UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

POLICETÍDEOS E LIGNÓIDES DO TEGUMENTO DE

Virola elongata Warb. (Myristicaceae)

MASSUO JORGE KATO

Dissertação de Mestrado

SÃO PAULO

1984

A presente Dissertação foi
realizada sob a orientação do
Prof. Dr. Massayoshi Yoshida.

Aos meus Pais.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Massayoshi Yoshida pela orientação ,
amizade e con fiança depositada.

Ao Prof. Dr. Otto Richard Gottlieb pelo incentivo.

Ao Prof. Dr. Mario Motidome pelo apoio na parte
experimental e amizade.

Aos Professores, Companheiros e Funcionários do La
boratório de Química de Produtos Naturais do Instituto de
Química da USP pela colaboração e amizade.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São
Paulo (FAPESP) pelas bolsas de estudo concedidas.

Ao Luiz Carlos Roque pela obtenção dos espectros
de RMN de ^{13}C .

Ao Instituto de Pesquisas Tecnológicas (IPT) pela
obtenção de medidas espectroscópicas no infravermelho e pola-
rimétricas.

Ao Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais (NPPN)
pela obtenção dos espectros de massas.

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

CCDC	-	cromatografia em camada delgada comparativa
CCDP	-	cromatografia em camada delgada preparativa
d	-	dubleto
dd	-	duplo dubleto
DRO	-	dispersão rotatória óptica
Eu(fod) ₃	-	<u>tris</u> -1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-7,7-dimetil-3,5-octanodionato de európio
EM	-	espectro de massas
IV	-	infravermelho
J	-	constante de acoplamento
m	-	multiplete
max	-	máximo
Me	-	metila
m/z	-	relação massa carga
pc	-	pico
p.f.	-	ponto de fusão
Pi	-	piperonila (3,4-metilenodioxifenila)
RMN- ¹ H	-	ressonância magnética nuclear de próton
RMN- ¹³ C	-	ressonância magnética nuclear de carbono treze
s	-	singleto
sl	-	singleto largo
t	-	triplete
TMS	-	tetrametilsilano
UV	-	ultravioleta
Ve	-	veratrila (3,4-dimetoxifenila)
vl	-	vale

$ \Phi $	- rotação molecular
ϵ	- coeficiente de extinção molar
δ	- deslocamento químico
$\Delta\delta$	- variação no deslocamento químico
α	- rotação específica

RESUMO

Policetídeos e Lignóides do Tegumento de

V. elongata (Spr. ex Benth) Warb.

A presente dissertação descreve o isolamento e elucidação estrutural de alguns constituintes químicos do tegumento de V. elongata, espécie envolvida em usos etnofarmacológicos.

O extrato clorofórmico forneceu além de ésteres alifáticos e triglicerídeos dois policetídeos do tipo diarilalcanoílicos: 1-(2',6'-Dihidroxi-4'-metoxifenil)-12-fenil-dodecan-1-ona (inédito) e 1-(2',4',6'-Trihidroxi-3',4'-dihidrofenoil)-11-fenil-undecan-1-ona (conhecido); três lignanas furofurânicas: (1R,2S,5R,6R)-6-(3',4'-Dimetoxifenil)-2-(3'',4''-metilenodioxifenil)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octano (fargesina) ; (1R,2S,5R,6R)-2,6-Bis-(3'',4''-dimetoxifenil)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octano (epieudesmina) e (1R,2S,5R,6S)-2,6-Bis-(3'',4''-dimetoxifenil)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octano (eudesmina); e duas neolignanas tetraidrofurânicas: (1S,2S,5R,6R)-1-Metil-2-(3'',4''-metilenodioxifenil)-5-(α -hidroxi-3''',4'''-dimetoxibenzil)-tetraidrofurano (inédita) e (1S,2S,5R,6R)-1-Metil-2-(3'',4''-dimetoxifenil)-5-(α -hidroxi-3''',4'''-dimetoxibenzil)-tetraidrofurano (magnostelina A).

O isolamento dos constituintes químicos foi baseada em técnicas cromatográficas e a elucidação estrutural em métodos espectrométricos usuais (UV, IR, DRO, RMN de ^1H e de ^{13}C).

A comprovação da estrutura do policetídeo Ve-6 foi baseada na aromatização por desidratação em meio ácido.

A determinação da configuração relativa das neolignanas tetreidrofuranicas foi baseada em estudo envolvendo o reagente de deslocamento $\text{Eu}(\text{fod})_3$. A determinação da configuração absoluta foi baseada na conversão em uma neolignana tetralínica e comparação de sua curva de DRO com compostos modelos.

ABSTRACT

Poliketides and Lignoids of the Tegument from
V. elongata (Spr. ex Benth) Warb.

The present dissertation describe isolation and structural elucidation of some chemicals constituents of tegument from V. elongata, involved in ethnopharmacology uses.

The chloroform extract afford besides aliphatics esthers and triglycerides, two poliketides of the diarylalkanoyl type: 1-(2',6'-Dihydroxyphenyl)-12-dodecan-1-one and 1-(2',4',6'-Trihydroxy-3',5'-dihydrophenyl)-11-phenyl-undecan-1-one, the former is unknown and the latter is known; three furofuranic lignans type: (1R,2S,5R,6R)-6-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-2-(3'',4''-methylenedioxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane (fargesin); (1R,2S,5R,6R)-2,6-Bis-(3'',4''-dimethoxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane (epieudesmin) and (1R,2S,5R,6S)-2,6-Bis-(3'',4''-dimethoxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane (eudesmin); and two neolignans of the tetrahydrofuranic type: (1S,2S,5R,6R)-1-Methyl-2-(3'',4''-methylenedioxyphenyl)-5-(α -hydroxy-3''',4'''-dimethoxybenzyl)-tetrahydrofuran (unknown) and (1S,2S,5R,6R)-1-Methyl-2-(3'',4''-dimethoxyphenyl)-5-(α -hydroxy-3''',4'''-dimethoxybenzyl)-tetrahydrofuran (magnotelin A).

Isolation of chemical constituents was based on chromatographic techniques and structural determination on usual spectrometric methods (UV, IR, MS, ORD, ^1H and ^{13}C NMR).

Poliketyde skeleton was elucidated by acid catalyzed dehydration yielding a diarylic compound.

The relative structure of tetrahydrofuranic neolignans was based in lanthanide induced shift reagent. The absolute configuration was based on chemical transformation to tetralinic neolignan and comparison of its ORD curve with model compounds curves.

SUMÁRIO

	página
1 - Introdução.....	1
2 - Objetivos.....	8
3 - Substâncias Isoladas do Tegumento de V. elongata.....	9
4 - Identificação e Elucidação Estrutural dos Constituintes Químicos.....	11
4.1 - Policetídeos.....	11
4.2 - Lignanas Furofurânicas.....	17
4.3 - Neolignanas Tetraidrofurânicas.....	24
4.3.1 - Uso do Reagente de Deslocamento Eu(fod) ₃	27
4.3.2 - Interpretação dos Espectros de RMN- ¹³ C.....	30
4.3.3 - Determinação da Configuração Absoluta.....	32
5 - Proposições Biossintéticas.....	36
5.1 - Policetídeos.....	36
5.2 - Lignanas Furofurânicas e Neolignanas Tetraidrofurânicas.....	37
6 - Conclusão.....	39
7 - Parte Experimental.....	40
7.1 - Especificação dos materiais e instrumentos utilizados.....	40
7.2 - Isolamento dos Constituintes Químicos.....	43
7.3 - Reações para Comprovação do Esqueleto Carbônico .	45

8 -	Dados Físicos e Espectrométricos dos Constituintes Químicos e Alguns Derivados.....	47
9 -	Espectros das Substâncias Isoladas e Derivados.....	54
10 -	Referências Bibliográficas.....	82

1 - INTRODUÇÃO

Desde os tempos pré-históricos o homem tem utilizado parte da flora que o cerca para extrair perfumes, venenos, corantes, medicamentos e alucinógenos entre outros¹, mas o mais fascinante disto é o fato deste tipo de uso denominado etnofarmacológico ou popular ser baseado somente no empirismo e ser transmitido oralmente através dos séculos como se observa ainda atualmente entre povos em estágio primitivo como algumas tribos indígenas da América do Sul².

O uso etnofarmacológico tem sido por longo período um indicador de fontes de substâncias com importantes atividades biológicas para o homem. Considerando que o número de espécies vegetais é estimado em torno de 230.000 espécies³, na ausência deste tipo de indicação a procura de tais substâncias se faria de forma totalmente aleatória.

A família miristicácea talvez se constitua num dos últimos exemplos deste tipo de uso, uma vez que a possibilidade de descobrir outras informações principalmente a partir de indígenas parece ser muito pouco provável atualmente devido ao acelerado processo de aculturação.

A família miristicácea pertence a super-ordem Magnoliflorae, considerada morfológicamente das mais primitivas entre os Angiosperma⁴. Esta família é constituída por quinze gêneros⁵, sendo dispersos na Ásia: Gymnacranthera, Horsfieldia, Knema e Myristica; na África e no Madagascar: Brochoneura, Cephalosphaera, Coleocaryon, Pycnanthus, Scyphocephalum e Staudtia; e nas Américas: Compsonura, Dialyanthera, Iryanthera, Osteophloeum e Virola.

Do total de 84 espécies de miristicácea identificadas na América, 46 pertencem ao gênero Virola e ocorrem em florestas úmidas da América Central e América do Sul, sendo abundantes principalmente na região amazônica.

Popularmente, algumas espécies desta família são conhecidas pelos seguintes nomes vernaculares: "ucuuba" (na Amazônia), "urucuba" (no Nordeste), "bicuibá" (no Sul) e "paricá ou "epena" (pelos índios da Amazônia) para várias espécies do gênero Virola; "ucuubarana" e "ucuuba-punã" (na Amazônia) para espécies dos gêneros Osteophloeum e Iryanthera⁶.

