

e farmacológico. Desta forma daremos prosseguimento à obtenção e avaliação farmacológica de novas substâncias desta classe, buscando obter compostos anti-neoplásicos e/ou ativos no combate a doenças tropicais.

4. AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Antonio J. R. da Silva, NPPN-UFRJ, pelos espectros de RMN¹H e E.M., ao CNPq e CEPG-UFRJ pelo apoio financeiro dispensado.

5. REFERÊNCIAS

- 1 R. H. Thomson, "Naturally Occurring Quinones", Academic Press (1971).
- 2 A. White, P. Handler e E. L. Smith, "Principles of Biochemistry", McGraw-Hill Inc. (1973).

- 3 P. Bochm et al., "The Bibliog. Major Trop. Dis.", 4, 2 (1981).
- 4 E. M. Acton et al. *J. Med. Chem.*, 22, 922 (1979).
- 5 L. Fieser & cols, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70 (série I a XVI), 3151 a 3244 (1948).
- 6 D. G. I. Kingston e M. M. Rao, *Planta Médica*, 39, 230 (1980).
- 7 J. N. Lopes et al., *An. Trop. Med. Parasitol.*, 72, 1 (1978).
- 8 A. V. Pinto, M. C. R. Pinto e B. Gilbert, *Trans. Roy. Soc. Trop. Hyg.*, 71, 133 (1977).
- 9 P. R. R. Costa, C. C. Lopes e A. V. Pinto, *Synth. Comm.*, 13, 691 (1983).
- 10 M. M. Rao e D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.*, 600, 45 (1982).
- 11 A. V. Pinto, M. C. R. Pinto, M. A. Aguiar e R. S. Capella, *Ann. Acad. Brasil. Ciênc.*, 54, 1 (1982).
- 12 C. C. Lopes, R. S. C. Lopes, A. V. Pinto e P. R. R. Costa, *J. Heterocyclic. Chem.*, 21, 621 (1982).

ARTIGO

RMN ¹³C DE DITERPENOS COM ESQUELETO CLEISTANTANO

Angelo C. Pinto*, Anibal L. Pereira* e Octavio A. C. Antunes**

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CCS, Bloco H, 21941 - Rio de Janeiro-RJ - Brasil.
Instituto de Química**, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Recebido em 02/04/84

1. INTRODUÇÃO

O estudo fitoquímico da família Velloziaceae tem resultado no isolamento de um grande número de substâncias terpênicas, principalmente di e triterpenos. Dentre os diterpenos, os mais comumente encontrados são os isopimaranos¹ e os cleistantanos². A estereoquímica absoluta destas duas classes de diterpenos isolados de diversas velozíaceas foi determinada por estudos de Dicroísmo Circular e Dispersão Ótica Rotatória que demonstraram que a junção dos anéis A e B é *trans* com configuração 5S,10S³. Este fato corrobora registros da literatura que descrevem os pimaranos como os precursores biogênicos dos cleistantanos⁴.

A espectrometria de r.m.n. ¹³C tem encontrado larga aplicação na elucidação estrutural de produtos naturais⁵. A maioria dos trabalhos se referem a substâncias alifáticas (alicíclicas e cíclicas) sendo em número reduzido os trabalhos de r.m.n. ¹³C de substâncias aromáticas ou parcialmente aromáticas.

Nas substâncias alifáticas pequenas variações estruturais levam a mudanças dos deslocamentos químicos previstos. Já nas aromáticas, os elétrons π podem transmitir o efeito de grupos substituintes através do sistema aromático, difi-

cultando a interpretação dos deslocamentos químicos observados.

A faixa de variação na frequência de absorção de carbonos de núcleos aromáticos é pequena quando comparada com as variações em carbonos de hidrocarbonetos alifáticos. O deslocamento químico de carbonos de núcleos aromáticos está diretamente associado com a densidade eletrônica (ρ) dos mesmos. Quanto menor for a densidade eletrônica maior será o valor da frequência de absorção (Tabela 1)^{6,7}.

TABELA 1

Deslocamentos químicos em vários sistemas de anéis aromáticos⁶.

Substância	fórmula molecular	ρ	δC
ion ciclopropênio	C ₃ H ₃ ⁺	0,50	176,8
ion tropílio	C ₇ H ₇ ⁺	0,86	155,4
benzeno	C ₆ H ₆	1,00	128,7
anion do ciclopentadieno	C ₅ H ₅ ⁻	1,20	102,1
dianion do ciclooctatetraeno	C ₈ H ₈ ⁼	1,25	85,3

Associados aos efeitos eletrônicos estão os efeitos esterequímicos. Estes, no entanto, dependem da disposição espacial dos substituintes nos núcleos aromáticos e variam de sistema para sistema.

2. EFEITOS EM RMN¹³C COM A MUDANÇA DO PADRÃO DE SUBSTITUIÇÃO AROMÁTICO

A introdução de grupamentos alquila no anel benzênico (Tabela 2) protege os carbonos em posição *para* de -2,4 a -2,9 ppm, aqueles em posição *orto* variam de 0,8 ppm no tolueno a -3,3 ppm no *terc*-butil-benzeno e os *meta* praticamente não se alteram.

