



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

HOZANA PATRÍCIA SILVA DE FREITAS

Estudo químico e farmacológico de *Cordia polycephala*  
(Lam.) I. M. Johnston (Boraginaceae)

FORTALEZA

2010

HOZANA PATRÍCIA SILVA DE FREITAS

ESTUDO QUÍMICO E FARMACOLÓGICO DE *CORDIA  
POLYCEPHALA* (BORAGINACEAE)

**Dissertação** submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre** em Química com Área de Concentração em Química Orgânica.

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Otília Deusdênia Lóiola Pessoa

FORTALEZA

2010

Esta Dissertação foi aprovada como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Química, área de concentração Química Orgânica, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, em cuja Biblioteca de Ciências e Tecnologia/UFC encontra-se à disposição dos interessados.

Hozana Patrícia Silva de Freitas  
Hozana Patrícia Silva de Freitas

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 27/09/2010

EXAMINADORES:

Otilia Deusdênia Loiola Pessoa

Profa. Dra. Otilia Deusdênia Loiola Pessoa  
Universidade Federal do Ceará – UFC

Mary Anne Sousa Lima

Profa. Dra. Mary Anne Sousa Lima  
Universidade Federal do Ceará – UFC

Kirley Marques Canuto

Dr. Kirley Marques Canuto  
Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – EMBRAPA

A Deus, pelo dom da vida.

Ao meu esposo e familiares.

## AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Otília Deusdênia Loiola Pessoa, não só pela constante orientação, mas pela amizade e confiança depositada em mim.

Ao Prof. Dr. PhD. Edilberto Rocha Silveira, por sua disponibilidade irrestrita e pela valiosa contribuição para o desenvolvimento desse trabalho.

Aos professores do Curso de Pós-graduação em Química por todos os conhecimentos adquiridos.

Aos professores Letícia V. Costa-Lotufo e Gilvandete Maria P. Santiago pelos ensaios farmacológicos e biológicos.

Aos alunos José Gustavo, Daniele e Francisco das Chagas pela obtenção dos espectros de RMN e EM, e a todos os amigos e colegas de laboratório pela amizade e convívio.

Aos funcionários do curso Mundinha, Lana, Célia e Orlando pela valiosa contribuição no suporte técnico.

Aos órgãos financiadores CAPES, FUNCAP e CNPq.

“Sem sonhos, as perdas se tornam insuportáveis,  
as pedras do caminho se tornam montanhas,  
os fracassos se transformam em golpes fatais.  
Mas, se você tiver grandes sonhos....  
seus erros produzirão crescimento,  
seus desafios produzirão oportunidades,  
seus medos produzirão coragem.”

(Augusto Cury)

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURA</b> .....	iv
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	viii
<b>LISTA DE FLUXOGRAMAS</b> .....	x
<b>LISTA DE QUADROS</b> .....	x
<b>LISTA DE SIGLAS</b> .....	xi
<b>RESUMO</b> .....	xii
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>CAPÍTULO 1 – Considerações botânicas</b> .....	4
1.1- Considerações sobre a família <i>Boraginaceae</i> .....	4
1.2 - Considerações sobre o gênero <i>Cordia</i> .....	4
1.3 – Considerações sobre a espécie <i>C. polycephala</i> .....	5
<b>CAPÍTULO 2 – Levantamento bibliográfico dos constituintes químicos isolados das espécies de <i>Cordia</i></b> .....	7
<b>CAPÍTULO 3 – Estudo do óleo essencial de <i>Cordia polycephala</i></b> .....	23
3.1 – Aspectos gerais dos óleos essenciais .....	23
3.4 - Atividade larvicida do óleo essencial das folhas de <i>C. polycephala</i> .....	32
<b>CAPÍTULO 4 – Determinação estrutural</b> .....	134
4.1 - Determinação estrutural das naftoquinonas isoladas das raízes de <i>C. polycephala</i> . .....	34
4.1.1 – Determinação estrutural de CPH-1 .....	34
4.1.2 – Determinação estrutural de CPH-2.....	47
4.1.3 – Determinação estrutural de CPH-3.....	56
4.1.4 – Determinação estrutural de CPH-4.....	69
4.2 – Elucidação estrutural dos flavonóides .....	83
4.2.1 – Determinação estrutural de CPF-1 .....	83
4.2.2 – Determinação estrutural de CPF-2 .....	92
4.2.3 – Determinação estrutural de CPF-3 .....	101
4.3 – Elucidação estrutural dos triterpenos.....	108
4.3.1 – Determinação estrutural de CPF-4 .....	108

4.3.2 – Determinação estrutural de CPF-5 .....	120
4.4 - Elucidação estrutural de esteróide .....	128
4.4.1 – Determinação estrutural do composto CPF-6.....	128
4.5 – Atividade citotóxica das naftoquinonas CPF-1, CPF-2, CPF-3 e CPF-4 .....	135
<b>CAPÍTULO 5 – Procedimento experimental .....</b>	<b>139</b>
5.1 – Métodos cromatográficos .....	139
5.1.1 – Cromatografia de Adsorção.....	139
5.1.2 – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) .....	139
5.2 – Métodos físicos.....	140
5.2.1 – Ponto de fusão .....	140
5.2.2 – Espectrometria de Massa .....	140
5.2.3 – Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	140
5.2.4 – Espectroscopia na região de absorção do infravermelho (IV).....	141
5.2.5 – Rotação óptica .....	141
5.3 - Estudo dos Constituintes Químicos Voláteis das Folhas de <i>Cordia polycephala</i> .....	141
5.3.1 – Material vegetal .....	141
5.3.2 – Método de extração do óleo essencial das folhas da planta Investigada.....	142
5.4 – Estudo dos constituintes fixos de <i>C. polycephala</i> .....	143
5.4.1 – Preparação do extrato .....	143
5.4.2 – Fracionamento cromatográfico do extrato hexânico das raízes de <i>C. polycephala</i> (EHRCP) .....	145
5.4.3 – Fracionamento cromatográfico da fração Fr. 34-43 .....	145
5.4.4 – Fracionamento cromatográfico da fração Fr. 16-19 e isolamento da substância CPH-1 .....	146
5.4.5 – Fracionamento cromatográfico da fração FCQ-I e isolamento de CPH-2 .....	147
5.4.6 – Tratamento cromatográfico da fração Fr. 11-13 resultado do fracionamento cromatográfico da fração Fr. 34-43 e isolamento da substância CPH-3 .....	148
5.4.7 – Tratamento cromatográfico da fração Fr. 19-33 resultado do fracionamento cromatográfico do extrato hexânico (EHRCP) e isolamento da substância CPH-4.....	149
5.5 – Partição líquido-líquido do extrato etanólico das folhas de <i>Cordia polycephala</i> (EEFCP) .....	152
5.5.1 – Tratamento cromatográfico da fração EDFCP e isolamento das substâncias	

CPF-1, CPF-2 e CPF-3 .....	152
5.5.2 – Fracionamento cromatográfico da fração Fr. 19-66 e isolamento da substância CPF-2 .....	153
5.5.3 – Fracionamento cromatográfico da fração Fr. 65-105 e isolamento da substância CPF-3 .....	154
5.6 – Fracionamento da fração hexânica resultado da partição do extrato etanólico das folhas de <i>C. polycephala</i> .....	155
5.6.1 – Fracionamento cromatográfico da fração Fr.12-22 e isolamento do composto CPF-5.....	156
5.6.2 – Fracionamento cromatográfico da fração Fr.41-46 e isolamento das substâncias CPF-4 e CPF-6 .....	157
<b>CAPÍTULO 6 – Conclusões.....</b>	<b>160</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>163</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Fig. 01</b> – Fotos de <i>C. polycephala</i> . planta inteira - A; folhas e inflorescência - B e D ; inflorescência – C .....	6
<b>Fig. 02</b> – Cromatograma do óleo essencial das folhas de <i>C. polycephala</i> , óleo 1. ....	24
<b>Fig. 03</b> – Cromatograma do óleo essencial das folhas de <i>C. polycephala</i> , óleo 2. ....	25
<b>Fig. 04</b> – Cromatograma do óleo essencial das folhas de <i>C. polycephala</i> , óleo 3.....	25
<b>Fig. 05</b> – Espectro de massa do $\beta$ -cubebeno .....	28
<b>Fig. 06</b> – Espectro de massa do $\beta$ -elemeno. ....	28
<b>Fig. 07</b> – Espectro de massa do ( <i>Z</i> )-cariofileno.....	28
<b>Fig. 08</b> – Espectro de massa do ( <i>E</i> )-cariofileno .....	29
<b>Fig. 09</b> – Espectro de massa do $\alpha$ -humuleno.....	29
<b>Fig. 10</b> – Espectro de massa do <i>allo</i> -aromadendreno.....	29
<b>Fig. 11</b> – Espectro de massa do dihidro-aromadendrano .....	30
<b>Fig. 12</b> – Espectro de massa do <i>gama</i> -gurjuneno.....	30
<b>Fig. 13</b> – Espectro de massa do germancrene A.....	30
<b>Fig. 14</b> – Espectro de massa do Iso-italiceno epóxido. ....	31
<b>Fig. 15</b> - Espectro de massa do italiceno epóxido. ....	31
<b>Fig. 16</b> – Espectro na região do infravermelho de CPH-1 .....	40
<b>Fig. 17</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ [500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-1 .....	40
<b>Fig. 18</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ de CPH-1 .....	41
<b>Fig. 19</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-1 .....	41
<b>Fig. 20</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT 135° [125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-1 .....	42
<b>Fig. 21</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HSQC [500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-1 .....	42
<b>Fig. 22</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HSQC de CPH-1 .....	43
<b>Fig. 23</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC [500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-1 .....	43
<b>Fig. 24</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC de CPH-1 .....	44
<b>Fig. 25</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC de CPH-1 .....	44
<b>Fig. 26</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ – COSY [500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-1 .....	45
<b>Fig. 27</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ – COSY de CPH-1 .....	45
<b>Fig. 28</b> – Espectro de massa de CPH-1 .....	46
<b>Fig. 29</b> – Espectro na região do infravermelho de CPH-2 .....	51
<b>Fig. 30</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ [500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-2 .....	51
<b>Fig. 31</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ de CPH-2.....	52

<b>Fig. 32</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-2.....	52
<b>Fig. 33</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ [125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-2 .....	53
<b>Fig. 34</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HSQC [500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-2.....	53
<b>Fig. 35</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HSQC de CPH-2.....	54
<b>Fig. 36</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ – COSY [500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-2 .....	54
<b>Fig. 37</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ – COSY de CPH-2.....	55
<b>Fig. 38</b> – Espectro de massa de CPF-2.....	55
<b>Fig. 39</b> – Espectro na região do infravermelho de CPH-3 .....	62
<b>Fig. 40</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ [500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-3 .....	62
<b>Fig. 41</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ de CPH-3.....	63
<b>Fig. 42</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-3.....	63
<b>Fig. 43</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ [125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-3 .....	64
<b>Fig. 44</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HSQC [500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-3.....	64
<b>Fig. 45</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HSQC de CPH-3 .....	65
<b>Fig. 46</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC [500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-3.....	65
<b>Fig. 47</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC de CPH-3.....	66
<b>Fig. 48</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC de CPH-3.....	66
<b>Fig. 49</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ – COSY [500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-3 .....	67
<b>Fig. 50</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ – COSY de CPH-3.....	67
<b>Fig. 51</b> – Espectro de massa de CPF-3.....	68
<b>Fig. 52</b> – Espectro na região do infravermelho de CPH-4 .....	75
<b>Fig. 53</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ [500 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] de CPH-4.....	75
<b>Fig. 54</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ de CPH-4 .....	76
<b>Fig. 55</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] de CPH-4 .....	76
<b>Fig. 56</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ [125 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] de CPH-4.....	77
<b>Fig. 57</b> – Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ de CPH-4.....	77
<b>Fig. 58</b> – Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ de CPH-4.....	78
<b>Fig. 59</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HSQC [500 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] de CPH-4.....	78
<b>Fig. 60</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HSQC de CPH-4.....	79
<b>Fig. 61</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC [500 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] de CPH-4 .....	79
<b>Fig. 62</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC de CPH-4.....	80
<b>Fig. 63</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC de CPH-4.....	80
<b>Fig. 64</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ – COSY [500 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] de CPH-4.....	81
<b>Fig. 65</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ – COSY de CPH-4.....	81

<b>Fig. 66</b> – Espectro de massa de CPH-4 .....	82
<b>Fig. 67</b> – Espectro na região do infravermelho de CPF-1 .....	88
<b>Fig. 68</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-1 .....	88
<b>Fig. 69</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-1 .....	89
<b>Fig. 70</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ [125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-1.....	89
<b>Fig. 71</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMQC [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-1 .....	90
<b>Fig. 72</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-1 .....	90
<b>Fig. 73</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC de CPF-1 .....	91
<b>Fig. 74</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ – COSY [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-1 .....	91
<b>Fig. 75</b> – Espectro na região do infravermelho de CPF-2.....	97
<b>Fig. 76</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-2 .....	97
<b>Fig. 77</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-2.....	98
<b>Fig. 78</b> – Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD de CPF-2 .....	98
<b>Fig. 79</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ [125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-2.....	99
<b>Fig. 80</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMQC [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-2.....	99
<b>Fig. 81</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-2 .....	100
<b>Fig. 82</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC de CPF-2 .....	100
<b>Fig. 83</b> – Espectro na região do infravermelho de CPF-3 .....	105
<b>Fig. 84</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-3 .....	105
<b>Fig. 85</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-3.....	106
<b>Fig. 86</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ [125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-3.....	106
<b>Fig. 87</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-3 .....	107
<b>Fig. 88</b> – Espectro na região do infravermelho de CPF-4.....	113
<b>Fig. 89</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-4 .....	113
<b>Fig. 90</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ de CPF-4 .....	114
<b>Fig. 91</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ de CPF-4 .....	114
<b>Fig. 92</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-4.....	115
<b>Fig. 93</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD de CPF-4.....	115
<b>Fig. 94</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ [125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-4.....	116
<b>Fig. 95</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HSQC [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-4 .....	116
<b>Fig. 96</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-4 .....	117
<b>Fig. 97</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC de CPF-4 .....	117
<b>Fig. 98</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC de CPF-4 .....	118
<b>Fig. 99</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC de CPF-4 .....	118

<b>Fig. 100</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ – HMBC de CPF-4 .....	119
<b>Fig. 101</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ – COSY [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-4 .....	119
<b>Fig. 102</b> – Espectro na região do infravermelho de CPF-5 .....	123
<b>Fig. 103</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ [500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPF-5 .....	123
<b>Fig. 104</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ de CPF-5 .....	124
<b>Fig. 105</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPF-5 .....	124
<b>Fig. 106</b> – Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD de CPF-5 .....	125
<b>Fig. 107</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ [125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ] de CPF-5 .....	125
<b>Fig. 108</b> – Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ de CPF-5 .....	126
<b>Fig. 109</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ HMQC [500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )] de CPF-5 .....	126
<b>Fig. 110</b> – Expansão do espectro de HMQC de CPF-5 .....	127
<b>Fig. 111</b> - Expansão do espectro de HMQC de CPF-5 .....	127
<b>Fig. 112</b> – Espectro na região do infravermelho de CPF-6 .....	131
<b>Fig. 113</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-6 .....	131
<b>Fig. 114</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ de CPF-6 .....	132
<b>Fig. 115</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-6 .....	132
<b>Fig. 116</b> – Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD de CPF-6 .....	133
<b>Fig. 117</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ [125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-6 .....	133
<b>Fig. 118</b> – Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ de CPF-6 .....	134
<b>Fig. 119</b> – Cromatograma da substância CPH-2 .....	148

## LISTA DE TABELAS

<b>Tab. 01</b> – Constituintes químicos isolados de espécies de <i>Cordia</i> .....	8
<b>Tab. 02</b> – Composição química dos óleos essenciais das folhas de <i>C.polycephala</i> .....	26
<b>Tab. 03</b> – Valores do percentual de mortalidade das larvas de <i>Aedes aegypti</i> causada pelo óleo essencial de <i>C. polycephala</i> .....	33
<b>Tab. 04</b> – Padrão de hidrogenação determinado através de análise comparativa entre os espectros de RMN <sup>13</sup> C-CPD e DEPT 135° de CPH-1.....	34
<b>Tab. 05</b> – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN <sup>13</sup> C e <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) de CPH-1 .....	38
<b>Tab. 06</b> – Correlações a longa distância <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C – HMBC de CPH-1.....	39
<b>Tab. 07</b> – Padrão de hidrogenação determinado através de análise comparativa entre os espectros de RMN <sup>13</sup> C-CPD e DEPT 135° de CPH-2.....	47
<b>Tab. 08</b> – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) de CPH-2 .....	50
<b>Tab. 09</b> – Padrão de hidrogenação determinado através de análise comparativa entre os espectros de RMN <sup>13</sup> C-CPD e DEPT 135° de CPH-3.....	56
<b>Tab. 10</b> – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) de CPH-3 .....	60
<b>Tab. 11</b> – Deslocamentos a longa <sup>1</sup> H , <sup>13</sup> C - HMBC (CDCl <sub>3</sub> ) de CPH-3 .....	61
<b>Tab. 12</b> – Padrão de hidrogenação determinado através de análise comparativa entre os espectros de RMN <sup>13</sup> C-CPD e <sup>13</sup> C-DEPT 135° de CPH-4A .....	70
<b>Tab. 13</b> – Padrão de hidrogenação determinado através de análise comparativa entre os espectros de RMN <sup>13</sup> C-CPD e <sup>13</sup> C-DEPT 135° de CPH-4B .....	70
<b>Tab. 14</b> – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C (C <sub>3</sub> D <sub>6</sub> O) de CPH-4B e CPH-4A .....	73
<b>Tab. 15</b> – Correlações a longa distância <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C - HMBC de CPH-4.....	74
<b>Tab.16</b> – Padrão de hidrogenação determinado através da análise comparativa entre os de RMN <sup>13</sup> C-CPD e DEPT 135° de CPF-1 .....	84
<b>Tab. 17</b> – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN <sup>13</sup> C e <sup>1</sup> H (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N) de CPF-1 .....	86
<b>Tab. 18</b> – Correlações heteronucleares a longa distância (C - H) de CPF-1 .....	87
<b>Tab. 19</b> – Padrão de hidrogenação determinado através da análise comparativa entre os espectros de RMN <sup>13</sup> C-CPD e DEPT 135° de CPF-2.....	93
<b>Tab. 20</b> – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN <sup>13</sup> C e <sup>1</sup> H (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N) de CPF-2.....	95
<b>Tab. 21</b> – Correlações a longa distância (C - H) de CPF-2 .....	96
<b>Tab. 22</b> – Padrão de hidrogenação determinado através da análise comparativa entre os espectros de RMN <sup>13</sup> C-CPD e DEPT 135° de CPF-3.....	102

<b>Tab. 23</b> – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN $^{13}\text{C}$ , $^1\text{H}$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) de CPF-3 .....	103
<b>Tab. 24</b> – Correlações a longa distância $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ - HMBC de CPF-3 .....	104
<b>Tab. 25</b> – Padrão de hidrogenação determinado através da análise comparativa entre os espectros de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT 135° de CPF-4.....	109
<b>Tab. 26</b> – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN $^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) de CPF-4 .....	111
<b>Tab. 27</b> – Correlações a longa distância observados no espectro $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ - HMBC de CPF-4	112
<b>Tab. 28</b> – Padrão de hidrogenação determinado através da análise comparativa entre os espectros de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT 135° de CPF-5.....	121
<b>Tab. 29</b> – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) de CPF-5.....	122
<b>Tab. 30</b> – Comparação entre os dados de RMN $^{13}\text{C}$ -CPD de CPF-6 com os dados descritos na literatura para o $\beta$ -sitosterol glicosilado.....	130
<b>Tab. 31</b> – Atividade citotóxica das substâncias isoladas de <i>C. polycephala</i> .....	138
<b>Tab. 32</b> – Massa e rendimentos dos óleos extraídos de <i>C. polycephala</i> .....	142
<b>Tab. 33</b> – Dados referentes aos extratos obtidos das raízes de <i>C. polycephala</i> .....	144
<b>Tab. 34</b> – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico do extrato hexânico das raízes <i>C. polycephala</i> (EHRCP) .....	145
<b>Tab. 35</b> – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da Fr. 34-43 .....	146
<b>Tab. 36</b> – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da Fr. 16-19 .....	147
<b>Tab. 37</b> – Dados referentes ao tratamento cromatográfico da Fr. 11-13 resultado do fracionamento da Fr. 34-43 .....	149
<b>Tab. 38</b> – Dados referentes ao tratamento cromatográfico da Fr. 19-33 resultado do fracionamento cromatográfico do extrato (FHRCP) .....	150
<b>Tab. 39</b> – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico do extrato EtOH das folhas de <i>C. polycephala</i> .....	152
<b>Tab. 40</b> – Dados referentes ao tratamento cromatográfico da fração EDFCP, resultado da partição líquido-líquido do extrato (EEFCP).....	153
<b>Tab. 41</b> – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração Fr. 19-66 .....	154
<b>Tab. 42</b> – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração Fr. 19-66 .....	154
<b>Tab. 43</b> – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico do extrato EHFCP .....	155
<b>Tab. 44</b> – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração Fr. 12-22 .....	156
<b>Tab. 45</b> – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração Fr.41-46 .....	157

## LISTA DE FLUXOGRAMA

- Fluxograma 01** – Método de extração do óleo essencial da espécie estudada..... 143
- Fluxograma 02** – Rota esquemática para obtenção do extrato hexânico e etanólico das raízes de *C. polycephala*. ..... 144
- Fluxograma 03** – Rota esquemática do isolamento dos constituintes químicos CPH-1, CPH2, CPH-3 e CPH-4, obtidos a partir do extrato hexânico das raízes de *C. polycephala*. ..... 151
- Fluxograma 04** – Isolamento dos constituintes CPF-1, CPF-2 e CPF-3, obtidos a partir do extrato diclorometano resultado da partição líquido-líquido do extrato etanólico das folhas de *C. polycephala*. ..... 158
- Fluxograma 05** – Isolamento dos constituintes CPF-4, CPF-5 e CPF-6, obtidos a partir do extrato hexânico obtido da partição cromatográfica do extrato etanólico das folhas de *C. polycephala*. ..... 159

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** – Metabólitos secundários isolados das raízes de *C. polycephala*. ..... 161
- Quadro 2** - Metabólitos secundários isolados das folhas de *C. polycephala* ..... 162

**LISTA DE SIGLAS**

<b>CLAE</b>	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
<b>CG/DIC</b>	Cromatografia Gasosa com Detector de Ionização de Chama
<b>CG/EM</b>	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa
<b>EM</b>	Espectrometria de Massa
<b>IV</b>	Infravermelho
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada
<b>CPD</b>	Composite Pulse Decoupling
<b>COSY</b>	Correlation Spectroscopy
<b>DEPT</b>	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
<b>HMQC</b>	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1

## RESUMO

O trabalho descreve a investigação química dos constituintes voláteis e não-voláteis de *Cordia polycephala*, visando o isolamento e caracterização estrutural de seus constituintes químicos. O óleo essencial obtido por hidrodestilação e analisado por CG-EM, mostrou-se basicamente constituído por sesquiterpenos, cujos compostos majoritários foram (*Z*)-cariofileno (9,71 – 12,31 %), (*E*)-cariofileno (16,31 – 29,22 %) e *allo*-aromadendreno (14,49 – 23,69 %). O mesmo apresentou moderada atividade larvicida contra larvas do mosquito *Aedes aegypti*, com uma concentração letal (CL<sub>50</sub>) de 127,6 ppm. A análise química do extrato hexânico das raízes da referida planta resultou no isolamento e caracterização de cinco naftoquinonas terpênicas: as cordiaquinonas B, L e E previamente isoladas no gênero, e uma mistura de naftoquinonas isômeras denominadas de cordiaquinonas N e O, registradas pela primeira vez na literatura. Do extrato etanólico das folhas foram isolados três flavonóides (5, 3'-dihidroxi-3, 7, 4'-trimetoxiflavona; 5, 3'-dihidroxi-3, 6, 7, 4'-tetrametoxiflavona e 5,3',4'-trihidroxi - 3,7 -dimetoxiflavona) que apesar de serem conhecidos são inéditos no gênero; dois triterpenos (ácido 3 $\alpha$ , 29-dihidroxiolean-12-en-27-óico e ácido 3 $\alpha$ -hidroxiolean-12-en-27-óico) e um esteróide ( $\beta$ -sitosterol-3-O-glicopiranosídeo). O potencial citotóxico das naftoquinonas isoladas foi avaliado frente a quatro linhagens de células tumorais humana: cólon (HCT-8), leucemia (HL-60), melanoma (MDA-MB-435) e glioblastoma (SF295). A citotoxicidade (IC<sub>50</sub>) destes compostos variou na faixa entre 0,7 e 5,0  $\mu$ g/mL. Para a determinação estrutural das substâncias foram usadas técnicas espectrométricas como: infravermelho (IV), espectrometria de massa (EM) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e carbono (RMN <sup>13</sup>C), incluindo técnicas bidimensionais (COSY, HSQC, HMBC e NOESY) e comparação com dados disponíveis na literatura.

Palavras-chave: *Cordia polycephala*, naftoquinonas e atividade citotóxica.

## ABSTRACT

The work describes the chemical investigation of the volatiles and non-volatile constituents of a plant from Boraginaceae family, *Cordia polycephala*, aiming the isolation and structural characterization of their chemical constituents. The essential oil was obtained by hydrodistillation and analyzed by GC-MS. The oil was constituted by sesquiterpenes (*Z*-cariophyllene (9,71 – 12,31 %), (*E*)-cariophyllene (16,31 – 29,22 %) and aloaromadendrene (14,49 – 23,69 %) were the main compounds. The oil showed moderate larvicidal activity against the *Aedes aegypti* larval, with a lethal concentration (LC<sub>50</sub>) of 127,6 ppm. The chemical analysis of the hexane extract from roots resulted in the isolation and characterization of the five naphthoquinones terpenes: the cordiaquinones B, L and E previously isolated, and a naphthoquinones mixture called cordiaquinones N e O, first registered in literature. From leaves ethanol extract were isolated three flavonoids (5, 3'-dihydroxy – 3, 7, 4'- trimethoxyflavone; 5, 3'-dihydroxy – 3, 6, 7, 4' – tetramethoxyflavone and 5, 3, 4' – trimethoxy – 3, 7 – dimethoxyflavone) unprecedented in the genus *Cordia*, two triterpenes (3 $\alpha$  – hydroxyolean-12-en-27-oic acid and 3 $\alpha$ , 29 – dihydroxyolean-12-en-27-oic acid) and one steroid ( $\beta$ -sitosterol-3-O-glucopyranoside). The cytotoxic potential of the naphthoquinones isolated were evaluated against four human tumor cell lines: HCT-8 (colon), HL-60 (leukemia), MDA-MB-435 (melanoma) and SF295 (glioblastoma). The cytotoxicity (IC<sub>50</sub>) these compounds varied between 0,7 and 5,0  $\mu$ g/mL. For the structural determination were used spectrometric techniques as IR, MS, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, including two-dimensional spectroscopic methods (COSY, HSQC, HMBC and NOESY) and comparison with data from the literature.

Keywords: *Cordia polycephala*, naphthoquinones, cytotoxic activity.

---

## INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade as plantas são usadas tradicionalmente por populações de todos os continentes, no controle de diversas doenças e pragas. Esta tradição tornou-se um recurso alternativo de grande aceitação, tanto nas pequenas comunidades rurais como nos centros urbanos. Este fato vem chamando a atenção da comunidade científica para comprovar a eficácia e promover o uso seguro desses recursos naturais.

As plantas destacam-se também por serem fontes naturais de uma infinidade de substâncias químicas que são biossintetizadas para desempenhar funções vitais, tais como defesa contra predadores e microrganismos. Essas substâncias podem ser importantes para os seres humanos, uma vez que ao apresentarem atividades farmacológicas, podem ser aplicadas na área terapêutica, atuando como medicamento, ou protótipos para síntese de novos fármacos.

Inúmeras plantas pertencentes à família *Boraginaceae* são utilizadas na medicina popular, outras são produtoras de madeira de boa qualidade, inclusive resistente ao ataque de fungos, insetos e microrganismos (SANTOS *et al.*, 2006). Em virtude disso, plantas desta família tem sido alvo de estudos como fonte de substâncias bioativas de interesse das indústrias farmacêutica, e de cosméticos. Entretanto, poucas espécies desta família foram estudadas detalhadamente sob o ponto de vista químico ou farmacológico (BARROSO *et al.*, 2002).

O gênero *Cordia*, um dos maiores e mais importante da família *Boraginaceae*, é representado por cerca de 250 espécies, muitas das quais são usadas na medicina popular, por apresentarem diversas propriedades farmacológicas ou biológicas como: antiúlcera, antimicrobiana, antifúngica, larvicida, antiinflamatória e analgésica. Ainda podem ser empregadas no tratamento de diversas patologias como, pneumonia, tosse, reumatismo e dispepsia (DINIZ *et al.*, 2009). Além do uso de plantas do gênero *Cordia* na medicina popular, estudos disponíveis na literatura tem relatado que extratos e substâncias puras obtidas a partir de diferentes espécies do gênero apresentam propriedades biológicas. Segundo IOSET *et al.*, (1998 e 2000) o extrato diclorometano e os compostos isolados das raízes de *Cordia linnaei* e *Cordia curassavica* apresentaram atividade antifúngica contra fungos patogênicos de plantas como o *Cladosporium cucumerinum* e contra o fungo *Candida albicans*, bem como atividade larvicida frente a larvas do mosquito *Aedes aegypti*, causador da febre amarela e dengue. De acordo com MORI *et al.*, (2008) o extrato metanólico da madeira e os compostos

obtidos de *Cordia fragrantissima* spp exibiram forte atividade antileishmania quando testado *in vitro*. O extrato hidroalcoólico liofilizado e o extrato etanólico das folhas de *Cordia verbenaceae* apresentaram atividades antiinflamatória e cicatrizante, associada a uma baixa toxicidade e um efeito protetor da mucosa gástrica, quando administrados por via oral em roedores, propriedades estas associadas ao flavonóide artemetina (JORGE *et al.*, 1998; SERTIÉ *et al.*, 2005; CARVALHO JR *et al.*, 2004; e PASSOS *et al.*, 2007). Outro estudo mostrou que o extrato metanólico das folhas de *C. verbenaceae* inibiu a formação de edema em patas de camudongos, induzido pelo veneno de *Bothrops jararacussue*, sendo o ácido rosmarinico, um composto fenólico, o responsável pela atividade (TICLI *et al.*, 2005). Já o óleo essencial da espécie também apresenta atividade antiinflamatória, além de exibir atividade antialérgica, quando testado em ratos.

Nos anos de 1990 e 1991, foram publicados os primeiros trabalhos sobre o estudo da ação antiinflamatória do óleo essencial de *C. verbenacea*, desenvolvida pelos pesquisadores Sertié e o bioquímico Sylvio Panizza, ambos da Universidade de São Paulo. Mas somente em 2004, pesquisadores da Universidade Federal de Santa Catarina, Unifesp, PUC- Campinas e Unicamp, em parceria com um importante laboratório farmacêutico finalizaram a pesquisa, na qual o constituinte químico  $\alpha$ -humuleno encontrado no óleo essencial foi identificado como o princípio ativo responsável pelas propriedades terapêuticas da planta. Atualmente *C. verbenacea* é considerada o primeiro fitoterápico com pesquisa e desenvolvimento 100% nacionais.

O presente trabalho descreve o isolamento e elucidação estrutural dos metabólitos secundários do extrato hexânico das raízes e extrato etanólico das folhas de *C. polycephala*, assim como o potencial citotóxico das substâncias isoladas das raízes frente a linhagens de células tumorais humanas: cólon (HCT-8), leucemia (HL-60), melanoma (MDA-MB-435) e glioblastoma (SF295).

A determinação estrutural das substâncias foi realizada através do uso de técnicas espectrométricas como: Infravermelho (IV), Espectrometria de Massa (EM) e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e de Carbono-13 (RMN <sup>13</sup>C), incluindo técnicas bidimensionais como COSY, HSQC e HMBC.

Este trabalho está apresentado em seis capítulos seguido das conclusões e referências bibliográficas. Os capítulos estão dispostos da seguinte forma: Capítulo **01** – Considerações botânicas; Capítulo **02** – Levantamento bibliográfico; Capítulo **03** – Estudo do óleo essencial de *C. polycephala*; Capítulo **04** - Elucidação estrutural dos metabólitos

secundários isolados de *C. polycephala*; Capítulo **05** – Procedimento experimental; Conclusões e Referências bibliográficas, apresentadas no final do trabalho conforme as normas da ABNT.

# CAPÍTULO 1

## CONSIDERAÇÕES

## BOTÂNICAS

## 1 - CONSIDERAÇÕES BOTÂNICAS

### 1.1 – Considerações sobre a família *Boraginaceae*

A família *Boraginaceae*, criada por Jussieu em 1789, a que pertence o gênero *Cordia L.*, conta com cerca de 130 gêneros e aproximadamente 2.500 espécies distribuídas nas regiões tropicais, subtropicais e temperadas. Seus maiores centros de dispersão localizam-se nas regiões mediterrâneas e nos Estados Unidos da América (MELO e LIRA LEMOS, 2008).

No Brasil, esta família está representada pelos gêneros *Auxemma*, *Borago*, *Cynoglossum*, *Cordia*, *Echium*, *Lepidocordia*, *Moritzia*, *Patagonula*, *Rotula*, *Symphytum*, *Tounerfortia* e *Thaumatocaryum* (BARROSO, 1986). Entre estes gêneros, o gênero *Cordia* tem importância especial.

As plantas que compõem a família *Boraginaceae* possuem as seguintes características:

“São plantas herbáceas ou lenhosas, arbustivas ou arbóreas, com folhas de disposição alternas, raramente opostas e inteiras. Flores pequenas ou grandes, hermafroditas e unissexuais por diclamídeas, actinomorfas ou zigomorfas, em geral reunidas em inflorescências de ramos escorpióides ou helicóides. Corola gamopétala, às vezes quase bilabiada. Androceu formado por cinco estames livres, inclusos ou exsertos. Gineceu composto de dois a quatro carpelos, constituindo ovário súpero, com dois a quatro lóculos uniovulados, uniloculares, quatro óvulos anátropos, estilete inteiro ou bipartido no ápice. Fruto esquizocarpo com estrutura drupácea sendo raramente seco. As sementes apresentam-se com ou sem endosperma, com embrião reto ou curvo, constituídos por cotilédones planos ou dobrados (LEITE, 2006)”.

### 1.2– Considerações sobre o gênero *Cordia*

O gênero *Cordia* é composto por aproximadamente 250 espécies entre árvores, arbustos e ervas. Embora pantropical, este táxon tem seu maior centro de diversidade no Novo

---

Mundo, sendo particularmente bem representado no Brasil, onde podem ser encontradas cerca de 65 espécies. O gênero *Cordia* é um dos maiores e mais importantes da família Boraginaceae devido aos seus aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e importância econômica.

O gênero *Cordia* é descrito como:

“Árvores, arbustos ou ervas variavelmente pubescentes, providos de tricomas geralmente simples, ocasionalmente estrelados. As folhas são alternadas usualmente homomórficas, às vezes dimórficas, pecioladas ou sésseis, as flores são terminais ou internodais. O cálice é tubuloso e não aumenta na frutificação, nem sofre modificações. A corola apresenta-se variando de pequena (4mm) a grande (7mm) em forma de funil, de bandeja ou tubular cilíndrica. O ovário é 2-cáspulo com 4 lóbulos e 4 óvulos, sendo que geralmente apenas um se desenvolve. Os frutos são essencialmente drupáceos, comumente ovóides e às vezes elipsóides. As sementes são em números de 1-2 por fruto, providas de embrião com cotilédones plicados (LEITE, 2006)”.

Segundo Gibbs (1974), em estudo sobre membros da família *Boraginaceae*, o gênero *Cordia* é caracterizado pelas seguintes classes de substâncias: quinonas, hidroquinonas, terpenóides, álcoois terpênicos, compostos fenólicos, flavonóides, saponinas, taninos, esteróides e compostos nitrogenados.

### 1.3– Considerações sobre a espécie *Cordia polycephala*

*C. polycephala* é conhecida no Brasil como “maria preta” e na Espanha como “basora”, “palo de perico”, “saraguero” e “Santa Maria”.

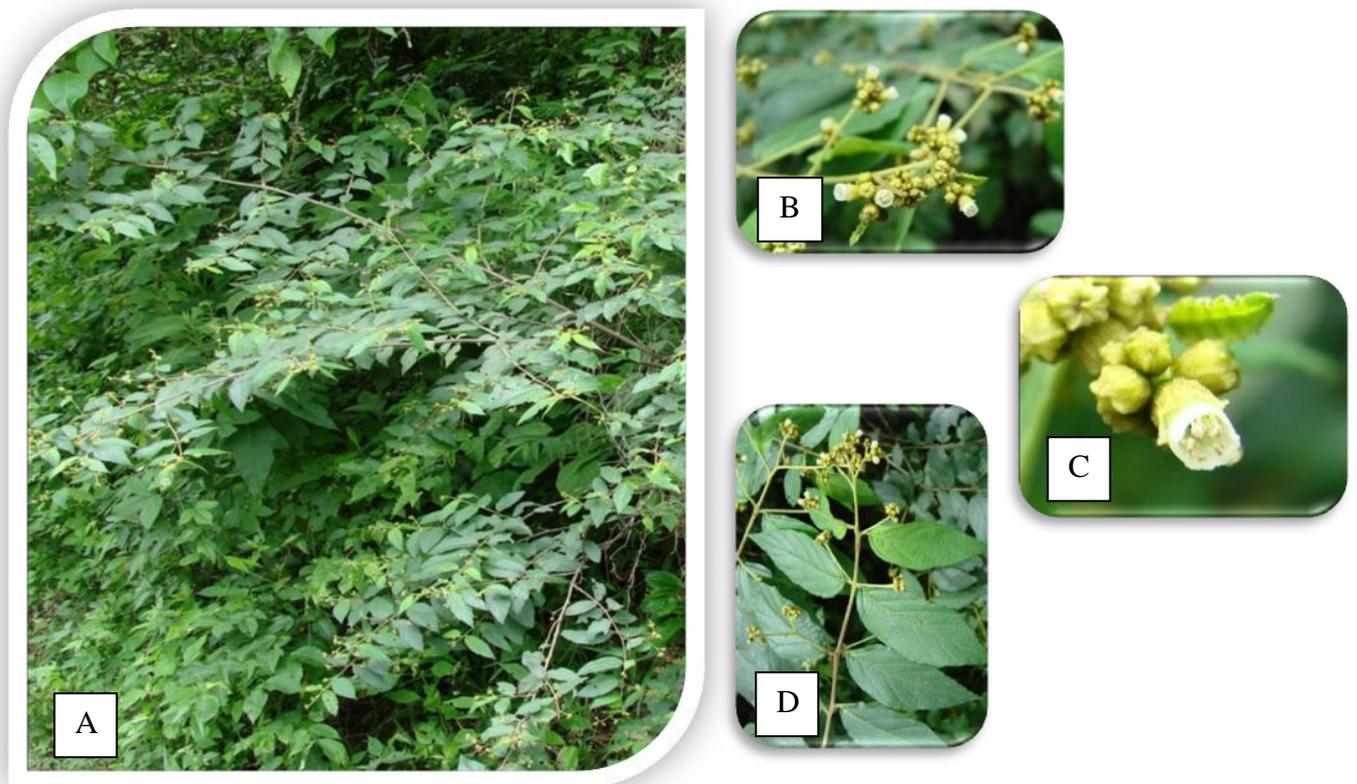
“É um arbusto pequeno com caule cilíndrico resistente exibindo poucos e finos galhos. A planta apresenta folhas curto-peciolada, pecíolo de 0,5 cm de comprimento, lâminas lanceoladas com 3,0 a 8,0 cm de comprimento e 1-2,5 cm de largura. Inflorescência em corimbo ou capítulos com flores quase sésseis e raízes finas, laterais e rasas, a planta floresce entre os meses de novembro a junho. Os frutos são vermelhos, de 2,5 a 5,0 cm de diâmetro e tem pouco sabor. A planta

crece em campos abandonados ou ao longo de estradas, em áreas que recebe de 1000 a 2500 mm de precipitação anual, em solos de todas as texturas com elevação de até 600 m acima do nível do mar. A espécie não cresce em solos pouco drenados e seus frutos e flores se reproduzem por todo ano principalmente durante o verão. Os frutos são consumidos pelos pássaros que são os responsáveis pela dispersão das sementes (LEITE, 2006)”.

A etimologia da palavra *polycephala* vem do grego *poly* = numerosos e *cephala* = cabeça, capítulo, provavelmente relacionado às numerosas inflorescências capituliformes.

*C. polycephala* pode ser encontrada na Colômbia, Guiana Francesa, Suriname, Antilhas e Brasil. No Brasil, foi encontrada nas regiões Norte, Nordeste, Centro – Oeste e Sudeste, normalmente associada a florestas. Alguns nomes são sinônimos da espécie como *Varronia polycephala* Lam, *Varronia paniculata* Wakstrom, *Cordia wickstroemii* Steudel, *Cordia sulfurata* Krause, *Cordia ulmifolia* Juss e *Lantana corymbosa* L.

Fonte: Prof. Edilberto Rocha Silveira



**Figura 01** – Fotos de *C. polycephala*. Planta inteira - A; folhas e inflorescência - B e D; inflorescência - C.

# CAPÍTULO 2

LEVANTAMIENTO

BIBLIOGRÁFICO

---

## 2. LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS ISOLADOS DAS ESPÉCIES DE *CORDIA*.

Levantamento bibliográfico realizado no *Scifinder Scholar* e no site científico *Science direct*, abrangendo os artigos publicados do período de 1973 até 2010, revelou registros de estudos para 45 espécies do gênero *Cordia*, das quais, somente onze são produtoras de metabólitos secundários conhecidos por quinonas, uma classe de compostos que apresenta diversas atividades biológicas.

Com base na sua estrutura molecular as quinonas são divididas em diferentes grupos, utilizando como critério o tipo de sistema aromático que sustenta o anel quinônico, caracterizado pela conjugação das ligações insaturadas com grupos carbonílicos. As quinonas são classificadas como benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas e hidroquinonas que são formas reduzidas.

As principais classes de substâncias encontradas na família segundo Hegnauer (1964), Gibbs (1974) e Fell e Peck (1968), são alcalóides, quinonas, naftoquinonas, saponinas, taninos, ácidos fenólicos, alantoínas, polissacarídeos, flavonóides e ácidos graxos, (BARROSO *et al.*, 2002).

Estudos disponíveis na literatura relataram algumas das propriedades farmacológicas que as quinonas apresentam, dentre elas estão: atividade citotóxica (MENEZES *et al.*, 2005; MARINHO-FILHO *et al.*, 2010), antifúngica e larvicida (IOSET *et al.*, 1998, 2000) e leishmanicida (MORI *et al.*, 2008).

Estudos fitoquímicos, até a presente data, envolvendo espécies do gênero *Cordia*, resultaram no isolamento de 48 compostos pertencentes a dois tipos distintos de quinonas (benzoquinonas e naftoquinonas) como também nas formas reduzidas destas. Na Tabela 01, pág. 8, encontram-se disponíveis as espécies com as respectivas partes das plantas estudadas e as referências dos artigos.

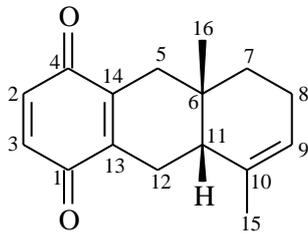
**Tabela 01.** Constituintes químicos isolados de espécies de *Cordia*.

<b>Espécies</b>	<b>Parte estudada</b>	<b>Substâncias isoladas</b>	<b>Referências</b>
<i>C. alliodora</i>	Raíz	<b>28</b>	IOSET <i>et al.</i> , 2000
	Lenho	<b>1 - 3, 29 - 37</b>	MANNERS e JURD., 1977
<i>C. corymbosa</i>	Raíz	<b>13 - 16</b>	BIEBER <i>et al.</i> , 1990, 1994
<i>C. curassavica</i>	Raíz	<b>17, 18</b>	IOSET <i>et al.</i> , 2000
<i>C. elaeagnoides</i>	Lenho	<b>30 - 34, 36 - 42</b>	MANNERS, 1983
<i>C. fragrantissima</i>	Caule	<b>1 - 3, 29, 33, 43 - 45</b>	MORI <i>et al.</i> , 2008
<i>C. globifera</i>	Raíz	<b>4, 5</b>	PARKS <i>et al.</i> , 2010
	Raíz	<b>2 - 4, 29, 33, 38, 46</b>	DETTRAKUL <i>et al.</i> , 2009
<i>C. globosa</i>	Raíz	<b>6, 19</b>	MENEZES <i>et al.</i> , 2005
<i>C. leucocephala</i>	Raíz	<b>20, 21</b>	DINIZ <i>et al.</i> , 2009
<i>C. Linnaei</i>	Raíz,	<b>14, 15, 22 - 25</b>	IOSET <i>et al.</i> , 1998
<i>C. oncocalyx</i>	Caule	<b>7, 9, 10, 26, 27, 47, 48</b>	PESSOA <i>et al.</i> , 1993, 1995
<i>C. millene</i>	Lenho	<b>1 - 3, 8, 11, 12</b>	MOIR E THOMSON., 1973

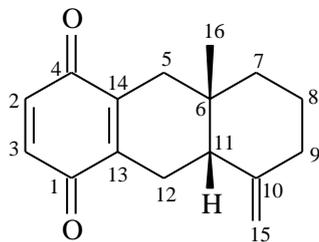
---

**Benzoquinonas**

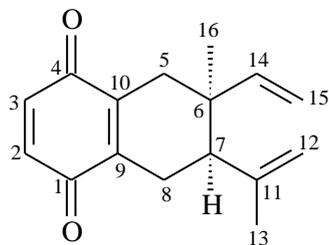

---



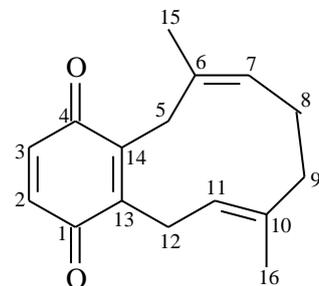
Cordiacromo A (1)



Cordiacromo B (2)



Cordiacromo C (3)



Globiferin (4)

\*(MANNERS e JURD., 1977); (MORI *et al.*, 2008); (MOIR *et al.*, 1973)

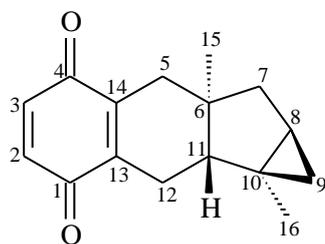
\* MANNERS e JURD., 1977; MORI *et al.*, 2008; DETTRAKUL *et al.*, 2009; MOIR *et al.*, 1973

\*MANNERS e JURD., 1977; MORI *et al.*, 2008; DETTRAKUL *et al.*, 2009; MOIR *et al.*, 1973

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): 188,2 (C-1), 187,9 (C-4), 144,2 (C-13), 143,3 (C-14), 137,8 (C-6), 136,5 (C-2), 136,2 (C-3), 133,0 (C-10), 122,8 (C-7), 121,2 (C-11), 38,2 (C-9), 27,7 (C-12), 27,3 (C-5), 24,5 (C-8), 23,5 (C-15), 16,9 (C-16). ( DETTRAKUL *et al.*, 2009); (PARKS *et al.*, 2010).

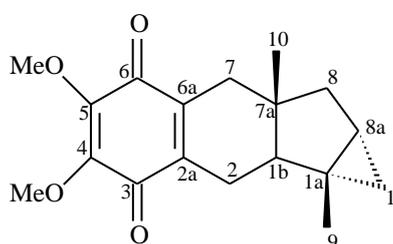
---

## Benzoquinonas



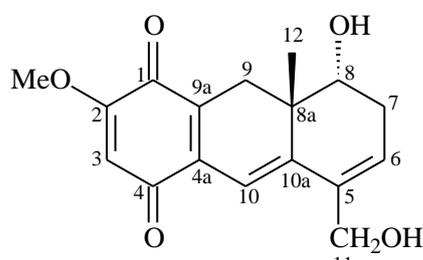
Globiferano (5)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz): 187,7 (C-4), 187,4 (C-1), 142,7 (C-13), 142,6 (C-14), 136,5 (C-3), 136,3 (C-2), 50,2 (C-11), 49,1 (C-6), 44,8 (C-7), 36,4 (C-5), 33,4 (C-9), 26,6 (C-8), 26,4 (C-10), 22,7 (C-12), 19,6 (C-15), 19,1 (C-16). (PARKS *et al.*, 2010).



4,5-Dimetoxi-1a,7a-dimetil-1,1a,1b,2,7,7a,8,8a-octahidrociclopropa [3,4]ciclopenta [1,2-b]naftaleno-3,6-diona (6)

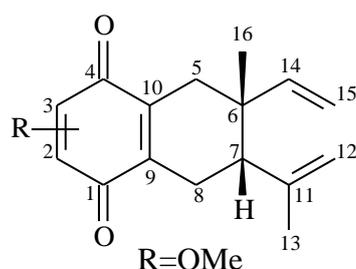
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz): 33,9 (C-1), 26,9 (C-1a), 50,8 (C-1b), 23,1 (C-2), 141,4 (C-2a), 184,9 (C-3), 145,1 (C-4), 144,9 (C-5), 184,8 (C-6), 141,2 (C-6a), 36,7 (C-7), 49,8 (C-7a), 45,2 (C-8), 27,1 (C-8a), 19,8 (C-9), 20,1 (C-10), 61,7 (OMe), 61,6 (OMe). (MENEZES *et al.*, 2005).



Oncocalixona A (7)

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO, 50 MHz): 180,9 (C-1), 159,5 (C-2), 106,0 (C-3), 185,8 (C-4), 134,2 (C-4a), 135,1 (C-5), 128,1 (C-6), 31,6 (C-7), 69,7 (C-8), 38,9 (C-8a), 28,8 (C-9), 132,7 (C-9a), 111,5 (C-10), 146,4 (C-10a), 61,3 (C-11), 20,9 (C-12), 56,4 (MeO). (PESSOA *et al.*, 1993, 1995)

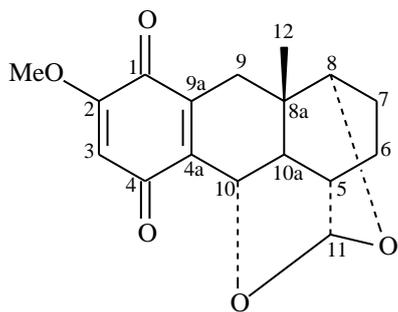
*rel*-8 $\alpha$ -Hidroxi-5-hidroximetil-2-metoxi-8 $\beta$ -metil, 7, 8,8a,9-tetrahidro-1,4-antracendiona.



Cordiacromo F (8)

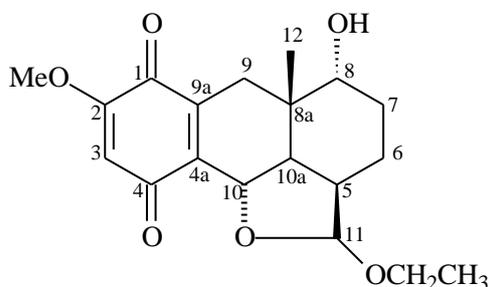
\* MOIR *et al.*, 1973.

## Benzoquinonas

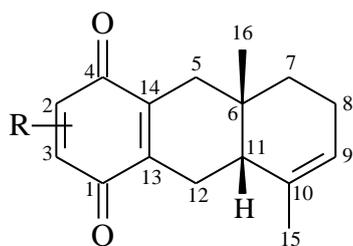


Oncocalixona B (9)

*rel* 8 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ; 10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Diepoxi-2-metoxi-8 $\beta$ -metil-5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10,10 $\alpha$ -octahidro-1,4-antracendiona.

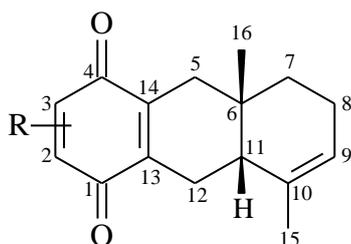


*rel*-10 $\alpha$ , 11 $\beta$ -Epoxi-11 $\alpha$ -etoxi-8 $\alpha$ -hidroxi-2-metoxi-8 $\beta$ -metil-5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10,10 $\beta$ -octahidro-1,4-antracendiona (10)



R=OMe

Cordiacromo D (11)



R=OMe Cordiacromo E (12)

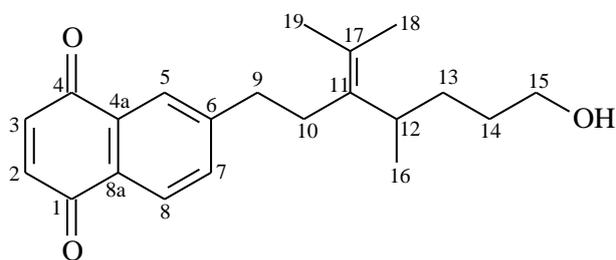
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 181,2 (C-1), 158,7 (C-2), 106,9 (C-3), 185,1 (C-4), 143,1 (C-4a), 37,8 (C-5), 20,4 (C-6), 15,5 (C-7), 74,2 (C-8), 37,0 (C-8a), 31,4 (C-9), 137,3 (C-9a), 68,5 (C-10), 46,4 (C-10a), 100,5 (C-11), 28,3 (C-12), 56,2 (MeO). (PESSOA *et al.*, 1993, 1995)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 182,7 (C-1), 158,3 (C-2), 107,7 (C-3), 186,6 (C-4), 138,7 (C-4a), 43,0 (C-5), 22,1 (C-6), 30,6 (C-7), 76,9 (C-8), 37,3 (C-8a), 23,7 (C-9), 138,0 (C-9a), 70,6 (C-10), 46,0 (C-10a), 102,9 (C-11), 23,7 (C-12), 56,1 (MeO), 63,0 (EtO). (PESSOA *et al.*, 1995).

\* MOIR *et al.*, 1973.

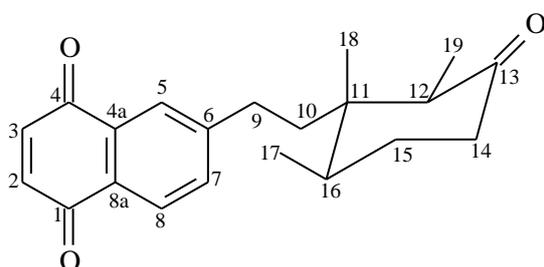
\* MOIR *et al.*, 1973.

## Naftoquinonas



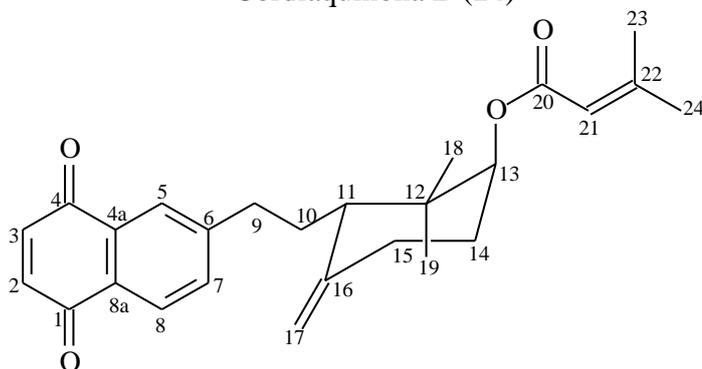
Cordiaquinona A (13)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125,76 MHz): 184,8 (C-1), 138,7 (C-2), 138,5 (C-3), 185,4 (C-4), 131,9 (C-4a), 125,8 (C-5), 149,9 (C-6), 133,8 (C-7), 126,8 (C-8), 129,9 (C-8a), 36,8 (C-9), 31,7 (C-10), 134,5 (C-11), 35,6 (C-12), 31,1 (C-13), 29,6 (C-14), 63,2 (C-15), 19,7 (C-16), 126,6 (C-17), 20,1 (C-18), 21,1 (C-19). (BIEBER *et al.*, 1990)



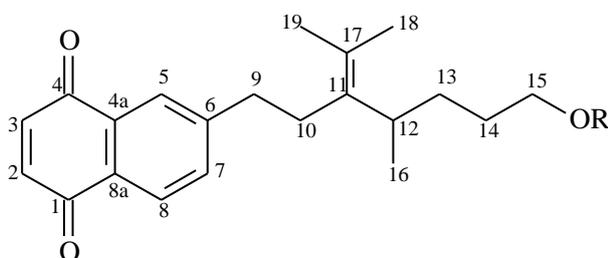
Cordiaquinona B (14)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125,76 MHz): 185,1 (C-1), 138,7 (C-2), 138,4 (C-3), 184,5 (C-4), 131,9 (C-4a), 126,8 (C-5), 149,4 (C-6), 133,8 (C-7), 125,8 (C-8), 130,0 (C-8a), 38,8 (C-9), 30,8 (C-10), 43,6 (C-11), 50,3 (C-12), 212,9 (C-13), 41,4 (C-14), 29,4 (C-15), 36,2 (C-16), 15,2 (C-17), 7,70 (C-18), 15,2 (C-19). (BIEBER *et al.*, 1990); (IOSET *et al.*, 1997)



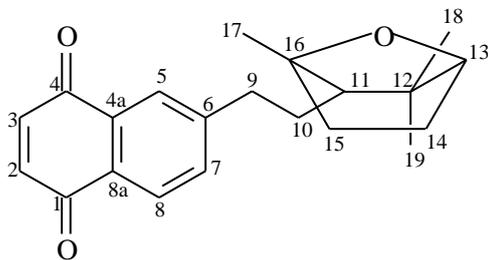
Cordiaquinona C (15)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,47 MHz): 18,6 (C-19), 20,2 (C-23), 26,4 (C-18), 27,4 (C-24), 27,4 (C-10), 28,7 (C-14), 30,9 (C-15), 35,0 (C-9), 39,2 (C-12), 51,9 (C-11), 109,8 (C-17), 116,3 (C-21), 126,1 (C-5), 126,7 (C-8), 130,0 (C-4a), 132,0 (C-8a), 134,1 (C-7), 138,5 (C-2), 138,8 (C-3), 146,7 (C-22), 150,1 (C-6), 156,7 (C-16), 166,2 (C-20), 184,9 (C-1), 185,4 (C-4). (BIEBER *et al.*, 1994); (IOSET *et al.*, 1997)

R=Me(CH<sub>2</sub>)<sub>24</sub>CO Cordiaquinona D (16)

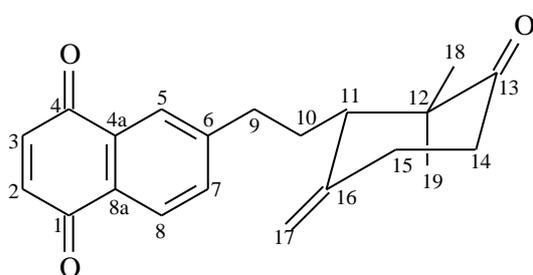
\* (BIEBER *et al.*, 1994)

## Naftoquinonas



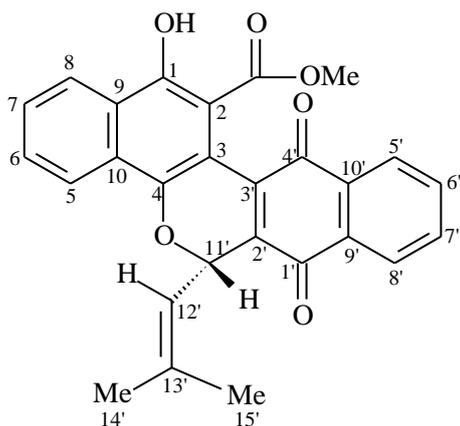
Cordiaquinona J (17)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ): 185,2 (C-1), 139,3 (C-2), 139,1 (C-3), 185,1 (C-4), 132,7 (C-4a), 126,0 (C-5), 150,5 (C-6), 134,5 (C-7), 127,0 (C-8), 130,7 (C-8a), 37,0 (C-9), 30,2 (C-10), 135,7 (C-11), 36,3 (C-12), 32,4 (C-13), 31,9 (C-14), 62,5 (C-15), 19,9 (C-16), 126,6 (C-17), 21,1 (C-18), 20,1 (C-19). (IOSET *et al.*, 2000).



Cordiaquinona K (18)

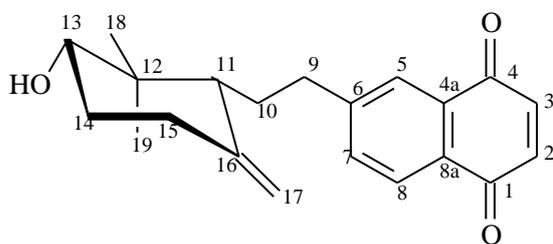
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ): 185,7 (C-1), 139,5 (C-2), 139,3 (C-3), 185,3 (C-4), 132,9 (C-4a), 126,5 (C-5), 150,2 (C-6), 134,9 (C-7), 127,0 (C-8), 130,9 (C-8a), 34,6 (C-9), 29,9 (C-10), 56,6 (C-11), 49,4 (C-12), 213,6 (C-13), 38,0 (C-14), 31,1 (C-15), 146,1 (C-16), 113,9 (C-17), 27,4 (C-18), 21,6 (C-19). (IOSET *et al.*, 2000).



Microfilaquinona (19)

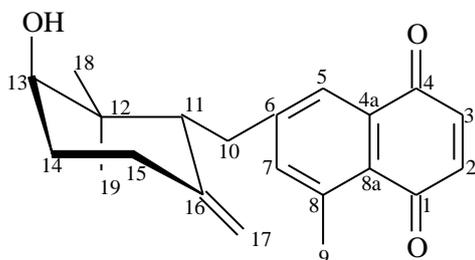
RMN  $^{13}\text{C}$ : 154,8 (C-1), 104,4 (C-2), 109,8 (C-3), 147,8 (C-4), 123,5 (C-5), 129,8 (C-6), 129,0 (C-7), 124,7 (C-8), 127,7 (C-9), 128,6 (C-10), 171,2 (C-11), 182,5 (C-1'), 133,4 (C-2'), 137,4 (C-3'), 184,8 (C-4'), 126,8 (C-5'), 134,0 (C-6'), 134,1 (C-7'), 126,5 (C-8'), 132,6 (C-9'), 133,5 (C-10'), 68,3 (C-11'), 117,9 (C-12'), 142,8 (C-13'), 26,4 (C-14'), 19,3 (C-15'), 52,2 (MeO-11). (MENEZES *et al.*, 2005)

## Naftoquinonas



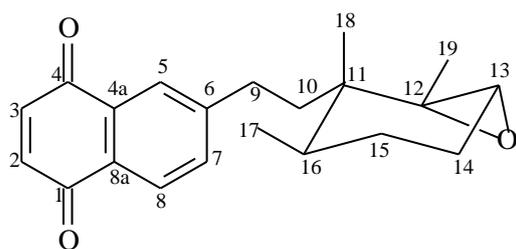
Cordiaquinona L (20)

6-[10-(12,12-Dimetil-13 $\alpha$ -hidroxi-16-metenil-ciclohexil) etil]-1,4-naftalenodiona.



Cordiaquinona M (21)

5-Metil-6-[10-(12,12-dimetil-13 $\alpha$ -hidroxi-16-metenil-ciclohexil)metil]-1,4-naftalenodiona.



Cordiaquinona E (22)

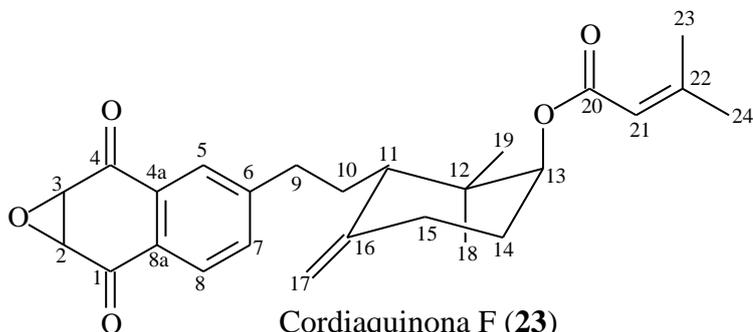
6-[10-(11,12,16-Trimetil-12,13 epoxiciclihexil) etil]-1,4-naftalenodiona.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): 185,1 (C-1), 138,9 (C-2), 138,7 (C-3), 185,6 (C-4), 132,1 (C-4a), 126,3 (C-5), 150,4 (C-6), 134,3 (C-7), 126,9 (C-8), 130,1 (C-8a), 35,4 (C-9), 27,5 (C-10), 51,7 (C-11), 40,6 (C-12), 77,0 (C-13), 32,2 (C-14), 32,2 (C-15), 147,2 (C-16), 109,2 (C-17), 26,3 (C-18), 16,7 (C-19). (DINIZ *et al.*, 2008)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): 185,8 (C-1), 141,2 (C-2), 136,3 (C-3), 185,8 (C-4), 131,5 (C-4a), 145,8 (C-5), 144,7(C-6), 135,1 (C-7), 124,9 (C-8), 132,5 (C-8a), 21,9 (C-9), 28,3 (C-10), 54,4 (C-11), 39,6 (C-12), 75,8 (C-13), 30,5 (C-14), 26,6 (C-15), 147 (C-16), 111,9 (C-17), 28,3 (C-18), 23,4 (C-19). (DINIZ *et al.*, 2008)

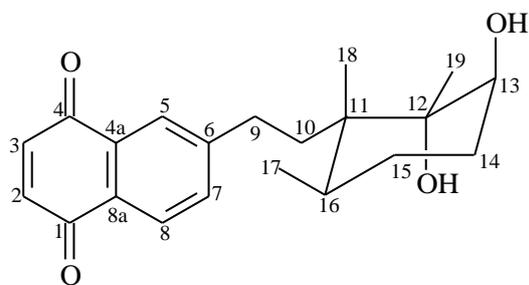
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 185,2 (C-1), 138,7 (C-2), 138,4 (C-3), 184,7 (C-4), 132,0 (C-4a), 126,8 (C-5), 149,8 (C-6), 133,7 (C-7), 125,8 (C-8), 130,0 (C-8a), 31,6 (C-9), 39,0 (C-10), 38,8 (C-11), 62,4 (C-12), 62,4 (C-13), 25,7 (C-14), 24,1 (C-15), 33,4 (C-16), 15,9 (C-17), 17,9 (C-18), 20,8 (C-19). (IOSET *et al.*, 1997)

## Naftoquinonas



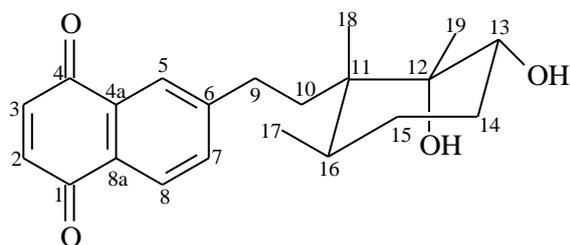
6-[10-(12,12-Dimetil-13-(22-metil-21-butenoil)-6-metenil-ciclohexil)etil]-2,3-dihidro-2,3-epoxi-1,4-naftalenodiona.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 191,0 (C-1), 55,3 (C-2), 55,3 (C-3), 190,3 (C-4), 131,9 (C-4a), 126,8 (C-5), 150,8 (C-6), 134,9 (C-7), 126,6 (C-8), 129,6 (C-8a), 35,0 (C-9), 27,4 (C-10), 52,0 (C-11), 39,1 (C-12), 76,9 (C-13), 28,6 (C-14), 30,7 (C-15), 146,2 (C-16), 109,8 (C-17), 26,4 (C-18), 18,8 (C-19), 166,1 (C-20), 116,2 (C-21), 156,7 (C-22), 20,3 (C-23), 27,4 (C-24). (IOSET *et al.*, 1997)



6-[10-(11,12,16-Trimetil-12,13-dihidroxiciclohexil)etil]-1,4-naftalenodiona.

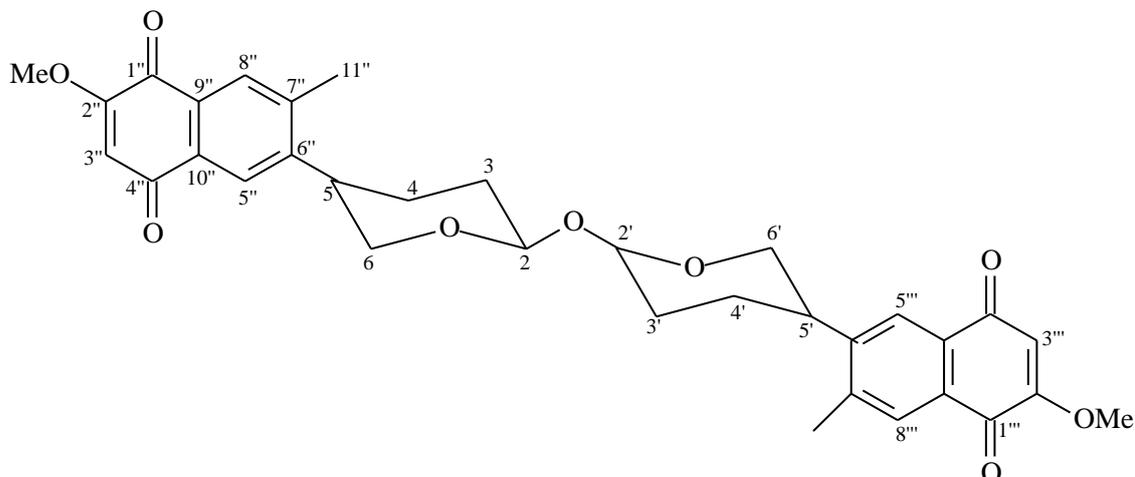
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 185,4 (C-1), 138,7 (C-2), 138,4 (C-3), 184,9 (C-4), 131,9 (C-4a), 126,7 (C-5), 151,3 (C-6), 134,0 (C-7), 126,0 (C-8), 129,7 (C-8a), 32,2 (C-9), 38,7 (C-10), 43,0 (C-11), 77,5 (C-12), 75,9 (C-13), 28,4 (C-14), 25,7 (C-15), 33,1 (C-16), 16,6 (C-17), 17,4 (C-18), 21,8 (C-19). (IOSET *et al.*, 1997)



6-[10-(11,12,16-Trimetil-12,13-dihidroxiciclohexil)etil]-1,4-naftalenodiona.

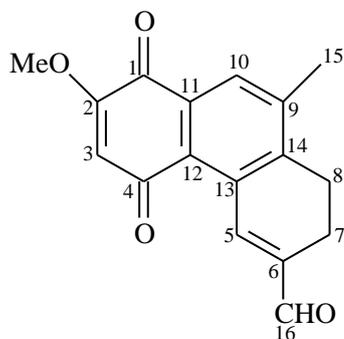
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 185,5 (C-1), 138,7 (C-2), 138,5 (C-3), 185,0 (C-4), 132,0 (C-4a), 126,8 (C-5), 151,4 (C-6), 134,1 (C-7), 126,0 (C-8), 129,8 (C-8a), 32,6 (C-9), 40,6 (C-10), 43,6 (C-11), 78,5 (C-12), 73,6 (C-13), 30,6 (C-14), 29,1 (C-15), 37,9 (C-16), 16,5 (C-17), 12,2 (C-18), 15,8 (C-19). (IOSET *et al.*, 1997)

## Naftoquinonas



*rel*-2''-Metoxi-7''-metil-1'',4''-naftalenodiona-(6<sup>22</sup>→ 5)-tetrahydrofurano (2eq→ 2'ax)-tetrahidropirano (5'→ 6''')-2'''-metoxi-7'''-metil-1''',4'''-naftalenodiona. (**26**)

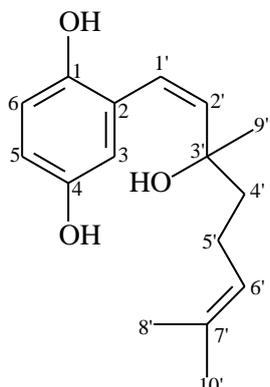
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 179,7 (C-1'', 1'''), 160,2 (C-2'', 2'''), 184,9 (C-4'', 4'''), 147,9 (C-6''), 147,0 (C-6'''), 142,7 (C-7''), 142,2 (C-7'''), 128,8 (C-9''), 130,0 (C-10'', 10'''), 109,5 (C-3'', 3'''), 96,0 (C-2), 90,7 (C-2'), 38,0 (C-5), 38,6 (C-5'), 123,5 (C-5''), 128,5 (C-8''), 128,4 (C-8'''), 32,2 (C-3), 30,0 (C-3'), 28,1 (C-4), 23,4 (C-4'), 69,4 (C-6), 63,1 (C-6'), 19,6 (C-11'', 11'''), 56,3 (2 MeO). (PESSOA *et al.*, 1995).



