



INSTITUTO DE QUÍMICA



ISOLAMENTO E SÍNTESE DE ALCALÓIDES ERITRÍNICOS

(Maria Helena Sarragiotto)

TESE DE MESTRADO

Orientadora: Profa.Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

Campinas

1981

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Biblioteca

A meus pais.

A Lucia e Angela, pela
amizade.

O bom andamento de um trabalho em conjunto en
volve além do aspecto profissional, o aspecto
de relacionamento humano. À Anita, orienta-
dora e amiga, um agradecimento especial.

AGRADECIMENTOS

A autora deseja expressar seu reconhecimento:

A Universidade Estadual de Maringá pela bolsa de estudos CAPES-CAD concedida.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento deste projeto.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio prestado.

Ao Prof.Dr. Fred Yukio Fujiwara, pelos espectros de RMN^1H em 100 MHz.

Aos Profs. Lawrence Nielsen e Concetta Kascheres e ao Eduardo Moreno, pela obtenção dos espectros de massa.

Aos Profs.Drs. Albert J. Kascheres e Edmundo A. Rúveda pelas valiosas sugestões feitas durante a execução deste trabalho.

Ao Prof.Dr. Francisco de A. M. Reis, através do qual foram obtidos os espectros de massa em alta resolução.

Ao Prof. Dr. James D. McChesney, através do qual foram realizados os testes biológicos.

Ao Prof.Dr. Guy Ourisson pelo envio de referências bibliográficas não acessíveis no Brasil.

A Dirce Koga pela obtenção dos espectros de infra-vermelho.

Ao Nelson Frighetto por intermédio do qual, foi possível realizar a reação de hidrogenação em autoclave na Rhodia.

A Marilza pelo esmero no trabalho datilográfico.

A Mirtes, Hideo, Angélica e Lourival pelo valioso auxílio presta-

do durante o trabalho experimental.

A Sonia e Eliana, pelo apoio e colaboração.

Aos colegas: Rosa, Antonio, Roberto, Raquel, Luzia, Herrera, Siani, Paulo, Gian, Candida, Simone, Graça e ao Domingos, pelo incentivo.

Aos funcionários, em especial ao Fontana, pela assessoria técnica durante o desenvolvimento deste trabalho.

ÍNDICE

	pág.
INTRODUÇÃO.....	01
CAPÍTULO 1	
Revisão Bibliográfica do gênero <u>Eritrina</u>	03
CAPÍTULO 2	
Estudo fitoquímico da <u>Eritrina mulungu</u>	
1. Parte descritiva da planta.....	14
2. Isolamento dos compostos.....	15
3. Considerações estruturais.....	18
CAPÍTULO 3	
Tentativas de funcionalização da posição-11.....	48
CAPÍTULO 4	
Parte Experimental	
1. Materiais e métodos.....	78
2. Isolamento dos constituintes das folhas e flores da <u>E. mulungu</u>	79
2.1. Isolamento dos constituintes das folhas.....	79
2.2. Isolamento dos constituintes das flores.....	82
3. Dados espectroscópicos e constantes físicas dos compostos isolados.....	88
4. Reações de transformação de alcalóides eritrínicos.....	92
5. Tentativas de funcionalização da posição-11.....	96
5.1. A partir do esqueleto eritrínico.....	96
5.2. A partir do esqueleto "eritrínano".....	102
CONCLUSÃO.....	108
BIBLIOGRAFIA.....	110

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

-Ac	-	acetato
ccd	-	cromatografia em camada delgada
DA	-	Desacoplamento Alternado
DFF	-	Desacoplamento Fora de Faixa
DFL	-	Desacoplamento em Faixa Larga
E	-	Espectro
EM	-	Espectro de Massa
IV	-	Infravermelho
J	-	constante de acoplamento
M ⁺	-	íon molecular
máx	-	máximo
Me	-	Metila
m/e	-	relação massa/carga
p.f.	-	ponto de fusão
ppm	-	parte por milhão
RMN	-	Ressonância Magnética Nuclear
UV	-	Ultravioleta
VFI	-	Varredura da Frequência de Irradiação (INDOR)
Øi	-	diâmetro interno
s	-	singlete
d	-	dublete
t	-	triplete
dd	-	duplo dublete
m	-	multiplete
δ	-	deslocamento químico em ppm
Δδ	-	variação do deslocamento químico

ÍNDICE DE ESPECTROS

	pág.
E-01 - Espectro de IV do fitol.....	119
E-02 - Espectro de RMN ¹ H do fitol.....	120
E-03 - Espectro de RMN ¹³ C do fitol.....	120
E-04 - Espectro de UV da erisotrina.....	122
E-05 - Espectro de IV da erisotrina.....	121
E-06 - Espectro de massa da erisotrina.....	122
E-07 - Espectro de RMN ¹ H da erisotrina.....	123
E-08 - Espectro de RMN ¹³ C da erisotrina.....	124
E-09 - Espectro de UV da eritrartina.....	126
E-10 - Espectro de IV da eritrartina.....	125
E-11 - Espectro de massa da eritrartina.....	127
E-12 - Espectro de RMN ¹ H da eritrartina.....	126
E-13 - Espectro de RMN ¹ H da eritrascina.....	128
E-14 - Espectro de RMN ¹³ C da eritrascina.....	129
E-15 - Espectro de RMN ¹³ C da eritrartina.....	130
E-16 - Espectro de UV do N-óxido de erisotrina.....	132
E-17 - Espectro de IV do N-óxido de erisotrina.....	131
E-18 - Espectro de massa do N-óxido de erisotrina.....	132
E-19 - Espectro de RMN ¹ H do N-óxido de erisotrina.....	133
E-20 - Espectro de RMN ¹³ C do N-óxido de erisotrina.....	134
E-21 - Espectro de massa do N-óxido de eritrartina.....	136
E-22 - Espectro de UV do N-óxido de eritrartina.....	136
E-23 - Espectro de IV do N-óxido de eritrartina.....	135
E-24 - Espectro de RMN ¹ H do N-óxido de eritrartina.....	137
E-25 - Espectro de RMN ¹³ C do N-óxido de eritrartina.....	138
E-26 - Espectro de UV de N-óxido de eritristemina.....	140
E-27 - Espectro de IV do N-óxido de eritristemina.....	139

E-28 - Espectro de RMN ¹ H do N-óxido de eritristemina.....	141
E-29 - Espectro de RMN ¹³ C do N-óxido de eritristemina.....	142
E-30 - Espectro de UV da eritristemina.....	144
E-31 - Espectro de IV da eritristemina.....	143
E-32 - Espectro de RMN ¹ H da eritristemina.....	145
E-33 - Espectro de IV da hipaforina.....	146
E-34 - Espectro de RMN ¹ H da hipaforina.....	147
E-35 - Espectro de RMN ¹³ C da hipaforina.....	148
E-36 - Espectro de RMN ¹ H da erisovina.....	149
E-37 - Espectro de massa da erisovina.....	149
E-38 - Espectro de UV do composto <u>86</u>	151
E-39 - Espectro de IV do composto <u>86</u>	150
E-40 - Espectro de RMN ¹ H do composto <u>86</u>	151
E-41 - Espectro de IV do 3-acetóxi eritravina.....	152
E-42 - Espectro de massa do 3-acetóxi eritravina.....	153
E-43 - Espectro de RMN ¹ H do 3 acetóxi eritravina.....	153
E-44 - Espectro de RMN ¹ H da eritravina.....	154
E-45 - Espectro de massa da eritravina.....	154
E-46 - Espectro de UV do composto <u>88</u>	156
E-47 - Espectro de IV do composto <u>88</u>	155
E-48 - Espectro de massa do composto <u>88</u>	156
E-49 - Espectro de RMN ¹ H do composto <u>89</u>	157
E-50 - Espectro de RMN ¹ H da 15-acetóxi erisovina.....	158
E-51 - Espectro de UV do composto <u>89</u>	160
E-52 - Espectro de IV do composto <u>89</u>	159
E-53 - Espectro de massa do composto <u>89</u>	160
E-54 - Espectro de RMN ¹ H do composto <u>88</u>	161
E-55 - Espectro de UV do composto <u>90</u>	162
E-55a- Espectro de massa do composto <u>90</u>	162

E-56 - Espectro de RMN ¹ H do composto 90.....	163
E-57 - Espectro de UV do composto <u>91</u>	164
E-58 - Espectro de massa do composto <u>91</u>	164
E-59 - Espectro de RMN ¹ H da erisodina.....	165
E-60 - Espectro de massa da erisodina.....	165
E-61 - Espectro de RMN ¹ H do β -nitro estireno.....	166
E-62 - Espectro de RMN ¹ H do composto <u>97</u>	167
E-63 - Espectro de IV do composto <u>100</u>	168
E-64 - Espectro de RMN ¹ H do composto <u>100</u>	169
E-65 - Espectro de IV do composto <u>102</u>	170
E-66 - Espectro de RMN ¹ H do composto <u>102</u>	171
E-67 - Espectro de RMN ¹³ C do composto <u>102</u>	172
E-68 - Espectro de IV do composto <u>77</u>	173
E-69 - Espectro de IV do composto <u>78</u>	177
E-70 - Espectro de UV do composto <u>77</u>	174
E-71 - Espectro de UV do composto <u>78</u>	178
E-72 - Espectro de massa do composto <u>77</u>	174
E-73 - Espectro de massa do composto <u>78</u>	178
E-74 - Espectro de RMN ¹ H do composto <u>77</u>	175
E-75 - Espectro de RMN do composto <u>78</u>	179
E-76 - Espectro de RMN ¹³ C do composto <u>77</u>	176
E-77 - Espectro de RMN ¹³ C do composto <u>78</u>	180
E-78 - Espectro de RMN ¹ H do composto <u>109</u>	181
E-79 - Espectro de RMN ¹ H do composto <u>110</u>	182

ÍNDICE DE TABELAS

	pág.
TAB.I - Alcaloides eritrínicos do tipo dienoide.....	06
TAB.II - Alcaloides eritrínicos do tipo alquenoide.....	08
TAB.III - Outros alcaloides isolados de espécies Eritrina..	10
TAB.IV - Espécies Eritrina estudados e seus componentes...	12
TAB.V - Coluna cromatográfica da fração clorofórmica.....	84
TAB.VI - Coluna cromatográfica da fração metanolica.....	86

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema I - Processamento dos extratos hexânico(II) e etanólico(II) das folhas.....	16
Esquema II- Síntese total da erisotrina <u>7</u>	49
Esquema III - Mecanismo proposto para a reação de aromatização do intermediário <u>80</u> (a-d).....	53
Esquema IV- Mecanismo proposto para a reação de aromatização de <u>82</u> (a-d)Pb(OAc) ₄	53
Esquema V - Processamento dos extratos hexânico I e etanólico II das folhas.....	81

RESUMO

Folhas e flores da E. mulungu foram estudadas fitoquimicamente. Do extrato hexânico das folhas isolou-se um composto do tipo poliisoprenóide, fitol. Dos extratos clorofórmico e metanólico das flores isolaram-se os alcalóides erisotrina, eritrartina, hipaforina e dois novos alcalóides, N-óxido de erisotrina e N-óxido de eritrartina.

Para identificar os compostos isolados foram utilizados dados espectroscópicos. O estudo de RMN¹³C e E.M em alta resolução foram dados importantes na elucidação dos N-óxidos, cujas estruturas foram confirmadas através da semi-síntese dos mesmos.

Pela transformação do N-óxido de eritrartina em eritristemina pode-se estabelecer as configurações absolutas dos C-3 e C-11.

Foram realizadas também tentativas de funcionalização do C-11, com Pb(OAc)₄, de compostos contendo o esqueleto eritrínico (erisovina e erisodina), e de compostos contendo o esqueleto "eritrinano" (15,7(α)-di-hidróxi-16-metóxi eritrinan-8-ona e 1,5(β)-di-hidróxi-16-metóxi eritrinan-8-ona).

Do tratamento da erisovina com Pb(OAc)₄ foram obtidos quatro compostos diastereoisoméricos. Tratamento análogo dos demais compostos não forneceram resultados satisfatórios.

Ensaio biológicos preliminares revelaram que os dois compostos inéditos, N-óxido de erisotrina e N-óxido de eritrartina, atuam como fungicida.

SUMARY

Erythrina mulungu leaves and flowers, were submitted to a phytochemical analysis resulting in the isolation of phytol and polyisoprenoids (from the leaves) and erysotrine, erythartine, hypaphorine, and two novel alkaloids, erysotrine N-oxide and erythartine N-oxide (from the flowers).

The identification of the compounds was based on spectroscopic data and semi-syntheses. ^{13}C NMR and high resolution MS. spectra were important tools in the structure elucidation of the N-oxides.

Through transformation of erythartine N-oxide into erythristemine the absolute configuration of C-3 and C-11 were established.

From our attempts to functionalize C-11 of the "erythrin" (erysovine and erysodine) and the "erythrinan" (15,7(α)-dihydroxy-16-methoxy erythrinan-8-one and 15,7(β)-dihydroxy-16-methoxyerythrinan-8-one) skeleton only erysovine furnished positive results yielding four diastereoisomers which led us to conclude that $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ oxidation is not recommended for a stereospecific C-11 functionalization of the "erythrin" skeleton.

Biological tests revealed antifungal activity for the two novel N-oxides.

INTRODUÇÃO

O emprego de plantas medicinais no tratamento de doenças foi muito difundido até meados do século XIX [1]. Desde então, estas plantas passaram a ser utilizadas em menor escala, sendo substituídas por substâncias sintéticas de ação farmacológica mais específica.

Entende-se por planta medicinal aquela que contém em um ou vários de seus órgãos, substâncias que podem ser empregadas diretamente, ou após semi-sínteses químicas, para fins terapêuticos [1]. Como matérias-primas, estas plantas são fontes importantes de compostos puros, os quais mesmo não apresentando atividade biolôgica, podem ser transformados por síntese parcial, em derivados farmacologicamente ativos.

Atualmente, estatísticas mostram que as plantas medicinais voltam a suscitar grande interesse em todo o mundo. Cerca de um terço de compostos utilizados no preparo de produtos framacêuticos provêm de plantas [1].

A fitoquímica é um setor de pesquisa que inspira entusiasmo e, um dos aspectos particularmente interessante desta pesquisa é a sua aplicação prática. Além disso, este campo possibilita a elaboração de projetos de grande valor educativo, que contribuem para o desenvolvimento científico do pesquisador, abrangendo técnicas de isolamento de compostos, utilização de análises espec-troscópicas e realização de sínteses totais ou parciais na elucidação de estruturas.

Levando-se em consideração estes aspectos e, tendo como objetivo o isolamento de compostos com atividade biológica, foi escolhida para nosso estudo fitoquímico uma planta do gênero Eritri-na. Estudos anteriores relacionam a ação farmacológica apresenta

da pelos extratos das cascas, folhas ou sementes de várias espécies de Eritrina, com a presença de alcalóides espiroamínicos nestas plantas [2,3].

Assim sendo, este trabalho tem como objetivo:

1. isolamento e identificação dos alcalóides das folhas e flores da Eritrina mulungu, espécie ainda não estudada fitoquimicamente, utilizada popularmente como calmante do sistema nervoso.

2. aplicação da técnica de ressonância magnética de ^{13}C a alcalóides eritrínicos, visando o enriquecimento de dados da literatura, facilitando assim a identificação de novos compostos.

3. transformações químicas de compostos contendo o esqueleto eritrínico ou "eritrinano".

4. realização de testes farmacológicos dos compostos inéditos.

CAPÍTULO 1

Revisão Bibliográfica

O interesse pelo estudo do gênero Eritrina teve seu início em 1877 |4| quando Dominguez e Altamirano reconheceram a ação farmacológica apresentada pelo extrato das sementes da E. americana.

Espécies do gênero Eritrina são desde muito tempo utilizadas na medicina popular para vários propósitos.

A infusão das cascas da E. corallodendron, por exemplo, é utilizada para combater hepatites crônicas |5|. E. cristagalli é empregada como calmante do sistema nervoso, e na forma de compressas, no caso de golpes e contusões |5|.

Extratos de diferentes partes da E. variegata |3| são empregados medicinalmente: a infusão da casca é utilizada como adstringente, febrífugo, sedativo e colírio; a infusão das folhas serve como diurético, laxativo e para aliviar dores nas juntas.

O estudo fitoquímico da E. subumbrans (Hassk) Merr. (E. hypaphorus Boerl) levou ao isolamento de um alcalóide denominado hipaforina 57 (Tabela III).

Anos mais tarde, após a confirmação da ação farmacológica exibida pelos extratos de várias espécies de Eritrina |2|, intensificaram-se as pesquisas para o isolamento e identificação de alcalóides em plantas deste gênero.

Até então, os ensaios farmacológicos eram realizados sobre o extrato bruto, sem se considerar a ação específica dos componentes presentes.

Em 1937, Folkers e Major |6| investigaram quimicamente

as sementes da E. americana Mill e isolaram um alcalóide cristalino, "eritroidina", o qual apresentava atividade biológica.

Análises posteriores mostraram que "eritroidina" era uma mistura de dois alcalóides isoméricos, que foram denominados α -eritroidina 47 e β -eritroidina 48, sendo que a β -eritroidina 48 atuava como relaxante muscular em inúmeras aplicações clínicas.

Com a descoberta da α e β -eritroidinas, outras espécies de Eritrina foram estudadas [7], resultando no isolamento de novos alcalóides fisiologicamente ativos.

O isolamento e testes biológicos [8] de erisotiopina 9 e erisotiovina 10 (Tabela I), ésteres derivados da erisopina 5 e erisovina 8 (Tabela I), com ácido sulfoacético, mostraram que a atividade farmacológica dos mesmos é maior que no caso dos alcalóides "livres".

O termo alcalóide "livre" é utilizado para denominar aqueles alcalóides isolados diretamente do extrato bruto da planta, sem hidrólise prévia, e são designados pelo prefixo "eritr".

O prefixo "erisotio" é empregado para os alcalóides "combinados" que são os ésteres derivados do ácido sulfoacético.

Com a hidrólise dos alcalóides combinados, obtém-se os alcalóides "liberados", os quais são designados por nomes que possuem o prefixo "eriso".

A elucidação da estrutura desta classe de compostos foi realizada através de trabalhos de degradação e de síntese [9].

Desta maneira, foi estabelecida a presença de um esqueleto espiroamínico na estrutura deste alcalóides, facilitando a identificação de novos compostos.

As estruturas e nomenclatura dos alcalóides do gênero Eritrina isolados até a presente data, estão dispostas nas Tabelas I, II e III.

Na Tabela I estão relacionados os alcalóides do tipo die n $\bar{o}$ ide, os quais apresentam um sistema diênico nos anéis A e B.

Na Tabela II estão dispostos os alcalóides que possuem uma dupla ligação $\Delta^{1,6}$ no anel A e são denominados alquen $\bar{o}$ ides.

Um terceiro grupo de alcalóides eritrínicos inclui: eri sodienona 45, 3-desmetoxi eritratidinona 46, α -eritroidina 47 e β -eritroidina 48.

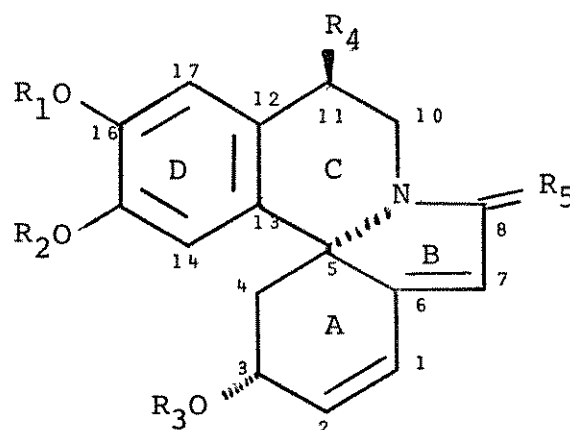
Na Tabela III estão dispostos outros alcalóides, que não apresentam o esqueleto eritrínico, mas que foram isolados de plantas do gênero Eritrina.

Atualmente, 108 espécies de Eritrina são reconhecidas por Krukof e Barneby [10] e as espécies examinadas fitoquimicamente estão dispostas na Tabela IV.

O teor de alcalóides e a composição de uma espécie podem variar de acordo com a época e a região em que são feitas as coletas de material [11].

Deste levantamento pode-se notar que as espécies de Eritrina africanas, asiáticas, polinésicas e australianas [12], como por exemplo, E. lysistemon e E. senegalensis (Tabela IV), apresentam maior incidência de alcalóides 11-oxigenados, em comparação com as espécies americanas [4].

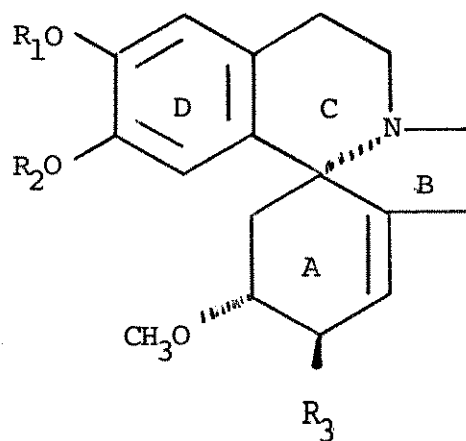
Conclui-se também que erisodina 2, erisopina 5, eristrina 7 e erisovina 8 são os alcalóides mais comuns em plantas do gênero Eritrina.

Tabela I - Alcaloides eritrínicos do tipo dienóide

Nº	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	Cristamidina	-	CH ₂ -	CH ₃	Δ ^{11,12}	O
2	Erisodina	H	CH ₃	CH ₃	H	H ₂
3	Erisolina	CH ₃	H	H	H	H ₂
4	Erisonina	H	CH ₃	H	H	H ₂
5	Erisopina	H	H	CH ₃	H	H ₂
6	Erisotramidina	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	O
7	Erisotrina	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H ₂
8	Erisovina	CH ₃	H	CH ₃	H	H ₂
9	Erisotiopina	H	-SO ₂ CH ₂ COOH	CH ₃	H	H ₂
10	Erisotiovina	CH ₃	-SO ₂ CH ₂ COOH	CH ₃	H	H ₂
11	Eritrabina	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Δ ^{11,12}	O
12	Eritralina	-	CH ₂ -	CH ₃	H	H ₂
13	Eritravina	CH ₃	CH ₃	H	H	H ₂
14	Eritrascina	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCOCH ₃	H ₂
15	11-hidrôxi erisodina	H	CH ₃	CH ₃	OH	H ₂
16	11-hidrôxi erisotrina (eritrartina)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	H ₂
17	11-hidroxi erisovina	CH ₃	H	CH ₃	OH	H ₂
18	11-hidroxi eritralina	-	CH ₂ -	CH ₃	OH	H ₂
19	11-metôxi-erisodina	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H ₂

continuação da Tabela I

Nº	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
20	11-metóxi erisopina	H	H	CH ₃	OCH ₃	H ₂
21	11-metóxi erisotrina	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H ₂
22	11-metóxi erisovina	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H ₂
23	11-metóxi eritralina	- CH ₂ -		CH ₃	OCH ₃	H ₂
24	11-oxo erisodina	H	CH ₃	CH ₃	= O	H ₂
25	11-oxo erisopina	H	H	CH ₃	= O	H ₂
26	11-oxo erisovina	CH ₃	H	CH ₃	= O	H ₂
27	11-oxo eritralina	- CH ₂ -		CH ₃	= O	H ₂
28	11-12 dehidro erisodina	H	CH ₃	CH ₃	Δ ^{11,12}	H ₂
29	11-12 dehidro erisovina	CH ₃	H	CH ₃	Δ ^{11,12}	H ₂
30	erisodinoforina	hipaforina	CH ₃	CH ₃	H	H ₂
31	erisoforina	CH ₃	hipaforina	CH ₃	H	H ₂
32	erisopinoforina	hipaforina	H	CH ₃	H	H ₂
33	iso-erisopinoforina	H	hipaforina	CH ₃	H	H ₂

Tabela II - Alcalóides eritrínicos do tipo alquenóide

Nº	Nomes	R ₁	R ₂	R ₃
34	Erisoflorinona	H	H	= O
35	Erisopitina	H	H	OH
36	Erisosalvina	CH ₃	H	OH
37	Erisosalvinona	CH ₃	H	= O
38	Erisotina	H	CH ₃	OH
39	Erisotinona	H	CH ₃	= O
40	Eritramina		- CH ₂ -	H
41	Eritratidina	CH ₃	CH ₃	= O
42	Eritratidinona	CH ₃	CH ₃	= O
43	Eritratina		- CH ₂ -	OH
44	Eritratinona		- CH ₂ -	= O

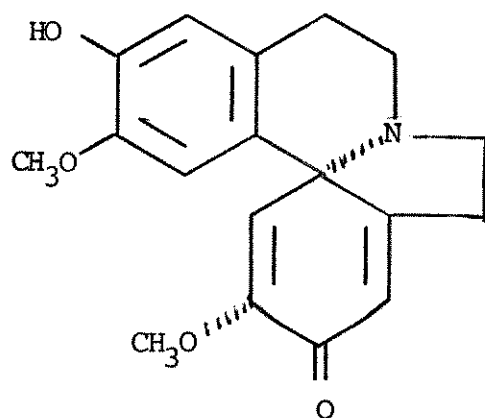
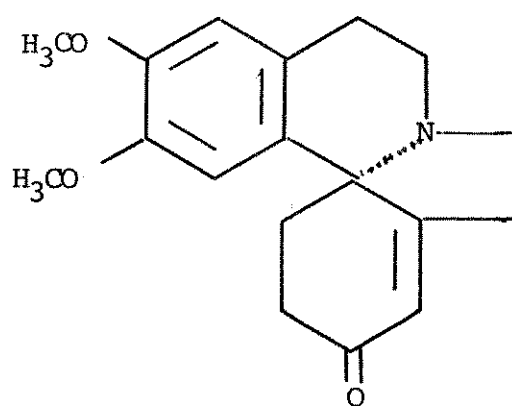
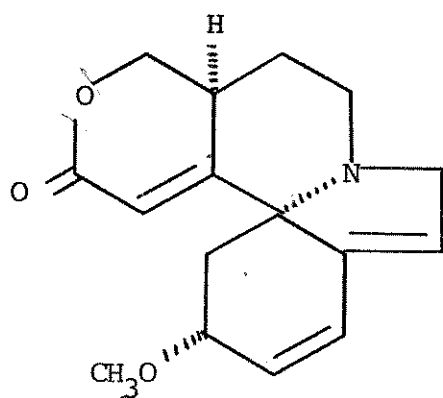
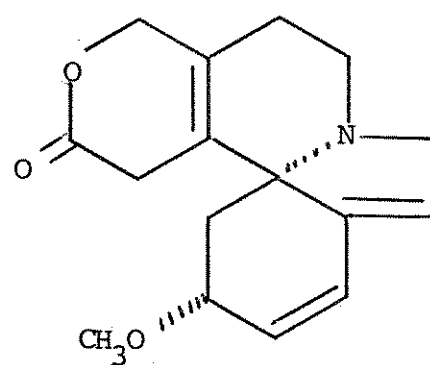
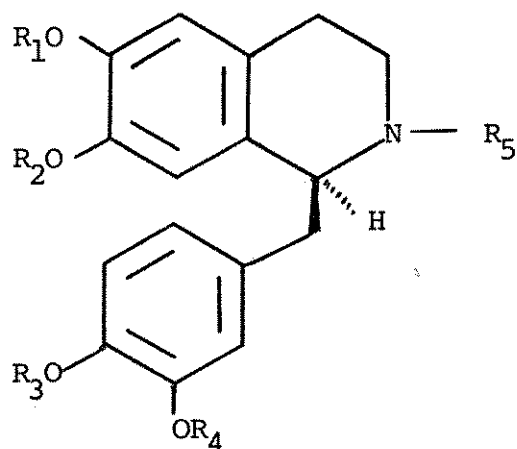
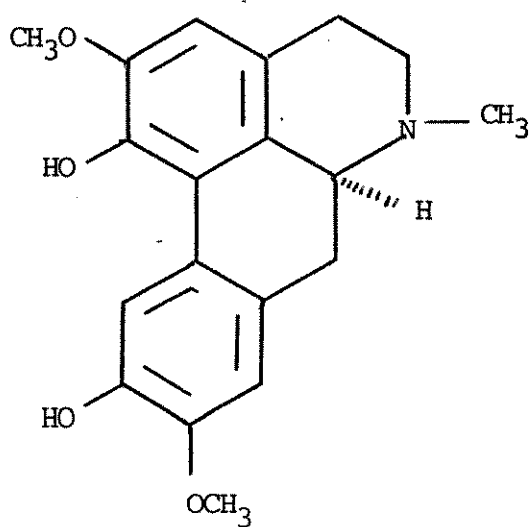
erisodienona 453-desmetoxi eritratidinona 46α-eritroidina 47β-eritroidina 48

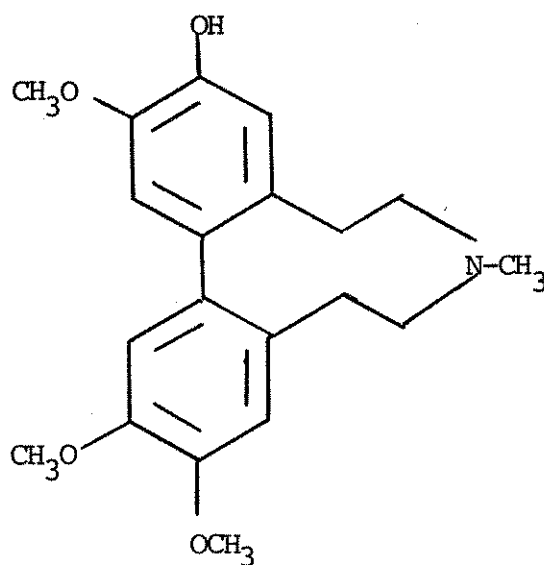
Tabela III - Outros alcalóides isolados de espécies Eritrina



Nº	NOMES	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
49	Orientalina	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃
50	N-Noorientalina	CH ₃	H	H	CH ₃	H
51	Protosinomenina	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
52	N-Norprotosinomenina	H	CH ₃	CH ₃	H	H



isoboldina 53



eribidina 54

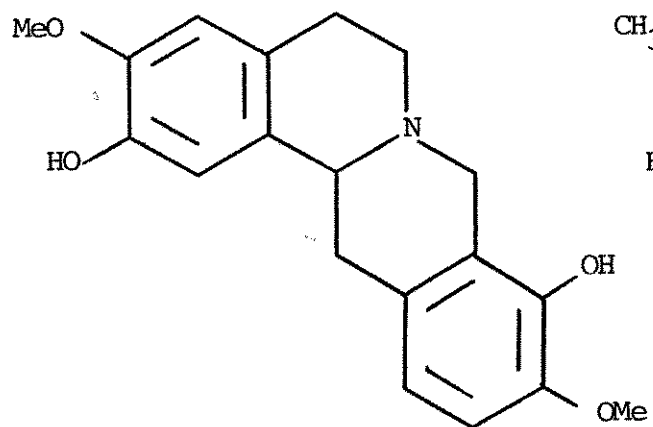
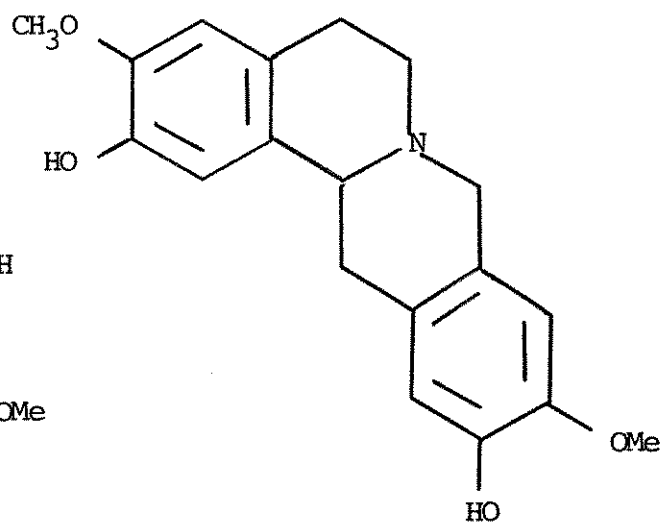
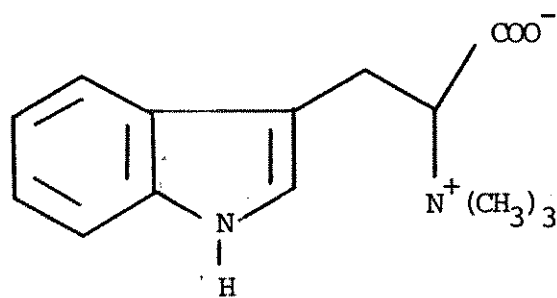
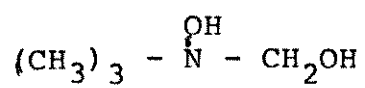
scourelina 55(+) coreximina 56hipaforina 57colina 58

Tabela IV - Espécies Eritrina estudadas e seus componentes.

NOME	COTAS		REFERÊNCIAS	
	1	2	3	4
byesinica Lam.	sementes.....	47,48,49,50,53,57	2,12,13	
canthocarpa E. Mey.	folhas.....	57	13	
maritima - Miller	sementes.....	47,48,57	2	
fluorescens Robury	sementes.....	50,54	2,12,14,15,16,17	
	folhas.....		13,18	
	vagem.....		19,20	
titianensis Kruck e Barney	sementes.....	47,48	4	
argyrea Standley	sementes.....	50,54	4	
erterocoma Urban	sementes.....		4	
bidallii -	sementes.....		21	
ruoi Schweinfurth	sementes.....		12	
urana R. Chloewerda	sementes.....		12	
urtii Baker	sementes.....		12	
affra Thunberg	sementes.....	47,48	4	
hiapama Kruckoff	sementes.....		11	
riziquensis Kruckoff	sementes.....	47,48	4	
crallioides Alph. De Candolle	sementes.....	47,48,57	2	
setaricaria M. Michell	sementes.....			
crysta-galli Lam.	sementes.....	57	2	
	folhas.....	50,54	22,23	
	casca.....	50,54	23	
	sementes.....	50,54	23	
	raiz.....	50,54	23	
cubensis C. Wright	sementes.....	57	11	
secora Hume	sementes.....		2	
andriquezi Hassler	sementes.....		11	
pyersii Kruckoff e Moldenke	sementes.....		2,12	
excolae Baker	sementes.....		2	
falcatia Benth	sementes.....		11	
flabelliformis Nees	sementes.....	57	2	
foliaris Kruckoff e Moldenke	sementes.....		2,4	
fusa Loureiro	sementes.....	57	2,4,7	
gibbosa Cufodontis	sementes.....	57	2,7,13	
glauca Willd	sementes.....	57	4	
glabralyn Porch e Cufodontis	sementes.....	47,48	2,7,8	
goldwardi Standley	sementes.....		4	
grisebachii Urb	sementes.....	57	7	
matensis Kruckoff	sementes.....		4	
verbaea Lam	sementes.....		2,4	
typophorus	sementes.....	47,48,57	2	
uskuetensis Kruckoff e Bag	sementes.....		4	
ureana Sprengel	sementes.....	49,57	25	
indica	sementes.....		4	
lanceolata Standley	sementes.....		4	
latissima E. Meyer	sementes.....		12	
lithosperma	folhas.....	46	27	
	casca.....		27	

CAPÍTULO 2

Estudo fitoquímico da Eritrina mulungu1. Parte descritiva da planta

Classificação |34|.

Divisão: Angiospermae

Classe : Dicotyledoneae

Ordem : Rosales

Família: Leguminosae (Papilionatae)

Sub-família: Fabiodeae

Gênero : Eritrina

Espécie: Eritrina mulungu

A espécie E. mulungu pode ser encontrada na Fazenda Santa Elisa do Instituto Agrônomo de Campinas, São Paulo.

Esta espécie é de difícil identificação em herbário, mas apresenta características bem evidentes no campo. Krukoff (1940) |35| coloca esta espécie em sinonímia de Erythrina verna Vell, mas Rizzini (1971) |36| separa estas duas entidades, idéia aceita também por Ferreira & D'Assumpção (1980) |37| e por Leitão Filho^a.

A E. mulungu é uma árvore com 6 a 15 metros de altura, ramificada, com caule denso-suberoso. Tem folhas alternas, compostas trifoliadas, pecioladas; folíolos peciolulados, glabros verdes, de forma oblongo-elítica ou quase orbicular, os laterais mais

a) Hermógenes Leitão Filho (Departamento de Biologia da Universidade Estadual de Campinas - SP): responsável pela classificação da E. mulungu.

constantemente elítico-oblongos.

Inflorescência racemosa, bem desenvolvidas, flores pediceladas, vermelhas. Fruto tipo legume, coriáceo, multiseminado. Sementes de cor castanha.

2. Isolamento dos compostos

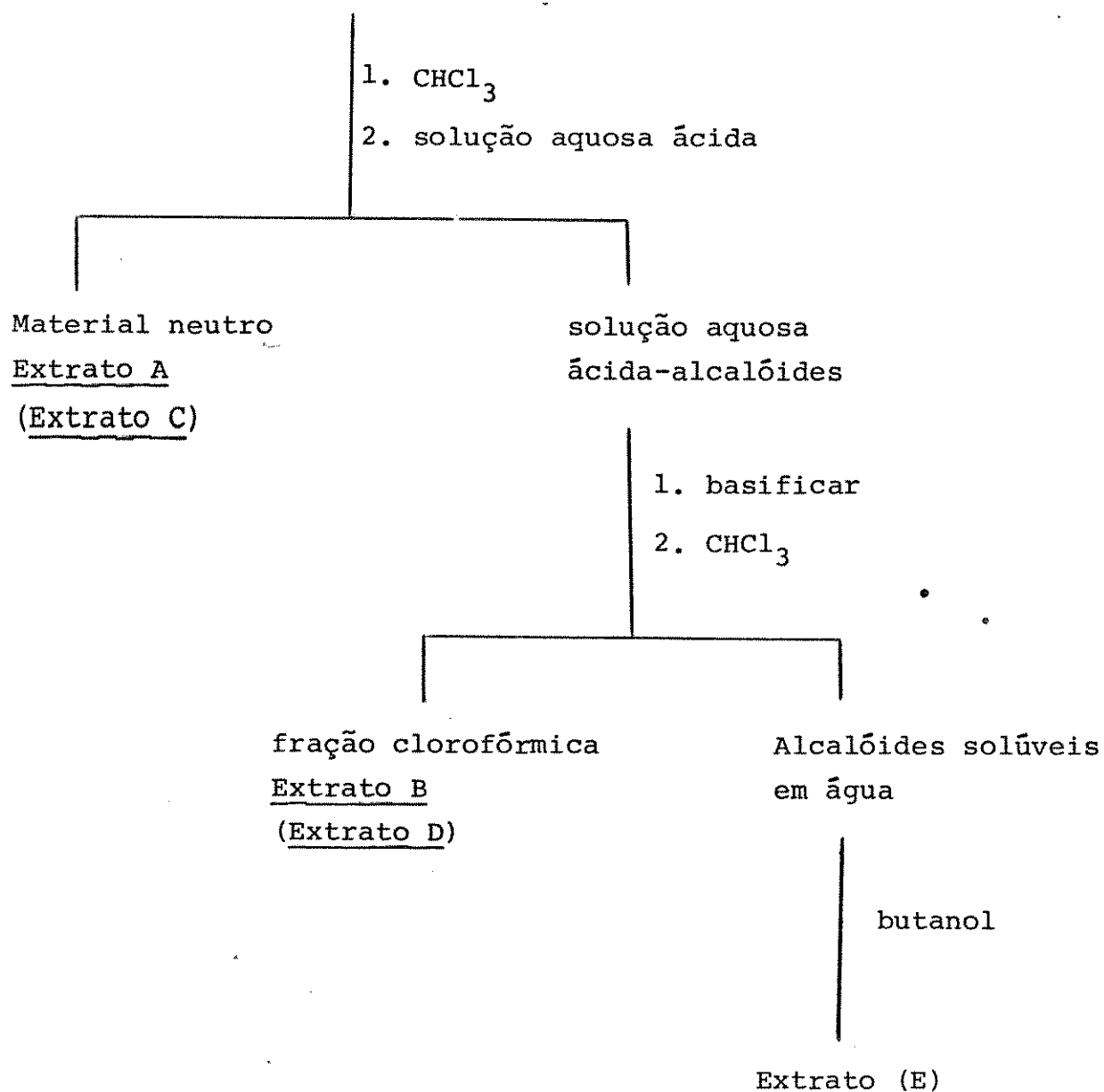
O isolamento de alcalóides de uma planta pode ser feito através de vários métodos.

Um dos métodos consiste no fracionamento do extrato bruto (partição, solução aquosa/fase orgânica), levando-se em consideração que os diversos componentes (fenólicos, ácidos, neutros e básicos) apresentam comportamentos distintos a diferentes pH. Outro método envolve a exploração das diferenças de solubilidade dos alcalóides em solventes de polaridades variadas como: éter de petróleo, clorofórmio ou etanol.

Para o processamento do extrato bruto das folhas da E. mulungu, foi escolhido o primeiro método citado, e a sequência utilizada para o fracionamento do material pode ser visualizada no Esquema I.

As folhas, depois de secas e moídas, foram extraídas com hexano (extrato hexânico) e em seguida com etanol (extrato etanólico). Os extratos hexânico e etanólico foram dissolvidos em hexano e clorofórmio, respectivamente, e extraídos com uma solução aquosa ácida, visando-se a obtenção dos alcalóides totais, livres de substâncias orgânicas neutras e ácidas. As soluções ácidas foram basificadas e extraídas com clorofórmio, obtendo-se os extratos denominados A, B, C e D. Os alcalóides solúveis em água foram extraídos com butanol e após evaporação do solvente obteve-se o extrato E.

Extrato hexânico I - 50,7 g
(Extrato etanólico II) *



* O que consta entre parenteses se refere ao extrato etanólico II

Esquema I - Processamento dos extratos hexânico (I) e etanólico (II) das folhas

Os extratos B, D e E não deram teste positivo para alcalóide e não foram estudadas devido à pequena quantidade de material.

O extrato C foi cromatografado em coluna de sílica gel e as frações obtidas não foram purificadas por se apresentarem como misturas complexas de compostos que não deram teste positivo com reagente de Dragendorff.

Do extrato A foi isolado o fitol 59 (F.T.-1), através de cromatografia em camada espessa.

Como descrito, o estudo das folhas da E. mulungu não levou ao isolamento de alcalóides e este fato pode ser atribuído a época da coleta, ineficiência do método utilizado, quantidade de material de partida ou ainda, ausência destes compostos nas folhas desta espécie. Assim sendo, foi realizado o estudo de outra parte da planta (flores), visando o isolamento de alcalóides, objetivo primordial de nosso trabalho.

Considerando-se que o método empregado no tratamento das folhas possa ter sido inadequado para o isolamento de alcalóides, optou-se por um novo método para o tratamento das flores.

As flores da espécie E. mulungu, após secas e moídas, foram extraídas com etanol, o solvente evaporado e o resíduo adsorvido em celulose e eluído com hexano, clorofórmio, clorofórmio-metanol 1:1 e metanol. Cromatografia em coluna ou em placa preparativa, dos extratos obtidos após evaporação do solvente, resultou no isolamento de cinco alcalóides.

Da fração clorofórmica foram isolados quatro alcalóides: erisotrina 7 (E.M.-1), eritrartina 16 (E.M.-2), N-óxido de erisotrina 72 (E.M.-3), N-óxido de eritrartina 73 (E.M.-4). Das frações clorofórmio-metanol 1:1 e metanólica foi isolada a hipaforina 57 (E.M.-5). No extrato hexânico foi detectada a presença dos

compostos erisotrina 7 (E.M.-1) e eritrartina 16 (E.M.-2) por comparação em c.c.d. com os alcalóides isolados da fração clorofórmica.

Os compostos erisotrina 7 , eritrartina 16 e hipaforina 57 já foram isolados de várias espécies de Eritrina (Tabelas I , III e IV).

Entretanto, até a presente data não foram encontradas referências sobre o isolamento de N-óxidos em plantas deste gênero, e a possibilidade de que estes compostos possam ser artefatos formados durante o processamento do material, teve que ser considerada.

Então, para a constatação da presença destes compostos na planta, flores frescas foram extraídas com metanol e o extrato bruto foi imediatamente cromatografado em placa preparativa em sílica gel. Desta maneira foram isolados os N-óxidos 72 e 73, constatando-se que os mesmos não são artefatos originados pelo método de tratamento.

Os N-óxidos isolados são parcialmente solúveis em água e é provável que os métodos usuais empregados para o tratamento de alcalóides não sejam satisfatórios para a detecção de compostos deste tipo.

3. Considerações estruturais

F.T.-1, fitol 59 |38|

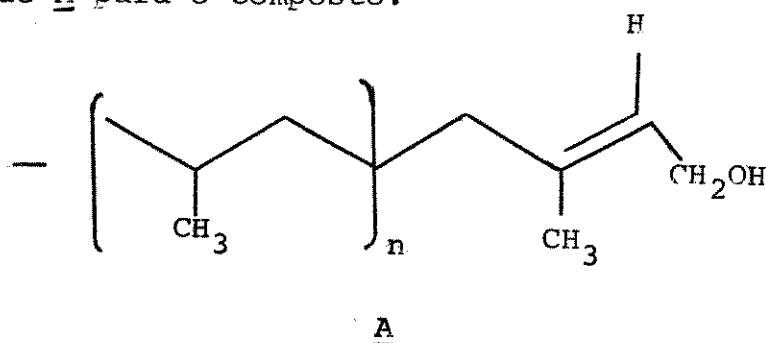
O composto F.T.-1 foi isolado como um óleo claro. Seu espectro de I.V. (E-01) apresenta bandas de absorção em 3340 e 1490 cm^{-1} , características para o estiramento de grupos -OH e -C=C-, respectivamente |39|.

A presença dos sinais em campo alto (0.77, 0.87 e 1.18),

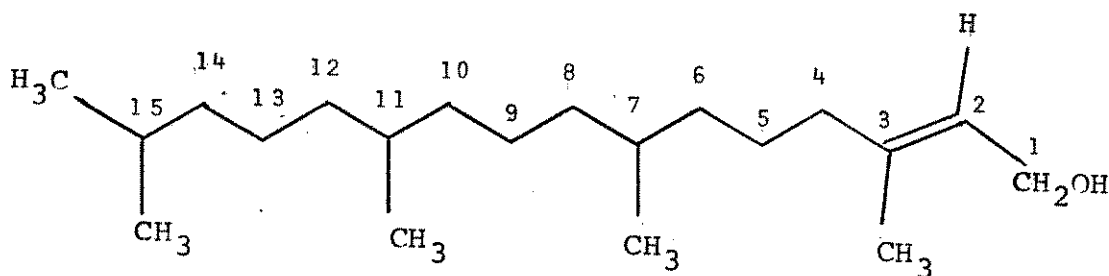
no espectro de RMN¹H (E-02), indica a presença de prótons de grupos -CH₃ e -CH₂. Adicionalmente, observa-se sinais em δ 4.07 (d, 2H, J = 6,0 Hz), δ 5.42 (t largo, 1H, J = 6,0 Hz) e δ 1.67 (s, 3H), os quais caracterizam a presença de um próton, um grupo -CH₂OH e um grupo -CH₃, respectivamente, ligados a C-sp² [40].

O espectro de massa deste composto apresenta um pico correspondente ao íon molecular (M⁺) em m/e = 296.

Com base nestes dados espectrais, sugeriu-se o esqueleto terpenóide A para o composto.



Uma revisão da literatura, nos levou a verificar que os dados espectrais obtidos para F.T-1, coincidem com aqueles descritos para o fitol 59.

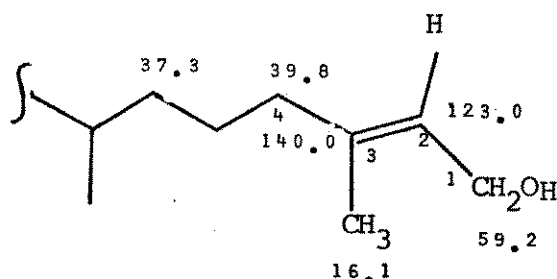
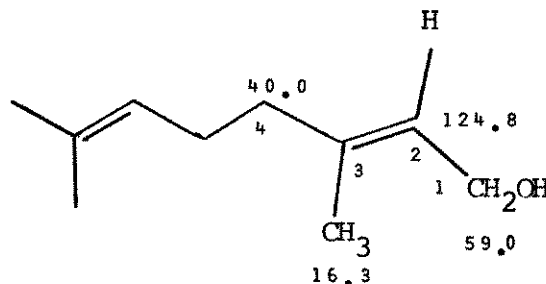
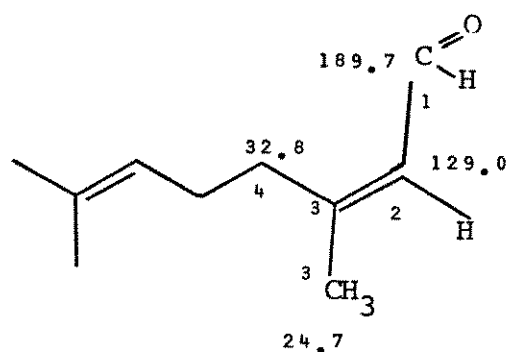
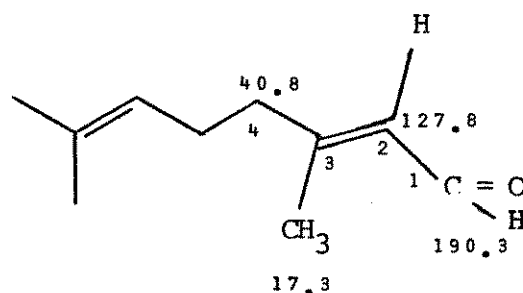


fitol 59

A configuração absoluta dos C-7 e C-11, assim como a estereoquímica da dupla ligação, do fitol 59, foram bem estabelecidas por Burrell e colaboradores [41], como sendo R,R,E, respectivamente, através de reações de transformação e síntese do composto.

Em nosso trabalho, a estereoquímica da dupla ligação foi determinada com base na comparação dos deslocamentos químicos ob

tidos em RMN¹³C (E-03) para F.T-1, com os do geraniol 60, cis citral 61 e trans-citral 62 |42|.

fitol 59geraniol 60cis-citral 61trans-citral 62

Comparando 61 e 62, observa-se que no isômero cis o grupo -CHO tem uma interação do tipo γ com C-4, fazendo com que este carbono absorva em campo mais alto (32.8 ppm) que o isômero trans (40.8 ppm). Por outro lado, observa-se um efeito inverso, quando são comparados os deslocamentos químicos das metilas (24.7 ppm em 61 e 17.3 ppm em 62), isto porque a interação do tipo γ ocorre entre -CH₃ e -CHO, no isômero trans.

A semelhança entre os deslocamentos químicos do C-4 (40.0 ppm) e CH₃-C=C- (16.3 ppm) do geraniol 60 (configuração E) com os

δ dos carbonos correspondentes do trans - citral 62, mostrou que os efeitos discutidos acima podem ser extrapolados para compostos relacionados contendo um grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ ligado ao C-2 (sp^2).

Com estas informações, pode-se comparar os δ dos C-4 (39.8 ppm) e $\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}-$ (16.1 ppm) do fitol 59 com os dos carbonos correspondentes do geraniol 60, e a concordância destes valores nos levou a constatar a configuração E para o composto F.T-1.

E.M-1, erisotrina 7 |22|

O composto E.M-1 foi isolado como um óleo amarelo.

Seus espectros de U.V. (E-04), λ max 230 e 280 nm e I.V.(E-05) ν max 1610 cm^{-1} ., apresentam bandas de absorção características de alcalóides eritrínicos do tipo dienóide |22| (Tabela I).

O espectro de massa (E-06) deste composto apresenta picos significantes em m/e 313 (M^+), 298 (M-15), 282 (M-31) e 280 (M-33) e as fragmentações observadas confirmam a presença do sistema diênico conjugado entre os anéis A e B. |43|.

Este sistema pode também ser estabelecido pelos sinais no espectro de RMN^1H (E-07) em δ 5.76 (s largo, H-7), δ 6.04 (d largo, $J_{1-2} = 10,0\text{ Hz}$, H-1) e δ 6.56 (d, $J = 3,0\text{ Hz}$, parte de um duplo dublete, H-2).

No espectro de RMN^1H aparecem dois singletes em δ 6.86 (1H) e δ 6.66 (1H) que podem ser atribuídos aos prótons aromáticos H-14 e H-17. Observa-se ainda, três singletes em 3.86, 3.76 e 3.34 ppm, sendo que cada sinal integra para três prótons e podem ser relacionados a prótons metílicos, característicos de grupos metoxila.

Com estes dados foi sugerida a estrutura 7, erisotrina (Tabela I) para o composto E.M-1, a qual foi confirmada por comparação com os dados de U.V., RMN^1H e E.M. da literatura |22|.

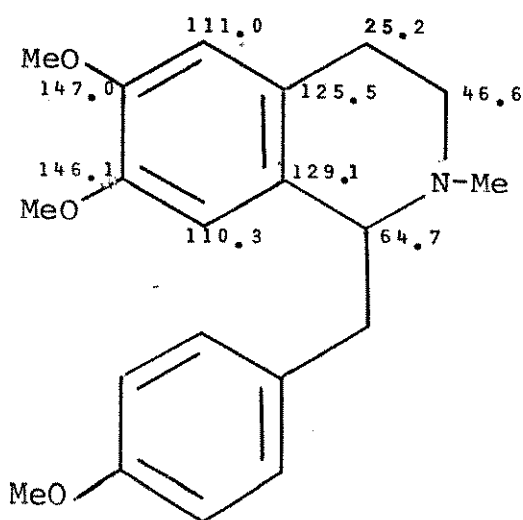
Os sinais no espectro de RMN^1H em 3,86 e 3,76 ppm foram então atribuídos aos prótons das metoxilas ligadas aos C-15 e C-16 do anel aromático, respectivamente. O singlete δ 3,34 foi atribuído aos prótons da metoxila ligada ao C-3, e a orientação pseudo-equatorial para este grupo foi estabelecida por comparação dos valores dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento.

mento entre os H-3 e H-4, com os dados da literatura [22], para a erisotrina 7.

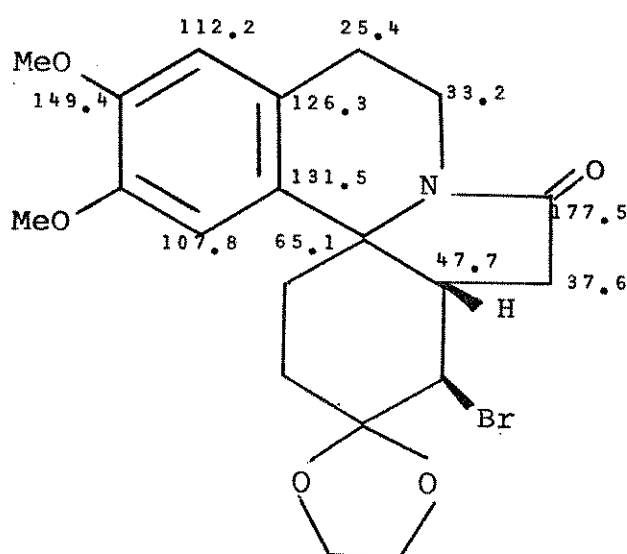
Finalmente, os sinais para o H-4a e H-4e aparecem em δ 1,89 (t, $J_{4a-3a} \approx J_{4a-4e} = 10,5$ Hz) e em δ 2,52 (dd, $J_{4a-4e} = 10,0$ Hz e $J_{3a-4e} = 5,0$ Hz), respectivamente.

Embora a erisotrina 7 seja desde a muito conhecida, não foram encontradas referências sobre o estudo de RMN¹³C da mesma. Para atribuir os deslocamentos químicos dos carbonos neste composto, utilizou-se informações obtidas a partir dos espectros DFF, DFL, DA (E-08) e compostos modelo padrão.

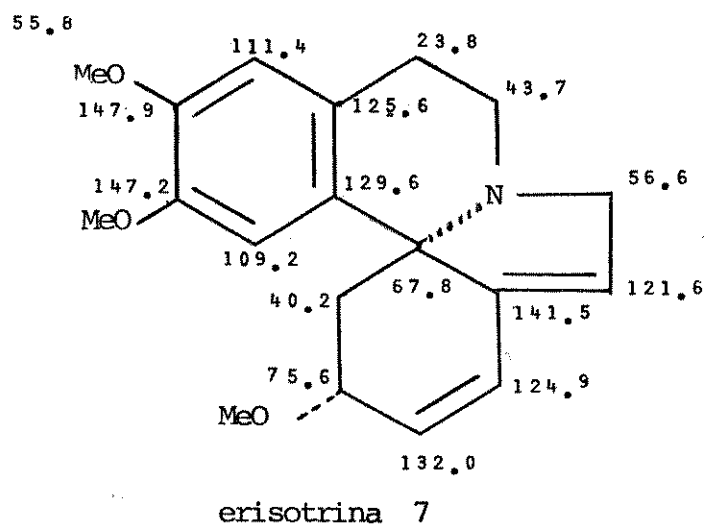
Na atribuição dos C-16 (147.9 ppm), C-15 (147.2 ppm), C-13 (129.6 ppm), C-12 (125.6 ppm), C-17 (111.4 ppm), C-14 (109.2 ppm), C-5 (67.8 ppm), C-10 (43.7 ppm) e C-11 (23.8 ppm), utilizou-se como modelos os compostos 1(p-metoxibenzil)-6-7-dimetóxi tetra-hidroisoquinolina 63 [44] e 1- α -bromo-15,16 dimetoxi-cis-eritranan-2,8 diona-2-etilenacetal 64 [45].



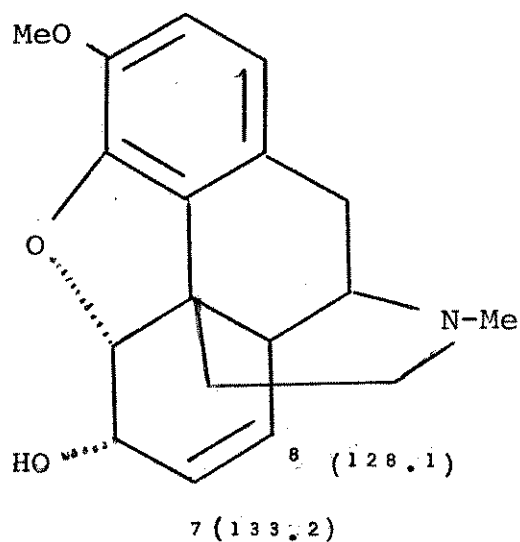
1(p-metóxibenzil-6-7 dimetóxi
tetra-hidroisoquinolina) 63



1- α bromo-15,16 dimetóxi-cis-eritranan-
-2,8 diona-2- etilenacetal 64



Finalmente, os deslocamentos químico para os C-1, C-2 , C-6 e C-7 do sistema diênico, foram atribuídos pela análise do espectro totalmente acoplado e pelos dados observados para os C-7 e C-8 da codeína 65 |46|.



E.M-2, 11-hidroxi erisotrina(eritrartina) 16 |33|

Este composto foi isolado como um óleo amarelo e apresenta rotação ótica $[\alpha]_D^{25} = + 256^{\circ}$.

Seu espectro no U.V. (E-09) apresenta máximos em 227 e 275 nm, característicos para alcalóides do tipo dienóide |33|.

O espectro de I.V. (E-10) apresenta banda de absorção em 1610 cm^{-1} , semelhante à erisotrina 7.

O espectro de massa (E-11) deste composto apresenta pico correspondente ao íon molecular em 329 (M^+), 16 unidades a mais que a erisotrina 7 ($M^+ = 313$), podendo-se sugerir a presença de mais um átomo de oxigênio na molécula. Outros picos em m/e 314 (M-15), 298 (M-31), 296 (M-33) e 280 (M-48) confirmam a presença do sistema diênico.

No espectro de RMN^1H (E-12) observa-se dois sinais simples em $\delta 7.08$ e $\delta 6.92$ atribuídos aos prótons aromáticos H-14 e H-17, respectivamente. A presença do sistema diênico conjugado pode ser evidenciada pelos sinais em $\delta 6.68$ (dd, $J = 10,0$ e $2,0$ Hz, H-2), $\delta 6.10$ (d largo, $J = 10,0$ Hz, H-1) e $\delta 5.82$ (s largo, H-7). Os sinais simples em $\delta 3.95$ (3H), $\delta 3.83$ (3H) e $\delta 3.37$ (3H) são característicos de prótons metílicos de grupos metoxila.

No espectro de RMN^1H deste composto, aparece ainda um sinal triplo em $\delta 4.80$, enquanto que para a erisotrina 7 não são observados sinais nesta região.

Estas informações, aliadas aos dados obtidos no espectro de massa, forneceram um indício de que o composto poderia conter um substituinte oxigenado no C-11.

Pela comparação dos deslocamentos químico dos prótons de E.M-2, com aqueles citados na literatura para alcalóides 11-oxigenados |33|, foi sugerida a estrutura 16, eritrartina (Tabela I) pa

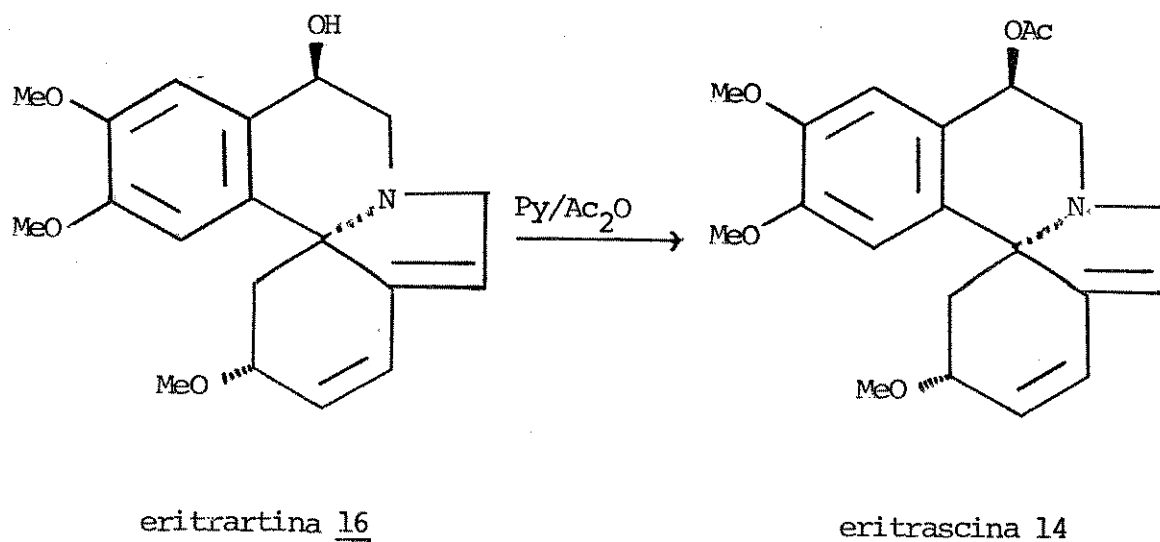
ra este alcalóide.

Assim, o sinal em $\delta 4.80$ foi atribuído ao H-11 e os deslocamentos químico do H-10a e H-10e foram determinados por dupla irradiação.

Irradiando-se em $\delta 4.8$ (t, H-11) os duplos dubletes cen
trados em $\delta 3.67$ (J = 15,0 e 5,0 Hz) e $\delta 3.14$ (J = 15,0 e 4,0 Hz) fo
ram simplificados para um par de dubletes com constantes de aco-
plamento de 15,0 Hz. Os sinais em $\delta 3.67$ e $\delta 3.14$ foram então atriu
buidos aos H-10a e H-10e, respectivamente, e o valor de J= 15,0 Hz
para a constante de acoplamento entre H-10a e H-10e.

Os valores das constantes de acoplamento de 5,0 Hz e 4,0 Hz foram atribuídos para os acoplamentos entre $H_{10a-11e}$ e $H_{10e-11e}$, respectivamente, e estes dados sugerem uma orientação pseudo-axial para o grupo -OH. Orientação análoga foi estabelecida por El-Olemy [33], o qual sugere uma configuração absoluta R para o C-11, por comparação dos valores de rotação ótica de compostos relacionados.

A estrutura proposta para o composto E.M-2, eritrartina 16 foi confirmada pela obtenção do derivado acetilado E.M.2-Ac, eritrascina 14 (Tabela I) |17 |.



eritrartina 16

eritrascina 14

No espectro na região do infra-vermelho do derivado acetilado aparece uma banda de absorção em 1740 cm^{-1} , indicando a presença do grupo OAc.

No espectro de RMN^1H (E-13) observa-se um sinal simples em $\delta 2.13$ (3H) atribuído aos prótons metílicos do grupo OAc. A presença deste grupo no C-11 causa desproteção do H-11e, que aparece como um multiplete em $\delta 5.77-6.00$.

Os dados espectrais de I.V. e RMN^1H obtidos para este composto são idênticos aos do produto natural, eritrascina 14|17|.

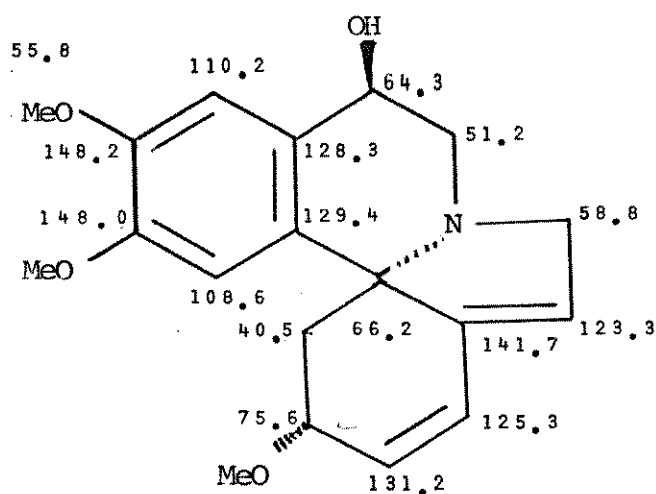
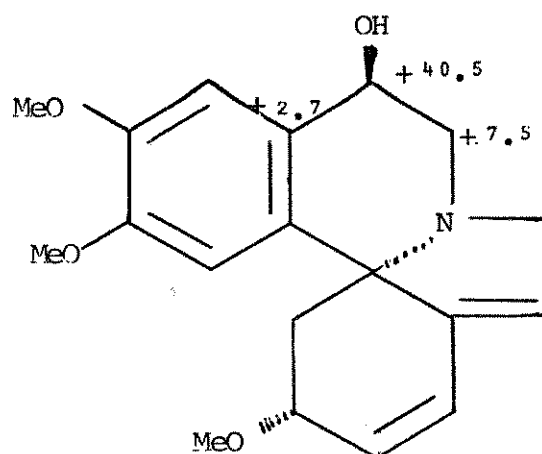
Desta maneira foi confirmada a estrutura 16 para o composto E.M-2 e análise de seu espectro de RMN^{13}C (E-15) mostrou aspectos interessantes.

Para a atribuição dos deslocamentos químico dos carbonos do composto E.M-2, tomou-se como base os dados obtidos para a erisotrina 7 e compostos modelo padrão.

Aos C-1, C-2, C-6 e C-7 do sistema diênico foram atribuídos os sinais em 125.3, 131.2, 141.7 e 123.3 ppm, respectivamente.

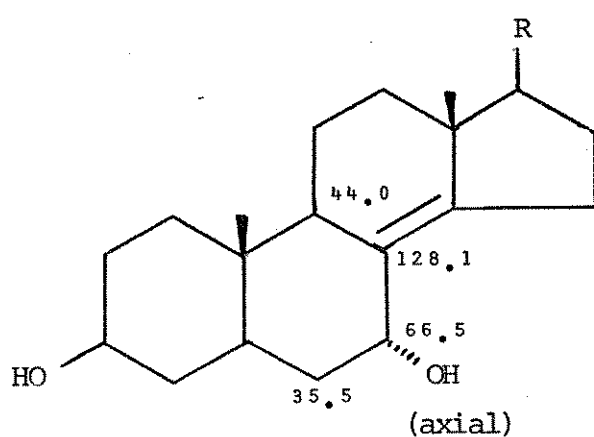
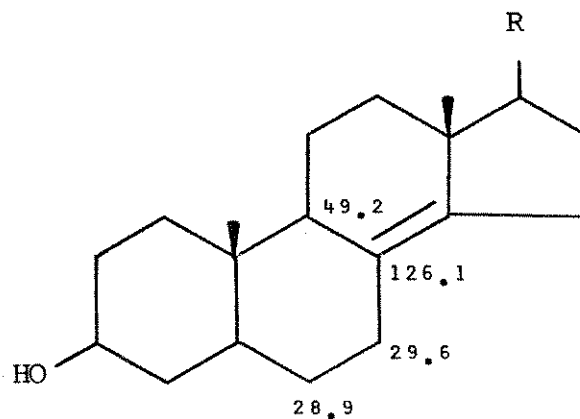
Os sinais para os C-8 (58.8 ppm), C-13 (129.4 ppm), C-14 (108.6 ppm), C-15 (148.0 ppm) C-16 (148.2 ppm) e C-17 (110.2 ppm), permaneceram praticamente inalterados em relação aos sinais para os carbonos correspondentes da erisotrina 7.

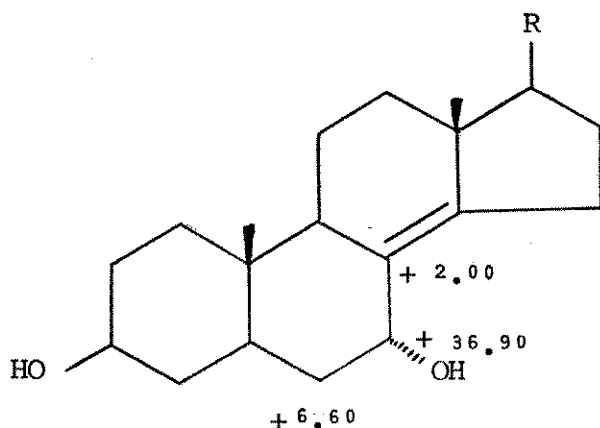
Os C-11, C-10 e C-12, como esperado, foram os que sofreram maior influência da presença do grupo hidroxila no C-11. Estes carbonos foram desprotegidos de 7.5 ppm (C-10), 40.5 ppm (C-11) e 2.7 ppm (C-12) em relação à erisotrina 7.

eritrartina 16 $\Delta\delta$ (16 - 7)

Efeitos semelhantes foram verificados nos C- α e C- β do composto modelo 3 α ,7 β -di-hidr $\acute{o}$ xi-8(14) colesteno 66 [47], onde o grupo hidroxila se encontra ligado ao C- α em posi $\tilde{c}$ ao axial, em rela $\tilde{c}$ ao ao composto n $\tilde{a}$ o hidroxilado 3 β -hidr $\acute{o}$ xi-8(14) colesteno 67.

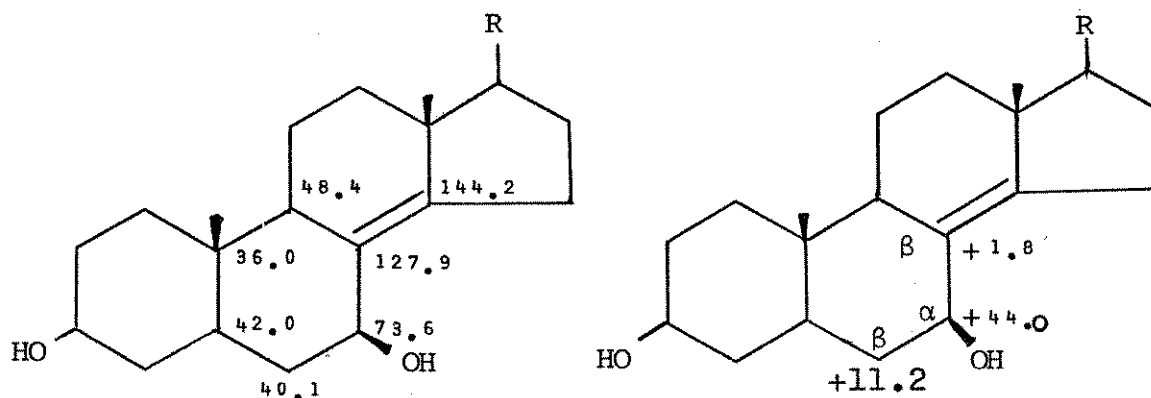
A semelhan $\tilde{c}$ a entre os valores calculados para $\Delta\delta$ (16-7) e $\Delta\delta$ (66-67) pode ser tomada como evid $\tilde{e}$ ncia da orienta $\tilde{c}$ ao pseudo -equatorial para o H-11, na eritrartina 16.

3 α , 7 β -di-hidr $\acute{o}$ xi-8(14) colesteno 663 β -hidr $\acute{o}$ xi-8(14) colesteno 67



$\Delta\delta(66-67)$

Esta evidência pode ser enfatizada se considerarmos que para o isômero $3\beta, 7\beta$ -di-hidrôxi-8(14)-colesteno 68 onde o grupo hidroxila está ligado ao C- α em posição equatorial, os efeitos de desproteção dos C- β são mais pronunciados.