A substituição dos átomos de hidrogênio do grupo metil do tolueno por substituintes alquila causa efeitos análogos aos que ocorrem nos hidrocarbonetos alifáticos. Comparação dos deslocamentos químicos de C-1 (*ipso*) e de C-2 (*orto*) na série tolueno, etil, *iso*-propil e *terc*-butil benzeno (Tabela 2) mostra um progressivo aumento para maior valor de frequência de absorção de C-1 (efeito β), e para menor de C-2 (efeito γ), sendo que este último equivale a $\sim -1,3$ ppm por cada grupo alquil.

TABELA 2

Deslocamentos químicos de carbonos aromáticos de alquil-benzenos⁶.

Substância	Deslocamento químico (δ C)			
	C-1	C-2	C-3	C-4
benzeno	128,5	—	—	—
tolueno	137,8	129,3	128,5	125,6
etil-benzeno	144,1	128,1	128,5	125,9
<i>n</i> -propil-benzeno	142,5	128,7	128,4	125,9
<i>iso</i> -propil-benzeno	148,7	126,6	128,6	126,1
Ciclohexil-benzeno	147,9	127,1	128,6	126,2
<i>terc</i> -butil-benzeno	149,2	125,4	128,4	125,9

Os valores de deslocamentos químicos dos carbonos de benzenos di e trissubstituídos por grupos metila, desde que na ausência de interações espaciais (grupos em posição *orto*), podem ser calculados. No entanto, cálculos feitos com base na soma dos efeitos de grupos substituintes (princípio da aditividade) para aromáticos tetra e pentassubstituídos não levam a valores compatíveis com os fornecidos pelo espectros⁶.

Em núcleos aromáticos trissubstituídos, como é o caso do 1,2,4-trimetil-benzeno que apresenta dois grupos metila em relação *orto*, os cálculos de deslocamentos químicos são feitos usando-se o *orto*-xileno como composto-modelo. Os valores calculados estão de acordo com os observados⁶.

As discrepâncias advindas da não observância do princípio da aditividade em sistemas aromáticos complexos no assinalamento dos deslocamentos químicos de r.m.n. ¹³C podem ser contornadas pelo emprego de técnicas especiais⁸.

Na área de diterpenos tricíclicos com anel C aromático, estudos de r.m.n. ¹³C foram feitos para as classes abieta-no⁹⁻¹⁰, podocarpano⁹⁻¹⁰ e totarano⁹⁻¹⁰.

O objetivo deste trabalho é discutir os principais efeitos causados por grupos substituintes em diferentes posições no esqueleto cleistantano sobre os carbonos do anel aromático a fim de fornecer subsídios que auxiliem na elucidação estrutural de substâncias com estruturas afins.

3. DISCUSSÃO

As substâncias analisadas são diterpenos com esqueleto cleistantano (Fig. 1) isolados de espécies da família Velloziaceae. A maioria das substâncias é inédita e tiveram suas estruturas elucidadas com base nos espectros de r.m.n. ¹³C, r.m.n. ¹H, I.V., U.V. e massas (alta e baixa resolução). No entanto, apenas os dados de r.m.n. ¹³C serão discutidos neste artigo.

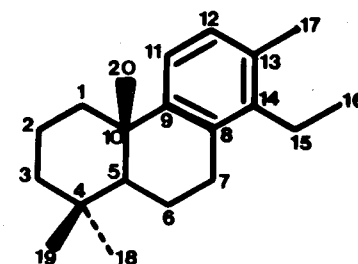


Fig.1

O isolamento e a identificação, bem como transformações químicas de uma série de diterpenos com esqueleto cleistantano (Figura 2) com pequenas variações estruturais do mesmo modo que para estudos anteriores realizados com isopimaranos¹¹ e rosanos¹², permitiu a análise comparativa dos efeitos individuais de diferentes grupos substituintes.

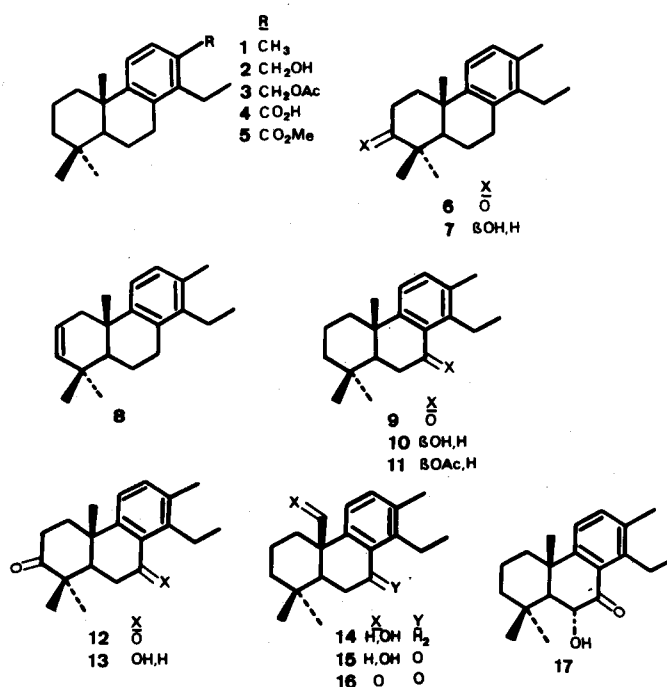


Fig.2

TABELA 3

Deslocamentos químicos de carbonos de diterpenos cleistananos aromáticos
(25,2 MHz, CDCl₃, TMS, δ).

