

Síntese de Amidas Derivadas do Ácido 6 α ,7 β -Di-hidroxiyouacapan-17 β -óico Isolado dos Frutos de *Pterodon polygalaeflorus* Benth (Leguminosae)

Teixeira, A.L.^{1,2}; Belinelo, V.J.¹; Stefani, G.M.¹; Reis, G.T.³; Ferreira-Alves, D.L.⁴; Piló-Veloso, D.¹

¹Depto de Química - ICEX- UFMG, Av. Antônio Carlos 6627, Cidade Universitária, Pampulha, 31270 901, Belo Horizonte, MG – *dorila@dedalus.lcc.ufmg.br; ²Depto. de Química – CCE – UFES, Av. Fernando Ferrari s/n 290609 000, Vitória, ES, ³Depto de Ciências, Universidade de Itaúna, 35680 033, Itaúna – MG, ⁴Depto de Farmacologia – ICB – UFMG, Av. Antônio Carlos 6627, Cidade Universitária, Pampulha, 31270 901, Belo Horizonte, MG.

RESUMO: Os frutos da espécie *Pterodon polygalaeflorus*, conhecida como sucupira branca, são usados na medicina popular brasileira em infusões hidro-alcoólicas para tratamento de infecções da garganta e de doenças reumáticas. Desde que foi verificado que o furanoditerpeno ácido 6 α ,7 β -di-hidroxiyouacapan-17 β -óico (ADV), isolado do extrato hexânico dos frutos da espécie, apresenta atividade antiinflamatória, analgésica e reguladora do crescimento de plantas, uma variedade de derivados do ADV tem sido sintetizada com o objetivo de serem obtidas maiores informações sobre a relação estrutura-atividade dessa série de substâncias. Neste trabalho quatro novas amidas derivadas do ADV foram sintetizadas. Suas estruturas foram estabelecidas por métodos espectroscópicos, incluindo RMN-2D.

Palavras-chave: *Pterodon polygalaeflorus*, aminofuranoditerpeno, youacapanóides, RMN.

ABSTRACT: Synthesis of Amide Derivatives of 6 α ,7 β -Di-Hydroxyyouacapan-17 β -oic Acid Isolated from the *Pterodon polygalaeflorus* Benth Fruits (Leguminosae). Hydro-alcoholic infusions from fruits of *Pterodon polygalaeflorus* Benth, commonly known as "Sucupira-Branca", are used in Brazilian folk medicine for rheumatic problems and throat infections. Since it has been verified that furanoditerpene 6 α ,7 β -di-hydroxyyouacapan-17 β -oic acid (ADV), isolated from the hexane extract of these fruits, presents anti-inflammatory, analgesic, and plant growth regulatory activity, a variety of ADV derivatives has been synthesized with the aim of obtaining more information about the structure-activity relationships of this series of compounds. In this work four new amide (4-7) derivatives of ADV have been synthesized. Their structures were established by spectroscopic data, including 2D-NMR methods.

Keywords: *Pterodon polygalaeflorus*, aminofuranediterpene, youacapanoid, NMR

INTRODUÇÃO

O gênero *Pterodon* pertence à família Leguminosae, sub-família Faboidae e compreende cinco espécies nativas no Brasil: *P. emarginatus* Vog.; *P. abruptus* Benth.; *P. polygalaeflorus* Benth.; *P. apparicioi* Pedersoli e *P. pubescens* Benth. (Mors *et al.*, 1967; Pedersoli, 1970; Fascio *et al.*, 1976).

A espécie *Pterodon polygalaeflorus* Benth., vulgarmente denominada sucupira branca, faveira ou faveiro, é uma árvore bastante conhecida no cerrado brasileiro, onde seus frutos, sob a forma de infusão alcoólica, são utilizados na medicina popular para o tratamento de reumatismo, inflamação na garganta, problemas

de coluna, como fortificante e depurativo do sangue (Corrêa, 1978; Nunan, 1985).

Os ensaios biológicos com o óleo dos frutos do gênero *Pterodon*, descritos na literatura até 1980, revelaram ação anti-cercária para as espécies *P. emarginatus*, *P. polygalaeflorus*, *P. apparicioi* e *P. pubescens*; atividade antimicrobiana *in vitro* e inibição do desenvolvimento de culturas de *Crithidia fasciculata* e *Trypanosoma cruzi* para o óleo da espécie *P. pubescens* (Mors, *et al.*, 1967; Mahajan & Monteiro, 1970; Fascio *et al.*, 1976; Santos Filho & Sarti, 1980).

