



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

CONSTITUINTES QUÍMICOS DE *Tabernaemontana laeta* Mart.
(APOCYNACEAE)

VOLUME 1

WALTER LUIZ BRASIL MEDEIROS

Sob Orientação do Professor
Raimundo Braz Filho

Co-orientação do Professor
Ivo José Curcino Vieira

Tese submetida como requisito
parcial para obtenção do Grau de
Philosophia Doctor em Química
Orgânica

Seropédica
Fevereiro de 2003

547.72

M488c

T

Medeiros, Walter Luiz Brasil, 1958-
Constituintes químicos de
Tabernaemontana laeta
Mart.(Apocynaceae)/ Walter Luiz
Brasil Medeiros. - 2003.
2v. : il.

Orientador: Raimundo Braz Filho.
Tese(doutorado) - Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Exatas.
Bibliografia: f. 134-139.

1. Tabernaemontana - Análise -
Teses. 2. Alcalóides indólicos -
Teses.3. Produtos naturais -
Teses.4. Plantas - Efeito dos
alcalóides - Teses. I. Braz Filho,
Raimundo. II. Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro. Instituto
de Ciências Exatas. III. Título.

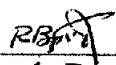
**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA**

**CONSTITUTIVOS QUÍMICOS DE *Tabernaemontana laeta* Mart.
(APOCYNACEAE)**

WALTER LUIZ BRASIL MEDEIROS

Tese submetida à UFRRJ como requisito parcial para obtenção do grau de *Philosophiae
Doctor* em Química Orgânica

APROVADA EM 13 de Fevereiro de 2003



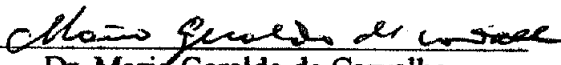
Dr. Raimundo Braz-Filho - Presidente
LCQUI-UENF




Dr. Alphonse Kelecom
Instituto de Biologia - UFF



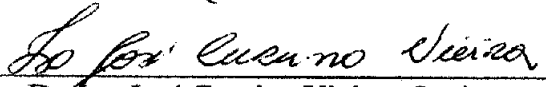
Dra. Maria Auxiliadora Coelho Kaplan
NPPN - UFRJ



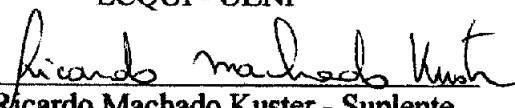
Dr. Mario Geraldo de Carvalho
DEQUIM - UFRRJ



Dra. Rosane Nora Castro
DEQUIM - UFRRJ



Dr. Ivo José Curcino Vieira - Suplente
LCQUI - UENF



Dr. Ricardo Machado Kuster - Suplente
NPPN - UFRJ

À minha filha Mariana, que ampliou meu conhecimento de amor e carinho.

À minha esposa Ana Maria, pelo amor, companheirismo e paciência durante a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Raimundo Braz Filho pela orientação, amizade, ensinamentos e pela convivência com este grande educador.

Ao Professor Ivo José Curcino Vieira pela orientação, incentivo e discussões sempre proveitosas.

Ao Professor Jan Schripsema pela realização dos espectros de RMN e a colaboração durante a execução do trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica da UFRRJ, Áurea Eschevarria, João Batista, José Carlos Netto, Marco Edilson, Mário Geraldo e Rosane pelos ensinamentos e compreensão durante a realização do curso.

Aos professores do Laboratório de Ciências Químicas da UENF, Carlos, Edmilson, Leda e Paulo por suas contribuições.

À professora Alba Livia Travassos pela cuidadosa correção de português.

Aos colegas de doutorado Ana Cristina e Paulo Afonso que me presentearam com a sua amizade.

A todos os colegas do Laboratório de Ciências Químicas da UENF: Cleonice, Lizandra, Raquel, Sérgio e Verônica.

Aos colegas do CEFET-Campos pelo apoio e compreensão durante o curso.

Ao professor José Carlos Salomão pela colaboração e apoio.

Aos técnicos do Laboratório de Ciências Químicas da UENF pela colaboração na obtenção dos espectros de infravermelho e massas.

Ao Laboratório de Ciências Químicas da UENF pela realização dos trabalhos experimentais.

Ao CEFET-Campos pela oportunidade e facilidades para a realização do curso.

Aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica da UFRRJ pela ajuda e discussão durante a realização das disciplinas teóricas.

Ao professor A. J. M. Leeuwenberg da Universidade de Wageningen – Holanda - pela classificação da espécie: objeto deste trabalho.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram no processo de formação.

Ao CNPq pela ajuda financeira concedida.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	i
ÍNDICE DE FIGURAS	iv
ÍNDICE DE ESQUEMAS	v
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	vi
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 A Família Apocynaceae Juss.	1
1.1.1 Generalidades	1
1.1.2 Alcalóides indólicos monoterpênicos	1
1.1.2.1 Considerações biossintéticas	1
1.1.2.2 Considerações quimiotaxonômicas	6
1.2 O Gênero <i>Tabernaemontana</i> e a espécie <i>Tabernaemontana laeta</i> Mart.	7
1.2.1 Considerações etnofarmacológicas	9
1.2.2 Estudos fitoquímicos	10
2 - PARTE EXPERIMENTAL	22
2.1 Material e métodos	22
2.2 Coleta do material vegetal	23
2.3 Preparação do material vegetal e dos extratos	24
2.4 Extrato hexânico das cascas das raízes de <i>Tabernaemontana laeta</i> (TH)	26
2.4.1 Isolamento dos constituintes químicos da fração TH-2	27
2.4.2 Isolamento dos constituintes químicos da fração TH-4	27
2.5 Estudo do extrato metanólico das cascas das raízes de <i>Tabernaemontana laeta</i> (TM)	28
2.5.1 Análise cromatográfica da fração TM-6	28
2.5.2 Isolamento dos constituintes químicos da fração TM-2	28

2.5.3	Fracionamento cromatográfico da fração TM-1	29
2.5.3.1	Isolamento dos constituintes químicos da fração TM-1-4	30
2.5.3.2	Isolamento dos constituintes químicos da fração TM-1-5	31
2.5.3.3	Isolamento dos constituintes químicos da fração TM-1-6	31
2.6	Extrato hexânico e diclorometânico das sementes de <i>Tabernaemontana laeta</i> (SH)	32
2.6.1	Isolamento dos constituintes químicos da fração SH-3	33
2.7	Extrato metanólico das sementes de <i>Tabernaemontana laeta</i> (SM)	33
2.7.1	Isolamento dos constituintes químicos da fração SM-3	34
2.7.2	Isolamento dos constituintes químicos da fração SM-4	35
2.7.3	Isolamento dos constituintes químicos da fração SM-5	35
2.8	Estudo da fração em diclorometano da extração ácido/base das folhas de <i>Tabernaemontana laeta</i> (FD)	36
2.8.1	Isolamento dos constituintes químicos da fração FD-3	37
2.8.2	Isolamento dos constituintes químicos da fração FD-4	38
2.8.2.1	Isolamento dos constituintes químicos da fração FD-4-4	39
2.8.2.2	Isolamento dos constituintes químicos da fração FD-4-5	40
2.9	Extrato hexânico dos frutos de <i>Tabernaemontana laeta</i> (FH)	40
2.9.1	Isolamento dos constituintes químicos da fração FH-2	41
2.9.1.1	Isolamento dos constituintes químicos da fração FH-2-2	42
2.9.1.2	Isolamento dos constituintes químicos da fração FH-2-4	42
2.9.1.3	Isolamento dos constituintes químicos da fração FH-2-6	43
3	- RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
3.1	Substâncias isoladas de <i>Tabernaemontana laeta</i>	44
3.2	Determinação estrutural	44
3.2.1	Alcalóides indólicos monoterpênicos	44
3.2.1.1	Considerações preliminares	44
3.2.1.2	Alcalóides com esqueleto do tipo Ibogano	47
3.2.1.2.1	Alcalóide 1	47

3.2.1.2.2 Alcalóides 2 e 3	51
3.2.1.2.3 Alcalóide 4	57
3.2.1.2.4 Alcalóide 5	60
3.2.1.2.5 Alcalóide 6	64
3.2.1.2.6 Alcalóide 7	67
3.2.1.2.7 Alcalóide 8	70
3.2.1.3 Alcalóide com esqueleto plumerano	73
3.2.1.3.1 Alcalóide 9	73
3.2.1.4 Alcalóides com esqueleto aspidospermatano	78
3.2.1.4.1 Alcalóide 10	78
3.2.1.5 Alcalóides com esqueleto corinanteano	80
3.2.1.5.1 Alcalóide 11	80
3.2.1.5.2 Alcalóide 12	85
3.2.1.6 Alcalóides <i>bis</i> -indólicos	88
3.2.1.6.1 Alcalóides 13 e 14	88
3.2.1.6.2 Alcalóide 15	97
3.2.2 Triterpenos	102
3.2.2.1 Triterpeno 16	102
3.2.2.2 Triterpeno 17	107
3.2.2.3 Triterpeno 18	112
3.2.2.4 Triterpeno 19	117
3.2.2.5 Mistura dos triterpenos 20, 21, 22 e 23	122
3.2.3 Esteróides	125
3.2.3.1 Esteróide 24	125
3.2.3.2 Esteróide 25	125
3.3 Atividades farmacológicas	126
3.4 Dados físicos e espectrométricos das substâncias isoladas	127
4 - CONCLUSÕES	132
5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	134

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Classificação botânica da espécie <i>Tabernaemontana laeta</i>	8
Tabela 2: Fracionamento cromatográfico do extrato hexânico das cascas das raízes de <i>Tabernaemontana laeta</i> (TH)	26
Tabela 3: Fracionamento cromatográfico da fração TH-2	27
Tabela 4: Fracionamento cromatográfico da fração TH-4	28
Tabela 5: Fracionamento cromatográfico da fração TM-2	29
Tabela 6: Fracionamento cromatográfico da fração TM-1	29
Tabela 7: Fracionamento cromatográfico da fração TM-1-4	30
Tabela 8: Fracionamento cromatográfico da fração TM-1-4-3	30
Tabela 9: Fracionamento cromatográfico da fração TM-1-5	31
Tabela 10: Fracionamento cromatográfico da fração TM-1-6	32
Tabela 11: Fracionamento cromatográfico do extrato hexânico e diclorometânico das sementes de <i>Tabernaemontana laeta</i> (SH)	32
Tabela 12: Fracionamento cromatográfico da fração SH-3	33
Tabela 13: Fracionamento cromatográfico do extrato metanólico das sementes de <i>Tabernaemontana laeta</i> (SM)	34
Tabela 14: Fracionamento cromatográfico da fração SM-3	34
Tabela 15: Fracionamento cromatográfico da fração SM-4	35
Tabela 16: Fracionamento cromatográfico da fração SM-5	36
Tabela 17: Fracionamento cromatográfico da fração SM-5-3a	36
Tabela 18: Fracionamento cromatográfico da fração FD	37
Tabela 19: Fracionamento cromatográfico da fração FD-3	38
Tabela 20: Fracionamento cromatográfico da fração FD-4	39
Tabela 21: Fracionamento cromatográfico da fração FD-4-4	39
Tabela 22: Fracionamento cromatográfico da fração FD-4-5	40
Tabela 23: Fracionamento cromatográfico do extrato hexânico dos frutos de <i>Tabernaemontana laeta</i> (FH)	41
Tabela 24: Fracionamento cromatográfico da fração FH-2	41

Tabela 25: Fracionamento cromatográfico da fração FH-2-2	42
Tabela 26: Fracionamento cromatográfico da fração FH-2-4	42
Tabela 27: Fracionamento cromatográfico da fração FH-2-6	43
Tabela 28: Atribuição dos sinais dos átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos com base na análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBD e RMN ^{13}C -DEPT (em CDCl_3) e informações para dedução da fórmula molecular de 1	48
Tabela 29: Dados de RMN ^1H (300 MHz) e RMN ^{13}C (75MHz) do alcalóide 1	51
Tabela 30: Dados de RMN ^1H (300 MHz) e RMN ^{13}C (75MHz) dos alcalóides 2 e 3	55
Tabela 31: Dados de RMN ^1H (400 MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz), e comparação com dados da literatura, para o alcalóide 4 e 4a	60
Tabela 32: Dados de RMN ^1H (400 MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz) da substância 5	62
Tabela 33: Dados de RMN ^1H (400 MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz) da substância 6	66
Tabela 34: Dados de RMN ^1H (400 MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz) da substância 7	69
Tabela 35: Dados de RMN ^1H (400 MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz) da substância 8	72
Tabela 36: Atribuição dos sinais dos átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos com base na análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBD e RMN ^{13}C -DEPT (em CDCl_3) e informações para dedução da fórmula molecular de 9	74
Tabela 37: Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C , inclusive resultados fornecidos pelos espectros 1H-1H-COSY e HETCOR $^nJ_{\text{CH}}$ (n=1, 2 e 3) para o alcalóide 9	76
Tabela 38: Dados de RMN ^1H (400 MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz) da substância 10	80
Tabela 39: Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C para o alcalóide 11	83
Tabela 40: Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C para o alcalóide 12	87

Tabela 41: Dados de RMN ^1H (400 MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz) para conodurina (13)	94
Tabela 42: Dados de RMN ^1H (400 MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz) para voacamina (14)	95
Tabela 43: Dados de ^1H - ^1H -NOESY para os alcalóides <i>bis</i> -indólicos 13 e 14	96
Tabela 44: Dados de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para tabernamina (15)	100
Tabela 45: Dados de ^1H - ^1H -NOESY para o alcalóide <i>bis</i> -indólico 15	101
Tabela 46: Atribuição dos sinais dos átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos com base na análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBD e RMN ^{13}C -APT (em CDCl_3) e informações para dedução da fórmula molecular de 16	103
Tabela 47: Dados de RMN ^1H (300 MHz) e RMN ^{13}C (75 MHz) do triterpeno 16	106
Tabela 48: Atribuição dos sinais dos átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos com base na análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBD e RMN ^{13}C -DEPT (em CDCl_3) e informações para dedução da fórmula molecular de 17	108
Tabela 49: Dados de RMN ^1H (300 MHz) e RMN ^{13}C (75 MHz) do triterpeno 17	111
Tabela 50: Atribuição dos sinais dos átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos com base na análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBD e RMN ^{13}C -APT (em CDCl_3) e informações para dedução da fórmula molecular de 18	113
Tabela 51: Dados de RMN ^1H (300 MHz) e RMN ^{13}C (75 MHz) do triterpeno 18	115
Tabela 52: Atribuição dos sinais dos átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos com base na análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBD e RMN ^{13}C -APT (em CDCl_3) e informações para dedução da fórmula molecular de 19	118
Tabela 53: Dados de RMN ^1H (300 MHz) e RMN ^{13}C (75 MHz) do triterpeno 19	121
Tabela 54: Dados de RMN ^{13}C (50 MHz) dos triterpenos 20 21, 22 e 23 e das substâncias-modelo 20a, 20b, 21a, 22a e 23a	124

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Formação da strictosidina	2
Figura 2: Formação das subclasses corinanteano, aspidoespermatano e ibogano por rearranjos na cadeia terpenoídica do esqueleto da strictosidina	3
Figura 3: Esqueletos básicos dos alcalóides indólicos monoterpênicos.	4
Figura 4: Formação da ajmalicina, 19-epiajmalicina e tetraidroalstonina em <i>Rauvolfia serpentina</i>	5
Figura 5: Fotografia de um espécime de <i>Tabernaemontana laeta</i> em floração	8
Figura 5a: Fotografia das flores de <i>Tabernaemontana laeta</i>	9
Figura 5b: Fotografia dos frutos e sementes de <i>Tabernaemontana laeta</i>	9
Figura 6: N ^o de estruturas dos tipos/subtipos de esqueletos nas espécies de <i>Tabernaemontana</i>	12
Figura 7: Metabólitos secundários isolados de <i>Tabernaemontana laeta</i>	45
Figura 8: Espectro de massas do vobasinol (Mo-3)	90
Figura 9: Esqueletos de triterpenos pentacíclicos com metilas nos carbonos 19 e 20	104
Figura 10: Principais interações observadas no espectro de ¹ H- ¹ H-NOESY do triterpeno 17	110

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1a: Fluxograma da preparação dos extratos das cascas das raízes de <i>Tabernaemontana laeta</i>	24
Esquema 1b: Fluxograma da preparação dos extratos das sementes de <i>Tabernaemontana laeta</i>	25
Esquema 1c: Fluxograma da preparação do extrato ácido/base das folhas de <i>Tabernaemontana laeta</i>	25
Esquema 1d: Fluxograma da preparação dos extratos dos frutos de <i>Tabernaemontana laeta</i>	26
Esquema 2: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas (CG/EM) dos alcalóides 1, 2, e 3	56
Esquema 3: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas das substâncias 4 e 5.	63
Esquema 4: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas da substância 9	77
Esquema 5: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas da substância 11	84
Esquema 6: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas da substância 16	105
Esquema 7: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas da substância 17	109
Esquema 8: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas da substância 18	116

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

2D	- bidimensional
ác.	- ácidos
AcOEt	- acetato de etila
APT	- “attached proton test”
CCDA	- cromatografia em camada delgada analítica
CDCl ₃	- clorofórmio deuterado
CG/EM	- cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas
cm ⁻¹	- centímetro recíproco
COLOC	- “correlation spectroscopy via long-range coupling”
COSY	- “correlated spectroscopy”
d	- sinal duplo
dd	- duplo sinal duplo
dec.	- decomposição
DEPT	- “distortionless enhancement by polarization”
dl	- sinal duplo largo
DMSO	- dimetilsulfóxido
dq	- duplo sinal quádruplo
dt	- duplo sinal triplo
EM	- espectrometria de massas
ESMS	- “electron spray mass spectroscopy”
esp.	- espectro
eV	- elétron-volt
HBBD	- “hydrogen broad band decoupled”
HETCOR	- “heteronuclear correlation spectroscopy”
HMBC	- “heteronuclear multiple-bond connectivity”
HMQC	- “heteronuclear multiple-quantum coherence”
Hz	- Hertz

ID	- injeção direta
IDH	- índice de deficiência de hidrogênio
IE	- impacto de elétrons
imp.	- impuro
impur.	- impurezas
int. rel.	- intensidade relativa
IV	- infravermelho
<i>J</i>	- constante de acoplamento
lit.	- literatura
m	- sinal múltiplo
<i>m/z</i>	- relação massa/carga
MeOH	- metanol
MHz	- Megahertz
mist.	- mistura
n.	- número
nm	- nanômetro
NOE	- efeito nuclear de Overhauser
NOESY	- “nuclear Overhauser effect spectroscopy”
pág.	- página
pf.	- ponto de fusão
ppm	- partes por milhão
q	- sinal quádruplo
Rf	- fator de retenção
RMN	- ressonância magnética nuclear
RMN ¹³ C	- ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN ¹ H	- ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	- sinal simples
sl	- sinal simples largo

SNC	- Sistema Nervoso Central
t	- sinal triplo
tl	- sinal triplo largo
TMS	- tetrametilsilano
UV	- ultravioleta
v.	-volume
var.	- variedade
δ	- deslocamento químico em partes por milhão
θ	- ângulo do pulso

RESUMO

MEDEIROS, Walter Luiz Brasil. Constituintes químicos de *Tabernaemontana laeta* Mart. (Apocynaceae). Seropédica: UFRRJ, 2003, 2 v., v. 1, 139 p., v. 2, 138 p. Tese - Doutorado em Química Orgânica, Química de Produtos Naturais).

A família Apocynaceae é conhecida principalmente pela bioprodução de alcalóides indólicos, sendo muitas de suas espécies utilizadas desde tempos antigos na medicina popular e em rituais místicos e, atualmente, várias delas são utilizadas como fonte natural de substâncias de interesse científico e econômico, principalmente para a indústria farmacêutica. Dentre os diversos gêneros desta família, *Tabernaemontana* se destaca pela grande variedade e número de alcalóides indólicos monoterpênicos. O trabalho visa ao estudo da composição química das cascas das raízes, folhas, frutos e sementes da espécie *Tabernaemontana laeta* Mart. Do estudo foram isoladas vinte e cinco substâncias, sendo oito alcalóides indólicos monoterpênicos com esqueleto ibogano: coronaridina (1), voacangina (2), isovoacangina (3), 19-(S)-heyneanina (4), isovoacristina (5), 3-oxoisovoacangina (6), ibogaína (7) e iboxigaína (8); um alcalóide indólico monoterpênico com esqueleto plumerano: tabersonina (9); um com esqueleto aspidospermatano: apparicina (10); dois com esqueleto corinanteano: vobasina (11) e Nb-metilvoachalotina (12); três alcalóides *bis-indólicos*: voacamina (13), conodurina (14) e tabernamina (15); oito triterpenos 3-*O*-acetilados, sendo sete pentacíclicos: 3 β -*O*-acetil-ursa-20-en-22-ona (16), 3 β -*O*-acetil-D-friedoursa-14-en-16-ona (17), 3 β -*O*-acetil-ursa-12-en-1 β , 1 α -diol (18), 3-*O*-acetil- α -amirina (20), 3-*O*-acetil- β -amirina (21), 3-*O*-acetil-lupeol (22) e 3-*O*-acetil-taraxerol (23); um triterpeno tetracíclico com esqueleto damarano: 3 β -*O*-acetil-20,24-epóxidamarano (19) e dois esteróides: β -sitosterol (24) e 3 β -*O*-D-glicopiranosil- β -sitosterol (24). Entre estas substâncias o alcalóide 12 e o triterpeno 19 são substâncias inéditas na literatura como produtos naturais. A determinação estrutural das substâncias isoladas foi feita a partir de informações obtidas nos espectros de infravermelho (IV) e massas (EM) e, principalmente, pela análise completa dos dados espectroscópicos de RMN ^1H e ^{13}C , incluindo experimentos bidimensionais (^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^1H -NOESY, HETCOR, HMQC e HMBC) permitindo corrigir e ampliar dados da literatura.

Palavras-chave: Alcalóides indólicos, triterpenos, elucidação estrutural.

Comitê: Raimundo Braz Filho - UFRRJ (Orientador), Ivo José Curcino Vieira - UENF (Co-orientador).

ABSTRACT

MEDEIROS, Walter Luiz Brasil. Chemical constituents of *Tabernaemontana laeta* Mart. (Apocynaceae). Seropédica: UFRRJ, 2003, 2 v., v. 1, 139 p. v. 2, 138 p. (Thesis-Doctorate in Organic Chemistry, Chemistry of Natural Products).

The family Apocynaceae is specially known for the bioproduction of indole alkaloids. Many species of this family are used since old times in popular medicine and in mystic rituals, and nowadays several species are used as natural source of substances of scientific and economic interest, mainly for the pharmaceutical industry. Among the genera of this family, *Tabernaemontana* stands out for the great variety and number of monoterpenoid indole alkaloids. The purpose of this work seeks was the phychemical investigation of the barks of the roots, leaves, fruits and seeds of the species *Tabernaemontana laeta* Mart. During this study twenty-five substances were isolated: eight monoterpenoid indole alkaloids with an ibogan skeleton: coronaridine (1), voacangine (2), isovoacangine (3), 19-(S)-heyneanine (4), isovoacristine (5), 3-oxoisovoacangine (6), ibogaine (7) and iboxygaine (8); one with a plumeran skeleton: tabersonine (9); one with an aspidospermatan skeleton: apparicine (10); two with a corynanthean skeleton: vobasine (11) and N_b-methylvoachalotine (12); three *bis*-indole alkaloids: voacamine (13), conodurine (14) and tabernamine (15); eight triterpenes, of which seven pentacyclic: 3 β -O-acetyl-urs-20-en-22-one (16), 3 β -O-acetyl-D-friedours-14-en-16-one (17), 313 -O-acetyl-urs-12-en-1 β , 1 lct-diol (18), 3 β -O-acetyl- α -amyrin (20), 3 β -O-acetyl- β -amyrin (21), 313-O-acetyl-lupeol (22) and 3-O-acetyl-taraxerol (23) and one tetracyclic with dammarane skeleton: 3 β -O-acetyl-20,24-epoxydammarane (19) and two sterols: β -sitosterol (24) and 3 β -O-D-glicopyranosil- β -sitosterol (24). Among these substances the alkaloid 12 and the triterpene 19 were new natural products. The isolated substances were identified through their spectral data, especially NMR. The full assignment of the spectra led in several cases to the correction of previously published assignments.

Key words: Indole alkaloids, triterpenes, structural elucidation.

Committee: Raimundo Braz Filho - UFRRJ (Advisor), Ivo José Curcino Vieira - UENF (Co-advisor).

1 – INTRODUÇÃO

1.1 A Família Apocynaceae Juss.

1.1.1 Generalidades

A família Apocynaceae Juss. pertence à ordem Gentianales, classe Dicotyledoneae, subclasse Asteridae, divisão Angiospermae. É constituída de 163 gêneros e aproximadamente 1850 espécies, muitas destas encontradas no Brasil (Mabberley, 1997).

Muitas plantas dessa família são usadas desde tempos antigos na medicina popular, em rituais mágico-religiosos ou como veneno para flechas (*Tabernanthe iboga* – rituais místicos; *Tabernaemontana grassa* – anestésico local e veneno para flechas, entre outras) (Neuwinger, 1998). Na medicina moderna, substâncias extraídas de Apocynaceae são de uso corrente, citando a título de exemplo a vimblastina e vincristina (*Catharanthus roseus*), utilizadas na quimioterapia antineoplásica e a reserpina (*Rauvolfia serpentina*) usada correntemente como droga anti-hipertensiva e tranqüilizante (Schmeller & Wink, 1998). As substâncias acima citadas são alcalóides do tipo indólicos monoterpênicos, e são responsáveis pelas atividades farmacológicas das plantas dessa família. Pela sua importância, os alcalóides e as plantas que os contêm, têm sido objeto de estudos fitoquímicos, biossintéticos, etnofarmacológicos, farmacológicos, farmacognósticos, quimiotaxonômicos e de cultivo de células vegetais visando à produção em escala industrial de substâncias com interesse econômico, além de servirem como modelo para síntese de compostos biologicamente ativos.

1.1.2. Alcalóides indólicos monoterpênicos

1.1.2. 1. Considerações biossintéticas

Dentre as várias classes de alcalóides indólicos, os monoterpênicos apresentam uma grande variedade estrutural. Uma característica interessante deste grupo de alcalóides é a origem biossintética comum: todos eles têm o mesmo precursor – a strictosidina – que é um glicosídeo formado pela condensação de uma molécula de triptamina (oriunda do triptofano por uma reação de descarboxilação) com um aldeído monoterpênico denominado secologanina (**Figura 1**, pág. 2) (Bruneton, 1995).

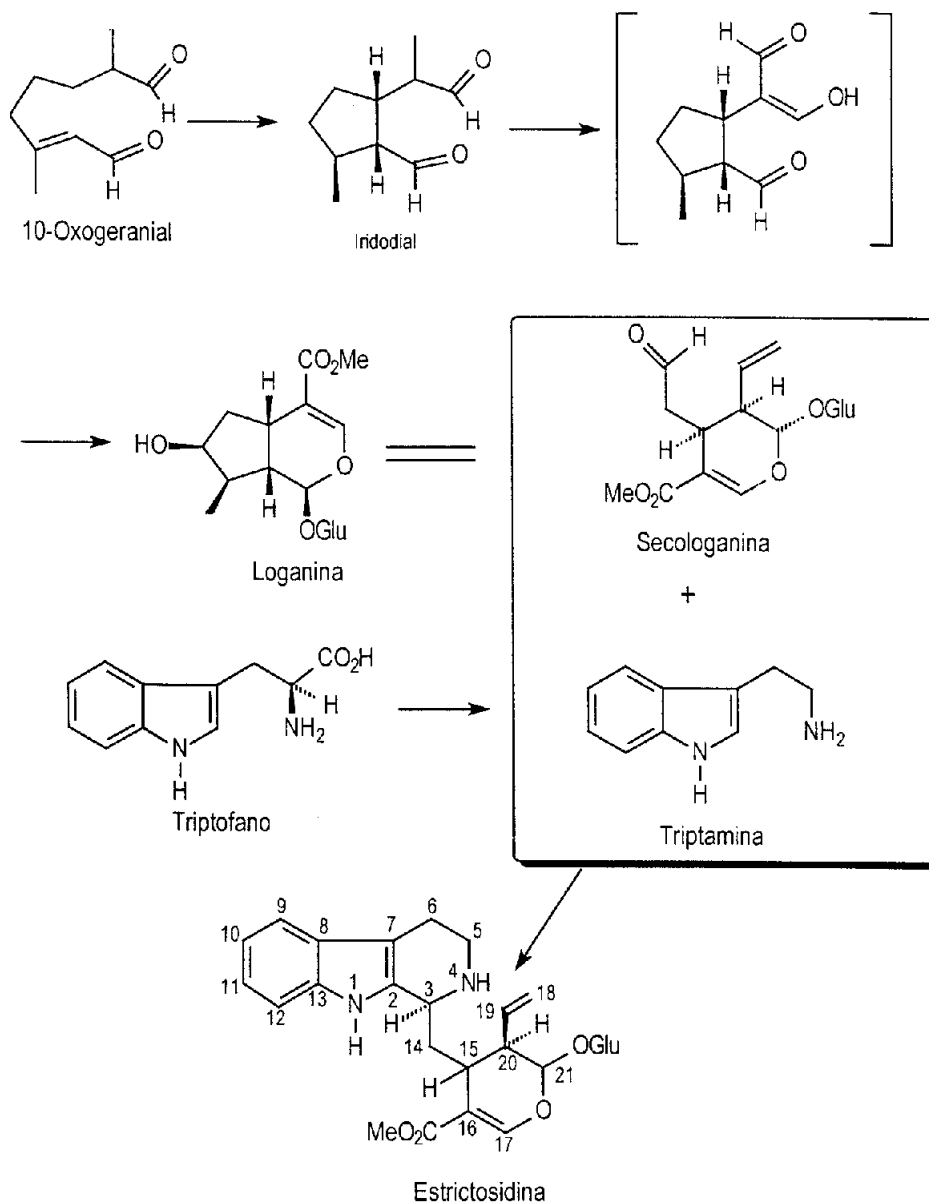


Figura 1: Formação da estrictosidina.

Rearranjos na parte terpenoídica da estrictosidina leva à formação de diferentes classes, apresentadas na **Figura 2** (pág. 3) (Bruneton, 1995) que, com base na biogênese são classificados em três classes:

- Classe I** – Alcalóides em que a unidade monoterpênica não sofre rearranjos (esqueletos corinanteano e estricnano);
- Classe II** – Alcalóides com rearranjo nos carbonos C-17 → C-20 da unidade monoterpenoídica (esqueleto aspidospermatano);
- Classe III** – Alcalóides com rearranjo nos carbonos C-17 → C-14 da unidade monoterpenoídica (esqueleto ibogano).

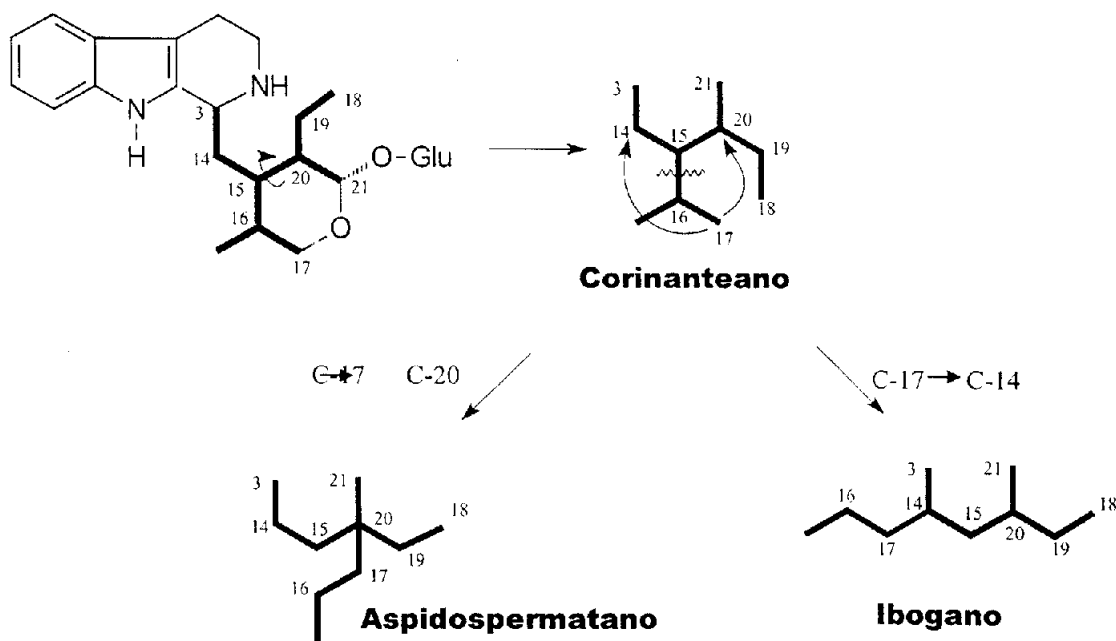
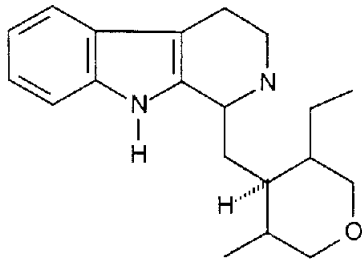


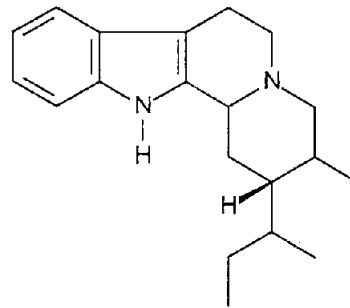
Figura 2: Formação das classes corinanteano, aspidospermatano e ibogano por rearranjos na cadeia terpenoídica do esqueleto da strictosidina.

As classes são subdivididas em nove tipos principais de esqueletos: vincosano, vallesiachotamano, corinanteano, estricnano, aspidospermatano, plumerano, eburnano, ibogano e tacamano (**Figura 3**, pág. 4), e seus subtipos, dependendo das características de seus esqueletos, de acordo com a classificação de Kisakürek e Hesse (Kisakürek & Hesse, *citado por* Danieli & Palmisano, 1986) e contam com aproximadamente 3300 alcalóides isolados (Cancelieri, 2001).

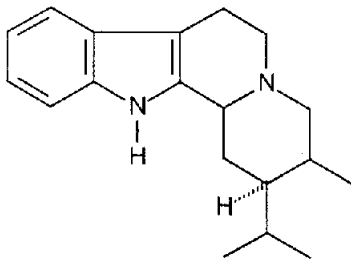
As etapas e os mecanismos que levam à formação desses esqueletos são conhecidos parcialmente, visto que muitas enzimas envolvidas neste processo ainda não foram isoladas e caracterizadas. Substâncias de interesse farmacológico e econômico como a vimblastina e vincristina possuem as últimas etapas biossintéticas elucidadas (Bruneton, 1995; Roberts, 1998; Schripsema, 1999). A proposta de formação enzimática dos alcalóides ajimalicina, 19-epiajimalicina e tetraidroalstonina, pertencentes à subclasse corinanteano, em *Rauvolfia serpentina*, é apresentada na **Figura 4** (pág. 5), a título de exemplo.



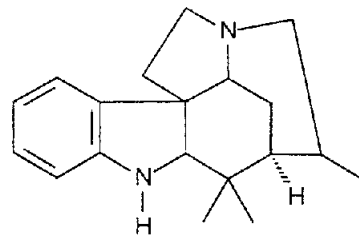
Vincosano



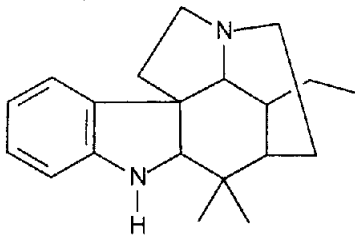
Valesiacotamano



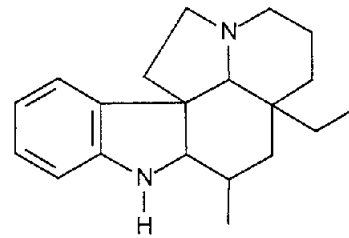
Corinanteano



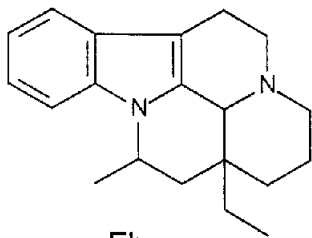
Estricano



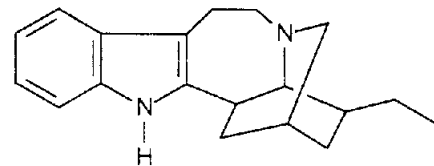
Aspidospermatano



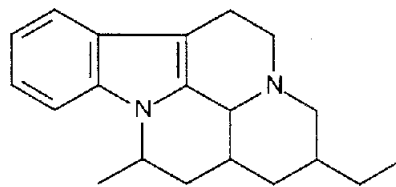
Plumerano



Eburnano



Ibogano



Tacamano

Figura 3: Esqueletos básicos dos alcalóides indólicos monoterpênicos.

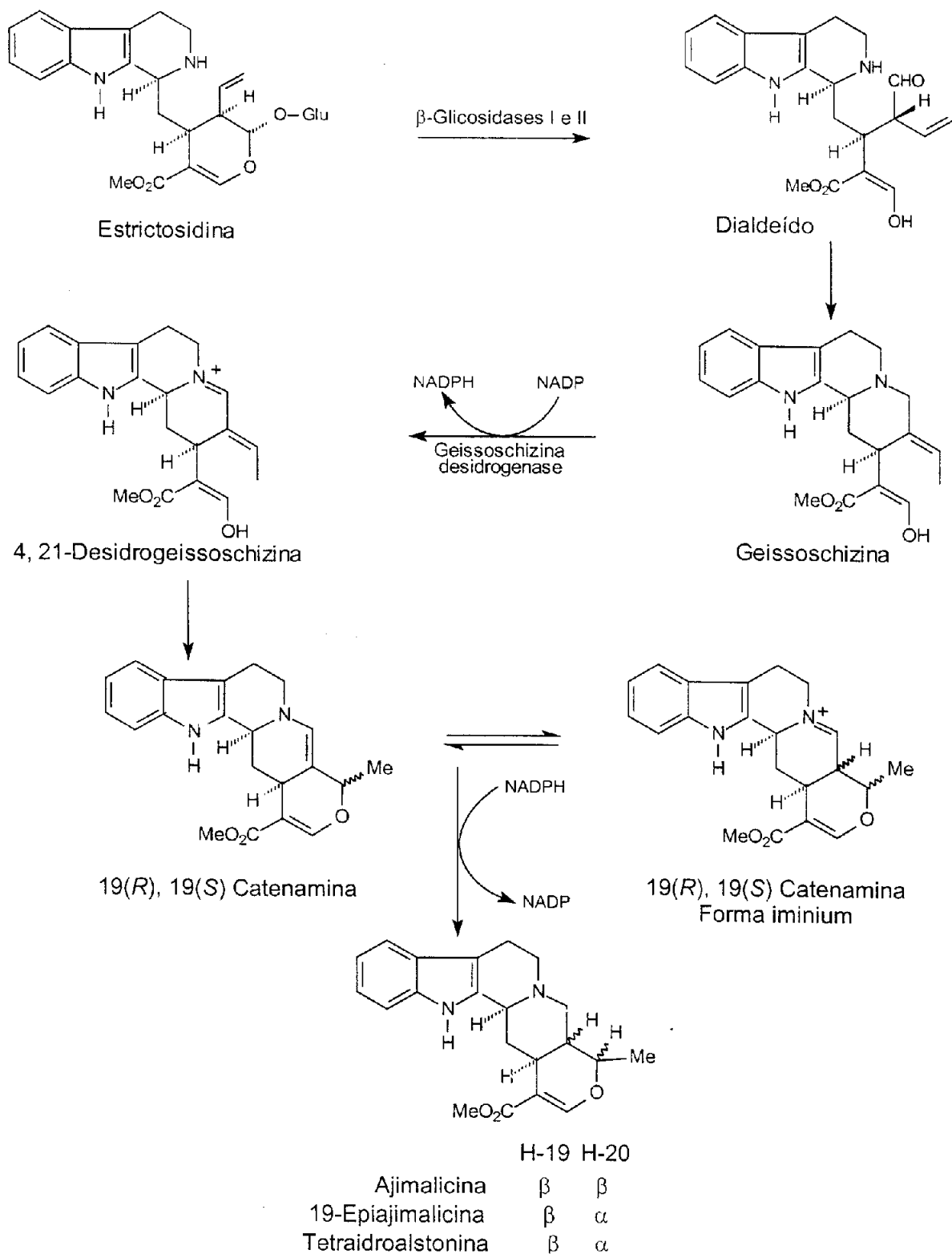
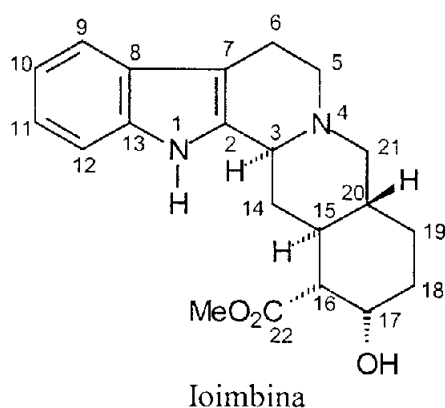


Figura 4: Formação da ajmalicina, 19-epiajmalicina e tetraidroalstonina em *Rauwolfia serpentina*.

O sistema de numeração utilizado para os esqueletos dos alcalóides indólicos monoterpênicos está relacionado à sua biogênese e tem como base o alcalóide ioimbina (Schripsema *et al.*, 1999).



1.1.2.2 – Considerações quimiotaxonômicas

A família Apocynaceae, juntamente com as famílias Rubiaceae e Loganiaceae, produz alcalóides indólicos monoterpênicos, sendo que a família Apocynaceae contém a maioria dos alcalóides isolados e comercializados (Bruneton, 1995). Botânicos classificam-na em três subfamílias: Plumerioidae, Cerberoidae e Echitoidae. Alcalóides têm sido isolados de espécies de todas essas subfamílias, mas alcalóides indólicos têm sido encontrados somente em Plumerioidae. Esta subfamília é dividida em sete tribos e destas, quatro produzem alcalóides indólicos. São elas: Carisseae, Tabernaemontaneae, Alstonieae (Plumerieae) e Rauvolfieae. Todos os seus gêneros produzem alcalóides da classe I; as Rauvolfieae bioproduzem, principalmente, esqueletos do tipo corinanteanos e seus derivados (heteroioimbanos, ioimbanos); aspisdospermatanos (classe II) são encontrados nas espécies das tribos Plumerieae, Carisseae e Tabernaemontaneae. O esqueleto ibogano (classe III), com poucas exceções (*Catharanthus*, entre outros), são encontrados na tribo Tabernaemontaneae (Bruneton, 1995; Danieli & Palmisano, 1986).

Em termos evolutivos, das três famílias acima citadas, Apocynaceae é considerada a mais evoluída, sendo Loganiaceae o ancestral comum das outras duas, o que é corroborado pela complexidade dos alcalóides indólicos encontrados. Somente em Apocynaceae encontramos alcalóides indólicos monoterpênicos das classes II e III (Bruneton, 1995). As quatro tribos acima citadas são bastante diferenciadas morfológicamente, porém os limites de gênero e nomenclatura da tribo Tabernaemontaneae têm sido confusas, tornando-se objeto de discussões por mais de um

século (Danieli & Palmisano, 1986). Com relação ao gênero *Tabernaemontana*, por muitos anos este nome tem sido restrito a espécies encontradas nas Antilhas, na América Central e no Noroeste da América do Sul, enquanto que espécies encontradas no Brasil são classificadas como pertencentes ao gênero *Peschiera* A. DC. Espécies do Sul da Ásia e Austrália são agrupadas como *Ervatamia* (Danieli & Palmisano, 1986). Em publicações recentes, Leeuwenberg tem revisto estes gêneros e, por características morfológicas reagrupa várias espécies do gênero *Peschiera* e *Ervatamia*, como *Tabernaemontana* (Leeuwenberg, 1994), sendo usada aqui a presente classificação. O estudo fitoquímico de espécies desses gêneros contribui para diferencia-los, principalmente na composição dos alcalóides encontrados nessas plantas.

1.2. O Gênero *Tabernaemontana* e a espécie *Tabernaemontana laeta* Mart.

O gênero *Tabernaemontana* possui 99 espécies, sendo 27 encontradas no Brasil (Leeuwenberg, 1994). Esse é especialmente rico em alcalóides indólicos monoterpênicos, que são marcadores químicos úteis do gênero e também têm grande valor para a classificação de suas espécies. A classificação de espécies somente com base em características morfológicas tem sido difícil, levando a numerosa sinonímia, a exemplo da espécie objeto deste estudo (*Tabernaemontana laeta* Mart.), que apresenta o sinônimo homotípico *Peschiera laeta* (Mart.) Miers, e os sinônimos heterotípicos *Tabernaemontana laeta* var. *publiflora* Muell. Arg., *T. laeta* var. *minor* Muell. Arg., *T. laeta* var. *densa* Muell. Arg., *T. spixiana* Mart. Ex Muell. Arg. e *T. breviflora* Muell. Arg. (Leeuwenberg, 1994). O gênero *Tabernaemontana* faz parte do estudo fitoquímico do grupo de trabalho do Setor de Química de Produtos Naturais da Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF) coordenado pelos professores Ivo José Curcino Vieira e Raimundo Braz Filho. O estudo foi iniciado com a espécie *Tabernaemontana laeta* Mart. (*Peschiera laeta*) (Tabela 1, pág. 8), identificada e classificada pelo Prof. A. J. M. Leeuwenberg da Wageningen Agricultural University – Holanda, onde sua exsicata encontra-se depositada.

Tabela 1: Classificação botânica da espécie *Tabernaemontana laeta* (Mabberley, 1997).

CLASSIFICAÇÃO BOTÂNICA	
DIVISÃO	ANGIOSPERMA
CLASSE	DICOTILEDONEAE
SUBCLASSE	ASTERIDAE
ORDEM	GENTIANALES
FAMÍLIA	APOCYNACEAE
GÊNERO	<i>Tabernaemontana</i>
ESPÉCIE	<i>Tabernaemontana laeta</i> Mart.

A espécie em questão é endêmica da região Sudeste do Brasil sendo que, até o início deste trabalho contava com apenas duas investigações fitoquímicas publicadas com o sinônimo *Peschiera laeta* (Votický *et al.*, 1977; Jahodár *et al.*, 1974) e uma investigação de atividades biológicas (You *et al.*, 1994). Esta espécie é conhecida na região Norte e Noroeste fluminense como “esperta” ou “guarana”, sendo considerada uma planta venenosa para animais, e produz um látex que é utilizado popularmente para eliminar bernes em reses. As fotografias de um espécime, das flores, dos frutos e das sementes são apresentadas nas **Figura 5** (pág. 8), **Figura 5a** (pág. 9) e **Figura 5b** (pág. 9), respectivamente.

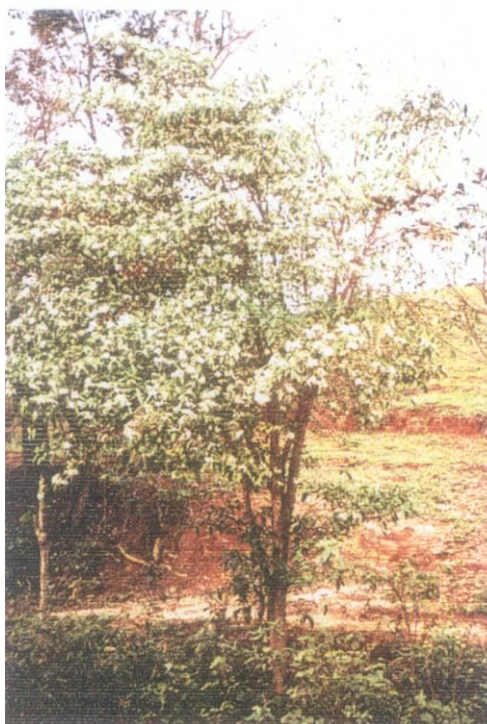


Figura 5: Fotografia de um espécime de *Tabernaemontana laeta* em floração.



Figura 5a: Fotografia das flores de *Tabernaemontana laeta*.

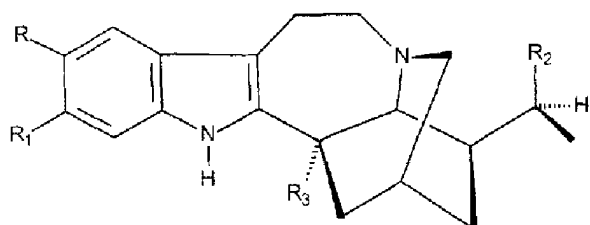


Figura 5b: Fotografia dos frutos e sementes de *Tabernaemontana laeta*.

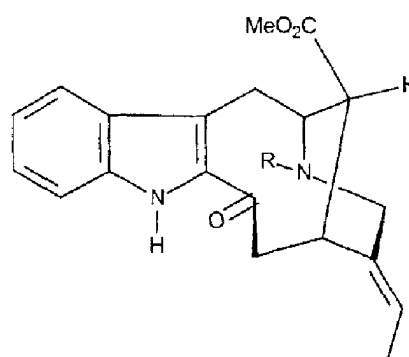
1.2.1 Considerações etnofarmacológicas

Espécies do gênero *Tabernaemontana* têm sido utilizadas na África como veneno de flechas e na medicina popular. *Tabernaemontana crassa* faz parte de um preparado para veneno de flechas no Sudoeste da Costa do Marfim. O extrato dos caules é usado na medicina tradicional para acalmar “ataques epiléticos e insanidades mentais” (Neuwinger, 1998).

Vários alcalóides indólicos isolados dessa espécie que têm sido investigados farmacologicamente (ibogaína (I), ibogamina (II), coronaridina (III), voacangina (IV), isovoacangina (V), voacristina (VI) e vobasina (VII)) apresentam atividade estimulante do sistema nervoso central. A decocção de folhas tem uso popular como anestésico local em procedimentos ortopédicos, sendo que dois alcalóides – a vobasina (VII) e perivina (VIII) – são provavelmente os responsáveis por tais efeitos, onde a perivina possui uma atividade anestésica duas vezes maior que a cocaína (Neuwinger, 1998).



- I R=MeO, R₁=R₂=R₃=H
- II R=R₁=R₂=R₃=H
- III R=R₁=R₂=H, R₃=CO₂Me
- IV R=MeO, R₁=R₂=H, R₃=CO₂Me
- V R₁=MeO, R=R₂=H, R₃=CO₂Me
- VI R=MeO, R₂=OH, R₁=H, R₃=CO₂Me



- VII R=Me
- VIII R=H

As cascas e raízes de *Tabernaemontana corimbosa* têm sido usadas em veneno de flechas e de dardos na Tailândia e Malásia (Neuwinger, 1998) e só há pouco tempo têm sido investigada fitoquímica e farmacologicamente pelo grupo de Toh-Seok Kam (Kam *et al.*, 2001, 2000, 1999, 1998, 1996; Kam & Sim, 1999, 1999a; Kam & Anuradha, 1995; kam & Loh, 1993). Outras espécies do gênero têm sido descritas por seus usos medicinais: *T. dichotoma* (Perera *et al.*, 1985), *T. cymosa* (Achenbach, 1997), *T. cattarinensis* (Batina *et al.*, 2000), *T. undulata* (Van Beek & Verpoorte, 1985), *T. crispa*, *T. orientalis*, *T. pauciflora*, *T. divaricata* (Cardoso & Vilegas, 1999), dentre outras.

1.2.2 Estudos fitoquímicos

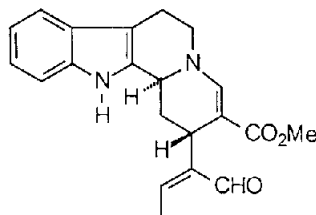
Pelas razões expostas acima, o gênero *Tabernaemontana* tem sido alvo de estudos fitoquímicos em todo o mundo, com revisões relativamente recentes da química, taxonomia, etnobotânica e farmacologia do gênero, sendo descritos até o ano

de 1984 mais de 250 alcalóides (Danieli & Palmisano, 1986), apresentados aqui resumidamente com uma estrutura-exemplo de cada tipo/subtipo de esqueleto, com o número de substâncias isoladas e as espécies do gênero nas quais estes alcalóides são encontrados (**Figura 6**, pág. 12).

Dos nove tipos de esqueletos, nenhum alcalóide do tipo vincosano foi encontrado em *Tabernaemontana*; poucas substâncias dos tipos vallesiachotamano, estricnano, aspidospermatano, eburnano e tacamano têm sido isoladas. A maioria dos compostos isolados pertence aos esqueletos plumerano, corinanteano e ibogano (este último é encontrado em todas as espécies de *Tabernaemontana*, sendo característico do gênero).

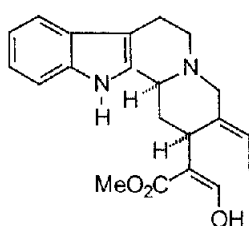
Em uma recente revisão botânica, Leeuwenberg reagrupa outros gêneros dentro de *Tabernaemontana*, totalizando 99 espécies, das quais 27 são encontradas no Brasil, sendo 6 são endêmicas, incluindo uma nova – *Tabernaemontana cumata* Leeuwenberg (Leeuwenberg, 1994). A presença de aproximadamente $\frac{1}{4}$ das espécies do gênero no Brasil, aliada a um número relativamente pequeno de seus estudos fitoquímicos (Danieli & Palmisano, 1986), demonstra a necessidade de aprofundar os referidos estudos das espécies brasileiras do gênero.

TIPO VALLESIACOTAMANO

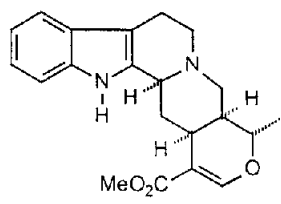
Alcalóide-exemplo	Nº de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
 <p>isovallesiachotamina</p>	5	<i>T. psorocarpa</i> , <i>T. attenuata</i> , <i>T. echinata</i> , <i>T. heyneana</i>

TIPO CORINANTEANO

Subtipo Corinanteina

Alcalóide-exemplo	Nº de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
 <p>Geissoschizina</p>	5	<i>T. siphilitica</i> , <i>T. bufalina</i> , <i>T. laeta</i> , <i>T. pachysiphon</i> , <i>T. echinata</i> , <i>T. psorocarpa</i>

Subtipo Ajmalicina

Alcalóide-exemplo	Nº de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
 <p>Tetraidroalstonina</p>	3	<i>T. psocarpa</i> , <i>T. siphilitica</i> , <i>T. coffeoides</i>

Subtipo Pleiocarpamina

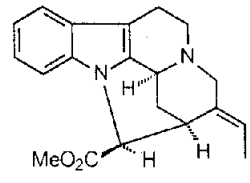
Alcalóide-exemplo	Nº de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
 <p>Pleiocarpamina</p>	2	<i>T. echinata</i> , <i>T. siphilitica</i> , <i>T. attenuata</i>

Figura 6: Nº de estruturas dos tipos/subtipos de esqueletos nas espécies de *Tabernaemontana* (Danieli & Palmisano, 1986) – continua.

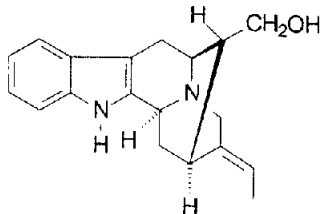
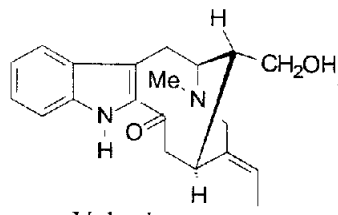
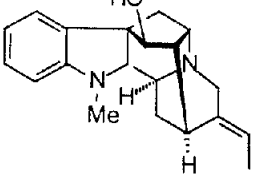
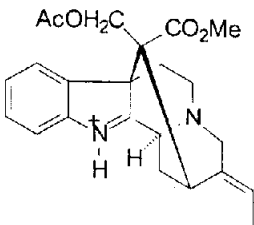
<p>Subtipo Sarpagina Alcalóide-exemplo</p>	<p>N^o de estruturas</p>	<p>Espécies de <i>Tabernaemontana</i></p>
	<p>7</p>	<p><i>T. brachyanta</i>, <i>T. coffeoides</i>, <i>T. laeta</i>, <i>T. pachysiphon</i>, <i>T. affinis</i>, <i>T. fuchsiaeifolia</i>, <i>T. heterophylla</i>, <i>T. crassa</i>, <i>T. johnstonii</i>, <i>T. amblyocarpa</i>, <i>T. citrifolia</i>, <i>T. humblotii</i>, <i>T. olivacea</i>, <i>T. orientalis</i></p>
<p>Normacusina B</p>		
<p>Subtipo Vobasina Alcalóide-exemplo</p>	<p>N^o de estruturas</p>	<p>Espécies de <i>Tabernaemontana</i></p>
	<p>13</p>	<p><i>T. accendens</i>, <i>T. affinis</i>, <i>T. brachyanta</i>, <i>T. bufolina</i>, <i>T. cerifera</i>, <i>T. coffeoides</i>, <i>T. crassa</i>, <i>T. debrayi</i>, <i>T. dichotoma</i>, <i>T. divaricata</i>, <i>T. echinata</i>, <i>T. eglandulosa</i>, <i>T. elegans</i>, <i>T. eusepala</i>, <i>T. fuchsiaeifolia</i>, <i>T. glandulosa</i>, <i>T. heterophylla</i>, <i>T. johnstonii</i>, <i>T. laeta</i>, <i>T. lundii</i>, <i>T. mauritiana</i>, <i>T. minutiflora</i>, <i>T. mucronata</i>, <i>T. orientalis</i>, <i>T. pachysiphon</i>, <i>T. pandacaqui</i>, <i>T. psychotrifolia</i>, <i>T. sessifolia</i>, <i>T. sphaerocarpa</i></p>
<p>Vobasina</p>		
<p>Subtipo Ajmalina</p>		
<p>Alcalóide-exemplo</p>	<p>N^o de estruturas</p>	<p>Espécies de <i>Tabernaemontana</i></p>
	<p>5</p>	<p><i>T. coffeoides</i></p>
<p>Tetraphyllicina</p>		
<p>Subtipo Akuammilina</p>		
<p>Alcalóide-exemplo</p>	<p>N^o de estruturas</p>	<p>Espécies de <i>Tabernaemontana</i></p>
	<p>3</p>	<p><i>T. crassa</i>, <i>T. eglandulosa</i></p>
<p>Akuammilina</p>		

Figura 6: Continuação

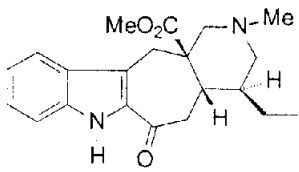
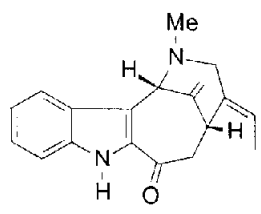
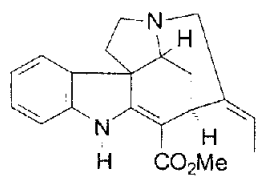
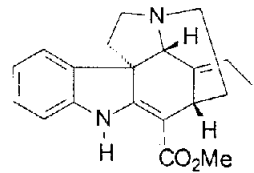
Subtipo Ervatamina		
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
	10	<i>T. calcarea</i> , <i>T. coffeoides</i> , <i>T. orientalis</i> , <i>T. dichotoma</i> , <i>T. macquersyii</i>
Ervatamina		
Subtipo Ervitisina		
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
	1	<i>T. macquersyii</i>
TIPO ESTRICNANO		
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
	4	<i>T. coffeoides</i> , <i>T. eglandulosa</i> , <i>T. humblotii</i>
Akuammicina		
TIPO ASPIDOSPERMATANO		
Subtipo Precondilocarpina		
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
	4	<i>T. amblyocarpa</i> , <i>T. attenuata</i> , <i>T. eglandulosa</i> , <i>T. eusepala</i> , <i>T. heyneana</i> , <i>humblotii</i> , <i>T. johnstonii</i> , <i>T. mauritiana</i> , <i>T. minutiflora</i> , <i>T. marquersyii</i> , <i>T. olivaceae</i> , <i>T. pachysiphon</i> , <i>T. siphilitica</i>
Condilocarpina		

Figura 6: Continuação

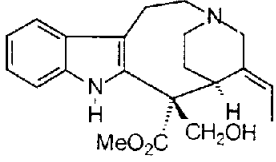
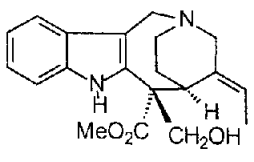
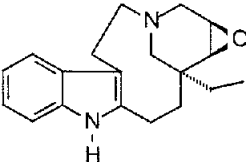
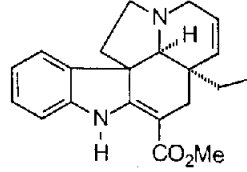
Subtipo estemadenina			
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>	
	1	<i>T. coffeoides</i> , <i>T. dichotoma</i> , <i>T. minutiflora</i>	
Estemmadenina			
Subtipo Vallesamina			
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>	
	3	<i>T. amblyocarpa</i> , <i>T. calcarea</i> , <i>T. cerifera</i> , <i>T. citrifolia</i> , <i>T. coffeoides</i> , <i>T. dichotoma</i> , <i>T. divaricata</i> , <i>T. eusepala</i> , <i>T. heterophylla</i> , <i>T. heyneana</i> , <i>T. humblotii</i> , <i>T. minutiflora</i> , <i>T. orientalis</i> , <i>T. pachysiphon</i> , <i>T. sessifolia</i> , <i>T. siphilitica</i>	
Vallesamina			
TIPO PLUMERANO			
Subtipo Voaphyllina			
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>	
	4	<i>T. chippii</i> , <i>T. coffeoides</i> , <i>T. dichotoma</i> , <i>T. divaricata</i> , <i>T. eglandulosa</i> , <i>T. heterophylla</i> , <i>T. longiflora</i> , <i>T. macrocarpa</i> , <i>T. retusa</i> , <i>T. undulata</i>	
Voaphyllina			
Subtipo Tabersonina			
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>	
	20	<i>T. alba</i> , <i>T. amygdalifolia</i> , <i>T. apoda</i> , <i>T. arborea</i> , <i>T. citrifolia</i> , <i>T. coffeoides</i> , <i>T. crassa</i> , <i>T. dichotoma</i> , <i>T. divaricata</i> , <i>T. longipes</i> , <i>T. macrocalix</i> , <i>T. minutiflora</i> , <i>T. pachysiphon</i> , <i>T. retusa</i> , <i>T. nadelii</i> , <i>T. siphilitica</i>	
Tabersonina			

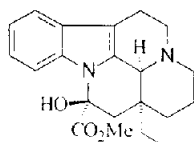
Figura 6: Continuação

TIPO EBURNANO

Alcalóide-exemplo

N^o de estruturas

Espécies de *Tabernaemontana*



6

T. humblotii, *T. psorocarpa*, *T. rigida*

(+)-Vincamina

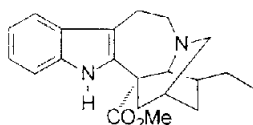
TIPO IBOGANO

Subtipo Coronaridina

Alcalóide-exemplo

N^o de estruturas

Espécies de *Tabernaemontana*



45

T. affinis, *T. alba*, *T. albiflora*, *T. amblyocarpa*,
T. apoda, *T. arborea*, *T. attenuata*, *T. aurantiaca*,
T. australis, *T. bufalina*, *T. cerifera*, *T. citrifolia*,
T. coffeoides, *T. contorta*, *T. crassa*, *T. classifolia*,
T. dichotoma, *T. divaricata*, *T. echinata*,
T. eglandulosa, *T. eusepala*, *T. fuchsiaeifolia*,
T. glandulosa, *T. heterophylla*, *T. heyneana*,
T. humblotii, *T. johnstonii*, *T. longiflora*, *T. longipes*,
T. lundii, *T. macrocalix*, *T. macrocarpa*,
T. minutiflora, *T. macquerysii*, *T. mucronata*,
T. olivacea, *T. orientalis*, *T. pachysiphon*, *T. pandacaqui*,
T. penduliflora, *T. psorocarpa*, *T. psychotrifolia*,
T. quadrangularis, *T. retusa*, *T. sananho*, *T. sessifolia*,
T. siphilitica, *T. stellata*, *T. undulata*, *T. wallichiana*

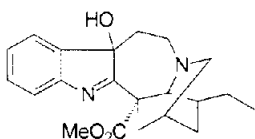
Coronaridina

Subtipo Coronaridina hidroxindolenina

Alcalóide-exemplo

N^o de estruturas

Espécies de *Tabernaemontana*



6

T. apoda, *T. attenuata*, *T. bufalina*, *T. cerifera*,
T. citrifolia, *T. crassa*, *T. dichotoma*,
T. divaricata, *T. echinata*, *T. eusepala*,
T. heterophylla, *T. heyneana*, *T. lundii*,
T. macrocarpa, *T. olivacea*, *T. pachysiphon*,
T. quadrangularis, *T. retusa*

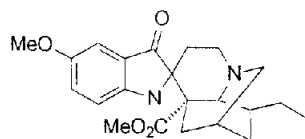
Coronaridina hidroxiiindolenina

Subtipo Ibolutenina

Alcalóide-exemplo

N^o de estruturas

Espécies de *Tabernaemontana*



7

T. affinis, *T. apoda*, *T. aurantiaca*, *T. echinata*,
T. heyneana, *T. humblotii*, *T. lundii*, *T. olivacea*,
T. pachysiphon, *T. quadrangularis*, *T. rupicola*

Voacangina pseudoindoxil

Figura 6: Continuação

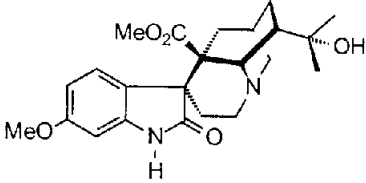
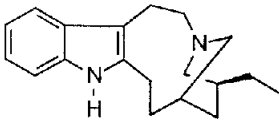
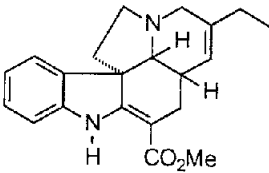
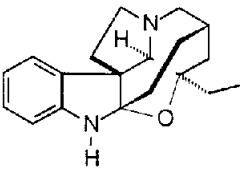
<p>Subtipo Tabernoxidina Alcalóide-exemplo</p>	<p>N^o de estruturas 2</p>	<p>Espécies de <i>Tabernaemontana</i> <i>T. crassa</i>, <i>T. heyneana</i></p>
		
<p>Tabernoxidina</p>		
<p>Subtipo Cleavina Alcalóide-exemplo</p>	<p>N^o de estruturas 4</p>	<p>Espécies de <i>Tabernaemontana</i> <i>T. capuronii</i>, <i>T. eglandulosa</i>, <i>T. eusepala</i>, <i>T. mocquersysii</i></p>
		
<p>(20S)-15,20-dihydrocleavamina</p>		
<p>Subtipo Pseudotabersonina Alcalóide-exemplo</p>	<p>N^o de estruturas 15</p>	<p>Espécies de <i>Tabernaemontana</i> <i>T. albiflora</i>, <i>T. calcarea</i>, <i>T. capuronii</i>, <i>T. debrayi</i>, <i>T. eglandulosa</i>, <i>T. eusepala</i>, <i>T. heterophylla</i>, <i>T. mocquersysii</i>, <i>T. orientalis</i></p>
		
<p>Pseudotabersonina</p>		
<p>Subtipo Dichomina Alcalóide-exemplo</p>	<p>N^o de estruturas 1</p>	<p>Espécies de <i>Tabernaemontana</i> <i>T. dichotoma</i>, <i>T. eglandulosa</i></p>
		
<p>Dichomina</p>		

Figura 6: Continuação

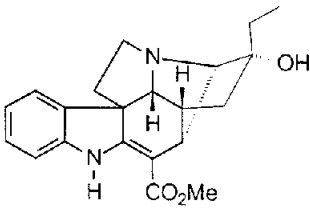
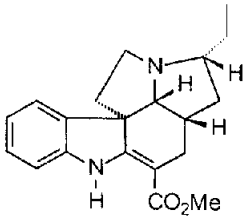
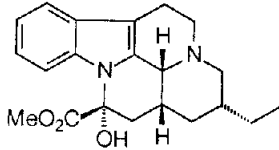
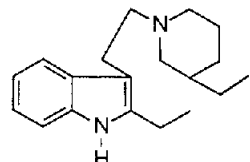
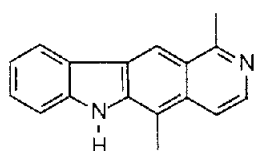
Subtipo Pandina		
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
	1	<i>T. calcarea</i> , <i>T. debrayi</i> , <i>T. heterophylla</i> , <i>T. orientalis</i>
Pandina		
Subtipo Ibophyllidina		
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
	8	<i>T. albiflora</i> , <i>T. attenuata</i> , <i>T. flavicans</i>
Ibophyllidina		
TIPO TACAMANO		
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
	8	<i>T. eglandulosa</i>
Tacamina		
MISCELANEA		
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
	1	<i>T. pachysiphon</i>
Decarbometoxi-15,20;16,17-tetraidrosecodina		
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
	3	<i>T. affinis</i> , <i>T. cerifera</i> , <i>T. coffeoides</i> , <i>T. divaricata</i> , <i>T. echinata</i> , <i>T. heterophylla</i> , <i>T. lundii</i> , <i>T. psychotriifolia</i>
Olivacina		

Figura 6: Continuação

ALCALÓIDES *BIS*- INDÓLICOS

TIPO CORINANTEANO - CORINANTEANO

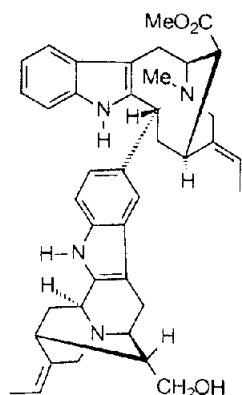
Alcalóide-exemplo

Nº de estruturas

Espécies de *Tabernaemontana*

2

T. accedens



Accedinisina

TIPO ASPIDOSPERMATANO-CORINANTEANO

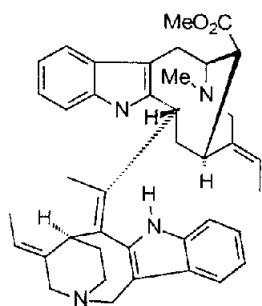
Alcalóide-exemplo

Nº de estruturas

Espécies de *Tabernaemontana*

1

T. chippii



Vobparicina

TIPO IBOGANO-CORINANTEANO

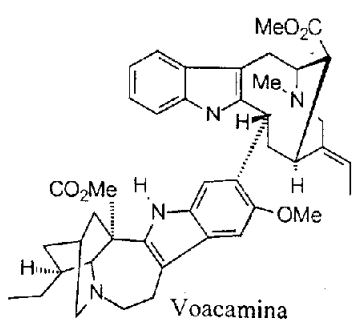
Alcalóide-exemplo

Nº de estruturas

Espécies de *Tabernaemontana*

38

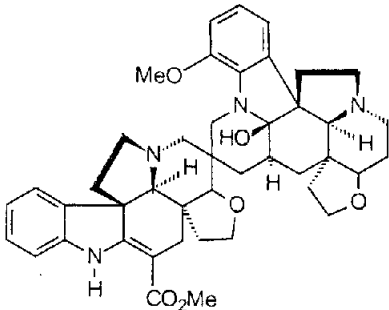
T. accedens, *T. arborea*, *T. australis*, *T. brachyantha*,
T. bufalina, *T. capuronii*, *T. citrifolia*, *T. coffeoides*,
T. crassa, *T. divaricata*, *T. echinata*, *T. eglandulosa*,
T. elegans, *T. fuchsiaeifolia*, *T. heterophylla*,
T. humblotii, *T. johnstonii*, *T. laeta*, *T. mocquersii*,
T. orientalis, *T. pachysiphon*, *T. psychotrifolia*



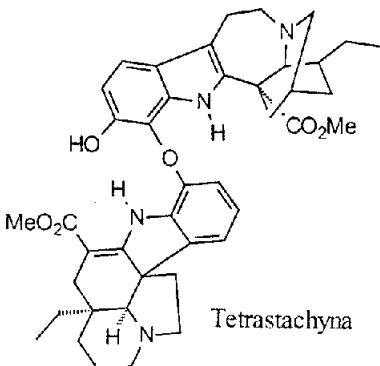
Voacamina

Figura 6: Continuação

TIPO PLUMERANO-PLUMERANO

Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
	1	<i>T. aurantiaca</i>
Vobtusina		

TIPO PLUMERANO-IBOGANO

Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
	10	<i>T. heterophylla</i> , <i>T. pandacaqui</i> , <i>T. siphilitica</i>
Tetrastachyna		

TIPO IBOGANO-IBOGANO

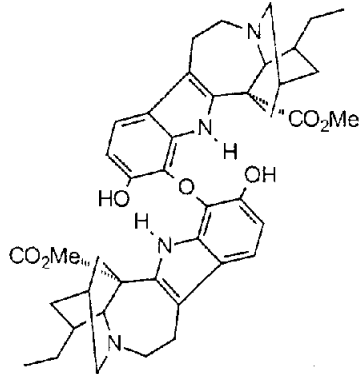
Alcalóide-exemplo	N ^o de estruturas	Espécies de <i>Tabernaemontana</i>
	1	<i>T. siphilitica</i>
12, 12'-Bis-(11-hidroxicoronaridinil)		

Figura 6: Continuação

TIPO IBOGANO-MISCELÂNEA
(TIPO IBOGANO-CANTINONA)

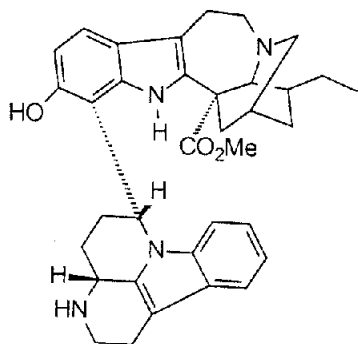
Alcalóide-exemplo

Nº de estruturas

Espécies de *Tabernaemontana*

2

T. siphilitica



Bonafousina

TIPO MISCELÂNEA-MISCELÂNEA
(TIPO SECODINA-SECODINA)

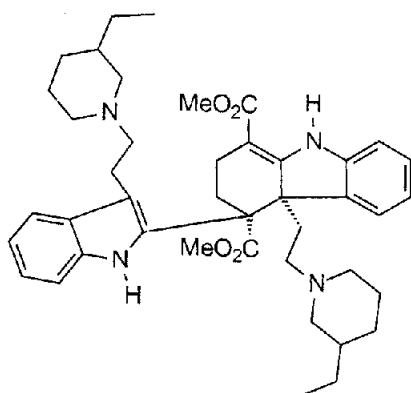
Alcalóide-exemplo

Nº de estruturas

Espécies de *Tabernaemontana*

1

T. minutiflora



Stereoisômero de 15, 20, 15', 20'-tetraidropresecamina

Figura 6: Continuação

2 – PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Material e métodos

Os pontos de fusão (pf.) foram determinados em aparelho tipo Kofler, marca Microquímica, modelo MQRPF-301, e não sofreram correções posteriores.

Os espectros na região do ultravioleta (UV) foram obtidos em espectrofotômetro Shimadzu, modelo 1601PC, utilizando como solvente MeOH com grau de pureza espectroscópica.

As rotações ópticas específicas foram medidas em polarímetro Perkin-Elmer, modelo 343.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro Shimadzu, modelo FTIR-8300, usando pastilhas comprimidas de brometo de potássio anidro ou filme em células de brometo de potássio. Os valores para as absorções foram medidos em unidade de número de ondas (cm^{-1}) e calibração interna com filme de poliestireno de 0,5 mm de espessura.

Os espectros de massas de baixa resolução e cromatogramas em fase gasosa foram obtidos em um equipamento de CG/EM marca Shimadzu, modelo QP-5050 A, utilizando impacto de elétron (IE) a 70 eV. Os parâmetros de análise utilizados para CG foram:

Coluna capilar de 30 m, com diâmetro interno de 0,25 mm, fase estacionária DB1 (J & W Scientific) com filme de 0,25 μm , temperatura do injetor de 280 $^{\circ}\text{C}$, temperatura inicial do forno da coluna de 100 $^{\circ}\text{C}$, temperatura final do forno da coluna de 280 $^{\circ}\text{C}$ com velocidade de aquecimento de 15 $^{\circ}\text{C}/\text{min.}$, pressão inicial e final do gás de arraste (He) de 111 kPa e 194 kPa, respectivamente, com aumento da pressão de 7,0 kPa/min.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foram obtidos nos seguintes equipamentos: a 200, 300, 400, 500 e 600 MHz – em aparelhos da marca Bruker e a 400 MHz – em aparelho marca Jeol, com solventes deuterados, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os deslocamentos químicos foram medidos em unidades adimensionais (δ) representando partes por milhão da frequência aplicada, sendo as áreas relativas dos picos de absorção obtidas por integração eletrônica. As constantes de acoplamento (J) foram medidas em Hz.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN ^{13}C) foram obtidos nos seguintes equipamentos: a 50, 75, 125 e 150 MHz – em aparelho marca Bruker e a 100 MHz – em aparelho marca Jeol, em solventes deuterados, utilizando tetrametilsilano (TMS) e o próprio solvente não deuterado residual como referência interna, usando técnicas de desacoplamento de hidrogênio em faixa longa (HBBD). O número de hidrogênios ligados aos carbonos foi determinado por técnicas APT e DEPT.

Os experimentos bidimensionais de ressonância usados foram ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^1H -NOESY, HETCOR- ^nJ ($n = 1, 2$ e 3), HMBC e HMQC.

As multiplicidades dos sinais em RMN referentes a cada absorção foram expressas conforme as seguintes convenções: sinal simples (s), sinal duplo (d), sinal triplo (t) sinal quádruplo (q), sinal múltiplo (m), duplo sinal duplo (dd), sinal simples largo (sl), sinal duplo largo (dl) e sinal triplo largo (tl).

As análises utilizando cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) foram realizadas em cromatofolhas de alumínio com sílica gel 60 F₂₅₄ Merck, cortadas em tamanho conveniente ($h = 5$ cm). As substâncias presentes foram visualizadas através de irradiação com lâmpada ultravioleta, com comprimento de onda de 254 nm e 365 nm ou pulverizadas com reagente de Dragendorff e com solução de vanilina a 2% em ácido sulfúrico 2N, seguidas de aquecimento.

As separações cromatográficas foram efetuadas sobre gel de sílica (Merck Darmstadt) PF₂₅₄ para as placas preparativas (20x20 cm) e de granulação 0,20 mm a 0,063 mm (60 – 230 Mesh ASTM) para colunas de adsorção e gel de Sephadex LH-20 (Pharmacia) para colunas de permeação em gel. A visualização das substâncias em camada preparativa foi feita por irradiação de luz ultravioleta a 254 nm e 356 nm, e/ou reagente de Dragendorff e com solução de vanilina.

Os critérios de pureza adotados foram uma única mancha em CCDA, usando-se diferentes sistemas de eluentes e/ou cromatografia em fase gasosa.

As misturas de solventes foram feitas em % v/v.

A eliminação dos solventes de extratos e frações de colunas cromatográficas foi feita sob pressão reduzida, em evaporadores rotatórios Büchi, ou similar.

2.2 Coleta do material vegetal

As várias partes (cascas das raízes, sementes, frutos e folhas) da espécie *Tabernaemontana laeta* Mart. (Apocynaceae) foram coletadas na Fazenda Cachoeira

Alegre, no Município de Bom Jesus do Itabapoana (RJ). O período de coleta se deu em função das condições climáticas e sazonais conforme cronograma abaixo:

Cascas das raízes – julho de 1997.

Frutos e sementes – março de 1998.

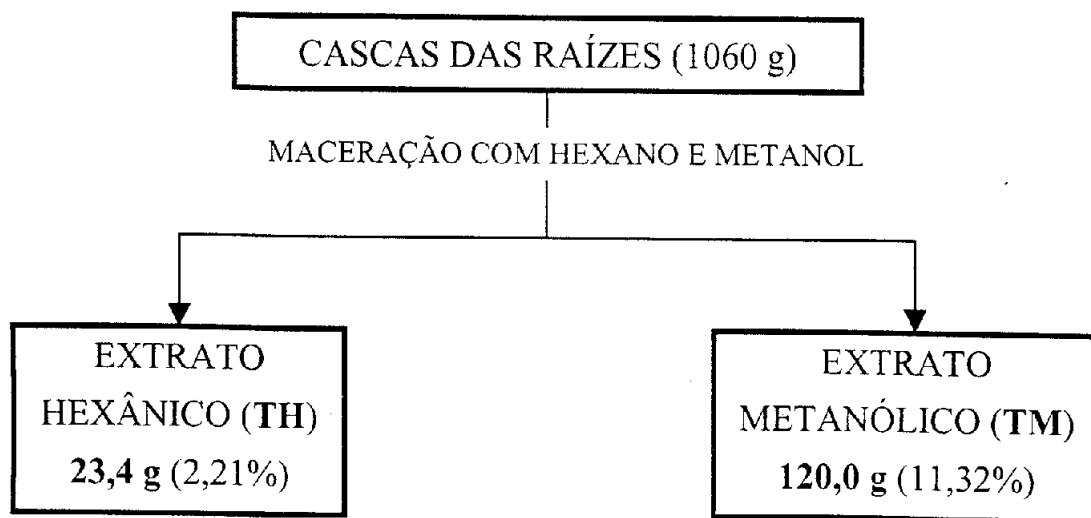
Folhas – junho de 1998.

A identificação botânica da espécie foi realizada pelo Doutor A. J. M. Leeuwenberg da Universidade de Wageningen, Holanda. A exsicata do espécime encontra-se depositada no herbário da Universidade de Wageningen, Holanda.

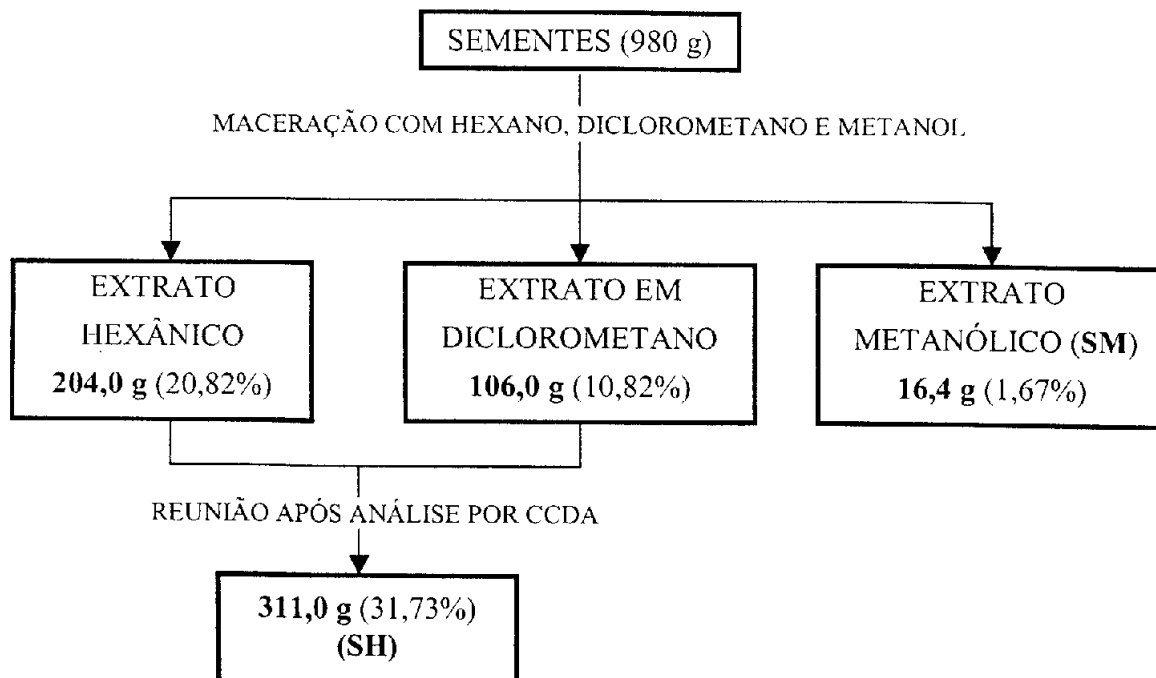
2.3 Preparação do material vegetal e dos extratos

As cascas das raízes foram secas em estufa com circulação de ar a 45 °C. As outras partes da planta foram secas à sombra, à temperatura ambiente, tendo sido as sementes separadas dos frutos antes da secagem.

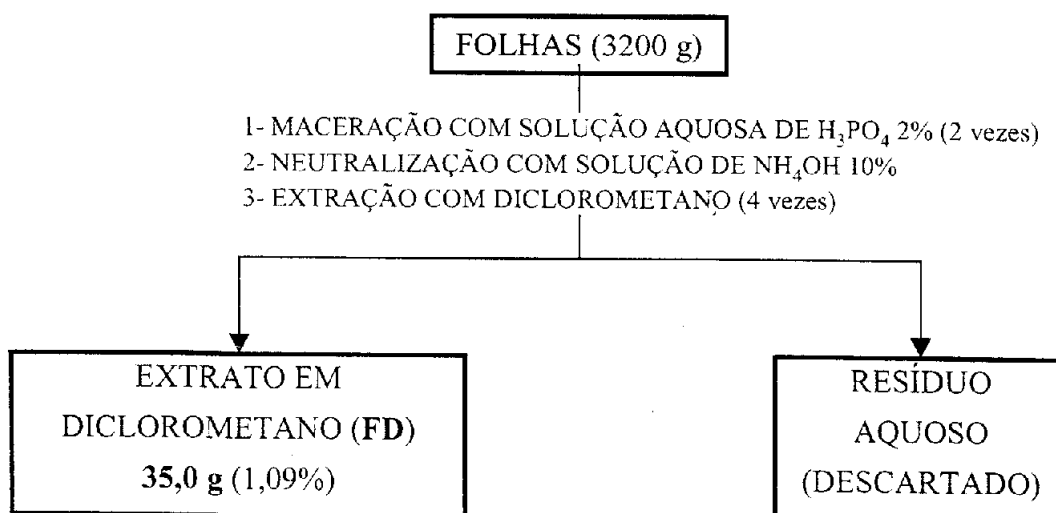
O material seco foi moído em moinho de martelos, pesado e extraído por maceração (três vezes cada solvente, quando não especificado) e as frações orgânicas evaporadas sob pressão reduzida em evaporador rotativo, conforme os **Esquemas 1a** – pág. 24 (cascas das raízes), **1b** – pág. 25 (sementes), **1c** pág. 25 (frutos) e **1d** – pág. 25 (folhas).



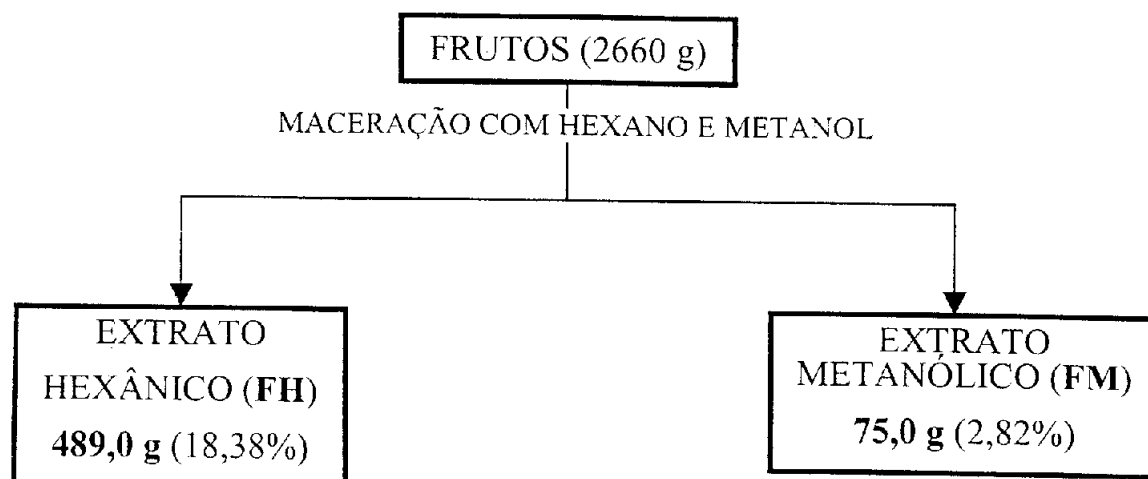
Esquema 1a: Fluxograma da preparação dos extratos das cascas das raízes de *Tabernaemontana laeta*.



Esquema 1b: Fluxograma da preparação dos extratos das sementes de *Tabernaemontana laeta*.



Esquema 1c: Fluxograma da preparação do extrato ácido/base das folhas de *Tabernaemontana laeta*.



Esquema 1d: Fluxograma da preparação dos extratos dos frutos de *Tabernaemontana laeta*.

2.4 Extrato hexânico das cascas das raízes de *Tabernaemontana laeta* (TH)

O extrato hexânico (23,4 g) foi submetido a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando hexano/AcOEt com gradiente de eluição até AcOEt puro, originando 55 frações de aproximadamente 50 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 6 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 2** (pág. 26).

Tabela 2: Fracionamento cromatográfico do extrato hexânico das cascas das raízes de *Tabernaemontana laeta* (TH).

Frações reunidas	Código	Quantidade (g)	Observação	Composição
01-12	TH-1	4,6	-	Ácidos graxos
13-36	TH-2	14,8	Item 2.4.1	20-23
36-39	TH-3	0,8	-	20-23, impuro
40-45	TH-4	1,2	Item 2.4.2	1, 2, 20-23, 24.
46-48	TH-5	0,7	a	Mist. complexa
49-55	TH-6	0,6	a	Mist. complexa

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

2.4.1 Isolamento dos constituintes químicos da fração TH-2 (14,8 g)

A fração TH-2 (14,8 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando hexano /AcOEt com gradiente de eluição até AcOEt 30%, obtendo-se 26 frações de aproximadamente 40 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 4 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 3** (pág. 27).

Tabela 3: Fracionamento cromatográfico da fração TH-2.

Frações reunidas	Código	Quantidade (g)	Observação	Composição
01-04	TH-2-1	2,21	-	Ácidos graxos
05-10	TH-2-2	1,51	-	20-23 + impurezas
11-22	TH-2-3	8,32	Recristalização	20-23
23-26	TH-2-4	2,28	-	20-23 +impurezas

Parte da fração T-2-2 (300 mg) foi recristalizada em hexano/diclorometano fornecendo 112 mg da mistura dos triterpenos **20-23**.

2.4.2 Isolamento dos constituintes químicos da fração TH-4

A fração TH-4 (1,2 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando hexano /AcOEt com gradiente de eluição até AcOEt 50%, obtendo-se 53 frações de aproximadamente 25 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 6 novas frações, sendo isoladas as substâncias **1**, **2** e **24**. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 4** (pág. 28).

A fração T-4-5 (185 mg) foi recristalizada em hexano/diclorometano fornecendo 90 mg da substância **24** (β -sitosterol).

Tabela 4: Fracionamento cromatográfico da fração TH-4.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
01-14	TH-4-1	220	-	20-23 + impurezas
15-21	TH-4-2	49	-	1
22-36	TH-4-3	630	-	1 + 2
37-40	TH-4-4	22	-	2
41-48	TH-4-5	185	-	2 + 24
49-53	TH-4-6	22	a	Mist. complexa

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

2.5 Estudo do extrato metanólico das cascas das raízes de *Tabernaemontana laeta* (TM)

O resíduo do extrato metanólico (120 g) das cascas das raízes de *Tabernaemontana laeta* (TM) foi submetido a uma partição entre clorofórmio e metanol/água, separando-se as frações clorofórmicas e hidrometanólicas. A fração hidrometanólica foi submetida a extrações sucessivas (três vezes) com AcOEt e butanol. As frações em acetato de etila (TM-2) e butanol (TM-4) foram evaporadas fornecendo respectivamente 1,8 g e 6,7 g de resíduo, sendo a solução aquosa remanescente descartada. A fração clorofórmica foi evaporada e dissolvida em uma mistura de hexano:metanol (1:1) fornecendo as frações metanólica (TM-1) e hexânica (TM-6) que, após evaporação dos solventes forneceram respectivamente 54,5 g e 28,4 g de resíduo.

2.5.1. Análise cromatográfica da fração TM-6 (28,4 g)

A fração (TM-6) foi analisada por cromatografia em camada delgada analítica apresentando composição bastante similar ao do extrato hexânico das cascas das raízes (TH), não sofrendo processos posteriores de purificação.

2.5.2 Isolamento dos constituintes químicos da fração TM-2

A fração TM-2 (1,8 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando CH_2Cl_2 /MeOH com gradiente de eluição até MeOH 30%, obtendo-se 38 frações de aproximadamente 40 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 7 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 5** (pág. 29).

Tabela 5: Fracionamento cromatográfico da fração TM-2.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
1-7	TM-2-1	274	-	1 + impurezas
8-15-	TM-2-2	641	-	1 + 2
16-21	TM-2-3	310	-	1 + 2
22-26	TM-2-4	207	-	2, 24
26-31	TM-2-5	163	-	2 + 4 + 24.
32-34	TM-2-6	19	a	-
35-38	TM-2-7	14	a	-

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

Parte da fração TM-2-5 (95 mg) foi submetida à cromatografia em camada delgada preparativa, eluída por duas vezes com sistema de solvente hexano/diclorometano/metanol (40:55:5), fornecendo a substância **4** (21 mg) e quantidades adicionais de **2** (38 mg).

2.5.3 Fracionamento cromatográfico da fração TM-1 (54,5 g)

Parte do resíduo da fração TM-1 (25,0 g) foi submetido a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando CH₂Cl₂/MeOH com gradiente de eluição até MeOH puro, originando 55 frações de aproximadamente 50 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 8 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 6** (pág. 29).

Tabela 6: Fracionamento cromatográfico da fração TM-1.

Frações reunidas	Código	Quantidade (g)	Observação	Composição
01-03	TM-1-1	3,42	-	1
04-09	TM-1-2	2,82	-	1 + 2
10-19	TM-1-3	2,40	-	1 + 2 + 4 + 24.
20-34	TM-1-4	9,72	Item 2.5.3.1	4 + 13 + 14 + 24
35-39	TM-1-5	1,15	Item 2.5.3.2	13 + 14 + 15
40-45	TM-1-6	1,98	Item 2.5.3.3	12 + 25 + impur.
45-49	TM-1-7	0,98	a	Mist complexa
50-55	TM-1-8	0,64	a	Impurezas

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

2.5.3.1 Isolamento dos constituintes químicos da fração TM-1-4 (9,72 g)

A fração TM-1-4 (9,72 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando CH₂Cl₂/MeOH com gradiente de eluição até MeOH 40%, obtendo-se 69 frações de aproximadamente 40 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 9 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 7** (pág. 30).

Tabela 7: Fracionamento cromatográfico da fração TM-1-4.

Frações reunidas	Código	Quantidade (g)	Observação	Composição
01-05	TM-1-4-1	0,23	-	1
06-12	TM-1-4-2	0,40	-	1 + 2
13-25	TM-1-4-3	1,67	-	24 impuro
26-28	TM-1-4-4	0,84	-	4 impuro
29-42	TM-1-4-5	3,15	a	13 + 14 (impuros)
43-50	TM-1-4-6	1,02	a	13 + 14 (impuros)
51-59	TM-1-4-7	0,82	a	13 + 14 (impuros)
60-65	TM-1-4-8	0,73		Impurezas
66-69	TM-1-4-9	0,32		Impurezas

Obs.: a – Frações não reunidas, proporções diferentes (cromatografia em camada delgada analítica).
b – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

A fração TM-1-4-4 foi recristalizada por 2 vezes em hexano/AcOEt (90:10) fornecendo 138 mg de **4** na forma de cristal incolor.

Parte da mistura das substâncias **13** e **14** (800 mg) contendo impurezas foi submetida à cromatografia em coluna seca de sílica gel com MeOH puro, separando as substâncias **13** e **14** conforme apresentado na **Tabela 8** (pág.30).

Tabela 8: Fracionamento cromatográfico da fração TM-1-4-3.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
01-08	TM-1-4-3-1	320	Pó amorfo	13
09-13	TM-1-4-3-2	183	Mistura	13 + 14
14-21	TM-1-4-3-3	212	Cristal incolor	14

2.5.3.2 Isolamento dos constituintes químicos da fração TM-1-5 (1,15 g)

A fração TM-1-5 (1,15 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando CH₂Cl₂/MeOH com gradiente de eluição até MeOH 40%, obtendo-se 38 frações de aproximadamente 20 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 6 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 9** (pág. 31).

Tabela 9: Fracionamento cromatográfico da fração TM-1-5.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
01-13	TM-1-5-1	490	Impuros	13 + 14
14-18	TM-1-5-2	214	Impuros	13 + 14 +15
19-25	TM-1-5-3	86	Impuro	15
26-30	TM-1-5-4	55	-	15 + impurezas
31-34	TM-1-5-5	60	a	Impurezas
35-38	TM-1-5-6	30	a	Impurezas

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

A fração TM-1-5-3 foi purificada em coluna com Sephadex LH-20, eluída com CH₂Cl₂/MeOH (50:50), fornecendo 45 mg da substância **15** pura, após reunião e evaporação do solvente das frações, como um pó amorfo, cor marfim.

2.5.3.3 Isolamento dos constituintes químicos da fração TM-1-6 (1,98 g)

A fração TM-1-6 (1,98 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando CH₂Cl₂/MeOH com gradiente de eluição até MeOH 40%, obtendo-se 50 frações de aproximadamente 20 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 6 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 10** (pág. 32).

Tabela 10: Fracionamento cromatográfico da fração TM-1-6.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
1-18	TM-1-6-1	15	a	-
19-24	TM-1-6-2	48	-	12 + impurezas
25-31	TM-1-6-3	90	-	12 + 25
32-40	TM-1-6-4	640	-	25 + impurezas
41-47	TM-1-6-5	810	-	25 + impurezas
48-50	TM-1-6-6	80	a	Mist. complexa

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

A fração TM-1-6-2 foi lavada com diclorometano, obtendo-se 28 mg da substância **12** pura, na forma de cristais incolores.

A fração TM-1-6-4 foi lavada com metanol, obtendo-se 540 mg da substância **25**.

2.6 Extrato hexânico e diclorometânico das sementes de *Tabernaemontana laeta* (SH)

Os resíduos dos extratos em hexano (204,0 g) e em diclorometano (106,0 g), se mostraram bastante similares por análise utilizando cromatografia em camada delgada analítica, sendo reunidos. Parte dele (57 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída com hexano/AcOEt, com gradiente de eluição até AcOEt puro. Obtiveram-se 58 frações de aproximadamente 50 mL que, após a evaporação do solvente e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas em 7 novas frações, cujos dados são resumidos na **Tabela 11** (pág. 32).

Tabela 11: Fracionamento cromatográfico do extrato hexânico/ diclorometânico das sementes de *Tabernaemontana laeta* (SH).

Frações reunidas	Código	Quantidade (g)	Observação	Composição
01-12	SH-1	38,4	-	Triglicerídeos
13-28	SH-2	7,1	-	Trig., 1 , 2 e 9
29-37	SH-3	4,2	Item 2.6.1	Trig., 1 , 2 e 9
38-46	SH-4	2,1	-	1 , 2 , 24
47-51	SH-5	1,1	-	2 , 24 + impurezas
52-53	SH-6	0,5	a	Mist. complexa
54-58	SH-7	0,3	a	Impurezas

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

2.6.1 Isolamento dos constituintes químicos da fração SH-3 (4,3 g)

A fração SH-3 (4,3 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando hexano /AcOEt com gradiente de eluição até AcOEt puro, obtendo-se 45 frações de aproximadamente 50 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 6 novas frações, isolando a substância **9** pura. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 12** (pág. 33).

Tabela 12: Fracionamento cromatográfico da fração SH-3.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
01-10	SH-3-1	848		Triglicerídeos
11-16	SH-3-2	180	-	Trig., 9 (traços)
16-25	SH-3-3	923	-	9
26-36	SH-3-4	1200	-	1, 9
37-40	SH-3-5	820	-	2, 24
41-44	SH-3-6	72	-	24 , impurezas
45	SH-3-7	44	a	Mist. complexa

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

2.7 Extrato metanólico das sementes de *Tabernaemontana laeta* (SM)

O resíduo do extrato metanólico (16,4 g) foi submetido a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando CH₂Cl₂/MeOH com gradiente de eluição até MeOH puro, originando 43 frações de aproximadamente 50 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 8 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 13** (pág. 34).

Tabela 13: Fracionamento cromatográfico do extrato metanólico das sementes de *Tabernaemontana laeta* (SM).

Frações reunidas	Código	Quantidade (g)	Observação	Composição
01-09	SM-1	5,10	-	Triglicerídeos.
10-15	SM-2	1,95	-	Trig., 1, 2, e 9
16-18	SM-3	0,44	Item 2.7.1	10, 24, impurezas.
19-23	SM-4	0,47	Item 2.7.2	7, impurezas
24-27	SM-5	0,82	Item 2.7.3	8, impurezas
28-30	SM-6	2,58	-	25 impuro
31-38	SM-7	2,80	a	Mist. Comp.(polar)
39-43	SM-8	0,81	a	Impurezas.

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

2.7.1 Isolamento dos constituintes químicos da fração SM-3 (0,44 g)

A fração SM-3 (0,44 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando diclorometano/MeOH com gradiente de eluição até MeOH 30%, obtendo-se 38 frações de aproximadamente 20 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 5 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 14** (pág. 34).

Tabela 14: Fracionamento cromatográfico da fração SM-3.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
1-12	SM-3-1	9	-	-
13-16	SM-3-2	48	a	10 imp.
17-28	SM-3-3	190	a	10 imp.
29-32	SM-3-4	74	a	10 imp.
33-38	SM-3-5	46	b	24, impurezas

Obs.: a - Frações não reunidas, proporções diferentes (cromatografia em camada delgada analítica).

b - Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

A fração SM-3-3 (190 mg) foi purificada em coluna com Sephadex LH-20, eluída com CH₂Cl₂/MeOH (50:50), fornecendo 63 mg da substância **10** pura, após reunião e evaporação do solvente das frações, como um óleo castanho avermelhado.

2.7.2 Isolamento dos constituintes químicos da fração SM-4 (0,47 g)

A fração SM-4 (0,47 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando diclorometano/MeOH com gradiente de eluição até MeOH 40%, obtendo-se 39 frações de aproximadamente 20 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 6 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 15** (pág. 35).

Tabela 15: Fracionamento cromatográfico da fração SM-4.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
1-14	SM-4-1	11	-	Traços de 10
15-16	SM-4-2	50	-	10 , impurezas
17-23	SM-4-3	85	a	7 , impurezas
24-29	SM-4-4	210	a	7 , impurezas
30-33	SM-4-5	49	a	7 , impurezas
34-39	SM-4-6	13	b	Impurezas

Obs.: a – Frações não reunidas, proporções diferentes (cromatografia em camada delgada analítica).

b – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

A fração SM-4-4 (210 mg) foi purificada em coluna com Sephadex LH-20, eluída com CH₂Cl₂/MeOH (40:60), fornecendo 86 mg da substância **7** pura, após reunião e evaporação do solvente das frações, como um óleo castanho.

2.7.3 Isolamento dos constituintes químicos da fração SM-5 (0,82 g)

A fração SM-5 (0,82 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando diclorometano/MeOH com gradiente de eluição até MeOH 40%, obtendo-se 44 frações de aproximadamente 50 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 6 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 16** (pág. 36).

Tabela 16: Fracionamento cromatográfico da fração SM-5.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
1-8	SM-5-1	09	a	Impurezas
9-17	SM-5-2	89	-	7, impurezas
18-23	SM-5-3	121	-	8, impurezas
14-29	SM-5-4	190	-	8, impurezas
30-39	SM-5-5	280	-	8, 25
40-44	SM-5-6	104	-	25 imp.

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

As frações SM-5-3 (121 mg) e SM-5-4 (190 mg) apresentavam-se bastante semelhantes quando da análise por cromatografia em camada delgada analítica sendo reunidas. A nova fração (codificada como SM-5-3a) foi novamente cromatografada em coluna contendo sílica gel utilizando CHCl₃/MeOH até MeOH 40%, obtendo-se 35 frações de aproximadamente 20 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 4 novas frações. Os dados são resumidos na **Tabela 17** (pág.36).

Tabela 17: Fracionamento cromatográfico da fração SM-5-3a.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
1-15	SM-5-3-a-1	17	a	Impurezas
16-22	SM-5-3-a-2	63	-	8, impurezas
23-27	SM-5-3-a-3	98	-	8, impurezas
28-35	SM-5-3-a-4	115	-	25 imp.

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

A fração SM-5-3-a-3 (98 mg) ainda apresentava impurezas, sendo recristalizada em hexano/CHCl₃, fornecendo 43 mg de 8 na forma de cristais incolores.

2.8 Estudo da fração em diclorometano da extração ácido/base das folhas de *Tabernaemontana laeta*. (FD).

O resíduo da fração em diclorometano (21,3 g) do extrato ácido base das folhas de *Tabernaemontana laeta* (FD) foi submetido a uma cromatografia em coluna com

silica gel e eluída, utilizando CH₂Cl₂/MeOH com gradiente de eluição até MeOH puro, originando 45 frações de aproximadamente 50 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 6 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 18** (pág. 37).

Tabela 18: Fracionamento cromatográfico da fração FD.

Frações reunidas	Código	Quantidade (g)	Observação	Composição
1-9	FD-1	0,32	a	Impurezas
10-22	FD-2	4,41	-	3, impurezas
23-27	FD-3	2,96	Item 2.8.1	3, 5, impur.
28-35	FD-4	2,80	Item 2.8.2	6, 8, impur.
36-41	FD-5	0,93	a	Impurezas
42-45	FD-6	0,37	a	Impurezas

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

Parte da fração FD-2 (100 mg) foi recristalizada em hexano/CHCl₃, fornecendo 58 mg de 3 na forma de cristais incolores.

2.8.1 Isolamento dos constituintes químicos da fração FD-3 (2,96 g)

A fração FD-3 (2,96 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando hexano /AcOEt (95:5) com gradiente de eluição até AcOEt puro, obtendo-se 59 frações de aproximadamente 50 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 8 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 19** (pág. 38).

Tabela 19: Fracionamento cromatográfico da fração FD-3.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
1-18	FD-3-1	110	a	Impurezas
19-26	FD-3-2	918	-	3
27-31	FD-3-3	582		3 , impur.
32-34	FD-3-4	201	a	Impurezas
35-43	FD-3-5	450	-	5 , impur.
44-51	FD-3-6	382	-	5 , impur.
52-55	FD-3-7	140	a	Impurezas
56-59	FD-3-8	31	a	Impurezas.

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

As análises por cromatografia em camada delgada analítica revelaram que as frações FD-3-5 e FD-3-6 são semelhantes em termos da presença do alcalóide **5**, porém a fração FD-3-6 (382 mg) demonstrou ser menos complexa em termos de impurezas, sendo purificada em coluna com Sephadex LH-20, eluída com CH₂Cl₂/MeOH (40:60), fornecendo 212 mg da substância **5** pura, após reunião e evaporação do solvente das frações, como um óleo castanho.

2.8.2 Isolamento dos constituintes químicos da fração FD-4 (2,80 g)

A fração FD-4 (2,80 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando hexano /AcOEt (95:5) com gradiente de eluição até AcOEt puro, obtendo-se 62 frações de aproximadamente 50 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 8 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 20** (pág. 39).

Tabela 20: Fracionamento cromatográfico da fração FD-4.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
1-10	FD-4-1	0,12	a	-
11-18	FD-4-2	0,18	a	-
19-26	FD-4-3	0,12	a	-
26-35	FD-4-4	0,51	Item 2.8.2.1	6, impur.
33-47	FD-4-5	0,81	Item 2.8.2.2	6, 8, impur.
47-54	FD-4-6	0,63	Item 1.8.2.2	6, 8, impur.
55-59	FD-4-7	0,22	a	-
60-62	FD-4-8	0,14	a	-

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

2.8.2.1 Isolamento dos constituintes químicos da fração FD-4-4 (0,51 g)

A fração FD-4-4 (0,51 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando diclorometano/MeOH com gradiente de eluição até MeOH 40%, obtendo-se 46 frações de aproximadamente 20 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 6 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 21** (pág. 39).

Tabela 21: Fracionamento cromatográfico da fração FD-4-4.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
1-16	FD-4-4-1	8	a	-
17-22	FD-4-4-2	23	-	Tracos de 5
23-29	FD-4-4-3	93	-	6 impuro
30-37	FD-4-4-4	146	-	6, 8 impur.
38-43	FD-4-4-5	180	-	6, 8 impur.
44-46	FD-4-4-6	11	a	Impurezas

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

A fração FD-4-4-3 (93 mg) foi purificada em coluna com Sephadex LH-20, eluída com CH₂Cl₂/MeOH (40:60), que forneceu 61 mg da substância 6 com pureza suficiente para análises espectroscópicas após reunião e evaporação do solvente das frações, como um óleo castanho.

2.8.2.2 Isolamento dos constituintes químicos da fração FD-4-5 (810 mg)

Análises utilizando cromatografia em camada delgada analítica revelaram que as frações FD-4-5 e FD-4-6 são semelhantes em termos da presença do alcalóide **6** e **8**, porém a fração FD-4-5 (810 mg) demonstrou ser menos complexa em termos de impurezas, sendo esta submetida a um fracionamento por cromatografia, em coluna com sílica gel e eluída, utilizando diclorometano/MeOH com gradiente de eluição até MeOH 40%, obtendo-se 60 frações de aproximadamente 20 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 7 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 22** (pág. 40).

Tabela 22: Fracionamento cromatográfico da fração FD-4-5.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
1-22	FD-4-5-1	22	a	-
23-28	FD-4-5-2	29	-	Traços de 6
28-35	FD-4-5-3	69	-	6 impuro
36-42	FD-4-5-4	173	-	6, 8 , impur.
43-51	FD-4-5-5	260	-	6, 8 , impur.
51-57	FD-4-5-6	190	-	8 impuro
58-60	FD-4-5-7	43	a	Impurezas

Obs.: a – Não detectados alcalóides por CCDA, quando revelados com reagente de Dragendorff.

A fração FD-4-5-6 (190 mg) foi submetida à cromatografia em coluna com Sephadex LH-20, eluída com CH₂Cl₂/MeOH (40:60) fornecendo, após reunião e evaporação do solvente das frações, 105 mg de **8** ainda contendo impurezas quando observada em cromatografia em camada delgada analítica, sendo então submetida à cromatografia em camada delgada preparativa, utilizando duas placas cromatográficas eluídas por duas vezes com sistema de solvente CHCl₃/MeOH (93:7), fornecendo a substância **8** (48 mg) com pureza suficiente para análises espectroscópicas, como um óleo castanho.

2.9 Extrato hexânico dos frutos de *Tabernaemontana laeta* (FH)

Parte do resíduo do extrato hexânico (40,0 g) foi submetido a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando hexano/AcOEt com gradiente de eluição até AcOEt puro, seguido de AcOEt/MeOH até MeOH 30%, originando 12 frações de

aproximadamente 250 mL e 40 frações de aproximadamente 50 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 6 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 23** (pág. 41).

Tabela 23: Fracionamento cromatográfico do extrato hexânico dos frutos de *Tabernaemontana laeta* (FH).

Frações reunidas	Código	Quantidade (g)	Observação	Composição
01-12	FH-1	23,50		Ác. Graxos, 20-23
13-21	FH-2	6,10	Item 2.9.1	16, 17, 18, 19, 20-23
22-28	FH-3	3,35	a	-
29-37	FH-4	3,28	a	-
38-42	FH-5	1,62	a	-
43-45	FH-6	1,31	a	-

Obs.: a – Não analisadas.

2.9.1 Isolamento dos constituintes químicos da fração FH-2 (6,10 g)

A fração FH-2 (6,10 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando hexano/AcOEt com gradiente de eluição até AcOEt 30%, originando 10 frações de aproximadamente 100 mL e 56 frações de aproximadamente 50 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 8 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 24** (pág. 41).

Tabela 24: Fracionamento cromatográfico da fração FH-2.

Frações reunidas	Código	Quantidade (g)	Observação	Composição
01-10	FH-2-1	4,12		20-23
11-24	FH-2-2	0,78	Item 1.9.1.1	19, 20-23
25-29	FH-2-3	0,22	a	Mist.complexa
30-38	FH-2-4	0,40	Item 2.9.1.2	16, 17
39-42	FH-2-5	0,14	a	Mist. complexa
43-50	FH-2-6	0,28	Item 2.9.1.3	18 impuro
51-54	FH-2-7	0,04	A	-
55-56	FH-2-8	0,02	a	-

Obs.: a – Não analisadas.

2.9.1.1 Isolamento dos constituintes químicos da fração FH-2-2 (0,78 g)

A fração FH-2-2 (0,78 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando hexano/AcOEt com gradiente de eluição até AcOEt 30%, originando 38 frações de aproximadamente 20 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 5 novas frações, sendo isolada a substância **19** pura. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 25** (pág. 42).

Tabela 25: Fracionamento cromatográfico da fração FH-2-2.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
1-15	FH-2-2-1	460	-	20-23
16-23	FH-2-2-2	228	-	19, 20-23
24-29	FH-2-2-3	47	-	19
29-33	FH-2-2-4	13	a	-
34-38	FH-2-2-5	8	a	-

Obs.: a – Não analisadas.

2.9.1.2 Isolamento dos constituintes químicos da fração FH-2-4 (0,40 g)

A fração FH-2-4 (0,40 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando hexano/AcOEt com gradiente de eluição até AcOEt 30%, originando 43 frações de aproximadamente 20 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 7 novas frações, sendo isoladas as substâncias **16** e **17** puras. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 26** (pág. 42).

Tabela 26: Fracionamento cromatográfico da fração FH-2-4.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
1-9	FH-2-4-1	19	-	Impurezas.
9-18	FH-2-4-2	28	-	Impurezas.
19-23	FH-2-4-3	54	-	16
24-27	FH-2-4-4	165	-	16, 17
28-32	FH-2-4-5	73	-	17
32-39	FH-2-4-6	29	-	Impurezas
40-43	FH-2-4-6	16	-	Impurezas

2.9.1.3 Isolamento dos constituintes químicos da fração FH-2-6 (0,28 g)

A fração FH-2-6 (0,28 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna com sílica gel e eluída, utilizando hexano/AcOEt com gradiente de eluição até AcOEt 30%, originando 48 frações de aproximadamente 20 mL que, após a evaporação dos solventes e a análise por cromatografia em camada delgada analítica, foram reunidas resultando 8 novas frações. Os dados encontram-se resumidos na **Tabela 27** (pág. 43).

Tabela 27: Fracionamento cromatográfico da fração FH-2-6.

Frações reunidas	Código	Quantidade (mg)	Observação	Composição
1-6	FH-2-6-1	8	-	-
7-11	FH-2-6-2	10	-	-
12-13	FH-2-6-3	18	-	-
14-18	FH-2-6-4	14	-	-
19-24	FH-2-6-5	34	-	18 , impuro
25-37	FH-2-6-6	95	-	18 , impuro
38-42	FH-2-6-6	45	-	18 , impuro
42-48	FH-2-6-7	18	-	-

A fração FH-2-6-6 (95 mg) foi recristalizada em hexano/CHCl₃, fornecendo 43 mg da substância **18** pura.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Substâncias isoladas de *Tabernaemontana laeta*

O estudo fitoquímico dos extratos das cascas das raízes, sementes, folhas e frutos maduros de *Tabernaemontana laeta* permitiu o isolamento e a identificação de vinte e cinco (25) metabólitos secundários (**Figura 7**, pág. 45 e 46):

- quinze (15) alcalóides indólicos monoterpênicos, dos quais oito com esqueleto ibogano do subtipo coronaridina (**1-8**); um com esqueleto plumerano do subtipo tabersonina (**9**); um aspidospermatano do subtipo valesamina (**10**); dois com esqueleto corinanteano: um do subtipo vobasina (**11**) e um do subtipo sarpagina (**12**) e três alcalóides *bis*-indólicos com “monômeros” dos subtipos vobasina e coronaridina (**13, 14 e 15**);
- oito triterpenos (8): sete (7) pentacíclicos (**16-18 e 20-23**) e um (1) tetracíclico (**19**);
- dois (2) esteróides (**24 e 25**).

As substâncias **12** e **19** são inéditas na literatura como produtos naturais.

Esse estudo permitiu também a publicação de um artigo que descreve o isolamento e a elucidação estrutural dos alcalóides das cascas das raízes, incluindo o alcalóide inédito **12** (Medeiros *et al*, 2001); bem como a de outro artigo com uma análise espectroscópica completa de RMN dos alcalóides *bis*-indólicos **13** e **14** (Medeiros *et al*, 1999).

