

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

*Este exemplar corresponde à redação final
da Tese defendida por Maria de Fátima dos
Santos Marques e aprovada pela Comissão
Julgadora*

15-12-88



"Contribuição ao Estudo Químico do
Gênero Aspidosperma: Aspidosperma
ramiflorum Muell. Arg."

Tese de Mestrado

Maria de Fátima dos Santos Marques

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Machado Reis

Campinas

1988

A Meus Pais Flávio e Benedita,
A Meus Irmãos Alberto e Flávio José,
Pelo Apoio e Incentivo Constante.
A Gunther Aquiles, Por seu Incentivo,
Compreensão e Apoio

Agradeço ao Prof. Dr. Francisco de Assis Machado Reis
Pela Orientação Recebida.

À Diretoria do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas Pelas Facilidades Concedidas.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação do Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelas Bolsas de Estudo Concedidas

Ao Instituto de Pesquisas da Amazônia (INPA), pelo Tempo Concedido.

Ao Prof. Dr. Hermógenes de F. Leitão Filho pela Coleta e Identificação da Espécie Aspidosperma ramiflorum.

A Todos os Professores, Colegas e Funcionários do Instituto de Química que de uma Maneira ou de Outra Contribuíram Para a Realização Deste Trabalho.

Aos Colegas Arimateia, Raquel, Fátima Brito, Angela, Macedo, Carlos e Francisco Dias Pelo Incentivo e Amizade.

À Maria Angelica C. Purchio Pela Dedicada Ajuda Técnica e Principalmente pela Amizade.

Meus Agradecimentos.

Glossário

EtOH - Etanol

RMN de ^1H - Ressonância Magnética Nuclear de Proton

RMN de ^{13}C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono treze

EM - Espectro de Massa

UV - Ultravioleta

IV - Infravermelho

sl - Singlete,

d - Dublete

m - Multiplete

J - Constante de Acoplamento

Hz- Hertz

mg - Miligrama

nm - Nanômetro

$[\alpha]_D$ - Rotação ótica Específica

CDCl_3 - Clorofórmio Deuterado

CD_3OD - Metanol Deuterado

TMS - Tetrametilsilano

Lit. - Literatura

c - Concentração

TRP - Triptamina

CCD - Cromatografia de Camada Delgada

CCE - Cromatografia de Camada Espessa

Ac - $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

Índice

Resumo

pag. 01

Capítulo I

Revisão Fitoquímica do Gênero Aspidosperma 02

Capítulo II

Estudo Fitoquímico de Aspidosperma ramiflorum Muell. Arg. 41

Descrição da Planta 41

Estudo das Sementes 45

Isolamento de β -yohimbina 45

Isolamento de 10-metoxigeissoschizol 48

Estudo das Cascas do Caule 51

Isolamento de Ramiflorina A 51

Isolamento de Ramiflorina B 53

Acetilação da Ramiflorina A 60

Acetilação da Ramiflorina B 62

Determinação da Configuração Relativa das Ramiflorinas 65

Conclusão 72

Capítulo III

Materiais e Métodos 73

Coleta de Material e Obtenção dos Extratos 74

Estudo das Sementes 75

Extrações e Isolamentos 75

Estudo do Extrato 1B	76
Estudo das Cascas de <u>Aspidosperma ramiflorum</u>	79
Extrações e Isolamentos	79
Isolamento dos Compostos do Extrato 2C	81
Isolamento dos Compostos do Extrato 2B	83
Novas Extrações e Isolamentos	85
Extrato Clorofórmico	85
Isolamento dos Compostos do Extrato 3B	86
Fracionamento do Extrato Etanólico	87
Fracionamento do Extrato Etanólico (feito em aparelho Soxhlet)	91
Propriedades Físicas dos Alcalóides Isolados	91
Espectros	102
Referências Bibliográficas	126

RESUMO

O extrato etanólico das cascas do caule de Aspidosperma ramiflorum Muell. Arg. foi estudado, tendo sido isolados 10-metoxigeissoschizol e dois novos alcalóides bis-indólicos, não reportados na literatura: as ramiflorinas A e B. As estruturas destes compostos, que pertencem ao grupo dos semi-dímeros, foram determinadas por métodos espectroscópicos usuais, e suas estereoquímicas estabelecida por Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C . O extrato etanólico das sementes também foi estudado e foram isolados os compostos já conhecidos: 10-metoxigeissoschizol e ρ -yohimbina.

Abstract

From the ethanolic extract of the bark of Aspidosperma ramiflorum Muell. Arg., 10-methoxy-geissoschizol and two new bis-indol alkaloids, the ramiflorines A and B, were isolated. The structure of these compounds, which belong to the "quasi-dimer" group, was determined by spectroscopic methods and their stereochemistry established by ^{13}C nuclear magnetic resonance. The ethanolic extract of the seeds was also studied and the known compounds 10-methoxy-geissoschizol and ρ -yohimbine were isolated.

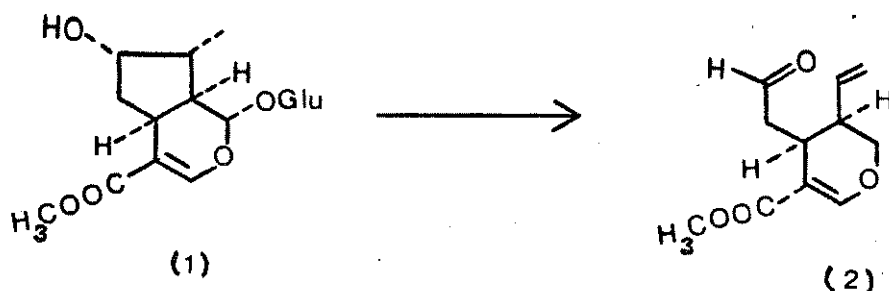
Capítulo I

Revisão Fitoquímica do Gênero *Aspidosperma*

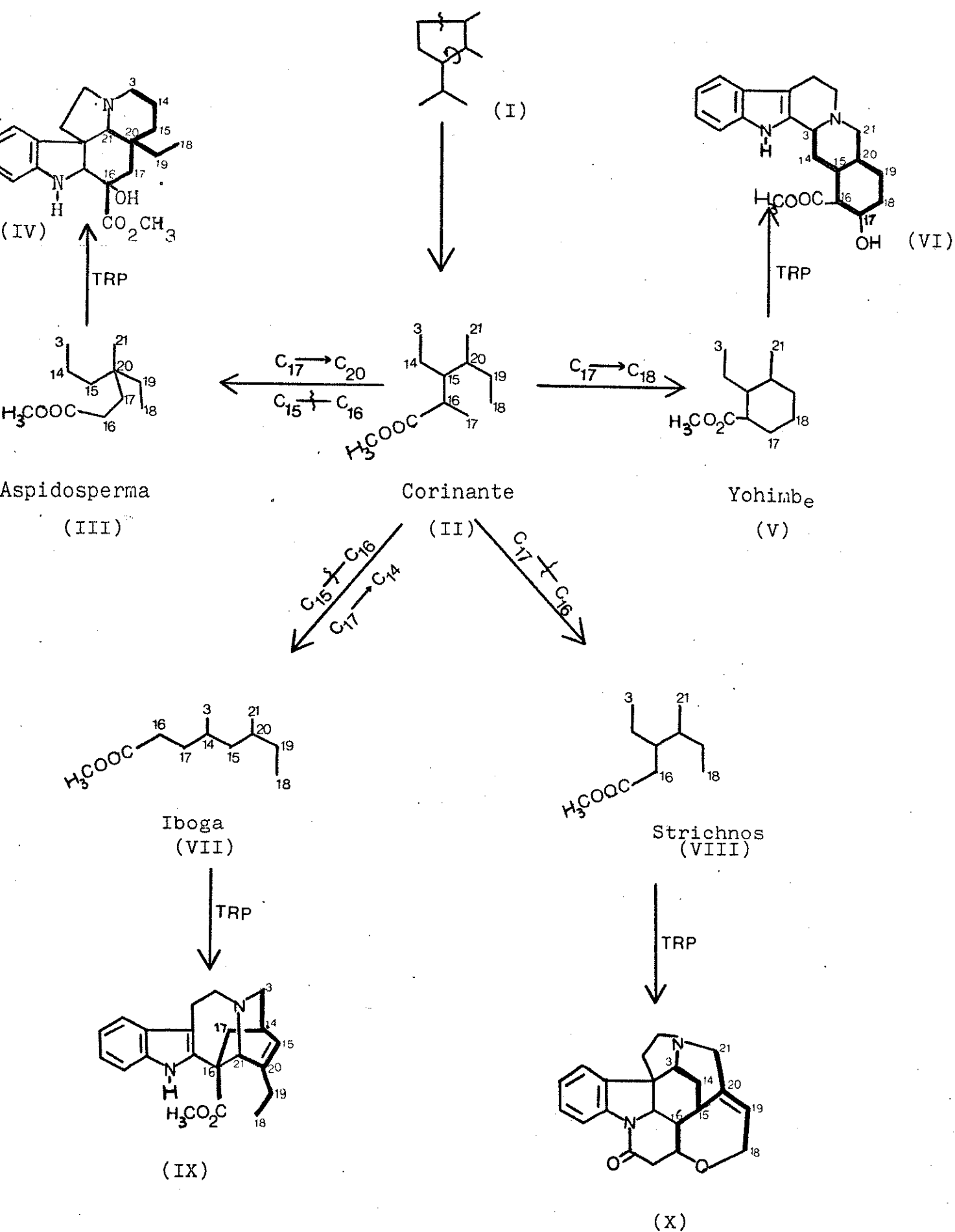
O gênero *Aspidosperma* pertencente à família Apocynaceae vem sendo alvo de estudos e polêmica há várias décadas, tanto no ponto de vista botânico-sistemático quanto químico. O interesse por este gênero cresce à medida em que as dúvidas e controversias quanto às revisões sistemáticas aumentam.

Há duas décadas Gilbert¹ publicou um trabalho no qual agrupou os alcalóides indólicos, presentes nas espécies até então trabalhadas, procurando correlacioná-las com as séries estabelecidas por Woodson.² Desde então a biossíntese destes compostos foi intensamente estudada. A primeira hipótese biossintética sobre a origem terpênica dos indóis propunha³ que estes derivavam de um esqueleto de carbono (terpênico) representado pela fórmula I. Este produto após uma série de transformações ilustradas no esquema 1 se diferenciaria e após acoplamento com a triptamina originaria os diferentes grupos de alcalóides indólicos.

Estudos posteriores vieram a confirmar a hipótese de Wenkert³ A transformação in vivo da loganina (1) em secologanina (2) foi obtida^{4,5,6} e este aldeído convertido nas principais classes de alcalóides indólicos^{4,7}.



Esquema 1



Uma vez estabelecidos os tipos principais de alcalóides indólicos o objetivo nesta parte do trabalho era fazer um estudo quimio-sistemático do gênero Aspidosperma à luz dos avanços obtidos nos trabalhos de biossíntese. Este trabalho não pode ser implementado porque a revisão sistemática do gênero, procedida por Luiza Kinoshita Gouveia e Washington Marcondes Ferreira do Departamento de Botânica da UNICAMP não foi concluída. Dessa forma foi feito apenas um levantamento fito-químico das espécies estudadas e publicadas até julho de 1987 e que se encontram sumarizadas na tabela 1 e quadro 1 a seguir.

Tabela 1

Alcalóides Isolados de Espécies do Gênero Aspidosperma

SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF.
MACROCARPA	<u>A. macrocarpon</u> Mart. (=A. duckei)	Kopsanona	Casca	3A	8
		Epi-kopsanol-10-lactama	Casca	3C	8
		Kopsanol	Casca	3B	8
		Epi-kopsanol	Casca	3D	8
	<u>A. verbascifolium</u> Muell. Arg.	Kopsanona		3A	9
		Kopsanol		3B	9
		3'-epikopsanol		3D	9
		10-oxo-3-epikopsanol		3C	9
		N-formilkopsanol		3E	9
RAMIFLORA	<u>A. ramiflorum</u> Muell. Arg.	β -Yohimbina	Semente	4A	10
		10-metoxigeissoschizol	Semente e Casca	5A	10
		Ramiflorina A	Casca	6A	10
		Ramiflorina B	Casca	6B	10
PYRICOLLA	<u>A. multiflorum</u> A. DC.	Kopsinina		7A	11
		Dasycarpidona		8A	11
		Uleina		8J	11
		(-)-Apparicina		9	11
	<u>A. pyrifolium</u> Mart.	Aspidofilina	Folhas	7B	12, 13
		Desacetilpirifolidina		10A	14
		Pirifolina	Casca	7C	13, 15
		Pirifolidina	Casca	10B	15, 16
		(-)-Apparicina	Raiz	9	17
		Aspidospermina	Raiz	11A	18
		17-metoxi-aspidofractinina		7E	11
		N-formil-17-metoxi-aspidofractinina		7F	11
		Kopsinina		7A	11
		16, 17-dimetoxi-aspidofractinina		7G	11
	(=A. populifolium A. DC.)	Aspidofractinina		7K	11
		Refractina		7I	11
		11-metoxi-14, 19-dihidrocondilocarpina		13A	11
		N-formil-16, 17-dimetoxiaspidofractinina		7J	11

Tabela 1 continuação

SERIE	ESPECIE	ALCALOIDE	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF
PYRICOLLA	(= <u>A. refractum</u> Mart.)	Aspidofractinina		7K	19
		Refractidina		7D	13 20
		Aspidofractina		7H	21
		Refractina		7I	15
	<u>A. tomentosum</u> Mart.	Uleina		8B	22
		Limatinina		13A	22
		Aspidospermina	Casca	11A	23
		Aspidosamina	Casca	$C_{22}H_{28}N_2O_2$	23
		Haslerina	Casca		23
	(= <u>A. quirandy</u> Hassler)	Quirandina	Casca		23
		Guatambuina	Casca	13A	24, 25
		N-metiltetrahydro- elipticina	Casca	13B	24, 25
		Akuamidina aldeído	Casca	14A	24
		Des-N-metildasycar- pidona	Casca	8D	24, 25
	(= <u>A. dasycar-</u> <u>pon</u>)	Desidro-des-N-me- tiluleina	Casca	8E	24
		Des-N-metiluleina	Casca	8F	24
		Dasycarpidona	Casca	8G	25
		Dasycarpidol	Casca	8H	25
		Uleina	Casca	8J	25
		1,13-dihidro-13-N- hidroxi-uleina	Casca	8I	24, 25
		Aspidodasicarpina	Casca	15	26
		(+)-Apparicina	Casca	9	24
		Desmetoxiaspidos- permina	Casca	11B	11
		Uleina	Casca	8J	11
	(= <u>A. gomezia-</u> <u>num</u> A. DC)	Apparicina	Casca	9	11
		N-acetilaspidosper- midina	Casca	11B	17
		Uleina		8J	27
	<u>A. subincanum</u> Mart. ex A. DC.	Olivacina	Casca e Cortica	13C	11, 28
		Elipticina	Casca	13D	11
		1,2-dihidroeliptici- na-metonitrato	Casca	13L	28
		Elipticina-metoni- trato	Casca	13F	28
		1,2-dihidro-elipti- cina	Casca	13E	28

Tabela 1 continuação

SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF
PYRICOLLA	<u>A. subincanum</u> Mart. ex A. DC	N-metil-tetrahydro-	Casca	13B	28,
		elíptica			29
		3-epi-dasycarpidona		8C	30
		Uleína	Casca e Cortiça	8J	11
		3-epi-uleína		8B	30
		Subincamina		16	31
	<u>A. parvifolium</u> A. DC.	N-metiltetrahydro-		13B	32
		elíptica			
	<u>A. australe</u> Muell. Arg.	Olivacina	Casca e Raiz	13C	33
		(±), (-) e (+)gua-	Casca e	13A	33
		tambuina	Raiz		
		Uleína	Raiz	8J	33
		Apparicina	Raiz	9	33
		Dasycarpidona		8A	34
		N-metilaspidospermi-		11L	35
		dina			
		Aspidospermina		11A	90
	<u>A. pyricollum</u>	Aspidofilina		7B	33, 36
		Aspidospermina		11A	37
		Uleína		8J	37, 17
		(+)demetilaspidos-		11C	17
		permina			
		19-desidro-yohimbina		4B	17
		Yohimbina		4C	17
		β-yohimbina		4A	17
		Pseudo-yohimbina		17A	17
		(-)Apparicina		9	17
	(= <u>A. olivaceum</u> Muell. Arg.)	Olivacina	Casca	13C	11, 38
		Uleína	Casca	8J	38
		Aspidocarpina	Casca	11M	11
		Apparicina	Casca	9	11
	(= <u>A. longipe-</u> <u>tiolatum</u> Kuhl.)	Olivacina	Casca	13C	39
		(+)guatambuina	Casca e Raiz	13A	39, 40
	<u>A. vargassi</u> A. DC.	(+)guatambuina	Casca	13A	41
		N-metiltetrahydro-	Casca	13B	41
		elíptica			
		9-metoxiolivacina	Casca	13G	41
		Olivacina	Casca	13C	41

Tabela 1 continuação

SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF
PYRICOLLA	<u>A. ulei</u> Mgf.	1,2-dihidro-oliva- cina		13H	42
		1,2-dihidro-elipti- cina		13E	42
		d-guatambuina		13A	42
		N-metil-tetrahidro- elipticina		13B	42
		Uleina	Raiz	8J	43
	<u>A. rhombeosi- gnatum</u> Mgf.	Limaspermidina	Casca	11N	44
		15,16,17-trimetoxi- 21-oxo-aspidospermi- na	Casca	18N	44
		Ácido harman-3-car- boxílico-etil-eter	Casca	46A	44
		Aspidospermina	Casca	11A	44
		Aspidospermidina	Casca	11D	44
		Desmetoxipalosina	Casca	11G	44
POLYNEURA	<u>A. dispermum</u> Muell. Arg.	Desoxiaspidodisper- mina		19A	45
		Aspidodispermina		19B	45
		N-acetilcilindro- carpinol		11P	46
	<u>A. polyneuron</u>	Quebrachamina	Casca e Folha	20	47, 36
		Aspidospermina	Casca e Folha	11A	47, 36
		Palosina	Casca	11D	47
		Normacusina B	Casca	14B	36
		Polineuridina	Casca e Folha	14C	36, 48
		Yohimbina		4C	46
		Ácido harman-3-car- boxílico	Casca	46B	49
		Perobina	Casca		50
		(+)desacetilaspi- dospermina		11E	51
		Quebrachamina		20	52
		Aspidospermina		11A	47, 36
		Aspidospermatina		21A	52
		Yohimbina		4C	52
		Aspidosamina		$C_{22}H_{28}N_2O_2$	52
		Macusina B	Casca	14D	53
		Alcalóide Q2	Casca	14E	54
	(= <u>A. peroba</u>)				

Tabela 1 continuação

SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF
POLYNEURA	<u>A. cylindrocarpon</u> Muell. Arg.	Cilindrocarpidina	Casca	22A	16, 55
		Cilindrocarpina	Casca	22B	15
		Cilindrocarina	Casca	22C	56
		N-acetilcilindrocarpinol	Casca	22D	56
		N-acetil-20-hidroxicilindrocarina	Casca	22E	56
		N-formilcilindrocarpinol	Casca	22F	56
		N-formil-20-hidroxicilindrocarina	Casca	22G	56
		N-cinamoil-20-hidroxicilindrocarina	Casca	22H	56
		N-benzoil-20-hidroxicilindrocarina	Casca	22I	56
		N-dihidrocinamoil-20-hidroxicilindrocarina	Casca	22J	56
		20-hidroxicilindrocarina	Casca	22K	56
		N-formilcilindrocarina	Casca	22L	56
		17-desmetoxi-N-acetilcilindrocarina	Casca	22M	56
		N-benzoilcilindrocarina	Casca	22N	56
		N-metilcilindrocarina	Casca	22O	56
		Aspidospermina	Casca	11A	56
	<u>A. cuspa</u> S. F. Blake	Burnamina	Casca	23A	57
		Des-O-metilaspido-carpina	Casca	11F	57
		Aspidodasicarpina	Casca	15	57
		Kopsanona	Casca	3A	58
		Epikopsanol	Casca	3D	58
		Kopsanol	Casca	3B	58
		16-epi-isositsiriquina	Casca	24A	58
	(=A. sessiliflorum)	Aspidospermina		11A	59
RIGIDA	<u>A. rigidum</u> Rusby	Reserpilina		25A	22
		Carapanaubina		26	22
		Picralina		23B	22
		Desacetilpicralina		23A	22
		Aspidodasicarpina		15	60

Tabela 1 continuação

SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF
NITIDA	<u>A. carpanauba</u> Pichon	Carapanaubina		26	61
	<u>A. marcgravia-</u> <u>num</u> Woodson	Dihidrocorinanteol	Casca	27A	62
		Aricina	Raiz e	25B	62,
			Casca		63
		Tetrahydrosecamina	Casca	44A	64
		Descarbometoxite-	Casca		64
		trahidrosecamina			
		10,11-dimetoxipi-	Casca	45A	64
		crafilina			
		Hidroxidimetoxipi-	Casca	45B	64
		crafilina			
		16-epi-3s,4s-iso-	Casca	24B	63
		sitsiriquina-N-óxi-			
		do			
		3,4,5,6-tetrahidro-	Casca	52A	63
		18,19-dihidrocori-			
		nanteol			
		2-etil-3-[2-(3-ace-	Raiz	53A	63
		tilpiperidina)etil]			
		indol			
		18-oxohaplocidina	Raiz	18L	63
		16(s)-isositsiriqui-	Raiz	24D	63
		na-N-oxido			
		18,19dihidroantirina	Raiz	54B	63
		Isogeissoschizol	Raiz		63
		10-metoxigeissoschi-	Raiz	5A	63
		zol			
		Isoantirina	Raiz	59A	63
		17,4',5',6'-tetrahi-	Folha	6C	63
		dro-17(R)usambaren-			
		sina			
		N-carbometoxi-17,4',	Folha	6D	63
		5',6'tetrahidro 17			
		(R) usambarensina			
		N-carboetoxi-17,4',	Folha	6E	63
		5',6'tetrahidro-17			
		(R)usambarensina			
		Reserpilina	Raiz e	25A	63
			Casca		
		N-acetilaspidosper-		11B	63
		midina			
		Aspidocarpina	Raiz e	11M	63
			Casca		
		Reserpinina	Casca	25E	63

Tabela 1 continuação

SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF.
NITIDA	<u>A. marcgravianum</u> Woodson	Isoreserpilina	Raiz e	25C	63
		Isositsiriquina	Casca		
			Raiz,	24C	63
			Casca e		
		Epi-16isositsiri- quina	Folha		
			Raiz,	24A	63
			Casca e		
		Geissoschizol	Folha	5C	63
			Raiz	5A	63
		10-metoxigeissoschi- zol			
		6-yohimbina	Raiz	4A	63
		Yohimbina	Raiz	4C	63
		O-acetilyohimbina	Raiz	4E	63
		Aspidolimidina	Raiz e	18H	63
		limapodina	Casca		
			Casca e	11C	63
			Folha		
		Haplocidina	Raiz	18B	63
		Razinilam	Raiz	50	63
		10-metoxidiidroco- rinanteol	Raiz	52B	63
		Tetrahydroalstonina	Raiz e	25F	63
		Ochrolifuanina A	Casca		
			Raiz,	47	63
			Casca e		
		N-oxido de dihidro- corinanteol	Folha		
			Casca	52C	63
		Antirina	Raiz	54C	63
		Usambarensina	Folha	6F	63
		Tetrahydrousambaren- sina 17(R)	Raiz e	6G	63
		Tetrahydrousambaren- sina 17(S)	Folha		
			Folha	6H	63
		Dihidro-5',6'usamba- rensina	Folha	6I	63
		Deplancheina	Raiz	55	63
		Tetrahydrosecodina	Raiz	53B	63
		Dihidro-18,19sitsi- riquina-16(R)	Raiz	56A	63
		Dihidro-18,19sitsi- riquina-16(S)	Raiz	56B	63
		Descarbometoxi-16di- hidro-16,17hidro-17 epi-19ajmalicina	Raiz	57	63
		quinidina	Folha	58A	63

Tabela 1 continuação

SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF
NITIDA	<u>A. marcgraviana</u> Woodson	Etil-2(etil-3piperidina)2 etil-3indol	Raiz	53C	63
		Dihidroquinidina	Folha	58B	63
	<u>A. excelsum</u> Benth.	Metoxigeissoschizolim		28A	65
		Aspexcina		24E	65
		Excelsinina	Casca	2D	66
		Aspidexcina		Dímero	65,
				$C_{42}H_{56}N_4O_4$	67
		Aspidexcelsina		Dímero	65,
				M^+ 622	67
		11-metoxitubotai- vina	Raiz	12B	68
		Ochrolifuanina A	Raiz	47	68
		Tetrahidrosecamina	Raiz	44A	68
		16-desmetoxicarboniltetrahidrosecamina	Raiz	44B	68
		16-hidroxitetrahidrosecamina	Raiz	44C	68
		16-hidroxi, 16-desmetoxicarboniltetrahidrosecamina	Raiz	44D	68
		Didesmetoxicarboniltetrahidrosecamina	Raiz	44E	68
		Compactinervina	Raiz	29	68
		N-acetilaspidospermidina	Raiz	11B	68
		O-dimetilaspidospermina	Raiz		68
		Aricina	Raiz	25B	68
		Yohimbina	Raiz	4C	68
		O-acetilyohimbina	Raiz	4E	68
	<u>A. eburneum</u> Fr. Allem. ex Sald.	β -yohimbina	Casca	4A	36
		permina			69
		(+) e (-) desmetilaspidospermina	Casca	11C	11,
					69
		Olivacina	Casca	13C	11
		Elipticina	Casca	13D	11
		Uleina	Casca	8J	11
		(-)Apparicina	Casca	9	11

Tabela 1 continuação

SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF.
NITIDA	<u>A. eburneum</u> Fr.	N-acetilaspidosper-	Casca	11C	11
	Allem. ex Sald.	midina			
	(= <u>A. compacti-</u>	Compactinervina	Casca	29	11
	<u>nervium</u> Kuhl.)	N-acetil-11-hidroxi-	Casca	21G	11
		aspidospermatidina			
	(= <u>A. pruinorum</u>	Normacusina B	Casca	14B	70
	Mgf.)	Yohimbina	Casca	4C	70
		β -yohimbina	Casca	4A	70
		10-metoxidiidroco-	Casca	27B	70
		rinanteol			
		10-metoxigeissoschi-	Casca	5A	70
		zol			
		10-metoxiyohimbina	Casca	4F	32
		Pruinosidina	Casca	5B	32
		Pruinosina	Casca	48	32
	<u>A. oblongum</u> A.	β -yohimbina	Casca	4A	71
	DC.				72
		11-metoxiyohimbina	Casca	4G	71,
					72
		Isoreserpilina		25C	73
		Reserpilina		25A	73
		Alcalóide I/352		25D	73
		Alcalóide I/382a		30	73
		Alcalóide I/382b		30	73
		Alcalóide II/298		31A	73
		Alcalóide II/296		29B	73
		Alcalóide II/328		31B	73
		Alcalóide III/354		31C	73
		Alcalóide III/352		28C	73
		Alcalóide III/384		31E	73
		Alcalóide III/382		28E	73
		Alcalóide IV/356		31D	73
		Alcalóide IV/354		28D	73
		Alcalóide IV/386		31F	73
		Alcalóide IV/384		28F	73
		(+)Aspidocarpina	Casca	11M	74
		10-metoxigeissoschi-		5A	73
		zol			
		Yohimbina	Casca	4C	74,
					72
		Pseudo-yohimbina	Casca	17A	74,
					72
		10-metoxi-17-epialo-	Semente	4H	72
		yohimbina			

Tabela 1 continuação

SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF.
NITIDA	<u>A. oblongum</u> A. DC.	19,20-deshidro- β yohimbina	Semente	4B	72
		3,4-deshidro- β -yo-himbina	Semente	4I	72
		oxindol- β -yohimbina	Semente	60	72
		pseudoindoxila- β -yohimbina	Semente	61	72
		N-oxido- β -yohimbina	Semente	4J	72
		10-metoxi- β -yohim-bina	Semente	4K	72
		10-metoxi- $\mathcal{L}$ -yohim-bina	Semente	17B	72
		19,20-desidro- $\mathcal{L}$ -yo-himbina	Semente	17C	72
		Aricina pseudoindo-xila	Semente	32B	72
		Metoxi-antirina	Semente	34B	72
		10-metoxi-sitsiri-quina	Semente	67A	72
		3,4,5,6-tetradesi-dro-sitsiriquina	Semente	62B	72
		Dihidrocorinanteol	Casca	52D	72
		10-metoxidihidroco-rinanteol	Casca	52E	72
		10-metoxi-19,20-de-sidro-dihidrocori-nanteol	Casca	57E	11, 72
		Aspidocarpina	Casca	11M	72
		Aricina	Semente	25B	72
		Tetrahydroalstonina	Semente	25D	72
		$\mathcal{L}$ -yohimbina	Semente	17D	72
		10-metoxicorinantri-na	Semente	17E	72
		Aspidodasicarpina	Semente	15	72
		Isositsiriquina	Semente	37B	72
		16-epi-isositsiri-quina	Semente	24A	72
		Sitsiriquina	Semente	37A	72
		Dihidro-18,19-sit-siriquina-16(R)	Semente	62C	72
		10-metoxidihidro-18,19-sitsiriquina-16(R)	Semente	62D	72
		10-metoxi-isositsi-quina	Semente	37D	72
		Cantleina	Semente	63	72
		Antirina	Semente	54C	72
		Vallesiachotamina	Semente	64	72

Tabela 1 continuação

SERIE	ESPECIES	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF.
NITIDA	<u>A. oblongum</u> A. DC.	Vallesamina	Semente	65	72
		Neo-oxigambirtanina	Semente	66	72
		alo-yohimbina	Semente	4L	72
		Corinatrina	Semente	4M	72
		Tetradesidro-3,4,5,6- β -yohimbina	Semente	4N	72
	<u>A. discolor</u> A. DC.	Reserpilina		25A	37, 38
		Isoreserpilina		25C	37, 75
		Isoreserpilina- γ -indoxil		32A	37, 75
		Yohimbina		4C	37, 75
		Dihidrocorinanteol		27A	14, 37
		Desmetoxi-aspidos-permina		11B	69, 75
		Desmetoxipalosina		11G	69
		(+)Desmetilaspidos-permina		11C	69, 75
		(+)Haplocidina(N-acetil-17-hidroxi-aspidoalbina		18B	75
		10-metoxigeissoschizol		5A	37, 75
		10-metoxidihidrocorinanteol		27B	37, 75
		β -yohimbina		4A	75
		10-metoxidihidrocorinanteol		27B	22
	<u>A. nitidum</u> Benth ex-Muell. Arg.				
	<u>A. auriculatum</u> Mg.	Dihidrocorinanteol	Casca	27A	11, 62

STEGOMERIA

Nenhuma das 3 espécies classificadas nesta série foram estudadas quimicamente.

Tabela 1 continuação

SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF.
QUEBRACHI- NES	<u>A. quebracho-</u> <u>blanco</u> Schlecht	Eburnamenina	Casca	33	76
		1,2-desidro-aspi-	Casca	34A	76,
		dospermidina			77
		(-)quebrachamina =	Casca e	20	77,
		Razidina	Folhas		78
		Quebrachina=Yohimbi-	Casca	4C	77
		na			
		Aspidospermidina	Casca	110	76,
					74 e
					79
		N-metil-aspidosper-	Casca	11L	77
		midina			
		Desacetil-aspidos-	Casca	11E	77
		permina			
		Desacetilpirifoli-	Casca	10A	80
		dina			
		N-metildesacetilas-	Casca	11Z	77
		pidospermina			
		Aspidospermina	Casca e	11A	77,
			Folhas		78
		(-)Pirifolidina		10B	77
		Aspidospermatidina	Casca	21B	77,
					81
		N-metilaspidosper-		21C	77
		matidina			
		Desacetilaspidosper-		21D	77
		matina			
		Aspidospermatina	Casca	21A	77,
					78
		14,19-dihidroaspi-		21E	77
		dospermatina			
		Quebrachidina	Folhas	70	82
		Yohimbina		4C	77,
					78
		Hipoquebrachina	Casca	Produtos	78
		Aspidosamina	Casca	de degrad.	78
		$C_{22}H_{28}N_2O_2$		da Aspi-	
				dospermina	
		Quebrachacidina	Casca		83
		$C_{26}H_{29}N_2O_{11}$			
		(+)Eburnamenina		24E	84
		Vincina		33	84
		Razidigenina	Casca	69	85
		O-metil aspidocar-		11V	86
		pina			
		Akuamidina	Casca	14F	85
		Razidigenina-N-oxido	Casca	49	87

Tabela 1 continuação

SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF.
QUEBRACHI- NES	<u>A. quebracho-</u> <u>blanco</u> Schlecht	(-)pirifolidina		10B	88
		Razinilam		50	88
		Acetilakuamidina	Folhas	22P	89
		Dihidroaspidosper- matina		21L	77
	(= <u>A. chakensis</u> <u>Spegazzini</u>)	Espegazinina	Casca	11H	90
		Quebrachamina	Casca	20	90
		Espegazinidina	Casca	11I	91
					92
NOBILES	<u>A. fendleri</u> Woodson	Fendleridina	Semente	18C	93
					94
		Aspidofendlerina	Semente	18D	94
		Fendlerina	Casca e	18E	95
			Semente		96
		Fendlispermina	Semente	10C	96
		Quebrachamina	Semente	20	96
		Aspidolimidina	Semente	18H	94
					96
	<u>A. spruceanum</u> Benth ex Muell. Arg.	Cromatina	Casca	18F	11
		Aspidoalbina	Casca	18G	11
	<u>A. obscuriner-</u> <u>vium</u> Azambuja	(+)Aspidocarpina	Casca	11M	97
		Obscurinervidina	Casca	35A	97
		Dihidroobscuriner- vidina	Casca	36A	97
		Obscurinervina	Casca	35B	97
		Dihidroobscuriner- vina	Casca	36B	97
		Alcalóide 6	Casca	C ₂₂ H ₂₄ O ₄ N ₂	97
		Aspidolimina	Casca	11R	97
		Nervoobscurina		51	98
	<u>A. melanocalyx</u> Muell. Arg.	N-acetil-16,17-di- hidroxiaspidosper- midina = O-desmetil- aspidocarpina	Casca	11F	99,
					59
		Dímero (C ₄₂ H ₅₄ N ₄ O ₆)	Casca	73	99
	<u>A. megalocarpon</u> Muell. Arg.	Aspidocarpina	Raiz	11M	100
	<u>A. sandwithia-</u> <u>num</u> Mg.	(-)Quebrachamina		20	65,
					101

Tabela 1 continuação

SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF.
NOBILES	<u>A. album</u> (Vahl) R. Benth ex Pichon	Quebrachamina	Casca	20	102
		Aspidoalbina	Casca	18G	65, 102
		O-desmetilaspidocarpina	Casca	11F	103
		Cromatina	Casca	18F	65, 103 104
		Aspidocarpina	Casca	11M	103
		Limapodina	Casca	11K	105
		Aspidolimidinol	Casca	38B	105
		Aspidolimidina	Casca	18H	105
		Fendlerina	Casca	18G	105
		N-acetil-N-despropionil-aspidoalbinol	Casca		105
		(+)Sitsiriquina	Semente	37A	106
		(+)16-episitsiriquina	Semente	37A	106
		(-)Alalaquina	Semente	59	106
		Aspidopermidina	Semente	110	106
		Limaspermina	Semente	11P	106
		11-metoxilimaspermina	Semente	11X	106
		Desmetoxi-12-aspidospermina	Semente	11B	106
		O-metil-12-oxo-18-aspidoalbina	Semente	18M	106
		Vincadiformina	Semente	38A	106
		Condilocarpina	Semente	39	106
		Tubotaivina	Semente	12C	106
		Vincamina	Semente	40	106
		Andranginina	Semente	41	106
		(-)Isositsiriquina	Semente	37B	106
	(=A. desmanthum)	Aspidoalbina	Casca	18G	107
	<u>A. neblinae</u> Moench	Neblinina		35C	97
		Eburnamonina		42	108
		Aspidocarpina		11M	108
		Pirifolidina		10B	108
		Desmetilaspospermina		11C	108
		Aspidospermina		11A	108
		Desmetoxiaspidospermina		11B	108
		1,2-deshidrodesacetilpirifolodina		34B	108

Tabela 1 continuação

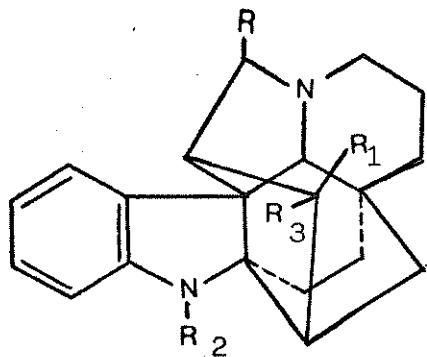
SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF.	
NOBILES	<u>A. neblinae</u> Mo- nachino	Desacetilpirifoli- dina		10A	108	
		1,2-desidroaspido- permidina		34A	108	
		Aspidospermidina		110	108	
		desidro-1,2-pirifo- lidina		10D	108	
		Homoneblina		35D	97	
?	<u>A. limae</u> Woodson	Aspidolimidina	Casca	18H	109	
		Desmetoxipalosina	Casca	11G	109	
		Limaspermina		11P	110	
		Aspidocarpina		11M	111	
		Aspidolimina		11R	111	
		16-metoxilimasper- mina		11S	111	
		Tubotaivina		12C	112	
					112	
		Limapodina		11T	112	
		(+)16-metoxilimapo- dina		11U	112	
		(+)Limatinina		12B	114	
		(+)Limatina		21H	114	
					115	
		(+)11-metoxilimati- nina		21I	114	
		(+)11-metoxilimatina		21J	114	
		<u>A. nigricans</u>	Olivacina	Casca	13C	11
		Handro	Elipticina	Casca	13D	11
			Olivacina-N-oxido	Casca	13I	11
			(+)Guatambuina	Casca	13A	11
			Uleina		8J	22
			Dihidro-uleina		8K	22
<u>A. exalatum</u> Mo- chino		21-oxo-aspidoal- bina	Casca	18I	116	
		21-oxo-O-metil-aspi- doal- bina	Casca	18J	116	
		Ácido Hermann-3-car- boxílico	Casca	46B	117	
		Harman-3-etil-carbo- xilico ester	Casca	46A	117	
		O-desmetilpalosina	Semente	11J	118	
		Desmetoxipalosina	Semente	11G	118	
		Desmetoxiaspidosper- mina	Semente	11B	118	
		Aspidospermidina	Semente	11D	118	

Tabela 1 continuação

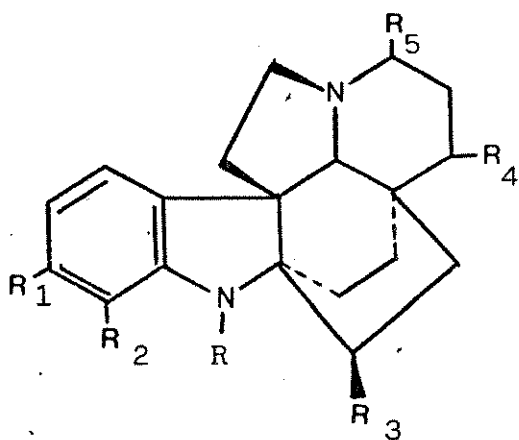
SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF.
?	<u>A. exalatum</u> Mo- nachino	Limaspermina	Semente	11P	118
		Fendlerina	Semente	18E	118
		21-oxo aspidoalbina	Semente	18I	118
		(2 membros da série)			
		Cimicina	Semente	18K	118
	<u>A. spegazzinii</u> Molf. ex Meyer	AJmalina	Casca	43A	119
		N-metilakuamidina	Casca	14G	119
		Espegatrina	Casca	14H	119
		Cloreto de N-metil- sarpagina	Casca	14D	119
		C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄	Casca		120
	<u>A. triternatum</u> Rojas Acosta	Aspidolimina		11R	109
	<u>A. gilbertii</u>	5-etil-2-metil-11H- pirido [3,4-a]carba- zolum hidroxido		67	121
		Gilbertina	Casca	71	122
		N,N-dimetiltetrahi- dro-elipticinium hi- droxido		13M	123
	<u>A. dispersum</u> Muell. Arg.	Dímero (M+ 646)			124
	<u>A. formosanum</u>	Uleina	Casca	8J	107
	A. P. Duarte	3-epi-uleina	Casca	8B	107
		1,13-dihidro-13-hi- droxiuleina	Casca	8I	107
		(+)aspidocarpina	Casca	11M	107
		Lichexanthona	Casca	68	107
		Fitalimida	Casca	72	107
	<u>A. campus-belus</u> A. P. Duarte	Olivacina	Casca	13C	107
	<u>A. art</u>	β-yohimbina		4A	36
		Quilobordim			14
	A. species Nº 9610	(+)aspidocarpina		11M	65
		11,12-dihidroxi-N- acetilaspidosperma- tidina		21K	65
		O-desmetilaspidocar- pina		11F	65

Tabela 1 continuação

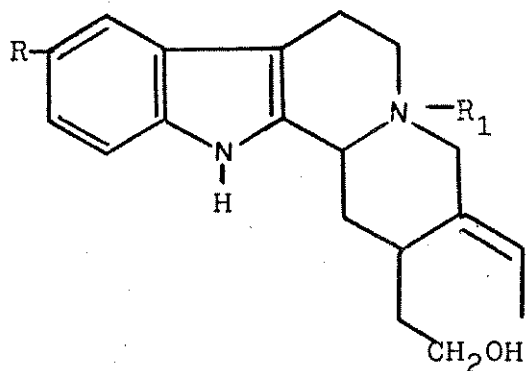
SERIE	ESPECIE	ALCALOIDES	PARTE PLANTA	ESTRUT.	REF.
?	A. species Nº 119.070	(-)desmetoxiaspidos-permina		11B	11
		O-desmetilaspido-carpina		11F	125
		(+)aspidocarpina		11M	11
		10-metoxidihidroco-rinanteol		27B	11
	A. species of Surinam	Aspidocarpina	Casca	11M	126
		O-desmetilaspido-carpina	Casca	11F	126
		Dihidroxil-N-acetil-aspidospermatidina	Casca	21F	126
		Aspidolimidina	Casca	11R	126
	<u>Aspidosperma</u>	Quilobordim			14



- 3A- $R = R_2 = H$; $R_1 = O$
 3B- $R = R_2 = H$; $R_1 = OH$; $R_3 = H$
 3C- $R = O$; $R_1 = OH$; $R_2 = R_3 = H$
 3D- $R = R_1 = R_2 = H$; $R_3 = OH$
 3E- $R = H$; $R_1 = OH$; $R_2 = CHO$



