

## DETERMINAÇÃO POR RMN DAS CONFIGURAÇÕES RELATIVAS E CONFORMAÇÕES DE ALCALÓIDES OXINDÓLICOS ISOLADOS DE *Uncaria guianensis*

Carlos Alberto Carbonezi, Lidilhone Hamerski, Otavio Aparecido Flausino Jr., Maysa Furlan e Vanderlan da Silva Bolzani\*

Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, CP 355, 14801-970 Araraquara - SP

Maria Claudia Marx Young

Seção de Fisiologia e Bioquímica de Plantas, Instituto de Botânica, CP 4005, 01061-970 São Paulo - SP

Recebido em 22/8/03; aceito em 18/6/04; publicado na web em 8/10/04

DETERMINATION OF RELATIVE CONFIGURATIONS AND CONFORMATIONS OF OXINDOLE ALKALOIDS FROM *Uncaria guianensis* BY NMR. Phytochemical studies with leaves of *Uncaria guianensis* resulted in the isolation of the oxindole alkaloids isomitraphylline (1), 3-isoajmalicine (2) mitraphylline (3), and isomitraphyllinic acid (4). Structural assignments of these alkaloids, including relative configurations and conformations, were performed through spectral data and physical properties. 1D and 2D homonuclear and heteronuclear NMR spectroscopy was a valuable tool for the establishment of the relative stereochemistry of those compounds.

Keywords: *Uncaria guianensis*; Rubiaceae; oxindole alkaloids; stereochemistry.

### INTRODUÇÃO

O gênero *Uncaria*, compreendendo cerca de 60 espécies, caracteriza-se por plantas lenhosas, geralmente trepadeiras e alguns arbustos. Plantas deste gênero ocorrem com maior frequência nos continentes asiático e africano, sendo este último considerado o centro de irradiação do gênero<sup>1,2</sup>. Espécies de *Uncaria*, entre outras da família Rubiaceae, são muito estudadas sob o enfoque químico devido à presença de alcalóides do tipo oxindólico, para os quais são relatadas várias atividades farmacológicas<sup>2</sup>.

Alguns representantes deste gênero são amplamente empregados na medicina popular. *U. sinensis* é utilizada secularmente na medicina tradicional chinesa para o tratamento de distúrbios nervosos e de febre<sup>3</sup>. Na Tailândia, *U. callophylla* é indicada para tratamento de várias enfermidades, incluindo a hipertensão<sup>4</sup>. A espécie *U. glabata*, na Sumatra, é empregada na medicina tradicional como remédio contra intoxicação alimentar<sup>5,6</sup> e *U. gambir*, na Malásia, na forma de pasta e loções para alívio de queimaduras e enfermidades da pele<sup>2</sup>.

De acordo com Robbrecht<sup>7</sup>, o gênero *Uncaria* é representado no continente sul americano por duas espécies, *U. guianensis* (Aubl.) Gmel e *U. tomentosa* (Willd.) D.C., sendo esta última a mais estudada em relação à sua composição química e farmacologia. Estas duas espécies, conhecidas pela população peruana como unha-de-gato, são empregadas na medicina popular no tratamento de várias enfermidades como, por exemplo, câncer, gastrite, reumatismo, artrite e certas afecções epidérmicas<sup>2,8,9</sup>. Em decorrência das propriedades anticancerígenas e antiinflamatórias atribuídas à unha-de-gato, nome comercial do fitoterápico preparado de *U. guianensis* e/ou *U. tomentosa*, vem sendo constatado um acréscimo notável no consumo destas espécies, sobretudo de *U. tomentosa*, conhecida como a verdadeira unha-de-gato. As espécies deste gênero acumulam alcalóides indólicos, conhecidos como os principais marcadores químicos de Rubiaceae. São alcalóides de grande complexidade estrutural formados a partir de strictosidina, o precursor fundamental de todos os representantes da série corinanteana. Dependendo da estereo-

química dos centros estereogênicos C-3, C-15 e C-20, os alcalóides indólicos pentacíclicos podem apresentar configurações distintas nas junções dos anéis C/D/E dando origem às conformações conhecidas como *normal*, *pseudo*, *allo* e *epiallo*<sup>10</sup>. A Figura 1 ilustra alguns exemplos de alcalóides indólicos pentacíclicos das séries mencionadas. A definição das conformações desses alcalóides é extremamente importante não apenas para a determinação de suas estruturas moleculares mas, principalmente, para o estudo de seus mecanismos de ação farmacológica.