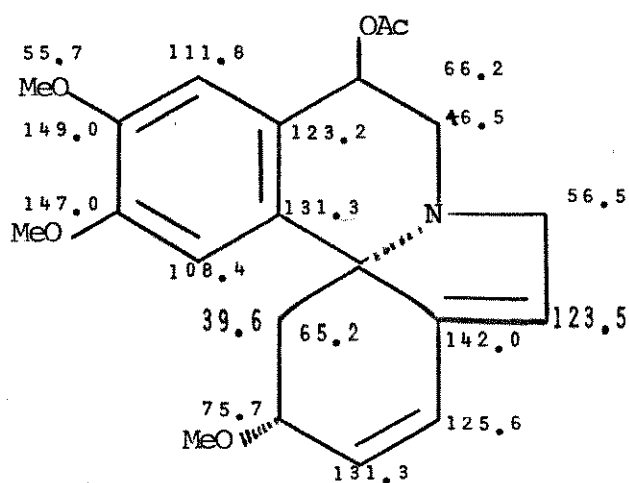
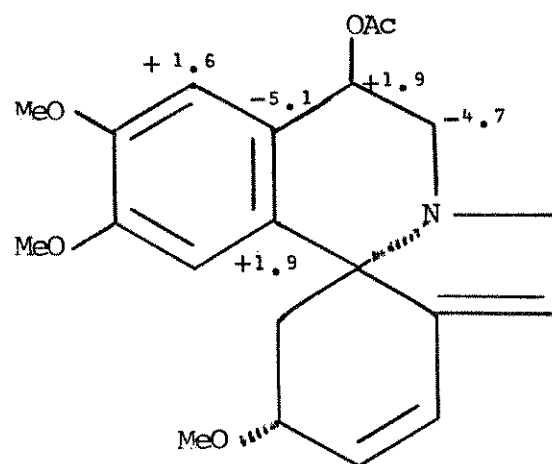


$3\beta, 7\beta$ -di-hidrôxi-8(14) coles
teno 68

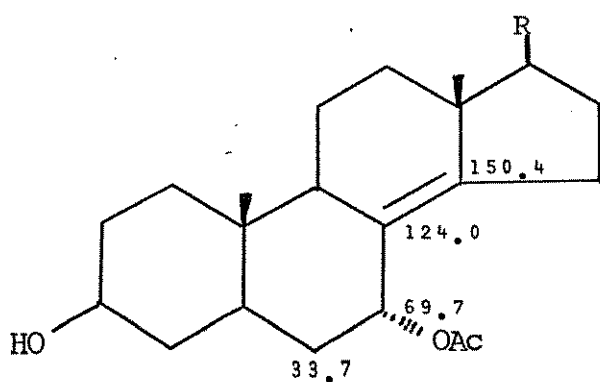
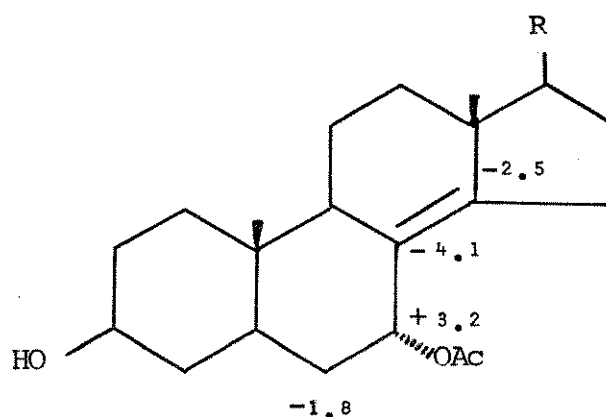
$\Delta\delta(68-67)$

Embora os compostos modelo não sejam ideais para o nosso caso, pode-se verificar que por RMN¹³C também é possível constatar a orientação pseudo-axial do grupo hidroxila ligado ao C-11, da eritrartina 16. Esta constatação seria plenamente confirmada se fossem comparados os dados para os dois epímeros (OH equatorial e OH axial). Entretanto, tentativas de obtenção destes epímeros, pela oxidação do -OH benzílico e posterior redução, não deram resultados satisfatórios.

A comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos da eritrarti na 16 e eritrascina 14 (E-14) mostrou que a acetilação do grupo -OH induz a desproteção do C-11 (1.9 ppm), proteção dos C-10 (4.7 ppm) e C-12 (5.1 ppm) e desproteção dos C-13 (1.9 ppm) e C-17 (1.6 ppm).

eritrascina 14 $\Delta\delta$ (14-16)

Estes efeitos estão coerentes com os observado por Tsuda [47], para a acetilação dos alcoóis alílicos, onde os C- α (sp^3) são desprotegidos de ~3 ppm, os C- β (sp^2) protegidos de ~5 ppm e os C- γ (sp^2) desprotegidos de ~3 ppm, como verificado para o composto 69.

69 $\Delta\delta$ (69-66)

E.M.-3, N-Óxido de erisotrina 72

O composto E.M-3 foi isolado como um óleo, $[\alpha]_D = +78.3$, e possui fórmula molecular $C_{19}H_{23}N_1O_4$ (M^+ 329,1595) determinada por espectrometria de massa de alta resolução.

Os espectros de U.V. (E-16) e I.V. (E-17) apresentamban das de absorção em λ max: 231 e 278 nm e ν max 1610 cm^{-1} , respectivamente, e são semelhantes aos espectros da erisotrina 7 e eritartina 16.

Seu espectro de massa (E-18) apresenta picos significantes em m/e 329 (M^+), 313 (M-16), 298 (M-16-15), 282 (M-16-31), 255 (M-16-58).

Com estas informações podemos estabelecer a presença do sistema diênico na estrutura deste composto, o que foi confirmado pelos sinais correspondentes a três prótons olefínicos em δ 5.92 (s, largo, H-7), δ 6.30 (d largo, $J = 10,0\text{ Hz}$, H-1) e δ 6.86 (d, parte de um duplo dublete, $J = 3,0\text{ Hz}$, H-2), no espectro de RMN^1H (E-19).

Em δ 6.83 (1H) e δ 6.76 (1H) aparecem dois singletes, atribuídos aos prótons aromáticos ligados aos C-14 e C-17, respectivamente. Os sinais simples em δ 3.43 (3H), 3.84 (3H) e 3.95 (3H) são característicos de prótons metílicos de grupos metoxila.

Adicionalmente, pode-se observar sinais em δ 4.60 - 4.12 (m, 4H), 3.08-3.36 (m, 3H) e 2.14 (dd, 1H). Esta região do espectro mostrou-se bastante alterada, quando comparada com a região em campo alto (H-4 axial, H-4 equatorial) no espectro de RMN^1H da erisotrina 7. Então, para atribuir estes sinais foi necessário utilizar dupla irradiação.

Irradiando-se em δ 4.10, o duplo dublete em δ 6.86 (H-2) simplificou para um dublete, o duplo dublete em δ 2.14 simplificou

para um dublete e o multiplete largo em δ 3.08-3.36 foi alterado. O sinal multiplo em δ 4.10 foi então atribuído ao H-3.

Irradiações sucessivas em δ 3.20 e δ 2.14 mostraram que estes sinais estão relacionados entre si e ao sinal múltiplo em δ 4.10 (H-3). Estas observações permitiram atribuir o multiplete em δ 3.20 ao H-4a, e o duplo dublete ($J = 5,5$ e $11,0$ Hz) ao H-4e.

O grupo OMe no C-3 encontra-se em posição pseudo-equatorial, como no caso da erisotrina 7, eritrartina 16 e outros alcalóides eritrínicos do tipo dienóide, o que pode ser confirmado pelas constantes de acoplamento dos H-3 e H-4e ($J_{3a-4e} = 5,5$ Hz e $J_{4a-4e} = 11,0$ Hz).

Os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN¹H deste composto são comparáveis aos da erisotrina 7, exceto para o H-4a que sofre desproteção de $\approx 1,3$ ppm.

Uma análise mais detalhada do espectro de RMN¹H não foi possível devido a superposição de sinais, e para a elucidação da estrutura de E.M-3 utilizamos dados de RMN¹³C.

Na atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos de E.M.-3 levou-se em consideração a análise dos espectros de RMN¹³C (DFL e DFF - E-20), e as atribuições feitas anteriormente para a erisotrina 7.

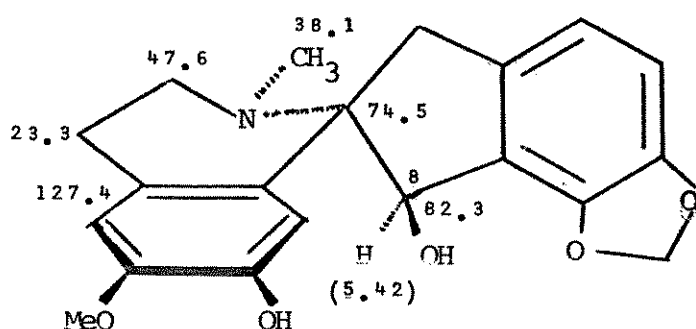
Os sinais em 128.5, 108.7, 147.8, 148.6, 110.5 e 75.4 ppm foram atribuídos aos C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, C-3 e permanecem praticamente inalterados em relação à erisotrina 7. O mesmo ocorre com os sinais em 125.6 e 133.5 ppm, atribuídos aos C-1 e C-2, respectivamente.

Entretanto, os demais sinais do espectro sofreram uma alteração bastante acentuada em relação aos da erisotrina 7, e para a atribuição dos mesmos foi necessário utilizar outros compostos modelo.

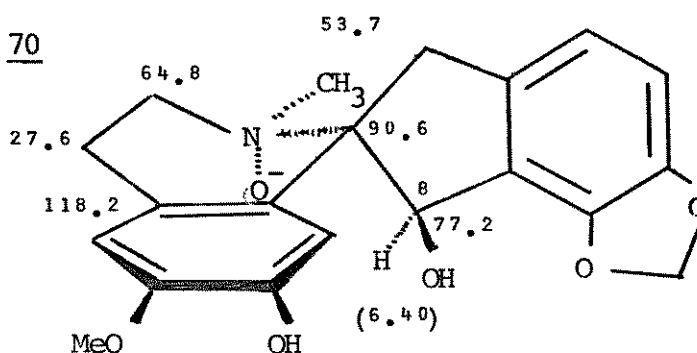
Assim sendo, uma pesquisa na literatura nos levou a observar que os efeitos em RMN^{13}C , quando comparamos a fumaritina 70 e N-óxido de fumaritina 71 [48], são semelhantes aos verificados pela comparação da erisotrina 7 e E.M.-3.

Estas informações, aliadas aos dados de RMN^1H , forneceram um indício de que o composto E.M.-3 poderia ser o N-óxido de erisotrina 72.

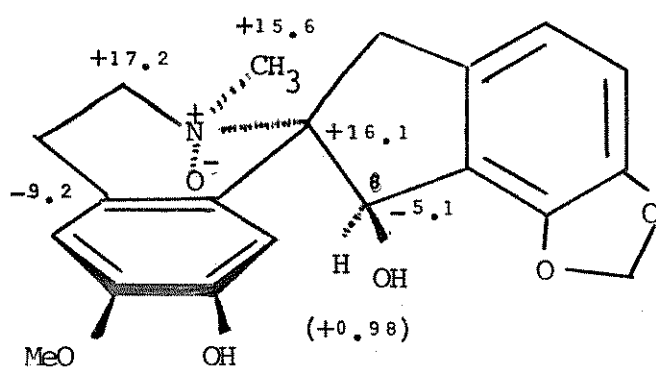
Desta maneira, os deslocamentos químicos para os carbonos restantes foram atribuídos com base na semelhança entre os valores de $\Delta\delta$ (72-7) e $\Delta\delta$ (71-70).



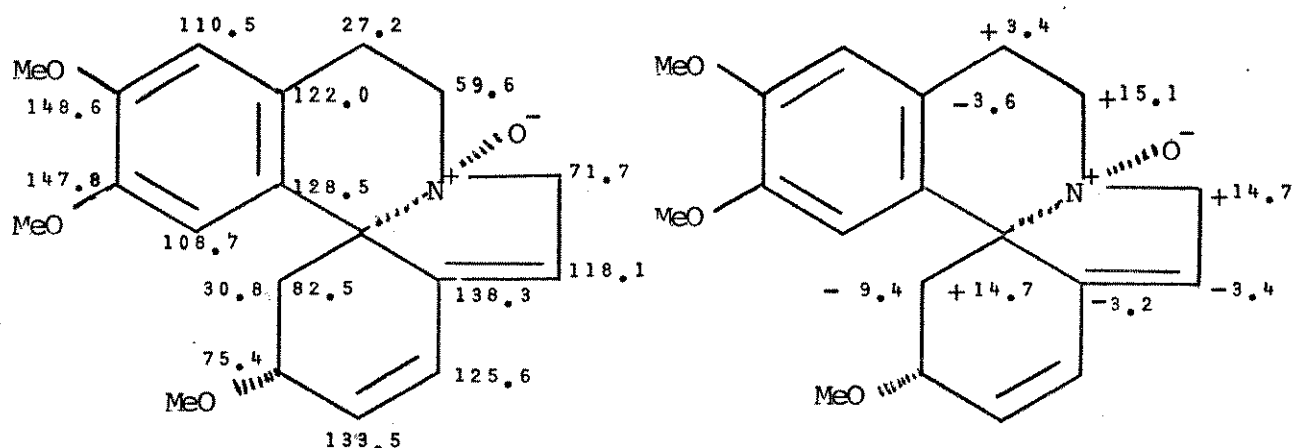
fumaritina 70



N-óxido de fumaritina 71



$\Delta\delta$ (71-70)

N-óxido de erisotrina 72 $\Delta\delta$ (72-71)

Assim, observamos que a presença de um átomo de oxigênio ligado ao nitrogênio provoca a desproteção dos C-10, C-8 e C-5 e isto pode ser atribuído à combinação dos efeitos indutivo devido a quaternarização do nitrogênio e efeito- β devido à presença do átomo de oxigênio. Adicionalmente, observa-se a proteção dos C-4, C-6 e C-7 atribuída ao efeito- γ originado pela interação do átomo de oxigênio com estes carbonos.

Estes efeitos estão coerentes com aqueles verificados pela comparação de 70 e 71, podendo-se estabelecer a estrutura 72 para o composto E.M.-3.

Para o estabelecimento da orientação do átomo de oxigênio ligado ao nitrogênio, utilizou-se dados de RMN¹H, tomando-se como base os deslocamentos químico para o H-4a.

Levando-se em consideração a inversão do nitrogênio em compostos espiroamínicos, anteriormente descrita por Migron [49] podemos visualizar duas orientações possíveis para o átomo de oxigênio: α (figura A) ou β (figura B).

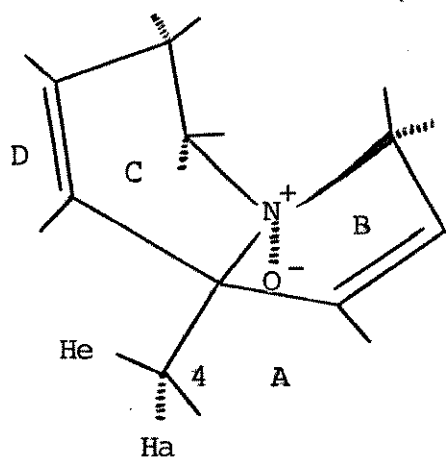


figura A

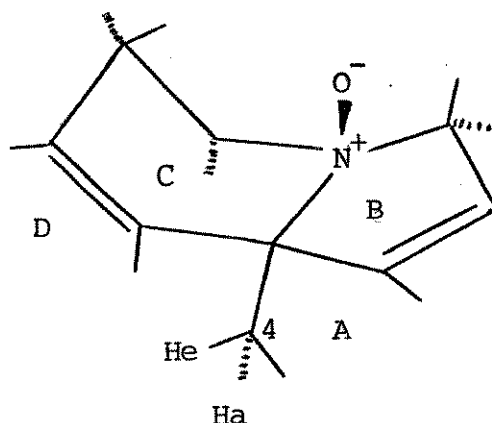


figura B

Assumindo que o átomo de oxigênio estivesse em posição α (figura A), pode-se observar uma interação espacial do mesmo com o H-4 axial, o que não ocorre quando o oxigênio se encontra em posição β (figura B).

Realmente, recordando-se os dados de $\Delta\delta$ ($\underline{72} - \underline{7} = 1,3$ ppm), pode-se verificar que o H-4a no N-óxido de erisotrina 72 sofre uma desproteção bastante acentuada, a qual pode ser atribuída a uma interação 1-3 sim-diaxial deste próton, com o átomo de oxigênio. Efeito análogo pode ser observado para o H-8 axial ($\Delta\delta \underline{71} - \underline{70} = 0,98$ ppm) do composto modelo 71, onde este próton e o átomo de oxigênio também exibem interação 1-3 sim-diaxial.

Com base nestes dados, sugeriu-se uma orientação α para o átomo de oxigênio, no N-óxido de erisotrina 72, justificando assim a desproteção do H-4 axial.

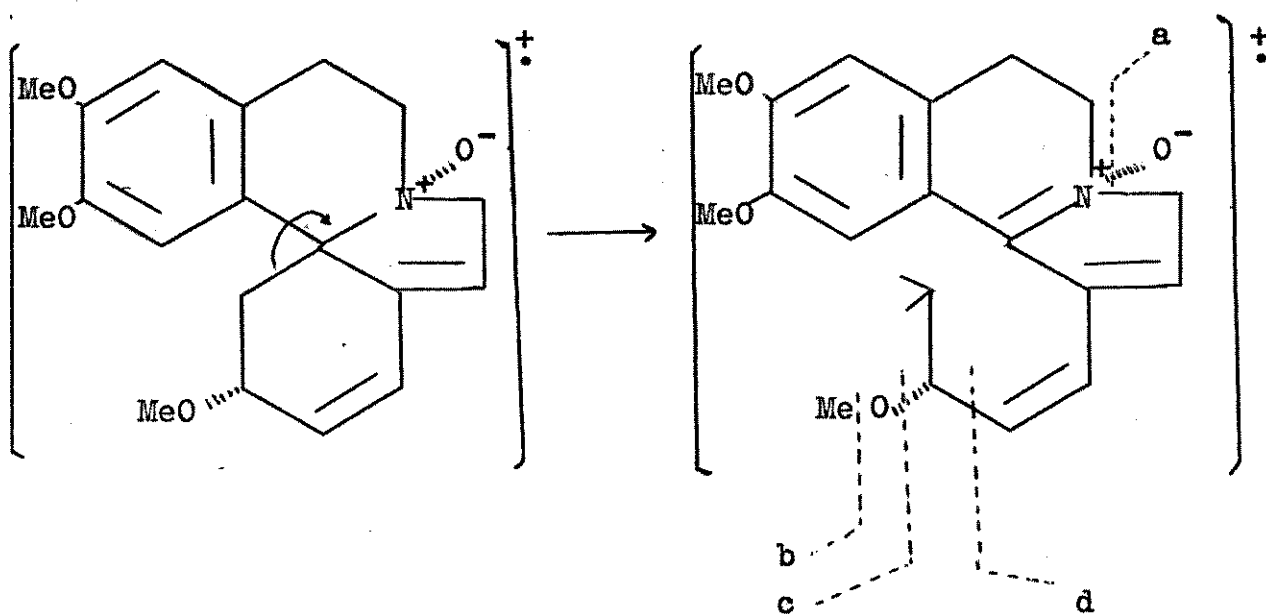
Assim, pela análise dos dados espectroscópicos de E.M.-3 pode-se sugerir a estrutura 72 para este alcalóide.

A estrutura proposta poderia ser confirmada pela obtenção deste composto por caminhos sintéticos, e com este objetivo foi realizada a N-oxidação da erisotrina 7, anteriormente isolada, com ácido m-cloro perbenzôico [50]. Esta reação deveria fornecer dois

N-óxidos (α e β), visto que, como discutido anteriormente, a inversão do nitrogênio em compostos espiroamínicos, deve ser consi-
derada.

Entretanto, a N-oxidação da erisotrina 7 forneceu um único N-óxido, o qual apresenta dados de I.V. e RMN¹H idênticos aos do produto natural E.M.-3. Com este resultado pode-se confir-
mar a estrutura 72 para o composto E.M.-3 e ainda, constatar que o átomo de oxigênio se liga ao nitrogênio pelo lado convexo da mo-
lêcula, produzindo desta maneira o α -N-óxido, o que nos leva a su-
gerir que esta seria a forma mais estável para o composto 72.

Tendo sido confirmada a estrutura do composto E.M.-3, pode-se então propor um caminho para a fragmentação deste alcalóide, tomando-se como base os dados obtidos a partir de seu espectro de massa em alta resolução. A proposição deste caminho de fragmentação se encontra disposta no esquema abaixo.



$$m/e = 329 (M^+)$$

$$a - m/e = 313 (M^+ - 16)$$

$$b - m/e = 298 (M^+ - 16 - 15)$$

$$c - m/e = 282 (M^+ - 16 - 31)$$

$$d - m/e = 255 (M^+ - 16 - 58)$$

E.M.-4, N-Óxido de eritrartina 73

O composto E.M.-4 foi isolado como um óleo $[\alpha]_D = + 88.5$ e sua fórmula molecular, $C_{19}H_{23}N_1O_5$ (M^+ 345, 1602), determinada por espectrometria de massa (E-21) em alta resolução.

Seus espectros de U.V. (E-22) e I.V. (E-23) apresentam bandas de absorção em λ max 278 e 235 nm e ν max 1610 cm^{-1} , respectivamente, características para alcalóides eritrínicos do tipo dienóide (Tabela I).

O espectro de RMN^1H (E-24) apresenta um singlete largo em δ 5.82 (H-7), um dublete largo em δ 6.18 ($J_{1-2} = 10,0\text{ Hz}$, H-1) e um duplo dublete em δ 6.74 ($J_{2-1} = 10,0\text{ Hz}$ e $J_{2-3} = 2,0\text{ Hz}$, H-2), os quais confirmam a presença do sistema diênico conjugado entre os anéis A e B do esqueleto eritrínico. Os singletes em δ 6.68 (1H) e δ 7.08 (1H) foram atribuídos aos prótons aromáticos H-17 e H-14, respectivamente, por analogia com os dados obtidos para eritrartina 7 e eritrartina 16.

Adicionalmente, em δ 3,38 (3H), 3.78 (3H) e 3.92 (3H) aparecem três singletes, os quais são característicos para prótons de grupos metoxila.

O duplo dublete e o triplete centrados em δ 2.09 e δ 3.16, respectivamente, foram atribuídos aos H-4e e H-4a, utilizando-se dupla irradiação.

Irradiando-se em δ 2.09 (dd, $J_{3a-4e} = 5,0\text{ Hz}$ e $J_{4e-4a} = 10,0\text{ Hz}$) o triplete em δ 3.16 ($J_{4a-4e} = 10,0\text{ Hz}$ e $J_{3a-4a} = 10,0\text{ Hz}$) é simplificado para um dublete. Inversamente, irradiação do sinal em δ 3.16 (t) transforma o duplo dublete em δ 2.09 em um dublete, sendo desta maneira confirmada as atribuições de δ para o H-4a e H-4e.

A comparação dos espectros de RMN^1H deste composto com

o do N-óxido de erisotrina 72, levou-nos a observar que a região em campo alto (H-4 axial e H-4 equatorial) destes dois espectros são muito semelhantes. Com esta informação pensamos que o composto E.M.-4, em análise, poderia ser também um N-óxido.

A observação de um sinal mal resolvido em δ 5.28 forneceu-nos uma indicação de que o composto poderia ter um grupo substituinte no C-11, em analogia com o sinal em δ 4.80 (H-11e) no espectro da eritrartina 16. Este grupo funcional poderia ser então um -OH, visto que o íon molecular ($M^+ = 345$) no espectro de massa de E.M-4 contém 16 unidades a mais que o N-óxido de erisotrina 72.

Considerando que o próton do grupo -OH possa absorver na mesma região que o H-11, foi adicionada D_2O à amostra. Com isto, o sinal mal resolvido em δ 5.28 transformou-se em um dublete largo ($J = 15,0$ Hz) e foi atribuído ao H-11. O valor de 15,0 Hz, verificado para a constante de acoplamento proveniente da interação entre H-11 e H-10, é diferente daqueles observados para a eritrartina 16 ($J_{11e-10a} = 5,0$ Hz e $J_{11e-10e} = 4,0$ Hz). Esta observação nos levou a sugerir que o H-11 no composto E.M.-4 se encontra em posição pseudo-axial, visto que o valor de 15,0 Hz está de acordo com as constantes de acoplamento proveniente da interação entre dois prótons axiais vicinais [51]. A posição pseudo-axial para o H-11 poderia ser confirmada pela observação das constantes de acoplamento entre H-11 e H-10, o que não foi possível devido a complexidade do espectro na região de absorção destes prótons.

Com base nos dados espectrais obtidos pode-se sugerir que o composto E.M.-4 seria um N-óxido substituído na posição-11 e que o grupo substituinte (-OH) teria uma orientação pseudo-equatorial.

A análise do espectro de RMN¹³C (E-25) de E.M.-4 forne-

ceu-nos dados para a elucidação de sua estrutura.

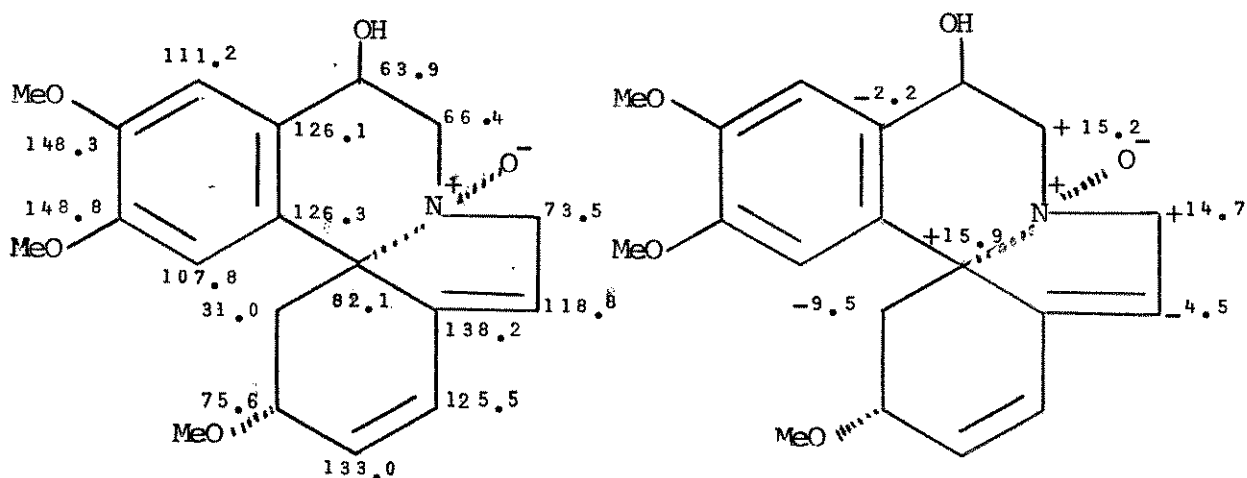
Quando comparamos os deslocamentos químicos no espectro de RMN¹³C deste composto, com os dados obtidos para a eritrartina 16, observa-se uma desproteção de 15.2, 15.9 e 14.7 ppm para os C-10, C-5 e C-8 e uma proteção de 9.5, 4.5 e 2.2 ppm, para os C-4, C-7 e C-12.

Estes efeitos são análogos aos observados anteriormente pela comparação dos δ dos carbonos correspondentes, entre erisotrina 7 e N-óxido de erisotrina 72, confirmando a sugestão de que o composto E.M-3 é um N-óxido.

Adicionalmente, os deslocamentos químicos para os C-11 (63.9 ppm) e C-12 (126.1 ppm) são semelhantes aos dos carbonos correspondentes da eritrartina 16, comprovando então a presença de um grupo substituinte no C-11.

Os sinais para os demais carbonos permanecem praticamente inalterados em relação aos da erisotrina 7, eritrartina 16 e N-óxido de erisotrina 72.

Desta maneira foi estabelecida a estrutura 73, 11-hidróxi-N-óxido de erisotrina, para o composto E.M.-4.



11-hidróxi-N-óxido de erisotrina 73

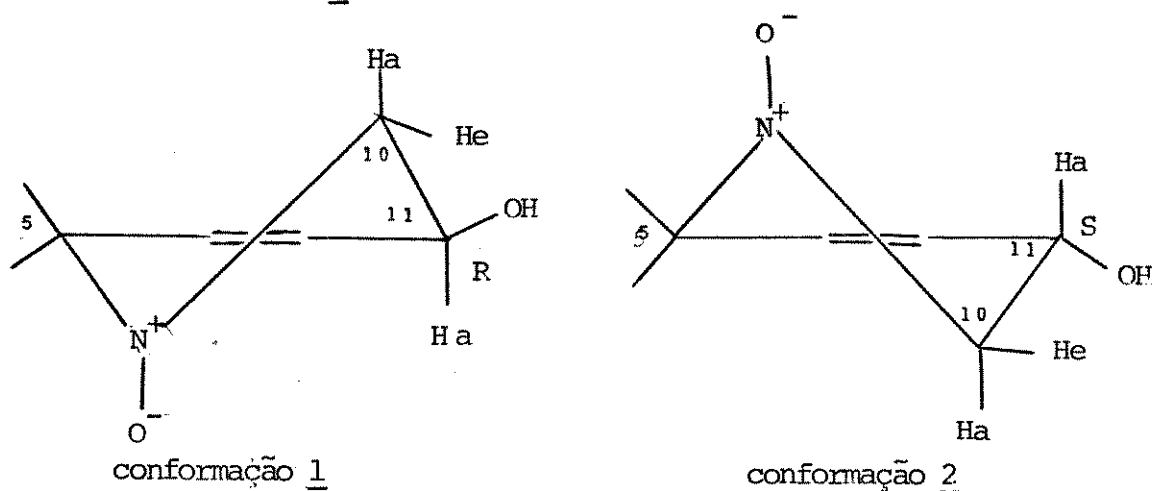
$\Delta\delta$ (73-16)

Neste composto, o átomo de oxigênio ligado ao nitrogênio se encontra em posição α , por analogia ao N-óxido de erisotrina 72, com base no deslocamento químico do H-4 axial, o qual sofre desproteção de ≈ 1.3 ppm, em relação ao próton correspondente da eritratina 16.

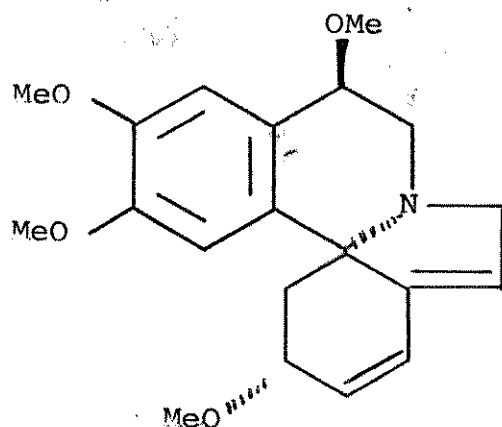
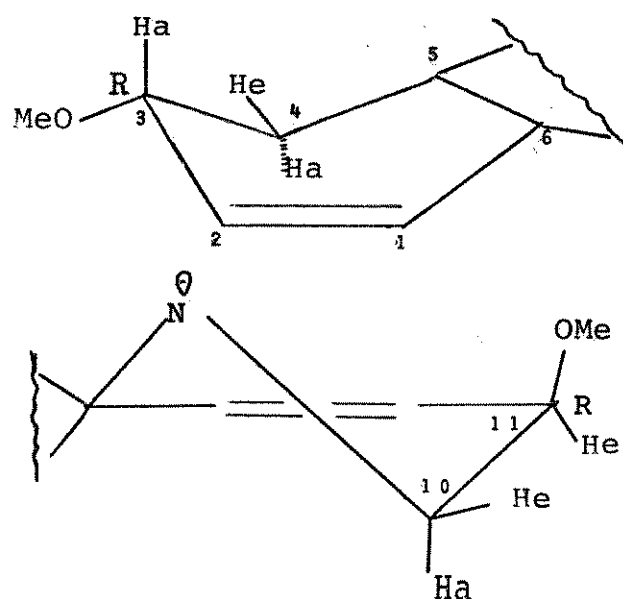
Como discutido anteriormente, foi sugerido que o H-11 se encontra em posição pseudo-axial, com base no valor da constante de acoplamento de 15,0 Hz, entre H-11 e H-10. Admitindo-se que ocorra uma interação axial-axial entre H-10 e H-11, duas alternativas podem ser consideradas:

1a.) que o anel C do esqueleto eritrínico assumira a conformação 1, onde a configuração do C-11 seria R;

2a.) ou que o anel C assumira a conformação 2 onde a configuração do C-11 seria S.



Então, para se estabelecer a configuração absoluta do C-11 de 73, optou-se pela transformação deste composto em eritritemina 21, cujas configurações absolutas nos C-11(R) e C-3(R), foram bem determinadas por Barton^[28], através de estudos cristalográficos.

eritristemina 21

Assim, para a obtenção da eritristemina 21, o composto 73 foi metilado com NaH/MeI, obtendo-se o derivado denominado E. M-4-Me.

Os espectros de U.V. (E-26) e I.V. (E-27) deste derivado são semelhantes aos dos compostos anteriormente isolados.

O espectro de RMN¹H (E-28), revela a presença de quatro singletes em δ 3.95 (3H), 3.81 (3H), 3.64 (3H) e 3.40 (3H), que foram atribuídos a prótons de grupos metoxila. Os sinais para os prótons aromáticos aparecem em δ 6.87 (s, H-14) e δ 6.78 (s, H-17) e aos prótons do sistema diênico conjugado, foram atribuídos os sinais em δ 6.66 (d, $J_{2-3} = 2,0$ Hz, parte de um duplo dublete, H-2), δ 6.20 (d, $J_{1-2} = 10,0$ Hz, H-1) e δ 5.82 (s, largo, H-7).

Aos H-4e e H-4a, foram atribuídos os sinais em δ 2.00 (dd, $J_{4e-4a} = 11,0$ Hz, $J_{4e-3a} = 5,5$ Hz, H-4e) e δ 3.34 (t, $J_{4e-4a} = 11,0$ Hz, H-4a), respectivamente, e estão coerentes com os dados observados para o N-óxido de erisotrina 72 e N-óxido de eritrartina 73.

O sinal duplo em 5.16 (H-11) mostra um valor de 15,0 Hz para a constante de acoplamento (H-11 e H-10), podendo-se sugerir uma posição pseudo-axial para o H-11 em analogia com os dados obti

dos para o 11-hidrôxi-N-óxido de erisotrina 73. Assim sendo, o grupo -OMe ligado ao C-11 deveria assumir uma orientação pseudo-equatorial.

Os deslocamentos químicos para os demais prótons foram assinalados utilizando-se VFI.

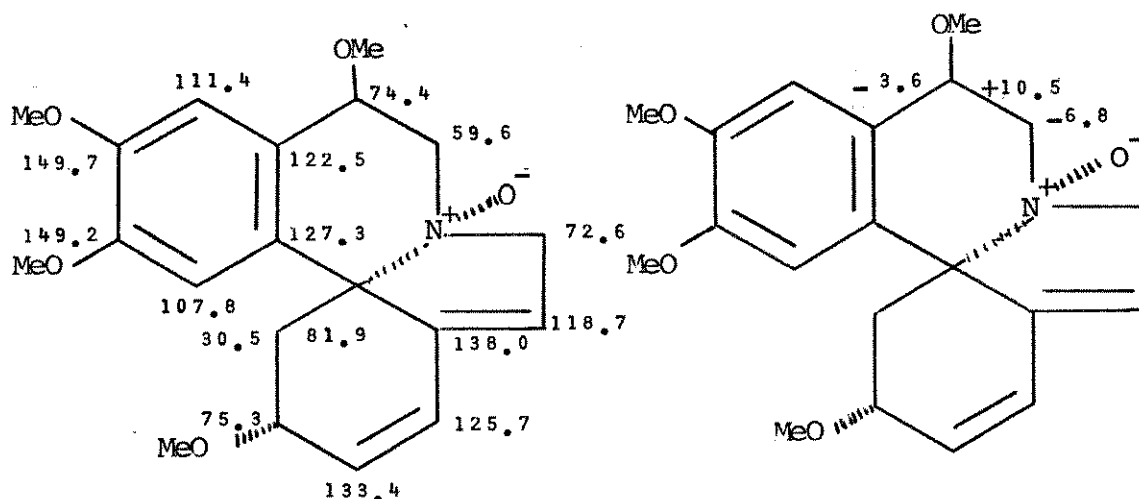
Assim, utilizando VFI e observando o sinal em δ 5.80 (s, H-7), os sinais para H-8a e H-8e foram detectados em δ 4.20. Observando o sinal em δ 3.34 (H-4a) foram obtidos os sinais em δ 2.00 (dd, H-4e) e δ 4.30, podendo-se atribuir o último ao H-3. Finalmente, observando cada linha do dublete em δ 5.16 (H-11) foi detectado o sinal em δ 4.40 (H-10a e H-10e). Desta maneira na região δ 4.60-4.10 foram localizados os sinais para os H-10a, H-10e, H-3, H-8a e H-8e.

Para avaliar os efeitos originados nos deslocamentos químicos dos carbonos, pela metilação do grupo -OH no C-11, fizemos a análise do espectro de RMN¹³C (E-29) do 11-metóxi-N-óxido de erisotrina 74.

A comparação dos valores de δ de 73 com os valores obtidos para 74, revela uma concordância entre os carbonos correspondentes destes dois compostos, exceto para o C-10, C-11 e C-12. A metilação do grupo OH, origina um efeito de desproteção do C-11 (10.5 ppm) e proteção dos C-10 (6.8 ppm) e C-12 (3.6 ppm).

Os sinais em 75.3 e 74.4 ppm foram atribuídos aos C-3 e C-11, respectivamente, e a semelhança entre estes valores de δ vem contribuir com a proposição de uma orientação pseudo-equatorial para o grupo OMe do C-11, visto que para o grupo -OMe no C-3 foi sugerida uma orientação análoga.

Os deslocamentos químicos para os demais carbonos foram atribuídos por comparação com os δ obtidos para o N-óxido de erisotrina 72 e 11-hidrôxi-N-óxido de erisotrina 73.

11-metóxi N-óxido de erisotrina 74 $\Delta\delta$ (74-73)

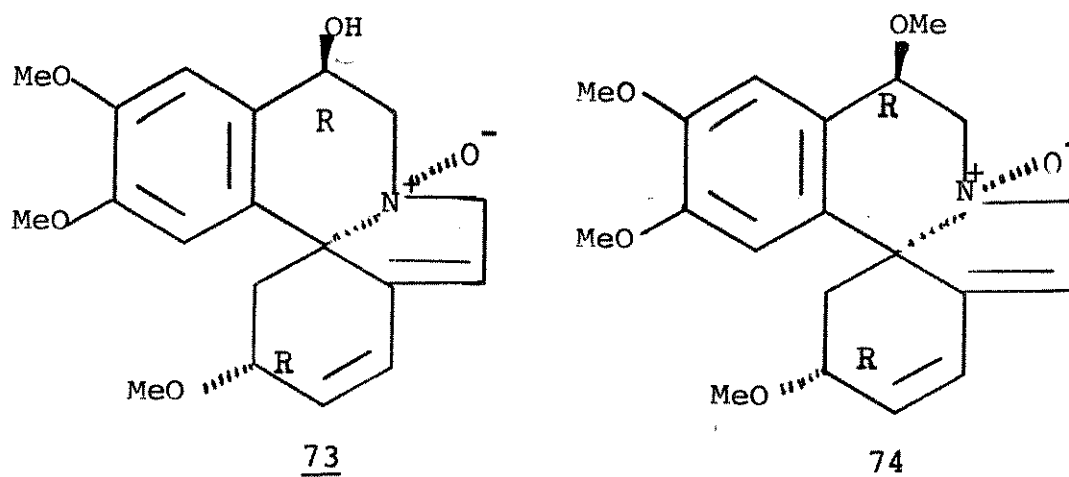
Tendo sido confirmada a metilação do C-11, o 11-metóxi-N-óxido de erisotrina 74 foi então refluxado em benzeno e $\text{P}(\text{OEt})_3$, fornecendo o composto denominado E.M-2-Me. Este composto apresenta $|\alpha|_D^{25} = +192$ e íon molecular em $m/e = 343$, no espectro de massa. Seus espectros de U.V. (E-30) e I.V. (E-31) são idênticos aos dos compostos 7, 16, 72 e 73.

Seu espectro de RMN^1H (E-32), em hexadeuterobenzeno, apresenta dois singletes em $\delta 7.12$ e $\delta 7.00$, atribuídos aos prótons aromáticos H-14 e H-17, respectivamente. Os sinais característicos para os prótons do sistema diênico aparecem em $\delta 6.35$ (dd, $J_{1-2} = 10,0$ Hz e $J_{2-3} = 3,0$ Hz, H-2); $\delta 5.93$ (d, $J_{1-2} = 10,0$ Hz, H-1) e $\delta 5.38$ (s largo, H-7). Em $\delta 3.43$ (6H) e $\delta 3.20$ (3H) observa-se dois singletes, característicos de prótons metílicos de grupos OMe. O sinal triplo em $\delta 3.90$ (1H) foi atribuído ao H-11 e apresenta aspecto diferente daquele apresentado pelo próton correspondente do 11-metóxi N-óxido de erisotrina 74 (sinal duplo).

Comparando-se os deslocamentos químicos dos prótons deste composto, com os da eritristemina 21, 28 verifica-se que os

mesmos são idênticos. Além disso, o valor da $\alpha_D = + 192$ para E.M-2Me e $+ 189$ para a eritristemina 21 [28] são semelhantes, podendo-se confirmar assim a obtenção da eritristemina 21.

Tendo sido comprovado este fato, pode-se então admitir que as configurações absolutas para o C-3 e C-11, no 11-hidrôxi-N-óxido de erisotrina 73 e 11-metóxi-N-óxido de erisotrina 74, são iguais às da eritristemina 21 ou seja, R para o C-11 e R para o C-3.



Resta-nos agora, estabelecer a configuração absoluta dos C-11 e C-3 da eritrartina 16, por caminhos sintéticos, visto que a orientação para os grupos -OMe (C-3) e -OH (C-11) foi anteriormente sugerida, com base em dados espectroscópicos, por analogia ao estudo realizado por El-Olemy [33]. Para isto, a eritrartina 16 foi tratada com ácido m-cloroperbenzôico [50], fornecendo um composto que apresentou dados de I.V, e RMN¹H idênticos aos do produto natural, 11-hidrôxi-N-óxido de erisotrina 73, o qual pode ser transformado em eritristemina 21, como descrito anteriormente.

Assim sendo, a configuração absoluta dos C-3 e C-11 da eritrartina 16 foi estabelecida como sendo R e R, respectivamente, confirmando a orientação pseudo-axial sugerida para o grupo -OH no C-11.

Reunindo as informações até agora obtidas podemos então

afirmar que a presença de um átomo de oxigênio ligado ao nitrogênio, em posição α , provoca a mudança da conformação do anel C dos compostos 11-oxigenados: N-óxido de eritrartina 73 e N-óxido de eritristemina 74, resultando em uma orientação pseudo-equatorial para os grupos substituintes ligados ao C-11.

E.M-5, hipaforina 57 |33,52|

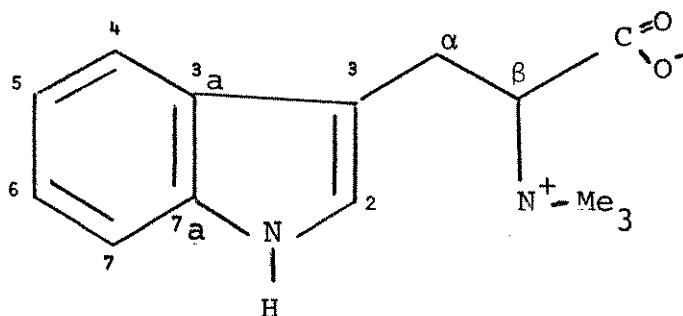
O composto E.M-5 cristaliza em metanol e apresenta ponto de fusão 246-247°C. Seu espectro de I.V. (E-33) apresenta bandas de absorção em 3450 e 1650 cm^{-1} . No espectro de massa aparecem picos significantes em m/e 286, 271, 246, 201, 187, 143, 130 e 116.

No espectro de RMN^1H (E-34) aparecem sinais na região δ 7.77 a 7.30, cuja integração corresponde a um total de seis prótons. Em δ 4.53 (1H) observa-se um sinal triplo com $J = 8,0$ Hz e em δ 3.56 (2H), um sinal duplo com $J = 8.0$ Hz.

Comparando-se os dados espectrais obtidos para este composto com os da erisotrina 7 e eritrartina 16, verificamos que os mesmos não são característicos para compostos contendo o esqueleto eritrínico.

Uma pesquisa na literatura, sobre outros alcalóides isolados de espécies Eritrina (Tabela III), indicou que a hipaforina 57, apresenta ponto de fusão |33| semelhante ao do composto E.M-5.

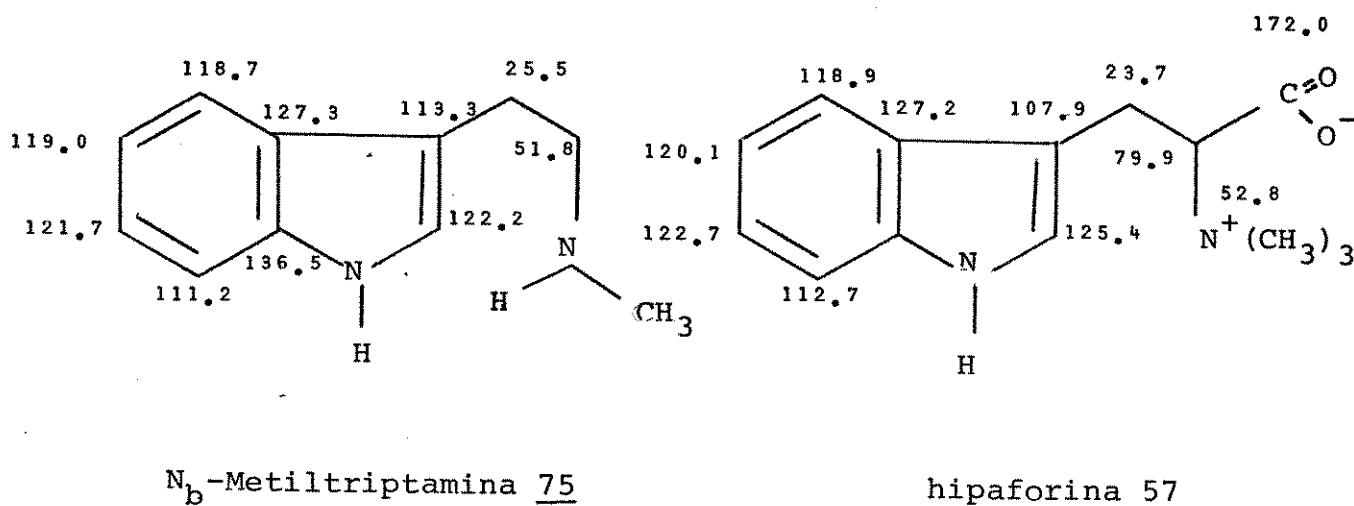
À preparação do cloridrato de E.M-5 e comparação do ponto de fusão obtido (233-234°C) com o do cloridrato de hipaforina |33| (231-233°C) nos levou a sugerir a estrutura 57, hipaforina, para o composto E.M-5.

hipaforina 57

Esta sugestão pode ser confirmada pela presença do pico correspondente ao íon molecular em m/e 246, no espectro de massa. O aparecimento de dois picos adicionais em m/e 271 e 286 já foi anteriormente observado por HOFINGER e colaboradores [52].

Assim sendo, os sinais observados no espectro de RMN¹H foram atribuídos da seguinte forma: δ 7.77-7.30 (prótons aromáticos, H-2 e N-H), δ 4.53 (H- β), 3.65 (H- α) e δ 3.47 ($-\overset{+}{N}(\text{CH}_3)_3$).

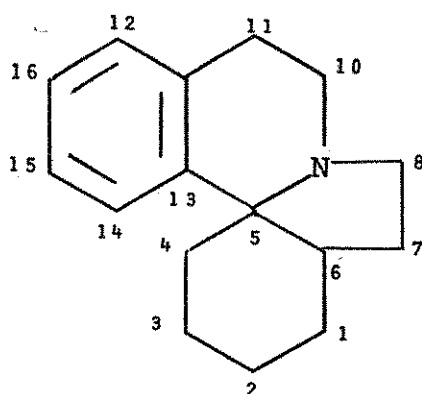
Embora a hipaforina 57 seja um dos primeiros alcalóides isolados de plantas do gênero Eritrina [2], não foram encontrados estudos de RMN¹³C deste composto. Então, para atribuir os deslocamentos químicos dos carbonos deste alcalóide, tomou-se como base os dados estabelecidos para o composto modelo 75, Nb-metiltryptamina [53], a qual apresenta o esqueleto indólico. Os deslocamentos químicos dos carbonos (E-35) da hipaforina encontram-se assinalados na estrutura 57.



CAPÍTULO 3

Tentativas de funcionalização da posição - 11

A presença do esqueleto espiroamínico nos alcalóides iso-
lados de plantas do gênero Eritrina, levou Belleau [54] a sinteti-
zar pela primeira vez o composto 76, o qual denominou "eritrinana".

eritrinana 76

Outros caminhos para a síntese do esqueleto espiroamínico
foram estabelecidos por Mondon, Prelog e Boekelheide [54].

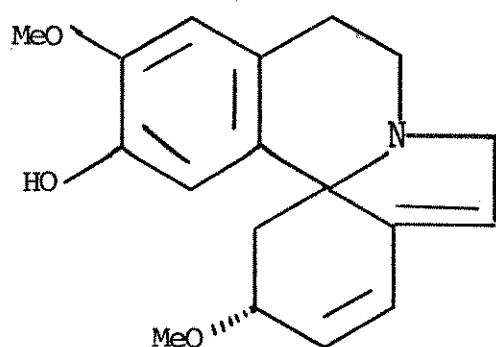
Entretanto, a síntese total do esqueleto eritrínico só
foi concretizada alguns anos mais tarde, por Mondon [54], o qual sin-
tetizou a erisotrina 7 (Esquema II), após extensivos trabalhos. Des-
de então, novos processos sintéticos e biossintéticos foram descri-
tos, podendo-se destacar a síntese biomimética da erisodienona 45,
por Barton [55].

Contudo, não foram encontradas referências sobre a síntese
total ou parcial de alcalóides 11-oxigenados. Assim, a realiza-
ção deste trabalho tem como objetivo a funcionalização do C-11 do
esqueleto eritrínico, visto que do estudo fitoquímico das flores da
E. mulungu foram isolados dois alcalóides 11-oxigenados.

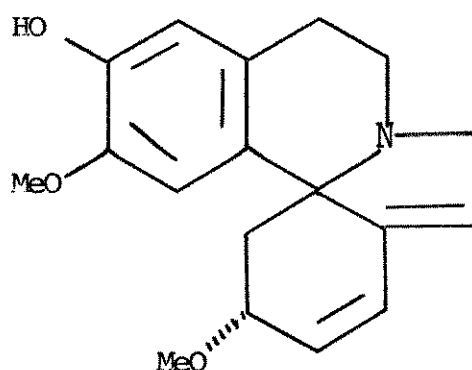
Dentre os vários caminhos possíveis para a introdução de
um grupo oxigenado no C-11, a escolha de um método específico, le-

vou em consideração a disponibilidade de substratos e reagentes.

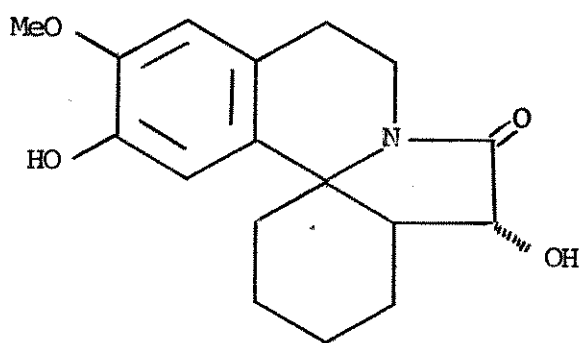
Neste trabalho, a funcionalização do C-11 foi esquematizada a partir do tetraacetato de chumbo, utilizando-se como substratos compostos contendo o esqueleto eritrínico (erisovina 8 e erisodina 2 - Tabela I), e compostos contendo o esqueleto "eritrinano" (15,7(α)-di-hidrôxi, 16-metóxi eritrinan-8-ona 77 e 15,7(β) di-hidrôxi, 16-metóxi eritrinan-8-ona 78)



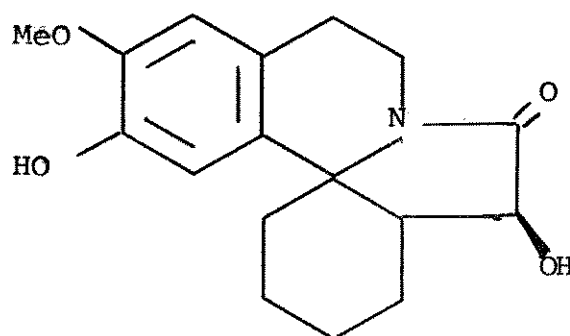
erisovina 8



erisodina 2

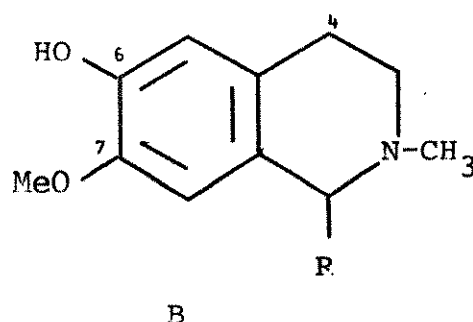
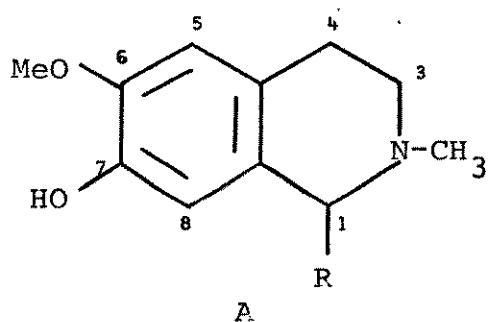


15,7(α)-di-hidrôxi, 16 metôxi
eritrinan-8-ona 77

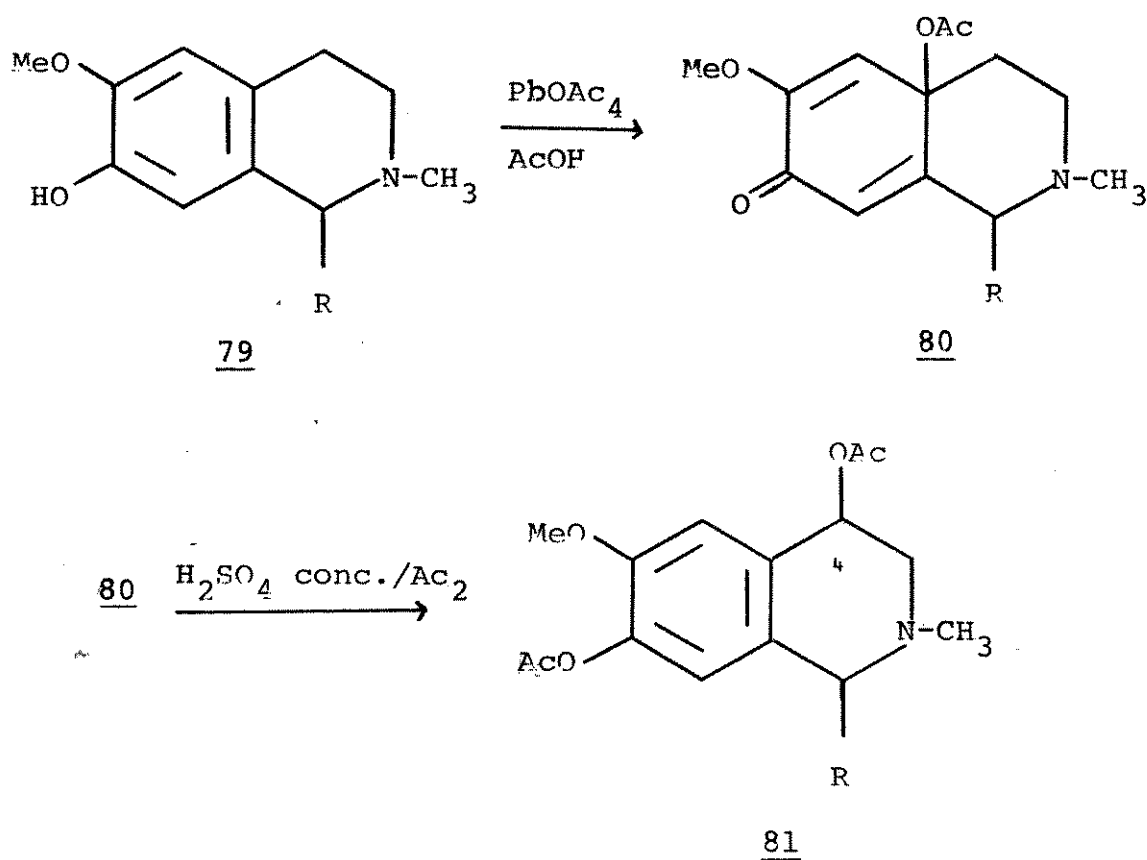


15,7(β)-di-hidrôxi, 16 metôxi
eritrinan-8-ona 78

A escolha do $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ como agente oxidante, baseou-se nos trabalhos realizados por Umezawa e colaboradores [56,57], os quais utilizaram este reagente para funcionalizar o C-4, em compostos tetra-hidroisoquinolínicos dos tipo A e B.

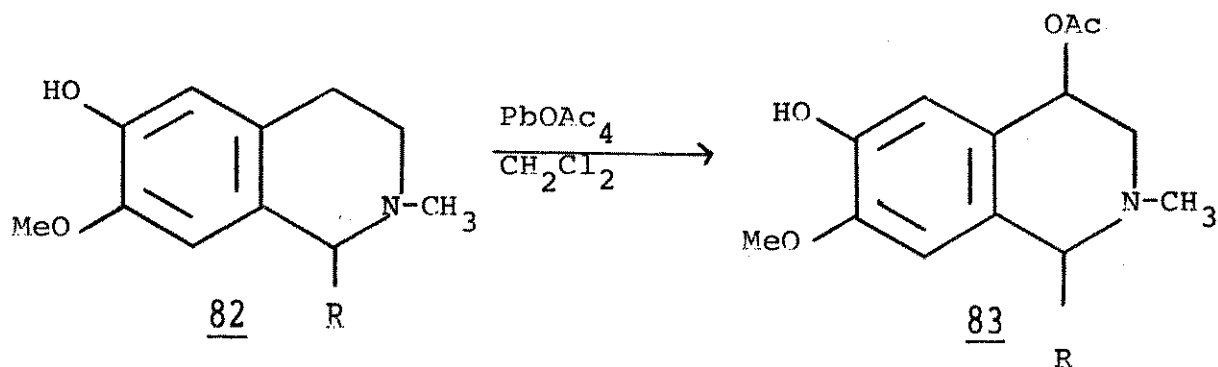


Deve-se observar que compostos isoméricos contendo o grupo -OH nos C-7 (A) ou C-6 (B) comportam-se de maneira diferente, em presença de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. O tratamento dos compostos (79, a-d), contendo um grupo -OH ligado ao C-7, resulta na formação dos derivados p-acetil-quinônicos (80, a-d), os quais em meio ácido fornecem os produtos 4-oxygenados (81, a-d) [56]. O mecanismo proposto para esta reação pode ser visualizado no Esquema III.



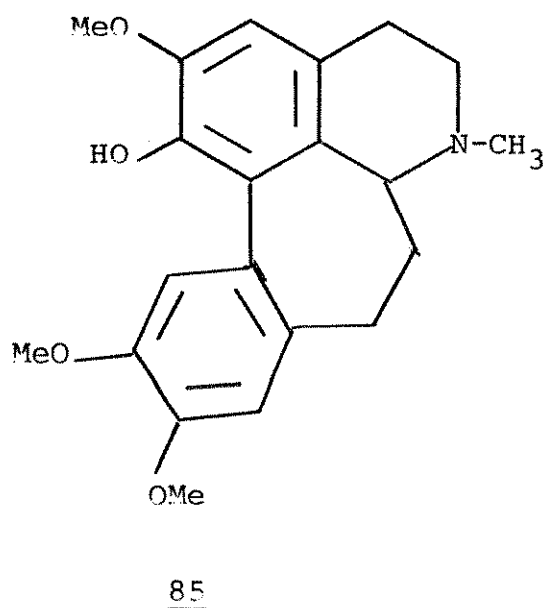
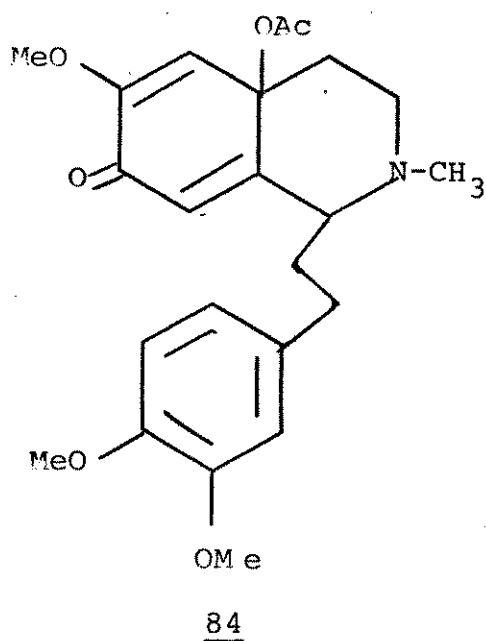
a: $\text{R} = \text{H}$, b: $\text{R} = \text{CH}_3$, c: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, d: $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

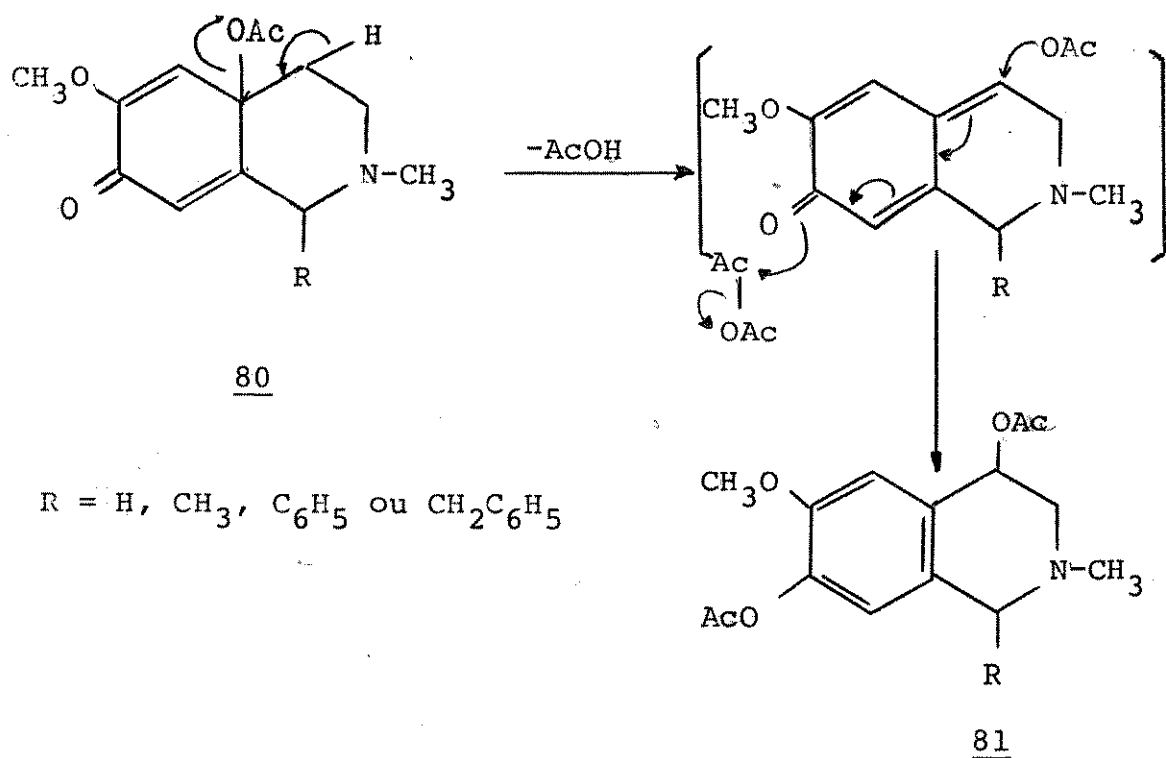
Alterando-se as condições da reação, Umezawa e colaboradores [57] puderam funcionalizar o C-4 nos compostos (82, a-d), que possuem o grupo -OH ligado ao C-6, obtendo em uma única etapa os 4-acetil derivados (83 a-d), segundo o mecanismo disposto no Esquema IV.



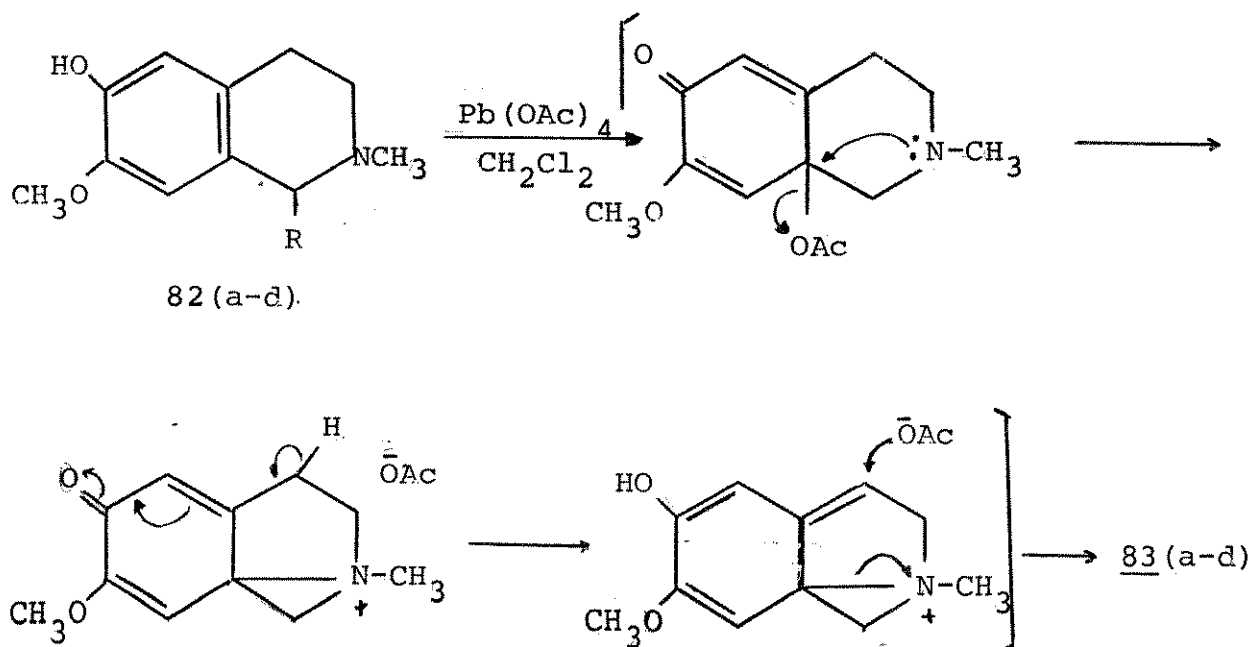
a: R = H, b: R = CH₃, c: R = C₆H₅, d: R = CH₂C₆H₅

Em outras sínteses, utilizando-se Pb(OAc)₄ como agente oxidante, verificou-se que o tratamento de intermediários p-acetil quinônicos com H₂SO₄ conc./Ac₂O não fornece o produto esperado [58]. Por exemplo o tratamento do composto 84 com H₂SO₄ conc/AcO₂, resulta na obtenção da (±)-O-acetil-homoaporfina 85 [58]. Estes estudos foram também estendidos a compostos tetra-hidroisoquinolínicos de estruturas mais complexas [59].





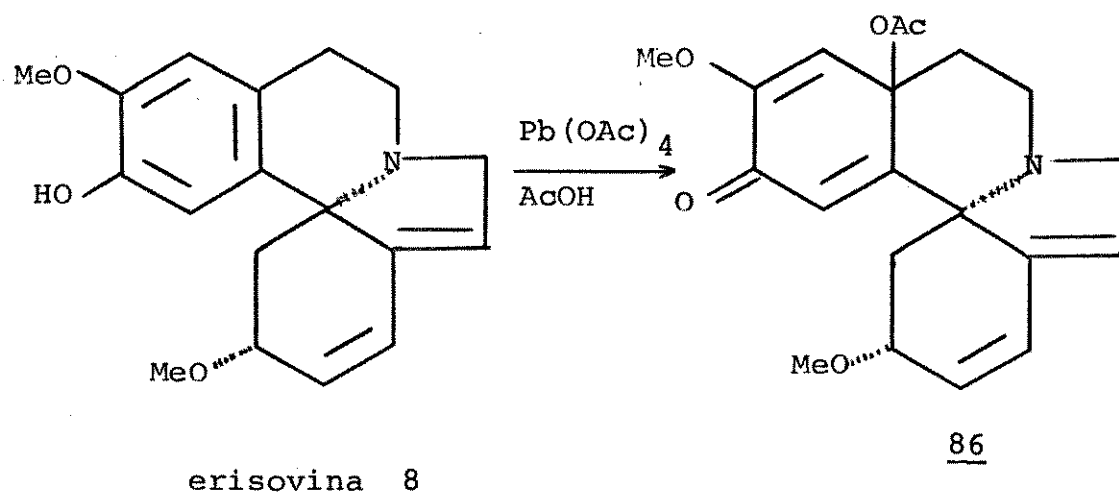
Esquema III - Mecanismo proposto para a reação de aromatização do intermediário 80(a-d).



Esquema IV - Mecanismo proposto para a reação de 82(a-d)

$Pb(OAc)_4$.

Com base nestes conhecimentos, iniciamos nosso trabalho, tentando introduzir uma função oxigenada no C-11 de alcalóides eritrínicos. Para isto, a erisovina* 8 foi tratada com $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ em AcOH , fornecendo um composto que foi caracterizado como sendo o intermediário p-acetil quinônico 86, por análise de dados espectrais.



O espectro de U.V. (E-38) do composto 86 apresenta máximo de absorção em $\lambda = 232 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8.800$). Seu espectro de I.V. (E-39) apresenta bandas em 1740 e 1650 cm^{-1} , características para a absorção da carbonila (grupo OAc) e do grupo dienona conjugado, respectivamente [58].

No espectro de RMN^1H (E-40) aparecem dois singletes $\delta 6.17$ (1H) e $\delta 5.87$ (1H), que foram atribuídos aos H-14 e H-17, respectivamente, podendo-se observar que estes prótons sofrem proteção, em relação aos do composto de partida 8 ($\delta 6.80$ para o H-14 e $\delta 6.62$ para o H-17). Os sinais para os prótons metílicos das metoxilas aparecem em $\delta 3.72$ e 3.37 e o sinal singlete em $\delta 2.13$ (3H) foi atribuído aos prótons do grupo OAc . Os dados espectrais obtidos evidenciam a formação do intermediário p-acetil quinônico 86.

* Isolada da E. brasílica (sementes) e identificada por comparação dos dados de RMN^1H (E - 36) e E.M. (E-37) com os da literatura [60].

Assim sendo, o composto 86, sem purificação prévia, foi tratado com uma solução de H_2SO_4 concentrado/ Ac_2O , fornecendo quatro produtos, os quais foram separados por cromatografia em camada espessa e denominados X_1 , X_2 , X_3 e X_4 .

Os espectros de U.V. dos quatro produtos obtidos apresentam bandas de absorção por volta de 275 e 225 nm, características para compostos contendo o esqueleto eritrínico do tipo dienóide.

A análise dos espectros de massa revela uma correlação entre os quatro compostos. Todos apresentam íon molecular e padrão de fragmentação semelhantes, o que nos leva a sugerir que a reação tenha fornecido quatro produtos diastereoisoméricos.

Levando-se em consideração que a funcionalização do C-11 não é estereoespecífica, poder-se-ia prever a formação de dois destes produtos, ou seja, o 11(R)-OAc (figura C) o 11(S)-OAc (figura D).

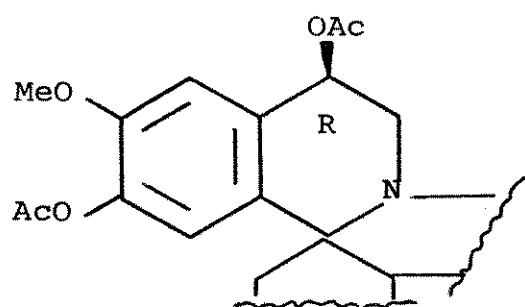


figura C

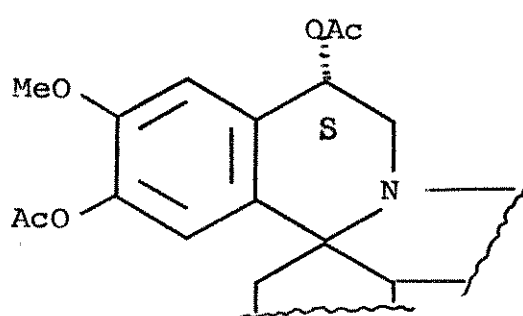
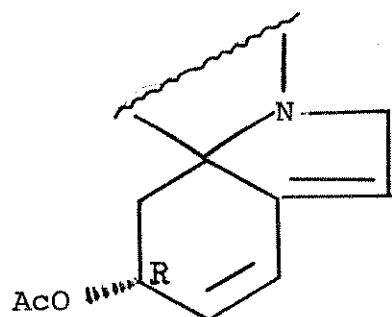
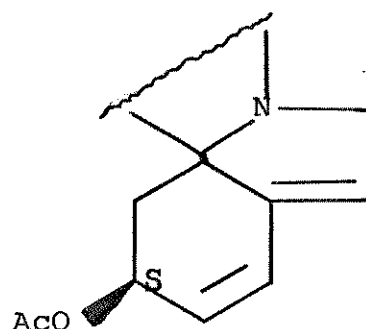


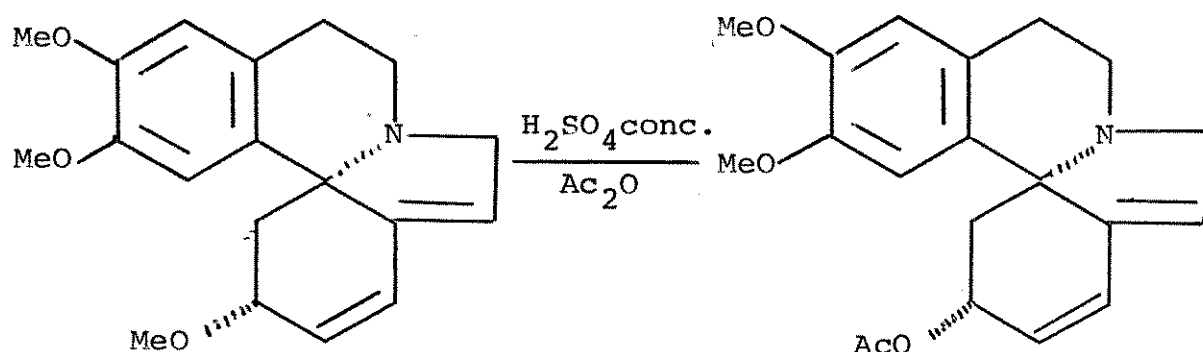
figura D

A análise dos espectros de RMN^1H dos quatro compostos obtidos, revela a presença de um único sinal, correspondente a prótons do grupo -OMe, com deslocamento químico (~ 3.80 ppm) análogo ao C16-OMe de 7 e 16, e de três sinais simples, que integram para três prótons respectivamente, na região característica de prótons de grupos -O-COCH₃. Estas observações nos levaram a sugerir que o grupo -OMe no C-3 teria sido substituído por um grupo -OAc, podendo-se então prever a formação dos compostos 3(R)-OAc (figura E) e 3(S)-OAc (figura E).

figura Efigura F

Desta maneira poderia ser justificada a formação de quatro produtos na reação de aromatização do intermediário p-acetilquinônico 86.