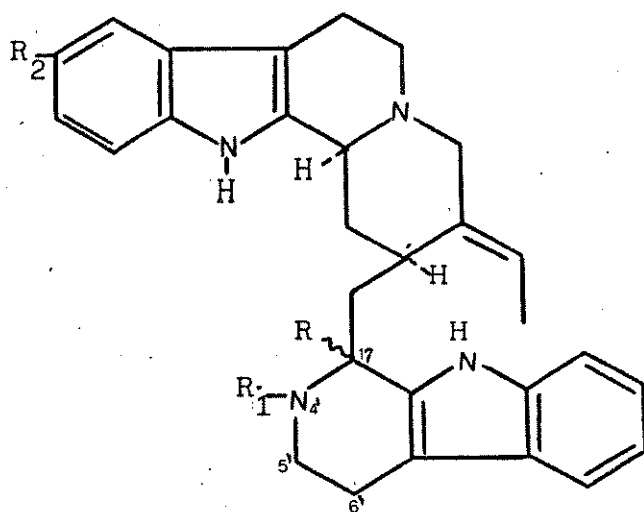
- 7A- $R = R_1 = R_4 = R_2 = H$; $R_3 = CO_2CH_3$
 7B- $R = CH_3CO$; $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = OH$
 7C- $R = CH_3CO$; $R_1 = R_3 = R_5 = H$; $R_2 = R_4 = OCH_3$
 7D- $R = CH_3CO$; $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = H$; $R_4 = OCH_3$
 7E- $R = R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = OCH_3$
 7F- $R = CHO$; $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = OCH_3$
 7G- $R = R_3 = R_4 = R_5 = H$; $R_1 = R_2 = OCH_3$
 7H- $R = CHO$; $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$; $R_3 = CO_2CH_3$
 7I- $R = CHO$; $R_1 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = OCH_3$;
 $R_3 = CO_2CH_3$
 7J- $R = CHO$; $R_1 = R_2 = OCH_3$; $R_3 = R_4 = R_5 = H$
 7K- $R = R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$



5A- R= OCH₃

5B- R= OCH₃; R₁= CH₃

5C- R= H



6A- R= H₂O; R₁= H; R₂= OCH₃

6B- R= H₂O; R₁= H; R₂= OCH₃

6C- R= H; R₁= H N_{4S} → O, 17R; R₂= H

6D- R= R₂= H; R₁= CO₂CH₃, 17R

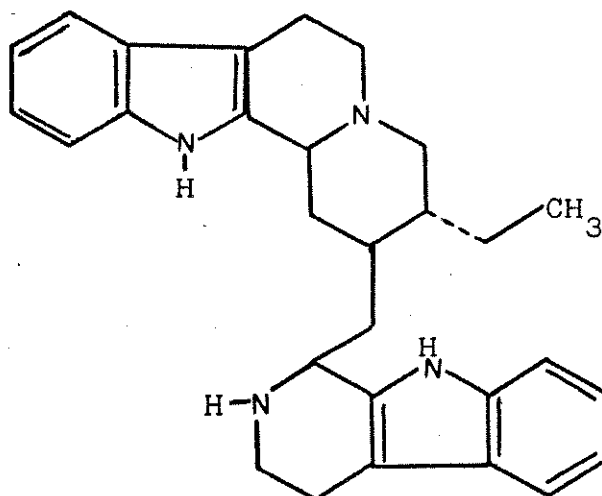
6E- R= R₂= H; R₁= CO₂CH₂CH₃, 17R

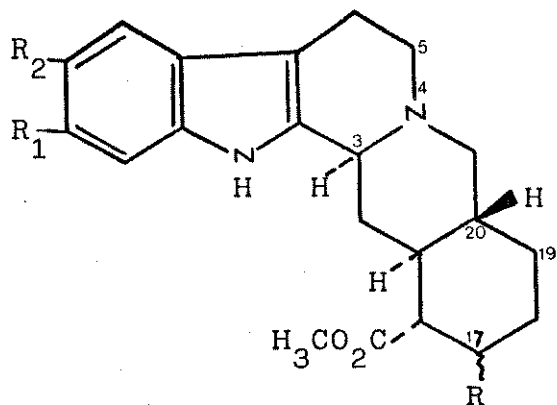
6F- R₂= H; Desidro 17, 4', 5', 6'

6G- R= H; R₁= R₂= H; 17R

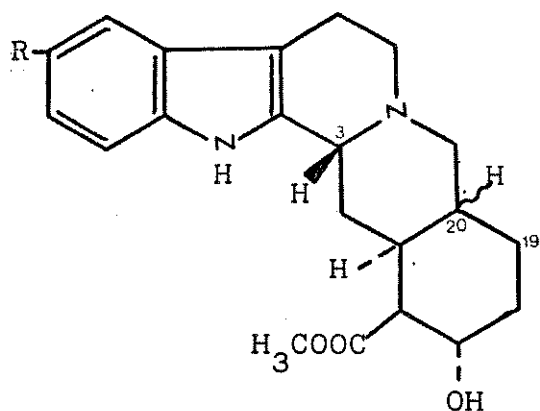
6H- R= H; R₁= R₂= H; 17S

6I- R₁= R₂= R= H; Desidro 17, 4'

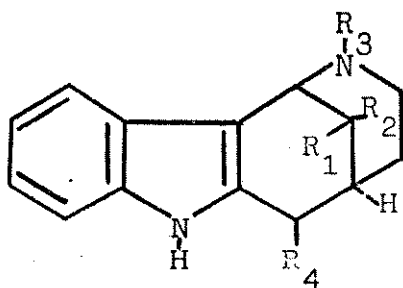




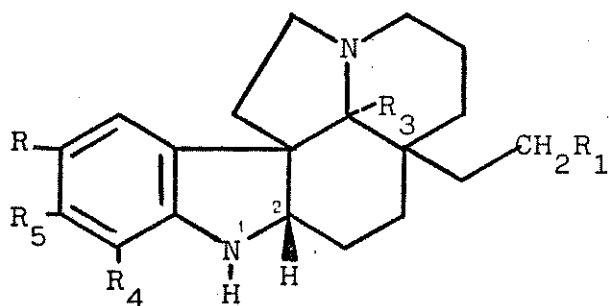
- 4A- R= OH - 17 β ; $R_1 = R_2 = H$
 4B- R= OH - 17 α ; $R_1 = R_2 = H$ Δ 19, 20
 4C- R= OH - 17 α ; $R_1 = R_2 = H$
 4D- R= OH - 17 α ; $R_1 = H$; $R_2 = OCH_3$
 4E- R= OCOCH₃; $R_1 = R_2 = H$
 4F- R= OH; $R_1 = H$; $R_2 = OCH_3$
 4G- R= OH; $R_1 = OCH_3$; $R_2 = H$
 4H- R= OH β ; $R_1 = H$; $R_2 = OCH_3$
 4I- R= OH β ; $R_2 = R_1 = H$ Δ 3
 4J- R= OH β ; $R_2 = R_1 = H$, $N_4 \rightarrow O$ de 1, 3S, 4R
 4K- R= OH β ; $R_1 = H$; $R_2 = OCH_3$, $C_{20}H\alpha$
 4L- R= OH α ; $R_1 = R_2 = H$
 4M- R= OH α ; $R_1 = R_2 = H$, $C_{20}H\beta$
 4N- Δ 3,5 de 1



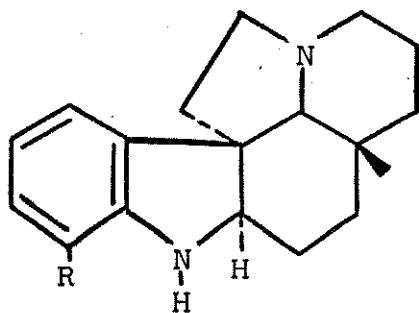
- 17A- R= H, $C_{20}H\alpha$
 17B- R= OCH₃, $C_{20}H\alpha$
 17C- R= H, Desidro 19,20; $C_{20}H\alpha$
 17D- R= H, $C_3H\alpha$, $C_{20}H\alpha$
 17E- R= OCH₃, $C_{20}H\beta$



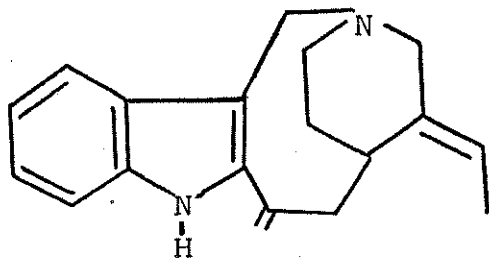
- 8A- $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{CH}_3$; $R_4 = \text{O}$
 8B- $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3$; $R_4 = \text{CH}_2$
 8C- $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3$; $R_4 = \text{O}$
 8D- $R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{O}$
 8E- $R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \text{C}\equiv\text{C}\equiv\text{C}$; $R_4 = \text{CH}_2$
 8F- $R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{CH}_2$
 8G- $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3$; $R_4 = \text{O}$
 8H- $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3$; $R_4 = \text{OH}$
 8I- $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3$; $R_4 = \text{CH}_2\text{OH}$
 8J- $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{CH}_3$; $R_4 = \text{CH}_2$
 8K- $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_3 = R_4 = \text{CH}_3$



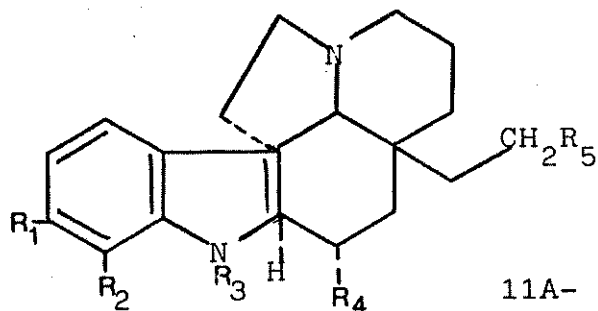
- 10A- $R = R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$; $R_4 = R_5 = \text{OCH}_3$
 10B- $R = R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3\text{CO}$; $R_5 = \text{OCH}_3$
 10C- $R = R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{H}$; $R_3 = \text{OH}$
 10D- $R = R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3\text{CO}$; $\Delta^{1,2}$;
 $R_4 = R_5 = \text{OCH}_3$



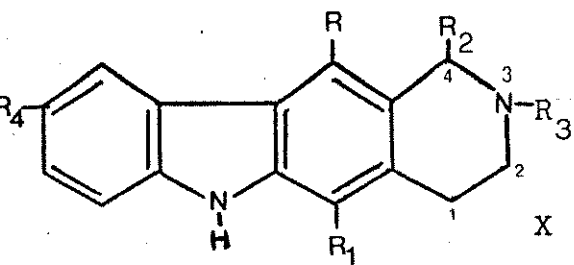
- 19A- $R = \text{H}$
 19B- $R = \text{OH}$



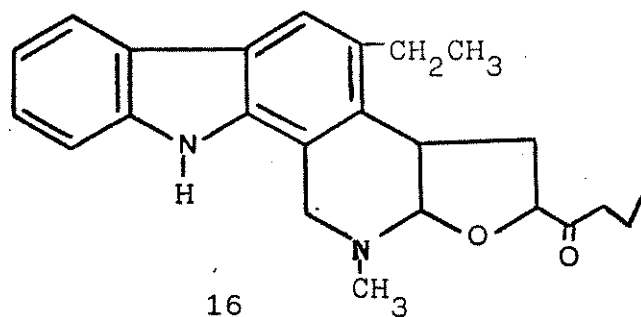
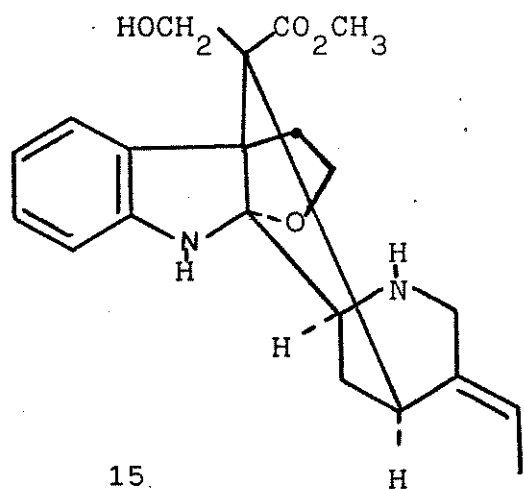
9

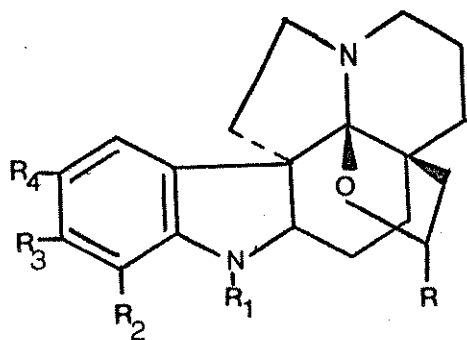


- 11A- $R_1 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = OCH_3$; $R_3 = CH_3CO$
 11B- $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$; $R_3 = CH_3CO$
 11C- $R_1 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = OH$; $R_3 = CH_3CO$
 11D- $R_1 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = OCH_3$; $R_3 = CH_3CH_2CO$
 11E- $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = OCH_3$
 11F- $R_1 = R_2 = OH$; $R_3 = CH_3CO$; $R_4 = R_5 = H$
 11G- $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$; $R_3 = CH_3CH_2CO$
 11H- $R_1 = R_5 = H$; $R_2 = R_4 = OH$; $R_3 = CH_3CO$
 11I- $R_1 = R_2 = R_4 = OH$; $R_3 = CH_3CO$; $R_5 = H$
 11J- $R_1 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = OH$; $R_3 = CH_3CH_2CO$
 11K- $R_1 = R_4 = H$; $R_2 = R_5 = OH$; $R_3 = CH_3CO$
 11L- $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$; $R_3 = CH_3$
 11M- $R_1 = OCH_3$; $R_2 = OH$; $R_3 = CH_3CO$; $R_4 = R_5 = H$
 11N- $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$; $R_5 = OH$
 11O- $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$
 11P- $R_1 = R_4 = H$; $R_2 = R_5 = OH$; $R_3 = CH_3CH_2CO$
 11Q- $R_1 = R_4 = H$; $R_2 = OCH_3$; $R_3 = CH_3CO$; $R_5 = OH$
 11R- $R_1 = OCH_3$; $R_2 = OH$; $R_3 = CH_3CH_2CO$; $R_4 = R_5 = H$
 11S- $R_1 = OCH_3$; $R_2 = R_5 = OH$; $R_3 = CH_3CH_2CO$; $R_4 = H$
 11T- $R_1 = R_4 = H$; $R_2 = R_5 = OH$; $R_3 = CH_3CO$
 11U- $R_1 = OCH_3$; $R_2 = R_5 = OH$; $R_3 = CH_3CO$; $R_4 = H$
 11V- $R_1 = R_2 = OCH_3$; $R_3 = CH_3CO$; $R_4 = R_5 = H$
 11X- $R_1 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = OH$; $R_3 = CH_3CH_2CO$
 11Z- $R_1 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = OCH_3$; $R_3 = CH_3$

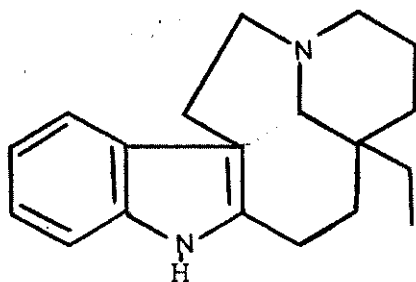


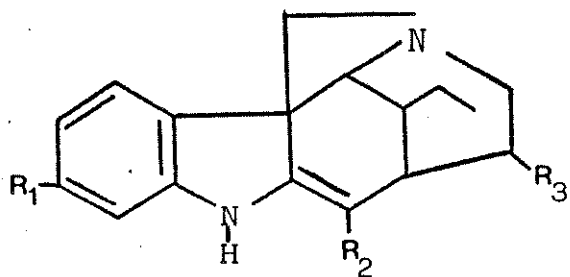
- 13A- $R = R_4 = H$; $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$
 13B- $R = R_1 = R_3 = CH_3$; $R_2 = R_4 = H$
 13C- $R = R_3 = R_4 = H$; $R_1 = R_2 = CH_3$; $\Delta 1,3$
 13D- $R = R_1 = CH_3$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$; $\Delta 1,3$
 13E- $R = R_1 = CH_3$; $R_2 = R_4 = H$; $\Delta 3$
 13F- $R = R_1 = R_3 = CH_3$; $R_2 = R_4 = H$; $\Delta 1,3$
 13G- $R = R_3 = H$; $R_1 = R_2 = CH_3$; $R_4 = OCH_3$; $\Delta 1,3$
 13H- $R = R_3 = R_4 = H$; $R_1 = R_2 = CH_3$; $\Delta 3$
 13I- $R = R_4 = H$; $R_1 = R_2 = CH_3$; $R_3 = O^-$; $\Delta 1,3$
 13J- $R = R_1 = CH_3$; $R_2 = R_4 = H$
 13K- $R = R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = CH_3$;
 13L- $R = R_1 = R_3 = CH_3$; $R_2 = R_4 = H$; $\Delta 3$
 13M- $R = R_1 = CH_3$; $R_2 = R_4 = H$; $R_3 = (CH_3)_2$





- 18A- $R = O$; $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
 18B- $R = R_3 = R_4 = H$; $R_1 = CH_3CO$; $R_2 = OH$
 18C- $R = R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
 18D- $R = R_4 = H$; $R_1 = CH_3CO$; $R_2 = R_3 = OH$
 18E- $R = R_4 = H$; $R_1 = CH_3CH_2CO$; $R_2 = OH$; $R_3 = OCH_3$
 18F- $R = H$; $R_1 = CH_3CO$; $R_2 = OH$; $R_3 = R_4 = OCH_3$
 18G- $R = H$; $R_1 = CH_3CH_2CO$; $R_2 = OH$; $R_3 = R_4 = OCH_3$
 18H- $R = R_4 = H$; $R_1 = CH_3CO$; $R_2 = OH$; $R_3 = OCH_3$
 18I- $R = H$; $R_1 = CH_3CH_2CO$; $R_2 = OH$; $R_3 = R_4 = OCH_3$
 18J- $R = O$; $R_1 = CH_3CH_2CO$; $R_2 = R_3 = R_4 = OCH_3$
 18K- $R = O$; $R_1 = CH_3CH_2CO$; $R_2 = OH$; $R_3 = R_4 = H$
 18L- $R = O$; $R_1 = CH_3CO$; $R_2 = R_4 = H$; $R_3 = OH$
 18M- $R = R_3 = R_4 = H$; $R_1 = CH_3CH_2CO$; $R_2 = OH$
 18N- $R = O$; $R_1 = H$; $R_2 = R_3 = R_4 = OCH_3$

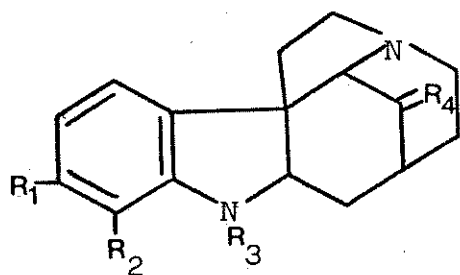




12A- $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

12B- $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$; $R_3 = \text{H}$

12C- $R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$



21A- $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3\text{CO}$; $R_4 = \text{CHCH}_3$

21B- $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{CHCH}_3$

21C- $R_1 = R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{CH}_3$; $R_4 = \text{CHCH}_3$

21D- $R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{CHCH}_3$

21E- $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3\text{CO}$; $R_4 = \text{CH}_3\text{CH}_2$

21F- $R_1 = R_2 = \text{OH}$; $R_3 = \text{CH}_3\text{CO}$; $R_4 = \text{CHCH}_3$

21G- $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{OH}$; $R_3 = \text{CH}_3\text{CO}$; $R_4 = \text{CHCH}_3$

21H- $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$; $R_4 = \text{CHCH}_3$

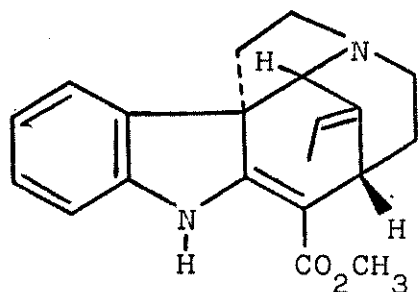
21I- $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3\text{CO}$; $R_4 = \text{CHCH}_3$

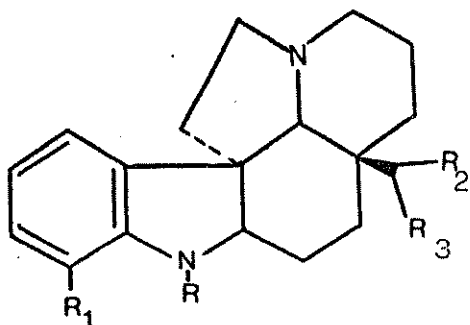
21J- $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$;

$R_4 = \text{CHCH}_3$

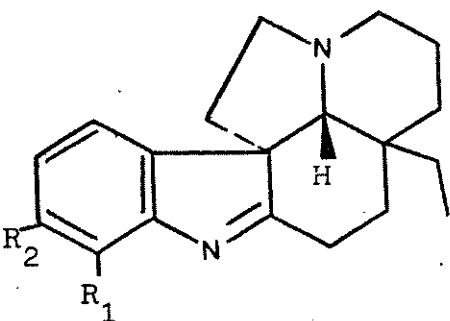
21K- $R_1 = R_2 = \text{OH}$; $R_3 = \text{CH}_3\text{CO}$; $R_4 = \text{CHCH}_3$

21L- $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3\text{CO}$; $R_4 = \text{CHCH}_3$

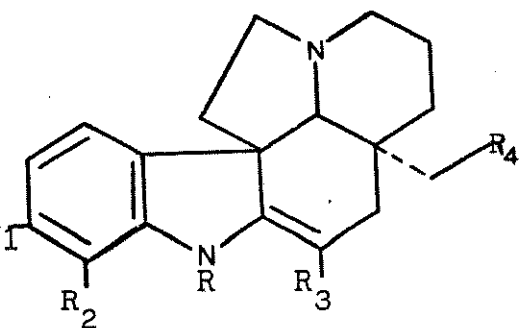




- 22A- $R = \text{CH}_3\text{CO}; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{COOCH}_3$
 22B- $R = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{COOCH}_3$
 22C- $R = R_2 = \text{H}; R_1 = \text{OCH}_3; R_3 = \text{COOCH}_3$
 22D- $R = \text{CH}_3\text{CO}; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{CH}_2\text{OH}$
 22E- $R = \text{CH}_3\text{CO}; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{COOCH}_3$
 22F- $R = \text{CHO}; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{CH}_2\text{OH}$
 22G- $R = \text{CHO}; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{COOCH}_3$
 22H- $R = \text{CO} \cdot \text{CH} = \text{CHC}_6\text{H}_5; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{OH}; R_3 = \text{COOCH}_3$
 22I- $R = \text{C}_6\text{H}_5; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{OH}; R_3 = \text{COOCH}_3$
 22J- $R = \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{OH};$
 $R_3 = \text{COOCH}_3$
 22K- $R = \text{H}; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{OH}; R_3 = \text{COOCH}_3$
 22L- $R = \text{CHO}; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{COOCH}_3$
 22M- $R = \text{CH}_3\text{CO}; R_1 = R_2 = \text{H}; R_3 = \text{COOCH}_3$
 22N- $R = \text{C}_6\text{H}_5; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{COOCH}_3$
 22O- $R = \text{C}_6\text{H}_5; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{COOCH}_3$
 22P- $R = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{COOCH}_3$

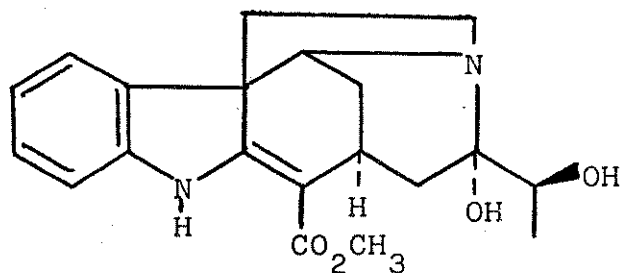


- 34A- $R_1 = R_2 = \text{H}$
 34B- $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$

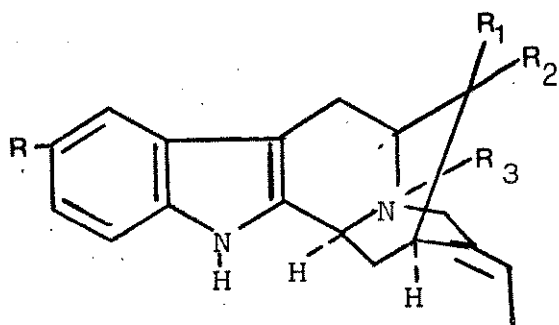


- 38A- $R = R_1 = R_2 = \text{H}; R_3 = \text{COOCH}_3; R_4 = \text{CH}_3$
 38B- $R = \text{CH}_3\text{CO}; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{OH}; R_3 = \text{H}; R_4 = \text{CH}_2\text{OH}$

Quadro 1 (cont.)



29



14A- R= H; $R_1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$; $R_2 = \text{CHO}$; $R_3 = \text{ausente}$

14B- R= $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$; $R_3 = \text{ausente}$

14C- R= H; $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$; $R_2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$;
 $R_3 = \text{ausente}$

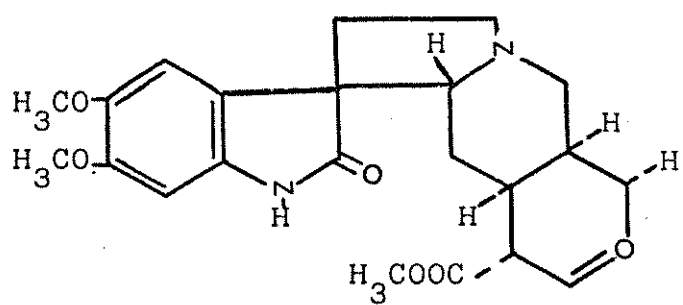
14D- R= $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$; $R_3 = \text{CH}_3$

14E- R= $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3$

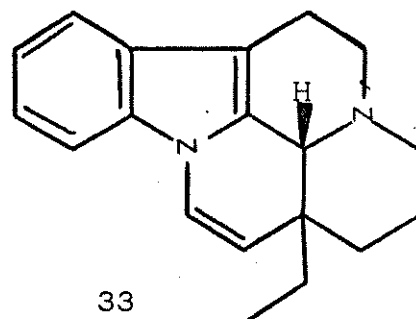
14F- R= H; $R_1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$; $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$;
 $R_3 = \text{ausente}$

14G- R= H; $R_1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$; $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$; $R_3 = \text{H}$

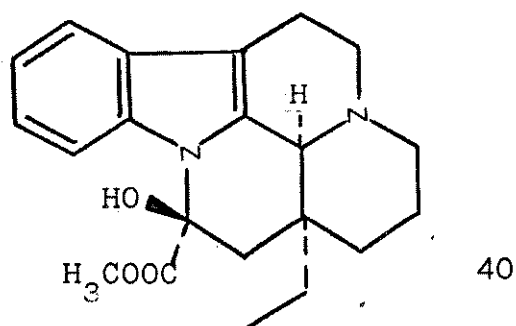
14H- R= OH; $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$; $R_3 = \text{CH}_3$



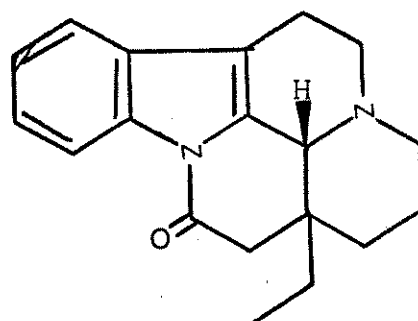
26



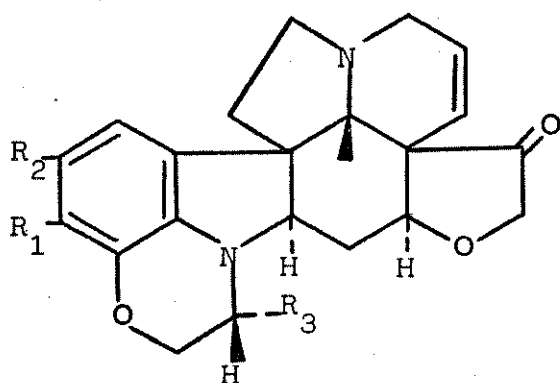
33



40



42

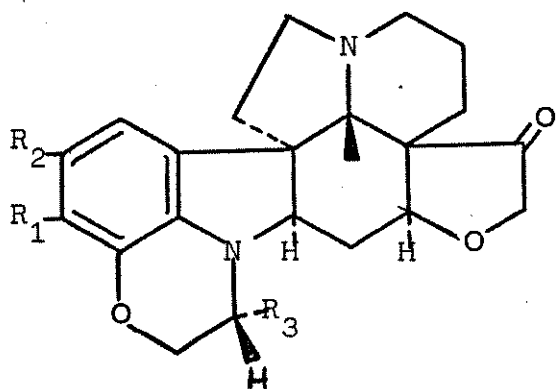


35A- $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3$

35B- $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3\text{CH}_2$

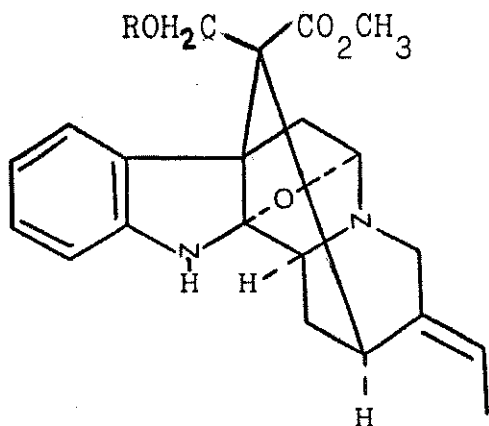
35C- $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = R_3 = \text{H}$

35D- $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{CH}_3\text{CH}_2$



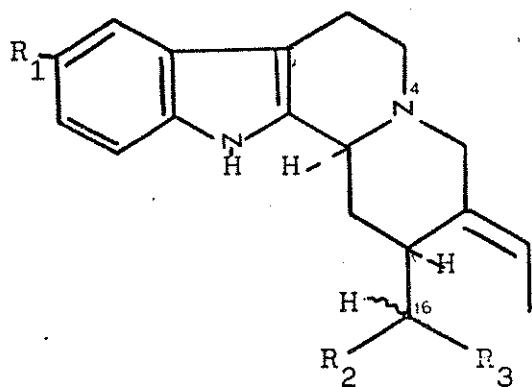
36A- $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3$

36B- $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3\text{CH}_2$



23A- R= H

23B- R= CH₃CO



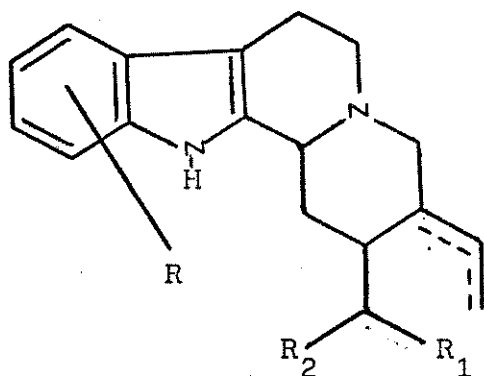
24A- R₁ = H; R₂ = CH₂OH; R₃ = CO₂CH₃; 16R

24B- R₁ = H; R₂ = CH₂OH; R₃ = CO₂CH₃; N(4S)→O;
16R

24C- R₁ = H; R₂ = CH₂OH; R₃ = CO₂CH₃; N(4S)→O;
16S

24D- R₁ = H; R₂ = CH₂OH; R₃ = CO₂CH₃; 16S

24E- R₁ = OCH₃; R₂ = CO₂CH₃; R₃ = CH₂OH



28A- R= OCH₃; R₁ = CH=CHOH; R₂ = CO₂CH₃

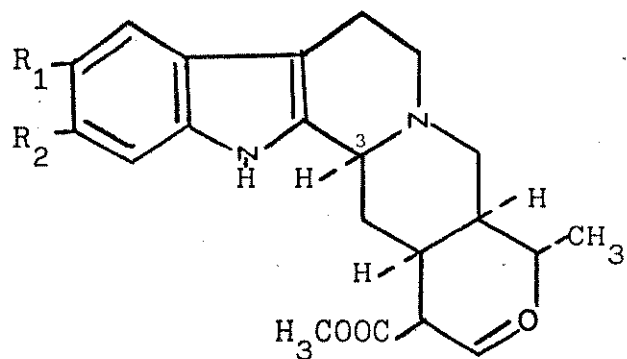
28B- R= R₁ = H; R₂ = CH₂OH

28C- R= H; R₁ = CHO; R₂ = CO₂CH₃

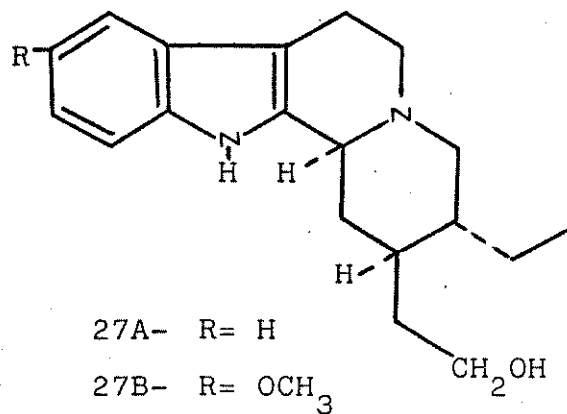
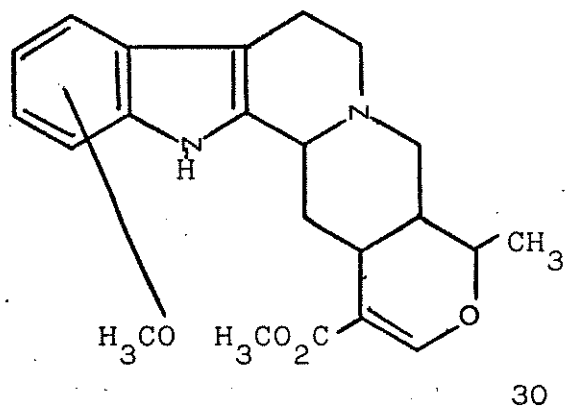
28D- R= OCH₃; R₁ = CH₂OH; R₂ = CO₂CH₃

28E- R= OCH₃; R₁ = CHO; R₂ = CO₂CH₃

28F- R= OCH₃; R₁ = CH₂OH; R₂ = CO₂CH₃

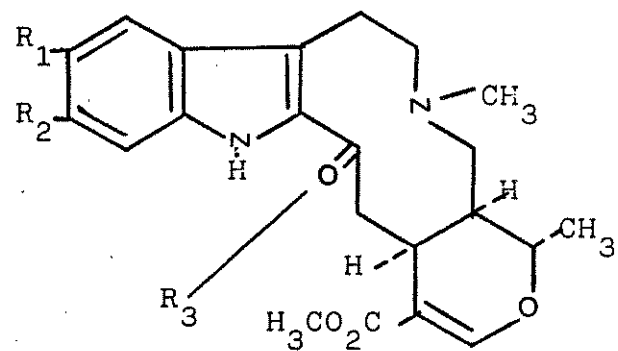


- 25A- $R_1 = R_2 = OCH_3$
 25B- $R_1 = OCH_3$; $R_2 = H$
 25C- $R_1 = H$; $R_2 = OCH_3$
 25D- $R_1 = R_2 = H$
 25E- $R_1 = H$; $R_2 = OCH_3$; C_3H_7
 25F- $R_1 = R_2 = H$; C_3H_7



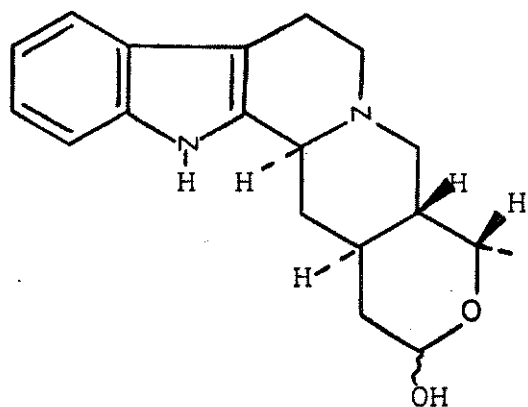
27A- $R = H$

27B- $R = OCH_3$

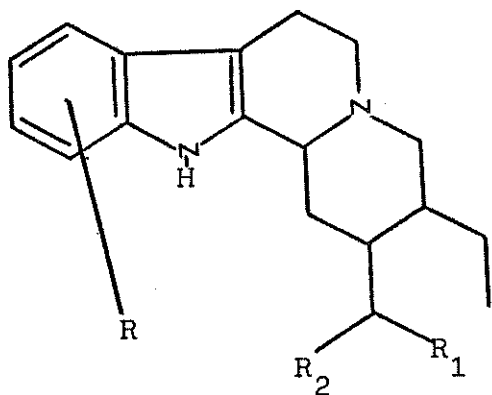
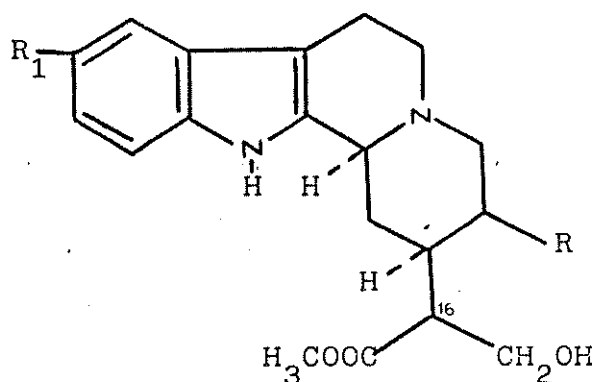
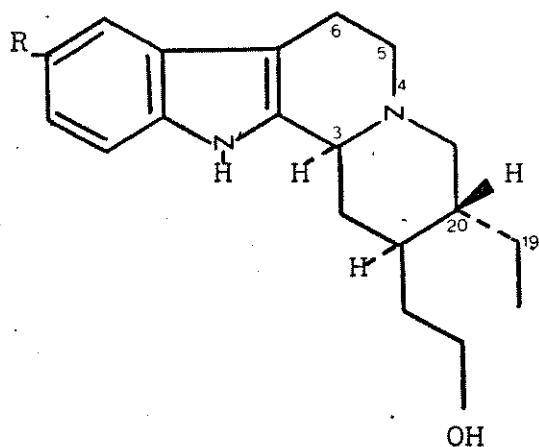


45A- $R_1 = R_2 = OCH_3$; $R_3 = H$

45B- $R_1 = R_2 = OCH_3$; $R_3 = OH$



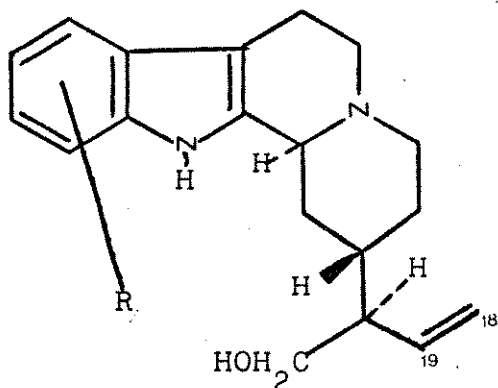
Quadro 1 (cont.)