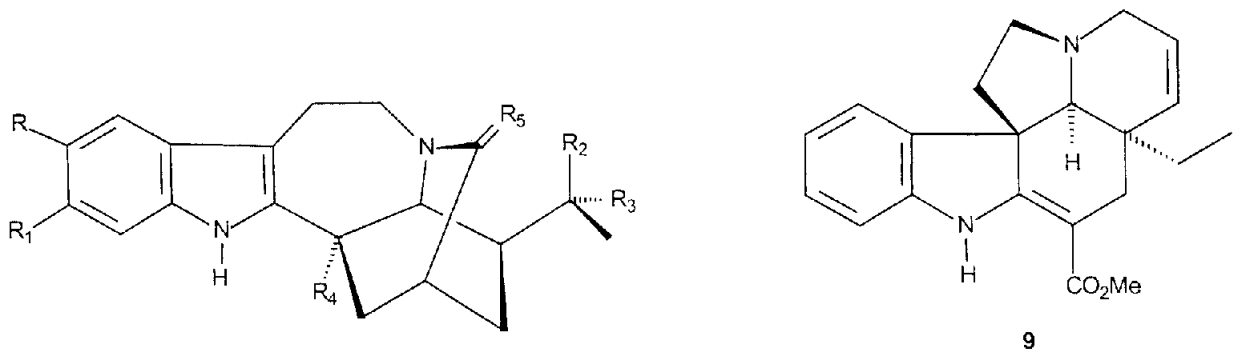
3.2 Determinação estrutural

3.2.1 Alcalóides indólicos monoterpênicos

3.2.1.1 Considerações preliminares

Na determinação estrutural dos alcalóides indólicos presentes no gênero *Tabernaemontana*, devem ser levadas em consideração informações quimiossistemáticas, biossintéticas e cromogênicas que podem fornecer, *a priori*, indicações do esqueleto carbônico das substâncias isoladas no gênero, como descrito abaixo:

- **Quimiossistemáticas:** a maioria das substâncias isoladas em *Tabernaemontana* pertence aos esqueletos do tipo plumerano, corinanteano (principalmente do subtipo vobasina) e ibogano (principalmente do subtipo coronaridina), sendo este majoritário e



- 1 $R=R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=CO_2Me$, $R_5=H_2$
- 2 $R=MeO$, $R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=CO_2Me$, $R_5=H_2$
- 3 $R_1=MeO$, $R=R_2=R_3=H$, $R_4=CO_2Me$, $R_5=H_2$
- 4 $R_2=OH$, $R=R_1=R_3=H$, $R_4=CO_2Me$, $R_5=H_2$
- 5 $R_1=MeO$, $R_2=OH$, $R=R_3=H$, $R_4=CO_2Me$, $R_5=H_2$
- 6 $R=MeO$, $R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=CO_2Me$, $R_5=O$
- 7 $R=MeO$, $R_1=R_2=R_3=R_4=H$, $R_5=H_2$
- 8 $R=MeO$, $R_2=OH$, $R_1=R_3=R_4=H$, $R_5=H_2$

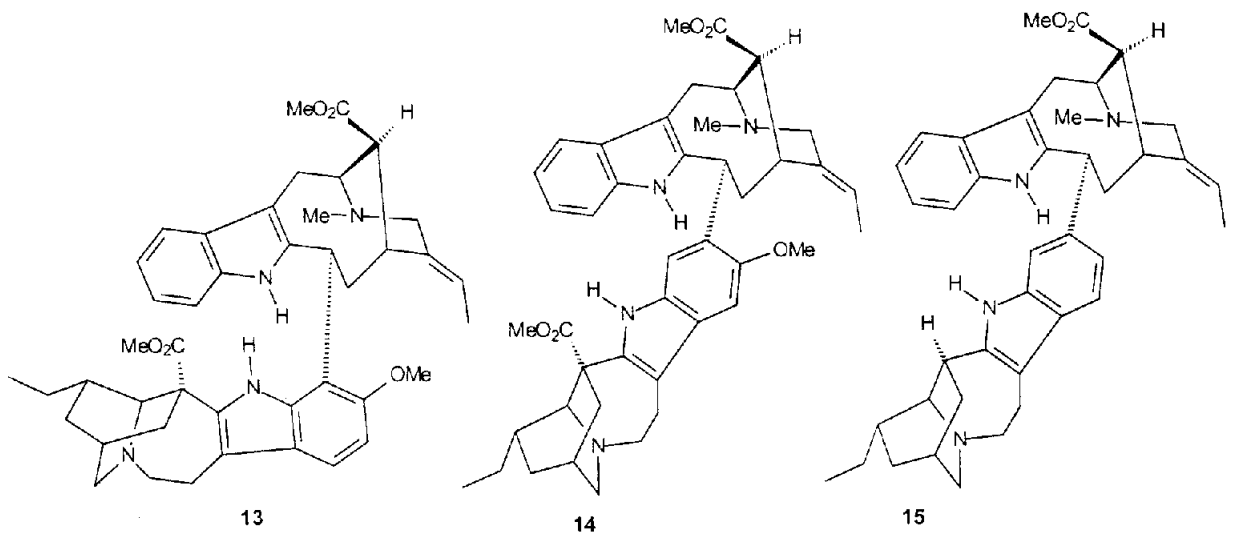
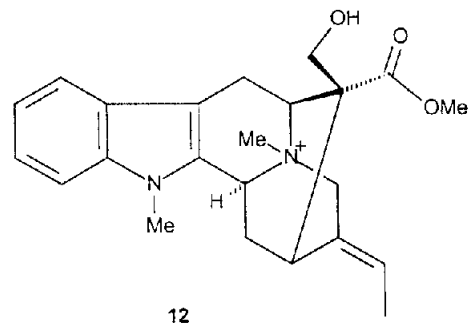
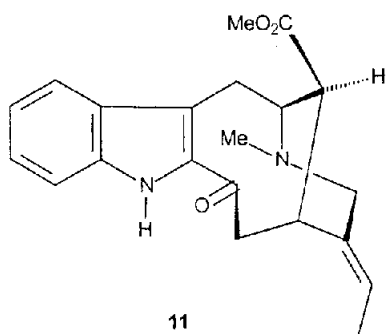
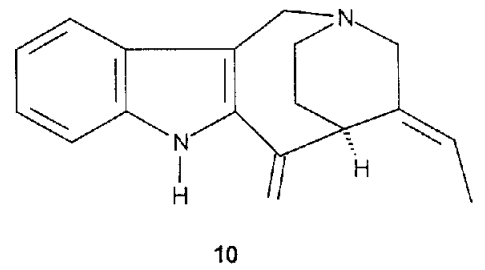


Figura 7: Metabólitos secundários isolados de *Tabernaemontana laeta* (continua).

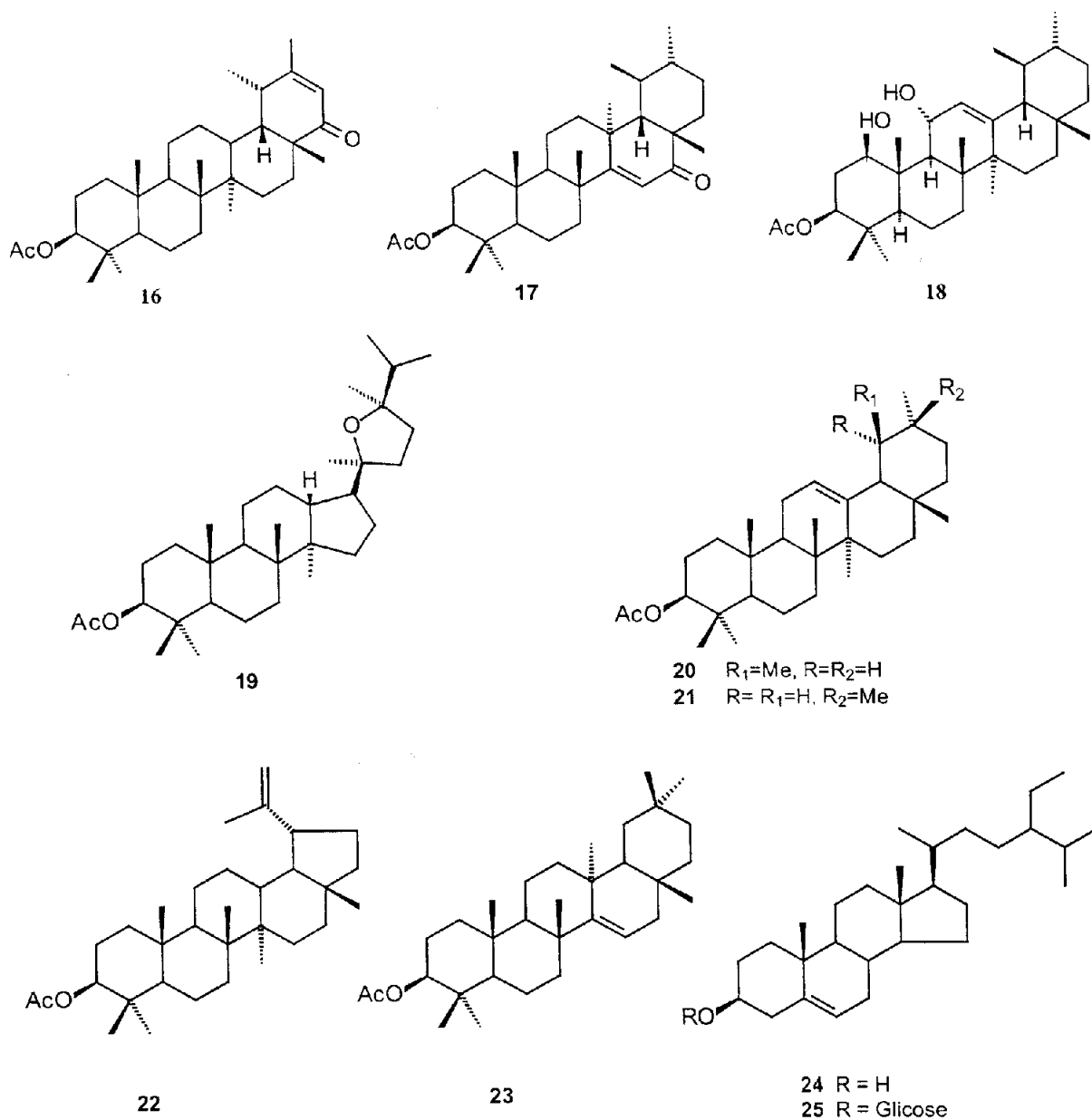


Figura 7: Continuação.

característico do gênero. Um grande número de alcalóides isolados nestas plantas apresenta-se como “dímeros” (alcalóides *bis*-indólicos), que na sua maioria, são constituídos por “monômeros” dos subtipos vobasina e coronaridina (Danieli & Palmisano, 1986).

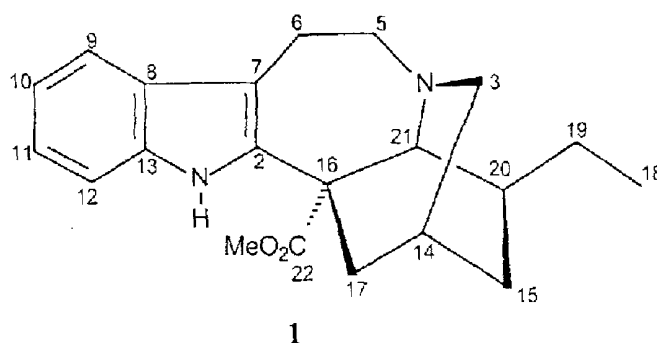
• **Biossintéticas:** todos os esqueletos dos alcalóides indólicos monoterpênicos são derivados da strictosidina por rearranjos posteriores na cadeia terpênic (Figura 2, pág. 3) (Bruneton, 1995) e em sua grande parte mantém uma função carbometoxílica ligada ao átomo de carbono C-16.

• **Cromogênicas:** baseando-se no desenvolvimento de cores com reagentes específicos para alcalóides como por exemplo, reagente de Dragendorff, iodoplatinato de potássio e reagente de Mayer e aliando-se a procedimentos particulares de extração – principalmente extração ácido/base – pode-se, com certo grau de certeza, definir a presença de alcalóides em um extrato ou se um composto isolado é um alcalóide ou não (Verpoorte & Schripsema, 1994). Os reagentes de Dragendorff e iodoplatinato de potássio são usados como reveladores em CCDA, embora reajam com alguns compostos não alcaloídicos (Anderson *et al.*, 1977; Verpoorte *et al.*, 1983). A observação sob luz UV a 366 nm e as cores desenvolvidas com reagentes específicos (Dragendorff, $\text{CeSO}_4 / \text{H}_2\text{SO}_4$, $\text{FeCl}_3 / \text{HClO}_4$) em placas de CCDA das substâncias presentes nos extratos, ou purificadas, associadas aos valores de Rf, têm sido utilizadas na identificação de alcalóides indólicos do gênero *Tabernaemontana* (Van Beek *et al.*, 1984) e para outras classes de alcalóides indólicos (Verpoorte & Schripsema, 1994). As cores desenvolvidas nessas reações fornecem dados sobre as estrutura dos esqueletos destes alcalóides (Verpoorte & Schripsema, 1994).

Tais análises fornecem, como dito anteriormente, indicações do esqueleto alcaloidal presente, sendo necessárias análises espectroscópicas (RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensional, EM) para definição completa da estrutura do alcalóide isolado. Por vezes é preciso fazer uso de comparações com dados da literatura para um composto conhecido ou com modelos, quando se trata de substâncias inéditas.

3.2.1.2 Alcalóides com esqueleto do tipo ibogano

3.2.1.2.1 Alcalóide 1



A substância 1 foi isolada e identificada dos extratos das cascas das raízes e de sementes como um óleo levemente amarelo, apresentando teste positivo para alcalóides com reagente específico (Dragendorff).

O espectro na região do infravermelho (**Espectro 1a**, v. 2, pág. 1) apresenta absorções a 3377 (N-H), 1716 (C=O do éster) e a 1608 e 742 cm^{-1} (C-H de anel benzênico).

A análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBDD (**Espectro 5**, v. 2, pág. 5) e DEPT (**Espectro 6**, v. 2, pág. 6) a $\theta = 45^\circ$, $\theta = 90^\circ$ e $\theta = 135^\circ$ permitiu reconhecer a presença de vinte e um (21) átomos de carbono, sendo: dois metílicos (CH_3), seis metilênicos (sp^3), sete metínicos (3 sp^3 e 4 sp^2) e seis quaternários (1 sp^3 e 5 sp^2) (**Tabela 28**, pág. 48). Os sinais a δ_{C} 175,64 e 52,42 são coerentes com os deslocamentos químicos para átomos de carbono de um grupo carbometoxílico e os sinais a δ_{C} 136,44; 135,34; 128,58; 121,68; 118,98; 118,23; 110,20 e 110,05 são relativos a um núcleo indólico não substituído (**Tabela 29**, pág. 51).

O espectro de massas (**Espectro 1b**, v. 2, pág. 1) apresenta o pico do íon molecular a m/z 338, bem como fragmentos a m/z 323 (M-15), 309 (M-29), 279, 253, 154 e 130, que caracterizam a presença de um núcleo indólico e ainda fragmentos a m/z 148, 136, 124 e 122 (**Esquema 2**, pág. 56) característicos da parte alifática não substituída de um alcalóide indólico com esqueleto do tipo ibogano (Budzikiewicz *et al.*, 1964b; Rastogi *et al.*, 1980). Esses dados, junto aos de RMN ^{13}C (**Espectro 5-6**, v. 2, pág. 5-6), permitiram propor a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (**Tabela 28**, pág. 48) para o alcalóide **1**, caracterizando um Índice de Deficiência de Hidrogênio (IDH) igual a 10.

Tabela 28: Atribuição dos sinais dos átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos com base na análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBDD e RMN ^{13}C -DEPT (em CDCl_3) e informações para dedução da fórmula molecular de **1**.

C	CH	CH_2	CH_3
175,64	121,68	52,92	52,42 (OMe)
136,44	118,98	51,42	11,52
135,34	118,23	36,27	
128,58	110,20	31,85	
110,05	57,29	26,56	
54,92	38,94	21,91	
	27,16		
C=O	(=CH) ₄	(CH_2) ₂ -N	OCH ₃
(=C) ₂	CH-N	(CH_2) ₄	CH ₃
(=C) ₂ -N	(CH) ₂		
C			
C_6NO	$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}$	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$	$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$
$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$			

O espectro de RMN ^1H (**Espectro 2**, v. 2, pág. 2) apresenta quatro sinais relativos a hidrogênios aromáticos a δ_{H} 7,42 (1H, dl, $J = 7,2$ Hz), 7,24 (1H, dl, $J = 6,9$ Hz), 7,14 (1H, dt, $J = 6,9$ e $1,2$ Hz) e 7,07 (1H, dt, $J = 7,2$ e $1,2$ Hz) característicos de um núcleo indólico, denotando que o anel A encontra-se livre de substituintes confirmados por experimentos de correlação heteronuclear (HETCOR, **Espectro 7-9**, v. 2, pág. 7-9), onde se observam as correlações a $^1J_{\text{CH}}$ entre CH-9 (δ_{C} 118,23)/H-9 (δ_{H} 7,42), CH-10 (δ_{C} 118,98)/H-10 (δ_{H} 7,07), C-11 (δ_{C} 121,68)/H-11 (δ_{H} 7,14), C-12 (δ_{C} 110,20)/H-11 (δ_{H} 7,24). A presença de um singlete a δ_{H} 7,98 referente a um hidrogênio de um grupo N-H, que mostra correlações a $^2J_{\text{CH}}$ com os carbonos C-2 (δ_{C} 136,44) e C-13 (δ_{C} 135,34) confirma a existência de um núcleo indólico. Um grupamento etila ligado a um átomo de carbono CH sp^3 é reconhecido por um sinal triplo a δ_{H} 0,90 (3H, $J = 7,5$ Hz) e pelos sinais múltiplos a δ_{H} 1,58 e 1,44. O sinal simples a δ_{H} 3,70 é coerente com um grupo CH_3 de um grupamento carbometoxílico. A atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos e metínicos restantes da cadeia alifática (**Tabela 29**, pág. 51) foi feita com base nos parâmetros conhecidos para deslocamentos químicos de hidrogênio (Friebolim, 1993).

No espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 5**, v. 2, pág. 5) aparece somente um sinal para um carbono quaternário sp^3 (δ_{C} 54,92), sendo atribuído ao carbono C-16 que se encontra substituído por um grupo carbometoxílico. Os sinais a δ_{C} 51,42 (CH_2 -3), 52,92 (CH_2 -5) e 57,29 (CH-21) foram atribuídos a carbonos ligados ao nitrogênio terciário N-4. As correlações no experimento de HETCOR (**Espectro 7-9**, v. 2, pág. 7-9) a $^2J_{\text{CH}}$ entre H-21 (δ_{H} 3,57) com C-16 (δ_{C} 54,92) e com CH-20 (δ_{C} 38,94) – este apresentando correlação a $^3J_{\text{CH}}$ com 3H-18 (δ_{H} 0,90) – permitem definir que o sinal a δ_{C} 57,29 corresponde ao carbono CH-21 posicionado entre o carbono C-16, ao qual o grupamento carbometoxílico está ligado e o carbono CH-20, que possui o grupamento etila. O hidrogênio H-21 (δ_{H} 3,57) apresenta ainda correlação a $^3J_{\text{CH}}$ com o carbono C-2 (δ_{C} 136,44), confirmando que o C-16 está ligado no carbono adjacente (C-2) ao NH do núcleo indólico. A correlação entre 2H-17 (δ_{H} 2,59 e 1,84) com C-16 (δ_{C} 54,92) e de H-17a (δ_{H} 2,59) com o sinal a δ_{C} 51,42 permite confirmá-lo como referente ao CH_2 -3. As outras correlações observadas nos experimentos de HETCOR (**Espectro 7-9**, v. 2, pág. 7-9) a $^1J_{\text{CH}}$: CH_2 -6 (δ_{C} 21,91)/2 H-6 (δ_{H} 3,22 e 3,01), CH_2 -5 (δ_{C} 52,92)/2 H-5 (δ_{H} 3,47 e 3,15), CH_2 -3 (δ_{C} 51,42)/2 H-3 (δ_{H} 2,89 e 2,80), CH-21 (δ_{C} 57,29)/H-21 (δ_{H} 3,57), CH-

20 (δ_C 38,94)/H-20 (δ_H 1,33), CH-14 (δ_C 27,16)/H-14 (δ_H 1,87) confirmam os deslocamentos químicos propostos para todos os hidrogênios metilênicos e metínicos da cadeia alifática. O posicionamento do grupo carbometoxílico ligado ao átomo de carbono C-16 foi confirmado pela correlação a $^3J_{CH}$ observada entre 2H-17 (δ_H 2,59 e 1,89)/C-22 (δ_C 175,84). Tais correlações estão resumidas na **Tabela 29** (pág. 51).

O conjunto desses dados permitiu definir um esqueleto ibogano e propor a estrutura **1** para o alcalóide isolado. A prova final dessa estrutura adveio da comparação dos dados de RMN ^{13}C com os da literatura para coronaridina (**1**) (Wenkert *et al.*, 1976) (**Tabela 29**, pág. 51) e os δ_H e δ_C propostos foram confirmados por experimentos bidimensionais (1H - 1H -COSY, **Espectro 3-4**, v. 2, pág. 3-4 e HETCOR, **Espectro 7-9**, v. 2, pág. 7-9).

A estereoquímica relativa dos átomos de carbono quirais proposta para **1** foi feita com base em dados biogenéticos, visto que todos os alcalóides com esqueleto ibogano isolados de espécies do gênero *Tabernaemontana* apresentam as configurações dos estereocentros como apresentadas em **1** (Danieli & Palmisano, 1986).

A coronaridina (**1**) – a estrutura mais simples do esqueleto ibogano – foi o primeiro alcalóide identificado neste trabalho realizado no Setor de Química de Produtos Naturais da UENF com a espécie *Tabernaemontana laeta*, e o conhecimento de seus dados espectroscópicos foi de grande importância na elucidação estrutural das substâncias posteriormente isoladas.

Tabela 29: Dados de RMN ^1H (300MHz) e RMN ^{13}C (75MHz) do alcalóide **1**, incluindo os resultados obtidos através das correlações heteronucleares 2D HETCOR $^nJ_{\text{CH}}$, ($n=1, 2$ e 3) em CDCl_3 . Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J), em Hz, entre parênteses.

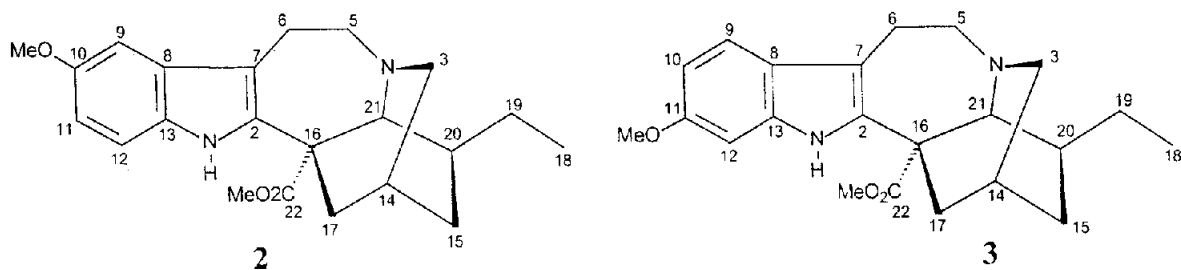
	1	1^c	HETCOR-¹J_{CH}	HETCOR-ⁿJ_{CH}	
C	δ_{C}	δ_{C}	δ_{H}	² J _{CH}	³ J _{CH}
2	136,44	136,5 ^a	-	NH-1	2H-6, 2H-17, H-21
7	110,05	110,3	-		HN-1
8	128,58	128,8	-		NH-1, H-12
13	135,34	135,6 ^a	-	NH-1	H-9, H-11
16	54,92	54,1	-	H-21a, 2H-17	
22	175,64	175,9	-		2H-17, MeO-22
CH					
9	118,23	118,3	7,42 (dl, 7,2)	H-10	
10	118,98	119,0	7,07 (dt, 7,2 e 1,2)	H-11	H-12
11	121,68	121,8	7,14 (dt, 6,9 e 1,2)	H-12	H-9
12	110,20	110,3	7,24 (dl, 6,9)		H-10
14	27,16	27,2	1,87 (sl)	H-3a, H-17b	
20	38,94	38,9	1,33 (m)	H-21	3H-18, H-14
21	57,29	57,2	3,57 (s)		H-3a, H-5a
CH₂					
3	51,42	53,1 ^b	2,89 (m); 2,80 (dl, 8,4)		H-17a
5	52,92	51,5 ^b	3,47 (m); 3,15 (m)		
6	21,91	22,2	3,22 (m); 3,01 (m)		
15	31,85	32,0	1,73 (m); 1,11 (m)	H-14	H-21, H-3a, 2H-17
17	36,27	36,3	2,59 (dd; 13,8 e 2,4) 1,91 (dd; 13,8 e 2,4)		
19	26,56	26,6	1,58 (m); 1,44 (m)	3H-18	H-21, H-15b
CH₃					
18	11,52	11,6	0,90 (t, 7,5)		
MeO-22	52,42	52,4	3,70 (s)		
NH	-	-	7,98 (sl)		

^a A literatura registra como dúvida, e podem ser trocados.

^b Devem ser trocados.

^c Wenkert *et al.*, 1976.

3.2.1.2.2 Alcalóides **2** e **3**



A substância **2** foi isolada dos extratos das cascas das raízes e de sementes como um óleo amarelo, apresentando teste positivo para alcalóides com reagente específico (Dragendorff).

A substância **2** apresenta um espectro na região do infravermelho (**Espectro 10a**, v. 2, pág. 10) similar ao do alcalóide **1**, com absorções a 3368 (N-H), 1728 (C=O), 1610, 1560 e 752 cm^{-1} (C-H do anel benzênico).

Os dados de RMN ^{13}C (HBBD e DEPT, **Espectro 14-15**, v. 2, pág. 14-15) mostram que a substância **2** apresenta vinte e dois (22) átomos de carbono, sendo: três metílicos (CH_3), seis metilênicos (sp^3), seis metínicos (três sp^3 e três sp^2) e sete quaternários (1 sp^3 e 6 sp^2). Os sinais a δ_{C} 175,59 e 52,47 são coerentes com os deslocamentos químicos para carbonos de um grupo carbometoxílico, e os sinais a δ_{C} 153,85; 137,38; 130,41; 129,04; 111,68; 110,06; 109,98 e 100,62 são relativos a um núcleo indólico, denotando substituição no anel benzênico por um grupamento metoxila (δ_{C} 55,90, **Tabela 30**, pág. 55), quando comparado com o alcalóide **1**.

O espectro de massas (**Espectro 10b**, v. 2, pág. 10) apresenta íon molecular a m/z 368, sendo que os fragmentos a m/z 353 (M-15), 339 (M-29), 309, 283, 184 e 160 referentes aos íons contendo o núcleo indólico apresentam trinta (30) unidades de massas a mais em relação ao alcalóide **1**, comprovando a substituição no anel A por um grupo metoxila. Os fragmentos a m/z 148, 136, 124 e 122 (**Esquema 2**, pág. 56) característicos da parte alifática não são alterados em relação ao alcalóide **1**. Estes dados, em conjunto com os dados de RMN ^{13}C (**Tabela 30**, pág. 55), permitem propor a fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ para o alcalóide **2**, bem como um IDH igual a dez (10).

O espectro de RMN ^1H (**Espectro 11**, v. 2, pág. 11) apresenta três sinais de hidrogênios aromáticos, formando um sistema do tipo ABX a δ_{H} 7,13 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), δ_{H} 6,92 (1H, d, $J = 2,7$ Hz) e δ_{H} 6,80 (1H, dd, $J = 8,7$ e 2,7 Hz), bem como um sinal para um grupo metoxila ligado ao anel benzênico com δ_{H} 3,84 (3H, s), denotando claramente a presença do grupo metoxila no anel A do núcleo indólico. A localização do grupo metoxila no átomo de carbono C-10 foi feita pela análise do padrão de acoplamento dos átomos de hidrogênios, e deslocamentos químicos dos átomos de carbono e hidrogênio do núcleo indólico. Observa-se uma proteção causada por efeito mesomérico do grupo metoxila sobre os átomos de carbono C-9 (δ_{C} 100,62), C-11 (δ_{C} 111,68) e C-13 (δ_{C} 130,41), quando comparado com os deslocamentos químicos para os mesmos carbonos no alcalóide **1** (118,23; 121,68 e 135,34 ppm). Os sinais referentes à

parte alifática são essencialmente idênticos àqueles apresentados para o alcalóide **1** [Tabelas 29 (pág. 51) e 30 (pág. 55)].

A análise do conjunto dos dados espectrais da substância **2** e a comparação com os dados obtidos para o alcalóide **1** permitiram propor a estrutura do alcalóide **2** como a 10-metoxicoronaridina ou voacangina.

A comprovação final da estrutura proposta veio da análise completa dos espectros de RMN ^1H (Espectro 11, v. 2, pág. 11) e RMN ^{13}C (Espectro 14, v. 2, pág. 14), utilizando experimentos de ^1H - ^1H -COSY (Espectro 12-13, v. 2, pág. 12-13) (Tabela 30, pág. 55), e da comparação com dados da literatura para o alcalóide voacangina (**2**) (Lemos *et al.*, 1996).

A substância **3** foi isolada na forma de cristais incolores com pf. de 155-156 °C do extrato ácido/base das folhas de *Tabernaemontana laeta*, apresentando teste positivo para alcalóides com reagente específico (Dragendorff).

A substância **3** apresenta um espectro na região do infravermelho (Espectro 16a, v. 2, pág. 16) bastante similar ao do alcalóide **2**, com absorções a 3352 (N-H), 1724 (C=O), 1628, 1583 e 791 cm^{-1} (C-H do anel benzênico).

Os dados de RMN ^{13}C -HBB (Espectro 19, v. 2, pág. 19) mostram que a substância **3** apresenta vinte e dois (22) átomos de carbono. Os sinais a δ_{C} 175,75 e 52,43 são coerentes com os deslocamentos para carbonos de um grupo carbometoxílico, e os sinais a δ_{C} 156,53; 136,21; 135,28; 123,24; 119,98; 110,08; 108,92 e 94,30 são relativos a um núcleo indólico novamente substituído por um grupamento metoxila (δ_{C} 55,71).

O espectro de massas (Espectro 16b, v. 2, pág. 16) apresenta-se praticamente idêntico ao do alcalóide **2** (Esquema 2, pág. 56), com pico do íon molecular a m/z 368. Esses dados aliados aos de RMN ^{13}C (Tabela 30, pág. 55) permitem propor a fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ para o alcalóide **3**, bem como um IDH igual a dez (10). A identidade deles sugere que **3** é um isômero de **2**, diferenciando somente na posição do grupo metoxila ligado ao anel A do núcleo indólico.

O espectro de RMN ^1H (Espectro 17-18, v. 2, pág. 17-18) apresenta três sinais de hidrogênios aromáticos formando um sistema do tipo ABX, a δ_{H} 7,35 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), δ_{H} 6,78 (1H, d, $J = 2,2$ Hz) e δ_{H} 6,76 (1H, dd, $J = 9,3$ e 2,2 Hz), bem como um sinal para metoxila aromática a δ_{H} 3,74 (3H, s). Estes dados aliados aos de RMN ^{13}C (Espectro 19, v. 2, pág. 19) dos átomos de carbono do núcleo indólico – onde se

destaca a proteção pelo efeito mesomérico nos átomos de carbono C-10 (δ_C 108,92), C-12 (δ_C 94,30) e C-8 (δ_C 123,24) em relação aos mesmos carbonos no alcalóide **1** (118,98, 110,20, 128,58 ppm) – permitiram localizar o grupo metoxila na posição C-11. Os sinais referentes à parte alifática são essencialmente idênticos àqueles apresentados para os alcalóides **1** e **2** [Tabelas 29 (pág. 51) e 30 (pág. 55)].

Analisando o conjunto de dados espectrais do alcalóide **3** e a comparação com os dados obtidos para os alcalóides **1** e **2**, foi proposta a estrutura de **3** como 11-metóxicoronaridina ou isovoacangina.

A comprovação final da estrutura proposta foi feita pela análise completa dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (Espectro 17-19, v. 2, pág. 17-19 e Tabela 30, pág. 55) e pela comparação com dados da literatura para o alcalóide voacangina (**2**) (Lemos *et al.*, 1996).

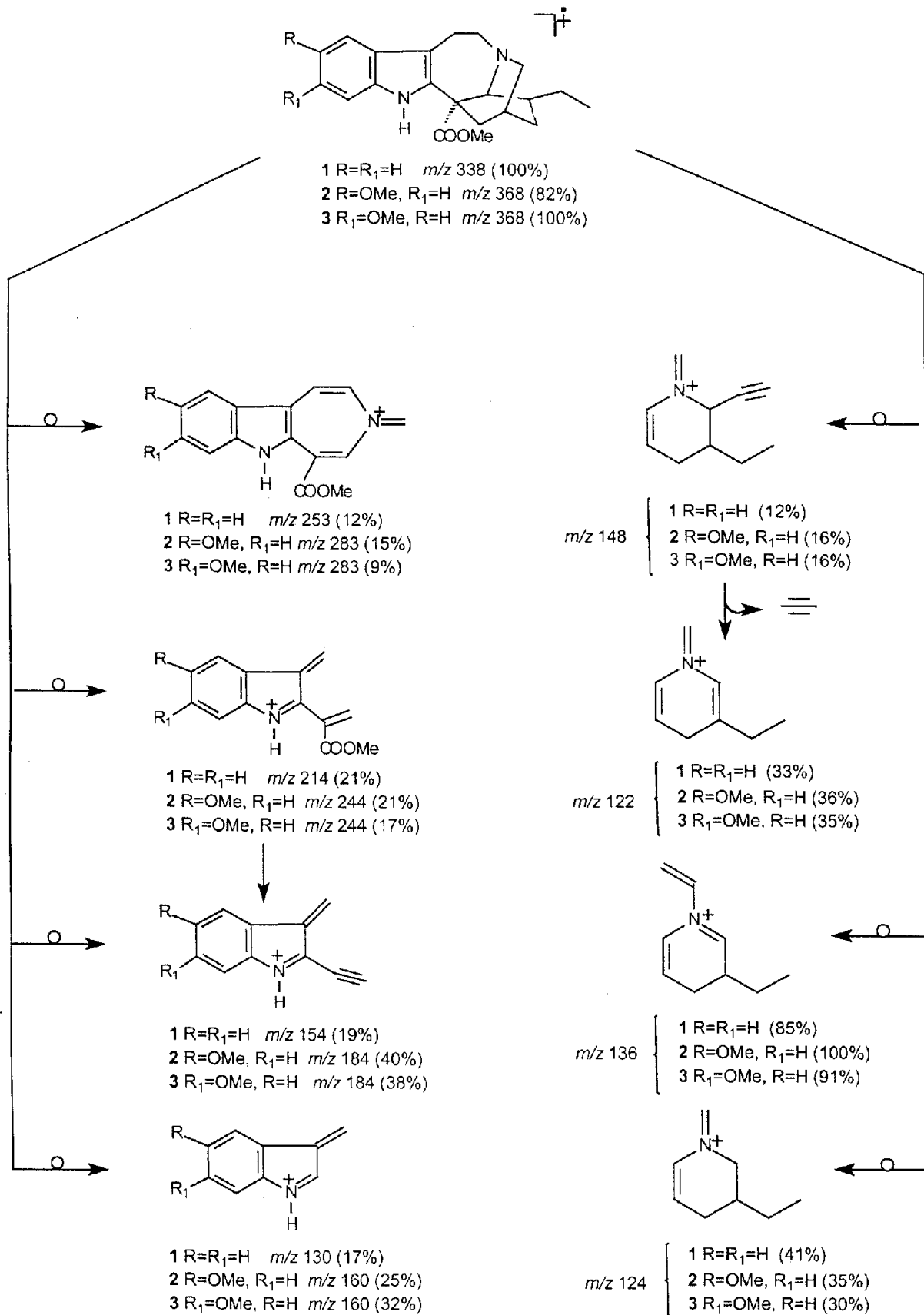
Tabela 30: Dados de RMN ^1H (300MHz) e RMN ^{13}C (75MHz) dos alcalóides **2** e **3**, incluindo os resultados obtidos através das correlações homonucleares 2D ^1H - ^1H -COSY para o alcalóide **2**, em CDCl_3 . Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz, entre parênteses.

	2	2^c	2	3	3
C	δ_{C}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
2	137,38	137,3	-	136,21	-
7	109,98	109,7	-	110,08	-
8	129,04 ^a	128,7	-	123,24	-
10	153,85	153,6	-	-	-
11	-	-	-	156,53	-
13	130,41 ^a	130,5	-	135,28	-
16	55,00	55,0	-	55,05	-
22	175,59	175,4	-	175,75	-
CH					
9	100,62	100,4	6,92 (d; 2,7)	119,98	7,35 (dd; 9,3; 0,8)
10	-	-	-	108,92	6,77 (dd; 9,3; 2,2)
11	111,68	111,4	6,80 (dd; 8,7; 2,7)	-	-
12	110,06	110,0	7,13 (d; 8,7)	94,30	6,78 (d; 2,2)
14	27,20	27,2	1,87 (sl)	27,40	1,89 (d; 2,0)
20	39,01	38,9	1,32 (m)	39,14	1,6 (m)
21	57,39	57,2	3,54 (m)	57,57	3,56 (d; 0,9)
CH₂					
3	51,40	53,0 ^b	2,93 (m)	51,43	2,93 (m)
			2,81 (dl; 8,4)		2,84 (dt; 8,5; 1,6)
5	53,01	51,5 ^b	3,39 (m); 3,12 (m)	53,09	3,40 (m); 3,15 (m)
6	22,07	22,0	3,21 (m); 2,89 (m)	22,17	3,22 (m); 3,01 (m)
15	31,88	31,9	1,73 (m); 1,12 (m)	32,08	1,75 (m); 1,15 (m)
17	36,41	36,2	2,57 (dt; 14,4; 2,7)	36,46	2,59 (ddd; 13,0; 3,7; 2,4)
			1,90 (m)		1,91 (ddd; 13,0; 4,5; 2,4)
19	26,61	26,6	1,56 (m); 1,44 (m)	26,72	1,59 (m); 1,47 (m)
CH₃					
18	11,55	11,5	0,89 (t; 7,5)	11,59	0,93 (t; 7,5)
MeO-10	55,90	55,7	3,84 (s)	-	-
MeO-11	-	-	-	55,71	3,84 (s)
MeO-22	52,47	52,2	3,71 (s)	52,43	3,74 (s)
NH			7,72 (sl)		7,77 (sl)

^a A literatura registra como dúvida, podendo ser trocados.

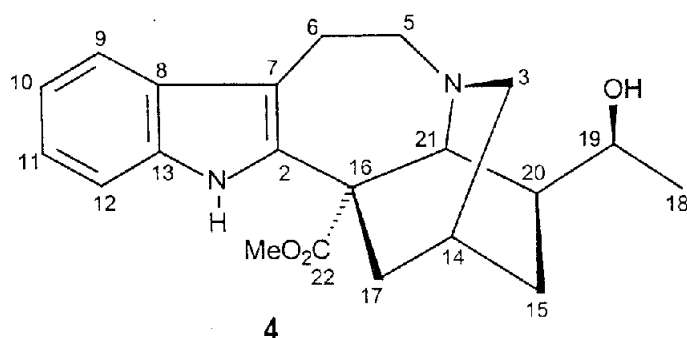
^b Devem ser trocados.

^c Lemos *et al.*, 1996.



Esquema 2: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas (CG/EM) dos alcalóides 1, 2, e 3.

3.2.1.2.3 Alcalóide 4



A substância **4** apresenta-se como cristais incolores com pf. de 105 -106 °C e foi isolada dos extratos das cascas das raízes, apresentando teste positivo para alcalóides com reagente específico (Dragendorff).

O espectro na região do infravermelho (**Espectro 20a**, v. 2, pág. 20) de **4** apresenta absorções a 3350 (N-H), 3260 (OH), 1728 (C=O), 1653, 1560 e 741 cm^{-1} (C-H do anel benzênico).

A análise do espectro de RMN ^{13}C -HBBDD (**Espectro 24**, v. 2, pág. 24) permitiu reconhecer a presença de vinte e um (21) átomos de carbono. Os sinais a δ_{C} 174,89 e 52,59 são coerentes com os deslocamentos para átomos de carbono de um grupo carbometoxílico, e os sinais a δ_{C} 135,75; 135,55; 128,49; 122,26; 119,44; 118,42; 110,46 e 109,82 são relativos a um núcleo indólico com anel A não substituído.

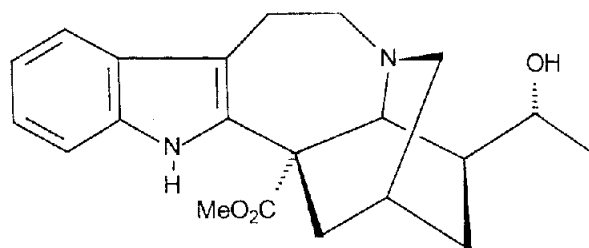
O espectro de massas (**Espectro 20b**, v. 2, pág. 20) apresenta o pico do íon molecular a m/z 354 coerente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$, e os fragmentos a m/z 336 (M- H_2O), 295 (M- CO_2Me), 277 (M- H_2O - CO_2Me), 253, 154, e 130 retêm o núcleo indólico. Os fragmentos a m/z 165, 152, 140 e 138 pertencentes à parte alifática apresentam um acréscimo em relação aos fragmentos do alcalóide **1** de dezesseis (16) unidades de massa, sugerindo a presença de uma hidroxila que pode estar localizada na cadeia lateral do esqueleto do tipo ibogano denotada pelo fragmento m/z 309, como proposto no **Esquema 3** (pág. 63).

O espectro de RMN ^1H (**Espectro 21**, v. 2, pág. 21) apresenta sinais de hidrogênios aromáticos a δ_{H} 7,48 (1H, dl, $J = 7,5$ Hz), δ_{H} 7,26 (1H, dl, $J = 7,8$ Hz), δ_{H} 7,17 (1H, dt, $J = 7,8$ e 1,2 Hz) e δ_{H} 7,10 (1H, ddd, $J = 7,8; 7,2$ e 1,2 Hz) característicos de um núcleo indólico com anel A livre de substituintes e um singlete a δ_{H} 7,83 referente a um hidrogênio de um grupo N-H. Um grupamento hidroxietila ligado a CH-sp^3 é reconhecido pelas alterações nos sinais referentes aos átomos de hidrogênio

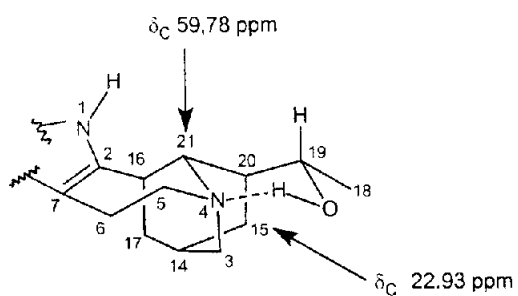
ligados aos átomos de carbono CH₃-18 (3H, 1,11, d, $J = 6,3$ Hz) e CH-19 (1H, 4,16, dq, $J = 6,4$ e 1,8 Hz) em relação aos alcalóides **1** e **2**. A atribuição dos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio metilênicos e metínicos restantes da cadeia alifática (**Tabela 31**, pág. 60) foi feita por comparação com os dados de RMN ¹H dos alcalóides **1** e **2** [**Tabelas 29** (pág. 51) e **30** (pág. 55)].

O conjunto dos dados acima, acrescidos aos apresentados no espectro de ¹H-¹H-COSY (**Espectro 22-23**, v. 2, pág. 22-23, **Tabela 31**, pág. 60) permitiram propor a estrutura **4** para o alcalóide isolado. A configuração relativa do átomo de carbono C-19 (19S) foi estabelecida com base na análise dos espectros de RMN ¹H (**Espectro 21**, v. 2, pág. 21) e RMN ¹³C (**Espectro 24**, v. 2, pág. 24), envolvendo também comparação com dados da literatura para o alcalóide heyneanina (**4**) e seu epímero 19-(R)-epiheyneanina (**4a**) (Atta-ur-Rahman *et al.*, 1987; Matos *et al.*, 1976; Lemos *et al.*, 1996; Wenkert *et al.*, 1976; Guanasekera *et al.*, 1980).

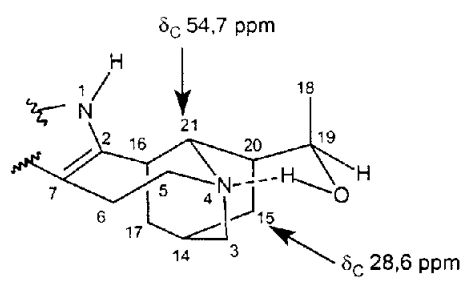
A ponte de hidrogênio formada entre o grupo hidroxila, alocado no átomo de carbono C-19, e o nitrogênio N-4 obriga o grupamento hidroxietila a uma conformação mais rígida (estruturas parciais **4b** e **4c**), causando diferenças nos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono de CH₃-18 e CH-19 de **4** e **4a**. A literatura registra valores de δ_H 1,11 (3H-18) e 4,12 (H-19) para **4** e δ_H 1,27 (3H-18) e 3,92 (H-19) para **4a** (Matos *et al.*, 1976) (**Tabela 31**, pág. 60) que corroboram a estrutura **4** proposta para o alcalóide isolado de *Tabernaemontana laeta*. Além disso, os valores dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono CH₂-15 (δ_C 22,9) e CH-21 (δ_C 59,7) registrados na literatura para **4** (Atta-ur-Rahman *et al.*, 1987; Guanasekera *et al.*, 1980) são diferentes daqueles relatados para **4a**: δ_C 28,6 (CH₂-15) 54,7 (CH-21) (Lemos *et al.*, 1996; Wenkert *et al.*, 1976). Tais diferenças são explicadas pelo efeito γ de proteção do grupo metila (CH₃-18) sobre o carbono CH₂-15 em **4** (estrutura parcial **4b**) e sobre o carbono CH-21 em **4a** (*vide* estrutura parcial **4c**). Em **4**, o grupo metila CH₃-18 protege o CH₂-15 em 5,7 ppm [$\Delta\delta_C = 28,6$ (**4a**) – 22,9 (**4**) = 5,7 ppm], tendo o carbono CH-21, que não sofre esta proteção, δ_C 59,7. Em **4a** (*vide* estrutura parcial **4c**) ocorre o inverso: o grupo metila CH₃-18 protege o CH-21 em 5,0 ppm [$\Delta\delta_C = 59,7$ (**4**) – 54,7 (**4a**) = 5,0 ppm] e, neste caso o CH₂-15 (δ_C 28,60) não sofre o efeito de proteção γ do grupo metila CH₃-18.



4a



4b



4c

Os dados comprovam a estrutura do alcalóide isolado, bem como a estereoquímica do carbono 19, sendo identificado como 19-(*S*)-heyneanina (**4**).

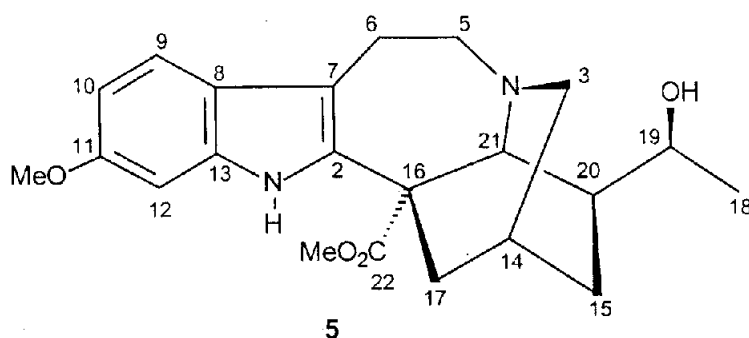
Tabela 31: Dados de RMN ^1H (400 MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz), e comparação com dados da literatura, para o alcalóide **4** e **4a**, incluindo os resultados obtidos através das correlações homonucleares 2D ^1H - ^1H -COSY (300 MHz) em CDCl_3 . Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz, entre parênteses.

	4	4 (Lit.^c)	4 ^1H-^1H-COSY	4a (Lit.^c)
C	δ_{C}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2	135,75	136,5 ^a	-	135,9 ^a
7	109,82	110,7	-	109,6
8	128,49	129,5	-	128,4
13	135,55	136,3 ^a	-	135,6 ^a
16	54,10	56,8	-	54,1
22	174,90	175,7	-	175,8
CH				
9	118,42	119,3	7,48 (dl; 7,5)	118,3
10	119,44	119,3	7,10 (ddd; 7,5; 7,8; 1,2)	120,3
11	122,26	123,2	7,17 (dt; 7,8; 1,2)	122,1
12	110,46	111,4	7,26 (dl; 7,8)	110,4
14	26,79	26,7	2,03 (m)	26,0
19	71,34	72,3	4,16 (dd; 6,6; 1,5)	70,7
20	39,57	39,5	1,45 (m)	40,2
21	59,78	59,7	3,86 (sl)	54,7
CH₂				
3	52,22	52,1 ^b	2,99 (m); 2,81 (dl; 9,0)	52,0 ^b
5	51,21	51,1 ^b	3,46 (m)	50,9 ^b
			3,14 (m)	
6	21,47	21,3	3,42 (m)	21,6
			3,13 (m)	
15	22,93	22,9	1,54 (m)	28,6
			1,47 (m)	
17	36,97	36,8	2,60 (dl)	36,5
			1,89 (m)	
CH₃				
18	20,33	20,2	1,06 (d; 6,6)	22,1
MeO-22	52,91	52,8	3,74 (s)	52,6
NH	-	-	7,83 (sl)	-

^{a-b} A literatura registra como dúvida, podendo ser trocados.

^c Lemos *et al.*, 1996.

3.2.1.2.4 Alcalóide 5



A substância **5** foi isolada dos extratos ácido/base das folhas de *Tabernaemontana laeta* como um óleo castanho, apresentando teste positivo para alcalóides com reagente específico (Dragendorff).

O espectro na região do infravermelho de **5** (**Espectro 25a**, v. 2, pág. 25) apresenta absorções a 3380 (N-H), 3275 (O-H), 1732 (C=O), 1630, 1587 e 827 cm^{-1} (C-H de anel benzênico).

A análise do espectro de RMN ^{13}C -HBBD (**Espectro 28**, v. 2, pág. 28) permitiu reconhecer a presença de vinte e um (21) átomos de carbono. Observam-se ainda sinais a δ_{C} 174,66 e 52,59 coerentes com os deslocamentos químicos para átomos de carbono de um grupo carbometoxílico, sinais a δ_{C} 156,44; 136,28; 134,43; 122,65; 118,75; 109,30; 108,89 e 94,27 relativos a um núcleo indólico substituído e um sinal a δ_{C} 55,44 referente a uma metoxila ligada a anel benzênico.

O espectro de massas (**Espectro 25b**, v. 2, pág. 25) apresenta o pico do íon molecular a m/z 384 coerente com a fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ e os fragmentos a m/z 366 (M-H₂O), 325 (M-CO₂Me) e 307 (M-H₂O-CO₂Me), 184, 182 e 160 que retêm o núcleo indólico, apresentando trinta (30) unidades de massas a mais que no alcalóide **4**, denotando a presença de um grupo metoxila no anel A do núcleo indólico (observado também por RMN ^1H , **Espectro 26-27**, v. 2, pág. 26-27 e RMN ^{13}C , **Espectro 28**, v. 2, pág. 28). Os fragmentos a m/z 152, 140 e 138 pertencentes à parte alifática são idênticos ao do alcalóide **4**. A presença do íon m/z a 339 sugere que uma hidroxila – como no alcalóide **4** – esteja localizada na cadeia lateral do esqueleto ibogano, como proposto no **Esquema 3** (pág. 63).

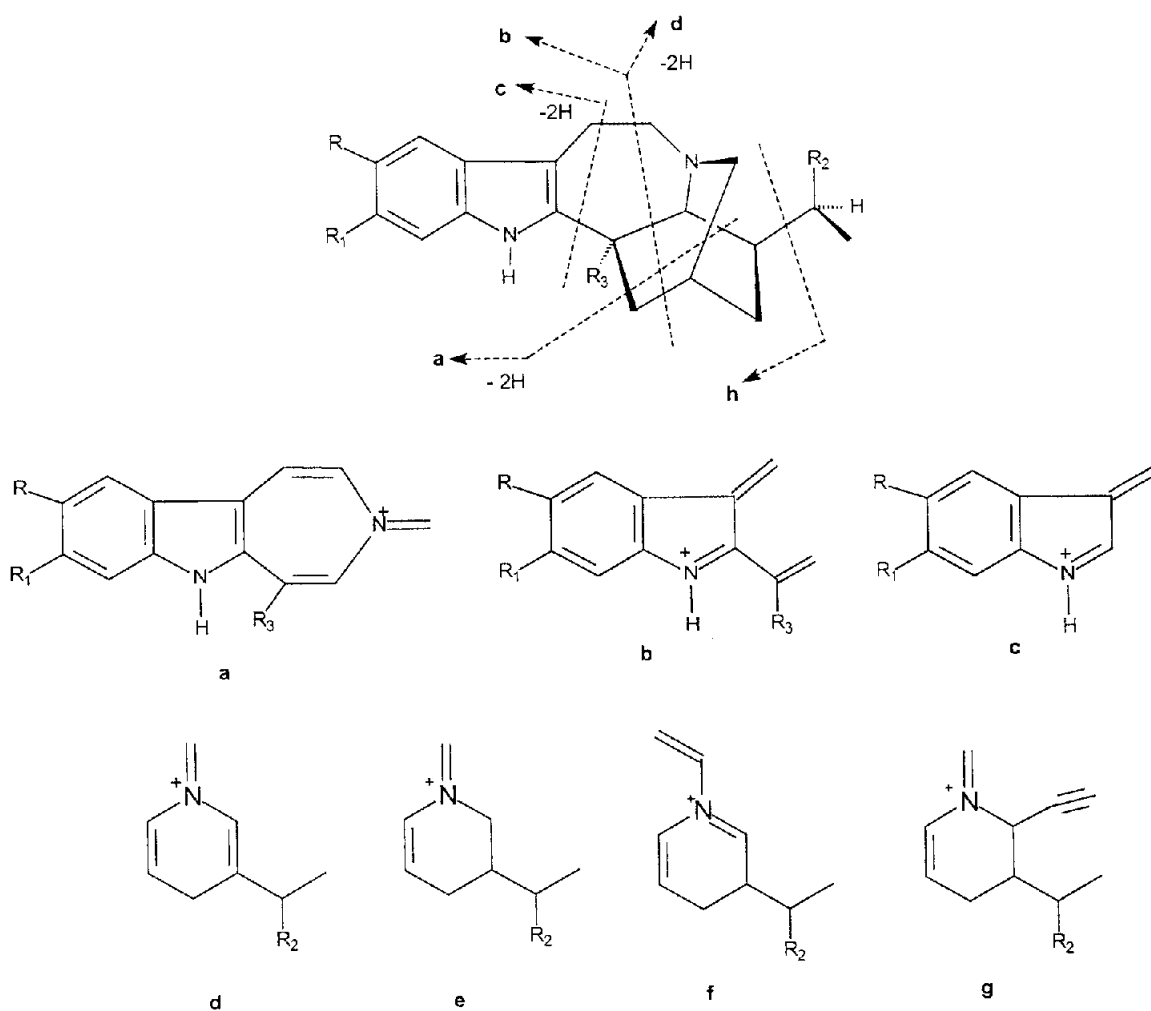
O espectro de RMN ^1H (**Espectro 26-27**, v. 2, pág. 26-27) apresenta três sinais de hidrogênios aromáticos, formando um sistema do tipo ABX, a δ_{H} 7,30 (1H, d, $J = 8,6$

Hz), δ_{H} 6,76 (1H, d, $J = 2,2$ Hz) e δ_{H} 6,73 (1H, dd, $J = 8,5$ e $2,2$ Hz), um singlete a δ_{H} 8,21 referente a um hidrogênio de um grupo N-H, bem como um sinal para metoxila aromática a δ_{H} 3,78 (3H, s). O padrão de acoplamento dos sinais de hidrogênio, seus deslocamentos químicos e os dos carbonos do núcleo indólico permitiram definir a posição da metoxila no C-11, confirmados por comparação com os dados dos alcalóides **2** e **3**. Os sinais referentes à parte alifática são essencialmente idênticos aqueles apresentados para **4** [(Tabelas 31 (pág. 60) e 32 (pág.62)].

Tabela 32: Dados de RMN ^1H (400MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz) da substância **5**, em CDCl_3 . Deslocamentos químicos (δ) em ppm, e as constantes de acoplamento (J), entre parênteses, em Hz.

	RMN ^{13}C	RMN ^1H
C	δ_{C}	δ_{H}
2	136,28	-
7	109,30	-
8	122,65	-
11	156,44	-
13	134,43	-
16	53,90	-
22	174,66	-
CH		
9	118,75	7,30 (d, 8,6)
10	108,89	6,73 (dd, 8,6; 2,2)
12	94,27	6,76 (d, 2,2)
14	26,60	1,99 (m)
20	39,34	1,45 (ddl, 10,5; 6,5)
19	71,16	4,16 (qd, 6,4; 1,8)
21	59,62	3,83 (sl)
CH₂		
3	52,03	2,95 (dt, 9,0; 2,4)
		2,78 (dl, 9,0)
5	51,05	3,41 (m)
		3,10 (m)
6	21,32	3,08 (m)
		3,03 (m)
15	22,82	1,88 (m)
		1,54 (m)
17	36,58	2,59 (dl, 11,5)
		1,95 (dd, 11,5; 2,4)
CH₃		
18	20,13	1,10 (d, 6,4)
MeO-11	55,44	3,78 (s)
MeO-22	52,59	3,71 (s)
NH	-	8,21 (sl)

A estereoquímica do carbono 19-(*S*) de **5** foi definida utilizando a mesma estratégia usada para definir a do alcalóide **4** (*vide* estruturas parciais **4b** e **4c**, pág. 59) e por comparação dos dados de RMN ^1H (**Espectro 26-27**, v. 2, pág. 26-27) e RMN ^{13}C (**Espectro 28**, v. 2, pág. 28) com os obtidos para o alcalóide **4** e com os da literatura para o alcalóide **4a** (*vide* **Tabela 31**, pág. 60), confirmando a estrutura proposta para o alcalóide isolado como a isovoacristina (**5**).

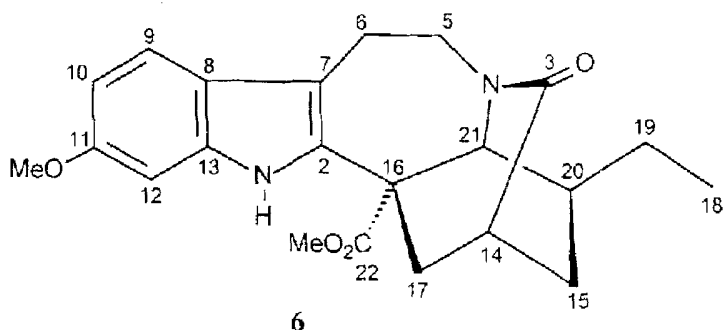


[M⁺] [M⁺-HR₃] [M⁺-HR₂-R₃] a b c d e f g h

4 R=R ₁ =H, R ₂ =OH, R ₃ =COOMe	354	336	277	253	214	130	138	140	152	164	309
5 R=H, R ₁ =OMe, R ₂ =OH, R ₃ =COOMe	384	366	307	283	244	160	138	140	152	164	339

Esquema 3: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas das substâncias **4** e **5**.

3.2.1.2.5 Alcalóide 6



A substância **6** foi isolada dos extratos ácido/base das folhas de *Tabernaemontana laeta* como um óleo castanho claro, apresentando teste positivo para alcalóides com reagente específico (Dragendorff).

No espectro da região do infravermelho de **6** (**Espectro 29a**, v. 2, pág. 29) podem-se reconhecer absorções características de N-H (3186 cm^{-1}), de dois grupos carbonilas (1726 e 1668 cm^{-1}) e de C-H de anel benzênico (1626 , 1582 , 822 cm^{-1}).

A análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBD (**Espectro 32**, v. 2, pág. 32) permitiu reconhecer a presença de vinte e dois (22) átomos de carbono. Observam-se ainda sinais a δ_{C} 173,07 e 52,85 coerentes com os deslocamentos para carbonos de um grupo carbometoxílico e sinais a δ_{C} 156,67; 136,43; 132,44; 122,17; 118,91; 109,44; 109,13 e 94,31 relativos a um núcleo indólico, que tem o anel A substituído, como também um sinal a δ_{C} 55,64 referente a um grupo metoxila ligada ao anel benzênico. O sinal a δ_{C} 175,74 é coerente com o deslocamento químico de um grupo carbonila que, pela absorção a 1668 cm^{-1} no espectro de infravermelho, denota a presença de uma amida cíclica (lactama). Os dados de RMN ^{13}C são resumidos na **Tabela 33** (pág. 66).

O espectro de massas do alcalóide **6** (**Espectro 29b**, v. 2, pág. 29) apresenta o pico do íon molecular a m/z 382 e junto aos dados de RMN ^{13}C , permitiram propor a fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$.

O espectro de RMN ^1H (**Espectro 30-31**, v. 2, pág. 30-31) apresenta três sinais de hidrogênios aromáticos, formando um sistema do tipo ABX, a δ_{H} 7,32 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), δ_{H} 6,76 (1H, dl, $J = 9,2$ e $2,2$ Hz) e δ_{H} 6,73 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), um singlete a δ_{H} 8,06 referente a um hidrogênio de um grupo N-H, bem como um sinal para metoxila ligada a anel benzênico a δ_{H} 3,73 (3H, s) e um sinal característico de um CH_3 do grupo

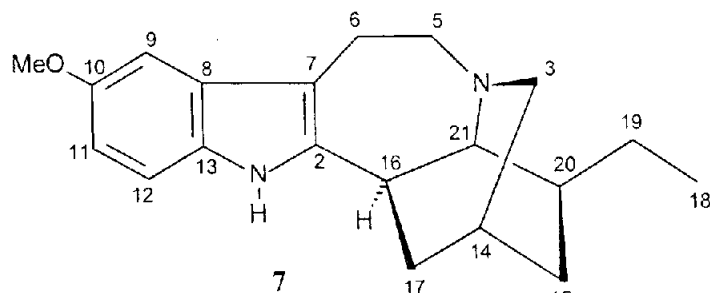
carbometoxílico a δ_{H} 3,71 (3H, s) (**Tabela 33**, pág. 66). A ausência do sinal relativo a dois hidrogênios localizados no átomo de carbono C-3, a alteração no deslocamento químico do hidrogênio H-14 no espectro de RMN ^1H , o aparecimento do sinal de carbono carbonílico a δ_{C} 175,74 (C-3) e a desproteção de 10,77 ppm no carbono CH-14 (δ_{C} 38,17) em relação a isovoacangina (**3**), junto à absorção a 1668 cm^{-1} no espectro de infravermelho (**Espectro 29a**, v. 2, pág. 29) são coerentes com a presença de uma carbonila no C-3 formando uma lactama com N-4. A análise do espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 32**, v. 2, pág. 32), das correlações heteronucleares observadas nos espectros de HMQC (**Espectro 33**, v. 2, pág. 33) e HMBC (**Espectro 34**, v. 2, pág. 34) (*vide infra*) e do espectro de massas (**Espectro 29b**, v. 2, pág. 29) levou à proposta estrutural do alcalóide isolado como **6**.

A confirmação da estrutura proposta **6** adveio da análise do espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 32**, v. 2, pág. 32), onde se pôde observar proteção mesomérica *orto* nos carbonos C-10 (δ_{C} 109,44) e C-12 (δ_{C} 94,31), e *para* em C-8 (δ_{C} 122,17) do núcleo indólico quando comparado com outros alcalóides isolados que tem o anel A livre de substituintes (**1**, **4**, etc), posicionando o grupo metoxila (δ_{C} 55,64) no átomo de carbono C-11 (δ_{C} 156,67). A observação das correlações $^1J_{\text{CH}}$ CH-9 (δ_{C} 118,91)/H-9 (δ_{H} 7,32), CH-10 (δ_{C} 109,44)/H-10 (δ_{H} 6,76) e CH-12 (δ_{C} 94,31)/H-12 (δ_{H} 6,73) no espectro de HMQC (**Espectro 33**, v. 2, pág. 33) e $^2J_{\text{CH}}$ C-11 (δ_{C} 156,67)/H-10 (δ_{H} 6,76)/ H-12 (δ_{H} 6,73), $^3J_{\text{CH}}$ C-11 (δ_{C} 156,67)/H-9 (δ_{H} 7,32)/MeO-11 (δ_{H} 3,73) no espectro de HMBC (**Espectro 34**, v. 2, pág. 34), confirmam a posição da metoxila no átomo de carbono C-11. A posição da carbonila a δ_{C} 175,74 no átomo de carbono C-3 formando uma lactama com N-4 foi confirmada através de suas correlações $^3J_{\text{CH}}$ no espectro de HMBC (**Espectro 34**, v. 2, pág. 34) com os hidrogênios H-15a (δ_{H} 1,98), H-17a (δ_{H} 2,60), H-5a (δ_{H} 4,48) e H-21 (δ_{H} 4,48). Outros sinais referentes à cadeia alifática e ao grupamento carbometoxílico foram confirmados pelas correlações heteronucleares apresentadas na **Tabela 33** (pág. 66) e pela comparação com os dados observados para coronaridina (**1**), voacangina (**2**) e isovoacangina (**3**), bem como dados de literatura para o alcalóide 3-oxocoronaridina (Lousnamaa & Tolvanen, 1986; Perera *et al.*, 1985).

Tabela 33: Dados de RMN ^1H (400MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz) da substância **6**, em CDCl_3 . Deslocamentos químicos (δ) em ppm, constantes de acoplamento (J), entre parênteses.

		HMQC		HMBC
C	δ_{C}	δ_{H}	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$
2	132,44	-	NH-1	H-21, 2H-16, 2H17
3	175,74	-		H-15a, H-17a, H5-b, H-21
7	109,13	-	2H-6	NH-1, H-9, 2H-5
8	122,17	-	H-9	H-12, NH-1, 2H-6, H-10
11	156,67	-	H-10, H-12	MeO-11, H-9
13	136,43	-	H-12, HN-1	H-9
16	55,47	-		
22	173,07	-		MeO-22, H-17a
CH				
9	118,91	7,32 (d; 9,2)		
10	109,44	6,76 (d; 9,2; 2,2)		
12	94,31	6,73 (d; 2,2)		H-10
14	38,17	2,59 (sl)	H-15a, H-17a	
20	35,44	1,73 (m)	H-21, H-15a	3H-18
21	56,19	4,48 (s)		H-5a, 2H-17, 2H-19
CH₂				
5	42,70	4,48 (m)	2H-6	H-21
		3,20-3,14 (m)		
6	21,11	3,20 -3,14 (m)	2H-5	
15	30,98	1,98 (ddd; 13,2; 9,0; 3,0)		2H-17, H-21, 2H-19
		1,39 (m)		
17	35,71	2,60 (dd; 13,7; 2,5)		
		2,30 (ddd; 13,7; 4,5; 2,5)		
19	27,57	1,52 (m)	3H-18, H20	H-21, H15b
		1,43 (m)		
CH₃				
18	11,27	0,98 (t; 7,3)	2H-19	H-20
MeO-11	55,64	3,73 (s)		
MeO-22	52,85	3,71 (s)		
NH	-	8,06 (s)		

3.2.1.2.6 Alcalóide 7



A substância **7** foi isolada dos extratos em metanol das sementes de *T. laeta* como um óleo castanho, apresentando teste positivo para alcalóides com reagente específico (Dragendorff).

O espectro na região do infravermelho (**Espectro 35a**, v. 2, pág. 35) exhibe absorções importantes a 3240 (N-H), 1620, 1585 e 825 cm^{-1} (C-H de anel benzênico), não apresentando bandas características de carbonila de éster como nas estruturas anteriores (**1, 2, 3, 4, 5, 6**).

A análise do espectro de RMN ^{13}C -HBBDD (**Espectro 39**, v. 2, pág. 39) permitiu reconhecer a presença de vinte (20) átomos de carbonos. Observam-se ainda sinais a δ_{C} 153,46; 142,81; 130,08; 129,74; 110,77; 110,71; 110,07 e 100,40 relativos a um núcleo indólico onde o anel A encontra-se substituído, e também um sinal a δ_{C} 56,02 referente a uma metoxila ligada a anel benzênico. Os dados de RMN ^{13}C estão resumidos na **Tabela 34** (pág. 69).

O espectro de massas (**Espectro 35b**, v. 2, pág. 35) apresenta pico do íon molecular a m/z 310 que, junto aos dados de RMN ^{13}C (**Espectro 39**, v. 2, pág. 39), permitiu propor a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ para este alcalóide, bem como íons a m/z 295 (M-Me), 281 (M-Et), 225 e 186, associados a um núcleo indólico que possui um grupamento metoxila e a m/z 122, 136 e 149 referentes à parte alifática do esqueleto íbogano, sem o grupo carbometoxílico.

A proposta estrutural de **7** foi feita conjugando os dados acima com a análise do espectro de RMN ^1H (**Espectro 36-38**, v. 2, pág. 36-38), que apresenta sinais de hidrogênios aromáticos com um sistema do tipo ABX (δ_{H} 7,16, d, $J = 8,5$ Hz; δ_{H} 6,96, d, $J = 2,4$ Hz, δ_{H} 6,79, dd, $J = 8,5$ e 2,4 Hz) e um sinal a δ_{H} 3,88 referente a uma metoxila ligada a anel benzênico, bem como um singleto a δ_{H} 7,59 referente a um hidrogênio de um grupo N-H do núcleo indólico. Somados a estes, foram reconhecidos sinais a δ_{H} 0,92 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), δ_{H} 1,57 (2H, m, $J = 7,2$ Hz), característicos do grupo

grupo etila. A ausência de sinais referentes ao grupo carbometoxílico nos espectros de RMN ^1H (**Espectro 36-38**, v. 2, pág. 36-38) de RMN ^{13}C (**Espectro 39**, v. 2, pág. 39), o aparecimento do singlete largo a δ_{H} 2,88 em RMN ^1H e a modificação no sinal do átomo de carbono C-16 (carbono terciário a δ_{C} 41,47), em relação a voacangina (**2**) (carbono quaternário a δ_{C} 55,00), corroboram para a estrutura proposta **7** (**Tabela 34**, pág. 69).

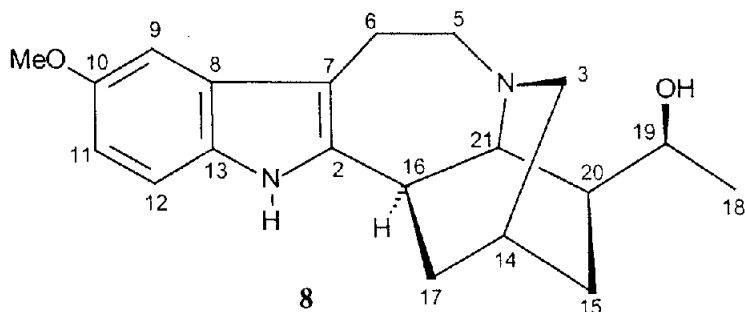
A prova final da estrutura proposta adveio da análise dos espectros de RMN ^{13}C (**Espectro 39**, v. 2, pág. 39), o que permitiu localizar a metoxila do núcleo indólico na posição C-10, por observação de proteção através do efeito mesomérico nos átomos de carbono C-9 (δ_{C} 100,40), C-11 (δ_{C} 110,77) e C-13 (δ_{C} 130,08), quando comparados com os deslocamentos químicos para estes átomos de carbono no alcalóide **1** (δ_{C} 118,23; 121,68 e 135,34), confirmado-se pelas correlações heteronucleares no espectro de HMBC (**Espectro 40**, v. 2, pág. 40) entre H-9 (δ_{H} 6,96)/C-7 (δ_{C} 110,07; $^3J_{\text{CH}}$)/CH-11 (δ_{C} 110,77; $^3J_{\text{CH}}$)/C-13 (δ_{C} 130,08; $^3J_{\text{CH}}$)/C-10 (δ_{C} 153,46; $^2J_{\text{CH}}$); MeO-10 (δ_{H} 3,88)/C-10 (δ_{C} 153,46; $^2J_{\text{CH}}$); H-11 (δ_{H} 6,79)/CH-9 (δ_{C} 100,40; $^3J_{\text{CH}}$)/C-13 (δ_{C} 130,08; $^3J_{\text{CH}}$)/C-10 (δ_{C} 153,46; $^2J_{\text{CH}}$); H-12 (δ_{H} 7,16)/C-8 (δ_{C} 129,74; $^3J_{\text{CH}}$)/C-10 (δ_{C} 153,46; $^3J_{\text{CH}}$)/C-13 (δ_{C} 130,08; $^2J_{\text{CH}}$). As correlações observadas entre H-16 (δ_{H} 2,88) a $^2J_{\text{CH}}$ com o C-2 (δ_{C} 142,82) e a $^3J_{\text{CH}}$ com CH-20 (δ_{C} 41,93) justificam a ausência, neste alcalóide, do grupo carbometoxílico ligado ao carbono C-16 encontrado nos alcalóides descritos anteriormente (**1 – 6**). Além disso, a comparação dos dados de RMN ^1H (**Espectro 36-38**, v. 2, pág. 36-38) e RMN ^{13}C (**Espectro 39**, v. 2, pág. 39) com os obtidos para voacangina (**2**) e os relatados na literatura para ibogaína (**7**) (Braga *et al.*, 1984; Clivio *et al.*, 1991) confirmam a proposta em questão.

Tabela 34: Dados de RMN ^1H (400MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz) da substância 7, em CDCl_3 . Deslocamentos químicos (δ) em ppm constantes de acoplamento (J), entre parênteses, em Hz.

	RMN ^{13}C	RMN ^{13}C (Lit ^a)	RMN ^1H	^1H - ^{13}C -HMBC	
C	δ_{C}	δ_{C}	δ_{H}	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$
2	142,82	142,9	-	H-16	H-9, 2H-5
7	110,07	109,1	-	2H-6	NH-1, H-9, 2H-5
8	129,74	129,7	-		H-12
10	153,46	153,9	-	H-9, H-11	MeO-10, H-12
13	130,08	130,0	-	H-12	H-9, H-11, HN-1
CH					
9	100,40	100,3	6,96 (d; 2,4)		H-11
11	110,77	110,8	6,79 (dd, 8,5; 7 e 2,4)		H-9
12	110,77	110,6	7,16 (d; 8,5)		H-10
14	26,45	26,5	1,86 (dd; 6,0; 2,2)	H-15a, H-17a	
16	41,47	42,0	2,88 (sl)		
20	41,93	41,5	1,49 (m)	2H-19	3H-18, H-16
21	57,55	57,5	3,39 (d; 2,0)		2H-5, 2H-3, 2H-19
CH₂					
3	49,95	50,0	3,10 (dt; 9,3; 2,2) 3,01 (dt; 9,3; 2,2)		
5	54,22	54,2	3,41 (m) 3,18 (m)		
6	20,66	20,7	3,42 (m) 2,93 (m)		
15	32,03	32,0	1,81 (m) 1,21 (m)		2H-19
17	34,17	34,2	2,63 (m) 1,56 (dl; 7,2)		
19	27,80	27,8	1,66 (m) 1,57 (m)		
CH₃					
18	11,90	11,9	0,92 (t, 7,2)		
MeO-10	56,02	56,0	3,88 (s)		
NH	-	-	7,59 (s)		

^a Braga *et al.*, 1984.

3.2.1.2.7 Alcalóide 8



O alcalóide **8** foi isolado dos extratos em metanol das sementes de *Tabernaemontana laeta* como cristais incolores com pf. de 234–236 °C, apresentando teste positivo para alcalóides com reagente específico (Dragendorff).

O espectro na região do infravermelho (**Espectro 41a**, v. 2, pág. 41) apresenta absorções importantes a 3230 cm^{-1} (N-H), 3204 cm^{-1} (OH), 1632, 1583 e 746 cm^{-1} (C-H de anel benzênico), não apresentando bandas características de carbonila de éster como nas estruturas **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**.

A análise do espectro de RMN ^{13}C -HBBD (**Espectro 44**, v. 2, pág. 44) permitiu reconhecer a presença de vinte (20) átomos de carbonos. Observam-se ainda sinais a δ_{C} 154,03; 141,66; 129,84; 129,84; 111,11; 110,92; 108,32 e 100,39 relativos a um núcleo indólico onde o anel A encontra-se substituído, tendo sido também observado um sinal a δ_{C} 55,99 referente a uma metoxila ligada a anel benzênico. Os dados de RMN ^{13}C estão resumidos na **Tabela 35** (pág. 72).

O espectro de massas (**Espectro 41b**, v. 2, pág. 41) apresenta o pico do íon molecular a m/z 326 que, em conjunto com os dados de RMN ^{13}C (**Espectro 44**, v. 2, pág. 44) permitiram propor a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ para este alcalóide. Os fragmentos a m/z 311 ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 308 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 225 e 186, são característicos de um núcleo indólico substituído por um grupamento metoxila. Os fragmentos a m/z 165, 152 e 138 referentes à porção alifática do esqueleto ibogano estão acrescidos de dezesseis (16) unidades de massa em relação ao alcalóide **7**, sugerindo a presença de um grupamento hidroxila nesta parte do esqueleto. A presença do íon a m/z 281 indica que esta hidroxila, da mesma forma que no alcalóide **4**, está localizada na cadeia lateral do esqueleto ibogano, sem o grupo carbometoxílico ligado ao átomo de C-16.

A proposta estrutural do alcalóide **8** foi feita com base na análise do espectro de RMN ^1H (**Espectro 42-43**, v. 2, pág. 42-43), que apresenta três sinais de hidrogênios

aromáticos, com formato de um sistema do tipo ABX (δ_{H} 7,17, d, $J = 8,8$ Hz; δ_{H} 6,94, d, $J = 2,4$ Hz, δ_{H} 6,81, dd, $J = 8,8$ e 2,4 Hz), um sinal a δ_{H} 3,88 referente a uma metoxila ligada a anel benzênico posicionada no átomo de carbono C-10 e um singlete a δ_{H} 7,77 referente a um hidrogênio de um grupo N-H. Um grupamento hidroxietila ligado a CH- sp^3 pôde ser reconhecido pelas alterações nos sinais referentes a 3H-18 (δ_{H} 1,15, d, $J = 6,6$ Hz) e 2H-19 (δ_{H} 4,19, q, $J = 6,6$ Hz), em relação aos alcalóides **1**, **2** e **7**, e à similaridade destes sinais com os alcalóides **4** e **5**. O singlete largo a δ_{H} 3,00 observado neste espectro é coerente com um hidrogênio vizinho ao núcleo indólico, posicionando-se no átomo de carbono C-16 da mesma forma que no alcalóide **7**. A atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos e metínicos restantes da cadeia alifática (**Tabela 35**, pág. 72), foi feita por comparação com os dados de RMN dos alcalóides **1**, **2**, **4**, **5** e **7**.

A prova final da estrutura proposta adveio da análise do espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 44**, v. 2, pág. 44), o que permitiu confirmar a metoxila do núcleo indólico em C-10, por observação de proteção pelo efeito mesomérico nos átomos de carbono C-9 (δ_{C} 100,39), C-11 (δ_{C} 111,11) e C-13 (δ_{C} 129,84), quando comparados com os deslocamentos químicos para estes carbonos no alcalóide **1** (δ_{C} 118,23; 121,68 e 135,34), sendo confirmados pelas correlações heteronucleares apresentadas no espectro de HMBC (**Espectro 45-46**, v. 2, pág. 45-46) entre a H-9 (δ_{H} 6,94)/C-7 (δ_{C} 108,32; $^3J_{\text{CH}}$)/C-8 (δ_{C} 129,84; $^2J_{\text{CH}}$)/CH-11 (δ_{C} 111,11; $^3J_{\text{CH}}$)/C-13 (δ_{C} 129,84; $^3J_{\text{CH}}$)/C-10 (δ_{C} 154,03; $^2J_{\text{CH}}$); MeO-10 (δ_{H} 3,88)/C-10 (δ_{C} 154,03; $^3J_{\text{CH}}$); H-11 (δ_{H} 6,81)/CH-9 (δ_{C} 100,39; $^3J_{\text{CH}}$)/C-13 (δ_{C} 129,84; $^3J_{\text{CH}}$)/C-10 (δ_{C} 154,03; $^2J_{\text{CH}}$); H-12 (δ_{H} 7,17)/C-8 (δ_{C} 129,84; $^3J_{\text{CH}}$)/C-10 (δ_{C} 154,03; $^3J_{\text{CH}}$). O sinal para um hidrogênio a δ_{H} 3,00 foi também confirmado como H-16 através das correlações observadas entre CH-16 (40,34)/H-21 (δ_{H} 3,19; $^2J_{\text{CH}}$)/2H-17 (δ_{H} 2,10 e 1,70; $^2J_{\text{CH}}$). Os deslocamentos químicos dos átomos de carbono C-15 (δ_{C} 22,90), C-18 (δ_{C} 20,20), C-19 (δ_{C} 71,49) e C-21 (δ_{C} 60,84), conjugados aos deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados aos carbonos C-18 e C-19: δ_{H} 1,15 (3H-18) e 4,19 (H-19) (**Tabela 35**, pág. 72), permitiram definir a estereoquímica do carbono carbinólico como 19-(*S*), utilizando a mesma estratégia usada para o alcalóide **4** (*vide* estruturas parciais **4b** e **4c**, pág. 59) e, por comparação dos dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C de **8** (**Tabela 35**, pág. 72), com os obtidos para o alcalóide **4** e com os da literatura para a substância modelo **4a** (Atta-ur-Rahman *et al.*,

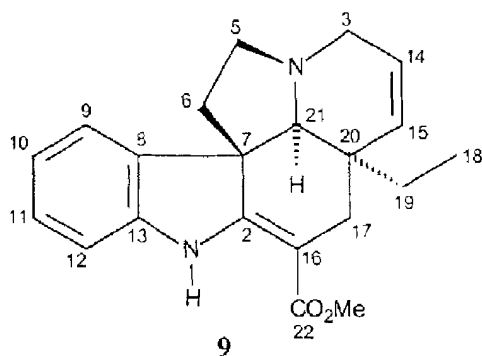
1987; Matos *et al.*, 1976; Lemos *et al.*, 1996; Wenkert *et al.*, 1976), caracterizando a substância isolada **8** como iboxigaina.

Tabela 35: Dados de RMN ^1H (400MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz) da substância **8**, em CDCl_3 . Deslocamentos químicos (δ) em ppm, constantes de acoplamento (J), entre parênteses.

	RMN ^{13}C	RMN ^1H	^1H - ^{13}C -HMBC	
C	δ_{C}	δ_{H}	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$
2	141,66	-	NH-1, H-16	H-21, 2H-6, H-17
7	108,32	-	2H-6	NH-1, H-9
8	129,84	-		NH-1, H-12, 2H-6
10	154,03	-	H-9, H-11	MeO-10, H-12
13	129,84	-		H-9, H-11
CH				
9	100,39	6,94 (d; 2,4)		H-11
11	111,11	6,81 (dd; 8,8 e 2,4)	H-12	H-9
12	110,92	7,17 (d, 8,8)		H-10
14	25,90	2,02 (sl)	2H-3, 2H-17	
16	40,34	3,00 (sl)	H-21, 2H-17	
19	71,49	4,19 (q; 6,6)	3H-18	H-21, H-15
20	42,23	1,70 (m)	H-21, 2H-15	3H-18, H-16
21	60,84	3,19 (dl; 3,2)	H-16	2H-5, H-15b, H-19
CH₂				
3	49,30	3,02 (m)		H-21, H-17a, 2H-5
5	52,94	3,35 (m)	2H-6	H-21, 2H-3
		3,19 (m)		
6	20,20	3,30 (dd; 8,0; 3,4)	2H-5	
		2,73 (m)		
15	22,90	2,00 (m)		H-19, H-21, 2H-17
		1,60 (dl; 12,0)		
17	34,31	2,10 (tl; 12,5)		H-3, H-15a
		1,70 (m)		
CH₃				
18	20,20	1,15 (d; 6,6)		H-20
MeO-10	55,99	3,88 (s)		
NH	-	7,77 (s)		

3.2.1.3 Alcalóide com esqueleto plumerano

3.2.1.3.1 Alcalóide 9



A substância **9** foi isolada dos extratos em hexano das sementes de *Tabernaemontana laeta*, como um óleo incolor, apresentando teste positivo para alcalóides com reagente específico (Dragendorff).

O espectro na região do infravermelho de **9** (**Espectro 47a**, v. 2, pág. 47) apresenta absorções importantes a 3371 cm^{-1} (N-H), 1674 cm^{-1} (C=O conjugada), 1608, e 748 cm^{-1} (C-H de anel benzênico).

O espectro de massas (**Espectro 47b**, v. 2, pág. 47) apresenta o pico do íon molecular a m/z 336 que, em conjunto com os dados de RMN ^{13}C (**Espectro 51-52**, v. 2, pág. 51-52, **Tabela 37**, pág. 76), permitiram propor a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (**Tabela 36**, pág. 74) para este alcalóide, caracterizando um Índice de Deficiência de Hidrogênio (IDH) igual a onze (11). Os fragmentos a m/z 323 (M-15), 214 e 154 retêm um núcleo indólico com anel benzênico não substituído. Os fragmentos a m/z 135, 122, 121 e 107 (**Esquema 4**, pág. 77) são característicos da parte alifática não substituída de um alcalóide indólico com esqueleto do tipo plumerano (Budzikiewicz *et al.*, 1964).

A análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBDD (**Espectro 51**, v. 2, pág. 51) e DEPT (**Espectro 52**, v. 2, pág. 52) a $\theta = 45^\circ$, $\theta = 90^\circ$ e $\theta = 135^\circ$ permitiu reconhecer a presença de vinte e um (21) átomos de carbono, sendo dois sinais de carbonos metílicos, cinco carbonos metilênicos (sp^3), sete metínicos (um sp^3 e seis sp^2) e sete quaternários (dois sp^3 e cinco sp^2). Observam-se ainda sinais a δ_{C} 168,96 e 50,89 coerentes com os deslocamentos para carbonos de um grupo carbometoxílico (grupo ligado a um átomo de carbono sp^2 , devido à frequência de absorção da carbonila no espectro de infravermelho a 1674 cm^{-1} , o que explica o sinal a δ_{C} 92,07 observado para este carbono) e sinais a δ_{C} 166,73 (C- sp^2); δ_{C} 143,14 (C- sp^2); δ_{C} 138,03 (C- sp^2); δ_{C} 127,61

(CH- sp^2); δ_C 121,40 (CH- sp^2); δ_C 120,51 (CH- sp^2); δ_C 109,26 (CH- sp^2) e δ_C 55,05 (C- sp^3) que sugerem um núcleo indólico com um dos carbonos tetra-substituído e nenhum substituinte no anel benzênico. Os sinais a δ_C 133,03 (CH- sp^2) e δ_C 124,82 (CH- sp^2) foram caracterizados como carbonos olefínicos e aqueles a δ_C 70,00 (CH- sp^3), 50,95 (CH₂- sp^3) e 50,52 (CH₂- sp^3) foram atribuídos a átomos de carbono ligados ao nitrogênio terciário N-4. Todos os sinais foram posteriormente confirmados por correlações heteronucleares nos experimentos de HETCOR (**Espectro 53-55**, v. 2, pág. 53-55, **Tabela 37**, pág. 76).

Tabela 36: Atribuição dos sinais dos átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos com base na análise dos espectros de RMN ¹³C-HBBD e RMN ¹³C-DEPT (em CDCl₃) e informações para dedução da fórmula de **9**.

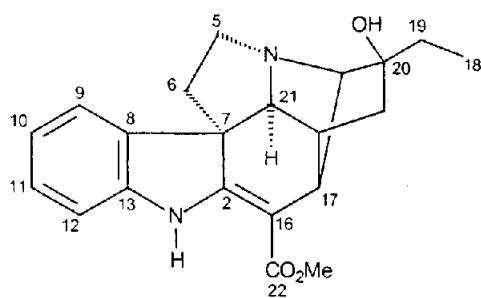
C	CH	CH ₂	CH ₃
168,96	133,03	50,89	50,95 (MeO)
166,73	127,61	50,52	7,41
143,14	124,82	44,47	
138,03	121,40	28,40	
92,07	120,51	26,85	
55,05	109,26		
41,28	70,00		
C=O	(=CH) ₆	(CH ₂) ₂ -N	OCH ₃
(=C) ₂	CH-N	(CH ₂) ₃	CH ₃
(=C) ₂ -N			
(C) ₂			
C ₇ NO	C ₇ H ₈ N	C ₅ H ₁₀ N	C ₂ H ₆ O
C₂₁H₂₄N₂O₂			

O espectro de RMN ¹H (**Espectro 48-49**, v. 2, pág. 48-49) apresenta quatro sinais de hidrogênios aromáticos a δ_H 7,23 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), δ_H 7,14 (1H, dd, $J = 7,7$ e $7,7$ Hz), δ_H 6,87 (1H, dd, $J = 7,3$ e $7,7$ Hz) e δ_H 6,81 (1H, d, $J = 7,7$ Hz). Tal padrão de substituição já conhecido (*vide* alcalóides **1**, **4** e **6**) e as correlações heteronucleares a ¹ J_{CH} entre CH-9 (δ_C 121,45)/H-9 (δ_H 7,23), CH-10 (δ_C 120,56)/H-10 (δ_H 6,87), CH-11 (δ_C 127,63)/H-11 (δ_H 7,14) e CH-12 (δ_C 109,27)/H-12 (δ_H 6,81) apresentadas nos experimentos de HETCOR (**Espectro 53-55**, v. 2, pág. 53-55) permitem propor os assinalamentos para estes carbonos no espectro de RMN ¹³C (**Tabela 37**, pág. 76) e confirmam a presença do núcleo indólico com anel A não substituído, sendo também

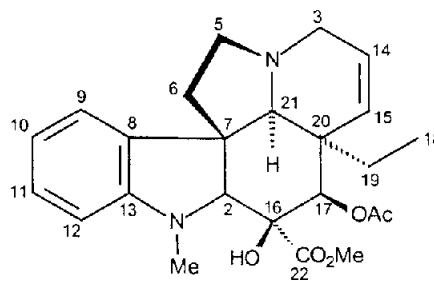
observado um singlete a δ_H 8,99 referente a um hidrogênio de um grupo N-H deste núcleo. Um grupo etila ligado a carbono sp^3 tetra-substituído (C-20, δ_C 41,28) pode ser reconhecido pelo sinal triplo a δ_H 0,64 (3H, $J = 7,3$ Hz) e pelos duplos quartetos a δ_H 0,87 e δ_H 1,00 (2H, $J = 13,9$ e $7,3$ Hz), sendo confirmado pela correlação heteronuclear observada nos experimentos de HETCOR entre o carbono C-20 (δ_C 41,28) com H-19a (δ_H 1,00) a $^2J_{CH}$ e com 3H-18 (δ_H 0,64) a $^3J_{CH}$. As correlações $^2J_{CH}$ observadas nestes experimentos entre o carbono C-16 (δ_C 92,07) e 2H-17 (δ_H 2,53 e 2,48) e de C-20 (δ_C 41,28) com 2H-17 (δ_H 2,53 e 2,48) permitem posicionar o CH_2 -17 (δ_C 28,40) entre os átomos de carbono C-16 e C-20. Os sinais a δ_H 5,79 (1H, ddd, $J = 9,9$; 4,6 e 1,3 Hz) e δ_H 5,71 (1H, ddd, $J = 9,9$; 1,8 e 1,7 Hz) são coerentes com uma olefina di-substituída que foi posicionada entre os átomos de carbono CH-14 e CH-15 e confirmados por correlações nos experimentos de HETCOR a $^3J_{CH}$ entre o átomo de carbono C-20 (δ_C 41,28) e o hidrogênio olefínico H-14 (δ_H 5,78), de CH_2 -3 (δ_C 50,52) com H-15 (δ_H 5,74), de C-7 (δ_C 55,05) com H-5a (δ_H 3,02) e $^2J_{CH}$ entre CH-14 (δ_C 124,82) com H-3b (δ_H 3,17). O sinal simples a δ_H 3,77 se refere CH_3 de um grupamento carbometoxílico.

O conjunto de tais informações e a utilização de parâmetros conhecidos para deslocamentos químicos de hidrogênio (Friebolim, 1993), junto a outras correlações observadas no experimento de HETCOR (**Tabela 37**, pág. 76), permitiram delinear um esqueleto do tipo plumerano e propor a estrutura **9** para o alcalóide isolado de *Tabernaemontana laeta*.

A prova final da estrutura ocorreu da comparação dos dados de RMN ^{13}C com as substâncias-modelo pandina (**Mo-1**) (Bretmaier & Voelter 1987) e vindolina (**Mo-2**) (Bretmaier & Voelter 1987a) e, com os dados para o alcalóide tabersonina (**9**) da literatura (Wenkert *et al.*, 1973), o que permitiu confirmar os δ_H e δ_C propostos, possibilitando também definir a estereoquímica dos átomos de carbono C-7, C-20 e CH-21 (**Tabela 37**, pág. 76).



Mo-1



Mo-2

Tabela 37: Dados espectrais de RMN¹H e ¹³C, inclusive resultados fornecidos pelos espectros 1H-1H-COSY e HETCOR ⁿJ_{CH} (n=1, 2 e 3) para o alcalóide **9**, em CDCl₃ e TMS como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ_H e δ_C) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J , entre parênteses) em Hz.

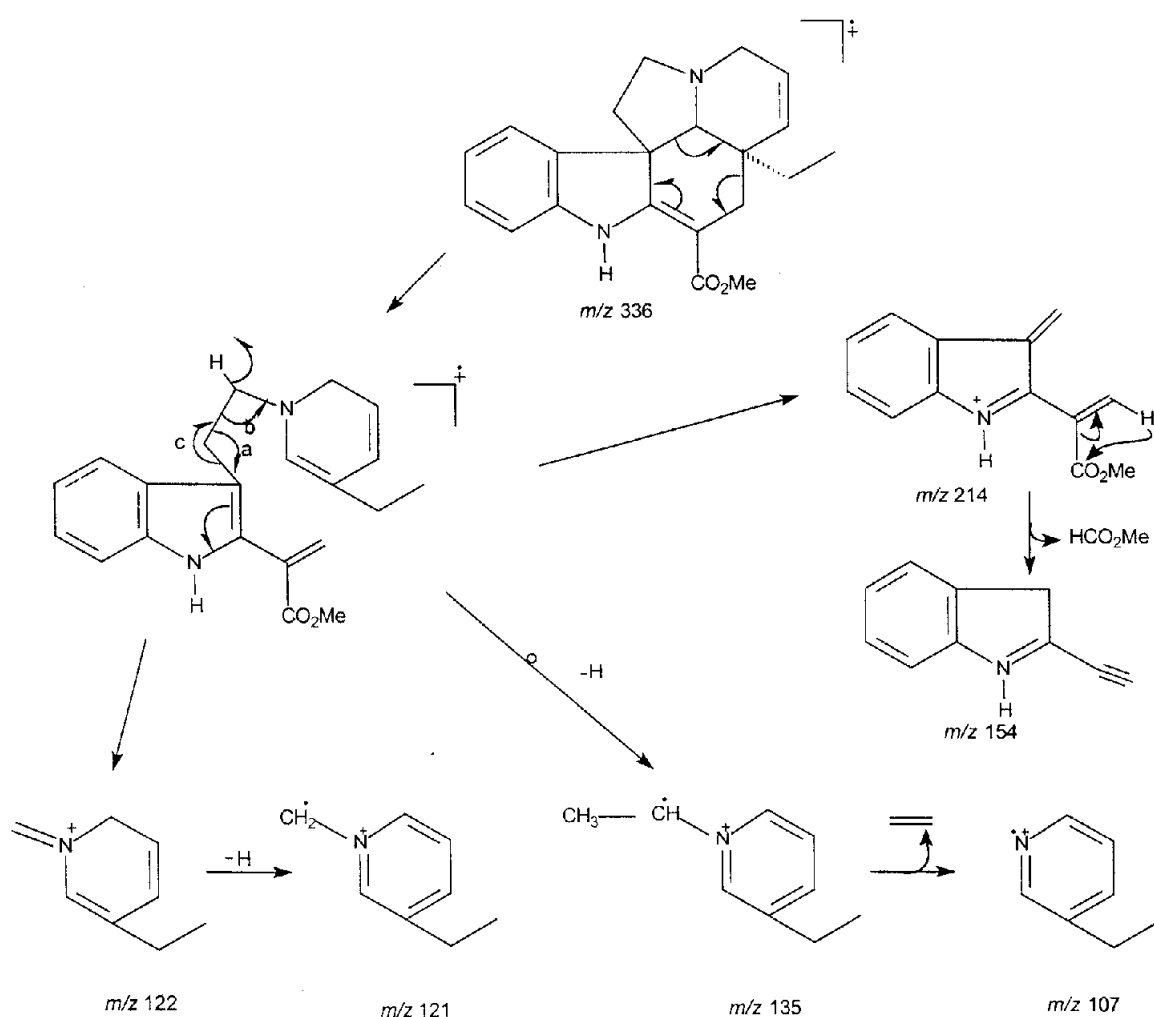
		HETCOR ¹ J _{CH}	HETCOR ⁿ J _{CH}	9 ^d	Mo-1 ^c	Mo-2 ^c
C	δ_C	δ_H		δ_C	δ_C	δ_C
2	166,73	-	2H-17	166,7	164,8	
7	55,05	-	H-5a	55,0	40,2	52,6
8	138,03	-	H-10, H-21	137,8	130,5	
13	143,14	-	H-9, H-11	143,1	144,3	
16	92,07	-	2H-17	92,2	96,3	
20	41,28	-	H-19a, 2H-17	41,2		42,8
22	168,96	-	2H-17, MeO-22	168,8	168,1	170,4
CH						
9	121,40	7,23 (d; 7,3)		121,4	121,2	
10	120,51	6,87(dd; 7,7; 7,3)		120,5	120,9	
11	127,61	7,14 (dd; 7,7; 7,7)		127,6	127,6	
12	109,26	6,81 (d; 7,7)		109,2	109,6	
14	124,82	5,79 (ddd; 9,9; 4,6; 1,3)	H-3b	124,8		123,9
15	133,03	5,7 (ddd; 9,9; 1,8; 1,7)		H-3b, H-19a		130,2
21	70,00	2,69 (sl)		H-5a, H-17a	68,9	67,0
CH₂						
3	50,52	3,46 (ddd; 15,9; 4,8; 1,1) 3,19 (ddd; 15,9; 1,8; 1,7)		H-15	50,3 ^a	50,9
5	50,89	3,04 (dd; 8,5; 6,6) 2,71 (ddd; 11,5; 11,2; 4,2)			50,8 ^a	50,3
6	44,47	2,07 (ddd; 11,5; 11,2; 6,6) 1,80 (dd; 11,5; 4,2)			44,3	41,4
17	28,40	2,55 (dd; 15,0; 1,8) 2,44 (dl; 15,0)		H-19a	26,7 ^b	
19	26,85	1,00 (dq; 13,9; 7,3) 0,87 (dq; 13,9; 7,3)	3H-18	H-17b	28,4 ^b	30,6
CH₃						
18	7,41	0,64 (t, 7,3)	H-19a	7,3		7,5
MeO-22	50,95	3,77 (s)		50,8	51,1	51,9
HN-1	-	8,99 (sl)				

^{a,b} Os valores devem ser trocados

^c Breitmaier e Voelter, 1987 e 1987a (Somente valores úteis para comparação).

^d Wenkert *et al.*, 1973.

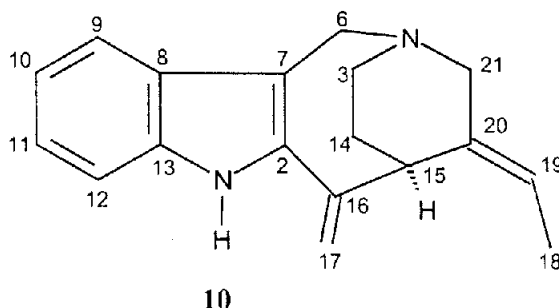
A tabersonina (**9**) é o precursor biogénico da vindolina (**Mo-2**) – um dos monômeros do alcalóide bis-indólico vimblastina utilizado na quimioterapia de tumores – e é ainda utilizada na síntese da vincamina – substância extraída da planta *Vinca minor*, usada clinicamente em problemas psicológicos e de senilidade cerebral tais como: déficit de atenção, perda de memória e vertigens (Bruneton, 1995; Schmeller, & Wink, 1998).



Esquema 4: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas da substância **9**.

3.2.1.4 Alcalóides com esqueleto aspidoespermatano

3.2.1.4.1 Alcalóide 10



A substância **10** foi isolada dos extratos em metanol das sementes de *Tabernaemontana laeta*, como um óleo castanho, apresentando teste positivo para alcalóides com reagente específico (Dragendorff).

O espectro na região do infravermelho de **10** (**Espectro 56a**, v. 2, pág. 56) apresenta absorções importantes a 3148 cm^{-1} (N-H) e a $1601, 1577$ e 741 cm^{-1} (C-H de anel benzênico), não se observando absorções referentes a grupos carbonila e hidroxila.

A análise do espectro de RMN ^{13}C -HBB (Espectro 59, v. 2, pág. 59) permitiu reconhecer a presença de dezoito (18) átomos de carbono. Observam-se sinais a δ_{C} 137,62; 131,35; 128,73; 122,92; 119,31; 118,58; 110,23 e 100,97 que sugerem a presença de um núcleo indólico onde o anel A não se encontra substituído. Os dados de RMN ^{13}C são resumidos na **Tabela 38** (pág. 80).

O espectro de massas (**Espectro 56b**, v. 2, pág. 56) apresenta o pico do íon molecular a m/z 264 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2$), caracterizando um Índice de Deficiência de Hidrogênio (IDH) igual a dez (10).

A análise dos espectros de RMN de ^1H (**Espectro 57-58**, v. 2, pág. 57-58) apresenta quatro sinais relativos a hidrogênios aromáticos: a δ_{H} 7,42 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), δ_{H} 7,28 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), δ_{H} 7,18 (1H, t, $J = 8,1$ Hz) e δ_{H} 7,06 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), denotando claramente a presença do núcleo indólico com o anel A não substituído e um singlete a δ_{H} 7,89 referente ao hidrogênio N-H do núcleo indólico. Um grupo C=CHMe pode ser reconhecido pelo sinal a δ_{H} 1,46 [3H, dd, $J = 6,8$ e $2,2$ Hz (CH_3 -18)] e pelo quarteto largo a δ_{H} 5,25 [1H, $J = 6,8$ Hz (CH-19)]. Os singletos largos a δ_{H} 5,39 e 5,26 foram atribuídos aos hidrogênios 2H-17 olefinicos, ao passo que um sistema do tipo AB a δ_{H} 4,49 e 4,27 corresponde aos hidrogênios do átomo de carbono aminometilênico

CH₂-6 ligado ao núcleo indólico. O conjunto dos dados sugere um esqueleto do tipo aspidospermatano, subtipo valesamina, sendo a estrutura **10** proposta para o alcalóide isolado de *Tabernaemontana laeta*. Os outros sinais de hidrogênios metínicos e metilênicos do espectro de RMN ¹H foram atribuídos com base nos parâmetros conhecidos para deslocamentos químicos de hidrogênios (Friebolim, 1993). Esta proposta foi corroborada pela análise do espectro de RMN ¹³C que apresenta, além dos sinais relativos ao núcleo indólico (**Tabela 38**, pág. 80), sinais coerentes com uma olefina di-substituída a δ_C 145,14 (C-16) e a δ_C 112,26 (CH₂-22) e com o grupo C=CHMe [δ_C 135,62 (C-20), 120,14 (CH-19) e 12,54 (CH₃-18)], tendo sido observados ainda sinais de átomos de carbono aminometilênicos conjugados a δ_C 54,24 (CH₂-6) e 54,18 (CH₂-21) e um sinal de átomo de carbono aminometínico a δ_C 41,21 (CH-14).

A prova da estrutura proposta **10** foi feita pela comparação dos dados de RMN ¹H, RMN ¹³C (**Tabela 38**, pág. 80) e da fragmentação no espectro de massas que se apresentam coincidentes, com os relatados na literatura para o alcalóide apparicina (**10**) (Lounasmaa & Tolvanem, 1986; Van Beek *et al.*, 1984).

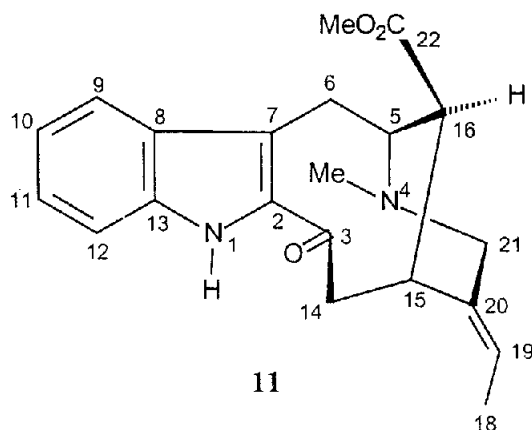
Tabela 38: Dados de RMN ^1H (400MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz) da substância **10**, em CDCl_3 . Deslocamentos químicos (δ) em ppm, constantes de acoplamento (J), entre parênteses.

	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C (lit ^a)
C	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2	131,35	-	135,7
7	110,97	-	111,1
8	128,73	-	129,0
13	137,62	-	137,8
16	145,14	-	142,6
20	135,62	-	131,3
CH			
9	119,31	7,42 (d; 7,8)	118,6
10	118,58	7,06 (t; 7,8)	119,3
11	122,92	7,18 (t; 8,1)	123,0
12	110,23	7,28 (d; 8,1)	110,2
15	29,54	3,91 (m)	41,3
19	120,14	5,25 (ql; 6,8)	120,3
CH₂			
3	45,28	3,41 (ddd; 13,2; 7,8; 2,2) 3,06 (m)	45,3
6	54,24	4,49 (d; 17,6) 4,27 (d; 17,6)	54,3
14	41,21	2,15 (dddd; 13,7; 12,3; 8,1; 5,4) 1,89 (ddt; 13,7; 7,1; 2,4)	29,6
17	112,25	5,39 (s); 5,26 (s)	112,2
21	54,18	3,81 (td; 15,9; 1,9) 3,20 (d; 15,9)	54,3
CH₃			
18	12,54	1,46 (dd; 6,8; 2,2)	12,5
NH	-	7,89 (s)	

^a Van Beek *et al.*, 1984.

3.2.1.5 Alcalóides com esqueleto corinanteano

3.2.1.5.1 Alcalóide 11



A substância **11** foi isolada, como um óleo castanho, do extrato ácido/base das folhas de *Tabernaemontana laeta*, apresentando teste positivo para alcalóides com reagente específico (Dragendorff).

O espectro na região do infravermelho de **11** (**Espectro 60a**, v. 2, pág. 60) apresenta absorções importantes a 3329 (NH), 2855 (N-CH₃), 1728 (éster), 1639 (C=O), 1600, 1574 e 746 cm⁻¹ (C-H anel benzênico).

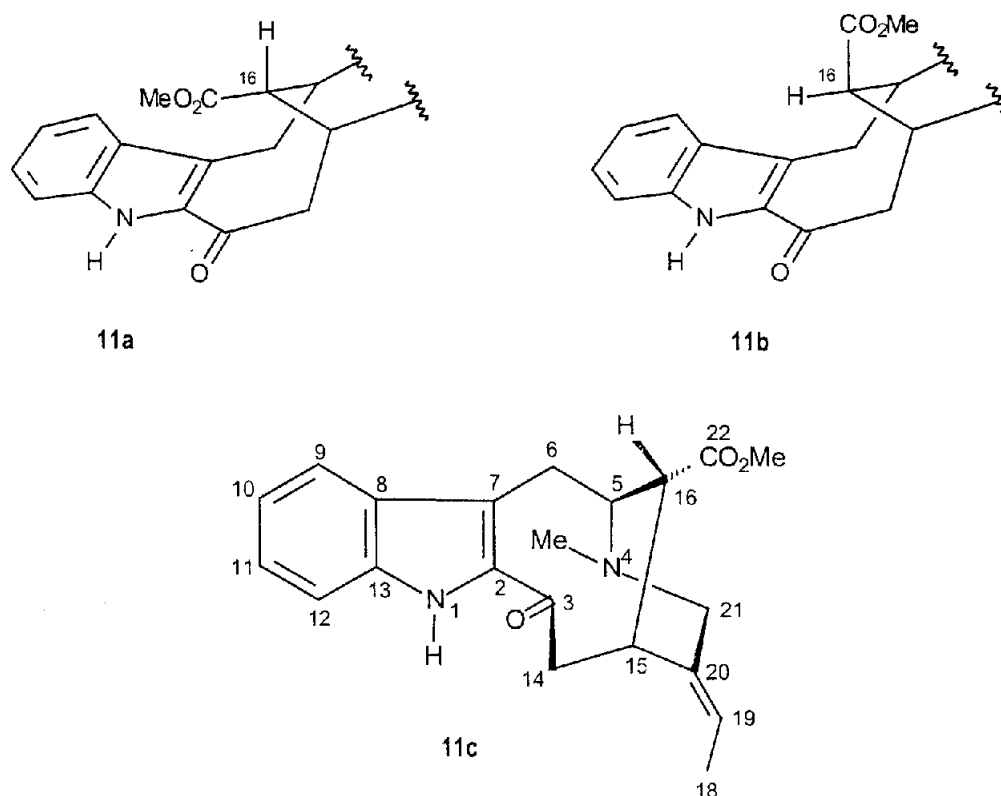
A análise do espectro de RMN ¹³C-HBBD (**Espectro 64**, v. 2, pág. 64) permitiu reconhecer a presença de dezoito (18) átomos de carbono. Observam-se sinais a δ_C 134,16; 136,52; 128,49; 126,70; 120,83; 120,39; 120,17 e 111,84, que sugerem um núcleo indólico, onde o anel A não se encontra substituído. Os dados de RMN ¹³C são resumidos na **Tabela 39** (pág. 83).

O espectro de massas (**Espectro 60b**, v. 2, pág. 60) apresenta-se relativamente simples, com poucos picos intensos, além do pico do íon molecular a *m/z* 352 (C₂₁H₂₄N₂O₃ – IDH = 11) e o pico base a *m/z* 180 (100%); fragmentos significativos são observados a *m/z* 337 [M⁺-15 (1%)], 293 [M⁺-59 (3%)], 194 (5%), e 122 (8%). Tal espectro é característico do alcalóide indólico vobasina (**11**) (Budzikiewicz *et al.*, 1964a), cujos dados são idênticos ao alcalóide **11** isolado e, coerentemente com esta proposta, a formação destes íons é esplanada no **Esquema 5** (pág. 84).

A confirmação da estrutura proposta para **11** foi feita com base na análise dos espectros de RMN ¹H (**Espectro 61-62**, v. 2, pág. 61-62) e RMN ¹³C (**Espectro 64**, v. 2, pág. 64). O espectro de RMN ¹H (**Espectro 61-62**, v. 2, pág. 61-62) apresenta quatro sinais para hidrogênios aromáticos: a δ_H 7,70 (1H, dl, *J* = 8,1 Hz), δ_H 7,36 (1H, dl, *J* = 8,4 Hz), δ_H 7,32 (1H, dl, *J* = 8,4 Hz) e δ_H 7,15 (1H, ddd, *J* = 8,1, 8,4 e 2,0 Hz), reafirmando a presença de um núcleo indólico não substituído. Os singletos a δ_H 2,65 e δ_H 2,60 são referentes aos hidrogênios do grupo CH₃-N da cadeia alifática e de um grupo CH₃ do grupamento carbometoxílico, respectivamente. O sinal simples a δ_H 9,18 (1H) refere-se ao N-H do núcleo indólico. O grupo metila ligado a carbono *sp*² pôde ser reconhecido pelo sinal a δ_H 1,71 (3H, dd, *J* = 6,8 e 1,8 Hz), acoplando a um sinal a δ_H 5,46 (1H, ql, *J* = 6,8 Hz). No espectro de RMN ¹³C (**Espectro 64**, v. 2, pág. 64) puderam-se observar sinais a δ_C 135,70 (C-20), 121,07 (CH-19) e 12,28 (CH₃-18), referentes ao grupo C=CHMe assim como a δ_C 42,22 relativo ao carbono do grupo metila ligado ao nitrogênio N-4. Além deles são observados sinais de carbonila conjugada que foi posicionada no carbono C-3 (δ_C 190,10), pela observância de

$^2J_{CH}$ no espectro de HMBC com os hidrogênios 2H-14 (δ_H 3,31 e 2,72), e também sinais a δ_C 171,20 (C-22) e 50,37 (MeO-22) referentes aos átomos de carbono do grupo carbometoxílico. As atribuições dos sinais restantes da cadeia alifática nos espectros de RMN de 1H e ^{13}C (**Tabela 39**, pág. 83), foram feitas com base nos parâmetros conhecidos para deslocamentos químicos de hidrogênio (Friebolim, 1993) e carbono (Friebolim, 1993a) e por comparação com dados da literatura para o alcalóide vobasina (**11**) (Lounasmaa & Tolvanen, 1986; Clivio *et al.*, 1990).

A configuração (*S*) do C-16 foi definida com base nos deslocamentos químicos dos carbonos do grupo carbometoxílico ligado a este carbono no espectro de RMN ^{13}C . Na posição equatorial do referido grupo (estrutura parcial **11a**) há uma proximidade destes carbonos com o núcleo indólico, o que causa uma proteção de aproximadamente 1,4 ppm (CH₃-O) e 2,0 ppm (C=O), devido ao efeito anisotrópico do anel aromático, quando comparado à posição axial do grupo carbometoxílico, (estrutura parcial **11b**) (Clivio *et al.*, 1990) com a qual não possui proximidade (**Tabela 39**, pág. 83). Além disso, uma forte proteção anisotrópica (~ 0,9 ppm) dos hidrogênios da MeO-22 de **11** no espectro de RMN 1H , também observado nas MeO-22' em **13** e **14** (pág. 88-96) (Medeiros *et al.*, 1999) em relação ao epímero **11c** (Clivio *et al.*, 1990; Ahond *et al.*, 1976), reafirma a configuração (*S*) para o C-16.

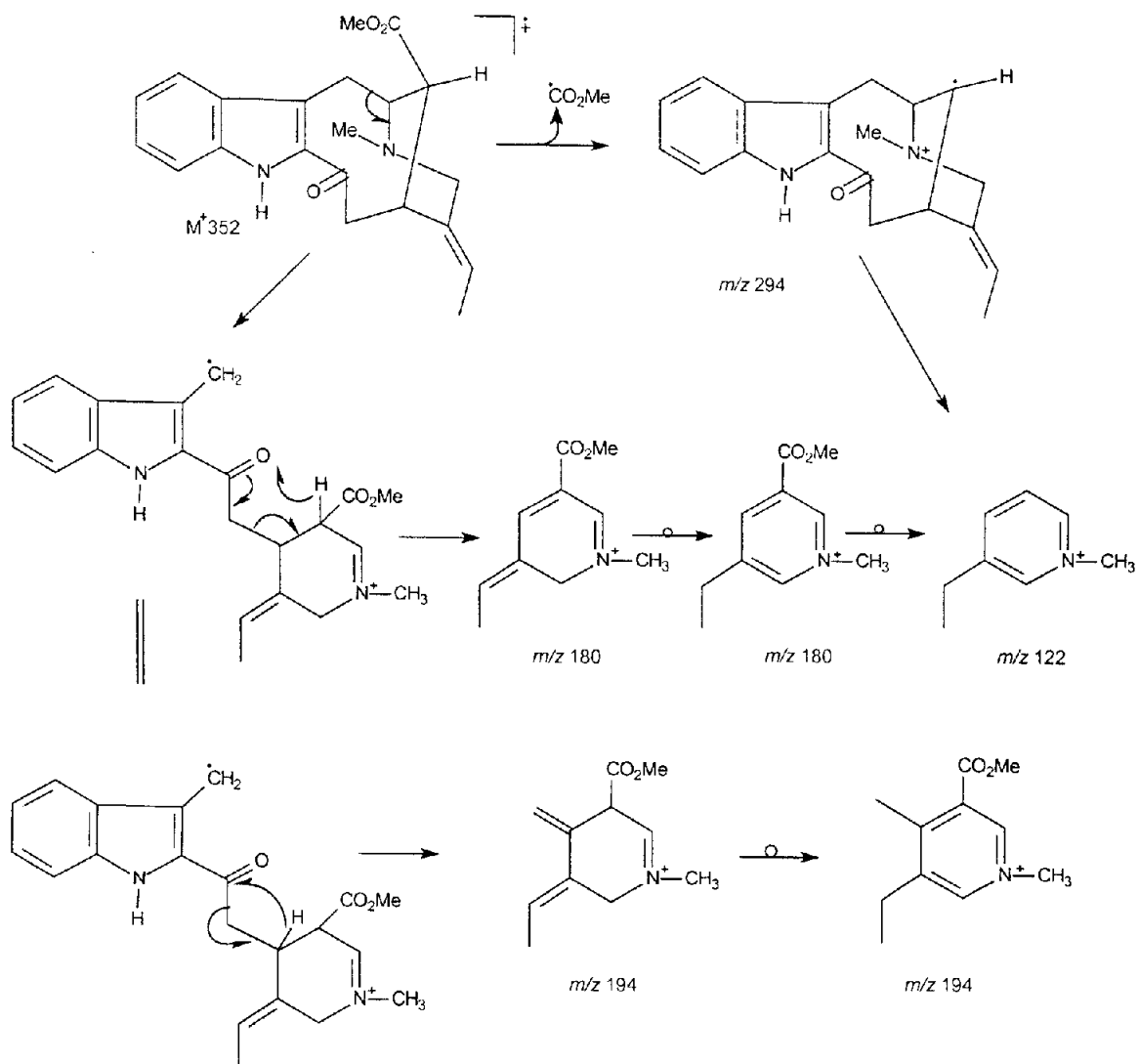


A prova final da estrutura proposta **11** adveio das correlações homo e heteronucleares observadas nos experimentos ^1H - ^1H -COSY (**Espectro 63**, v. 2, pág. 63), HMBC (**Espectro 65**, v. 2, pág. 65) e da comparação dos dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C com os relatados na literatura para o alcalóide vobasina (**11**) (Lounasmaa & Tolvanen, 1986; Clivio *et al.*, 1990) e 16-epivobasina (**11c**) (Clivio *et al.*, 1990; Ahond *et al.*, 1976) (**Tabela 39**, pág. 83).

Tabela 39: Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C para o alcalóide **11**, em CDCl_3 e TMS como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J), entre parênteses, em Hz.

