

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

ESTUDO QUÍMICO DE *Annona dioica* (St. Hill Annonaceae)

PAULO ROBERTO DIAS DOS SANTOS

Itaguaí, Rio de Janeiro

Dezembro de 1993.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

ESTUDO QUÍMICO DE *Annona dioica* (St. Hill Annonaceae)

PAULO ROBERTO DIAS DOS SANTOS

Sob a orientação dos Professores

Anselmo Alpande Moraes

Raimundo Braz Filho

Tese submetida como requisito  
parcial para a obtenção do grau de  
Mestre em Ciências em Química.  
Área de concentração em Química  
Orgânica.

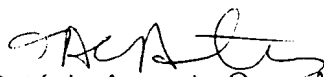
Itaguaí, Rio de Janeiro

Dezembro de 1993.

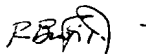
# ESTUDO QUÍMICO DE *Annona dioica* ( St. Hill Annonaceae )

PAULO ROBERTO DIAS DOS SANTOS

APROVADA EM / / .



Prof. Dr. Octávio Augusto Ceva Antunes (UFRJ)



Prof. Dr. Raimundo Braz Filho (UFRRJ)



Profa. Dra. Ceres Maria Rezende Gomes (UFRRJ)



Prof. Dr. Mário Geraldo de Carvalho (UFRRJ)

`A memória de meu pai.  
Este trabalho é dedicado aos meus pais  
com toda a gratidão, e aos meus filhos  
Rondinelli e Ana Paula

## **BIOGRAFIA**

Paulo Roberto Dias dos Santos, filho de Paulo Azevedo dos Santos e Dolores Dias dos Santos, nasceu no Rio de Janeiro a 21 de março de 1952.

Graduou-se em Licenciatura Plena e Bacharel em Química pela Universidade Federal Fluminense, em 1985.

Exerceu o cargo de Professor Auxiliar do Departamento de Química na Universidade Santa Úrsula.

Atualmente é Professor Assistente da Faculdade de Engenharia Civil de Nova Iguaçu.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Anselmo Alpande Moraes pela grande amizade, ensinamentos e estímulo e cuja orientação tornou possível a realização deste trabalho.

Ao Professor Raimundo Braz Filho pela amizade e valiosa contribuição na composição final da tese.

À Professora Ceres Maria Rezende Gomes, pelas sugestões, amizade e incentivo.

Ao Professor Mário Geraldo de Carvalho pelos espectros de RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

À Professora Marilena de Menezes Silva Conde pelas sugestões dadas na elaboração da parte botânica.

Ao Professor José Badini (*in memorian*) da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) M.G, pela classificação do material botânico para a realização do presente trabalho.

Aos funcionários: Osmar Goulart Cunha, Áurea de Almeida Tatagiba, Elí Baldez Siqueira e Aldir Paes de Jesus pela convivência amigável e serviços prestados.

Aos amigos Hélio Aragão dos Santos, Hélio de Mattos Alves, Joaquim Batista de Toledo, Beatriz Grosso Fleury e Simone Mary da Costa pela amizade, colaboração e apoio demonstrado durante o decorrer do curso.

Ao Darí Cesarin Sobrinho e Tanos C.C. França em especial, pelo auxílio prestado nos desenhos das estruturas químicas e Tabelas em computador.

Aos demais professores e funcionários do Curso de Pós-Graduação em Química Orgânica da UFRRJ, pela colaboração e amizade.

À minha companheira Jane Linhares dos Santos, pelo carinho, compreensão e estímulo.

À Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro pela oportunidade de realizar este trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de estudos concedida.

"Saiba dominar-se e vencer-se a si mesmo.

Vitorioso não é aquele que vence os outros, mas o que vence a si mesmo, dominando seus vícios e superando seus defeitos.

A vitória sobre si mesmo é muito mais difícil, e quem consegue isso pode ser classificado como verdadeiro herói.

Aprenda a dominar-se e jamais desanime, se desta vez não conseguiu, recomece e um dia sairá vitorioso!"



# ÍNDICE GERAL

	Página
ÍNDICE DE TABELAS	XI
ÍNDICE DE FIGURAS	XVI
ÍNDICE DE ESQUEMAS	XXI
RESUMO	XXIII
ABSTRACT	XXIV
1. INTRODUÇÃO	1
2. A PLANTA E SEUS CONSTITUINTES	
2.1 Descrição botânica da planta	10
2.1.1 Importância econômica e química de Annonaceae	13
2.1.2 <i>Annona dioica</i> St.Hill	14
2.2 Constituintes químicos isolados de <i>Annona dioica</i>	15
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
3.1. Determinação estrutural de Ad-1(1)	16
3.2. Determinação estrutural de Ad-2(2)	17
3.3. Determinação estrutural de Ad-3(3)	20
3.4. Determinação estrutural de Ad-4(4)	21
3.5. Determinação estrutural de Ad-5(5a e 5b)	25
3.6. Determinação estrutural de Ad-6(6 e 7)	28

4. PARTE EXPERIMENTAL	
4.1. Material e métodos	33
4.2. Coleta	35
4.3. Extração	35
4.4. Isolamento e purificação dos constituintes químicos do extrato	35
4.4.1 .Extrato etanólico do tronco e raízes	36
5. CONSIDERAÇÕES BIOSINTÉTICAS	133
6. DADOS FÍSICOS E ESPECTRAIS DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS ISOLADOS DE <i>ANNONA DIOICA</i>	138
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	141

## ÍNDICE DE TABELAS

	Página
Tabela 1 a 9. Estrutura, ocorrência e atividade farmacológica de alcalóides isolados de Annonaceae.	43 a 70
Tabela 10. Dados de IV (filme) e de massas (70eV) de Ad-1(1).	71
Tabela 11. Dados de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ , TMS) de Ad-1(1) e comparação com os valores descritos na literatura [25] para cleistofelina. A interação spin-spin dos prótons da Ad-1 (1) foi deduzida da análise de espectro $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY.	72
Tabela 12. Dados de RMN $^{13}\text{C}$ (50,3 MHz, $\text{CDCl}_3$ , TMS) de Ad-1 (1) e comparação com valores descritos na literatura [25] para cleistofolina.	73
Tabela 13. Atribuição dos sinais dos átomos carbono C, CH, $\text{CH}_2$ e $\text{CH}_3$ de Ad-2(2) com base na análise comparativa dos espectros de RMN $^{13}\text{C}$ -PND e RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT ( $\Theta=90^\circ$ e $\Theta=135^\circ$ ).	74

Tabela 14. Dados de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e RMN <sup>13</sup> C (50,3 MHz) de Ad-2(2) comparados com valores descritos na literatura [26] para a lasiodiplodina (RMN <sup>1</sup> H :250 MHz; RMN <sup>13</sup> C : 62,9 MHz, em CDCl <sub>3</sub> e TMS como referência interna).	75
Tabela 15. Dados de IV(KBr), UV(MeOH) e de massas (70eV) de Ad-3(3), registrado em CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> e TMS como referência interna.	76
Tabela 16. Dados de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) de Ad-3(3), registrado em CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> e TMS como referência interna.	77
Tabela 17. Dados de IV(KBr) e de massas (70eV) de Ad-4(4).	78
Tabela 18. Atribuição dos sinais dos átomos de carbono C, CH, CH <sub>2</sub> , e CH <sub>3</sub> de Ad-4(4) com base na comparação dos espectros de RMN <sup>13</sup> C-PND e RMN <sup>13</sup> C-DEPT (Θ=90° e (Θ=135°).	79
Tabela 19. Resultados de NOE obtidos através de experiências por subtração de espectros de Ad-4(4).	80

- Tabela 20. Dados de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$ , TMS) de Ad-4(**4**) inclusive experiências bidimensional  $^1\text{H}\times^1\text{H}$ -COSY, comparadas com valores de substâncias modelo **Mo-9**, **Mo-10**, **Mo-11** [39] registrados na literatura. 81
- Tabela 21. Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$ , TMS) de Ad-4(**4**). A multiplicidade dos sinais foi deduzida pela análise comparativa dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -PND e RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT( $\Theta=90^\circ$  e  $\Theta=135^\circ$ ), comparados com as substâncias modelo **Mo-1** e **Mo-2** da literatura [36,37]. 82
- Tabela 22. Dados de I.V e de massas (70eV) da mistura de Ad-5(**5a+5b**). 83
- Tabela 23. Classificação dos sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) de Ad-5 (**5b**) com base nos espectros PND e DEPT ( $\Theta=90^\circ$  e  $\Theta=135^\circ$ ). Os espectros foram registrados usando  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$  como solvente e TMS como referência interna. 84

- Tabela 24 Dados de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) da mistura de Ad-5 (**5a+5b**) comparados com valores descritos na literatura (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )[39]. 85
- Tabela 25. Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) da mistura de Ad-5(**5a+5b**). A multiplicidade dos sinais foi deduzida pela análise comparativa envolvendo os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -PND e RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT ( $\Theta=90^\circ$  e  $\Theta=135^\circ$ ). 86
- Tabela 26. Classificação dos sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) da mistura de Ad-6 (**6+7**) com base nos espectros PND e DEPT, registrados usando  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$  como solvente e TMS como referência interna. 87
- Tabela 27. Atribuição dos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono da mistura de Ad-6(**6+7**) com base em resultados obtidos por experiências bidimensionais de correlação homonuclear ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY) e heteronuclear ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY-1J CH). 88
- Tabela 28. Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  da mistura de Ad-6(**6+7**) comparados com as substâncias modelo **Mo-6**[42], **Mo-7**[43] e **Mo-8**[44]. **Mo-9**[45]. 89

Tabela 29.	Fracionamento cromatográfico em coluna do extrato etanólico do tronco e raízes de <i>Annona dioica</i> .	90
Tabela 30.	Cromatografia em camada delgada de sílica do extrato etanólico do tronco e raízes de <i>Annona dioica</i> .	91
Tabela 31.	Frações obtidas do extrato etanólico do tronco e raízes de <i>Annona dioica</i> , por cromatografia em coluna seca de sílica da fração Ad-135/229 (4,70g).	92
Tabela 32.	Fracionamento cromatográfico utilizando coluna de sílica gel como adsorvente da fração Ad-399/450 (12,88 g).	93
Tabela 33.	Fracionamento cromatográfico em coluna de sílica da fração codificada Ad-399/450-Fr. 123-124.	94

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página	
Figura 1	Espectro de IV de Ad-1(1) em filme (impurificado com uma graxa).	95
Figura 2	Espectro bidimensional (2D) de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio ( $^1\text{Hx}^1\text{H-COSY}$ ) de Ad-1(1) registrado a 200 MHz, em $\text{CDCl}_3$ e TMS como referência interna.	96
Figura 3	Espectro de $\text{RMN}^{13}\text{C}$ totalmente desacoplado de Ad-1(1), registrado em $\text{CDCl}_3$ , TMS como referência interna.	97
Figura 4	Espectro de massas (70eV) de Ad-1(1).	98
Figura 5	Espectros de $\text{RMN}^{13}\text{C-PND}$ (a) e $\text{RMN}^{13}\text{C-DEPT}$ com $\Theta=90^\circ$ (c) e $\Theta=135^\circ$ (b) de Ad-2(2) registrados a 50,3 MHz, em $\text{CDCl}_3$ e TMS como referência interna.	99



Figura 6	Espectro de massas (70eV) de Ad-2(2)	100
Figura 7	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ) de Ad-2(2).	101
Figura 8	Espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio ( <sup>1</sup> H x <sup>1</sup> H-COSY) de Ad-2(2), registrado a 200 MHz, em CDCl <sub>3</sub> e TMS como referência interna.	102
Figura 9	Espectro de IV de Ad-3(3) em KBr.	103
Figura 10	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) de Ad-3(3) registrado em CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> e TMS como referência interna.	104
Figura 11	Espectro de massas (70 eV) de Ad-3(3).	105
Figura 12	Espectro de IV em KBr de Ad-4(4).	106
Figura 13	Espectros de RMN <sup>13</sup> C-PND (a) e RMN <sup>13</sup> C-DEPT com Θ=135°(b) e Θ=90°(c) de Ad-4(4), registrados em CDCl <sub>3</sub> como referência interna.	107
Figura 14	Espectro de massas (70eV) de Ad-4(4).	108

- Figura 15 Espectro de RMN<sup>1</sup>H 200 MHz de Ad-4(4) em CDCl<sub>3</sub> e TMS como referência interna. 109
- Figura 15a Espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD, TMS) de Ad-4(4) com expansão das regiões 5,9,6 a 6,7 (a) e 6,0 a 2,0 ppm (b). 110
- Figura 16 Espectro bidimensional (2D) de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio (<sup>1</sup>H x <sup>1</sup>H-COSY) de Ad-4(4), registrado a 200 MHz, em CD<sub>3</sub>OD e TMS como referência interna. 111
- Figura 17 a) Espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD, TMS) de Ad-4 (4); b) ampliação da intensidade dos sinais; c) experiência de irradiação dupla: irradiação nas frequências dos sinais correspondentes a H-9 e H-10 e as modificações previstas para H-11 e H-8; d) experiência de irradiação dupla com: irradiação na frequência de H-5a e modificações nos sinais de H-5b, H-4a e H-4b ( $\delta$  3,4-2,9 ppm). 112

- Figura 18 Espectro bidimensional (2D) de correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13 ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY) através de uma ligação ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}$ -CH) de Ad-4(**4**) registrado a 200 MHz ( $^1\text{H}$ ) e 50,3 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) em  $\text{CD}_3\text{OD}$  e TMS como referência interna. 113
- Figura 19 Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (a) e NOE por subtração de espectros (b-f), registrados a 200 MHz, em  $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$  e TMS como referência interna. 114
- Figura 20 Espectro de IV de Ad-5(**5b**), em pastilha de KBr. 115
- Figura 21 Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -PND (a) e RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT [ $\Theta=90^\circ$ (c) e  $\Theta=135^\circ$ (b)] de Ad-5(**5b**), registrados a 50,3 MHz em  $\text{CDCl}_3$  e TMS como referência interna. 116
- Figura 22 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de Ad-5(**5b**). 117
- Figura 23 Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (a) e experiências de NOE (b,c,d) por subtração de espectros, registrados a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$  e TMS como referência interna. 118
- Figura 24 Espectro de massas (70eV) de Ad-5(**5a**).e (**5b**). 119

Figura 25	Espectro de IV da mistura de Ad-6(6+7), em filme.	120
Figura 26	Espectros de RMN <sup>13</sup> C(50,3 MHz) totalmente desacoplado (a) e DEPT com $\Theta=135^\circ$ (b) e $\Theta=90^\circ$ (c), registrados em CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> e TMS como referência interna.	121
Figura 27	Espectro de massas (70 eV) da mistura de Ad-6(6+7).	122
Figura 28	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) da mistura de Ad-6(6+7), em CDCl <sub>3</sub> e TMS como referência interna.	123
Figura 29	Espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio ( <sup>1</sup> H x <sup>1</sup> H-COSY) da mistura Ad-6(6+7), registrado a 200 MHz, em CDCl <sub>3</sub> e TMS como referência interna.	124
Figura 30	Espectro bidimensional de correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13 ( <sup>1</sup> H x <sup>13</sup> C-COSY) através de uma ligação ( <sup>1</sup> H x <sup>13</sup> C-COSY- <sup>1</sup> JCH) da mistura Ad-6(6+7) em CDCl <sub>3</sub> e TMS como referência interna.	125

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1 Proposta de racionalização mecânica para justificar os principais picos registrados no espectro de massas de Ad-1 (1).	126
Esquema 2 Proposta de racionalização mecânica para justificar os principais picos registrados no espectro de massas de Ad-2(2).	127
Esquema 3 Proposta de racionalização mecânica para justificar os principais picos registrados no espectro de massas de Ad-3(3).	128
Esquema 4 Prováveis caminhos de fragmentação para justificar os principais picos registrados no espectro de massas para Ad-4(4).	129
Esquema 5 Proposta de racionalização mecânica para justificar os principais picos registrados no espectro de massas de Ad-5(5a+5b). Entre parênteses estão descritas as intensidades relativas de 5b seguidas de 5a.	130

Esquema 6	Interpretação dos principais picos registrados no espectro de massas de Ad-6(6+7).	131
Esquema 7	Processamento com o Extrato etanólico do tronco e raízes de <i>Annona dioica</i> .	132
Esquema 8	Biossíntese de <i>nor-nuciferina</i> (7) em <i>Croton sparssiflorus</i> .	134
Esquema 9	Propostas biogénicas de formação de 1-aza-antraquinonas e 1-aza-antracenos.	135
Esquema 10	Proposta biogénica para produção dos alcalóides isolados de <i>Annona dioica</i> .	136
Esquema 11	Proposta biogénica para formação da lactona lasiodiplodina (2)	137

## RESUMO

Após uma revisão de dados publicados sobre a atividade farmacológica da família, despertou-se o interesse para o estudo químico de *Annona dioica* St. Hill (Annonaceae), sendo este o principal objetivo do presente estudo fitoquímico.

Este trabalho descreve o primeiro relato da substância (4) na família Annonaceae.

O extrato etanólico desta espécie forneceu: 1-aza-4-metil-antraquinona (1), 3,4,5,6,7,8,9,10-octaidro-12-hidroxi-14-metoxi-3-metil-1H-2-benzoxaciclododecin-1-ona (lasiodiplodina, 2), 1,2-metilenodioxo-4,5,6,6a-tetra-desidro-7-oxo-aporfina (liriodenina=espermateridina, 3), 1,2-metilenodioxo-6a,7-desidroaporfina-[N,7-e]-4-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil-diidro-2(3H)-piranona(4), mistura de 1-aza-5,9,10-trimetoxi-4-metil-2-oxo-1,2-diidroantraceno(5a)+1-aza-8,9,10-trimetoxi-4-metil-2-oxo-1,2-diidroantraceno(Geovanina, 5b) e mistura de N-[3-hidroxi-4-metoxicinamoil]-2-[p-hidroxifenil]-1-etilamina(6)+N-[3-hidroxi-4,5-dimetoxicinamoil]-2-[p-hidroxifenil]-1-etilamina(7).

O isolamento dos constituintes envolveu cromatografia em coluna e camada delgada.

Na elucidação estrutural utilizou-se de métodos espectrométricos usuais, especialmente técnicas modernas de RMN uni-(NOE por subtração de espectros) e bidimensionais ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{JCH}$ ).

## ABSTRACT

Following review of the published results on the pharmacological activity, of extracts from the Annonaceae family, we decided to undertake the chemical investigation of *Annona dioica* St. Hill. Substance (**4**) is reported for the first time as a natural Product.

The ethanolic extract from trunk and roots of this species furnished: 1-aza-4-methyl-anthraquinone(**1**), 3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-12-hydroxy-14-methoxy-3-methyl-1H-2-benzoxacyclododecin-1-one (lasiodiplodine,**2**), 1,2-methylenedioxy-4,5,6,6a-tetrahydro-7-oxo aporphine (liriodenine=spermatheridine, **3**), 1,2-methylenedioxy-6a,7-dehydroaphorphine-[N,7-e]-4-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-dihydro-2(3H)-pyranone (**4**), a mixture of 1-aza-5,9,10-trimethoxy-4-methyl(-2-oxo-1,2-dihydroanthracene (**5a**)+ 1-aza-8,9,10-trimethoxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroanthracene (Geovanine, **5b**) and a mixture of N-[3-hydroxy-4-methoxy cinnamoyl]-2-[p-hydroxyphenyl]-1-ethylamine (**6**) + N-[3-hydroxy-4,5-dimethoxycinnamoyl]-2-[p-hydroxyphenyl]-1-ethylamine(**7**).

The isolation of these constituents involved column and thin layer chromatography.

Structural elucidation was based on the usual spectrometric methods, mainly modern techniques of NMR such as one-(NOE difference spectra) and two-dimensional ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{JCH}$ ) spectra.



## **1 - INTRODUÇÃO**

As plantas medicinais vêm sendo usadas através dos tempos pelo homem como fonte de recursos para cura de doenças e outras manifestações biológicas. Na chamada medicina popular, tais plantas são utilizadas de forma bastante empírica, através de infusões, macerações e cataplasma. Estes conhecimentos foram sendo transmitidos através de gerações, envolvendo esta prática, a mistura de folhas, cascas, sementes e outras partes das plantas. A utilização indiscriminada deste procedimento conduziu muitas vezes ao envenenamento, de homens e animais.

No momento, em que nosso país atravessa enorme crise no setor de medicamentos e enfrenta exagerada dependência de multinacionais do setor, formando cartéis e impondo altos custos pelo controle do mercado nacional, o consumo necessário para a sobrevivência do povo brasileiro tornou-se proibitivo pelas ações desumanas de lucro.

As plantas sempre serviram como uma fonte comum de remédios, tanto na forma de preparações tradicionais como de princípios ativos puros. Nos países em desenvolvimento, em particular, seria conveniente identificar as plantas medicinais de diversas localidades para servirem como fontes de

investigações científicas e passarem para as listas nacionais de medicamento.

Os estudos científicos poderão descobrir produtos e formulações farmacêuticos capazes de substituir ou reduzir medicamentos importados de outros países. Um grande número de plantas medicinais cresce espontaneamente em um grande número de países, facilitando o plantio e o seu uso.

A confirmação científica das informações existentes é especialmente importante para os fármacos, visto que a verificação de sua eficiência e inocuidade não pode permanecer dependendo somente dos resultados observados na medicina popular. Em contrapartida, os dados sobre toxicidade e eficiência publicados por vários grupos de pesquisadores e o uso de uma planta específica durante séculos em um sistema de atendimento médico, pode ser de grande importância no estudo de uma planta para utilidade terapêutica [ 1 ].

Para ilustrar a importância de várias drogas derivadas de plantas superiores, em 1973, um total de 76 diferentes compostos químicos foi encontrado em receituários médicos analisados. Além disso, muitas pessoas admitem que a maior parte, se não a quase totalidade, das plantas superiores produzem drogas de estruturas conhecidas que são agora produzidas comercialmente através de sínteses. Entretanto das 76 drogas individuais mencionadas somente 7 são comercialmente produzidas por síntese: emetina, cafeína, teobromina, teofilina, pseudoefedrina, efedrina e papaverina. Isto não significa que a maior parte das drogas de ocorrência natural não possam ser sintetizadas. Entretanto, a prática da síntese industrial para drogas tão

importantes como morfina, codeína, atropina e digitoxina, não foi ainda desenvolvida [ 2 ].

O emprego de plantas com a finalidade de recuperar ou manter a saúde é um dos costumes que se confunde com a própria história da humanidade. Embora o desenvolvimento da química e da tecnologia tenham permitido o uso de muitas substâncias puras obtidas de plantas em larga escala, ainda hoje, com a mesma finalidade, um grande número de cascas, raízes e folhas é usado em preparações simples e, às vezes, refinadas e muitas delas para uso caseiro. Para delimitar o significado da designação "planta medicinal" foi proposta na 31<sup>a</sup> Assembléia da Organização Mundial de Saúde "a seguinte definição": "Considera-se planta medicinal aquela que, administrada ao homem ou a animais, por qualquer via e sob qualquer forma, exerce alguma espécie de ação farmacológica " [ 3 ].

Assim, dentro dessa conceituação, e considerando o objetivo e a forma de uso das plantas medicinais, tais plantas foram separadas em três grupos: o primeiro, plantas medicinais destinadas à produção de substâncias puras ou seus derivados usados na fabricação de produtos industriais químico-farmacêuticos. Essas plantas são bem estudadas, sendo conhecida cada espécie botânica, a natureza de seus princípios ativos e suas propriedades farmacológicas. O segundo, plantas medicinais destinadas a fabricação de "preparações farmacotécnicas" pela indústria farmacêutica de produtos fitoterápicos; e o terceiro, plantas destinadas a uso direto de medicina caseira. A maioria dessas plantas é utilizada com base na experiência popular e, salvo aquelas que são também incluídas como oficiais em diversas farmacopéias, há

sobre elas enorme carência de estudo no que se refere ao seu conhecimento botânico, farmacológico e químico. Sua aquisição é, de modo geral, feita diretamente em pequenas hortas, geralmente caseiras, ou através de raizeiros que atuam em mercados e feiras. Alguns herbanários maiores vendem essas plantas sob a forma de "chás" empacotados. Infelizmente, a maioria destas preparações farmacêuticas ainda permanece livre do controle por parte dos órgãos de saúde pública [3].

Os resultados obtidos em recentes estudos sobre a atividade farmacológica de plantas da família Annonaceae demonstraram a necessidade do desenvolvimento de uma abordagem sistemática da família de forma mais regular. Waterman [4], por exemplo, considerou a família pouco conhecida quimicamente. Esta família produz uma série variada de constituintes químicos não alcalóidicos [4], notando-se claramente a necessidade de uma completa investigação fitoquímica, já que a maioria dos estudos desenvolvidos foi centralizada em alcalóides.

Na medicina popular recolheu-se a informação de que as frutas verdes, sementes, folhas e raízes de *Annona squamosa* L. são utilizadas como inseticidas. As sementes são também abortivas. As raízes, atuam como purgativo drástico. As folhas são usadas contra furúnculos e ulcerações e, quando maceradas com sal, produzem cataplasma que induzem a supuração. Na Índia Ocidental e sul da América Central, elas são usadas para matar piolhos [5].

O trabalho de Hoehne [6] envolvendo a espécie *Guatéria venificiorum* Mart. afirmou que o suco da casca da árvore quando misturado

com outros vegetais, é aproveitado para produzir o "urari" ou "curare", que os indígenas costumam utilizar para envenenar as suas flechas. As folhas de outras espécies, como as de *Annona muricata* L. e as dos "Araticuns", são prescritas para matar vermes intestinais e para a produção de decôtos para resolver abscessos. Tudo isso nos autoriza, portanto, a pensar na existência de princípios ativos nestas plantas e que, provavelmente, mesmo o gado pode correr o risco de se envenenar com as suas folhas. O gado via de regra recusa e não pasta nos campos e nas matas onde crescem esses vegetais.

Bibliografia do séc. XVI chama atenção para o fato de todas as Annonaceas de frutos comestíveis serem referidas como "Araticum". Nas Antilhas, as sementes de *Xilopia glabra* L. utilizadas pelos pombos tornam sua carne nociva para alimentação humana e a madeira usada na construção de tonéis produz vinho tóxico.

Na terapêutica despertou nossa atenção a espécie *Artabotrys suaveolens* BL. do arquipélago Indico, onde é conhecida como "durie Carhan" e serve para combater os casos de cólera. Em Java, outras espécies do mesmo gênero fornecem óleos etéreos medicinais conhecidos como "Minjak-Kenangan". Substâncias ativas, mais ou menos tóxicas, foram também encontradas em espécies de *Monodora*, *Rollinia*, *Cananga*, entre outras. De *Cananga odorata* (Lamb.) Hook e Thoms, por exemplo, extrae-se o "Óleo de Madagascar" para preparar a pomada de "Borbori" [6].

Alguns relatos mais antigos também fazem referência à ação anti-ofídica das sementes de algumas annonáceas. As sementes de ata ou do araticum, recolhidas após a fruta amadurecida, eram submetidas ao fogo até

ficar em estado adequado para serem moídas e convertidas em pó. A dosagem utilizada variava entre 1,0 a 1,5 g do pó, dissolvido em meia xícara d'água. Após ingerida, esta solução imunizava os sertanejos e trabalhadores rurais durante aproximadamente um ano contra o veneno de qualquer cobra. Essa ação era também observada nas folhas verdes que, após serem pisadas, forneciam um líquido para ser ingerido. O efeito desse líquido era preconizado como seguro. A administração em cães, em doses de aproximadamente 1,5 g do pó das sementes, protegia esses animais de venenos de cascavéis, jararacas e jaracuçús [7].

No Brasil, as plantas brasileiras consideradas ativas contra animais peçonhentos, especialmente cobra, pode-se destacar as espécies: *Annona coricea* Mart., planta encontrada nos Estados da Bahia até S. Paulo, Minas Gerais e MT, sendo conhecida pelos nomes vulgares de cabeça-de-negro, marolinho e araticum-do-campo; *Annona crassiflora* Mart., distribuída da Bahia até S. Paulo, Minas Gerais, Goiás e MT, onde é conhecida popularmente como cabeça-de-negro, marolo e araticum-cortiça; e *Annona frutescens* Aubl., ocorrendo na Amazônia com os nomes de coagerucu, pimenta-de-gentio, pindaíba e pimenta-vermelha. As sementes das 3 espécies são torradas, moídas e tomadas em água [8].

Embora o uso da maioria das plantas medicinais, quando feito corretamente, não traga praticamente nenhum prejuízo ao usuário, os riscos não podem ser ignorados. Principalmente se considerarmos que, além dos perigos da automedicação, a utilização de plantas medicinais não se reveste, costumeiramente, das mesmas cautelas que se tem, por exemplo, na escolha e

na preparação dos alimentos. Além disso, no caso das plantas medicinais, o usuário deve conhecer bem os cuidados para a escolha da planta em cada caso e saber como prepará-la adequadamente. Somente uma pessoa muito bem treinada na região, bem como um experiente especialista em fitoterapia, isto é, pessoa treinada no tratamento com muitos vegetais, pode conhecer bem as plantas de sua região e fazer a indicação correta e responsável. A aquisição de plantas, ou de suas partes frescas ou secas, deve ser feita de modo a garantir a obtenção de material autêntico, não tóxico e de boa qualidade. O não atendimento a estas condições sujeita o usuário aos perigos, substituições acidentais, ou dolosas, que podem causar inclusive sérios danos à sua saúde ou sacrificar a própria vida [3].

Conforme Gottlieb [9], apesar de desconhecerem completamente classificações botânicas criadas pela chamada civilização branca, grupos indígenas da Amazônia estabeleceram uma divisão entre plantas comestíveis e medicinais que poderá facilitar a busca de substâncias vegetais ativas contra doenças. A classificação indígena pode contribuir para a busca de princípios ativos contra doenças definindo-se grupos específicos de plantas. Como o número de espécies de plantas conhecidas chega hoje a 250 mil, das quais 55 mil no Brasil, tornou-se essencial o estabelecimento de metodologias para relacionar famílias botânicas que devem ser investigadas.

Índios dos grupos chacobo (que habitam o Oeste da Bolívia), caiapó (Sul do Pará) e ka'apor (Norte do Maranhão) optam sempre por plantas menos evoluídas para a alimentação. De forma geral, elas podem ser classificadas como taníferas, isto é, rica em taninos, substâncias químicas

adstringentes que protegem as plantas. Entre as taníferas conhecidas pode-se citar a maçã e a pera antes de atingir a maturação.

Para uso medicinal, as escolhidas envolvem plantas mais evoluídas, ricas em alcalóides, substâncias frequentemente amargas. Como a batata e o tomate selvagens, elas são, altamente tóxicas quando ingeridas. É exatamente entre as espécies ricas em alcalóides que estão as plantas potencialmente úteis ao homem. Por isso, o importante é isolar e/ou sintetizar o princípio ativo de uma planta e não usar seu extrato. Ainda segundo Gottlieb, num sintético não há chances de variações, enquanto o uso de um extrato é, basicamente, aleatório: em chás, por exemplo, não se sabe qual a substância ativa. Este hábito tradicional de utilização de plantas para restabelecimento da saúde humana é comum a todos os povos, embora tenha sido quase esquecido por décadas. Nos últimos anos, porém, este costume vem se tornando cada dia mais intenso. Em nosso país, o mesmo fenômeno também ocorre. No entanto, praticamente não existe preocupação dos órgãos governamentais sobre o assunto, inclusive com os meios de produção e de controle destas plantas, para garantir o uso pela comunidade de material de boa qualidade.

O presente trabalho relata alguns gêneros da família Annonaceae com atividade farmacológica descritos na literatura nos últimos dez anos e uma investigação química de *Annona dioica* St. Hill, envolvendo o isolamento e a determinação estrutural das substâncias naturais biofabricadas pelo metabolismo secundário.

Foram isoladas oito substâncias de *Annona dioica* St. Hill,



destacando-se o novo alcalóide Ad-4(4) (Tabelas 17 à 20) que está sendo registrado pela primeira vez na literatura. As Tabelas 1 à 9 descreve alcalóides de Annonaceae e suas conhecidas atividades farmacológicas.

## **2 - A planta e seus constituintes:**

### **2.1 - Descrição botânica da planta**

#### **2.1.1 Características Gerais**

Segundo Cronquist [10], a família Annonaceae Juss. apresenta cerca de 130 gêneros e 2300 espécies, sendo de longe a maior família da ordem Magnoliales. Destas espécies, a terça parte pertence a apenas 5 gêneros, *Guatteria* (250 sp), *Uvaria* (175 sp), *Xylopia* (160 sp), *Polyalthia* (150 sp) e *Annona* (120 sp).

Dos gêneros conhecidos, 36 são americanos, ocorrendo dois deles na África (*Annona* e *Xylopia*) e um na Ásia (*Anaxagorea*). No Brasil, são citados 29 gêneros com cerca de 260 espécies [11].

No Brasil a ordem Magnoliales é representada pelas famílias Winteraceae, Magnoliales, Annonaceae, Canellaceae, Myristicaceae, Hernandiaceae e Lauraceae. Cada uma dessas famílias evoluiu vagarosa e independentemente, apresentando hoje uma série de características primitivas, tais como a ausência ou a presença de elementos de vaso com pontuações

escalariformes, ovário formado por muitos carpelos livres entre si, estames numerosos, eixo floral alongado, polinização feita por insetos, principalmente por besouros (cantarofilia) e porte arbóreo. Dentre as Magnoliales, as Myristicaceae, Canellaceae e Eupomatiaceae são as que apresentam maiores afinidades com as Annonaceae.

A família em questão é uma das mais uniformes tanto do ponto de vista da morfologia interna como da externa, bem como do hábito e do habitat [11]. Isto dificulta o trabalho taxonômico dos vários grupos em nível infrafamiliar. No entanto, é facilmente reconhecida por apresentar características externas bem marcantes, tais como: folhas alternas, de disposição dística, brotos novos rosados e bem pilosos, flores geralmente grandes, de esverdeadas a amareladas, de cheiro fermentado, frutos agregados.

Encontra-se bem distribuída nas regiões tropicais do Velho Mundo como do Novo Mundo, com exceção feita a *Asimina* (cerca de 10 sp) que ocorre também no sudoeste dos Estados Unidos [10].

As espécies do Velho Mundo, geralmente são plantas escandentes, ocorrendo em matas pouco densas, enquanto as espécies da América Tropical são de porte arbustivo e arbóreo, ocorrendo em campos e lugares abertos. Em geral, apresentam o lenho e as flores aromáticas [11].

A família Annonaceae está dividida em duas subfamílias: Annonoideae e Monoroideae. No Brasil, só ocorrem representantes da primeira subfamília.

**Flores** - São grandes andróginas, solitárias, em fascículos ou em

panículas caulinares. **Perianto** é amarelado, esverdeado ou purpúreo, diferenciado em cálice e corola. **Cálice**, (2)-3-(4) sépalas livres, imbricadas ou valvares, persistentes ou decíduas. **Corola**, geralmente com 6 pétalas, ordenadas em 2 séries, (raro 3 ou 4 pétalas), imbricadas ou valvares, **Receptáculo** alongado, com numerosos estames (raramente poucos) com anteras biloculares, com lóculos alongados. Só raramente os estames são laminares (*Anaxagorea*). **Gineceu** de muitos a poucos carpelos, livres entre si, laxa ou densamente dispostos formando em certos casos um pseudosincarpo (pelo menos em estado frutífero): óvulo de 1-2, basais, ou de um a muitos em 1-2 séries marginais; estilete presente ou ausente. No gênero *Monodora* que não está representado em nossa flora, o ovário é gamocarpelar, unilocular, com placentação parietal [11]. Apresentam-se caducas horas após o seu desabrochamento, o que dificulta o trabalho dos taxonomistas.

**Folhas** - São alternadas, inteiras, sendo frequentemente reconhecíveis nos campos devido ao esbranquiçado ou brilho metálico [12].

**Frutos** - São agregados, constituídos de poucos a muitos "frutíolos", sésseis ou estipitados, secos ou carnosos, deiscentes ou indeiscentes entre si, em massa como na fruta-de-conde.

**Sementes** - Com ou sem arilo, com testa brilhante e em geral com endosperma ruminado (ou liso) e embrião basal, de tamanho reduzido;

possuem período de germinação muito longo [11].

#### **2.1.1.1 - Importância econômica e química de Annonaceae.**

A família Annonaceae oferece oportunidade à aqueles que apreciam frutas, fornecendo uma variedade de excelentes frutos comestíveis, o que justifica há muitos séculos o cultivo com maior ou menor interesse pelos fruticultores.

Os óleos obtidos das sementes de algumas plantas tornam-se comestíveis após processo de refinamento ou podem ser usados na produção de sabão. A madeira de algumas Annonaceae tem sido empregada para produção de álcool.

As flores aromáticas de *Cananga odorata* fornecem material para perfumaria [12].

Muitas espécies dessa família são usadas na medicina popular para várias finalidades. Estudos químicos e, em menor extensão, farmacológico com plantas de Annonaceae foram intensificadas na última década.

**Sinonímia vulgar** - São conhecidas como "fruta-de-conde, atas, cherimolias, pinha, araticum, coração-de-boi, nona, corosol, condessa, beribá, cabeça-de-negro, graviola e outros". São nomes que são aplicados sem grande critério pelos que cultivam os frutos comestíveis de várias espécies dos gêneros *Annona* e *Rollinia* [13].

### 2.1.2 - *Annona dioica* St. Hill (*Abermoa dioica* Rodr.)

Apesar do nome científico, trata-se de planta monoica, como as demais do gênero.

A *Annona dioica* constitui-se de um arbusto pequeno de até 2 metros de altura, natural dos campos cerrados mais baixos, totalmente revestido de pêlos estrelados bastos, pouco ramificado, mas com caules “em touceira”, caules subterrâneos (rizoma ou xilopódio).

**Folhas** : São de ovaladas a oboval-arredondadas, de 8-16 x 5-13 cm. Há presença de células oleíferas nos órgãos vegetativos [13].

**Flores** : Branco-esverdeadas e aveludadas com mácula rubra na base (lado interno) [14]. Em regra, são infra-axilares ou terminais, porém raramente hermafroditas.

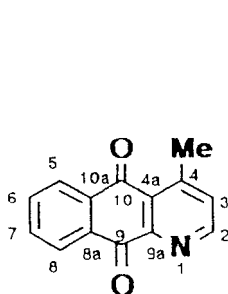
**Frutos** : São grandes, ovóide-alongados, com aréolas (tal como o chapéu de alguns fungos), muito numerosos, caudado-acuminadas, tomentosas, em torno de 15-25 x 8-10 cm; preciosos no cheiro e sabor [13].

**Distribuição geográfica**: Estende-se de São Paulo até o Paraná, Minas Gerais e Mato Grosso.

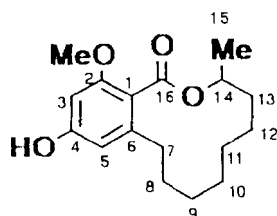
**Importância química**: As folhas são empregadas externamente em medicina popular contra dores reumáticas e os frutos como emolientes.

**Sinonímia vulgar**: “araticum guassú del campo”, no Paraguai [13]. “anona-do-campo, anona-dos-grandes, ata, marolinho e pinha” em Minas Gerais [14].