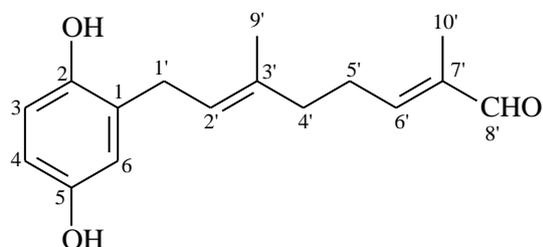
6-Formil-2-metoxi-9-metil-7,8-dihidro-1,4-fenantrendiona. (**27**)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 180,1 (C-1), 159,0 (C-2), 111,7 (C-3), 187,4 (C-4), 145,1 (C-4a), 125,4 (C-5), 17,6 (C-6), 24,5 (C-7), 143,1 (C-8), 141,7 (C-8a), 130,5 (C-9), 130,3 (C-9a), 132,4 (C-10), 141,4 (C-10a), 193,6 (C-11), 20,5 (C-12), 56,4 (MeO). (PESSOA *et al.*, 1995)

## Hidroquinonas

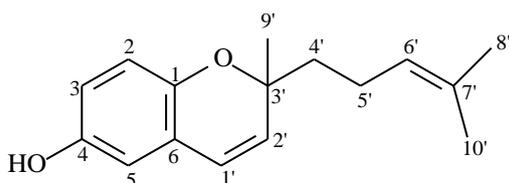


2 (2Z)-(3-Hidroxi-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)-1,4-benzenodiol. (28)

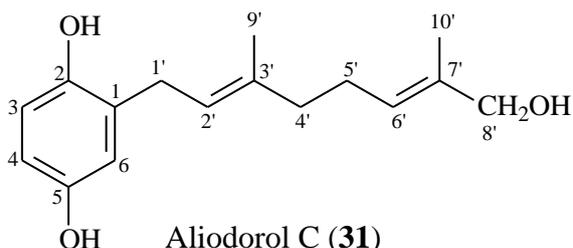


Aliodorin (29)

8-(2,5-Dihidroxifenil)-2,6-dimetilocta-2,6-dienal.



2-Metil-2-(4-metilpet-3-enil)-2H-cromen-6-ol (30)



Aliodorol C (31)  
2-(8-Hidroxi-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)-hidroquinona.

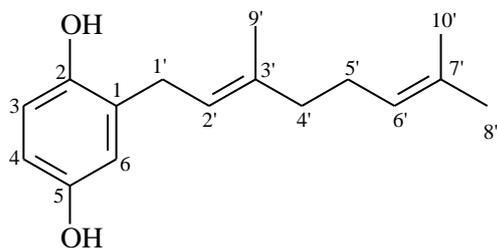
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 149,2 (C-4), 147,0 (C-1), 131,7 (C-7'), 131,0 (C-2'), 124,1 (C-6'), 122,6 (C-1'), 122,0 (C-2), 116,7 (C-6), 115,4 (C-5), 112,8 (C-3), 78,1 (C-3'), 40,9 (C-4'), 26,0 ( $\text{CH}_3$ -9'), 25,6 ( $\text{CH}_3$ -8'), 22,7 (C-5'), 17,6 ( $\text{CH}_3$ -10'). (IOSET *et al.*, 2000)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,1 (C-10'), 15,9 (C-9'), 27,5 (C-5'), 28,9 (C-1'), 38,6 (C-4'), 113,6 (C-6), 116,2 (C-3), 117,0 (C-4), 124,6 (C-2'), 129,2 (C-3'), 134,9 (C-1), 139,8 (C-7'), 148,4 (C-5), 151,0 (C-2), 154,6 (C-6'), 195,2 (C-8'). (MANNERS *et al.*, 1977, 1983); (Mori *et al.*, 2008); (DETTRAKUL *et al.*, 2009)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 17,6 (C-10'), 22,7 (C-5'), 25,6 (C-8'), 26,0 (C-9'), 40,9 (C-4'), 78,1 (C-3'), 110,0 (C-7'), 112,9 (C-6), 115,4 (C-3), 116,6 (C-4), 122,6 (C-2'), 124,1 (C-6'), 130,9 (C-1'), 131,6 (C-1), 146,9 (C-5), 149,3 (C-2). (MANNERS e JURD., 1977; MANNERS., 1983).

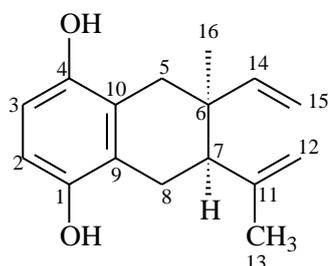
\* MANNERS e JURD., 1977; MANNERS., 1983

## Hidroquinonas



8-(2,5-Dihidroxifenil)-2,6-dimetilocta2,6dieno.  
Geranyl hidroquinona. (32)

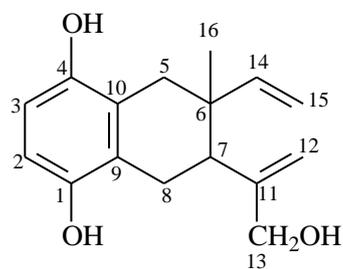
\* MANNERS e JURD., 1977; MANNERS., 1983



Cordiaquinol C (33)

(5,6,7,8-Tetrahidro-7-isopropenil-6-metil-6-vinilnaftaleno-1,4-diol).

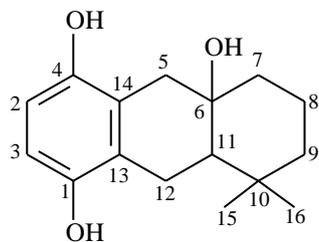
\* MANNERS e JURD., 1977; MANNERS., 1983; MORI *et al.*, 2008, DETTRAKUL *et al.*, 2009.



Alioquinol C (34)

\* MANNERS e JURD., 1977; MANNERS., 1983

5,6,7,8-Tetrahidro-7-(1-hidroximetilvinil)-6-metil-6-vinilnaftaleno-1,4-diol.

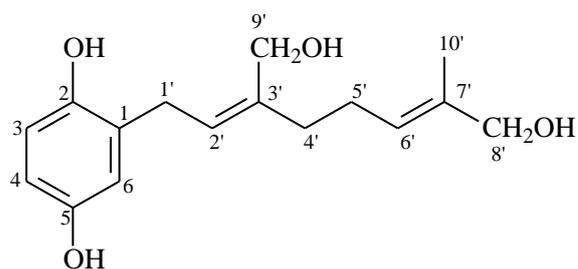


Cordiol A (35)

\* MANNERS e JURD., 1977

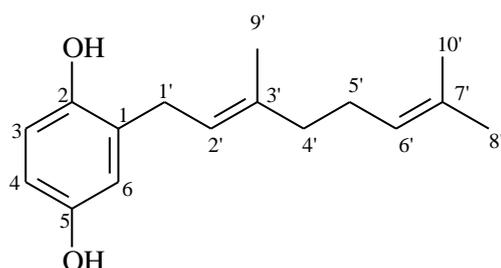
(5,6,7,8,8a,9,10,10a-Octahidro-5,5-dimetilantraceno-1,4,8a-triol.

## Hidroquinonas



Cordalinol C (36)

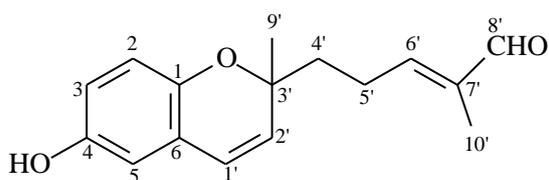
\* MANNERS e JURD., 1977; MANNERS., 1983



Geranyl hidroquinona (37)

\* MANNERS e JURD., 1977; MANNERS., 1983

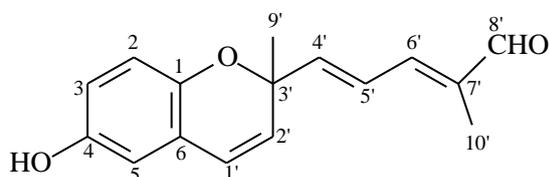
8-(2,5-Dihidroxifenil)-2,6-dimetilocta2,6dieno.



Elaeagin (38)

RMN  $^{13}\text{C}$  : 9,1 (C-10'), 24,2 (C-5'), 26,2 (C-9'), 39,2 (C-4'), 77,8 (C-3'), 113,1 (C-6), 115,8 (C-3), 116,5 (C-4), 121,4 (C-7'), 123,5 (C-2'), 129,7 (C-1'), 139,1 (C-1), 146,1 (C-5), 150,0 (C-2), 156,0 (C-6'), 196,1 (C-8'). (MANNERS, 1983); (DETRAKUL *et al.*, 2009)

2-Metil-2-(4-formil-4-metilpent-3-enil)-2H-cromen-6-ol.



Dehidroelaeagin (39)

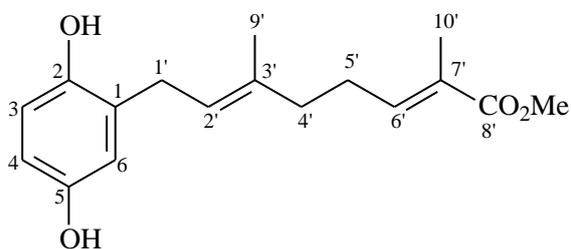
\* MANNERS, 1983

2-Metil-2-(4-formil-4-metilpent-1,3-dienil)-2H-cromen-6-ol.

---

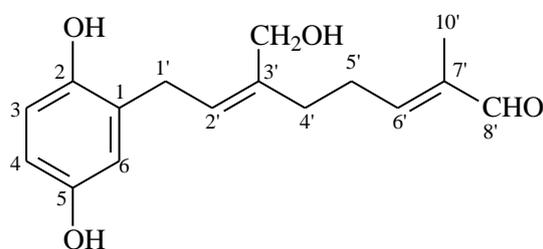
**Hidroquinonas**


---

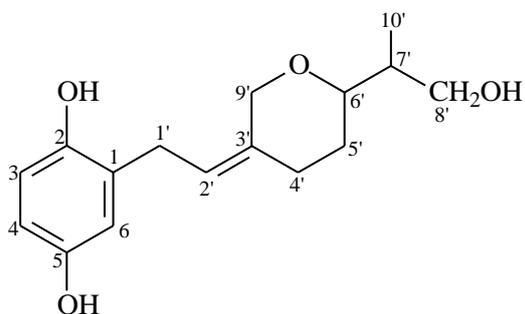
Metil aliodorato (**40**)

\* MANNERS, 1983

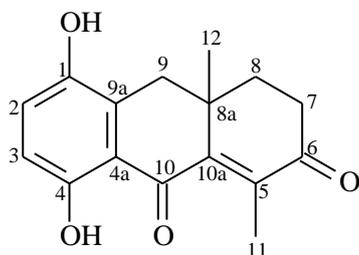
Ácido metil 8-(2,5-dihidroxifenil-2,6-dimetilocta-2,6-dienóico).

Cordalinal (**41**)

\* MANNERS, 1983

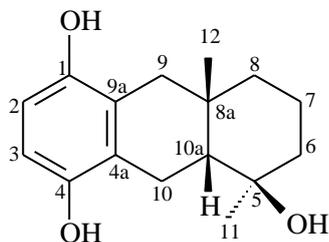
Ciclocordalinol (**42**)

\* MANNERS, 1983

Cordiaquinol I (**43**)

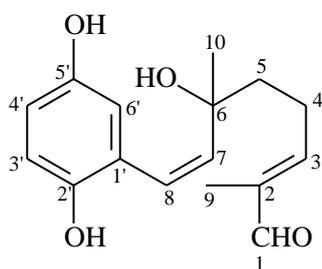
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 199,6 (C-6), 195,8 (C-10), 157,6 (C-4), 150,1 (C-10a), 144,8 (C-1), 138,8 (C-5), 125,8 (C-4a), 125,2 (C-3), 117,3 (C-9a), 116,1 (C-2), 37,8 (C-8a), 37,6 (C-9), 36,2 (C-8), 33,7 (C-7), 23,9 (C-12), 13,5 (C-11). (MORI *et al.*, 2008)

## Hidroquinonas



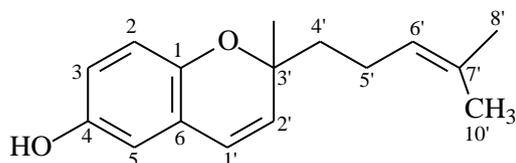
Cordiaquinol J (44)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz): 149,1 (C-1), 148,7 (C-4), 125,2 (C-9a), 125,0 (C-4a), 112,5 (C-2), 112,3 (C-3), 74,0 (C-5), 50,1 (C-10a), 43,5 (C-6), 40,7 (C-8), 33,4 (C-8a), 32,6 (C-9), 31,6 (C-12), 22,8 (C-11), 21,7 (C-10), 21,2 (C-7). (MORI *et al.*, 2008)



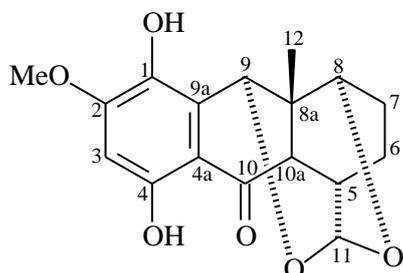
Cordiaquinol K (45)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 197,2 (C-1), 157,0 (C-3), 150,9 (C-5'), 147,2 (C-2'), 140,3 (C-2), 131,0 (C-7), 124,5 (C-8), 122,9 (C-1'), 116,5 (C-3'), 116,2 (C-4'), 113,8 (C-6'), 78,9 (C-6), 40,3 (C-5), 26,5 (C-10), 25,2 (C-4), 9,0 (C-9). (MORI *et al.*, 2008)



Cordiacromeno (46)

\* DETTRAKUL *et al.*, 2009



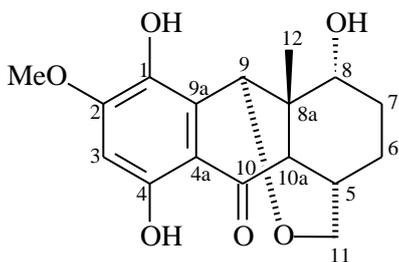
*rel*-8 $\alpha$ , 11 $\alpha$ ; 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -Diepoxi-1,4-dihidroxi-2-metoxi-8 $\beta$ -metil-5,6,8,8 $\alpha$ ,9,10,10 $\alpha\beta$ -octahidro-10-antracenona. (47)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 135,8 (C-1), 154,3 (C-2), 99,0 (C-3), 158,3 (C-4), 107,6 (C-4a), 38,6 (C-5), 20,2 (C-6), 21,8 (C-7), 74,2 (C-8), 39,5 (C-8a), 67,5 (C-9), 123,6 (C-9a), 204,1 (C-10), 48,6 (C-10a), 95,3 (C-11), 17,7 (C-12), 56,3 (MeO). (PESSOA *et al.*, 1995)

---

**Hidroquinonas**


---



*rel* -9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -Epoxi-1,4,8 $\alpha$ -trihidroxi-2-metoxi-8 $\beta$ -metil-5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10,10 $\beta$ -octahidro-10-antraceno-9,10-dione. (**48**)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 136,5 (C-1), 155,2 (C-2), 99,2 (C-3), 157,4 (C-4), 110,4 (C-4a), 34,2 (C-5), 31,2 (C-6), 31,0 (C-7), 77,2 (C-8), 38,9 (C-8a), 67,3 (C-9), 121,1 (C-9a), 204,1 (C-10), 63,3 (C-11), 22,7 (C-12), 56,3 (MeO). (PESSOA *et al.*, 1995)

---

\* Dados de carbono não disponíveis nos artigos.

---

# CAPÍTULO 3

## ESTUDO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *C. POLYCEPHALA*

### **3. ESTUDO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *CORDIA POLYCEPHALA***

#### **3.1 – Aspectos gerais dos óleos essenciais**

Os óleos essenciais são misturas complexas de substâncias voláteis contidas em órgãos de plantas, e assim são denominados devido à composição lipofílica que se apresentam quimicamente diferente da composição glicerídica dos verdadeiros óleos e gorduras. Esta diferença está relacionada a algumas características físico-químicas dos mesmos, como, por exemplo, geralmente serem líquidos de aparência oleosa a temperatura ambiente, serem voláteis e apresentarem aroma agradável. De coloração, odor e viscosidade variados, os óleos voláteis apresentam solubilidade limitada em água e geralmente apresentam densidade menor. Os óleos estão associados a várias funções necessárias a sobrevivência do vegetal, exercendo papel fundamental na defesa contra microrganismos e predadores, como também atraindo insetos e outros agentes fecundadores.

Quimicamente, a maioria dos óleos voláteis é constituída por substâncias terpênicas e fenilpropanóidicas, podendo ser acrescidos de outras classes de compostos, como álcoois, ésteres, aldeídos e cetonas de cadeia curtas. Dentre os compostos terpênicos, os mais frequentes são os monoterpenos e sesquiterpenos, mas dependendo do método de extração e da composição da planta, terpenos menos voláteis podem aparecer na composição do óleo, assim como os mais voláteis podem se dispersar (SIANI *et al.*, 2000).

A composição química dos óleos voláteis produzidos por espécies distintas pode apresentar constituintes em comum, assim como, a composição química de um óleo obtido a partir da mesma espécie pode variar, quando se levar em consideração o ambiente o qual o vegetal se desenvolve, o tipo de cultivo e as influências climáticas.

Os óleos essenciais são comumente utilizados na medicina tradicional e encontram sua maior aplicação biológica como agentes antimicrobianos. Possuem aplicações nas áreas de perfumaria, cosméticos, alimentos e como coadjuvantes em medicamentos, mas são empregados principalmente como aromas e fragâncias (BIZZO., 2009).

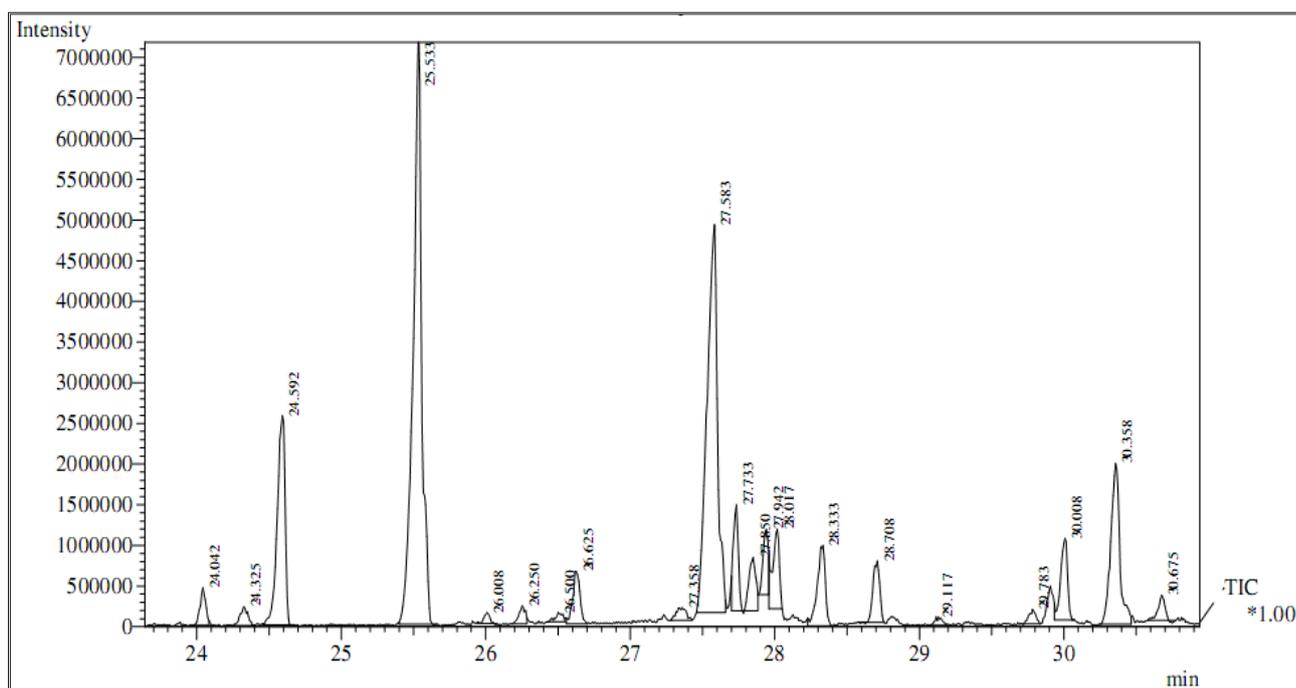
Neste trabalho foi realizado o estudo dos constituintes químicos voláteis do óleo essencial das folhas de *C. polycephala*, assim como a verificação da atividade larvicida do mesmo frente a larvas do mosquito *Aedes aegypti*.

Os óleos essenciais foram obtidos em triplicata pelo processo de hidrodestilação em aparelho doseador do tipo Clevenger e extraídos conforme procedimento descrito no item. 5.3.2, pág. 140, Fluxograma 01, pág. 141.

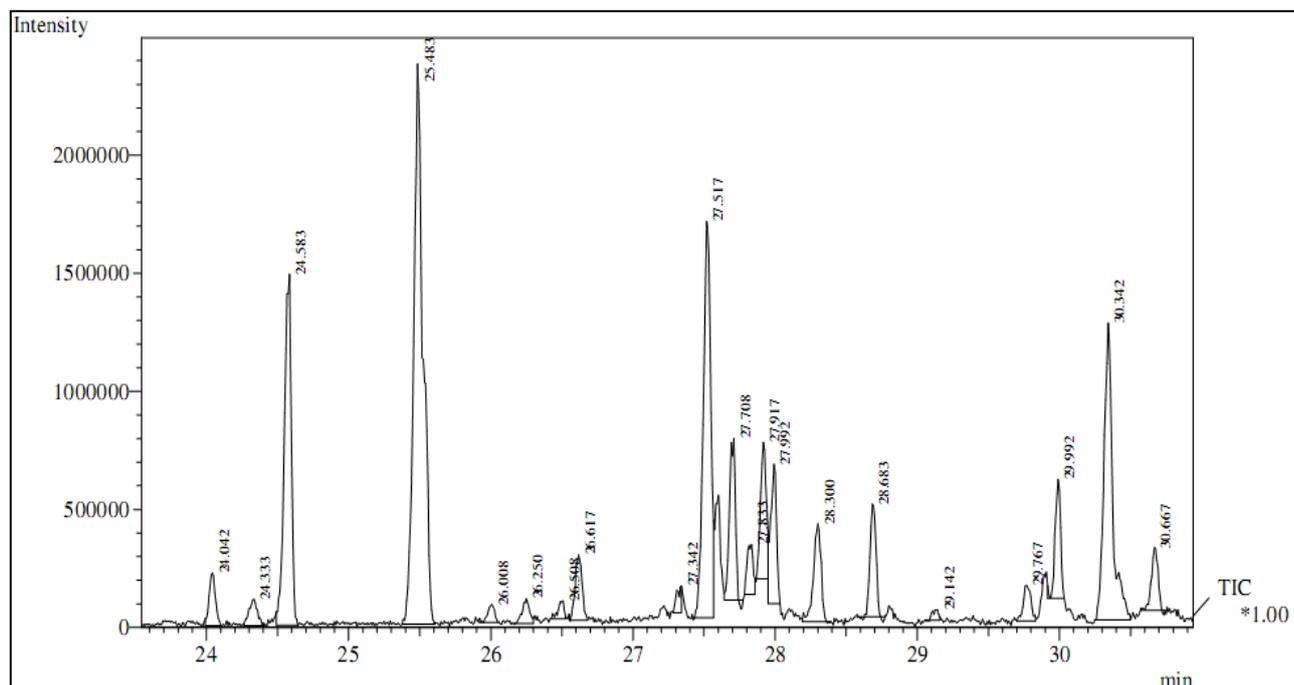
Todas as amostras foram analisadas por cromatografia gás-líquido acoplado a espectrômetro de massa (CG-EM) e seus constituintes químicos identificados através dos espectros de massa (Fig. 05 a 15, págs. 27 a 30), índice de Kovats corrigidos por regressão linear e comparação visual com espectros de massa disponíveis na literatura (ADAMS, 2001), considerando especialmente o padrão de fragmentação.

Os óleos essenciais foram obtidos com rendimentos de 0,09, 0,08 e 0,08 % para os óleos 1, 2 e 3, respectivamente. O resultado das análises encontra-se descritos na Tabela 02, pág. 26.

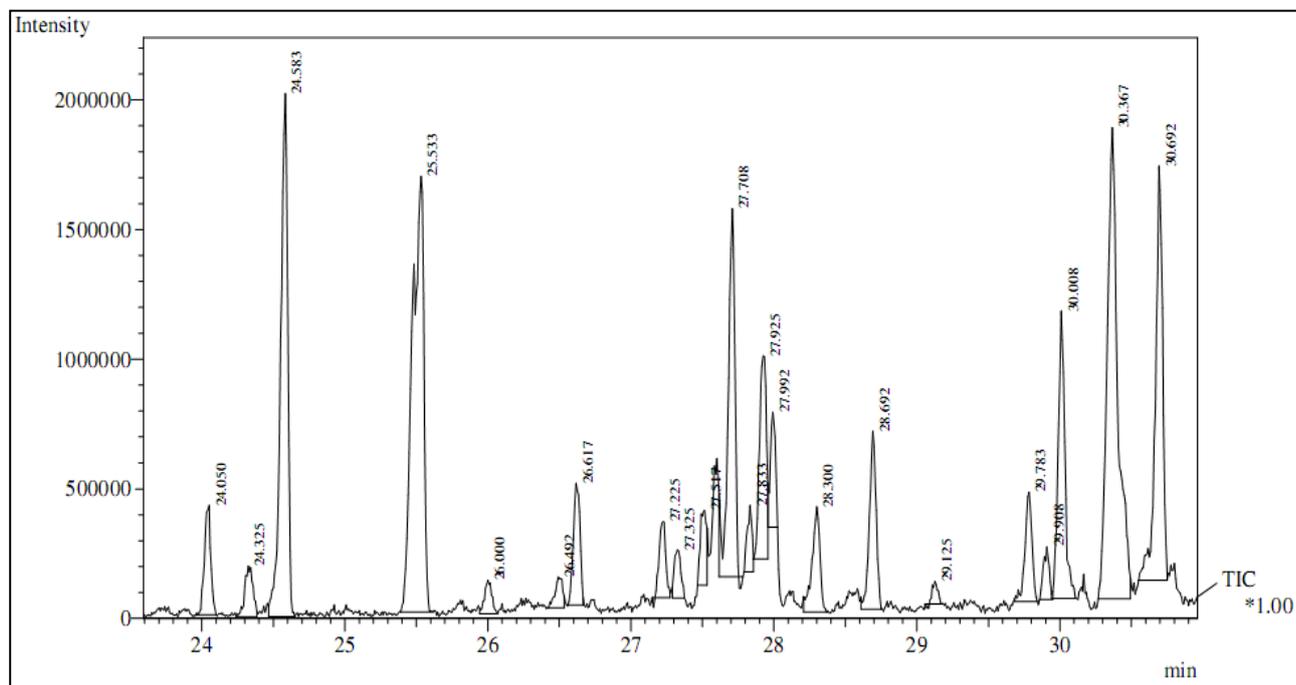
As figuras 02, 03 e 04 apresentam os cromatogramas dos óleos essenciais extraídos em triplicata das folhas de *C. polycephala*.



**Figura 02.** Cromatograma do óleo essencial das folhas de *C. polycephala*, óleo 1.



**Figura 03.** Cromatograma do óleo essencial das folhas de *C. polycephala*, óleo 2.



**Figura 04.** Cromatograma do óleo essencial das folhas de *C. polycephala*, óleo 3.

**Tabela 02.** Composição química dos óleos essenciais das folhas de *C. polycephala*.

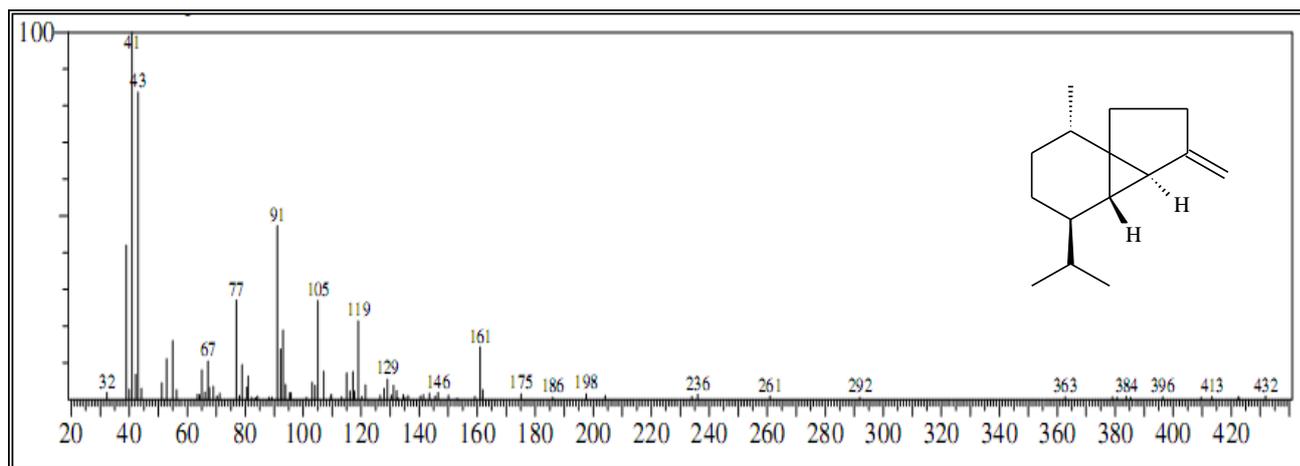
Constituintes	IK Teórico	Óleo 1 (%)	Óleo 2 (%)	Óleo 3 (%)
(01) $\beta$ -Cubebeno	1388	1,24	1,65	2,29
(02) $\beta$ -Elemeno	1391	0,84	1,07	1,36
(03) ( <i>Z</i> )-Cariofileno	1409	9,71	12,07	12,31
(04) ( <i>E</i> )-Cariofileno	1419	29,22	25,47	16,31
(05) $\alpha$ -Humuleno	1455	2,25	2,19	2,68
(06) <i>allo</i> -Aromadendreno	1460	23,69	14,49	1,60
(07) Dihidro-aromadendrano	1463	3,26	4,59	8,22
(08) gama-Gurjuneno	1477	3,84	3,63	2,74
(09) Germancrene D	1485	2,44	3,24	3,91
(10) Iso-italiceno epóxido	1515	0,60	1,33	2,53
(11) Italiceno epóxido	1549	0,94	2,02	9,74
<b>Total identificado</b>		<b>78,03</b>	<b>71,75</b>	<b>63,69</b>

Dos vinte e um constituintes detectados nos cromatogramas dos óleos essenciais das folhas de *C. polycephala*, somente onze foram identificados, representando 71,1 % do total do óleo.

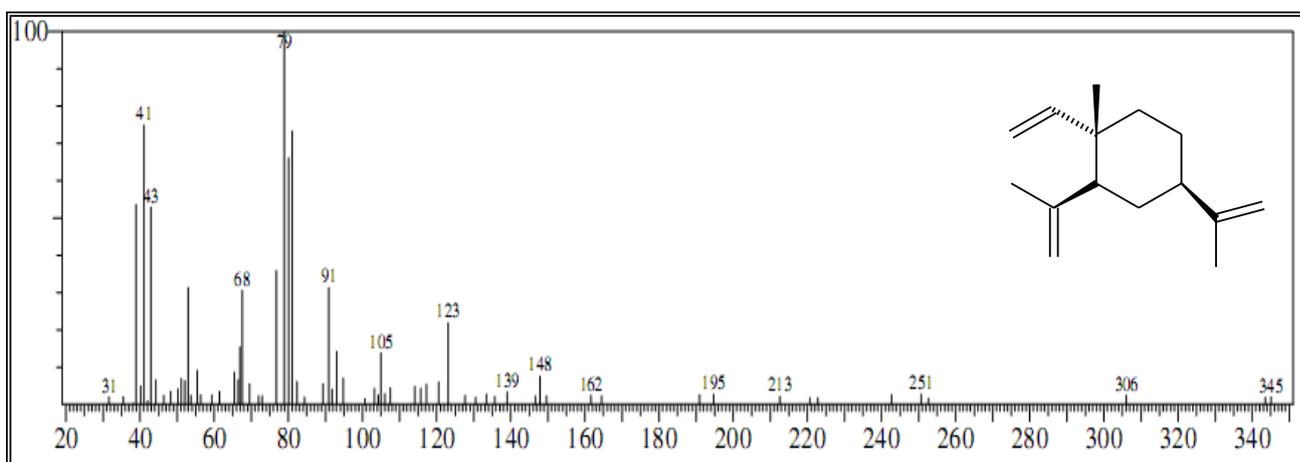
De acordo com os resultados disponíveis na tabela 02, observa-se que o óleo apresentou composição química constituída por sesquiterpenos, cujos constituintes majoritários foram: (*Z*)-Cariofileno (9,71 – 12,31 %), (*E*)-Cariofileno (16,31 – 29,22 %) e *allo*-Aromadendreno (14,49 – 23,69 %).

Comparando a composição química do óleo essencial em questão com óleos já estudados de distintas espécies de *Cordia*, são observadas semelhanças com relação alguns dos constituintes majoritários. No caso do óleo de *C. verbenacea* dois dos constituintes majoritários foram o (*E*)-Cariofileno (25,27 %) e *allo*-Aromadendreno (9,99 %) (CARVALHO *et al.*, 2004), enquanto que nos óleos de *C. leucomalloides* e *C. curassavica*

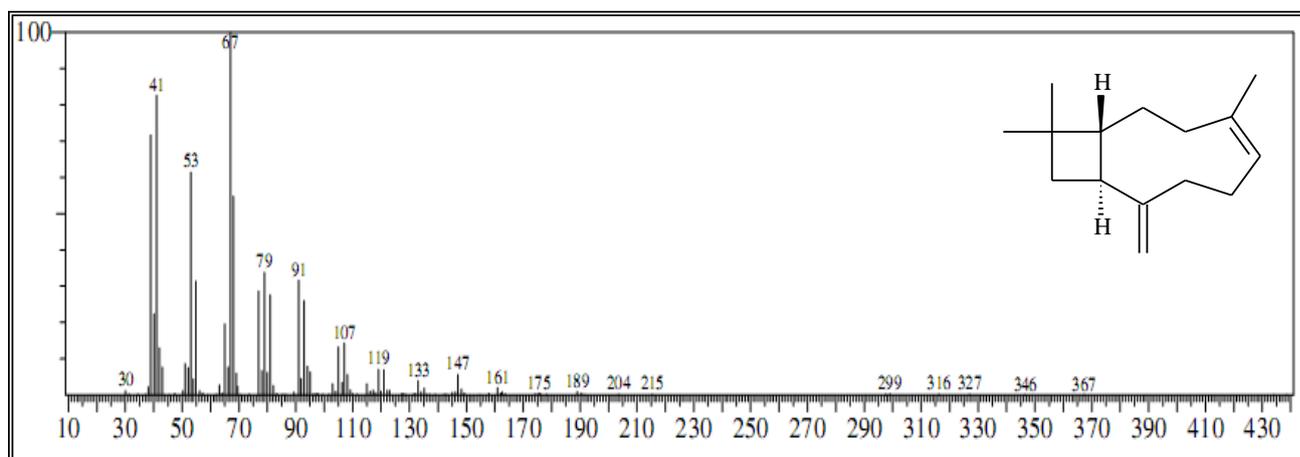
um dos constituintes majoritários foi o (*E*)-Cariofileno (15,7 % e 12,4 %) respectivamente, (SANTOS *et al.*, 2006).



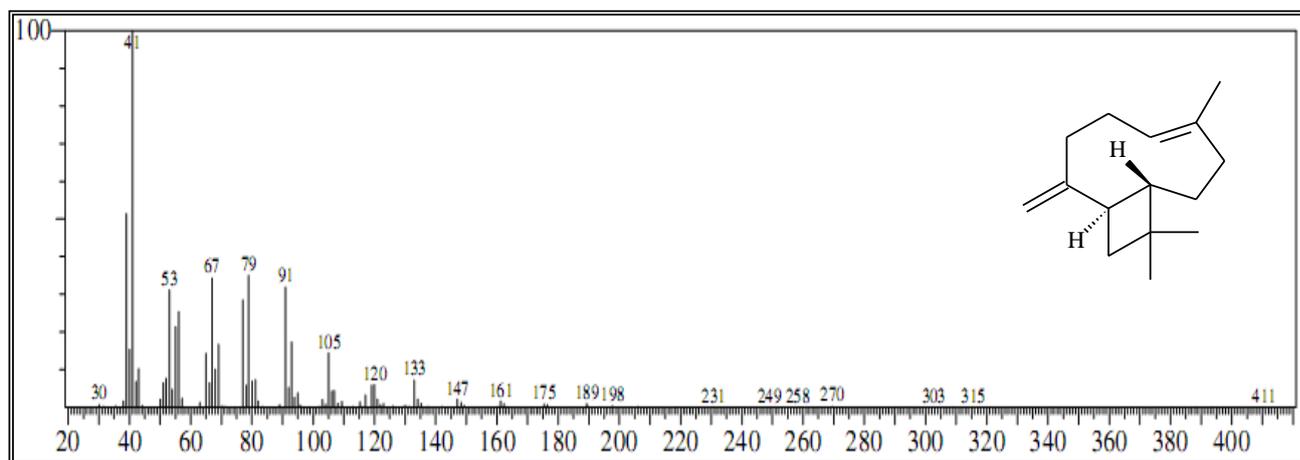
**Figura 05.** Espectro de massa do  $\beta$ -Cubebeno.



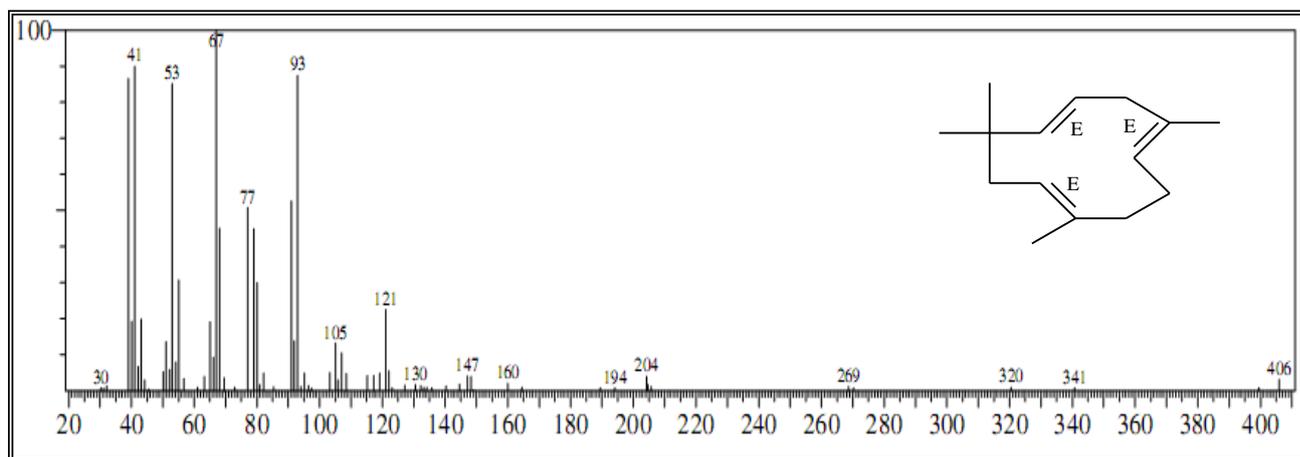
**Figura 06 .** Espectro de massa do  $\beta$ -Elemeno.



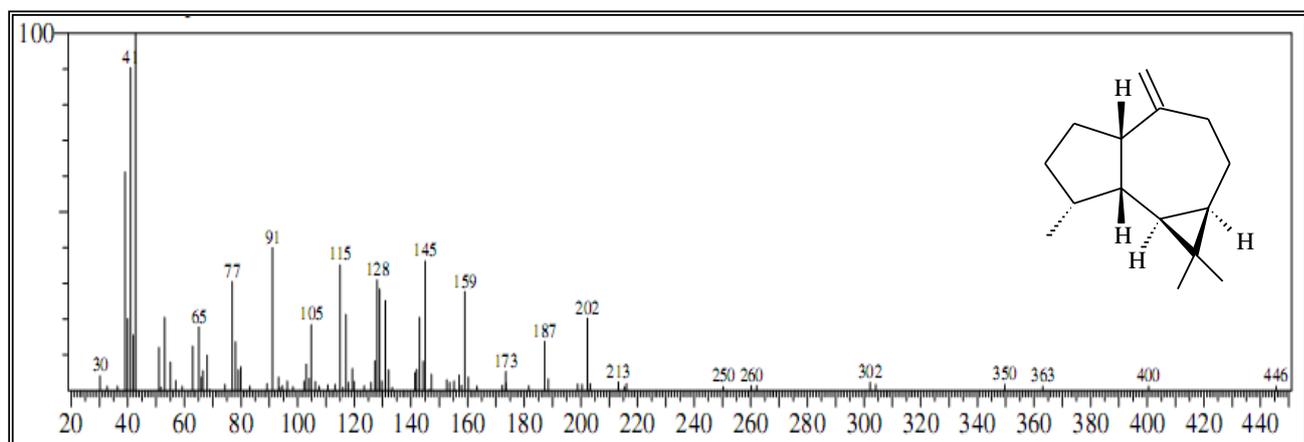
**Figura 07.** Espectro de massa do (Z)-Cariofileno.



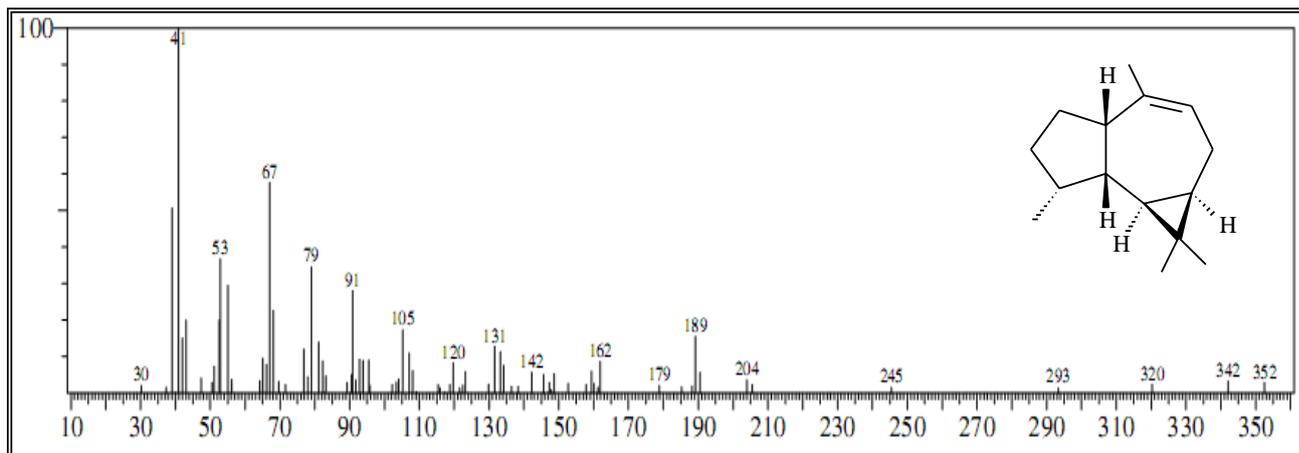
**Figura 08.** Espectro de massa do (*E*)-Cariofileno.



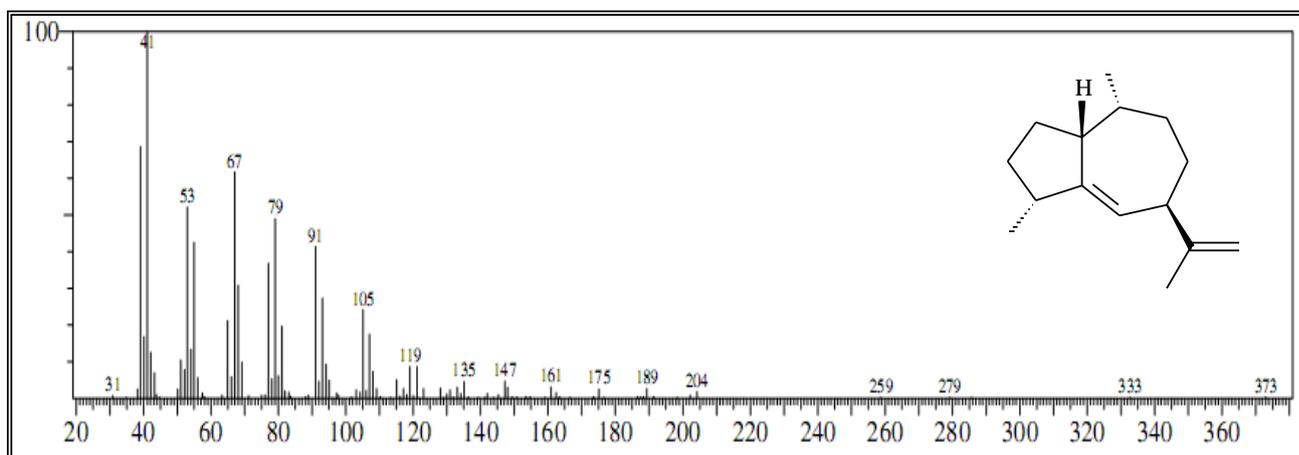
**Figura 09.** Espectro de massa do  $\alpha$ -Humuleno.



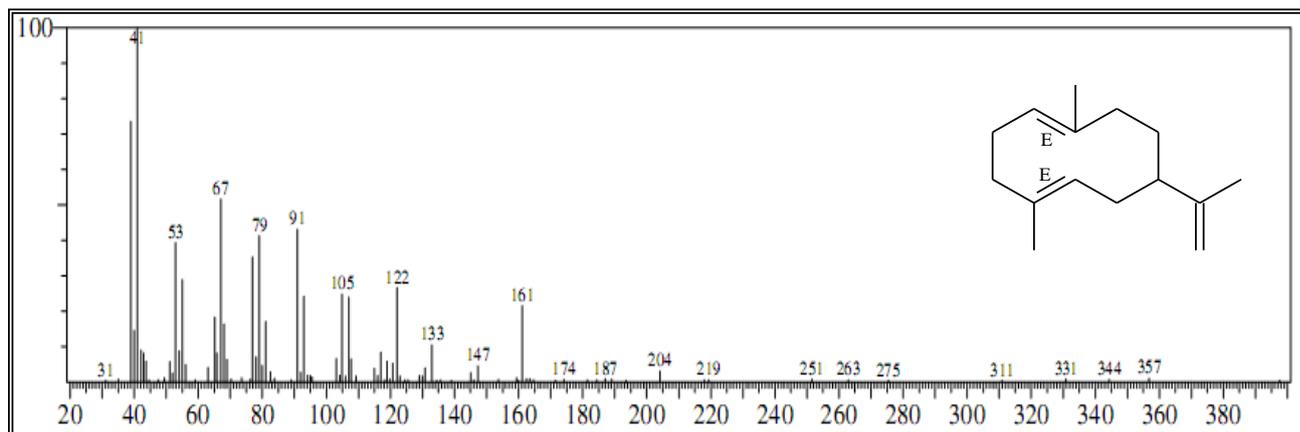
**Figura 10.** Espectro de massa do *allo*-Aromadendreno.



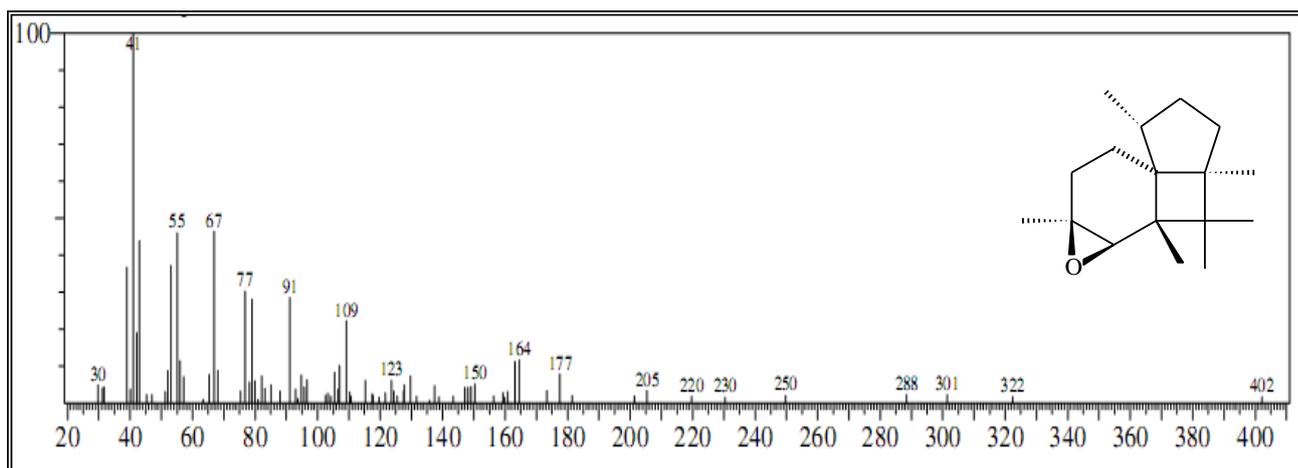
**Figura 11.** Espectro de massa do Dihidro-aromadendrano.



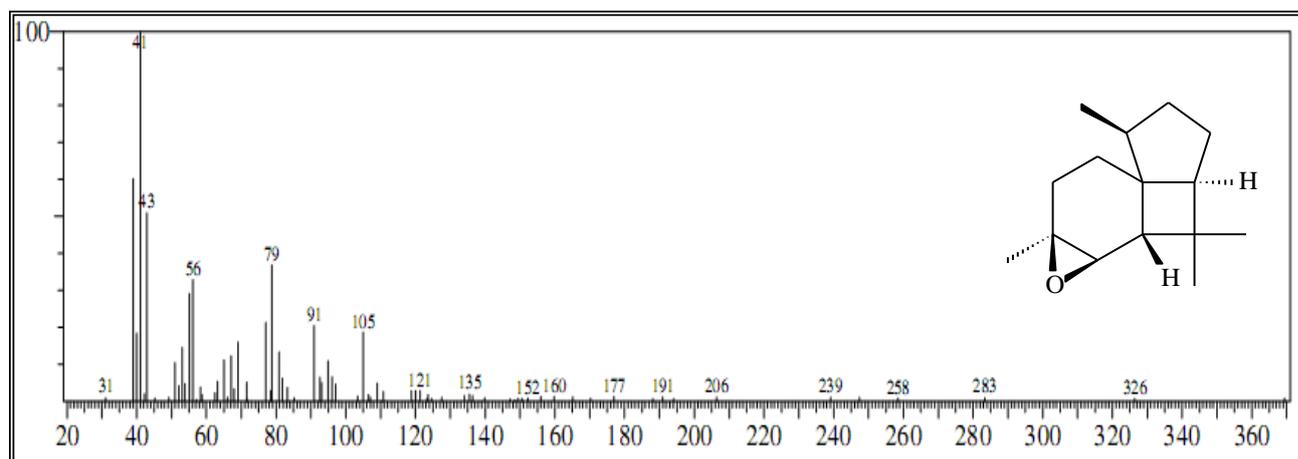
**Figura 12.** Espectro de massa do gama-gurjuneno.



**Figura 13.** Espectro de massa do Germancreno A.



**Figura 14.** Espectro de massa de Iso-italiceno epóxido.



**Figura 15.** Espectro de massa do Italiceno epóxido.

### 3.2 – Atividade larvicida do óleo essencial das folhas de *C. polycephala*.

O gênero *Cordia* possui várias espécies produtoras de óleo essencial. A literatura revela que as principais atividades biológicas apresentadas pelos mesmos são as atividades antimicrobianas, larvicida, antiinflamatória e antifúngica. Dentre as espécies de *Cordia* já estudadas destacam-se: *Cordia curassavica* cujo óleo essencial apresentou atividade antibacteriana contra bactérias Gram-positiva e Gram-negativa e atividade antifúngica (HERNANDEZ *et al.*, 2007); para *Cordia trichotoma*, *Cordia leucomalloides* e *Cordia globosa* cujos óleos exibiram atividade larvicida frente a larvas do mosquito *Aedes aegypti* (SANTOS *et al.*, 2006; MENEZES *et al.*, 2001 e 2006).

*C. verbenacea*, conhecida popularmente como erva baleeira, tem sido bastante usada na medicina popular desde o tempo colonial, como antireumático, antiinflamatório e cicatrizante. A planta é produtora de óleo essencial usado como agente antimicrobiano, devido a capacidade de inibir o crescimento de bactérias Gram-positiva e Gram-negativa (CARVALHO *et al.*, 2004), como também apresenta propriedades antiinflamatórias e antialérgicas (FERNANDES *et al.*, 2007). A ação antiinflamatória do óleo essencial de *C. verbenacea* deve-se ao princípio ativo  $\alpha$ -humuleno, descoberto em 2001 pelo Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA-UNICAMP). Atualmente *C. verbenacea* é considerado um fitoterápico, comercializado pelo laboratório Aché, na forma de aerosol (Acheflan®), eficaz para casos de tendinites crônicas e dores musculares.

Mosquitos atuam como vetores de diversas doenças, causando sérios problemas à saúde do homem e em alguns casos levando ao desenvolvimento de epidemias de difícil controle. O uso contínuo e indiscriminado de inseticidas químicos no combate a mosquitos causadores de certas doenças infecciosas tem provocado danos à saúde do homem e ao meio ambiente. Estes efeitos indesejáveis têm instigado pesquisadores a buscarem medidas alternativas de erradicação de mosquitos. Desta forma pesquisas estão sendo realizadas no sentido de descobrir inseticidas naturais, efetivos e seguros. Muitas plantas produzem metabólitos secundários que apresentam atividade inibitória do crescimento de insetos, enquanto outras agem como repelentes. O uso de substâncias químicas isoladas de plantas como agentes de controle de insetos e larvas é uma interessante perspectiva.

O *A. aegypti* atua como vetor da febre amarela na América Central, América do Sul e no Oeste da África, e da dengue, doença endêmica no Sudoeste da Ásia, ilhas do

Pacífico e Américas. A dengue é uma doença infecciosa causada por um arbovírus e transmitida de uma pessoa doente a uma pessoa sadia através da picada do mosquito da fêmea contaminada (SANTIAGO *et al.*, 2005).

Sabendo-se do potencial larvicida que alguns óleos essenciais de espécies de *Cordia* apresentam, a atividade larvicida do óleo essencial das folhas de *C. polycephala* foi testada frente a larvas no terceiro estágio do mosquito *A. aegypti*. Teste este desenvolvido no Departamento de Farmácia da UFC, pela professora Gilvandete Maria P. Santiago.

A ação larvicida do óleo foi testada em diferentes concentrações (12 µg/mL a 500 µg/mL) cujos testes foram feitos em triplicata. Os resultados encontram-se disponíveis na Tabela 03.

**Tabela 03.** Valores do percentual de mortalidade das larvas de *Aedes aegypti* causada pelo óleo essencial de *C. polycephala*.

Conc. (µg/mL)	Mortalidade (%)	CL <sub>50</sub> (ppm)
500	99,9	<b>127,6</b>
250	92,67	
100	28,67	
50	1,33	
25	-	
12,5	-	

O óleo exibiu moderada atividade larvicida ao apresentar CL<sub>50</sub> igual a 127,6 ppm, quando comparado aos valores de CL<sub>50</sub> de óleos essenciais de outras espécies de *Cordia*, que exibiram resultados significativos com CL<sub>50</sub> de 63,1 ppm e 97,7 ppm para *C. leucomalloides* e *C. curassavica*, respectivamente. Dos dois óleos essenciais citados, somente o de *C. leucomalloides* está dentro dos padrões dos óleos essenciais usados no controle do *A. aegypti* que são os óleos de *Lippia sidoides* (CL<sub>50</sub> = 63 ppm), de *Cymbopogon citratus* (CL<sub>50</sub> = 67 ppm), de *Ocimum americanum* (CL<sub>50</sub> = 69 ppm) e *Ocimum gratissimum* (CL<sub>50</sub> = 60 ppm) (SANTOS *et al.*, 2006).

# CAPÍTULO 4

## DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL

## 4 – DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL

### 4.1 – Determinação estrutural das naftoquinonas isoladas das raízes de *C. polycephala*

#### 4.1.1 – Determinação estrutural de CPH-1

Após sucessivas colunas cromatográficas em gel de sílica foi isolado do extrato hexânico das raízes de *C. polycephala*, 133,6 mg de um sólido amarelo, com ponto de fusão na faixa de 131,1 – 134,1 °C e rotação ótica  $[\alpha]_D^{20} = +3,0^\circ$  (1,7 mg/mL, CHCl<sub>3</sub>) (item. 5.4.4, pág. 146; Fluxograma. 03, pág. 151), denominado de CPH-1.

O espectro de absorção na região do infravermelho (Fig. 16, pág. 40) mostrou absorções de deformação axial de ligação C–H em 2968, 2937 e 2875 cm<sup>-1</sup>, bandas em 1710 e 1664 cm<sup>-1</sup>, relacionadas a deformações axiais da ligação C=O de carbonilas, uma absorção em 1598 cm<sup>-1</sup> compatível com a presença de ligação C=C de bandas esqueléticas de aromático, uma absorção em 1305 cm<sup>-1</sup> como consequência das vibrações de deformação axial e angular de ligações C–C(=O)–C, além de uma absorção proveniente de deformação angular fora do plano de C–H de aromático em 842 cm<sup>-1</sup> (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005).

O espectro de RMN <sup>13</sup>C-CPD [125 MHz, CDCl<sub>3</sub>] (Fig. 19, pág. 41) exibiu vinte e uma linhas espectrais, onze das quais na região de carbonos sp<sup>2</sup>, incluindo três carbonilas (δ<sub>c</sub> 213,1; 185,3 e 184,9). Após a comparação deste com o espectro de RMN <sup>13</sup>C-DEPT 135° (Fig. 20, pág. 42) verificou-se a presença de sete carbonos metínicos, cinco dos quais são carbonos de dupla; quatro carbonos metilênicos; três carbonos metílicos e sete carbonos não-hidrogenados, conforme dispostos na Tabela 04.

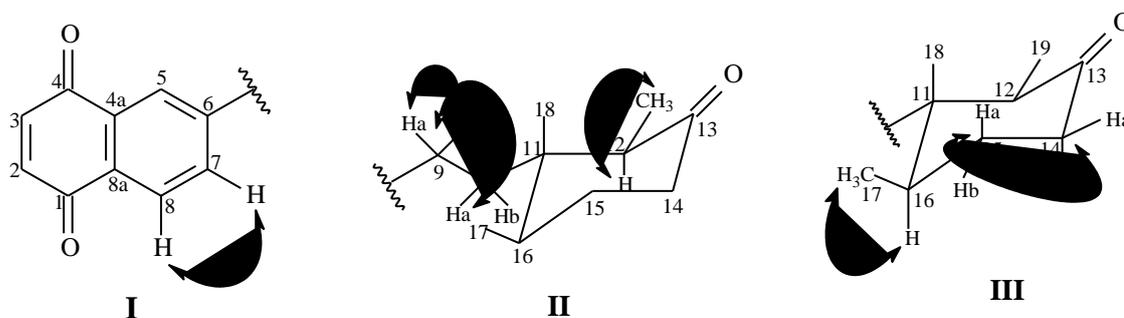
**Tabela 04** – Padrão de hidrogenação determinado através de análise comparativa entre os espectros de RMN <sup>13</sup>C-CPD e DEPT 135° de CPH-1

<i>C</i>	<i>CH</i>	<i>CH</i> <sub>2</sub>	<i>CH</i> <sub>3</sub>	<i>Fórmula molecular</i>
50,5	36,4	29,6	7,8	
130,2 (C=C)	50,5	30,9	15,3	
132,2 (C=C)	126,0 (C=C)	38,9	15,3	
149,6 (C=C)	127,0 (C=C)	41,6		
184,9 (C=O)	134,0 (C=C)			
185,3 (C=O)	138,6 (C=C)			
213,1 (C=O)	138,6 (C=C)			
<i>C</i> <sub>7</sub> <i>O</i> <sub>3</sub>	<i>C</i> <sub>7</sub> <i>H</i> <sub>7</sub>	<i>C</i> <sub>4</sub> <i>H</i> <sub>8</sub>	<i>C</i> <sub>3</sub> <i>H</i> <sub>9</sub>	<i>C</i> <sub>21</sub> <i>H</i> <sub>24</sub> <i>O</i> <sub>3</sub>

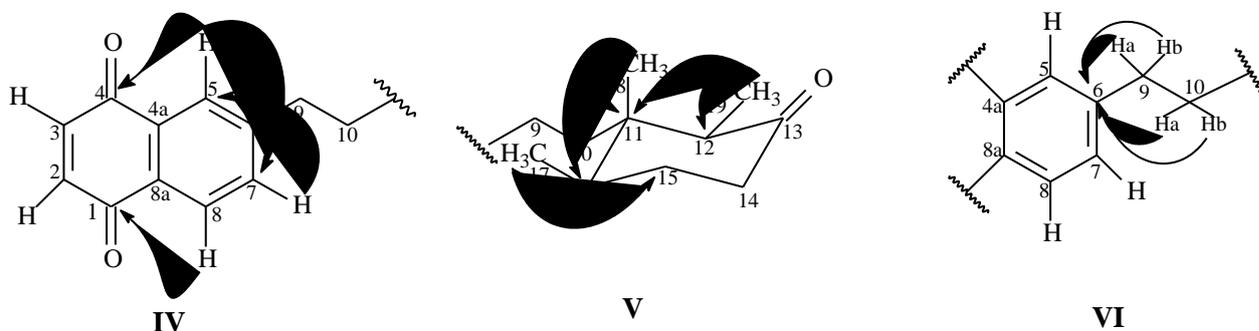
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  [500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] (Fig. 17, pág. 40) apresentou um sinal em  $\delta_{\text{H}}$  6,94 (s, H-2 e H-3) com integração para dois hidrogênios, compatível com anel quinônico, três sinais típicos de um sistema AMX em  $\delta_{\text{H}}$  7,86 (d,  $J = 1,3$  Hz, H-5), 7,99 (d,  $J = 8,0$  Hz, H-8) e 7,55 (dd,  $J = 8,0$  e 1,3 Hz, H-7). Mostrou ainda três sinais na região de hidrogênios metílicos, sendo um simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  0,60 (s, 3H-18) indicando a presença de um grupo metila ligado a carbono não-hidrogenado e dois dupletos em  $\delta_{\text{H}}$  0,98 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H-17) e 1,00 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H-19) correspondentes a grupos metilas ligados a carbono terciário. Sinais referentes a hidrogênios metínicos e metilênicos em  $\delta_{\text{H}}$  2,76 (td  $J = 13,5$  e 5,0 Hz, H-9), 2,62 (td  $J = 13,5$  e 5,0 Hz, H-9), 1,66 (m, H-10), 1,60 (m, H-10), 2,39 (m, 2H-14), 2,58 (q,  $J = 6,7$  Hz, H-12), 1,93 (m, H-15), 1,65 (m, H-15) e 2,13 (m, H-16) foram ainda observados (Fig. 18, pág. 41).

O espectro bidimensional de correlação heteronuclear HSQC (Fig. 21, pág. 42) permitiu associar seguramente as correlações, a uma ligação, dos sinais de cada hidrogênio ao seu respectivo carbono (Tabela 05, pág. 38). Através deste experimento foi possível atribuir de forma inequívoca os deslocamentos químicos dos sinais de hidrogênios ligados aos carbonos metilênicos C-9, C-10, C-14 e C-15 e carbonos metínicos C-12 e C-16.

O espectro  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  – COSY (Fig. 26, pág. 45), mostrou acoplamento *orto* entre os sinais de hidrogênios aromáticos em  $\delta_{\text{H}}$  7,55 (dd,  $J = 8,0$  e 1,3 Hz, H-7) e 7,99 (d,  $J = 8,0$  Hz, H-8), (subestrutura **I**), assim como acoplamentos geminal e vicinal envolvendo hidrogênios metínicos e metilênicos com deslocamentos químicos em  $\delta_{\text{H}}$  2,76 e 2,62 (td,  $J = 13,0$  e 5,0 Hz, H-9a / H-9b) com  $\delta_{\text{H}}$  1,67 e 1,60 (m, H-10a e H-10b); em  $\delta_{\text{H}}$  2,58 (q,  $J = 6,7$  Hz, H-12) com  $\delta_{\text{H}}$  1,00 (d,  $J = 6,8$  Hz, H-19) (subestrutura **II**) (Fig. 27, pág. 45) e  $\delta_{\text{H}}$  2,13 (m, H-16) com  $\delta_{\text{H}}$  0,98 (d,  $J = 6,8$ , H-17), (subestrutura **III**). Através deste experimento também foi possível verificar os acoplamentos de hidrogênios homotópicos axial e equatorial em  $\delta_{\text{H}}$  2,39 (m, H-14a e H-14b) com  $\delta_{\text{H}}$  1,93 e 1,65 (m, H-15a e H-15b) (subestrutura **III**).



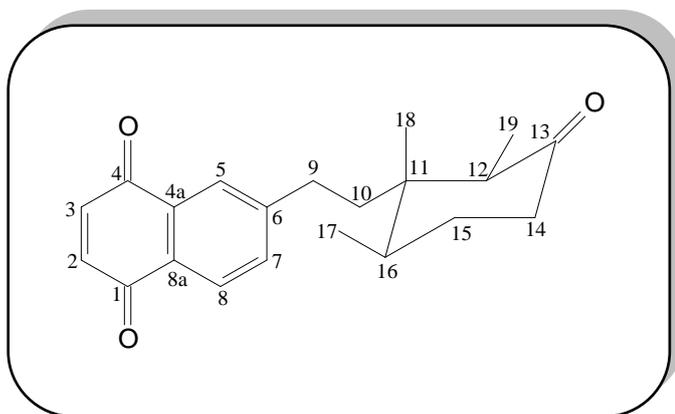
O espectro bidimensional de correlação heteronuclear a duas ( ${}^2J_{CH}$ ) e a três ligações ( ${}^3J_{CH}$ ), HMBC (Fig.23, pág. 43) foi importante para confirmar e verificar possíveis atribuições dos deslocamentos químicos de carbono. Através deste experimento, observaram-se correlações entre o hidrogênio em  $\delta_H$  7,99 (H-8) com o carbono em  $\delta_C$  185,3 (C-1); assim como do hidrogênio em  $\delta_H$  7,86 (H-5) com os carbonos em 134,0 (C-7) e 184,9 (C-4) e do hidrogênio em  $\delta_H$  7,55 (H-7) com o carbono  $\delta_C$  126,0 (C-5) (subestrutura **IV**) (Fig. 25, pág. 44) justificando assim a posição dos hidrogênios metínicos e das carbonilas característicos do anel quinônico. As posições dos três grupos metílicos foram confirmadas através das correlações do sinal de hidrogênio em  $\delta_H$  0,60 (H-18) com os carbonos em  $\delta_C$  36,4 (C-16) e 43,8 (C-11); do sinal de hidrogênio em  $\delta_H$  1,00 (H-19) com os carbonos em  $\delta_C$  43,8 (C-11) e 50,5 (C-12) e do sinal de hidrogênio em  $\delta_H$  0,98 (H-17) com o carbono em  $\delta_C$  30,9 (C-15), e 36,4 (C-16) (subestrutura **V**). Outras correlações justificadas foram as dos hidrogênios metilênicos em  $\delta_H$  1,67 e 1,60 (2H-10) e  $\delta_H$  2,76 e 2,62 (2H-9) com o carbono em  $\delta_C$  149,6 (C-6), demonstrando a ligação do grupo metilênico ao anel quinônico (subestrutura **VI**), (Fig. 23, pág. 43). Além das correlações descritas, o espectro apresentou outras correlações como apresentadas na (Tabela 06, pág. 39).



Os dados descritos, juntamente com o espectro de massas (Fig. 28, pág. 46), obtido por impacto eletrônico a 70 eV, o qual apresentou o pico correspondente ao íon molecular  $[M]^+$  em  $m/z$  324 Daltons, possibilitou confirmar a fórmula molecular do composto  $C_{21}H_{24}O_3$ .

Com base nos resultados discutidos acima e comparação com dados da literatura chegou-se a estrutura de CPH-1, uma naftoquinona de natureza terpênica conhecida por cordiaquinona B, uma substância previamente isolada das espécies *Cordia linnae* e *Cordia curassavica* (IOSET *et al.*, 1998 e 2000). Através do espectro HSQC foi possível determinar com segurança os deslocamentos químicos referentes aos carbonos C-5 e C-8, os quais, conforme a literatura podem ser permutados (IOSET *et al.*, 1998). Conforme as referências

citadas, o composto apresenta atividade antifúngica contra *Cladosporium cucumerinum* e *Candida albicans* e atividade larvicida contra o inseto *Aedes aegypti*. O composto quando submetido a testes farmacológicos apresentou moderada atividade citotóxica cujo resultado encontra-se na (Tabela 31, pág. 138).



**6-[10-(11, 12, 16-trimetil-13-oxociclohexil)etil]-1,4-naftalenodiona**

**Tabela 05** – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de CPH-1

<i>C</i>	<i>HSQC</i>		<i>HSQC * Lit</i>	
	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_C$	$\delta_H$
1	185,3	-	185,2	-
2	138,9	6,94 (s)	138,7	6,97 (s)
3	138,6	6,94 (s)	138,5	6,97 (s)
4	184,9	-	184,7	-
4a	132,2	-	132,0	-
5	126,0	7,86 (d; $J = 1,3$ )	126,8**	7,89 (d; $J = 1,9$ )
6	149,6	-	149,5	-
7	134,0	7,55 (dd; $J = 8,0$ e $1,3$ )	133,9	7,57 (dd; $J = 7,8$ e $1,8$ )
8	127,0	7,99 (d; $J = 8,0$ )	125,9**	8,02 (d; $J = 7,8$ )
8a	130,2	-	130,0	-
9	29,6	2,76 (td; $J = 13,0$ e $5,0$ )	29,4	2,80 (td; $J = 13,1$ e $4,9$ )
	-	2,62 (td; $J = 13,0$ e $5,0$ )	-	2,64 (td; $J = 13,1$ e $4,9$ )
10	38,9	1,67 (m)/1,60 (m)	38,8	1,66 (m)/1,65 (m)
11	43,8	-	43,6	-
12	50,5	2,58 (q; $J = 6,7$ )	50,3	2,60 (q; $J = 6,8$ )
13	213,1	-	213,1	-
14	41,6	2,39 (m)/2,39 (m)	41,5	2,41 (m)/2,41 (m)
15	30,9	1,93 (m)/1,65 (m)	30,8	1,93 (m)/1,68 (m)
16	36,4	2,13 (m)	36,2	2,14 (m)
17	15,3	0,98 (d; $J = 6,8$ )	15,1	1,01 (d; $J = 6,4$ )
18	15,3	0,60 (s)	15,2	0,63 (s)
19	7,8	1,00 (d; $J = 6,8$ )	7,7	1,03 (d; $J = 6,8$ )

Deslocamentos químicos ( $\delta_C$  e  $\delta_H$ ) em ppm e constante de acoplamento ( $J$ ) em (Hz)

\*Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (IOSET *et al.*, 1998).

\*\*Valores que foram permutados, (IOSET *et al.*, 1998).