Em 1982 foi relatado um estudo objetivando isolar e identificar as substâncias que poderiam estar relacionadas com as atividades analgésica e antiinflamatória atribuídas aos frutos de *P. polygalaeflorus* (Nunan *et al.*, 1982). Para tanto, partindo-se do extrato hexânico desses

Recebido para publicação em 15.02.01 e aceito para publicação em 30.03.01.

frutos, foi isolado o ácido $6\alpha,7\beta$ -di-hidroxivouacapan-17 β -óico (ADV) e o $6\alpha,7\beta,14\beta$ -tri-hidroxivouacapano. O primeiro mostrou-se bastante eficaz em reduzir o edema da pata de rato produzido experimentalmente em testes laboratoriais de atividade antiinflamatória, além da atividade analgésica (Nunan, 1985, Duarte *et al.*, 1996). Além disso, o ADV e alguns derivados apresentaram resultados interessantes a partir da interação com o oxigênio no estado singlete, que podem atestar o papel do anel furânico como "quenching" nos processos inflamatórios e na atividade analgésica (DiMascio *et al.*, 1997).

Mais recentemente, verificou-se ainda que derivados do ADV apresentaram atividade reguladora do crescimento de plantas (Demuner *et al.*, 1996 e 1998, Castelo-Branco *et al.*, 2000; Belinelo *et al.*, 2001).

Para aprofundar a compreensão da relação atividades biológicas-estrutura química dos vouacapanóides foram obtidos derivados ácidos hidroxâmico, amido, amino, ceto, ditiocarbonato, ésteres, glicosilados, halogenados (Rubinger *et al.*, 1991; Maltha *et al.*, 1993 e 1995; Piló-Veloso *et al.*, 1997; Demuner, 1996 e 1998; Ferreira-Alves *et al.*, 1986 e 1987, Moreira *et al.*, 1990; Oliveira *et al.*, 1999; Teixeira *et al.*, 2000). Em adição, o ADV e alguns dos seus derivados tiveram sua estrutura cristalina determinada (Ruggiero *et al.*, 1997; Abrahão Junior *et al.*, 1997; Branco *et al.*, 1999; Ruggiero *et al.*, 2000).

Visando complementar estudos da relação estrutura-atividade biológica, neste trabalho quatro novas amidas derivadas do ADV foram sintetizadas. Suas estruturas foram estabelecidas por métodos espectroscópicos, incluindo RMN-2D.

MATERIAL E MÉTODO

1. Material

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho Mettler FP82HT. Temperatura inicial de aquecimento: 50 °C, velocidade de aquecimento a 5 °C/min e não foram corrigidos.

As pesagens foram efetuadas em balança analítica Mettler AE 166, precisão de 0,0001 g.

Os espectros de absorção na região do Infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetros Mattson FTIR 3000 ou Shimadzu IR 408 do Departamento de Química, ICEX, UFMG, com amostras incorporadas em pastilhas de KBr.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C foram registrados

nos espectrômetros Bruker DRX 400 AVANCE (^1H : 400 MHz; ^{13}C : 100 MHz) ou Bruker DPX 200 (^1H : 200 MHz; ^{13}C : 50 MHz) do Departamento de Química, ICEX, UFMG. Utilizou-se como referência interna o TMS.

O desenvolvimento das reações foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) de sílica gel 60G. Os reveladores usados foram vapor de iodo e sulfato cérico.

Os solventes e reagentes usados foram purificados segundo metodologia indicada por Armarego e Perrin (1996).

2. Método

2.1. Síntese dos derivados do ADV

O ADV foi isolado dos frutos de *P. polygalaeflorus* conforme a literatura (Nunan, 1985). Como apresentado na Figura 1, a partir do ADV (1), empregando a metodologia descrita por Rubinger *et al.* (1991), foram obtidos, seqüencialmente, intermediários 6α -acetoxivouacapan-7 $\beta,17\beta$ -lactona (2) e 6α -hidroxivouacapan-7 $\beta,17\beta$ -lactona (3). Em seguida, foram sintetizados os derivados inéditos N-propil- 6α -acetoxi-7 β -hidroxivouacapan-17 β -amida (4), N,N-Dimetil- $6\alpha,7\beta$ -di-hidroxivouacapan-17 β -amida (5), N,N-Dimetil- 6α -hidroxi-7 β -metoxivouacapan-17 β -amida (6) e N,N-Dimetil- $6\alpha,7\beta$ -di-hidroxivo-uacapan-17 β -amida (5), N,N-Dimetil- 6α -hidroxi-7 β -metoxivouacapan-17 β -amida (6) e N,N-Dimetil- $6\alpha,7\beta$ -dimetoxivoua-capan-17 β -amida (7).

N-propil- 6α -acetoxi-7 β -hidroxivouacapan-17 β -amida (4)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados THF (25 mL), 0,5 mmol (186 mg) da lactona 2 e 5 mmol de propilamina. A solução reagente foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi então vertida sobre gelo picado e deixada em repouso para volatilização do THF e conseqüente precipitação do produto. Após filtração da solução resultante o sólido obtido foi secado e purificado por cromatografia em coluna (CC) de sílica gel, utilizando-se como eluente éter dietílico e diclorometano (2:3), obtendo-se 174 mg (81%) da amida 4.

