

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESCLARECIMENTO DA ESTRUTURA DO VISNAGANO

RALHA, A. J. C. e TEIXEIRA, A. P.

Secção de Investigação do Laboratório Normal de Lisboa

A *Ammi visnaga* L. (Lam) é uma umbelífera que se encontra distribuída pela região mediterrânica da qual foram já extraídas diversas substâncias⁽¹⁾ derivadas da α - e da γ -cromonas. Dos compostos isolados, relacionados com a α -cromona ou cumarina, é o visnagano o representante mais importante, devido à sua acção vasodilatadora das coronárias, muito superior à da quelina e à sua baixa toxicidade.

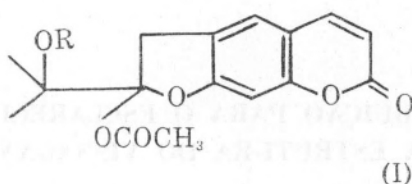
O visnagano foi encontrado pela primeira vez por Samaan [4]; mais tarde, Cavallito e Rockwell [5] conseguiram obter um produto mais puro embora ainda amorfo. Foram Smith, Pucci e Bywater [6] os primeiros a conseguirem cristalizar esta substância. Pouco tempo depois, quando procurávamos melhorar o rendimento da extracção da quelina, isolamos das águas mães, fracções mais activas que a quelina, fracções essas que, purificadas por meio de cromatografia em gel de sílica, deram um produto cristalino que fundia entre 84-6°, apresentava um espectro de absorção na região do ultra-violeta que se sobrepunha ao indicado antes por Cavallito e Rockwell (cit.) e apresentava as demais propriedades indicadas por esses autores.

Os estudos farmacológico e terapêutico do visnagano foram realizados por investigadores portugueses [3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13] com o produto por nós isolado.

O esclarecimento da estrutura do visnagano foi iniciado por Cavallito e Rockwell (cit.) os quais lhe atribuíram uma fórmula bruta provável: $C_{20}H_{26-28}O_7$.

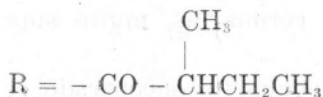
⁽¹⁾ As substâncias isoladas, suas propriedades físicas e químicas e acções farmacológicas encontram-se descritas em várias revisões de conjunto [1, 2, 3].

Smith e col. [6, 14], apoiando-se nos trabalhos de Gruber e de Matzke [16, 17, 18] sobre as quelactonas ⁽²⁾ propuseram para o visnagano a seguinte estrutura (I):

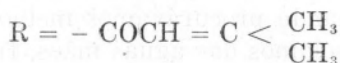


na qual R poderia variar ligeiramente. Deste modo o visnagano seria uma mistura de três substâncias muito próximas às quais os autores [14] deram os nomes de visnadina, samidina e diidrosamidina.

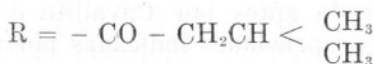
A - Visnadina



B - Samidina

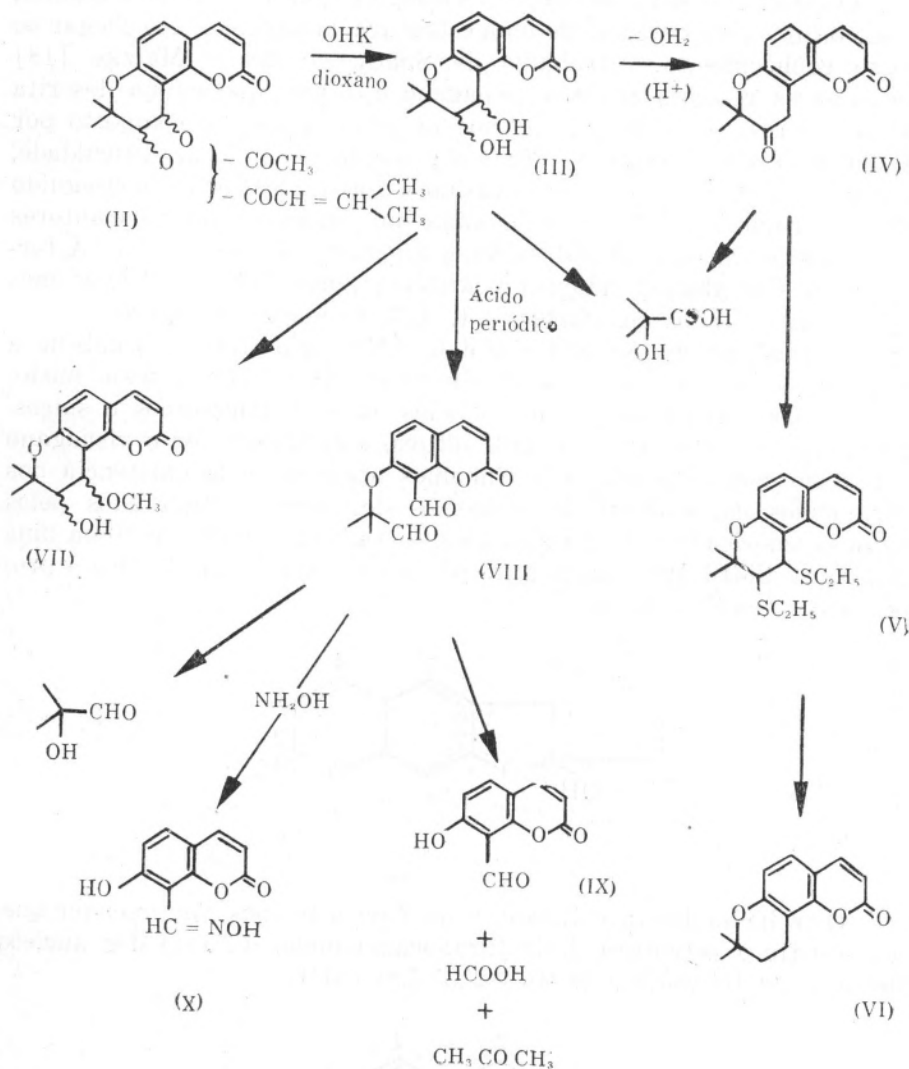


C - Diidrosamidina



⁽²⁾ As quelactonas foram consideradas inicialmente [16, 17] como produtos assim existentes na Ammi visnaga e só mais tarde [18, 14] se verificou serem produtos de degradação do visnagano.

Pouco depois Bencze, Halpern e Schmid [15] propuseram uma estrutura diferente para os visnaganos (II) pelo facto de terem conseguido isolar os produtos de degradação indicados a seguir:

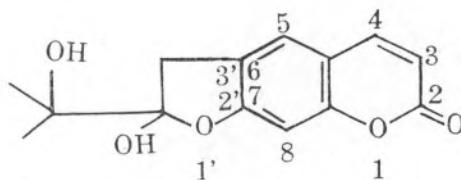


A degradação do visnagano com formação de umbeliferona-8-aldeído (IX) e especialmente a obtenção de diidroseselina (VI), pelo caminho indicado no quadro anterior, levaram os autores suíços [15] a propor essa nova estrutura na qual apenas ficava por esclarecer a posição dos dois restos ácidos e a configuração dos dois hidroxilos vizinhos.

A fracção cumarínica do visnagano, ou quelactona, teria assim a estrutura (2',3':7,8)-piranocumarínica antes sugerida por Gruber e Matzke.

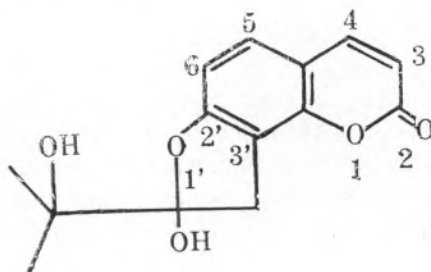
Iniciámos os estudos sobre o visnagano em 1953 e constatámos, desde o início, a existência de uma estrutura cumarínica. Ao chegar ao nosso conhecimento o trabalho de Späth, Gruber e Matzke [18] notámos as relações entre o visnagano e a metilquelactona descrita pelos autores, pelo facto de termos já obtido o mesmo composto por degradação do visnagano com soda metanólica. Uma dificuldade, porém, veio atrasar o nosso trabalho e foi o não termos conseguido obter floroglucina por fusão alcalina do visnagano. Ora os autores referidos tinham obtido esse trifenol a partir das quelactonas. A formação de floroglucina indicava a existência, muito provável, de átomos de oxigénio ligados aos carbonos 1, 3, 5 do núcleo benzénico.