C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	39,3	39,1	39,1	39,0	39,0	38,0	37,4	40,3	38,4	39,6	39,3	38,1	38,4	33,3	32,6	31,8	39,4
2	19,3	19,0	19,1	19,1	19,0	34,7	27,9	123,4	18,9	19,2	19,1	34,4	34,7	18,5	18,7	19,2	19,2
3	41,6	41,4	41,5	41,3	41,3	217,0	78,5	137,7	41,5	41,5	41,6	214,0	215,7	41,6	41,5	40,9	42,8
4	33,2	33,2	33,2	33,3	33,3	47,1	38,8	34,9	33,2	33,1	33,2	47,2	47,2	33,3	33,3	33,7	34,1
5	49,7	49,5	49,5	49,2	49,3	50,0	49,1	47,4	47,8	46,6	48,4	48,5	48,8	49,3	48,0	49,2	55,4
6	19,4	19,3	19,3	19,3	19,3	21,0	19,0	20,1	38,4	31,0	27,6	37,5	31,4	19,4	38,1	37,8	74,6
7	27,6	27,3	27,3	27,4	27,3	28,0	28,0	28,1	201,7	67,6	70,5	200,0	67,7	26,5	200,1	199,0	201,2
8	132,5 ^a	133,2	133,3	134,1	133,9	133,0	132,7	132,9	131,0	134,1	129,9	130,4	134,8	133,8	132,1	132,5	127,0
9	148,1	150,2	151,0	155,2	154,1	145,4	147,4	145,9	154,4	149,6	151,0	151,9	147,0	141,3	148,1	145,0	154,7
10	37,8	37,9	38,1	38,5	38,4	37,4	37,6	37,1	38,0	37,9	37,6	37,7	37,5	42,7	43,7	53,6	39,5
11	121,8	122,1	122,2	122,1	121,9	122,8	121,9	121,9	120,2	121,4	121,3	120,6	121,7	123,5	123,1	123,2	121,4
12	127,7	125,9	127,6	128,6	127,4	128,1	127,8	128,0	134,3	130,0	130,7	134,7	130,2	127,7	133,6	135,0	135,6
13	132,4 ^a	134,9	130,2	125,8	128,6	132,3	132,4	132,5	134,9	134,7	133,9	135,7	134,6	133,7	135,8	137,2	135,4
14	140,0	140,1	141,0	144,7	143,2	140,1	140,1	139,8	143,8	142,3	142,2	144,4	142,5	140,9	144,0	141,1	145,4
15	22,1	21,3	21,0	22,6	22,7	22,2	22,1	22,2	23,6	22,7	22,5	23,6	23,0	22,1	23,5	23,7	23,8
16	13,0	14,2	14,2	14,4	14,0	13,0	13,0	13,0	14,5	14,7	14,0	14,4	14,7	13,0	14,6	14,3	14,0
17	19,3	63,3	64,9	173,9	168,7	19,3	19,3	19,4	19,1	19,2	19,1	19,1	19,2	19,0	19,2	19,2	19,1
18	33,2	33,2	33,2	33,1	33,1	26,7	27,9	31,8	32,2	32,8	32,8	24,4	25,3	33,2	32,1	30,6	35,6
19	21,6	21,4	21,7	21,6	21,6	20,3	15,3	22,3	21,3	21,4	22,6	21,3	23,6	22,3	20,7	21,4	22,0
20	25,0	24,8	24,9	24,6	24,7	25,0	25,2	23,1	24,5	23,9	22,6	21,3	62,3	63,8	63,8	195,7	25,3

^a podem ser trocados.

