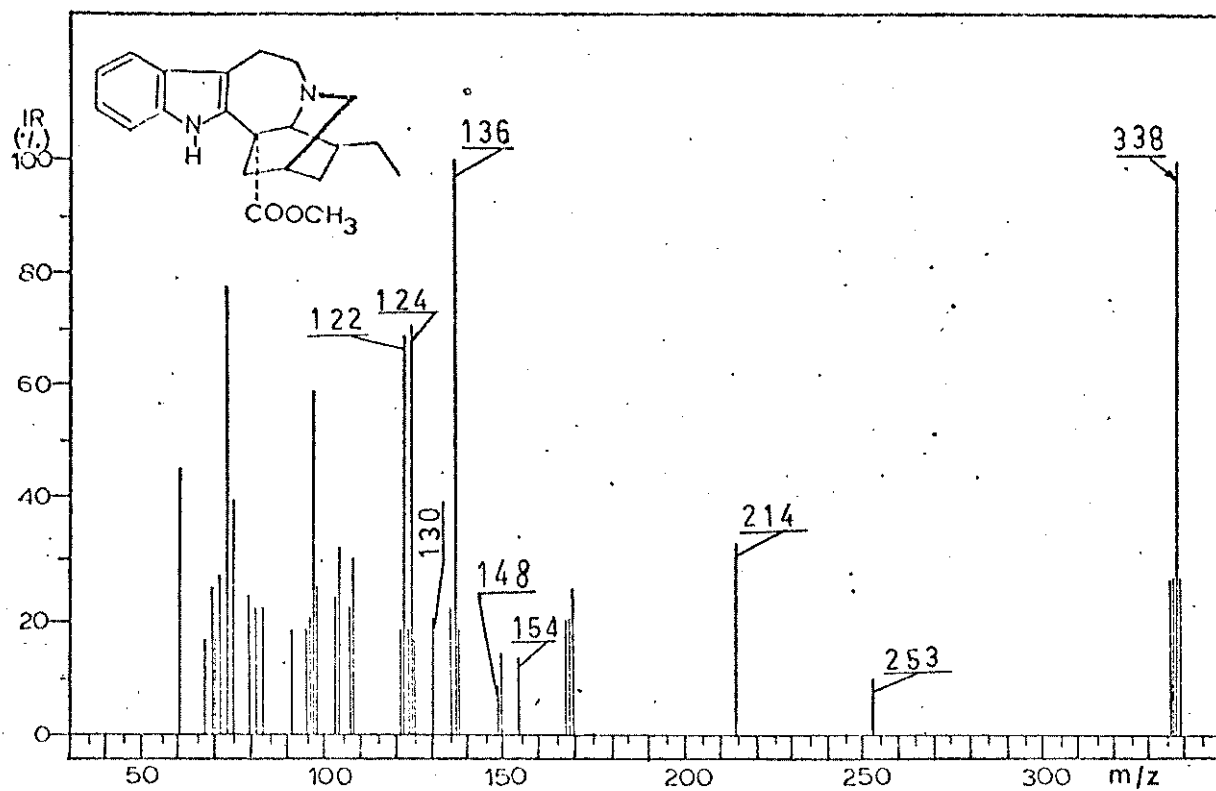


FIGURA E-12: Espectro de massa da (-) coronaridina 3

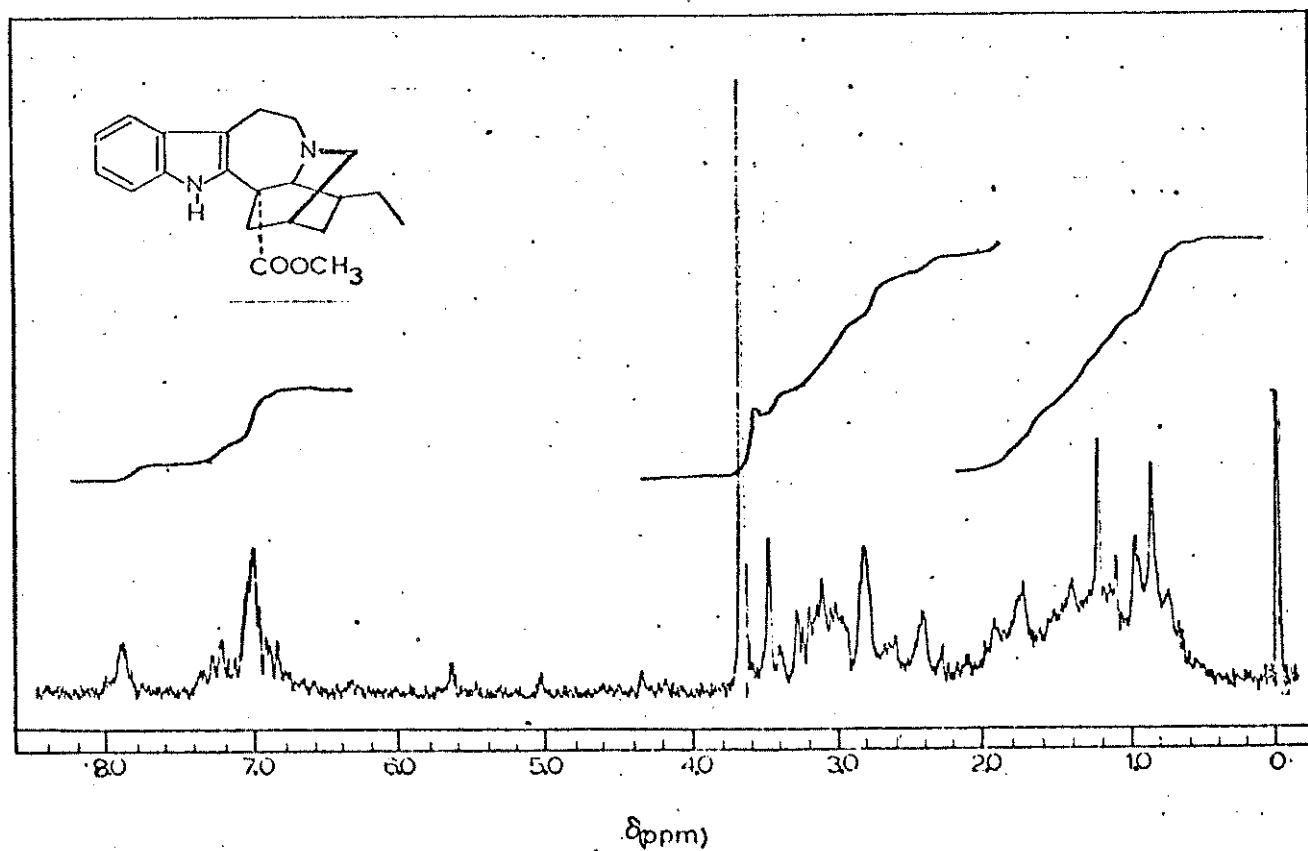


FIGURA E-13: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60 MHz) da (-) coronaridina 3

( $\text{CDCl}_3$ )

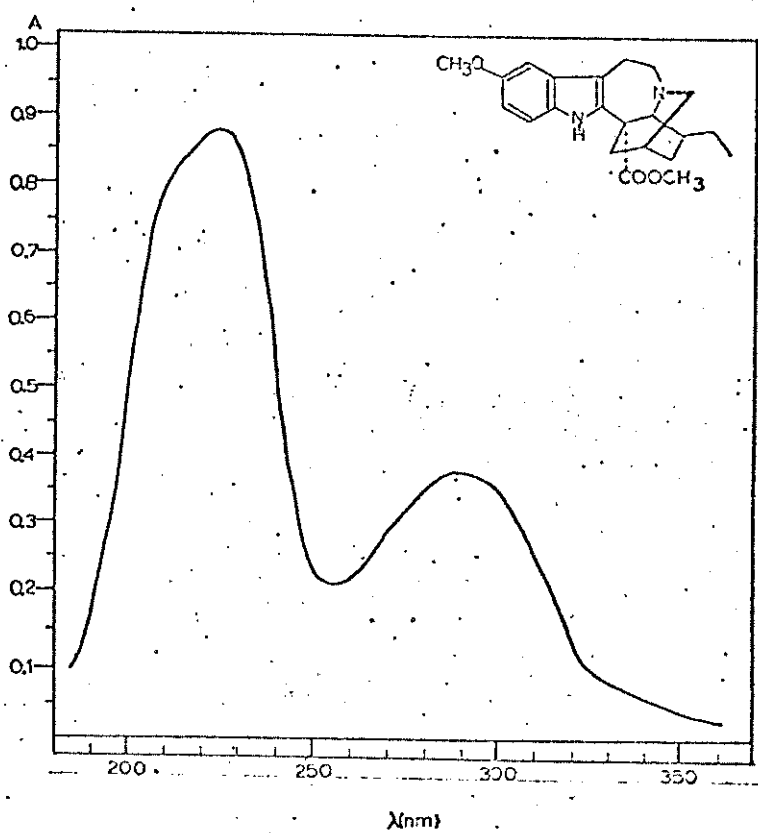


FIGURA E-14: Espectro U.V. da (-) voacangina 4 (etanol)

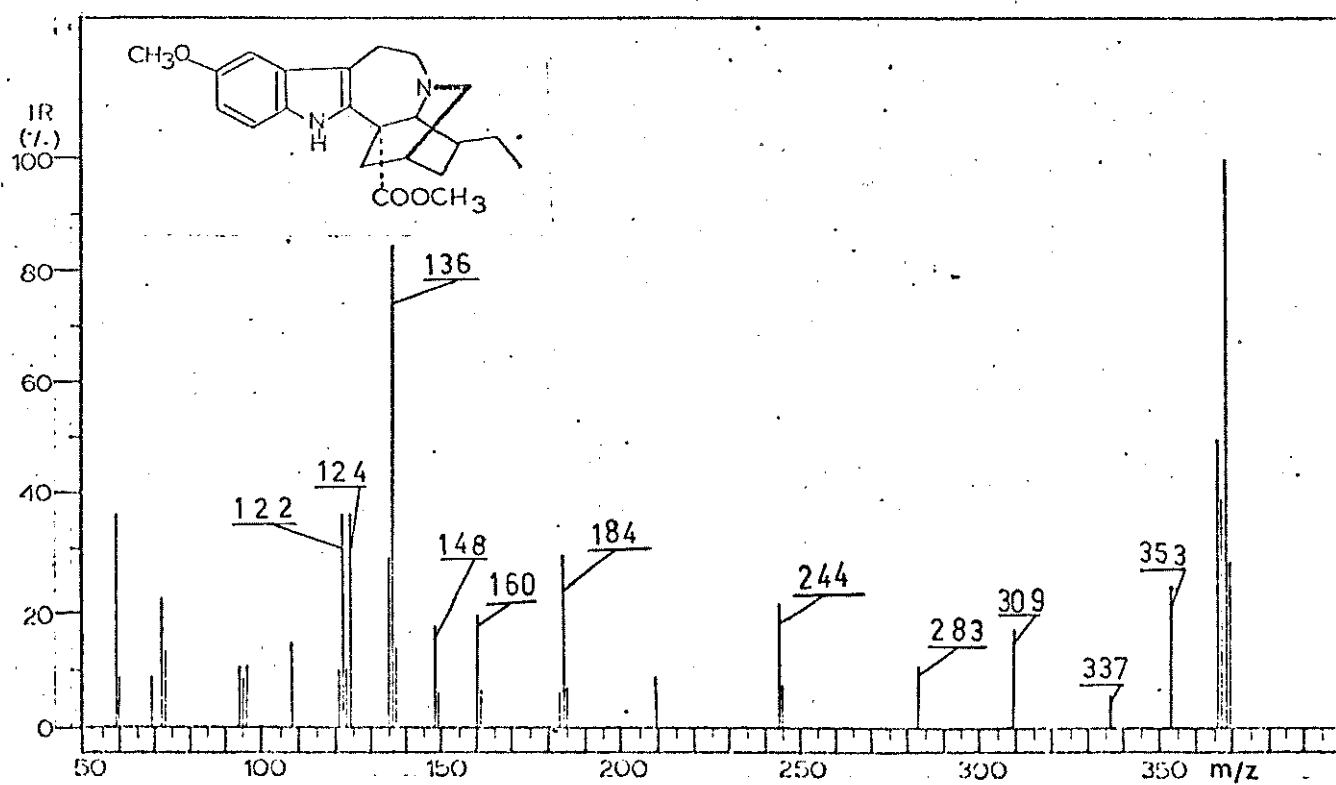


FIGURA E-16: Espectro de massa da (-) voacangina 4

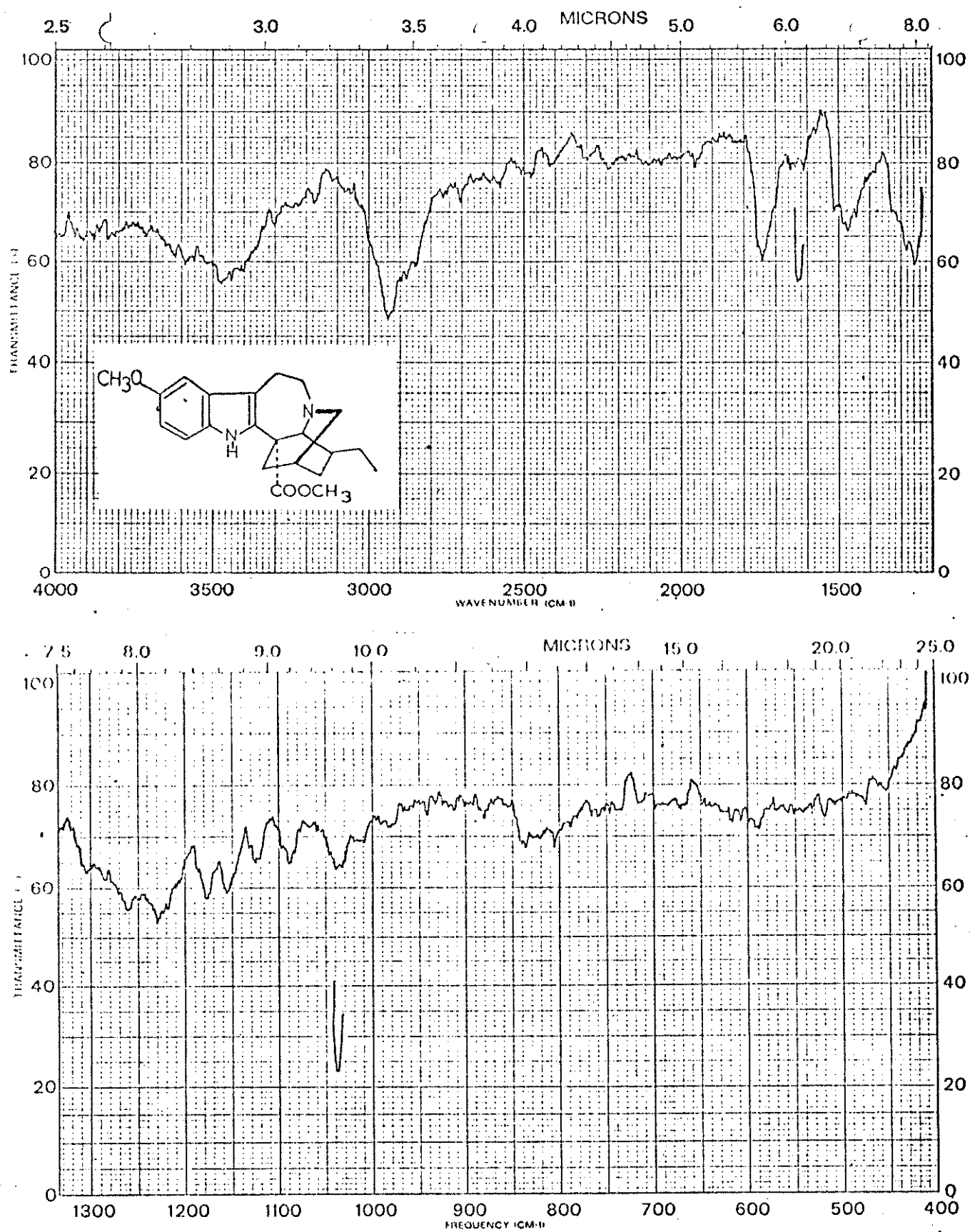


FIGURA E-15: Espectro de I.V. da (-) voacangina 4 (KBr)