Com o objetivo de confirmar a substituição do grupo -OMe do C-3 por um grupo -OAc, a erisotrina 7 foi submetida às mesmas condições empregadas anteriormente para a catálise ácida do composto 8, obtendo-se dois produtos, sendo que um deles apresentou baixo rendimento. Assim sendo, as análises espectrais se restringiram ao composto majoritário, o qual deveria apresentar a estrutura 87, 3-acetil eritravina.

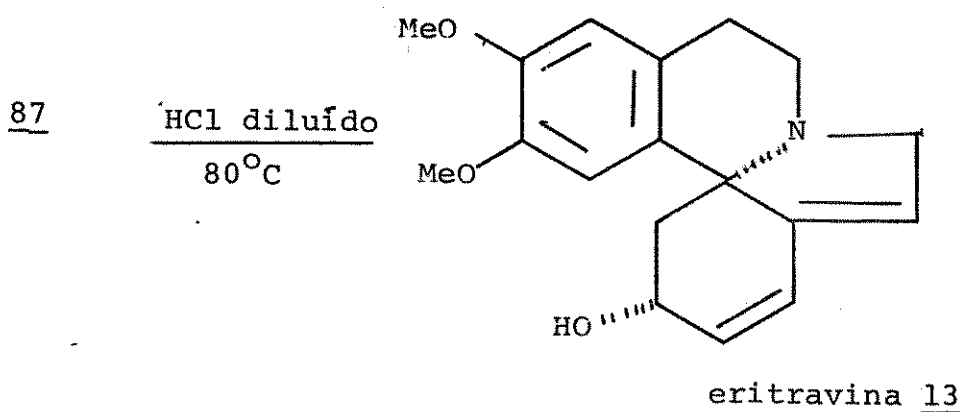
erisotrina 73-acetil eritravina 87

A presença do grupo -OAc neste composto, foi evidenciada pela banda de absorção em 1760 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), no espectro de I.V. (E-41), bem como pelo pico em $m/e\ 341\ (\text{M}^+)$, no espectro de massa

(E-42).

Uma outra evidência pode ser dada pelo aparecimento de um sinal simples em $\delta 2.02$ (3H), no espectro de RMN^1H (E-43), o qual foi atribuído a prótons metílicos do grupo OAc, além dos dois singletes em $\delta 3.83$ (3H) e $\delta 3.77$ (3H) característicos para prótons de grupos -OMe aromáticos. Os prótons do sistema diênico absorvem em $\delta 6.68$ (dd, $J = 10,0$ e $2,0$ Hz, H-2), $\delta 6.03$ (s, parte de um dublete, H-1) e $\delta 5.83$ (s largo, H-7). Adicionalmente, os sinais em $\delta 6.90$ (1H) e $\delta 6.67$ (1H) foram atribuídos aos prótons aromáticos H-14 e H-17, respectivamente, por analogia aos δ para os prótons correspondentes da erisotrina 7.

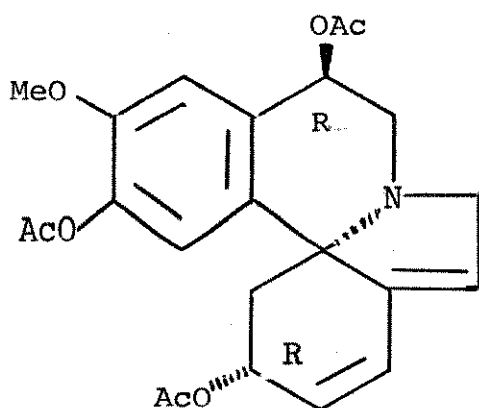
Os dados espectrais para o composto obtido estão coerentes com a estrutura 87. Para confirmar esta proposição, o composto 87 foi hidrolisado em HCl, a 80°C , obtendo-se um produto que apresentou dados de RMN^1H (E-44) e E.M (E-45) idênticos ao do produto natural 13, eritravina, (Tabela I) | 61|.



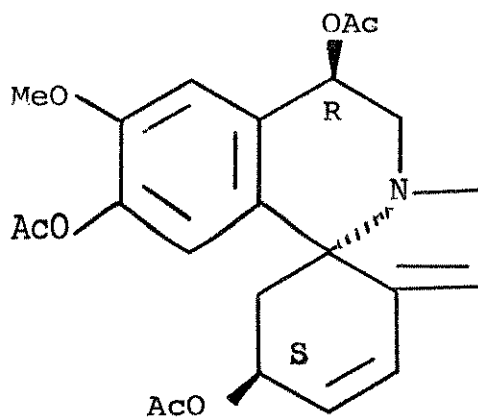
Com a obtenção do composto 13 confirmou-se a presença de um grupo -OAc no C-3 de 87 e conseqüentemente a substituição do grupo -OMe (C-3) da erisotrina 7, quando a mesma é tratada com H_2SO_4 conc/ Ac_2O .

Baseados nestes resultados, podemos então admitir que nas

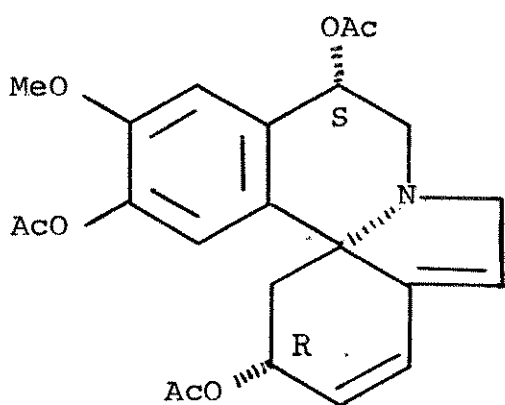
condições de aromatização do intermediário p-acetil quinônico 86, ocorre simultaneamente a funcionalização do C-11 e substituição no C-3. Considerando-se que o grupo -OAc possa se ligar ao C-3 (R ou S) e C-11 (R ou S), poderíamos prever a formação dos diastereoisômeros 88, 89, 90, e 91, desde que fosse mantida a estereoquímica do C-5.



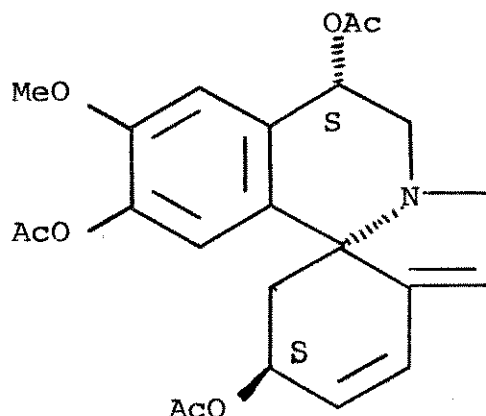
3 (R) ,15-diacetil-11(R)-acetoxi
erisolina 88



3 (S) ,15-diacetil-11(R)-acetoxi
erisolina 89



3 (R) ,15-diacetil-11(S)-acetoxi
erisolina 90



3 (S) ,15-diacetil-11(S)-acetoxi
erisolina 91

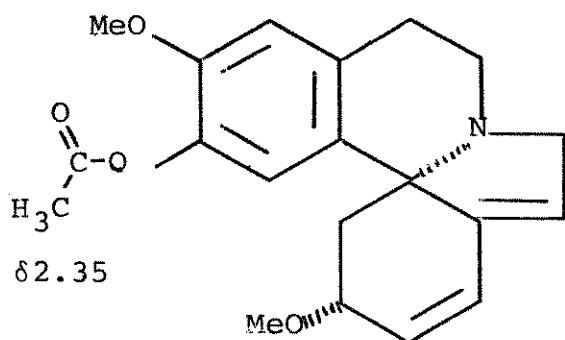
Então, para elucidar as estruturas dos compostos obtidos, foi necessária uma análise mais detalhada de seus dados espectrais.

Assim sendo, iniciamos este estudo pelo composto X_1 , cujo espectro de U.V. (E-46) apresenta bandas de absorção em 275 e 223 nm, características para alcalóides do tipo dienóide. As bandas de absorção em 1740 e 1720 cm^{-1} , no espectro de I.V. (E-47), indica a

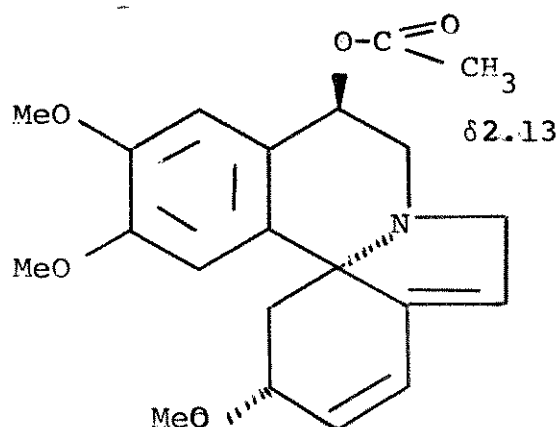
presença de grupos -OAc. No espectro de massa (E-48) aparece um pico em m/e 427, que corresponde ao íon molecular M^+ .

O espectro de RMN^1H (E- 54) deste composto, apresenta dois singletes em $\delta 7.06$ (1H) e $\delta 6.89$ (1H) que foram atribuídos aos prótons aromáticos H-14 e H-17, respectivamente, por analogia aos para os prótons correspondentes da erisotrina 7 e eritrartina 16. Os sinais em $\delta 6.60$ (dd, $J = 10,0$ e $2,5$ Hz, H-2) e $\delta 5.92$ (s, parte de um dublete, H-1), caracterizam o sistema diênico conjugado. O sinal múltiplo em $\delta 5.84-5.74$ foi atribuído aos H-7 e H-11, por comparação dos valores de δ obtidos anteriormente para a eritrascina 14 (Tabela I). O sinal simples em $\delta 3.80$ (3H) foi atribuído a prótons metílicos do grupo -OMe ligado ao C-16.

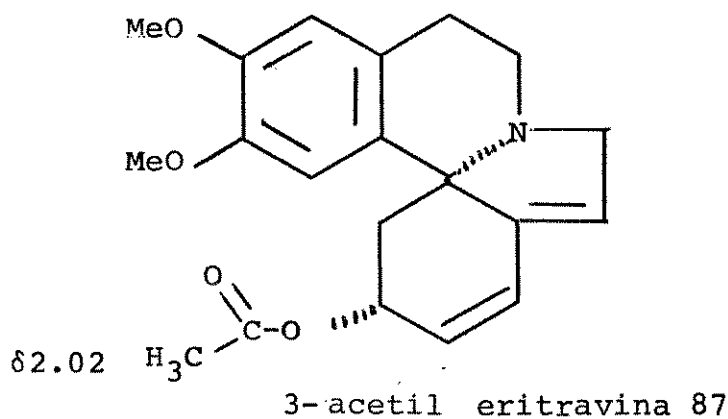
Como discutido, observa-se a presença de três sinais simples em $\delta 2.28$ (3H), $\delta 2.10$ (3H) e $\delta 2.02$ (3H) que foram atribuídos a prótons metílicos ligados aos C-15, C-11 e C-3, respectivamente. Esta atribuição foi baseada nos valores de δ obtidos para os prótons metílicos dos grupos - OAc nos compostos, 15-acetil. erisovina 92 (espectro de RMN^1H nº 50), eritrascina 14 3-acetil. eritravina 87.



15-acetil. erisovina 92



eritrascina 14



Adicionalmente, pode-se observar um sinal múltiplo em $\delta 5.40-5.70$ com $w\ 1/2 = 18\text{ Hz}$, atribuído ao H-3. Com base no valor obtido para $w\ 1/2$, pode-se sugerir uma orientação pseudo-equatorial para o grupo -OMe do C-3 [62].

Os sinais para o H-10a e H-10e aparecem em $\delta 3.23$ (dd, $J = 15,0$ e $2,0\text{ Hz}$) e $\delta 3.58$ (dd, $J = 15,0$ e $4,0\text{ Hz}$), respectivamente, e pelos valores das constantes de acoplamento entre H-11 e H-10 ($J = 2,0$ e $4,0\text{ Hz}$), sugere-se que o H-11 esteja em posição pseudo equatorial levando o grupo -OAc (C-11) a assumir a orientação pseudo-axial semelhante à observada para a eritrartina 16 e eritristemina 21.

Assim sendo, as configurações relativas dos C-11 e C-3 deste composto puderam ser estabelecidas a partir de dados de RMN¹H e, admitindo-se que X₁ e eritristemina 21 possuam iguais conformações nos anéis A e C, o composto X₁ teria então a estrutura 88 3(R), 15-diacetil-11(R)-acetoxi erisolina 88, na qual as configurações absolutas dos C-11 e C-3 são R e R, respectivamente.

O composto X₂ apresenta máximos em 276 e 225 nm, no espectro de U.V. (E-51), os quais são semelhantes ao do composto 88. No espectro de I.V. (E-52) aparece uma banda em 1770 cm^{-1} (C = O), caracterizando a presença do grupo -OAc. O espectro de massa (E-53) apresenta um pico em $m/e = 427$ correspondente ao íon molecular.

No espectro de RMN^1H (E-49) observa-se dois singletes em δ 7.26 e 6.82, atribuídos aos H-14 e H-17, respectivamente, por analogia com o composto 88. Do mesmo modo, foram atribuídos os sinais em δ 3.78 (3H, OMe) 2.26 (-OAc do C-15), 2.11 (-OAc do C-11) e 1.90 (-OAc do C-3).

A atribuição dos deslocamentos químicos para os H-10a e H-10e foi efetuada, utilizando-se dupla irradiação. Irradiando-se em δ 5.88-5.82 (H-11) os duplos dubletes em δ 3.62 ($J = 15,0$ e $4,0$ Hz-H-10e) e δ 3.26 ($J = 15,0$ e $2,0$ Hz, H-10a), simplificam para um par de dubletes, com constantes de acoplamento de $15,0$ Hz. Os valores para as constantes de acoplamento entre H-10 e H-11 são semelhantes a aqueles observados para o composto 88, podendo-se sugerir para X_2 uma orientação análoga do grupo -OAc, no C-11.

Comparando-se os dados espectrais de RMN^1H dos compostos X_1 e X_2 , nota-se alterações pronunciadas na região onde absorvem comumente os H-1 e H-2, e para atribuir estes prótons utilizou-se dupla irradiação.

Irradiando-se em δ 5.50 (m, $w\ 1/2 = 10$ Hz, H-3), o duplo dublete em δ 6.05 ($J = 5,0$ e $10,0$ Hz) simplifica para um dublete. Inversamente, irradiando em δ 6.05, o sinal múltiplo em δ 5.40 - 5.62 (H-3) é alterado e o dublete em δ 6.82 simplifica para um singlete. Assim, os sinais em δ 6.05 e δ 6.82 foram atribuídos aos H-2 e H-1, respectivamente.

Os efeitos de proteção para o H-2, desproteção para o H-1, e o valor diferente para $w\ 1/2$ (H-3), em relação ao composto 88, parecem indicar que no composto X_2 , a configuração do C-3 foi alterada. Desta maneira, o composto X_2 apresentaria uma configuração absoluta S para o C-3, o qual corresponderia a estrutura 89.

O composto X_3 apresenta bandas de absorção em 276 e 220 nm, no espectro de U.V. (E-55), análogas às observadas para os compostos 88 e 89. No espectro de massa aparece um pico em $m/e = 427$, correspondente ao íon molecular.

No espectro de RMN^1H (E-56) do composto X_3 aparecem sinais em $\delta 7.02$ (s, H-14), 6.82 (s, H-17), 3.77 (s, 3H, Ome), 2.24 (s, OAc do C-15), 2.12 (s, OAc do C-11) e 2.01 (s, OAc do C-3), cujas atribuições foram feitas por analogia aos compostos 88 e 89.

Comparando-se o espectro de RMN^1H de X_3 com o do composto 88, observa-se que os mesmos são semelhantes na região onde absorvem os H-1, H-2 e H-3, e diferentes na região onde deveria aparecer os sinais para H-10 e H-11. Adicionalmente, verifica-se que o valor de $w\ 1/2 = 18$ Hz para o sinal múltiplo em $\delta 5.40-5.60$ (H-3) é idêntico ao determinado para o sinal correspondente no composto 88.

Com base nestas informações pode-se sugerir que X_3 apresenta a estrutura 90, 3(R), 15-diacetil-11(S)-acetoxi erisolina.

O quarto diastereoisômero isolado, X_4 , apresenta dados espectrais de U.V. (E-57) e E.M. (E-58) análogos a 88, 89 e 90, mas tem, no entanto, r_f distinto dos demais.

No espectro de RMN^1H deste composto pode-se visualizar quatro singletes que apresentam valores de deslocamentos químicos semelhantes à aqueles observados para os grupos -OMe e -OAc dos compostos 88, 89 e 90. Devido ao baixo rendimento obtido não foi possível uma análise mais detalhada deste espectro.

Muito embora os dados espectrais sejam escassos, pode-se supor que o composto X_4 seja o 3(S), 15-diacetil-11(S)-acetoxi erisolina 91, o qual possui configurações absolutas do C-3 e C-11 opostas à dos produtos naturais, justificando assim o baixo rendimento para este composto.

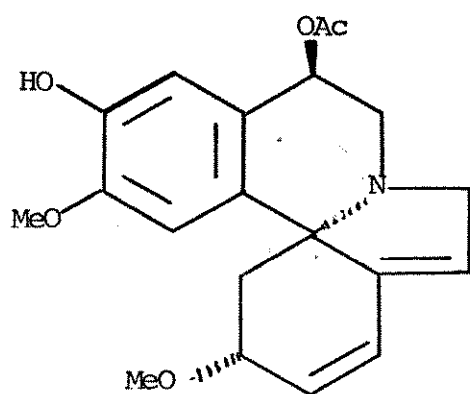
Tendo sido constatada a obtenção destes quatro diastereoisômeros, verificou-se então que a funcionalização da posição-11, com $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, seguida de catálise ácida com H_2SO_4 conc./ Ac_2O , a -30°C , não é estereoespecífica.

Com o intuito de eliminar a substituição do grupo - OMe no C-3, tentou-se a aromatização do intermediário p-acetil quinô nico 86 com H_2SO_4 conc./ Ac_2O a -60 e $-45^\circ C$, sendo que em ambos os casos recuperou-se inalterado o composto de partida.

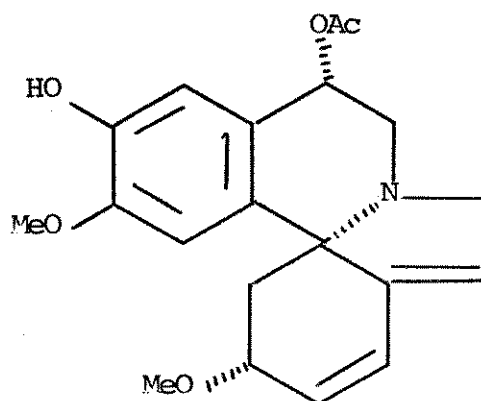
Não obtendo-se resultados satisfatórios, na tentativa de funcionalizar o C-11 da erisovina 8, o trabalho teve prosseguimen- to, utilizando-se agora a erisodina 2^{*}, (Tabela I), como composto de partida para a síntese.

Como descrito para alcalóides tetra-hidroisoquinolínicos com o grupo hidroxila no C-6, a reação da erisodina 2 com $Pb(OAc)_4$ deveria se processar em uma única etapa não sendo necessária a rea- ção de catálise ácida com H_2SO_4 conc./ Ac_2O .

Desta maneira poder-se-ia prever a formação de apenas dois isômeros: o 11(R)-acetóxi erisodina 93 e o 11(S)-acetóxi eri- sodina 94, já que ficou comprovado anteriormente, que a catálise â cida é a responsável pela isomerização do C-3.



11(R)-acetóxi erisodina 93



11(S)-acetóxi erisodina 94

* composto isolado da E. brasílica (semente) e identificado por comparação dos dados de RMN^1H (E - 59) e E.M. (E - 60) com a li- teratura|60|.

Então, a erisodina 2 foi tratada com $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ em CH_2Cl_2 , fornecendo um produto que apresentou duas manchas sobrepostas em cromatografia de camada delgada. Tentativas de separação destes compostos não foram efetivas, devido a decomposição dos mesmos em sílica.

O espectro de RMN^1H do produto bruto, apresentou sinais em regiões análogas a aquelas observadas para os deslocamentos químicos dos prótons do intermediário p-acetil quinônico 86. Adicionalmente, aparecem dois singletes na mesma região onde absorvem os prótons do grupo $-\text{OAc}$, em comparação ao composto 86.

Estas informações parecem indicar que a reação da erisodina 2, com $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, fornece um intermediário do tipo p-acetil quinônico, ao invés dos compostos 93 e 94 com anteriormente previsto.

Assim sendo, o produto bruto foi tratado com H_2SO_4 conc/ Ac_2O , a -30°C fornecendo um resíduo que apresentou várias manchas em cromatografia de camada delgada.

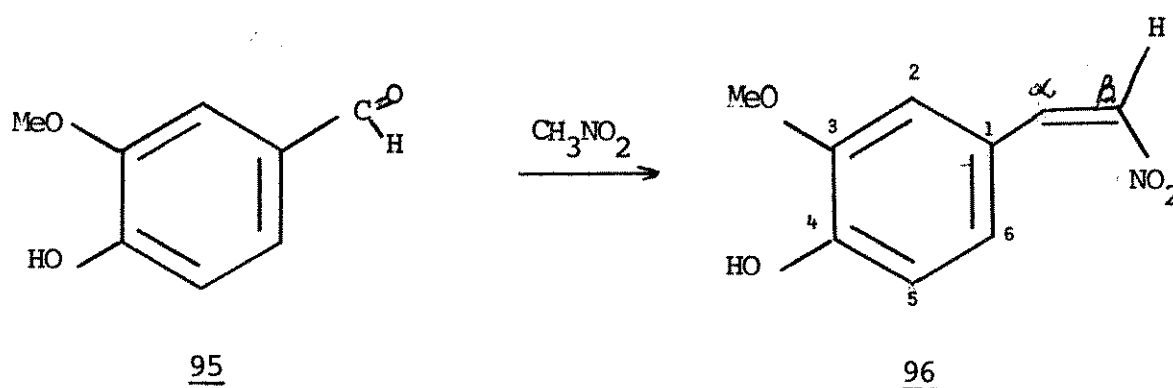
Reunindo as informações até agora obtidas pode-se concluir que a funcionalização do C-11, a partir do esqueleto eritrínico, utilizando-se H_2SO_4 conc/ Ac_2O para a aromatização por catálise ácida do intermediário p-acetil quinônico não é satisfatória, devido a destruição do centro quiral em C-3.

Assim sendo, pensou-se que se houvesse a possibilidade de introduzir uma função oxigenada no C-11 de compostos que não apresentassem o grupo $-\text{OMe}$ no C-3, a síntese de compostos 11-oxigenados, utilizando-se $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, poderia ser efetivada satisfatoriamente. Se esta proposição pudesse ser realizada, estaríamos então de terminando um caminho para a síntese total de alcalóides eritrínicos 11-oxigenados, visto que a erisotrina 7 já foi sintetizada por Mondon, conforme exposto anteriormente no Esquema II.

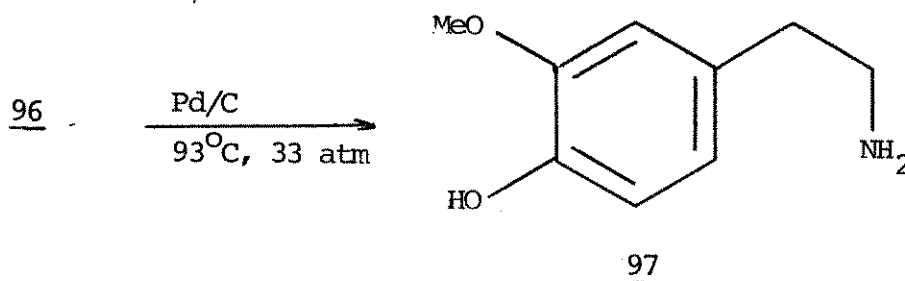
Com este objetivo, foram sintetizados os compostos 15,7

(α) di-hidrôxi eritran-8-ona 77 e 15,7 (β) di-hidrôxi eritran-8-ona 78, levando-se em consideração os trabalhos de Mondon [63]. Para a síntese destes compostos utilizou-se o procedimento descrito abaixo.

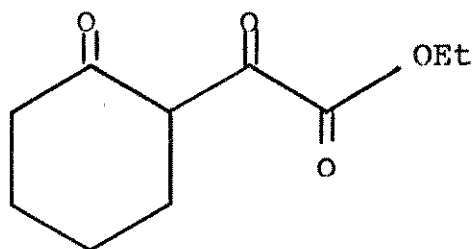
A vanilina 95 foi tratada com CH_3NO_2 , na presença de $\text{CH}_3\text{-NH}_2(\text{HCl})$ e Na_2CO_3 [64], fornecendo o 3-metóxi, 4-hidrôxi- β -nitroestireno 96, que apresentou ponto de fusão $166\text{-}168^\circ\text{C}$ (lit. [64] $167\text{-}168^\circ\text{C}$), e sinais em $\delta 8.22(\text{d}, \text{H-}\beta)$, $7.75(\text{d}, \text{H-}\alpha)$ e $4.07(\text{s}, \text{OMe})$ no espectro de RMN^1H (E-61).



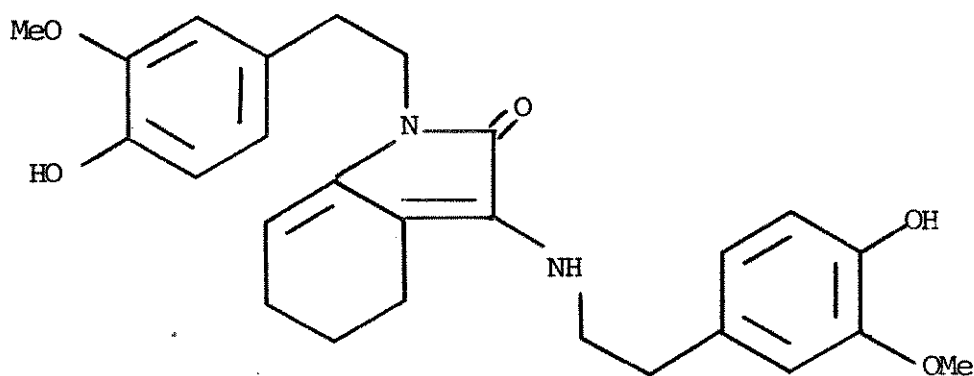
Redução de 96, a 93°C e 33 atm, utilizando-se paládio sobre carvão como catalisador [65], forneceu o 3-metóxi, 4-hidrôxi feniletilamina 97, cujo espectro de RMN^1H (E-62) apresenta sinais em $\delta 2.90\text{-}2.67(\text{CH}_2\text{-CH}_2)$, $2.45(\text{NH}_2)$ que caracterizam a obtenção da amina.



O 2-(glioxalato de etila)-cicloexanona 98 foi obtido a partir da condensação da cicloexanona e oxalato de etila [66].

98

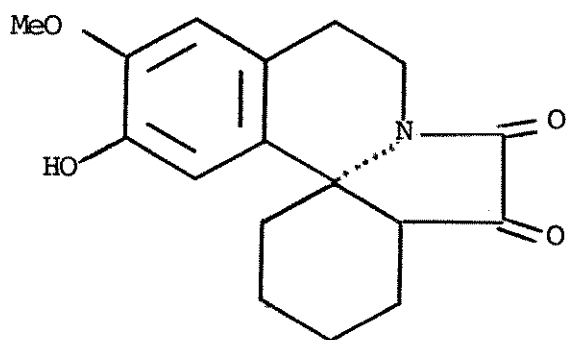
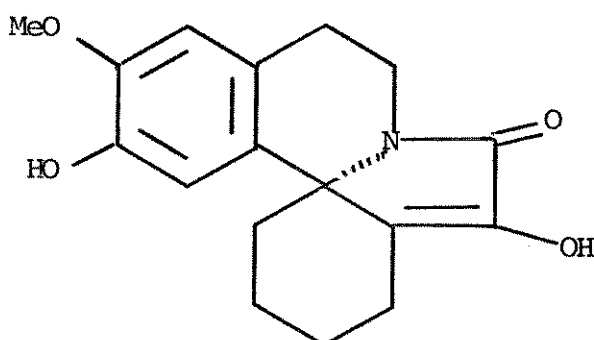
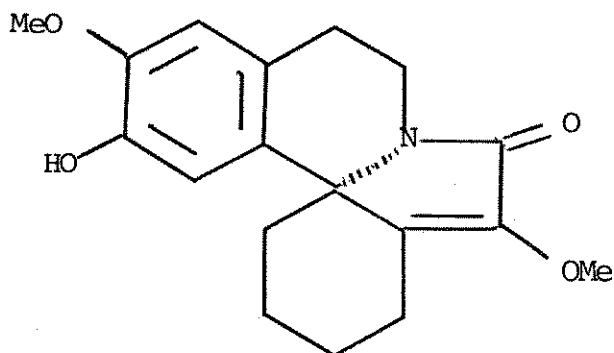
Os compostos 98 e 97 foram adicionados e a mistura refluxada, inserindo-se um tubo Dean Stark entre o balão e o condensador de refluxo, obtendo-se desta maneira o composto intermediário 99, o qual deve ser processado sem purificação, pelo fato de ser instável.

99

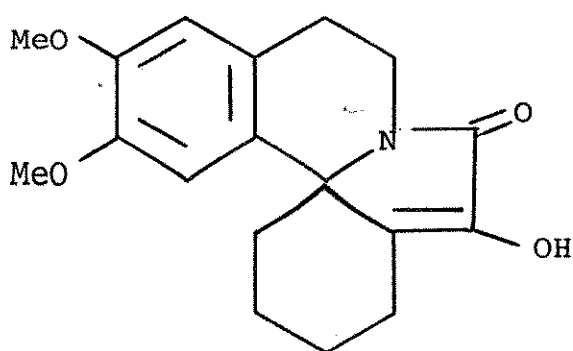
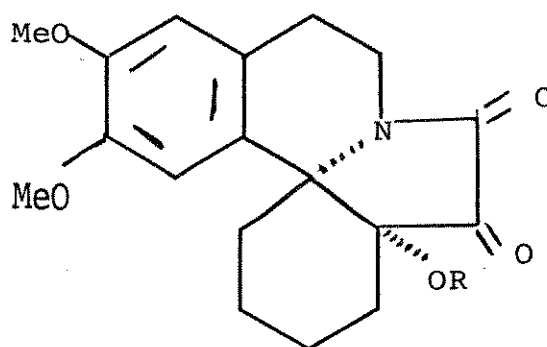
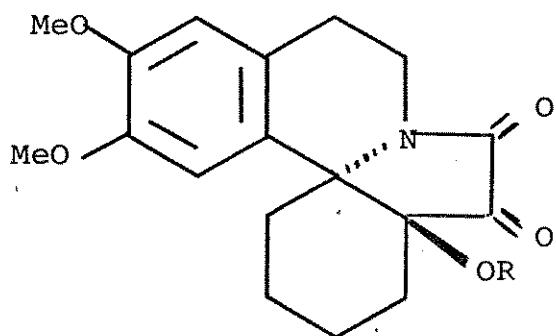
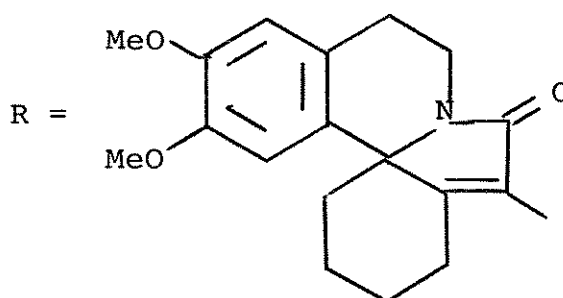
O tratamento do composto 99 com H_3PO_4 , forneceu dois produtos que foram separados por cromatografia em camada espessa. O produto majoritário apresenta bandas em 3370 e 1660 cm^{-1} no espectro de I.V. (E-63), características para a absorção de grupos -OH e $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ respectivamente [63]. No espectro de RMN^1H (E - 64) aparecem sinais em δ 7.22-6.72 atribuídos a prótons aromáticos. Adicionalmente, observa-se dois singletes em δ 3.93 e 3.90, característicos de prótons metílicos de grupos -OMe. Estes dados espectrais evidenciam a formação da ceto-lactama 100, bem co

mo, a existência de um equilíbrio ceto-enólico entre 100 e 101, fato este já constatado anteriormentr para compostos análogos| 63|.

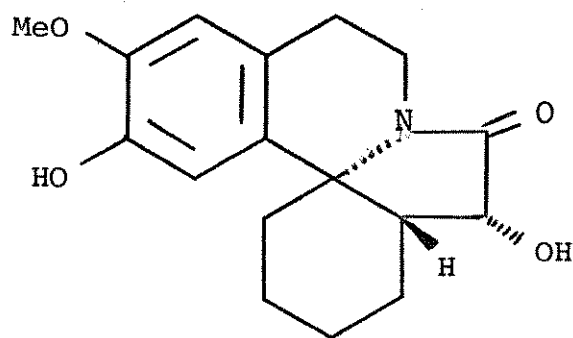
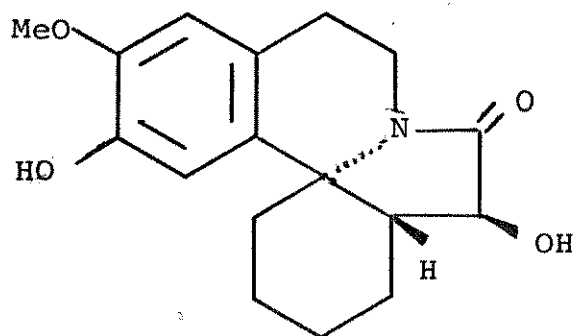
O composto secundário obtido pelo tratamento de 99 com H_3PO_4 , apresenta bandas de absorção em 3300 (OH) e 1670 cm^{-1} (N-C=O), no espectro de I.V. (E-65), semelhantes às do composto 100. No espectro de RMN^1H (E-66) aparecem sinais em $\delta 7.17$ (s, 1H) e $\delta 6.73$ (s, 1H) atribuídos dois prótons aromáticos. Adicionalmente, observa-se dois singletes em $\delta 4.0$ (3H) e $\delta 3.90$ (3H), característicos de prótons metílicos de grupos -OMe. Estes dados não foram suficientes para a elucidação da estrutura deste composto. A análise dos dados de RMN^{13}C (E-67), que será discutida posteriormente, nos levou a sugerir a estrutura 102, 15-hidrôxi- 7,16-metóxi eritritinan -8-ona, para este composto.

100101102

Nesta etapa da síntese, foi então confirmada a obtenção do esqueleto "eritrinano" e, a tentativa de funcionalização do C-11 poderia ser realizada a partir da ceto lactama 100. Isto não foi feito porque encontramos na literatura, uma referência onde, o tratamento do composto análogo 103 com tetracetato de chumbo resulta na formação dos isômeros diméricos 104 e 105 [67].

103104105

Assim sendo, o composto 100 foi então reduzido com NaBH_4 , fornecendo os isômeros: 15,7(α)-di-hidrôxi-eritrinan-8-ona 77 e 15,7(β)-di-hidrôxi-eritrinan-8-ona 78, os quais possuem junção de anéis A/B cis, conforme estudos anteriores realizados por Mondon [63].

7778

A distinção entre os compostos 77 e 78 foi bastante difícil pela semelhança dos dados espectrais dos mesmos.

Estes isômeros apresentam bandas por volta de 3400 e 1660 cm^{-1} , no espectro de I.V. (E-68 para 77 e E-69 para 78), atribuídas a absorção dos grupos -OH e -N-C = O), respectivamente, por comparação a compostos análogos [63].

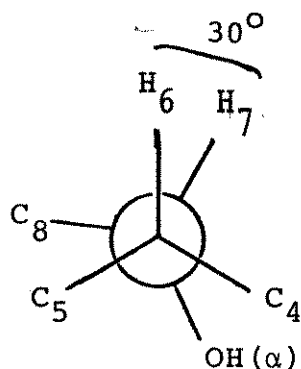
Seus espectros de U.V. (E-70 para 77 e E-71 para 78) apresentam máximos em 285 e 220 nm. Nos espectros de massa (E-72 para 77 e E-73 para 78) aparece um pico em m/e 303, correspondente ao íon molecular M^+ .

No espectro de RMN^1H (E-74) do composto 77 aparecem sinais em $\delta 6.93$ (s, H-14), $\delta 6.43$ (s, H-17) e $\delta 3.87$. Sinais em regiões análogas ($\delta 7.18$, H-14; $\delta 6.72$, H-17 e $\delta 3.90$, OMe) são observados no espectro de RMN^1H (E-75) de 78. As demais regiões dos espectros destes compostos, com exceção daquela corresponde às absorções dos prótons carbinólicos (dublete, $\delta 4.18$ para 77 e $\delta 4.46$ para 78), se mostram bastante complexas.

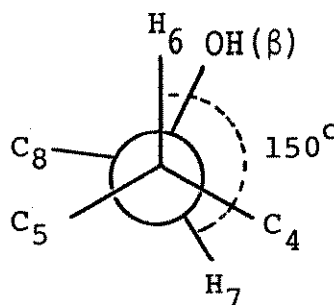
Assim sendo, pensou-se que para distinguir 77 e 78, poder-se-ia tomar como base o valor das constantes de acoplamento provenientes da interação de H-7 com H-6. Estes valores deveriam ser

bastante distintos para os dois isômeros.

Curiosamente, os valores obtidos para estas constantes ($J_{7-6} = 6.5$ para 77 e $J_{7-6} = 8,0$ Hz para 78) são bastante próximos. Utilizando-se então modelos moleculares Dreiding, verificou-se que os ângulos diedro formados entre H-6 e H-7 são de $\sim 30^\circ$ para 77 e $\sim 150^\circ$ para 78, aos quais correspondem os valores teóricos de 6.0-6.5 e 7.0-7.5 Hz, respectivamente, para as constantes de acoplamento [51].



77

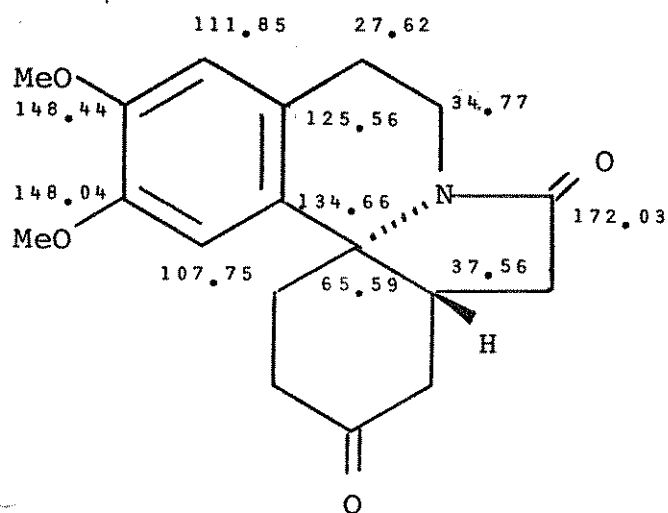
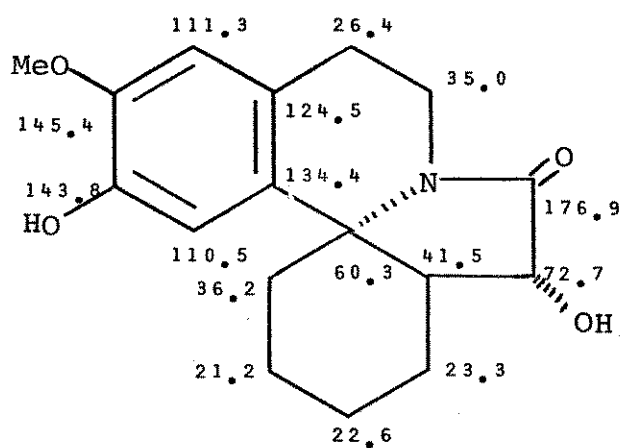
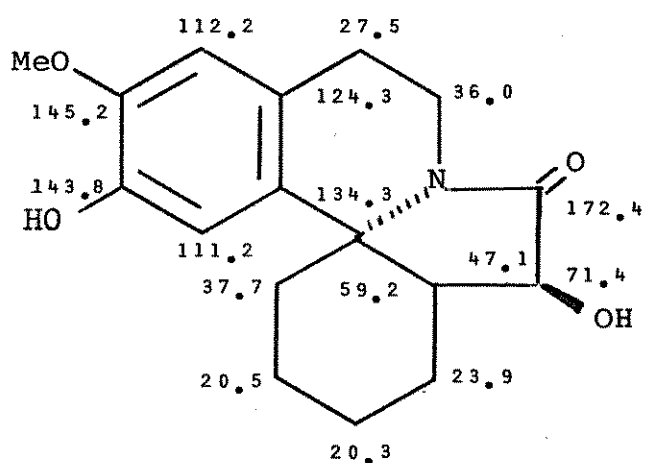
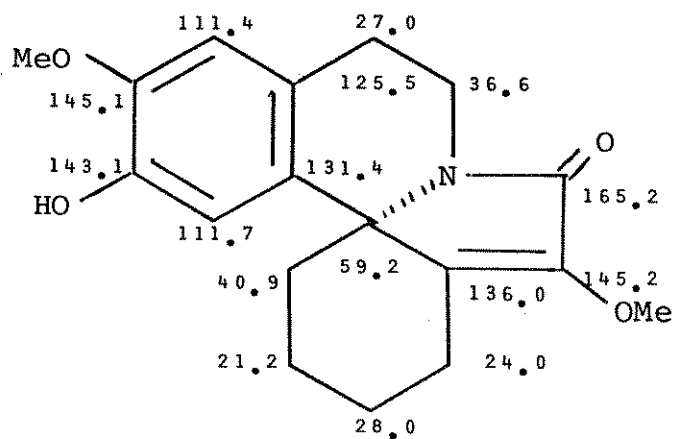


78

Pela comparação dos valores obtidos, com os calculados para J_{7-6} em 77 e 78, pode-se sugerir que o grupo -OH ligado ao C-7 assumia uma orientação α em 77 e β em 78, embora estes dados não levem a resultados conclusivos. Assim sendo, a análise de RMN¹H - destes compostos não forneceram dados suficientes para a elucidação de suas estruturas e, para isto, recorreu-se à análise dos espectros de RMN¹³C.

A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos de 77, 78 e 102 (obtido anteriormente pela reação de 99 com H₃PO₄), foi efetuada com base nos dados do composto modelo 15,16 dimetóxi-cis-eritran-2,8-diona 106 [68].

A orientação dos grupos -OH ligados aos C-7 de 77 e 78 pode então ser estabelecida pelas informações obtidas a partir dos espectros de RMN¹³C (E-76 e E-77) destes compostos e por comparação com os dados para 102.

1067778102

Para se determinar a posição α e β para o grupo $-\text{OH}(\text{C}-7)$ de 77 e 78, respectivamente, levou-se em consideração uma junção de anéis A/B cis, para ambos os compostos. Sendo assim, pode-se visualizar duas conformações possíveis (figura G e figura H) para o anel A dos mesmos.

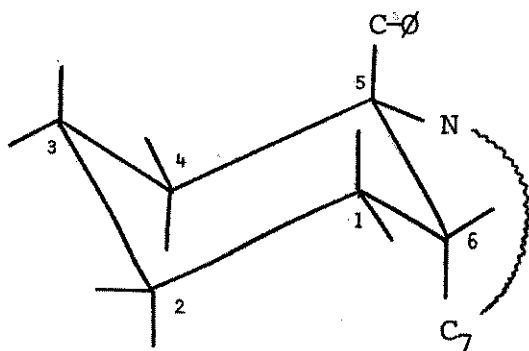


figura G

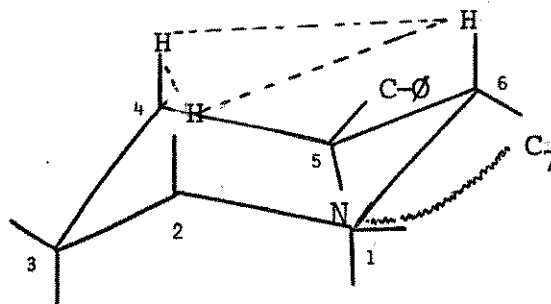
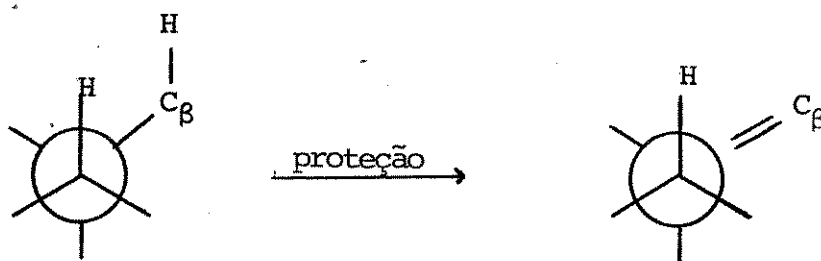


figura H

A escolha da conformação preferencial para este anel foi realizada pela comparação dos dados de RMN^{13}C dos compostos 77, 78 e 102. Para isto, considerou-se também que o efeito substituinte de uma dupla ligação β - γ depende do número de interações 1,3 diaxiais, entre hidrogênios, que foram deslocados [69].



Observando-se a conformação H, verifica-se interações 1-3 diaxiais entre os hidrogênios dos C-6, C-2 e C-4, o que não ocorre na conformação representada pela figura G.

Assumindo-se a conformação H para o anel A dos compostos em análise, espera-se que a introdução de uma dupla ligação entre C-6 e C-7 acarrete proteção dos C-2 e C-4, visto que as interações

1-3 diaxiais entre os hidrogênios são eliminadas.

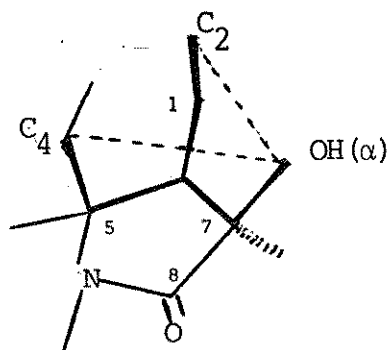
Entretanto, a comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos do anel A de 77 e 78 com os do composto 102 nos levou a observar que todos os carbonos deste último são desprotegidos. Desta maneira foi escolhida a conformação G para estes compostos.

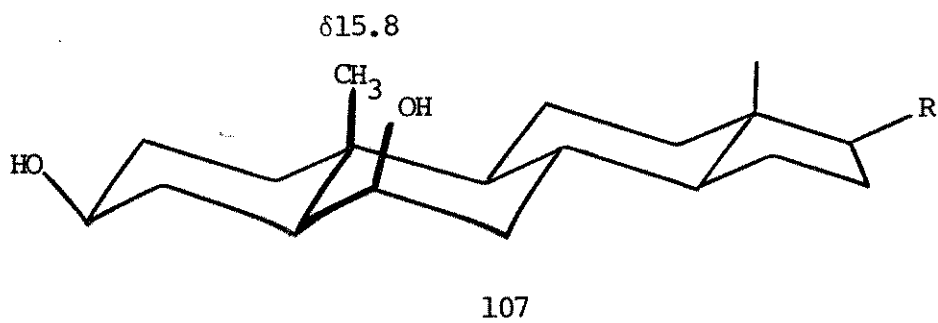
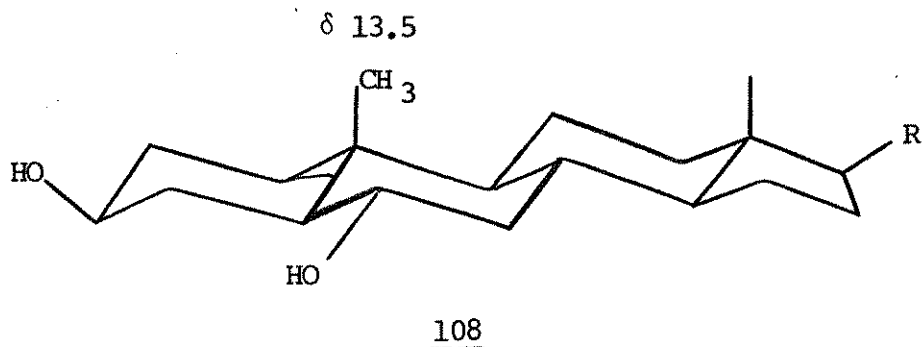
Tendo sido fixada a conformação do anel A pode-se então determinar a orientação da hidroxila (C-7) de 77 e 78. Para esta análise tomou-se como pontos chave os deslocamentos químicos dos C-6 e C-2, levando-se em consideração que:

a) o efeito de desproteção do C- β é maior para uma hidroxila em equatorial do que em axial. Assim sendo, os valores de 41.5 e 47.1 ppm foram atribuídos aos C-6 de 77 (-OH pseudo-axial) e 78 (-OH pseudo equatorial), respectivamente,

b) para interações 1-3 sim-axiais (δ_{sa}) observa-se normalmente um efeito δ de desproteção. Efeito inverso pode ser verificado quando a distância entre as interações 1-3 sim-axiais são maiores que as comumente esperadas |70|. A observação de modelos moleculares nos levou a verificar que quando o grupo -OH está na posição α (77) ocorre interações 1-3 sim-axiais destes grupos com os C-2 e C-4, o que não acontece para o -OH em posição β (78). Nota-se ainda que a distância entre C-2 e -OH é análoga à observada para o composto 107 |71|, onde o C-19 sofre desproteção quando comparado ao carbono correspondente do composto 108.

A distância entre C-4 e -OH é maior, conseqüentemente caindo na faixa onde prevalece o efeito δ de proteção |70|.





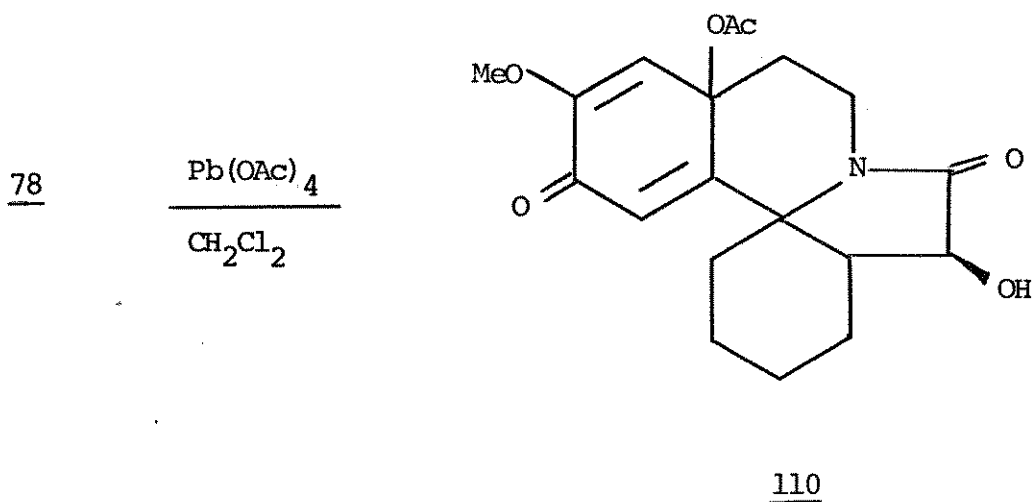
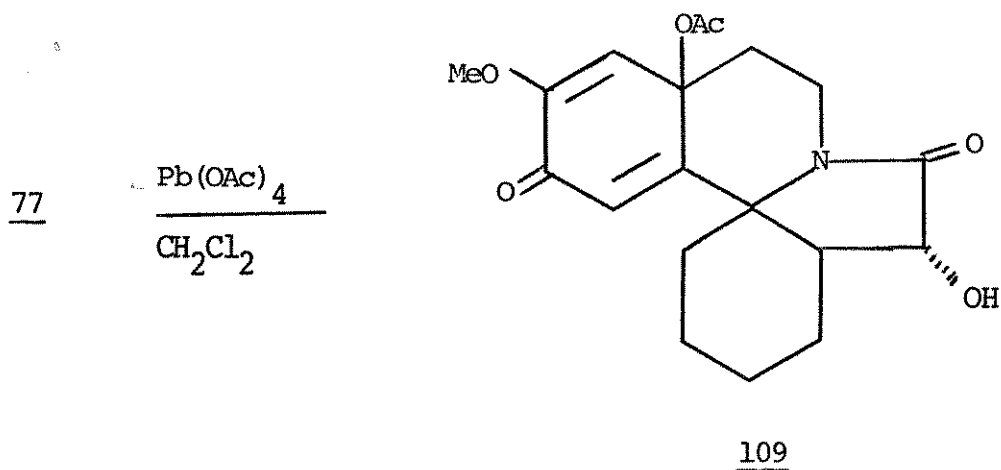
Assim sendo, deveria-se verificar uma desproteção do C-2 e proteção do C-4 de 77, em relação aos C- δ correspondentes de 78. Isto pode ser realmente constatado pela comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos de 77 (C-2: 22.6, C-4: 36.2 ppm) e 78 (C-2: 20.3, C-4: 37.7 ppm).

Com base nestes resultados foi então estabelecida a orientação do grupo -OH ligado ao C-7 dos compostos 77 e 78, obtidos pela redução da ceto-lactama 99.

Deve-se lembrar que pela redução de compostos análogos, contendo grupos substituintes no anel A, Mondon [63] detecta apenas a formação de α -hidróxi lactamas, sendo que o estabelecimento da configuração α se baseia no ataque preferencial do hidreto pelo lado menos impedido da molécula.

Tendo sido estabelecida as estruturas para 77 e 78, o nosso trabalho teve prosseguimento, tentando-se agora a funcionalização do C-11, a partir destes compostos. Para isto a α -hidróxi

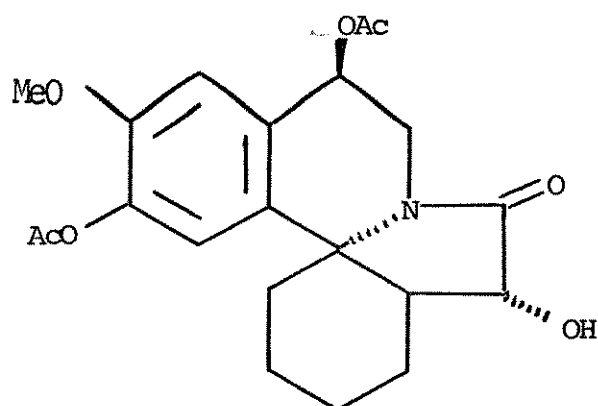
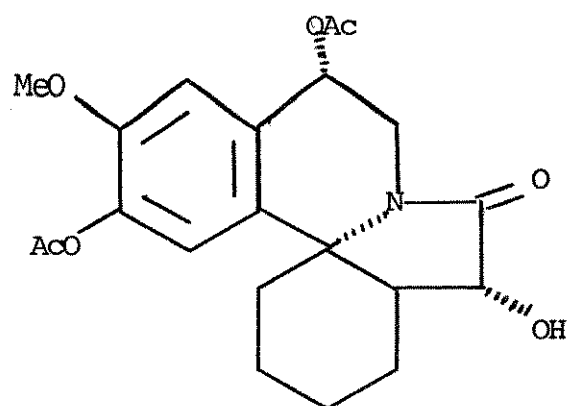
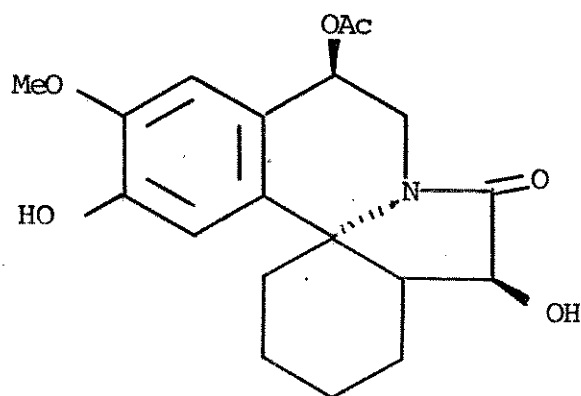
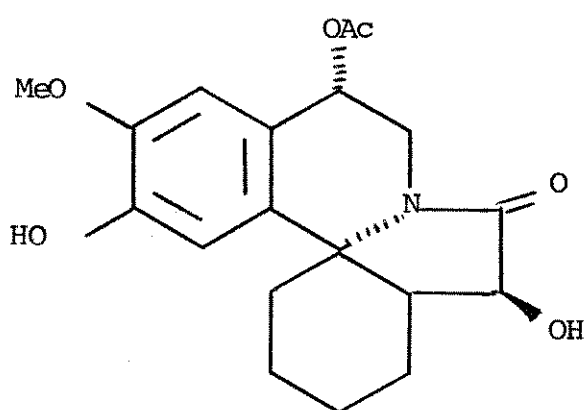
lactama 77 e β -hidróxi lactama 78 foram tratadas com $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, em CHCl_2 , fornecendo o intermediário 109 e 110, respectivamente. A reação foi também realizada com utilização de outros solventes: AcOH e benzeno, sendo que em ambos os casos obteve-se rendimento - baixo.



A formação de intermediários 109 e 110 pode ser constatada pelo aparecimento de um pico em $\delta 2.12$ (3H) e $\delta 2.13$ (3H), respectivamente, no espectro de RMN^1H (E-78 para 109 e E-79 para 110). Estes sinais foram atribuídos ao deslocamento químico dos prótons metílicos do grupo $-\text{OAc}$, por analogia ao composto 86. Além disso, os sinais para os H-14 ($\delta 6.17$ para 109 e 6.20 para 110) e H-17 ($\delta 6.03$

para 109 e 110) aparecem em campo mais alto que o observado para os prótons aromáticos dos compostos de partida, evidenciando a presença do sistema quinônico.

Após constatar a formação dos derivados p-acetóxi quinônicos, os mesmos foram tratados com H_2SO_4 conc./ Ac_2O , a -30°C , esperando-se obter os isômeros 111 e 112, a partir de 109 e os isômeros 113 e 114 a partir de 110.

111112113114

Entretanto, cromatografia em camada delgada do material obtido, após processamento das reações, não revelou a presença de manchas definidas. Além disso, pela observação dos espectros de RMN^1H dos produtos brutos verificou-se a ausência de sinais nas regiões correspondentes aos prótons aromáticos H-14 e H-17 e aos prô

tons do grupo -OMe.

Assim sendo, concluiu-se que a reação não se processou conforme o previsto, podendo haver ocorrido decomposição do composto de partida.

CAPÍTULO 4

Parte Experimental1. Materiais e métodos:

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento, segundo Kofler, instalada em um microscópio modelo Thermopan.

Os espectros de absorção na região do infra-vermelho foram feitos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 337, em cela de KBr para líquidos, utilizando-se CHCl_3 como solvente, ou em pastilhas de KBr, para sólidos. As referências utilizadas foram as absorções em 1601 e 1028 cm^{-1} , de um filme de poliestireno.

Os espectros de absorção na região do ultra-violeta foram obtidos em um espectrofotômetro DMR-21 da Carl Zeiss, utilizando-se Etanol como solvente.

Os valores de rotação óptica foram medidos em um polarímetro fotoelétrico da Carl Zeiss, com lâmpada de Na (raia D), utilizando-se CHCl_3 ou Etanol como solvente.

Os espectros de massa foram obtidos no espectrofotômetro 1015/SL da Finnigan.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um espectrofotômetro MAT 311A.

Os espectros de RMN^1H foram obtidos em um aparelho Varian, modelo T-60 ou XL-100. Os solventes utilizados foram CDCl_3 , C_6D_6 ou CF_3COOH , tendo como referência interna o Tetrametilsilano (TMS).

Os espectros de RMN^{13}C foram obtidos no espectrofotômetro da Varian, modelo XL-100, com transformada de Fourier, utilizando

zando-se CDCl_3 ou D_2O como solvente.

Cromatografias em coluna foram realizadas em sílica gel (0,05-0,20 mm), da Merck, e o diâmetro e altura da coluna variaram de acordo com a quantidade de material adsorvido.

As eluições foram feitas com solventes orgânicos, em ordem crescente de polaridade, e as frações coletadas foram evaporadas à pressão reduzida, em evaporador rotativo. O controle das frações foi realizado pelo peso e cromatografia em camada delgada (c.c.d.).

Para cromatografia em camada delgada utilizou-se sílica gel HF₂₅₄ ou PF₂₅₄, da Merck.

Para cromatografia em camada espessa utilizou-se sílica gel 60PF_{254,366}, da Merck.

A visualização dos alcalóides foi feita pela utilização de luz U.V. (250 e 350 nm) e pulverização com reagente de Dragendorff^[72] (coloração alaranjada para alcalóides) e solução de H_2SO_4 : MeOH 1:1, seguida de aquecimento em placa.

2. Isolamento dos constituintes das folhas e flores da E. mulungu

2.1. Isolamento dos constituintes das folhas

a) Coleta do material e obtenção dos extratos

As folhas da E. mulungu foram coletadas em dezembro de 1978, na Fazenda Santa Elisa do Instituto Agronômico de Campinas, SP, secas ao ar e posteriormente em estufa a 40°C.

As folhas secas (1,70 Kg) foram trituradas em moinho tipo Wiley e extraídas em extrator Soxhlet, com hexano e em seguida com Etanol.

As soluções hexânica e etanólica, assim obtidas, foram

concentradas, fornecendo os extratos hexânico (I) e etanólico(II) .

Estes extratos foram fracionados conforme o descrito no Esquema V . Foram estudadas as frações com maior quantidade de material.

b) Isolamento dos constituintes

Extrato C

O extrato C (45,0 g) foi submetido a cromatografia em coluna ($\phi_i = 8$ cm) de sílica gel (650,0 g; $\phi = 0,063 - 0,200$ mm), utilizando-se como sistema de eluentes: hexano, clorofórmio e metanol, convenientemente combinados em ordem crescente de polaridade.

Foram coletadas 85 frações de 400 ml, recuperando-se 80% do material inicial.

Cromatografia em camada delgada das frações reunidas não deu teste positivo para alcalóides, quando pulverizadas com reagente de Dragendorff.

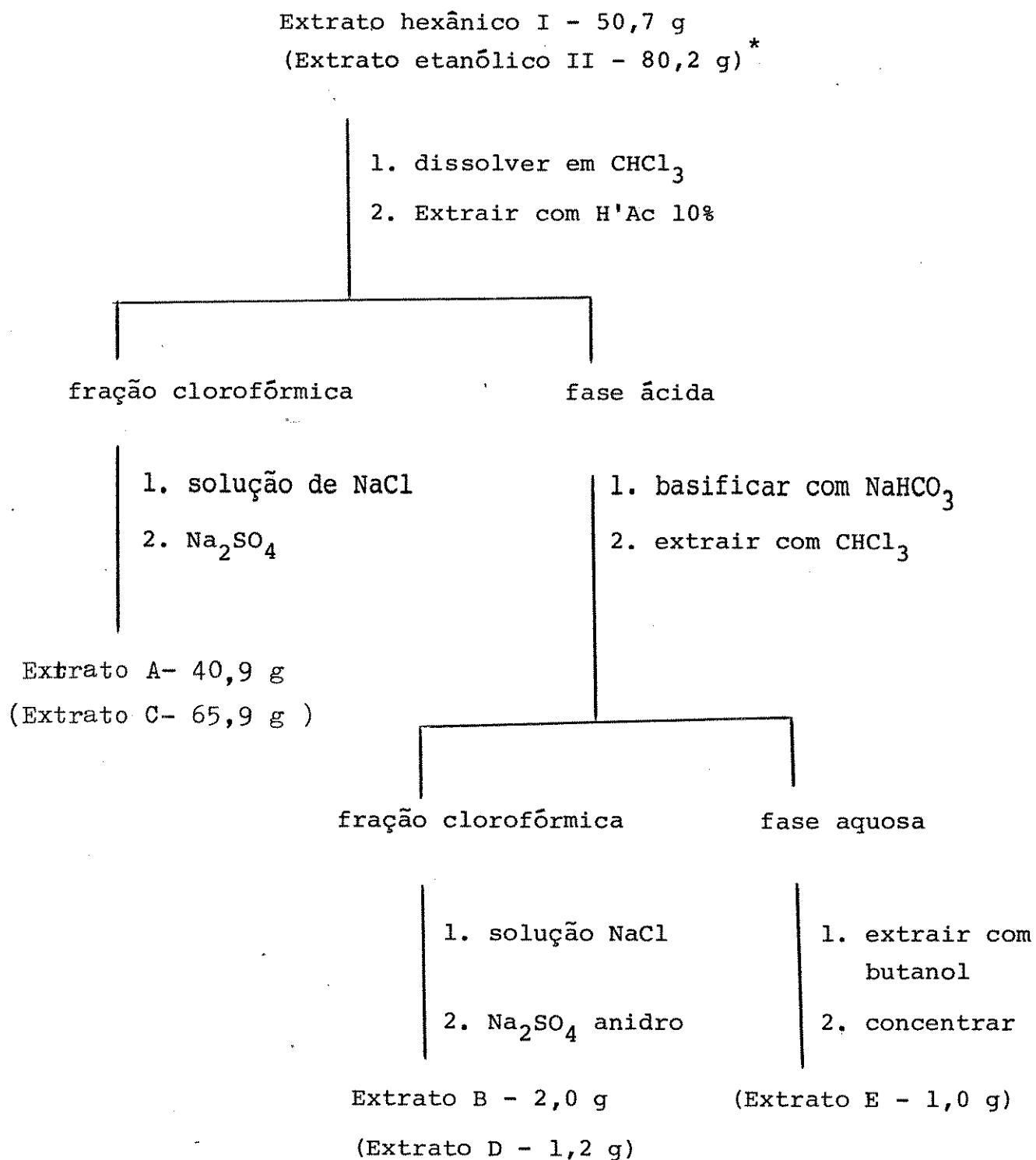
Desta cromatografia foi estudada apenas a fração reunida 36-40 (1,9251 g), por apresentar maior quantidade de material.

Esta fração foi submetida a cromatografia em coluna ($\phi_i = 3,0$ cm) de sílica gel H (100,0 g), sob pressão de Nitrogênio |73|.

A coluna foi eluída inicialmente com clorofórmio e a seguir com uma mistura de clorofórmio-metanol 1,2 e 5%.

Foram coletadas 72 frações de 50 ml recuperando-se 70% do material inicial.

As frações 27 a 62 (0,3855 g) desta coluna foram reunidas e recomatografadas em placa preparativa em sílica gel utilizando-se clorofórmio-metanol 1% como eluente.



* O que consta entre parenteses se refere ao extrato etanólico II

Esquema V - Processamento dos extratos hexânico I e etanólico II das folhas.

Desta maneira isolamos 0,1538 g do composto 59,denominado F.T-1.

Extratos A, B, D e E

32,6 g do extrato A foram submetidas à cromatografia em coluna ($\varnothing_1 = 8,0$ cm) de sílica gel ($\varnothing = 0,063-0,200$ mm; 500,0 g).

Foram coletadas 150 frações de 500 ml, eluídas com hexano, hexano-éter 1,2,3,5,10,20 e 50%; éter e mistura de éter - acetato de etila 1,2,5,10,20 e 50%, recuperando-se 75% do material - inicial.

As frações reunidas apresentaram-se como misturas complexas em c.c.d., as quais não forneceram teste positivo para alcalóide, com a utilização do reagente de Dragendorf.

Como não foi detectada a presença de alcalóides neste extrato, objetivo primordial deste trabalho, as frações reunidas foram guardadas para estudos posteriores.

Nos extratos B, D e E também não foi detectada a presença de alcalóides quando os mesmos foram aplicados em c.c.d., utilizando-se reagente de Dragendorf como revelador.

Estes extratos não foram estudados detalhadamente devido a pequena quantidade de material.

2.2 Isolamento dos constituintes das flores

a) Coleta do material e obtenção dos extratos

As flores da espécie E. mulungu foram coletadas em setembro de 1979 na Fazenda Santa Elisa do Instituto Agronômico de Campinas, São Paulo, secas ao ar e posteriormente em estufa a 40°C.

O material seco (690,0 g) foi extraído com etanol (5 li

tros) durante três dias.

O solvente foi evaporado à pressão reduzida em evaporador rotativo.

O extrato bruto etanólico (55,6 g) assim obtido, foi adsorvido em celulose (120,0 g), e fracionado com eluentes de crescentes polaridade como: hexano, clorofórmio, clorofórmio-metanol 20%, clorofórmio-metanol 50% e metanol.

As soluções obtidas foram concentradas à vácuo em evaporador rotativo e pesadas obtendo-se 5,68 g da fração hexânica ; 7,06 g da fração clorofórmica; 11,93 g da fração clorofórmio-metanol 1:1 e 7,52 g da fração metanólica.

b) Isolamento e purificação dos alcalóides

Fração Clorofórmica

A fração clorofórmica (7,0 g) foi submetida a cromatografia em coluna ($\phi_i = 4,5$ cm), de sílica gel (350,0 g: $\phi = 0,063 - 0,200$ mm).

Foram coletadas 200 frações de 150 ml, eluídas com clorofórmio e mistura de clorofórmio-metanol em ordem crescente de polaridade.

As frações foram pesadas, recuperando-se 83% do material inicial (Tabela V).

Desta cromatografia foram estudadas as frações combinadas 76 a 99, 116 a 128, 129 a 145 e 164 a 177.

As demais frações não foram analisadas por se apresentarem como misturas complexas em c.c.d., não fornecendo teste positivo para alcalóides com utilização do reagente de Dragendorff.

Tabela V - Coluna cromatográfica da Fração Clorofórmica

Solvente	Frações Combinadas	Peso(g)	Composto isolado
CHCl ₃	01 a 29	0,2643	
CHCl ₃ -MeOH 1%	30 a 50	0,0910	
2%	51 a 66	0,1340	
3%	67 a 75	0,3093	
5%	76 a 99	1,0877	EM-1
	100 a 115	0,3052	
10%	116 a 128	1,0712	EM-2
	129 a 145	0,3741	EM-2
15%	146 a 152	0,0819	
20%	153 a 163	0,1980	
	164 a 177	1,3116	EM-3+EM-4
30%	178 a 185	0,3132	
50%	186 a 190	0,1297	
	191 a 200	<u>0,1259</u>	
		5,7970	

A fração 76 a 99 (1,080 g) após cromatografia em camada espessa em sílica gel (1 mm), utilizando-se clorofórmio-metanol 7% como eluente, forneceu 0,1696 g de um composto denominado E.M-1 - (erisotrina - 7)

Para a purificação da fração combinada 116 a 128, utilizou-se a técnica de extração Ácido-Base, seguida de cromatografia em coluna.

A fração (1,070 g) foi dissolvida em uma solução de ácido acético 10%, extraído-se com clorofórmio (3 x 50 ml).

A fase ácida foi basificada com NH_4OH concentrado até $\text{pH} = 9$ e extraída com clorofórmio (3 x 50 ml).

A fase orgânica foi lavada com água, tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada, fornecendo 0,3077 g de um material que foi cromatografado em coluna ($\varnothing_1 = 2,5$ cm; $h = 15$ cm) de sílica gel H (30 g) sob pressão de nitrogênio|73|.

A coluna foi eluída com clorofórmio-metanol 7%, sendo coletadas 25 frações de 10 ml. As frações 10 a 20 desta coluna forneceram 0,1731 g de um composto denominado E.M.-2 (eritrartina 16).

A fração 129 a 145 (0,3741 g) foi recomatografada em coluna ($\varnothing_1 = 2,5$ cm; $h = 15$ cm) de sílica gel H (30 g), sob pressão de nitrogênio |73|.

Foram coletadas 20 frações de 15 ml, eluídas com clorofórmio-metanol 7%, sendo que as frações 14 a 16 forneceram 0,0856 g de um composto puro.

Através de comparação em c.c.d., verificou-se que o composto isolado nesta cromatografia corresponde ao composto E.M.-2 (eritrartina - 16).

A fração 164 a 177 (1,3116 g) apresentou duas manchas em c.c.d. Cromatografia em camada espessa (1 mm) em sílica gel, utilizando-se clorofórmio-metanol 1:1 como eluente, resultou no isolamento de 0,1052 g do composto E.M.-3 (N-Óxido de erisotrina 72) e 0,0889 g do composto E.M.-4 (N-Óxido de eritrartina 73).

Fração Hexânica:

A fração hexânica (5,68 g) foi dissolvida em clorofórmio e extraída com solução de ácido acético 10% (3 x 100 ml).

A fase orgânica foi lavada com água, tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada, fornecendo 5,13 g de um material que não

deu teste positivo com Dragendorff, utilizando-se cromatografia em camada delgada.

A fase ácida foi basificada com NH_4OH concentrado (pH=9) e extraída com clorofórmio (3 x 100 ml). A fase orgânica foi lavada com água, tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada, obtendo-se 0,1120 g de material.

Cromatografia em camada espessa, utilizando-se clorofórmio-metanol 10% como eluente, forneceu 0,047 g e 0,0150 g dos alcalóides que por comparação em c.c.d., correspondem aos compostos E.M-1 (erisotrina 7) e E.M-2 (eritrartina 16), já isolados da fração clorofórmica.

Fração Metanólica

A fração metanólica (7,17 g) foi cromatografada em coluna ($\phi_1 = 4,5$ cm; h = 50 cm) de sílica gel (300,0 g; $\phi = 0,063-0,200$ mm).

A coluna foi empacotada em metanol- H_2O 15%, para desativação da sílica, e eluída com metanol.