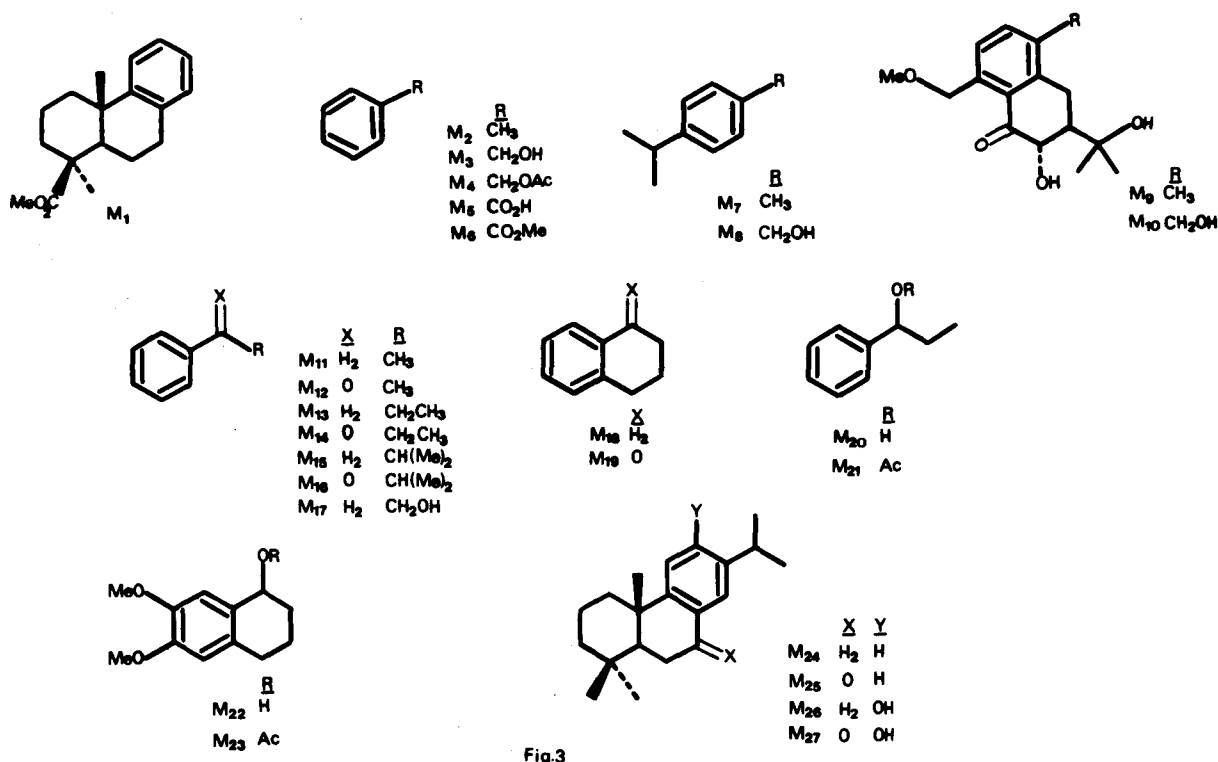


Fig.3

A origem de cada substância se encontra relacionada no Quadro I. Os assinalamentos dos deslocamentos químicos dos carbonos das substâncias estudadas (Tabela 3) foram feitos com base nos espectros totalmente acoplados, total e parcialmente desacoplados (SFORD), no desacoplamento seletivo de spin heteronuclear de hidrogênio¹³ e nos efeitos de grupos substituintes sobre substâncias-modelo (Figura 3), além da análise comparativa envolvendo os espectros dos diversos diterpenos cleistantânicos.

QUADRO I

Diterpenos cleistantanos isolados de espécies da família Velloziaceae e derivados obtidos por transformações químicas

Substâncias	Origem
2,4	<i>Vellozia flavicans</i> ¹⁴
9,10 e 17	<i>Vellozia leptopetala</i> ¹⁵
12	<i>Vellozia piresiana</i> ¹⁶
10,15 e 16	<i>Vellozia declinans</i> e <i>V. phalocarpa</i> ¹⁷
1,3,5,6,7,8,11,13 e 14	Transformações químicas ¹⁶⁻¹⁹

4. ATRIBUIÇÃO DE DESLOCAMENTOS QUÍMICOS AOS CARBONOS AROMÁTICOS NO ESQUELETO CLEISTANTANO

A atribuição de deslocamentos químicos aos carbonos do anel aromático de 8,11,13-cleistantatrieno (*I*) foi feita

com auxílio da substância-modelo M_1 .⁹ Assim, o singlete em 148,1 e o duplete em 121,8 ppm foram inferidos a C-9 e C-11 respectivamente. Esses sinais foram distinguidos dos demais pela presença de um centro quaternário em C-10 que desprotege C-9 (efeito $\beta \times 3 =$ grupo neopentila) e protege C-11 (efeito γ). Esta atribuição não será alterada pela possibilidade de proteção exercida por grupos alquila (Me e Et) localizada em posição *para*. Dos três singletos que absorvem em 132,4, 132,5 e 140,0, o que aparece em maior frequência foi atribuído a C-14 devido a desproteção por efeito β que este carbono sofre por estar diretamente ligado ao grupo etila. Os valores muito próximos dos dois singletos restantes não permitiram definir os deslocamentos químicos de C-8 e C-13. O duplete em 127,7 ppm obviamente pertence a C-12.

5. EFEITOS DA MUDANÇA NO NÍVEL DE OXIDAÇÃO DE C-17

O estudo dos derivados 1-5, em conjunção com os sistemas modelo M_2 - M_{10} , permitiu observar comparativamente as variações nos deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos de cleistantanos em função da alteração no estado de oxidação de C-17. Assim, a oxidação de metilas benzílicas aos correspondentes álcoois em sistemas simples (M_2 - M_3 ²⁰; M_7 - M_8)⁵ causa a desproteção dos carbonos *ipso* de 3,1 e 3,4 ppm, respectivamente. Os carbonos em posição *para* à função oxidada são igualmente desprotegidos. A magnitude deste efeito depende tanto do grau de substituição como da natureza do substituinte a que porventura esteja ligado o carbono em posição *para*, como

pode ser verificado nos modelos ($M_2-M_3 = 1,7$ ppm, $M_7-M_8 = 2,9$ ppm; $M_9-M_{10} = 1,2$ ppm)*. Os carbonos em posição *orto* nos modelos mais simples são protegidos ($M_2-M_3 = -2,3$ ppm; $M_7-M_8 = -1,9$ ppm) e os carbonos *meta* praticamente não são afetados.