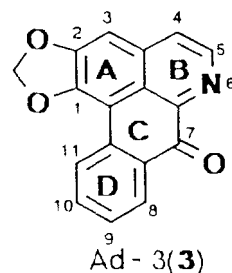
## 2.2-Constituintes químicos isolados de *Annona dioica*



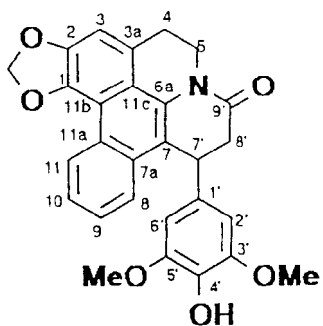
Ad-1(1)



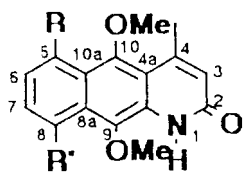
Ad-2(2)



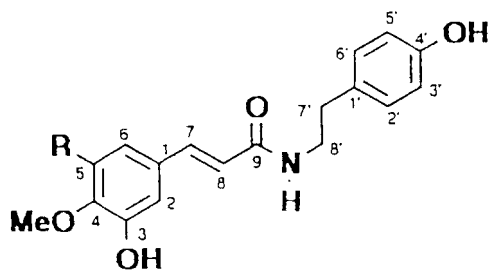
Ad-3(3)



Ad-4(4)



Ad-5(5a) R = OMe R' = H  
(5b) R = H R' = OMe



Ad-6(6) : R = H  
(7) : R = OMe

### 3- RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1- Determinação estrutural de Ad-1(1)

O espectro na região do infravermelho (Figura 1, p.95) mostrou absorções que revelaram a natureza aromática da substância através de absorções em 1590, 1450 e 715  $\text{cm}^{-1}$  (Tabela 10, p.71) sendo a última atribuída a anel aromático sustentando quatro hidrogênios vicinais. As bandas de absorção em 1690 e 1670  $\text{cm}^{-1}$  sugeriram a presença de duas carbonilas conjugadas.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, Tabela 11, p.72) mostrou: um singleto largo em  $\delta$  2,86 correspondente a uma metila; dois dubletos em  $\delta$  8,91 e  $\delta$  7,51, com constante de acoplamento ( $J=5,5$  Hz), representantes, respectivamente, dos prótons H-2 e H-3; dois duplos dubletos em  $\delta$  8,27, ( $J=7,0$  e 2,2 Hz) e 8,37 ( $J=7,0$  e  $J=2,2$  Hz) atribuídos aos prótons H-5 e H-8; e um multiplete em  $\delta$  7,83 aos prótons H-6 e H-7.

Para confirmar as interações spin-spin dos prótons deduzidos do espectro unidimensional (1D) (Tabela 11), utilizou-se espectrobidimensional (2D) de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio, <sup>1</sup>H x <sup>1</sup>H-HOMOCOSY (Figura 2, p.96) : H-2 ( $\delta$  8,91) interagindo com o H-3 ( $\delta$  7,51) e com Me-4 ( $\delta$  2,86); H-5 e H-8 ( $\delta$  8,37 e 8,27) interagindo com H-6 e H-7 ( $\delta$



7,83). A comparação dos dados de RMN<sup>1</sup>H de Ad-1(1) com valores descritos na literatura [26] para cleistofolina (Tabela 11, p.72) permitiu deduzir que os dois alcalóides são idênticos. A análise dos dados espectrais de RMN<sup>13</sup>C totalmente desacoplado (Figura 3, p.97 Tabela 12, p.73) de Ad-1(1) em comparação com os descritos na literatura [26] para a cleistofolina confirmou esta dedução.

O espectro de massas (Figura 4, p.98) forneceu confirmação adicional através do pico correspondente ao íon molecular ( $M^+$ ) em m/z 223, indicando um número ímpar de átomos de nitrogênio na molécula de Ad-1(1) e de acordo com fórmula molecular  $C_{14}H_9O_2N$ . O pico em m/z 195, relativamente intenso 62% (Tabela 10, p.71) representa um fragmento produzido pela perda de CO. Eliminação de uma segunda molécula de CO produz o pico de m/z 167. Os picos registrados em m/z 140 e 139 foram atribuídos a fragmentos oriundos das perdas de H-C=C-H ou HCN, respectivamente (Esquema 1, p.126).

Os dados espectrais descritos para Ad-1(1) permitiram caracterizá-la como cleistofolina isolada de *Cleistopholis patens* [26,27].

## 32 - Determinação estrutural de Ad-2(2)

A comparação dos dados de RMN<sup>13</sup>C-PND (Proton Noise Decoupled) e RMN<sup>13</sup>C-DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), registrados com  $\Theta=90^\circ$  (somente sinal de CH) e  $\Theta=135^\circ$  (sinais de CH e CH<sub>3</sub> em fase oposta dos de CH<sub>2</sub>) permitiu reconhecer os sinais de carbonos metílicos, metilênicos, metínicos e quaternários (Figura 5, p.99 e Tabela 13, p.74). O resultado desta análise e o peso molecular ( $M^+$  292)

revelado pelo espectro de massas (Figura 6, p.100) conduziram à fórmula molecular  $C_{17}H_{24}O_4$ . Esta fórmula molecular representa moléculas contendo 12 deficiências = 6 insuficiências de hidrogênio ( $C_{17}H_{36}O_4 - C_{17}H_{24}O_4 = H_{12}$ ), podendo corresponder a um anel aromático (4 insuficiências), deduzido pelos seis sinais de carbono  $sp^2$  em  $\delta$  157,93(s), 157,45(s), 143,01(s), um sinal ausente no espectro (deduzido pelo E.M), 108,23(d) e 96,89 (d) e um grupo carbonila lactônico [2 insuficiências: uma do grupo carbonila lactônico ( $\delta$ 168,81) e uma do anel). A ausência de um sinal de carbono quaternário no espectro de RMN<sup>13</sup>C (Figura 5) pode ser justificada pela baixa intensidade (longo tempo de relaxamento estimulado pela inexistência de átomos de hidrogênio na vizinhança) em decorrência do número relativamente baixo de acumulação (2914) de pulsos de radiofrequência.

A presença de um anel aromático tetrasubstituído foi reconhecida pelos quatro sinais de carbono  $sp^2$  não protonado (dois com deslocamentos químicos para átomos de carbono ligados a oxigênio:  $\delta$  157,93 e 157,45; dois livres de substituintes oxigenados, sendo um em 143,01 ppm) e dois monoprotonados ( $\delta$  108,23 e 96,89). O espectro de RMN<sup>1</sup>H (Figura 7, p.101) confirmou esta dedução, já que os dois prótons aromáticos aparecem representados por um sinal largo em  $\delta$  6,21. Os deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos em 108,32 (*orto* e *para* em relação a oxigrupos) e 96,89 (localizado entre dois oxigrupos) [28] e dos hidrogênios em  $\delta$  6,21 [29] definiram o padrão de substituição, contendo o sistema 2-metoxi-4-hidroxi- sustentado pelo anel aromático, incorporado na estrutura **2**. A presença de OH no C-2 foi afastada pela ausência de sinal de próton hidroxílico em torno de 12 ppm (hidroxila quelatogênica).

A existência de um sinal duplo como representante de um grupo metila em  $\delta$  1,30 (d,J=6,5 Hz) no espectro de RMN<sup>1</sup>H (Figura 7, Tabela 14, p.75) e a comprovação de interação spin-spin deste grupo metila com o próton carbinólico com deslocamento químico  $\delta$  5,25(m) através de espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio (<sup>1</sup>Hx<sup>1</sup>H-COSY, Figura 7), aliados com número de CH<sub>2</sub> indicado pelos espectros de RMN<sup>13</sup>C, permitiram estabelecer a estrutura macrolactônica. Na literatura [30] esta substância aparece descrita como lasiodiplodina, isolada do caule de *Euphorbia splendens*, família Euphorbiaceae, que revelou potente ação antileucêmica através de ensaio *in vivo* com P-388. A estrutura desta substância policetídica foi definida com base em dados espectrais e de raios-X[30]. Esta lactona foi primeiramente isolada de uma espécie de fungo *Lasiodiplodina theobromae* [31].

A comparação dos dados de RMN das 2 substâncias (Tabela 14) demonstra que são idênticas ou enantiômeras. Para definir esta questão, dependemos somente da determinação da rotação específica [ $\alpha$ ].

No Esquema 2 (p.127) apresenta-se uma proposta de racionalização mecanística para justificar os picos principais que aparecem no espectro de massas de Ad-2 (Figura 6).

### 3.3 - Determinação estrutural de Ad-3(3)

O espectro na região do infravermelho de Ad-3(3) (Figura 9, p.103) apresentou bandas de absorção que sugeriram a natureza aromática da substância, através de absorções em 1590, 1500; e a presença de grupo carbonila conjugada pela banda em 1660 cm<sup>-1</sup> (Tabela 15, p76).

O espectro de UV (Tabela 15) em meio neutro apresentou bandas de absorção ( $\lambda$  e  $\epsilon$ ) compatíveis com alcalóide *oxoaporfínico* [32,33].

A análise do espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, Figura 10, p.104 Tabela, 16, p.77) mostrou sinais para um grupo metilenodioxí [ $\delta$  6,53 (s), 2H] e sete prótons aromáticos na região localizada entre  $\delta$  8,44-7,43. Os deslocamentos químicos dos prótons do grupo metilenodioxí ( $\delta$  6,21) são característicos de 1,2- metilenodioxí *oxoaporfínico* [33], justificando-se a presença do singlete em  $\delta$  7,43 atribuído ao próton H-3 e dos dois dubletos ( $J=6,0$  Hz) em  $\delta$  8,79 e 7,90, correspondentes, respectivamente, aos prótons H-5 e H-4. Foram também observados os valores dos deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os sinais dos prótons do anel **D**,  $\delta$  8,73 (dl,  $J=8,5$ Hz, H-8),  $\delta$  7,64 (tl,  $J=8,5$ Hz, H-9),  $\delta$  7,85 (tl,  $J=8,5$ Hz, H-10) e  $\delta$  8,44 (dl,  $J=8,5$ Hz, H-11). Estes dados indicaram que os quatro hidrogênios estão situados em posições adjacentes.

O espectro de massas (Figura 11, p.105) mostrou pico correspondente ao íon molecular ( $M^+$ ) em  $m/z$  275 ( $C_{17}H_9O_3N$ ), contendo número ímpar de átomos de nitrogênio. Os picos em  $m/z$  247(2%) e 246 (20%) foram atribuídos a íons resultantes de reações de fragmentação envolvendo a eliminação de CO e H-respectivamente Esquema 3, p.128).

Esta substância mostrou-se idêntica, após comparação de dados espectrais e ponto de fusão à liriodenina alcalóide isolado, de *Thalictrum sessile* Hayata [34], família Ranunculaceae, substância encontrada também em outras espécies da família Annonaceae [35]. Esta identificação foi confirmada por comparação com amostra autêntica.

### 3-4 - Determinação estrutural de Ad-4(4)

O espectro infravermelho (Figura 12, p.106 Tabela 17, p.78) mostrou três bandas de absorção em 3600-3300  $\text{cm}^{-1}$  relativamente fracas, correspondentes a estiramentos de OH (livre e associado). A absorção em 1660  $\text{cm}^{-1}$  sugeriu a presença de carbonila amídica. A natureza aromática foi deduzida pelas absorções em 1630, 1610, 1520 e 1500  $\text{cm}^{-1}$ . Outras absorções foram observadas em 1260  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{as}}$  C-O) e 1050  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{s}}$  C-O).

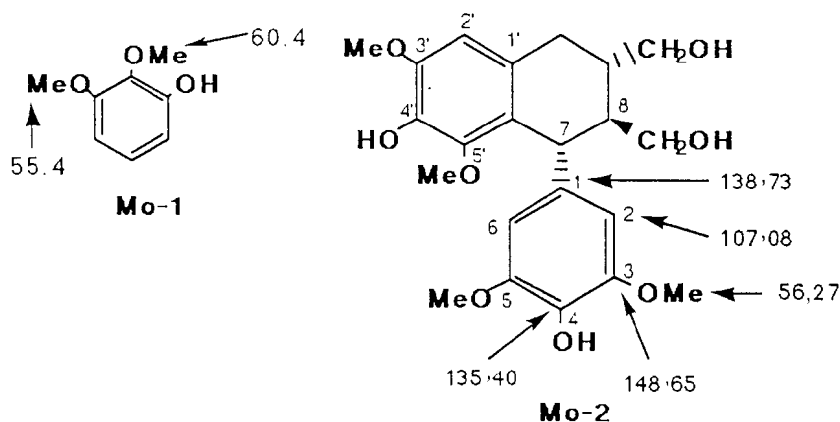
A comparação dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado e RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT registrados com  $\Theta=90^\circ$  (somente sinal de CH) e  $\Theta=135^\circ$  (somente sinais de CH e  $\text{CH}_3$  em fase oposta de  $\text{CH}_2$ ), permitiu reconhecer os sinais de carbono metílico, metilênico, metínico e quaternário (Figura 13, p.107, Tabela 18, p.79). O resultado desta análise e o peso molecular ( $M^+=469$ ) revelado pelo espectro de massas (Figura 14, p.108) conduziram a fórmula molecular  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$ . Esta fórmula molecular representa moléculas contendo 18 insuficiências de hidrogênio ( $\text{C}_{28}\text{H}_{59}\text{O}_6\text{N}-\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}=\text{H}_{18}$ ), podendo corresponder a quatro anéis aromáticos deduzido pelos sinais de carbono  $\text{sp}^2$  (Tabela 18), um grupo carbonila [ $\delta 167,62(\text{s})$ ], um metilenodioxí [ $\delta 101,39(\text{t})$ ] e dois ciclos adicionais. Esta condição estrutural ajusta-se a um esqueleto tipo aporfínico sustentando uma unidade  $\text{C}_6$  (aromática)- $\text{C}_3$ . A presença de quatro anéis aromáticos foi deduzida pelos treze sinais de carbono  $\text{sp}^2$  não protonado [cinco com deslocamentos químicos para átomos de carbono ligados a oxigênio:  $\delta 147,30$  (C-3',5'),  $\delta 134,30$  (C-4') e dois que sustentam o  $\text{OCH}_2\text{O}$  ( $\delta 101,39$ )] e sete

monoprotonados: [ $\delta$  (108,77(C-3), 125,05(C-8), 127,50(C-9), 122,95(C-10), 127,65(C-11) e 103,76(C-2',6'))]. Além destes sinais, observou-se absorções para três átomos de carbono  $sp^3$  ligados a dois átomos de hidrogênios [ $\delta$  39,87(C-5), 38,35(C-8') e 29,88(C-4) e para um carbono metínico [ $\delta$  37,90(C-7')].

O espectro de RMN<sup>1</sup>H (Figura 15, p.109) revelou os sinais de hidrogênios aromáticos ligados a carbono  $sp^2$  com deslocamentos químicos muito próximos (Tabela 20, p.81). Este espectro foi expandido nas regiões entre  $\delta$  9,6 a  $\delta$  6,7 (a) e  $\delta$  6,0 a  $\delta$  2,0 (b) (Figura 15a, p.110). O singlete em  $\delta$  3,68 foi atribuído a duas metoxilas aromáticas. Sete prótons aromáticos apareceram representados por um singlete em  $\delta$  7,08 (H-3), multipletos em  $\delta$  7,79 (H-8),  $\delta$  7,50 (H-9 e H-10) e  $\delta$  9,09 (H-11) e um singlete em  $\delta$  6,32 representando dois hidrogênios (H-2' e H-6'). Estes sinais permitiram reconhecer uma unidade aporfínica sustentando um grupo metilenodioxí, uma ligação dupla entre os átomos de carbono 6a e 7 e dois grupos metilênicos [ $\delta_C$  39,87 (C-5) e 29,88 (C-4)] no anel heterocíclico.

O deslocamento químico dos carbonos das duas metoxilas ( $\delta$  56,22) indicou que estes substituintes ocupam posições equivalentes e sem impedimento estérico. Quando um grupo metoxila encontra-se em posição impedida estericamente o sinal correspondente aparece em torno de 60 ppm-**Mo-1** [36]. Esta dedução apresentou-se em acordo com o deslocamento químico de dois carbonos aromáticos em  $\delta$  147,30 (C-3',5'), definindo-se o padrão de substituição do anel. aromático da unidade C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>, com a localização da função hidroxila entre as duas metoxilas aromáticas. A

parte C-3 foi definida como constituída por um carbono metínico [  $\delta_C$  37,90 (d, C-7);  $\delta_H$  4,75 (dd,  $J=6,4$  e  $2,7$  Hz) ] ligado a grupo metilênico [  $\delta_C$  c 38,35 (t, CH<sub>2</sub>-8') ]  $\alpha$  a função carbonila amida [  $\delta_C$  167,62(s) ].



A interpretação do espectro de RMN<sup>1</sup>H apoiou-se na experiência bidimensional de correlação homonuclear (<sup>1</sup>H x<sup>1</sup>H- COSY, Figura 16, p.111), garantindo-se as interações de : H-5a [  $\delta$  5,25 (ddd,  $J=11,9$ : 4,6 e 2,6 Hz) ] com H-5b [  $\delta$  3,21-2,97(m) ]; H-7' [  $\delta$  4,75 (dd,  $J=6,4$  e  $2,7$  Hz) ] com H-8'a e H-8'b [ 3,21-2,90(m) ]; H-11 [  $\delta$  9,09(m) ] com H-8 [  $\delta$  7,79(m) ] e H-10 [  $\delta$  7,50(m) ]; H-8 [  $\delta$  7,79(m) ] com H-9 [  $\delta$  7,50(m) ].

Além do espectro bidimensional <sup>1</sup>Hx<sup>1</sup>H-COSY, realizou-se experiências de irradiação dupla (Figura 17, p.112) com irradiação nas frequências dos sinais correspondentes a H-9 e H-10 observando-se as modificações previstas para H-8 e H-11, pela conversão em singletos largos: e na frequência do H-5a com modificação nos sinais de H-5b, H-4a e H-4b (  $\delta$  3,4-2,9). Os resultados desta experiência justificaram as posições relativas desses prótons, demonstrando interação spin-spin.

A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons H-3, H-2'

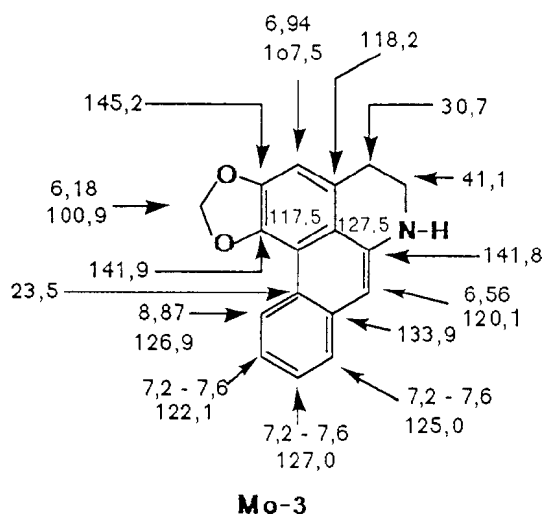
e H-6' e dos grupos OCH<sub>2</sub>O e OMe foi estabelecida inequivocamente pelo espectro bidimensional de correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono (<sup>1</sup>Hx<sup>13</sup>C-COSY) através de uma ligação (<sup>1</sup>H x<sup>13</sup>C-COSY-<sup>1</sup>JCH, Figura 18, p.113) e pelo NOE (Figura 19, p.114 Tabela 19, p.80) tornou-se assegurar as posições de absorção dos prótons H-7', H-8, 2H-8', H-5a, H-5b e 2H-4 Tabela 20). Assim, os carbonos C-2'e C-6' pelo sinal em δ 103,76 ppm (Figura 18, p. 113) estão ligados aos átomos de hidrogênio H-2' e H-6' (δ 6,32).

A atribuição do sinal com deslocamento químico δ 3,68 para os grupos metoxila MeO-3' e MeO-5' foi assegurada por este mesmo espectro de correlação heteronuclear, que revelou a ligação desses átomos de hidrogênio com os carbonos representados pelo sinal em 56,22 ppm, confirmando ausência de metoxila estericamente impedida, como demonstrado pelos deslocamentos químicos indicados na substância modelo **Mo-2** [37]. O par de dubletos distorcidos centrados em δ 6,26 e 6,27 (Figura 15, p.109), com constante de acoplamento de 1,3 Hz. foram correlacionados com os dois prótons do grupo metilenodioxí. Esta atribuição foi também confirmada pelo espectro de correlação heteronuclear, que revelou a ligação desses átomos de hidrogênio com o carbono representado pelo sinal em 101,39 ppm.

A atribuição do deslocamento químico do H-3 [δ 7,08 (s)] foi garantido pelo espectro de RMN de correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13 através de uma ligação (<sup>1</sup>JCH), correlacionado com C-3 (δ 108,77). Os deslocamentos químicos de RMN<sup>13</sup>C (Tabela 21, p.82) verificados para os átomos de carbono: C-4, C-5, C-7 e C-8' [δ 29,88 (C-4), 39,87 (C-5), 130,29 (C-7) e 38,35 (C-8')] são consistentes com os efeitos eletrônicos (indutivo e mesomérico) provocados pela carbonila e o átomo de



nitrogênio no anel heterocíclico, além da comparação com as substâncias modelo **Mo-2** e **Mo-3** (Tabela 21).[37,38].



Os resultados de NOE observados por irradiação de H-7', aumentando a intensidade dos sinais de H-8, H-2',6' e 2H-8', contribuíram definitivamente para a junção da unidade C6-C3 com a unidade aporfínica.

Proposta de racionalização para justificar os principais picos registrados no espectro de massas aparece no Esquema 4, p.129.

Todos esses dados discutidos permitiram postular a estrutura de Ad-4 (**4**). Levantamento exaustivo bibliográfico no Chemical Abstracts, permitiu afirmar que se trata de uma substância nova.

### 3.5 - Determinação estrutural de Ad-5

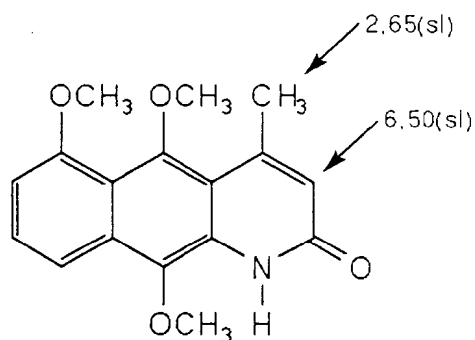
O espectro infravermelho de Ad-5 (**5**) (Figura 20, p.115) mostrou absorções que revelaram a natureza aromática da substância através de absorções em 1650, 1560 e 1520  $\text{cm}^{-1}$  (Tabela 22, p.83).

A baixa frequência do grupo carbonila ( $\sqrt{1660 \text{ cm}^{-1}}$ ) e várias bandas entre 3390-3100  $\text{cm}^{-1}$  indicaram a presença de grupo lactama (NHCO livre e dimérico). O espectro de RMN<sup>13</sup>C (Figura 21, p.116) da Ad5(**5**),

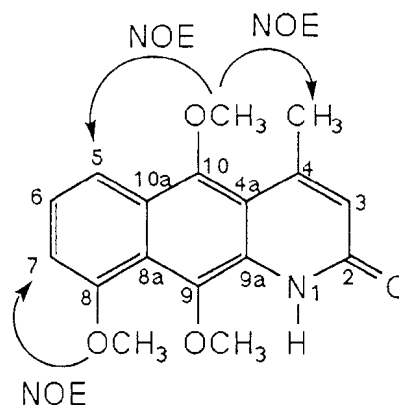
totalmente desacoplado (RMN<sup>13</sup>C-PND) e com DEPT (RMN<sup>13</sup>C - DEPT,  $\Theta=90^\circ$  e  $\Theta=135^\circ$ ) permitiram reconhecer os sinais de átomos de carbono C, CH, e CH<sub>3</sub> (Tabela 23, p.84).

O espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, Figura 22 p.117) revelou sinais para: um grupo metila ( $\delta$  2,75) ligado a um carbono sp<sup>2</sup>; um próton olefínico como um singleto largo em  $\delta$  6,45, devido a acoplamento a longa distância com o grupo metila; três grupos metoxila em  $\delta$  4,02(s) 3,90(s) e 3,88(s); três prótons aromáticos vicinais representados por dois dubletos largos em  $\delta$  7,75 (J=8,8 Hz) e  $\delta$  6,88 (J=8,8 Hz) e um tripleto em  $\delta$  7,32 (J=8,8 Hz) e um singletolargo de NH (8,31) Tabela 24, p.85). Além desses sinais, observou-se absorções de prótons em  $\delta$  2,65 (sl), 6,59 (sl) e 7,82 (d) devido a presença de outra substância em menor percentagem.

O cromatograma de gás revelou claramente a presença de duas substâncias isoméricas: Tr=2,418 e Tr=3,086 min., com % aproximadas de 40% (Tr=2,418 min.) e 60% (Tr=3,086 min.). Os espectros de massas apresentaram-se aproximadamente iguais (Figura 23, p.118). Foram feitas experiências NOE por diferença espectral (Figura 23), com irradiação nas frequências: dos grupos metoxila: MeO-10 ( $\delta$  3,90) produziu efeitos NOE nos CH<sub>3</sub>-4( $\delta$  2,76) e no H-5 ( $\delta$  7,75): MeO-8 ( $\delta$  4,02) forneceu NOE somente no H-7 ( $\delta$  6,68). Estes resultados indicaram a presença da substância **5b** como predominante. Os sinais adicionais observados nos espectros de RMN<sup>1</sup>H (Figura 22) e RMN<sup>13</sup>C (Figura 21) permitiram postular a presença do isômero **5a** na mistura.



**5a** (40%)



**5b** (60%)

Na Tabela 25 (p.86) descreveu-se os deslocamentos químicos dos carbonos de Ad-5 (**5b**). Atribui-se os sinais em  $\delta$ :123,48 (C-3), 115,87 (C-5), 124,68 (C-6) e 106,79 (C-7) aos carbonos  $sp^2$  monoprotonados. Aos carbonos quaternários os valores em  $\delta$ : 161,82 (C-2), 148,48 (C-4), 114,27 (C-4a), 155,27 (C-8), 126,85 (C-10a), 136,86 e 136,53 (C-10 e C-9) 117,15 (C-8a) e 129,02 (C-9a). Os efeitos  $\delta$  do grupo Me e mesomérico devido a ação do grupo carbonila podem ser utilizados para justificar o maior deslocamento químico do C-4 em comparação com o C-3. Os dois sinais em  $\delta$  63,79 e 62,70 apresentaram-se com deslocamentos químicos característicos de grupos metoxila localizados em posições estericamente impedidas, sendo a maior intensidade ( $\delta$  62,70) representante de **5b** e o outro ( $\delta$  63,79) de **5a**.

O espectro de massas (Figura 24, p.119) revelou o pico correspondente ao íon molecular ( $M^+$ ) em  $m/z$  299 (65%), compatível com a fórmula molecular  $C_{17}H_{17}O_4N$ . Os picos em  $m/z$  284 (100%  $M-15$ ) e 269 (72%,  $M-30$ ) ( $C_{16}H_{13}O_3N$ ) foram atribuídos a fragmentos formados pela eliminação de radical  $-CH_3$  e uma molécula de  $CH_2O$ , respectivamente (Esquema 5 p.130).

A comparação dos dados de RMN<sup>1</sup>H, a análise dos dados de RMN<sup>13</sup>C com DEPT ( $\Theta=90^\circ$  e  $\Theta=135^\circ$ ) e estudos de efeito NOE de Ad-5 (**5a+5b**) revelaram a identidade de **5a** (substância em menor %) com o alcalóide descrito na literatura como geovanina [39,40]. Assim, o alcalóide **5b**, presente em maior percentagem, é um isômero da geovanina.

### 3.6 - Determinação estrutural de Ad-6

O espectro na região do infravermelho (Figura 25, p.120) apresentou absorções em: 1600, 1500 e 1490  $\text{cm}^{-1}$  características de vibrações de núcleo aromático; 3320  $\text{cm}^{-1}$ , banda larga devido a estiramento de N-H e OH; 1650  $\text{cm}^{-1}$ , estiramento de C=O em conjugação.

A análise comparativa dos espectros de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado e RMN<sup>13</sup>C-DEPT registrados com ( $\Theta=90^\circ$  (somente sinal de CH) e  $\Theta=135^\circ$  (sinais de CH e CH<sub>3</sub> em fase oposta de sinais de CH<sub>2</sub>), permitiu reconhecer os sinais de átomos de carbono quaternários (C), metínicos (CH), metilênicos (CH<sub>2</sub>) e metílicos (CH<sub>3</sub>) (Figura 26, p.121; Tabela 26, p.87).

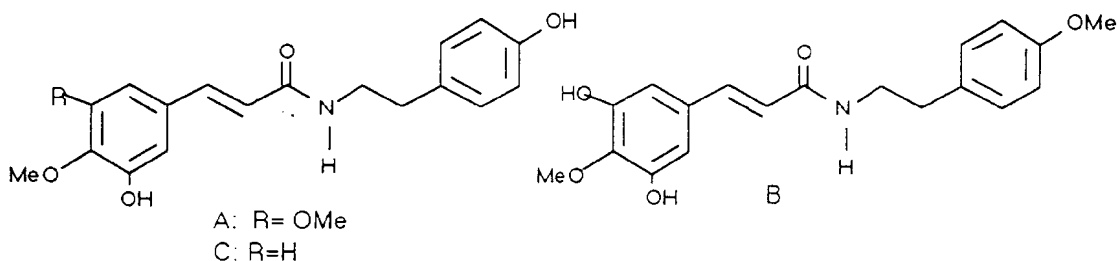
O espectro de massas (Figura 27, p.122) forneceu pico molecular ( $M^{+}$ ) em m/z 343 daltons, indicando que a estrutura de Ad-6 possui um número ímpar de átomos de nitrogênio. Os picos em m/z 343 e 313 [343-30] registrados no espectro de massas, em conjunto com os dados fornecidos pelos espectros de RMN<sup>1</sup>H e RMN<sup>13</sup>C sugeriram tratar-se de uma mistura de duas substâncias, contendo um átomo de nitrogênio cada uma.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H (Figura 28, p.123) da mistura revelou a presença de três singletos intensos simples em  $\delta$  3,84, 3,83 e 3,77

correspondentes a grupos metoxila, além de dubletos em  $\delta$  7,08 (d,J=8,4 Hz, H-2',6').e  $\delta$  6,76 (d,J=8,4 Hz, H-3',5') característicos de prótons aromáticos de um sistema AA'BB' em anel *para* di-substituído. Foram também observados um tripleto em  $\delta$  2,74 (t,J=7,6 Hz, 2H-7') e um quarteto em  $\delta$  3,48 (q,J=7,6 Hz, 2H-8'). Estes dados permitiram caracterizar uma unidade aromática C<sub>6</sub> (aromática)-C<sub>2</sub> como *p*-RO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-HN-. O sinal dos prótons do C-8' apareceu como quarteto devido a interação com os dois hidrogênios do C-7' e um hidrogênio ligado ao nitrogênio ( $\delta$  7,5-7,3). Observou-se, ainda, a presença de sinais correspondentes a dois sistemas AB típicos de prótons olefínicos que mantém entre si a estereoquímica *E* (*trans*):  $\delta$  7,47 [d, J=15,6 Hz, H-7 (6)], 7,45 [d, J=15,6 Hz, H-7 (7)], 6,56 [d, J=15,6 Hz, H-8 (7)] e 6,52 [d, J=15,6 Hz, H-8 (6)].

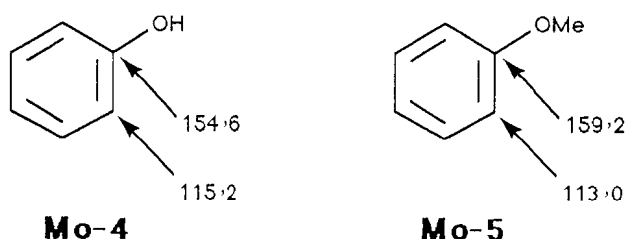
Os sinais em  $\delta$  7,13 (d, J=1,8 Hz, H-2), 7,1-6,9 (m, H-6) e 6,82 (d, J=8,1 Hz, H-5) definiram um anel aromático 1,3,4-trisubstituído. Assim, tornou-se possível estabelecer uma unidade C<sub>6</sub>-(aromática)-C<sub>3</sub> ( $\alpha,\beta$  insaturada) derivada do ácido cinâmico.

Todos esses dados discutidos permitiram propor as alternativas **A**, **B** e **C** para os componentes da mistura Ad-6 (6) e Ad-6 (7):



Os deslocamentos químicos dos C-3',5' ( $\delta$  116,0) e C-4' (156,76)

indicaram presença de grupo OH no C-4', já que na presença de grupo OMe os carbonos *orto* apresentam menor deslocamento químico (efeito  $\gamma$  da metila) e o carbono *ipso* maior valor de  $\delta$  (e.g.: fenol **Mo-4**[28] e anisol **Mo-5** [28]). Conseqüentemente, a alternativa B foi eliminada.



O espectro bidimensional de correlação homonuclear (<sup>1</sup>H x <sup>1</sup>H - COSY) Figura 29, p.124, Tabela 27, p.88) garantiu as interações spin-spin dos dois sistemas AB (duas substâncias) correspondentes aos prótons H-8 e H-7, bem como as interações de 2H-7' [  $\delta$  2,74 (t, J=7,6Hz) ] com 2H-8' [  $\delta$  3,48 (q, J=7,6 Hz) ] e 2H-8' [  $\delta$  3,48 (q, J=7,6 Hz) ] com NH (7,5-7,3 ppm) e 2H-7' [  $\delta$  2,74 (t, J=7,6 Hz).

As integrações do grupo metileno do sistema -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- revelaram-se compatíveis com a presença desta unidade em duas moléculas diferentes. As correlações dos sinais dos grupos metoxila em  $\delta$  3,84, 3,83 e 3,77 (menor intensidade) foram asseguradas pelo espectro bidimensional de correlação heteronuclear (<sup>1</sup>H x <sup>13</sup>C-COSY-<sup>1</sup>JCH), Figura 30, p.131, Tabela 27, p.88) que revelou a ligação dos átomos de hidrogênio correspondentes com os carbonos representados pelos sinais em 56.16 ( $\delta_H$  3,84 e 3,83) e 60,69 ( $\delta_H$  3,77) ppm.

O deslocamento químico 60,69 indicou grupo OMe impedido estericamente e, conseqüentemente, constitui-se no sinal representante do alcalóide **7**.

Os deslocamentos químicos dos carbonos olefínicos em 140,63 e 140,45 (C-7), 121,76 e 119,70 (C-8) foram correlacionados com os hidrogênios em  $\delta$  7,47 e 7,45 (H-8) e 6,56 e 6,52 (H-7), respectivamente.

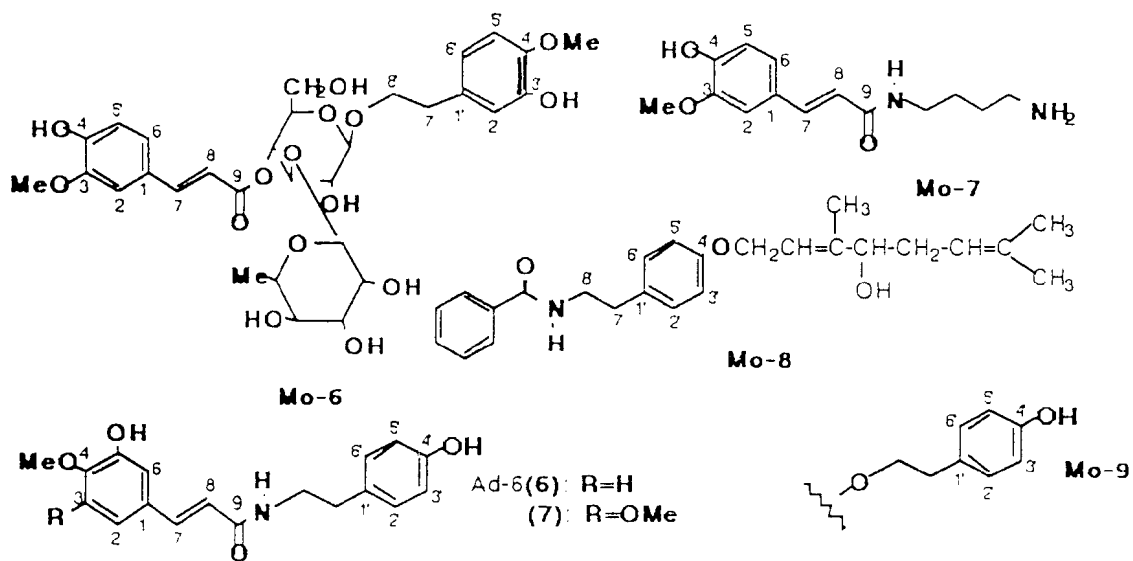
O espectro  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY-1JCH revelou ainda as ligações entre os carbonos e hidrogênios: C-2 ( $\delta$  111,27) e H-2 [ $\delta$  7,13 (d,J=1,8 Hz), C-5 ( $\delta$  109,09) e H-5 [ $\delta$  6,82 (d,J=8,1 Hz), C-6 ( $\delta$  122,57) e H-6 ( $\delta$  7,02), C-2',6' [ $\delta$  130,43] e H-3',5' [ $\delta$  7,08, (d, J=8,4 Hz)], C-5,3',5' ( $\delta$  116,06) e H-2',6' [ $\delta$  6,76 (d, J=8,4Hz)], C-7' [ $\delta$  35,61] e 2H-7' [ $\delta$  2,74 (t,J=7,6Hz)] e C-8' [ $\delta$  41,97] e 2H-8' [ $\delta$  3,48 (t,J=7,6 Hz)].

As atribuições dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono basearam-se também em modelos **(Mo-6)**, **(Mo-7)** **(Mo-8)** e **(Mo-9)** [42,43,44,45] (Tabela 28, p.89). Os resultados obtidos dos espectros de RMN $^{13}\text{C}$  da mistura Ad-6 (**6**) e Ad-6 (**7**) foram utilizados neste trabalho para assinalar corretamente os deslocamentos químicos dos átomos de carbono 2',6' ( $\delta$ 114,93 ppm) e 3',5' ( $\delta$ 120,89 ppm) do **Me-8** registrados na literatura [44]

O espectro de massas (Figura 27) revelou os picos correspondentes aos íons molecular em m/z 343 ( $\text{M}^+$ , 16%) e m/z 313 ( $\text{M}^+$ ,18%), compatíveis com as fórmulas moleculares  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$  e  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ , respectivamente. O Esquema 6, p.131 resume proposta de racionalização mecanística para justificar os principais picos registrados no

espectro de massas.

Estes dados analisados permitiram deduzir as estruturas **6** e **7** para os componentes da mistura isolada de *Annona dioica*.





## **4 - PARTE EXPERIMENTAL**

### **4.1 - Material e Métodos**

1- Separações por cromatografia em coluna (CC), foram efetuadas usando-se sílica gel Merck ou Riedel-de Haen AG - Kieselgel (0,063- 0,2 mm) como adsorvente. Para cromatografia em camada delgada (CCD) analítica, espessura 0,25 mm utilizou-se sílica gel Kieselgel G e H (60) Merck, e para cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP), espessura 0,5 mm empregou-se Kieselgel 60 PF 254. Em ambos os casos a sílica foi suspensa em água destilada e distribuídas em camadas sobre placas de vidro utilizando-se espalhador. As revelações foram efetuadas por irradiação ultravioleta a 254 e 360nm de comprimento de onda e/ou com vapores de iodo em cuba saturada e também na presença de sulfato cérico.

2- Os solventes utilizados foram produtos analiticamente puros da marca Merck. Os solventes dos extratos e frações foram evaporados sob pressão reduzida.

3- O critério de pureza adotado foi nitidez do ponto de fusão e/ou obtenção de mancha única por cromatografia em camada delgada de sílica,

variando-se o sistema de desenvolvimento e os reveladores.

4.- A identificação de substância por comparação direta envolveu CCD utilizando-se no mínimo três sistemas de solventes. As misturas de solventes foram feitas volume por volume (v/v).

5- A presença de alcalóides foi observada por CCD de sílica, utilizando-se como revelador o reagente de Dragendorff.