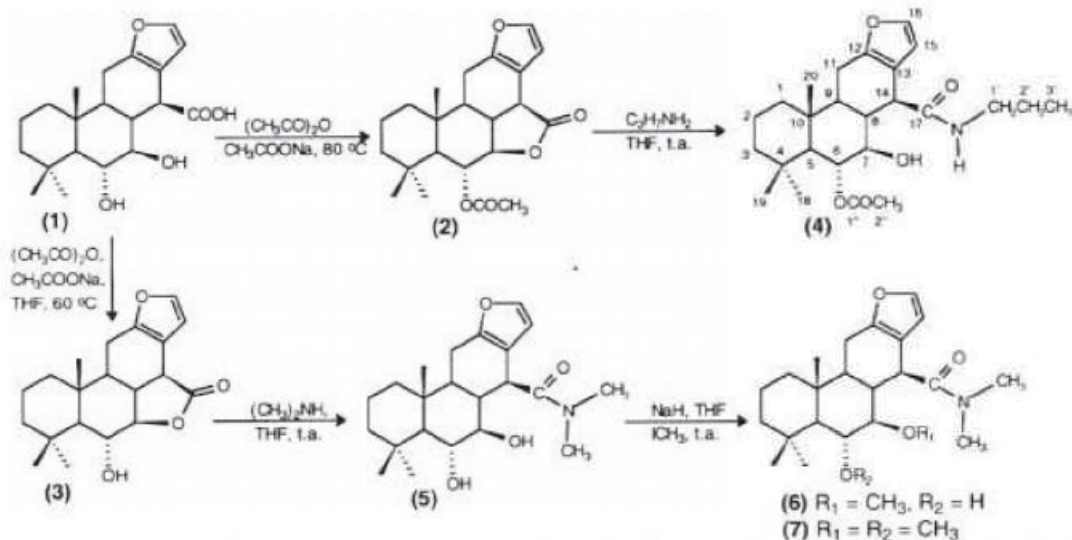


FIGURA 1. Esquema sintético para preparação das amidas 4 a 7 derivadas do ácido 6 α ,7 β -dihidroxivouacapan-17 β -óico (1).

N,N-dimetil-6 α -7 β -di-hidroxivouacapan-17 β -amida (5)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram dissolvidos 1,0 mmol (330,0 mg) da lactona 3 em 10 mL de THF. Após a completa dissolução foram adicionados 50 mmol de dimetilamina. A solução reagente foi submetida à agitação magnética à temperatura ambiente por 4 horas. Em seguida, a mistura foi vertida sobre gelo picado e o THF e a amina foram evaporados sob agitação e ventilação. O precipitado formado foi isolado da solução por filtração a vácuo, lavado com água, secado ao ar, obtendo-se, após recristalização em etanol, a amida 5 com rendimento de 92%.

N,N-Dimetil-6 α -Hidroxi-7 β -metoxivouacapan-17 β -amida (6)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados 25,0 mL de THF e 0,54 mmol (200 mg) da amida 5. Esta solução foi deixada sob agitação magnética até a completa dissolução da amida e, em seguida, adicionaram-se 5,4 mmol (140 mg) de NaH 95%, mantendo a mistura sob agitação. Após 20 minutos, adicionaram-se com seringa 0,81 mmol (0,05 mL) de iodeto de metila. A reação desenvolveu-se à temperatura ambiente e foi interrompida após 24 horas. A mistura reagente foi vertida sobre gelo picado e deixada em repouso para evaporação do THF e precipitação. Após filtração da solução resultante, o sólido foi secado e submetido a CC de sílica, usando como eluente a mistura diclorometano/éter dietílico na proporção de 3:2, obtendo-se 79 mg (37%) da amida 7 e 105 mg (51%) da amida 6.

N,N-dimetil-6 α -7 β -dimetoxivouacapan-17 β -amida (7)

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 1,0 mmol (345,0 mg) da amida 5 em 15 mL de THF. Após a completa dissolução foram adicionados 20,0 mmol (504 mg) de hidreto de sódio 95%. Após 30 minutos, adicionaram-se 20,0 mmol de iodeto de metila (1,26 mL). A mistura reagente foi submetida à agitação magnética à temperatura ambiente e, após 6 horas, constatou-se que parte da amida 5 ainda não havia sido consumida. Portanto, adicionaram-se mais 1,2 mL de iodeto de metila e ao final de 24 horas verificou-se o consumo total da amida 5. A mistura reagente foi então vertida sobre gelo picado, obtendo-se um precipitado que foi isolado da solução por filtração a vácuo, lavado com água, secado ao ar. Ao final, após recristalização em etanol/água, a amida 7 foi obtida com rendimento de 94%.