Foram recolhidas 30 frações de 100 ml, recuperando-se 5,46 g (76%) do material inicial (Tabela VI)

Tabela VI - Coluna cromatográfica da fração metanólica

Frações Combinadas	Peso (g)	Compostos Isolados
1 a 5	3,3719	E.M.-5
6 a 18	0,5073	
9 a 15	0,5091	
16 a 24	0,9690	
25 a 30	<u>0,1040</u>	
	5,4613 g	

A fração 9 a 15, após repetidas recristalizações em metanol, forneceu 0,1012 g de um composto de ponto de fusão 246-247°C, denominado E.M.-5 (hipaforina 57).

As demais frações da coluna não forneceram compostos que pudessem ser analisados.

Fração clorofórmio-metanol 1:1

Na fração clorofórmio-metanol 1:1 foi detectada a presença do composto E.M.-5 (hipaforina 57) por comparação em c.c.d., em ponto misto com a amostra autêntica anteriormente isolada da fração metanólica.

Foram empregados os seguintes sistemas de eluentes: metanol, metanol-ácido acético 5% e butanol: ácido acético: H_2O (4:2:1).

c) Constatação da presença dos compostos E.M.-3 e E.M.-4 no extrato bruto das flores

100,0 g de flores, sem secagem prévia, foram trituradas e extraídas com metanol.

O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido (2,0 g) foi cromatografado em placa preparativa em sílica gel, utilizando-se clorofórmio-metanol 1:1 como eluente.

Desta maneira foram isolados os compostos E.M.-3 (N-óxido de erisotrina 72) e E.M.-4 (N-óxido de eritrartina 73), que apresentaram o mesmo r.f. em c.c.d., quando comparados com os padrões anteriormente obtidos da fração clorofórmica.

3. Dados espectroscópicos e constantes físicas dos compostos isolados

F.T. - 1 - fitol 59 | 38 |

I.V. (E. 01) $\nu^{\text{filme}}_{\text{cm}^{-1}}$ 3340 (-OH), 1490 e 1450 (C = C).

RMN¹H (E. 02) δCDCl_3 : 1.67 (CH_3 - C = C-), 4.07 (d, J = 6.0 Hz, CH_2 OH), 5.42 (t, largo, 6.0 Hz m C = C - H).

E.M. m/e = 296 (M^+).

RMN¹³C (E. 03) δCDCl_3 : C-1 (59.2), C-2 (123.0), C-3 (140.0), C-4 (39.8), CH_3 - C = C (16.1).

E.M.-1 - erisotrina 7 | 22 |

I.V. (E. 05): $\nu^{\text{filme}}_{\text{cm}^{-1}}$ 1615

U.V. (E. 04): $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (ϵ) 230 (12100), 280 (3.300).

RMN¹H (E. 07) δCDCl_3 : 6.86 (s, H-14), 6.66 (s, H-17), 6.56 (d, J = 3,0 Hz, parte de um dd, H-2), 6.04 (d largo, J_{1-2} = 10,0 Hz, H-1), 5.76 (s, largo, H-7), 3.86 (s, OMe), 3.76 (s, OMe), 3.34 (s, OMe), 1.89 (t, J_{4a-3a} = 10,5, H-4a).

E.M. (E. 06): m/e (intensidade relativa): 313 (M^+ , 65), 298 (41), 282 (100), 280 (12). lit | 22 | - 313 (M^+).

RMN¹³C (E. 08) δCDCl_3 : C-1 (124.9), C-2 (132.0), C-3 (75.6), C-4 (40.2), C-5 (67.8), C-6 (141.5), C-7 (121.6), C-8 (56.6), C-10 (43.7), C-11 (23.8), C-12 (125.6), C-13 (129.6), C-14 (109.2), C-15 (147.2), C-16 (147.9), C-17 (114.7), OCH_3 (55.8).

E.M.-2 - eritrartina 16 | 33 |

$[\alpha]_D^{25} = + 256$ (c, 1.4, CHCl_3).

I.V. (E. 10): $\nu^{\text{filme}}_{\text{cm}^{-1}}$ 3330, 1620. lit | 33 | 3200, 1620.

U.V. (E. 09): $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (ϵ) 227 (15135), 275 nm (3630)

RMN¹H (E. 12): δCDCl_3 : 7.08 (s, H-17), 6.92 (s, H-14),

6.68 (dd, $J_{2-1} = 10,0$ Hz, $J_{2-3} = 2,0$ Hz, H-2), 6.10 (d largo, $J_{1-2} = 10,0$ Hz, H-1), 5.82 (s largo, H-7), 4.80 (t, H-11e), 3.95 (s, OMe), 3.83 (s, OMe), 3.37 (s, OMe), 3.67 (dd, $J_{10a-10e} = 15,0$ Hz, $J_{11e-10a} = 5,0$ Hz, H-10a), 3.14 (dd, $J_{11e-10e} = 4,0$ Hz, $J_{10a-10e} = 15,0$ Hz, H-10e).

Irradiando em $\delta 1.85$ (t) o sinal em $\delta 2.46$ (dd) é simplificado para um dublete e irradiando $\delta 2,46$ o sinal em $\delta 1.85$ (t) simplifica para um dublete.

E.M. (E.11) - m/e (intensidade relativa = 329 (M^+ , 75), 314 (26), 298 (100), 296 (8), 280 (12). lit | 33 | - 329 (M^+).

RMN¹³C (E.15) - δ CDCl₃: C-1 (125.3) C-2 (131.2), C-3 (75.6), C-4 (40.5), C-5 (66.2), C-6 (141.7), C-7 (123.3), C-8 (58.8), C-10 (51.2), C-11 (64.3), C-12 (128.3), C-13 (129.4), C-14 (108.6), C-15 (148.0), C-16 (148.2), C-17 (110.2) OCH₃ (55.8).

E.M.-3 - N-Óxido erisotrina 72

$[\alpha]_D^{25} + 78,3$ (C-1, EtOH)

I.V. (E.17) ν filme 1610 cm⁻¹
EtOH

U.V. (E.16) λ_{max} (ϵ) 231 (14000), 278 nm (2900)

RMN¹H (E.18) δ CDCl₃ - 6.83 (s, H-14), 6.73 (s, H-17), 6.86 (d, $J = 3,0$ Hz, parte de um duplo dublete, H-2), 6.28 (d, $J = 10,0$ Hz, H-1), 5.90 (s, largo, H-7), 4.60 - 4.12 (m, 4 H), 3.95 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.43 (s, 3H, OMe), 3.36 - 3.08 (m, 3H), 2.14 (dd, $J_{3e-4e} = 5.5$ Hz, $J_{4a-4e} = 11,0$ Hz, H-4e). Irradiação em $\delta 4.10$, simplifica o duplo dublete em $\delta 6.86$ simplifica para um dublete e o sinal em $\delta 3.08-3.36$ foi alterado. Irradiações sucessivas em $\delta 3.20$ e $\delta 2.14$ alteram o sinal em $\delta 4.10$.

E.M- alta resolução (E.18) m/e (intensidade relati-

va): 329 (M^+ , 5), 313 (10), 311 (10), 298 (12), 282 (20), 269 (90), 255 (36), 239 (100), 224 (55), 165 (62), 152 (52). Encontrado M^+ m/e 329.1595; calculado para $C_{19}H_{23}N_1O_4 = 329, 1627$.

RMN ^{13}C (E. 20) - $\delta CDCl_3$: C-1 (125.6), C-2 (133.5), C-3 (75.4), C-4 (30.8), C-5 (82.5), C-6 (138.3), C-7 (118.1), C-8 (71.7), C-10 (59.6), C-11 (27.2), C-12 (122.0), C-13 (128.5), C-14 (108.7), C-15 (147.8), C-16 (148.6), C-17 (110.5), OCH_3 (55.7).

E.M.-4 - N-óxido de eritrartina 73

25
 $[\alpha]_D^{25} + 88,5$ (C.1, 4, EtOH)

I.V. (E. 23) $\nu_{\text{filme}}^{\text{EtOH}} \text{ cm}^{-1}$ 1610

U.V. (E. 22) λ_{max} (e) 231 (14000), 278 nm (2900).

RMN 1H (E. 24) $\delta CDCl_3$: 7.08 (s, H-14), 6.68 (s, H-17), 6.74 (dd, $J_{1-2} = 10,0$ Hz, $J_{2-3e} = 2,0$ Hz, H-2), 6.18 (d, $J_{1-2} = 10,0$ Hz, H-1), 5.82 (s largo, H-7), 5.28 (d largo, $J_{10a-11a} = 15,0$ Hz, H-11a), 4.40-4.00 (m, 4H), 3.92 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.16 (t, $J_{4a-4e} = 10,0$ Hz, $J_{3a-4a} = 10,0$ Hz, H-4a), 2.09 (dd, $J_{3a-4e} = 5,0$ Hz, $J_{4e-4a} = 10,5$ Hz, H-4e). Irradiando em $\delta 2.09$ (dd) o sinal em $\delta 3.16$ (t) foi simplificado para um dublete e irradiando em 3.16 (t), o sinal em 2.09 (dd) foi simplificado para um dublete.

E.M. alta resolução (E. 21) - m/e (intensidade relativa): 345 (M^+ , 4), 329 (26), 326 (29), 298 (70), 239 (100), 224 (45), 165 (47), 152 (39). Encontrado: M^+ m/e 345, 1602; calculado para $C_{19}H_{23}N_1O_5 = 345, 1576$.

RMN ^{13}C (E. 25) - $\delta CDCl_3$: C-1 (125.5), C-2 (133.0), C-3 (75.6), C-4 (31.0), C-5 (82.1), C-6 (138.2), C-7 (118.8), C-8 (73.5), C-10 (66.4), C-11 (63.9), C-12 (126.1), C-13 (126.3), C-14 (107.8), C-15 (148.8), C-16 (148.3), C-17 (111.2), OCH_3 (55.9).

E.M.-5 - hipaforina 57 | 33,52|

ponto de fusão = 246 - 247°C, lit| 33 | 245-247°C; HCl
233-234°C, lit| 33 | 231 - 233°C.

I.V. (E.33) - $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ 3450 (N-H), 1650 (C = O)

RMN¹H (E.34) - $\delta_{\text{CF}_3\text{COOH}}$ - 7.77 - 7.30 (6H aromáticos),
4.53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 3N⁺
Me, 9H).

RMN¹³C (E.35) $\delta_{\text{D}_2\text{O}}$ - C = O (172.0), C-7a (136.9), C-3a
(127.2), C-2 (125.4), C-7 (122.7), C-3 (107.9), C- β (79.7), N⁺-CH₃
(52.8), C- α (23.7).

4. Reações de transformação de alcalóides eritrínicos

a) N-oxidação do composto E.M.-1, erisotrina 7 |50|

À uma solução de 0,1500 g ($4,8 \times 10^{-4}$ moles) do composto E.M.-1, erisotrina 7, em 5 ml de clorofórmio, foram adicionadas 0,0827 g ($4,8 \times 10^{-4}$ moles) de ácido m-cloroperbenzôico.

Após três horas em agitação, o solvente foi evaporado e o resíduo cromatografado em placa preparativa em sílica gel, utilizando-se clorofórmio-metanol 1:1 como eluente.

Foram obtidas 0,1107 g (70% de rendimento) do composto E.M.-3, N-óxido de erisotrina 72, cuja pureza foi verificada pela presença de apenas uma mancha em c.c.d., utilizando-se clorofórmio-metanol 1:1 como eluente.

Dados espectrais: I.V. ν filme cm^{-1} 1610, $\text{RMN}^1\text{H}-\text{CDCl}_3$: 6,83 (s, H-14), 6.73 (s, H-17), 6.86 (dd, H-2), 6.28 (d, H-1) , 5.90 (s, H-7), 3.95 (s, OMe), 3.84 (s, OMe), 3.43 (s, OMe).

b) N-oxidação do composto E.M.-2, eritrartina 16 |50|

À uma solução de 0,200 g ($6,1 \times 10^{-4}$ moles) de E.M.-2 , eritrartina 16, em 5 ml de clorofórmio, foram adicionadas 0,1045g ($6,1 \times 10^{-4}$ moles) de ácido m-cloroperbenzôico.

Após 3 horas de agitação, o solvente foi evaporado e o resíduo cromatografado em placa preparativa em sílica gel, utilizando-se clorofórmio-metanol 1:1 como eluente.

Foram isoladas 0,1230 g (60% de rendimento) do composto E.M.-4, N-óxido de eritrartina 73, que apresentou os seguintes dados espectrais: I.V. ν filme cm^{-1} 1610; $\text{RMN}^1\text{H} - \delta\text{CDCl}_3$ - 7.08 (s, H-14), 6.68 (s, H-17), 6.74 (dd, H-2), 6.18 (d, H-1), 5.82 (s, H-7), 3.92 (s, OMe), 3.78 (s, OMe) e 3,38 (s, OMe).

c) Metilação do composto E.M.-4, N-óxido de eritrartina 73

À uma solução de 0,1200 g ($3,4 \times 10^{-4}$ moles) do composto E.M.-4, N-óxido de eritrartina 73, em 10 ml de benzeno, foram adicionadas 0,0160 g de NaH (50% em óleo) e MeI (5 gotas), com refrigeração em banho de gelo (0-5°C).

A mistura foi deixada em agitação, à temperatura ambiente, durante 30 horas. O excesso de NaH foi destruído com Metanol e após evaporação do solvente obteve-se um resíduo, que foi cromatografado em placa preparativa (1 mm) em sílica gel, utilizando-se clorofórmio-metanol 1:1 como eluente.

Foram isoladas 0,0400 g (32% de rendimento) do composto E.M.-4-Me, 11-metóxi, N-óxido de erisotrina 74, cuja pureza foi verificada pela presença de uma única mancha em c.c.d. $[\alpha]_D^{25} = +46$ (c.l, EtOH) I.V. (E. 27) $v_{\text{filme}}^{\text{cm}^{-1}}$ 1610; U.V. (E. 26) λ_{max} (ε) 234 (10900), 280 nm (2.200); RMN¹H (E.28) 6.87 (s, H-14), 6.78 (s, H-14), 6.66 (d, $J_{2-3} = 2,0$ Hz, parte de um duplo dublete, H-2), 6.20 (d, $J_{1-2} = 10,0$ Hz, H-1), 5.82 (s largo, H-7), 5.16 (d, $J_{11a-10a} = 15,0$ Hz, H-11), 4.60-4.10 (m, H-10a, H-10e, H-3, H-8a, H-8e), 3.95 (s, OMe), 3.81 (s, OMe), 3.64 (s, OMe), 3.40 (s, OMe), 3.34 (t, $J = 11,0$ Hz, H-4a), 2.00 (dd, $J_{4e-4a} = 11,0$ Hz, $J_{4e-3a} = 5,5$ Hz, H-4e). RMN¹³C (E. 29) δ_{CDCl_3} : C-1 (125,7), C-2 (133.4), C-3 (75.3), C-4 (30.5), C-5 (81.9), C-6 (138.0), C-7 (118.7), C-8 (72.6), C-10 (59.6), C-11 (74.4), C-12 (122.5), C-13 (127.3), C-14 (107.8), C-15 (149.2), C-16 (149.7), C-17 (111.4), OCH_3 (55.8).

d) Redução do nitrogênio de E.M.-4Me, 11-metóxi N-óxido de erisotrina 74

A uma solução de E.M.-4Me, 11-metóxi N-óxido de eriso

trina 74 (0,0400 g) 1.1×10^{-4} moles) em benzeno, adicionou-se 2 gotas de $P(OEt)_3$.

A mistura foi refluxada, a $80^\circ C$, durante uma hora e, após evaporação do solvente, o resíduo foi cromatografado em placa preparativa em sílica gel, utilizando-se clorofórmio-metanol 10% como eluente.

Foram obtidas 0,0300 g (79% de rendimento) do composto 21, eritristemina | 28 |, cuja pureza foi comprovada pelo aparecimento de uma única mancha em c.c.d., e apresentou os seguintes dados: $[\alpha]_D^{25} + 192$ (C. 0,8 em $CHCl_3$) lit | 28 | $[\alpha]_D^{25} + 189$ ($CHCl_3$), I.V. (E. 31) $\nu_{\text{filme}}^{cm^{-1}}$ 1610 U.V. (E. 30) $\lambda_{\text{max}}^{EtOH} (\epsilon)$ 225 (12900), 278 nm (3300) RMN^1H (E. 32) $\delta_{C_6D_6}$; 7.12 (s, H-14), 7.00 (s, H-17), 6.35 (dd, $J_{1-2} = 10,0$ Hz, $J_{2-3} = 2,0$ Hz, H-2), 5.93 (d, $J_{1-2} = 10,0$ Hz, H-1), 5.38 (s, largo, H-7), 3.42 (s, 6H, 2,0 Me), 3.20 (s, 3H, OMe), 2.52 (dd, $J_{4a-4e} = 12,0$ Hz, $J_{3a-4e} = 5,0$ Hz, H-4e, 2.13 (., $J_{4a-4e} \approx J_{3a-4a} = 12,0$ Hz, H-4a) E.M. (E. 17) $m/e = 343 (M^+)$.

e) Acetilação do composto E.M.-2, eritratina 16

0,1000 g ($3,0 \times 10^{-4}$ moles) de E.M.-2 eritratina, foram dissolvidas em uma mistura de 1,0 ml de anidrido acético e 1,0 ml de piridina.

A solução foi deixada em agitação, à temperatura ambiente, por 12 horas. Após evaporação do solvente, à pressão reduzida, o resíduo obtido foi cromatografado em placa preparativa em sílica gel, utilizando-se clorofórmio-metanol 12% como eluente.

Foram obtidas 0,0800 g (68% de rendimento) do composto 14, eritrascina | 17 |, cuja pureza foi verificada por c.c.d.

RMN^1H : lit | 17 | ; RMN^1H (E. 13) $\delta_{CDCl_3} - 7.00$ (H-14) ,

6.87 (H-17), 6.72 ($J_{2-1} = 10,0$ Hz e $J_{2-3} = 2,0$ Hz, H-2), 6.15 (d largo, $J_{1-2} = 10,0$ Hz, H-1), 6.00 - 5.77 (m, 2H, H-7 e H-11), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.40 (s, 3H, OMe), 2.13 (s, 3H, OCH₃) - RMN¹³C δ CDCl₃: 170.6 (C = O), 149.0 (C-16), 147.9 (C-15), 142.0 (C-6), 131.3 (C-13), 125.6 (C-1), 123.5 (C-7), 11.8 (C-17), 108.4 (C-14), 75.7 (C-3), 66.2 (C-11), 65.2 (C-5), 56.5 (C-8), 55.7 (OCH₃), 46.5 (C-10).

5. Tentativas de funcionalização da posição - 11

5.1. A partir do esqueleto eritrínico

a) Oxidação da erisovina 8 com $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ |56|

A uma solução de erisovina 8 (0,2000g, 6.7×10^{-4} moles), em 5 ml de ácido acético, foram adicionadas de uma só vez 0,2500 g (6.7×10^{-4} moles) de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, com refrigeração em banho de gelo a 0°C . Após meia hora em agitação, à temperatura ambiente, adicionou-se água gelada para decompor o excesso de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

A solução foi basificada cuidadosamente com NaHCO_3 em pó (pH = 9), extraída com CHCl_3 (3 x 50 ml), e a fase orgânica lavada com solução saturada de cloreto de sódio, tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada à pressão reduzida.

Foram obtidas 0,1320 g (57,9%) do composto 86, que apresentou apenas uma mancha em c.c.d., utilizando-se clorofórmio-metanol 7% como eluente.

I.V. (E.-39) $\overset{\text{KBr}}{\underset{\text{EtOH}}{\nu}} \text{ cm}^{-1}$ 1740 ($\text{O}-\text{C}-\text{OCH}_3$), 1650 ($\text{C}=\text{O}$);

U.V. (E.-38) λ_{max} (ϵ) - 232 nm (8.800);

RMN^1H (E. 40) δ (CDCl_3) - 6.43 (dd, $J = 10,0$ e $2,0$ Hz, H-2), 6.17 (s, H-14), 6.10 (s, parte de um dublete, H-1), 5.87 (s, H-17), 5.77 (s, largo, H-7), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 2.13 (s, 3H, OAc).

b) Catálise ácida do composto 86 |56|

A uma solução do composto 86 (0,1000 g; 2.8×10^{-4} moles), em anidrido acético (0,5 ml), mantida a -30°C (banho de gelo seco/etanol) e sob agitação, adicionou-se gota a gota uma solução de H_2SO_4 concentrado (3 gotas) em Ac_2O (1 ml).

Após 15 minutos, nestas condições, a solução foi basificada cuidadosamente com solução saturada de NaHCO_3 , até $\text{pH} = 9$, extraída com CHCl_3 (3 x 25 ml) e a fase orgânica lavada com solução saturada de cloreto de sódio e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo 0,0600 g, de um resíduo que apresentou quatro manchas em c.c.d., utilizando-se CHCl_3 - MeOH 2% (cuba saturada com vapores de NH_3OH) como eluente.

Cromatografia em camada espessa em sílica gel do produto bruto forneceu os compostos: 3(R),15-diacetil-11(R)-acetoxi erisolina 88, 3(S),15-diacetil-11(R)-acetoxi erisolina 89, 3(R),15-diacetil-11(S)-acetoxi erisolina 90, 3(S),15-diacetil-11(S)-acetoxi erisolina 91.

Dados espectrais:

Composto: 88 : (0,0200 g; 17% de rendimento)

I.V. (E.47) ; $\nu_{\text{KBr}}^{\text{cm}^{-1}}$ 1740, 1720 (C = O)

U.V. (E.46) ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} (\epsilon)$: 275(3780), 223 nm (12360)

RMN^1H (E.49) - $\delta(\text{CDCl}_3)$: 7.06 (s, H-14), 6.89 (s, H-17), 6.6 (dd, $J = 10,0$ Hz e 2,5 Hz, H-2), 5.92 (s, parte de um dublete, H-1), 5.84-5.74 (m, H-1, H-7, H-11), 5.70-5.40 (m, $w \frac{1}{2} = 18$ Hz, H-3), 3.23 (dd, $J = 15,0$ e 2,0 Hz, H-10a), 3.58 (dd, $J = 15,0$ e 4,0 Hz, H-10e), 3.80 (s, OMe), 2.28 (s, OAc), 2.10 (s, OAc), 2.02 (s, OAc).

E.M. (E. 48) m/e (intensidade relativa): 427 (M^+ , 10), 368 (M-59, 20), 366 (M-61, 30), 308 (M-119, 2) 282 (M-145, 25), 266 (M-161, 100), 235 (M-192, 15).

Composto 89 : (0,0155 g; 13% de rendimento)

I.V. (E. 52) ; $\nu_{\text{KBr}}^{\text{cm}^{-1}}$ 1740 (C = O)

U.V. (E. 51) ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} (\epsilon)$ 276 (2590), 225 nm (11367)

RMN^1H (E. 54) - δCDCl_3 : 7.26 (s, H-14), 6.82 (s, H-17), 6.74 (s, parte de um dublete, H-1), 6.05 (dd, $J = 5,0$ e 10,0 Hz ,

H-2), 5.88-5.82 (m, 2H, H-7 e H-11), 5.62-5.40 (m, 1 H, $w \frac{1}{2} = 10,0$ Hz, H-3), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.26 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 1.90 (s, 3H, OAc). Irradiando-se em δ 5.50 (H-3) o duplo dublete em 6.05 ($J = 5,0$ e $10,0$ Hz) simplifica para um dublete. Irradiando-se em δ 6.05 (dd) o sinal múltiplo em δ 5.40-5.62 (H-3) foi alterado, e o dublete em δ 6.82, simplifica para um singleto. Irradiando-se em δ 5.88-5.82 (m) os duplos dubletes centrados em δ 3.62 (H-10e) e δ 3.26 (H-10a) simplificam para um par de dubletes.

E.M. (E.53) m/e (intensidade relativa): 427 (M^+ , 8), 368 (M-59, 2), 367 (M-60, 20), 307 (M-120, 2), 306 (M-121, 2), 283 (M-144, 5), 266 (M-161, 100), 234 (M-193, 20).

Composto 90 (0,0070 g; 6% de rendimento)

EtOH
U.V. (E. 55) λ max (ϵ) 276 (3367), 220 nm (11687)

RMN¹H (E. 56): δ CDCl₃: 7.02 (s, H-14), 6.82 (s, H-17), 6.55 (dd, $J = 10,0$ e $2,0$ Hz, H-2), 6.18-5.72 (m, H-1, H-7, H-11), 5.64-5.40 (m, H-3), 3.77 (s, 3H, OMe), 2.24 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.01 (s, 3H, OAc).

E. M. - m/e (intensidade relativa: 427 (M^+ , 63), 368 (M-59, 75), 367 (M-60, 12), 308 (M-119, 23), 306 (M-121, 18), 266 (M-161, 84), 264 (M-163, 100), 234 (M-143, 25).

Composto 91 (0,0043 g; 3,5% de rendimento)

EtOH
U.V. (E.57) λ max (ϵ) 275 (3230), 227 nm (13470)

E.M. (E.58) - m/e (intensidade relativa): 427 (M^+ , 10), 368 (M-59, 45), 366 (M-61, 50), 308 (M-119, 10), 282 (M-145, 10), 266 (M-161, 100), 236 (M-191, 30).

c) Oxidação da erisodina 2 com Pb(OAc)₄ |57|

A uma solução de erisodina 2 (0,1617 g; $5,4 \times 10^{-4}$ moles)

em 5 ml de CH_2Cl_2 , mantida a 0°C (banho de gelo e sal), foram adicionadas de uma só vez 0,2020 g ($5,4 \times 10^{-4}$ moles) de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

Após 5 minutos adicionou-se uma solução aquosa de NH_4OH , a fase orgânica foi separada e a fase aquosa reextraída com CHCl_3 (3 x 25 ml). As frações orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada e cloreto de sódio, tratadas com Na_2SO_4 anidro e evaporadas à vácuo, fornecendo 0,1021 g (50%) um composto escuro que apresentou duas manchas sobrepostas em c.c.d., utilizando-se clorofórmio-metanol 7%, como eluente.

Tentativas de separação dos dois compostos não deram resultados satisfatórios devido a facilidade com que o produto bruto sofre decomposição.

d) Catálise ácida do intermediário obtido no item c

À uma solução de 0,1000 g do composto obtido no item c, em 0,5 ml de anidrido acético, mantida a -30°C , foi adicionada gota a gota, uma mistura de H_2SO_4 concentrado (3 gotas) e Ac_2O (1ml).

A solução foi deixada em agitação por 15 minutos, basicificada com solução de NaHCO_3 , até $\text{pH} = 9$, e extraída com CHCl_3 (3x 50 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com água, tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada à vácuo, fornecendo um resíduo escuro, que apresentou várias manchas em c.c.d., utilizando-se CHCl_3 -MeOH 2% (cuba saturada com vapores de amônia) como eluentes. O composto obtido não foi purificado por apresentar decomposição em sílica.

e) Reação de E.M.-1, erisotrina 7, com H_2SO_4 conc./ Ac_2O

À uma solução de erisotrina 7 (0,1200 g; $3,8 \times 10^{-4}$ moles), em 0,5 ml de Ac_2O , mantida a -30°C (banho de gelo seco/eta-

nol), foi adicionada gota a gota, uma solução de H_2SO_4 conc. (3 gotas) em Ac_2O (1 ml).

Após 15 minutos em agitação, nestas condições, a solução foi basificada cuidadosamente com solução de NaHCO_3 , e extraída com clorofórmio (3 x 50 ml). A fração orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada à vácuo, fornecendo 0,0980 g de um resíduo que apresentou duas manchas em c.c.d., utilizando-se CHCl_3 -MeOH 1% (cuba saturada com vapores de NH_3OH), como eluente.

Cromatografia em camada espessa do produto bruto forneceu 0,0378 g (40%) do composto 87 e 0,0300 g do composto de partida 7, erisotrina e pequena quantidade de um composto não analisado. A pureza do composto 87 foi constatada pela presença de uma única mancha em c.c.d. e o mesmo apresentou os seguintes dados espectrais:

I.V. (E. 41) ν ^{filme} cm^{-1} 1760 cm^{-1} (C = O)
EtOH

U.V. - λ max (ε) 280 (2715), 226 nm (9570)

RMN¹H (E. 43) δ CDCl_3 : 6.90 (s, H-14), 6.67 (s, H-17), 6.68 (dd, J = 10,0 e 2,0 Hz - H-2), 6.03 (s, parte de um dublete, H-1), 5.83 (s, largo, H-7), 5.76-5.46 (m, $W \frac{1}{2} = 18\text{Hz}$, H-3), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.37 (s, 3H, OMe), 2.02 (s, 3H, OAc).

E.M. (E. 42) m/e (intensidade relativa): 341 (M^+ , 11), 282 (M-59, 100), 281 (M-60, 40), 268 (M-73, 13), 254 (M-87, 12), 251 (M-90, 21).

f) Hidrólise do composto 87

Uma solução de 0,0300 g ($8,7 \times 10^{-5}$ moles) do composto 87, em 15 ml de HCl 3N, foi refluxada, a 80°C , durante meia hora. A solução foi então extraída com CHCl_3 (3 x 25 ml), e a fase ácida, basificada cuidadosamente com NH_4OH concentrado e extraída com

4057/150

CHCl_3 (3 x 25 ml).

A fração orgânica obtida da segunda extração foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada à vácuo, fornecendo 0,0250 g (83%) do composto 13, [61] que mostrou apenas uma mancha em c.c.d., utilizando-se CHCl_3 -MeOH 7% como eluente.

Dados espectrais:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (ϵ) : 281(3070), 225 nm (12370)

RMN^1H (E. 44) δCDCl_3 : 6.93 (s, H-14), 6.70 (s, H-17), 6.65 (d, parte de um duplo dublete, H-2), 6.08 (d, largo, $J_{1-2} = 10,0$ Hz, H-1), 5.83 (s, largo, H-7), 3.93 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe)

E.M. (E. 45) m/e (intensidade relativa), 299 (M^+ , 15), 282 (M-17, 21), 266 (M-33, 7), 256 (M-43, 8); lit [61] 299 (M^+).

5.2. A partir do esqueleto "eritrinano"

a) Obtenção do 3-metóxi, 4-hidrôxi β -nitroestireno 96 | 64 |

Uma mistura de 1,60 g de $\text{CH}_3\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$, 2,28 g de Na_2CO_3 em 25 ml de metanol foi agitada, filtrada e adicionada à uma solução de 50,0 g (0,33 moles) de vanilina 95, 20 ml de CH_3NO_2 e 135 ml de metanol.

A solução foi deixada em local escuro, à temperatura ambiente por 72 horas e os cristais obtidos foram separados em funil de Büchner e lavados com metanol gelado. Foram obtidas 49,2 g (77%) de 3-metóxi, 4-hidrôxi β -nitroestireno 96, ponto de fusão $167-169^\circ\text{C}$, lit | 64 | $166-168^\circ\text{C}$; RMN^1H (E. 61) $\delta_{\text{CF}_3\text{COOH}} = 8.22$ (d, H- α), 7.75 (d, H- β), 7.27 - 7.17 (3H aromáticos), 4.07 (3H, s, OCH_3).

b) Redução do 3-metóxi, 4-hidrôxi β -nitroestireno 96 | 65 |

Uma solução de 3-metóxi, 4-hidrôxi β -nitroestireno 96 (17,6 g; 0,09 moles) em HCl concentrado (18 ml) e 400 ml de água foi hidrogenada em autoclave, a 93°C e 33 atm, utilizando-se Paládio sobre carvão (8,0 g) como catalisador. Após 5 horas, nestas condições, a mistura foi filtrada em funil de placa porosa e a solução evaporada à vácuo, obtendo-se um resíduo escuro que não pode ser cristalizado.

O resíduo foi então dissolvido em água e a solução basicada com NaHCO_3 (pó), até $\text{pH} = 8$ e extraída com CHCl_3 (3 x 200 ml). A fração orgânica foi lavada com água, tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada à vácuo, fornecendo 5,0 g (33%) de 3-metóxi, 4-hidrôxi feniletilamina 97, a qual foi conservada em refrigerador. RMN^1H (E. 62) $\delta_{\text{CDCl}_3} = 6.83-6.77$ (prótons aromáticos), 3.83 (s, OMe), 2.90-2.67 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$) e 2.45 ($-\text{NH}_2$).

c) Obtenção do 2-(glioxalato de etila)cicloexanona 98 | 66 |

À uma mistura de 21,0 ml de cicloexanona (0,2 moles) 22 ml de oxalato de etila (0,2 moles) em 50 ml de benzeno, foram adicionadas, pouco a pouco, 12,25 g (0,25 moles) de NaH (50% em óleo), tomando-se o cuidado de que cada porção de hidreto fosse consumida, antes de nova adição. Após a adição de todo hidreto a mistura foi agitada durante meia hora, fornecendo uma solução amarela e viscosa, que foi extraída com NaOH 1N (3 x 50 ml).

A fase aquosa foi acidificada com HCl concentrado até pH = 2 e extraída com éter etílico (3 x 100 ml). A fase etérea foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, tratada com Na₂SO₄ anidro e concentrada à vácuo, fornecendo 18,0 g (45%) do 2-glioxalato de etila cicloexanona .

d) Condensação do 2-(glioxalato de etila)cicloexanona

98 com a 3-metóxi, 4-hidróxi feniletilamina 97 | 63 |

À uma solução de 3,0 g (0,02 moles) de 3-hidróxi, 4-metóxi feniletilamina 97 , em 20 ml de benzeno, foram adicionadas 1,6 g (0,01 moles) de 2-(glioxalato de etila)cicloexanona 98 . A mistura foi refluxada por 10 horas, utilizando-se um sistema Dean Stark inserido entre o balão e o condensador de refluxo. Após evaporação do solvente, obteve-se 0,9680 g do composto intermediário 99, que foi processado sem purificação prévia devido ao seu alto grau de decomposição.

e) Obtenção da 16-metóxi,15-hidróxi eritran-7,8-diona 100

Uma solução de 0,5000 g do intermediário 99, sem purificação prévia em 20 ml de metanol e 20 ml de H₃PO₄ 85% foi refluxada durante 20 horas, a 75°C, mantendo-se o sistema sob atmosfera de Nitrogênio. A solução foi vertida em gelo picado e extraída re

petidamente com CHCl_3 (3 x 100 ml). A fase orgânica foi lavada com solução de NaOH 5% (3 x 50 ml) e a fração básica acidificada com HCl até pH = 2.

A fase ácida foi extraída com CHCl_3 (3 x 50 ml) e a fração orgânica, após lavada com água, tratada com Na_2SO_4 anidro e evaporada à vácuo, forneceu 0,4960 g de um resíduo que apresentou duas manchas em c.c.d., utilizando-se CHCl_3 -MeOH 7% como eluente.

Cromatografia em camada espessa em sílica gel do produto bruto resultou no isolamento de 0,2978 g da 16-metóxi, 15-hidróxi eritritran-7,8-diona 100 e 0,0717 g de 7,16-dimetóxi, 15-hidróxi eritritran-6(7)-en-8-ona que apresentaram os seguintes dados espectrais:

Composto 100

I.V. (E. 63) ν_{KBr}^{-1} 3370 (OH), 1660 (C = O)

RMN^1H (E. 64) δ_{CDCl_3} : 7.22, 7.03, 6.73 e 6.72 (4H aromáticos), 3.93 (s, OCH_3), 3.90 (s, OCH_3).

Composto 102

I.V. (E. 65) ν_{KBr}^{-1} 3300 (OH), 1670 (C = O)

$\text{U.V. } \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (ε) 227(48290), 283(1650) RMN^1H (E-66) 6.73 (s, H-17), 4.0 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe).

RMN^{13}C (E. 67) δ_{CDCl_3} : C-1 (24.0), C-2 (28.0), C-3 (21.2), C-4 (40.9), C-5 (59.2), C-6 (136.0), C-7 (145.2), C-8 (165.6), C-10 (36.6), C-11 (27.0), C-12 (125.5), C-13 (131.4), C-14 (111.7), C-15 (143.1), C-16 (145.4), C-17 (111.3), CH_3O (55.8)

f) Redução da 16-metóxi, 15-hidróxi eritritran-7,8-diona 100

A uma solução de 0,2975 g ($1,0 \times 10^{-3}$ moles) da ceto-lactama 100, em 20 ml de metanol, foram adicionadas 0,1500 g de NaBH_4 , com agitação e refrigeração em banho de gelo (0-5°C).

Após 7 horas em agitação, à temperatura ambiente, o sol-

vente foi evaporado à vácuo e o resíduo dissolvido em água e extraído com CHCl_3 (3 x 50 ml). A fase orgânica foi lavada com água, tratada com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado, fornecendo um produto que apresentou duas manchas em c.c.d., utilizando-se CHCl_3 -MeOH 5% como eluente.

Cromatografia em camada espessa (1 mm) em sílica gel PF do produto bruto forneceu 0,0866 g (~30%) da 16-metóxi 15.7(α)-di-hidróxi eritritran-8-ona 77 e 0,0919 g (~30%) da metóxi, 15,7 (β)- di-hidróxi eritritran-8-ona 78 as quais apresentaram os seguintes dados espectrais:

Composto 77

I.V. (E. 68) $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ 3400 (OH), 1650 (N-C=O)

U.V. (E. 70) $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 285(4000), 218nm (8750)

RMN^1H (E. 74) δ_{CDCl_3} : 6.93 (s, 1H, H-14), 6.43 (s, 1H, H-17), 4.18 (d, 1H, J = 6.5 Hz, H-7), 3.87 (s, 3H, OCH_3).

E.M. (E. 72) m/e (intensidade relativa): 303 (M^+ , 8), 261 (M-42, 6), 260 (M-43, 20), 247 (M-56, 21), 246 (M-57, 100), 232 (M-71, 10), 218 (M-85, 8).

RMN^{13}C (E. 76) - δ_{CDCl_3} : C-1 (23.3), C-2 (22.6), C-3 (21.2), C-4 (36.2), C-5 (60.3), C-6 (41.5), C-7 (72.7), C-8 (176.9), C-10 (35.0), C-11 (26.4), C-12 (124.5), C-13 (134.4), C-14 (110.5), C-15 (143.8), C-16 (145.4), C-17 (111.3).

Composto 78

I.V. (E. 69) $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ 3400 (OH), 1670 (C = O)

U.V. (E. 71) $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (ε) 285 (3590), 220 nm (8630)

RMN^1H (E. 75) δ_{CDCl_3} : 7.18 (s, 1H, H-14), 6.72 (s, 1H, H-17), 4.5 (d, J = 8,0 Hz, H-7), 3.90 (s, 3H, OCH_3).

E.M. (E. 73) m/e (intensidade relativa): 303 (M^+ , 10), 261 (M-42, 7), 260 (M-43, 10), 246 (M-57, 100).

RMN¹³C(E. 77) - δ CDCl₃: C-1 (23.9), C-2 (30.3), C-3 (20.5), C-4 (37.7), C-5 (59.2), C-6 (47.1), C-7 (71.4), C-8 (172.4), C-10 (36.0), C-11 (27.5), C-12 (124.3), C-13 (134.3), C-14 (111.5), C-15 (143.8), C-16 (145.2), C-17 (111.2).

g) Oxidação da α -hidróxi lactama 77 com Pb(OAc)₄ | 56 |

À uma solução de 0,0569 g (1.8×10^{-4} moles) do composto 77 em 10 ml de CHCl₃, foram adicionadas de uma só vez 0,0730 g (1.8×10^{-4} moles) de Pb(OAc)₄, com agitação e refrigeração em banho de gelo (0-5°C).

Após 5 minutos foi adicionada uma solução de NH₄OH e as frações foram separadas. A fase básica foi reextraída com CHCl₃ (3 x 25 ml) e as frações orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, tratadas com Na₂SO₄ anidro e evaporadas à vácuo, obtendo-se 0,0400 g (60%) do composto 109, que apresentou apenas uma mancha em c.c.d., utilizando-se CHCl₃-MeOH 7% como eluente.

I.V.	-	filme ₁	
		v cm	3400 (OH), 1670 (C = O)
		EtOH	
U.V.	-	λ max	290 e 220 nm

RMN¹H(E. 78) - δ CDCl₃: 6.17 (H-14), 6.03 (1H, H-17), 3.48 (s, 3H, OMe), 2.12 (s, 3H, OAc).

h) Catálise ácida do intermediário p-acetil quinônico 109

À uma solução de 0,0350 g ($9,5 \times 10^{-5}$ moles) do composto 109 em anidrido acético (0,5 ml), mantida a -30°C (banho de gelo seco/etanol), foi adicionada gota a gota, uma mistura de H₂SO₄ concentrado (1 gota) em Ac₂O (1 ml). Após 15 minutos em agitação, a mistura foi basificada cuidadosamente com solução de NaHCO₃ 50% e extraída com CHCl₃ (3 x 25 ml).

A fase orgânica foi lavada com água, tratada com Na₂SO₄

anidro e evaporada à vácuo, fornecendo 0,0200 g de um resíduo que apresentou várias manchas em c.c.d., utilizando-se CHCl_3 -MeOH 7% como eluente. O produto não foi purificado e seu espectro de RMN^1H indicou decomposição do composto de partida.

i) Oxidação da β -hidróxi lactama 78, com $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

| 56 |

À uma solução de 0,0650 g (2.1×10^{-4} moles) da β -hidróxi lactama 78 em 10ml de CHCl_2 , foram adicionadas 0,1000 g (2.1×10^{-4} moles) de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, de uma só vez a 0°C . A mistura foi deixada em agitação por 5 minutos e a seguir, processada conforme o item g, obtendo-se 0,0510 g (62%) do intermediário p-acetil quinônico 110.

I.V. - filme - ν cm^{-1} 3350(OH), 1740 (OAc), 1670 (C=O)
EtOH
U.V. - λ max 290 e 220 nm

RMN^1H (E. 79) - δ CDCl_3 : 6.2 (1H, H-14), 6.03 (1H, H-17), 4.35 (d, $J = 8,0$ Hz, H-7), 3.47 (s, 3H, OMe), 2.13 (s, 3H, OAc).

j) Catálise ácida do composto 110

À uma solução de 0,0450 g (1.2×10^{-4} moles) do p-acetil quinônico em anidrido acético (0,5 ml), mantida a -30°C (banho de gelo seco/etanol), foi adicionada gota a gota uma mistura de H_2SO_4 concentrado (1 gota) em Ac_2O (1 ml). Após 15 minutos em agitação, nestas condições, a mistura foi tratada conforme o item h, obtendo-se um resíduo escuro que apresentou várias manchas em c.c.d., utilizando-se CHCl_3 -MeOH 7% como eluente.

O espectro de RMN^1H do produto bruto indicou a decomposição do composto de partida.

CONCLUSÃO

O estudo fitoquímico das flores da E. mulungu levou-nos ao isolamento de cinco alcalóides, sendo que dois deles, N-óxido de erisotrina e N-óxido de eritrartina, não se encontram descritos em literatura.

A aplicação de métodos espectroscópicos possibilitou-nos a elucidação de estruturas dos compostos isolados. A análise de seus espectros de RMN¹³C veio enriquecer a literatura com novos dados sobre esta classe de compostos, bem como evidenciar os efeitos de quaternarização do nitrogênio, nos N-óxidos, o que facilitará a identificação de novos alcalóides eritrínicos quaternários.

Transformações químicas da erisotrina e eritrartina resultaram na obtenção do N-óxido de erisotrina e N-óxido de eritrartina, respectivamente, confirmando-se assim as estruturas propostas para estes N-óxidos. A obtenção de apenas um N-óxido (α) em ambos os casos, levou-nos a propor que o átomo de nitrogênio do esqueleto eritrínico do tipo dienóide, não sofre inversão. Esta proposição será avaliada em trabalhos futuros.

Estudos químicos e espectroscópicos do N-óxido de eritrartina permitiram o estabelecimento das configurações absolutas de seus C-11 e C-3. Através destes estudos concluiu-se também que quando passamos da base para o seu N-óxido correspondente, a conformação do anel C é alterada.

Os resultados obtidos na tentativa de funcionalização do C-11 da erisovina levou-nos a concluir que pela utilização de $Pb(OAc)_4$ não é possível funcionalizar estereoespecificamente a posição-11 do esqueleto eritrínico.

Finalmente, a constatação da atividade fungicida para os N-Óxidos isolados incentiva a continuidade do estudo de plantas do gênero Eritrina em busca de substâncias farmacologicamente ativas.

BIBLIOGRAFIA

1. ATISSO, M.A. - "As plantas medicinais voltam a florescer" - O Correio da UNESCO, (1979), ano 7, nº 9, 6-8.
2. MARION, L. - "The Erythrina alkaloids" - Manske, volume II, cap. XIV, pg. 499.
3. GHOSAL, S., DUTTA, S.K. e BHATTACHARYA, S.K. - "Erythrina - chemical and pharmacological evaluation II: Alkaloids of Erythrina variegata L." - J. Pharm. Sciences, (1972), 61(8), 1274-7.
4. HARGREAVES, R.T., JOHNSON, R.D., MILLINGTON, D.S., MONDAL, M.H., BEAVERS, W., BECKER, L., YONG, C. e RINEHART JR., K.L. - "Alkaloids of American Species of Erythrina" - Lloydia (1974), 37(4), 569.
5. BALBACH, A. - "As plantas curam" - edições "A Edificação do Lar", 30a. ed., pg. 293.
6. FOLKERS, K. e MAJOR, R.T. - "Isolation of erythroidine, an alkaloid of curare action, from Erythrina americana Mill." - J. Am. Chem. Soc. (1937), 59, 1580.
7. FOLKERS, K. e KONIUSZY, F. - "Erythrina alkaloids VII - Isolation and characterization of the new alkaloids , erythraline and erythratine" - J. Am. Chem. Soc. (1940), 62, 437.
8. FOLKERS, K., KONIUSZY, F. e SHAVEL, J. - "Isolation and characterization of erisothiovine and erysothiopine, new alkaloids containing sulfur" - J. Am. Chem. Soc. (1944), 66, 1083.
9. BOEKELHEIDE, V. - "The Erythrina Alkaloids" - The Alkaloids - Manske - Vol. II, Cap. 11, pg 217-220.

10. GUNNR, C. e BARNES, E. - "Deliaseed morphology of Erythrina (Fabaceae)" - Lloydia (1977), 40(5), 455.
11. BARAKAT, I., JACKSON, A.H. e ABDULA, M.I. - "Further studies of Erythrina alkaloids" - Lloydia (1977), 40(5), 471.
12. GAMES, D.E., JACKSON, A.H., KHAN, N.A. e MILLINGTON, D.S. - "Alkaloids of some African, Asian, Polynesian and Australian species of Erythrina" - Lloydia (1974), 37(4), 581.
13. BARTON, H.R.D., GUNATILAKA, A.L.A., LETCHER, M.R., LOBO, M.F.T.A. e WIDDOWSON, A.D. - "Phenol Oxidation and Biosynthesis. Part XXII. The Alkaloids of Erythrina lysistemon, E. abyssinica, E. poeppigiana, E. fusca and E. lithosperma:the Structure of Erytratinine" - J. Chem. Soc. Perkin I (1973), 874-880.
14. ITO, K., FURUKAWA, H. and HARUNA, M. - "Structure of new alkaloids, erysotramidine, erythrabin and hydroxyerisotrine" - Yakugaku Zasshi (1973), 93(12), 1617 - Chem. Abst.: 80: 4821z.
15. GHOSAL, S. e SRIVASTAVA, R. - "Structure of erysophorine: a new quaternary alkaloid of Erythrina arborescens" - Phytochemistry (1974), 13, 2603-5.
16. MASSOD, M. e TIWARI, K.P. - "Iso-erysopinophorine, a new quaternary alkaloid from the seeds, of Erythrina arborescens" - Phytochemistry (1980), 19, 490-1.
17. GHOSAL, S., CHAKRABARTI, A. e SRIVASTAVA, R.S. - "Erythrascine and other alkaloids in seeds of Erythrina arborescens" - Phytochemistry (1972) 11(6), 2101-3.
18. ITO, K., FURUKAWA, H. e HARUNA, M. - "Erythrina alkaloids.VI. Alkaloids of Erythrina arborescens. I . Extraction and isolation of alkaloids" - Yakugaku Zasshi (1973), 93(12), 1611 - Chem. Abst. 80:68387 p.

19. TIWARI, K.P. e MASOOD, M. - "Erysopinophorine a new quaternary alkaloid from pods of Erythrina arborescens - Phytochemistry (1979), 18(12), 2069-70.
20. TIWARI, K.P. e MASSOD, M. - "Alkaloids from pods of Erythrina arborescens" - Phytochemistry (1979), 18(4), 704-5.
21. ITO, K., FURUKAWA, H. e TANAKA, H. - "Structure of erybidine, a new alkaloid from Erythrina xbidwilli Lindl" - Chem. Pharm. Bull. (1971), 19(7), 1509-11.
22. ITO, K., HARUNA, M., JINNO, Y. e FURUKAWA, H. - "Studies on the Erythrina alkaloids.XI. Alkaloids of Erythrina crista-galli Linn. Structure of a new alkaloid, cristamidine" - Chem. Pharm. Bull. (1976), 24(1), 52-55.
23. ITO, K., FURUKAWA, H., HARUNA, M. e ITO, M. - "Erythrina alkaloids. V - Alkaloids of Erythrina crista-galli" - Yakugaku Zasshi (1973), 93(12), 1674-8. Chem. Abst. 80: 68391
24. AHMAD, V.U., NAJMUS, S.Q., USMANGHANI, K., MIANA, G.A. - "Isolation of erysotrine and 11-hydroxi-erysothrine from the leaves of Erythrina herbacea Linn." - J. Chem. Soc. (1979) 1(1), 79-80.
25. ITO, K., FURUKAWA, H. e TANAKA, H. - "Structure of Erythrina indica Lam." - J. Chem. Soc. (D) - Chem. Comm. (1970), 107.
26. TANDON, S.P., TIWARI, K.P. e GUPTA, A.P. - "New alkaloid from the seeds of Erythrina lithosperma" - Nat. Acad. Sci. Ind. Sect A (1969), 39(Pt 2), 263-4 - Chem. Abst. 73: 77454 r.
27. GHOSAL, S., MAJUMDAR, S.K. e CHAKRABARTI, A. - Erythrina alkaloids. III. occurrence of (+)-N-norprotosinomenine and other alkaloids in Erythrina lithosperma (Leguminosae)" - Aust. J. Chem. (1971), 24, 2733-5.

28. BARTON, D.H.R., JENKINS, P.N., LETCHER, R. e WIDDOWSON, D.A. - "Erythristemine, a new alkaloid from Erythrina lysistemon: a spectroscopic and crystallographic study". Chem. Comm. (1970), 391.
29. ITO, K., FURUKAWA, H., HARUNA, M. e LU, S.T. - "Erythrina alkaloids. IV - Alkaloids of Erythrina orientalis". - Yakugaku Zasshi (1973), 93(12), 1671-4. Chem. Abst. 80: 68390 j.
30. GAMES, D.E., JACKSON, A.H. e MILLINGTON, D.S. - "Applications of field ionization mass spectroscopy in the analysis of organic mixtures" - Tetrahedron Letters (1973), 32, 3063-6.
31. MIANA, G.A., IKRAM, M., SULTANA, F. e KHAN, M. - "Isolation and characterization of erisotrine from the leaves of Erythrina suberosa" - Lloydia (1972), 35(1), 92-3 - Chem. Abst. - 77:8642 pg.
32. GHOSAL, S., GHOSH, D.K. e DUTTA, S.K. - "Occurrence of erysotrine and other alkaloids in Erythrina variegata" - Phytochemistry (1970), 9(11), 2397-8.
33. EL-OLEMY, M.M., ALI, A.A. e MOTTALEB, M.A. - "Erythrina Alkaloids. I. The alkaloids of the Flowers and Seeds of Erythrina variegata" - Lloydia (1978), 41(4), 342-7.
34. JOLY, A.B. - "Botânica. Introdução à taxonomia vegetal" - (1966), exemplar nº 1760, pg. 333,335.
35. KRUKOFF, B.A. - "American species of Erythrina" - Brittonia (1940), 3, 205-307.
36. RIZZINI, C.T. - "A Flora do Cerrado. In: Simpósio sobre o cerrado" - Ed. Edgard Bücher e EDUSP (1971), 105-154.
37. FERREIRA, M.B. e D'ASSUMPÇÃO - "Luguminosae em Minas Gerais.II. O gênero Erythrina L." - Anais do XXVIII Congresso Nacional de

Botânica, Belo Horizonte (1978), 59-79.

38. BESSIÈRE-CHRETIEN, I. e MARION, J.P. - "Hydroboration dans la série du phytol" - Bull. Soc. Chim. (1970), Nº 8 , 3013.
39. NAKANISHI, K. e SOLOMON, P.H. - "Infrared Absorption Spectroscopy" - (1976), 2a. ed., pg. 17.
40. DYER, J.R. - "Aplicações da espectroscopia de absorção aos compostos orgânicos" - (1969), Cap. 4, pg. 86-87.
41. BURREL, J.W.K., GARWOOD, R.F., JACKMAN, L.M., OSKAY, E. e WEEDON, B.C.L. - "Carotenoids and Related Compounds. Part XIV. Stereochemistry and Synthesis of Geraniol, Nerol, Farnesol and Phytol" - J. Chem. Soc. (C) (1966), 2144.
42. STOTHERS, J.B. - "Carbon-13 NMR Spectroscopy" (1972), vol. 24, pg. 436.
43. BOAR, R.B. e WIDDOWSON, D.A. - "Mass Spectra of the Erythrina Alkaloids: a Novel Fragmentation of the Spiran Systems" - J. Chem. Soc. (B) (1970), 1591.
44. MARSAIOLI, A.J., RÜVEDA, E.A. e REIS F. de A.M. - "¹³C NMR Spectral analysis of some isoquinoline alkaloids" - Phytochemistry (1978), 17, 1655.
45. MONDON, A., VILHUBER, H.G., FISCHER, C., EPE, M., EPE, B. e WOLFF, C. - "Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen Erythrina - Alkaloide, XIII. 1,7-cyclo-cis-erythrinane" - Chem. Ber. (1979), 112, 1110.
46. TERUI, Y., TORI, K., MHEDA, S. e SAWA, K.Y. - "C-13 NMR spectra of morphine alkaloids, codeïne, Therbaine and sinomenine, and related compounds" - Tetrahedron Letters (1975), 33, 2853-56.

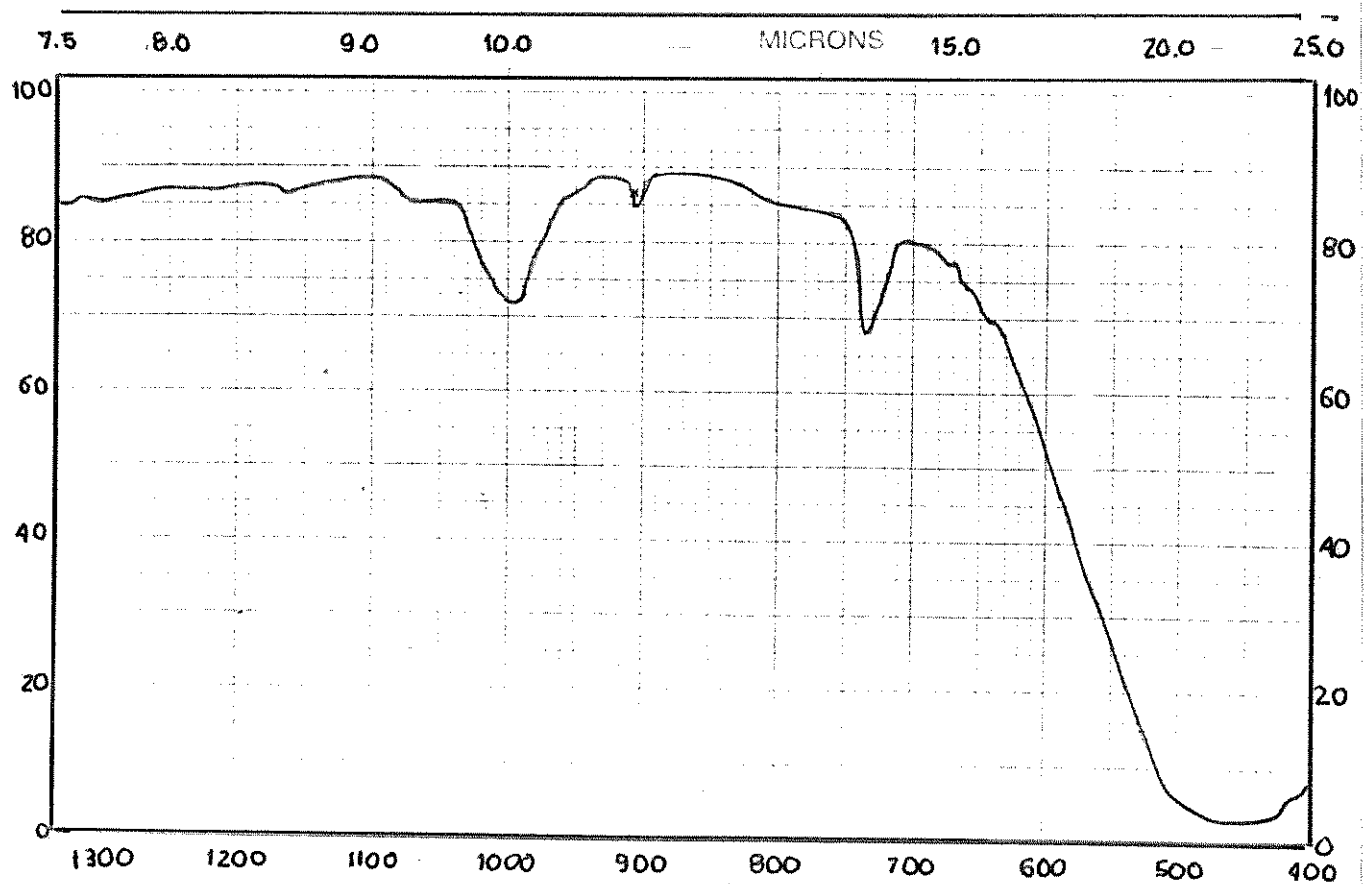
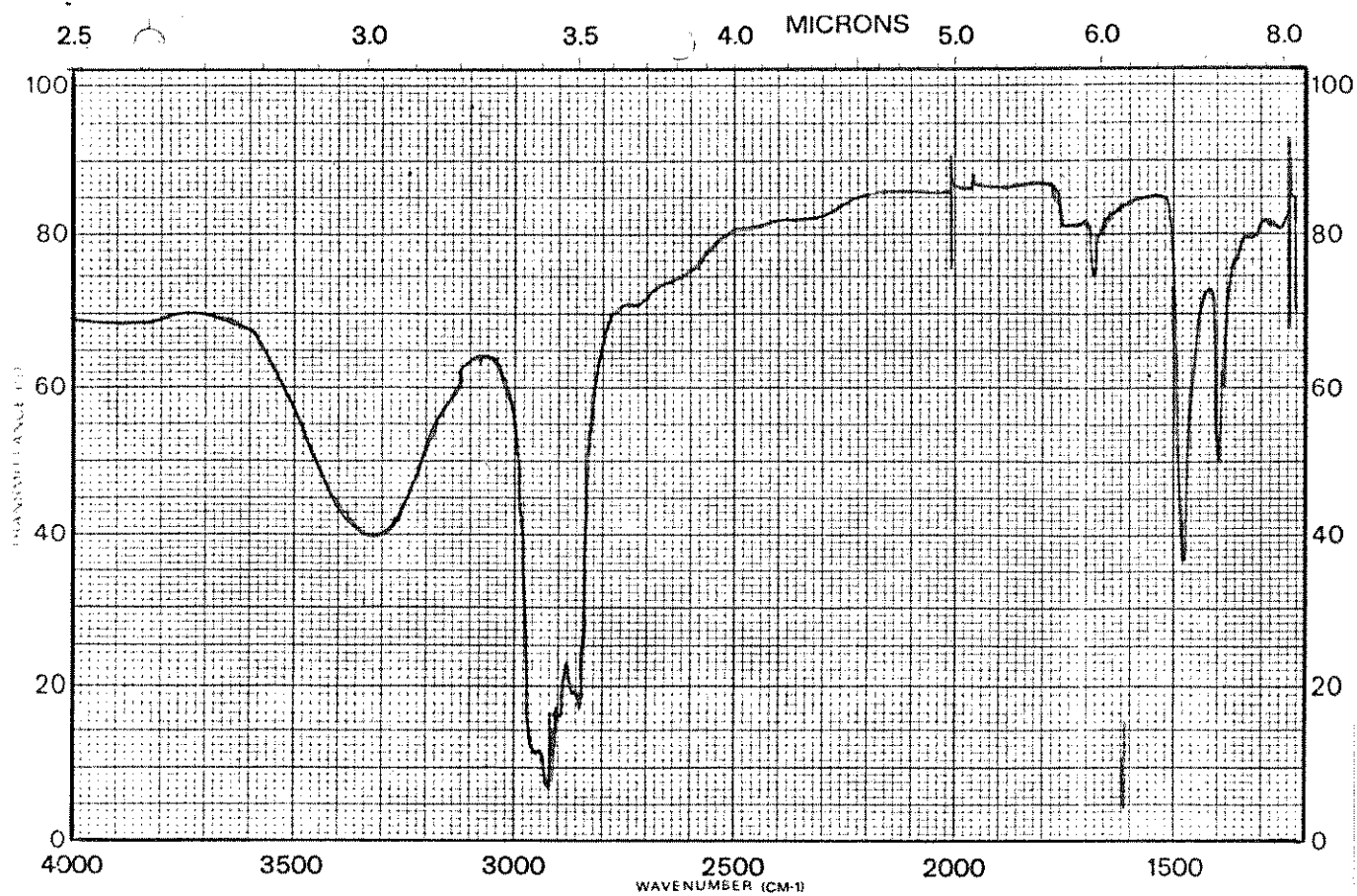
47. TSUDA, M., PARISH, E.J. e SCHOEPPFER, G.J. - "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Studies of Allylic Hydroxysterols. Assignment of Structure to 5 α -cholest-8(14)-ene-3 β , 7 α , 15 α -triol, Inhibitor of Sterol Synthesis" - J. Org. Chem. (1979), 44, 8, 1282.
48. KIRYAKOV, H.G., HUGHES, D.W., NALLIAH, B.C. e MacLEAN, D.B. - "Funmaritine N-oxide, an alkaloid of Fumaria kralikii Jord." - Can. J. Chem. (1979), 57, 53-55.
49. BERGMANN, E.D. e MIGRON, Y. - "Studies in the chemistry of Erythrina Alkaloids Derivates - II - Synthesis and Stereochemistry of Decahydro-3-methyl-6H-pyrido[2,1-i]indole" - Tetrahedron (1976), 32, 2617-2620.
50. CRAIG, J.C. e PURUSHO, THAMAN, K.K. - "An Improved Preparation of Tertiary Amine N-oxides" - J. Org. Chem. (1970), 35, 5, 1721.
51. PARIK, V.M. - "Absorption spectroscopy of organic molecules" - (1974), Cap. 4, pg. 122, 123.
52. HOFINGER, M., MONSEUR, X., PAIS, M. e JARREAU, F.X. - "Further confirmation of the presence of indolyacrylic acid in lentil seedlings and identification of hypaphorina at its precursor" - Phytochemistry (1975), 14, 475-477.
53. POUPAT, O., AHOUND, A. e SEVENET, - "Alcaloides de Acacia simplicifolia" - Phytochemistry (1976), 15(12), 2019.
54. HILL, K.R. - "The Erythrina Alkaloids" - The Alkaloids - Manske, Vol. IX, Cap. 12. pg 491-511.
55. BARTON, D.H., BRACHO, R.D., POTTER, C.J. e WIDDOWSON, D.A. - "Phenol oxidation and Biosynthesis. Part XXIV. Origin of chirality in the Erythrinan System and Derivation of the Lactone Rings of α -and β -Erythroidine" - J. Chem. Soc. Perkin I

- (1974), 2278-2283.
56. UMEZAWA, B., HOSHINO, O., TERAYAMA, Y., OHYAMA, K., YAMANASHI, Y., INOVE, T. e TOSHIOKA, T. - "Studies on Tetrahydroisoquinolines. I. Formation an Acid-Catalyzed Rearrangement of 10-Acetoxy-6-metoxy-2 Methyl-7-oxo- $\Delta^{5,6,8,9}$ - hexahydroisoquinolines" Chem. Pharm. Bull (1971), 19(10), 2138-2146.
 57. HOSHINO, O., OHYAMA, K., TAGA, M. e UMEZAWA, B. - "Studies on Tetrahydroisoquinolines. VIII. Lead Tetraacetate oxidation of 1,2,3,4-Tetrahydro-6-hydroxy-7-methoxy-2-methylisoquinoline and Its 1-Substituted Derivates" - Chem. Pharm. Bull. (1974), 22(11), 2587-2592.
 58. HOSHINO, O., TOSHIOKA, T., OHYAMA, K. e UMEZAWA, B. - "Studies on Tetrahydroisoquinolines. VII. Synthesis of Homoaporphine via a p-Quinol Acetate; Total Synthesis of ($\pm$)- Kreysigine" - Chem. Pharm. Bull. (1974), 22(6), 1307-1312.
 59. HARA, H., HOSAKA, M., HOSHINO, O. e UMEZAWA, B. - "The tetrahydroisoquinoline oxidative rearrangements" - Tetrahedron Letters (1978), n $^{\circ}$ 40, pg. 3809-3812.
 60. BARTON, D.H., JAMES, R., KIRBY, G.W., TURNER, D.W. e WIDDOWSON, D.A. - "The Constitutions of Erythrartine and Erisodine and the Biosynthesis of the Erythrina Alkaloids". Chem. Comm. (1966), n $^{\circ}$ 10, 294-295.
 61. MILLINGTON, D.S., STEINMAN, D.H. e RINEHART Jr., K.L. - "Isolation, Gas Chromatography - Mass Spectrometry, and Structures of new Alkaloids from Erythrina folkersii Krukoff and Moldenke and Erythrina salviiflora Krukoff and Barneby" - J. Am. Chem. Soc. (1974), 96(6), 1909-1917.

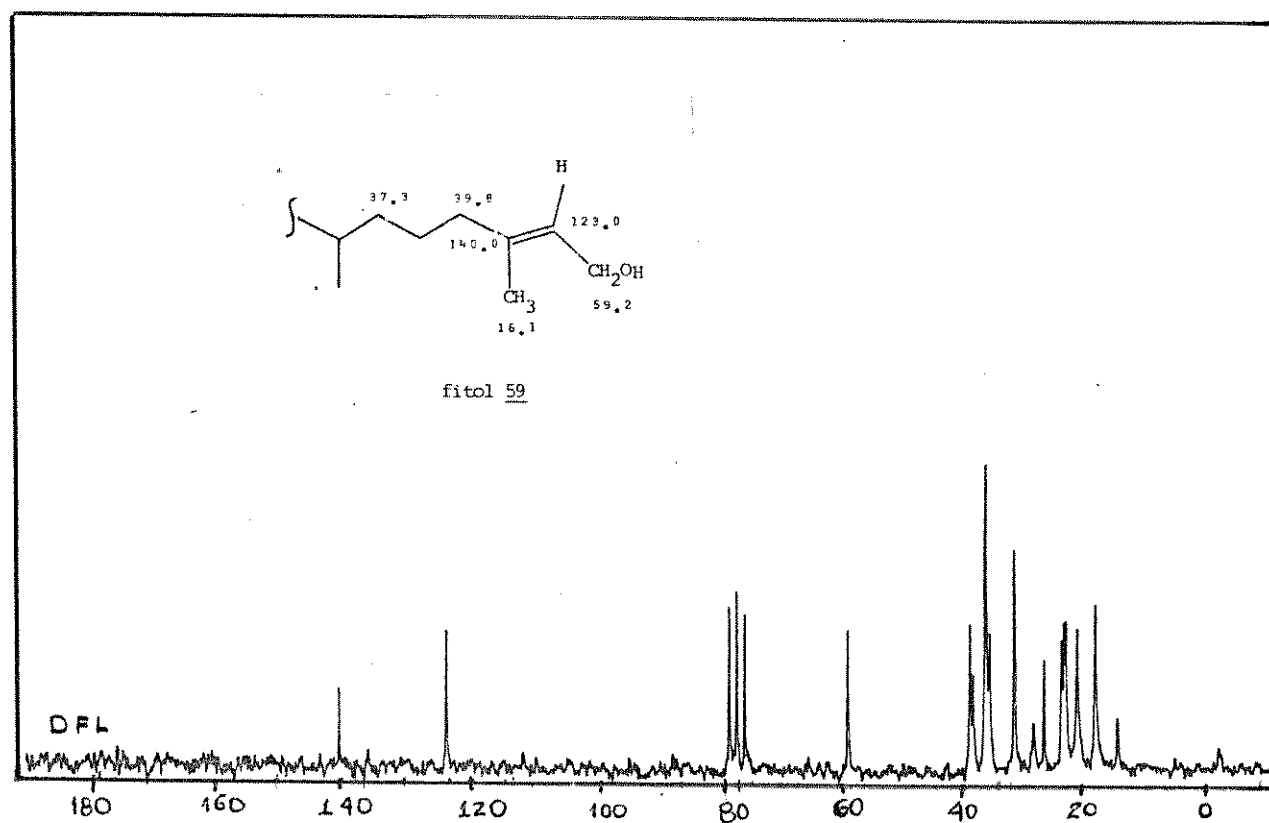
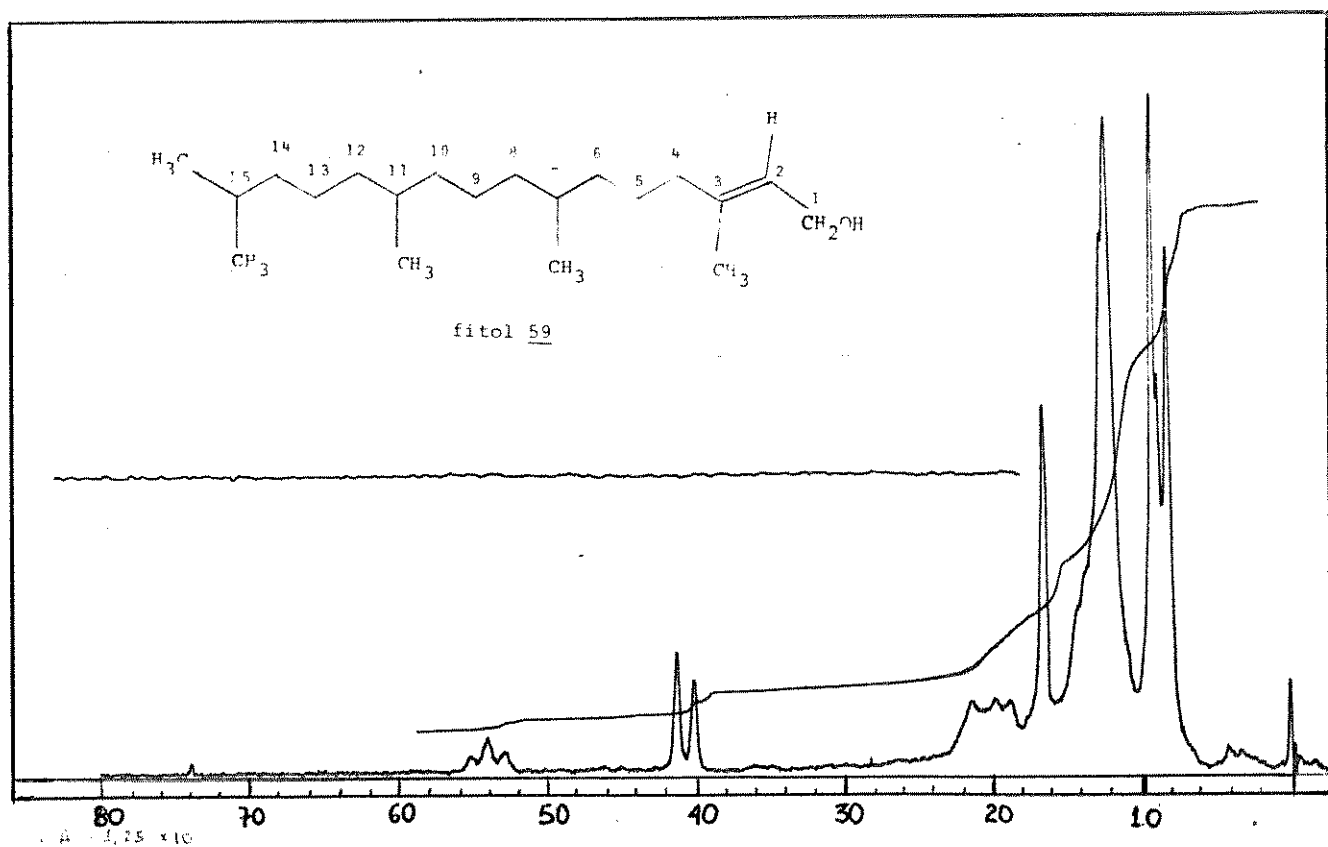
62. BHACCA, N.S. e WILLIAMS, D.H. - "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry" (1966), 2a.ed., pg.79-80.
63. MONDON, A., HANSEN, K.F., BOEME, K., FARO, H.P., NESTLER, H.J. e BOETTCHER, K. - "Synthetische Arbeiten in order Reihe der aromatischen Erythrina-Alkaloide, Chem. Ber. (1970), 103, 615 (1970).
64. RAMIREZ, F.A. e BURGER, A. - "The Reduction of Phenolic β -Nitrostyrenes by Lithium Aluminum Hydride" - J. Am. Chem. Soc. (1950), 72, 2781.
65. TEITEL, S. e BROSSI, A. - "An Improved Synthesis of Various Racemic Polyphenolic Tetrahydroisoquinoline Alkaloids", Helv. Chim. Acta (1968), 825.
66. RUEST, L., BLOUIN, G. e DESLONGCHAMPS, P. - "A convenient synthesis of 2-carbomethoxycyclohexanone" - Synthetic Communications (1976), 6(3), 169-174.
67. MONDON, A. e SEIDEL, P.R. - "Synthese von cis-und trans-Erythrinanem durch oxydative Dimerisierung" - Chem. Ber. (1971), 104, 279.
68. MONDON, A., EPE, M., WOLFF, C., CLAUSEN, T. e VILHUBER, G.H. - "Über die Bromierungsprodukte von 15,16-Dimetoxy-cis-eritranan-2,8-dion" - Chem. Ber. (1979), 1126-1139.
69. BEIERBECK, H. e SAUNDERS, J.K. - "The semiempirical derivation of ^{13}C nuclear magnetic resonance chemical shifts. Hidrocarbons, alcohols, anines, ketones, and olefins" - Can. J. Chem. (1977), 55, 2813-2828.
70. WEHRLI, F.W. e WIRTHLIN, T. - "Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra" - (1976), Cap. 2, pg. 44.