O trabalho de Schmid e colab. [15] veio dar-nos também a conhecer o trabalho anterior de Smith e colab. [14] e, desse modo, as diversas estruturas propostas pelos autores americanos e suíços. Devemos confessar que, por essa altura, admitíamos ser o visnagano um único composto (não nos tínhamos apercebido da existência dos três ácidos carboxílicos de 5 átomos de carbono observados pelos autores americanos) e supunhamos que o glicol cumarínico tinha uma estrutura diidrofuranocumarínica (3',2':6,7) (XI), aliás idêntica à proposta por Smith e colab.



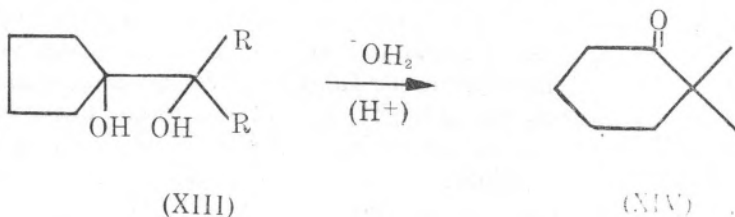
(XI)

O trabalho dos investigadores de Zurich fez-nos compreender que, a persistir a estrutura diidrofuranocumarínica, a fusão dos núcleos deveria ser diferente e do tipo (2',3':7,8) (XII).



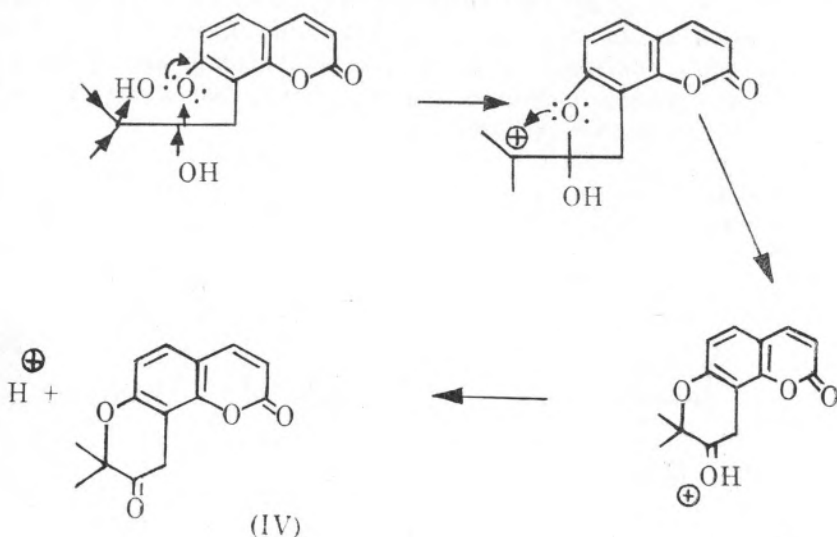
(XII)

Só ela explicaria a estrutura da cetona inactiva obtida por Späth e colab. [18] por desidratação das quelactonas com ácido bromídrico e preparada por nós também, por desidratação em meio ácido, directamente a partir do visnagano. Neste caso seria preciso admitir que durante a desidratação se daria uma transposição pinacolínica com alargamento do ciclo. Ora, a desidratação ácida de um α -glicol diterciário é, muitas vezes, acompanhada de uma modificação de estrutura. Para um glicol diterciário que tenha um hidroxilo apoiado no ciclo a transposição pinacolínica conduz a alargamento do ciclo

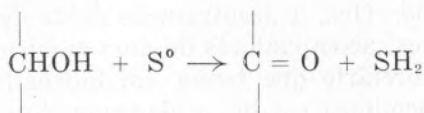


se a capacidade afinitária dos grupos R for suficientemente forte para que seja o OH extranuclear que se elimine. Com $\text{R} = \text{CH}_3$ ou C_6H_5 , por exemplo, obtém-se unicamente a cetona ciclohexânica (XIV) [20, 21]. Os conceitos de capacidade afinitária e de aptidão migratória foram criados por Tiffeneau e colab. mas o mesmo problema pode igualmente ser abordado através do estudo comparativo dos efeitos (+ I e + T) dos grupos presentes [22].

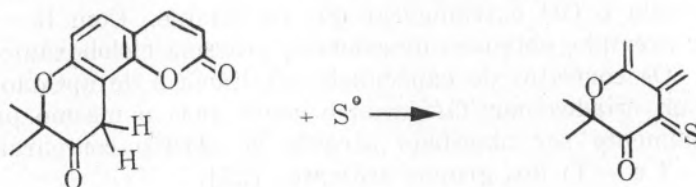
No caso da quelactona a desidratação, em meio ácido, conduziria, desse modo, à formação da diidroeselina (IV).



Em apoio desta hipótese agora apresentada estava o facto das quelactonas não nos terem dado positiva a Reacção de Feigl, Stark e Vokac [23] característica dos alcoois secundários. Essa reacção que se passa segundo o esquema



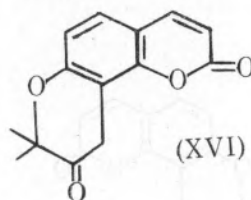
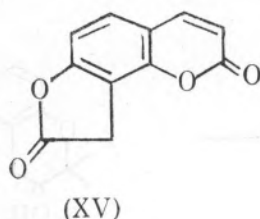
está especialmente indicada para compostos que fundam entre 120-180° e, por isso, os resultados negativos obtidos com as quelactonas⁽³⁾ que, por outro lado, mostraram ter funções álcool quando submetidas à reacção do oxinato de vanádio [24] levou-nos a supor que os hidróxilos não estavam apoiados em carbonos secundários. Acresce que o produto da desidratação ácida do visnagano, assim como este, davam reacções positivas, embora só ao fim de muito tempo, o que se explicaria, no primeiro caso, pela existência de hidrogénios activados



e no segundo devido à existência de restos ácido carboxílico susceptíveis de se desidrogenar facilmente originando ácidos α , β -insaturados.

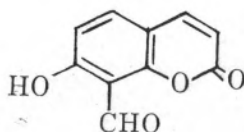
Os produtos da degradação obtidos com ácido periódico não chegavam para confirmar a estrutura piranocumarínica porque se sabe que essa reacção conduz com frequência a rearranjos das moléculas por transposições pinacolónicas [25].

Para procurar esclarecer este problema fizemos também a degradação com tetraacetato de chumbo (em meio neutro e em ácido) na esperança de conseguir respectivamente os compostos XV e XVI



⁽³⁾ Quelactona Pf = 163 – 164,5 e 176 – 178°
Metilquelactona Pf = 157 – 159°

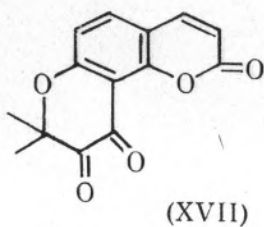
mas em qualquer dos casos isolámos sòmente o aldeído seguinte



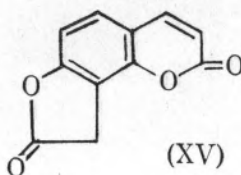
(IX)

É provável que a oxidação continue, mesmo à temperatura do laboratório, pois em qualquer dos casos os hidrogénios do carbono vizinho do carbonilo estão ainda activados pelo núcleo benzénico da cumarina.

Posto assim de lado esse caminho de elucidação da estrutura, tentamos a oxidação da quelactona com anidrido crómico em piridina. O complexo de anidrido crómico em piridina tem sido últimamente usado para oxidar selectivamente a função álcool a carbonilo quando duplas ligações ou outras funções sensíveis se encontram também presentes [26, 27]. Desta maneira seria de esperar um dos compostos seguintes (XVII ou XV):



(XVII)

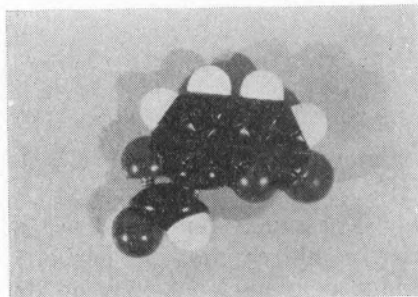


(XV)

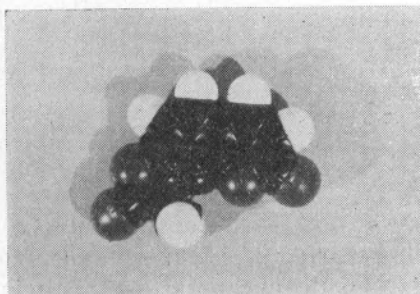
conforme a estrutura do visnagano fosse a pirano ou a furanocumarínica. A oxidação deu-se facilmente e formou-se um produto que depois de purificado deu um equivalente de neutralização⁽⁴⁾ de acordo com a estrutura XV.