RESULTADO E DISCUSSÃO

As estruturas dos derivados inéditos N-propil-6 α -acetoxi-7 β -hidroxivouacapan-17 β -amida (4) (Rdt. 81%, sólido branco, pf. 95-98 °C), N,N-Dimetil-6 α ,7 β -dihidroxivouacapan-17 β -amida (5) (Rdt. 92%, sólido branco, pf. 246-248 °C), N,N-Dimetil-6 α -hidroxi-7 β -metoxivouacapan-17 β -amida (6) (Rdt. 51%, sólido branco, pf. 234-237 °C) e N,N-Dimetil-6 α ,7 β -dimetoxivouacapan-17 β -amida (7) (Rdt. 94%, sólido branco, pf. 175-177 °C) foram determinadas por métodos espectroscópicos (IV, RMN de ^1H e de ^{13}C , subespectros DEPT 135 e mapas de contornos COSY ^1H - ^1H e HMQC, em CDCl_3).

As principais informações dos espectros no IV das substâncias 4 a 7 envolveram as absor-

ções em torno de 1650 cm^{-1} , devidas aos estiramentos de carbonila de amida, enquanto aquelas dos espectros de **4**, **5** e **6** envolveram absorções devidas aos estiramentos de N-H e/ou O-H, em torno de 3300 cm^{-1} .

Para ilustrar, serão discutidos apenas os espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C e subspectro DEPT 135 da amida **4**, apresentados nas Figuras 1 e 2, respectivamente. As demais amidas apresentaram comportamento semelhante, diferindo apenas quanto aos sinais dos grupos N-substituintes e ou O-substituintes, conforme o caso. A combinação dos dados dos espectros correspondentes de **6** a **7** e respectivos mapas de contornos COSY e HMQC permitiram atribuir inequivocamente as ressonâncias dos hidrogênios e carbonos-13 dessas substâncias, conforme mostrado nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Na Figura 2, para a amida **4**, o sinal em δ 3,32-3,52, foi atribuído a H-7, apresentando-se como um duplo duplo duplo devido aos acoplamentos com H-8, H-6 e OH ($J_{7,8} = 9,5\text{ Hz}$,

$J_{7,6} = 9,1\text{ Hz}$ e $J_{7,\text{OH}} = 7,0\text{ Hz}$). Já entre δ 5,18-5,33 é observado o sinal de H-6, como um duplo duplo, apresentando $J_{6,7} = 9,1\text{ Hz}$ e $J_{6,5} = 11,6\text{ Hz}$, confirmando, assim, a relação axial-axial entre H-6 e os hidrogênios H-7 e H-5. Na região de sinais mais desprotegidos do espectro, centrado em δ 5,69 observa-se um duplo duplo, devido a N-H, apresentando constantes de acoplamento com os H-1' iguais a 5,3 Hz e 5,5 Hz. Os demais sinais desse espectro estão atribuídos na Tabela 1, a qual apresenta também os dados de ressonância de hidrogênio das amidas **5** a **7**.

Na Figura 2b pode-se verificar pelo subspectro DEPT 135 os sinais em fase negativa, devidos a grupos metilênicos, atribuídos a C-1, C-2, C-3, C-11, C-1' e C2', conforme os dados relacionado na Tabela 2. Os sinais observados na Figura 3a e sem correspondência na Figura 3b permitiram a atribuição aos carbonos não hidrogenados (C-4, C-5, C-10, C-12, C-13, C-17, C-1''), conforme apresentado na Tabela 2.