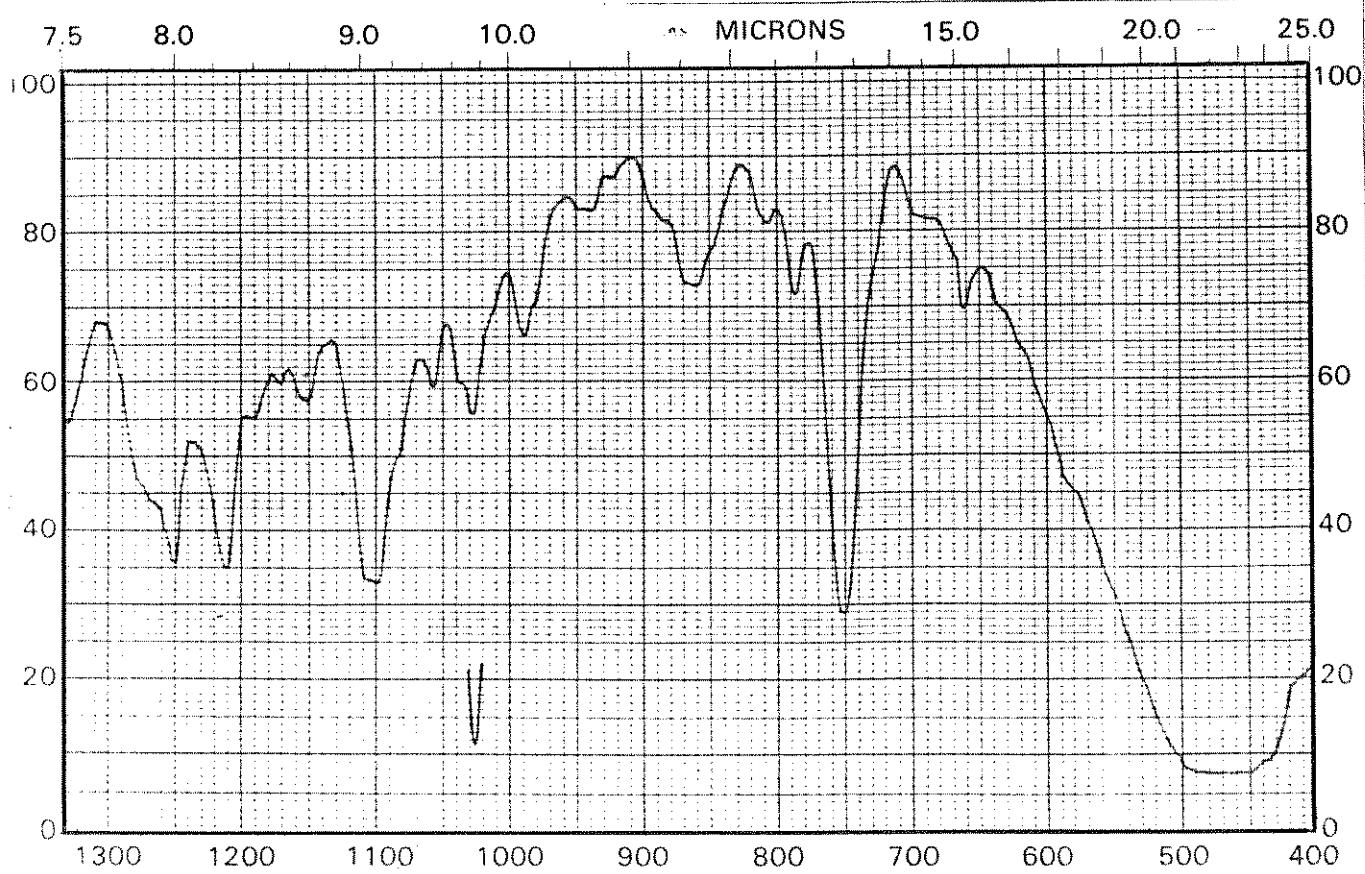
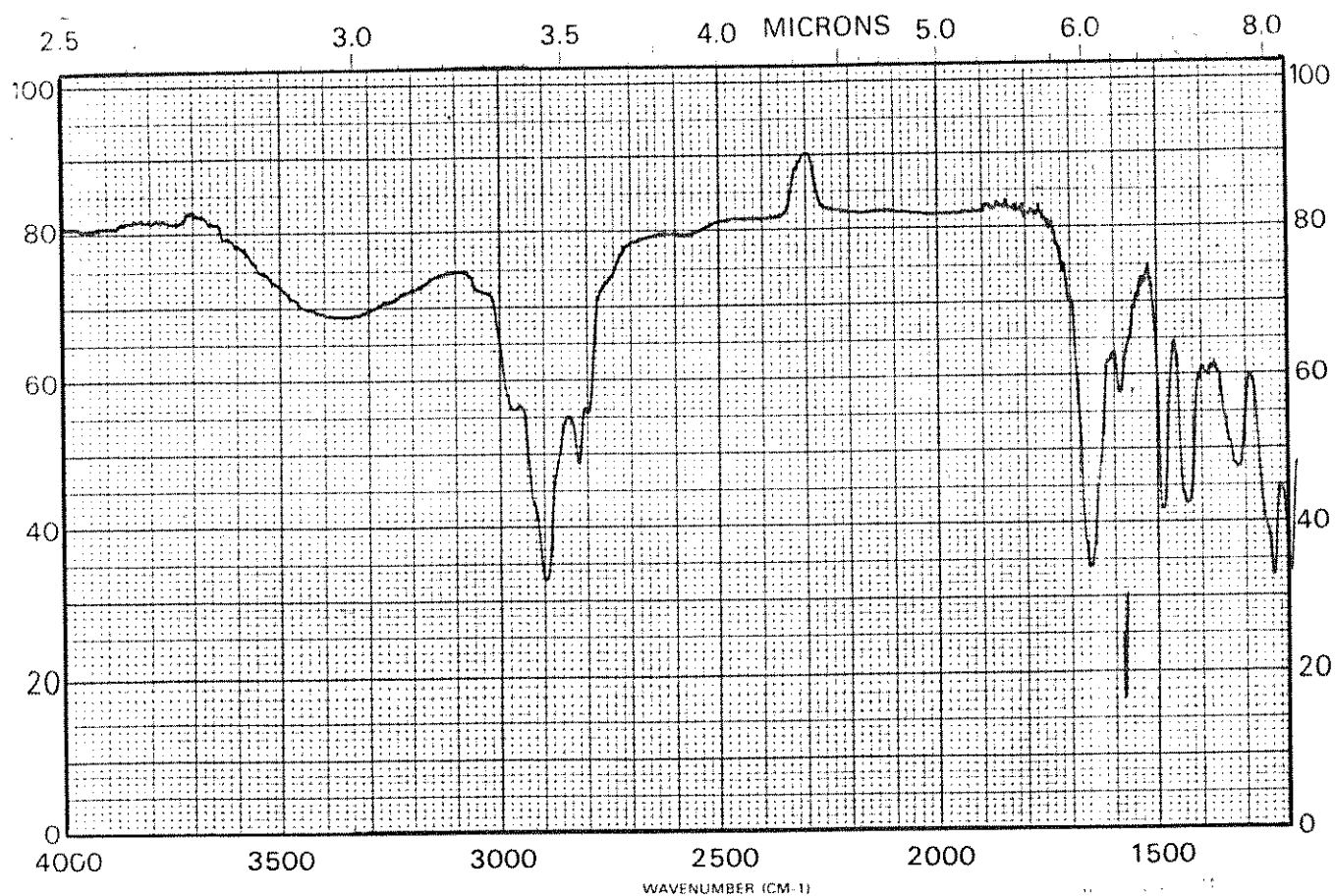
71. WEHRLI, F.W. e WIRTHLIN, T. - "Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra" - (1976), Cap. 2, pag. 40.
72. HARBORNE, J.B. - "Phytochemical Methods" - Nitrogen Compounds (1973), Cap. 5, pg. 186-187.
73. HUNT, B.J. e RIGBY, W. - "Methods, Aparatus: New Product Research Process Development and Design" - Chemistry and Industry (1967), 4, 1868.

ESPECTROS

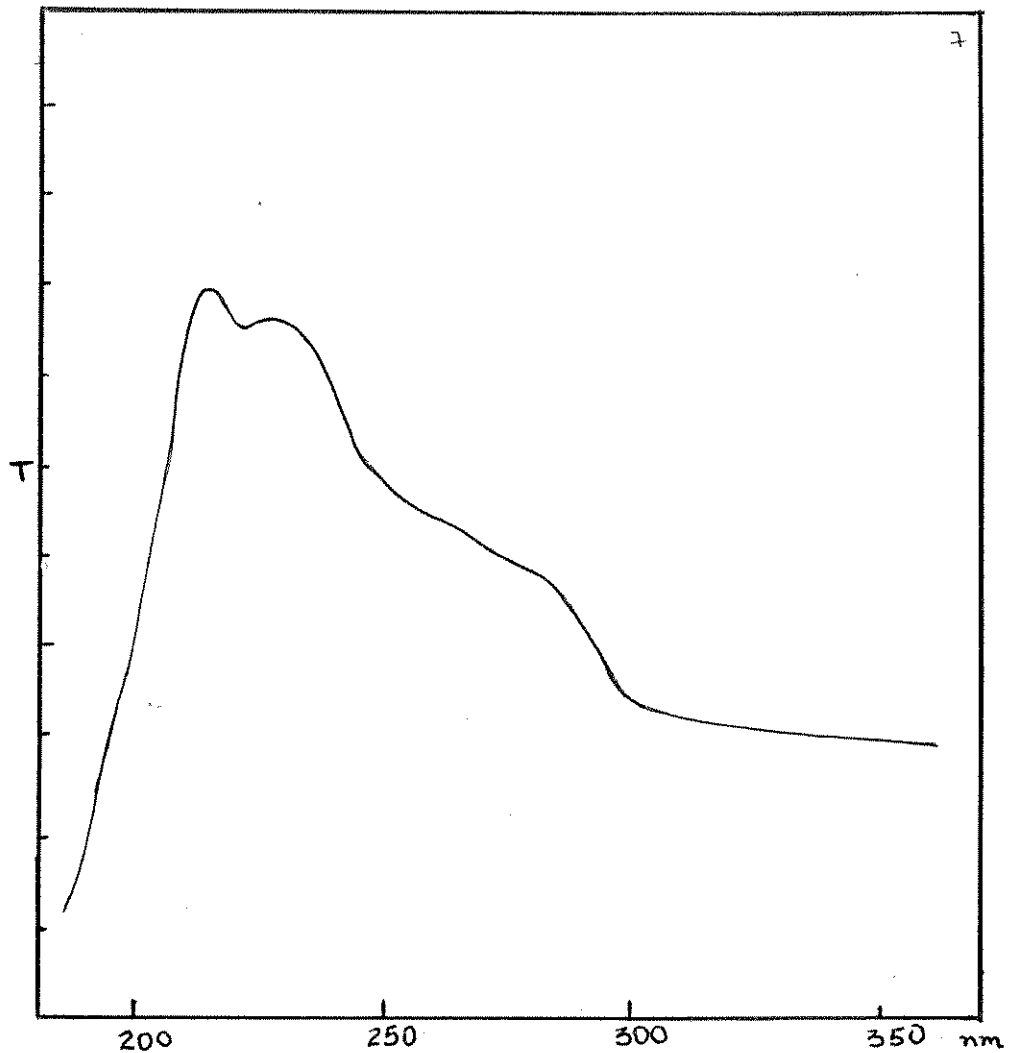


E.01 - Espectro IV do fitol 59

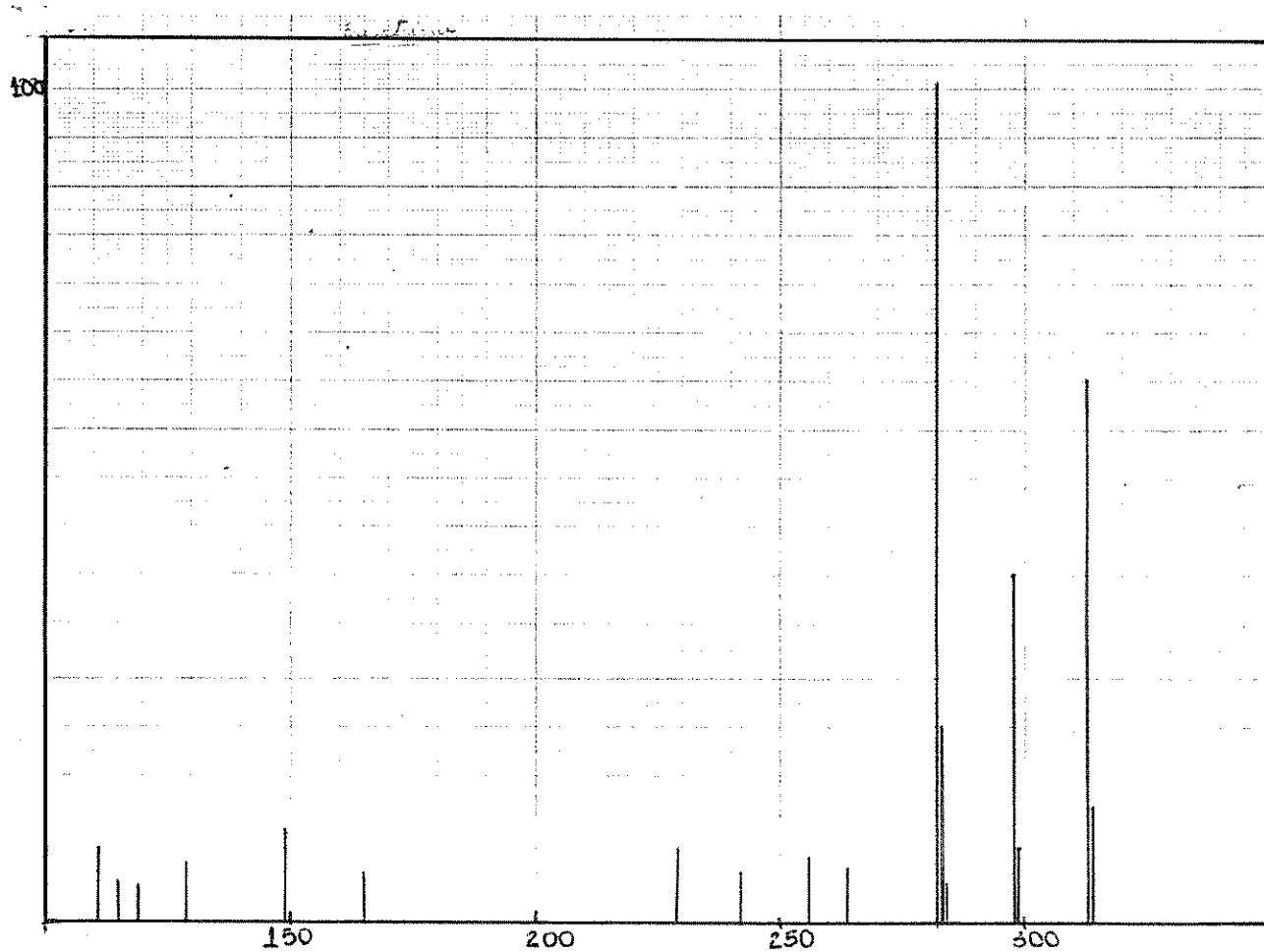




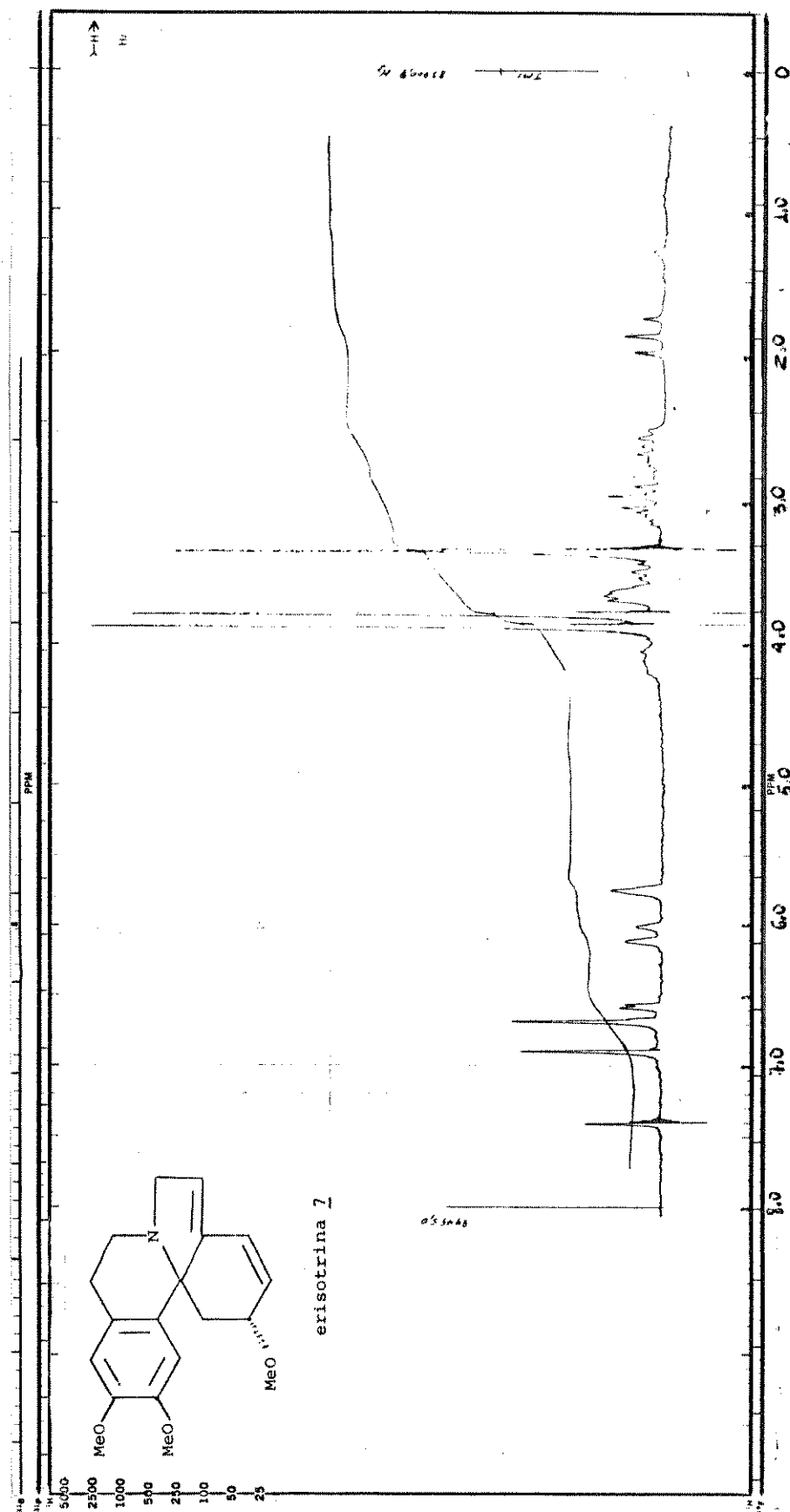
E.05 - Espectro de IV da erisotrina 7



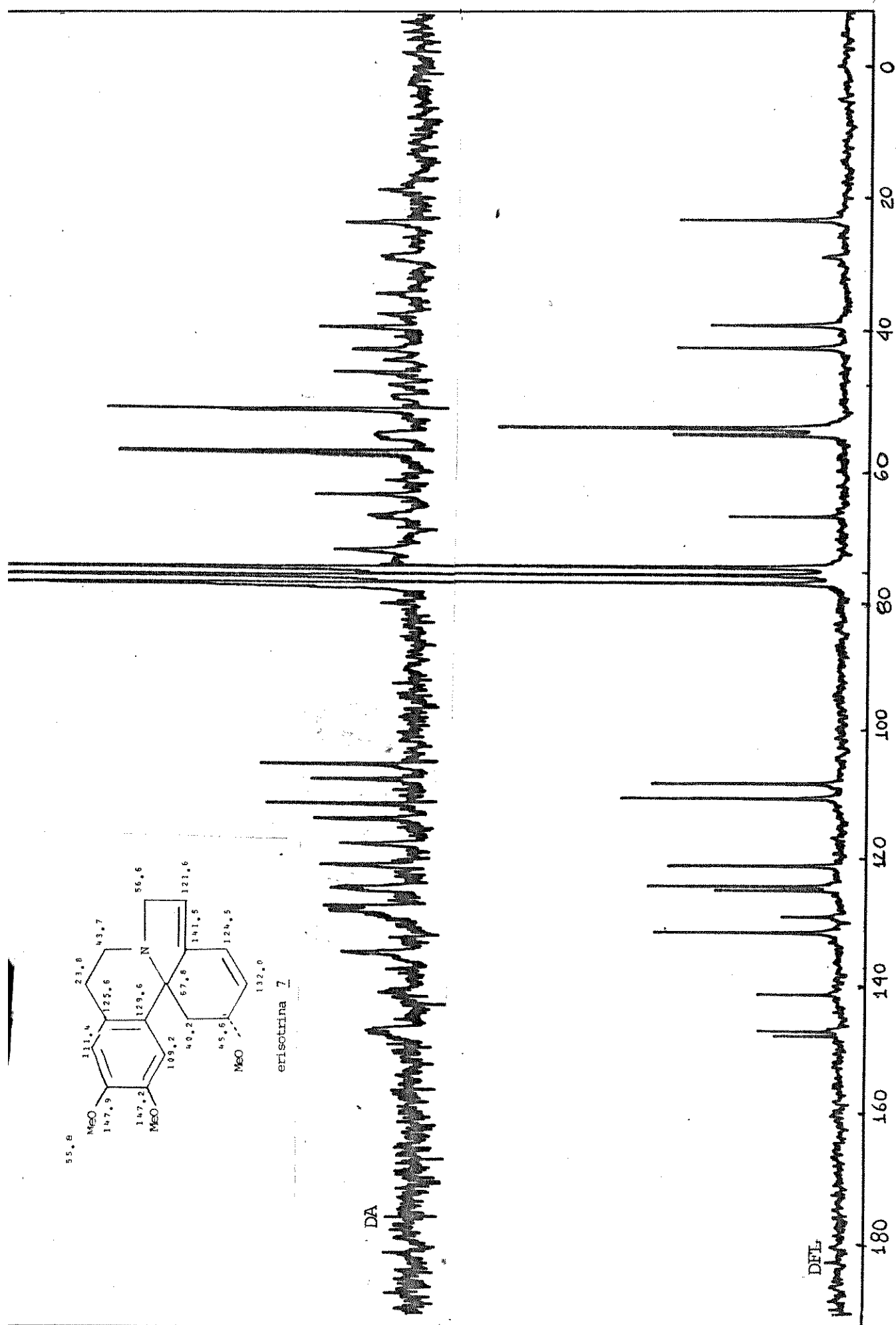
E.04 - Espectro de UV da erisotrina 7



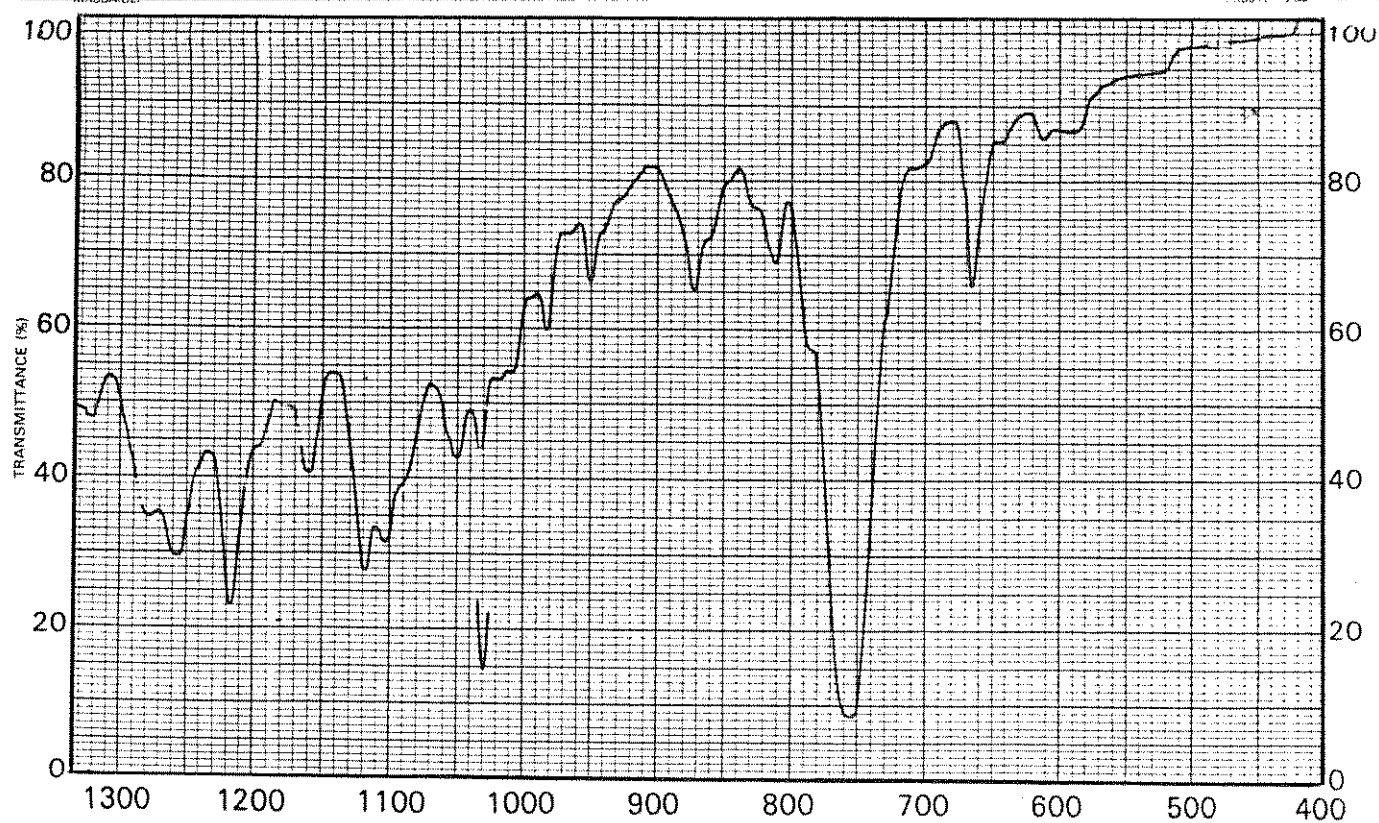
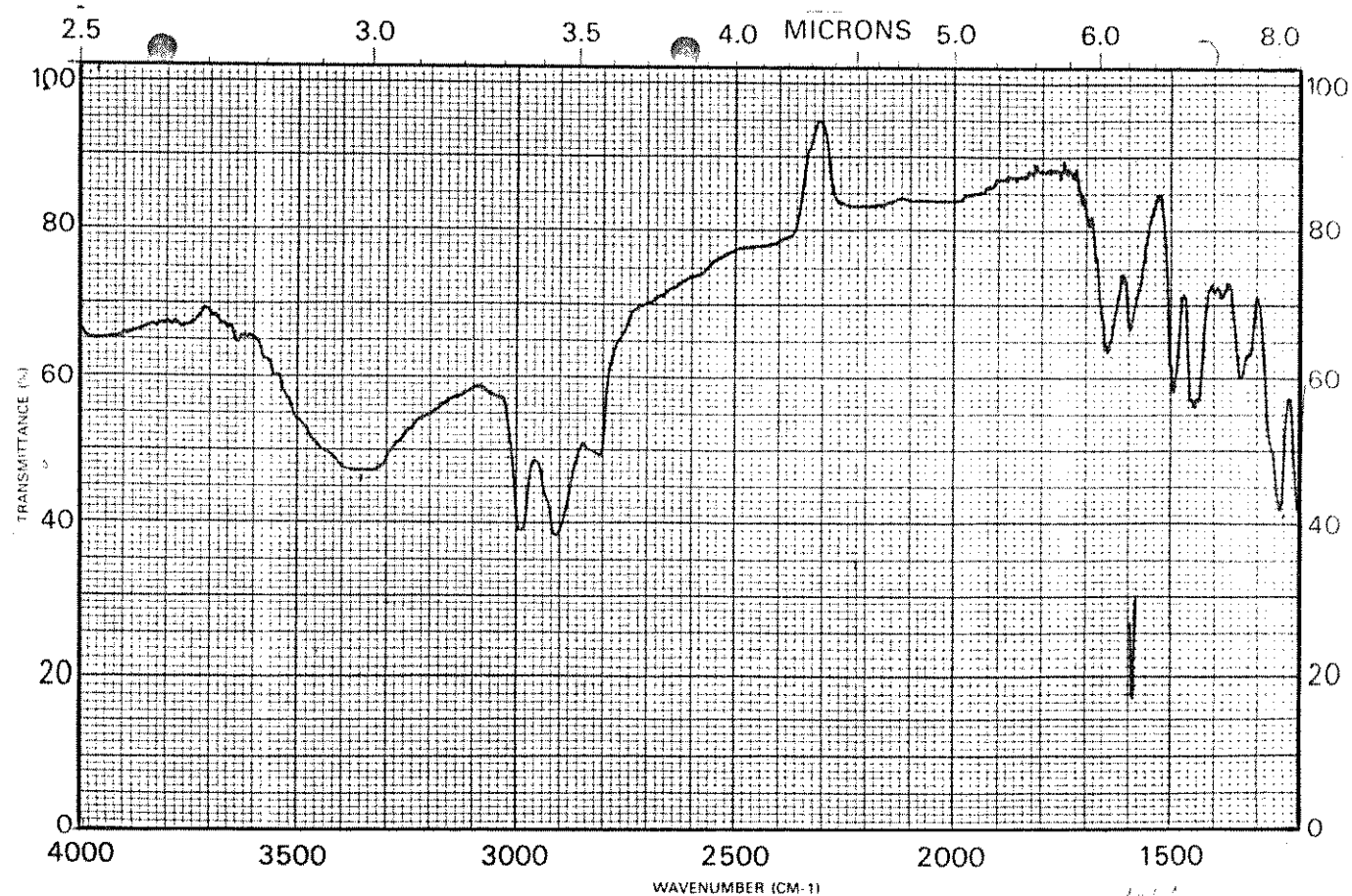
E.06 - Espectro de massa da erisotrina 7



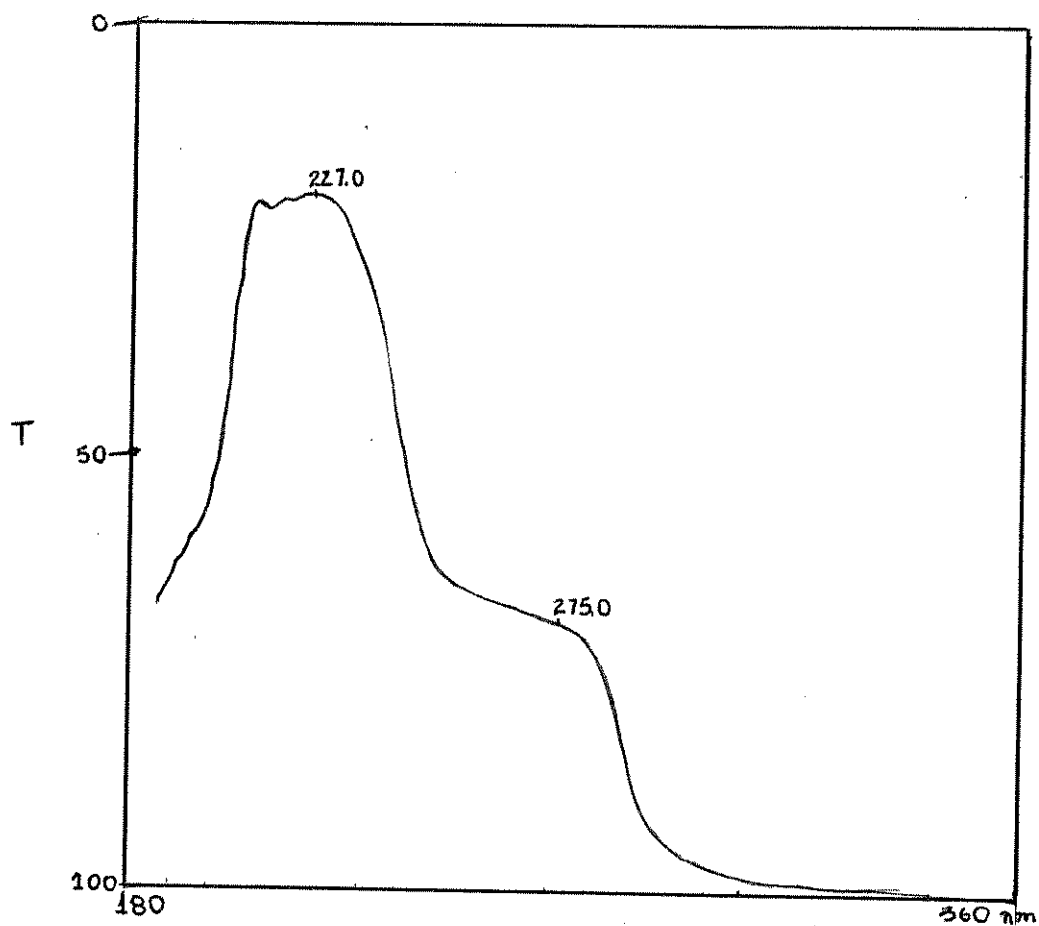
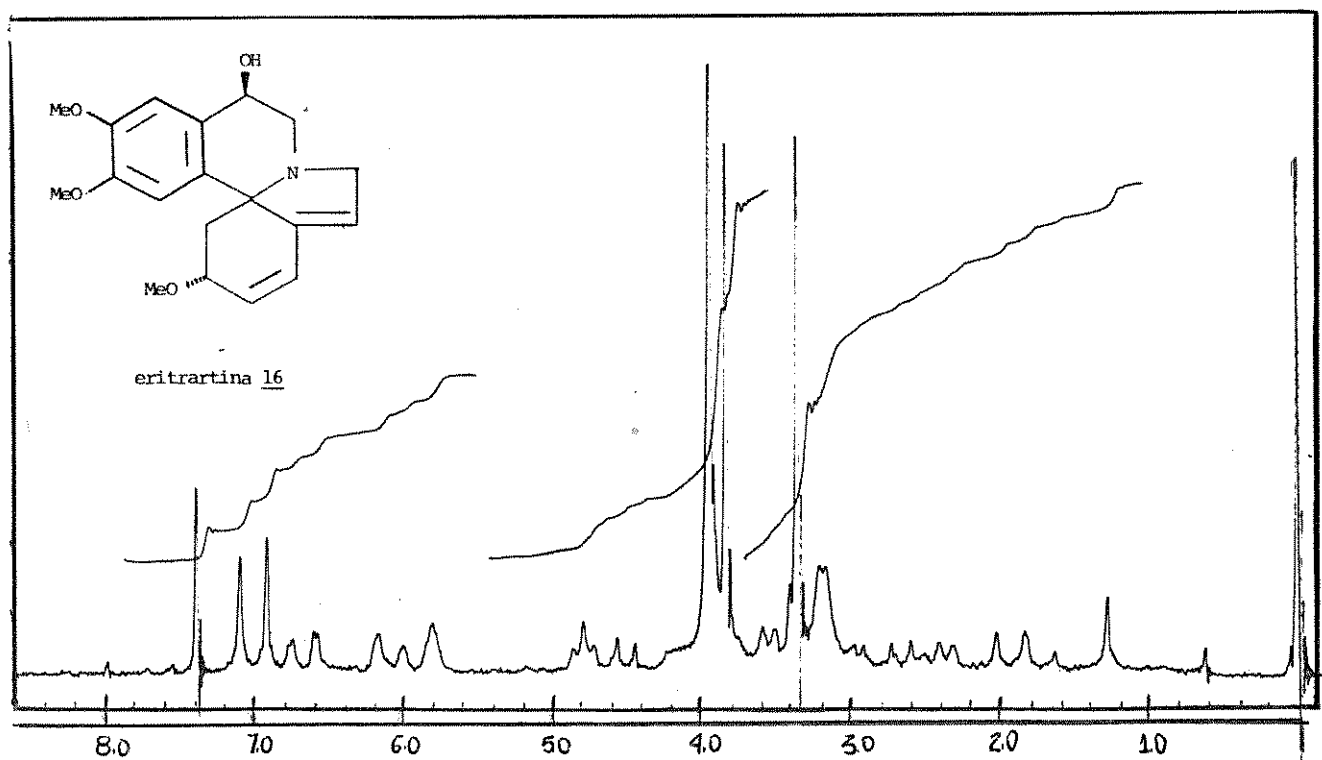
E.07 - Espectro de RMN^1H (100 MHz) da erisotrina 7

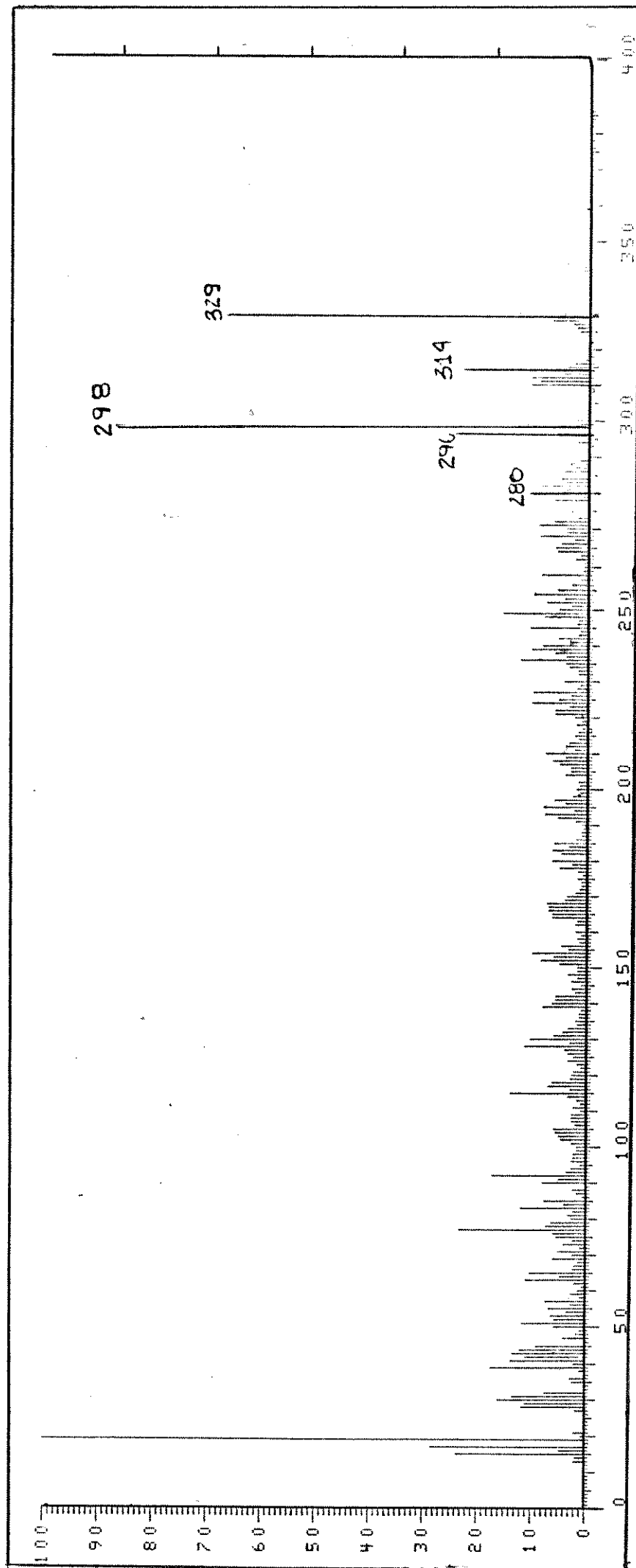


E.08 - Espectros de RMN^{13}C da erisotrina 7



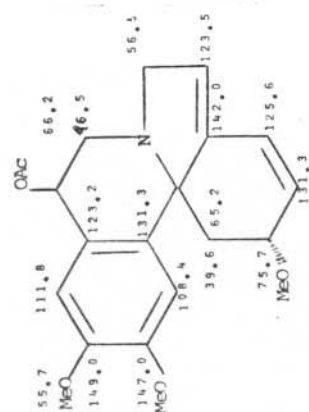
E.10 - Espectro de IV da eritrartina 16

E.9 - Espectro de UV da eritrartina 16E.12 Espectro de RMN^1H (60 MHz) da eritrartina 16



E.11 - Espectro de massa da eritrartina 16

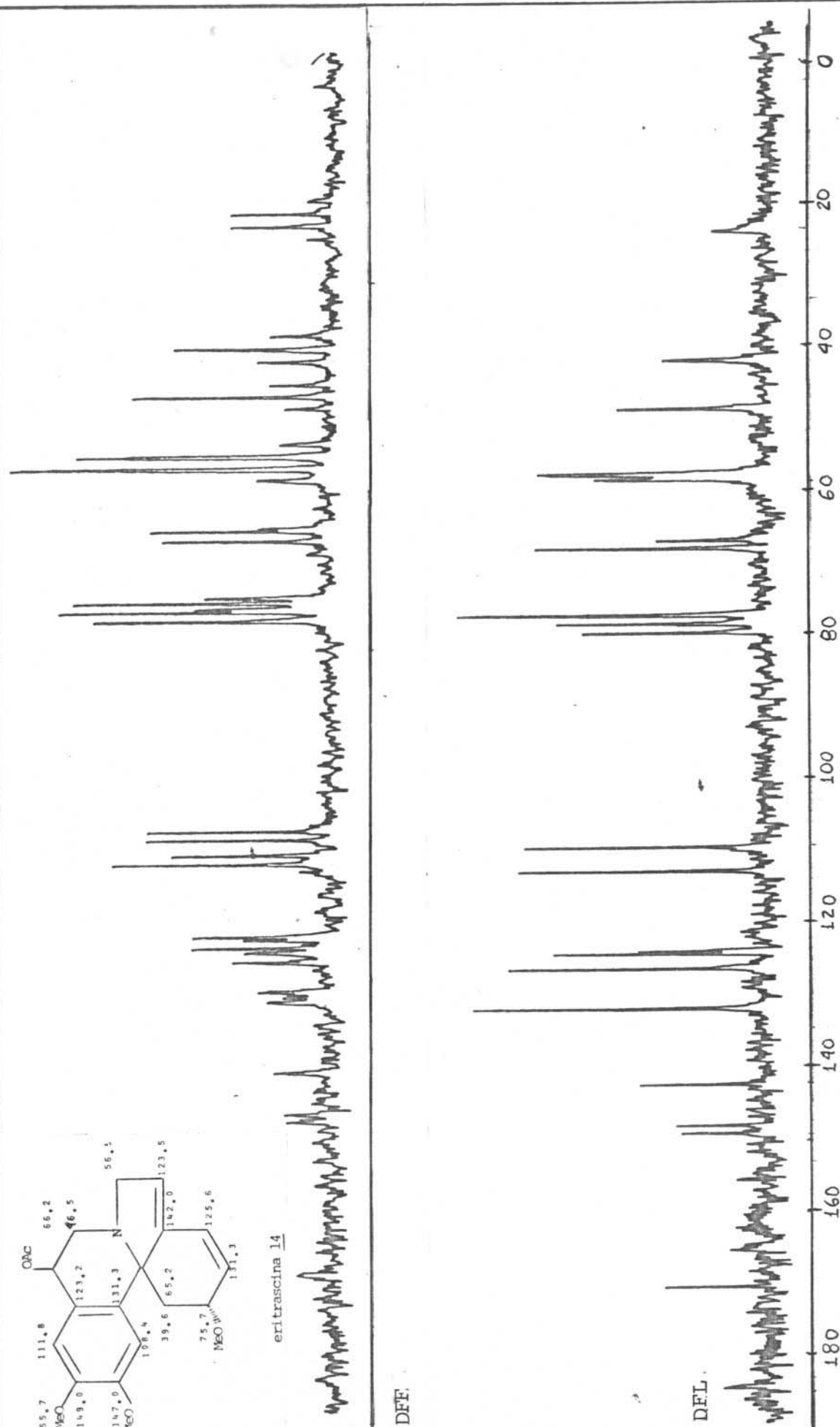




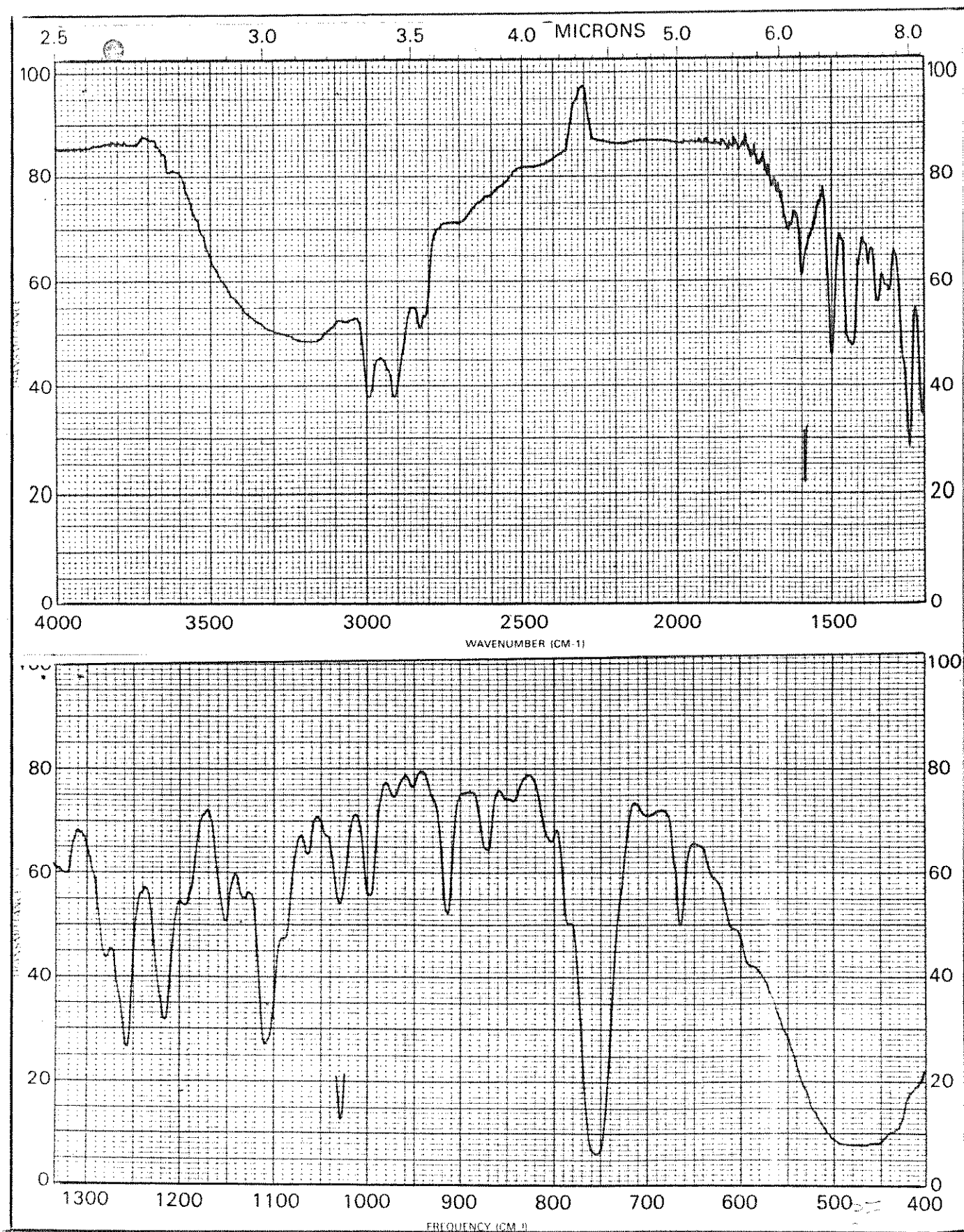
eritrascina 14

DFE

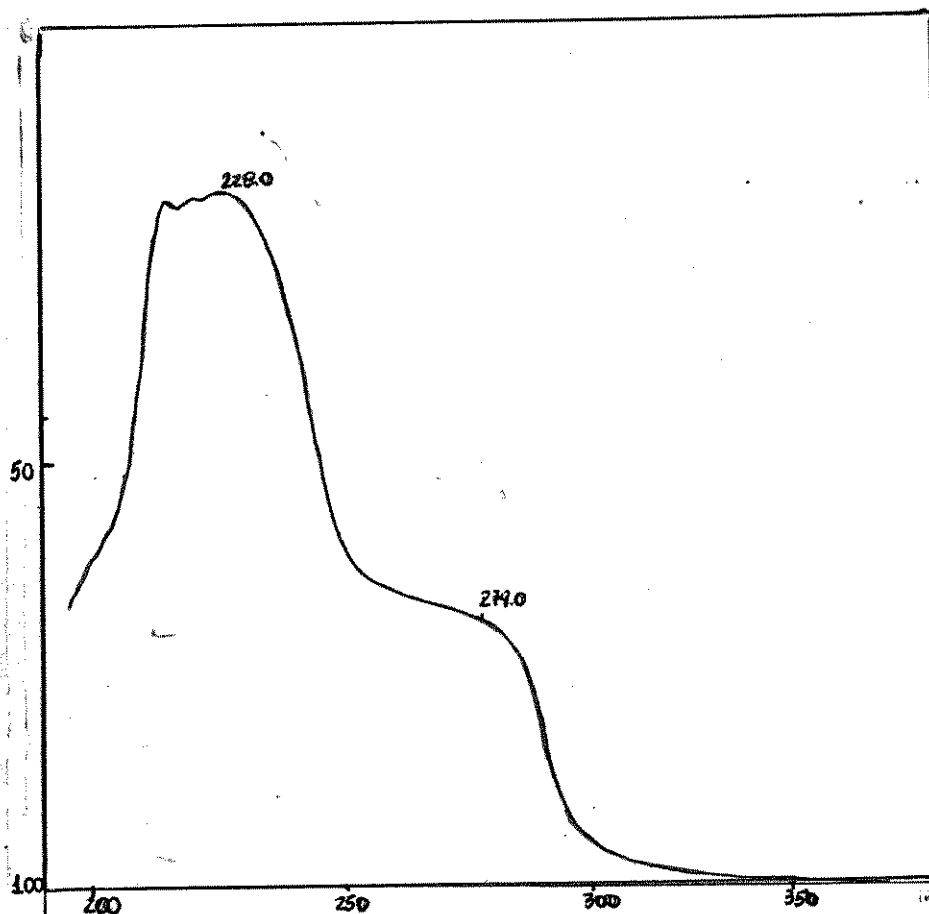
DFL

E.14 - Espectros de RMN ^{13}C da Eritrascina 14

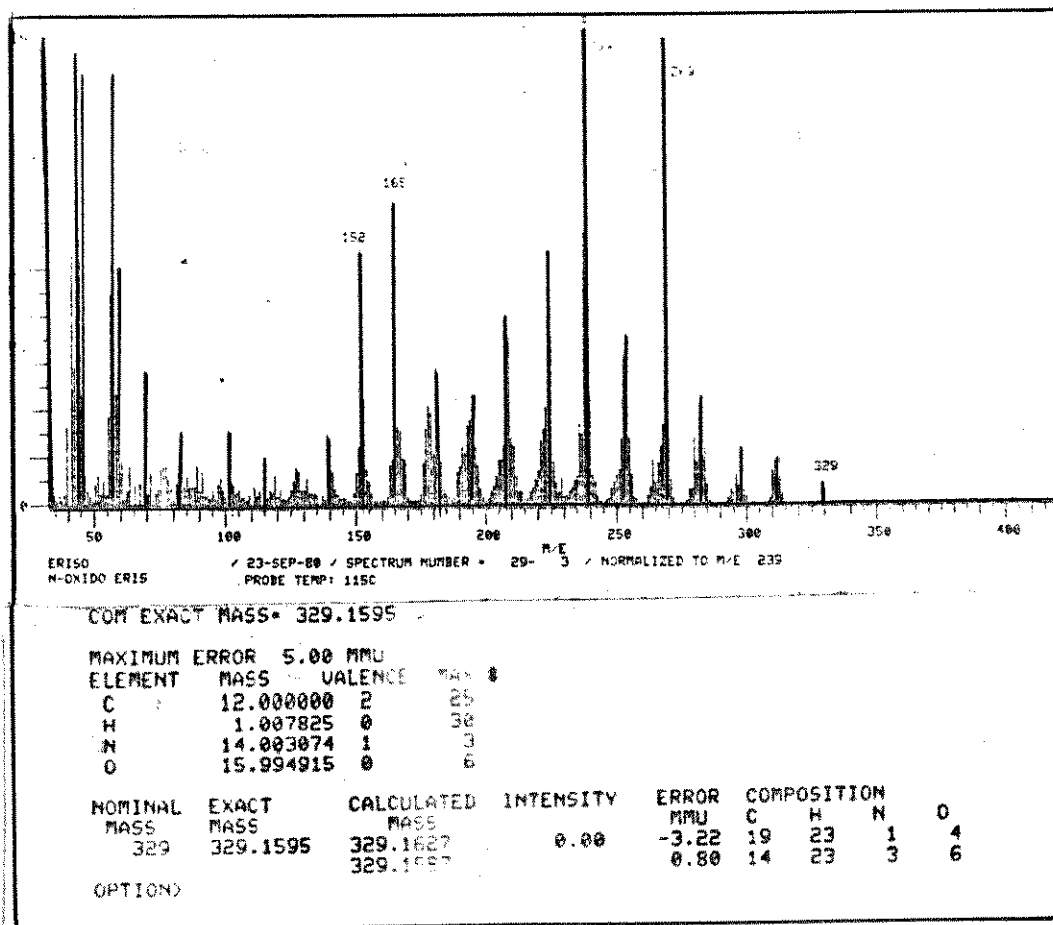
E.15 - Espectros de RMN^{13}C da eritartina 16



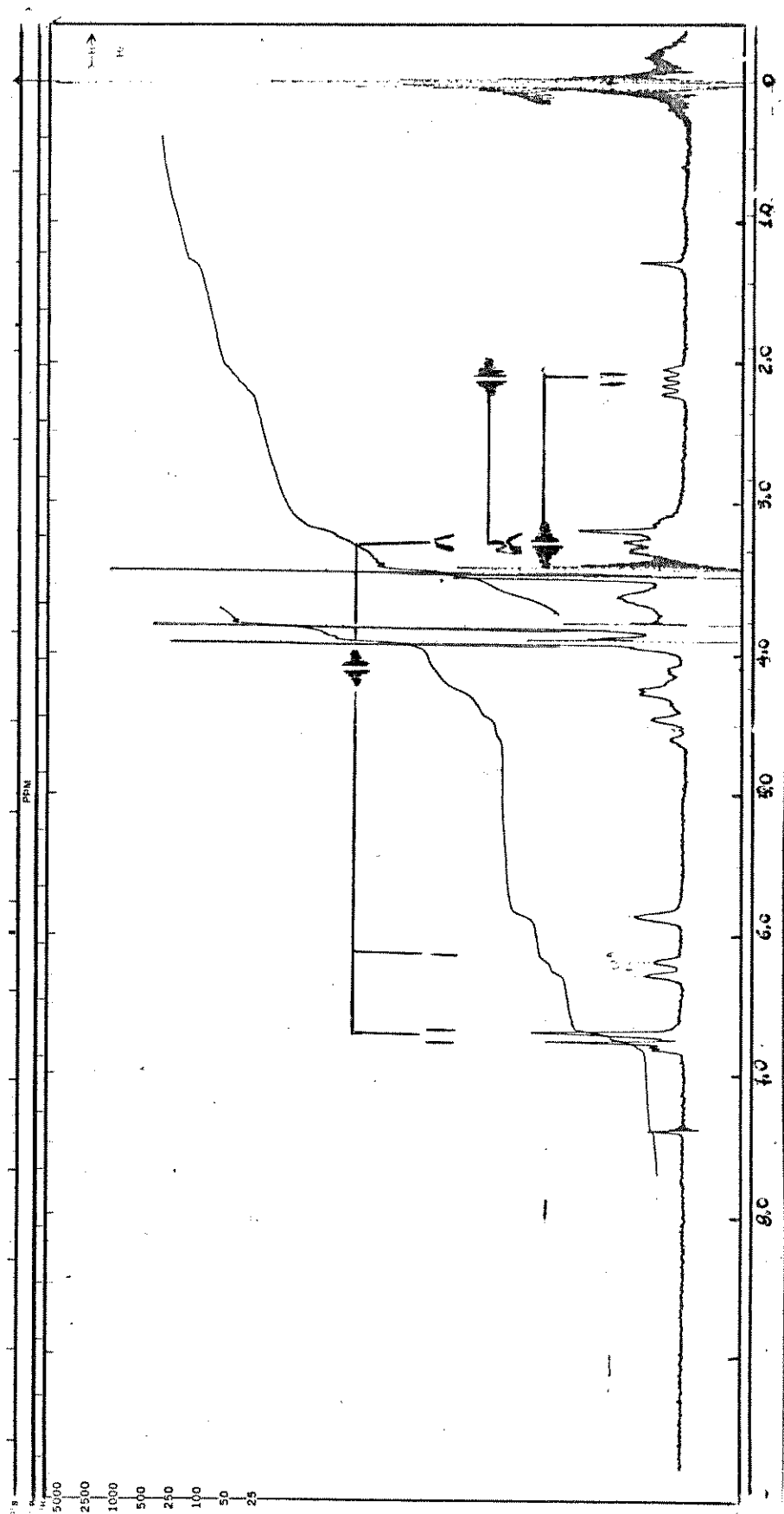
E.17 - Espectro de IV de N-óxido de erisotrina 72



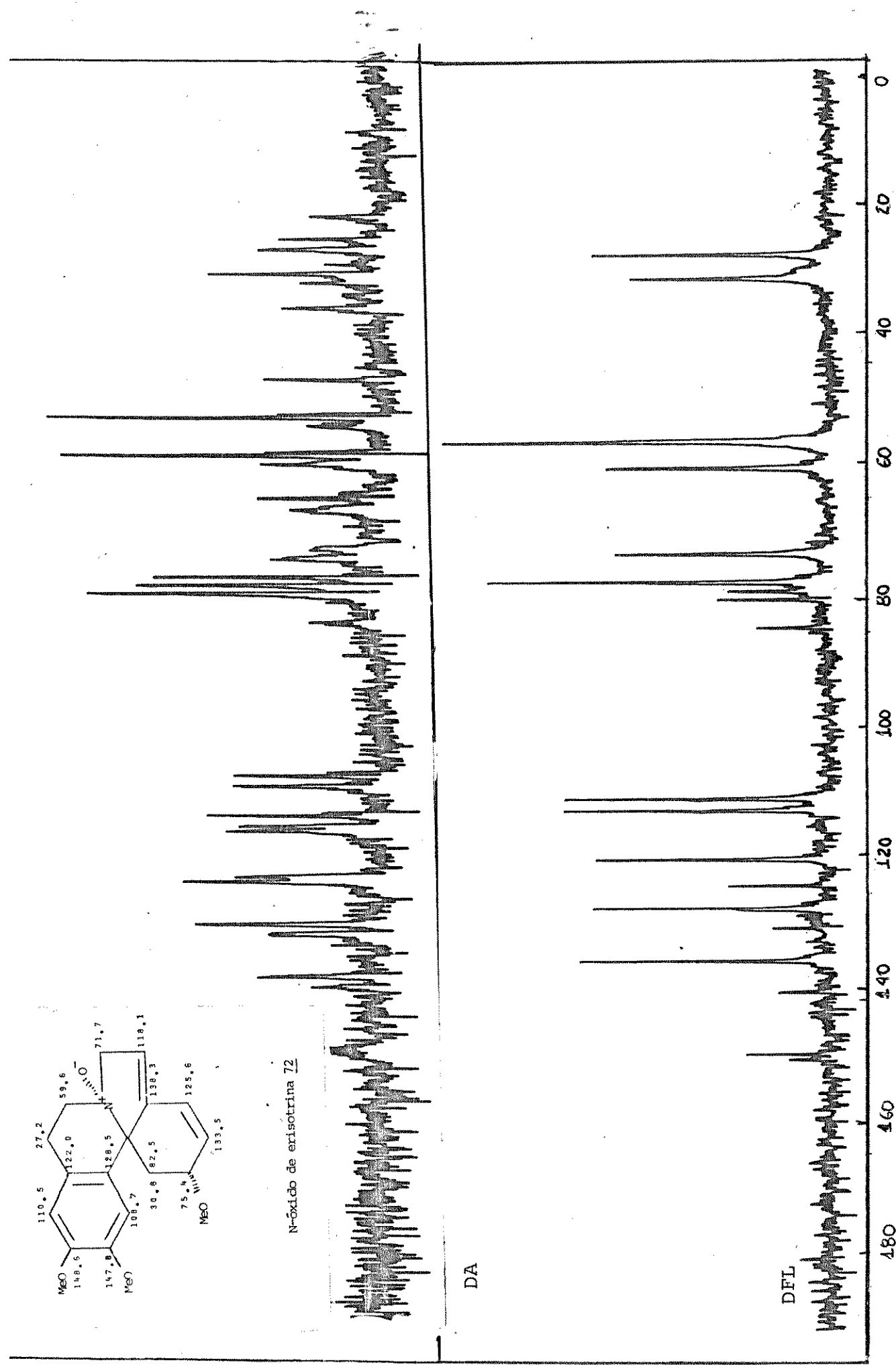
E.16 - Espectro de UV do N-óxido de erisotrina 72



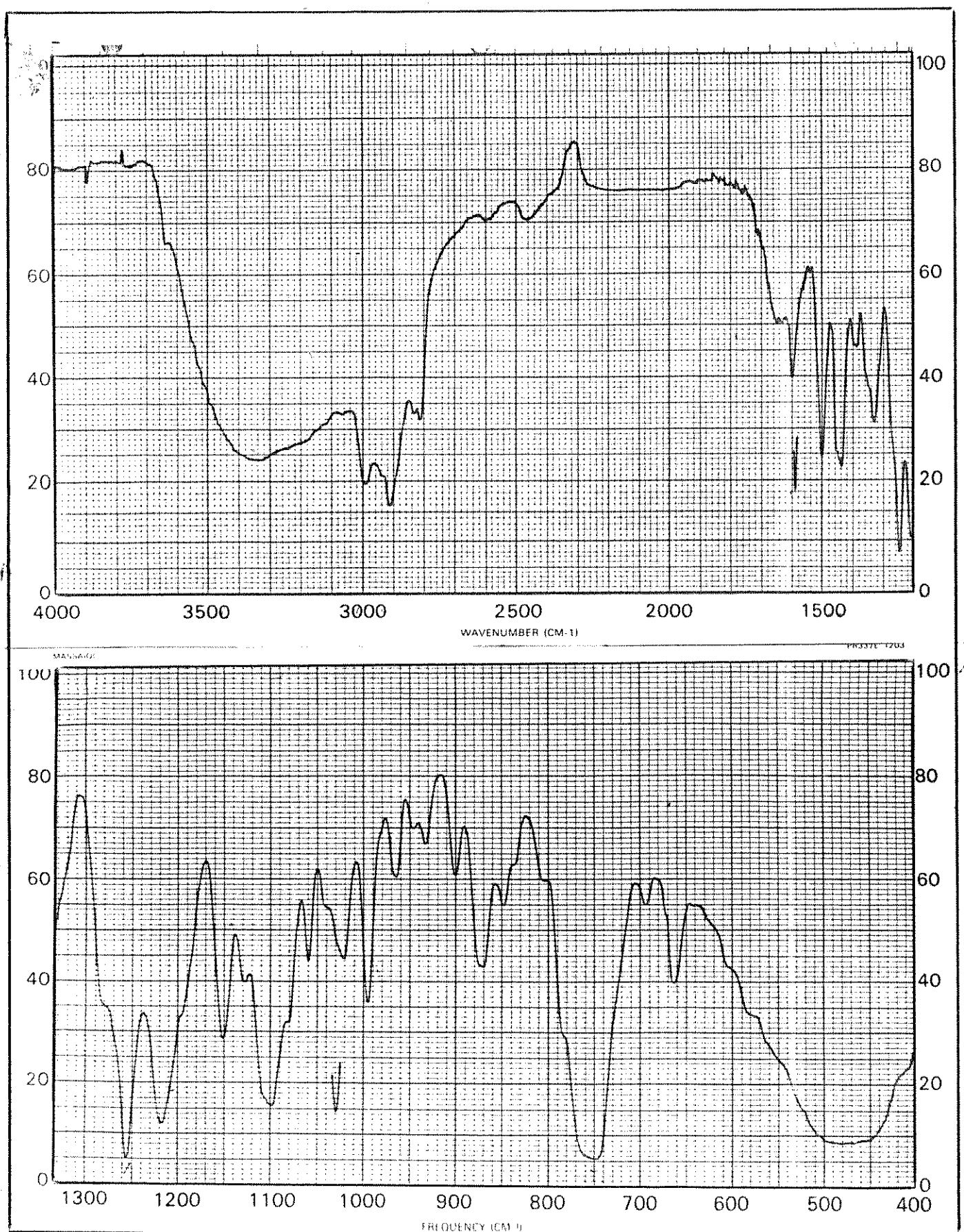
E.18 - Espectro de massa do N-óxido de erisotrina 72



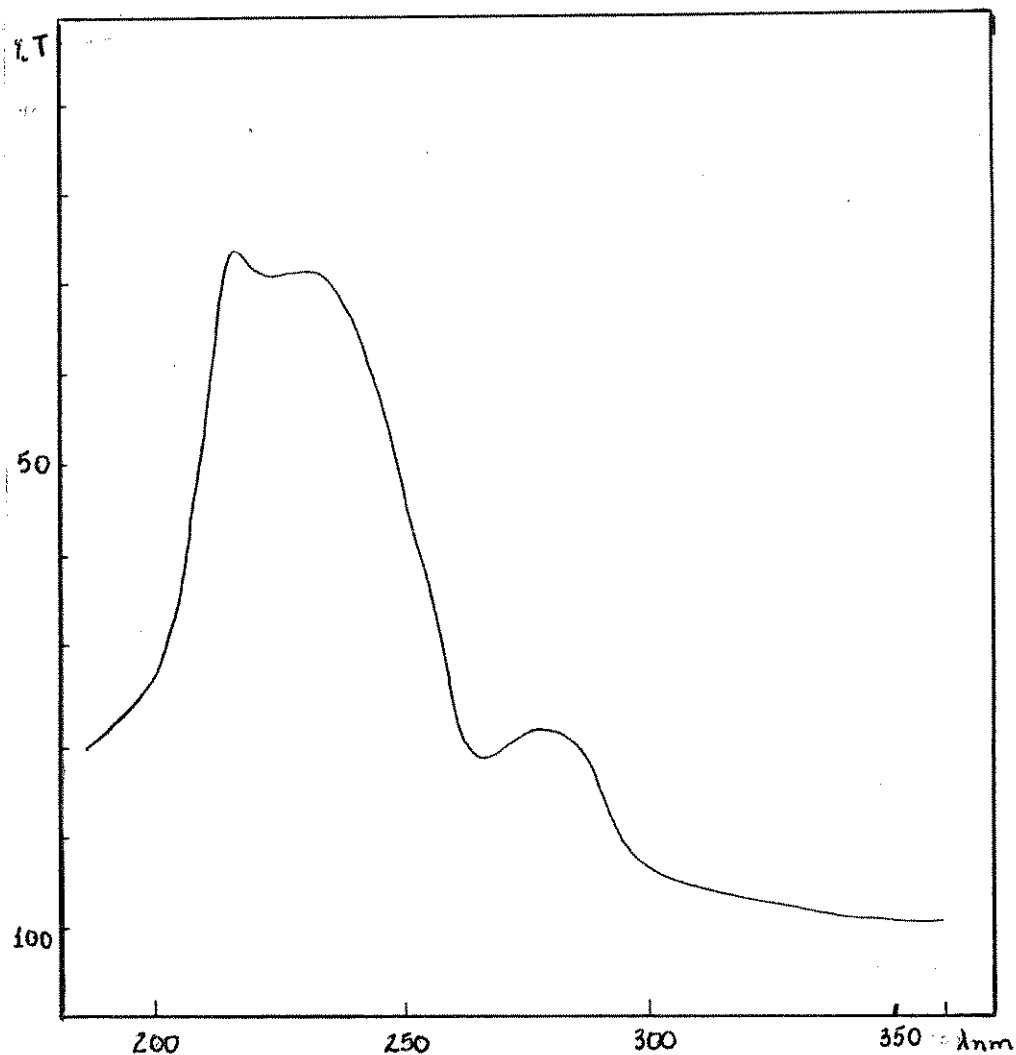
E.19 - Espectro de RMN^1H (100 MHz) de N-Óxido de erisotrina 72



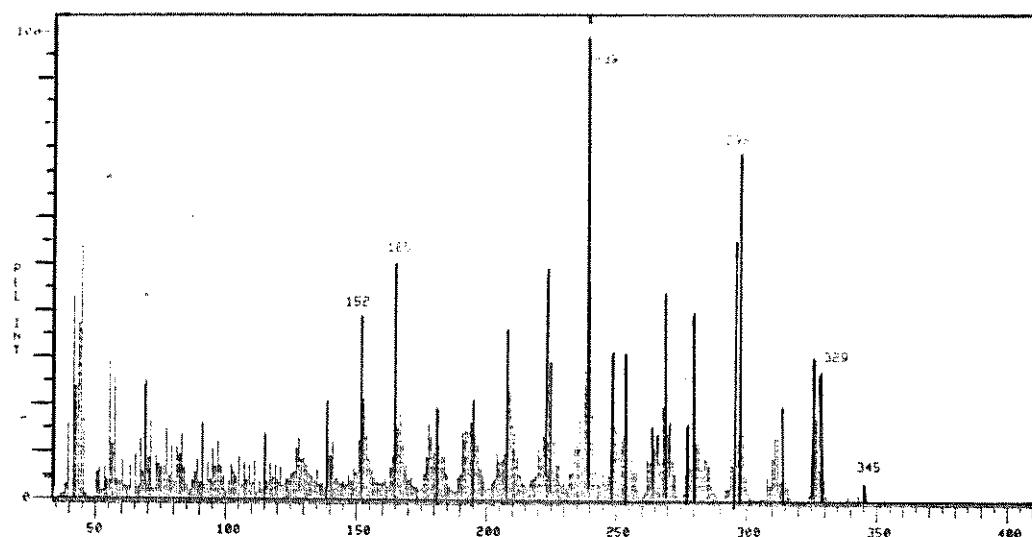
E. 20 - Espectros de RMN^{13}C de N-óxido de erisotrina 72



E.23 - Espectro de IV do N-óxido de eritrartina 73



E.22 - Espectro de UV do N-óxido de Eritrartina 73



ERITRA / 23-SEP-80 / SPECTRUM NUMBER = 29-2 / NORMALIZED TO M+E 209
N-OXIDO ERITRARTINA PROBE TEMP: 140C

COM EXACT MASS= 345.1602

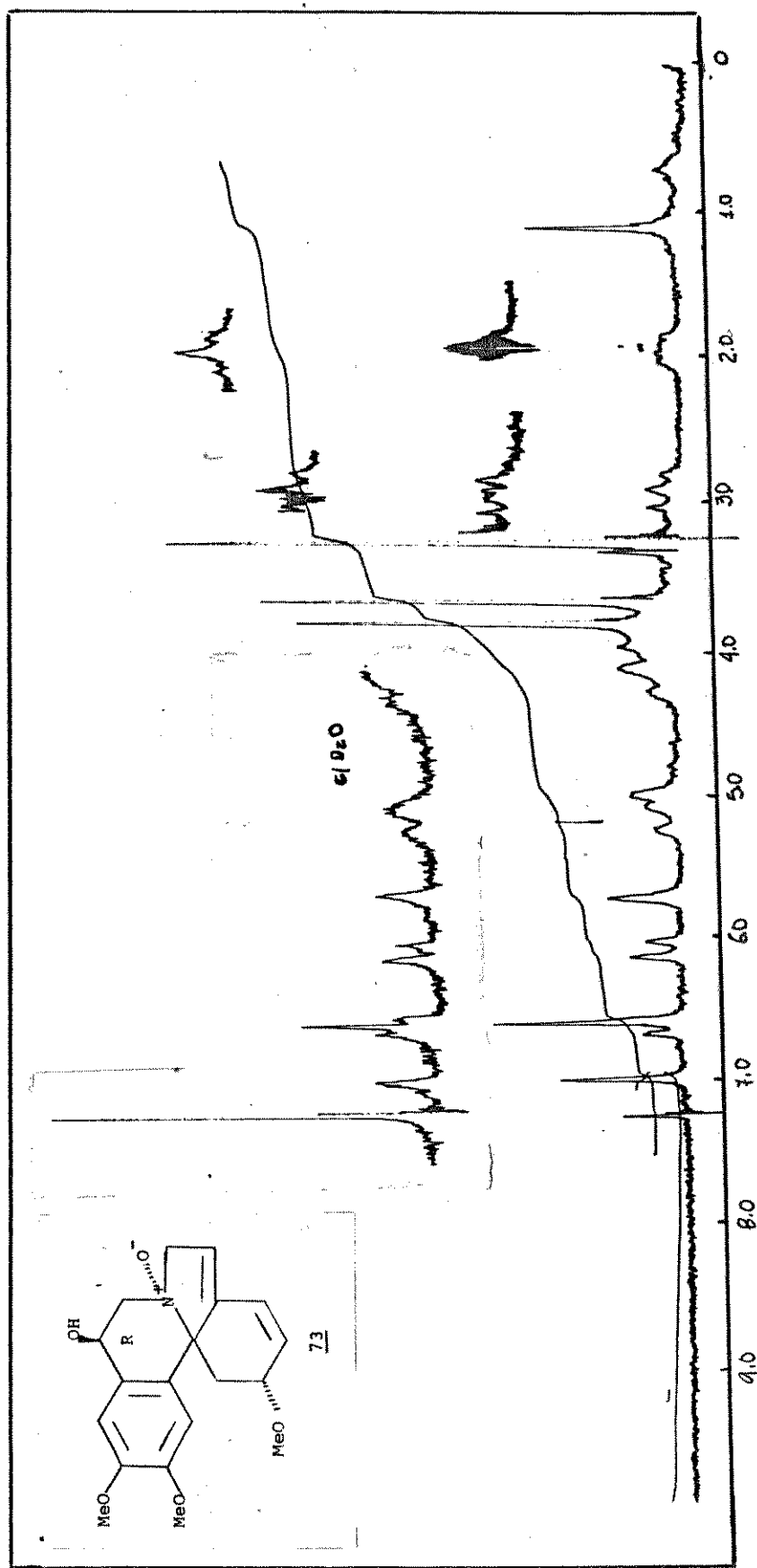
ELEMENT	MASS	VALENCE	MAX #
C	12.000000	2	25
H	1.007825	0	30
N	14.003074	1	3
O	15.994915	0	7