6- Os pontos de fusão (p.f.) foram determinados em bloco de Koffler e não foram corrigidos.

7- Os espectros de absorção na região do IV foram obtidos em espectrômetro Perkin - Elmer, modelo 1420, existente na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, utilizando-se como  $\text{CHCl}_3$  ou pastilha de KBr. Os valores para as absorções foram medidos em unidades de número de ondas ( $\text{cm}^{-1}$ ) e os espectros calibrados com filme de poliestireno de 0,5mm de espessura, utilizando-se a absorção em 1601 como referência.

8- Os espectros de massa, a 70 eV, foram obtidos em aparelho GC - MS da Hewlett Packard, existente no Instituto de Química da Universidade de São Paulo, por gentileza do Prof. Massayoshi Yoshida.

9- Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de prótons (RMN  $^1\text{H}$ ), foram obtidos a 60 MHz em aparelho da Varian, Mod. T60 ou Brucker Ac-200 ( $^1\text{H}$ :200 MHz;  $^{13}\text{C}$ : 50,3 MHz), existente na UFRRJ, em solventes

#### 4.4.1 - Extrato etanólico do tronco e raízes (Esquema 7, pág.132).

O extrato etanólico (81,7 g) foi submetido a cromatografia em coluna filtrante, usando-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , hexano:AcOEt (80:20, 60:40, 40:60, 20:80) e AcOEt:MeOH (80:20 e 50:50) como eluentes. Recolheram-se 780 frações de 250 ml cada uma (Tabela 29, pág.90)

Estas frações foram reunidas com base em análise comparativa por cromatografia em camada delgada de sílica, usando-se mistura  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (97:30, 90:10 e 88:12) como eluentes (Tabela 30, pág.91).

Análise das frações 01-13 por cromatografia em camada delgada de sílica não revelou qualquer mancha na revelação por irradiação ultravioleta ou vapores de iodo. As frações 14-39, eluídas com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , foram reunidas após análise por CCD. A presença de várias manchas exigiu novo fracionamento cromatográfico em coluna de sílica gel; obteve-se 15 frações, utilizando-se  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ -MeOH(98:2) e MeOH. Análise por CCD permitiu reunir as frações 5-13; estas frações não foram estudadas em função da pequena quantidade de material obtida. As frações 3 e 4 forneceram uma substância de coloração amarela e outra violeta que após secas, foram enviadas para obtenção de IV e  $\text{RMN}^1\text{H}$ . As outras frações foram desprezadas devido a complexidade de misturas e a pequena quantidade de material.

As frações 40-48, material sólido, escuro, apresentando várias manchas por análise em CCD. Foram reunidas e o material obtido foi cromatografado em camada delgada preparativa de sílica (CCDP). Foram coletadas seis frações. As frações 2,3 e 4 foram tratadas com MeOH, a

temperatura ambiente, e as frações 1,5 e 6 desprezadas. O material sólido escuro fornecido pela fração 2, mostrou a presença de graxa como impureza, confirmada através de IV (absorções fortes entre 3000-2900  $\text{cm}^{-1}$ ) e CG / massa (cromatograma com vários picos, aparecendo três picos principais com  $t_r=8,349$ ; 9,221 e 9,957 min.). O espectro de massa do pico com  $t_r=9,957\text{min.}$ , revelou-se compatível com a presença de ftalato de isooctila.

A fração 4 através de espectro de RMN<sup>1</sup>H revelou sinais de prótons aromáticos, olefínicos, metoxílicos e outros. Este material foi submetido a re-fractionamento cromatográfico em coluna filtrante de sílica gel, utilizando-se como eluente  $\text{CHCl}_3$ : MeOH (97:3). Foram coletadas 16 frações. Análise comparativa destas frações por CCD permitiu reuni-las em quatro grupos: 3-5, 6-8, 9-10 e 11-12. As demais foram desprezadas. A fração 3-5, codificada Ad-40/48-Fr.4-3/5, após seca foi enviada para obtenção de novos dados espectrais. O espectro de RMN<sup>1</sup>H revelou sinais intensos atribuídos à presença de água e de graxa como impureza de difícil purificação. As demais frações foram desprezadas devido também a presença de impurezas.

As frações 49-51 apresentaram impurezas de difícil separação e foram desprezadas.

As frações 52-71 foram reunidas após análise por CCD, que revelou a presença de quatro substâncias principais. Esta fração reunida foi submetida a novo fracionamento cromatográfico em coluna de sílica gel (70 a 230 mesh), utilizando-se  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (97:3) e MeOH como eluentes. Recolheram-se 15 frações. Análise destas frações por CCD indicou presença de material somente nas frações 6-10, que foram submetidas a cromatografia em camada delgada preparativa para fornecer quatro frações, codificadas Ad-52/71-

pp1 a Ad-52/71-pp4 .A fração Ad-52/71,-pp2 foi submetida a novo fracionamento em coluna de sílica para purificação, utilizando-se  $\text{CHCl}_3$ : MeOH (97:3) como eluentes obtendo-se 5 frações. A fração codificada Ad-52/71-pp2-Fr.2 (22mg) forneceu a substância pura denominada Ad-1(1) p.f.183-188°C.

A fração codificada Ad-52/71-pp2-Fr.5 (20 mg), forneceu outra substância pura denominada Ad-2(2)

As frações Ad-52/71-pp1, Ad-52/71-pp3 e Ad-52/71-pp4 não apresentaram quantidade de material suficiente para continuação do estudo de elucidação estrutural.

As frações 72-97 foram reunidas com base na análise por CCD e revelaram-se constituídas de vários componentes em pequenas quantidades e de difícil separação.

As frações 98-106 e 108-115 (a 107 apresentou-se com contaminação estranha), de aspecto escuro e pastoso, foram reunidas com base na presença das mesmas duas manchas reveladas por CCD. Este material forneceu seis frações por CCDP ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH, 97:3). A fração codificada Ad-98/115-pp4 foi recristalizada em acetona e forneceu um sólido amarelo (15 mg), p.f. 284-286°C..Esta substância foi denominada Ad-3(3).

A fração codificada Ad-98/115-pp2, foi submetida à uma coluna filtrante, para remoção de impurezas, usando-se  $\text{CHCl}_3$  como eluente. Obteve-se oito frações, das quais foram reunidas as frações 3-7 após análise por CCD. Este sólido amarelo amorfo (83 mg), p.f. 211-213°C (MeOH), forneceu a substância pura denominada Ad-4(4).

As frações 116-125, de aspecto marron escuro, foram reunidas com base na análise por CCD. A presença de várias manchas, em forma de rastro, tornou difícil a separação.

As frações 126-134 (material sólido amorfo) foram reunidas (15 mg) com base na comparação por CCD. Estas frações revelaram-se constituídas por várias substâncias.

As frações 135-229, material pastoso de coloração escura, foram reunidas com base na análise por CCD. Constatou-se a presença de várias manchas e foi submetida a novo fracionamento cromatográfico em coluna de sílica gel. O material (4,70 g) foi dissolvido em  $\text{CHCl}_3$  e misturado com sílica gel (100 g). O material adsorvido em sílica após a destilação do solvente foi adicionado à coluna contendo o mesmo adsorvente. Utilizou-se como eluentes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_2\text{-CHCl}_3$  (50:50 e 20:80),  $\text{CHCl}_3$ , AcOEt-hexano (80:20), AcOEt e MeOH. Recolheu-se 269 frações (Tabela 31, p.92) As frações 108-143 foram reunidas após análise comparativa por CCD ( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 97:3) recebendo a codificação Ad-135/229-Fr. 108-143. A presença de duas manchas e com  $R_f$  bem distintos permitiu a utilização de cromatografia em camada delgada preparativa, utilizando o mesmo eluente. Obteve-se oito frações. A fração codificada Ad-135/229-Fr. 108-143-pp4 revelou-se pura após análise por CCD. O material foi recristalizado em acetona fornecendo duas substâncias isoméricas (18,8 mg) p.f. 189-191°C, denominadas Ad-5 (**5a**) e Ad-5 (**5b**).

As frações 230-296 foram reunidas com base na análise por CCD constatando-se a presença de várias manchas escuras, de difícil separação. Esta fração foi guardada para estudos posteriores.

As frações 297-398 caracterizaram-se por material pastoso, escuro. Análise por CCD revelou a presença de seis manchas. O material (1,92 g) foi submetido a uma coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se  $\text{CHCl}_3$  e  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$  (9:1). Foram coletadas 29 frações. Análise comparativa destas frações, por CCD ( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 97-3), revelou a similaridade das frações

4,7,12,16 e 17 que foram reunidas e o material submetido a uma coluna filtrante para eliminação de pequena quantidade de impureza. Obteve-se dez frações. As frações 3-8 foram reunidas e apresentaram um material sólido (15 mg) amorfo, de coloração rósea. As frações de 18-23 foram reunidas por apresentarem, em CCD, três manchas com o mesmo Rf. A fração 24 foi submetida a CCDP, usando  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (90:10) como eluente, para fornecer seis novas frações. Destas, apenas a fração 3 (12 mg) apresentou-se como mistura de duas substâncias, As frações 25-29 não foram estudadas

As frações 399-450 apresentaram-se como material oleoso, de coloração escura. CCD revelou a presença de cinco substâncias em quantidades aproximadamente iguais. Este material (12,88 g) foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se inicialmente com  $\text{CHCl}_3$  e aumentando-se a polaridade com quantidades crescentes de AcOEt. Foram coletadas 181 frações (Tabela 32, p.93). As frações 123-124 mostraram-se análogas através de CCD ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH, 97:3). Estas frações foram reunidas e o material obtido foi submetido a cromatografia em coluna de sílica. A coluna foi empacotada com  $\text{CHCl}_3$  e o processo de eluição desenvolvido com  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (95:5) e MeOH. Recolheu-se 23 frações (Tab.33, pág.94).

A fração 21 apresentou-se constituída por um líquido e um sólido depositado no fundo do recipiente. As fases foram separadas e submetidas a análise por CCD ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH, 97:3). A revelação feita no U.V. apresentou duas manchas com coloração verde e duas com coloração azul, com Rf bem distintos. CCDP de sílica permitiu a separação de onze frações. Revelação no U.V mostrou a fração 5 com três manchas (verde, azul e verde) e as frações 9 e 11 com apenas uma mancha cada uma, verde amarelada e amarela respectivamente. A revelação em cuba contendo vapores de iodo revelou duas

manchas muito próximas na fração 5.

Revelação com sulfato cérico apresentou uma única mancha nas frações 5 e 9 (de cor amarela).

A fração codificada Ad-399/450-Fr.123-124- fr.21, conduziu ao isolamento de uma mistura (22,05 mg), denominados de Ad-6(6) e Ad-6(7), p.f. 106-108°C.

As frações 451,500, material pastoso, escuro, foram reunidas após análise por CCD, revelando um rastro intenso, a partir da aplicação do spot na placa. Esta fração não foi estudada.

As frações 501-515, mostraram-se análogas por análise em CCD. Esta fração também aguarda estudo posterior.

As frações 516-539 apresentaram-se quase completamente retidas no ponto de aplicação por análise em CCD. O eluente foi trocado para outro mais polar, e as frações apresentaram-se formando um rastro. Foram reunidas e o material obtido foi guardado para estudos posteriores.

As frações 540-640, após análise comparativa por CCD, foram reunidas. O material obtido (52 mg) encontra-se em estudo.

O material obtido das frações 641-660, após análise comparativa em CCD foi submetida a novo fracionamento cromatográfico em camada delgada preparativa de sílica para separação de 13 substâncias. A análise comparativa destas 13 frações por CCD permitiu reuni-las em quatro grupos. O grupo codificado Ad-641/660-pp4 foi submetido a uma coluna filtrante, usando  $\text{CHCl}_3$  como eluente, para completar a purificação. As outras encontram-se em fase final de purificação.

As frações 661-668 constituída de material pastoso, escuro,



apresentou duas manchas fortes em CCD e encontram-se em fase final de estudos.

As frações 669-673 constituídas de material pastoso, escuro, apresentou duas manchas em análise por CCD, porém com Rfs diferentes em relação a fração anterior. Aguarda estudo posterior.

As frações 674 (40 mg) e 675 (45 mg) constituídas de material castanho escuro, apresentaram várias manchas em CCD. Encontram-se, ainda, em estudo.

As frações 676-680, material pastoso, escuro, apresentaram várias manchas em CCD (aguardando estudo).

As frações 681-700, material pastoso, escuro, apresentaram três manchas em CCD. Aguarda estudos posteriores.

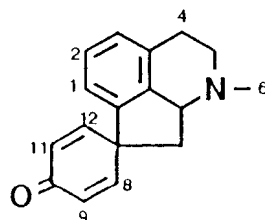
As frações 701-720, material pastoso, escuro, apresentou três manchas em CCD. Revelação no UV apresentou a primeira mancha a partir da aplicação do spot com coloração azul. Aguarda estudos.

As frações 721-728, material pastoso escuro, apresentou quatro manchas em CCD. A revelação no U.V destas frações apresentou manchas azul claro e verde claro, a partir da aplicação do spot. Aguarda estudo posterior.

As frações 729-740, material pastoso, escuro, apresentou duas manchas em CCD. Revelação no UV apresentou coloração verde e verde claro. Aguarda estudo posterior.

As frações 741-780, material pastoso escuro, apresentaram rastro intenso seguido de três manchas em CCD e aguarda estudo posterior.

Tabela 1 - Estrutura e ocorrência de alcalóides do tipo proaporfínico

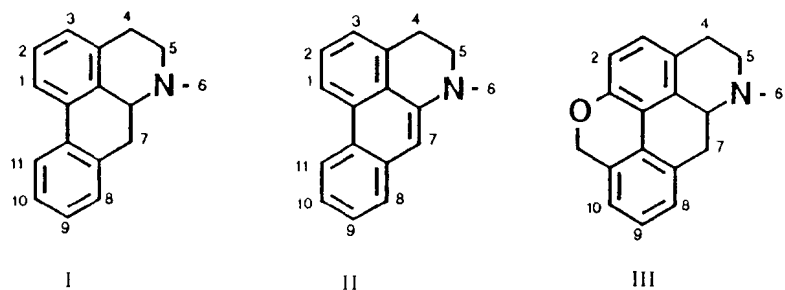


Planta	Subst. do Esqueleto				Parte Estudada	Nome	Atividade	Ref.
	1	2	--	6				
<i>Oncodostigma monosperma</i> (Hk. f. et Th) J.Sinclair	OMe	OMe	--	H	Galhos	(+) - Estefarina	<sup>a</sup> Hipotensivo, inibidor da acetilcolinesterase, parasimpatolítico	15
<i>Neostenanthera gabonensis</i> (Engl. & Diels) Exell	OH	OMe	--	Me	Raízes e Galhos	(-) - N - Metilcrotosparina (Glaziovina)	<sup>b</sup> Ansiolítico, antidepressivo, citotóxico, hipotensivo, psicotrópico, tranquilizante.	15 16
<i>Alphonsea sclerocarpa</i> Thw.	OMe	OMe	--	H	Casca	Estefarina	<sup>a</sup>	15
<i>Monodora brevipes</i> Benth.	OMe	OMe	--	H	Sementes	Estefarina	<sup>a</sup>	15
<i>Meiogyne virgata</i> Miq.	OMe	OMe	--	H	Casca	(+) - Estefarina	<sup>a</sup>	15
<i>Isolona pilosa</i> Diels.	OMe	OMe	--	Me	Casca do tronco	Pronuciferina	<sup>c</sup> Analgésico, hipotensivo, anestésico local, espasmolítico.	15
<i>Uvaria chamae</i> P.Beauv.	OH	OMe	--	Me	Folhas	(-) - N - Metilcrotosparina (Glaziovina)	<sup>b</sup>	15
	OH	OMe	--	Me		Pronuciferina	<sup>c</sup>	12
<i>Annona cherimolia</i> Mill	OH	OMe	--	Me	Galhos	(+) - Glaziovina	<sup>b</sup>	15,16

continuação Tabela 1

<i>Annona purpurea</i> Moç. et Lesse	OH	OMe	--	Me		Glaziovina (N - Metilcrotosparina)	b	15
	OMe	OMe	--	H		Estefarina	a	15
<i>Isolona zenkeri</i> Engler	OH	OMe	---	Me	Folhas	N - Metilcrotosparina (Glaziovina)	b	15 16
	OH	OMe	--	Me	Partes aéreas	(-) - Glaziovina (N - Metilcrotosparina)	b	15 16
<i>Guatteria sagotiana</i> Fries	OH	OMe	--	Me	Folhas	(-) - Glaziovina (N - Metilcrotosparina)	b	15 16

Tabela 2 - Estrutura e ocorrência de alcalóides do tipo aporfínico



Planta	Sub-tipo	Substituição do esqueleto									Parte estudada	Nome	Atividade	Ref
		1	2	3	6	7	9	10	11					
<i>Oncodostigma monosperma</i> (Hk. f. et. Th) J. Sinclair	I	OH	OMe		Me				OMe	OH	Galhos	(+) - Corituberina	<sup>g</sup> Cicatrizante, hipotensivo, sedativo	15
			OCH <sub>2</sub> O		H						Galhos e Casca	(-) - Anonaina	<sup>d</sup> Antimicrobiano, citotóxico, hipotensivo	15
			OMe	OH		H					Galhos e Casca	(-) - Assimilobina	<sup>f</sup> Antiserotonina	15
				OCH <sub>2</sub> O		H	OH				Galhos e Casca	(-) - Norushinsunina (Michelalbina)	<sup>e</sup> Contra bactéria gram negativa: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 Contra bactéria gram positiva: 1- <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 1940 E; 2- <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923; 3- <i>Mycobacterium phlei</i> CECT 3009; 4- <i>Candida albicans</i> ATCC 26555	16
<i>Artabotrys maingayi</i> Hk. f. et Th.	I		OCH <sub>2</sub> O	OMe	H						Casca	Norsitefalagina	<sup>P</sup> Dependência do Cálcio na contração da musculatura lisa (útero)	17
<i>Neostenanthera gabonensis</i>	I		OMe	OMe	OMe	H					Galhos, Raízes e Galhos	(-) - o - Metilisopilina	Antimicrobiano	15

continuação Tabela 2

(Engl.et Diels) Exell	1	2	6	7	9	10	11				
	OH	OMe	Me					Raízes e Galhos	(+) - Lirinidina	<sup>o</sup> Hipotensivo, espasmolítico e antiserotonina	15
<i>Alphonsea sclerocarpa</i> Thw.	I	OCH <sub>2</sub> O	H					Casca	Anonaina	<sup>d</sup>	15
		OCH <sub>2</sub> O	H	OH				Casca	Norushinsunina (Michelalbina)	<sup>e</sup>	16
		OMe OMe	H		OH	OMe		Folhas	Laurotetanina (Litsoeina)	<sup>l</sup> Hipotensivo, hipotérmico espasmolítico	15
		OH OMe	Me		OH	OMe		Folhas	Isoboldina (N - Metillaureliptina)	<sup>n</sup> Hipotensivo, hipotérmico, inibição da aldose redutase e da dopamina sensitiva adenilate ciclase, inseticida, espasmolítico	15
<i>Guattaria oliviformis</i> Donn.	I	OCH <sub>2</sub> O	H					Galhos e Madeira, Folhas	(-) - Anonaina	<sup>d</sup>	15
		OMe OMe	Me			OMe OH		Folhas	(+) - Isocoridina (Artabotrina) (Luteanina)	<sup>x</sup> Antimicrobiano, antitussivo; cicatrizante; diminuição da força vascular; hipotensivo; aumento do fluxo sanguíneo; aumento do efeito convulsivo do coração; aumento da secreção lacrimal; aumento da secreção salivar; inibição dos reflexos condicionados; parasimpatolítico; parasimpatomimético; estimulante respiratório; cataléptico; depressor do SNC; adrenalítico; antiarrítmico	15
		OCH <sub>2</sub> O	Me					Folhas	(-) - Roemerina (Aporheina) (Aporpheina) (Isoroemerina) [N-Metilanonaina]	Restaurativo; antimicrobiano; cataléptico; cicatrizante; hipotensivo; aumento da secreção lacrimal; inibição do álcool deidrogenase; inibição dos reflexos condicionados; inibição	15

do glutamato desidrogenase.

continuação Tabela 2

	1	2	6	7	9	10	11				
<i>Guatteria tonduzii</i> Diels	I	OCH <sub>2</sub> O	H		OH			Folhas	(-) - Anolobina	<sup>l</sup> Antimicrobiano	15
<i>Meiogyne virgata</i> Miq	I	OCH <sub>2</sub> O	H					Casca	(-) - Anonaina	d	15
	I	OMe OH	H					Casca	(-) - Assimilobina	f	15
	I	OCH <sub>2</sub> O	H	OH				Casca	(-) - Norushisunina (Michelalbina)	e	15
	I	OH OMe	Me			OMe OH		Casca	(+) - Corituberina	g	15
<i>Oxandra cf. Major</i>	I	OCH <sub>2</sub> O	H					Casca do tronco	Anonaina	d	15
<i>Isolona pilosa</i> Diels	I	OCH <sub>2</sub> O	Me					Casca do tronco	Roemerina (Aporbeina) (Aporpheina) (Isoemerina) (N - Metilanonaina)	<sup>h</sup> Antimicrobiano ; restaurativo; cata- léptico ;cicatrizante ;hipotensivo;au- mento da secreção lacrimal;aumento da secreção salivar; inibição de ál- cool desidrogenase; inibição do gluta- tamato desidrogenase;serotonérgico.	
	I	OCH <sub>2</sub> O	H					Casca do tronco	Anonaina	d	15
<i>Hexalobus mopetalus</i> Engl. et. Diels	I	OCH <sub>2</sub> O	Me					Folhas	(-) - Roemerina (Aporbeina) (Aporpheina) (Isoemerina) (N - Metilanonaina)	h	15
	I	OMe OH	H					Galhos	(-) - Assimilobina	f	15
	I	OMe OMe	OMe					Galhos	(-) - Nuciferina	<sup>i</sup> Analgésico; anticonvulsante; antiin- flamatório;antimicrobiano; antitetânico; antitussivo; antiserotonina; bloqueador do glutamato a nível dos receptores; de-	

pressor do SNC.

continuação Tabela 2

	1	2	6	7	9	10	11				
<i>Guatteria modesta</i> Diels	I	OCH <sub>2</sub> O	Me					Casca da Raíz Ramos e Folhas	(-) - Roemerina (Aporheina) (Aporpheina) (N - Metilanonaina)	h	15
<i>Polyalthia cauliflora</i> Hk. f. et Th	I	OMe OH	Me		OH	OMe		Casca do tronco	(+) - Boldina	l	Antialérgico; antiviral; cicatrizante; hipotensivo; parasimpático; sedativo.
<i>Guatteria schomburgkiana</i> Mart.	I	OCH <sub>2</sub> O	H					Casca do talo	(-) - Anonaina	d	15
		OCH <sub>2</sub> O	H			OMe		Casca do talo	(-) - Xilopina (o-Metilanolobina)	k	Analgésico; antimicrobiano; antiparasítico; hipotensivo; sedativo; espasmolítico; cromotrópico e inotrópico negativo
		OCH <sub>2</sub> O	H		OH			Casca do talo	(-) - Anolobina	l	15
		OCH <sub>2</sub> O	H			OMe		Folhas	(-) - Puterina	m	Antimicrobiano
	II	OCH <sub>2</sub> O	Me	Me	OH			Folhas	Belemina		Antimicrobiano
<i>Annona cherimolia</i> Mill.	I	OCH <sub>2</sub> O	H					Sementes, Folhas ; Galhos	Anonaina	d	15,1
		OMe OMe	H			OCH <sub>2</sub> O		Folhas	(+) - Nornantenina		Antimicrobiano
		OMe OH	Me					Galhos	(-) - N-Metilasimilobina		Inibição da adenilate ciclase β - sensitiva.
		OH OMe	Me		OH	OMe		Galhos	(+) - Isoboldina (N-metillaureliptina)	n	Hipotensivo; hipotérmico; inibidor da aldose redutase; inibidor da adenilate ciclase; dapomina-sensitiva; inseticida; espasmolítico.
		OMe OH	H					Galhos	(-) - Assimilobina	f	15,1
		OH OMe	Me			OMe OMe		Galhos	(-) - Coridina	v	Adrenalítico; antimicrobiano; antitumo-

continuação Tabela 2

	1	2	6	7	9	10	11					
	I	OCH <sub>2</sub> O	H		OH			Galhos	(-) - Anolobina	l	ral; antussivo;cataléptico;cicatrizante; hipotensivo; diminuição da força vascular;aumento dos efeitos convulsivos do coração.	15,1
	I	OMe OMe	Me					Galhos	(-) - Nuciferina	i		15,1
	I	OCH <sub>2</sub> O	H					Galhos	(+) - Anonaina			
	I	OCH <sub>2</sub> O	H			OMe		Galhos	(-) - Xilopina (o - Metilanolobina)	k		15,1
	I	OCH <sub>2</sub> O	H		OH			Galhos	Norushisunina (Michelalbina)	e		16
	I	OCH <sub>2</sub> O				OMe		Galhos	<sup>Z</sup> Lanuginosina (Oxoxilopina)		Antileucêmico;antimicrobiano	15
<i>Artabotrys lastourvillensis</i>	I	OMe OMe	Me			OH	OH	Casca	Suavelolina		Inibição de álcool deidrogenase	15
Pellegrin	I	OMe OMe	Me			OMe	OMe	Galhos	Glaucina	r	Adrenalítico; analgésico; antialérgi-antiinflamatório; antimicrobial;antiedema; antitrombótico; antitussivo;depressor do SNC; cicatrizante;citotóxico; espectorante;hipotensivo;hipotérmico; aumento da ação geral anestésica; aumento dos níveis cerebrais do cAMP; aumento dos níveis cerebrais pela dopamina; inibição do cAMP- fosfodiesterase;inibição da dopamina sensitiva adenilate ciclase; inibição da adenilate ciclase β-sensitiva; parasimpatomimético; adrenalítico periférico; sedativo; espasmolítico	



continuação Tabela 2

	1	2	3	6	7	9	10	11				
	I	OMe	OH	Me		OH	OMe		Galhos	Boldina	simpatomimético;teratogênico. j	15
									Galhos	Isoboldina (N - Metillaureliptina)	n	15
	I	OH	OMe	Me		OH	OMe			Bracteolina	Hipotensivo	15
<i>Cananga odorata</i> Hork,F. et Thoms.	I	OCH <sub>2</sub> O		H					Galhos	Anonaina	d	15
	I	OCH <sub>2</sub> O		Me					Galhos	Roemerina (Aporheina)	h	15,1
<i>Guatteria ouregon</i> Dun.	III		OMe	(Me) <sub>2</sub>			OCH <sub>2</sub> O.		Folhas	Talfenina	<sup>w</sup> Antimicrobiano,hipotensivo	15
	I	OMe	OMe	OMe	H				Folhas	(-) - O - Metilisopilina	<sup>s</sup> Antimicrobiano	15
	I	OMe	OMe		Me				Folhas	(-) - Nuciferina	i	15,1
	I	OH	OMe		Me				Folhas	(-) - Liridina (o - Metilmoschatolina) (Homomoschatolina)	Antimicrobiano,antitumoral e citotóxico	15
	I	OMe	OMe	OH	Me				Folhas	(-) - hidroxí-3-Nuciferina	Antimicrobiano	15
<i>Rollinia emarginata</i> Schlecht	I	OCH <sub>2</sub> O		H					Galhos	(-) - Anonaina	d	15,1
	I	OMe	OH		H				Galhos	(-) - Assimilobina	f	15,1
<i>Artabotrys venustus</i> King	I	OMe	OH		H				Galhos	(-) - Assimilobina	f	15,1

continuação Tabela 2

		1	2	3	6	9	10				
	I	OCH <sub>2</sub> O			H			Galhos	(-) - Anonaina	d	15,1
	I	OCH <sub>2</sub> O			H	OH		Galhos	(-) - Norushinsunina	e	15
	I	OMe	OMe		Me			Galhos	(-) - Nuciferina	i	15,1
	I	OH	OMe		Me			Galhos	(-) - Lirinidina	o	15
	I	OCH <sub>2</sub> O		OMe				Galhos	(-) - Norsitefalagina	p	15,1
<i>Rollinia mucosa</i> Baill.	I	OCH <sub>2</sub> O			H			Casca	Anonaina	d	15,1
<i>Annona paludosa</i> Aublet.	I	OCH <sub>2</sub> O			H			Casca do tronco	Anonaina	d	15,1
	I	OMe	OH		H			Casca do tronco	Asimilobina	f	15,1
	I	OCH <sub>2</sub> O			Me			Casca do tronco	Roemerina (Aporheina) (Aporpheina) (Isoroemerina) (N - Metilanonaina)	h	15
<i>Annona clasillora</i> Mart.	I	OCH <sub>2</sub> O			H			Folhas e casca do talo	Anonaina	d	15,1
	I	OMe	OH		H			Folhas e casca do talo	Asimilobina	f	15,1
<i>Uvaria chamae</i> P.Beauv.	I	OH	OMe		Me	OH	OMe	Folhas e Frutos	Isoboldina (N - Metillaureliptina)	n	15
	I	OMe	OH		H			Folhas	Asimilobina	f	15,1
	I	OH	OMe		Me	OMe	OMe	Frutos	Taliforfina (o-Metilisoboldina) (Talicmidina)	qCataléptico, depressor do SNC, cicatrizante, diminuição da motilidade, expansão dos movimentos respiratórios, hipotensivo, aumento	15

da ação geral anestésica, aumento da secreção lacrimal, aumento da secreção salivar, inibição dos reflexos condicionados

continuação Tabela 2

	1	2	3	6	7	9	10				
	I	OMe OMe		Me		OMe OMe		Frutos	Glaucina (o - Metitalicmidina)	r	15
<i>Polyathia longifolia</i> (Jonn.)	I	OCH <sub>2</sub> O		H				Folhas	Anonaina	d	15,1
<i>Guatteria melosma</i> Diels.	I	OH OMe		Me		OH OMe		Galhos	Isoboldina (N - Metillaureliptina)	n	15
<i>Fisistigma oldhaurii</i> Merrill	I	OCH <sub>2</sub> O		H				-----	Anonaina	d	15,1
<i>Duguetia obovata</i> R.E.Fries	I	OCH <sub>2</sub> O		H		OMe		Folhas e Casca do Talo	(-) - Xilopina	k	15
	I	OCH <sub>2</sub> O		H		OH		Folhas,Casca do Talo	(-) - Anolobina	l	15,1
<i>Annona montana</i> Macf.	I	OCH <sub>2</sub> O		H				Folhas e Casca: tronco,raiz e talo	Anonaina	d	15,1
	I	OH OMe		Me		OH OMe		Folhas e Casca: tronco,raiz e talo	Isoboldina (N- Metillaureliptina)	n	15
	I	OCH <sub>2</sub> O		H		OMe		Folhas e Casca: tronco,raiz e talo	Xilopina (o - Metilanolobina)	k	15
	I	OMe OH		H				Folhas e Casca tronco,raiz e talo	Asimilobina	f	15,1
<i>Guatteria scandens</i> Ducke	I	OCH <sub>2</sub> O		H		OH		Casca:talo e raiz	Anolobina	l	15,1
	I	OCH <sub>2</sub> O		H		OMe		Casca:talo e raiz	Xilopina	k	15

		1	2	3	6	7	9	10	11			
		OMe	OH		H		OMe			Casca:talo e raiz	(o - Metilanobina)	
		OMe	OMe	OMe	H					Casca do talo e folhas	O- Metilisopilina	f
		OMe	OMe		H		OH	OMe		Casca,talo e raiz	Laurotetamina (Litsoeina)	s
		OCH <sub>2</sub> O			H		OH	OMe		Folhas e Frutos	Actinodafinina	t
		OH	OMe		Me			OMe	OMe	Folhas	Coridina (Glaucetrina)	u
		OH	OMe		Me			OMe	OMe	Folhas	Coridina (Glaucetrina)	v
		OCH <sub>2</sub> O			H					-----	Anonaina	v
		OMe	OH		H					-----	Asimilobina	d
		OCH <sub>2</sub> O		OMe	H					-----	Norsitefalagina	f
		OMe	OMe		Me			OMe	OH	-----	Isocoridina (Artabotrina) (Luteamina)	p
		OH	OMe		Me			OH	OMe	Folhas	Isoboldina (N - Metillaureliptina)	x
		OCH <sub>2</sub> O			H	OH				Folhas e Frutos	Norushinsunina (Michelalbina)	n
		OH	OMe		Me					Folhas	Liridina	e
		OMe	OMe		H		OH	OMe		Partes aéreas	(-) - Laurotetanina	o

continuação Tabela 2

(Daniker) R. E. Fr.

(Litsoeina)

continuação Tabela 2

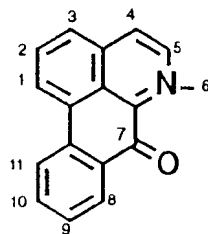
	I	OMe	OMe	Me	OH	OMe	Partes aéreas	(+) - Boldina	j	15
	I	OH	OMe	Me	OH	OMe	Partes aéreas	(+) - Isoboldina (N - Metillauriptina)	n	15
		1	2	3	6	7	9	11		
		OCH <sub>2</sub> O		H			Partes aéreas	(-) - Anonaina	d	15,1
		OMe	OH		H		Partes aéreas	(-) - Assimilobina	f	15,1
<i>Artabotrys grandifolius</i>	I	OCH <sub>2</sub> O	OMe	H			Partes aéreas	Norsitefalagina King	p	17
<i>Guatteria sagotiana</i> Fries.	I	OCH <sub>2</sub> O		H		OH	Casca	(-) - Anolobina	l	15,1
		OCH <sub>2</sub> O		Me			OH	(-) - Pukateína	Analgésico, tipo-morfinânico	15
		OCH <sub>2</sub> O		H			OMe Casca e Folhas	(-) - Puterina	m	15
		OCH <sub>2</sub> O		H		OMe	Folhas	(-) - Xilopina	k	
		OH	OMe		Me		Folhas	(-) - Lirinidina	o	15
		OCH <sub>2</sub> O		Me			Folhas	(-) - Roemerina (Aporheina) (Aporpheina) (Isoroemerina) (N - Metilanonaina)	h	15
<i>Annona squamosa</i> L.	I	OCH <sub>2</sub> O		H			Galhos, Sementes e Folhas	Anonaina	d	15,1
		OCH <sub>2</sub> O		H		OH	Galhos e Folhas	Michelalbina (Norushinsunina)	e	16

<i>Annona muricata</i> L.	I	OCH <sub>2</sub> O	H		Galhos,Sementes e Folhas Anonaina	d	15,1
		OCH <sub>2</sub> O	H	OH	Galhos e Folhas	Michelalbina (Norshinsunina)	e

continuação Tabela 2

		1	2	6	7	11			
<i>Annona glabra</i> L.	I	OCH <sub>2</sub> O		H			Galhos,Sementes e Folhas Anonaina	d	15,1
		OCH <sub>2</sub> O		H	OH		Galhos e Folhas	Michelalbina (Norushinsunina)	e
<i>Guatteria discolor</i> R. E. Fries	I	OCH <sub>2</sub> O		H		OMe Casca	(-) - Puterina	m	15

Tabela 3 - Estrutura e ocorrência de alcalóides do tipo Oxoaporfínico



Planta	Substituição do Esqueleto						Parte Estudada	Nome	Atividade	Ref.
	2	3	6	8	9	11				
<i>Oncosdostigma monosperma</i> (Hk. f.et. Th.) J.Sinclair	OCH <sub>2</sub> O						Galhos e Casca	Liriodenina (Oshoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	<sup>a</sup> Analgésico, antitérmico, antimicrobiano, antitumoral, citotóxico, hipotensivo, estimulante respiratório, grânulos, sedativo.	15
	OMe OMe						Galhos e Casca	Lisicamina (Oxonuciferina)	<sup>b</sup> Antitérmico, antimicrobiano, citotóxico.	15
<i>Artabotrys maingayi</i> Hk. f.et.Th.	OCH <sub>2</sub> O	OMe					Casca	Atherospermidina (Psilopina)	<sup>c</sup> Dependência do Cálcio na contração da musculatura lisa (útero).	17
	OCH <sub>2</sub> O						Casca	Liriodenina (Oxonshinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	<sup>a</sup>	15
	OMe OMe						Casca	Lisicamina (Oxonuciferina)	<sup>b</sup>	15
<i>Neostenanthera gabonensis</i> (Engl. & Diels) Exell	OMe	OMe	OMe				Raízes e Galhos	o - Metilmoschatolina (Liridina) (Homomoschatolina)	<sup>d</sup> Antimicrobiano, antitumoral, citotóxico.-	15
<i>Alphonsea sclerocarpa</i> Thw..	OCH <sub>2</sub> O						Casca e Folhas	Liriodenina	<sup>a</sup>	15

continuação Tabela 3

	1	2	3				
<i>Duguetia stelichantha</i> Diels	OMe	OMe	OMe	Madeira	o - Metilmoschatolina (Liridina) (Homomoschatolina)	d	15
<i>Guatteria saffordiana</i> Pitier	OMe	OMe	OMe	Folhas	Homomoschatolina (Liridina) (o - Metilmoschatolina)	d	15
	OMe	OMe			Lisicamina (Oxonuciferina)	b	15
<i>Guatteria oliviformis</i> Donn.	OCH <sub>2</sub> O			Galhos e Madeira	Liriodenina (Oxoushisunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
<i>Guatteria tonduzii</i> Diels	OMe	OMe	OMe	Folhas	o - Metilmoschatolina (Liridina) (Homomoschatolina)	d	15
<i>Artabotrys uncinatus</i> (Lam.) Merr.	OCH <sub>2</sub> O	OMe		Casca e Galhos	Aterospermidina (Psilopina)	c	17
<i>Artabotrys uncinatus</i> Merrill Phillipp	OCH <sub>2</sub> O			Casca e Galhos	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
<i>Meiogyne virgata</i> Miq.	OCH <sub>2</sub> O			Casca	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
<i>Oxandra cf.</i> <i>major</i>	OMe	OMe		Casca do tronco	Lisicamina (Oxonuciferina)	b	15
	OCH <sub>2</sub> O			Casca do tronco	Liriodenina	a	15



Guateria dielsiana R.E.Fries continuação Tabela 3	OCH <sub>2</sub> O			9	11	Madeira	Liriodenina	a	15
	1	2	3			(Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)			
<i>Guatteria ouregon</i> Dunal, Monog.	OMe OMe OMe					Madeira	o - Metilmoschatolina (Liridina) (Homomoschatolina)	d	15
	OMe OMe					Folhas e Casca do talo	Lisicamina (Oxonuciferina)	b	15
	OMe OMe OMe					Folhas e Casca do talo	o - Metilmoschatolina (Liridina) (Homomoschatolina)	d	15
	OMe OMe OMe			OH		Folhas	Subsessilina	Antimicrobiano	15
<i>Cleistopholis patens</i> (Benth) Engl. et. Diels.	OCH <sub>2</sub> O					Galhos	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
	OCH <sub>2</sub> O					Casca da raiz	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
<i>Hexalobus monopetalus</i> Engl.et Diels.	OCH <sub>2</sub> O					Folhas	Liriodenina (Oxoushisunina) (Espermateridina)	a	15
<i>Annona cherimolia</i> Mill.	OCH <sub>2</sub> O					Sementes,Folhas e Galhos	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Espermateridina)	a	15
	OCH <sub>2</sub> O					OMe Sementes,Folhas	Lanuginosina	f	15

continuação Tabela 3

	OMe	OMe					
	1	2	3	9			
					e Galhos	(Oxoxilopina)	
					Galhos	Lisicamina	b 15
<i>Rollinia papionella</i> Diels					Raiz	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a 15
						Lisicamina (Oxonuciferina)	b 15
				OMe	Raiz	Lanuginosina (Oxoxilopina)	f 15
<i>Guatteria modesta</i> Diels					Casca da raiz, Ramos e Folhas	Liriodenina (Oxoushisunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a 15
<i>Polyalthia cantiflora</i> Hk. f. et Th.					Casca do tronco	Lisicamina (Oxonuciferina)	b 15
					Casca do tronco	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a 15
					Casca do tronco	o - Metilmoschatolina (Liridina) (Homomoschatolina)	d 15
					Casca do tronco	Aterospermidina (Psilopina)	c 17
<i>Guateria schomburkiana</i>					Folhas	Liriodenina	a 15