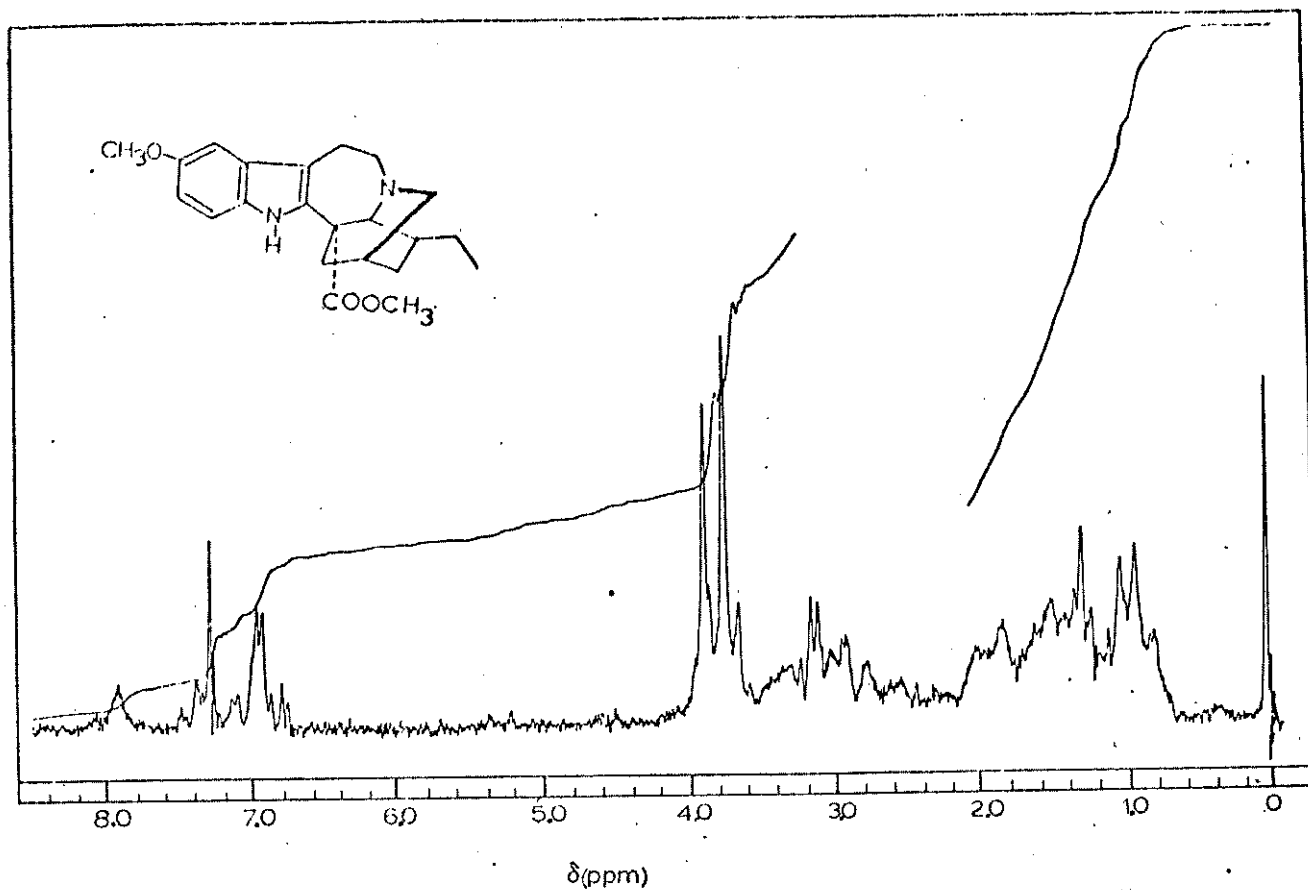


FIGURA E-17: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60 MHz) da (-) voacangina 4  
(CDCl<sub>3</sub>)

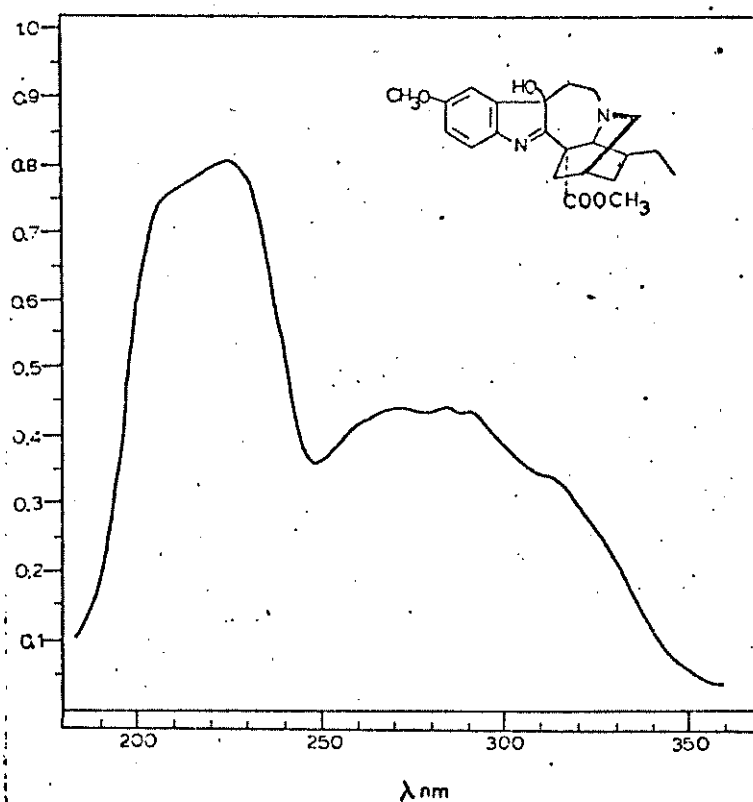


FIGURA E-18: Espectro de U.V. da (-) voacangina hidroxindolenina  
(etanol) 5



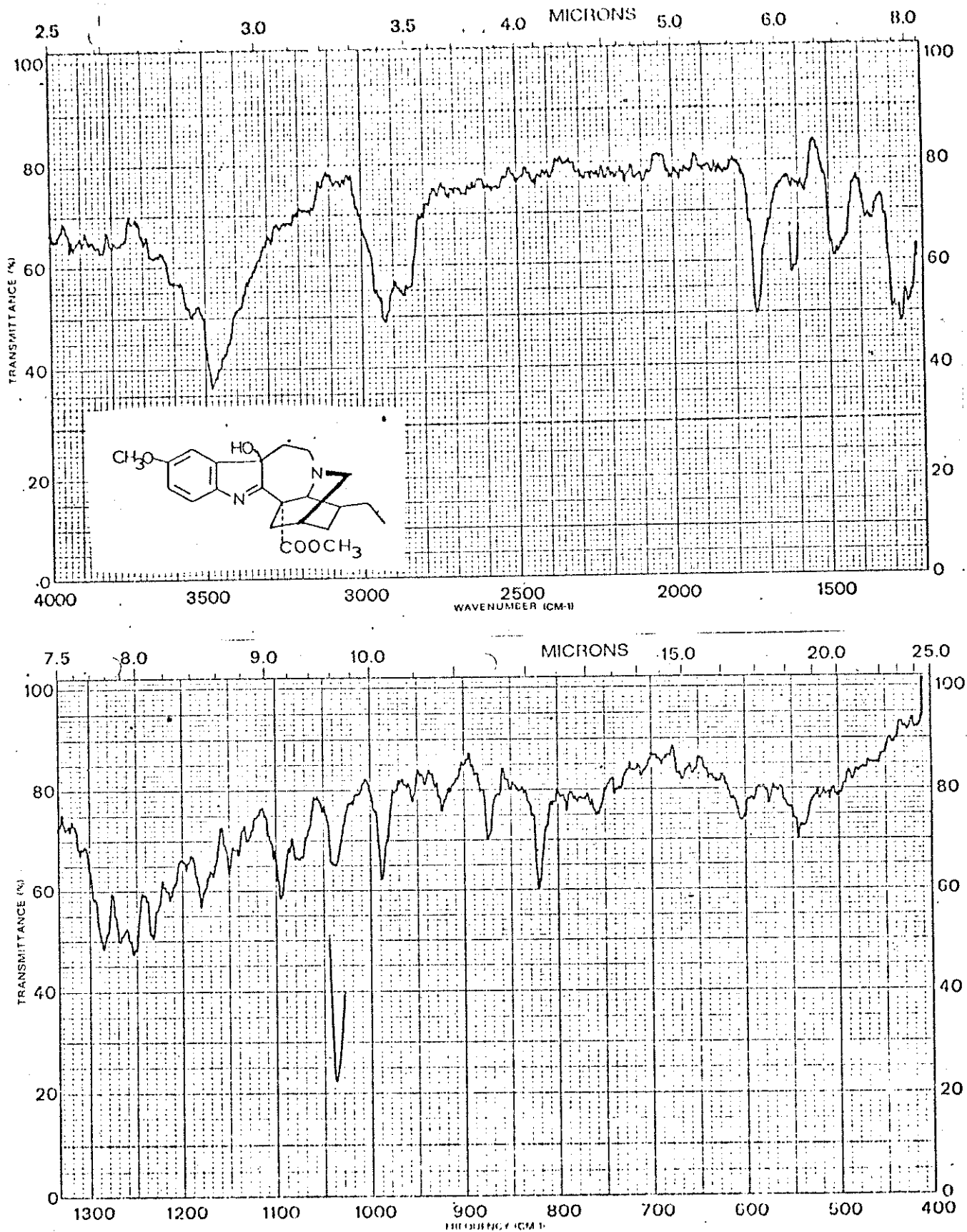


FIGURA E-19: Espectro de I.V. da (-) Voacangina hidroxí-indoleni  
na 5 (KBr)

