

- ²² R. B. Gammil, C. A. Wilson e T. A. Bryson, *Synth. Commun.* **5**, 245 (1975).
- ²³ N. Petragani, H. M. C. Ferraz e J. V. J. Silva, "Methods for the synthesis of α -Methylene Lactones", revisão a ser publicada em *Synthesis*.
- ²⁴ D. L. J. Clive, *Tetrahedron* **34**, 1049 (1978).
- ²⁵ W. C. Still e F. L. Van Middlesworth, *J. Org. Chem.* **42**, 1258 (1977).
- ²⁶ Y. Kitahara et al., *Nippon Kagaku Zasshi*, **90** 221 (1969); *Chem. Abst.* **70**, 115339 (1969).
- ²⁷ I. Kitagawa et al., *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 2662 (1974).
- ²⁸ G. R. Jemieson et al., *Phytochem.* **15**, 1713 (1976).
- ²⁹ B. Hladon et al., *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **30**, 611 (1978).
- ³⁰ a) M. G. Constantino, "Sobre a Síntese de Bakkenolida", Dissertação de Mestrado, I. Q. USP, S. P., 1974.
b) S. F. Campbell et al., *Synth. Commun.* **5**, 353 (1975).
- ³¹ a) H. M. C. Ferraz, "Síntese de uma espiro- β -metileno- γ -lactona", Dissertação de Mestrado, I. Q. USP, S. P., 1976.
b) N. Petragani et al. *Synthesis*, 112 (1977).
- ³² M. G. Constantino, "Caminhos Sintéticos para Bakkenolidas", Tese de Doutorado. I. Q. USP, S. P., (1977).
- ³³ G. V. J. Silva, "Síntese Total da (\pm)-Baquenolida A", Tese de Doutorado, I. Q. USP, S. P., 1984.
- ³⁴ T. J. Brocksom, M. G. Constantino, H. M. C. Ferraz, *Synth. Commun.* **7**, 483 (1977).
- ³⁵ T. J. Brocksom e M. G. Constantino, *J. Org. Chem.* **47**, 3450 (1982).
- ³⁶ T. J. Brocksom e M. G. Constantino, *An. Acad. Bras. Ciênc.*, **54**, 655 (1982).
- ³⁷ P. A. Zoretic, J. A. Golen e M. D. Saltzman, *J. Org. Chem.* **46**, 3554 (1981).
- ³⁸ E. Piers e R. D. Smillie, *J. Org. Chem.* **35**, 3997 (1970).
- ³⁹ D. Redmore e C. D. Gutsche, *Adv. Alicycl. Chem.* **3**, 1 (1971).
- ⁴⁰ P. Marcos Donate, "Síntese do Ácido Absísico e Substâncias Correlatas", Tese de Doutorado, USP - SP (1984).
- ⁴¹ R. S. Burden e H. F. Taylor, *Pure and Appl. Chem.* **47**, 203 (1976).
- ⁴² R. J. Andersen, M. J. LeBlanc e F. W. Sum, *J. Org. Chem.* **45**, 1169 (1980).
- ⁴³ M. G. Constantino, P. M. Donate e N. Petragani, *Tetrahedron Lett.* **23**, 1051 (1982).

LIGNÓIDES

COM ATENÇÃO ESPECIAL À QUÍMICA DAS NEOLIGNANAS*

Otto R. Gottlieb
Masayoshi Yoshida

Instituto de Química da Universidade de
São Paulo - Caixa Postal 20.780
São Paulo - SP

Resumo

Lignóides, arilpropanóides oligoméricos, possuem atividade aleloquímica nas plantas nas quais ocorrem e ação farmacológica no homem, fato que já levou a aplicações terapêuticas importantes. Os grupos mais numerosos são constituídos pelas lignanas, derivadas pela condensação oxidativa de álcoois cinâmicos entre si ou com ácidos cinâmicos, e pelas neolignanas, derivadas pela condensação oxidativa de alifenóis e de propenilfenóis entre si ou cruzada. A química das lignanas é conhecida desde longa data. A química das neolignanas começou a ficar conhecida apenas recentemente. A revisão presente cons-

titui uma tentativa de classificação dos tipos estruturais neolignânicos com base na racionalização de sua biossíntese através de mecanismos de acoplamento oxidativo de fenóis envolvendo oxidação mono-eletrônica e bielectrônica de precursores. Os radicais fenóxido, *orto* ou *para*, resultantes da primeira destas reações, por acoplamento direto ou cruzado, e os quinonametídeos resultantes da segunda, por interação com um carbanion oriundo de unidade precursora não oxidada (condensação de Michael), formam o grosso dos tipos neolignânicos. Oxidação monoeletrônica também pode ser acompanhada de metoxilação. Os quinonacetais resultantes, por adição de unidades precursoras não oxidadas (Diels-Alder) formam outros tipos neolignânicos. Entre as reações características de neolignanas figuram os rearranjos hidrobenzofurano-biciclo [3.2.1] octânico, hidrobenzofurano-espiro [5.5] undecânico, nico, tetralona-indanônico (pinacol-pinacolônico), do grupo alila no sistema hidrobenzofurânico da

*Trabalho através do qual desejamos testemunhar o sentimento de permanente inspiração derivado do fato de pertencermos ao IQ, USP, instituição que vive em um ambiente de harmonia e esperança na certeza de que aqui perdurará a convicção de que é através do desenvolvimento científico básico próprio, mais do que através da adaptação de tecnologias alheias, que nascerá o Brasil do futuro.

e para a junção dos anéis (Cope, *retro* Claisen, Claisen), além da ciclização dos sistemas 1,4-diarilbutanólico e butanônico em 4-ariltetralinas e tetralonas (Friedel-Crafts), da transposição do sistema 1-aril-3^ohidroxibenziltetraidrofurânico em 4-ariltetralinas (Friedel-Crafts), da abertura do sistema tetralínico em arilbutanóis (*retro* Friedel-Crafts) e da eliminação do grupo alila ou por rearranjo a O-alila e hidrólise ou por oxidação a acila e transposição dienona-fenólico. Esta reatividade bastante diferenciada, junto com a biossíntese e a ocorrência, justifica a consideração de oligômeros de propenil e alifenóis em uma classe particular de lignóides naturais, a classe das neolignanas.

Definições

Lignóides são micromoléculas cujo esqueleto é formado exclusivamente, ou adicionalmente a outros grupos, pelo grupo fenilpropânico $(C_6.C_3)_n$, n sendo restrito a poucas unidades, 1, 2, 3, etc. Sua ocorrência na natureza se limita a plantas vasculares que possuem o tecido enriquecido por ligninas, macromoléculas dotadas de um esqueleto em $(C_6.C_3)_n$, n abrangendo usualmente muitas unidades, de 2 até talvez 5000. A biossíntese tanto dos lignóides como das ligninas envolve os metabolitos primários finais da via metabólica do chiquimato: ácidos cinâmicos \rightarrow álcoois cinâmicos \rightarrow propenilfenóis + alifenóis. A grande maioria dos lignóides pertence aos grupos das lignanas, derivadas pela condensação oxidativa de álcoois cinâmicos entre si ou com ácidos cinâmicos, e das neolignanas, derivadas pela condensação oxidativa de alifenóis e de propenilfenóis entre si ou cruzada. Os carbonos- γ das cadeias em C_3 são, por isto, oxigenados nas lignanas e isentos de oxigenação nas neolignanas. Dímeros naturais em que um dos carbonos- γ das cadeias propílicas é oxidado e outro não é oxidado são extremamente raros e não indicam necessariamente a ocorrência de acoplamento cruzado entre alil- ou propenilfenóis com álcoois cinâmicos ou ácidos cinâmicos. Tais substâncias poderiam ser formadas por oxidação seletiva de uma neolignana ou por redução seletiva de uma lignana.

A designação lignana foi introduzida por Haworth¹ e aplicada a produtos vegetais baseados em esqueletos carbônicos em que duas unidades n-propilbenzênicas $(C_6.C_3)$ são ligadas pelos carbono- β de suas cadeias laterais (C_3) . Por volta dos 1940, quando se publicou esta definição, praticamente todos os bis-fenilpropanóides eram variantes estruturais apenas de esqueletos formados através dessa união β - β' ($\cong 8.8'$). Desde então, no entanto, reconheceu-se a existência de muitos esqueletos adicionais com uniões as mais diversas entre as duas unidades, tomando a antiga definição obsoleta. Em consequência apareceram três propostas sugerindo: 1. de estender a todos os dímeros em $C_6.C_3$ o termo coletivo

lignanas²; 2. de aceitar esta sugestão, exceptuando apenas os p-alilfenóis para os quais se reservaria o nome neolignanas³; ou 3. de manter a definição de Haworth e de chamar os dímeros isentos de ligação $C\beta-C\beta'$ de neolignanas^{4,5}. Apenas a terceira destas alternativas logrou alguma aceitação, agradando aos químicos orgânicos de síntese⁶ que obviamente se preocupam antes de mais nada com características estruturais diferenciadoras. Para o químico de produtos naturais, no entanto, preocupado antes de tudo com correlações ocorrência-estrutura, definições estruturais são menos informativas, além de artificiais. Foi por isto que, por exemplo, no campo dos terpenóides a chamada "regra do isopreno" foi substituída pela "regra biogenética do isopreno"⁷. No campo dos lignóides foi a crescente compreensão da distribuição diferencial de derivados de álcool cinâmico e ácido cinâmico versus derivados de propenilfenóis e alifenóis que evidenciou um certo grau de independência biossintética dos dois grupos de substâncias em (C_6-C_3) , que são por isto convenientemente designados por termos diferentes, conforme explanado no início. Já que a maioria das lignanas de Haworth pertence ao primeiro grupo é este termo mantido para os derivados do acoplamento oxidativo de álcoois cinâmicos e/ou ácidos cinâmicos. O termo neolignanas designa derivados do acoplamento oxidativo de propenilfenóis e de alifenóis^{8,9}.

Lignanas e neolignanas são dímeros oxidativos. Designam-se sesquilignanas e sesqueneolignanas os trímeros e assim por diante, em analogia com a nomenclatura dos terpenóides. Todas estas substâncias são homolignóides, formados com exclusividade por unidades $C_6.C_3$, em oposição aos heterolignóides em cuja biossíntese contribuem ainda outros grupos tais como os flavonóides, levando aos flavonolignóides, ou as xantonas, levando aos xantonolignóides.

Atividade Biológica

Entre os mais importantes grupos de metabolismo secundário vegetal citam-se tradicionalmente os alcalóides, os terpenóides e talvez ainda os flavonóides. Ficou claro apenas em época recente que os lignóides também ocupam um lugar de destaque, pois são de utilidade não só para as plantas que as produzem, como para o homem que as extrai ou sintetiza. Com respeito às plantas terrestres, fitoquímica comparada evidencia que lignóides podem servir como mercadores do processo evolutivo^{10,11} tornando-se razoável supor que desempenham um papel em adaptação ecológica. Não surpreende assim a descoberta, hoje bem documentada¹², que lignanas são acumuladas em madeira como resposta a ferimento mecânico ou a invasão fungal ou bacteriana. Há, outrossim, evidência concreta que inoculação por microorganismos produz um aumento da atividade de peroxidase e de polifenoloxidase de folhas. Este fato foi evidenciado para o

caso da ferrugem do café¹³. Pode se esperar, em consequência, um incremento da biossíntese de lignanas e de ligninas, o que, se comprovado, consubstanciaria a hipótese de que também estas últimas integram o sistema de defesa vegetal contra seus predadores.

Com respeito à utilidade dos lignóides para o homem, obtém-se dos dados das Tabelas 1 a 3 uma idéia da amplitude do seu espectro de ação, mas não do seu impacto em terapêutica moderna. Uma droga derivada de um arbusto do Himalaia, *Podophyllum emodi*, foi utilizada em casos de doenças malignas na Índia por mais de 2 mil anos¹⁴, enquanto preparados da raiz da mandrágora, *P. peltatum*, serviram no tratamento popular de verrugas venéreas na América do Norte por mais de 40 anos¹⁵. Investigando estes usos, Hartwell obteve três lignanas ativas, podofilotoxina (1.1a), α -peltatina (1.1b) e β -peltatina (1.1c), e o "may-apple" é hoje cultivado com fins extrativistas¹⁶. Este sucesso, publicado em 1947¹⁷, foi responsável pela consideração séria de produtos vegetais como anticancerígenos potenciais quando o Cancer Chemotherapy National Service Center, hoje National Cancer Institute, U.S.A., começou a avaliar plantas em escala mundial em 1957¹⁸. Em consequência conhecem-se hoje muitas substâncias anticancerígenas pertencentes a diferentes grupos biossintéticos: terpenóides como monoterpenos (iridoides), sesquiterpenos (germacranolidos, elemanolidos, tricotecanos), diterpenos (triptolidos, taxol, jatrofona, forbois), triterpenóides (quassinóides, maiteninas, cucurbitacinas, witaferinas, cardenolidos); *alcalóides* (pirrolizidinas, isoquinolinas, benzofenantridinas, berberinas, indóis, bisindóis, camptotecina, cefalotaxinas, maitansinoides); *vários* (com lapachol como exemplo conspícuo); e *lignóides*. Apesar de tamanho esforço, devido principalmente a S. Morris Kupchan, vitimado pelo câncer em 19/10/1976, entre muitos milhares de produtos naturais ensaiados pouquíssimos chegaram à fase de experimentação clínica e somente um ou outro está sendo comercializado para uso. Significamente, entre estes há ao lado dos bisindóis vincleucoblastina (VLB) e leurocristina (VCR), os dois mais importantes agentes antitumorais de plantas em uso clínico corrente, dois derivados de podofilotoxina produzidos pela Sandoz¹⁴. Outros dois derivados, os etenil (VM-26) e etilideno (VP-213) β -D-glucosídeos de 4'-desmetil-epipodofilotoxina, são de interesse clínico. VM-26 é ativo contra a doença de Hodgkin e o sarcoma celular do retículo. Ambos mostraram respostas significativas em leucemia monocítica¹⁸. Finalmente vepesido (VP-16-213), mais outro derivado semissintético da podofilotoxina, é manufaturado pela Mead Johnson. Um grama é vendido a hospitais por £ 145.83¹⁵. Vepesido é licenciado para o tratamento de um tipo particular de câncer do pulmão, conhecido como carcinoma bronquial das pequenas células, e de câncer testicular resistente. A droga é descrita como a mais ativa até hoje testada, sendo seus efeitos terapêuticos seme-

lhantes aos da radiação ionizante. Aliás, o ácido nor-diidroguaiarético (Tabela 2, 2.1a), em tempos passados também utilizado em terapia do câncer, foi descrito como o mais poderoso antimetabolito do câncer *in vitro*. A substância possui atividade farmacológica antimicrobiana e bioquímica surpreendentemente variada e serviu durante dezenas de anos como antioxidante adicionado a alimentos¹⁹. Seria altamente desejável prosseguir no esclarecimento de atividade antileucêmica de outras neolignanas já iniciado no Brasil^{20,21,22}.

Para finalizar este relato sobre exemplos práticos do uso de lignóides cabe mencionar as flavonolignanas (Tabela 3) silibina (3.1), silidianina (3.2) e silicristina (3.3) conhecidas sob o nome coletivo de silimarina, constituintes do cardo de leite (*Silybum marianum*). Até recentemente se admitiu quase como dogma que não havia e que não poderia haver qualquer tratamento farmacológico de doenças do fígado. As únicas drogas usadas eram corticoesteróides e agentes imunossupressivos, às vezes em alta dosagem. Agora, no entanto, existe a silimarina objeto de patente da firma Dr. Madaus & Co., com uma influência quase específica sobre o parênquima do fígado²³. A silimarina antagoniza os efeitos tóxicos das hepatotoxinas, estabilizando a membrana e ativando a síntese protéica. Constitui a única salvação conhecida contra intoxicação pelo fungo mortífero *Amanita muscaria* e tem aplicação no tratamento das hepatites e da cirrose do fígado.

Essas são as impressionantes conquistas passadas dos lignóides no mercado dos produtos terapêuticos. Implícito nas Tabelas 1 e 3, porém, também há esperanças de descobertas futuras *via* pistas da medicina popular. Para citar apenas um exemplo: A comissão de seleção de plantas brasileiras que mereceriam um estudo de aproveitamento farmacológico, instituída pela Central de Medicamentos, escolheu entre 21 espécies, que a ela pareciam mais promissoras, o abacateiro, *Persea americana* (Lauraceae), e o quebra-pedra, *Phyllanthus niruri* (Euphorbiaceae), por sua propalada ação diurética²⁴ e/ou antilítica²⁵. Acontece que as espécies da família Lauraceae figuram entre as mais importantes fontes de neolignanas⁸ e no quebra-pedra já foram localizadas seis lignanas (Esquema 4)¹⁸. Como hipótese de trabalho pode-se assim sugerir que a atividade biológica destas plantas de uso tradicional em medicina popular, seja devida a lignóides, o que, evidentemente, necessita de investigação.

De importância, possivelmente até maior do que tudo isto, é o isolamento de lignanas de animais, inclusive de seres humanos²⁶⁻²⁸ que levou à sugestão que tais substâncias sejam exemplos de um novo tipo de hormônio de controle de crescimento celular⁶.

Ocorrência

Como já indicado no início, as lignanas, como as ligninas, têm sua biossíntese estribada em álcoois cinâmicos. Como visto, lignanas acompanham ligninas em todas as plantas vasculares, Pteridophyta, Gymnospermae e Angiospermae. Este fato fica patente mesmo examinando apenas a distribuição daquela minúscula fração de moléculas lignânicas que possui atividade biológica comprovada (Tabela 1) e encontra-se amplamente documentado^{2,9,30}. Já neolignanas são de ocorrência muito mais restrita. A maior parte das neolignanas de atividade biológica comprovada (Tabela 2) se encontra nos taxonas aparentados Magnoliiflorae e Piperales da divisão Angiospermae, *sensu* Dahlgren³¹. Esta constatação, de novo baseada na diminuta amostragem de substâncias de atividade biológica comprovada, também recebe apoio através da consideração de todas as neolignanas conhecidas^{2,9,32}. Isto não significa, no entanto, que neolignanas sejam restritas a esses taxons. De fato, já foram isoladas de Rutiflorae (Tabela 2, Zyg 1-5, Kra 1) e até de uma espécie de Lamiiiflorae (família Verbenaceae)³³.