⁽⁴⁾ A análise elementar não permitiria decidir entre as estruturas XVII e XV porque os valores das percentagens de carbono e hidrogénio dos dois compostos se afastam pouco e ficam dentro dos limites de erro do método analítico.

Pelo que se expôs antes julgamos poder atribuir ao visnagano uma estrutura diester do glicol furanocumarínico XII.

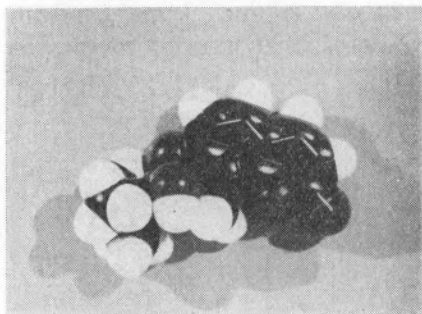


forma enólica

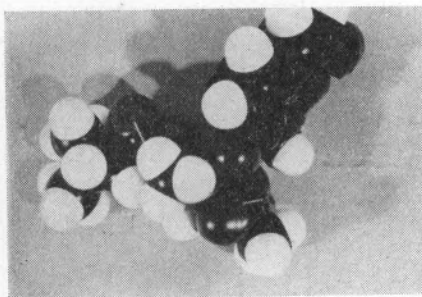


forma cetônica

Composto (XV)



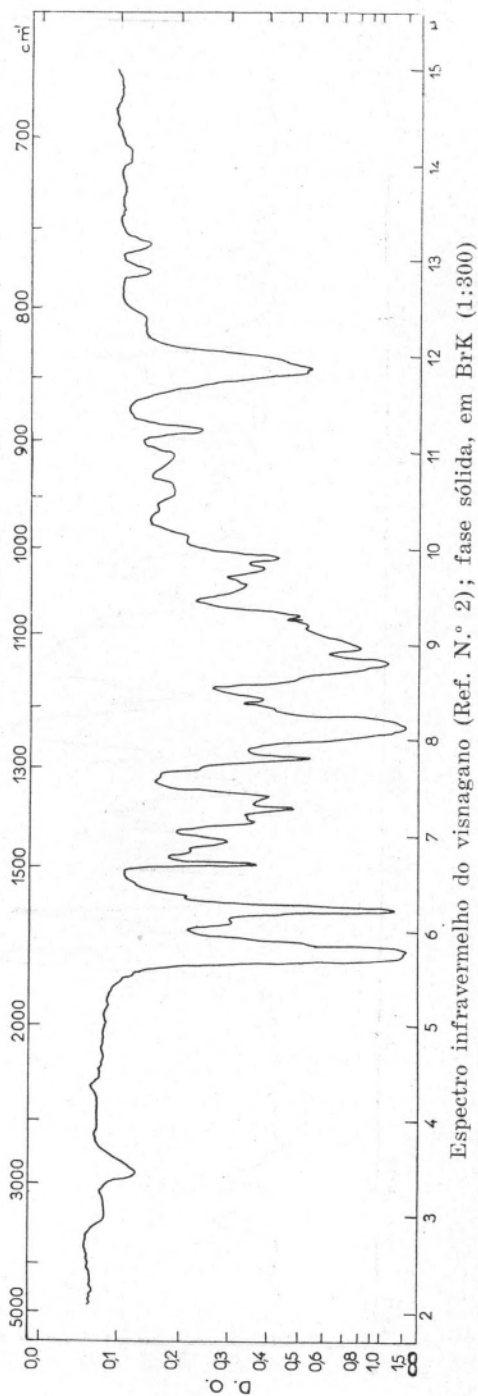
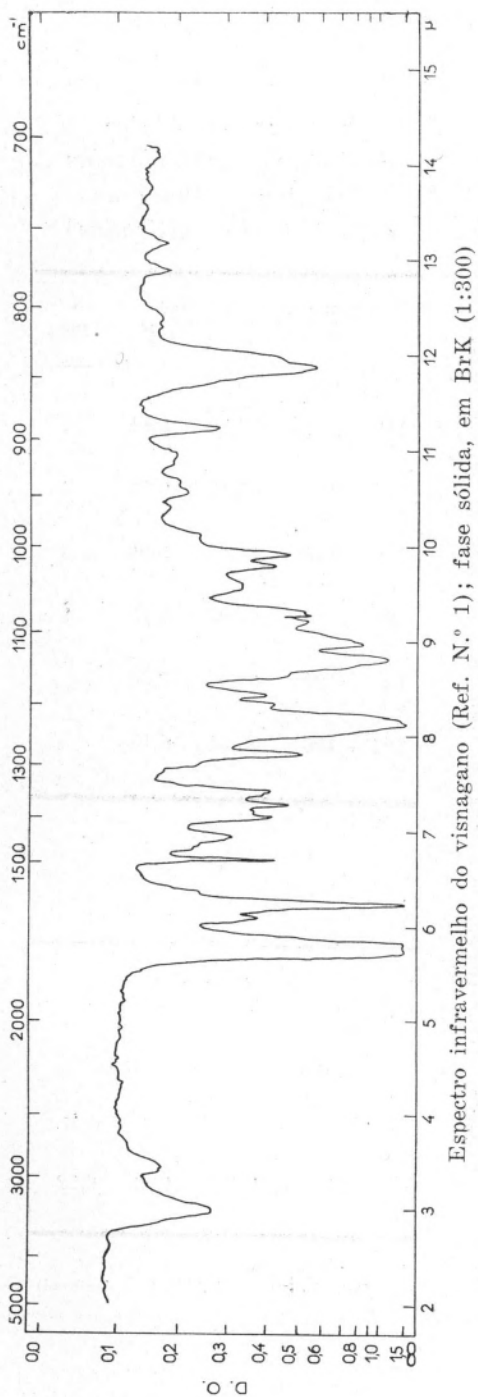
Quelactona (XII)

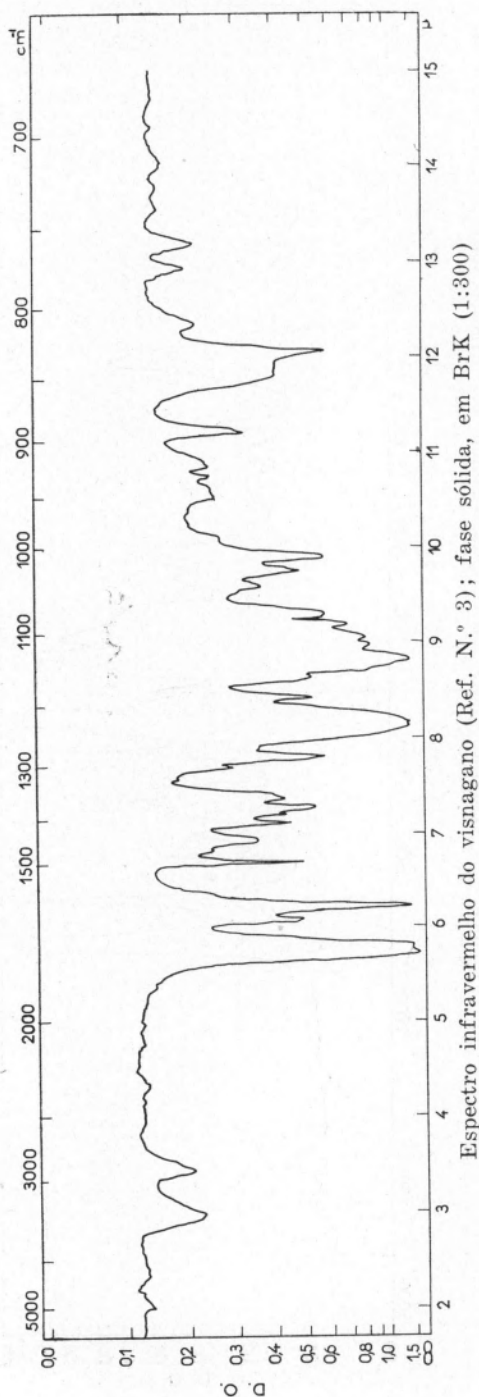
Visnagano
(diidrosamidina)

Parte Experimental

Todos os pontos de fusão estão corrigidos e foram determinados num microscópio de Koffler (precisão: até $200^{\circ} \pm 2^{\circ}$, acima $\pm 3^{\circ}$).