C19-H23-N1-O5

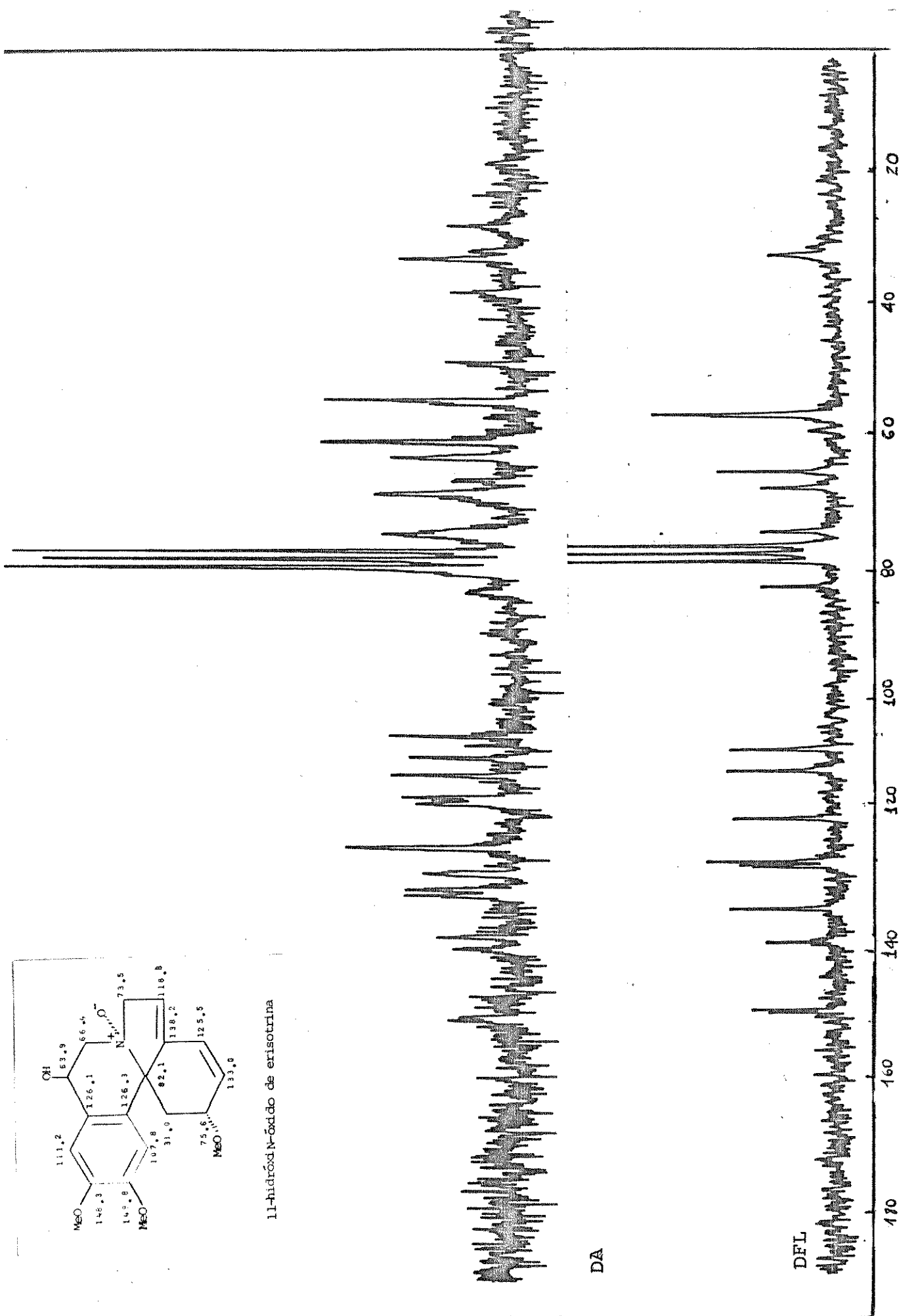
NOMINAL MASS	EXACT MASS	CALCULATED MASS	INTENSITY	ERROR MMU	COMPOSITION
345	345.1602	345.1603	0.00	-0.09	C 22 H 21 N 2 O 2
		345.1576		2.59	C 19 H 23 N 1 O 5

OPTION>

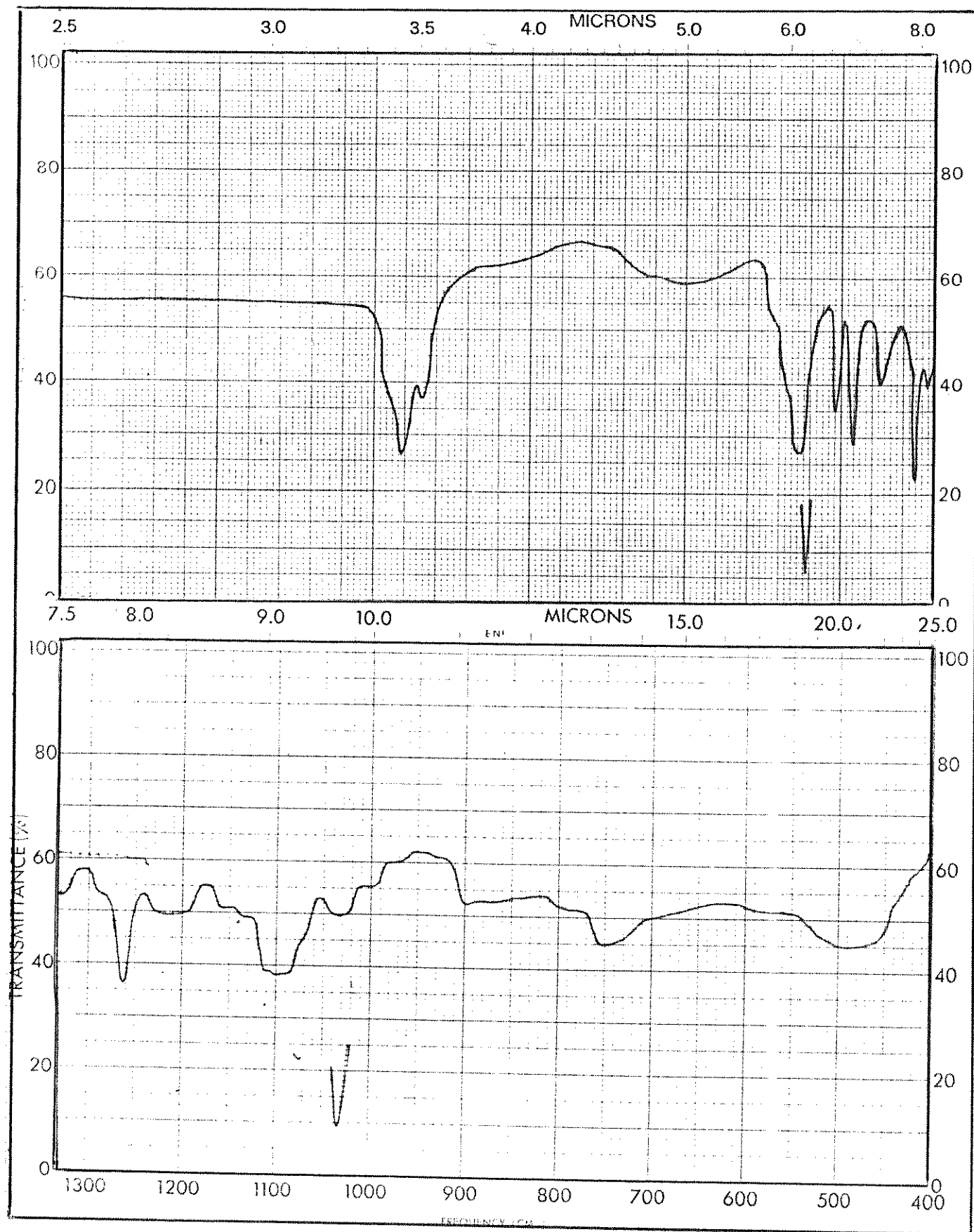
E.21 - Espectro de massa de N-óxido de eritrartina 73



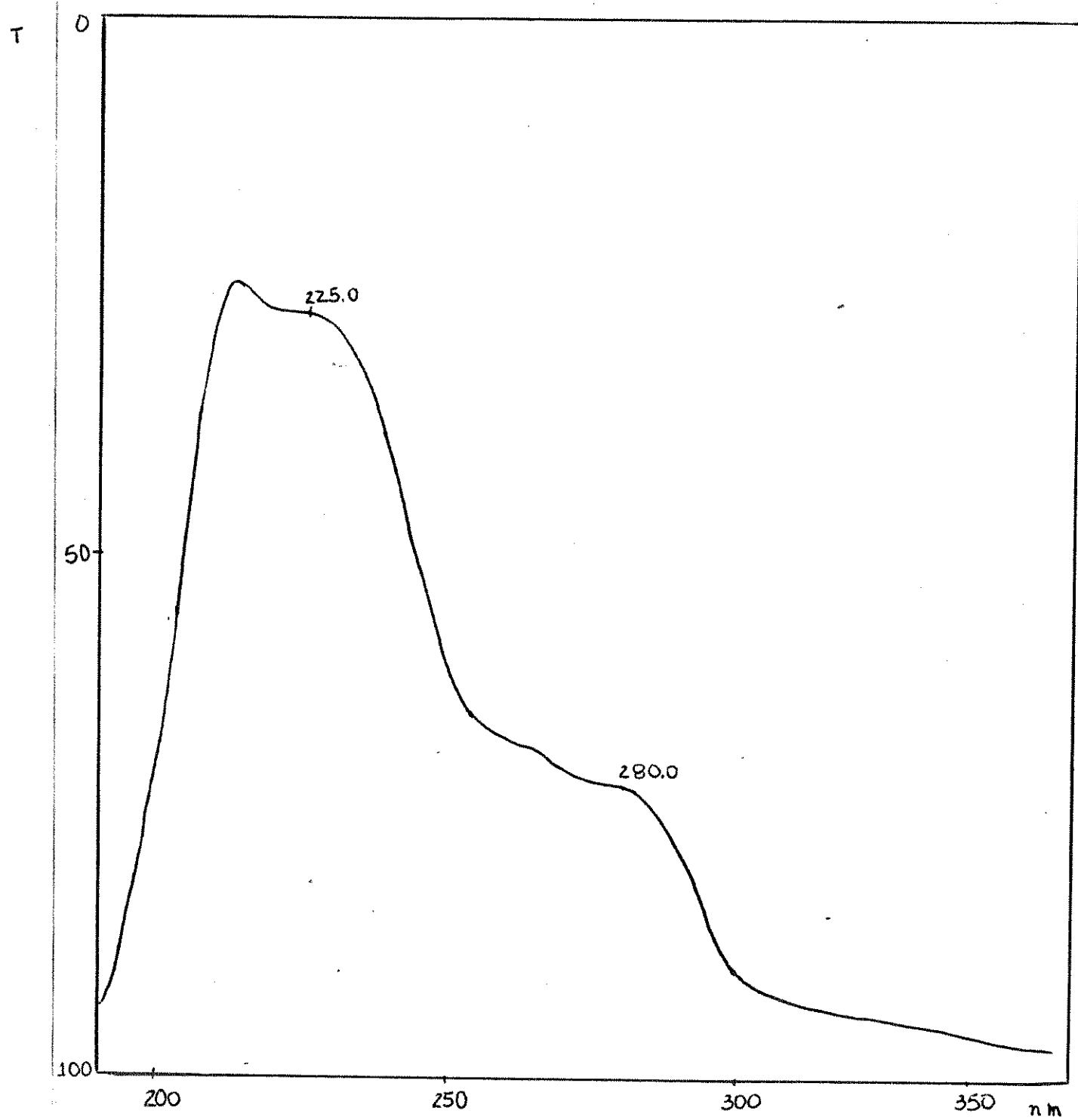
E. 24 - Espectro de RMN^1H (100 MHz) do N-óxido de eritartina 73



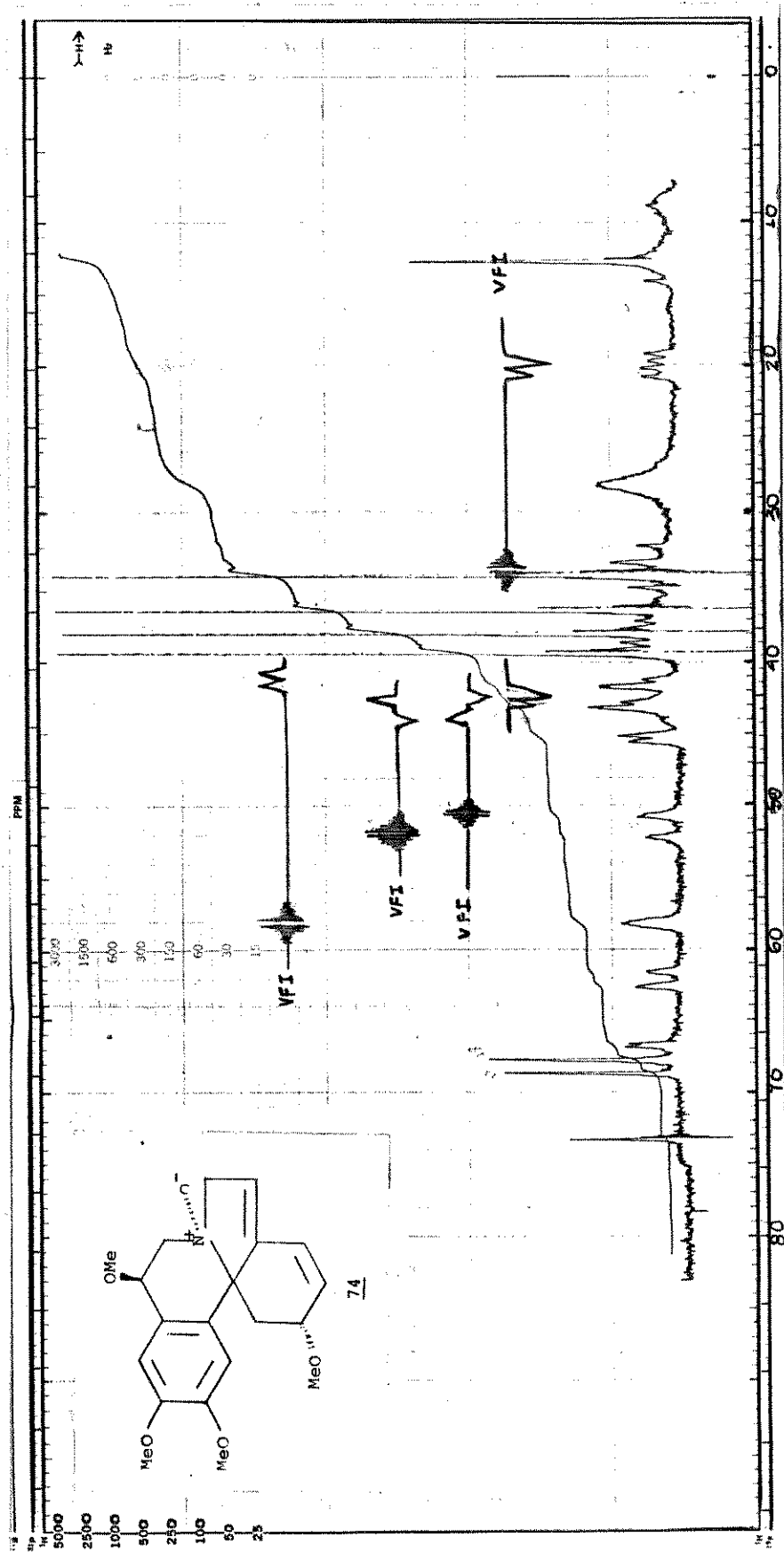
E. 25 - Espectro: de pmn^{13}C do N-óxido de eritrartina 73



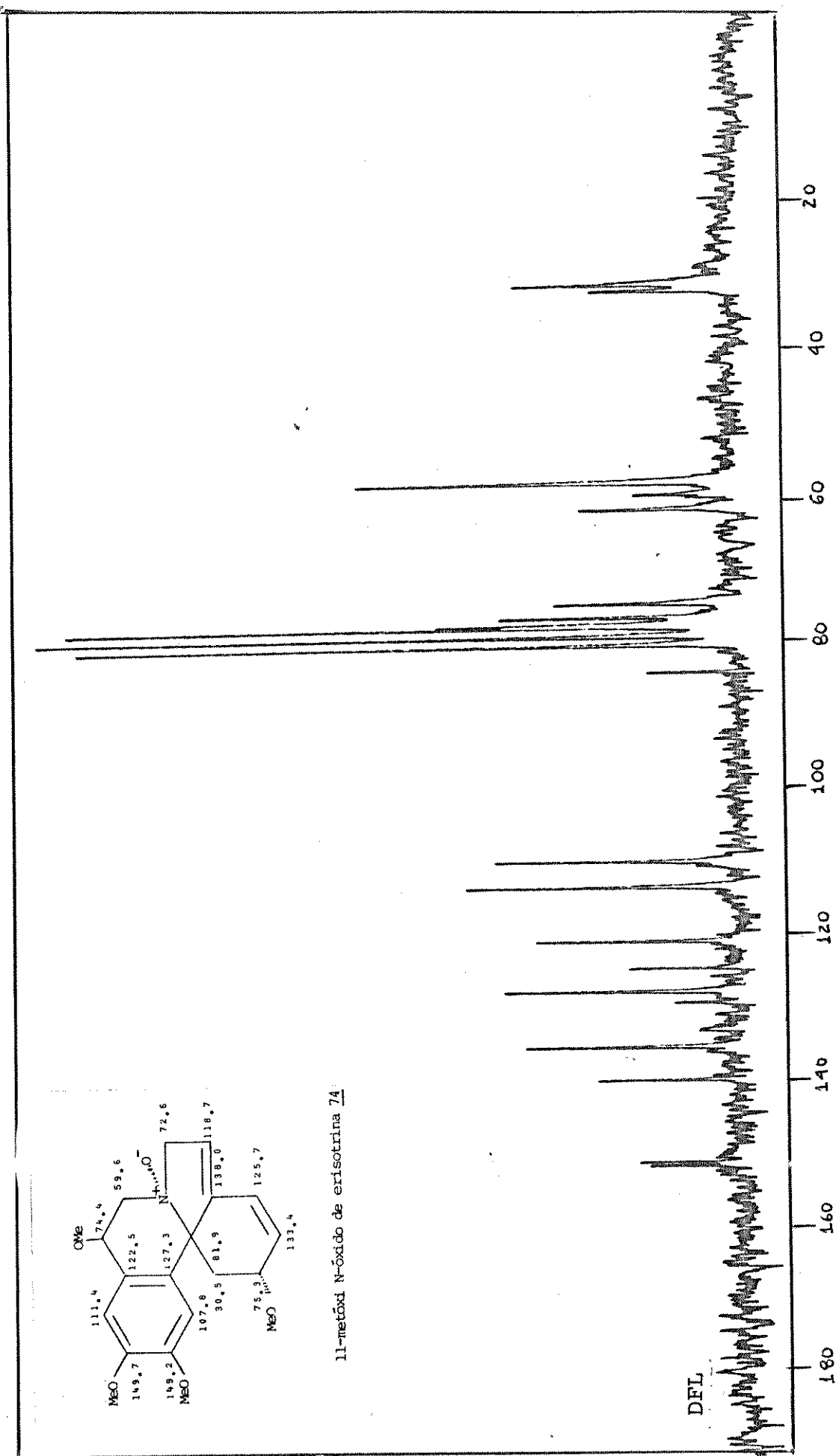
E.27 - Espectro de IV de N-óxido de eritristemina 74

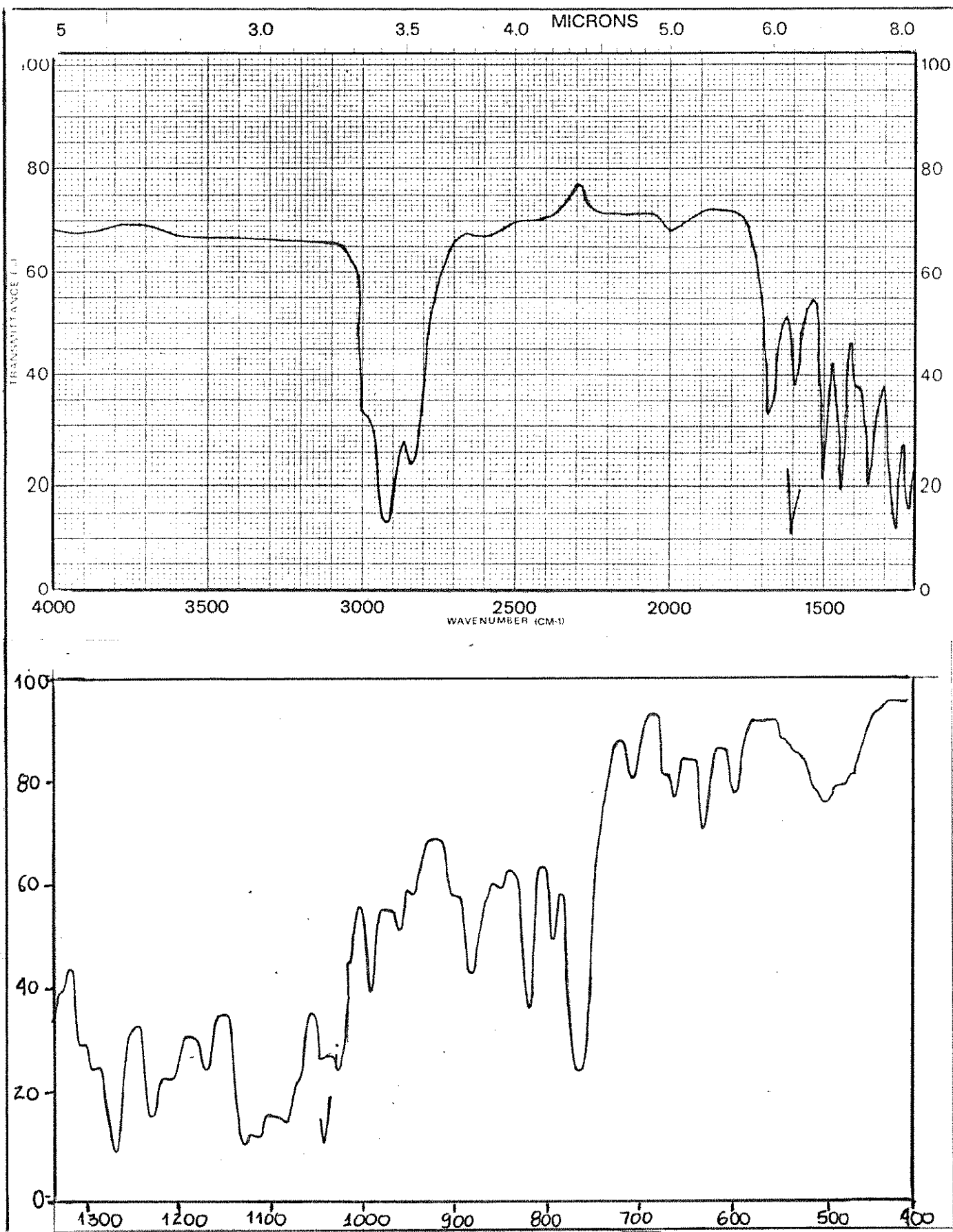


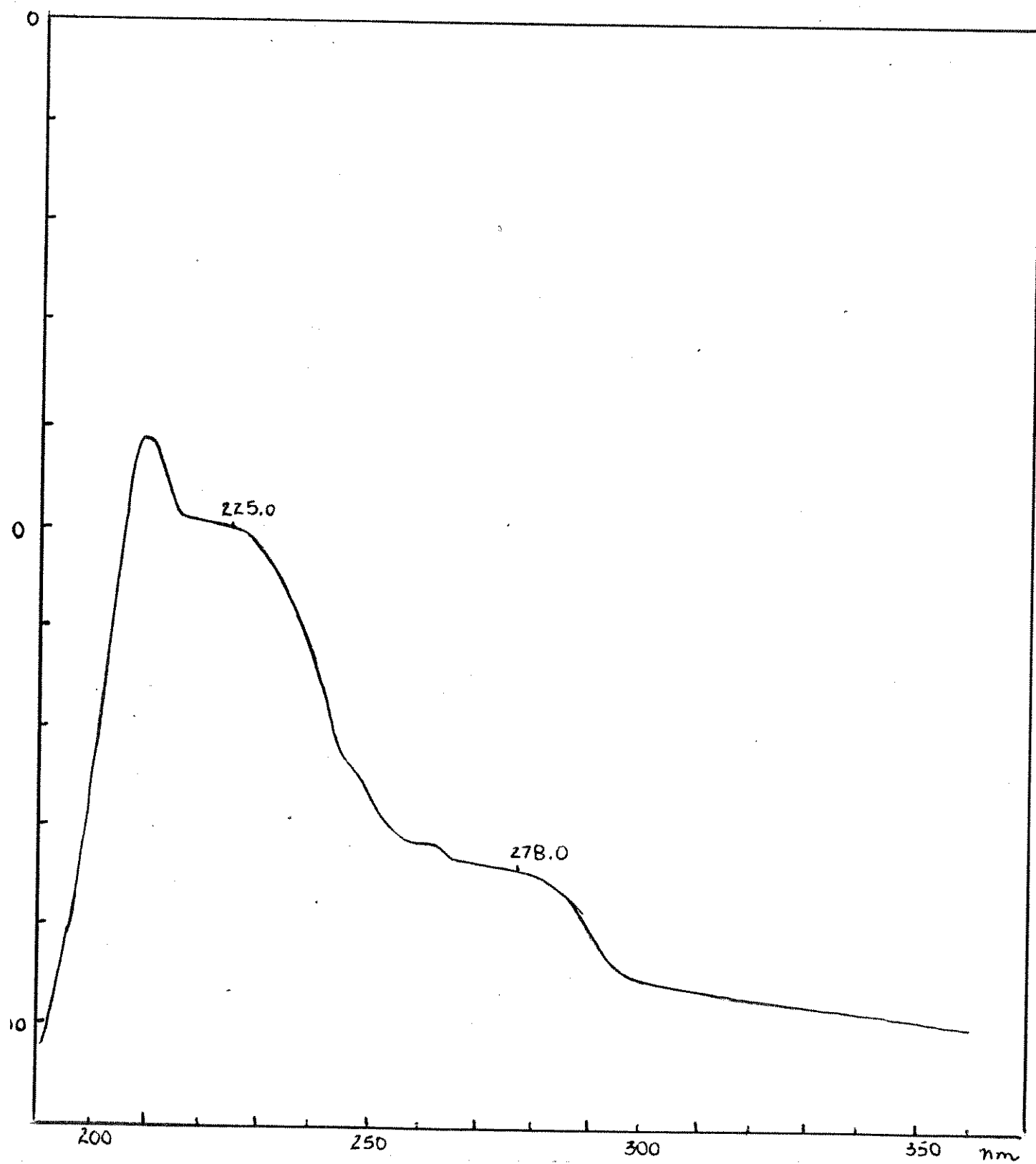
E.26 - Espectro de UV de N-Óxido de eritristemina 74



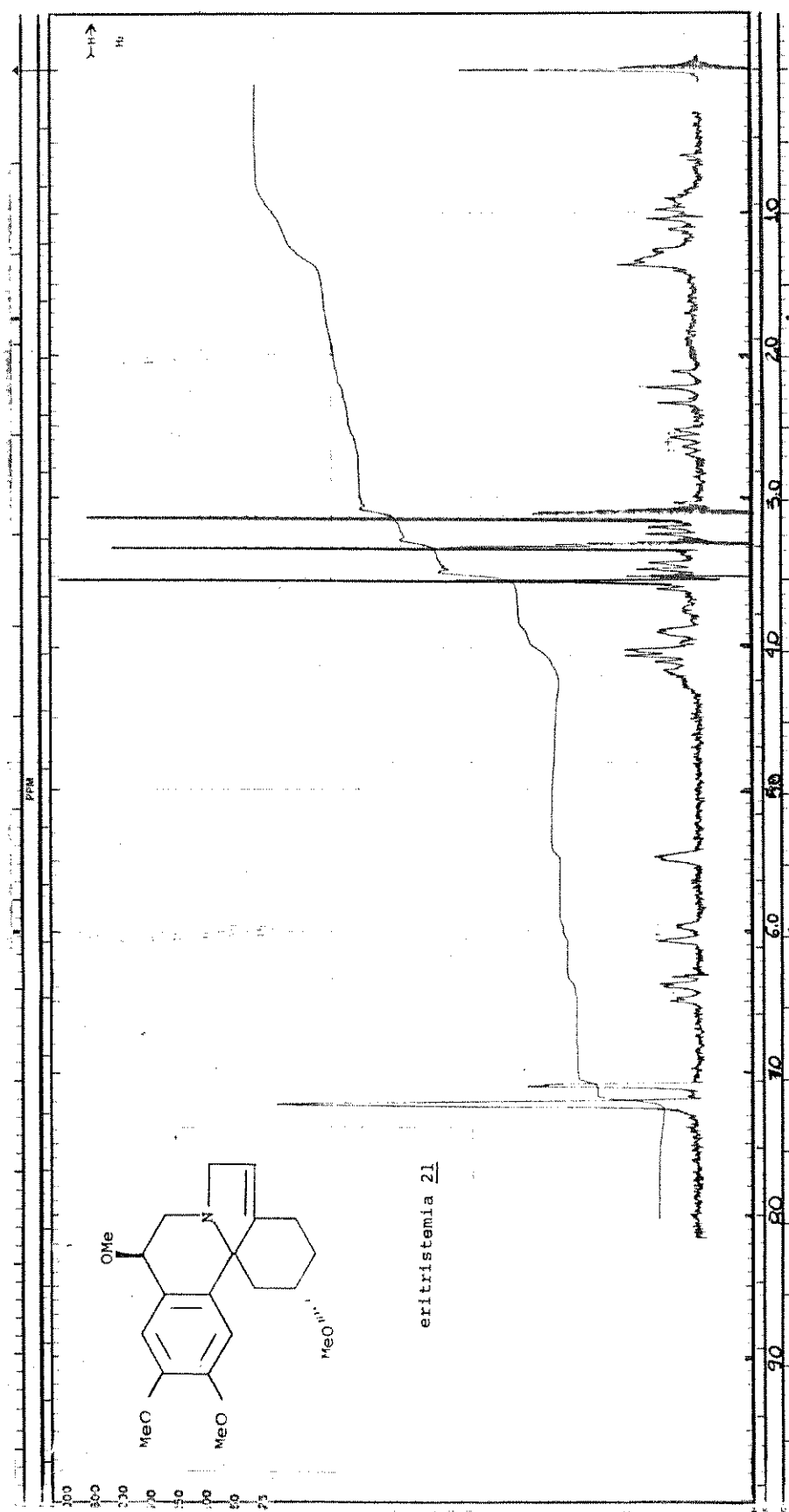
E.28 - Espectro de RMN ^1H (100 MHz) de N-óxido de eritristemina 74

E.29 - Espectro de RMN¹³C de N-Óxido de erisotrina 74

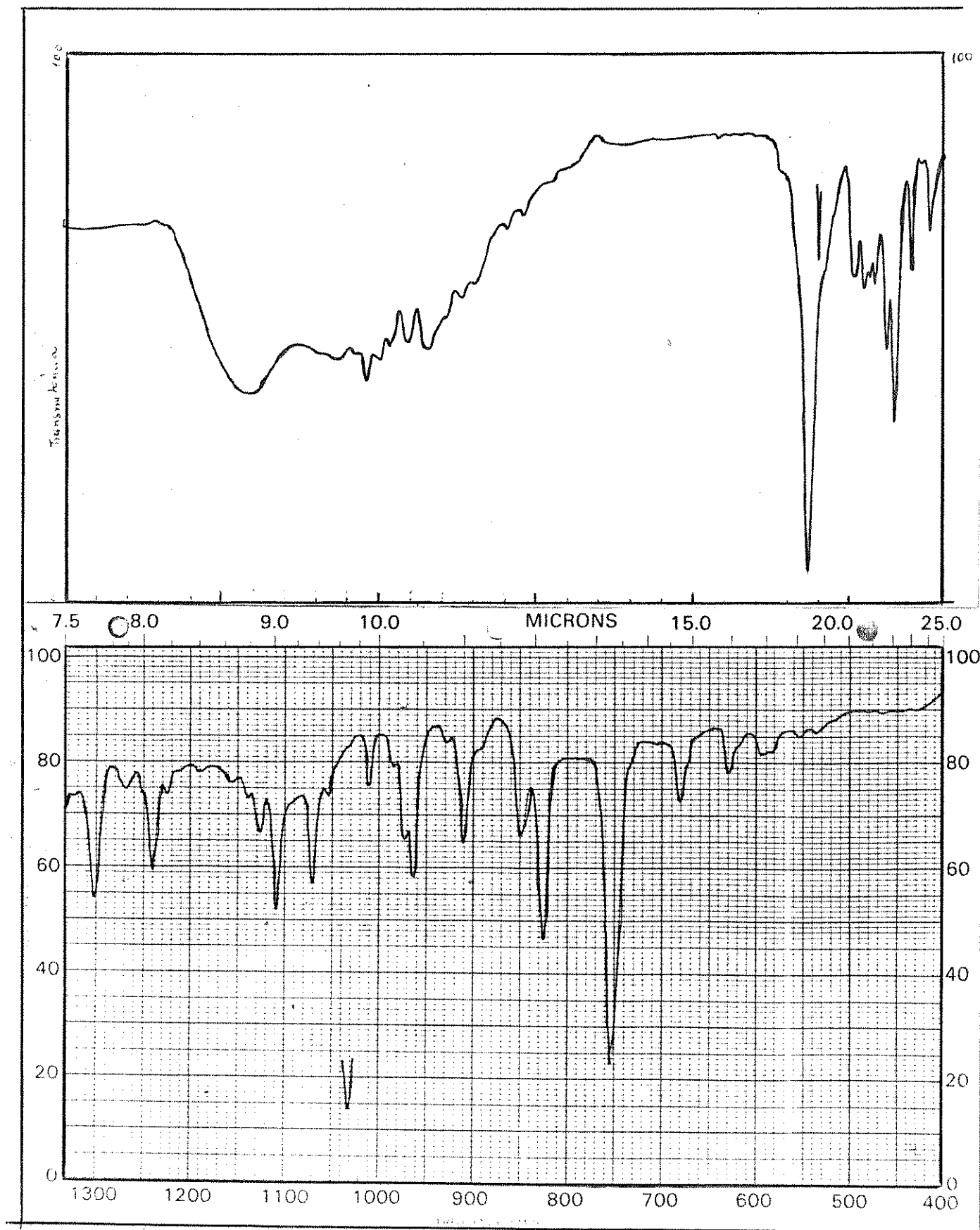
E31 - Espectro de IV de eritristemina 21



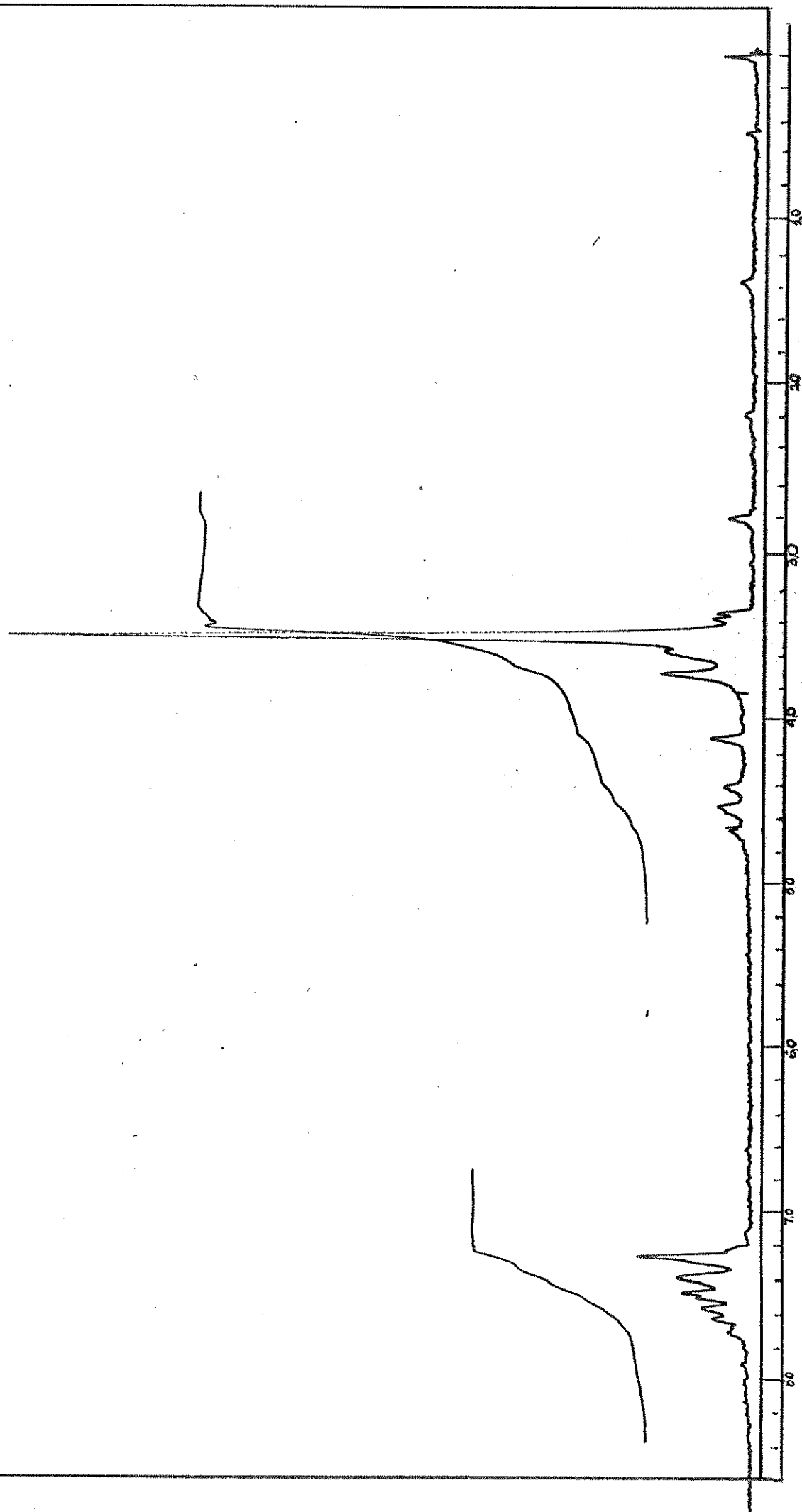
E.30 - Espectro de UV da eritristemina 21



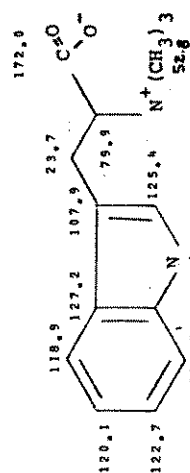
E.32 - Espectro de RMN^1H (100 MHz) de eritristemina 21



E.33. - Espectro de IV da hipaforina 57



E.34 + Espectro de RMN^1H (60 MHz) da hipaforina 57

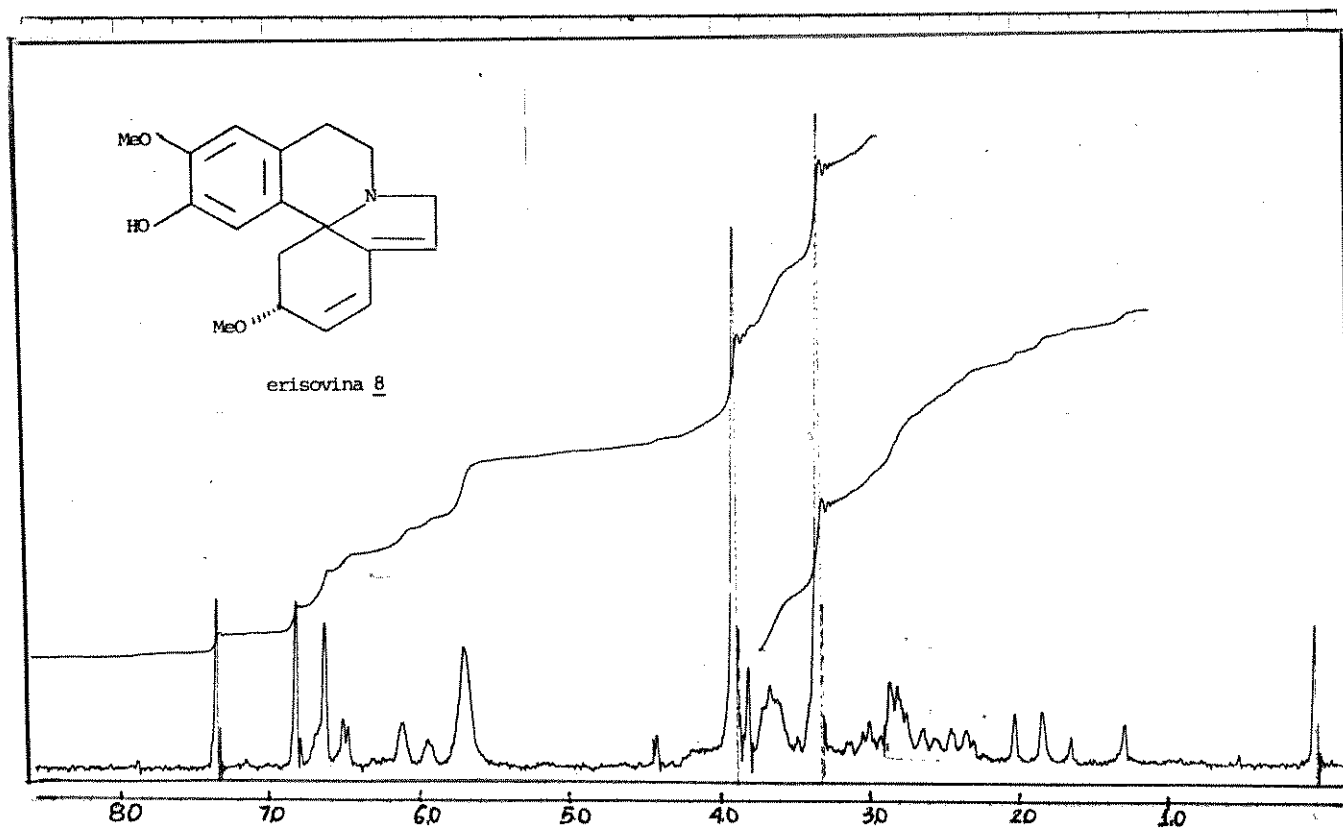
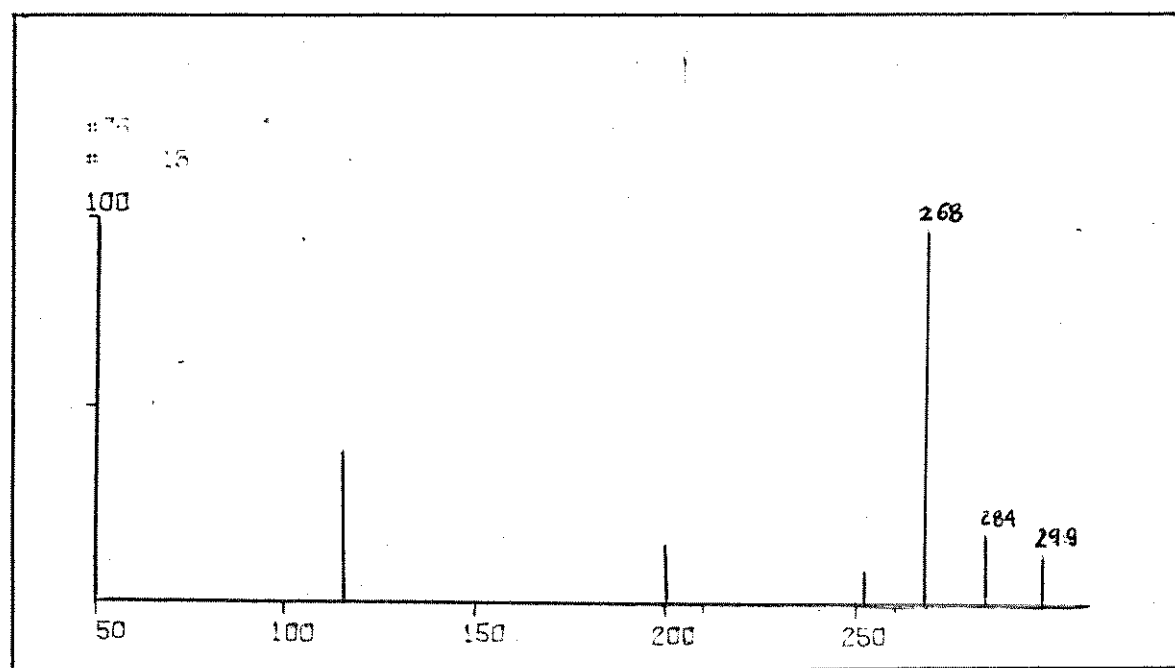


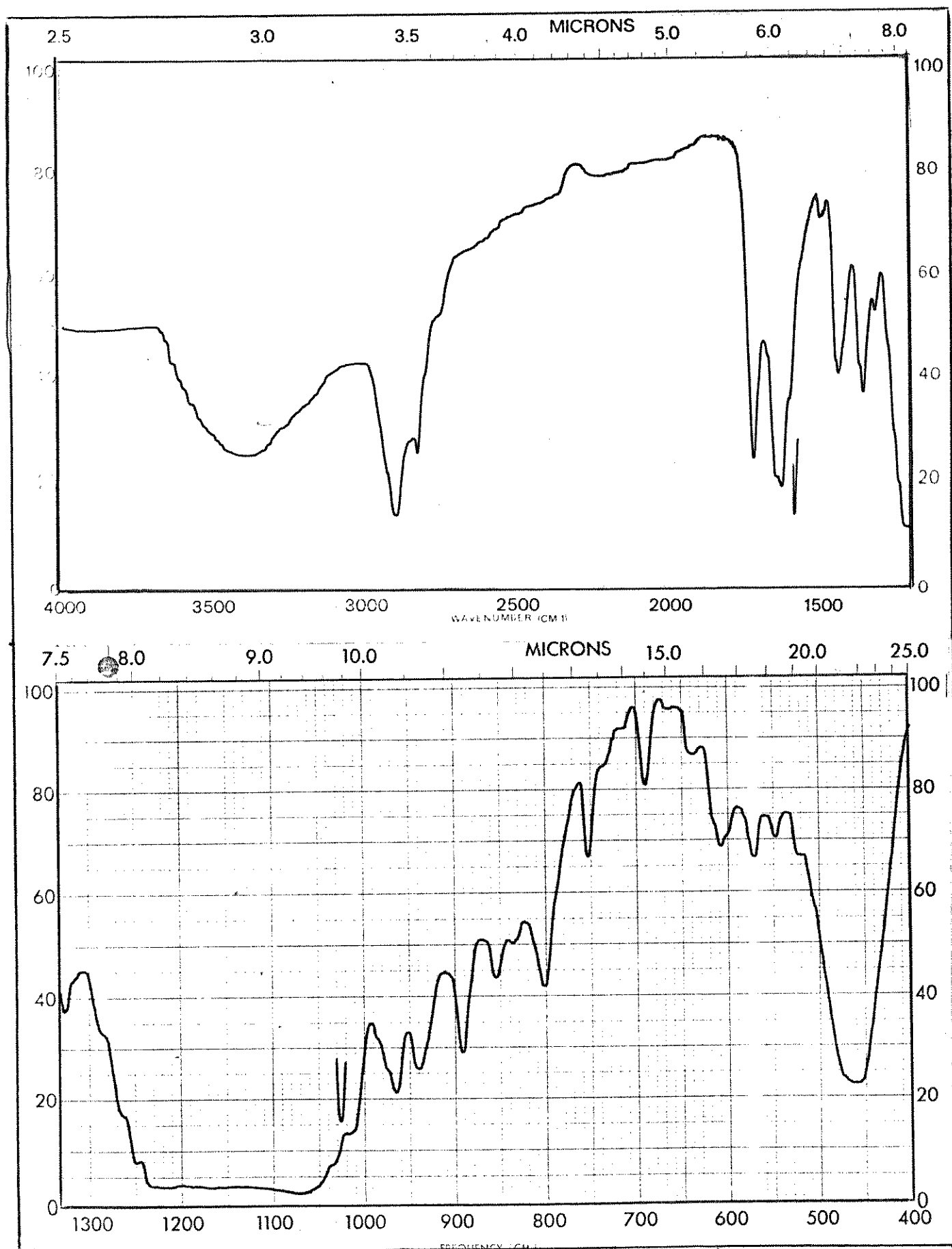
hipaforina 57

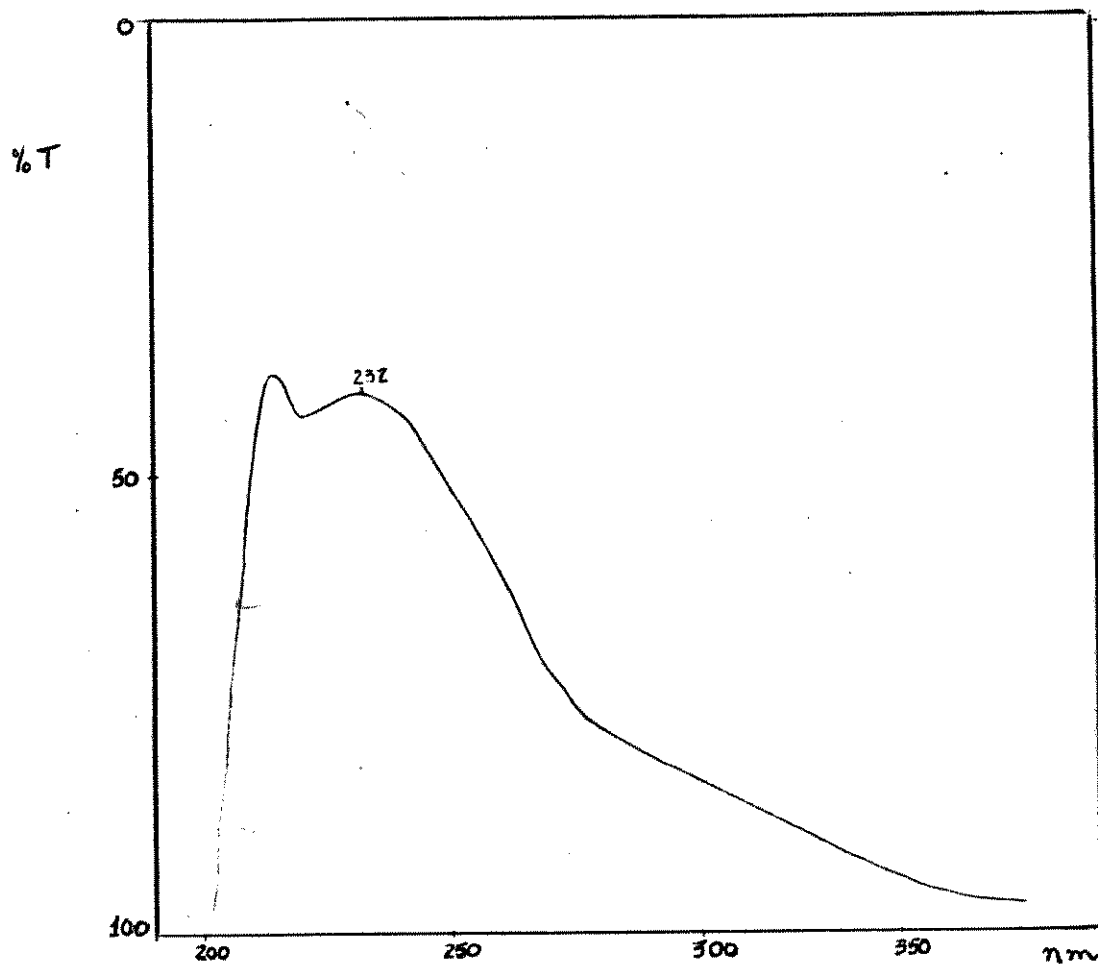
DFE

DFL

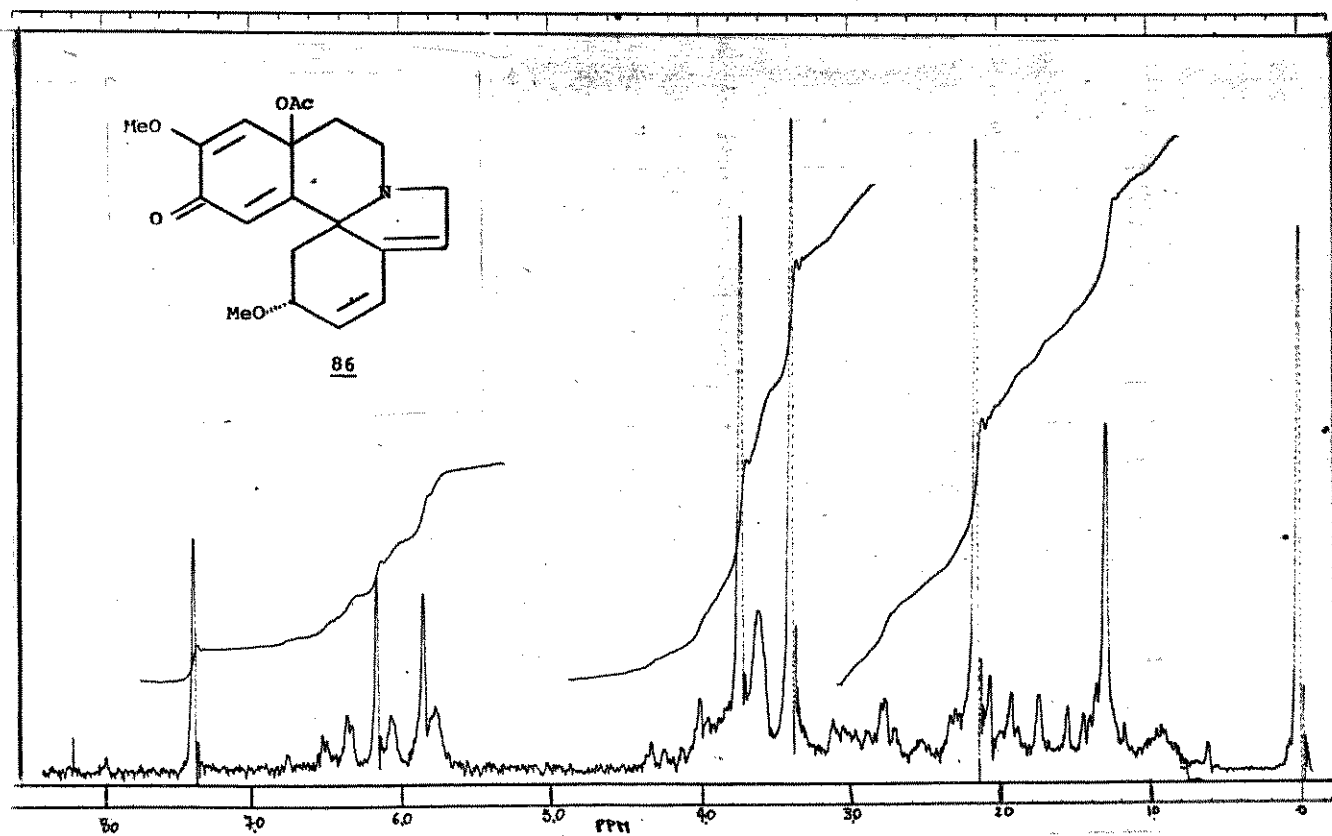
E.35 - Espectros de RMN^{13}C da hipaforina 57

E.36 - Espectro de RMN ^1H (60 MHz) da erisovina 8E.37 - Espectro de massa da erisovina 8

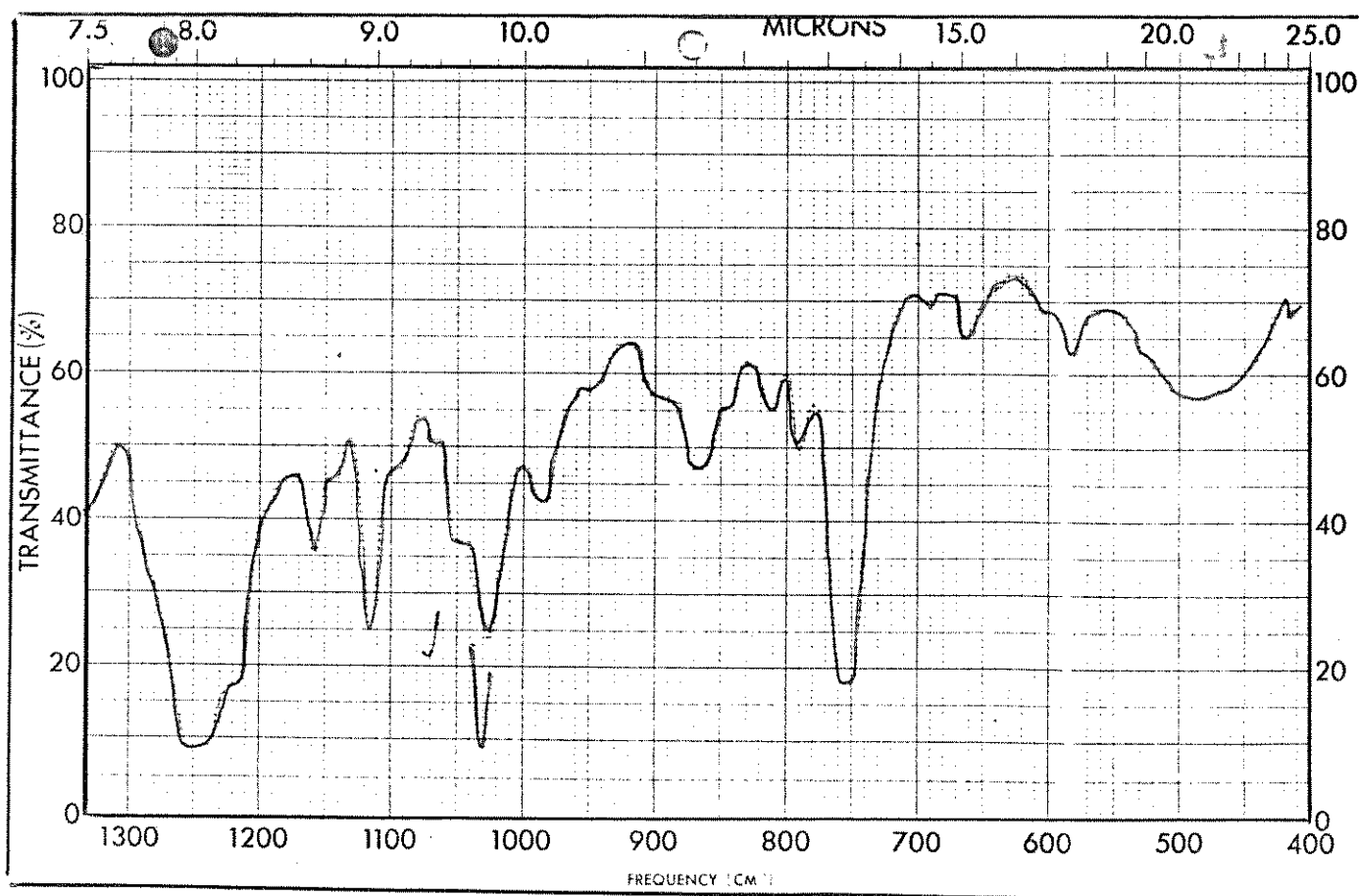
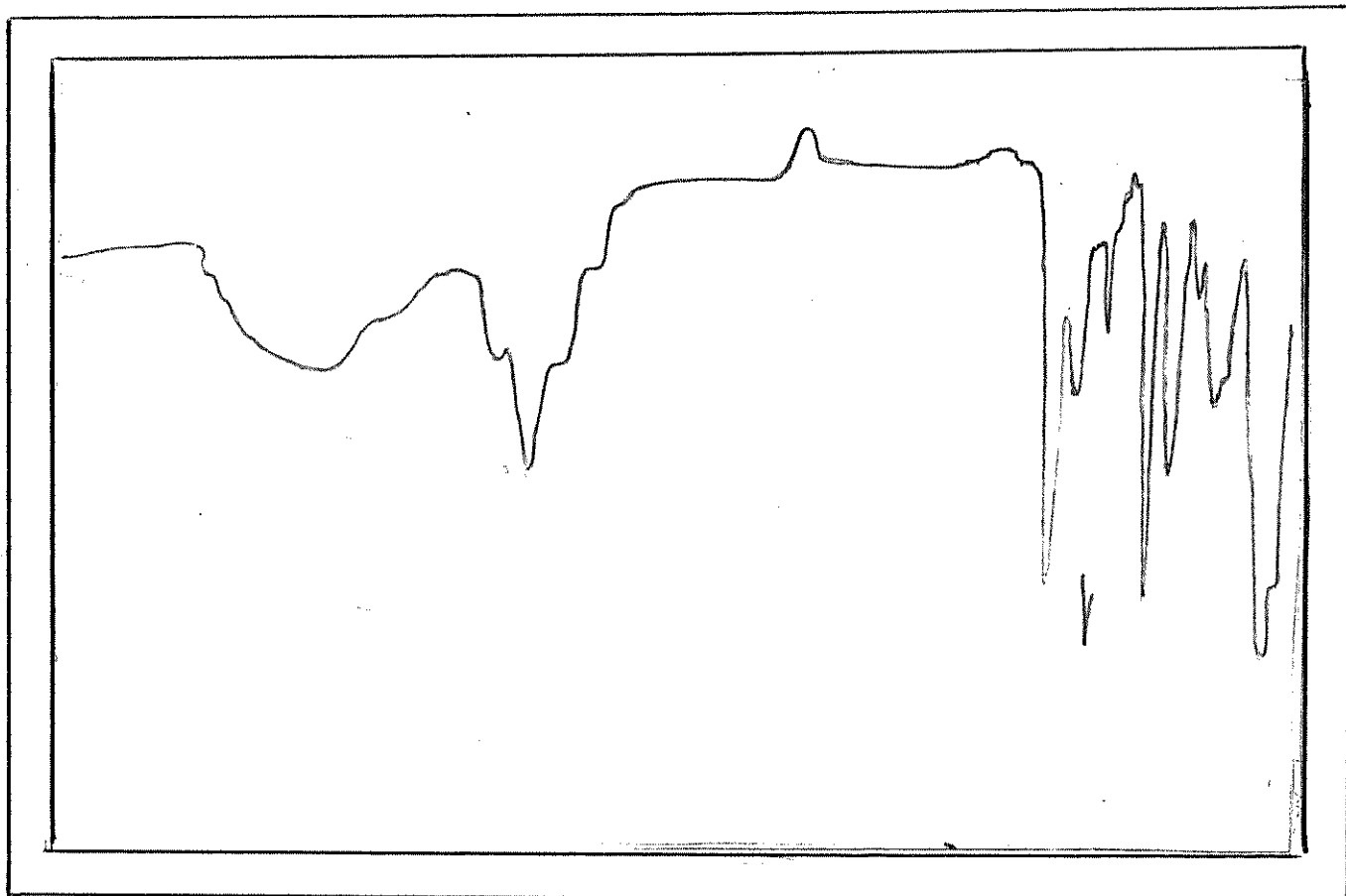
E.39 - Espectro de IV do composto 86



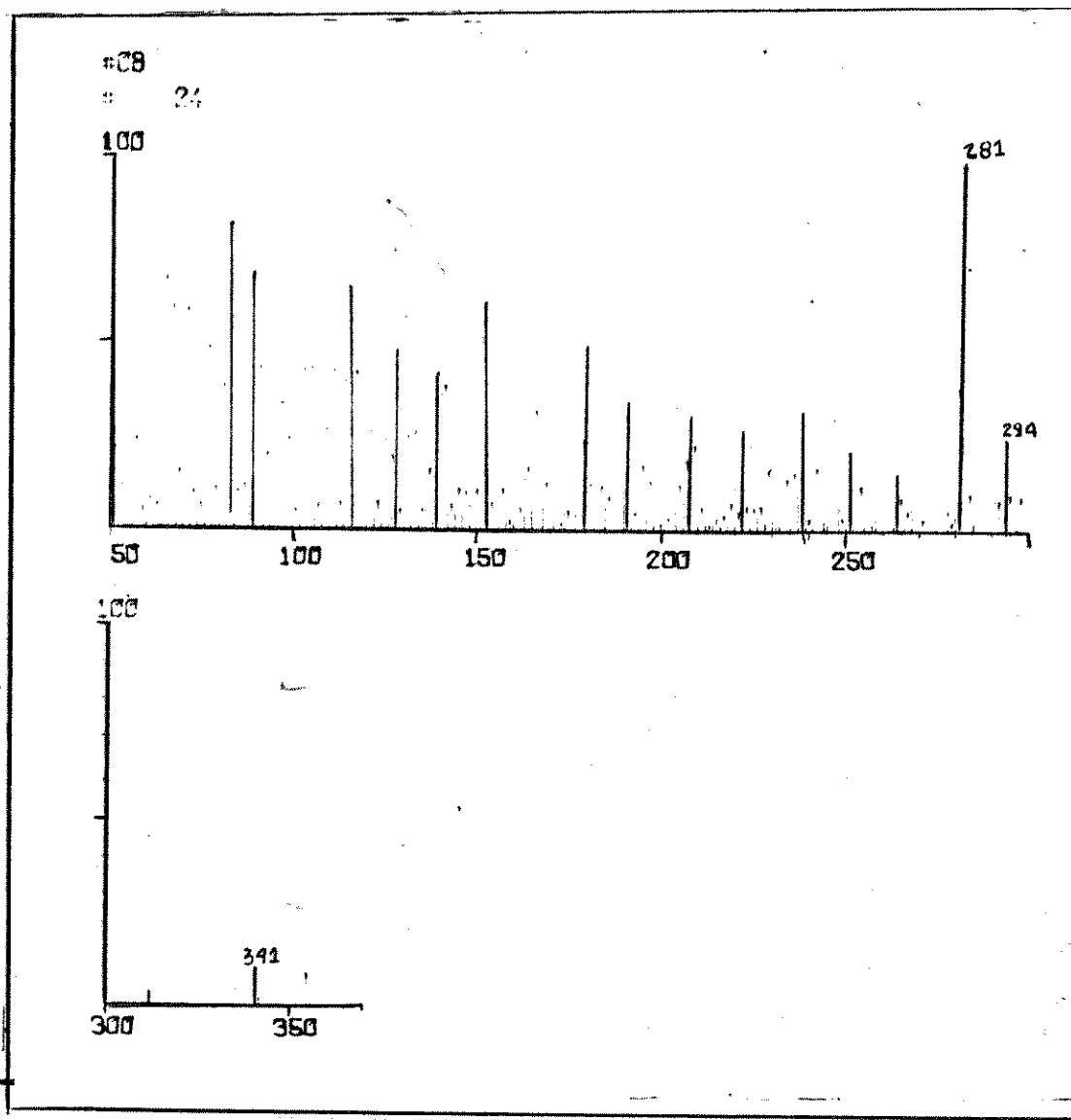
E.38 - Espectro de UV do composto 86



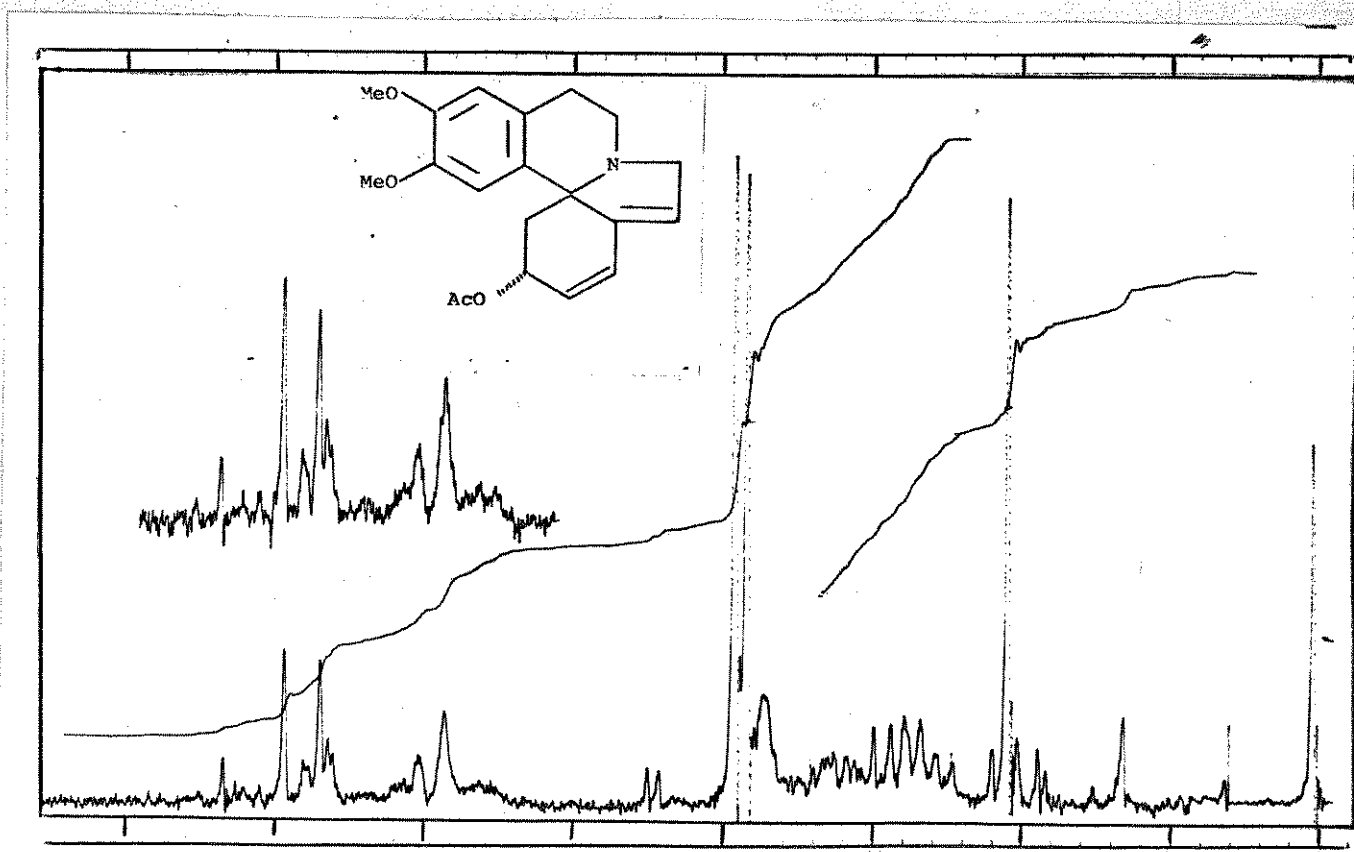
E.40 - Espectro de RMN¹H (60 MHz) do composto 86



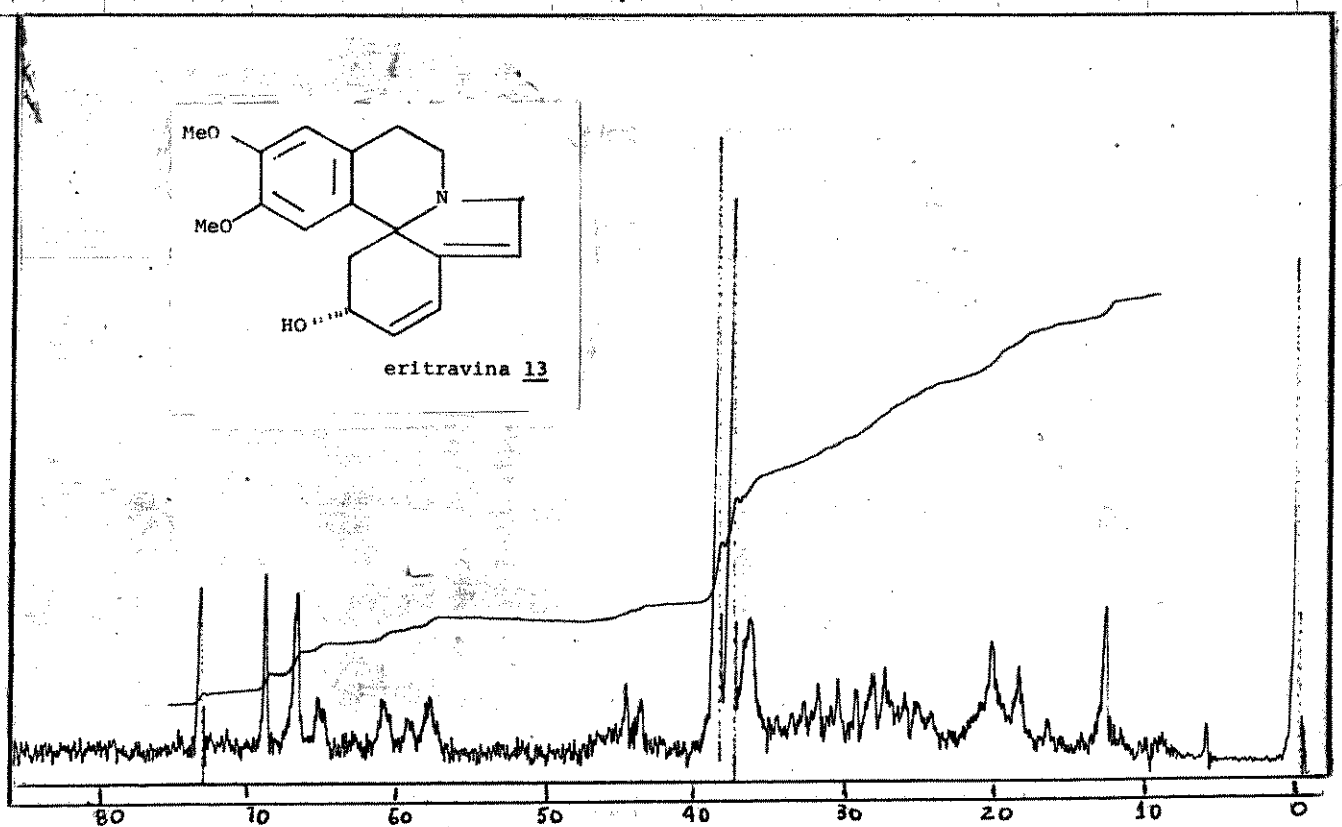
E.41 - Espectro de IV do 3-acetil -eritronina 87