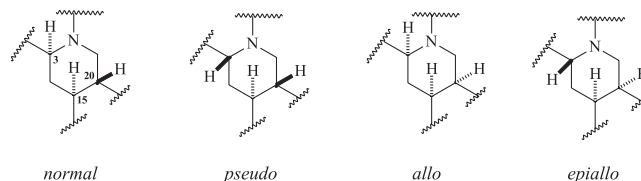


Figura 1. Estereoquímica relativa dos centros estereogênicos C-3, C-15 e C-20, que caracteriza a estereoquímica do anel D dos alcalóides indólicos nas séries *normal*, *pseudo*, *allo* e *epiallo*

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os espectros de massas referentes às substâncias **1** e **3** mostraram fragmentos iônicos praticamente idênticos, apresentando o íon molecular  $[M]^+$   $m/z$  368 e o mesmo pico base  $m/z$  223. Os fragmentos iônicos em  $m/z$  208, 130 e 69, considerados os principais, também foram comuns aos dois espectros. Entretanto, os espectros de absorção na região do infravermelho de **1** e **3** apresentaram algumas diferenças, principalmente aquelas na região de estiramento N-H, em torno de 3.450-3.400  $\text{cm}^{-1}$ . No espectro de **1** observou-se uma forte absorção em 3.454  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto que no espectro de **3** observou-se uma banda de intensidade fraca em 3.260  $\text{cm}^{-1}$ . Além dessas, foram observadas bandas em 1.704 e 1.707  $\text{cm}^{-1}$  (carbonila), 1.613 e 1.614  $\text{cm}^{-1}$  (ligações duplas carbono-carbono conjugadas) para **1** e **3**, respectivamente. Os dados de espectrometria de massas aliados aos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para estas substâncias estabeleceram a mesma fórmula molecular  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  para ambas. Os espec-

\*e-mail: bolzaniv@iq.unesp.br

tros na região do UV apresentaram bandas de absorção em  $\lambda_{\max}$  234, 256 nm e 260, 284 nm para **1** e **3**, respectivamente. A análise dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  para **1** e **3** demonstrou grande similaridade nos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos de um sistema 1,2 dissubstituído e aos metínicos e metilênicos na faixa de  $\delta$  2,0 a 4,30. Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  mostraram ainda que a principal diferença entre **1** e **3** deve-se aos sinais correspondentes a H-14,  $\delta$  0,54 em **1** e  $\delta$  1,18 em **3**, indicando que neste último ocorreu uma desproteção anisotrópica acentuada, quando comparados com outros derivados com estruturas similares a **1**. A região em torno de  $\delta$  1,5 a 2,5 é bastante diferente nos espectros dos dois alcalóides. A análise dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Tabela 1) indicou também grande semelhança entre os sinais registrados para **1** e **3**. A única diferença observada nos dois espectros referiu-se aos sinais em  $\delta$  71,6 e 74,6 atribuídos ao C-3 de **1** e **3**, respectivamente. Os dados espectrais aqui descritos, comparados com aqueles registrados na literatura para alcalóides indólicos, indicaram que **1** e **3** são oxindólicos pentacíclicos do tipo corinanteano C5b<sup>11</sup>, identificados como mitrafilina e isomitrafina, respectivamente<sup>12</sup>. A maioria dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  registrados na literatura para os alcalóides oxindólicos pentacíclicos foram obtidos por técnicas unidimensionais. Com a disponibilidade de técnicas de RMN bidimensionais (mono e heteronucleares), a elucidação estrutural destas substâncias complexas pôde ser esclarecida, principalmente no que concerne aos deslocamentos químicos e constantes de acoplamento dos hidrogênios ligados aos carbonos  $\text{sp}^3$ . Assim, com base nas informações fornecidas dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , principalmente pelos experimentos de DQCOSY, HMQC, HMBC e NOESY, foi realizado um estudo detalhado sobre a estrutura, configuração e conformação de **3**. Como já descrito anteriormente, os alcalóides oxindólicos podem apresentar configurações  $\alpha$  e/ou  $\beta$  em C-3, C-15 e C-20 e, conseqüentemente, conformações *normal*, *pseudo*, *allo* e *epiallo*. Os dados fornecidos pelas constantes de acoplamento entre os sinais correspondentes aos hidrogênios metínicos, metilênicos e pelo mapa de contorno de DQCOSY e NOESY de **3** indicaram uma relação diaxial entre o hidrogênio H-14 $\beta$  ( $\delta$  1,18 q,  $J = 11,0$  Hz) e os hidrogênios H-3 ( $\delta$