Trabalhos realizados

As considerações precedentes ilustram o fabuloso interesse prático dos lignóides dos pontos de vista ecológico (resistência das plantas a patógenos e herbívoros), da atividade biológica (terapêutica animal e humana) e da biossistemática (classificação evolutiva vegetal). O Brasil é a região mais adequada do mundo para realizar as promessas inerentes ao assunto, pois a Amazônia possui o maior acervo em espécies arbóreas, primitivas de Angiospermae que acumulam neolignanas.

Nossos trabalhos sobre lignóides de fato se referem principalmente a árvores da Amazônia e incluem investigações sobre alguns monômeros^{4,34-41}, inclusive o nitrofeniletano⁴, vários heterolignóides, entre os quais a primeira xantonolignana⁴² e a primeira cumarinoneolignana⁴³, e algumas lignanas⁴⁴, entre as quais a própria podofilotoxina⁴⁵. O interesse mais amplo, no entanto, girou em torno do tema das neolignanas, como demonstra uma revisão anterior publicada em 1978⁵, e é posto em evidência mais uma vez pela revisão presente. Por economia de espaço assinalamos aqui trabalhos originais já registrados na revisão anterior simplesmente pela referência 8.

Biossíntese e Reatividade

Os grupos arila (Ar) de propenilfenóis (5.1) e alilfenóis (5.2), as duas classes de precursores que geram todos os tipos neolignânicos, são comumente substituídos por

grupos 4-OH, 4-OH-3-OMe, 3,4-diOMe, 3,4-O₂CH₂, 2,4-diOH, 4-OH-2-OMe, 4-OH-3,5-diOMe, 3-OH-4,5-diOMe, 3,4,5-triOMe, 3,4-O₂CH₂-5-OMe e 2,4,5-triOMe. Os esquemas na sua maioria indicam apenas oxigenação em C-4 a fim de permanecer tão gerais que possível. De fato, desconhecem-se neolignanas isentas de 4-oxi-grupo, uma boa indicação em favor dos mecanismos oxidativos propostos para a sua biossíntese. Esses caracterizam vários caminhos. O mais comum exige inicialmente a oxidação monoelectrônica de propenil e alilfenóis. Acoplamento 8.8', 8.1', 8.3', 3.0.4', 2.0.3' e 8.0.4' de radicais leva subsequentemente a sete esqueletos neolignânicos fundamentais. Um outro caminho exige inicialmente a oxidação bielectrônica de um alifenol. Condensação 7.1' e 9.9' de Michael de uma unidade alilfenólica adicional com o produto de oxidação leva a dois outros esqueletos neolignânicos fundamentais. Mais outro caminho requer inicialmente a metoxilação oxidativa de um alifenol. Adição 1.5', 2.2' de Diels-Alder de duas dessas unidades ou adição 8.5', 9.2' de Diels-Alder de um alifenol a uma dessas unidades leva a dois outros tipos de esqueletos neolignânicos fundamentais. Todos esses onze tipos são eventualmente sujeitos a ciclizações e rearranjos intramoleculares secundários. Finalmente cicloadição 7.7', 8.8' direta de duas unidades propenilfenólicas leva a um décimosegundo tipo fundamental de esqueleto neolignânico.

Aspectos configuracionais desempenham um papel de grande importância em química e bioquímica de neolignanas. Com algumas excessões (tipos 7.4, 7.18, 8.8, 15.4, 16.2, 16.4, 16.5, 19.1, 18.2, 19.3, 19.5, 21.5) neolignanas incorporam centros assimétricos. Muitas possuem quatro e algumas até cinco (10.1, 12.1, 18.3), seis (12.3, 14.1, 22.5) e dez (22.6) carbonos quirais uma situação situação sem paralelo considerando o caráter sp² de 16 dos 18 átomos de carbono das duas unidades precursoras! De novo, em benefício da generalidade do tratamento, pouca atenção se presta a aspectos estéricos na presente revisão. O assunto é coberto na maior parte dos trabalhos sobre o isolamento e a determinação estrutural de cada substância (ver referência dos esquemas) e de uma forma geral em várias publicações^{4,6-50}. Conformação e configuração de algumas neolignanas foram esclarecidas por difração de raios X⁵¹⁻⁵⁴.

8.8' - Neolignanas

8.8' - Neolignanas aparentando originar-se pelo acoplamento cruzado de radicais derivados de propenilfenol e álcool cinâmico são muito raros. Os poucos representantes conhecidos (ver Esquema 6 para a sua transformação em tetralinas) poderiam alternativamente serem formados pela oxidação de um dos carbonos γ de bispropenilfenóis.

A biogênese de 8.8'-neolignanas envolve comumente acoplamento de dois radicais derivados de propenilfenol (Esquema 7) formando-se um intermediário que sofre transformações em quatro direções principais; a adição de um ou dois ions hidreto dando tipos dibenzilbutânicos (7.1, 7.2), a adição de ion hidroxila dando o tipo tetraidrofurânico (7.3), a adição de hidreto e hidroxila dando o tipo benzilidroxibutânico (7.5) e a adição de duas hidroxilas dando o tipo diidroxibenzilbutânico (7.7). Os carbinóis 7.5 e 7.7, assim como os seus produtos de oxidação 7.6, 7.8 e 7.9 são precursores potenciais de tipos tetralínicos (7.10-7.12) e tetralônicos (7.13, 7.14). A condensação Friedel-Crafts dos precursores presuntivos que de fato ocorrem na natureza, em tais derivados foi conseguida *in vitro* em presença de um traço de ácido à temperatura ambiente⁵⁵. Pode consequentemente ser questionado quantos dos furanos e das tetralinas registrados na literatura são produtos naturais autênticos. De fato, pelo menos o tobaeno (tipo 7.16) foi suposto ser artefato de isolamento⁵⁶. A alteração da composição química de um organismo *post mortem*, durante a elaboração e o fracionamento de extrato, constitui um problema mais sério do que geralmente se admite. Mesmo se ensaiada, é a distinção entre um produto natural e um artefato um problema experimental difícil. Pelo menos algumas neolignanas do tipo tetralínico são, no entanto, seguramente produtos naturais. Isto fica demonstrado pela sua coocorrência com o diarildimetilbutanol 7.15, evidentemente o produto de biodegradação de uma tetralina. A reação de retro Friedel-Crafts, necessária para a abertura de uma ligação C-C não seria antecipada de ocorrer sob condições existentes durante a separação de substância do material vegetal.

Ambos os grupos metínicos de 4-hidroxitetralonas (7.12=8.1) são suscetíveis a oxidação. Em verdade, porém, somente substâncias com hidroxilas em α à carbonila (8.2) e seus produtos de desidratação (8.3, 8.4) foram isolados. A 2,3,4-tetraidroxitetralona 8.5, no entanto, deve existir, mesmo que apenas transitoriamente, dando acesso através de rearranjos pinacol-pinacolônicos às indanonas 8.6, 8.7 e 8.8, aparentemente naturais. O único grupo adicional de indanonas de plantas é de origem sesquiterpênica e ocorre em samambaias⁵⁷.

O fechamento do sistema anelar tetralínico (7.3→7.5, 7.4→7.6) ou tetralônico (7.9, 7.11, 7.10, 7.12) depende da existência de um oxi-grupo em *para* à nova ligação C-C a ser formada. Ligações adicionais em sistemas 8.8' podem ser formadas por mecanismos oxidativos, o resultado dos quais dependerá da localização das hidroxilas livres (Esquema 9). A reatividade de representantes do grupo dibenzociclo-octânico, ao qual também levam várias rotas sintéticas^{58,59}, é dependente de sua conformação⁶⁰.

As funções oxigenadas responsáveis pela formação secundária de ligações situam-se, em todos os casos até

agora examinados, em *para* ou eventualmente em *meta* com respeito à posição na qual o grupo em C₃ se insere no anel aromático do precursor. Se este sustenta adicionalmente uma hidroxila em *orto*, pode se formar uma 2.7', 3.0.2', 8.8'-neolignana (10.1). Tão complexo que esse sistema possa parecer, já foi sintetizado por dois processos biomiméticos^{61,62}.

8.1'-Neolignanas

Radicais em C-8 podem também capturar radicais em C-1 (Esquema 11), os últimos evidentemente originários apenas de alifenois. O produto de um acoplamento desse tipo justifica de um lado a existência de neolignanas arilcicloexilpropânicas (11.7, 11.8) e por outro lado ciclizações em neolignanas espiro |5.5|undecânicas (11.1), biciclo |3.2.1|octânicas (11.3) e hidrobenzofurânicas (11.5). Todas três dessas variantes do esqueleto 8.1'-neolignânico ocorrem frequentemente como didesidro derivados (resp. 11.2, 11.4, 11.6). Os éteres enólicos da série 11.3(R¹ = OH, R² = H) são des-O-metilados em contato com um traço de ácido em cetonas e as onze substâncias conhecidas desse tipo poderiam todas ser artefatos de isolamento⁶³. Porosina (12.1), um hexaidrobenzofurano, e burchelina (12.3), um tetraidrobenzofurano, são historicamente relevantes. Remoção fotolítica de uma metoxila do anterior e remoção hidrogenolítica do posterior (Esquema 12) contribuíram significativamente para a elucidação estrutural de toda a classe neolignânica de produtos naturais. Outros aspectos químicos interessantes incluem os rearranjos hidrobenzofurano-biciclo |3.2.1|octânico e hidrobenzofurano-espiro |5.5|undecânico e o rearranjo do grupo alila em neolignanas hidrobenzofurânicas (Esquema 13).

Neolignanas espiro |5.5|undecânicas, biciclo |3.2.1|octânicas e hidrobenzofurânicas coocorrem em plantas. Antecipar-se-ia que catálise ácida devesse promover sempre a transformação dos dois primeiros tipos no último (13.1 → 13.2) que possui um sistema eletrônico conjugado mais extenso. Esta não pode ser no entanto, a única força propulsora, já que as reações inversas também se passam (13.7 → 13.8). A direção do rearranjo é aparentemente determinada pelas estereoquímicas particulares dos centros quirálicos. A conversão catalisada por ácido de neolignanas hidrobenzofurânicas, quantitativamente abundantes e estruturalmente variáveis, em neolignanas espiro |5.5|undecânicas (13.11 → 13.12) é de interesse preparativo. Todas as três variantes estruturais 8.1'-neolignânicas são acessíveis por um processo elegante e original⁶⁴⁻⁶⁷ com ramificação em uma síntese de tropolonas⁶⁸.

8.1'-Neolignanas hidrobenzofurânicas coocorrem em plantas com uma série de substâncias de padrão de oxi-

genação idêntico, mas com o grupo alila transposto para C-5', 0-4' ou C-3' (Esquema 13). Tais produtos deveriam ser formados por rearranjos de Cope (13.2 → 13.3, 13.7 → 13.9), de retro Claisen (13.3 → 13.4, 13.9 → 13.10) e de Claisen (13.4 → 13.5, 13.10 → 13.5) sucessivos. De fato, a mesma série de produtos é acessível por pirólise *in vitro* de 8.1'-neolignanas hidrobenzofurânicas. A sequência explica também a existência de substâncias em C₆.C₃.C₆ (13.6) que, *a priori*, sem considerar a sua coocorrência com neolignanas, poderiam ser confundidas com flavonóides. De fato, melanoxina⁶⁹ e obtusafurano⁷⁰ dois diidrofuranos que até possuem o mesmo padrão de substituição formulados para a neolignana 13.6, pertencem certamente a essa classe de metabolitos secundários, já que coocorrem com neoflavonóides em *Dalbergia* (Fabaceae). Finalmente, é provavelmente o produto de acoplamento direto de 8.1'-radicais (Esquema 11) que gera, por adição de hidreto, 13.13. Tal intermediário é necessário para explicar, de novo por rearranjos de Cope e de retro Claisen sucessivos, a biossíntese de substâncias possuindo o tipo estrutural 13.14.

8.3'-Neolignanas

As substâncias formadas por um rearranjo de Cope de neolignanas hidrobenzofurânicas do tipo 8.1' (13.3, 13.9) possuem o mesmo esqueleto carbônico que as neolignanas hidrobenzofurânicas formadas por acoplamento 8.3' direto. Esse poderia envolver a interação de radicais derivados de alilfenóis com radicais derivados de propenilfenóis (Esquemas 14, 15) [ou muito mais raramente com um radical derivado de álcool cinâmico (Esquema 15)], e de dois radicais derivados de propenilfenóis (Esquema 16). Tais 8.3'-neolignanas também sofrem o rearranjo hidrobenzofurano-biciclo |3.2.1|octânico por tratamento com ácido (Esquema 17). Um destes produtos de reação *in vitro* é 17.4. Significativamente o grupo neolignânico representado por esta estrutura coocorre na natureza com 17.5, que assim poderia funcionar como o seu precursor biológico.

Uma distinção clara entre neolignanas derivadas por acoplamento 8.1' de neolignanas derivadas por acoplamento 8.3' é possível pela análise de seus padrões de oxigenação. Tais padrões são também aduzidos como evidência para a suposição que as neolignanas singulares representadas por 18.1 não pertencem o tipo 8.1', como o seu esqueleto parece sugerir, mas são formadas por acoplamento 8.3' direto seguido por rearranjo (Esquema 18). Curiosamente, tratamento de substâncias do grupo representado por 18.1 com um traço de ácido em metanol produz, além de dois cetais (18.3, 18.4), o rearranjo inverso (→18.2) através do qual o grupo alila volta à sua localização original.

Assuntos interessantes respectivos a 8.3'-neolignanas diidrobenzofurânicas e benzofurânicas referem a rotas

sintéticas envolvendo um rearranjo de Claisen anormal⁷¹ ou oxidação anódica⁶² levando ao anterior (16.1) e encurtamento biodegradativo do grupo propenila (16.2 → 16.4)⁷² ou eliminação do grupo metila (16.2 → 16.5)⁷³ do último.

3.3', 3.0.4'- e 2.0.3'-Neolignanas

A neolignana bifenilica 19.1 (R = OMe) coocorre naturalmente com o éter bifenílico 19.2 (R = OMe) isomérico, evidência da origem radicalar de ambos os grupos neolignânicos (Esquema 19).

Além de hidrogenólise (12.3 → 12.4) e de rearranjo retro-Claisen seguido por troca de hidrogênio ou hidrólise (13.3 → 13.4 → 13.6) um outro mecanismo justifica a eliminação de uma unidade em C₃ em neolignanas. A coocorrência do derivado bifenílico 19.5 com 19.1 (R = H) e 19.2 sugere que oxidação a 19.3 deve preceder uma eliminação dienona-fenólica.

Acuminatina, à qual se atribuiu originalmente uma estrutura bifenilica, foi recentemente demonstrado pertencer ao tipo das 8.3'-neolignanas tetraidrobenzofurânicas (16.1)⁷⁴.

Hidroxilação de propenilfenóis em C-2 foi visto promover ciclização secundária em 2.7',8.8'-neolignanas (Esquema 12). Uma hidroxila em C-2 também pode causar acoplamento primário levando a 2.0.3'-neolignanas (19.6) por um processo mecanisticamente análogo ao acoplamento 3.0.4' em 19.2.

8.0.4'-Neolignanas

8.0.4'-Neolignanas existem sob forma de β-ariloxi-arilpropanos (20.1, 20.2, 20.3, 20.6, 20.7, R = H ou OH) e como benzodioxanos (20.4, 20.5, 20.8) com cadeias laterais propenilicas ou alilicas. Substâncias de ambas as séries são acessíveis por síntese^{8,62,75}.

7.1'- e 9.9'-Neolignanas

A racionalização satisfatória da biossíntese de neolignanas tendo sido alcançada, surpreende que neolignanas hexaidro e tetraidrobenzofurânicas com os grupos arila e metila em posições trocadas (resp. 21.1, 21.2) também existem na natureza. Tal situação torna evidentemente difícil o rearranjo no sistema biciclo |3.2.1|octânico, mas não impede os rearranjos de Cope (21.2 → 21.3) e *retro* Claisen (21.3 → 21.4) do grupo alila, como fica demonstrado pela estrutura dos produtos isolados.

A surpresa que acompanhou a descoberta de tais produtos é devida ao fato que o sistema 7.1', 8.0.2'-neolignânico não pode ser formado pelo mecanismo de oxidação monoelétrica de duas unidades precursoras hipotéticas, postulado unificador da biogênese de todos os esqueletos previamente encontrados. Para explicar a novidade é necessário agora admitir também a oxidação bielectrônica de uma unidade precursora e sua

condensação de Michael com uma outra unidade precursora inalterada (Esquema 21).

A biossíntese de uma 9,9'-neolignana singular (21.5) poderia envolver uma rota mecanisticamente idêntica.

1.5'-, 2.2'- e 8.5', 9.2'-Neolignanas

Enquanto todos os processos biossintéticos levando às neolignanas examinadas até aqui foram racionalizados considerando inicialmente passos oxidativos envolvendo a abstração de átomos de hidrogênio, metoxilação oxidativa do alilfenol 22.1 precisa ser responsabilizada pela iniciação do processo levando às neolignanas do tipo da anatonina. Adições Diels-Alder do precursor (22.1, como dienófilo) e o produto de oxidação (22.3, como dieno) ou de uma unidade do produto de oxidação (22.2, como dienófilo) e um outro (22.3, como dieno) assim formam respectivamente as substâncias 22.4 ou 22.5 e 22.6. A biossíntese da sesquineolignana 22.7 emprega ambas as modalidades de adição. Sínteses biomiméticas, baseadas na oxidação anódica de 22.1 em metanol, levaram a asatona e a neolignana relacionada^{6,7,6}.

7.7', 8.8'-Neolignanas

Neolignanas do tipo de asatona (22.4 - 22.7) foram isoladas até o presente apenas de Aristolochiaceae. O tipo diarildimetilciclobutânico (22.8), que também é formado por cicloadição, mesmo que sem oxidação prévia dos precursores, aqui propenilfenóis, parece menos restrito. Já foi encontrado não apenas em Aristolochia-

ceae e Magnoliaceae, onde ocorre ao lado de neolignanas comuns formadas pelo acoplamento oxidativo (respectivamente os tipos 16.1 e 7.17), mas também em Araceae (Monocotyledoneae), onde ainda não se detectaram outras neolignanas.