Mart. (Oxoushinsunina)  
(Michelina B)  
(Espermateridina)

continuação Tabela 3

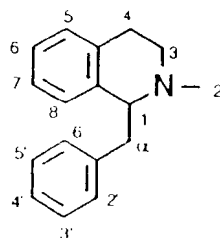
	1	2	9			
	OCH <sub>2</sub> O		OMe	Folhas	Lanuginosina (Oxoxilopina)	f 15
	OCH <sub>2</sub> O		OMe	Folhas	Oxoputerina	g 15
<i>Cananga odorata</i> Hook, F et Thoms	OCH <sub>2</sub> O			Galhos	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a 15
<i>Rollinia mucosa</i> Baill.	OCH <sub>2</sub> O			Casca	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a 15
	OCH <sub>2</sub> O		OMe	Casca	Lanuginosina (Oxoxilopina)	f 15
<i>Annona crassiflora</i> Mart.	OCH <sub>2</sub> O			Folhas e Casca do talo	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a 15
<i>Annona cherimolia</i> Mill.	OMe	OMe		Galhos	Lisicamina (Oxonuciferina)	b 15
	OCH <sub>2</sub> O			Galhos	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a 15
	OCH <sub>2</sub> O		OMe	Galhos	Lanuginosina	f 15

<i>Polyalthia longifolia</i> (Sonn.)	OCH <sub>2</sub> O				Folhas	(Oxoxilopina) Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
<b>continuação Tabela 3</b>								
<i>Oxandra xilopoides</i> Diels.	1 OCH <sub>2</sub> O	2	3	9	Galhos e Ramos	Liriodenina)	a	
<i>Annona reticulata</i> L.	OCH <sub>2</sub> O				Casca da raiz	Liriodenina	a	15
<i>Goniothalamus tapis</i> Miq.	OCH <sub>2</sub> O				Madeira e Raiz	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
<i>Gamiothalamus scortechinii</i> King	OCH <sub>2</sub> O				Madeira e Raiz	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
<i>Annona montana</i> Macf.	OCH <sub>2</sub> O				Casca: Talo e Tronco e Raiz	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
<i>Guatteria scandens</i> Ducke	OCH <sub>2</sub> O			OMe	Casca do Talo, Frutos Casca da raiz	Lanuginosina (Oxoxilopina)	f	15
	OCH <sub>2</sub> O				Frutos	Liriodenina (Oxoushisunina) (Michelina B)	a	15

<i>Rollinia sericea</i> R. E. Fr.	OCH <sub>2</sub> O				Raiz e Casca	(Espermateridina) Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
	OMe OMe OMe				Raiz e Casca	Homomoschatolina (Liridina)	d	12
continuação Tabela 3	1	2	3	9				
	OCH <sub>2</sub> O		OMe		Raiz e Casca	Aterospermidina	c	17
<i>Guatteria cubensis</i> Biss.	OCH <sub>2</sub> O				Folhas	Liriodenina	a	15
<i>Hexalobus crispiflorus</i> A. Rich.	OCH <sub>2</sub> O					Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
<i>Annona acuminata</i> Safford	OCH <sub>2</sub> O					Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
	OMe OMe					Lisicamina (Oxonuciferina)	b	15
	OMe OMe OMe					o - Metilmoschatolina (Liridina) (Homomoschatolina)	d	15
<i>Annona cristalensis</i> (Alain) A. Borhidi & Moncada	OCH <sub>2</sub> O					Liriodenina (Oxoushinsunina)	a	15

								(Michelina B) (Espermateridina)			
<i>ia crisopetala</i>	OMe	OMe						Casca do tronco	Lisicamina (Oxonuciferina)	b	15
	OCH <sub>2</sub> O			OMe				Casca do tronco	Lanuginosina (Oxoxilopina)	f	15
Tabela 3											
	1	2	3		8	9	11				
	OCH <sub>2</sub> O							Casca do tronco e Folhas	Liriodenina (Oxoushisunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
<i>ia mitidissima</i> Benth	OCH <sub>2</sub> O							Folhas, Casca do talo e Frutos	Liriodenina	a	12
<i>rys grandifolius</i> King	OCH <sub>2</sub> O	OMe						Partea aéreas	Aterospermidina	c	15
	OCH <sub>2</sub> O							Partes aéreas	Liriodenina (Oxoushinsunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
<i>ria sagotiana</i>	OCH <sub>2</sub> O							Casca e Folhas	(-) - Liriodenina (Oxoushisunina) (Michelina B) (Espermateridina)	a	15
	OCH <sub>2</sub> O					OMe			Oxopurterina	g	15
<i>glabra</i> L.	OCH <sub>2</sub> O							Galhos, Sementes	Liriodenina (Oxoushisunina)	a	15

Tabela 4 - Estrutura e ocorrência de alcalóides do tipo benziltetraidroisoquinolínico



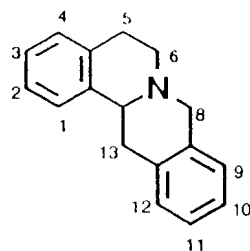
Planta	Subtipo	Substituição do Esqueleto					Parte Estudada	Nome	Atividade	Ref.
		2	6	7	3'	4'				
<i>Meyoquina virgata</i> Miq	I	Me	OMe	OH	OH	OMe	Casca	(1) - Reticulina	<sup>a</sup> Bloqueio dos receptores dopaminérgicos; estimulante do SNC; provoca convulsões e aumento da temperatura; analgésico, esmolítico, propriedades antibactericidas.	19
<i>Oxandra cf major</i>	I	Me	OMe	OH	OH	OMe	Casca do tronco	Reticulina	a	19
<i>Rollinia emarginata</i> Schlecht	I	Me	OMe	OH	OH	OMe	Galhos	(+) - Reticulina	a	19
<i>Artabotrys venustus</i> King	I	Me	OMe	OH	OH	OMe	Galhos	(+) - (S) - Reticulina	a	19
<i>Annona paludosa</i> Aublet	I	Me	OMe	OH	OH	OMe	Casca do tronco	Reticulina	a	19
<i>Annona crassiflora</i> Mart.	I	Me	OMe	OH	OH	OMe	Folhas e Casca do talo	Reticulina	a	19
<i>Annona cherimolia</i> Mill.	I	Me	OMe	OH	OH	OMe	Galhos e Folhas	(+) - Reticulina	a	19
<i>Annona muricata</i> L.	I	H	OMe	OH		OH	Casca	Coclaurina	<sup>b</sup> Cardiotônico	20
		Me	OMe	OH	OH	OMe	Folhas, Raízes, Galhos e Casca	(+) - Reticulina	a	19
<i>Guatteria chrysopetala</i> Miq.	I	Me	OMe	OH	OH	OMe	Folhas	(+) - Reticulina	a	19

continuação Tabela 4

	2	6	7	3'	4'				' Ref.
<i>Salteria chrysopetala</i> Miq.	Me	OMe	OH	OH	OMe	Folhas	(+)Reticulina	a	19
<i>Silythia nitidissima</i> Benth.	Me	OMe	OH	OH	OMe	Folhas	Reticulina	a	19
<i>Ismos tibaghlensis</i> (Anker) R.E.Fries	Me	OMe	OH	OH	OMe	Partes aéreas	(+) - Reticulina	a	19
<i>Inona reticulata</i> L.	H	OMe	OH		OH	Folhas e Taló	Coctaurina	b	20
<i>Inona montana</i> scf.	Me	OMe	OH	OH	OMe	Casca: Taló, Tronco, Raiz e Folhas	(+) - Reticulina	a	19
	H	OMe	OH	OH	OMe	Casca: Taló, Tronco, Raiz e Folhas	Coctaurina	b	20

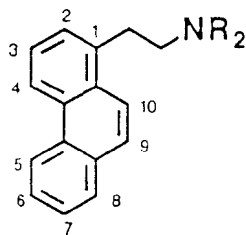


Tabela 5 - Estrutura e ocorrência de alcalóides do tipo tetraidroprotoberberínico



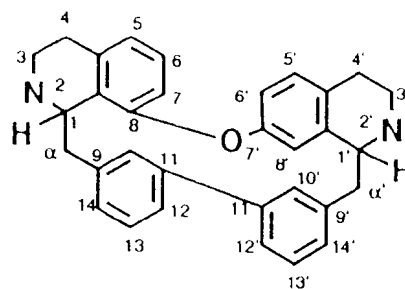
Planta	Subs.do		Esqueleto			Nome	Parte Estudada	Atividade	Ref.
	2	3	9	10	11				
<i>Annona muricata</i> L.	OH	OMe	OMe	OH		(-) - Coreximina	Casca, Folhas, Raízes e Galhos	<sup>a</sup> Antihipertensivo e estimulante respiratório	19
<i>Annona montana</i> Macf.	OH	OMe	OMe	OH		(-) - Coreximina	Casca; Talo, Raiz e Tronco	<sup>a</sup>	19
<i>Guatteria ouregou</i> Dun.	OH	OMe	OMe	OH		(-) - Coreximina	Casca do talo	<sup>a</sup>	19
<i>Guatteria schomburgkiana</i> Mart.	OH	OMe	OMe	OH		(-) - Coreximina	Casca do talo	<sup>a</sup>	19
<i>Annona paludosa</i> Aublet.	OMe	OMe	OMe	OMe		Tetraidropalmatina	Casca do tronco	<sup>b</sup> Contra bactéria gram positiva: 16 1: <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 1940 E, 2: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923, 3: <i>Mycobacterium phlei</i> CECT 3009.	
	OH	OMe		OMe		(-) - Coreximina	Casca do tronco	<sup>a</sup>	19
<i>Annona cherimolia</i> Mill.	OMe	OMe	OMe	OMe		Tetraidropalmatina	Galhos	<sup>b</sup>	16

Tabela 6 - Estrutura e ocorrência de alcalóides do tipo Fenantrênico



Planta	Subst. do Esqueleto		Nome	Parte Estudada	Atividade	Ref.
	R	3 4				
<i>Annona montana</i> Macf.	Me <sub>2</sub>	OMe OMe	Atherosperminina	Casca: Talo, Tronco, Raiz e Folhas	<sup>a</sup> Sedativo	19
<i>Annona muricata</i> L.	Me <sub>2</sub>	OMe OMe	Atherosperminina	Folhas, Raízes e Galhos	<sup>a</sup>	19
<i>Guatteria discolor</i> R.E.Fries	Me <sub>2</sub>	OMe OMe	Atherosperminina	Casca	<sup>a</sup>	19

Tabela 7 - Estrutura e ocorrência de alcalóides do tipo bisbenziltetraidroisoquinolínico em ponte bifenilica



Planta	Substituição do Esqueleto							Parte Estudada	Nome	Atividade	Ref
	2	6	7	12	2'	6'	12'				
<i>Pseudoxandra aff. lucida</i> R.E.Fries	Me	OMe	OH	OMe	Me	OMe	OH	Casca	(+) - Antioquina <sup>a</sup>	Espasmolítico	21
<i>Pseudoxandra esclerocarpa</i> Maas	Me	OMe	OH	OMe	Me	OMe	OH	Casca	(+) - Antioquina <sup>a</sup>		21
<i>Crematosperma sp</i> R.E.Fries	Me	OMe	OH	OMe	Me	OMe	OH		(+) - Antioquina <sup>a</sup>		21
<i>Guatteria guianensis</i> Klotzsch	Me	OMe	OH	OMe	Me	OMe	OH	Casca do talo	(+) - Antioquina <sup>a</sup>		21

Tabela - 8 - Estrutura e ocorrência de alcalóides do tipo isoquinolínico II e feniletilamina I.

Planta	Parte estudada	Estrutura	Nome	Atividade	Ref.
<i>Annona reticulata</i> L.	Folhas e Taló	I	Dopamina	<sup>c</sup> Cardiotônico	22
	Folhas e Taló	II	Salsolinol	<sup>c</sup>	22

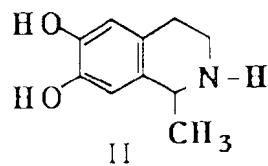
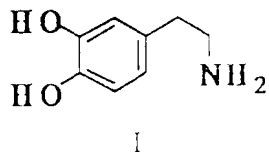
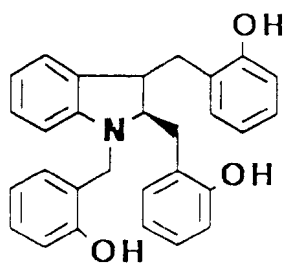
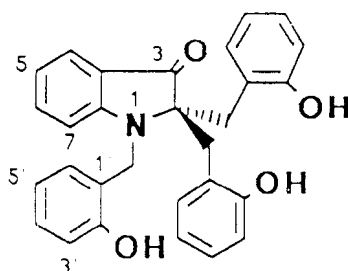


Tabela 9 - Estrutura e ocorrência de outros tipos de alcalóides presentes em Annonaceae.

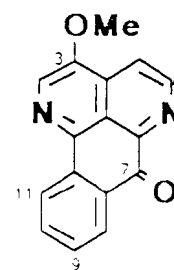
Planta	Parte Estudada	Estrutura	Nome	Atividade	Ref
<i>Uvária angolensis</i> Oliv.	Galhos	<b>1</b>	Uvarindolea A	<sup>a</sup> Redução do batimento cardíaco normal e significativo aumento da força de contração do miocárdio do coração de sapos.	22
<i>Uvária angolensis</i> Oliv.	Galhos	<b>2</b>	Uvarindolea D	a	
<i>Cleistopholis patens</i> (Benth) Engl. et Diels	Casca da raiz	<b>3</b>	3 - Metoxisampangina	Fungicida, contra <i>Cândida albicans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> e <i>Cryptococcus neoformans</i> .	23
<i>Cleistopholis patens</i>	Casca da raiz	<b>4</b>	Eupolauridina	Fungicida	
<i>Annona montana</i> Macf.	Casca: talo, tronco e raiz	<b>5'</b>	Annomantina	Ação analgésica e anti-inflamatória moderada.	24
		<b>5''</b>	Metoxiannomantina	Ligeiramente espasmoitica.	



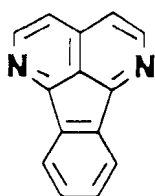
**1**



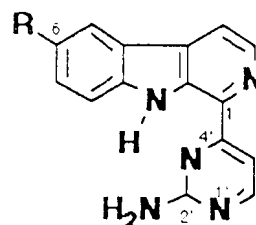
**2**



**3**



**4**



**5'** : R = H

**5''** : R = OMe

Tabela 10 - Dados de IV (filme) e de massas (70 eV) de Ad-1(1).

IV  $\nu_{\max}^{\text{Filme}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1690, 1670, 1650, 1640, 1590, 1550,  
1530, 1450, 1380, 980, 715

E.M m/z (int. rel.) 223 (100,  $\text{M}^+$ ), 222 (20), 195 (62), 194 (11)  
167 (28), 166 (25), 140 (17), 139 (22)

Tabela 11 - Dados de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) de Ad-1(1) e comparação com os valores descritos na literatura [25] para cleistofelina . As interações spin-spin dos prótons da Ad-(1) foram deduzida da análise do espectro <sup>1</sup>H x<sup>1</sup>H-COSY.<sup>a</sup>

H	Ad-1(1) <sup>a</sup>		(cleistofelina) <sup>b</sup>
	$\delta_H$	<sup>1</sup> H x <sup>1</sup> H-COSY	$\delta_H$
2	8,91d(J=5,5Hz)	H-3	8,95d(J=4,8Hz)
3	7,51d(J=5,5Hz)	H-2,Me-4	7,47d(J=4,8Hz)
5	8,37dd(J=7,0; 2,2Hz)	H-6,H-7	8,31dd(J=8,5;2,2Hz)
8	8,27dd(J=7,0;2,2Hz)	H-7,H-6	8,21dd(J=8,5;2,2Hz)
6	7,83 m	H-5,H-8	7,79 m
7	7,83 m	H-8,H-5	7,79 m
CH <sub>3</sub>	2,86 s	H-3	2,89 s

<sup>a</sup> Os valores de deslocamento químico ( $\delta$ ) e de constante de acoplamento (J, em Hz), foram deduzidos do espectro unidimensional.

<sup>b</sup> Na referência 25 os valores de H-5 e H-8 foram definidos, embora não se disponha de argumentos fortes para afastar a incerteza.

Tabela 12 - Dados de RMN<sup>13</sup>C (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) de Ad-1(1) e comparação com valores descritos na literatura [25] para cleistofolina.

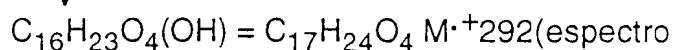
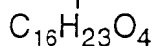
C	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	
	Ad-1(1)	cleistofolina
2	153,42	153,4
3	131,29	131,2
4	151,63	151,6
4a	n.o	129,1
5	127,35	127,4
6	134,23	134,2
7	134,62	134,6
8	127,47	127,2
8a	n.o	127,1
9	181,99	184,7
9a	150,12	150,1
10	132,56	181,9
10a	n.o	132,6
Me-4	22,70	22,8

n.o = Não observado devido a pequena quantidade de amostra utilizada.



Tabela 13 - Atribuição dos sinais de carbono quaternário, metínico, metilênico e metílico de Ad-2(2) com base na análise comparativa dos espectros de RMN<sup>13</sup>C-PND e RMN<sup>13</sup>C-DEPT ( $\Theta=90^\circ$  e  $\Theta=135^\circ$ ). Os deslocamentos químicos estão descritos em  $\delta$  (ppm). Os espectros foram registrados a 50,3 MHz, em CDCl<sub>3</sub> e TMS como referência interna.

C	CH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
168,81	108,25	32,30	55,84
157,93	96,89	30,34	19,48
157,45	72,24	30,06	
146,01		29,69 <sup>a</sup>	
		26,42	
		25,42	
		24,15	
		21,24	
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
(COO)	(=CH) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	OCH <sub>3</sub>
(=C) <sub>2</sub>	(O-CH)		CH <sub>3</sub>
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
(=C)			
C <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> O	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O



de massas, Figura 5).

<sup>a</sup> sinal de graxa presente como impureza.

Tabela 14- Dados de RMN<sup>1</sup>H(200MHz) e RMN<sup>13</sup>C(50,3 MHz) de Ad-2(2) comparados com valores descritos na literatura [26] para a lasiodiplodina (RMN<sup>1</sup>H:250 MHz; RMN<sup>13</sup>C:62,9 MHz), em CDCl<sub>3</sub> e TMS como referência interna.

C	2			lasiodiplodina[26]	
	$\delta_C$	$\delta_H$	$^1H \times ^1H\text{-COSY}^a$	$\delta_C^b$	$\delta_H$
1	n.o.	-	-	117,40	-
2	157,93	-	-	158,07	-
3	96,89	6,21(sl)	-	97,17	6,24(d,J=1,5Hz)
4	157,45	-	-	157,87	-
5	108,23	6,21(sl)	-	108,49	6,22(d,J=1,5Hz)
6	143,01	-	-	143,07	-
7	32,30	2,60(m)	H-7b,H-8a,H-8b	32,46	2,64
	-	2,47(m)	H-7a,H-8a,H-8b	-	2,46
8	30,06	1,70(m)	H-8b,H-7a,H-7b	30,08	1,74
	-	1,60(m)	H-8a,H-7a,H-7b	-	1,56
9	26,42	-	-	26,47	-
10	24,15	1,4-1,2	-	24,46	1,47-1,26
11	25,42	-	-	25,55	-
12	21,24	-	H-13a,H-13b	21,47	-
13	30,34	1,92(m)	H-13b,H-12a	30,40	1,92
	-	1,59(m)	H-13a,H-12b	-	1,67
14	72,24	5,25(m)	3H-15	72,49	5,29(m)
15	19,43	1,30(d,J=6,5 Hz)	H-1	-	1,38(d,J=5,6 Hz)
16	168,81	-	-	-	-
MeO-2	55,84	3,70(s)	-	55,87	3,71(s)

<sup>a</sup> Outras interações spin-spin não foram assinaladas devido a proximidade dos deslocamentos químicos.

<sup>b</sup> Os autores não definiram a correlação dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono de grupos metilênicos. Outras experiências de RMN serão necessárias para confirmar as atribuições propostas.

n.o.= não observado.

Tabela 15 - Dados de I.V (KBr), U.V (MeOH) e de massas (70 eV) de Ad-3(3) registrado em CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub> e TMS como referência interna.

I.V :  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$  : 2960, 2920, 1660, 1590  
1500, 870, 790, 730

U.V :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} \text{ nm } (\log \epsilon)$  : 247,5 (4,22), 269,0 (4,62), 302 (3,20)

E.M  $m/z$  (int. rel.) : 275 (100, M<sup>+</sup>), 247 (21), 246 (20), 219 (10),  
191 (11), 190 (12), 189 (18), 188 (29), 163 (18)  
162 (17), 161 (13), 149 (41), 129 (13), 123 (13)  
111 (16), 100 (16).

Tabela 16 - Dados de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz) de Ad-3(3) registrado em CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub> e TMS como referência interna.

H	( $\delta$ )ppm	multiplicidade	J(Hz)
3	7,43	s	—
4	7,90	d	6,0
5	8,79	d	6,0
8	8,73	dl	8,5
9	7,64	tl	8,5
10	7,85	tl	8,5
11	8,44	dl	8,5
OCH <sub>2</sub> O	6,53	s	—

Tabela 17 - Dados de I.V (KBr) e de massas<sup>+</sup> (70 eV) de Ad-4(4) .

I.V:  $\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr}}$  : 3600, 3500, 2950, 1660, 1630, 1610  
1520, 1500, 1260, 1050, 850, 760

E.M m/z (int. rel.) : 469 (85, M<sup>+</sup>), 468 (5), 440(2), 438 (4), 427 (5),  
426 (4), 410 (3) 408 (2), 380 (2), 378 (2), 366 (5)  
316 (100), 314 (18), 286 (21), 153 (6).



Tabela 19 - Resultados de NOE obtidos através de experiências por subtração de espectros de Ad-4(4) .

<u>Irradiado</u>		<u>NOE</u>	
<u>H</u>	$\delta_H$	<u>H</u>	$\delta_H$
2',6'	6,32	(OMe) <sub>2</sub>	3,68
3	7,08	4	3,21-2,97 <sup>a</sup>
11	9,09	10	7,50
7'	4,75	2',6'	6,32
		8	7,79
		8'	3,21-2,97
5a	5,25	5a	3,21-2,97
		4	3,21-2,97

<sup>a</sup> Não confiável devido a subtração ineficiente.

Modelos usados como padrões (Tabela 20, pág.81)

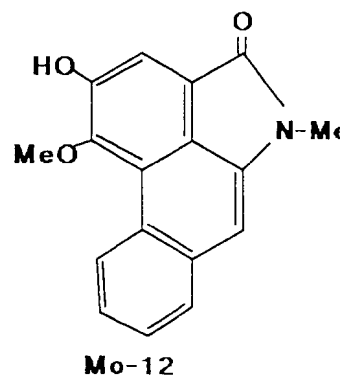
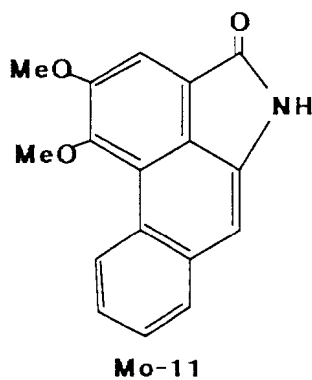
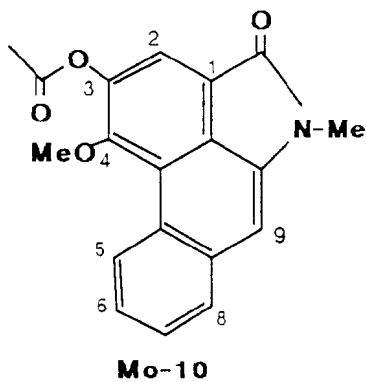


Tabela 20 - Dados de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD+CDCl<sub>3</sub>,TMS) de Ad-4(4), inclusive experiências bidimensional <sup>1</sup>H x<sup>1</sup>H-COSY, comparadas com valores de substâncias modelo **Mo-10**, **Mo-11**, **Mo-12**, registrados na literatura [39].

		<b>4</b>			
	$\delta_H$ (J,Hz)	<sup>1</sup> Hx <sup>1</sup> H-COSY <sup>a</sup>	<b>Mo-10<sup>b</sup></b>	<b>Mo-11<sup>b</sup></b>	<b>Mo-12<sup>b</sup></b>
			(CDCl <sub>3</sub> )	(CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> )	(CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> )
2	-		7,80(s)	7,88(s)	7,60(s)
3	7,08(s)				
4	3,21-2,97(m)				
5			9,0(dd,J=2,5 e 7,0)	9,13(dd,J=7,0 e 2,5)	9,09(dd,J=7,0 e 2,5)
5a	5,25(ddd,J=11,9;4,6 e 2,6)	H-5b			
5b	3,21-2,97(m)	H-5a			
6,7					
8	7,79(m)	H-9	7,50(td,J=2,5 e 7,0)	7,59(td,J=7,0 e 2,5)	7,53(td,J=7,0 e 2,5)
9	7,50(m)	H-8	7,75(dd,J=2,5 e 7,0)	7,98(dd,J=7,0 e 2,5)	7,86(dd,J=7,0 e 2,5)
10	7,50(m)				
11	9,09(m)	H-8,H-10			
7'	4,75(dd,J=6,4 e 2,7)	H-8'a,H-8'b			
8'	3,21-2,90(m)	H-7'			
2',6'	6,32(s)				
OCH <sub>2</sub> O	6,26(d,J=1,3)				
	6,27(d,J=1,3)				
OMe	3,68(s)		4,03(s)	4,05(s)	4,00(s)
OMe	3,68(s)				
OH	5,30(s)				

<sup>a</sup> Outras interações spin-spin previstas certamente aparecem no espectro mas a interpretação tornou-se difícil pela proximidade dos deslocamentos químicos (2H-4, 2H-8'; H-9 e H-10).

<sup>b</sup> Estes modelos encontram-se na página 80.



Tabela 21- Dados de RMN<sup>13</sup>C (50,3 MHz, CD<sub>3</sub>OD+CDCl<sub>3</sub>, TMS) da Ad-4(4). A multiplicidade dos sinais foi deduzida pela análise comparativa dos espectros de RMN<sup>13</sup>C-PND e RMN<sup>13</sup>C-DEPT (Θ=90° e Θ=135°), com parados com as substâncias modelo **Mo-2** e **Mo-3** da literatura [37,38].

C	4	<b>Mo-3</b> <sup>a</sup>	<b>Mo-2</b> <sup>b</sup>
1	n.o	141,90	
2	n.o	145,20	
3	108,77	107,50	
3a	117,50	118,20	
4	29,88	30,70	
5	39,87	41,10	
6a	146,00	141,80	
7	130,29	120,10	
7a	132,17	133,90	
8	125,05	125,00	
9	127,50	127,00	
10	122,95 1	122,10	
11	127,65 1	126,90	
11a	126,05	123,50	
11b	115,78	117,50	
11c	126,93	127,50	
1'	131,72	—	128,73
2',6'	103,76	—	107,08
3',5'	147,30	—	148,65
4'	134,20	—	135,40
7'	37,90	—	
8'	38,35	—	
9'	167,62	—	
(OMe) <sub>2</sub>	56,22	—	56,27
OCH <sub>2</sub> O	101,39	100,90	

<sup>a</sup>Em CDCl<sub>3</sub>

<sup>b</sup>Em C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N (piridina-d<sub>5</sub>). Utilizou-se somente os deslocamentos químicos úteis para comparação.

n.o. = Não observado

Tabela 22- Dados de IV e de massas (70 eV.) da mistura de Ad-5(5a e 5b).

I.V:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3200, 3100, 2940, 2860, 1650  
1560, 1520, 1380, 850, 770

E.M m/z (int. rel., 5a e 5b) : 299(65 e 63, M<sup>+</sup>), 284(100 e100),  
269(76 e 72), 268(7e7) 252(9 e 9), 240(17 e18).

Intensidade relativa

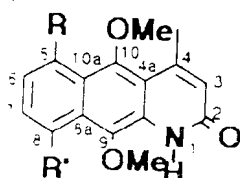
m/z	5a (Tr=2,418min)	5b (Tr=3,086min)
299(M <sup>+</sup> )	65	63
284	100	100
269	76	72
268	7	7
252	9	9
240	17	18

Tabela 23 - Classificação dos sinais de RMN<sup>13</sup>C (50,3 MHz) de Ad-5(5b) com base nos espectros PND e DEPT ( $\Theta=90^\circ$  e  $\Theta=135^\circ$ ). Os espectros foram registrados usando CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub> como solvente e TMS como referência interna.

$\delta^{13}\text{C}(\text{ppm})$		
C	CH	CH <sub>3</sub>
166,49 (2)	140,63	63,79
156,76	140,95	62,70
154,29	130,43(2)	56,16(2)
151,54	122,57	
149,23	121,76	
131,77 (2)	119,70	
130,88	116,06 (2)	
128,50	111,27	
	109,09	
	104,30	

Tabela 24 - Dados de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) da mistura de Ad-5(**5a**+**5b**) comparados com valores descritos na literatura (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [39]. O deslocamentos químicos estão descritos em  $\delta$  (ppm), e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

H	Ad-5( <b>5b</b> )	Ad-5( <b>5a</b> )	Geovanina
2	6,45(s)	6,59(s)	6,48(s)
5	7,75 (d,J=8,8)	—	7,77 (d,J=8,0)
6	7,32 (t,J=8,8)	—	7,35 (d,J=8,0)
7	6,88 (d,J=8,8)	7,82	6,91 (d,J=8,0)
8	—	—	—
MeO-8	4,02(s)	—	4,04(s)
MeO-4	3,90(s)	—	3,93(s)
MeO-9	3,88(s)	—	3,91(s)
MeO-5	—	4,04(s)	—
Me-3	2,75(s)	2,65(s)	2,78(s)
NH	9,31(s)	9,31(s)	—



Ad-5(**5a**) R = OMe R' = H  
**(5b)** R = H R' = OMe

Tabela 25 - Dados de RMN<sup>13</sup>C (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) da mistura de Ad-5(5a+5b). A multiplicidade dos sinais foi deduzida pela análise comparativa envolvendo os espectros de RMN<sup>13</sup>C-PND e RMN<sup>13</sup>-DEPT ( $\Theta=90^\circ$  e  $\Theta=135^\circ$ ).

$\delta$ (C)		
C	Ad-5(5a)	Ad-5(5b)
2	161,82 (s)	161,82 (s)
3		123,48
4		148,48
4a		114,27
5		115,87
6		124,68
7		106,79
8		155,27
8a		117,15
8		136,86
9		136,53
9a		129,02
10		136,86
10a		126,85
4-CH <sub>3</sub>	23,22	23,22
8-OCH <sub>3</sub>		56,16
9-OCH <sub>3</sub>		62,70
10-OCH <sub>3</sub>	63,79	56,16

Tabela 26 - Classificação dos sinais de RMN<sup>13</sup>C (50,3 MHz) de Ad-6(6+7) com base nos espectros PND e DEPT, registrados usando CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub> como solvente e TMS como referência interna. Os deslocamentos químicos foram registrados em δ (ppm).

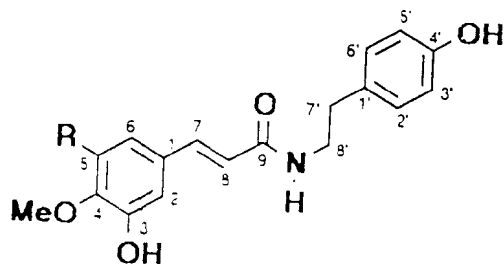
C	CH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
166,49(2)	140,63	41,97	60,69
156,76	140,45	35,61	56,16(2)
154,29	130,43(4)		
151,54	122,57		
149,23	121,78		
131,77(2)	119,70		
130,83	116,06(5)		
128,50	111,27		
	109,09		
	104,30		

Tabela 27 -. Atribuição dos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono dos componentes da mistura Ad-6(6) e Ad-6(7) com base em resultados obtidos por experiências bidimensionais de correlação homonuclear ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY) e heteronuclear ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY).

C	$\delta_{\text{C}}$	6 $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY( $^1\text{J}_{\text{CH}}$ )		$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY	7 $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY		
		$\delta_{\text{H}}$			$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY
1	128,50	-		-	131,77	-	-
2	111,27	7,13(d,J=1,8)			109,09	6,8-6,6 <sup>a</sup>	
3	151,54	-		-	149,23	-	-
4	149,23	-		-	n.o.	-	-
5	116,06	7,1-6,9 <sup>a</sup>			154,29	-	-
6	122,57	7,02 <sup>a</sup>			104,30	6,8-6,6 <sup>a</sup>	
7	140,63	7,47(d,J=15,6)	H-8	H-8	140,45	7,45(d,J=15,6)	H-8
8	119,70	6,52(d,J=15,6)	H-7	H-7	121,76	6,56(d,J=15,6)	H-7
9	166,49	-	-	-	166,49	-	-
1'	130,83	-		-	130,83	-	-
2',6'	130,43	7,08(d,J=8,4)	H-3',5'	H-3',5'	130,43	7,08(d,J=8,4)	H-3',5'
3',5'	116,06	6,76(d,J=8,4)	H-2',6'	H-2',6'	116,06	6,76(d,J=8,4)	H-2',6'
4'	156,76	-	-	-	156,76	-	-
7'	35,61	2,74(t,J=7,6)	H-8'	H-8'	35,61	2,74(t,J=7,6)	H-8'
8'	41,97	3,48(q,J=7,6)	H-7',NH	H-7',NH	41,97	3,48(q,J=7,6)	H-7',NH
OMe	56,16	3,84(s)	-	-	56,16	3,83(s)	-
			-	-	60,69	3,77(s)	-
NH	-	7,5-7,3 <sup>a</sup>	H-8'	H-8'	-	7,5-7,3a	H-8'

<sup>a</sup> Corresponde a superposição de sinais, impossibilitando avaliação da multiplicidade e definição correta dos valores de  $\delta$  (ppm)

n.o. = não observado



Ad- 6(6) : R = H  
(7) : R = OMe

Tabela 28- Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  de **6** e **7** comparados com as substâncias modelo **Mo-6** [42], **Mo-7** [43], **Mo-8** [44] e **Mo-9** [45]

C	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>Mo-6</b> <sup>b</sup>	<b>Mo-7</b>	<b>Mo-8</b>	<b>Mo-9</b>
1	128,50	131,77	148,99	128,49		
2	111,27	109,09	122,45	111,78		
3	151,54	149,23		150,16		
4	149,23	n.o. <sup>a</sup>	148,41	149,61		
5	116,06	154,29	127,93	116,71		
6	122,57	104,30	119,57	123,46		
7	140,63	140,45	111,12	142,37		
8	119,70	121,76	140,53	118,95		
9	166,49	166,49	166,69	n.o.		
1'	130,83	130,83	130,77		130,95	130,79
2',6'	130,43	130,43	130,34		114,93 <sup>c</sup>	131,58
3',5'	116,06	116,06	115,92		120,89 <sup>c</sup>	116,31
4'	156,76	156,76	156,53		157,48	156,81
7'	35,61	35,61	35,61		34,79	
8'	41,97	41,97	41,96		41,29	
OMe	56,16	56,16	56,07			
OMe	-	60,69				

<sup>a</sup> n.o.= não observado

<sup>b</sup> Os  $\delta_{\text{C}}$  correspondentes aos átomos de carbonos 1 a 8 não foram assinalados corretamente.

<sup>c</sup> Os  $\delta_{\text{C}}$  destes átomos de carbono devem ser trocados. O valor 120,89 é provavelmente 130,89.



Tabela 29 - Fracionamento cromatográfico em coluna do extrato etanólico do tronco e raízes de *Annona dioica*.

Frações	Eluente	Relação	Cor
1 -112	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	—	marron
113-242	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	—	marron
243-391	CHCl <sub>3</sub>	—	marron
392-442	Hexano:AcOEt	80:20	amarelo claro
443-501	Hexano:AcOEt	60:40	amarelo claro
502-595	Hexano:AcOEt	40:60	amarelo claro
596-660	Hexano:AcOEt	20:80	amarelo claro
661-740	AcOEt:MeOH	20:80	amarelo claro
741-760	AcOEt:MeOH	80:20	amarelo claro
761-780	AcOEt:MeOH	50:50	amarelo claro

Tabela 30 - Cromatografia em camada delgada de sílica do extrato etanólico do tronco e raízes de *Annona dioica*.

Frações	Eluente	Material(mg)	Substância	P.f (°C)
1-51	CHCl <sub>3</sub> -MeOH (97:3)			
52-71	CHCl <sub>3</sub> -MeOH (97:3)	22,00	<b>1</b>	183-188
		20,00	<b>2</b>	
72-97	CHCl <sub>3</sub> -MeOH (97:3)			
98-115	CHCl <sub>3</sub> -MeOH (97:3)	15,00	<b>3</b>	284-286
		83,00	<b>4</b>	211-213
116-134	CHCl <sub>3</sub> -MeOH (97:3)			
135-229	CHCl <sub>3</sub> -MeOH (97:3)	18,80	<b>5a+5b</b>	189-191
230-398	CHCl <sub>3</sub> -MeOH (97:3)			
399-450	CHCl <sub>3</sub> -MeOH (97:3)	22,05	<b>6+7</b>	106-108
451-515	CHCl <sub>3</sub> -MeOH (97:3)			
516-539	CHCl <sub>3</sub> -MeOH ((97:3 e 90:10)			
540-640	CHCl <sub>3</sub> -MeOH (97:3)	52,00		
641-675	CHCl <sub>3</sub> -MeOH (90:10)			
676-680	CHCl <sub>3</sub> -MeOH (88:12)			
681-780	CHCl <sub>3</sub> -MeOH (90:10)			

Tabela 31 - Frações obtidas do extrato etanólico do tronco e raízes de *Annona dioica*, por cromatografia em coluna seca de sílica, da fração Ad-135/229 (4,70 g).

Frações	Eluente	Relação	Cor
1-23	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		marron
24-88	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -CHCl <sub>3</sub>	1:1	marron
89-99	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -CHCl <sub>3</sub>	2:8	marron
100-150	CHCl <sub>3</sub>		marron claro
151-250	AcOEt-Hexano	8:2	marron claro
251-264	AcOEt		marron claro
265-269	MeOH		marron claro

Tabela 32 - Fracionamento cromatográfico utilizando coluna de sílica gel como adsorvente, da fração Ad-399/450(12,88 g).

Eluente	Relação	Fração
$\text{CHCl}_3$	—	1-55
$\text{CHCl}_3$ -AcOEt	98:2	56-58
	95:5	59-72
	93:7	73-102
	80:20	103-181

Tabela 33 - Fracionamento cromatográfico em coluna de sílica da fração codificada Ad-399/450-Fr.123/124.