As rotações ópticas foram determinadas com um polarímetro de círculo $0,01^{\circ}$ Zeiss Winkel, os espectros (visível e ultra-violeta) com um espectrofotômetro Unicam SP 500 e (infravermelhos) com um espectrofotômetro Perkin Elmer n.º 21.





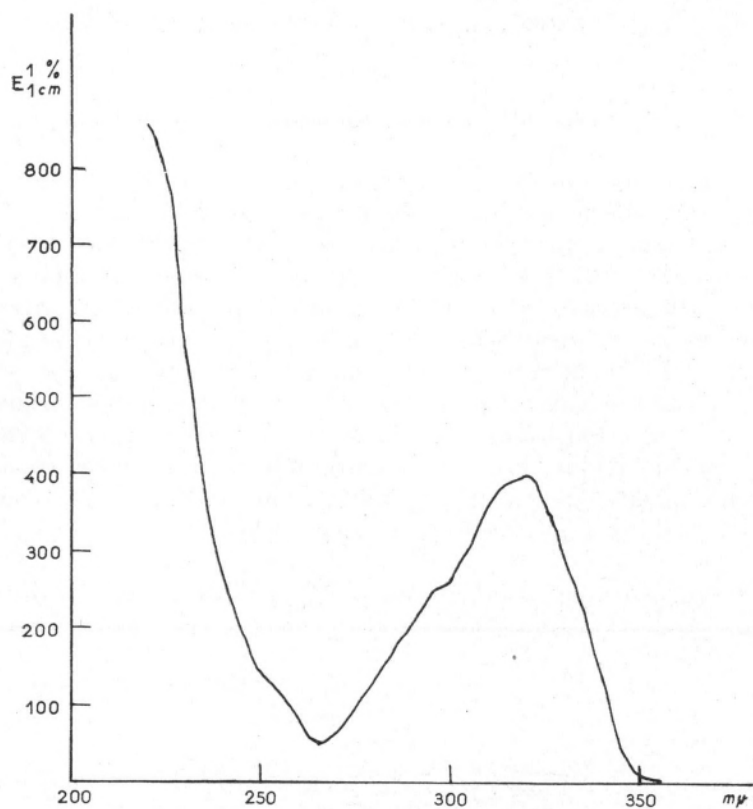
*Visnaganos obtidos
de diversas proveniências
(plantas portuguesas
espontâneas e cultivadas)*

Visnagano P. fusão	Encontrado		N.º Ref.
	% C	% H	
110 – 111°	64,98	5,91	1
111 – 112°	65,31	6,12	2
129 – 131°	65,41	5,96	3
90 – 92°	64,94	6,15	4
127 – 129°	64,97	5,96	
104 – 106°	65,31	6,15	

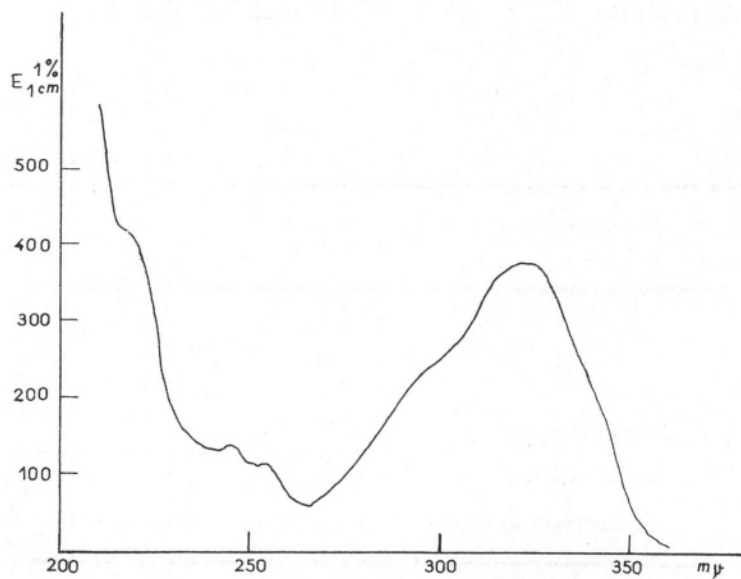
Calculado

$C_{21}H_{22}O_7$		$C_{21}H_{24}O_7$	
% C	% H	% C	% H
65,27	5,74	64,93	6,22

Rotação $[\alpha]_{18}^D + 11,5^\circ$ (c = 4 etanol)



Espectro ultravioleta do visnagano (Ref. N.º 3) em etanol



Espectro ultravioleta do visnagano (Ref. N.º 4) em etanol

Ácidos carboxílicos obtidos por degradação do visnagano

1 g de visnagano foi dissolvido em 10 ml de metanol e adicionado de 5 ml de solução de hidróxido de potássio a 30 %. Refluiou-se a mistura durante 1 hora e depois arrefeceu-se; acidificou-se com ácido sulfúrico conc. (pH = 4) e destilou-se por arrastamento com vapor de água, sob pressão reduzida, até que o destilado não apresentasse reacção ácida. O destilado, que tinha um cheiro intenso a ácido valeriânico foi neutralizado com solução de hidróxido de sódio e evaporado até à secura. O resíduo, sais de sódio dos ácidos carboxílicos, serviu para a preparação dos ácidos hidroxâmicos respectivos (através dos cloretos de ácidos obtidos com cloreto de tionilo) que se separaram por cromatografia de papel e apresentaram valores de Rf iguais aos descritos para os ácidos acético e valeriânicos.

Cromatografia de papel do visnagano e seus produtos de degradação

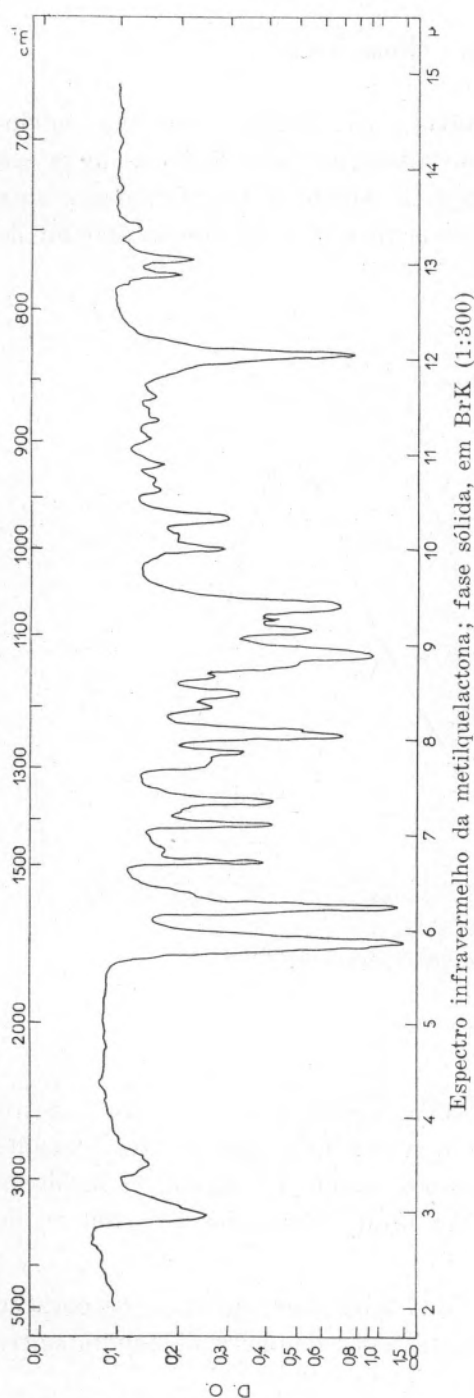
Substâncias	Sistemas	
	Éter de petróleo 60°-80°, metanol, água (10:8:2) *	Álcool amílico, água, ácido acético (4:5:1)
Visnagano	Rf = 0,63	Rf = 0,91
Quelactona	Rf = 0,015	Rf = 0,83
Metilquelactona	Rf = 0,027	
Diidroseselinona	Rf = 0,33	
(Quelina)	Rf = 0,13	Rf = 0,8
(Visnagina)	Rf = 0,15	Rf = 0,79

* Papel previamente embebido na fase pesada e deixado secar ao ar. A revelação é feita molhando o papel, depois de seco, com solução metanólica de hidróxido de sódio.

Substâncias	Sistema
	Álcool amílico, água, ácido acético (4:5:1)
Ac. acetohidroxâmico ⁽¹⁾	Rf = 0,35
Ac. valerianicohidroxâmico ⁽¹⁾	Rf = 0,78
Ac. quelactonahidroxâmico ⁽²⁾	Rf = 0,06

⁽¹⁾ Revelado com solução ácida de cloreto férrico.

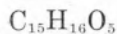
⁽²⁾ Revelado por exposição aos raios ultra-violetas.