**Tabela 06** – Correlações a longa distância  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HMBC de CPH-1

<i>C</i>	<i>HMBC</i>			
	$\delta_C$	$\delta_H$	$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$
1	185,3	6,94 (s); 7,86 (d); 7,99 (d)	H-2	H-3, H-8
2	138,9	6,94 (s)	H-3	-
3	138,6	6,94 (s)	H-2	-
4	184,9	6,94 (s); 7,86 (d); 7,99 (d)	H-3	H-2, H-5
4a	132,2	6,94 (s); 7,99 (d)	-	H-3, H-8
5	126,0	2,62 (td); 2,76 (td); 7,55 (dd)	-	H-7, 2H-9
6	149,6	1,67 (m); 1,60 (m); 2,62 (td)	2H-9	H-8, 2H-10
		2,76 (td); 7,99 (d)	-	-
7	134,0	2,62 (td); 2,76 (td); 7,86 (d)	-	H-5; 2H-9
8	127,0	7,55 (dd)	H-7	-
8a	130,2	6,94 (s); 7,55 (dd); 7,86 (d)	-	H-2, H-5, H-7
9	29,6	0,60 (s); 1,67 (m); 1,60 (m)	2H-10	H-5, H-7, 3H-18
		7,55 (dd); 7,86 (d)	-	-
10	38,9	0,60 (s); 2,62 (td); 2,76 (td)	2H-9	3H-18
11	43,8	0,60 (s); 0,98 (d); 1,00(d)	2H-10, H-12	2H-15, 3H-17, 2H-19
		1,60 (m); 1,67 (m); 1,65 (m)	H-16, 3H-18	-
		1,93 (m); 2,13 (m); 2,58 (q)	-	-
12	50,5	0,60 (s); 1,00 (d); 1,60 (m)	3H-19	2H-10, 2H-14, 3H-18
		1,67 (m); 2,39 (m)	-	-
13	213,1	-	-	-
14	41,6	-	-	-
15	30,9	0,98 (d); 2,39(m)	2H-14	3H-17
16	36,4	0,60 (s); 0,98 (d); 1,67 (m);	H-15, 3H-17	2H-10, 2H-14, 3H-18,
		1,60 (m); 1,93 (m); 2,39 (m)	-	-
17	15,3	1,65 (m), 1,93 (m)	-	2H-15
18	15,3	1,67 (m); 1,60 (m); 2,13 (m)	-	2H-10, H-12, H-16
		2,58 (q)	-	-
19	7,8	2,58 (q)	H-12	-

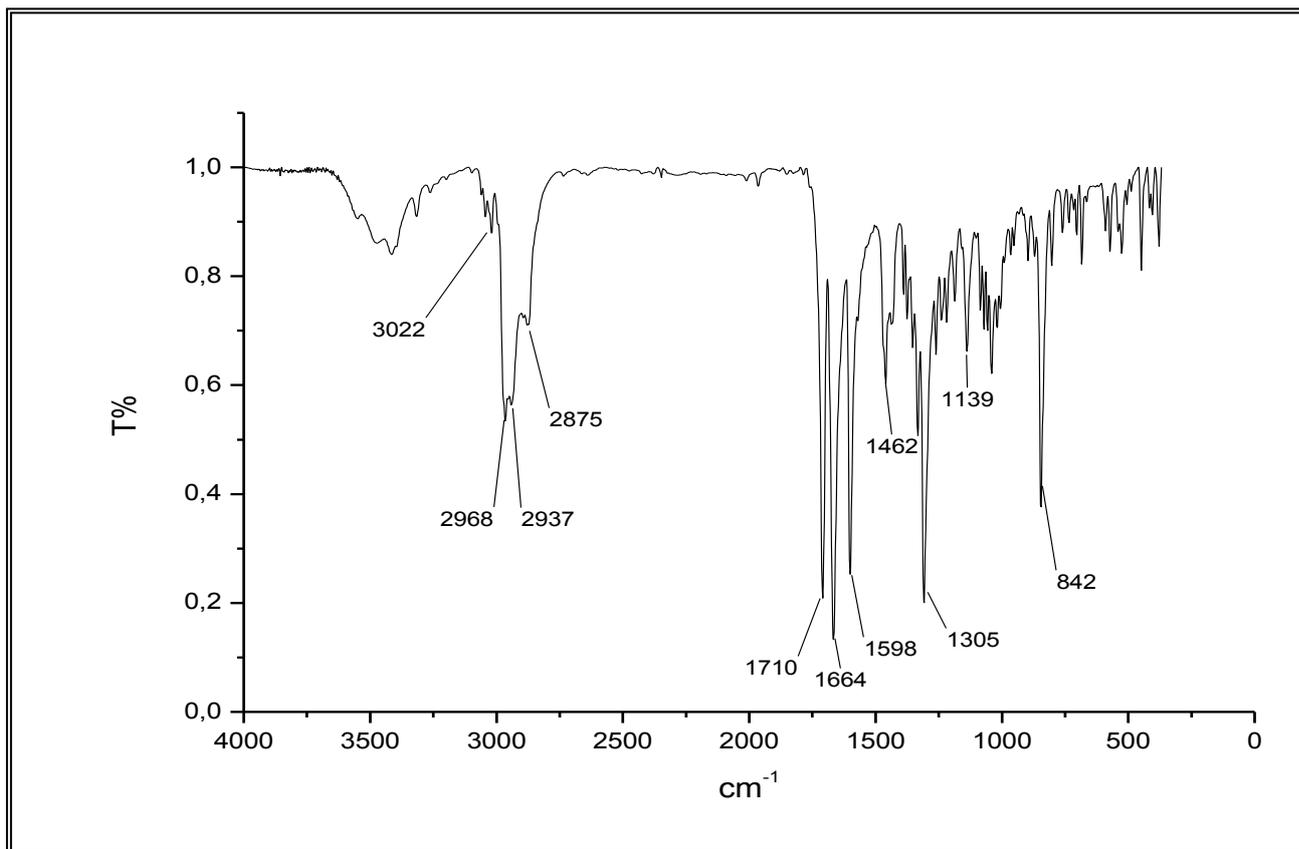


Figura 16 – Espectro na região do infravermelho de CPH-1

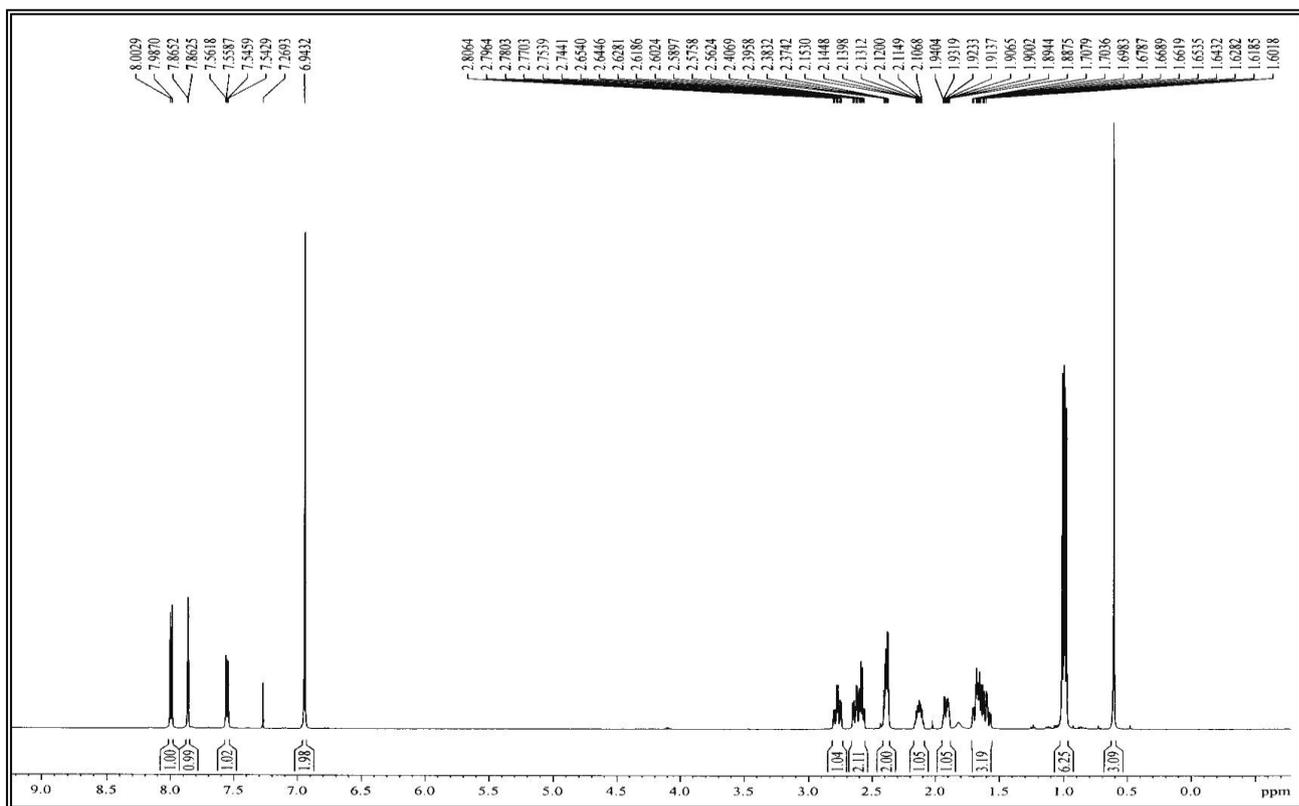


Figura 17 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H [500 MHz, CDCl<sub>3</sub>] de CPH-1

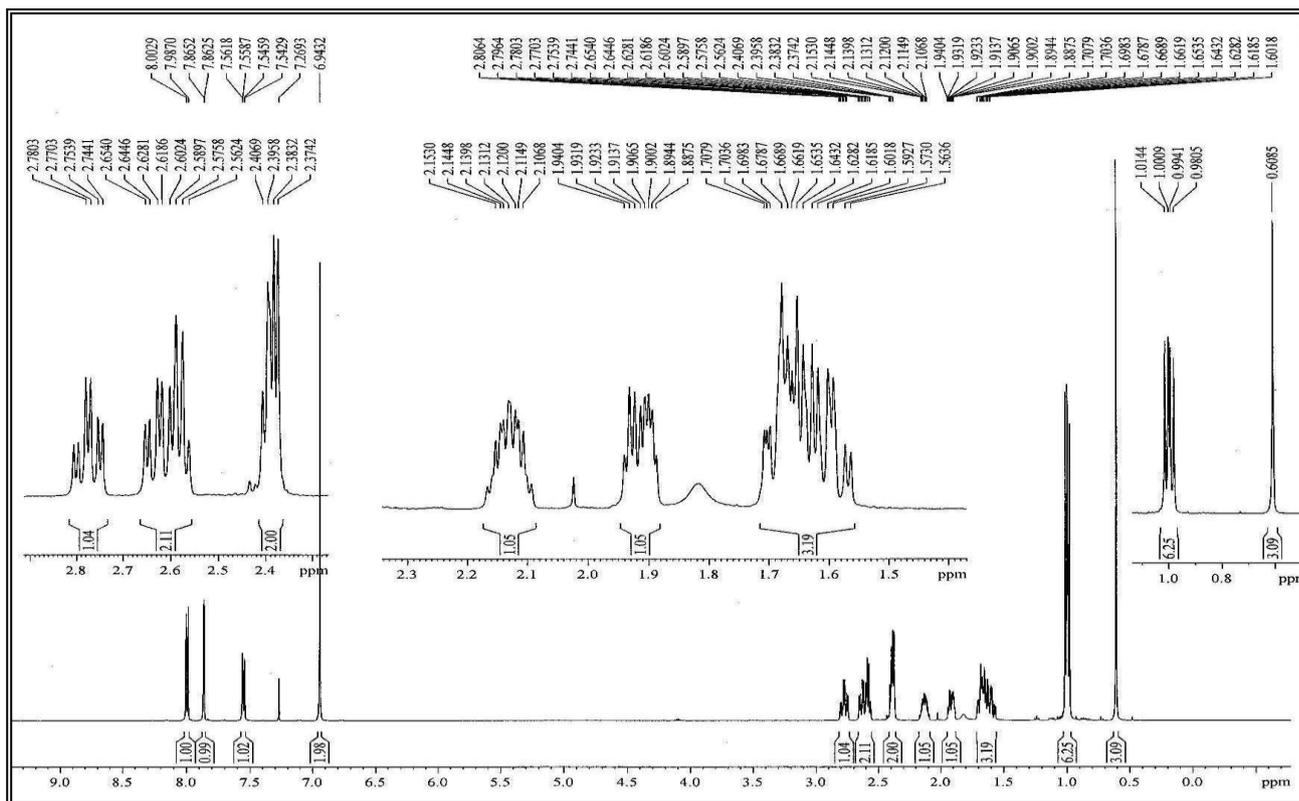


Figura 18 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de CPH-1

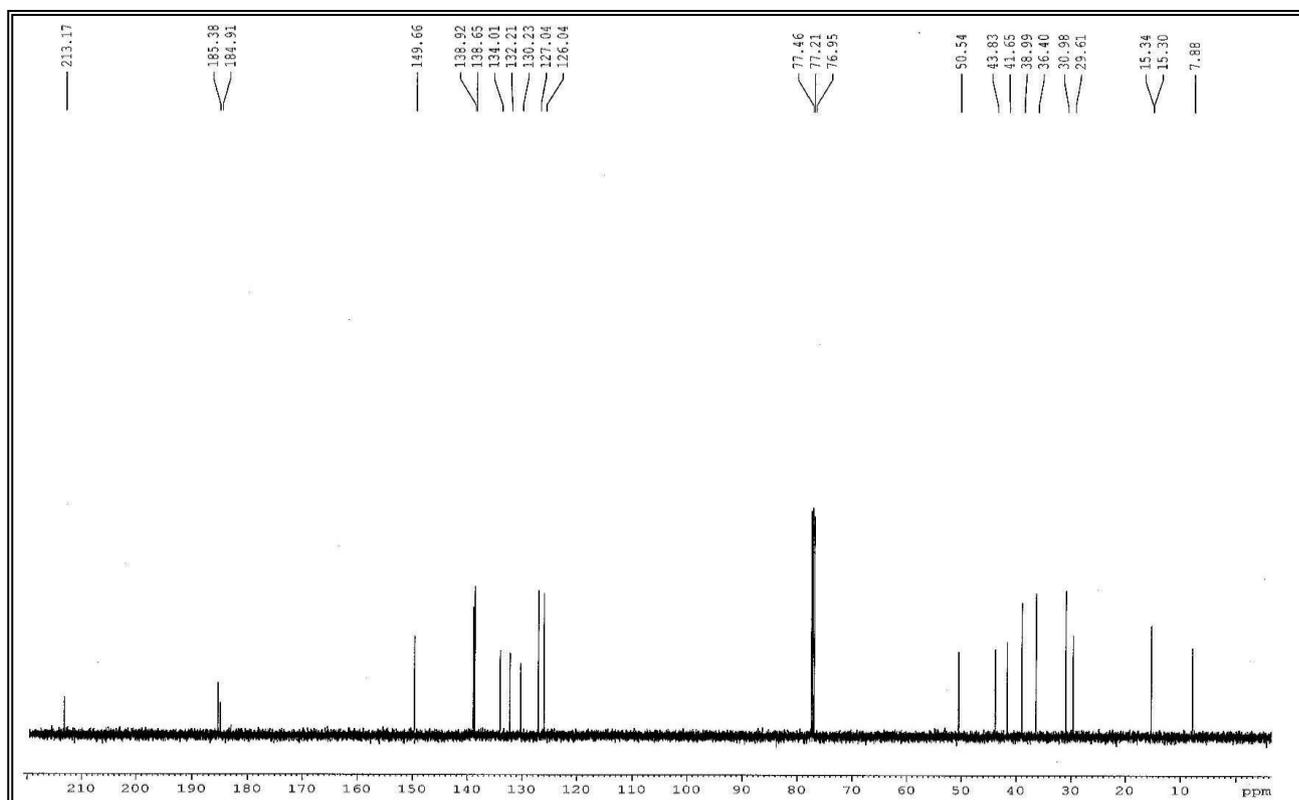
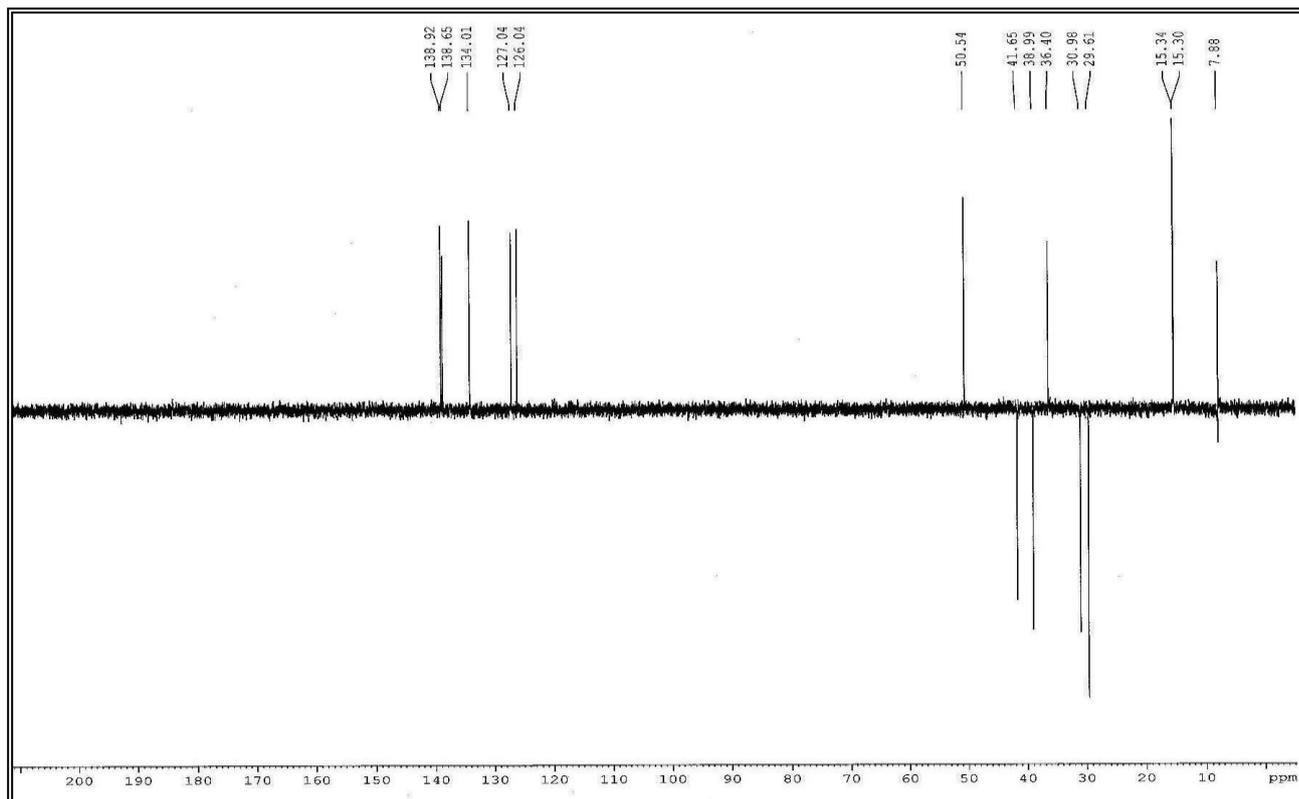
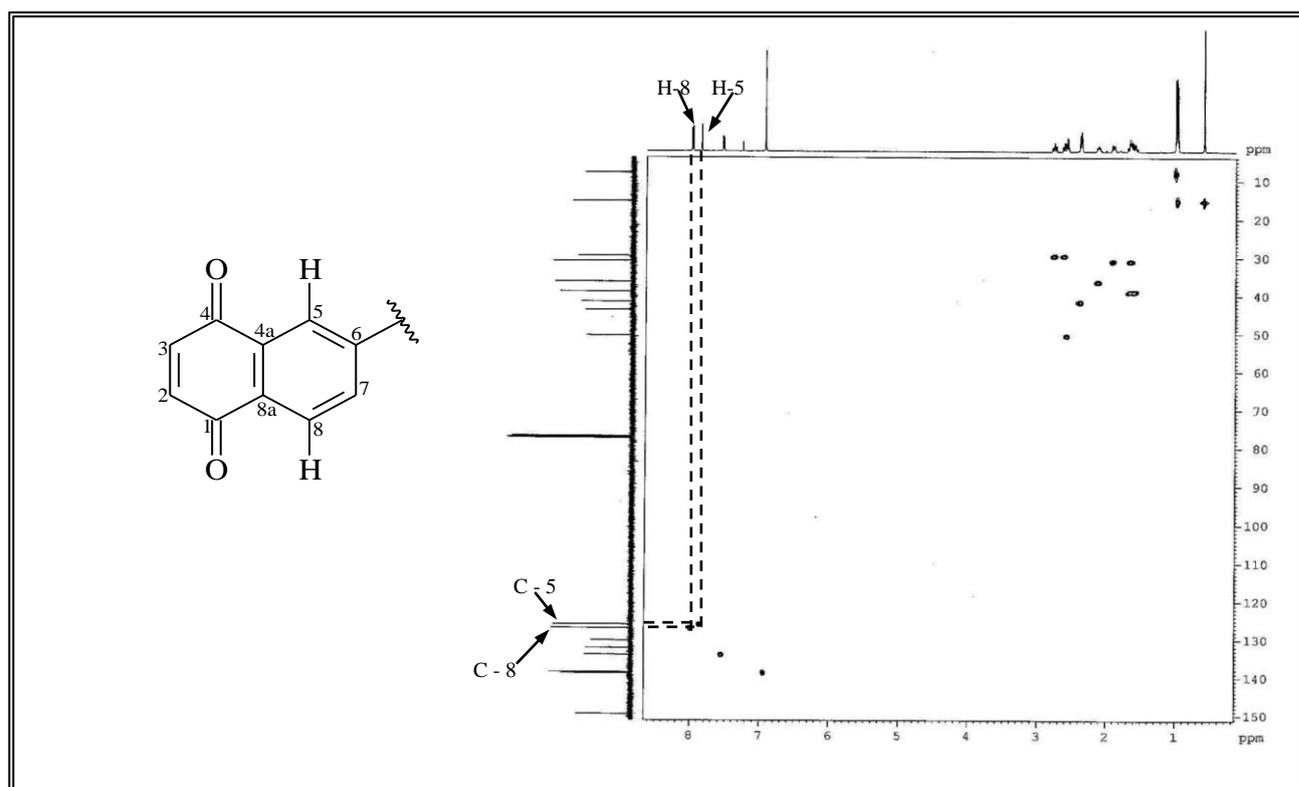


Figura 19 – Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-1



**Figura 20** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT  $135^\circ$  [125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-1



**Figura 21** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HSQC [500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-1

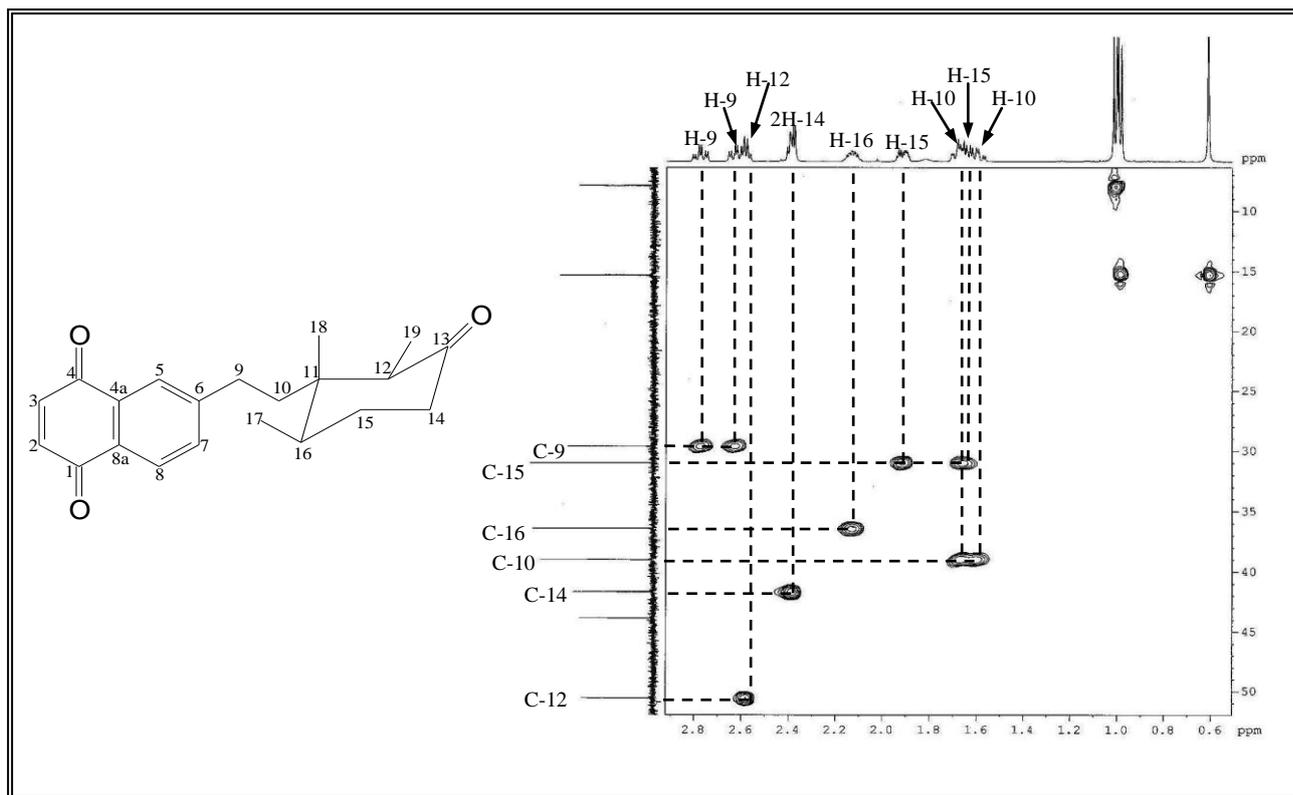


Figura 22 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HSQC de CPH-1

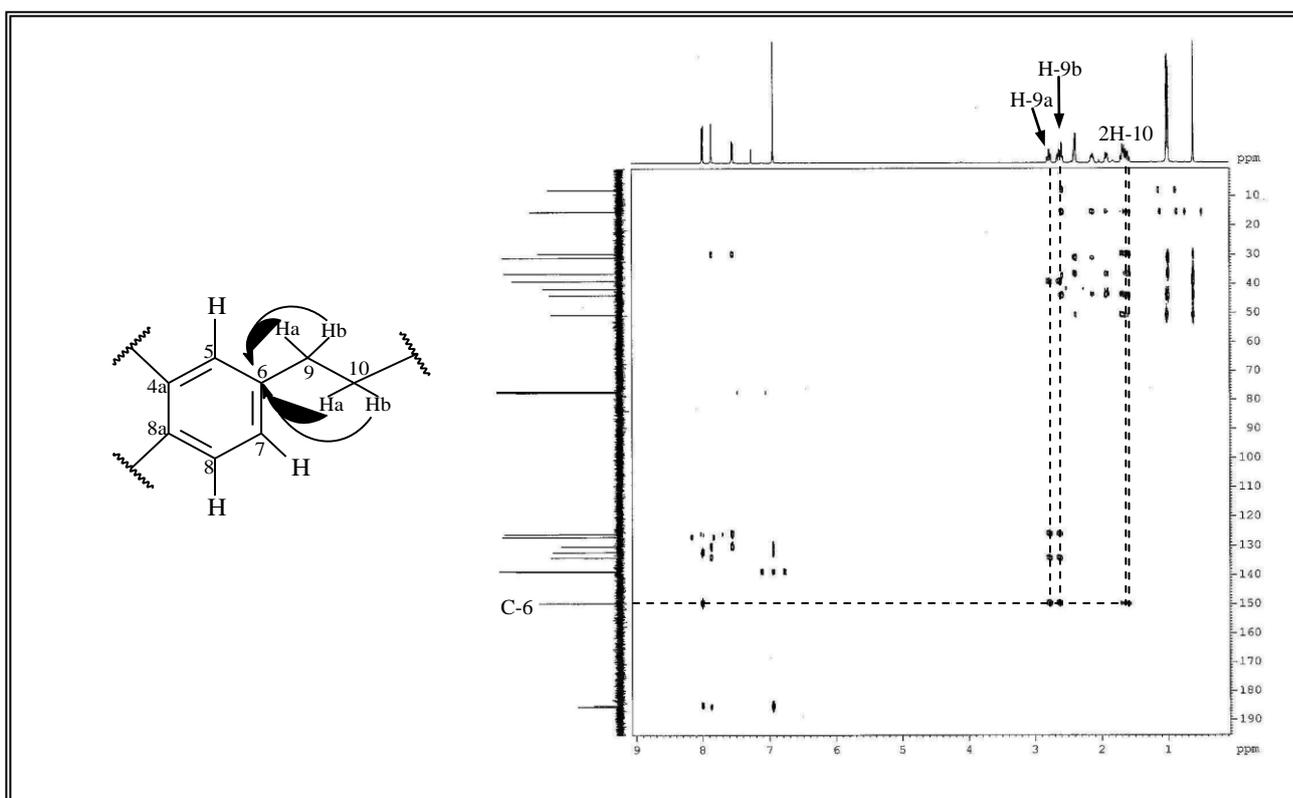


Figura 23 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC [500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-1

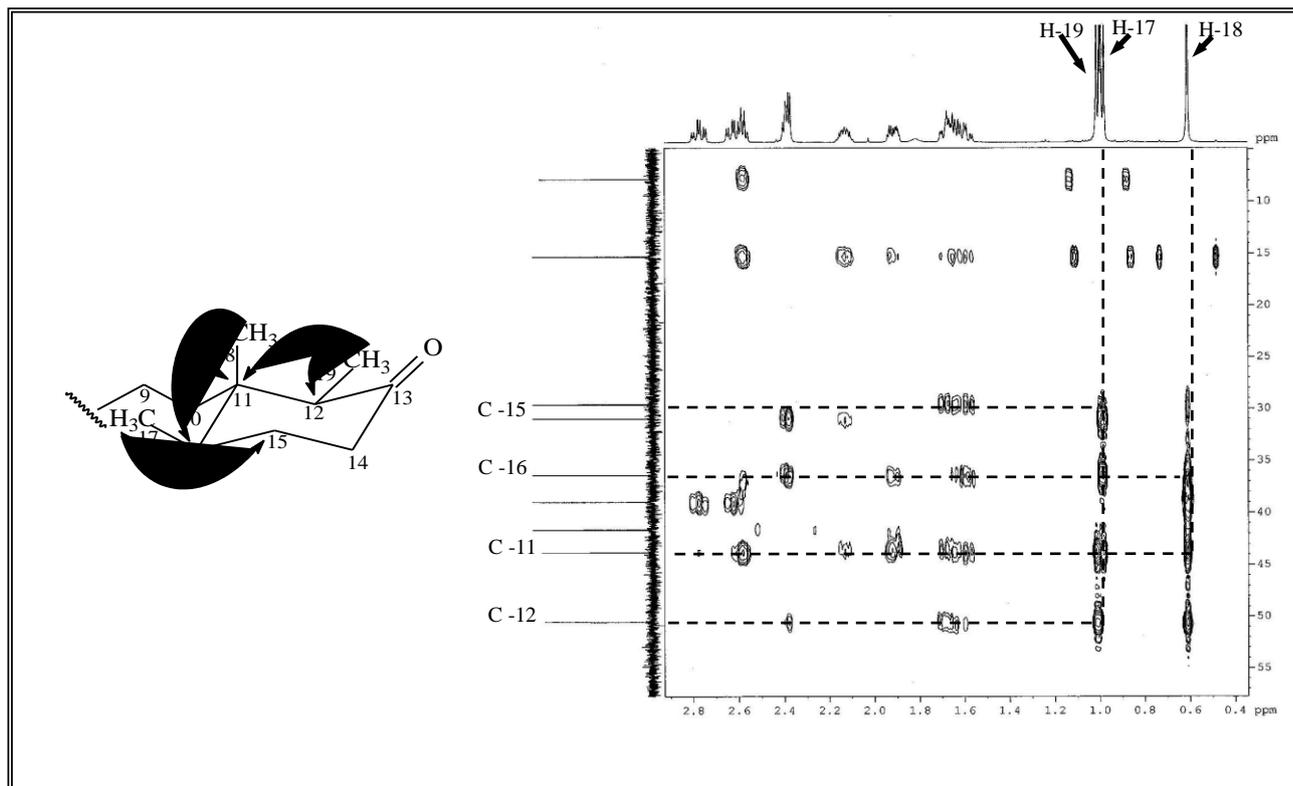


Figura 24 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HMBC de CPH-1

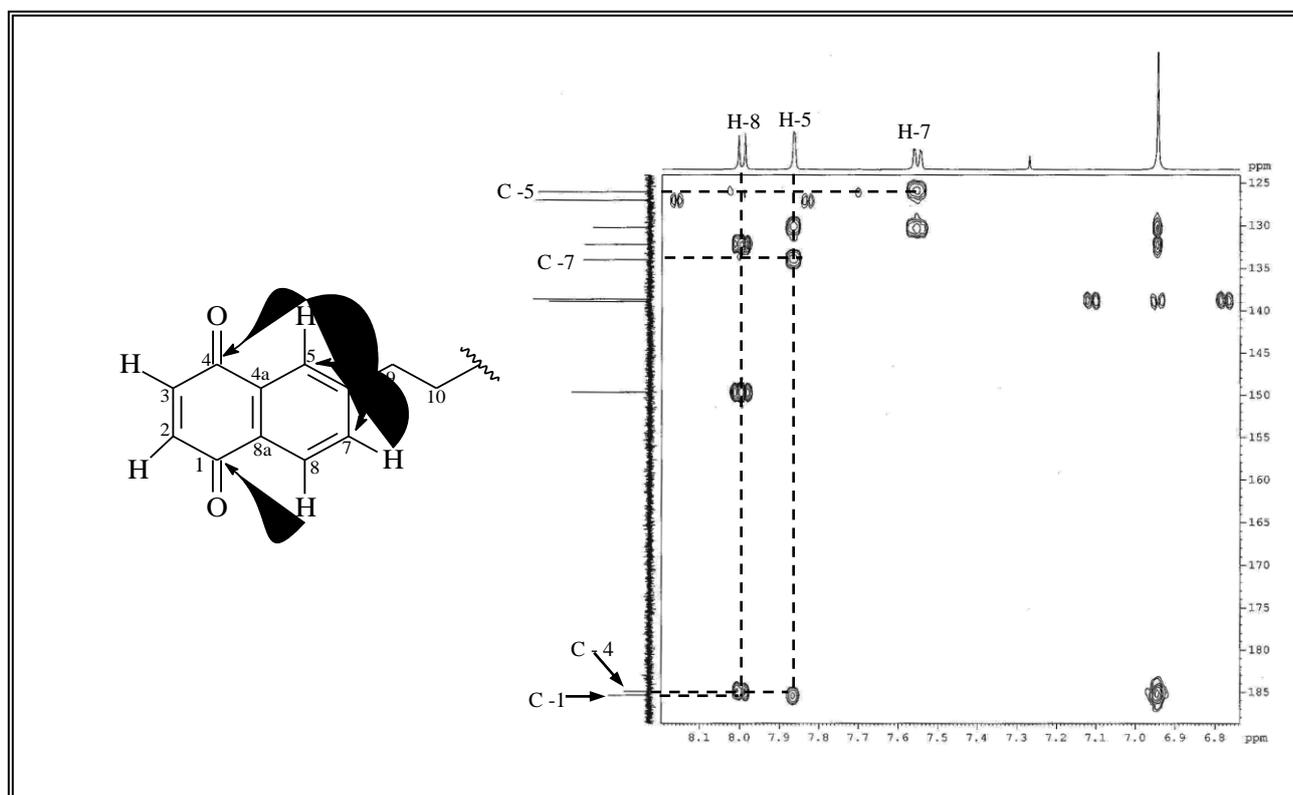


Figura 25 - Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC de CPH-1

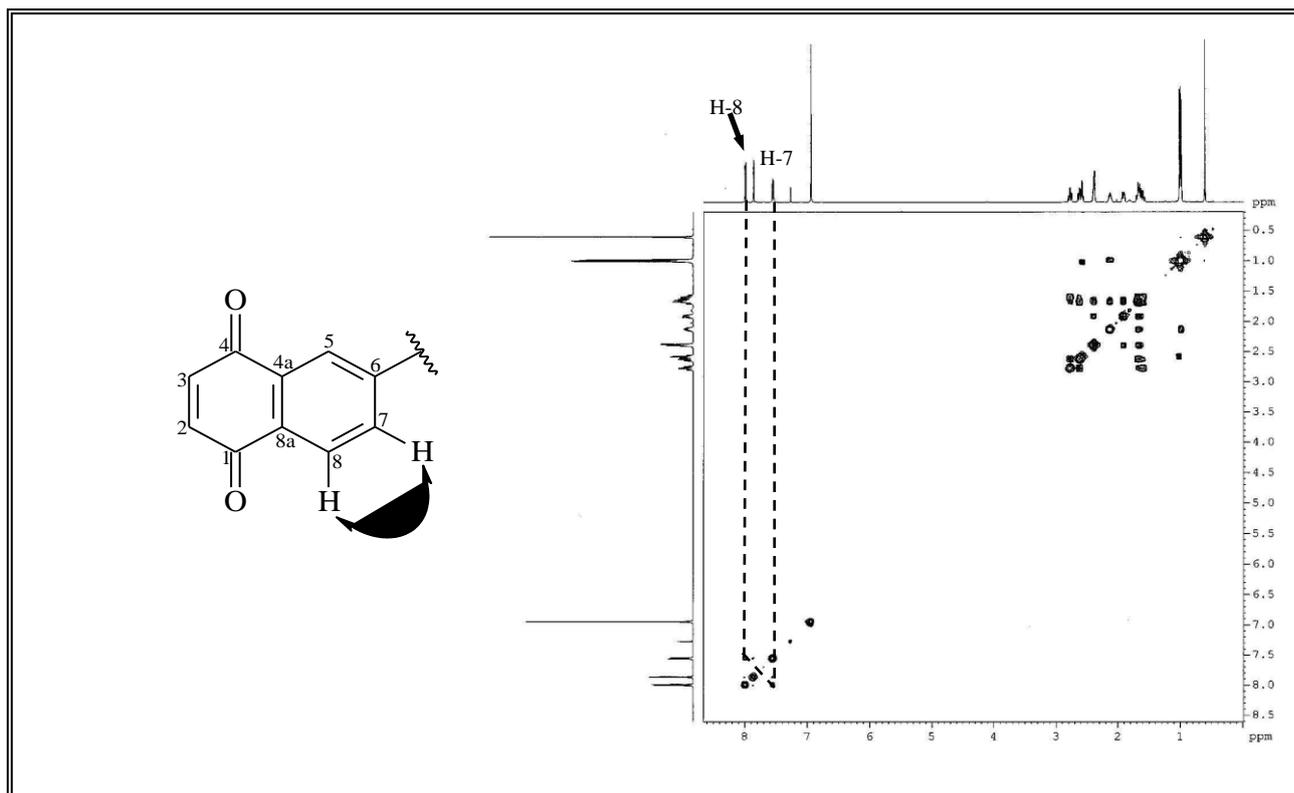


Figura 26 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  – COSY [500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-1

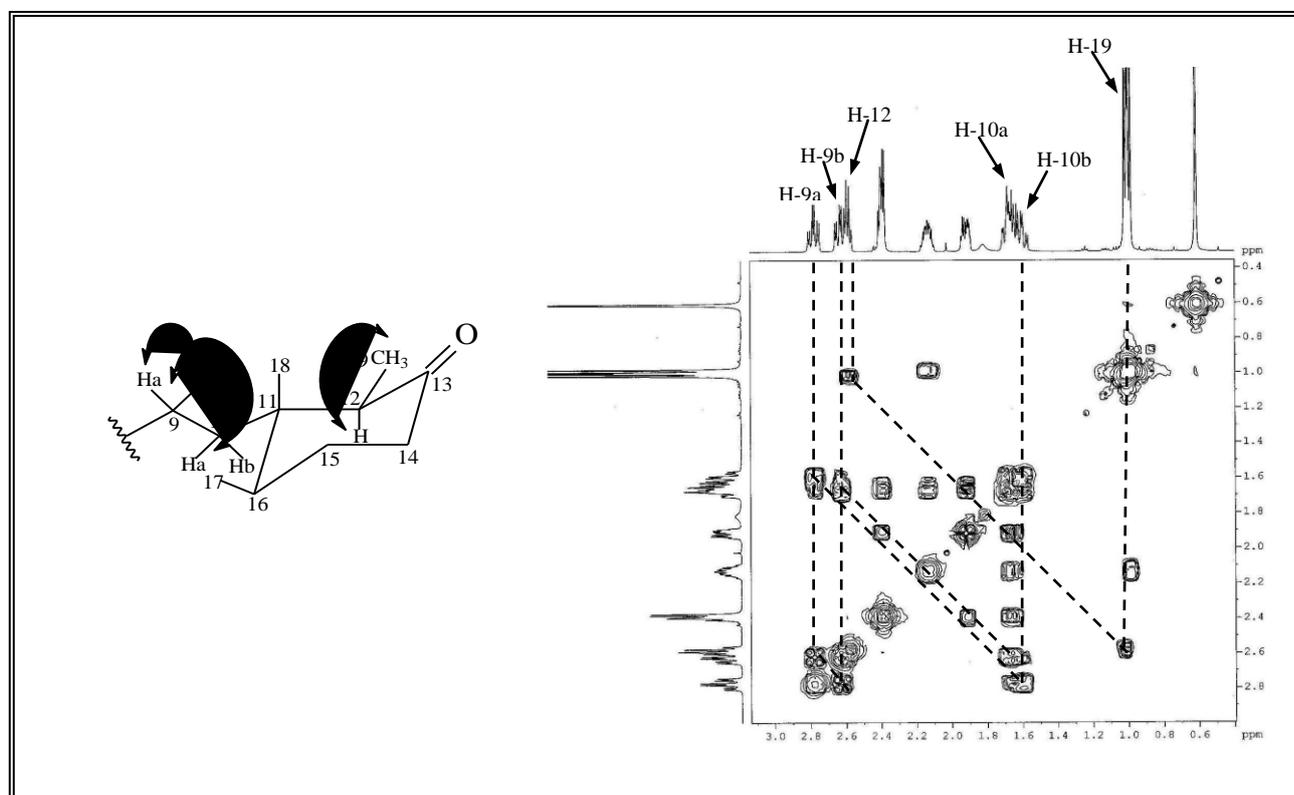
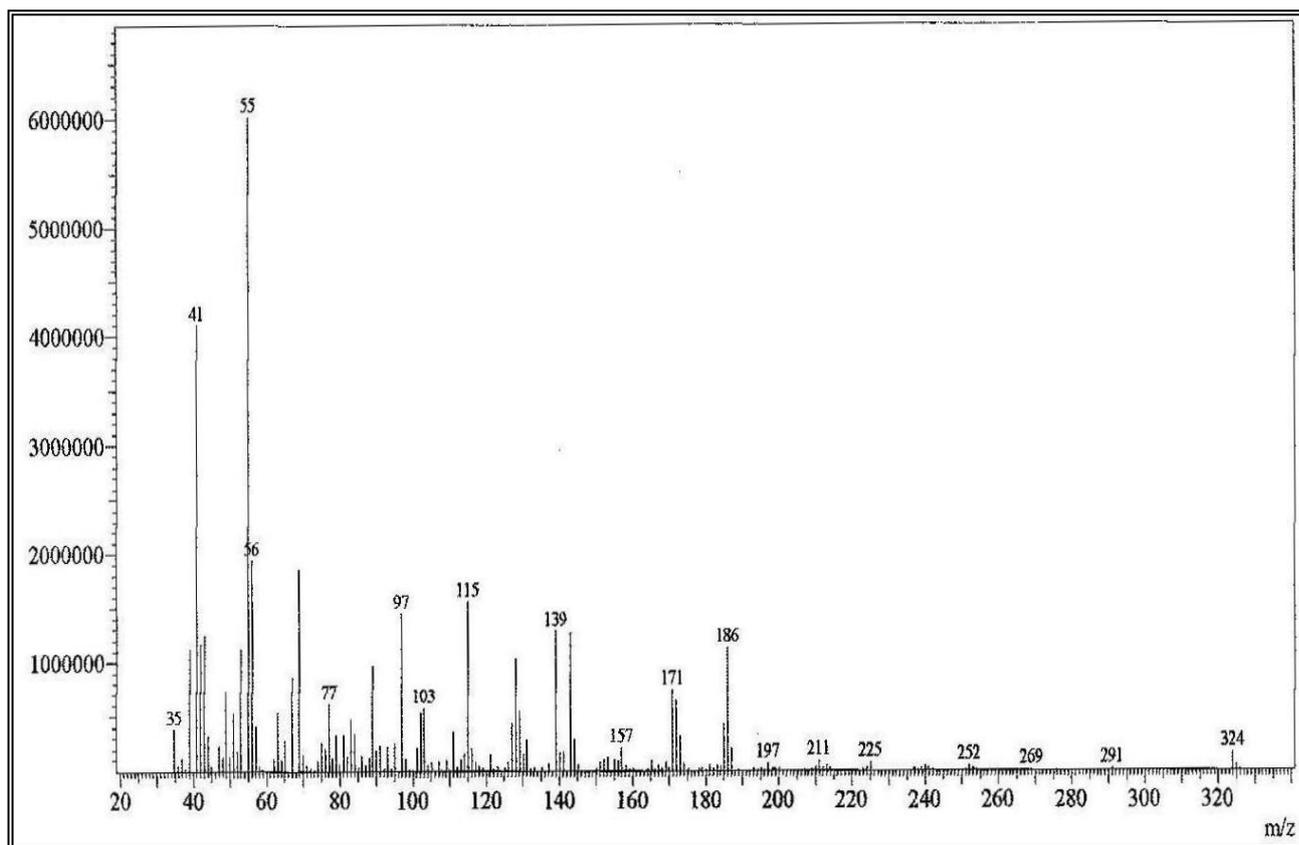


Figura 27 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  – COSY de CPH-1



**Figura 28** – Espectro de massa de CPH-1

#### 4.1.2 – Determinação estrutural de CPH-2

Após sucessivos tratamentos cromatográfico, incluindo CLAE, foi possível isolar do extrato hexânico das raízes de *C. polycephala* 28,4 mg de uma resina amarela, com rotação ótica de  $[\alpha]_D^{20} +33^\circ$  (0,7 mg/mL,  $\text{CHCl}_3$ ), denominada de CPH-2, (item. 5.4.5, pág. 147; Fluxograma. 03, pág. 151).

O espectro de absorção na região de infravermelho (Fig. 29, pág. 51), apresentou uma absorção larga em  $3485\text{ cm}^{-1}$  característica de vibração de deformação axial da ligação O-H, uma absorção em  $3076\text{ cm}^{-1}$  relacionada à deformação axial de C-H de aromático e absorções referentes à deformação axial de ligação C-H de grupos metilas e metilênicos em  $2937$  e  $2862\text{ cm}^{-1}$ . Exibiu uma absorção em  $1668\text{ cm}^{-1}$  associada à deformação axial da ligação C=O de cetona conjugada, absorção em  $1602\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação axial da ligação C=C exocíclica e uma absorção em  $831\text{ cm}^{-1}$  compatível com deformação angular fora do plano das ligações C-H de aromáticos (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005) e (PAVIA *et al*, 2001).

O perfil do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] (Fig. 32, pág. 52) quando comparado ao espectro do composto CPH-1 apresentaram semelhanças, e das vinte e uma linhas espectrais também observadas, doze encontram-se na região de carbono  $\text{sp}^2$  incluindo os sinais de carbonilas em  $\delta_c$  185,6 (C-4) e 185,2 (C-1) características de anel quinônico e de uma dupla ligação exocíclica em  $\delta_c$  109,2 (C-17) e 147,1 (C-16). Depois de comparar e analisar este com o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT  $135^\circ$  (Fig. 33, pág. 53) verificou-se a presença de sete carbonos metínicos dos quais cinco pertencem a carbonos  $\text{sp}^2$ , cinco carbonos metilênicos, dois grupos metilas e sete carbonos não hidrogenados (Tabela 07).

**Tabela 07** – Padrão de hidrogenação determinado através de análise comparativa entre os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT  $135^\circ$  de CPH-2

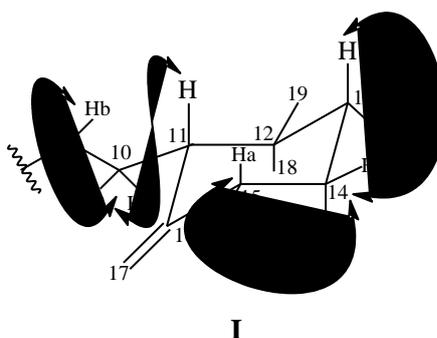
C	CH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Fórmula molecular
40,6	51,6	27,5	16,7	
130,1 (C=C)	76,9 (C-OH)	32,2	26,3	
132,1 (C=C)	126,3 (C=C)	32,2		
147,1 (C=C)	126,9 (C=C)	35,3		
150,4 (C=C)	134,2 (C=C)	109,2 (C=C)		
185,2 (C=O)	138,7 (C=C)			
185,6 (C=O)	138,9 (C=C)			
<b>C<sub>7</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O</b>	<b>C<sub>5</sub>H<sub>10</sub></b>	<b>C<sub>2</sub>H<sub>6</sub></b>	<b>C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub></b>

Em paralelo aos dados descritos, o espectro de massa (Fig. 38, pág. 55) obtido por impacto eletrônico a 70 eV, foi mais uma ferramenta para confirmar a fórmula molecular do composto  $C_{21}H_{24}O_3$ , quando no espectro foi visível o pico correspondente ao íon molecular  $[M]^+$  em  $m/z$  324 Daltons.

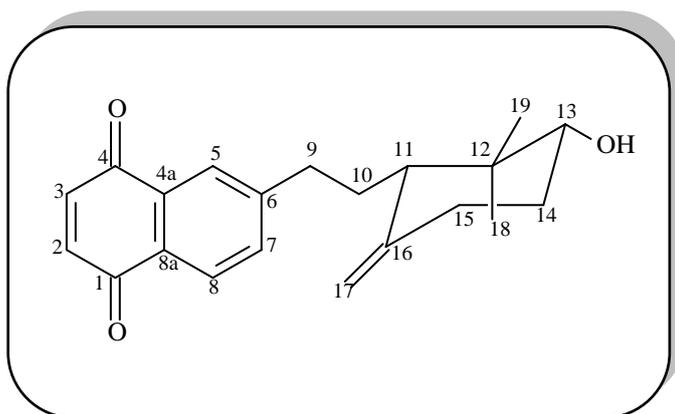
O espectro de RMN  $^1H$  [500 MHz,  $CDCl_3$ ] (Fig. 30, pág. 51) apresentou sinais semelhantes aos verificados no espectro de CPH-1 como o simpleto em  $\delta_H$  6,95 (H-2/H-3) e sinais em  $\delta_H$  7,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, H-7); 7,88 (s, H-5) e 8,00 (d,  $J = 8,0$  Hz, H-8) típicos de um sistema AMX. Exibiu dois simpletos um em  $\delta_H$  4,97 e o outro em 4,69 para hidrogênios ligados a carbono olefínico exocíclico. Adicionalmente, o espectro mostrou sinais em  $\delta_H$  3,41 (dd,  $J = 9,0$  e  $4,0$  Hz, H-13) característico de hidrogênio metínico oxigenado, sinais em  $\delta_H$  0,99 e 0,76 (s, 3H-18 e 3H-19) referentes a grupos metílicos e sinais entre  $\delta_H$  2,88 e 1,54 para hidrogênios pertencentes a carbonos  $sp^3$ .

O espectro bidimensional de correlação heteronuclear HSQC (Fig. 34, pág. 53) permitiu relacionar com confiança as correlações, a uma ligação, dos sinais de cada hidrogênio ao seu respectivo carbono conforme os dados contidos na (Tabela 08. pág. 50) Através deste experimento foi possível atribuir os sinais de hidrogênios metínicos ligados a carbono  $sp^3$  (C-11) e carbono oxigenado (C-13), assim como os hidrogênios metilênicos em C-9, C-10, C-14 e C-15 (Fig.35, pág. 54).

No espectro de  $^1H$ ,  $^1H$  – COSY (Fig. 36, pág. 54), além das correlações entre os hidrogênios metínicos H-7 e H-8 do núcleo quinônico, já discutidos na determinação do composto CPH-1, foram observadas correlações entre os sinais em  $\delta_H$  2,88 e 2,54 (m, H-9a/H-9b) e  $\delta_H$  1,92 (m, 2H-10) e este com o hidrogênio metínico em  $\delta_H$  1,72 (t, H-11), como também correlações entre os sinais em  $\delta_H$  3,41 (dd;  $J = 9,0$  e  $4,0$  Hz, H-13) e  $\delta_H$  1,87 e 1,52 (m, H-14a/H-14b) e destes com os sinais em  $\delta_H$  2,39 e 2,01 (m, H-15a/H-15b) (subestrutura I), (Fig.37, pág.55), mostrando dois sistemas de spins isolados.



Após análise dos resultados discutidos acima e comparação com dados da literatura chegou-se a estrutura denominada de CPH-2 conhecida como cordiaquinona L, também uma naftoquinona de natureza terpênica, anteriormente isolada da espécie *Cordia leucocephala* (DINIZ *et al*, 2009). Assim como para substância CPH-1, a substância CPH-2 apresentou atividade citotóxica quando testada, *in vitro*, frente algumas linhagens de células tumorais cancerígenas, cujo resultado encontra-se na (Tabela 31, pág. 138).



**6-[10-(12, 12-dimetil-13 $\beta$ -hidroxi-16-metenil-ciclohexil)etil]-1,4-naftalenodiona**

**Tabela 08** – Deslocamentos químicos de ( $\delta$ ) de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de CPH-2

<i>C</i>	<i>HSQC</i>		<i>HSQC *Lit</i>	
	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_C$	$\delta_H$
1	185,2	-	185,5	-
2	138,9	6,95 (s)	138,9	6,94 (s)
3	138,7	6,95 (s)	138,7	6,94 (s)
4	185,7	-	185,6	-
4a	132,1	-	132,1	-
5	126,3	7,88 (s)	126,3	7,87 (s)
6	150,4	-	150,4	-
7	134,3	7,55 (d; $J = 8,0$ )	134,3	7,55 (dl; $J = 8,0$ )
8	126,9	8,00 (d; $J = 8,0$ )	125,9	7,99 (d; $J = 8,0$ )
8a	130,1	-	130,1	-
9	35,4	2,88 (m)/2,54 (m)	35,4	2,88(m)/2.54 (m)
10	27,6	1,92 (m)	27,5	1,89 (m)
11	51,7	1,72 (t; $J = 6,8$ )	51,7	1,71 (t; $J = 6,0$ )
12	40,6	-	40,6	-
13	76,9	3,41 (dd; $J = 9,0$ e $4,0$ )	77,0	3,41 (dd; $J = 9,0$ e $4,0$ )
14	32,2	1,87 (m)/1,52 (m)	32,2	1,89 (m)/1,54 (m)
15	32,2	2,39 (m)/2,01 (m)	32,2	2,40 (m)/1,89(m)
16	147,1	-	147,2	-
17	109,3	4,97 (s)/4,69 (s)	109,2	4.96(s)/4,69 (s)
18	26,3	0,99 (s)	26,3	0,99 (s)
19	16,7	0,79 (s)	16,7	0,75 (s)

Deslocamentos químicos  $\delta_C$  e  $\delta_H$  em ppm e constante de acoplamento ( $J$ ) em Hz\*Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (DINIZ *et al.*, 2008)

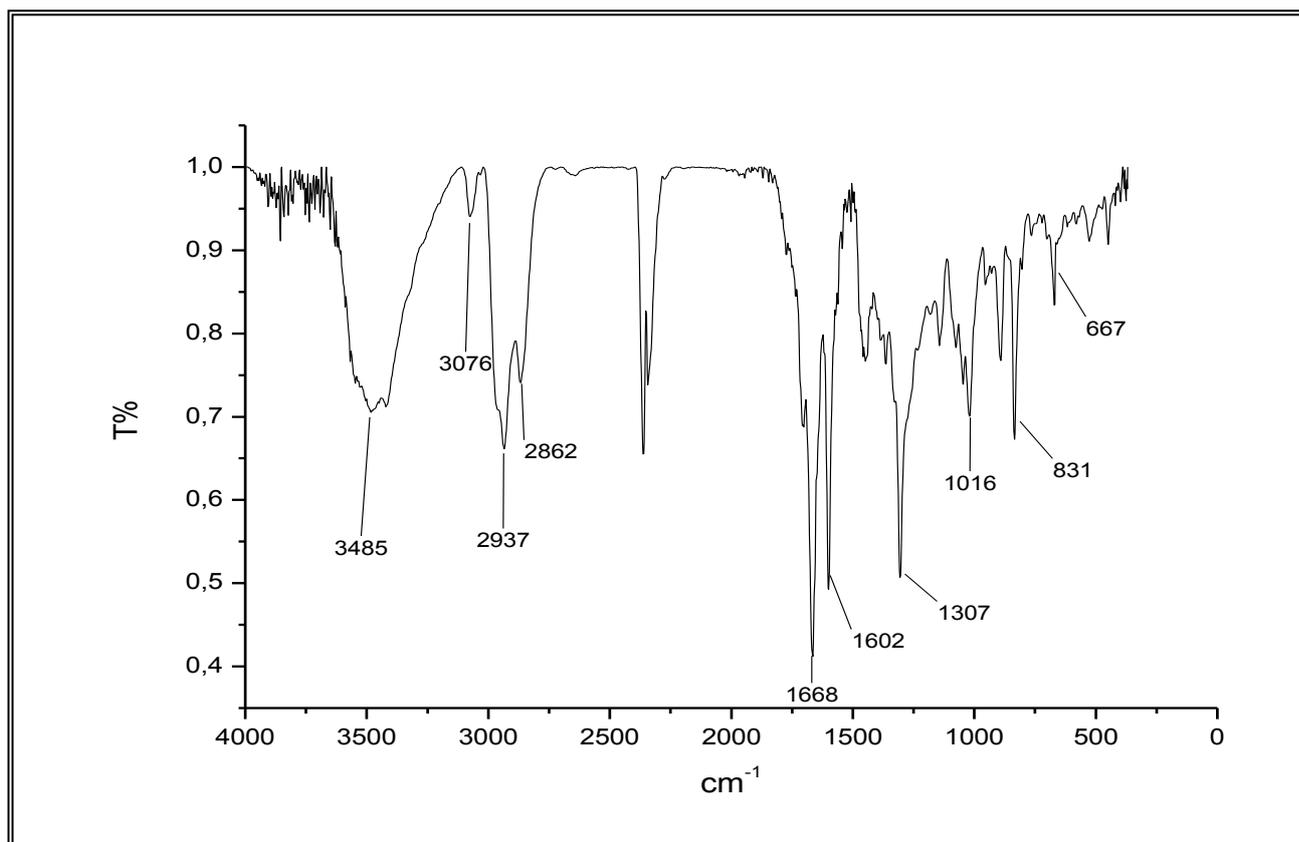


Figura 29 – Espectro na região de infravermelho de CPH-2

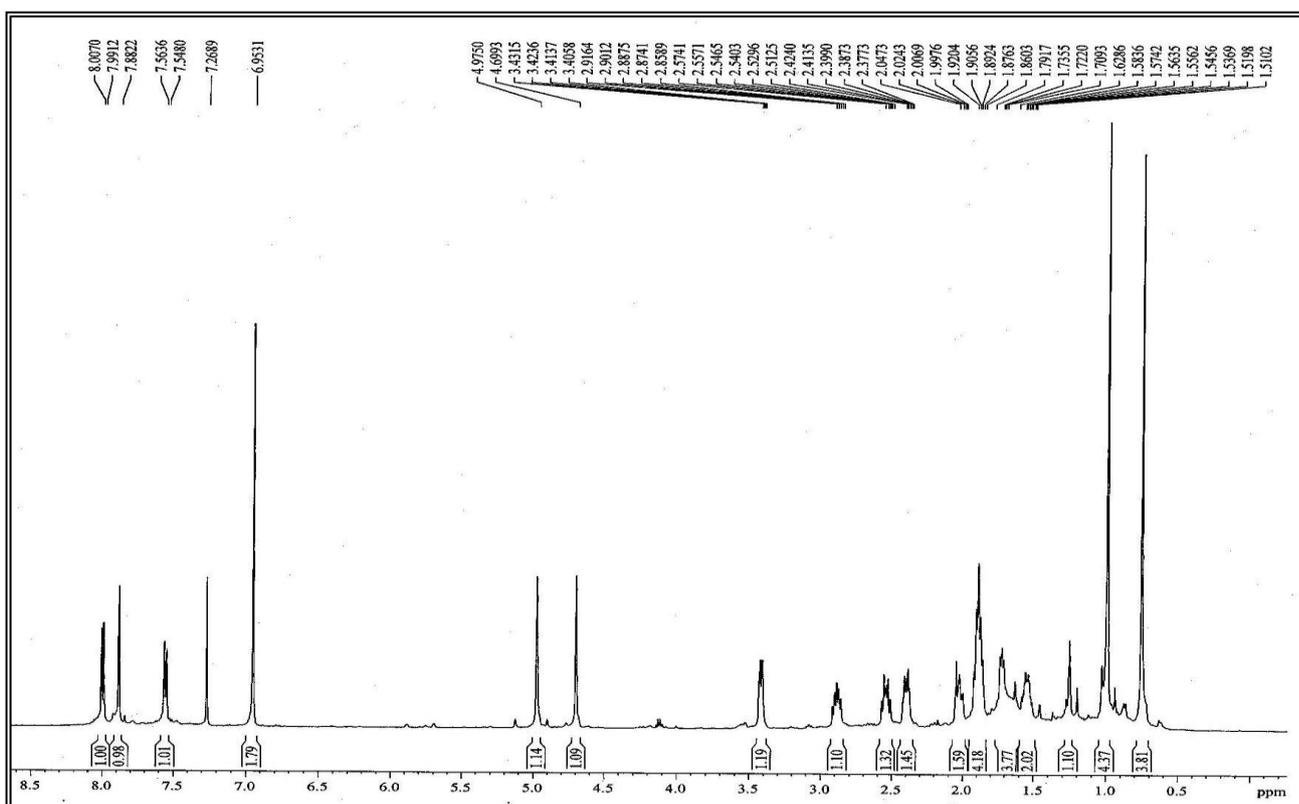


Figura 30 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H [500 MHz, CDCl<sub>3</sub>] de CPH-2

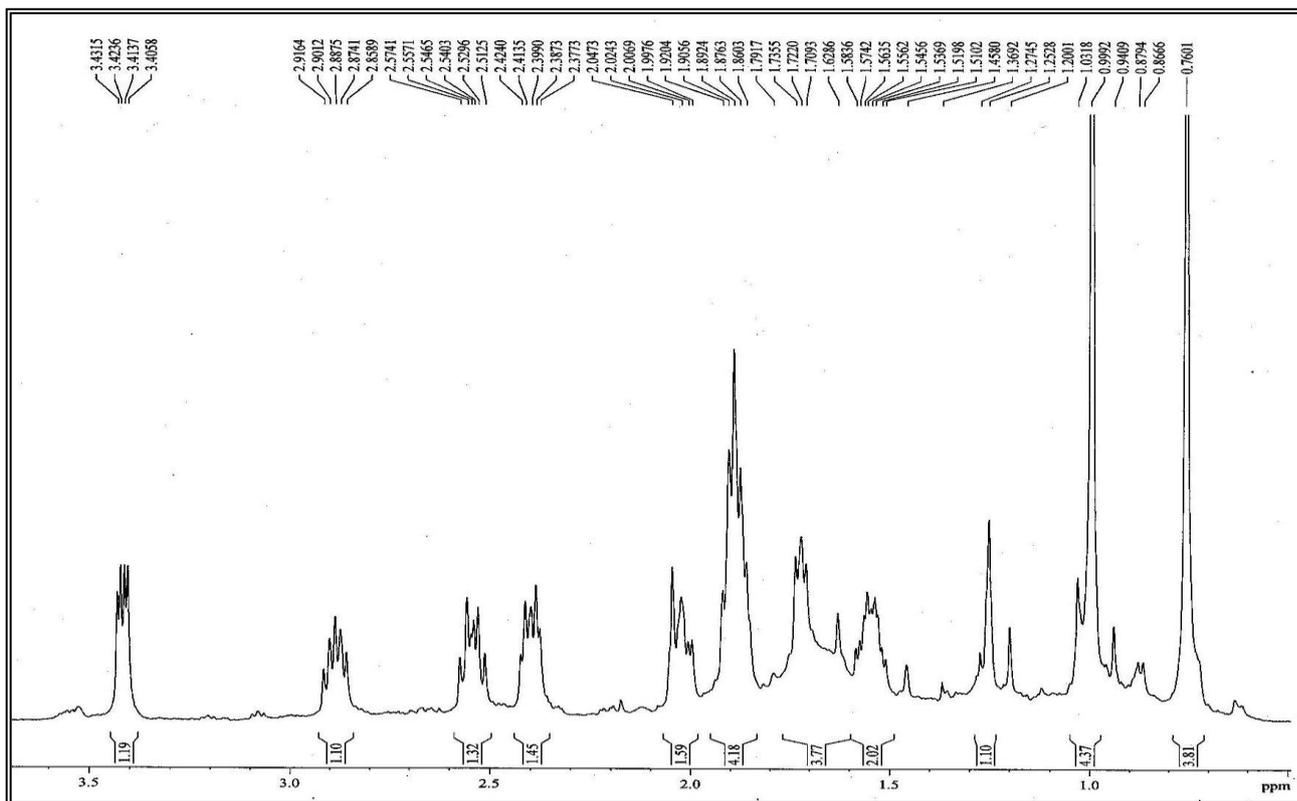


Figura 31 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de CPH-2

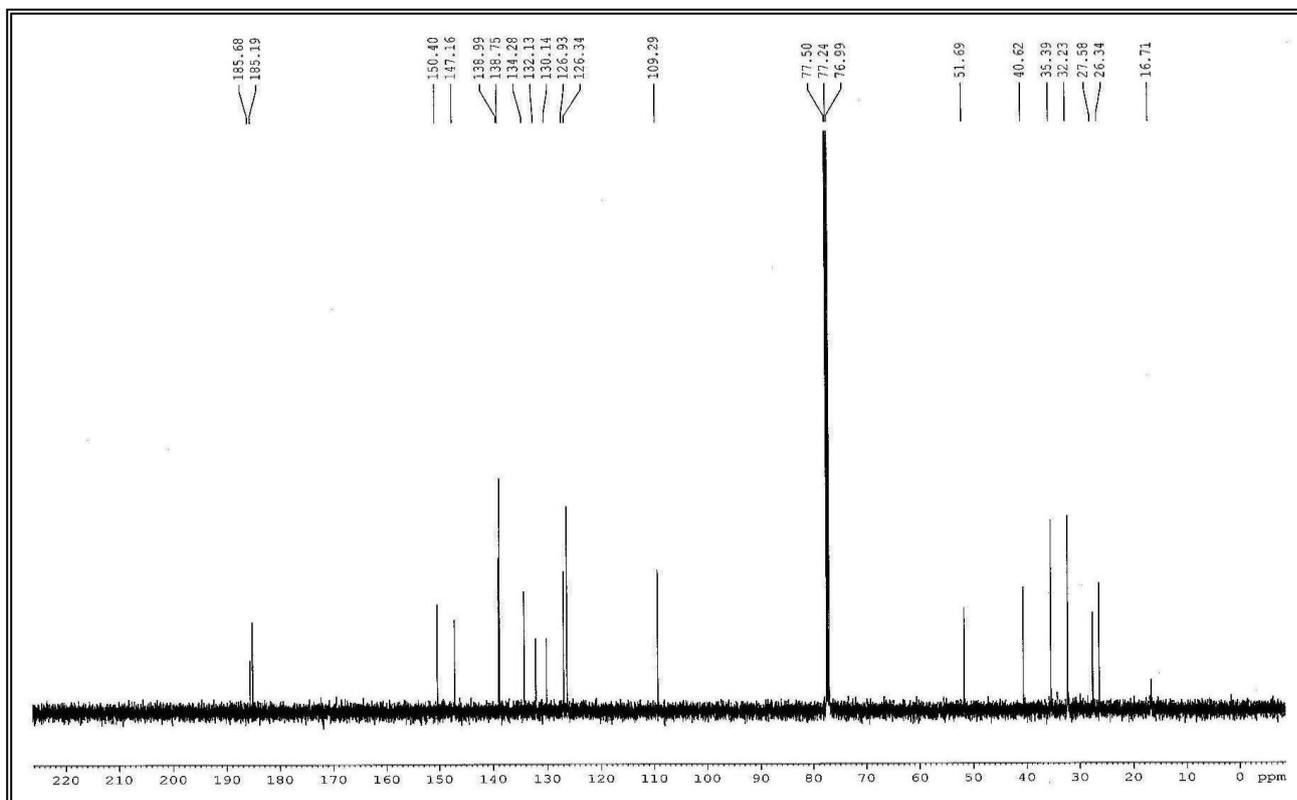


Figura 32 – Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-2

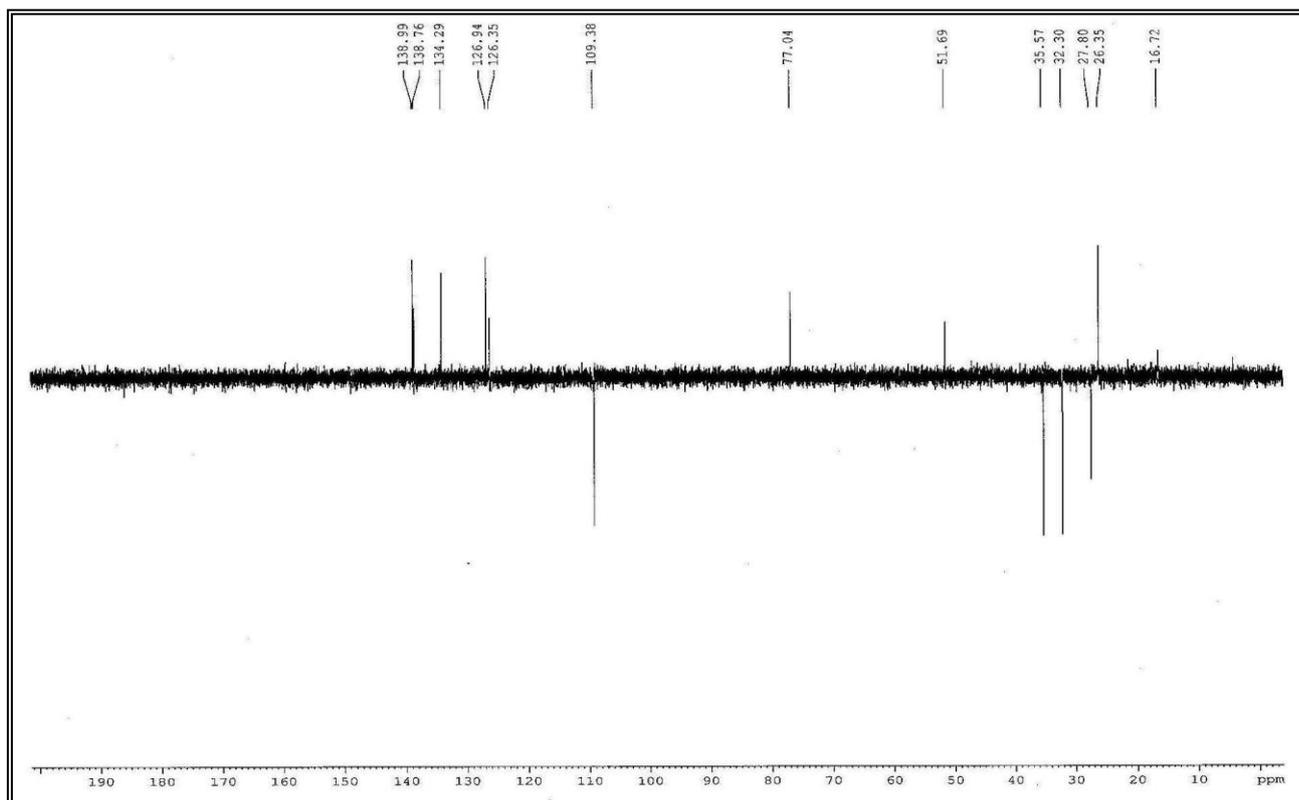


Figura 33 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT 135° [125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-2