O interesse fitoquímico pela família miristicácea foi despertado no final do século XIX na Ásia devido ao uso popular da amêndoa de Myristica fragrans (noz-moscada) e algumas vezes de seu arilo na culinária e para fins terapêuticos⁷. Esta espécie é tradicionalmente utilizada por mais de 1000 anos por vários grupos culturais como digestivo, afrodisíaco, abortivo e para o tratamento de reumatismo, cólera, loucura e de fraqueza⁸. A noz-moscada quando administrada oralmente em grande quantidade produz sintomas bastante semelhantes à intoxicação psíquica induzida pela Cannabis sativa⁹. O princípio ativo foi atribuído principalmente a presença de miristicina 1 e elemicina 2 na fração volátil¹⁰.

A primeira descrição na literatura a respeito do uso etnofarmacológico de miristicáceas no Brasil foi feita pelo etnologista alemão Koch-Grünberg¹¹ no início deste século quando descreveu o uso de alucinógenos extraídos da casca de uma árvore por indígenas da Amazônia. Porém, a primeira associação do uso de alucinógenos extraídos de miristicáceas em identificação botânica foi feita em 1938 quando Ducke¹², botânico brasileiro, relatou a utilização de folhas secas de V. theiodora (fig. 1) e

e V. cuspidata para a confecção de um rapê alucinogênico utilizado pelos índios Waikã da região noroeste da Amazônia, área que posteriormente tornou-se conhecida pela produção de diversos venenos e drogas¹³.

Fig. 1 - V. theiodora (Spr. ex Benth) Warb.¹⁴

Somente na década de 50 as investigações a respeito do uso de alucinógenos por índios sul-americanos foram intensificadas. Uma das importantes contribuições foram dadas por Shultes que descreveu diversas espécies do gênero Virola (V. calophylla Warb. V. calophylloidea Mark. e V. elongata) como fontes do rapê "yakee", um potente alucinógeno utilizado por índios da região limítrofe Brasil-Colômbia¹⁵. O estudo fitoquímico revelou que a atividade alucinogênica deste rapê é devida principalmente a presença de 5-Metoxi-N,N,-dimetiltrip-tamina(3) e de 6-Metoxi- β -carbolinas(4)¹⁶

Em 1971, Shultes e Holmstedt¹⁷ indicaram que fôlhas, cascas e resinas de algumas espécies de Virola e de outros gêneros relacionados são utilizados por várias tribos indígenas para a desinfecção de feridas, para a preparação de emplastos para o tratamento de diversas moléstias de pele, além de extrair venenos para flechas. Os estudos intensivos de Shultes sobre a etnofarmacologia de miristicáceas na América do Sul com dados a dicionais de Le Cointe¹⁸ encontram-se resumidos na tabela 1.

Tabela 1 - Usos indígenas de miristicáceas na Amazônia.

PARTE	PREPARAÇÃO	GÊNERO	USO	TRATAMENTO DE
Fôlhas	chá	Compsonaura Virola	substituto do chá	loucura, tremedeira
	emplastro	Iryanthera Virola		feridas infeccionadas infecção fungal comichão da pele
Casca	decoção	Compsonaura Iryanthera		feridas infeccionadas úlceras, feridas
Resina da casca	emplastro	Virola		infecção fungal da pele eripselas descoloração da pele dor de dente
	decoção e cinza	Virola	rapé alucinôge no, pastilhas alucinogênicas	
Casca interna		Virola	fumo alucinogênico	
Quino		Virola	estimulante cerebral	hemorragias cólicas feridas ulcerosas
Seiva		Virola		hemorróidas
Látex		Iryanthera		envenenamento estomacal
Fruto		Iryanthera	isca de peixe	
Semente	gordura	Dialyanthera		infecção de pele de animais domésticos, parasitoses
		Virola		doenças de pele eripselas vermes intestinais reumatismo, asma tumores das juntas mau hálito

Atraído por esta vasta aplicação, o Laboratório de Química de Produtos Naturais da USP vem desenvolvendo estudos fitoquímicos em diversas espécies de miristicáceas. Como resultado diversas classes de substâncias foram isoladas e tiveram suas estruturas elucidadas por métodos físicos e químicos. Constatou-se a predominância de determinadas classes de substâncias nas diversas partes da planta (tabela 2)

Tabela 2 - Ocorrência de Classes de Substâncias nas diversas partes da planta.

CLASSE DE SUBSTÂNCIAS	Nº DE ESPÉCIES ESTUDADAS	Nº DE SUBSTÂNCIAS NAS DIVERSAS PARTES					
		Raiz	Casca	Resina	Madeira	Fôlhas	Frutos
Arilpropanóides	4	-	-	-	-	1	11
Alc. indólicos	15	4	12	5	4	10	-
Der. ácidos graxos	12	-	1	-	6	1	-
Flavonóides	23	7	9	-	25	-	2
Lignanas	8	-	3	-	2	2	8
Neolignanas	16	-	12	-	8	4	42
Terpenóides	19	2	2	-	6	4	4

Correlações especulativas entre a composição química e a atividade vem sendo feitas^{1,9} envolvendo principalmente lignóides (lignanas e neolignanas)²⁰ pelo fato de alguns de seus derivados se encontrarem atualmente sob fase clínica . A atividade fungicida das sementes de Dialyanthera otoba Warb. foi atribuída a presença da (-)otobaína²¹ (5). A surinamensina (6a) e a virolina (6b), isoladas das folhas de V. surinamensis²² apresentaram atividade protetora na pele contra a penetração de cercárias de Schistosoma mansoni Sambon.

5

6a Ar = Ve

6b Ar = Tf

2 - OBJETIVOS

O presente trabalho visa o isolamento e elucidação estrutural dos constituintes químicos do tegumento dos frutos de V. elongata (Spr. ex Benth) Warb.. Esta espécie tem sido considerada como possíveis sinônimos⁶ de V. theiodora (Spr. ex Benth) War., V. ruffula (A. DC) e V. cuspidata (Spr. ex Benth) Warb.. O simples registro destas substâncias poderá ser envolvida em uma possível caracterização química a nível de gênero ou até mesmo de espécie, dada a crescente importância que estes metabólitos secundários (principalmente lignóides) vêm assumindo em taxonomia vegetal^{2 3}.

3 - SUBSTÂNCIAS ISOLADAS DO TEGUMENTO DE *V. elongata*

O material vegetal foi coletado pelo Prof. Hipólito Paulino F. Filho (IQ - UNESP) no Km 96 da Rodovia Santa-rêm-Cuiabã e foi identificada pelo Dr. Willian Rodrigues (IN-PA - Manaus).

Os frutos ainda frescos, foram subdivididos em suas quatro partes constituintes (pericarpo, arilo, tegumento e amêndoa) e secos ao ar. Foi preparado o extrato clorofórmico do tegumento. O fracionamento cromatográfico deste extrato seguido de etapas de purificação conduziu ao isolamento de dois poliketídeos designados de Ve-1 (inédito) e Ve-6; três lignanas furofurânicas: fargesina (Ve-2), epieudesmina (Ve-3) e eudesmina (Ve-4); duas neolignanas tetraidrofurânicas: a magnostelina A (Ve-7) e uma outra designada Ve-5 (inédita), além de ésteres alifáticos e triglicerídeos.

Ve - 1

Ve - 6

Ve - 4

Ve - 3

Ve - 2

Ve - 5

Ve - 7

4 - IDENTIFICAÇÃO E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS

4.1 - POLICETÍDEOS

Do tegumento de V. elongata foram isoladas duas substâncias de origem policetídica: Ve-1 e Ve-6.

A característica mais notável entre todos os espectros da substância Ve-1 é a presença do singlete largo em 1,20 δ , o sinal mais intenso no espectro de RMN- ^1H (pag. 57, esp. 4), característico de longas cadeias alifáticas saturadas. Os outros espectros confirmam a presença deste grupamento: no espectro IV (pag. 55, esp. 1) observam-se intensas absorções de estiramento C-H alifático em 2920 e 2850 cm^{-1} e de deformação CH_2 em 720 cm^{-1} ; no espectro de RMN- ^{13}C (pag. 57, esp. 5) observam-se absorções em 29,1-29,3 δ ; e no EM (pag. 55, esp. 2) uma série de íons fragmentários diferenciados por 28 unidades permitem estabelecer a natureza n-alquílica desta substância.

O espectro no IV de Ve-1 apresenta ainda absorções características de: estiramento de O-H quelatada em 3600-3100 cm^{-1} ; de carbonila quelatada em 1630 cm^{-1} ; de C=C de anel aromático em 1590, 1520 e 1430 cm^{-1} e de C-O em 1170 cm^{-1} .

O espectro no UV confirma a presença da parte aromática pela absorções em 210, 230 e 285 nm (ϵ 14.200, 11500, 12900) e da carbonila conjugada em 320 nm (ϵ 1200) (pag. 55, esp. 3) nesta substância.

A região de absorção dos prótons aromáticos no espectro de RMN- ^1H apresenta-se bastante simplificada pela presença de somente dois singletos agudos: 7,20 δ (5H) e 5,95 δ (2H). O primeiro, é característico de anel fenílico ligado diretamente a grupos alquílicos, o segundo singlete pode ser atribuído aos prótons de um outro anel aromático simetricamente substituído por

duas hidroxilas e uma metoxila. Estes prótons absorvem em 10,60 δ (2H substituíveis por deutério) e 3,75 δ (3H) respectivamente. A região de absorção dos prótons alifáticos apresenta dois tripletos centrados em 3,10 δ (2H, J=7,0 Hz) e 2,60 δ (2H, J=7,0 Hz) e podem ser atribuídos aos prótons α -carbonílicos e benzílicos, respectivamente.

O EM apresenta íon molecular em m/z 398 e os íons fragmentários em m/z 167 e em m/z 91 (pag.56, esq. 2) que associados aos dados anteriormente citados tornam-se compatíveis com a fórmula I, com onze unidades metilênicas (-CH₂-).

O padrão de oxigenação de I é baseado no fato dos prótons H-3' e H-4' se encontrarem bastante protegidos, o que eliminaria a possibilidade destes se encontrarem adjacentes à carbonila.