Preparação de Metilquelactona

2 g de visnagano foram dissolvidos em 20 ml de solução metanólica de hidróxido de sódio a 5 %. Produziu-se imediatamente uma coloração amarela intensa. Passadas 24 horas à temperatura do laboratório diluiu-se com 50 ml de água, acidificou-se com ácido suflúrico (Congo) e extraiu-se três vezes com 50 ml de éter. As fases etéreas depois de lavadas com pouca água, desidratadas com sulfato de sódio anidro e de filtradas, deram, por evaporação, um resíduo que cristalizou do metanol-éter. $Pf = 157.9^\circ$. Os cristais eram muito solúveis no metanol e no etanol, pouco solúveis no éter e quase insolúveis na água. Uma gota de solução alcoólica colocada sobre uma pastilha de hidróxido de sódio ou de potássio dava imediatamente uma coloração amarela.

$$[\alpha]_{18}^D + 23^\circ \quad (\text{etanol } c = 1)$$



Calc. 65,21 % C

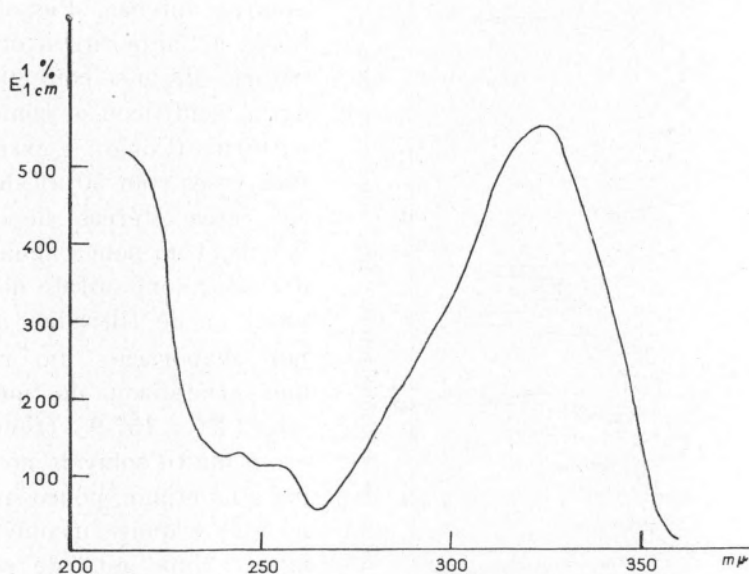
5,83 % H

Enc. 65,24 %; 65,55 % C

6,11 %; 5,85 % H

Metilquelactona e Ácidos gordos

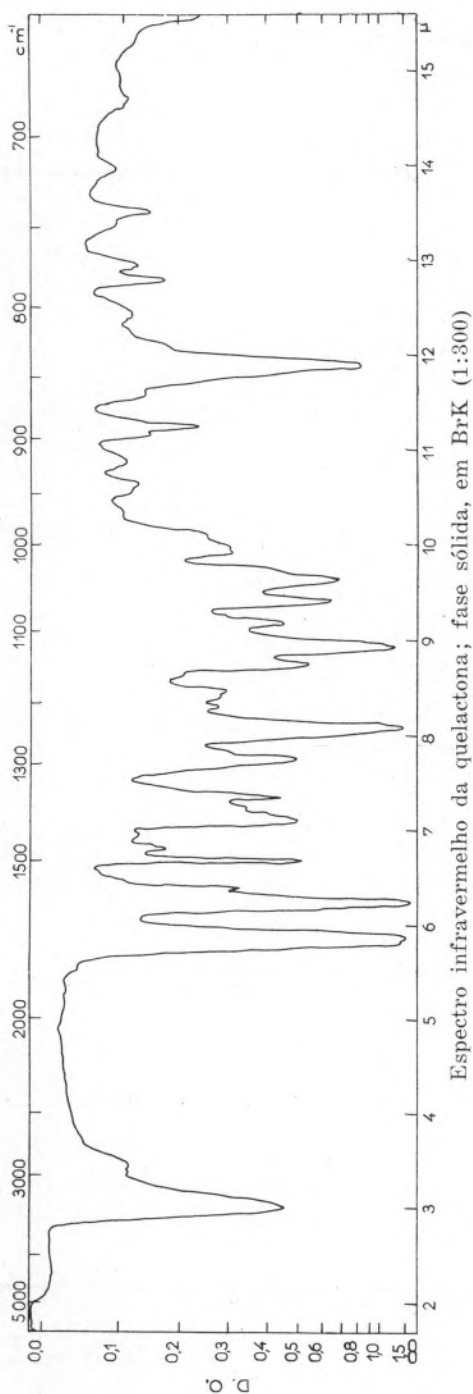
2 g de visnagano foram dissolvidos em 25 ml de metanol, adicionados de 2 g de hidróxido de sódio dissolvidos em 25 ml de água e a mistura foi refluída durante 1 hora. Produziu-se imediatamente uma coloração amarela. Depois de arrefecimento juntaram-se 100 ml de



Espectro ultravioleta da metilquelactona em etanol

água, acidificou-se (Congo) com ácido sulfúrico concentrado e destilou-se, sob pressão reduzida, até que o destilado veio neutro. Durante a destilação introduziu-se, de tempos a tempos, água no balão de modo a compensar o destilado. No total introduziram-se 400 ml de água.

O resíduo do balão foi extraído com éter que por evaporação deixou uma massa sólida que cristalizada do metanol fundiu entre 154-6°.



Preparação de Quelactona

5 g de visnagano foram dissolvidos em 50 ml de dioxano e adicionados de 80 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio a 5 %. Depois de agitar bem, deixou-se a mistura durante 24 horas à temperatura do laboratório. Adicionou-se, em seguida, ácido clorídrico até reacção ácida ao Congo e abandonou-se a mistura por mais 24 horas. Diluiu-se depois com metade do seu volume de água e extraíu-se três vezes com éter. O resíduo da fase etérea, que pesava cerca de 4 g, foi cristalizado do metanol-éter.

Obtiveram-se prismas de $P_f = 163-164,5^\circ$, que sublimaram à pressão de 15 mm e à temperatura de 180° (temperatura do banho) originando lâminas de $P_f = 176-8^\circ$.

Noutras preparações obtiveram-se logo cristais com o ponto de fusão $176-178^\circ$.

O rendimento da cristalização do resíduo da extracção com éter era, contudo, bastante baixo. Experimentaram-se, por isso, diversas maneiras de o purificar. A que resultou melhor foi a cromatografia em gel de sílica. Em seguida apresenta-se um exemplo. (Crom. 5.12.57).

Crom. 5.12.57

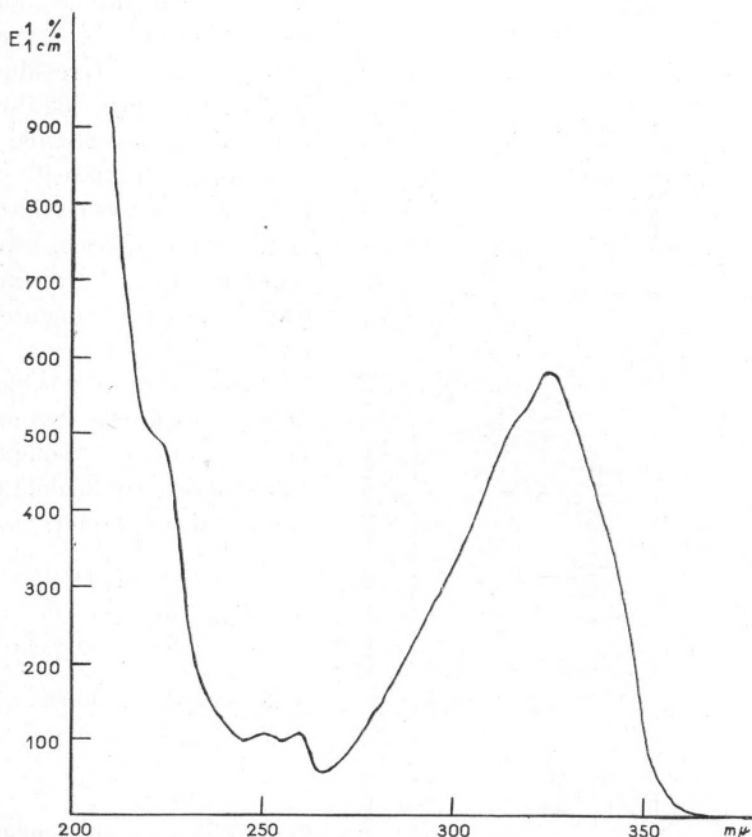
ca. 8 g de quelactona impura introduzidos com 10 ml de benzeno
160 g de gel de sílica BDH (coluna 3,5 cm) Fracções de 80 ml.