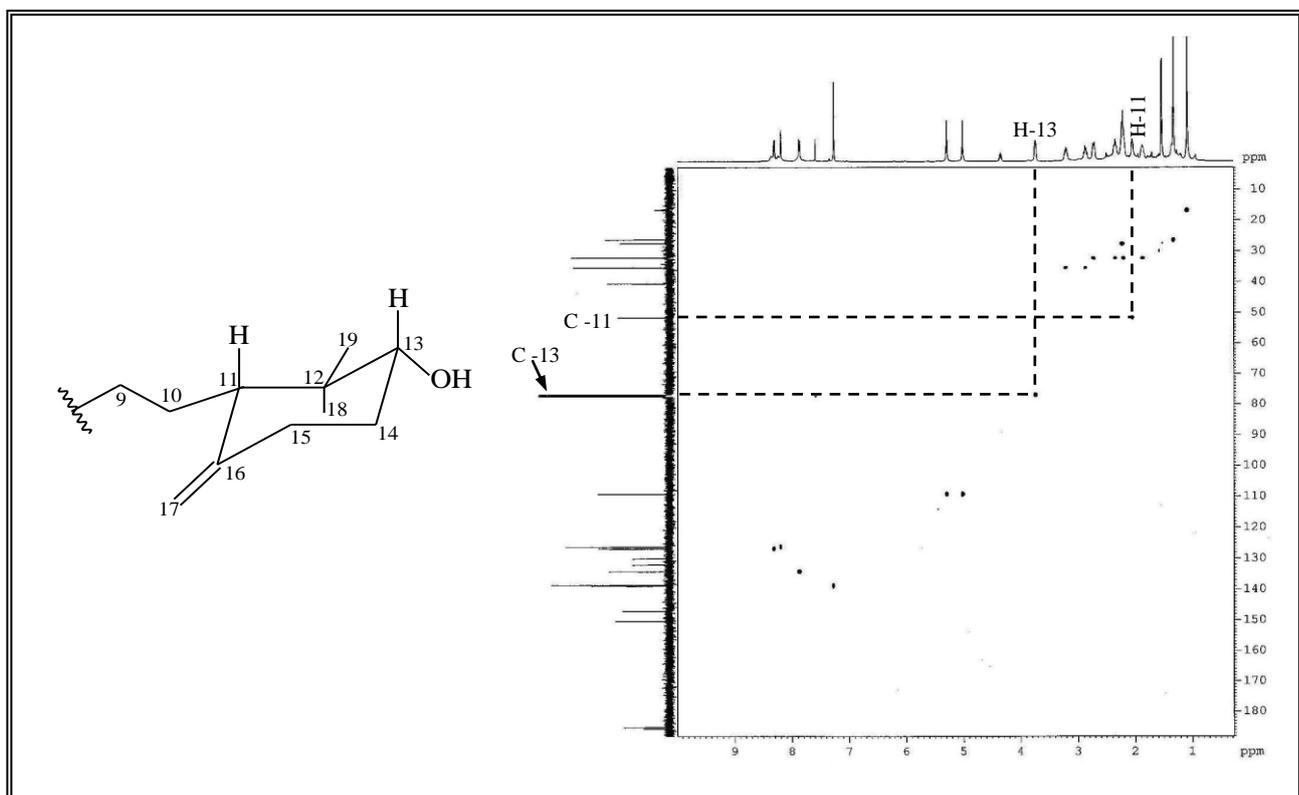
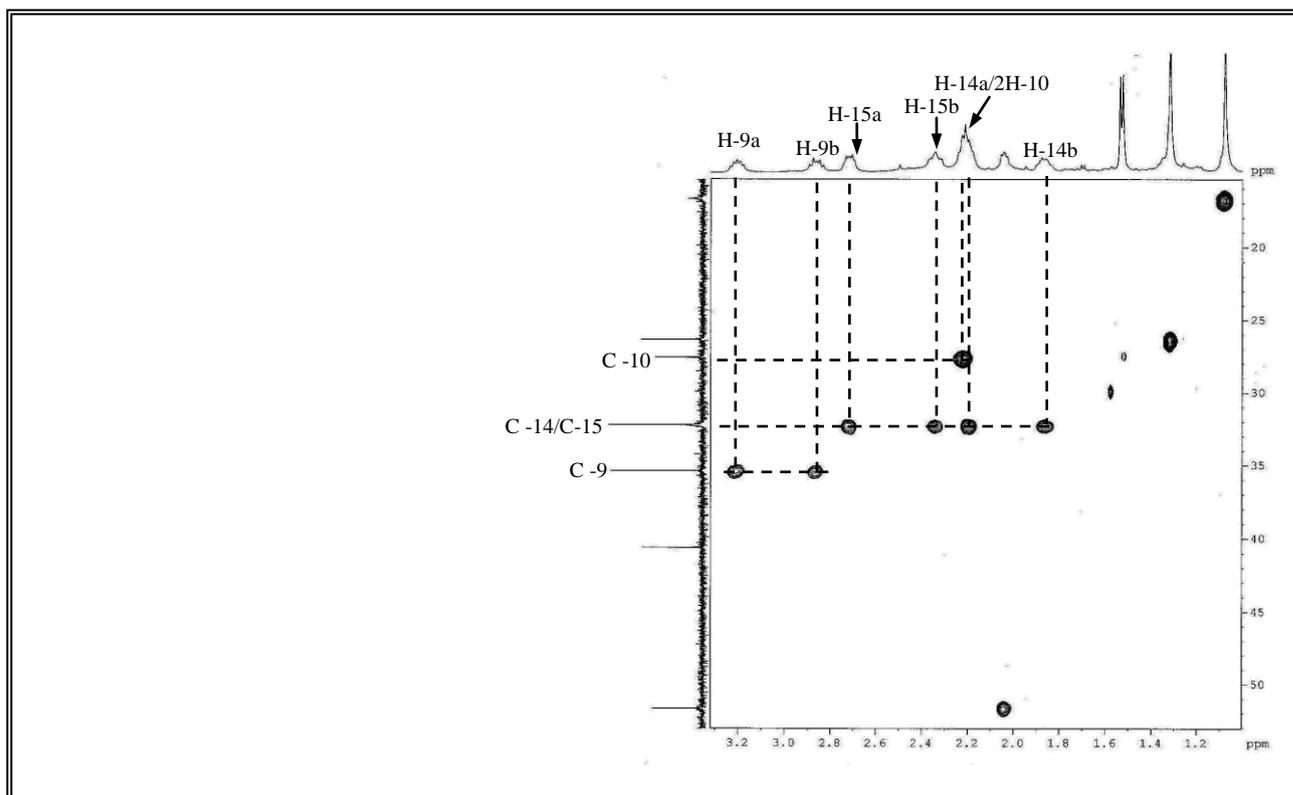
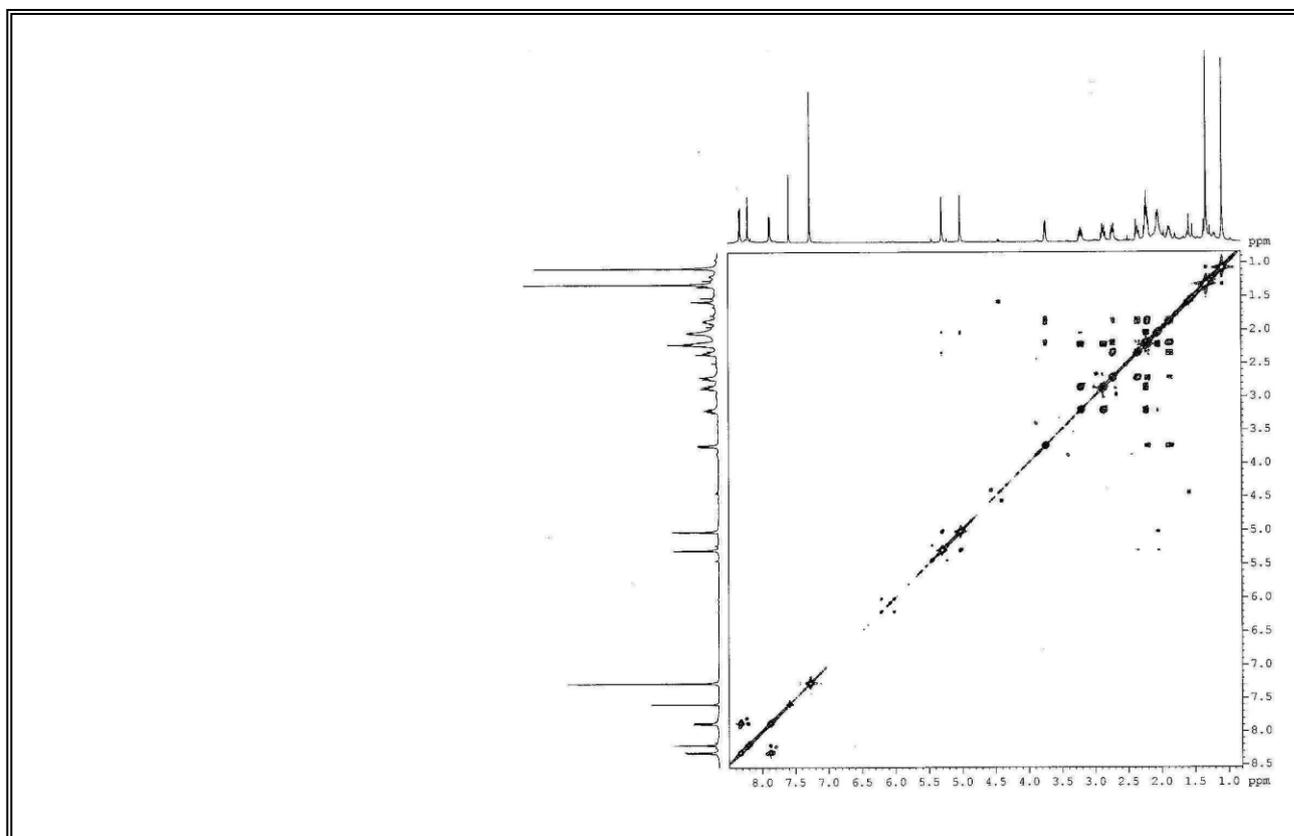


Figura 34 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HSQC [500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-2



**Figura 35** – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HSQC de CPH-2



**Figura 36** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  – COSY [500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-2

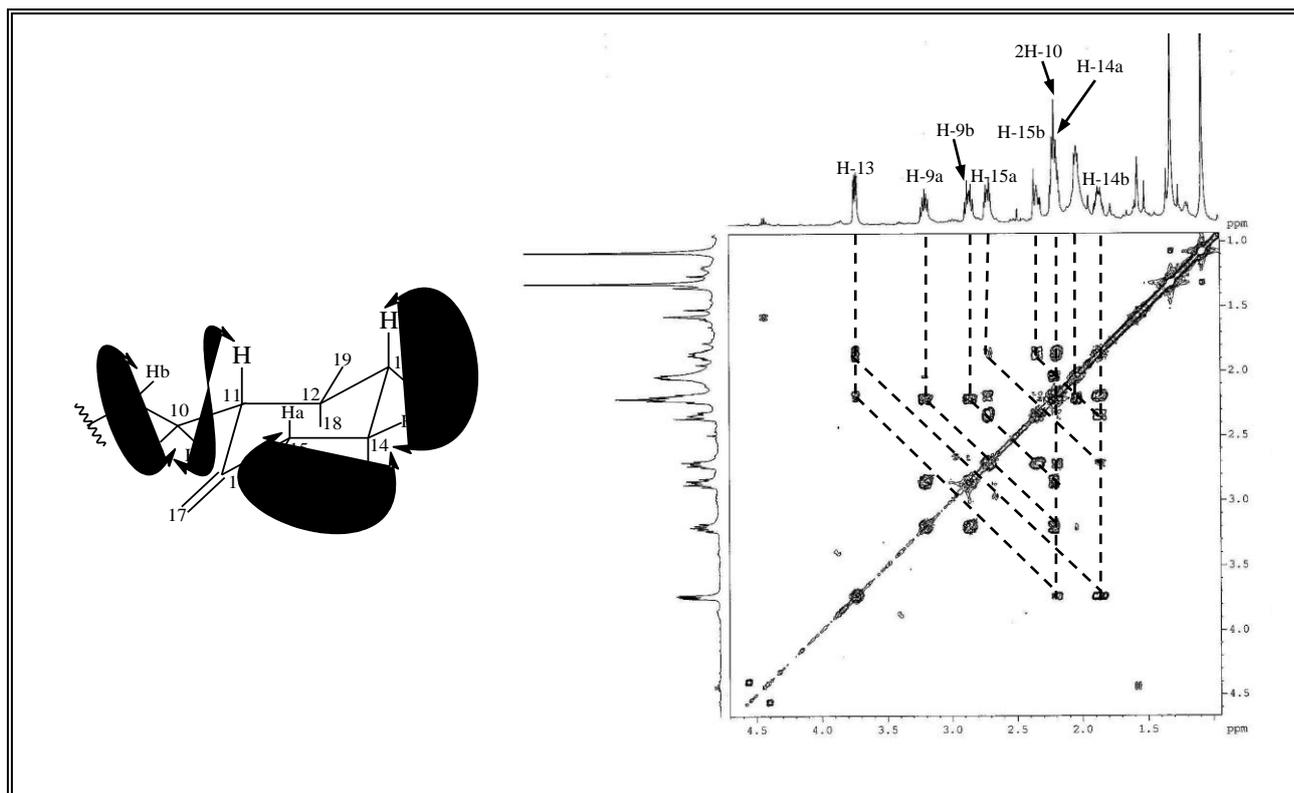


Figura 37 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  – COSY de CPH-2

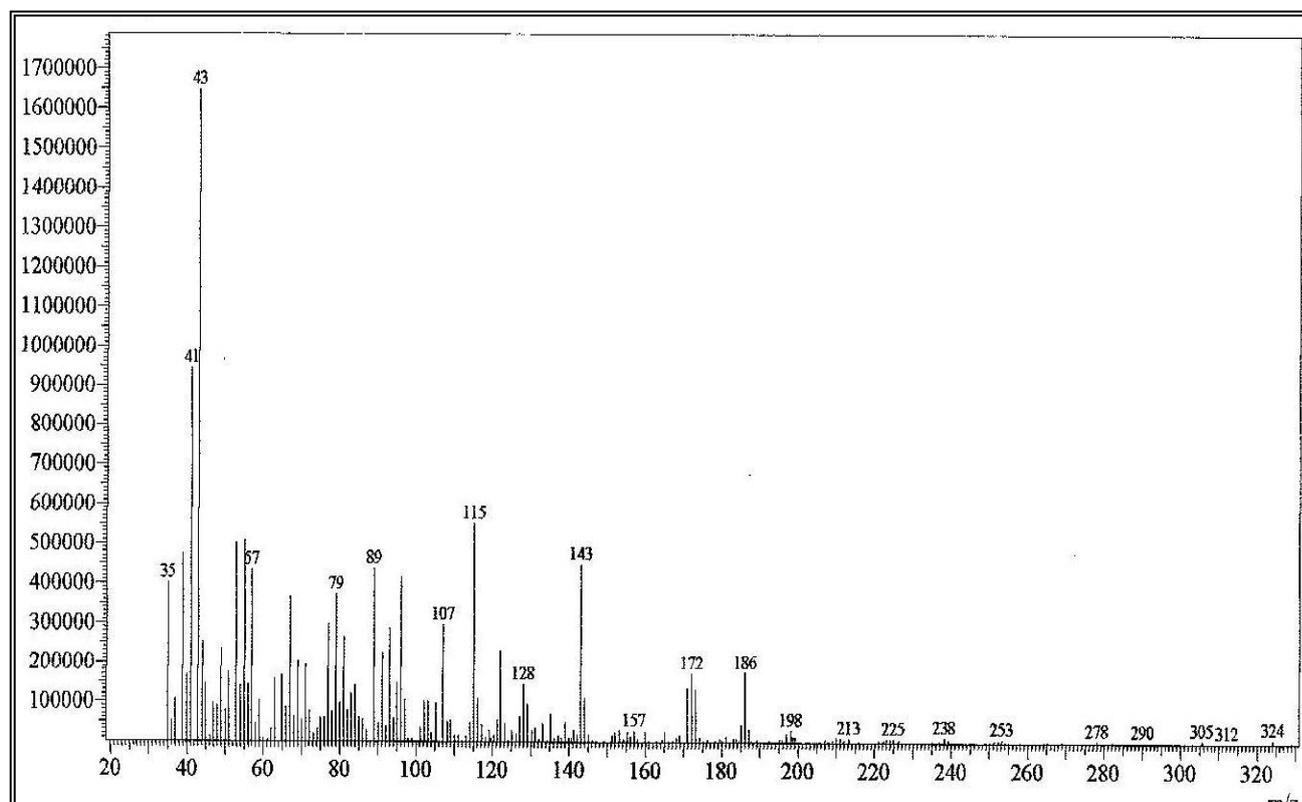


Figura 38 – Espectro de massa de CPH-2

### 4.1.3 – Determinação estrutural de CPH-3

Após sucessivos tratamentos cromatográficos em gel de sílica do extrato hexânico das raízes de *C. polycephala*, foi isolado 39,2 mg de uma resina amarela codificada por CPH-3 (item. 5.4.6, pág. 148; Fluxograma. 03, pág. 151).

O espectro de absorção na região do infravermelho (Fig.39, pág. 62) mostrou bandas características de deformação axial de ligações C-H em 2968, 2931 e 2883  $\text{cm}^{-1}$ , absorção em 1670  $\text{cm}^{-1}$  referente à ligação C=O de cetona, uma banda em 1598  $\text{cm}^{-1}$  compatível com deformação axial de ligações C=C de anel aromático, assim como uma absorção em 761  $\text{cm}^{-1}$  associada à deformação angular fora do plano da ligação C-H de aromático. Verificou-se também uma banda em 835  $\text{cm}^{-1}$  relacionada à deformação axial assimétrica de ligação C-O-C de epóxido. (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005) e (PAVIA *et al*, 2001).

Semelhante aos espectros das substâncias CPH-1 e CPH-2, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] (Fig. 42, pág. 63), exibiu vinte e uma linhas espectrais, dez das quais localizadas em região de carbonos  $\text{sp}^2$ , incluindo dois sinais de carbonila ( $\delta_c$  185,4 e 184,9). Estes dados mostraram que CPH-3 também tratava-se de uma naftoquinona. A análise comparativa entre os espectros  $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT 135° (Fig. 43, pág. 64) permitiu confirmar a presença de sete sinais de carbonos metínicos dos quais cinco são carbonos  $\text{sp}^2$  e um é oxigenado, quatro carbonos metilênicos e três metilas. Através da diferença de sinais entre os espectros citados anteriormente, constatou-se a presença de sete carbonos não-hidrogenados, conforme apresentado na Tabela 09.

**Tabela 09** – Padrão de hidrogenação determinada através de análise comparativa entre os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT 135° de CPH-3

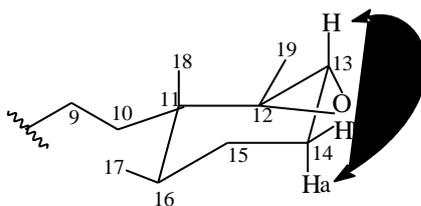
<i>C</i>	<i>CH</i>	<i>CH<sub>2</sub></i>	<i>CH<sub>3</sub></i>	<i>Fórmula molecular</i>
38,9	33,5	24,2	16,0	
62,5 (C-O)	62,6 (C-O)	25,9	18,1	
130,1 (C=C)	127,0 (C=C)	31,8	21,0	
132,1 (C=C)	125,9 (C=C)	39,2		
150,0 (C=C)	133,9 (C=C)			
184,9 (C=O)	138,6 (C=C)			
185,4 (C=O)	138,9 (C=C)			
<i>C<sub>7</sub>O<sub>2</sub></i>	<i>C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O</i>	<i>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub></i>	<i>C<sub>3</sub>H<sub>9</sub></i>	<i>C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub></i>

A fórmula molecular  $C_{21}H_{24}O_3$  foi confirmada através do espectro de massas (Fig. 51, pág. 68), que mostrou o pico do íon molecular  $[M^+]$  em  $m/z$  324 Daltons.

O espectro de RMN  $^1H$  [500 MHz,  $CDCl_3$ ] (Fig. 40, pág. 62), apresentou alguns sinais semelhantes aos sinais que foram verificados no espectro de RMN  $^1H$  da substância CPH-1 e CPH-2, como, por exemplo, o simpleto em  $\delta_H$  6,93 (H-2/H-3) com integração para dois hidrogênios, e três sinais na região de aromático referentes a acoplamentos *orto* e *meta* de hidrogênios posicionados em  $\delta_H$  7,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, H-8), 7,86 (d,  $J = 1,0$  Hz, H-5) e 7,55 (dd,  $J = 8,0$  e  $1,0$  Hz, H-7), sinais característicos de um núcleo quinônico. No espectro foram verificados, dois simpletos localizados na região de alcanos, referentes a dois grupos metilas ligados a carbonos não-hidrogenados com sinais em  $\delta_H$  0,91 (H-18) e 1,31 (H-19), um simpleto largo bem desprotegido associado ao hidrogênio metínico ligado a carbono oxigenado em  $\delta_H$  3,04 (s, H-13) e um duplete em  $\delta_H$  0,83 ( $J = 6,8$  Hz, H-17) correspondente a um grupo metila ligado a carbono metínico. Na expansão do espectro de RMN  $^1H$  (Fig. 41, pág. 63) foi possível visualizar melhor os sinais referentes a hidrogênios metínicos e metilênicos em  $\delta_H$  2,85 (td,  $J = 13,0$  e  $5,9$  Hz, H-9a), 2,62 (td,  $J = 13,0$  e  $3,5$  Hz, H-9b), 1,80 e 1,67 (m, H-10a/H-10b), 2,02 e 1,77 (m, H-14a/H-14b) e 1,42 e 1,14 (m, H-15a/H-15b).

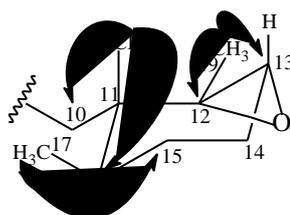
Através do espectro bidimensional de correlação heteronuclear HSQC (Fig. 44, pág. 64) verificou-se as correlações a uma ligação, de todos os sinais de hidrogênio aos seus respectivos carbonos, conforme os dados contidos na Tabela 10. Através deste experimento foi possível confirmar os hidrogênios metilênicos em C-9, C-10, C-14 e C-15, assim como o hidrogênio metínico em C-13.

O espectro  $^1H$ ,  $^1H$  – COSY (Fig. 49, pág. 67), mostrou correlações entre os hidrogênios H-8 e H-7 pertencentes ao anel quinônico e os hidrogênios metilênicos, já discutidos em determinações anteriores, assim como o acoplamento axial-equatorial entre os hidrogênios em  $\delta_H$  3,04 (s, H-13) e  $\delta_H$  2,02 (m, H-14), confirmando a posição do hidrogênio oxi-metínico na estrutura, (subestrutura **I**), (Fig. 50, pág. 67).

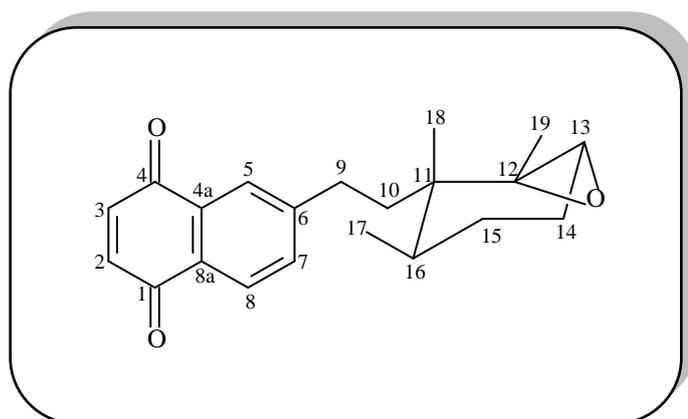


I

O espectro bidimensional de correlação heteronuclear, a duas ( $^2J_{CH}$ ) e a três ligações ( $^3J_{CH}$ ), HMBC (Fig. 46, pág. 65) possibilitou confirmar as possíveis atribuições dos deslocamentos químicos de carbono. Através deste experimento foram verificadas algumas correlações já observadas na determinação de CPH-1, como as correlações entre hidrogênios metínicos H-5, H-7 e H-8 e as carbonilas em C-4 e C-1, característico do anel quinônico e dos hidrogênios metilênicos (2H-9) com os carbonos C-5, C-6 e C-7. Correlações a longa distância entre o sinal de hidrogênio em  $\delta_H$  0,83 (H-17) com os carbonos em  $\delta_C$  24,2 (C-15) e 33,6 (C-16), do sinal em  $\delta_H$  0,91 (H-18) com os carbonos  $\delta_C$  39,2 (C-10), e 33,6 (C-16) e do sinal de hidrogênio em  $\delta_H$  1,31 (H-19) com os carbonos em  $\delta_C$  62,5 (C-12) e 62,6 (C-13) (subestrutura **II**), confirmaram as posições dos três grupos metilas e da função epóxido na estrutura (Fig. 47, pág. 66). Além das correlações descritas, o espectro exibiu outras correlações cujos dados encontram-se disponíveis na Tabela 11.

**II**

Através das informações discutidas, e comparação com os dados de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$  registrados na literatura, pode-se concluir que CPH-3 também trata-se de uma naftoquinona terpênicamente chamada cordiaquinona E isolada previamente de *Cordia linnae*. Assim como para a substância CPH-1, o experimento de HSQC foi utilizado para atribuir com segurança os deslocamentos químicos dos carbonos C-5 e C-8, os quais também podiam ser permutados segundo a literatura (IOSET *et al.*, 1998). Estudos disponíveis na literatura relatam que o composto apresenta atividade antifúngica contra *Cladosporium cucumerinum* e *Candida albicans*, e atividade larvicida contra o inseto *Aedes aegypti*. A atividade citotóxica do mesmo também foi testada frente a quatro linhagens de células cancerígenas, com resultados disponíveis na (Tabela 31, pág. 138).



**6-[10-(11, 12, 16-trimetil-12,13-epoxiciclohexil)etil]-1,4-naftalenodiona**

**Tabela 10** – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de CPH-3

C	HSQC*		HSQC ** Lit	
	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_C$	$\delta_H$
1	185,4	-	185,2	-
2	138,9	6,93 (s)	138,7	6,93 (s)
3	138,6	6,93 (s)	138,4	6,93 (s)
4	184,9	-	184,7	-
4a	132,1	-	132,0	-
5	125,9	7,86 (d, $J = 1,0$ )	126,8***	7,86 (d, $J = 1,8$ )
6	150,0	-	149,8	-
7	133,9	7,55 (dd; $J = 8,0$ e $1,0$ )	133,7	7,54 (dd; $J = 8,0$ e $1,7$ )
8	127,0	7,98 (d; $J = 8,0$ )	125,8***	7,99 (d; $J = 7,8$ )
8a	130,1	-	130,0	-
9	31,8	2,85 (td, $J = 13,0$ e $5,9$ ) 2,62 (td, $J = 13,0$ e $3,5$ )	31,6	2,85 (td, $J = 12,7$ e $3,4$ ) 2,62 (td, $J = 12,7$ e $3,4$ )
10	39,2	1,80 (m)/1,67 (m)	39,0	1,78 (m)/1,66 (m)
11	38,9	-	38,8	-
12	62,5	-	62,4	-
13	62,6	3,04 (sl)	62,4	3,03 (sl)
14	25,9	2,02 (m)/1,77 (m)	25,7	2,02 (m)/1,72 (m)
15	24,2	1,42 (m)/1,14 (m)	24,1	1,42 (m)/1,13(m)
16	33,6	1,52 (m)	33,4	1,52 (m)
17	16,1	0,83 (d, $J=6,8$ )	15,9	0,83 (d, $J = 6,8$ )
18	18,1	0,91 (s)	17,9	0,91 (s)
19	21,0	1,31 (s)	20,8	1,31 (s)

Deslocamentos químicos ( $\delta_C$  e  $\delta_H$ ) em ppm e constante de acoplamento ( $J$ ) em Hz

\*Dados de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )

\*\* Dados de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ), (IOSET *et al.*, 1998).

\*\*\*Valores que foram permutados, (IOSET *et al.*, 1998).

**Tabela 11** – Correlações a longa distância  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC ( $\text{CDCl}_3$ ) de CPH-3

<i>C</i>	<i>HMBC</i>			
	$\delta_C$	$\delta_H$	$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$
1	185,4	6,93 (s); 0,91 (s)	H-2	H-3, H-18
2	138,9	-	-	-
3	138,6	-	-	-
4	184,9	6,93 (s); 7,86 (d)	H-3	H-2, H-5
4a	132,1	6,93 (s); 7,98 (d)	-	H-3, H-8
5	125,9	2,62 (td); 2,85 (td); 7,55(dd)	-	H-7, 2H-9
6	150,0	2,62 (td) ); 2,85 (td); 7,98 (d)	2H-9	H-8
7	133,9	2,62 (td); 2,85 (td); 7,86 (d)	-	H-5; 2H-9
8	127,0	-	-	-
8a	130,1	6,93 (s); 7,55 (dd); 7,86 (d)	-	H-2, H-5, H-7
9	31,8	1,80 (m); 1,67 (m)	2H-10	-
10	39,2	0,91 (s); 2,62 (td); 2,85 (td)	2H-9	3H-18
11	38,9	0,91 (s); 1,31 (s); 1,67 (m)	2H-10, 3H-18	2H-9, 3H-17, 2H-19
		1,80 (m); 2,62 (td); 2,85 (td)	-	-
12	62,5	0,91 (s); 1,31(s); 1,67 (m)	3H-19	2H-10, 3H-18
		1,80 (m)	-	-
13	62,3	1,31 (s)	-	3H-19
14	25,9	3,04 (sl); 1,42 (m)	H-13, H-15	-
15	24,2	0,83 (d); 1,77(m); 3,04 (sl)	H-14, H-13	3H-17
16	33,6	0,83 (d); 0,91 (s); 1,14(m);	H-15, 3H-17	2H-10, 3H-18,
		1,67(m); 1,80 (m)	-	-
17	16,1	-	-	-
18	18,1	1,67 (m); 1,80 (m)	-	2H-10
19	21,0	-	-	-

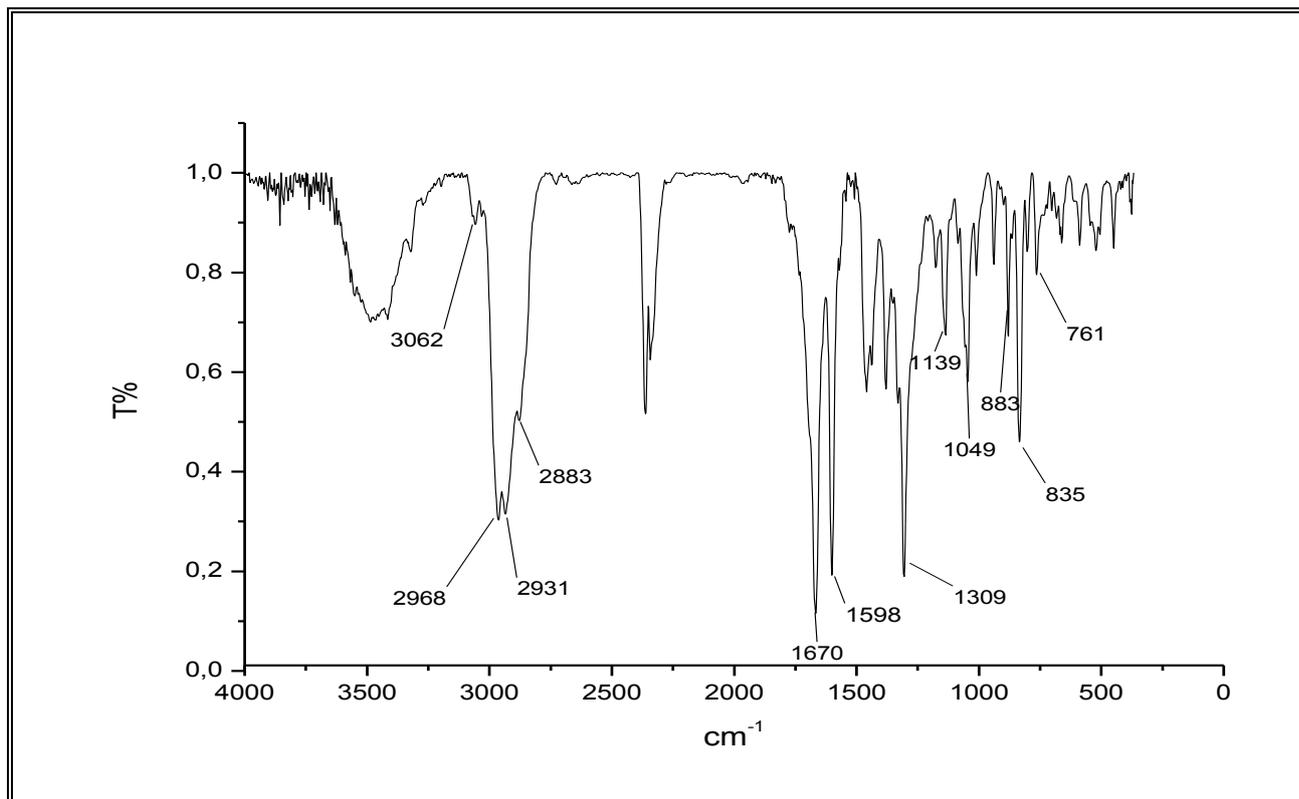


Figura 39 – Espectro na região de infravermelho de CPH-3

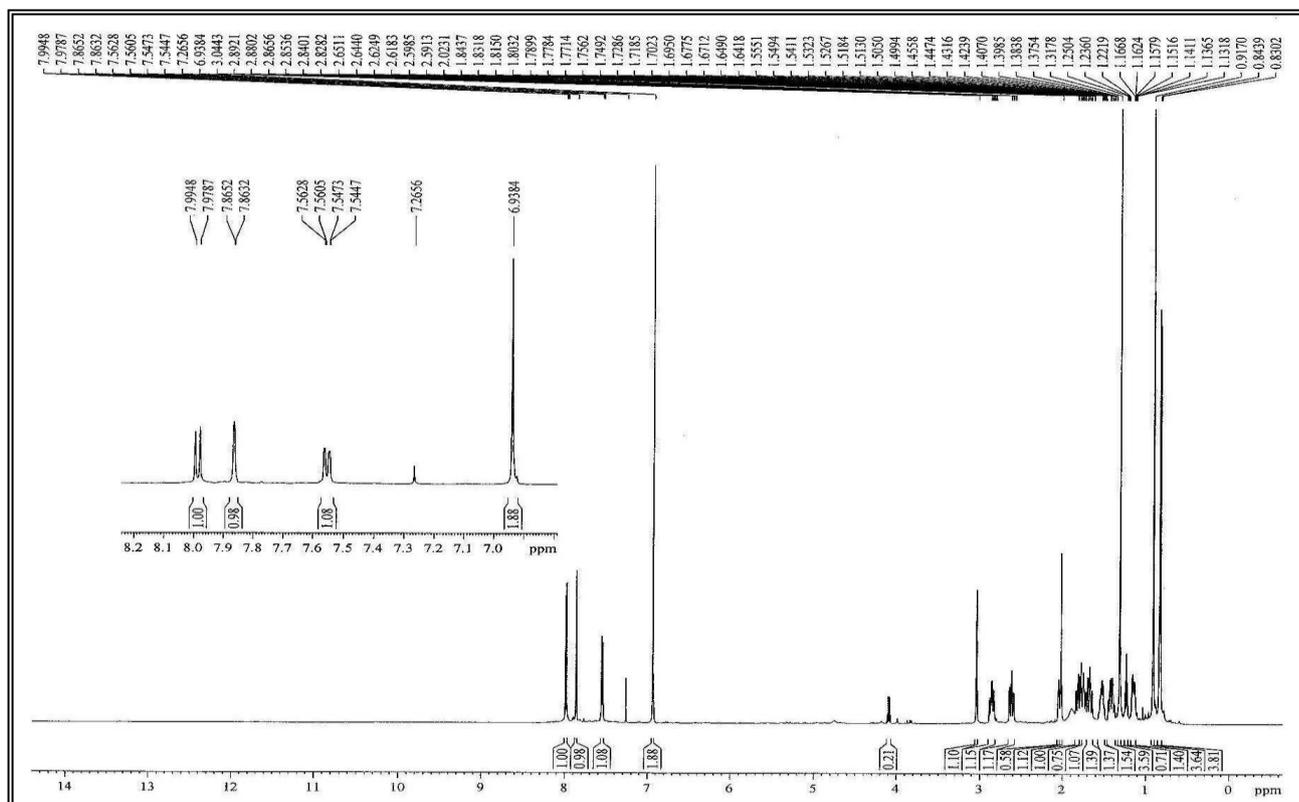


Figura 40 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H [500 MHz, CDCl<sub>3</sub>] de CPH-3



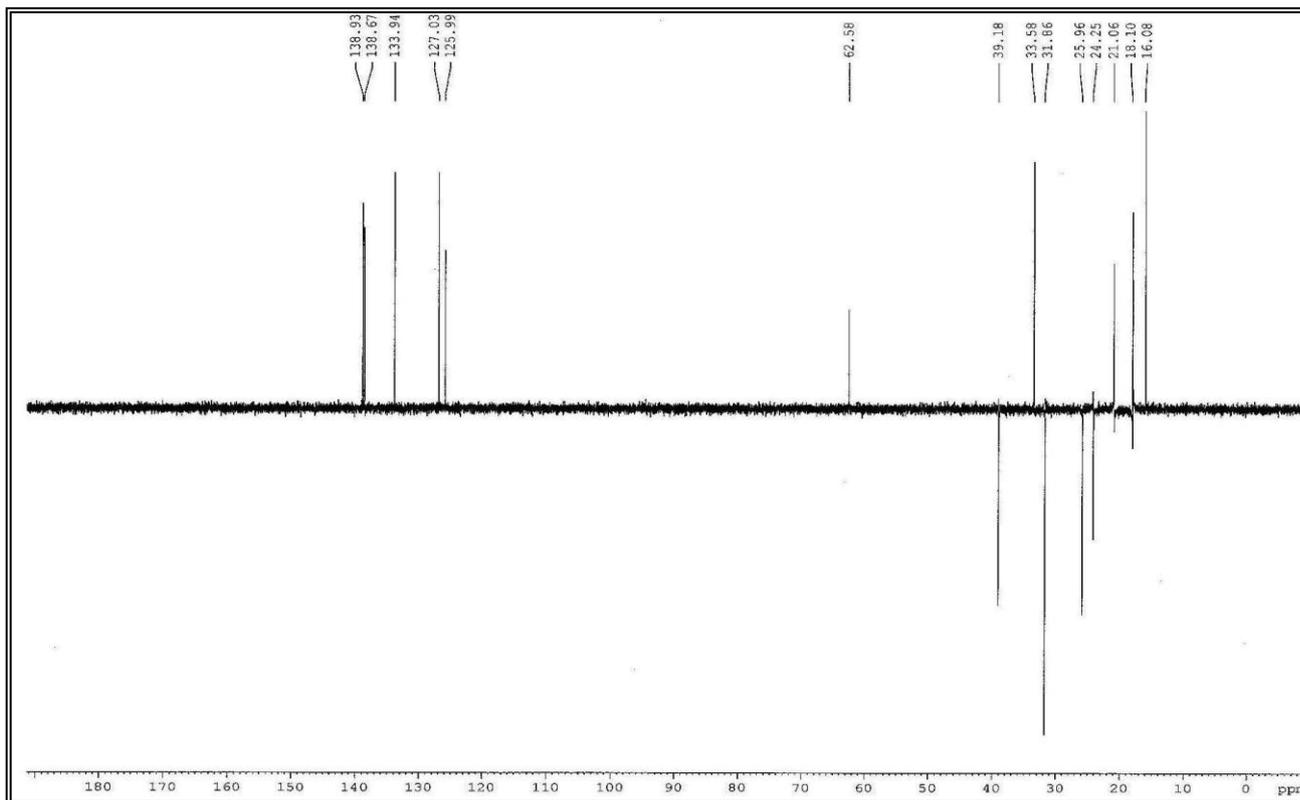


Figura 43 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT 135° [125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-3

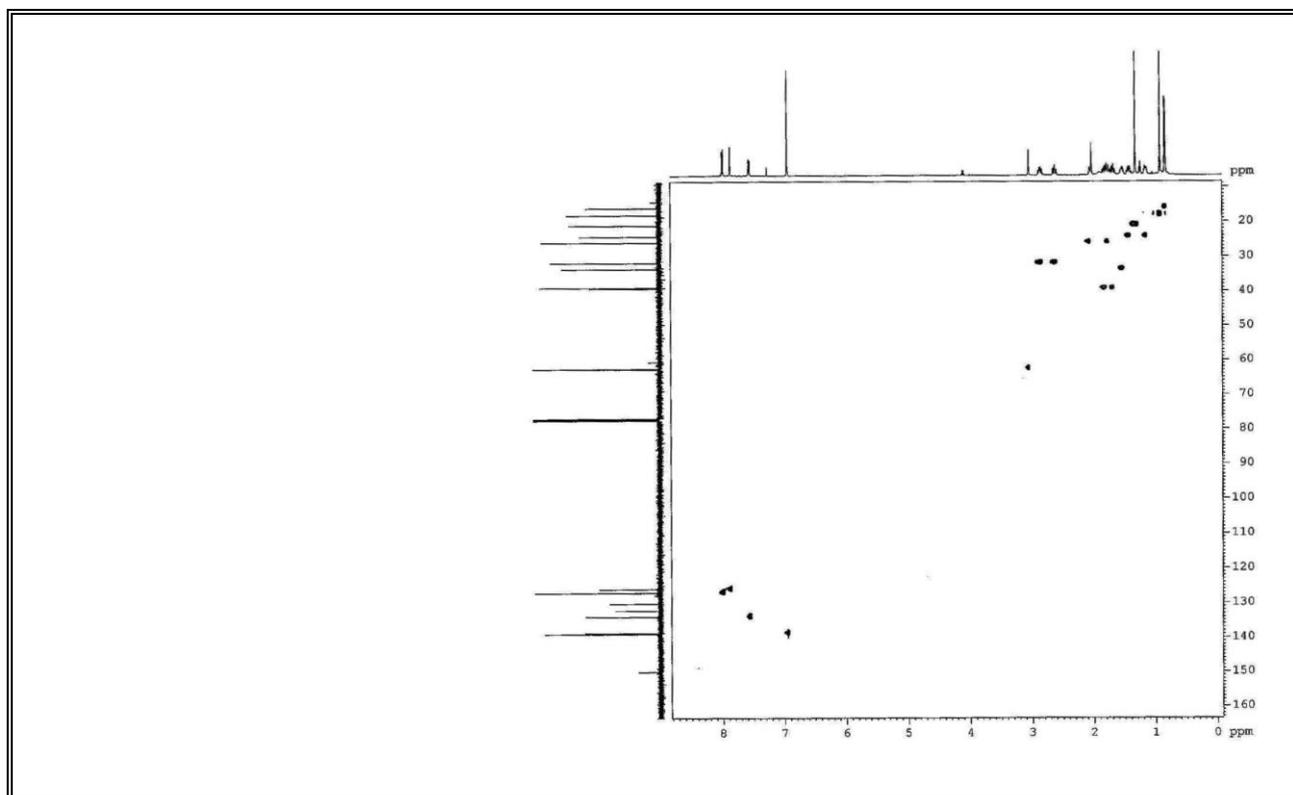
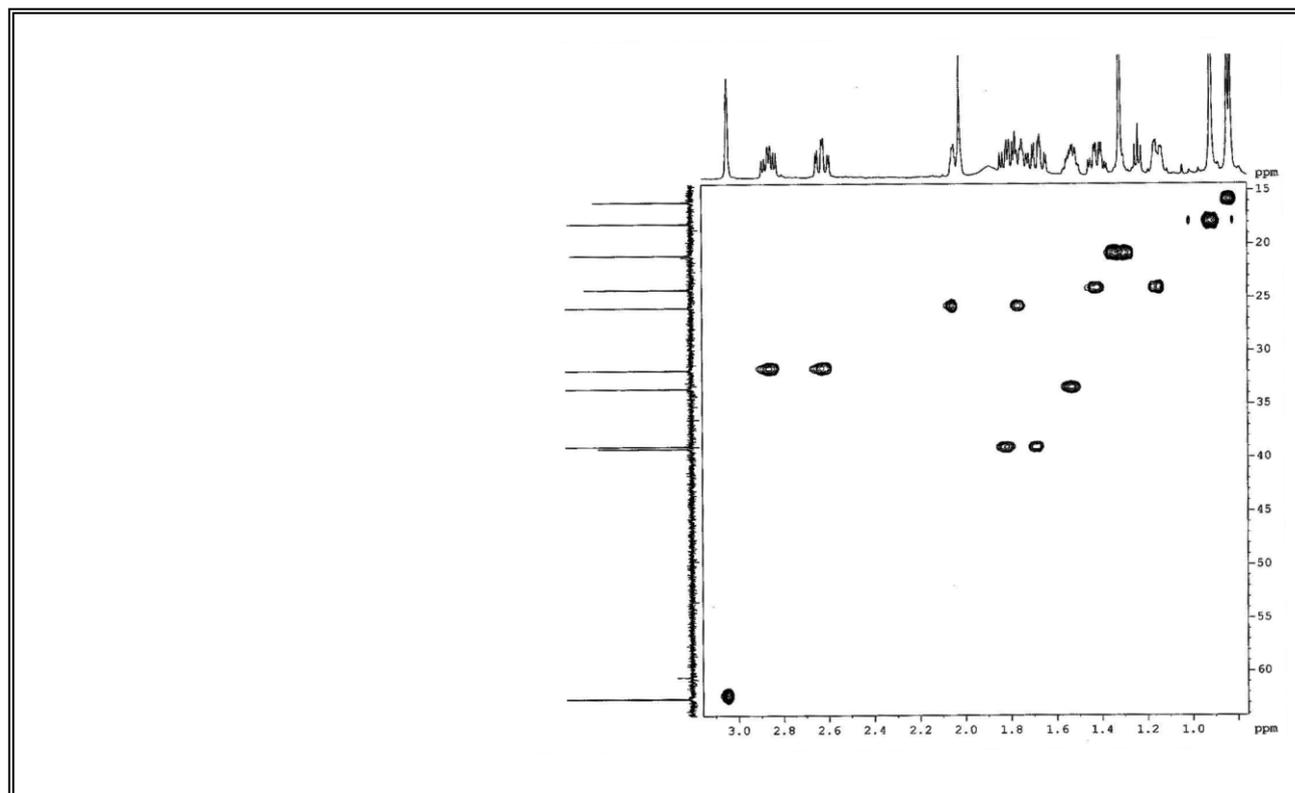
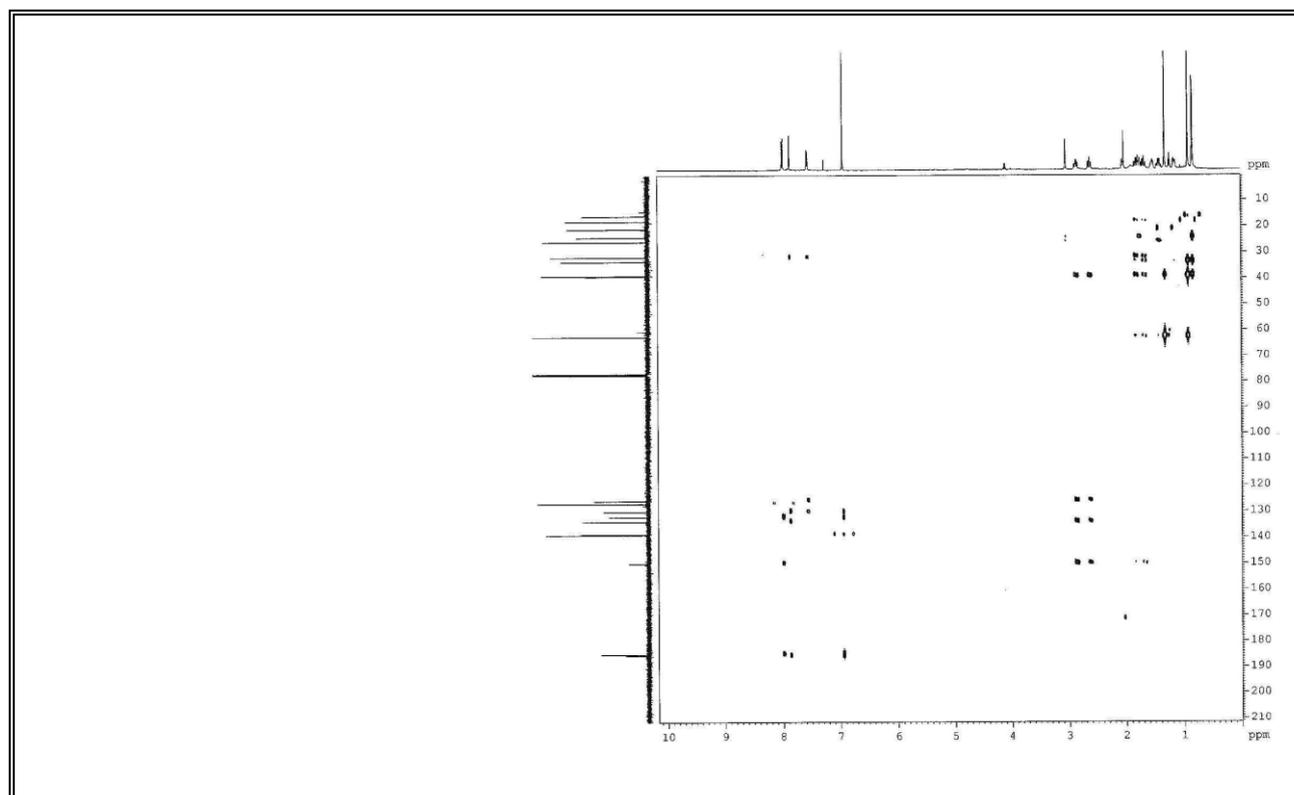


Figura 44 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HSQC [500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-3



**Figura 45** – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HSQC de CPH-3



**Figura 46** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC [500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-3

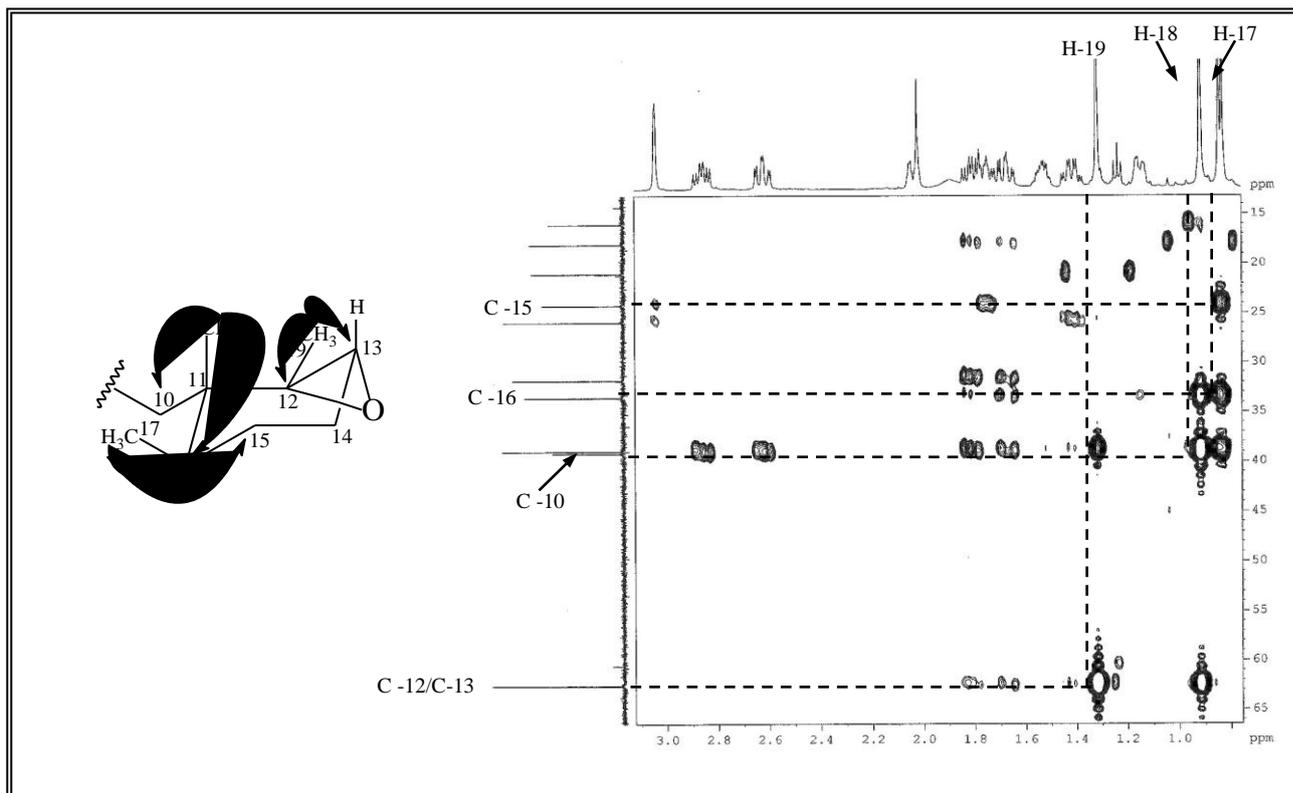


Figura 47 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC de CPH-3

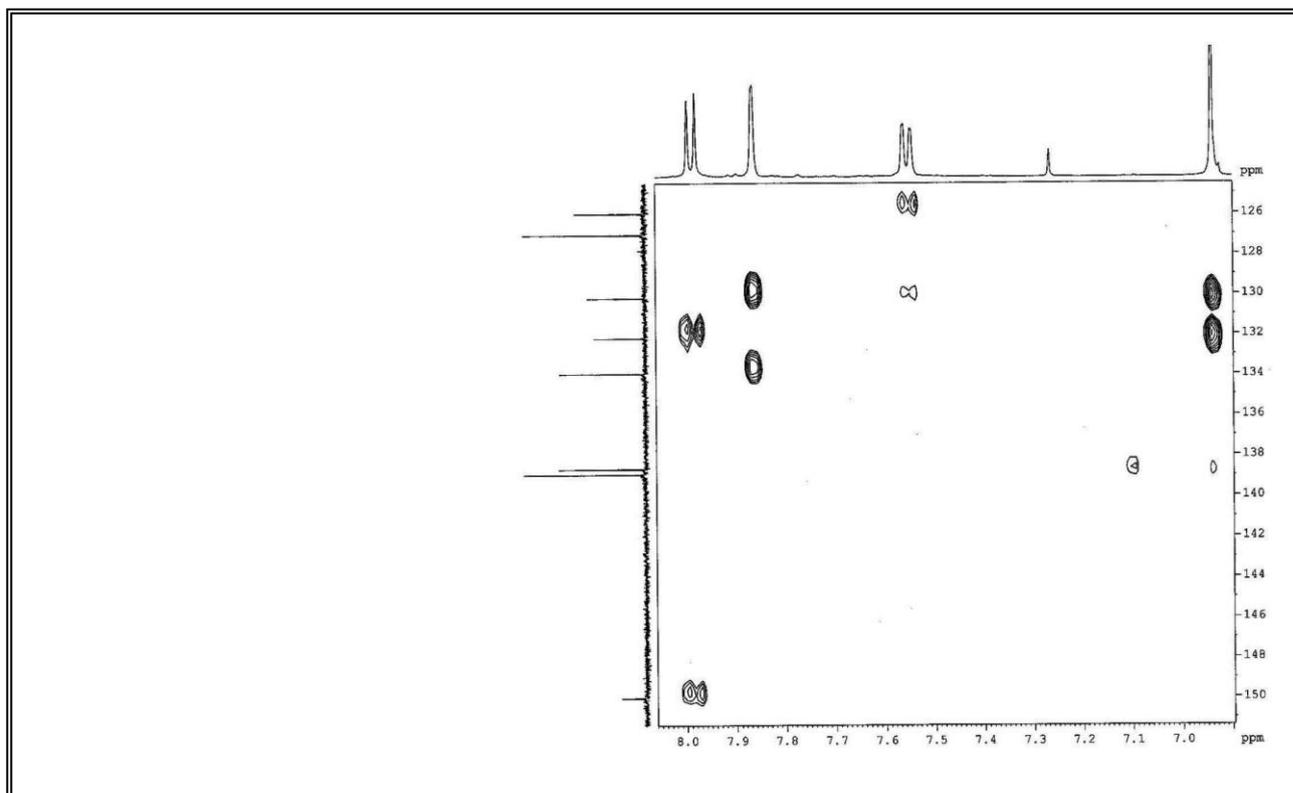
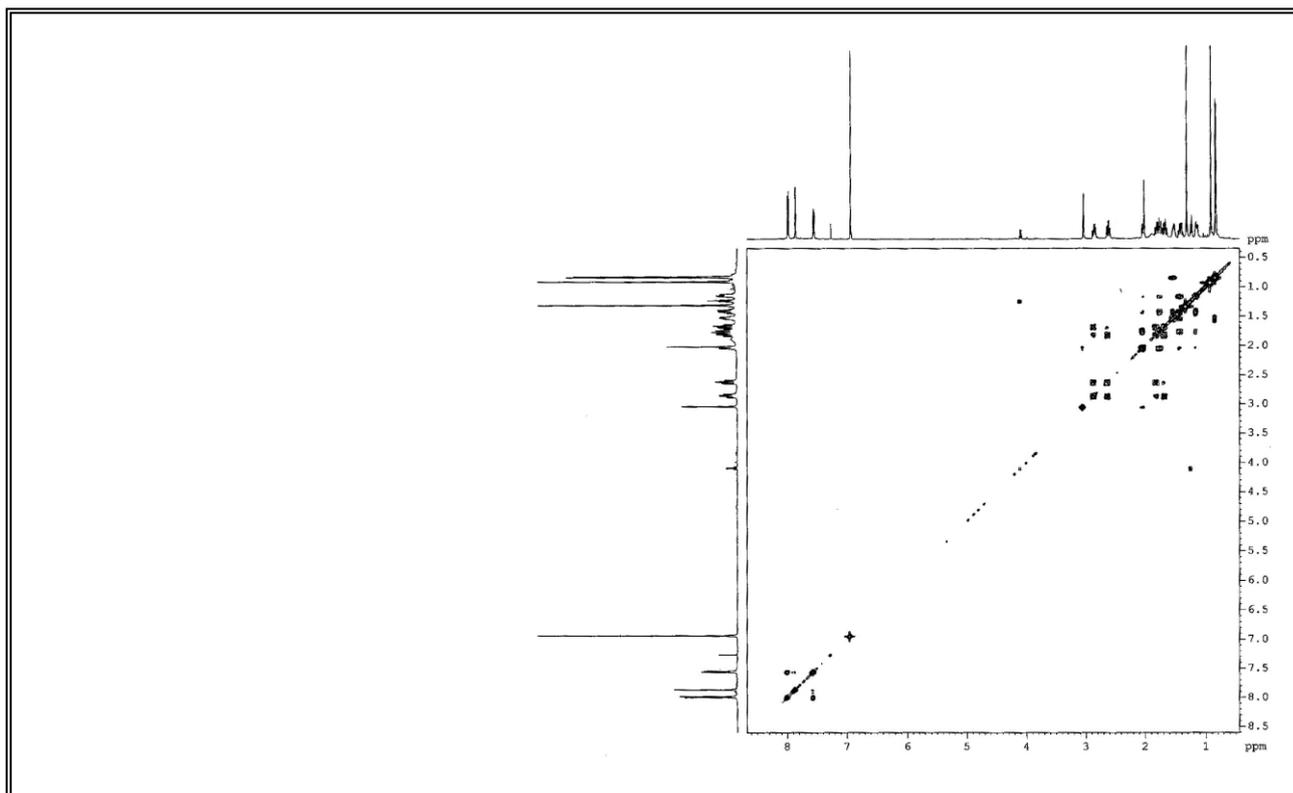
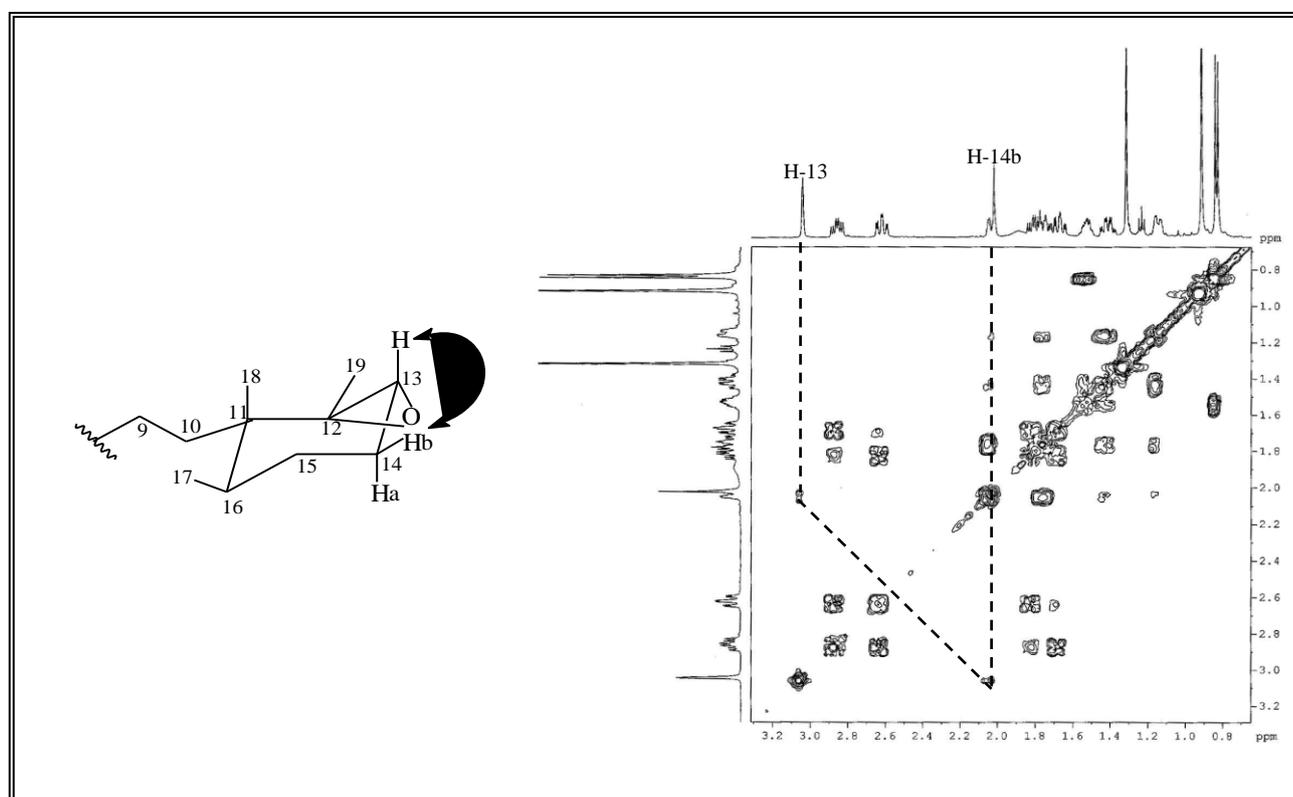


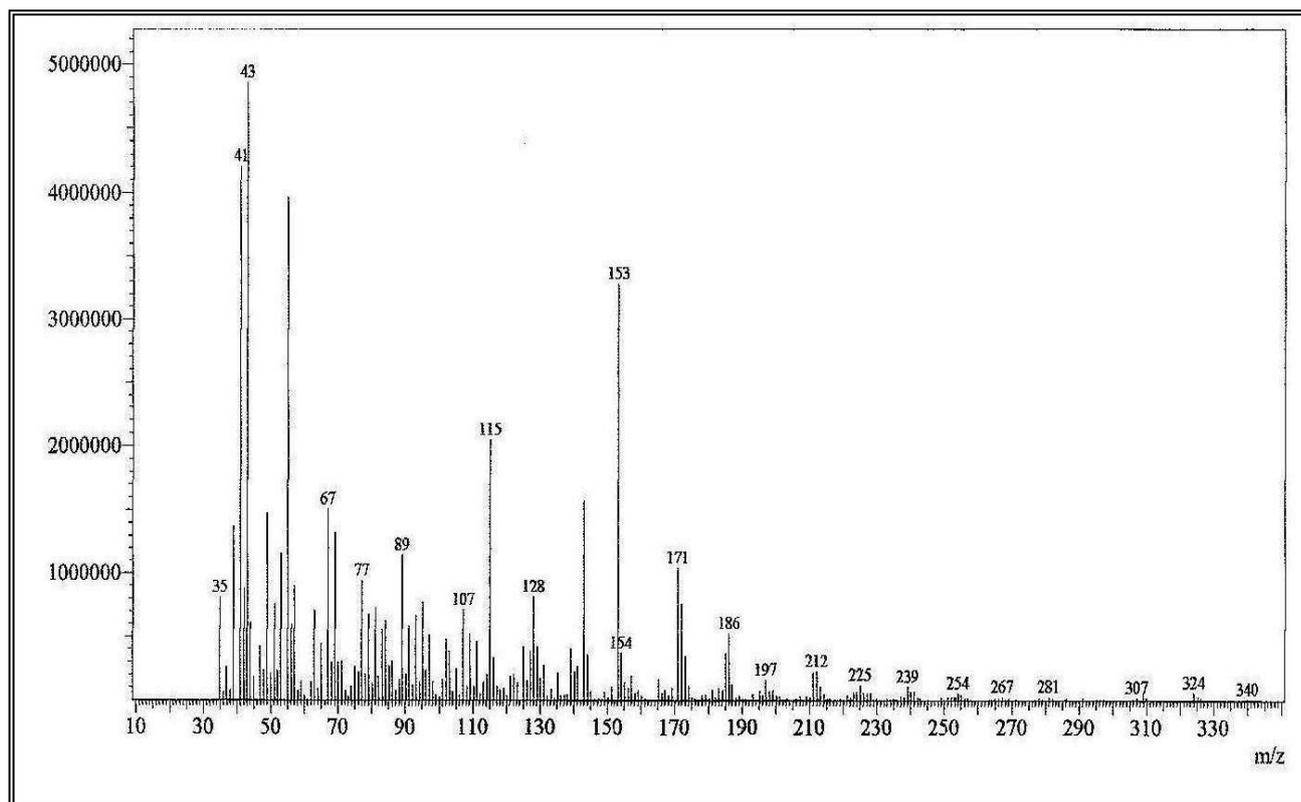
Figura 48 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC de CPH-3



**Figura 49** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  – COSY [500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPH-3



**Figura 50** – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  – COSY de CPH-3



**Figura 51** – Espectro de massa de CPH-3

#### 4.1.4 – Determinação estrutural de CPH-4

Após sucessivos fracionamentos cromatográficos do extrato hexânico das raízes de *C. polycephala* incluindo colunas cromatográficas sobre gel de sílica, 35,6 mg de uma mistura de naftoquinonas foi isolado na forma de uma resina amarela, as quais foram denominadas de CPH-4, (item. 5.4.7, pág. 149; Fluxograma. 03, pág. 151).

O espectro de absorção na região do infravermelho (Fig. 52, pág. 75), apresentou absorção em  $3072\text{ cm}^{-1}$ , referente à deformação axial da ligação C-H de aromático, absorções em  $2921$  e  $2850\text{ cm}^{-1}$  associada à deformação axial da ligação C-H de metilenos e metilas, uma banda em  $1668\text{ cm}^{-1}$  referente a vibrações de deformação axial de carbonilas de quinona, uma absorção em  $1712\text{ cm}^{-1}$  relacionado à ligação C=O de éster  $\alpha, \beta$  insaturado, assim como uma banda em  $1230\text{ cm}^{-1}$  relativa à deformação axial de C(=O)-O de acetato. (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005) e (PAVIA *et al*, 2001).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] (Fig. 55, pág. 76), exibiu uma série de linhas espectrais, muitas das quais apareceram em duplicata, levando a crer que CPH-4 tratava-se de uma mistura de duas naftoquinonas de estruturas semelhantes. Entre os sinais de carbonos observaram-se duas carbonilas pertencentes ao anel quinônico em  $\delta_{\text{C}}$  186,3 (C-4) e 185,8 (C-1), além de duas carbonilas de éster em  $\delta_{\text{C}}$  168,0 e 166,7. Também foram observados sinais para dois carbonos exo-metilênicos em  $\delta_{\text{C}}$  111,0 e 110,6, além de sinais em  $\delta_{\text{C}}$  78,8 e 77,9 inferidos para dois carbonos oxi-metínicos. Análise comparativa entre os espectros RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD e  $^{13}\text{C}$ -DEPT  $135^\circ$  (Fig. 56, pág. 77), levando em consideração a intensidade dos sinais, permitiu construir as Tabelas 12 e 13 (pág. 70).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  [500 MHz,  $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] (Fig. 53, pág. 75), apresentou quatro sinais na região de aromáticos, um simpleto intenso em  $\delta_{\text{H}}$  7,00 referentes a hidrogênios do núcleo quinóide (H-2/H-3) e três sinais típicos de um sistema AMX em  $\delta_{\text{H}}$  7,86 (d,  $J = 1,5$  Hz, H-5), 7,96 (dd,  $J = 8,0$  e  $2,0$  Hz, H-7) e 7,71 (d,  $J = 8,0$  Hz, H-8), permitindo inferir que CPH-4 tratava-se de uma naftoquinona com o mesmo padrão de substituição das anteriores. Mostrou sinais referentes a hidrogênios olefínicos em  $\delta_{\text{H}}$  4,78 e 5,00 (sl, H-17a / H-17b) correspondente a uma dupla ligação exocíclica, assim como dois sinais para dupletos de dupletos em  $\delta_{\text{H}}$  4,67 ( $J = 4,0$  e  $8,0$  Hz, H-13A) e 4,70 ( $J = 4,0$  e  $8,0$  Hz, H-13B) relacionados a hidrogênios metínicos oxigenados. Na região de carbonos metílicos foram observados sete simpletos com sinais em  $\delta_{\text{H}}$  2,13, 1,87 (H-23, H-24 A), 1,79 (H-24 B), 0,95, 0,83 (H-18, H-19 B) e 0,97, 0,87 (H-18, H-19 A), além de um duplete em 1,74 (H-23B,  $J = 6,0$  Hz) sinais estes

pertencentes a duas naftoquinonas distintas cuja diferença está somente na posição de uma das metilas do grupo ligado ao ciclohexil.

**Tabela 12** – Padrão de hidrogenação determinado através de análise comparativa entre os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD e  $^{13}\text{C}$ -DEPT 135° de CPH-4A.

<i>C</i>	<i>CH</i>	<i>CH<sub>2</sub></i>	<i>CH<sub>3</sub></i>	<i>Fórmula molecular</i>
40,3	53,1	28,7	19,4	
131,4	77,9 (C-O)	29,4	20,6	
133,4 (C=C)	117,4 (C=C)	30,0	27,2	
148,4 (C=C)	126,9 (C=C)	36,0	27,7	
151,3 (C=C)	127,6 (C=C)	110,7 (C=C)*		
157,7 (C=C)	135,3 (C=C)			
166,7 (C=O)	139,9 (C=C)			
185,9 (C=O)	140,1 (C=C)			
186,3 (C=O)				
<i>C<sub>9</sub>O<sub>3</sub></i>	<i>C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O</i>	<i>C<sub>5</sub>H<sub>10</sub></i>	<i>C<sub>4</sub>H<sub>12</sub></i>	<i>C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub></i>

**Tabela 13** – Padrão de hidrogenação determinada através de análise comparativa entre os espectros e RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD e  $^{13}\text{C}$ -DEPT 135° de CPH-4B.

<i>C</i>	<i>CH</i>	<i>CH<sub>2</sub></i>	<i>CH<sub>3</sub></i>	<i>Fórmula molecular</i>
40,3	53,4*	28,7	12,8*	
131,4 (C=C)	78,8 (C-O)*	29,4	14,8*	
133,4 (C=C)	117,4 (C=C)	30,8*	19,4	
148,5 (C=C)*	126,9 (C=C)	36,1*	27,2	
151,4 (C=C)*	127,6 (C=C)	111,0(C=C)		
157,8 (C=C)	135,4 (C=C)*			
168,0 (C=O)*	139,9 (C=C)			
185,9 (C=O)	140,0 (C=C)			
186,3 (C=O)				
<i>C<sub>9</sub>O<sub>3</sub></i>	<i>C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O</i>	<i>C<sub>5</sub>H<sub>10</sub></i>	<i>C<sub>4</sub>H<sub>12</sub></i>	<i>C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub></i>

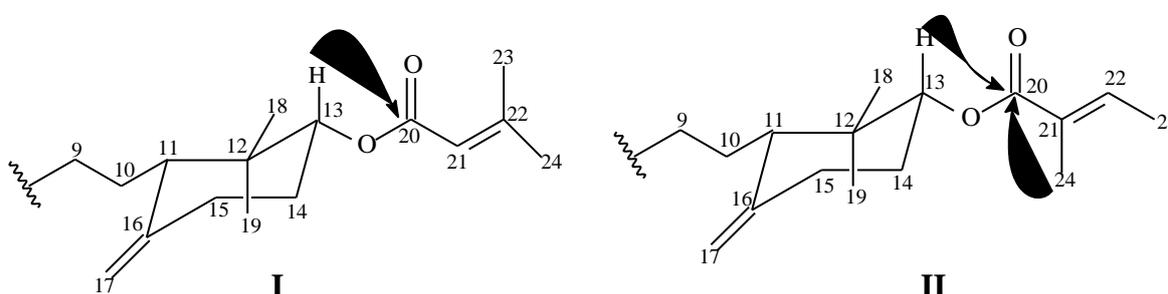
\* Deslocamentos químicos distintos, quando comparados aos valores da Tabela 12

O espectro bidimensional de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HSQC (Fig. 59, pág. 78), foi fundamental na correlação dos sinais de hidrogênios, inclusive diferenciando, em alguns casos, os sinais de RMN de cada componente da mistura. Neste experimento observaram-se as correlações dos sinais de carbonos em  $\delta_{\text{C}}$  78,8 e 77,9 com os sinais de

hidrogênios em  $\delta_H$  4,70 e 4,67 respectivamente, assim como as correlações dos hidrogênios metílicos aos seus respectivos carbonos (Tabela 14, pág. 73).

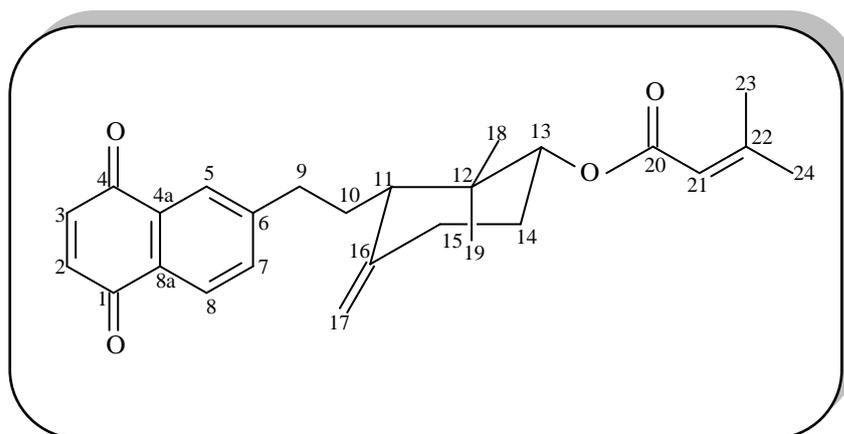
O espectro  $^1H$ ,  $^1H$  COSY (Fig. 64, pág. 81) mostrou claramente, a presença de dois sistemas de spins isolados, semelhante ao verificado na estrutura de CPH-2, entre os 2H-9 e 2H-10 e deste com H-11, bem como 2H-15 e 2H-14 e deste com H-13. Com base nestes dados foi possível deduzir que a mistura em discussão tratava-se de 1,4 naftoquinona semelhante à CPH-2, diferenciando desta apenas pela presença dos grupos metil-butenoil e tigloiloxi ligados ao C-13 cujos sinais foram confirmados pelo espectro de RMN  $^1H$ .