2,35 m) e H-15 ( $\delta$  2,05 m). A constante de acoplamento de 11,0 Hz para estes hidrogênios sugeriu que a conformação da molécula de **3** poderia pertencer à série *normal* ou *allo*. A conformação *epiallo* para **3** foi descartada, uma vez que as constantes de acoplamento referentes ao H-14 $\beta$  para esta série deveriam apresentar valores em torno de  $J_{14\beta,15} = 4,5$  Hz (acoplamento equatorial/equatorial) e  $J_{14\beta,3} = 2,5$  Hz (acoplamento equatorial/axial), valores estes já registrados para uncarina D, um exemplo de alcalóide da série estereoquímica *epiallo*<sup>6</sup>.

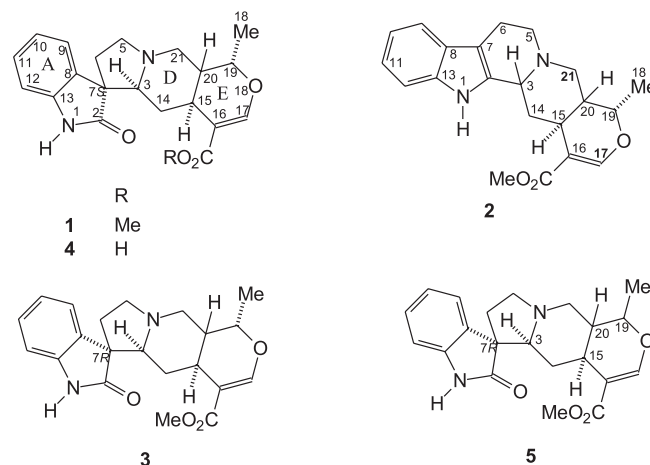
A diferenciação entre as séries estereoquímicas *normal* e *allo* foi estabelecida por meio da análise das constantes de acoplamento entre os hidrogênios H-21 e H-20. Os valores de  $J_{21\alpha,20} = 10,4$  Hz e  $J_{21\beta,20} = 2,0$  Hz indicaram a presença de um acoplamento diaxial entre os hidrogênios H-21 $\alpha$  ( $\delta$  1,83 t) e H-20 ( $\delta$  2,05 m) e um acoplamento equatorial/axial entre os hidrogênios H-21 $\beta$  ( $\delta$  3,19 dd) e H-20, respectivamente, os quais se encontram em perfeito acordo com a série estereoquímica *normal*.

Definida a configuração de **3** na série estereoquímica *normal*, procedeu-se a análise para estabelecer a estereoquímica relativa no carbono C-19. A constante de acoplamento de H-19 ( $\delta$  4,35 dq;  $J_{19,20} = 3,0$  Hz) com H-20 sugeriu uma disposição *pseudo* equatorial/axial entre estes, indicando que o grupo metílico no C-19 está em posição  $\alpha$ . A proposição de uma possível disposição *pseudo* equatorial do grupo metílico C-18 não obteve sustentação para **3**, devido aos valores das constantes de acoplamento entre os hidrogênios vicinais H-19 e H-20 que é de 3,0 Hz. Alcalóides com H-20/H-19 *pseudo* axial/axial são caracterizados por  $J \sim 8,0$  a 13,0 Hz. Tomando-se como referência a uncarina B (**5**) com disposição pseudoaxial/axial,  $J = 9,8$  Hz para H-19/H-20, concluiu-se que na substância **3** esta relação é *pseudo* axial/equatorial<sup>6</sup>. Os dados de HMBC foram fundamentais para distinguir os C-3 e C-19. A correlação entre H-17 ( $\delta$  7,40) com C-19 ( $\delta$  73,8) permitiu atribuir, de maneira inequívoca, o valor de C-19 como sendo 73,8. O sinal em  $\delta$  74,6 por exclusão foi atribuído ao C-3. Este dado foi corroborado pela fraca correlação observada entre o H-3 (heteroátomo,  $\delta$  7,78) e C-2. Adicionalmente, o deslocamento químico de C-3 diferencia os alcalóides oxindólicos da série *normal* com  $\delta$  em torno de 74,5 (+/- 1,0) e *epiallo* em torno de  $\delta$  71,0 (+/- 0,5). Assim, a substância **3** foi identificada como mitrafilina (série *normal*), e **1** como seu estereoisômero isomitrafina<sup>12</sup>.