Eluente	Relação	Fração
CHCl <sub>3</sub>	—	1-15
CHCl <sub>3</sub> -MeOH	95:5	16-20
MeOH	—	21-23

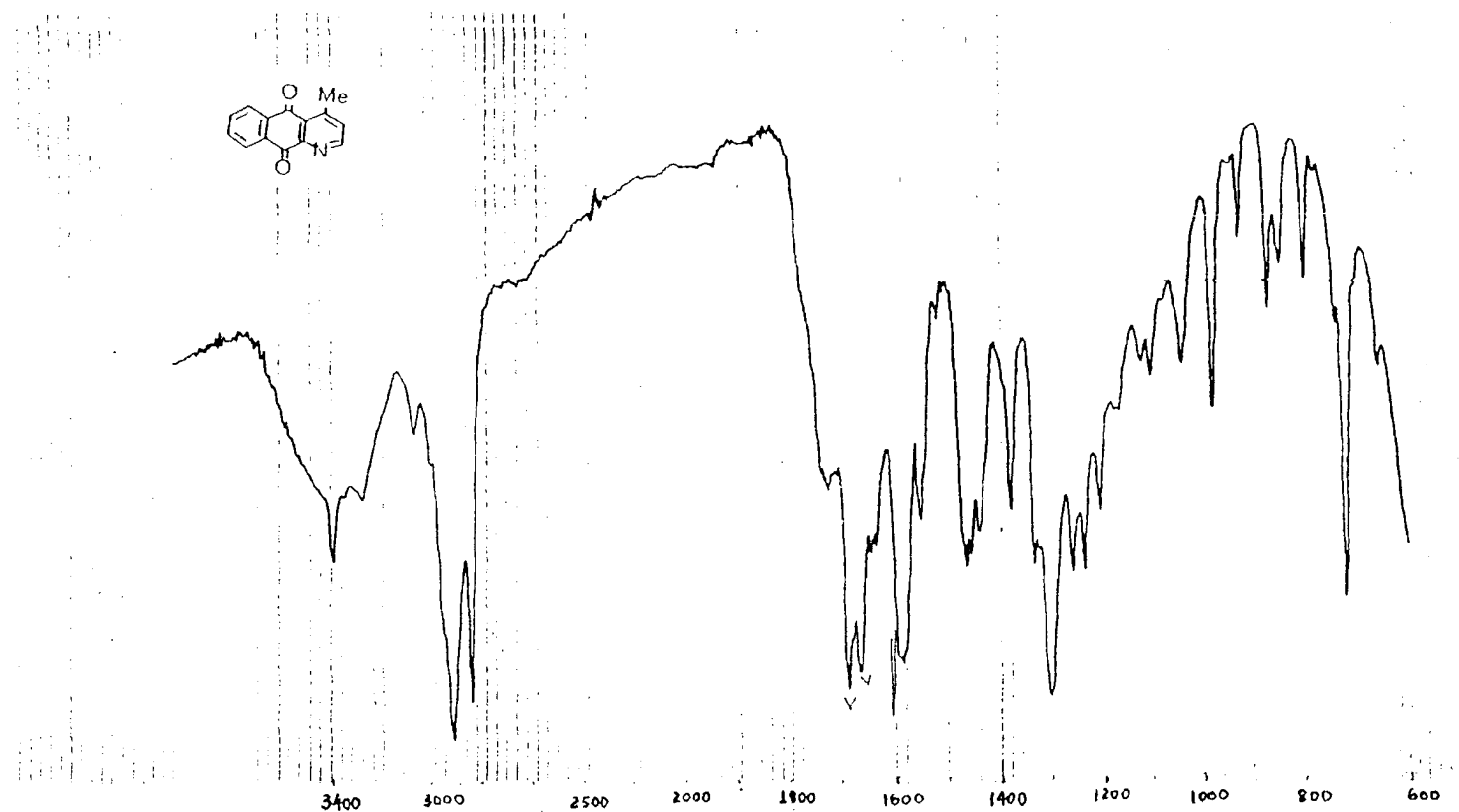


Figura 1 Espectro de I.V da Ad-1(1), registrado em filme (impurificado com uma graxa).

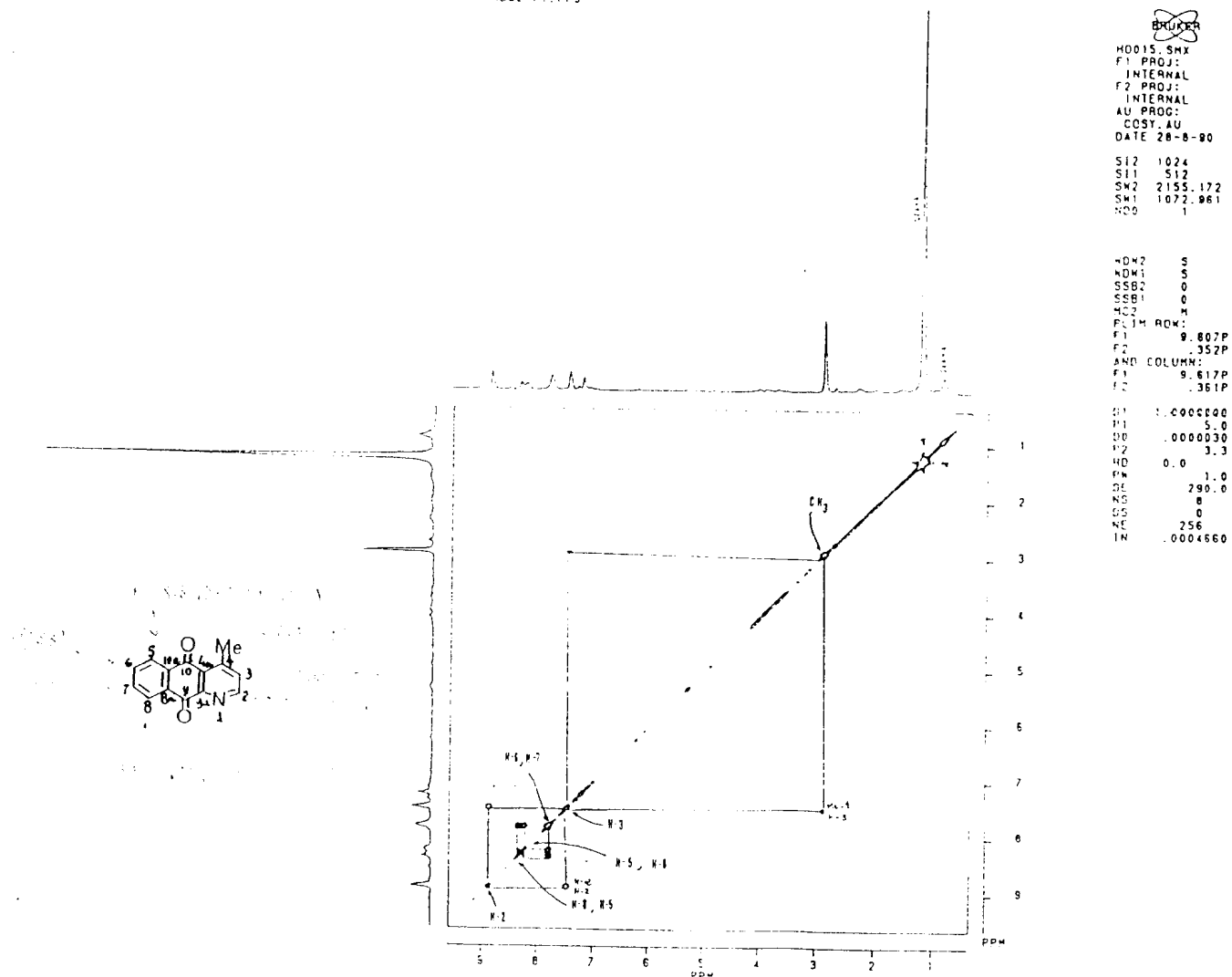


Figura 2 Espectro bidimensional (2D) de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio ( $^1\text{H}\times^1\text{H}$ -COSY) de Ad-1(1) registrado a 200 MHz, em  $\text{CDCl}_3$  e TMS como referência interna.

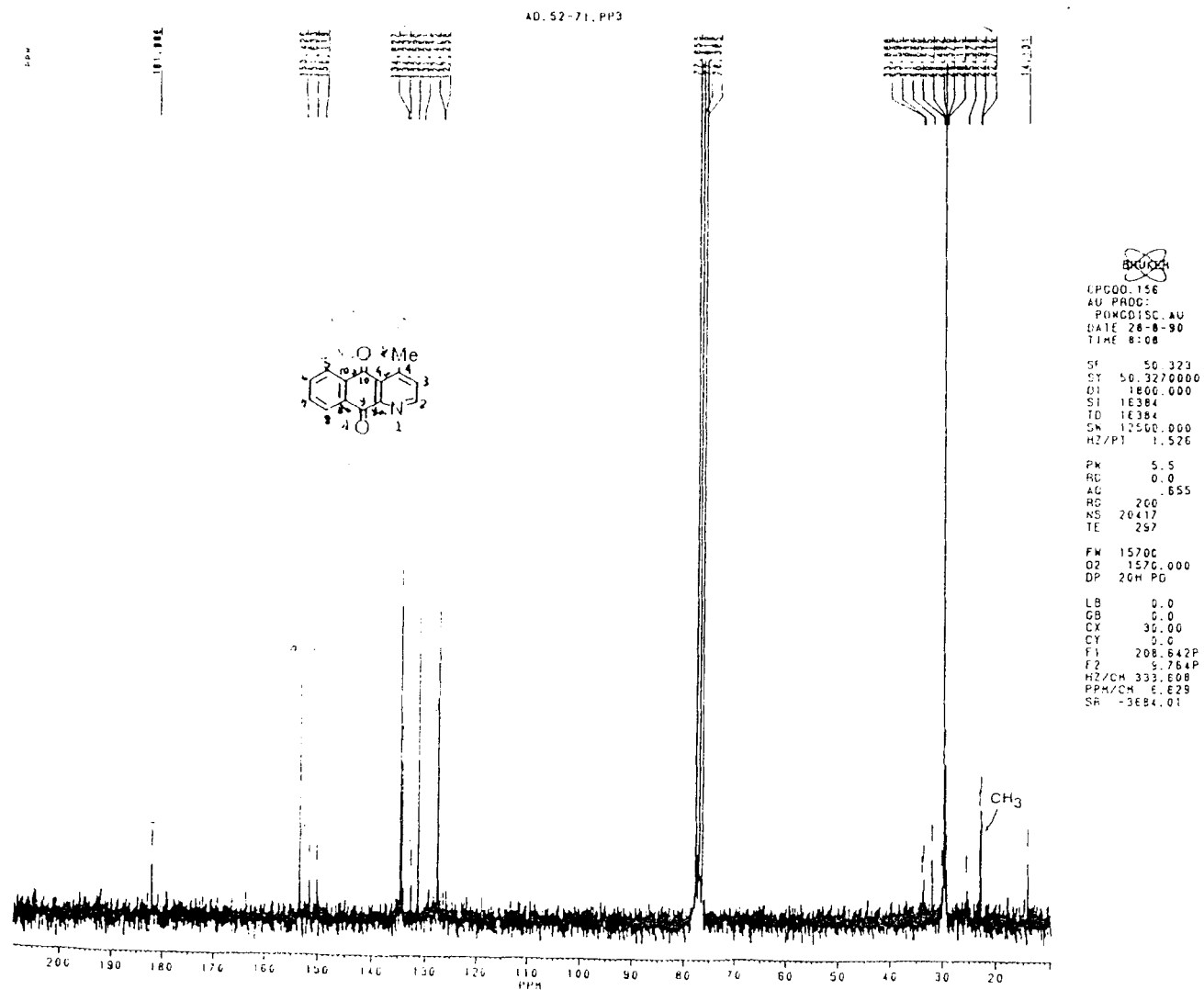


Figura 3 Espectro de RMN<sup>13</sup>C totalmente desacoplado de Ad-1  
(1) registrado em CDCl<sub>3</sub> e TMS como referência interna.



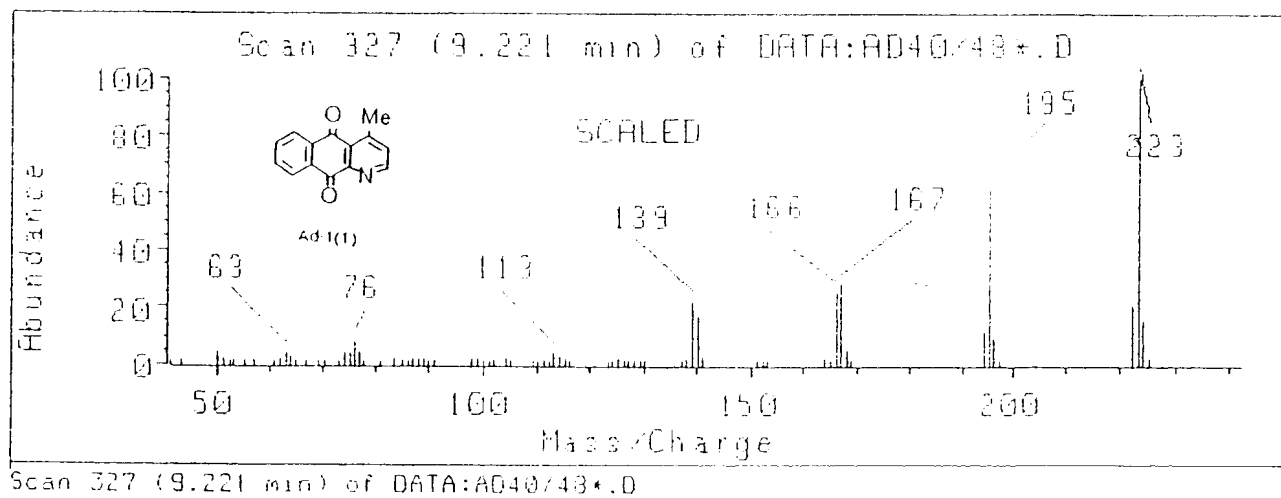


Figura 4 Espectro de massas (70eV) da Ad-1(1).

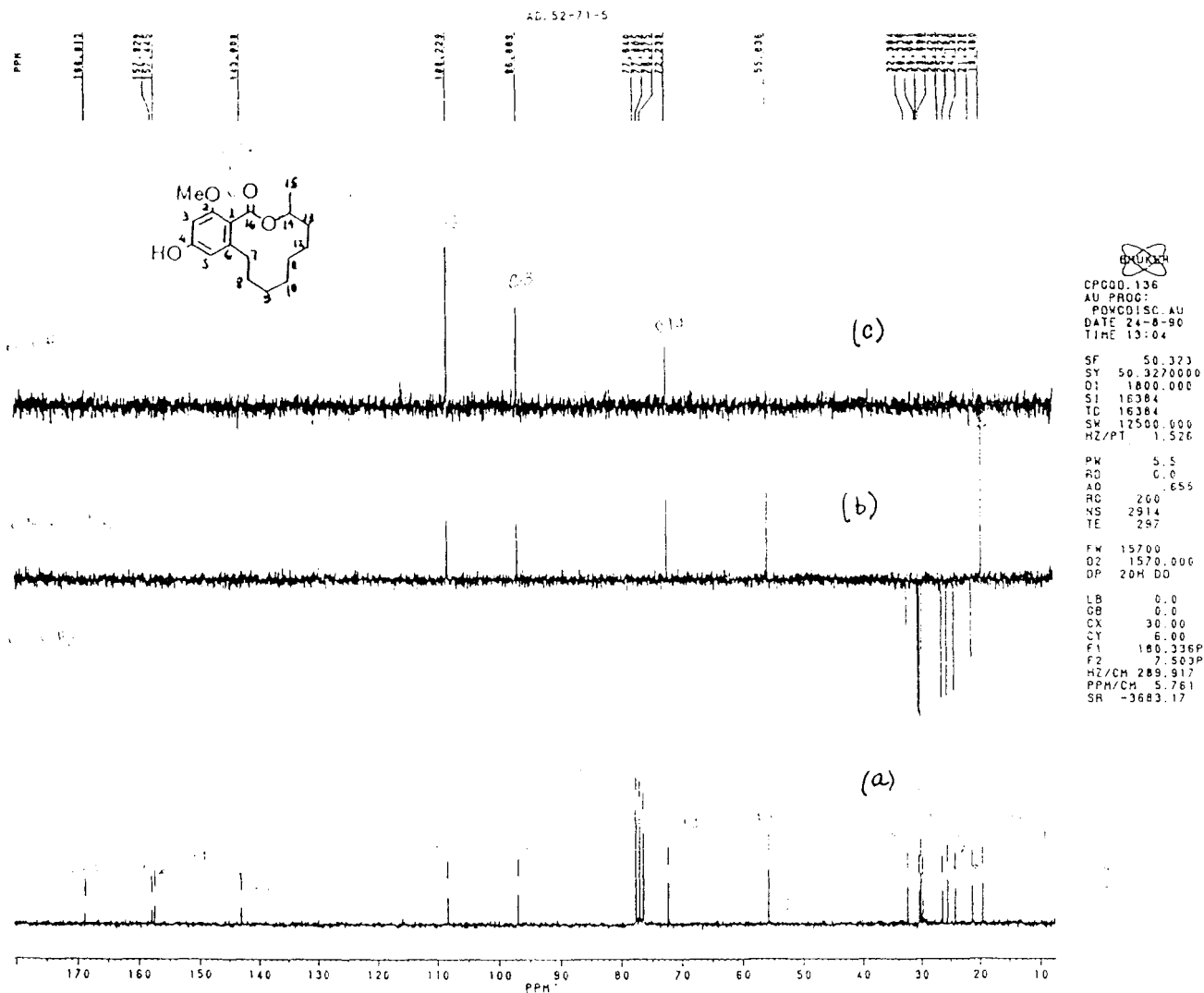


Figura 5 Espectros de RMN<sup>13</sup>C-PND (a) e RMN<sup>13</sup>C-DEPT com  $\Theta=90^\circ$ (c) e  $\Theta=135^\circ$ (b) de Ad-2(2) registrados a 50,3 MHz, em CDCl<sub>3</sub> e TMS como referência interna.

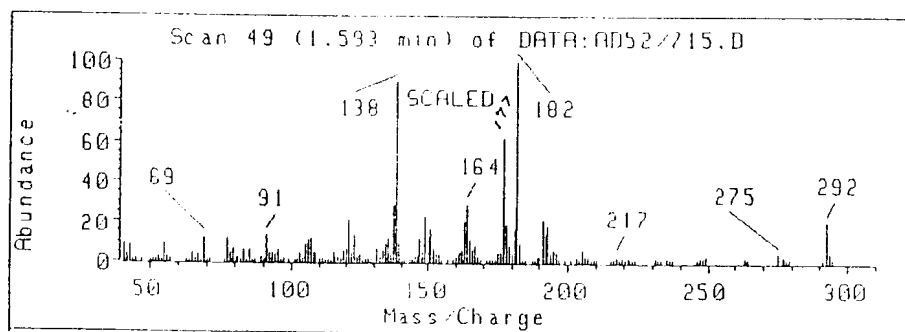
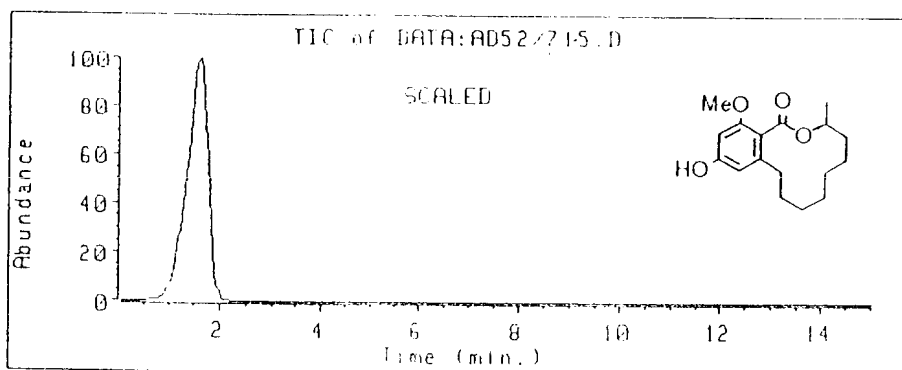


Figura 6 Espectro de massas (70eV) de Ad-2(2).

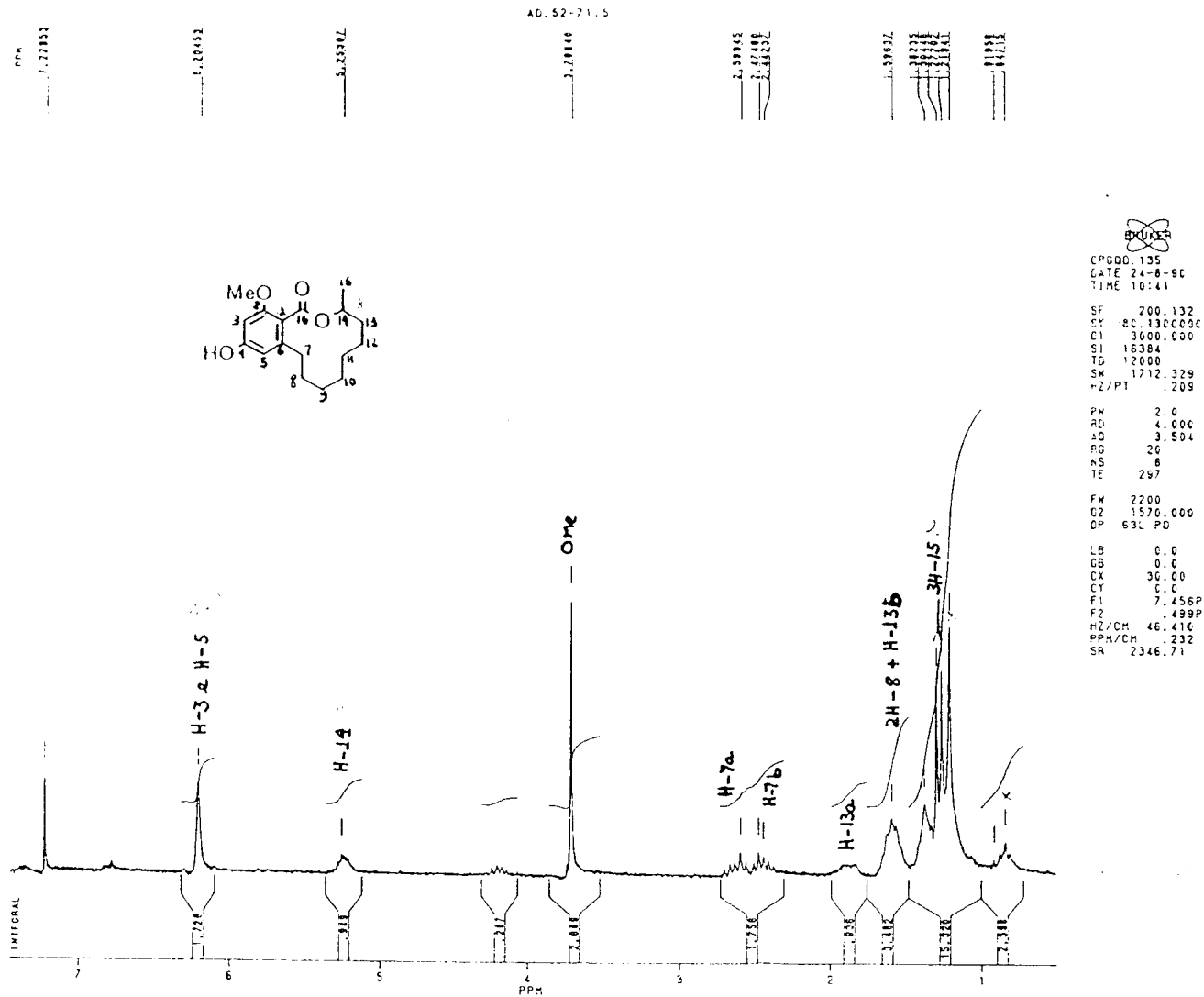


Figura 7 Espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) de Ad-2(2).



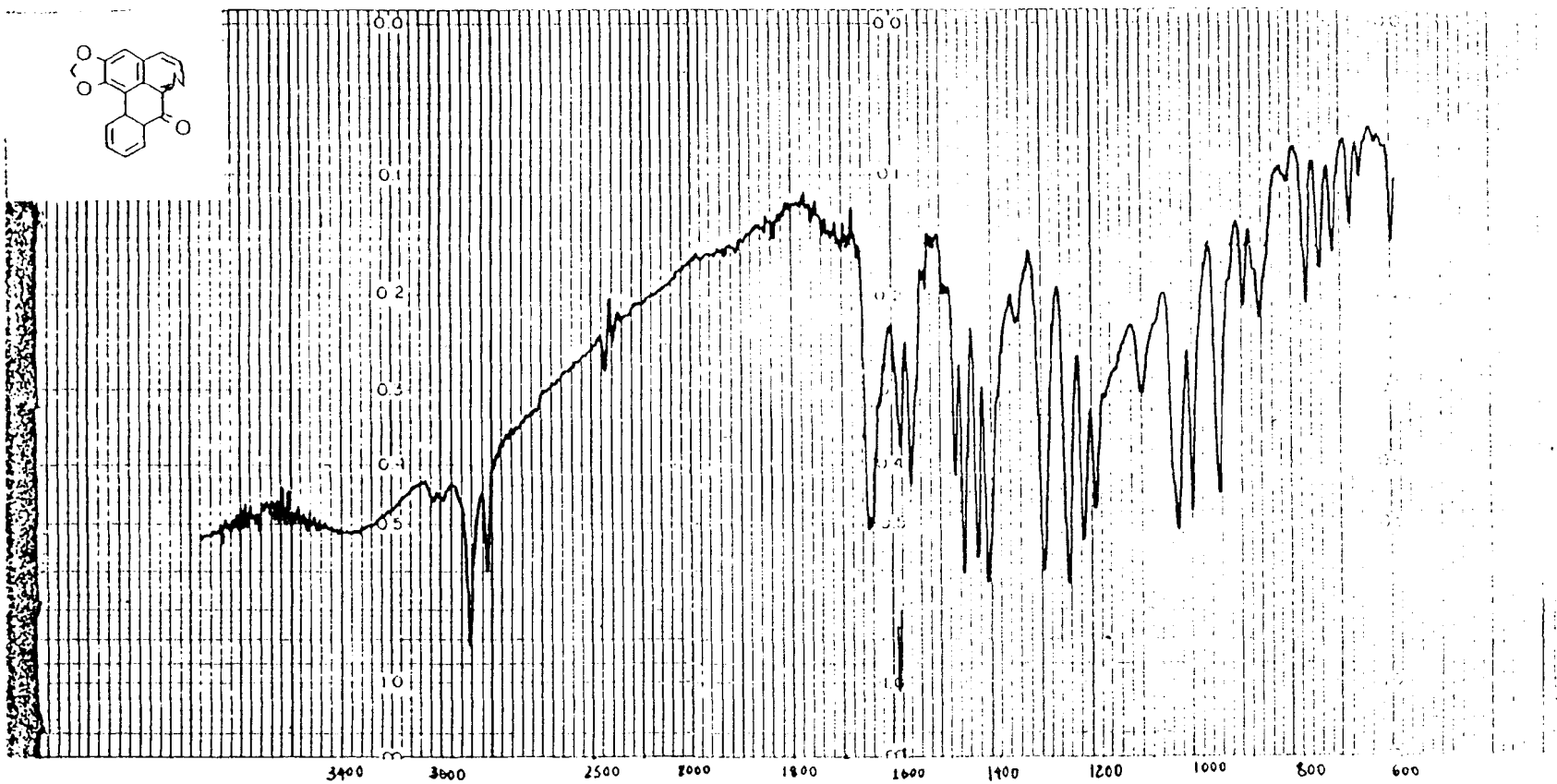


Figura 9 Espectro de I.V de Ad-3(3) em KBr.

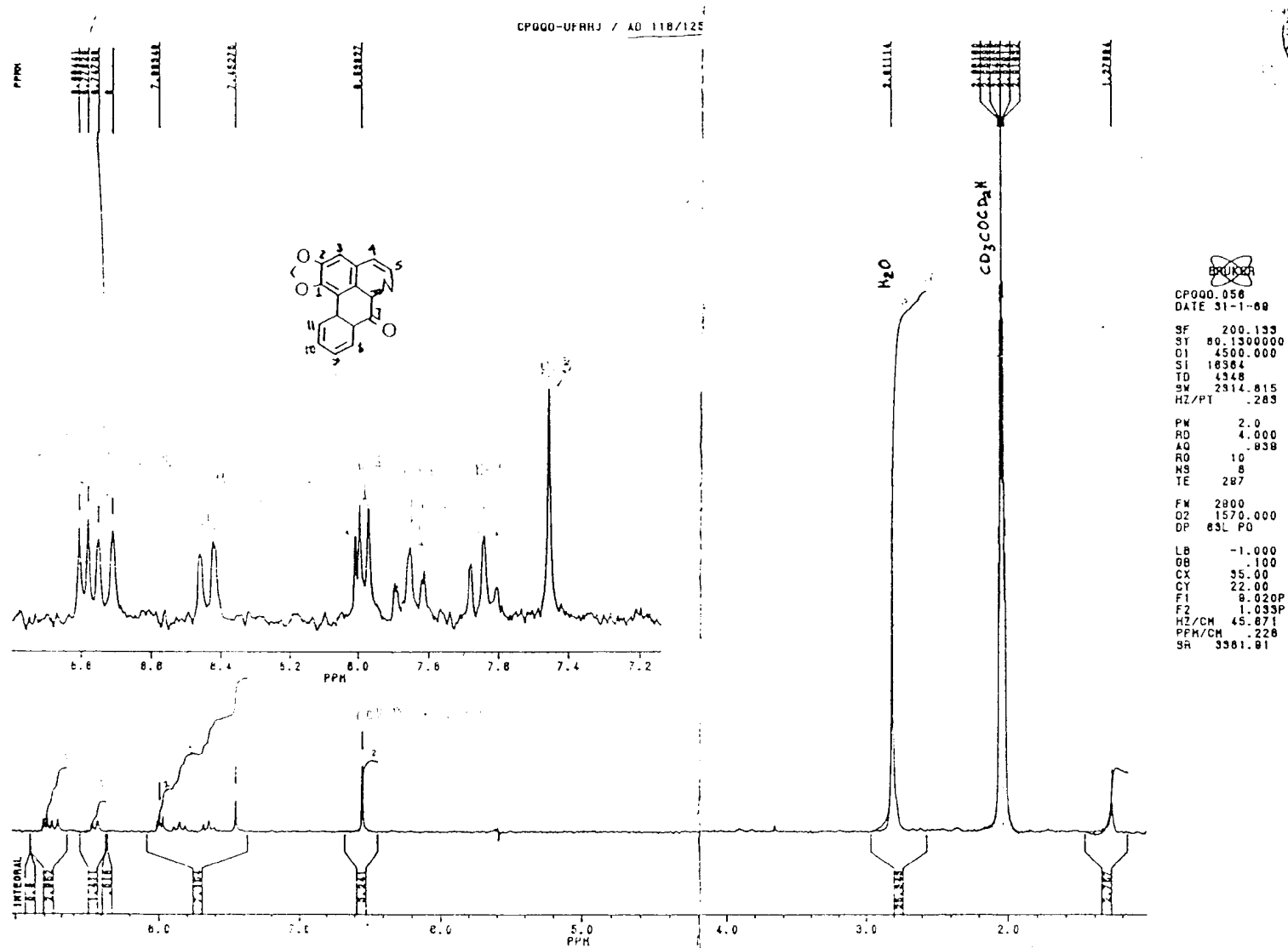


Figura 10 Espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz) de Ad-3(3) registrado em CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub> e TMS como referência interna.

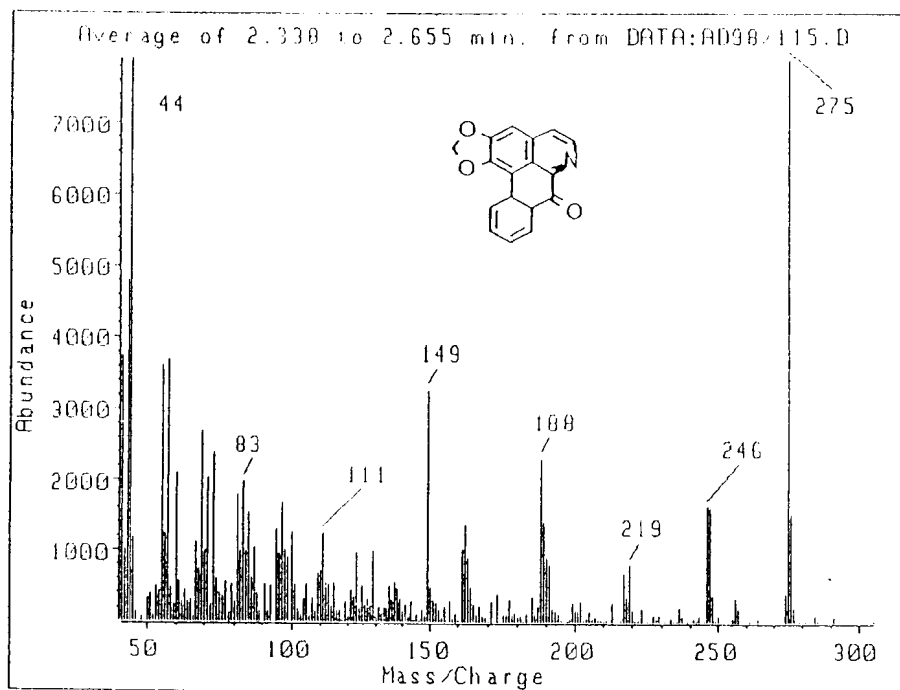
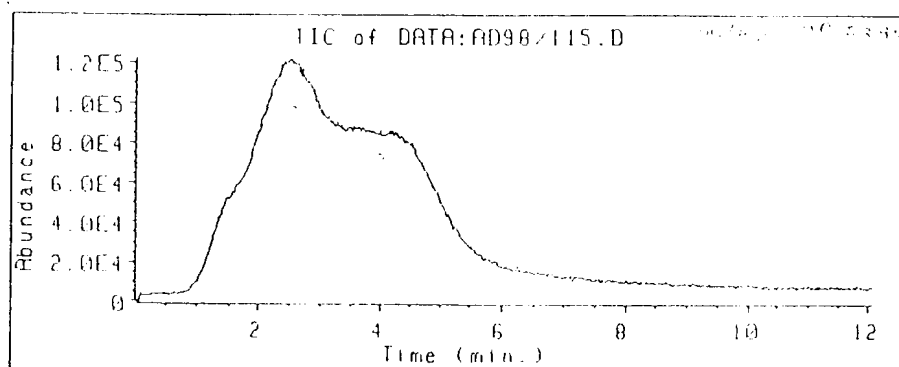


Figura 11 Espectro de massas (70eV) da Ad-3(3).



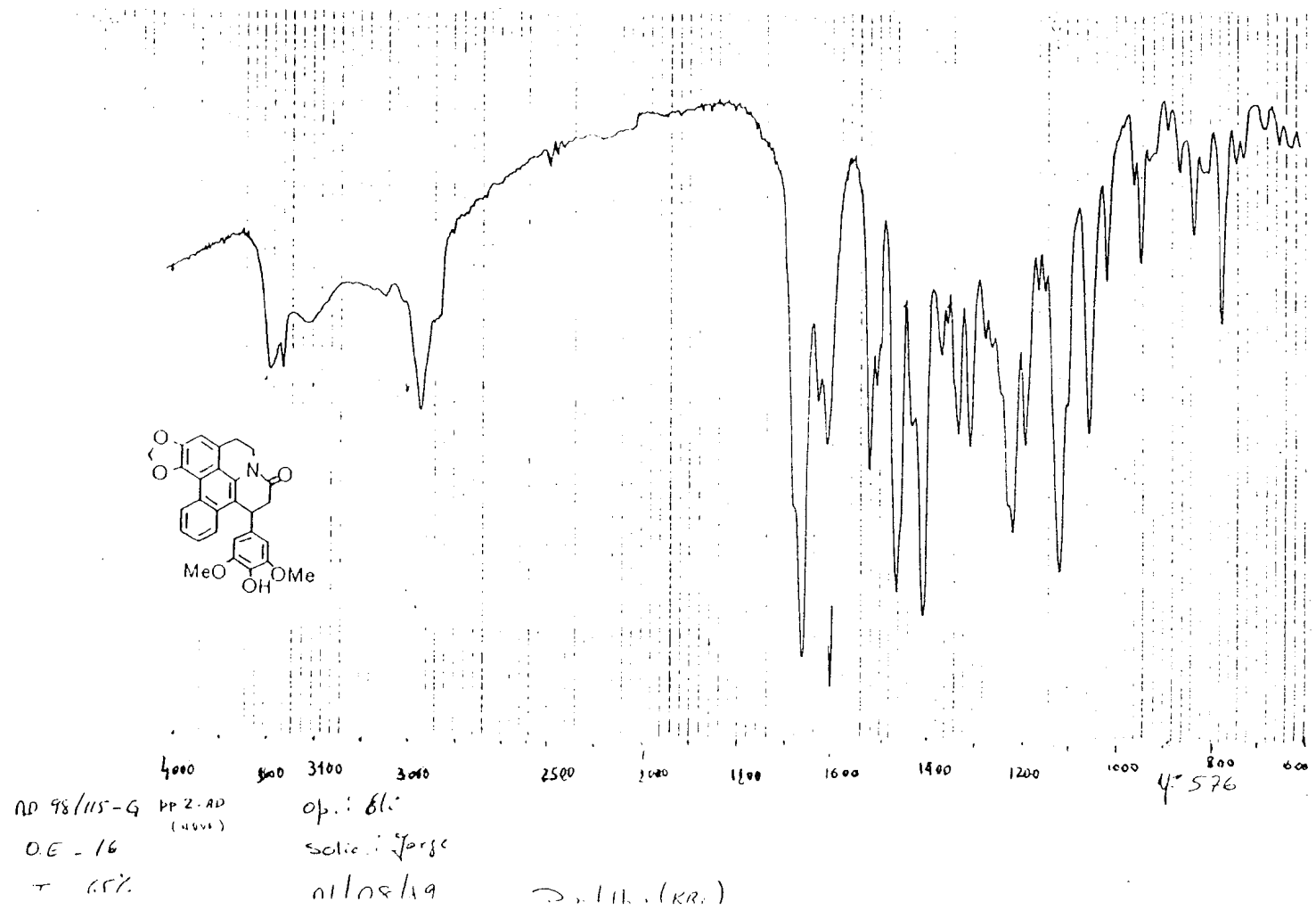


Figura 12 Espectro de I.V em KBr da Ad-4(4).