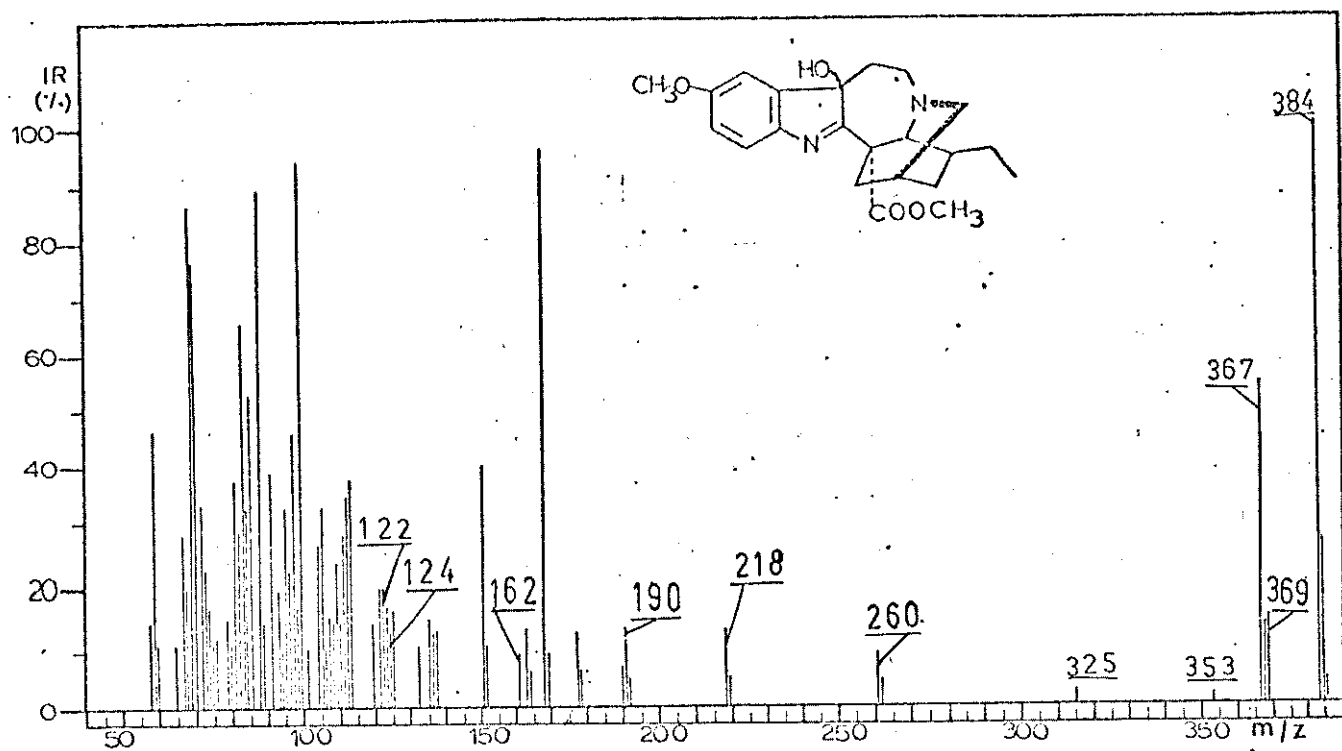


FIGURA E-20: Espectro de massa da (-) voacangina hidroxi-indolenina 5

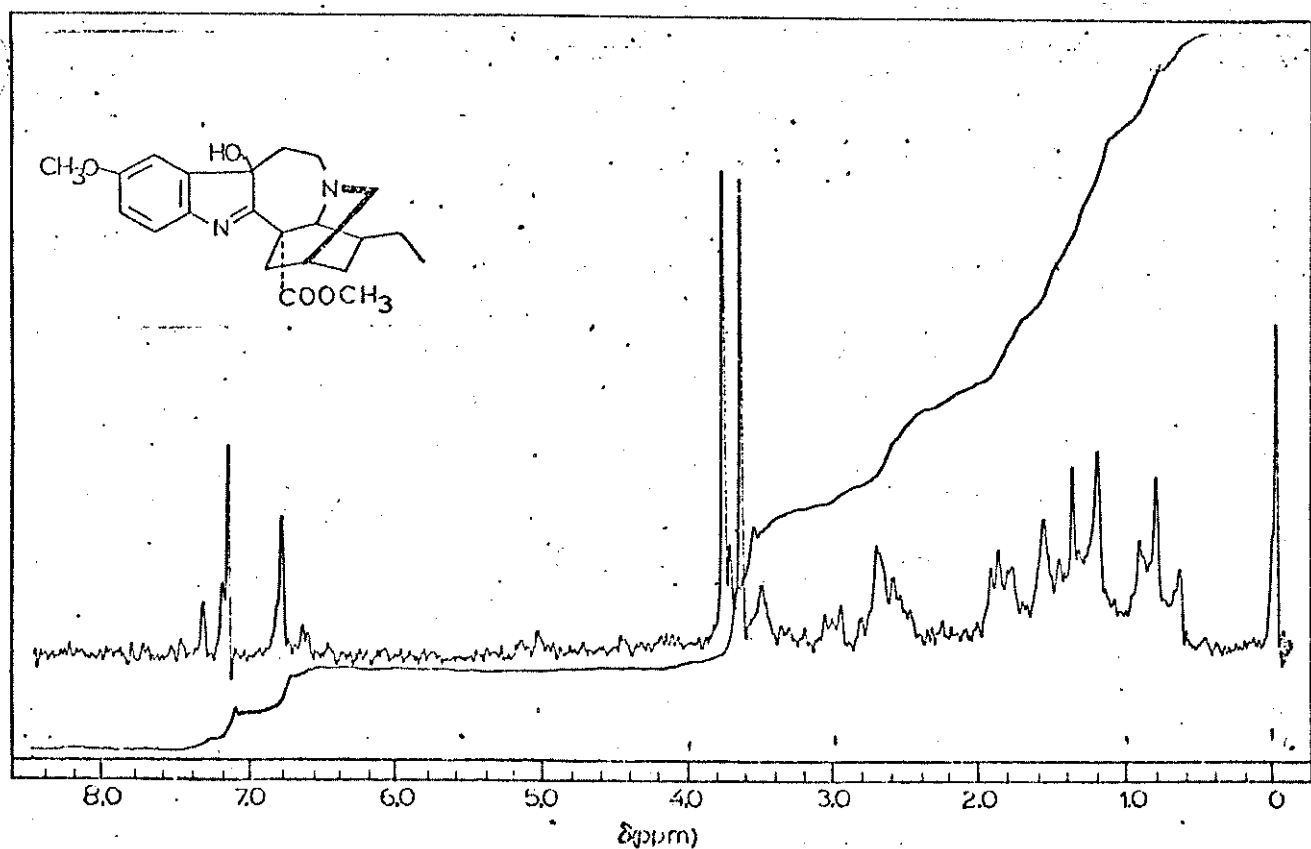


FIGURA E-21: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60 MHz) da (-) voacangina hidroxi-indolenina 5 ( $\text{CDCl}_3$ )

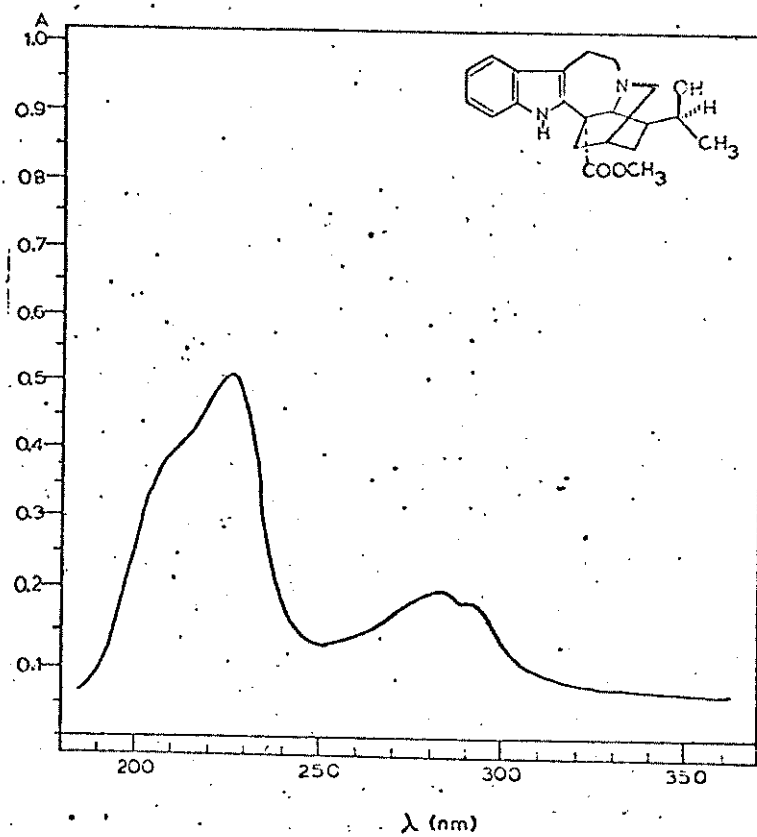


FIGURA E-22: Espectro de U.V. da (-) helleanina 6a (etanol)

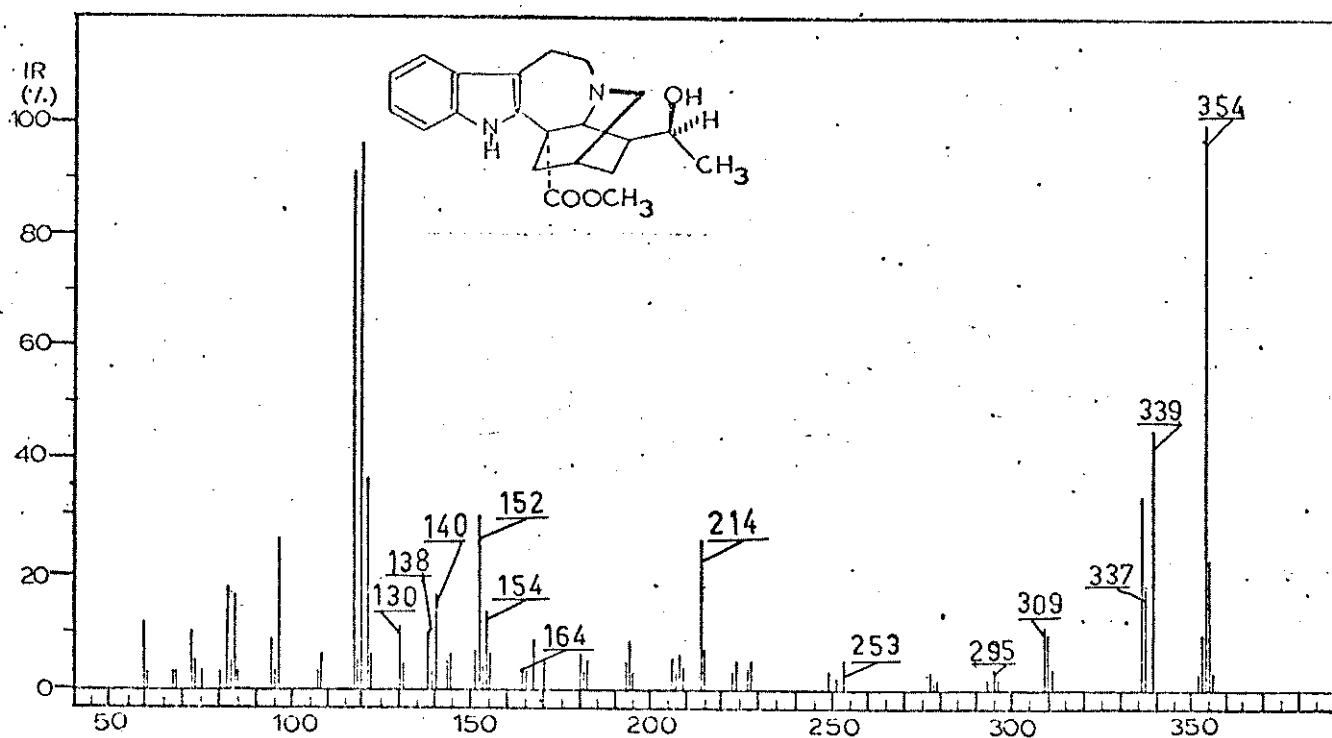


FIGURA E-24: Espectro de massa da (-) helleanina 6a

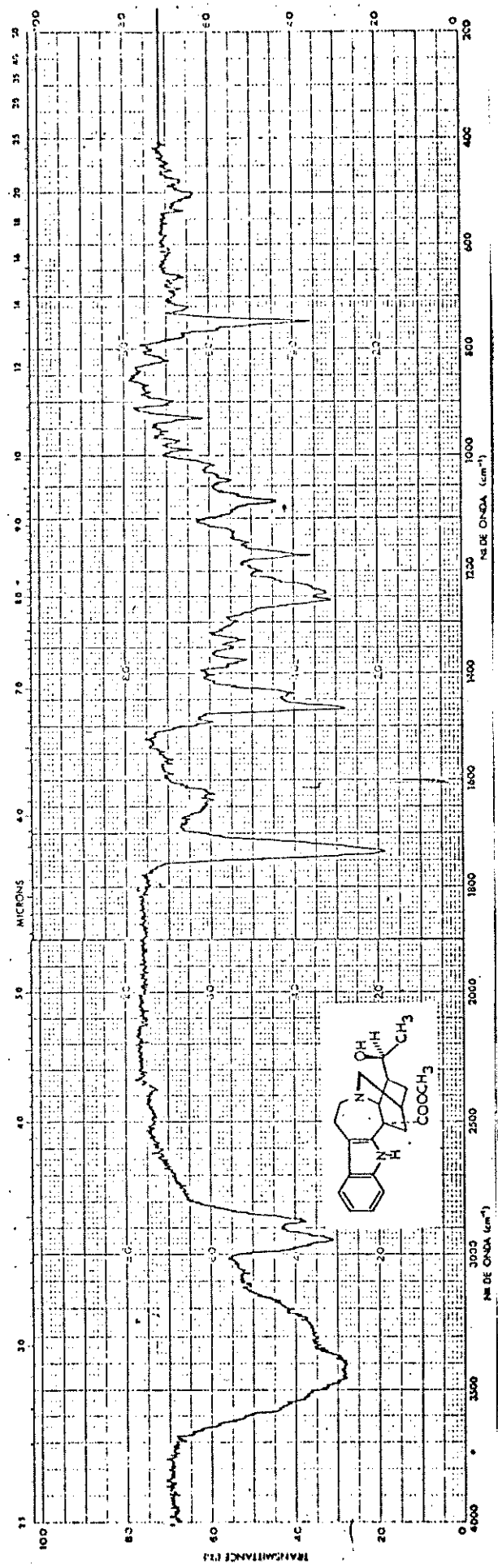


FIGURA E-23: Espectro de I.V. da (-) heineanina 6 (KBr)

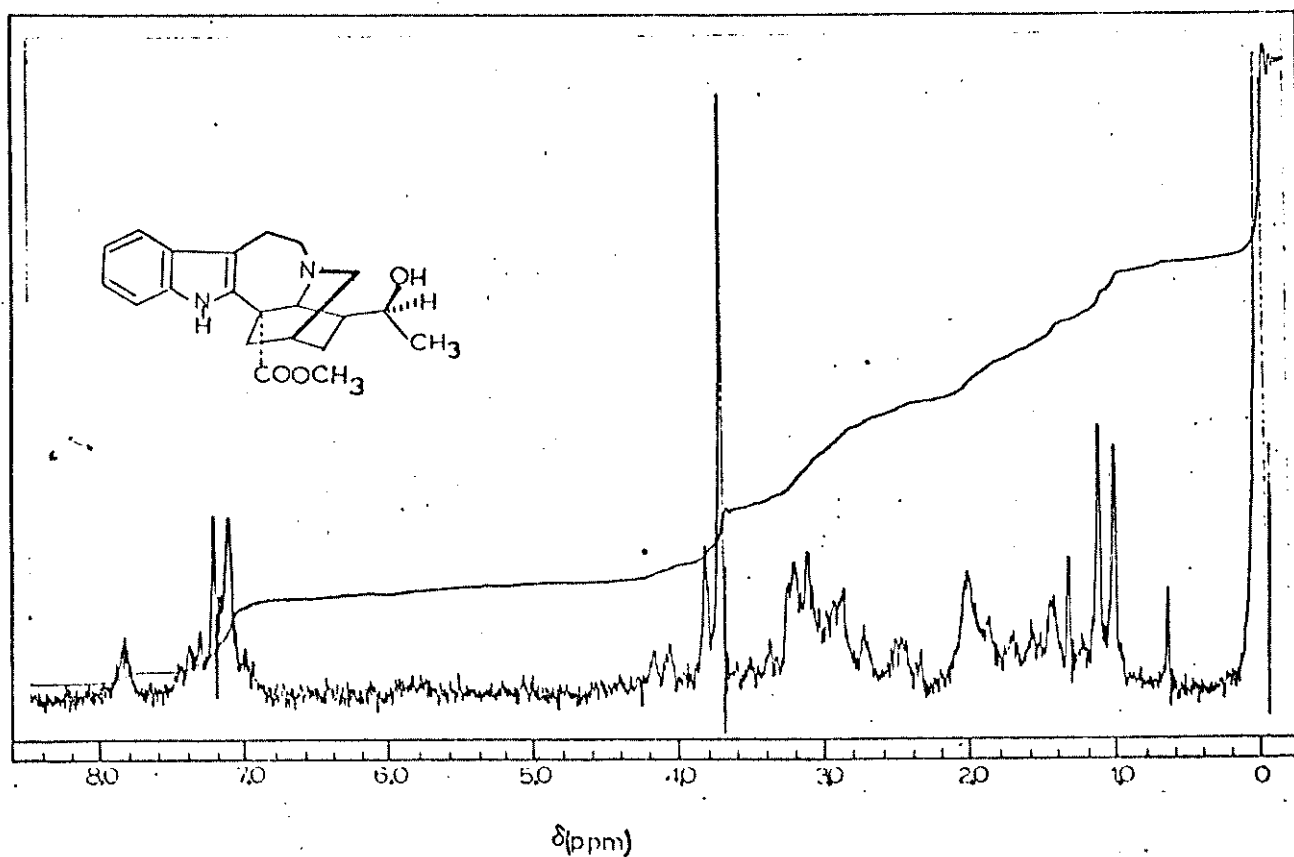


FIGURA E-25: Espectro de RMN<sup>1</sup>H da (-) heineanina 6a (CDCl<sub>3</sub>)