O espectro de massas (ES-MS) do composto **2** interpretado juntamente com os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  revelou a fórmula molecular  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ . O espectro no UV apresentou bandas de absorção em  $\lambda_{\max}$  234 (log  $\epsilon$  3,79),  $\lambda_{\max}$  256 (log  $\epsilon$  3,78),  $\lambda_{\max}$  284

**Tabela 1.** Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  para as substâncias **1**, **2**, **3** e **4** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
C	$\delta_c$	$\delta_c$	$\delta_c$	$\delta_c$
2	181,6	132,5	180,9	181,8
3	71,6	54,1	74,6	71,8
5	53,3	50,9	54,3	53,2
6	35,3	16,8	35,1	35,0
7	56,4	106,7	55,5	56,3
8	133,7	127,7	133,3	133,5
9	124,7	117,9	123,0	124,5
10	122,2	119,3	122,6	122,2
11	127,4	121,4	128,0	127,5
12	109,6	111,2	109,5	109,5
13	140,3	135,8	140,6	140,3
14	29,1	31,2	28,3	28,9
15	29,9	26,0	30,4	29,8
16	107,2	107,6	106,9	106,8
17	153,7	154,6	154,0	154,5
18	14,8	15,0	14,8	14,6
19	73,9	73,8	73,8	73,9
20	40,8	41,3	40,5	40,6
21	54,2	47,3	54,2	54,1
22	167,0	167,3	167,1	169,4
OMe	50,7	50,9	50,7	-



**Figura 2.** Substâncias isoladas de *U. guianensis* (**1-4**) e uncarina B (**5**) usadas como modelo para discussão das estereoquímicas relativas de C-19 e C-20

(log  $\epsilon$  3,66), características de alcalóides indólicos. O espectro de massas evidenciou o íon molecular em  $m/z$  [M]<sup>+</sup> 352 e fragmentos iônicos em  $m/z$  209 (15), 184 (51), 169 (36), 156 (100), 115 (18) e 55 (18) compatíveis aos descritos para a 3-isoajamalicina. A análise detalhada do espectro de RMN de <sup>1</sup>H e dos experimentos de DQCOSY e NOESY demonstrou a presença de um acoplamento diaxial entre os hidrogênios H-14 $\beta$  e H-15 ( $J_{14\beta,15} = 11,5$  Hz) e um acoplamento axial/equatorial entre os hidrogênios H-14 $\beta$  e H-3 ( $J_{14\beta,3} = 5$  Hz), consistente com a junção *cis* entre os anéis D/E de **2**. O valor de  $J_{19,20} = 3,2$  Hz sugeriu um acoplamento equatorial/axial entre H-19/H-20, indicando que H-20 deve estar na configuração  $\beta$ . Esta proposição foi confirmada pelos valores de  $J_{21\alpha,20} = 10,8$  Hz e  $J_{21\beta,20} = 3,2$  evidenciando um acoplamento diaxial entre os H-21 $\alpha$  e H-20 e um acoplamento equatorial/axial entre os hidrogênios H-21 $\beta$  e H-20, confirmando a junção *trans* entre os anéis D/E de **2**. Estes dados, em conjunto com aqueles obtidos dos mapas de contorno de HMQC e HMBC e comparação com a literatura, estabeleceram de forma inequívoca a estrutura de **2** como sendo a 3-isoajamalicina, cujo grupo metílico em C-19 está  $\alpha$ -orientado<sup>6,13</sup>.