Através do espectro HMBC (Fig. 61, pág. 79) foi possível conferir a posição do grupo metil-butenoil em C-13, através do acoplamento entre o H-13A em  $\delta_H$  4,67 com C-20 em  $\delta_C$  166,7, como também do grupo tigloiloxi em C-13 pelo acoplamento a três ligações do H-13B em  $\delta_H$  4,70 e H-24 em  $\delta_H$  2,56 com o carbono C-20 em  $\delta_C$  168,0 informações estas que confirmou a posição do grupo funcional éster na estrutura (subestrutura I e II), (Fig.63, pág. 80). Além das correlações descritas o espectro exibiu outras correlações conforme a (Tabela 15, pág. 74)

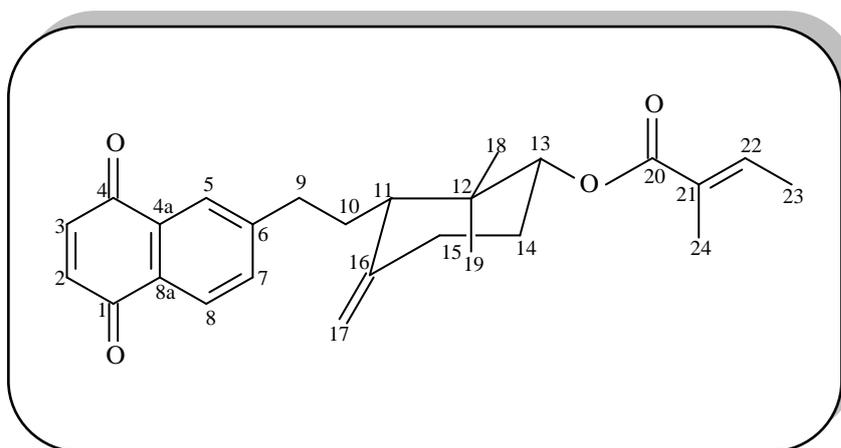


Os dados descritos anteriormente, juntamente com o espectro de massa (Fig. 66, pág. 82), obtido por impacto eletrônico a 70 eV, o qual mostrou o pico correspondente ao íon molecular  $[M^+]$  em  $m/z$  406 Daltons, confirmaram para CPH-4 a fórmula molecular  $C_{26}H_{30}O_4$ .

Com base na discussão exposta, e através da análise comparativa com dados descritos na literatura, chegou-se a conclusão que CPH-4 tratava-se de uma mistura de naftoquinonas denominadas de Cordiaquinonas N (CPH-4A) e O (CPH-4B) inéditas na literatura, onde epímero de CPH-4A (Cordiaquinona C) já havia sido isolada de *C. corymbosa* (BIEBER *et al.*, 1994). Assim como as demais naftoquinonas a mistura apresentou atividade citotóxica frente a linhagens de células tumorais, cujo resultado encontra-se descrito na (Tabela 31, 138).



**6-[10-(12, 12-dimetil-13 $\beta$ -(22-metil-21-butenoil)-16-metenil ciclohexil)etil]-1,4-naftalenodiona (CPH-4A)**



**6-[10-(12, 12-dimetil-13 $\beta$ -(tigloiloxi)-16-metenil ciclohexil)etil]-1,4-naftalenodiona (CPH-4B)**

**Tabela 14** – Deslocamentos químicos de ( $\delta$ ) de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ) de CPH-4A e CPH-4B

C	HSQC-CPH-4A		HSQC-CPH-4B		HSQC ** Lit	
	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_C$	$\delta_H$
1	185,9	-	185,9	-	184,9	-
2	139,9	7,00 (s)	139,9	7,00 (s)	138,5	6,96 (s)
3	140,1	7,00 (s)	140,1	7,00 (s)	138,8	6,96 (s)
4	186,3	-	186,3	-	185,4	-
4a	130,2	-	131,4	-	132,0	-
5	126,9	7,86 (d, $J = 1,5$ )	126,9	7,86 (d, $J = 1,5$ )	126,1	7,90 (d, $J = 1,8$ )
6	151,3	-	151,4	-	150,1	-
7	127,6	7,96 (dd, $J = 8,0$ e $2,0$ )	127,6	7,96 (dd, $J = 8,0$ e $2,0$ )	134,1***	7,55 (dd, $J = 8,0$ e $1,8$ )
8	135,3	7,71 (d; $J = 8,0$ )	135,4	7,71 (d; $J = 8,0$ )	126,7***	8,01 (d, $J = 8,0$ )
8a	133,4	-	133,4	-	134,1	-
9	36,0	2,89 (m)/2,63(m)	36,1	2,89 (m)/2,63(m)	35,0	2,88 (m)/2,55 (m)
10	28,7	1,90 – 2,20 (m)	28,7	1,90 - 2,20 (m)	27,4	2,00 a 1,84 (m)
11	53,1	1,90 – 2,20 (m)	53,4	1,90 – 2,20 (m)	51,9	2,00 a 1,84 (m)
12	40,3	-	40,3	-	39,2	-
13	77,9	4,67 (dd, $J = 4,0$ e $8,0$ )	78,8	4,70 (dd, $J = 4,0$ e $8,0$ )	-	4,70 (t, $J = 4,5$ )
14	29,4	1,87 (m)/1,63 (m)	29,4	1,87 (m)/1,63 (m)	28,7	1,86 (m)/1,65 (m)
15	30,0	2,40 (m)/2,08 (m)	30,8	2,40 (m)/2,08 (m)	30,9	2,38 (m)/2,08 (m)
16	157,8	-	157,8	-	159,7	-
17	110,6	5,00 (sl)/4,78 (sl)	111,0	5,00 (sl)/4,78(sl)	109,8	4,98 (sl)/4,72 (sl)
18	27,2	0,97 (s)	27,5	0,95 (s)	26,4	0,95 (s)
19	19,4	0,87 (s)	19,4	0,83 (s)	18,6	0,84 (s)
20	166,7	-	168,0	-	166,2	-
21	117,4	5,67 (t)	117,4	6,81 (q)	116,3	5,65 (sl)
22	148,4	-	148,5	-	146,7	-
23	20,6	2,13 (s)	14,8	1,74 (d, $J = 6,0$ )	20,2	2,16 (s)
24	27,7	1,87 (s)	12,8	1,79 (s)	27,4	1,91 (s)

Deslocamentos químicos  $\delta_C$  e  $\delta_H$  em ppm e constante de acoplamento ( $J$ ) em Hz\*\* Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), epímero do composto CPH-4A, (LOTHAR *et al.*, 1994).\*\*\* Valores permutados na literatura, (LOTHAR *et al.*, 1994).

**Tabela 15** – Correlações a longa distância  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC de CPH-4

<i>HMBC</i>					
<i>C</i>	$\delta_{\text{C}A}$	$\delta_{\text{C}B}$	$\delta_{\text{H}}$	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$
1	185,9	-	7,00 (s)	H-2	H-3
2	139,9	-	7,00 (s)	H-3	-
3	140,0	-	7,00 (s)	H-2	-
4	186,3	-	7,00 (s)	H-3	H-2
4a	131,4	-	7,00 (s); 7,86 (d)	H-5	H-3,
5	126,9	-	7,96 (dd); 2,89/2,63 (m)	-	H-7, 2H-9
6	151,3	151,4	7,96 (dd); 2,89/2,63 (m)	H-7, 2H-9	-
7	127,6	-	7,71 (d)	H-8	-
8	135,3	135,4	7,96 (dd)	H-7	-
8a	133,4	-	7,00 (s), 7,96 (dd)	-	H-2, H-7
9	36,0	36,1	1,90 – 2,20 (m)	2H-10	-
10	28,7	-	2,89/2,63 (m)	2H-9	-
11	53,1	53,4	2,89/2,63 (m); 1,90 – 2,20 (m); 2,40/2,08 (m); 0,97/0,95 (s) 0,87/0,83 (s); 4,70/4,67 (dd);	2H-10	H-9, 2H-15, 3H-18, 3H-19, H-13
12	40,3	-	4,70/4,67 (dd); 1,87/1,63 (m); 0,97/0,95 (s); 0,87/0,83 (s)	H-13; 3H-18 3H-19	2H-14 -
13	77,9	78,8	1,87/1,63 (m); 2,40/2,08 (m) 0,97/0,95 (s); 0,87/0,83(s)	2H-14	2H-15, 3H-18, 3H-19
14	29,4	-	2,40/2,08 (m)	2H-15	-
15	30,0	30,8	1,87/1,63 (m)	2H-14	
16	157,8	-	2,08 (m); 1,87 (m)	H-15	H-14
17	110,6	111,0	2,40/2,08 (m); 1,90 – 2,20 (m)	-	2H-15, H-11
18	27,2	27,5	0,87/0,83 (s); 4,70/4,67 (dd)	-	3H-19, H-13
19	19,4	-	0,97/0,95 (s); 4,70/4,67 (dd)	-	3H-18, H-13
20	166,7	168,0	4,70/4,67 (dd); 1,79 (s)	-	H-13, 3H-24
21	117,4	-	1,87 (s); 2,13 (s)	-	3H-23, 3H-24
22	148,4	148,5	-	-	-
23	20,6	14,8	1,87 (s)	-	3H-24
24	27,7	12,8	2,13 (s)	-	3H-23

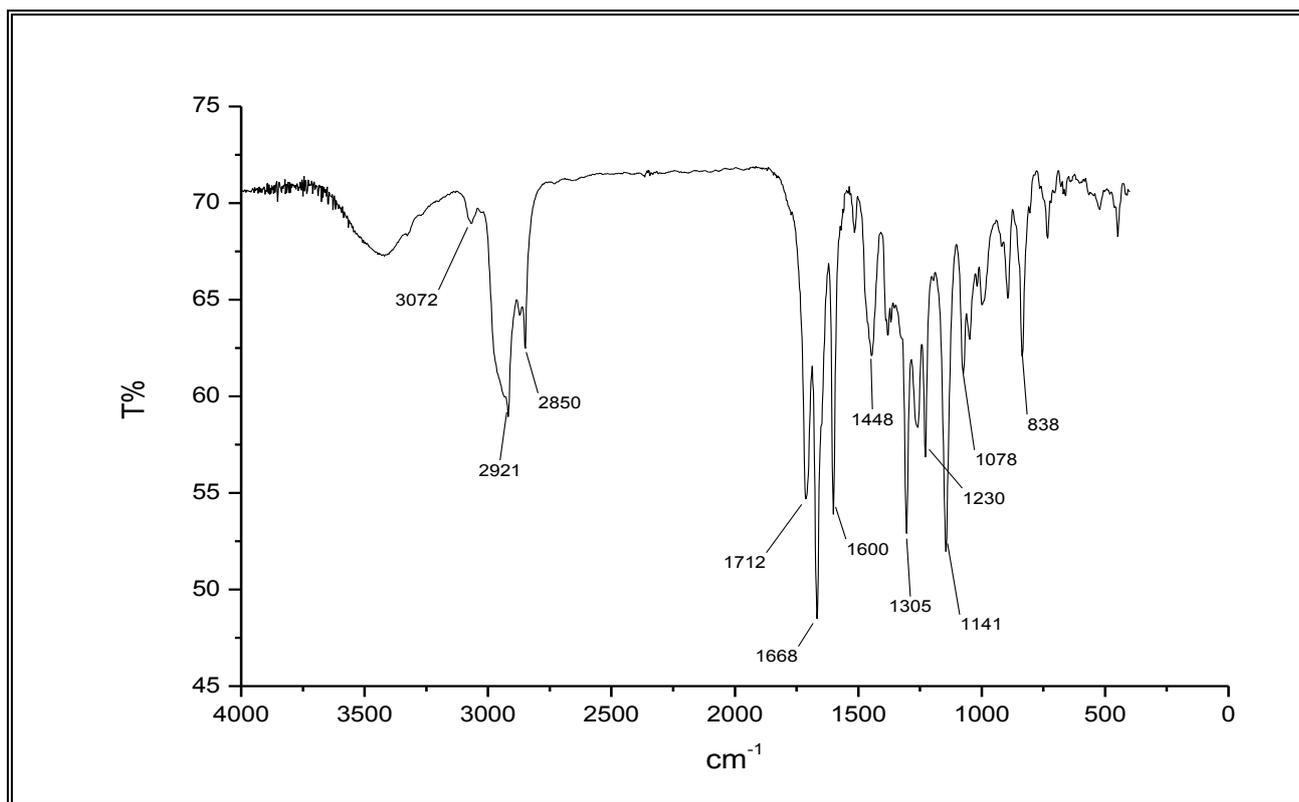


Figura 52 – Espectro na região de infravermelho de CPH-4

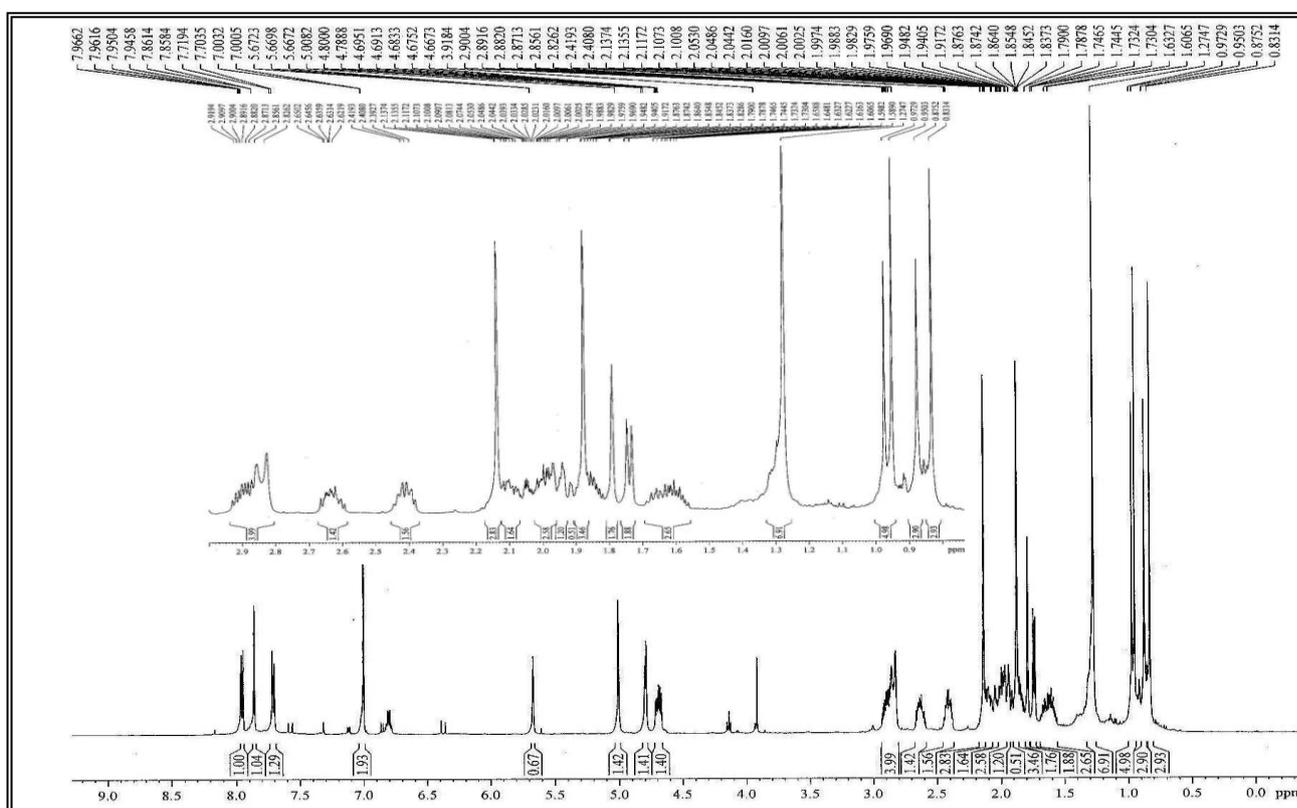


Figura 53 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  [500 MHz,  $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] de CPH-4

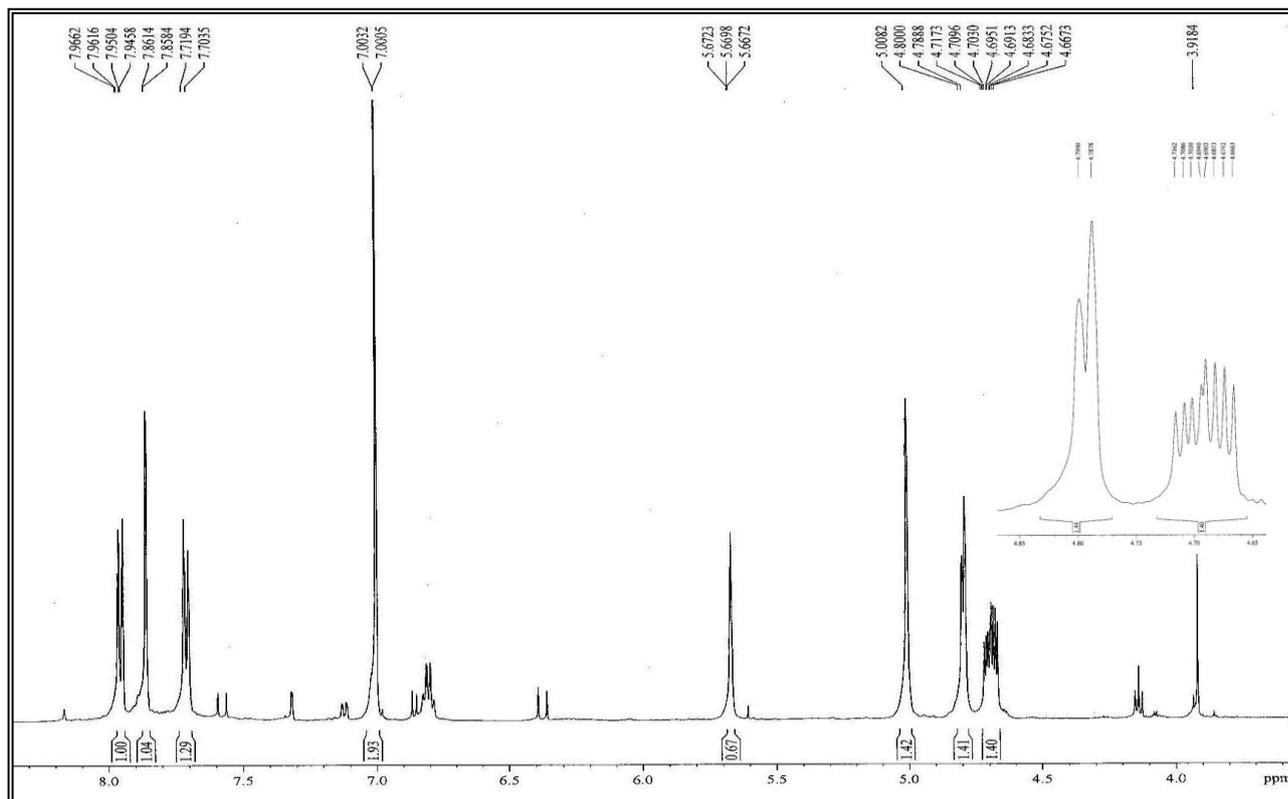


Figura 54 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de CPH-4

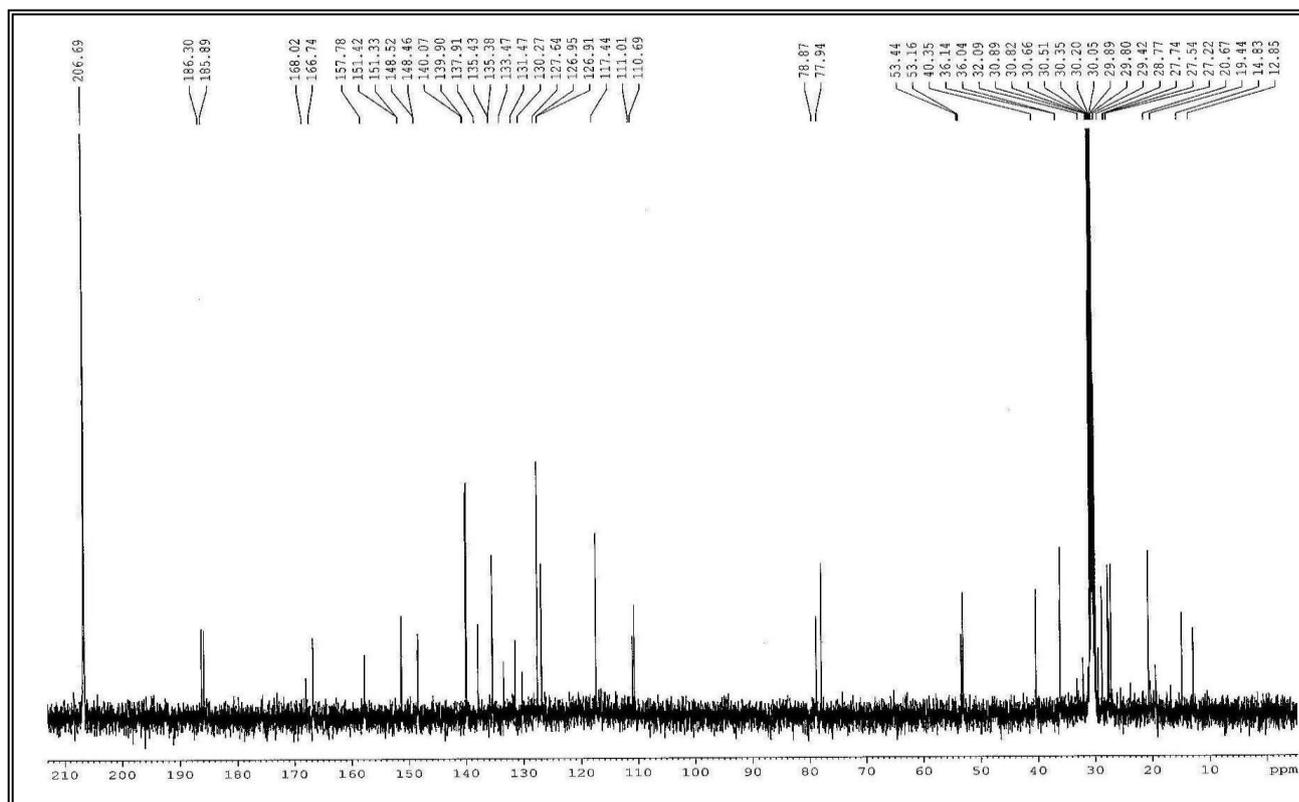


Figura 55 – Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] de CPH-4

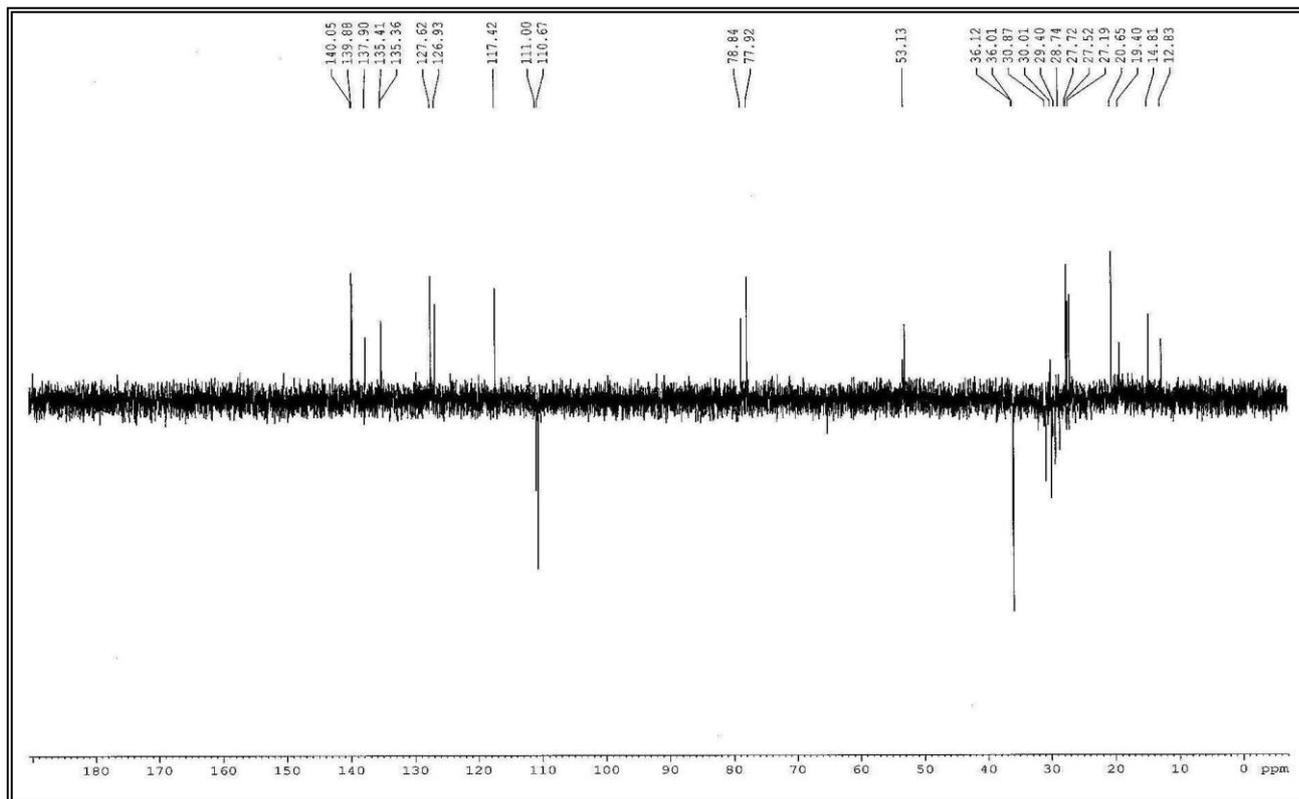


Figura 56 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT  $135^\circ$  [125MHz,  $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] de CPH-4

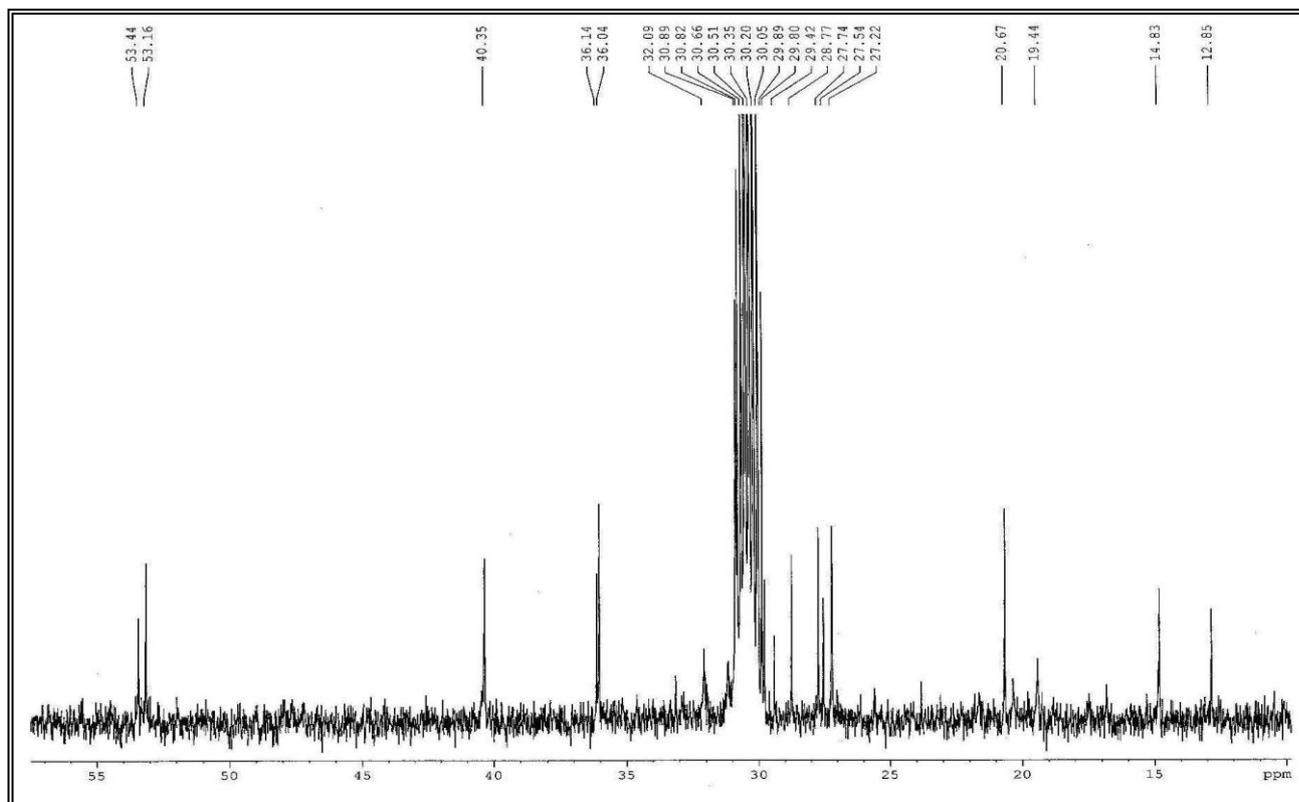


Figura 57 – Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD de CPH-4

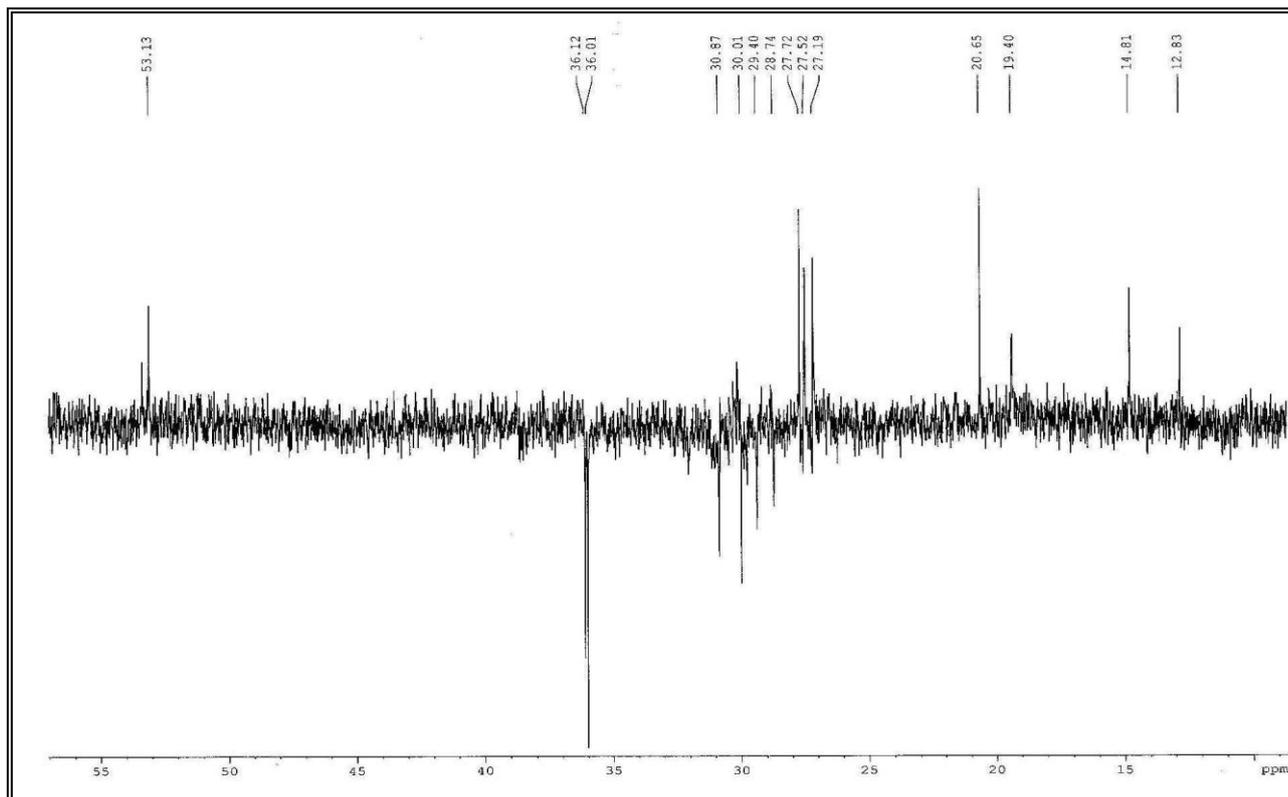


Figura 58 – Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT  $135^\circ$  [125MHz,  $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] de CPH-4

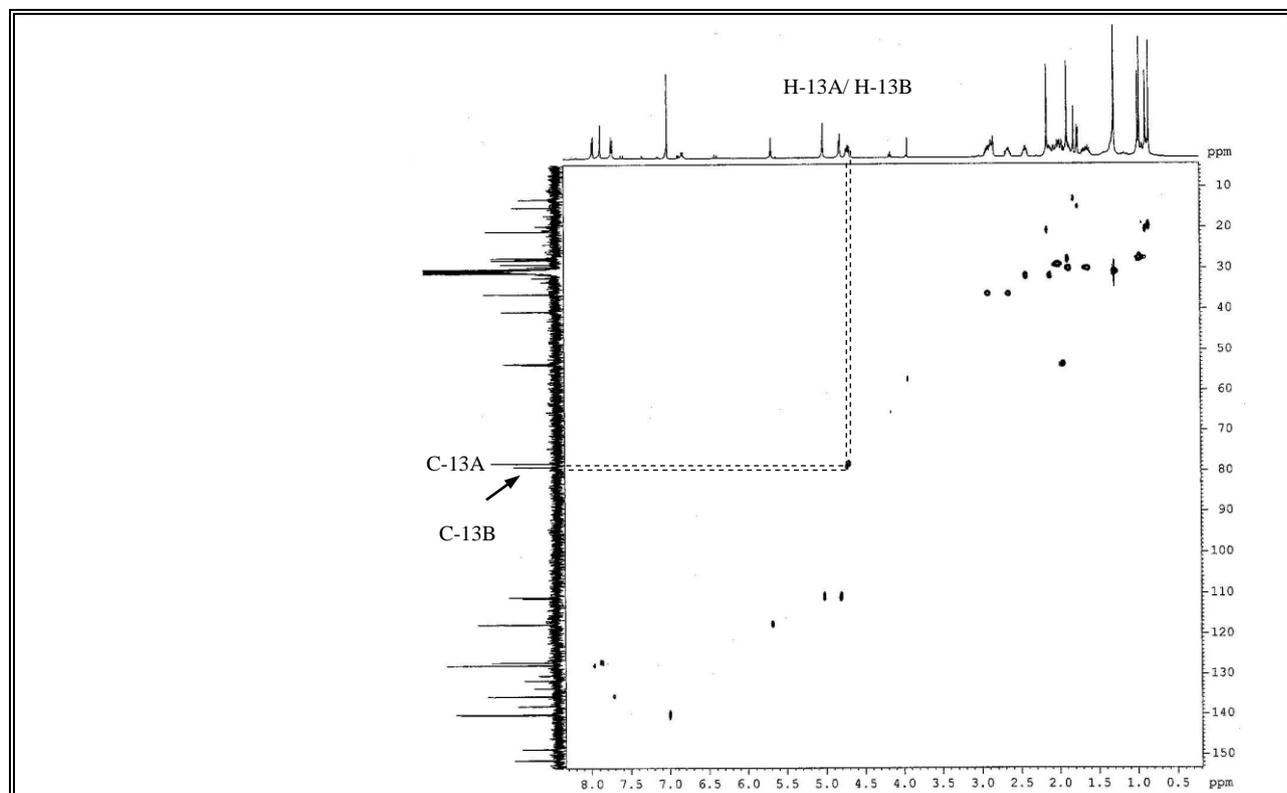
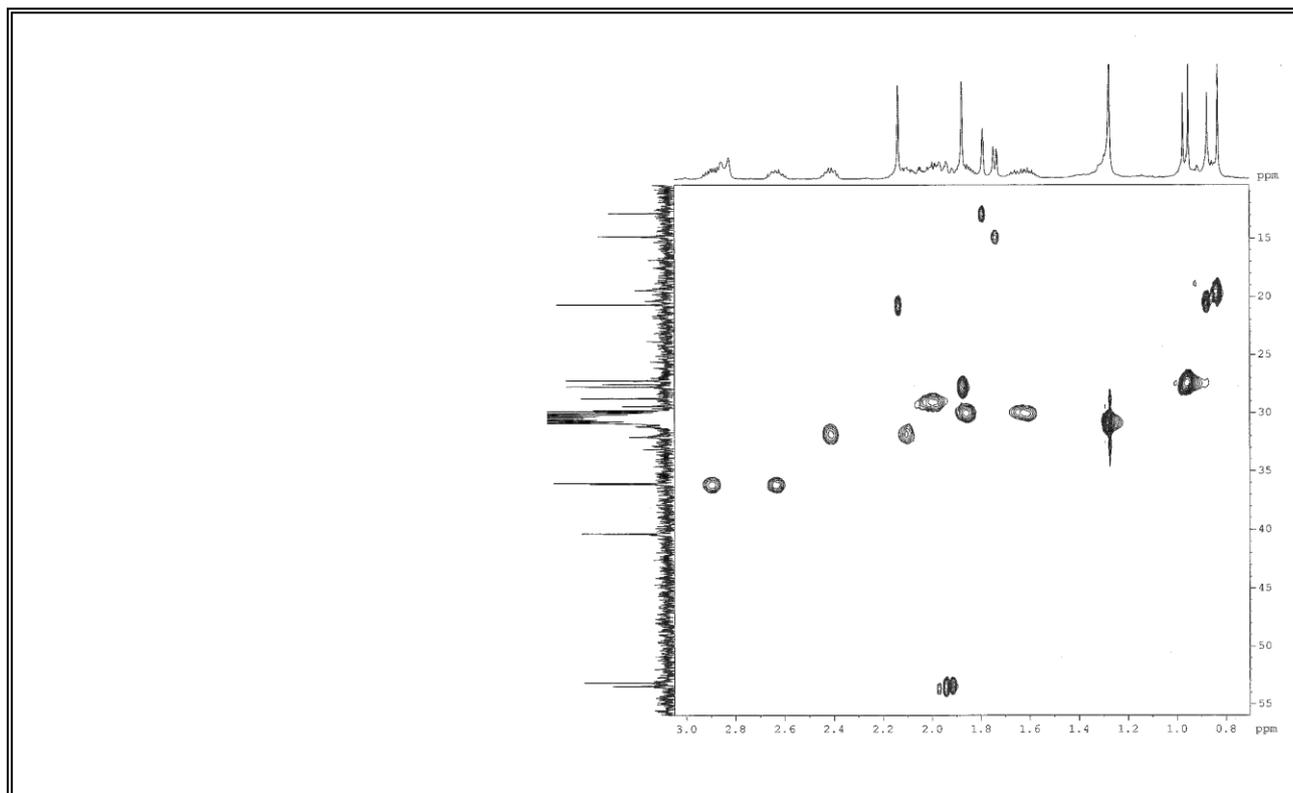
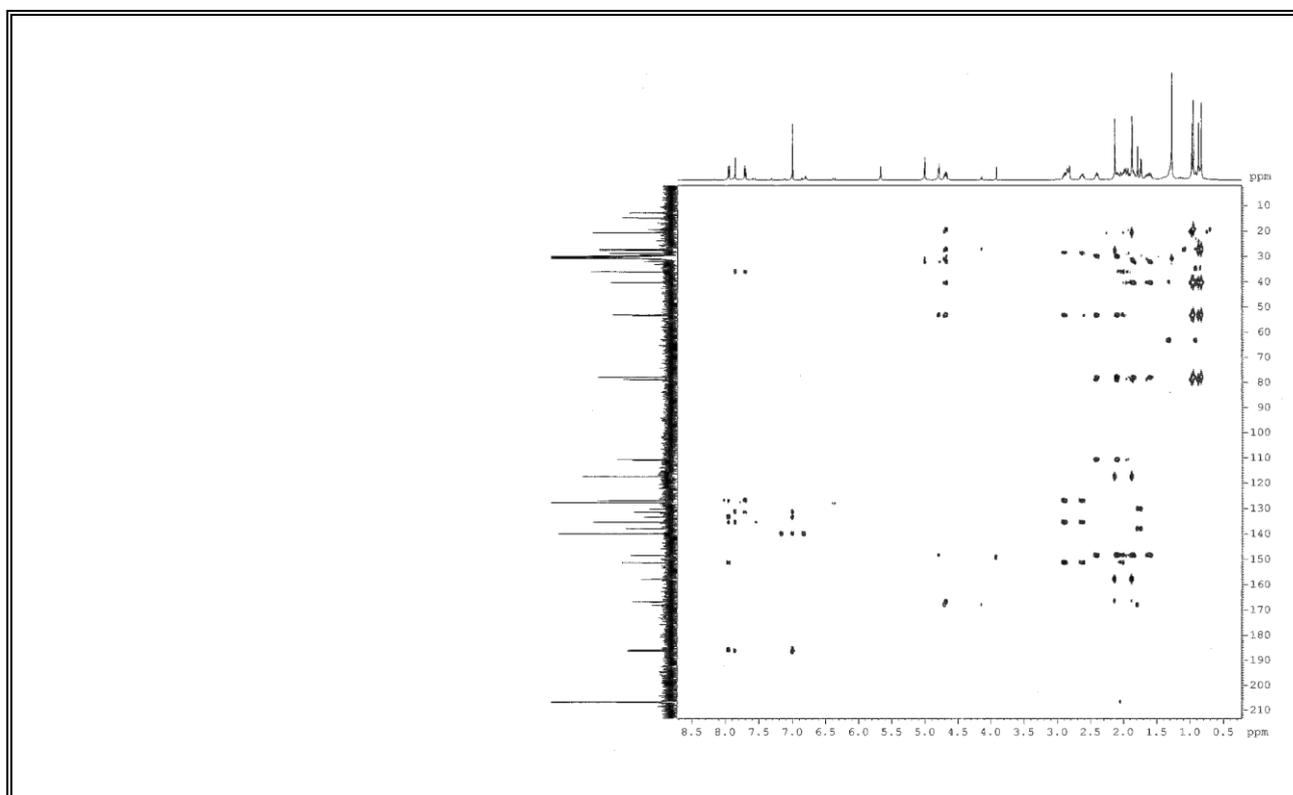


Figura 59 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HSQC [500 MHz,  $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] de CPH-4



**Figura 60** – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HSQC de CPH-4



**Figura 61** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC [500 MHz,  $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] de CPH-4

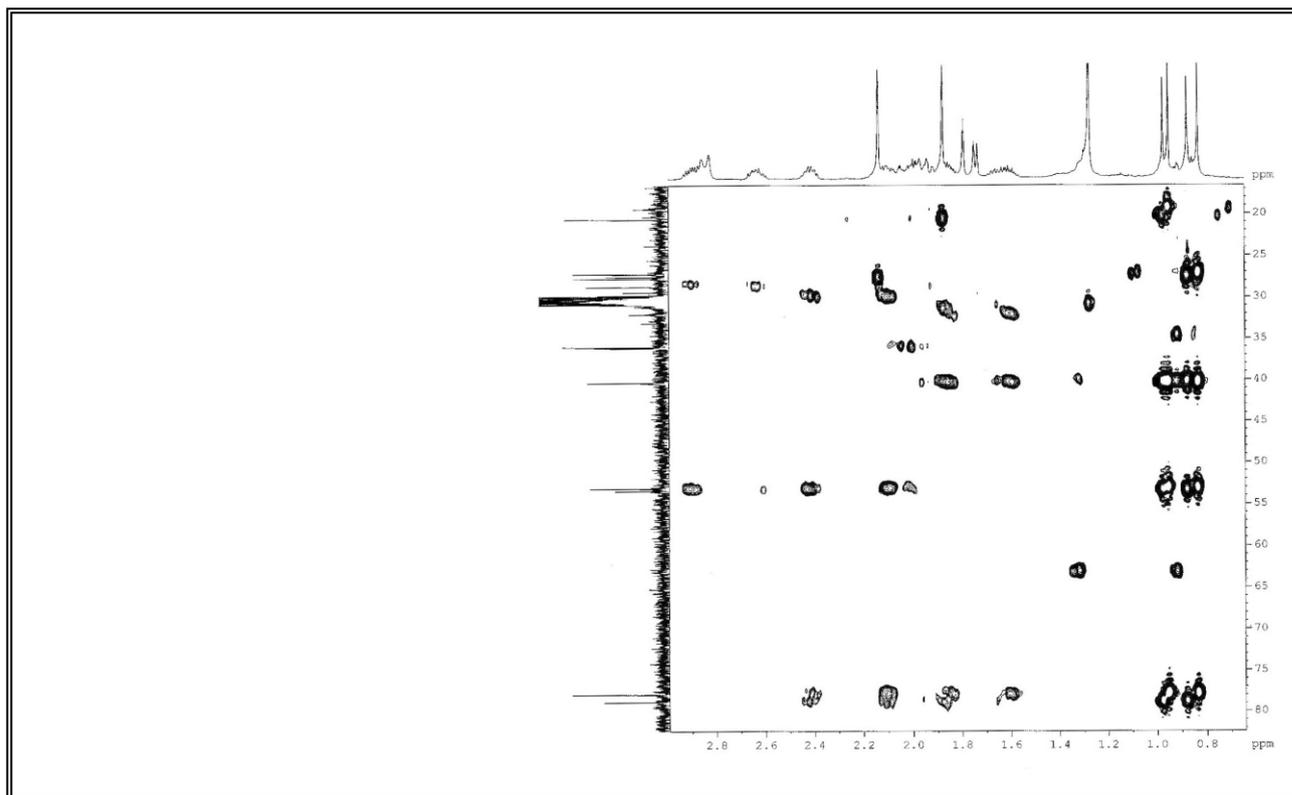


Figura 62 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC de CPH-4

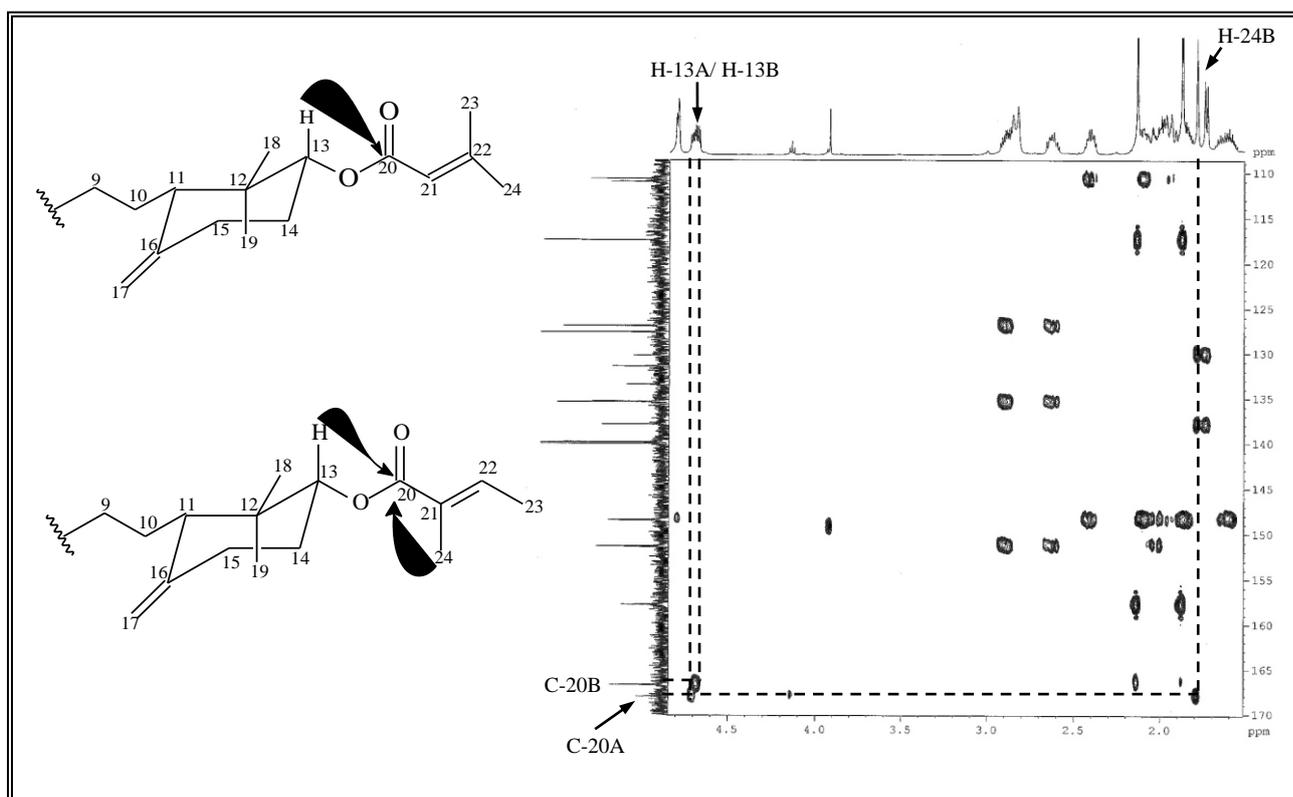
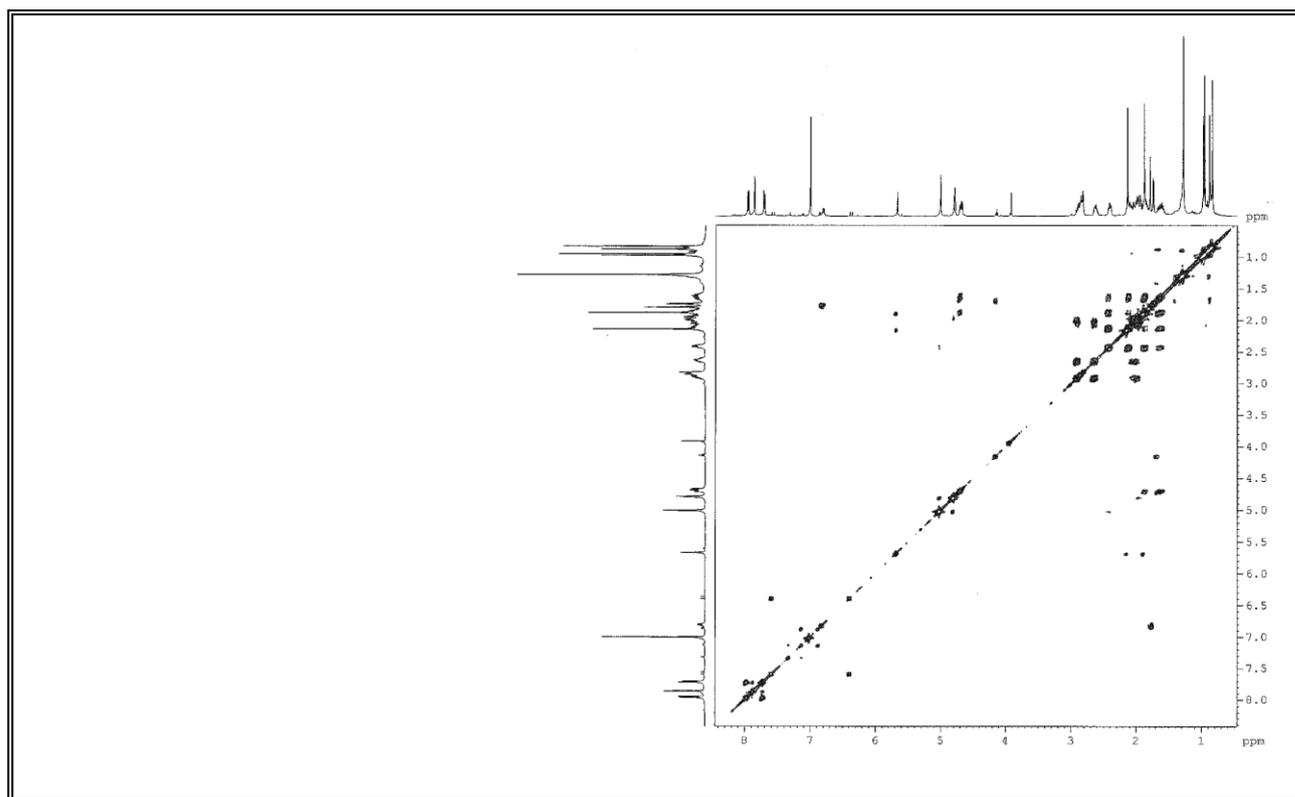
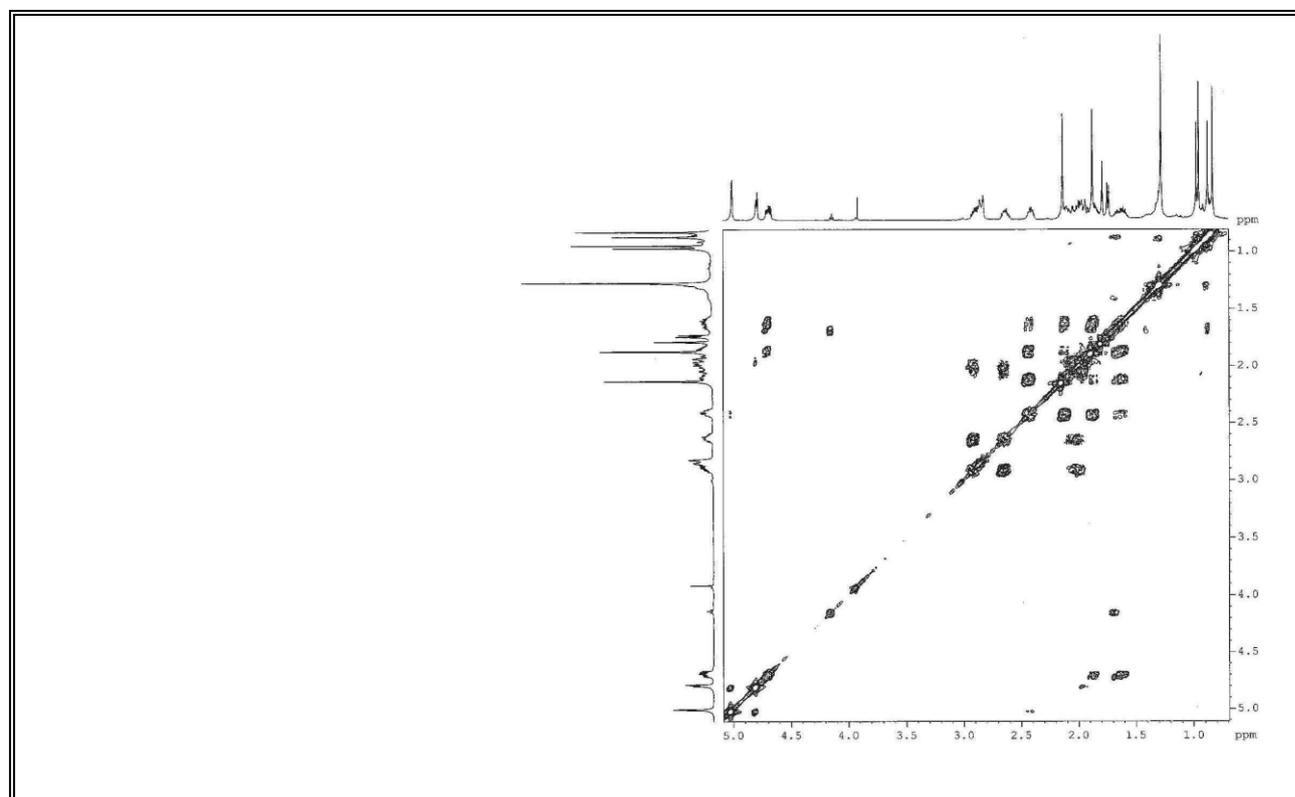


Figura 63 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC de CPH-4



**Figura 64** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  – COSY [500 MHz,  $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ] de CPH-4



**Figura 65** – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  – COSY de CPH-4

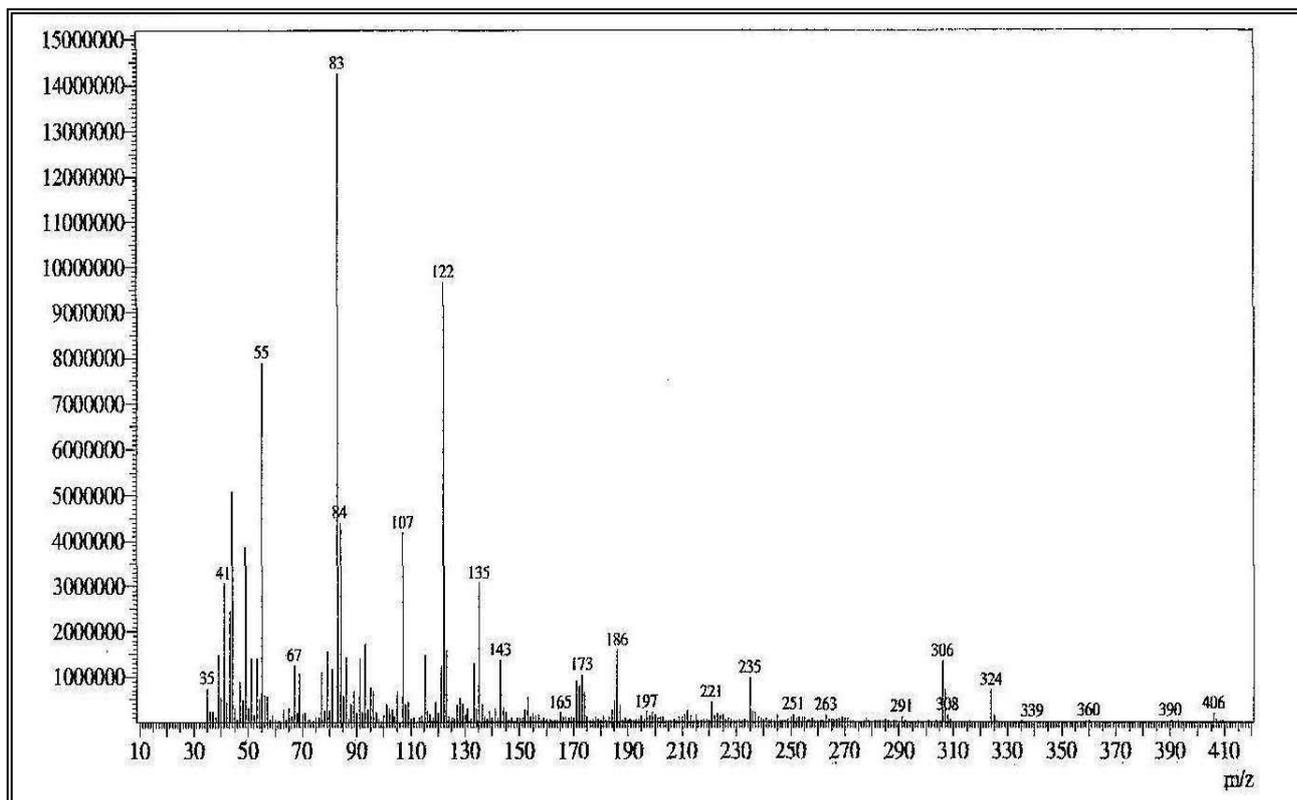


Figura 66 – Espectro de massa de CPH-4

## 4.2 – Elucidação estrutural dos flavonóides

### 4.2.1 – Determinação estrutural de CPF-1

O composto CPF-1 (49,7 mg) foi isolado da fração CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> resultado da partição líquido-líquido do extrato etanólico das folhas de *Cordia polycephala*, (item. 5.5.1, pág. 152; Fluxograma 04, pág. 158), sob forma de um sólido amarelo, com ponto de fusão na faixa de 177,0 – 178,5 °C.

O espectro de absorção na região do infravermelho (Fig. 67, pág. 88) apresentou uma banda em 3404 cm<sup>-1</sup> associada a deformação axial da ligação O-H de álcool e/ou fenol, absorções em 2945 e 2840 cm<sup>-1</sup> compatíveis com deformação simétrica e assimétrica de ligação C-H de grupos metila, uma banda em 1656 cm<sup>-1</sup> correspondente a deformação axial da ligação C=O, de carbonila conjugada e uma absorção em 1203 cm<sup>-1</sup> característica de deformação axial da ligação C-O. Na faixa entre 1604 e 1456 cm<sup>-1</sup> apareceram bandas referentes á vibração de deformação axial de ligação C=C de aromáticos, assim como absorções na faixa entre 918 – 642 cm<sup>-1</sup> relacionada à deformação angular fora do plano das ligações C-H de aromáticos (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005) e (PAVIA *et al*, 2001).

O espectro de RMN <sup>13</sup>C-CPD [125 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N] (Fig. 69, pág. 89) apresentou dezoito linhas espectrais, das quais, quinze correspondem a átomos de carbonos com hibridação sp<sup>2</sup> e três a átomos de carbono com hibridação sp<sup>3</sup>. A análise comparativa entre os espectros de RMN <sup>13</sup>C-CPD e DEPT 135° (Fig. 70, pág. 89) revelou a presença de cinco carbonos metínicos e três carbonos metílicos ligados a átomos de oxigênio, característicos de grupos metoxila em δ<sub>c</sub> 60,3 e em δ<sub>c</sub> 56,3 com integração para dois carbonos. Por subtração dos espectros, constatou-se a presença de dez carbonos não-hidrogenados, dos quais o sinal em δ<sub>c</sub> 179,5 foi compatível com uma carbonila de cetona conjugada, enquanto os sinais em δ<sub>c</sub> 166,3, 162,8, 157,5, 156,8, 151,6, 148,6 e 139,7 foram inferidos a carbonos ligados a átomos de oxigênio, como descrito na (Tabela 16, pág. 84).

O espectro de RMN <sup>1</sup>H [500 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N] (Fig. 68, pág. 88) mostrou um sinal em δ<sub>H</sub> 13,28 (s) característico de um hidrogênio de hidroxila quelada. Na região de hidrogênios aromáticos observou-se a presença de dois dupletos, um em δ<sub>H</sub> 6,59 (dd, *J* = 2,1 Hz) e outro em δ<sub>H</sub> 6,60 (dd, *J* = 2,1 Hz) compatíveis com acoplamento de hidrogênios *meta*

posicionados e três sinais típicos de um sistema AMX em  $\delta_{\text{H}}$  7,12 (d,  $J = 8,5$  Hz), 7,83 (dd,  $J = 2,1$  e 8,5 Hz) e 8,11 (d,  $J = 2,1$  Hz).

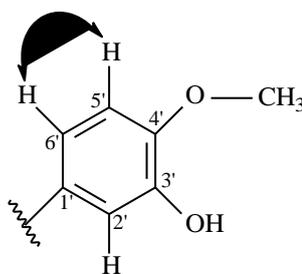
**Tabela 16** – Padrão de hidrogenação determinado através da análise comparativa entre os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT  $135^\circ$  de CPF-1

<i>C</i>	<i>CH</i>	<i>CH</i> <sub>3</sub>	<i>Fórmula molecular</i>
106,8	98,7	56,3 (C-O) <sup>b</sup>	
124,2	92,8	56,3 (C-O) <sup>b</sup>	
139,7	121,4	60,3 (C-O) <sup>b</sup>	
148,6 (C-OH)	116,9		
151,6	112,5		
156,8 (C-O) <sup>a</sup>			
157,5			
162,8 (C-OH)			
166,3			
179,5 (C=O)			
<i>C</i> <sub>10</sub> <i>H</i> <sub>2</sub> <i>O</i> <sub>4</sub>	<i>C</i> <sub>5</sub> <i>H</i> <sub>5</sub>	<i>C</i> <sub>3</sub> <i>H</i> <sub>9</sub> <i>O</i> <sub>3</sub>	<i>C</i> <sub>18</sub> <i>H</i> <sub>16</sub> <i>O</i> <sub>7</sub>

a-átomo de oxigênio ligado a dois átomos de carbonos  $\text{sp}^2$ .  
b-átomo de oxigênios pertencentes aos grupos metoxilas ligados a carbono aromático.

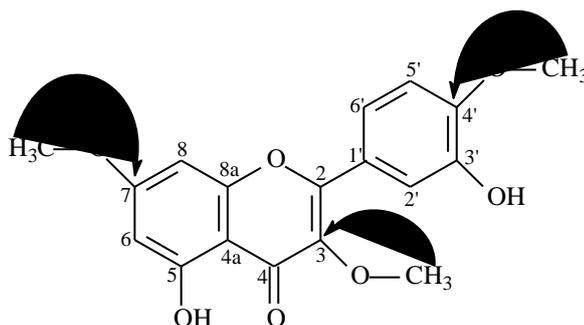
O espectro bidimensional de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HMQC (Fig. 71 pág. 90), permitiu associar com segurança todos os sinais de hidrogênios aos seus respectivos carbonos, conforme descrito na (Tabela 17, pág. 86).

Através do espectro  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  – COSY (Fig. 74, pág. 91) foi possível verificar o acoplamento dos hidrogênios aromáticos com sinais em  $\delta_{\text{H}}$  7,12 e 7,83 *orto* posicionados (subestrutura **I**).



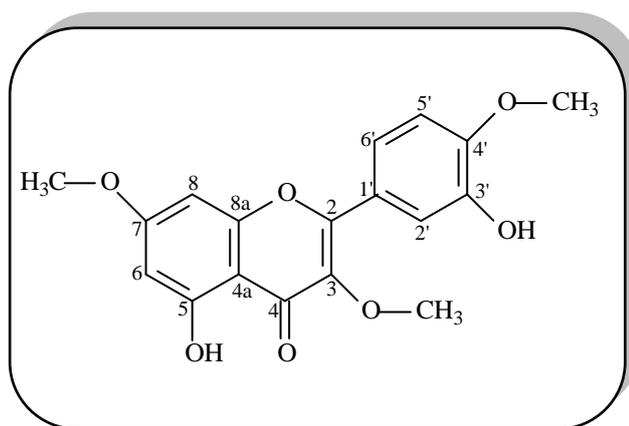
**I**

As posições das três metoxilas presentes na estrutura foram verificadas e confirmadas com base no experimento HMBC (Fig. 72, pág. 90) o qual mostrou correlações entre os sinais de hidrogênios em  $\delta_H$  3,78, 3,85 e 3,94 (3 OCH<sub>3</sub>) com os carbonos em  $\delta_C$  166,3 (C-7), 151,6 (C-4') e 139,7 (C-3), respectivamente, (estrutura II). Além das correlações descritas, o espectro exibiu outras correlações conforme os dados dispostos na (Tabela 18, pág. 87).



II

Através da comparação entre os dados espectroscópicos discutidos anteriormente e os dados registrados na literatura (AGRAWAL, 1989) chegou-se à conclusão que CPF-1 tratava-se do composto 5, 3'-dihidroxi-3, 7, 4'-trimetoxiflavona, um metabólito secundário comum, mas isolado pela primeira vez no gênero *Cordia*.



5, 3'-Dihidroxi-3, 7, 4'-trimetoxiflavona

**Tabela 17** – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) de CPF-1

<i>C</i>	<i>HMQC</i>		<i>*Literatura</i>
	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_C$
2	156,8	-	155,3
3	139,7	-	138,0
4	179,5	-	177,8
4a	106,8	-	105,0
5	162,8	13,28 (s), OH	160,8
6	98,7	6,59 (d, $J = 2,1$ Hz)	97,5
7	166,3	-	164,9
8	92,8	6,60 (d, $J = 2,1$ Hz)	91,9
8a	157,5	-	156,0
1'	124,2	-	120,2
2'	116,9	8,11(d, $J = 2,1$ Hz)	115,0
3'	148,6	-	146,2
4'	151,6	-	150,1
5'	112,5	7,12 (d, $J = 8,5$ Hz)	111,7
6'	121,4	7,83 (dd, $J = 2,1$ e 8,5 Hz)	121,1
3 - OCH <sub>3</sub>	60,3	3,94 (s)	-
7 - OCH <sub>3</sub>	56,3	3,78(s)	-
4' - OCH <sub>3</sub>	56,3	3,85 (s)	-

Deslocamentos químicos ( $\delta_C$  e  $\delta_H$ ) em ppm e constante de acoplamento ( $J$ ) em (Hz);  
 \*Deslocamentos químicos da literatura,  $\text{CDCl}_3$  (AGRAWAL, 1989).