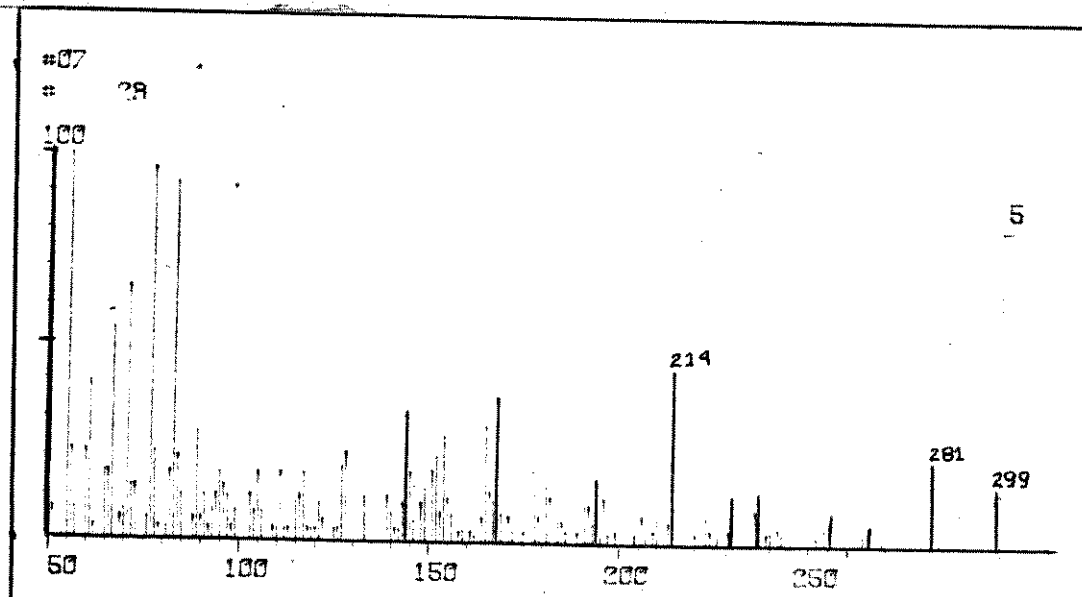
E.42 - Espectro de massa do 3-acetil-eritranina 87



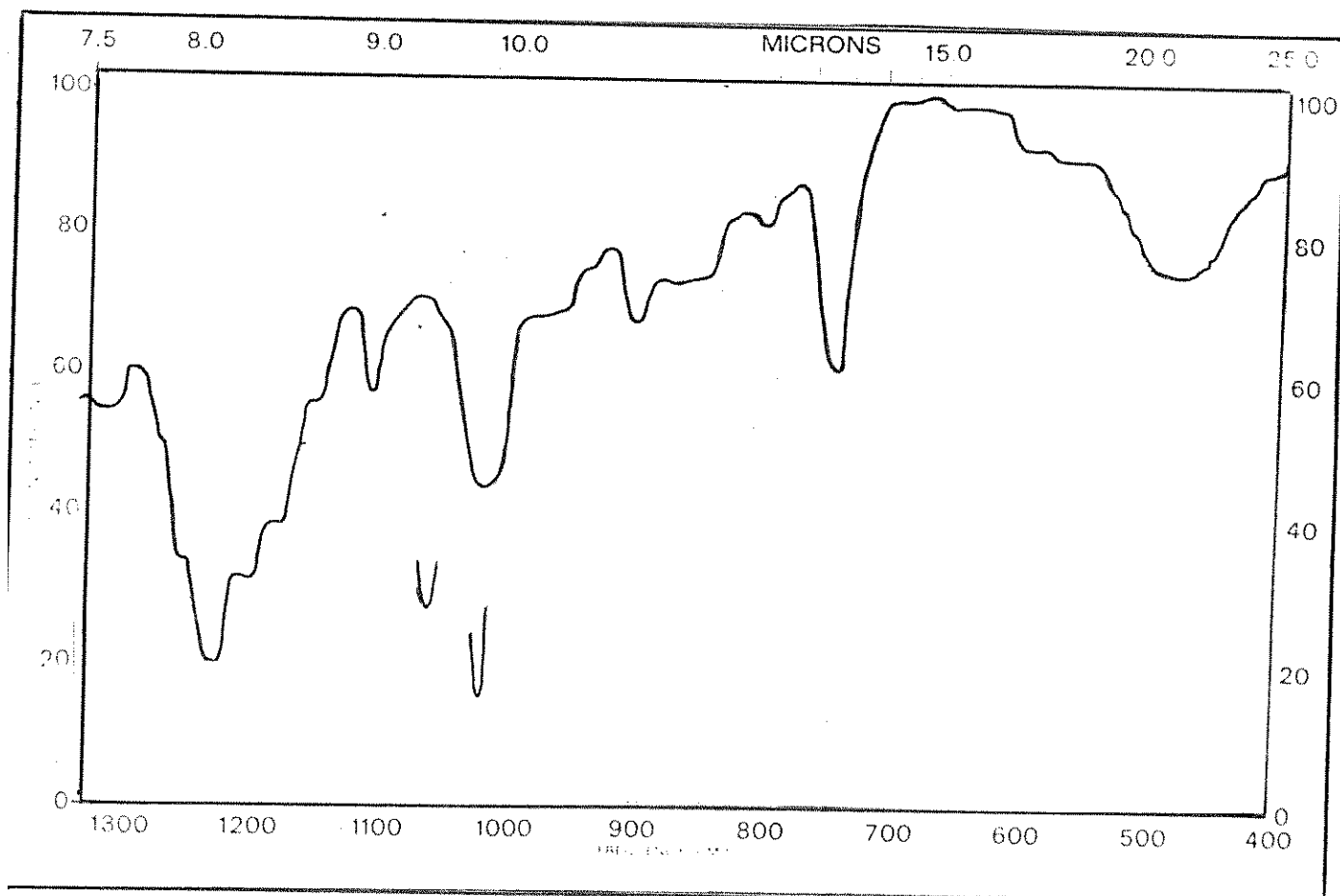
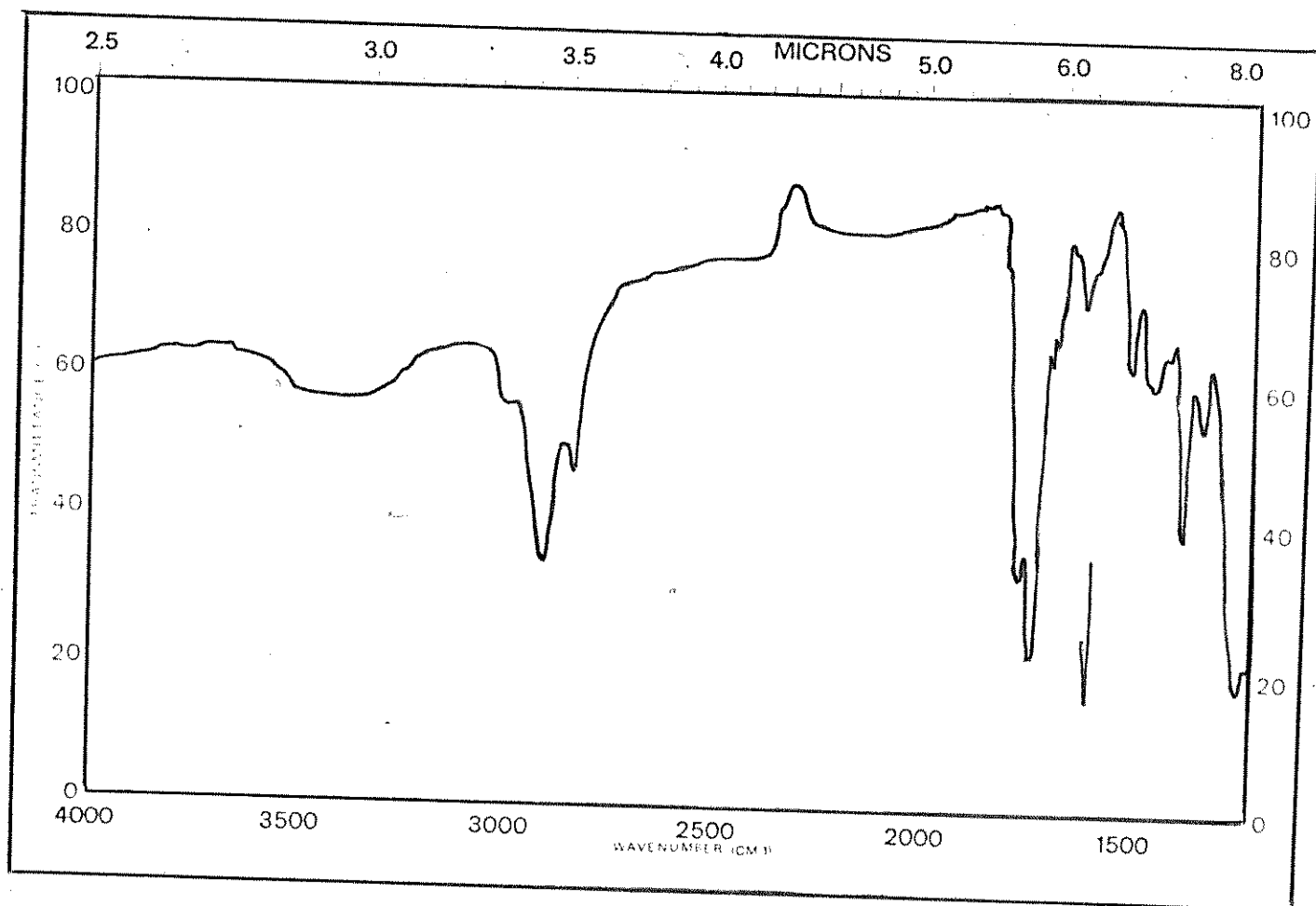
E.43 - Espectro de RMN¹H (60 MHz) do 3-acetil-eritranina 87



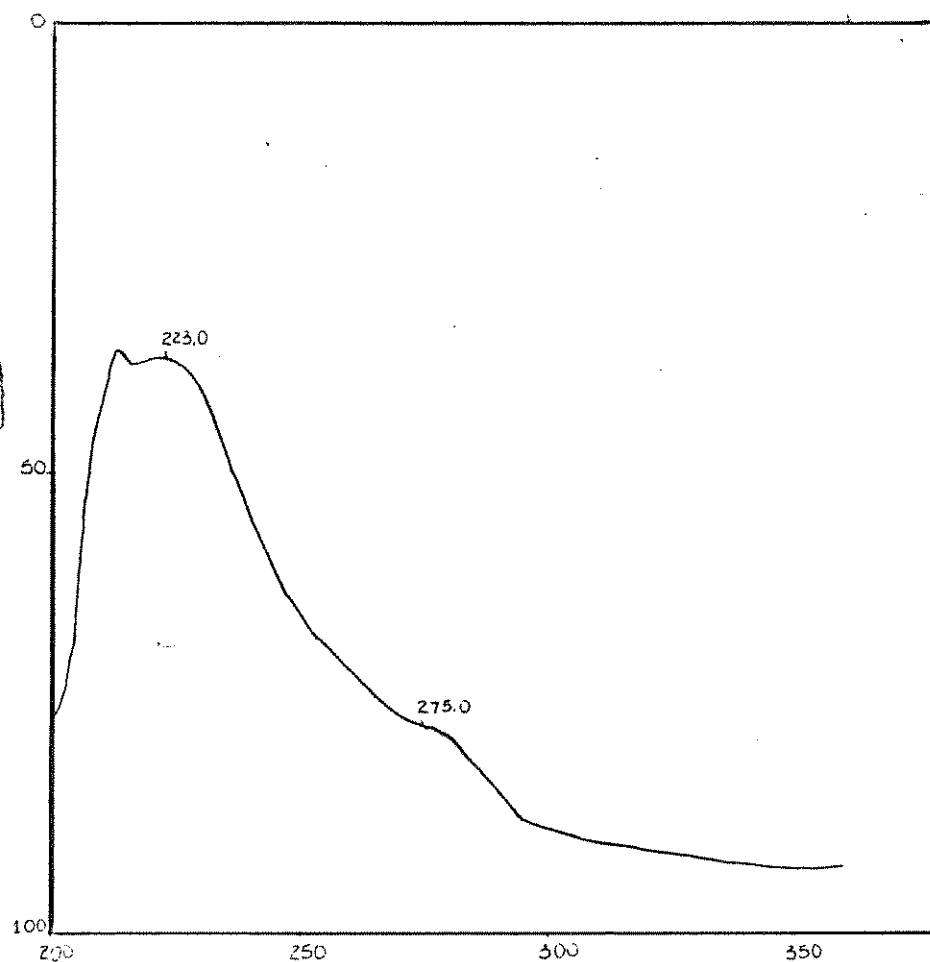
E.44 - RMN¹H (60 MHz) da eritravina 13



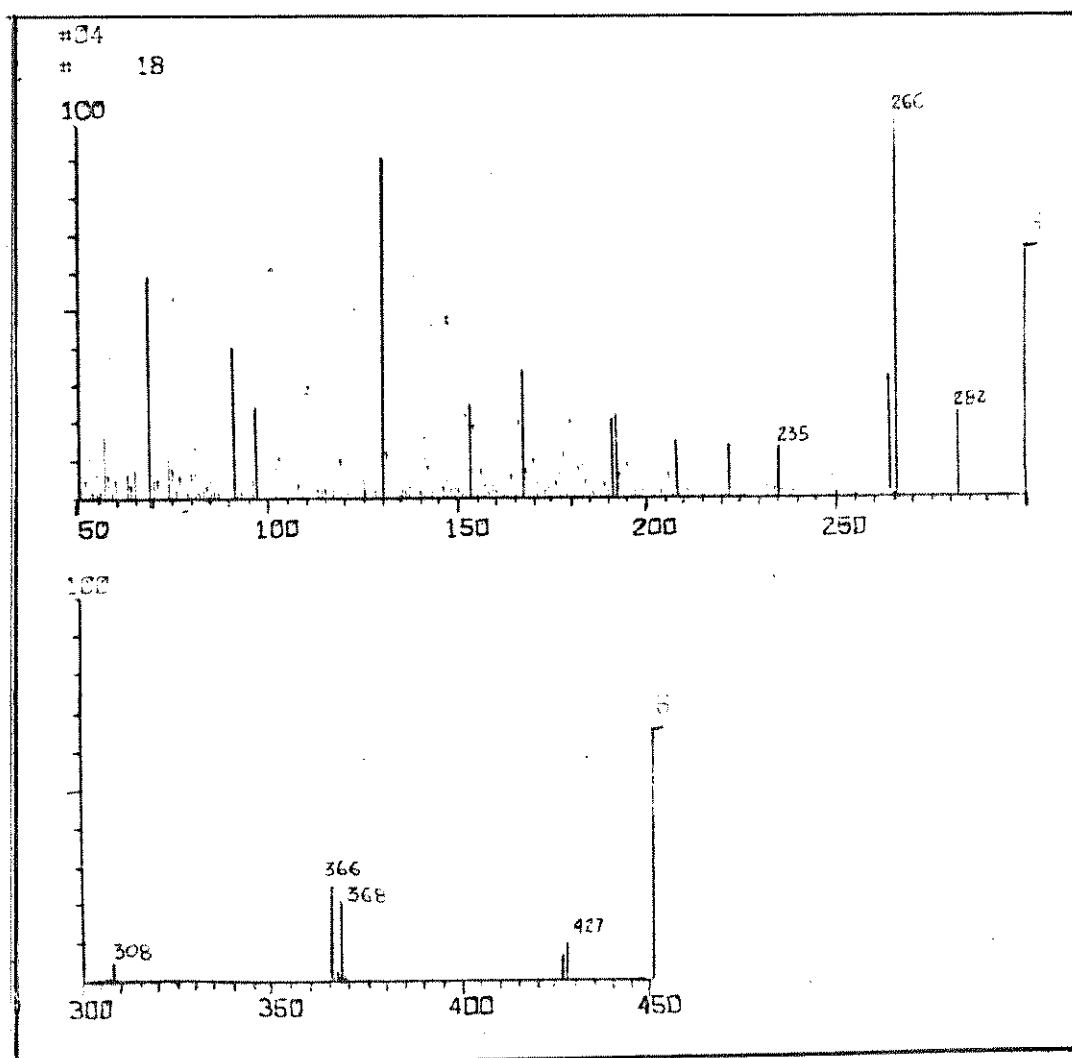
E.45 - Espectro de massa eritravina 13



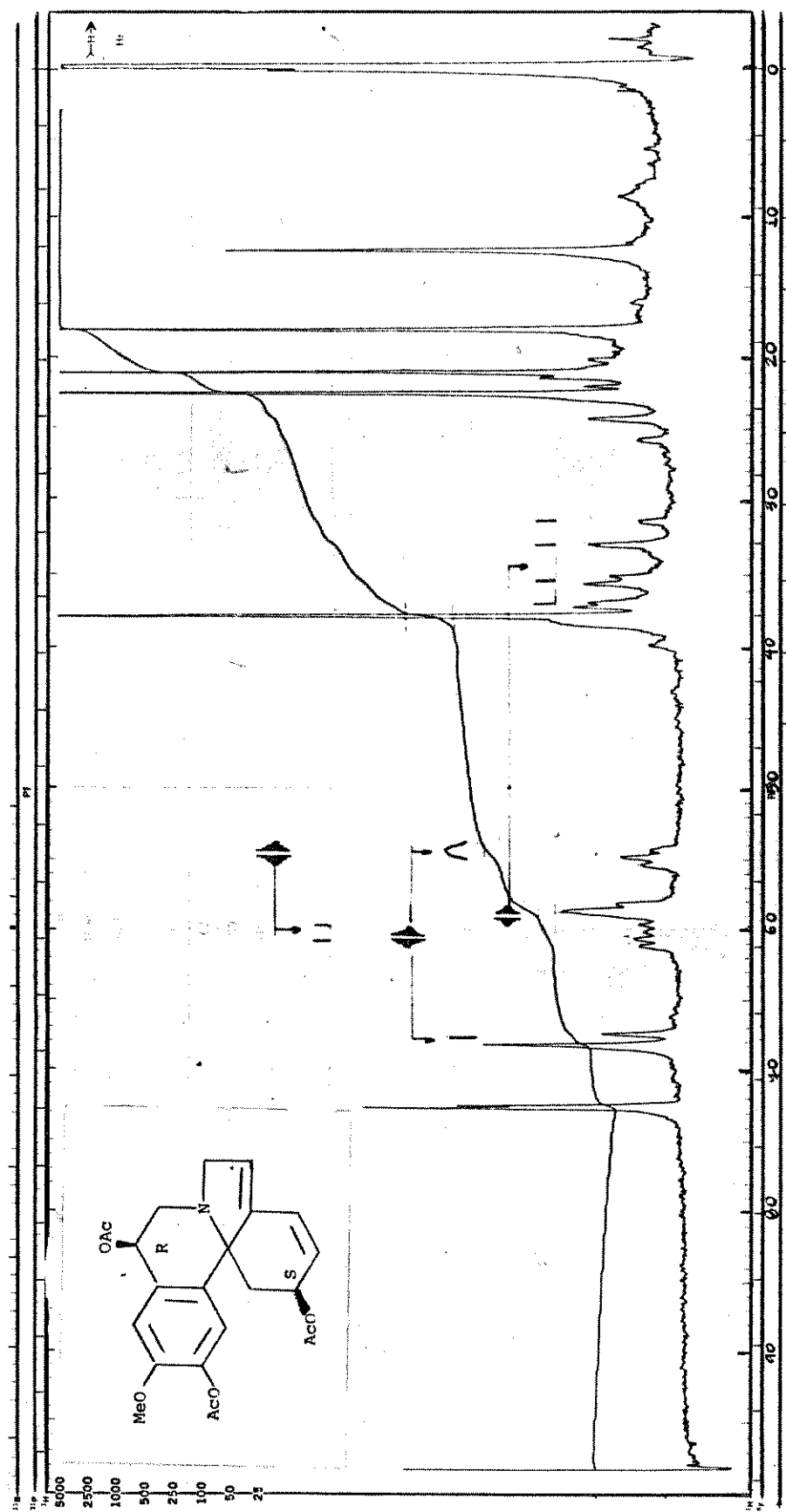
E.47 - Espectro de IV de 3(R),15-diacetil-11(R)-acetoxi erisolina 88



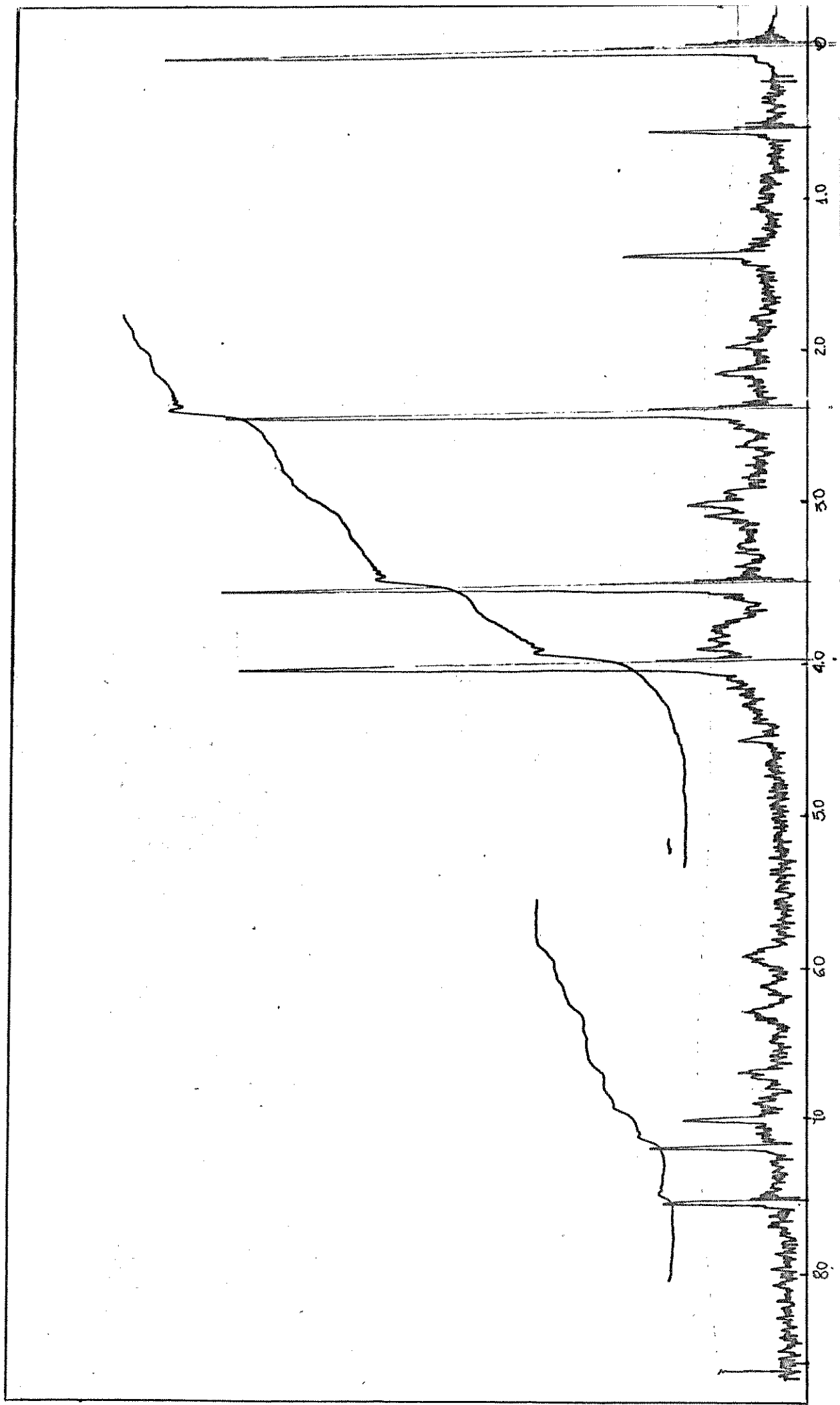
E.46 - Espectro de UV de 3(R),15-diacetil-11(R)-acetoxi erisolina 88



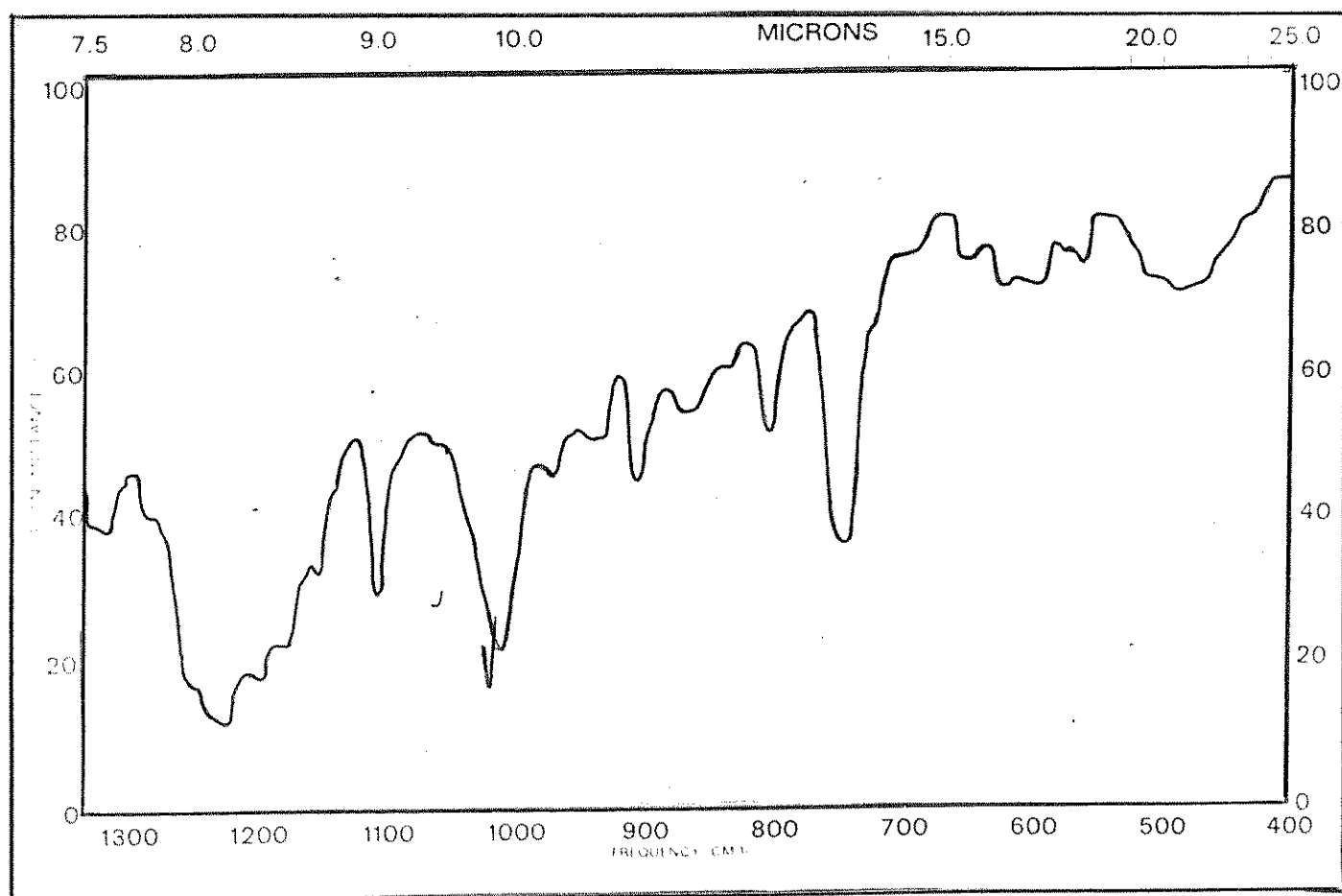
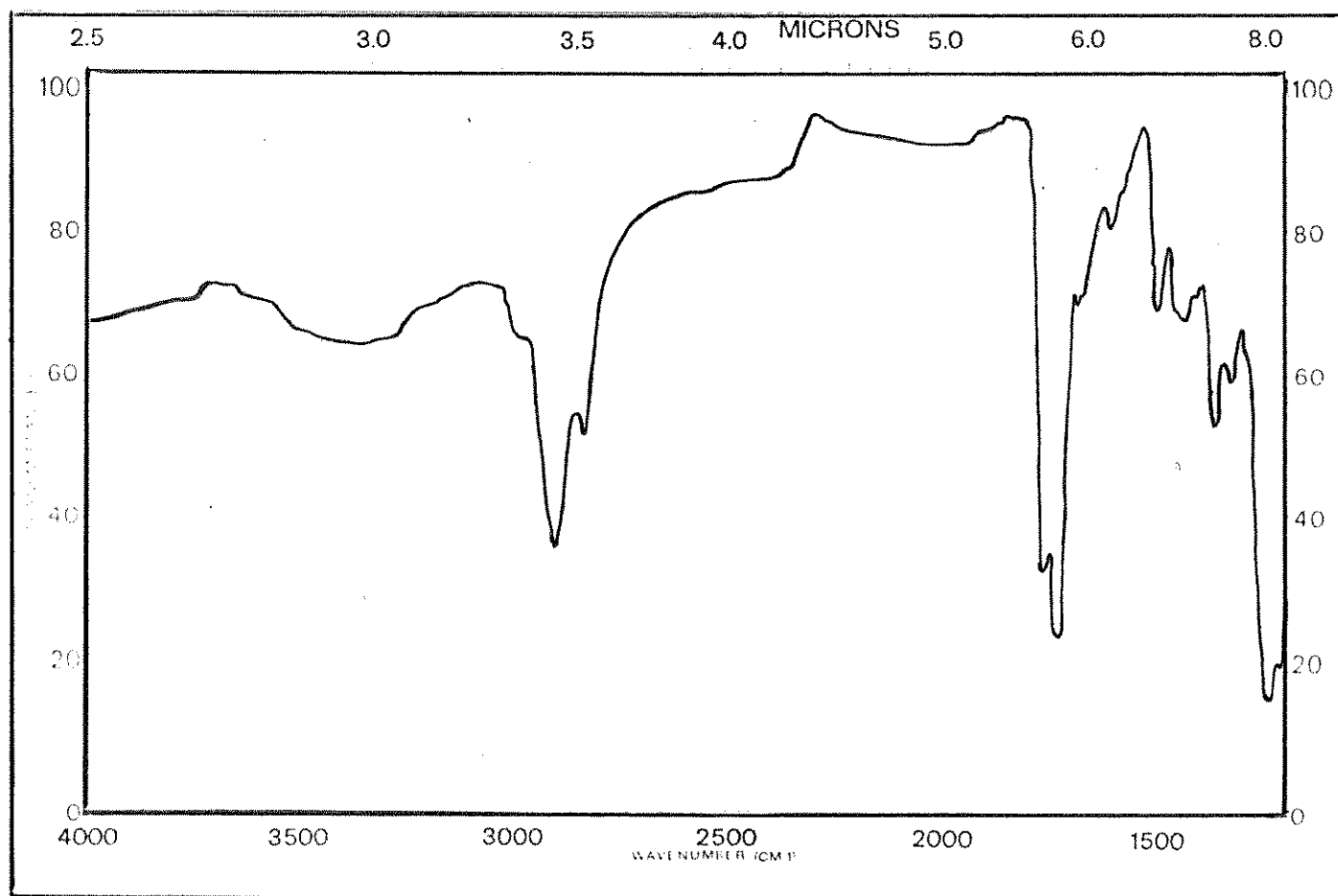
E.48 - Espectro de massa de 3(R),15-diacetil-11(R)-acetoxi erisolina 88



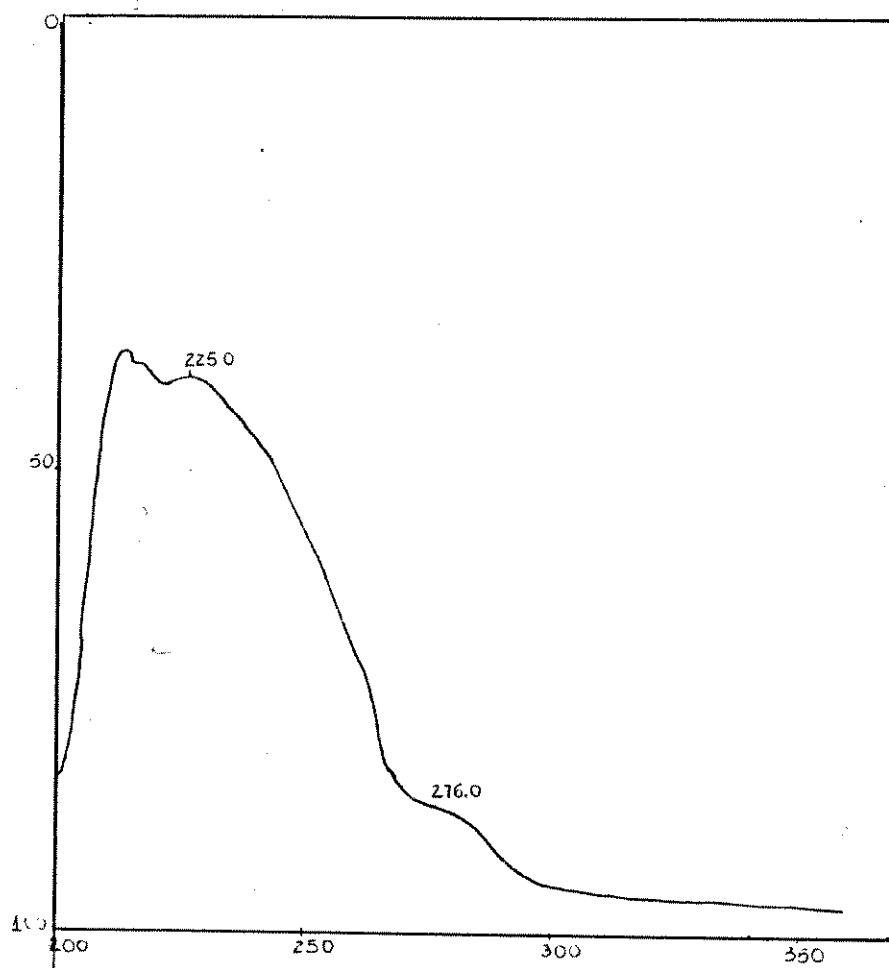
E.49 - Espectro de RMN¹H (100 MHz) de 3(S),15-diacetil-11(R)-acetoxi erisolina **89**



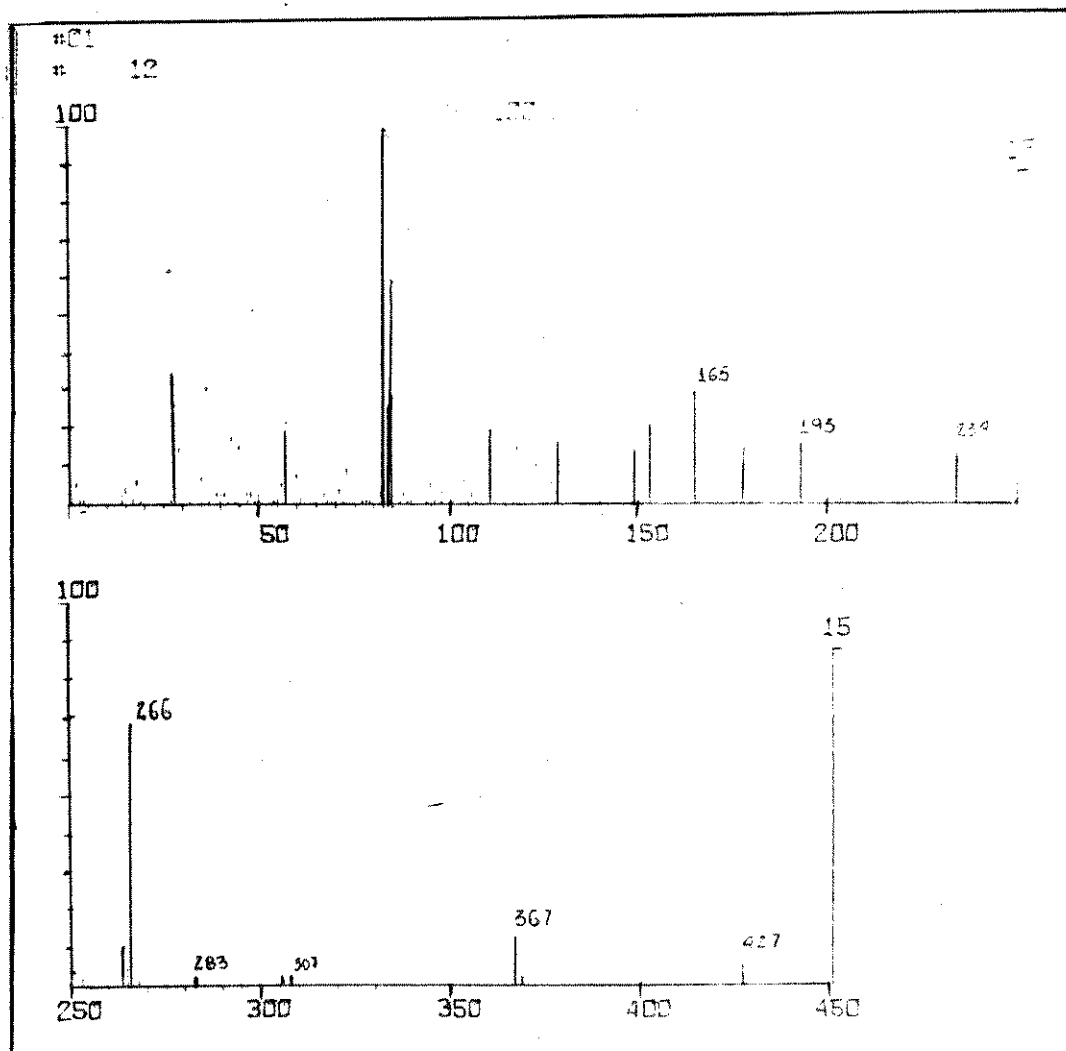
E.50 - Espectro de RMN^1H (60 MHz) da 15- acetil erisovina 92



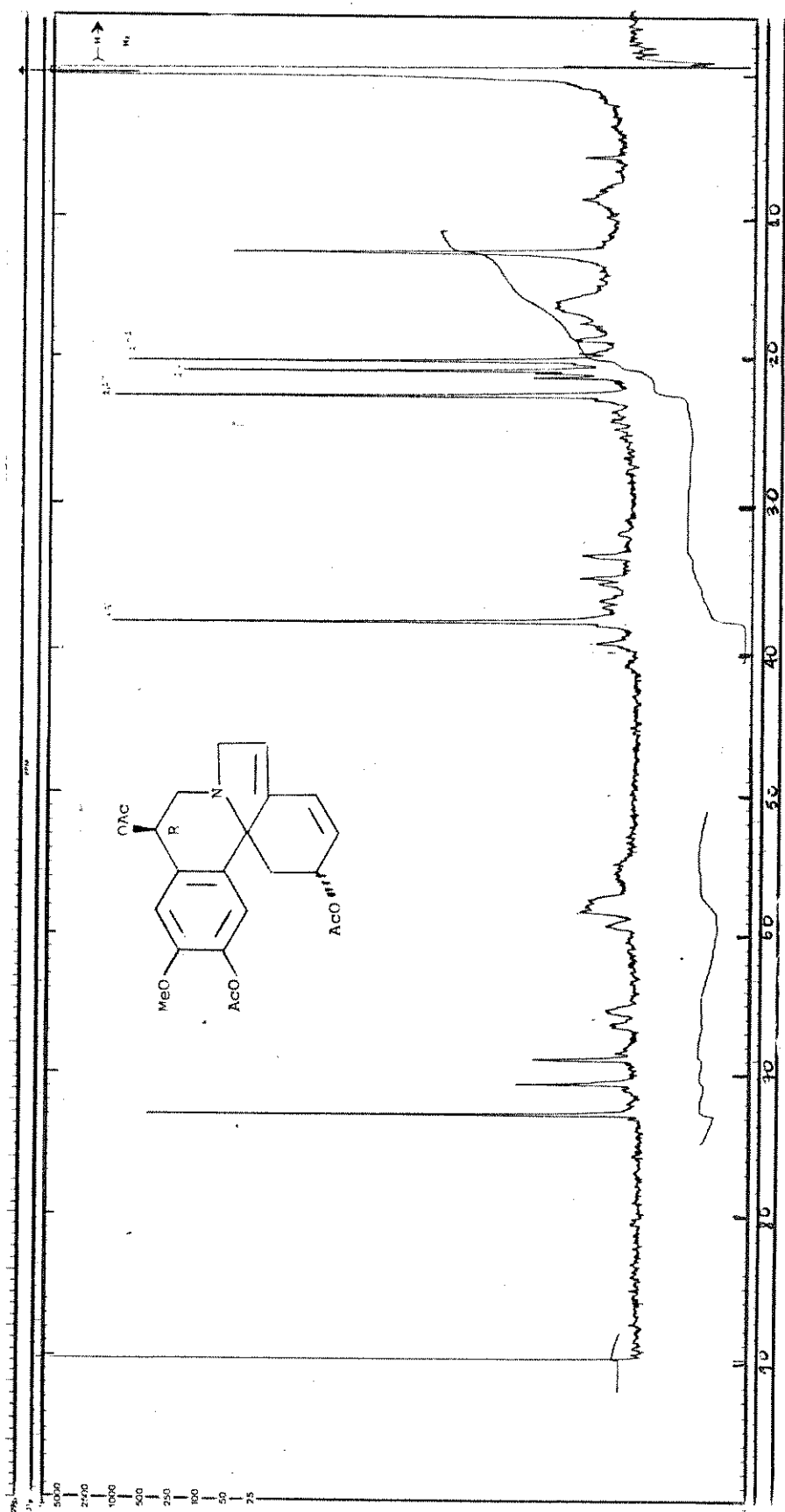
E.52 - Espectro de IV de 3 (S),15-diacetil-11(R)-acetoxi erisolina 89.



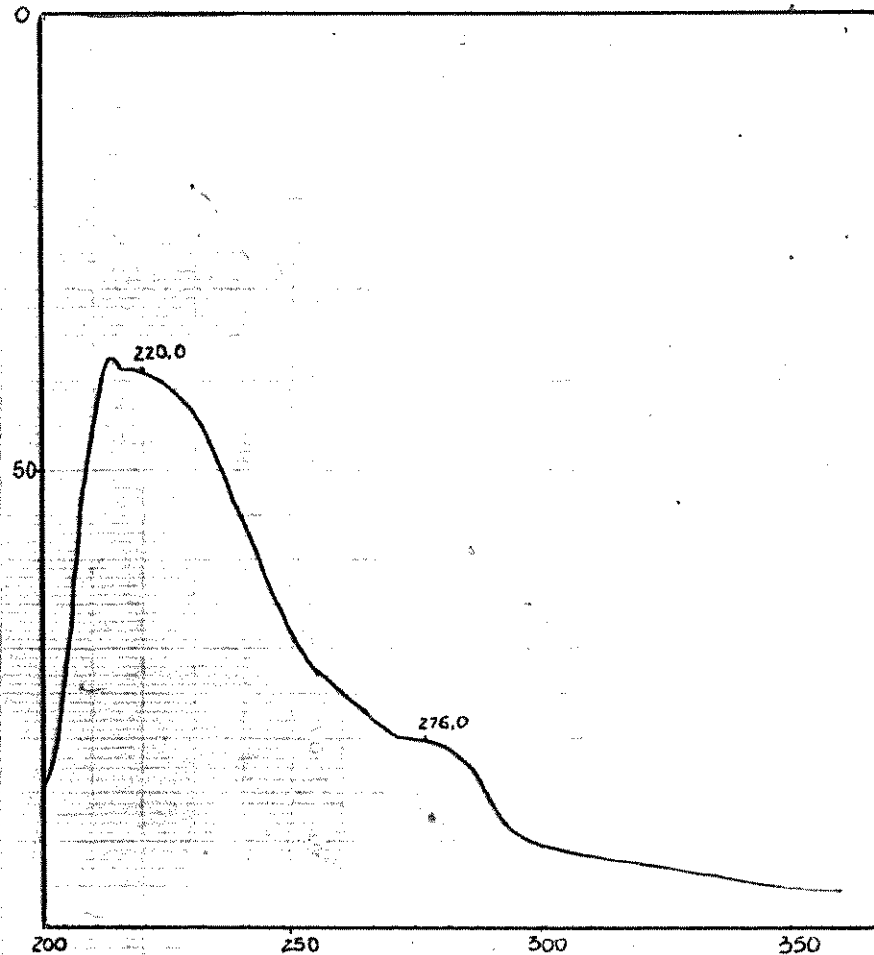
E.51 - Espectro de UV de 3(S),15-diacetil-11(R)-acetoxi erisolina 89



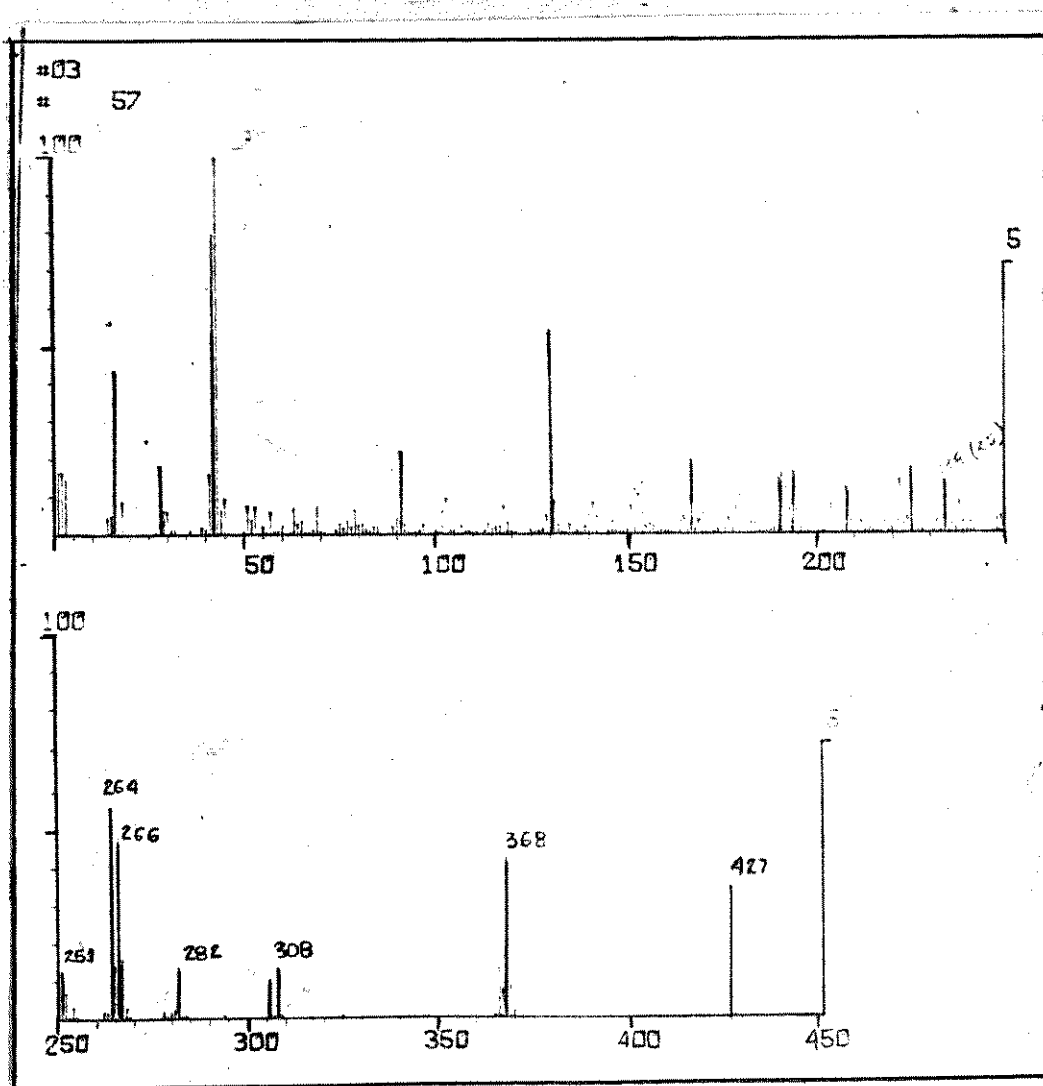
E.52 - Espectro de massa de 3(S),15-diacetil-11(P)-acetoxi erisolina 80



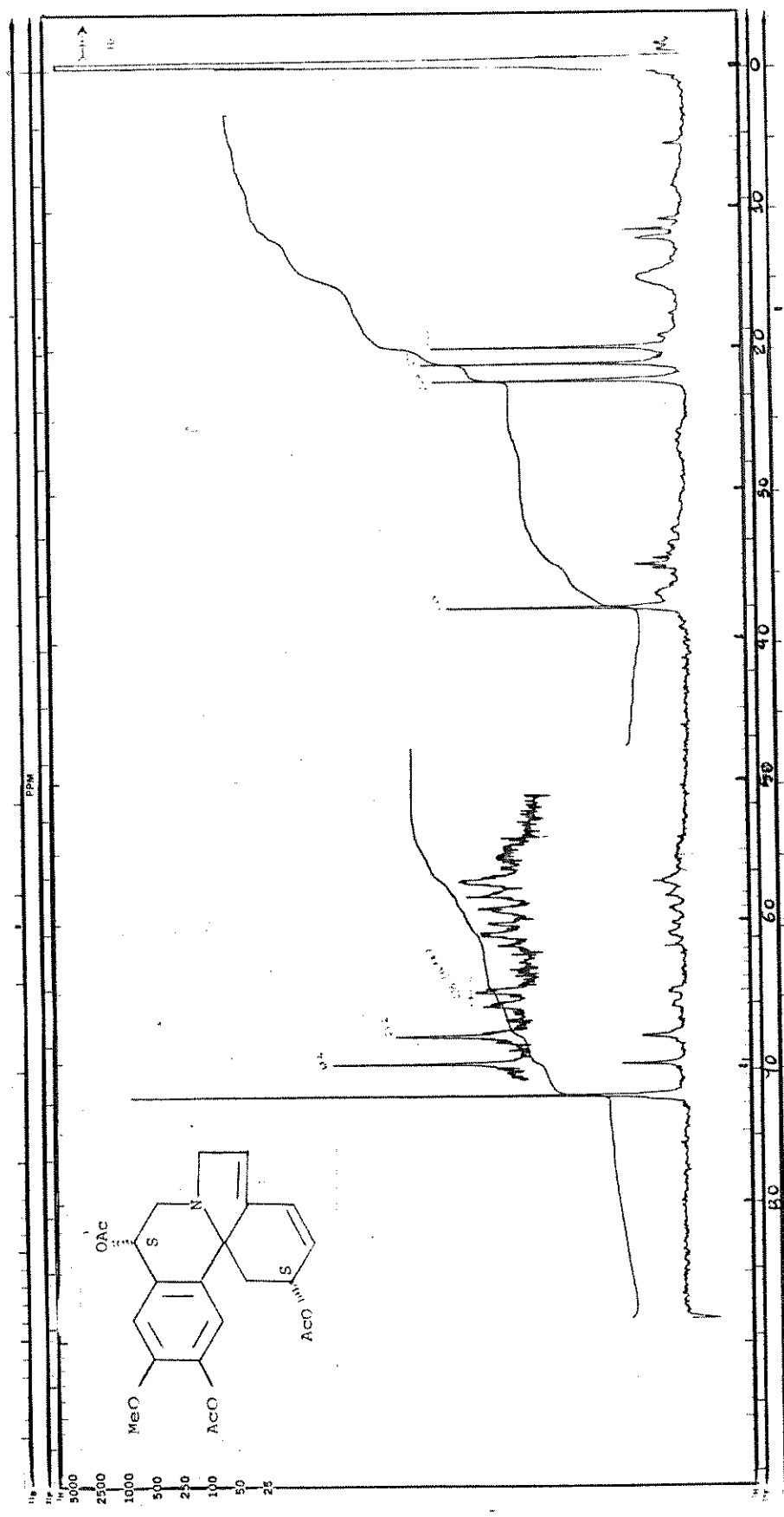
E.54 - Espectro de RMN¹H (100 MHz) de 3(R),15-diacetil-11(R)-acetoxi erisolina 88



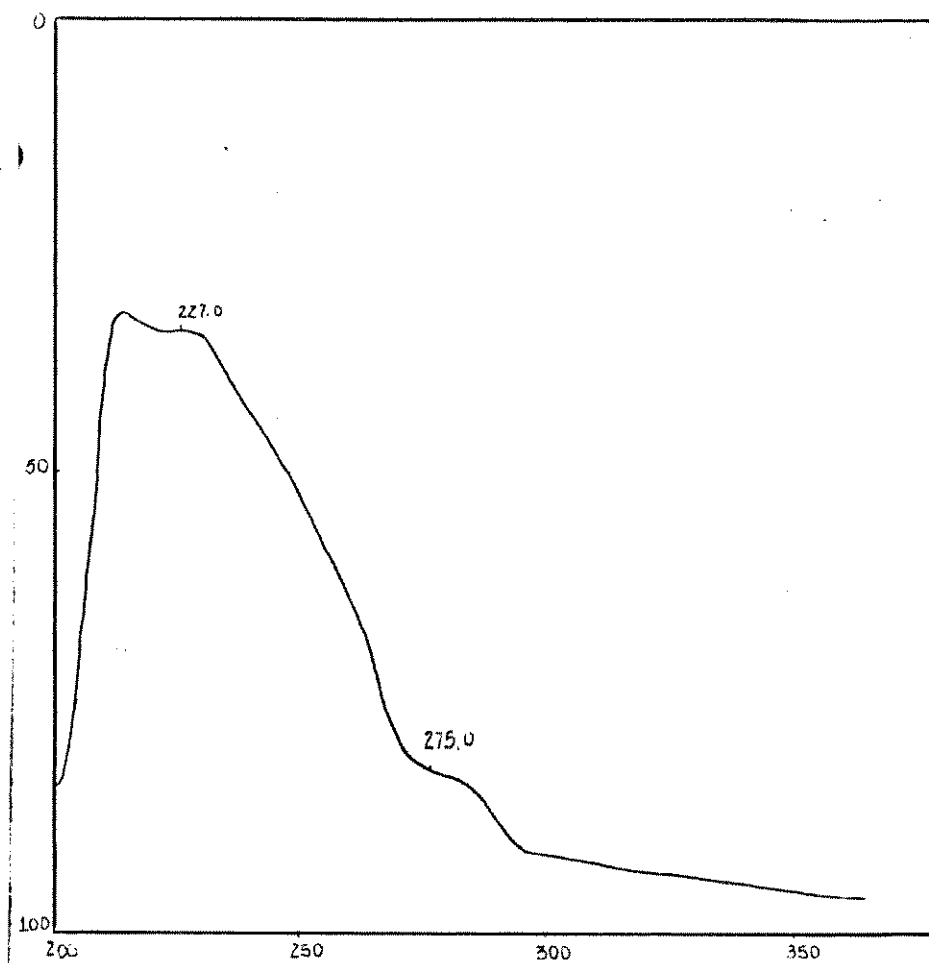
E.55 - Espectro de UV de 3(R),15-diacetil-11(S)-acetoxi erisolina 90



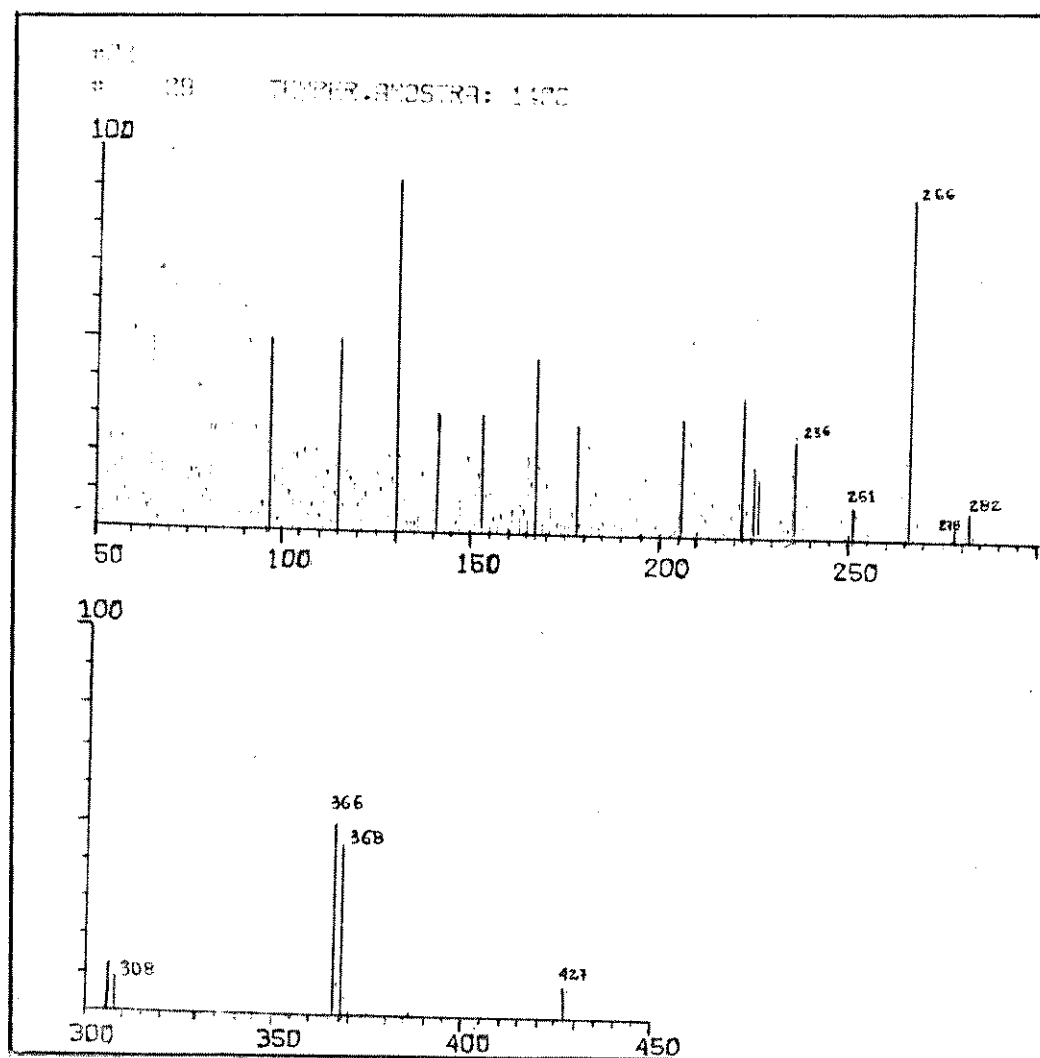
E.55a - Espectro de massa de 3(R),15-diacetil-11(S)-acetoxi erisolina 90



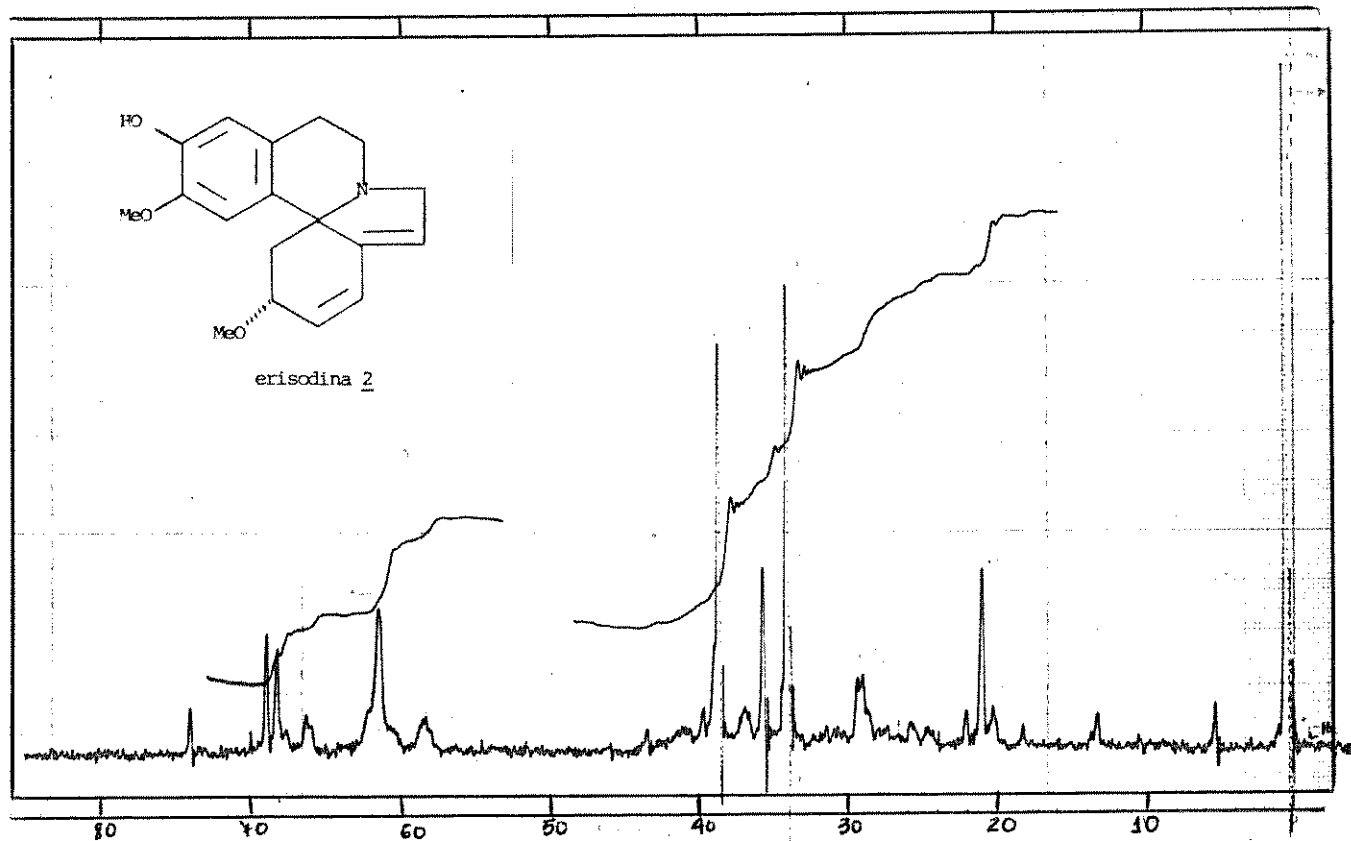
E.56 - Espectro de RMN^1H (100 MHz) de 3(R),15-diacetil-11(S)-acetoxi erisolina 90



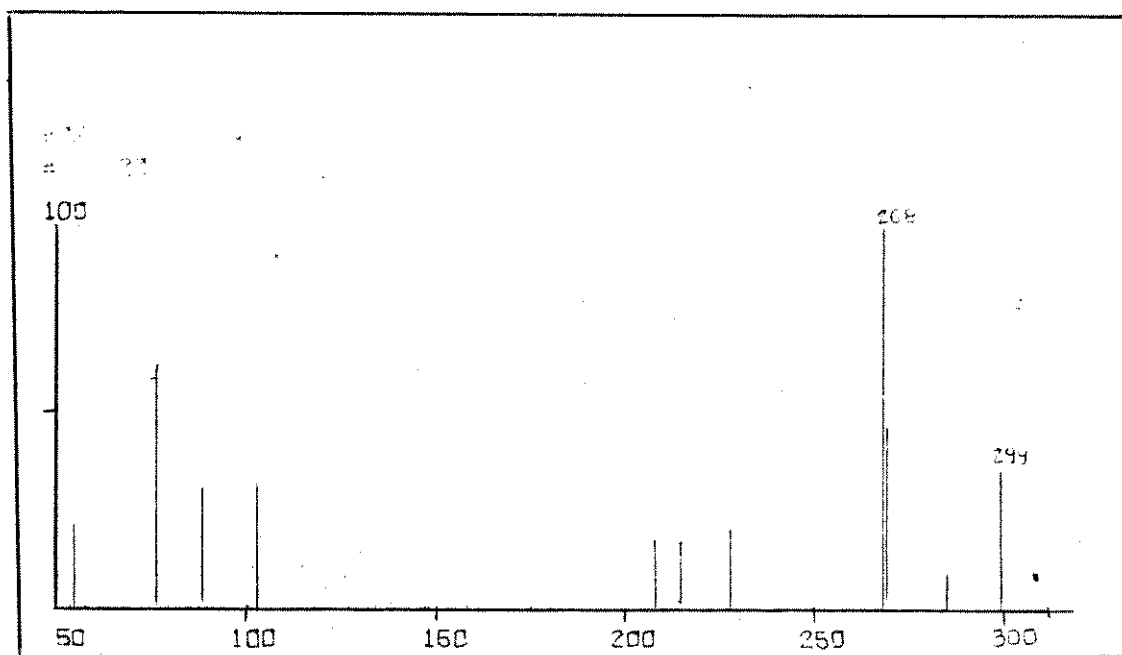
E.57 - Espectro de UV de 3(S),15-diacetil-11(S)-acetoxi erisolina 91



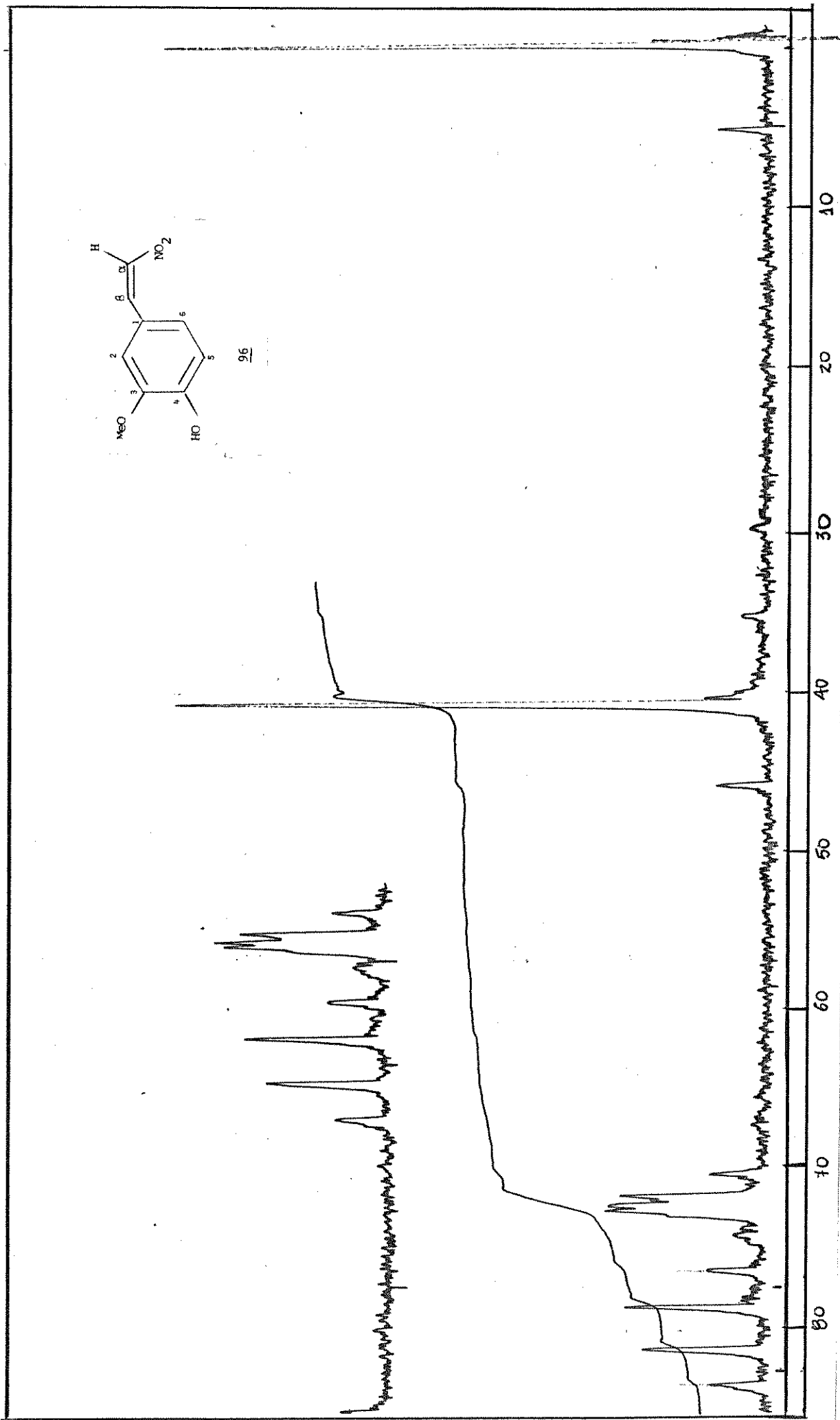
E.58 - Espectro de massa de 3(S),15-diacetil-11(S)-acetoxi erisolina 91



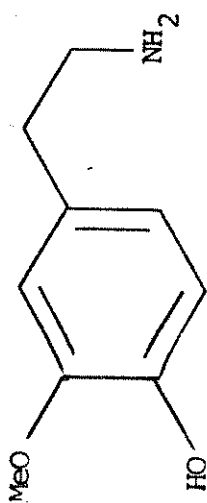
E.59 - Espectro de RMN^1H (60 MHz) da erisodina 2