31A- R= $R_1 = H$; $R_2 = CH_2OH$ 31B- R= OCH_3 ; $R_1 = H$; $R_2 = CH_2OH$ 31C- R= H; $R_1 = CHOH$; $R_2 = CO_2CH_3$ 31D- R= H; $R_1 = CH_2OH$; $R_2 = CO_2CH_3$ 31E- R= OCH_3 ; $R_1 = CHOH$; $R_2 = CO_2CH_3$ 31F- R= OCH_3 ; $R_1 = CH_2OH$; $R_2 = CO_2CH_3$ 37A- R= α -vinil; $R_1 = H$ 37B- R= etilideno; $R_1 = H$, 16S37C- R= etilideno; $R_1 = OCH_3$ 

52A- R= H; desidro 3, 4, 5 e 6

52B- R= OCH_3 52C- R= H; $N_4 \rightarrow O$

52D- R= H

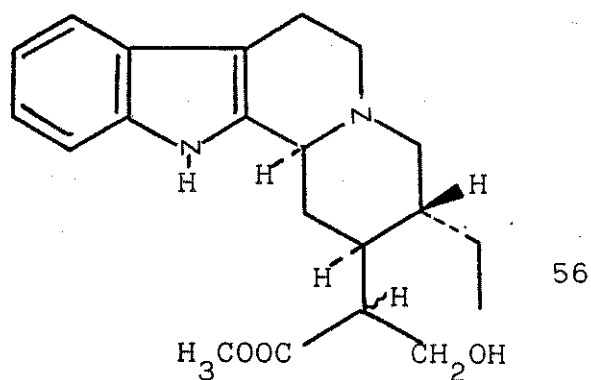
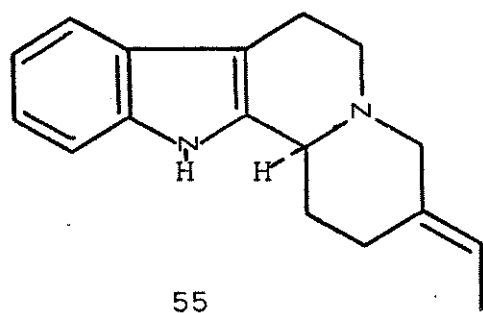
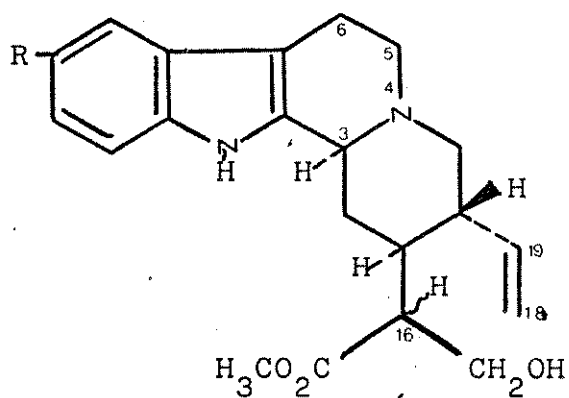
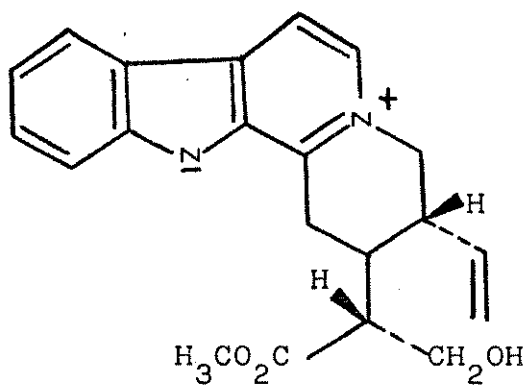
52E- R= OCH_3 ; desidro 19, 20

54A- R= H

54B- Dihidro 18, 19; R= H

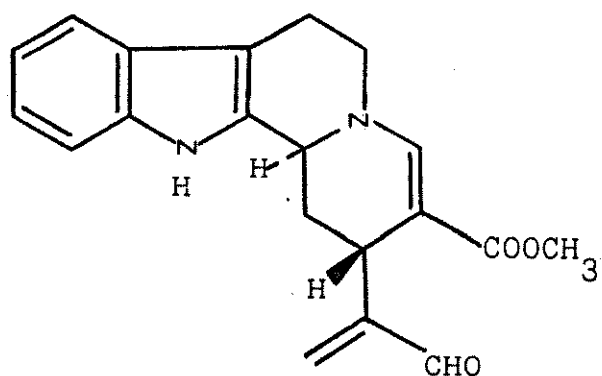
54C- R= OCH_3

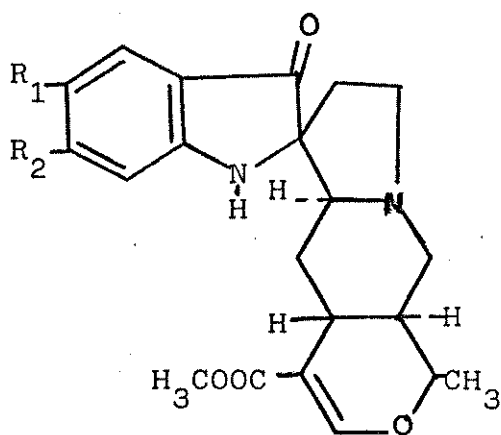
54D- R= H



56A- 16R

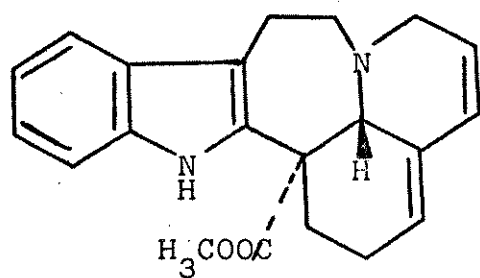
56B 16S



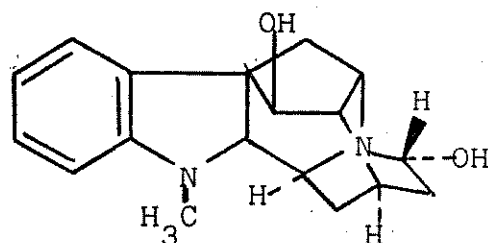


32A- $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$

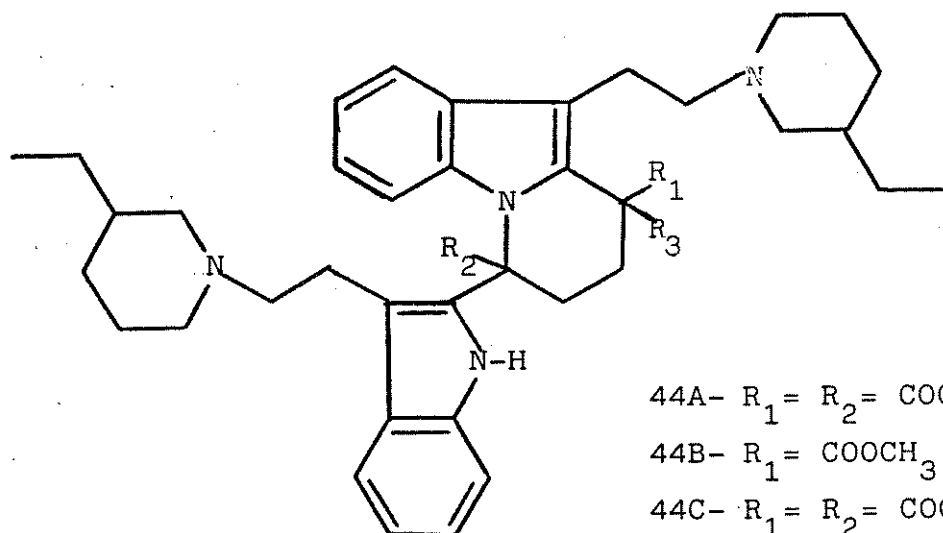
32B- $R_1 = R_2 = \text{H}$



41



43



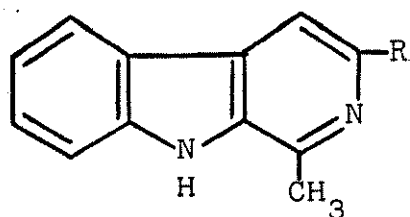
44A- $R_1 = R_2 = \text{COOCH}_3$; $R_3 = \text{H}$

44B- $R_1 = \text{COOCH}_3$; $R_2 = R_3 = \text{H}$

44C- $R_1 = R_2 = \text{COOCH}_3$; $R_3 = \text{OH}$

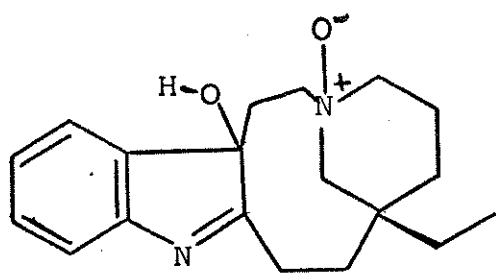
44D- $R_1 = \text{COOCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OH}$

44E- $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$

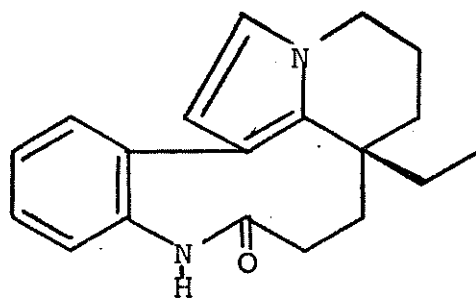


46A- $R = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$

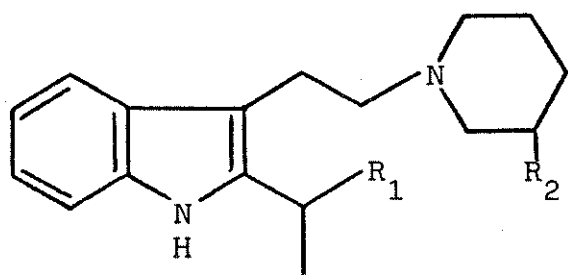
46B- $R = \text{COOH}$



49



50

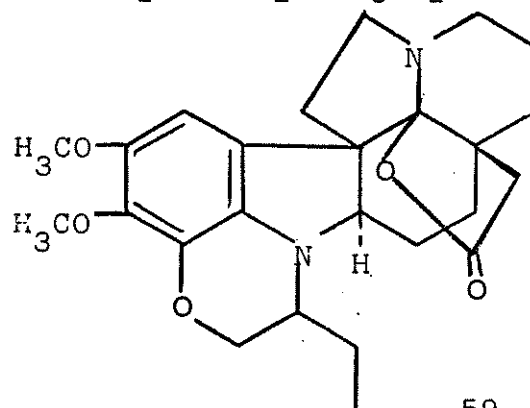
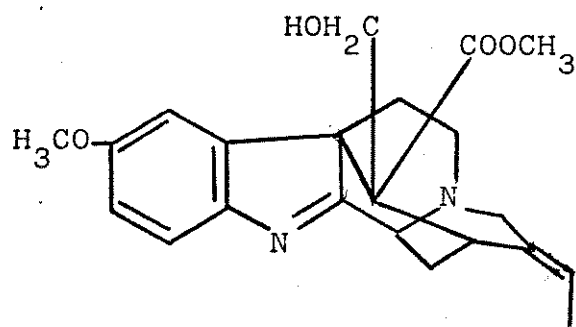


51

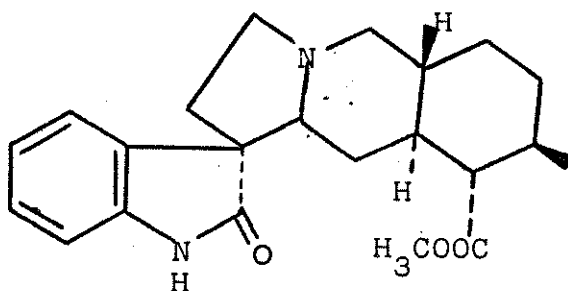
53A- $R_1 = H$; $R_2 = CH_3CO$

53B- $R_1 = COOCH_3$; $R_2 = CH_3CH_2$

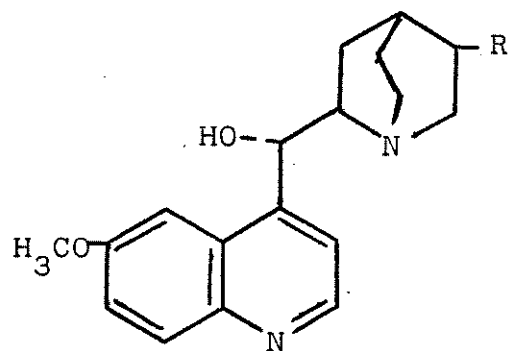
53C- $R_1 = H$; $R_2 = CH_3CH_2$



59

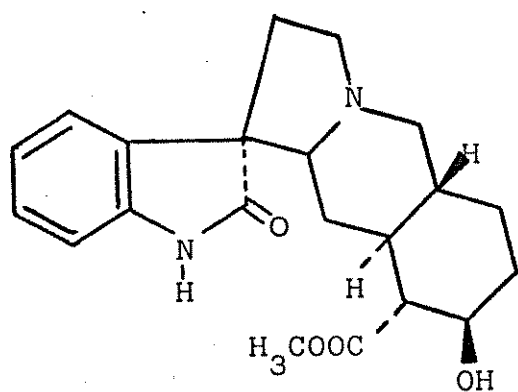


61

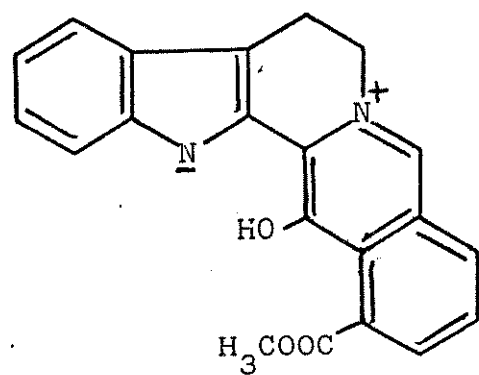


58A- $R = CH=CH_2$

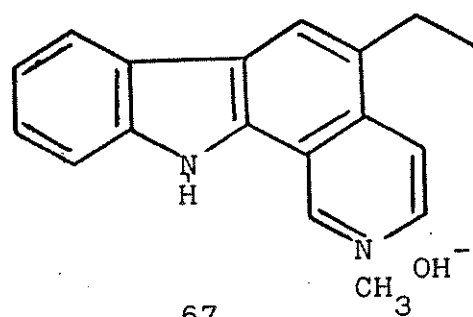
58B- $R = CH_3CH_2$



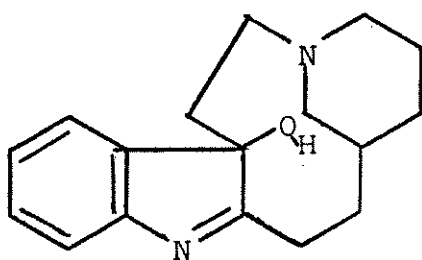
60



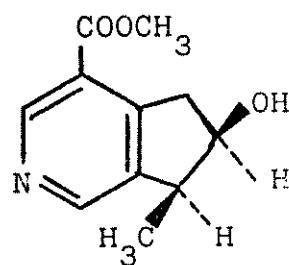
66



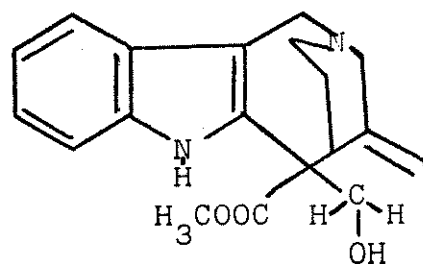
67



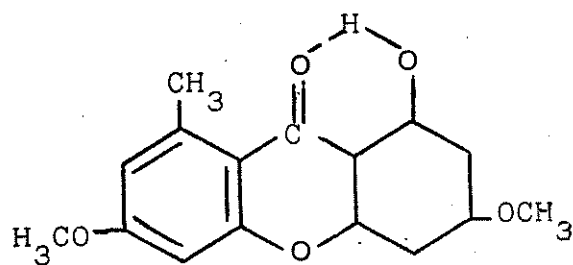
69



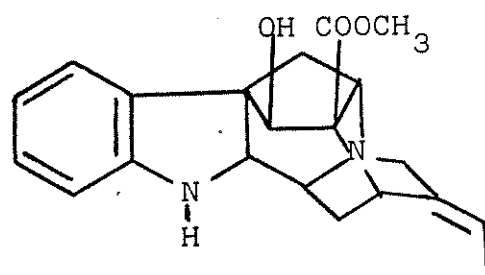
63



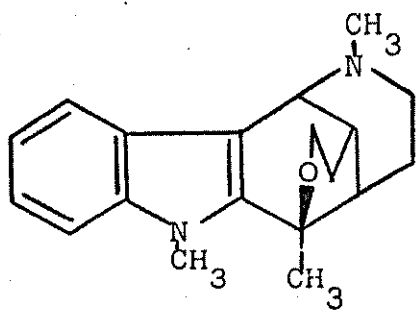
65



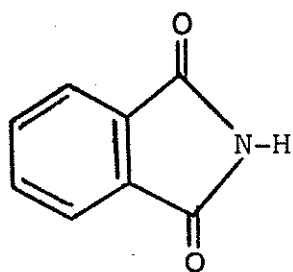
68



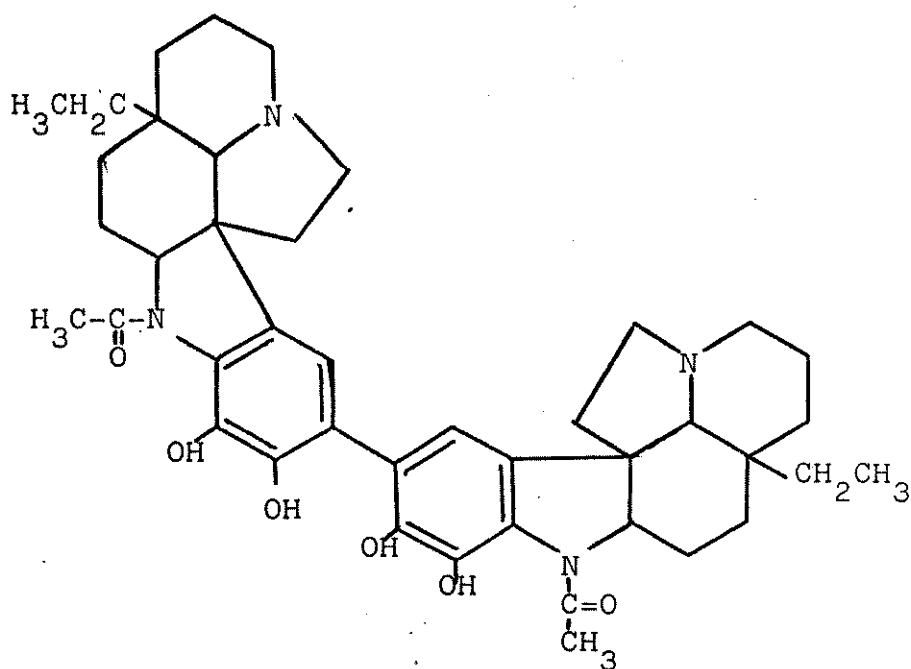
70



71



72



73

Capítulo II

Estudo Fitoquímico de Aspidosperma ramiflorum Muell. Arg.

1- Descrição da Planta

Divisão: Angiospermae

Classe : Dicotyledoneae

Ordem : Gentianales

Família: Apocynaceae

Sub-Família: Plumerioidae

Tribo : Plumerieae

Gênero : Aspidosperma

Espécie: A. ramiflorum

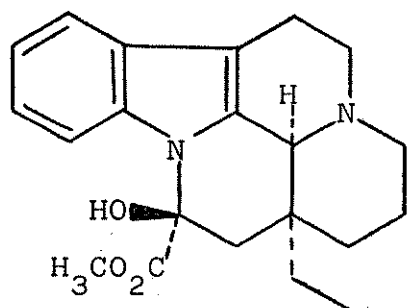
Denominação Vulgar: Guatambu Amarelo

Entre os gêneros da família Apocynaceae de ocorrência no Brasil, Aspidosperma é um dos mais interessantes do ponto de vista fitoquímico. O número de espécies deste gênero é discutível mas segundo Woodson¹ são 56 distribuídas em 9 séries. B. Gilbert² e colaboradores estudaram a grande maioria das Aspidosperma, isolando e descrevendo mais de uma centena de alcalóides indólicos. A única das séries de Woodson que não foi objeto de estudo é a série Ramiflora cuja única espécie Aspidosperma ramiflorum é objeto desta tese.

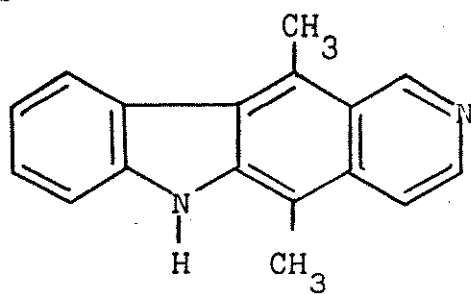
O interesse pelo gênero Aspidosperma se deve também ao fato deste ser muito rico em alcalóides, substâncias nitrogenadas que podem apresentar atividade biológica. O estudo deste gênero poderá permitir a localização de espécies que contenham substâncias abundantes com atividade já reconhecida, tais como: Vincamina (vasodilatador)¹²⁷(74), Elipticina (anticancer)¹²⁸(75), Raubasina (antihipertensivo, tranquilizante)¹²⁹(76), etc., ou passíveis de serem transformados em quimioterápicos tradicionais como por exemplo a Catarantina (77) e a Vindolina (78) que podem ser acopladas, química ou enzimaticamente, para reproduzir Vinblastina (VLB) (79), anticancerígeno¹³⁰ (Ver quadro 2).

Aspidosperma ramiflorum é uma árvore com mais de 30 metros de altura e se distribui em toda mata Atlântica, sudeste brasileiro, e sendo encontrada até no estado de Goiás. O material estudado foi coletado em Porto Ferreira - São Paulo e foi submetido a um estudo dos constituintes químicos das cascas do caule e de uma pequena quantidade de sementes.

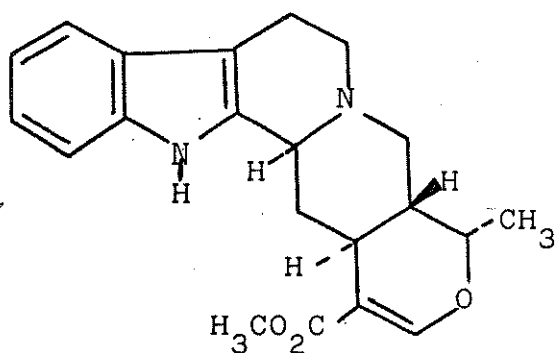
O material depois de seco em estufa a 40°C por vários dias, foi finamente moído em moinho de faca Wiley e submetido a extração com clorofórmio e etanol. Em função do objetivo de isolar somente os alcalóides presentes nestes extratos procedeu-se uma separação ácido-base permitindo a eliminação de substâncias neutras e ácidas. Procurando simplificar mais ainda o material a ser estudado, a fase aquosa ácida contendo os alcalóides protonados foi submetida a uma sistemática de elevação de pH acompanhada de extração com solventes orgânicos. Este procedimento está sumarizado no esquema 2 e permite obter misturas mais simples dos alcalóides de acordo com suas basicidades.

Quadro 2

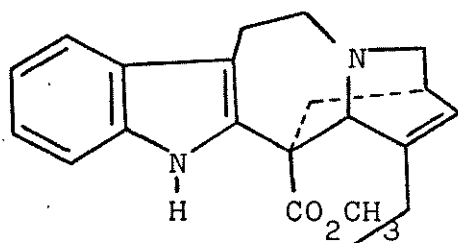
Vincamina (74)



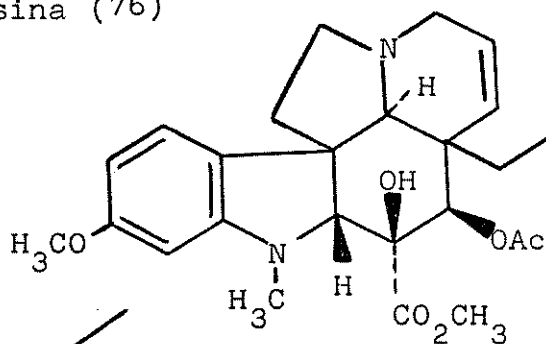
Ellipticina (75)



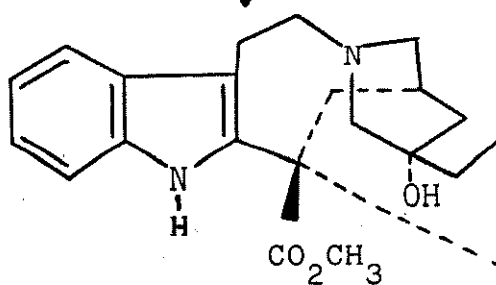
Raubasina (76)



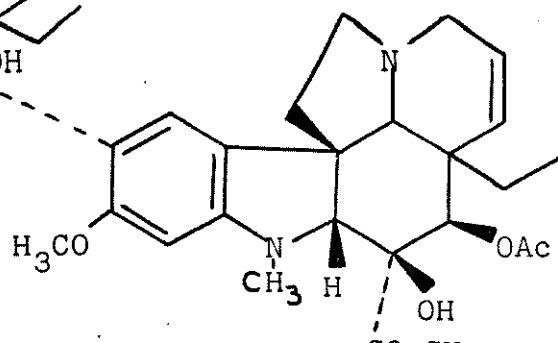
Catarantina (77)

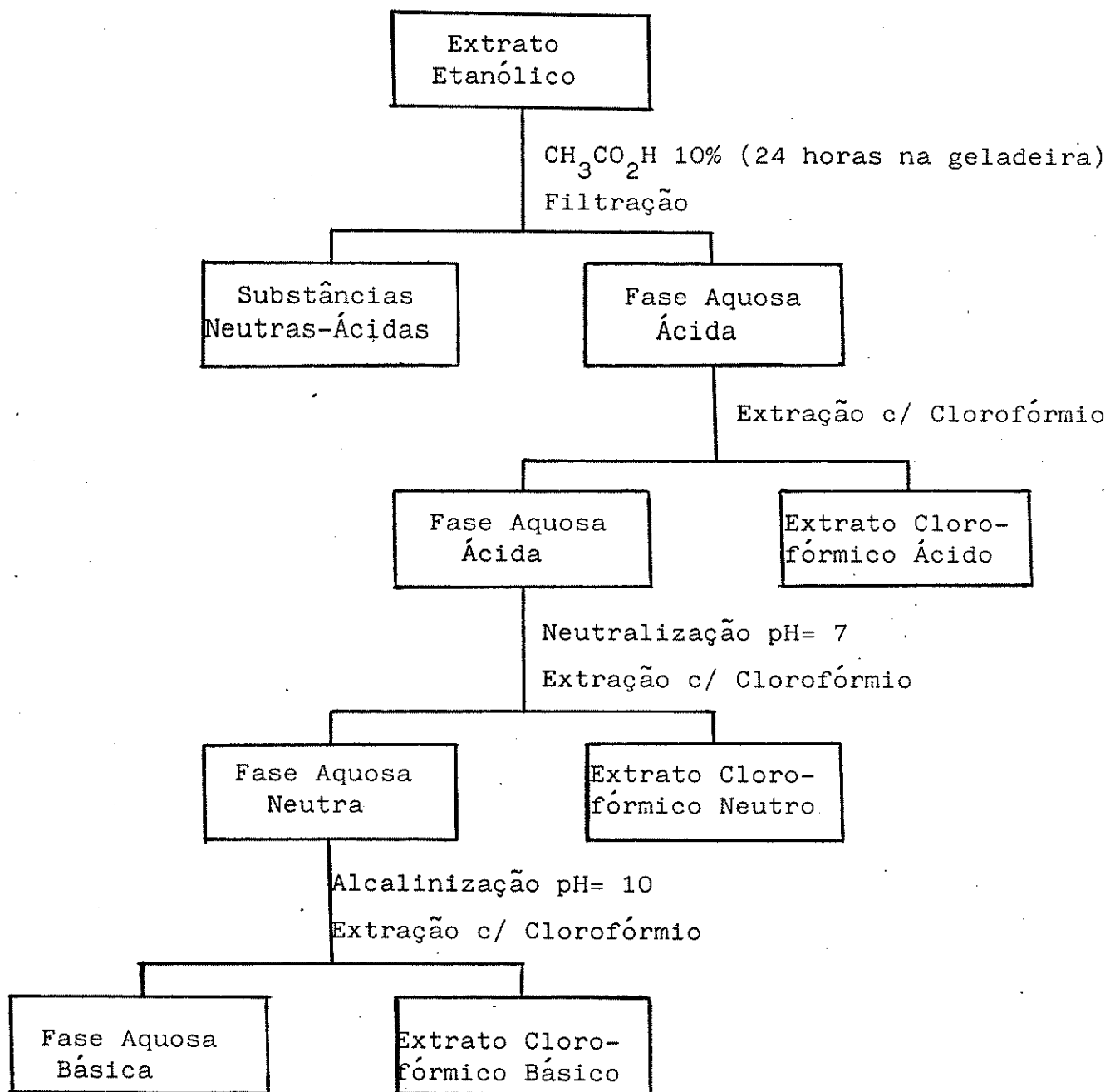


Vindolina (78)



Vimblastina (79)



Esquema 2

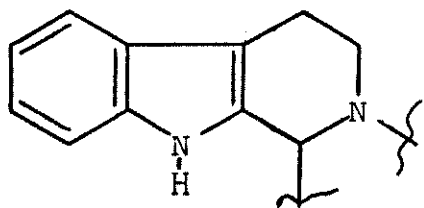
2.2 - Estudo das Sementes

Uma das características de Aspidosperma é que os frutos são deiscentes o que dificulta a obtenção de sementes devido a sua dispersão em uma área muito grande. Foram coletadas 250 gramas de sementes. Em função da pequena quantidade de semente, estudou-se apenas o extrato neutro (Esquema 3 pag.77), pois os extratos ácido, básico e butanólico além da pouca quantidade de material, apresentavam misturas intratáveis.

Do extrato neutro, foi isolado β -yohimbina (80) e uma pequena quantidade de 10-metoxigeissoschizol (81).

β -Yohimbina

Por cromatografia em coluna do extrato neutro foi isolado um composto principal que cristalizou em metanol e fundiu a 231°C . Seu espectro na região de ultravioleta apresentou absorções características dos alcalóides indólicos sem substituição no anel aromático, sendo responsável por estas absorções, o cromóforo do tipo I¹³¹:



Cromóforo I

Absorções no ultravioleta:

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 225\text{nm} (\log \epsilon 4,34); 281\text{nm} (\log \epsilon 3,73); 298\text{nm} (\log \epsilon 3,665).$

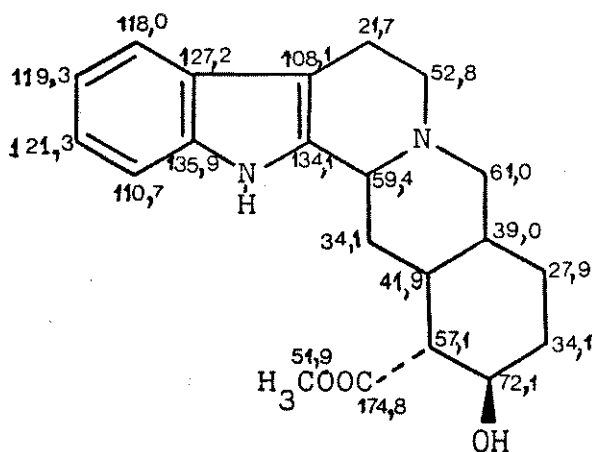
No infravermelho, foi possível identificar as bandas correspondentes a: OH (3520 cm^{-1}), NH indólico (3400 e 3220 cm^{-1}) e CO_2CH_3 (1730 cm^{-1}).

A fragmentação do espectro de massa do composto mostrou a seguinte fragmentação: m/e 354 (M^+ , 100%); 353 ($M^+ - 1$, 93%); 323 ($M^+ - \text{OCH}_3$, 6%); 295 ($M^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$, 24%); 184 (fragmento a, 37%); 170 (fragmento b, 46%); 169 (fragmento c, 58%); 156 (fragmento d, 36%). No quadro 3³⁶, são apresentados os fragmentos a, b, c e d.

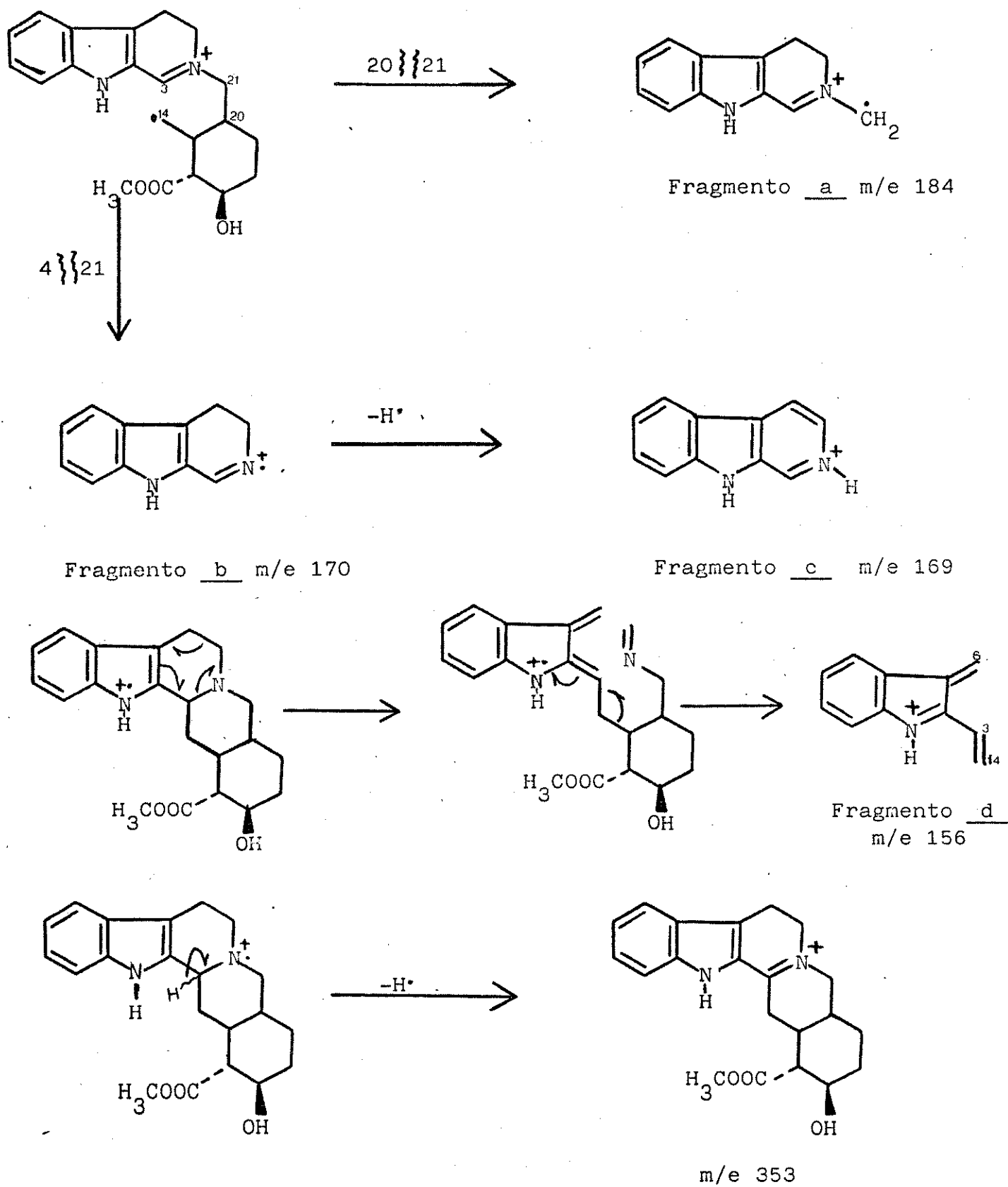
O espectro de RMN de ^1H confirmou a presença do NH indólico (sl, 8,05 ppm 1H), que desaparece com a adição de água deuterada, a inexistência de substituintes no anel aromático (m, 7,50-6,80 ppm, 4H) e mostrou a existência de um grupo $-\text{COOCH}_3$ cujo sinal foi observado a 3,80ppm (sl, 3H). Em 2,25 ppm observou-se o sinal do grupo OH.

A comparação dos dados analisados, com resultados encontrados na literatura¹³², levaram a conclusão que o composto isolado é e-yohimbina (80).

O espectro de RMN de ^{13}C e o uso de cromatografia em camada delgada com padrão, confirmaram definitivamente a estrutura da molécula.



Quadro 3



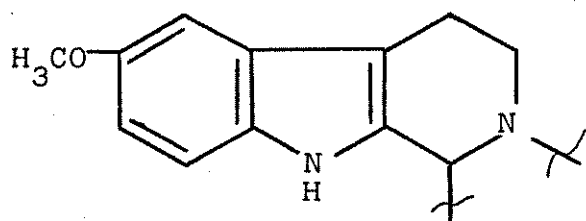
10-metoxigeissoschizol.

Este alcalóide foi isolado dos extratos 1B (semente, pag.76) 2C (casca, pag.81) e 2B (casca, pag. 83) por cromatografia em coluna e purificado por cromatografia em camada delgada.

O espectro de ultravioleta deste alcalóide mostrou absorções típicas dos alcalóides indólicos possuindo uma metoxila como substituinte na posição 10¹³³.

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 224,3\text{nm (log 4,4); } 281,1\text{nm (log 3,9); } 293,6\text{nm (log 3,8)}.$

A partir deste dado estabeleceu-se que o composto tem o cromóforo 2¹³³:



Cromoforo 2

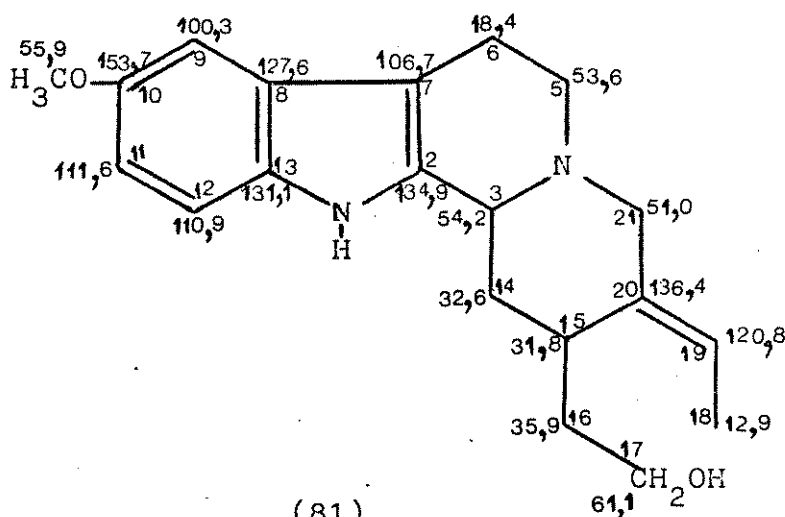
O espectro de infravermelho mostrou absorções em: 3350 cm^{-1} (OH); 3250 cm^{-1} (NH) e 1210 cm^{-1} (-C-O-C-).

O espectro de RMN de ¹H, mostrou 3H aromáticos (m, 7,40 - 6,60 ppm) sugerindo uma substituição em C-10 que foi confirmada pelo espectro de ultravioleta. O NH indólico aparece em 8,90 ppm (sl, 1H) e observa-se o sinal do grupo -OCH₃ a 3,90 ppm (sl, 3H). O sinal em 5,40 ppm corresponde ao grupo C=CH (m, 1H) que deve estar ligado a um CH₃ cujo sinal é observado em 1,50 ppm (d, J= 6Hz, 3H).

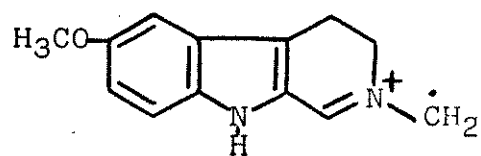
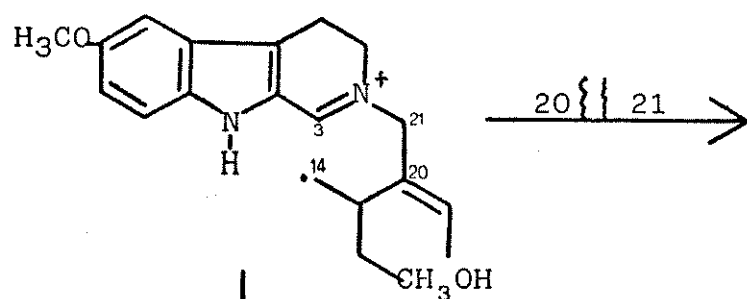
O espectro de massa mostrou os seguintes sinais: m/e 326 (M^+ , 100%); 325 ($M^+ - 1$, 98%); 311 ($M^+ - CH_3$, 7%); 295 ($M^+ - CH_2OH$, 21%); 281 ($M^+ - CH_2CH_2OH$, 34%); 267 (15%); 253 (14%); 214 (fragmento a, 29%); 200 (fragmento b, 29%); 199 (fragmento c, 45%); 186 (fragmento d, 29%). No quadro 4¹³⁴, são mostrados os fragmentos de a a d.

Com base nos dados apresentados e resultados encontrados na literatura¹¹, chegou-se a conclusão que o composto isolado é 10-metoxigeissoschizol.

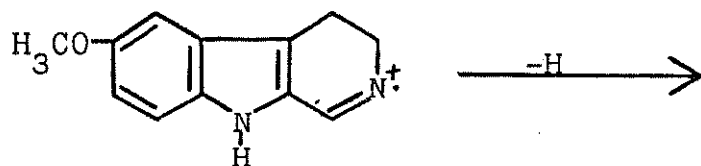
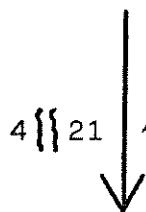
A comparação do espectro de RMN de ^{13}C ³², com dados anteriores e o uso de cromatografia em camada delgada com padrão, confirmaram definitivamente a estrutura da molécula como sendo:



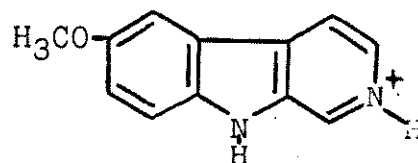
Quadro 4



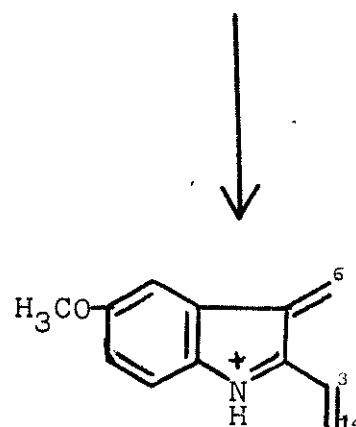
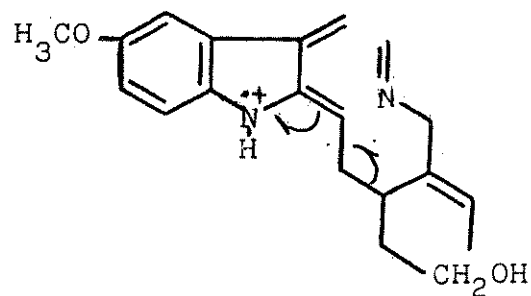
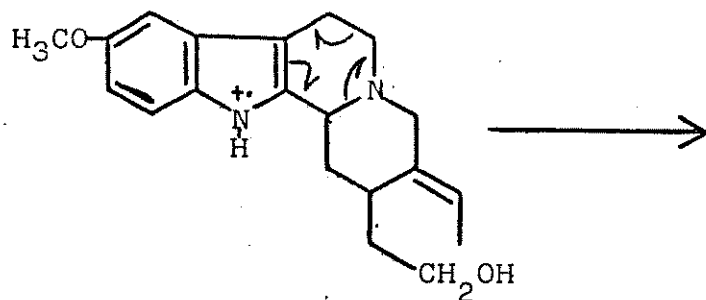
Fragmento a m/e 214



Fragmento b M/e 200



Fragmento c m/e 199



Fragmento d m/e 156

2.3 - Estudo das Cascas do Caule

As cascas do caule de Aspidosperma ramiflorum após procedimentos usuais de secagem e trituração foram extraídas com etanol. O extrato etanólico bruto foi submetido a tratamento ácido-base com o objetivo de isolar os alcalóides das demais substâncias. Após a sistemática de extração sumarizada no esquema 6 (pag.90), obteve-se um total de 10 gramas de alcalóides totais divididos nos extratos A, B, C.

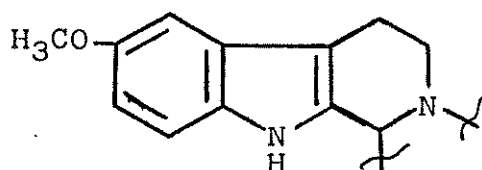
Das cascas do caule de Aspidosperma ramiflorum, foram estudados os extratos neutros, básico e o precipitado formado durante a neutralização da fase aquosa ácida, tendo sido isolados três compostos, um dos quais 10-metoxigeissoschizol, também isolado das sementes, e dois outros alcalóides indólicos.

Ramiflorina A.

Dos extratos, 3B (pag.86 - extrato clorofórmico neutro), extrato A (esquema 6), extrato C (esquema 6 pag.90) e extrato 5E (descrito na pag.91) foi isolado um composto amorfo que fundiu a 194°C.

O espectro de ultravioleta (Figura 2 Pag.102) deste composto mostrou bandas de absorção características de alcalóides indólicos, possuindo uma metoxila como substituinte na posição 10¹³³.

$\lambda_{\text{EtOH. max.}}^{\text{max.}} = 224\text{nm (log E 4,9)}; 280\text{nm (log E 4,4)}; 288\text{nm (log E 4,3)}.$



Cromoforo 2

O espectro de infravermelho (figura 3: pag.103) apresentou o sinal do grupo NH em 3420 cm^{-1} e do grupo -C-O-C- em 1220 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H ((figuras 5 e 6: pag.105 e 106) foram observados os sinais do grupo NH indólico (sl), a 7,9 ppm que desaparece após deuteração, 7H aromáticos (m, 6,6 - 7,4 ppm) que sugere a existência de somente um grupo metoxila na molécula. Fato este comprovado também pela presença de 3H na região de metoxila (sl, 3,8 ppm). O espectro de RMN de ^1H também mostra a existência de um grupo $=\text{CH}$ (1H) em 5,5 ppm que deve estar acoplado a um CH_3 (d, $J = 6\text{ Hz}$ 3H) em 1,7 ppm, absorções características do grupo $=\text{CH}-\text{CH}_3$ possivelmente ligado a C-20.