A substância **4**, fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, apresentou bandas de absorção na região do IV em 1.704 (R<sub>2</sub>C=O), 1693 (-CO<sub>2</sub>H), 1.616 e 1545 cm<sup>-1</sup> (sistema aromático) e absorções no UV em  $\lambda_{\max}$  236 (log  $\epsilon$  3,54), 260 (log  $\epsilon$  3,54) e 283 (log  $\epsilon$  3,31). O espectro de massas de **4** apresentou um sinal para o íon molecular [M]<sup>+</sup>  $m/z$  354 com 14 u.m.a. a menos que aquele obtido para a mitrafilina. Os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram praticamente idênticos aos obtidos para a isomitrafilina, com exceção do sinal correspondente ao grupo metoxílico ( $\delta$  50,7), ausente em **4**. A confirmação da estrutura de **4** como ácido isomitrafilínico foi corroborada pelos dados dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, principalmente dos valores de  $J$ , e pelos experimentos de DQCOSY, HMQC, HMBC e NOESY.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Procedimentos experimentais gerais

Os espectros de infravermelho foram registrados em espectrofotômetro FT IV Nicolet modelo IMPACT 400, em células de KBr.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) e de <sup>13</sup>C (100 MHz) uni- (1D) e bidimensional (2D) foram obtidos em espectrômetro Varian Unit 400, utilizando-se CDCl<sub>3</sub> como solvente e tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Na obtenção dos espectros de massa com injeção direta da amostra foi utilizado um espectrômetro Hewlett-Packard, modelo HP 5890/5988 A e Finnigan, modelos MAT 90, ITD 800 e INCOS 50B acoplados a um cromatógrafo Varian 3400, operando a baixa resolução com ionização por impacto eletrônico a 70 eV. Para as separações cromatográficas em coluna utilizou-se Sephadex LH-20 (Sigma). Para análises em cromatografia em camada delgada utilizaram-se placas de vidro recobertas por sílica gel GF<sub>254</sub>.

### Material vegetal

O material botânico foi coletado na reserva florestal do Viro, Belém, Pará, Brasil, em maio de 1996. Uma exsiccata encontra-se depositada no Instituto de Botânica do Estado de São Paulo.

### Extração e isolamento dos constituintes químicos

O material vegetal (folhas) foi inicialmente seco ao ar e, em seguida, em estufa a 40 °C, triturado e submetido a exaustivas extrações com *n*-hexano, diclorometano/metanol (2:1 v/v) e metanol. A solução diclorometano/metanólica foi concentrada em evaporador rotativo, sob pressão reduzida, fornecendo 24,7 g do extrato diclorometano/metanólico (2:1 v/v). Esse extrato foi dissolvido em metanol/água (8:2), seguido de partição com *n*-hexano, clorofórmio e acetato de etila. A fração clorofórmica (1,0 g) foi submetida a uma coluna de filtração em gel de Sephadex LH-20 com CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1, 7:3, 1:1, 4:6 e MeOH como fase móvel. Foram obtidas 26 frações de 50 mL. As frações F-8 e F-9 foram purificadas por meio de cromatografia em camada delgada preparativa, utilizando-se o *n*-hexano/acetato de etila/ácido acético (2:8:1 v/v/v) como mistura eluente, conduzindo ao isolamento dos alcalóides **1** e **2**. As frações de F-10, F-11 e F-15 ao serem concentradas apresentaram a formação de um precipitado amarelo pálido. Cada fração foi submetida à recristalização em acetona fornecendo as substâncias **3** e **4**, respectivamente.

**Tabela 2.** Dados de RMN de <sup>1</sup>H para as substâncias **1**, **2**, **3** e **4** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