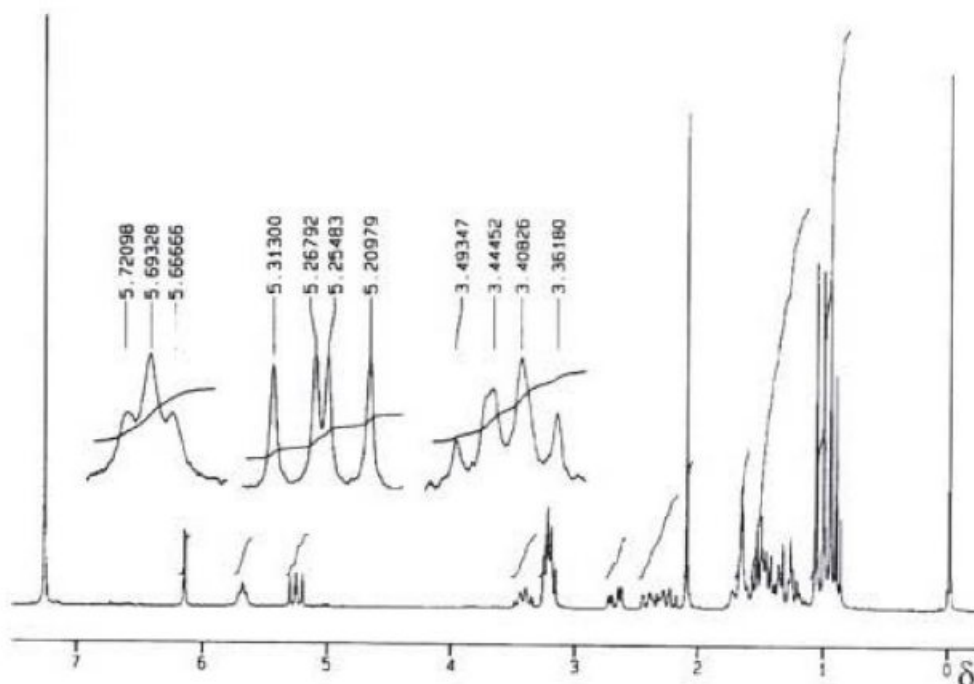


FIGURA 2. Espectro de RMN ^1H da amida **4** (CDCl_3 , 200 MHz)

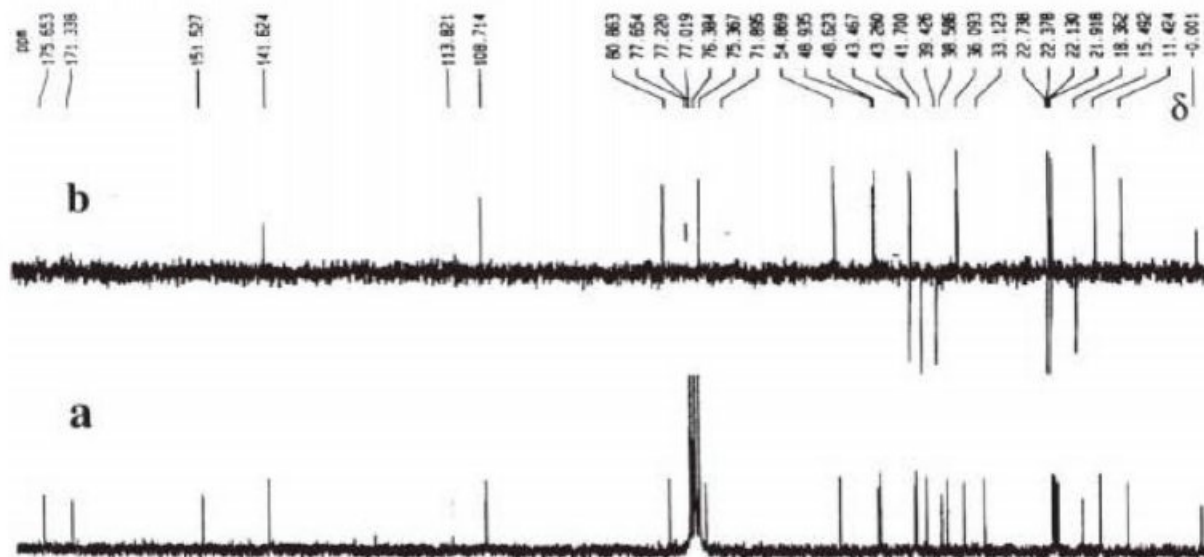


FIGURA 3. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subespectro DEPT 135 (b) da amida 4 (CDCl_3 , 50 MHz)

TABELA 1 - Atribuições aos sinais do espectro de RMN de ^1H das amidas de 4 a 7 (CDCl_3 , $^1\text{200 MHz}$ e $^2\text{400 MHz}$)