Neolignanas Oligoméricas

Muitas neolignanas são difíceis de cristalizar e o seu isolamento de extratos vegetais é muito trabalhoso. É possível, conseqüentemente, que tenham muitas vezes passado despercebidas durante o fracionamento dos extratos e que as substâncias descritas na presente revisão sejam apenas representativas de uma numerosa classe de produtos naturais. Neste sentido é notável que a maioria das neolignanas conhecidas não sustenta hidroxilas fenólicas livres. Já que, no entanto, tais grupos são um pré-requisito para a reação de acoplamento oxidativo que inicia o seu processo biossintético, a eterificação precisa ser necessariamente um passo ulterior do processo. Isto determina a existência, mesmo que apenas transitória, de neolignanas fenólicas, substratos potenciais para reações de oligomerização oxidativas. Uma busca por oligômeros naturais de propenil- e alilfenóis nas massas viscosas que formam a maior parte dos extrativos de madeiras tropicais seria por isto altamente promissora. De fato, sesquineolignanas (7.3 um grupo Ar substituído por 4-O-CHMeCH(OH)Ar; 22.7) e dineolignanas (7.3 ambos os grupos Ar substituídos por 4-O-CHMeCH(OH)Ar; 21.6) já foram encontradas.

Tabela 1. Algumas lignanas de atividade biológica comprovada (revisão abrangente: ver ref.⁷⁷) As letras indicam o tipo de neoplasma contra o qual a substância atua.

LIGNANAS	FÓRMULAS	ATIVIDADES	OCORRÊNCIA	REFS.
podofilotoxina	1.1a	antimitótico antineoplásico	Ber 2,3 Cup 1,2	78-80
α-peltatina	1.1b	PS, WA, KB	Lin 1	78-79
β-peltatina	1.1c	PS, LE, KB PS, WA, KB	Ber 1,3 Lin 1	
justicidina-A	1.2a	ictiotóxico	Aca 1	81
justicidina-B	1.2b	ictiotóxico	Aca 1	82
esteganacina	1.3a	antileucêmico anti-carcinoma da nasofaringe PS, KB	Ara 1	
esteganagina	1.3b	KB	Ara 1	83
esteganona	1.3c	KB	Ara 1	
	1.4	inibidor de germinação	Poa 1	84
sesamina	1.5a	sinérgico de inseticidas	Ped 1	
cobusina	1.5b	inibidor de crescimento de <i>Bombyx mori</i>	Mag 1	85
cubebina	1.6	antissético urinário	Pip 1	86
hordatina	1.7	antifúngico	Poa 2	87

Tabela 2. Neolignanas de atividade biológica comprovada.

NEOLIGNANAS	FÓRMULAS	ATIVIDADES	OCORRÊNCIAS	REFS.
ácido diidroguaiarético	2.1a	antissifilítico	Zyg 1	88
		antimicrobiano		89
ácido nordiidroguaiarético	2.1b	antioxidante	Zyg 2-5	90
		inibidor de oxidases		91,92,93
		antitumoral		91
		antifúngico		94
norisoguaiacina	2.2	antimicrobiano	Zyg 3	19,89
		inibidor de oxidases		95
otobaina	2.3	antifúngico	Myr 1	96
esquizandrina	2.4a	psicotrópico	Sch 2	97
esquizandrol	2.4b			98,99
desoxiesquizandrina	2.4c	anti-hepatotóxico		
ν-esquizandrina	2.4d			
gomisina-A	2.5a			100,101
gomisina-J	2.5b	anti-pirético		
cadsurina	2.5c	estimulante	Sch 1	102
cadsurarina	2.6a	do SNC		
esquizanterina-A	2.6b		Sch 2	103,104
esquizanterina-B	2.6c	anti-hepatotóxico		
esquizanterina-C	2.6d			
esquizanterina-D	2.6e			
licarina-A	2.7a	citotóxico	Lau 2	105
rataniafenol II	2.7b	filtrante de UV	Kra 1	73
		antialimentar de	Pip 2	106
		<i>Spodoptera litura</i>		
piperenona	2.8			
megafona	2.9a	citotóxico	Lau 1	107
acetato de megafona	2.9b			
acetato de megafilona	2.9c			
surinamensina	2.10	cercaricido	Myr 3	108
extrato contendo a substância	2.11	narcótico	Myr 2	109
magnolol	2.12a	sedativo	Mag 2,3	19
könokiol	2.12b	relaxante muscular		110
nanassantina-A	7.3	neuroléptico	Sau 1	111
asatona	22.5	antileucêmico	Ari 2,3	76

* Ambos os grupos Ar substituídos por 4-O-CHMeCH(OH)Ar

Tabela 3. Heterolignóides de atividade biológica comprovada.

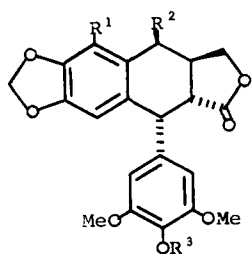
HETEROLIGNÓIDES	FÓRMULAS	ATIVIDADES	OCORRÊNCIAS	REFS.
sibilina	3.1	ativadores	Ast 1	23
silidianina	3.2	de síntese		
silicristina	3.3	protéica		

Tabelas 1 a 3. Glossário de ocorrências.

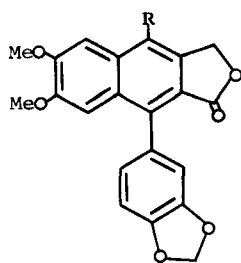
Acanthaceae: 1 *Justicia hayatai*. *Apiaceae*: 1 *Stegana-taenia araliacea*, *Aristolochiaceae*: 1 *Asarum canadense*, 2 *A. taitoense*, 3 *Heterotropa takaoi*. *Asteraceae*: 1 *Sylibum marianum*. *Berberidaceae*: 1 *Dophylleia cymosa*, 2 *Podophyllum emodi*, 3 *P. peltatum*. *Cupressaceae*: *Juniperus chinensis*, 2 *J. virginiana*. *Krameriaceae*: 1 *Krameria triandra*. *Lauraceae*: 1 *Aniba megaphylla*, 2 *Nectandra*

rigida. *Linaceae*: 1 *Linum album*. *Magnoliaceae*: 1 *Magnolia kobus*, 2 *M. officinale*, 3 *M. obovata*. *Myristicaceae*: 1 *Dialyanthera otoba*, 2 *Myristica fragrans*, 3 *Virola surinamensis*. *Pedaliaceae*: 1 *Sesamum* spp. *Piperaceae*: 1 *Piper cubeba*, 2 *P. futokadzura*. *Poaceae*: 1 *Aegilops ovata*, 2 *Hordeum vulgare*. *Saururaceae*: 1 *Saururus cernuus*. *Schizandraceae*: 1 *Kadsura japonica*, 2 *Schizandra chinensis*. *Zygophyllaceae*: 1 *Guaiacum officinale*, 2 *Larrea cuneifolia*, 3 *L. divaricata*, 4 *L. nitida*, 5 *L. tridantata*.

