

João Batista Fernandes (\*\*)

Paulo Cezar Vieira (\*\*)

Regina Lúcia Fraga (\*\*)

## RESUMO

O fracionamento do extrato cloroformico das folhas de *Virola sebifera* levou ao isolamento das lignanas (2R,3R)-2,3-Di-(3',4'-dimetoxibenzil)-butirolactona (1), (2R,3R)-2,3-Di(3',4'-metilenodioxibenzil)-butirolactona (2) e (2R,3R)-2-(3',4'-metilenodioxibenzil)-3-(3'',4''-dimetoxibenzil)-butirolactona (3). Tentativa de transformações da lignana (1) em análogo de Podofilotoxina (4) foram realizadas com resultados parciais negativos. Um dos produtos obtidos nas transformações propostas foi (2R,3R)-2,3-Di-(5'-bromo-3',4'-Dimetoxibenzil)-butirolactona (5).

## INTRODUÇÃO

*Virola sebifera* se distribui praticamente de norte a sul do Brasil. O estudo fitoquímico de seus frutos levou ao isolamento de diversas substâncias, entre elas as lignanas 1-3 (Lopes et al., 1983).

Tendo podofilotoxina 4 atividade anti-tumoral comprovada (Macrae & Towers, 1984) e a possibilidade de transformar 1 em seu análogo, propôs-se as transformações indicadas no Esquema 1.

A importância desta proposta é que o análogo sintético provavelmente deverá ter a mesma atividade farmacológica que podofilotoxina.

O grupo de produtos naturais da UFSCar vem realizando um estudo fitoquímico em cerdos da reserva da Fazenda Canchin onde está presente *Virola sebifera*. Assim visando obter as lignanas necessárias para as transformações propostas foram estudadas as folhas de *V. sebifera*.

(\*) Este estudo foi financiado pelo CNPq, FAPESP e FINEP.

(\*\*) Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos.

## MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizadas as folhas de *V. sebifera*, coletadas na reserva de cerrado da Fazenda Canchin no município de São Carlos, para a preparação do extrato clorofórmico.

O fracionamento do extrato clorofórmico através de cromatografia em coluna e o refração das frações obtidas em cromatografia em camada delgada ou recristalização, levou ao isolamento de seus principais constituintes.

A identificação dos principais constituintes das folhas e do produto de reação se fez através da análise de seus dados espectroscópicos e a comparação destes com aqueles relatados por (Lopes *et al.*, 1983).

As reações químicas foram realizadas de acordo com os métodos citados na literatura.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Isolamento das lignanas

165g de folhas de *V. sebifera* deu origem à 20,5g de extrato clorofórmico.

O fracionamento do extrato levou aos seus principais constituintes, as lignanas 1 (0,70g), 2 (0,49g) e 3 (0,17g).

### Transformações Químicas de 1

De acordo com as propostas de transformações químicas de 1 em análogo de podofilotoxina (Esquema 1) foram tentadas as duas rotas indicadas com I e II.

A reação de 1 com NBS (Pizey, 1974) que deveria levar ao composto dibromado no carbono benzílico (6) em mistura com o dibromado nos anéis aromáticos (5), onde predomina-se o primeiro, levou exclusivamente ao composto dibromado nos anéis aromáticos, 5. Este resultado impediu a continuação da seqüência reacional I.

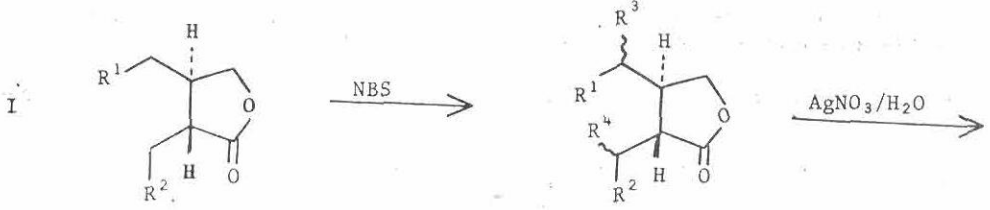
Outra reação executada foi de tetraacetato de chumbo em ácido trifluoracético (Rubottom, 1982) que teoricamente levaria ao análogo de podofilotoxina em uma única etapa porém o produto obtido é o da inserção de uma molécula de acetato na substância de partida, cuja estrutura será determinada após a obtenção de novos dados espectroscópicos, principalmente de  $^{13}\text{C}$  RMN.