Fracção	Eluente	Resíduo mg	
1	Benzeno	16,5	
2	»	53,4	
3	»	286,0	} líquido cheiro a ranço
4	»	282,0	
5	»	175,0	
6	»	86,0	
7	»	70,0	
8	Clorofórmio	66,3	968,9
9	»	61,0	
10	»	234,1	
11	»	272,3	
12	»	257,3	
13	»	479,0	
14	»	883,0	
15	»	1.233,2	
16	»	671,1	
17	»	510,2	
18	»	338,0	
19	»	287,5	
20	»	112,0	
21	»	113,2	
22	»	50,6	
23	Metanol	65,3	5.568,3
24	»	1.008,0	
25	»	523,6	
26	»	130,1	
27	»	9,0	
28	»	8,4	
		1.679,1	
		8.216,3 mg	



Calc. 64,11 % C Enc. 63,94 % C
5,37 % H 5,80 % H

Não se conseguiu a acetilação da quelactona por aquecimento com refluxo durante 2 h da mistura de 262 mg do produto com 150 mg de acetato de sódio fundido e 1,5 ml de anidrido acético.

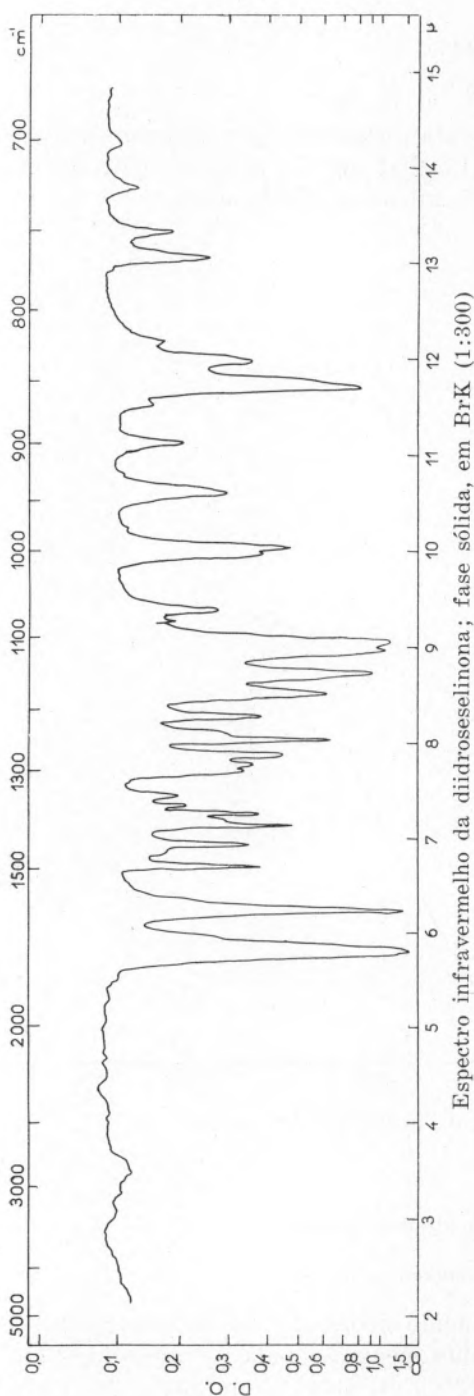


Espectro ultravioleta da quelactona em etanol

Preparação da diidrosesclonona

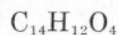
Por desidratação, em meio ácido, do visnagano

1 g de visnagano, 2,4 ml de ácido bromídrico a 48 % e 2,4 ml de ácido acético foram colocados num pequeno balão e aquecidos com refluxo (temperatura do banho 130°) durante 30 minutos. Deixou-se



arrefecer a mistura, diluiu-se com 80 ml de água e extraiu-se por duas vezes com 80 ml de éter. As fases etéreas, depois de lavadas com água, solução de bicarbonato de sódio a 5 % e de novo, água, foram desidratadas (sulfato de sódio anidro), filtradas e evaporadas até à secura. O resíduo, que pesava 676 mg cristalizou do clorofórmio. Recristalizado do éter apresentou um $Pf = 157-8^\circ$ (sublimava a 140°). Não corava com cloreto férrico, dava cor amarela com o hidróxido de sódio e era ópticamente inativo.

Obteve-se o mesmo produto quando na preparação indicada antes o visnagano foi substituído por quelactona ou por metilquelactona.



Calc. 68,84 % C

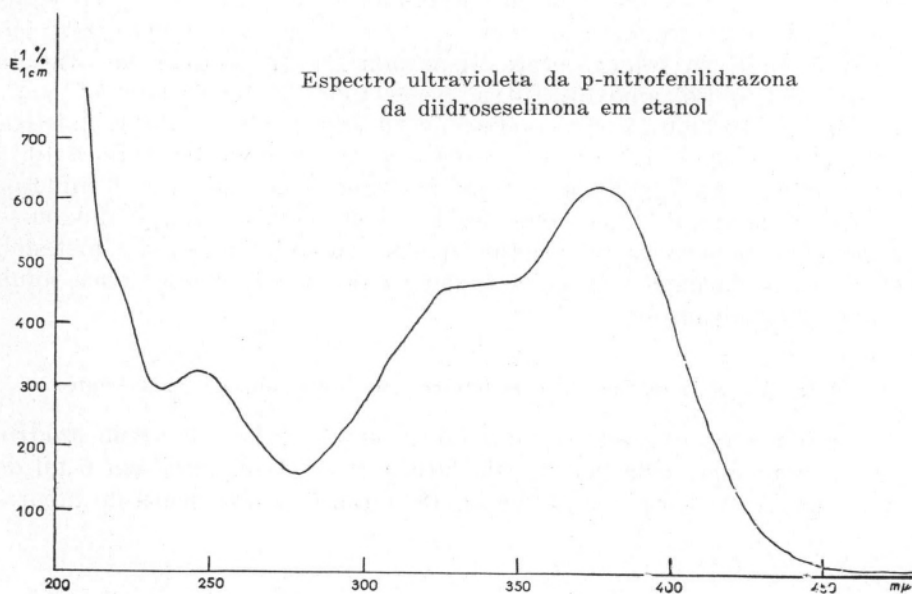
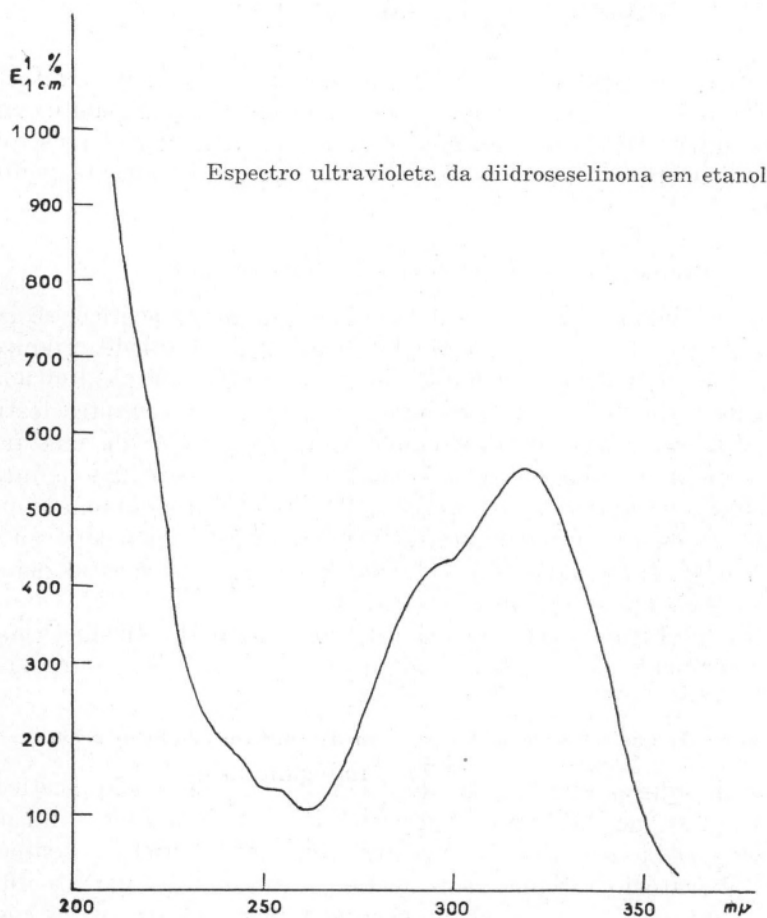
4,95 % H

Enc. 68,79 %; 68,96 % C

5,24 %; 4,88 % H

Preparação da p-nitrofenilidrazona de diidroreselinona

20 mg de diidroreselinona foram misturados com 2 ml de ácido acético a 80 %, 16 mg de acetato de sódio puríssimo e 30 mg de cloridrato de p-nitrofenilidrazina em 2 ml de ácido acético a 80 %. A mis-



tura foi agitada e aquecida até dissolução completa. Por arrefecimento e fricção com vareta de vidro formou-se rapidamente um precipitado microcristalino amarelo claro. Os cristais, depois de separados, foram recristalizados do metanol e apresentaram um ponto de fusão de 251-2°.