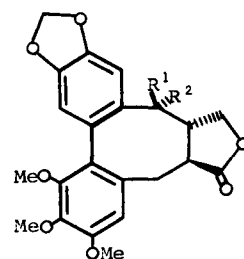
ESQUEMA 1



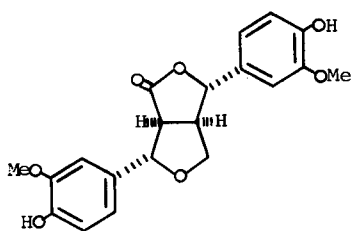
1.1



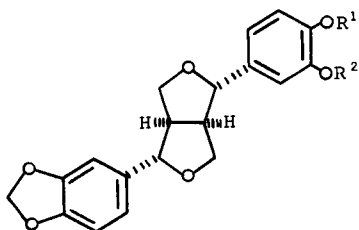
1.2



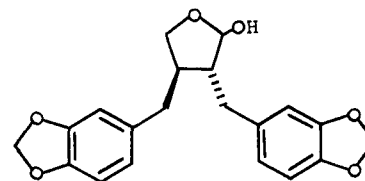
1.3



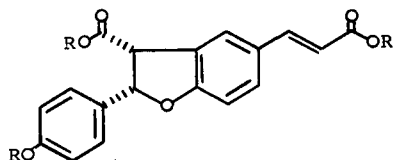
1.4



1.5

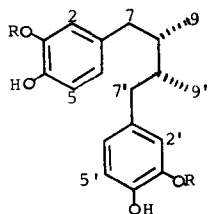


1.6

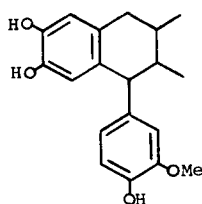


1.7

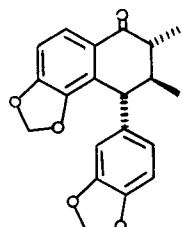
ESQUEMA 2



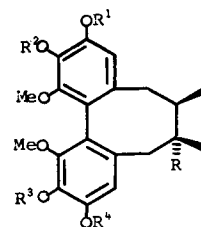
2.1



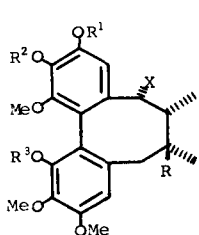
2.2



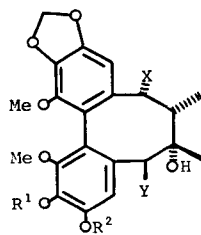
2.3



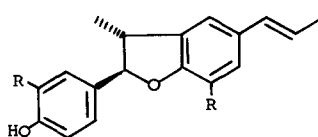
2.4



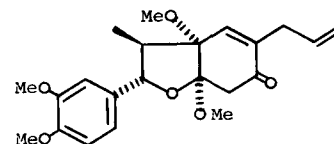
2.5



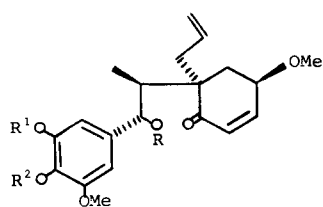
2.6



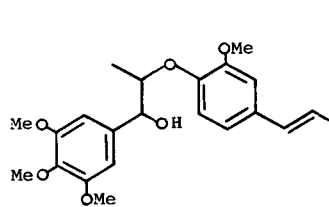
2.7



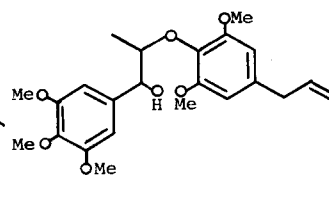
2.8



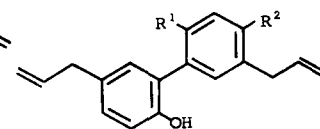
2.9



2.10