As reações realizadas não levaram à substância pretendida. Outros caminhos reacionais deverão ser testados para obter análogos de podofilotoxina e assim utilizar as lignanas isoladas na preparação de compostos farmacologicamente ativos.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a M. Helena Antunes de Oliveira e Souza pela coleta e identificação do vegetal estudado.

Esquema 1



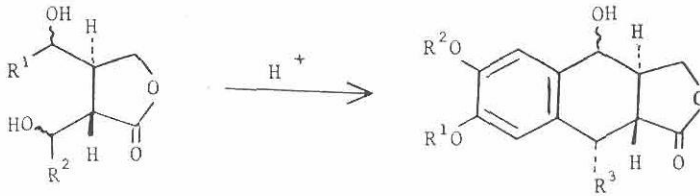
1:  $R^1 = R^2 = Ve$

2:  $R^1 = Pi, R^2 = Ve$

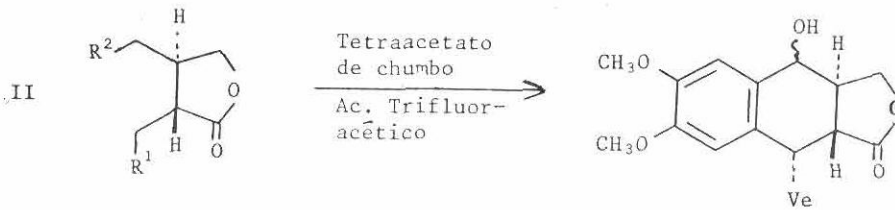
3:  $R^1 = R^2 = Pi$

5:  $R^1 = R^2 = 6-Br-Ve, R^3 = R^4 = H$

6:  $R^1 = R^2 = Ve, R^3 = R^4 = Br$



4:  $R^1 - R^2 = -CH_2-$ ,  $R^3 = Tf., OH \alpha$



$Ve = 3,4$ -dimetoxifenil

$Pi = 3,4$ -metilenodioxifenil

$Tf = 3,4,5$ -timetoxifenil

SUMMARY

The chloroform extract of leaves of *Viola sebifera* was fractioned leading to isolation of lignans (2R,3R)-2,3-Di-(3',4'-dimethoxybenzyl)-butyrolactone (1) (2R,3R)-2,3-Di-(3',4'-methylenedioxybenzyl)-butyrolactone (2), (2R,3R)-3-(3'',4''-dimethoxybenzyl)-2-(3',4'-methylenedioxybenzyl)-butyrolactone (3). Transformation of these lignans into podophyllotoxin analogs (4) was tested experimentally with negative results. In the proposed transformation (2R,3R)-2,3-Di-(5-bromo-3',4'-dimethoxybenzyl)-butyrolactone (5) was obtained.

### Referências bibliográficas

- Lopes, L. M. X.; Yoshida, M.; Gottlieb, O. R. - 1983. Dibenzylbutyrolactone Lignans from *Viola sebifera*. **Phytochemistry**, 22, 1516-1518.
- Macrae, W. D. & Towers, G. H. N. - 1984. Biological Activities of Lignans. **Phytochemistry**, 23, 1207-1220.
- Pizey, J. S. - 1974. Synthetic Reagents, Vol. II, John Wiley & Sons Inc., New York, 353p.
- Rubottom, G. M. - 1982. Oxidation with Lead Tetraacetate, in Trahanovsky, W. S. Oxidation in Organic Chemistry, Part D, Academic Press, New York, 360 p.