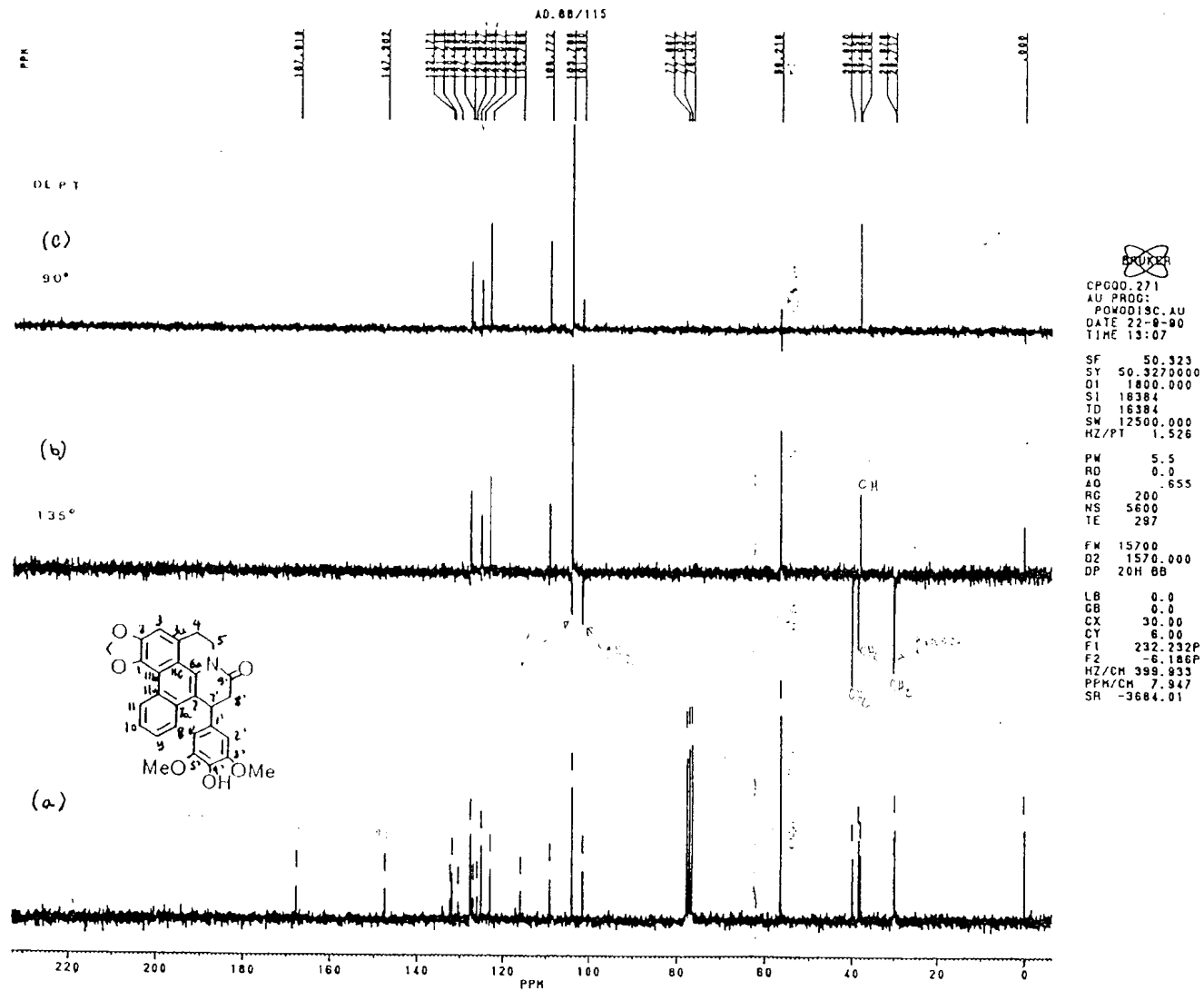
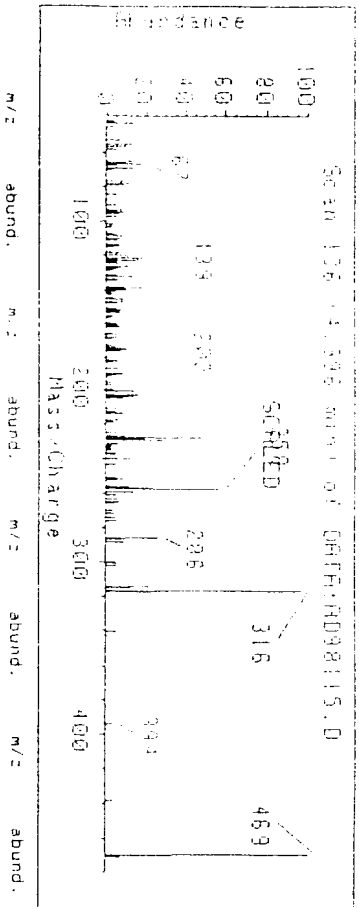
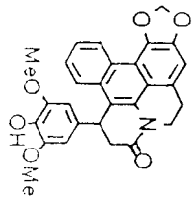


Figura 13 Espectros de RMN<sup>13</sup>C-PND (a) e RMN<sup>13</sup>C-DEPT com  $\theta=135^\circ$  (b) e  $\theta=90^\circ$  (c) de Ad-4(4), registrados em CDCl<sub>3</sub> e TMS como referência interna.



m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
41.05	4	173.15	3	237.30	1		
42.05	3	174.05	11	237.80	2		
43.05	2	174.95	10	238.55	2		
45.05	2	175.05	4	239.20	2		
52.95	2	175.95	7	237.05	4		
54.95	13	180.20	3	238.20	4		
57.05	10	181.45	5	240.05	12		
58.90	5	182.30	17	244.00	4		
55.00	13	183.45	6	251.15	5		
56.00	9	187.05	3	252.15	9		
57.00	12	189.05	9	253.15	5		
59.00	6	190.05	12	255.00	11		
69.02	12	191.05	10	257.15	27		
70.00	3	192.20	10	258.15	56		
77.00	9	193.55	4	259.15	14		
78.00	11	195.55	1	261.15	5		
79.00	8	197.00	2	263.15	6		
81.95	6	198.00	3	265.15	6		
81.00	8	200.00	12	266.05	4		
83.05	3	201.00	3	262.05	2		
84.05	6	202.00	13	272.05	4		
84.95	9	203.00	15	274.20	4		
96.05	6	204.15	5	276.05	5		
97.05	5	204.30	8	286.05	26		
101.45	3	211.00	5	297.05	9		
102.80	3	211.30	4	299.05	9		
106.05	2	213.15	10	200.15	4		
107.00	2	214.00	6	301.15	5		
107.90	6	217.15	6	202.15	5		
110.00	3	218.00	3	314.05	22		
111.00	5	219.00	4	315.05	12		
113.00	6	225.05	5	316.05	96		
113.90	5	226.05	9	317.05	24		
115.00	3	227.05	23	340.15	5		
118.40	6	229.05	48	394.25	3		
119.90	11	229.05	18	439.25	3		
121.30	19	230.05	21	469.30	100		
122.15	5	231.05	7	470.30	37		
123.00	16	232.05	5	471.30	7		
124.15	4	232.05	5				

Figura 14 Espectro de massas (70eV) de Ad-4(4).

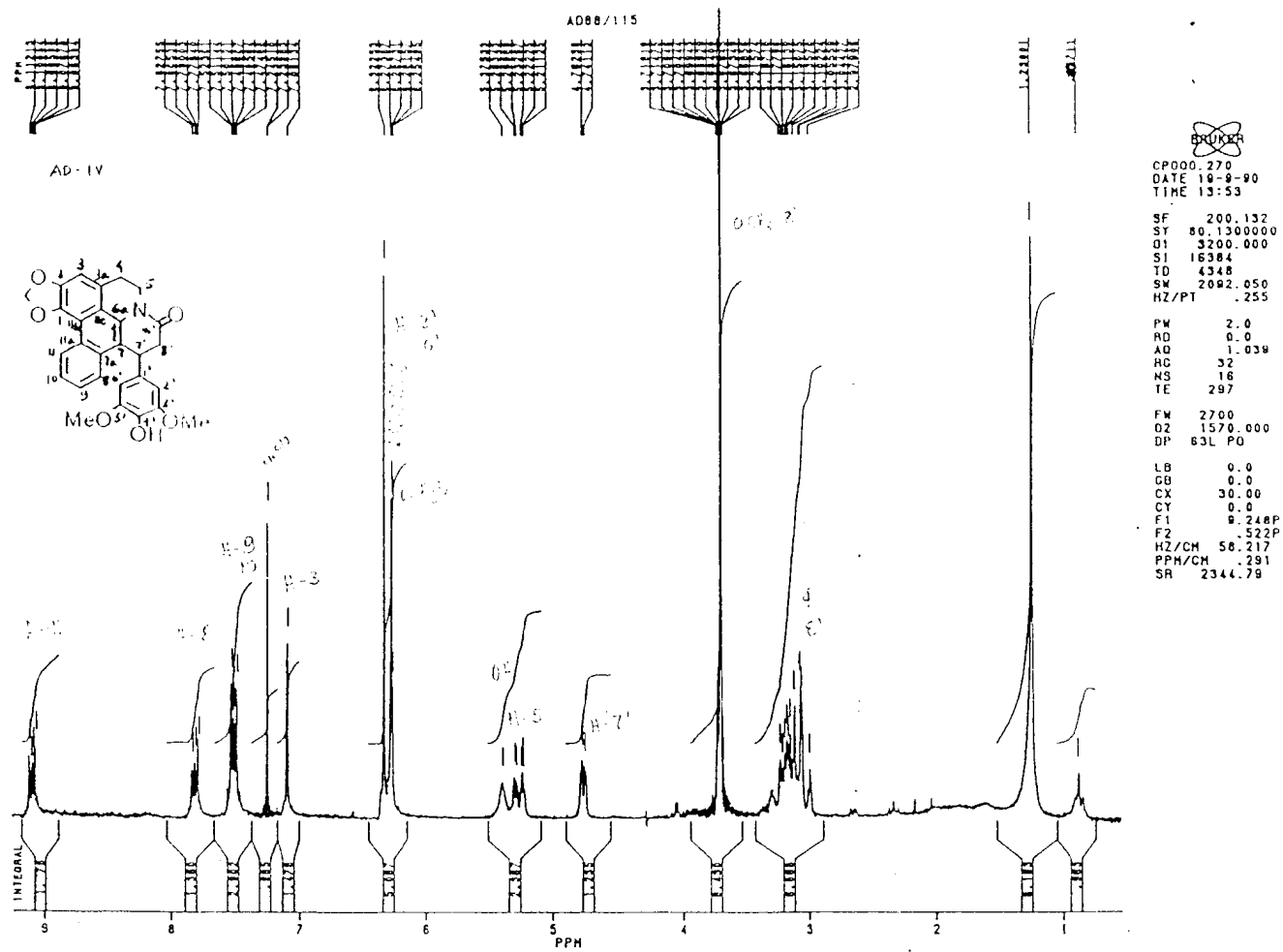


Figura 15 Espectro de RMN<sup>1</sup>H 200 MHz, de Ad-4(4), em CDCl<sub>3</sub> e TMS como referência interna.

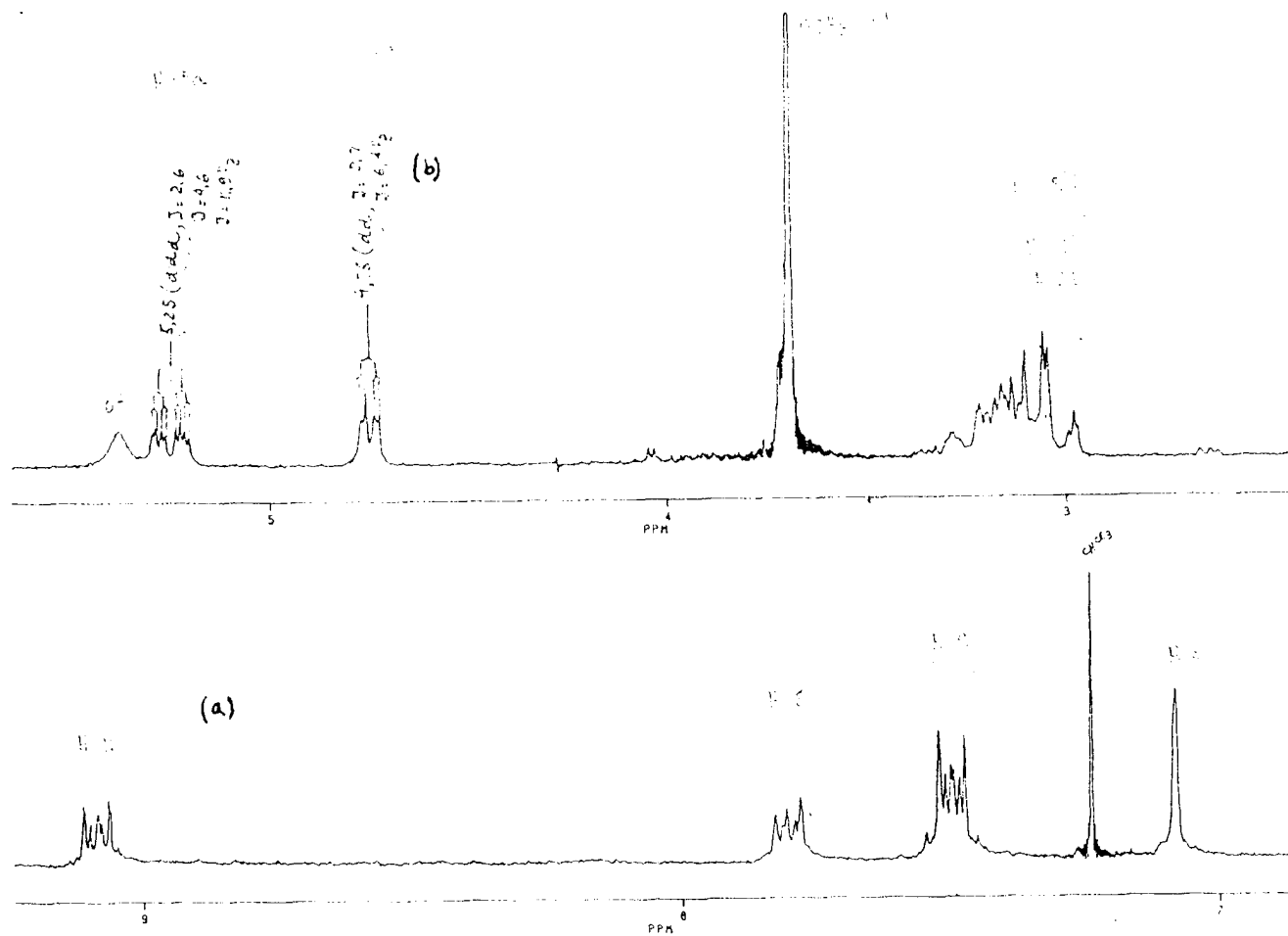


Figura 15a Espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD, TMS) de Ad-4(4) com expansão das regiões δ 9,6 a 6,7 (a) e 6,0 a 2,0 ppm (b).

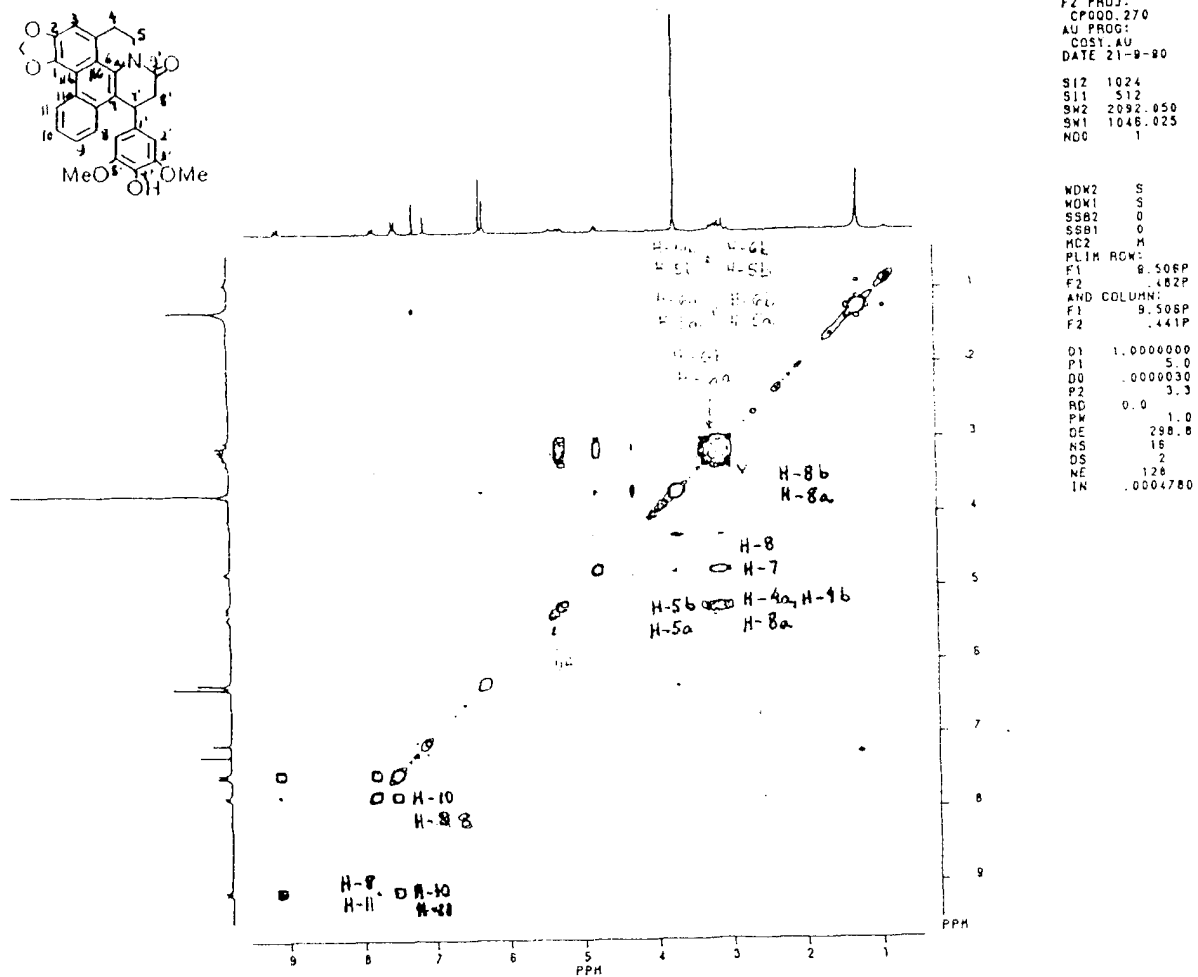


Figura 16 Espectro bidimensional (2D) de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY) de Ad-4(4), registrado a 200 MHz, em  $\text{CD}_3\text{OD}$  e TMS como referência interna.

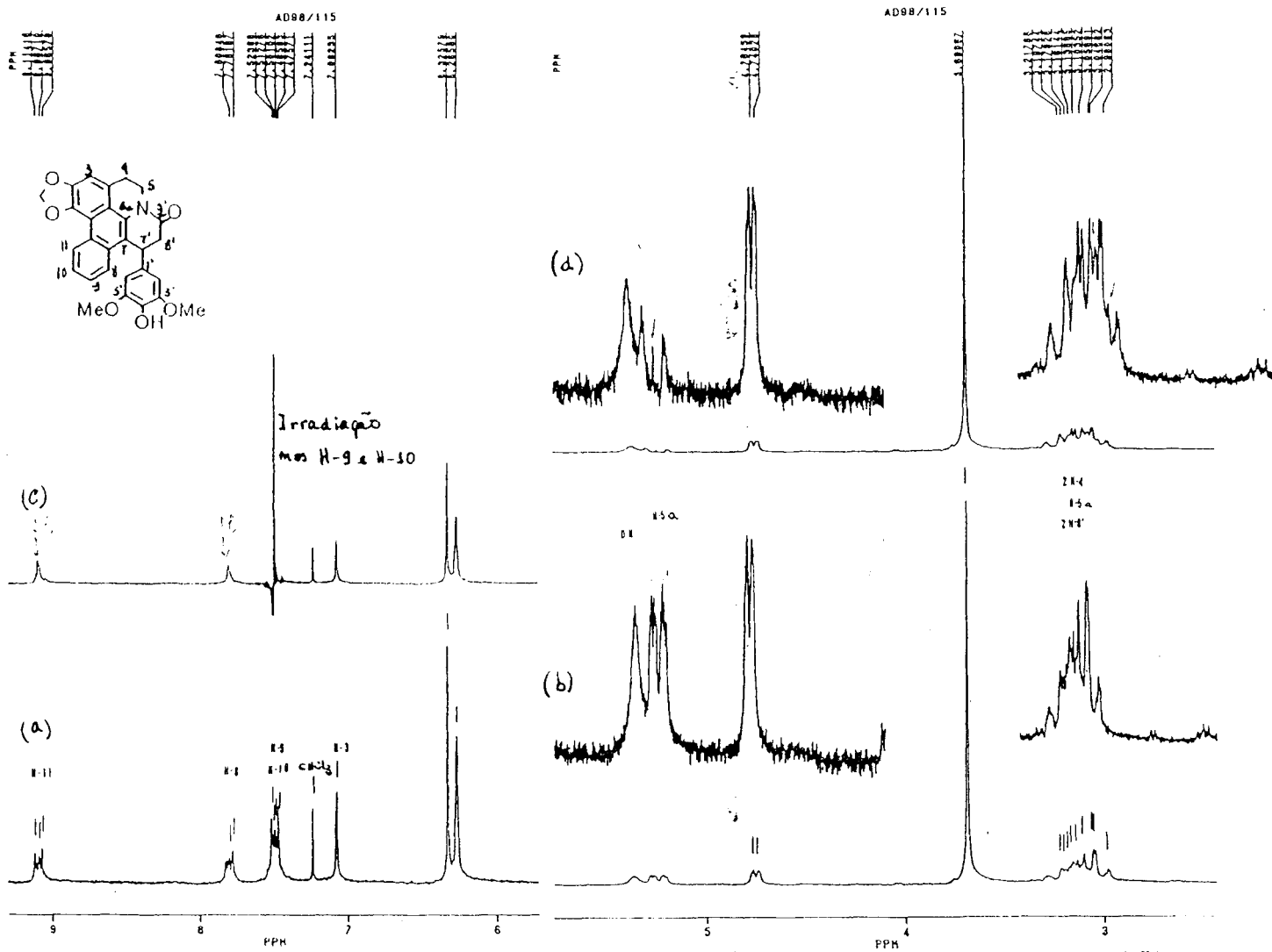


Figura 17 a) Espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD, TMS) de Ad-4(4); b) ampliação da intensidade dos sinais; c) experiência de irradiação dupla: irradiação nas frequências dos sinais correspondentes a H-9 e H-10 e as modificações previstas para H-11 e H-8; d) experiência de irradiação dupla com: irradiação na frequência do H-5a e modificações nos sinais de H-5b e H-4a e H-4b (  $\delta$  3,4-2,9 ppm).

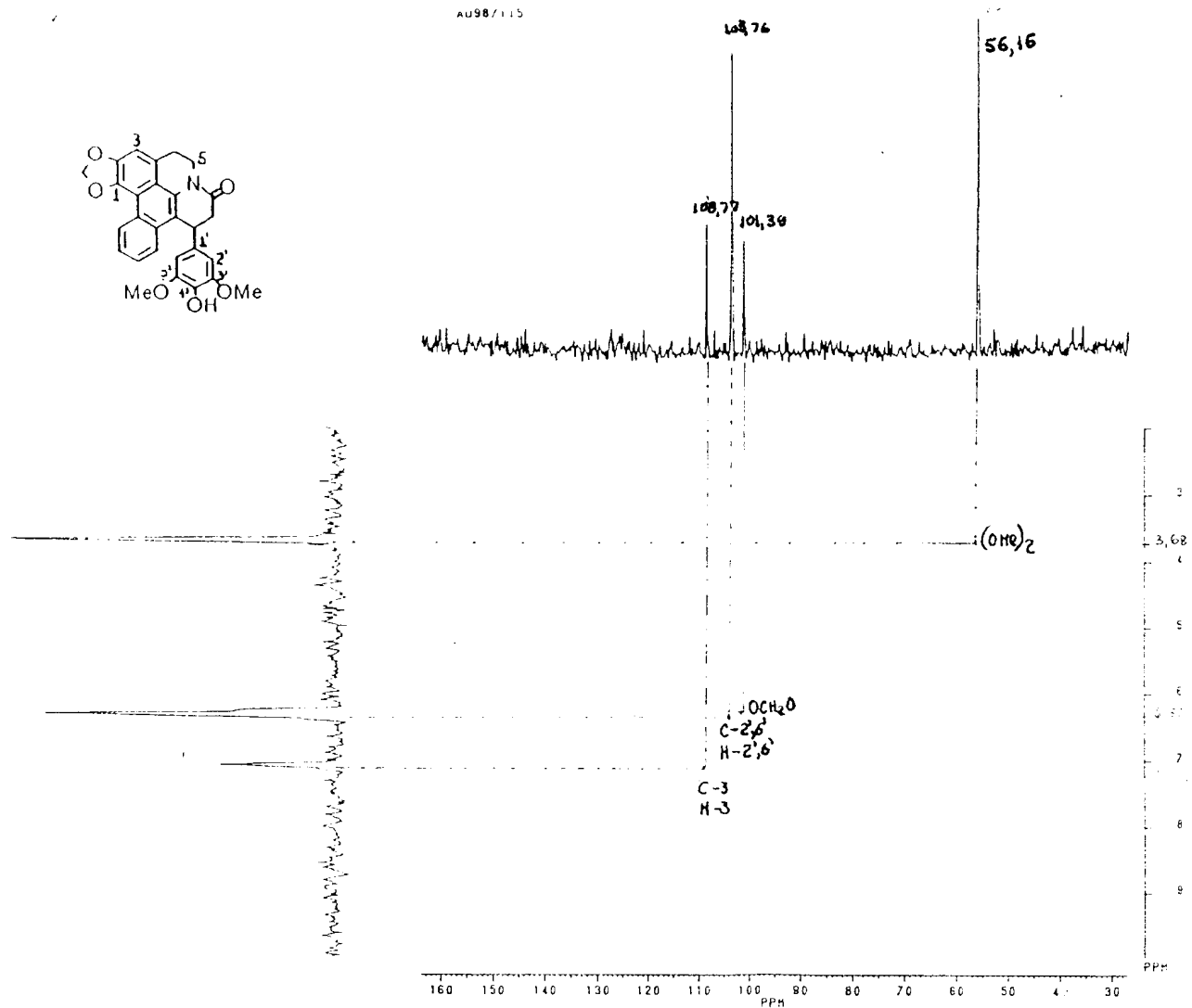


Figura 18 Espectro bidimensional (2D) de correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13 ( $^1\text{H}\times^{13}\text{C}$ -COSY) através de uma ligação ( $^1\text{H}\times^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{JCH}$ ) de Ad-4(4), registrado a 200 MHz ( $^1\text{H}$ ) e 50,3 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) em  $\text{CD}_3\text{OD}$  e TMS como referência interna.



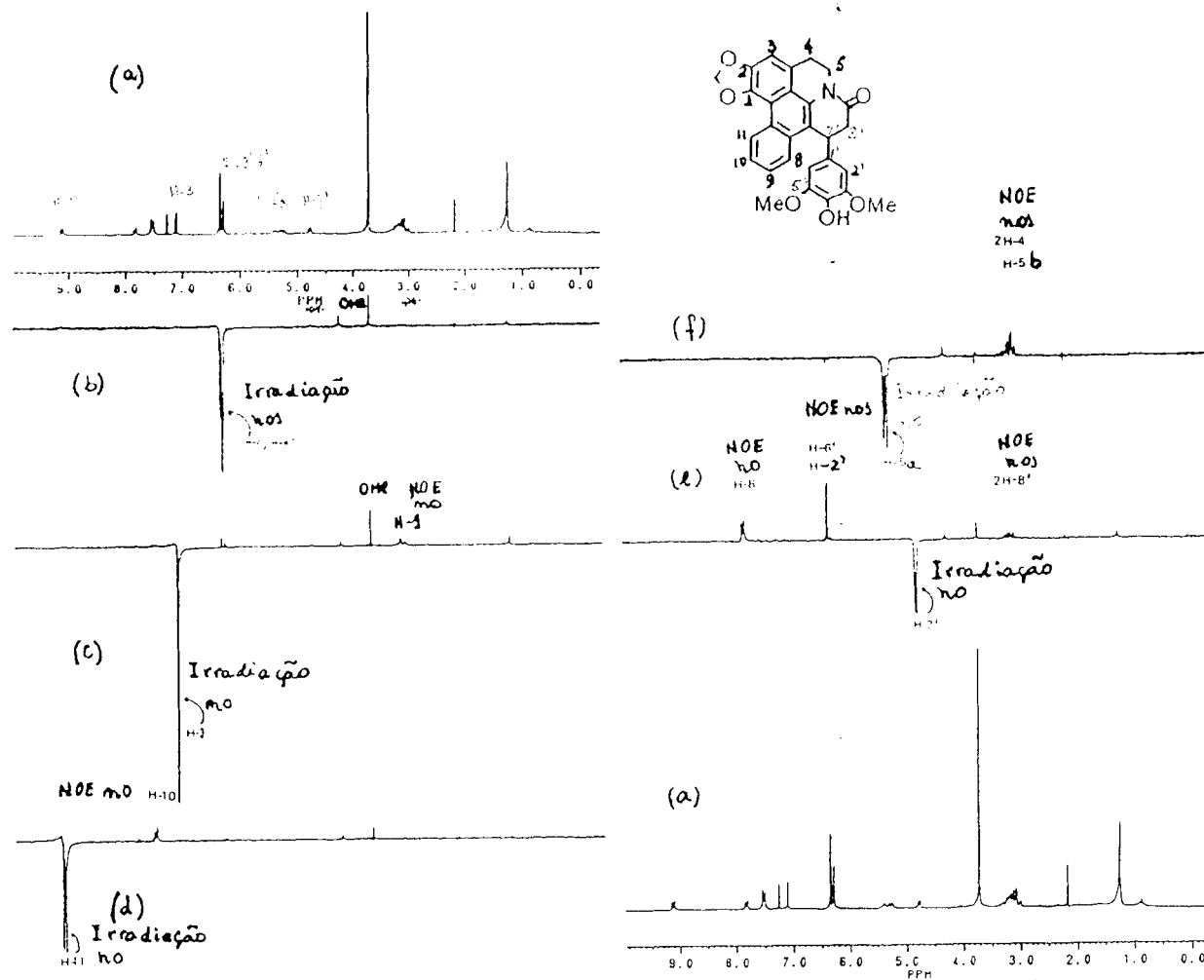


Figura 19 Espectros de RMN $^1\text{H}$  (a) e NOE por subtração de espectros (b-f), registrados a 200 MHz, em  $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$  e TMS como referência interna.

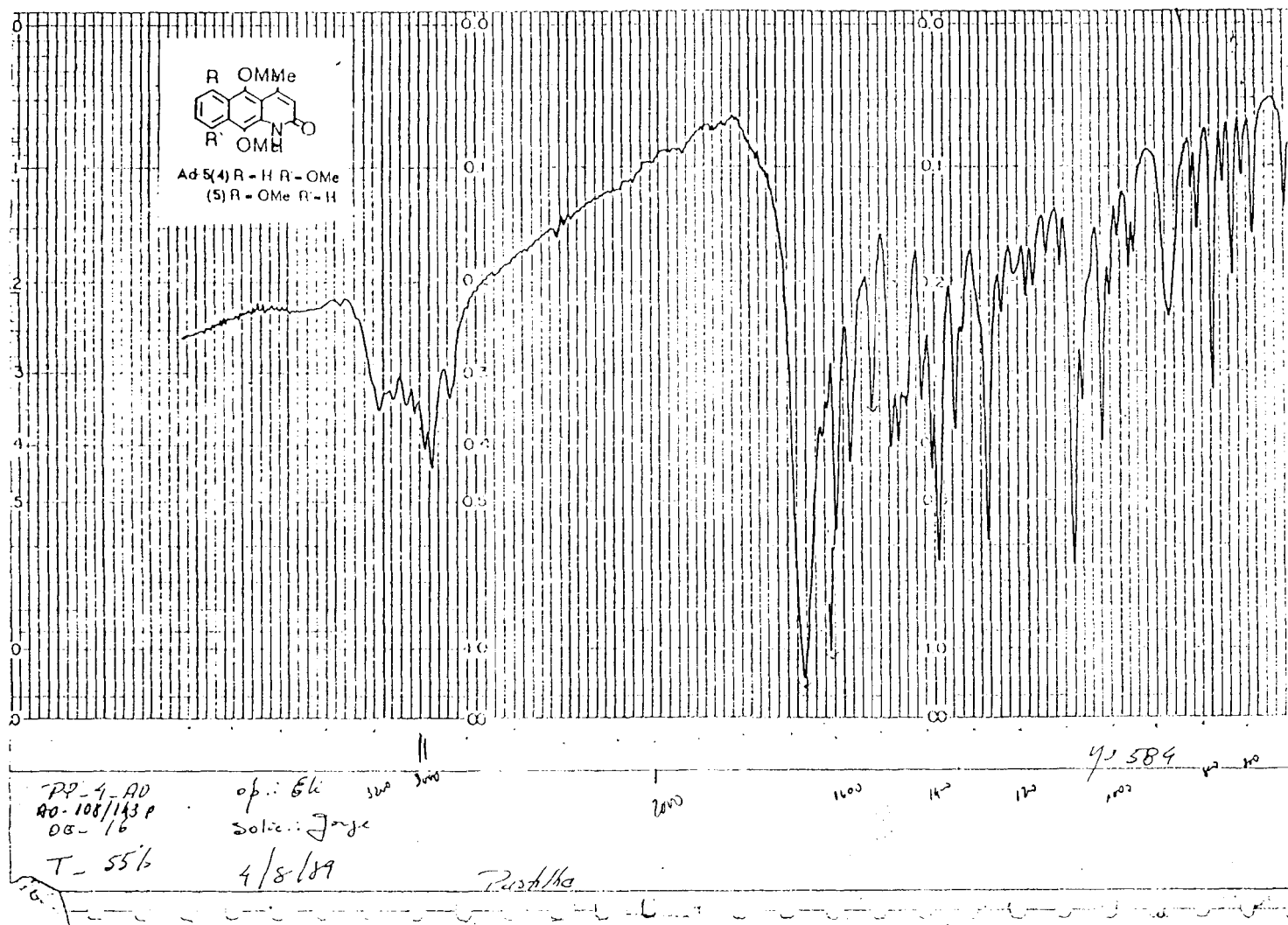


Figura 20 Espectro de I.V de Ad-5(5b), em pastilha de KBr.

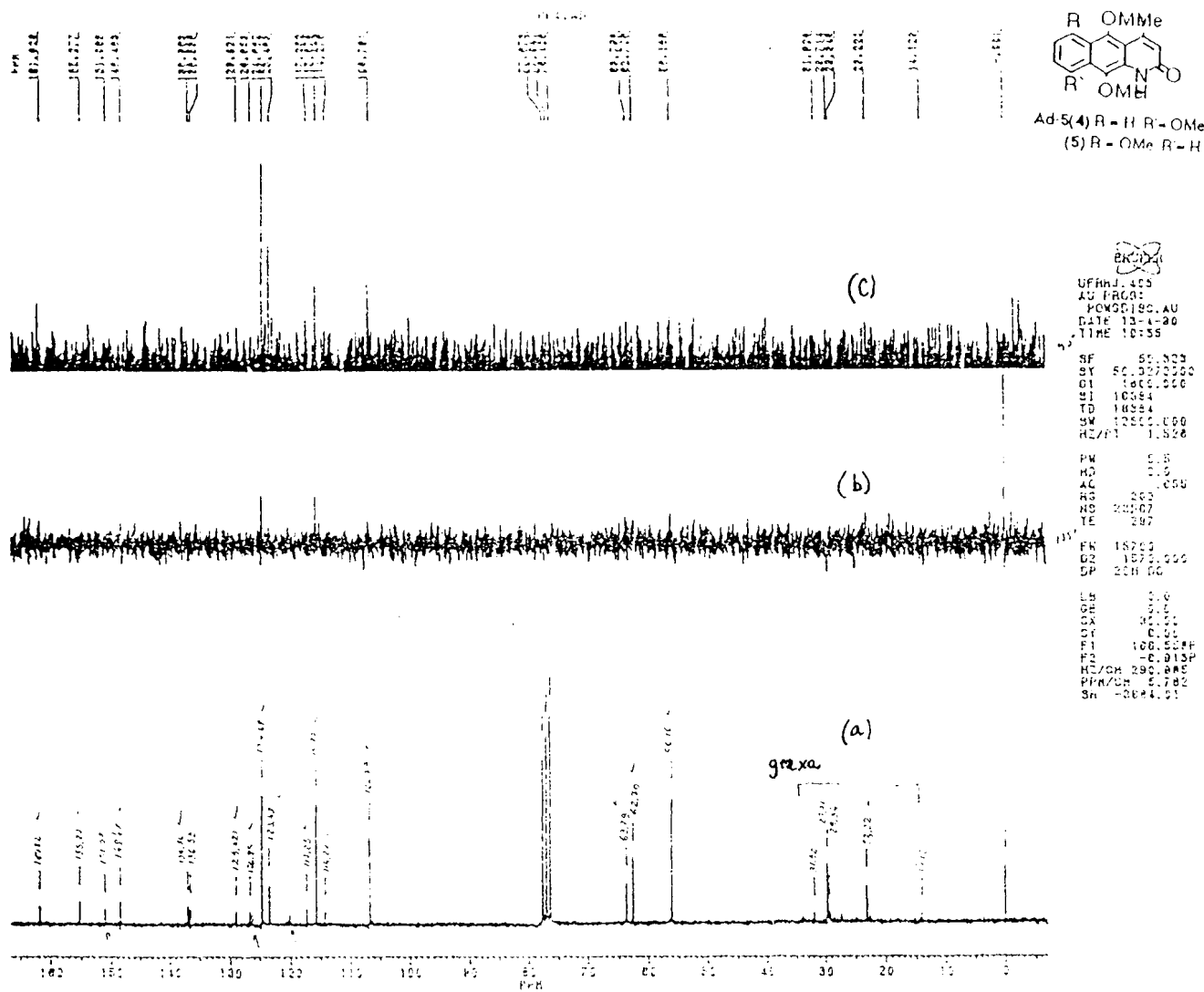


Figura 21 Espectros de RMN<sup>13</sup>-PND (a) e RMN<sup>13</sup>C-DEPT [ $\theta=90^\circ$  (c) e  $\theta=135^\circ$  (b)] de Ad-5(5b), registrados a 50,3 MHz em CDCl<sub>3</sub> e TMS como referência interna.

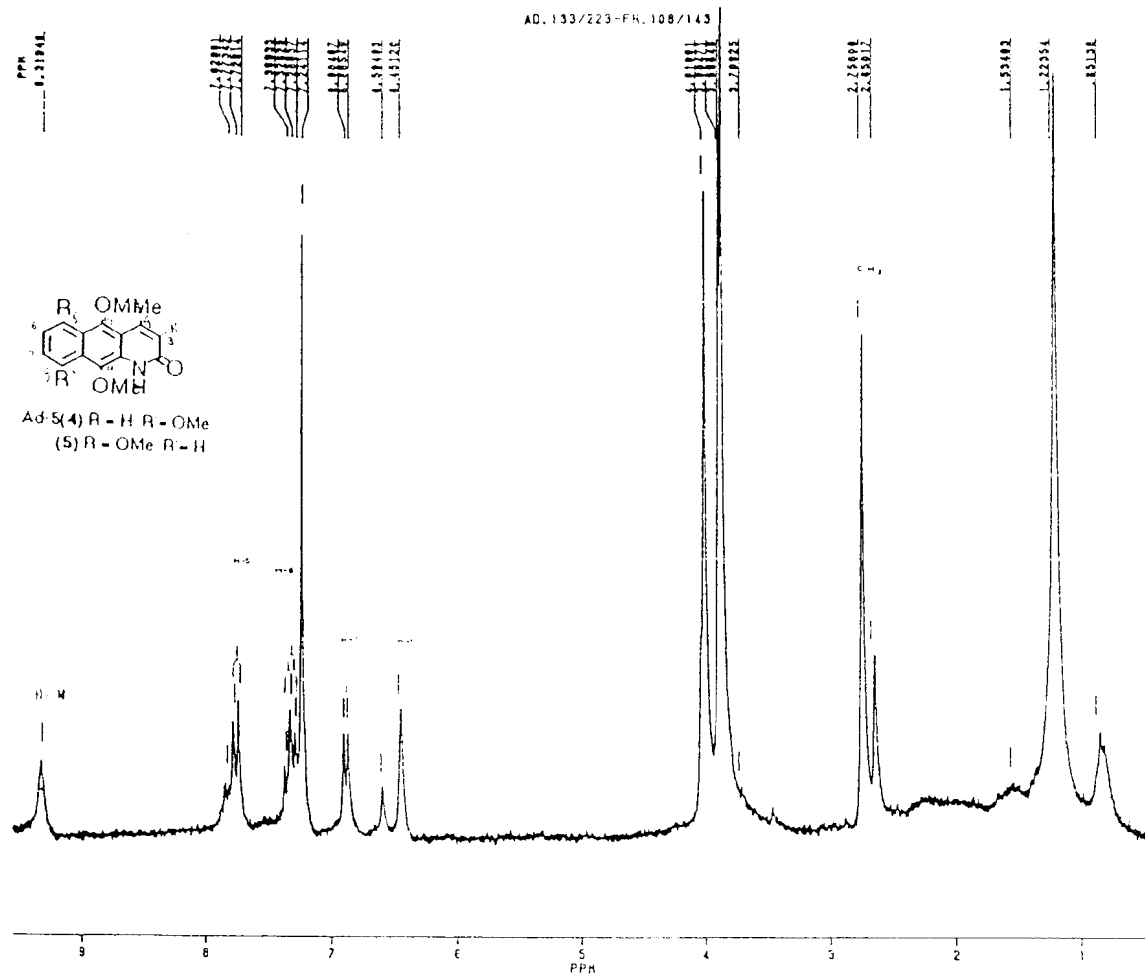


Figura 22 Espectro deRMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) da Ad-5(5b).