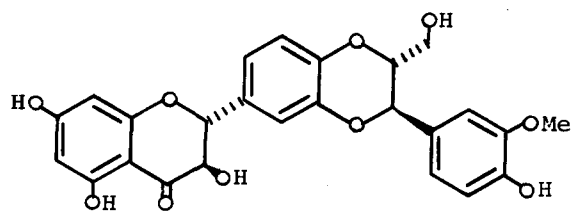


2.11

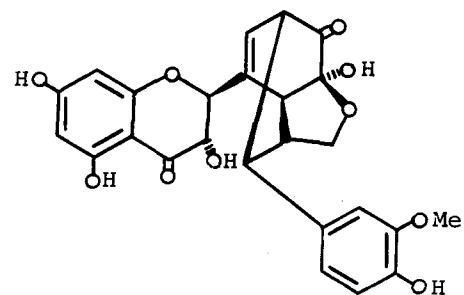


2.12

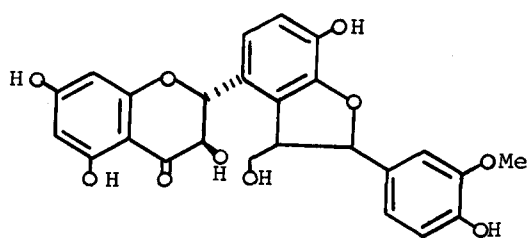
ESQUEMA 3



3.1

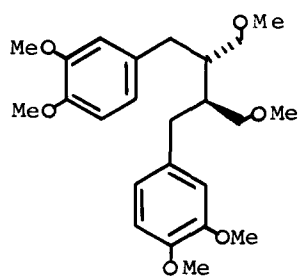


3.2

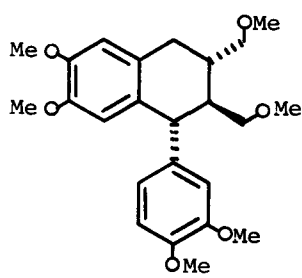


3.3

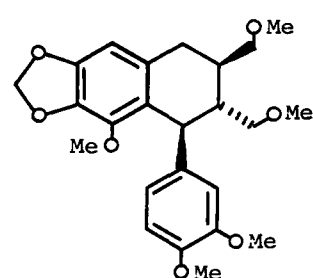
ESQUEMA 4



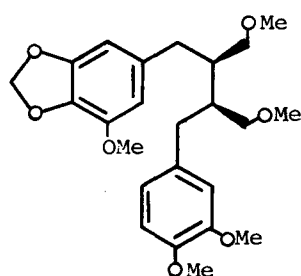
4.1



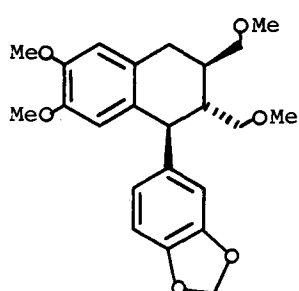
4.2



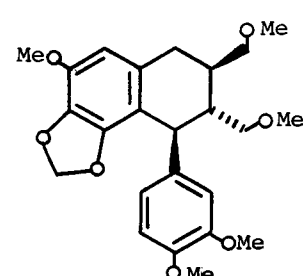
4.3



4.4

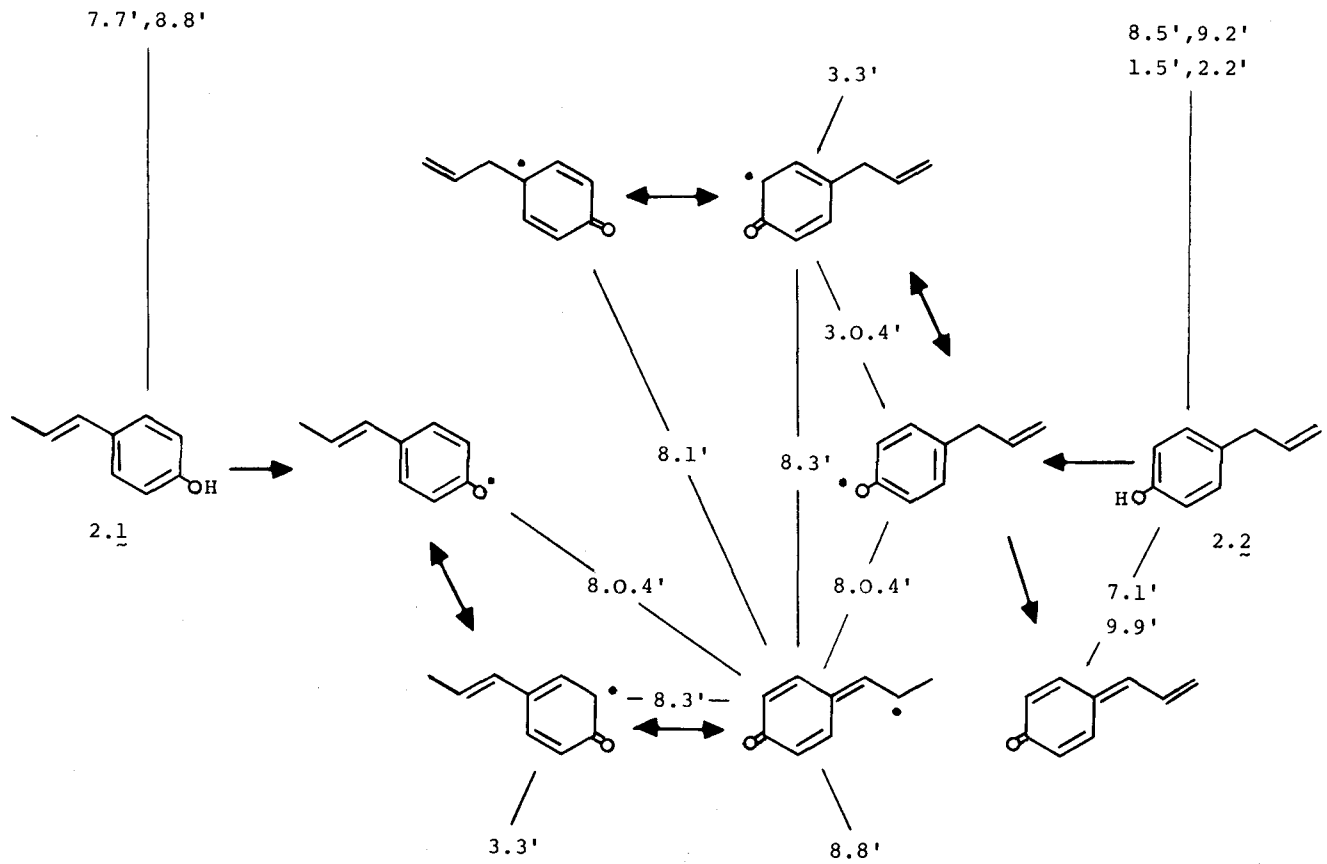


4.5

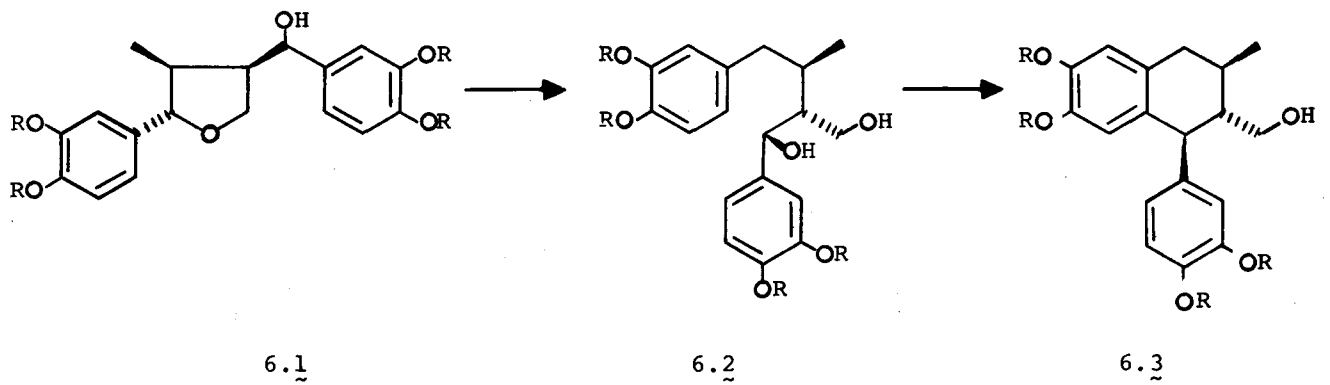


4.6

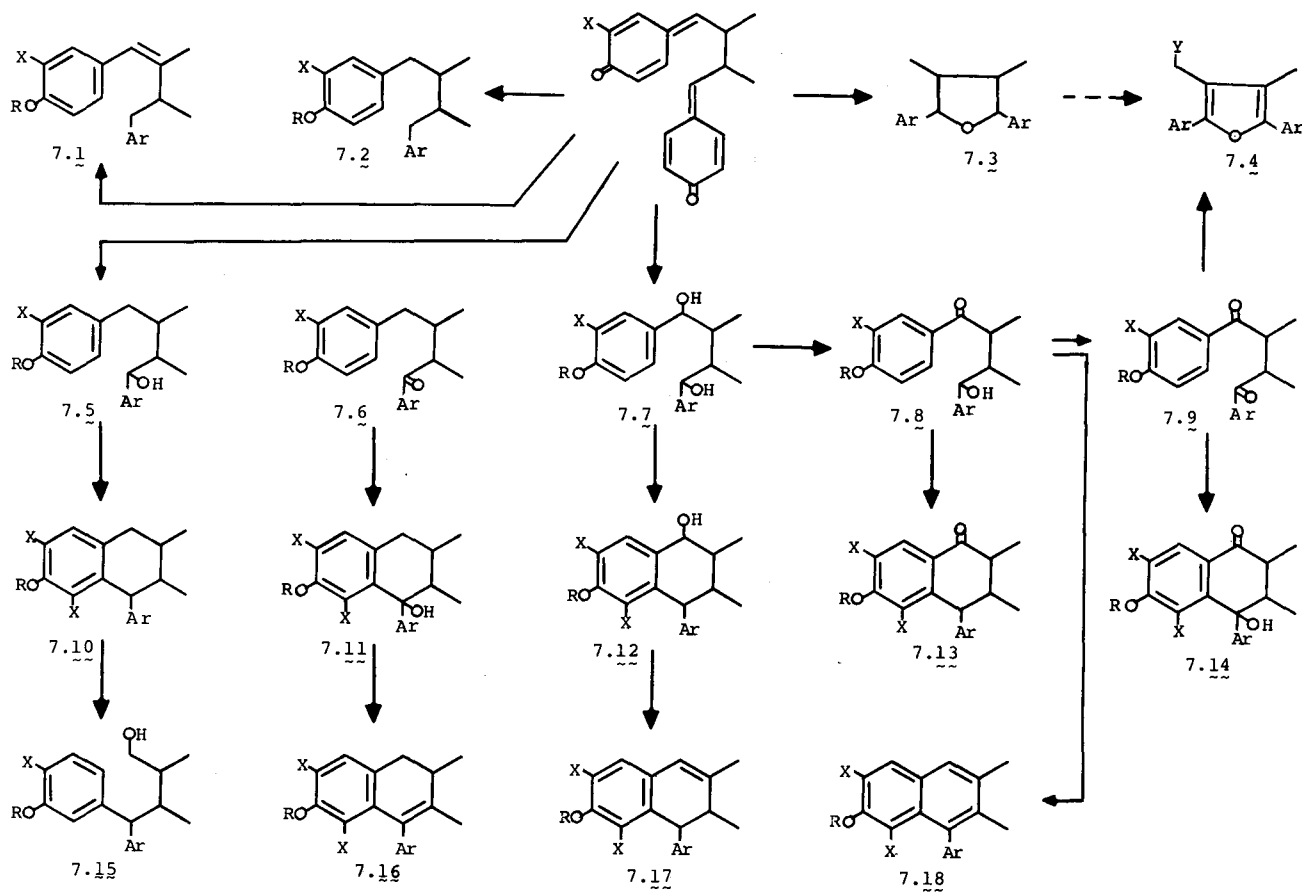
ESQUEMA 5



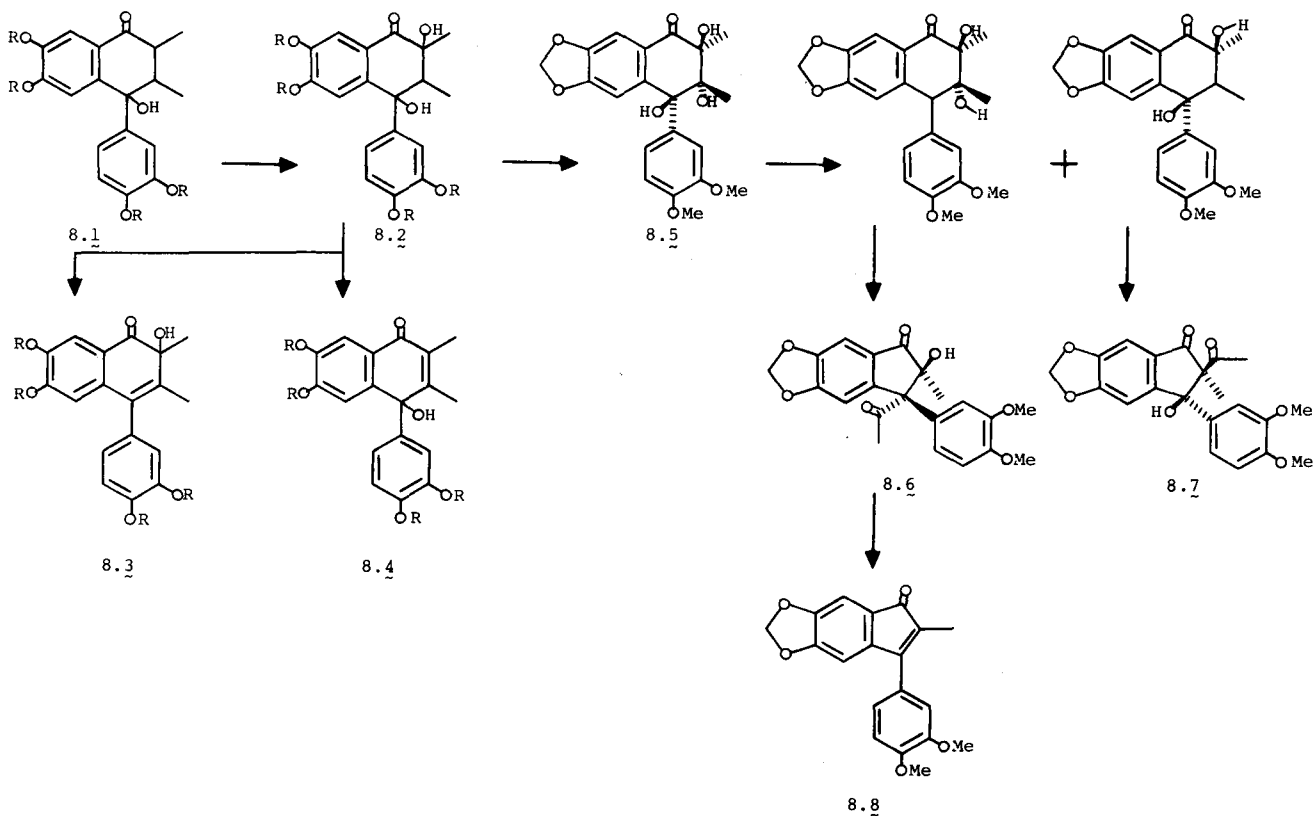
ESQUEMA 6



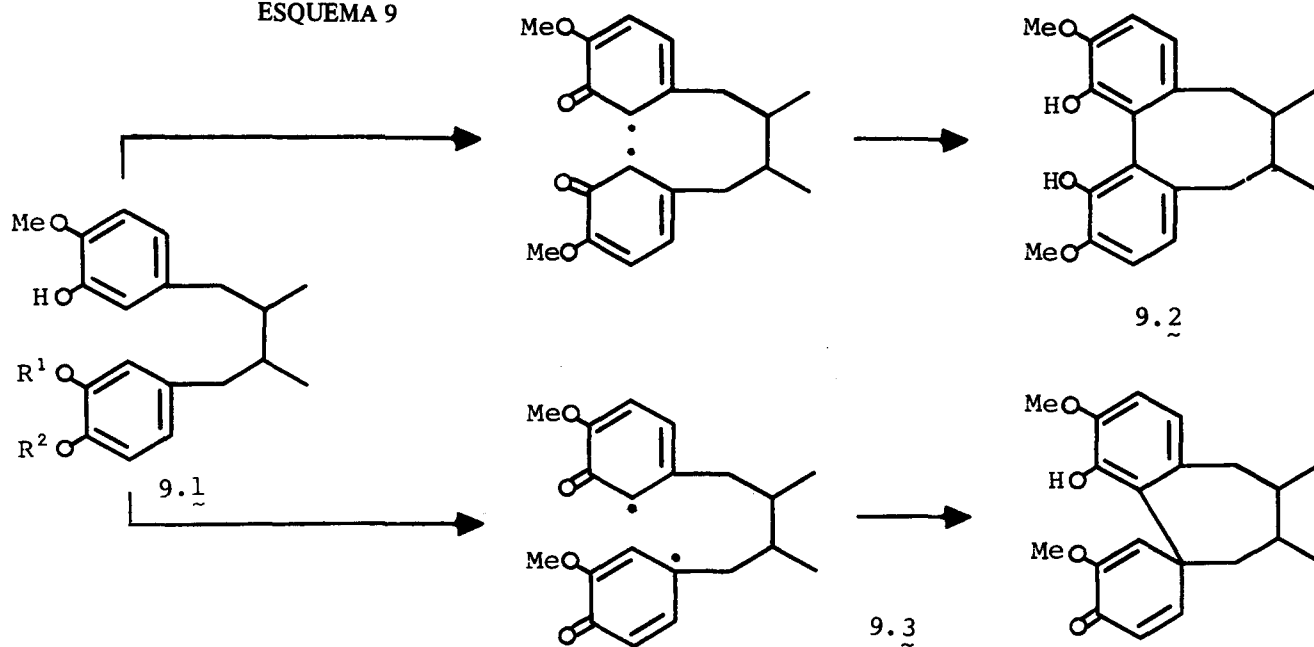
ESQUEMA 7



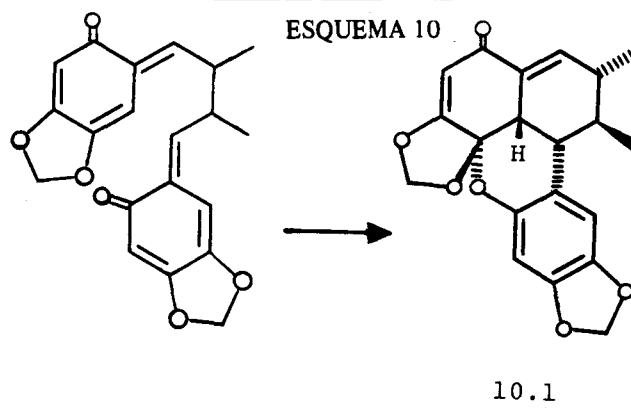
ESQUEMA 8



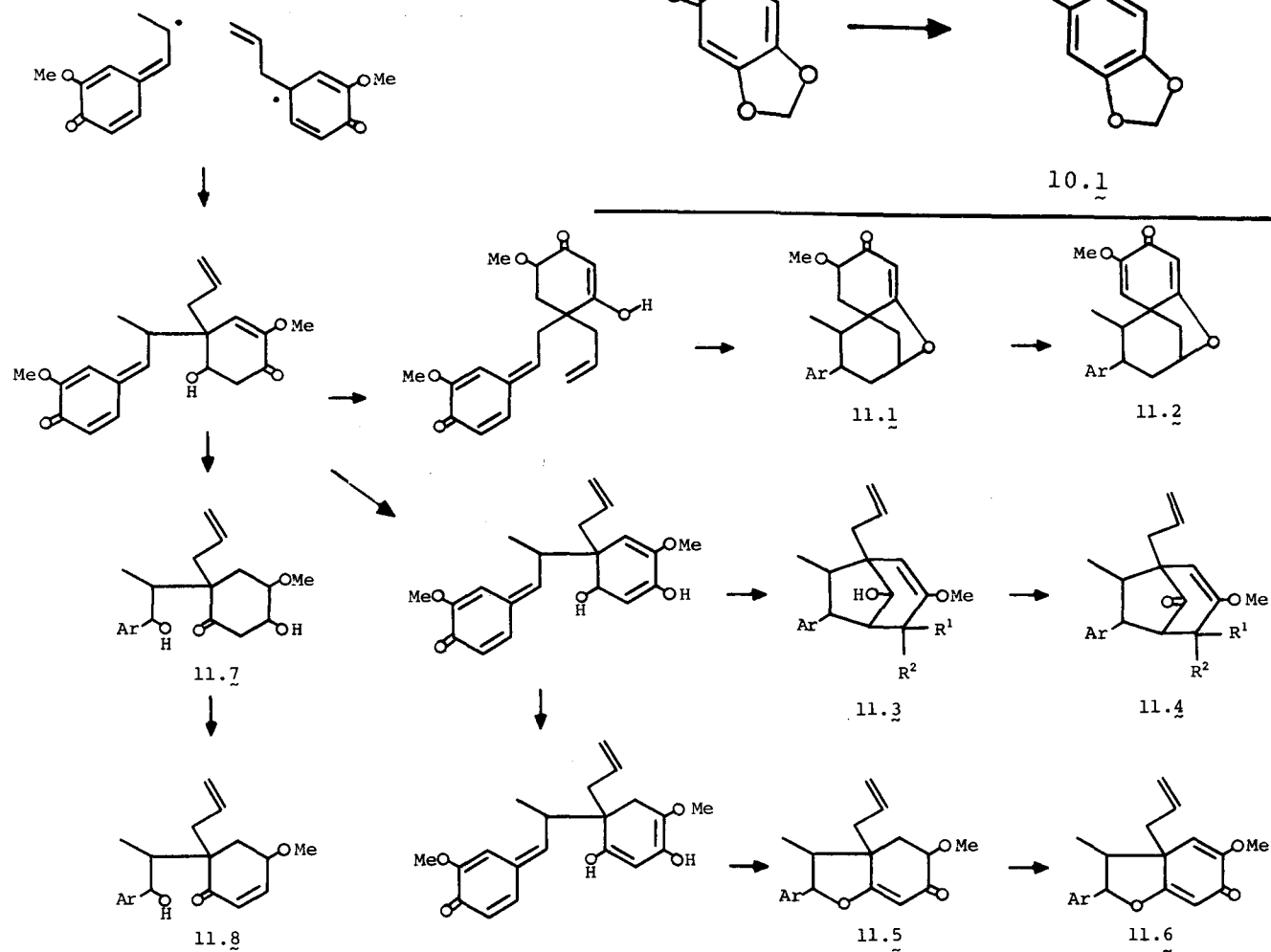
ESQUEMA 9