**Tabela 18** – Correlações heteronucleares a longa distância (C - H) de CPF-1

<i>C</i>	<i>CPF-1</i>			
	$\delta_C$	$\delta_H$	$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$
2	156,8	7,83 (dd); 8,11 (d)	-	H-2', H-6'
3	139,7	3,94 (s)	-	3H (OCH <sub>3</sub> )
4	179,5	-	-	-
4a	106,8	6,60(d)	-	H-8
5	162,8	-	-	-
6	98,7	6,60 (d)	-	H-8
7	166,3	3,78 (s); 6,59 (d)	H-6	3H (OCH <sub>3</sub> )
8	92,8	6,59 (d)	-	H-6
8a	157,5	-	-	-
1'	124,2	7,12 (d)	-	H-5'
2'	116,9	7,83 (dd)	-	H-6'
3'	148,6	7,12 (d); 8,11 (d)	H-2'	H-5'
4'	151,6	3,85 (s); 7,12 (d); 7,83 (dd) 8,11 (d)	H-5'	H-2', H-6', 3H (OCH <sub>3</sub> )
5'	112,5	-	-	-
6'	121,4	8,11 (d)	-	H-2'
3-OCH <sub>3</sub>	60,3	-	-	-
7-OCH <sub>3</sub>	56,3	-	-	-
4'-OCH <sub>3</sub>	56,3	-	-	-

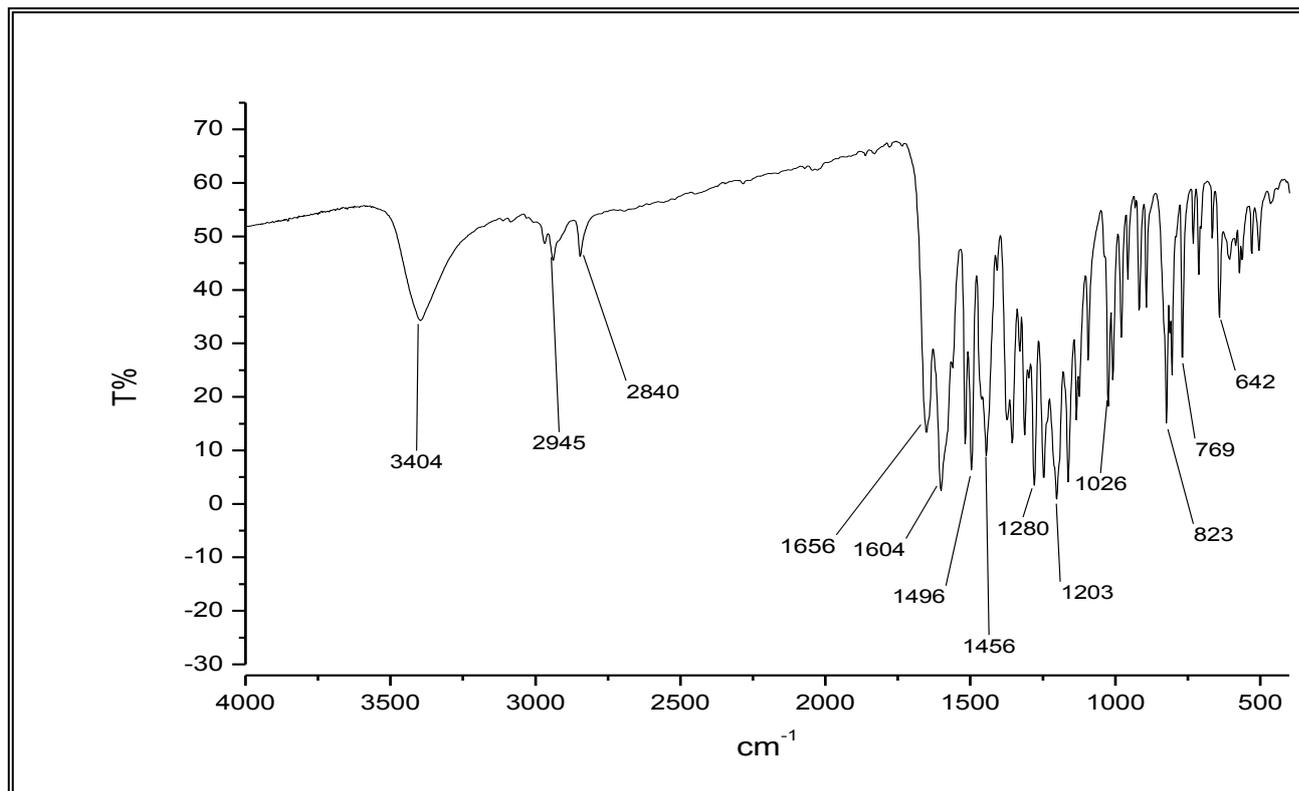


Figura 67 – Espectro na região de infravermelho de CPF-1

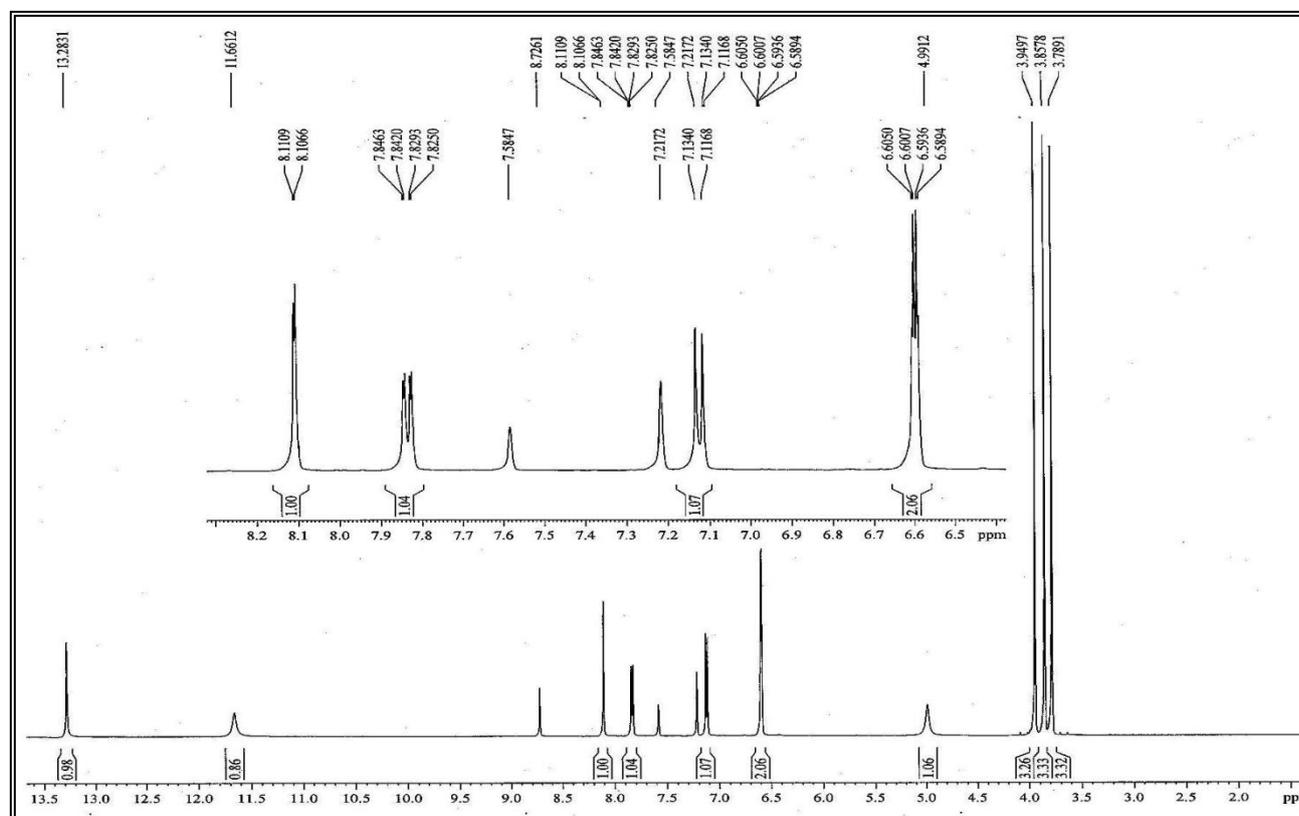


Figura 68 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H [500 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N] de CPF-1

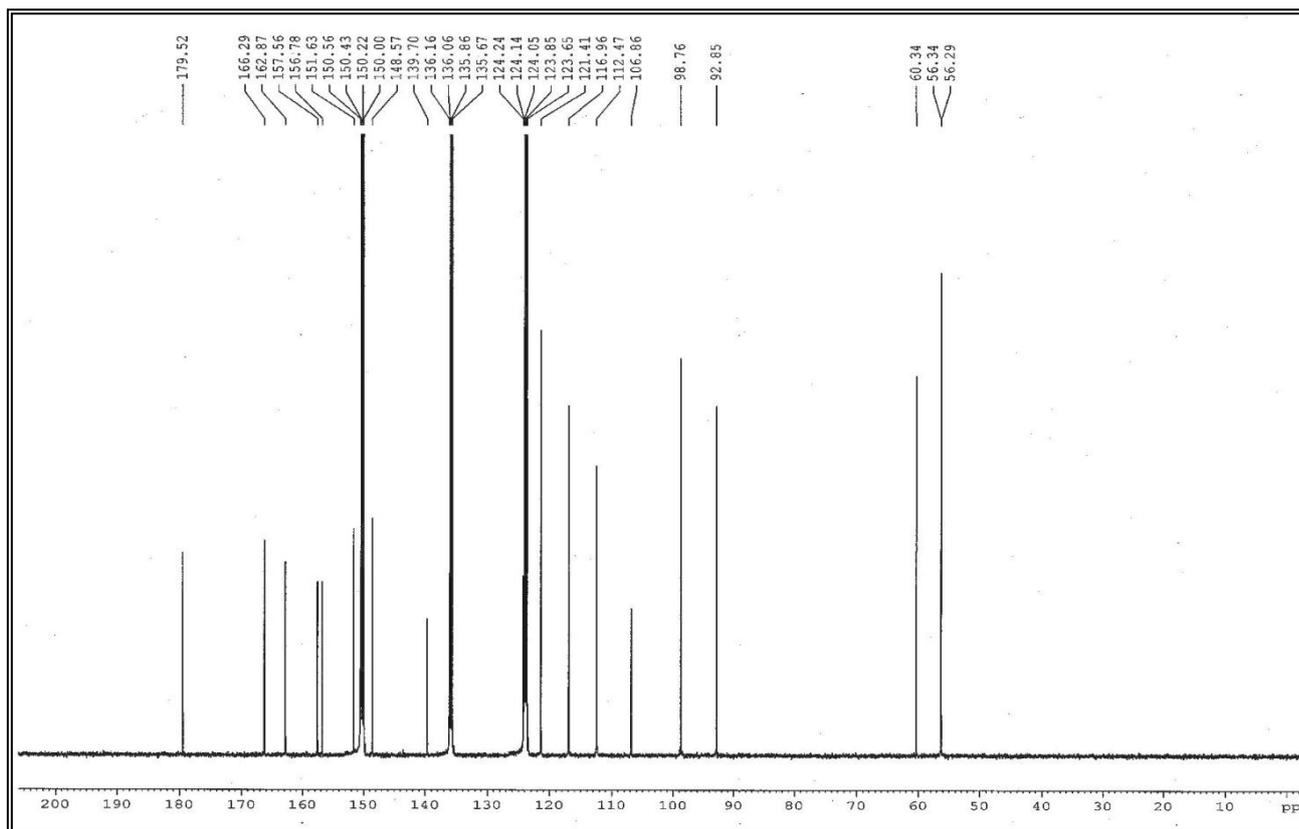


Figura 69 – Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-1

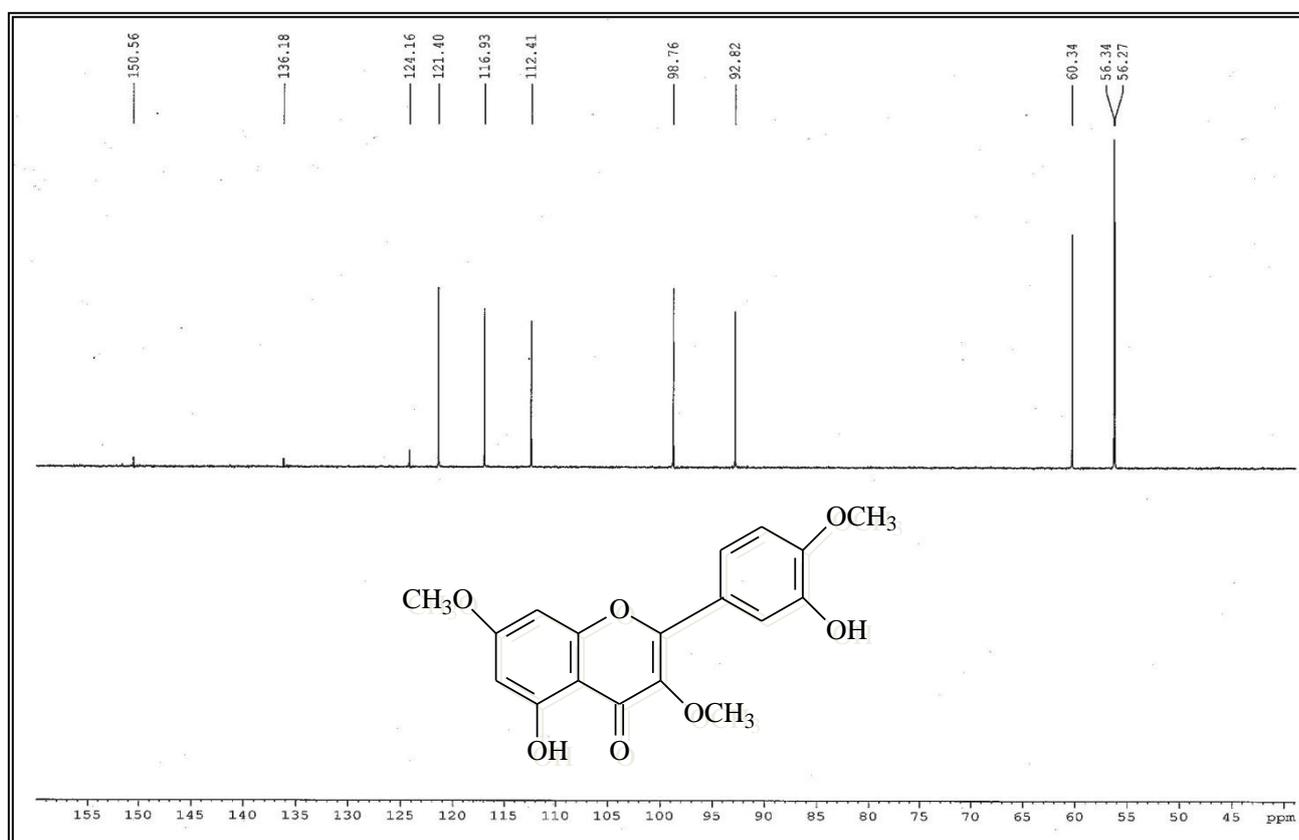
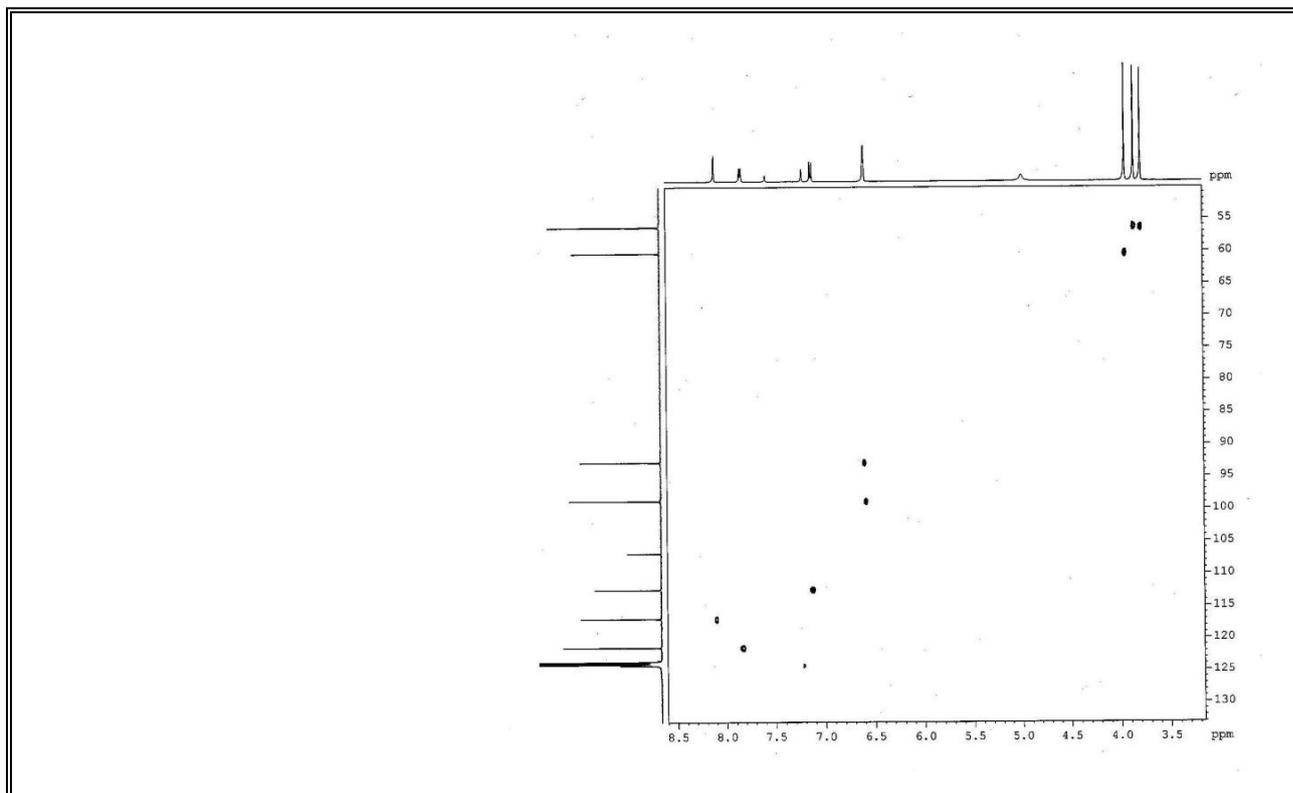
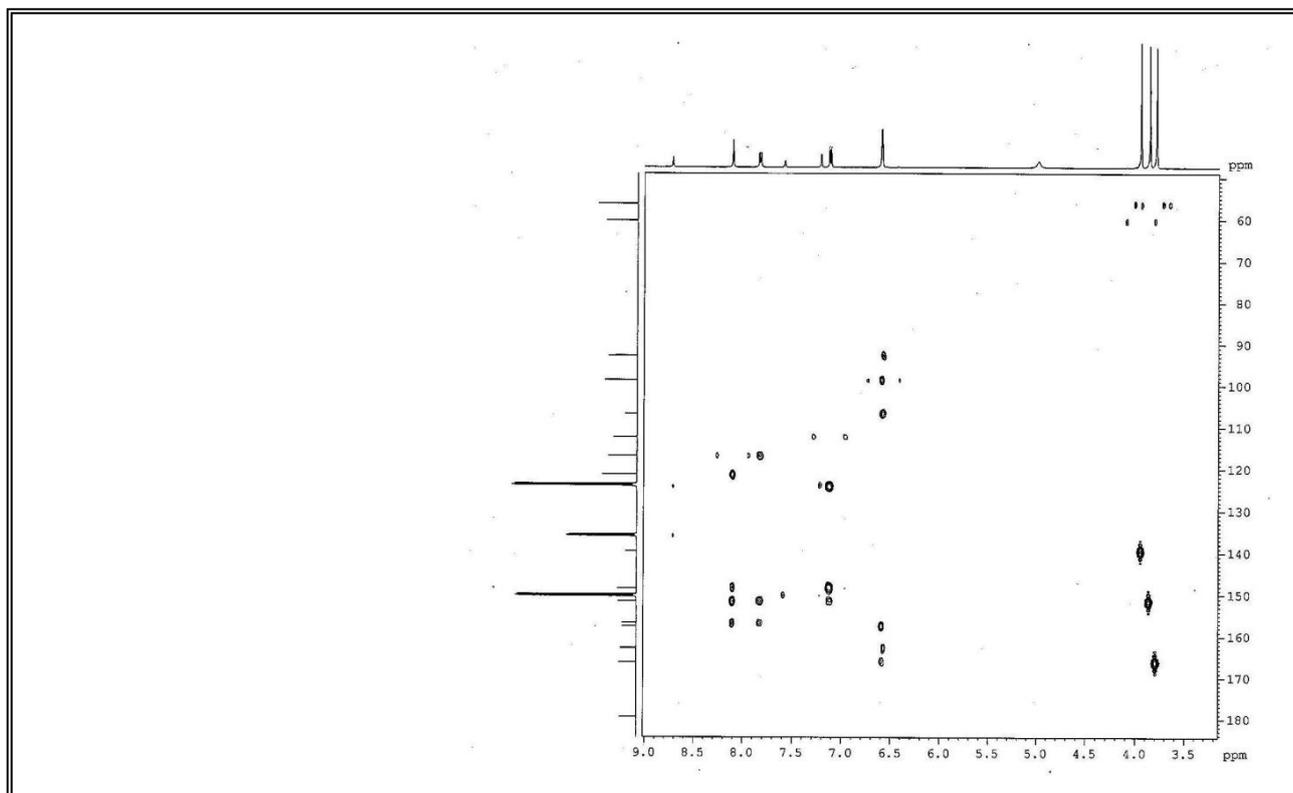


Figura 70 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT 135° [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-1



**Figura 71** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HMQC [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-1



**Figura 72** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-1

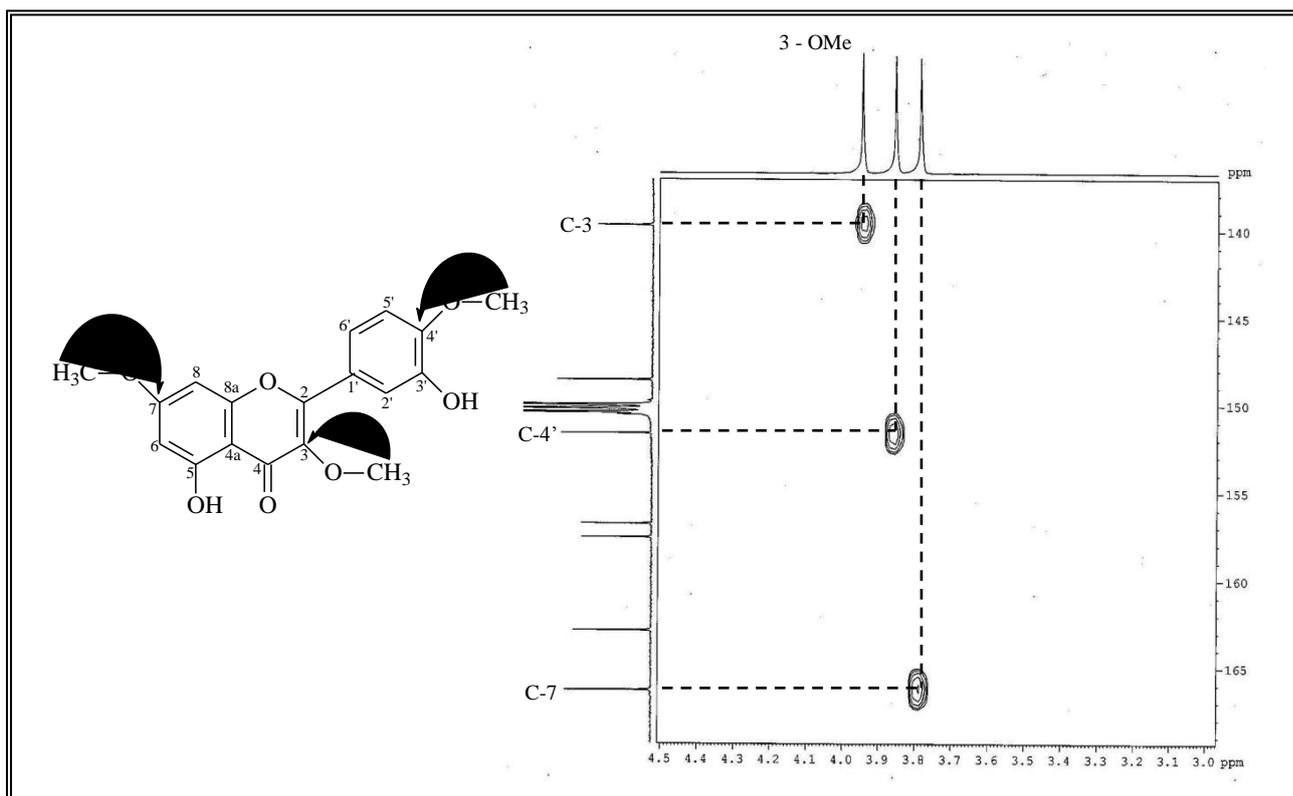


Figura 73 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HMBC de CPF-1

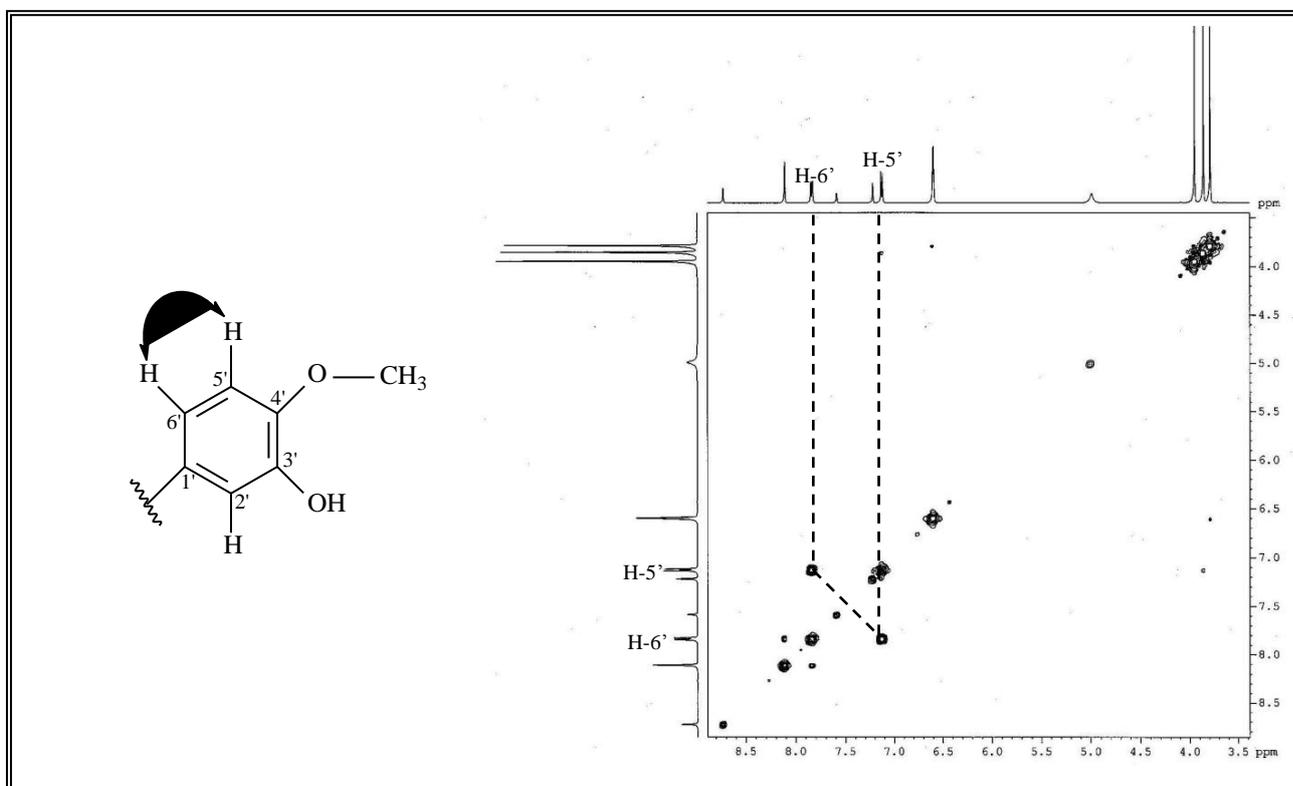


Figura 74 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  – COSY [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-1

#### 4.2.2 – Determinação estrutural de CPF-2

A substância codificada por CPF-2 (17,3 mg) foi isolada da fração  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , resultado da partição cromatográfica do extrato etanólico das folhas de *C. polycephala*, (item. 5.5.2, pág. 153; Fluxograma 04, pág. 158) sob forma de um sólido amarelo, com ponto de fusão na faixa de 167,5 - 168,8 °C.

O espectro de infravermelho (Fig. 75, pág. 97) exibiu absorções semelhante as observadas para o composto CPF-1, como uma banda em  $3440\text{ cm}^{-1}$  característica de deformação axial da ligação O-H, absorção em  $1656\text{ cm}^{-1}$  associada a deformação axial da ligação C=O de carbonila conjugada e bandas na faixa entre  $1600 - 1438\text{ cm}^{-1}$  compatíveis com vibração de deformação axial de C=C do anel aromático, absorções que sugerem uma substância de esqueleto flavonoídico (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005) e (PAVIA *et al*, 2001).

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD e  $^1\text{H}$  (Fig. 76 e 77, pág. 97 e 98) apresentaram deslocamentos químicos semelhantes aos do composto CPF-1, previamente discutido, mostrando analogia entre os mesmos. A presença de um sinal a mais correspondente a um grupo metoxila observado nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , constituiu a principal diferença entre os compostos designados por CPF-2 e CPF-1.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] (Fig. 77, pág. 98) exibiu dezenove linhas espectrais, e semelhantes aos deslocamentos observados para o composto CPF-1, quinze também estão associadas a átomos de carbono com hibridação  $\text{sp}^2$  revelando, portanto a natureza flavonoídica do composto, e quatro encontram-se na região de grupos metoxilas. Após análise comparativa e diferença entre os espectros RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT 135° (Fig. 79, pág. 99) verificou-se a presença de quatro carbonos metínicos e onze carbonos não-hidrogenados todos com hibridação  $\text{sp}^2$ . Destes, o sinal em  $\delta_{\text{C}} 179,5$  foi compatível com uma carbonila de cetona conjugada, enquanto os sinais em  $\delta_{\text{C}} 159,8; 156,8; 153,7; 153,0; 151,7; 148,6; 139,5$  e  $133,3$  foram associados a carbonos  $\text{sp}^2$  ligados a átomo de oxigênio, conforme os dados apresentados na (Tabela 19, pág. 93).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] (Fig. 76, pág. 97) mostrou alguns sinais semelhantes aos verificados no espectro do composto CPF-1, como o simpleto desprotegido em  $\delta_{\text{H}} 13,28$  característico de um hidrogênio de hidroxila quelada e sinais na região de hidrogênios aromáticos típicos de um sistema AMX em  $\delta_{\text{H}} 8,13$  (d),  $7,87$  (dd) e  $7,16$  (d). Os espectros também exibiram diferenças indispensáveis para a elucidação do composto,

como um simpleto a mais na região de hidrogênios metoxilados em  $\delta_H$  4,02 (s) e um simpleto na região de aromático em  $\delta_H$  6,70 (H-8), que confirmou a trissubstituição do anel A no núcleo flavonoídico, o qual era dissubstituído no composto CPF-1. No entanto, os dados confirmam a substituição de um dos hidrogênios do anel dissubstituído pelo grupo metoxila mencionado acima.

**Tabela 19** – Padrão de hidrogenação determinado através da análise comparativa entre os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT 135° de CPF-2

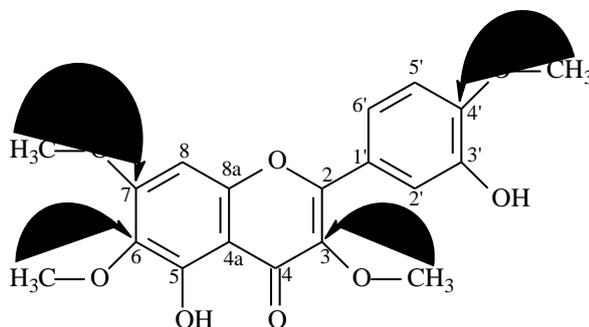
<i>C</i>	<i>CH</i>	<i>CH<sub>3</sub></i>	<i>Fórmula molecular</i>
107,4	91,7	56,3 (C-O) <sup>b</sup>	
124,5	112,5	56,8 (C-O) <sup>b</sup>	
133,3	117,0	60,3 (C-O) <sup>b</sup>	
139,5	121,4	60,9 (C-O) <sup>b</sup>	
148,6 (C-OH)			
151,7			
153,0			
153,7 (C-OH)			
156,8 (C-O) <sup>a</sup>			
159,8			
179,5 (C=O)			
<i>C<sub>11</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub></i>	<i>C<sub>4</sub>H<sub>4</sub></i>	<i>C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub></i>	<i>C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub></i>

a-átomo de oxigênio ligado a dois átomos de carbonos  $\text{sp}^2$ .  
b-oxigênios pertencentes aos grupos metoxilas ligados a carbono aromático.

O espectro bidimensional de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HMQC (Fig. 80, pág. 99) permitiu correlacionar, a uma ligação, todos os sinais de hidrogênios aos seus respectivos carbonos, conforme dados descritos na (Tabela 20, pág. 95).

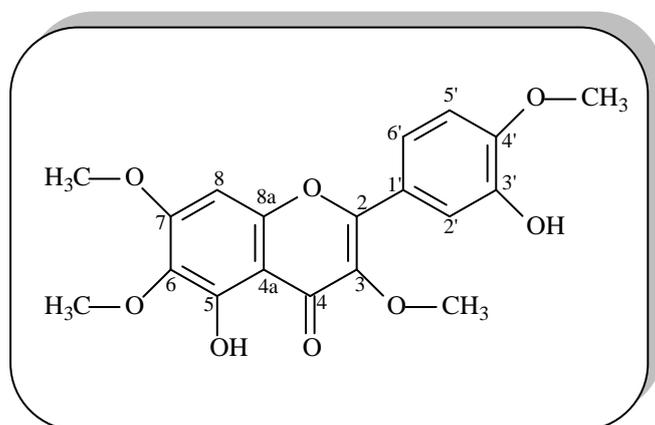
Levando em consideração os dados espectroscópicos discutidos acima e a semelhança dos deslocamentos químicos quando comparado aos valores da substância CPF-1, sugere-se que a substância em questão trata-se de um flavonol tetrametoxilado cujas posições das metoxilas foram determinadas com base no experimento HMBC (Fig. 81, pág. 100). Neste espectro foram observados os acoplamentos entre os hidrogênios dos grupos metilas em  $\delta_H$  4,02 (s), 3,97 (s), 3,89 (s) e 3,86 (s) com os carbonos em  $\delta_C$  133,3 (C-6), 139,5 (C-3),

159,8 (C-7) e 151,7 (C-4'), respectivamente, (estrutura I). Além das correlações descritas, o espectro de HMBC apresentou outras correlações mostradas na (Tabela 21, pág. 96).



I

Conforme os dados analisados nos espectros de RMN e comparação com dados registrados na literatura (BROWN *et al.*, 2003) chegou-se a conclusão que CPF-2 tratava-se do flavonol denominado de 5, 3'-dihidroxi-3, 6, 7, 4'-tetrametoxiflavona, usualmente conhecido como casticina, um flavonóide também não relatado em espécies do gênero *Cordia*.



5, 3'-Dihidroxi-3, 6, 7, 4'-tetrametoxiflavona

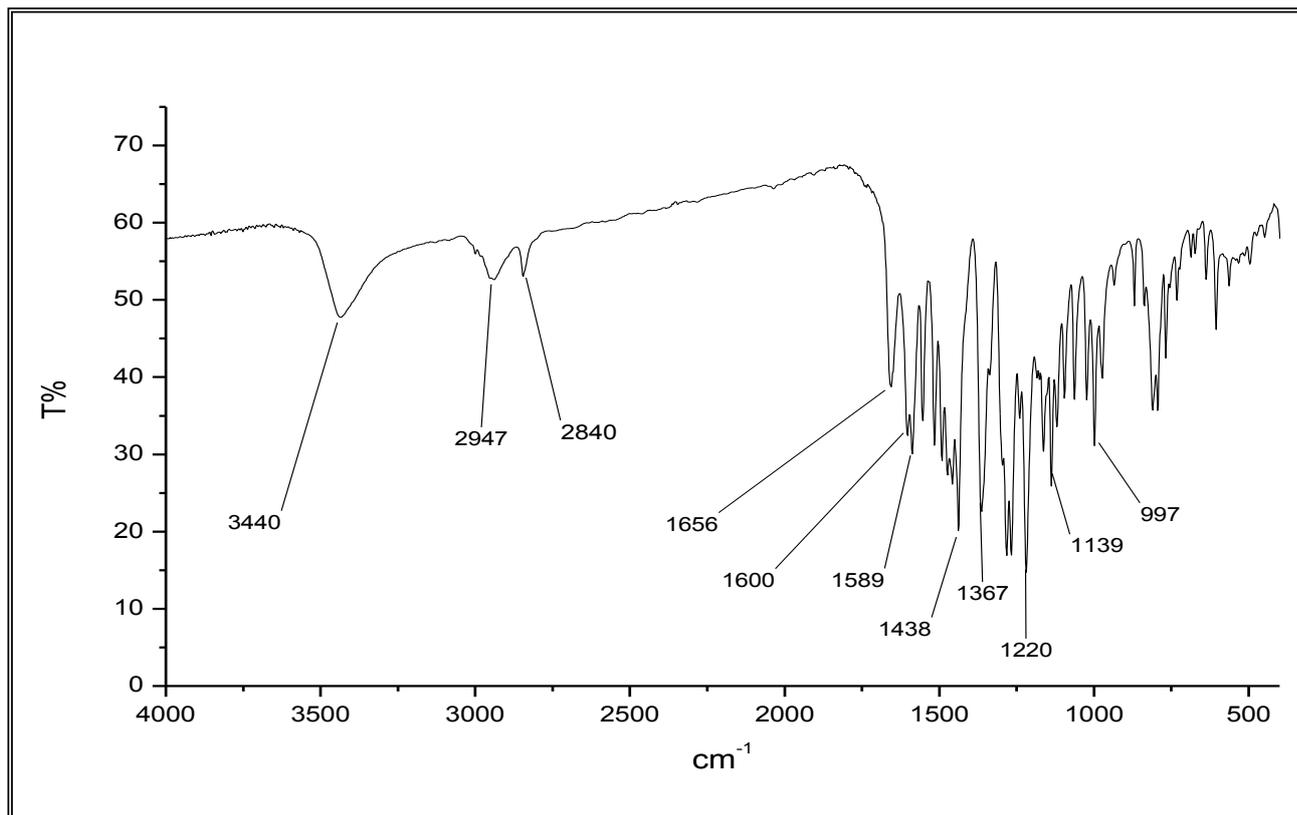
**Tabela 20** – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) de CPF-2

<i>C</i>	<i>HMQC</i>		<i>*Literatura</i>
	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
2	156,8	-	155,7
3	139,5	-	139,0
4	179,5	-	179,0
4a	107,4	-	106,6
5	153,7	13,29 (s), OH	152,7
6	133,3	-	132,3
7	159,8	-	158,8
8	91,7	6,70 (s)	90,4
8a	153,0	-	152,4
1'	124,5	-	123,6
2'	117,0	8,13(d, $J = 2,0$ Hz)	114,4
3'	148,6	-	145,6
4'	151,7	-	148,8
5'	112,5	7,16 (d, $J = 8,5$ Hz)	110,4
6'	121,4	7,87 (dd, $J = 1,9$ e $8,5$ )	121,6
3 - $\text{OCH}_3$	60,3	3,97 (s)	60,2
6 - $\text{OCH}_3$	60,9	4,02 (s)	60,9
7 - $\text{OCH}_3$	56,8	3,89 (s)	56,3
4' - $\text{OCH}_3$	56,3	3,86 (s)	56,1

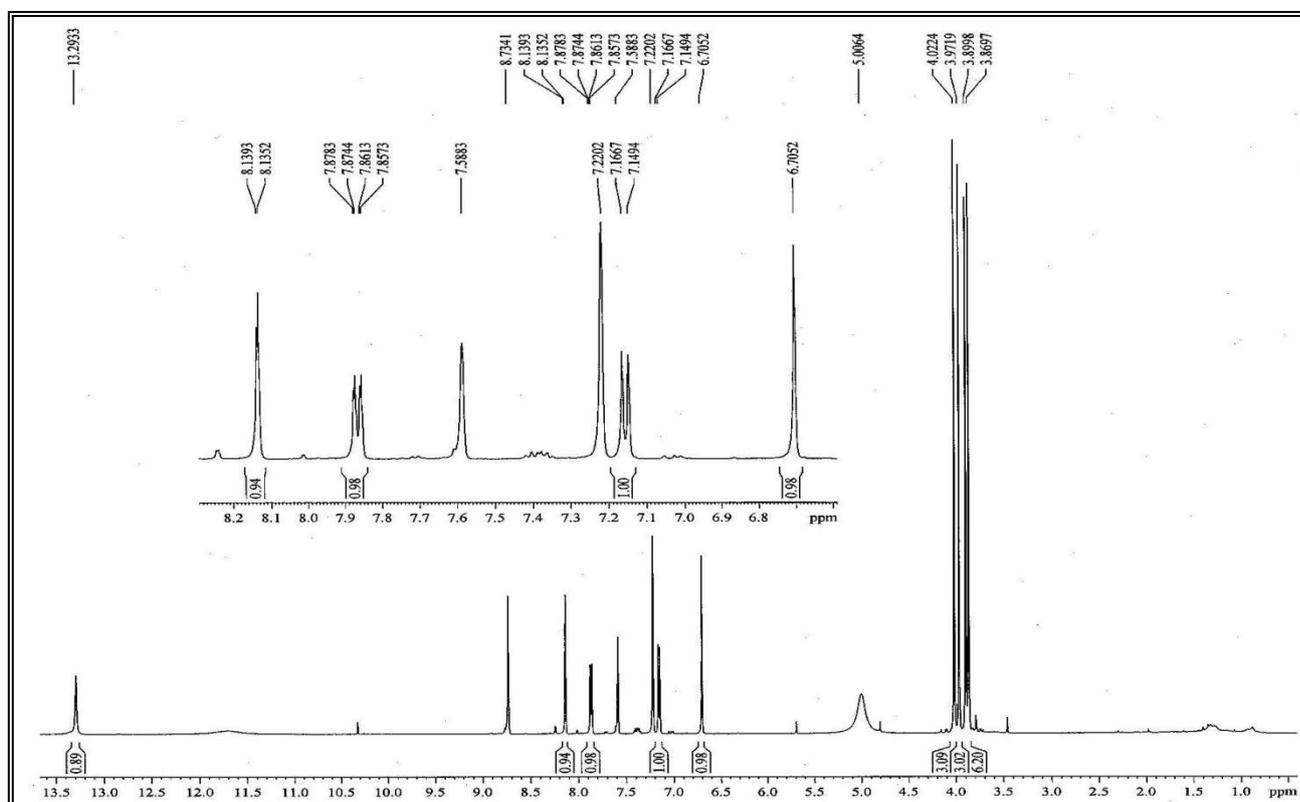
Deslocamentos químicos ( $\delta_{\text{C}}$  e  $\delta_{\text{H}}$ ) em ppm e constante de acoplamento ( $J$ ) em (Hz);  
 \*Deslocamentos químicos da literatura ( $\text{CDCl}_3$ ), (BROWN *et al*, 2003).

**Tabela 21** – Correlações a longa distância (C - H) de CPF-2

C	CPF-2			
	$\delta_C$	$\delta_H$	$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$
2	156,8	8,13 (d)	-	H-2'
3	139,5	3,97 (s)	-	3H (OCH <sub>3</sub> )
4	179,5	-	-	-
4a	107,4	6,70(s)	-	H-8
5	153,7	-	-	-
6	133,3	4,02 (s); 6,70 (s)	-	3H (OCH <sub>3</sub> ) , H-8
7	159,8	3,89 (s); 6,70 (s)	H-8	3H (OCH <sub>3</sub> )
8	91,7	-	-	-
8a	153,0	6,70 (s)	H-8	-
1'	124,5	7,16 (d)	-	H-5'
2'	117,0	7,87 (dd)	-	H-6'
3'	148,6	8,13 (d)	H-2'	-
4'	151,7	3,86 (s); 7,87 (dd); 8,11 (d)	-	H-2', H-6', 3H (OCH <sub>3</sub> )
5'	112,5	-	-	-
6'	121,4	8,13 (d)	-	H-2'
3-OCH <sub>3</sub>	60,3	-	-	-
6-OCH <sub>3</sub>	60,9	-	-	-
7-OCH <sub>3</sub>	56,8	-	-	-
4'-OCH <sub>3</sub>	56,3	-	-	-



**Figura 75** – Espectro na região de infravermelho de CPF-2



**Figura 76** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-2

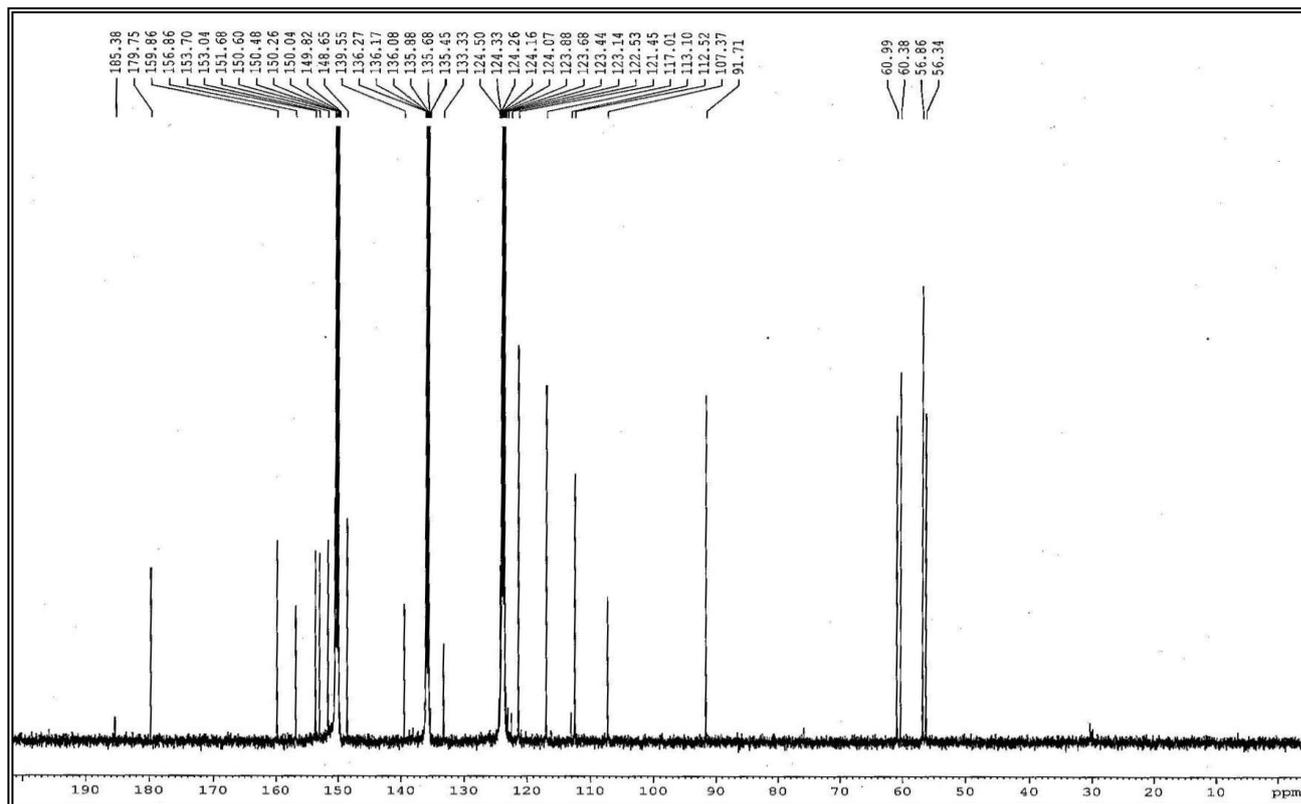


Figura 77 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-2

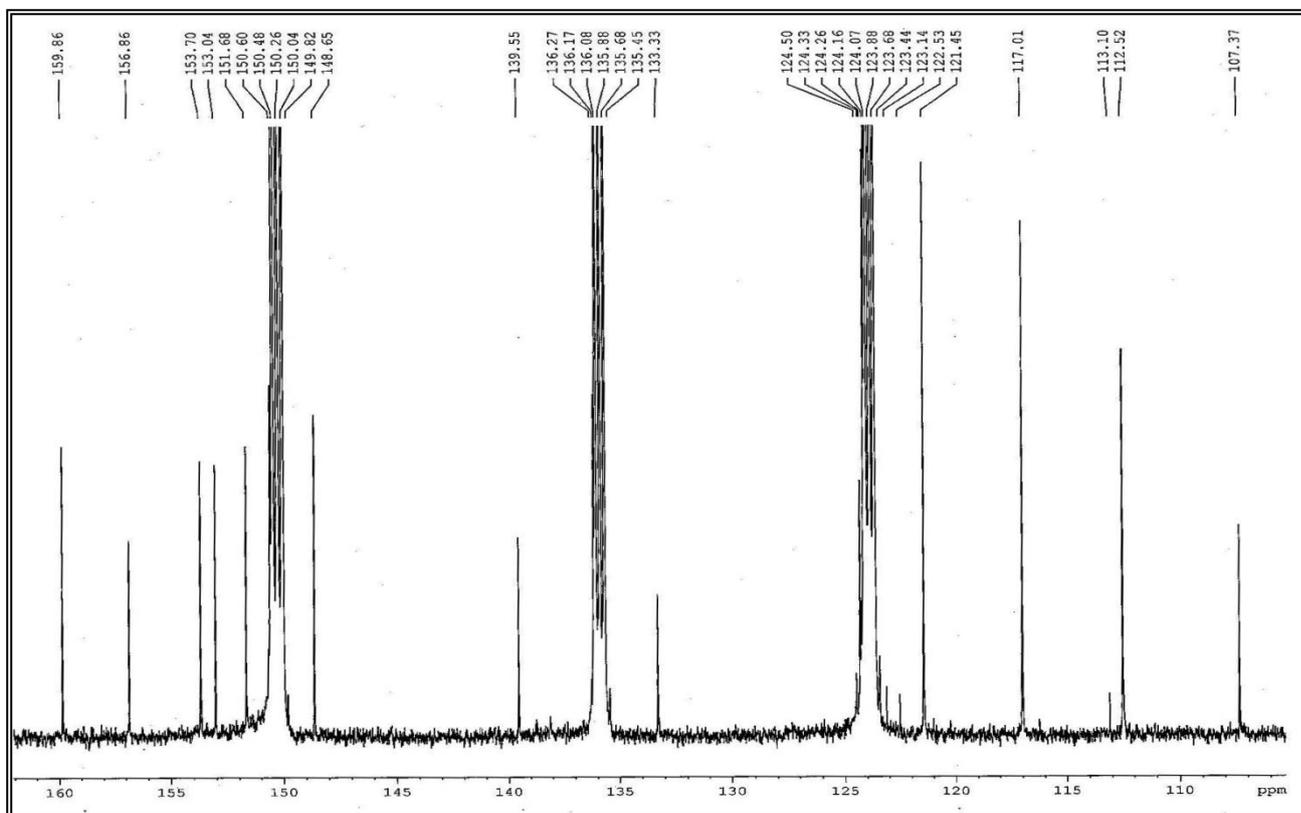
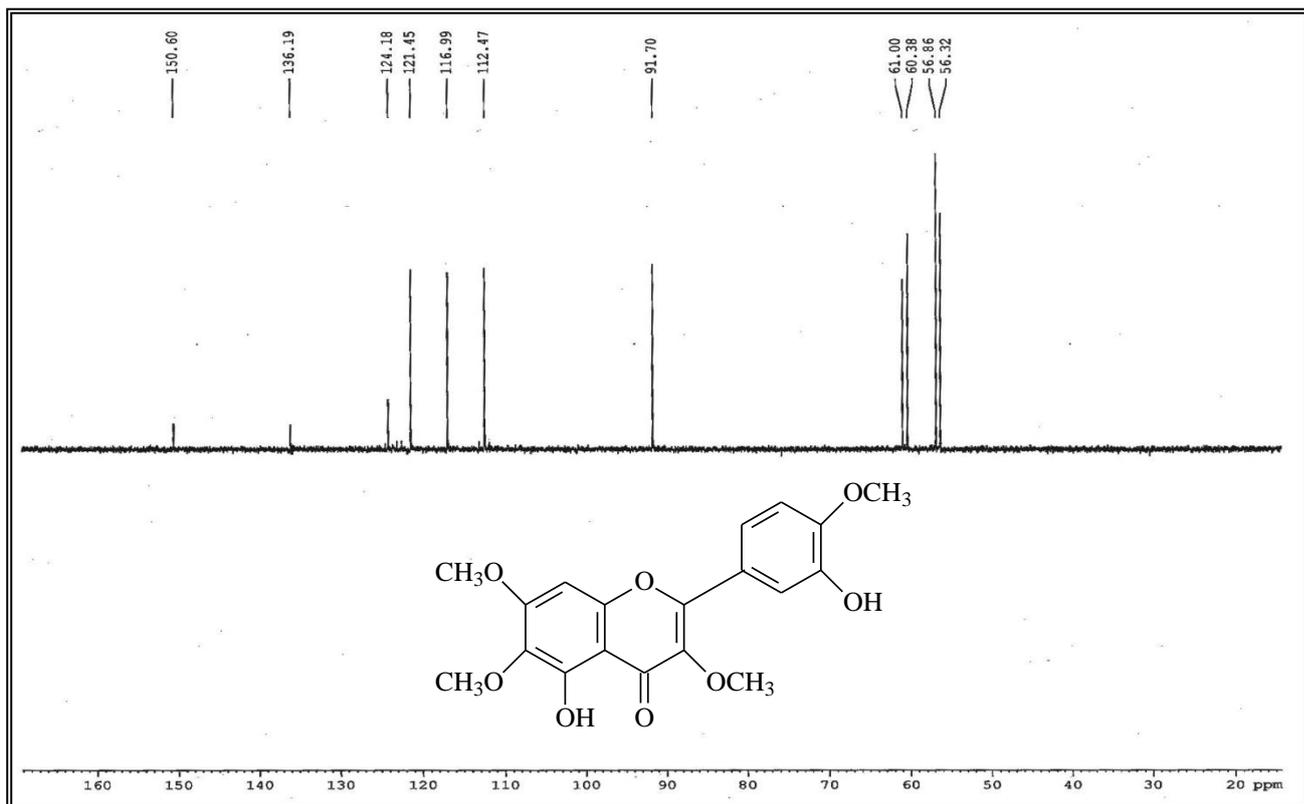
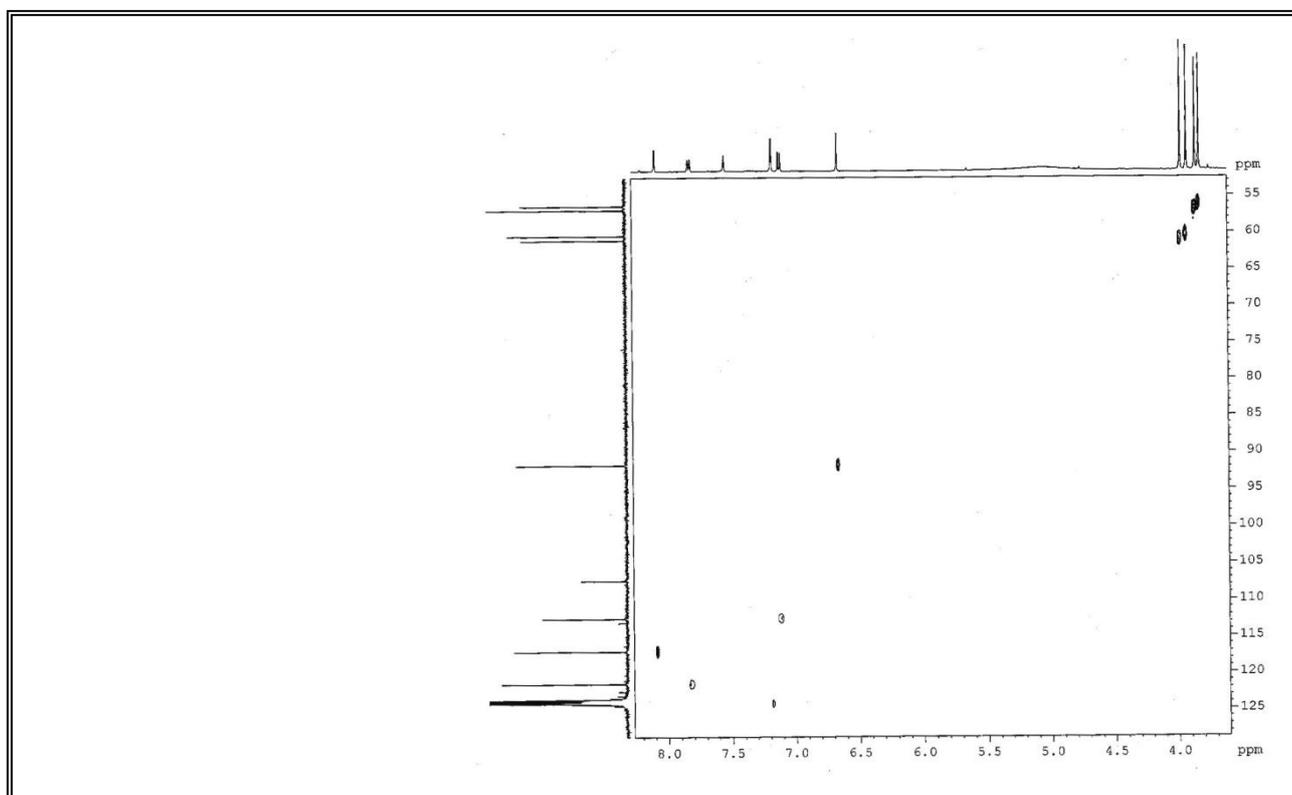


Figura 78 – Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD de CPF-2



**Figura 79** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT  $135^\circ$  [125MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-2



**Figura 80** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HMQC [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-2

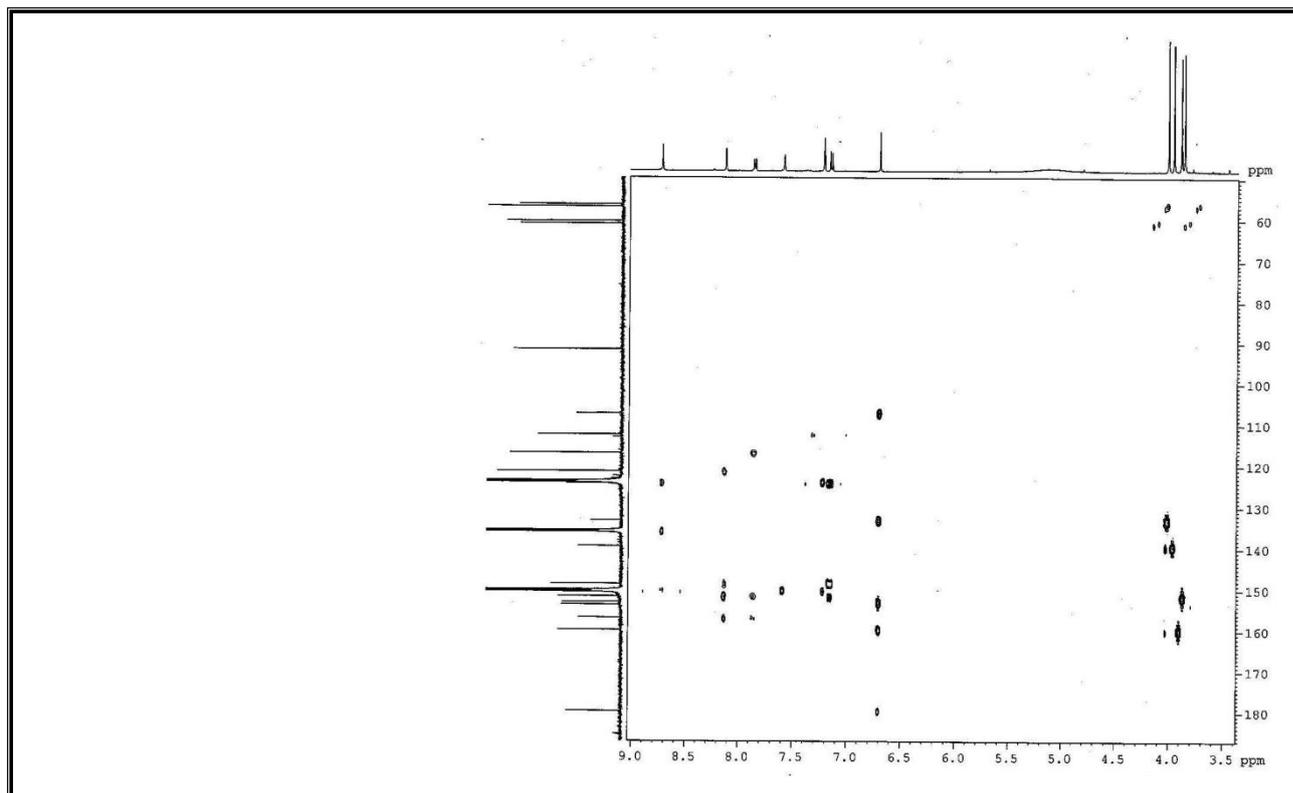


Figura 81 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-2

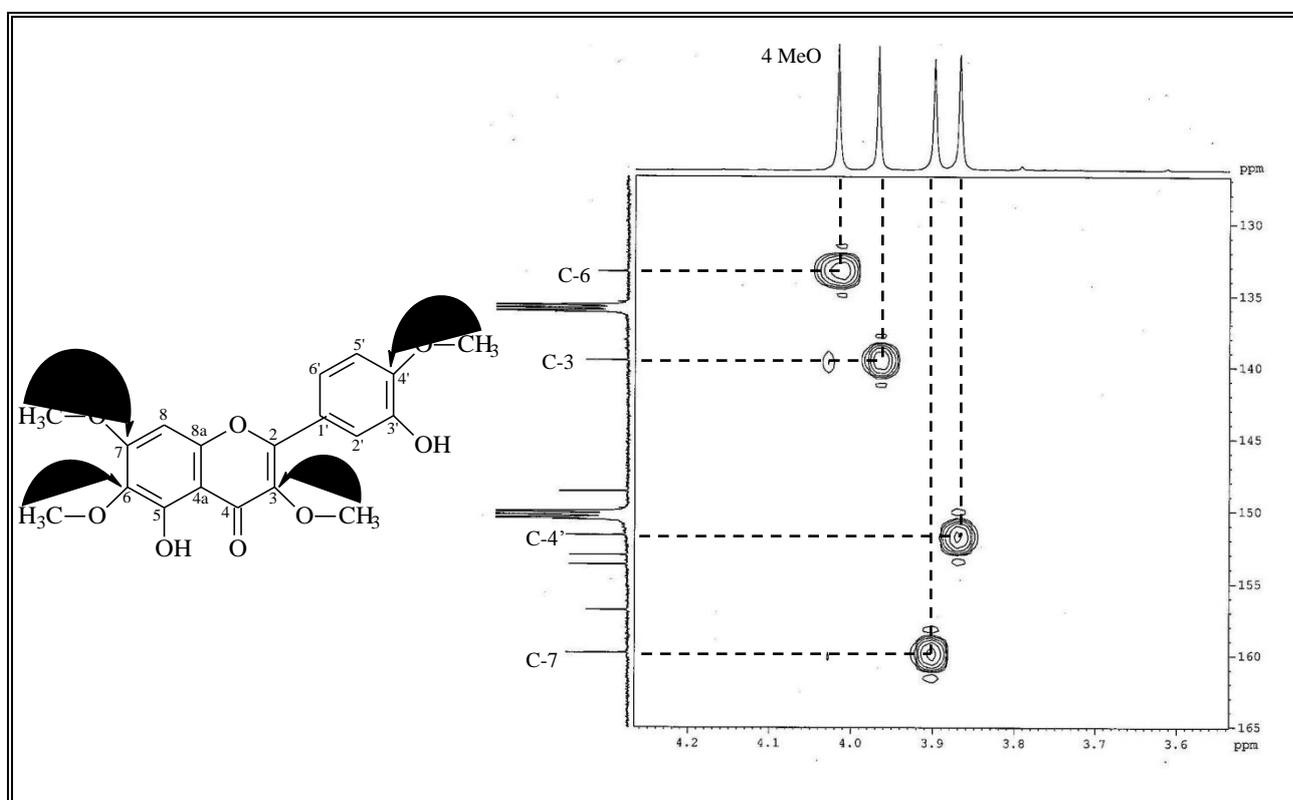


Figura 82 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC de CPF-2

### 4.2.3 – Determinação estrutural de CPF-3

O composto codificado por CPF-3 (3,5 mg), foi isolado na forma de um sólido amarelo, após fracionamento cromatográfico em gel de sílica da fração diclorometano (item. 5.5.3, pág. 154; Fluxograma 04, pág. 158).

O espectro de absorção na região do infravermelho (Fig. 83, pág. 105) apresentou bandas semelhantes as observadas nos espectros de CPF-1 e CPF-2, cujas principais absorções apareceram em  $3191\text{ cm}^{-1}$  compatível com deformação axial da ligação O-H de fenol, em  $1664\text{ cm}^{-1}$  associada a deformação axial da ligação C=O de carbonila conjugada assim como absorções na faixa entre  $916 - 642\text{ cm}^{-1}$  correspondentes à deformação angular fora do plano das ligações C-H de aromáticos (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005) e (PAVIA *et al*, 2001).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] (Fig. 85, pág. 106) exibiu dezessete linhas espectrais semelhantes as observadas nos espectros de CPF-1 e CPF-2, das quais quinze encontram-se na região de carbono  $\text{sp}^2$  incluindo o sinal em  $\delta_{\text{C}} 179,5$  associado a carbonila. Portanto, os dados demonstram que o composto em discussão é de natureza aromática e trata-se de um flavonóide, como os dois compostos previamente discutidos. Comparação e diferença entre os espectros  $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT-135° (Fig. 86, pág. 106) revelou a presença de cinco carbonos metínicos, dois grupos metilas e dez carbonos não-hidrogenados cujos dados encontram-se na Tabela 22, (pág 102).

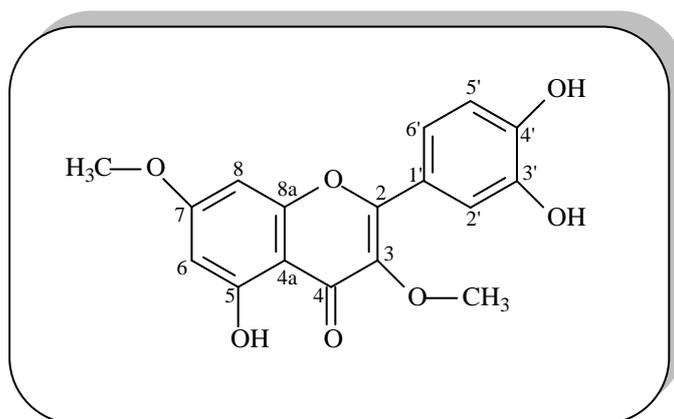
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] (Fig. 84, pág. 105) mostrou um simpleto bem desprotegido em  $\delta_{\text{H}} 13,36$  referente a hidroxila quelada e na região de aromáticos quatro sinais referentes a cinco hidrogênios metínicos, dois simpletos, um em  $\delta_{\text{H}} 8,22$  (H-2') mais desprotegido por causa do efeito mesomérico retirador da carbonila, e outro em  $\delta_{\text{H}} 6,61$  (H-6 e H-8) com integração para dois hidrogênios, além de dois dupletos em  $\delta_{\text{H}} 7,41$  e  $7,81$  ( $J = 8,4\text{ Hz}$  H-5' e H-6') compatíveis com hidrogênios *orto* posicionados. O espectro exibiu também dois simpletos na região de hidrogênios ligados a carbonos oxigenados com sinais em  $\delta_{\text{H}} 3,79$  e  $3,90$  relacionados a dois grupos metoxilas cujas posições foram confirmadas através do experimento HMBC (Fig. 87, pág. 107), quando exibiu correlações heteronucleares  $^3J_{\text{CH}}$  entre os hidrogênios em  $\delta_{\text{H}} 3,79$  (s) e  $3,90$  (s) com os carbonos em  $\delta_{\text{C}} 166,2$  (C-7) e  $139,3$  (C-3), respectivamente. Outras correlações  $^2J_{\text{CH}}$  e  $^3J_{\text{CH}}$  foram descritas na (Tabela 24, pág. 104).

**Tabela 22** – Padrão de hidrogenação determinado através da análise comparativa entre os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT 135° de CPF-3

<i>C</i>	<i>CH</i>	<i>CH<sub>3</sub></i>	<i>Fórmula molecular</i>
106,7	92,8	56,3 (C-O) <sup>b</sup>	
122,4	98,7	60,2 (C-O) <sup>b</sup>	
139,3	117,1		
147,7 (C-OH)	117,2		
151,3 (C-OH)	122,0		
157,2 (C-O) <sup>a</sup>			
157,5			
162,8 (C-OH)			
166,2			
179,5 (C=O)			
<i>C<sub>10</sub>H<sub>3</sub>O<sub>5</sub></i>	<i>C<sub>5</sub>H<sub>5</sub></i>	<i>C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub></i>	<i>C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub></i>

a-átomo de oxigênio ligado a dois átomos de carbonos sp<sup>2</sup>.  
b-átomos de oxigênios pertencentes aos grupos metoxilas ligados a carbono aromático.

Considerando os dados dos espectros de (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -CPD, DEPT-135° e HMBC) (Tabelas 22, 23 e 24) e análise comparativa com os dados discutidos na elucidação estrutural dos compostos CPF-1, CPF-2 e literatura (AGRAWAL, 1989), concluiu-se que CPF-3 também tratava-se de um flavonol pentassubstituído denominado de 5,3',4'- trihidroxi - 3,7 -dimetoxiflavona, o qual também está sendo descrito pela primeira vez no gênero *Cordia*.

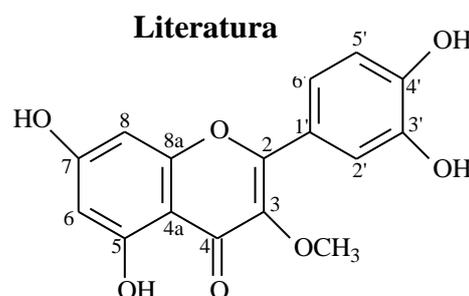
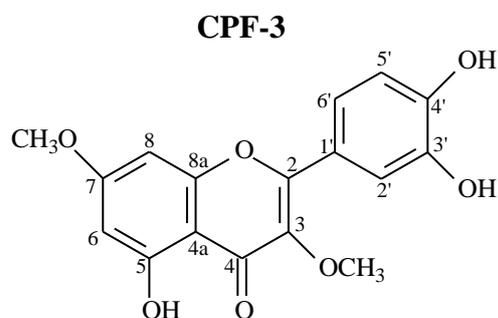


**5,3',4'-Trihidroxi- 3,7-dimetoxiflavona.**

**Tabela 23** – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) de CPF-3

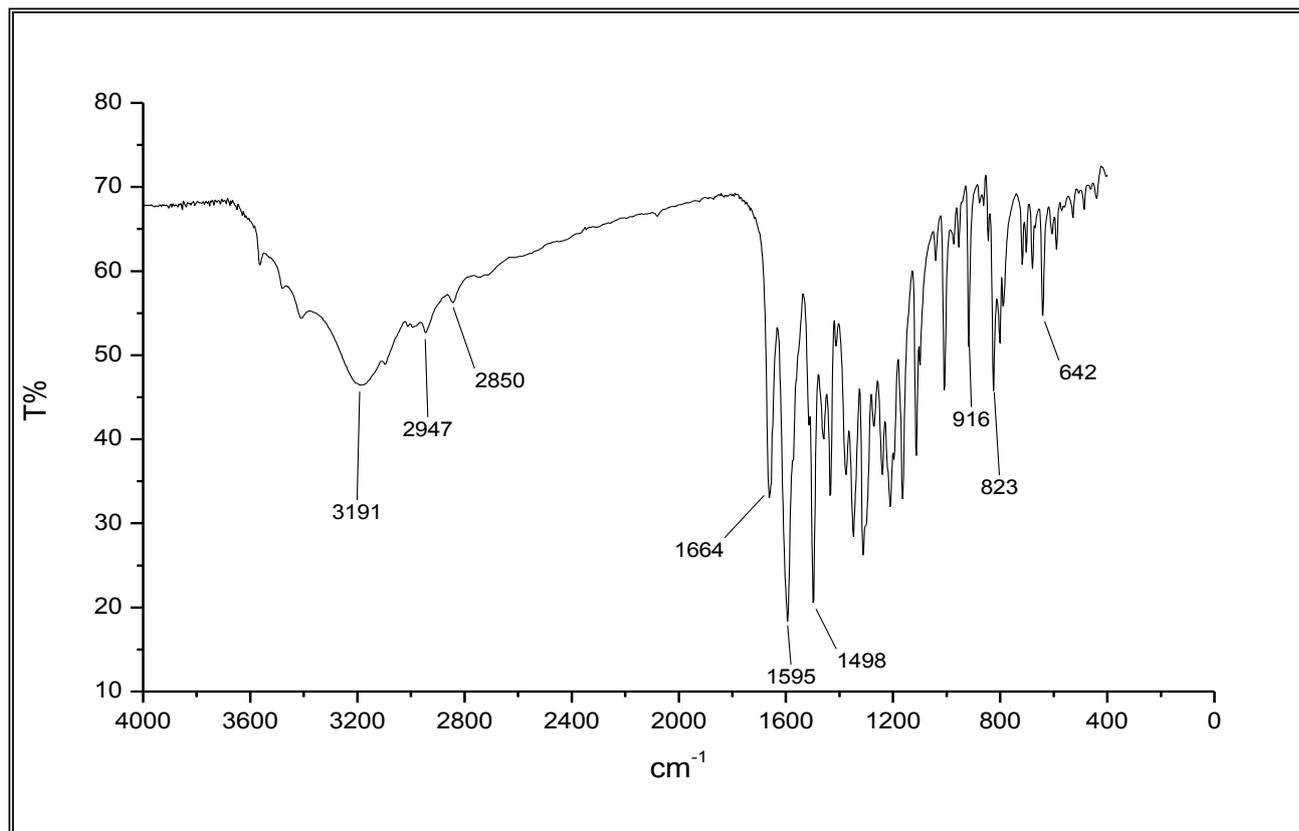
CPF-3			*Literatura
C	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_C$
2	157,2	-	157,8
3	139,3	-	139,2
4	179,5	-	179,4
4a	106,7	-	105,8
5	162,8	-	163,4
6	98,7	6,62 (s)	99,3
7	166,2	-	164,7
8	92,8	6,62 (s)	94,3
8a	157,5	-	162,3
1'	122,4	-	122,1
2'	117,2	8,22(s)	115,7
3'	147,7	-	145,2
4'	151,3	-	149,0
5'	117,1	7,41 (d, $J = 8,4$ Hz)	116,2
6'	122,0	7,81 (d, $J = 8,4$ Hz)	123,0
3-OCH <sub>3</sub>	60,2	3,90 (s)	-
7-OCH <sub>3</sub>	56,3	3,79 (s)	-

Deslocamentos químicos ( $\delta_C$  e  $\delta_H$ ) em ppm  
 \*Deslocamentos químicos da literatura,  $\text{CDCl}_3$  (AGRAWAL, 1989).