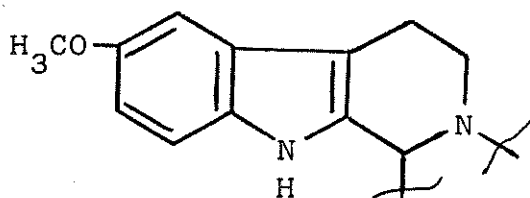
O espectro de massa (figura 4: pag.104) mostrou os seguintes sinais: m/e 466 ($\text{M}^+\cdot$, 23%); 449 (1%); 436 (2%); 283 (19%); 282 (77%); 279 (33%); 253 (12%); 201 (25%); 186 (27%); 185 (100%); 184 (16%); 171 (38%); 119 (22%); 117 (24%).

Ramiflorina B

Um segundo alcalóide muito semelhante a ramiflorina A foi isolado dos seguintes extratos: extrato 3B (pag.86), extrato C, (esquema 6 pag.90), extrato 5E (pag.91).

O espectro de ultravioleta (figura 9 pag. 109) apresentou bandas de absorções características de alcalóides indólicos, possuindo uma metoxila como substituinte na posição 10¹³³.

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 224\text{nm} (\log \epsilon 4,91); 280\text{nm} (\log \epsilon 4,40); 288\text{nm} (\log \epsilon 4,31).$



Cromoforo 2

No espectro de infravermelho (figura 10 pag.110) observou-se os sinais dos grupos: NH a 3400 cm^{-1} , -C-O-C- a 1210 cm^{-1} .

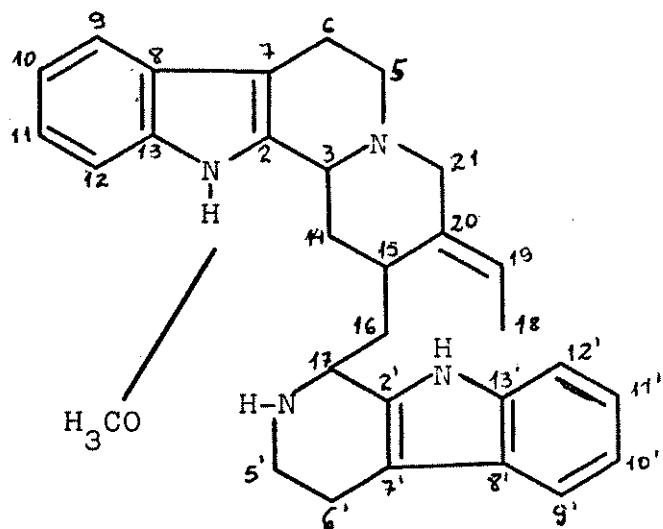
O espectro de RMN de ^1H (figuras 12 e 13. pag. 111 e 112), mostrou os sinais dos grupos NH indólico (sl, 1H) 9,2 ppm, que desaparece após a deuteração, e de 7H aromáticos (m, 6,75 - 7,45 ppm) que confirmam a hipótese de que, também neste composto só existe um grupo metoxila na molécula. Este fato foi comprovado também pela existência de 3H na região de metoxila (sl, 3,8 ppm). O espectro de RMN de ^1H mostra a presença de um grupo =CH (m, 1H) na região de 5,3 ppm acoplado a um CH_3 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H) 1,5 ppm sugerindo que um grupo =CHCH₃ está presente na molécula.

O espectro de massa (figura 11 pag.111) mostrou os seguintes sinais: m/e 466 (M^{+} , 25%); 449 (2%); 436 (4%); 284 (58%); 283 (80%); 282 (77%); 279 (70%); 253 (48%); 201 (35%); 186 (58%); 185 (100%); 184 (62%); 183 (65%); 171 (80%); 143 (49%); 130 (33%).

As ramiflorinas A e B possuem a mesma massa e seus espectros de RMN de 1H , IV e UV são muito semelhantes, porém, ao serem comparadas por cromatografia em camada delgada, verificou-se que na realidade são dois alcalóides com Rfs diferentes.

Os dois alcalóides apresentam o mesmo pico molecular 466 e possuem fragmentação característica de compostos do tipo semi-dímero já isolados de Ochrosia (Apocynaceae)¹³⁵ e Cinchona (Rubiaceae)¹³⁶.

Os dados espectrais indicaram a estrutura 82 para as ramiflorinas A e B. Foram estudadas também a localização da metoxila, a presença de uma amina secundária e a estereoquímica.



(82)

Na determinação estrutural dos compostos tipo tchibangensina¹³⁵ e ochrolifuaninas¹³⁷ (ver quadro 5 pag.57) o espectro de massa tem uma contribuição muito importante. A fragmentação mais importante desta série de compostos ocorre entre os carbonos 15 e 16 produzindo o fragmento a referente a porção indoloquinolizidínica com 252 unidades de massa nas duas séries. A porção tetra-hidro- β -carbolina destes compostos também é facilmente observada pelos picos a m/e 201 na série tchibangensina e m/e 185 na série ochrolifuanina que não possui -OH no carbono C10'.

O espectro de ultravioleta das Ramiflorinas permite identificar o cromóforo 10-metoxi-indólico (cromóforo 2). Em virtude de se tratar de um alcalóide bis-indólico fica-se com duas possibilidades para atribuir a presença da metoxila; no carbono C-10 ou C-10'. Por espectrometria de massa é possível fixar claramente a posição deste substituinte no C-10. A referida atribuição se baseia no fragmento a' que possui 30 unidades de massa a mais que o fragmento a (ver quadros). O fragmento b' (m/e 185) confirma esta interpretação, pois este fragmento é característico da porção tetra-hidro- β -carbolina destes alcalóides quando isenta de substituintes¹³⁵.

Os dados apresentados indicam que as duas estruturas devem ser isômeras da estrutura plana 85 (ver quadro 5).

As Ramiflorinas (85) possuem espectro de massa muito semelhantes, diferindo apenas na intensidade relativa dos picos, cujas fragmentações principais são mostradas nos quadros 6 e 7.

O fragmento A (m/e 282), pode ser obtido de duas maneiras: a primeira através da clivagem dos C-15 e C-16 com a qual obtém-se também o fragmento B (m/e 185); e a segunda por clivagem inicial dos car-

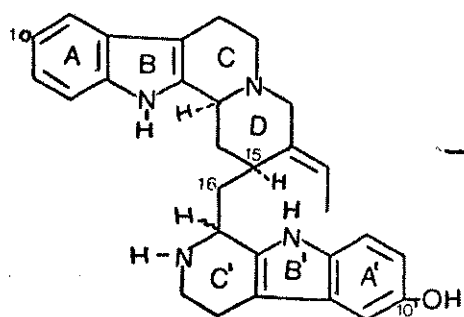
bonos C-3 e C-14 formando o intermediário C seguido da quebra da ligação dos carbonos C-15 e C-16 (ver quadro 6).

O intermediário C fornece o fragmento D (m/e 214), pela clivagem dos carbonos C-20 e C-21 e também o fragmento E (m/e 201) resultado da cisão homolítica nas posições N-4 e C-21 (ver quadro 6).

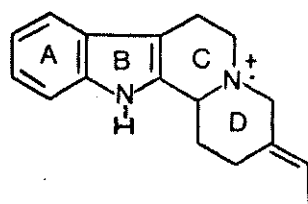
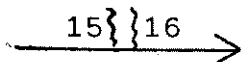
Outra fragmentação importante destes alcalóides ocorre com a quebra da ligação C-16 e C-17 que fornece o fragmento F (m/e 171) (ver quadro 7).

O fragmento G (m/e 156) é obtido pela fragmentação do anel C', envolvendo mecanismo retro-Diels-Alder seguido por uma cisão homolítica da ligação C-15 e C-16, que fornece também o fragmento H (m/e 130) após clivagem dos carbonos C-2 e C-3 (ver quadro 7).

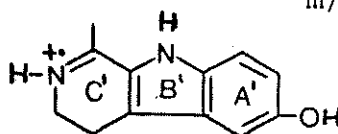
Quadro 5



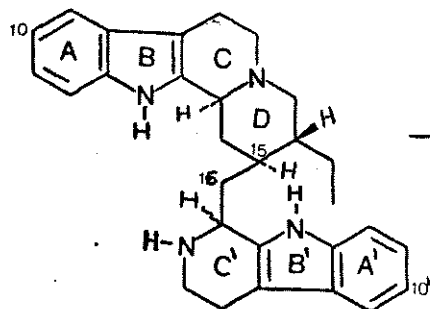
83 - 10' Hidroxi-4',17-
dihidrotchibangensina



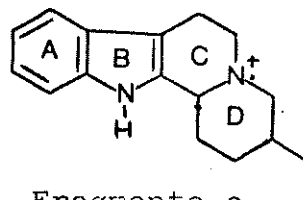
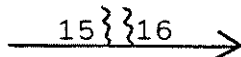
Fragmento a
m/e 252



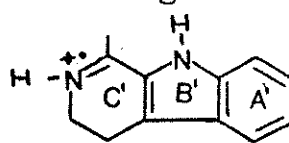
Fragmento b
m/e 201



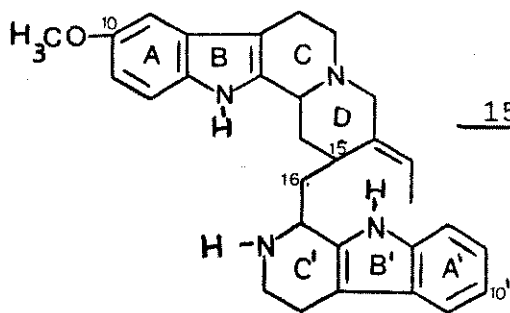
84 - Ochrolifuanina



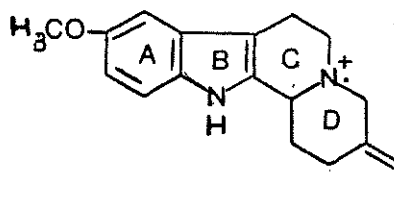
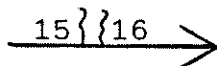
Fragmento c
m/e 254



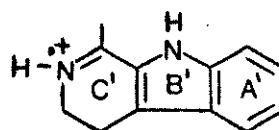
Fragmento d
m/e 185



85 - Ramiflorina

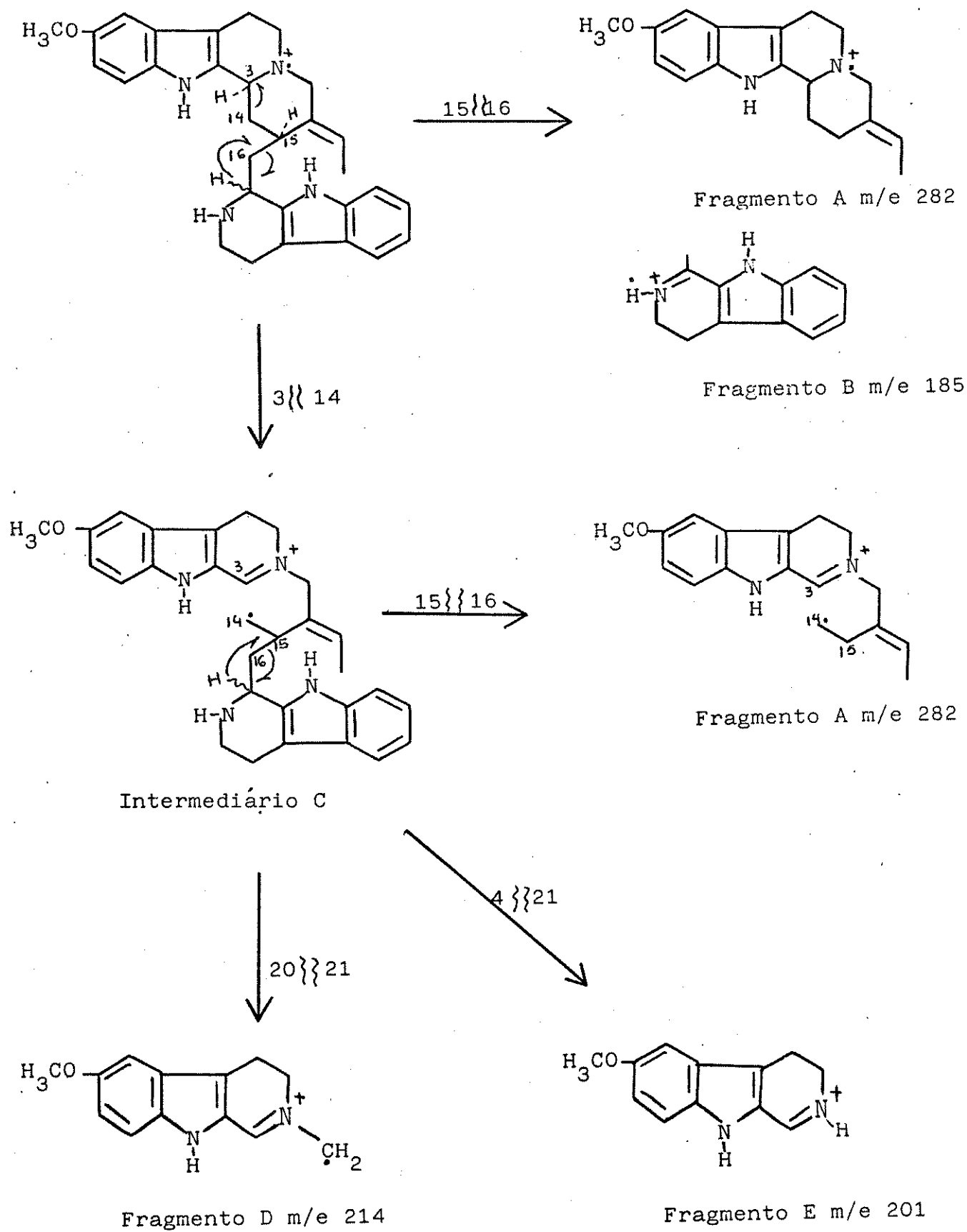


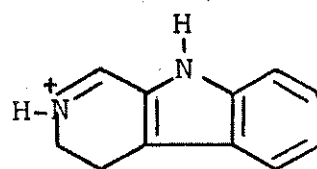
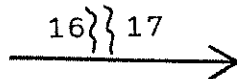
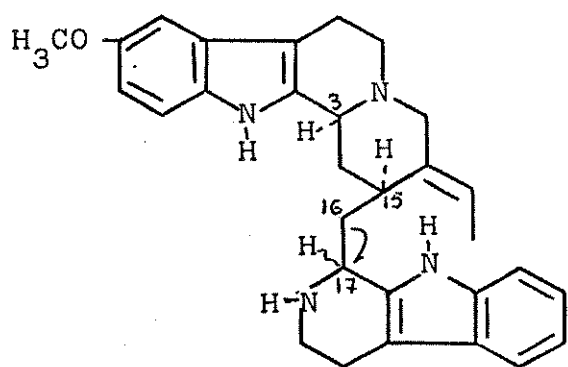
Fragmento a'
m/e 282



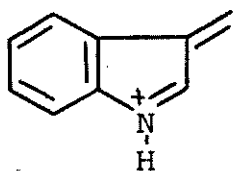
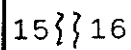
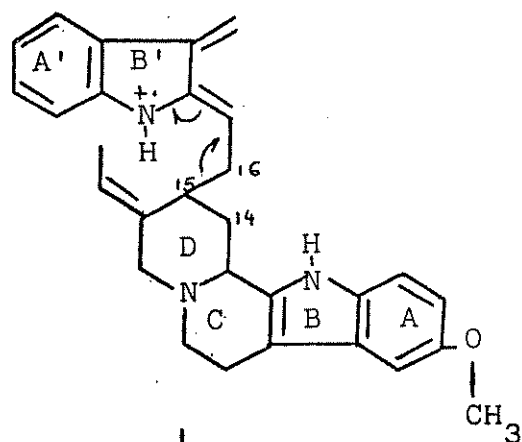
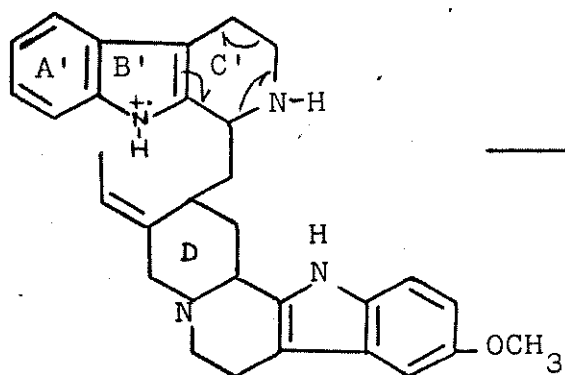
Fragmento b'
m/e 185

Quadro 6

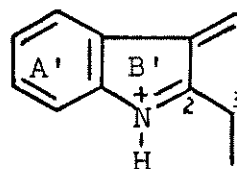
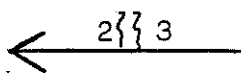


Quadro 7

Fragmento F m/e 171



Fragmento H m/e 130



Fragmento G m/e 156

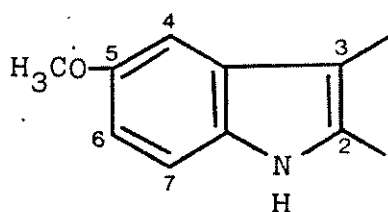
Acetilação da Ramiflorina A

Com o objetivo de confirmar a estrutura deste alcalóide, e a presença de uma amina secundária na molécula, a Ramiflorina A foi submetida a uma reação de acetilação, formando um produto amorfo de ponto de fusão 214°C.

Observou-se no espectro de infravermelho (figura 17 pag. 117) uma banda de absorção média a 3400cm^{-1} atribuída a NH indólico e também uma banda em 1630cm^{-1} devido ao grupamento (-CO-N).

O espectro de ultravioleta (figura 16 pag. 116) apresenta absorções máximas a:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 226,7\text{nm}$ ($\log \epsilon 4,65$); $280,0\text{nm}$ ($\log \epsilon 4,08$); $289,0\text{nm}$ ($\log \epsilon 4,02$).
correspondentes a um indol tendo como substituinte uma metoxila na posição 5¹³³.



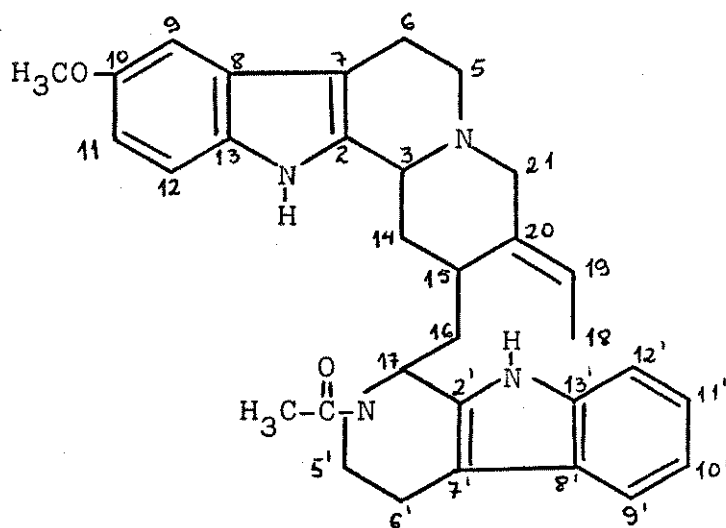
5-metoxi-indol

O espectro de massa (figura 18 pag. 118) deste alcalóide, possui pico molecular m/e 508 (31%) que tem 42 unidades de massa a mais que a Ramiflorina A (m/e 466). O pico m/e 227 indica claramente que a acetilação ocorreu na amina secundária, pois representa um acréscimo de 42 unidades de massa no pico m/e 185 (ver quadro 8 pag.

64). O fragmento A' m/e 282 (100%) confirma esta hipótese pois permaneceu inalterado após a reação de acetilação.

No espectro de RMN de ^1H (figuras 19 e 20 pag. 119 e 120) observou-se os sinais dos NH indólicos (sl) 9,4ppm e 8,5ppm que desaparecem após deuteração, a existencia de um multiplete entre 6,7ppm e 7,7ppm correspondente a 7H aromáticos, o sinal de um proton a 5,3ppm do grupo =CH, um singlete a 3,8ppm de 3H (OCH_3), o sinal do grupo N-CO- CH_3 que é observado a 2,2ppm (sl, 3H) e o sinal em 1,3ppm (d, $J=6\text{Hz}$, 3H) correspondente ao grupo =CHCH $_3$.

Com base nestes dados, concluiu-se que o produto de acetilação da ramiflorina A é 88, o que confirma não só a presença da amina secundária assim como a estrutura plana da molécula.



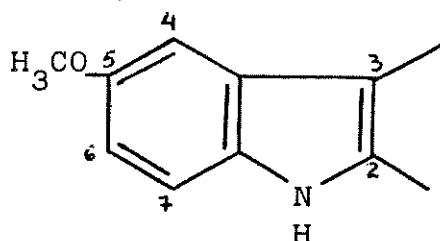
(88)

Acetilação da Ramiflorina B

A ramiflorina B foi acetilada com o objetivo de confirmar sua estrutura. Após a reação de acetilação, obteve-se um produto amorfo cujo ponto de fusão é 253°C.

O espectro de ultravioleta, (fig.21 pág. 121), apresenta absorções máximas em:

EtOH = 224,0 nm(log 4,70); 280,0 nm(log 4,14); 289,0 nm(log 4,08).
 max.
 correspondentes a um indol tendo uma metoxila como substituinte na posição 5¹³³.



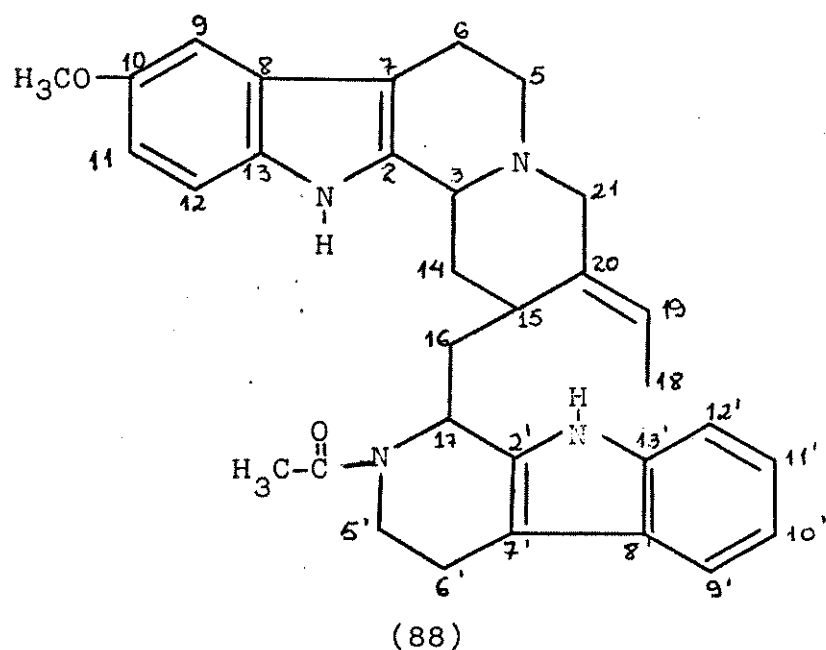
5-metoxi-indol

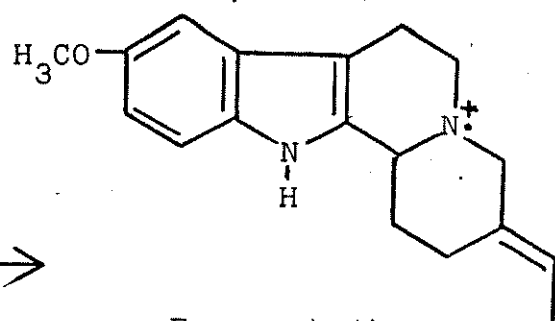
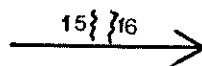
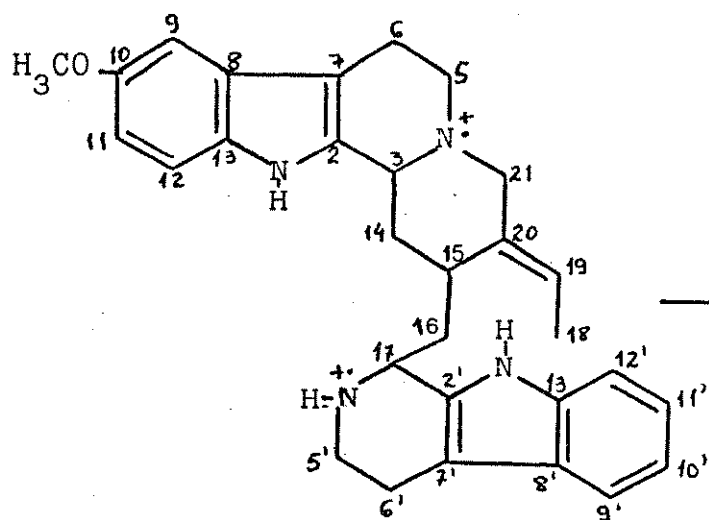
O espectro de infravermelho (fig.22 pag. 121) mostrou bandas de absorção na região de 3410cm^{-1} que correspondem ao NH indólico, em 1640cm^{-1} a banda do grupo N-COCH_3 .

O espectro de massa (fig.23 pag.123) apresentou o pico molecular em m/e 508 (88%), confirmando a acetilação. A posição do acetato é indicada pelo fragmento m/e 227 (5%) que indica a presença da amina secundária e que possui 42 unidades de massa a mais que o fragmento m/e 185 da Ramiflorina B. Isto é confirmado pelo fragmento m/e 282 (100%) que permaneceu inalterado após a reação de acetilação.

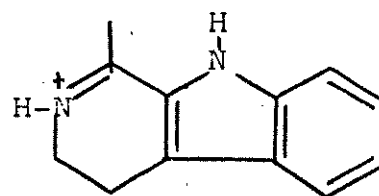
No espectro de RMN de ^1H , (fig. 24 e 25 pag. 124 e 125), observou-se os sinais dos NH indólicos a 9,5ppm e 7,9ppm que desapareceram após deuteração, a existência de um multiplete entre 6,6ppm e 7,6 ppm corresponde a 7H aromáticos, o sinal de um proton a 5,3ppm do grupo =CH, um singlete a 3,8ppm de 3H do grupo metoxila o sinal do grupo NCO-CH_3 observado a 2,3ppm (s1 3H) e em 1,4ppm (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H) o sinal correspondente ao grupo =CHCH $_3$.

Com base nestes dados, concluiu-se que o produto de acetilação da ramiflorina B contém as mesmas feições estruturais que foram observadas no produto de acetilação da Ramiflorina A. A reação de acetilação confirmou a presença da amina secundária e a estrutura plana da molécula como um todo sugerindo um estereoisômero da estrutura 88 .

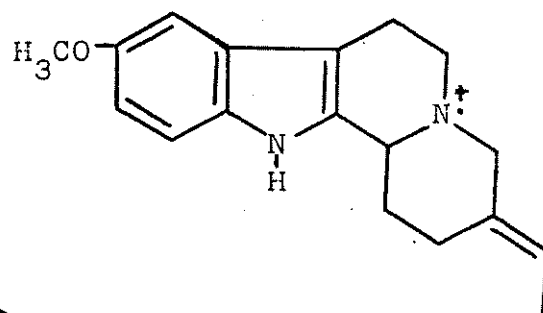
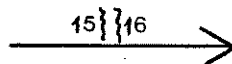
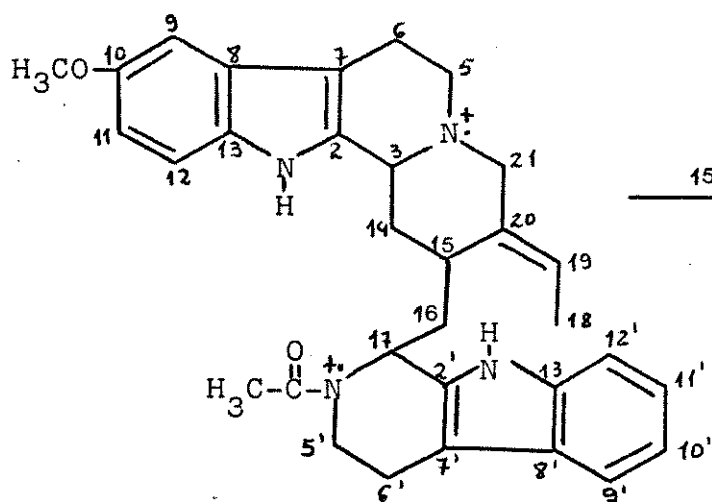




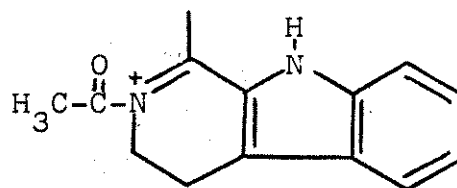
Fragmento A
m/e 282



Fragmento B
m/e 185



Fragmento A'
m/e 282

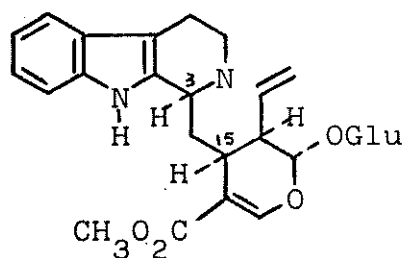


Fragmento B'
m/e 227

Determinação da Configuração Relativa das Ramiflorinas.

Todos os dados obtidos destas substâncias indicavam claramente que se tratavam de isômeros da mesma estrutura plana. Como se pode observar nas estruturas 98 e 99 estes compostos tem três carbonos assimétricos: C-3, C-15 e C-17.

A partir de considerações biogenéticas, os alcalóides indólicos tem configuração H-15 α que é a mesma configuração do precursor comum o vincosídio (89). Nenhum dos processos biogenéticos subsequentes produzem alterações ao nível deste carbono em toda a série de compostos do tipo corinano¹³⁸. Consequentemente admitimos ser também esta a configuração nas duas Ramiflorinas, restando a ser determinada a configuração dos C-3 e C-17.



(89) Vincosídio

Na determinação da configuração absoluta das cinchofilinas foram analisadas as curvas de dicroísmo circular (CD) na qual se verificou que a associação das combinações de H-3 α , H-17 α (compostos 94 e 96) e H-3 β , H-17 β (compostos 95 e 97) dão curvas praticamente simétricas e de sinais opostos. A configuração 3 β H está relacionada a um efeito Cotton negativo. Quando as combinações são H-3 α - H-17 β (composto 95) e H-3 β - H-17 α (composto 96) os sinais são também opostos,

embora o efeito seja menos intenso. Resultado semelhante foi obtido com as ochrolifuaninas, nas quais as combinações de H-3 α - H-17 α (composto 91) e H-3 α - H-17 β (composto 90) dão ambas efeito Cotton positivo em 280 nm, sendo que no caso de 90 o efeito é menos intenso 138.

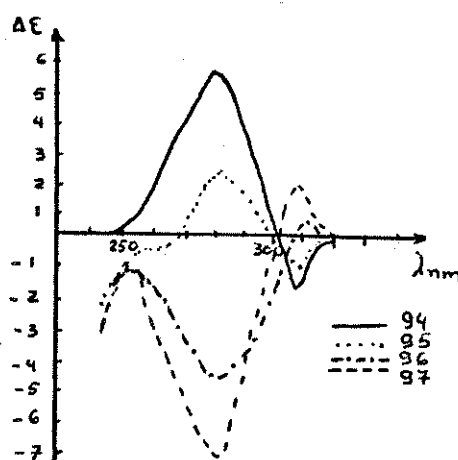


Figura 1

Dois outros alcalóides semi-dímeros, as tchibangensinas 100 e 101, tiveram sua configuração absoluta determinada através de RMN de ^{13}C e RMN de ^1H (Campo alto) Dicroísmo Circular e Síntese Parcial.

Estes compostos se diferenciam das Ramiflorinas apenas pela ausência de um grupo metoxila e consequentemente se constituem num bom modelo para comparação com as Ramiflorinas.

Com o objetivo de confirmar a estrutura de 98 e 99 e determinar a estereoquímica relativa destes compostos fez-se um estudo de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C , comparando-se os dados com as tchibangensinas 135.

No espectro de RMN de ^{13}C (fig. 7 e 8 pag. 108 e 109) da Ramiflorina A observou-se claramente a presença de 18 carbonos sp (10 totalmente substituídos) e 8 CH. Por comparação com 10-metoxigeissos-

chizol obteve-se a confirmação de um 10-metoxi-indol, de uma tetra-hidro β -carbolina e uma dupla ligação C-19 - C-20. Os deslocamentos químicos dos carbonos sp^2 do segundo composto, a Ramiflorina B, (RMN de ^{13}C , fig. 14 e 15 pag. 114 e 115), são praticamente idênticos aos da Ramiflorina A exceto quanto ao C-19. As diferenças entre ambos aparecem quando observamos os carbonos sp^3 .

Os alcalóides semi-dímeros estudados por RMN de ^{13}C são todos de estereoquímica H-3 α , H-15 α , H-17 α ou H-17 β , possuindo no C-20 como substituinte o grupo etilideno (Tchibangensinas¹³⁵ e Ramiflorinas) etileno (Cinchofilinas¹³⁶) e etila (Ochrolifuaninas¹³⁷).

Antes de abordar a análise das Ramiflorinas procedeu-se a um exame comparativo cuidadoso dos trabalhos já feitos, separadamente, com as Tchibangensinas¹³⁵, Cinchofilinas¹³⁶ e Ochrolifuaninas¹³⁷.

Na série Ochrolifuanina¹³⁷ os compostos tem configuração H-3 α , H-15 α , H-17 α e H-20 α , (92) e H-3 α , H-15 α , H-17 β e H-20 α (93). Os deslocamentos químicos dos carbonos sp^3 (aneis C, D e C') são muito pouco afetados pela mudança de configuração do C-17, exceto o C-20 que sofre desproteção de 3ppm (92 $\rightarrow$ 93). Já nos compostos 90 e 91 com H-20 β a passagem do H-17 de α (91) para β (90) induz proteção dos carbonos: C-14 (2,1 ppm), C-15 (2 ppm) e C-17 (3,1 ppm) os demais (91) sp^3 permanecem praticamente inalterados.

Na série Cinchofilina os compostos tem configuração H-3 α , H-15 α , H-17 α e H-20 β (94) e H-3 α , H-15 α , H-17 β e H-20 β (95). Nestes compostos a mudança de configuração no C-17, H-17 $\alpha \rightarrow$ H-17 β induz proteção nos C-14 (3ppm), C-15 (2ppm) e C-17 (3,4 ppm).

Na mudança de configuração do C-17 das Tchibangensinas (H-17 α para H-17 β) observa-se a mesma proteção já citada nas séries anteriores: C-14 (4ppm), C-15 (1,1ppm) e C-17 (1,6ppm).

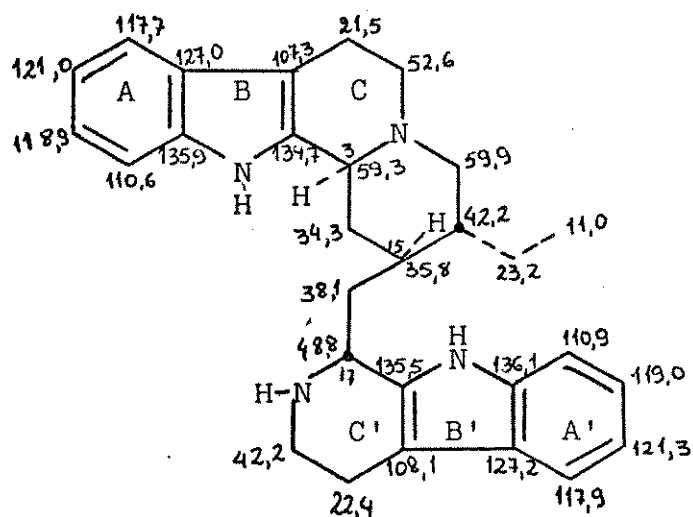
De um modo geral a mudança de configuração do C-17 ($H-17\alpha$ para $H-17\beta$) induz uma proteção em maior ou menor grau, dependendo da série observada, nos C-14, C-15 e C-17.

Comparando-se a Ramiflorina A (98) com a $H-17\alpha$ Tchibangensina (100) observa-se uma grande semelhança nos deslocamentos químicos de seus carbonos sp^3 . Os deslocamentos dos carbonos do anel C' são praticamente idênticos. Da mesma forma a comparação da Ramiflorina B (99) com a $H-17\beta$ Tchibangensina (101) ressalta igual semelhança. Comparando-se as Ramiflorinas A e B observa-se uma proteção nos C-14 (3,5 ppm), C-15 (1,4 ppm) e C-17 (1,5 ppm) na Ramiflorina B, semelhantes às observadas anteriormente nos demais alcalóides semi-dímeros analisados.

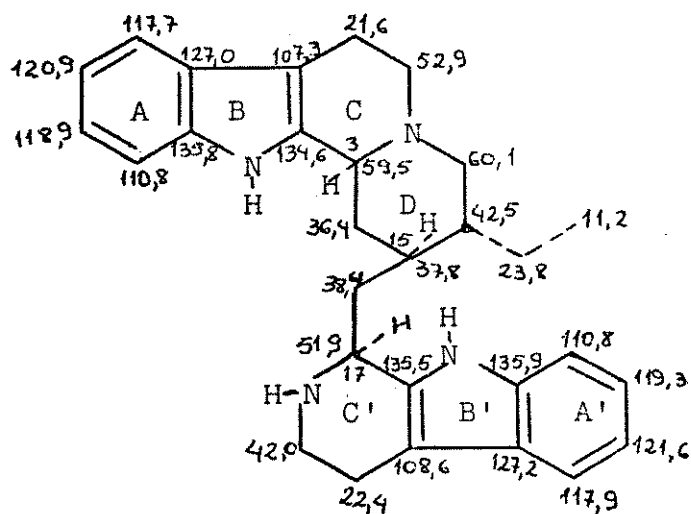
Observou-se que a estereoquímica do C-17 não produz grandes alterações nos deslocamentos químicos dos carbonos vizinhos, exceto o C-14 que apresenta um $\Delta\delta = -3,5$ na mudança de $C-17\alpha$ para $C-17\beta$. As alterações maiores foram observadas nos carbonos 19 e 21 sem que se possa dar uma explicação aceitável para o fato. No C-19 a alteração observada foi de 121,3 ppm (98) para 128,2 ppm (99), ($\Delta\delta = -6,9$). Tais alterações se reproduziram com intensidades menores na comparação entre as Tchibangensinas (100) e (101).

Considerando-se que as tchibangensinas tiveram sua configuração bem determinada, e através da comparação dos deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (quadro 9) com as Ramiflorinas determinamos as configurações relativas dos carbonos C-3, C-15 e C-17 de (98) e (99). A Ramiflorina A tem a estrutura e a estereoquímica relativa (98) com $H-3\alpha$, $H-15\alpha$ e $H-17\alpha$, e a Ramiflorina B (99) $H-3\alpha$, $H-15\alpha$ e $H-17\beta$.

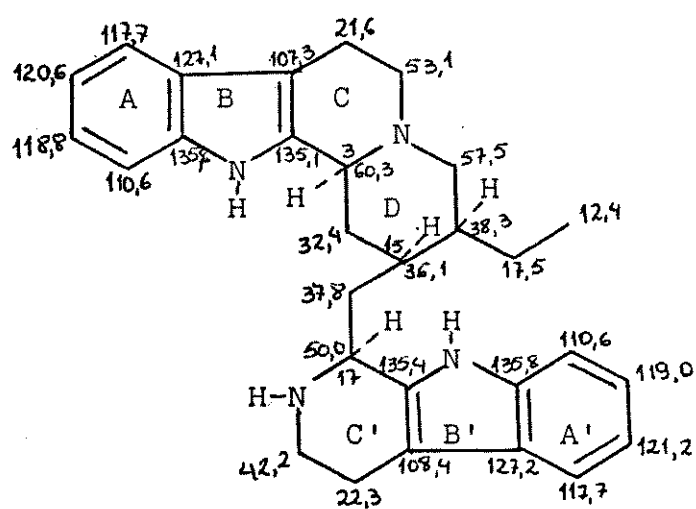
Quadro 9



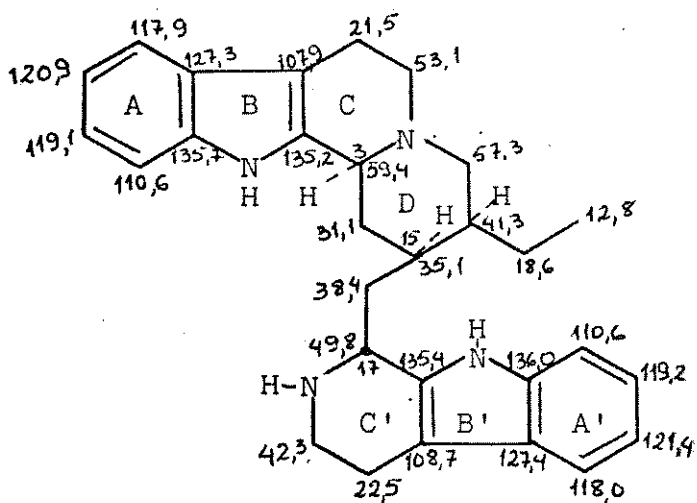
90- Ochrolifuanina A



91- Ochrolifuanina B

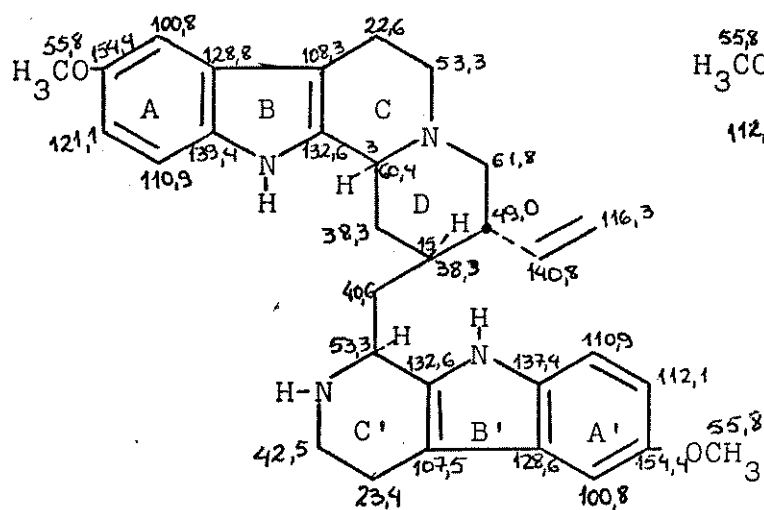


92- Ochrolifuanina C

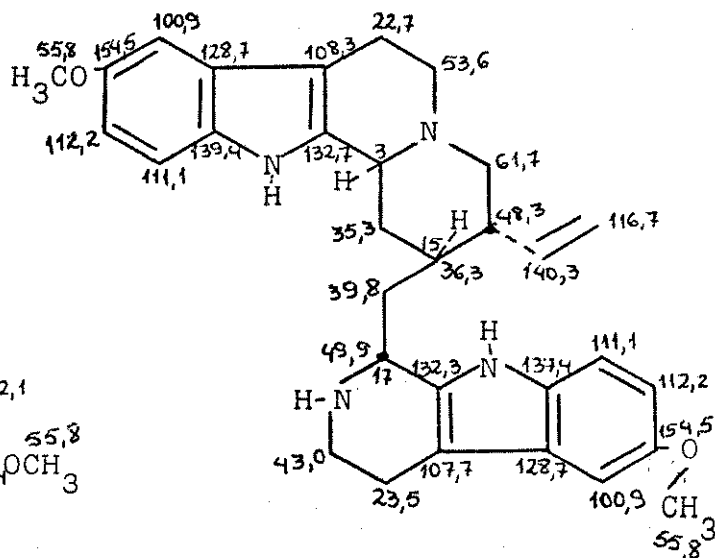


93- Ochrolifuanina D

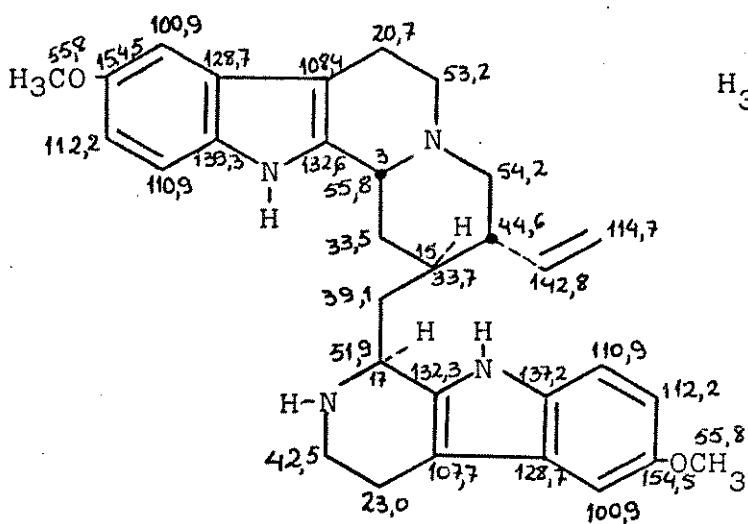
Quadro 9. (Cont.)