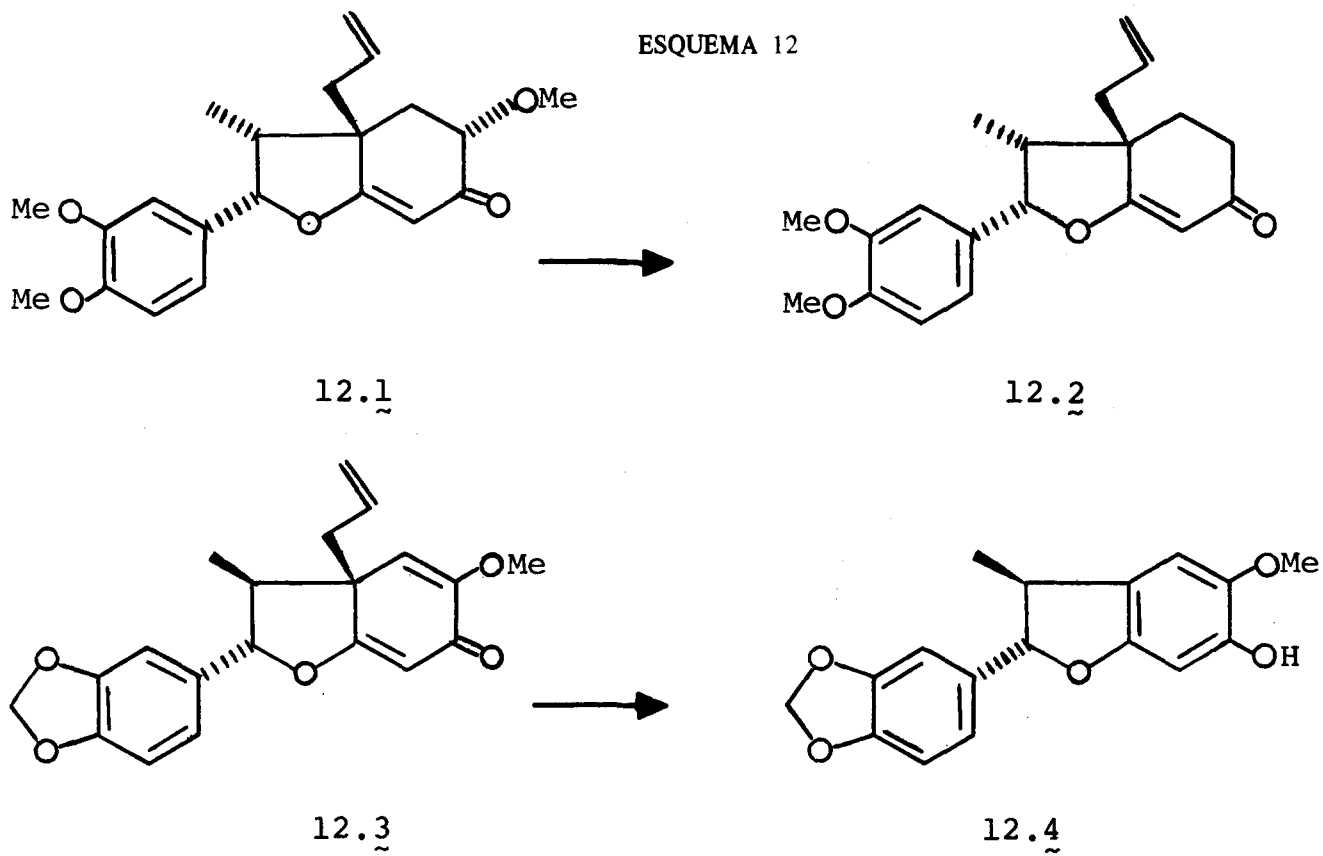
ESQUEMA 10



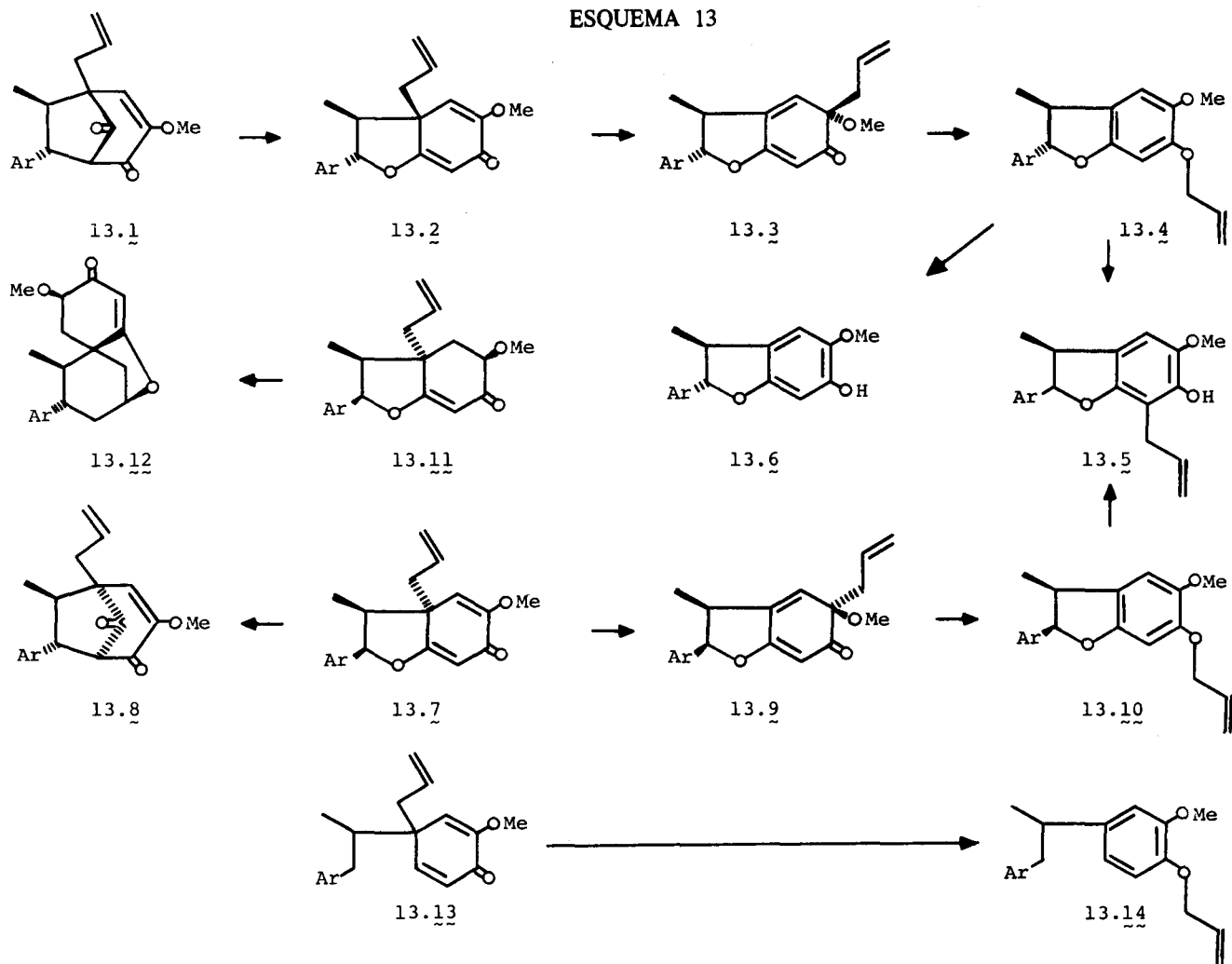
ESQUEMA 11



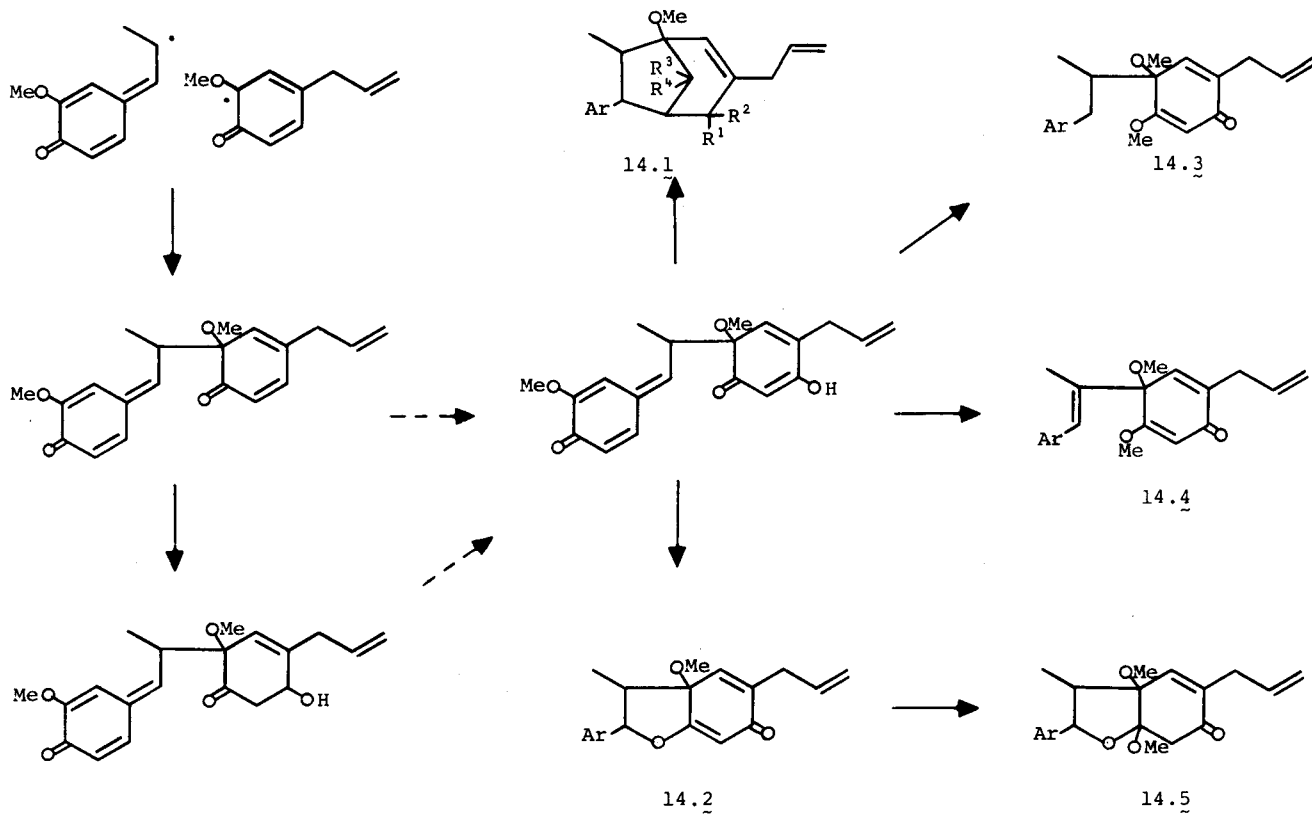
ESQUEMA 12



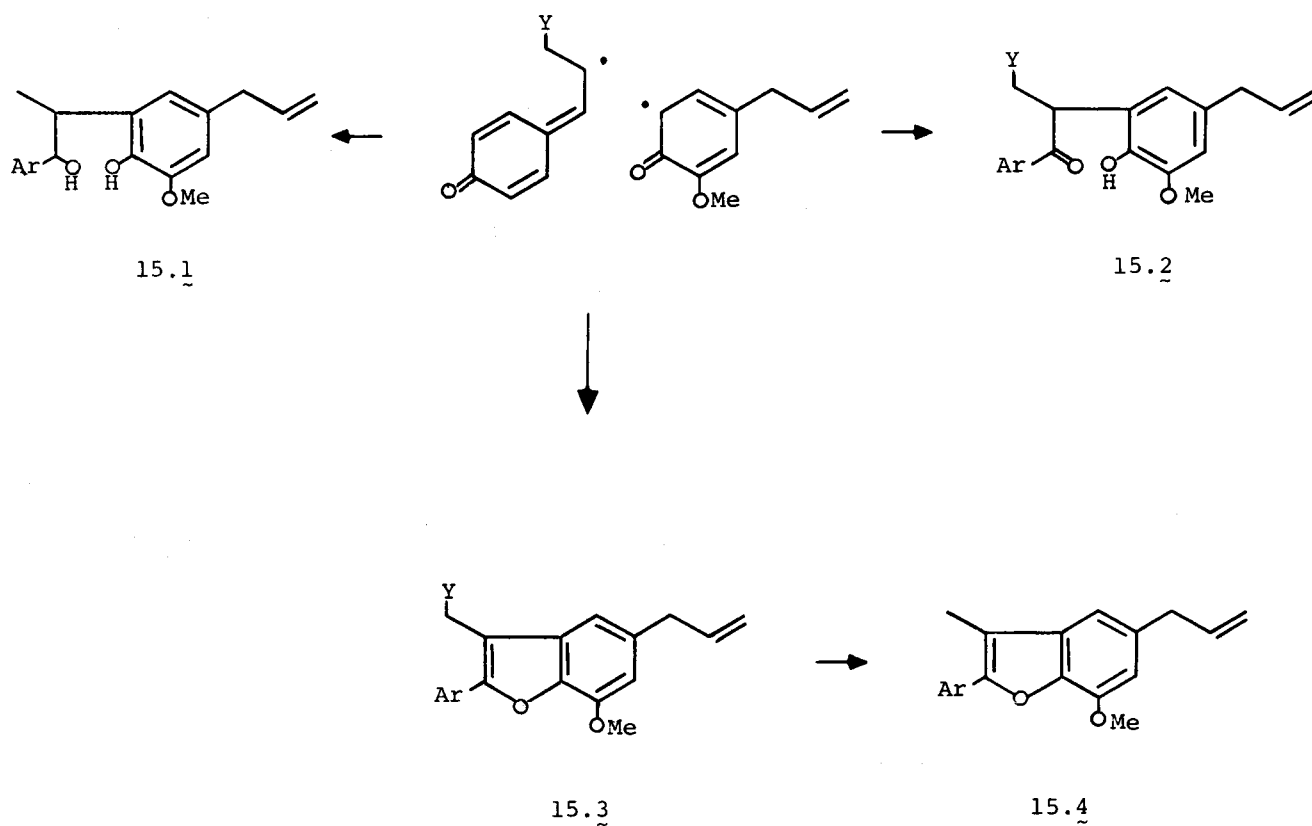
ESQUEMA 13



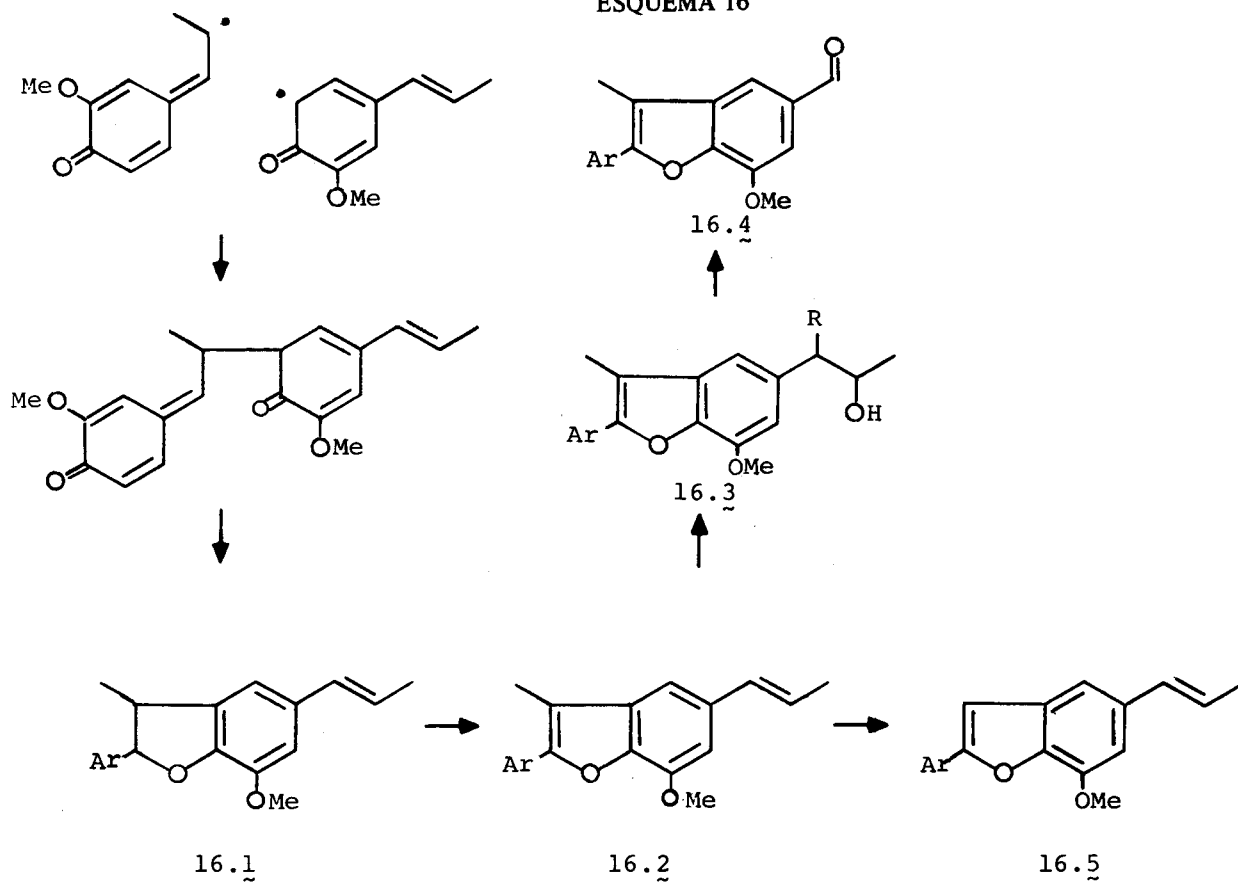
ESQUEMA 14



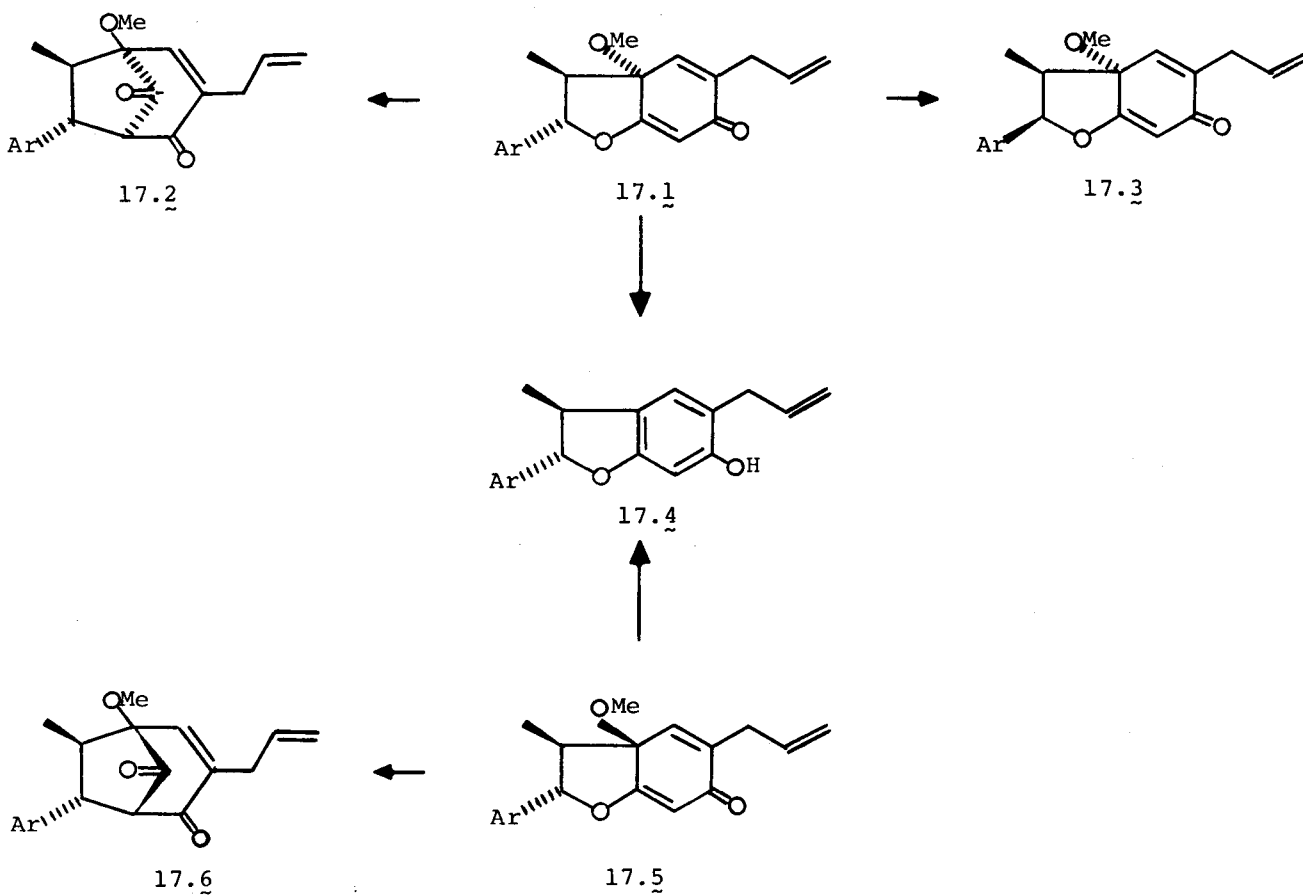
ESQUEMA 15



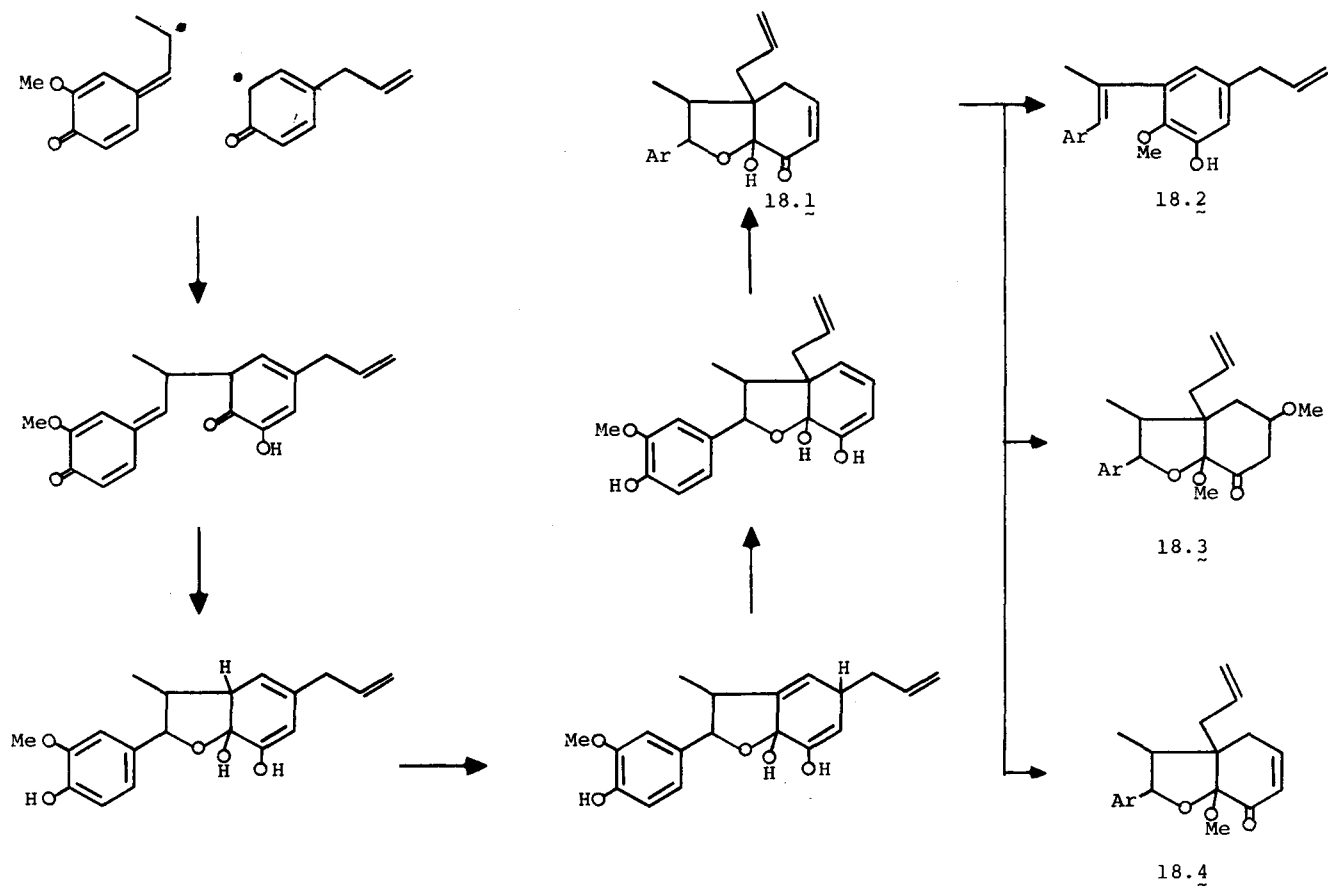
ESQUEMA 16



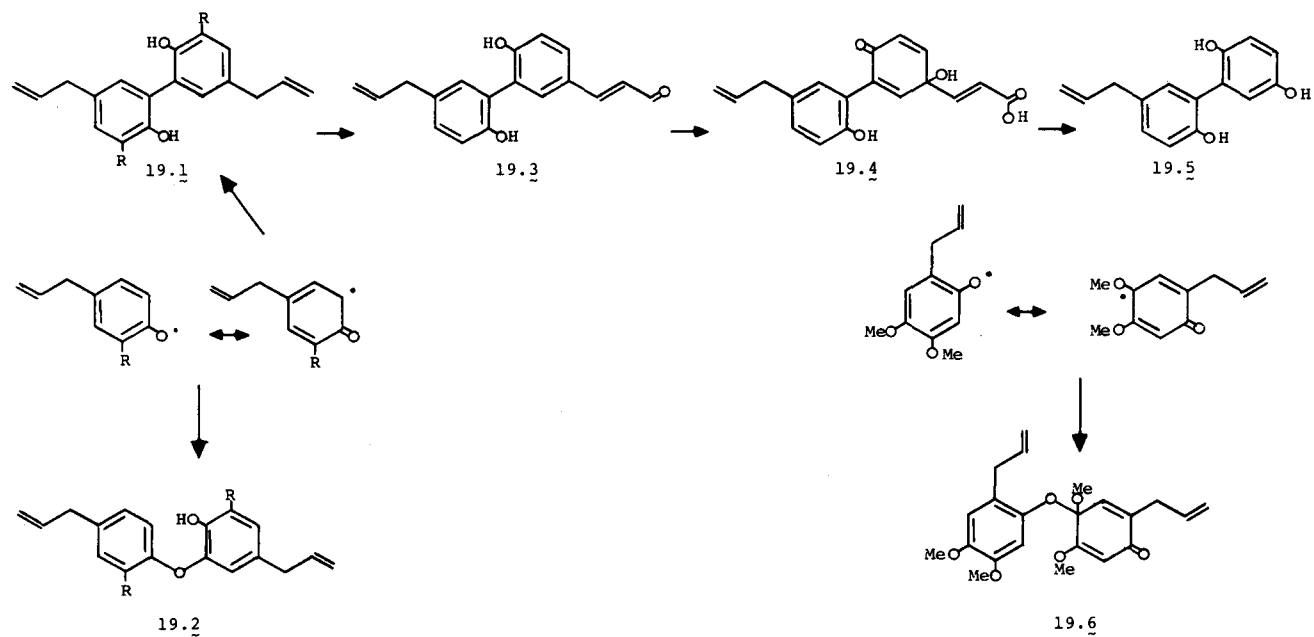
ESQUEMA 17

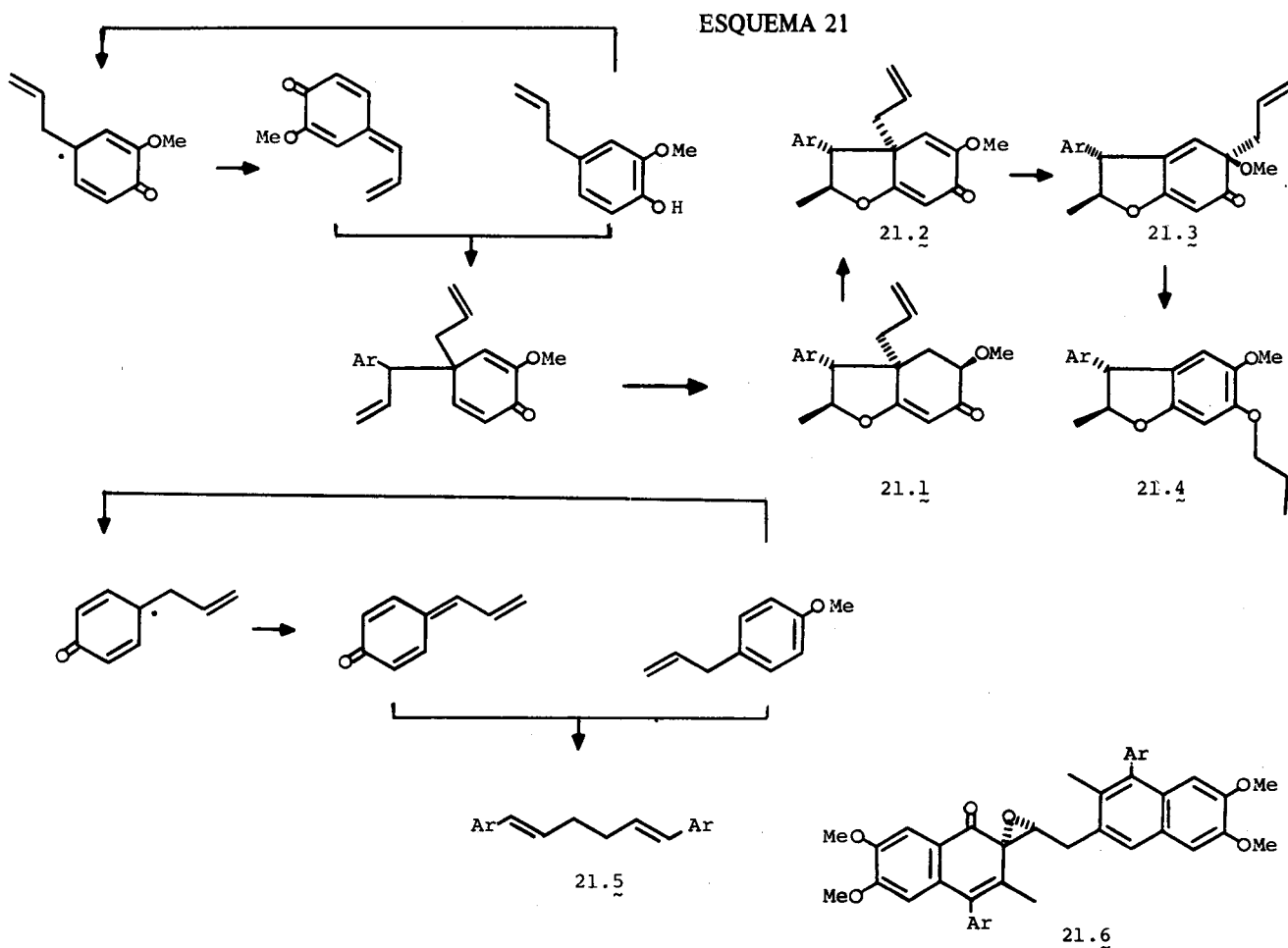
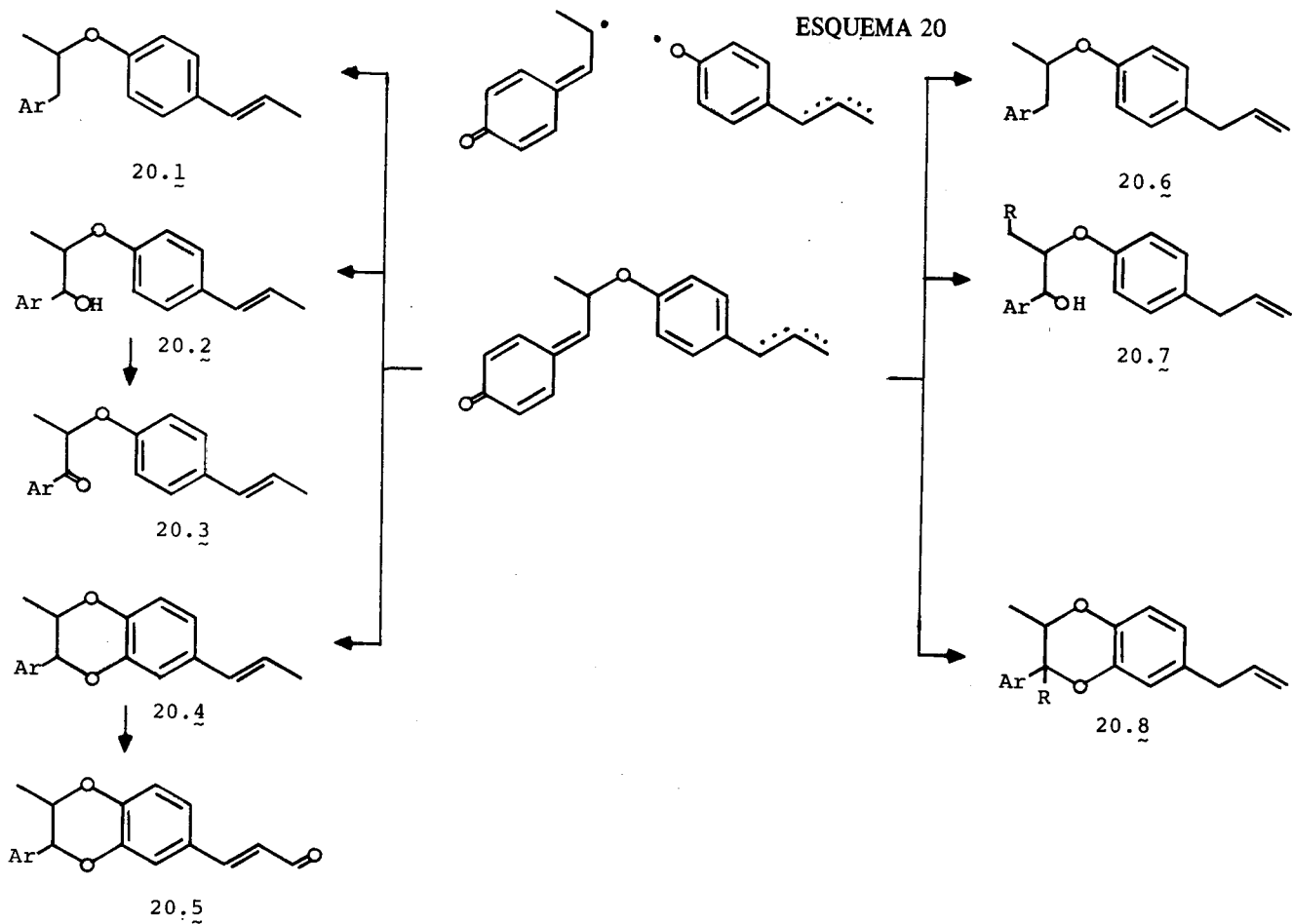


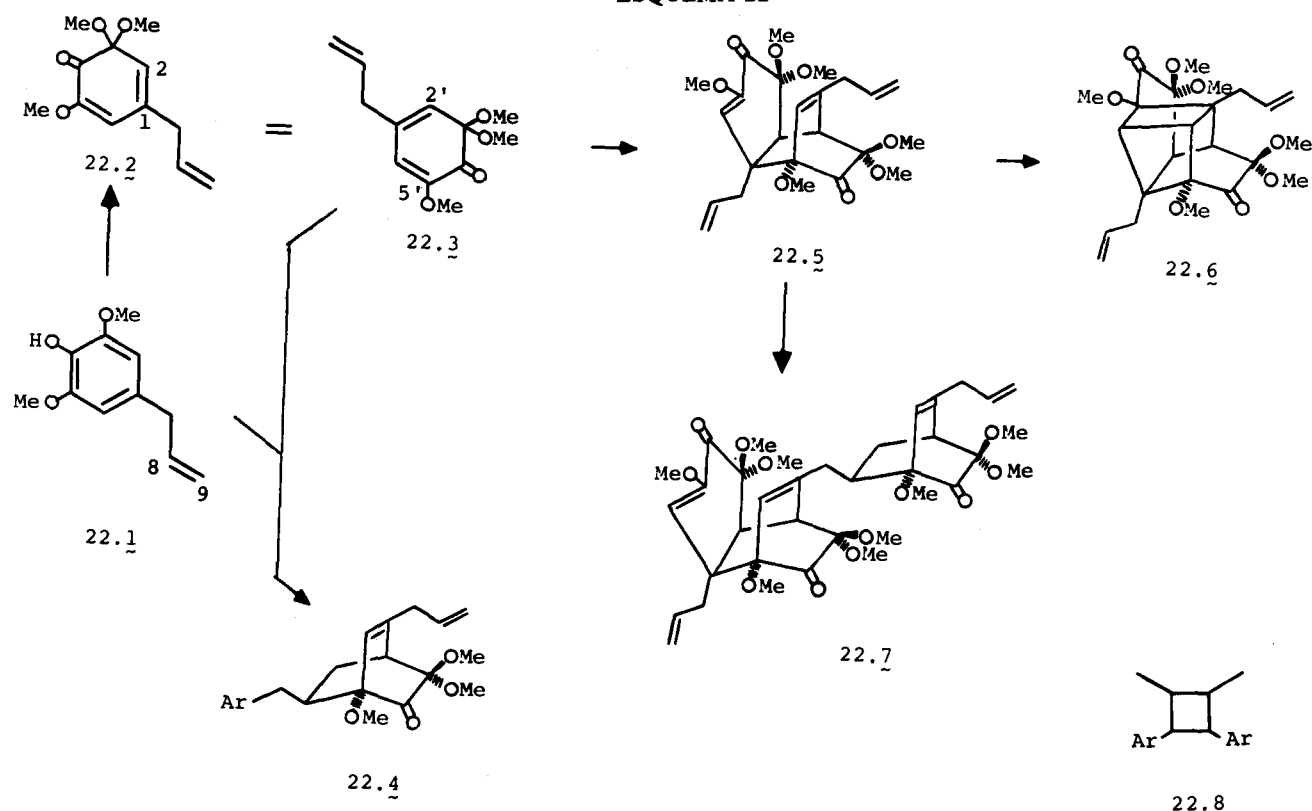
ESQUEMA 18



ESQUEMA 19







Esquema 1. Lignanas biologicamente ativas. 1.1a R¹ = H, R² = OH, R³ = Me; 1.1b R¹ = OH, R² = R³ = H; 1.1c R¹ = OH, R² = H, R³ = Me; 1.2a R = OMe; 1.2b R = H; 1.3a R¹ = OAc, R² = H; 1.3b R¹ = OAng, R² = H; 1.3c R¹ = R² = O; 1.5a R¹ - R² = CH₂; 1.5b R¹ = R² = OMe.