H	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
3	2,50 m	4,55 m	2,35 m	2,55 m
5	2,50 m 3,19 t (largo) $J = 6,8$	3,30 m	2,45 m; 3,35 m	3,20 ddd; $J_{5\beta,5\alpha} = J_{5\beta,6\beta} = J_{5\beta,6\alpha} = 1,8$
6	2,00 m; 2,30 m	2,55 m; 3,00 m	2,05 m; 2,45 m	1,96 ddd; $J_{6\beta,6\alpha} = 13,0$ ; $J_{6\beta,6\beta} = J_{5\beta,6\alpha} = 8,6$ 2,30 m
9	7,27 d; $J_{9,10} = 7,5$	7,49 dd; $J_{9,10} = 7,2$ ; $J_{9,11} = 1,3$	7,17 d; $J_{9,10} = 7,3$	7,27 d; $J_{9,10} = 7,6$
10	6,90 ddd; $J_{10,9} = 7,5$ ; $J_{10,11} = 7,6$ ; $J_{10,12} = 0,9$	7,10 dt; $J_{10,9} = J_{10,11} = 7,2$ ; $J_{10,12} = 1,4$	7,01 dt; $J_{10,9} = 7,3$ ; $J_{10,11} = 7,3$ ; $J_{10,12} = 0,9$	6,90 t; $J_{10,9} = J_{10,11} = 7,6$
11	7,09 ddd; $J_{11,10} = 7,6$ ; $J_{11,12} = 7,7$ ; $J_{11,9} = 1,3$	7,17 dt; $J_{11,10} = J_{11,12} = 7,2$ ; $J_{11,9} = 1,4$	7,16 ddd; $J_{11,10} = 7,3$ ; $J_{11,12} = 7,5$ ; $J_{11,9} = 1,2$	7,08 t; $J_{11,10} = J_{11,12} = 7,6$
12	6,81 d; $J_{12,11} = 7,7$	7,40 dd; $J_{12,11} = 7,2$ ; $J_{12,10} = 1,4$	6,83 d; $J_{12,11} = 7,5$	6,80 d; $J_{12,11} = 7,6$
14	0,54 q $J_{14\beta,14\alpha} = J_{14\beta,15} = J_{14\beta,3} = 11,6$ 2,15 m (H-14 $\alpha$ )	1,65 ddd; $J_{14\beta,14\alpha} = 13,6$ ; $J_{14\beta,15} = 11,5$ ; $J_{14\beta,3} = 5$ 3,19 d; $J_{14\alpha,14\beta} = 13,6$	1,18 q $J_{14\beta,14\alpha} = J_{14\beta,15} = J_{14\beta,3} = 11,0$ 2,35 m (H-14 $\alpha$ )	0,53 q $J_{14\beta,14\alpha} = J_{14\beta,15} = J_{14\beta,3} = 11,6$ 2,15 m (H-14 $\alpha$ )
15	1,80 m; 2,10 m	2,00 m	2,05 m	2,1 t (largo); $J_{15,14\beta} = J_{15,20} = 11,6$
17	7,31 d; $J_{17,15} = 1,4$	7,50 d; $J_{17,15} = 1,3$	7,40 d; $J_{17,15} = 1,2$	7,36 d; $J_{17,15} = 1,4$
18	1,05 d; $J_{18,19} = 6,6$	0,92 d; $J_{18,19} = 6,6$	1,09 d; $J_{18,19} = 6,6$	1,04 d; $J_{18,19} = 6,6$
19	4,30 m	4,33 dq; $J_{19,18} = 6,6$ ; $J_{19,20} = 3,2$	4,35 dq; $J_{19,18} = 6,6$ ; $J_{19,20} = 3,0$	4,30 dq; $J_{19,18} = 6,6$ ; $J_{19,20} = 3,3$
20	1,85 m	2,00 m	2,05 m	1,85 m
21	1,80 t; $J_{21\alpha,21\beta} = J_{21\alpha,20} = 10,4$ 3,10 dd; $J_{21\beta,21\alpha} = 10,4$ ; $J_{21\beta,20} = 2,0$	2,50 t; $J_{21\alpha,21\beta} = J_{21\alpha,20} = 10,8$ 2,63 t; $J_{21\beta,21\alpha} = 10,8$ ; $J_{21\beta,20} = 3,2$	1,83 t; $J_{21\alpha,21\beta} = J_{21\alpha,20} = 10,4$ 3,19 dd; $J_{21\beta,21\alpha} = 10,4$ ; $J_{21\beta,20} = 2,0$	1,80 t; $J_{21\alpha,21\beta} = J_{21\alpha,20} = 10,4$ 3,10 dd; $J_{21\beta,21\alpha} = 10,4$ ; $J_{21\beta,20} = 2,0$
OMe	3,49 s	3,73s	3,56s	—

**Isomitrafalina 1**

Cristais amarelo pálido, p.f. 288-290 °C, literatura<sup>12</sup> 290° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>29</sup> = + 15,0° (c = 0,5/CHCl<sub>3</sub>) comparado com a literatura<sup>12</sup> +10° (c = 0,4/CHCl<sub>3</sub>). P.f. UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (CHCl<sub>3</sub>) nm (log  $\epsilon$ ): 238 (3,54), 258 (3,56). IV  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 3.454, 2.933, 1.707, 1.613, 1.566, 1.420, 1.097. EM: *m/z* (int. rel.%): [M]<sup>+</sup> 368 (35), 223 (100), 208 (21), 162 (14), 144 (16), 130 (28), 69 (45). RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C Tabelas 1 e 2.