Os deslocamentos químicos no espectro de RMN-¹³C (pag.57, esp. 5) também mostram-se concordantes com a estrutura proposta. Tabela 3.

Os deslocamentos químicos dos carbonos do anel aromático monossustituído foram atribuídos a partir de valores da literatura.

TABELA 3

CARBONOS	δ (ppm)
1'	104,79
2', 6'	163,52
3', 5'	93,96
4'	165,66
1"	142,51
2", 6"	127,87
3", 5"	128,65
4"	125,23
1	206,98
2	43,70
3	24,74
4-9	29,06-29,26
11	31,13
12	35,65
-OCH ₃	54,99

O deslocamento químico em 207,1 δ é característico de um carbono carbonílico com ponte de hidrogênio. Comportamento semelhante ao observado para o sistema o-hidroxiacetofenona ²⁴.

O deslocamento químico em 94,0 δ , o sinal mais protegido entre os carbonos aromáticos pode ser atribuído aos carbonos equivalentes C-3' e C-5', orto em relação a -OH e a -OMe.

Os deslocamentos químicos em 163,5 e 165,7 δ bastante desprotegidos podem ser atribuídos respectivamente aos carbonos C-2' (C-6') e C-4' com base em suas intensidades relativas.

Entre os carbonos alifáticos, o deslocamento químico do carbono mais protegido (24,70 δ) deve ser atribuído ao carbono C-S devido ao efeito γ -gauche do grupo oxo em C-1.

Um outro fator considerado na atribuição do padrão de oxigenação de Ve-1 é a origem deste tipo de substâncias, onde o acoplamento de unidades de acetato resultam em alternância de carbonos oxigenados em anéis aromáticos.²⁵

Embora este tipo de substâncias diarilalcanoílicas já tenham sido isoladas de outras espécies de miristicáceas como Myristica malabarica²⁶, V. peruviana²⁷ e V. sebifera²⁸, a metoxila em C-4' como em Ve-1 é inédita.

A semelhança da substância Ve-6 com a anteriormente proposta se encontra na presença do anel aromático monossustituído pela longa cadeia alifática saturada. Esta semelhança é baseada na sobreposição dos respectivos sinais no espectro de RMN-¹H (pag.58, esp. 7): 7,20δ(s, 5H) e 1,25δ(sl, 20H).

A outra parte da molécula apresenta as seguintes características espectrais: o espectro de RMN-¹H (pag. 58, esp. 7) apresenta absorções referentes a prótons α-carbonílicos e benzílicos em 2,40, 3,20δ(m , 8H); um próton hidroxílico em 3,85δ(s) e um outro formando ponte em 10,0δ e ainda um próton carbinólico em 4,30δ(m). A presença de duas hidroxilas na molécula é confirmada pelo desaparecimento dos sinais correspondentes após adição de D₂O e pelas absorções características em 3500 cm⁻¹ no espectro IV (pag.58, esp. 6). Esta parte da molécula apresenta ainda absorções de estiramento de duas carbonílas uma em 1710 e outra em 1670 cm⁻¹.

O EM apresentou íon molecular em m/z 372, que sugere a fórmula molecular C₂₃H₃₂O₄ compatível com oito insaturações e um íon fragmentário em m/z 354 resultante da perda de 18 unidades.

Estes dados permitiram identificar a substância Ve-6 com um poliketideo isolado de V. sebifera²⁹ com a estrutura II, onde o anel trioxigenado não é aromático e um dos prótons hidroxílicos se encontra ligado em ponte intramolecular.

II

A comprovação desta estrutura foi obtida através de sua desidratação em meio ácido no próprio tubo de RMN. A aromatização pode ser observada no espectro de RMN-¹H (pag.60,esp. 9) pelo aparecimento de um dubleto em 6,40δ (H-3' e H-5', J=9 Hz) e de um tripleto em 7,20δ (H-4', sobreposto ao sinal do anel aromático monossustituído) estes sinais podem ser atribuídos a formação de Ve-6.1:

Os prótons hidroxílicos agora equivalentes, absorvem em $9,80\delta$ (2H) enquanto que os α -carbonílicos e os benzílicos absorvem em $3,10\delta$ (2H, t, $J=7,0$ Hz) e $2,60\delta$ (2H, t, $J=7,0$ Hz).

O espectro no IV (pag.60, esp.8) de IV apresenta agora somente uma absorção de carbonila em 1625 cm^{-1} mas mantém a absorção de estiramento O-H em 3300 cm^{-1} .

4.2 - LIGNANAS FUROFURÂNICAS

Do tegumento de V. elongata foram isoladas três substâncias designadas Ve-2, Ve-3 e Ve-4 com as seguintes características espectrais: Os EMs (pag.63, esp. 13 e 14) de baixa resolução a apresentam íons moleculares em m/z 370 ($C_{21}H_{22}O_6$) para Ve-2 e em m/z 386 ($C_{22}H_{26}O_6$) para Ve-3 e Ve-4, correspondentes a onze e a dez insaturações, respectivamente.

Os espectros no IV (pag.61, esp. 10-12) apresentam absorções características de estiramento C-C de anel aromático em 1600, 1590, 1510 e 1450 cm^{-1} ; de C-H alifático em 2950 e 2850 cm^{-1} de C-O-C em 1250 cm^{-1} , e não apresentam absorção de hidroxila ou de carbonila.

A presença do cromóforo aromático é confirmada pelos espectros no UV (pag. 62, esp.15-16) que apresentam absorções em 280 e 230 nm (ϵ 7500 e 17250).

Os íons fragmentários em m/z 165 e em m/z 166 nos EMs evidenciam a presença de pelo menos um anel veratrílico e de um carbono oxi-benzílico nas três substâncias (Tabela 4). A diferença de 16 unidades no íon molecular de Ve-2 associada a presença dos íons 149 e 150 em seu EM, caracteriza a presença de um anel piperonílico na mesma.

TABELA 4

SUBSTÂNCIAS	ÍONS FRAGMENTÁRIOS		
	Ar-CHO+	ArCO+	
Ve-2, Ve-3 e Ve-4	166	165	(Ar')
Ve-2	150	149	(Ar'')

Ar' = Veratril, Ar'' = Piperonila

Os espectros de RMN-¹H (pag. 65 e 66, esp. 18, pag. 66, esp. 19 e 20) apresentam as absorções resumidas na tab. 5.

TABELA 5

PRÓTONS	Ve-2	Ve-4	Ve-3
Ar-H	6,80-7,00δ (sl, 6H)	6,80-7,00δ (sl, 6H)	6,80-7,00δ (sl, 6H)
Ar-C-O H	4,85δ (d, J=5,0 Hz, 1H _{ax})	4,85δ (d, 5,0 Hz, 1H _{eq})	4,75δ (d, δ, 0 Hz, 2H _{ax})
	4,45δ (d, 7,0 Hz, 1H _{ax})	4,45δ (d, 7,0 Hz, 1H _{ax})	—————
	4,15δ (d, 10,0 Hz, 1H _{eq})	4,15δ (d, 10,0 Hz, 1H _{eq})	4,40-4,20δ (m, 2H _{eq})
-CH-O H	3,33δ (m, 1H _{ax})	3,30δ (m, 1H _{ax})	—————
	3,80δ (m, 1H _{eq} , 1H _{ax})	3,85δ (m, 1H _{eq} , 1H _{ax})	4,0-3,80δ (m, 2H _{ax})
-C-H	2,90-3,40δ (m, 2H)	2,90-3,40δ (m, 2H)	3,15δ (m, 2H)
-OMe	4,00-3,80δ (sl, 6H)	4,00-3,80δ (sl, 12H)	4,00-3,80δ (sl, 12H)
-OCH ₂ O-	5,90δ (s, 2H)	—————	—————

Desta tabela verifica-se que tanto Ve-3 quanto Ve-4 apresentam dois anéis veratrílicos, enquanto que Ve-2 apresenta um anel veratrílico e um outro piperonílico.

As três substâncias apresentam ainda absorções referentes a oito prótons alifáticos (dois oxi-benzílicos, dois metínicos e quatro carbinólicos) que associados aos íons fragmentários contidos na tabela 6 permitem estabelecer o esqueleto furofurânico para as três substâncias, este pertencente a classe das lignanas³⁰.

TABELA 6

ÍONS FRAGMENTÁRIOS		INTENSIDADES RELATIVAS (%)		
		Ve-2	Ve-3	Ve-4
177	$\text{Ve}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^+$	56	88	88
161	$\text{Pi}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^+$	30	—	—
219		11	20	20
203		26	—	—

A junção dos anéis furânicos normalmente é cis, de vido a tensão envolvida neste tipo de sistema biciclico. Uma evi dência conclusiva para esta estereoquímica foi a formação de um diol ópticamente ativo ($(\alpha)_0 = -36^\circ$ em acetona) por hidrogenóli- se de Ve-4.

Ve-4

Ve-4.1

O diol Ve-4.1 apresenta as seguintes características no espectro IV (pag. 67, esp. 21): estiramento O-H em 3500 cm^{-1} ; no espectro de RMN- ^1H : Absorções referentes a prótons hidroxílicos em $5,40\delta$ (sl, 2H), prótons metínicos em $2,90\delta$ (m, 2H), prótons benzílicos em $3,70\delta$ (dl, 4H) e prótons carbinólicos em $4,60\delta$ (dd, 4H) (pag. 67, esp. 21).

Os substituintes ligados aos carbonos 2, 4, 6, e 8 do esqueleto furofurânico podem ocupar as posições pseudoaxiais (aproximadamente paralelo ao eixo da molécula ou pseudoequatoriais (aproximadamente perpendicular ao eixo da molécula) como indicado na figura II. Assim são possíveis três séries onde os grupos

Figura II

arila se encontram nas posições pseudodiequatoriais; pseudodiaxiais; pseudoequatorial e pseudoaxial (epi). Quando o esqueleto furofurânico é pseudodiaxial ou pseudodiequatorialmente substituído, observa-se a simplificação do espectro de RMN- ^1H devido a simetria da molécula, os prótons oxi-benzílicos, metínicos e carbinólicos (H_{ax} e H_{eq}) absorvem aos pares, enquanto que na série epi, estes prótons alifáticos tornam-se distintos.