O estudo dos modelos M_9-M_{10} ²¹, cujo padrão de substituição é mais semelhante ao do núcleo aromático de cleistananos, revelou que as variações nos carbonos *ipso*, *orto*, *meta* e *para** estão condizentes com aquelas observadas para modelos mais simples (cf. M_2-M_3 e M_7-M_8), ainda que o carbono *ipso* mostre um efeito de desproteção mais acentuado (5,0 ppm).

Na atribuição dos deslocamentos químicos dos cleistananos 1 e 2, as variações observadas para os carbonos *ipso* (2,5 ppm), *orto* (C-12 = -1,8 ppm), *meta* (C-8 = 0,7 ppm; C-11 = 0,3 ppm), e *para* (2,1 ppm) estão de acordo com aquelas observadas para os modelos discutidos anteriormente. O carbono *orto* (C-14), no entanto, não é praticamente afetado (0,1 ppm) após hidroxilação do C-17, contrariando a expectativa em relação aos demais modelos. Este resultado sugere vestígios de liberdade do grupo CH_2OH e permite postular orientação da função OH para o lado oposto ao C-14 ("trans"), conformação prevista pela interferência estérica com o grupo etila.

A introdução de uma hidroxila em carbono benzílico leva a efeitos de desproteção em *ipso* e *para* que podem ser explicados pela atuação do efeito indutivo (σ_i , 0,10 para o grupo CH_2OH versus 0,04 para CH_3)^{22a} e mesomérico hiperconjugativo (σ^* 0,56 para CH_2OH vs 0,00 para CH_3)^{22b,c}. Nos carbonos *orto*, embora o efeito *gamma* explique a proteção geralmente observada, a existência de efeitos de natureza espacial complica qualquer racionalização dos deslocamentos químicos observados nos espectros.

O estudo dos modelos $M_3 - M_4$ mostra que a acetilação da função hidroxila benzílica conduz à proteção do carbono *ipso* (-4,6 ppm; efeito β de acetilação) e a desproteção dos carbonos *orto* e *para* (1,3 e 0,9 ppm, respectivamente; efeito mesomérico hiper-conjugativo). As variações observadas na conversão de veadeirol (2) a seu correspondente acetato (3) são muito próximas daquelas dos sistemas-modelo. Assim, pode-se inferir os deslocamentos químicos de C-8 (133,3 (2) \rightarrow 133,2 (3) ppm; $\Delta = 0,1$ ppm) e C-13 (134,9 (2) \rightarrow 130,2 (3) ppm; $\Delta = -4,7$ ppm) (Tabela 3).

O assinalamento do deslocamento químico de C-13 em veadeirol (2) foi confirmado quando se irradiou seletivamente os hidrogênios carbinólicos ligados a C-17 causando o aumento da intensidade do sinal daquele carbono (efeito nuclear Overhauser = NOE).

A oxidação de tolueno (M_2) a ácido benzóico (M_5) reduz a proteção do carbono *ipso* (-8,3 ppm) e desproteção dos carbonos *orto* e *para* (1,1 e 8,2 ppm, respectivamente). O efeito mesomérico do grupo carboxila sobre o anel aromático permite explicar as variações observadas. A discrepância entre os efeitos em *orto* e *para* pode ser racionalizada pela ocorrência de interação γ entre os átomos

de oxigênio do grupo carboxila com os carbonos *orto*, contrapondo-se à atuação do efeito mesomérico supracitado.

Devido ao fato que em anéis aromáticos a natureza química do substituinte praticamente não afeta os deslocamentos químicos dos carbonos em posição *meta*, podem ser atribuídos os deslocamentos químicos de C-11 e C-12 em veadeirol [2: 122,1 (C-11) e 125,9 (C-12)] e ácido veadeiróico [4: 122,1 (C-11) e 128,6 (C-12)] pela comparação dos valores nestas substâncias e no hidrocarboneto 1 [121,8 (C-11) e 127,7 (C-12)]. A sensibilidade das posições *orto* e *para* a mudanças de substituintes permitiu assinalar para C-9 em 2 o valor 150,2 ppm, deslocado para maior frequência em 4 (155,2 ppm), $\Delta_{1-4} = 7,1$ ppm. O efeito mesomérico do grupo carboxila se faz sentir também sobre C-12 ($\Delta_{1-4} = 0,9$ ppm) e C-14 ($\Delta_{1-4} = 4,7$ ppm). A menor variação em C-12 pode ser relacionada com o efeito *gamma* supracitado.