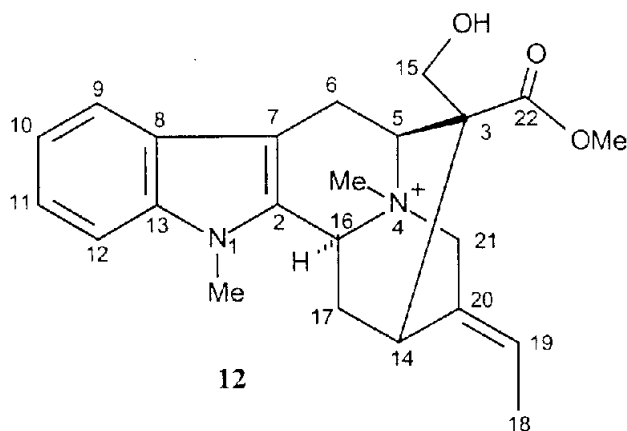
	RMN ^{13}C	^1H - ^1H COSY	HMBC	11 (Lit ^a)	11c (Lit ^a)
	δ_{C}	δ_{H}	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$	δ_{C}
C		-			
2	134,16	-	NH-1	2H-6, H-14b	134,0
3	190,10	-	2H-14		190,2
7	120,17	-	2H-6		120,3
8	128,49	-		2H-6, H-10, NH-1	128,4
13	136,52	-	H-12	H-9, H-11	136,4
20	135,70	-	H-15,2H-21	H-14a	135,8
22	171,20	-	H-16	MeO-22	171,2
CH					
5	57,28	3,98 (ddd, 10,1; 7,7)	2H-6, H-16	2H-21, MeN-4	57,2
9	120,83	7,70 (dl, 8,1)		H-11	120,8
10	120,39	7,15 (ddd, 8,1; 8,4; 2,0)			120,3
11	126,70	7,32 (dl, 8,4)		H-9	126,6
12	111,84	7,36 (dl, 8,4)		NH-1, H-10	111,8
15	30,47	3,78 (dd, 10,9; 7,3)	2H-14, H-16	H-19	30,4
16	46,46	2,84 (t, 3,5)	H-5, H-15	H-6b, H-14b,	46,7
19	121,07	5,46 (q, 6,8)	3H-18	2H-21	120,8
CH₂					
6	20,52	3,52(dd, 15,0; 10,1) 3,43(dd, 15,0; 7,7)	H-5		20,3
14	43,06	3,53 (dd, 10,8, 3,6) 3,40 (dd, 10,8; 4,2)		H-16	43,0
21	51,78	3,31 (dd, 13,6; 10,9) 2,72 (dd, 13,6; 7,3)		MeN-4, H-5, H-19	51,8
CH₃					
18	12,28	1,71 (dd, 6,8; 1,8)	H-19		12,3
MeN-4	42,22	2,65 (s)		2H-21	42,3
MeO-22	50,37	2,60 (s)			50,4
NH	-	9,18			-

^a Clivio *et al.*, 1990.



Esquema 5: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas da substância 11.

3.2.1.5.2 Alcalóide 12



A substância **12** foi isolada dos extratos em metanol das cascas das raízes, como um cristal incolor com pf. de 259-260 °C, apresentando teste positivo para alcalóides com reagente específico (Dragendorff).

O espectro na região do infravermelho do alcalóide **12** (**Espectro 66b**, v. 2, pág. 66) apresenta absorções importantes a 3298 (OH), 2851 (N-CH₃), 1736 (C=O), e 1616, 1591 e 743 cm⁻¹ (C-H de anel benzênico). O espectro de ultravioleta (**Espectro 66a**, v. 2, pág. 66) apresenta $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 222 nm.

A análise do espectro de RMN ¹³C-HBBD (**Espectro 71**, v. 2, pág. 71) mostra a presença de vinte e três (23) átomos de carbono.

O espectro de massas (ESMS) apresenta o pico do íon molecular a *m/z* 381 (M⁺) que, junto com os dados de RMN ¹H (**Espectro 67-68**, v. 2, pág. 67-68) e ¹³C (**Espectro 71**, v. 2, pág. 71) permitem propor a fórmula molecular da substância isolada como C₂₃H₂₉N₂O₃. A presença de dois átomos de nitrogênio, coerentes biogeneticamente, e sua massa molecular ímpar, sugerem um sal quaternário de amônio.

O espectro de RMN ¹H (**Espectro 67-68**, v. 2, pág. 67-68) apresenta quatro sinais de hidrogênios aromáticos a δ_{H} 7,55 (1H, d, 7,7 Hz), δ_{H} 7,51 (1H, d, 8,2 Hz), δ_{H} 7,23 (1H, dd, 7,1 e 8,2 Hz) e δ_{H} 7,10 (1H, dd, 7,7 e 7,1 Hz) que indicam claramente a presença de um núcleo indólico não substituído. A presença do grupo metila ligado a um átomo de carbono *sp*² pode ser reconhecida pelo sinal a δ_{H} 1,62 (3H, d 6,8 Hz) e pelo quarteto a δ_{H} 5,47 (1H, 6,8 Hz), e são referentes aos hidrogênios 3H-18 e H-19, respectivamente. Os sinais simples a δ_{H} 3,67, δ_{H} 3,65 e δ_{H} 3,16 são referentes aos sinais dos hidrogênios dos grupos metilas MeO-22, MeN-1 e MeN-4, respectivamente.

A análise do espectro de correlação heteronuclear HMBC (**Espectro 72-74**, v. 2, pág. 72-74) permitiu o assinalamento de uma função carbometoxila e duas metilas ligadas a N-1 do núcleo indólico e N-4 (N_b alifático), respectivamente: a) C-22 (δ_C 172,65) com MeO-22, H-5 (δ_H 4,19) e 2H-17 (δ_H 3,53 e 3,40); b) Me-N-1 (δ_H 3,65) com C-2 (δ_C 132,16) e C-13 (δ_C 137,55); c) MeN-4 (δ_H 3,16) com CH-5 (δ_C 63,16) e CH-16 (δ_C 57,02).

A atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos e metínicos restantes da cadeia alifática (**Tabela 40**, pág. 87) foi feita com base nos dados obtidos para a voachalotina e para outros compostos com esqueletos idênticos ao dela (Braga & Reis, 1987), somada a análise completa dos espectros de correlações homo e heteronucleares nos experimentos de 1H - 1H -COSY (**Espectro 69-70**, v. 2, pág. 69-70), e HMBC (**Espectro 72-74**, v. 2, pág. 72-74), apresentados na **Tabela 40** (pág. 87).

A estereoquímica do carbono C-16 apresentada em **12** foi demonstrada pelo deslocamento químico de MeO-22 (δ_H 3,67), por comparação aos deslocamentos químicos obtidos para esta metoxila nas substâncias **11** (**Tabela 39**, pág. 83), **13** e **14** (pág.88-96) (Medeiros *et al.*, 1999), onde o sinal sofre uma proteção de cerca de 0,9 ppm (MeO-22 δ_H 2,61, MeO-22' δ_H 2,51 e 2,46, respectivamente), devido ao efeito anisotrópico do anel aromático.

O conjunto de dados acima permitiu propor a estrutura para este novo produto natural como N_b -metilvoachalotina (**12**). Esta substância foi sintetizada em estudos anteriores, mas somente dados de RMN ^{13}C do seu sal de iodo foram relatados (Braga & Reis, 1987).

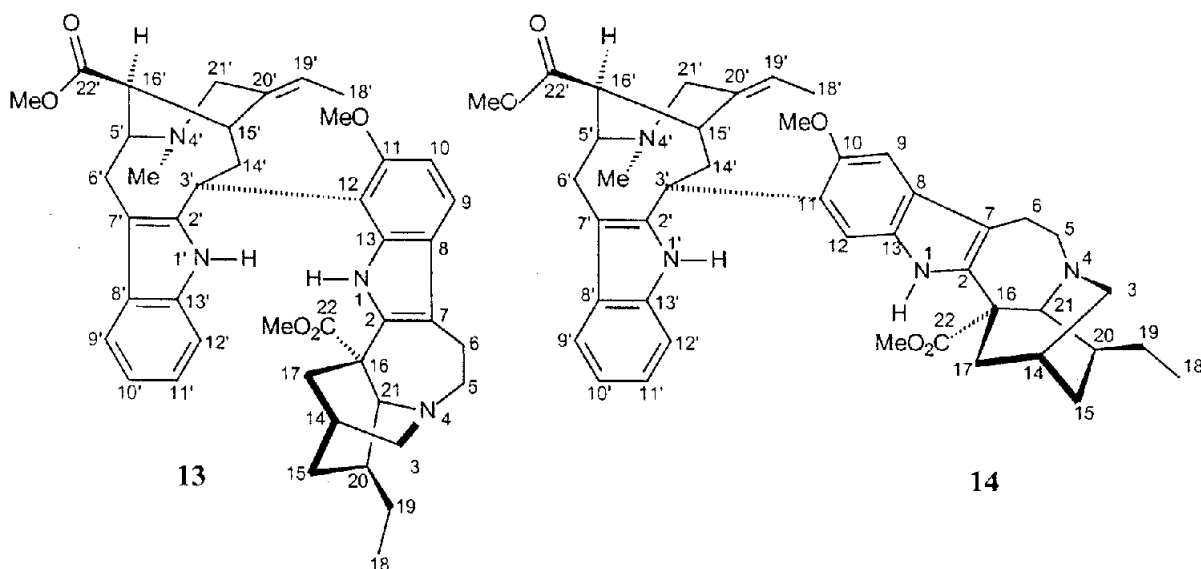
A configuração absoluta do alcalóide **12** foi definida comparando sua rotação específica ($[\alpha]_D^{25}$ -21,3 em MeOH) com os dados da literatura para voachalotina ($[\alpha]_D^{25}$ -2,8 em $CHCl_3$) (Buckingham *et al.*, 1994), visto que **12** foi obtido a partir da voachalotina que possui configuração absoluta conhecida (Braga & Reis, 1987).

Tabela 40: Dados espectrais de RMN¹ H e ¹³C para o alcalóide **12**, em DMSO e TMS como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J), entre parênteses, em Hz.

	RMN ¹³ C	¹ H- ¹ H-COSY	¹ H- ¹³ C-HMBC- ⁿ J _{CH}	
	δ_C	δ_H	² J _{CH}	³ J _{CH}
C		-		
2	132,16	-	H-16	2H-6, H-17a, MeN-1
3	54,70	-	H-5, 2H-15	HO-15, 2H-6, H-17a
7	101,34	-	2H-6	H-5, H-9
8	124,43	-		H-6a, H-10, H-12
13	137,55	-		H-9, H-11, MeN-1
20	127,71	-	2H-21	3H-18
22	172,65	-		H-5, 2H-15, MeO-22
CH				
5	63,16	4,91 (d; 6,4)	2H-6	2H-15, MeN-4
9	118,22	7,55 (d; 7,7)		H-11
10	119,47	7,10 (dd; 7,7; 7,1)		H-12
11	122,15	7,23 (dd; 7,1; 8,2)		H-9
12	109,82	7,51 (d; 8,2)		H-10
14	29,11	3,22		H-15a, H-19
16	57,02	5,19 (dl; 10,6)		H-5, H-21b, MeN-4
19	118,22	5,47 (q; 6,8)	3H-18	
CH₂				
6	18,61	3,70 3,21	H-5	
15	62,31	3,53 (dd; 10,8; 3,6) 3,40 (dd; 10,8; 4,2)		H-5
17	27,52	2,39 (ddd; 13,7; 11,0; 2,2) 2,10 (ddd; 13,7; 3,5; 3,5)		
21	63,61	4,38 (dt; 16,4; 2,3) 4,31 (dt; 16,4; 2,0)		H-19
CH₃				
18	12,34	1,62 (d; 6,8)	H-19	
MeN-1	29,11	3,65 (s)		
MeN-4	48,70	3,16 (s)		
MeO-22	52,41	3,67 (s)		

3.2.1.6 Alcalóides *bis*-indólicos

3.2.1.6.1 Alcalóides 13 e 14



As substâncias **13** e **14** foram isoladas do extrato em MeOH das cascas das raízes, apresentando coloração característica para alcalóides indólicos com reagente de Dragendorff.

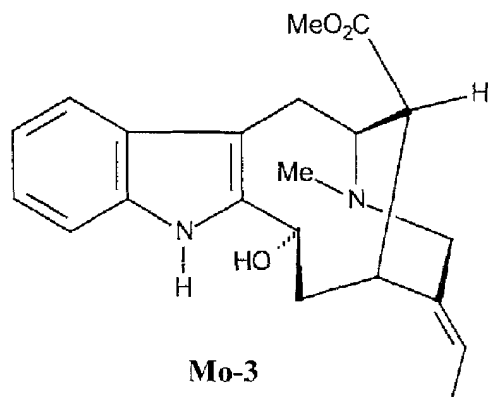
A similaridade dos espectros de massas de **13** (**Espectro 75b**, v. 2, pág. 75) e **14** (**Espectro 84b**, v. 2, pág. 84) que apresentam o mesmo valor para o pico do íon molecular a m/z 704, indica estruturas isoméricas para estas substâncias.

Os espectros na região do infravermelho de **13** (**Espectro 75a**, v. 2, pág. 75) e **14** (**Espectro 84a**, v. 2, pág. 84) são muito semelhantes, destacando-se diferenças somente em nível de “finger print”, principalmente na região aromática, que sugere padrões de substituição diferentes no núcleo indólico de **13** e **14**. As absorções características de NH [3387 cm^{-1} (**13**); 3389 cm^{-1} (**14**)], carbonila [1728 cm^{-1} (**13**); 1713 cm^{-1} (**14**)] e aromático [$1618, 1541$ e 741 cm^{-1} (**13**); $1630, 1583$ e 739 cm^{-1} (**14**)], são observadas.

A análise comparativa dos espectros de RMN ^{13}C -HBBDD [**Espectro 80**, v. 2, pág. 80 (**13**), **Espectro 90**, v. 2, pág. 90 (**14**)] e RMN ^{13}C -DEPT [**Espectro 81**, v. 2, pág. 81 (**13**), **Espectro 91**, v. 2, pág. 91 (**14**)] de **13** e **14** permitiu reconhecer a presença de quarenta e três (43) átomos de carbono, sendo: quatorze carbonos quaternários (um sp^3 e treze sp^2), quatorze metínicos (sete sp^3 e sete sp^2), nove metilênicos (todos sp^3) e seis metílicos (incluindo três grupos metoxila e um N-Me). Esses dados em conjunto com a análise dos espectros de massas de **13** e **14**, que apresentam pico do íon molecular a m/z 704, permitiram propor a fórmula molecular $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_5$, o que é coerente com estruturas

de alcalóides *bis*-indólicos, freqüentemente encontrados no gênero *Tabernaemontana* (Danieli & Palmisano, 1986).

Das possibilidades de conexão dos “monômeros” nos alcalóides *bis*-indólicos, encontradas no gênero *Tabernaemontana* (corinanteano/corinanteano, aspidoespermata-
no/corinanteano, ibogano/corinanteano, plumerano/plumerano, plumerano/ibogano e
ibogano/ibogano), a conexão ibogano/corinanteano se apresentou coerente com as
estruturas de **13** e **14**, quando da análise do espectro de massas (**Espectro 75b** e **84b**, v. 2,
pág. 75 e 84), onde se observam picos a m/z 122, 124, 136 e 148 característicos da parte
alifática de um esqueleto ibogano (Budzikiewicz *et al.*, 1964b). Tais íons são idênticos
àqueles observados para os alcalóides monoméricos, coronaridina (**1**), voacangina (**2**) e
isovoacangina (**3**) (**Esquema 2**, pág. 56). A inobservância de picos característicos do
núcleo indólico do esqueleto ibogano (*vide* **Esquema 2**, pág. 56) nos espectros de massas
de **13** e **14** e a observação de que os fragmentos não indólicos compreendem todos os
átomos de carbono da parte alifática deste esqueleto sugerem que a conexão com o outro
“monômero” deve se dar no anel benzênico, ou no nitrogênio do núcleo indólico (esta
possibilidade é descartada pela análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C). Por outro lado,
podem se observar os fragmentos a m/z 194, 182, 180 e 122, característicos do vobasinol
(**Mo-3**), (**Figura 8**, pág. 90) (Budzikiewicz *et al.*, 1964a), sendo o íon a m/z 122 também
comum a estruturas com esqueleto ibogano, apontando um esqueleto do subtipo vobasina
para o outro “monômero” das substâncias **13** e **14**. A ausência do fragmento a m/z 174, que
inclui os átomos de carbonos C-6 e C-3 e também o núcleo indólico do vobasinol (**Mo-3**)
(**Figura 8**, pág. 90), sugere que este “monômero” esteja ligado ao do esqueleto ibogano
pelos carbonos C-6' ou C-3' em **13** e **14**. Das duas alternativas, a ligação com C-3' mostra-
se mais provável biogeneticamente, pela ocorrência de precursores oxigenados neste
carbono em substâncias com esqueleto do subtipo vobasina (Budzikiewicz *et al.*, 1964a;
Danieli & Palmisano, 1964).



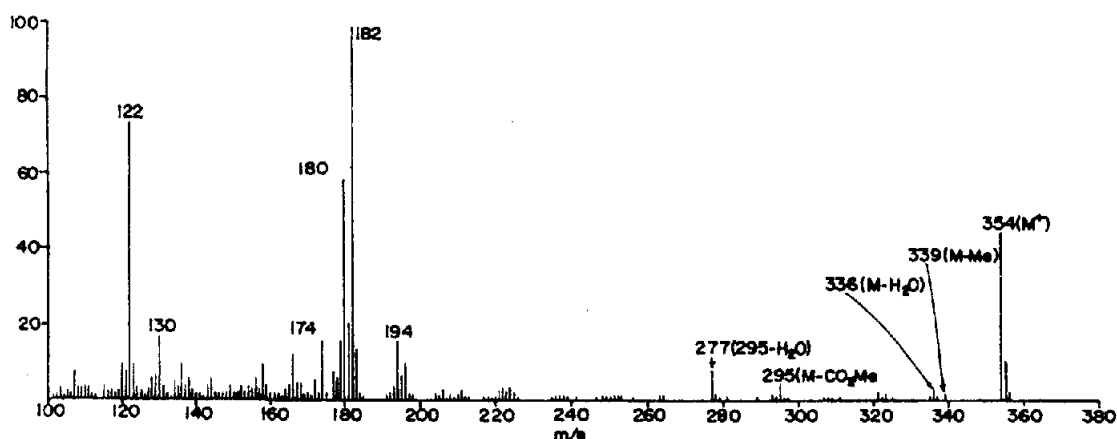


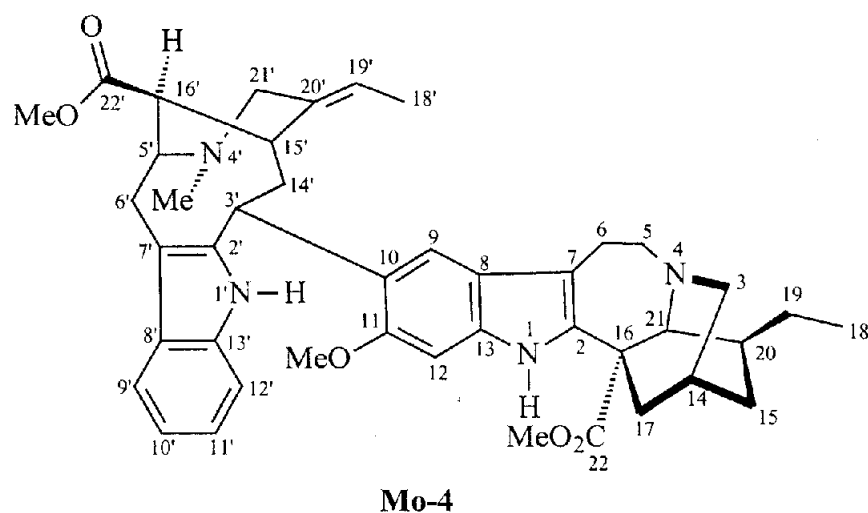
Figura 8: Espectro de massas do vobasinol (Mo-3)

A proposta inicial dos deslocamentos químicos, incluindo a multiplicidade dos sinais e suas constantes de acoplamento (J) nos espectros de RMN ^1H (**Espectro 76-77 e 85-86**, v. 2, pág. 76-77 e 85-86) e RMN ^{13}C (**Espectro 80 e 90**, v. 2, pág. 80 e 90) de **13** (**Tabela 41**, pág. 94) e **14** (**Tabela 42**, pág. 95) foi feita por comparação com os dados espectrais de coronaridina (**1**), voacangina (**2**) e vobasina (**11**). As comparações dos dados permitiram também observar mudanças no padrão de acoplamento dos hidrogênios e deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênios e carbono no núcleo indólico do monômero de esqueleto ibogano. Em relação ao “monômero” com esqueleto do subtipo vobasina em **13** e **14**, modificações importantes foram somente observadas nos carbonos C-3, quando comparados ao do alcalóide vobasina (**11**) [(C-3 (δ_{C} 190,10 na vobasina) e CH-3' (δ_{C} 35,21 e 37,32 em **13** e **14** respectivamente)].

A junção entre os dois monômeros por uma ligação entre C-12 e CH-3' de **13** e, conseqüentemente, o posicionamento da metoxila em C-11, foi deduzida pela observação da existência de um sistema do tipo AB no espectro de RMN ^1H (**Espectro 76-77**, v. 2, pág. 76-77), referente aos hidrogênios H-9 e H-10 [δ_{H} 7,25, d, $J = 8,6$ Hz, (H-9) e 6,82, d, $J = 8,6$ Hz, (H-10)] e pelas modificações nos deslocamentos químicos do carbono C-3' e além das multiplicidades nos hidrogênios 2H-14' em relação a vobasina (**11**), junto à análise do espectro de HMBC, onde se observam as correlações: C-11 (δ_{C} 152,02) e H-3' (δ_{H} 5,30, $^3J_{\text{CH}}$), C-12 (δ_{C} 114,15) e H-3' (δ_{H} 5,30, $^2J_{\text{CH}}$) e H-14' α (δ_{H} 2,67, $^3J_{\text{CH}}$) e C-13 (δ_{C} 136,06) e H-3' (δ_{H} 5,30, $^2J_{\text{CH}}$).

A análise comparativa dos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono em CH-3' de **13** (δ_{H} 5,30 e δ_{C} 35,21) e **14** (δ_{H} 5,15 e δ_{C} 37,32) e a presença de dois singletes atribuídos aos hidrogênios H-9 (δ_{H} 6,92) e H-12 (δ_{H} 6,74) de **14**, foram

usadas para estabelecer uma junção em CH-3' de **14** restando, porém, a dúvida de que esta junção se daria em C-10 ou C-11. Entretanto, comparações dos deslocamentos químicos dos carbonos C-8 – C-13 de **14** [δ_C 127,36 (C-8), 99,24 (CH-9), 150,86 (C-10), 129,82 (C-11), 110,34 (CH-12) e 130,29 (C-13)] com dados da literatura para o alcalóide modelo **Mo-4** (conoduramina) [δ_C 122,7 (C-8), 119,4 (CH-9), 127,2 (C-10), 152,5 (C-11), 93,0 (CH-12) e 138,0 (C-13)] (Muñoz *et al.*, 1994) apontam claramente que esta junção ocorre no carbono C-11 de **14**. Em **14**, o grupo metoxila exerce efeitos de proteção mesomérica *orto* sobre o carbono CH-9 (δ_C 99,24) e proteção mesomérica *para* sobre o carbono C-13 (δ_C 130,29), enquanto que em **Mo-4** estes carbonos, que não sofrem tais efeitos, se encontram relativamente desprotegidos [CH-9 (δ_C 119,4) e C-13 (δ_C 138,0)]. Por outro lado em **Mo-4** os carbonos protegidos por efeitos mesoméricos do grupo metoxila em C-11 são os carbonos C-8 (δ_C 122,7, efeito *para*) e CH-12 (δ_C 93,0, efeito *orto*) (Muñoz *et al.*, 1994) enquanto que, em **14**, estes carbonos se encontram relativamente desprotegidos [C-8 (δ_C 129,82) e CH-12 (δ_C 110,34)].

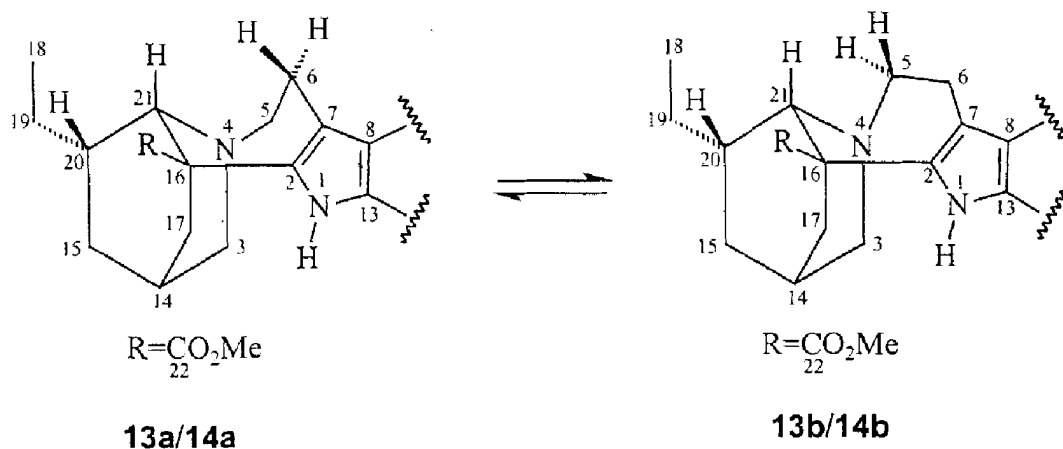


Os espectros de ^1H - ^1H -COSY (Espectro 78 e 87, v. 2, pág. 78 e 87, Tabela 43, pág. 96) e ^1H - ^1H -NOESY (Espectro 79 e 88-89, v. 2, pág. 79 e 88-89), junto às multiplicidades e constantes de acoplamento (J) foram usados para confirmar os hidrogênios assinalados [e, indiretamente, pelos espectros de HMQC (Espectro 82 e 92, v. 2, pág. 82 e 92) e HMBC (Espectro 83 e 93, v. 2, pág. 83 e 93) os assinalamentos dos

carbonos], e para estabelecer as configurações (α e β) de todos os hidrogênios metilênicos e metínicos das substâncias **13** e **14** [Tabelas 41 (pág. 94) e 42 (pág. 95)].

Os espectros de ^1H - ^1H -NOESY de **13** (Espectro 79, v. 2, pág. 79) e **14** (Espectro 88-89, v. 2, pág. 88-89) foram utilizados para estabelecer a geometria da dupla ligação entre os carbonos CH-19' e C-20', bem como a posição α da junção entre os “monômeros” no CH-3' (H-3' β). A geometria da dupla ligação entre CH-19' e C-20' foi deduzida por observação de NOE entre 3H-18' [δ_{H} 1,66 (**13**) e 1,65 (**14**)] e H-15' [δ_{H} 3,82 (**13**) e 3,78 (**14**)]. O posicionamento do H-3' como β (conseqüentemente, a junção posicionada como α) em **13** e **14** foi deduzido pela observação de NOE entre H-3' [δ_{H} 5,30 (**13**) e 5,15 (**14**)] e NH-1' [δ_{H} 7,71 (**13**) e 7,35 (**14**)], H-15' [δ_{H} 3,82 (**13**) e 3,78 (**14**)] e H-14' β [δ_{H} 1,93 (**13**) e 1,98 (**14**)].

Os espectros de ^1H - ^1H -NOESY de **13** (Espectro 79, v. 2, pág. 79) e **14** (Espectro 88-89, v. 2, pág. 88-89) fornecem ainda informações sobre a proximidade espacial dos átomos de hidrogênio H-21 [δ_{H} 3,34 (**13**) e 3,50 (**14**)], com o de H-5 β [δ_{H} 3,25 (**13**) e 3,36 (**14**)] e de H-6 β [δ_{H} 2,84 (**13**) e 2,97 (**14**)], permitindo propor a presença dos conformeros **13a/14a** e **13b/14b**, contendo o anel C (anel heptacíclico do “monômero” ibogano) em duas formas topoméricas, observadas quando a interconversão é lenta em relação a escala de tempo da RMN. O NOE entre os átomos de hidrogênio H-21 e H-6 β justifica a conformação pseudobote **13a/14a** e o NOE entre H-21 e H-5 β , a conformação pseudocadeira **13b/14b**.



A configuração absoluta dos alcalóides **13** e **14** foi estabelecida por comparação de suas rotações específicas: $[\alpha]_D^{25} - 55^\circ$ (c, 0,32 em CH_2Cl_2) (**14**) e $[\alpha]_D^{25} - 101,4^\circ$ (c, 0,41 em CH_2Cl_2) (**13**), que estão de acordo com os dados descritos na literatura para voacamina (**14**), cuja configuração absoluta é estabelecida $\{[\alpha]_D^{25} - 55^\circ$ (c, 1 em CHCl_3)\} (Buckingham et al., 1994f), e para conodurina $\{\mathbf{13}, [\alpha]_D^{25} - 101^\circ$ (c, 0,41 em CHCl_3)\} ((Buckingham et al., 1994g).

O assinalamento completo dos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio de **13** e **14** e os dados de RMN ^{13}C de **14**, não havia sido relatado e complementa dados da literatura para estes alcalóides (Medeiros *et al.*, 1999).

Tabela 41: RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para conodurina (13), incluindo resultados obtidos por correlação heteronuclear 2D, HMQC e HMBC em CDCl_3 como solvente e CHCl_3 residual usado como referência interna (δ_{H} 7.24 and δ_{C} 77.00 – CDCl_3), deslocamentos químicos em (δ), em ppm e constantes de acoplamento (J) em Hz, entre parênteses.*

Átomo	$\delta_{\text{C}}^{\text{b}}$	HMQC	HMBC
C		δ_{H}	$^2J_{\text{CH}}$ $^3J_{\text{CH}}$
2	135,14 (137,6 ^c)	-	HN-1 2H-6, H-17 β , H-21
7	109,10 (109,9)	-	2H-6 2H-5, HN-1, H-9
8	124,28 (124,4)	-	H-9 2H-6, HN-1, H-10
11	152,02 (151,1)	-	H-10 H-9, MeO-11, H-3'
12	114,15 (114,3)	-	H-3' H-10, H-14' α
13	136,06 (135,0 ^c)	-	HN-1 H-9, H-3'
16	54,63 (54,5)	-	H-21 2H-17, H-20
22	174,76 (174,8)	-	- H-17 β , MeO-22, H-21
2'	136,07 (135,9)	-	H-3' 2H-6', 2H-14'
7'	110,13 (110,0)	-	2H-6' H-3', H-9', HN-1'
8'	129,56 (129,4)	-	- H-10', HN-1', H-12', 2H-6'
13'	136,81 (135,9 ^c)	-	HN-1' H-9', H-11'
20'	137,84 (136,7)	-	H-21' β 3H-18'
22'	171,75 (171,6)	-	H-16' MeO-22'
CH			
9	117,09 (117,0)	7,25 (d; 8,6)	H-10
10	105,16 (104,9)	6,82 (d; 8,6)	H-9
14	27,13 (26,9)	1,45 (m)	2H-3, 2H-17
20	38,91 (38,8)	1,11 (dq; 9,2; 7,4)	H-15 β , H-21, 2H-19
21	57,48 (57,5)	3,34 (s)	-
3'	35,21 (35,1)	5,30 (m)	H-14' β
5'	59,69 (59,5)	4,09 (ddd; 9,6; 8,4; 3,2)	2H-6', H-16'
9'	118,02 (117,9)	7,68 (d; 7,9)	-
10'	119,39 (118,7)	7,13 (ddd; 6,8; 6,8; 1,3)	-
11'	122,07 (122,0)	7,07 (dd; 7,5; 6,6)	-
12'	109,79 (109,7)	7,02 (d; 7,5)	-
15'	33,58 (33,4)	3,82 (ddd; 12,0; 6,5; 2,5)	H-14' β
16'	47,31 (46,6)	2,74 (dd; 3,2; 3,2)	H-5'
19'	118,60 (119,3)	5,33 (dd; 12,8; 3,1)	3H-18'
CH₂			
3	51,34 (52,9 ^b)	2,67 (dl; β , 11,7); 2,46 (dd; α , 11,7)	H-14
5	52,45 (51,1 ^b)	3,25 (ddd; β , 13,8; 7,7; 5,7) 3,09 (ddd; α , 13,8; 5,7; 5,7)	2H-6
6	22,07 (21,9)	2,98 (ddd; α , 16,3; 8,1; 6,2) 2,84 (ddd; β , 16,3; 6,2; 6,2)	2H-5
15	31,90 (31,8)	1,52 (m, α); 0,92 (m, β)	H-20
17	34,75 (33,7 ^b)	1,77 (d; β , 13,7); 0,68 (dl; α , 13,7)	-
19	26,60 (26,5)	1,45 (m); 1,32 (m)	3H-18
6'	19,56 (19,5)	3,44 (d; 12,0); 3,43 (d; 12,0)	-
14'	33,83 (34,6 ^b)	2,67 (d; α , 11,7); 1,93 (m, β)	H-16'
21'	52,96 (52,4)	3,61 (dl; α , 13,6); 2,89 (d, β , 13,6)	H-16'
CH₃			
18	11,53 (11,5)	0,81 (t; 7,4)	2H-19
18'	12,26 (12,2)	1,66 (d; 6,5)	H-19'
MeO-11	56,96 (56,8)	3,97 (s)	-
MeO-22	52,29 (52,2)	3,70 (s)	-
MeO-22'	50,19 (49,9)	2,51 (s)	-
Me-4'	42,42 (42,3)	2,62 (s)	H-21' β
HN-1	-	7,57 (s)	-
HN-1'	-	7,71 (s)	-

*As multiplicidades dos sinais dos átomos de carbono foram deduzidas por análises comparativas de RMN ^{13}C -HBBD e DEPT.

^bValores entre parênteses descritos na literatura para conodurina (13).

^{c-e}Os deslocamentos químicos marcados com a mesma letra podem ser trocados.

Tabela 42: RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para voacamina (14), incluindo resultados obtidos por correlação heteronuclear 2D, HMQC e HMBC, em CDCl_3 como solvente e CHCl_3 residual usado como referência interna (δ_{H} 7.24 and δ_{C} 77.00 – CDCl_3), deslocamentos químicos (δ), em ppm e constantes de acoplamento (J) em Hz, entre parênteses*.

Átomo	^1H - ^{13}C -HMQC- $^1J_{\text{CH}}$		^1H - ^{13}C -HMBC- $^nJ_{\text{CH}}$	
	$\delta_{\text{C}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{b}}$	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$
C				
2	137,18 (135,4)	-		2H-6, H-21
7	109,98 (110,2)	-	H-6 β	2H-5, H-9
8	127,36 (122,7)	-		2H-6
10	150,86 (127,2)	-	H-9	
11	129,82 (152,5)	-		
13	130,29 (138,0)	-		H-9
16	54,95 (55,0)	-	H-21	
22	175,23 (175,7)	-		MeO-22, H-21
2'	138,06 (135,9)	-		H-14' β
7'	109,98 (110,0)	-		H-9'
8'	129,98 (129,9)	-	H-9'	H-10', H-6' β
13'	135,82 (134,9)	-		H-9', H-11'
20'	138,07 (137,2)	-	H-21' β	H-3', H-14', 3H-18'
22'	171,61 (171,0)	-		MeO-22'
CH				
9	99,24 (119,4)	6,92 (s)		
12	110,34 (93,0)	6,74 (sl)		
14	27,31 (27,4)	1,80 (m)		
20	38,99 (39,0)	1,27 (m)	H-21	3H-18
21	57,12 (57,4)	3,50 (s)		2H-5
3'	37,32 (46,6)	5,15 (dl)		
5'	59,89 (60,0)	4,05	H-6' β , H-16'	H-21' β , N-Me
9'	117,46 (117,3)	7,56		H-11'
10'	118,89 (118,9)	7,06		H-12'
11'	121,51 (121,4)	7,05		H-9'
12'	109,85 (109,8)	7,04		H-10'
15'	33,57 (36,4)	3,78 (m)	H-16'	H-21' β
16'	47,05 (45,1)	2,70	H-5'	H-6' β , H-14' α
19'	118,80 (118,8)	5,31 (q, 6,8)	3H-18'	H-21' β
CH₂				
3	51,87 (51,7)	2,85 (m; H β); 2,72 (H α)		H-21, H-5 α
5	53,09 (53,1)	3,36 (H β); 3,20 (H α)	2H-6	H-21
6	22,23 (22,1)	3,09 (H α); 2,97 (H β)	2H-5	
15	31,96 (32,0)	1,70 (H α); 1,07 (H β)		H-21
17	36,43 (36,5)	2,48 (H α); 1,78 (H β)		H-21
19	26,72 (26,7)	1,53; 1,41	3H-18	H-21
6'	19,42 (19,8)	3,48 (H α); 3,23 (H β)		
14'	36,42 (36,5)	2,57 (H α); 1,98 (H β)		
21'	52,46 (52,4)	3,69 (H α); 2,97 (H β)		
CH₃				
18	11,64 (11,5)	0,87 (t; 7,3)		
18'	12,32 (12,2)	1,65 (d; 6,8)	H-19'	
MeO-10	56,09	3,99 (sl)		
MeO-11	(56,0)			
MeO-22	52,50 (52,3)	3,64 (s)		
MeO-22'	49,93 (49,9)	2,46 (s)		
Me-4'	42,42 (42,0)	2,58 (s)		H-21' β
HN-1	-	7,49 (sl)		
HN-1'	-	7,73 (sl)		

*As multiplicidades dos sinais dos átomos de carbono foram deduzidas por análises comparativas de RMN ^{13}C -HBBT e DEPT.

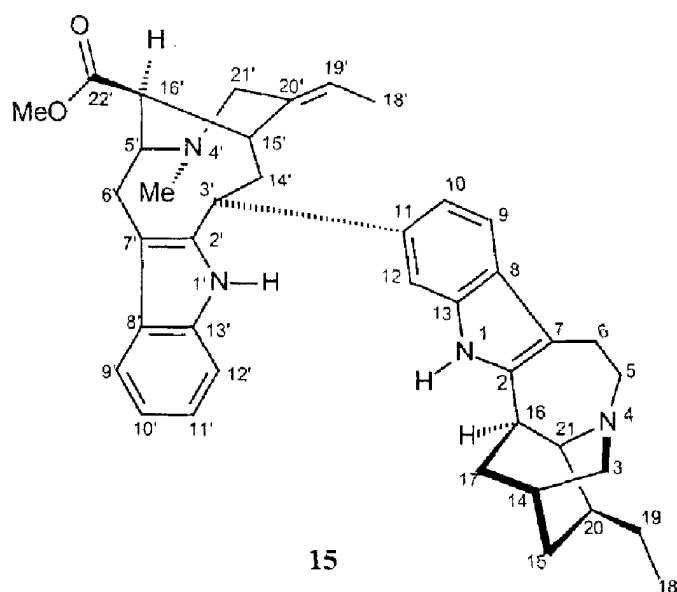
^a Valores (em parênteses) descritos na literatura (Muñoz, *et al.*, 1994) para alcalóide modelo (**Mo-4**) (conoduramina).

^b Os sinais superpostos em RMN ^1H são descritos sem multiplicidades e os deslocamentos químicos foram deduzidos pelos espectros de HMQC, HMBC, ^1H - ^1H -COSY e ^1H - ^1H -NOESY.

Tabela 43: Dados de ^1H - ^1H -NOESY para os alcalóides *bis*-indólicos 13 e 14.

13				14			
H	δ_{H}	H	δ_{H}	H	δ_{H}	H	δ_{H}
HN-1'	7,71	3'β	5,30	HN-1'	7,73	3'	5,15
9'	7,68	6'β	3,44	9'	7,56	6'β	3,48
HN-1	7,57	17α	0,68	HN-1	7,49	12	6,74
10	6,82	MeO-11	3,97	9	6,92	MeO-10	3,99
		9	7,25			6α	3,09
9	7,25	6α	2,98			6β	2,97
		6β	2,84	19'	5,31	21'β	2,97
		10	6,82			18'	1,65
19'	5,33	21'β	2,89				
		18'	1,66	3'β	5,15	HN-1'	7,73
3'β	5,30	15'	3,82			15'	3,78
		14'β	1,93			14'β	1,75
5'	4,09	6'β	3,44	5'	4,05	6'β	3,20
		16'	2,74			16'	2,89
		NMe	2,62			NMe	2,58
MeO-11	3,97	6'α	3,43	15'	3,78	16'	2,89
15'	3,82	16'	2,74			18'	1,65
		14'β	1,93			14'β	1,75
		18'	1,66	21	3,50	5β	3,36
6'β	3,44	NMe	2,62			19a	1,53
21	3,34	5β	3,25			20α	1,27
		19a	1,45			18	0,87
		19b	1,32			6β	2,97
		18	0,81				
		6β	2,84	3β	2,85	3α	2,72
3β	2,67	14	1,45			14	1,80
3α	2,46	14	1,45				
		17α	0,68	17α	2,48	15α	1,70
14'β	1,93	18'	1,66				
15α	1,52	20	1,11				

3.2.1.6.2 Alcalóide 15



A substância **15** foi isolada do extrato em MeOH, apresentando coloração característica de alcalóide indólico quando revelada com reagente de Dragendorff.

O espectro na região do infravermelho (**Espectro 94a**, v. 2, pág. 94) apresenta absorções a 3398 cm^{-1} (N-H), 1718 cm^{-1} (C=O), 1618 , 1560 e 742 cm^{-1} (C-H de anel benzênico).

A análise comparativa dos espectros de RMN ^{13}C -HBB (Espectro 99, v. 2, pág. 99) e DEPT (Espectro 100, v. 2, pág. 100) de **15** permitiu reconhecer a presença de quarenta (40) átomos de carbono, sendo: onze carbonos quaternários (todos sp^2), dezesseis metínicos (oito sp^3 e oito sp^2), nove metilênicos (todos sp^3) e quatro metílicos (incluindo uma metoxila e um grupo N-Me) e, junto à análise do seu espectro de massas (Espectro 94b, v. 2, pág. 94) que apresenta pico do íon molecular a m/z 616, permitiu propor a fórmula molecular $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_2$, coerente com a estrutura de um alcalóide *bis*-indólico, grupo de alcalóides freqüentemente encontrado no gênero *Tabernaemontana* (Danieli e Palmisano, 1986).

Das possibilidades de conexão dos “monômeros” nos alcalóides *bis*-indólicos, encontradas no gênero *Tabernaemontana* (corinanteano/corinanteano, aspidospermata-no/corinanteano, ibogano/corinanteano, plumerano/plumerano, plumerano/ibogano e ibogano/ibogano) (Danieli e Palmisano, 1986) – da mesma forma que em **13** e **14** – a conexão ibogano/corinanteano se apresentou coerente com a estrutura da substância isolada **15**, quando da análise do espectro de massas (Espectro 94b, v. 2, pág. 94). A

diferença de oitenta e oito (88) unidades de massa do alcalóide **15** em relação às substâncias **13** e **14** (M^+ 704), bem como a presença dos mesmos fragmentos característicos da parte alifática de um esqueleto ibogano (íons a m/z 122, 124, 136 e 148) e dos íons a m/z 194, 182, 180, e 122 característicos do vobasinol (**Mo-3** - *vide* **Figura 8** pág. 90), sugerem que a estrutura do alcalóide **15** seja similar às de **13** e **14**, sendo os grupamentos metoxila e carbometoxila substituídos por hidrogênios em sua via metabólica. Vale ainda ressaltar que, da mesma forma que em **13** e **14** não se observam íons característicos do núcleo indólico referentes ao “monômero” com esqueleto ibogano, nem íon a m/z 174, que abrange os átomos de carbono C-3 e C-6 e o núcleo indólico do vobasinol (**Mo-3**) e que, junto a considerações biossintéticas, fornecem subsídios para propor que a ligação entre os dois “monômeros” acontece da mesma forma que em **13** e **14**, entre o anel aromático do esqueleto ibogano e o carbono C-3’ do “monômero” do subtipo vobasina.

A proposta inicial de assinalamento dos deslocamentos químicos, incluindo a multiplicidade dos sinais e suas constantes de acoplamento (J) nos espectros de RMN ^1H (**Espectro 95-96**, v. 2, pág. 95-96) e RMN ^{13}C (**Espectro 99**, v. 2, pág. 99) de **15** (**Tabela 44**, pág. 100), foi feita por comparação com os dados espectrais de coronaridina (**1**), voacangina (**2**), ibogaína (**7**) e vobasina (**11**) e ainda com os dos alcalóides **13** e **14** isolados anteriormente. As comparações dos dados permitiram também observar mudanças no padrão de acoplamento dos hidrogênios e deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono no núcleo indólico do “monômero” de esqueleto do tipo ibogano, não sendo observado qualquer grupamento oxigenado nesta parte da molécula, sendo os deslocamentos químicos e multiplicidade dos átomos de carbono e hidrogênio da parte alifática deste “monômero” similares aos do alcalóide **7** (*vide* **Tabela 34**, pág. 70). Em relação ao “monômero” com esqueleto do subtipo vobasina, mudanças importantes (quando da comparação com o alcalóide **11**) foram somente observadas nos deslocamentos químicos dos carbonos C-3 (C-3 na vobasina e CH-3’ em **15**). Esta parte da molécula apresenta dados bastante similares aos dos alcalóides **13** e **14**.

A junção dos dois “monômeros” por uma ligação entre C-11 e CH-3’ de **15**, foi claramente mostrada pela análise dos espectros de correlação heteronuclear (HMBC, **Espectro 102**, v. 2, pág. 102), sendo observados correlações entre CH-3’ (δ_{C} 45,67) com H-10 (δ_{H} 6,98, $^3J_{\text{CH}}$) e H-12 (δ_{H} 7,03, $^3J_{\text{CH}}$), junto a um sistema do tipo AB, observado no espectro de RMN ^1H (**Espectro 95-96**, v. 2, pág. 95-96) a δ_{H} 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, H-9) e δ_{H}

6,98 (d, $J = 8,1$ Hz, H-10), e um sinal simples referente ao hidrogênio aromático a δ_H 7,03 (H-12).

Os espectros de ^1H - ^1H -COSY (**Espectro 97**, v. 2, pág. 97) e ^1H - ^1H -NOESY (**Espectro 98**, v. 2, pág. 98), junto às multiplicidades e constantes de acoplamento (J) foram usados para confirmar os hidrogênios assinalados [e, indiretamente, pelos espectros de HMQC (**Espectro 101**, v. 2, pág. 101) e HMBC (**Espectro 102**, v. 2, pág. 102) os assinalamentos dos carbonos] e para estabelecer as configurações (α e β) de todos os hidrogênios metilênicos e metínicos da substância **15** [**Tabela 44**, (pág. 100) e **Tabela 45**, (pág. 101)].

Os espectros de ^1H - ^1H -NOESY (**Espectro 98**, v. 2, pág. 98) de **15** foram utilizados para estabelecer a geometria da dupla ligação entre os carbonos CH-19' e C-20', bem como a posição α da junção entre os "monômeros" no CH 3' (H-3' β). A geometria da dupla ligação entre CH-19' e C-20' foi deduzida por observação de NOE entre H-19' (δ_H 5,35) com 3H-18' (δ_H 1,57) e H-21' β (δ_H 2,95). O posicionamento do H-3' como β (conseqüentemente, a junção posicionada como α) em **15** foi deduzido pela observação de NOE entre H-3' β (δ_H 4,67) com NH-1' (δ_H 7,59), H-15' β (δ_H 3,80), H-10 (δ_H 6,98) e H-12 (δ_H 7,03). A observação de NOE mostra a proximidade espacial entre os átomos de hidrogênio H-21 α (δ_H 2,84) e H-20 α (δ_H 1,56) e 3H-18 (δ_H 0,93). Dados adicionais do espectro de ^1H - ^1H -NOESY são apresentados na **Tabela 45** (pág. 101).

A confirmação da estrutura proposta para a substância isolada de *Tabernaemontana laeta* foi feita por comparação com dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C da literatura para tabernamina (**15**) (Perera *et al.*, 1985; Kingston *et al.*, 1976).

Tabela 44: RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para tabernamina (**15**), incluindo resultados obtidos por correlação heteronuclear 2D, HMQC e HMBC, em CDCl_3 como solvente e CHCl_3 residual usado como referência interna (δ_{H} 7.24 e δ_{C} 77.00 – CDCl_3), deslocamentos químicos em (δ), em ppm e constantes de acoplamento (J) em Hz, entre parênteses.*

	HMQC		HMBC	
	δ_{C}	δ_{H}	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$
C				
2	137,96	-		2H-6
7	109,55	-		H-9
8	128,85	-		H-10
11	135,27	-		H-9
13	139,32	-		H-9
2'	137,96	-		H-21'
7'	110,29	-	2H-6'	
8'	130,17	-		H-6' β
13'	136,39	-		H-9'
20'	137,00	-	H-21' β	3H-18'
22'	172,17	-		MeO-22'
CH				
9	118,56	7,38 (d; 8,1)		
10	119,77	6,98 (d; 8,1)		H-12
12	109,55	7,03 (s)		H-10
14	26,78	1,85		
16	41,66	2,90		
20	42,25	1,56		
21	58,10	2,84		2H-19
3'	45,67	4,67 (dd; 12,9; 2,7)		H-10, H-12
5'	60,43	4,07 (m)	H-6' β	H-15', MeN-4', H-21'
9'	117,95	7,58 (d; 8,5)		
10'	119,40	7,10		
11'	122,11	7,08		H-9'
12'	110,29	7,07		H-10'
15'	33,97	3,80		H-19', H-21' β
16'	47,27	2,75 (sl)	H-5', H-15'	H-6' β
19'	119,40	5,35 (q, 6,7)	3H-18'	H-21' β
CH₂				
3	50,41	3,05		
5	54,99	3,40; 3,12		
6	20,98	3,35 (H-6 α); 2,65 (H-6 β)		
15	32,34	1,80 (H-15 α); 1,23 (H-15 β)		
17	34,46	2,03; 1,50		
19	28,13	1,57; 1,47		
6'	19,86	3,53 (H-6' β); 3,28 (H-6' α)		
14'	39,31	2,75 (H-14' α); 1,98 (H-14' β)		
21'	52,73	3,78 (H-21' α); 2,95 (H-21' β)		H-5', H-19', MeN-4'
CH₃				
18	12,29	0,93 (t; 7,3)		
18'	12,78	1,57 (dd; 6,6; 1,3)	H-19'	
MeO-22'	50,41	2,48 (s)		
Me-4'	42,70	2,62 (s)		
HN-1	-	7,59 (s)		
HN-1'	-	7,52 (sl)		

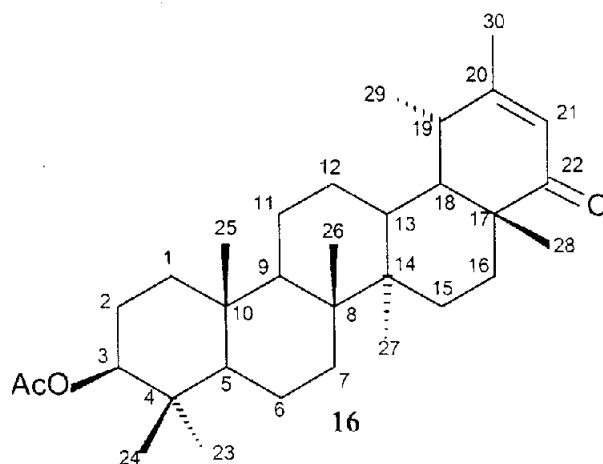
* As multiplicidades dos sinais dos átomos de carbono foram deduzidas por análises comparativas de RMN ^{13}C -HBBDD e DEPT. Sinais superpostos em RMN ^1H são descritos sem multiplicidades e os deslocamentos químicos deduzidos pelos espectros de HMQC, HMBC e ^1H - ^1H -COSY.

Tabela 45: Dados de ^1H - ^1H -NOESY para o alcalóide *bis*-indólico **15**.

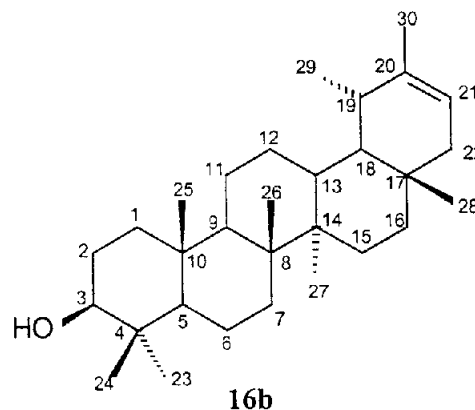
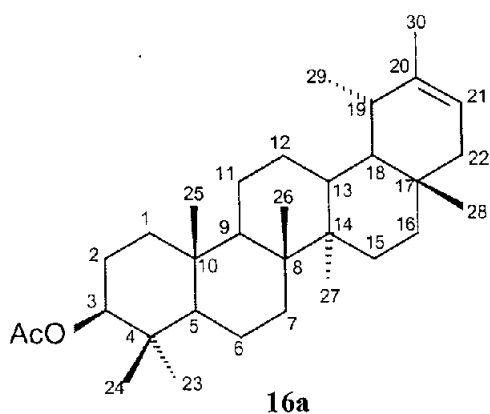
^1H - ^1H -NOESY			
H	δ_{H}	H	δ_{H}
HN-1	7,59	H-16 α	2,90
		H-6 α	3,35
HN-1'	7,52	H-3' β	4,67
Me-4' α	2,62	H-5' α	4,07
Me-18'	1,57	H-19'	5,35
		H-15' β	3,80
Me-18	0,93	H-21 α	2,84
		2H-19	1,57 e 1,47
		H-20	1,56
H-21' β	2,95	H-19'	5,35
H-14' β	1,98	H-3' β	4,67
H-6' α	3,28	H-5' α	4,07
H-15 α	1,80	H-3 α	3,05
H-6 β	2,65	H-9	7,38
H-3' β	4,67	H-10	6,98
		H-15' β	3,80
		H-12	7,03
H-15' β	3,80	Me-18'	1,57
H-5' α	4,07	H-16' α	2,75
H-21 α	2,84	H-20 α	1,56
H-20 α	1,56	H-16 α	2,90

3.2.2 Triterpenos

3.2.2.1 Triterpeno 16



A substância **16** foi isolada dos extratos hexânicos de frutos maduros de *Tabernaemontana laeta* e sua estrutura foi proposta por análise dos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , massas e infravermelho, bem como comparação com as substâncias-modelo **16a** (Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994a) e **16b** (Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994b) da literatura.



A análise do espectro de infravermelho (**Espectro 103a**, v. 2, pág. 103) de **16** indica que ela contém um grupamento acetato (1740cm^{-1}) e uma cetona conjugada (1674cm^{-1}).

A fórmula molecular de **16** foi estabelecida com base na análise do espectro de massas (**Espectro 103b**, v. 2, pág. 103), que apresenta íon molecular a m/z 482 e, ainda, na presença de 32 sinais de carbono no espectro de RMN ^{13}C -HBBDD (**Espectro 107**, v. 2, pág. 107). Experimentos de RMN ^{13}C -APT (**Espectro 108**, v. 2, pág. 108) mostram a presença de oito carbonos quaternários, sete carbonos metínicos, oito metilênicos e nove

metílicos. Tal conjunto de dados permite propor a fórmula molecular de **16** como $C_{32}H_{50}O_3$ (Tabela 46, pág. 103). Esses dados sugerem que **16** é um triterpeno acetilado contendo uma cetona α,β insaturada, com um IDH igual a oito.

Tabela 46: Atribuição dos sinais dos átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos com base na análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBD e RMN ^{13}C -APT (em $CDCl_3$) e informações para dedução da fórmula molecular de **16**.

C	CH	CH ₂	CH ₃
206,03	122,79	38,29	27,80
162,57	80,77	34,04	22,52
170,85 (AcO)	55,17	28,32	22,01
44,66	50,01	27,49	21,22 (AcO)
41,81	45,07	26,14	18,60
41,00	38,21	23,52	16,39
36,84	37,65	21,52	16,27
36,66		17,99	15,94
			14,38
(C) ₆ (C=O) (OAc)	(CH) ₇	(CH ₂) ₈	(CH ₃) ₈ (OAc)
C₃₂H₅₀O₃			

O espectro de RMN 1H (**Espectro 104**, v. 2, pág. 104), que apresenta seis sinais simples referentes a metilas ligadas a carbonos quaternários (δ_H 0,85; 0,86; 0,89; 0,93; 0,97 e 1,06) e um dubleto a δ_H 1,13 ($J = 6,6$ Hz) coerente com uma metila ligada a carbono metínico. O singlete largo a δ_H 1,89 sugere uma metila posicionada em um carbono olefínico, e o singlete largo a δ_H 5,71, um hidrogênio vicinal a uma carbonila, sendo o deslocamento químico do hidrogênio H-3 a δ_H 4,45 indicativo da posição β para um grupamento acetato ligado ao C-3, o que foi confirmado pelos deslocamentos químicos do CH-3 (δ_C 80,77), CH₂-1 (δ_C 38,29) e CH-5 (δ_C 55,17) em RMN ^{13}C , típicos de um grupamento acetato na posição β (Carvalho *et al.*, 1998). O sinal simples a δ_H 2,05 é coerente com uma metila deste grupamento.

A presença da cetona α,β insaturada foi confirmada pela observação em RMN ^{13}C (**Espectro 107**, v. 2, pág. 107) de um sinal a δ_C 206,03 (C=O), e de sinais a δ_C 122,79 (carbono metínico sp^2), δ_C 162,57 (carbono quaternário sp^2) e pelo deslocamento químico de um hidrogênio a δ_H 5,71 no espectro de RMN 1H (**Espectro 104**, v. 2, pág. 104). Os dados indicam um triterpeno pentacíclico que, pelos deslocamentos químicos e multiplicidades dos sinais metílicos a δ_H 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz) e δ_H 1,89 (sl), são

referentes a um dos três esqueletos [ursano (I), D : friedoursano (II) e bauerano (III)] (Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994) que contêm metilas ligadas aos carbonos 19 e 20 (Figura 9, pág. 104), propondo-se o esqueleto ursano 3-β-acetilado, por observância de correlação heteronuclear entre o carbono metínico CH-19 (δ_C 37,15) e H-13 (δ_H 1,81) a $^3J_{CH}$ nos experimentos de COLOC (Espectro 111, v. 2, pág. 111), posicionando-se a metila CH₃-29 em α pelos deslocamentos químicos do CH₃-29 (δ_C 22,64), do CH-19 (δ_C 37,65) e CH-18 (δ_C 45,07), e que a metila CH₃-30 está diretamente inserida no carbono β da cetona α,β insaturada, confirmada pela correlação heteronuclear entre o carbono quaternário olefínico C-20 (δ_C 162,57) e 3H-30 (δ_H 1,89) a $^2J_{CH}$ nos experimentos de COLOC (Espectro 111, v. 2, pág. 111). Os dados de RMN são resumidos na Tabela 47, pág. 106.

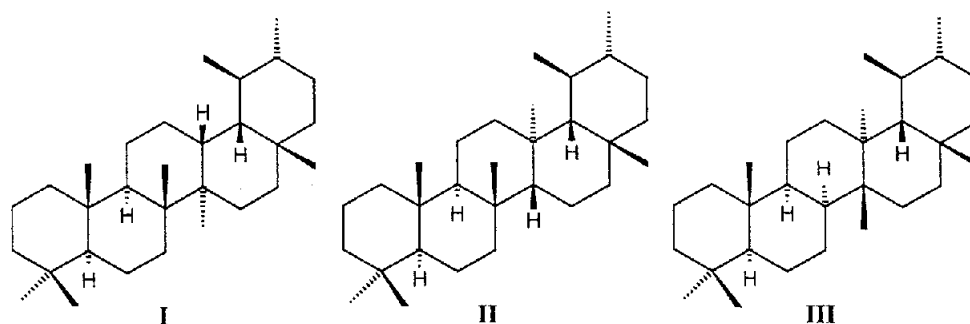
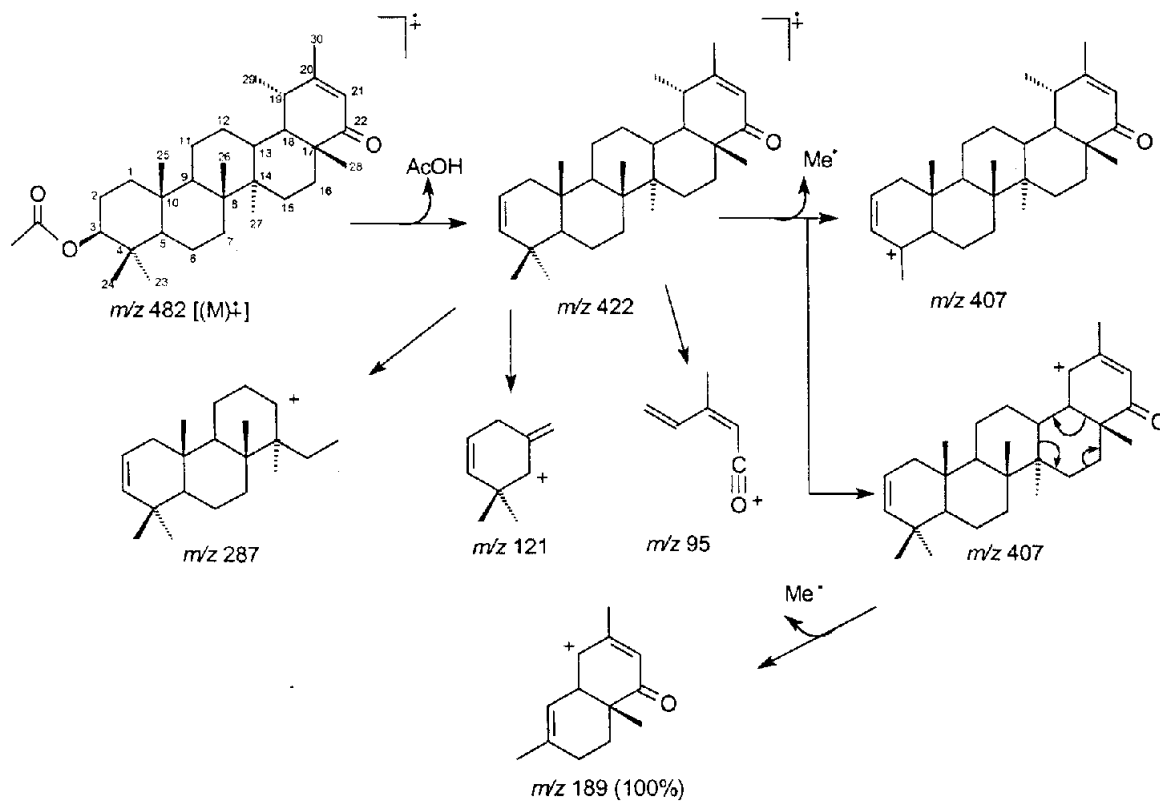


Figura 9: Esqueletos de triterpenos pentacíclicos com metilas nos carbonos 19 e 20 (Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994).

Esta proposta justifica as insuficiências de hidrogênio para a substância **16** (uma C=O de acetato, duas insaturações da cetona α,β insaturada e cinco ciclos). O posicionamento da cetona α,β insaturada foi confirmado por observação de correlações heteronucleares nos experimentos de COLOC (Espectro 111, v. 2, pág. 111) ($^2J_{CH}$ e $^3J_{CH}$) entre 3H-30 (δ_H 1,89)/C-20 (δ_C 162,57 – $^2J_{CH}$)/C-21 (δ_C 122,79 – $^3J_{CH}$) e, também, pelo pico a m/z 189 (pico base) observado no espectro de massas (Esquema 6, pág. 105).

Com base na análise dos dados espectrais e sua comparação com os de substâncias correlatas [modelos **16a** (Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994a) e **16b** (Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994b) da literatura] e com a substância **16** isolada de *Ficus microcarpa* (Kuo & Chiang, 1999), a estrutura 3β-acetóxi ursa 20-en-22-ona (**16**) foi estabelecida para o composto isolado de *Tabernaemontana laeta*. Tal estrutura é coerente com as fragmentações observadas no espectro de massas (Esquema 6, pág.

105), que confirma a localização da cetona α,β insaturada no anel E do esqueleto ursano.



Esquema 6: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas da substância 16.

Tabela 47: Dados de RMN ^1H (300 MHz) e RMN ^{13}C (75 MHz) do triterpeno **16**, incluindo os resultados obtidos das correlações 2D homonucleares (^1H - ^1H -COSY) e heteronucleares (HETCOR $^1J_{\text{CH}}$ e COLOC) em CDCl_3 , e comparação com os dados de RMN ^{13}C da literatura para as substâncias **16**, **16a** e **16b**. Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz, entre parênteses.

C	16		16a ^a	16b ^b	16 ^c
	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{C}	δ_{C}
1	38,29	-	38,4	38,8	38,4
2	23,52	1,68; 1,66	23,6	27,4	23,6
3	80,77	4,49 (dd; 10,2 e 6,0)	80,8	79,0	80,9
4	36,84	-	37,7 ^d	38,9	37,8
5	55,17	0,81	55,3	55,3	55,3
6	18,13	1,65; 1,41	18,1	18,3	18,1
7	34,04	1,45; 1,28	34,2	34,2	34,2
8	41,00	-	41,0	41,1	41,1
9	50,1	1,39	50,2	50,4	50,2
10	36,66	-	36,9 ^d	37,1	37,0
11	21,52	1,54; 1,48	21,5	21,6	21,6
12	26,14	1,17	26,9 ^e	27,6	27,6
13	38,21	0,83	39,1	39,2	38,4
14	41,81	-	42,1	42,3	41,9
15	27,49	0,94 (dl)	27,5 ^e	27,0	26,3
16	28,32	1,64 (dd)	36,2	36,7	28,4
17	44,66	-	34,1	34,4	44,8
18	45,07	1,41 (dd)	48,6	48,7	45,3
19	37,65	1,81 (m)	42,2	36,3	36,8
20	162,57	-	139,6	139,8	162,5
21	122,79	5,71 (s)	118,8	118,9	122,9
22	206,03	-	36,6	42,2	206,0
23	27,94	0,89 (s)	27,8	28,0	27,9
24	16,38	0,85 (s)	16,2 ^f	15,4	16,5
25	16,51	0,86 (s)	15,9 ^f	16,3	16,4
26	16,09	1,06 (s)	16,2 ^f	16,1	16,1
27	14,51	0,93 (s)	14,6	14,7	14,5
28	18,71	0,97 (s)	21,6	17,7	18,7
29	22,64	1,13 (d 6,6)	17,6	22,5	22,6
30	22,10	1,89 (sl)	22,4	21,7	22,1
CH ₃ (OAc)	21,31	2,05 (s)	21,3	-	21,3
C=O (OAc)	170,95	-	170,6	-	171,0

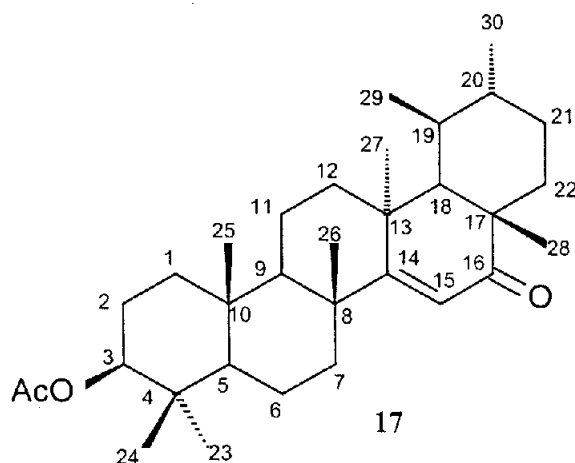
^a Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994a.

^b Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994b.

^c Kuo & Chaiang, 1999.

^{d-f} Os sinais com a mesma letra podem ser trocados.

3.2.2.2 Triterpeno 17



A substância **17** foi isolada dos extratos hexânicos de frutos maduros de *Tabernaemontana laeta* e sua estrutura foi proposta por análise dos espectros de RMN ^1H (**Espectro 114**, v. 2, pág. 114), RMN ^{13}C (**Espectro 118-119**, v. 2, pág. 118-119), massas (**Espectro 113b**, v. 2, pág. 113) e infravermelho (**Espectro 113a**, v. 2, pág. 113), bem como comparação com as substâncias modelos **17a** (Tuyen *et al.*, 1998), **17b** e **17c** (Sakurai *et al.*, 1987) da literatura.

A análise do espectro de infravermelho (**Espectro 113a**, v. 2, pág. 113) de **17** indica que esta contém um grupamento acetato (1729 cm^{-1}) e uma cetona conjugada (1658 cm^{-1}).

A fórmula molecular da substância **17** foi estabelecida com base na análise do espectro de massas (**Espectro 113b**, v. 2, pág. 113), que apresenta íon molecular a m/z 482, e na presença de 32 sinais de carbono no espectro de RMN ^{13}C -HBBDD (**Espectro 118-119**, v. 2, pág. 118-119). Experimentos de RMN ^{13}C -DEPT (**Espectro 120**, v. 2, pág. 120) mostram a presença de oito carbonos quaternários, sete carbonos metínicos, oito metilênicos e nove metílicos. Os dados permitem propor a fórmula molecular da substância isolada **17** como $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_3$ (**Tabela 48**, pág. 108).

O espectro de RMN ^1H (**Espectro 114**, v. 2, pág. 114) apresenta seis sinais simples referentes a metilas ligadas a carbono quaternário sp^3 (δ_{H} 0,85; 0,86; 0,95; 1,10; 1,12 e 1,25) e dois sinais (δ_{H} 0,94, d, 6,2 Hz e 1,05, d, 6,6 Hz) referentes a duas metilas ligadas a carbonos metínicos. O sinal simples a δ_{H} 2,04 é referente à metila de um grupamento acetato.

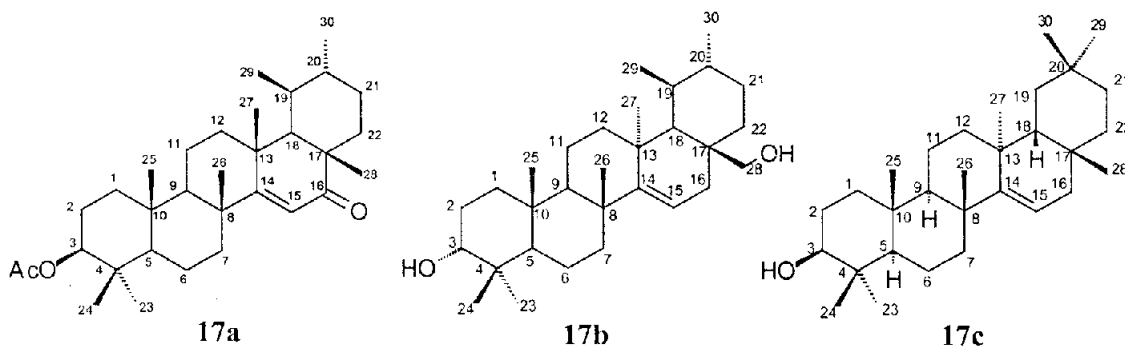
Tabela 48: Atribuição dos sinais dos átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos com base na análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBB e RMN ^{13}C -DEPT (em CDCl_3) e informações para dedução da fórmula molecular de **17**.

C	CH	CH ₂	CH ₃
207,71	119,28	40,94	34,53
183,16	80,55	37,34	27,90
170,89 (AcO)	58,46	30,61	25,84
43,09	55,31	28,94	24,98
40,30	47,47	28,85	22,69
39,65	36,75	23,23	21,92
37,98	32,20	18,65	21,19 (OAc)
37,62		16,59	16,53
			15,52
(C) ₇ (OAc)	(CH) ₇	(CH ₂) ₈	(CH ₃) ₈ (OAc)
C₃₂H₅₀O₃			

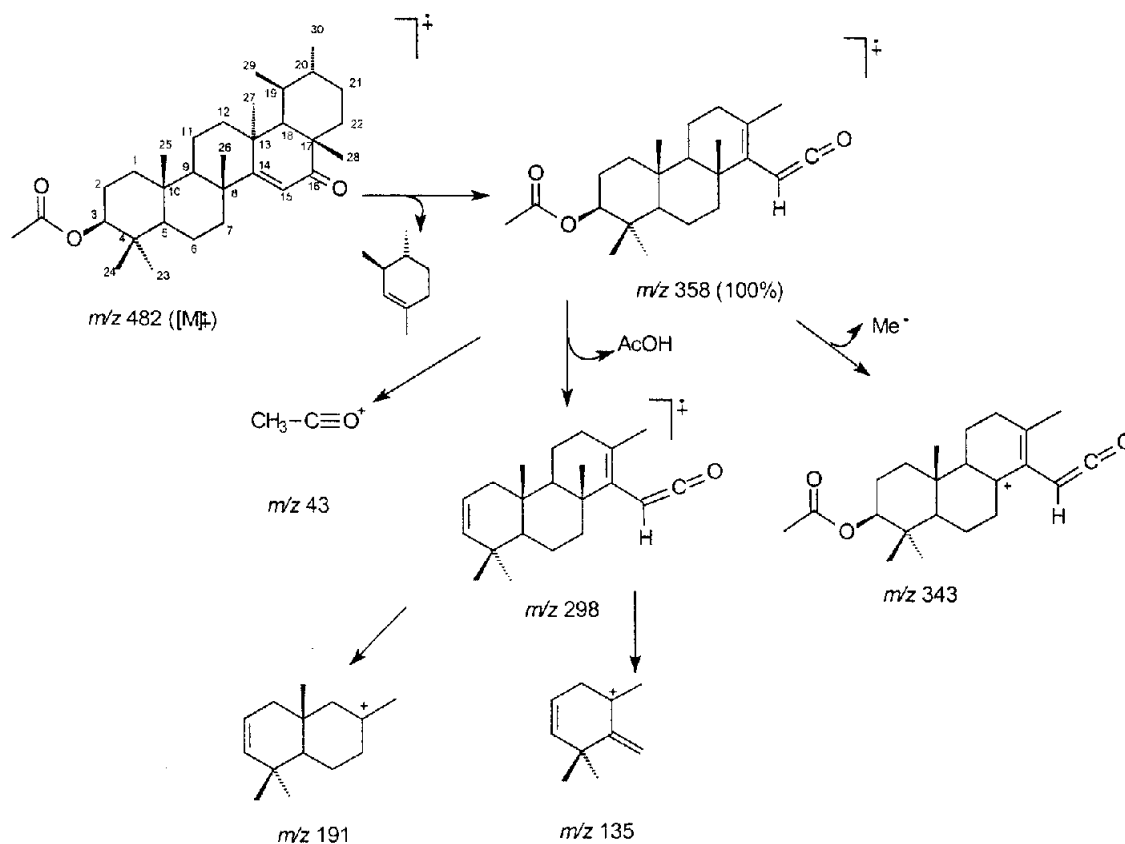
O sinal a δ_{C} 207,71 no espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 118-119**, v. 2, pág. 118-119) foi atribuído ao carbono carbonílico de uma cetona α,β insaturada e os deslocamentos químicos dos carbonos olefinicos desta cetona, a δ_{C} 183,16 e 119,28 no espectro de RMN ^{13}C e δ_{H} 5,80 em RMN ^1H sugerem que ela seja adjacente a um sistema de anéis fundidos. Os dubletos a 0,94 ($J = 6,2$ Hz) e 1,05 ($J = 6,6$ Hz) indicam duas metilas ligadas aos carbonos 20 e 19 de um esqueleto triterpenoídico pentacíclico e que, dos três possíveis [ursano (**I**), D : friedoursano (**II**) e bauerano (**III**), (**Figura 9**, pág. 104)] (Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994), o esqueleto D:friedoursano foi sugerido pela observação das correlações do carbono quaternário C-13 (δ_{C} 39,65) com H-18 (δ_{H} 1,48 – $^2J_{\text{CH}}$) e com 3H-27 (δ_{H} 1,10 – $^2J_{\text{CH}}$); de C-20 (δ_{C} 32,20) com 3H-29 (δ_{H} 1,05 – $^3J_{\text{CH}}$); de CH₂-12 (δ_{C} 28,85) com 3H-27 (δ_{H} 1,10 – $^3J_{\text{CH}}$); e de CH-18 (δ_{C} 58,46) com 3H-28 (δ_{H} 1,25 – $^3J_{\text{CH}}$).

Os deslocamentos químicos em RMN ^1H e ^{13}C foram assinalados utilizando espectros de correlação homo e heteronucleares [^1H - ^1H -COSY (**Espectro 115**, v. 2, pág. 115), HETCOR $^1J_{\text{CH}}$ (**Espectro 121**, v. 2, pág. 121) e COLOC (**Espectro 122**, v. 2, pág. 122)] sendo que as correlações observadas entre δ_{C} 80,55 (CH-3)/ δ_{H} 4,45 (H-3) e a δ_{C} 80,55 (CH-3)/ δ_{H} 0,86 (H-5) e os deslocamentos químicos dos C-1 (δ_{C} 37,34) e C-5 (δ_{C} 55,31) confirmam o posicionamento β do grupo acetato no C-3. Além disso, a correlação observada no espectro de COLOC entre C-16 (δ_{C} 207,71)/CH₃-28 (δ_{H} 1,25)

sugere que a carbonila α,β insaturada esteja localizada no anel D do esqueleto D:friedoursano.



Com base na análise dos dados espectrais e comparação dos dados de RMN ^{13}C com os obtidos de substâncias correlatas [modelos **17a** (Tuyen *et al.*, 1998), **17b** e **17c** (Sakurai *et al.*, 1987), Tabela 49, pág. 111] a estrutura **17** foi estabelecida caracterizando a substância isolada como 3 β -acetóxi-D-friedoursa 14-en-16-ona (**17**). Esta estrutura é coerente com as fragmentações observadas no espectro de massas de **17** (Esquema 7, pág. 109) confirmando a localização da cetona α,β insaturada no anel D.



Esquema 7: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas da substância **17**.

Em publicação recente (Tuyen *et al.*, 1998), o triterpeno **17a**, isolado de *Ficus fistulosa*, apresenta os mesmos dados espectrais de RMN, porém, apresentando configuração relativa inversa do C-13 (metila α em **17** e β em **17a**), o que não é coerente do ponto de vista biossintético, destacando-se que, nesse artigo foi utilizada uma numeração para o esqueleto D:friedoursano diferente da usual e não explicitada, gerando dúvidas quanto à estereoquímica proposta para o C-13 de **17**.

Para dirimir quaisquer dúvidas, foi feita uma análise criteriosa dos espectros de ^1H - ^1H -NOESY utilizando CDCl_3 (**Espectro 116**, v. 2, pág. 116) e benzeno- d_6 (**Espectro 117**, v. 2, pág. 117) como solventes e, os NOE observados, apresentados esquematicamente na **Figura 10** (pág. 110), permitiram confirmar inequivocamente as configurações relativas dos carbonos em que as metilas 25–29 estão ligadas como proposto em **17**, bem como as configurações relativas dos carbonos metínicos das junções dos anéis (CH-5, CH-9 e CH-18).

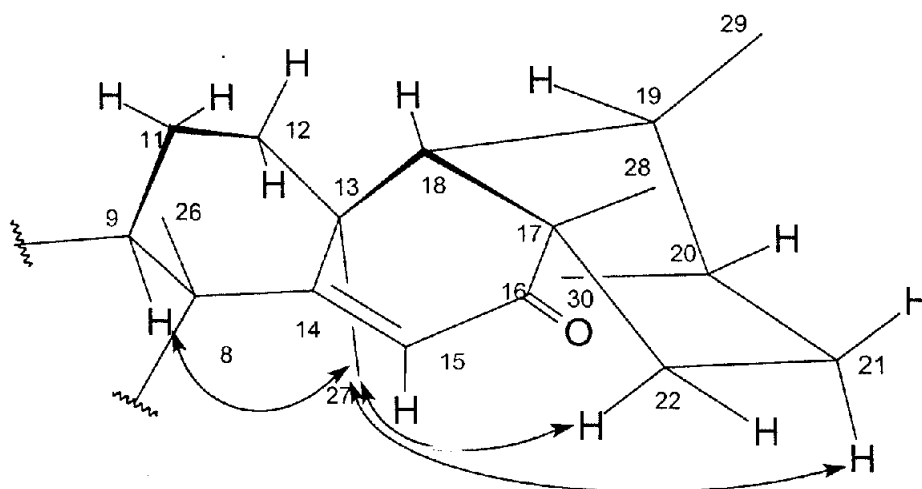


Figura 10: principais interações observadas no espectro de ^1H - ^1H NOESY do triterpeno **17**.

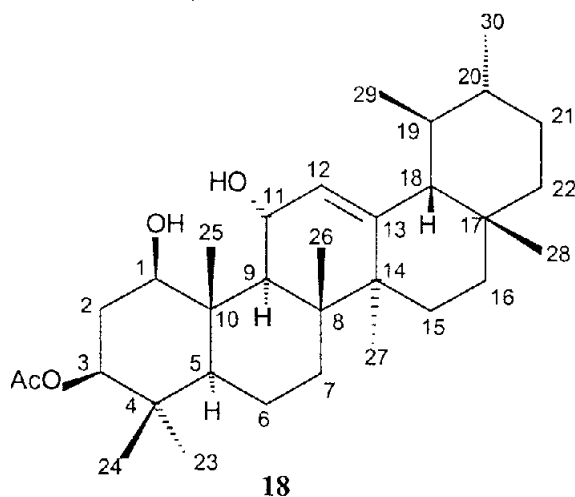
Tabela 49: Dados de RMN ^1H (300 MHz) e RMN ^{13}C (75 MHz) do triterpeno **17**, incluindo os resultados obtidos das correlações 2D homonucleares (^1H - ^1H -COSY) e heteronucleares HETCOR $^1J_{\text{CH}}$ e COLOC em CDCl_3 , e comparação com os dados de RMN ^{13}C , da literatura, para as substâncias **17a**, **17b** e **17c**. Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz, entre parênteses.

C	17		17a ^a	17b ^b	17c ^b
	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{C}	δ_{C}
1	37,34	1,62; 1,15	28,26	33,6	39,1
2	23,23	1,63	23,31	26,2	27,3
3	80,55	4,45 (dd; 10,9 e 5,1)	80,60	76,2	79,2
4	37,98	-	37,57	33,6	39,1
5	55,31	0,86	55,25	48,8	55,7
6	16,59	1,64; 1,48	16,50	21,5	19,0
7	40,94	2,05; 1,38	40,88	32,7	35,3
8	40,30	-	40,38	39,3	38,9
9	47,47	1,48	47,56	44,8	48,9
10	37,62	-	37,98	35,8	37,9
11	18,65	1,58; 1,48	18,60	18,7	17,7
12	28,85	1,60	28,62	29,9	35,9
13	39,65	-	39,61	38,1	37,9
14	183,16	-	181,00	159,4	158,1
15	119,28	5,80 (s)	119,00	115,5	117,0
16	207,71	-	208,00	30,8	36,9
17	43,09	-	43,03	37,4	38,1
18	58,46	1,48 (d; 3,5)	58,16	49,2	49,4
19	36,75	1,21 (tl; 3,3)	32,26	41,2	41,4
20	32,20	1,53 (d; 3,9)	36,70	40,2	29,0
21	28,94	1,79	37,28	32,3	33,9
22	30,61	1,80 (tl; 3,3)	30,68	29,7	33,2
23	27,90	0,86 (s)	22,64	28,2	28,1
24	16,53	0,85 (s)	15,50	25,1	15,6
25	15,52	0,95 (s)	28,81	15,3	15,6
26	25,84	1,12 (s)	24,94	29,7	30,1
27	22,69	1,10 (s)	16,50	28,0	26,0
28	34,53	1,25 (s)	34,51	65,6	30,1
29	24,98	1,05 (d; 6,6)	21,96	17,3	33,5
30	21,92	0,94 (d; 6,2)	27,86	22,2	21,5
CH ₃ (OAc)	21,19	2,04 (s)	21,27	-	-
C=O (OAc)	170,89	-	171,00	-	-

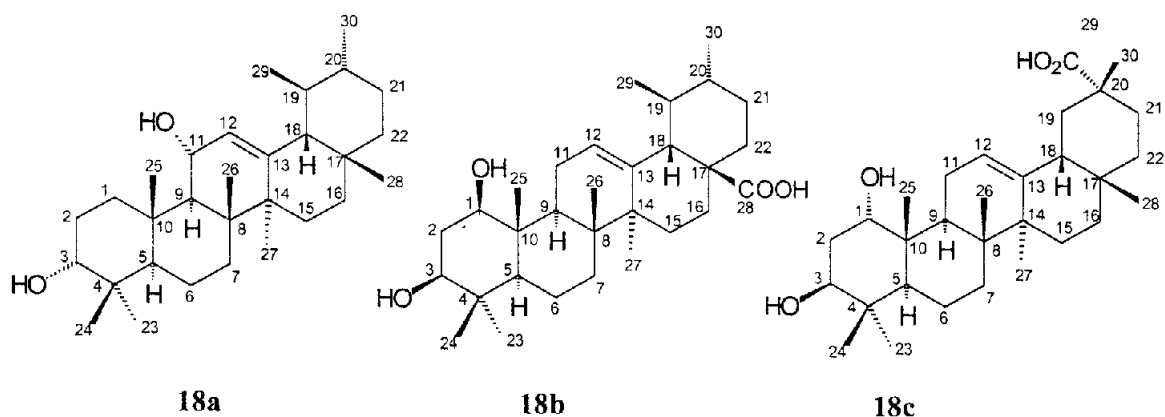
^a Tuyen *et al.*, 1998 (Nessa publicação foi utilizada uma numeração diferente da usual).

^b Sakurai *et al.*, 1987.

3.2.2.3 Triterpeno 18



A substância **18** foi isolada dos extratos hexânicos de frutos maduros de *Tabernaemontana laeta* e sua estrutura foi proposta por análise dos espectros de RMN ^1H (Espectro 124, v. 2, pág. 124), RMN ^{13}C (Espectro 127, v. 2, pág. 127), massas (Espectro 123b, v. 2, pág. 123) e infravermelho (Espectro 123a, v. 2, pág. 123), bem como comparação com as substâncias modelos **18a** (Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994c), **18b** (Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994d) e **18c** (Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994e) da literatura.



A análise do espectro de infravermelho (Espectro 123a, v. 2, pág. 123) de **18** indica que esta contém um grupamento acetato (1732 cm^{-1}), sendo também observada absorção característica de hidroxilas (3310 e 3178 cm^{-1}).

A fórmula molecular de **18** foi estabelecida com base na análise do espectro de massas (Espectro 123b, v. 2, pág. 123) que apresenta íon molecular a m/z 500, e na presença de 32 sinais de carbono no espectro de RMN ^{13}C -HBBD (Espectro 127, v. 2, pág. 127). Experimentos de RMN ^{13}C -APT (Espectro 128, v. 2, pág. 128) mostram a

presença de sete carbonos quaternários, nove carbonos metínicos, sete metilênicos e nove metílicos. Este conjunto de dados permite propor a fórmula molecular de **18** como $C_{32}H_{52}O_5$ (**Tabela 50**, pág. 113), bem como um IDH igual a sete.

Tabela 50: Atribuição dos sinais dos átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos com base na análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBD e RMN ^{13}C -APT (em $CDCl_3$) e informações para dedução da fórmula molecular de **18**.

C	CH	CH ₂	CH ₃
170,81 (AcO)	126,61	41,22	28,61
144,39	77,58	32,97	27,91
44,14	77,20	32,07	23,03
43,72	76,50	31,02	21,34
41,90	57,79	27,82	21,23
37,82	56,41	26,92	17,85
33,45	52,25	17,63	17,66
	39,32		16,18
	39,26		13,20
(C) ₆ (OAc)	(CH) ₆ (CH-O) ₃	(CH ₂) ₇	(CH ₃) ₈ (OAc)
$C_{32}H_{52}O_4$ (considerando duas hidroxilas e o grupo acetato)			

O espectro de RMN 1H (**Espectro 124**, v. 2, pág. 124) apresenta seis sinais simples entre δ_H 0,6 e 1,1 referentes a metilas ligadas a carbonos quaternários, um dubleto a δ_H 0,86 e um singleto largo a δ_H 0,93 coerentes com metilas ligadas a carbonos metínicos. O sinal simples a δ_H 2,06 é coerente com uma metila de grupamento acetato.

Os sinais a δ_C 77,20; 77,58 e 76,50 presentes no espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 127**, v. 2, pág. 127) são coerentes com carbonos ligados a oxigênio, sendo um destes (δ_C 77,58) referente a ligação com um grupamento acetato e os outros dois a ligações com grupamentos hidroxilas, cujos sinais de hidrogênios metínicos são observados, no espectro de RMN 1H , como duplos dubletos a δ_H 3,58 ($J = 11,6$ e $4,7$ Hz); 4,56 ($J = 12,3$ e $4,5$ Hz) e 4,33 ($J = 8,2$ e $3,5$ Hz). Os dados de RMN ^{13}C e 1H justificam ainda a presença de uma dupla ligação adjacente a um anel fundido [δ_C 126,61 e 144,39; δ_H 5,24 (1H, d, $J = 3,5$ Hz)] e posicionada em um CH- α carbinólico.

Estes dados são coerentes com os de um triterpeno pentacíclico 3β -*O*-acetilado, que apresenta duas hidroxilas posicionadas em carbonos secundários e uma dupla ligação α a um carbono carbinólico. A multiplicidade e deslocamentos químicos das metilas a δ_H 0,93 (sl) e δ_H 0,86 (d) sugerem um esqueleto ursano para a substância

isolada (Tuyen *et al.*, 1998; Matsunaga *et al.*, 1988; Gonzalez *et al.*, 1990), e a comparação dos dados de RMN ^{13}C com os das substâncias-modelo **18a** (Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994c), **18b** (Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994d) e **18c** (Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994e), permitiram propor a estrutura do composto isolado como 3 β -*O*-acetil-ursa-12-en-1 β , 11 α -diol (**18**), cujos dados de RMN ^1H e ^{13}C são apresentados na **Tabela 51** (pág. 115).

A confirmação da estrutura proposta **18**, bem como a estereoquímica relativa de todos os carbonos quirais como apresentado, foi feita por uma criteriosa análise dos dados obtidos nos experimentos bidimensionais de RMN [^1H - ^1H -COSY (**Espectro 125**, v. 2, pág. 125), HETCOR (**Espectro 129**, v. 2, pág. 129) e ^1H - ^1H -NOESY (**Espectro 126**, v. 2, pág. 126)]. O duplo dubleto a δ_{H} 4,56 é coerente com um hidrogênio α de carbono ligado a um grupamento acetato na posição β que, no experimento de HETCOR (**Espectro 129**, v. 2, pág. 129), a $^1J_{\text{CH}}$ se correlaciona com o carbono metínico a δ_{C} 77,58. O referido duplo dubleto (δ_{H} 4,56) também apresenta correlação com 2H-2 (δ_{H} 1,87 e 1,76) e se correlaciona com o H-1 carbinólico no experimento de ^1H - ^1H -COSY (**Espectro 125**, v. 2, pág. 125), confirmando uma das hidroxilas no CH-1 do esqueleto ursano. A hidroxila ligada ao carbono α,β insaturado foi confirmada no C-11 do anel C pelas correlações observadas entre o sinal a δ_{H} 4,33 (H-11, dd) com δ_{H} 1,66 (H-9, d) e δ_{H} 5,24 (H-12, d) nos experimentos de ^1H - ^1H -COSY (**Espectro 125**, v. 2, pág. 125), cujos deslocamentos químicos são confirmados pelos experimentos de HETCOR (**Espectro 129**, v. 2, pág. 129) a uma ligação ($^1J_{\text{CH}}$), onde são observadas correlações entre C-12 (δ_{C} 126,61)/H-12 (δ_{H} 5,24) e C-11 (δ_{C} 76,50)/H-11 (δ_{H} 4,33).

O espectro de massas (**Espectro 123b**, v. 2, pág. 123), além do pico do íon molecular a m/z 500, apresenta picos característicos da perda de ácido acético (m/z 440), seguido por perda de OH (m/z 423), e íons observados por perda de água (m/z 482) acompanhado pela perda de uma molécula de ácido acético (m/z 422) e subsequente perda de outra molécula de água (m/z 404). Íons característicos de fragmentação de triterpenos pentacíclicos com insaturação no anel C, por um mecanismo tipo retro Diels-Alder, são observados a m/z 217 e a m/z 189. Os principais picos observados neste espectro são apresentados no **Esquema 8** (pág. 116).

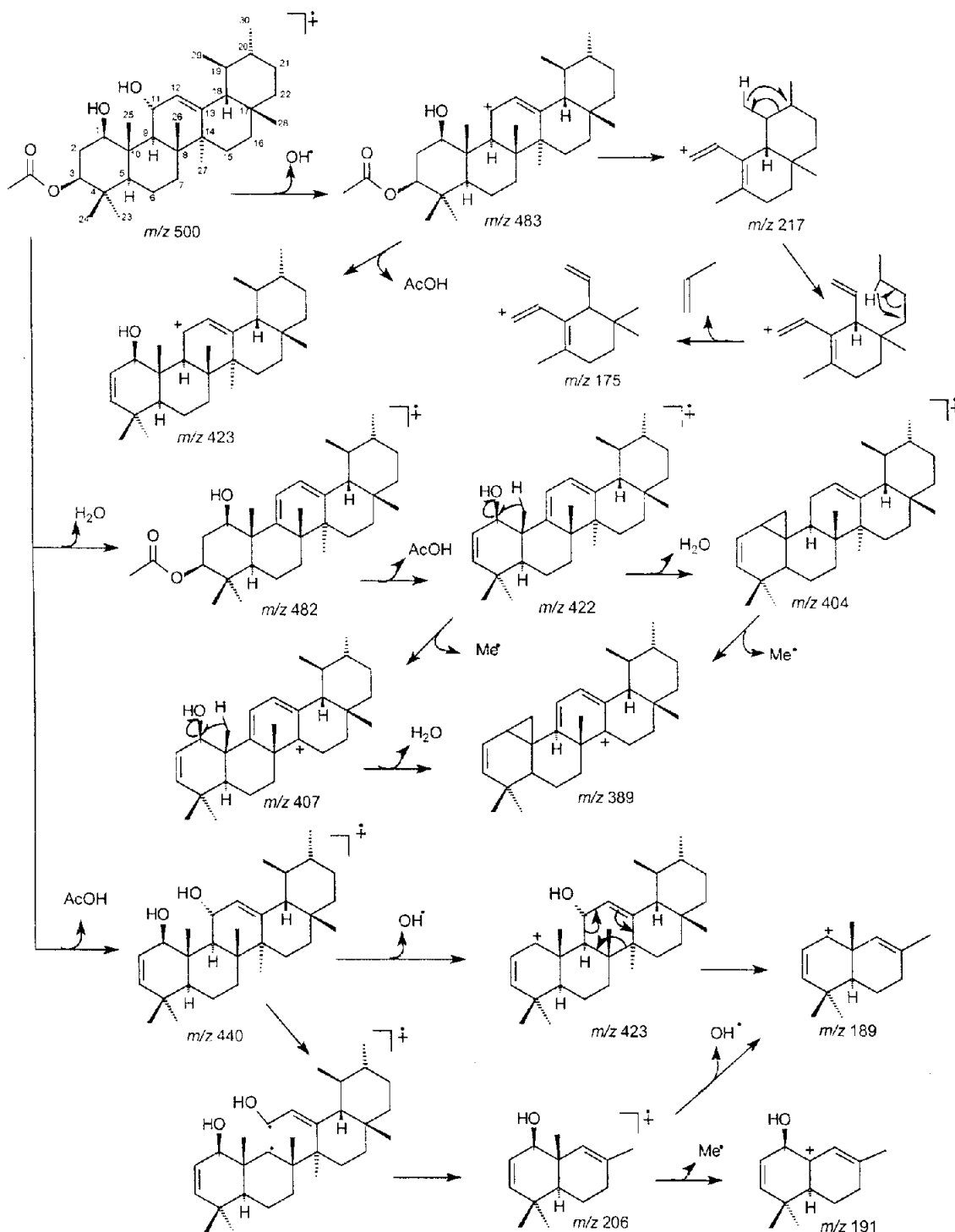
Tabela 51: Dados de RMN ^1H (300 MHz) e RMN ^{13}C (75 MHz) do triterpeno **18**, incluindo os resultados obtidos das correlações 2D homonucleares (^1H - ^1H -COSY) e heteronucleares HETCOR $^1J_{\text{CH}}$ em CDCl_3 , e comparação com os dados de RMN ^{13}C em CDCl_3 , da literatura, para as substâncias **18**, **18a**, **18b** e **18c**. Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz, entre parênteses.

C	18		18a ^a	18b ^b	18c ^c
	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{C}	δ_{C}
1	77,20	3,58 (dd; 11,6 e 4,7)	33,5	79,0	72,8
2	32,07	1,87 (td; 12,7e 4,5)	25,4	29,3	35,9
3	77,58	4,56 (dd; 12,3 e 4,5)	76,0	78,3	71,9
4	37,82	-	37,5	38,5	40,1
5	52,25	0,73 (dd; 10,7 e 2,0)	48,8	55,4	48,6
6	17,63	1,58; 1,48	18,2	18,6	17,4
7	32,79	1,45; 1,28	35,2	33,3	33,0
8	44,14	-	43,5	39,4	39,8
9	56,41	1,66 (d; 8,2)	55,6	47,5	38,4
10	43,72	-	38,2	37,4	42,7
11	76,50	4,33 (dd; 8,2 e 3,5)	68,4	24,5	23,8
12	126,61	5,24 (d; 3,5)	128,7	128,0	123,7
13	144,39	-	142,9	138,0	144,7
14	41,90	-	42,2	42,2	41,7
15	27,82	2,01; 1,72	27,9	28,0	26,7
16	26,92	1,72; 0,94	26,7	24,5	27,5
17	33,45	-	33,6	48,1	33,0
18	57,79	1,39	58,1	52,8	46,8
19	39,26	1,30	39,4	39,1	41,8
20	39,32	0,94	39,3	39,1	43,0
21	31,02	1,40; 1,26	31,1	30,1	30,0
22	41,42	1,50-1,30	41,3	36,3	36,7
23	27,91	0,87 (s)	28,7	28,2	28,6
24	16,18	0,87 (s)	22,4	15,6	16,8
25	13,20	1,10 (s)	16,6	17,6	16,6
26	17,85	1,04 (s)	18,0	16,5	16,6
27	23,03	1,16 (s)	23,3	23,6	26,3
28	28,61	0,80 (s)	28,6	177,7	29,0
29	17,66	0,86 (d)	17,5	17,6	181,4
30	21,23	0,93 (sl)	21,3	21,6	18,9
CH ₃ (OAc)	21,34	2,06 (s)	-	-	-
C=O (OAc)	170,81	-	-	-	-

^a Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994c.

^b Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994d.

^c Ahmad & Atta-ur-Rahman, 1994e.



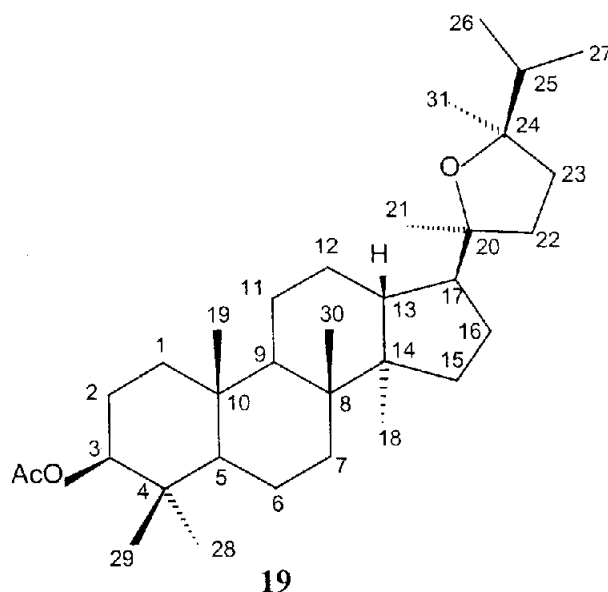
Esquema 8: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas da substância **18**.

As estereoquímicas das metilas C-25 – C-30, bem como as dos carbonos metínicos dos anéis fundidos, foram propostas por considerações biossintéticas e confirmadas por observação de NOE nos experimentos de ^1H - ^1H NOESY (**Espectro 126**, v. 2, pág. 126), os quais permitiram também definir a estereoquímica dos carbonos carbinólicos C-1 e C-11, como apresentados em **18**, por observação de NOE entre H-1 e

H-9 (C-1) e H-11 com 3H-26 e 3H-25 (C-11), comprovando ainda o posicionamento do grupamento acetato em β por observação de NOE do H-3 α com H-5 e 3H-23.

A substância **18** foi isolada recentemente de *Euphorbia iberica* (Oksüz *et al.*, 1999) e apresenta identidade dos dados espectrais com a substância isolada de *Tabernaemontana laeta*.

3.2.2.4 Triterpeno 19



A substância **19** foi isolada dos extratos hexânicos de frutos maduros de *Tabernaemontana laeta* e sua estrutura foi proposta por análise dos espectros de RMN ^1H (**Espectro 131**, v. 2, pág. 131), RMN ^{13}C (**Espectro 133**, v. 2, pág. 133), massas (**Espectro 130b**, v. 2, pág. 130) e infravermelho (**Espectro 130a**, v. 2, pág. 130), bem como comparação dos dados de RMN ^{13}C com as substâncias-modelo **Mo-5** e **Mo-6** da literatura (Andrade-Neto *et al.*, 1994), e também com dados do derivado acetilado **19a**, isolado de *Euphorbia supina* (Tanaka *et al.*, 1990).

A análise comparativa dos espectros de RMN ^{13}C -HBBD (**Espectro 133**, v. 2, pág. 133) e APT (**Espectro 134**, v. 2, pág. 134) permitiu reconhecer a presença de 33 sinais no espectro de RMN ^{13}C -HBBD (**Espectro 133**, v. 2, pág. 133), observando-se sete carbonos quaternários: um sp^2 carboxílico (δ_{C} 171,02), dois sp^3 oxigenados (δ_{C} 85,74 e 85,17) e quatro sp^3 inseridos em um esqueleto carbônico (δ_{C} 49,99; 40,33; 37,88

e 37,05); seis carbonos metínicos (um oxigenado a δ_C 80,95); dez carbonos metilênicos e dez metílicos, quando da análise do espectro de RMN ^{13}C -APT.

A presença de um grupamento acetato foi sugerida pela observação do espectro de infravermelho (**Espectro 130a**, v. 2, pág. 130) ($\text{C}=\text{O}$ de éster – 1729 cm^{-1}) e pelos sinais a δ_H 2,04 no espectro de RMN ^1H (**Espectro 131**, v. 2, pág. 131) (CH_3 , s) e δ_C 171,03 ($\text{C}=\text{O}$) e 21,32 (CH_3O) no espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 133**, v. 2, pág. 133).

A presença de somente um sinal de hidrogênio oximetínico no espectro de RMN ^1H (**Espectro 131**, v. 2, pág. 131) – referente ao grupamento acetato – sugere que os dois sinais de carbono quaternários oxigenados (δ_C 85,74 e 85,17) são relativos a um éter α,α tetra-substituído. O espectro de RMN ^1H (**Espectro 131**, v. 2, pág. 131) apresenta ainda sinais para sete metilas terciárias (δ_H 0,85; 0,85; 0,85; 0,86; 0,94; 1,10 e 1,16) e duas secundárias [δ_H 0,84 (d) e δ_H 0,92(d, $J = 6,9\text{ Hz}$)].

O conjunto de dados acima permite a dedução da fórmula molecular $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{O}_3$ para a substância isolada. Esta dedução é resumida na **Tabela 52**, pág. 118.

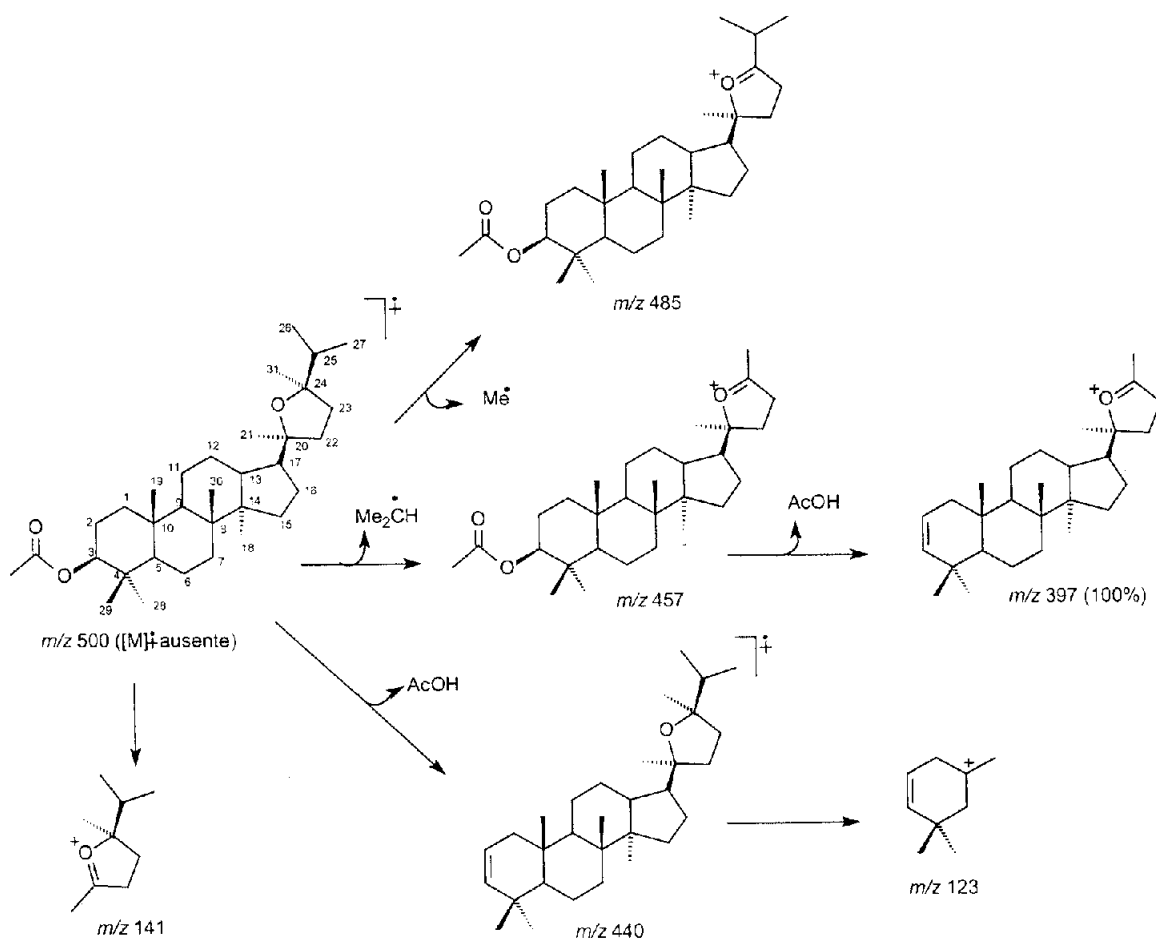
Tabela 52: Atribuição dos sinais dos átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos com base na análise dos espectros de RMN ^{13}C -HBBDD e RMN ^{13}C -APT (em CDCl_3) e informações para dedução da fórmula molecular de **19**.

C	CH	CH ₂	CH ₃
171,02 (AcO)	80,96	38,72	27,95
85,74	55,93	37,23	24,92
85,17	50,57	36,01	22,97
49,99	50,39	35,21	21,32 (AcO)
40,33	43,14	31,01	18,74
37,88	38,72	26,77	17,58
37,05		25,49	16,48
		23,70	16,31
		21,48	16,25
		18,26	15,58
(C) (C-O) ₂ (OAc)	(CH) ₅ (CH-O)	(CH ₂) ₁₀	(CH ₃) ₉ (OAc)
C₃₃H₅₆O₃			

O espectro de massas (**Espectro 130a**, v. 2, pág. 130) apresenta fragmento de maior massa a m/z 485, observando uma diferença de quinze daltons em relação à fórmula molecular proposta pela dedução anterior ($\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{O}_3$), o que pode ser explicado por perda de um grupamento metila nas condições em que este espectro foi obtido (ionização química a 70 eV).

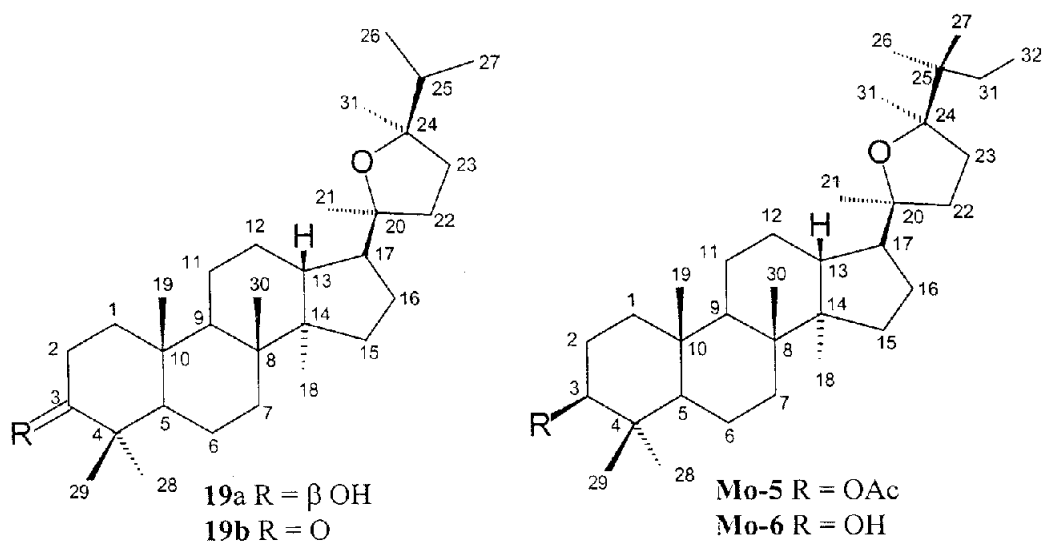
A fórmula molecular ($C_{33}H_{56}O_3$) é coerente com a presença de seis insuficiências de hidrogênio para a substância isolada. Uma das insuficiências refere-se ao grupo acetato; as outras cinco podem ser relacionadas com quatro sistemas carbocíclicos e um anel tetra-hidrofurano 2,2,5,5-tetra-alkil-substituído. As informações são coerentes com um esqueleto damarano contendo um tetra-hidrofurano na cadeia lateral, que ocorre largamente como produto natural, sendo proposta a estrutura **19** para o composto isolado.

O anel tetra-hidrofurano 2,2,5,5-tetra-substituído foi confirmado pela observação do fragmento a m/z 141 (pico base), no espectro de massas de **19**. Um padrão de fragmentação idêntico ao da formação deste íon é observado para alnicanol (**19a**) e as substâncias **Mo-5** e **Mo-6** isoladas de *Pilocarpus spicatus* (Andrade-Neto *et al.*, 1994). O **Esquema 9** (pág. 119) apresenta os principais fragmentos observados neste espectro para o triterpeno **19**.



Esquema 9: Principais fragmentos referentes aos picos do espectro de massas da substância **19**.

A localização do grupamento acetato na posição β (equatorial) foi deduzida pelo deslocamento químico (δ_{H} 4,49) e pela constante de acoplamento (dd, $J = 9,9$ e $5,5$ Hz) para o H-3 α (axial) no espectro RMN ^1H (**Espectro 131**, v. 2, pág. 131), junto aos deslocamentos químicos de CH₂-2 (δ_{C} 23,70), CH-3 (δ_{C} 80,96) e C-4 (δ_{C} 37,88) no espectro RMN ^{13}C (**Espectro 133**, v. 2, pág. 133), que apresentam a desproteção esperada em CH-3 (efeito β , $\Delta\delta_{\text{C}} +2$) e a proteção de CH₂-2 (efeito γ , $\Delta\delta_{\text{C}} -3,7$) e C-4 (efeito γ , $\Delta\delta_{\text{C}} -1,0$). A configurações relativas dos carbonos quirais C-5, C-8, C-10, C-13, C-14 e C-17 foram propostas baseadas na comparação com dados espectrais de RMN ^1H (**Espectro 131**, v. 2, pág. 131) e ^{13}C (**Espectro 133**, v. 2, pág. 133) da substância **19** com dados da literatura para os compostos-modelo **19a**, **Mo-5** e **Mo-6** (Andrade-Neto *et al.*, 1994; Tanaka *et al.*, 1990) e com o derivado acetilado **19**, obtido a partir do alnincanol (**19a**) (Tanaka *et al.*, 1990) (**Tabela 53**, pág. 121) e ainda por considerações biossintéticas. As configurações relativas dos carbonos C-20 (*S*) e C-24 (*R*) foram ainda confirmadas a partir da comparação dos dados de RMN ^{13}C , com os dados da literatura para a alnicanona **19b**, cujas esteroquímicas dos carbonos C-20 e C-24 foram comprovadas pela síntese dos quatro diastereoisômeros, e a configuração destes centros foi confirmada por vários métodos independentes (Labriola & Ourisson, 1973).



Todos os dados confirmam a estrutura proposta **19** para este triterpeno inédito como produto natural, caracterizando-o como 3 β -acetóxi-20,24-epóxidamarano (**19**).

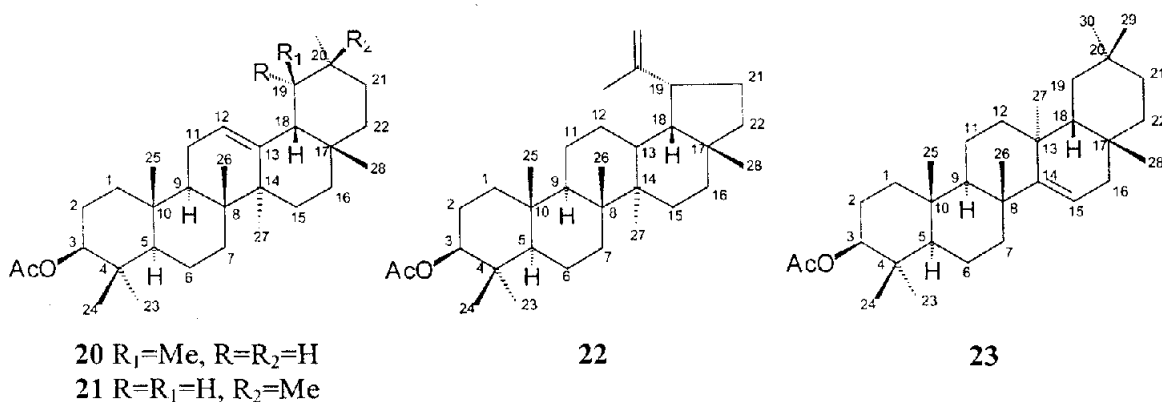
Tabela 53: Dados de RMN ^1H (300 MHz) e RMN ^{13}C (75 MHz) do triterpeno **19**, incluindo os resultados obtidos das correlações 2D homonucleares (^1H - ^1H -COSY) e heteronucleares HETCOR $^1J_{\text{CH}}$ em CDCl_3 , e comparação com os dados de RMN ^{13}C em CDCl_3 da literatura, para as substâncias **19**, **19a** e **Mo-5** e **Mo-6**. Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz, entre parênteses.

C	19		19a ^a	Mo-5 ^b	Mo-6 ^b	19 ^a
	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{C}	δ_{C}	δ_{C}
1	38,72	-	39,09	38,7	39,0	38,77
2	23,70	-	27,46	23,7	27,4	23,74
3	80,96	4,49 (dd; 10,3 e 6,2)	78,99	80,9	78,9	80,98
4	37,88	-	39,00	37,9	38,9	37,93
5	55,93	-	55,89	55,9	55,8	55,98
6	18,16	-	18,32	18,1	18,3	18,21
7	35,21	-	35,33	35,2	35,3	35,26
8	40,33	-	40,35	40,1	40,3	40,38
9	50,57	-	50,71	50,5	50,6	50,62
10	37,05	-	37,17	37,0	37,1	37,09
11	21,48	-	21,51	21,4	21,4	21,52
12	25,49	-	25,57	25,1	25,2	25,53
13	43,14	-	43,19	42,8	42,8	43,19
14	49,99	-	50,05	49,9	50,1	50,05
15	31,01	-	31,08	30,9	30,9	31,05
16	26,77	-	26,86	26,7	26,7	26,81
17	50,39	-	50,46	50,1	49,9	50,44
18	16,48	0,94 (s)	15,54	15,5	15,5	15,54
19	16,31	0,85 (s)	16,21	16,2	16,1	16,29
20	85,17	-	85,79	86,5	85,2	85,76
21	22,97	1,16 (s)	25,01	24,3	23,0	24,97
22	36,01	-	37,23	35,1	33,7	37,29
23	37,23	-	36,07	37,9	37,9	36,08
24	85,74	-	85,17	87,5	87,5	85,17
25	38,72	-	38,05	40,1	40,1	38,05
26	18,74	0,92 (d; 9;2)	17,62	21,6	21,6	17,62
27	17,58	0,84 (d)	18,77	21,1	21,1	18,77
28	27,95	0,85 (s)	28,04	27,9	28,0	27,99
29	16,25	0,85 (s)	15,39	16,2	15,4	16,52
30	15,51	0,86 (s)	16,38	16,5	16,2	16,29
31	24,92	1,10 (s)	23,01	24,4	24,4	22,99
32		-	-	29,5	29,5	-
33		-	-	8,9	8,9	-
CH ₃ (OAc)	21,32	2,04 (s)	-	21,3		21,33
C=O (OAc)	171,02	-	-	170,9		170,99

^a Tanaka *et al.*, 1990.