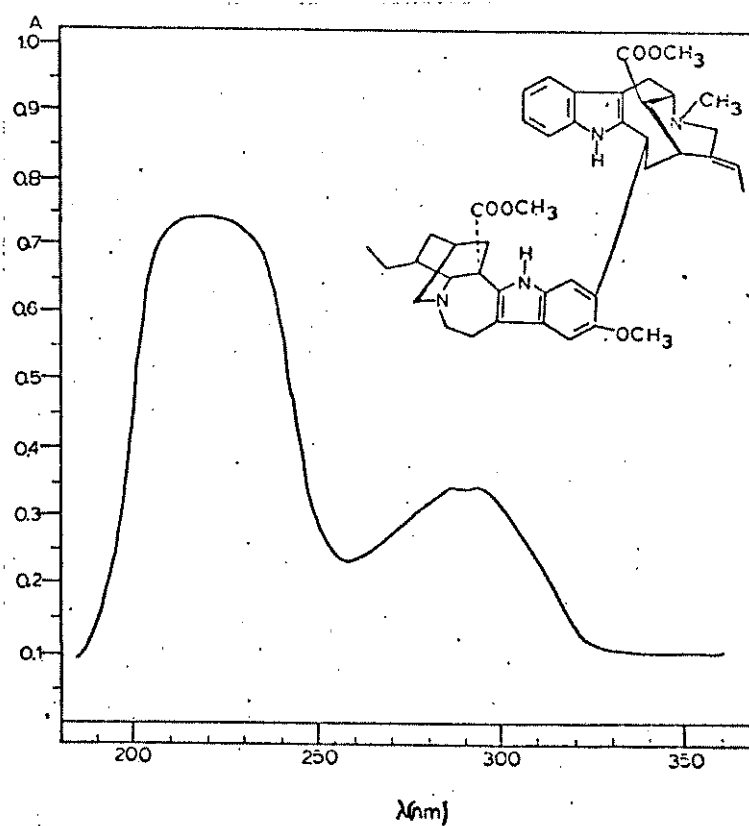


FIGURA E-26: Espectro de U.V. da (-) voacamina Z (etanol)

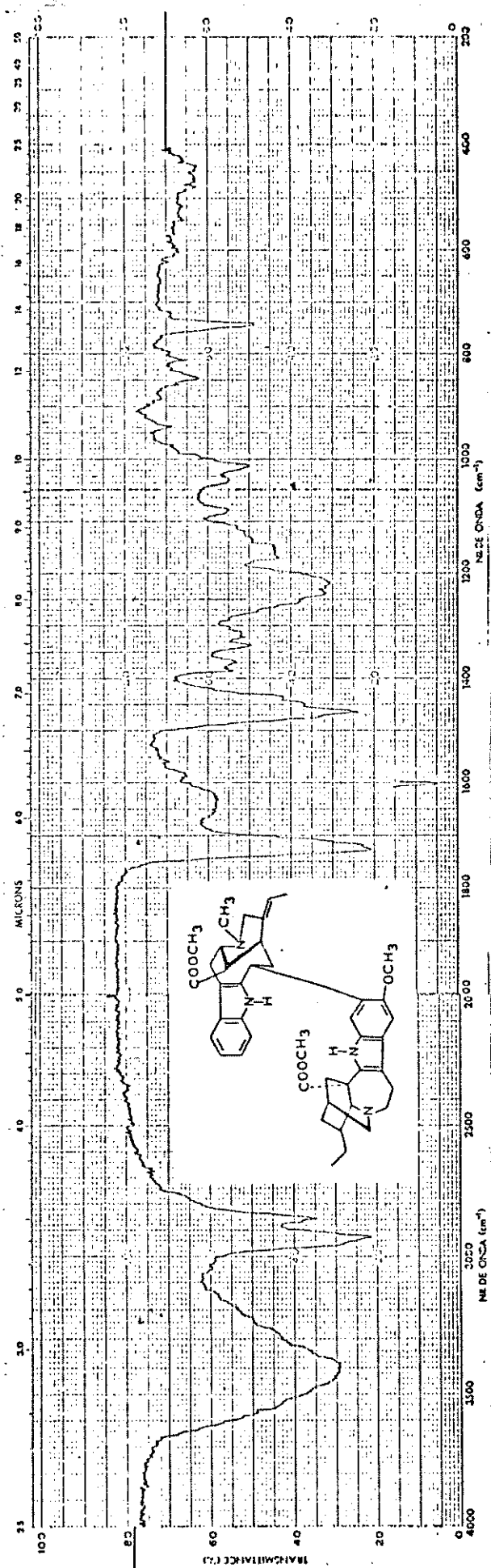


FIGURA E-27: Espectro de I.V. da (-) Voacamina Z (KBr)

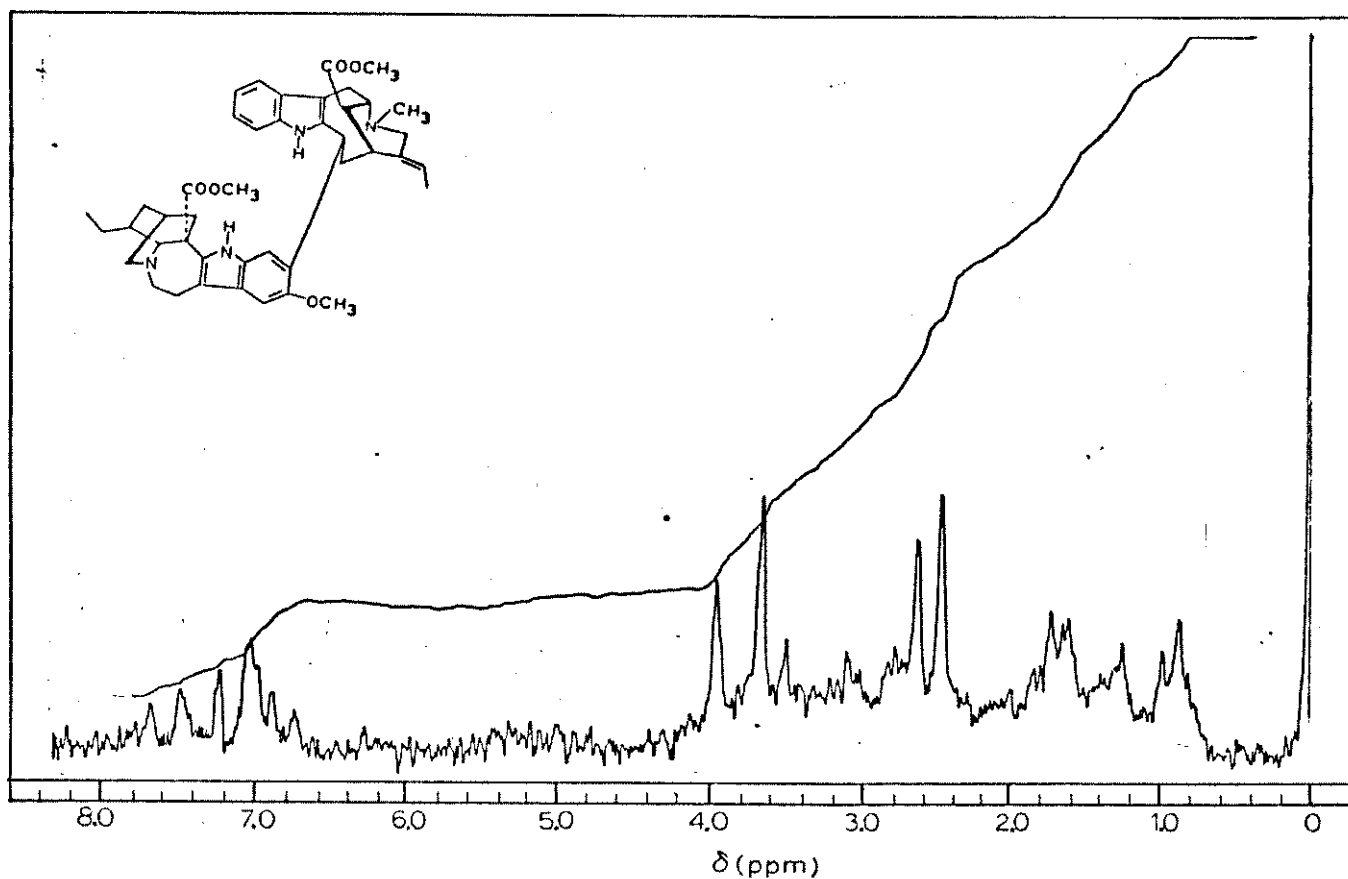


FIGURA E-28: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60 MHz) da voacamina  $\beta$  ( $\text{CDCl}_3$ )

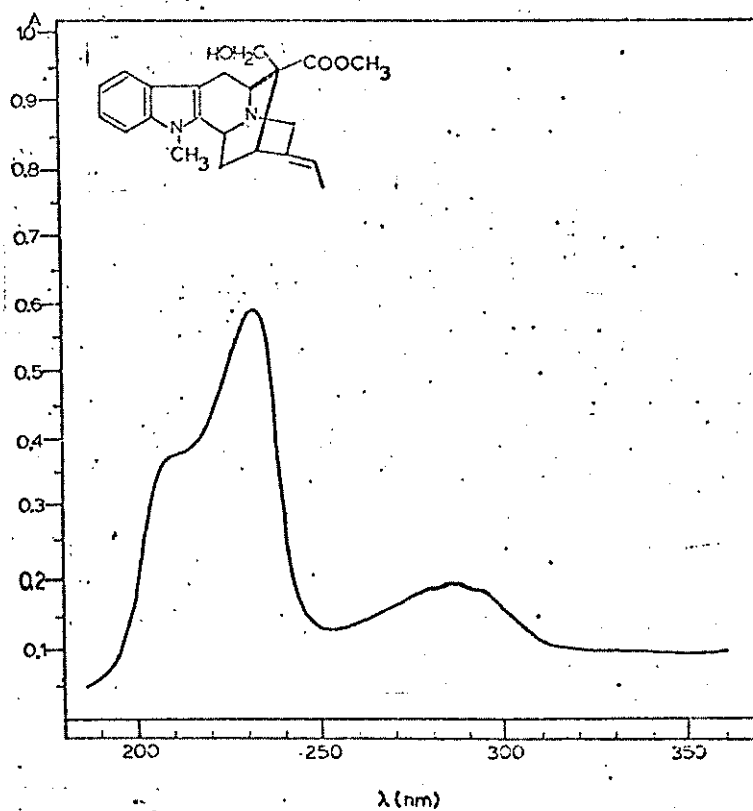


FIGURA E-29: Espectro de U.V. da voacalotina  $\beta$  (etanol)

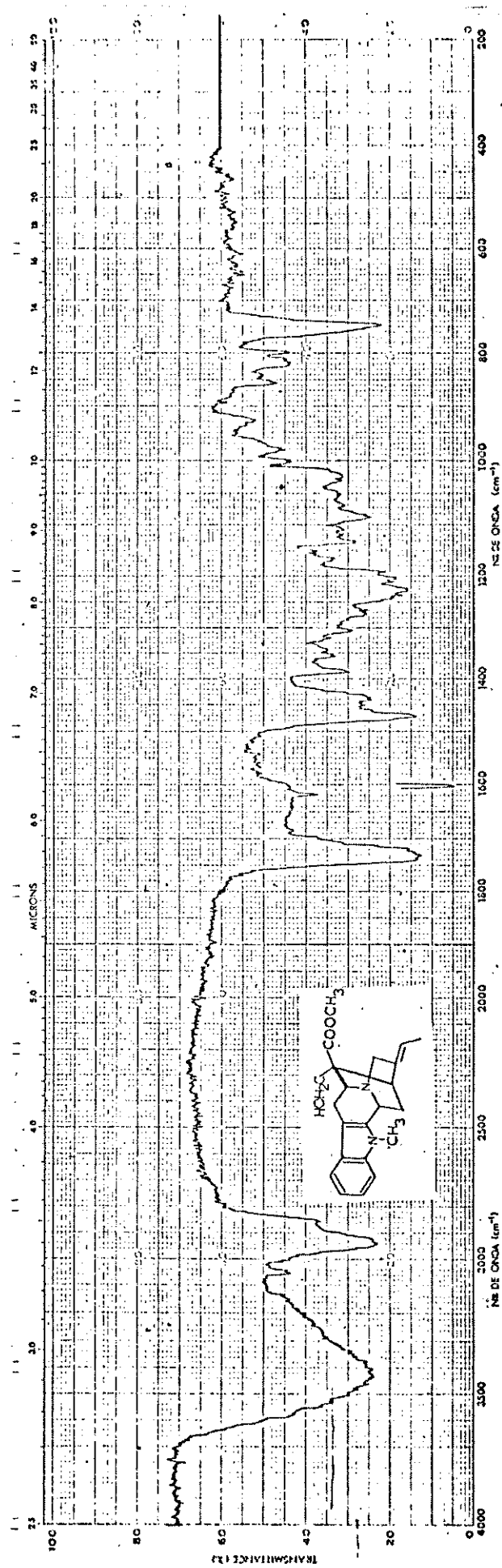


FIGURE E-30: Espectro de I.V. da (-) voacalotina  $\beta$  (KBr)