**3-isoajamalicina 2**

Sólido amorfo, amarelo, p.f. 192-194 °C, literatura<sup>13</sup> 193-194 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -120° (c = 0,5/CHCl<sub>3</sub>) comparado com a literatura<sup>13</sup> -122° em piridina. UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (CHCl<sub>3</sub>) nm (log  $\epsilon$ ): 234 (3,79), 256 (3,78), 284 (3,66). IV  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 3.536, 2.928, 1.693, 1.615, 1.447, 1.294, 1.190, 1.097, 751. EM: *m/z* (int. rel.%): [M]<sup>+</sup> 352 (54), 209 (15), 184 (51), 169 (36), 156 (100), 115 (18), 55 (18). RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C Tabelas 1 e 2.

**Mitrafalina 3**

Cristais em forma de agulha, incolor, p.f. 270-272 °C, literatura<sup>12</sup> 272 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>29</sup> = -4,5° (c = 0,70/CHCl<sub>3</sub>) comparado com a literatura<sup>12</sup> -3,1 (c = 0,5/CHCl<sub>3</sub>). UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (CHCl<sub>3</sub>) nm (log  $\epsilon$ ): 260 (3,53), 284 (3,11). IV  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 3.632, 2.933, 2.796, 1.704, 1.693, 1.615, 1.289, 1.184, 1.098, 758. EM: *m/z* (int. rel.%): [M]<sup>+</sup> 368 (32), 223 (100), 208 (19), 162 (14), 144 (14), 130 (27), 69 (52). RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C Tabelas 1 e 2.

**Ácido isomitrafilínico 4**

Sólido amorfo, p.f. 274-276 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +30° (c = 0,5/CHCl<sub>3</sub>). UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (CHCl<sub>3</sub>) nm (log  $\epsilon$ ): 236 (3,54), 260 (3,54), 28 (3,31). IV  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 3.250, 2.933, 1.704, 1.616, 1.469, 1.191, 1.108, 752. EM: *m/z* (int. rel.%): [M]<sup>+</sup> 354 (72), 337 (11), 209 (100), 146 (19), 130 (22), 69 (26). RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C Tabelas 1 e 2.

**AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem ao CNPq, à CAPES e ao Programa BIOTA-FAPESP (Instituto Virtual da Biodiversidade – www.biota.org.br) pelos auxílios e bolsas concedidas. Agradecemos também ao Prof. L. A. A. Gunatilaka pela obtenção dos espectros de RMN uni- (1D) e bidimensionais (2D).

**REFERÊNCIAS**

- Hemingway, S. R.; Phillipson, J. D.; *J. Pharm. Pharmacol.* **1974**, *26*, suppl., 113P.
- Sandoval, M.; Okuhama, N. N.; Zhang, X. J.; Condezo, L. A.; Lao, J.; Angeles, F. M.; Musah, R. A.; Bobrowski, P.; Miller, M. J. S.; *Phytochemistry* **2002**, *9*, 325.
- Liu, H. M.; Feng, X. Z.; *Phytochemistry* **1993**, *33*, 707.
- Ugaz, O. L.; *Bol. Soc. Quím. Perú* **1971**, 186.
- Arbain, D.; Byrne, L. T.; Putra, M. M.; Sargent, M. V.; Syarif, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 665.
- Arbain, D.; Putri, M. M.; Sargent, M. V.; Syarif, M.; *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 863.
- Robbrecht, E.; *Opera Bot. Belg.* **1988**, *7*, 1.
- Wagner, H.; Kreutzkamp, B.; Jurcic, K.; *Planta Medica* **1985**, 419.
- Yépez, P. A. M.; De Ugaz, O. L.; Alvarez A. C. M.; De Feo, V.; Aquino, R.; De Simone, F.; Pizza, C.; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1635.
- Wenkert, E.; Chang, C.; Chawla, H. P. S.; Cochran, W. D.; Hagaman, W. E.; King, C. J.; Orito, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3645.
- Phillipson, J. D.; Zenk, M. H. Em *Indole and Biogenetically Related Alkaloids*; Academic Press: London, 1980.
- Diyabalanage, T. K. K.; Kumarihamy, B. M. M.; Wannigama, G. P.; Jayasinghe, L.; Merlini, L.; Scaglioni, L.; *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1731.
- Wenkert, E.; Roychaudhuri, D. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1613.