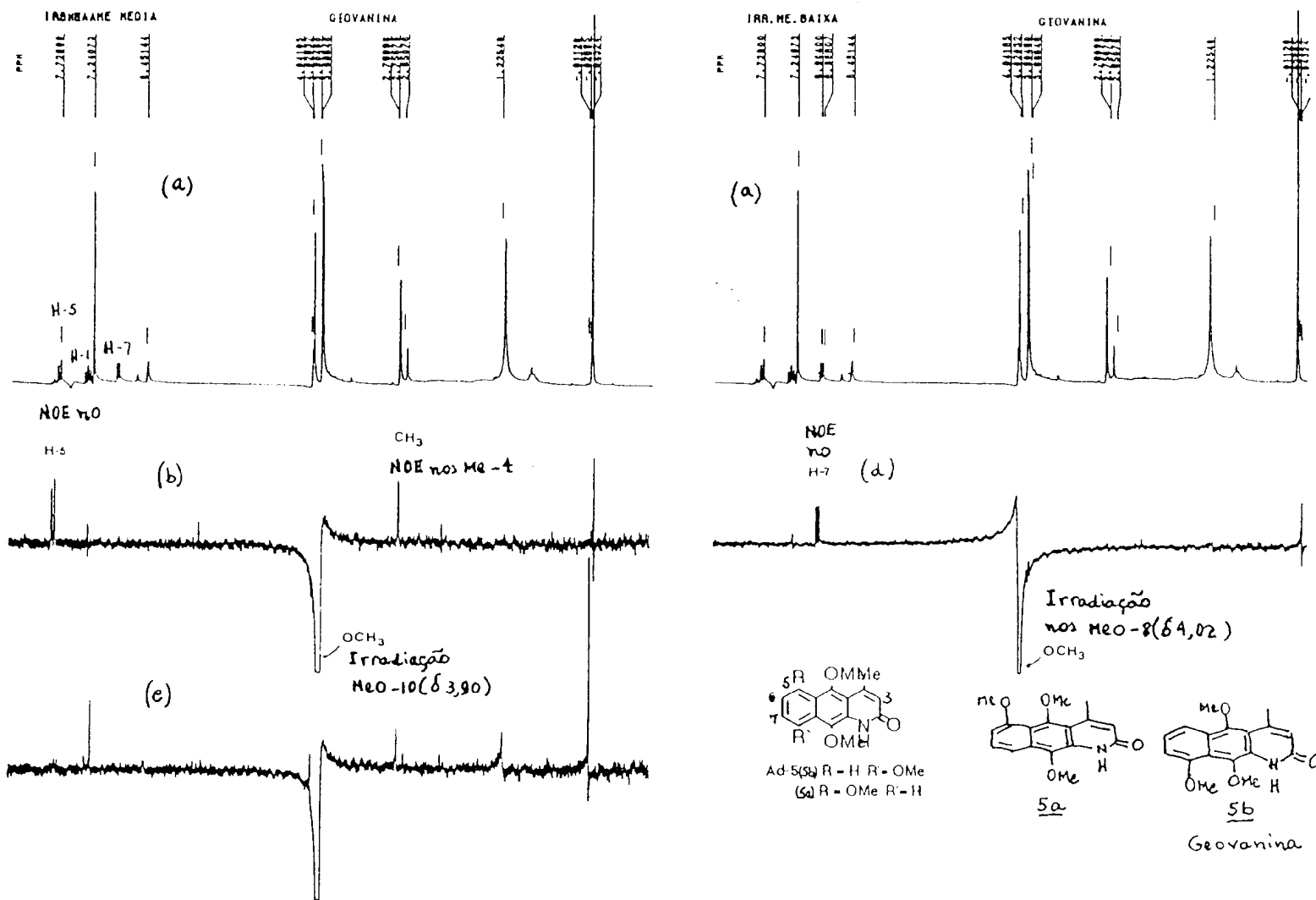


Figura 23 Espectros de RMN<sup>1</sup>H (a) e experiências de NOE (b,c,d) por subtração de espectros, registrados a 200 MHz em CDCl<sub>3</sub> e TMS como referência interna.

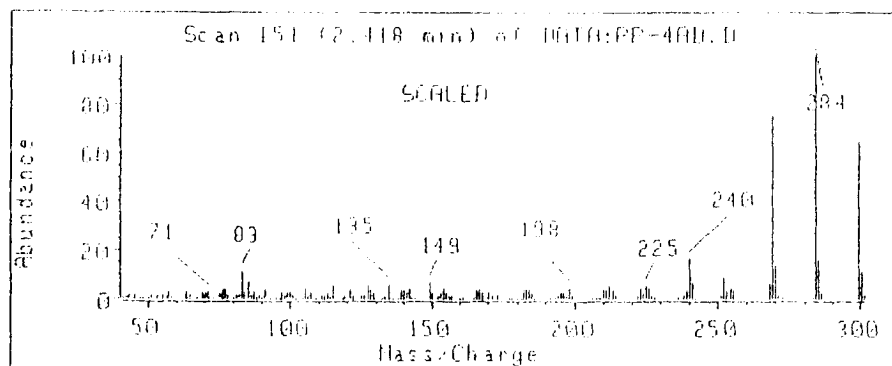
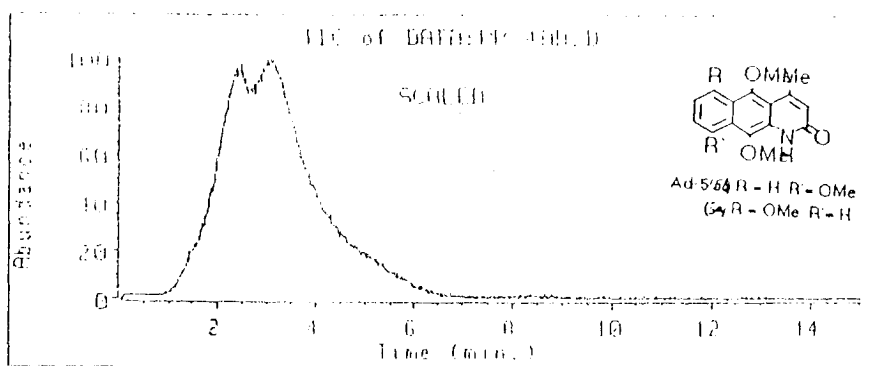
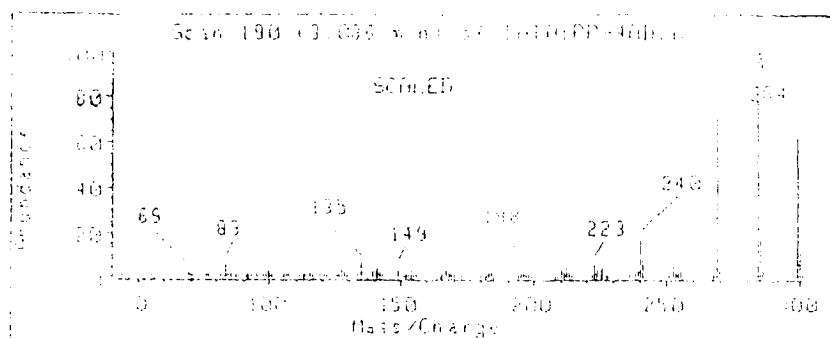


Figura 24 Espectro de massas (70eV) de Ad-5(5a) e (5b)

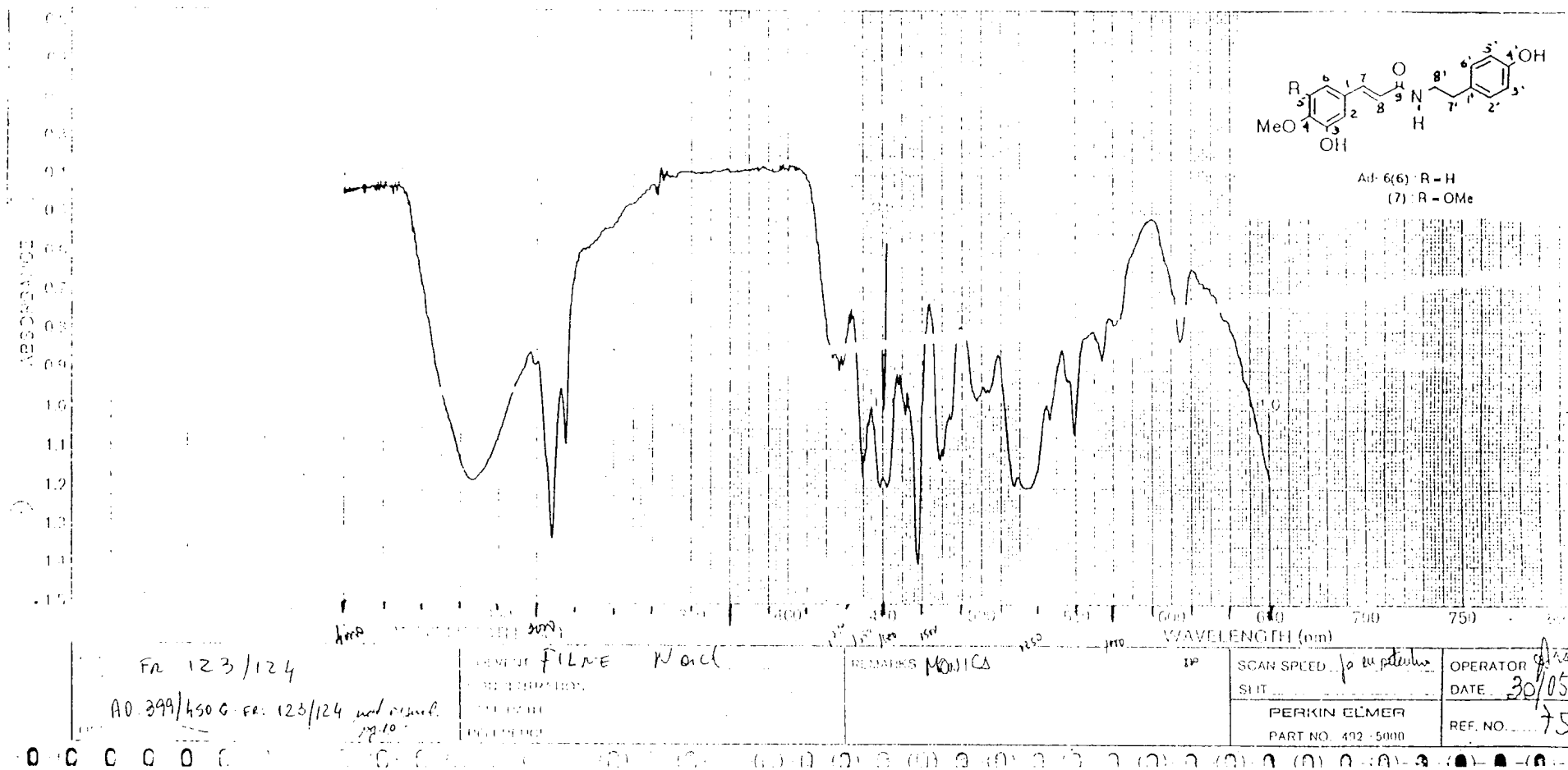
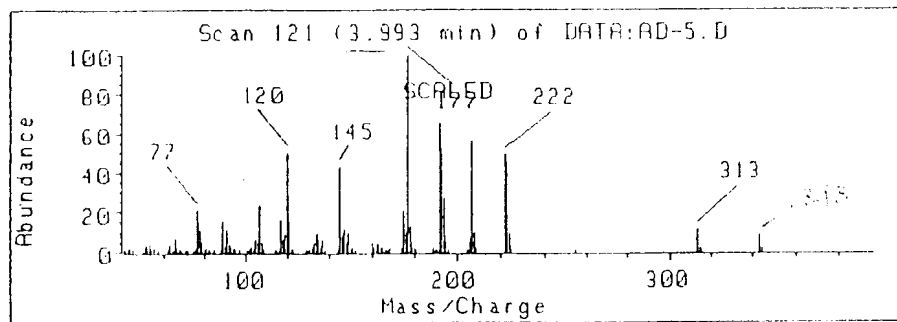
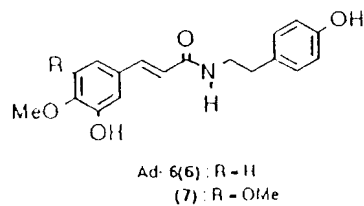


Figura 25 Espectro de I.V da mistura de Ad-6(6+7) em filme.





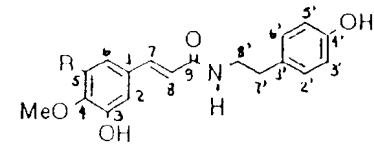
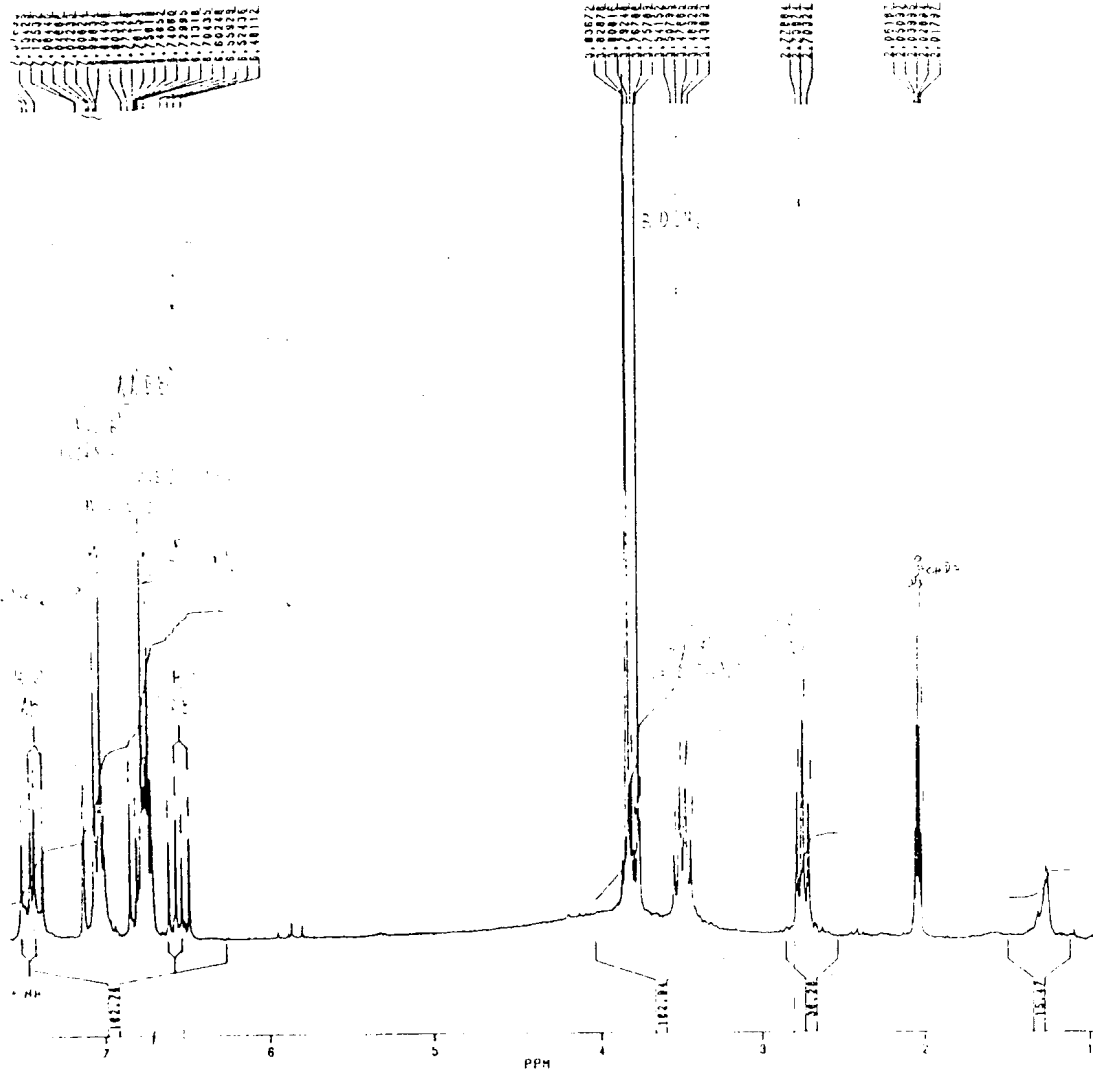


Scan 121 (3.993 min) of DATA:AD-5.D

m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
41.05	1	85.05	1	130.05	1	176.00	10
42.05	1	88.05	1	131.05	1	177.00	100
43.05	2	89.05	15	132.05	3	178.00	13
43.95	2	90.05	3	133.05	5	179.00	5
45.05	1	91.05	11	134.05	9	180.00	2
49.95	1	92.05	4	135.05	6	181.00	1
51.05	4	93.05	3	136.05	2	189.00	2
52.05	3	94.05	2	137.00	6	190.00	1
53.05	4	95.05	1	138.00	1	191.00	1
53.95	1	97.05	1	144.00	1	192.00	65
55.05	3	101.05	1	145.00	43	193.00	52
57.05	1	102.05	1	146.00	8	194.00	27
62.05	1	103.05	3	147.00	11	195.15	5
62.95	4	104.05	2	148.00	5	196.15	1
63.95	1	105.05	6	149.00	10	205.00	1
65.05	7	106.05	5	150.00	3	206.00	7
66.05	2	107.05	23	151.00	2	207.00	56
67.05	2	108.05	5	152.00	1	208.00	10
69.05	1	109.05	1	160.00	5	209.00	2
71.05	1	114.05	1	161.00	2	222.00	49
72.05	1	115.05	1	162.00	4	223.00	45
75.05	1	116.05	1	163.00	4	224.00	10
76.05	2	117.05	16	164.00	3	225.00	2
77.05	21	118.05	6	165.00	2	255.00	1
78.05	11	119.05	9	166.00	1	313.15	11
79.05	5	120.05	50	167.00	1	314.15	2
80.05	1	121.05	15	168.00	2	315.15	1
81.05	2	122.05	2	174.00	2	343.15	8
82.05	1	123.05	1	175.00	21	344.15	2
83.05	1	129.05	1				

Figura 27 Espectro de massas (70eV) da mistura de Ad-6(6+7).

ESTHA 339/450-5



Ad-6(6) : R = H  
 (7) : R = OMe

BRUKER  
 JF400-129  
 DATE 1-11-90  
 TIME 14:05  
 OF 200.133  
 ST 80.1300000  
 CI 4200.000  
 IC 16384  
 TC 13798  
 SX 2024.291  
 QZPT .247  
 PW 2.0  
 FC 0.0  
 AC 3.300  
 SC 10  
 VS 8  
 TE 237  
 F4 2000  
 C1 1570.000  
 CP 832 PC  
 CH 0.0  
 OH 0.0  
 CA 30.00  
 CY 0.0  
 FI 7.883P  
 FC 3.16P  
 HC 46.362  
 HP 132  
 CH 3382.03

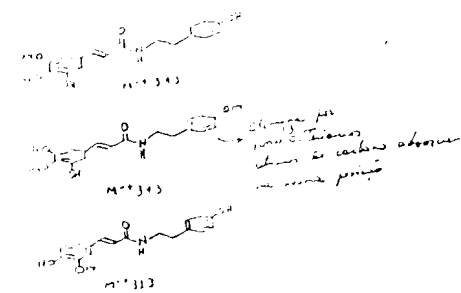


Figura 28 Espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz) da mistura de Ad-6(6+7), em CDCl<sub>3</sub> e TMS como referência interna.

339/450-E

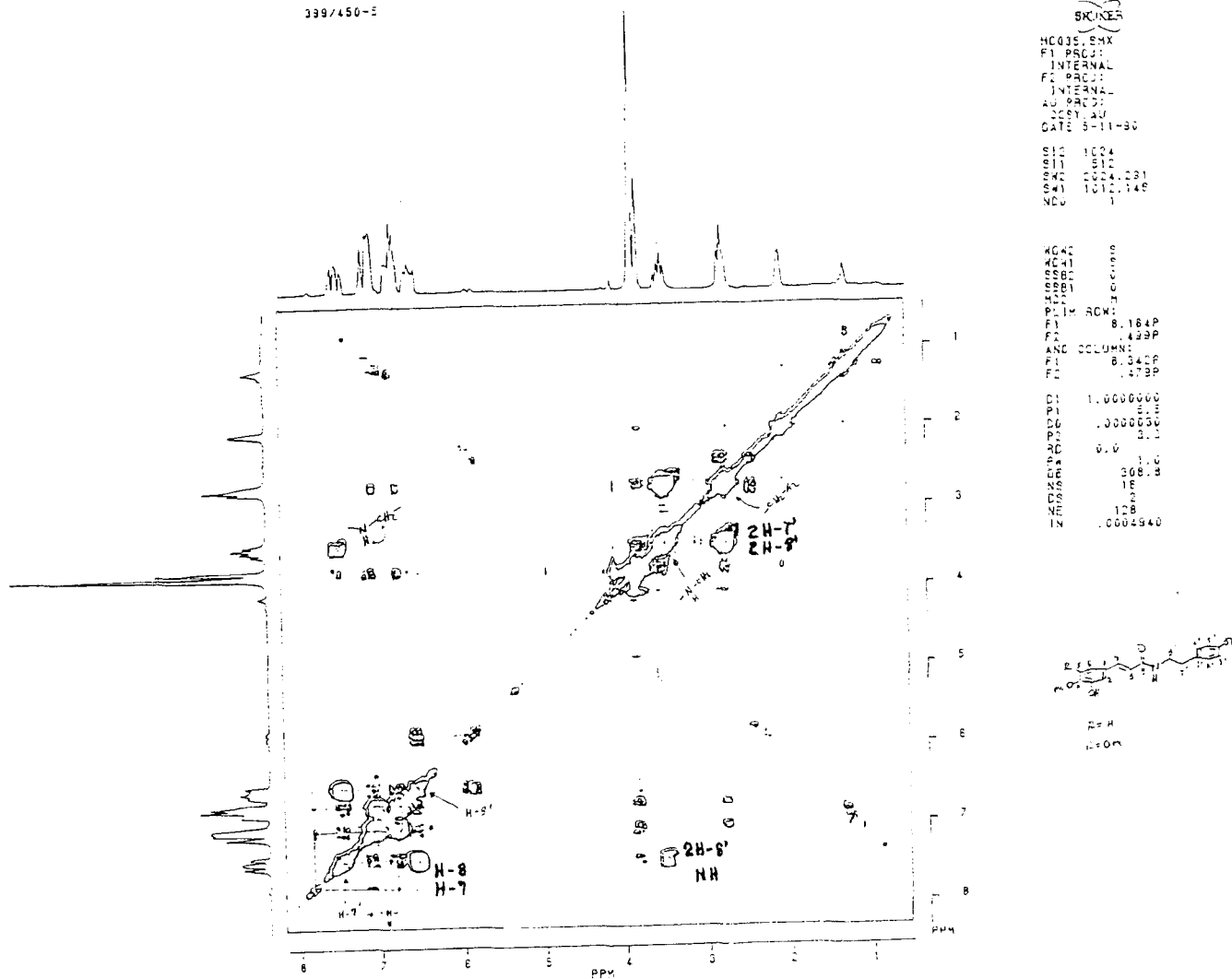
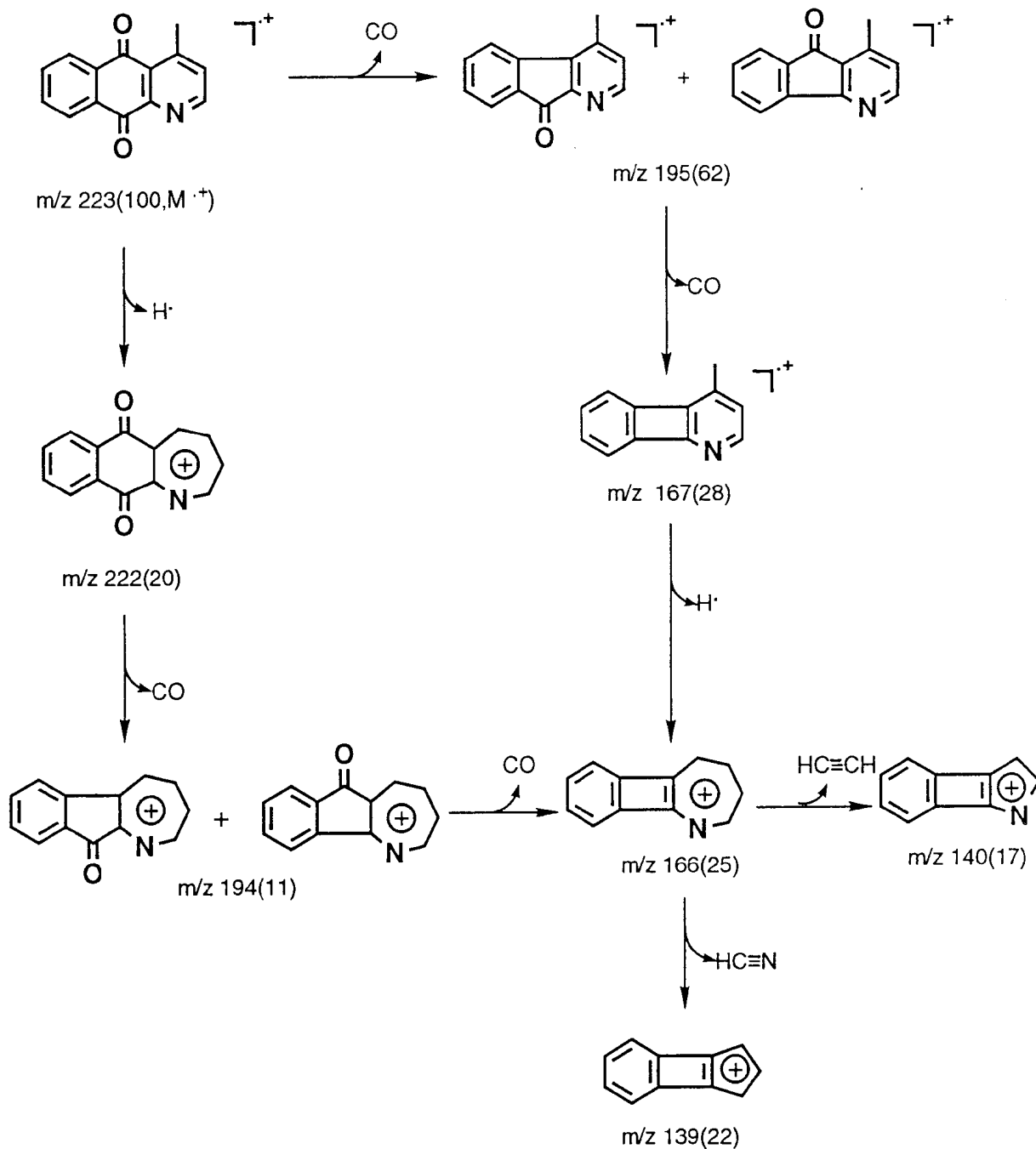
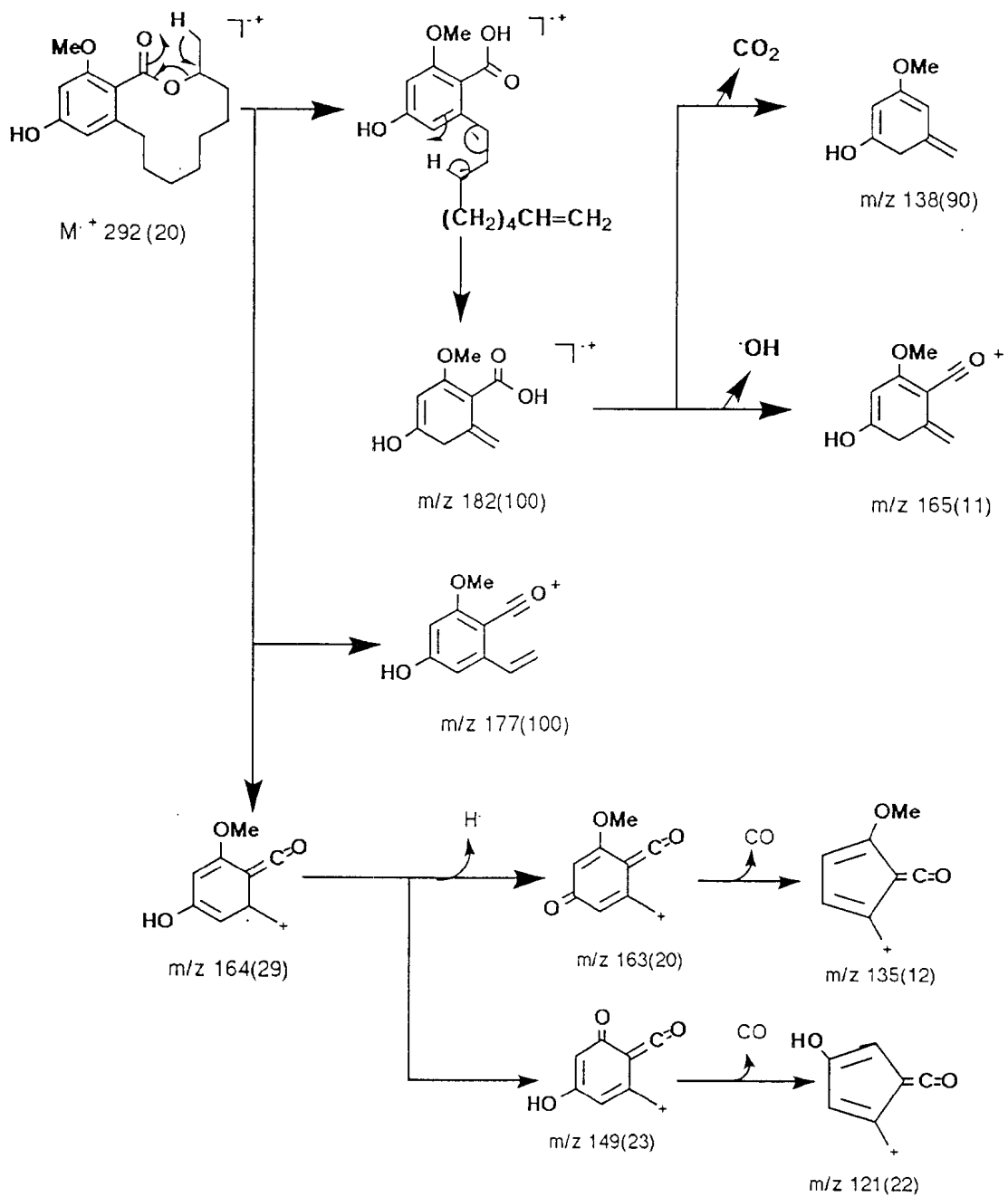


Figura 29 Espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio ( $^1\text{H}\times^1\text{H}$ -COSY) da mistura Ad-6(6+7), registrado a 200 MHz, em  $\text{CDCl}_3$  e TMS como referência interna.

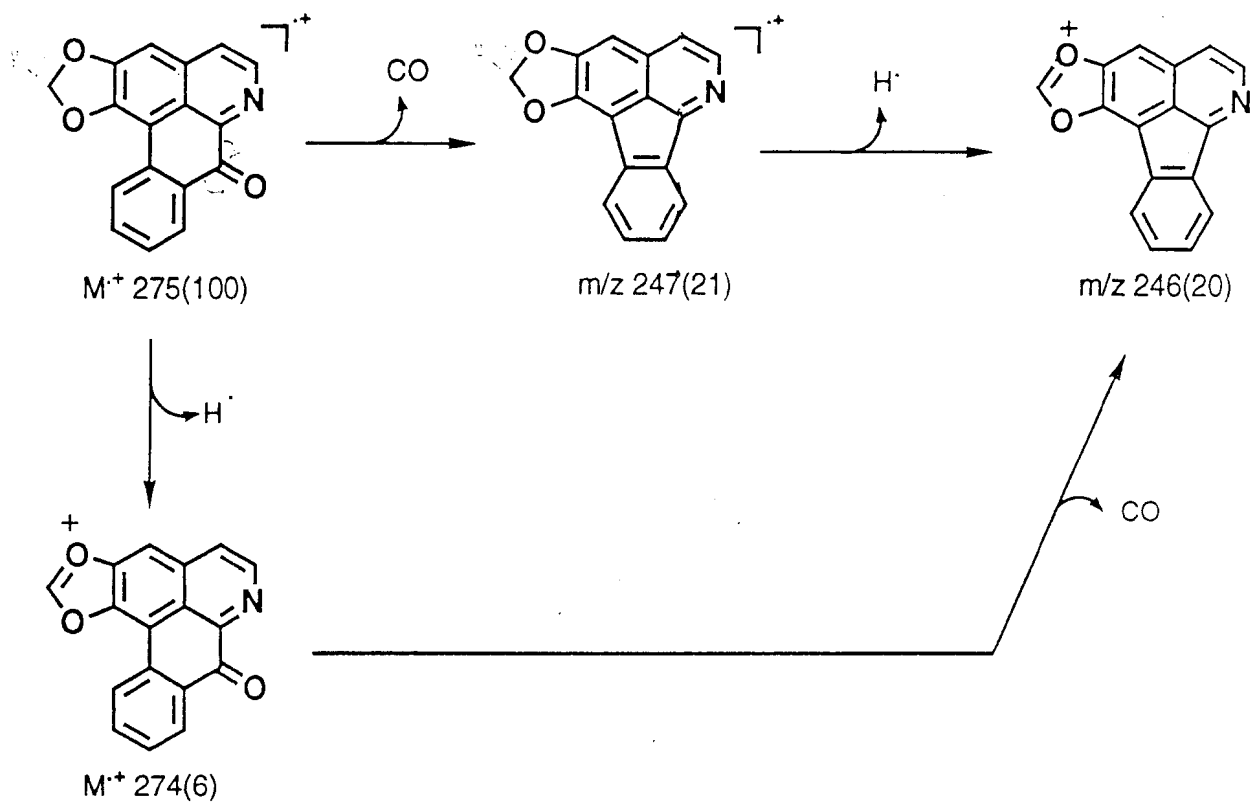




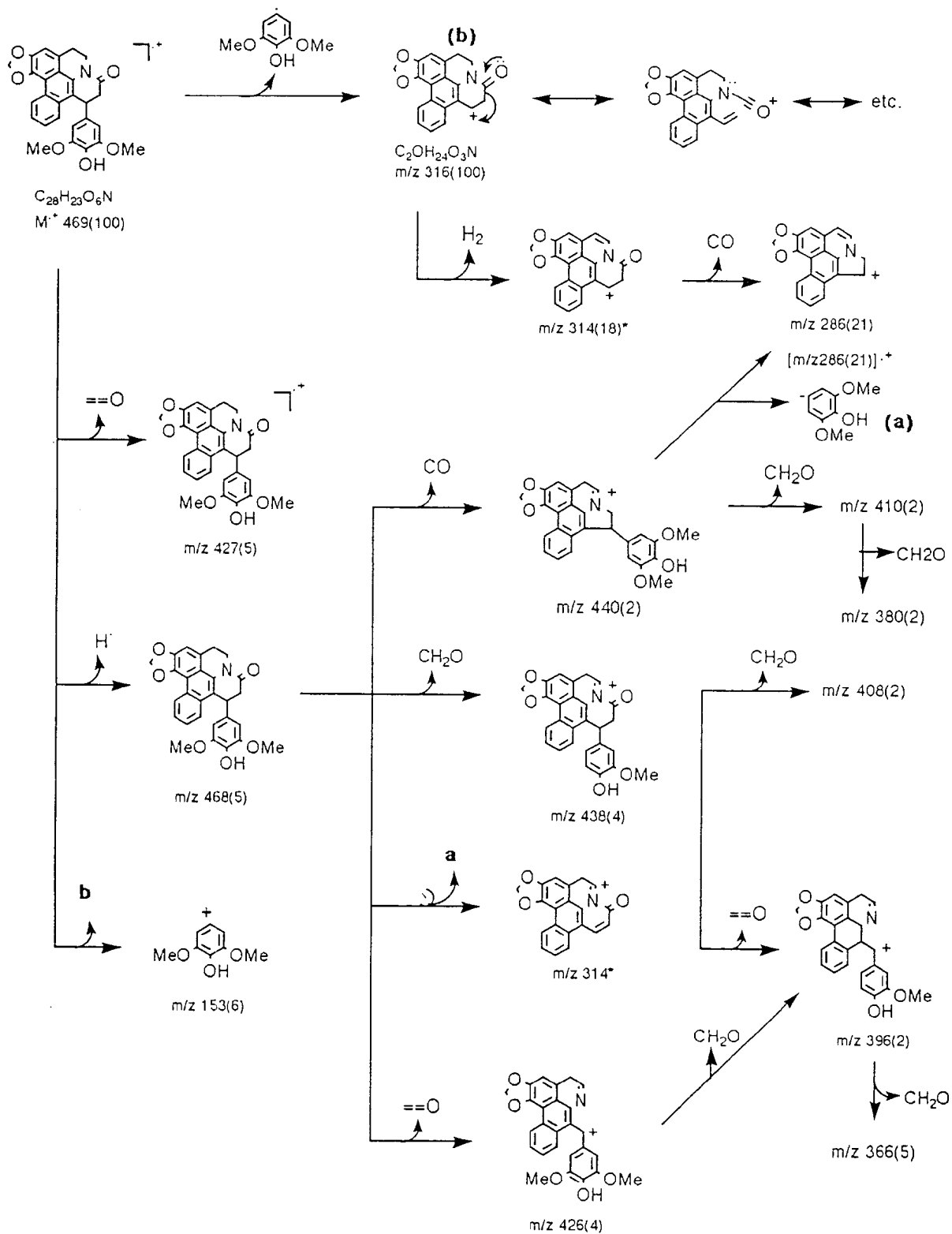
Esquema 1 Proposta de racionalização mecânica para justificar os principais picos registrados no espectro de massas de Ad - 1(1).



Esquema 2 Proposta de racionalização mecanística para justificar os principais picos registrados no espectro de massas de Ad-2(2).