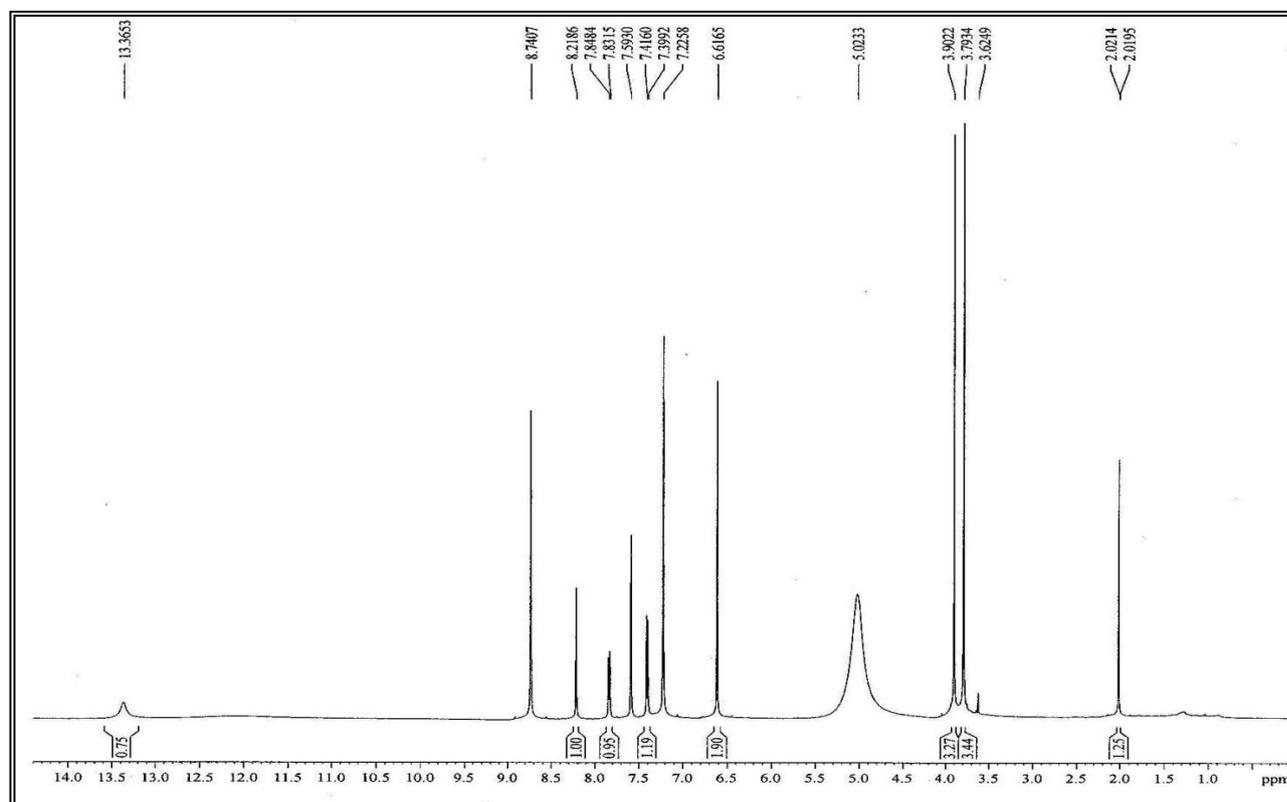


**Tabela 24** – Correlações a longa distância  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC de CPF-3

CPF-3				
<i>C</i>	$\delta_C$	$\delta_H$	$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$
2	157,2	8,22 (s); 7,81 (d)	-	H-2', H-6'
3	139,3	3,90 (s)	-	3H (OCH <sub>3</sub> )
4	179,5	-	-	-
4a	106,7	6,62 (s)	-	H-6, H-8
5	162,8	6,62 (s)	H-6	-
6	98,7	6,62 (s)	-	H-8
7	166,2	3,79 (s)	-	3H (OCH <sub>3</sub> )
8	92,8	6,62 (s)	-	-
8a	157,5	6,70 (s)	-	H-6
1'	122,4	-	-	-
2'	117,2	7,81 (d)	-	H-6'
3'	147,7	8,22 (s); 7,41 (d)	H-2'	H-5'
4'	151,3	8,22 (s); 7,41 (d); 7,81 (d)	H-5'	H-2', H-6'
5'	117,1	7,81 (d)	H-6'	-
6'	122,0	8,22 (d); 7,41 (d)	H-5'	H-2'
3-OCH <sub>3</sub>	60,2	-	-	-
7-OCH <sub>3</sub>	56,3	-	-	-



**Figura 83** - Espectro na região de infravermelho de CPF-3



**Figura 84** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H [500 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N] de CPF-3

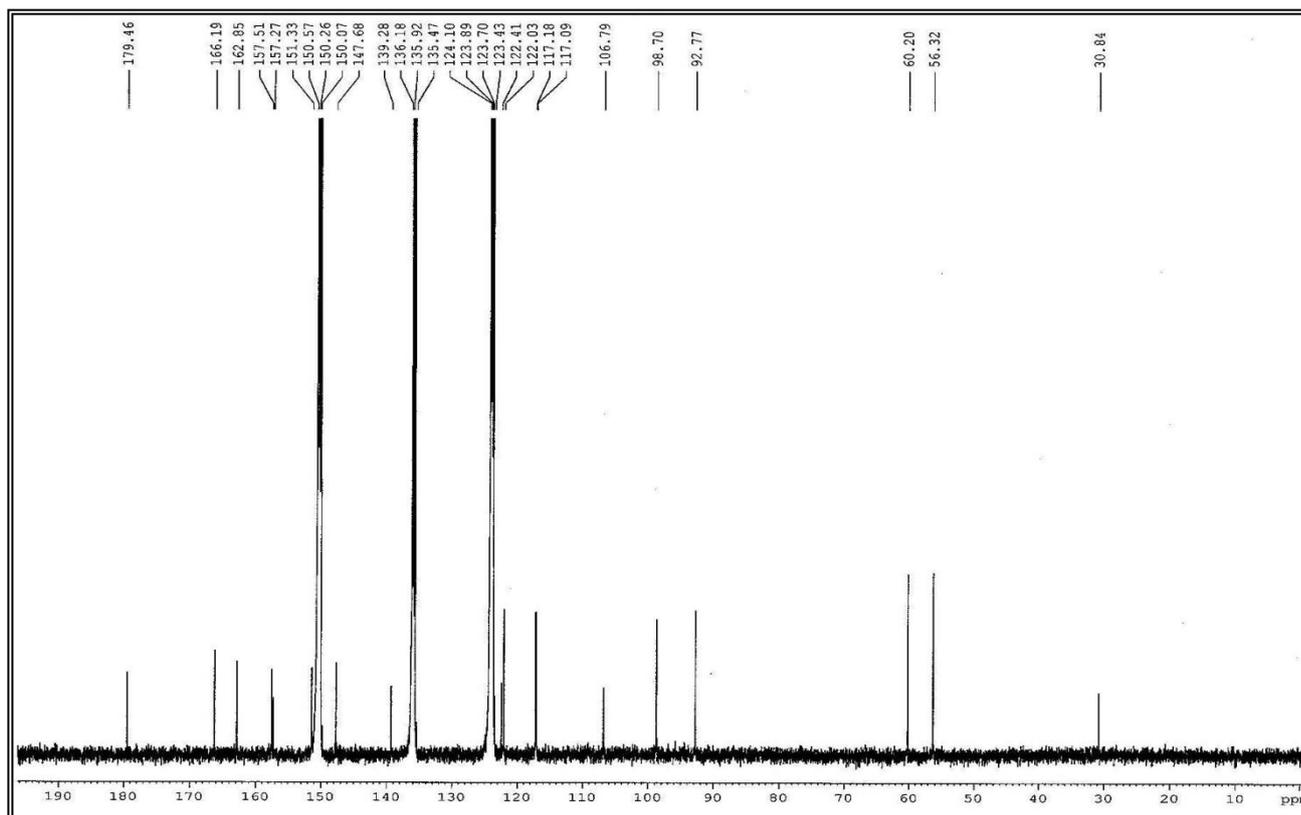


Figura 85 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-3

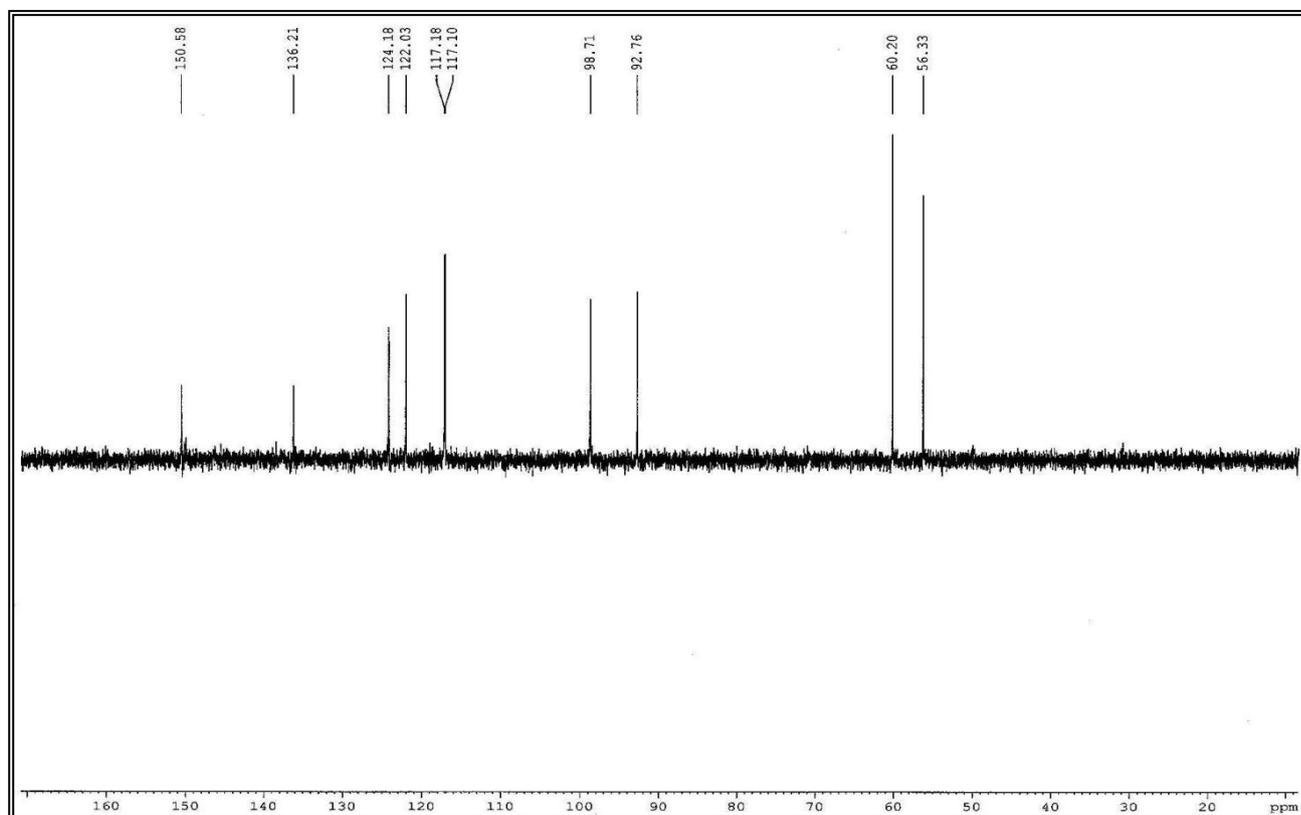
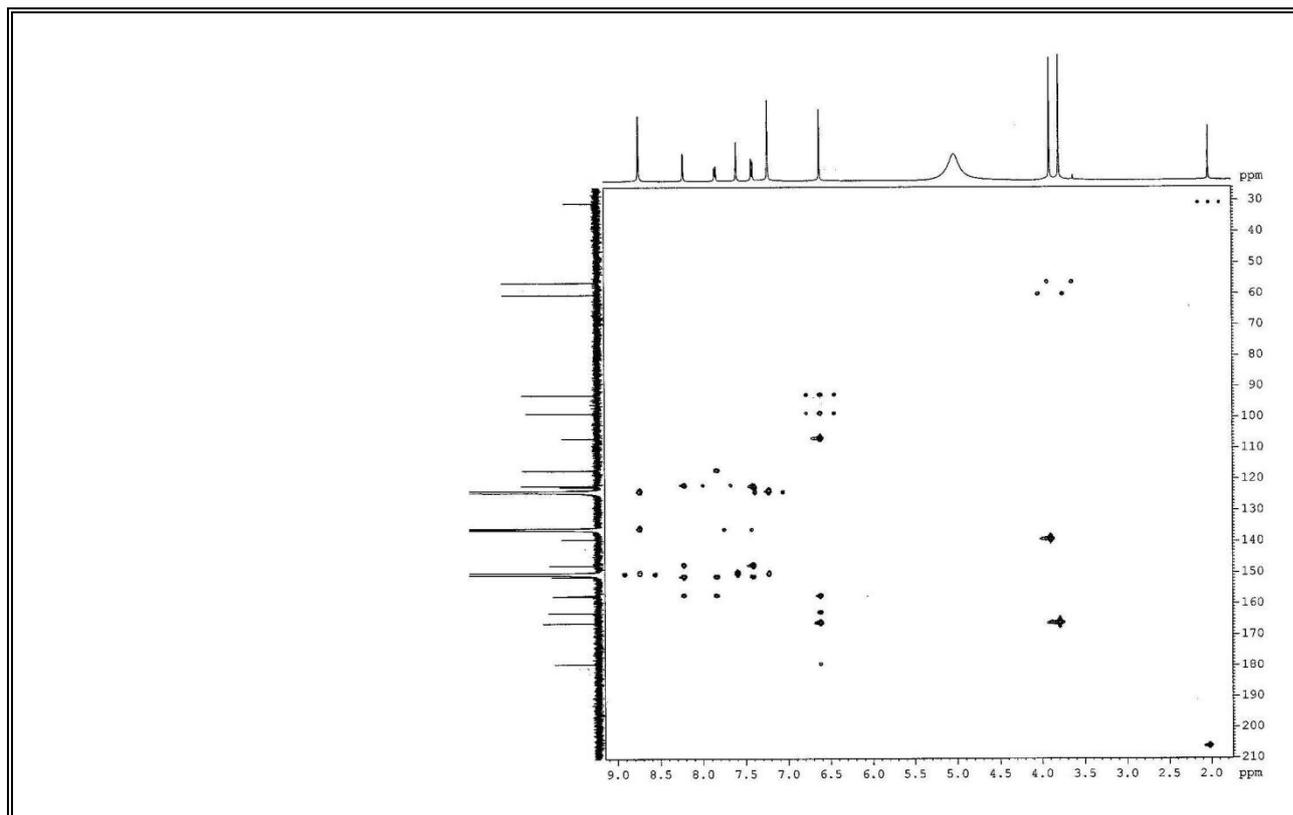


Figura 86 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT 135° [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-3



**Figura 87** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-3

### 4.3 – Elucidação estrutural dos triterpenos

#### 4.3.1 – Determinação estrutural de CPF-4

Cromatografia em gel de sílica da fração hexânica resultado da partição líquido-líquido do extrato etanólico das folhas de *C. polycephala* (item. 5.6.2, pág. 157; Fluxograma 05, pág. 159), resultou no isolamento da substância CPF-4 (15 mg), obtida sob forma de um sólido branco com ponto de fusão na faixa de 226,6 – 227,2 °C.

O espectro de absorção na região do infravermelho (Fig. 88, pág. 113) mostrou uma banda larga e intensa em 3483  $\text{cm}^{-1}$  compatível com presença de hidroxila, bandas em 2931 e 2864  $\text{cm}^{-1}$  características de deformação axial de ligação C-H, uma absorção em 1685  $\text{cm}^{-1}$  associada a deformação axial da ligação C=O de ácido carboxílico, além das bandas em 1471, 1386 e 1068  $\text{cm}^{-1}$  referentes a absorção de dobramento de grupos metilênicos, deformação angular no plano de O-H e deformação axial de C-O, respectivamente (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005) e (PAVIA *et al*, 2001).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] (Fig. 92, pág. 115) apresentou linhas espectrais correspondentes a trinta átomos de carbono, exibindo a natureza triterpênica do composto. Análise comparativa entre os espectros  $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT 135° (Fig. 94, pág. 116) revelou a presença de cinco carbonos metínicos, entre os quais um sinal em  $\delta_{\text{C}}$  75,3 relacionado ao carbono carbinólico e outro em  $\delta_{\text{C}}$  126,0 de olefina; onze carbonos metilênicos, incluindo o sinal em  $\delta_{\text{C}}$  74,7 referente a um carbono oximetilênico e seis carbonos metílicos. Por subtração dos referidos espectros, verificou-se a presença de oito carbonos não-hidrogenados, incluindo os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  178,7 compatível com uma carbonila de ácido carboxílico e o deslocamento em  $\delta_{\text{C}}$  139,1 foram atribuído a carbono olefínico (Tabela 25, pág. 109).

A análise dos dados acima descritos permitiu inferir a fórmula molecular  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$  cuja insuficiência de hidrogênio igual a sete foram associadas a um grupo carboxila, a uma dupla ligação carbono-carbono, e as demais, portanto, atribuídas a cinco anéis, revelando que a substância em discussão tratava-se de um triterpeno pentacíclico.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] (Fig. 89, pág. 113) mostrou sinais na faixa de  $\delta_{\text{H}}$  0,99 – 1,18, correspondentes a seis grupos metílicos, apresentados como simpletos, portanto, ligados a carbonos não-hidrogenados. Na região de desproteção foi observado um duplete em  $\delta_{\text{H}}$  5,81 ( $J = 2,3$  Hz, H-12) relativo a hidrogênio olefínico. Na

região de hidrogênios ligados a carbonos oxigenados, foram observados três sinais, um simpleto largo em  $\delta_H$  3,59 referente a hidrogênio metínico ligado a carbono carbinólico e dois dupletos em  $\delta_H$  3,43 ( $J = 1,4$  Hz, 2H-29) referentes a hidrogênios homotópicos oximetilênicos.

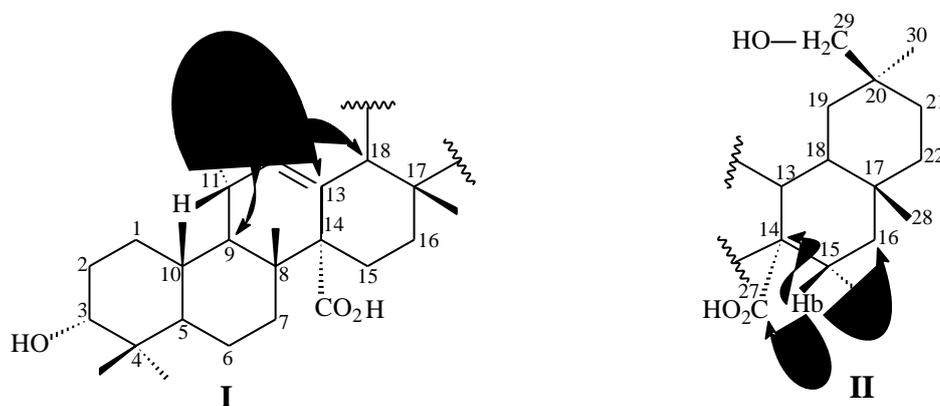
**Tabela 25** – Padrão de hidrogenação determinado através da análise comparativa entre os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT 135° de CPF-4

<i>C</i>	<i>CH</i>	<i>CH</i> <sub>2</sub>	<i>CH</i> <sub>3</sub>	<i>Fórmula molecular</i>
34,2	47,8	19,0	16,8	
37,2	49,6	23,3	18,9	
37,9	49,7	23,8	19,9	
38,2	75,3 (C-OH)	26,8	23,0	
40,4	126,0 (C=C)	28,8	29,1	
57,0		30,1	29,5	
139,1 (C=C)		34,3		
178,7(CO <sub>2</sub> H)		36,9		
		37,7		
		39,8		
		74,7 (C-OH)		
<i>C</i> <sub>8</sub> <i>H</i> <sub>7</sub> <i>O</i> <sub>2</sub>	<i>C</i> <sub>5</sub> <i>H</i> <sub>6</sub> <i>O</i>	<i>C</i> <sub>11</sub> <i>H</i> <sub>23</sub> <i>O</i> <sub>1</sub>	<i>C</i> <sub>6</sub> <i>H</i> <sub>18</sub>	<i>C</i> <sub>30</sub> <i>H</i> <sub>48</sub> <i>O</i> <sub>4</sub>

O espectro bidimensional de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HSQC (Fig. 95, pág. 116) mostrou claramente na região de olefinas a correlação do hidrogênio em  $\delta_H$  5,81 (d,  $J = 2,3$  Hz) com o carbono em  $\delta_C$  126,0 (C-12), enquanto o sinal em  $\delta_C$  139,1 (C-13) não mostra correlação com nenhum sinal de hidrogênio, confirmando a existência de uma dupla ligação trissubstituída. Além das correlações descritas, o espectro forneceu as correlações dos demais hidrogênios a seus respectivos carbonos, conforme os dados encontrados na (Tabela 26, pág. 111).

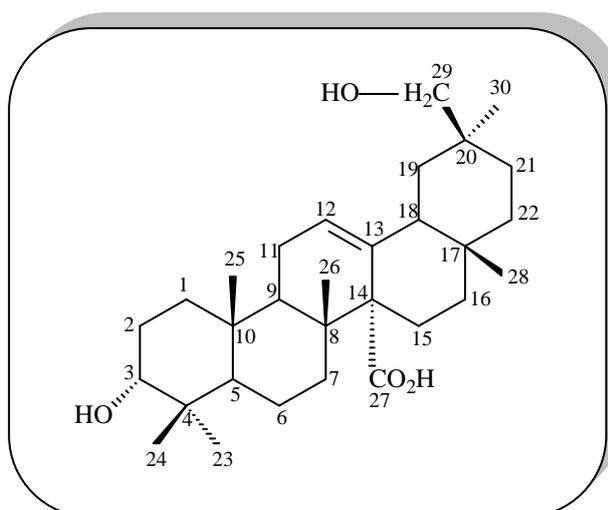
O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HMBC (Fig. 96, pág. 117), mostrou correlações  $^2J_{\text{CH}}$  e  $^3J_{\text{CH}}$  entre os sinais dos hidrogênios diastereotópicos em  $\delta_H$  2,19 (dt,  $J = 5,0$  e  $10,1$  Hz, H-11b) e 2,00 (H-11a) com os carbonos em  $\delta_C$  126,0 (C-12) e 139,1 (C-13), do hidrogênio metínico em  $\delta_H$  5,81 (d,  $J = 2,3$  Hz, H-12) com os carbonos em  $\delta_C$  49,6 (C-9) e 47,8 (C-18) (subestrutura I), confirmando a posição da dupla ligação olefínica, assim como o acoplamento entre o hidrogênio em  $\delta_H$  1,88 (H-15b)

com o carbono carbonílico em  $\delta_c$  178,7 (C-27) e os carbonos em 57,0 (C-14) e 26,8 (C-16), permitindo confirmar a posição do grupo ácido carboxílico (subestrutura II). Além das correlações citadas acima, o espectro exibiu outras correlações disponíveis na (Tabela 27, pág. 112).



O espectro  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  – COSY (Fig. 101, pág. 119) apresentou o acoplamento entre os hidrogênios em  $\delta_H$  5,81 (d,  $J = 2,3$  Hz, H-12) e 2,19 (dt,  $J = 5,0$  e  $10,1$  Hz, H-11b), mais um dado confirmando a posição do hidrogênio olefínico.

Levando em consideração os dados obtidos e com base na análise comparativa dos dados de carbono registrados na literatura (CHEN *et al.*, 1983), chegou-se a conclusão que CPF-4 tratava-se do triterpeno pentacíclico da série oleanano (ácido  $3\alpha$ , 29-dihidroiolean-12-en-27-óico), previamente isolado da espécie *Cordia alliodora*.



**Ácido  $3\alpha$ , 29-dihidroiolean-12-en-27-óico**

**Tabela 26** – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) de CPF-4

<i>C</i>	<i>HSQC</i>		<i>*Literatura</i>
	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_C$
1	36,9	1,23-1,63	35,7
2	28,8	2,56 (td, $J = 3,5$ e $13,8$ Ha) 1,00 (d, $J = 13,5$ Hb)	27,6 -
3	75,3	3,59 (sl)	73,6
4	40,5	-	39,3
5	49,7	1,79-1,97	48,0
6	19,0	1,23-1,43	18,0
7	34,3	1,43-1,97	32,9
8	38,2	-	36,7
9	49,6	2,32 (dd, $J = 3,5$ e $13,8$ )	48,0
10	37,9	-	36,8
11	23,8	2,19 (dt, $J = 5,0$ e $10,1$ Hb) 1,97-2,14 Ha	23,6 -
12	126,0	5,81 (d, $J = 2,3$ )	124,8
13	139,1	-	137,5
14	57,0	-	55,3
15	23,3	2,47 (dl, $J = 13,3$ Ha) 1,79-1,97 Hb	22,7 -
16	26,8	1,97-2,14 Hb/1,63-1,79 Ha	26,2
17	34,2	-	32,9
18	47,8	2,99 (dd, $J = 5,2$ e $11,4$ )	46,3
19	39,8	1,43-2,14	40,5
20	37,2	-	35,7
21	30,1	1,23-1,79	29,0
22	37,8	1,79-1,97	38,7
23	29,1	1,06 (s)	28,0
24	23,1	0,90 (s)	22,2
25	16,8	1,05 (s)	15,9
26	19,9	1,13 (s)	17,7
27	178,7	-	176,9
28	29,5	1,10 (s)	28,5
29	74,7	3,43 (d, $J = 1,4$ )	73,1
30	18,9	1,18 (s)	19,0

Deslocamentos químicos ( $\delta_C$  e  $\delta_H$ ) em ppm e constante de acoplamento ( $J$ ) em (Hz);\*Deslocamentos químicos da literatura ( $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ ), (CHEN *et al.*, 1983).

**Tabela 27** – Correlações a longa distância observados no espectro  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC de CPF-4

<i>C</i>	CPF-4			
	$\delta_C$	$\delta_H$	$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$
1	36,9	-	-	-
2	28,8	(1,23-1,63)	2H-1	-
3	75,3	-	-	-
4	40,5	-	-	-
5	49,7	0,90 (s), 3,59 (s)	-	3H-24, H-3
6	19,0	-	-	-
7	34,3	2,32 (dd)	-	-
8	38,2	-	-	-
9	49,6	5,81 (d), 1,05 (s)	-	H-12, 3H-25
10	37,9	(1,79-1,97)	H-5	-
11	23,8	5,81 (d)	H-12	-
12	126,0	2,32 (dd), 2,19 (dt)	H-11a/H-11b	H-9
	-	(1,97-2,14)	-	-
13	139,1	2,19 (dt), (1,97-2,14)	-	H-11a/H-11b
14	57,0	2,47 (dl), 5,81 (d)	H-15b	H-12, H-18
		2,99(dd)	-	-
15	23,3	-	-	-
16	26,8	(1,79-1,97)	H-15b	-
17	34,2	2,99 (dd), (1,63-1,79)		
		(1,43-2,19)	H-18, H-16a	2H-19
18	47,8	5,81 (d)	-	H-12
19	39,8	3,43 (d)	2H-29	-
20	37,2	(1,43-2,14)	2H-19	-
21	30,1	3,43 (d)	-	2H-29
22	37,7	2,99 (dd)	-	H-18
23	29,1	-	-	-
24	23,1	3,59 (s), (1,79-1,97)	-	H-3, H-5
25	16,8	-	-	-
26	19,9	-	-	-
27	178,7	(1,79-1,97)	-	H-15b
28	29,5	(1,79-1,97)	-	2H-22
29	74,7	(1,43-2,14)	-	2H-19
30	18,9	-	-	-

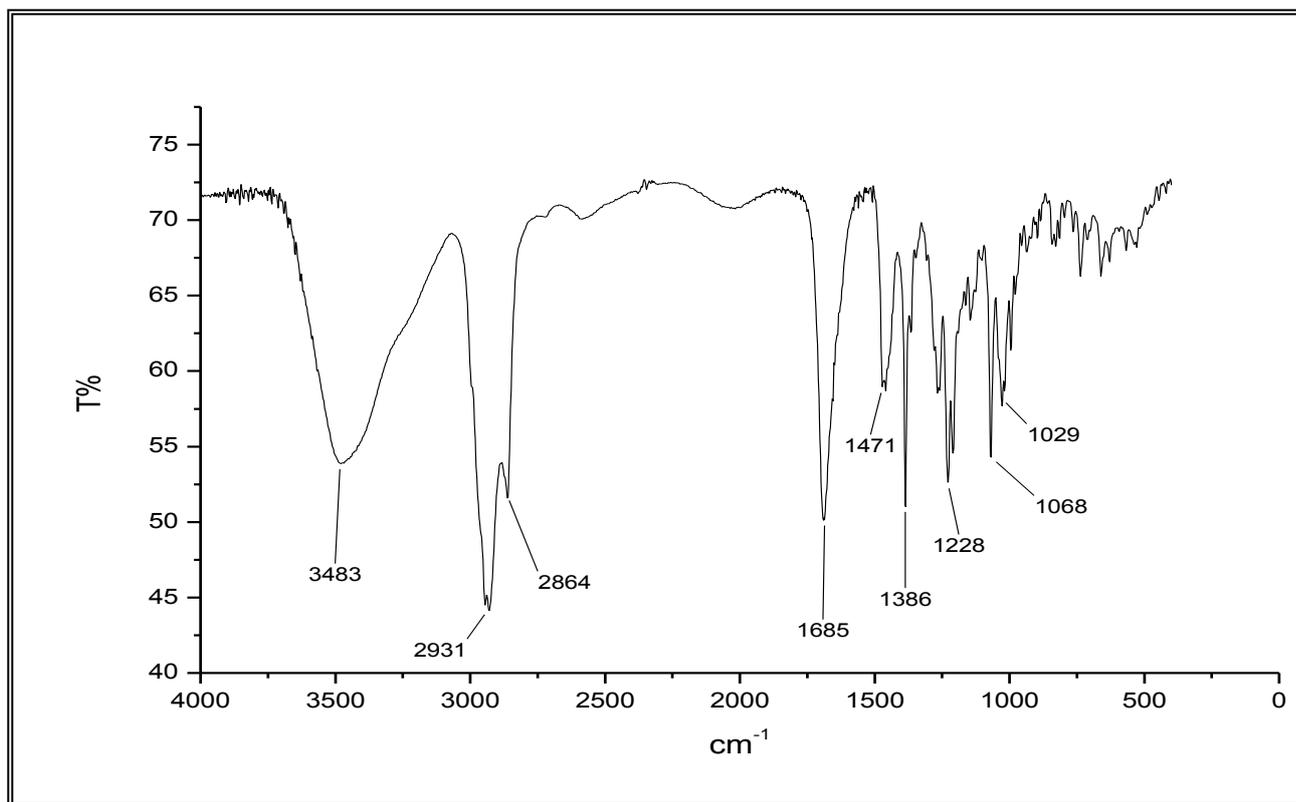


Figura 88 – Espectro na região de infravermelho de CPF-4

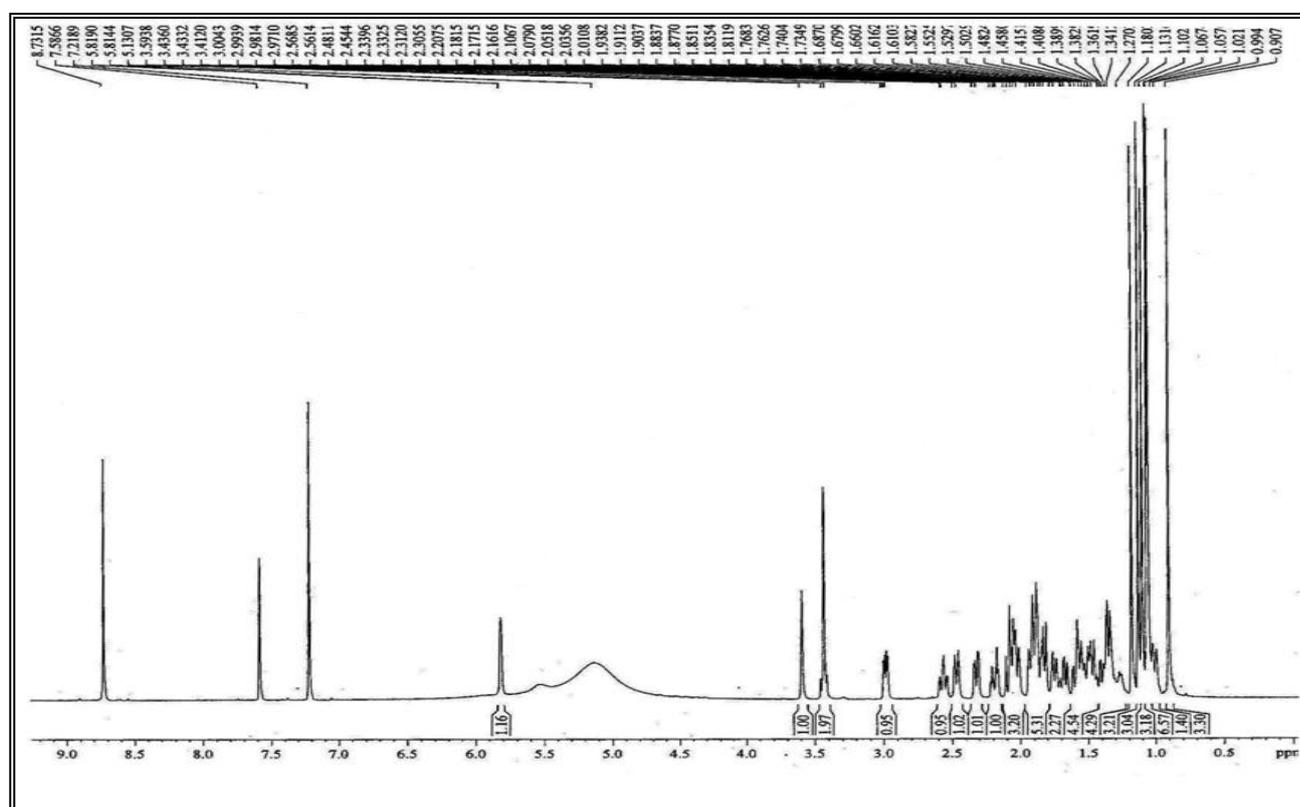


Figura 89 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H [500 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N] de CPF-4

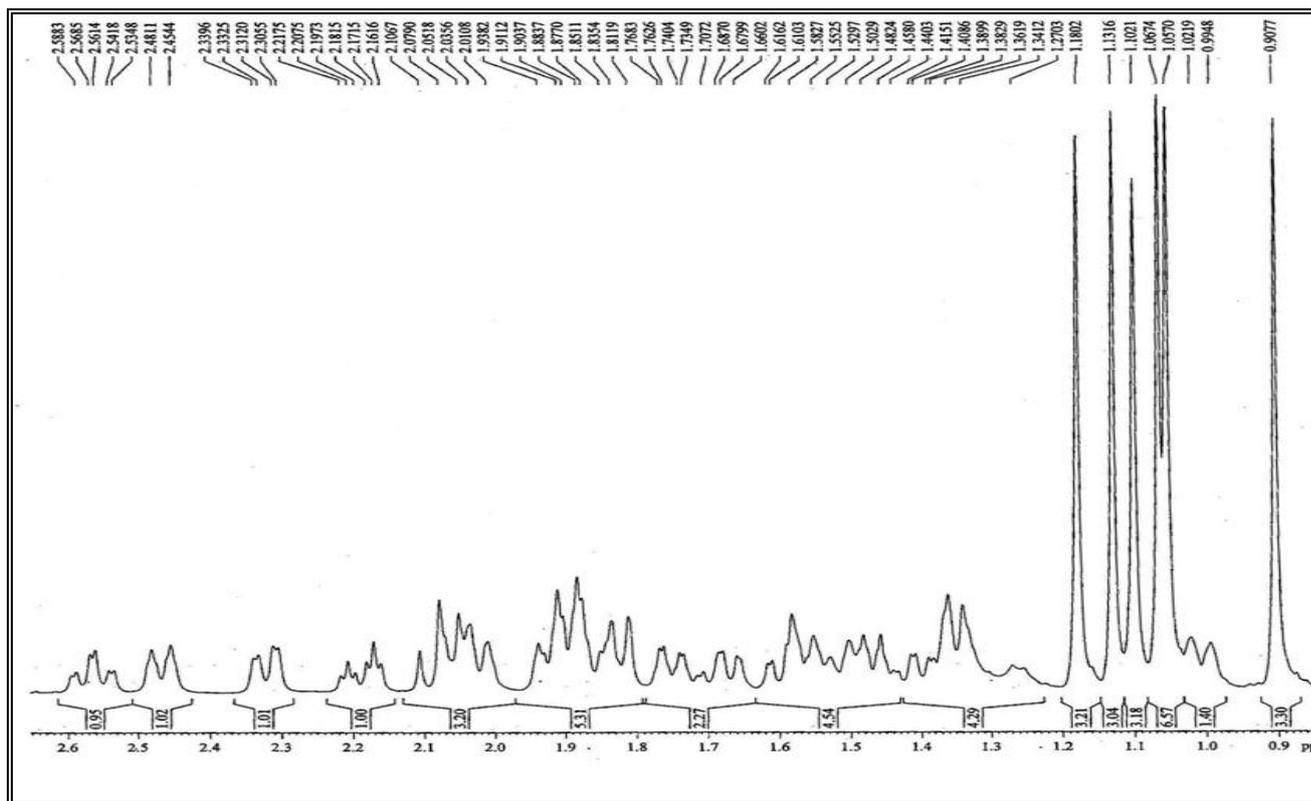


Figura 90 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de CPF-4

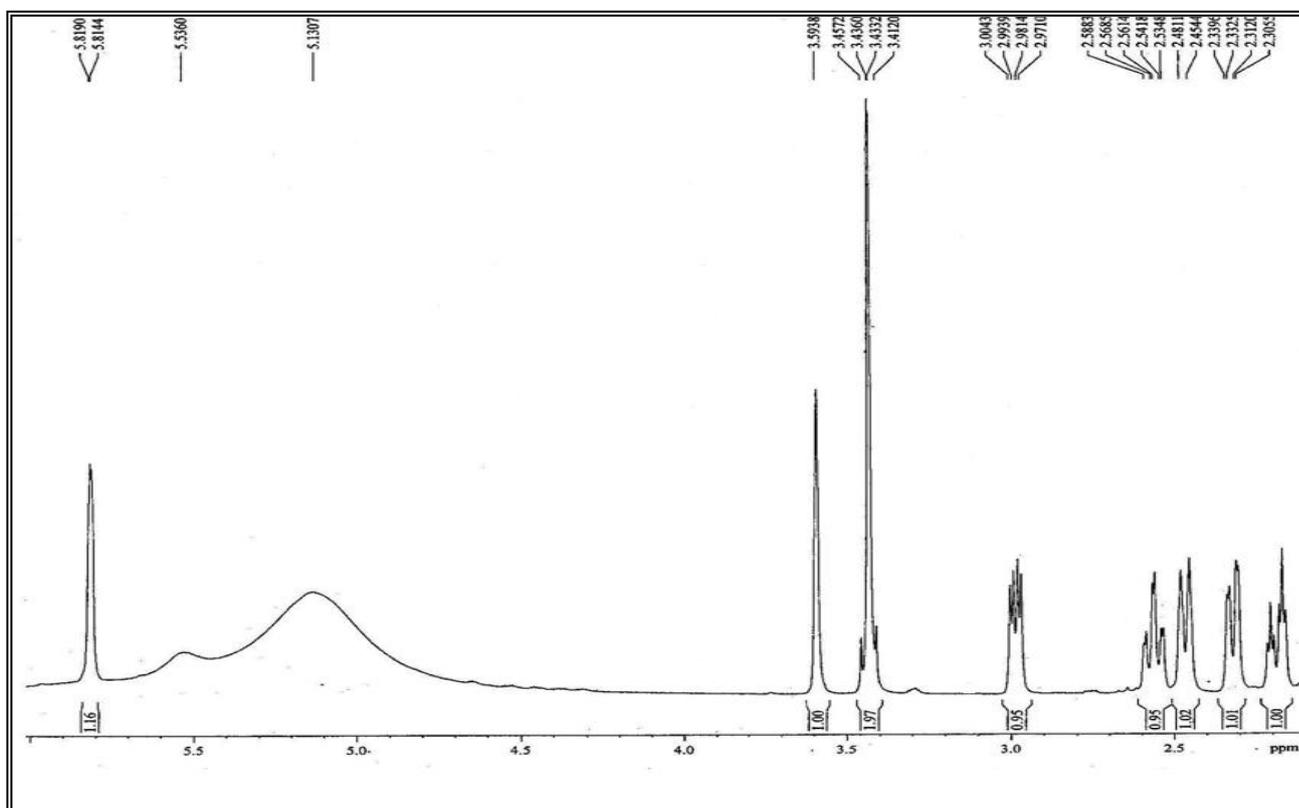


Figura 91 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de CPF-4

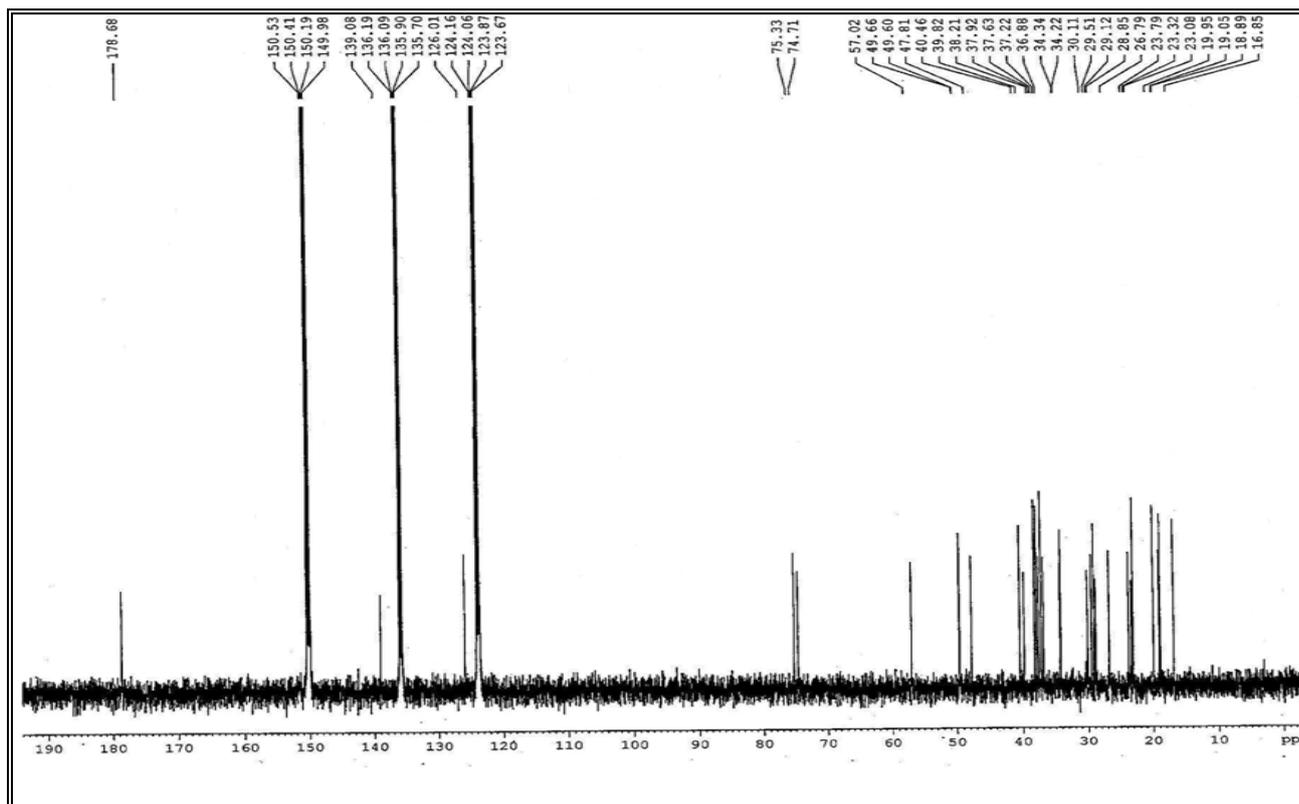


Figura 92 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-4

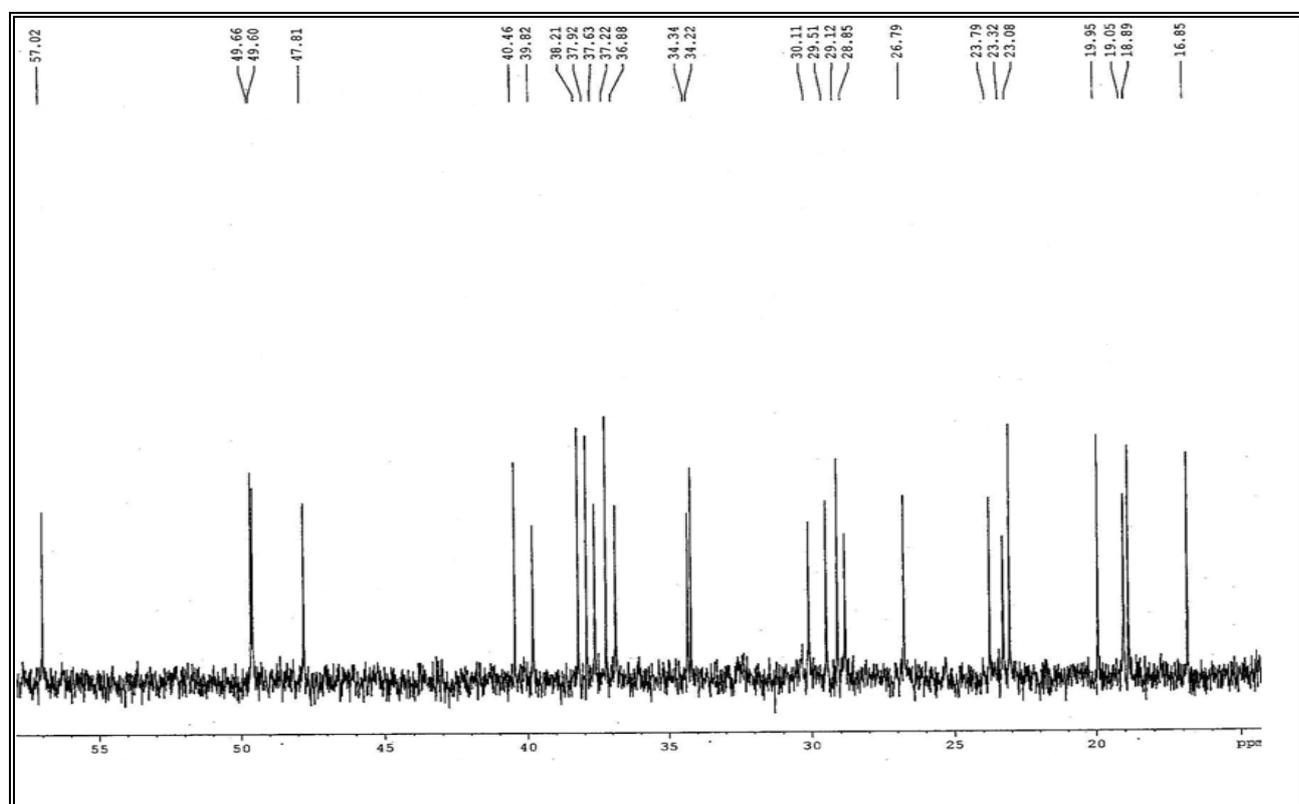


Figura 93 – Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD de CPF-4

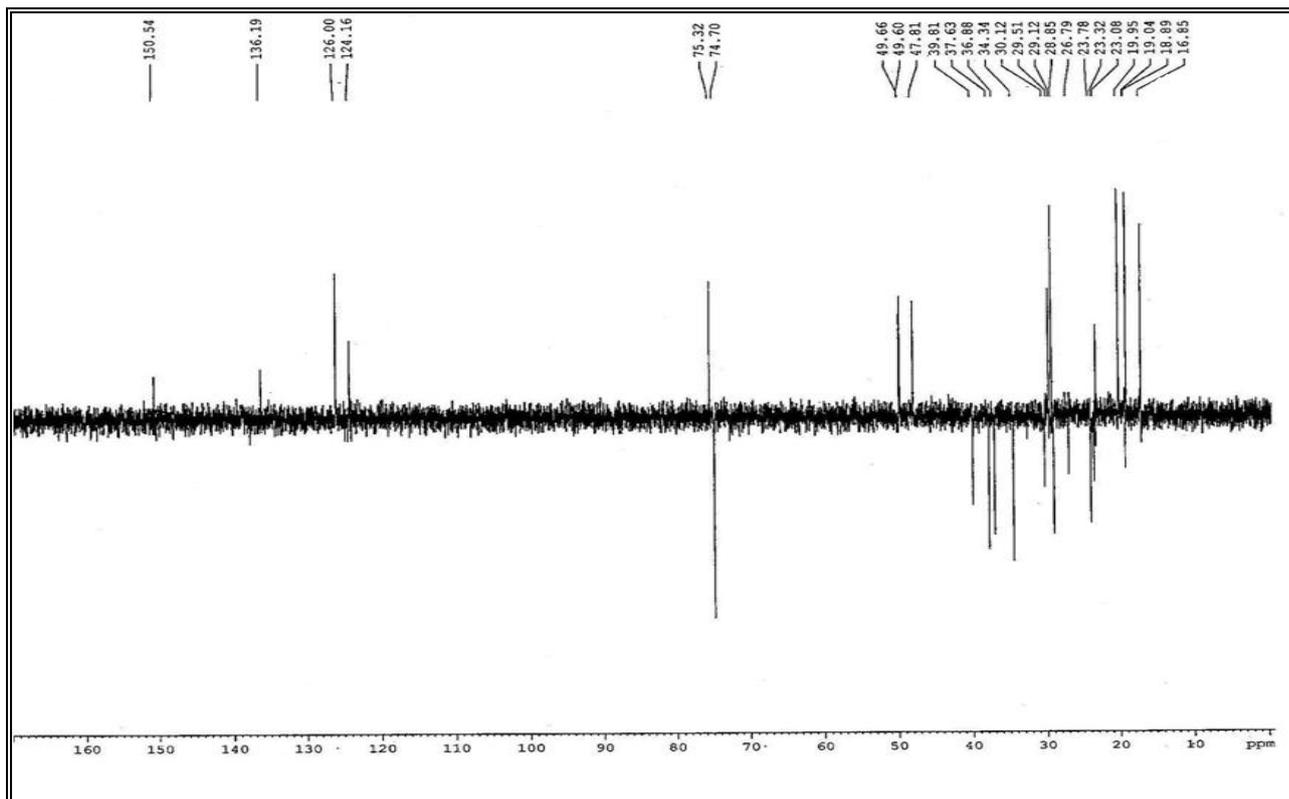


Figura 94 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT 135° [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-4

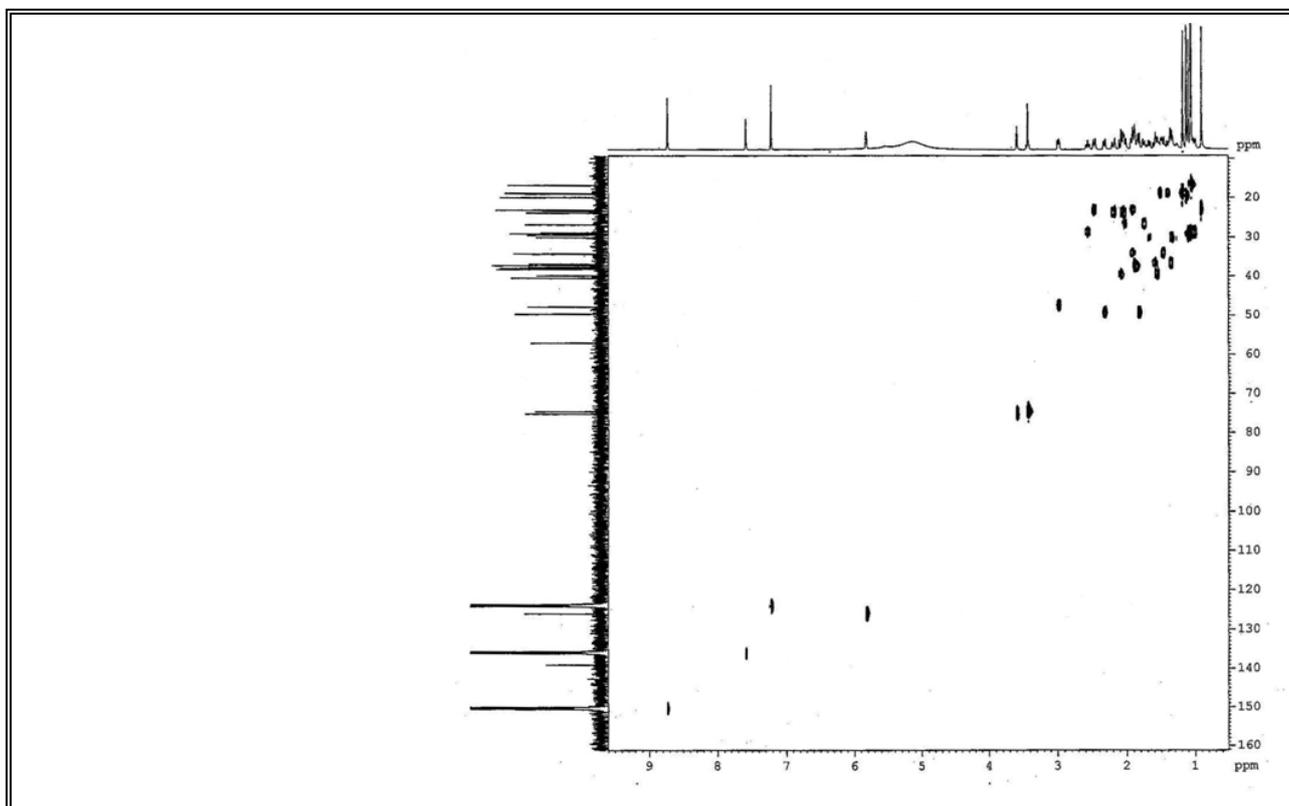


Figura 95 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – HSQC [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-4

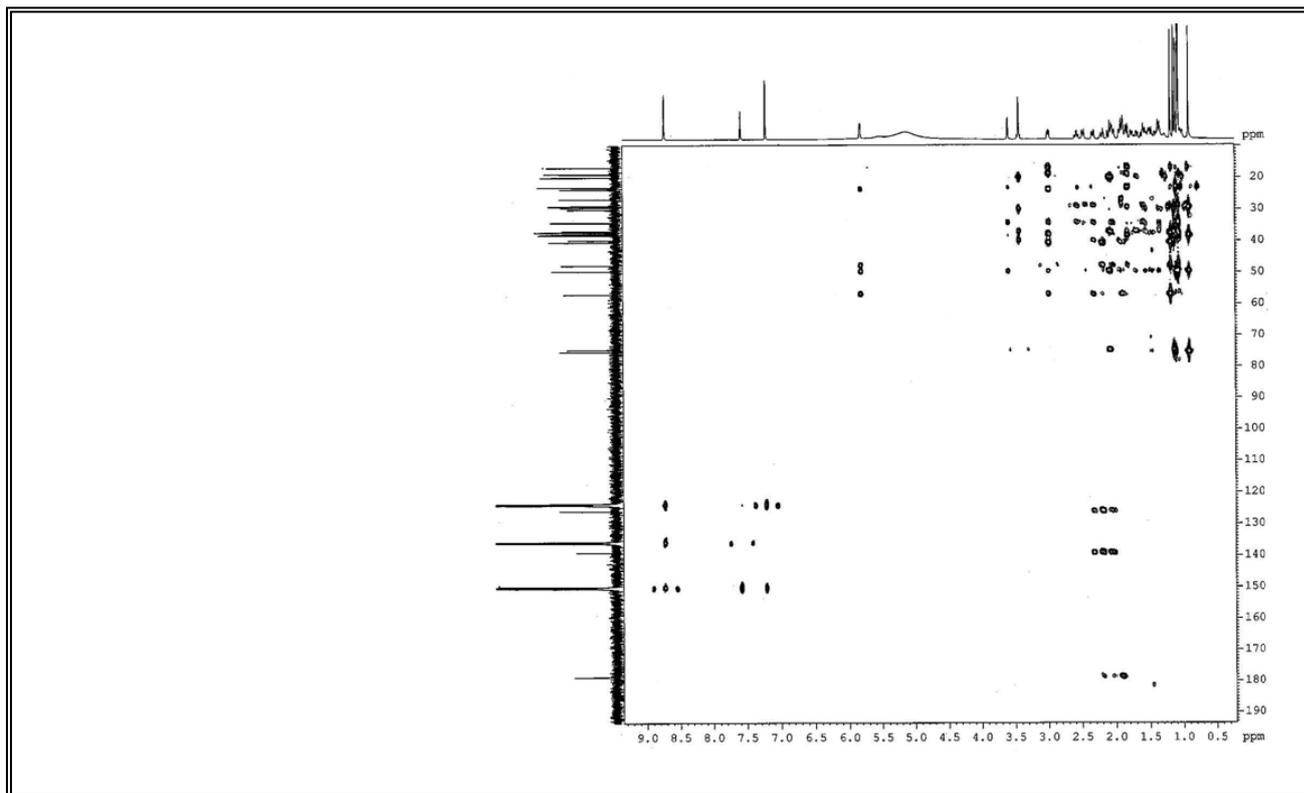


Figura 96 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-4

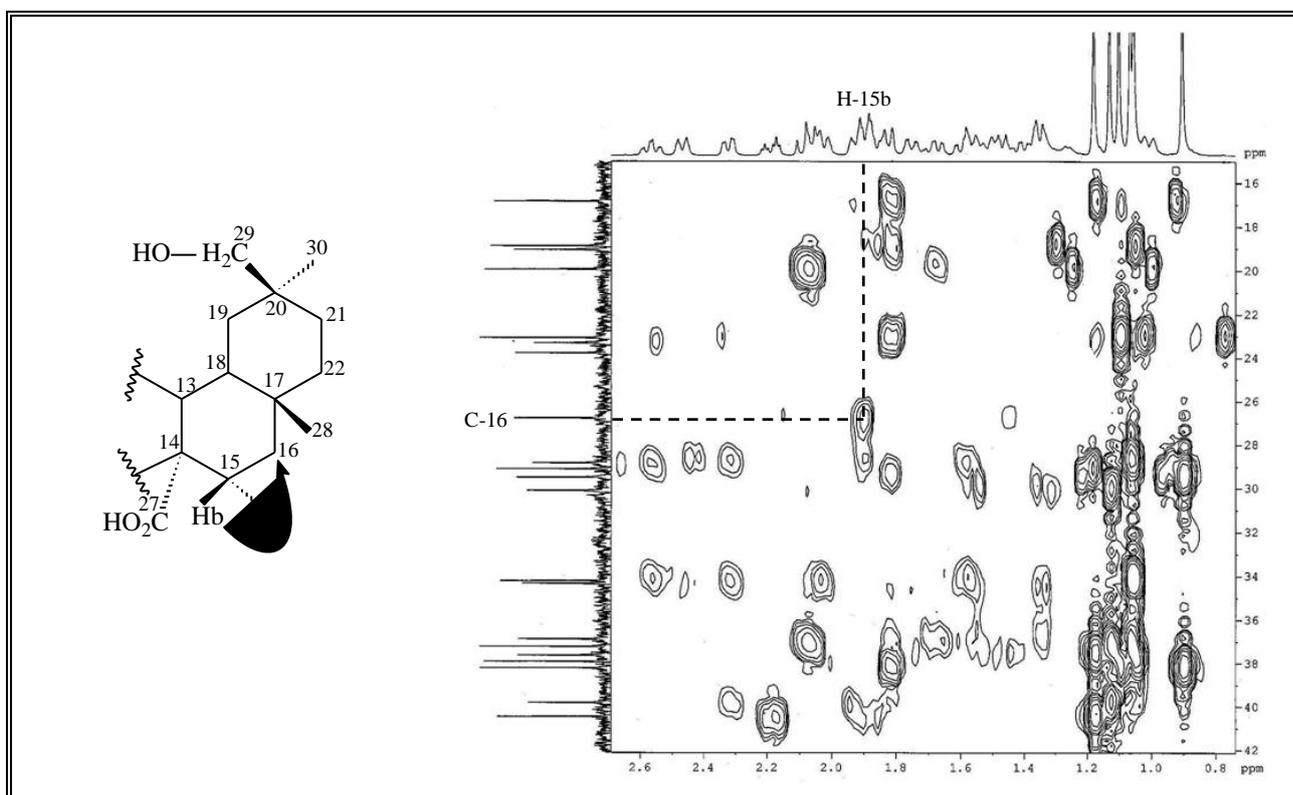


Figura 97 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC de CPF-4

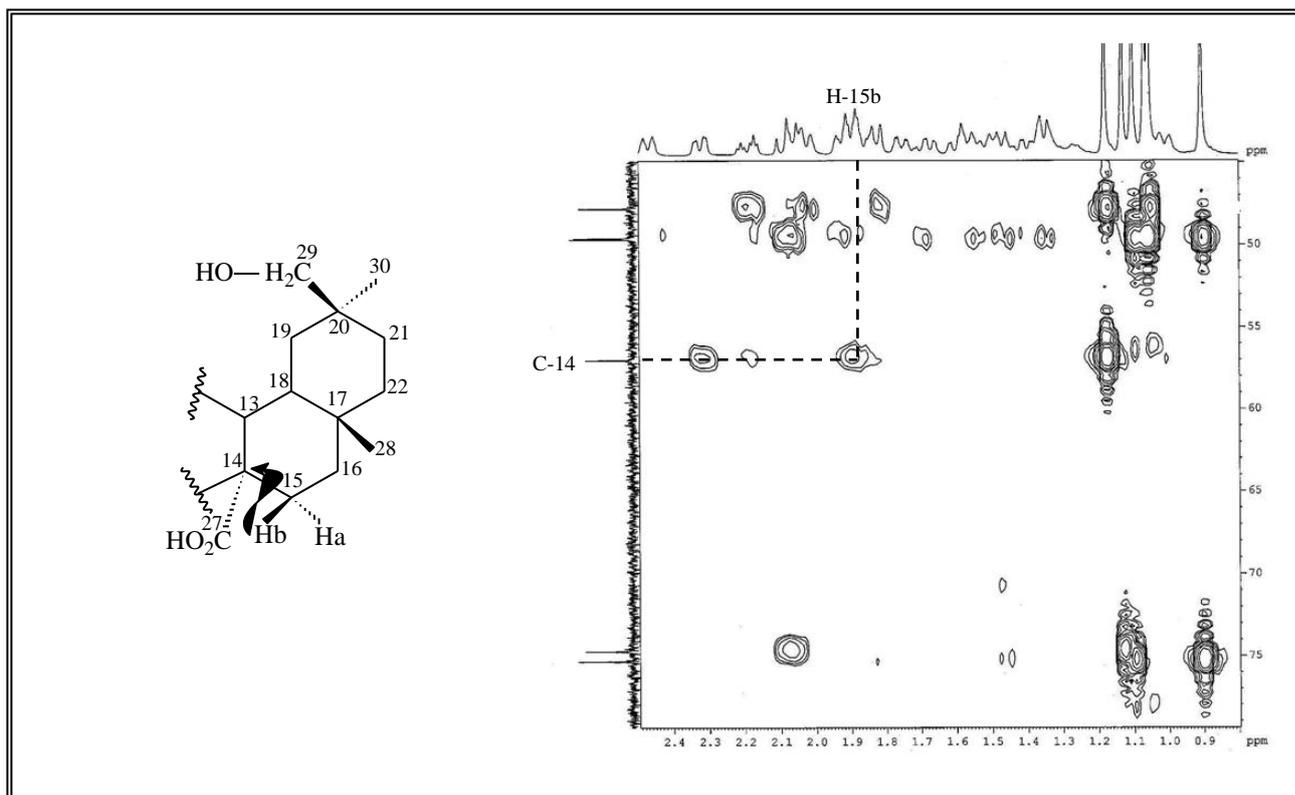


Figura 98 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC de CPF-4

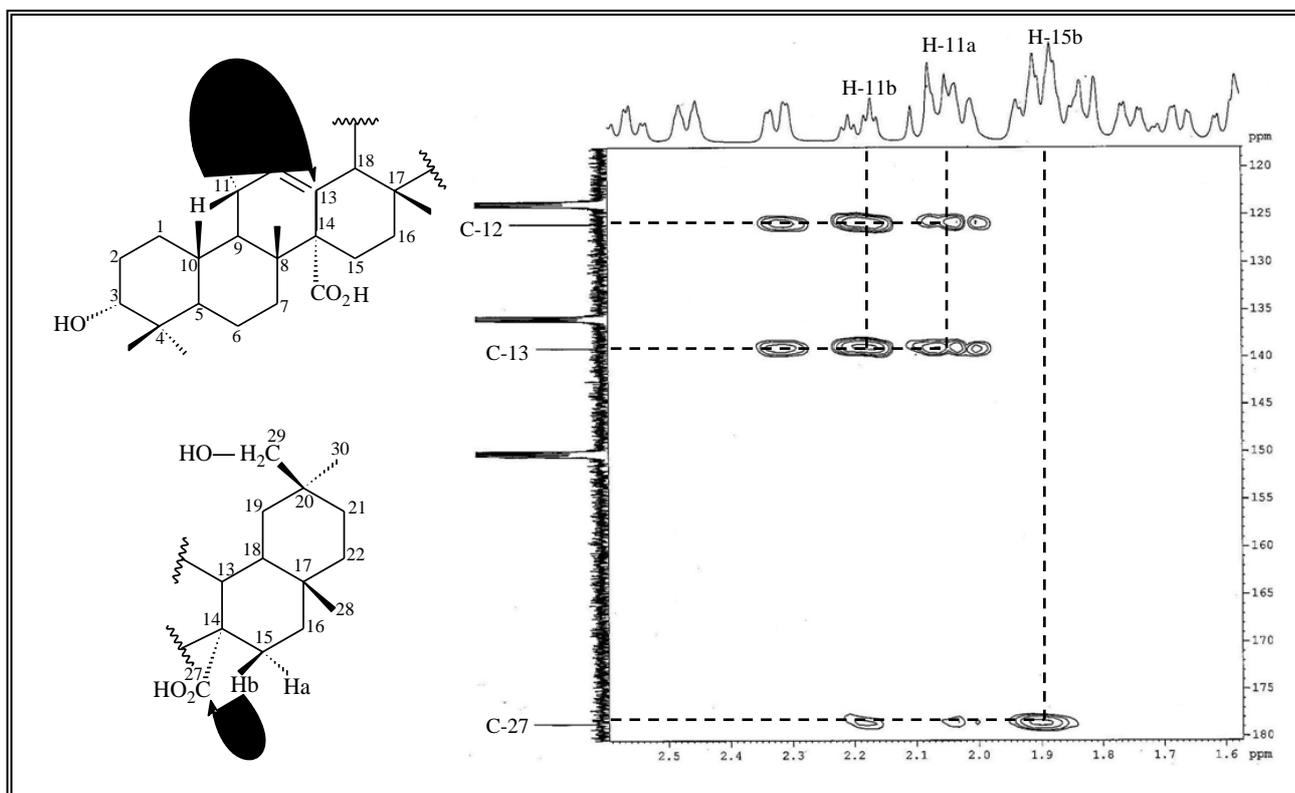


Figura 99 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC de CPF-4

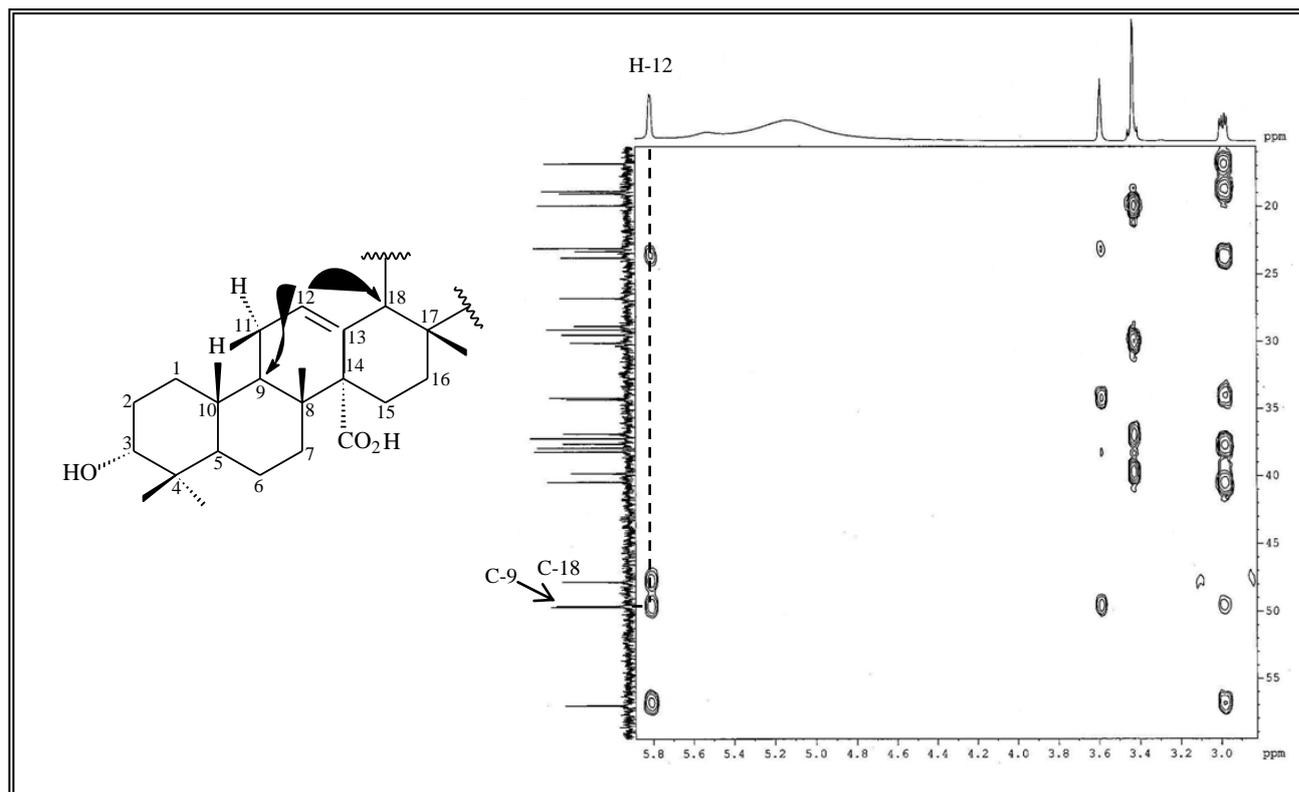


Figura 100 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  - HMBC de CPF-4

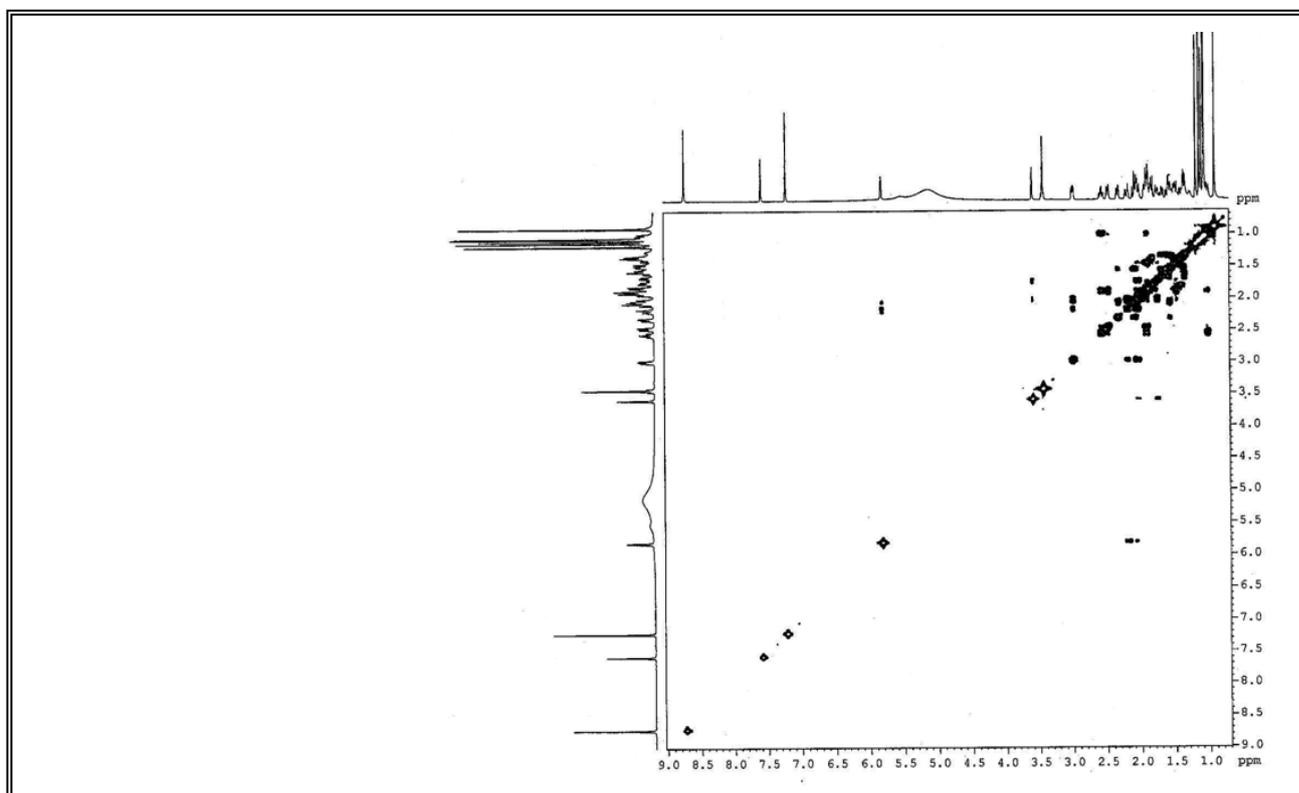


Figura 101 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  - COSY [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-4

### 4.3.2 – Determinação estrutural de CPF-5

Tratamento cromatográfico em gel de sílica da fração hexânica, (item. 5.6.1, pág. 156; Fluxograma 05, pág. 159), resultou no isolamento da substância CPF-5 (102,6 mg), sob a forma de um sólido branco com ponto de fusão na faixa de 241,0 – 241,8 °C.

O espectro de absorção na região do infravermelho (Fig. 102, pág. 123) de CPF-4 exibiu uma absorção em 3537 característica de ligação O-H, bandas em 2945 e 2862  $\text{cm}^{-1}$  compatíveis com deformação axial das ligações C-H, além da banda em 1681  $\text{cm}^{-1}$  associada a presença de carbonila de ácido carboxílico (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005) e (PAVIA *et al.*, 2001).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] (Fig. 105, pág. 124) apresentou, assim como para CPF-4, linhas espectrais referentes a trinta átomos de carbono revelando a natureza triterpênica do composto. Após comparação entre os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT 135° (Fig. 107, pág. 125) foi possível observar a presença de cinco grupos metínicos, incluindo um carbono carbinólico, dez carbonos metilênicos e sete grupos metílicos (Tabela 28, pág. 121), portanto um grupo metila a mais quando comparado ao composto CPF-4, que teve uma das metilas oxidada a um grupo oximetilênico. A diferença dos sinais observados nos espectros citados anteriormente constatou a presença de oito carbonos não-hidrogenados.

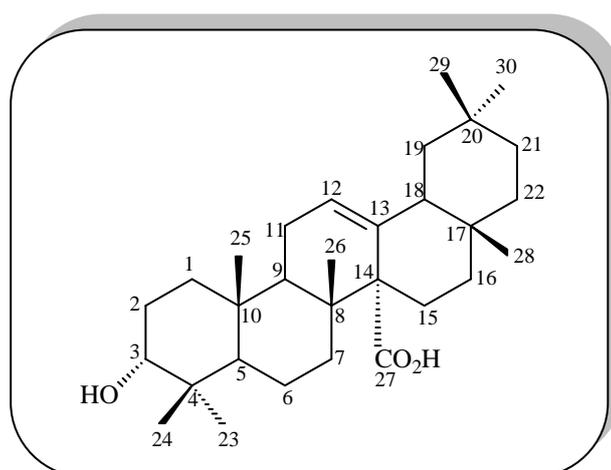
Semelhante ao espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto CPF-4, observou-se um sinal em  $\delta_{\text{C}}$  179,3 compatível com a carbonila do grupo carboxílico, e na região de carbonos olefínicos sinais em  $\delta_{\text{C}}$  126,3 (C-H) e 137,9 (C), referentes a uma dupla ligação trissubstituída.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  [500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] (Fig. 103, pág. 123) mostrou um sinal em  $\delta_{\text{H}}$  5,62 (t,  $J = 1,8$  Hz) referente aos acoplamentos axial-equatorial do hidrogênio olefínico (H-12) e um simpleto largo em  $\delta_{\text{H}}$  3,45 atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico. Foram observados também, na faixa entre  $\delta_{\text{H}}$  0,78 - 1,03 sinais correspondentes a sete grupos metílicos, todos simpletos, portanto, ligados a carbonos não-hidrogenados.