Além do elemento simetria, outra importante indicação utilizada para a atribuição dos anéis aromáticos é baseada no deslocamento químico dos prótons oxi-benzílicos.

Na série epi, um dos prótons oxi-benzílicos absorve em campo mais alto do que o outro ($4,45$ Vs $4,80\delta$). Pela figura II,

quando um dos prótons se encontra em C-2 pseudo axial, sofre diretamente o efeito anisotrópico de proteção do grupo arila pseudo axial em C-6, o que torna-se uma das características gerais para esta série. Nas séries pseudodiaxiais e pseudodiequatoriais os prótons oxi-benzílicos equivalentes absorvem em 4,90 e 4,75 δ , respectivamente.

Estas duas características, simetria da molécula e deslocamento químico dos prótons oxi-benzílicos permitem atribuir a estereoquímica dos anéis veratrílicos de Ve-3 como pseudodiequatoriais enquanto que para Ve-2 e Ve-4 um dos anéis se encontra em pseudoaxial e o outro em pseudoequatorial:

Ar = ve ; Ar' = Pi

A substância Ve-3 é descrita na literatura como eudesmina³² e Ve-4 descrita como epieudesmina.³¹

Quando os dois grupos arílicos são diferentes como em Ve-2, a atribuição da estereoquímica em C-2 e C-6 é impossibilitada somente a partir dos dados de EM e de RMN-¹H.

Os deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos C-1' e C-1'' em RMN-¹³C são sensíveis a variação da estereoquímica nos carbonos benzílicos e também ao tipo de substituição no próprio anel aromático. Este fato pode ser utilizado como critério para a atribuição dos anéis veratrílicos e piperonílicos pa

ra Ve-2 através da análise comparativa dos deslocamentos químicos no espectro de RMN- ^{13}C de Ve-3 (pag. 68, esp. 23 e 24; pag. 69 , esp. 25) com os de modelos adequados.

Tabela 7 - Alguns deslocamentos químicos no espectro de RMN- ^{13}C de lignanas furofurânicas.

CARBONOS	EUDESMINA	SESAMINA	DIAEUDESMINA ³³	EPIEUDESMINA	EPISAMINA ³⁴	Ve-2
1"				132,92	135,63	135,14
1'	133,84	134,93	131,38	130,91	132,65	130,89
2				81,90	82,11	81,86
6	87,64	85,61	83,96	87,52	87,71	87,47
1				50,01	50,26	50,00
5	54,50	54,24	49,49	54,32	54,76	54,45
4				70,91	71,04	70,87
8	71,04	71,55	68,48	69,48	69,70	69,53

eudesmina Ar=Ve

sesamina Ar=Pi

epiudesmina Ar=Ve

episesamina Ar= Pi

diaeudesmina Ar=Ve

Observa-se pela Tabela 7 que os deslocamentos químicos dos carbonos 1' e 1" em 131,84δ da diaeudesmina são mais protegidos do que os da eudesmina e os da sesamina. Este comportamento pode ser observado também para os carbonos análogos da epieudesmina e da episesamina. Assim o deslocamento químico 135,14δ de Ve-3 pode ser atribuído ao carbono 1" de um anel piperínico em pseudoequatorial (ou 6) em analogia aos valores 134,93δ (sesamina) e 135,63δ (episesamina) e o deslocamento químico 130,89δ pode ser atribuído ao carbono 1' do anel veratrílico em pseudoaxial (ou 2) em analogia aos valores 131,38δ da diaeudesmina e 130,91δ da epieudesmina.

Este efeito de proteção no carbono C-1' ou C-1" do grupo arila quando este se encontra em axial é observado de forma recíproca nos carbonos alifáticos e podem ser utilizados para a confirmação da estereoquímica nos carbonos benzílicos. Observa-se ainda que as diferenças devido a variação da estereoquímica diminuem quando se afasta dos carbonos C-2 e C-6.

Assim Ve-3 apresenta a estrutura proposta III, descrita na literatura como metilpluviatilol ou fargesina.³⁵

4.3 - NEOLIGNANAS TETRAIDROFURÂNICAS

Do tegumento de *V. elongata* foram isoladas duas substâncias designadas Ve-5 e Ve-7, estas apresentaram as seguintes características espectrais: os EMS de baixa resolução (pag. 69 esp. 26 e 27) apresentaram os íons moleculares em m/z 372 e em 388 que podem ser atribuídas as fórmulas moleculares $C_{21}H_{24}O_6$ e $C_{22}H_{28}O_6$ respectivamente.

Os espectros no IV (pag. 71, esp. 28 e 29) apresentaram uma absorção em 3500 cm^{-1} indicando a presença de uma hidroxila. As absorções intensas em 1600, 1520 e 1450 cm^{-1} são características de estiramento C=C de anel aromático e as absorções em 2950 e 2850 cm^{-1} de estiramento C-H alifático.

A presença de anel aromático nestas substâncias podem ser confirmadas pelas absorções em 230 e 280 nm (ϵ 14400, 11100, 4600) no espectro na região do UV (pag. 72 esp. 30 e 31).

Os espectros de RMN- 1H (pagina 73, esp. 32 e 33) apresentaram absorções referentes a: seis prótons aromáticos em 6,80-7,00 δ (m); dois prótons oxi-benzílicos, um em 4,85 δ (d, $J=6,5\text{ Hz}$, 1 H) e outro em 4,60 δ (d, $J=6,5\text{ Hz}$, 1 H); dois prótons carbonílicos em 4,10-4,30 δ (m, 2H); dois prótons metínicos, um em 2,10 δ (m, 1H) e outro em 2,75 δ (m, 1H); um próton hidroxílico em 1,75 δ (este sinal desaparece após a adição de D_2O) e três prótons metílicos em 1,10 δ (d, $J=7,0\text{ Hz}$).

A diferença entre Ve-5 e Ve-7 se encontra no fato de Ve-5 apresentar absorções tanto de prótons metoxílicos (3,85, s, 6H) quanto de prótons metilenodioxílicos (5,95 δ , s, 2H) enquanto que Ve-7 apresenta somente absorções referentes à prótons metoxílicos (3,85 δ , s, 12H). Este fato está de acordo com a diferença de 16 unidades nos seus referidos íons moleculares.

A acetilação de Ve-7 resultou na formação de um derivado monoacetilado que pode ser caracterizado pelas absorções no espectro no IV (pag. 77, esp. 35) em 1750 cm^{-1} e no espectro de RMN- ^1H (pag. 77, esp. 36) em $2,10\delta$ (3H). Esta acetilação provocou um deslocamento paramagnético do dubleto de $4,85\delta$ para $5,90\delta$ ($\Delta\delta = 1,0\text{ ppm}$). Assim, este dubleto pode ser atribuído ao próton carbinólico ($-\underset{\text{H}}{\text{C}}-\text{OH}$) e o dubleto em $4,60$ para o próton oxi-benzílico. Estes dados possibilitaram enquadrar as substâncias Ve-5 e Ve-6 na classe das lignanas tetraidrofurânicas.³⁶

A atribuição dos anéis aromáticos piperonílico e veratrílico a Ve-5 foi baseada na presença dos íons fragmentários m/z 206 e 151 (pag. 70. esquema 5), enquanto que a atribuição dos anéis veratrílicos a Ve-7 foi baseada na presença dos íons m/z 222 e 167.

A configuração relativa nos carbonos C-1 e C-2 para ambas estruturas fundamenta-se no deslocamento químico dos prótons metílicos em $1,10\delta$. Caso a metila mantivesse uma relação cis

com o anel aromático, o sinal de absorção desta metila se encontraria em $\approx 0,90\delta$.

A tentativa de determinação da configuração relativa do carbono C-5 a partir das constantes de acoplamento conduziu a resultados ambíguos.

4.3.1 - USO DO REAGENTE DE DESLOCAMENTO Eu(fod)_3

Com o objetivo de evidenciar o esqueleto tetraidrofurânico proposto para Ve-5 e Ve-7 e determinar a configuração relativa do carbono C-5, foi utilizado o reagente de deslocamento citado e os espectros de RMN- ^1H obtidos a 80 MHz (pag. 74 esp.34 a-d) com registros a cada adição de Eu(fod)_3 . Este reagente induz deslocamentos paramagnéticos consideráveis para prótons próximos a grupos polares como -OH e em menor extensão para prótons próximos a grupos -OR, devida a um pseudocontacto³⁷. O reagente ainda conduz a perda de resolução (aumento da largura da meia altura) do sinal referente a prótons carbinólicos. Este fato foi nitidamente observado para o dubleto que absorvia em 4,85 δ (pag. 76, esp.34e), confirmando assim a atribuição deste sinal ao próton carbinólico H-6.

A tabela 8 indica as variações no deslocamento induzido ($\Delta\delta$) dos prótons do anel tetraidrofurânico. Estes valores foram obtidos por extrapolação gráfica para uma relação molar (Eu(fod)_3): (substrato) (1:1) (pag. 74, gráfico 1)

TABELA 8

PRÓTONS	H-8	H-1	H-2	H-4 β	H-5	H-6
$\Delta\delta$	1.40	2.12	2.42	2.62	2.24	2.42

Estes valores de $\Delta\delta$ observados estão coerentes com o esqueleto tetraidrofurânico proposto. Possivelmente a aproximação da molécula com o reagente de deslocamento deve se fazer simultaneamente com grupos -OH e -OR devido a proximidade destes³⁸, então o fato do sinal referente ao próton H-2 sofrer aproximadamente o mesmo deslocamento induzido que os prótons H-4 e H-6 im

plica em uma configuração relativa com a ligação C-5/C-6 em β (fig.III) o que explicaria o deslocamento induzido de 2,62 para o próton H-4 β (mais próximo do Eu(fod)₃. Caso contrário, o próton H-1 sofreria deslocamento induzido maior.