4^1		5^2		6^1		7^2	
δ	Atribuição J (Hz)	δ	Atribuição J (Hz)	δ	Atribuição J (Hz)	δ	Atribuição J (Hz)
0,87	H3' (7,4)	0,98	$\text{CH}_3 - 20$	1,07	$\text{CH}_3 - 20$	0,91-0,98	H1ax (3,8; 16,6)
0,91	$\text{CH}_3 - 20$	0,98 - 1,03	H1ax (4,0)	1,18	$\text{CH}_3 - 19$	0,99	$\text{CH}_3 - 20$
1,02	$\text{CH}_3 - 19$	1,05	$\text{CH}_3 - 19$	0,90 - 1,70	$\text{CH}_3 - 18$	1,03	$\text{CH}_3 - 19$
1,08	$\text{CH}_3 - 18$	1,08	H5 (11,2)	1,63 - 1,66	H2, 3, 5, 9	1,08	H5 (11,0)
1,17 - 1,8	H1, 2, 3, 5, 9, 2'	1,17	$\text{CH}_3 - 18$	1,66 - 1,70	H1ax	1,12	$\text{CH}_3 - 18$ (1,6)
2,10	$-\text{OCOCH}_3$	1,22	H3ax (17,2; 13,2; 3,4)	2,32	H1eq	1,22	H3ax (17,3; 13,5; 3,8)
1,17 - 2,50	H8 e H11ax	1,36-1,45	H3eq	2,27 - 2,48	OH*	1,35-1,37	H3eq
1,60 - 2,77	H11eq (16,4; 5,2)	1,46 - 1,56	H9, H2ax	2,60 - 2,67	H11ax J(2,4; 11,6; 16)	1,37-1,46	H9, H2ax
1,15 - 3,30	H14, H1' e OH	1,57 - 1,61	H2eq(16,8; 3,4)	2,65 - 2,75	H11eq (5,4; 16)	1,49-1,59	H2eq (16,6; 3,1)
1,32 - 3,52	H7 (7, 9,1 e 9,5)	1,64 - 1,68	H1eq (14,4)	3,03	H8	1,66-1,69	H1eq (16,6)
1,18 - 5,33	H6 (9,1 e 11,6)	2,37 - 2,45	H11ax (16,4; 11,2; 2,8)	3,10 - 3,20	NCH ₃	2,36-2,43	H11ax (16,2; 11,2; 2,2)
1,62 - 5,77	N-H (5,3 e 5,5)	2,46 - 2,53	H8 ((12,0; 10,4; 8,8)	3,24	H7 (9,6; 10)	2,62	H11eq (16,2; 5,3)
6,08	H15 (1,9)	2,65	H11eq (16,4; 5,6)	3,29	NCH ₃	2,66-2,68	H8
7,22	H16 (1,9)	2,82	OH6	3,67 - 3,76	OCH ₃	2,96-3,00	H7 (10,1; 9,1)
		2,86	OH7	3,95 - 4,10	H14 (8)	3,07	N-CH ₃
		3,02	NCH ₃	6,02	H6 (9,6; 9,6)	3,30	N-CH ₃
		3,15 - 3,19	H7(10,4; 8,6)	7,20	H15 (1,6)	3,51-3,44	H6 (11,0; 9,0)
		3,20	NCH ₃		H16 (1,6)	3,52	OCH ₃
		3,66 - 3,71	H6 (10,8; 8,6), H14 (8,8)			3,56	OCH ₃
		6,02	H15 (2,0)			3,64	H14 (8,1)
		7,23	H16 (2,0)			6,02	H15 (1,4)
						7,20	H16 (1,4)

TABELA 2: Atribuições aos sinais do espectro de RMN de ^{13}C das amidas **4** a **7** (CDCl_3 , 150 MHz, 2100 MHz).

Carbono	4 ¹	5 ²	6 ¹	7 ²
1	39,4	39,5	39,5	39,8
2	18,4	18,5	18,4	18,5
3	43,5	43,5	43,6	44,2
4	33,1	33,5	33,6	33,5
5	54,9	55,7	56,2	57,0
6	75,4	74,3	70,2	84,5
7	80,9	83,5	90,7	93,8
8	43,3	41,5	37,6	40,8
9	48,9	48,5	48,9	48,7
10	38,6	38,5	38,1	38,4
11	22,7	22,1	22,1	22,1
12	151,5	151,0	151,0	151,3
13	113,8	114,0	114,5	114,1
14	48,6	43,2	42,2	42,0
15	108,7	107,9	107,9	108,0
16	141,6	141,4	141,1	141,2
17	175,7	175,4	173,8	174,1
18	36,1	36,4	35,9	35,9
19	22,4	22,4	22,3	23,0
20	15,5	15,6	15,5	15,5
1'	41,7	-	56,2 (OCH ₃)	59,5(OCH ₃)
2'	22,1	-	-	60,1(OCH ₃)
3'	11,4	37,8(NCH ₃)	38,1(NCH ₃)	37,7(NCH ₃)
1"	171,3	36,4(NCH ₃)	36,4(NCH ₃)	36,3(NCH ₃)
2"	21,9	-	-	-

CONCLUSÃO

A metodologia desenvolvida para as sínteses das amidas inéditas planejadas mostrou-se adequada, proporcionando bons rendimentos. O rendimento da obtenção das amidas **6** e **7**, a partir de **5** é dependente da concentração de iodeto de metila empregada na reação, sendo que a formação da amida dimetilada **7** sempre é observada, mesmo em condições brandas e baixas concentrações do haleto. As espectroscopias no IV e de RMN possibilitaram confirmar as estruturas inéditas.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem o auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, FAPEMIG; ao CNPq pelo suporte financeiro e pelas bolsas de Pesquisa (Pilé-Veloso) e de IC (Reis); à CAPES

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ABRAHÃO-JUNIOR, O.; GAMBARDELLA, M. T. P.; RUGGIERO, S. G.; SACRAMENTO, T. M.; STEFANI, G. M.; PILÓ-VELOSO, D. 6?-Hidroxiyouacapan-7?,17?-lactone. *Acta Crystallographic*, v. C53, p. 1508-1510, 1997.
- ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*. 4.ed. Oxford: Reed Educational and Professional Publishing, 1996, 529 p.
- BELINELO, V. J.; PILÓ-VELOSO, D.; BORGES, E. L.; ALVES, D. L. F.; REIS, G. T. Síntese e atividade fitotóxica de amidas derivadas do ácido 6 α ,7 β -di-hidroxiyouacapan-17 β -óico. *Eclética Química*, 2001 (no prelo).
- BRANCO, M. C.; GAMBARDELLA, M. T. P.; RUGGIERO, S. G.; MALTHA C. R. A.; STEFANI, G. M.; PILÓ-VELOSO, D. N-Cyclohexyl-6 α ,7 β -di-hydroxiyouacapan-17 β -carboxamide. *Acta Crystallographic*, v. C55, p. 1297-1299, 1999.