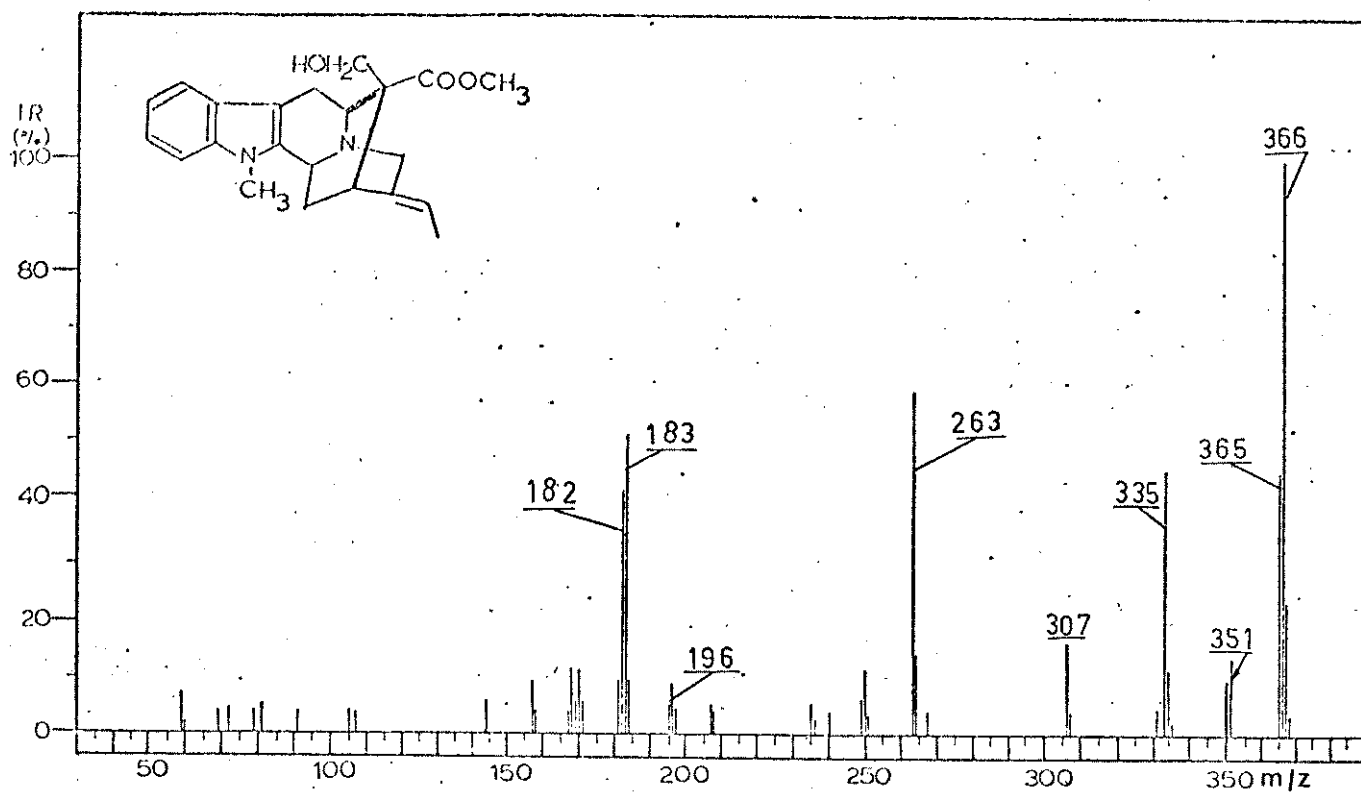


FIGURA E-31: Espectro de massa da (-) voacalotina 8

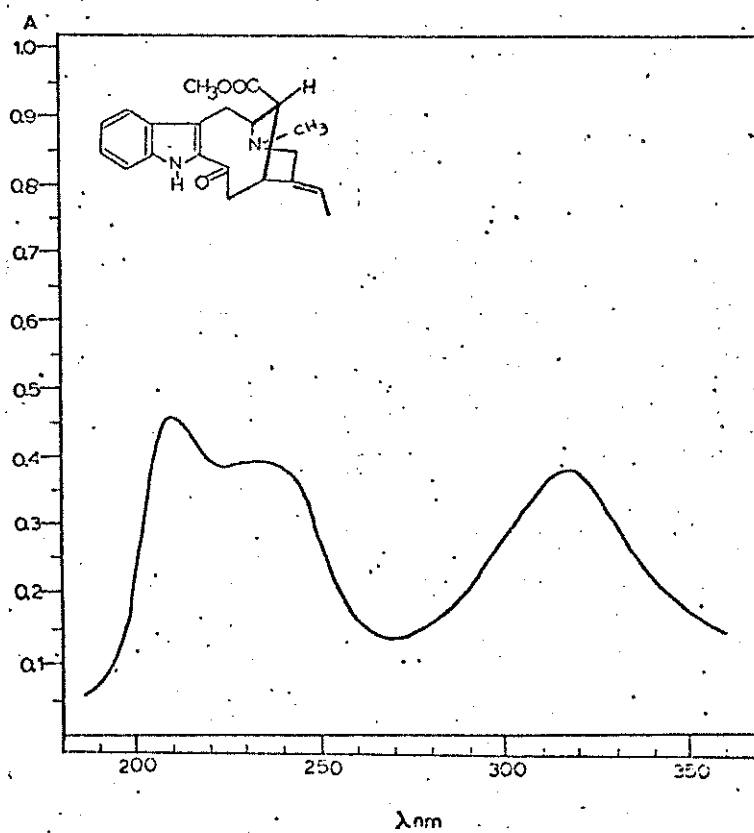


FIGURA E-33: Espectro de U.V. da (-) vobasina 9 (etanol)

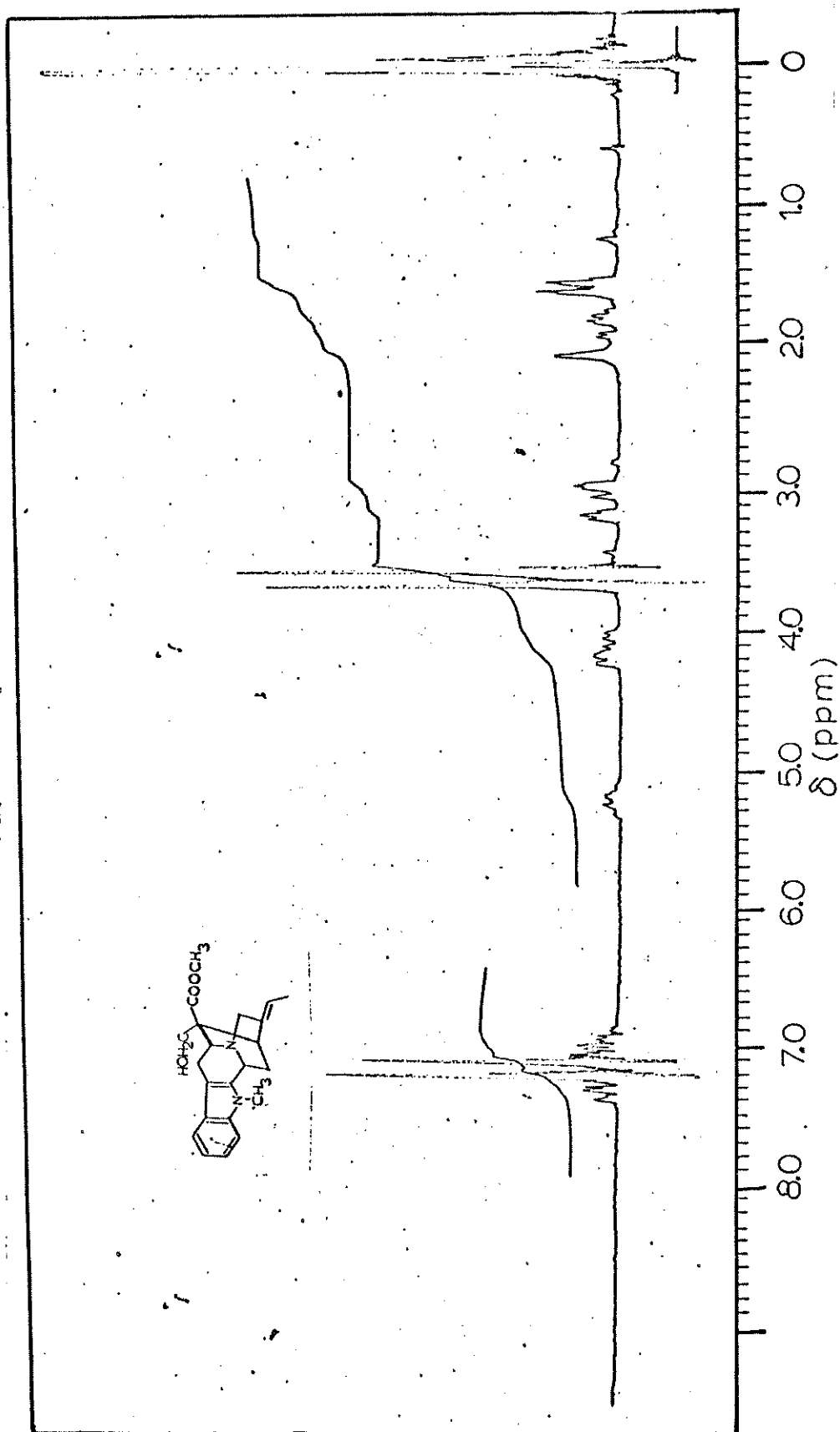


FIGURA E-32: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (100 MHz) da voacalotina 8 ( $\text{CDCl}_3$ )

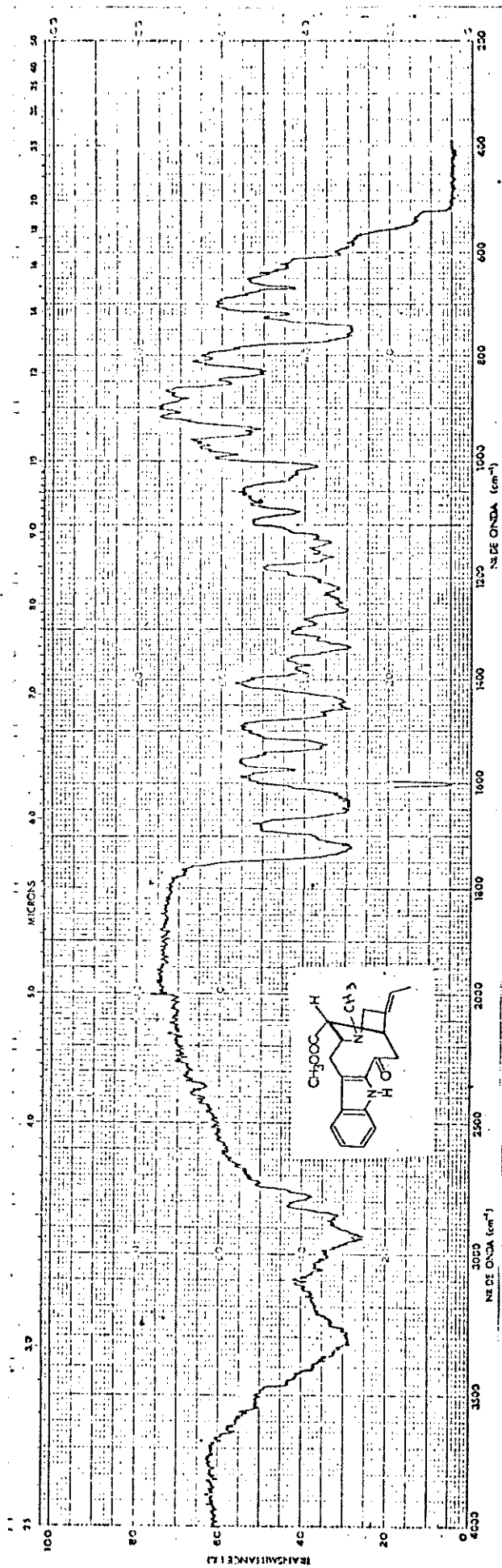


FIGURA E-34: Espectro de I.V. da (-) vobasina 2 (film)