A conversão de ácido benzóico (M_5) a seu éster metílico (M_6) conduziu a pequenas variações nos carbonos *ipso* (0,9 ppm), *orto* (-0,7 ppm) e *para* (0,9 ppm), demonstrando a semelhança nas propriedades eletrônicas dos grupos carboxila e carboximetila²⁰. No éster de ácido veadeiróico (5), observou-se variações mais significativas do que àquelas dos modelos mais simples, i.e., *ipso* (2,8 ppm), *orto* C-12 = -1,2 ppm; C-14 = -1,5 ppm) e *para* (1,1 ppm).

6. EFEITOS DA MUDANÇA NO NÍVEL DE OXIDAÇÃO DE C-7

O estudo dos modelos $M_{11}-M_{16}$ ²⁰, $M_{18}-M_{19}$ ²³ e $M_{24}-M_{27}$ ¹⁰ e, a partir destes, as substâncias 9-17, permitiu analisar comparativamente as variações nos deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos de cleistananos em função da alteração no estado de oxidação de C-7.

Assim, a introdução de uma hidroxila β -orientada na posição benzílica (C-7) em cleistananos (c.f. conversões 1 em 10 e 6 em 13) conduziu a variações em *ipso* (c.a. 1,7 ppm) e em *para* (2,2 ppm), bem próximas daquelas observadas na conversão correspondente em C-17 (vide supra). Por outro lado, diferentemente do que ocorreu na hidroxilação de C-17, os carbonos *orto* são desprotegidos (C-9, c.a. 1,55 ppm; C-14, c.a. 2,35 ppm). Este efeito pode ser associado com a orientação espacial da hidroxila desfavorecendo a atuação do efeito *gamma* ($\gamma-\pi$), permitindo a manifestação "integral" dos efeitos indutivo e mesomérico hiperconjugativo. É importante registrar também um efeito inesperado de desproteção sobre o carbono *meta* C-13 (2,3 ppm). Por isto, não se pode afastar a possibilidade de alteração conformacional envolvendo principalmente o anel B refletindo interação do grupo etila. A acetilação da hidroxila de C-7 de 10 forneceu 11 e produziu variações nos carbonos *ipso* (-4,2 ppm), *orto* (C-9 = 1,4 ppm; C-14 = -0,1 ppm) e *para* (0,7 ppm) que são próximas daquelas observadas para os modelos mais simples ($M_{22}-M_{23}$)²³ e para os cleistananos hidroxilados em C-17, (Tabela 3).

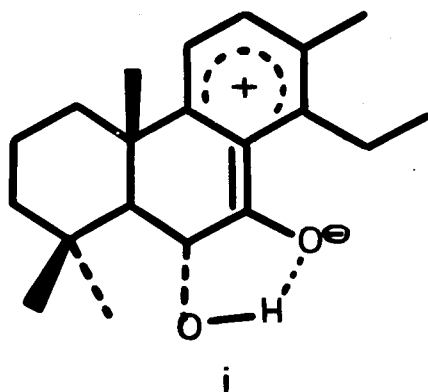
* Os valores assinalados para os carbonos *orto* e *para* no modelo M_9 encontram-se provavelmente trocados entre si na referência original²¹. A inversão dos assinalamentos leva a variações em *orto* (-3,2 ppm) e *para* (1,2 ppm) na transformação $M_9 - M_{10}$ que são mais coerentes com os efeitos observados nos demais modelos.

A oxidação de um metileno benzílico a uma função cetônica em modelos mais simples ($M_{11}-M_{16}$)²⁰ conduziu a variações nos carbonos *ipso* (c.a. -6,5 ppm) e *para* (c.a. 7,0 ppm) similares aos observados na oxidação de metilas a carboxilas (vide supra), o que parece corroborar a atuação do efeito mesomérico da carbonila como responsável pelas variações. A interação *gamma* com o oxigênio carbonílico, por outro lado, minimiza a atuação do efeito mesomérico nos carbonos *orto*, mantendo-os praticamente inalterados. No sistema tetralínico ($M_{18}-M_{19}$)²³ as variações em *ipso* (-4,5 ppm) e *para* (7,8 ppm) estão acordes com os modelos mais simples. As variações observadas para o metino (-2,1 ppm) e o carbono substituído (7,3 ppm) *orto* ao metileno oxidado podem ser racionalizados considerando a atuação isolada dos efeitos *gamma*, efeito mesomérico atenuado (sobre o metino) e mesomérico (sobre o carbono substituído).

Os modelos diterpênicos $M_{24}-M_{27}$ ¹⁰ mostraram variações em *ipso* (c.a. -4,05 ppm), *orto* (C-9 = c.a. 7,1 ppm; C-14 = c.a. -1,8 ppm) e *para* (c.a. 8,8 ppm) que são similares àqueles observados na conversão tetralina → 1-tetralona ($M_{18}-M_{19}$)²³.

A comparação dos diterpenos cleistantânicos 1 e 9, 6 e 12 e 14 e 15 mostrou variações em *ipso* (c.a. -1,9 ppm), *orto* (C-9, c.a. = 6,5 ppm; C-14, c.a. = 3,7 ppm) e *para* (c.a. 6,4 ppm) no mesmo sentido das observadas para os modelos estudados mas com magnitudes diversas. As variações significativas nos carbonos *meta* (C-11, c.a. = -1,4 ppm; C-13, c.a. 2,7 ppm) e nos diversos carbonos pela inter-comparação dos sistemas (v.g., observando as variações das conversões 1 e 6 e 9 e 12) sugeriram que a oxidação de C-7 deve conduzir a alterações conformacionais que podem explicar (ao menos parcialmente) as discrepâncias observadas.