- CASTELO-BRANCO, P. A.; RUBINGER, M. M. M.; FERREIRA-ALVES, D. L.; PILÓ-VELOSO, D. Synthesis and Plant Growth Regulatory Activity of Novel 6 α ,7 β -di-hydroxyvouacapan-17 β -oic Acid Derivatives. In: IUPAC INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE CHEMISTRY OF NATURAL PRODUCTS, 22, São Carlos, 2000, **Abstracts**, São Carlos, 2000, PSA-16.
- CORREA, M. P. Dicionário de Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas. v.6, Rio de Janeiro, IBDF, 1978, p.153.
- DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; PILÓ-VELOSO, D.; HOWARTH, O. W. Synthesis and Plant Growth Regulatory Activity of 6 α ,7 β -Dihydroxyvouacapan-17 β -oic Acid Derivatives. **Australian Journal of Chemistry**, v. 51, p. 61-66, 1998.
- DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; VELOSO, D. P.; ALVES, D. L. F.; HOWARTH, O. W. Structure and Plant Growth Regulatory Activity of New Diterpenes from *Pterodon polygalaeflorus*. **Journal of Natural Products**, v. 59, p. 770-772, 1996.
- DIMASCIO, P.; MEDEIROS, M. H. G.; SIES, H.; BERTOLOTTI, S.; BRASLAVSKY, S. E.; PILÓ-VELOSO, D.; SALES, B. H. L. N.; MAGALHÃES, E.; BRAZ, R.; BECHARA, E. J. H. Quenching of Singlet Molecular Oxygen by Natural Furan Diterpenes. **Journal of Photochemistry and Photobiology**, v. 38, p.169-173, 1997.
- DUARTE, I. D.; FERREIRA-ALVES, D. L.; PILÓ-VELOSO, D. Evidence of the Involvement of Biogenic Amines in the Antinociceptive Effect of a Vouacapan Extracted from *Pterodon polygalaeflorus* Benth. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 55, p.13-18, 1996.
- FASCIO, M.; MORS, W. B.; GILBERT, B.; MAHAJAN, J. R.; MONTEIRO, M.B.; SANTOS FILHO, D.; VICHNEWSKI, W. Diterpenoid Furans from *Pterodon* Species. **Phytochemistry**, v. 15, p. 201-203, 1976.
- FERREIRA-ALVES, D. L.; PILÓ-VELOSO, D.; STEFANI, G. M. Síntese de derivados acetoglicosilados do ácido 6 α ,7 β -di-hidroxyvouacapan-17 β -óico. I. **Ciência e Cultura**, v. 38 (Suplemento), p. 541-542, 1986.
- FERREIRA-ALVES, D. L.; PILÓ-VELOSO, D.; STEFANI, G. M.; MOREIRA, J. M. Síntese de derivados acetoglicosilados do ácido 6 α ,7 β -di-hidroxyvouacapan-17 β -óico. II. **Ciência e Cultura**, v. 39 (Suplemento), p. 417, 1987.
- MAHAJAN, J. R.; MONTEIRO, M. B. New diterpenoids from *Pterodon emarginatus* Vog. **Anais da Academia Brasileira de Ciência**, v. 42 (Suplemento), p. 103-107, 1970.
- MALTHA, C. R. A.; PILÓ-VELOSO, D.; STEFANI, G. M.; SACRAMENTO, T. M. Estudo por RMN de ^1H e de ^{13}C de Substâncias Derivadas de Furanoditerpenos do Tipo Vouacapano. In: ENCONTRO DE USUÁRIOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR, 4, Angra dos Reis, 1993, **Anais**, Angra dos Reis, v. 4, p. 337-342, 1993.
- MALTHA, C. R. A.; STEFANI, G. M.; PILÓ-VELOSO, D., Synthesis of 6 α ,7 β -di-hydroxyvouacapan-17 β -oic Acid Derivatives. Part II. Carbamate and Amine Derivatives. **Journal of The Brazilian Chemical Society**, v. 6, n. 4, p. 357-360, 1995.
- MOREIRA, J. M. Síntese de derivados glicosilados do ácido 6 α ,7 β -di-hidroxyvouacapan-17 β -óico. Belo Horizonte, 1990. 183 p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais.
- MORS, W. B.; SANTOS FILHO, M. F.; MONTEIRO, H. J.; GILBERT, B. Chemoprophylactic agent in schistosomiasis: 14,15-epoxygeraniolgeraniol. **Science**, v. 157, p. 950-951, 1967.
- NETO, J. J. Contribuição ao estudo farmacognóstico dos frutos de *Pterodon pubescens* Benth. Parte III. Identificação por cromatografia em fase gasosa, química e ação microbiológica do óleo do fruto. **Revista da Faculdade de Farmácia e Odontologia de Araraquara**, v. 10, n. 2, p. 317-327, 1976.
- NUNAN, E. A. Estudos da atividade antiinflamatória de furanoditerpenos isolados de *Pterodon polygalaeflorus* Benth e de alguns de seus derivados. Belo Horizonte, 1985. 129p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Bioquímica e Imunologia, Universidade Federal de Minas Gerais.
- NUNAN, E. A.; CARVALHO, M. G.; PILÓ-VELOSO, D.; TURCHETTI-MAIA, R. M. M. e FERREIRA-ALVES, D. L., Furane diterpenes with anti- and pro-inflammatory activity. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 15, n. 6, p. 450, 1982.
- OLIVEIRA, R.; MONTANARI, C. A.; FERREIRA-ALVES, D. L.; PILÓ-VELOSO, D. Reconhecimento Molecular da Atividade Antiinflamatória e Analgésica de Análogos do ADV. In: REUNIÃO ANUAL DA SBQ, 22, Poços de Caldas, 1999, **RESUMOS** Poços de Caldas 1999, MD 027.
- PEDERSOLI, J. L. Contribuição ao conhecimento do gênero *Pterodon* Benth. *Pterodon apparicioi*, n. sp. **Anais da Academia Brasileira de Ciência**, v. 42 (Suplemento), p. 391-395, 1970.
- PILÓ-VELOSO, D.; NACIF, W. F.; STEFANI, G. M.; BELLEZA, A. L.; FERREIRA-ALVES, D. L. Síntese e Caracterização por RMN de Derivados do Ácido 6 α ,7 β -Di-hidroxyvouacapan-17 β -óico XX: Ácidos 7 β -hidroxi-6-oxo-vouacapan-17 β -óico e 7 α -hidroxi-6-oxo-vouacapan-17 β -óico. In: ENCONTRO DE USUÁRIOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR, 6, Angra dos Reis, 1997, **Anais**, Angra dos Reis, 1997, v. 6, p.217-220.
- RUBINGER, M. M. M.; PILÓ-VELOSO, D.; STEFANI, G. M. Synthesis of 6 α ,7 β -di-hydroxyvouacapan-17 β -oic Acid Derivatives. Part I: Hydroxamic Acid and Amide Derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 2, n. 3, p. 124-128, 1991.
- RUGGIERO, S. G.; RODRIGUES, B. L.; FERNANDES, N. G.; STEFANI, G. M.; PILÓ-VELOSO, D. Structure of 6 α ,7 β -Di-hydroxyvouacapan-17 β -oic Acid. **Acta Crystallographic**, v. C53, p. 982-984, 1997.