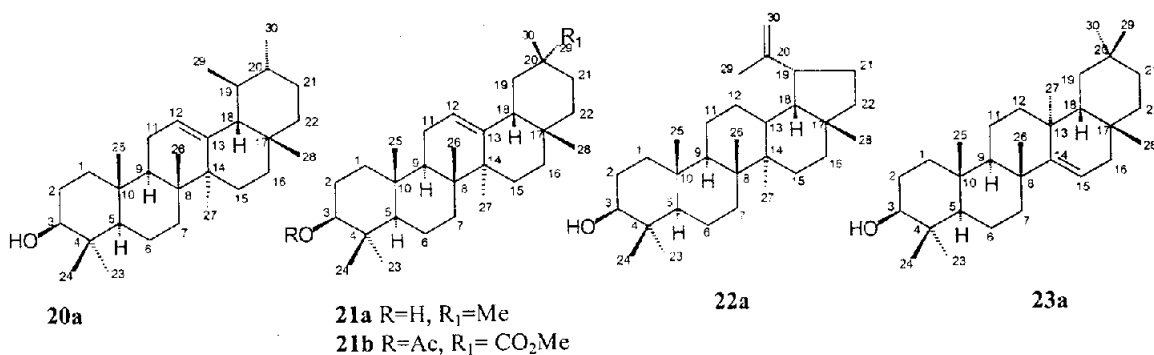
^b Andrade-Neto *et al.*, 1994.

3.2.2.5 Triterpenos 20, 21, 22 e 23.



Os triterpenos **20**, **21**, **22** e **23** foram isolados dos extratos hexânicos das cascas das raízes e dos frutos maduros de *Tabernaemontana laeta*, e obtidos como uma mistura que se apresentava como única mancha em CCDA utilizando vários eluentes.

A análise dos espectros de RMN 1H (**Espectro 13**, v. 2, pág. 136) e RMN ^{13}C (**Espectro 137**, v. 2, pág. 137), a aplicação da metodologia de Olea e col. (Olea & Roque, 1990), junto à comparação dos dados de RMN ^{13}C (**Tabela 54**, pág. 124) com os da literatura para as substâncias-modelo **20a**, **20b** (Mahato & kundu, 1994), **21a** (Mahato & kundu, 1994a), **22a** (Mahato & kundu, 1994b) e **23a** (Mahato & kundu, 1994c) permitiram identificar os constituintes da mistura como acetato de α e β amirina (**20** e **21**), acetato de lupeol (**22**) e acetato de taraxerol (**23**).



O espectro de RMN 1H (**Espectro 136**, v. 2, pág. 136), revela vários sinais protegidos entre δ_H 0,8 e 1,1 correspondentes a grupos metílicos. O singlete a δ_H 2,02 corresponde a grupos metilas de acetato; o multiplete a δ_H 4,54 corresponde ao hidrogênio H-3, sugerindo que os grupamentos acetatos da mistura **20**, **21**, **22** e **23**

estejam ligados aos C-3 na posição β (coerentes com o sinal a δ_C 80,79 no espectro de RMN ^{13}C , comum aos quatro triterpenos da mistura). O tripleto largo a δ_H 5,15 corresponde aos hidrogênios olefínicos H-12 (**20** e **21**) e H-15 (**23**).

Os espectros de RMN ^{13}C -HBBB (**Espectro 136**, v. 2, pág. 136) e DEPT (**Espectro 138**, v. 2, pág. 138) revelaram a presença de sinais olefínicos metínicos, atribuídos ao CH-12 (δ_C 124,22 em **20** e 121,55 em **21**), CH-15 (δ_C 118,81 em **23**) e um sinal olefínico metilênico ao C-29 (δ_C 109,36 em **22**), bem como sinais de carbono quaternários atribuídos ao C-13 (δ_C 139,52 em **20**; 145,10 em **21**), ao C-14 (δ_C 157,81 em **23**) e ao C-20 (δ_C 150,74 em **22**). Os sinais a δ_C 170,85 e 21,26 foram atribuídos, respectivamente, à carbonila e ao CH_3 do grupamento acetato das quatro substâncias presentes na mistura, e o sinal a δ_C 80,79 foi atribuído ao carbono metínico CH-3, em que o grupamento β -carbometóxi se encontra ligado, sendo sinal comum para os quatro triterpenos da mistura. A análise destes espectros permitiu ainda observar que a mistura contém majoritariamente (~ 70%) do triterpeno **21**.

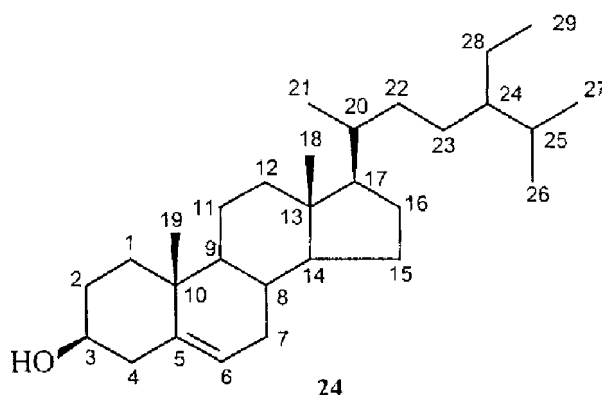
Tais atribuições, feitas junto com a comparação dos dados de RMN ^{13}C (**Tabela 55**, pág. 121) para as substâncias-modelo **20a** (Mahato & kundu, 1994), **21a**, **21b** (Mahato & kundu, 1994a), **22a** (Mahato & kundu, 1994b) e **23a** (Mahato & kundu, 1994c), permitiram confirmar as estruturas dos triterpenos conhecidos **20**, **21**, **22** e **23**, que são, comumente, encontrados em plantas.

Tabela 54: Dados de RMN ^{13}C (50 MHz) dos triterpenos **20**, **21**, **22** e **23** e das substâncias-modelo **20a**, **20b**, **21a**, **22a** e **23a**, em CDCl_3 . Os deslocamentos químicos (δ) em ppm.

	20	20a	21	21a	21b	22	22a	23	23a
C	δ_{C}	δ_{C}	δ_{C}	δ_{C}	δ_{C}	δ_{C}	δ_{C}	δ_{C}	δ_{C}
1	38,17	38,7	38,17	38,7	38,4	38,17	38,7	38,17	38,1
2	23,47	27,2	23,47	27,3	23,6	23,47	27,4	23,47	27,3
3	80,79	78,3	80,79	79,0	81,1	80,79	78,9	80,79	79,2
4	37,62	38,7	37,62	38,8	37,8	37,62	38,8	37,62	39,1
5	55,15	55,2	55,15	55,0	55,4	55,15	55,3	55,15	55,7
6	18,19	18,3	18,19	18,3	18,3	18,19	18,3	18,19	19,0
7	32,49	32,9	32,49	32,8	32,7	34,65	34,2	35,02	35,3
8	39,71	40,0	39,71	38,9	39,9	39,71	40,8	39,55	38,9
9	47,46	47,7	47,46	47,7	47,6	50,23	50,4	48,63	48,9
10	36,74	36,9	36,74	37,6	37,0	36,74	37,1	37,94	37,9
11	23,47	23,3	23,47	23,6	23,6	20,89	20,9	17,45	17,7
12	124,22	124,3	121,55	121,8	123,0	24,91	25,1	35,02	35,9
13	139,52	139,3	145,10	145,1	144,4	37,95	38,0	157,81	37,9
14	41,59	42,0	41,59	41,8	41,7	41,59	42,8	157,81	158,1
15	26,05	28,7	26,05	26,2	26,6	27,45	27,4	118,81	117,0
16	26,83	26,6	26,83	27,0	27,0	35,82	35,5	37,07	36,9
17	33,59	33,7	32,49	32,5	32,5	42,40	43,0	37,94	38,1
18	58,95	58,9	47,12	47,4	46,1	47,59	48,2	48,63	49,4
19	39,55	39,6	46,68	46,9	40,6	47,93	47,9	41,11	41,4
20	39,55	39,6	31,01	31,1	42,8	150,74	150,9	28,71	29,0
21	32,49	31,2	34,65	34,8	29,1	29,74	29,8	33,58	33,9
22	41,11	41,5	37,07	37,2	36,0	39,92	40,0	32,76	33,2
23	27,97	28,1	27,97	28,2	28,3	27,97	28,0	27,97	28,1
24	15,51	15,6	15,51	15,5	16,8	15,51	15,4	15,51	15,6
25	15,51	15,6	15,51	15,6	15,6	15,51	16,1	15,51	15,6
26	16,68	16,8	16,68	16,9	16,8	16,68	15,9	16,68	30,1
27	23,6	23,3	25,90	26,0	26,0	14,50	14,5	25,90	26,6
28	28,71	28,1	28,35	28,4	28,2	17,45	18,0	29,74	30,1
29	17,45	17,4	33,30	33,3	179,6	109,36	109,3	33,30	33,5
30	21,26	21,3	23,63	23,7	19,4	18,60	19,3	21,26	21,5
CH_3	21,26	-	21,26	-	-	21,26	-	21,26	-
$\text{C}=\text{O}$	170,85	-	170,85	-	-	170,85	-	170,85	-

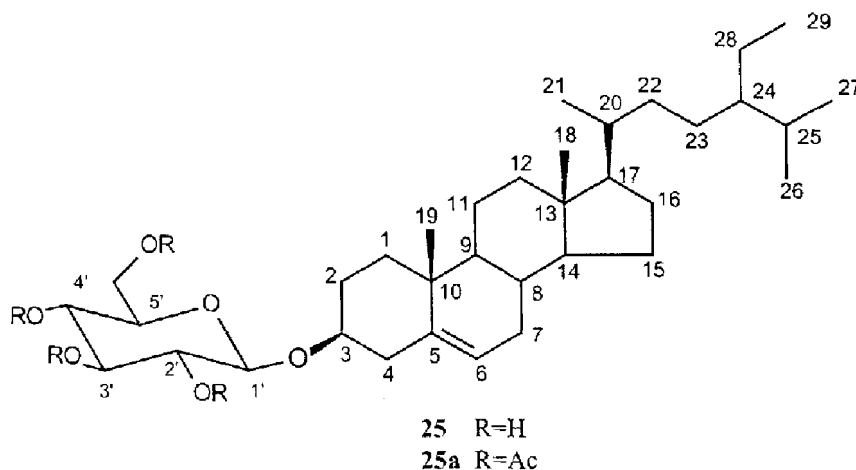
3.2.3 Esteróides

3.2.3.1 Esteróide 24



A substância **24** foi obtida dos extratos em metanol das cascas das raízes e das sementes de *Tabernaemontana laeta*, e identificada como β -sitosterol através da comparação, por cromatografia em camada delgada analítica, com amostra padrão.

3.2.3.2 Esteróide 25



A substância **25** foi obtida dos extratos em metanol das cascas das raízes e das sementes de *Tabernaemontana laeta*, apresentando-se como um sólido branco amorfo, sendo identificada como tetra-*O*-acetil-3 β -*O*-D-glicopiranosil- β -sitosterol através da comparação de **25** e do seu derivado acetilado **25a**, com amostras padrões, por cromatografia em camada delgada analítica.

3.3 Atividades farmacológicas

Das substâncias isoladas de *Tobernaemontana laeta*, os alcalóides apresentam uma gama de atividades farmacológicas. O resumo abaixo descreve estas atividades para os compostos conhecidos, com base em dados da literatura:

- **Coronaridina (1)**: possui propriedades contraceptivas inibindo a fecundação em ratas adultas (Wolter Filho *et al.*, 1983), além de atividade diurética, analgésica e citotóxica (Buckingham *et al.*, 1994).

- **Voacangina (2)**: apresenta atividade citotóxica moderada e causa bradicardia e hipotensão (Buckingham *et al.*, 1994a).

- **Isovoacangina (3)**: possui fraca atividade antibacteriana e hipotensiva (Buckingham *et al.*, 1994b).

- **19-(S)-Heyneanina (4)**: apresenta moderada citotoxicidade em células de carcinoma P-388 de ratos (Buckingham *et al.*, 1994b).

- **Ibogaina (7)**: foi primeiramente isolada de *Tabernanthe iboga*, planta que na África tem uso popular contra a fadiga e a fome. Em experimentos com animais, causa tremor, bradicardia e redução da pressão arterial, possuindo também propriedades alucinógenas e atividade de estimulação do SNC (Trinh, 1999).

- **Iboxigaina (8)**: apresenta fraca atividade antibacteriana, atua no SNC, além de causar bradicardia e hipotensão (Buckingham *et al.*, 1994c).

- **Apparicina (10)** apresenta: atividade citotóxica contra células linfócitas P-388 de ratos, ação antiviral (vírus da pólio), propriedades analépticas pronunciadas e fraco efeito antibacteriano (Buckingham *et al.*, 1994d).

- **Vobasina (11)**: é um fraco depressor do SNC, apresentando também ação analgésica e antipirética (Buckingham *et al.*, 1994e).

- **Voacamina (13)** e **conodurina (14)** apresentam: forte atividade antineoplásica contra células P-388 de leucemia linfocítica, bem como ação antimicrobiana aos organismos gram-positivos e gram-negativos (Buckingham *et al.*, 1994f; Buckingham *et al.*, 1994g).

- **Tabernamina (15)** apresenta atividade antineoplásica em células P-388 de leucemia linfocítica (Buckingham *et al.*, 1994h).

3.4 Dados físicos e espectrométricos das substâncias isoladas

Coronaridina (1)

Óleo viscoso de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25}$ -10,3 (c, 0,32 em CHCl_3)

IV (filme) cm^{-1} : 3377; 2928; 2856; 1716; 1670; 1462; 1371; 1238; 1165; 742 (**Esp. 1a**, v. 2, pág. 1).

EM m/z (Int. rel.): 338 (M^+ , 100); 323 (25); 309 (8); 253 (13); 214 (21); 208 (16); 169 (20); 154 (18); 148 (12); 136 (80); 130 (18); 124 (40); 122 (33) (**Esp. 1b**, v. 2, pág. 1).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): **Tabela 29** (pág. 51), **Esp. 2**, v. 2, pág. 2.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): **Tabela 29** (pág. 51), **Esp. 5**, v. 2, pág. 5.

Voacangina (2)

Óleo viscoso de cor amarela.

$[\alpha]_D^{25}$ -6 (c, 0,32 em CHCl_3)

IV (filme) cm^{-1} : 3367; 2926; 2854; 1728; 1670; 1610; 1462; 1375; 1248; 1170; 827; 795; 752. (**Esp. 10a**, v. 2, pág. 10).

EM m/z (Int. rel.): 368 (M^+ , 8); 353 (15); 309 (6); 283 (14); 244(20); 184 (38) 160 (24); 154 (15); 148 (14); 136 (100); 124 (34); 122 (36) (**Esp. 10b**, v. 2, pág. 10).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): **Tabela 30** (pág. 55), **Esp. 11**, v. 2, pág. 11.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): **Tabela 30** (pág. 55), **Esp. 14**, v. 2, pág. 14.

Isovoacangina (3)

Cristais incolores

Ponto de fusão: 152-153 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{25}$ -32,9 (c, 0,34 em CHCl_3)

IV (KBr) cm^{-1} : 3352; 2955; 2839; 1724; 1628; 1460; 1346; 1240; 826; 791 (**Esp. 16a**, v. 2, pág. 16).

EM m/z (Int. rel.): 368 (M^+ , 100); 353 (14); 309 (6); 283 (9); 245 (12); 244 (17); 184 (38); 160 (36); 154 (11); 148 (16); 136 (91); 130 (18); 124 (30); 122 (35) (**Esp. 16b**, v. 2, pág. 16).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): **Tabela 30** (p. 55), **Esp. 17**, v. 2, pág. 17.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): **Tabela 30** (p. 55), **Esp. 19**, v. 2, pág. 19.

19-(S)-heyneanina (4)

Cristais incolores

Ponto de fusão: 105-106 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{25}$ -15 (c, 0,28 em CHCl_3)

IV (KBr) cm^{-1} : 3350; 3260; 2920; 2864; 1728; 1560; 1464; 1431; 741 (**Esp. 20a**, v. 2, pág. 20).

EM m/z (Int. rel.): 354 (M^+ , 100); 339(52); 336 (66); 310 (16); 309 (14); 295 (6); 224 (12); 214 (31); 195 (18); 180 (15); 152 (44); 154 (28); 140 (32); 138 (16); 130 (22) (**Esp. 20b**, v. 2, pág. 20).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): **Tabela 31** (pág. 60), **Esp. 21**, v. 2, pág. 21.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): **Tabela 31** (pág. 60), **Esp. 24**, v. 2, pág. 24.

Isovoacristina (5)

Óleo viscoso de cor castanha.

$[\alpha]_D^{25}$ -13 (c, 0,18 em CHCl_3)

IV (filme) cm^{-1} : 3380; 3275; 2934; 2845 1732; 1630; 1450; 1436; 827 (**Esp. 25a**, v. 2, pág. 25).

EM m/z (Int. rel.): 384 (M^+ , 85); 369 (24); 366 (100); 339 (12); 297 (9); 244 (24); 212 (15); 201 (13); 184 (21); 155 (32); 152 (40); 149 (23); 140 (24); 138 (16); 122 (23). (**Esp. 25b**, v. 2, pág. 25).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): **Tabela 32** (pág. 62), **Esp. 26**, v. 2, pág. 26.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): **Tabela 32** (pág. 62), **Esp. 28**, v. 2, pág. 28.

3-Oxoisoovoacangina (6)

Óleo viscoso castanho claro.

$[\alpha]_D^{25}$ -44 (c, 012 em CHCl_3).

IV (filme) cm^{-1} : 3186; 2931; 2873; 1726; 1668; 1626; 1582; 1462; 1344 (**Esp. 29a**, v. 2, pág. 29).

EM m/z (Int. rel.): 382 (100); 323 (8); 259 (18); 258 (15), 246 (13); 245 (14); 244 (10); 227 (45); 225 (21); 184 (17); 173 (12); 147 (12); 138 (9); 124 (63) (**Esp. 29b**, v. 2, pág. 29).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): **Tabela 33** (pág. 66), **Esp. 30**, v. 2, pág. 30.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): **Tabela 33** (pág. 66), **Esp. 32**, v. 2, pág. 32.

Ibogaina (7)

Óleo castanho claro.

$[\alpha]_D^{25}$ -39 (c, 0,46 em CHCl_3).

IV (filme) cm^{-1} : 3400; 2924; 2858; 1585; 1454; 1219; 1146; 1034; 826; 798; 737 (**Esp. 35a**, v. 2, pág. 35).

EM m/z (Int. rel.): 310 (M^+ , 53); 295 (8); 225 (42); 155 (25); 149 (35); 148 (20); 136 (100); 135 (78); 122 (37) (**Esp. 35b**, v. 2, pág. 35).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): **Tabela 34** (pág. 69), **Esp. 36**, v. 2, pág. 36.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): **Tabela 34** (pág. 69), **Esp. 39**, v. 2, pág. 39.

Iboxigaina (8)

Cristais incolores.

Ponto de fusão: 226-227 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D^{25}$ -29 (c, 013 em CHCl_3)

IV (KBr) cm^{-1} : 3204; 2916; 2849; 1632; 1583; 1433; 1367; 881; 845; 746. (**Esp. 41a**, v. 2, pág. 41).

EM m/z (Int. rel.): 326 (M^+ , 63); 311 (48); 308 (50); 225 (63); 186 (31); 165 (28); 160 (21); 152 (100); 151 (74) 138 (33); 122 (52); 108 (29) (**Esp. 41b**, v. 2, pág. 41).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): **Tabela 35** (pág. 72), **Esp. 42**, v. 2, pág. 42.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): **Tabela 35** (pág. 72), **Esp. 44**, v. 2, pág. 44.

Tabersonina (9)

Óleo viscoso incolor.

$[\alpha]_D^{25}$ -118 (c, 0,30 em CHCl_3).

IV (filme) cm^{-1} : 3371; 2970; 2856; 1674; 1608; 1437; 1379; 748 (**Esp. 47a**, v. 2, pág. 47).

EM m/z (Int. rel.): 336 (M^+ , 24); 229 (17); 227 (19); 214 (16); 195 (25); 168 (31); 154 (18); 138 (12); 135 (100); 122 (35); 121 (36); 107 (54) (**Esp. 47b**, v. 2, pág. 47).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): **Tabela 37** (pág. 76), **Esp. 48**, v. 2, pág. 48.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): **Tabela 37** (pág. 76), **Esp. 51**, v. 2, pág. 51.

Apparicina (10)

Óleo viscoso castanho.

$[\alpha]_D^{25}$ -110 (c, 0,024 em CH_2Cl_2).

IV (filme) cm^{-1} : 3161; 2930; 2847;; 1620; 1443; 1325; 740 (**Esp. 56a**, v. 2, pág. 47).

EM m/z (Int. rel.): 264 (M^+ , 100); 249 (31); 235 (43); 222 (55); 208 (91); 194 (37); 180 (30); 167 (27); 154 (34); 132 (22); 130 (16); 108 (34) (**56b**, v. 2, pág. 47).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): **Tabela 38** (pág. 80), **Esp. 57**, v. 2, pág. 57.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): **Tabela 38** (pág. 80), **Esp. 60**, v. 2, pág. 60.

Vobasina (11)

Óleo viscoso incolor.

$[\alpha]_D^{25}$ -81 (c, 0,005 em MeOH).

IV (filme) cm^{-1} : 3329; 2930; 2854; 1728; 1639; 1574; 1504; 1439; 1335; 1202; 1151; 746 (**Esp. 60a**, v. 2, pág. 60).

EM m/z (Int. rel.): 310 (M^+ , 50), 336 (25), 295 (8), 152 (18), 140 (12), 138 (80), 130 (18), 124 (40), 122 (30). (**Esp. 60b**, v. 2, pág. 60).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): **Tabela 39** (pág. 83), **Esp. 61**, v. 2, pág. 61.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): **Tabela 39** (pág. 83), **Esp. 64**, v. 2, pág. 64.

N_b -Metilvoachalotina (12)

Cristais incolores.

Ponto de fusão: 259-260 $^{\circ}\text{C}$ (Dec.).

$[\alpha]_D^{25}$ -21.3 (c, 6,3 em DMSO)

UV: $\lambda_{\text{MÁX.}}^{\text{MeOH}}$ 223 nm. (ϵ 42566), 282 (ϵ 6287) (**Esp. 66a**, v. 2, pág. 66).

IV (KBr) cm^{-1} : 3298; 2953; 2850; 1736; 1616; 1591; 1387; 742 (**Esp. 66b**, v. 2, pág. 66).

EM (Eletron Spray) m/z: 381 (pico base).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): **Tabela 40** (pág. 87), **Esp. 67**, v. 2, pág. 67.

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): **Tabela 40** (pág. 87), **Esp. 71**, v. 2, pág. 71.

Conodurina (13)

Pó amorfo cor marfim.

Ponto de fusão: 221,7-222,7 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ -101,4 (c, 0,41 em CH₂Cl₂).

IV (KBr) cm⁻¹: 3387; 2930; 2856; 1728; 1618; 1437; 1230; 741 (**Esp. 75a**, v. 2, pág. 75).

EM m/z (Int. rel.): 704 (M⁺, 44); 674 (4); 524 (17); 510 (17); 109 (29); 309 (9); 194 (22); 182 (62) 181 (80); 180 (94); 149 (34); 148 (7); 136 (31); 124 (10); 122 (100) (**Esp. 75b**, v. 2, pág. 75).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): **Tabela 41** (pág. 94), **Esp. 76**, v. 2, pág. 76.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): **Tabela 41** (pág. 94), **Esp. 80**, v. 2, pág. 80.

Voacamina (14)

Pó amorfo cor marfim.

Ponto de fusão: 228,4-230,1 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ -55 (c, 0,32 em CH₂Cl₂).

IV (KBr) cm⁻¹: 3389; 2930; 2856; 1720; 1664; 1464; 1219; 1009; 739 (**Esp. 84a**, v. 2, pág. 84).

EM m/z (Int. rel.): 704 (M⁺, 36)674; (5); 524 (12); 511 (25); 510 (16); 309 (9); 194 (22); 182 (17); 181 (65); 180 (70); 149 (26); 148 (9); 136 (52); 124 (13); 122 (100) (**Esp. 84b**, v. 2, pág. 84).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): **Tabela 42** (pág. 95), **Esp. 85**, v. 2, pág. 85.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): **Tabela 42** (pág. 95), **Esp. 90**, v. 2, pág. 90.

Tabernamina (15)

Pó amorfo cor marfim.

Ponto de fusão: 225-227 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ -56 (c, 0,02 em MeOH).

IV (KBr) cm⁻¹: 3398; 2928; 2858; 1618; 1462; 1437; 1315; 1011; 742 (**Esp. 94a**, v. 2, pág. 94).

EM m/z (Int. rel.): 616 (M⁺, 28); 436 (9)421 (15); 309 (8); 305 (8); 279 (8); 194 (23); 182 (69); 180 (59); 167 (21); 149 (62); 148 (13) 136 (64), 122 (100) (**Esp. 94b**, v. 2, pág. 94).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): **Tabela 44** (pág. 100), **Esp. 95**, v. 2, pág. 95.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): **Tabela 44** (pág. 100), **Esp. 99**, v. 2, pág. 99.

3β-Acetóxi ursa-20-en-22-ona (16)

Cristais incolores.

Ponto de fusão: 303-305 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ +55 (c, 0,02 em CH₂Cl₂)

IV (KBr) cm⁻¹: 2949; 2876; 1740; 1674; 1456; 1371; 1246 (**Esp. 103a**, v. 2, pág. 103).

EM m/z (Int. rel.): 482 (M⁺, 11); 422 (14); 407 (11); 287 (18); 219 (13); 206 (24); 190 (24); 189 (100); 175 (18); 163 (21); 149 (44); 137 (64); 121 (61); 107 (72); 95 (78) (**Esp. 103b**, v. 2, pág. 103).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): **Tabela 47** (pág. 106), **Esp. 104**, v. 2, pág. 104.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): **Tabela 47** (pág. 106), **Esp. 107**, v. 2, pág. 107.

3 β -Acetil D-friedoursano-14-en-16-ona (17)

Cristais incolores.

Ponto de fusão: 268-270 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ -3 (c, 0,20 em CH₂Cl₂).

IV (KBr) cm⁻¹: 2945; 2872; 1728; 1659; 1456; 1375; 1251 (**Esp. 113a**, v. 2, pág. 113).

EM m/z (Int. rel.): 482 (M⁺, 3); 358 (100); 343 (3); 298 (2); 232 (12); 219 (14); 191 (14); 135 (21); 121 (13); 107 (15); 69 (24); 43 (92) (**Esp. 113b**, v. 2, pág. 113).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): **Tabela 49** (pág. 111), **Esp. 114**, v. 2, pág. 114.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): **Tabela 49** (pág. 111), **Esp. 118**, v. 2, pág. 118.

3 β -Acetóxi- ursa 12-en-1 β , 11 α -diol (18)

Cristais incolores.

Ponto de fusão: 297-299 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ +8 (c, 0,04 em CH₂Cl₂).

IV (KBr) cm⁻¹: 3310; 3179; 2966; 2906; 2845; 1732; 1456; 1398; 1242. (**Esp. 123a**, v. 2, pág. 123).

EM m/z (Int. rel.): 500 (M⁺, 43); 483 (9); 482 (18); 440 (2); 423 (25); 422 (64); 404 (22); 389 (11); 301 (14); 217 (99); 191 (17); 189 (43); 175 (100); 161 (32); 135 (44) 109 (48) (**Esp. 123b**, v. 2, pág. 123).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): **Tabela 51** (pág. 115), **Esp. 124**, v. 2, pág. 124.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): **Tabela 51** (pág. 115), **Esp. 127**, v. 2, pág. 127.

3 β -Acetóxi-20,24-epóxidamarano (19)

Cristais incolores.

Ponto de fusão: 246-248 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ +5 (c, 0,068 em CH₂Cl₂).

IV (KBr) cm⁻¹: 2930; 2852; 1728; 1456; 1373; 1250 (**Esp. 130a**, v. 2, pág. 130).

EM m/z (Int. rel.): 500 (M⁺, ausente); 485 (1); 457 (3); 397 (6); 141 (100); 123 (45) (**Esp. 130b**, v. 2, pág. 130).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): **Tabela 53** (pág. 121), **Esp. 131**, v. 2, pág. 131.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): **Tabela 53** (p. 121), **Esp. 134**, v. 2, pág. 134.

Mistura de 3 β -Acetil- α amirina (20), 3 β -Acetil- β amirina (21), 3 β -Acetil-taraxerol (22) e 3 β -Acetil-lupeol (23)

Cristais incolores

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): **Tabela 54** (pág. 124), **Esp. 137**, v. 2, pág. 137.

4 – CONCLUSÕES

O estudo fitoquímico das cascas das raízes, sementes, folhas e frutos de *Tabernaemontana laeta* permitiu o isolamento de vinte e cinco metabólitos secundários: quinze alcalóides indólicos monoterpênicos, oito triterpenos e dois esteróides.

Os alcalóides indólicos isolados possuem atividades farmacológicas variadas, destacando-se entre eles, os *bis*-indólicos, que possuem atividades antineoplásicas. A ibogaina vem sendo avaliada em estudos pré-clínicos para sua utilização no tratamento de dependências químicas, podendo ser obtida através da descarboxilação da voacangina (Gorman *et al.*, 1960).

A tabersonina (9), principal componente das sementes, tem importância econômica devido à sua utilização como matéria prima para a síntese da vincamina, droga utilizada em problemas de senilidade cerebral. A N_b-metilvoachalotina (12) apresenta estrutura inédita como produto natural.

Dos triterpenos isolados, um deles – 3β-*O*-acetil-20,24-epóxi-damarano (19) – apresenta estrutura original como produto natural e o triterpeno 3β-*O*-acetil-D-friedoursano (17) teve a sua estrutura corrigida.

Na determinação estrutural destas substâncias foram utilizados métodos espectroscópicos de análise principalmente RMN, incluindo experimentos bidimensionais (¹H-¹H-COSY, ¹H-¹H-NOESY, HETCOR, HMQC e HMBC), o que permitiu corrigir e ampliar dados espectroscópicos da literatura.

A ocorrência de quantidades significativas de tabersonina (9) nas sementes e voacangina (2) nas cascas das raízes de *Tabernaemontana laeta* indica a necessidade de um estudo da distribuição da espécie na região sudeste, bem como das possibilidades de cultivo e comercialização, visando à sua utilização como fonte natural de matéria prima para a indústria farmacêutica.

A similaridade dos alcalóides isolados com outras espécies do gênero *Tabernaemontana* aponta uma relação quimiotaxonômica entre estas espécies, e está de acordo com a sua classificação com bases morfológicas.

Em relação a estudos fitoquímicos anteriores em *Tabernaemontana laeta*, publicados com o sinônimo *Peschiera laeta*, foram isolados dos galhos e folhas os

alcalóides geissoschizol, affinina, akuammidina, normacusina B (tombozina), vobasina, conodurina e voacristina; nossos resultados são, em parte, coincidentes, o que pode ser justificado pela época ou local da coleta.

Os extratos dos frutos de *Tabernaemontana laeta* são ricos em triterpenos e foram estudados parcialmente, sendo necessário um estudo mais completo para o conhecimento da sua composição.

5 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHENBACH, H.; BENIRSCHKE, M. & TORRENEGRA, R. *Phytochemistry*, v. 45, p. 325, 1997.
- AHMAD, V. U. & ATTA-UR-RAHMAN. *Handbook of Natural products Data*, v. 2, Elsevier, Amsterdam, p. 1549, 1994.
- AHMAD, V. U. & ATTA-UR-RAHMAN. *Handbook of Natural products Data*, v. 2, Elsevier, Amsterdam, p. 723, 1994a.
- AHMAD, V. U. & ATTA-UR-RAHMAN. *Handbook of Natural products Data*, v. 2, Elsevier, Amsterdam, p. 787, 1994b.
- AHMAD, V. U. & ATTA-UR-RAHMAN. *Handbook of Natural products Data*, v. 2, Elsevier, Amsterdam, p. 735, 1994c.
- AHMAD, V. U. & ATTA-UR-RAHMAN. *Handbook of Natural products Data*, v. 2, Elsevier, Amsterdam, p. 813, 1994d.
- AHMAD, V. U. & ATTA-UR-RAHMAN. *Handbook of Natural products Data*, v. 2, Elsevier, Amsterdam, p. 226-227, 1994e.
- AHOND, A.; BUI, A-M. & POTIER, P. *J. Org. Chem.*, v. 41, p. 1878, 1976.
- ANDERSON, L. A.; DOGGETT, N. S. & ROSS, M. S. F. *Planta med.*, v. 32, p. 125, 1977.
- ANDRADE-NETO, M.; SILVEIRA, E. R.; BRAZ-FILHO, R.; GAMBARDELA, M. T. P. & SANTOS, R. H. A. *Phytochemistry*, v. 35, p. 739, 1994.
- ATTA-UR-RAHMAN; FÁTIMA, T.; MEHRUN-NISA; IJAZ, S.; CRANK, G. & WASTI, S. *Planta med.*, v. 53, p. 57, 1987.
- BATINA, M. D.; CINTRA, A. C. O.; VERONESE, E. L. G.; LAVRADOR, M. A. S.; GIGLIO, J. R.; PEREIRA, P. S.; DIAS, D. A.; FRANÇA, S. C. & SAMPAIO, S. V. *Planta med.*, v. 66, p. 424, 2000.
- BRAGA, R. M.; LEITÃO FILHO, H. F. & REIS, F. A. M. *Phytochemistry*, v. 23, p. 175, 1984.

- BRETMAIER, E. & VOELTER, W. *Carbon-13 NMR spectroscopy: High-Resolution Methods and Applications in organic Chemistry an Biochemistry*. 3rd Ed., VCH verlagsgesellschaft – Germany, p. 363, 1987.
- BRETMAIER, E. & VOELTER, W. *Carbon-13 NMR spectroscopy: High-Resolution Methods and Applications in organic Chemistry an Biochemistry*. 3rd Ed., VCH verlagsgesellschaft – Germany, p. 364, 1987a.
- BRUNETON, J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*. London, Lavoisier, p. 815-861, 1995.
- BUCKINGHAM, F.; MACDONALD, F. M. & BRADLEY, H. M. (Ed.), *Dictionary of Natural Products*. Chapman and Hall, London, p. 1129, 1994.
- BUCKINGHAM, F.; MACDONALD, F. M. & BRADLEY, H. M. (Ed.), *Dictionary of Natural Products*. Chapman and Hall, London, p. 6080, 1994a.
- BUCKINGHAM, F.; MACDONALD, F. M. & BRADLEY, H. M. (Ed.), *Dictionary of Natural Products*. Chapman and Hall, London, p. 2819, 1994b.
- BUCKINGHAM, F.; MACDONALD, F. M. & BRADLEY, H. M. (Ed.), *Dictionary of Natural Products*. Chapman and Hall, London, p. 3265, 1994c.
- BUCKINGHAM, F.; MACDONALD, F. M. & BRADLEY, H. M. (Ed.), *Dictionary of Natural Products*. Chapman and Hall, London, p. 468, 1994d.
- BUCKINGHAM, F.; MACDONALD, F. M. & BRADLEY, H. M. (Ed.), *Dictionary of Natural Products*. Chapman and Hall, London, p. 4597, 1994e.
- BUCKINGHAM, F.; MACDONALD, F. M. & BRADLEY, H. M. (Ed.), *Dictionary of Natural Products*. Chapman and Hall, London, p. 6079, 1994f.
- BUCKINGHAM, F.; MACDONALD, F. M. & BRADLEY, H. M. (Ed.), *Dictionary of Natural Products*. Chapman and Hall, London, p. 1108, 1994g.
- BUCKINGHAM, F.; MACDONALD, F. M. & BRADLEY, H. M. (Ed.), *Dictionary of Natural Products*. Chapman and Hall, London, p. 5314, 1994h.
- BUDZIKIEWICZ, H.; DJERASSI, C. & WILLIAMS, D. *Structure Elucidation of Natural Products*, v. 1: *Alkaloids*. Holden-Day, inc., San Francisco – USA. p. 98-132, 1964.

- BUDZIKIEWICZ, H.; DJERASSI, C. & WILLIAMS, D. *Structure Elucidation of Natural Products*, v. 1: *Alkaloids*. Holden-Day, inc., San Francisco – USA. p. 68-72, 1964a
- BUDZIKIEWICZ, H.; DJERASSI, C. & WILLIAMS, D. *Structure Elucidation of Natural Products*, v. 1: *Alkaloids*. Holden-Day, inc., San Francisco – USA. p. 60-68, 1964b.
- CANCELIERI, N. M. Alcalóides Indólicos de *Rauvolfia grandiflora*. Tese (Mestrado em Produção Vegetal) – Campos dos Goytacazes – RJ, Universidade Estadual do Norte Fluminense. 204 p., 2001.
- CARDOSO, C. A. L. & VILEGAS, W. *Phytochem. Anal.*, v. 10, p. 60, 1999.
- CARVALHO, M. G.; VELANDIA, J. R.; OLIVEIRA, L. F. & BEZERRA, F. B. *Química Nova*, v. 21, p. 740, 1998.
- CLIVIO, P.; RICHARD, B.; DEVERRE, J-R.; SEVENET, T.; ZECHES, M. & LE MEN-OLIVER, L. *Phytochemistry*, v. 29, p. 3785, 1991.
- CLIVIO, P.; RICHARD, B.; HADI, H. A.; DAVID, B.; SEVENET, T.; ZECHES, M. & LE MEN-OLIVIER, L. *Phytochemistry*, v. 30, p. 3007, 1990.
- DANIELI, B. & PALMISANO, G. Alkaloids from *Tabernaemontana*. In: BROSSI, A. (edit.) *The Alkaloids*, v. 27, p. 1-130. New York, Academic Press, 1986.
- FRIEBOLIN, H. *Basic One-and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*. VCH verlagsgesellschaft – Germany, Translated by Jack K. Becconsall, 2^a Ed. p.139-146, 1993.
- FRIEBOLIN, H. *Basic One-and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*. VCH verlagsgesellschaft – Germany, Translated by Jack K. Becconsall, 2^a Ed. p.147-159. 1993a.
- GONZALEZ, A. G.; ANDRES, L. S.; RAVELO, A. G.; LUIS, J. G.; BAZZOCHI, I. L. & WEST, J. *Phytochemistry*, v. 29, p. 1691, 1990.
- GOULART, M. O. F.; SANT'ANA, A. E. G.; LIMA, R.A.; CAVALCANTE, S. H.; CARVALHO, M. G. & BRAZ-FILHO, R. *Química Nova*, v. 16, p. 95, 1993.
- GORMAN, M.; NEUSS, N.; CONE, N. J. & DEYRUP, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 82, p. 1142, 1960.
- JAHODÁR, L.; VOTICKÝ, Z. & CAVA, M. P. *Phytochemistry*, v. 13, p. 2880, 1974.

- KAM, T. S. & ANURADHA, S. *Nat. Prod. Lett.*, v. 7, p. 195, 1995.
- KAM, T. S. & LOH, K. Y. *Phytochemistry*, v. 32, p. 1357, 1993.
- KAM, T. S. & SIM, K. M. *Nat. Prod. Lett.*, v. 13, p. 143, 1999.
- KAM, T. S. & SIM, K. M. *Heterocycles*, v. 51, p. 345, 1999a.
- KAM, T. S.; ANURADHA, S. & LOH, K. Y. *Nat. Prod. Lett.*, v. 8, p. 49, 1996.
- KAM, T. S.; SIM, K. M. & LIM, T. M. *Tetrahedron Lett.*, v. 40, p. 5409, 1999.
- KAM, T. S.; SIM, K. M. & LIM, T. M. *Tetrahedron Lett.*, v. 41, p. 4721, 2001.
- KAM, T. S.; SIM, K. M. & LIM, T. M. *Tetrahedron Lett.*, v. 42, p. 2733, 2000.
- KAM, T. S.; SIM, K. M. ; KOIANO, T.; TOYOSHIMA, M.; HAYASHI, M. & KOMIYAMA, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 8, p. 1693, 1998.
- KINGSTON, D. G. I.; GERHART, B. B. & IONESCU, F. *Tetrahedron Lett.*, v. 9, p. 649, 1976.
- KOJIMA, H.; NORIKO, S.; HUTANO, A. & OGURA, H. *Phytochemistry*, v. 29, p. 2351, 1990.
- KUO, Y-H. & CHAIANG, Y-M. *Chem. Pharm. Bull.*, v. 47, p. 498, 1999.
- LABRIOLA, R. & OURISSON, G. *Tetrahedron*, v. 29, p. 2105, 1973.
- LEEUWENBERG, A. J. M. *A Revision of Tabernaemontana*. v. 2. The New World Species and *Stemmadenia*. UK, Royal Botanic Garden Kew, 1994.
- LEMONS, T. L. G.; ANDRADE, C. H. S.; GUIMARÃES, A. M.; WOLTER-FILHO, W. & BRAZ-FILHO, R. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 7, p. 551, 1996.
- LOUNASMAA, M. & TOLVANEM, A. *Heterocycles*, v. 24, p. 3229, 1986.
- MABBERLEY, D. J. *The plant-book – a portable dictionary of the vascular plants*. Cambridge University Press - UK. 2nd ed, p. 771, 1997.
- MAHATO, S. B. & KUNDU, A. *Phytochemistry*, v. 17, p. 1540, 1994.
- MAHATO, S. B. & KUNDU, A. *Phytochemistry*, v. 17, p. 1522, 1994a.
- MAHATO, S. B. & KUNDU, A. *Phytochemistry*, v. 17, p. 1618, 1994b.
- MAHATO, S. B. & KUNDU, A. *Phytochemistry*, v. 17, p. 1535, 1994c.
- MATOS, F. J. A.; BRAZ-FILHO, R.; GOTTLIEB, O. R.; MACHADO, F. W.L & MADRUGA, M. I. L. M. *Phytochemistry*, v. 15, p. 551, 1976.

- MATSUNAGA, S.; TANAKA, R. & AKAGI, M. *Phytochemistry*, v. 27, p. 535, 1988.
- MEDEIROS, W. L. B.; VIEIRA, I. J. C.; MATHIAS, L.; BRAZ-FILHO, R.; LEAL, K.Z., RODRIGUES-FILHO, E. & SCHRIPSEMA, J. *J. Mag. Reson. Chem.*, v. 37, p. 676, 1999.
- MEDEIROS, W. L. B.; VIEIRA, I. J. C.; MATHIAS, L.; BRAZ-FILHO, R.; SCHRIPSEMA, J. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 12, p. 368, 2001.
- MUÑOZ, V.; MORETTI, C.; SAUVAIN, M.; CARON, C.; PORZEL, A.; MASSIOT, G.; RICHARD, B. & LE MEN-OLIVIER, L. *Planta med.*, v. 60, p. 455, 1994.
- NEUWINGER, H. D. Alkaloids in arrow poisons. In: ROBERTS, M.F. & WINK, M. (edit) *Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*. New York, Plenum press, 1998.
- OKSÜZ, S.; *et al*, *Planta Med.* v. 65, p. 475, 1999.
- OLEA, R. S. G. & ROQUE, N. F. *Química Nova*, v. 13, p. 278, 1990.
- PERERA, P; SANDBERG, F. VAN BEEK, T. A. & VERPOORTE, R. *Phytochemistry*, v. 24, p. 2097, 1985.
- RASTOGI, K.; KAPIL, R. S. & POPLI, S. P. *Phytochemistry*, v. 19, p. 1209, 1980.
- ROBERTS, M. F. Enzimology of Alkaloids Biosynthesis. In: ROBERTS, M.F. & WINK, M. (edit) *Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*. New York, Plenum press, 1998.
- SAKURAI, N.; YAGUCHI, Y. & INQUE, T. *Phytochemistry*, v. 26, p. 217, 1987.
- SCHMELLER, T. & WINK, M. Utilization of alkaloids in modern medicine. In: ROBERTS, M.F. & WINK, M. (edit) *Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*. New York, Plenum press, 1998.
- SCHRIPSEMA, J.; DAGNINO, D. & GOSMAN, G. Alcalóides Indólicos. In: OLIVEIRA, C. M. *et al.*, *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. 1ª Ed., Editora da UFSC, p. 679-706, 1999.
- TANAKA, R.; KURIMOTO, M.; YONEDA, M. & MATSUNAGA, S. *Phytochemistry*, v. 29, p. 2253, 1990.
- TUYEN, N. V.; KIM, D. S. H. L.; FONG, H. S.; SOEJARTO, D. D.; KHANH, T-C.; TRI, M. V. & XUAN, L. T. *Phytochemistry*, v. 50, p. 467, 1998.

- TRINH, P. L., Phitochemische Unterchung der vietnamesischen Heilpflanzen *Tabernaemontana bovina* und *Fissistigma bracteolatum*. Tese de doutorado. Universität Halle-Wittenberg – Germany. 1999. In: <http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/99/99h167/index.htm>, acessado em 27/12/2002.
- VAN BEEK, T. A. & VERPOORTE, R. *Fitoterapia*, v. 56, p. 304, 1985.
- VAN BEEK, T. A.; VERPOORTE, R.. & BAERHEIM SVENDSEN, A *Tetrahedron Lett.*, v. 25, p. 2057, 1984.
- VAN BEEK, T. A; VERPOORTE, R. & BAERHEIM SVENDSEN, A. *J. Chromatogr.*, v. 298, p. 289, 1984.
- VERPOORTE, R. & SCHIPSEMA, J. In: LINSKENS & JACKSON (Ed.). *Modern Methods of Plant Analysis*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, v. 15, p. 1-24, 1994.
- VERPOORTE, R.; VISSER, M. G. L. M. & BAERHEIM SVENDSEN, A. *Fitoterapia*, v. 54, p. 127, 1983.
- VOTICKÝ, Z.; JAHODÁR, L. & CAVA, M. P. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, v. 42, p. 1403, 1997.
- WENKERT, E.; COCHRAN, D. W.; GOTTLIEB, H. E.; HAGAMAN, E. W.; BRAZ-FILHO, R.; MATOS, F. J. A. & MADRUGA, M. I. L. M. *Helv. Chimica Acta*, v. 59, p. 2437, 1976.
- WENKERT, E.; COCHRAN, D. W.; HAGAMAN, E. W.; SCHELL, F. M.; NEUSS, N.; KATNER, A. S.; POTIER, P.; KAN, C.; PLAT, M.; KOCH, M.; MEHRI, H.; POISSON, J.; KUNESCH, N & ROLLAND, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 95, p. 4990, 1973.
- WOLTER FILHO, W.; PINHEIRO, M. L. B. & ROCHA, A. I. *Acta amazônica*, v. 13, p. 409, 1983.
- YOU, M.; MA, X.; MUKHERJEE, R. FARNSWORTH, N. R.; CORDELL, G. A.; KINGHORN, A. D. & PEZZUTO, J. M. *J. Nat. Prod.*, v. 57, p. 1517, 1994.



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

**CONSTITUINTES QUÍMICOS DE *Tabernaemontana laeta* Mart.
(APOCYNACEAE)**

VOLUME 2

WALTER LUIZ BRASIL MEDEIROS

Sob Orientação do Professor
Raimundo Braz Filho

Co-orientação do Professor
Ivo José Curcino Vieira

Tese submetida como requisito
parcial para obtenção do Grau de
Philosophia Doctor em Química
Orgânica

Seropédica
Fevereiro de 2003

547.72

M488c

T

Medeiros, Walter Luiz Brasil, 1958-
Constituintes químicos de
Tabernaemontana laeta
Mart.(Apocynaceae)/ Walter Luiz
Brasil Medeiros. - 2003.
2v. : il.

Orientador: Raimundo Braz Filho.
Tese(doutorado) - Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro,
Instituto de Ciências Exatas.
Bibliografia: f. 134-139.

1. Tabernaemontana - Análise -
Teses. 2. Alcalóides indólicos -
Teses.3. Produtos naturais -
Teses.4. Plantas - Efeito dos
alcalóides - Teses. I. Braz Filho,
Raimundo. II. Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro. Instituto
de Ciências Exatas. III. Título

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide 1. b – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide 1.	1
Espectro 2: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do alcalóide 1.	2
Espectro 3: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do alcalóide 1.	3
Espectro 4: Ampliação das regiões de δ_{H} 0,0-5,5 e 6,2-9,0 do mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do alcalóide 1.	4
Espectro 5: RMN ^{13}C -HBBD (75 MHz, CDCl_3) do alcalóide 1.	5
Espectro 6: RMN ^{13}C -DEPT (75 MHz, CDCl_3) do alcalóide 1.	6
Espectro 7: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , CDCl_3) do alcalóide 1.	7
Espectro 8: Ampliações do mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , CDCl_3) do alcalóide 1.	8
Espectro 9: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (2J e 3J , CDCl_3) do alcalóide 1.	9
Espectro 10: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide 2. b – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide 2.	10
Espectro 11: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do alcalóide 2.	11
Espectro 12: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do alcalóide 2.	12
Espectro 13: Ampliação das regiões de δ_{H} 0,0-4,5 e 6,2-8,2 do mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do alcalóide 2.	13
Espectro 14: RMN ^{13}C -HBBD (75 MHz, CDCl_3) do alcalóide 2.	14
Espectro 15: RMN ^{13}C -DEPT (75 MHz, CDCl_3) do alcalóide 2.	15
Espectro 16: a – Espectro de IV (KBr) do alcalóide 3. b – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide 3.	16
Espectro 17: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 3.	17
Espectro 18: Ampliação das regiões de δ_{H} 0,88-1,22; 1,25-2,00 e 3,15-3,85 do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 3.	18
Espectro 19: RMN ^{13}C -HBBD (100 MHz, CDCl_3) do alcalóide 3.	19
Espectro 20: a – Espectro de IV (KBr) do alcalóide 4. b – EM (ID, 70 eV) do alcalóide 4.	20
Espectro 21: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 4.	21

Espectro 22: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do alcalóide 4.	22
Espectro 23: Ampliação das regiões de δ_{H} 0,0-5,0 e 6,6-8,4 do mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do alcalóide 4.	23
Espectro 24: RMN ^{13}C -HBBDD (100 MHz, CDCl_3) do alcalóide 4.	24
Espectro 25: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide 5. b – EM (ID, 70 eV) do alcalóide 5.	25
Espectro 26: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 5.	26
Espectro 27: Ampliação das regiões de δ_{H} 1,05-2,00 e 2,45-3,20 do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 5.	27
Espectro 28: RMN ^{13}C -HBBDD (100 MHz, CDCl_3) do alcalóide 5.	28
Espectro 29: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide 6. b – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide 6.	29
Espectro 30: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 6.	30
Espectro 31: Ampliação das regiões de δ_{H} 0,90-2,70 e 6,70-8,20 do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 6.	31
Espectro 32: RMN ^{13}C -HBBDD (100 MHz, CDCl_3) do alcalóide 6.	32
Espectro 33: Mapa de correlação heteronuclear HMQC (CDCl_3) do alcalóide 6.	33
Espectro 34: Mapa de correlação heteronuclear HMBC (CDCl_3) do alcalóide 6.	34
Espectro 35: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide 7. b – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide 7.	35
Espectro 36: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 7.	36
Espectro 37: Ampliação das regiões de δ_{H} 6,70-7,75 e 2,85-3,95 do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 7.	37
Espectro 38: Ampliação das regiões de δ_{H} 0,90-1,90 e 1,70-2,80 do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 7.	38
Espectro 39: RMN ^{13}C -HBBDD (100 MHz, CDCl_3) do alcalóide 7.	39
Espectro 40: Mapa de correlação heteronuclear HMBC (CDCl_3) do alcalóide 7.	40
Espectro 41: a – Espectro de IV (KBr) do alcalóide 8. b – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide 8.	41
Espectro 42: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 8.	42
Espectro 43: Ampliação das regiões de δ_{H} 2,5-4,3 e 6,4-8,2 do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 8.	43
Espectro 44: RMN ^{13}C -HBBDD (100 MHz, CDCl_3) do alcalóide 8.	44
Espectro 45: Mapa de correlação heteronuclear HMBC (CDCl_3) do alcalóide 8.	45

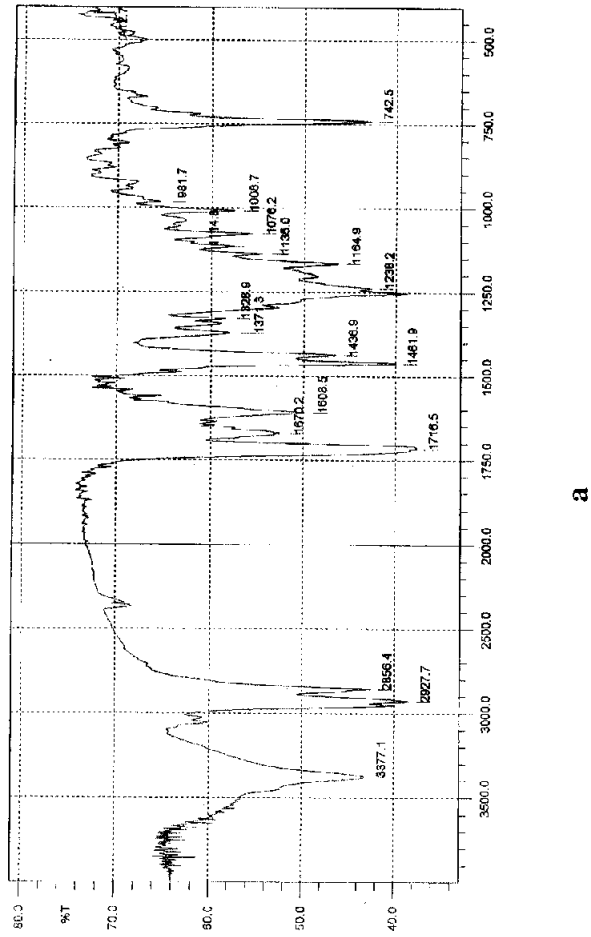
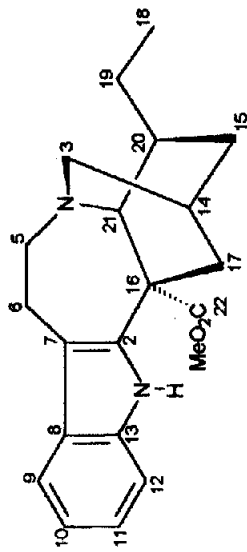
Espectro 46: Ampliações do mapa de correlação heteronuclear HMBC (CDCl ₃) do alcalóide 8 .	46
Espectro 47: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide 9 . b – EM (ID, 70 eV) do alcalóide 9 .	47
Espectro 48: RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do alcalóide 9 .	48
Espectro 49: Ampliação das regiões de δ _H 0,55-1,08; 2,30-2,80; 2,68-3,24 e 3,40-3,84 do espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do alcalóide 9 .	49
Espectro 50: Mapa de correlação homonuclear ¹ H- ¹ H-COSY (200 MHz, CDCl ₃) do alcalóide 9 .	50
Espectro 51: RMN ¹³ C-HBBD (100 MHz, CDCl ₃) do alcalóide 9 .	51
Espectro 52: RMN ¹³ C-DEPT (100 MHz, CDCl ₃) do alcalóide 9 .	52
Espectro 53: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (¹ J, CDCl ₃) do alcalóide 9 .	53
Espectro 54: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (² J e ³ J, CDCl ₃) do alcalóide 9 .	54
Espectro 55: Ampliação do mapa de correlação heteronuclear HETCOR (² J e ³ J, CDCl ₃) do alcalóide 9 .	55
Espectro 56: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide 10 . b – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide 10 .	56
Espectro 57: RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do alcalóide 10 .	57
Espectro 58: Ampliação das regiões de δ _H 1,80-2,30; 3,00-3,60; 3,60-4,30 e 4,50-5,30 do espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do alcalóide 10 .	58
Espectro 59: RMN ¹³ C-HBBD (100 MHz, CDCl ₃) do alcalóide 10 .	59
Espectro 60: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide 11 . b – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide 11 .	60
Espectro 61: RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do alcalóide 11 .	61
Espectro 62: Ampliação das regiões de δ _H 0,80-2,80; 2,90-4,30; 5,30-6,70 e 7,05-7,75 do espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do alcalóide 11 .	62
Espectro 63: Mapa de correlação homonuclear ¹ H- ¹ H-COSY (400 MHz, CDCl ₃) do alcalóide 11 .	63
Espectro 64: RMN ¹³ C-HBBD (100 MHz, CDCl ₃) do alcalóide 11 .	64
Espectro 65: Mapa de correlação heteronuclear HMBC (CDCl ₃) do alcalóide 11 .	65
Espectro 66: a – Espectro de UV (MeOH) do alcalóide 12 . b – Espectro de IV (KBr) do alcalóide 12 .	66
Espectro 67: RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do alcalóide 12 .	67

Espectro 68: Ampliação das regiões de δ_H 1,60-2,40; 3,10-3,90; 3,70-4,40 e 4,90-5,50 do espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 12 .	68
Espectro 69: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -COSY (400 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 12 .	69
Espectro 70: Ampliação das região de δ_H 1,6-5,4 do mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -COSY (400 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 12 .	70
Espectro 71: RMN ^{13}C -HBBB (100 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 12 .	71
Espectro 72: Mapa de correlação heteronuclear HMBC ($CDCl_3$) do alcalóide 12 .	72
Espectro 73: Ampliações do mapa de correlação heteronuclear HMBC ($CDCl_3$) do alcalóide 12 .	73
Espectro 74: Ampliações do mapa de correlação heteronuclear HMBC ($CDCl_3$) do alcalóide 12 .	74
Espectro 75: a – Espectro de IV (KBr) do alcalóide 13 . b – EM (ID, 70 eV) do alcalóide 13 .	75
Espectro 76: RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 13 .	76
Espectro 77: Ampliação das regiões de δ_H 0,65-1,00; 1,0-2,0; 2,4-3,3; 3,3-4,1 e 5,2-5,4 do espectro de RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 13 .	77
Espectro 78: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -COSY (600 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 13 .	78
Espectro 79: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -NOESY (400 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 13 .	79
Espectro 80: RMN ^{13}C -HBBB (75 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 13 .	80
Espectro 81: RMN ^{13}C -DEPT (75 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 13 .	81
Espectro 82: Mapa de correlação heteronuclear HMQC ($CDCl_3$) do alcalóide 13 .	82
Espectro 83: Mapa de correlação heteronuclear HMBC ($CDCl_3$) do alcalóide 13 .	83
Espectro 84: a – Espectro de IV (KBr) do alcalóide 14 . b – EM (ID, 70 eV) do alcalóide 14 .	84
Espectro 85: RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 14 .	85
Espectro 86: Ampliação das regiões de δ_H 0,80-1,00; 1,1-2,0; 2,70-3,00; 3,1-4,0; 5,05-5,35 e 6,9-7,7 do espectro de RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 14 .	86
Espectro 87: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -COSY (600 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 14 .	87
Espectro 88: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -NOESY (400 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 14 .	88

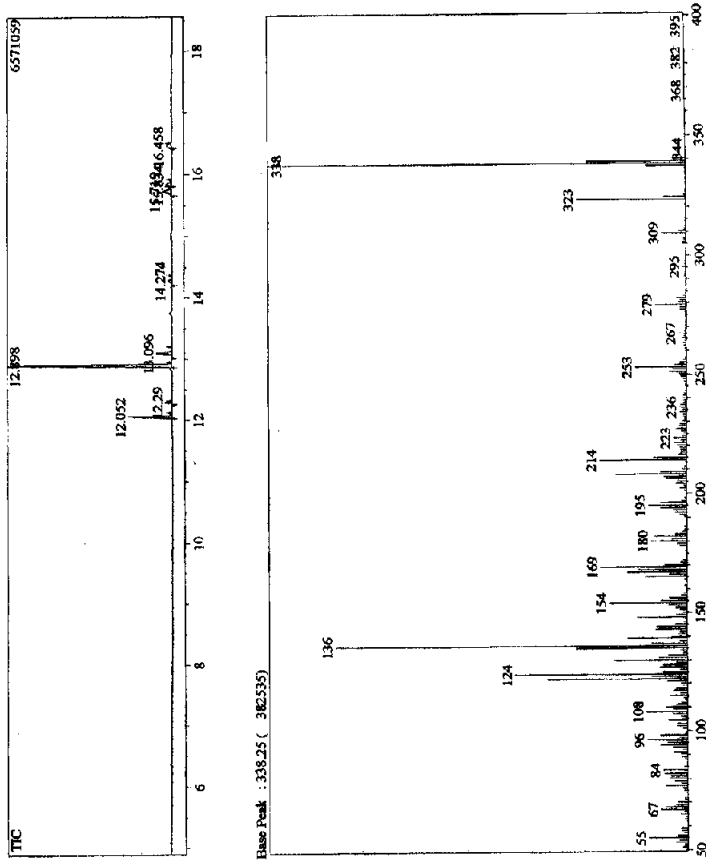
Espectro 89: Ampliação da região de δ_H 0,0-4,2 do mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -NOESY (400 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 14 .	89
Espectro 90: RMN ^{13}C -HBBD (75 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 14 .	90
Espectro 91: RMN ^{13}C -DEPT (75 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 14 .	91
Espectro 92: Mapa de correlação heteronuclear HMQC ($CDCl_3$) do alcalóide 14 .	92
Espectro 93: Mapa de correlação heteronuclear HMBC ($CDCl_3$) do alcalóide 14 .	93
Espectro 94: a – Espectro de IV (KBr) do alcalóide 15 . b – EM (ID, 70 eV) do alcalóide 15 .	94
Espectro 95: RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 15 .	95
Espectro 96: Ampliação das regiões de δ_H 0,6-4,2 e 4,5-7,4 do espectro de RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 15 .	96
Espectro 97: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -COSY (500 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 15 .	97
Espectro 98: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -NOESY (500 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 15 .	98
Espectro 99: RMN ^{13}C -HBBD (125 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 15 .	99
Espectro 100: RMN ^{13}C -DEPT (125 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 15 .	100
Espectro 101: Mapa de correlação heteronuclear HMQC ($CDCl_3$) do alcalóide 15 .	101
Espectro 102: Mapa de correlação heteronuclear HMBC ($CDCl_3$) do alcalóide 15 .	102
Espectro 103: a – Espectro de IV (KBr) do triterpeno 16 . b – EM (ID, 70 eV) do triterpeno 16 .	103
Espectro 104: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 16 .	104
Espectro 105: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -COSY (400 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 16 .	105
Espectro 106: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -NOESY (400 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 16 .	106
Espectro 107: RMN ^{13}C -HBBD (100 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 16 .	107
Espectro 108: RMN ^{13}C -APT (100 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 16 .	108
Espectro 109: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , $CDCl_3$) do triterpeno 16 .	109
Espectro 110: Ampliação do mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , $CDCl_3$) do triterpeno 16 .	110
Espectro 111: Mapa de correlação heteronuclear COLOC (2J e 3J , $CDCl_3$) do triterpeno 16 .	111

Espectro 112: Ampliação do mapa de correlação heteronuclear COLOC (2J e 3J , $CDCl_3$) do triterpeno 16 .	112
Espectro 113: a – Espectro de IV (KBr) do triterpeno 17 . b – EM (ID, 70 eV) do triterpeno 17 .	113
Espectro 114: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 17 .	114
Espectro 115: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -COSY (400 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 17 .	115
Espectro 116: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -NOESY (400 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 17 .	116
Espectro 117: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -NOESY (400 MHz, benzeno- d_6) do triterpeno 17 .	117
Espectro 118: RMN ^{13}C -HBBD (100 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 17 .	118
Espectro 119: Ampliação da região δ_C 0,0-60,0 espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 17 .	119
Espectro 120: RMN ^{13}C -DEPT (75 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 17 .	120
Espectro 121: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , $CDCl_3$) do triterpeno 17 .	121
Espectro 122: Mapa de correlação heteronuclear COLOC (2J e 3J , $CDCl_3$) do triterpeno 17 .	122
Espectro 123: a – Espectro de IV (KBr) do triterpeno 18 . b – EM (ID, 70 eV) do triterpeno 18 .	123
Espectro 124: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 18 .	124
Espectro 125: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -COSY (400 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 18 .	125
Espectro 126: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -NOESY (400 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 18 .	126
Espectro 127: RMN ^{13}C -HBBD (100 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 18 .	127
Espectro 128: RMN ^{13}C -APT (100 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 18 .	128
Espectro 129: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , $CDCl_3$) do triterpeno 18 .	129
Espectro 130: a – Espectro de IV (KBr) do triterpeno 19 . b – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do triterpeno 19 .	130
Espectro 131: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 19 .	131
Espectro 132: Mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -COSY (400 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 19 .	132
Espectro 133: RMN ^{13}C -HBBD (100 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 19 .	133
Espectro 134: RMN ^{13}C -APT (100 MHz, $CDCl_3$) do triterpeno 19 .	134
Espectro 135: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , $CDCl_3$) do triterpeno 19 .	135

Espectro 136: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) da mistura dos triterpenos 20-23 .	136
Espectro 137: RMN ^{13}C -HBBB (50 MHz, CDCl_3) da mistura dos triterpenos 20-23 .	137
Espectro 138: RMN ^{13}C -DEPT (50 MHz, CDCl_3) da mistura dos triterpenos 20-23 .	138

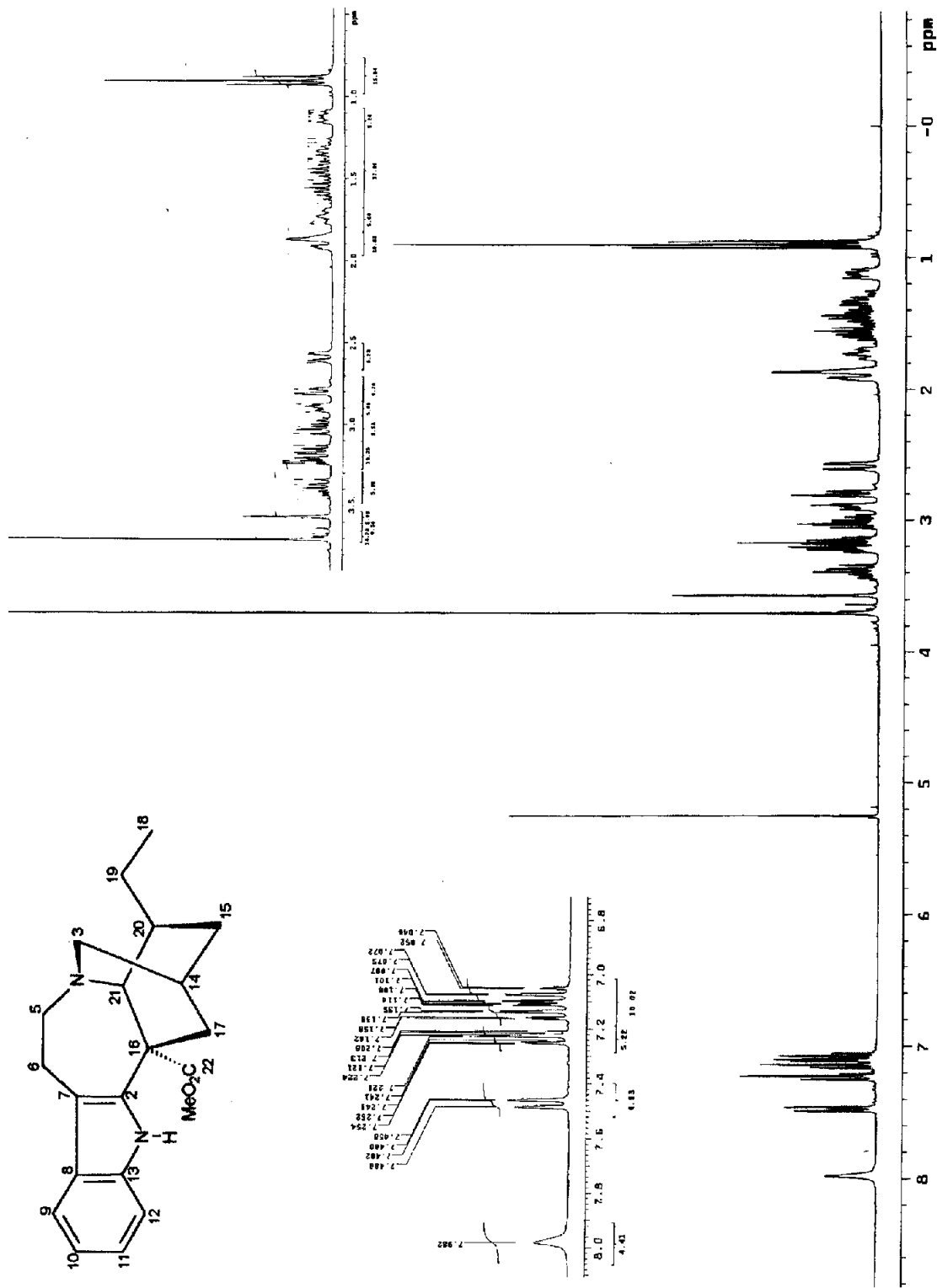


a

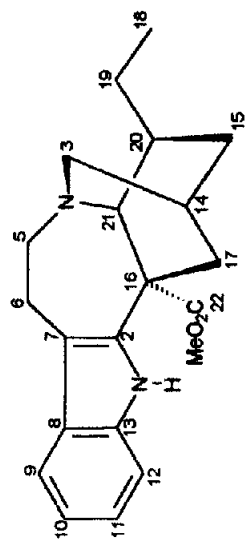
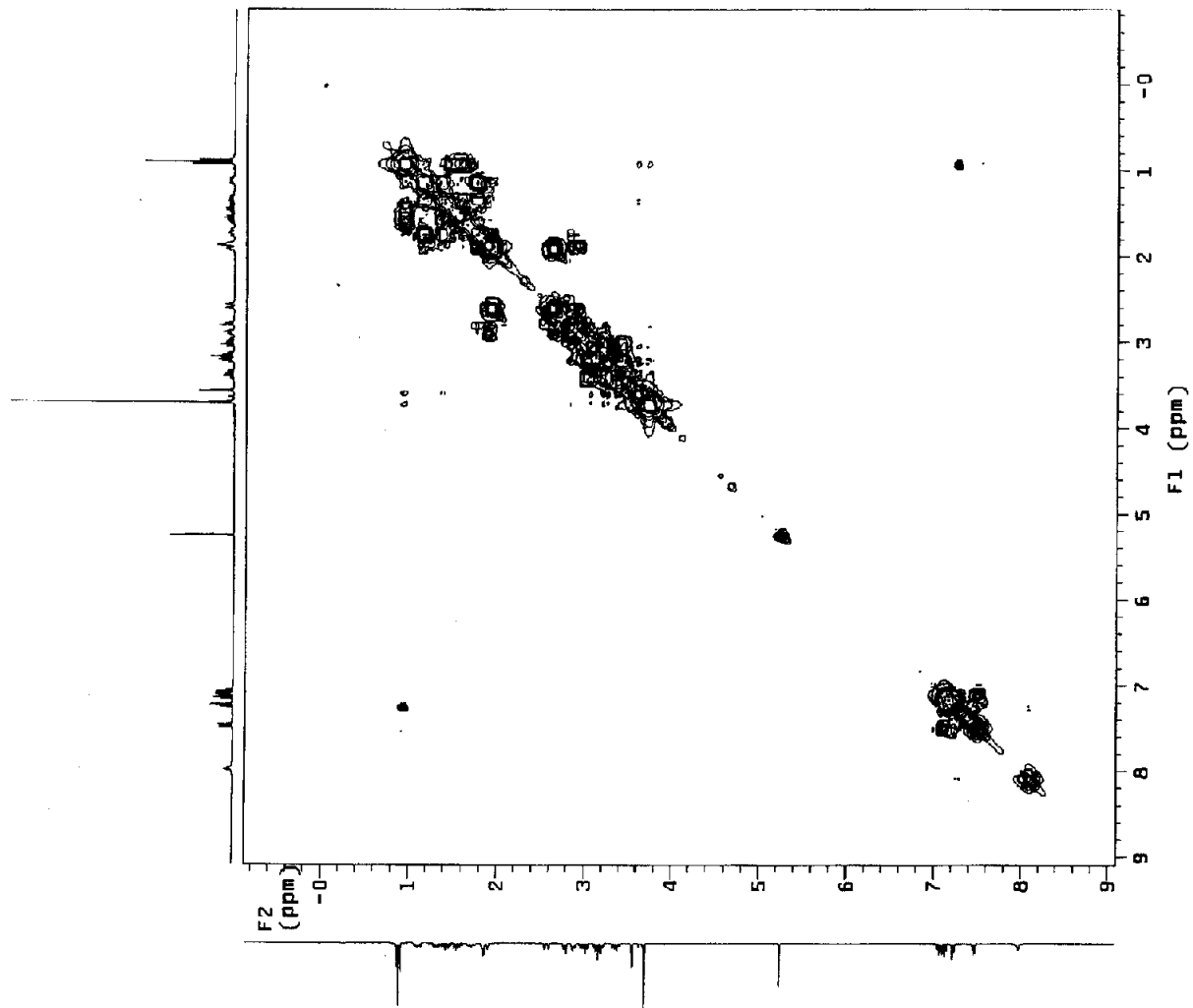


b

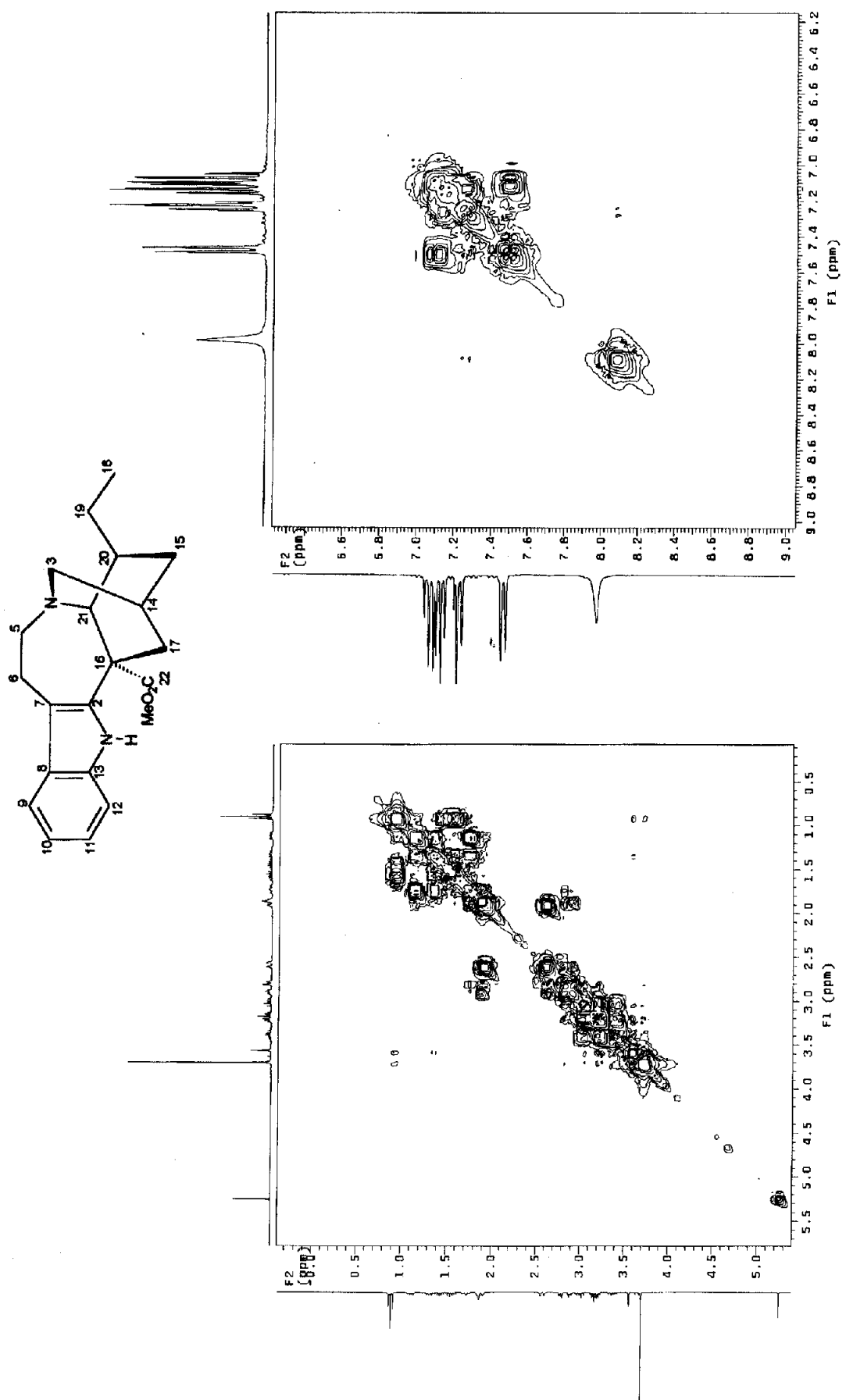
Espectro 1: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide **1**. **b** – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide **1**.



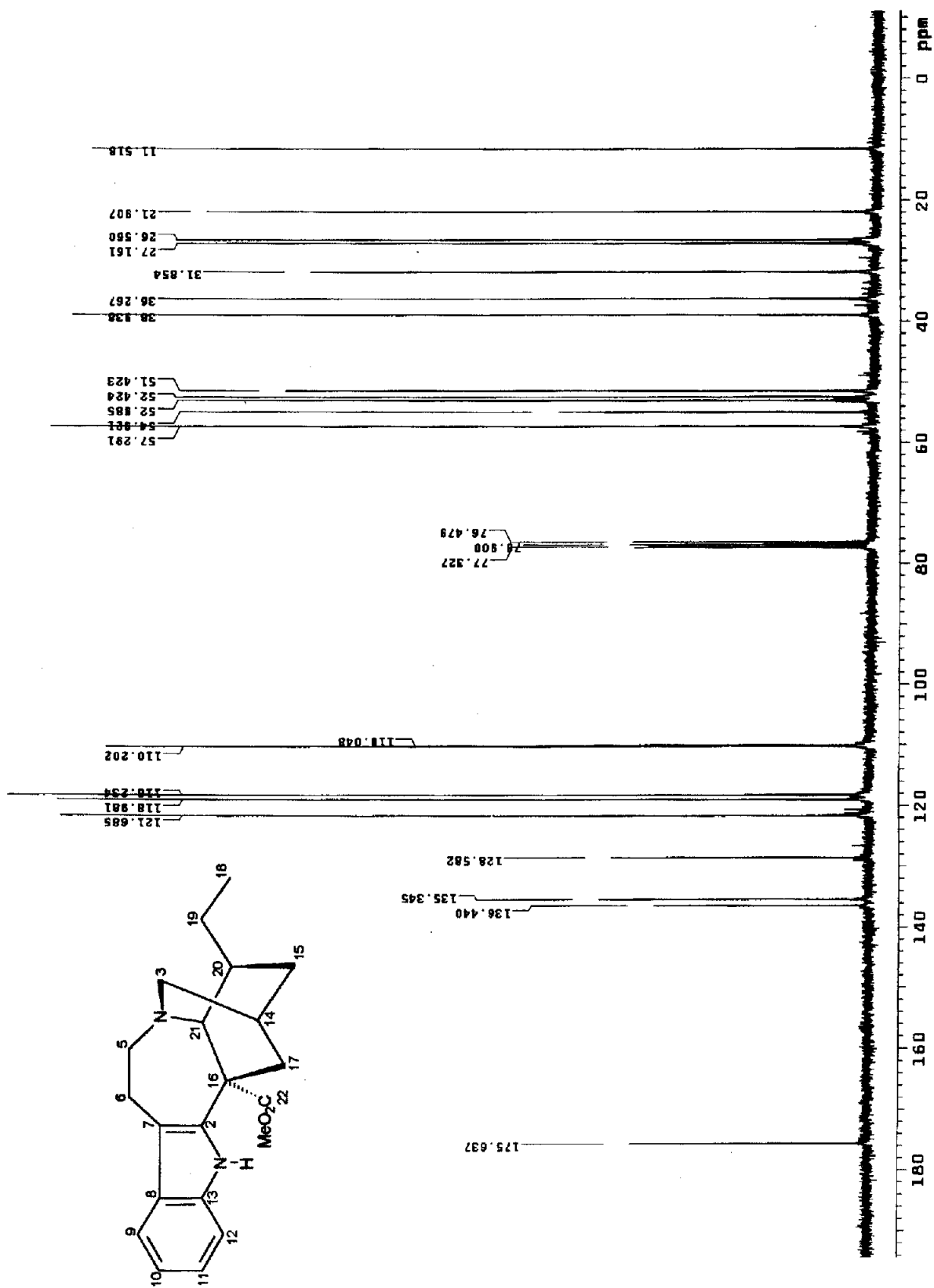
Espectro 2: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do alcalóide 1



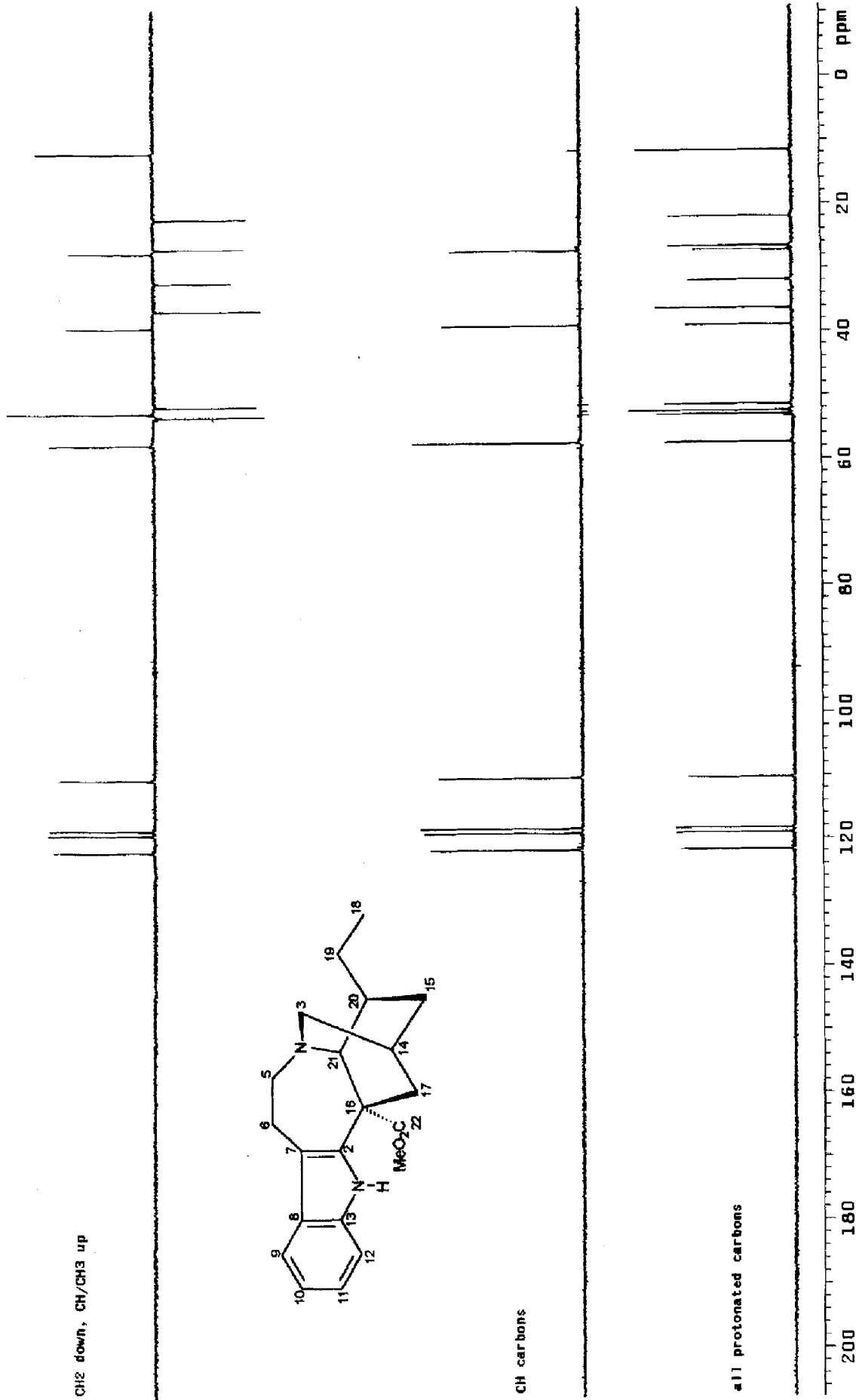
Espectro 3: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do alcalóide **1**.



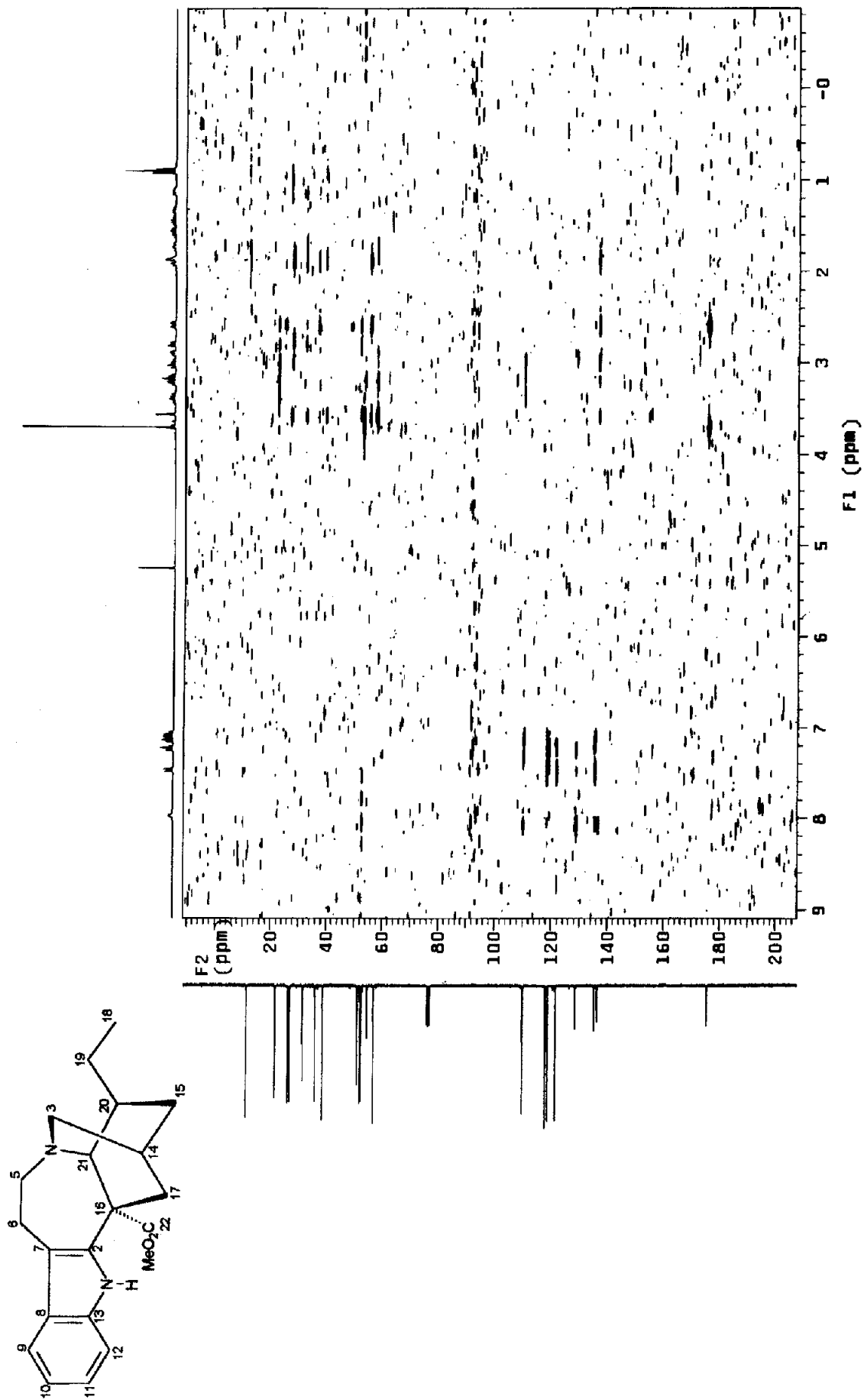
Espectro 4: Ampliação das regiões de δ_{H} 0,0-5,5 e 6,2-9,0 do mapa de correlação homonuclear ¹H-¹H-COSY (300 MHz, CDCl₃) do alcalóide **1**.



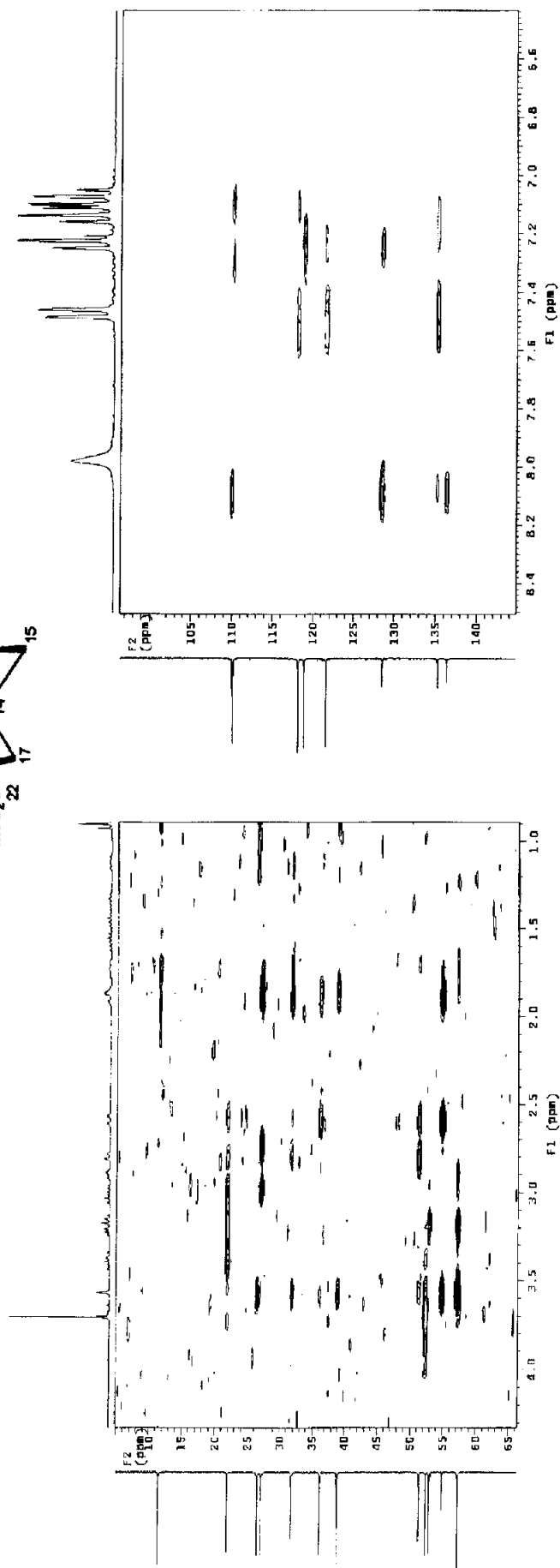
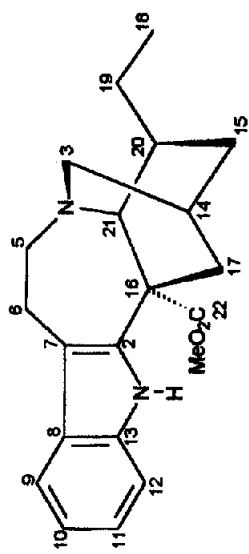
Espectro 5: RMN ^{13}C -HBB (75 MHz, CDCl_3) do alcalóide 1.



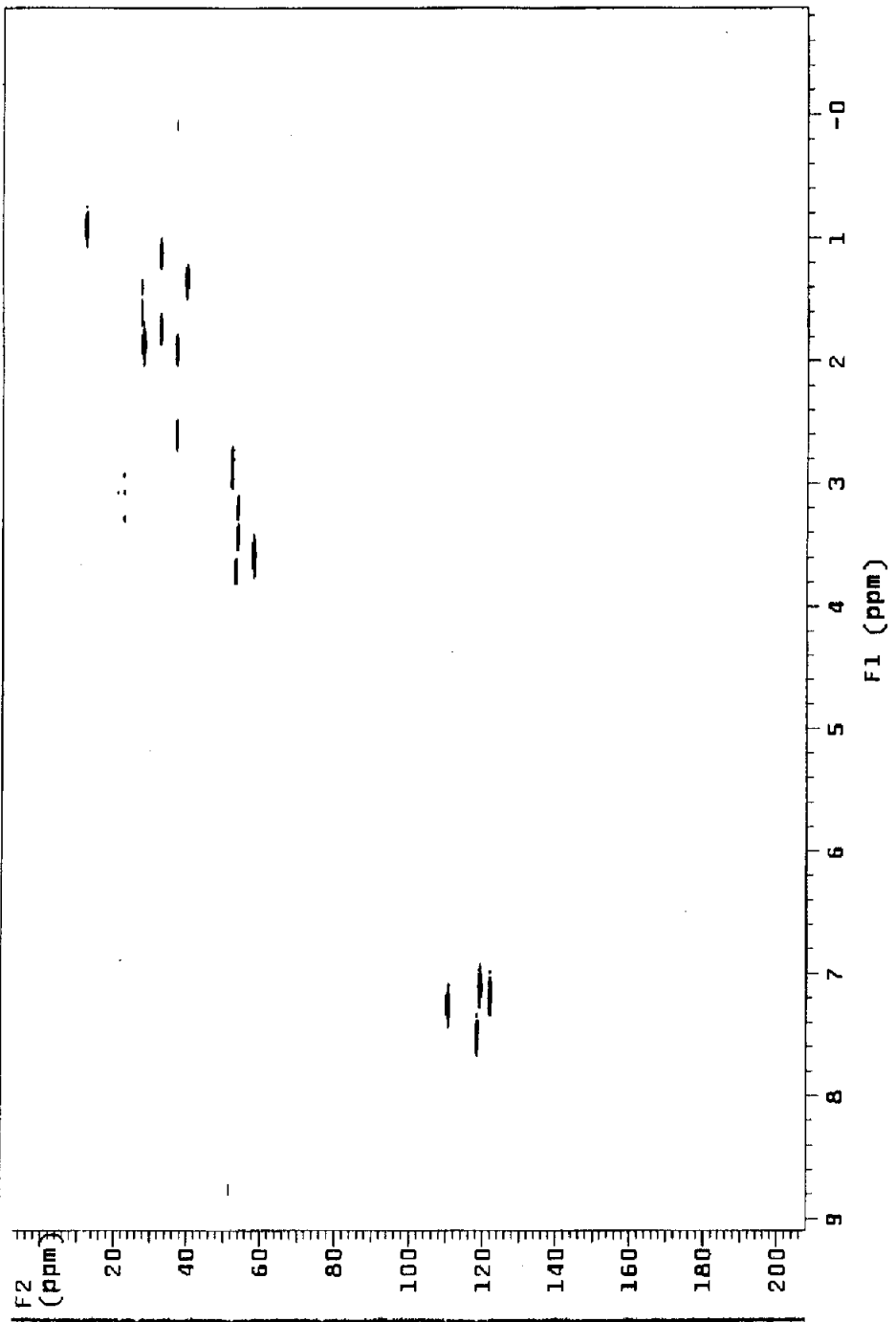
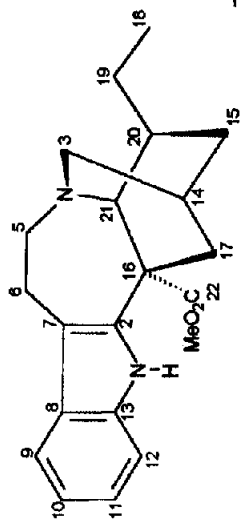
Espectro 6: RMN ¹³C-DEPT (75 MHz, CDCl₃) do alcalóide 1.



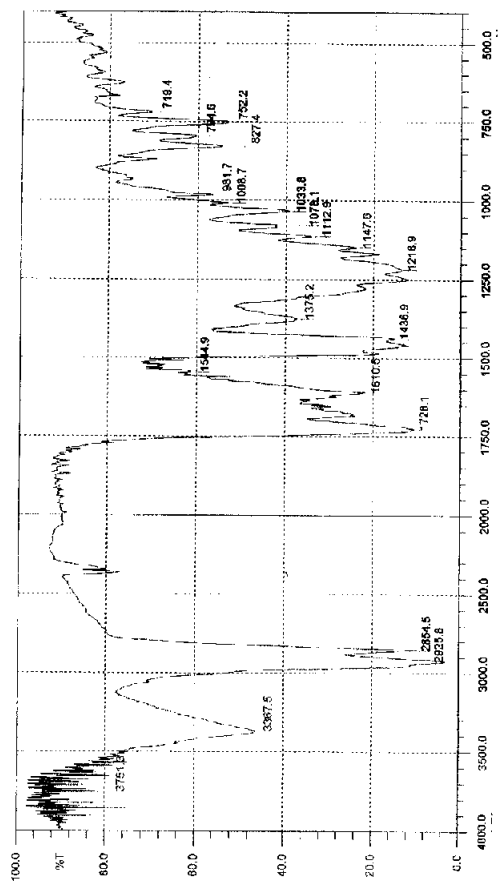
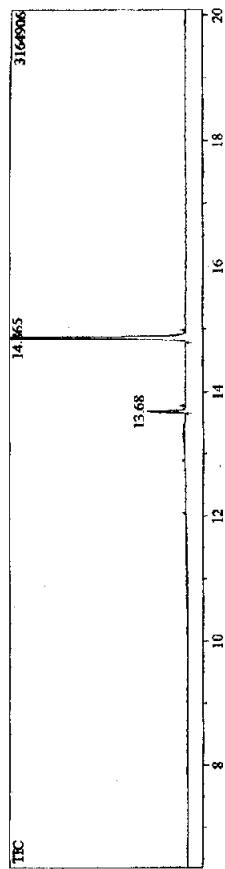
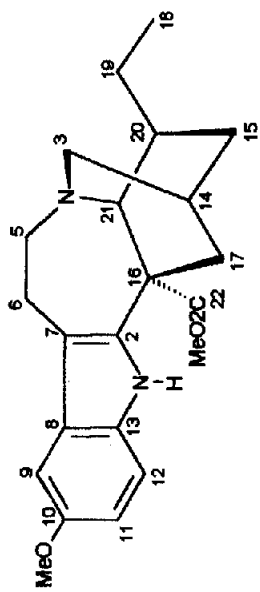
Espectro 7: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , CDCl_3) do alcalóide **1**.



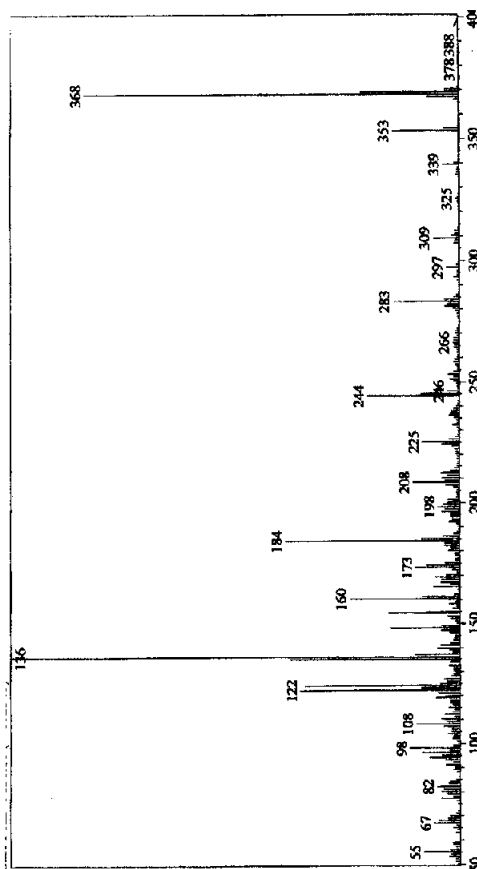
Espectro 8: Ampliações do mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , CDCl_3) do alcalóide **1**.



Espectro 9: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (2J e 3J , $CDCl_3$) do alcalóide 1.

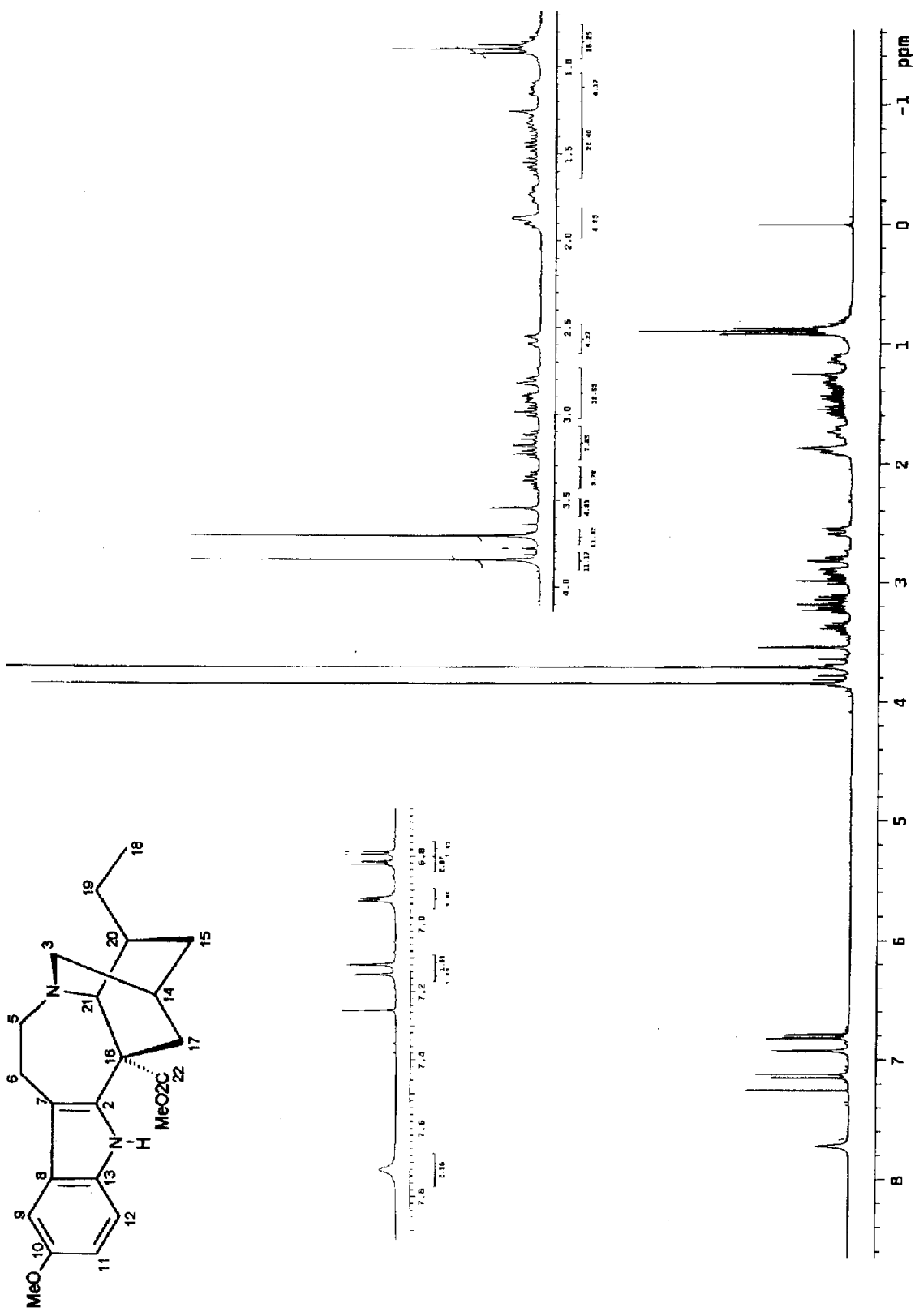


a

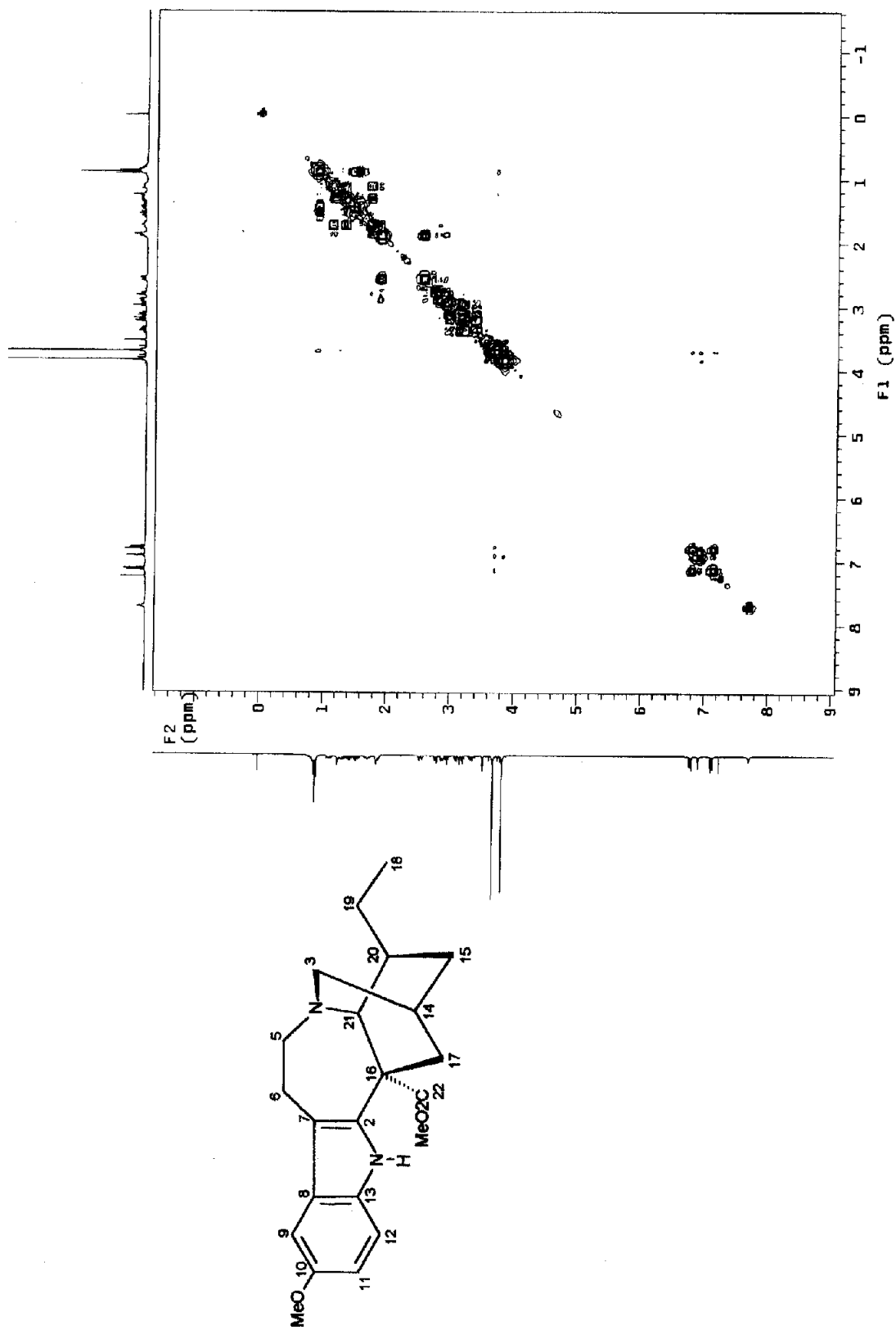


b

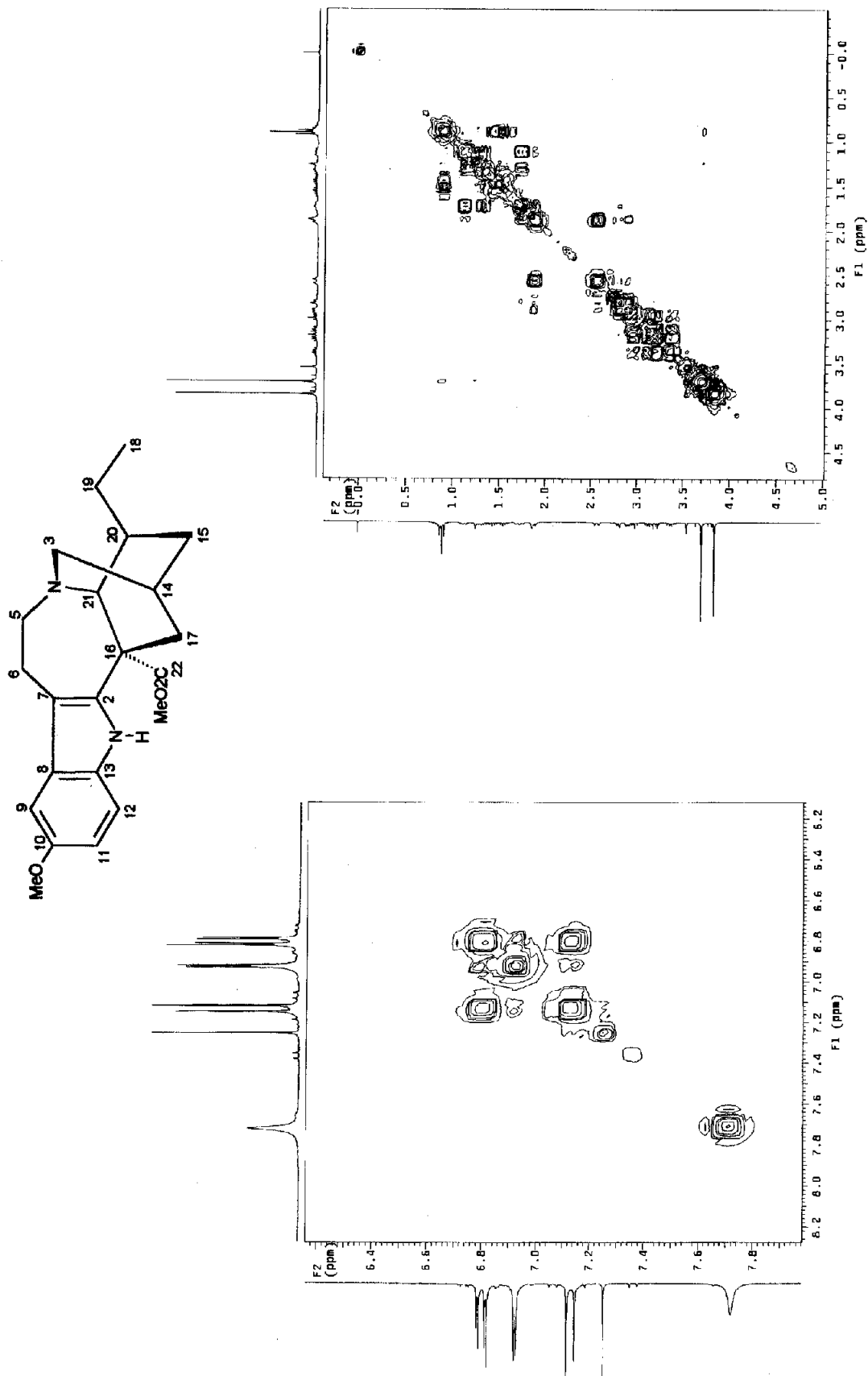
Espectro 10: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide **2**. **b** – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide **2**.



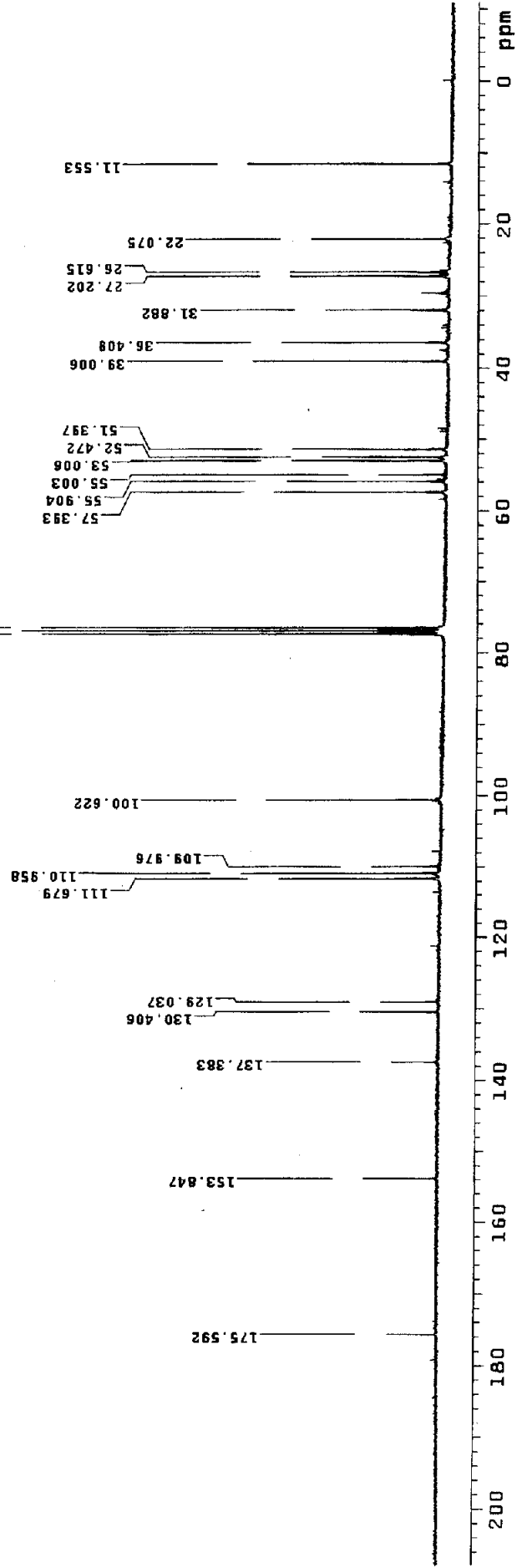
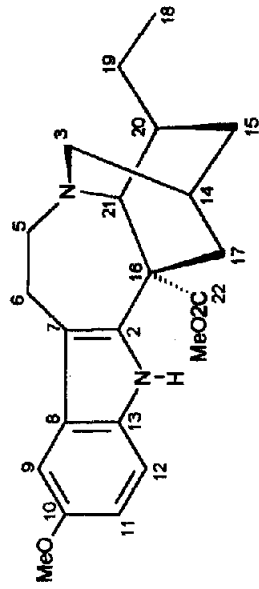
Espectro 11: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do alcalóide 2.



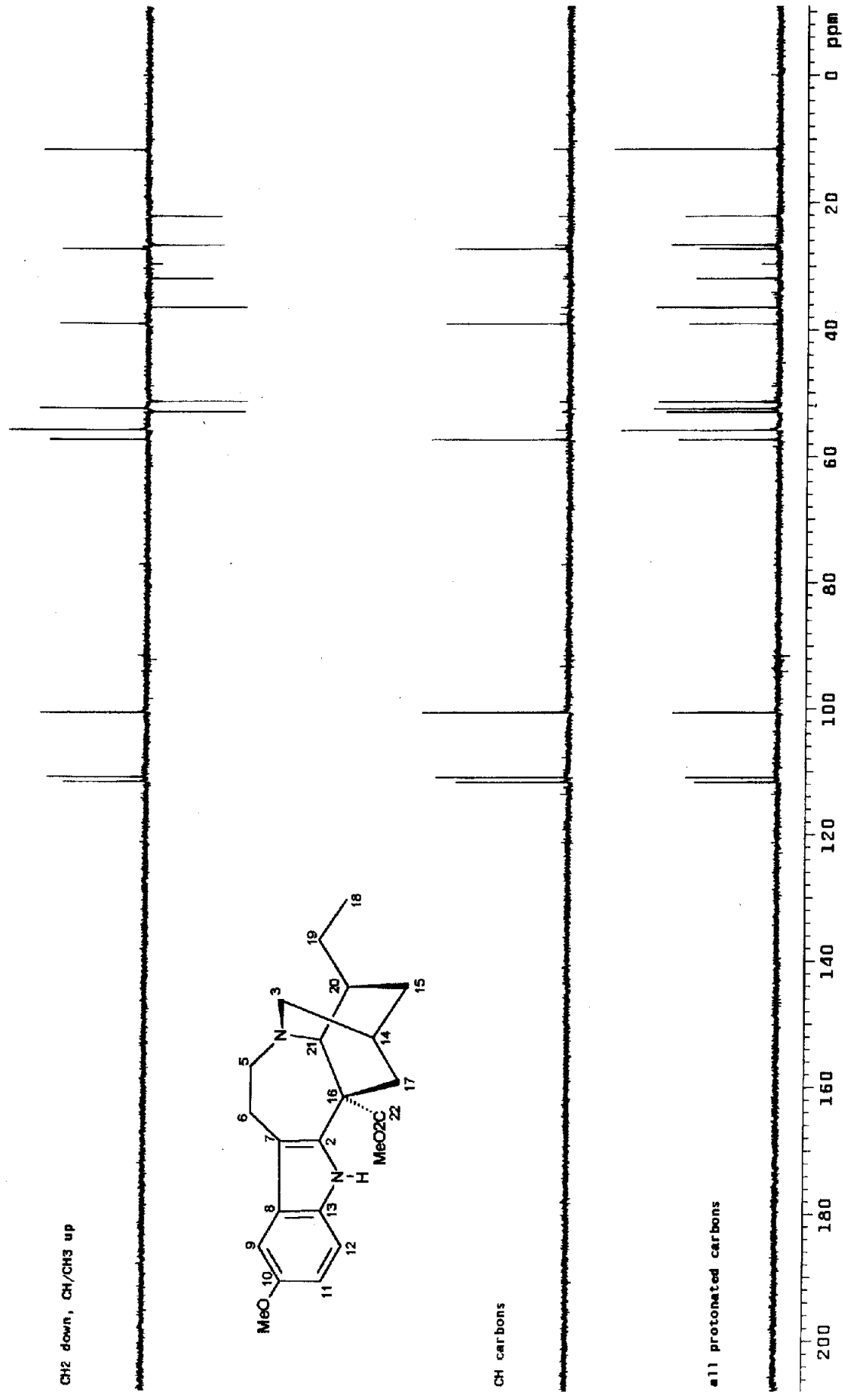
Espectro 12: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do alcalóide **2**.