A introdução de uma hidroxila α -orientada no carbono C-6 do sistema carbonilado em C-7 (c.f. 9 e 17) afeta significativamente C-8 (-4,0 ppm) devido ao efeito $\gamma-\pi$. Além disto, todos os demais carbonos aromáticos são levemente desprotegidos (0,3-1,6 ppm) sugerindo o favorecimento do efeito de atração eletrônica da carbonila em C-7 (c.f.i).



Que a variação não advém de um efeito isolado da hidroxila pode ser constatado pela comparação de $M_{11}-M_{17}$ ²⁰ ($\Delta_{ipso} = 5,4$; $\Delta_{orto} = 0,0$; $\Delta_{meta} = 0,1$; $\Delta_{para} = 0,5$ ppm).

7. EFEITOS DA CARBONILA EM C-3 E OUTRAS MODIFICAÇÕES NO ANEL A

A presença de uma função carbonila no carbono C-3 de

cleistantanos dá origem a um efeito sistemático de proteção sobre C-9 (c.a. -2,6 ppm, c.f. 1 e 6, 9 e 12, 10 e 13). Estudos de dicroísmo circular e de dispersão ótica rotatória têm mostrado pelo efeito Cotton positivo de cleistantanos carbonilados em C-3 que o anel A destes diterpenos se apresenta em solução na conformação bote distorcida ("twist-boat")²⁴. Esta mudança conformacional do anel A pela introdução da função carbonila em C-3 pode ser responsável pela proteção do carbono aromático C-9.

É interessante notar que a introdução de uma ligação dupla C(2) C(3) em cleistantanos (c.f. 1 e 8) conduz igualmente a proteção de C-9 (-2,2 ppm), muito certamente pelo mesmo tipo de mudança conformacional acima citada.

8. EFEITOS DE OXIGENAÇÃO EM C-20

A introdução de uma hidroxila na metila C-20 (c.f. 1 e 14, 9 e 15) conduziu a variações em C-9 (c.a. -6,5 ppm, efeito $\gamma-\pi$) e C-11 (c.a. 2,3 ppm; efeito δ). A conversão à função aldeídica (c.f. 9 e 16) conduziu igualmente a variações em C-9 (-9,4 ppm) e C-11 (3,0 ppm). Os efeitos observados, neste caso, sobre C-13 (2,3 ppm) e C-14 (-2,7 ppm) sugeriram a atuação de alterações conformacionais como responsáveis pelas variações observadas.

Referências

- 1 A.C. Pinto e C. Borges, *Phytochemistry*, 22, 2011 (1983).
- 2 P.P.S. Queiroz, W.S. Garcez, E.M. Peixoto e A.C. Pinto, *Ciência e Cultura* (Supl.), "VI Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil", Fortaleza 109 (1980).
- 3 A.C. Pinto, M.L. Patitucci, R.S. da Silva, P.P.S. Queiroz e A. Kelecom, *Tetrahedron*, 39, 3351 (1983).
- 4 E.J. MacGarry, K.M. Pegel, L. Phillips e E.S. Waight, *J. Chem. Soc. (C)* 904 (1971).
- 5 F.W. Wehrli e T. Nishida, *Fortschritte d. Chem. Org. Naturst.*, 36, 1 (1979).
- 6 J.B. Stothers, "Carbon-13 NMR Spectroscopy", Academic Press, New York (1972).
- 7 F.W. Wehrli e T. Wirthlin, "Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra", Heyden, London (1976).
- 8 H.E. Gottlieb, *Isr. J. Chem.*, 16, 57 (1977).
- 9 T. Nishida, I. Wahlberg e C. Enzell, *Org. Magn. Res.*, 9, 203 (1977).
- 10 E. Wenkert, B.L. Buckwalter, I.R. Burfitt, M.J. Gasìc, H.E. Gottlieb, E.W. Hagaman, F.M. Schell, P.M. Wovkulich e A. Zheleva in *Topics in Carbon-13 NMR Spectroscopy*, edited by G.C. Levy, chapter 2, vol. II, John Wiley and Sons, New York (1976).
- 11 W.S. Garcez, A.L. Pereira, P.P.S. Queiroz, R.S. Silva, L.M.M. Valente, E.M. Peixoto e A.C. Pinto, *Química Nova*, 4, 116 (1981); A.C. Pinto, W.S. Garcez, R.S. Silva, L.M.M. Valente, E.M. Peixoto, P.P.S. Queiroz e A.L. Pereira, *J. Chem. Research* (S) 154, (M) 1701 (1982).
- 12 A.C. Pinto, W.S. Garcez, M.L.G. Ficara, T.C. Vasconcelos, A.L. Pereira, L.N.L.F. Gomes, M.C. Frechiani e M.L. Patitucci, *An. Acad. Brasil. Ciênc.*, 54, 103 (1982).