- RUGGIERO, S. G.; GAMBARDILLA, M. T. P.; BRANCO, M. C.; DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; PILÓ-VELOSO, D. 21?-Fluoro-7-norvouacapane-17?,21?-lactone. *Acta Crystallographic*, v.C56, p. 868-869, 2000.
- SACRAMENTO, T. M. Estudo da síntese de glicosídeos e ésteres derivados do ácido 6a,7b-dihidroxivouacapan-17b-óico. Belo Horizonte, 1994. 211 p. Tese de Doutorado – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais.
- SANTOS FILHO, D.; SARTI, S. L. Lactona Diterpênica de *Pterodon pubescens* Benth: Atividade Inibitória do Desenvolvimento de *Crithidia fasciculata* e do *Trypanosoma cruzi*, *in vivo*. *Revista da Faculdade de Farmácia e Odontologia de Ribeirão Preto*, v.17, p.69-72, 1980.
- SANTOS FILHO, D.; VICHNEWSKI, W.; BAKER, P. M.; GILBERT, B. Prophylaxis of Schistosomiasis: Diterpenes from *Pterodon pubescens* Benth. *Anais da Academia Brasileira de Ciência*, v. 44, n. 1, p. 45-49, 1972.
- TEIXEIRA, A. L.; CASTELO-BRANCO, P. A.; BELINELO, V. J.; REIS, G. T.; SILVA, V. R.; STEFANI, G. M.; RUBINGER, M. M. M.; FERREIRA-ALVES, D. L.; PILÓ-VELOSO, D. Síntese de derivados do ácido 6a,7b-dihidroxivouacapan-17b-óico, XXVIII: Obtenção e caracterização de derivados nitrogenados. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 23, Poços de Caldas, 2000. *Livro de Resumos* (v. 2). Poços de Caldas, 2000. QO 198.