Figura III

A configuração relativa no carbono C-6 pode ser determinada a partir da constante de acoplamento do próton H-6. De acordo com a correlação de Karplus, a constante de acoplamento de 6,5 Hz observada para H-6 requer um ângulo diédrico com H-5 de 150° ou de 30°. Considerando que o grupo -OH se encontra orientado no sentido de -C-O-C-, devido a complexação, pode-se eliminar a conformação com ângulo diédrico de 150° entre H-6 e H-5. Das duas alternativas restantes com ângulo diédrico de 30°, aquela com configuração S (IV) acarretaria na proteção do próton H-8 pelo anel aromático, enquanto que em V com configuração R satisfaria plenamente o comportamento observado nos espectros com adição de Eu(fod)₃. A obtenção dos espectros a 80 MHz possibilitou ainda o estabelecimento da multiplicidade para o sinal referente ao próton H-1 como próximo a um sextupletto.

4.3.2 - INTERPRETAÇÃO DOS ESPECTROS DE RMN- ^{13}C DE Ve-5, Ve-7 E ACETATO DE Ve-7.

Os deslocamentos químicos no espectro de RMN- ^{13}C para Ve-5, Ve-7 e para o acetato de Ve-7 encontram-se reunidas na tabela 9 (página 31). Observa-se absorções referentes a doze carbonos ($\delta > 100$) aromáticos e seis alifáticos ($\delta < 100$). Os deslocamentos químicos em $87,6\delta$ (d) e $69,3\delta$ (t) foram atribuídos aos carbonos C-2 e C-4 em analogia aos deslocamentos químicos dos carbonos relacionados no esqueleto das lignanas furofurânicas. O deslocamento químico em $72,90\delta$ foi atribuído ao carbono C-6 com base na desproteção causada neste sinal após a acetilação de Ve-6 ($\Delta\delta 2,20\delta$). A acetilação provocou ainda efeito de proteção da mesma ordem de grandeza no deslocamento químico do carbono C-5 e de $3,60\delta$ no carbono C-1' do anel aromático. Os deslocamentos químicos no espectro de RMN- ^{13}C confirmaram plenamente o esqueleto tetraidrofurânico proposto para Ve-5 e Ve-7.

A revisão da literatura revelou que este tipo de neolignana é de rara ocorrência. Foi isolado de Magnolia stellata uma substância denominada magnostelina A³⁹ cujos dados físicos são coincidentes com o de Ve-7. A configuração relativa de C-1 C-2 e C-5 foi estabelecida a partir de experimentos envolvendo Efeito Nuclear Overhauser, porém os resultados são apresentados de maneira confusa o que estimulou um estudo mais detalhado deste tipo de esqueleto lignoídico.

A substância Ve-5 com um dos anéis piperonílico é inédita na literatura.

TABELA 9 - Deslocamentos químicos no espectro de RMN- ^{13}C para Ve-5, Ve-7 e Acetato de Ve-7.

CARBONOS	Ve-5	Ve-7	Acetato Ve-7
1	44,00 d	43,76	43,07
2	87,22 d	87,63	88,00
4	69,27 t	69,26	69,75
5	47,96 d	47,90	45,70
6	72,79 d	72,81	75,00
8	12,74 q	12,80	13,41
1'	136,28 s	135,29	135,11
1''	136,76 s	135,21	131,64
2'	106,01 d	108,83	108,70
2''	109,60 d	109,43	110,62
3'	146,58 s	148,30	148,25
3''	148,43 s	148,60	148,25
4'	147,50 s	149,00	148,89
4''	149,03 s	149,10	148,89
5'	109,01 d	110,94	110,95
5''	111,18 d	111,86	110,95
6'	118,90 d	117,84	117,60
6''	118,20 d	118,22	119,67
-OMe	55,77 q	55,72	55,83
-O ₂ CH ₂	100,69 t	-	-

A multiplicidade dos carbonos foram obtidos a partir de espectros com desacoplamento fora da frequência de ressonância.

4.3.3 - DETERMINAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA DE Ve-5 E Ve-7

As configurações absolutas de Ve-5 e Ve-7 foram estabelecidas através da determinação de seu poder rotatório e comparando com o valor da literatura e através da análise de sua curva de DRO e as dos compostos modelos. Este último item foi possível após a transformação de Ve-7 em um derivado Ve-7.3 com propriedades quiróticas bem conhecidas.

A derivatização foi baseada no rearranjo que as liganas tetraidrofurânicas sofrem em meio ácido⁴⁰. Este rearranjo foi precedido de hidrogenólise de Ve-7 que resultou na formação de um diol Ve-7.1 e de um sub-produto Ve-7.2. Este último foi caracterizado através da ausência de absorção de hidroxila no espectro no IV (pag.79 esp.40) e no espectro de RMN-¹H pelo desaparecimento da absorção do próton oxi-benzílico (pag.79, esp. 41).

O diol Ve-7.1 em meio ácido sofreu uma transformação fornecendo um único produto com esqueleto tetralínico Ve-7.3. O seu espectro no IV (pag. 80, esp. 42) não apresentou diferenças sensíveis em relação ao espectro de Ve-7. Os deslocamentos químicos no espectro de RMN- ^1H e de ^{13}C (pag.81, esp. 44) encontram-se resumidos nas tabelas 10 e 11 (pag.34) e foram atribuídos em comparação com dados da literatura.²⁷

TABELA 10

PRÓTONS	δ
4 H-Ar	6,57 - 6,78 (m, 4H)
Ar - H ₅	6,22 (s, 1H)
4 CH ₃ O	3,87, 3,84, 3,79 e 3,57 (s, 3H)
H ₇ ,	3,40 (d, J=10,0 Hz, 1H)
2 H ₇	2,60 - 2,80 (m, 1H)
H ₈	1,30 - 1,60 (m, 1H)
H ₈ ,	1,80 - 2,10 (m, 1H)
3 H ₉	1,15 (d, J=6, 23 Hz, 3H)
2 H ₉ ,	3,15 - 3,40 (m, 2H)

TABELA 11

CARBONOS	δ	CARBONOS	δ
7	38,71	1'	132,15
8	30,04	2'	110,60
9	19,54	3'	147,41
7'	50,61	4'	147,41
8'	47,13	5'	112,01
9'	60,89	6'	121,60
1	128,74	-OCH ₃	55,67
2	112,92		
3	148,93		
4	146,94		
5	110,91		
6	138,31		

As curvas de DRO de 7'-ariltetralinas descritas na literatura ⁴¹ apresentam dois efeitos Cotton, um entre 290 e 275 nm e o outro entre 250 e 230 nm. O primeiro é atribuído ao cromóforo dibenzenoídico que está associado ao centro quirálico C-7'. Verificou-se que as 7'S ariltetralinas apresentam efeito Cotton negativo, e as 7'R ariltetralinas apresentam efeito Cotton positivo na região entre 290 - 275 nm.

A substância Ve 7.3 apresentou um efeito Cotton negativo em 284 nm (pag.81, esp.45), a configuração absoluta de Ve-7.1 pode ser estabelecida como 7'S, 8R e 8'R. Consequentemente, foi possível atribuir a configuração absoluta 1S, 2S, 5R e 6R para Ve-5 e para Ve-7.

5 - PROPOSIÇÕES BIOSSINTÉTICAS

5.1 - Policetídeos

Esta classe de substâncias frequentemente encontradas em miristicáceas são originárias da condensação tipo Claisen de várias unidades de Acetil-CoA com uma unidade iniciadora de cinamil-CoA.

O isolamento de Ve-6 (pré-aromático) dos frutos de miristicáceas permite questionar a ocorrência de Ve-6.1 como produto natural, pela possibilidade deste ser formado durante o processo de isolamento.

5.2 - Lignanas Furofurânicas e Neolignanas tetraidrofurânicas

Lignanas são dímeros resultantes do acoplamento oxidativo de duas unidades C_6-C_3 . No caso de lignanas furofurânicas esta unidade é o álcool coniferílico.

Os dímeros nos quais somente um dos carbonos nas cadeias propílicas encontra-se oxidado são extremamente raros e, quando ocorrem não indicam necessariamente a ocorrência de acoplamento cruzado entre propenilfenóis com álcoois coniferílicos, devido a possibilidade de dímeros mistos serem formados via redução ou oxidação seletiva por enzimas. Assim pode-se sugerir duas vias de formação para as neolignan tetraidrofurânicas Ve-5 e Ve-7.

6 - CONCLUSÃO

O estudo fitoquímico do extrato clorofórmico do tegumento de V. elongata Warb. revelou a presença de dois policetídeos do tipo diarilalcanoílicos, três lignanas furofurânicas e duas neolignanas tetraidrofurânicas.

O resultado, ainda parcial, indica a ausência de substâncias alucinogênicas no tegumento do fruto. A ocorrência de policetídeo de comprovada atividade antibiótica⁴² e de lignanas furofurânicas de conhecida atividade inseticida⁴³ sugerem que as substâncias isoladas devam desempenhar um papel na defesa dos frutos. A ocorrência da mesma neolignana em Virola elongata (Myristicaceae) e em Magnolia stellata (Magnoliaceae) mostram um relacionamento filogenético.

7 - PARTE EXPERIMENTAL

7.1 - Especificação dos materiais e instrumentos utilizados

- 1) Nas separações por cromatografia em coluna, utilizou-se sílica-gel Merck (0,05-0,20 mm) como adsorvente, contida em coluna de vidro.
- 2) Para cromatografia em camada delgada comparativa (CCDC) utilizou-se sílica-gel G (tipo 60) e para as preparativas (CCDP) sílica-gel 60 PF₂₅₄, ambas da Merck. Foi feita susensão de sílica em água destilada e espelhadas sobre placas de vidro através de espalhador Quickfit. As espessuras das camadas foram de 0,25 mm para as placas comparativas e de 1,00 mm para as preparativas. As revelações foram efetuadas com irradiação no UV de 254 nm e de 366 nm e/ou com vapores de iodo.
- 3) Celite previamente lavada com acetona, foi utilizada para eliminar, por filtração, o catalizador nas reações de hi-drogenólises.
- 4) A recuperação das amostras após separação por CCDP foram feitas por extração com clorofórmio, seguida de extração com acetona.
- 5) O critério de pureza adotado foi a nitidez do p.f. ou a obtenção de uma única mancha em CCDC, em diferentes sistemas de eluentes.
- 6) Os reagentes e solventes utilizados foram de diversos fa-bricantes com diferentes graus de pureza e purificados dependendo da finalidade de uso.