Esquema 2. Neolignanas biologicamente ativas. 2.1a R = Me; 2.1b R = H; 2.4a R¹ = R² = R³ = R⁴ = Me, R = OH; 2.4b R¹ = R⁴ = Me, R² = R³ = H, R = OH; 2.4c R¹ = R² = R³ = R⁴ = Me, R = H; 2.4d R¹ - R² = R³ - R⁴ = CH₂, R = H; 2.5a R¹ - R² = CH₂, R³ = Me, X = H, R = OH; 2.5b R¹ = R³ = H, R⁴ = Me, X = R = H; 2.5c R¹ - R² = CH₂, R³ = Me, X = OAc, R = H; 2.6a R¹ = R² = Me, X = OAc, Y = OAng; 2.6b R¹ = R² = Me, X = H, Y = OBz; 2.6c R¹ = R² = Me, X = H, Y = OAng; 2.6d R¹ = R² = Me, X = H, Y = OTig; 2.6e R¹ - R² = CH₂, X = H, Y = OBz; 2.7a R = OMe; 2.7b R = H, Δ^{7,8}; 2.9a R = H, R¹ = R² = Me; 2.9b R = Ac, R¹ = R² = Me; 2.9c R = Ac, R¹ - R² = CH₂; 2.12a R¹ = OH, R⁴ = H; 2.12b R¹ = H, R² = OH.

Esquema 3. Flavonolignanas biologicamente ativas.

Esquema 4. Lignanas de *Phyllanthus niruri*: filantina (4.1), nirantina (4.2), filtetralina (4.3), lintetralina (4.4), nirtetralina (4.5) e hipofilantina (4.6).

Esquema 5. Transformação biogenética de propenilfenóis (5.1) e alilfenóis (5.2) em tipos neolignânicos fundamentais indicados pela identificação dos carbonos que estabelecem ligações diretas (por ex. 8.8') ou ligações mediadas por oxigênio (por ex. 8.0.4') entre as duas unidades em C₆-C₃.

Esquema 6. Transformação do grupo neolignânico das magnostelinas (6.1)¹¹² em ariltetralinas pela sequência 6.1(+H₂, Pd/C, MeOH) → 6.1(+H⁺) → 6.3.¹¹³

Esquema 7. Biogênese de 8.8'-neolignanas pertencentes aos grupos do ácido guaiarético (7.1),⁸ do ácido diidroguaierético (7.2),^{8,114-116} dos tetraidrofuranos (7.3),^{8,108,111,115,117} (7.3, uma ou ambas as unidades Ar substituídas por 4-O-CHMeCH(OH)Ar,¹¹⁶ da furoguaiaquina (7.4, Y = H ou OMe),⁸ dos dibenzilbutanos oxigenados (7.5, 7.9),⁵⁵ das tetralinas (7.10),^{8,114,118,119} da hidroxiotobaina (7.11),^{8,114,116} da otobanona (7.13),^{42,119,120} da hidroxiotobanona (7.14),^{48,113,114} do diarildimetilbutanol (7.15),⁵⁵ do otobaeno (7.16),^{56,116,121} da magnochinina (7.17)¹²² e dos naftalenos (7.18).^{8,48} Nas fórmulas 7.10-7.14 e 7.16-7.18 pelo menos um dos substituintes X precisa ser OR, o outro pode ser H.

Esquema 8. Biogênese de neolignanas pertencentes aos grupos das hidroxitetralonas (8.2-8.4) e das indanonas (8.6-8.8).^{48,50}

Esquema 9. Biogênese das neolignanas pertencentes aos grupos da esquizandrina (9.1, $R^1 = H$, $R^2 = Me \rightarrow 9.2$),^{8, 101, 103, 104, 123-142} e da eupodienona (9.1, $R^1 = Me$, $R^2 = H \rightarrow 9.3$).¹⁴³

Esquema 10. Biogênese de carpanona.⁸

Esquema 11. Biogênese das neolignanas pertencentes aos grupos da diidrofutoenona (11.1),¹¹⁰ da futoenona (11.2),^{8, 144-146} da quianina (11.3, $R^1 - R^2 = 0$),^{8, 41, 147-151} (11.3, $R^1 = OH$, $R^2 = H$),^{63, 152} da canelina-A (11.3, $R^1 = OH$, $R^2 = H$, ligação simples em 5',6'),^{8, 150, 153, 154} de 11.4($R^1 - R^2 = 0$),^{8, 40, 147} de 11.4 ($R^1 = OH$, $R^2 = H$),^{63, 152} de 11.4($R^1 - R^2 = 0$, ligação simples em 5',6'),⁴⁰ de 11.4($R = OH$, $R = H$, ligação simples em 5',6'),¹⁵⁴ da porosina (11.5),^{8, 49, 117, 155-157} da burchelina (11.6),^{8, 147, 151, 152, 155, 158} e da megafona (11.7, 11.8).^{107, 157}

Esquema 12. Fotólise da porosina (12.1 \rightarrow 12.2) e hidrogenólise da burchelina (12.3 \rightarrow 12.4).⁸

Esquema 13. Relações biogenéticas¹⁵⁹ das neolignanas pertencentes aos grupos da guianina (13.1, 13.8), da burchelina (13.2, 13.7), da burchelina rearranjada (13.3, 13.4, 13.5 incl. $\Delta^{7,8}$, 13.6, 13.9, 13.10),¹⁶⁰ da porosina (13.11), da diidrofutoenona (13.12)¹¹⁷ e da aureina (13.14).⁸

Esquema 14. Biogênese das neolignanas pertencentes aos grupos da macrofilina (14.1, $R^1 - R^2 = 0$, $R^3 = OH$, $R^4 = H$),⁸ (14.1, $R^1 = OH$, $R^2 = H$, $R^3 - R^4 = 0$),¹⁵¹ da liliflodiona (14.1, $R^1 - R^2 = R^3 - R^4 = 0$),¹⁴⁵ da mirandina (14.2),^{8, 144, 145, 158} da lancifolina (14.3),³⁸ do futoquinol (14.4)⁸ e da piperenona (14.5).^{8, 145}

Esquema 15. Biogênese das neolignanas pertencentes aos grupos da carinatona (15.2, $Y = H$),¹⁶¹ do carinatol (15.1), do carinatol (15.2, $Y = OH$), do diidrocarinatol (15.3, $Y = OH$),¹⁶² da diidrocarinatidina (15.3, $Y = H$)¹⁶³ e da carinatidina (15.4).^{161, 163}

Esquema 16. Biogênese das neolignanas pertencentes aos grupos da licarina (16.1),^{8, 74, 105, 109, 117, 157, 164-167} do eupomatenoide (16.2, 16.3, $R = H$ ou OH , 16.4)^{8, 166} e do rataniafenol (16.5).⁷³

Esquema 17. Transformações catalisadas por ácido de neolignanas pertencentes ao grupo da mirandina (17.1 \rightarrow 17.2, 17.3, 17.4)¹⁶⁰ e 17.5 \rightarrow 17.6).¹⁴⁵ Biogênese das neolignanas pertencentes ao grupo do liliflól (17.4).¹⁴⁵

Esquema 18. Biogênese das neolignanas pertencentes ao grupo da ferreina (18.1).^{41, 150, 157} Transformações catalisadas por ácido (em MeOH) das ferreinas (18.1 \rightarrow 18.1, 18.3, 18.4).⁴¹

Esquema 19. Biogênese das neolignanas pertencentes ao grupo do desidrodieugenol (19.1),^{8, 168-173} do desidrodieugenol-B (19.2),^{163, 168} do randainal (19.3), do randaiol (19.5)¹⁷² e da lancilina (19.6).³⁹

Esquema 20. Biogênese das neolignanas pertencentes ao grupo de 20.1,^{174, 175} da surinamensina (20.2),^{8, 108, 174} de 20.3, de 20.4,¹⁷⁴ de 20.5, de 20.8 ($R = OH$),¹⁷⁶ de 20.6,^{109, 174} 20.7 ($R = H$),¹⁰⁹ do carinatidol (20.7, $R = OH$)¹⁶³ e da eusiderina (20.8, $R = H$).^{8, 174, 175, 177}

Esquema 21. Biogênese das neolignanas pertencentes ao grupo da crisofilina (21.1 - 21.4)^{178, 179} e de ocimina (21.5).¹⁸⁰ Estrutura hipotética de uma dineolignana (21.6).⁵⁵

Esquema 22. Biogênese das neolignanas pertencentes ao grupo da asatona (22.4 - 22.7)^{8, 181-183} e da acoradina (22.8).^{122, 182, 184}

Referências Bibliográficas

- 1 R. D. Haworth, *J. Chem. Soc.*, 448 (1942).
- 2 R. S. McCredie, E. Ritchie e W. C. Taylor, *Austral J. Chem.*, 22, 1011 (1969).
- 3 K. Weinges, F. Nader e K. Künstler, em *Chemistry of Lignans* (C. B. S. Rao, ed.) p. 2, Andhra University Press, Waltair (1978).
- 4 O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 11, 1537 (1972).
- 5 O. R. Gottlieb, *Rev. Latinoamer. Quím.*, 5, 1 (1976).
- 6 R. S. Ward, *Chem. Rev.*, 11, 75 (1982).
- 7 T. A. Geissman e D. H. G. Crout, *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism*, p. 236, Freeman, Cooper & Co., San Francisco (1969).
- 8 O. R. Gottlieb, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, 35, 1 (1978).
- 9 C. M. R. Gomes, O. R. Gottlieb e M. C. M. Young, *Rev. Latinoamer. Quím.*, 9, 1 (1978).
- 10 O. R. Gottlieb, *Micromolecular Evolution, Systematics and Ecology*, An Essay into a Novel Botanical Discipline, Springer-Verlag, Heidelberg (1982).
- 11 O. R. Gottlieb, *Anais Acad. Brasil. Ciênc.*, 56, 43 (1984).
- 12 C.-L. Chen, H.-M. Chang, E. B. Cowling, C.-Y.H. Hsu e R. P. Gates, *Phytochemistry*, 15, 1161 (1976).
- 13 V. Maxemiuc - Naccache, *Alterações bioquímicas em folhas de Coffea arabica resistentes e suscetíveis à infecção por Hemileia vastatrix (ferrugem do café)*, tese de doutoramento (1983).

- ¹⁴ K. Jewers, A. H. Manchands e H. M. Rose, em *Progress in Medicinal Chemistry* (E. P. Ellis e E. B. West, eds.), p. 33, Butterworths, London (1971).
- ¹⁵ Anônimo, *Chemistry in Britain*, 17, 457 (1981).
- ¹⁶ W. Meyer, *Economic Botany*, 28, 68 (1974).
- ¹⁷ J. L. Hartwell e M. J. Schaer, *Cancer Res.*, 7, 416 (1947).
- ¹⁸ G. A. Cordell, em *Progress in Phytochemistry*, 5, 273 (1979).
- ¹⁹ E. P. Oliveto, *Chem. Ind.*, 677 (1977).
- ²⁰ O. R. Gottlieb, e M. Yoshida, *Ciência e Cultura*, 32 (Supl.), 93 (1980).
- ²¹ A. C. H. Braga, L. E. S. Barata e E. A. Rúveda, *Ciência e Cultura*, 32 (Supl.), 101 (1980).
- ²² M. M. de Oliveira e M. R. P. Sampaio, *Ciência e Cultura*, 32 (Supl.), 104 (1980).
- ²³ G. Vogel, em *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity* (H. Wagner e P. Wolff, eds.), p. 249, Springer-Verlag, Berlin (1977).
- ²⁴ F. C. Hoehne, *Plantas e Substâncias Vegetais Tóxicas e Medicinais*, p. 125, Departamento de Botânica do Estado, São Paulo (1939).
- ²⁵ A. de Araújo, *Sobre Diurese e sua Modificação sob a Influência de vários Extratos Fluidos de Plantas Brasileiras*, tese apresentada à Faculdade de Medicina, São Paulo (1929).
- ²⁶ S. R. Stich, J. K. Toumba, M. B. Groen, C. W. Funke, J. Leemhuis, J. Vink e G. F. Woods, *Nature*, 287, 738 (1980).
- ²⁷ K. D. R. Setchell, A. M. Lawson, F. L. Mitchell, H. Adlercreutz, D. N. Kirk e M. Axelson, *Nature*, 287, 740 (1980).
- ²⁸ K. D. R. Setchell, S. P. Borriello, H. Gordon, A. M. Lawson, R. Harkness, D. M. L. Morgan, D. N. Kirk, H. Adlercreutz, L. C. Anderson e M. Arelson, *The Lancet*, July 4, 4-7 (1981).
- ²⁹ M. C. Marx, *Arilpropanóides em Embryobionta*, dissertação de Mestrado apresentada à Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (1975).
- ³⁰ J. R. Cole e R. M. Wiedhopf, em *Chemistry of Lignans* (C. B. S. Rao, ed.), p. 39, Andhra University Press, Waltair (1978).
- ³¹ R. Dahlgren, *Bot. J. Linn. Soc.*, 80, 91 (1980).
- ³² O. R. Gottlieb, em *Chemistry of Lignans* (C. B. S. Rao, ed.), p. 277, Andhra University Press, Waltair (1978).
- ³³ G. F. Spencer e J. L. Flippen-Anderson, *Phytochemistry*, 20, 2757 (1981).
- ³⁴ M. L. da Silva, J. G. S. Maia, C. M. A. da M. Rezende e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 12, 471 (1973).
- ³⁵ D. de B. Corrêa, O. R. Gottlieb e A. P. da Pádua, *Phytochemistry*, 14, 2059 (1975).
- ³⁶ C. J. Aiba, O. R. Gottlieb e M. T. Magalhães, *Phytochemistry*, 15, 2027 (1976).
- ³⁷ A. M. P. Diaz e O. R. Gottlieb, *Planta Medica*, 34, 190 (1979).
- ³⁸ P. P. Diaz D., O. R. Gottlieb e M. Yoshida, *Phytochemistry*, 19, 285 (1980).
- ³⁹ P. C. Vieira, M. A. de Alvarenga, O. R. Gottlieb, M. de N. V. McDougall e F. M. Reis, *Phytochemistry*, 19, 472 (1980).
- ⁴⁰ J. C. Martinez, V., J. G. S. Maia, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 19, 474 (1980).
- ⁴¹ C. H. S. Andrade, R. Braz F^o e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 19, 1191 (1980).
- ⁴² J. F. Castelão Jr., O. R. Gottlieb, R. A. de Lima, A. A. L. Mesquita, H. E. Gottlieb e E. Wenkert, *Phytochemistry*, 16, 735 (1977).
- ⁴³ M. das G. B. Zoghbi, N. F. Roque e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 20, 180 (1981).
- ⁴⁴ L. M. X. Lopes, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 22, 1516 (1983).
- ⁴⁵ O. R. Gottlieb, I. S. de S. Guimarães, M. T. Magalhães, A. A. L. Mesquita e W. G. de Oliveira, *Acta Amazonica*, 10, 425 (1980).
- ⁴⁶ O. R. Gottlieb, em *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity* (H. Wagner e P. Wolff, eds.), p. 277, Springer-Verlag, Berlin (1977).
- ⁴⁷ M. A. de Alvarenga, A. M. Giesbrecht, O. R. Gottlieb e M. Yoshida, *Anais Acad. Bras. Ciênc.*, 49, 401 (1977).
- ⁴⁸ L. M. S. Lopes, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 21, 751 (1982).
- ⁴⁹ L. M. V. Trevisan, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 23, 661 (1984).
- ⁵⁰ L. M. X. Lopes, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 23, 000 (1984).
- ⁵¹ O. R. Gottlieb, J. C. Mourão, M. Yoshida, Y. P. Mascarenhas, M. de M. Rodrigues, M. D. Rosenstein e K. Tomita, *Phytochemistry*, 16, 1003 (1977).
- ⁵² M. de M. Rodrigues, J. B. Fernandes, R. Braz F^o, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 23, 667 (1984).
- ⁵³ M. N. Ponnuswamy e S. Parthasarathy, *Cryst. Struct. Commun.*, 10, 1203 (1981).
- ⁵⁴ Y. Wang, M.-C. Cheng, J.-S. Lee e F. C. Chen, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)* 30, 215 (1982).
- ⁵⁵ L. M. X. Lopes, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 23, 000 (1984).
- ⁵⁶ F. Kohen, I. Maclean e R. Stevenson, *J. Chem. Soc. C*, 1775 (1966).
- ⁵⁷ A. I. Sychina e A. A. Semenov, *Chem. Nat. Prod.*, 18, 1 (1982).
- ⁵⁸ M. Merviç e E. Ghera, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 7673 (1977).
- ⁵⁹ M. Merviç e E. Ghera, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 12 (1979).