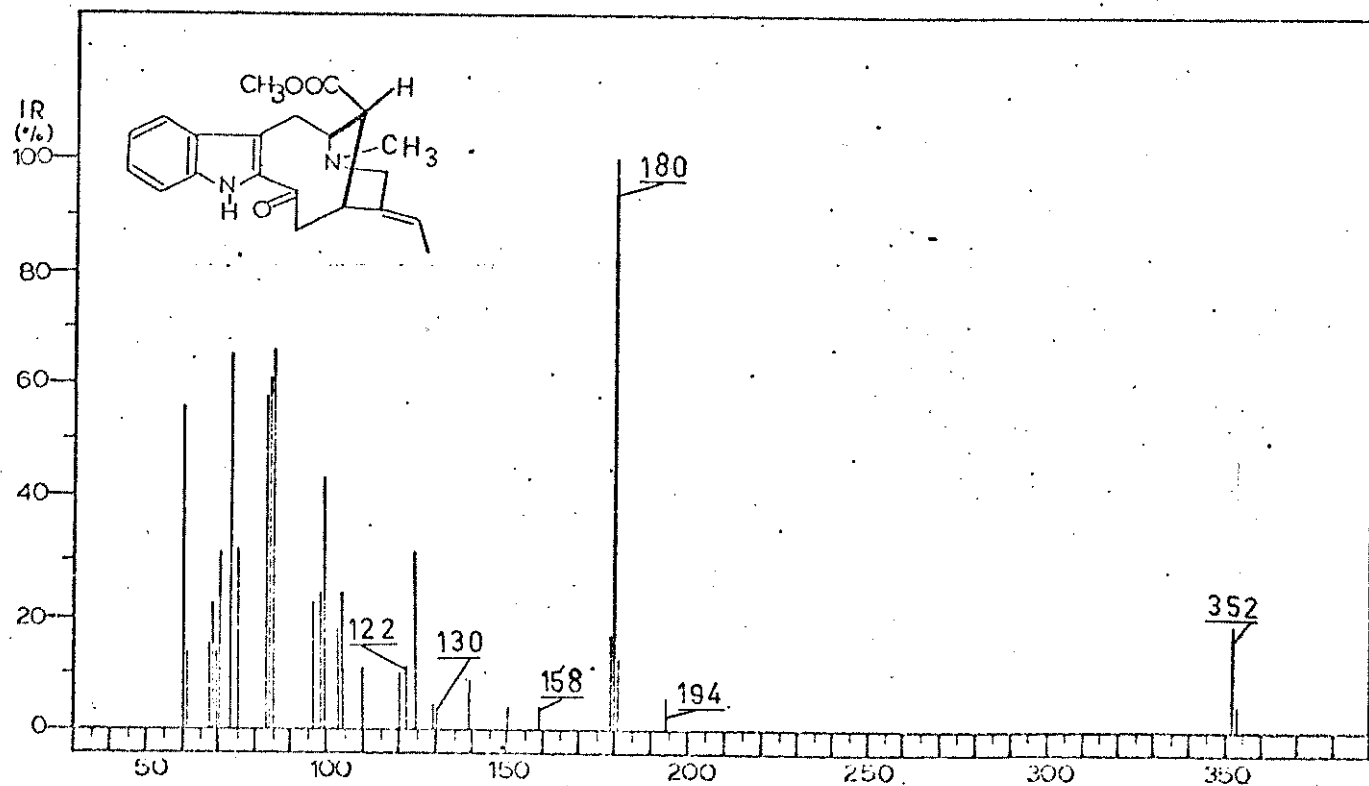


FIGURA E-35: Espectro de massa da (-) vobasina 9

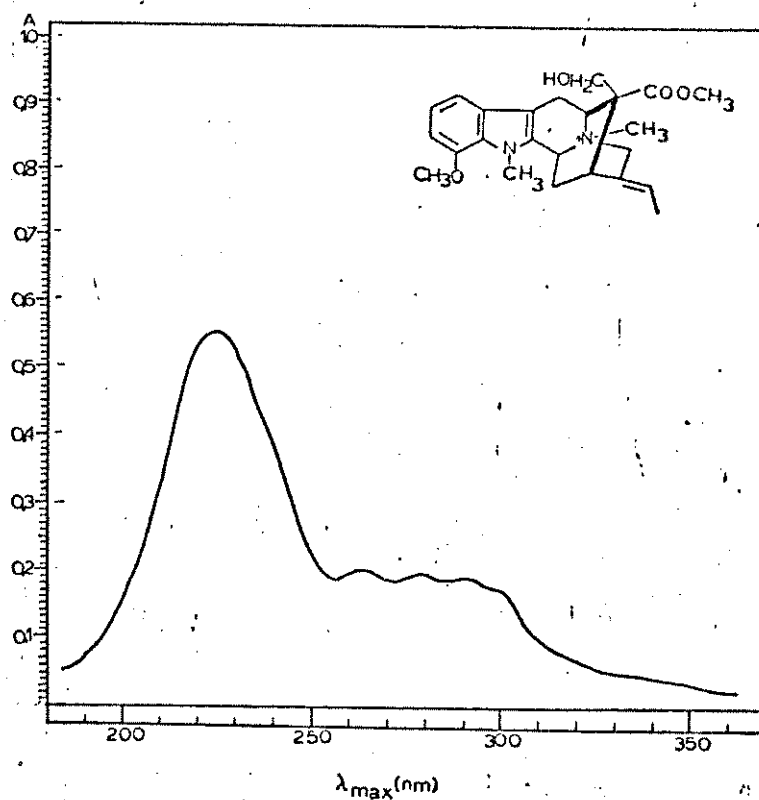
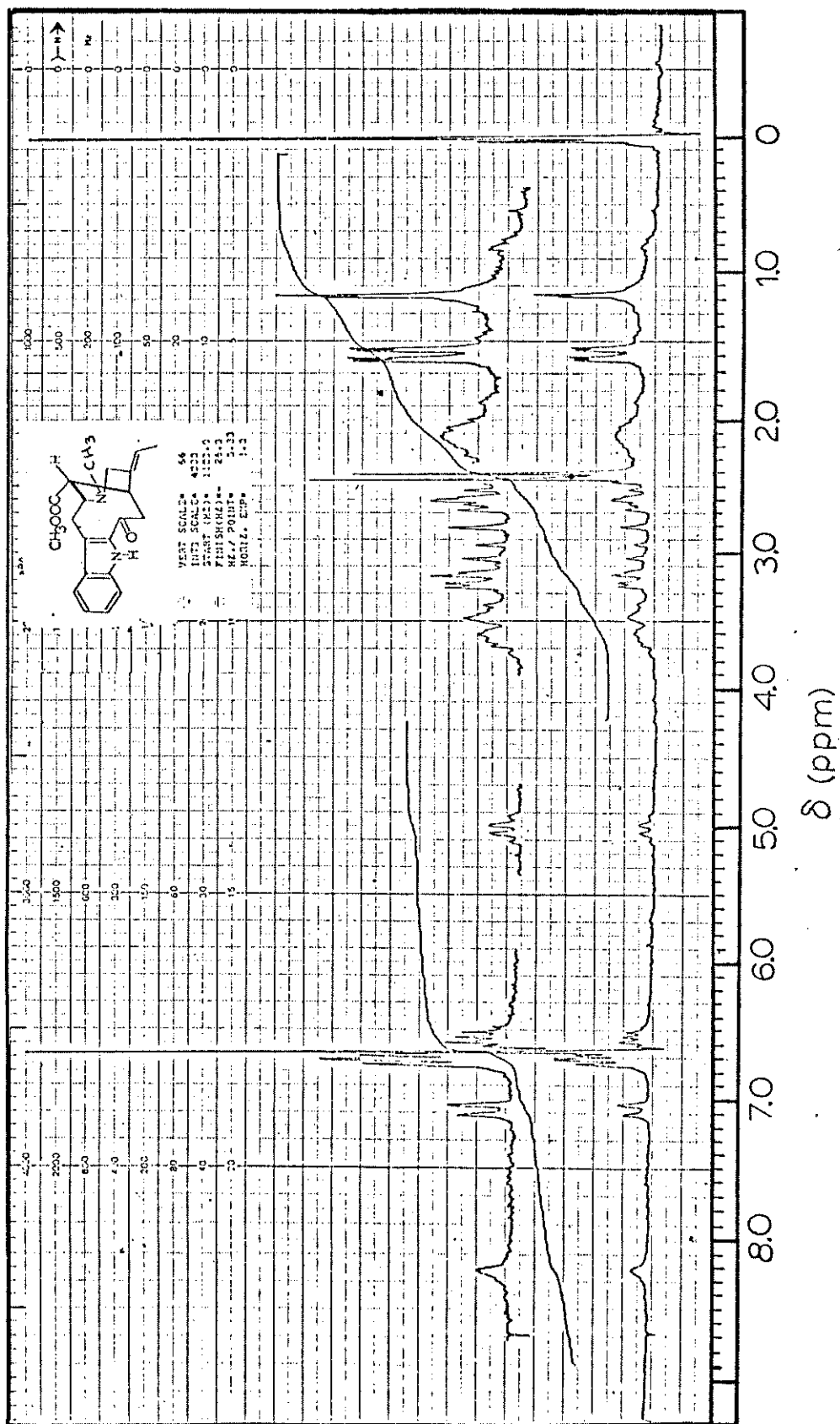


FIGURA E-37: Espectro de U.V. do iodeto de (-) 12- metoxi-N<sub>6</sub> -me-tilvoacalotina 10 (etanol)


 FIGURA E-36: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (100 MHz) da vobasina 2 (CDCl<sub>3</sub>)

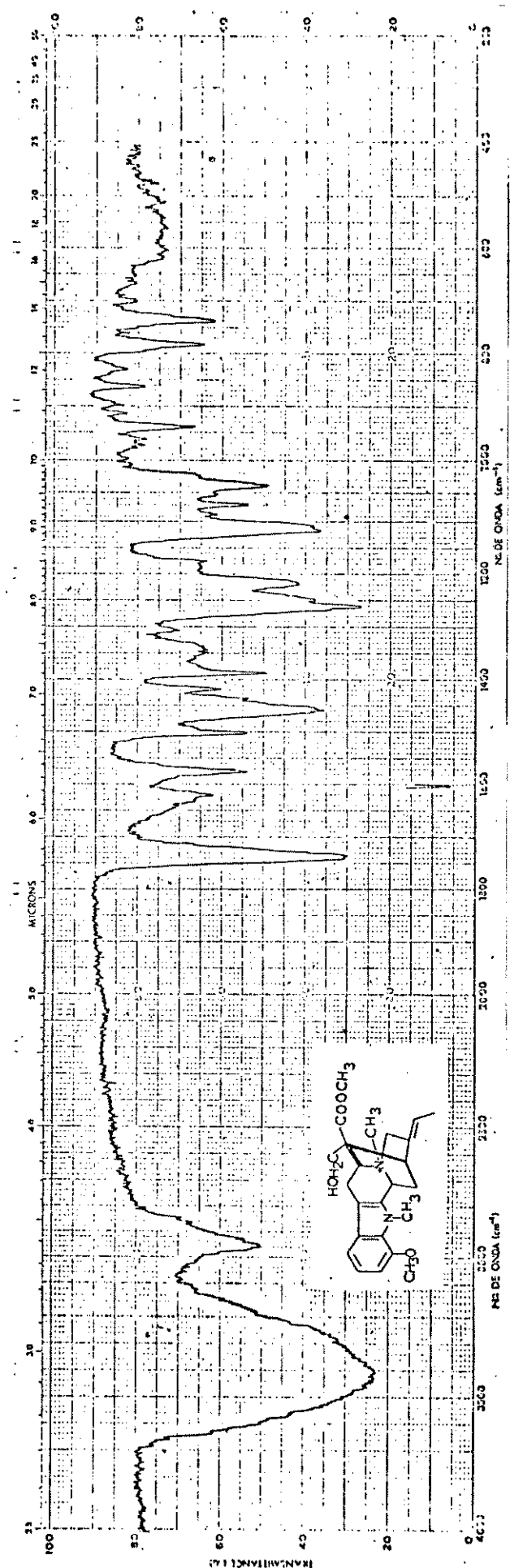


FIGURA E-38: Espectro de I.V. do iodeto de (-) 12-metoxi-N<sup>b</sup>-metil

voacalotina (KBr)

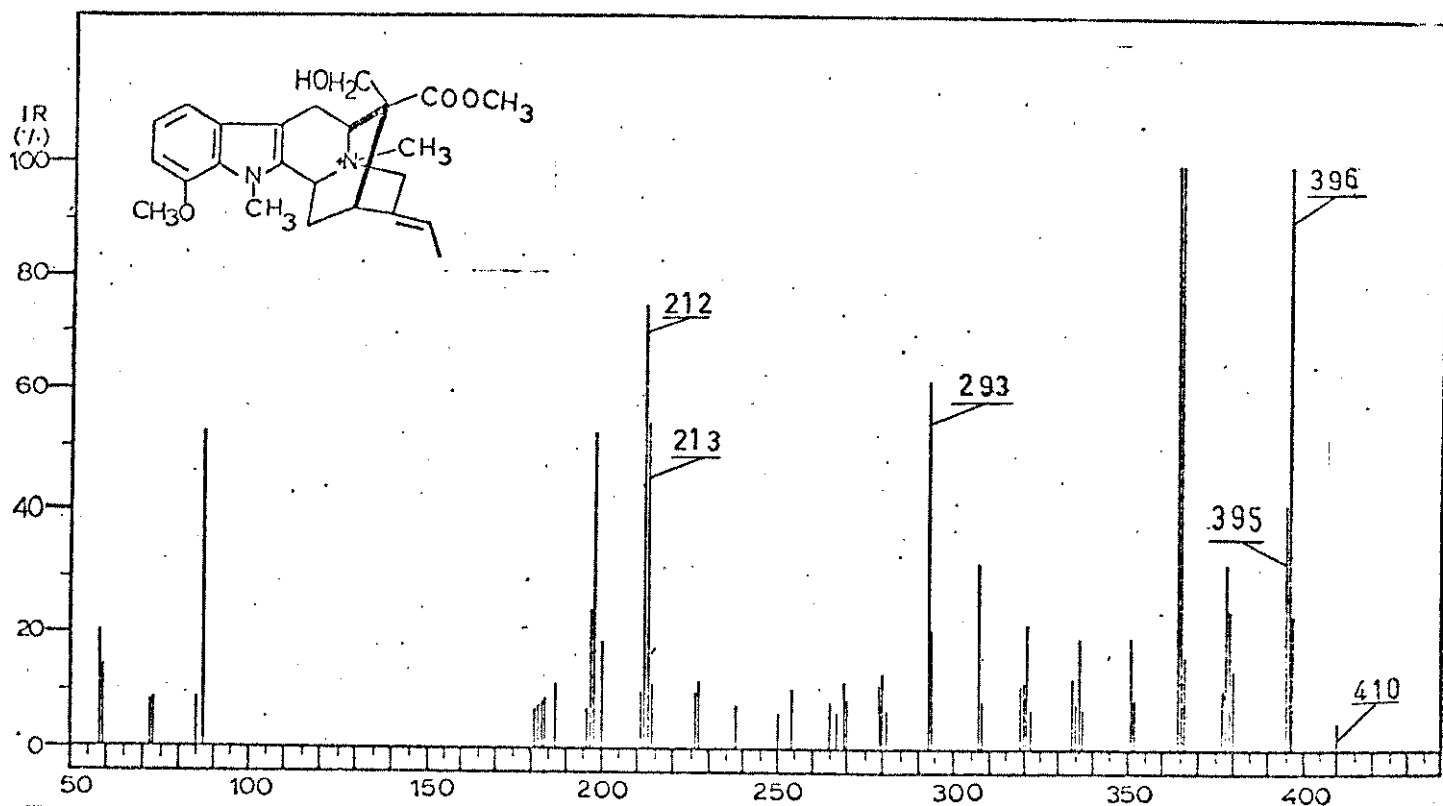


FIGURA E-39: Espectro de massa do iodeto de (-) 12-metoxi-N<sub>b</sub>-metilvoacalotina 10





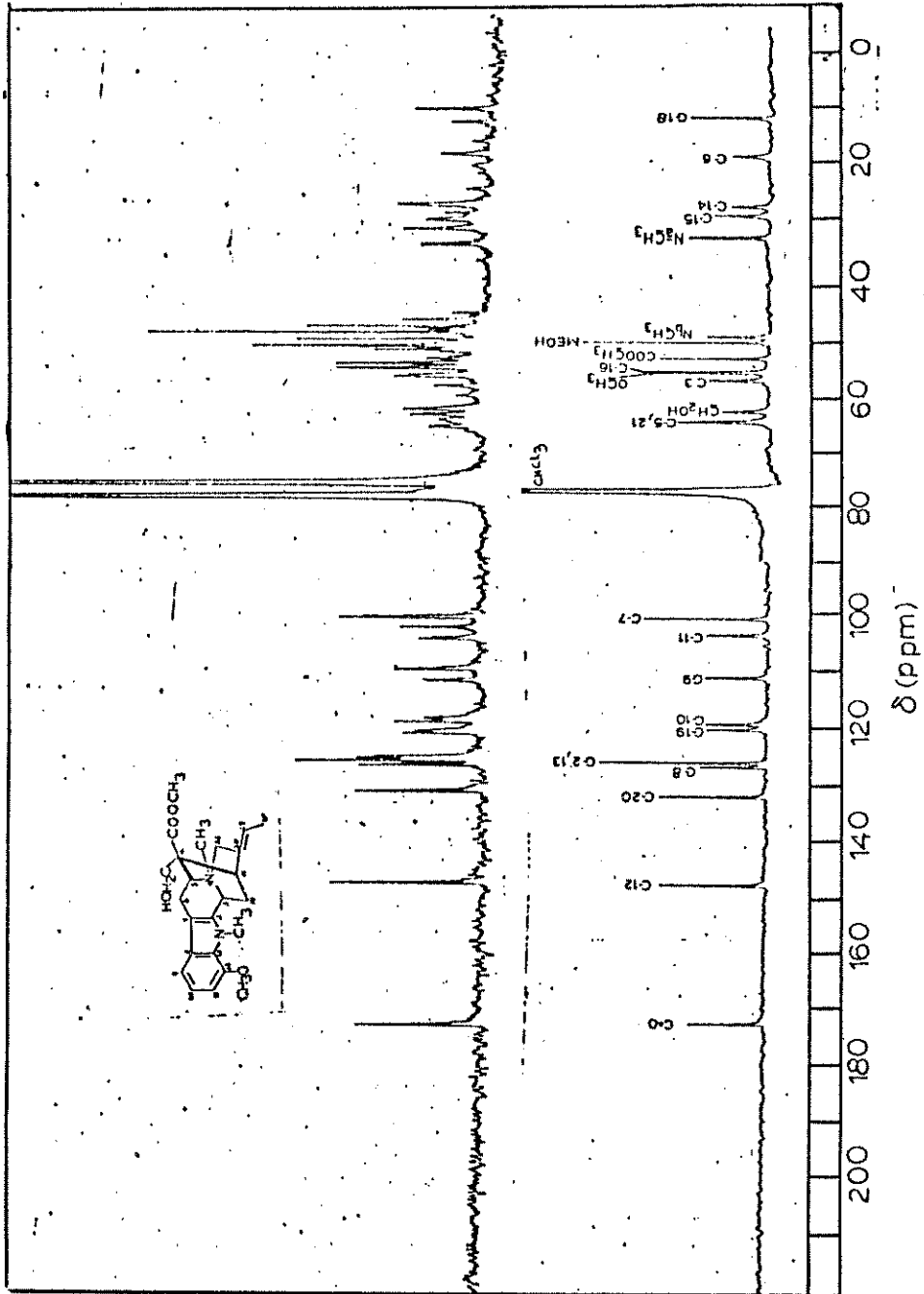


FIGURA E-41: Espectro de RMN <sup>13</sup>C do iodeto de (-) 12-metoxi-N<sup>b</sup>-me tilvoacalotina 10 (CHCl<sub>3</sub>)