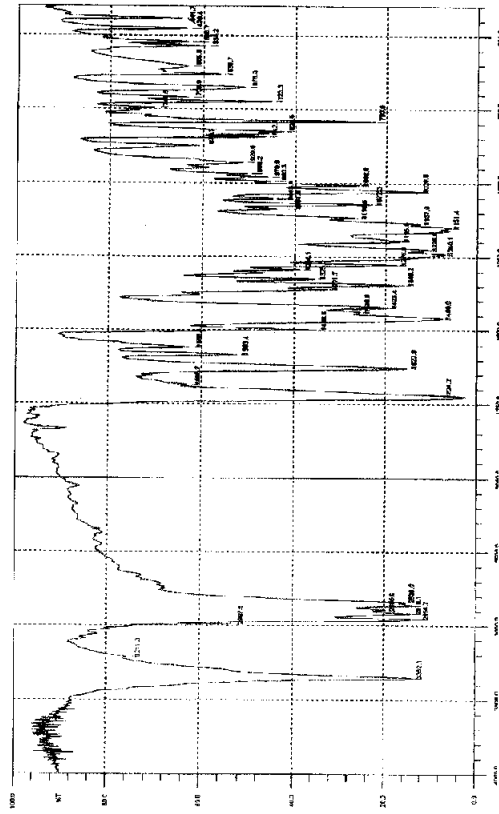
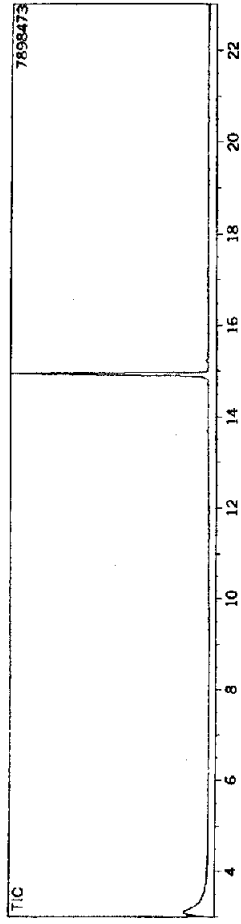
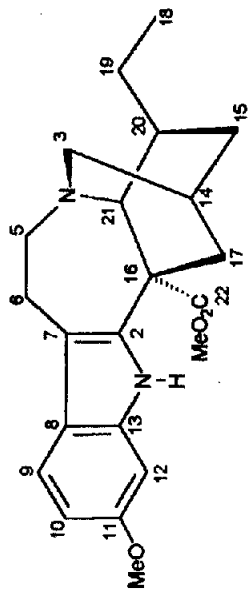
Espectro 13: Ampliação das regiões de δ_{H} 0,0-4,5 e 6,2-8,2 do mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do alcalóide **2**.



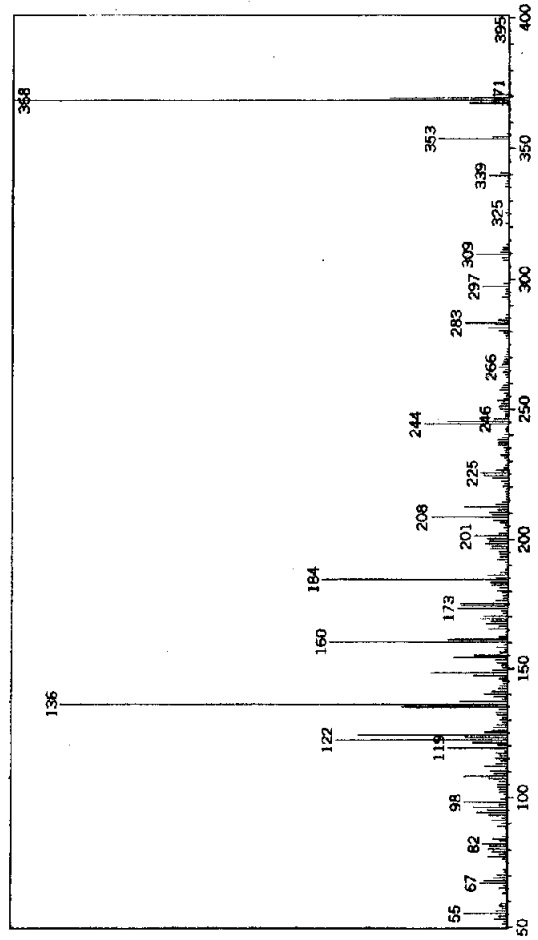
Espectro 14: RMN ^{13}C -HBBD (75 MHz, CDCl_3) do alcalóide 2.



Espectro 15: RMN ¹³C-DEPT (75 MHz, CDCl₃) do alcalóide 2.

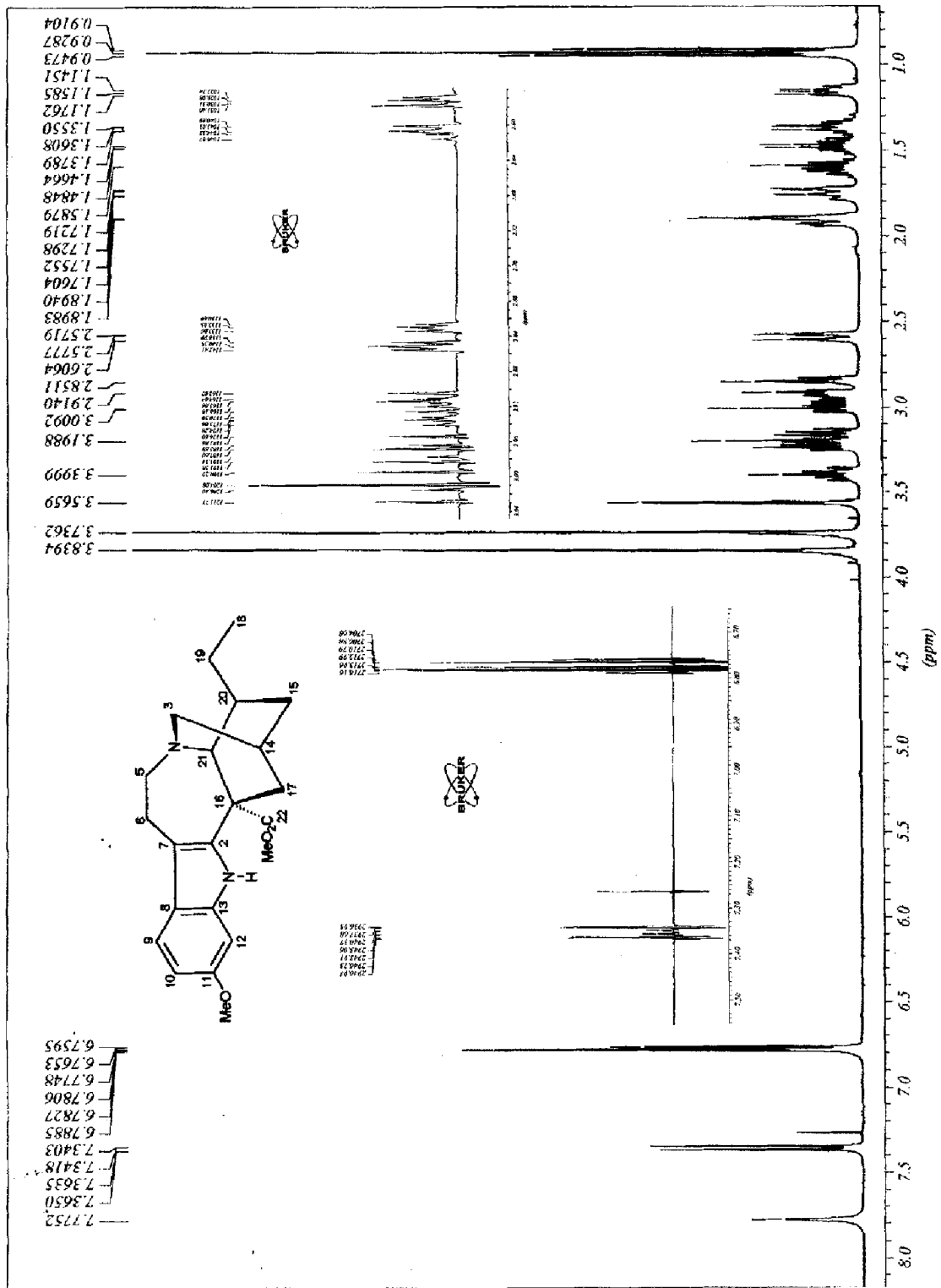


a

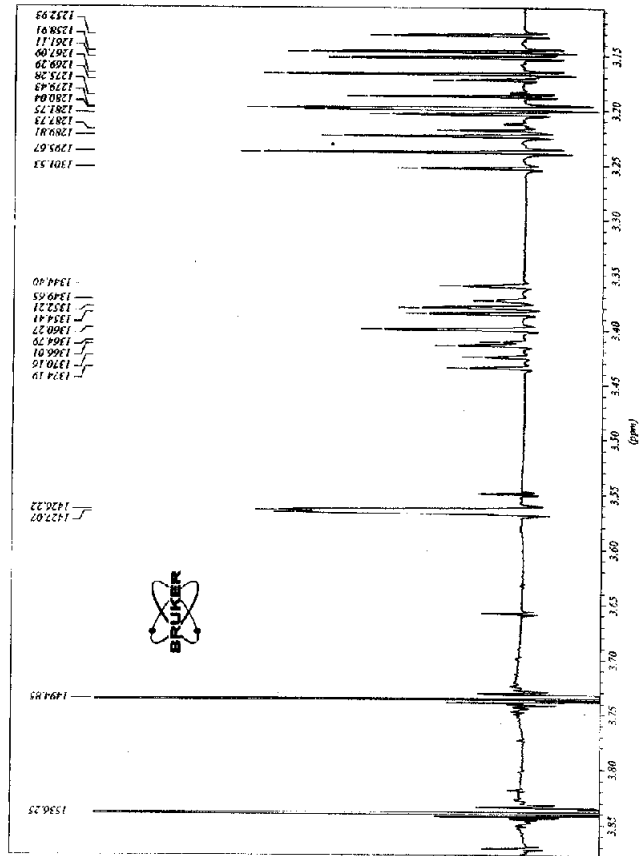
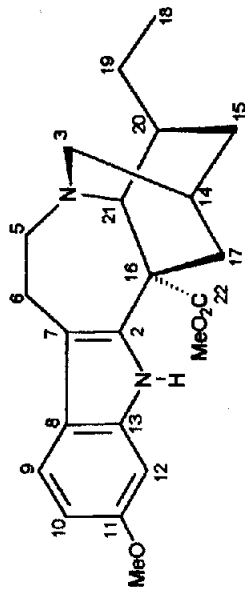
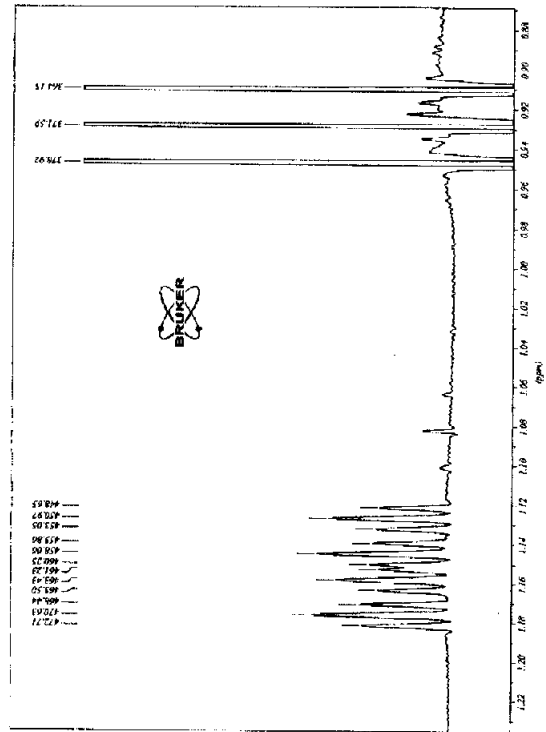
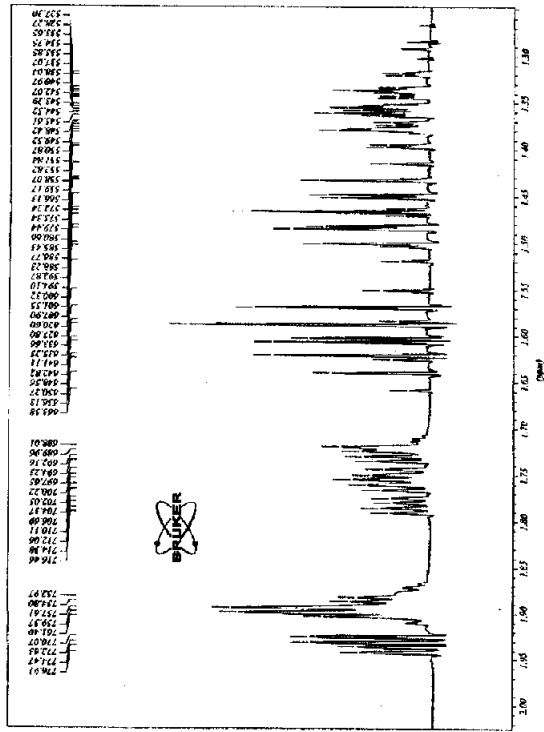


b

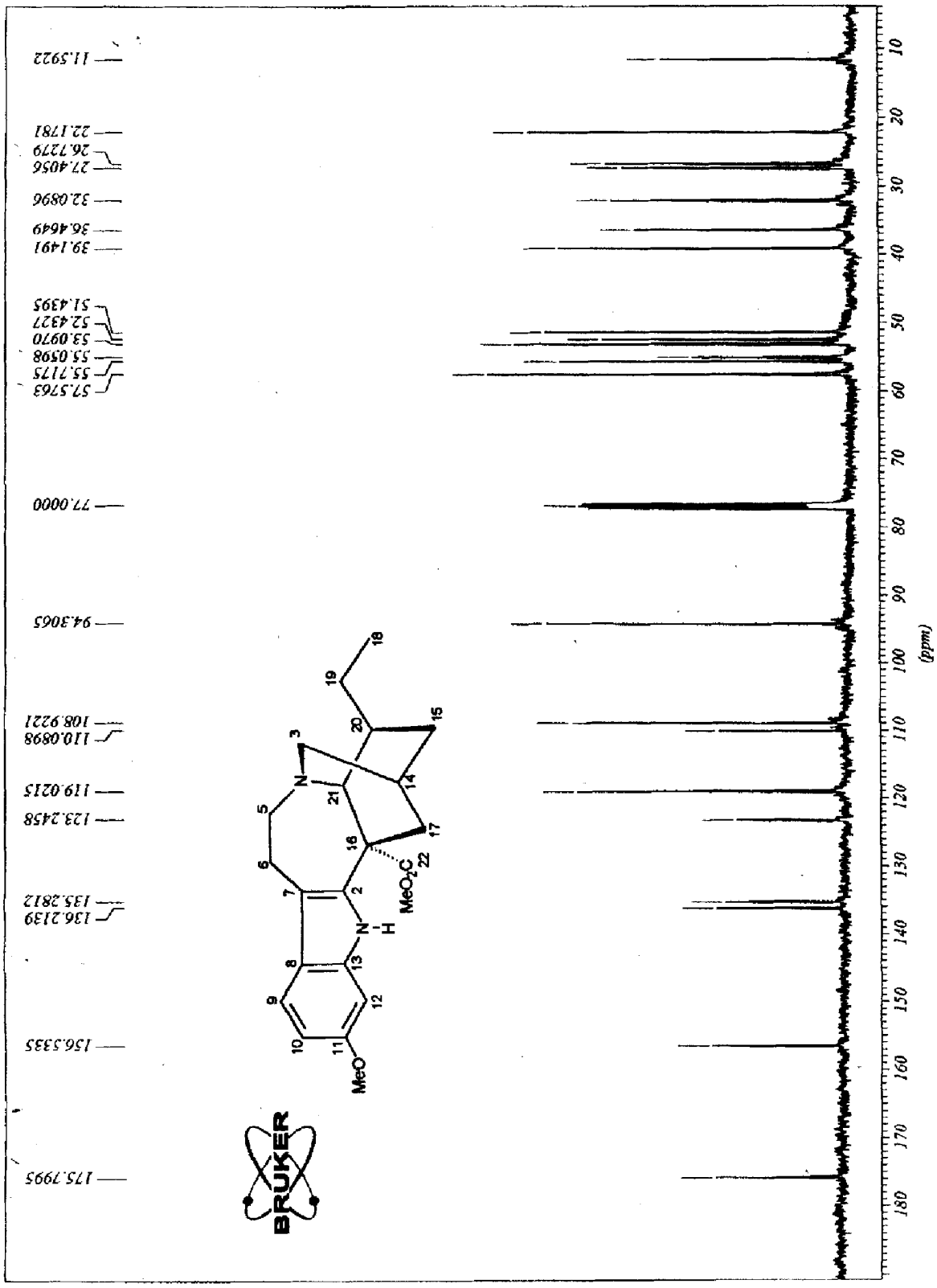
Espectro 16: a – Espectro de IV (KBr) do alcalóide **3. b** – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide **3**.



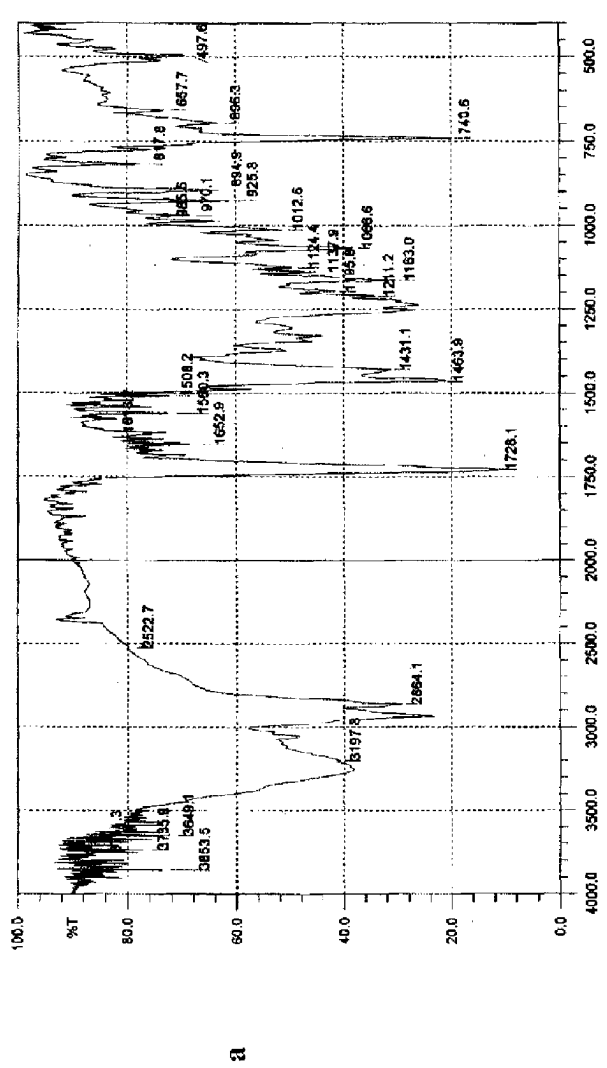
Espectro 17: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do alcalóide 3.



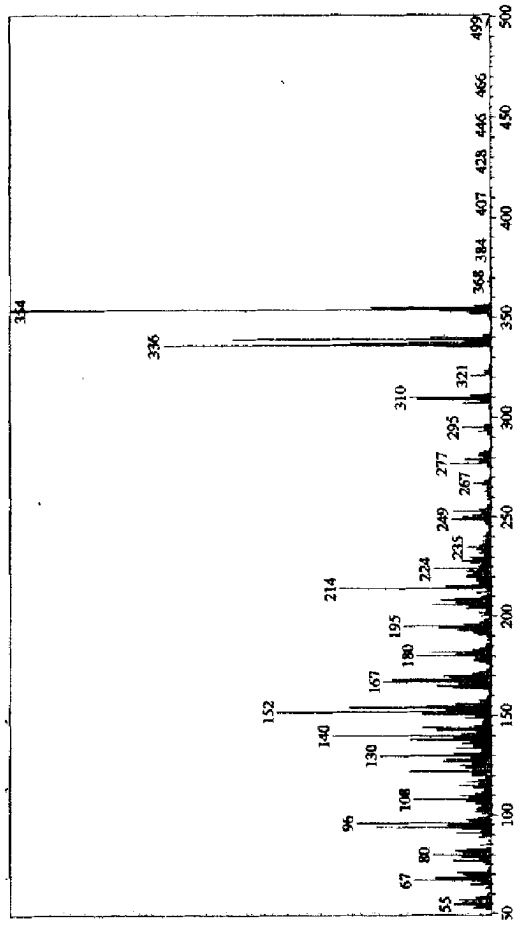
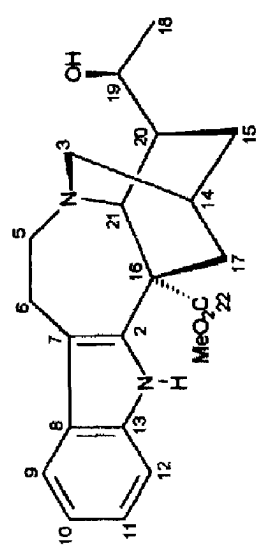
Espectro 18: Ampliação das regiões de δ_H 0,88-1,22; 1,25-2,00 e 3,15-3,85 do espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do alcalóide 3.



Espectro 19: RMN ¹³C-HBBD (100 MHz, CDCl₃) do alcalóide 3.

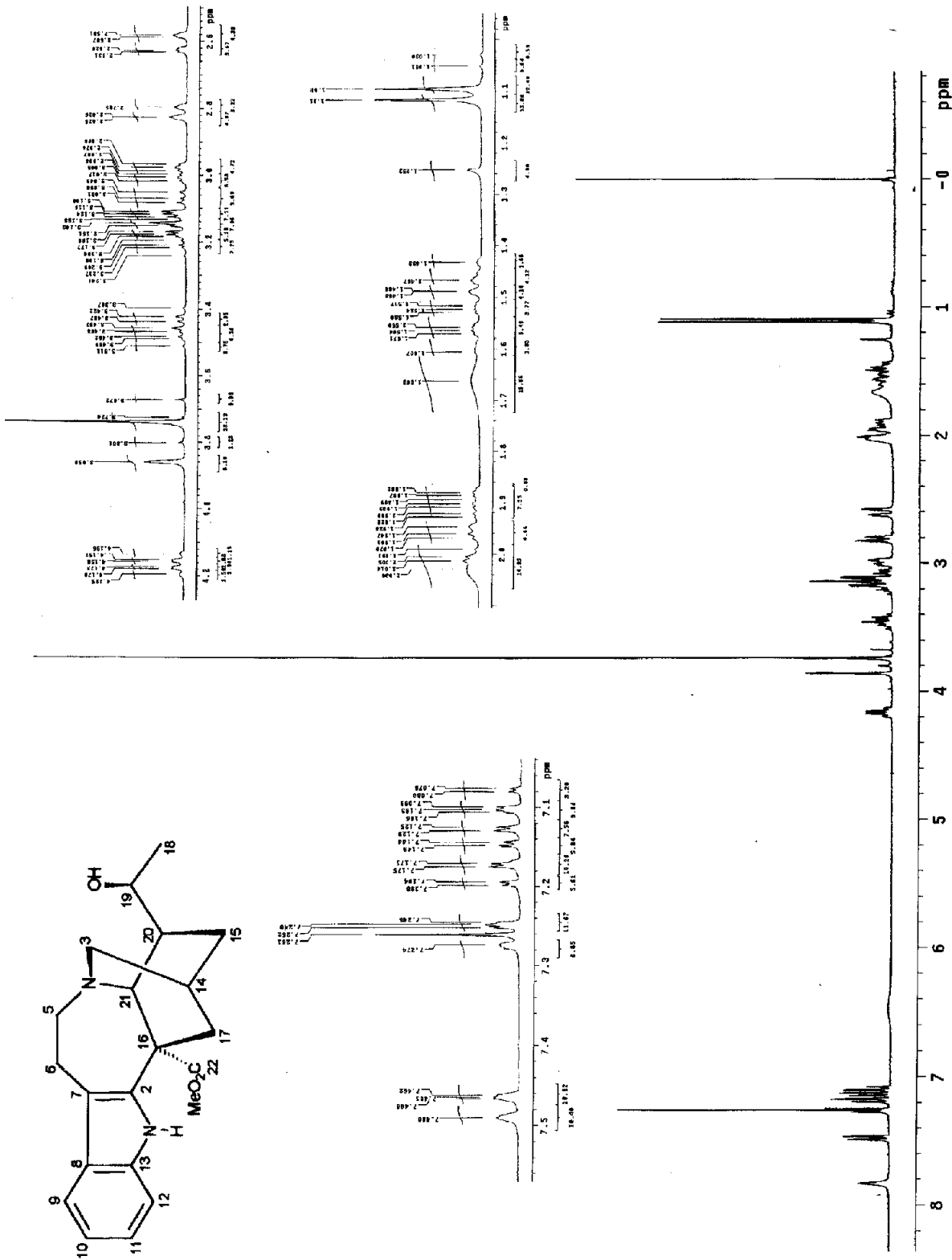


a

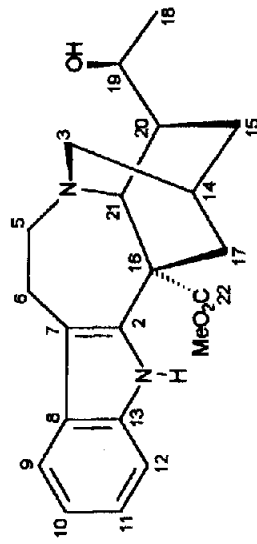
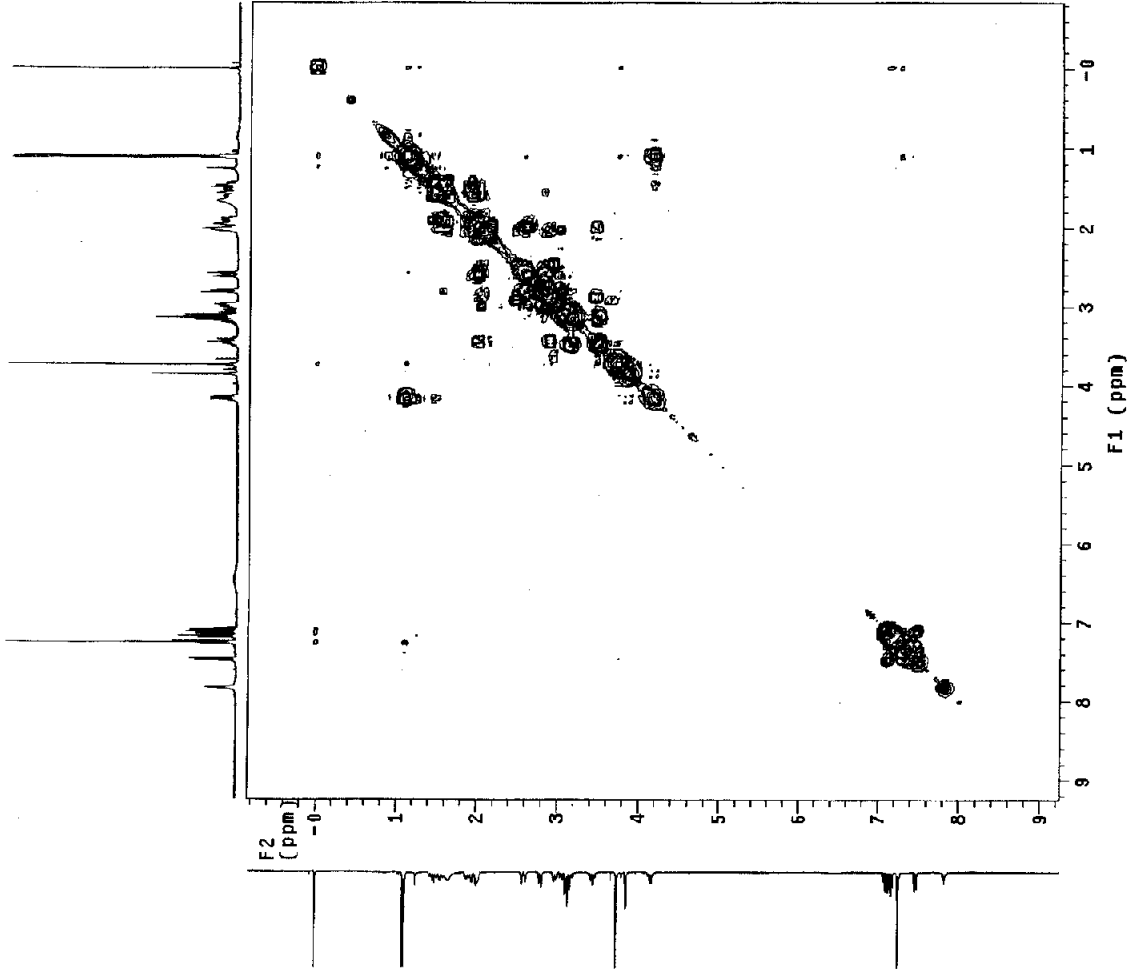


b

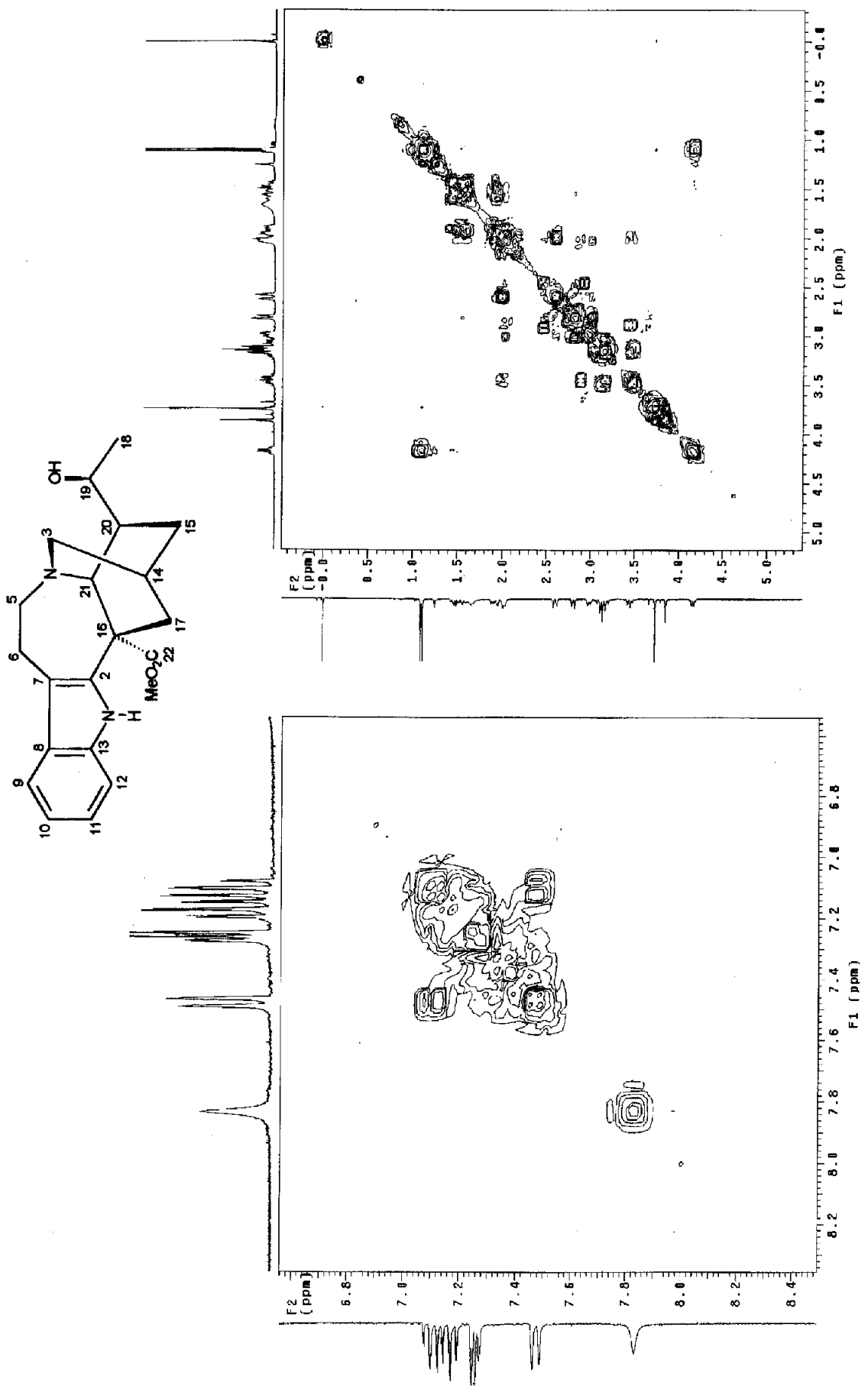
Espectro 20: a – Espectro de IV (KBr) do alcalóide 4. b – EM (ID, 70 eV) do alcalóide 4.



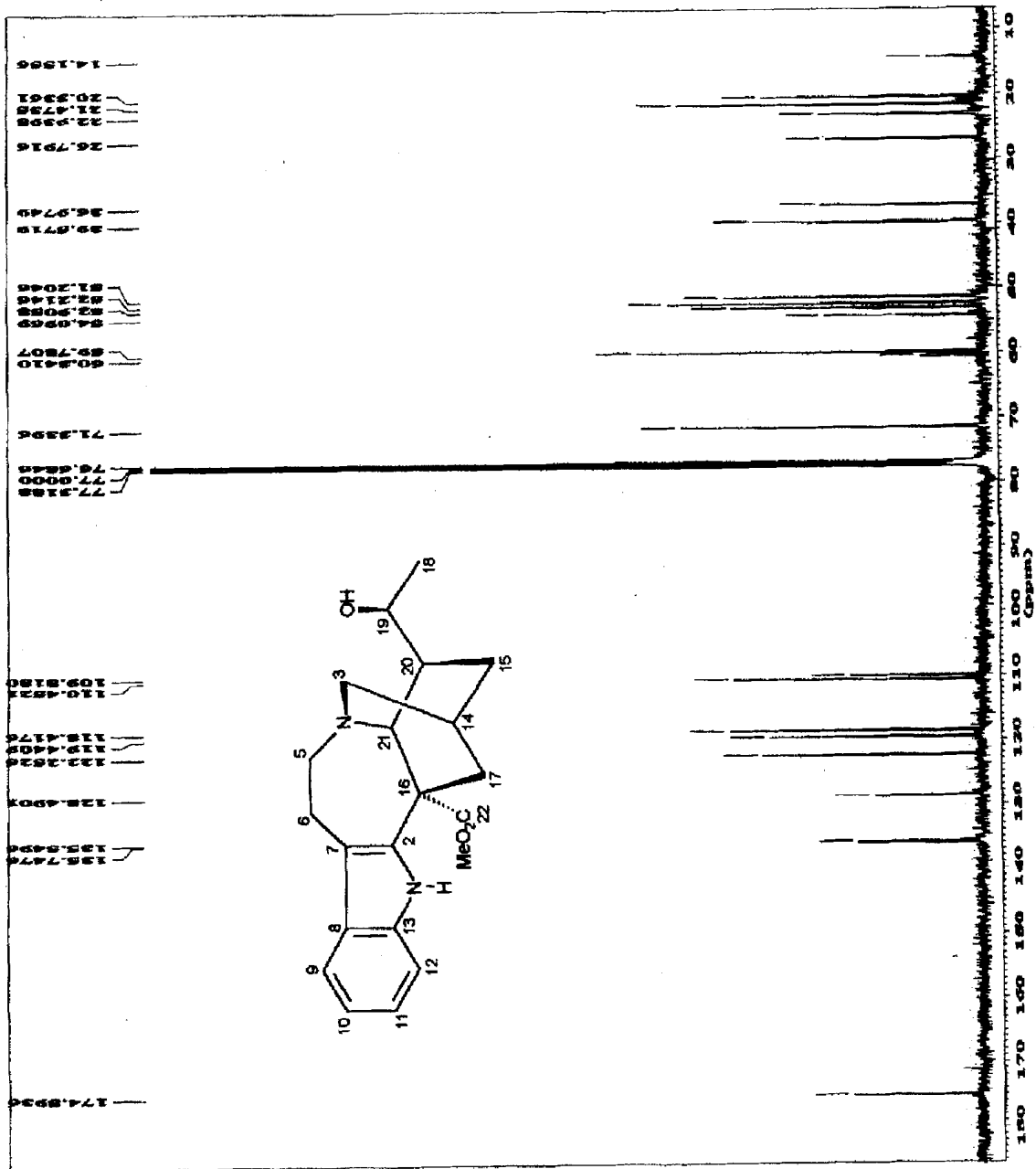
Espectro 21: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do alcalóide 4.



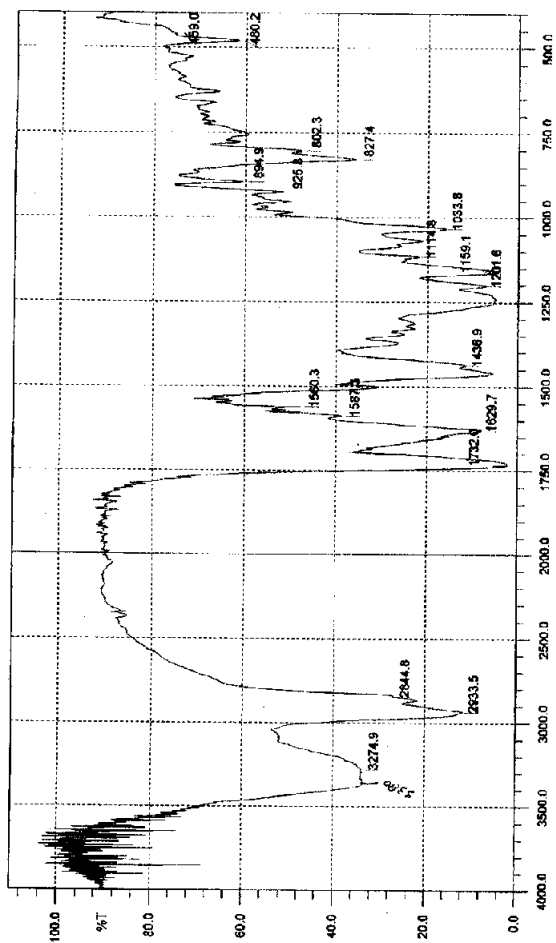
Espectro 22: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do alcalóide 4.



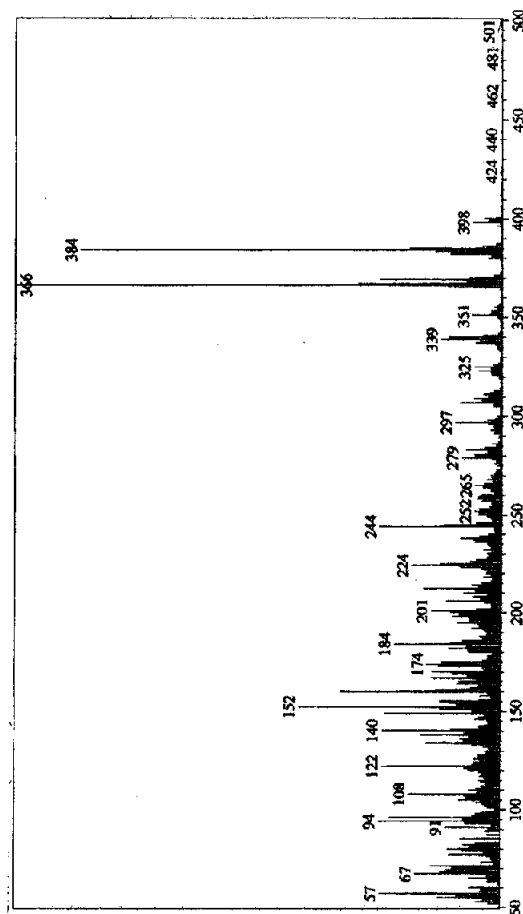
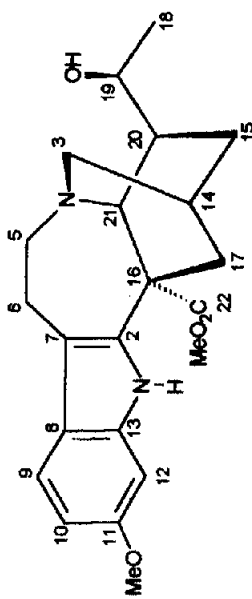
Espectro 23: Ampliação das regiões de δ_{H} 0,0-5,0 e 6,6-8,4 do mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do alcalóide 4.



Espectro 24: RMN ¹³C-HBBD (100 MHz, CDCl₃) do alcalóide 4.

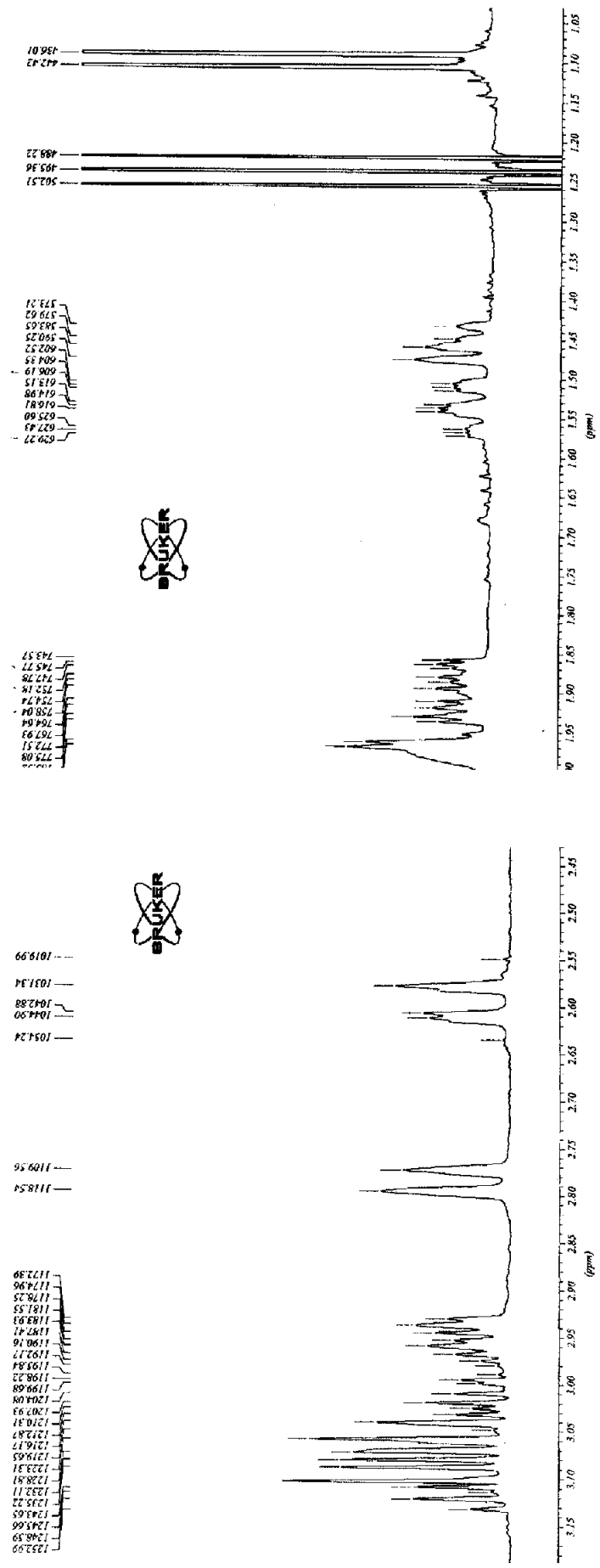
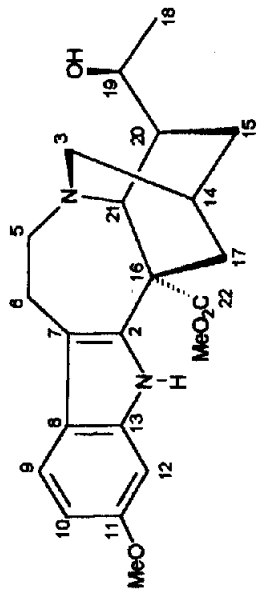


a

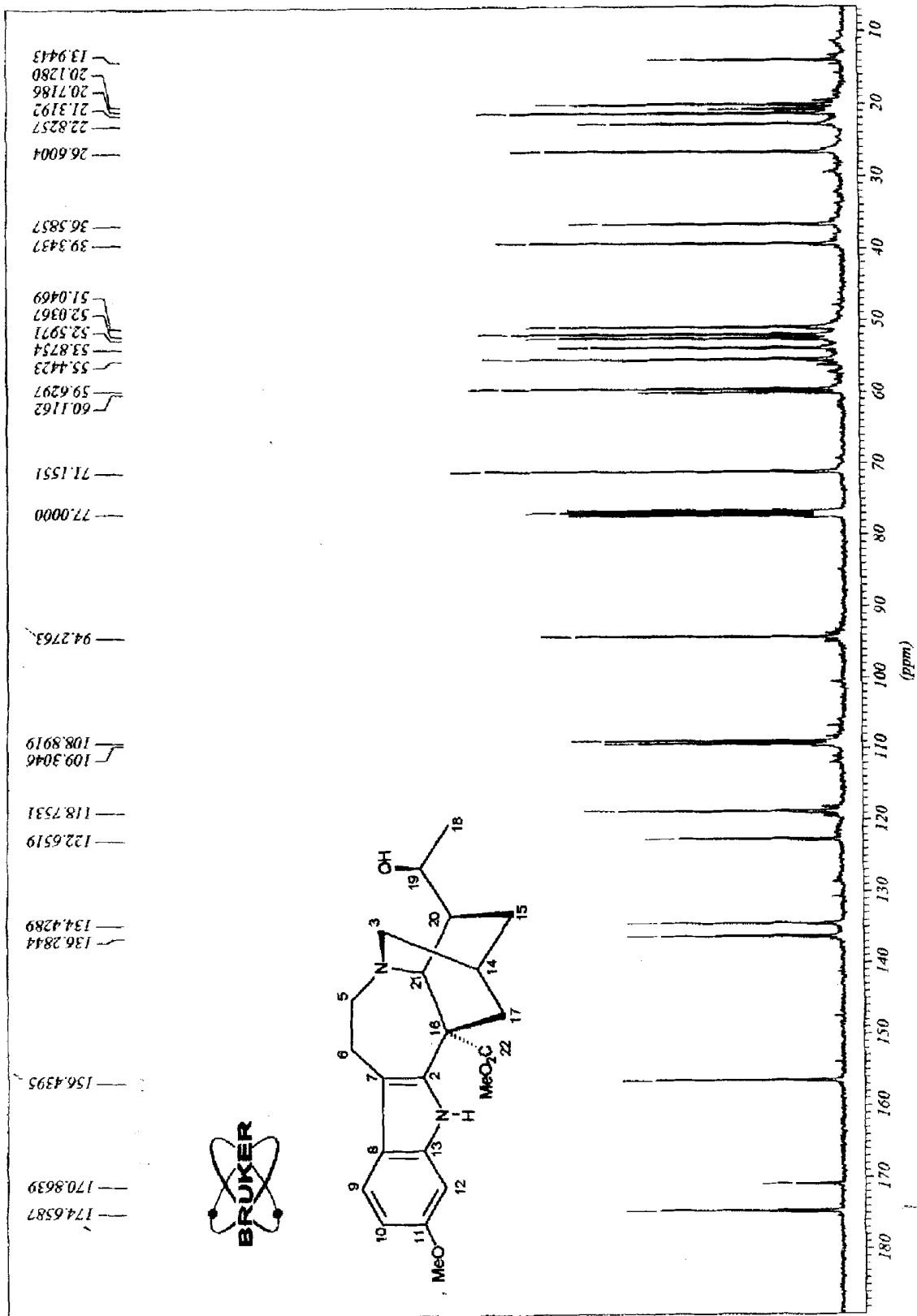


b

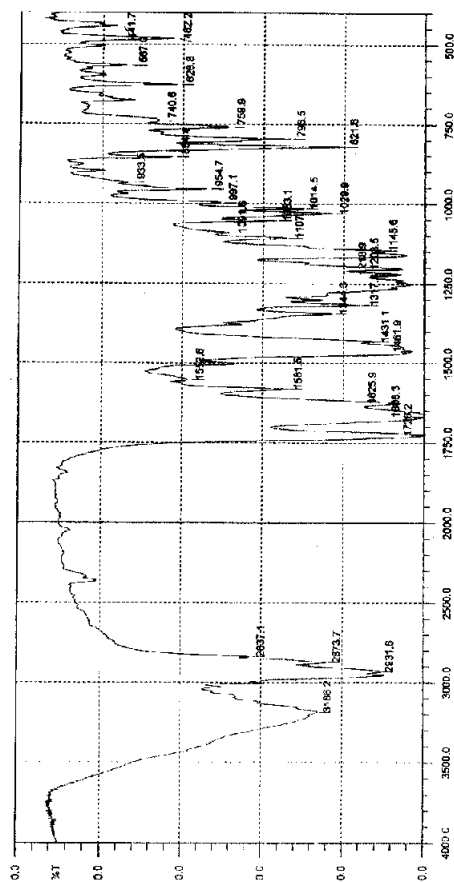
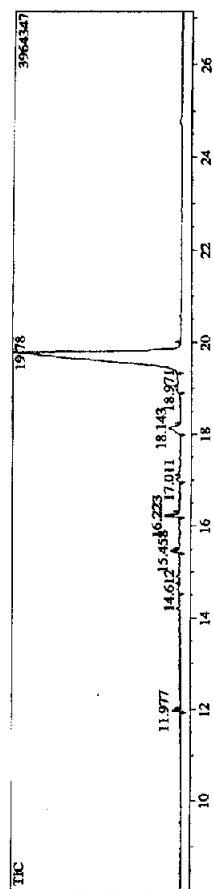
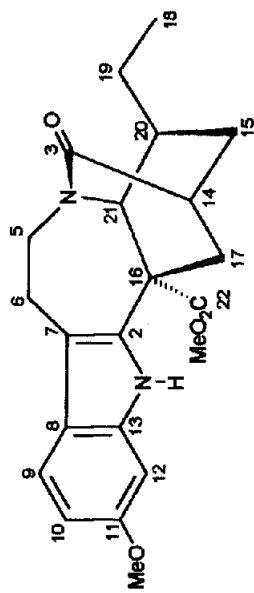
Espectro 25: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide 5. b – EM (ID, 70 eV) do alcalóide 5.



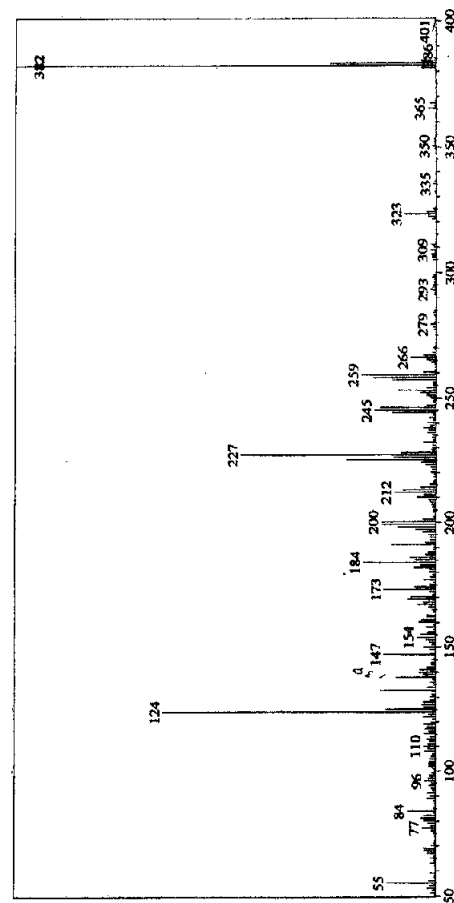
Espectro 27: Ampliação das regiões de δ_H 1,05-2,00 e 2,45-3,20 do espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide 5.



Espectro 28: RMN ¹³C-HBBD (100 MHz, CDCl₃) do alcalóide 5.

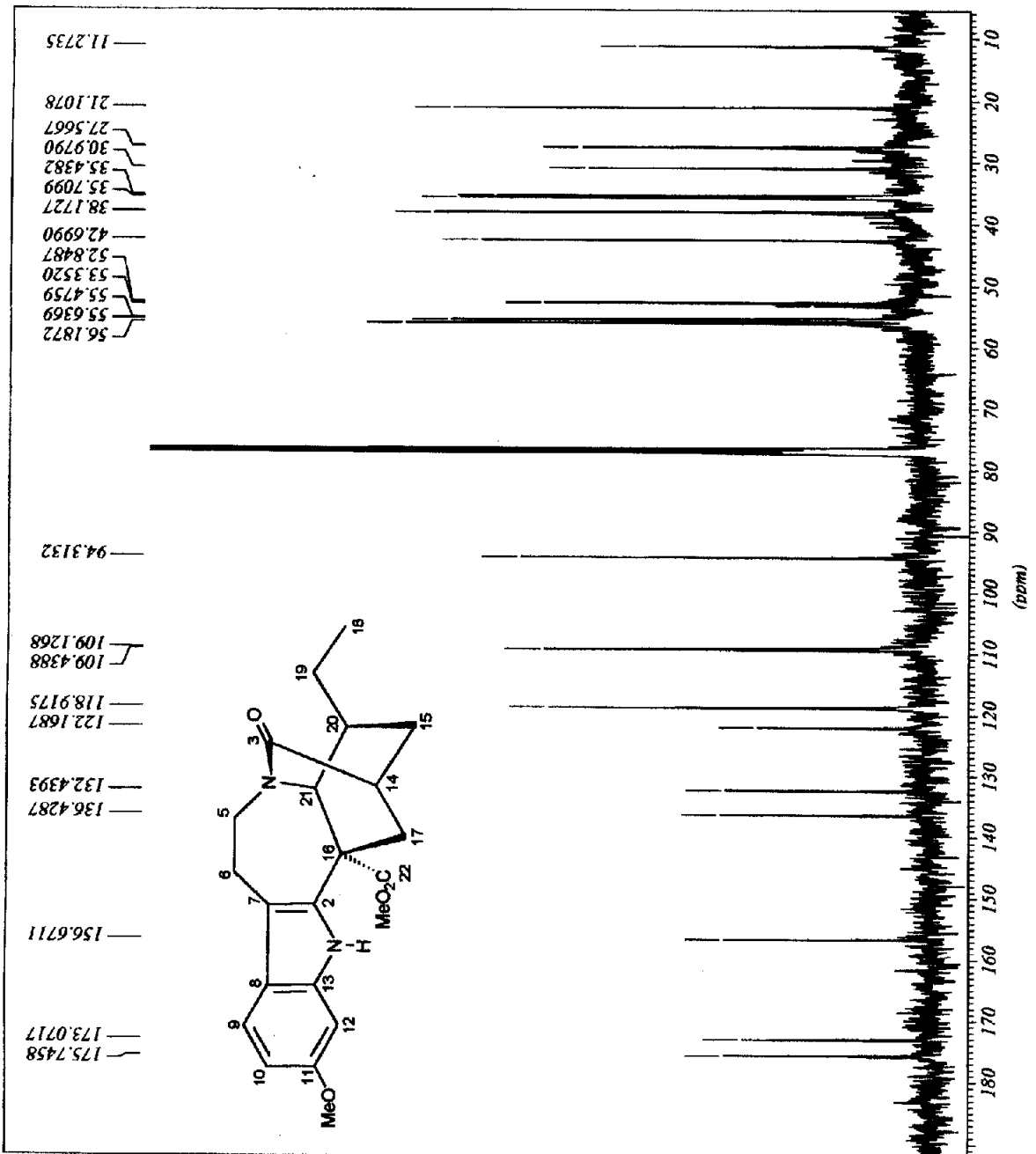


a

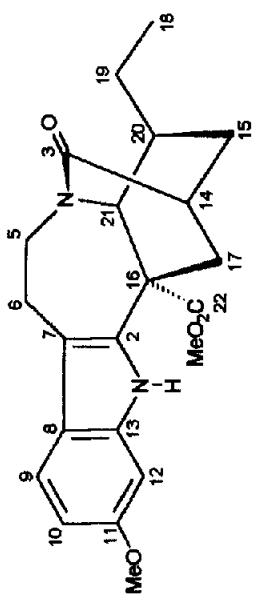
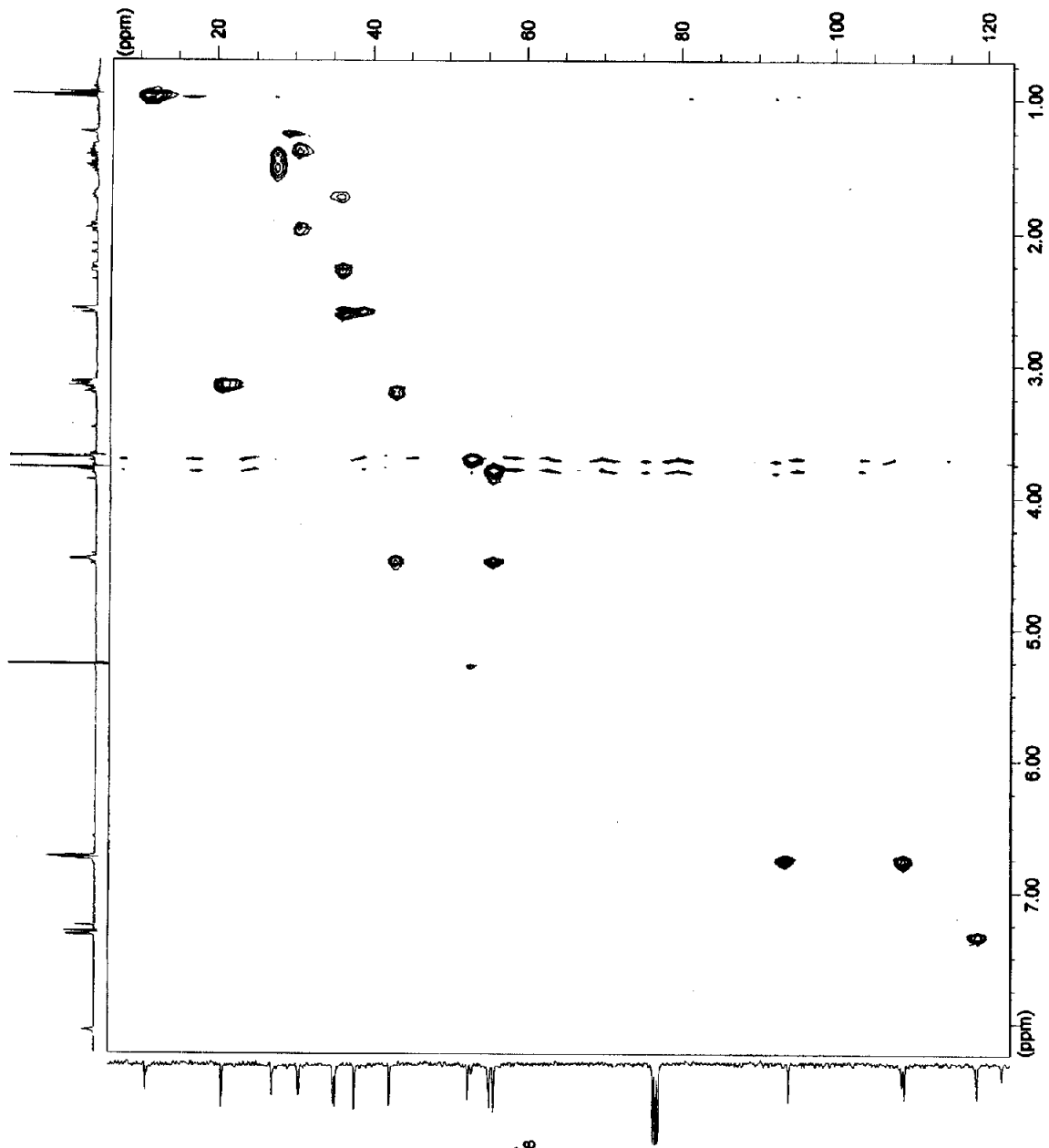


b

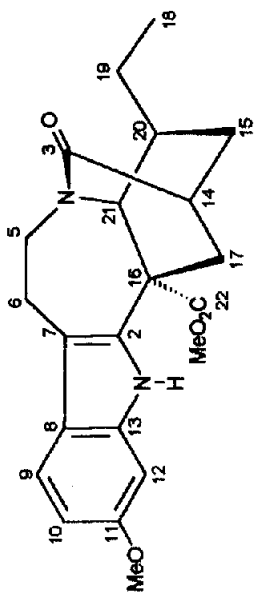
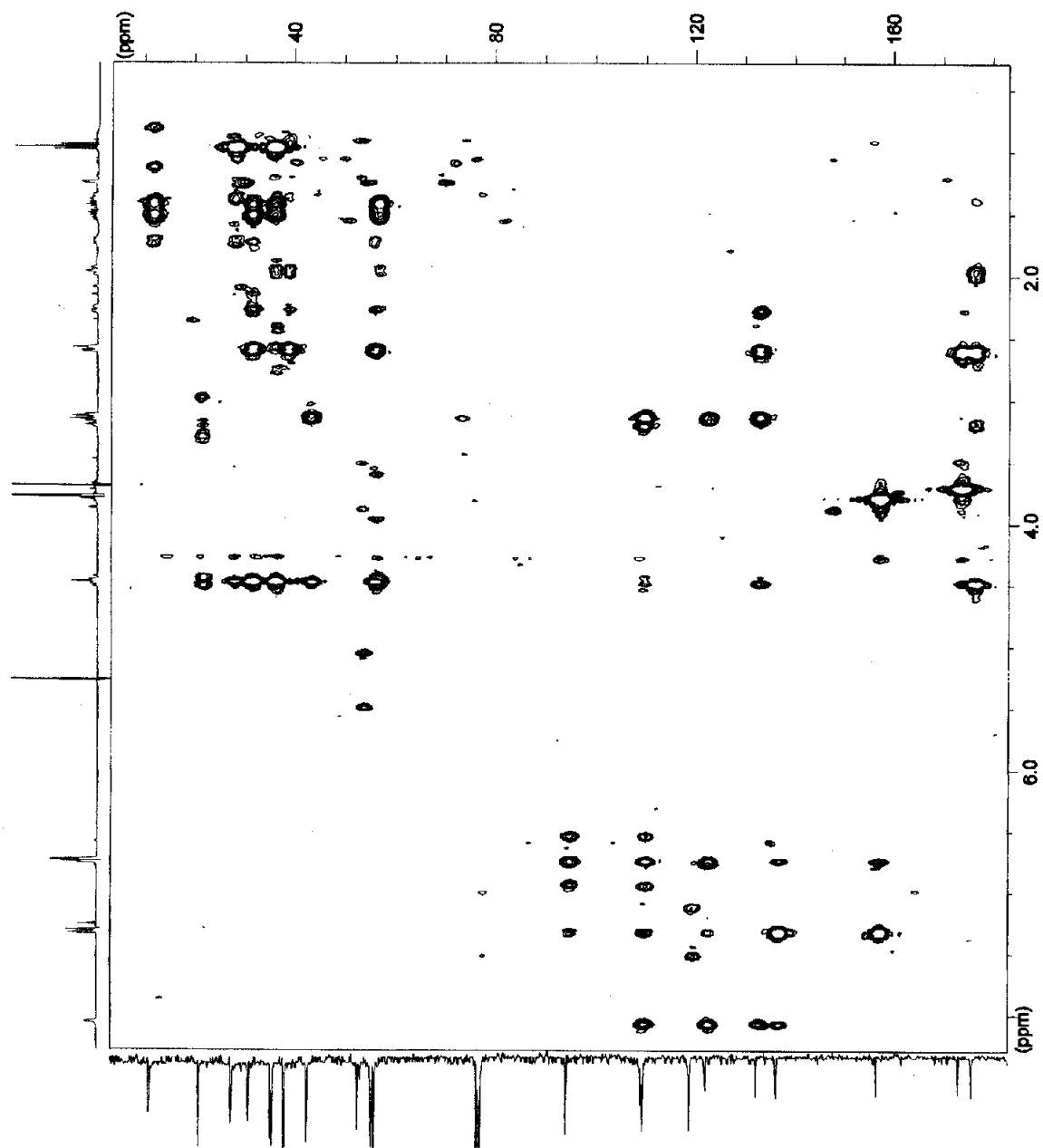
Espectro 29: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide 6. b – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide 6.



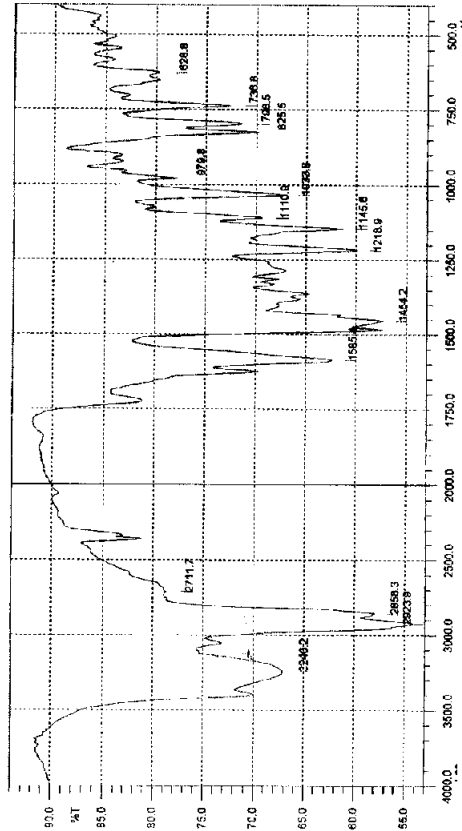
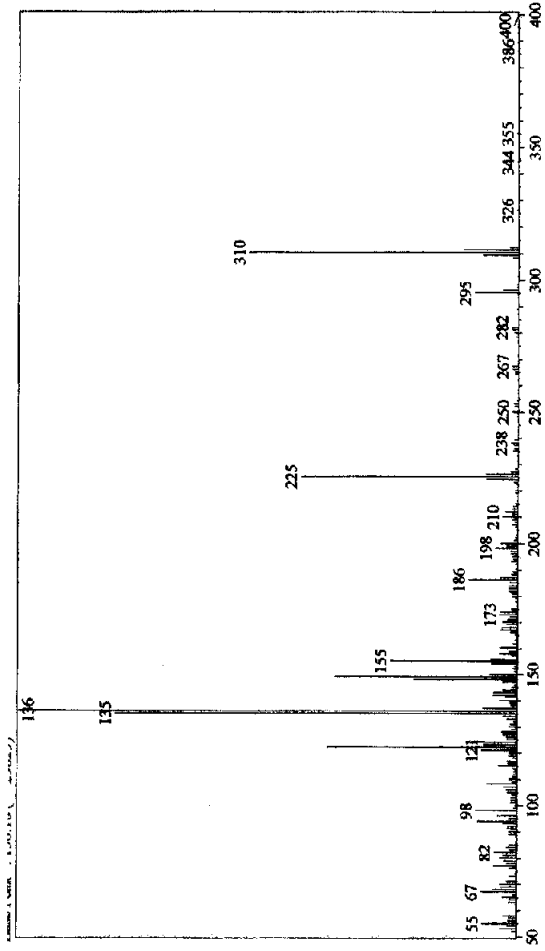
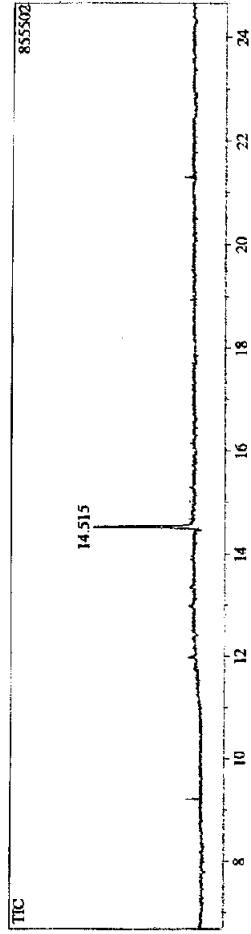
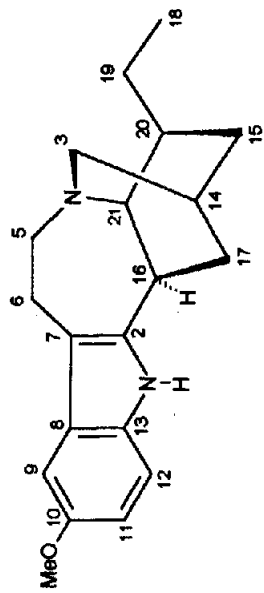
Espectro 32: RMN ¹³C-HBBD (100 MHz, CDCl₃) do alcalóide 6.



Espectro 33: Mapa de correlação heteronuclear HMQC (CDCl₃) do alcalóide **6**.



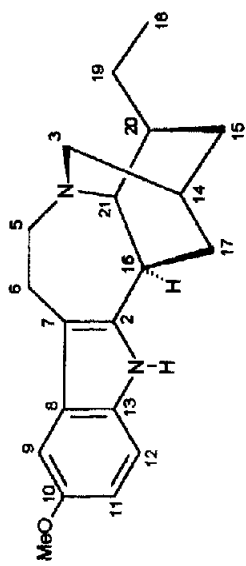
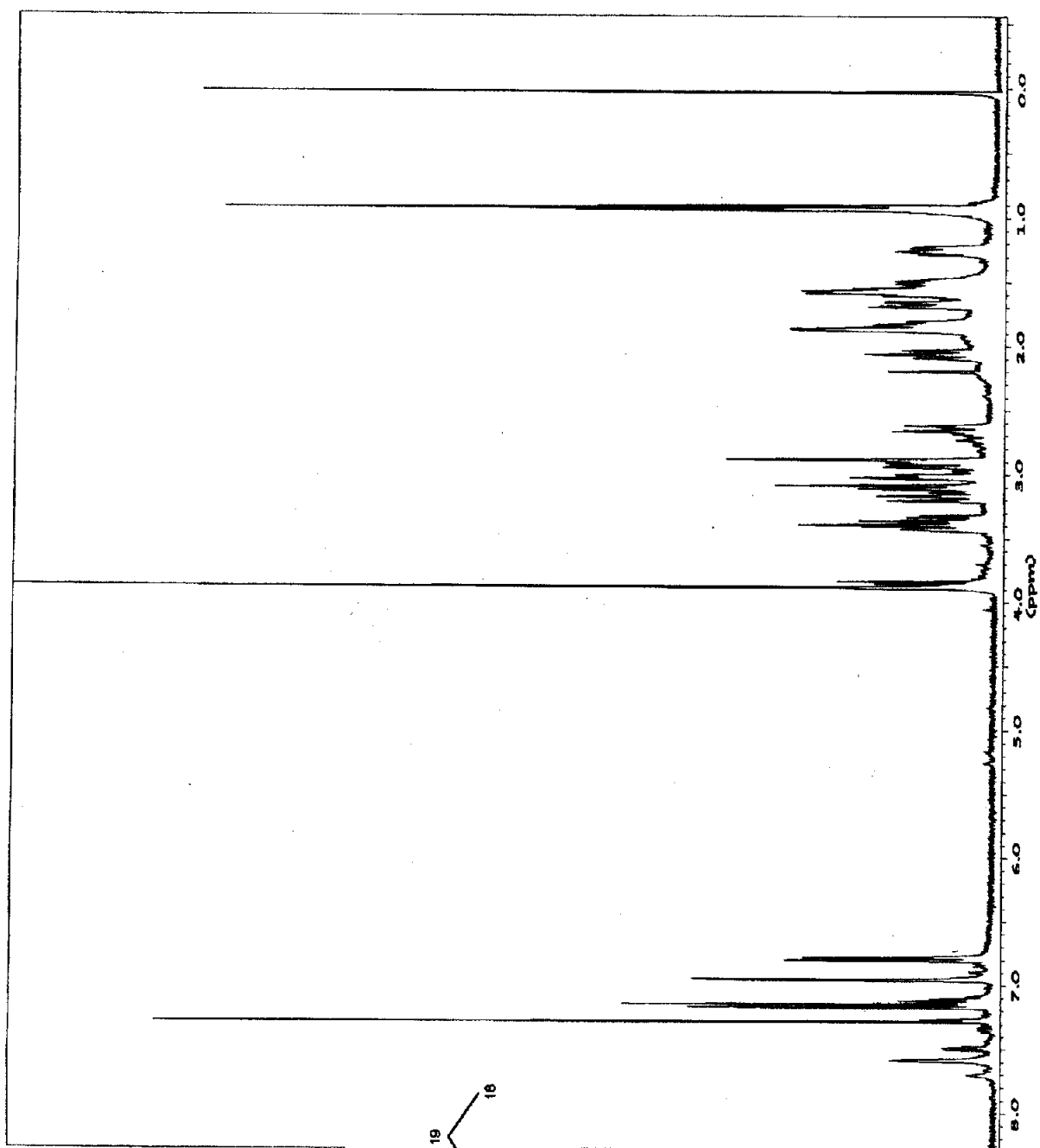
Espectro 34: Mapa de correlação heteronuclear HMBC (CDCl₃) do alcalóide 6.



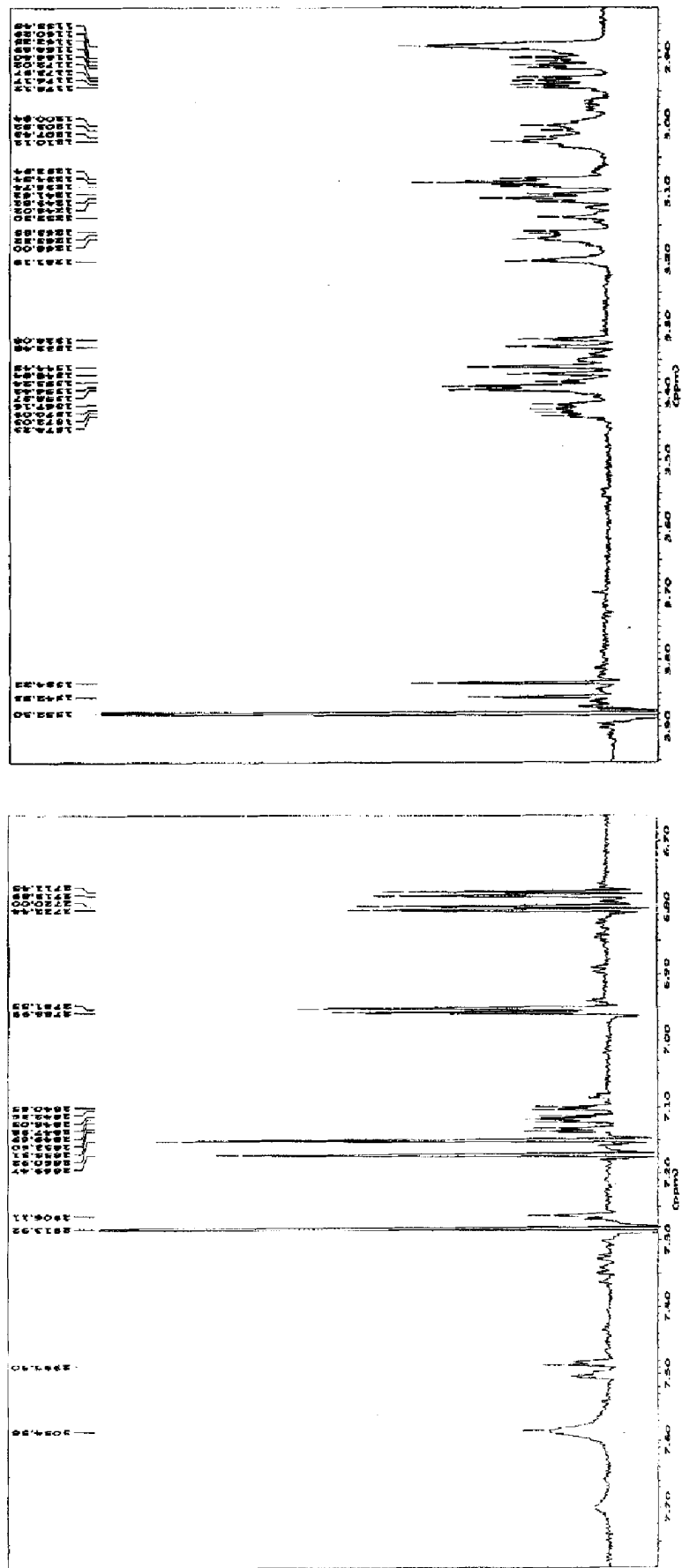
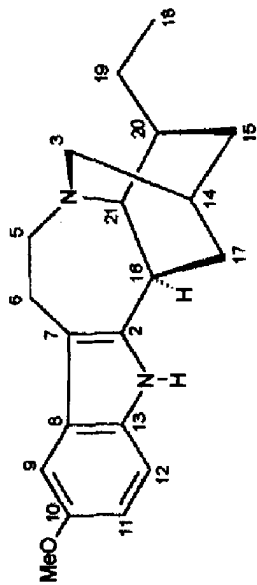
a

b

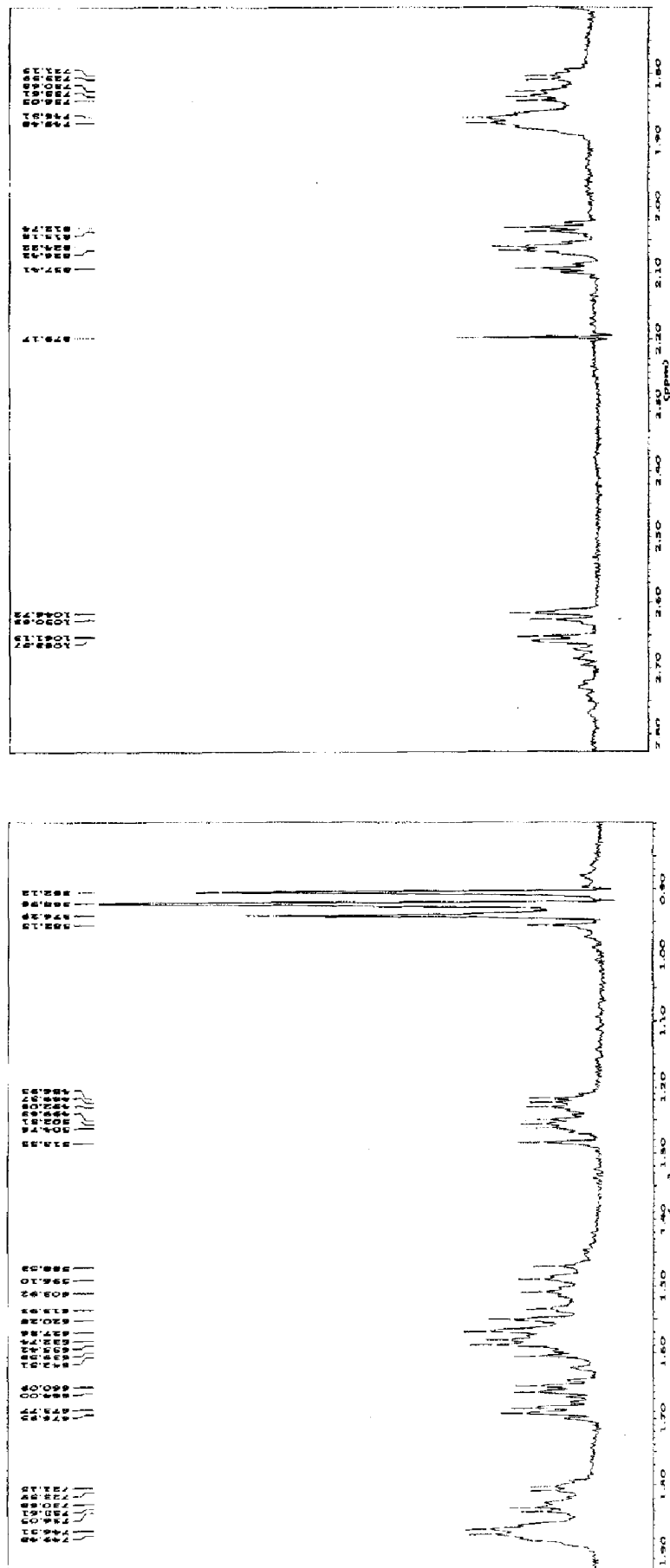
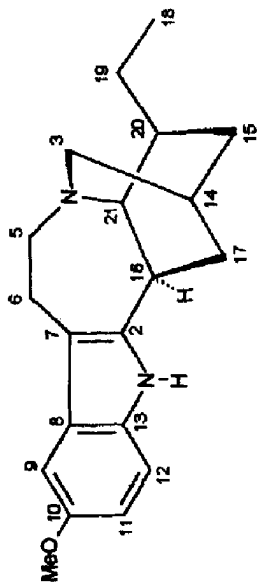
Espectro 35: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide 7. **b** – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide 7.



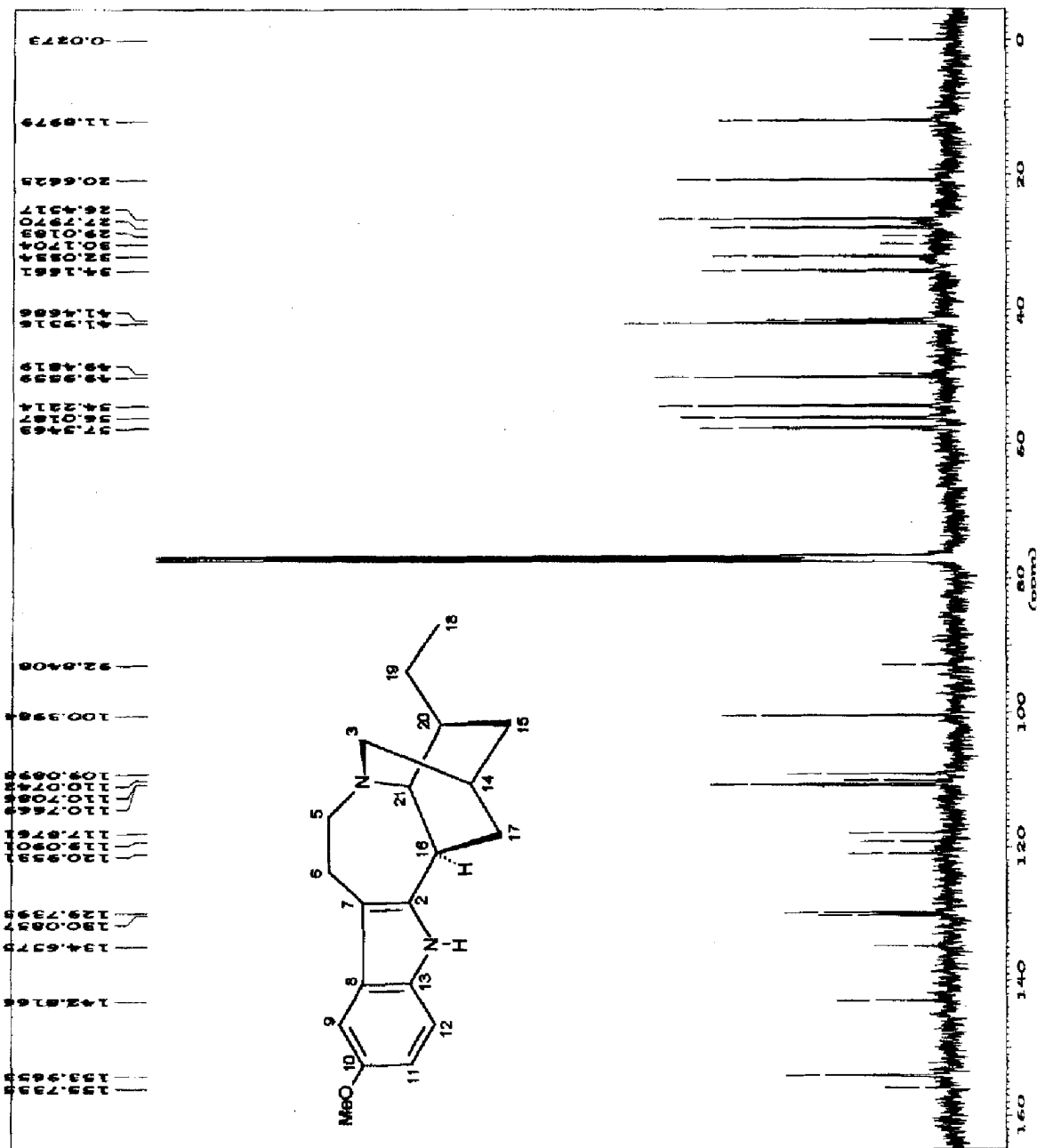
Espectro 36: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 7.



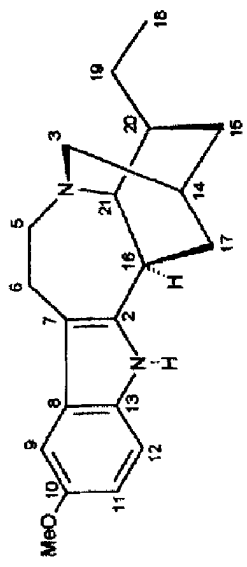
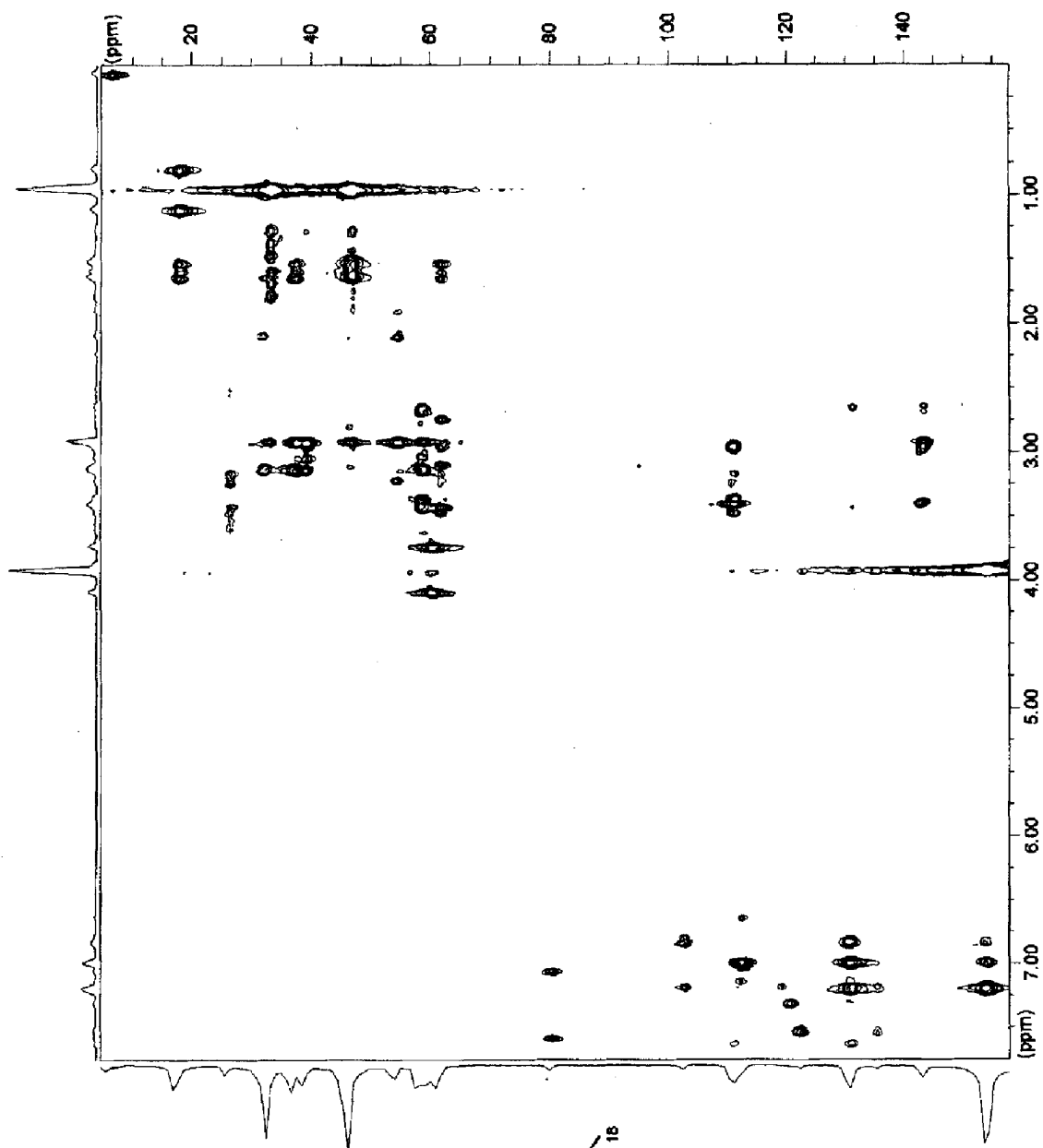
Espectro 37: Ampliação das regiões de δ_H 6,70-7,75 e 2,85-3,95 do espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do alcalóide 7.



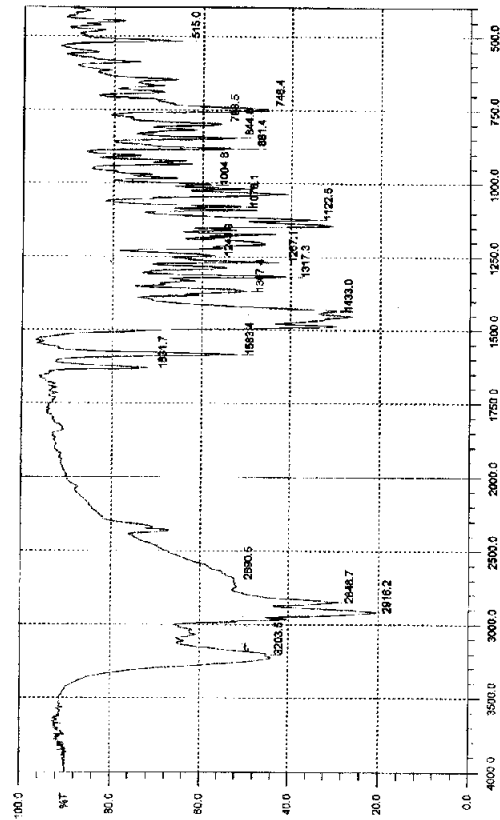
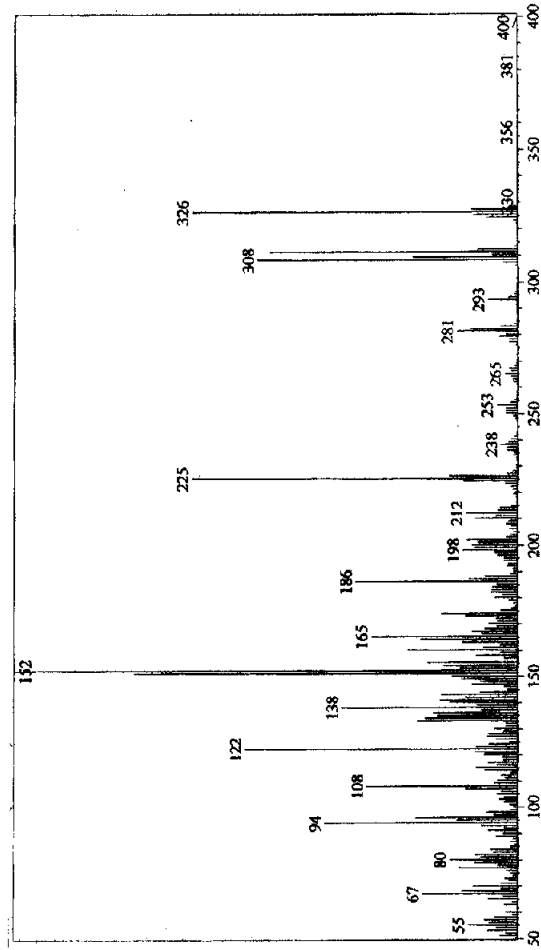
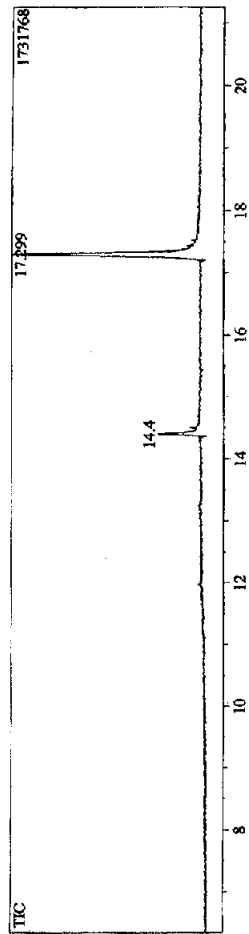
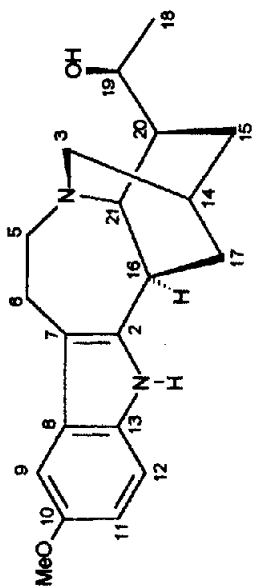
Espectro 38: Ampliação das regiões de δ_H 0,90-1,90 e 1,70-2,80 do espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do alcalóide 7.



Espectro 39: RMN ^{13}C -HBB (100 MHz, CDCl_3) do alcalóide 7.



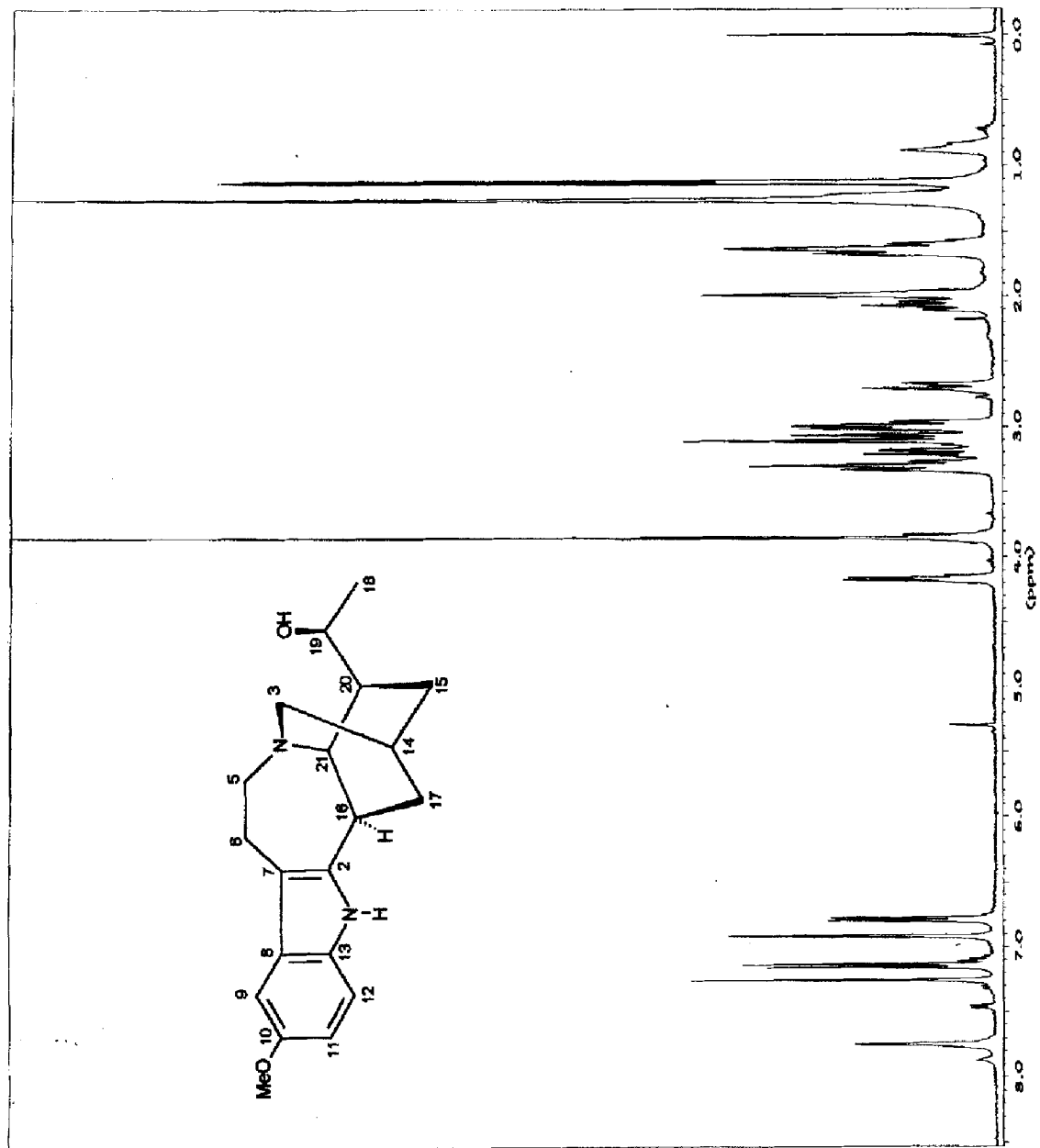
Espectro 40: Mapa de correlação heteronuclear HMBC (CDCl₃) do alcalóide 7.



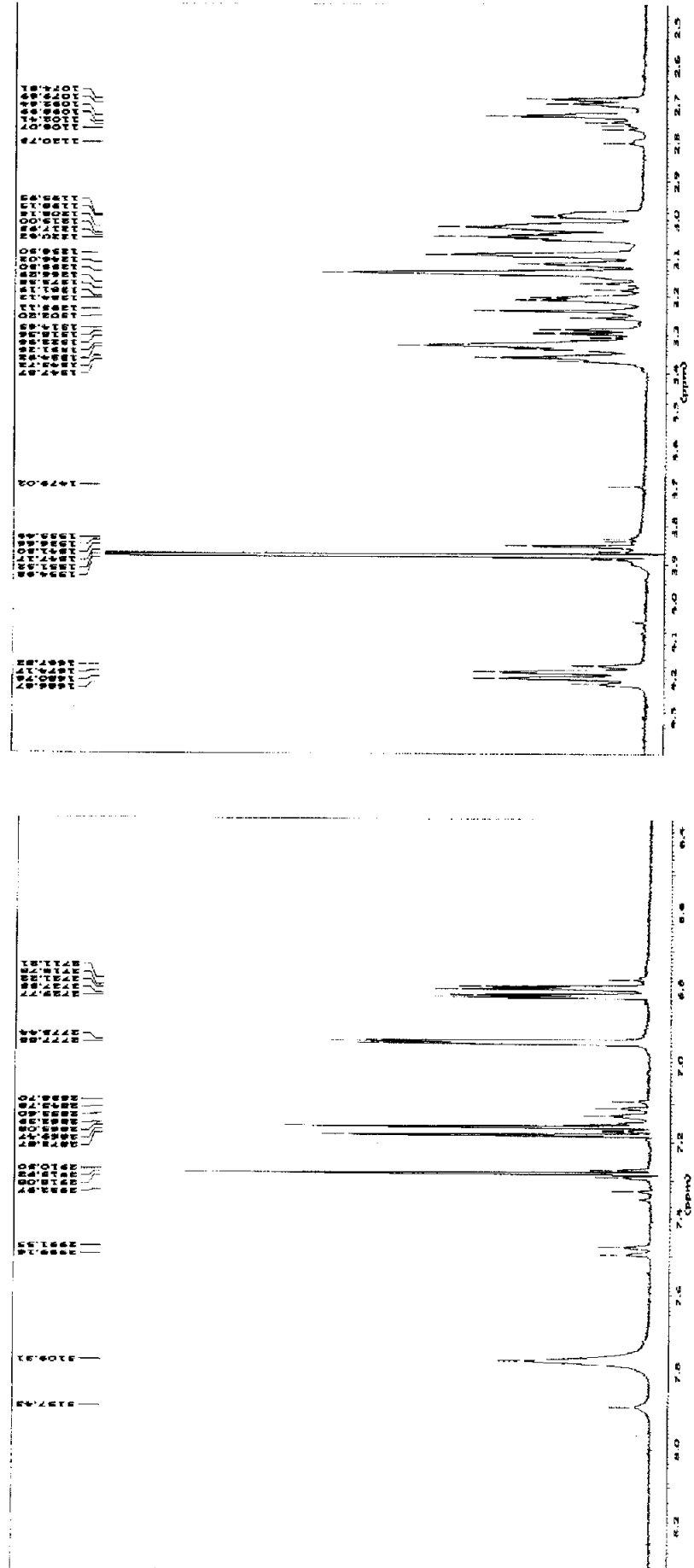
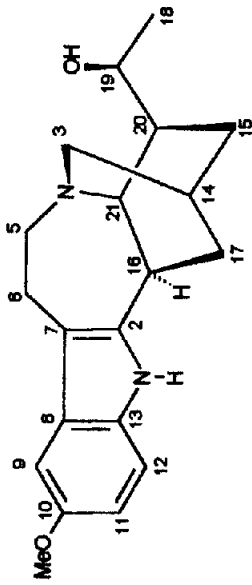
a

b

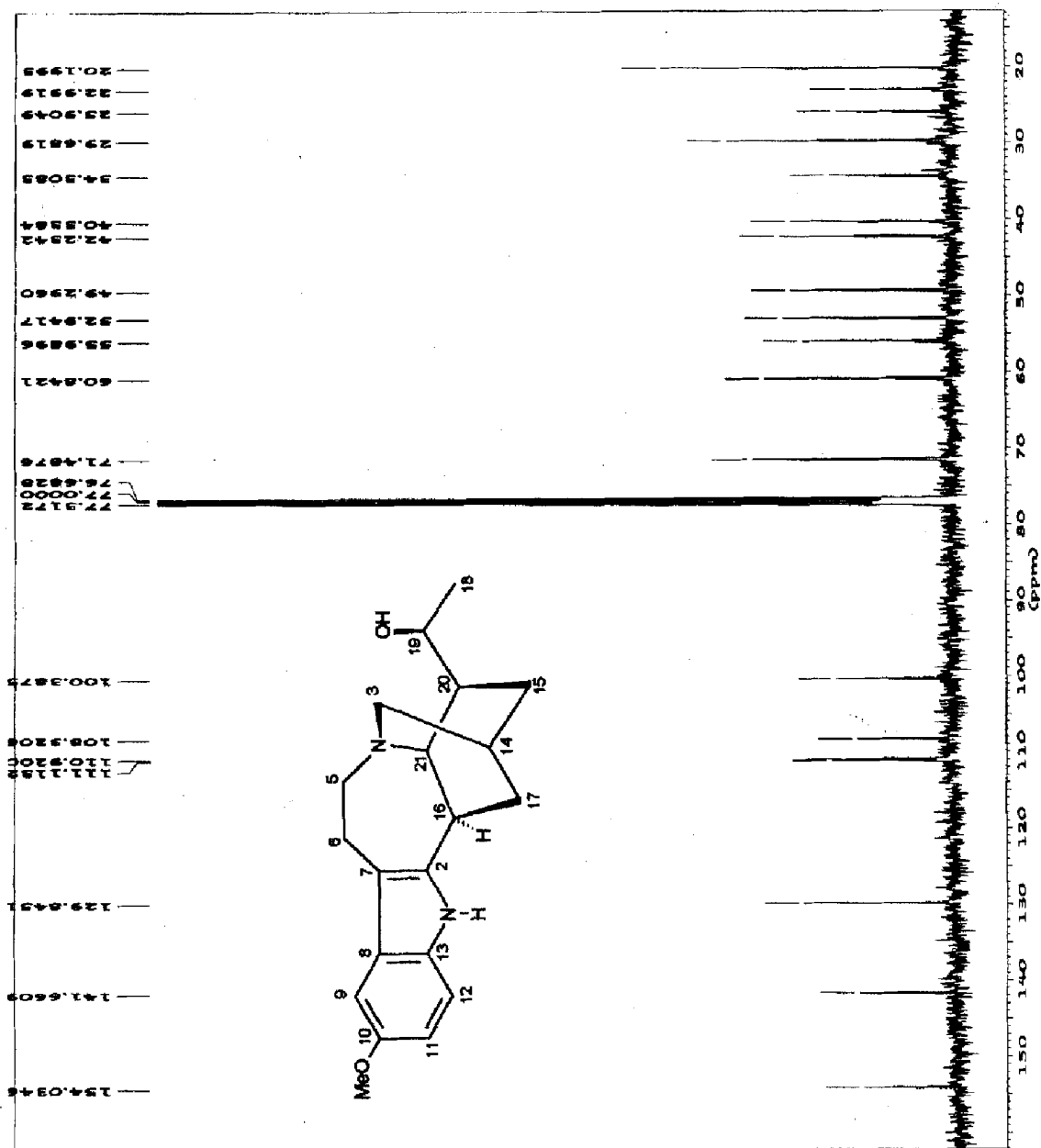
Espectro 41: a – Espectro de IV (KBr) do alcalóide **8**. **b** – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide **8**.



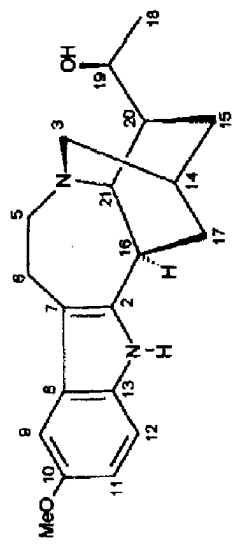
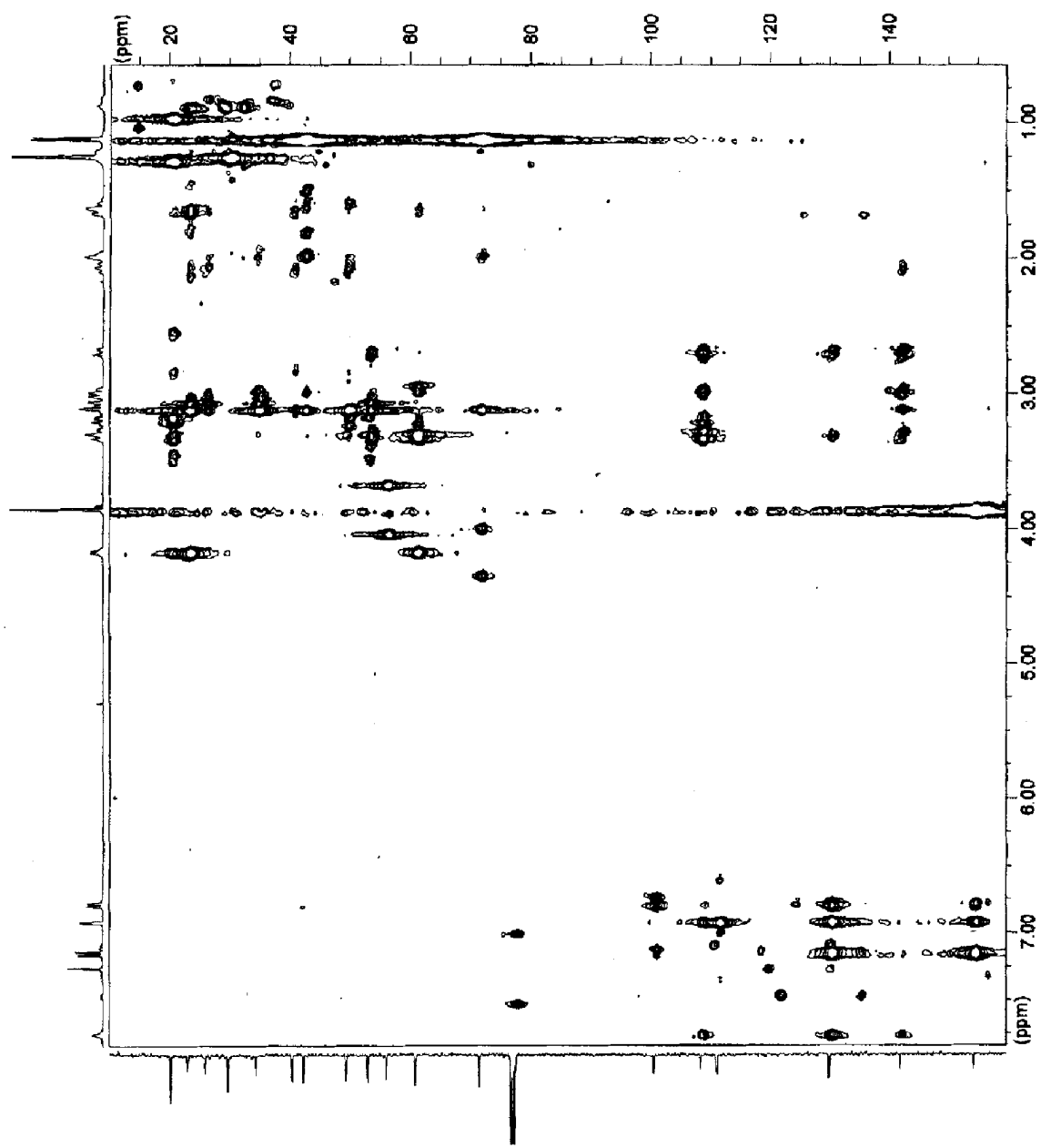
Espectro 42: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do alcalóide 8.



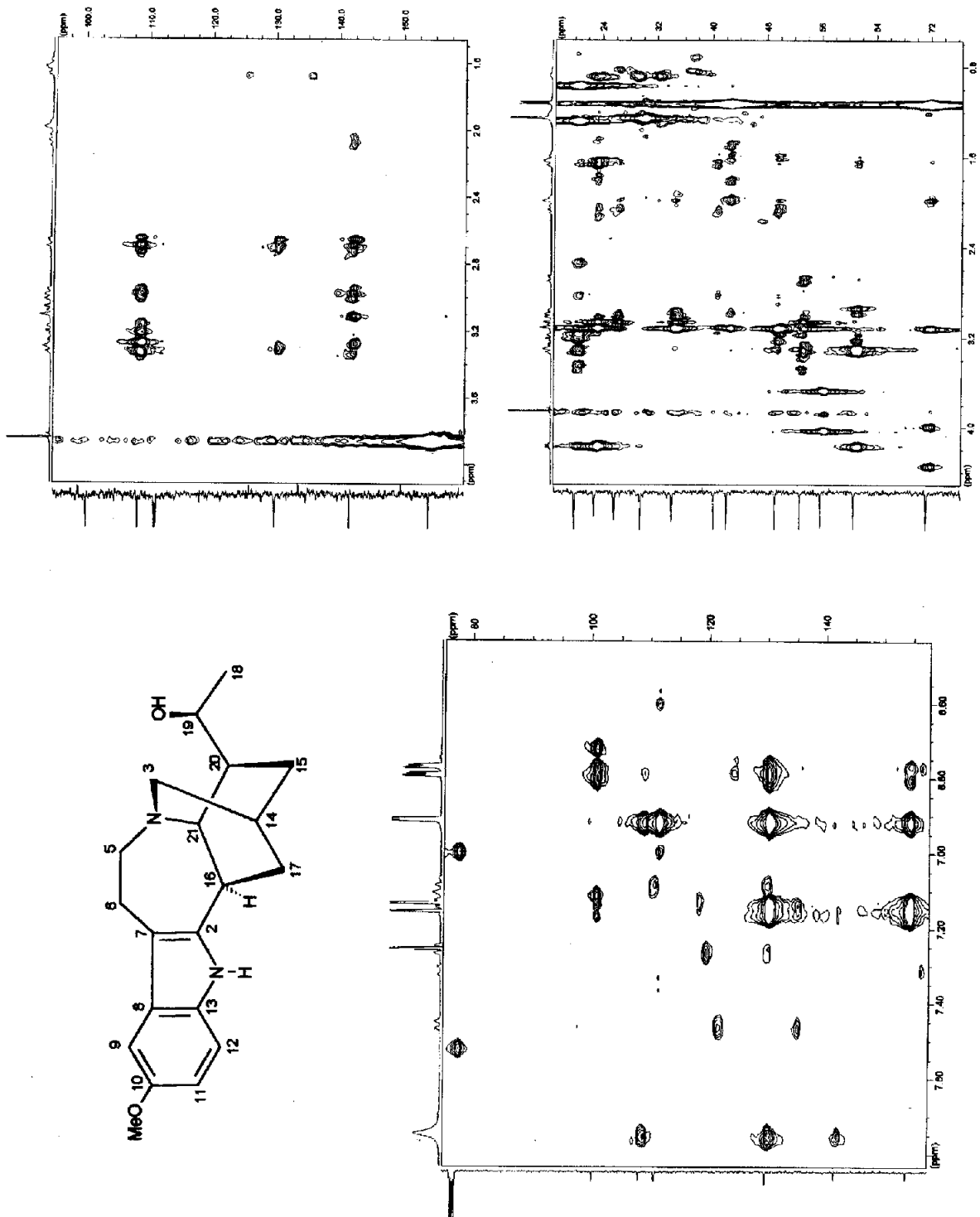
Espectro 43: Ampliação das regiões de δ_{H} 2.5-4.3 e 6.4-8.2 do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 8.



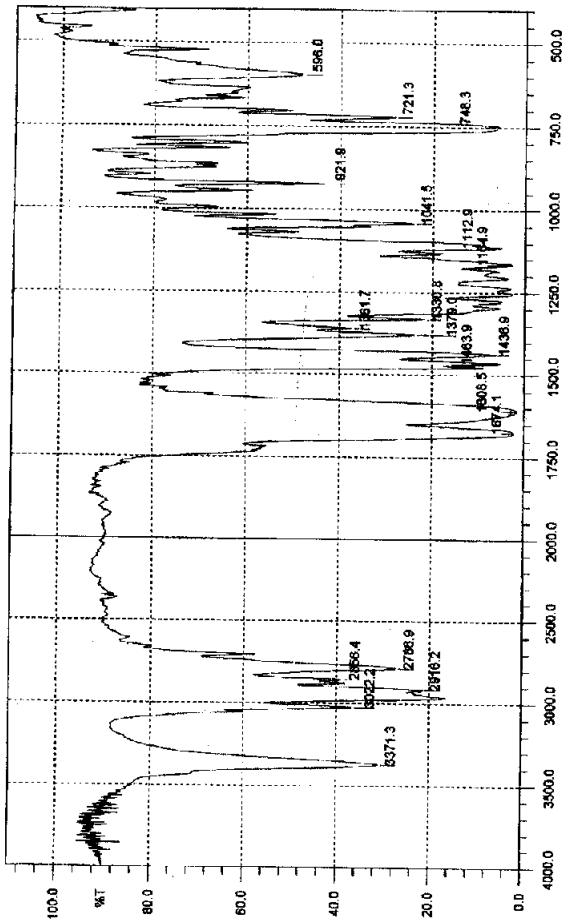
Espectro 44: RMN ^{13}C -HBB (100 MHz, CDCl_3) do alcalóide 8.



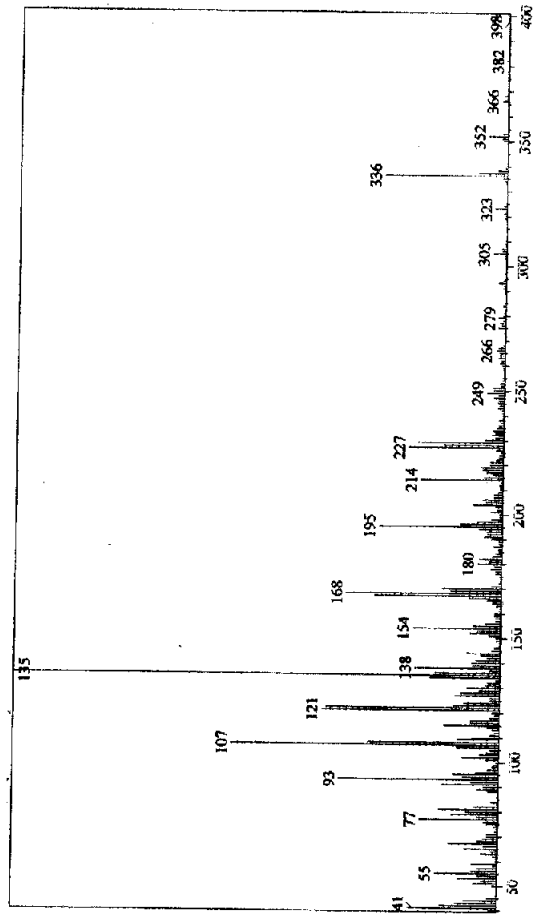
Espectro 45: Mapa de correlação heteronuclear HMBC (CDCl₃) do alcalóide 8.



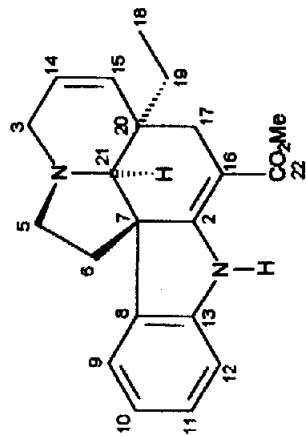
Espectro 46: Ampliações do mapa de correlação heteronuclear HMBC (CDCl₃) do alcalóide 8.