- ⁶⁰ H. E. Gottlieb, M. Merviĉ, E. Ghera e F. Frolow, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 2353 (1982).
- ⁶¹ O. L. Chapman, M. R. Engel, J. P. Springer e J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 6696 (1971).
- ⁶² A. Nishiyama, H. Eto, Y. Terada, M. Iguchi e S. Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2834 (1983).
- ⁶³ M. C. C. P. Gomes, M. Yoshida, O. R. Gottlieb, J. C. Martinez e H. E. Gottlieb, *Phytochemistry*, **22**, 269 (1983).
- ⁶⁴ G. Büchi e P.-S. Chu, *J. Org. Chem.*, **43**, 3717 (1978).
- ⁶⁵ G. Büchi e P.-S. Chu, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2718 (1981).
- ⁶⁶ G. Büchi, P.-S. Chu, A. Hoppmann, C.-P. Mak e A. Pearce, *J. Org. Chem.*, **43**, 3983 (1978).
- ⁶⁷ G. Büchi e C.-P. Mak, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8073 (1977).
- ⁶⁸ C.-P. Mak e G. Büchi, *J. Org. Chem.*, **46**, 1 (1981).
- ⁶⁹ B.J. Donnelly, D. M. X. Donnelly, A. M. O'Sullivan e J. P. Prendergast, *Tetrahedron*, **25**, 4409 (1969).
- ⁷⁰ M. Gregson, W. D. Ollis, B. T. Redman, I. O. Sutherland, H. H. Dietrichs e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, **17**, 1395 (1978).
- ⁷¹ C. J. Aiba e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, **14**, 253 (1975).
- ⁷² K. Picker, E. Ritchie e W. C. Taylor, *Austral. J. Chem.*, **26**, 1111 (1973).
- ⁷³ E. Stahl e I. Ittel, *Planta Medica*, **42**, 144 (1981).
- ⁷⁴ F. S. El-Feraly, S. F. Cheatham, C. D. Hufford e W.-S. Li, *Phytochemistry*, **21**, 1133 (1982).
- ⁷⁵ A. F. A. Wallis, *Aust. J. Chem.*, **26**, 585 (1973).
- ⁷⁶ A. Nishiyama, H. Eto, Y. Terada, M. Iguchi e S. Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2820 (1983).
- ⁷⁷ W. D. MacRae e G. H. N. Towers, *Phytochemistry*, **23**, 1207 (1984).
- ⁷⁸ J. L. Hartwell e A. W. Schrecker, *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.*, **15**, 83 (1958).
- ⁷⁹ G. A. Cordell, em *Progress in Phytochemistry*, **5**, 273 (1979).
- ⁸⁰ S. G. Weiss, M. Tin-Wa, R. E. Perdue Jr. e N. R. Farnsworth, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 95 (1975).
- ⁸¹ K. Munakata, S. Marumo, K. Ohta e L.-H. Chen, *Tetrahedron Lett.*, 4167 (1965).
- ⁸² S. M. Kupchan, R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restivo e R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 1335 (1973).
- ⁸³ R. Cooper, H. E. Gottlieb, D. Lavie e E. C. Levy, *Tetrahedron*, **15**, 861 (1979).
- ⁸⁴ P. Budowski, *J. Amer. Oil Chemists Soc.*, **41**, 280 (1964).
- ⁸⁵ T. Kamikado, C.-F. Chang, S. Murakoshi, A. Sakurai e S. Tamura, *Agric. Biol. Chem. (Jpn)*, **39**, 833 (1975).
- ⁸⁶ The Merck Index, 9a. ed., p. 340 (1976).
- ⁸⁷ A. Stoessel, *Tetrahedron Lett.*, 2287 (1966).
- ⁸⁸ F. E. King e J. G. Wilson, *J. Chem. Soc.*, 4011 (1964).
- ⁸⁹ O. Gisvold e E. Thaker, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1905 (1974).
- ⁹⁰ T. J. Mabry e A. Ulubelen, *J. Agric. Food. Chem.*, **28**, 188 (1980).
- ⁹¹ D. Burk e M. Woods, *Radiat. Res. Suppl.* **3**, 212 (1963).
- ⁹² R. S. Pardini, J. C. Heidekar e D. C. Fletcher, *Biochem. Pharmacol.*, **19**, 2695 (1970).
- ⁹³ C. Bhuvanavaren e K. Dakshinamurti, *Biochemistry*, **11**, 85 (1972).
- ⁹⁴ S. Fernandez, L. M. Hurtado e F. Hernandez, em *Advances in Pesticide Science* (H. Geissbuhler, G. T. Brooks e P. C. Fletcher, eds.), part. 2, Pergamon Press, Oxford (1979).
- ⁹⁵ R. S. Pardini, C. H. Kim, R. Biagini, R. J. Morris e D. C. Fletcher, *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 1921 (1973).
- ⁹⁶ M. S. Adjangba, *Bull. soc. chim. France*, 2344 (1963).
- ⁹⁷ L. Volicer, M. Sramka, I. Janku, R. Capek, R. Smetana e V. Ditteova, *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*, **163**, 249 (1966).
- ⁹⁸ S. Maeda, K. Sudo, Y. Miyamoto, S. Takeda, M. Shimbo, M. Aburada, Y. Ikeya, H. Taguchi e M. Harada, *Yakugaku Zasshi*, **102**, 579 (1982); apud *Chem. Abstr.*, **97**, 157710.
- ⁹⁹ V. Y. Ovsyanikova e A. V. Lupandin, *Farm. Dal'nem Vostoke* **2**, 43 (1977); apud *Chem. Abstr.* **90**, 197673.
- ¹⁰⁰ S. Maeda, M. Aburada, Y. Ikeya, H. Taguchi e I. Yoshioka, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 79/32, 633 (Cl. A61K31/09), 10 Mar 1979, Appl. 77/97, 795, 17 Aug 1977, 4pp; apud *Chem. Abstr.*, **91**, 62734.
- ¹⁰¹ H. Taguchi e Y. Iketami, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 79/32, 462 (Cl. C07C43/22), 9 Mar 1979, Appl. 77/98, 774, 19 Aug 1977, 5pp; apud *Chem. Abstr.*, **91**, 35978.
- ¹⁰² T. Nipochliev e St. Ilieva, *Farmatsiya*, **17**, 56 (1967); apud *Chem. Abstr.*, **68**, 1870.
- ¹⁰³ C.-H. Liu, S.-D. Fang, M.-F. Huang, Y.-L. Kao, J.-S. Hsu, *Sci. Sin.*, **21**, 483; (1978); apud *Chem. Abstr.* **90**, 83582.
- ¹⁰⁴ S.-D. Fang, M.-F. Huang, J.-S. Liu, Y.-L. Gao e J.-S. Hsu, *Hua Hsueh Hsueh Pao*, **33**, 57 (1975); apud *Chem. Abstr.*, **84**, 155557.
- ¹⁰⁵ P. W. Le Quesne, J. E. Larrahondo e R. F. Raffauf, *Lloydia*, **43**, 353 (1980).
- ¹⁰⁶ K. Matsui e K. Munakata, *Tetrahedron Lett.*, 1905 (1975).
- ¹⁰⁷ S. M. Kupchan, K. L. Stevens, E. A. Rohlfing, B. R. Sickles, A. T. Sneden, R. W. Miller e R. F. Bryan, *J. Org. Chem.*, **43** 586 (1978).
- ¹⁰⁸ L. E. S. Barata, P. M. Baker, O. R. Gottlieb e E. A. Rùveda, *Phytochemistry*, **17**, 783 (1978).
- ¹⁰⁹ J. E. Forrest, R. A. Heacock e J. P. Forrest, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 205 (1974).
- ¹¹⁰ K. Watanabe, Y. Goto e K. Yoshitomi, *Chem. Pharm.*

- Bull.*, 21, 1700 (1973).
- ¹¹¹ K. V. Rao e F. M. Alvarez, *Tetrahedron Lett.*, 24, 4947 (1983).
- ¹¹² T. Iida, Y. Noro e K. Ito, *Phytochemistry*, 22, 211 (1983).
- ¹¹³ M. J. Kato, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, em preparação (1984).
- ¹¹⁴ R. Braz F^o, M. G. de Carvalho e O. R. Gottlieb, *Planta Medica*, 53 (1984).
- ¹¹⁵ U. Brocksom, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, em preparação (1984).
- ¹¹⁶ J. C. Martinez V., L. E. Cuca S., M. Yoshida e O. R. Gottlieb, em preparação (1984).
- ¹¹⁷ A. de F. Dias, A. M. Giesbrecht e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 21, 1137 (1982).
- ¹¹⁸ R. S. Ward, P. Satyanarayana, L. Ramachandra Row, B. V. Gopala Rao, *Tetrahedron Lett.*, 3043 (1979).
- ¹¹⁹ Y.-T. Lin, Y.-H. Kuo e S.-T. Kao, *J. Chin. Chem. Soc. (Taiwan)* 18, 45 (1971).
- ¹²⁰ Y.-H. Kuo, S.-T. Kao e Y.-T. Lin, *Experientia*, 32, 828 (1976).
- ¹²¹ G. E. Blair, J. M. Cassady, J. E. Robbers, V. E. Tyler e R. F. Raffauf, *Phytochemistry*, 8, 497 (1969).
- ¹²² T. Kikuchi, S. Kadota, K. Yamada, K. Tanaka, K. Watanabe, M. Yoshizaki, T. Yokoi e T. Shingu, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 1112 (1983).
- ¹²³ H. Taguchi e Y. Ikeya, *Chem. Pharm. Bull.*, 23, 3296 (1975).
- ¹²⁴ H. Taguchi e Y. Ikeya, *Chem. Pharm. Bull.*, 25, 364 (1977).
- ¹²⁵ Y. Ikeya, H. Taguchi e Y. Iitaka, *Tetrahedron Letters* 1359 (1976).
- ¹²⁶ Y. Ikeya, H. Taguchi e I. Yosioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 328 (1978).
- ¹²⁷ Y. Ikeya, H. Taguchi e I. Yosioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 682 (1978).
- ¹²⁸ Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka e H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 3257 (1978).
- ¹²⁹ Y. Ikeya, H. Taguchi e I. Yosioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 2536 (1979).
- ¹³⁰ Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka, Y. Iitaka e H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 1395 (1979).
- ¹³¹ Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka e H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 1383 (1979).
- ¹³² Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka e H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 1576 (1979).
- ¹³³ Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka e H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 1583 (1979).
- ¹³⁴ Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka e H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 2695 (1979).
- ¹³⁵ Y. Ikeya, H. Taguchi e I. Yosioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 28, 2422 (1980).
- ¹³⁶ Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka e H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 28, 3357 (1980).
- ¹³⁷ Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka, H. Sasaki e N. Kaoru, *Chem. Pharm. Bull.*, 28, 2414 (1980).
- ¹³⁸ Y. Ikeya, N. Ookawa, H. Taguchi e I. Yosioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 3202 (1982).
- ¹³⁹ Y. Ikeya, H. Taguchi e I. Yosioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 3207 (1982).
- ¹⁴⁰ J.-S. Liu, S.-D. Fang, M.-F. Huang, Y.-L. Gao e J.-S. Hsu, Hua Hsueh Hsueh Pao, 34, 229 (1976); apud *Chem. Abstr.* 89, 24193.
- ¹⁴¹ C.-S. Liu, M.-F. Huang e Y.-L. Kao, Hua Hsueh Hsueh Pao, 36, 193 (1978); apud *Chem. Abstr.*, 90, 103711.
- ¹⁴² Y.-P. Chen, R. Liu, H.-Y. Hsu, S. Yamamura, Y. Shizuri e Y. Hirata, *Bull. Chem. Soc. (Jpn)*, 50, 1824 (1977).
- ¹⁴³ B. F. Bowden, R. W. Read e W. C. Taylor, *Austral. J. Chem.*, 33, 1823 (1980).
- ¹⁴⁴ T. Iida, K. Ichino e K. Ito, *Phytochemistry*, 21, 2939 (1982).
- ¹⁴⁵ T. Iida e K. Ito, *Phytochemistry*, 22, 763 (1983).
- ¹⁴⁶ B. Talpatra, P. K. Chaudhuri e S. K. Talpatra, *Phytochemistry*, 21, 747 (1982).
- ¹⁴⁷ M. A. de Alvarenga, U. Brocksom, O. Castro C., O. R. Gottlieb e M. T. Magalhães, *Phytochemistry*, 16, 1797 (1977).
- ¹⁴⁸ M. A. de Alvarenga, O. Castro C., A. M. Giesbrecht e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 16, 1801 (1977).
- ¹⁴⁹ L. V. Alegrio, R. Braz F^o, O. R. Gottlieb e J. G. S. Maia, *Phytochemistry*, 20, 1963 (1981).
- ¹⁵⁰ P. Romoff, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 23, 000 (1984).
- ¹⁵¹ L. M. V. Trevisan, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry* 22, 701 (1984).
- ¹⁵² M. Haraguchi, M. Motidome, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 22, 561 (1983).
- ¹⁵³ R. Braz F^o, M. G. de Carvalho, O. R. Gottlieb, J. G. S. Maia e M. L. da Silva, *Phytochemistry*, 20, 2049 (1981).
- ¹⁵⁴ S. M. C. Dias, J. B. Fernandes, J. G. S. Maia, O. R. Gottlieb e H. E. Gottlieb, *Phytochemistry*, 21, 1737 (1982).
- ¹⁵⁵ S. de H. Cavalcante, A.M. Giesbrecht, O. R. Gottlieb, J. C. Mourão e M. Yoshida, *Phytochemistry*, 17, 983 (1978).
- ¹⁵⁶ C. J. Aiba, O. R. Gottlieb, J. G. S. Maia, F. M. Pagliosa e M. Yoshida, *Phytochemistry*, 17, 2038 (1978).
- ¹⁵⁷ D. A. D. Barros, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, em preparação (1984).
- ¹⁵⁸ R. Braz F^o, R. Figliuolo e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 19, 659 (1980).
- ¹⁵⁹ C. J. Aiba, M. A. de Alvarenga, O. Castro C., J. B. Fernandes, O. R. Gottlieb, F. M. Pagliosa, M. Yoshida, R. Braz F^o e H. E. Gottlieb, *Química Nova*, 1 | 2 | 4 (1978).
- ¹⁶⁰ M. A. de Alvarenga, U. Brocksom, O. R. Gottlieb, M. Yoshida, R. Braz F^o e R. Figliuolo, *J. Chem.*

- Soc. Chem. Commun.* 831 (1978).
- ¹⁶¹ K. Kawanishi, Y. Uhara e Y. Hashimoto, *Phytochemistry*, **21**, 929 (1982).
- ¹⁶² K. Kawanishi, Y. Uhara e Y. Hashimoto, *Phytochemistry*, **21**, 2725 (1982).
- ¹⁶³ K. Kawanishi, Y. Uhara e Y. Hashimoto, *Phytochemistry*, **22**, 2277 (1983).
- ¹⁶⁴ D. Takaoka, K. Watanabe e M. Hiroi, *Bull. Chem. Soc. (Jpn.)*, **49**, 3564 (1976).
- ¹⁶⁵ F. Ionescu, S. D. Jolad e J. R. Cole, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1489 (1977).
- ¹⁶⁶ R. W. Read e W. C. Taylor, *Austral. J. Chem.*, **32**, 2317 (1979).
- ¹⁶⁷ P. Romoff, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, em preparação (1984).
- ¹⁶⁸ A. M. P. de Diaz, H. E. Gottlieb e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, **19**, 681 (1980).
- ¹⁶⁹ K. Kawanishi e Y. Hashimoto, *Phytochemistry*, **20**, 1166 (1981).
- ¹⁷⁰ K. V. Rao e T. L. Davis, *Planta medica*, **45**, 57 (1982).
- ¹⁷¹ M. Suarez, J. Bonilha, A. M. P. de Diaz e H. Achenbach, *Phytochemistry*, **22**, 609 (1983).
- ¹⁷² F.-C. Chen, J.-S. Lee e Y.-M. Lin, *Phytochemistry*, **22**, 616 (1983).
- ¹⁷³ M. Fujita, H. Itokawa e Y. Sashida, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 212 (1972).
- ¹⁷⁴ S. de H. Cavalcante, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, **23**, 000 (1984).
- ¹⁷⁵ M. O. Carneiro, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, em preparação (1984).
- ¹⁷⁶ S. M. C. Dias, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, em preparação (1984).
- ¹⁷⁷ J. B. Fernandes, M. N. de S. Ribeiro, O. R. Gottlieb e H. E. Gottlieb, *Phytochemistry*, **19**, 1523 (1980).
- ¹⁷⁸ Z. S. Ferreira, N. F. Roque, O. R. Gottlieb e H. E. Gottlieb, *Phytochemistry*, **21**, 2756 (1982).
- ¹⁷⁹ M. Nasser, M. Yoshida e O. R. Gottlieb, em preparação (1984).
- ¹⁸⁰ R. K. Thappa, M. S. Bhatia, S. G. Aggarwal, K. L. Dhar e C. K. Atal, *Phytochemistry*, **18**, 1242 (1979).
- ¹⁸¹ S. Yamamura, M. Niwa, M. Nonoyama e Y. Terada, *Tetrahedron Lett.*, 4891 (1978).
- ¹⁸² S. Yamamura, M. Nonoyama, Y. Terada e M. Niwa, *Tetrahedron Lett.*, 813 (1979).
- ¹⁸³ M. Niwa, Y. Terada, M. Nonoyama e S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, 813 (1979).
- ⁸⁴ A. Patra e A. K. Mitra, *Indian J. Chem. Sect. B*, **17B**, 412 (1979).

RARE-EARTH RESEARCH AT THE UNIVERSITY OF SÃO PAULO

E. Giesbrecht, G. Vicentini & L.B. Zinner

Instituto de Química, Universidade de São Paulo
Caixa Postal 20.780, São Paulo, Brazil

The lanthanide chemistry studies at the University of São Paulo started in 1960, at the Department of Chemistry of the former Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, and continues until now at the Chemistry Institute.

The lanthanides – Ce-Lu, atomic numbers 58-71 and also La (58) and Y(39) – are very similar elements. Species containing the typical oxidation state (+3), which are classified as a-type acceptors according to Ahrlund et al. or hard acids, according to Pearson, were investigated.

Investigations involving polyphosphates, using conductometric and potentiometric procedures, followed by attempts to isolate the detected species, characterization of the compounds obtained by analytical procedures and TG and IR techniques were performed. Tables 1-3 contain a summary of the results.

Synthesis of new lanthanide salts, containing inorganic and organic anions, were made. Hydrated salts, prepared from aqueous solutions, by treating lanthanide oxides

or basic carbonates with the corresponding acids, or by metathetical reactions, were mostly isolated (Table 4).

Systematic research on coordination chemistry also started in the 1960's. Reactions between several salts with neutral ligands, generally in non-aqueous media, were performed. It began with the preparation of adducts with cyclic ethers (Table 5). The bonding between the ligands and the metal ions is considered to be very weak.

The trend continued with ligands containing a C–O group (Tables 6-15) like amides, ketones and miscellaneous. IR data indicate a relatively intense interaction between ligands and the central ions.

Complexes derived from ligands with P–O groups (Tables 16-25), can find applications in the extraction of lanthanides. Several adducts containing amides of phosphorus and phosphine oxides were isolated. The bond between the PO oxygen and the lanthanide ions is considerably stable.