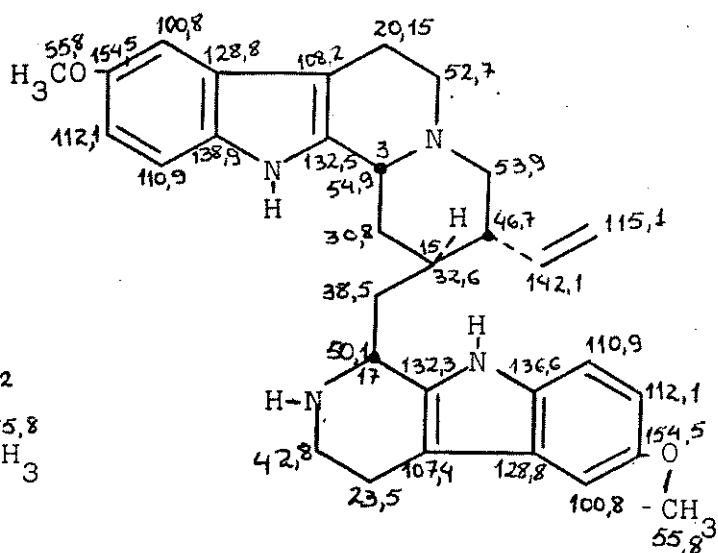
94- 3 α , 17 α Cinchofilina



95- 3 α , 17 β Cinchofilina

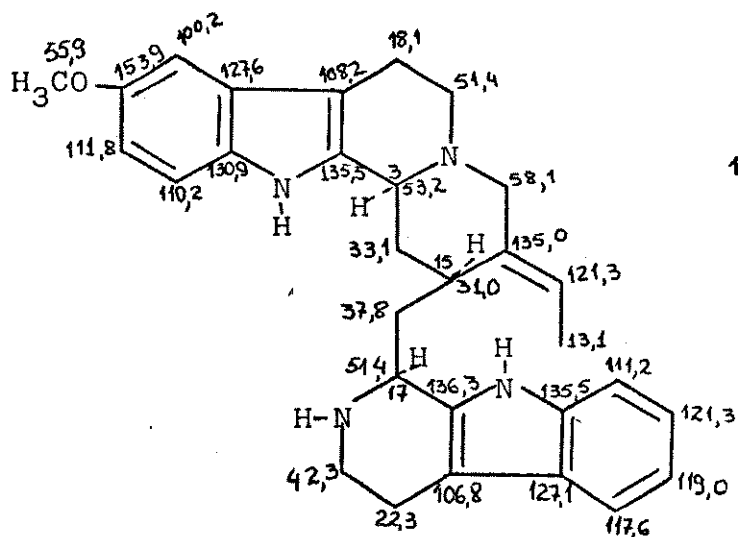


96- 3 β , 17 α Cinchofilina

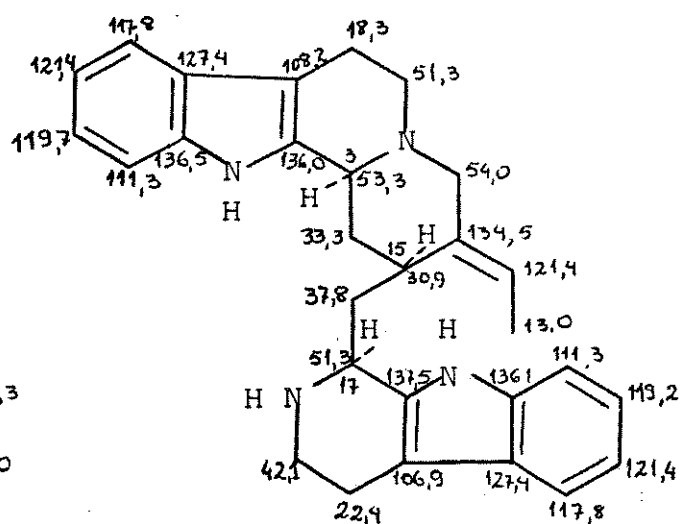


97- 3 β , 17 β Cinchofilina

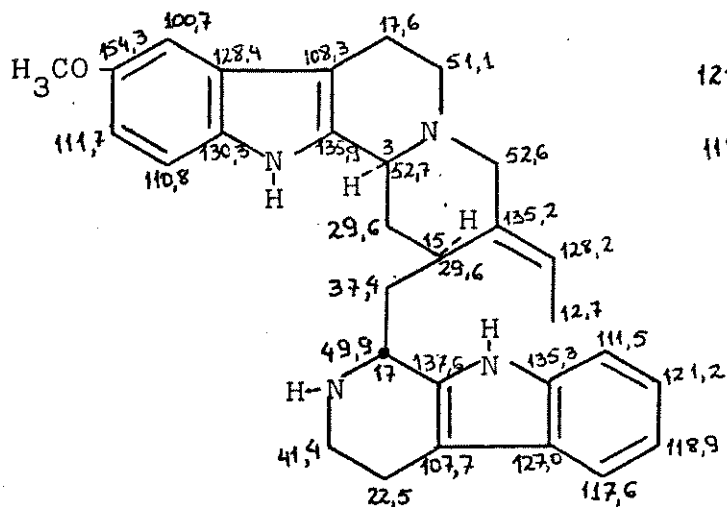
Quadro 9 (Cont.)



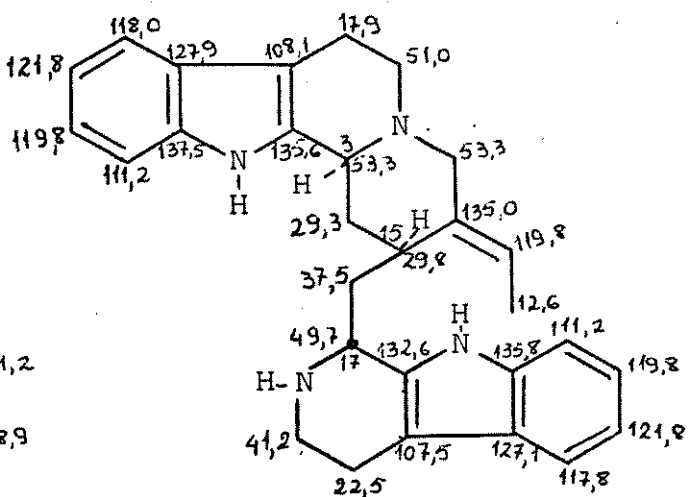
98- Ramiflorina A



100- 4' 17- dihidro-17 α tchi-bangensina



99- Ramiflorina B



101- 4' 17-dihidro-17 β tchi-bangensina

Conclusão

O estudo da casca e semente de *Aspidosperma Ramiflorum* Muell. Arg. permitiu o isolamento de dois alcalóides já conhecidos, 10-metoxigeissoschizol e β -yohimbina, e dois compostos novos, Ramiflorina A e Ramiflorina B.

Este é o primeiro trabalho com esta espécie que é a única pertencente a série Ramiflora.

As ramiflorinas A e B são alcalóides do tipo semi-dímeros e tiveram suas estruturas determinadas por métodos espectroscópicos usuais e a estereoquímica estabelecida por Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C .

Capítulo III

Parte Experimental

1- Materiais e Métodos

Os solventes e reagentes utilizados, eram das marcas: Merck, Carlo Erba.

As cromatografias em camada delgada foram feitas utilizando-se sílica gel HF 254,366 ou alumina neutra F254 numa espessura de 0,25 mm. Para cromatografia em camada preparativa usou-se sílica gel 60 PF 254,366 com espessura de 1mm.

A visualização dos alcalóides foi feita através de absorção em lampada ultravioleta 254-350 nm, pulverização com reagente Dragendorff (coloração alaranjada para alcalóides) e solução $H_2SO_4 : CH_3OH$ (1:1) seguida de aquecimento em placa.

Para as cromatografias em coluna utilizou-se sílica gel 0,05 $\div$ 0,2 mm, óxido de alumínio e poliamida (sob pressão de nitrogênio). Como eluente foi usado a sequência $CHCl_3$, $CHCl_3/CH_3OH$ em polaridade crescente.

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho Fisher-Johns.

As rotações óticas específicas $[\alpha]_D$ foram medidas num polarímetro fotoelétrico Carl Zeiss de precisão 0,005°, utilizando-se clorofórmio e etanol como solvente.

Os espectros de ultravioleta foram obtidos em aparelho Bausch & Lomb - 2000 spectronic usando-se etanol como solvente.

Os espectros na região do infravermelho foram feitos em um aparelho Jasco A-202, em celas de KBr para líquidos, usando-se CHCl_3 como solvente ou em pastilha de KBr para sólidos.

Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos em um espectrômetro Bruker AW - 80 MHz ou em espectrômetro Varian XL 100 A-15 (100 MHz) usando-se CDCl_3 , $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, CD_3OD como solventes e como referência interna Tetrametilsilano (TMS).

Os espectros de RMN de ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Variant XL 100 A-15 FT (25,2 MHz) usando-se como solvente CHCl_3 , CH_3OH e como referência interna, Tetrametilsilano (TMS).

Os espectros de massa foram obtidos no espectrômetro de massa Varian Mat 311A à 70 eV.

2- Coleta de Material e Obtenção dos Extratos.

Amostras da espécie Aspidosperma ramiflorum foram coletadas em Porto Ferreira - São Paulo. As sementes e a casca do caule (depois de separada da madeira), foram deixadas ao ar livre para secar. O material foi moído e em seguida extraído com etanol.

As soluções etanólicas assim obtidas foram concentradas e os extratos: etanólico I (semente) foi tratado segundo o esquema 3 (pag. 77) e o extrato etanólico II (casca) foi tratado conforme os esquemas 4, 5 e 6 (pag. 80, 88 e 90). As extrações foram feitas até que o teste de Mayer desse negativo.

3- Estudo das Sementes de Aspidosperma ramiflorum

3.1 - Extrações e Isolamentos

250 gramas de sementes foram extraídas com etanol a frio durante 5 dias, resultando 63 gramas de extrato etanólico, o qual foi submetido ao tratamento ácido-base descrito abaixo.

O extrato etanólico foi adicionado a uma solução de ácido acético 10%, que permaneceu em geladeira por uma noite. A solução ácida foi filtrada, separando-se as substâncias que não solubilizaram em ácido acético. As substâncias não solúveis em ácido acético foram submetidas a teste de Mayer, o qual apresentou resultado negativo, indicando que estas substâncias não eram alcalóides.

Fez-se extração da fase aquosa ácida com clorofórmio até apresentar teste de Mayer negativo. O extrato clorofórmico foi primeiramente lavado com água destilada até pH=7 e em seguida lavado com uma solução saturada de cloreto de sódio. Em seguida, o extrato foi seco com sulfato de sódio anidro e o solvente eliminado completamente num rotavapor, obtendo-se o extrato 1A (0,256 gramas).

A fase aquosa ácida foi neutralizada com Na_2CO_3 e extraída com clorofórmio até apresentar teste de Mayer negativo, seguindo o procedimento descrito acima para a obtenção do extrato ácido (1A), obteve-se o extrato neutro (1B), 2,476 gramas.

A fase aquosa neutra foi alcalinizada com Na_2CO_3 até pH=10 e em seguida foi extraída com clorofórmio até apresentar teste de Mayer

negativo, depois o extrato clorofórmico foi lavado com água destilada até pH=7 e então lavado com solução saturada de cloreto de sódio e seco com sulfato de sódio anidro. O solvente foi totalmente eliminado em rotavapor, obtendo-se 0,769 gramas do extrato 1C.

Após as sucessivas extrações em diferentes pHs foi feito o teste de Mayer na fase aquosa básica. Como a solução apresentou teste de Mayer positivo, procedeu-se a neutralização com Na_2CO_3 e então, foi feita extrações com butanol até que o teste de Mayer desse negativo. O extrato butanólico foi então lavado com água destilada e solução saturada de cloreto de sódio e seco com sulfato de sódio anidro e após destilação obteve-se 6,3 gramas do extrato 1D.

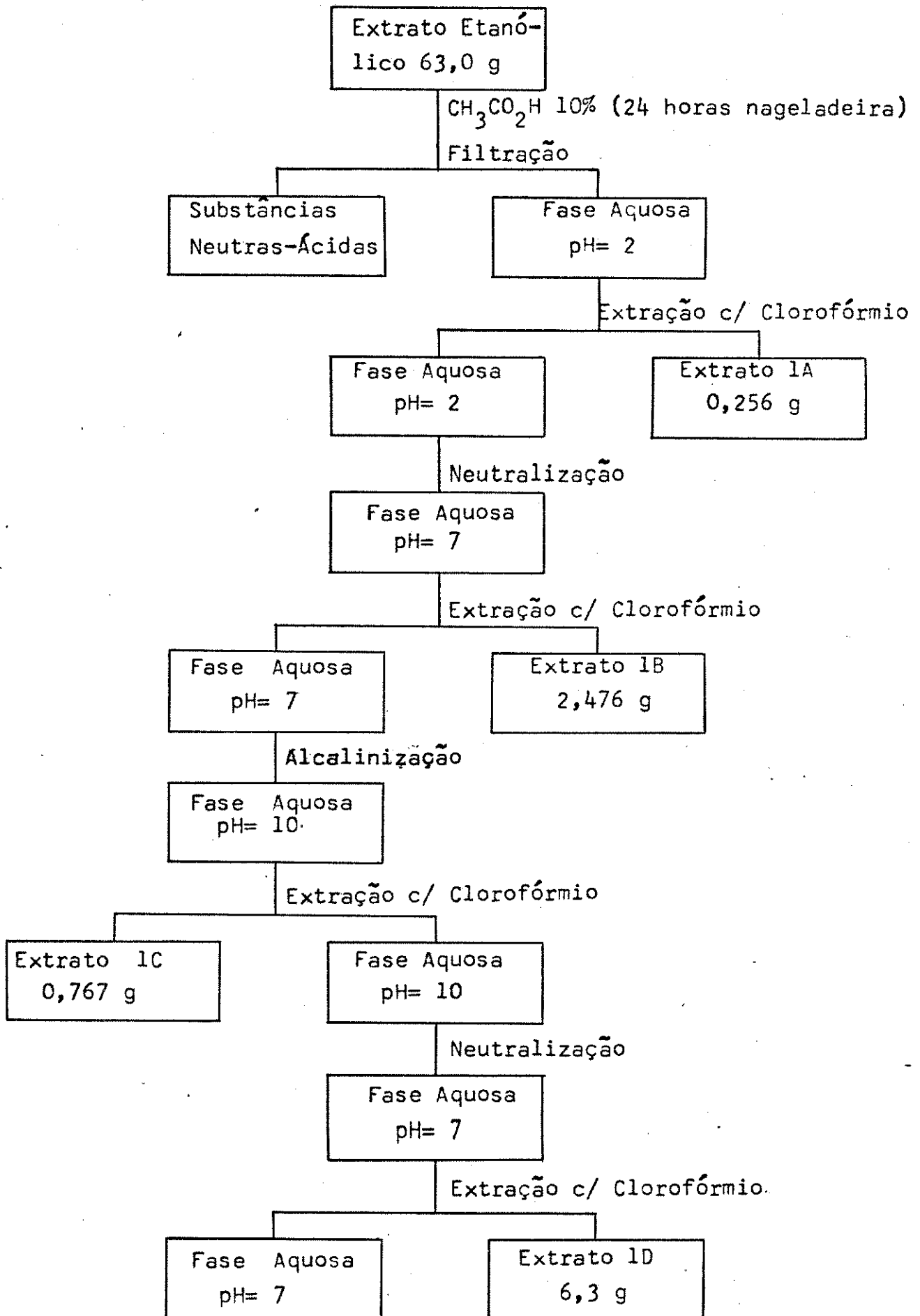
O tratamento ácido-base descrito acima se encontra resumido no esquema 3 (pag. 77).

Foi estudado apenas o extrato 1B, pois os extratos 1A e 1C apresentavam misturas intratáveis além da quantidade reduzida de material. O extrato 1D, foi cromatografado em coluna com poliamida sob pressão de nitrogênio porém esta tentativa de purificação resultou infrutífera.

Extrato 1B

Foram cromatografadas 400 mg do extrato 1B de A. ramiflorum em placa preparativa de óxido de alumínio GF, usando-se como eluente $\text{CHCl}_3 + \text{CH}_3\text{OH}$ 3%. Foi isolado 227,05 mg de β -yohimbina.

1,0 grama do extrato 1B foi cromatografado em coluna de vidro contendo 40 gramas de óxido de alumínio ativado neutro. A eluição foi iniciada com CHCl_3 e a polaridade aumentada com metanol. Foram re-



colhidas 40 frações de 50 ml que foram reunidas conforme Rf em cromatografia em camada delgada.

Frações	Solvente	Frações	Quantidade	Composto
	$\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH}$	Reunidas	(mg)	Isolado.
01 - 12	100 : 0	05 - 10	403,31	β -yohimbina
		11	20,00	
		12	11,92	
13 - 27	99 : 1	13	119,67	β -yohimbina
		14 - 18	261,50	β -yohimbina e 10-metoxigeissoschizol
		19	20,31	β -yohimbina
		20 - 27	60,65	β -yohimbina
28 - 40	98 : 2	28 - 32	12,30	
		33 - 36	8,29	
		37	5,52	
		38	17,09	
		39	6,97	
		40	4,03	
Total =			951,56	

As frações 05-10, 13, 19 e 20-27 foram comparadas com padrão e identificadas como sendo β -yohimbina.

261,50 mg da fração 14-18 foram purificada por placa preparativa PF com o sistema $\text{CHCl}_3 + \text{CH}_3\text{OH}$ 20%, foram obtidas 104,45 mg de β -yohimbina e 62,07 mg de 10-metoxigeissoschizol.

O extrato neutro foi recromatografado em coluna e após cristalização em metanol, obteve-se 251,78 mg de cristais de β -yohimbina.

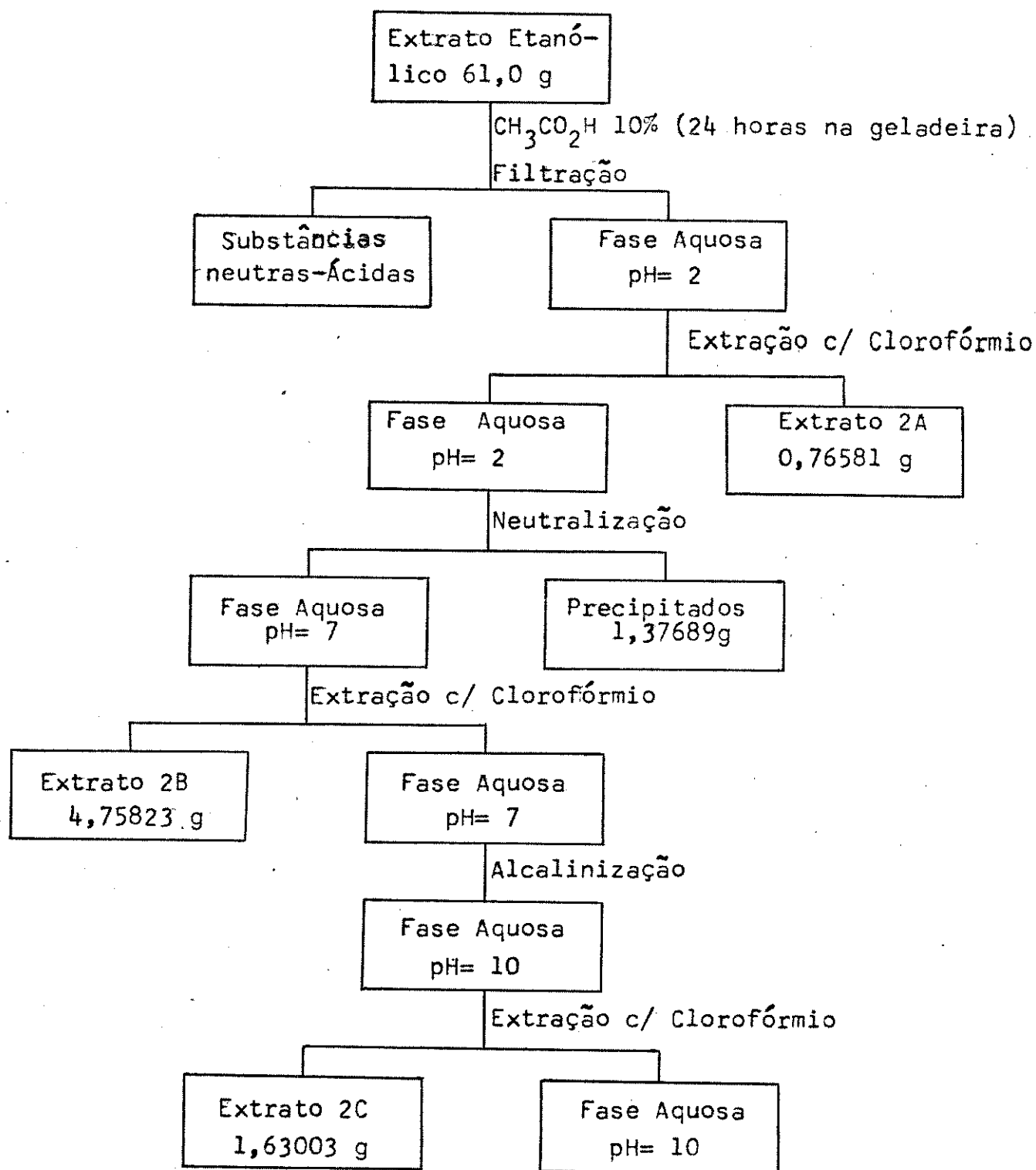
4- Estudo das Cascas de Aspidosperma ramiflorum

4.1- Extrações e Isolamentos

500 gramas de cascas após secagem e trituração foram extraídas com etanol a temperatura ambiente, durante 4 dias, resultando 61,0 gramas de extrato. Este extrato, foi submetido a tratamento ácido-base conforme é mostrado no esquema 4.

O extrato etanólico, foi colocado em solução de ácido acético 10% por uma noite na geladeira, em seguida foi filtrado separando-se a fase aquosa ácida das substâncias não solúveis. Estas substâncias foram submetidas a teste de Mayer, o qual deu resultado negativo, indicando que a parte não solúvel em ácido acético não continha alcalóides.

A fase aquosa ácida foi extraída com clorofórmio até apresentar Mayer negativo, em seguida, o extrato clorofórmico foi lavado com água destilada até $\text{pH}=7$, depois foi lavado com uma solução saturada de NaCl e seco com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi eliminado em rotavapor e obteve-se 0,76581 gramas do extrato 2A.

Esquema 4

A fase aquosa ácida foi neutralizada com Na_2CO_3 . Durante a neutralização, houve formação de precipitados, que foram separados da fase aquosa neutra através de filtração. Estes precipitados foram colocados, sob vácuo, em dessecador contendo sílica indicadora de umidade e pentóxido de fósforo, por 24 horas. Obteve-se 1,37689 gramas de precipitado.

A fase aquosa neutra foi extraída com clorofórmio até apresentar teste de Mayer negativo. Em seguida, o extrato clorofórmico foi lavado com água destilada e depois com solução saturada de cloreto de sódio e seco com sulfato de sódio anidro. O solvente foi totalmente eliminado em rotavapor, rendendo 4,75823 gramas do extrato 2B.

A fase aquosa neutra foi alcalinizada, até $\text{pH}=10$, usando-se para isto Na_2CO_3 . Foram feitas sucessivas extrações com clorofórmio, até apresentar teste de Mayer negativo. O extrato clorofórmico foi lavado com água destilada até $\text{pH}=7$ e lavado com solução saturada de cloreto de sódio e seco com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado em rotavapor obtendo-se 1,63003 gramas do extrato 2C.

Foram estudados os extratos 2B e 2C.

4.2- Isolamento dos Compostos do Extrato 2C

1,0 grama do extrato 2C foi cromatografado em coluna de vidro contendo 50 gramas de óxido de alumínio. O sistema eluente foi composto por CHCl_3 + Hexano, CHCl_3 , e CHCl_3 + CH_3OH (% crescente de metanol).

Foram coletadas 80 frações de 50 ml sendo comparadas por cromatografia de camada delgada e reunidas conforme a semelhança de seus Rfs.

Frações	Solvente	Frações Reunidas	Quantidade (mg)	Composto Isolado
01 - 25	CHCl ₃ + Hexano	01	10,74	
	1:1	02	1,40	
		03	1,55	
		04	6,45	
		05	4,60	
		06	11,64	
		07 - 12	106,06	10-metoxigeissoschizol
		13 - 34	372,34	10-metoxigeissoschizol
26 - 43	CHCl ₃ + CH ₃ OH	35 - 48	65,62	
	100 : 0			
44 - 54	99 : 1	49 - 51	15,17	
55 - 69	98 : 2	52 - 56	20,20	
		57 - 58	14,62	
		59	9,22	
		60 - 70	133,55	
70 - 77	95 : 5	71 - 78	63,84	
78 - 83	90 : 10	79 - 83	61,98	
		Total =	898,98	

372,34 mg da fração 13-34 foram purificadas por placa preparativa de óxido de alumínio usando como eluente CHCl_3 + CH_3OH 5% em atmosfera de NH_3 , rendendo 139,62 mg de 10-metoxigeissoschizol.

Foram cromatografadas em placa preparativa de óxido de alumínio GF, 0,43250 gramas do extrato 2C, o sistema eluente foi CHCl_3 + CH_3OH 3%, isolando-se 0,12921 gramas de 10-metoxigeissoschizol.

4.3- Isolamento dos Compostos do Extrato 2B

2,5 gramas do extrato 2B foram cromatografadas em coluna de vidro contendo 100 gramas de óxido de alumínio. O sistema eluente usado foi CHCl_3 + Hexano; CHCl_3 ; CHCl_3 + CH_3OH (% crescente de metanol). Foram coletadas 49 frações de 100 ml.

As frações reunidas 05-06; 07-11; 12-13; 14-15; 16-17; 18-20; 21-22 e 23-25 foram comparadas com padrão de 10-metoxigeissoschizol em cromatografia de camada delgada e seu componente principal foi identificado como sendo 10-metoxigeissoschizol.

Frações	Solvente	Frações Reunidas	Quantidade (mg)	Composto Isolado
01-25	CHCl ₃ + Hexano 1 : 1	01	9,05	
		02	1,50	
		03	0,67	
		04	23,71	
10-19	CHCl ₃	05-06	111,92	10-metoxigeissoschizol
		07-11	596,75	10-metoxigeissoschizol
		12-13	424,40	10-metoxigeissoschizol
		14-15	214,84	10-metoxigeissoschizol
		16-17	95,04	10-metoxigeissoschizol
		18-20	62,43	10-metoxigeissoschizol
20-28	CHCl ₃ + CH ₃ OH 1%	21-22	82,14	10-metoxigeissoschizol
		23-25	54,05	10-metoxigeissoschizol
		26	22,52	
		27	19,39	
		28	9,28	
29-33	CHCl ₃ + CH ₃ OH 2%	29-34	60,65	
34-39	CHCl ₃ + CH ₃ OH 5%	35	8,33	
		36	54,73	
		37	23,90	
		38	16,20	
		39	30,50	
40-44	CHCl ₃ + CH ₃ OH 10%	40	30,29	
		41	21,65	
		42	24,42	
		43	24,42	
		44	9,28	
45-47	CHCl ₃ + CH ₃ OH 15%	45	26,90	
		46	12,76	
		47	7,46	
48-49	CHCl ₃ + CH ₃ OH 50%	48	10,76	
		49	10,60	

Total = 2097,54

5- Novas Extrações e Isolamentos

Com o objetivo de conseguir isolar mais alcalóides de Aspidosperma ramiflorum, foram feitos mais extratos.

Para obtenção dos extratos, foram utilizados 3 processos:

1- Extração diretamente com clorofórmio a temperatura ambiente.

2- Extração diretamente com etanol a temperatura ambiente.

3- Extração diretamente com etanol a quente utilizando aparelho de Soxhlet.

5.1- Extrato Clorofórmico

Este extrato foi feito partindo-se de 1800 gramas de casca de A. ramiflorum. As cascas, depois de secadas em estufa a 40°C por vários dias, foram moídas finamente em moinho Wiley, e extraídas com clorofórmio durante 3 dias.

Evaporado o solvente restaram 24,5 gramas de extrato. Em seguida o extrato clorofórmico foi submetido ao mesmo tratamento ácido-base ao qual foi submetido o extrato etanólico (casca) descrito na pag.79e que se encontra resumido no esquema 4 (pag. 80).

Extrato 3A- 0,30329 gramas

Extrato 3B- 1,72000 gramas

Extrato 3C- 0,06654 gramas

Precipitado em meio neutro - 0,72020 gramas

5.2 - Isolamento dos Compostos do Extrato 3B

Por apresentar boa separação em placa analítica de sílica, o extrato 3B (1,50 gramas) foi cromatografado em coluna de vidro contendo 80 gramas de sílica gel ($\phi = 0,05 \div 0,20$ mm) foram coletadas 109 frações de 50,00 ml.

Frações	Solvente $\text{CHCl}_3 + \text{CH}_3\text{OH}$	Frações Reunidas	Quantidade (mg)	Composto Isolado
01-05	100:1	01	22,02	
		02-03	7,54	
		04-05	1,81	
06-09	99,5:0,5		0,00	
10-12	99:1		0,00	
13-27	98:2	06-20	8,28	
		21-22	14,68	
		23-25	6,69	
		26-28	9,71	
28-39	95:5	29		
		30-32	12,54	
		33	31,60	
		34-36	52,19	
		37-38	13,93	
		39	6,31	
40-50	92,5:7,5	40-44	80,45	
		45,46-49,50	130,96	10-metoxigeissoschizol
		47	40,81	10-metoxigeissoschizol
		48	37,30	10-metoxigeissoschizol
51-72	90:10	51-58	234,70	10-metoxigeissoschizol
		59-66	188,65	Ramiflorina B
		67-74	145,32	Ramiflorina A e B
73-81	85:15	75-82	169,14	Ramiflorina A
82-89	80:20	83-88	53,19	
90-95	75:15	89-90	12,44	
		91-94	16,10	
96-102	50:50	95-98	14,01	
		99-102	21,27	

Total = 1331,64

A fração 67-74 (145,32 mg) foi cromatografada em placa preparativa de sílica PF, usando como eluente CHCl_3 + CH_3OH 10% em atmosfera de amônia. Foi isolado 42,44 mg de Ramiflorina A e 16,80 mg de Ramiflorina B.

A fração 75-82 (169,14 mg) foi submetida a cromatografia de placa preparativa. O sistema eluente usado foi CHCl_3 + CH_3OH 10% com amônia, isolando-se 103,93 mg de ramiflorina A.

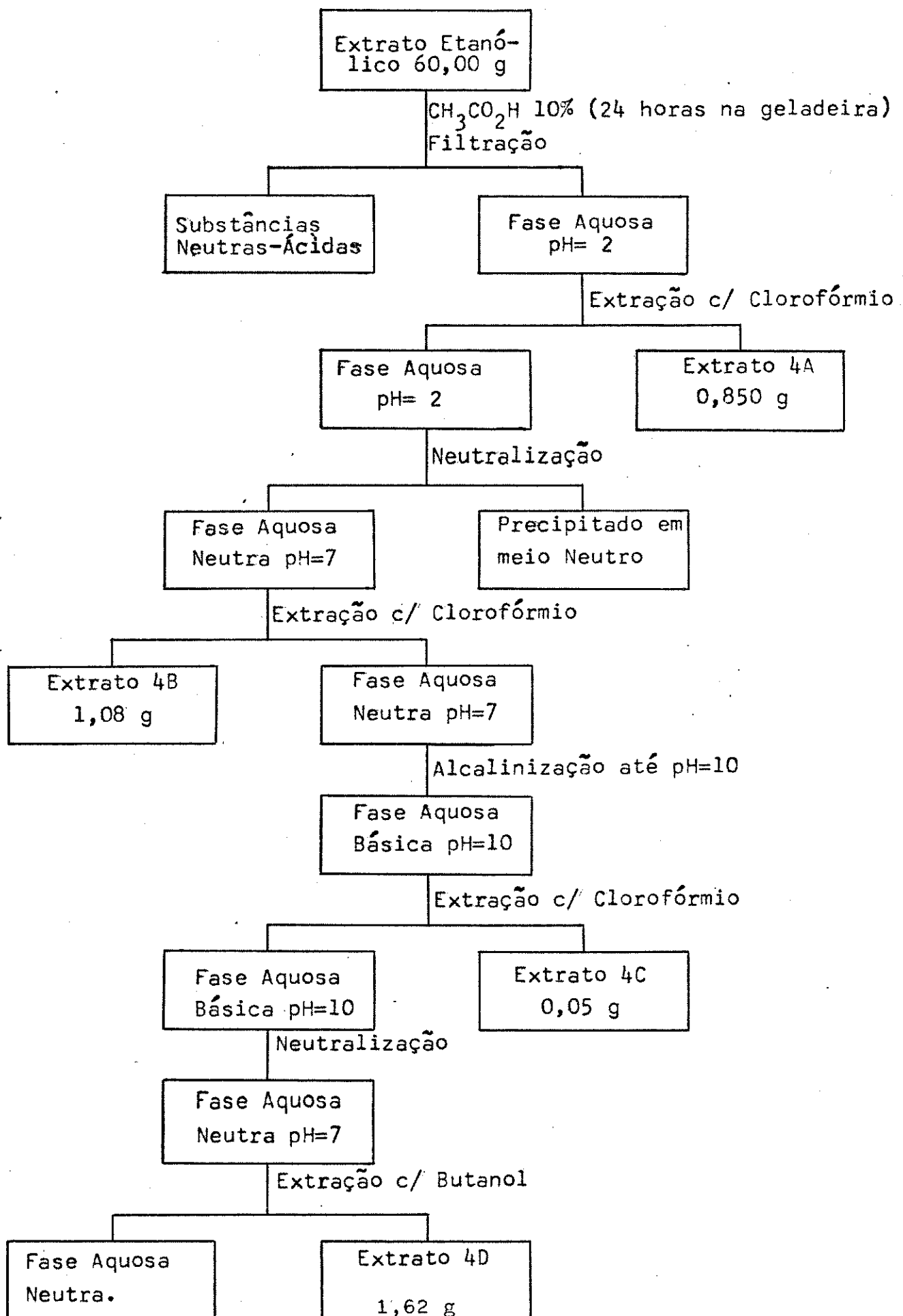
100 mg da fração 51-58 foi purificada por placa preparativa de sílica PF, o sistema eluente foi CHCl_3 + CH_3OH 10% com amônia, isolando-se 44,31 mg de 10-metoxigeissoschizol.

A fração 59-66 (188,65 mg) foi cromatografada em placa preparativa de sílica PF, em CHCl_3 + CH_3OH 10% em atmosfera de amônia, sendo isolado 78,56 mg de Ramiflorina B.

5.3- Extrato Obtido pelo Processo 2 (etanol a frio)

Após extração com clorofórmio, as cascas de A. ramiflorum foram submetidas a extração com etanol durante 5 dias. Evaporado o solvente em rotavapor, obteve-se 122,47 gramas de extrato.

60,00 gramas do extrato etanólico foi submetido a tratamento ácido-base como é mostrado no esquema 5 (pag. 88), e o procedimento usado na preparação dos extratos está descrito na pag. 79.



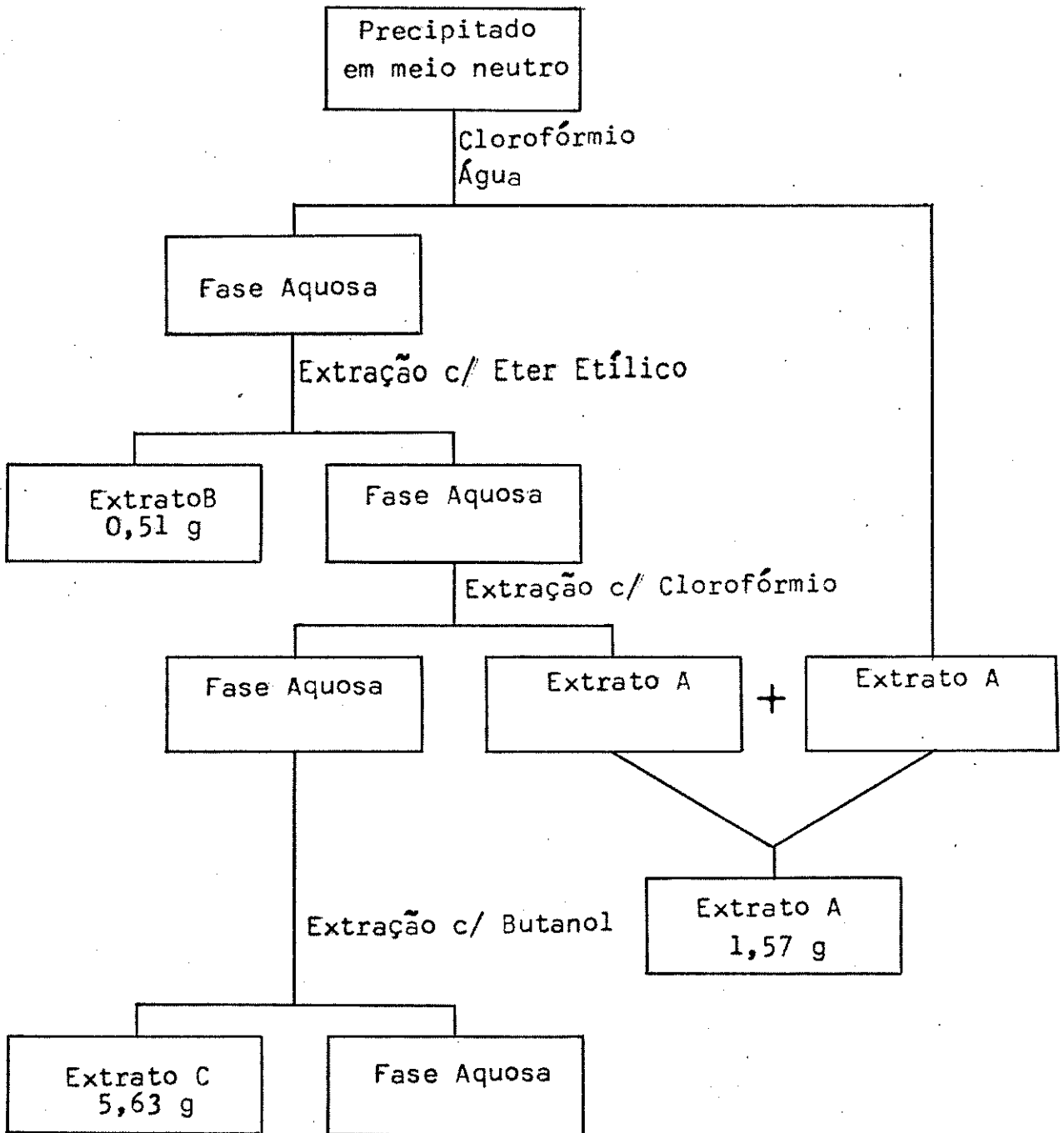
Durante a neutralização da fase aquosa ácida houve formação de precipitado. Este precipitado foi parcialmente solubilizado em clorofórmio e a esta mistura foi adicionada água. Devido o teste Mayer positivo apresentado pela fase aquosa, foram feitas extrações sucessivas com eter etílico, clorofórmio e butanol. As duas fases clorofórmicas reunidas forneceram 1,57 gramas de extrato, o extrato etéreo 0,51 gramas e o extrato butanólico 5,63 gramas de alcalóides (veja esquema 6 pag.90).

Foi de interesse o estudo do extrato 4B (esquema 5 pag.88) e dos extratos A e C (esquema 6 pag. 90).

O extrato 4B (150,00 mg) foi cromatografado em placa preparativa de sílica PF, usando como eluente $\text{CHCl}_3 + \text{CH}_3\text{OH}$ 10% em atmosfera de amônia. Isolou-se 133,80 mg de 10-metoxigeissoschizol.