- A.G. McInnes, J.A. Walter, J.L.C. Wright e L.C. Vining in *¹³C NMR Biosynthetic*, edited by G.C. Levy, chapter 3, vol. II, John Wiley and Sons, New York (1976).
- ¹⁴ R. Pinchin, L.M.U. Mayer e A.C. Pinto, *Phytochemistry*, 17, 1671 (1978).
- ¹⁵ M.L. Patitucci, Tese de Mestrado, NPPN-UFRJ (1983).
- ¹⁶ A.C. Pinto, E.M. Peixoto, N.G.M. Fiorani, *Phytochemistry*, 23, 1293 (1984).
- ¹⁷ D.H.T. Zocher, C.C. Lopes, W.R. da Silva, R. Pinchin e A. C. Pinto, *Ciência e Cultura* (Supl.) 31, 391 (1979).
- ¹⁸ E.M. Peixoto, Tese de Mestrado, NPPN-UFRJ (1981).
- ¹⁹ L.M.M. Valente, Tese de Mestrado, NPPN-UFRJ (1982).
- ²⁰ D.F. Ewing, *Org. Magn. Res.*, 12, 499 (1979).
- ²¹ A.B. Oliveira, M.L.M. Fernandes, O.R. Gottlieb, E.W. Hagaman e E. Wenkert, *Phytochemistry*, 13, 1199 (1974).
- ²² a) J. Hine, "Structural Effects on Equilibria in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, Inc. p. 98 (1975); b) *ibid* p. 91; c) *ibid* p. 258.
- ²³ S.F. Fonseca, E.A. Rúveda e J.D. Mc Chesney, *Phytochemistry*, 19, 1527 (1980).
- ²⁴ A.C. Pinto e A. Kelecom, resultados não publicados.

ARTIGO

DERIVADOS FLAVONÓIDES INDUTORES DA BENZO(A) PIRENO HIDROXILASE. PARTE I: RELAÇÕES QUANTITATIVAS ENTRE A ESTRUTURA QUÍMICA E A ATIVIDADE BIOLÓGICA

Sebastião José de Melo*, Suely Lins Galdino*, Ivan da Rocha Pitta*,
Marcília Andrade Campos** e Andrejus Korolkovas***

* Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco – Recife-PE – Brasil

** Departamento de Estatística da Universidade Federal de Pernambuco – Recife-PE – Brasil

*** Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, Caixa Postal 30.786
São Paulo-SP – Brasil

Recebido em 03/01/84

1. INTRODUÇÃO

Uma das características do sistema enzimático da benzo(a) pireno hidroxilase é o aumento de sua atividade induzida pela administração de compostos orgânicos apropriados. Diversos grupos de compostos são citados na literatura como indutores desta enzima. Entre eles, hidrocarbonetos policíclicos, fenotiazinas, fenilbenzotiazóis e alguns derivados flavonóides¹, inclusive isolados de plantas^{2,3}.

A atividade biológica dos compostos químicos pode ser melhor entendida levando em consideração as interações moleculares e os parâmetros físico-químicos, os quais podem ser agrupados em quatro famílias: parâmetros de solubilidade, estéricos, eletrônicos empíricos e eletrônicos semi-empíricos. No sentido de correlacionar a atividade biológica com a estrutura química das substâncias empregam-se, entre outros, os modelos matemáticos e os de química quântica. Os modelos matemáticos utilizam-se de parâmetros físico-químicos, pois os processos biológicos apresentam, em última análise, natureza físico-química. Estes modelos levam em consideração principalmente os efeitos eletrônicos, estéricos e hidrofóbicos dos grupos substituintes introduzidos na molécula matriz.

Com o desenvolvimento do modelo de Hansch⁴ tornou-se possível formular hipóteses de relação estrutura-atividade em termos quantitativos. Destas relações quantitativas é possível elucidar a influência das propriedades físico-

químicas sobre a atividade biológica dos compostos químicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Neste trabalho utilizaram-se os derivados flavonóides que se encontram na tabela 1. Suas atividades no fígado (At₁) e pulmão (At₂) de ratos foram determinadas experimentalmente por Wattenberg e colaboradores¹. Estão expressas aqui pelo logaritmo do inverso da atividade e em unidades por mg de peso úmido de tecido (log 1/C). Cada unidade por mg corresponde à formação de 100 µg de benzo(a) pireno hidroxilase por minuto.

2.1 Determinação dos parâmetros hidrofóbicos

Determinou-se o coeficiente de partição (log P) dos derivados flavonóides utilizando o método de fragmentação de Hansch⁵, sendo o log P expresso pela constante π de hidrofobicidade.

Outra propriedade aditiva-constitutiva utilizada foi o paracoro (Pr) introduzido por McGowan^{6,7}, relacionado com o volume molar e as forças de van der Waals. As contribuições atômicas e estruturais utilizadas neste trabalho para o cálculo do paracoro podem ser encontradas em McGowan⁶ e em Perry e Chilton⁸.

Foram também determinados os índices de conectividade molecular dos flavonóides referentes ao termo X^V ⁹.