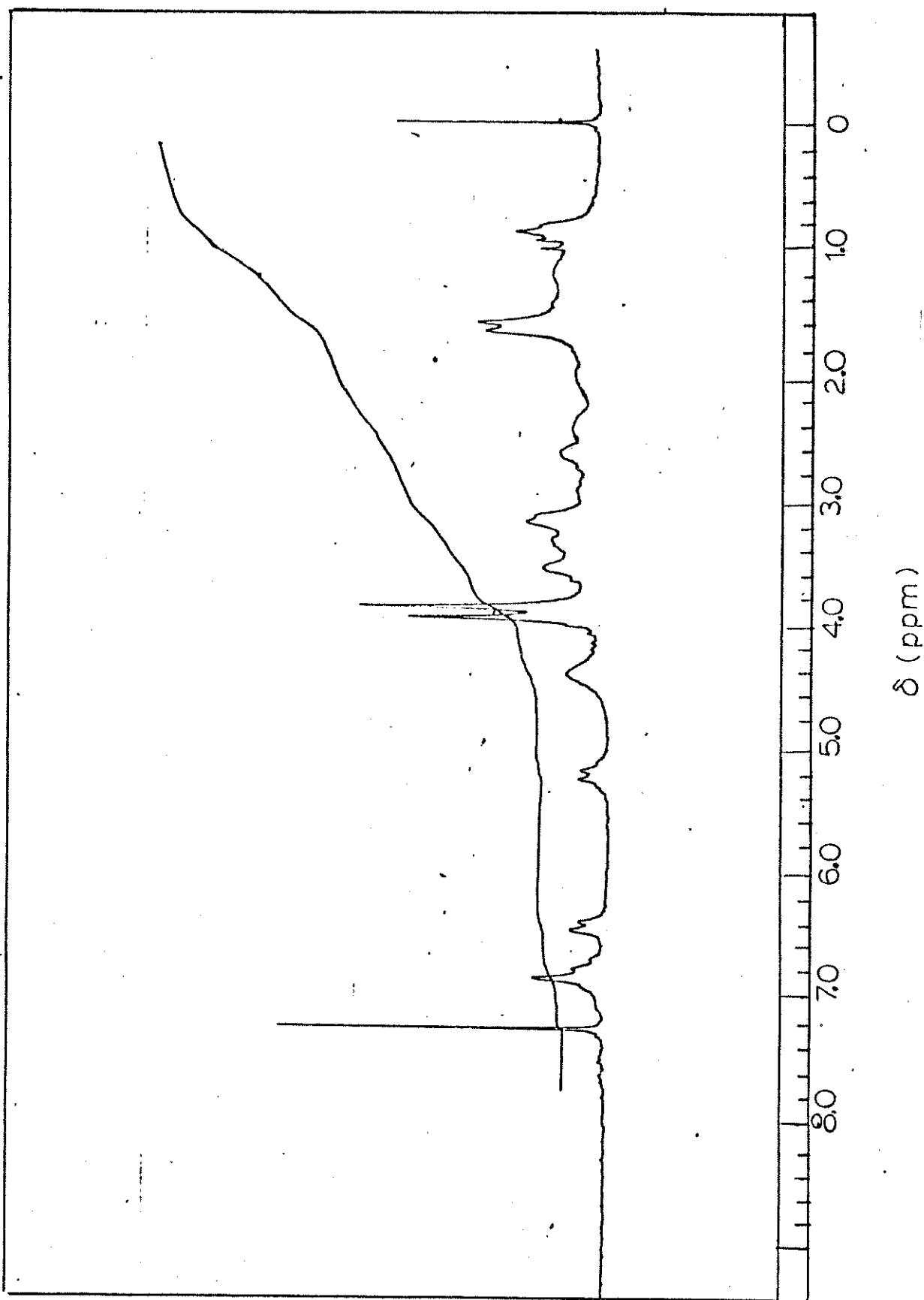


FIGURA E-42: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (100 MHz) do composto **10a** ( $\text{CDCl}_3$ )

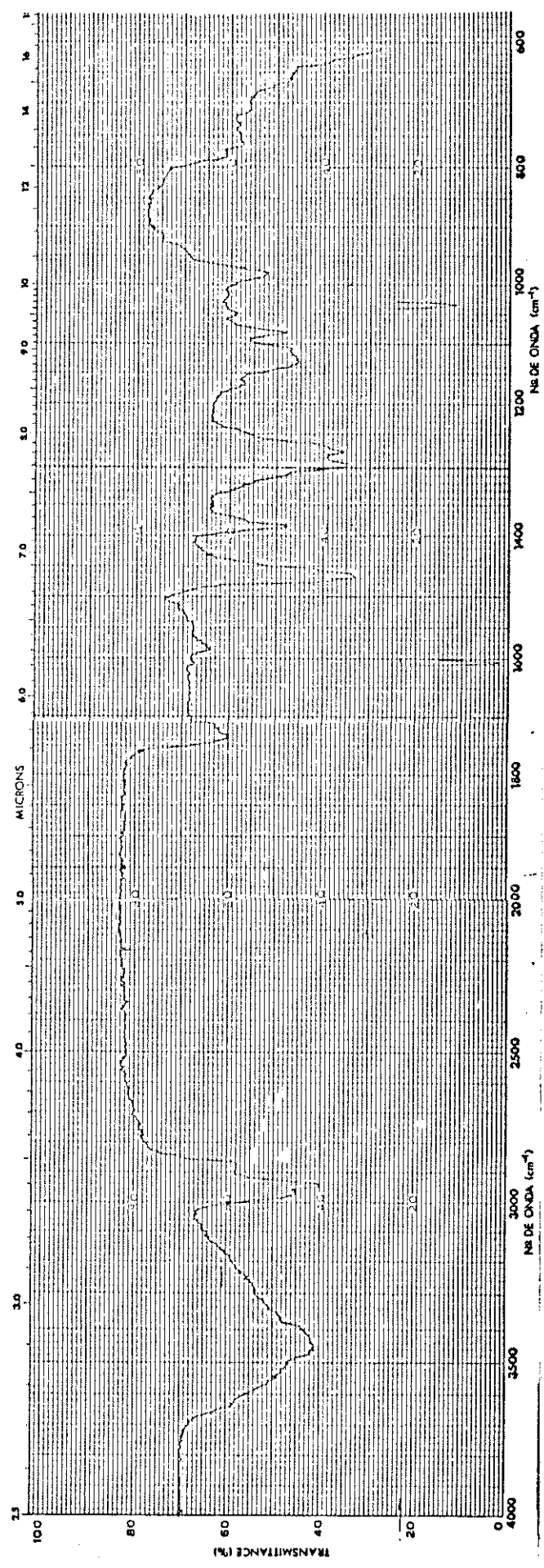


FIGURA E-43: Espectro de I.V. (KBr) do composto 10a

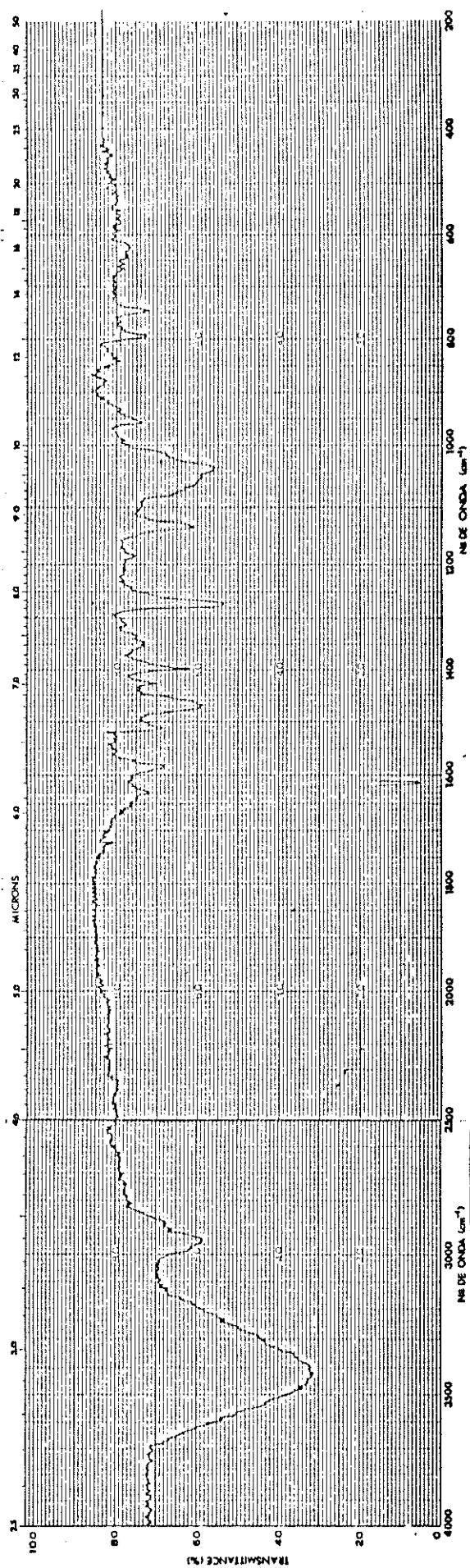


FIGURA E-44: Espectro de I.V. (KBr) do composto 10b

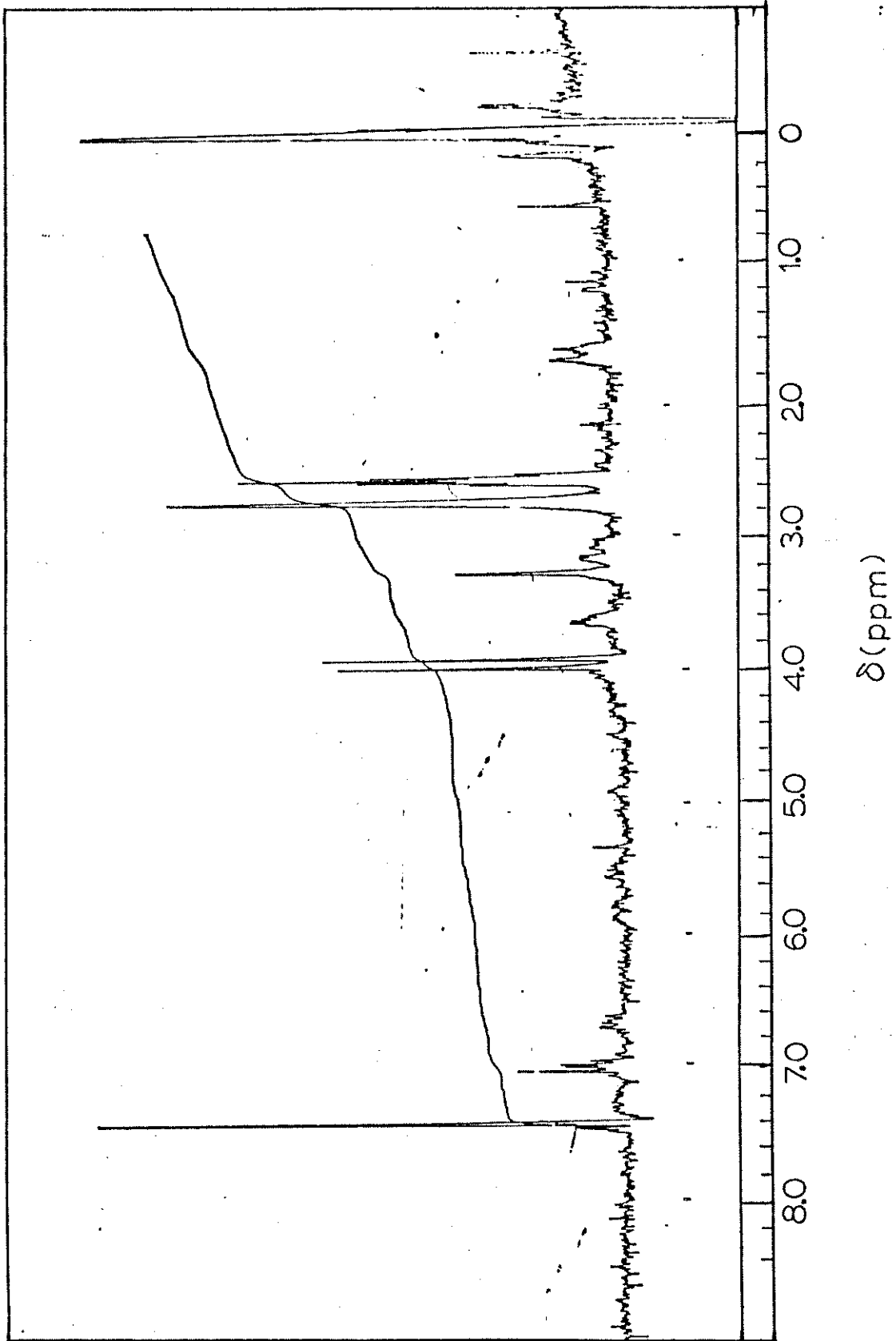


FIGURA E-45: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (100 MHz) do composto 10b (DMSOD<sub>6</sub>)