A partir de 700,00 mg do extrato A (esquema 6 pag.90) foram feitas sucessivas placas preparativas de sílica PF, usando-se como eluente $\text{CHCl}_3 + \text{CH}_3\text{OH}$ 10% em atmosfera saturada de amônia, que permitiu o isolamento de 181,74 mg de Ramiflorina B.

A partir de 320,00 mg do extrato C (esquema 6 pag. 90) foram separadas por placa preparativa de sílica PF 58,99 mg de ramiflorina A e 58,74 mg de Ramiflorina B. O sistema eluente usado foi $\text{CHCl}_3 + \text{CH}_3\text{OH}$ 10% em atmosfera de amônia.

Esquema 6

5.4- Extrato Obtido Pelo Processo 3 (etanol a quente)

Após terem sido extraídas com clorofórmio e etanol a frio, as cascas de A. ramiflorum foram colocadas em um aparelho Soxhlet e extraídas com etanol durante 8 dias, rendendo 49,00 gramas de extrato. Este extrato foi submetido a tratamento ácido-básico de acordo com esquema 5, usando-se o mesmo procedimento descrito na pag.88.

Extrato 5A- 0,57981 gramas.

Extrato 5B- 1,39783 gramas.

Extrato 5C- 0,05455 gramas.

Extrato 5D- 0,66576 gramas.

Extrato 5E (precipitado)- 2,14020 gramas.

Os extratos 5B e 5C foram comparados por cromatografia em camada delgada de sílica gel com 10-metoxigeissoschizol, demonstrando conter esta substância como componente principal.

O precipitado em meio neutro, cromatografado em placa preparativa de sílica PF. O sistema eluente usado foi $\text{CHCl}_3 + \text{CH}_3\text{OH}$ 10% em atmosfera de amônia. Desta cromatografia foram isolados 2 alcalóides: ramiflorina A e ramiflorina B.

6.0- Propriedades Físicas dos Alcalóides Isolados

Todos os compostos isolados de Aspidosperma ramiflorum são alcalóides indólicos.

A seguir são apresentadas as propriedades físicas e os dados dos espectros de Ultravioleta (UV), Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de Proton (RMN de ^1H), Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze (RMN de ^{13}C) e Espectro de Massa (EM) dos compostos isolados.

β - Yohimbina

Ponto de Fusão 231°C (CH_3OH) Lit. $236 - 237^\circ\text{C}$ ⁷⁵

$[\alpha]_D = -13$ (etanol, $c = 0,01073$ g/ml) Lit. $[\alpha]_D = -43$ (piridina)⁷⁵.

Ultravioleta (etanol)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 225\text{nm}$ ($\log \epsilon$ 4,34); 281nm ($\log \epsilon$ 3,73); 289nm ($\log \epsilon$ 3,65).

Infravermelho

3520 cm^{-1} (OH); 3400 cm^{-1} (NH); 1730 cm^{-1} (C=O).

Espectro de Massa

m/e 354 (M^+ , 100%); 353 (93%); 323 (6%); 295 (24%); 184 (37%); 170 (46%); 169 (58%); 156 (36%).

RMN de ^1H (CDCl_3)

8,05 ppm 1H sl NH indólico

7,50-6,80 ppm 4H m H aromáticos

3,78 ppm 3H sl $\text{CH}_3\text{OC=O}$

2,25 ppm 1H sl OH

RMN de ^{13}C

Carbonos Totalmente Substituídos sp^2 : 174,8 (COOCH_3); 135,9 (C-13); 134,1 (C-2); 127,2 (C-8); 108,1 (C-7) ppm.

Carbonos do Tipo CH sp^2 : 121,3 (C-11); 119,3 (C-10); 118,0 (C-9); 110,7 (C-12) ppm.

Carbonos do Tipo CH_2 sp^3 : 61,00 (C-21); 52,8 (C-5); 34,1 (C-14); 34,1 (C-18); 27,9 (C-19); 21,7 (C-6) ppm.

Carbonos do Tipo CH sp^3 : 72,1 (C-17); 59,4 (C-3); 57,4 (C-16); 41,9 (C-15); 39,8 (C-20) ppm.

Carbono do tipo CH_3 : 51,9 ($\text{H}_3\text{CO-C=O}$) ppm.

10-metoxigeissoschizol

Ponto de Fusão: 90°C (etanol)

Lit. 185°C¹¹. $[\alpha]_D = +22,12$ (etanol, $c = 0,010$ g/ml)Lit. $[\alpha]_D = -42$ (piridina)¹¹

Ultravioleta (etanol)

 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 224,3\text{nm}$ ($\log \epsilon$ 4,4); $281,1\text{nm}$ ($\log \epsilon$ 3,9); $293,6\text{nm}$ ($\log \epsilon$ 3,8).

Infravermelho

 3350 cm^{-1} (OH); 3250 cm^{-1} (NH); 1210 cm^{-1} (-C-O-C-).RMN de ^1H (CDCl_3)

8,90 ppm sl 1H NH indólico

7,40 - 6,60 ppm m 3H aromáticos

5,40 ppm m 1H C=CH

3,90 ppm sl 3H OCH_3 1,50 ppm d $J = 6\text{Hz}$ 3H $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}$

Espectro de Massa

m/e: 326 (M^+ , 100%); 325 (91%); 311 (7%); 295 (21%); 281 (34%); 267 (15%); 253 (14%); 214 (8%); 200 (29%); 199 (45%); 186 (29%).

RMN de ^{13}C

Carbonos totalmente substituídos sp^2 : 153,7 (C-10); 136,4 (C-20); 134,9 (C-2); 131,1 (C-13); 127,6 (C-8); 106,7 (C-7) ppm.

Carbonos do tipo CH sp^2 : 120,8 (C-19); 111,6 (C-11); 110,9 (C-12); 100,3 (C-9) ppm.

Carbonos do tipo CH_2 sp^3 : 61,1 (C-17); 53,6 (C-5); 51,0 (C-21); 35,9 (C-16); 32,6 (C-14); 18,4 (C-6).

Carbonos do tipo CH sp^3 : 54,2 (C-3); 31,8 (C-15) ppm.

Carbonos do tipo CH_3 : 55,9 ($\text{H}_3\text{CO}-$); 12,9 (C-18) ppm.

Ramiflorina A

Ponto de Fusão: 159°C

$[\alpha]_D^{20} = +23,52$ (etanol, $c = 0,01013$ g/ml)

Ultravioleta (etanol)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 224\text{nm}$ ($\log \epsilon$ 4,9); 280nm ($\log \epsilon$ 4,4); 288nm ($\log \epsilon$ 4,3).

Infravermelho

3400 cm^{-1} (NH); 1210 cm^{-1} ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$).

RMN de ^1H (CDCl_3)

7,9 ppm sl 1H NH indólico

6,6-7,4 ppm m 7H aromáticos

5,5 ppm q 1H $\text{C}=\text{CHCH}_3$

3,8 ppm sl 3H OCH_3

1,7 ppm d $J = 6\text{Hz}$ 3H CH_3

Espectro de Massa

m/e: M^+ 466 (23%); 449 (1%); 436 (2%); 283 (19%); 282 (77%); 281 (35%); 279 (33%); 253 (12%); 201 (25%); 186 (27%); 185 (100%); 184 (16%); 171 (38%); 119 (22%); 117 (24%).

RMN de ^{13}C

Carbonos totalmente substituídos sp^2 : 153,9 (C-10); 136,3 (C-2'); 135,5 (C-2); 135,5 (C-13'); 135,0 (C-20); 130,9 (C-13); 127,6 (C-8); 127,1 (C-8'); 108,2 (C-7); 106,8 (C-7') ppm.

Carbonos do tipo CH sp^2 : 121,3 (C-11'); 121,3 (C-19); 119,0 (C-10'); 117,6 (C-9'); 111,8 (C-11); 111,2 (C-12'); 110,2 (C-12); 100,2 (C-9) ppm.

Carbonos do tipo CH sp^3 : 53,2 (C-3); 51,4 (C-5); 31,0 (C-15) ppm.

Carbonos do tipo CH_2 sp^3 : 58,1 (C-21); 51,4 (C-5); 42,3 (C-5'); 37,8 (C-16); 33,1 (C-14); 22,3 (C-6'); 18,1 (C-6) ppm.

Carbonos do tipo CH_3 : 55,9 ($\text{H}_3\text{CO}-$); 13,1 (C-18) ppm.

Ramiflorina B

Ponto de Fusão: 194°C

$[\alpha]_D = +59,20$ (etanol, $c = 0,010006$ g/ml)

Ultravioleta (etanol)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 224\text{nm}$ ($\log \epsilon$ 4,91); 280nm ($\log \epsilon$ 4,40); 288nm ($\log \epsilon$ 4,31).

Infravermelho

3420 cm^{-1} (NH); 1220 cm^{-1} (-C-O-C-).

RMN de ^1H (CDCl_3)

9,2 ppm sl 1H NH indólico

6,75-7,45 ppm m 7H aromáticos

5,3 ppm q 1H $\text{C}=\text{CHCH}_3$

3,8 ppm sl 3H OCH_3

1,5 ppm d $J = 6\text{Hz}$ 3H $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{C}$

Espectro de Massa

m/e : M^+ . 466 (25%); 449 (2%); 436 (4%); 284 (58%); 283 (80%); 282 (77%); 279 (70%); 253 (48%); 201 (35%); 186 (58%); 185 (100%); 184 (62%); 183 (65%); 171 (80%); 143 (49%); 130 (33%).

RMN de ^{13}C

Carbonos totalmente substituídos sp^2 : 154,3 (C-10); 137,6 (C-2'); 135,9 (C-2); 135,3 (C-13'); 135,2 (C-20); 130,3 (C-13); 128,4 (C-8); 127,0 (C-8'); 108,3 (C-7); 107,7 (C-7') ppm.

Carbonos do tipo CH sp^2 : 128,2 (C-19); 121,2 (C-11'); 118,9 (C-10'); 117,6 (C-9'); 111,7 (C-11); 111,5 (C-12'); 110,8 (C-12); 100,7 (C-9) ppm.

Carbonos do tipo CH sp^3 : 52,7 (C-3); 49,9 (C-17); 29,6 (C-15) ppm.

Carbonos do tipo CH_2 sp^3 : 52,6 (C-21); 51,1 (C-5); 41,4 (C-5'); 37,4 (C-16); 29,6 (C-14); 22,5 (C-6'); 17,6 (C-6) ppm.

Carbonos do tipo CH_3 : 55,9 ($\text{H}_3\text{CO}-$); 12,7 (C-18) ppm.

Acetilação da Ramiflorina A

50,00 mg da ramiflorina A foram dissolvidas em 1 ml de piridina seca e adicionou-se 0,8 ml de anidrido acético. A reação ficou sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se 30 ml de água destilada e extraiu-se 3 vezes com 30 ml de clorofórmio. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água e secas com Na_2SO_4 anidro e o solvente retirado em rotavapor, resultando 61,13 mg de um único composto.

Ponto de Fusão: 214°C

$[\alpha]_D = +17,7$ (etanol, $c = 0,00577\text{g/ml}$)

Ultravioleta (etanol)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} 226,7\text{nm}$ ($\log \epsilon 4,65$); $280,0\text{nm}$ ($\log \epsilon 4,08$); $289,0\text{nm}$ ($\log \epsilon 4,02$).

Infravermelho

3400 cm^{-1} (NH); 1630 cm^{-1} ($-\text{CO}-\text{N}<$).

RMN de ^1H (CDCl_3)

9,4 ppm s1 1H NH indólico

8,5 ppm s1 1H NH indólico

6,7-7,7 ppm m 7H aromáticos

5,3 ppm q 1H $=\text{CHCH}_3$

3,8 ppm s1 3H $-\text{OCH}_3$

2,2 ppm s1 3H $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}(\text{N}<)$

1,3 ppm d $J = 6\text{Hz}$ 3H $=\text{CHCH}_3$

Espectro de Massa

m/e : $M+508$ (31%); 295 (29%); 283 (21%); 282 (100%); 281 (29%); 279 (15%); 255 (6%); 243 (8%); 227 (5%); 213 (9%); 201 (9%); 186 (5%); 171 (10%).

Acetilação Ramiflorina B

50,00 mg da ramiflorina B foram dissolvidas em 1 ml de piridina seca e adicionou-se 0,8 ml de anidrido acético. A reação ficou sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se 30 ml de água destilada e extraiu-se 3 vezes com 30 ml de clorofórmio. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água destilada e secas com Na_2SO_4 anidro e o solvente retirado em rotavapor resultando 56,82 mg de um único composto.

Ponto de Fusão: 253°C

$[\alpha]_D^{25} = +12,24$ (CHCl_3 , $c = 0,00834$ g/ml)

Ultravioleta (etanol)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 224,0\text{nm}$ ($\log \epsilon 4,70$); $280,0\text{nm}$ ($\log \epsilon 4,14$); $289,0\text{nm}$ ($\log \epsilon 4,08$).

Infravermelho

3410 cm^{-1} (NH); 1640 cm^{-1} (—CO—N<)

RMN de ^1H (CDCl_3)

9,5 ppm sl 1H NH indólico
 7,9 ppm sl 1H NH indólico
 6,6-7,6 ppm m 7H aromáticos
 5,3 ppm q 1H $=\text{CHCH}_3$
 3,8 ppm sl 3H $-\text{OCH}_3$
 2,3 ppm sl 3H $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}(\text{N})$
 1,4 ppm d $J = 6\text{Hz}$ 3H $=\text{CHCH}_3$

Espectro de Massa

m/e : M^+ , 508 (88%); 477 (7%); 367 (6%); 347 (5%); 308 (74%); 296 (20%);
 295 (89%); 293 (17%); 283 (24%); 282 (100%); 281 (79%); 279 (31%); 265
 (17%); 253 (23%); 227 (5%); 213 (31%); 201 (26%); 200 (31%); 187 (26%)
 171 (22%).