- 7) A concentração das soluções contendo as substâncias foram feitas através da destilação do solvente sob pressão reduzida pelo emprego de evaporadores rotativos da Buchler.
- 8) As hidrogenólises catalíticas foram feitas num hidrogenador de vidro à pressão atmosférica.
- 9) Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos utilizando-se espectrofotômetros da Perkin-Elmer mod. 137 (Infracord), mod. 283 (do Instituto de Pesquisas Tecnológicas - IPT) e mod. 567 (IQ - UNESP), empregando-se janelas de NaCl para as substâncias não sólidas (filmes) e em pastilhas para as substâncias sólidas.
- 10) Os espectros na região do ultravioleta (UV) foram registrados no espectrofotômetro da Perkin-Elmer Coleman mod. 575 (do IPT), empregando-se como solvente metanol UVASOL da Merck.
- 11) As curvas de dispersão rotatória óptica (DRO) foram registradas em espectropolarímetro da Jasco mod. 20 (do IPT), empregando-se como solvente metanol UVASOL da Merck.
- 12) As determinações do poder rotatório específico $[\alpha]_D$, foram feitas usando-se um polarímetro digital Jasco mod. DIP - 180 (do IPT), empregando-se como solvente clorofórmio UVASOL da Merck.
- 13) Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear do Próton (RMN de ^1H) foram registrados em espectrômetros da Varian mod. EM-360 e mod. FT-80 A. O padrão utilizado como referência interna foi o tetrametilsilano (TMS). Empregando-se como solventes tetracloreto de carbono (CCl_4) e deuteroclorofórmio (CDCl_3), todos da Merck.

- 14) Os espectros de massas foram registrados em espectrômetros da VG - MICROMASS de baixa resolução do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais (NPPN - Rio de Janeiro).
- 15) Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN de ^{13}C) foram registrados em espectrômetros da Varian mod. FT-80 A. Os padrões utilizados como referência interna foram o sinal do CDCl_3 (δ : 76,9 ppm) ou tetrametilsilano (TMS δ : 0,0 ppm). O solvente utilizado foi o deuterocloroformio da Merck.
- 16) A determinação dos pontos de fusão (p.f.) foram feitas em Bloco Kofler sem correção termométrica.

7.2 - Isolamento dos Constituintes Químicos do Tegumento de V. elongata Warb.

O trabalho experimental foi iniciado com a separação dos frutos frescos de V. elongata em suas quatro partes constituintes (pericarpo, arilo, tegumento e amêndoa). 250 g. do tegumento, após tratamento prévio (secagem e moagem) foi extraído com clorofórmio a frio obtendo-se 44,4 g de extrato bruto. Deste, 10 g foram cromatografadas em coluna de sílica utilizando-se como eluente o sistema hexano:acetato de etila (8:2) previamente selecionado. As 15 frações (150 ml) resultantes desta coluna, com base na análise de CCDC, foram reagrupadas em 7 de acordo com o esquema I.

As duas primeiras frações são constituídas de ésteres alifáticos e de triglicerídeos respectivamente.

A fração 3 foi cristalizada em éter de petróleo resultando no isolamento do policetídeo Ve-1 (0,0750 g).

Duas lignanas furofurânicas foram cristalizadas em éter de petróleo a partir das frações 4 e 5. Estas foram identificadas como fargesina (Ve-2) e epieudesmina (Ve-3).

A fração 6 foi fracionada por CCDP fornecendo outra lignana furofurânica identificada como eudesmina (Ve-4) além das duas anteriormente citadas.

A fração 7 também foi submetida ao fracionamento cromatográfico utilizando-se o sistema benzeno:acetato de etila (9:1). Desta forma resultaram quatro frações: a primeira constituída de triglicerídeos; a segunda, de uma mistura de epieudesmina e eudesmina de acordo com o espectro de RMN-¹H; a terceira fração foi novamente submetida a CCDP com o mesmo sistema de eluente obtendo-se a neolignana tetraidrofurânica inê-

dita Ve-5; a quarta fração através do mesmo procedimento resultou no isolamento do policetídeo Ve-6 e da neolignana tetraidrofurânica Ve-7 (magnostelina A).

ESQUEMA I - Isolamentos dos Constituintes.

7.3 - REAÇÕES PARA COMPROVAÇÃO DO ESQUELETO CARBÔNICO

7.3.1 - Acetilação

Uma amostra de Ve-7 (0,114 g) foi tratada com anidrido acético (1 ml) e piridina (1 ml) e deixada por repouso durante 10 hs.. A mistura foi vertida sobre água gelada (15 ml) e a solução resultante submetida a extração com clorofórmio (4 10 ml). A fase orgânica foi lavada com solução de ácido clorídrico (2 N) até a eliminação dos vestígios de piridina e posteriormente lavada com água destilada (4x10 ml). Após a secagem com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado obtendo-se 0,114 g do produto de reação. Esta mistura foi submetida a CCDP e desenvolvida com o sistema benzeno:acetato de etila (9:1) por três vezes sucessivas. Assim foi obtido 0,017 g. do derivado acetilado.

7.3.2 - Hidrogenólises

Uma amostra de Ve-3 (0,100 g) foi dissolvida em metanol (10 ml) e adicionada sobre uma suspensão, previamente saturada com hidrogênio, de paládio sobre carvão (10%, 0.025 g). A mistura reagente foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente e pressão de hidrogênio um pouco superior a atmosférica, por quinze horas. O catalizador foi eliminado por filtração sobre celite e o filtrado concentrado. O resíduo foi comparado por CCDC e posteriormente com RMN-¹H de Ve-3.

No caso de Ve-7, empregou-se 0,053 g de amostra , 0,010 g de paládio sobre carvão (10%), e a mistura mantida sob agitação durante 6 hs. O produto reacional foi submetido a CCDP (benzeno:acetato de etila 9:1) para a purificação.

7.4 - Uso do reagente de deslocamento $\text{Eu}(\text{fod})_3$.

A uma solução de 0,015 g de Ve-7 em 0,5 ml de CDCl_3 foram adicionadas sucessivamente 1, 3, 5, 7, e $9 \cdot 10^{-3}$ g de $\text{Eu}(\text{fod})_3$. Após cada adição do reagente de deslocamento foram registrados espectros de RMN- ^1H a 80 MHz. Os deslocamentos induzidos ($\Delta\delta$) para os sinais de interesse foram obtidos por extrapolação gráfica para uma relação molar 1:1 de $|\text{Eu}(\text{fod})_3|$: $|\text{substrato}|$.

8 - DADOS FÍSICOS E ESPECTROMÉTRICOS DOS CONSTITUÍNTES QUÍMICOS
E ALGUNS DERIVADOS DO TEGUMENTO DE *V. elongata* Warb.

8.1 - Policetídeos

Ve - 1 1-(2',6'-Dihidroxí-4'-metoxi fenil)-12-fenil-dodecan-
1-ona

sólido amarelado p.f. 79-80° (éter de petróleo)

EM de baixa resolução: M^+ 398 ($C_{25}H_{34}O_4$)

EM: m/z (int. rel.): 398 (M^+ , 1), 367 (11), 219 (3)
205 (6), 195 (22), 182 (39), 168 (9), 167 (100) ,
153 (4), 105 (3) e 91 (15).

IV ν $\overset{\text{KBr}}{\text{max}}$ cm^{-1} : 3400, 2920, 2850, 1639, 1590, 1520 ,
1430, 1380, 1210, 1170, 1080 e 820.

RMN- ^1H (60 MHz, CDCl_3, δ): 7,20 (sl, 5 Ar-H), 5,95 (s, 2 Ar-H), 3,85 (s, 1-OCH₃), 3,10 (t, J=7,0 Hz, 2H)
2,60 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,25 (sl, 11 (CH₂)).

RMN- ^{13}C (20 MHz, CDCl_3, δ): Tabela 3, pag.

UV λ $\overset{\text{MeOH}}{\text{max}}$ nm: 210, 230, 285 e 320 (ϵ 14.200, 11.500,
12.900 e 2.200)

Ve - 6 1-(2',4',6'-Trihidroxi-3',4'-dihidrofênil)-11-fênil-undecan-1-ona
óleo amarelo

EM de baixa resolução: M^+ 372 ($C_{23}H_{32}O_4$)

EM: m/z (int. rel.): 372 (M^+ , 3), 354 (1), 262 (30), 244 (42), 183 (6), 165 (7), 137 (10), 117 (16), 105 (40), 104 (21), 92 (80), 91 (100), 83 (18), 73 (25), 71 (20), 69 (31), 59 (23), 57 (31), 55 (61), 43 (50), 29 (33).

IV: $\nu_{\max}^{\text{filme}}$ cm^{-1} : 3450, 1710, 1670, 1550, 1445, 1075, 750, 695.

RMN- ^1H (60 MHz, CDCl_3 , δ): 10,0 (s1, 1 -OH), 7,20 (s1, 5 Ar-H), 4,30 (m, 1 -OH), 3,85 (s, 1-CHOH), 3,20-2,40 (m, 8 COCH), 1,25 (s1, 10-CH₂-).

UV: $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm: 230, 275 (ϵ 13.400 e 12.300)

Ve - 6.1 1-(2',6'-Dihidroxifenil)-11-fênil-undecan-1-ona.
sólido amarelo: p.f. 68-70^o (69-71^o)

EM de baixa resolução: M^+ 354 ($C_{23}H_{30}O_3$)

EM: m/z (int. rel.): 354 (M^+ , 10), 336 (9), 326 (3), 189 (10), 165 (29), 152 (31), 149 (25), 137 (100), 91 (9).