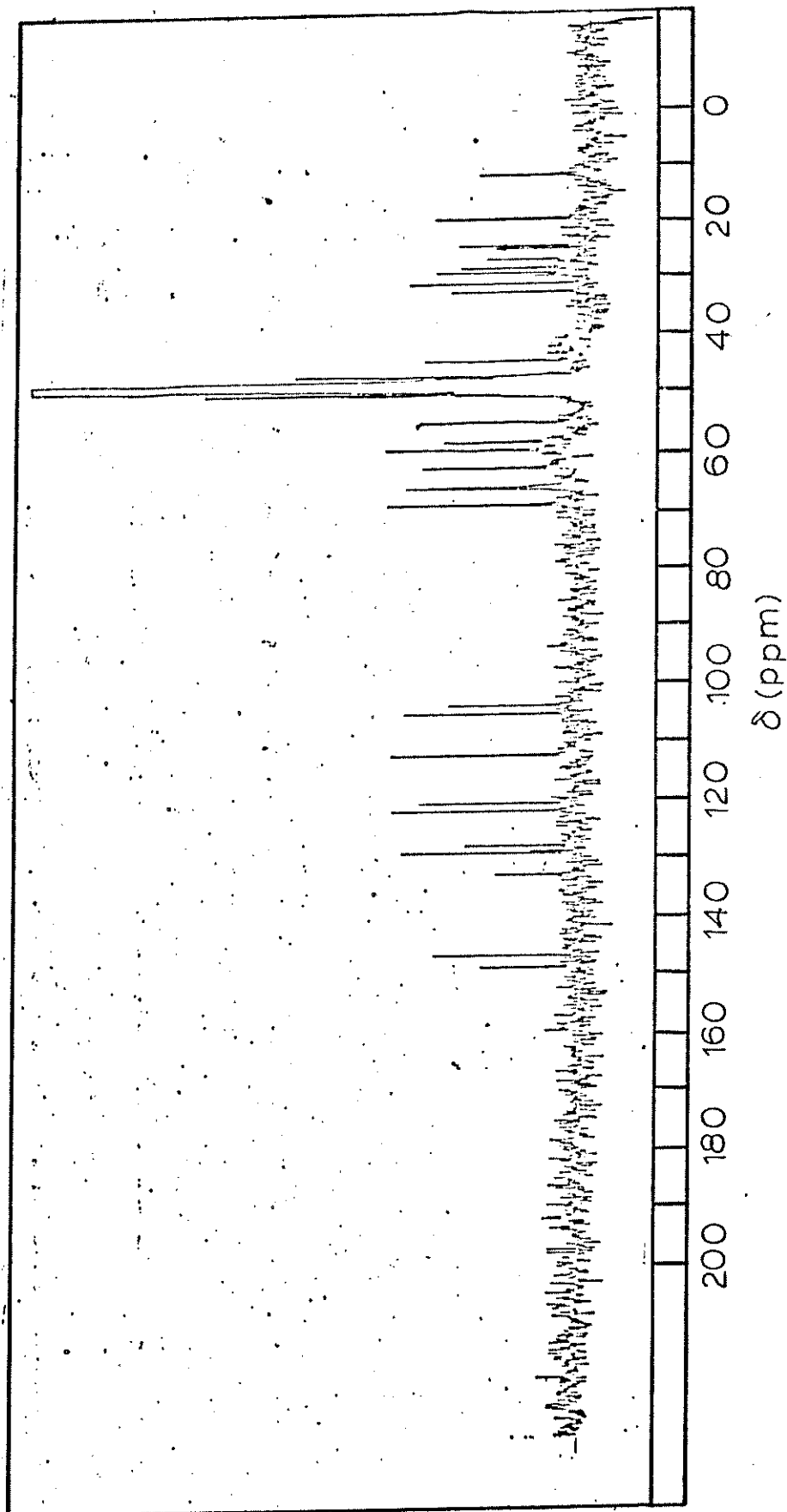


FIGURA E-46: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 10b ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. "Métodos de Investigación Fitoquímica", X. A. Domínguez, p.15 Editorial Limusa (1975).
2. "Química Farmacêutica", Q. Mingola, a) p.18, 22, 599 b)p. 17, 22, Edições Melhoramentos (1965).
3. M. A. Atisso, O Correio da UNESCO, Z, 6 (1976)
4. "Química Farmacêutica", A. Korolkovas, J. H. Burckhalter, a) p. 47, b) p. 41, Editora Guanabara Dois (1982).
5. "Phytochemical Methods", J.B. Harborne, a) p. 183, b) p. 5, Chapman and Hall (1973).
6. J. A. Weisbach, R. F., Raffauf, O. Ribeiro, E. Macko, B. Douglas, J. Pharm. Sci., 52, 350 (1963).
7. P. Perera, K. Duangta, S. Finn, R. Verpoorte, J. Ethnopharmacology, 13, 165 (1985).
8. D. G. Kingston, B. T. Li, F. Ionescu, J. Pharm. Sci., 66, 1135 (1977).
9. D. D. Kingston, B. B. Gerhart, F. Ionescu, M. M. Mangino, S. M. Sami, J. Pharm. Sci., 67, 249 (1978).
10. D. G. I. Kinston, J. Pharm. Sci., 67, 271 (1976).
11. T. A. Van Beek, F. L. C. Kuijlaals, P. H. A. M. Thomassen, R. Verpoorte, A. B. Svendsen, Phytochemistry, 23, 1771 (1984).
12. T. A. Van Beek, R. Verpoorte, A. B. Svendsen, J. Nat. Prod., 48, 400 (1985).
13. "Introdução à Taxonomia Vegetal", A. B. Joly, Editora nacional, 4a. ed., p. 219 (1977).
14. T. A. Van Beek, R. Verpoorte, A. B. Svendsen, A. J. M: Leu-  
wenberg, N. G. Bisset, J. Ethnopharmacology, 10, 1 (1984).
15. R. M. Braga, Tese de Mestrado, UNICAMP, (1980).
16. A. R. Araujo, Tese de Mestrado UNICAMP, (1982).

17. I. Perez, P. Sierra, Rev. Lat. Quim., 14, 31 (1983).
18. M. Fajardo, I. Perez, P. Sierra, Rev. Cubana Farm., 18, 63 (1984).
19. I. Perez, Rev. Cubana Farm., 18, 340 (1984).
20. J. Garnier, J. Mahuteau, C. Moretti, J. Nat. Prod., 47, 191 (1984).
21. T. A. Van Beek, R. Verpoorte, A. B. Svendsen, Tetrahedron Lett., 25, 2057 (1984).
22. J. P. Kutney, I. Perez, Helv. Chim. Acta, 65, 2242 (1982).
23. J. Abaul, P. Bourgeois, E. Philogene, M. Damak, A. Ahond, C. Poupat, P. Potier, C. R. Acad. Sci., Ser. 2, 298, (1984); C.A. 101-126894s.
24. M. S. Karawya, E. A. Aboutabl, Egypt. J. Pharm. Sci., 20, 241 (1982); C.A. 97-212712m.
25. P. Perera, T. A. Van Beek, R. Verpoorte, Plant. Med., 49, 232 (1983).
26. P. Perera, F. Sandberg, T. A. Van Beek, R. Verpoorte, Plant. Med., 49, 28 (1983).
27. P. Perera, G. Samuelsson, T. A. Van Beek, R. Verpoorte, Plant. Med., 43, 148 (1983).
28. P. Perera, T. A. Van Beek, R. Verpoorte, J. Nat. Prod., 47, 435 (1984).
29. P. Perera, F. Sandberg, T. A. Van Beek, R. Verpoorte, Plant. Med., 50, 251 (1984).
30. P. Perera, F. Sandberg, T. A. Van Beek, R. Verpoorte, Phytochemistry, 24, 2097 (1985).
31. T. A. Van Beek, R. Verpoorte, P. Q. Kink, Plant. Med., 3, 277 (1985).
32. T. A. Van Beek, P. P. Lankhorst, R. Verpoorte, A. B. Svendsen, Tetrahedron Lett., 23, 4827 (1982).



33. T. A. Van Beek, P. P. Lankhorst, R. Verpoorte, A. B. Svendsen, Tetrahedron Lett., 40, 737 (1984).
34. H. Achenbach, B. Raffelsberger, I. M. Addae, Liebigs. Ann. Chemem., 5, 830 (1982),
35. V. Tessier, G. Croquelois, J. Poisson, C. Moretti, Plant. Med. Phytother., 18, 139 (1984).
36. J. Garnier, G. Croquelois, P. Kaminsky, G. Lewin, C. Miet, J. Poisson, C. Moretti, Plant. Med. Phytother., 18, 144 (1984).
37. T. A. Van Beek, R. Verpoorte, A. B. Svendsen, Plant. Med., 47, 83 (1983).
38. A. R. Araujo, C. Kascheres, F. Fujiwara, A. J. Marsaloli, Phytochemistry, 23, 2359 (1984).
39. R. M. Braga, H. F. Leitão Filho, F. de A. Reis, Phytochemistry, 23, 175 (1984).
40. N. Ghorbel, M. Damak, A. Ahond, E. Philogene, C. Poupat, P. Potier, H. Jacquemin, J. Nat. Prod., 44, 717 (1981).
41. B. S. Joshi, P. G. Rao, D. Rogers, B. P. Singri,, D. J. Williams, Ind. J. Chem., 23B, 101 (1984).
42. B. Tinant, G. Germain, J. P. Declercq, M. Van Meerssche, J. F. Ciccio, P. Hoet, Bull. Soc. Chim. Belg., 91, 117 (1982).
43. J. Garnier, G. Croquelois, P. Kaminski, G. Lewin, C. Miet, J. Poisson, C. Moretti, J. Nat. Prod., 47, 1055 (1984).
44. W. Wilson Filho, M. L. B. Pinheiro, A. I. D. Rocha, Acta Amazônica, 13, 409 (1983).
45. A. W. Sangster, J. Chem. Ed., 37, 454 (1960).
46. B. Hwang, J. A. Weisbach, B. Douglas R. Raffauf, M. P. Cava, K. Bissho, J. Org. Chem., 34, 412 (1969).
47. D. F. Taber, J. Org. Chem., 47, 1351 (1982).
48. S. Ghosal, R. S. Srivastava, Phytochemistry, 43, 2603 (1973).

49. F. K. Duah, P. D. Owusu, D. J. Slatkin, P. L. Schiff Jr., Phytochemistry, 22, 321 (1983).
50. S. K. Chattopadhyay, A. B. Ray, D. J. Slatkin, P. L. Schiff Jr, Phytochemistry, 22, 2607 (1983).
51. V. B. Pandey, A. B. Ray, B. Dasgupta, Phytochemistry, 15, 545 (1976).
52. "Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products", A. I. Scott, Pergamon Press, p. 443 (1964).
53. "Infrared Absorption Spectroscopy- Practical", K. Nakanishi, Holden -Day, Inc., 2a. ed. (1977).
54. "Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry", C. Dejerassi, Holden-Day, Inc., vol. 1, (1964)
55. V. C. Agwada, Y. Morita, U. Renner, M. Hesse, H. Schmid, Helv. Chim. Act., 58, 1001 (1975).
56. M. De Bellefon, M. M. Debray, L. Le Men- Olivier, J. Le Men, Phytochemistry, 14, 1649 (1975).
57. E. Wenkert, D. W. Cochran, H. E. Gottlieb, E. W. Haganan, Helv. Chim. Act., 59, 2437 (1976).
58. E. Rosenberg, K. L. Williamson, J. D. Roberts, Org. Mag. Res 8, 117 (1976).
59. F. W. Wherly, T. Nishida, "The Use of NMR C Spectroscopy in Natural Products Chemistry", in "The Chemistry of Organic Natural Products, 36, 128 (1979).
60. M. P. Cava, S. K. Mowdod, Chem. and Ind., 2064 (1965).
61. E. T. Verkey, P.P. Pillay, Ind. J. Chem., 4, 332 (1966)
62. "Spectral Data of Indole Alkaloids" B. Gabetta, G. Mustich, Lib. Sc. A. Cortina, Milan, Italy (1974).
63. D. W. Thomas, K. Biemann, Tetrahedron, 24, 4223 (1968).
64. T. R. Govindachari, B. S. Joshi, A. K. Sakssena, S. S. Sathe, N. Viwanathan, Tetrahedron Lett. 43, 3873 (1965).

65. S. P. Gunasekera, G. A. Cordell, N. R. Farnsworth, Phytochemistry, 19, 1213 (1980).
66. G. Buchi, R. E. Manning, S. A. Monti, J. Am. Chem. Soc., 86, 4631 (1964).
67. Z. Vaticky, L. Jahodár, M. V. Cava, Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 42, 1403 (1977).
68. J. Pecher, N. Defay, M. Gouthier, J. Peeters, R. H. Martin, A. Vandermeers, Chem. Ind., 1481 (1960).
69. H. Achenbach, Tetrahedron Lett., 37, 4407 (1966).
70. U. Renner, D. A. Prins, A. L. Burlingame, K. Biemann, Helv. Chim. Act., 55, 2186 (1963).
71. M. P. Cava, S. K. Talapatra, J. A. Weisbach, B. Douglas G. O. Dudek, Tetrahedron Lett., 2, 53 (1963).
72. "Solvents and Reagents Textbook of Practical Organic Chemistry Loggman Group Ltda, (1978).
73. "Thin Layer Chromatography a Laboratory Handbook", trad. M. R. F. Ashworth, Egon Stahl p. 8873 (1969).
74. A. R. Battersby, R. Binks, H. F. Hodson, D. A. Yeowell, J. Chem. Soc., 1848 (1960).
75. L. Saunders, R. Srivastava, J. Chem. Soc., 2915 (1950).
76. J. C. Braekman, J. Dubois, M. Balikdjian, J. Pechir, R. H. Martin, Bull. Soc. Chim. Belg., 74, 253 (1965).
77. F. Cottineau, N. Maignot, J. P. Mazaleyrat, Tetrahedron Lett., 26, 421 (1985).
78. J. Naranjo, M. Pinar, M. Hesse, H. Schmid, Helv. Chim. Act., 53, 752 (1972).
79. E. Tyihák, D. Vágújfalvi, "Thin Layer Chromatography of Alkaloids" in "Progress in Thin Layer Chromatography and Related Methods, 3, cap. 3 (1971) Ed. E. Niederwieser and P. Pataki
80. M. B. Ferreira, J. W. B. Machado, T. G. T. Neto, Cerrado,

Brasília, setembro 1974, ano VI, Nº25.

81. M. M. Janot, J. Le Men, J. Gosset, J. Lévy, Bull. Soc. Chim. France, 1070 (1962).

82. "Manual de Soluções, Reagentes e Solventes", T. Morita, Editora da Universidade de São Paulo p. 326 (1968).