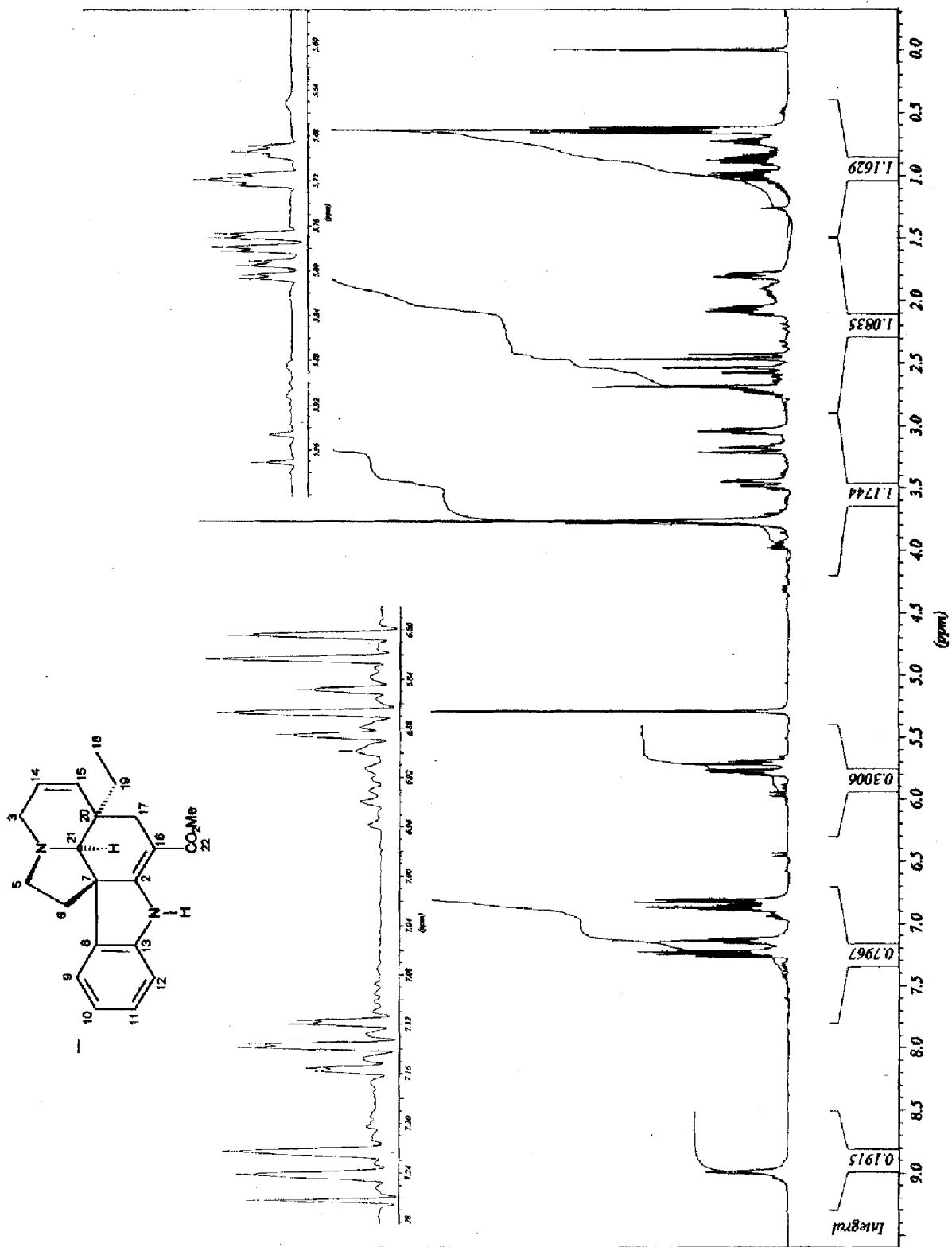
a



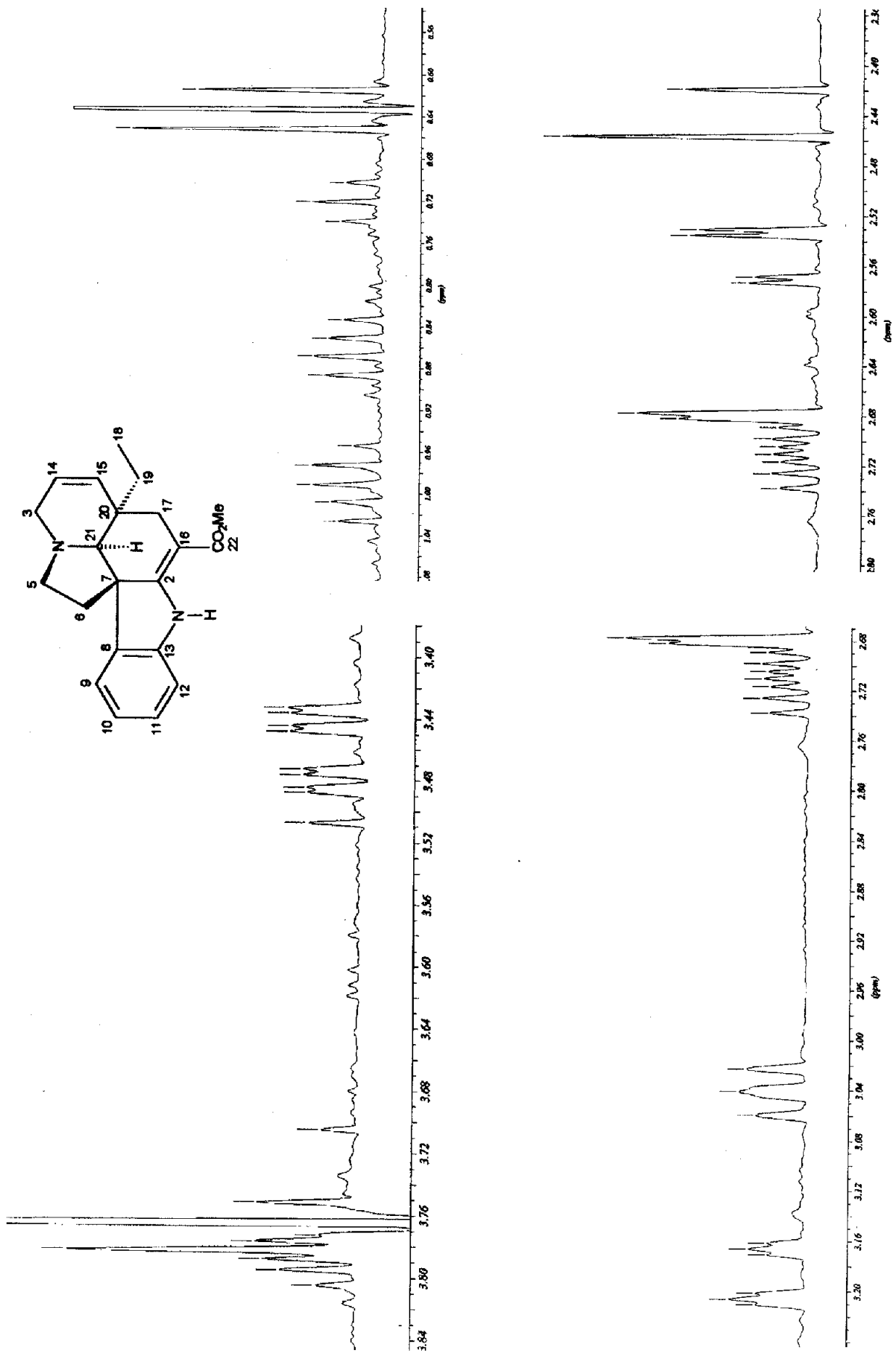
b



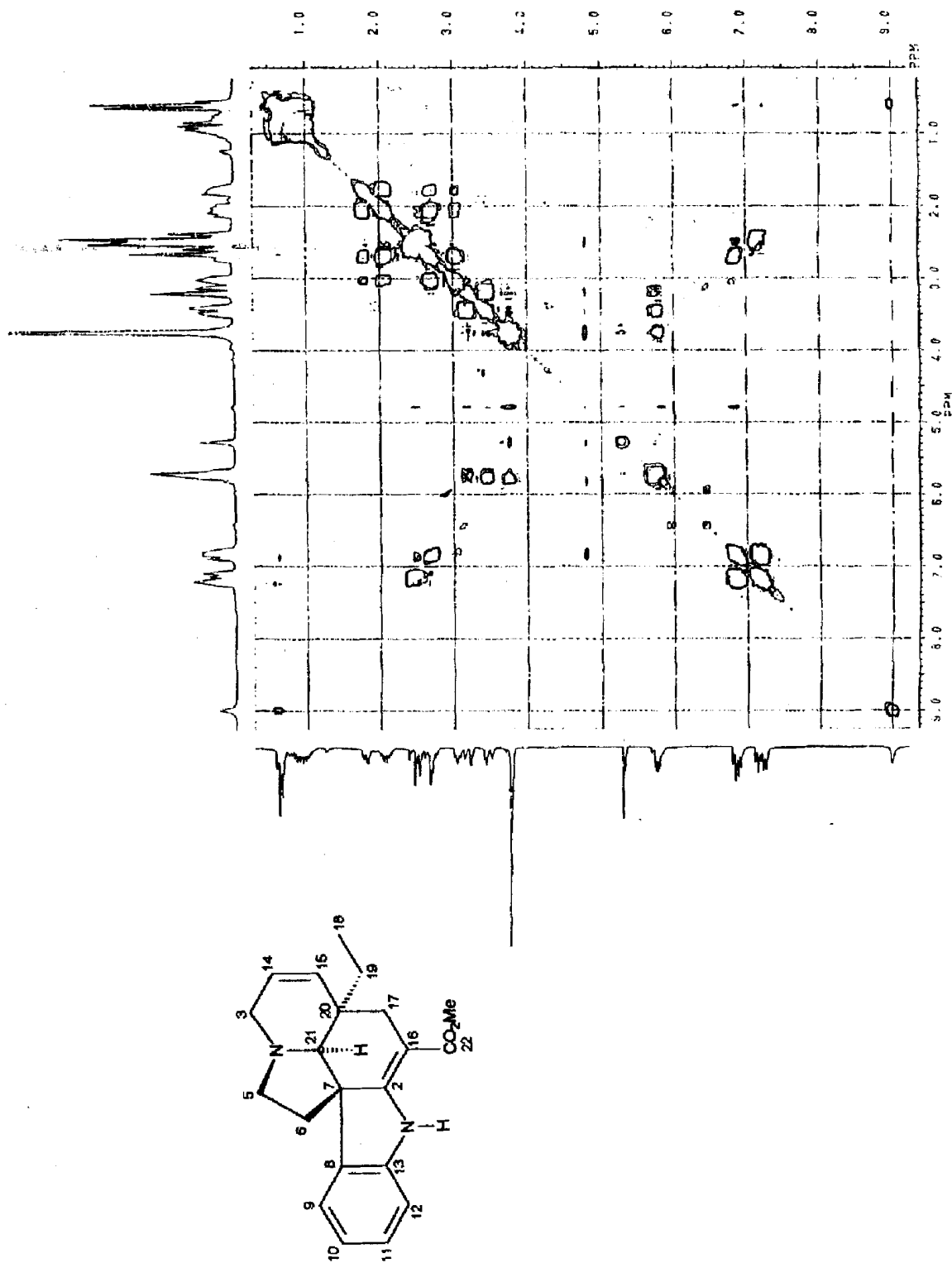
Espectro 47: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide 9. b – EM (ID, 70 eV) do alcalóide 9.



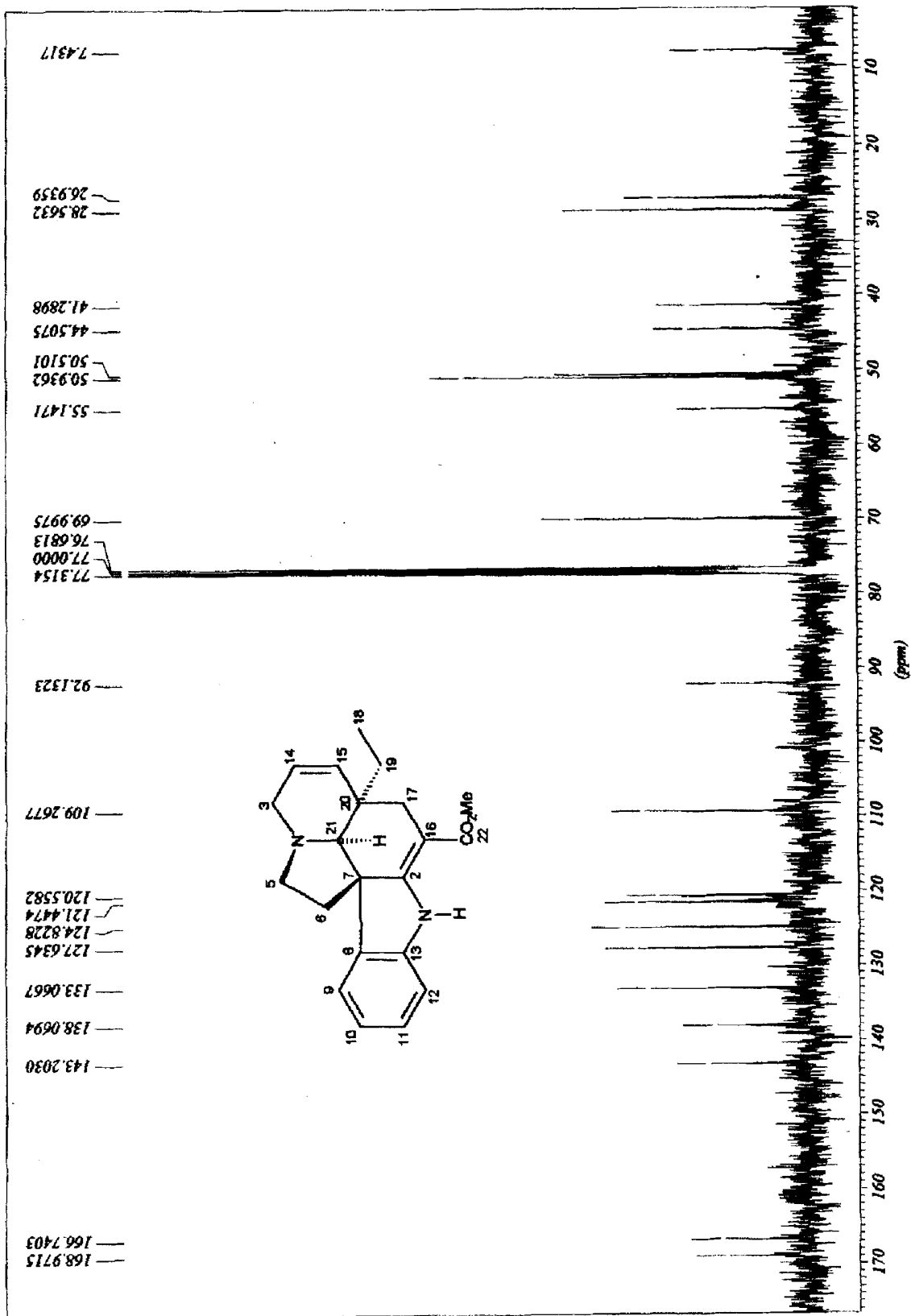
Espectro 48: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 9.



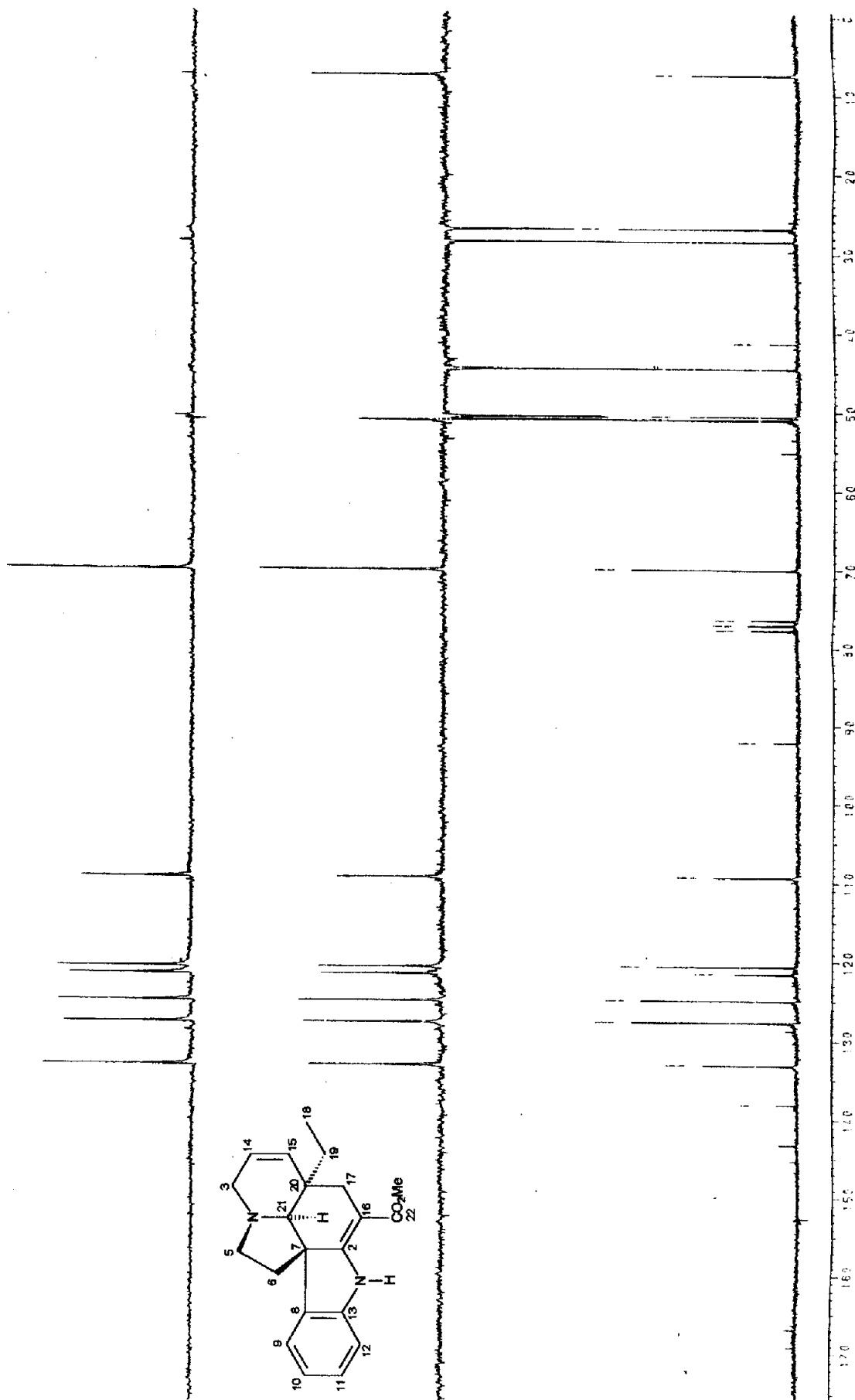
Espectro 49: Ampliação das regiões de δ_H 0,55-1,08; 2,30-2,80; 2,68-3,24 e 3,40-3,84 do espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do alcalóide 9.



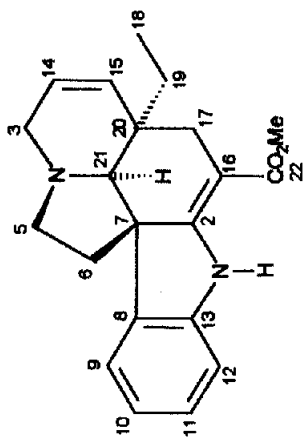
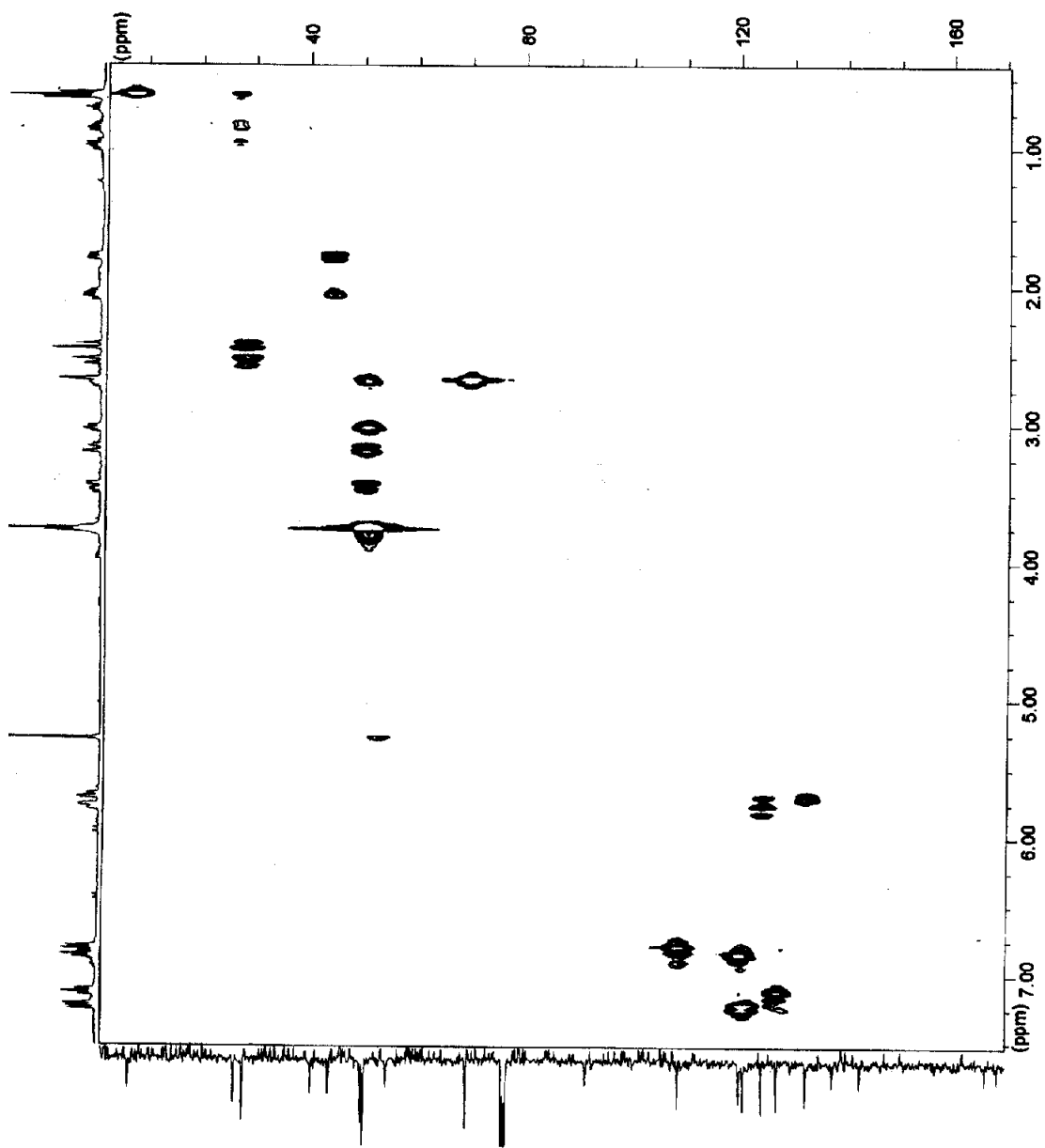
Espectro 50: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (200 MHz, CDCl_3) do alcalóide 9.



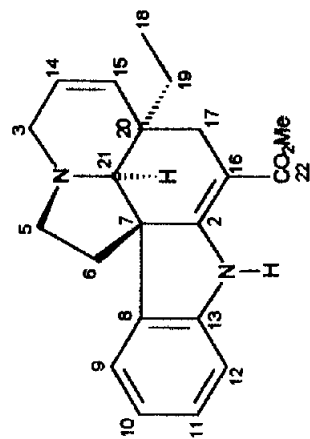
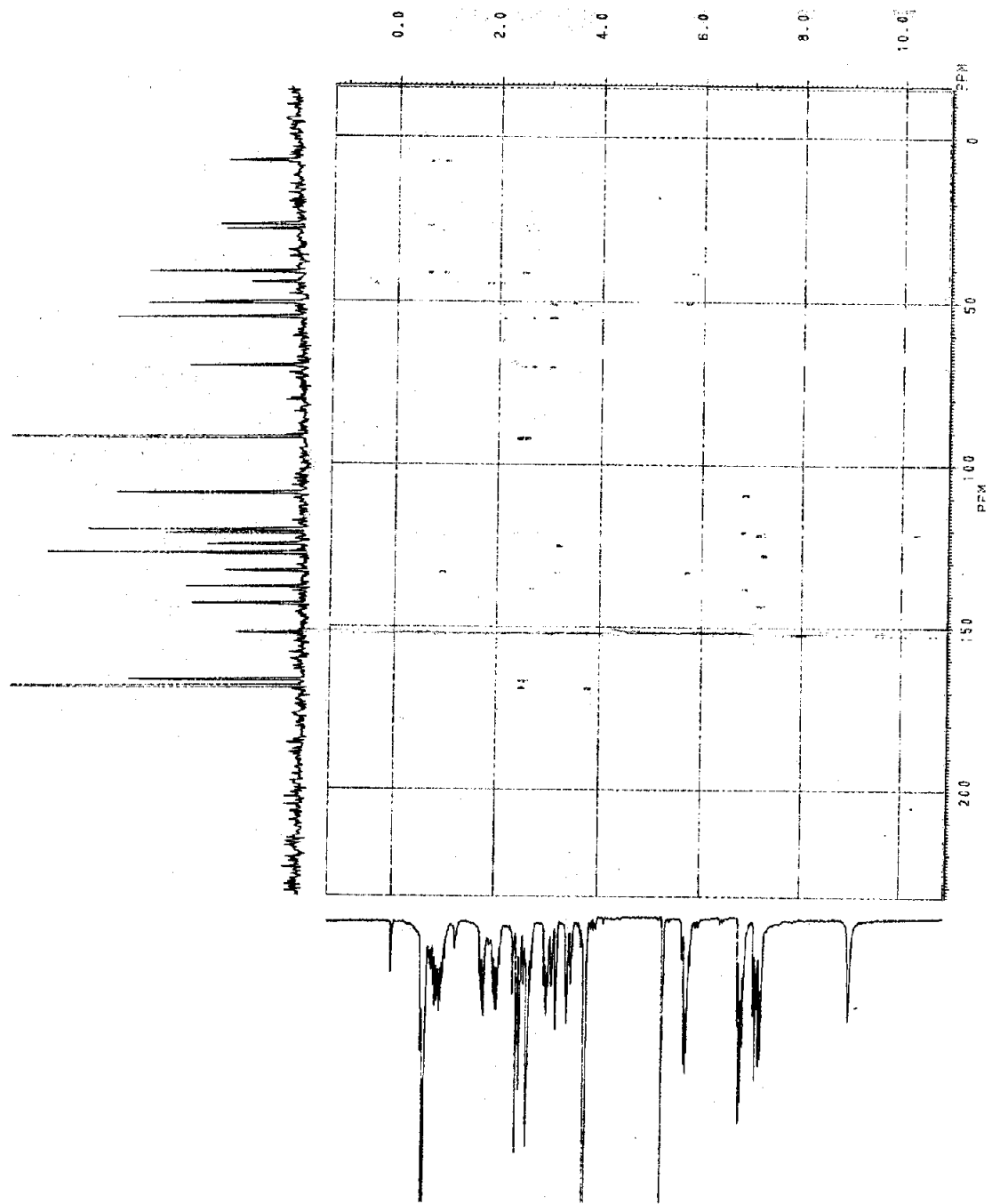
Espectro 51: RMN ¹³C-HBBD (100 MHz, CDCl₃) do alcalóide 9.



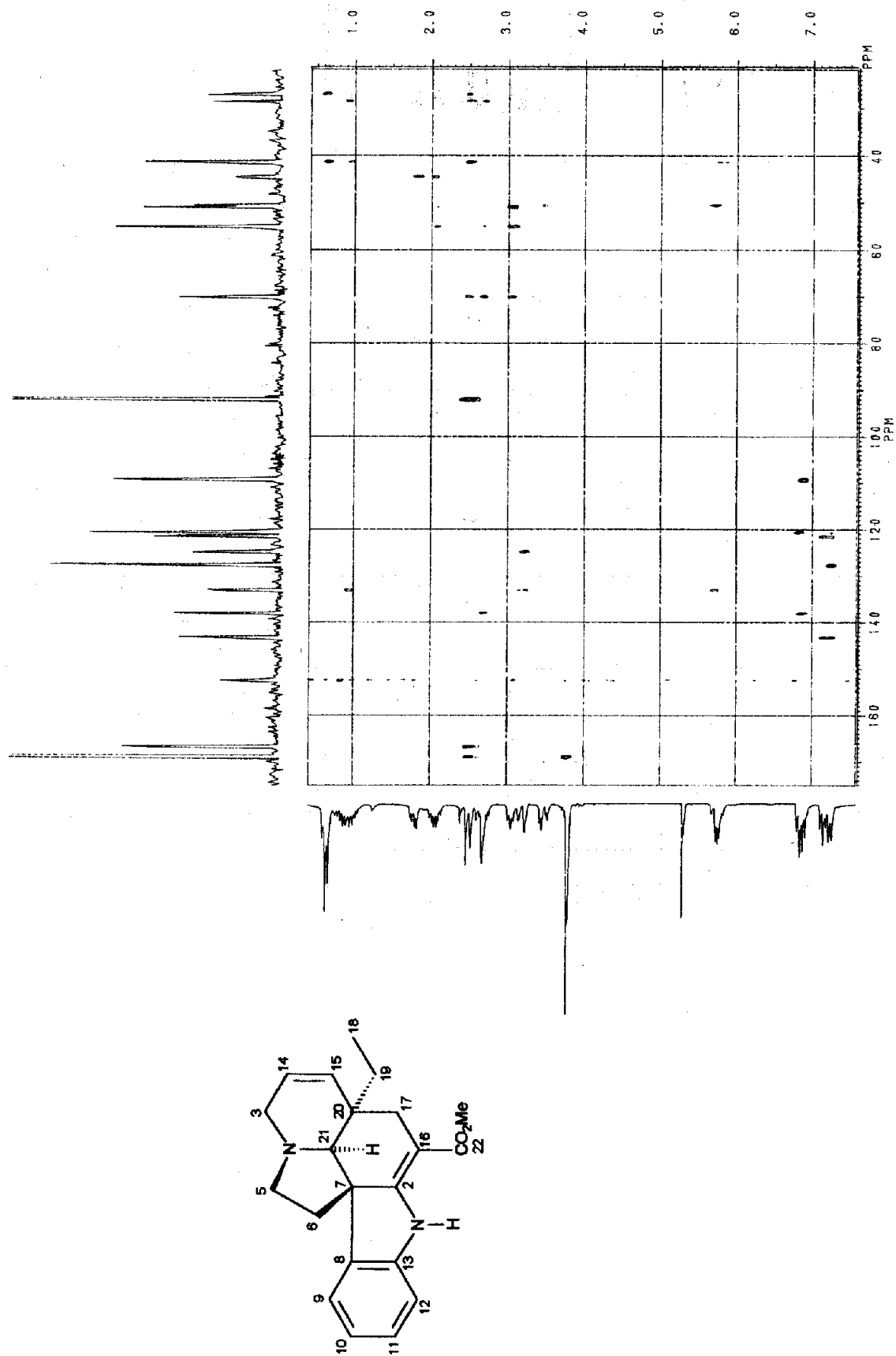
Espectro 52: RMN ^{13}C -DEPT (50 MHz, CDCl_3) do alcalóide 9



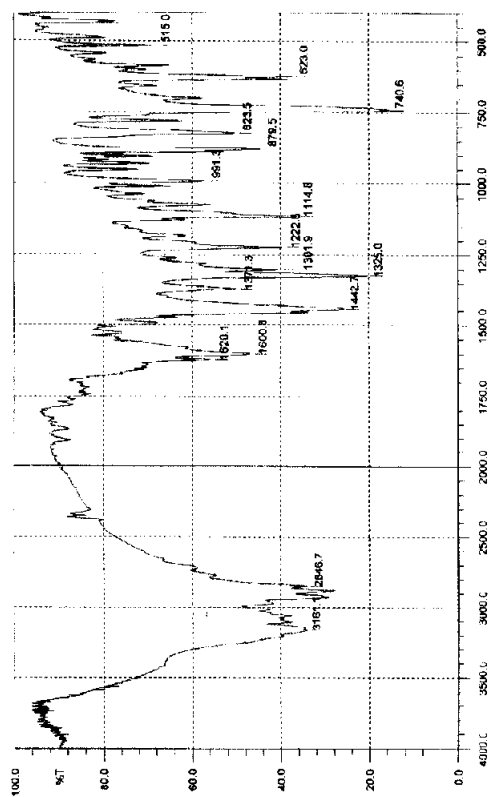
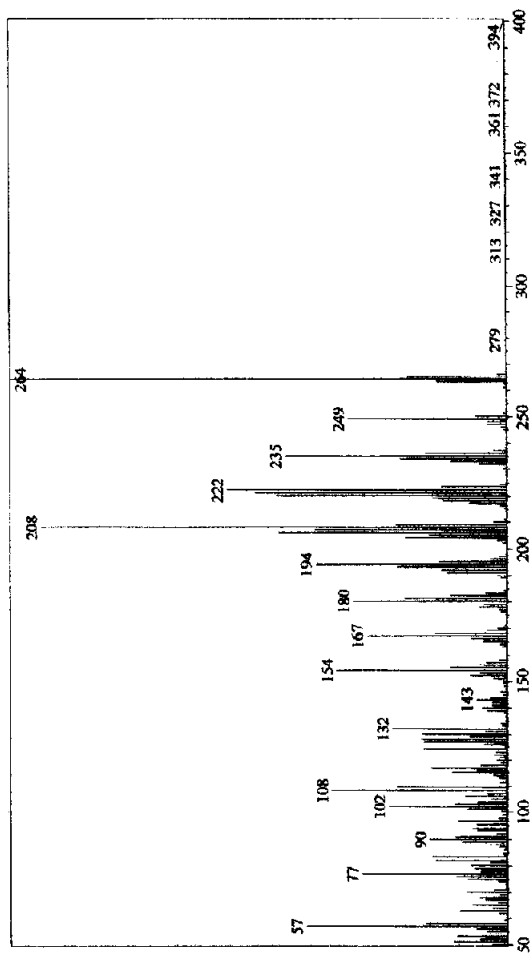
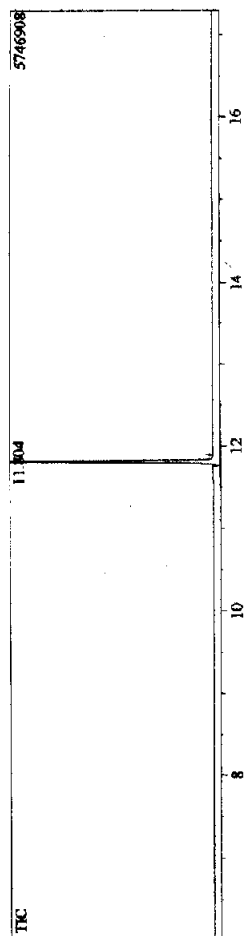
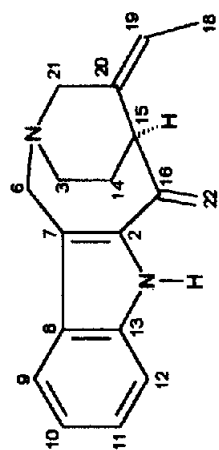
Espectro 53: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , CDCl_3) do alcalóide **9**.



Espectro 54: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (2J e 3J , $CDCl_3$) do alcalóide **9**.



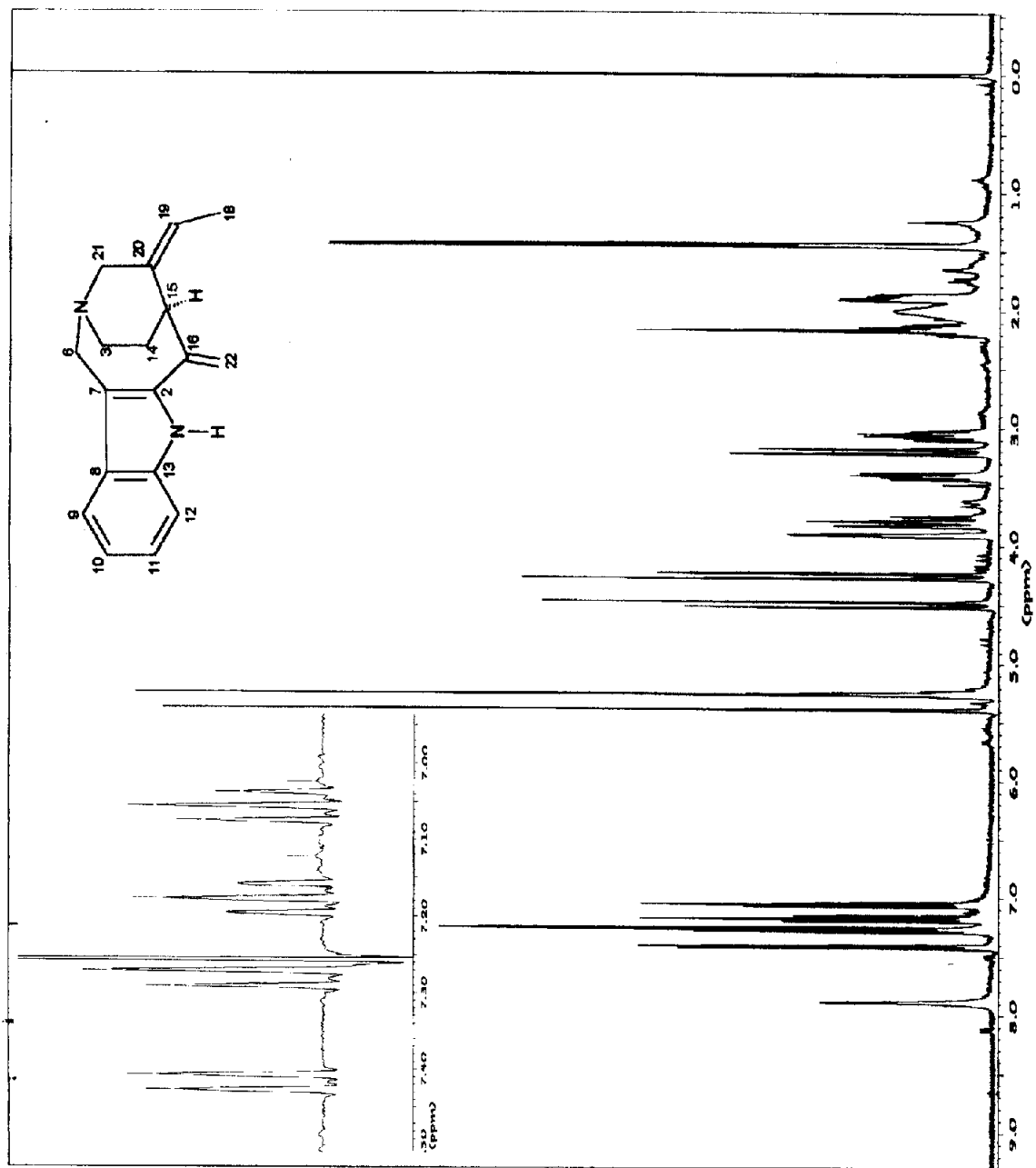
Espectro 55: Ampliação do mapa de correlação heteronuclear HETCOR (²J e ³J, CDCl₃) do alcalóide 9.



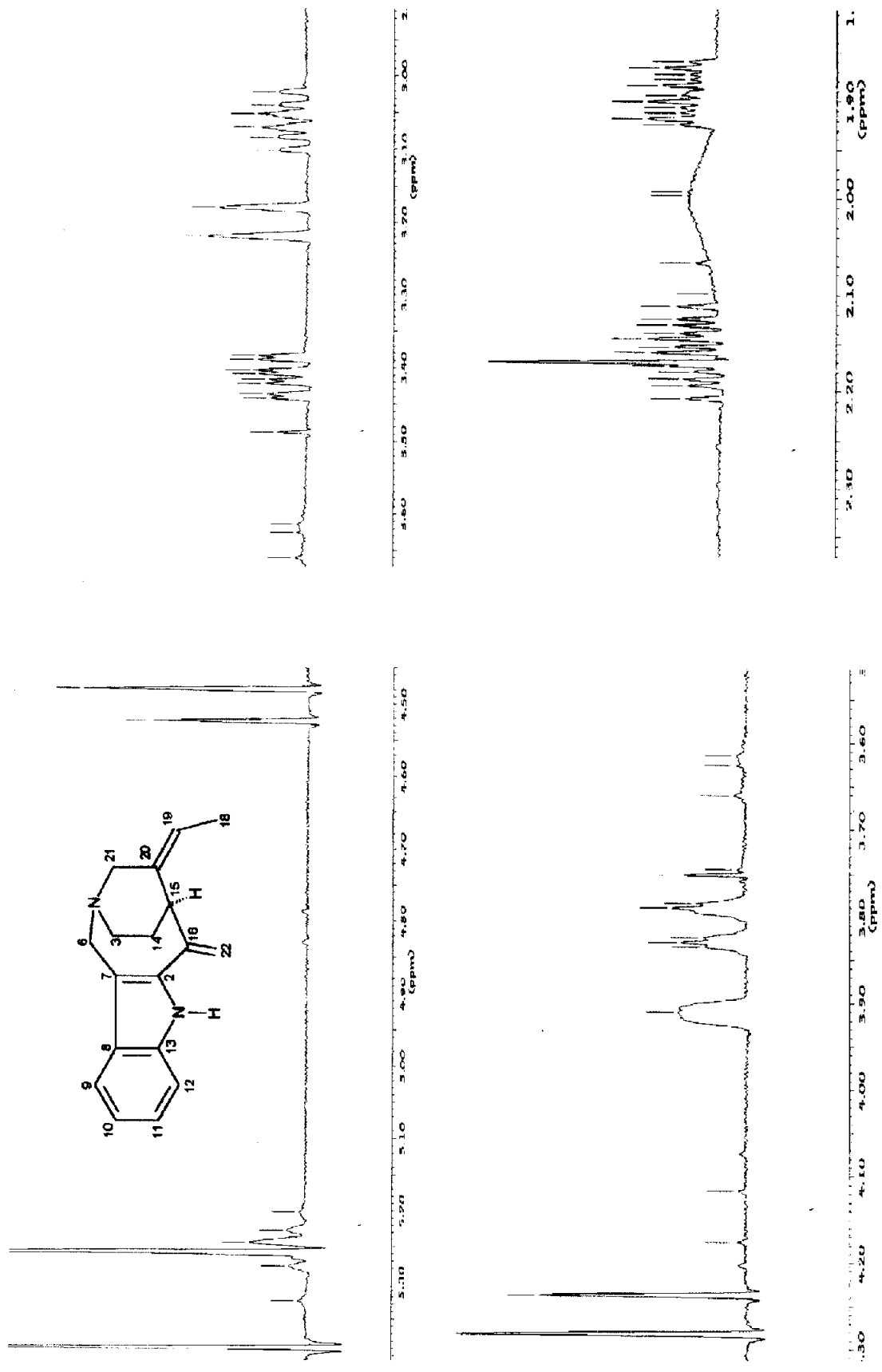
b

a

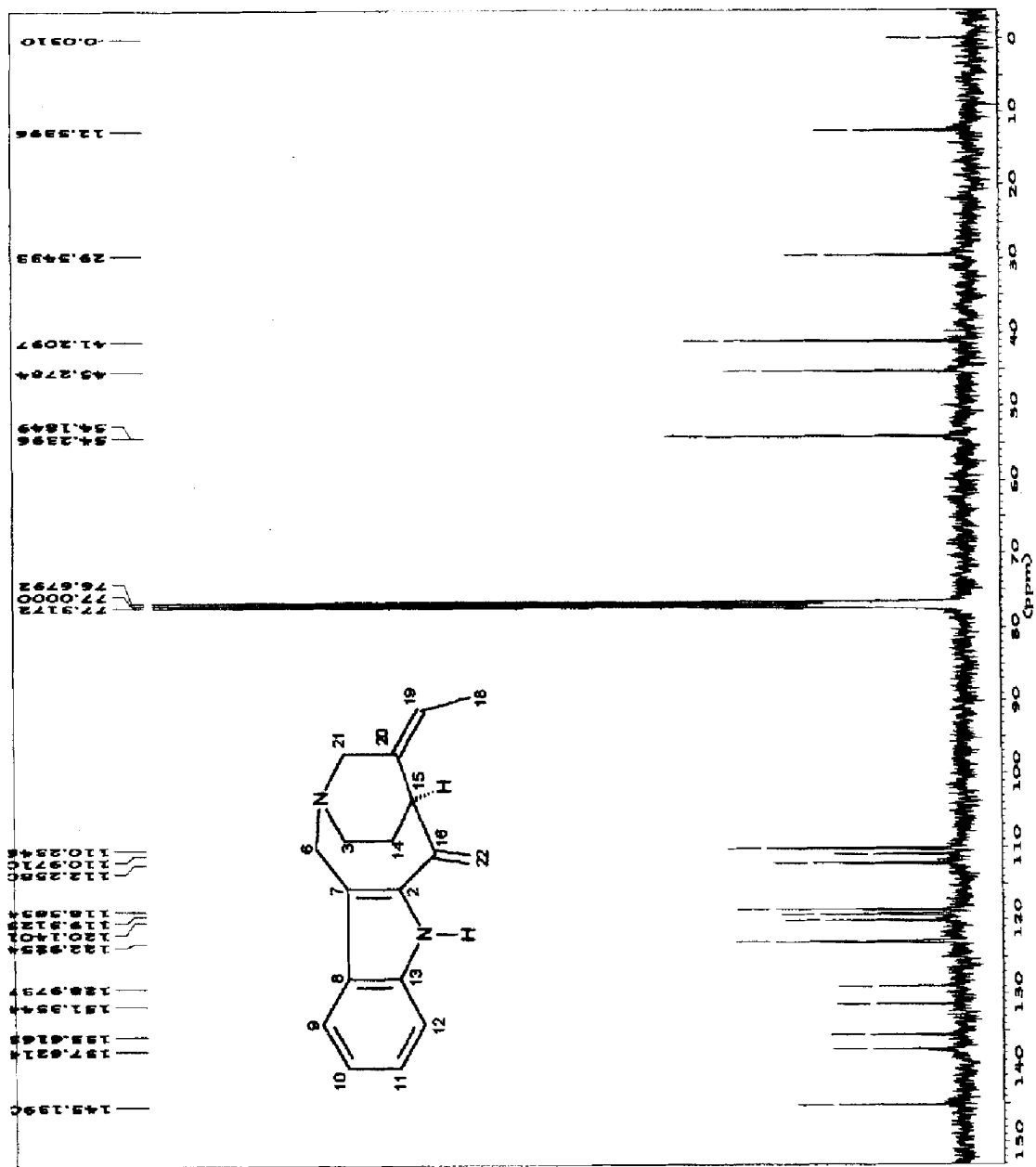
Espectro 56: a – Espectro de IV (filme) do alcalóide **10**. **b** – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcalóide **10**.



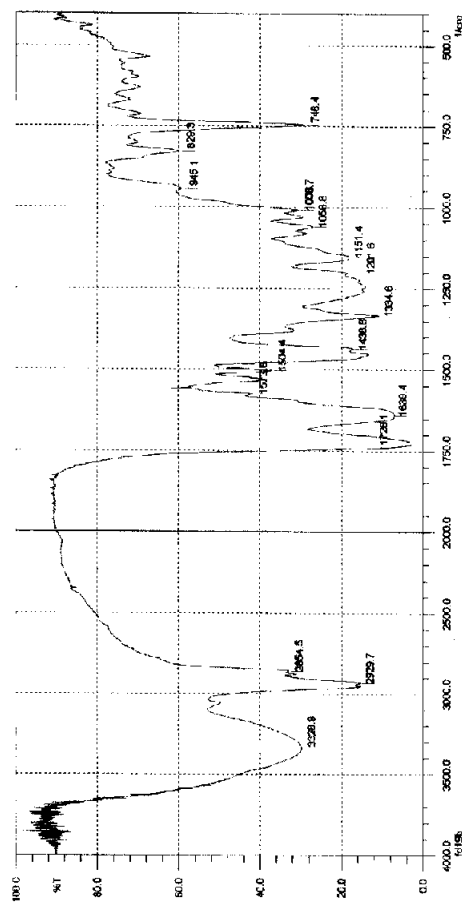
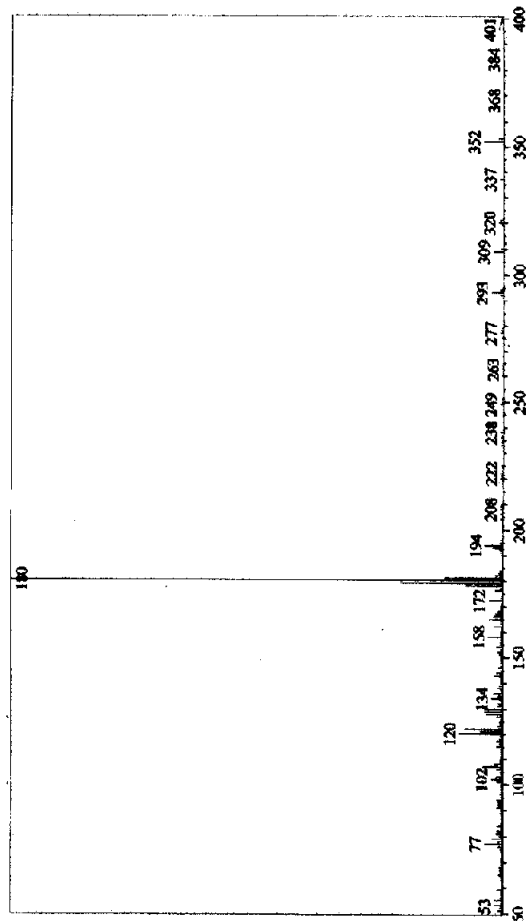
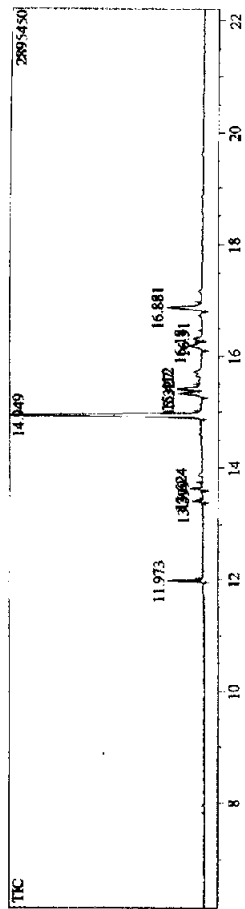
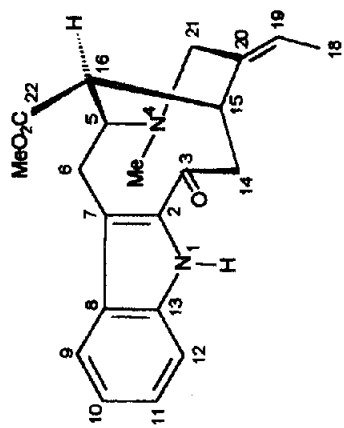
Espectro 57: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do alcalóide 10.



Espectro 58: Ampliação das regiões de δ_{H} 1,80-2,30; 3,00-3,60;3,60-4,30 e 4,50-5,30 do espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do alcalóide 10.



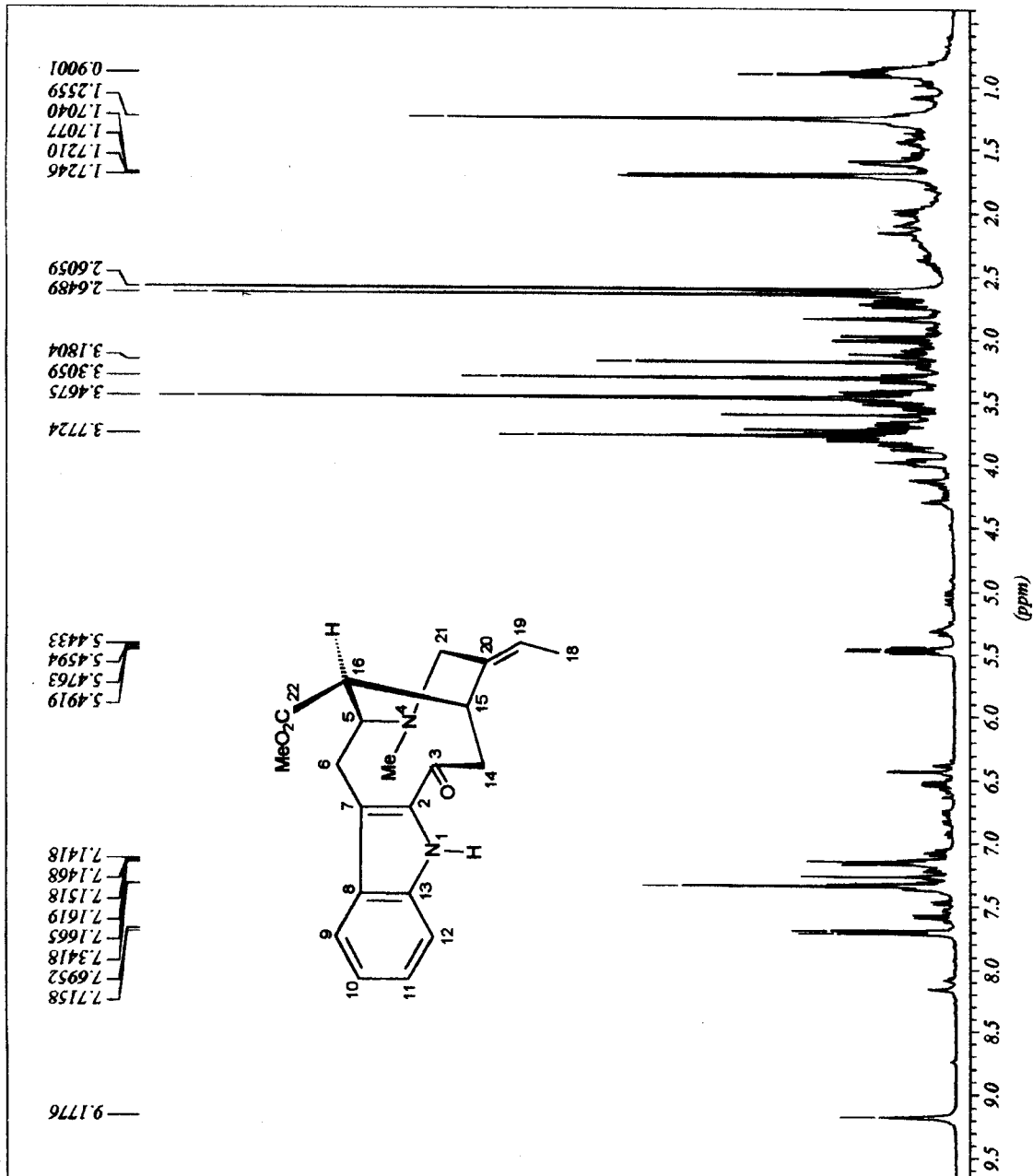
Espectro 59: RMN ^{13}C -HBB (100 MHz, CDCl_3) do alcalóide 10.



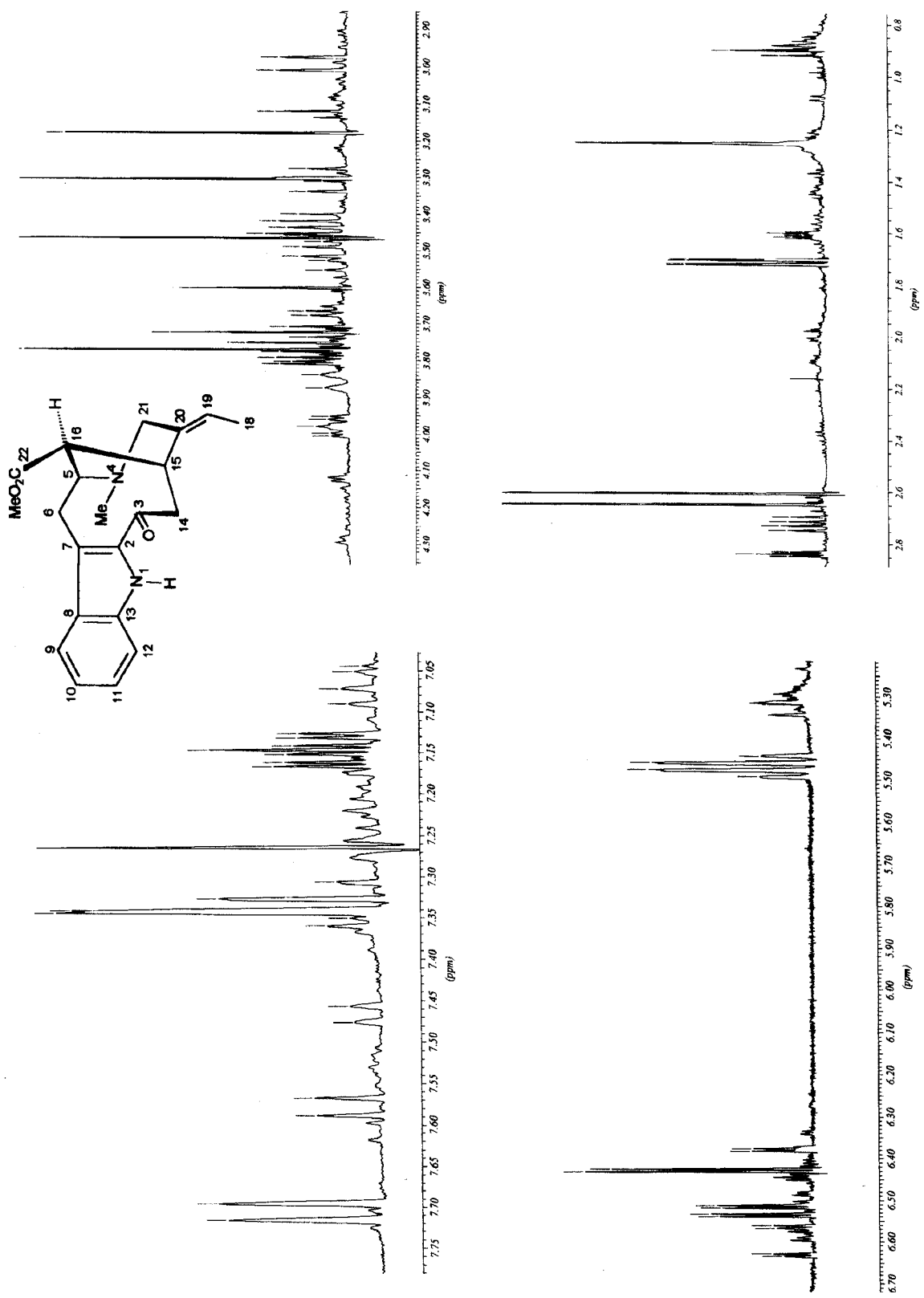
b

a

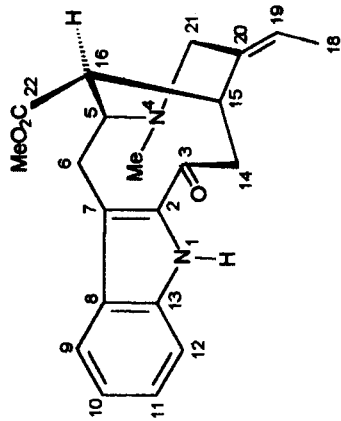
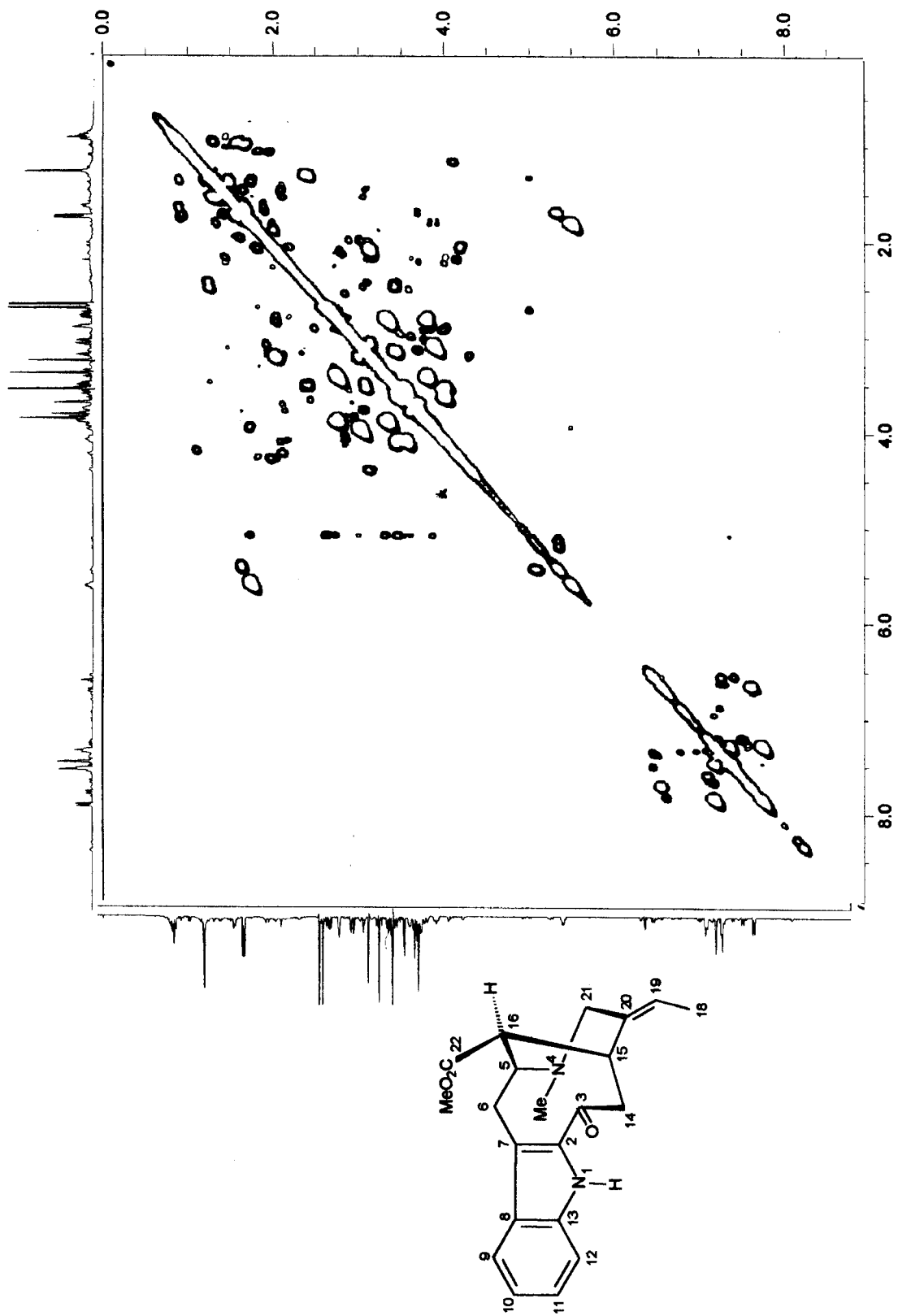
Espectro 60: a –Espectro de IV (filme) do alcaloide **11**, **b** – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do alcaloide **11**.



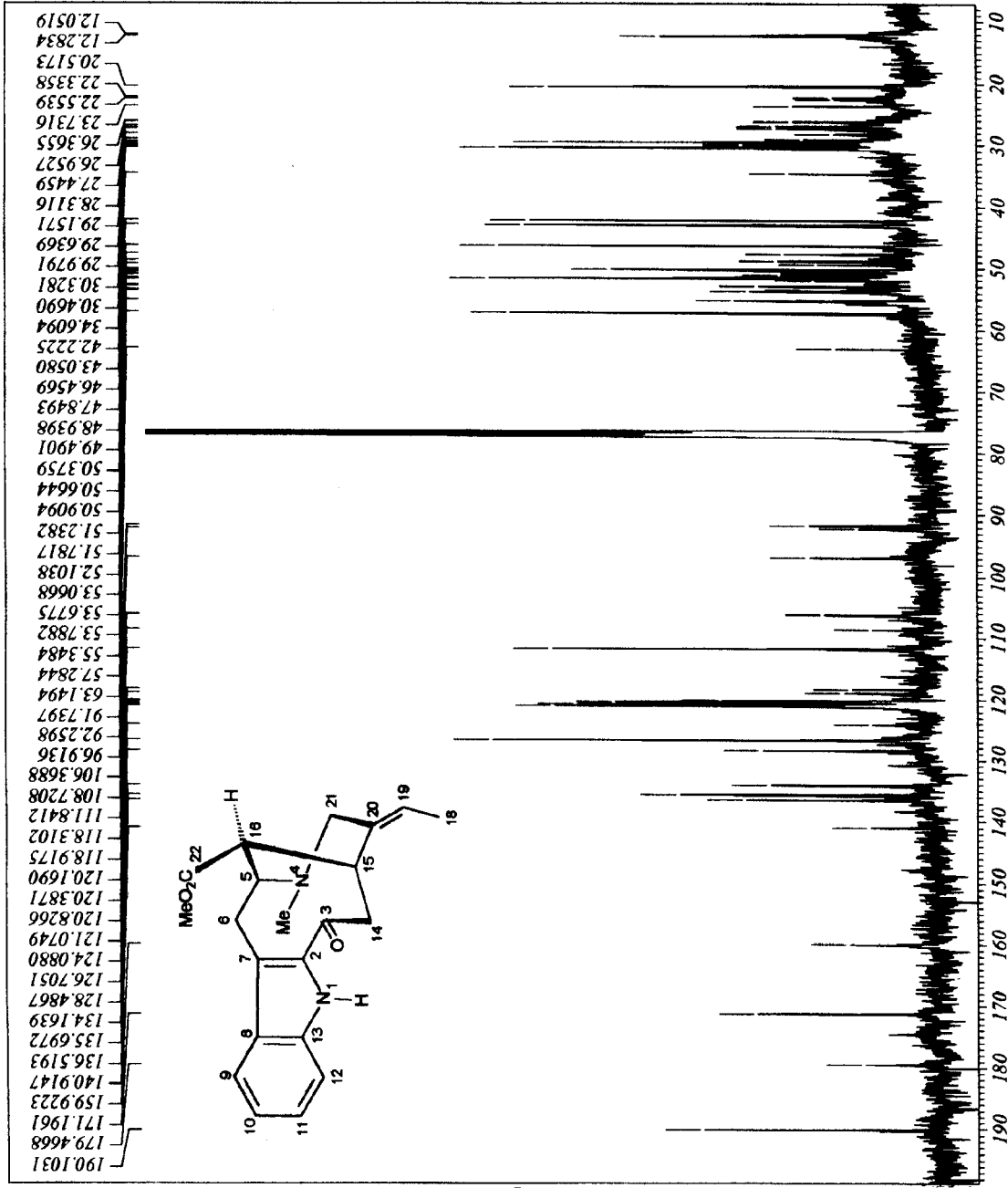
Espectro 61: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do alcaloide 11.



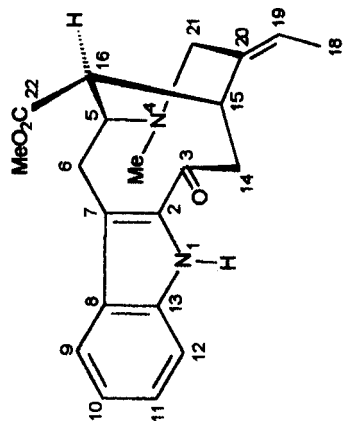
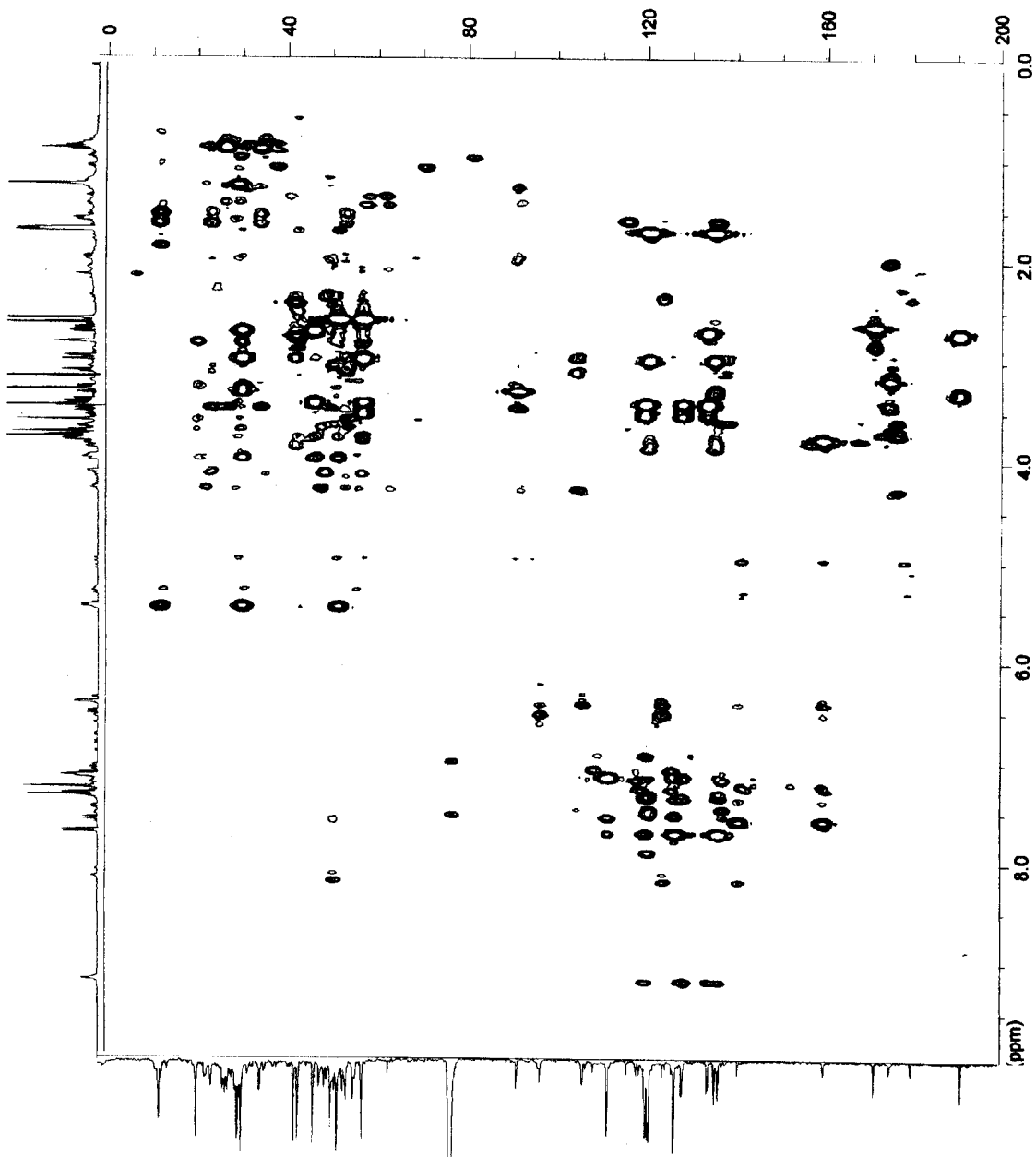
Espectro 62: Ampliação das regiões de δ_H 0,80-2,80; 2,90-4,30; 5,30-6,70 e 7,05-7,75 do espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do alcalóide **11**.



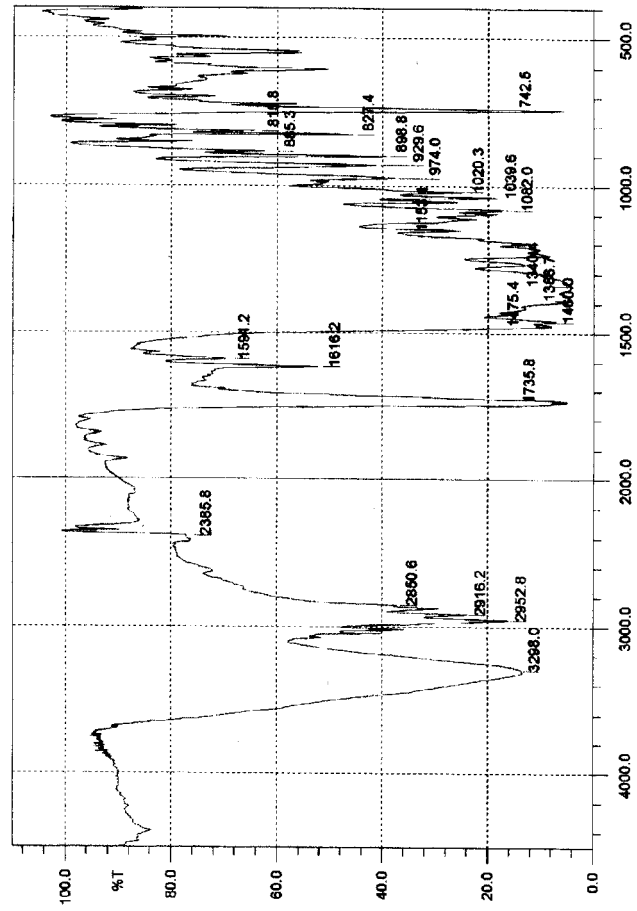
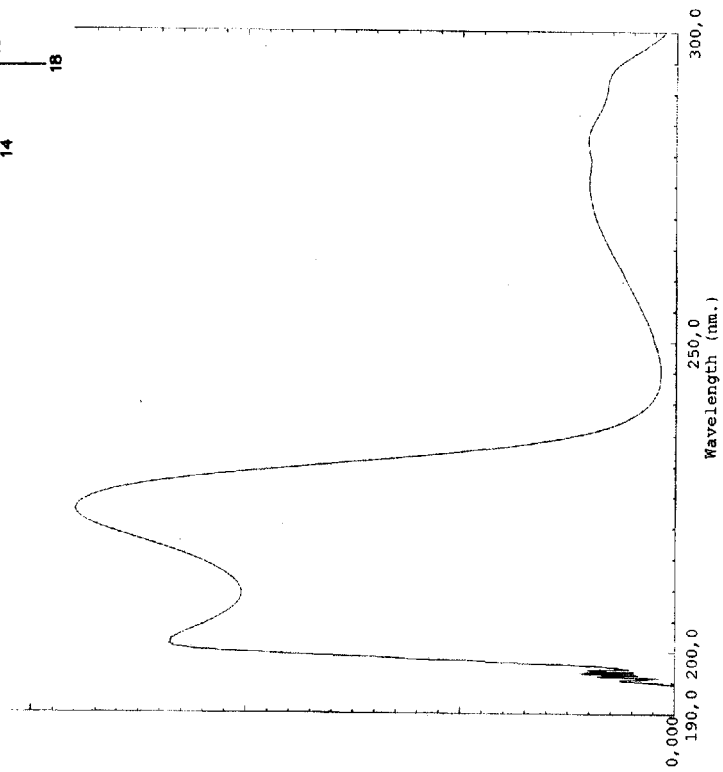
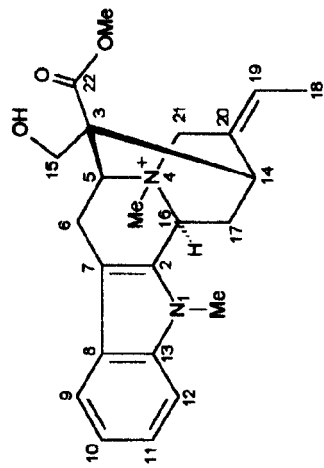
Espectro 63: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide **11**.



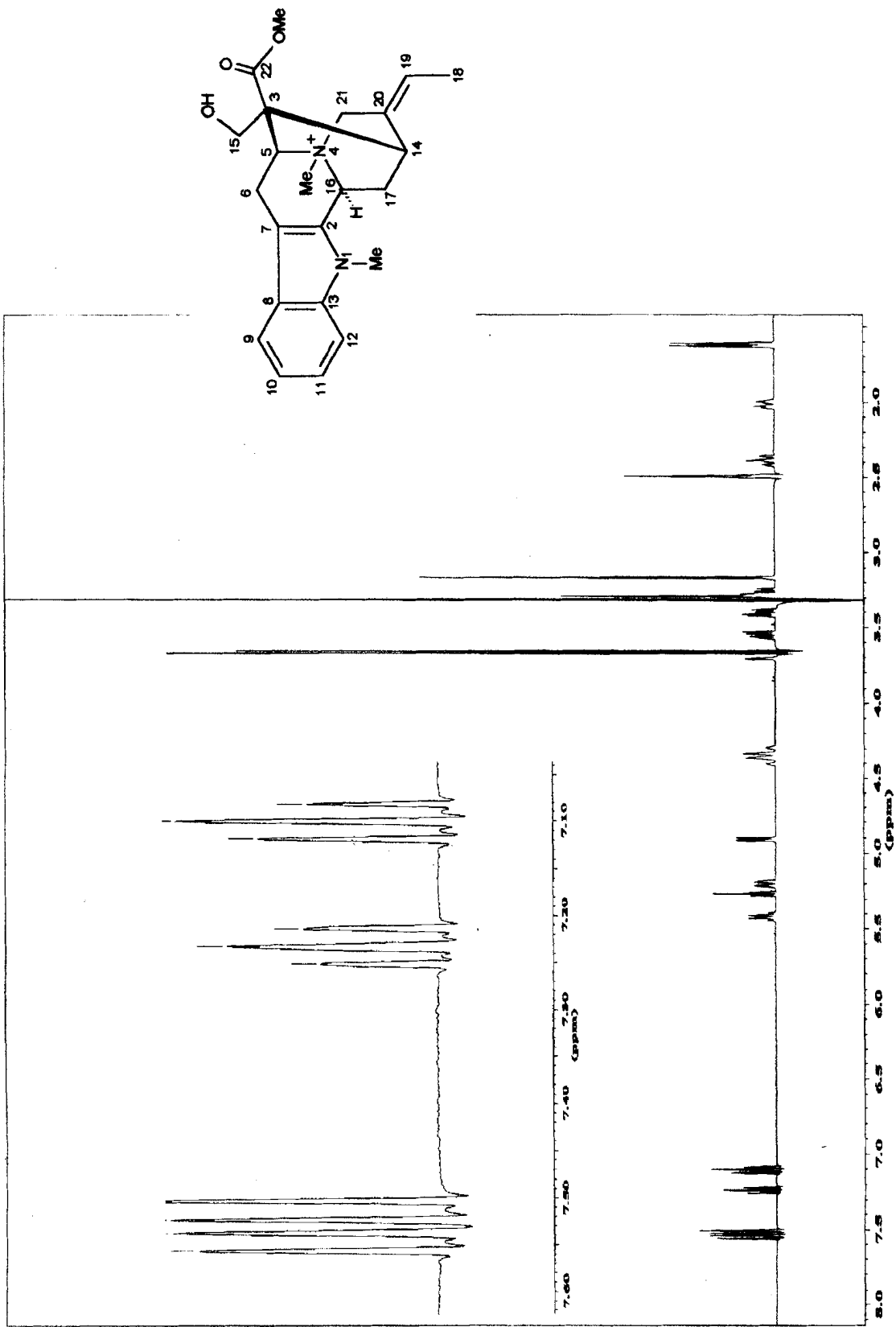
Espectro 64: RMN ¹³C-HBBD (100 MHz, CDCl₃) do alcalóide 11.



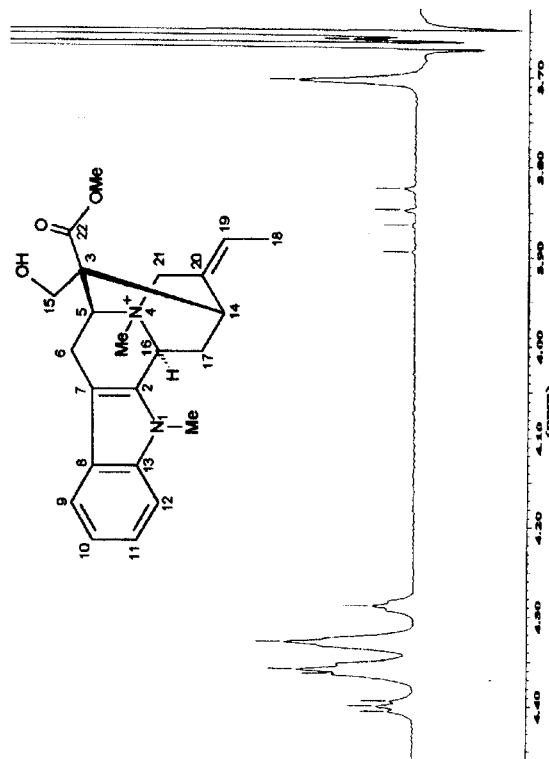
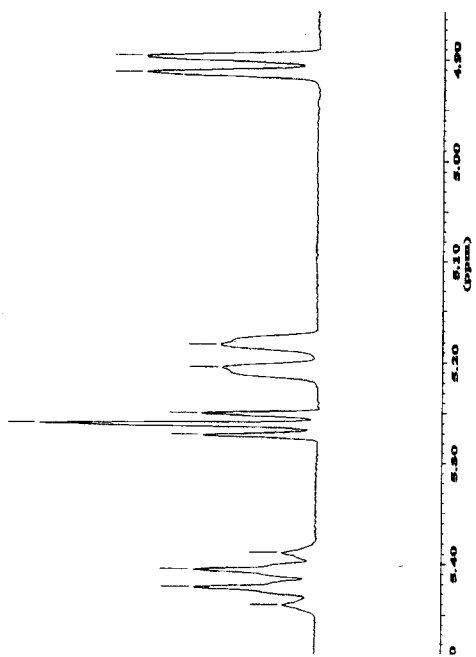
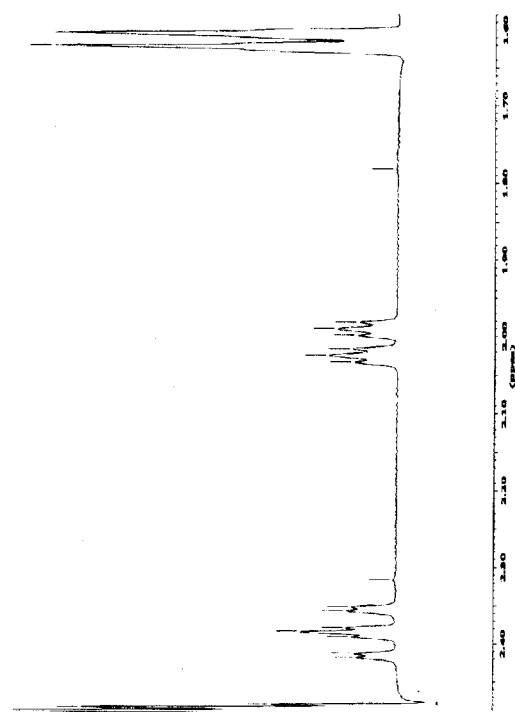
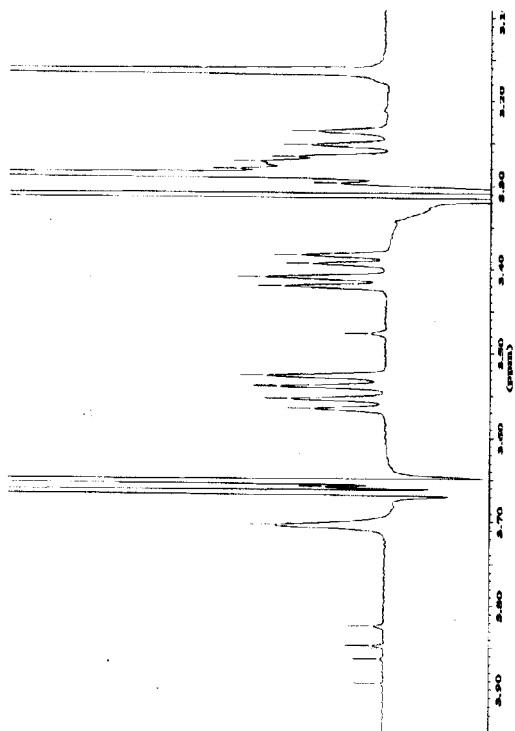
Espectro 65: Mapa de correlação heteronuclear HMBC (CDCl_3) do alcalóide 11.



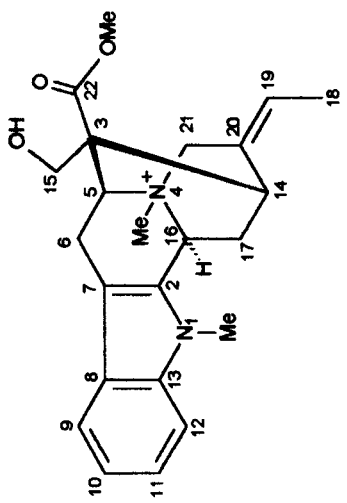
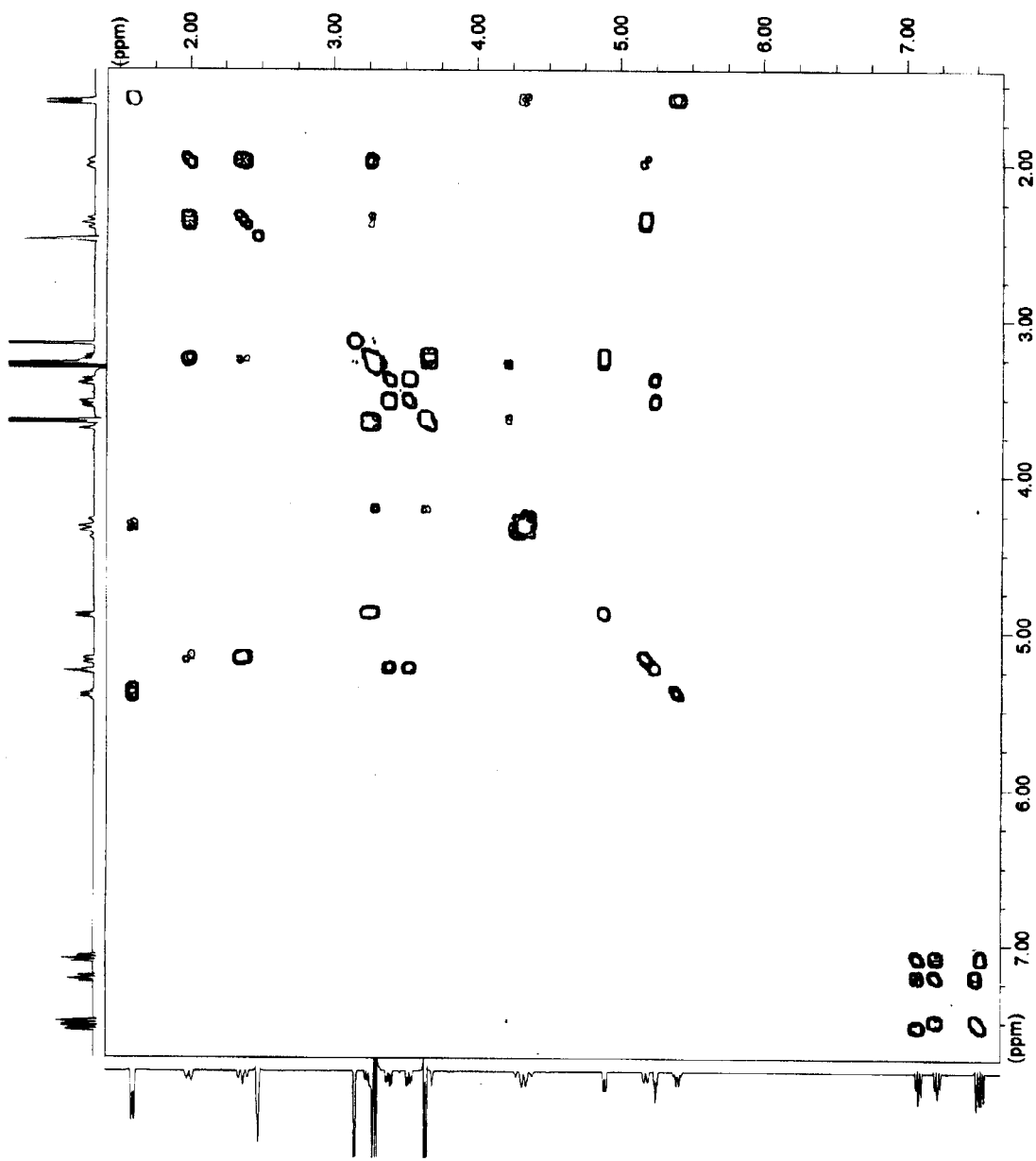
Espectro 66: a – Espectro de UV (MeOH) do alcalóide **12**. **b** – Espectro de IV (KBr) do alcalóide **12**.



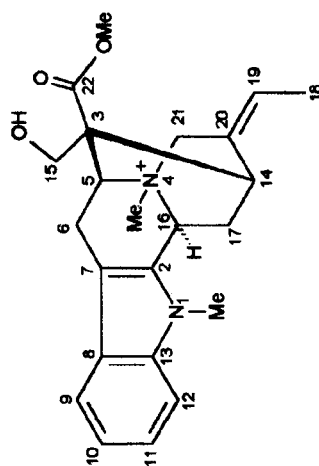
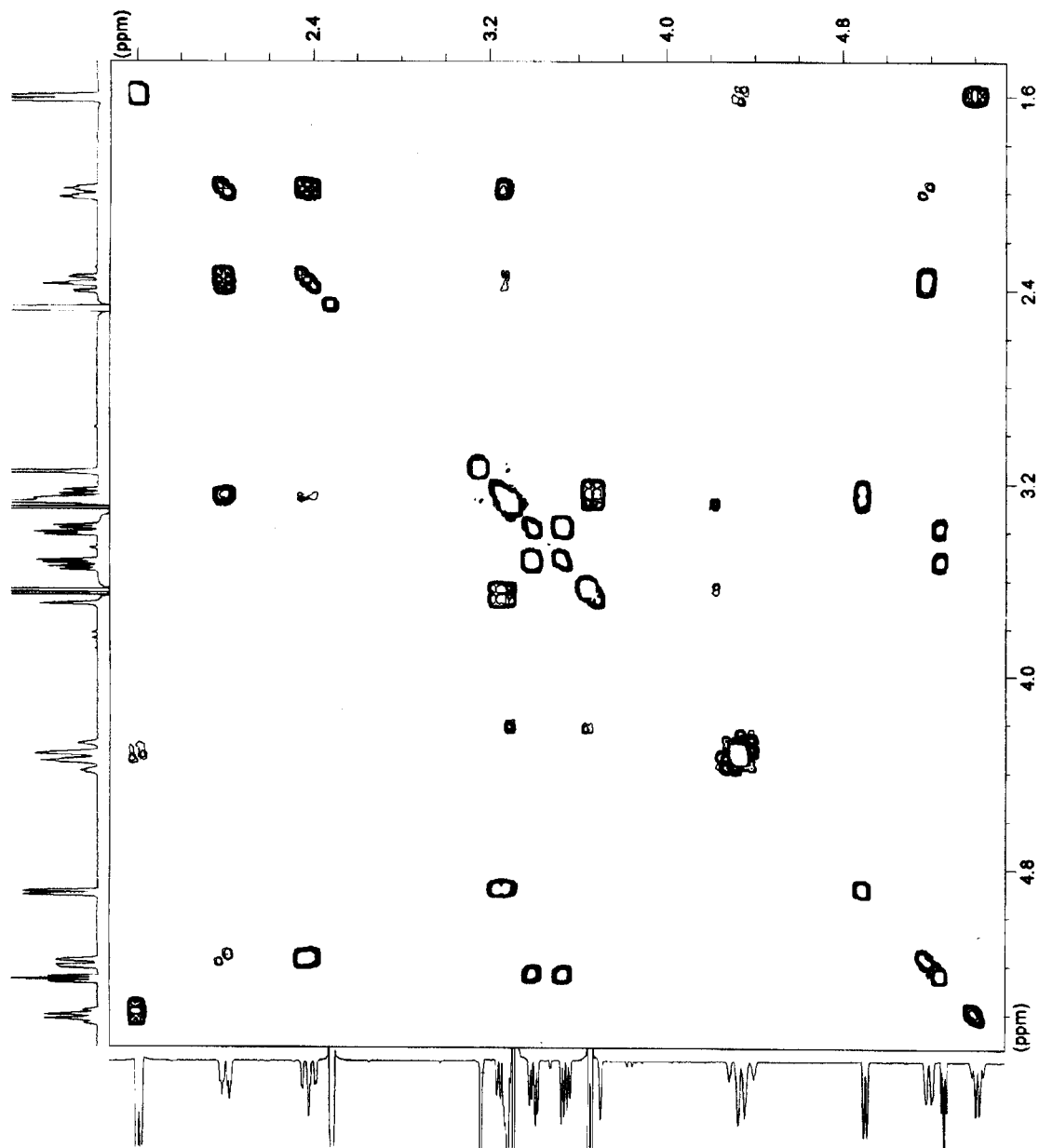
Espectro 67: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do alcalóide 12.



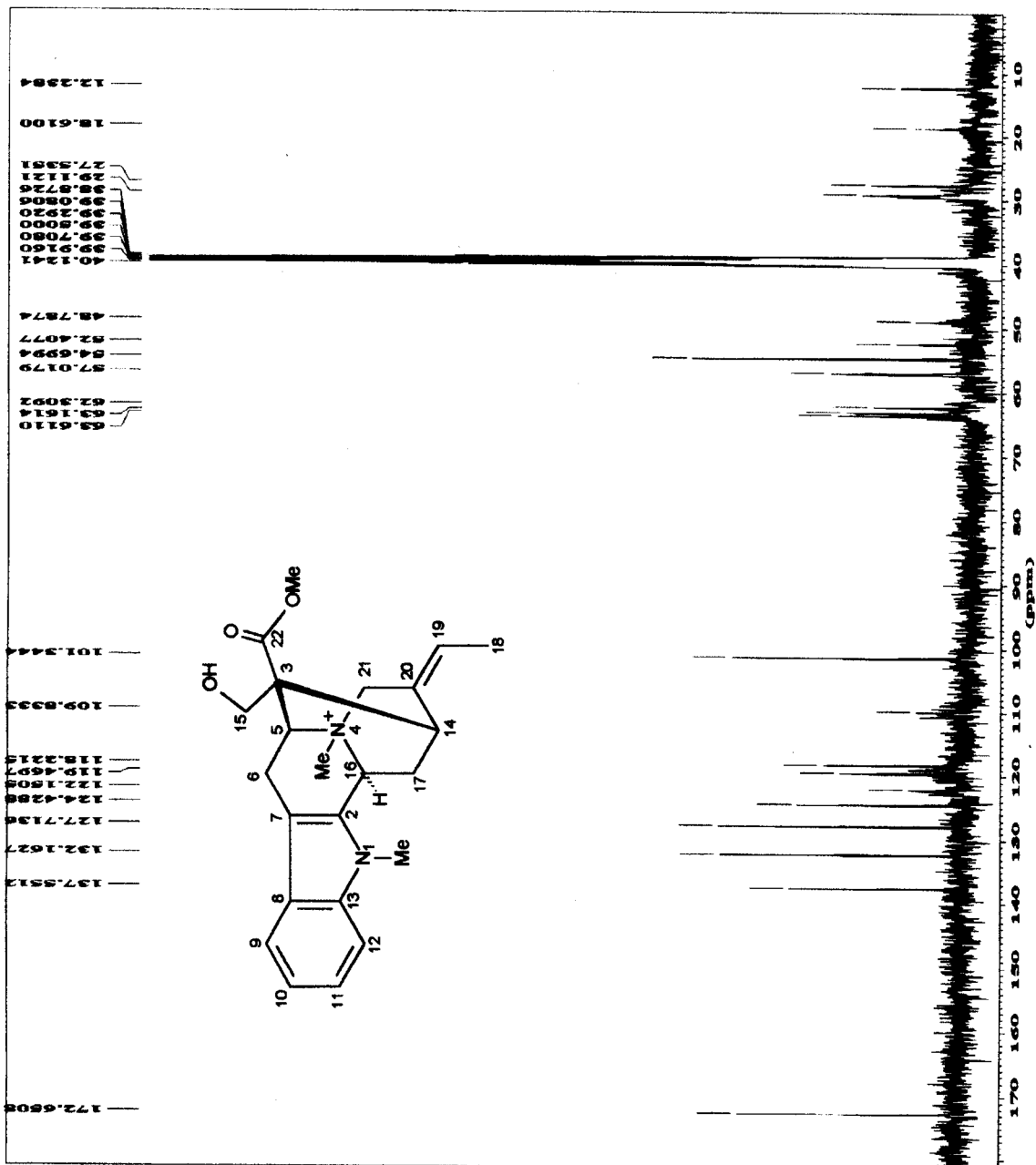
Espectro 68: Ampliação das regiões de δ_H 1,60-2,40; 3,10-3,90; 3,70-4,40 e 4,90-5,50 do espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO) do alcaloide **12**.



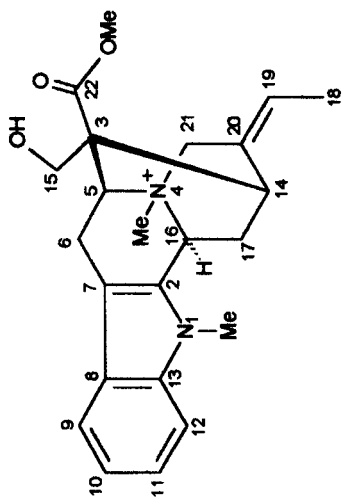
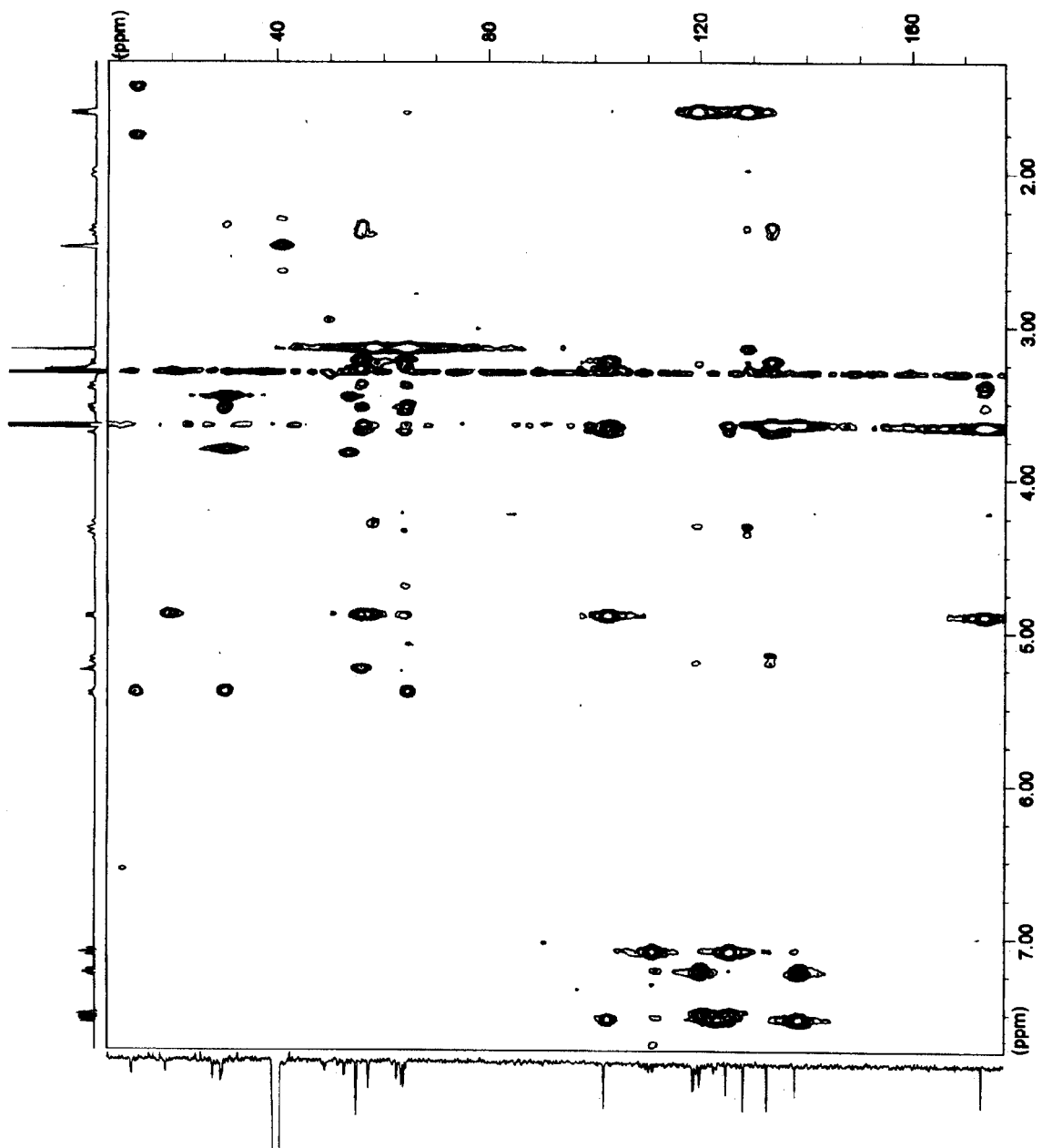
Espectro 69: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (400 MHz, DMSO) do alcaloide **12**.



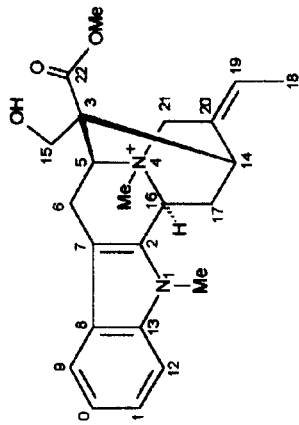
Espectro 70: Ampliação da região de δ_H 1,6-5,4, do mapa de correlação homonuclear 1H - 1H -COSY (400 MHz, DMSO) do alcalóide 12.



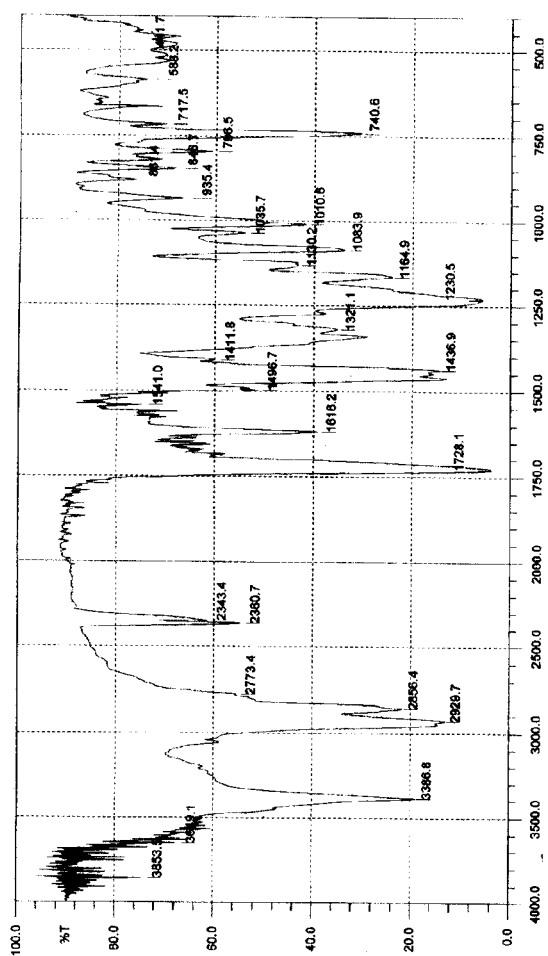
Espectro 71: RMN ¹³C-HBBD (100 MHz, DMSO) do alcaloide 12.



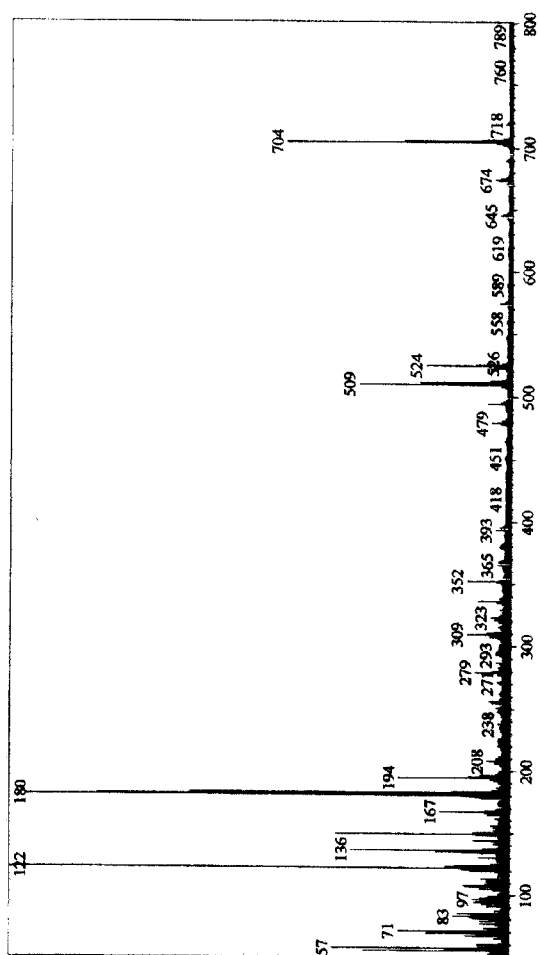
Espectro 72: Mapa de correlação heteronuclear HMBC (DMSO) do alcaloide 12.



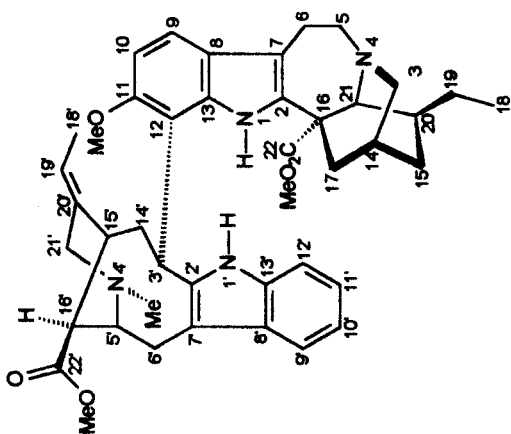
Espectro 74: Ampliações do mapa de correlação heteronuclear HMBC (DMSO) do alcalóide 12.



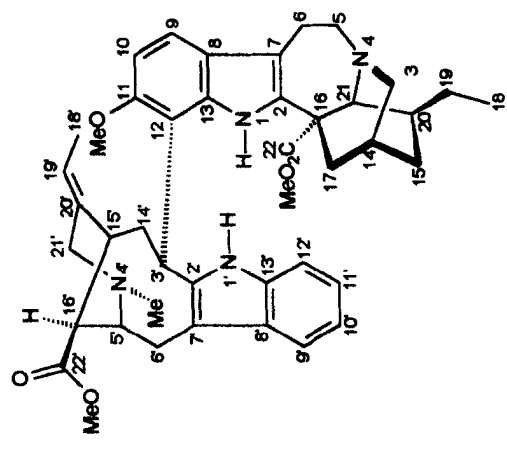
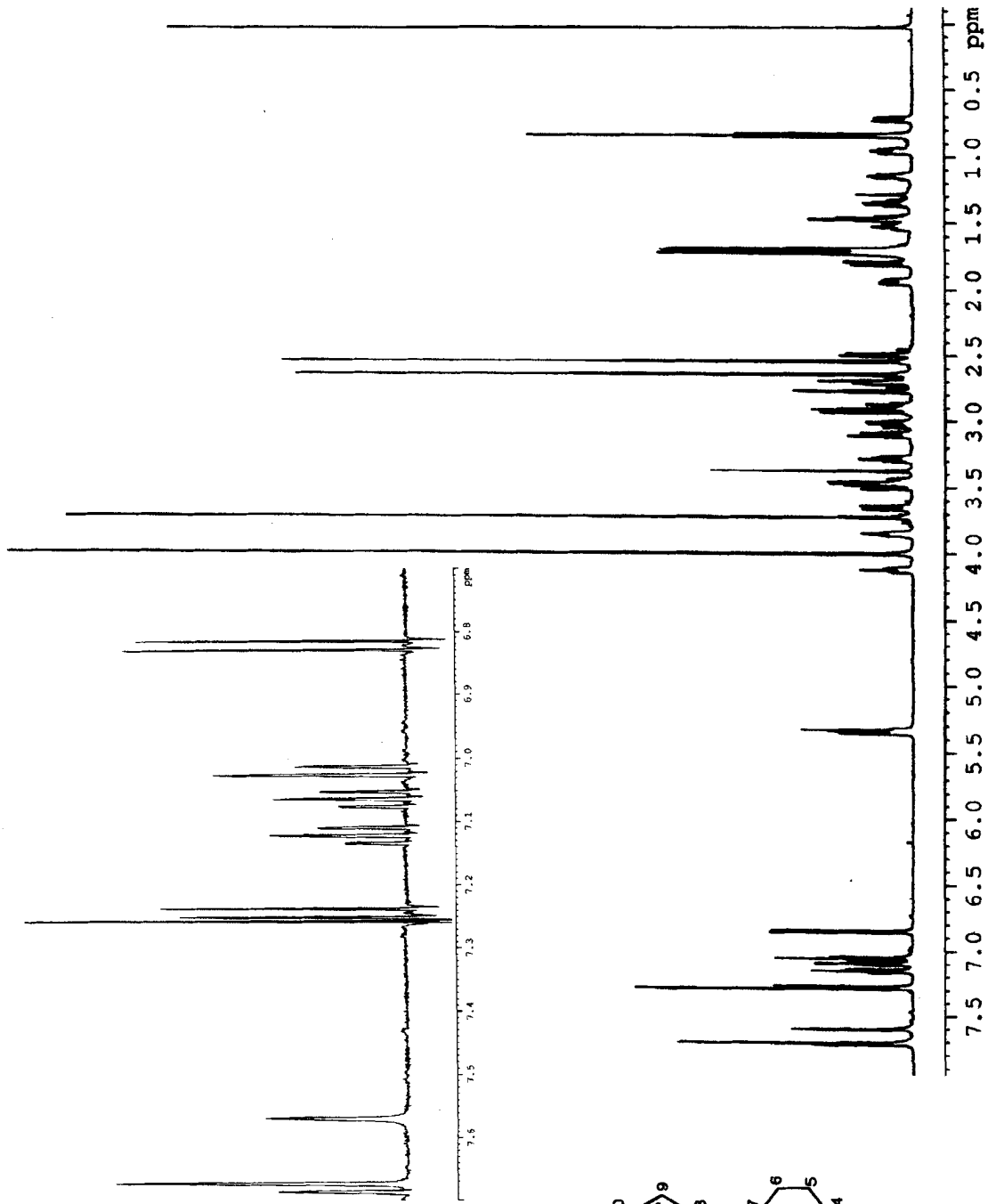
a



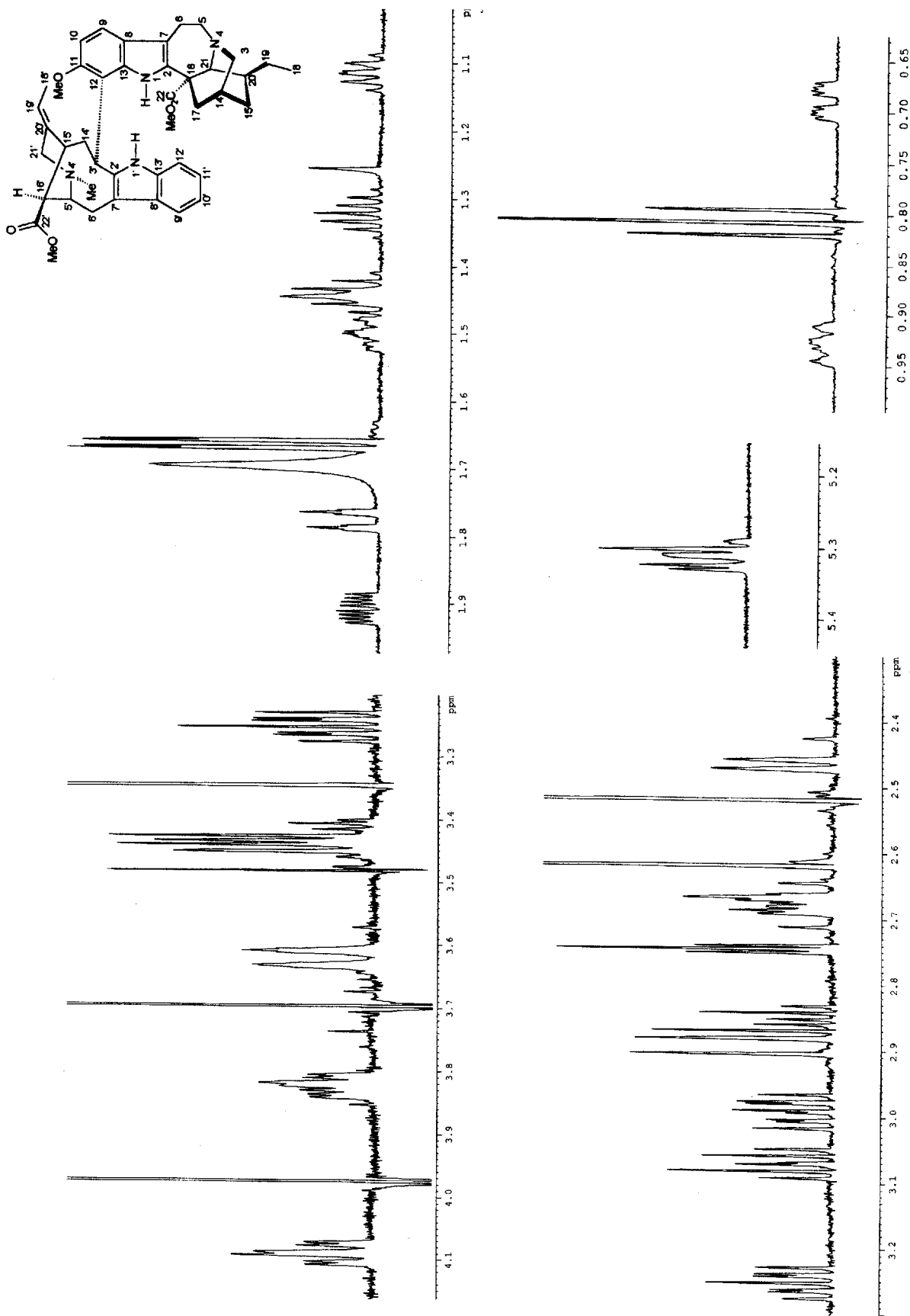
b



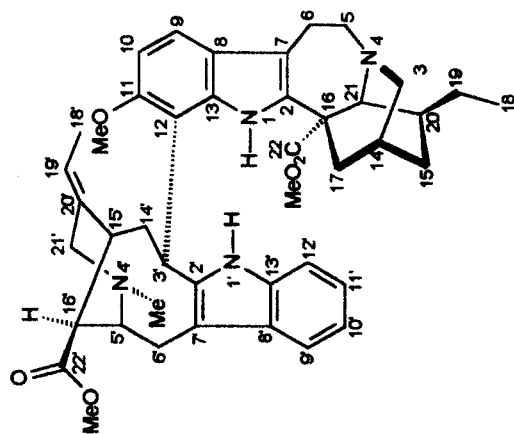
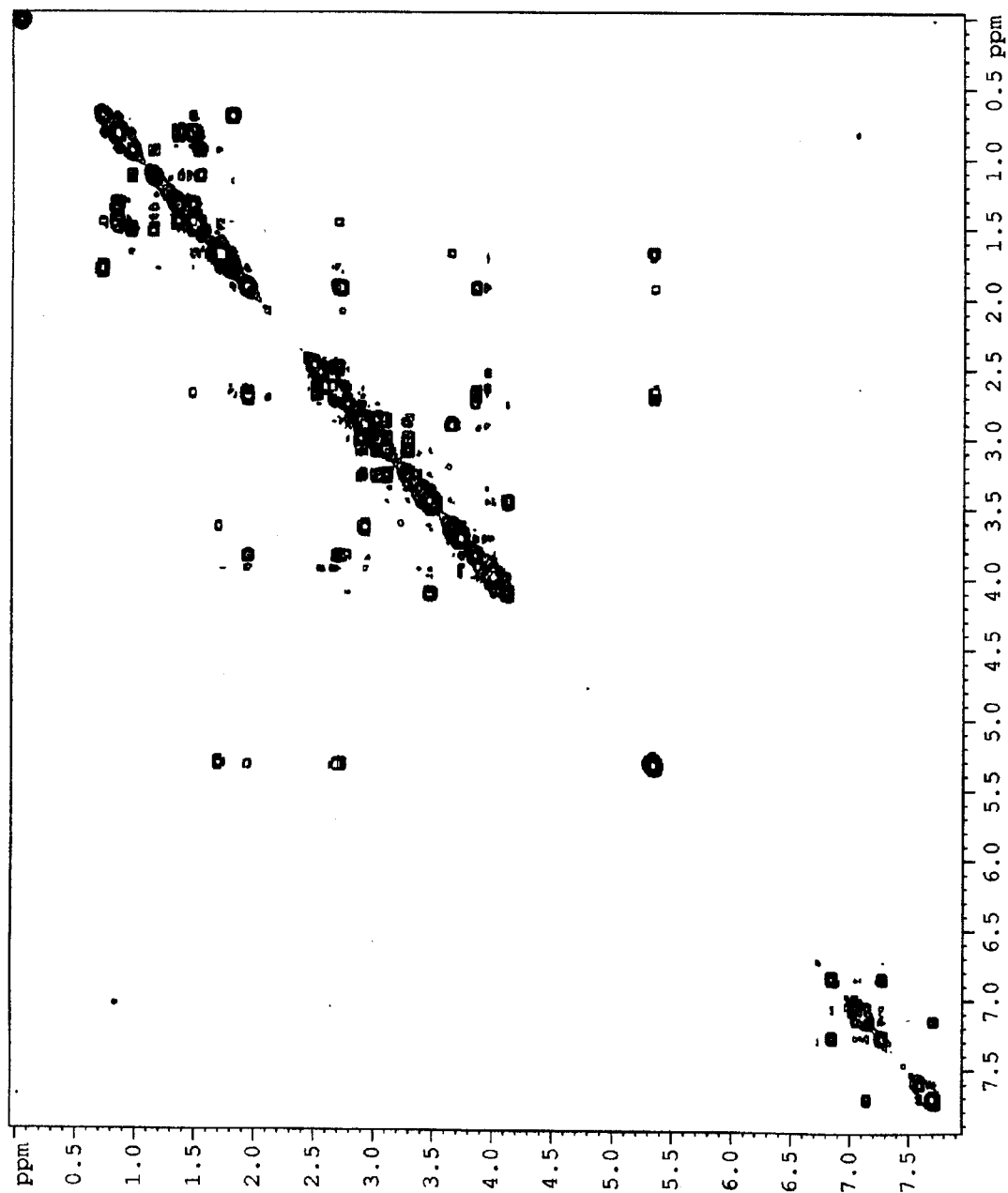
Espectro 75: a – Espectro de IV (KBr) do alcaloide 13. b – EM (ID, 70 eV) do alcaloide 13.