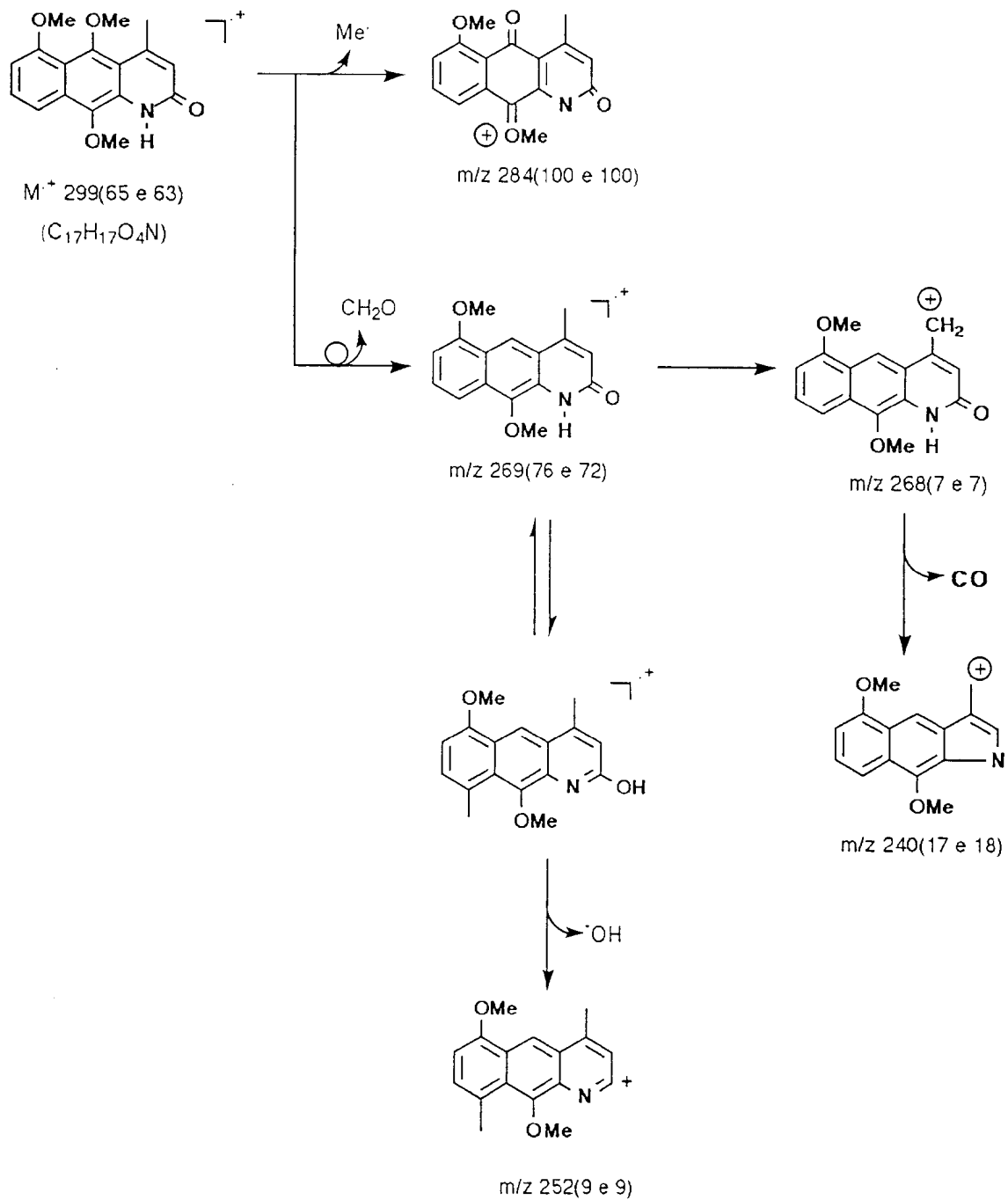


Esquema 3 Proposta de racionalização mecânica para justificar os principais picos registrados no espectro de massas de Ad - 3(3) .

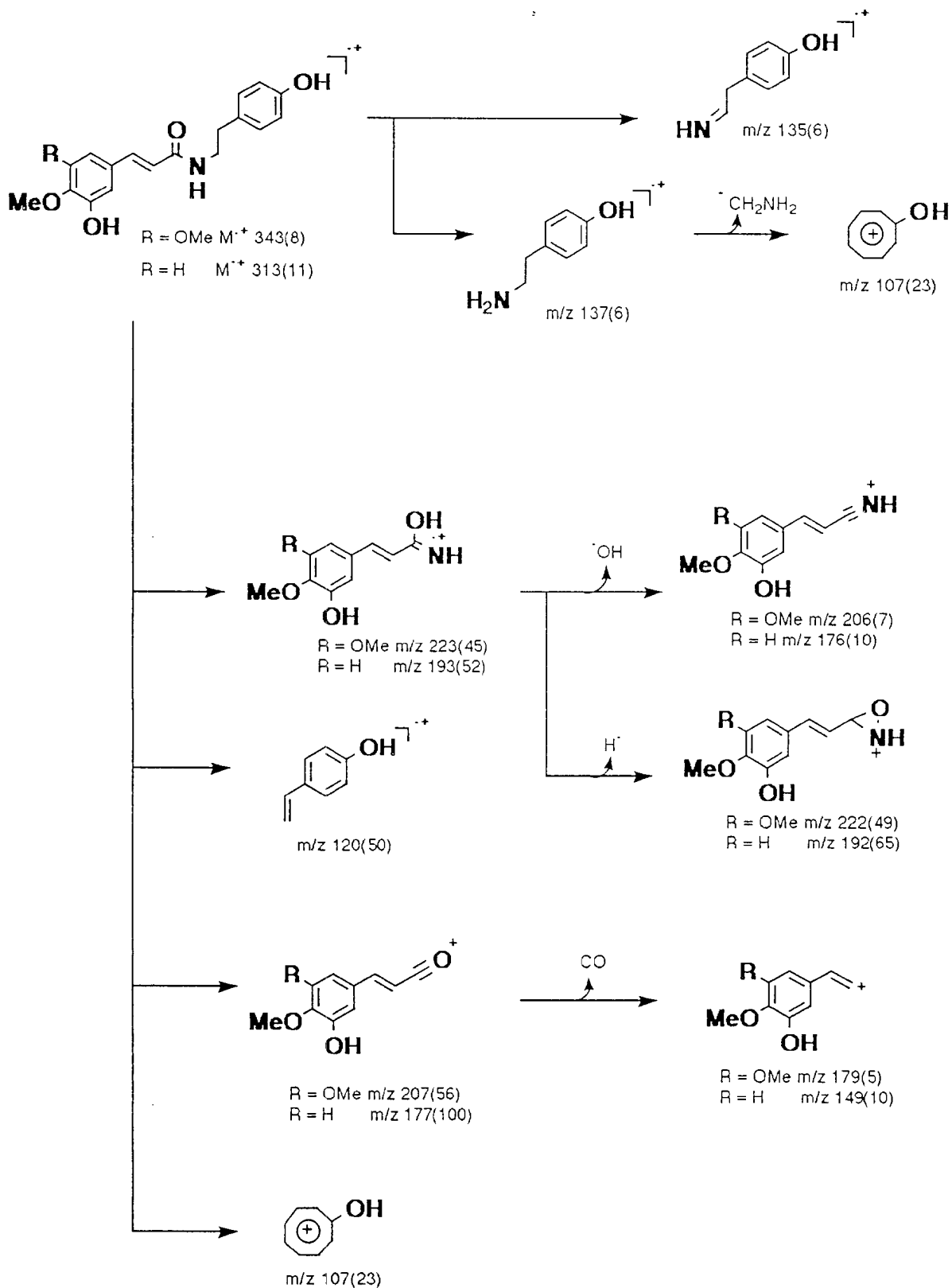


Esquema 4 - Prováveis caminhos de fragmentação para justificar os principais picos registrados no espectro de massas para Ad - 4(4)

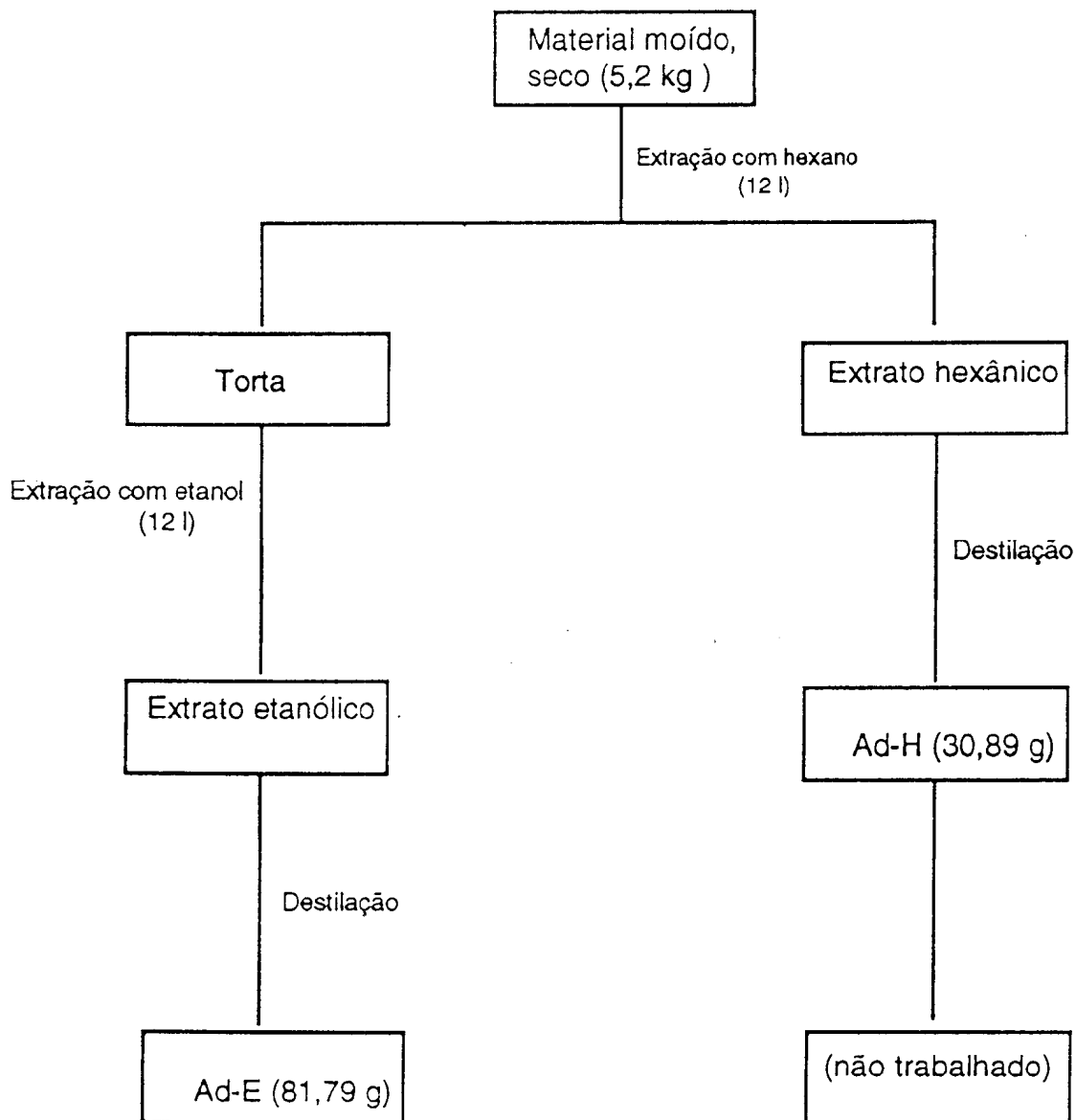




Esquema 5 - Proposta de racionalização mecanística para justificar os principais picos no espectro de massas de Ad - 5(4)



Esquema 6 Interpretação dos principais picos registrados no espectro de massas de Ad-6(6+7).

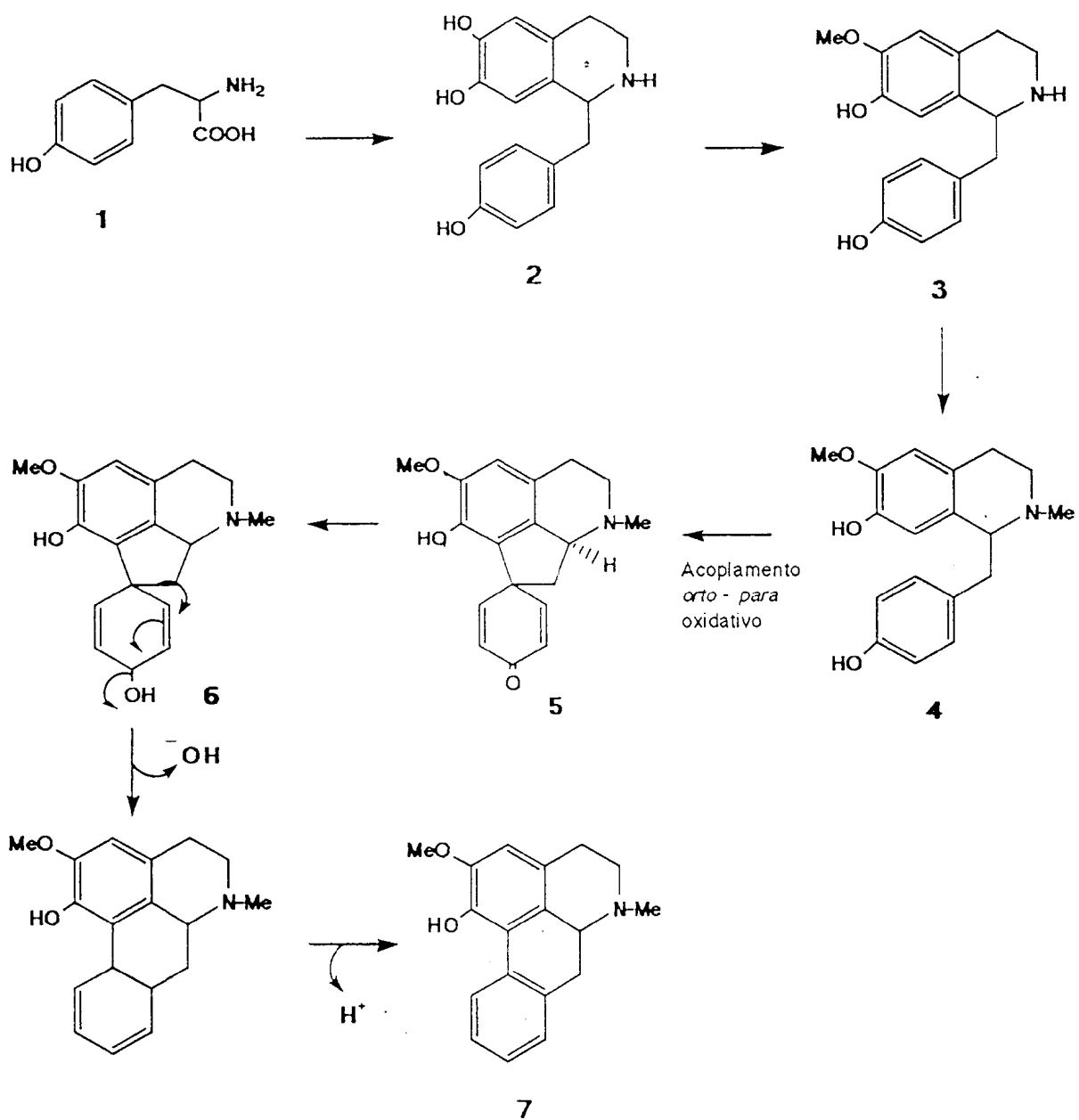


Esquema 7 Processamento com o Extrato etanólico do tronco e raízes de *Annona dioica*.

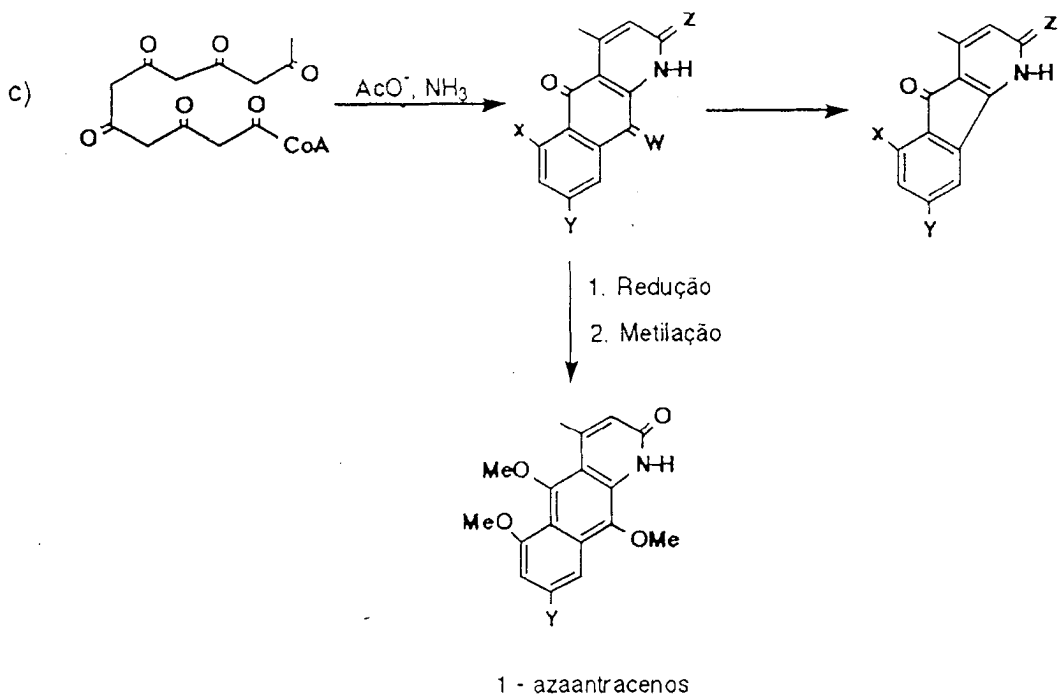
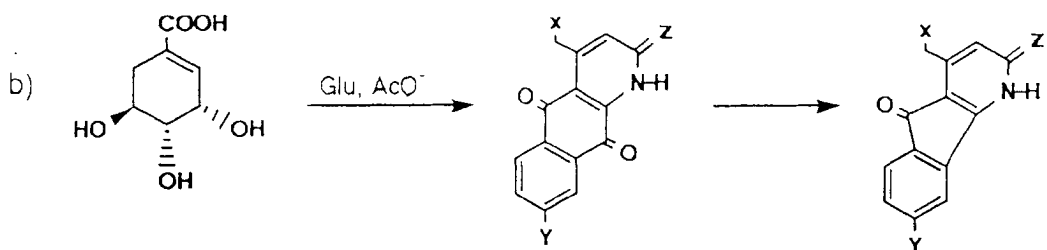
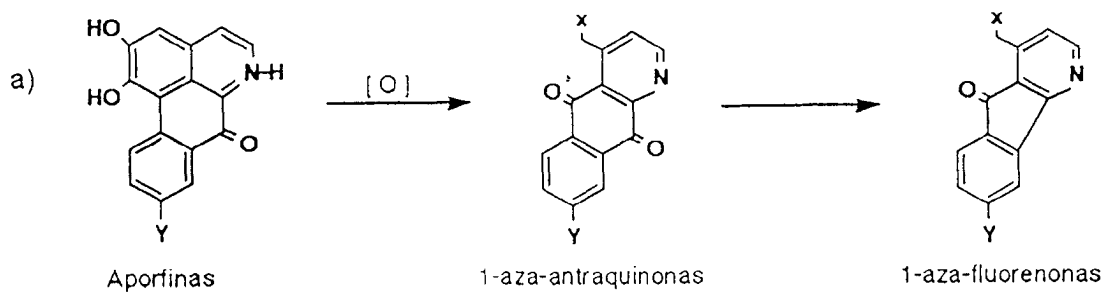
## 6 - Considerações Biossintéticas

Com base nos dados descritos na literatura sobre a investigação biossintética de alcalóides aporfínicos em *Croton sparsiflorus* [tirosina (1) → *nor*-coclaurina (2) → coclaurina (3) → N-metilcoclaurina (4) → metilcrotosparina (5) → N-metilcrotosparinol -I (6) → *nor*-nuciferina (7) (Esquema 8)] [46] e as biotransformações postuladas para a conversão de alcalóides aporfínicos em 1-aza-antraquinonas (Esquema 9) [47,48] precursoras de 1-aza-antracenos [49] permitiram propor a produção biogenética dos alcalóides isolados de *Annona dioica* (Esquema 10).

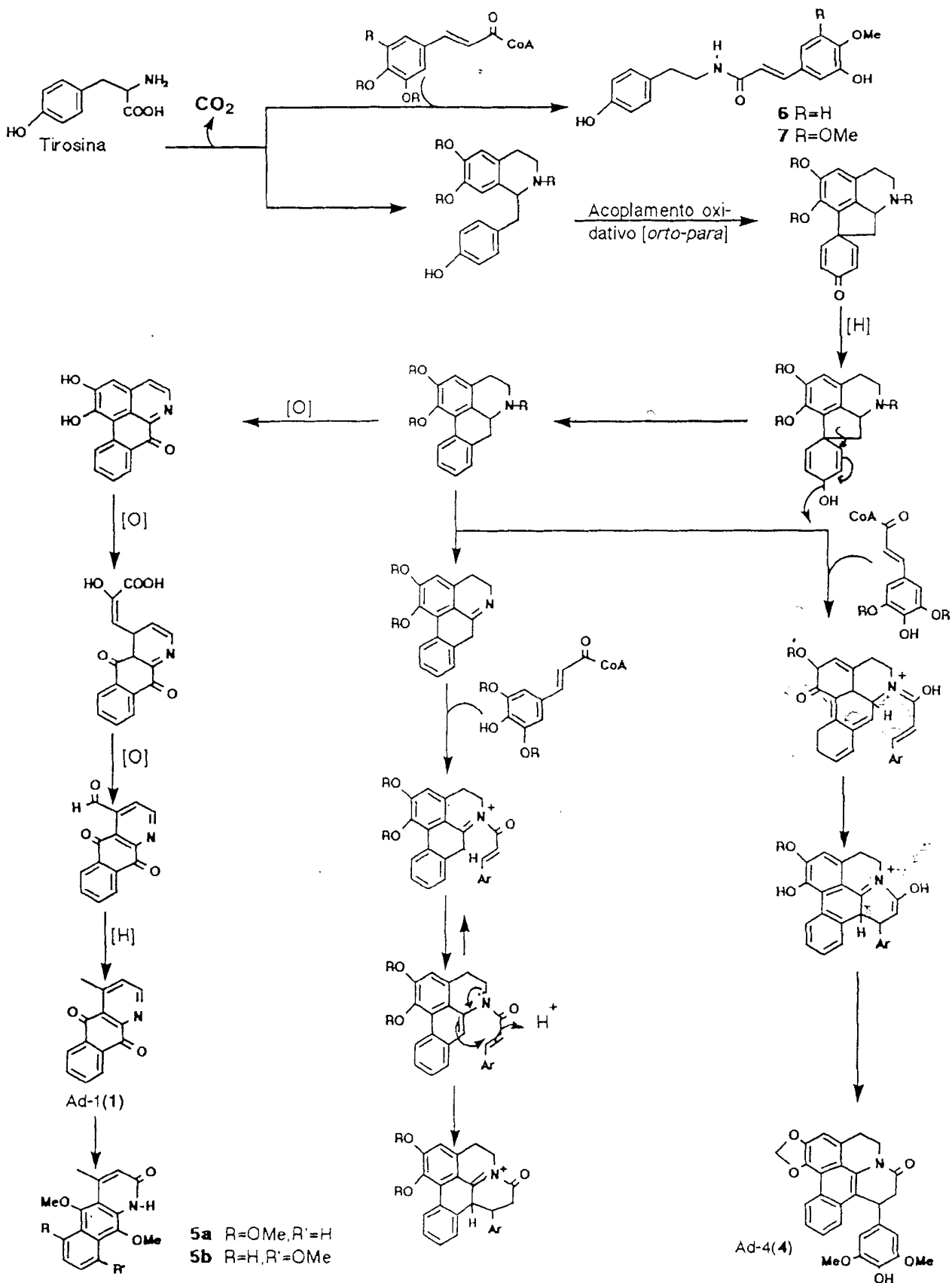
Uma rota policetídica pode ser postulada (Esquema 11) para bioprodução da lactona lasiodiplodina (2). A presença deste constituinte entre os alcalóides encontrados na *Annona dioica* estimula atenção para a sequência biogenética alternativa proposta para produção de aza-antracenos (Esquema 9<sup>1</sup>-c) [48].



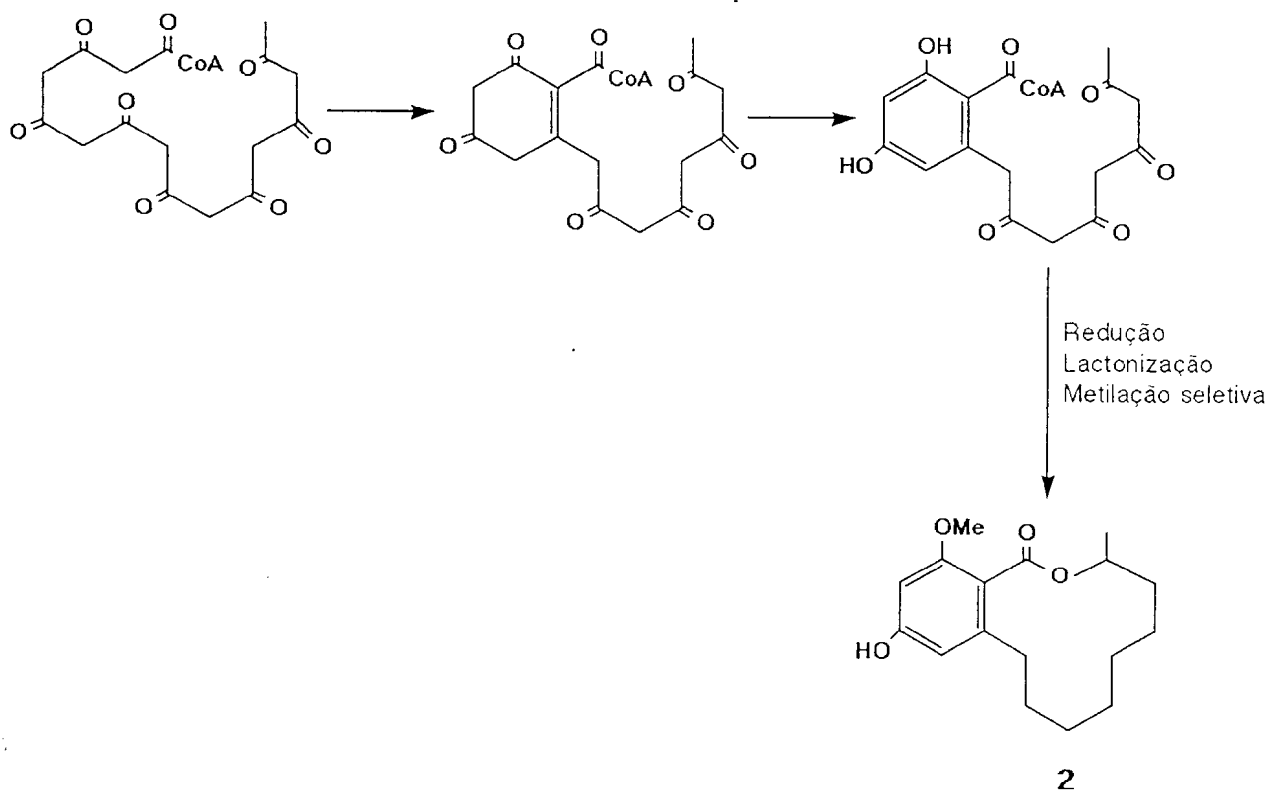
Esquema 8 Biossíntese de *nor*-nuciferina (**7**) em *Croton sparsiflorus* [46].



Esquema 9 Propostas biogénicas de formação de 1-aza-antraquinonas e 1-aza-antracenos [47-49]



Esquema 10 Proposta biogenética para produção dos alcalóides isolados de *Annona dioica*.



Esquema 11 Proposta biogenética para formação da lactona lasiodiplodina (**2**)



**5 - Dados físicos e espectrais dos constituintes químicos isolados de *Annona dioica*.**

**Ad-1:** 1-aza-4-metil-antraquinona (cleistofolina, **1**).<sup>133</sup>

Sólido amarelo amorfo, P.f:183-188°C (MeOH) - Lit. 185-190°C.

IV  $\nu_{\max}^{\text{Filme}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1690,1670,1650,1640,1590,1550

1530,1450,1380,980,715 - Figura 1, p.95.

E.M (70 eV) : M<sup>+</sup> 223 daltons - Figura 4, p.98.

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,TMS) : Tabela 11, p.72.

RMN<sup>13</sup>C (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) : Tabela 12, p.73.

**Ad-2:** 3,4,5,6,7,8,9,10-octaidro-12-hidroxi-14-metoxi-3-metil-1H-2-benzoxaciclododecin-1-ona (lasiodiplodina, **2**).

Sólido amarelo amorfo, Lit. P.f:183-184°C (acetona).

RMN<sup>13</sup>C-PND e RMN<sup>13</sup>C-DEPT( $\Theta=90^\circ$  e  $\Theta=135^\circ$ ) (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) Tabela 13, p.74.

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,TMS) : Tabela 14, p.75.

RMN<sup>13</sup>C (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) : Tabela 14, p.75.

E.M (70eV) : M<sup>+</sup> 292 daltons - Figura 6, p.100.

**Ad-3:** 1,2-metilenodioxi-4,5,6,6a-tetradesidro-7-oxo-aporfina (liriodenina=espermateridina, **3**).

Sólido amarelo amorfo, Lit. P.f:284-286°C (CHCl<sub>3</sub>) - Lit. 284-286°C

IV  $\nu_{\max}^{\text{Filme}}$  (cm<sup>-1</sup>) 2960,2920,1660,1590,1580,870,790,730 - Figura 9,

p.103.

UV :  $\lambda^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 247,5(4,22), 269,0(4,62), 302(3,20) - Tabela 15,

p.109.

E.M : (70eV) : M<sup>+</sup> 275 daltons - Figura 11, p.105.

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, TMS): Tabela 16, p.77.

**Ad-4:** 1,2-metilenodioxi-6a,7-desidroaporfina-[N,7-e]-4-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil-diidro-2(3H)-piranona (**4**).

Sólido amarelo amorfo, P.f:211-213°C (MeOH).

IV :  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3600,3500,2950,1660,1630,1610

1520,1500,1260,1050,850,760.

E.M : (70eV) : M<sup>+</sup> 469 daltons - Figura 14, p.108

RMN<sup>13</sup>C-PND e RMN<sup>13</sup>C-DEPT( $\Theta=90^\circ$  e  $\Theta=135^\circ$ ) (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) Tabela 18, p.79

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD+CDCl<sub>3</sub>, TMS): Tabela 20, p.81

RMN<sup>13</sup>C (50,3 MHz,CD<sub>3</sub>OD+CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): Tabela 21, p.82

**Ad-5:** 1-aza-5,9,10-trimetoxi-4-metil-2-oxo-1,2-diidroantraceno (**5a**) + 1-aza-8,9,10-trimetoxi-4-metil-2-oxo-1,2-diidroantraceno (geovanina, **5b**).

Sólido amarelo amorfo, P.f:189-191°C (MeOH) - Lit. 190-192°C.

IV:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3200,3100,2940,2860,1650,

1560,1520,1380,850,770 - Figura 20, p.115

E.M : (70eV) : M<sup>+</sup> 299 daltons - Figura 24, p.119

RMN<sup>13</sup>C-PND e RMN<sup>13</sup>C-DEPT( $\theta=90^\circ$  e  $\theta=135^\circ$ ) (50,3 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, TMS) Tabela 23, p.84

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,TMS) : Tabela 24, p.85

RMN<sup>13</sup>C (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) : Tabela 25, p.86

**Ad-6:** N-[3-hidroxi-4-metoxicinamoil]-2-[*p*-hidroxifenil]-1-etilamina(**6**) + N-[3-hidroxi-4,5-dimetoxicinamoil]-2-[*p*-hidroxifenil]-1-etilamina(**7**).

Sólido amarelo amorfo, P.f:106-108°C (MeOH).

RMN<sup>13</sup>C-PND e RMN<sup>13</sup>C-DEPT( $\theta=90^\circ$  e  $\theta=135^\circ$ ) (50,3 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, TMS) Tabela 26, p.87

RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,TMS) : Tabela 28, p.89

IV:  $\nu^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3320, 1680,1650,1600,1500,1490 - Figura 25, p.120

E.M : M<sup>+</sup> 343 daltons - Figura 27, p.122

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Farnsworth, N. R., Akerele, O., Bingel, A. S., Soerjato, D. D. and Zhengang  
*Bol. of Saint Panam* **107**, 314 (1989).
- 2 - Farnsworth, N.R. and Morris, R. W., *Journal of Pharmacy* (March-April), **46**,  
(1976).
- 3 - Mattos, F.J., *Curso de Plantas Medicinais - Jornal O Povo - Fortaleza - Ceará*,  
06/01/1988.
- 4 - Panichpol, K. and Waterman, P.G., *Phytochemistry*, **17**, 1363 (1978).
- 5 - Atique, A., Iqbal M., Ghouse, A.K.M, *Fitoterapia*, **LVI**, 190 (1985).
- 6 - Hoehne, F. C., *Plantas e Substâncias Vegetais Tóxicas e Medicinais*, São  
Paulo, Graphicards, p. 123 (1930).
- 7 - Bomfim, U., *Chácaras e Quintaes* São Paulo , Outubro, **34**, 355 (1926).
- 8 - Rizzini, C. T., Mohrs, W. B. e Paiva, N. A., *Rev. Bras. Farm.*, **69**, 82 (1988).
- 9 - Gottlieb, O. R., *Jornal do Brasil*, 16/08/1992.
- 10 - Cronquist, A., *An Integrated System of Classification of Flowering Plants* - New  
York, Columbia University Press.; 53 (1981).
- 11 - Barroso, G. M., *Sistemática de Angiospermas do Brasil*, **1**, 28 (1978).
- 12 - Leboeuf M., Cavé A., Bhaumik, P. K., Mukherjee B. and Mukherjee, R.,  
*Phytochemistry*, **21**, 2783 (1982).
- 13 - Hoehne, F. C., *Frutas Indígenas* - São Paulo, Instituto de Botânica (1946).
- 14 - Corrêa, M. P., *Dicionário das Plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas* ,  
Rio de Janeiro, Imprensa Nacional, **1**, p. 161.(1926-78).

- 15 - Rios, J. L., Simeon, S. e Villar A., *Fitoterapia*, **LX**, 387 (1989).
- 16 - Simeon, S., Rios, J.L. e Villar A. *Pharmazie*, **45**, 442 (1990).
- 17 - Cortes, D., Torrero, Y. M., D'Ocon, M. P.; Candenias, M. L.; Cavé, A., Hadi, A. H. A., *J. Nat. Prod.*, **53**, 503 (1990).
- 18 - Wu, Y. C., Lu, S. T., Wu, T. Shung Lee, K. H., *Heterocycles*, **26**, 9 (1987).
- 19 - Leboeuf, M., Cave, A., Forgacs, P.; Tiberghien, R. Provost, J., Touche, A.; Jacquemin, H., *Plant. Med. Phytother.*, **16**, 169 (1982).
- 20 - Forgacs, P., Desconclois, J. F., Mansard, D., Provost, J., Tiberghien, R., Tocquer, J., Touche, A., *Plant Med. Phytother.*, **15**, 10 (1981).
- 21 - Cortes, D., Hocquemiller, R., Cavé, A., Saez, J., Cave, A., *Can. J. Chem.*, **64**, 1390 (1986).
- 22 - Forgacs, P., Desconclois, J. F., Mansard, D., Provost, J., Tiberghien, R., Tocquer, J. et Touché, A., *Plant .Med. Phytother.*, **15**, 10 (1981).
- 23 - Muhammad, I., Hasan, C. M. and Anisuzzaman, A. T.M., *J. of Bangladesh Academy of Sciences*, **11**, 195 (1987).
- 24 - Lin, S., Oguntimein, B., Hufford, C. D. Clark, A. M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**, 529 (1990).
- 25 - Leboeuf, M., Cavé, A., Forgacs, P., Tiberghien, R., Provost, J., Touche, A. et Jacquemin, H., *Plant. Med. Phytother.*, **16**, 169 (1982).
- 26 - Dragana, T., Cassels, B. K., Leboeuf, M. and Cavé, A., *Phytochemistry*, **26**, 537 (1987).
- 27 - Goulart, M. O F., Santana, A. E.G., De Oliveira, A. B. e Maia, J. G. S., *Phytochemistry*, **25**, 1691 (1986).
- 28 - Bretmaier, E. and Voelter, W. (1987), *Carbon - 13 NMR Spectroscopy : High - Resolution Methods and Applications in Organic and Biochemistry (3rd Edn)*. VCH, Weinheim. (1987).

- 29 - Abraham, R. J., Fischer, J. and Loftus, P. (1990), *Introduction to NMR Spectroscopy (2nd Edn)*. John Wiley, New York.
- 30 - Lee, K.-H., Hayashi, N., Okano, M., Hall, I. H., Wu, R.-Y. and Mc Phail, A. T., *Phytochemistry*, **21**, 1119 (1982).
- 31 - Aldrige, D. C., S. and Turner, W. B., *J. Chem. Soc. C*, 1623 (1971).
- 32 - Sangster, A. W. and Stuart, K. L., *Ultraviolet spectra of alkaloids*, *Chem. Rev.* **65**, 69 (1965).
- 33 - Shamma, M. (1972), *Isoquinoline Alkaloids*. Academic Press, New York.
- 34 - Wu, Y-G., Lu, S. T., Chang, J. J. and Lee, K-H., *Phytochemistry*, **27**, 1563 (1988).
- 35 - Buchanam, M. A. and Dickey, E. E., *J. Org. Chem.*, **25**, 1389 (1960).
- 36 - Wenckert, E., Gottlieb, H.E., Gottlieb, O. R., Pereira, M.O. da S. e Formiga, M.D. *Phytochemistry*, **15**, 1547 (1976).
- 37 - Andrei, C. C., " *Estudo dos constituintes químicos de Hemerocalis fulva e Ocotea simbarum* " (1986). Tese de Mestrado, UFRJ
- 38 - Guinaudeau, H.; Leboeuf, M. and Cavé, A., *J. Nat. Prod.*, **51**, (1988).
- 39 - Rao, K. V. and Reddy, G. C. S., *J. Nat. Prod.*, **53**, 309 (1990).
- 40 - Leboeuf, M., Cavé, A., Bhaumik, P. K., Mukherjee and Mukherjee R., *Phytochemistry*, **21**, 2783 (1982).
- 41 - Oliveira, A. B. de, G. G. de, Carazza, F. and Maia, J.G.S., *Phytochemistry*, **26**, 2650 (1987).
- 42 - Sasaki, H., Nishimura, H., Chin, M. and Mitsuhashi, H., *Phytochemistry*, **28**, 875 (1989).
- 43 - Sattar, E. A., Glasl, H., Nahrstedt, A., Hilal, S. H., Zaki, A. Y. and El-Zalabani, S. M., *Phytochemistry*, **29**, 3931 (1990).
- 44 - Ghosh, P., Das Srabani, P. S., Thakur S., Kokke, W. C. M. C., Akihisa, T.,

- Shimizu, N., Tamura, T. and Matsumoto, T., *J. Nat. Prod.*, **54**, 1389 (1991).
- 45 - C. Jimenez, M. C. Villaverde, R. Riquera, L. Castedo, F. R. Sternitz,  
*Phytochemistry*, **26**, 1805 (1987).
- 46 - Bhakuni, D. S., Jain, S. and Chaturvedi, R., *Tetrahedron*, **35**, 2323 (1979).
- 47 - Tadic, D., Cassels, B. K., Leboeuf, M. and Cavé, A., *Phytochemistry*, **26**, 537  
(1987).
- 48 - Arango, G. J., Cortes, D., Cassels, B. K., Cavé, A. and Merriene, C.,  
*Phytochemistry*, **26**, 2093 (1987).
- 49 - Oliveira, A. B. de, Oliveira, G. G. de, Carazza, F. and Maia, J. G. S.,  
*Phytochemistry*, **26**, 2650 (1987).