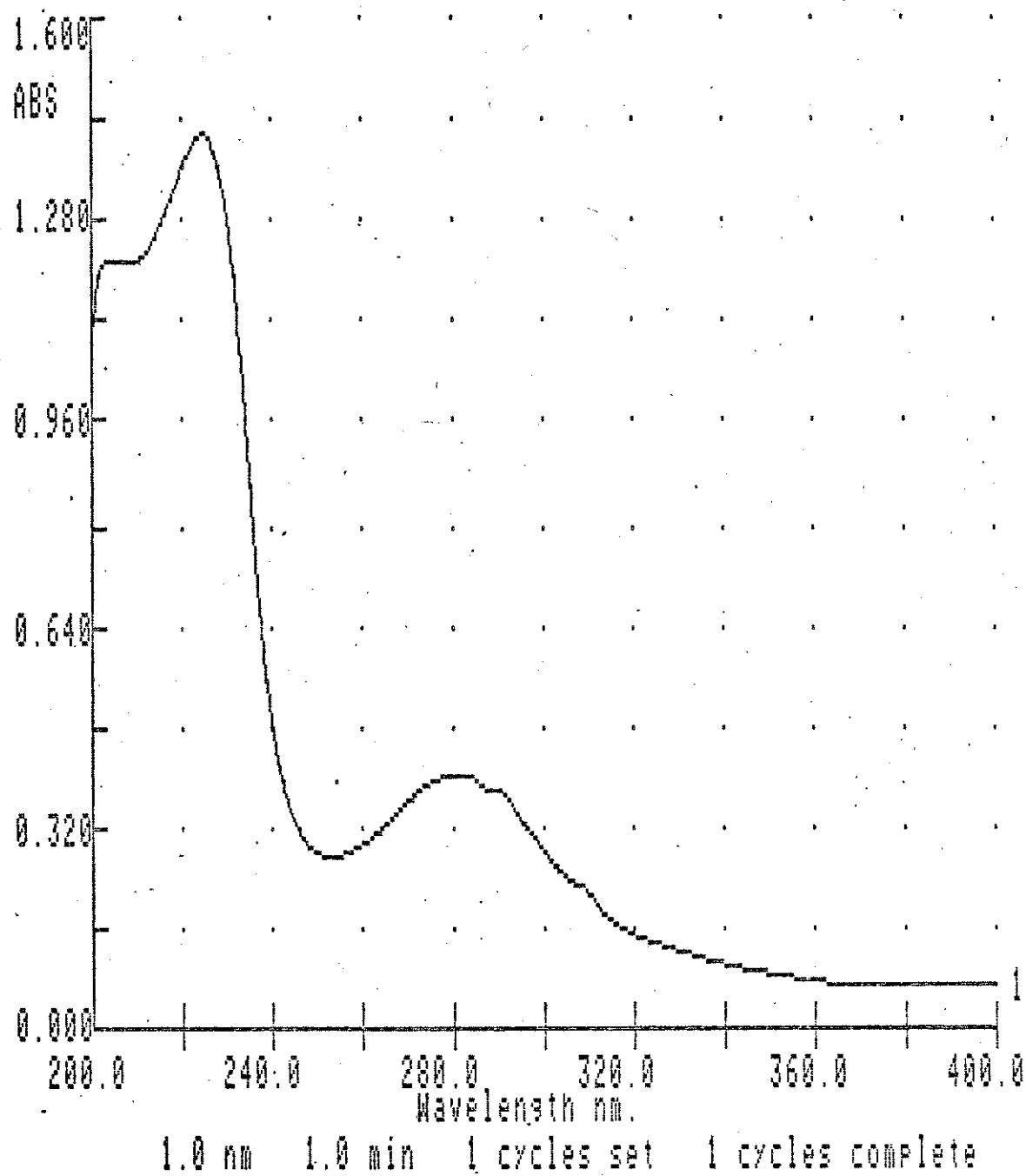


Figura 2 - Espectro no Ultravioleta da Ramiflorina A

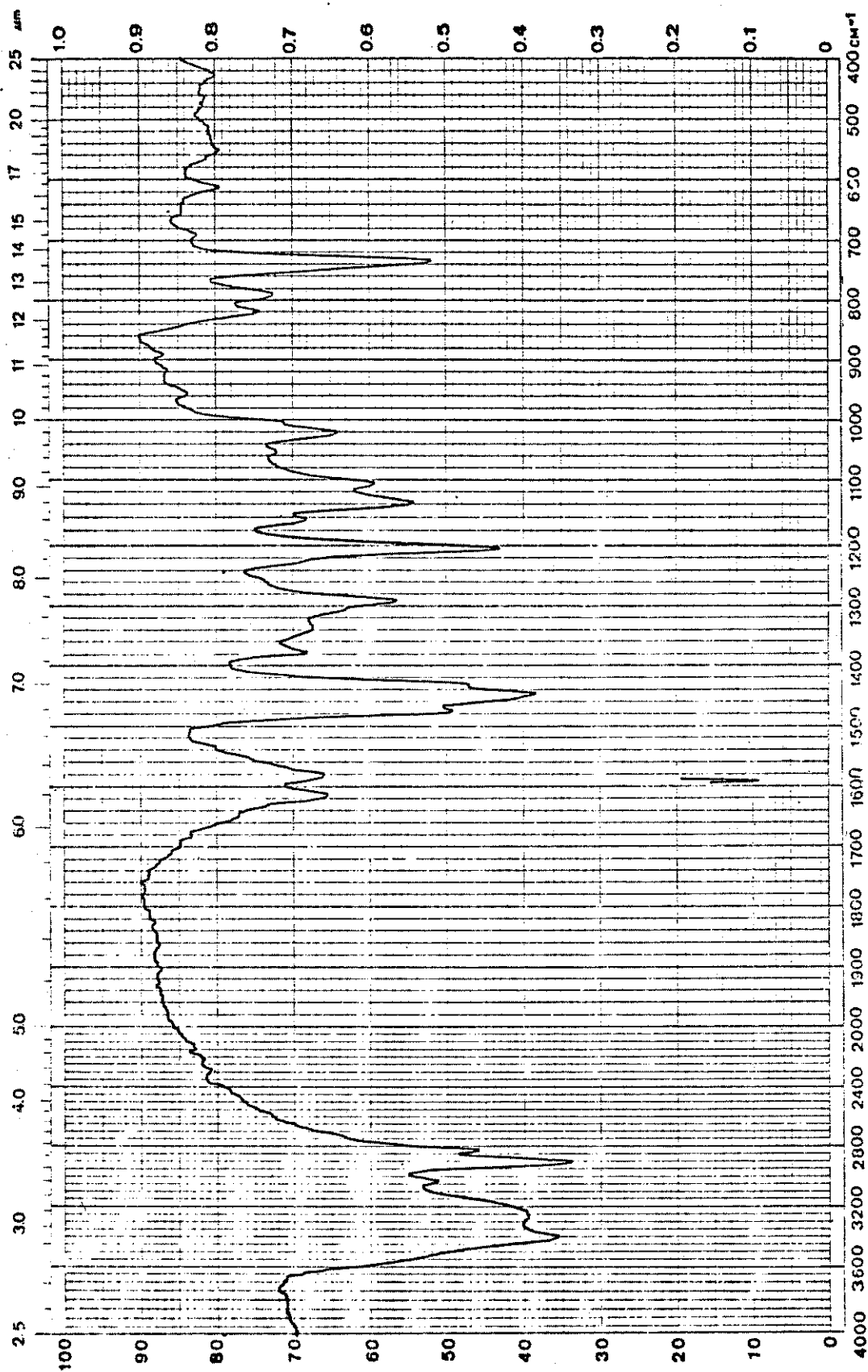


Figura 3 - Espectro no Infravermelho da Ramiflorina A

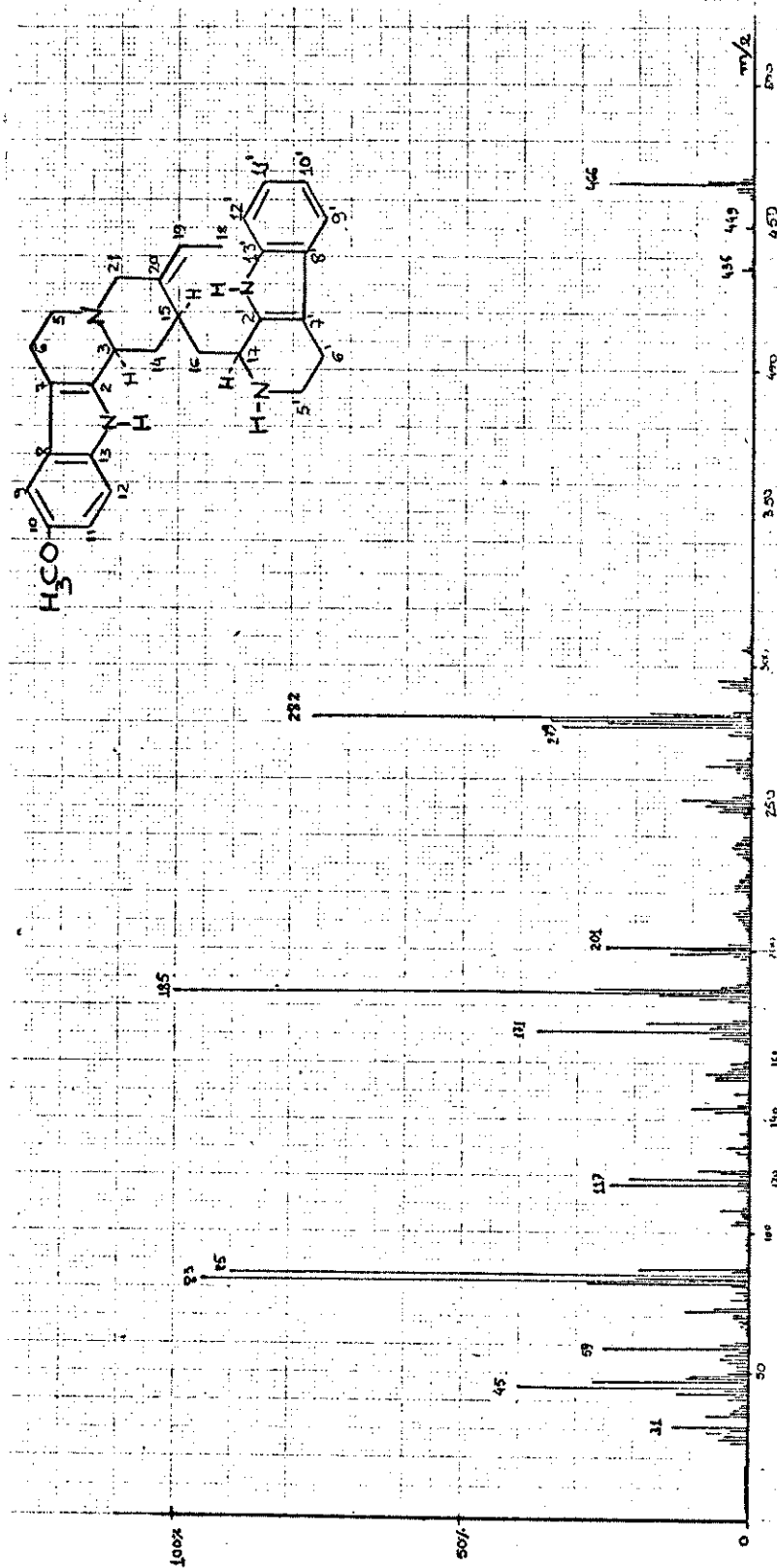


Figura 4 - Espectro de Massa da Ramiflorina A

$\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O} + \text{TMS}$

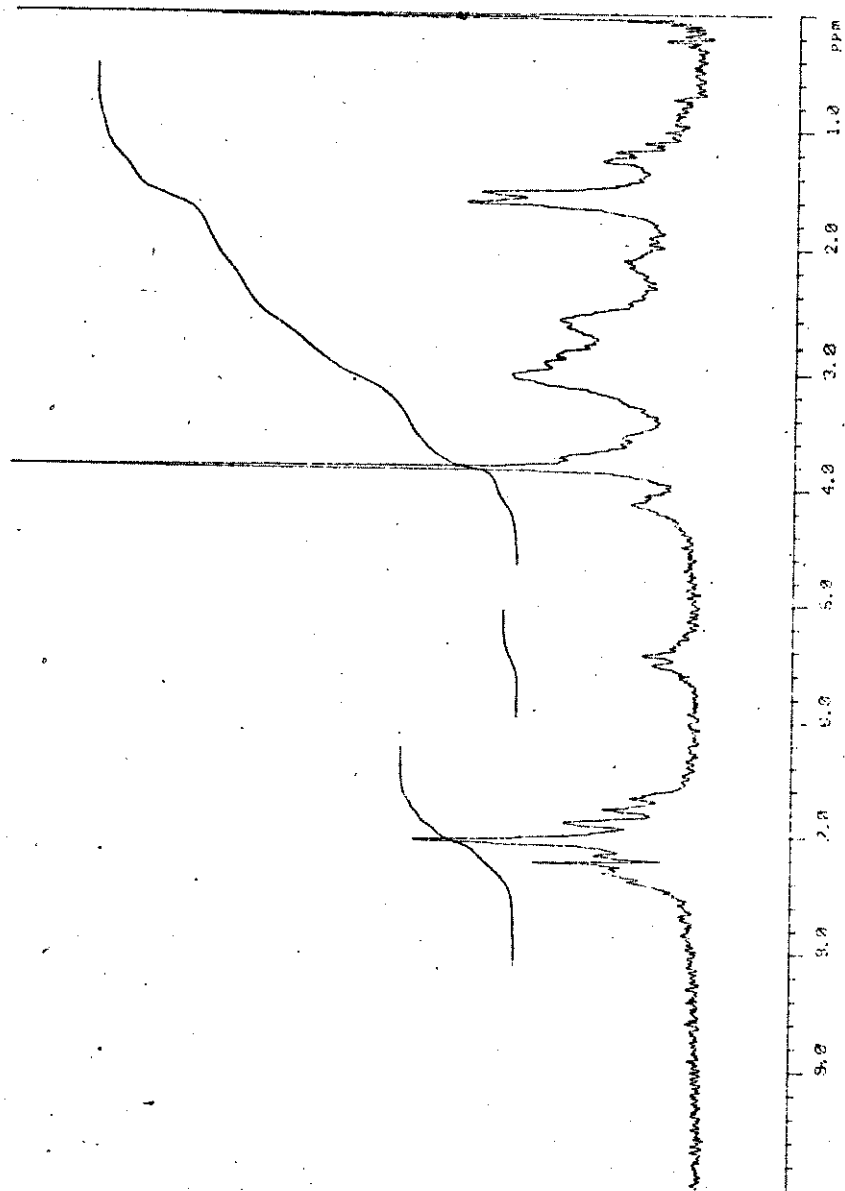


Figura 6 - Espectro de RMN de ^1H da Ramiflorina A na presença de D_2O

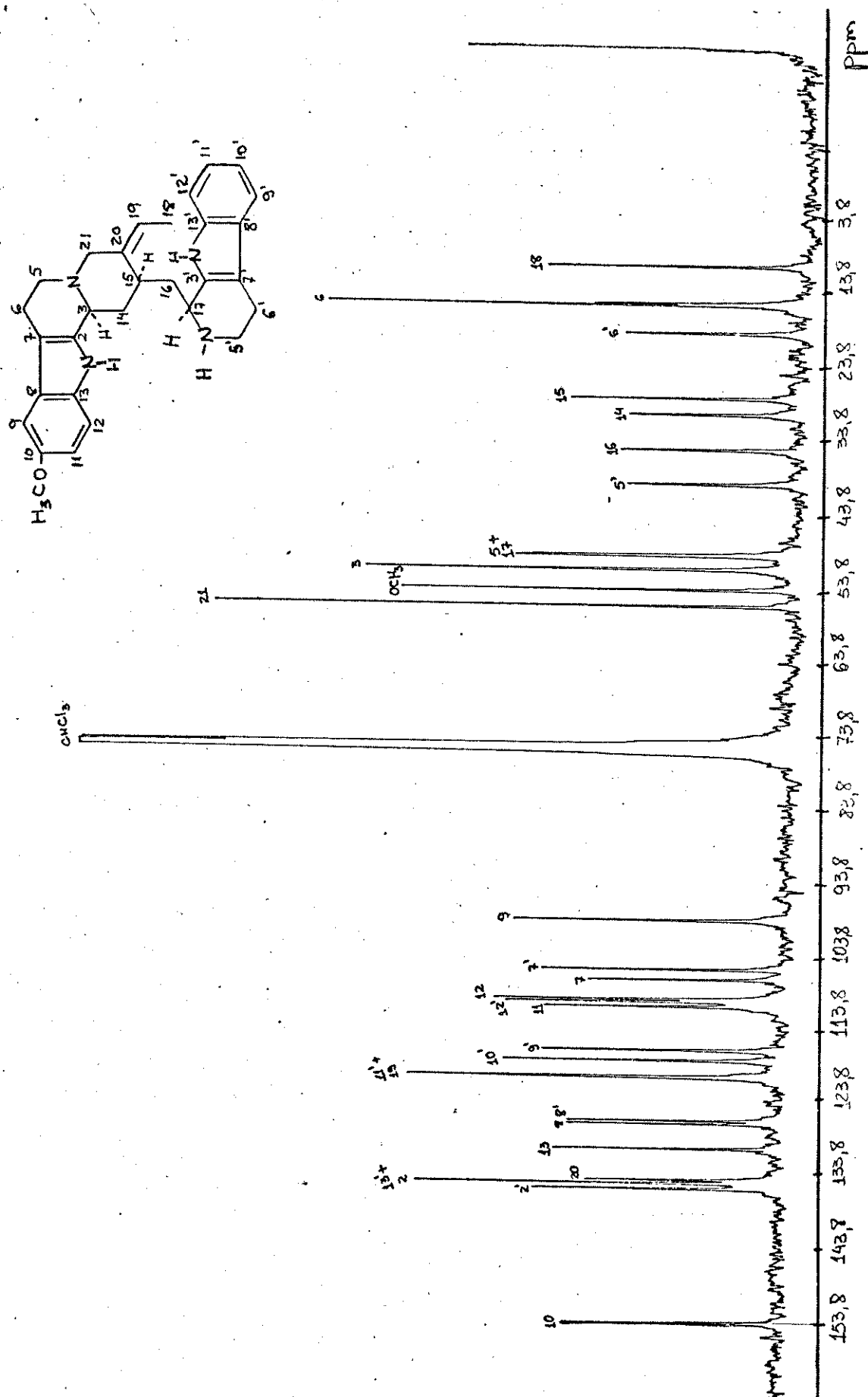


Figura 7 - Espectro de RMN de ^{13}C (DFL) da Ramiflorina A

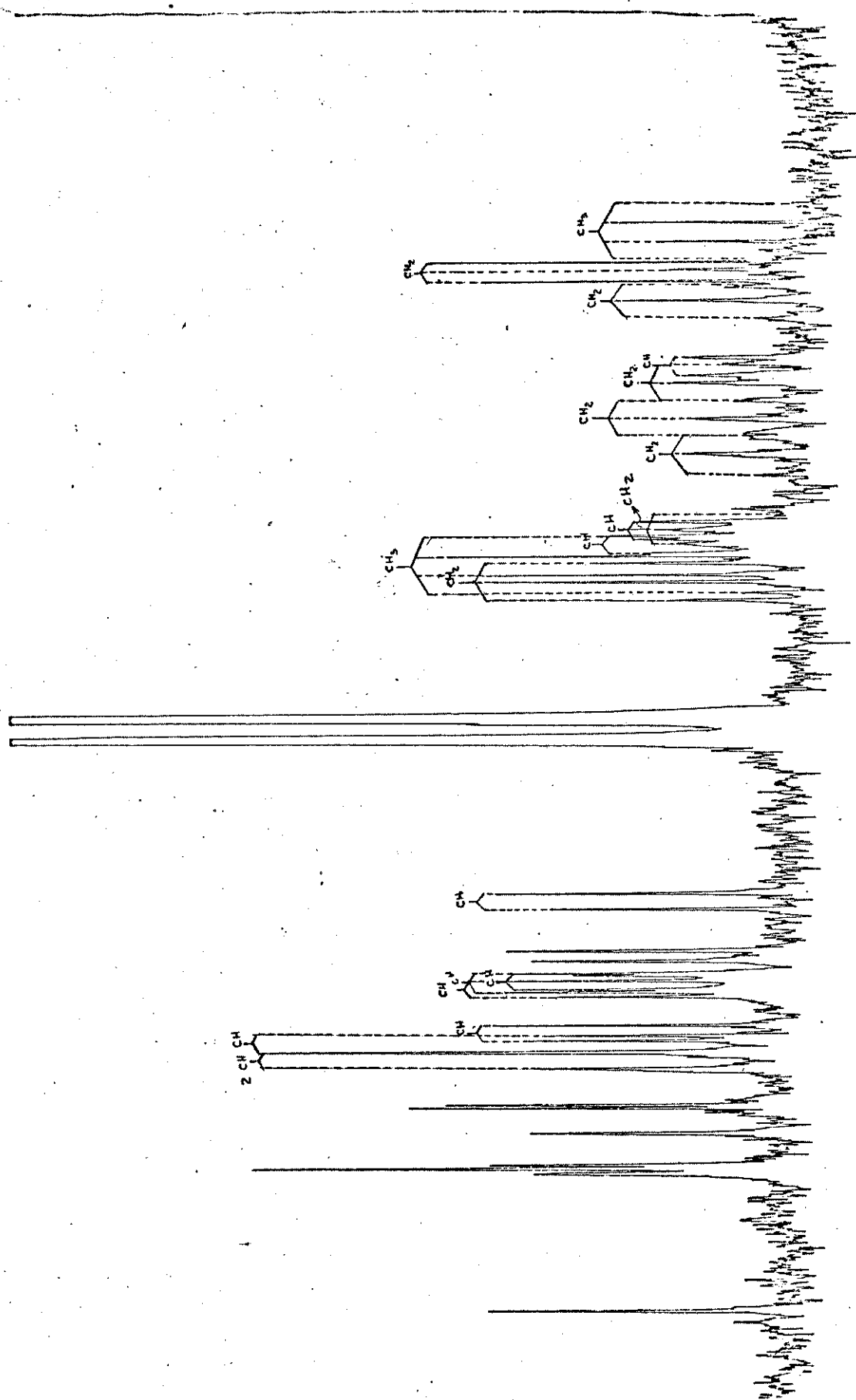


Figura 8 - Espectro de RMN de ^{13}C (SFORD) da Ramiflorina A

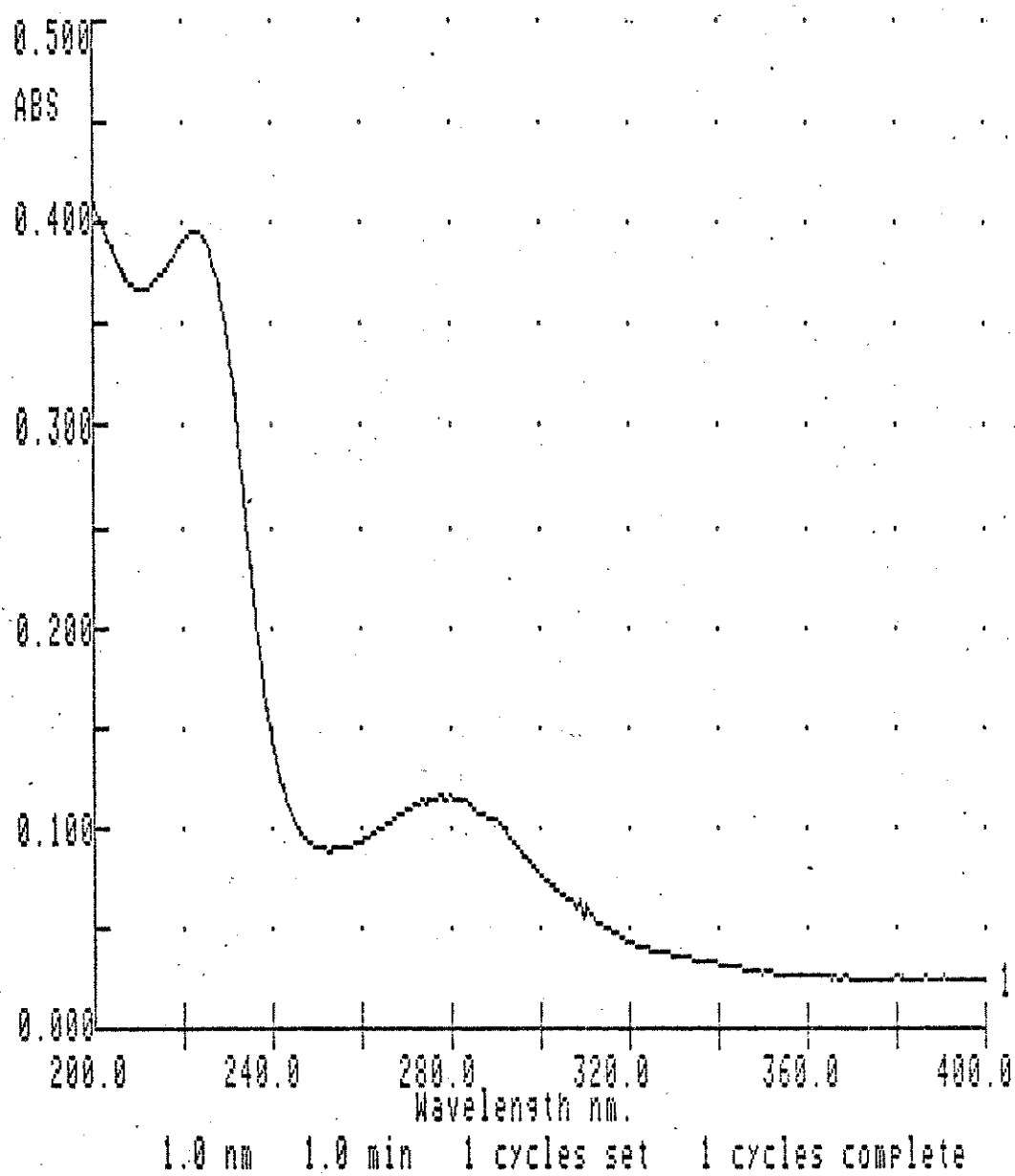


Figura 9 - Espectro no Ultravioleta da Ramiflorina B

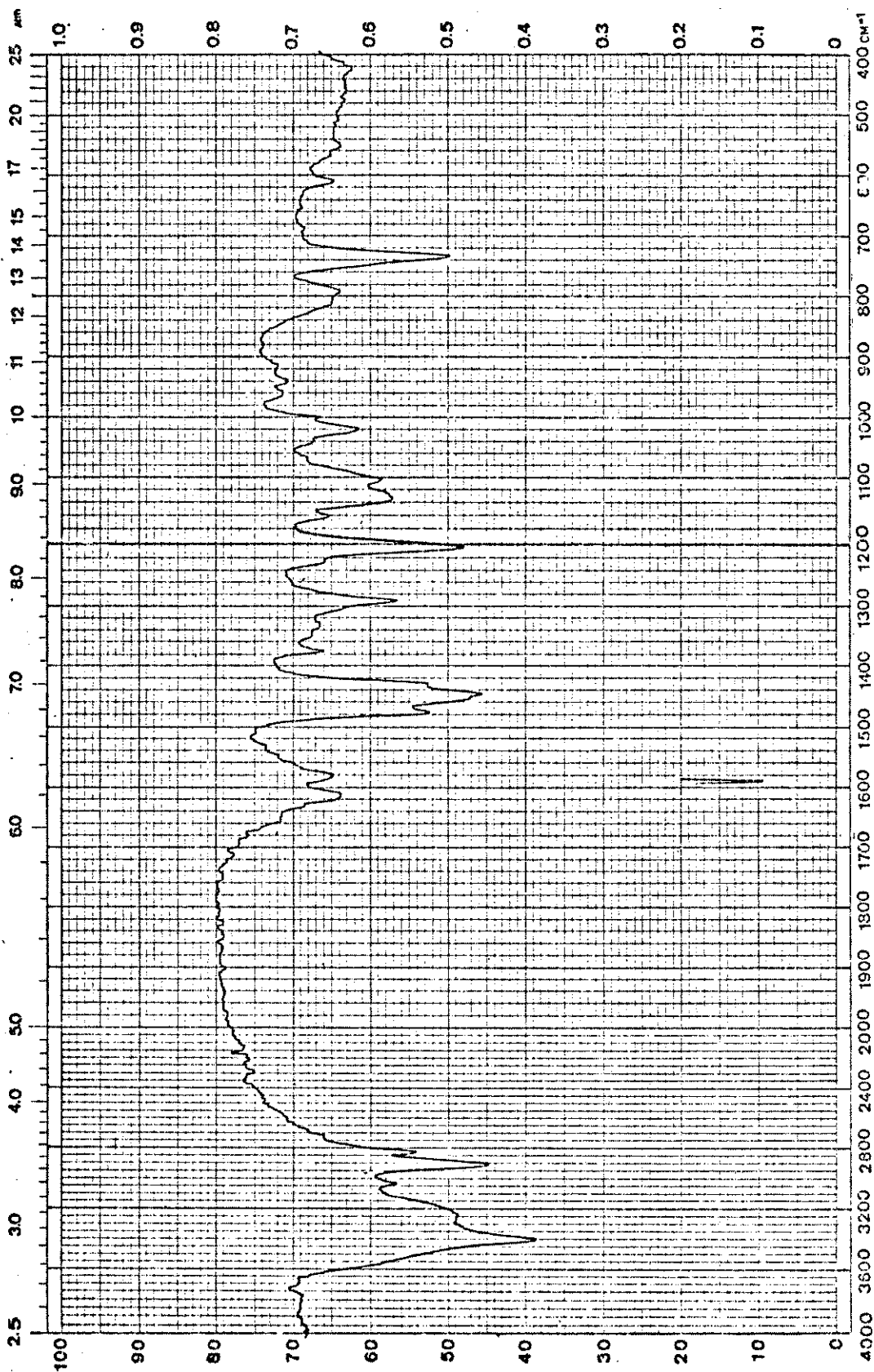


Figura 10 - Espectro no Infravermelho da Ramiflorina B

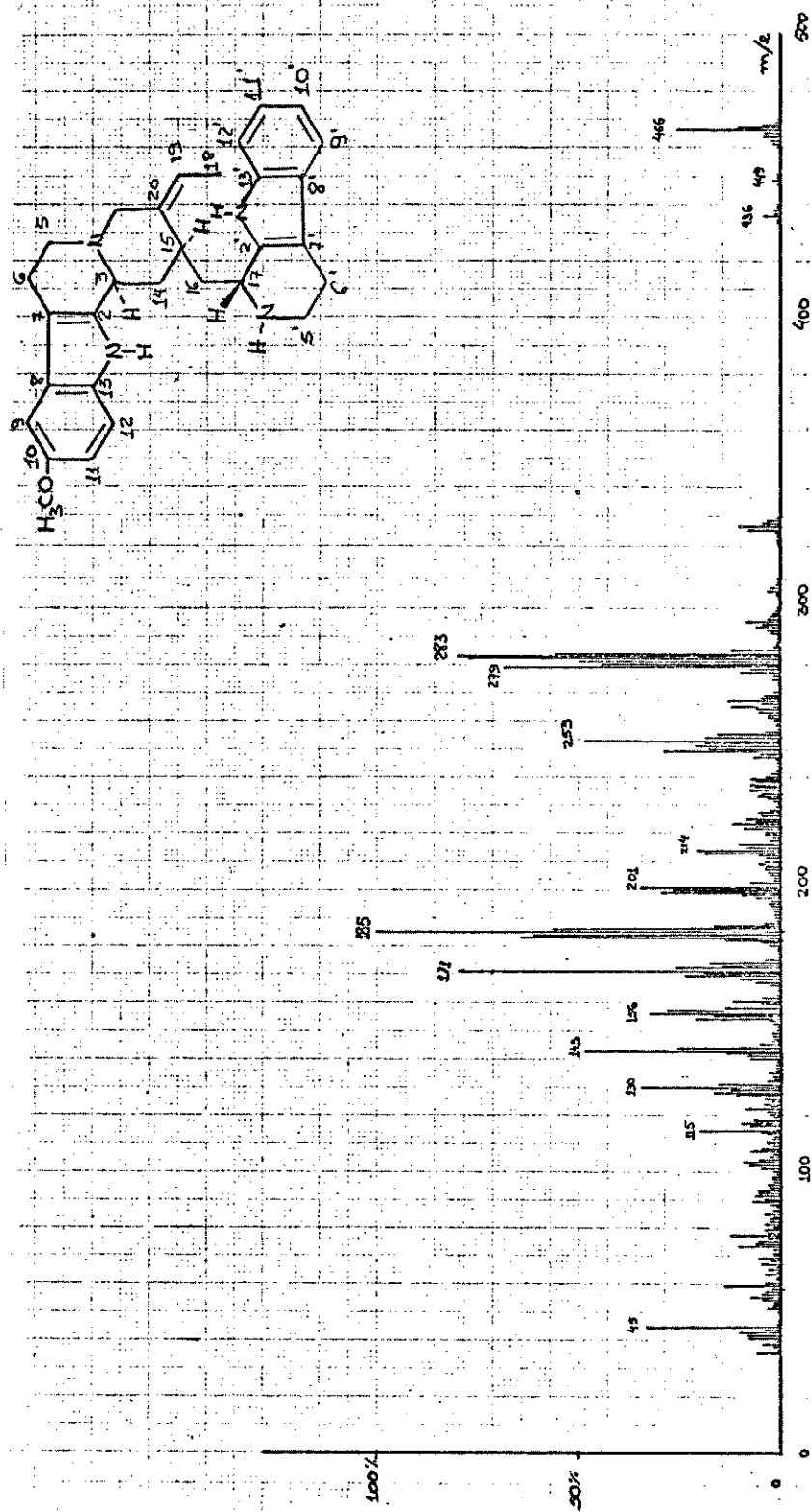


Figura 11 - Espectro de Massa da Ramiflorina B

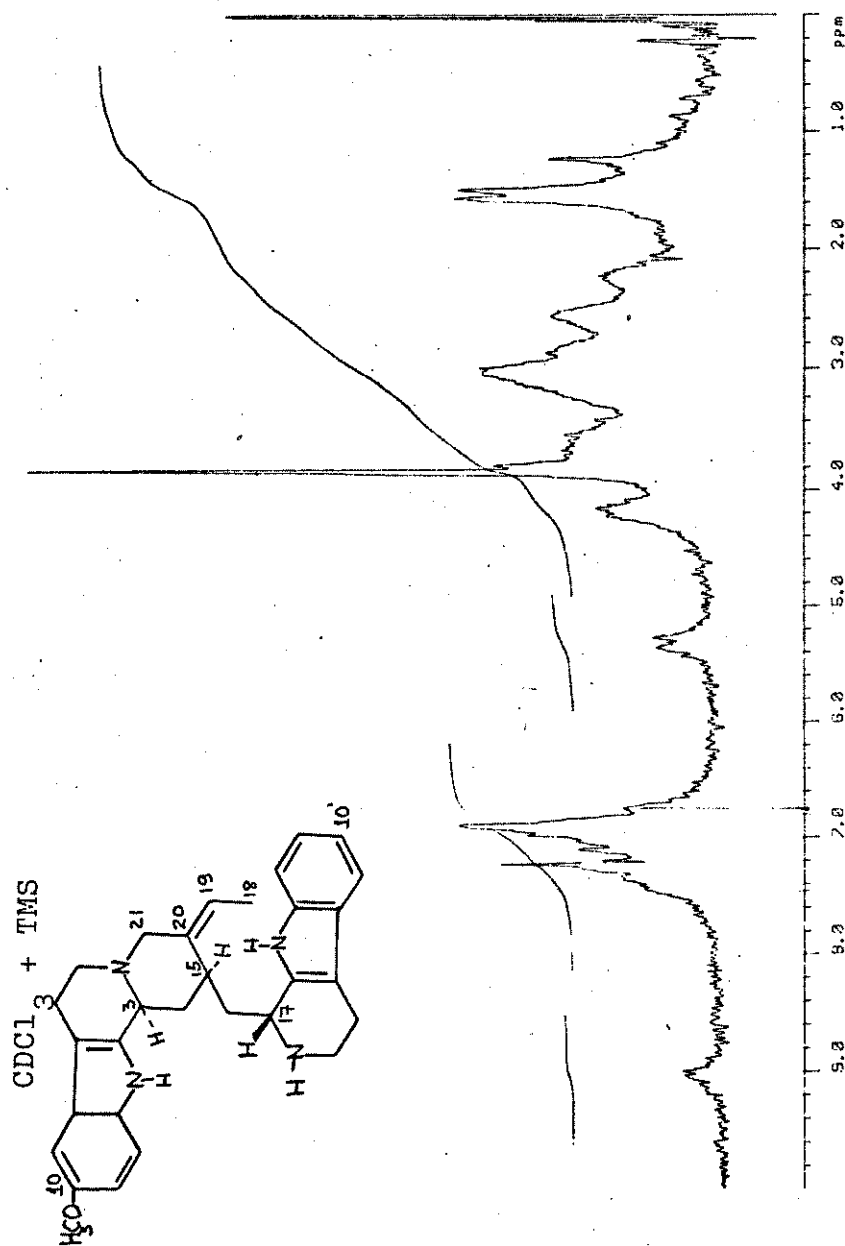


Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H da Ramiflorina B

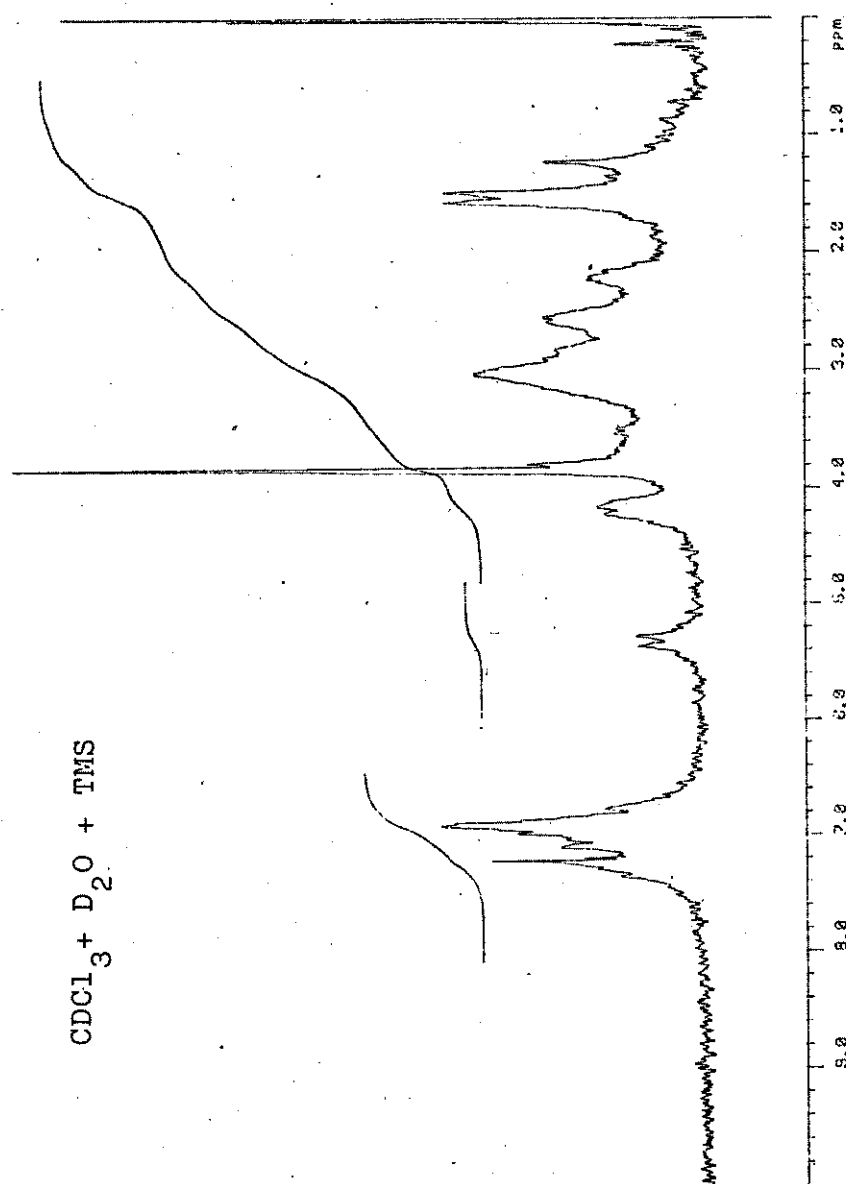


Figura 13. - Espectro de RMN de ^1H da Ramiflorina B na presença de D_2O

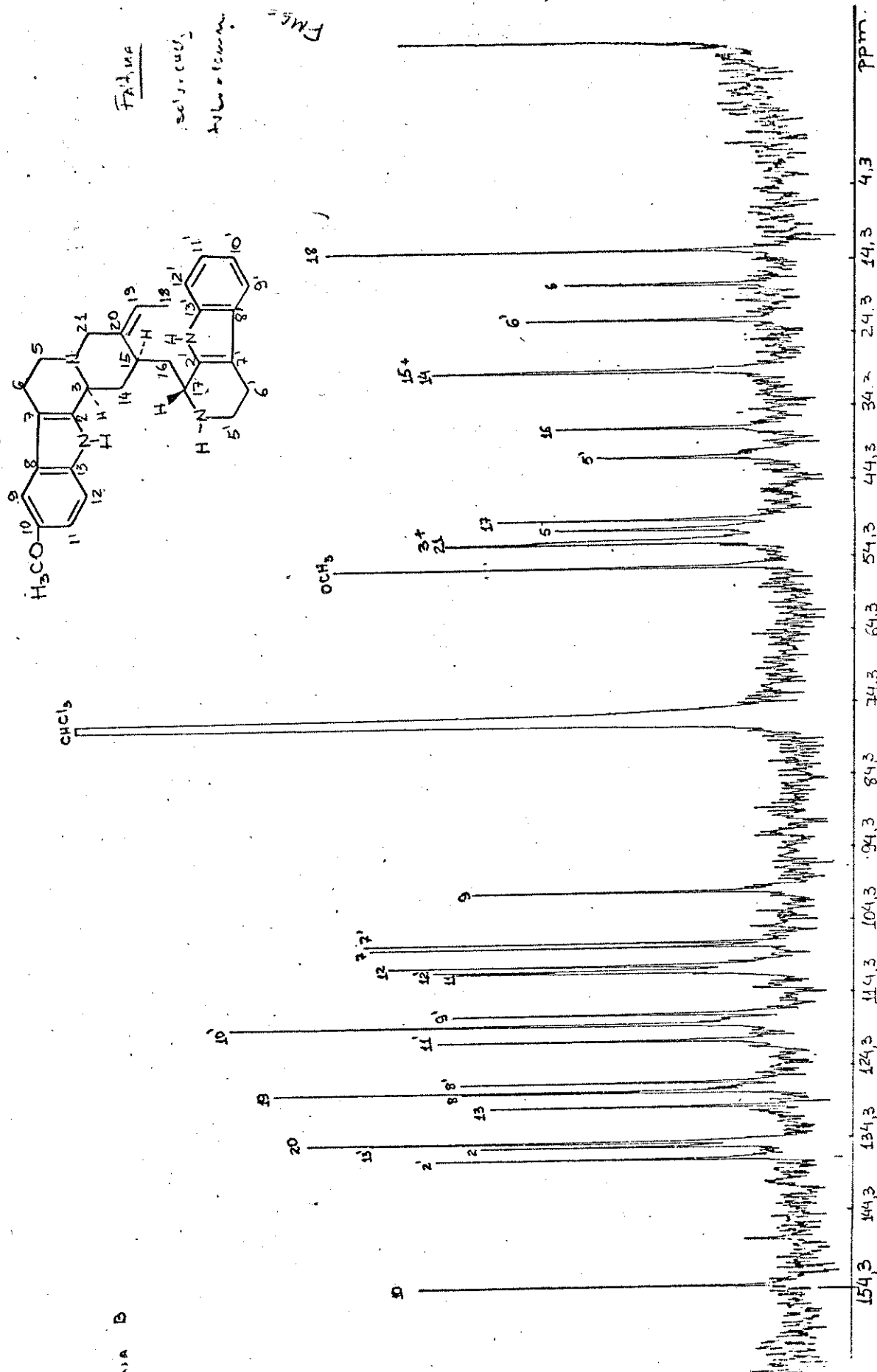


Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C (DFL) da Ramiflorina B

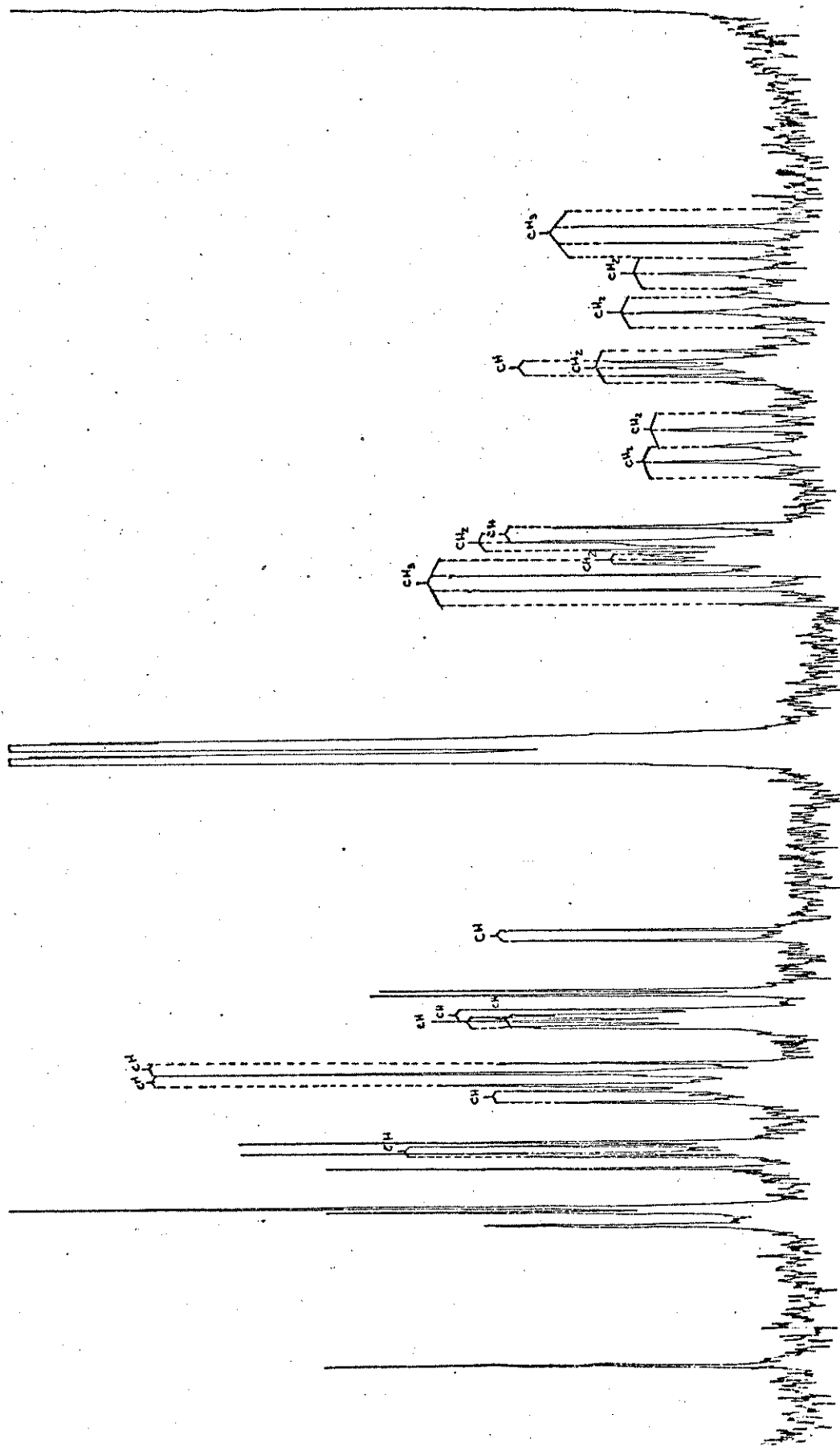


Figura 15 - Espectro de RMN de ^{13}C (SFORD) da Ramiflorina B

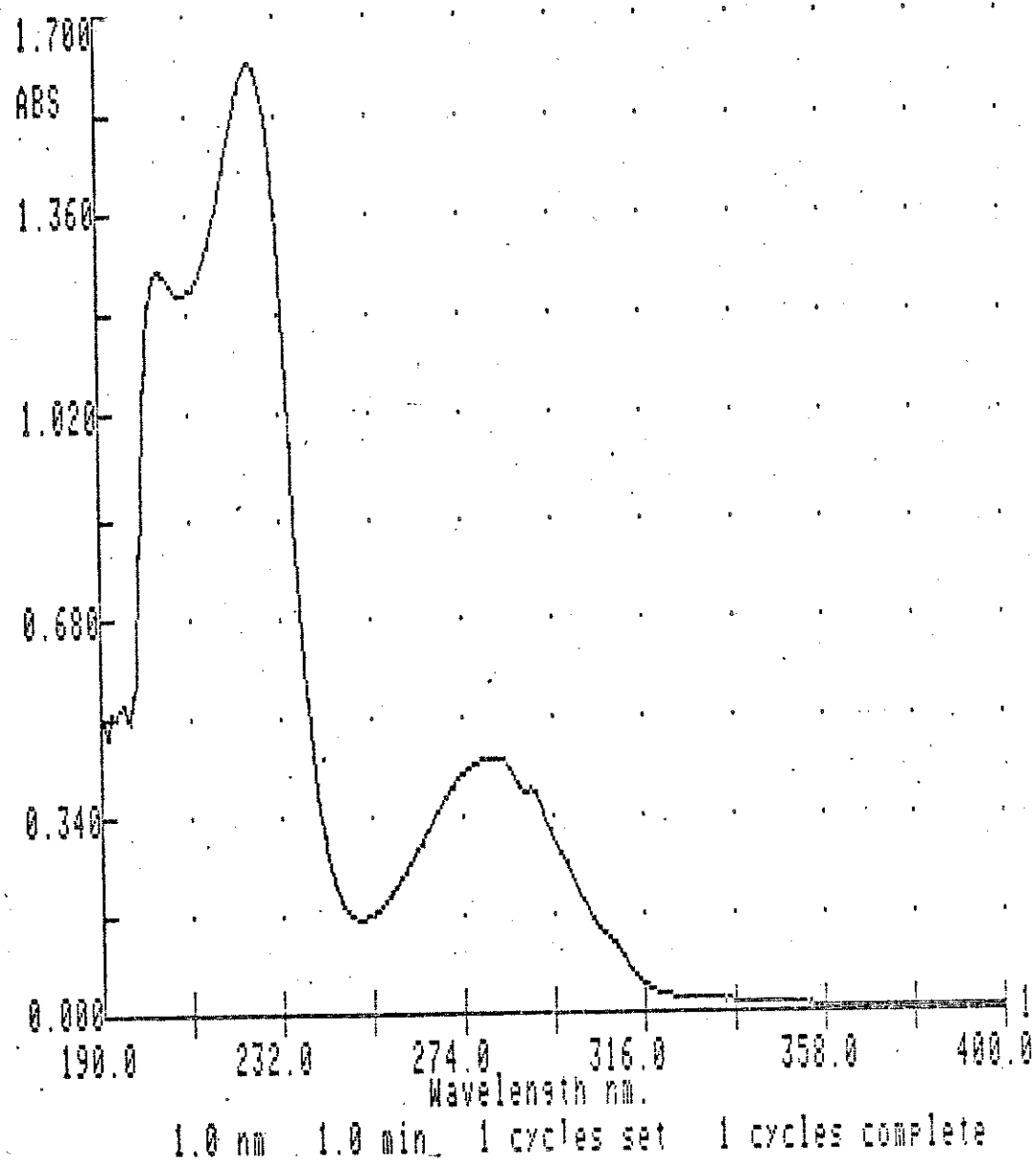


Figura 16 - Espectro no Ultravioleta da Ramiflorina A Acetila-
lada.

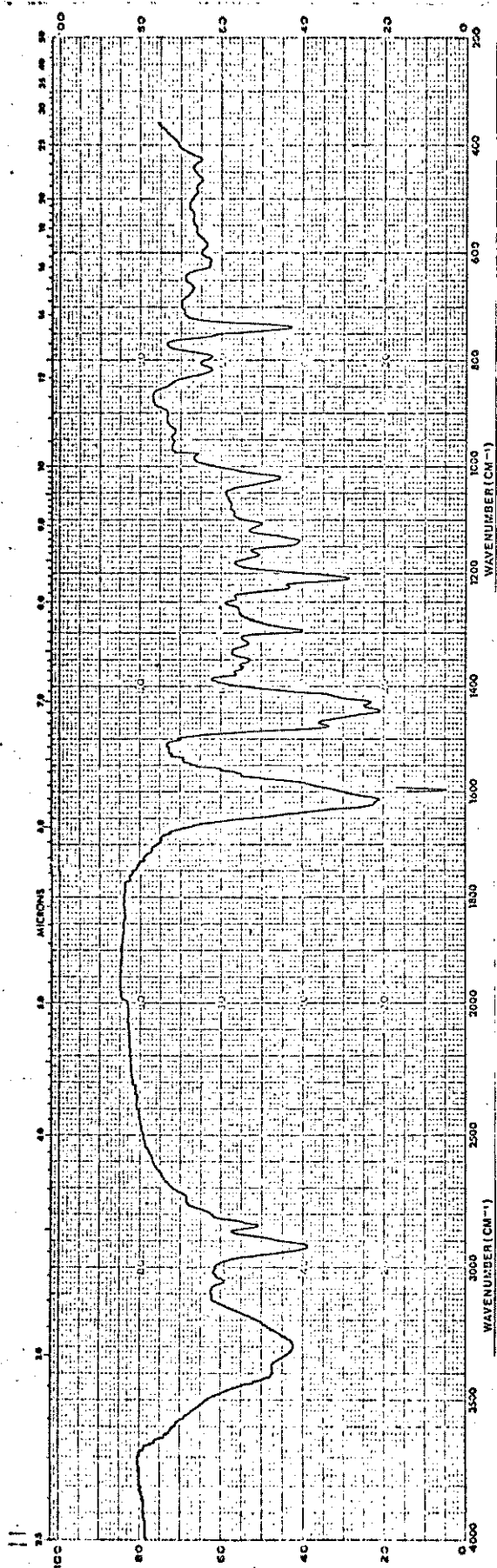


Figura 17 - Espectro no Infravermelho da Ramiflorina A Acetilada.

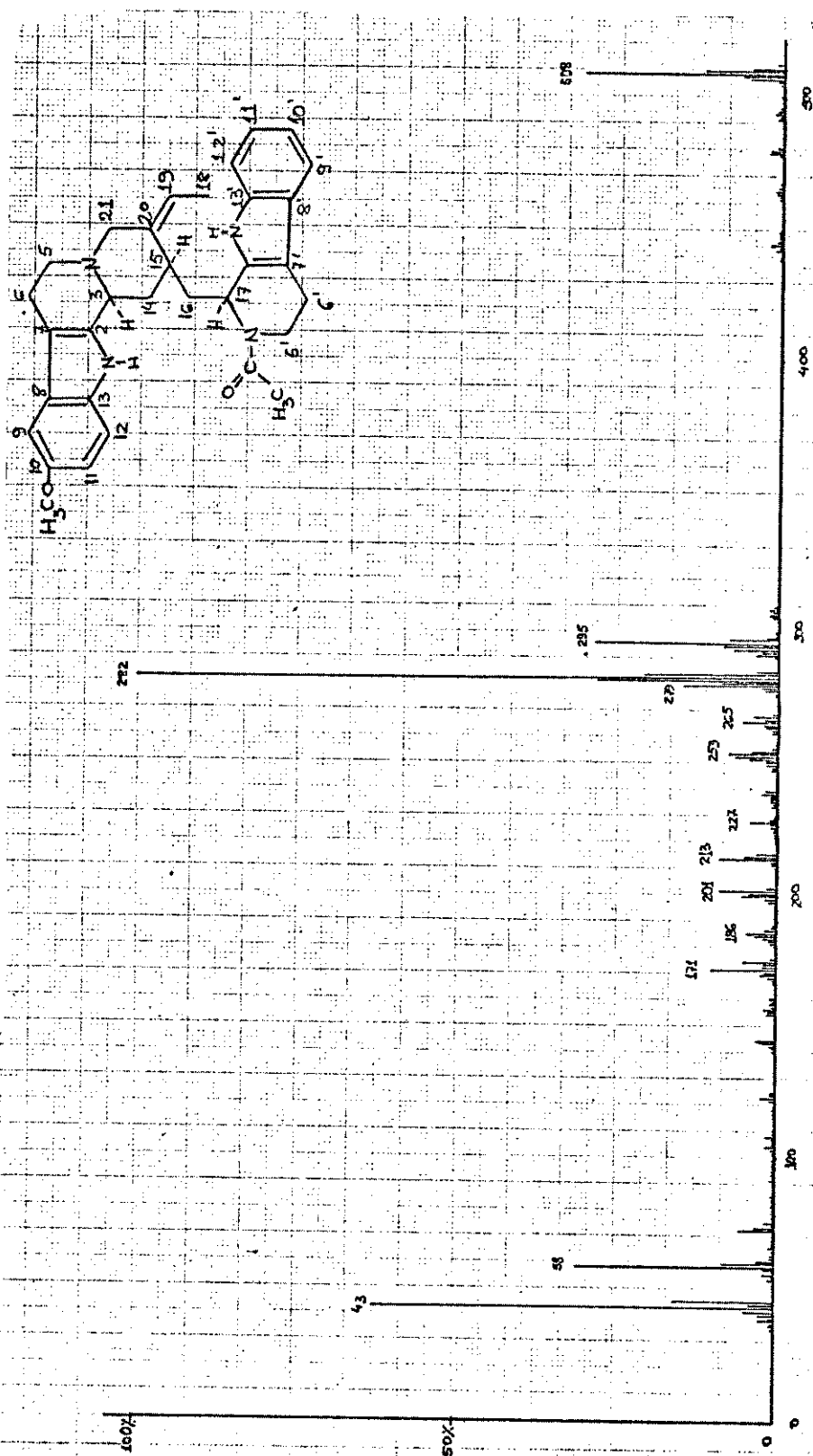


Figura 18 - Espectro de Massa da Ramiflorina A Acetilada

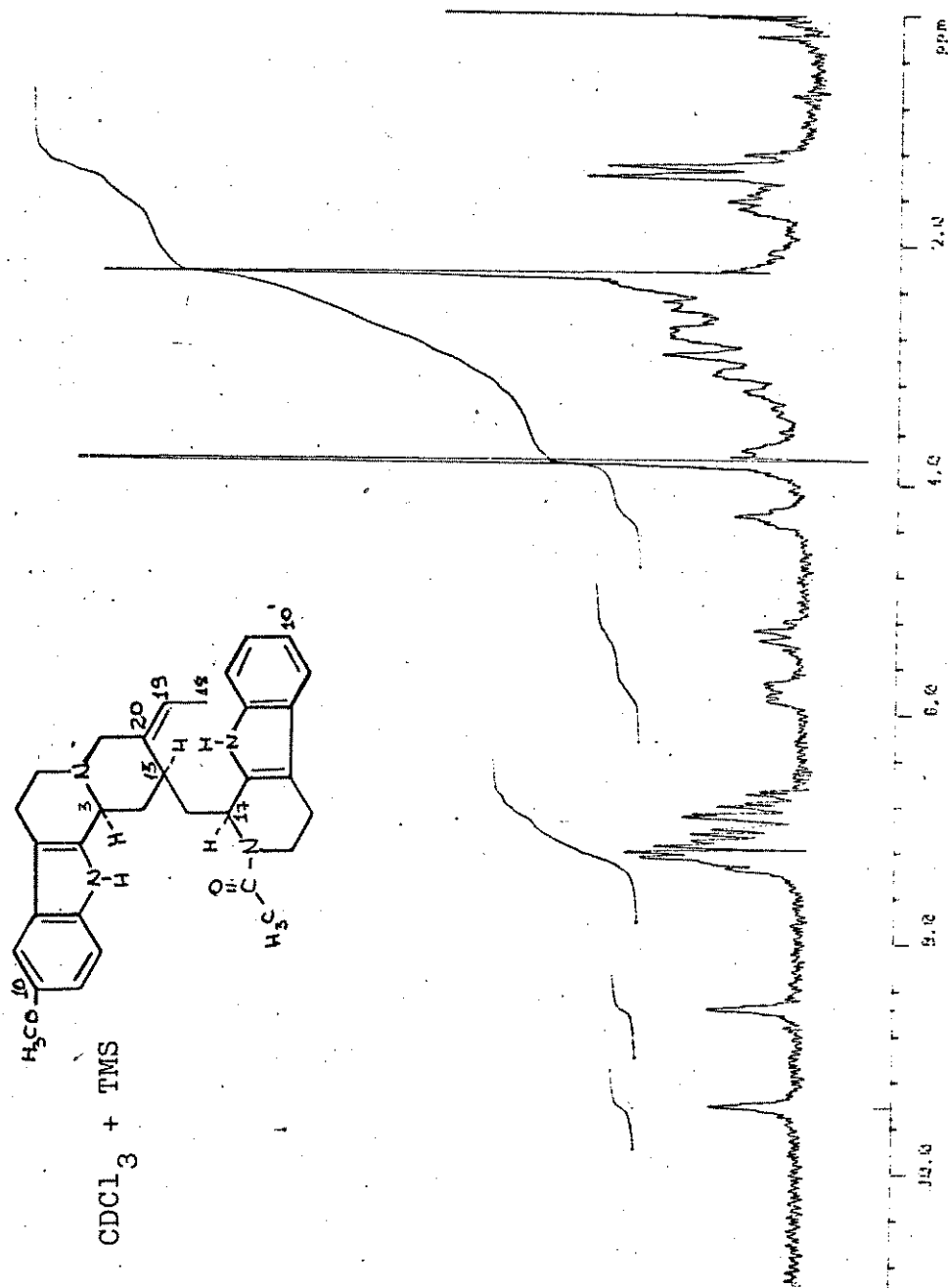


Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H da Ramiflorina A Acetilada.

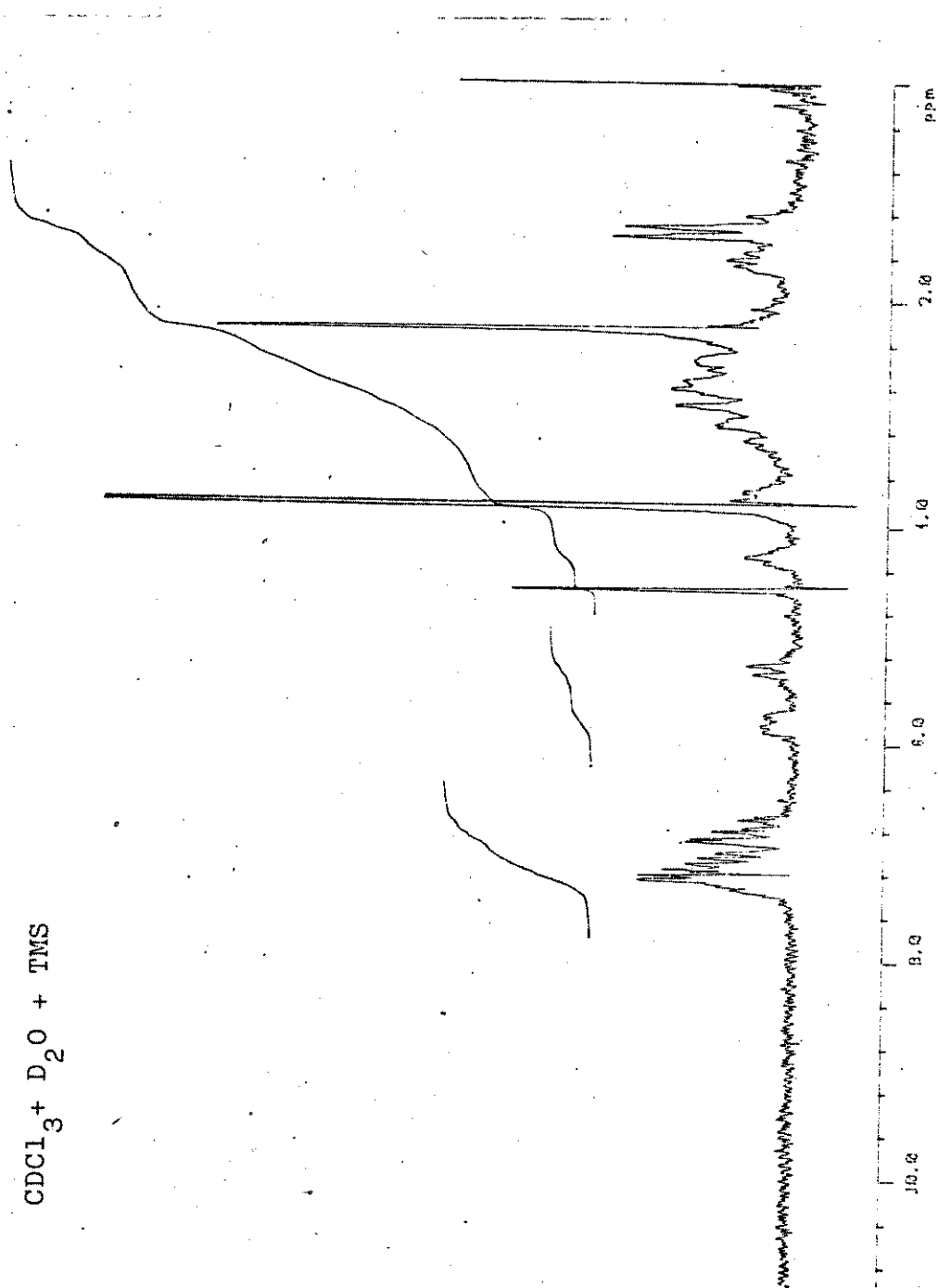


Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H da Ramiflorina A Acetilada na presença de D_2O

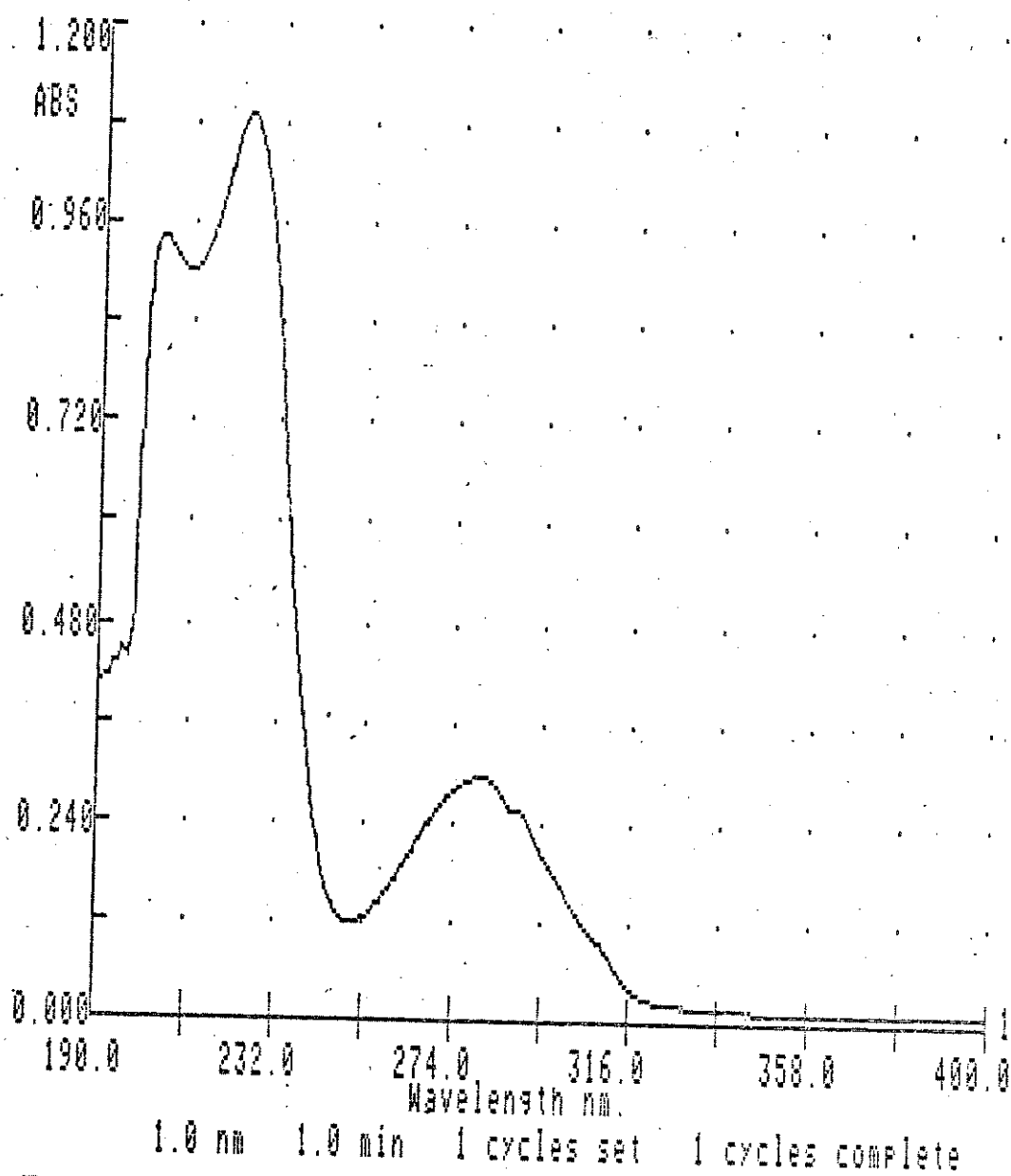


Figura 21 - Espectro no Ultravioleta da Ramiflorina B Acetilada

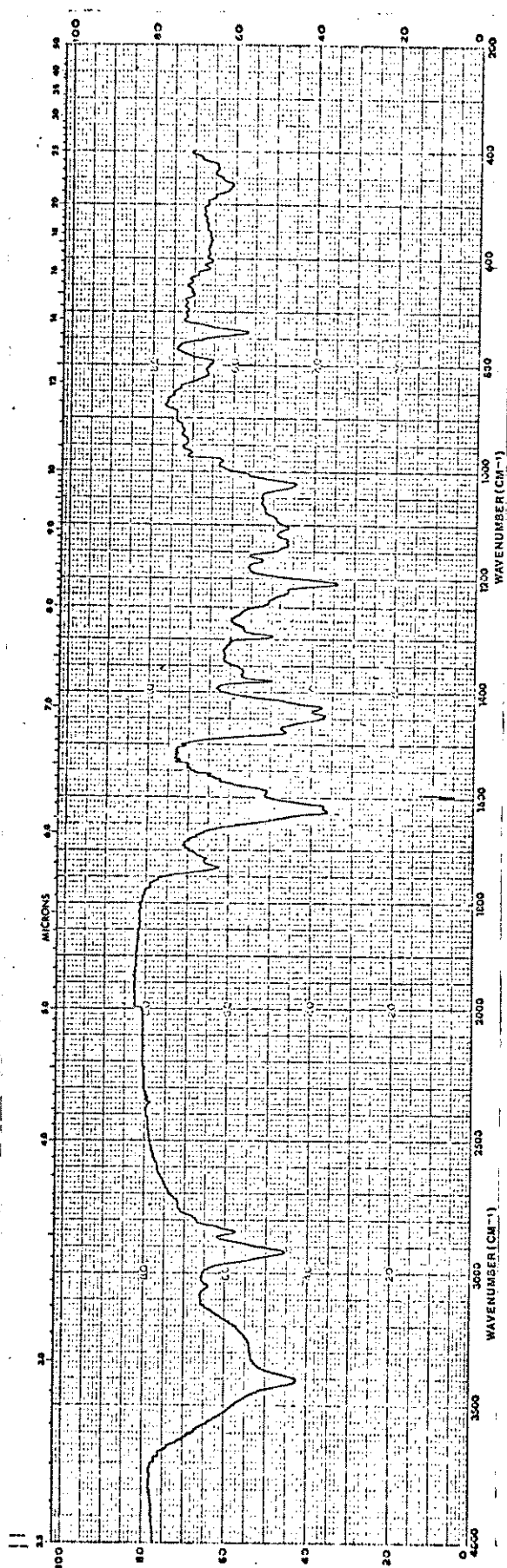


Figura 22 - Espectro no Infravermelho da Ramiflorina B Acetilada.