IV $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300, 2925, 2850, 1630, 1590, 1510, 1450, 1370, 1220, 720.

RMN- ^1H (60 MHz, CDCl_3 , δ): 9,80 (s1, 2-OH), 7,23 (t, $J=8,0$ Hz, H-4'), 7,20 (m, 5 Ar-H), 6,40 (t, $J=8,0$ Hz, H-3', H-5'), 3,15 (t, $J=7,0$ Hz, 2H-2), 2,65 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H-10), 1,30 (s1, 8- CH_2 -)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ cm^{-1} : 269, 335 (ϵ 6.100, 1500)

8.2 - Lignanas Furofurânicas

Ve - 2 (1R,2R,5R,6R)-6-(3',4'-Dimetoxifenil)-2-(3'',4'' - metilenodioxifenil)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0] octano (fargesina)

sólido branco: p.f. 133-135 $^{\circ}$ (hexano)

EM de baixa resolução: M^+ 370 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$)

EM: m/z (int. rel.): 370 (M^+ , 86), 194 (16), 178 (15) 177 (88), 166 (43), 165 (100), 161 (7), 151 (70), 150 (4), 149 (22), 135 (14), 121 (9).

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2950, 2850, 1600, 1580, 1510, 1450, 1270, 1030.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 210, 230, 285 (ϵ 14600, 11100, 6450)

RMN- ^1H : (60 MHz, CDCl_3 , δ): Tabela 5, página 18.

RMN- ^{13}C : (20 MHz, CDCl_3 , δ): Tabela 7, página 22.

Ve - 3 (1R, 2S,5R,6R)-2,6-Di-(3',4'-dimetoxifenil)-3,7
-dioxabicyclo 3.3.0 octano. (epieudesmina).
cristais incolores. p.f. 128.131^o

EM de baixa resolução: M⁺ 386 (C₂₂H₂₆O₆)

EM: m/z (int. rel.): 386 (M⁺, 2), 219 (10), 194 (10)
177 (56), 166 (28), 165 (43), 151 (37), 138 (13) ,
137 (4), 135 (60).

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2950, 2850, 1610, 1590, 1520, 1460 ,
1270, 1030.

RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃, δ): Tabela 5 , página 18.

RMN-¹³C (20 MHz, CDCl₃, δ): Tabela 7 , página 22.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ cm⁻¹: 230, 280 (ϵ 17250, 7500)

Ve - 4 (1R,2S,5R,6S)-2,6-Di-(3',4'-dimetoxifenil)-3,7-
dioxabicyclo 3.3.0 octano. (eudesmina).
sólido branco: p.f. 128-131^o

EM de baixa resolução: M⁺ 386 (C₂₂H₂₆O₆)

EM: m/z (int. rel.): 386 (M⁺, 2), 219 (10), 194 (10)
177 (56), 166 (28), 165 (43), 151 (37), 135 (60).

RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃, δ): Tabela 5 , página 18

RMN-¹³C (20 MHz, CDCl₃, δ): Tabela 7 , página 22.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 230, 280 (ϵ 17250, 7500)

Ve - 4.1 rel-(8R,8'S)-9,9'-Dihidroxi-3,4,3',4'-tetrametoxi-lignana-8,8'.

Óleo amarelo

RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃ δ): 6,45-6,70 (m, 6Ar-H), 4,40 (sl, 2 -OH), 3,85 (s. -OCH₃), 3,50 (dd, J=10,0 e 2,0 Hz, H-9 e H-9'), 2,70 (dl, J=6,0 Hz, 2 H-7, 2 H-7') e 1,70-2,10)ml, 1H-8 e iH-8').

IV $\nu_{\text{filme}}^{\text{máx}}$ cm⁻¹: 3400, 2940, 2860, 1600, 1520, 1240 1150, 1030 e 930.

8.3 - Neolignanas Tetraidrofurânicas

Ve - 5 rel-(1S,2S,5R)-1-Metil-2-(3',4'-metilenodioxifenil)-5- 6R (-hidroxi-3'',4''-dimetoxibenzil) -tetraidrofurano.

Óleo amarelo

EM de baixa resolução: 372 (C₂₁H₂₄O₆)

EM: m/z (int. rel): 372 (M⁺, 23), 271 (2), 250 (3), 234 (10), 206 (32), 167 (100), 162 (15), 151 (68) , 150 (12), 149 (41), 139 (53), 55 (54), 43 (22)

IV: $\nu_{\text{filme}}^{\text{máx}}$ cm⁻¹: 3500, 2950, 2850, 1610, 1590, 1520 1470, 1420, 1270, 1140 e 1030.

RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃, δ): 7,00-6,80 (m, 6Ar-H) , 5,90 (s, -O₂CH₂), 4,85 (d, J=6,5 Hz, H-6), 4,60 (d, J=6,5 Hz, H-2), 4,10-4,30 (m, 2H-4), 3,85 (s, 4-

OCH_3), 2,75 (m, H-1), 2,10 (m, H-5), 1,75 (s1, $-\text{OH}$)
1,10 (d, $J=7,0$ Hz, 3H-8).

RMN- ^{13}C (20 MHz, CDCl_3 , δ): Tabela 9, página 31.

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 210, 230, 280 (ϵ 14.400, 11.100, 4.600)

Ve - 7 rel-(1S,2S,5R)-1-Metil-2-(3',4'-dimetoxifenil)-5 -
6R(-hidroxi-3'',4'' -dimetoxibenzil) -tetraidrofu-
rano. (magnostelina A)

Óleo amarelo, $[\alpha] = +75$ (CHCl_3 , c 0,75)

EM de baixa resolução: M^+ 388 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$)

EM: m/z (int. rel.): 388 (M^+ , 4), 287 (6), 250 (3)
222 (6), 178 (6), 177 (6), 167 (25), 167 (28), 166
(4), 165 (15).

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ cm^{-1} : 3500, 2950, 2850, 1610, 1590, 1520
1470, 1420, 1270, 1140, 1030.

RMN- ^1H (60 MHz, CDCl_3 , δ): 7,00-6,80 (m, 6Ar-H),
4,85 (d, $J=6,5$ Hz, H-6), 4,60 (d, $J=6,5$ Hz, H-2),
4,10-4,30 (m, 2H-4), 3,85 (s, 2 OCH_3), 2,75 (m, H-2),
2,10 (m, H-5), 1,75 (s, 1- OH), 1,10 (d, $J=7,0$ Hz,
3 H-8)

RMN- ^{13}C (20 MHz, CDCl_3 , δ): Tabela 9, página 31.

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 210, 230, 280 (ϵ 14200, 10900, 4400)

Ve - 7.1 (1S,2S,5R,6S)-1-Metil-2-(3'',4''-dimetoxifenil)-5-(
-hidroxi-metoxi-3''',4'''-dimetoxibenzil)-tetraidro
furano.

óleo amarelo

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ cm^{-1} : 2950, 2850, 1600, 1520, 1460, 1250 ,
1150, 1040.

RMN- ^1H (60 MHz, CDCl_3 , δ): 6,80 (s, 6Ar-H), 4,60 (d,
 $J=6,5$ Hz, H-2), 4,20 (m, H-3), 3,90 (s, -OMe), 3,25
(s, -OMe), 2,70 (m, H-1), 2,00 (m, H-6), 1,80 (sl ,
-OH), 1,10 (d, $J=7,0$ Hz, H-8)

Ve - 7.3 rel (8R, 8'S)-9'-hidroxi-3,4,3',4'-tetrametoxi-neo-
lignana-8,8'-6,7'.

sólido branco: p. f. 145-147 $^{\circ}$ (hexano)

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ cm^{-1} : 3500, 2930, 2840, 1610, 1520, 1470,
1250, 1150, 1030.

RMN- ^1H (80 MHz, CDCl_3 , δ): 6,80-6,55 (m, 4Ar-H) ,
6,20 (s, H-5), 3,50 (d, $J=10,0$ Hz, H-7'), 2,80 (m ,
H-9'), 2,00 (m, H-7), 1,60 (m, H-8 e H-8'), 1,45 (sl,
-OH), 1,10 (d, $J=7,0$ Hz, H-9)

RMN- ^{13}C (20 MHz, CDCl_3 , δ): Tabela 11, página 34.

DRO: λ^{MeOH} nm: ($|\phi|$): 240 (+1600) $_{\text{pc}}$, 257 (+120) $_{\text{v1}}$,
275 (2000) $_{\text{pc}}$ e 290 (-480).

9 - ESPECTROS DAS SUBSTÂNCIAS ISOLADAS
E DERIVADOS

- ESPECTRO 1 - IV de Ve-1

ESPECTRO 2 - EM de Ve-1

-ESPECTRO 3 - Curva no UV
de Ve-1

ESQUEMA 2 - Interpretação do EM de Ve-1.

ESPECTRO 4 - RMN - ^1H de Ve-1 em CDCl_3 .

ESPECTRO 5 - RMN - ^{13}C de Ve-1 em CDCl_3 .

ESPECTRO 6 - IV de Ve-6

-ESPECTRO 7 - RMN-¹H de Ve-6 em CDCl₃.

ESQUEMA 3 - Interpretação do EM de Ve-6.1.

ESPECTRO 8 - IV de Ve-6.1.

ESPECTRO 9 - RMN-¹H de Ve-6.1 em CDCl₃.

ESPECTRO 10 - IV de Ve-2.

ESPECTRO 11 - IV de Ve-3.

ESPECTRO 12 - IV de Ve-4.

ESPECTRO 15 - Curva no UV
de Ve-2

ESPECTRO 16 - Curva no UV
de Ve-3.

ESPECTRO 13 - EM de Ve-2.

ESPECTRO 14 - EM de Ve-3 e de Ve-4.

ESQUEMA 4 - Interpretação dos EMS de Ve-2, Ve-3 e Ve-4.

ESPECTRO 17 - Curva no UV
de Ve-4.

ESPECTRO 18 - $\text{RMN-}^1\text{H}$ de Ve-2 em CDCl_3 .