Degradação do visnagano com anidrido crômico

0,5 g de visnagano foi dissolvido em 10 ml de ácido acético, resistente ao anidrido crômico, e adicionado de 0,5 g de anidrido crômico dissolvido em 5 ml de água. 24 horas depois a mistura foi alcalinizada com hidróxido de sódio a 30 %, em banho de gelo e, em seguida, destilada. Os primeiros 2,5 ml de destilado foram adicionados da mistura de 2,5 ml de metanol, duas gotas de benzaldeído recém-destilado e duas gotas de solução de hidróxido de sódio a 10 % e o total abandonado na geleira. Ao fim de 12 horas tinham-se formado cristais que, separados e lavados com metanol-água a 1:1 foram em seguida recristalizados do metanol. Apresentaram um $Pf = 113-4^{\circ}$.

O ponto de fusão mixto destes cristais com a dibenzalacetona, obtida sinteticamente ($Pf = 112-3^{\circ}$), não apresentou qualquer depressão.

Degradação da quelactona com tetraacetato de chumbo em meio ácido

125 mg de quelactona, dissolvidos em 2,5 ml de ácido acético, foram adicionados de 200 mg de tetraacetato de chumbo em 6 ml de ácido acético. Deixou-se ficar a mistura durante 18 horas à temperatura do laboratório e aqueceu-se depois durante meia hora a 40°. Juntaram-se em seguida, 30 ml de água e sacudiu-se por três vezes com 20 ml de éter. As fases etéreas reunidas foram agitadas cinco vezes com 5 ml de bicarbonato de sódio a 5 % e em seguida duas vezes com 3 ml de água. A solução etérea separada foi em seguida desidratada (sulfato de sódio, anidro), filtrada e evaporada. O resíduo (43 mg) foi adicionado de 0,75 ml de solução saturada de cloridrato de hidroxilamina em etanol, de 1 ml de solução de bicarbonato de sódio a 10 % e de metanol até dissolução completa. Aqueceu-se durante 10 minutos a banho-maria, diluiu-se em seguida com pouca água e deixou-se arrefecer. Separaram-se cristais que se recristalizaram do metanol. Os cristais formados (prismas), depois de lavados com pouca água e secos, fundiram entre 250-2°.

Degradação da quelactona com tetraacetato de chumbo em meio neutro

125 mg de quelactona, dissolvidos em 10 ml de benzeno anidro, foram adicionados de 200 mg de tetraacetato de chumbo em 6 ml de benzeno. A mistura ficou durante 18 horas à temperatura do labora-

tório e foi, em seguida, aquecida a 40° durante meia hora. Depois de arrefecimento, diluiu-se com água e extraíu-se com éter, como no caso anterior.

O resíduo da solução etérea, muito solúvel no metanol e pouco no éter, pesava cerca de 100 mg. O aldeído bruto foi directamente transformado na oxima como no exemplo citado antes.

A oxima, recristalizada do metanol, fundiu entre 254-6° e não se observou depressão do ponto de fusão quando misturada com a oxima obtida no primeiro caso.



Calc. 58,54 % C Enc. 58,14 % C

3,44 % H 3,69 % H

6,83 % N 6,95 % N

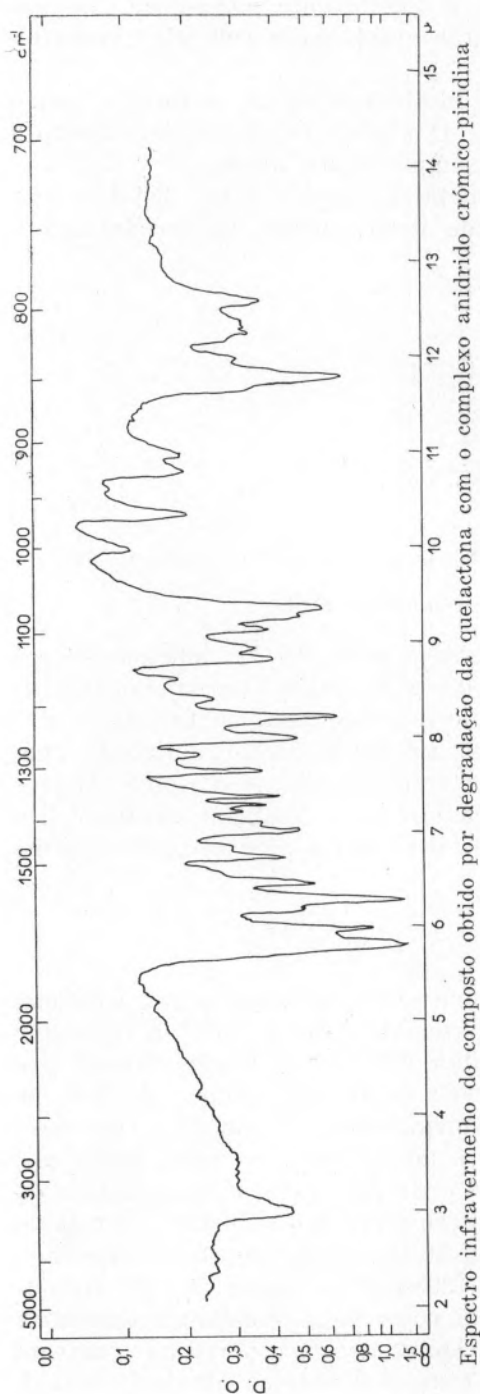
Oxidação da quelactona por meio do complexo anidrido crômico-piridina

Preparação do complexo anidrido crômico-piridina [26]

A 5 ml de piridina pura, mantida entre 15-20°, adiciona-se por pequenas porções e com agitação 0,5 g de anidrido crômico. Inicialmente dá-se apenas a dissolução do anidrido mas, ao fim de poucos minutos, o anidrido vermelho, transforma-se exotermicamente num complexo amarelo sólido que, a princípio, ainda se dissolve. Depois da adição do primeiro terço de anidrido, o complexo amarelo fica precipitado e é utilizado, depois de terminada a operação, sob a forma de suspensão em piridina.

Oxidação da quelactona

Ao complexo preparado antes (em suspensão na piridina) adicionaram-se 250 mg de quelactona dissolvidos em 2,5 ml de piridina. A mistura tomou rapidamente uma coloração castanho-escura e o precipitado do complexo dissolveu-se ao mesmo tempo. Ao fim de 18 horas à temperatura do laboratório, diluiu-se com 75 ml de água e extraíu-se por três vezes, com 75 ml de éter. As fases orgânicas, depois de lavadas com pouca água e de desidratadas com sulfato de sódio anidro, deixaram, por evaporação a pressão reduzida, um resíduo que pesava 130 mg. O resíduo cristalizava facilmente do metanol, dando prismas que fundiam entre 208-212° (a cerca de 190° formavam-se muitas gotículas na lamela como se a substância destilasse antes de fundir; além disso, por aquecimento, os cristais tomavam coloração amarela que desaparecia completamente ao fim de 24 horas).



Colocados os cristais no microscópio de Koffler já aquecido a 180°, a fusão deu-se entre 216-219°, sem que se tivesse notado a formação de gotículas de líquido.

Os cristais davam com a soda coloração amarela intensa e não coravam com o cloreto férrico.

O visnagano, tratado nas condições indicadas para a quelactona, não sofreu oxidação. O complexo não se dissolveu nem o líquido tomou coloração castanho-escuro.

Equivalente de saponificação do produto obtido

21 mg do produto obtido antes, foram pesados num pequeno balão e adicionados de 4 ml de hidróxido de sódio em etanol, cerca de 0,1 N. Aqueceu-se a mistura com refluxo durante uma hora e quinze minutos⁽⁵⁾. Depois de arrefecimento, o tubo do refrigerante e o colo do balão foram lavados duas vezes com 3 ml de água⁽⁶⁾ e o excesso de hidróxido de sódio da mistura titulada com ácido clorídrico 0,054 N (fenolftaleína). Verificou-se exactamente a viragem por processo de retorno

⁽⁵⁾ Após a adição de soda etanólica tomou coloração amarela que escureceu em seguida durante o aquecimento, passando a acastanhada. Ao fim de 20 minutos do início do aquecimento formou-se um pp. amarelo-claro e o líquido retomou a cor amarela.