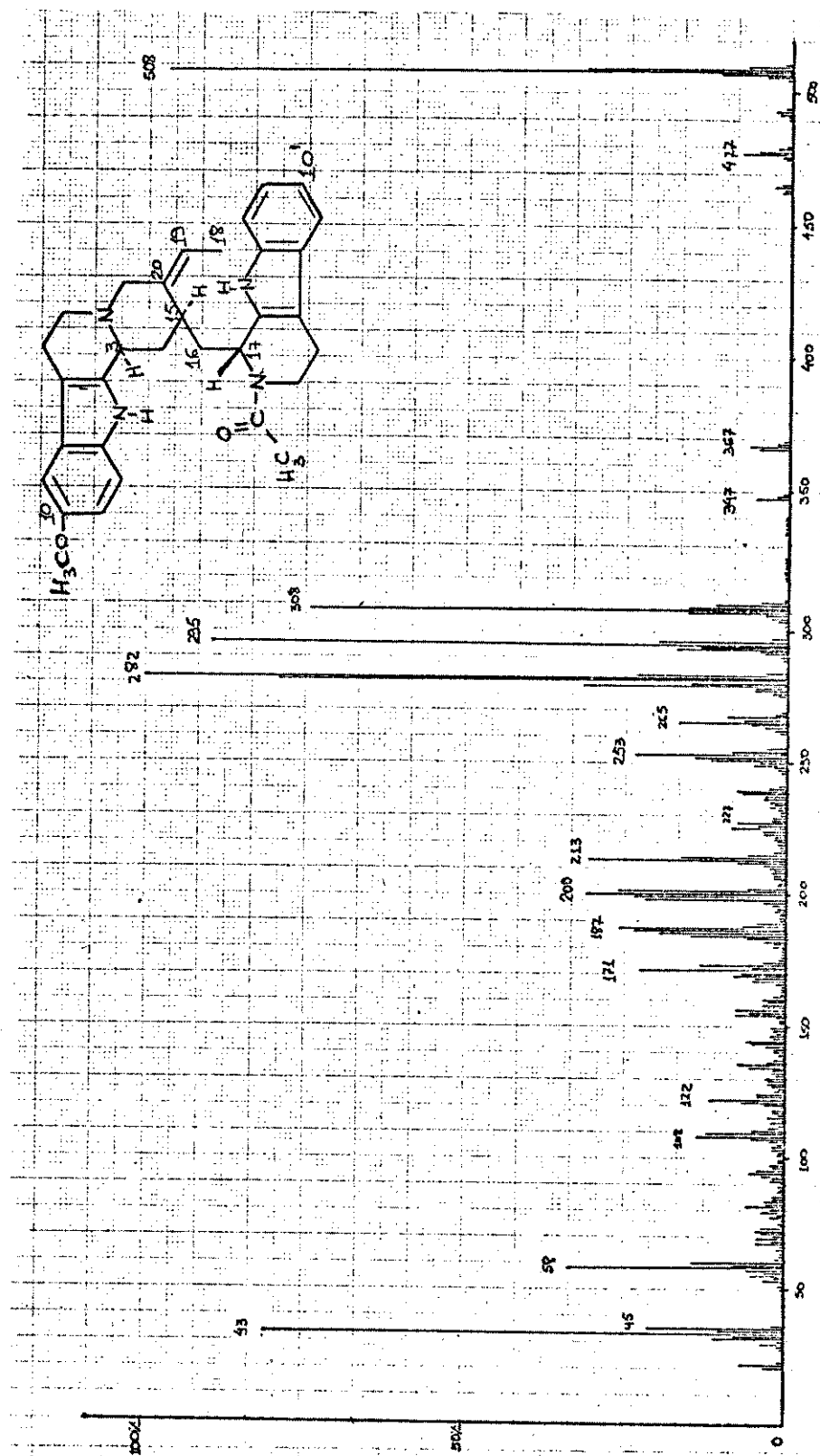
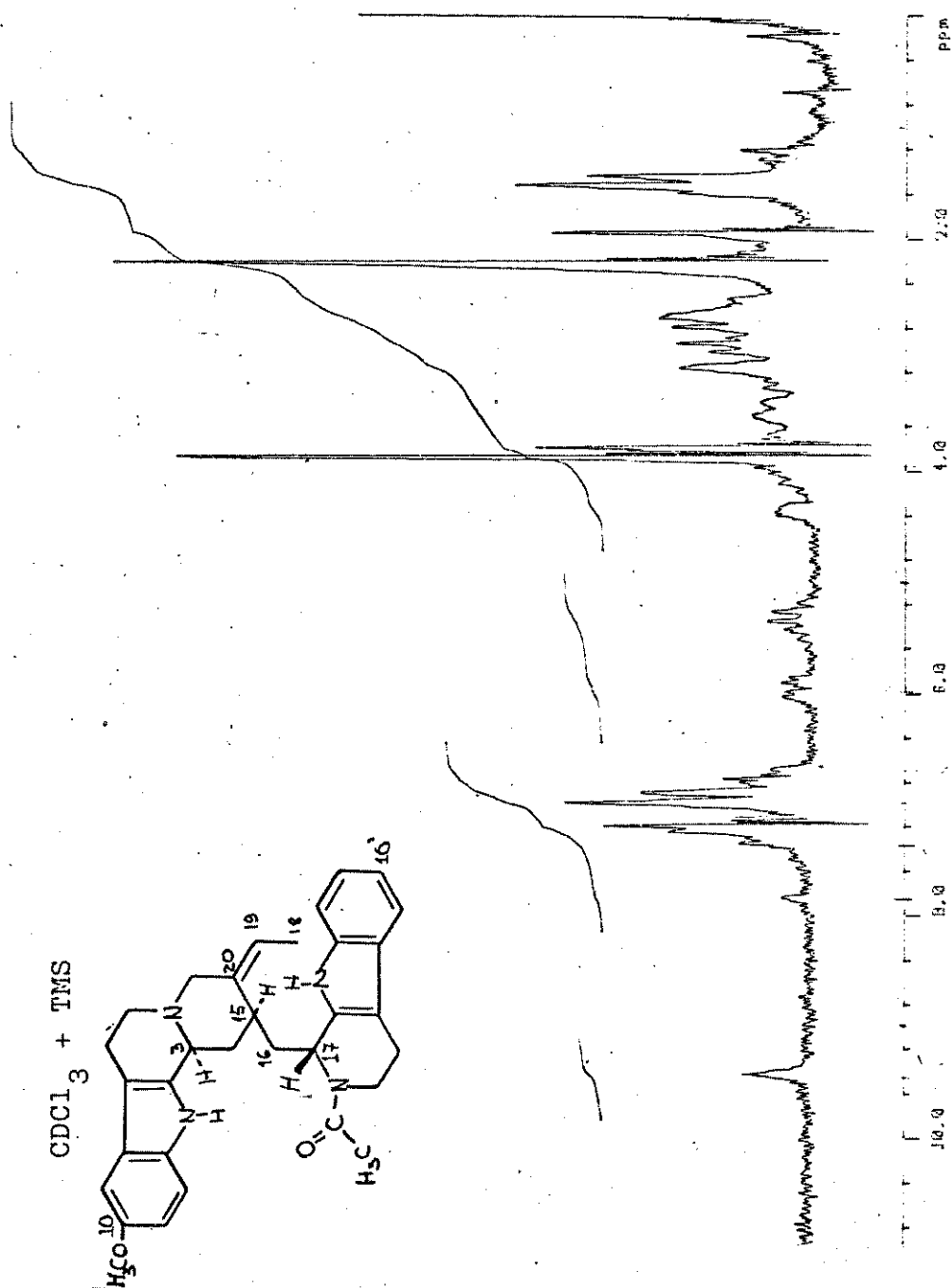


Figura 23 - Espectro de Massa da Ramiflorina B Acetilada

Figura 24 - Espectro de RMN de ¹H da Ramiflorina B Acetilada

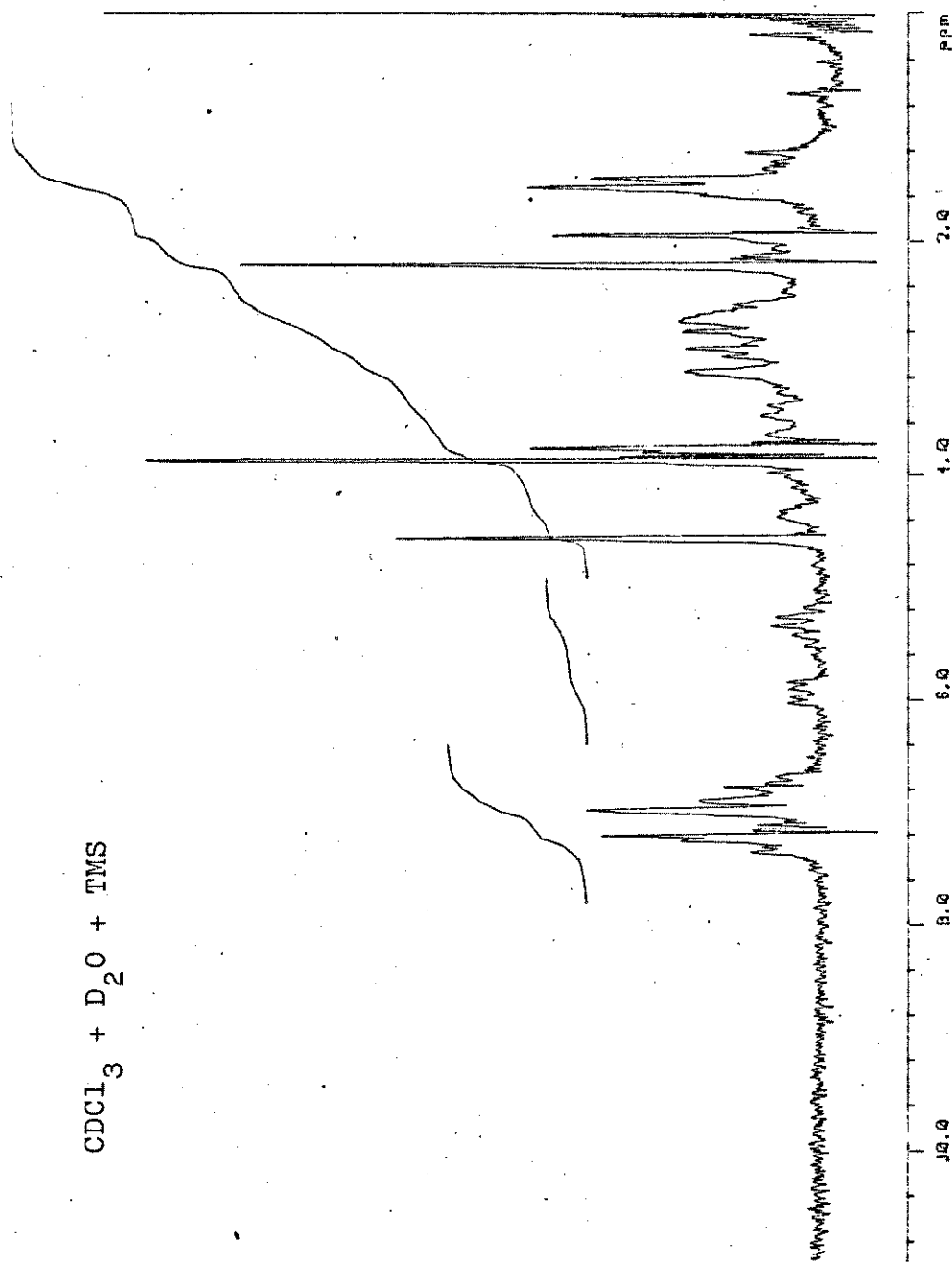


Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H da Ramiflorina B Acetilada na presença de D_2O

REFERÊNCIAS

- 1 - "Um Estudo Fitoquímico do Gênero Aspidosperma", Gilbert, B., An. Acad. Bras. Ciênc. (1966) 38, ((supl.)), 315.
- 2 - "An Interim Revision of the Genus Aspidosperma", Woodson Jr., R. E., Ann. Missouri Bot. Garden (1951) 38, 119.
- 3 - "Biosynthesis of Indole Alkaloids. The Aspidosperma and Iboga Bases", Wenkert, E., J. Am. Chem. Soc. (1962), 84, 98.
- 4 - "Alkaloid Biosynthesis. Part. XIV: Secologanin: Its Conversion in to Ipecoside and its Role as Biological Precursor of Indole Alkaloids", Battersby, A. R., Burnett, A. R., Parsons, P. G., J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1969), 1187.
- 5 - "Loganin as Precursor of Indole Alkaloids", Battersby, A. R., Brown, R. T., Kapil, R. S., Martin, J. A., Plunkett, A. O., Mo, L., J. Chem. Soc., Chem. Comm., (1968) 133.
- 6 - "The Biological Conversion of Loganin Into Indole Alkaloids", Loew, P., Arigoni, D., J. Chem. Soc., Chem. Comm., (1968), 137.
- 7 - "Partial Synthesis and Isolation of Vincoside and Isovincoside", Battersby, A. R., Burnett, A. R., Parsons, P. G., J. Chem. Soc., Chem. Comm. (1968), 1282.
- 8 - "Four Heptacyclic Alkaloids from Aspidosperma species", Ferreira, J. M., Gilbert, B., Kitagawa, M., Leme, L. A. P., e Durham, L.J., J. Chem. Soc. (1966), C, 1260.
- 9 - "Five Dihydroindole Alkaloids from Aspidosperma verbascifolium", Braekman, J. C., Hootele, C., Van Moorlegghem, C., Kaisin, M., Pecher, J., Antonaccio, L. D., e Gilbert, B., Bull. Soc. Chim. Belg. (1969), 78 (1-2), 63.

- 10- "Trabalho não publicado", Marques, M. F. S. e Reis, F. A. M.
- 11- "Alkaloids Studies - L - The Alkaloids of twelve Aspidosperma Species" Gilbert, B., Duarte, A. P., Nakagawa, Y., Joule, J. A., Flores, S. E., Briollesse, J. A., Campello, J., Carrazzoni, E. P., Owellen, R. J., Blossey, E. C., Brown Jr., K. S. e Djerassi, C., Tetrahedron (1965) 21, 1141.
- 12- "Aspidofiline, the Phenolic Alkaloid of Aspidosperma pyrifolium Mart", Antonaccio, L. D., J. Org. Chem. (1960), 25, 1262.
- 13- "Recent Progress in Aspidosperma Alkaloids", Antonaccio, L. D., Djerassi, C., Ferreira Filho, J. M., e Gilbert, B., An. Assoc. Brasil. Quím. (1962), 21, 31.
- 14- "Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids", Neuss, N., Ely Lilly and Company, Indianapolis 6, Indiana, U.S.A., Edn. 1954, 1956, 1960, 1961 e 1962.
- 15- "Isolation of four new Aspidosperma Alkaloids: - Cyliandrocarpine, Refractine, Pyrifoline, and Pyrifolidine." Gilbert, B., Antonaccio, L. D., Archer, A. A. P. G., and Djerassi, C., Experiencia (1960) 16, 61.
- 16- "Isolation and Constitution of three new Aspidosperma Alkaloids: Cyliandrocarpine, Cyliandrocarpidine and Pyrifolidine", Djerassi, C., Archer, A. A. P. G., George, T., Gilbert, B., e Antonaccio, L. D. Tetrahedron (1961), 16, 212.
- 17- "Alkaloids LX - 19-dehydroyohimbine, a Novel Alkaloid from Aspidosperma pyricollum", Arndt, R. R., e Djerassi, C., Experiencia (1965) 21, 566.
- 18- "Alkaloids of Aspidosperma pyricollum Mart. Isolation of Aspidospermine", Serur, Leila M., Matos, F., Abreu, J., Rev. Latinoam. Quím. (1981), 21 (1), 38.

- 19- "Die Massenspektren von Alkaloiden der Refractin-Pleiocarpin-Klasse und die Struktur von Aspidofractinin, einem Nebenalkaloids aus Aspidosperma refractum Mart.", Djerassi, C., Budzikiewicz, H., Owellen, R. J., Wilson, J. M., Kump, W. G., Le Count, D. J., Battersby, A. R., e Schind, H., Helv. Chim. Acta (1963), 46, 742.
- 20- "Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems Pyrrolidine and Refractidine", Gilbert, B., Ferreira, J. M., Owellen, R. J., Swanholm, C. E., Budzikiewicz, H., Durham, L. J., e Djerassi, C., Tetrahedron Lett. (1962), 59.
- 21- "Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems. V . Refractine and Aspidofractine", Djerassi, C., George, T., Finch N. Lodish, H. F., Budzikiewicz, H., e Gilbert, B., J. Am. Chem. Soc. (1962), 84, 1499.
- 22- "Alkaloids Studies. LVIII. The Alkaloids of six Aspidosperma Species", Arndt, R. R., Brown, S. H., Ling, N. C., Roller, P., Djerassi, C., Ferreira, F. J. M., Gilbert, B., Miranda, E. C., Flores, S. E., Duarte, A. P., e Carrazzoni, E. P., Phytochemistry (1967) 6, 1653.
- 23- "Study of the Bark of Aspidosperma quirandy Hassler", Floriani, L., Rev. Cent. Estud. Farm. Bioquím. (1935), 373 e 423.
- 24- "Alkaloids studies - LIII - The structure of Nine New Alkaloids from Aspidosperma dasycarpon A. DC.", Joule, J. A., Oltashi, M., Gilbert, B., and Djerassi, C., Tetrahedron (1965), 21, 1717.
- 25- "Alkaloid Studies. XLVII. The Structures of Five New Aspidosperma Alkaloids Related to Uleine", Ohashi, M., Joule, J. A., Gilbert, B., e Djerassi, C., Experientia (1964), 20, 363.

- 26- "Alkaloids studies - LI- The Structure of Aspidodasycarpine", Ohashi, M., Joule, J. A., e Djerassi, C., Tetrahedron Lett. (1964), 51, 3899.
- 27- Trabalho não Publicado (1963). Djerassi, C., Ferreira, J. M., Flores, S. E., George, T., Gilbert, B., Monteiro, H. J., Budzikiewicz, H. Wilson, J. M., Durham, L. J., Owellen, R. J., e Bianchi, E., Referência, Manske Vol. VIII pag. 335.
- 28- "Minor Alkaloids of Aspidosperma subincanum Mart.: Isolation, Structure Proof and Synthesis of 1,2-dihydro-ellipticine, 1,2-dihydro-ellipticine methionitrate and ellipticine methionitrate", Buchi, G., Mayo, W. Dana, e Hochstein, F. A., Tetrahedron (1961), 15, 167.
- 29- "The Synthesis of Ellipticine", Woodward, R. B., Iacobucci, G. A., Hochstein, F. A., J. Am. Chem. Soc. (1959), 81, 4434.
- 30- "Structure of Uleine: Relative Stereochemistry", Gaskell, A. J. e Joule, J. A., Chem. Ind. (1967), 1089.
- 31- "Subincanine, a C - Carbazole Alkaloid." Gaskell, A. J., e Joule, J. A., Tetrahedron Lett. (1970), 77.
- 32- "Contribuição ao Estudo Químico do Gênero Aspidosperma: Aspidosperma pruinosa Margraf", Nunes, D. S., Tese de Mestrado. Instituto de Química - UNICAMP (1980).
- 33- "Alkaloids from Aspidosperma australe Mull. Arg.", Ondetti, M. A., e Deulofeu, V., Tetrahedron (1961), 15, 160.
- 34- Trabalho não Publicado (1967). Gaskell, A. J., e Joule, J. A., Referência, Manske Vol. XI, (1968), 205-306.
- 35- "Alkaloid Studien. LII. Die Alkaloide aus Vallesia dichotoma Ruiz et Pav.", Walser, A., e Djerassi, C., Helv., Chim. Acta (1965) 48, 391.

- 36- "Alkaloids Studies. XXXIII. Mass Spectrometric in Structural and Stereochemical Problems. VI. Polyneuridine, a New Alkaloid from Aspidosperma polyneuron and some Observations on Mass Spectra of Indole Alkaloids", Antonaccio, L. D., Pereira, N. A., Gilbert, B., Vorbrueggen, H., Budzikiewicz, H., Wilson, J. M., Durham, L. J., e Djerassi, C., J. Am. Chem. Soc. (1962), 84, 2161.
- 37- "Alkaloids of Aspidosperma discolor", Dastor, N. e Schmid, H., Experientia (1963), 19, 297.
- 38- "Alkaloids of Aspidosperma olivaceum", Schmutz, J. e Hunziker, F., Pharm. Acta Helv. (1958), 33, 341.
- 39- "Alkaloids of Aspidosperma longipetiolatum", Marini-Bertollo, G. B. e Ferreira, P. C., Ann. Chim. (1959), 49, 869.
- 40- "Guatambuina, an Alkaloid of Aspidosperma longepetiolatum", Ferreira, P. C., Marini-Bertollo, G. B. e Schmutz, J., Experientia (1959), 15, 179.
- 41- "Alkaloids of Aspidosperma vargasii A. DC.", Burnell, R. H., e Casa, D. D., Can. J. Chem. (1967), 45, 89.
- 42- "Die nebenalkaloid von Aspidosperma ulei Mgf.", Schmutz, J. e Hunziker, F., Helv. Chim. Acta (1958), 41, 288.
- 43- "Ulein, das Hauptalkaloid von Aspidosperma ulei Mgf.", Schmutz, J., Hunziker, F. e Hirt, R., Helv. Chim. Acta (1957), 40, 1189.
- 44- "Alkaloids of the bark of Aspidosperma rhombeosignatum", Medina, J. D., Di Genova, L., Planta Med. (1979), 37 (2), 165.
- 45- "Alkaloids studies. LX . The structures of two novel Aspidosperma alkaloids, deoxyaspidodispermine and aspidodispermine", Ikeda, M., e Djerassi, C., Tetrahedron Lett. (1968), 56, 5837.

- 46- Trabalho não Publicado, Ikeda, M., e Djerassi, C., Resultados citados por Mirrobow, O. e Djerassi, C., J. Chem. Soc. C 417 (1969) referência tirada de Manske Vol. XVII, 1979, pag. 235.
- 47- "Die alkaloides von Aspidosperma polyneuron M. Arg.", Schmutz, J. e Lehner, H., Helv. Chim. Acta, (1959), 42, 874.
- 48- "Degradation de la Vincamédine et configuration absolue des Alcaloides apparentés: Vincamajine, Akuammidine, Polyneuridine, Voachalotine et Macusine A. Alcaloides des pervenches", Janot, M.M., Le Men, J., Gosset, J., and Levy, J., Bull. Soc. Chim. Fr. (1962) 1079.
- 49- "Harman-3-carbónsaure, ein neues alkaloid aus Aspidosperma polyneuron" Antonaccio, L. D. e Budzikiewicz, H., Monats. Chem. (1962). 93, 962.
- 50- "The alkaloids of Aspidosperma polyneuron", Antonaccio, L. D., Rev. Quím. Ind. (1957), 26, 149.
- 51- "Isolation of deacetylaspidospermine", Paladini, A. C., Ruveda, E. A., Corral, R. A. e Orazi, O. O., An. Asoc. Quím. Arg. (1962)
- 52- "Occurrence of Alkaloids in Apocynaceae". Bisset, N. G., Ann. Bogoriensis (1958) 3, 105.
- 53- "Isolation of Macusine B from Aspidosperma peroba", Fish, F., Qaisuddin, M. e Stenlake, J. B., Chem. Ind. (1964) 319.
- 54- "Isolation of a quartenary alkaloid having a methyleneindoline chromophore from Aspidosperma peroba", Qaisuddin, M., Bangladesh J. Sci. Ind. Res. (1974), 19, 118.
- 55- "Alkaloids Studies XXV. The Structures of the Aspidosperma Alkaloids Cylindrocarpina and Cylindrocarpidine", Djerassi, C., Archer, A. A. P. G., George, T., Gilbert, B., Schoolery J. N. e Johnson, L. F., Experientia (1960), 16, 532.

- 56- "Alkaloid studies. Part. LXI . The structure of twelve new alkaloids from Aspidosperma cylindrocarpon", Milborrow, B. V. e Djerassi, C., J. Chem. Soc. (1969), C, (3), 417.
- 57- "Alkaloids of Aspidosperma cuspa Blake", Burnell, R. H. e Medina, J. D., Phytochemistry (1968) 7, 2045.
- 58- "The alkaloids of Aspidosperma cuspa: 16-epi-isositsirikine, a new indole base", Simões, J. C., Gilbert, B., Cretney, W. J., Hearn, M. e Kutney, J. P., Phytochemistry (1976), 15, 543.
- 59- "Alkaloids. Part. 157. A Chemotaxonomic Study of Subfamily Plumerioideae of the Apocynaceae", Ganzinger, D., e Hesse, M., Lloydia (1976), 39, 326.
- 60- "The Alkaloids", Gilbert, B., Manske Volume XI (1968) pag. 208.
- 61- "Mass spectrometry in structural and stereochemical problems. XX. Carapanaubine, a new alkaloid from Aspidosperma carapanauba and some observations on Mass Spectra of oxindole alkaloids", Gilbert, B., Brissolèse, J. A., Finch, N., Taylor, W. I., Budzikiewicz, H., Wilson, J. M. e Djerassi, C., J. Am. Chem. Soc. (1963), 85, 1523.
- 62- "Alkaloids studies. XXXIX . The occurrence of Dihydrocorynantheol and Aricine in Aspidosperma marcgravianum Woodson", Gilbert, B., Antonaccio, L. D. e Djerassi, C., J. Org. Chem. (1962), 27, 4702.
- 63- "Aspidosperma de Guyane: Alcalóides de Aspidosperma Marcgravianum" Robert, G. M. T., Ahond, A., Poupat, C., Potier, P., Jollés, C., Jousselim, A., Jacquemin, H., J. Nat. Prod. (1983), 46 (5) 694.
- 64- "Medical Plants of Surinam. II. Antimicrobial active Alkaloids from Aspidosperma marcgravianum". Vepoorte, R., Ruigrov, C. L. M. e Baerheim Svenden, A., Planta Med. (1982), 46 (3), 149-52.

- 65- Relyveld, P., Dissertation, Utrecht (1966). Ref. tirada do "Indolalkaloide in Tabelle", Hesse, M., Springer, Berlin, (1964) vol. II, pag.183.
- 66- "Alkaloids of Aspidosperma excelsum Benth", Benoin, P. R., Burnell, R. H. e Medina, J. D., Can. J. Chem. (1967), 45, 725.
- 67- "Dimeric indole alkaloids from Aspidosperma excelsum", Relyveld, P. Pharm. Weekbl. (1965), 100 (19), 614.
- 68- "Medical Plants of Surinam. III. Antimicrobially Active Alkaloids from Aspidosperma excelsum", Verpoorte, R., Kos-Kuyck, E., Tjin A, Tsoi, A., Ruigrok, C. L. M., De Jong, G., Baerheim Svendsen, A., Planta Med. (1983), 48 (4), 283.
- 69- "Alkaloids of Aspidosperma discolor", Ferreira, J. M., Gilbert, B., Owellen, R. J. e Djerassi, C., Experientia, (1963), 19, 585.
- 70- Trabalho não Publicado (1967), Roller, P., e Djerassi, C., Referência, Manske Vol. XI, (1968), 215.
- 71- "Anwendung der Massenspektrometrie zur Strukturaufklärung von Alkaloiden, 1. Mitt.", Spiteller, G. e Spiteller-Friedmann, M., Monatsh. Chem. (1962), 93, 795.
- 72- "Aspidosperma de Guyane: Alcaloides des graines de Aspidosperma oblongum", Robert, G. M. T., Ahond, A., Poupat, C., Potier, P., Jacquemin, H., e Kan, S. K., J. Nat. Prod. (1983), 46 (5), 708.
- 73- "Anwendung der Massenspektrometrie zur Strukturaufklärung von Alkaloiden, 3. Mitt.", Spiteller, G. e Spiteller-Friedmann, M., Monatsh. Chem. (1963), 94, 779.
- 74- "The alkaloids of Aspidosperma oblongum A. DC.", Palmer, K. H., Can. J. Chem. (1964), 42, 1760.
- 75- "Über die alkaloid von Aspidosperma discolor A.DC.", Dastoor, N.J., Gorman, A. A. e Schmid, H., Helv. Chim. Acta, (1967), 50, 213.

- 76- "Application of Mass Spectrometry to Structure Problems: The occurrence of Eburnamenine and Related Alkaloids in *Rhazya stricta* e *Aspidosperma quebracho-blanco*", Schnoes, H. K.; Burlingame, A. L. e Biemann, K., Tetrahedron Lett. (1962) 22, 993.
- 77- "An Investigation by Mass Spectrometry of the Alkaloids of *Aspidosperma quebracho-blanco*", Biemann, K., Friedmann-Spiteller, M., e Spiteller, G., Tetrahedron Lett. (1961) 14, 485
- 78- "Studien über Argentinische Quebrachodrogen", Hesse, O., Liebigs Ann. Chem. (1882) 211, 249.
- 79- "Application of Mass Spectrometry to Structure Problems. VIII. Quebrachamine", Biemann, K. e Spiteller, G., J. Am. Chem. Soc. (1962) 84, 4578.
- 80- "Application of Mass Spectrometry to Structure Problems. X. Alkaloids of the bark of *Aspidosperma quebracho-blanco*", Biemann, K., Friedmann-Spiteller, M. e Spiteller, G., J. Am. Chem. Soc. (1963) 85, 631.
- 81- "Application of Mass Spectrometry to Structure Problems: Condylonecarpine. Biemann, K., Burlingame, A. L., e Stauffacher, D., Tetrahedron Lett. (1962) 12, 527.
- 82- "Application of Mass Spectrometry to Structure Problems. The Structure of Quebrachidine". Gorman, M., Burlingame, A. L., e Biemann K., Tetrahedron Lett. (1963) 1, 39.
- 83- "A new Alkaloid from the Bark of *Aspidosperma quebracho-blanco*", Tunmann, P., e Rachor, J., Naturwissenschaften (1960) 47, 471.
- 84- "Aufnahme und Interpretation von Hochauflösungs. Massenspektren von Naturstoffen während ihrer gaschromatographischen Trennung" Biemann, K. e Watson, J. T., Monatsh. Chem. (1965) 96, 305.

- 85- "Isolation of Rhazidine and Akuammidine from Aspidosperma quebracho-blanco. The Structure of Rhazidine", Markey, S., e Biemann, K., Tetrahedron Lett. (1967) 2, 157.
- 86- "Alkaloid Studies XXVI. The Constitution of Pyrifolidine". Djerassi, C., Gilbert, B., Shoolery, J. N., Johnson, L. F., e Biemann, K., Experientia, (1961), 17, 162.
- 87- "Rhazidigenine N-oxide, an alkaloid from Aspidosperma quebracho-blanco bark", Turnmann, P., Wolf, D., Z. Naturforsch. B. (1969) 24, (12), 1665.
- 88- "Biological and Phytochemical evaluation of Plants. XI. Isolation of Aspidospermine, Quebrachidine, Rhazinilam, (-)Pyrifolidine and Akuammidine from A. quebracho-blanco", Lyon, R. L., Fong, H. H. S., J. Pharm. Sci. (1973) 62 (2), 218.
- 89- "Biological and Phytochemical evaluation of Plants. XII. Isolation of acetylakuammidine from Aspidosperma quebracho-blanco", Lyon, R. J., Fong, H. H. S., Farnworth, N. R., J. Pharm. Sci. (1973) 62 (5), 833.
- 90- "Isolation of Quebrachamine and of a New Dihydroindole Alkaloid, Spegazzinine, from Aspidosperma chakensis Spegazzini", Orazi, O. O., Corral, R. A., Holker, J. S. E., e Djerassi, C., J. Org. Chem. (1956) 21, 979.
- 91- "Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems Spegazzine and Spegazzinidine", Djerassi, C., Brewer, H. W., Budzikiewicz, H., Orazi, O. O., e Corral, R. A., Experientia (1962) 18, 113.
- 92- "The Structures of Aspidosperma Alkaloids: Spegazzinine and Spegazzinidine". Djerassi, C., Brewer, H. W., Budzikiewicz, H., Orazi, O. O., e Corral, R. A., J. Am. Chem. Soc. (1962) 84, 3480.

- 93- "Aspidosperma Alkaloids - Fendleridine", Burnell, R. H., Medina, J. D., e Ayer, W. A., Chem. Ind. (1964) 33.
- 94- "Alkaloids seeds of Aspidosperma fendleri Woodson". Burnell, R.H. e Medina, J. D., Can. J. Chem. (1966) 44, 28.
- 95- "Aspidosperma Alkaloids: Fendlerine", Burnell, R. H., Medina, J. D., e Ayer, W. A., Chem. e Ind. (1964) 235.
- 96- "Structure of Fendlispermene". Medina, J. D., Hurtado, J., Burnell, R. H., Rev. Latinoam. Quím. (1973) 4 (2), 73.
- 97- "Alkaloid Studies. XLVI. The Alkaloids of Aspidosperma obscurinervium Azembuja. A New Class of Heptacyclic Indole Alkaloids", Brown Jr., K. S., e Djerassi, C., J. Am. Chem. Soc. (1964) 86, 2451.
- 98- "Studies on some Indole Alkaloids. The Structure of Vallesiachotamine. Apparicine, an Indole Alkaloid of Novel Structure. The Structure and Chemistry of Nervoobscurine, Tubulosine and its Chemical Correlation with Deoxytubulosine", Monteiro, H. J., PhD. Thesis, Stanford University (1966), Dissertation Abstr. (1966) 27 B, 1096.
- 99- "Alkaloids of Aspidosperma melanocalyx Muell. Arg.", Miranda, E. C. e Gilbert, B., Experientia (1969) 25 (6), 575.
- 100- "Isolation and Structure of a New Alkaloid: Aspidocarpine", Mclean, S., Palmer, K., e Marion, L., Can. J. Chem. (1960) 38, 1547.
- 101- "Isolation of Quebrachamine from Aspidosperma sandwithianum", Reilyveld, P., Pharm. Weekblad (1963), 98, 175, Chem. Abstr. (1963) 59, 3976.

- 102- "Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems. The Structure of the Aspidosperma Alkaloid Aspidoalbine", Djerassi, C., Antonaccio, L. D., Budzikiewicz, H., e Wilson, J. M., Tetrahedron Lett. (1962) 22, 1001.
- 103- "A new Aspidosperma Alkaloid: O-demethylaspidocarpine", Ferrari, C., Mclean, S., Marion, L., e Palmer, K., Can. J. Chem. (1963), 41, 1531.
- 104- "Kromantine, a New Alkaloid from Aspidosperma album", Relyveld, P., Pharm. Weekblad (1963) 98, 47.
- 105- "Further Alkaloids related to Aspidoalbine and Limaspermine", Ferrari, C., e Marion, L., Can. J. Chem. (1964) 42, 2705.
- 106- "A New Alkaloids Extracted from the Seeds of Aspidosperma album (Vahl) R. Benth. (Apocynaceae)", Urrea, M., Ahond, A., Henri, J., Kan, S. K., Poupat, C., Potier, P., Janot, M. M., Compt. Rendn. Sc. Ser. C (1978) 287 (3), 63.
- 107- "Alkaloids of three Aspidosperma Species", Garcia, M., Ruben, F., Brown, Keith S., Jr., Phytochemistry (1976) 15 (6) 1093.
- 108- "The Alkaloids of Aspidosperma neblinae. An Application of a Directly Coupled Gas Chromatograph - Mass Spectrometer", Thomas, D. W., Schnoes, H. K., e Biemann, K., Experientia (1969) 25 (7), 678.
- 109- "The Alkaloids of Aspidosperma lima Woodson: Aspidolimidine, Aspidolimine, Demethoxyalposine, and Aspidocarpine", Gilbert, B., Brissollese, J. A., Wilson, J. M., Budzikiewicz, H., Durham, L. J., e Djerassi, C., Chem. Ind. (1962), 1949.
- 110- "Limaspermine", Pinar, M., Philipsborn, W., Vetter, W., e Schmid, H., Helv. Chim. Acta (1962) 45, 2260.

- 111- "Aspidolimine", Pinar M., e Schmid, H., Helv. Chim. Acta (1962) 45, 1283.
- 112- "3'-methoxy-limaspermin, Limapodin, 3'-methoxy-limapodin und Tubotaiwin aus Aspidosperma limae Woodson", Pinar, M., e Schmid, H., Liebigs Ann. Chem. (1963) 668, 97.
- 113- Pinar, M., e Schmid, H., Trabalho não Publicado, Referência tirada de "Indolalkaloide in Tabellen", Hesse, M., Vol. I, Springer, Berlin, (1964), Vol. I, 132.
- 114- "Weitere Alkaloid aus Aspidosperma limae Woods", Pinar, M., e Schmid, H., Helv. Chim. Acta (1967) 50, 89.
- 115- "Notiz uber Limatine aus Aspidosperma limae Woods", Pinar, M., Bycroft, B. W., Seibl, J., e Schmid, H., Helv. Chim. Acta (1965) 48, 822.
- 116- "Unusual Mass Spectral Fragmentation of 21-oxo-aspidospermin - Type Alkaloids", Brown, K. S., Sanchez L., W. E., Figueiredo, A. de A. e Filho F., J. M., J. Am. Chem. Soc. (1966) 88, 4984.
- 117- "Two New β -carboline Alkaloids from Aspidosperma exalatum", Sanchez, L., Wolfango, E., Brown, Keith S. Jr., An. Acad. Brasil. Cienc. (1971) 43 (3-4), 603.
- 118- "Alkaloids of the Seeds of Aspidosperma exalatum Monachino", Medina, J. D., Hurtado, J. A., Plant. Med. (1977) 32 (2), 130.
- 119- "Studies on Plants. XI. Alkaloids of Aspidosperma spegazzinii", Orazi, O. O., Corral, R. A., e Stoichevich, M. E., Can. J. Chem. (1966) 44, 1523.
- 120- "Alkaloid Substance with Therapeutic Activity extracted from Aspidosperma spegazzinii", Omnium Chimique S. A. Belg. 814, 772 (cl. A 61K), 02 sep. 1974, appl. 814, 772, 09 may 1974.

- 121- "Isolation and Synthesis of 5-ethyl-2-methyl-11H-pyrido [3,4-a]-carboline hydroxide a New Alkaloid type from Aspidosperma gilbertii", Miranda, E. C., Brieskorn, C. H., Blechert, S., Chem. Ber. (1980), 113 (10), 3245.
- 122- "Gilbertin, a New Type of Indole Alkaloid". Miranda, E. C., Blechert, S., Tetrahedron Lett. (1982) 23 (51), 5395.
- 123- "New Quaternary Alkaloid from Aspidosperma gilbertii", Duarte, A. P., Miranda, E. C., An. Acad. Bras. Cienc. (1983) 55 (2), 189.
- 124- Trabalho não Publicado, Antonaccio, L. D., Gilbert, B., e Paes Leme, L. A., Referência, Manske Vol. XI, (1968), 213.
- 125- "Biosynthesis of the Indole Alkaloids", Battersby, A. R., Brown, R. T., Kapil, R. S., Plunkett, A. O., e Taylor, J. B., Chem. Comm. (1966), 46.
- 126- "Components (alkaloids) of an Aspidosperma Species from Surinam", Elferink, J. G. R., VanEijk, J. L., Khauw, T. H., Van Laer, A. M. H., Russel-Gulikers, M. M. A. B., Uffellie, O. F., Pharm. Weekbl. (1968) 103 (40), 1101.
- 127- "A High Yield Stereospecific Total Synthesis of Vincamine", Herrmann, J. L., Cregge, R. J., Richman, J. E., Semmelhack, C. L., e Schlessinger, R. H., J. Am. Chem. Soc. (1974), 96, 3702.
- 128- "Une Nouvelle Synthese de L'ellipticine et ses Analogues Structuraux", Le Goffic, F., Gouyette, A., e Ahond, A., Tetrahedron, (1973), 29, 3357.
- 129- "Alkaloids of Rauwolfia serpentina Benth. II. The Isolation of Naturally Occurring Py-tetrahydroserpentine (Ajmalicine) and a Contribution Toward its Structure", Klohs, M. W., Draper, M. D., Keller, F., Malesh, W., e Petracek, F. J., J. Am. Chem. Soc. 1954), 76, 1332.

- 130- "Partial Synthesis of Vimblastine Type Alkaloids", Potier, P., Langlois, N., Langlois, Y., e Guéritte, F., J. Chem. Soc., Chem. Comm. (1975), 670.
- 131- "Indolalkaloide in Tabelle", Hesse, M., Springer, Berlin (1964), Vol. I. pag. 77
- 132- "Short Routes of Construction of Yohimboid and Ajmalinoid Systems and their 13-C Spectral Analysis", Wenkert, E., Chang, C. J., Chawla, H. P. S., Cochran, D. W., Haganan, E. W., King, J. C., Orito, K., J. Am. Chem. Soc. (1976), 98, 3645.
- 133- "Indolalkaloide in Tabelle", Hesse, M., Springer, Berlin (1968), Vol. II, pag. 109.
- 134- "Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry". Budzikiewicz, H., Djerassi, C., Williams, D. H., Holden-day, Inc. San Francisco (1964), Vol. I.
- 135- "Further Alkaloids from *Strychnos longicaudata* and *Strychnos ngou-niensis*", Massiot, G., Thépenier, P., Jacquemin, M. J., Lounko-kobi, J., Mirand, C., Zeches, M., Men-Olivier, L., Tetrahedron (1983) 39, 3645.
- 136- "Alcalóides bis-indoliques Monoterpénoides des Feuilles du *Cinchona ledgeriana* Moens. Structure et Hémisynthèse D'analogues Structuraux", Zeches, M., Sigaut, F., Men-Olivier, L., Levy, J., Le-Men, J., Bull. Soc. Chim. Fr. (1981) 75.
- 137- "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Naturally Occurring Substances. XXXIII. The Ochrolifuanines and Emetine", Koch, M. C., Plat, M. M., Préaux, N., Gottlieb, H. E., Haganman, E. W., Schell, F. M., e Wenkert, E., J. Org. Chem. (1975), 40, 2836.

- 138- "Biosynthesis of the Indole Alkaloids" Scott, A. I., Accts. Chem. Res. (1970), 3, 151.