ESPECTRO 19 - RMN- ^1H de Ve-3 em CDCl_3 .

ESPECTRO 20 - RMN- ^1H de Ve-4 em CDCl_3 .

ESPECTRO 21 - IV de Ve-4.1.

ESPECTRO 22 - RMN-¹H de Ve-4.1 em CDCl₃.

ESPECTRO 23 - RMN- ^{13}C de Ve-2 em CDCl_3 .

ESPECTRO 24 - RMN- ^{13}C de Ve-3 em CDCl_3 .

ESPECTRO 25 - RMN- ^{13}C de Ve-4 em CDCl_3 .

ESPECTRO 26 - EM de Ve-5.

ESPECTRO 27 - EM de Ve-7.

ESPECTRO 28 - IV de Ve-5.

ESPECTRO 29 - IV de Ve-7.

ESPECTRO 30 - Curva no UV
de Ve-5.

ESPECTRO 31 - Curva no UV
de Ve-7.

GRÁFICO 1 - Variação dos deslocamentos químicos dos prótons de Ve-7 em função de quantidades variáveis de $\text{Eu}(\text{fod})_3$.

ESPECTROS 34 - RMN- ^1H a 80 MHz de Ve-7 com adições de $\text{Eu}(\text{fod})_3$:
a) $1 \cdot 10^{-3} \text{ g.}$ b) $3 \cdot 10^{-3} \text{ g.}$ c) $5 \cdot 10^{-3} \text{ g.}$
d) $7 \cdot 10^{-3} \text{ g.}$ e) $9 \cdot 10^{-3} \text{ g.}$

ESPECTRO 35 - IV do acetato de Ve-7.

ESPECTRO 36 - RMN-¹H do acetato de Ve-7 em CDCl₃.

ESPECTRO 37 - RMN- ^{13}C de Ve-5 em CDCl_3 .

ESPECTRO 38 - RMN- ^{13}C de Ve-7 em CDCl_3 .

ESPECTRO 39 - RMN- ^{13}C do Acetato de Ve-7.

ESPECTRO 40 - IV de Ve-7.2

ESPECTRO 41 - RMN-¹H de Ve-7.2 em CDCl₃.

ESPECTRO 42 -IV de Ve-7.3.

ESPECTRO 43 - RMN- ^1H a 80 MHz de Ve-7.3 em CDCl_3 .

ESPECTRO 44 - RMN- ^{13}C de Ve-7.3 em CDCl_3 .

ESPECTRO 45 - Curva de DRO de Ve-7.3 em MeOH.

10 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stout, G.H. e Schultes, R.E. (1973) Importance of Plant Chemical in Human Affair . Phytochemistry, 3, 351. Ed. Miller, L.P.
2. Penteado, V.C. (1976). Os alucinógenos e o mundo simbólico . E.P.U. (EDUSP). Sao Paulo.
3. Cronquist, A. (1973). Basic Botanic, pag. 23. Harper e Row. Publis. Inc., New York.
4. Dahlgren, R. (1980). Bot. J. Linn. Soc. 80, 91.
5. Hegnauer, R. (1969). Chemostaxonomie der Pflanze. vol.5 pag. 144. Birkhäuser Verlag Baseal Und Stuttgart.
6. Rodrigues, W.A. (1978). I - Botânica Sistemática das Miristicáceas do Brasil. Ciênc. Cult., Supl. 32, 12.
7. Weil, A.T. (1965). Nutmeg as a Narcotic. Econ. Bot. 19 , 194.
8. Forrest, J.E. e Heacock, R.A. (1972). Nutmeg and Mace , The Psycotropic Spices from Myristica fragrans. Lloydia, 35, 440.
9. Carlini, E.A. (1978). Psicofarmacologia dos principios ativos obtidos das miristicáceas. Ciênc. Cult., Supl. 32, 21.
10. Farnsworth, N. R. (1968). Hallucinogenic Plants. Science, 162, 1086.

11. Koch-Grunberg, T. (1923). Von Roraima zum Orinoco, , , 3, Verlag Strecher und Schronder, Stuttgart, pag. 386.
12. Ducke, A. (1938). Plantes nouvelles. Inst. Biol. Veg. 4, (1), 3.
13. Gottlieb, O.R. (1982). Ethnopharmacology versus Chemosystematics in the Search for Biologically active Principles in Plants. J. Ethnopharm. 6, 227.
14. Shultes, R.E. (1979). Evolution of the Identification of the Myristicaceous Hallucinogens of South America. J. Ethnopharm. 1, 211.
15. Shultes, R.E. (1971). De plantis toxicariis et Mundo Novo tropicale Commentationes. VIII. Miscellaneous notes of myristicaceous plants of South America. Lloydia, 31, 61.
16. Agurell, S., Holmstedt, B., Lindgren, J.E. e Shultes, R. E. (1969). Alkaloids in certain species of *Virola* and other South American plants of Ethnopharmacology . interest. Acta Chem. Scandinavica 23, 903.
17. Shultes, R.E. (1954). A new narcotic snuff from the northwest Amazon. Bot. Mus. Leaflets, Harvard University , 16, 241.
18. Le Cointe, P. (1947). Amazônia Brasileira, vol. 3, Árvores e Plantas Úteis. Ed. Nac. 2nd ed., pag. 480. São Paulo.
19. Gottlieb, O.R. (1979). Chemical on Medicinal Myristicaceae from Amazônia. J. Ethnopharm. 1, 309.

20. Gottlieb, O.R. (1974). Lignans and Neolignans. Rev. Latam. Quim 5, 1.
21. Adjamba, M.S. (1963). Progrès Récents dans la Chemie des Lignanes. Bull. Soc. Chim. Fr. 2344.
22. Barata, L.E.S., Baker, P.M., Gottlieb, O.R. e Ruveda, E. A. (1978). The Chemistry of Brazilian Myristicaceae. X. Neolignans of *V. Surinamensis*. Phytochemistry 17, 783.
23. Gottlieb, O.R. (1982). Micromolecular Evolution, Systematics and Ecology, An Essay into a Novel Botanical Discipline. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, N.Y.
24. Breitmaier, E. e Voelter, W. (1978). ^{13}C NMR Spectroscopy. Verlag Chemie, 2nd ed., Weinheim. N.Y. , pag. 77.
25. Geissman, T.A. e Crout, D.H.G. (1969). Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism. Freeman, Cooper & Company, San Francisco, pag. 169.
26. Connolly, J.D., Purushothaman, K.K. e Sarada, A. (1977). Malabaricones A-D, Novel Diarylnonanoids from *Myristica malabarica* Lam. J. Chem. Soc. Perkin I 587.
27. Cavalcante, S.H. (1983). Alguns Constituintes Químicos dos Frutos de Três Espécies de Myristicaceae. Tese de Doutorado. IQ-USP. São Paulo.
28. Lopes, L.M.X. (1980). Diarylundecanóides e Oxo-otobaínas de *V. sebífera*. Dissertação de Mestrado. IQ-USP. São Paulo.
29. Lopes, L.M.X. (1983). Constituintes Químicos dos Frutos de *V. sebífera*. Tese de Doutorado. IQ-USP. São Paulo.

30. Pelter, A. e Ward, R.S. (1978). Substituted Furofurans (2,6-Diaryl - 3,7-Dioxabicyclo | 3.3.0 | octans. Chemistry of Lignans (Rao, C.B.S.) . Andhra University Press, Waltair. pag. 227.
31. Pelter, A. e Ward, R.S. (1976). General Methods for the Assignment of Stereochemistry to 2,6-Diaryl-3,7-Dioxabicyclo | 3.3.0 | octane Lignans. Tetrahedron 32, 2783.
32. Abe, N., Yahara, S., Kubo, K., Nonaka, G., Okabe, H. e Nishioka, I. (1974). Constituents of the Bark of Xanthoxylum piperitum DC. Chem. Pharm. Bull. 22, 2650.
33. Pelter, A., Atal, C.K. e Dhar, K.L. (1976). Isolation and Structure Determination of (+)-Diaeudesmin, the First Naturally Occurring Diaxially Substituted 3,7-Dioxabicyclo | 3.3.0 | octane Lignan. J. Chem. Soc. (C) 2228.
34. Ishi, H., Hosoya, K., Ishikawa, T. e Haginuva, J. (1974) Kaikugaku 94, 309.
35. Kakisawa, H., Kusumi, T., Hsü, H. e Chen, Y.P. (1970). Structures of Lignans of Magnolia fargesii. Bull. Chem. Soc. Jap. 43, 3631.
36. Klemm, L.H. (1978). Substituted Furans. Chemistry of Lignans. (Rao C.B.S.). Andhra University Press, Waltair. pag. 175.
37. Bleaney, B. (1972). Nuclear Magnetic Resonance Shifts in Solution Due to Lanthanide Ions. J. Mag. Res. 8, 91.

38. Wright, G.E. e Wei, T.Y.T. (1973). Lanthanide Induced Shifts in the NMR Spectra of Methyl Methoxybenzoates and Methoxybenzenes. Tetrahedron 29, 3775.
39. Iida, T., Noro, Y. e Ito, K. (1983). Magnostelin A and B, Novel Lignans from Magnolia stellata. Phytochemistry 22 , 1, 211.
40. Crossley, N.S. e Djerassi, C. (1962). Veraquensin. J. Chem. Soc. 1459.
41. Hulbert, P.B., Klyne, W. e Scopes, P.M. (1981). Quiroptical Studies. Part 100. Lignans. J. Chem. Research (S), 27.
42. Seigler, D.S. (1979). Toxic Seed Lipids. Herbivores, Their Interaction with Secondary Plant Metabolites. Pag. 449. Ed. Rosenthal, G.A. e Janzen, D.H. Academic Press. N.Y.
43. Brattsten, L.B. (1979). Biochemical Defense Mechanism in Herbivores against Plant Allelochemicals. Herbivores , Their Interaction with Secondary Plant Metabolites. Pag. 199. Ed. Rosenthal, G.A. e Janzen, D.H. Academic Press , N.Y.