⁽⁶⁾ Ao adicionar a água o pp. dissolveu-se.

e fez-se um ensaio exactamente nas mesmas condições mas sem o produto em estudo.

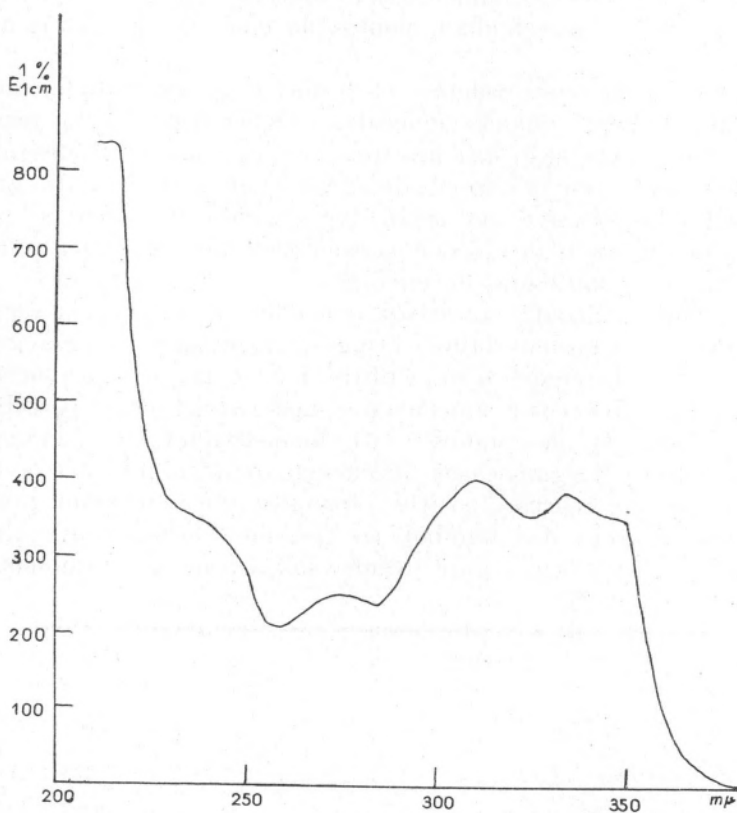
$7,4 - 3,8 = 3,6$ ml de sol. 0,054 N

Equivalente de saponificação

Calc. 101 (estrutura dilactona)

258 (estrutura 1,2-dicetona)

Enc. 108

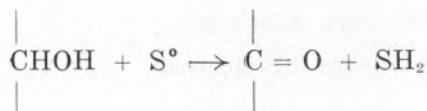


Espectro ultravioleta do composto obtido por degradação da quelactona com o complexo anidrido crômico-piridina

Esta determinação foi repetida com uma quantidade dupla de produto obtido numa outra preparação e o resultado foi um pouco mais elevado que o primeiro (111).

Aplicação da reacção de detecção da função álcool secundário por aquecimento com enxofre ao visnagano e seus produtos de degradação

Este método que é devido a Feigl [20] baseia-se na seguinte reacção redox:



A reacção está especialmente indicada para compostos que fundam entre 120-180° ou que tenham pontos de ebulição inferiores a estes limites.

Ácidos gordos com cadeias compridas e gorduras também libertam ácido sulfídrico quando aquecidas com enxofre devido, provavelmente, à desidrogenação nas posições α e β . Contudo, nestes últimos casos, a reacção não é tão nítida, mesmo quando se usam grandes quantidades de enxofre, ao passo que o ácido sulfídrico se produz rapidamente, a partir dos alcoois secundários por aquecimento, mesmo com pequenas quantidades de enxofre.

A técnica utilizada nos casos indicados adiante foi a seguinte:

Colocou-se num microtubo 1 mg de substância e uma gota de solução a 2 % de enxofre em sulfureto de carbono. Evaporou-se o sulfureto de carbono por aquecimento moderado, tapou-se o tubo com um papel de acetato de chumbo e introduziu-se num banho de glicerina aquecido a 150°. Nalguns casos elevou-se mais a temperatura do banho.

No caso de reacção positiva forma-se uma mancha preta ou castanha (sulfureto de chumbo) ao fim de 2-3 minutos. Algumas substâncias indicadas a seguir foram usadas como testemunhas.

Substâncias	Reacção
Visnagano	+ a 180°
Quelactona	— até 200°
Metilquelactona	— até 200°
Diidroseselinona	+ a 160°
Colesterina	+ a 160°
Morfina	+ a 160°
Xantidrol	+ a 170°
Codeína	+ a 150°

Os autores agradecem ao Prof. Andrade Gouveia, Director do Laboratório de Química da Faculdade de Ciências de Coimbra os espectros tirados na região do infravermelho, aos Srs. E. Thommen (Basileia) e A. Peisker-Ritter (Brugg) as microanálises, aos Lic. D. Maria Leonor Fernandes e E. Simões Lopes a colaboração prestada na determinação dos valores Rf. e à Sr.^a D. Angélica Salgado a ajuda valiosa prestada durante a execução do presente trabalho.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Huttner, C. P. e Dale, E. — *Chem. Rev.*, 48, 543 (1951).
- [2] Ralha, A. C. — *Rev. Port. Farmácia*, 2, 54 (1952).
- [3] Peres Gomes, F. — *J. Soc. Ciências Médicas*, 120, (1956).
- [4] Samaan, R. — *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 4, 14 (1931).
- [5] Cavallito, C. J. e Rockwell, H. — *J. Org. Chem.*, 15, 820 (1950).
- [6] Smith, E., Pucci, L. e Bywater, W. — *Science*, 115, 520 (1952).
- [7] Peres Gomes, F. — *Arch. Portugaise des Sc. Biol.*, 11, 24 (1953).
- [8] Peres Gomes, F. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 147, 1836 (1953).
- [9] Peres Gomes, F. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 149, 1831 (1955).
- [10] Bettencourt, J. M., Ralha, A. J. C., Peres Gomes, F. e Prista Monteiro, H. — *J. Médico*, 27, 763 (1955).
- [11] Bettencourt, J. M. e Prista Monteiro, H. — *Med. Contemporânea*, 73, 521 (1955).
- [12] Bettencourt, J. M., Ralha, A. J. C., Peres Gomes, F. e Prista Monteiro, H. — *Presse Médicale*, 64, 1468 (1956).
- [13] Vidal Sobral, J. M. — Tese de Licenciatura da Faculdade de Medicina de Lisboa (1956).
- [14] Smith, Hosansky e Bywater — Abstr. of Paper 126th Meeting American Chemical Soc., New York Sept 12-17 (1954) citado por Benze, Halpern e Schmid.
- [15] Benze, W., Halpern, O. e Schmid, H. — *Experientia*, 12, 137 (1956).
- [16] Gruber, W. — Tese Univ. Viena (1938).
- [17] Matzke, O. — Tese Univ. Viena (1945).
- [18] Späth, E., Gruber, W. e Matzke, O. — *Can. J. Chem.*, 31, 715 (1953).
- [19] Späth, E., Bose, P. K., Matzke, J. e Guha, N. C. — *Ber.dtsch. chem. Ges.*, 72, 821 (1939).
- [20] Tiffeneau, Lévy e colab. — *Bull. Soc. Chem. France*, 49, 1581-1595 (1931).
- [21] Vavon, Dulov e Lozach — «Manipulations de Chemie Organique» Masson, Paris, pg. 20-21 (1946).
- [22] Ingold, C. K. — «Structure and Mechanism in Organic Chemistry», Cornell Univ. Press (1953).
- [23] Feigl, F. — «Spot Tests in Organic Analyses» Elsevier, Amsterdão, pg. 174 (1956).
- [24] Buscarons, Marin e Claver — *Anal. Chim. Acta*, 3, 310, 417 (1949).
- [25] Griegee, R. — «Oxidations with Lead Tetraacetate and Periodic Acid» in *Newer Methods of Organic Chemistry*, Interscience, Nova Iorque, pg. 5-18 (1948).
- [26] Pooss e col. — *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 422, 2112 (1953).
- [27] Teilheimer — *Synthetic Methods of Organic Chemistry*, Karger, Basel, vol. 8, 325, 326, 465.