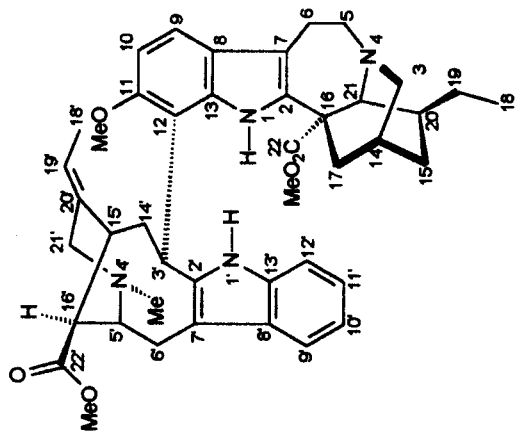
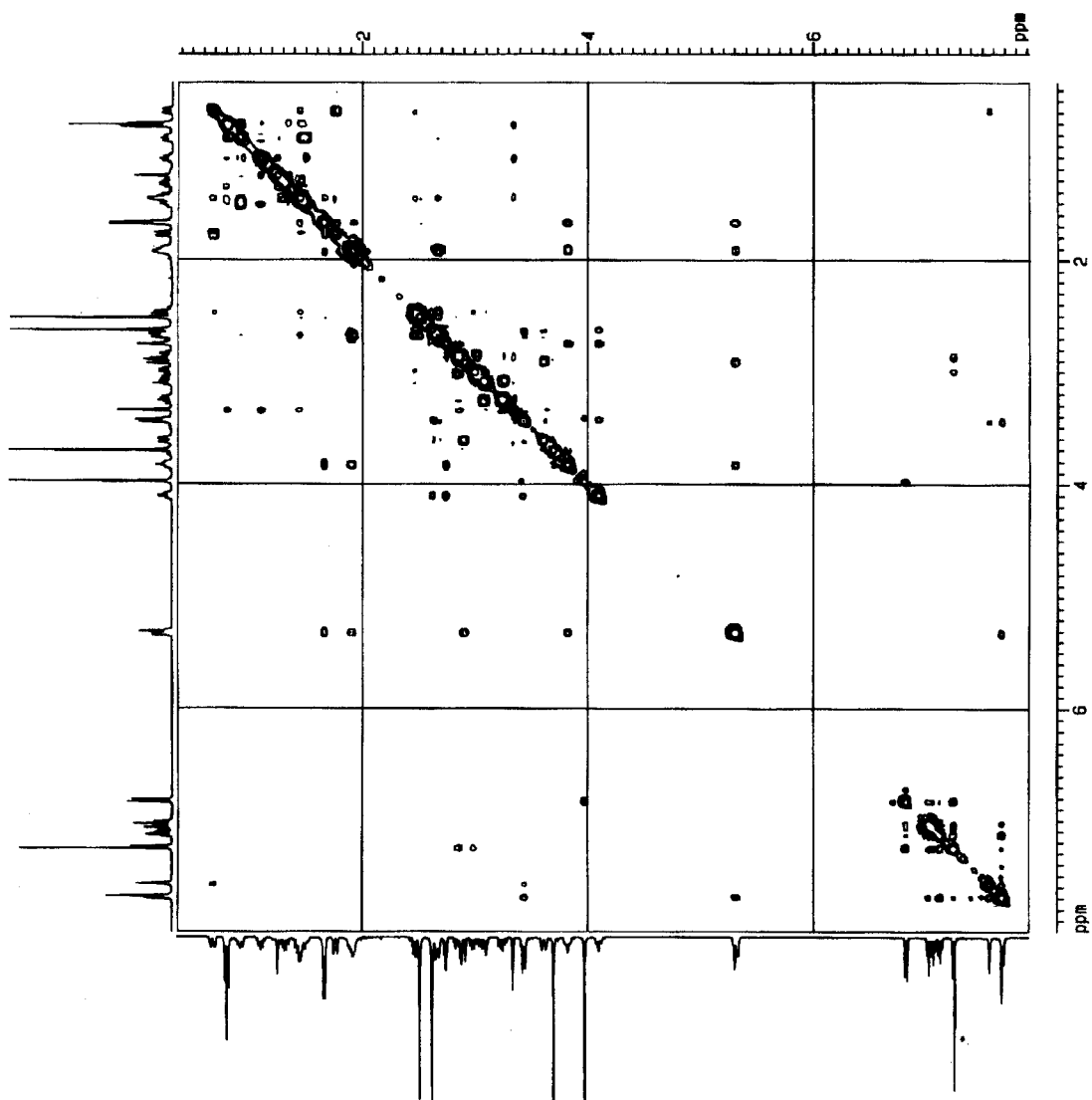
Espectro 76: RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do alcalóide 13.



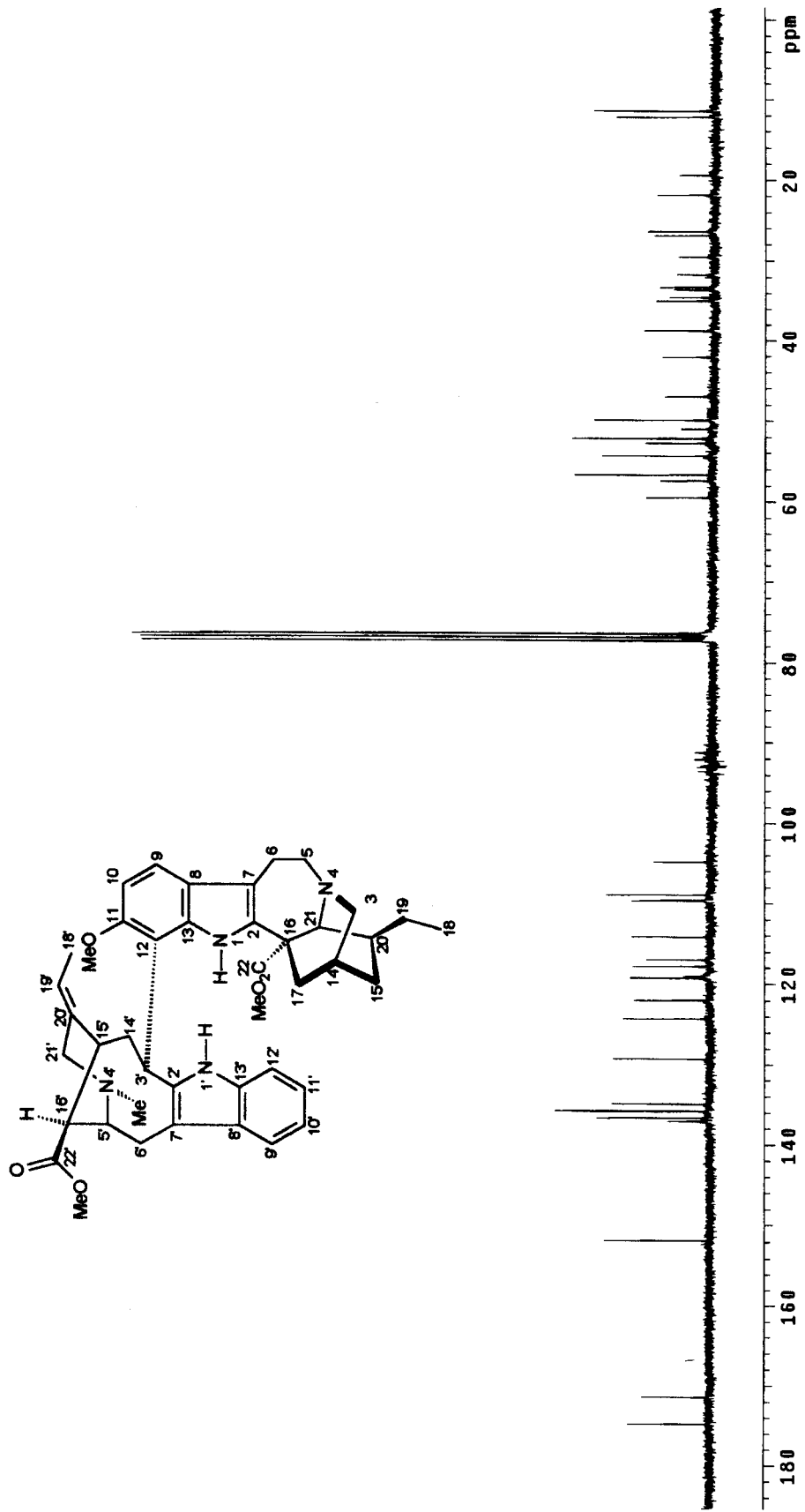
Espectro 77: Ampliação das regiões de δ_{H} 0,65-1,00; 1,0-2,0; 2,4-3,3; 3,3-4,1 e 5,2-5,4 do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do alcalóide 13.



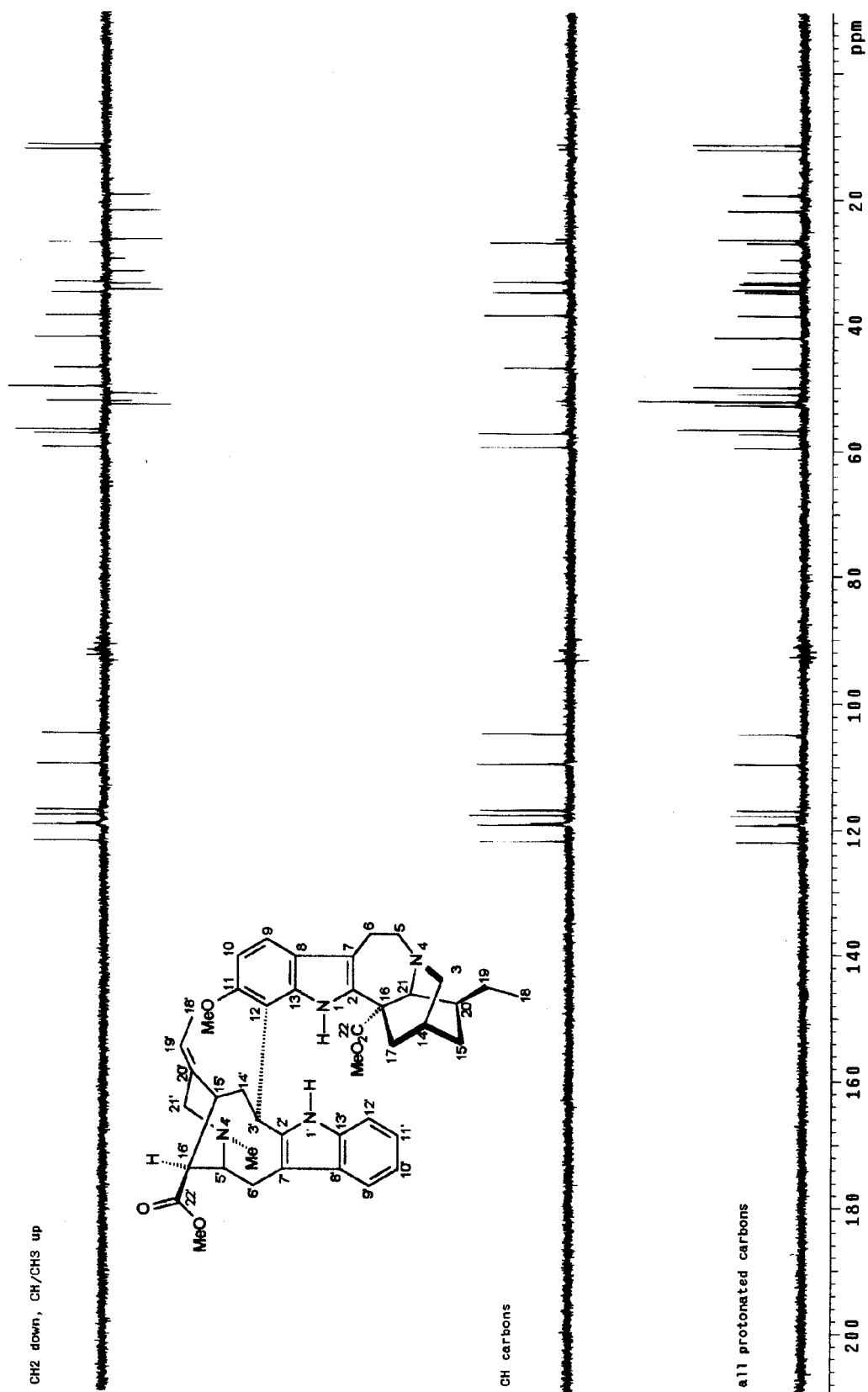
Espectro 78: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (600 MHz, CDCl_3) do alcalóide **13**.



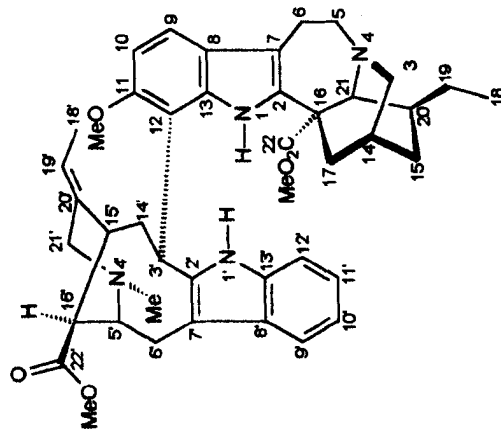
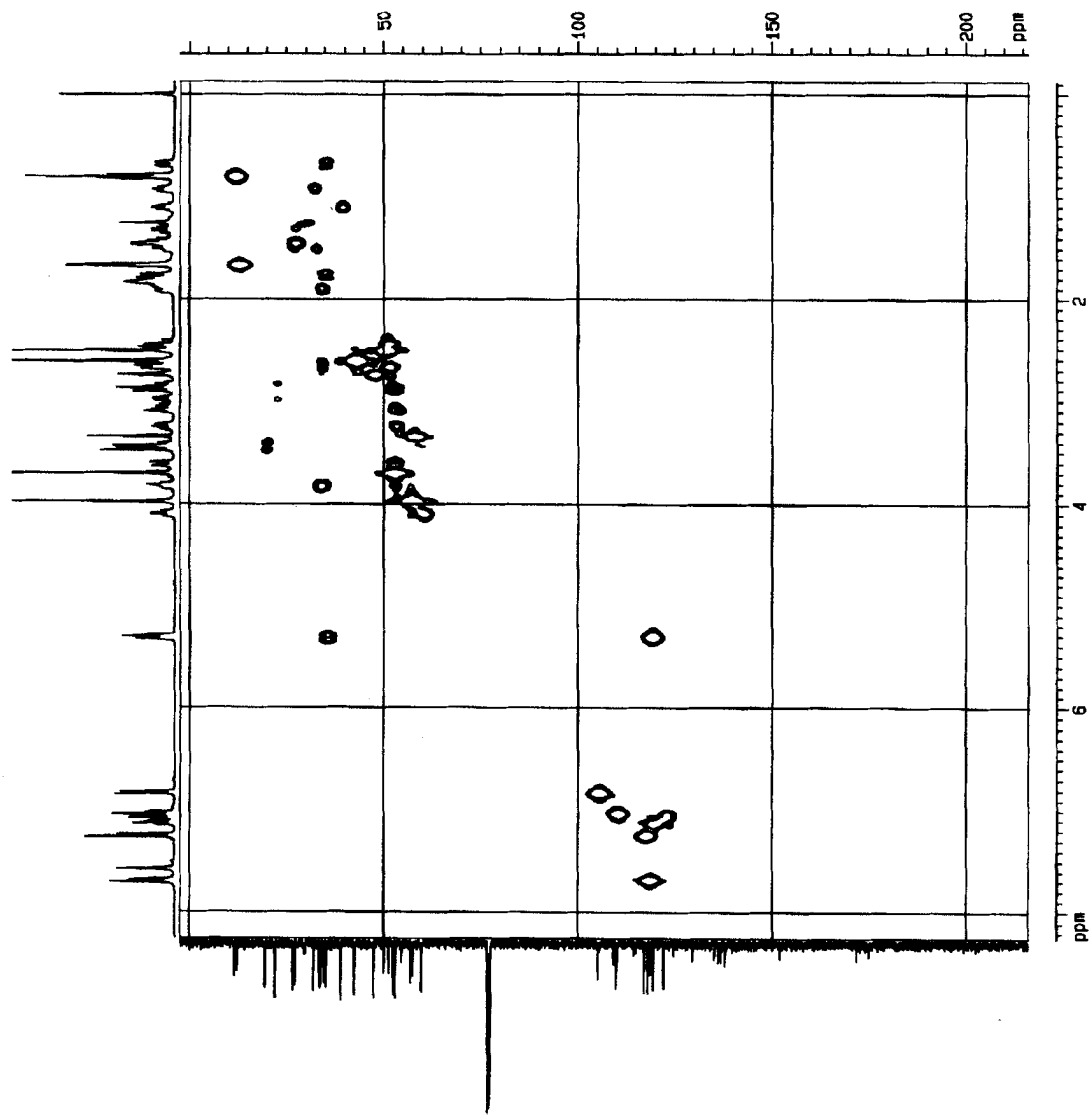
Espectro 79: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -NOESY (600 MHz, CDCl_3) do alcalóide 13.



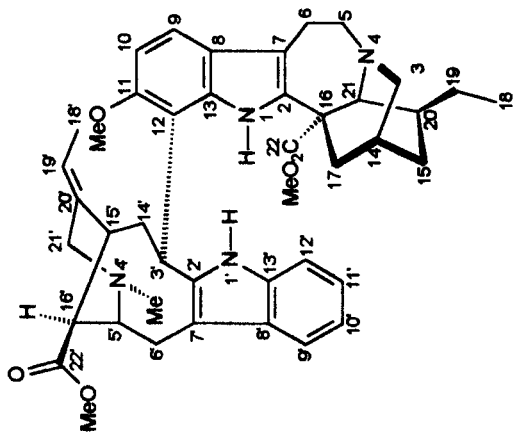
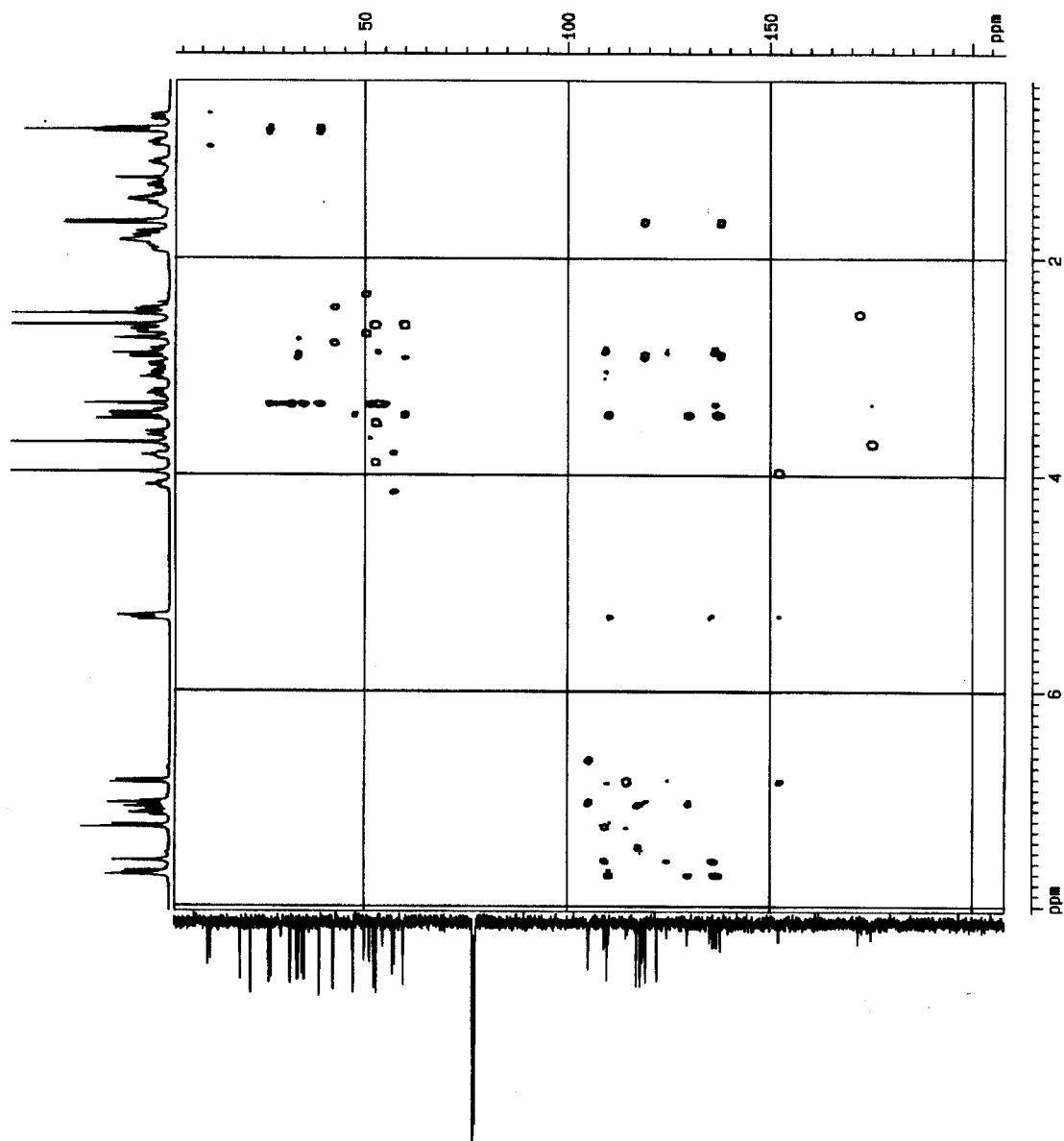
Espectro 80: RMN ^{13}C -HBBDD (75 MHz, CDCl_3) do alcalóide 13.



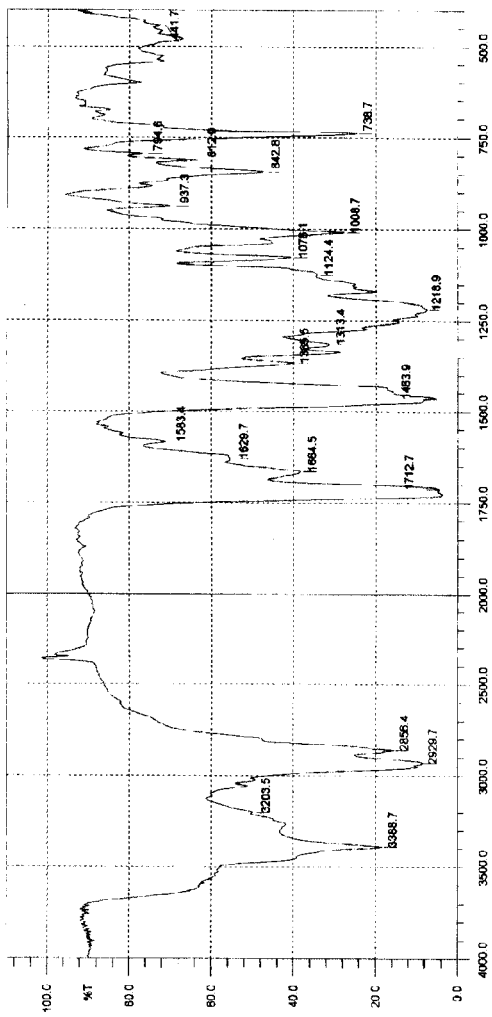
Espectro 81: RMN ¹³C-DEPT (75 MHz, CDCl₃) do alcalóide 13.



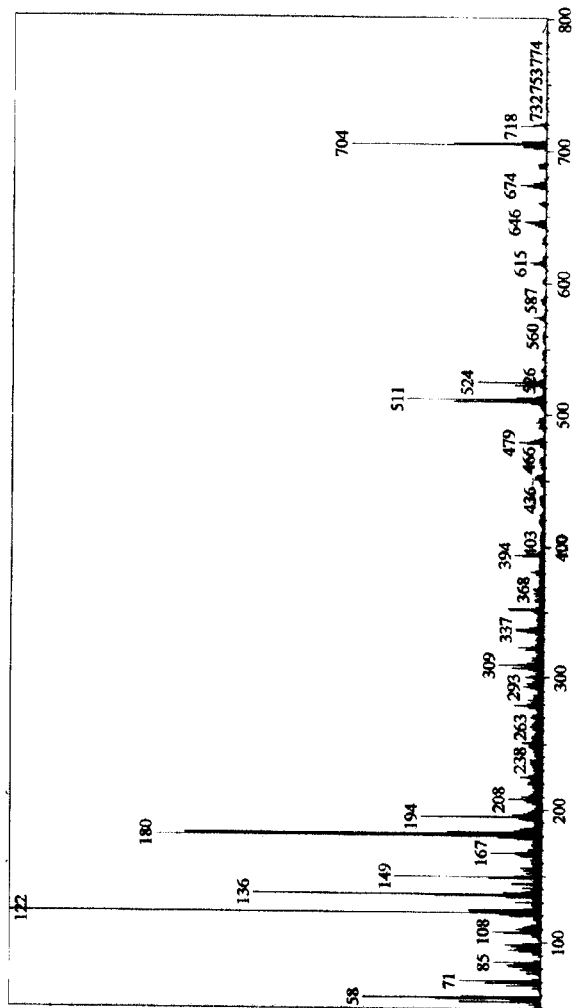
Espectro 82: Mapa de correlação heteronuclear HMQC (CDCl_3) do alcalóide 13.



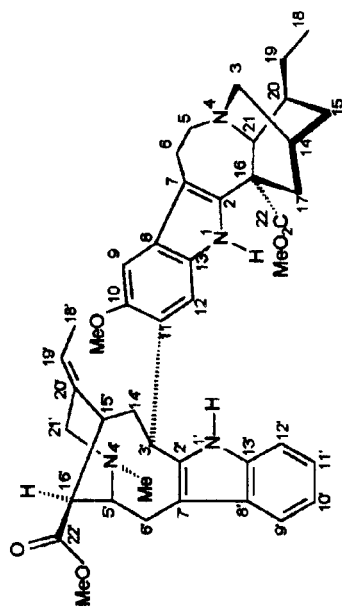
Espectro 83: Mapa de correlação heteronuclear HMBC (CDCl₃) do alcalóide 13.



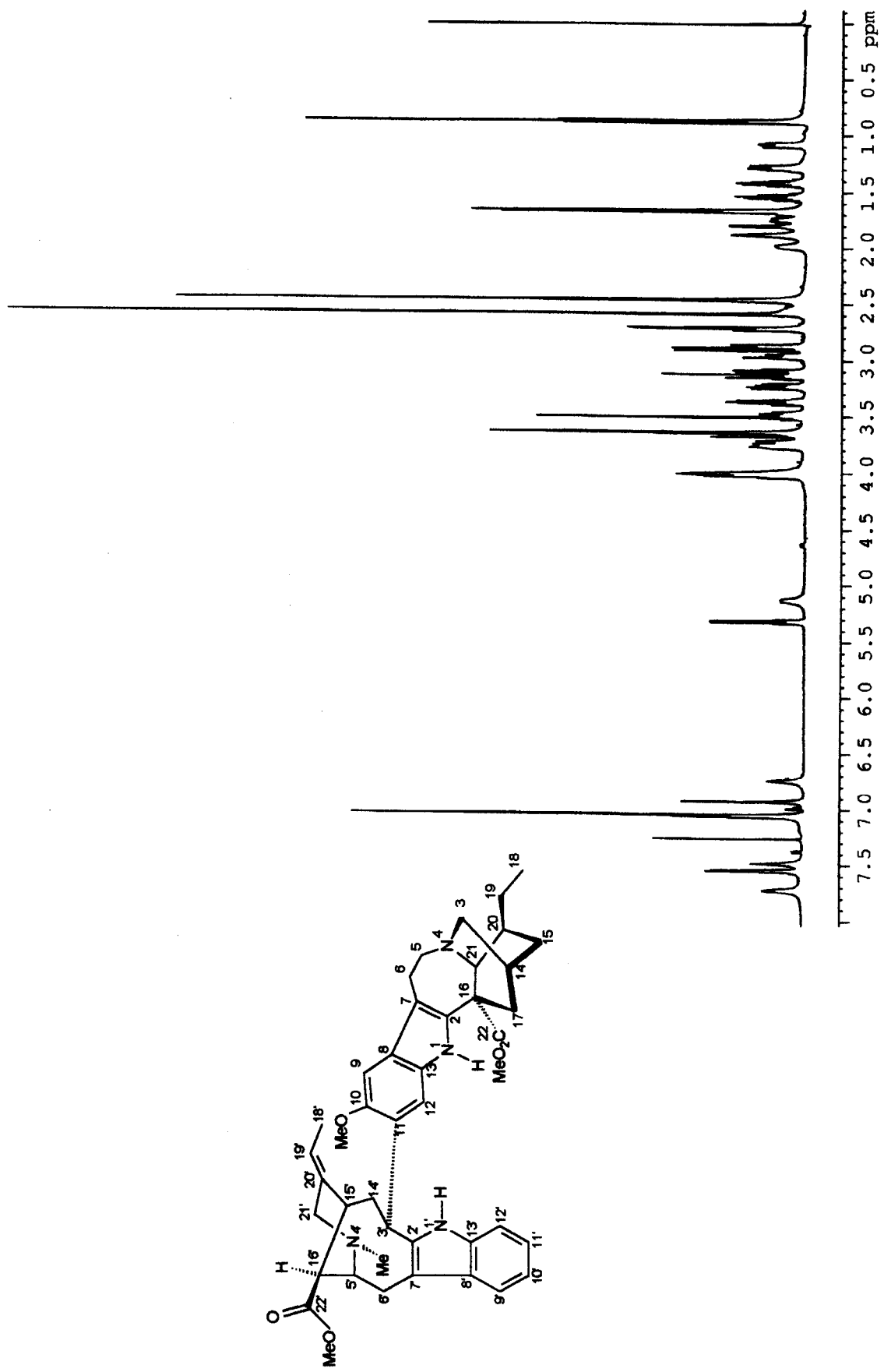
a



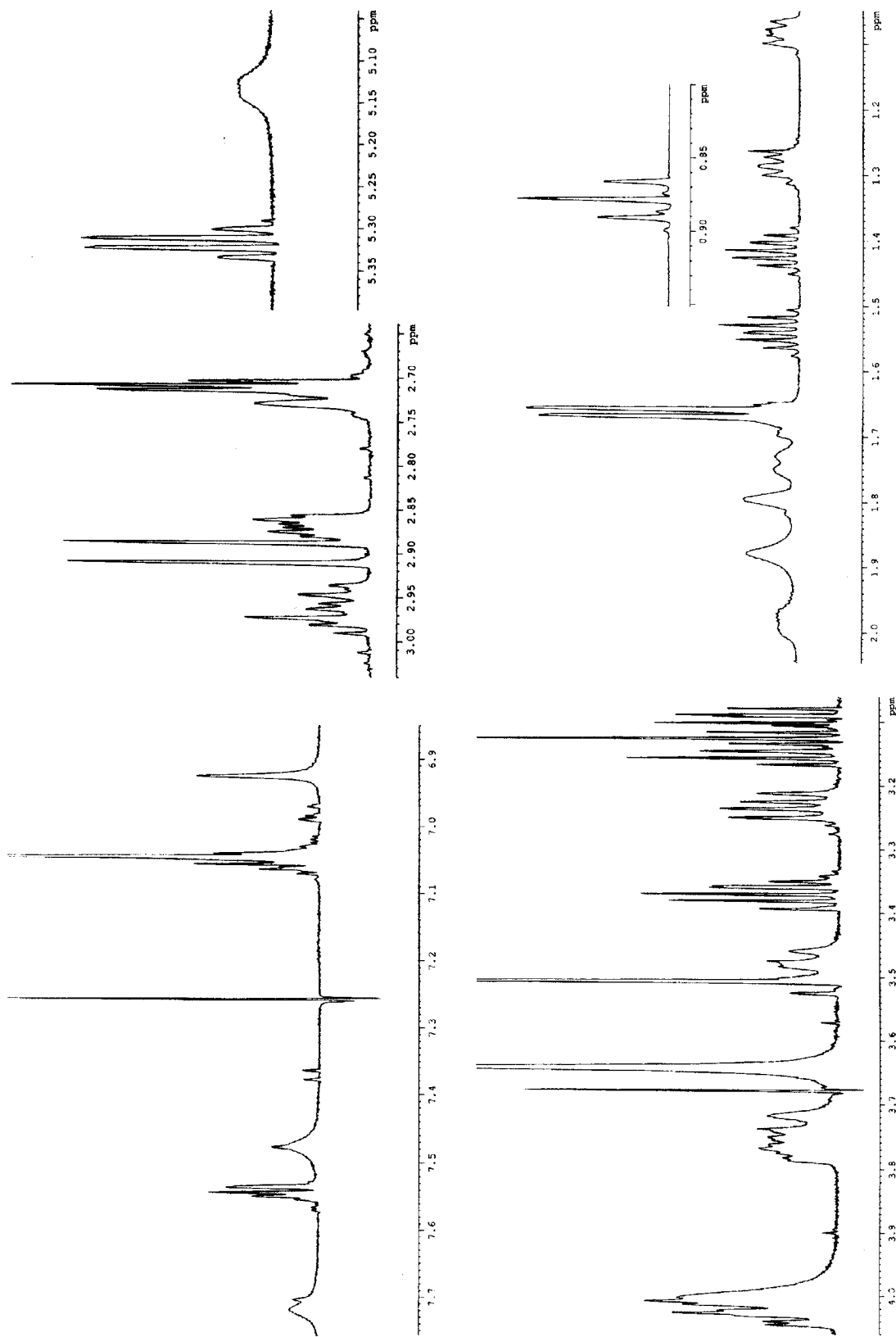
b



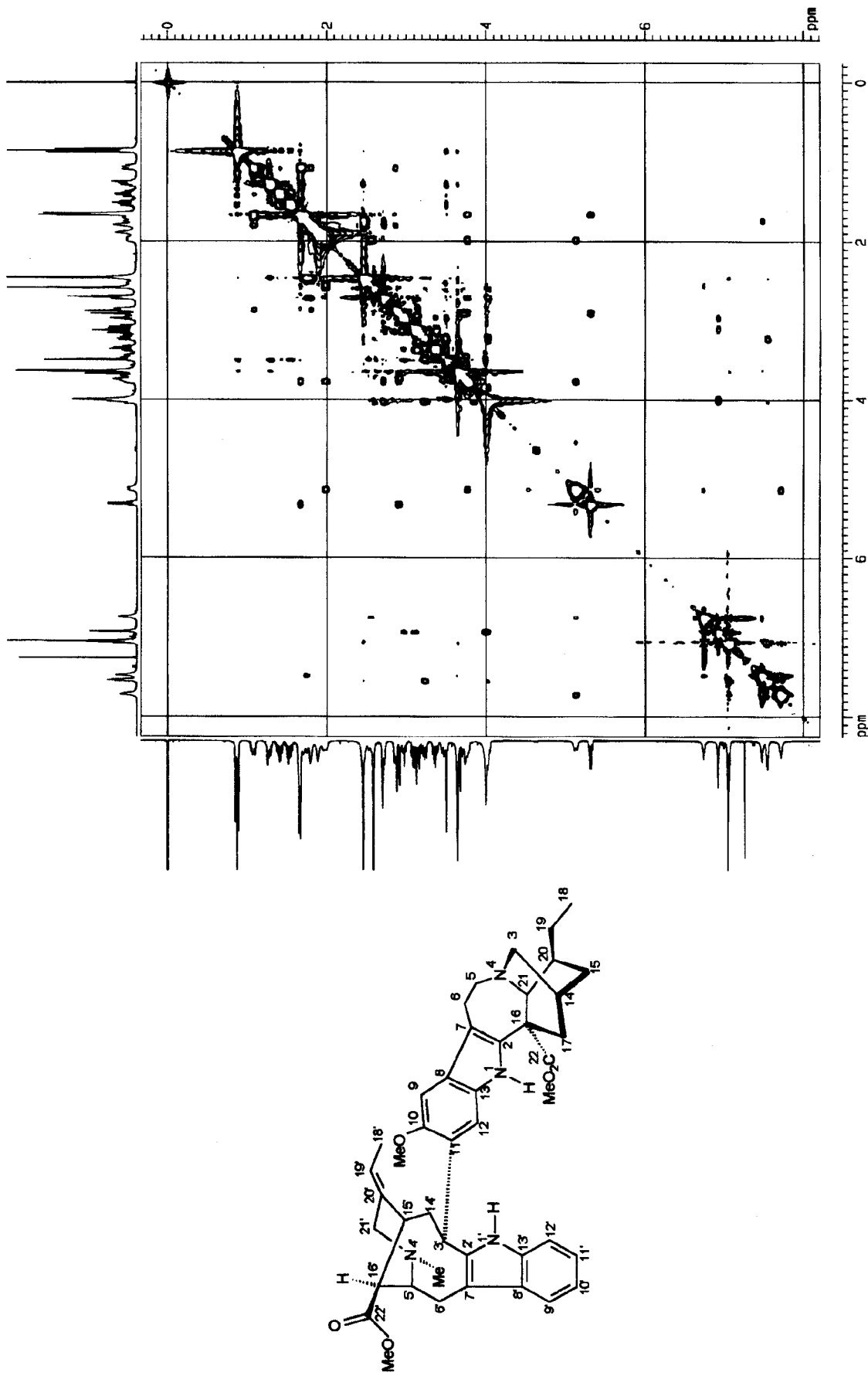
Espectro 84: a – Espectro de IV (KBr) do alcalóide **14**. **b** – EM (ID, 70 eV) do alcalóide **14**.



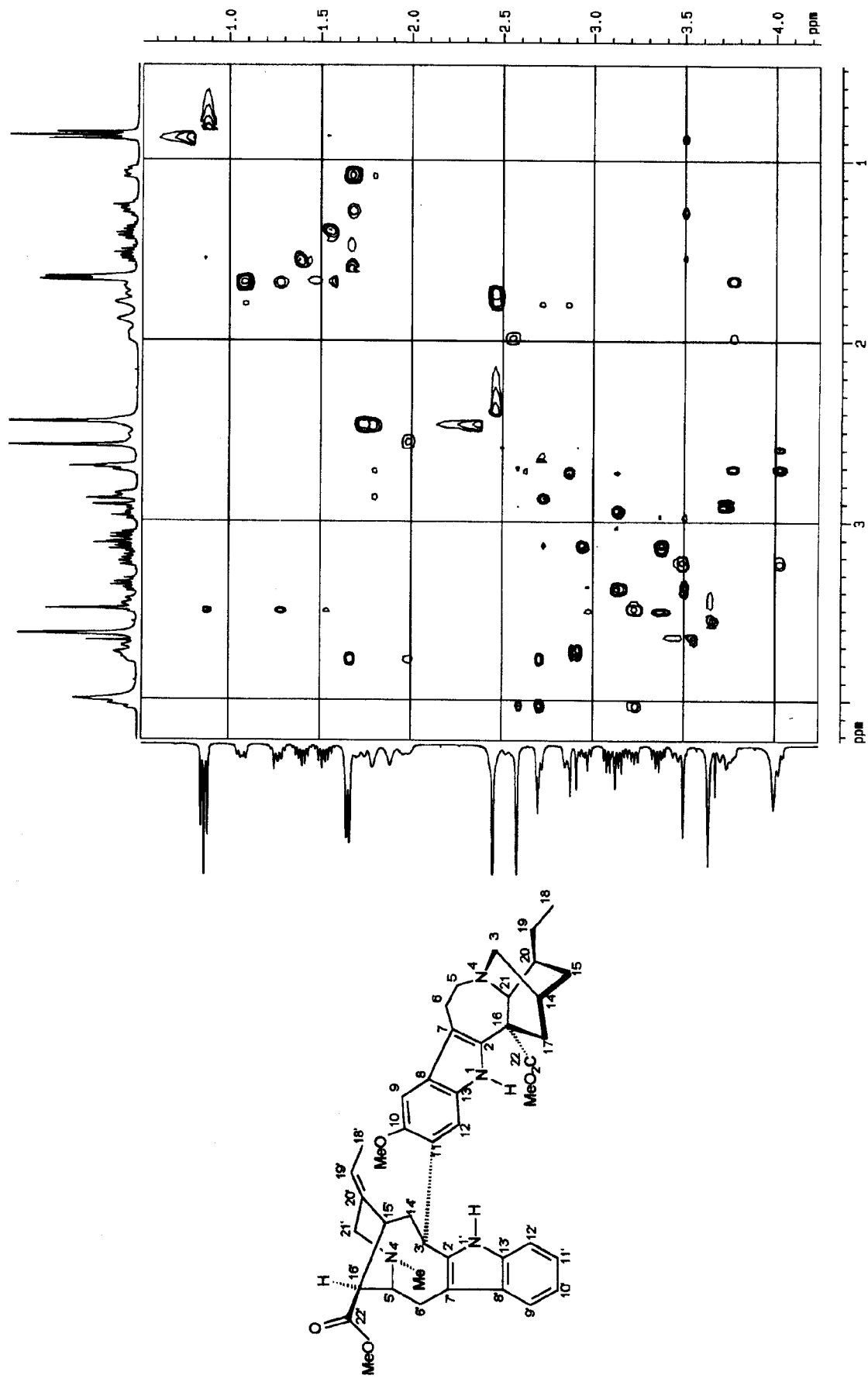
Espectro 85: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do alcalóide **14**.



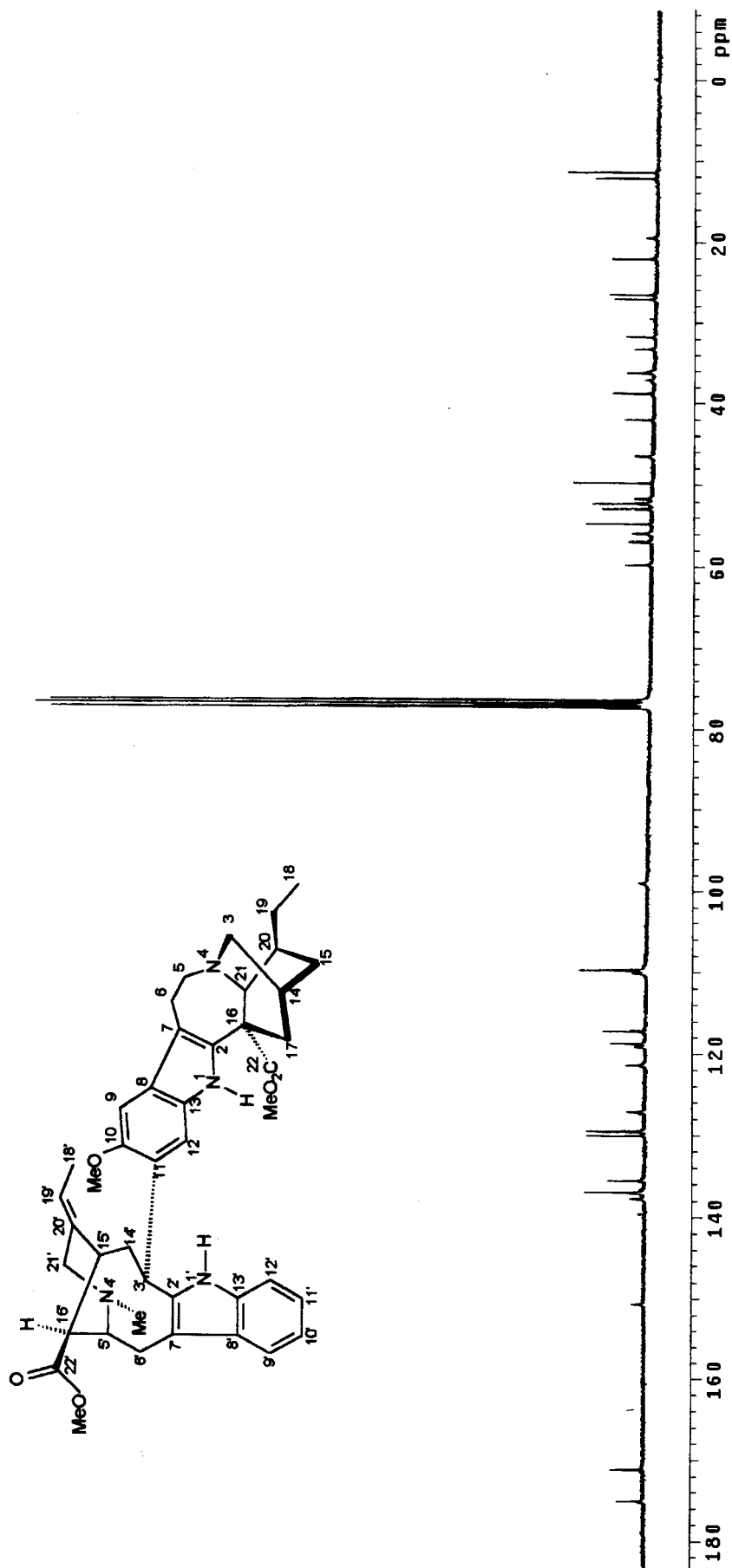
Espectro 86: Ampliação das regiões de δ_H 0,80-1,00; 1,1-2,0; 2,70-3,00; 3,1-4,0; 5,05-5,35 e 6,9-7,7 do espectro de RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) do alcalóide **14**.



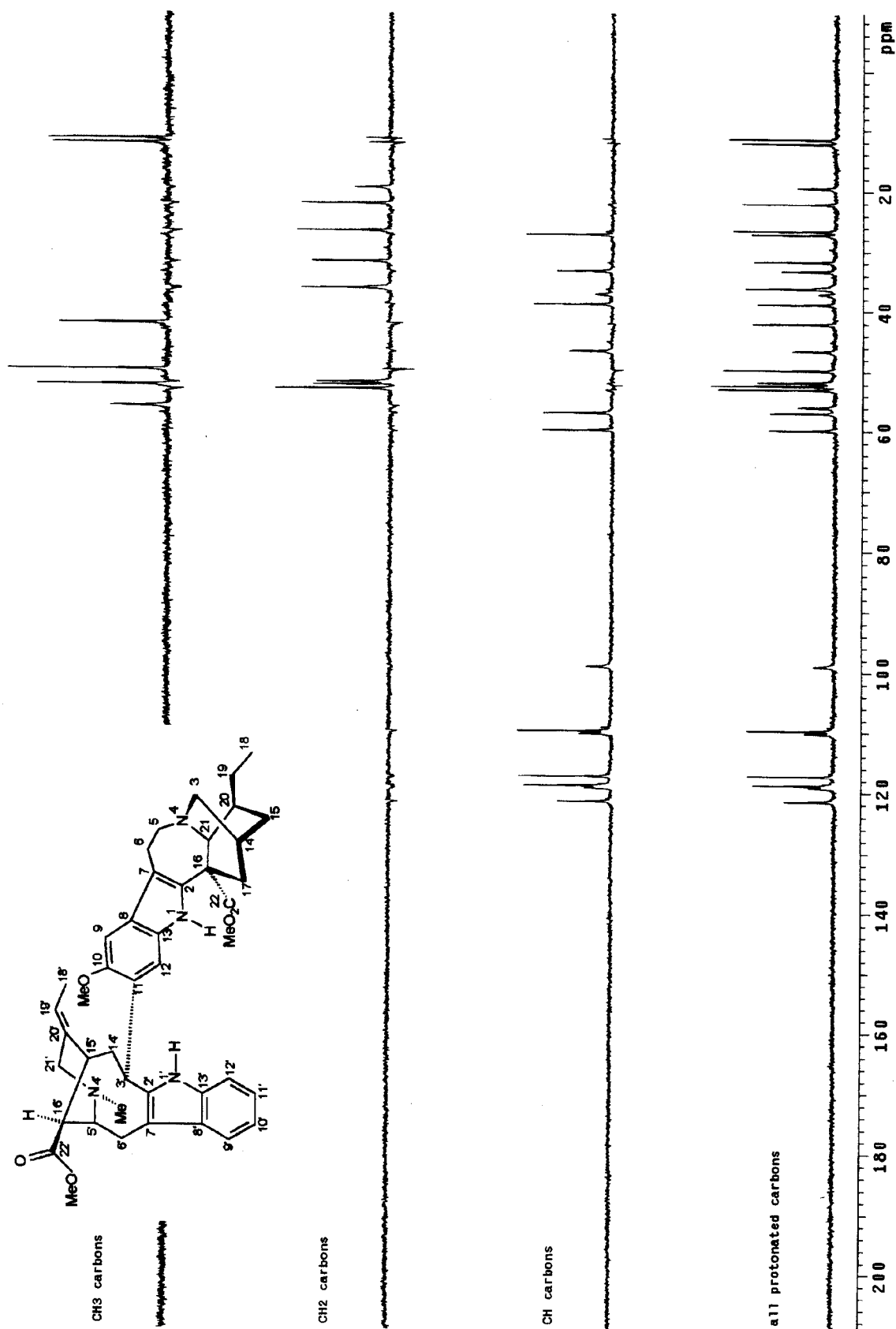
Espectro 88: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -NOESY (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 14.



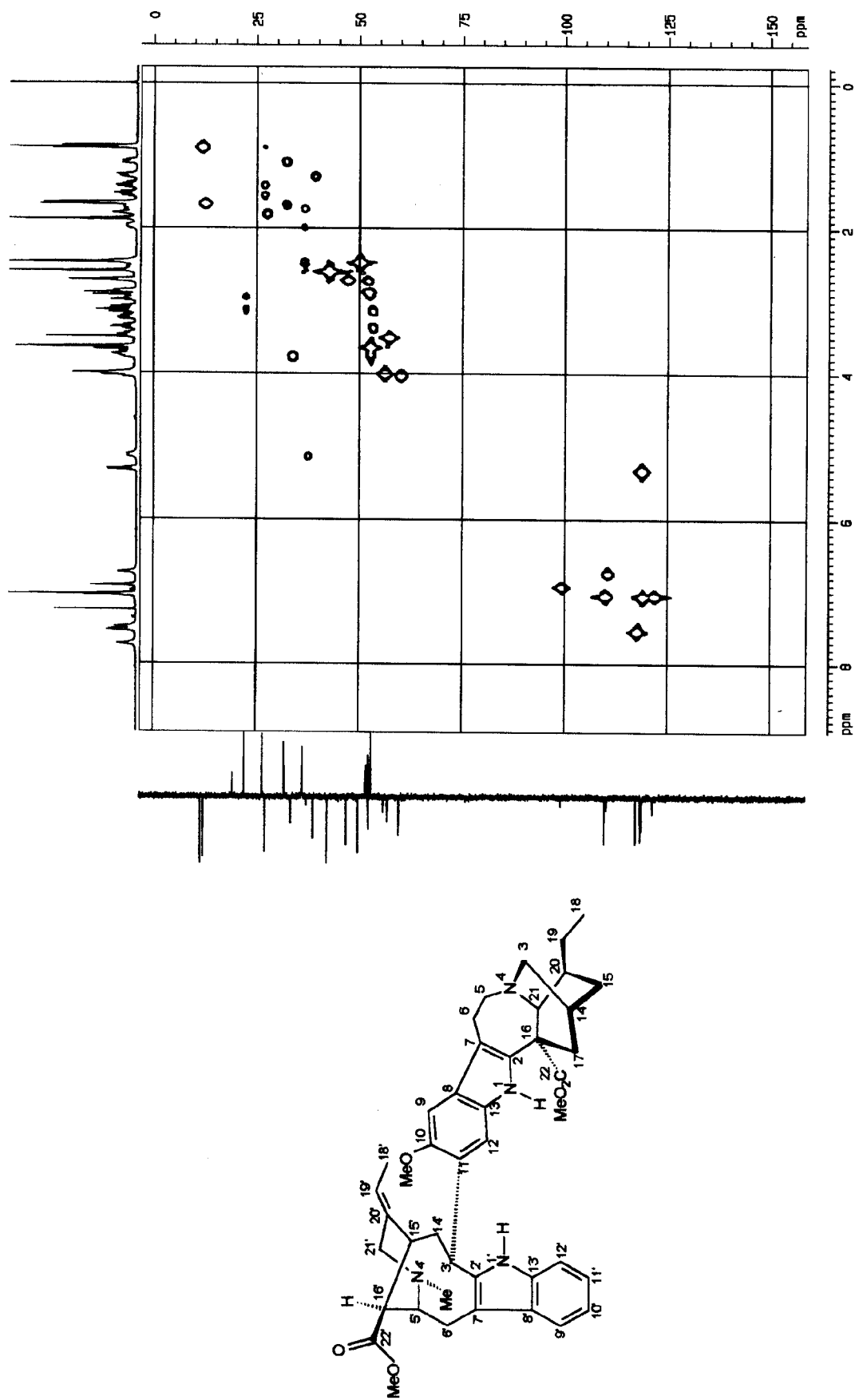
Espectro 89: Ampliação da região de δ_{H} 0,0-4,2 do mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -NOESY (400 MHz, CDCl_3) do alcalóide 14.



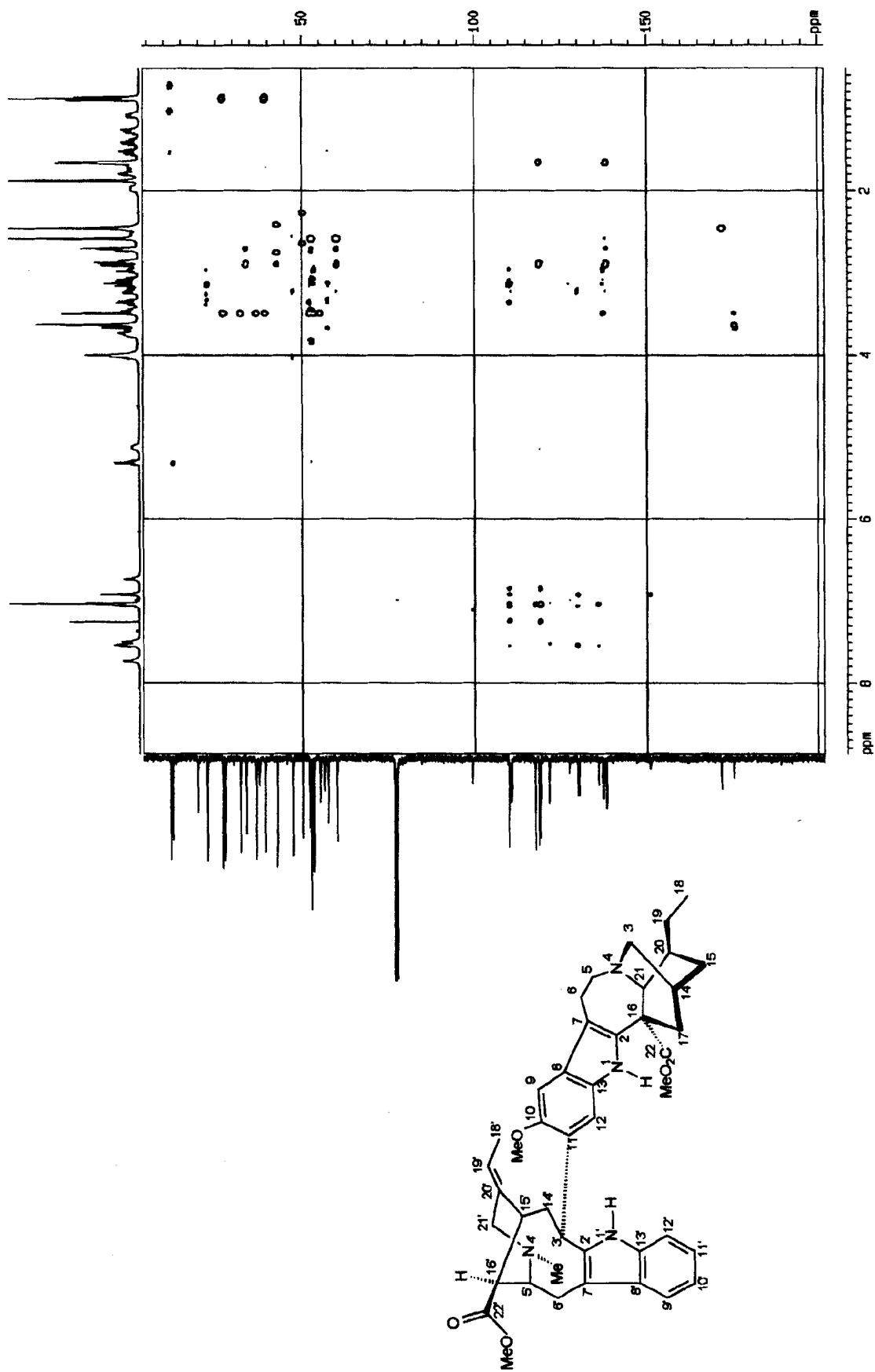
Espectro 90: RMN ^{13}C -HBBB (75 MHz, CDCl₃) do alcalóide 14.



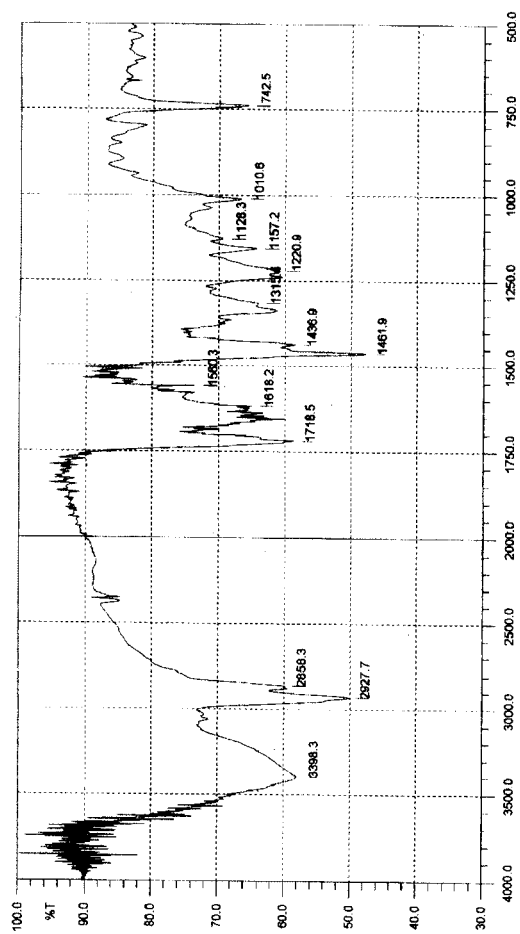
Espectro 91: RMN ¹³C-DEPT (75 MHz, CDCl₃) do alcaloide 14.



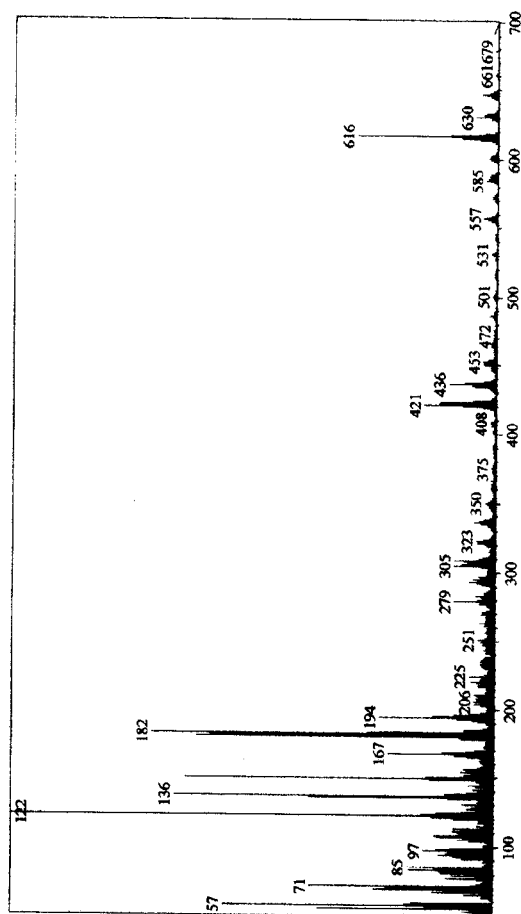
Espectro 92: Mapa de correlação heteronuclear HMOC (CDCl_3) do alcalóide 14.



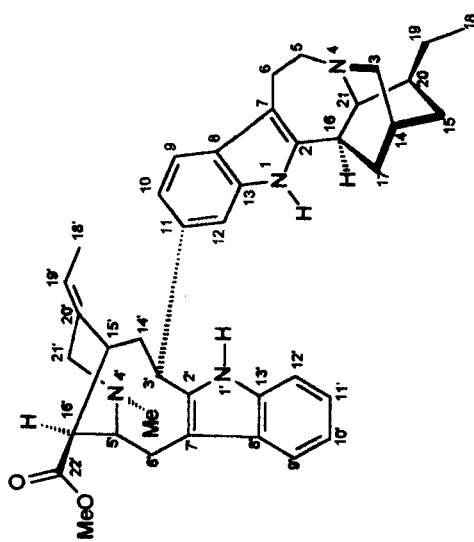
Espectro 93: Mapa de correlação heteronuclear HMBC (CDCl₃) do alcalóide 14.



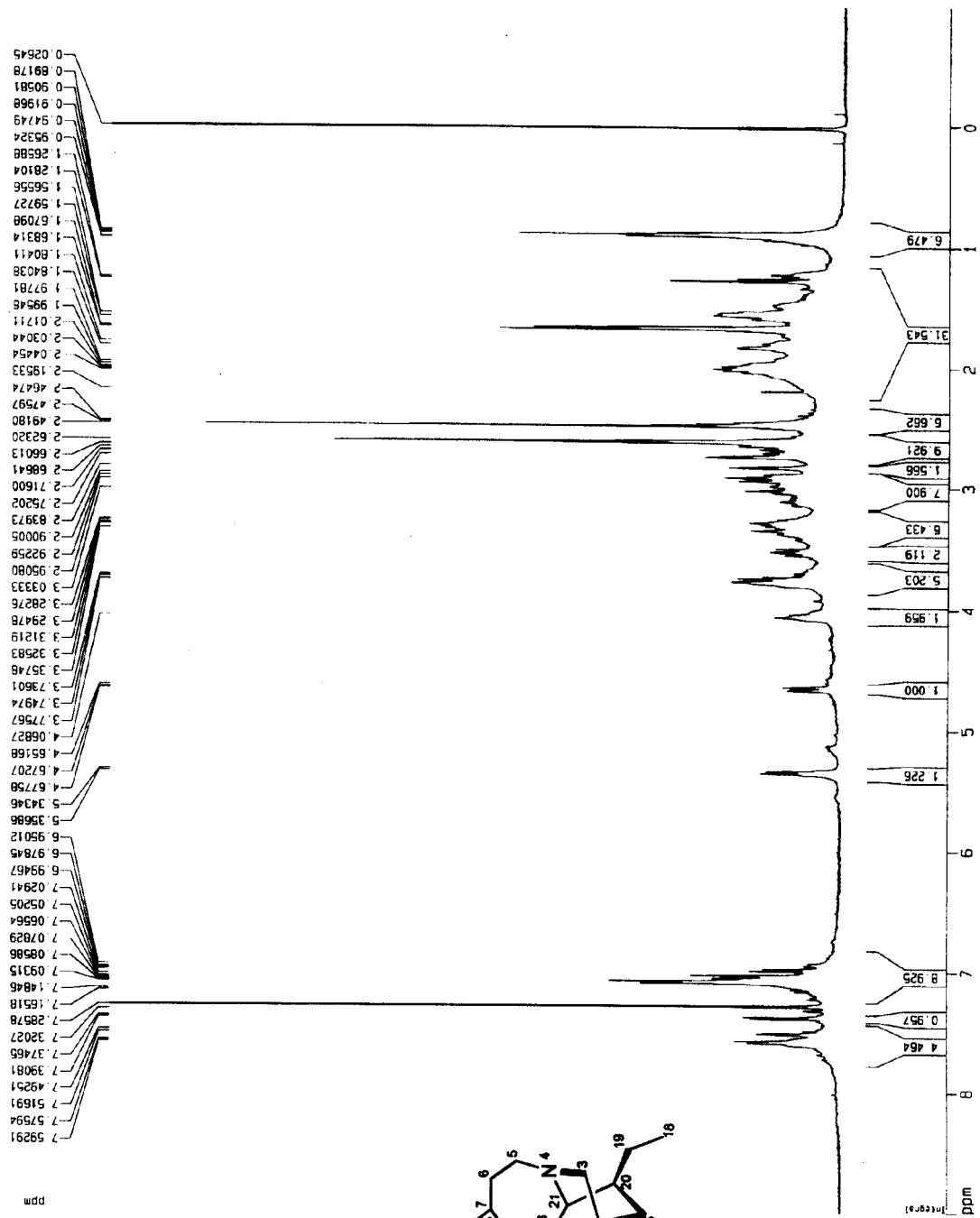
a



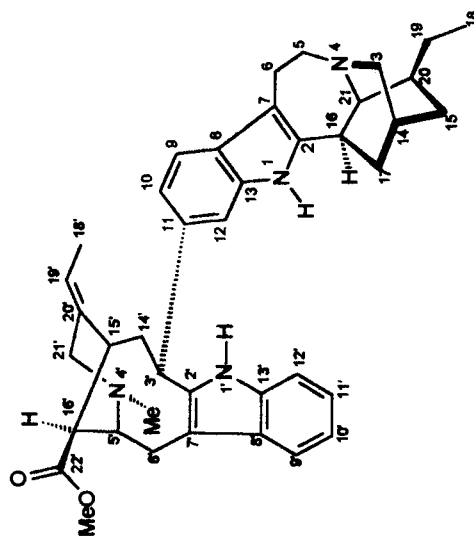
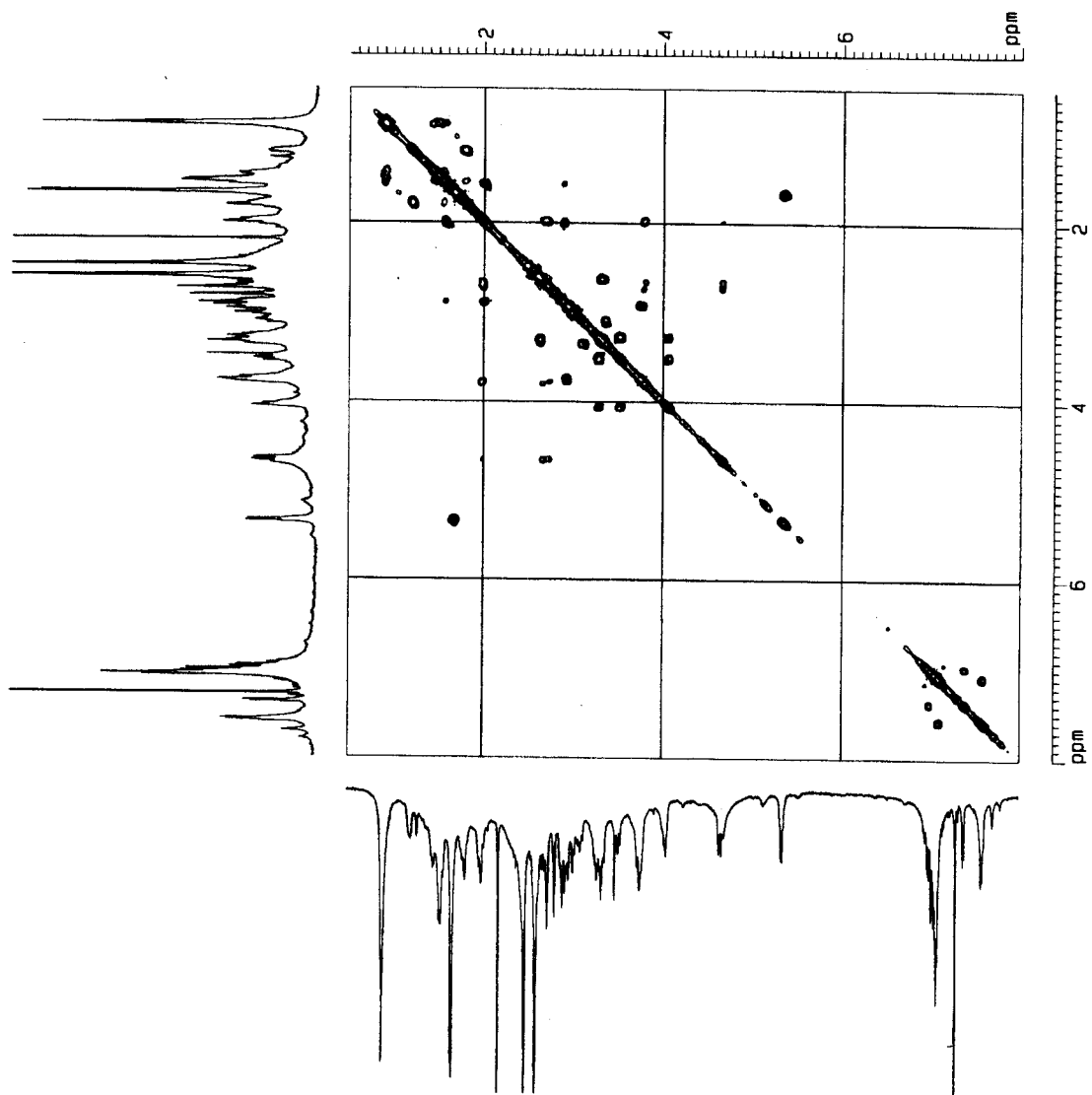
b



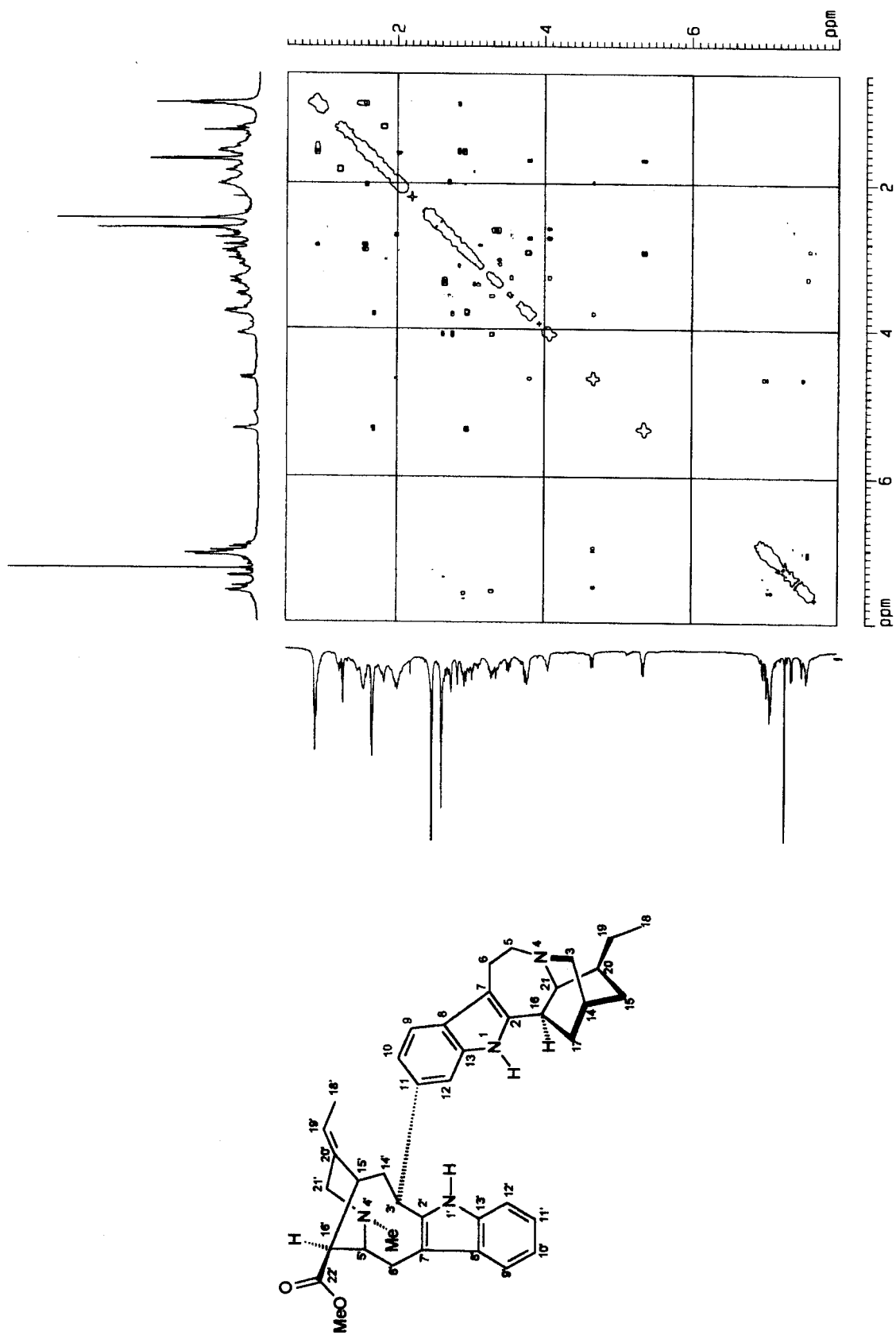
Espectro 94: **a** – Espectro de IV (KBr) do alcalóide **15**. **b** – EM (ID, 70 eV) do alcalóide **15**.



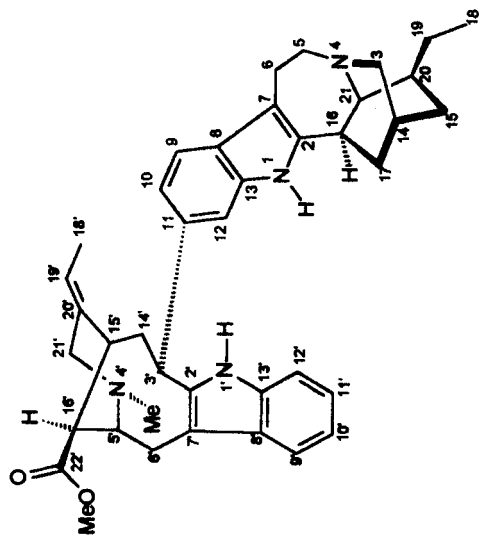
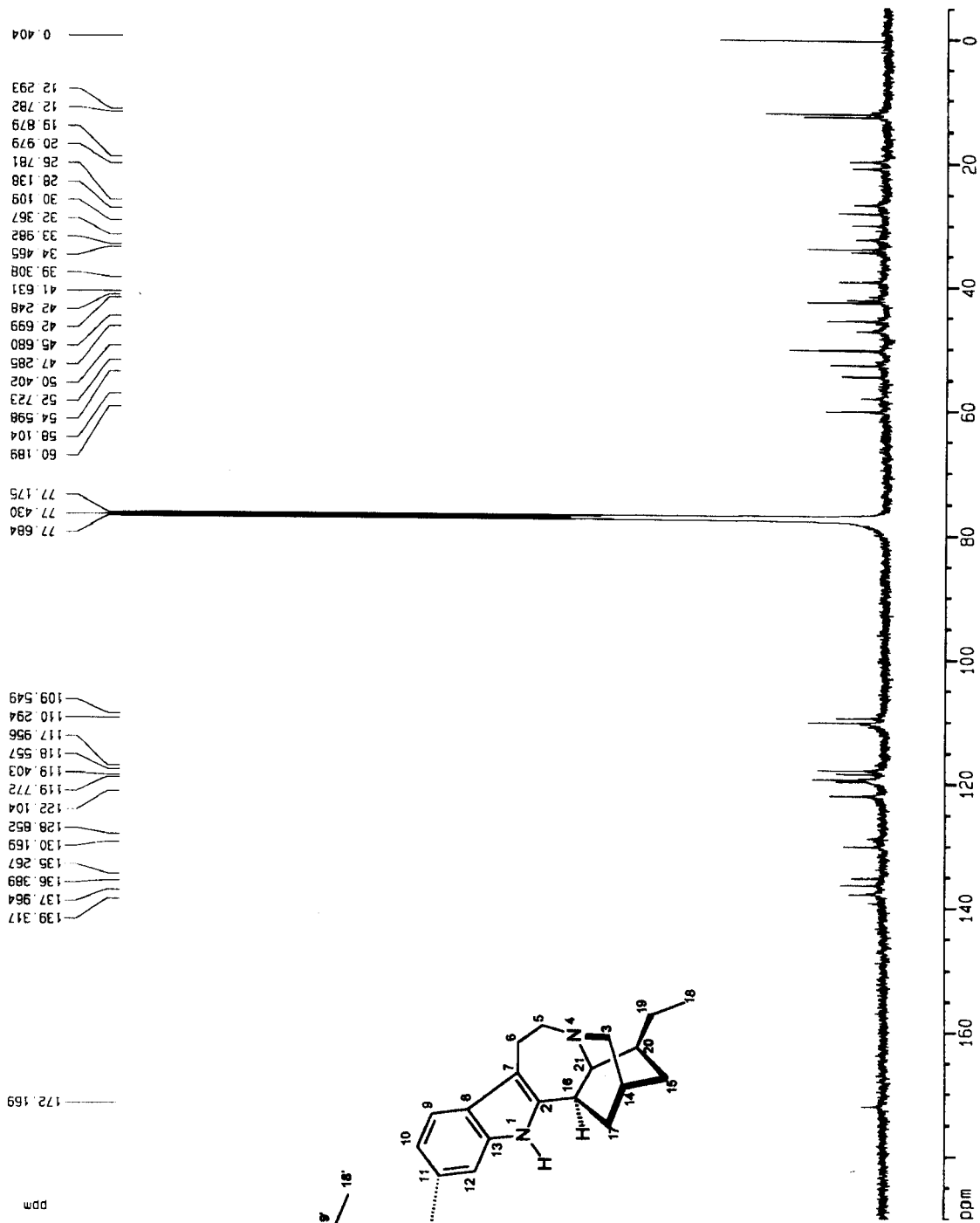
Espectro 95: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do alcaloide 15.



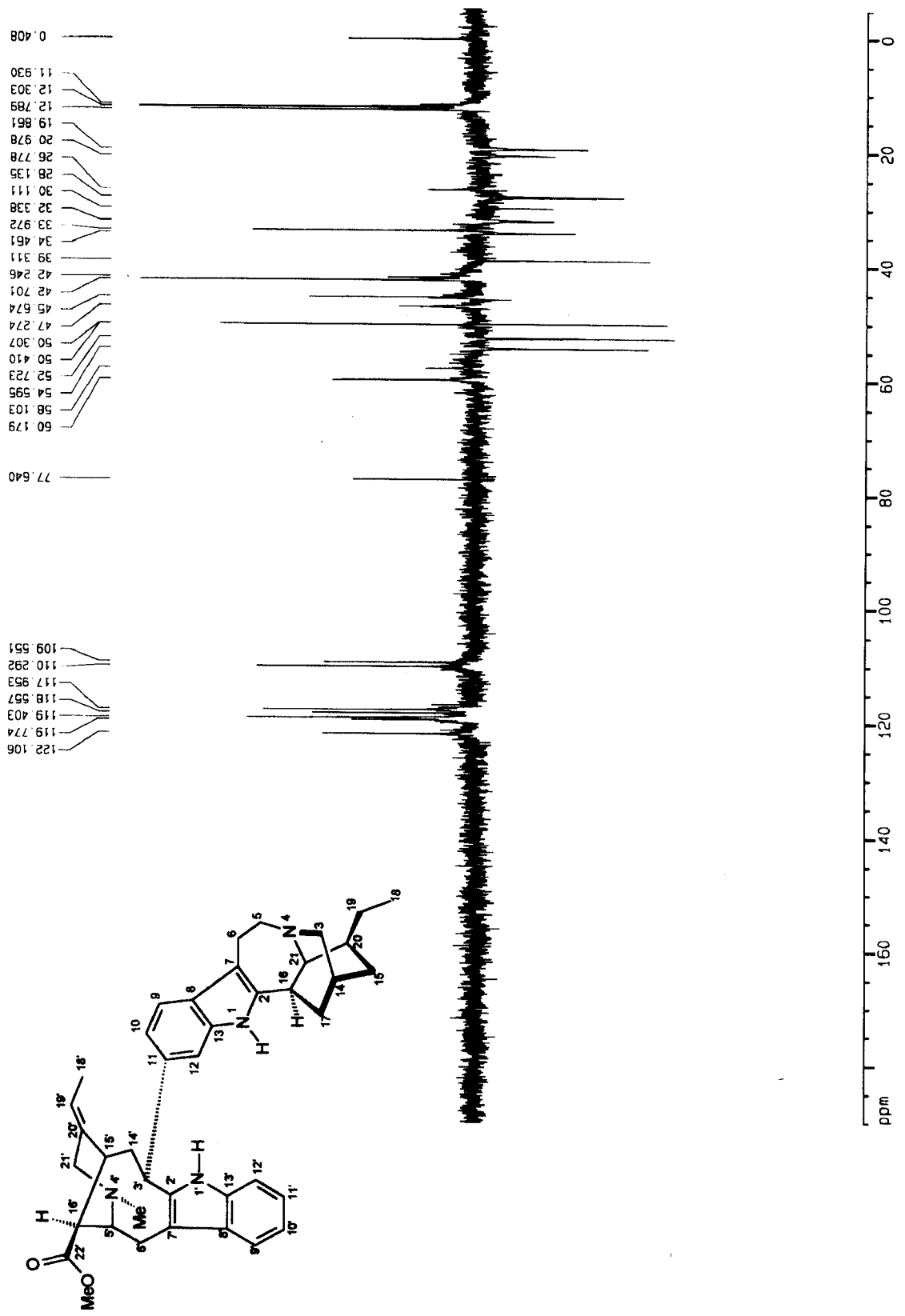
Espectro 97: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (500 MHz, CDCl_3) do alcalóide **15**.



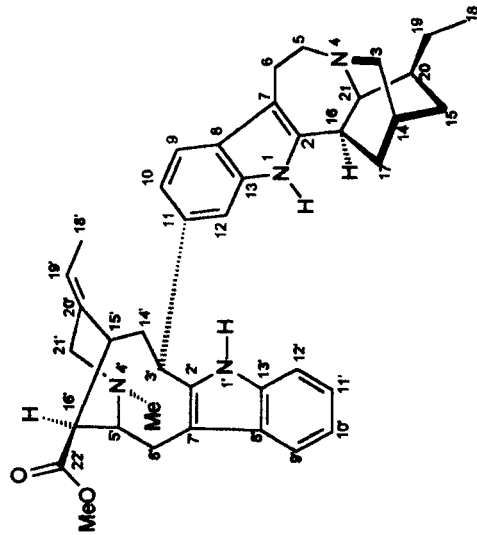
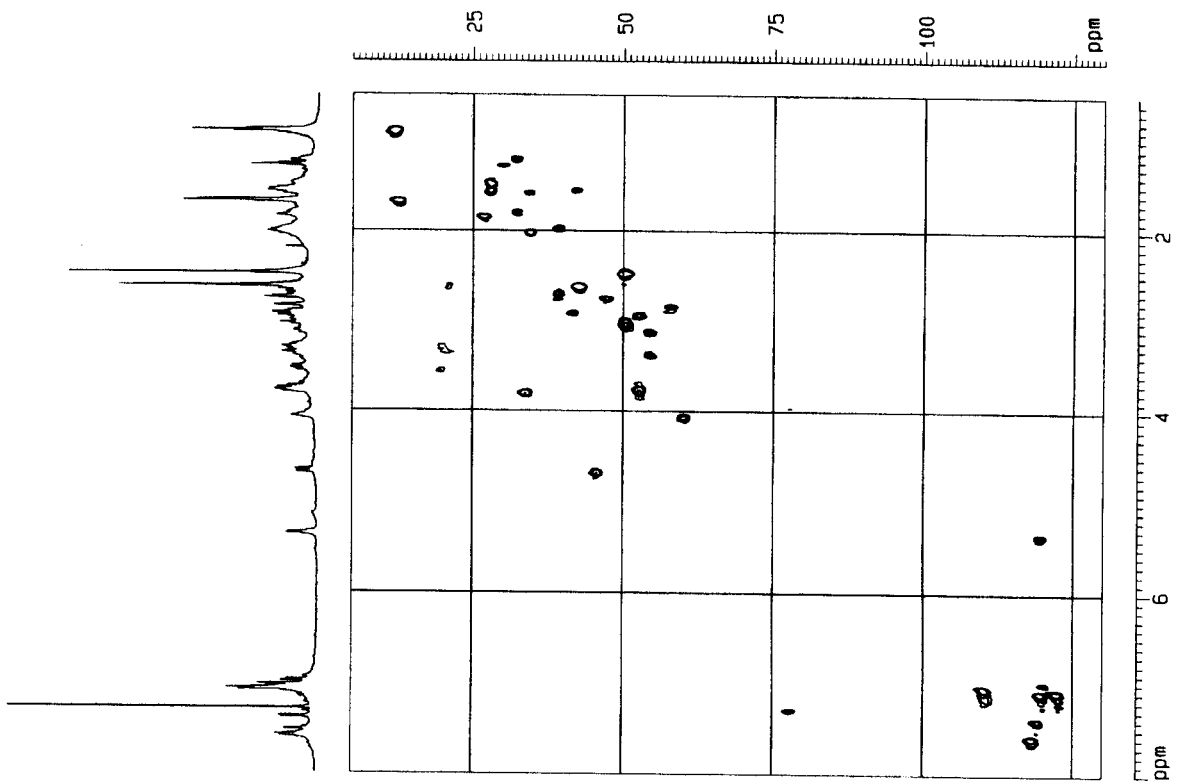
Espectro 98: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -NOESY (500 MHz, CDCl_3) do alcalóide **15**.



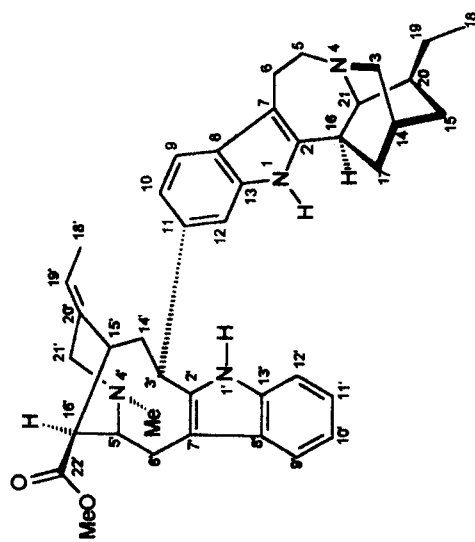
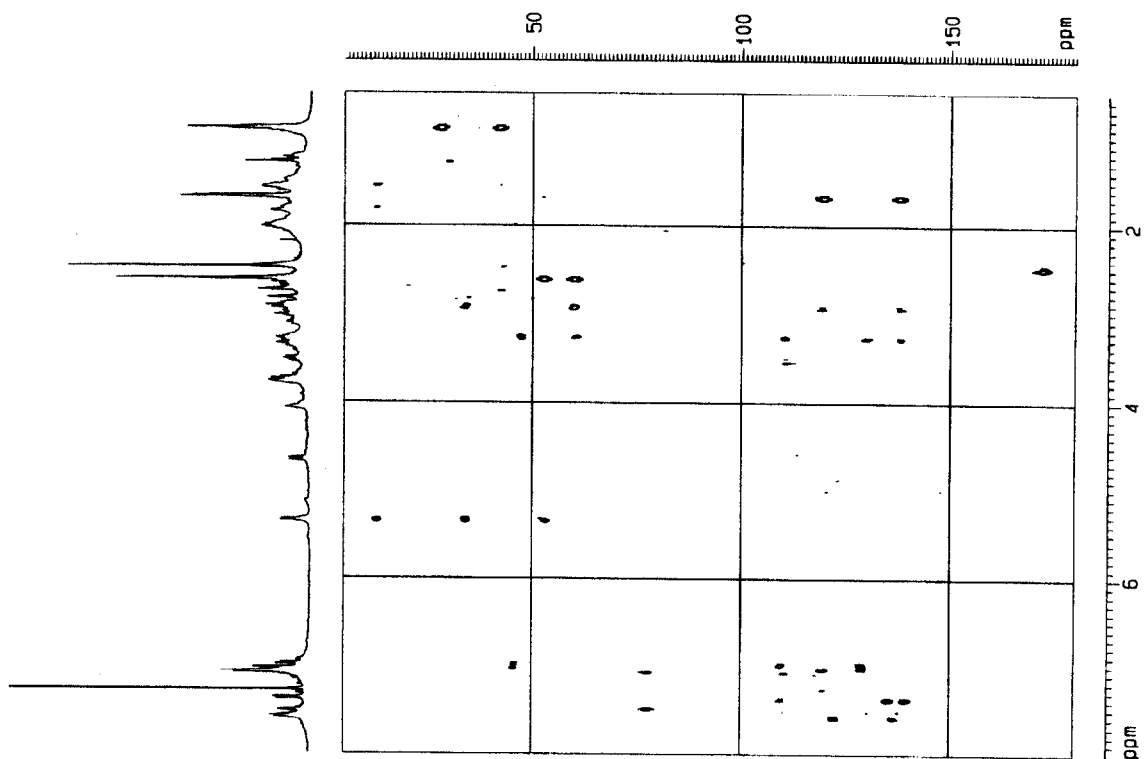
Espectro 99: RMN ^{13}C -HBB (100 MHz, CDCl_3) do alcalóide 15.



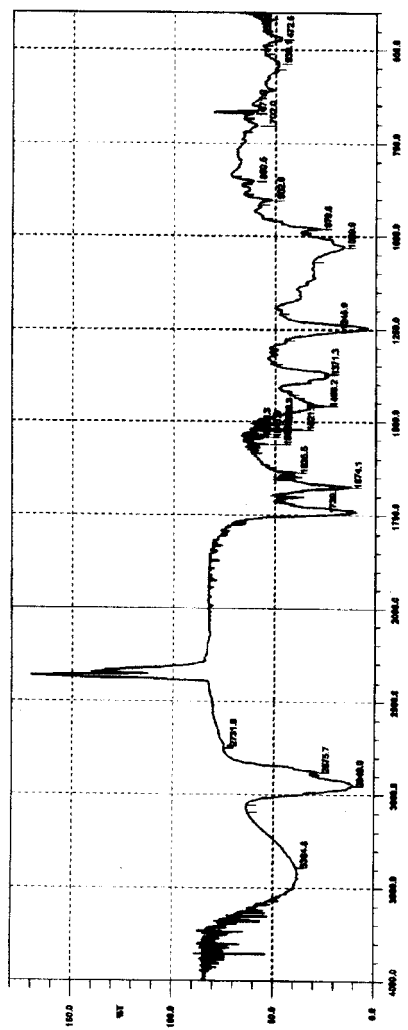
Espectro 100: RMN ¹³C-DEPT (125 MHz, CDCl₃) do alcaloide 15.



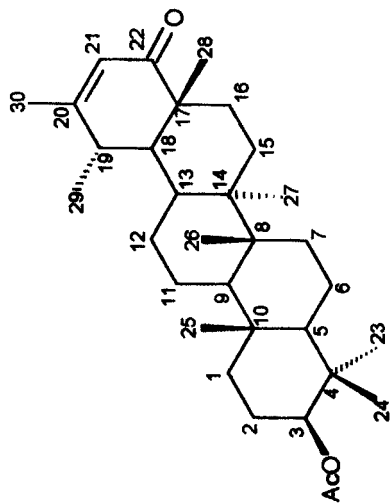
Espectro 101: Mapa de correlação heteronuclear HMQC (CDCl₃) do alcalóide 15.



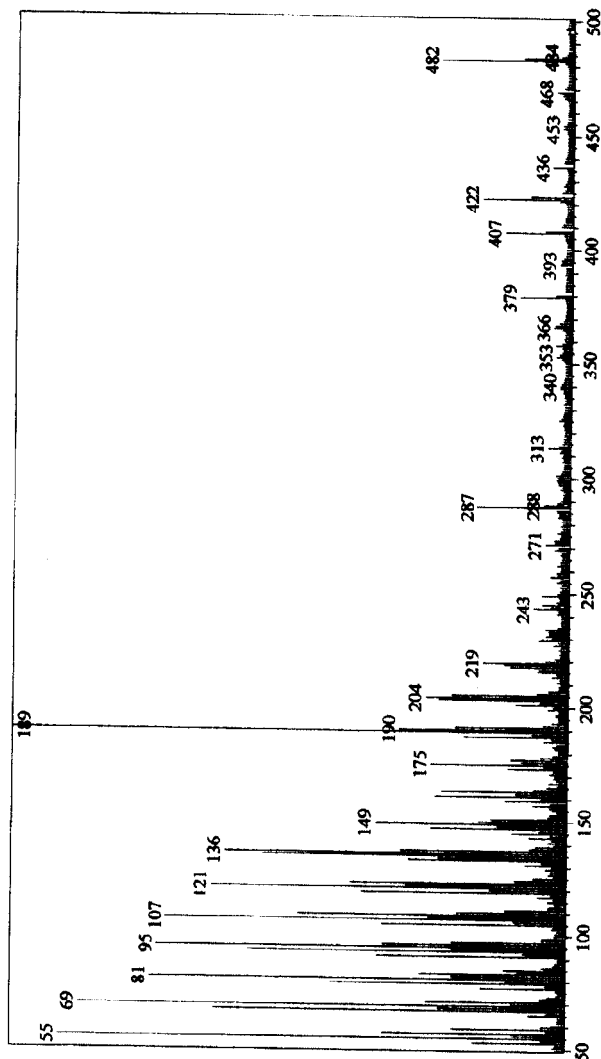
Espectro 102: Mapa de correlação heteronuclear HMBC (CDCl_3) do alcalóide **15**.



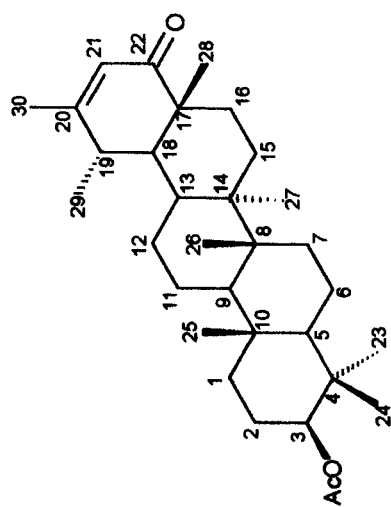
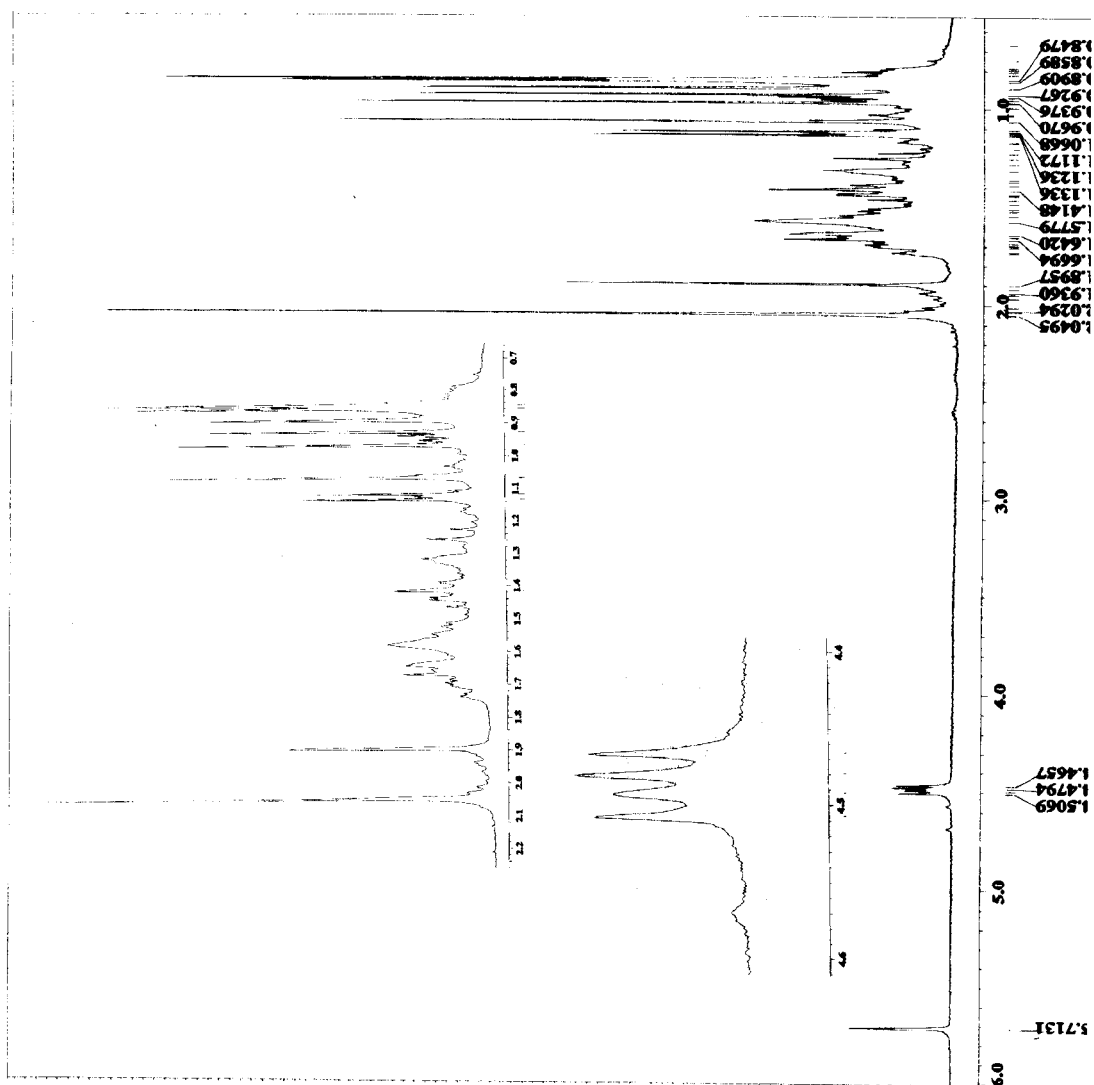
a



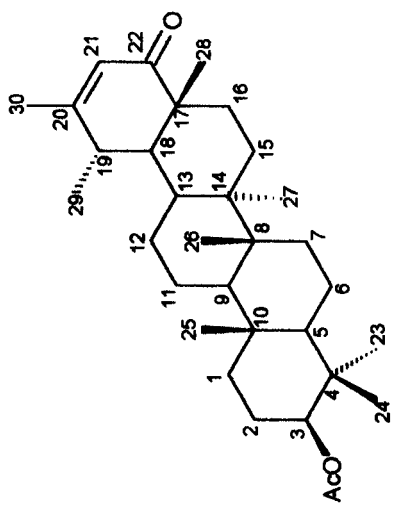
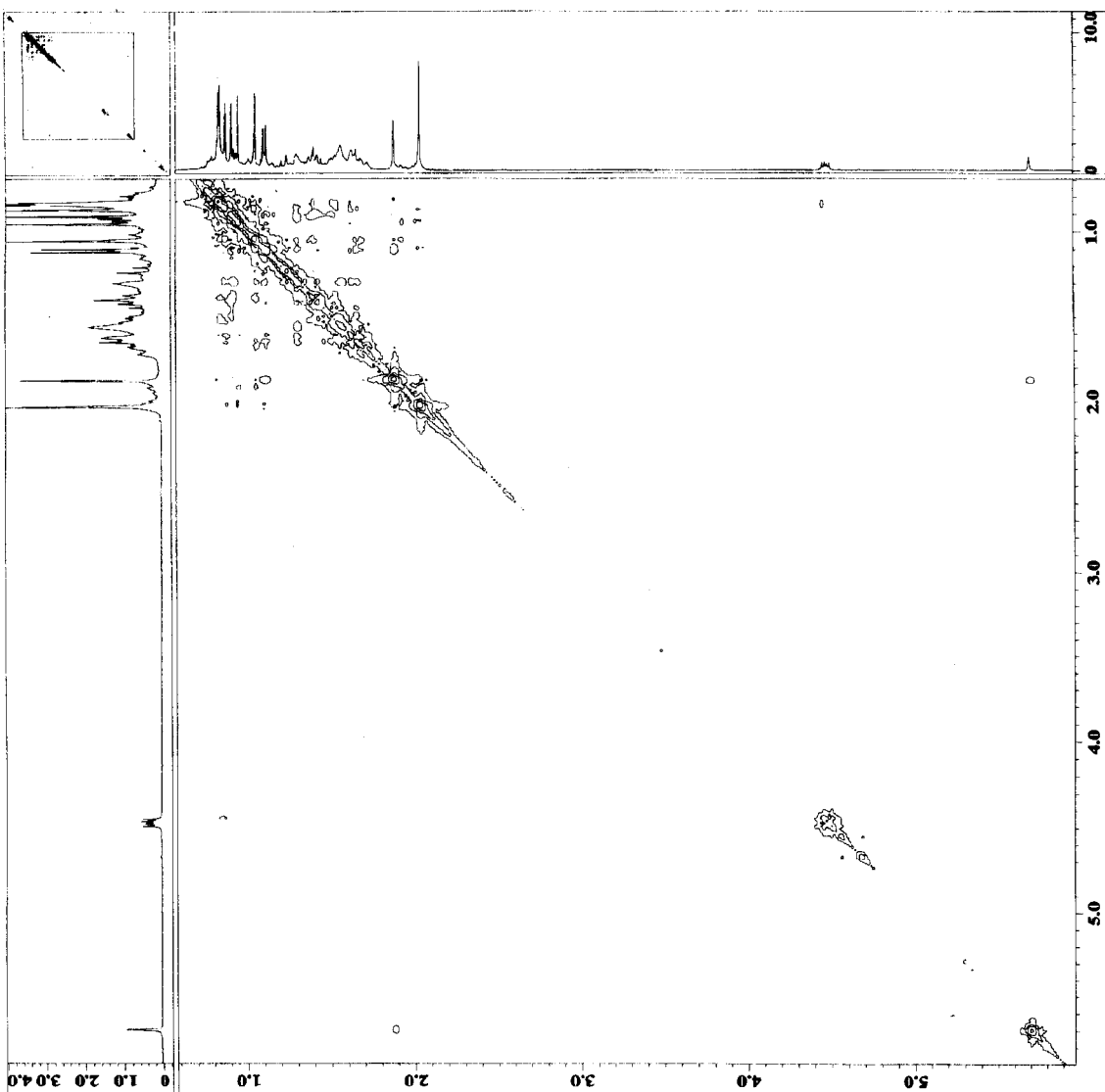
b



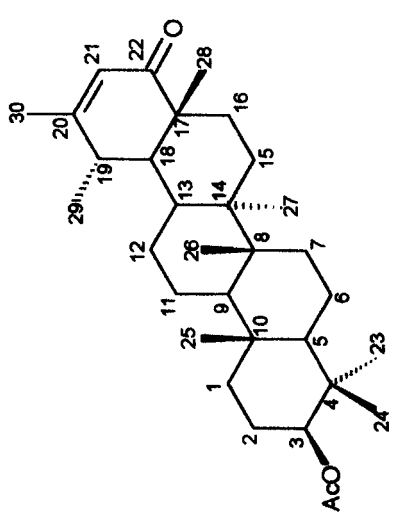
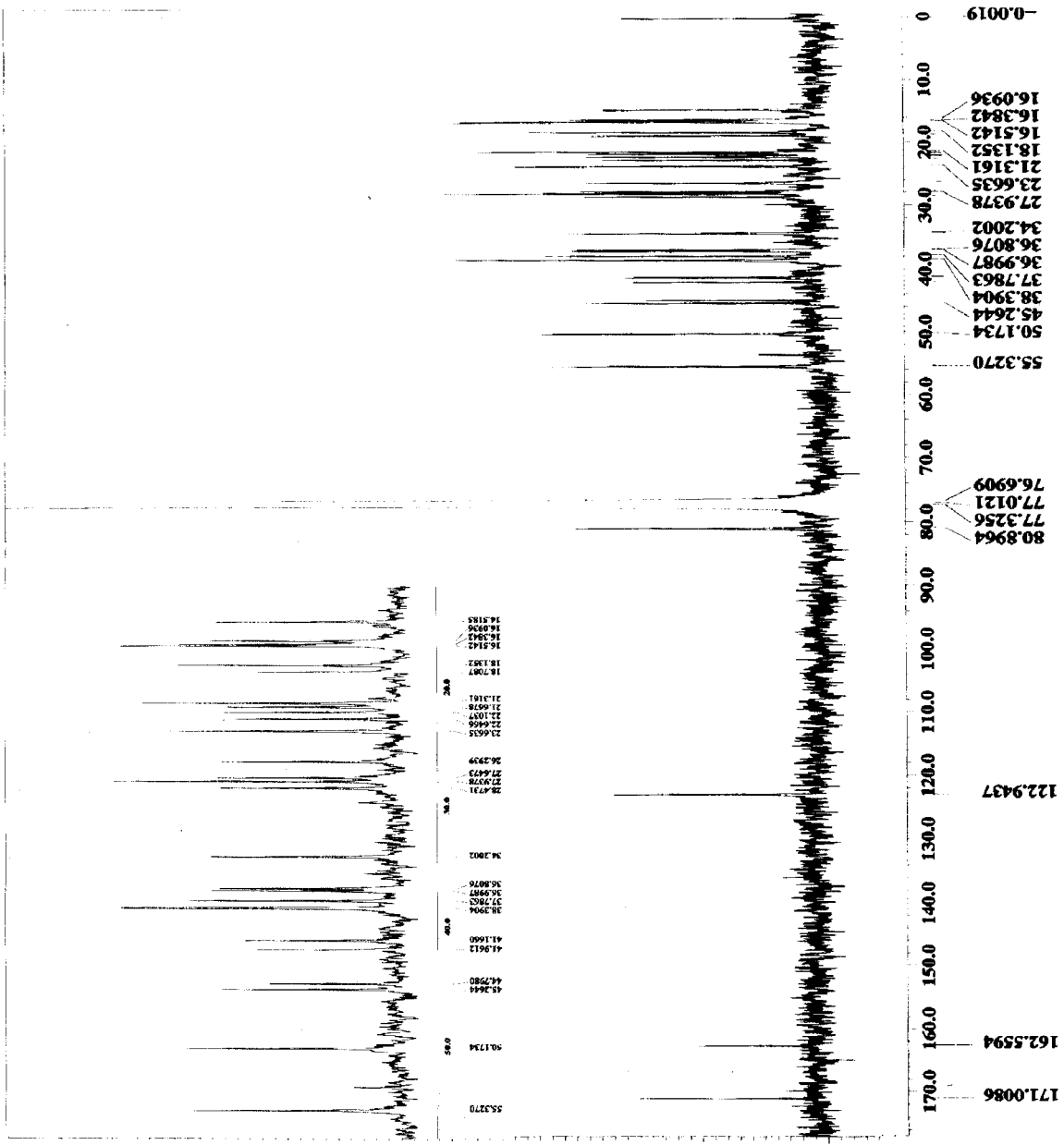
Espectro 103: a – Espectro de IV (KBr) do triterpeno 16. b – EM (ID, 70 eV) do triterpeno 16.



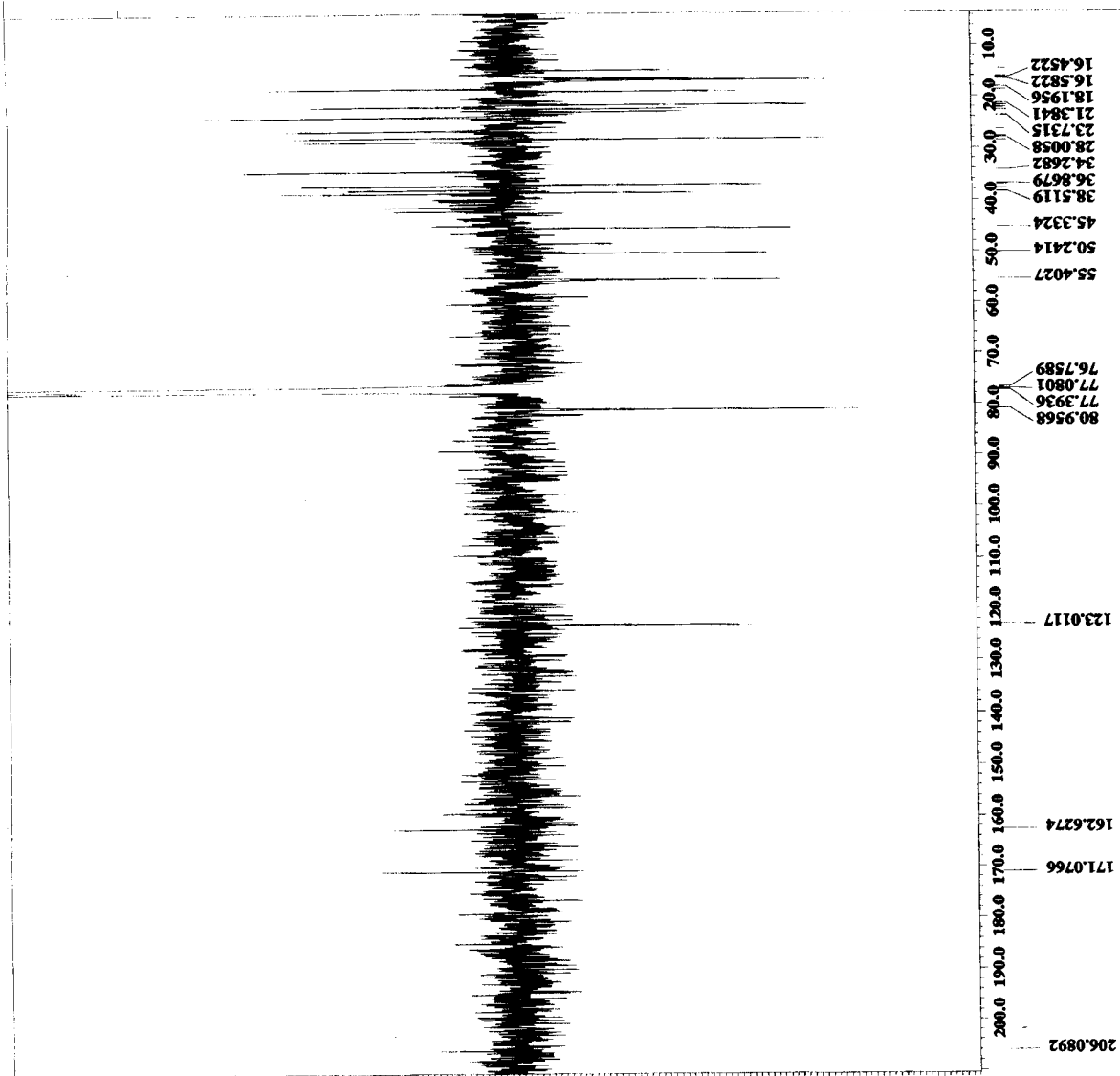
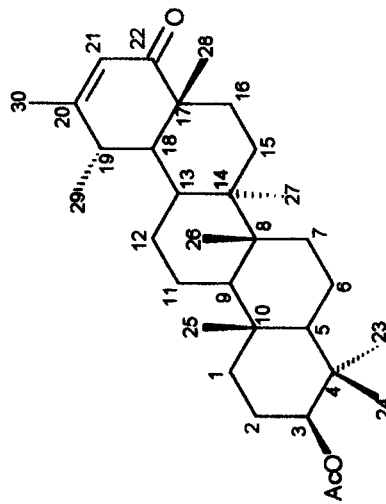
Espectro 104: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do triterpeno 16.



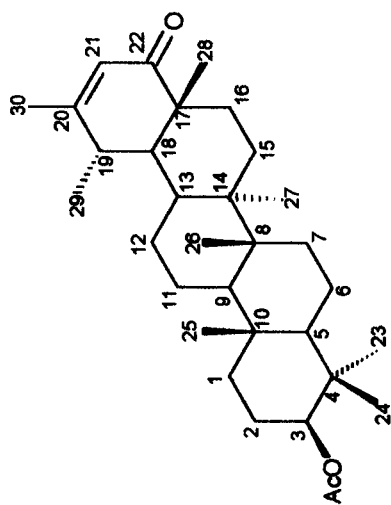
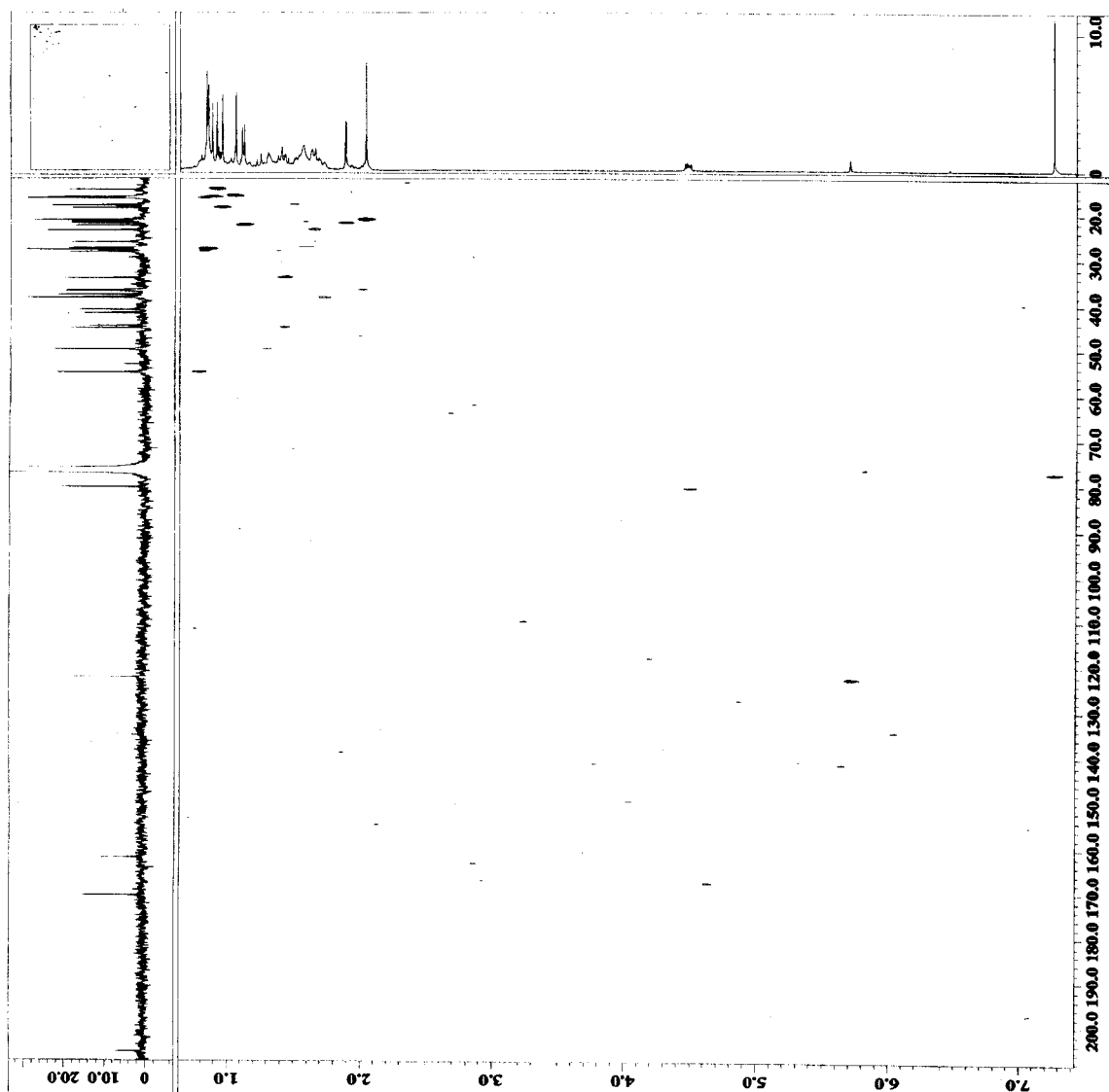
Espectro 106: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -NOESY (400 MHz, CDCl_3) do triterpeno **16**.



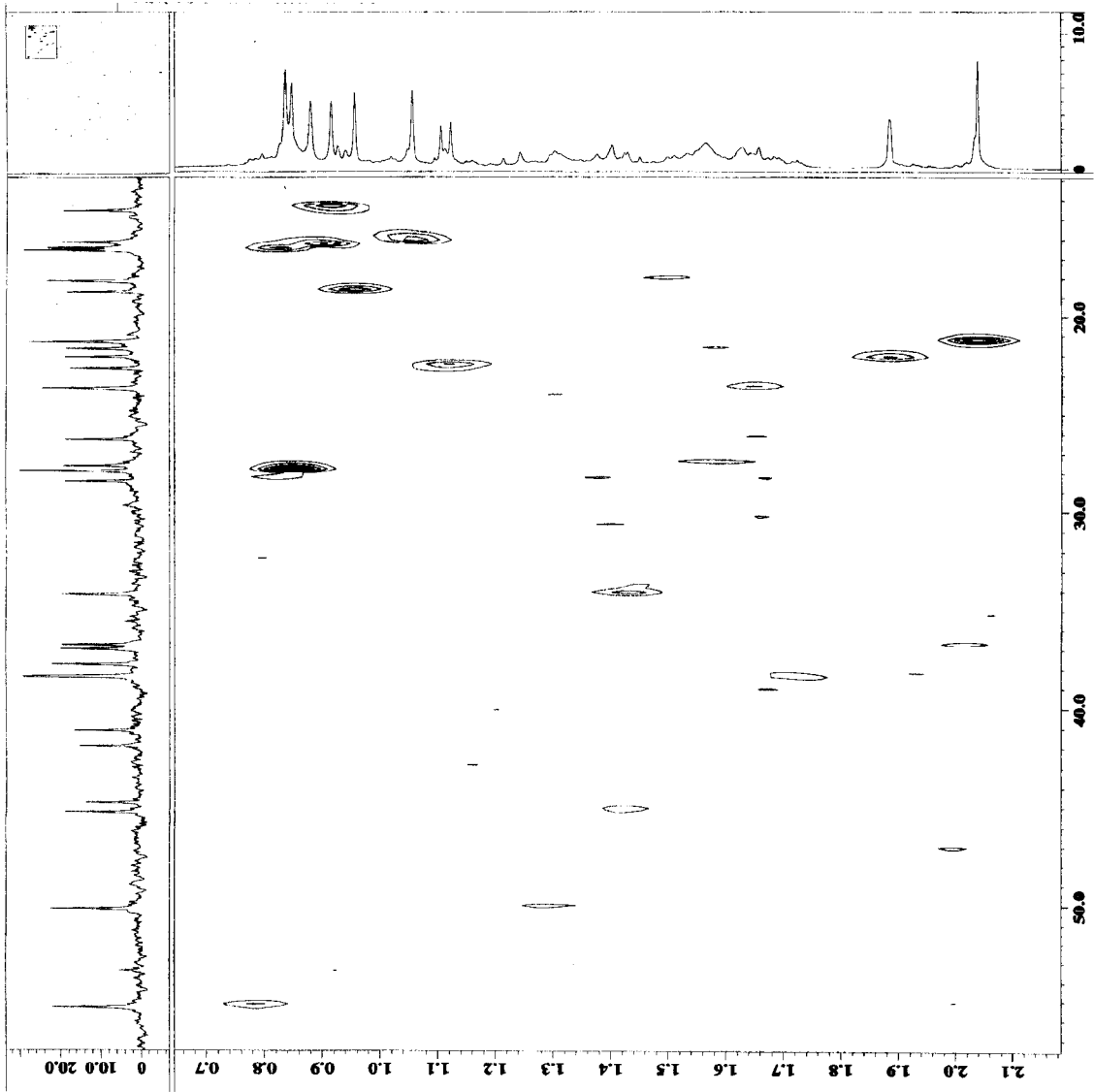
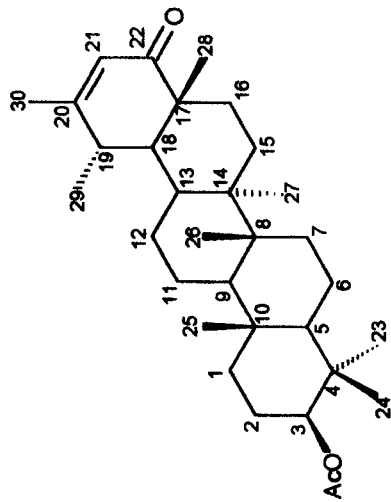
Espectro 107: RMN ¹³C-HBBD (100 MHz, CDCl₃) do triterpeno 16.