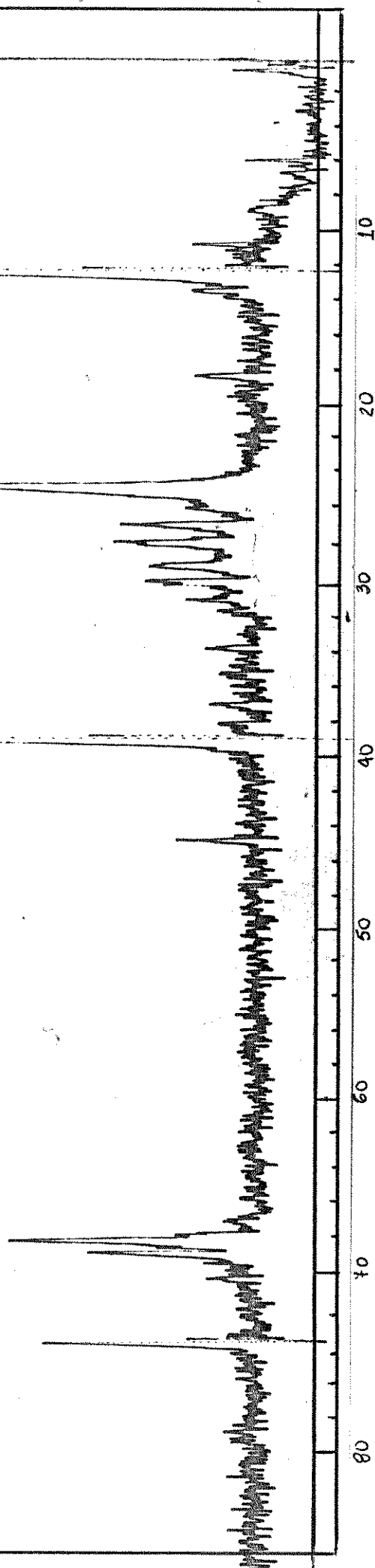
E.60 - Espectro de massa da erisodina 2



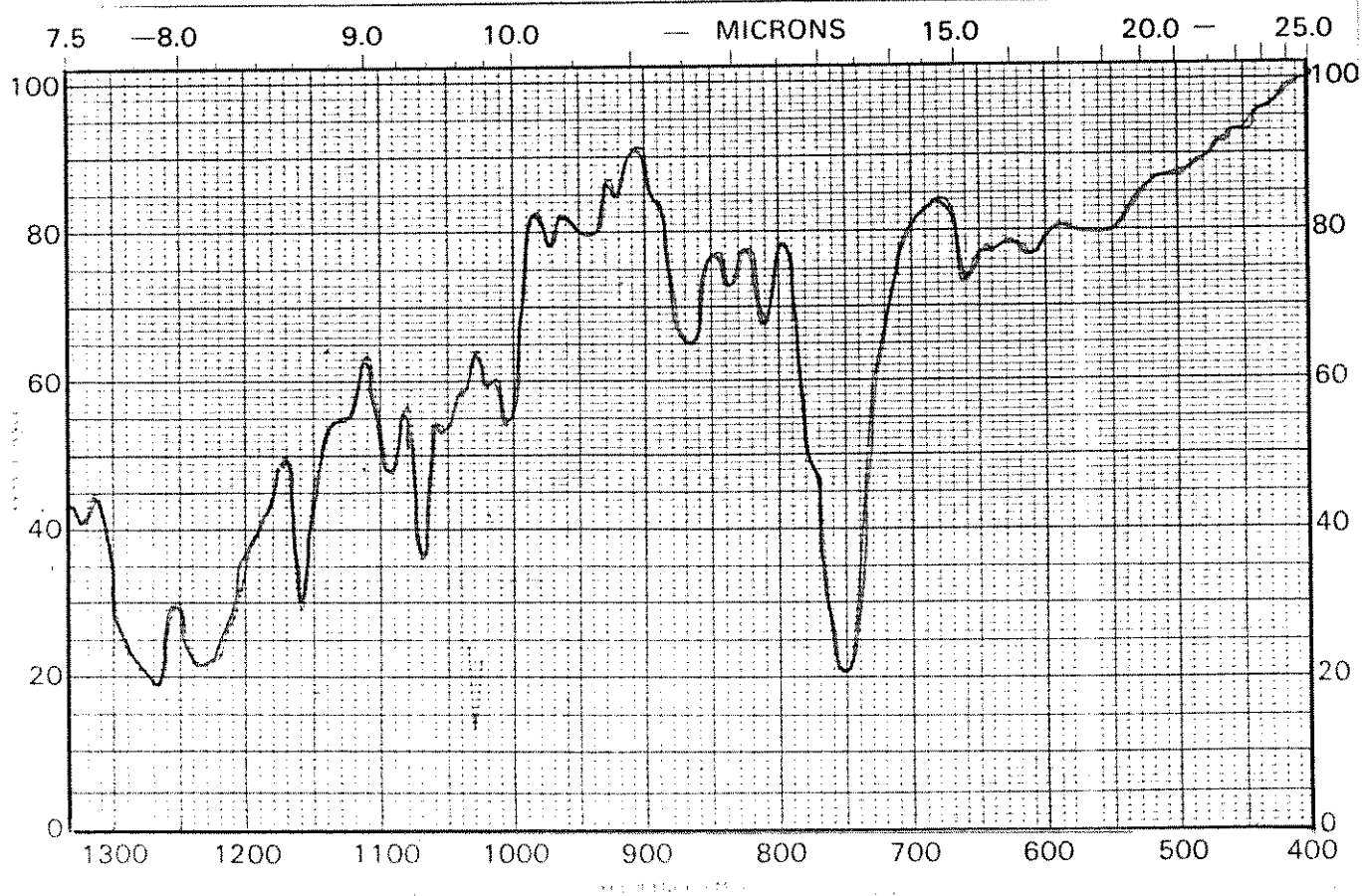
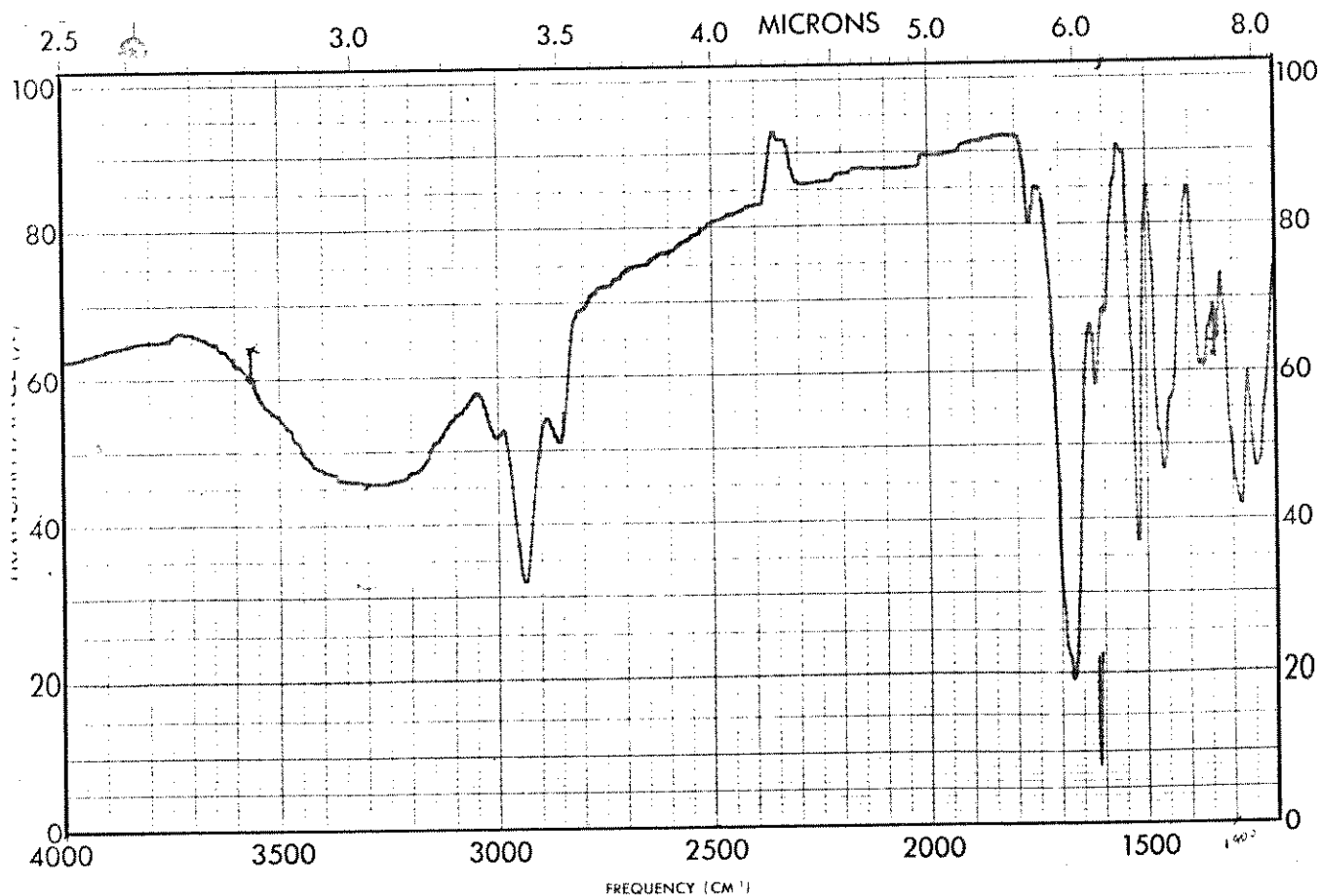
E.61 - Espectro de RMN^1H (60 MHz) do β -nitro estireno



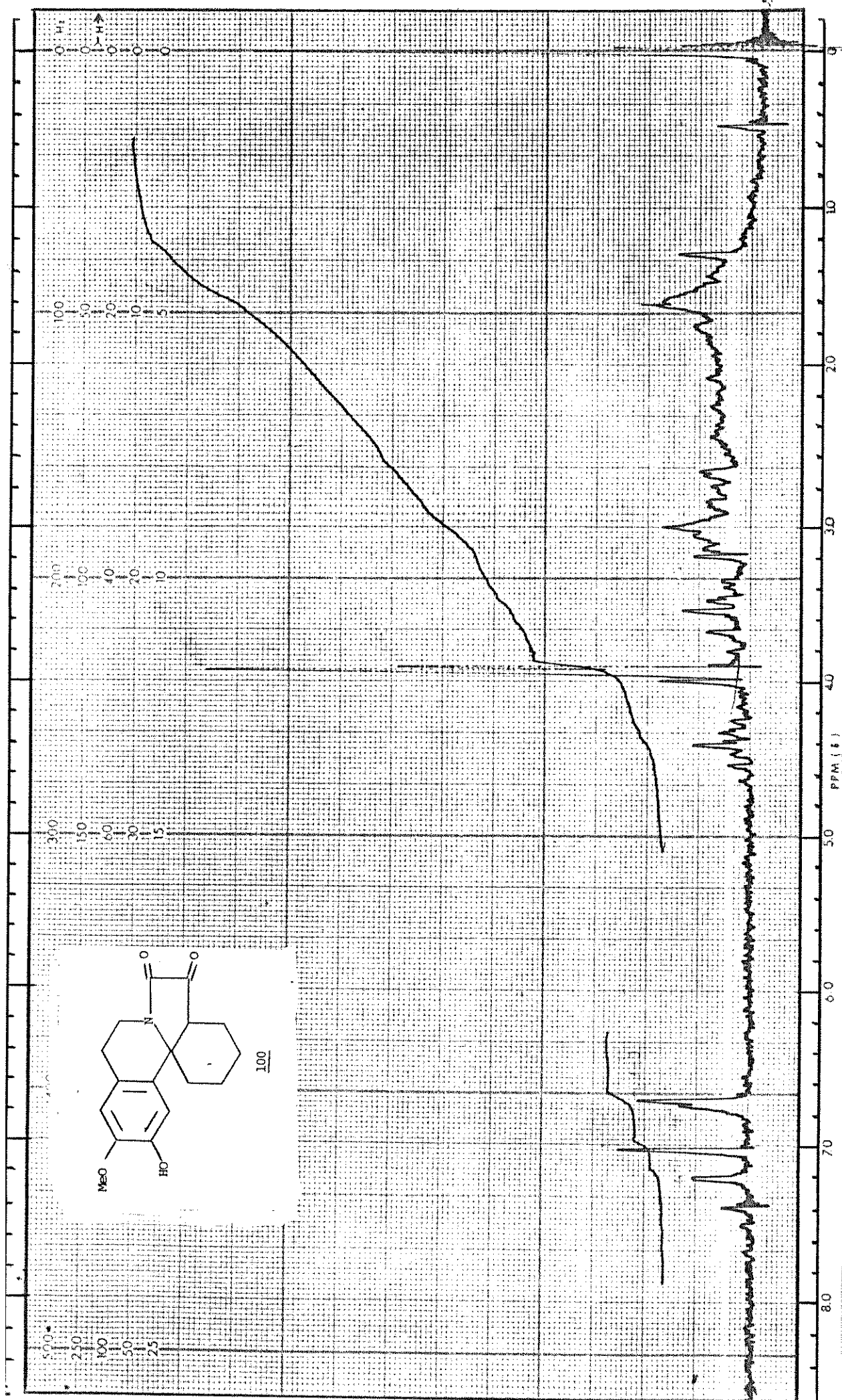
97



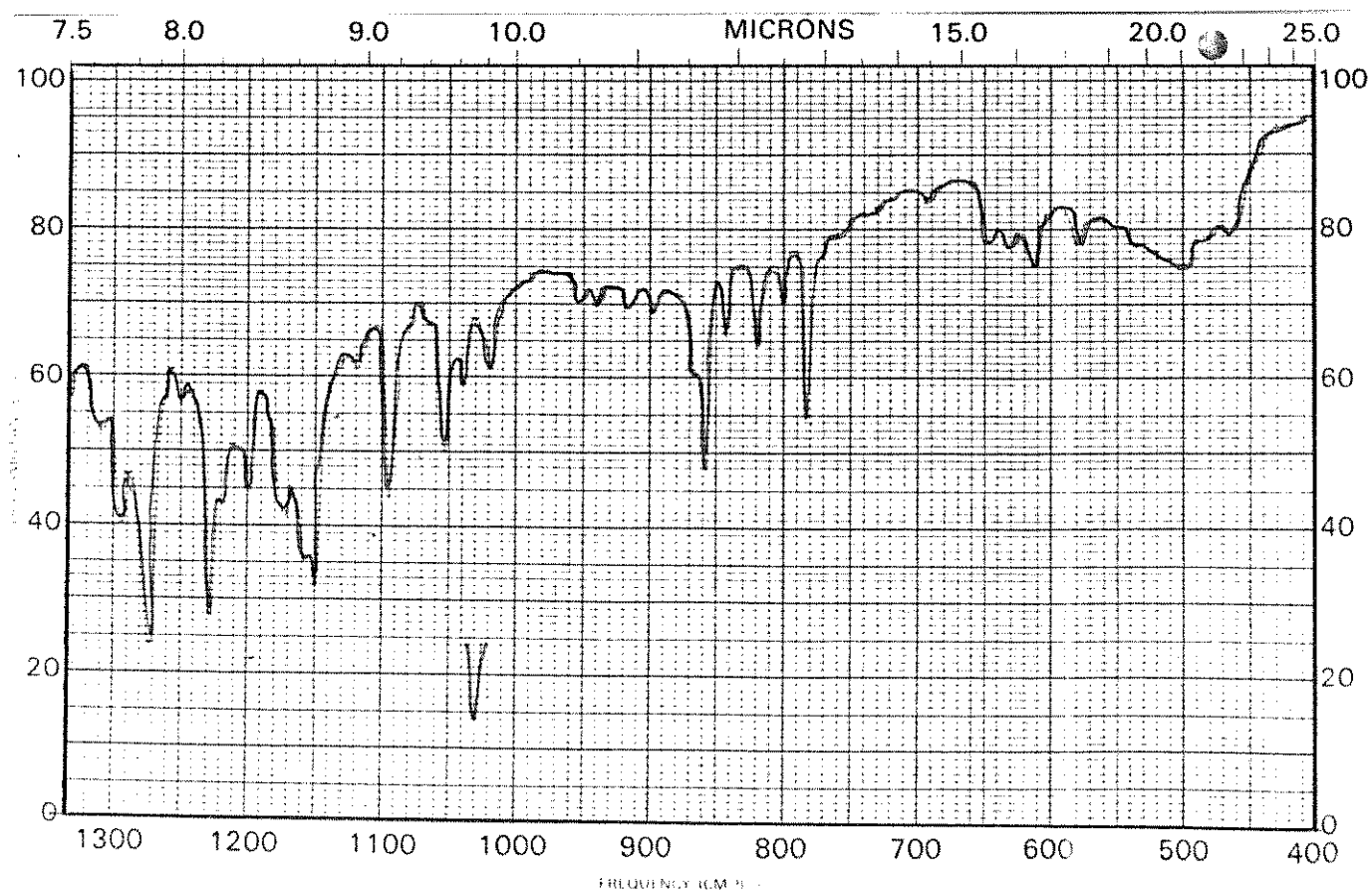
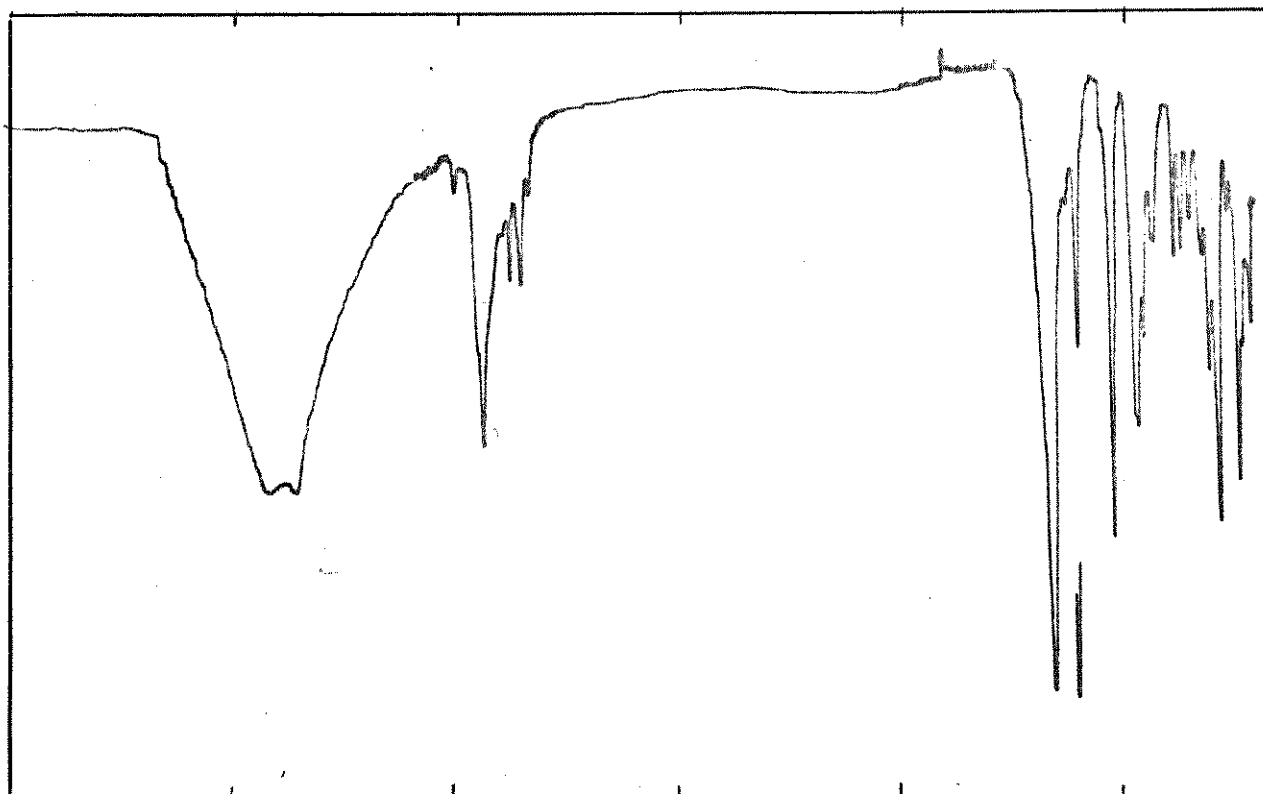
E.62 - Espectro de RMN^1H da 3-metóxi-4-hidróxi feniletilamina 97



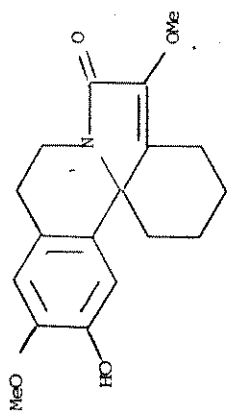
E.63 - Espectro de IV de 16-metóxi-15-hidróxi-eritritinan-7,8-diona 100



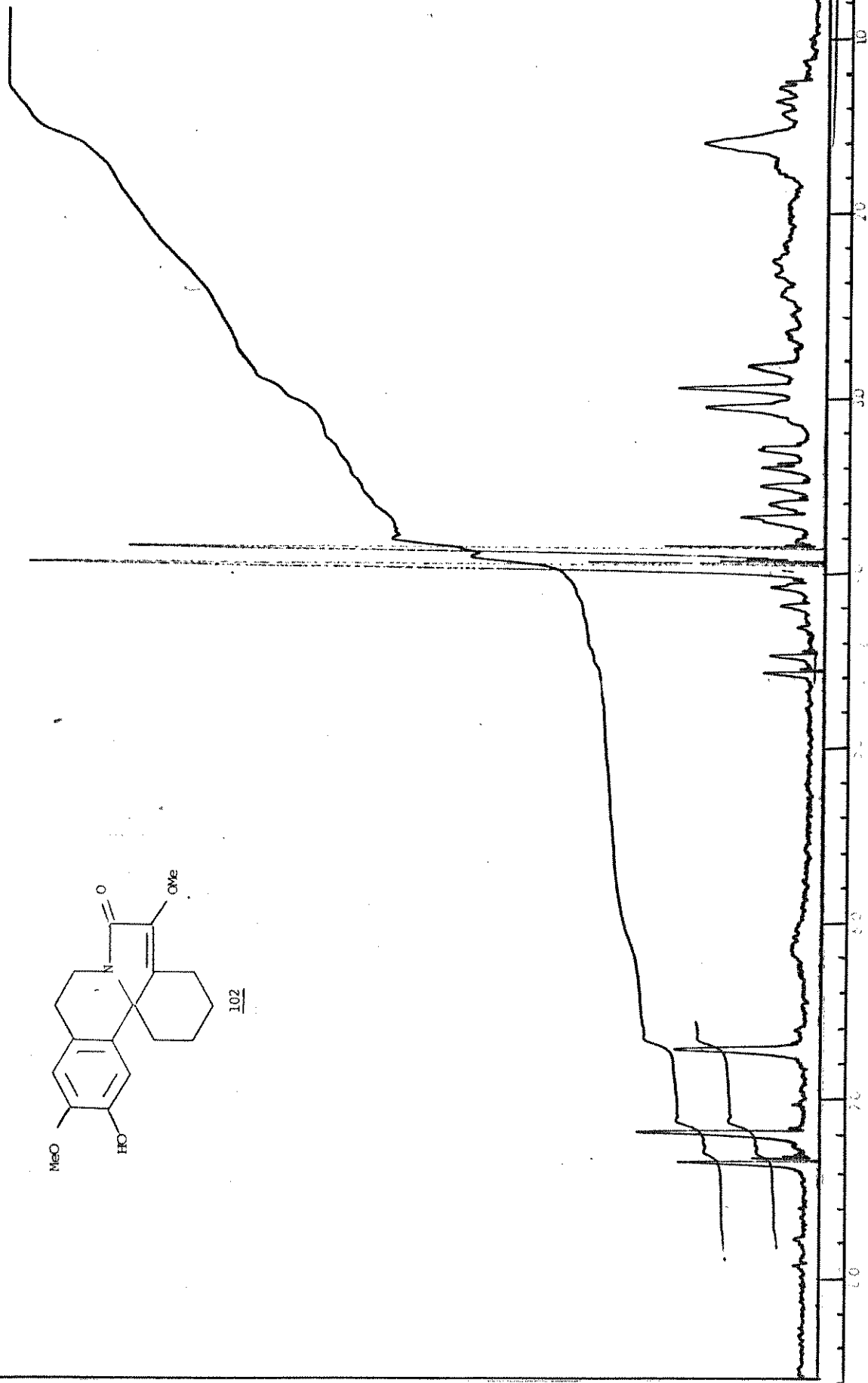
E. 64 - Espectro de ^1H (60 MHz) de 16-metóxi-15-hidroxi-eritrinan-7,8-diona 100



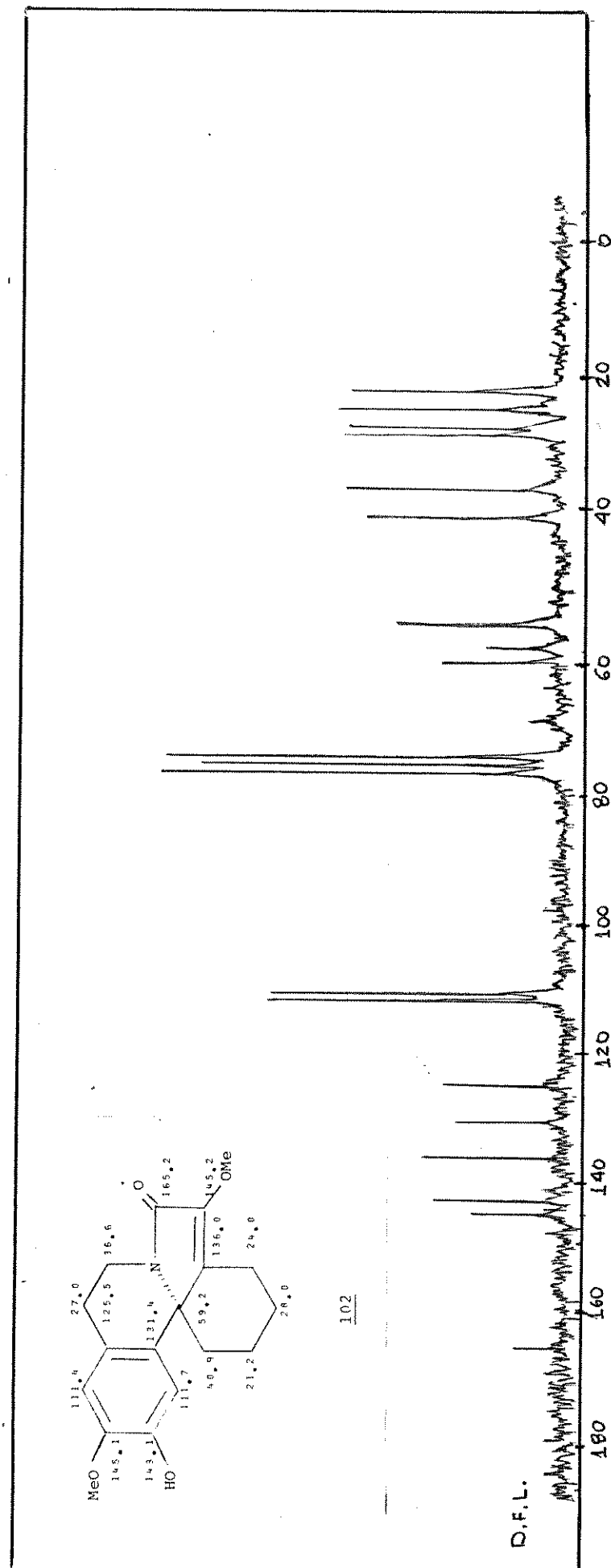
E.65 - Espectro de IV de 7,16-dimetóxi-15-hidrôxi-eritrinan-6(7)-
-en-8-ona 102



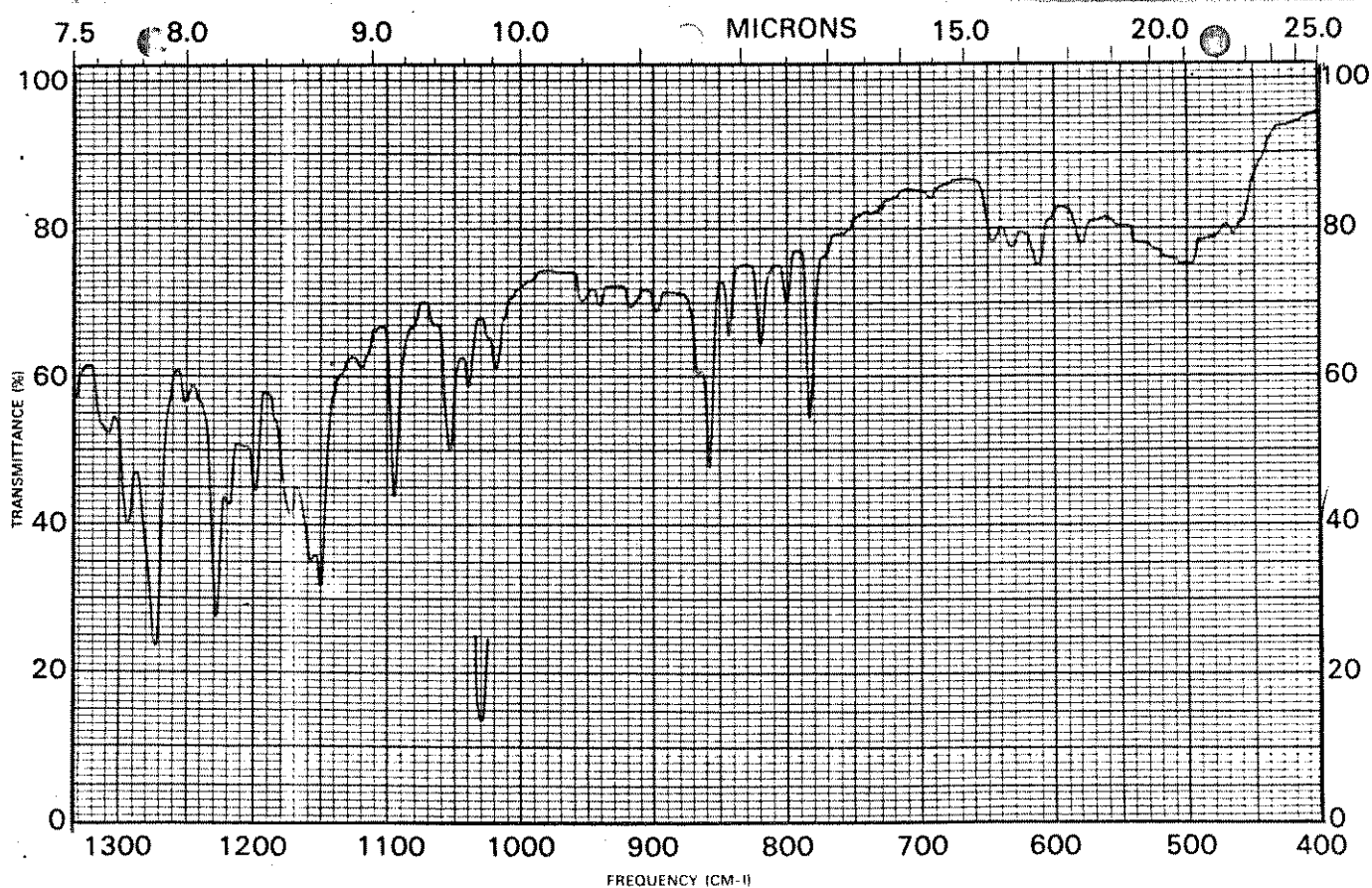
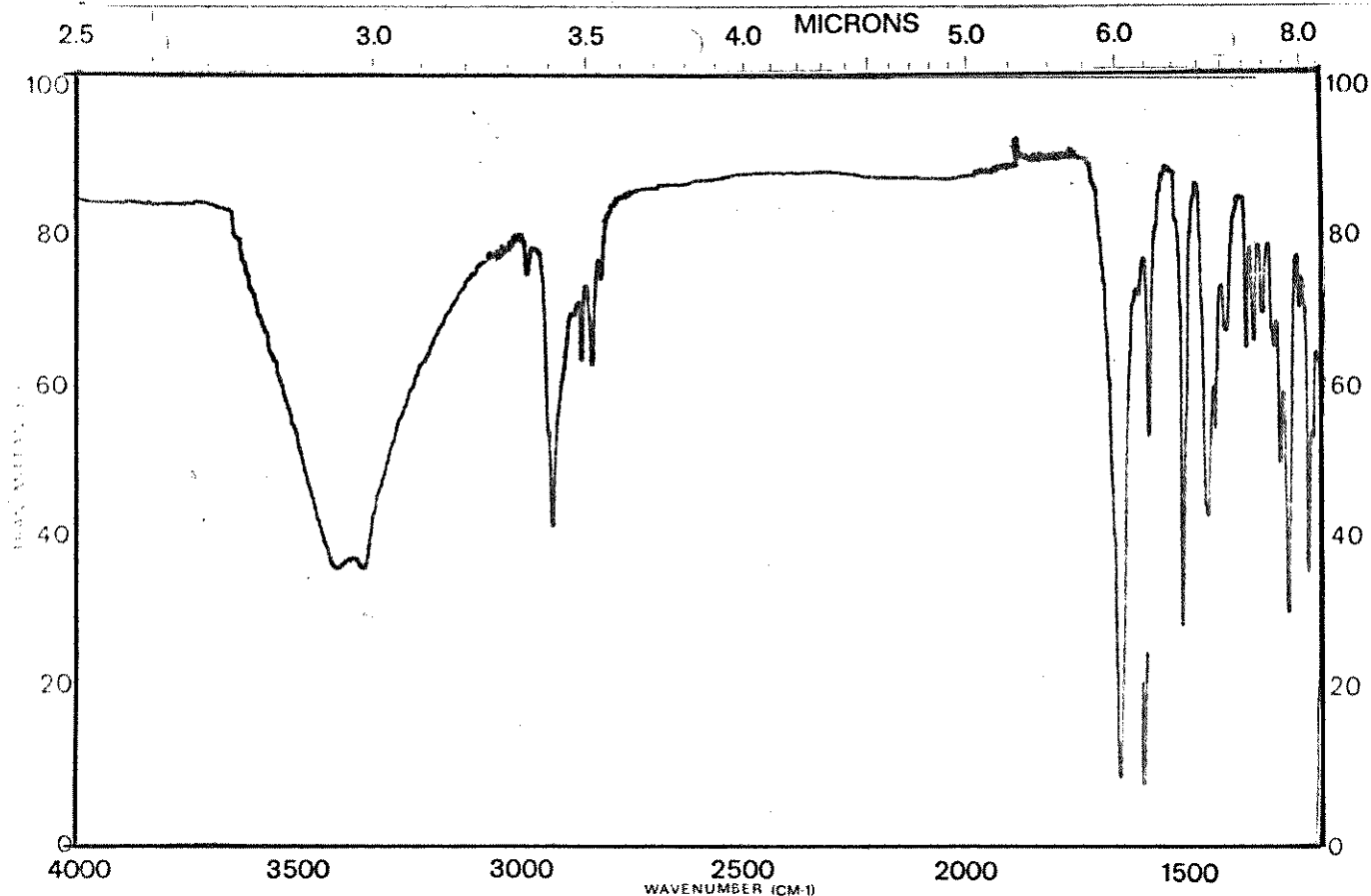
102



E.66 - Espectro de RMN¹H (60MHz) de 7,16-dimetóxi-15-hidróxi-eritrinan-6(7)-en-8-ona 102



E.67 - Espectro de RMN^{13}C de 7,16-dimetóxi-15-hidróxi-eritrinan-6(7)-en-8-ona 102

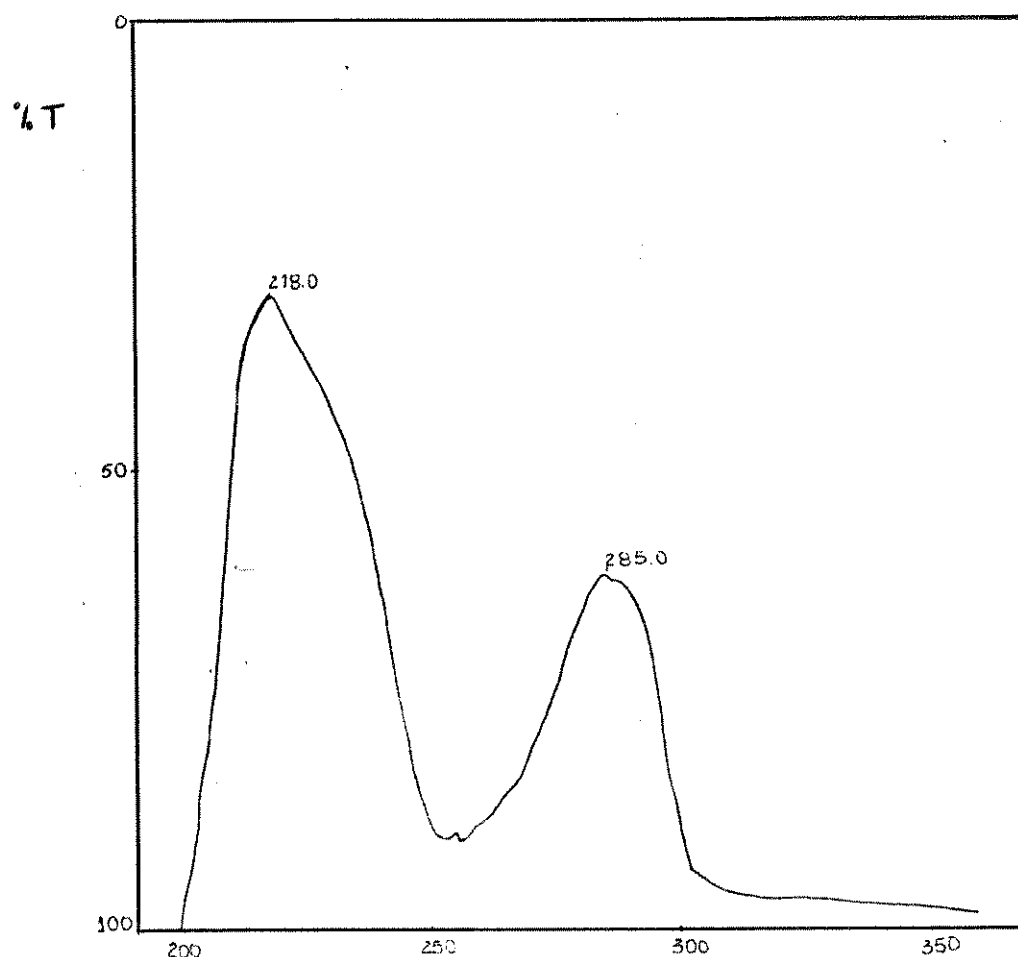


SAMPLE <u>SUPERIOR</u>	CURVE NO. _____	SCAN SPEED _____	OPERATOR _____
ORIGIN _____	CONC. _____	SLIT _____	DATE _____
SOLVENT _____	CELL PATH _____	REMARKS _____	
REFERENCE _____			

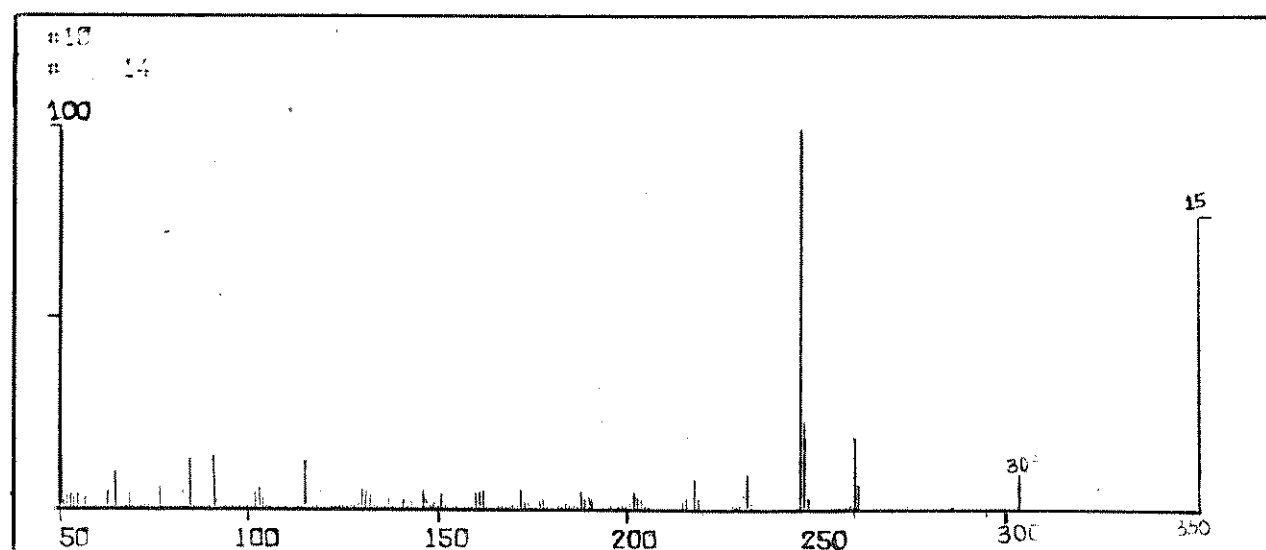
MASSAINT

98 227 1204

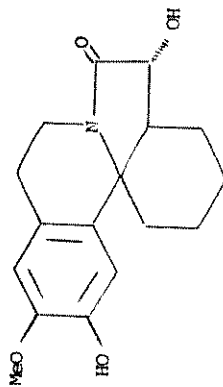
E.68 - Espectro de IV de 15,7(α)di-hidrôxi-16-metôxi-eritranan-8-
-ona 77



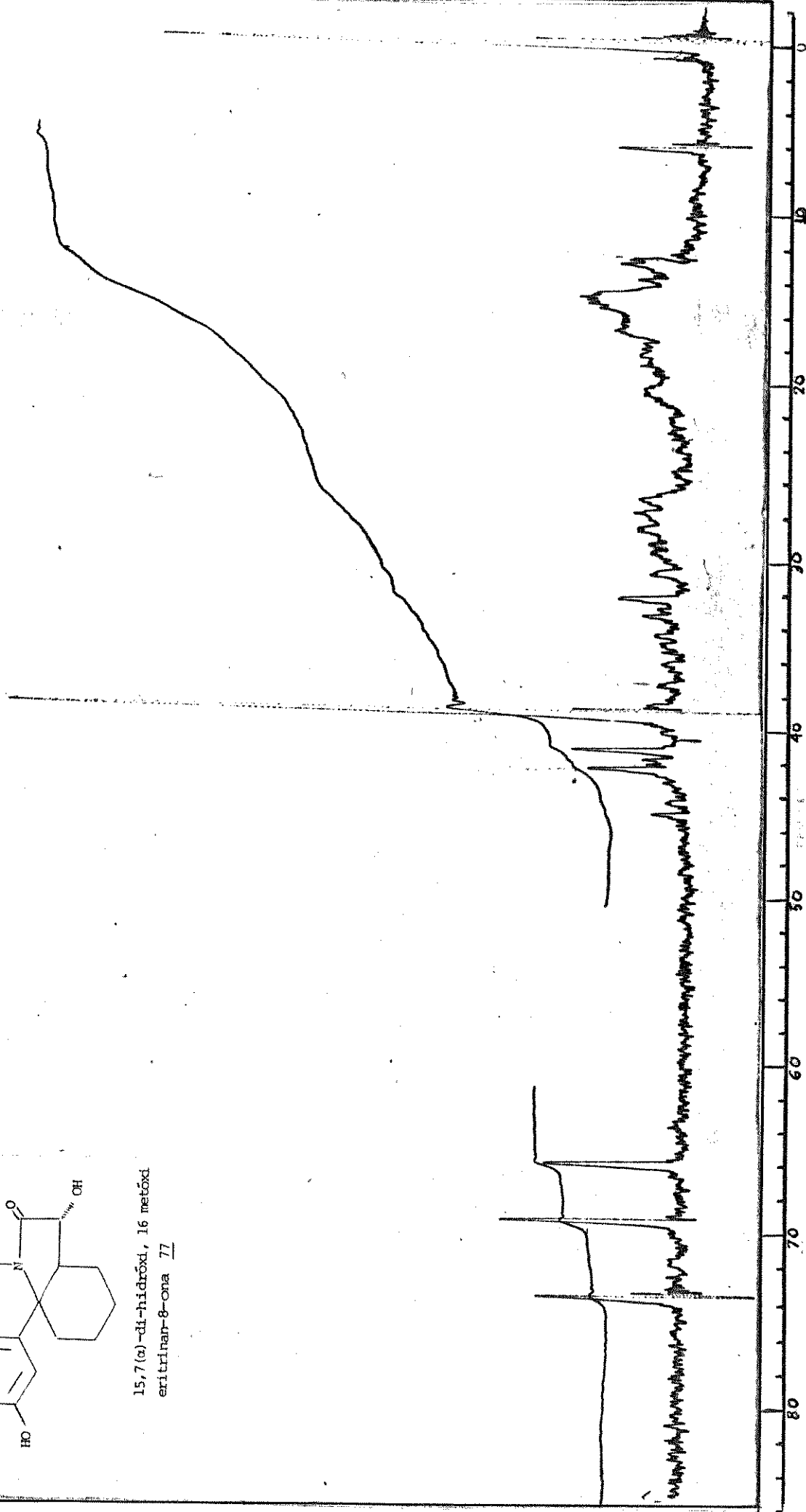
E.70 - Espectro de UV de 15,7(α)di-hidrôxi-16-metôxi-eritranan-8-ona 77



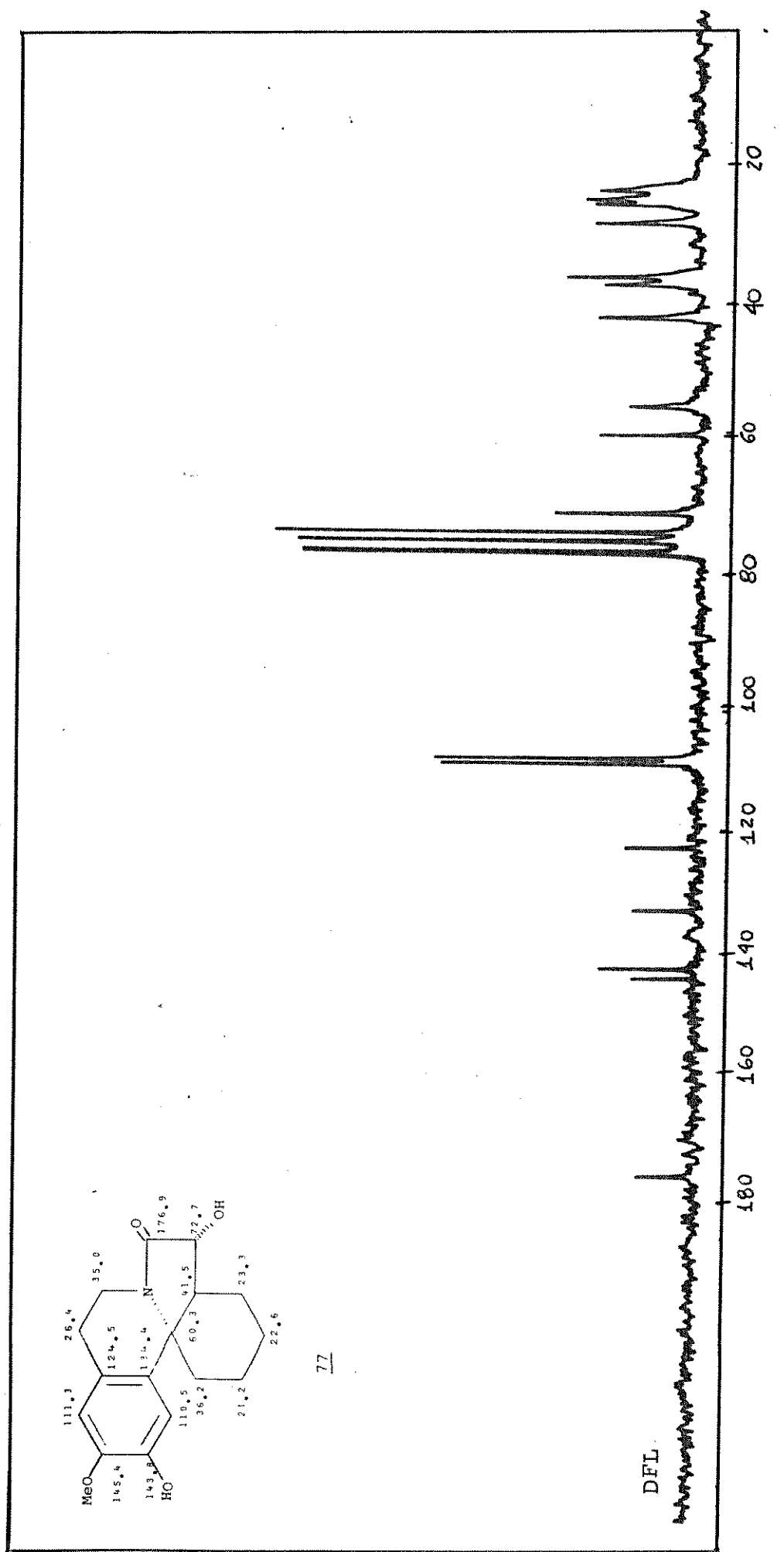
E.72 - Espectro de massa de 15,7(α)di-hidrôxi-16-metôxi-eritranan-8-ona 77



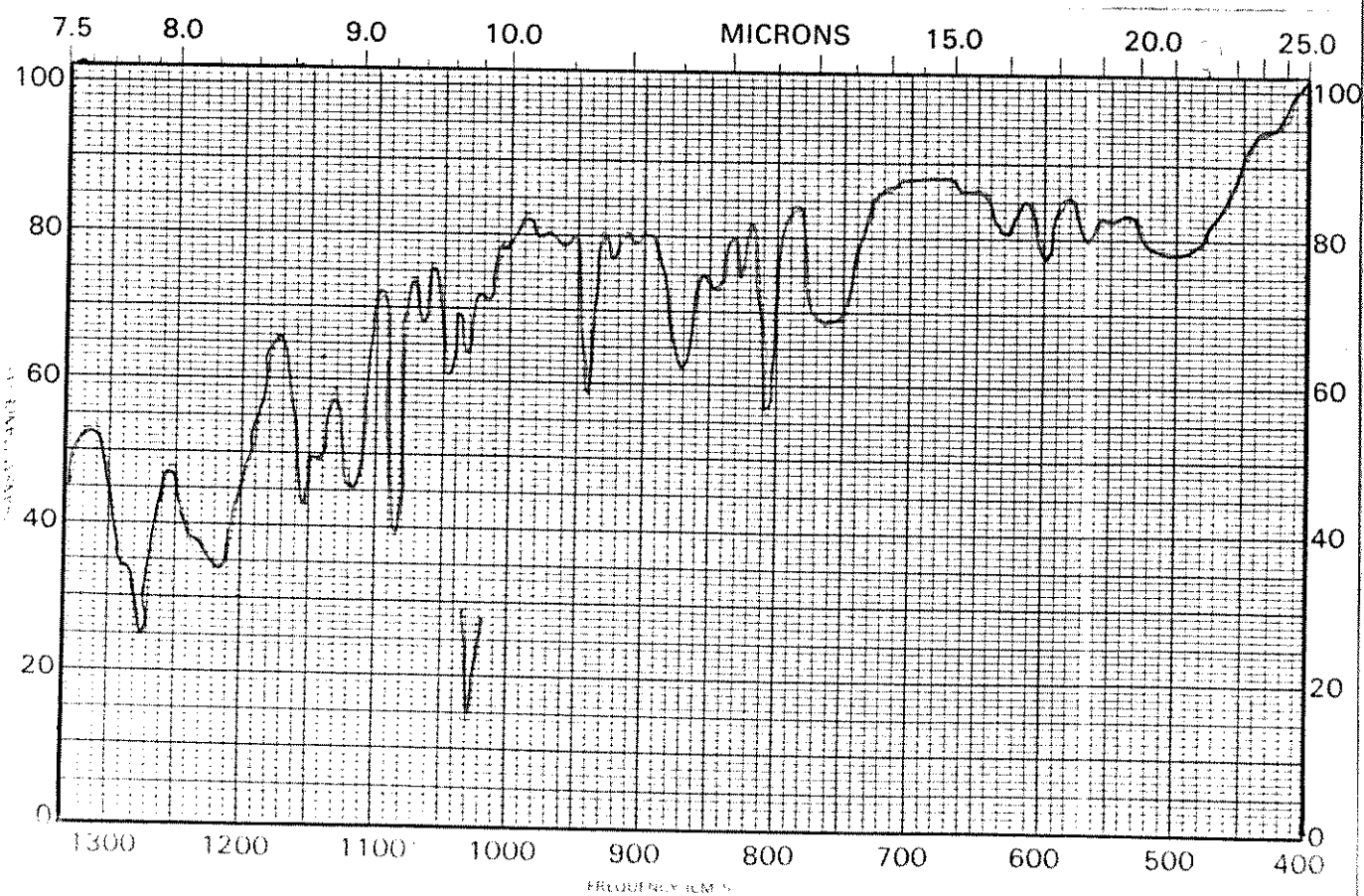
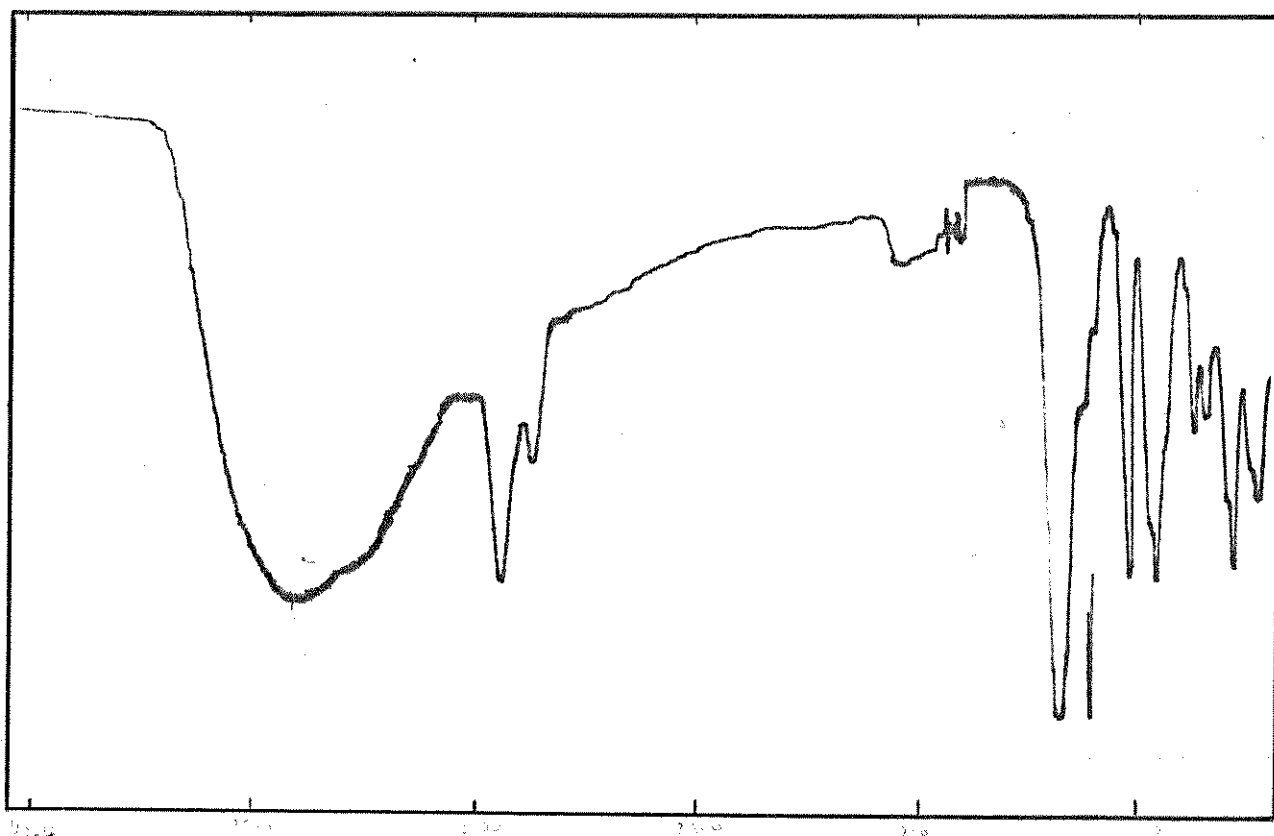
15,7(α)-di-hidróxi, 16 metóxi
eritritinan-8-ona 77



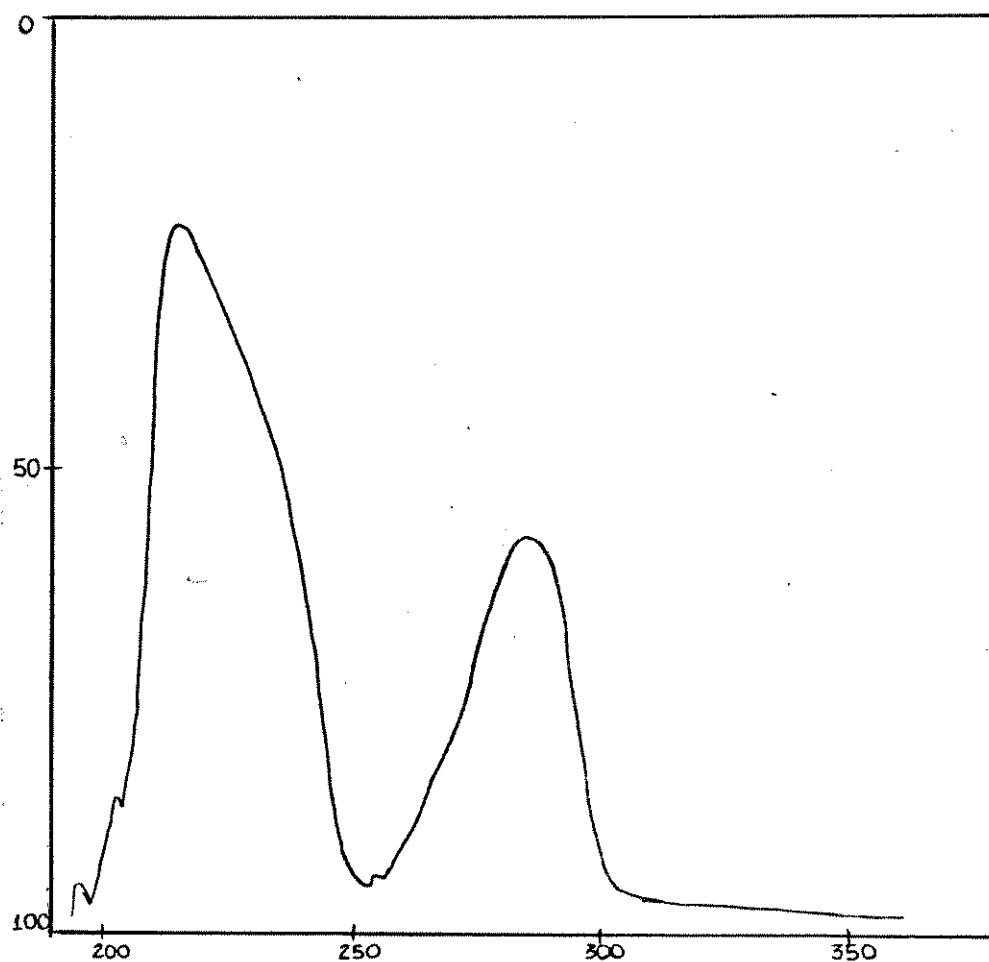
E.74 - Espectro de RMN¹H (60 MHz) de 15,7(α)-di-hidróxi-16-metóxi-eritritinan-8-ona 77



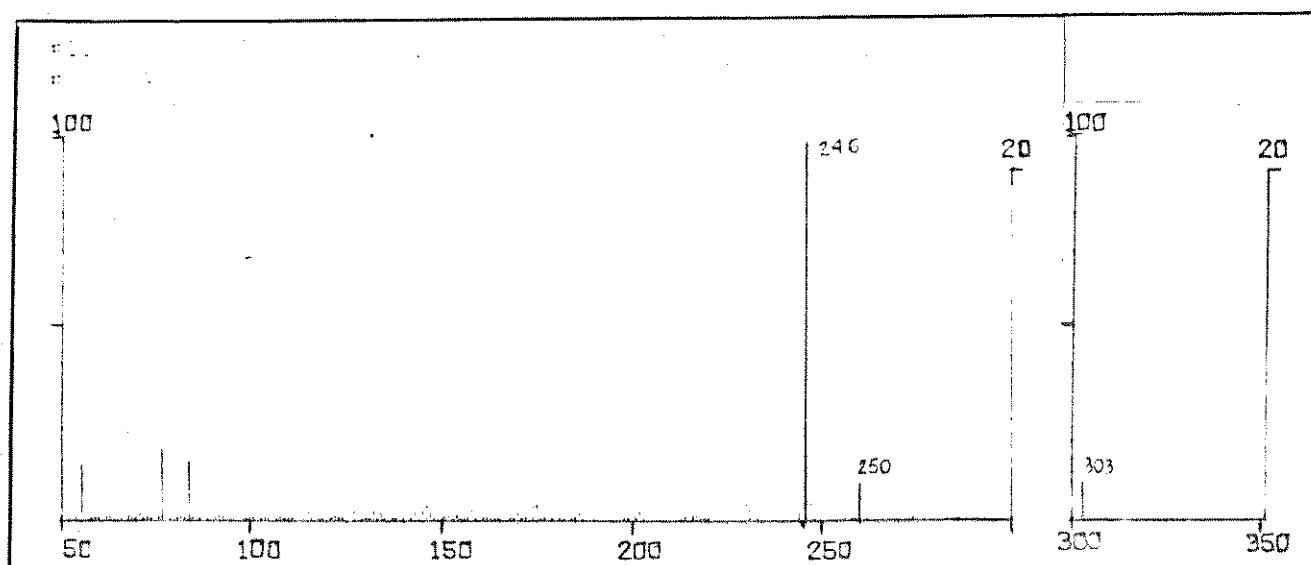
E.76 - Espectro de RMN ^{13}C de 15,7(α)-di-hidróxi-16-metóxi-eritran-8-ona 77



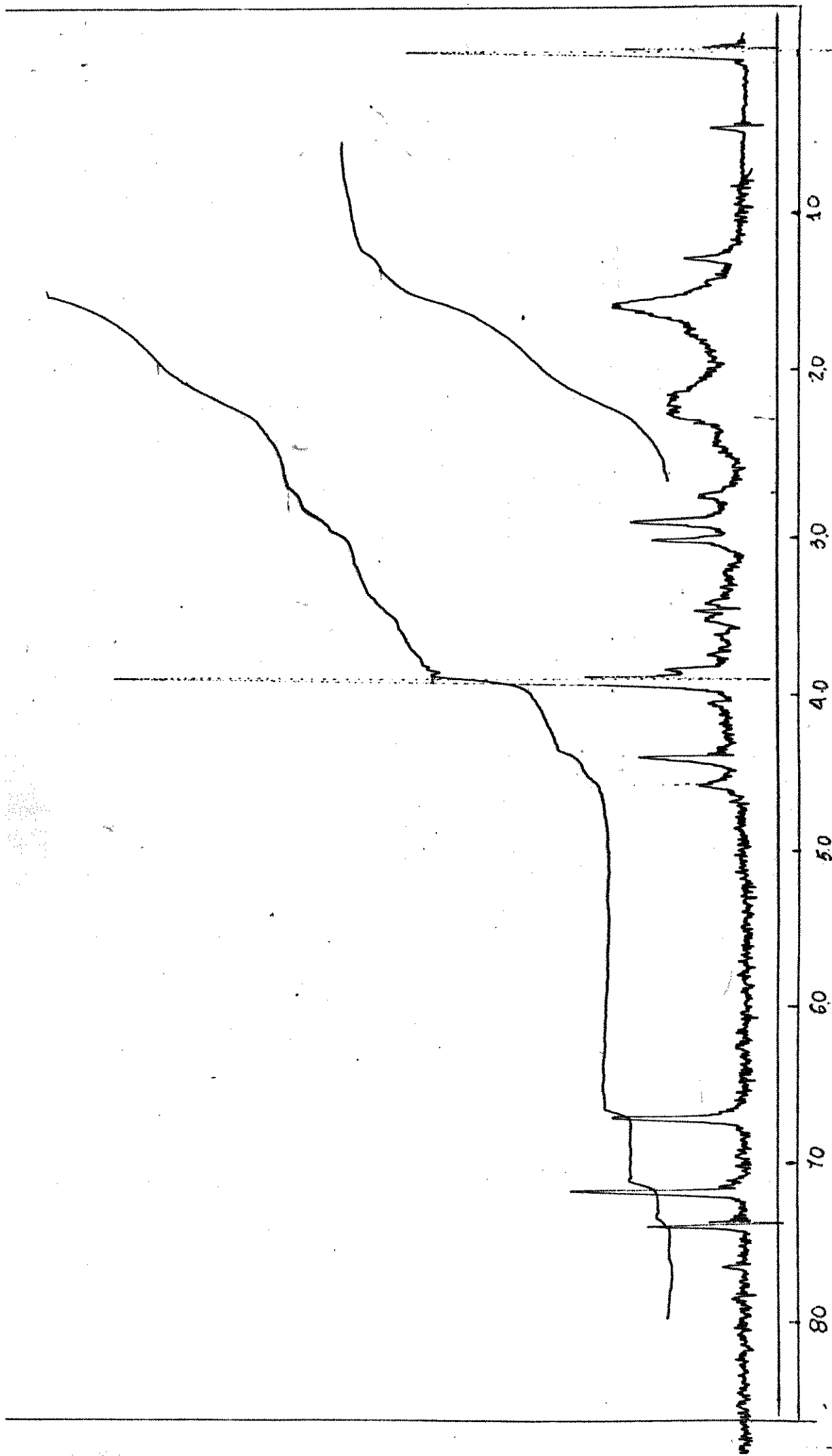
E.69 - Espectro de IV de 15,7(β)di-hidr $\bar{o}$ xi-16-met $\bar{o}$ xi-eritrinan-8-ona 78



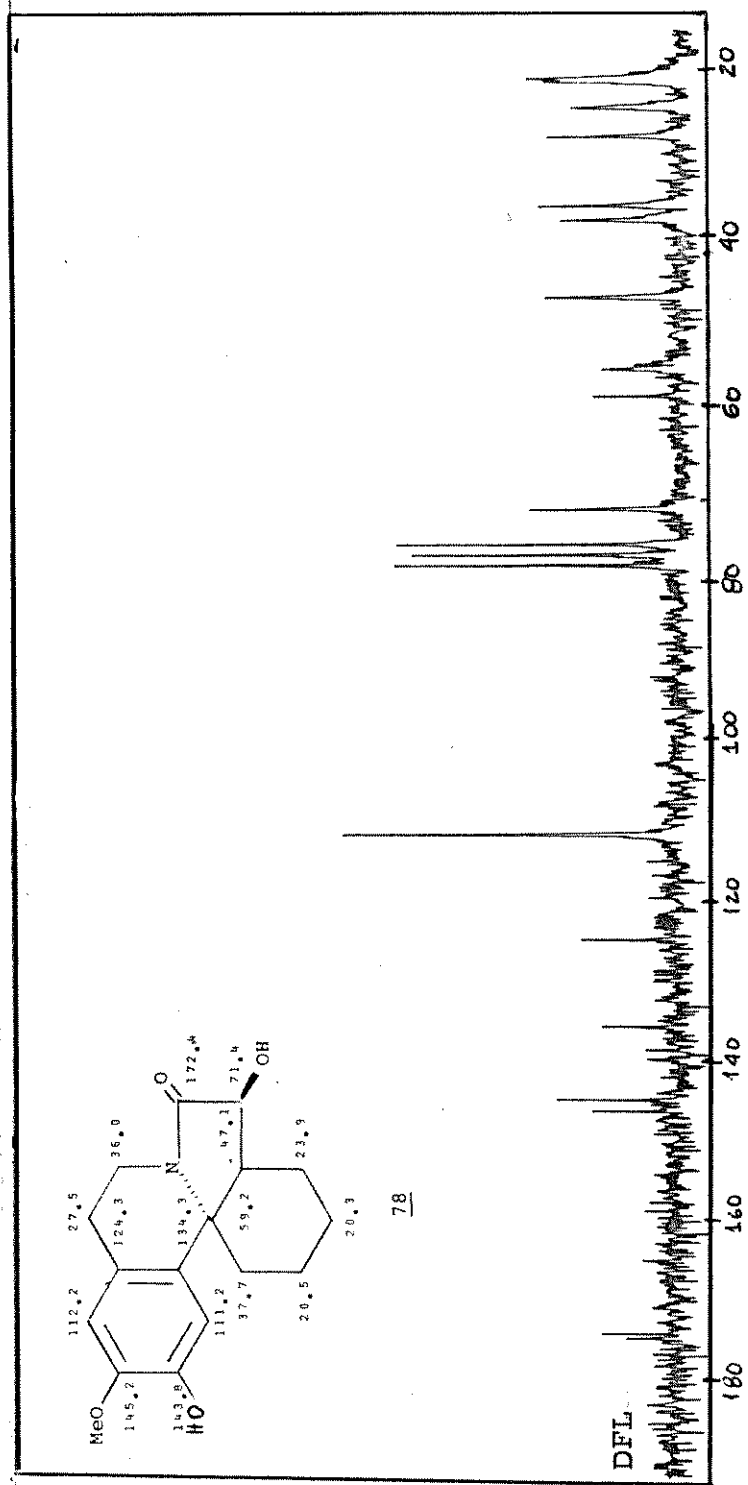
E.71 - Espectro de UV de 15,7(β) di-hidroxi-16-metóxi-eritrinan-8-ona 78



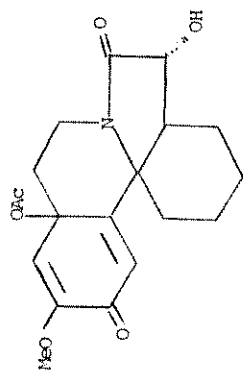
E.73 - Espectro de massa de 15,7(β) di-hidrôxi-16-metóxi-eritrinan-8-ona 78



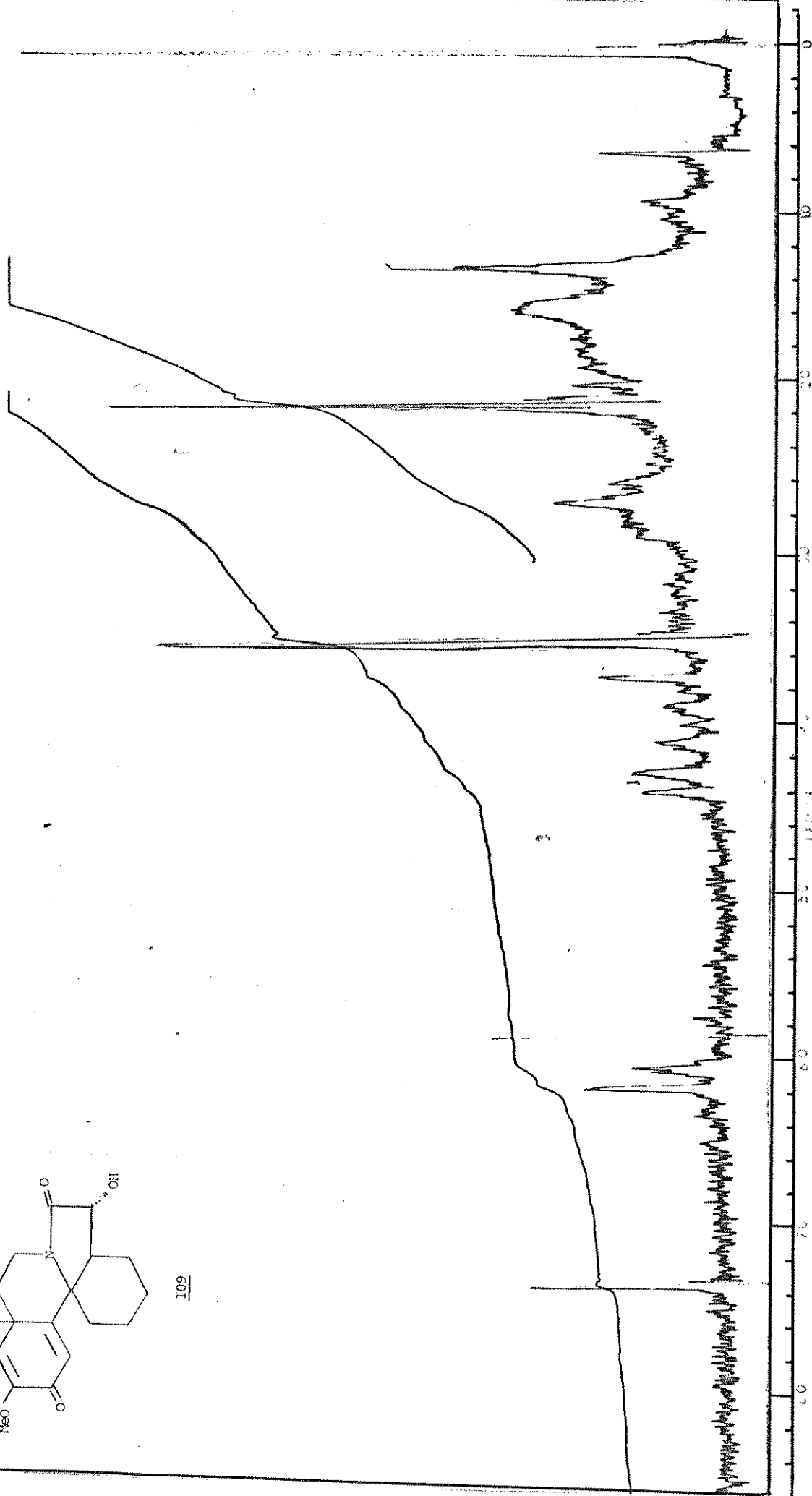
E:75 - Espectro de RMN¹H do 15,7,8 (8) di-hidróxi-16-metóxi-eritrinan-8-ona 78



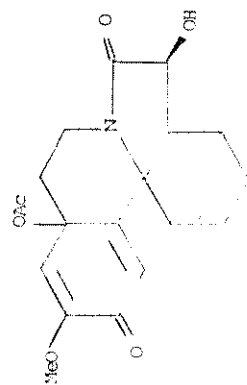
E.77) - Espectro de RMN ^{13}C do 15,7(8) di-hidroxi-16-metóxi-eritrinan-8-ona 78



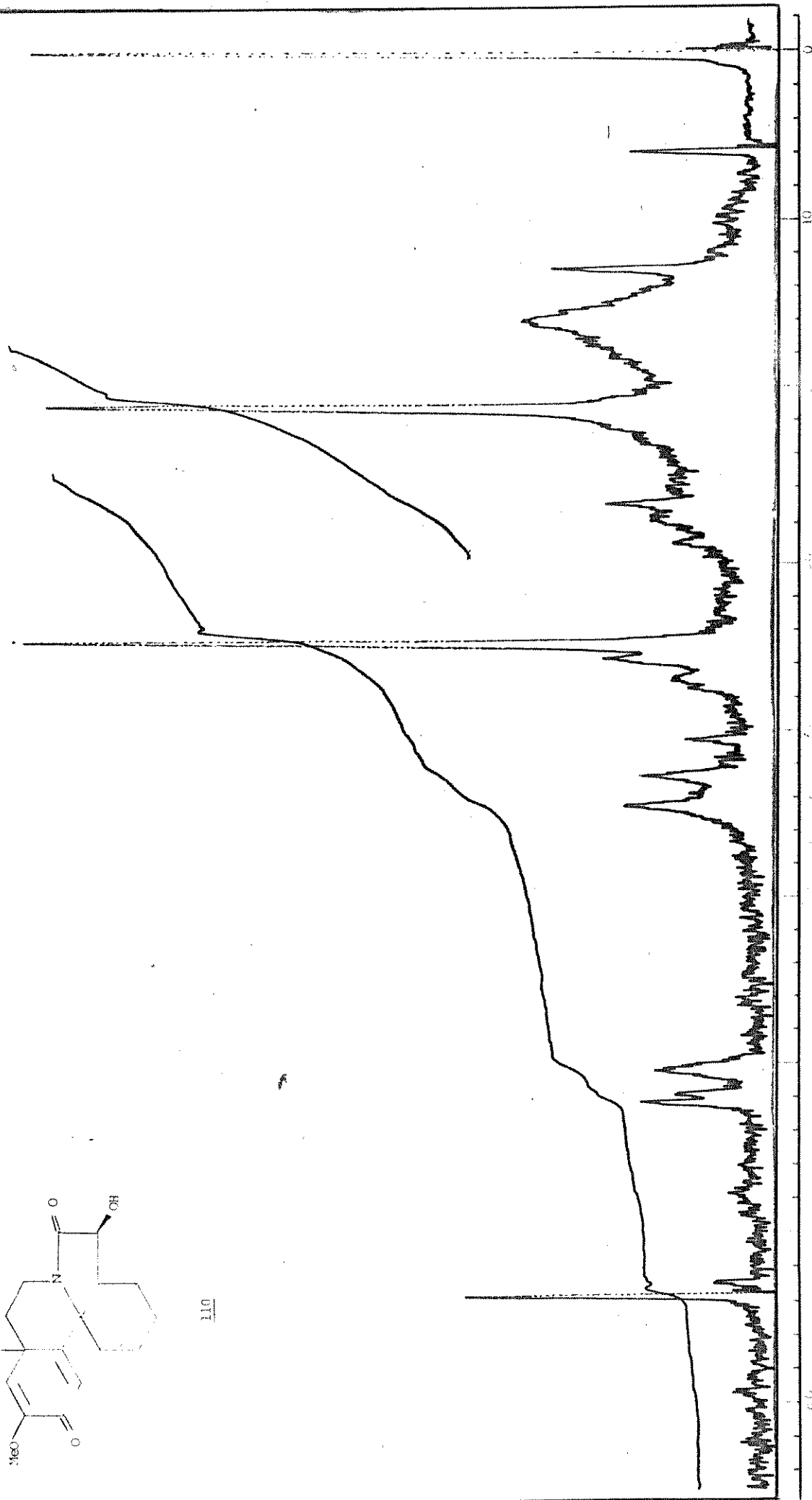
109



E.78 - Espectro de RMN¹H (60 Hz) do composto 109



110



E.79 - Espectro de RMN¹H (60 MHz) do composto 110