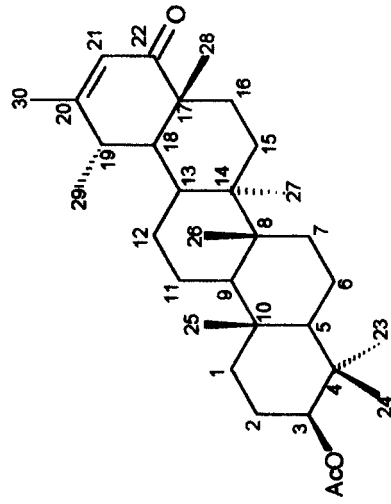
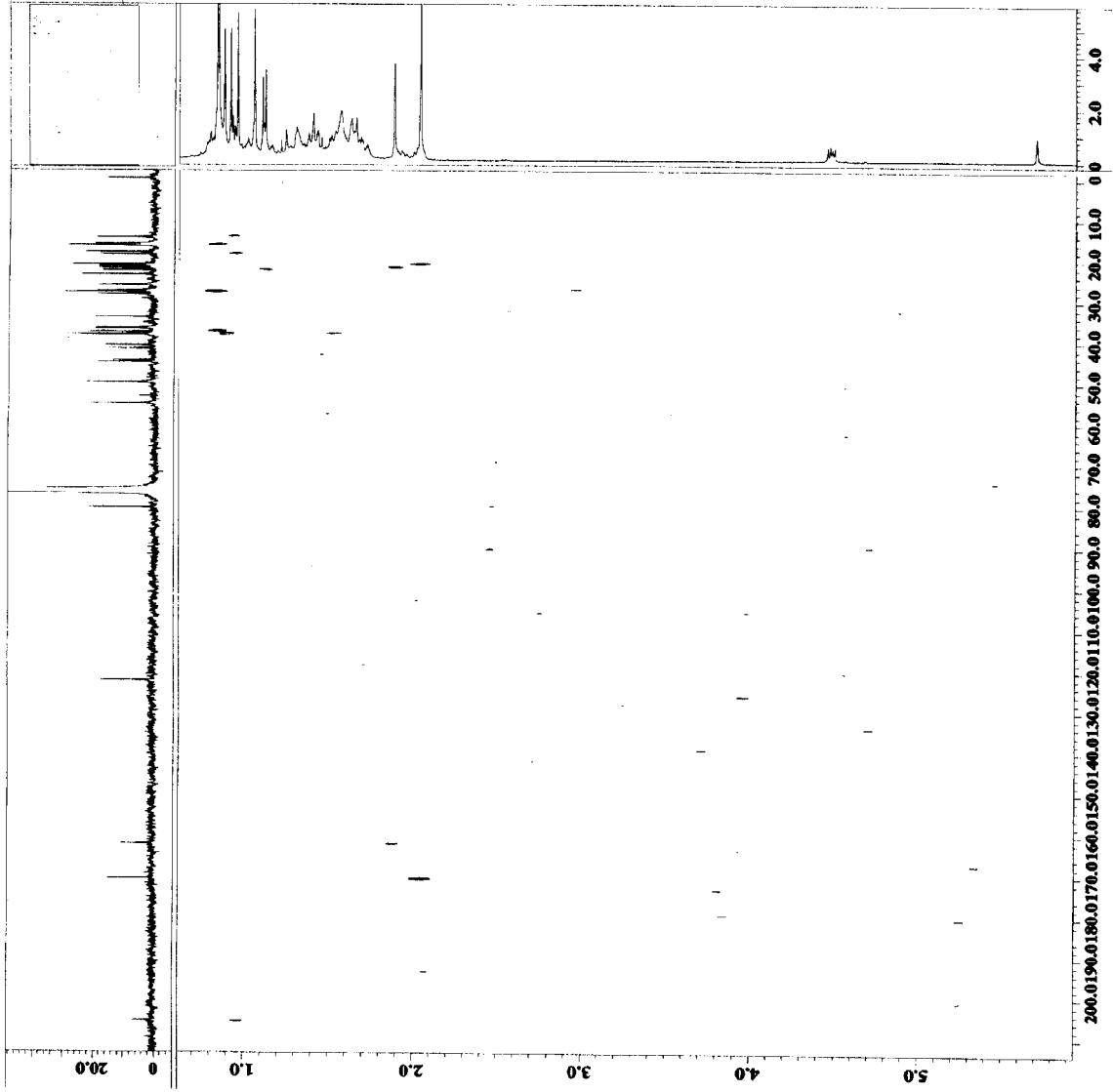
Espectro 108: RMN ¹³C-APT (100 MHz, CDCl₃) do triterpeno 16.



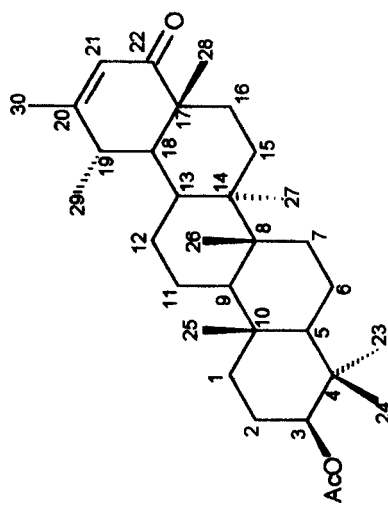
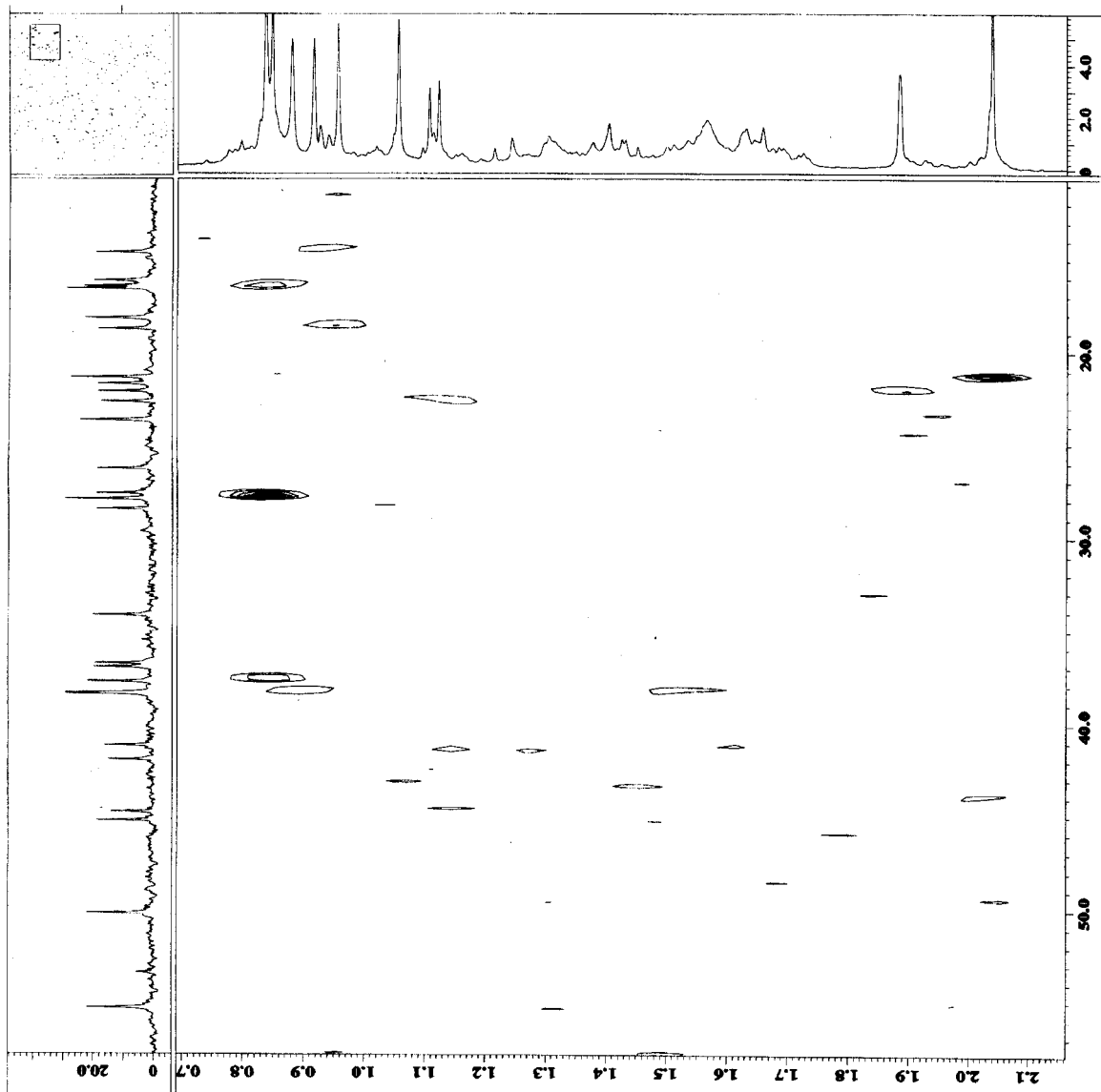
Espectro 109: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , $CDCl_3$) do triterpeno 16.



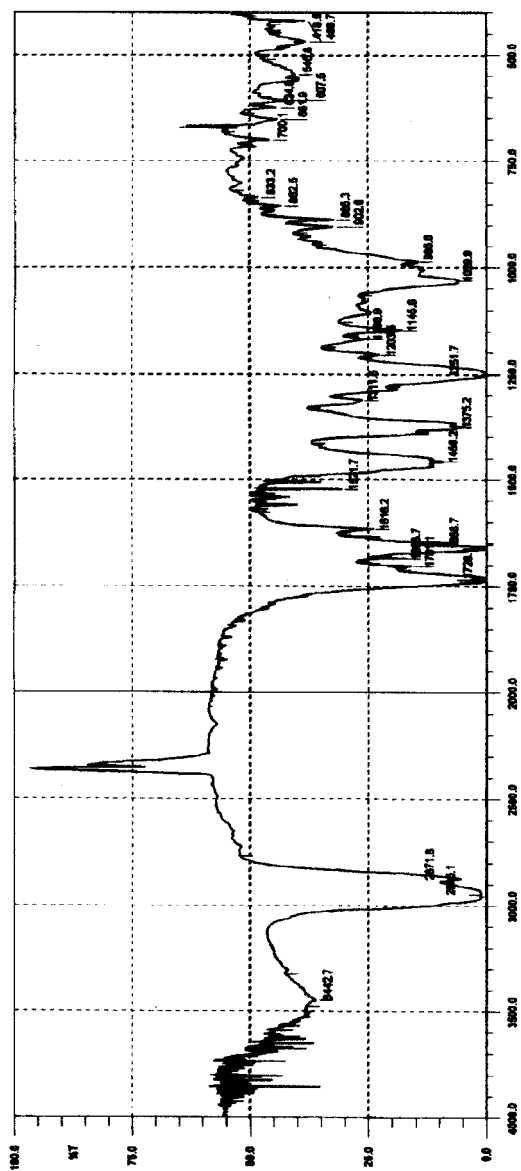
Espectro 110: Ampliação do mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , $CDCl_3$) do triterpeno **16**.



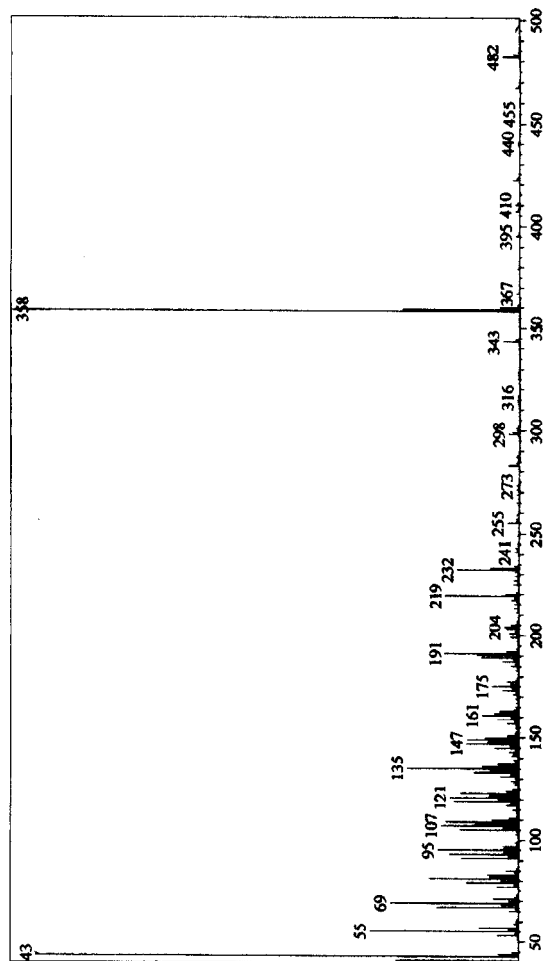
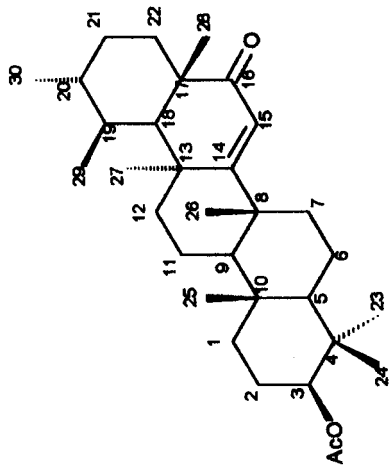
Espectro 111: Mapa de correlação heteronuclear COLOC (2J e 3J , $CDCl_3$) do triterpeno **16**.



Espectro 112: Ampliação do mapa de correlação heteronuclear COLOC (2J e 3J , CDCl_3) do triterpeno 16.

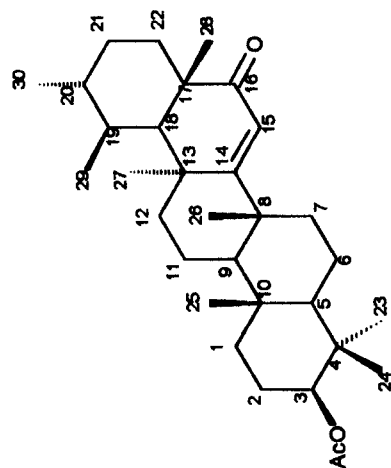
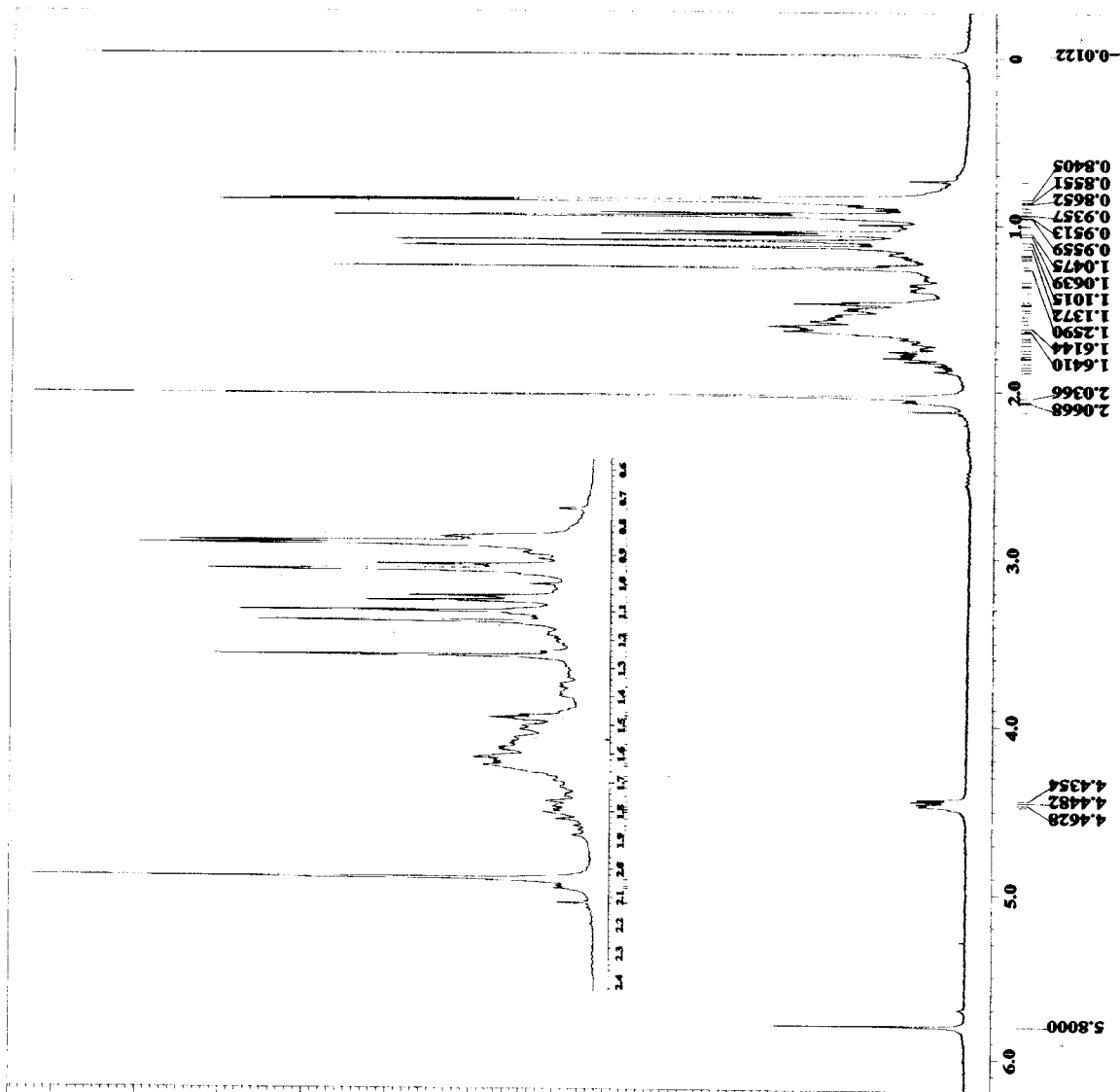


a

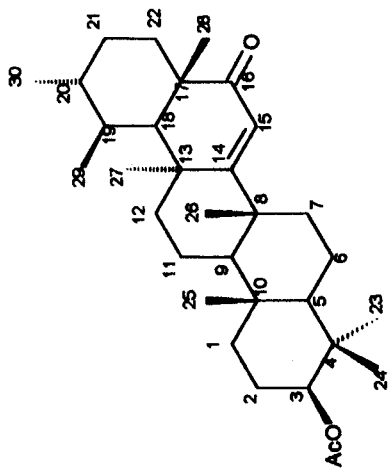
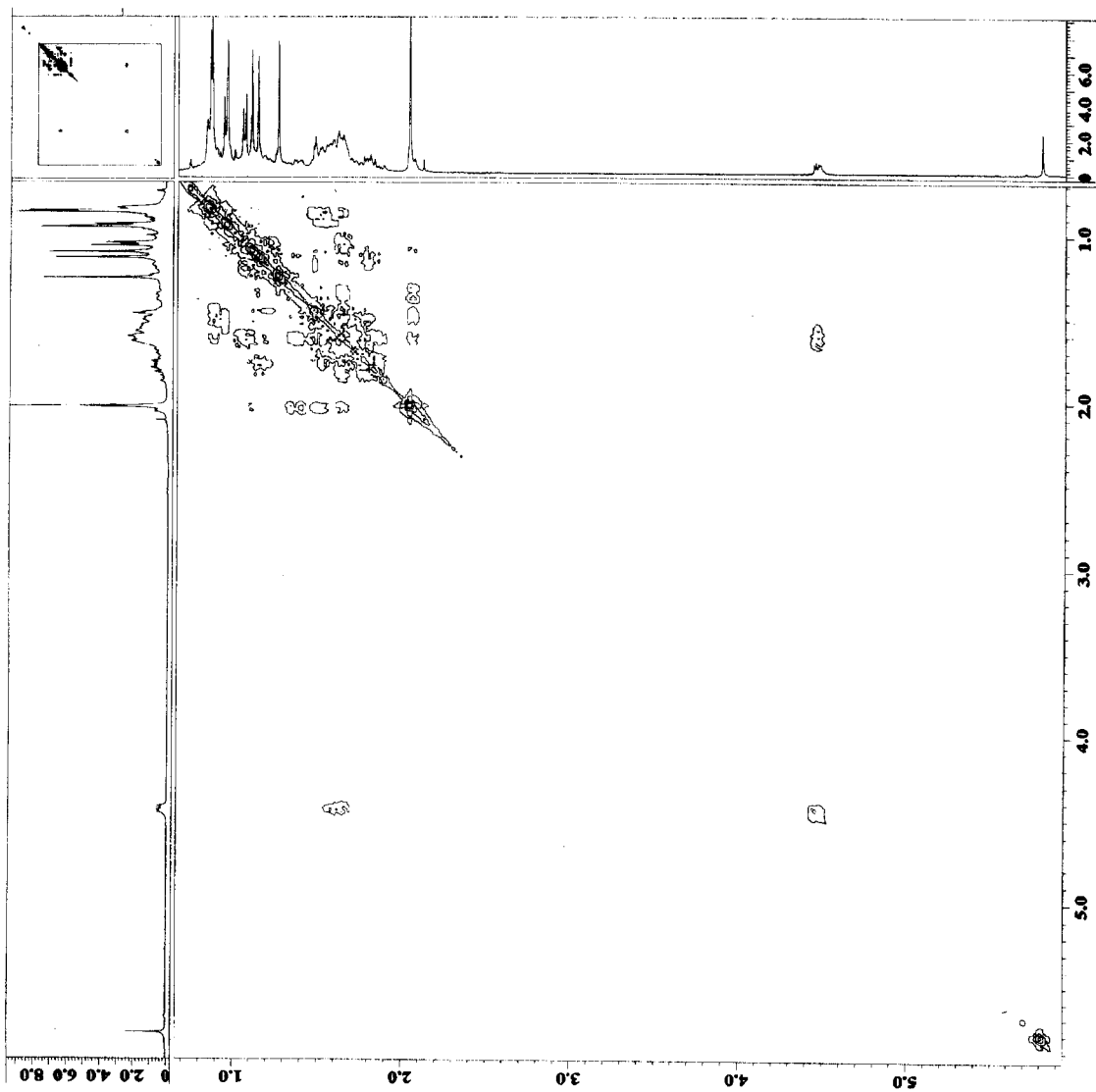


b

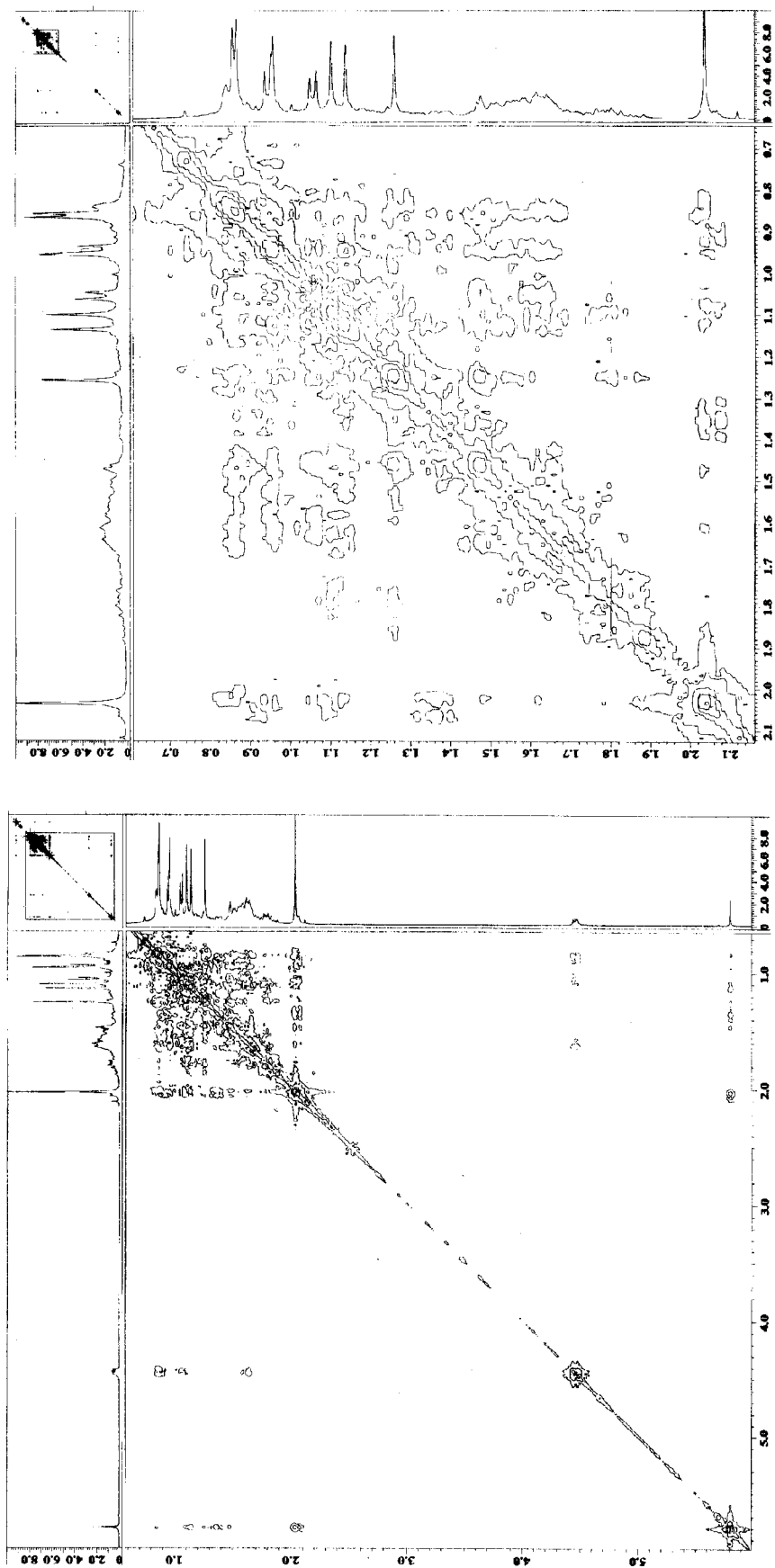
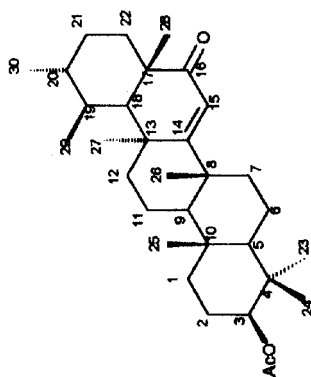
Espectro 113: a – Espectro de IV (KBr) do triterpeno 17. b – EM (ID, 70 eV) do triterpeno 17.



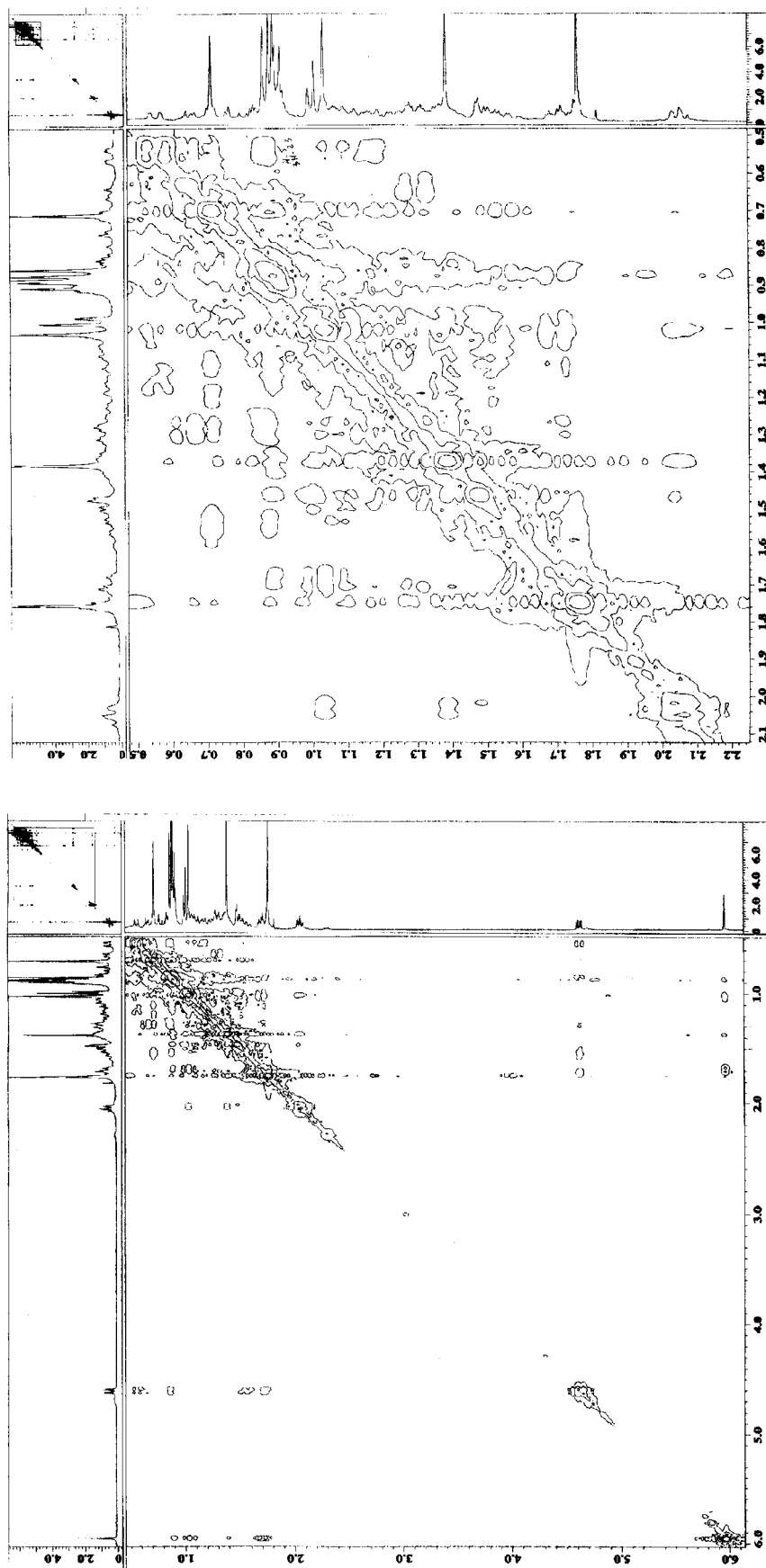
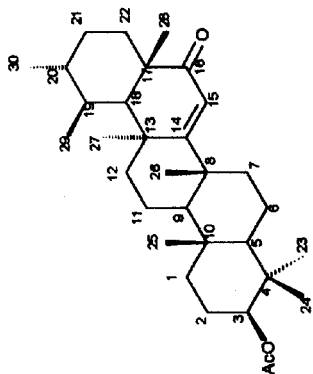
Espectro 114: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do triterpeno 17.



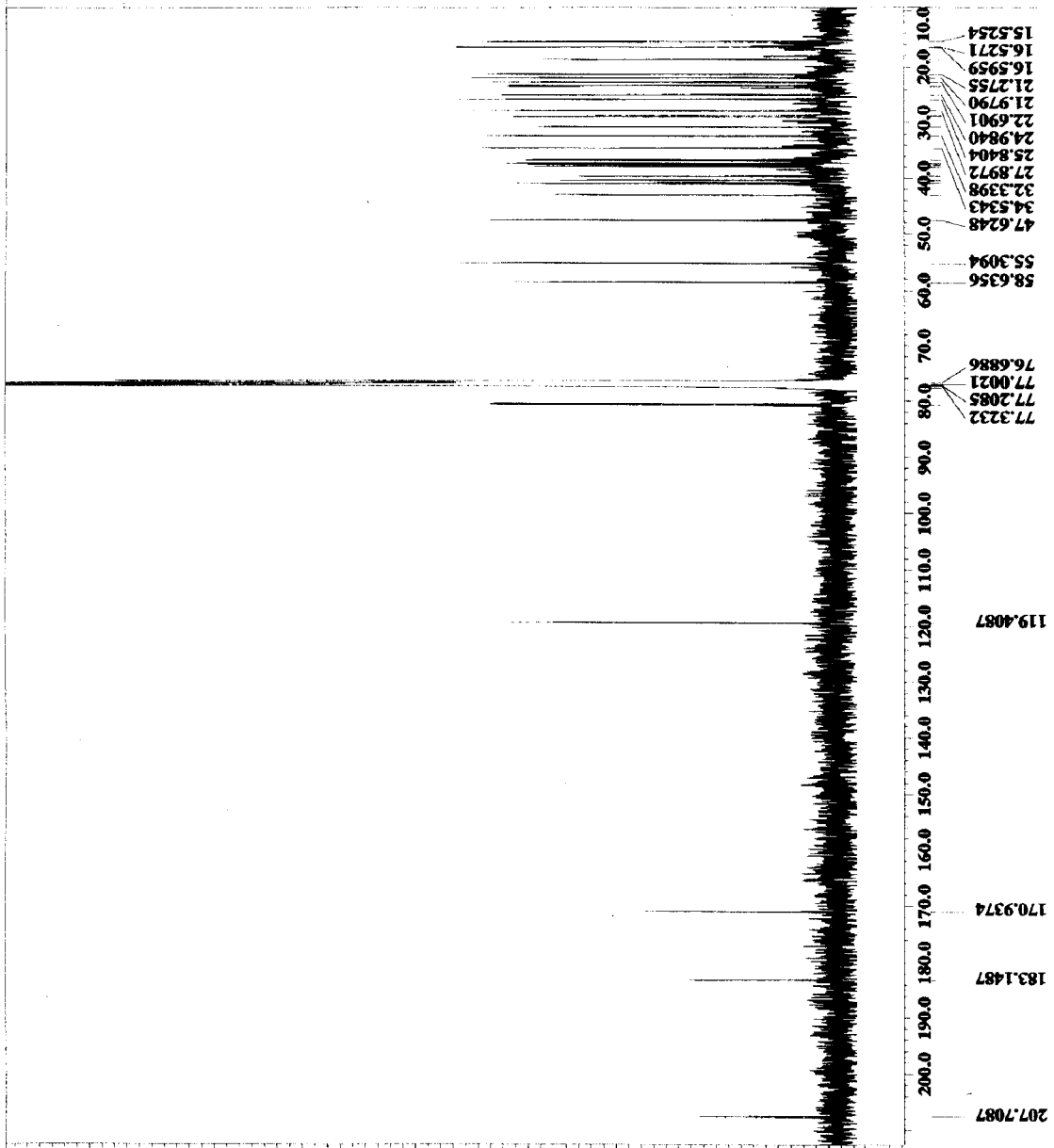
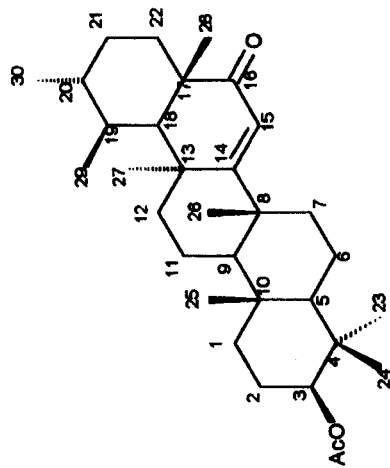
Espectro 115: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (400 MHz, CDCl_3) do triterpeno 17.



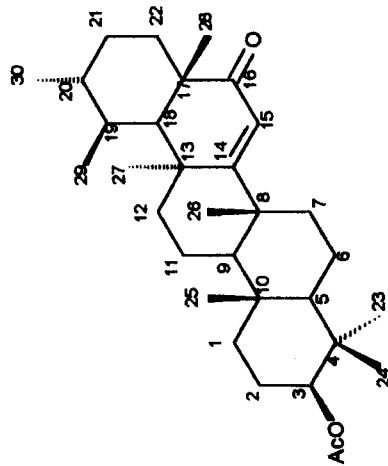
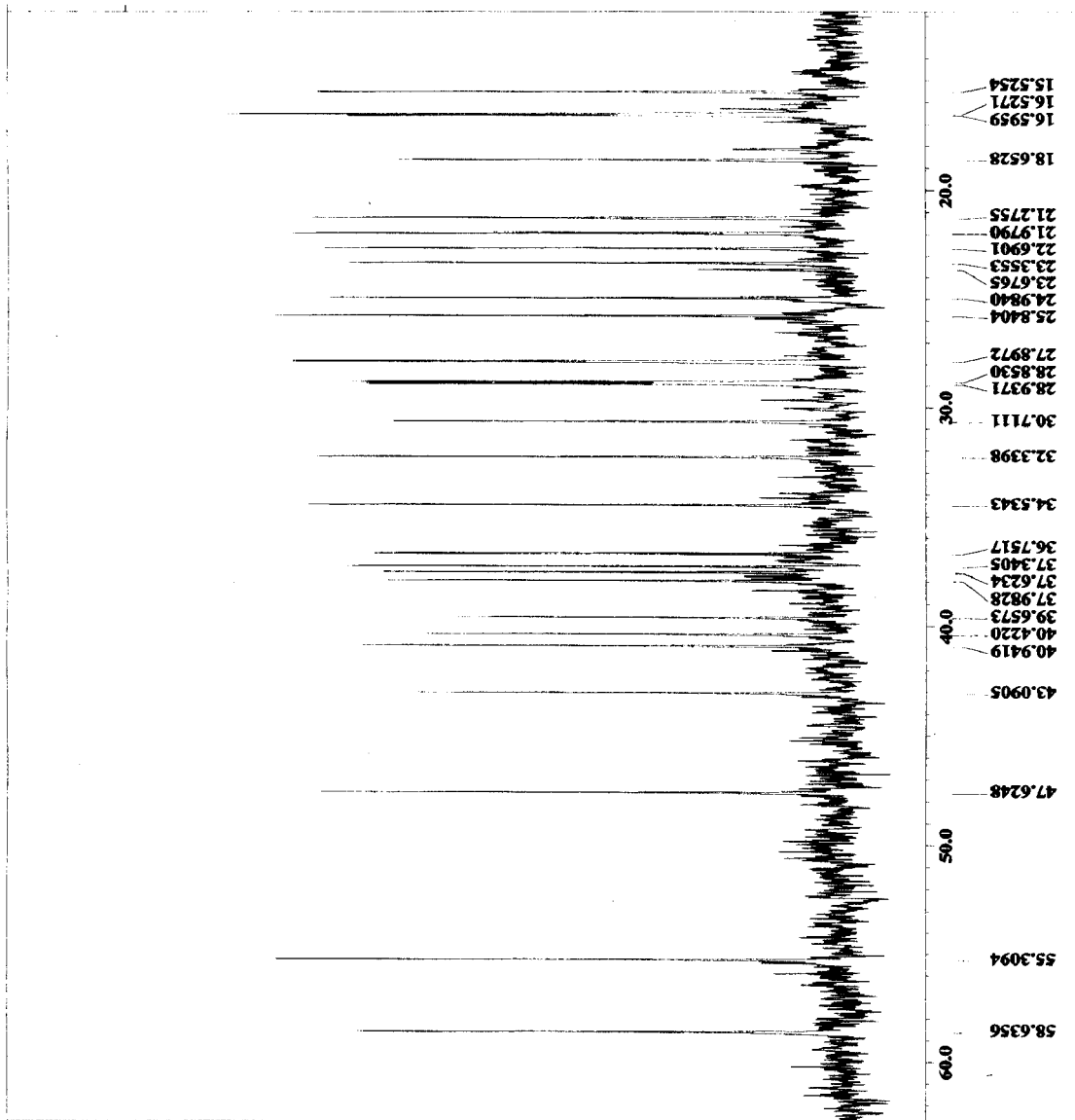
Espectro 116: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -NOESY (400 MHz, CDCl_3) do triterpeno 17.



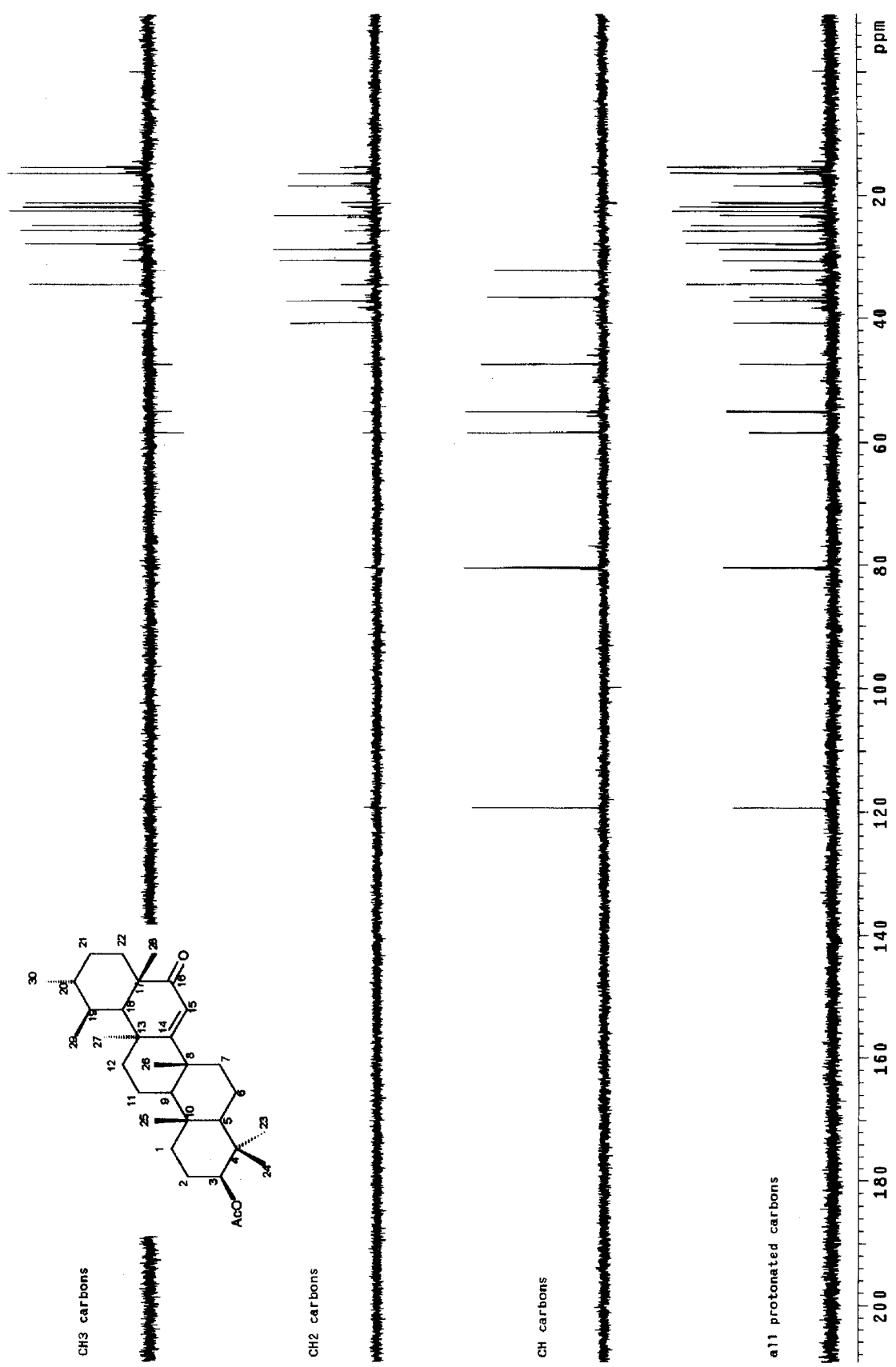
Espectro 117: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -NOESY (400 MHz, benzeno- d_6) do triterpeno 17.



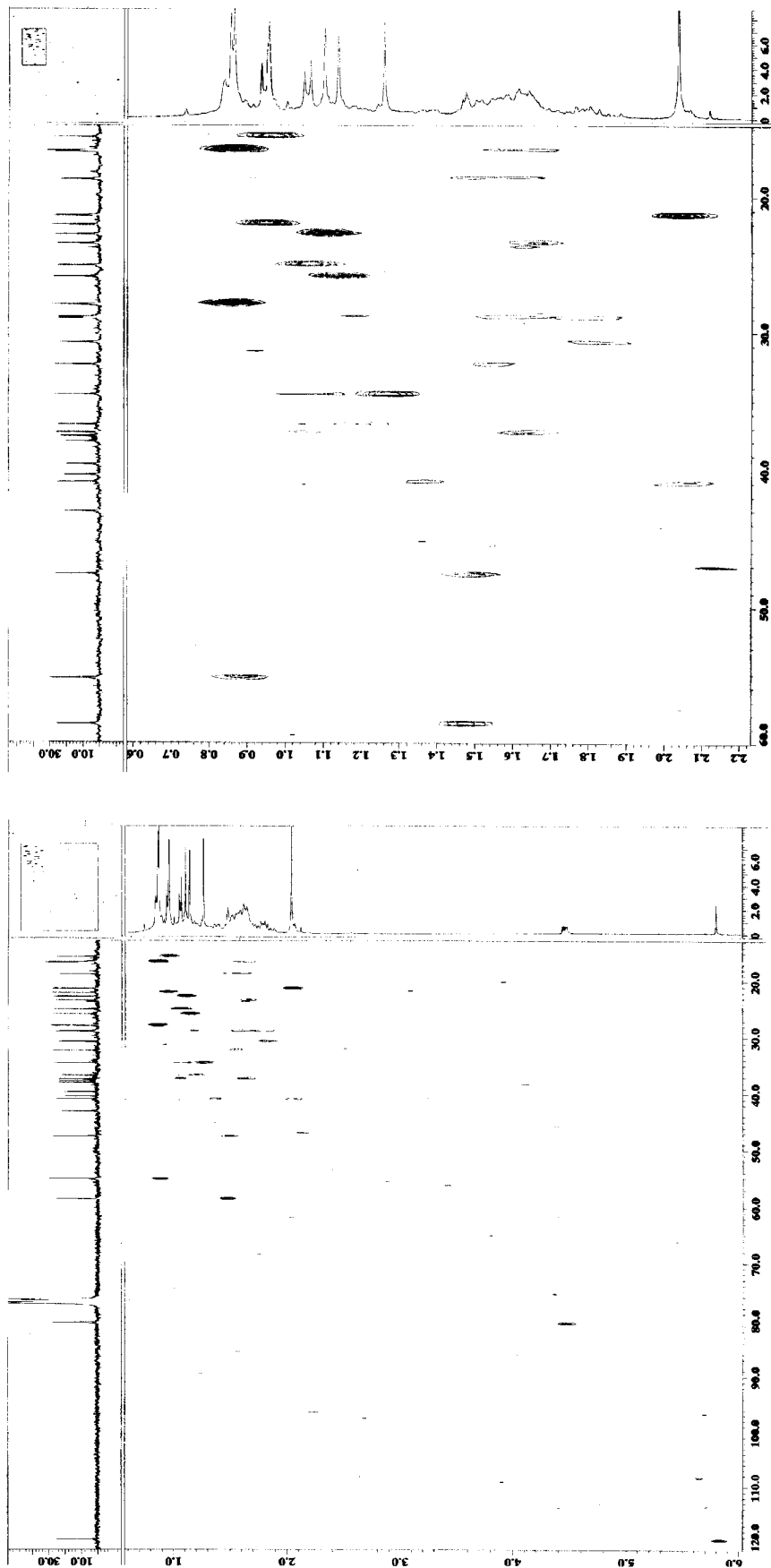
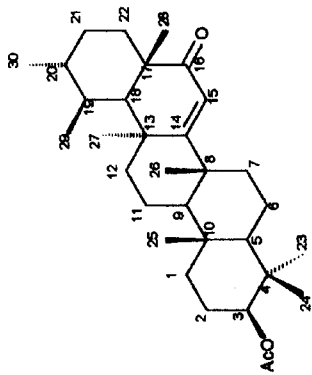
Espectro 118: RMN ^{13}C -HBB (100 MHz, CDCl_3) do triterpeno 17.



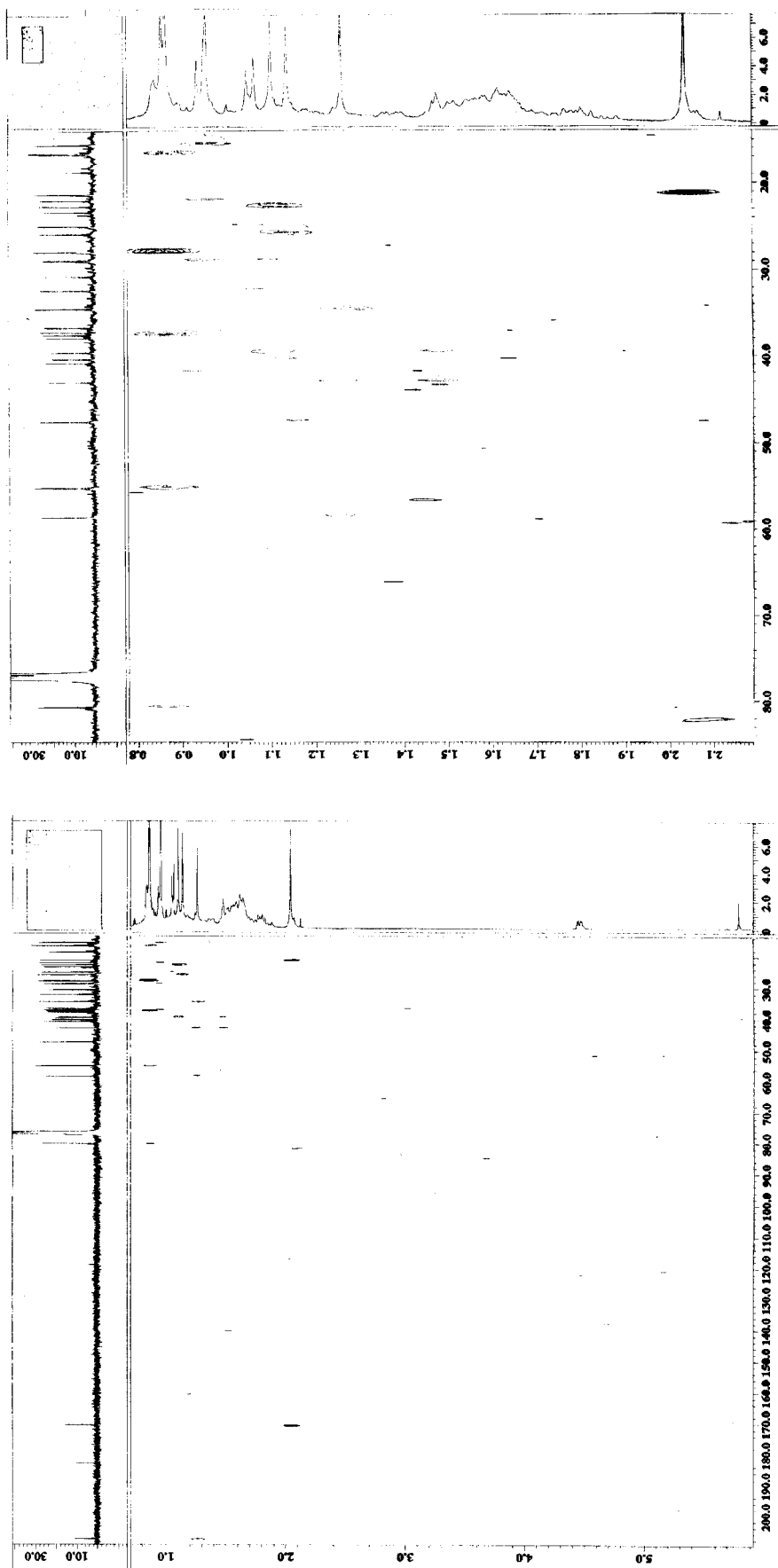
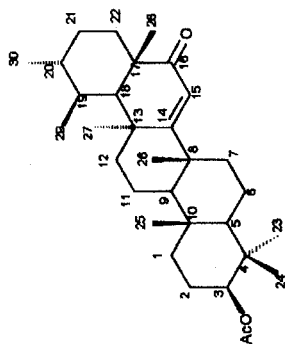
Espectro 119: Ampliação da região δ_c 0,0-60,0 do espectro de RMN ^{13}C -HBBD (100 MHz, CDCl_3) do triterpeno 17.



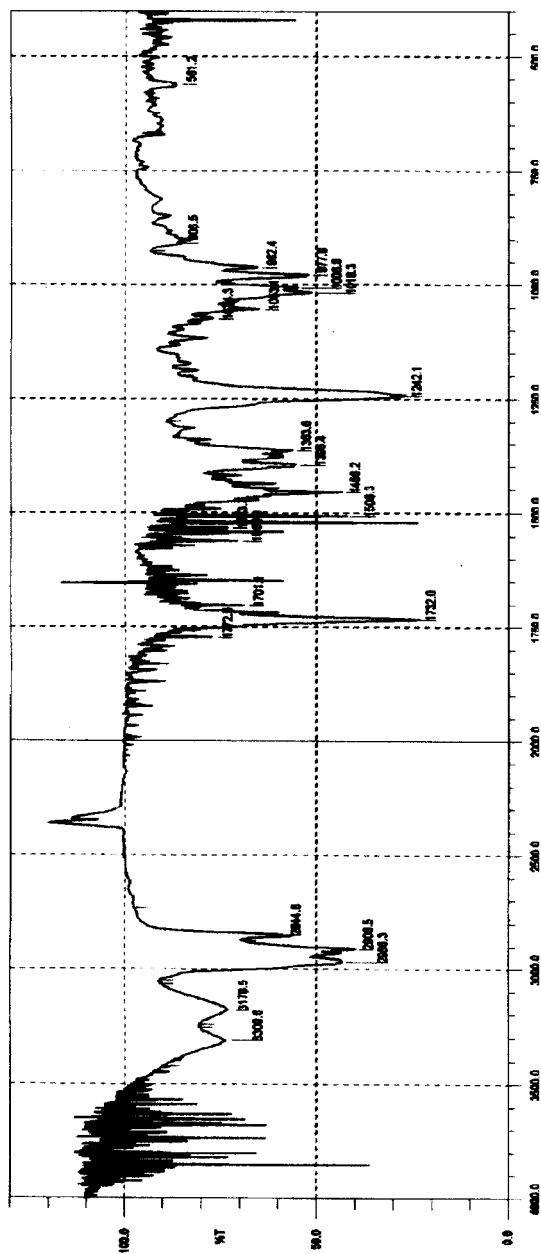
Espectro 120: RMN ^{13}C -DEPT (75 MHz, CDCl_3) do triterpeno 17.



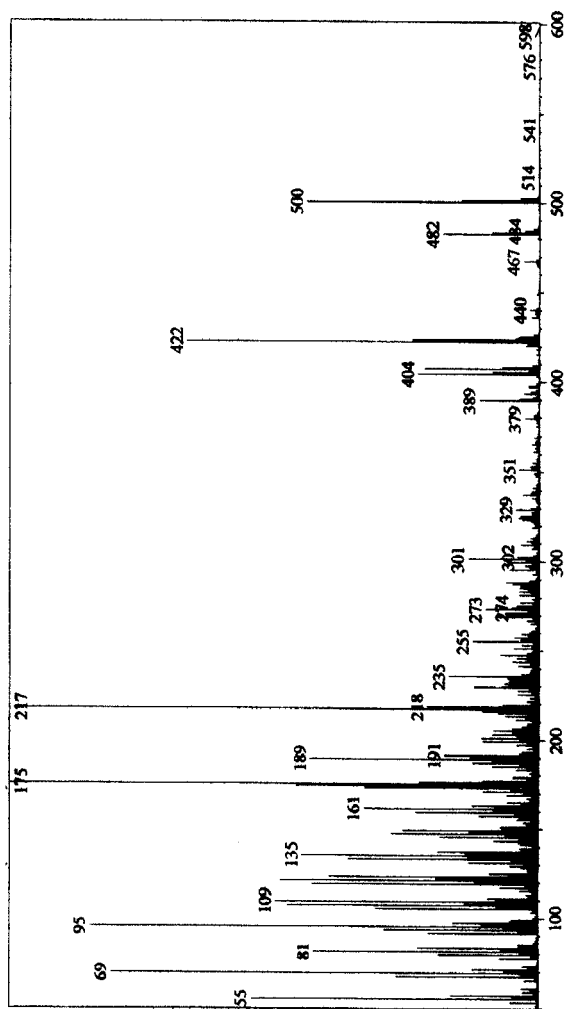
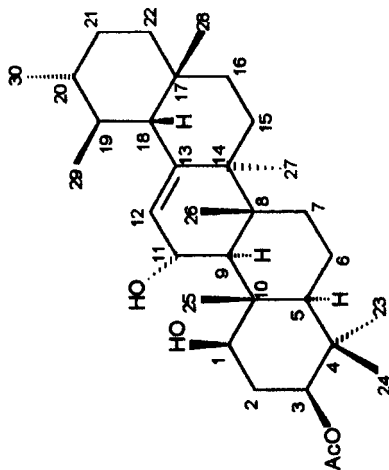
Espectro 121. Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , $CDCl_3$) do triterpeno 17.



Espectro 122: Mapa de correlação heteronuclear COLOC (2J e 3J , CDCl_3) do triterpeno 17.

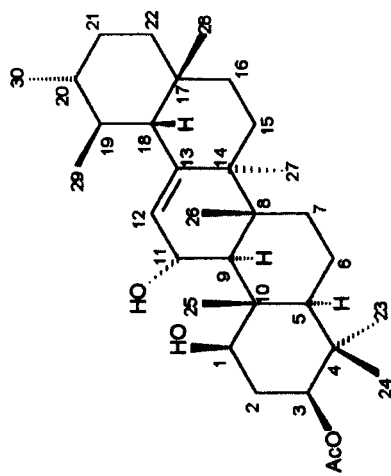
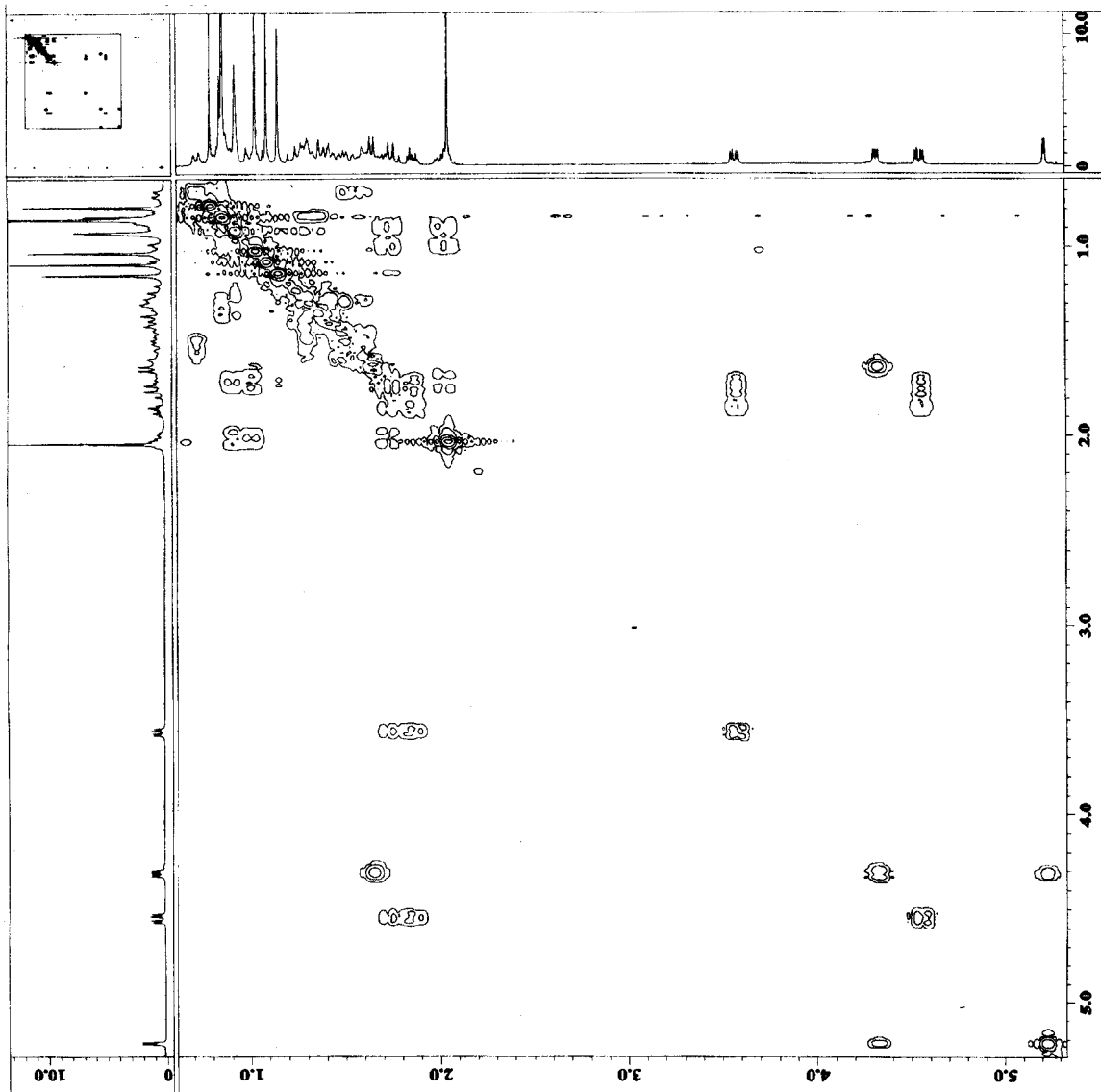


a

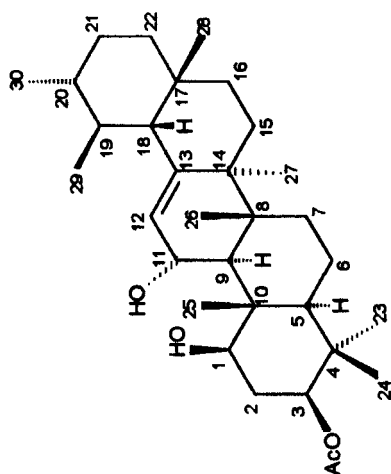
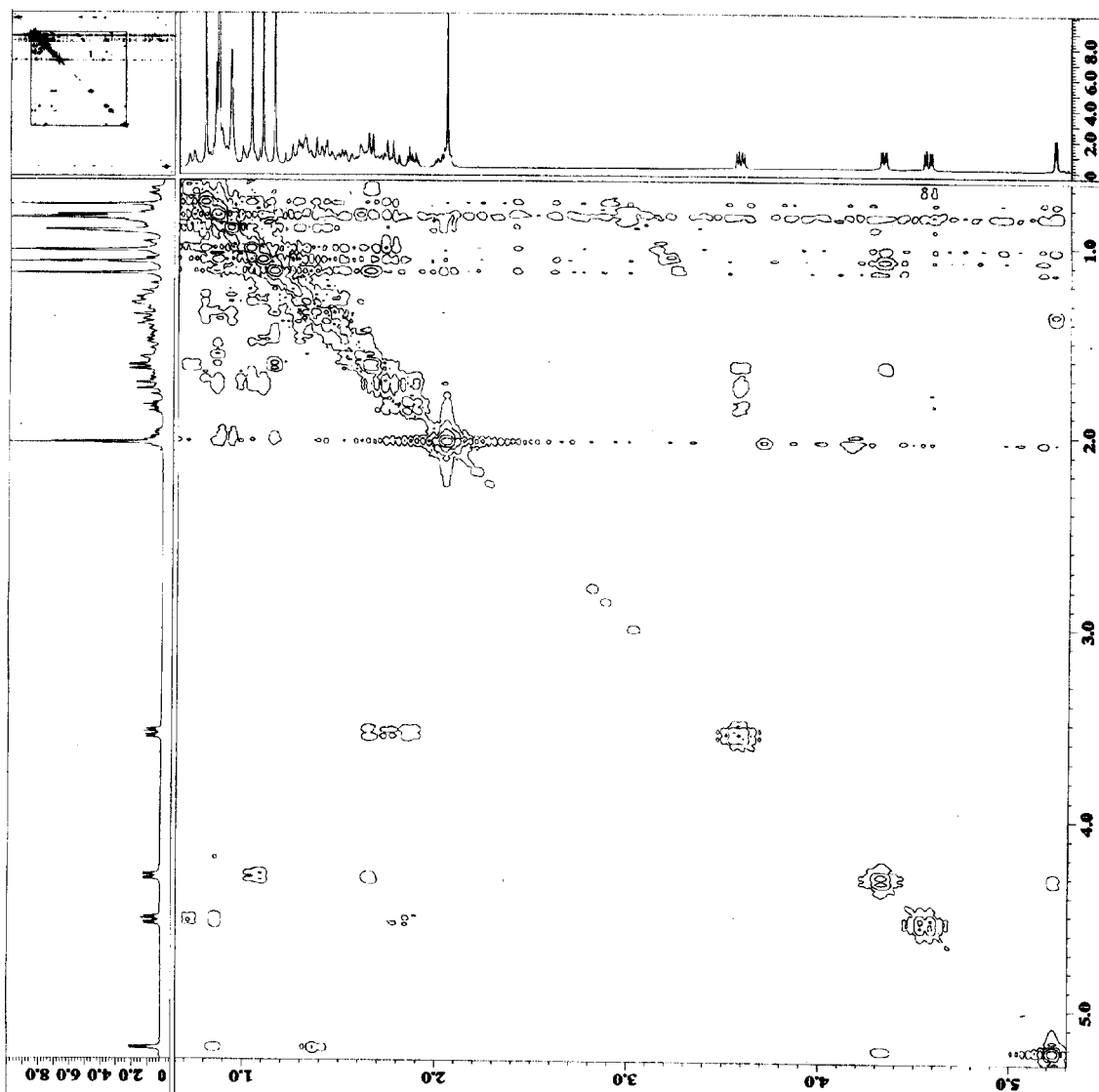


b

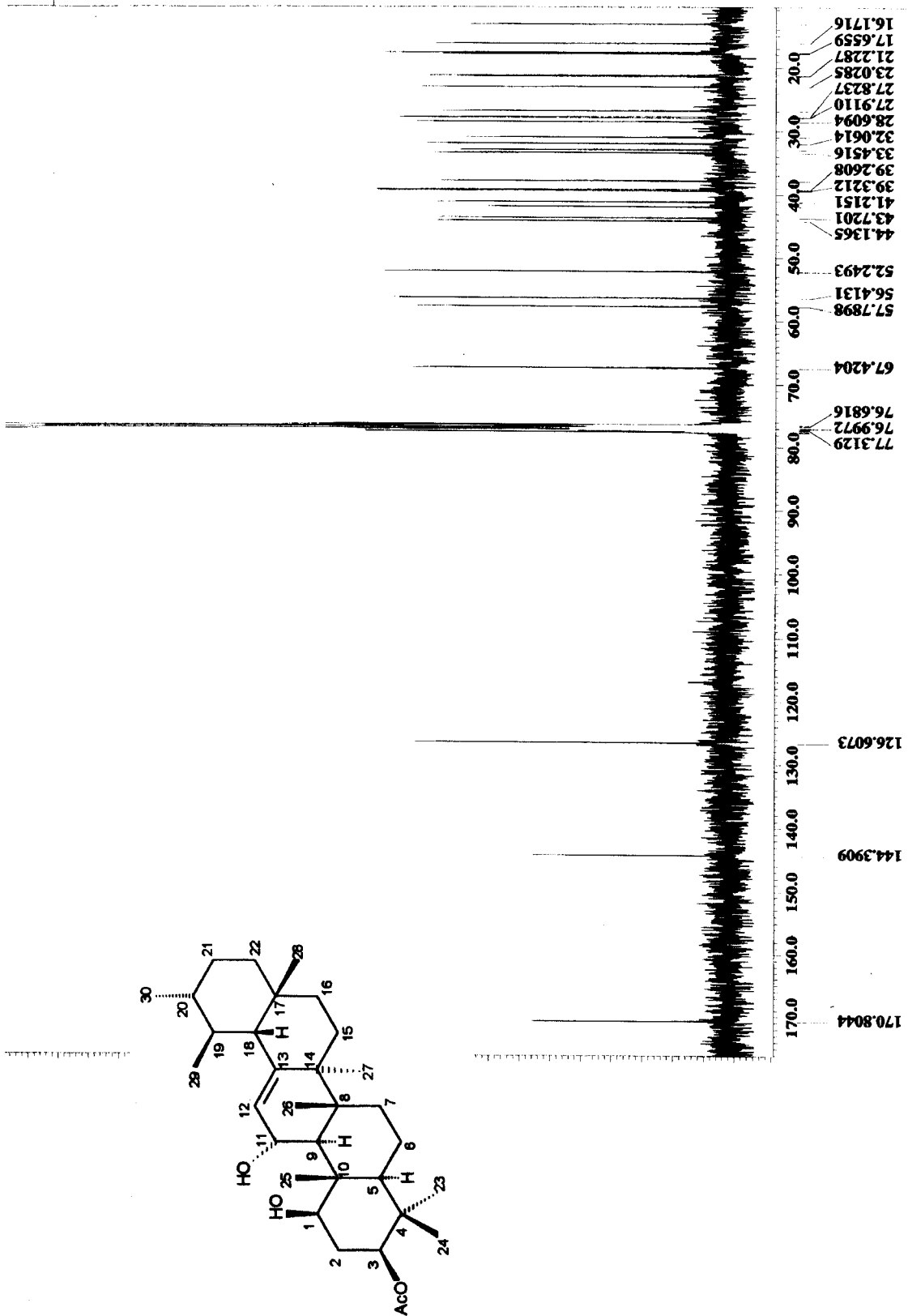
Espectro 123: a – Espectro de IV (KBr) do triterpeno 18. b – EM (ID, 70 eV) do triterpeno 18.



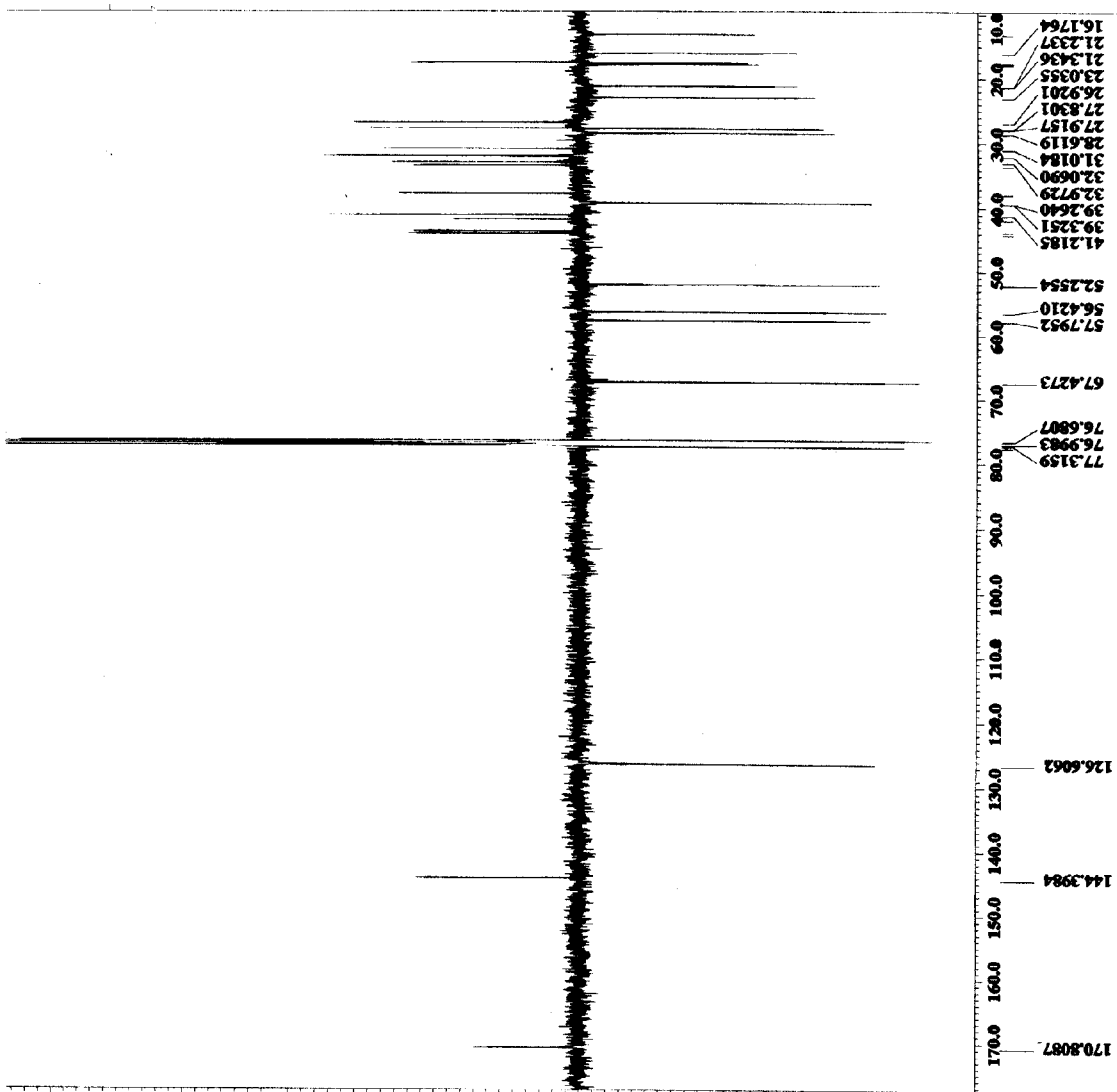
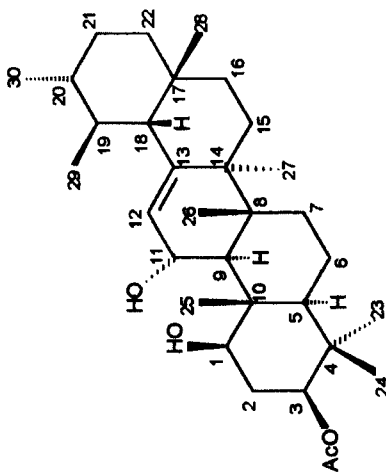
Espectro 125: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (400 MHz, CDCl_3) do triterpeno 18.



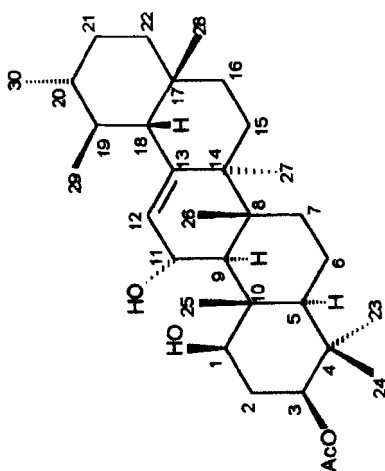
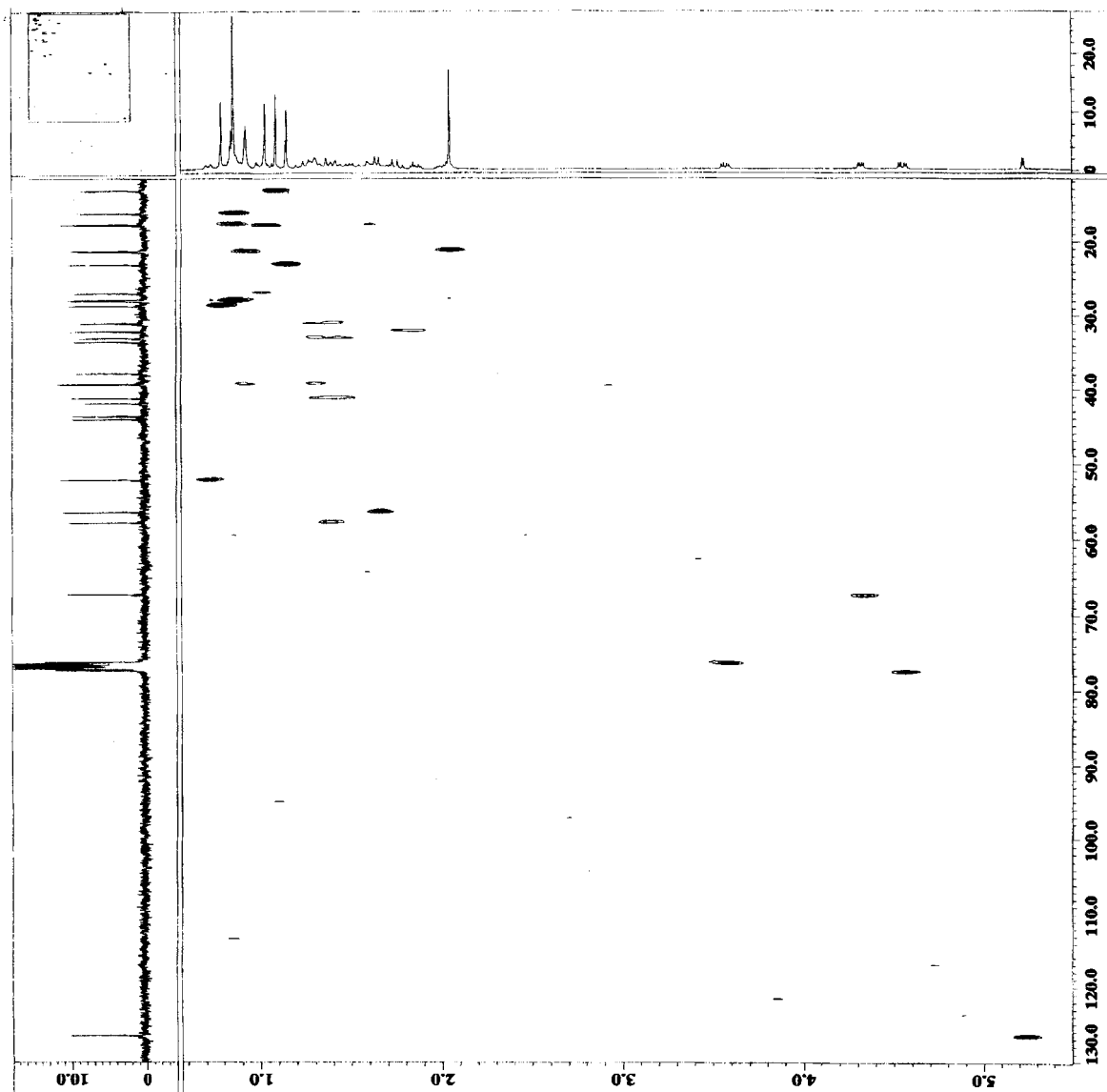
Espectro 126: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -NOESY (400 MHz, CDCl_3) do triterpeno 18.



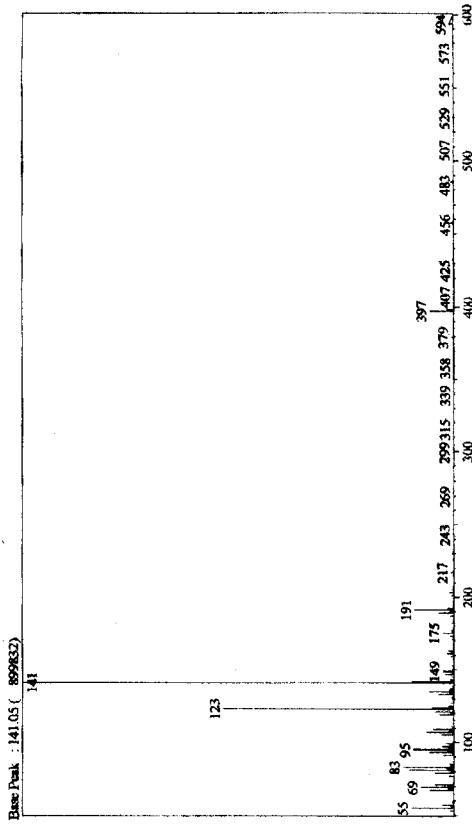
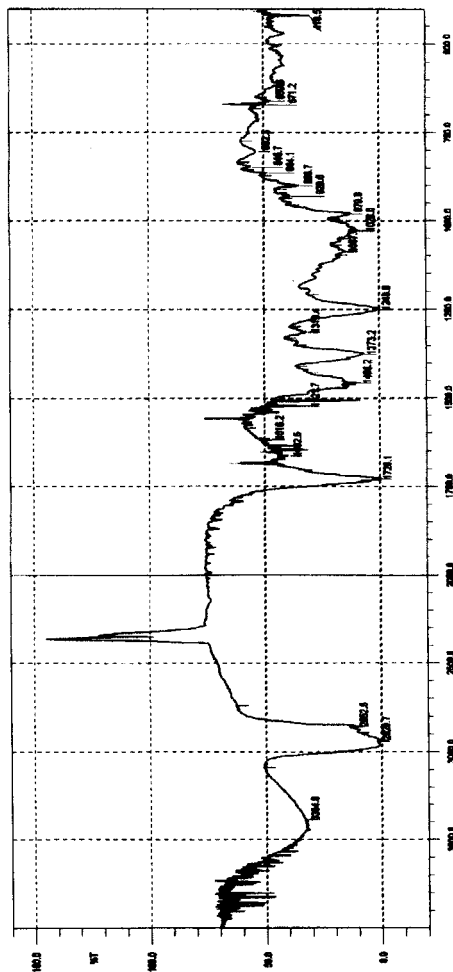
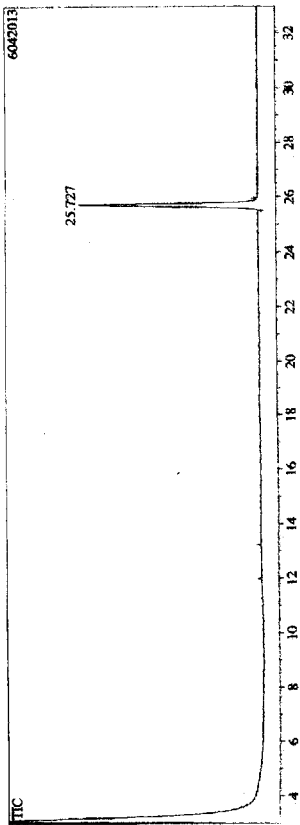
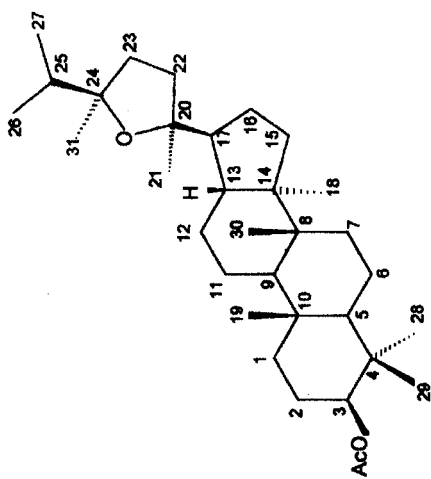
Espectro 127: RMN ¹³C-HBBD (100 MHz, CDCl₃) do triterpeno 18.



Espectro 128: RMN ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl_3) do triterpeno 18.



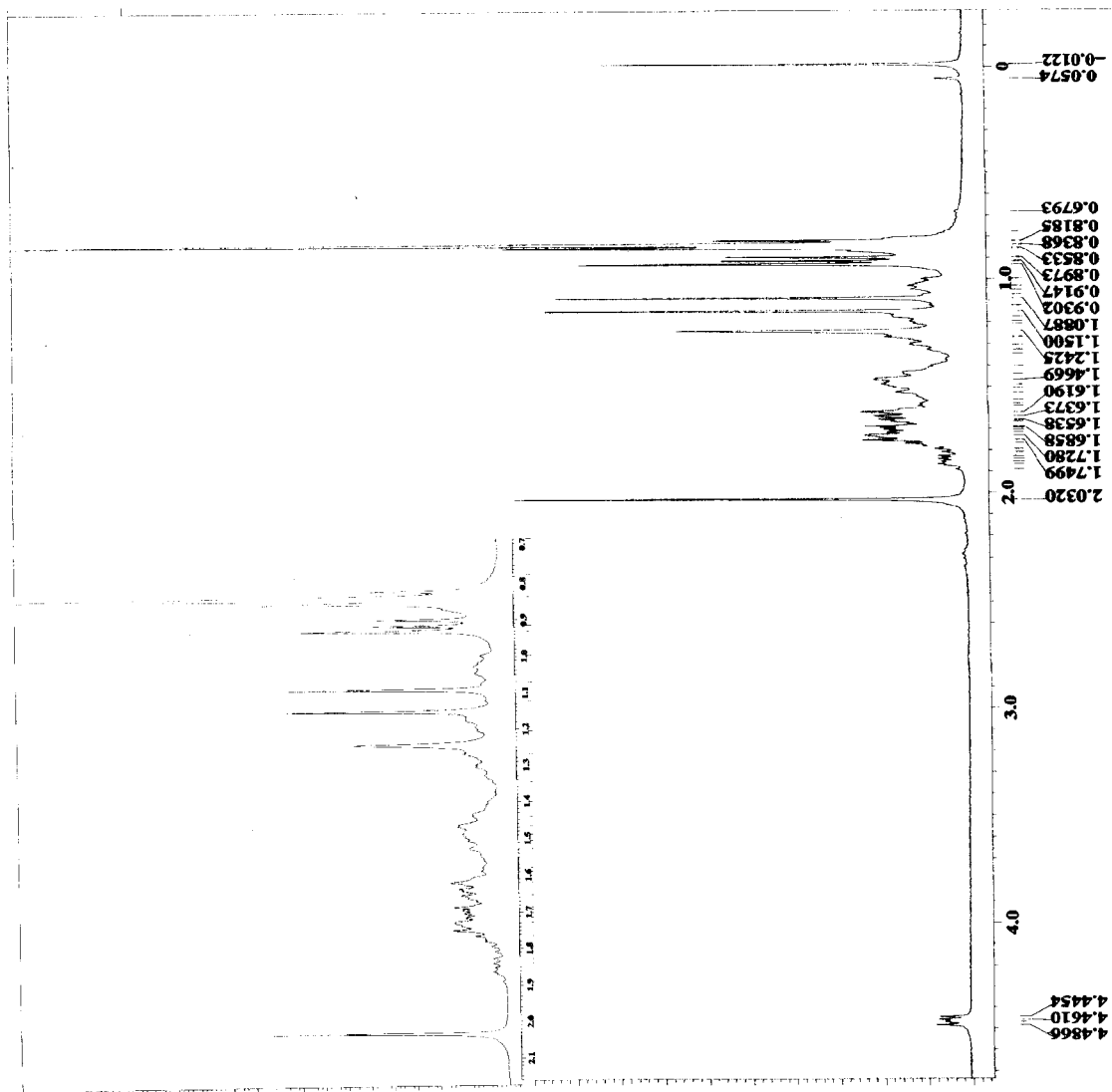
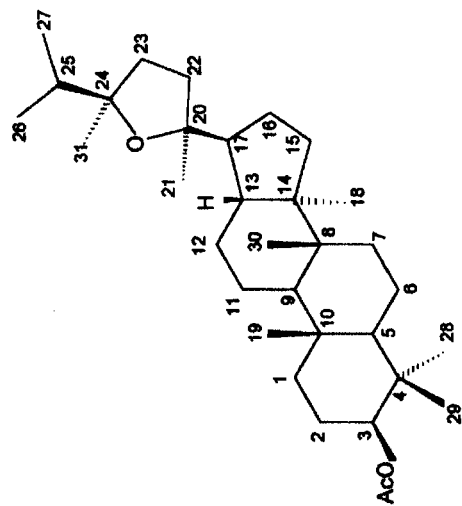
Espectro 129: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (^1J , CDCl_3) do triterpeno 18.



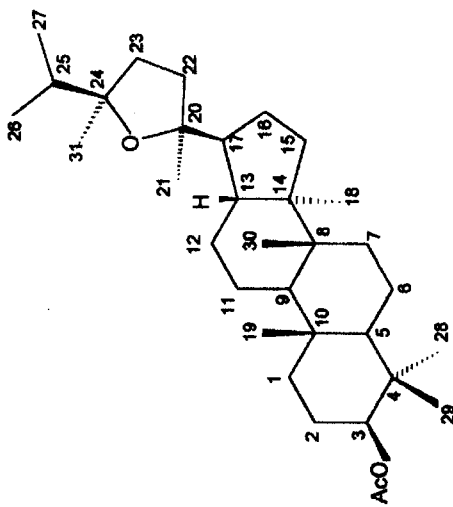
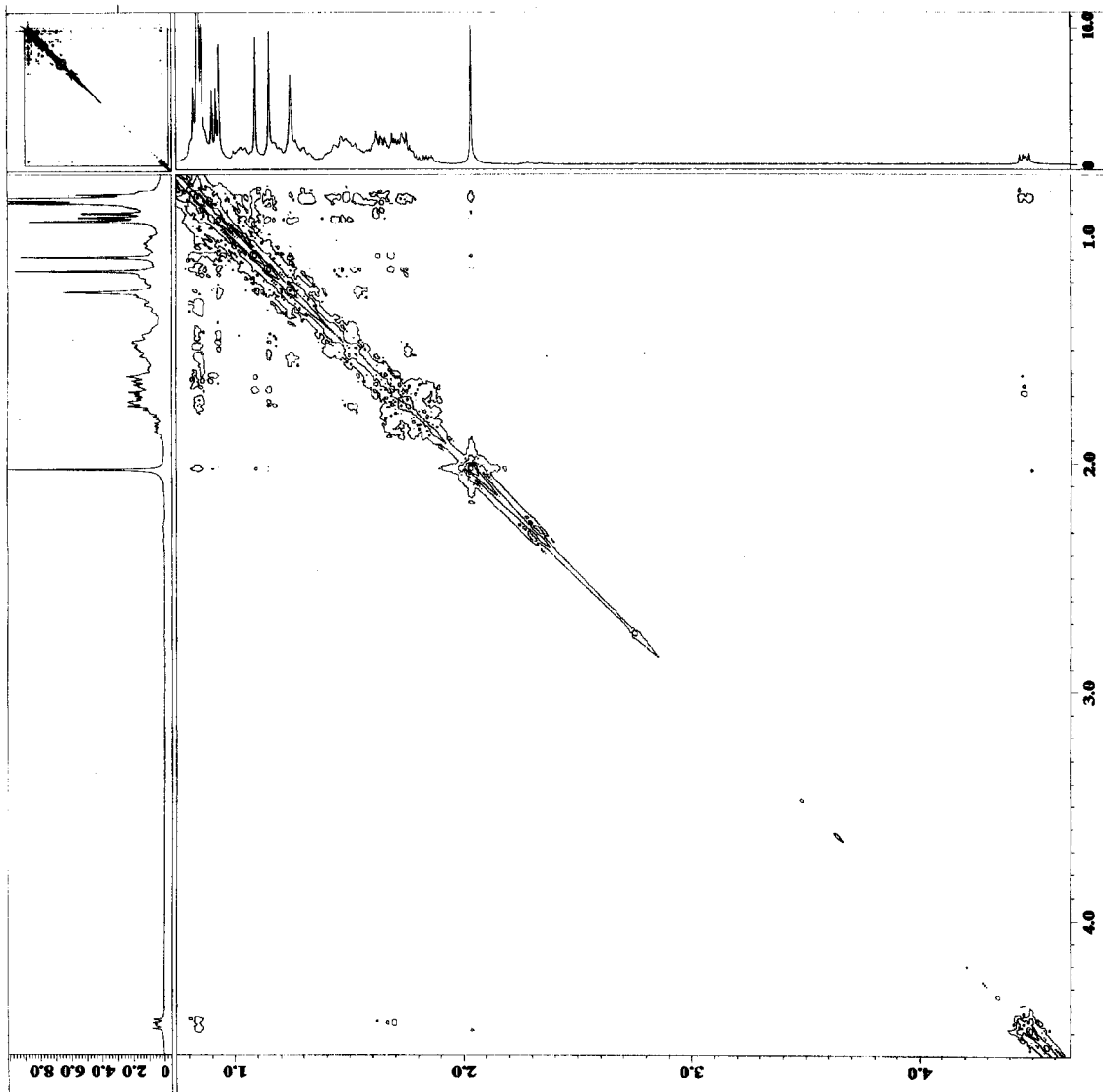
a

b

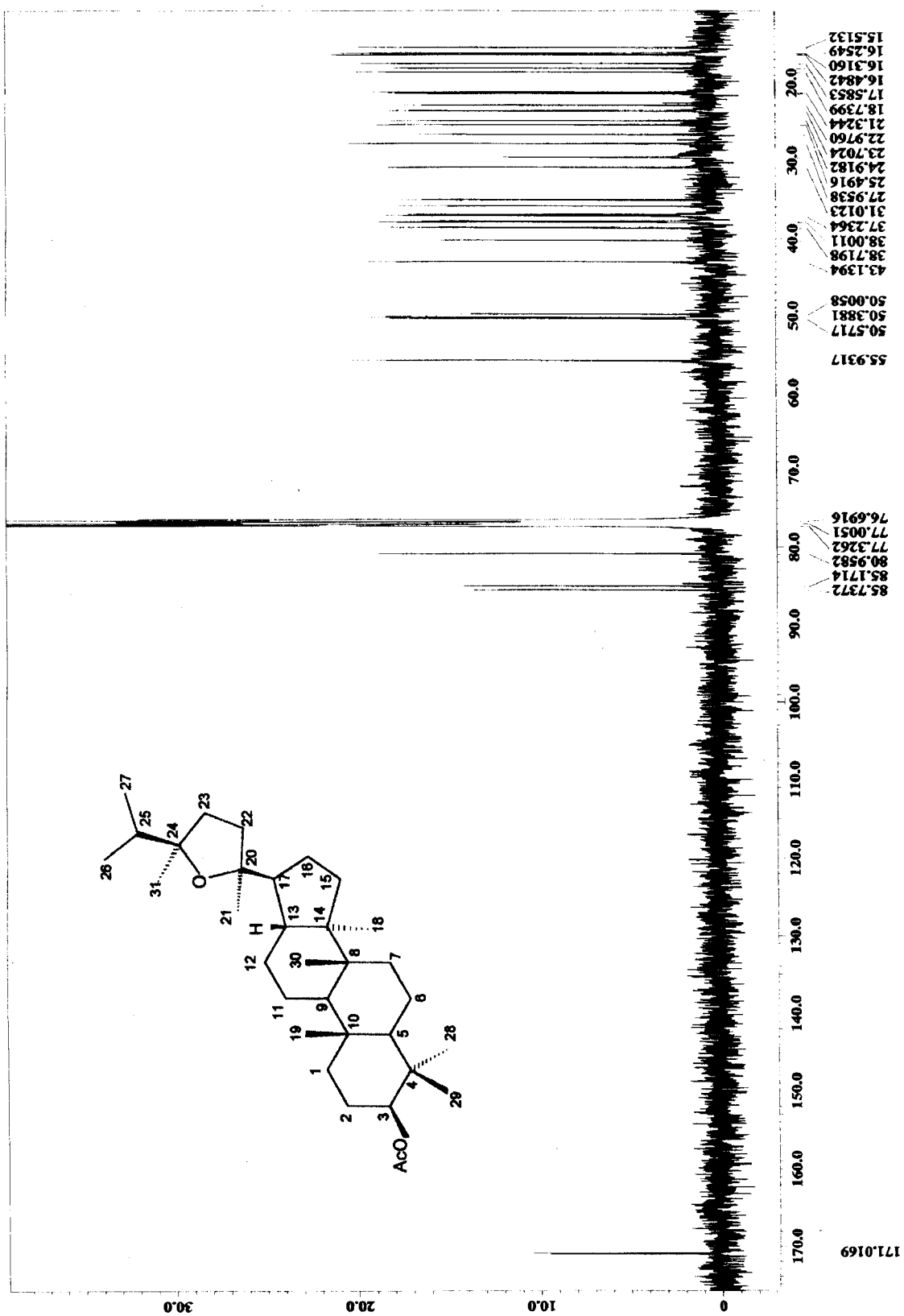
Espectro 130: a – Espectro de IV (KBr) do triterpeno 19. b – Cromatograma e espectro CG-EM (70 eV) do triterpeno 19.



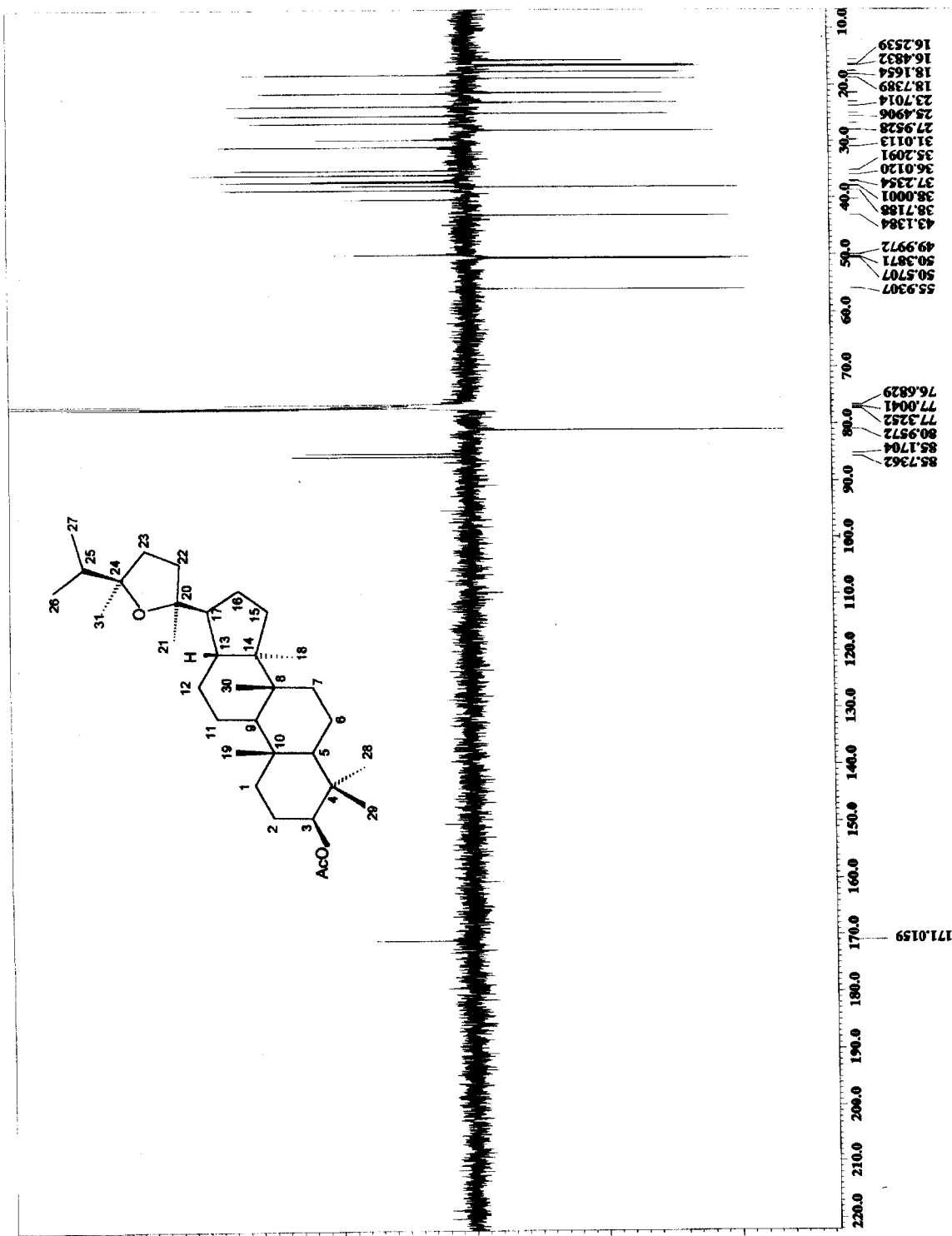
Espectro 131: RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) do triterpeno 19.



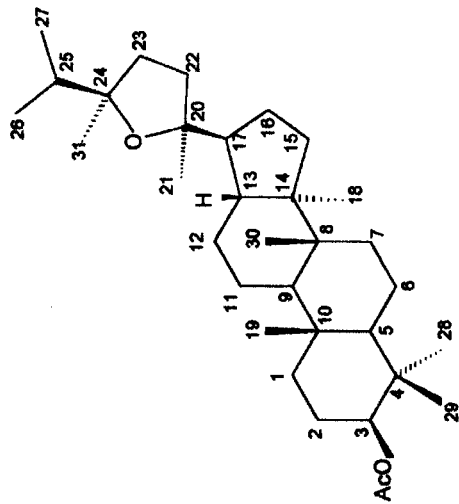
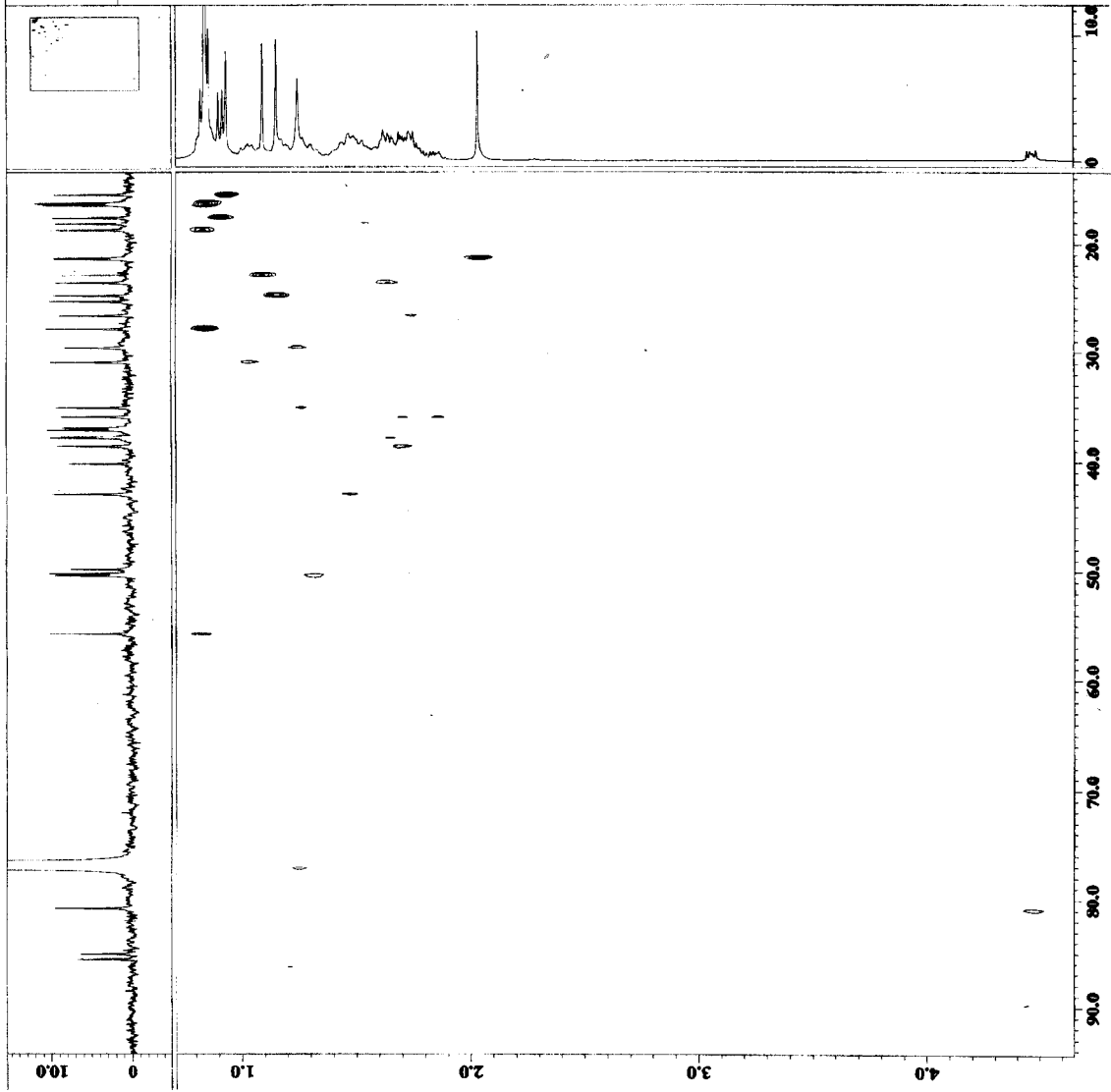
Espectro 132: Mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H -COSY (400 MHz, CDCl_3) do triterpeno 19.



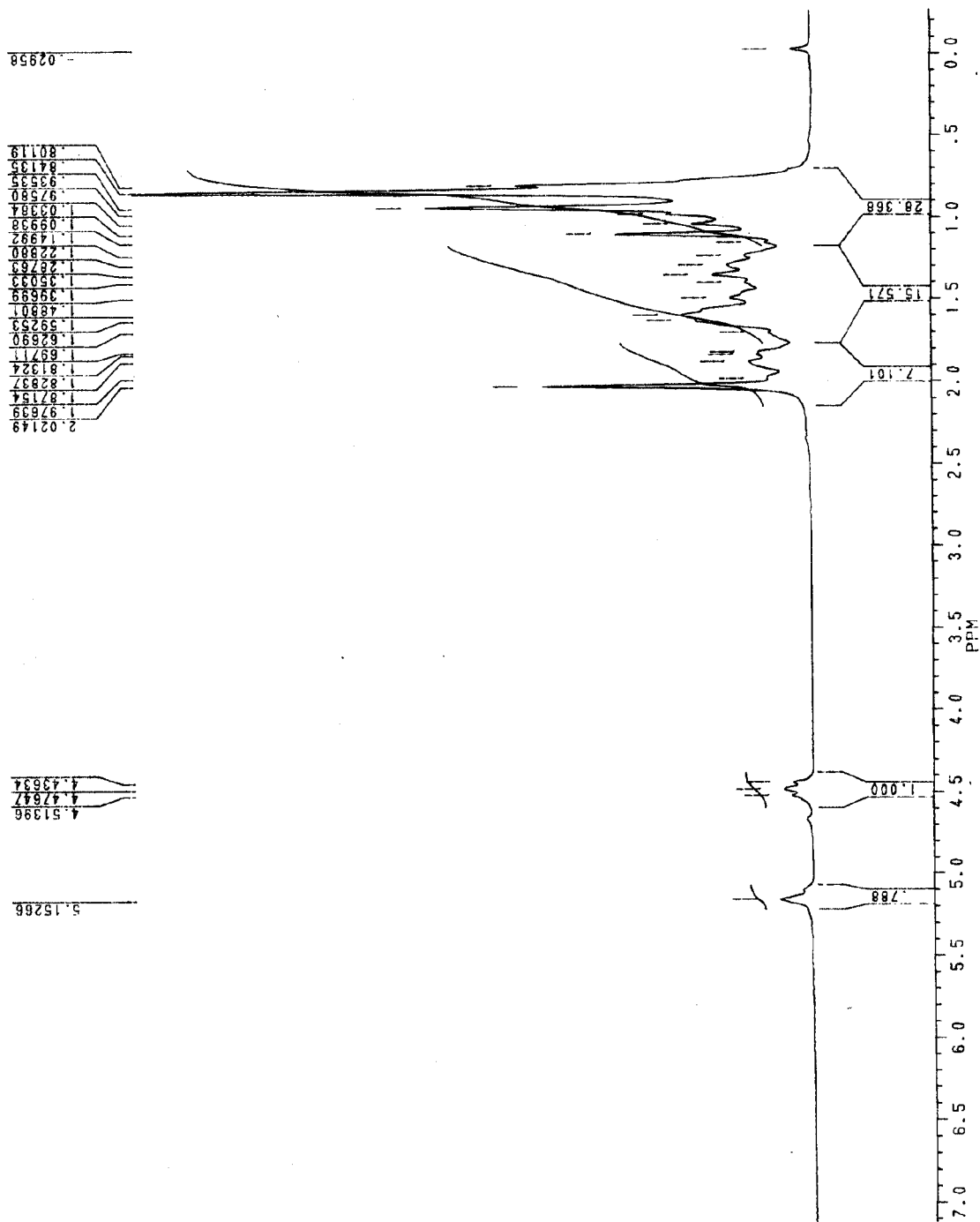
Espectro 133: RMN ¹³C-HBBD (100 MHz, CDCl₃) do triterpeno 19.



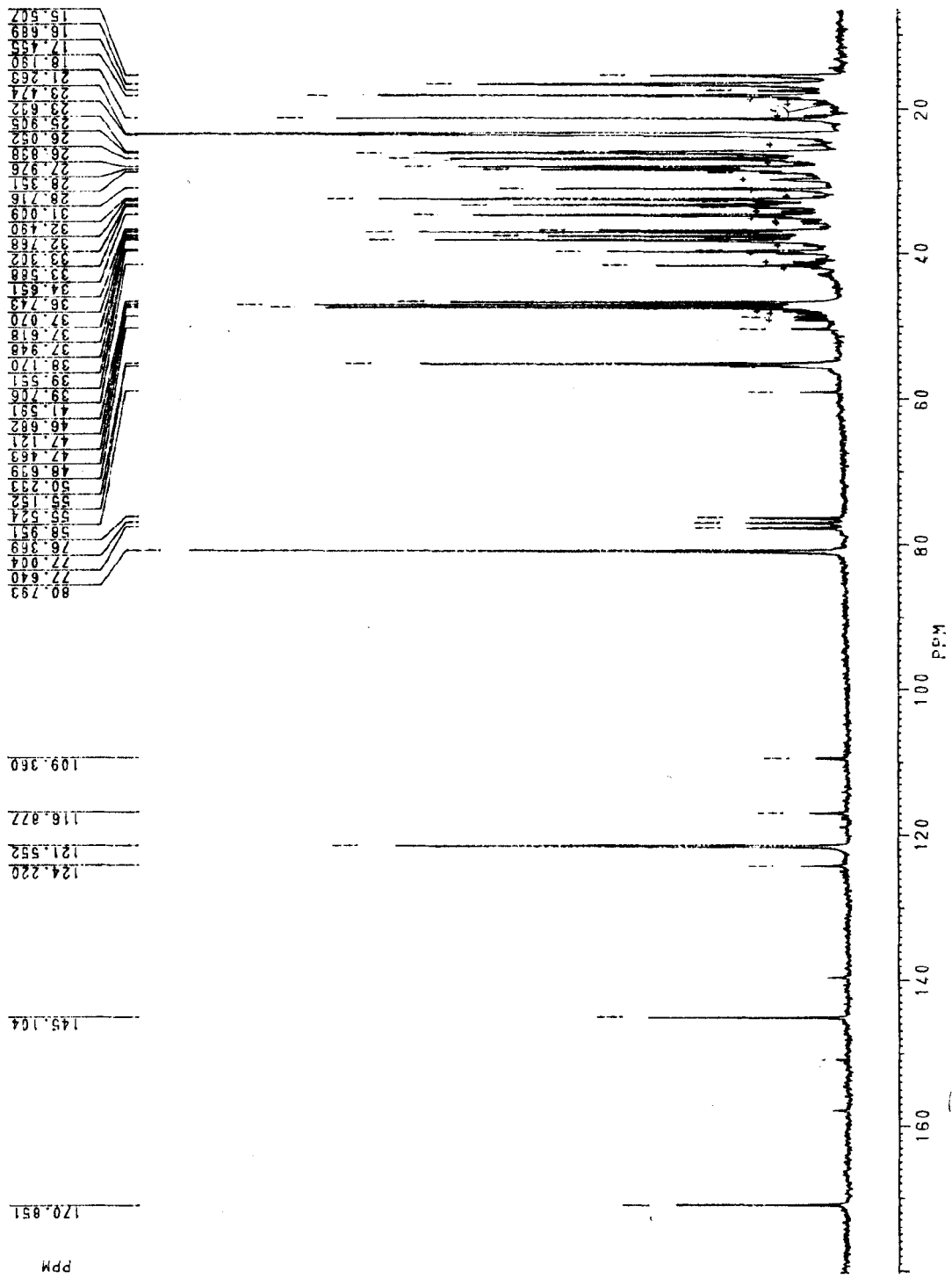
Espectro 134: RMN ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl_3) do triterpene 19.



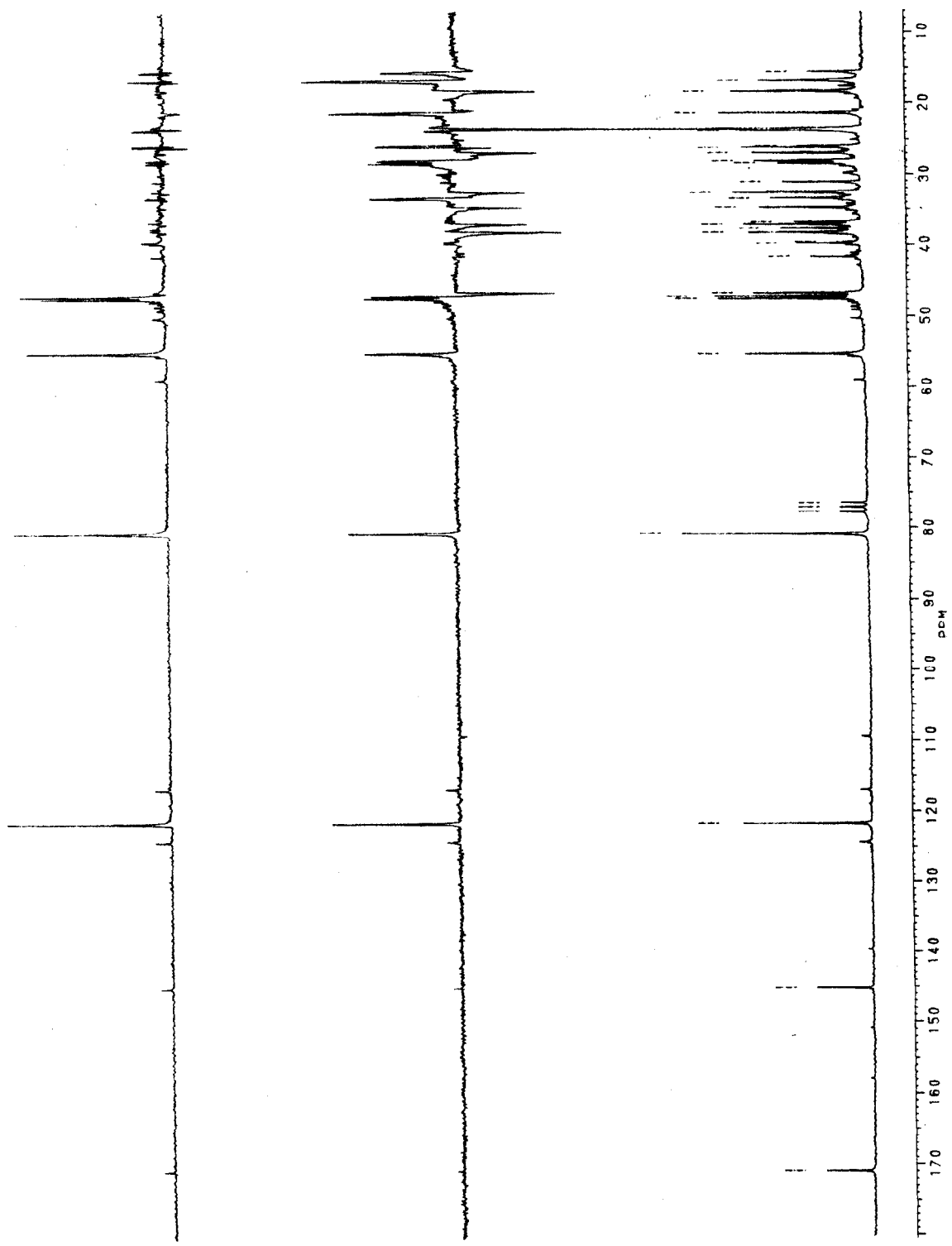
Espectro 135: Mapa de correlação heteronuclear HETCOR (1J , CDCl_3) do triterpeno 19.



Espectro 136: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) da mistura dos triterpenos 20-23.



Espectro 137: RMN ¹³C-HBBD (50 MHz, CDCl₃) da mistura dos triterpenos 20-23.



Espectro 138: RMN ^{13}C -DEPT (50 MHz, CDCl_3) da mistura dos triterpenos 20-23.