**Tabela 28** – Padrão de hidrogenação determinado através da análise comparativa entre os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT 135° de CPF-5

<i>C</i>	<i>CH</i>	<i>CH</i> <sub>2</sub>	<i>CH</i> <sub>3</sub>	<i>Fórmula molecular</i>
31,3	47,4	18,2	16,2	
33,0	48,9	22,4	18,3	
37,2	49,3	23,9	22,3	
37,5	76,6 (C-OH)	24,9	23,1	
40,1	126,3 (C=C)	27,9	28,5	
56,3		33,5	28,6	
137,9 (C=C)		34,6	33,5	
179,3 (CO <sub>2</sub> H)		36,4		
		36,9		
		44,5		
<i>C</i> <sub>8</sub> <i>H</i> <sub>1</sub> <i>O</i> <sub>2</sub>	<i>C</i> <sub>5</sub> <i>H</i> <sub>6</sub> <i>O</i>	<i>C</i> <sub>10</sub> <i>H</i> <sub>20</sub>	<i>C</i> <sub>7</sub> <i>H</i> <sub>21</sub>	<i>C</i> <sub>30</sub> <i>H</i> <sub>48</sub> <i>O</i> <sub>3</sub>

De acordo com os dados descritos anteriormente e análise comparativa com os dados disponíveis na literatura (CHEN *et al.*, 1983), (Tabela 29, pág. 122), chegou-se a conclusão que CPF-5 também tratava-se de um triterpeno pentacíclico de esqueleto oleanano de nome (ácido 3 $\alpha$ -hidroxiolean-12-en-27-óico), composto também previamente isolado da espécie *C. alliodora*.



**Ácido 3 $\alpha$ -hidroxiolean-12-en-27-óico**

Tabela 29 – Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de CPF-5

C	CPF-5		*Literatura	
	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_C$	* $\delta_H$
1	36,9	1,4 – 1,2 (m)	36,7	-
2	27,9	2,04 – 1,94 (m)	27,6	-
3	76,6	3,44 (sl)	76,4	3,27 (sl)
4	40,1	-	39,9	-
5	48,9	1,23 – 1,16 (m)	48,8	-
6	18,2	1,4 – 1,2 (m)	18,0	-
7	33,3	1,4 – 1,2 (m)	32,9	-
8	37,5	-	36,7	-
9	49,2	2,04 – 1,94 (m)	48,8	-
10	37,2	-	36,7	-
11	23,1	1,98 – 1,84 (m)	23,6	-
12	126,3	5,63 (t, $J = 1,8$ )	126,0	5,60 (sl)
13	137,9	-	137,6	-
14	56,2	-	56,0	-
15	22,4	-	22,7	-
16	24,8	1,63 – 1,54 (m)	26,2	-
17	33,0	-	32,9	-
18	47,3	2,15 (dd, $J = 5,5$ e $11,5$ )	47,0	-
19	44,5	-	44,2	-
20	31,3	-	31,0	-
21	34,6	-	34,2	-
22	36,4	-	36,2	-
23	28,5	0,83 (s)	28,2	0,85 (s)
24	22,3	0,81 (s)	22,1	0,82 (s)
25	16,2	0,94 (s)	15,8	0,95 (s)
26	18,3	1,01 (s)	18,0	1,02 (s)
27	179,3	-	179,0	-
28	28,6	0,91 (s)	28,2	0,92 (s)
29	33,5	0,83(s)	32,9	0,85 (s)
30	23,9	0,84 (s)	23,6	0,84 (s)

Deslocamentos químicos ( $\delta_C$ ) em ppm\*Deslocamentos químicos da literatura, (CHEN *et al.*; 1983). \*  $\delta_H = 1,8 - 1,2$  (24 H, m)

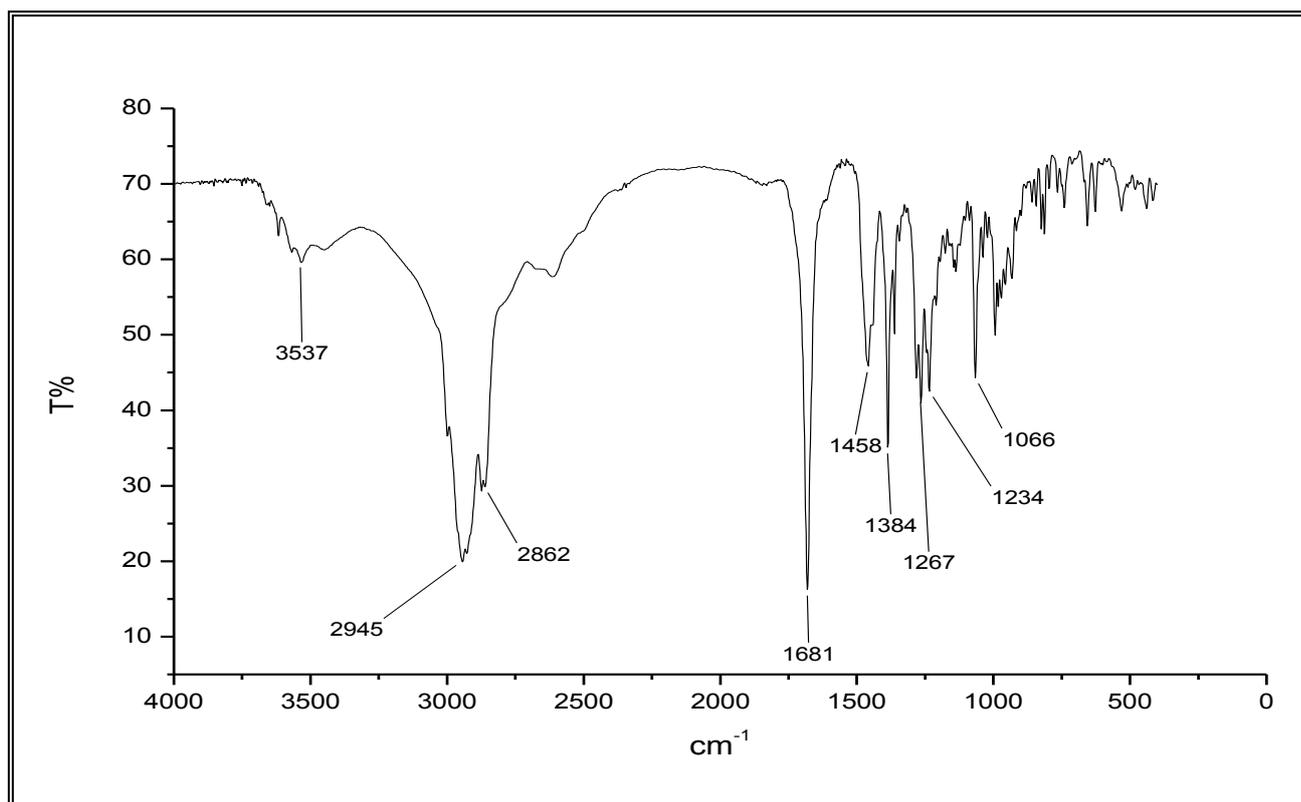


Figura 102 - Espectro na região do infravermelho de CPF-5

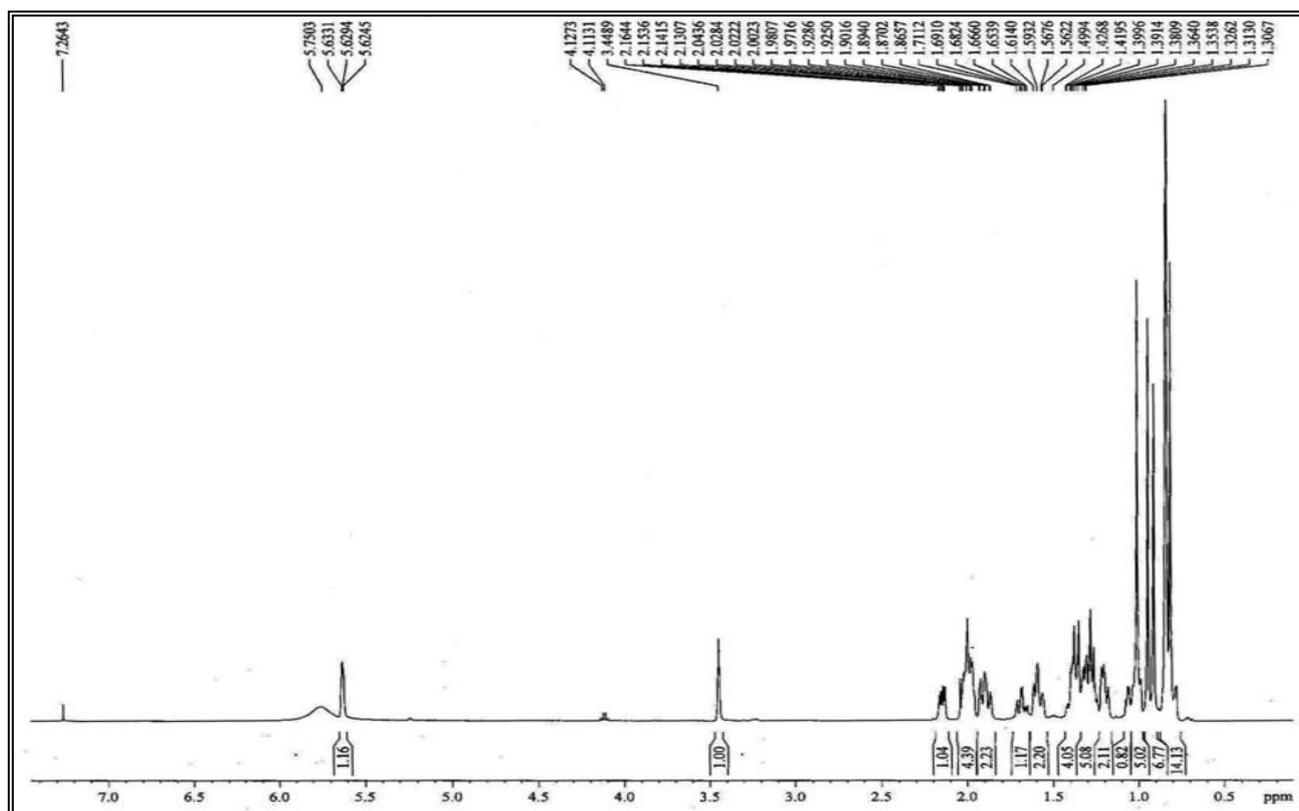
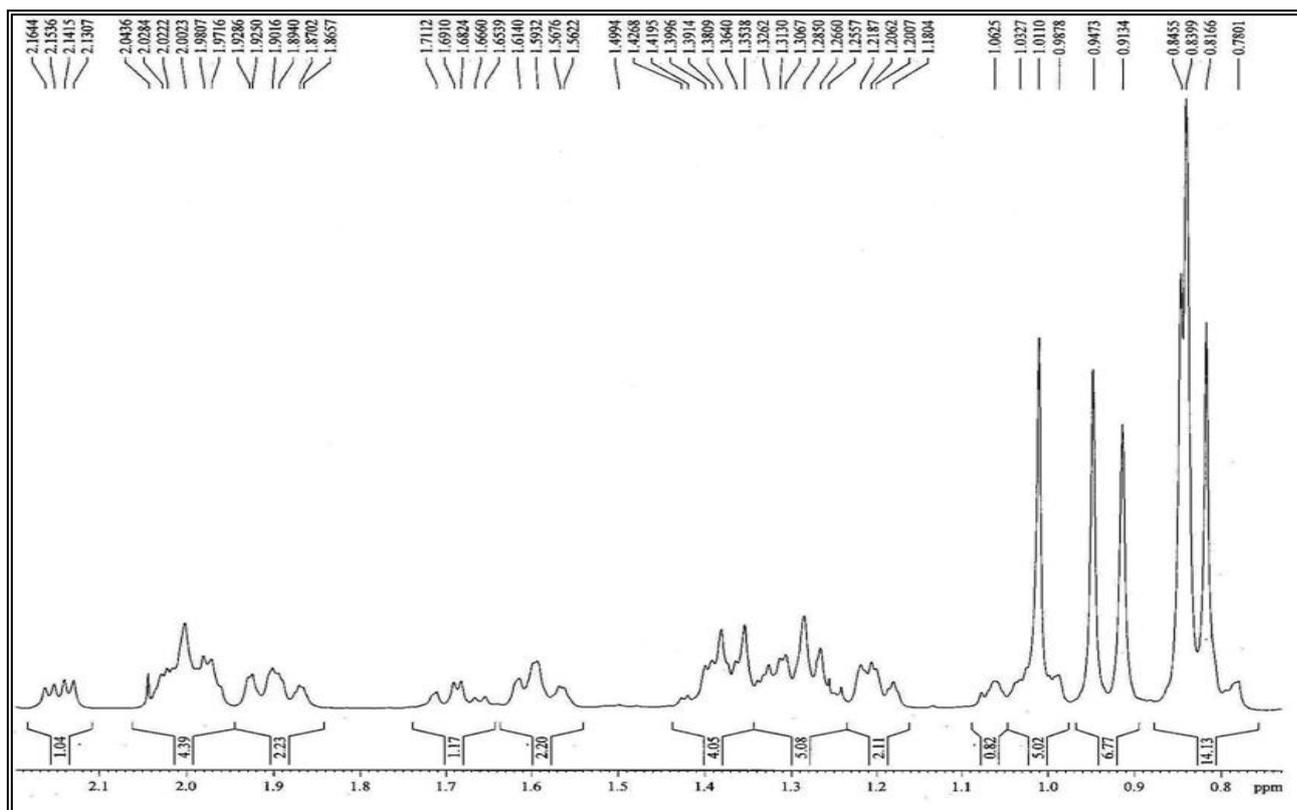
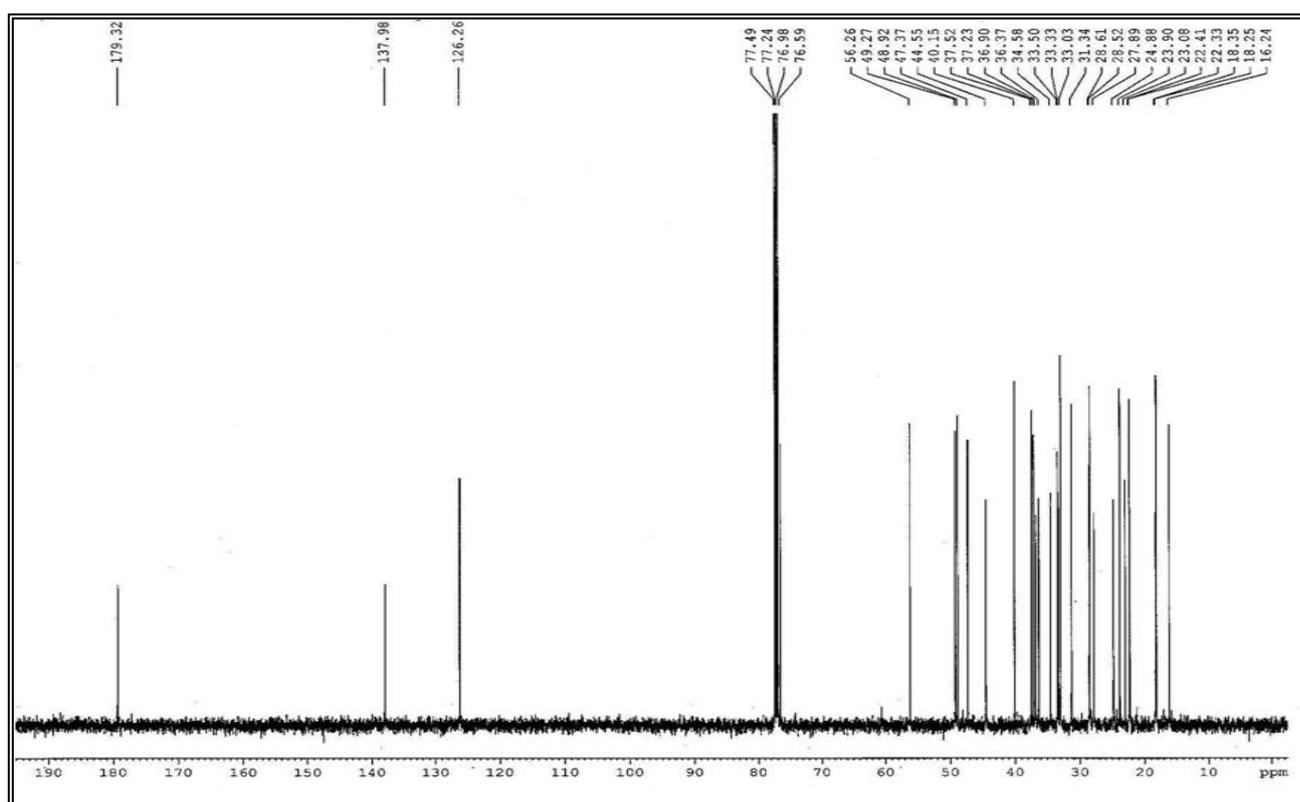


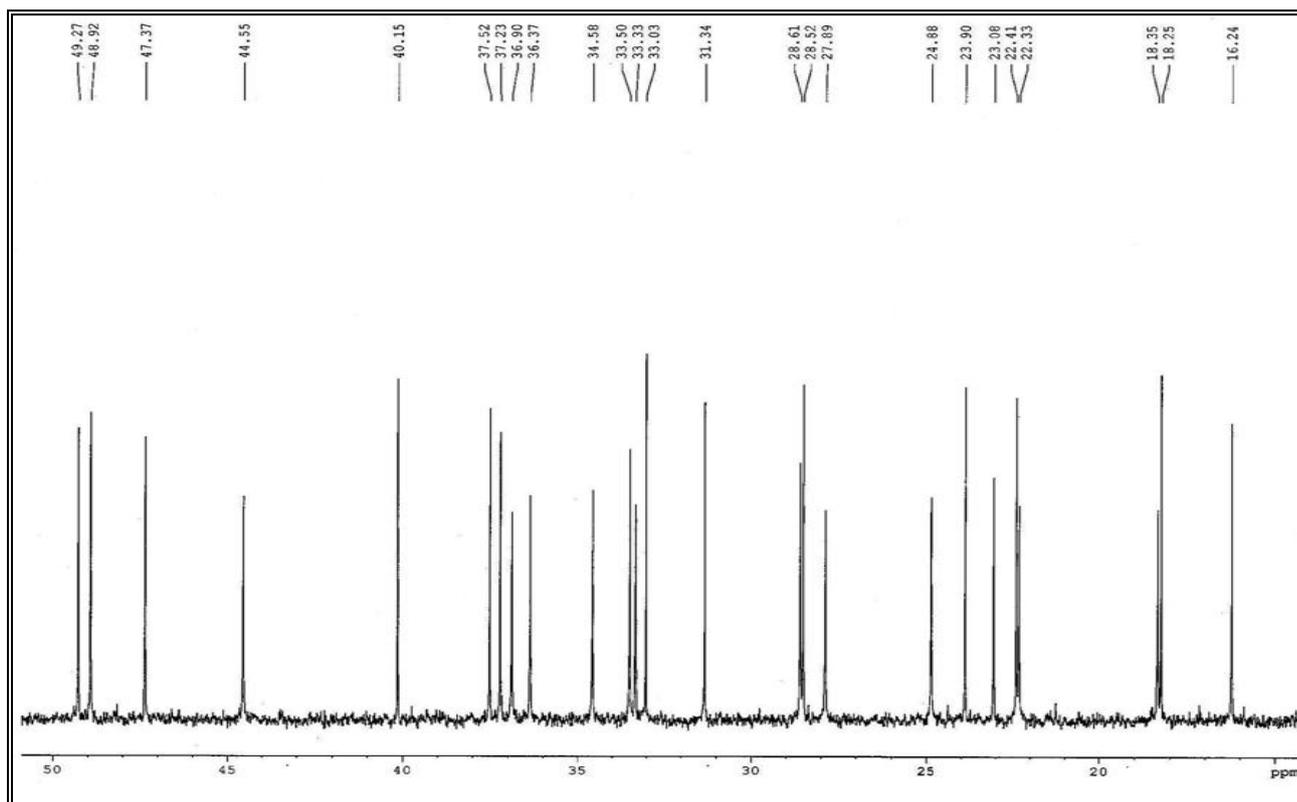
Figura 103 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H [500 MHz, CDCl<sub>3</sub>] de CPF-5



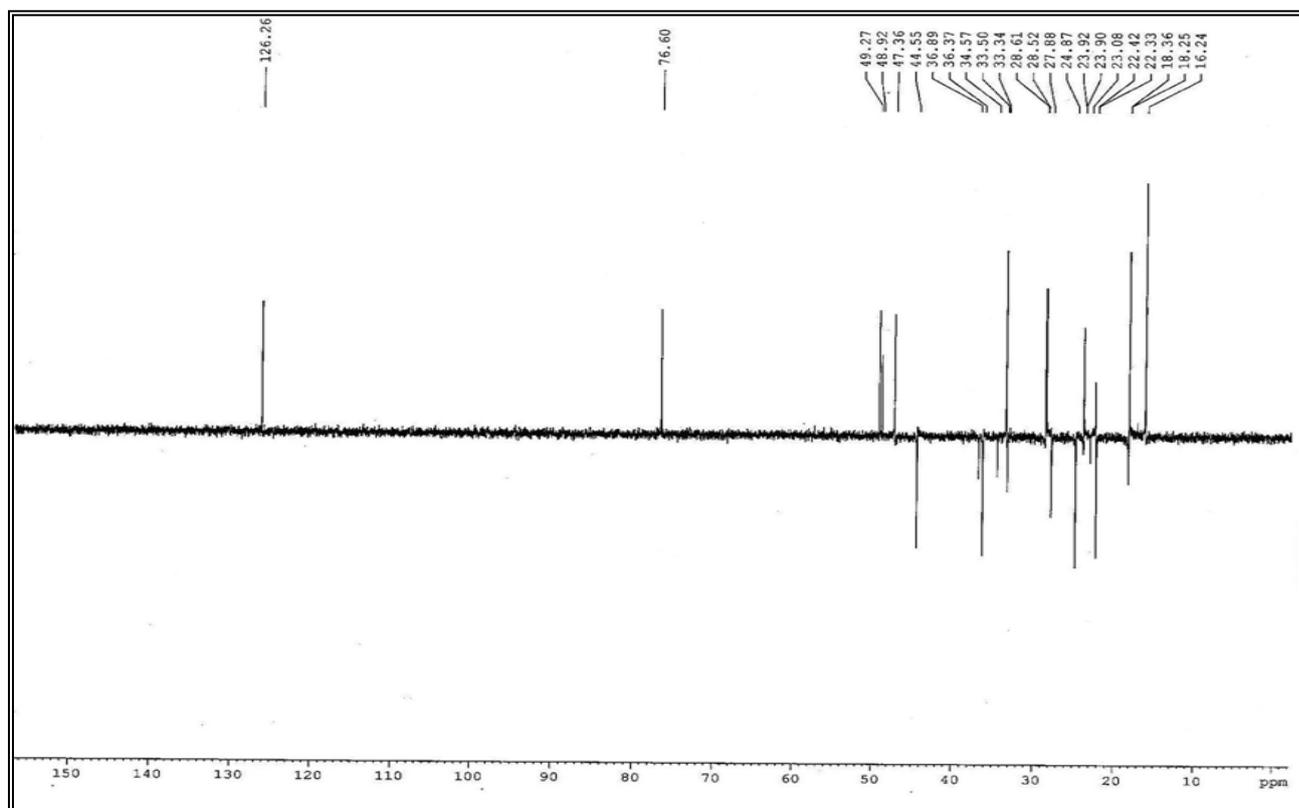
**Figura 104** – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  [500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPF-5



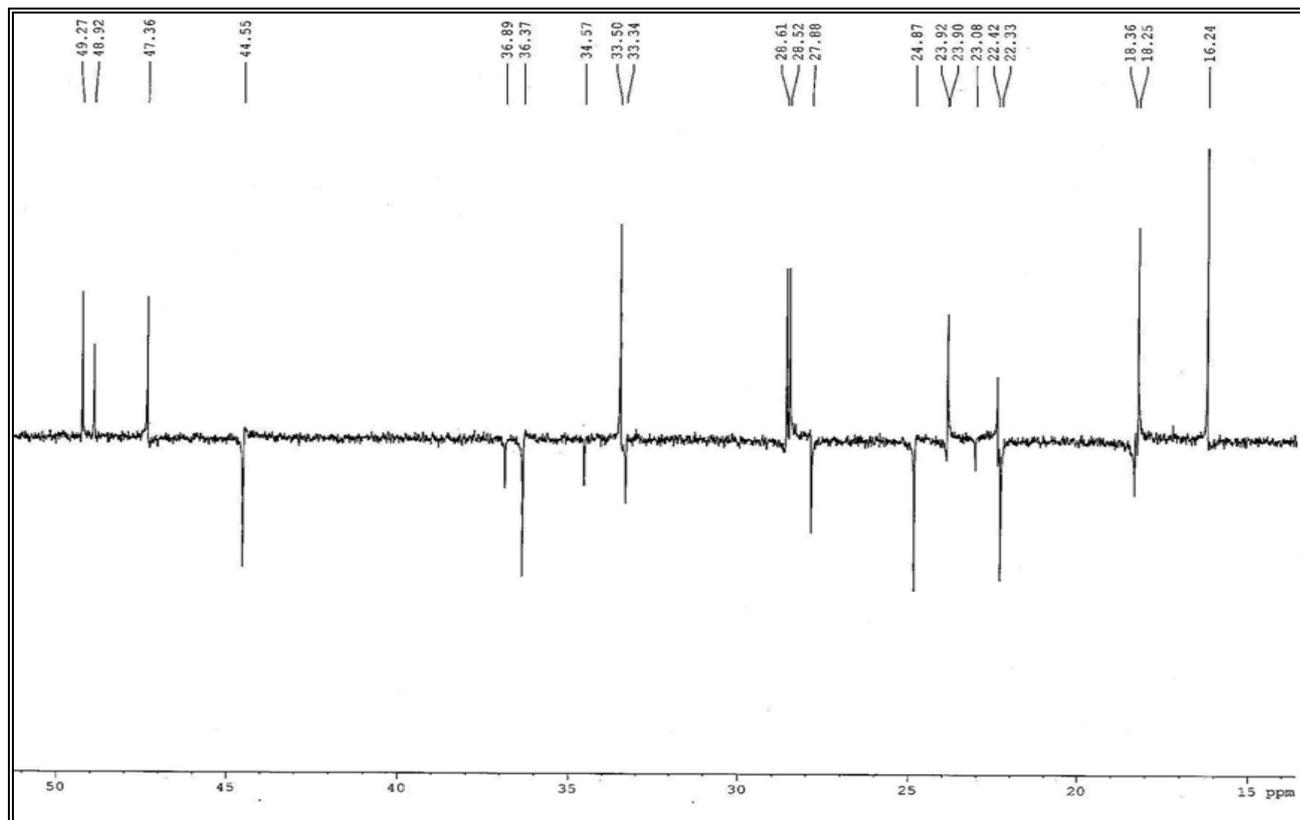
**Figura 105** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPF-5



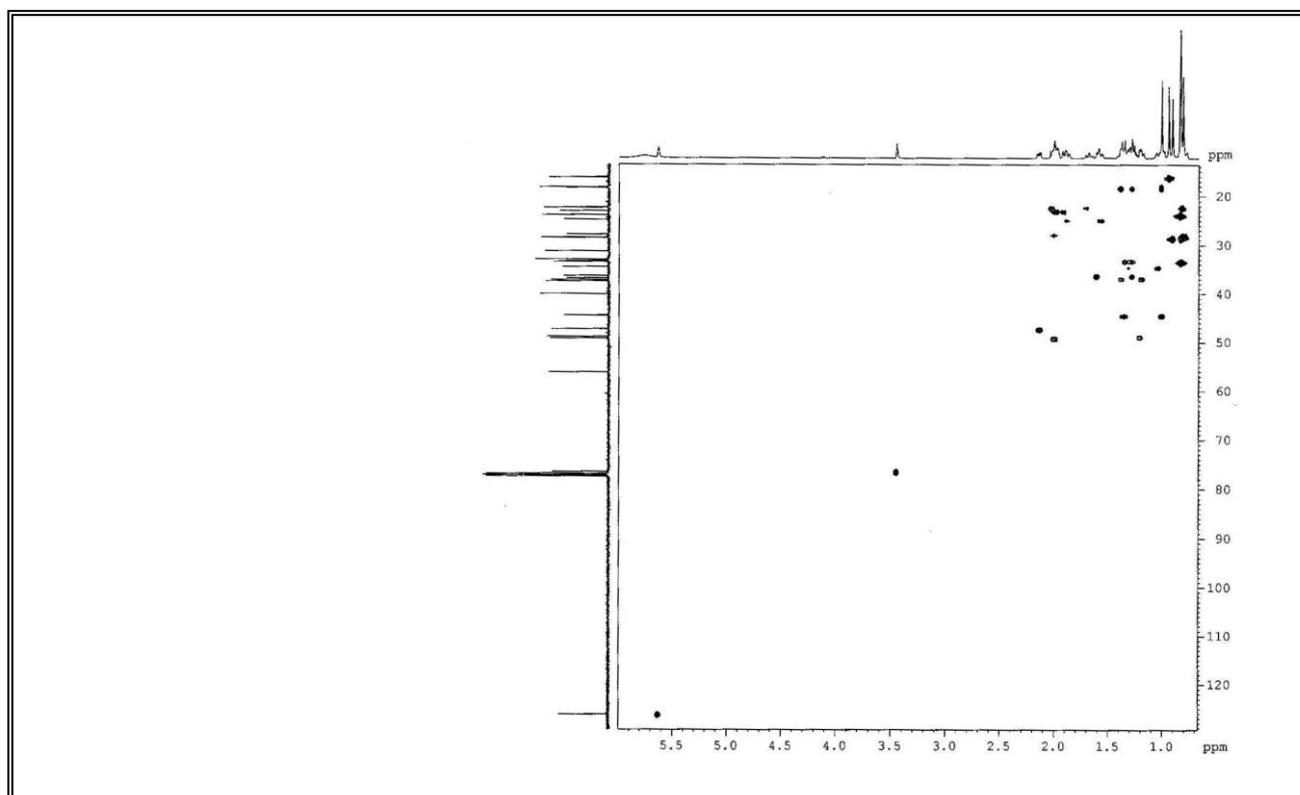
**Figura 106** – Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD de CPF-5



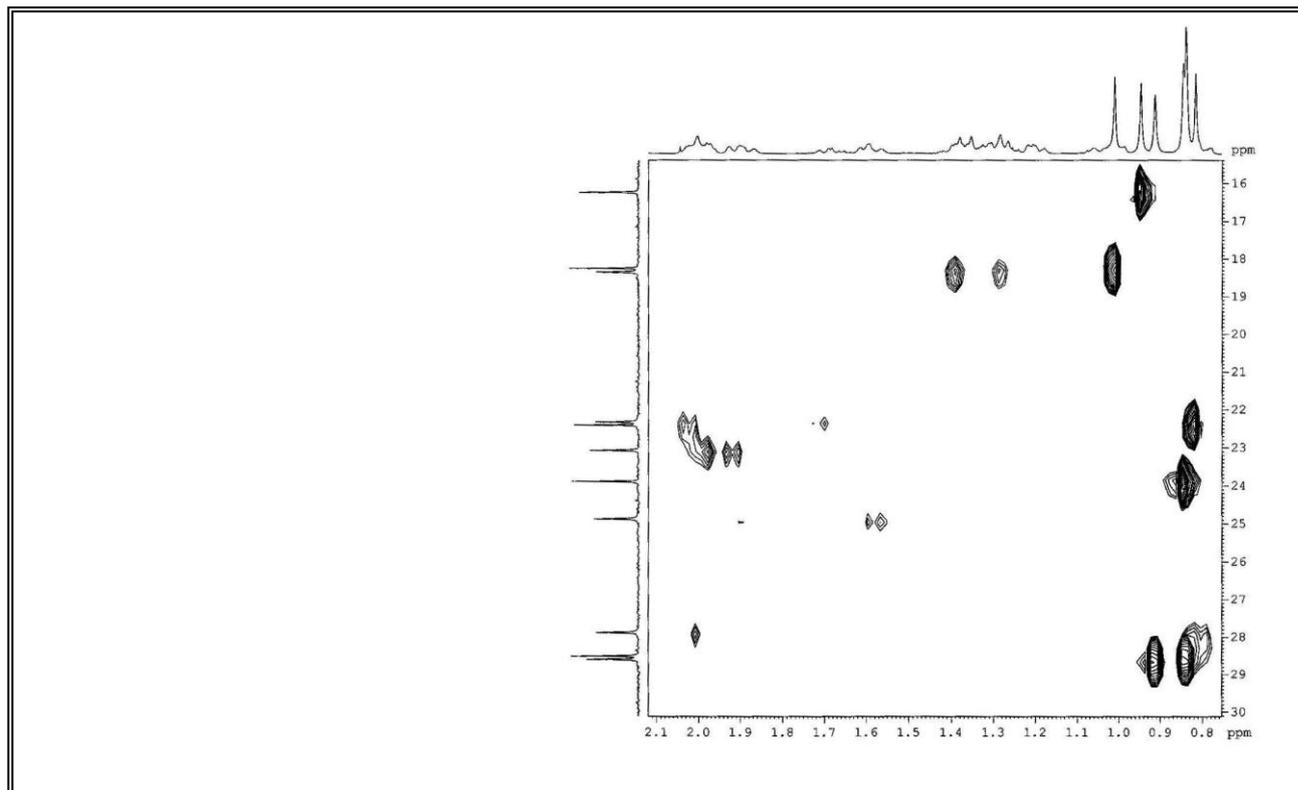
**Figura 107** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT  $135^\circ$  [125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPF-5



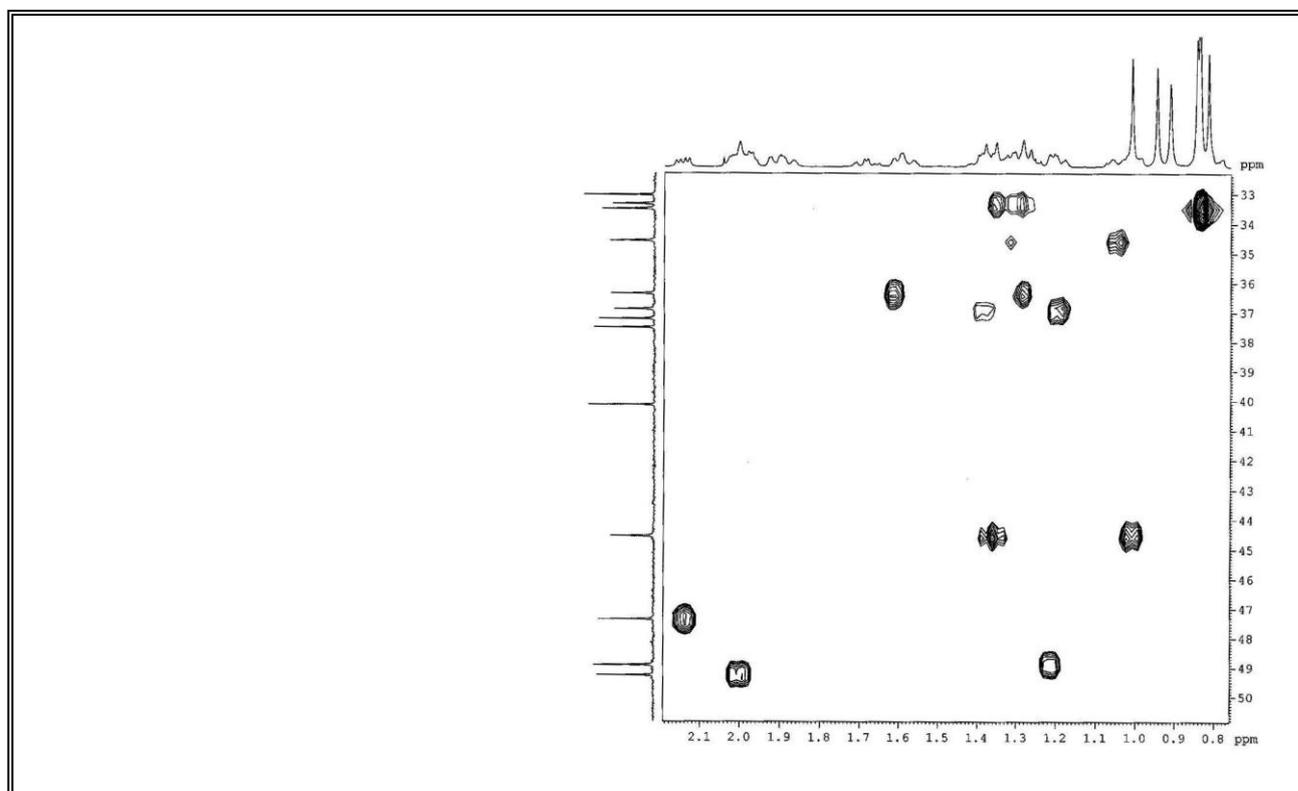
**Figura 108** – Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT  $135^\circ$  [125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] de CPF-5



**Figura 109** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  HMQC [500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )] de CPF-5



**Figura 110** – Expansão do espectro de HMQC de CPF-5



**Figura 111** – Expansão do espectro de HMQC de CPF-5

## 4.4 - Elucidação estrutural de esteróide

### 4.4.1 – Determinação estrutural do composto CPF-6

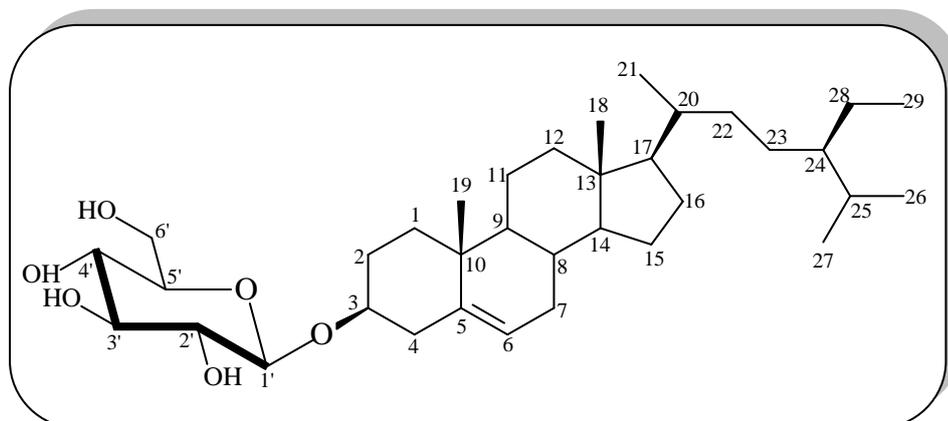
A substância codificada por CPF-6 (32 mg), um sólido branco amorfo com ponto de fusão na faixa entre 293,0 – 294,1 °C, foi isolada da fração hexânica do extrato etanólico das folhas de *C. polycephala*, (item. 5.6.2, pág. 157; Fluxograma 05, pág. 159).

O espectro de absorção na região do infravermelho (Fig. 112, pág. 131) revelou uma banda larga centrada em 3394  $\text{cm}^{-1}$  compatível com vibração de deformação axial da ligação O-H, absorções em 2937 e 2866  $\text{cm}^{-1}$  associadas a deformação axial da ligação C-H  $\text{sp}^3$ , uma banda em 1643  $\text{cm}^{-1}$  referente a vibração de deformação axial da ligação C=C de olefinas, bandas em 1467 e 1380  $\text{cm}^{-1}$  relacionadas a absorções de dobramento de grupos metílicos e metilênicos, além das absorções intensas em 1078 e 1027  $\text{cm}^{-1}$  relacionadas a vibração de estiramento da ligação C-O, características de éteres ou alcoóis (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005) e (PAVIA *et al*, 2001).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] (Fig. 115, pág. 132) apresentou na faixa entre  $\delta_{\text{C}}$  12,4 – 57,2 linhas espectrais associadas a átomos de carbonos metínicos, metilênicos e metílicos típicos de um esqueleto esteroidal, assim como na região de carbonos oxigenados sinais em  $\delta_{\text{C}}$  102,9; 78,8; 78,6; 78,9; 75,7; 72,1 e 63,2 correspondentes a carbonos de uma unidade de açúcar e a um carbono carbinólico. Análise comparativa entre os espectros  $^{13}\text{C}$ -CPD e DEPT 135° (Fig. 117, pág. 133) revelou que na região de carbonos olefínicos os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  141,3 e 122,3 correspondem a um carbono metínico e a um carbono não hidrogenado, inferidos a uma ligação dupla trissubstituída.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  [500 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] (Fig. 113, pág. 131) mostrou na faixa entre  $\delta_{\text{H}}$  0,67 – 1,00 sinais correspondentes a grupos metílicos, assim como sinais na faixa entre  $\delta_{\text{H}}$  3,95 – 5,36 associados a acoplamentos axial-equatorial dos hidrogênios pertencentes a unidade de açúcar, bem como um sinal referente ao hidrogênio olefínico.

Com base na análise dos dados de RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  mencionados acima e comparação com dados da literatura (MIZUSHINA *et al*, 2006), (Tabela 30, pág. 130), concluiu-se que o composto CPF-6, tratava-se de um esteróide comum em plantas superiores, conhecido como  $\beta$ -sitosterol-3-O-glicopiranosídeo.



**$\beta$ -sitosterol-3-O-glicopiranosídeo**

**Tabela 30** – Comparação entre os dados de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD de CPF-6 com os dados descritos na literatura para o  $\beta$ -sitosterol glicosilado.

<i>C</i>	<i>*CPF-6</i> $\delta_c$	<i>**Literatura</i> $\delta_c$
1	37,3	37,5
2	30,6	30,3
3	78,8	78,2
4	40,4	39,4
5	141,3	140,9
6	122,3	121,9
7	32,6	32,2
8	32,5	32,1
9	50,8	50,3
10	37,3	36,9
11	21,6	21,3
12	39,7	39,9
13	42,9	42,5
14	56,7	56,9
15	24,9	24,5
16	28,9	28,6
17	57,2	56,3
18	12,4	12,0
19	19,6	19,3
20	36,8	36,5
21	19,4	19,0
22	34,6	34,3
23	26,8	26,4
24	46,4	46,1
25	29,9	29,5
26	19,8	19,5
27	20,3	20,0
28	23,8	23,4
29	12,5	12,2
1'	102,9	102,6
2'	75,7	75,4
3'	78,9	78,6
4'	72,1	71,7
5'	78,6	78,5
6'	63,2	62,9

Deslocamentos químicos ( $\delta_c$ ) em ppm;

\*Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ];

\*\*Deslocamentos químicos da literatura,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$  (MIZUSHINA *et al*, 2006).

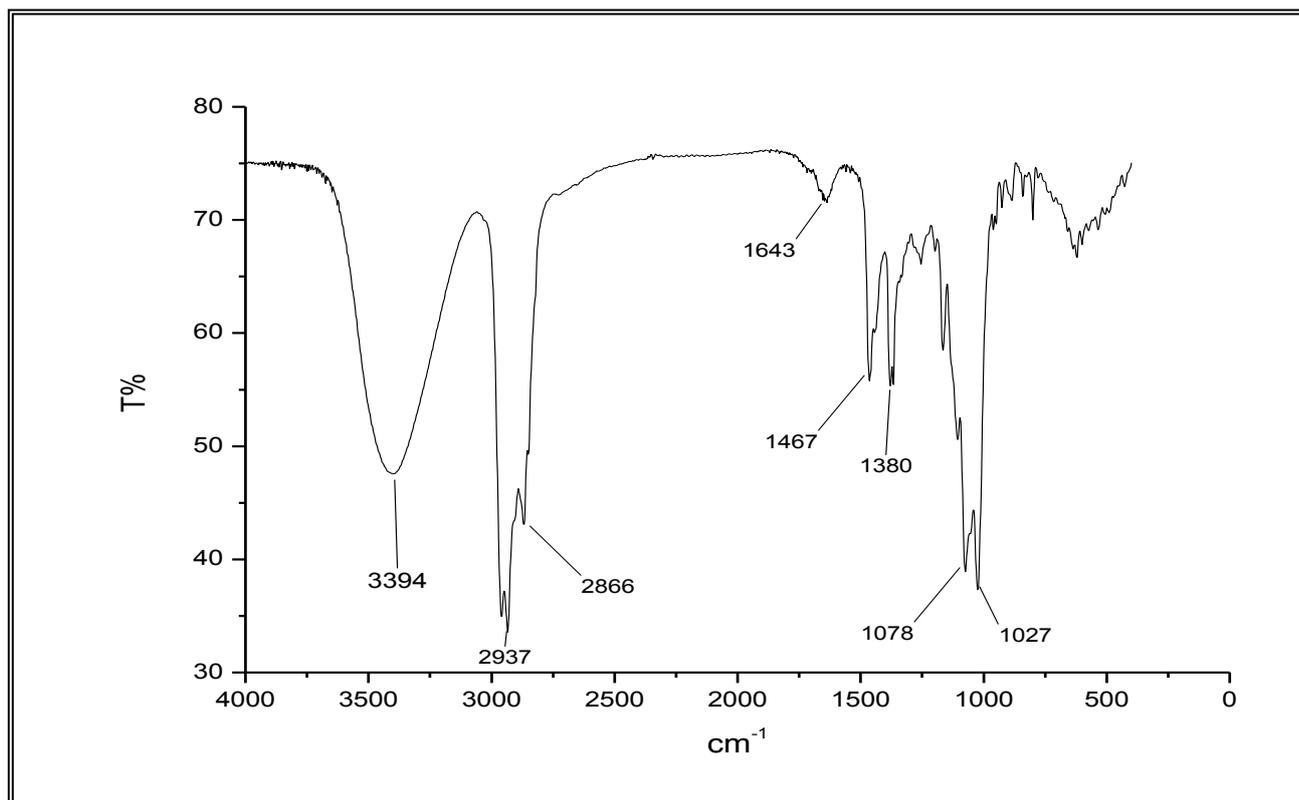


Figura 112 – Espectro na região do infravermelho de CPF-6

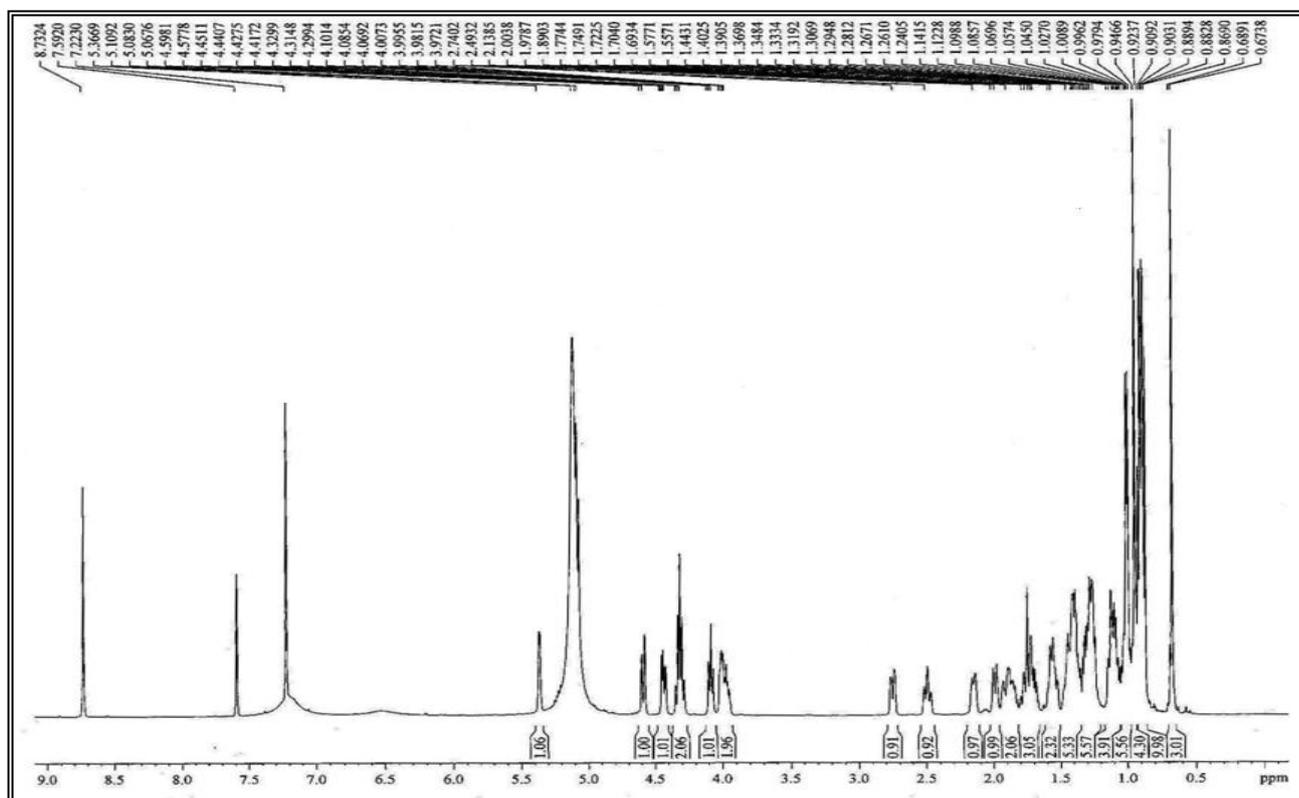


Figura 113 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H [500 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N] de CPF-6

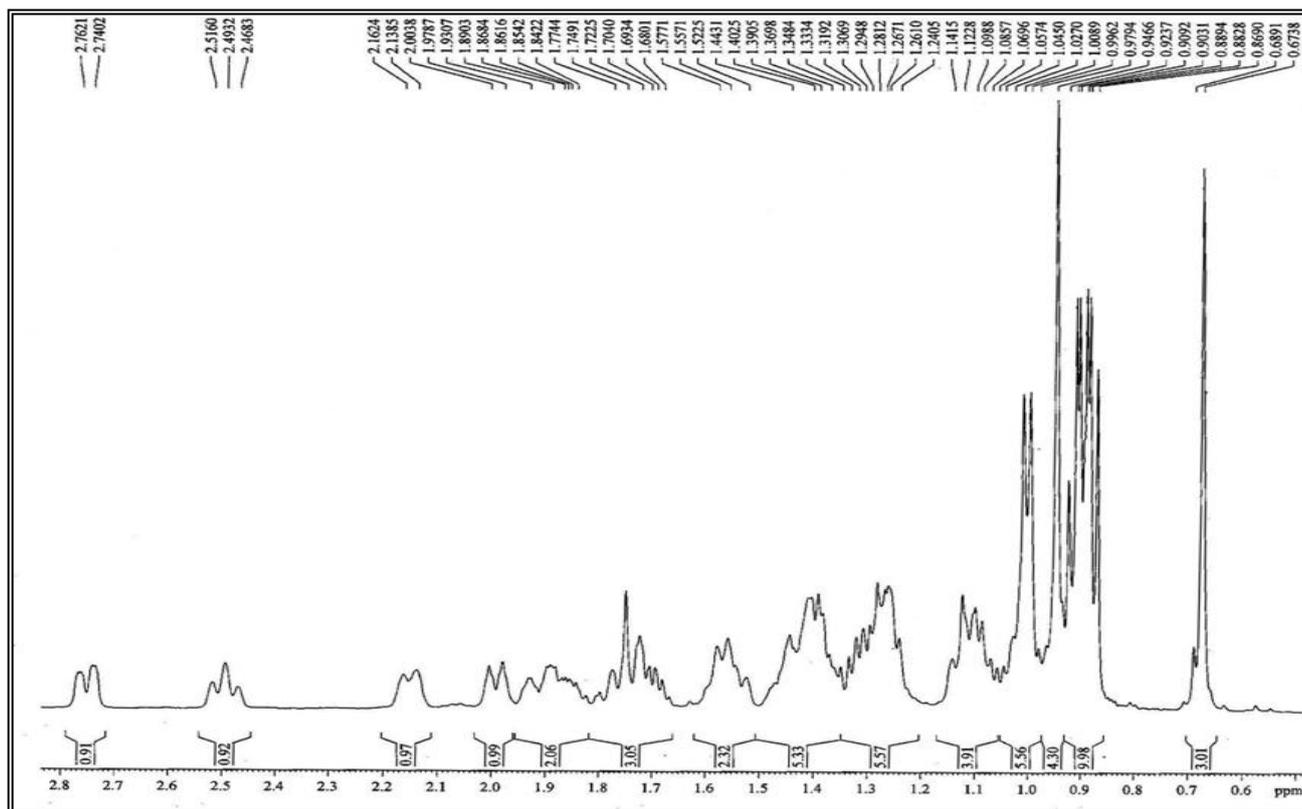


Figura 114 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de CPF-6

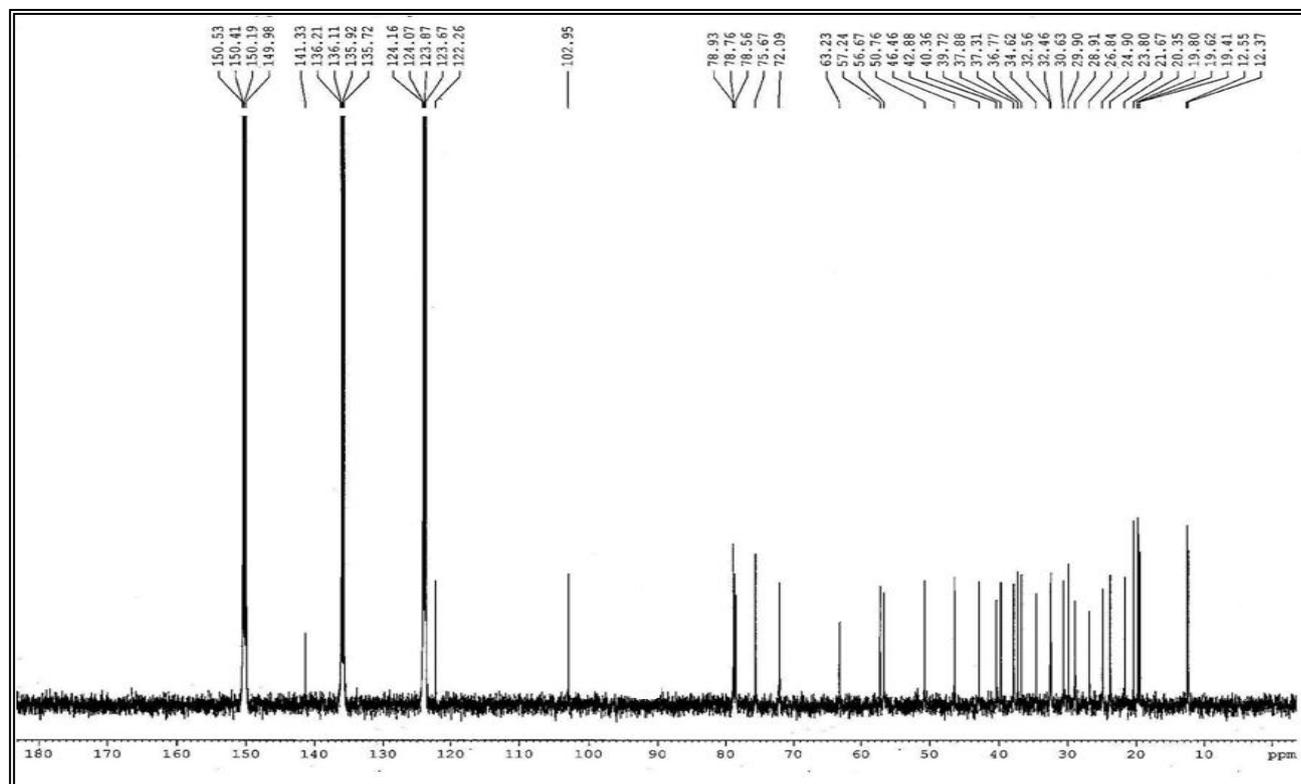


Figura 115 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-6

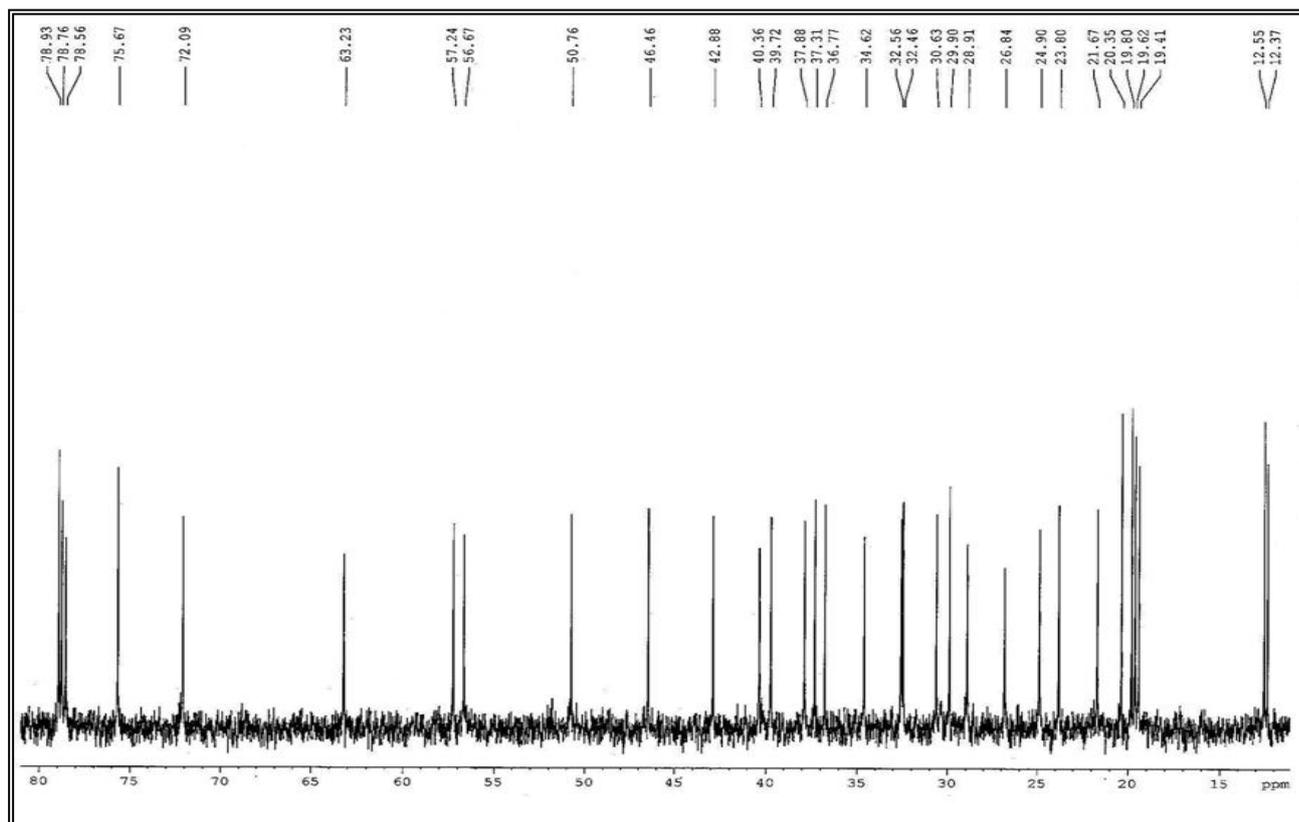


Figura 116 – Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD de CPF-6

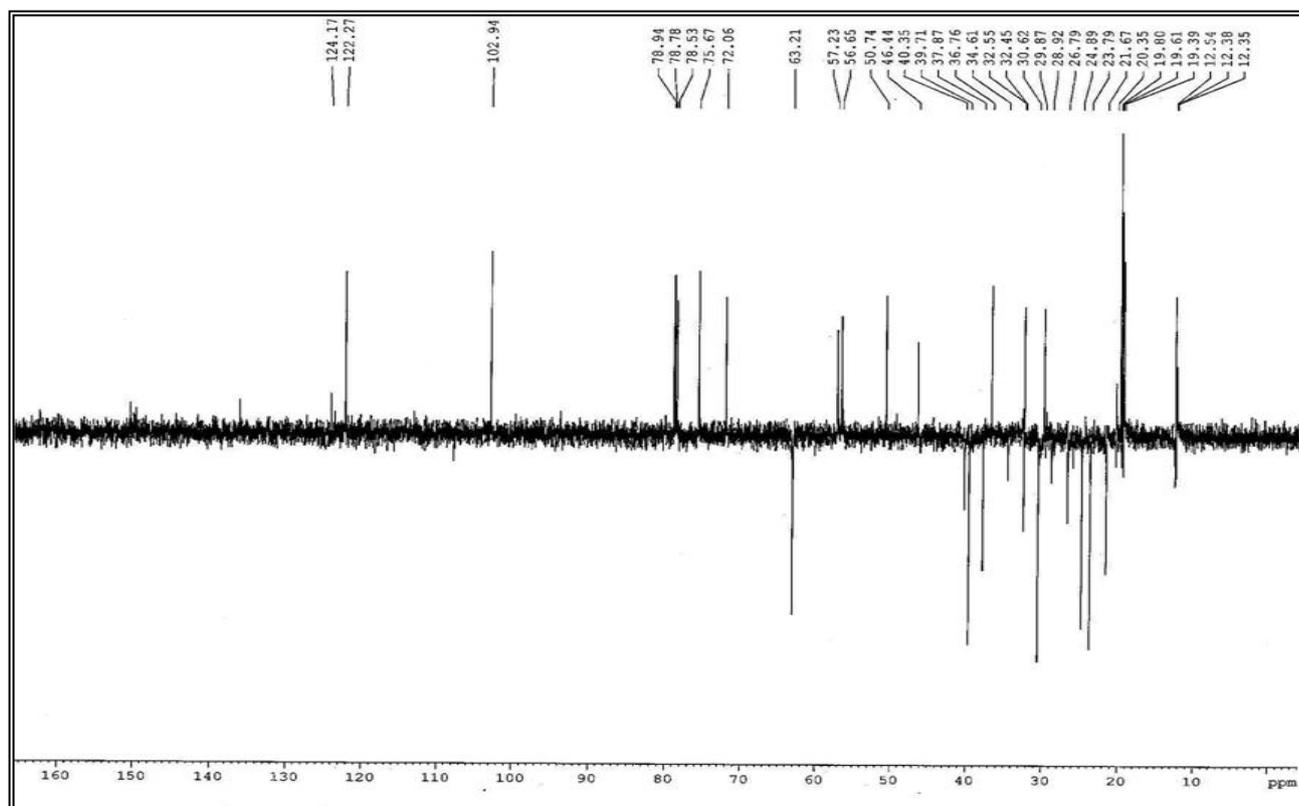
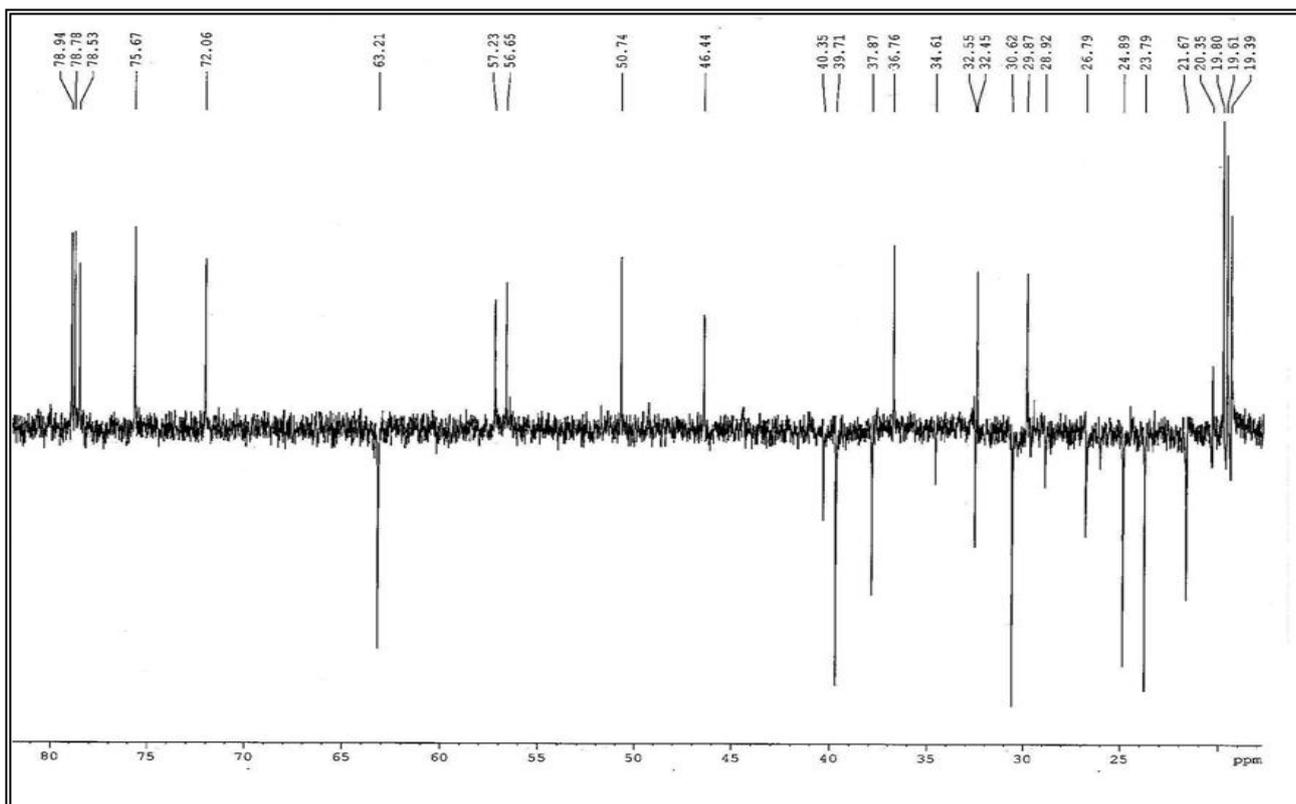


Figura 117 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT  $135^\circ$  [125 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ] de CPF-6

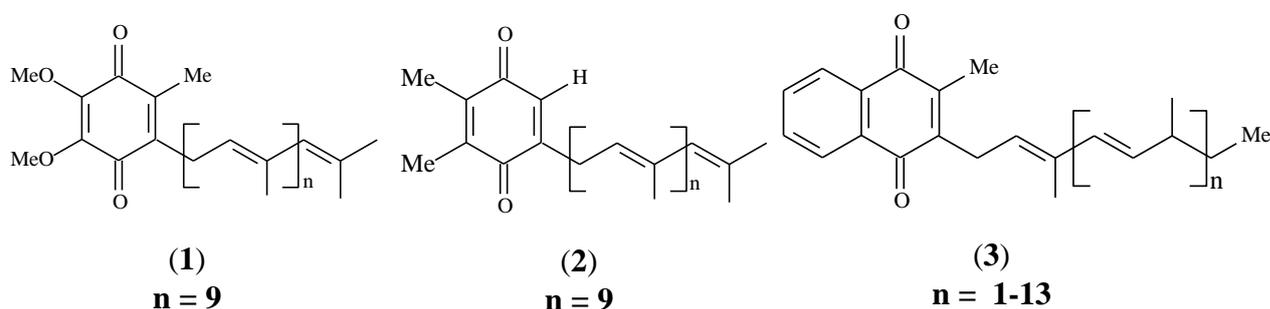


**Figura 118** – Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT  $135^\circ$  de CPF-6

#### 4.5 – Atividade citotóxica das naftoquinonas CPF-1, CPF-2, CPF-3 e CPF-4

Câncer é a segunda doença que mais conduz a morte no mundo, depois das doenças cardiovasculares. O potencial antitumoral das quinonas é conhecido há mais de três décadas, depois que estudos desenvolvidos pelo Instituto Nacional do Câncer mostraram que quinonas naturais e sintéticas apresentaram atividade anticâncer (JUNIOR *et al.*, 2009).

As quinonas representam uma ampla e variada classe de metabólitos de distribuição natural. Estão envolvidas em etapas importantes do ciclo de vida de seres vivos, principalmente nos níveis da cadeia respiratória e da fotossíntese, como por exemplo as ubiquinonas (**1**) e as plastoquinonas (**2**) e vitaminas do tipo K (**3**), de fundamental importância para os seres vivos, uma vez que possuem ação controladora da coagulação sanguínea. Nos últimos anos intensificou-se o interesse nestas substâncias, não só devido a sua importância nos processos bioquímicos vitais, como também ao destaque cada vez maior que apresentam em vários estudos farmacológicos.

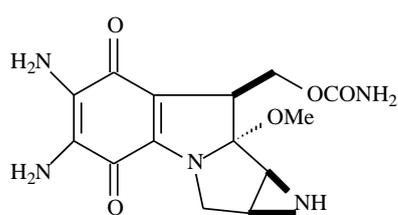


Estudos farmacológicos envolvendo quinonas mostram variadas biodinamicidades, destacando-se, dentre muitas, as propriedades microbicidas, tripanossomicidas, viruscidas e antitumorais. Uma das atividades marcantes destas substâncias é a inibição do complexo das topoisomerasas, ação que provoca o desencadeamento da apoptose celular (suicídio celular). A interferência das quinonas na apoptose constitui-se de pesquisa interdisciplinar de fronteira na química medicinal, existindo grande expectativa quanto à delineação de estratégias racionais visando o combate de neoplasias, principalmente as relacionadas ao câncer de próstata.

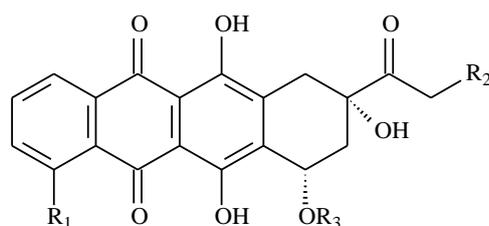
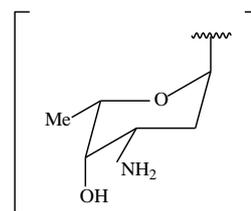
Entre as quinonas usadas como drogas que chegaram a etapa de produção industrial destaca-se as mitomicinas e antraciclina. As mitomicinas são quinonas de atividade

antibiótica e antitumoral, de uso clínico reconhecido, produzidas por alguns fungos. A mais conhecida do grupo é a mitomicina C (**4**), isolada de cultura de *Streptomyces caespitosus*, sendo utilizada na quimioterapia de certos tipos de tumores sólidos, mas seu uso é limitado em razão dos efeitos colaterais, tais como mielossupressão e danos gastrointestinais. Em razão disto, vários análogos da mitomicina C têm sido sintetizados buscando diminuir a toxicidade e aumentar a eficácia deste composto.

As antraciclinas representam uma classe de quinonas antibióticas provenientes de culturas de fungos *Streptomyces*. Os representantes mais conhecidos desta classe são a daunorubicina (**5**) e a adriamicina (**6**), ativas contra o sarcoma 180, o carcinoma ascítico de Ehrlich e outros tipos de carcinoma, além do efeito terapêutico da daunorubicina contra a leucemia humana.



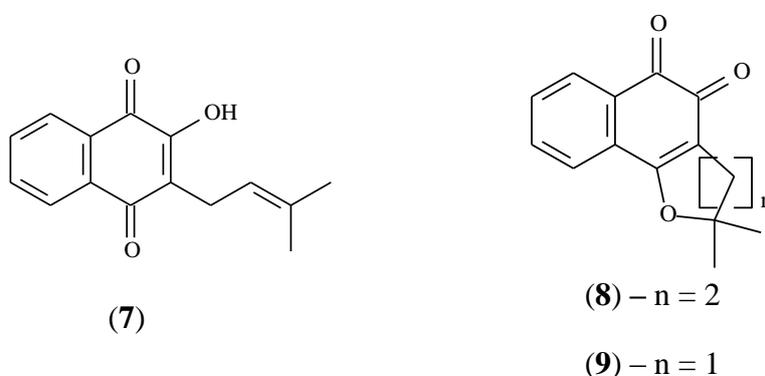
(4)

(5)  $R_1=OMe$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=$ (6)  $R_1=OMe$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=$ 

A citotoxicidade das quinonas leva a especulação de que existe uma propriedade química intrínseca na unidade quinonoídica, associadas com outros fatores estruturais, que são responsáveis pela intensidade das atividades tumorais. Uma das possibilidades plausíveis é a capacidade das quinonas se reduzirem pelas flavoenzimas celulares. Foi observado que muitas quinonas possuem um grupo de saída que pode ser ativado por redução das carbonilas quinonoídicas, gerando intermediários alquilantes que são os agentes antineoplásicos biorredutores. Existem sólidas evidências de que este mecanismo de ação é o que mais se aproxima das ações farmacológicas das mitomicinas e antraciclinas (SILVA *et al.*, 2003)

Entre as naftoquinonas naturais destaca-se o lapachol (**7**), já avaliado clinicamente nos tratamentos de carcinoma de Walker-265 e do sarcoma de Yoshida. Embora promovesse

a regressão definitiva de neoplasias em aproximadamente 30% em portadores destas patologias, além de agir como analgésico, os ensaios clínicos o desaprovaram em decorrência dos efeitos colaterais. Portanto novas pesquisas foram desenvolvidas utilizando o lapachol como protótipo com objetivo de encontrar novos compostos com atividade biologicamente seletiva. Uma importante naftoquinona obtida do lapachol é a  $\beta$ -lapachona (**8**) que se encontra na fase II de teste clínico, assim como a nor- $\beta$ -lapachona (**9**) um composto com atividade anticâncer contra sistema nervoso central (SF-295), melanoma (MDAMB-435) e leucemia (HL-60) na faixa de 0,3 – 1,75  $\mu$ M (JÚNIOR *et al.*, 2009).



Os resultados acima mencionados motivou-nos verificar a atividade citotóxica das quatro naftoquinonas terpênicas denominadas como cordiaquinona B (CPH-1), L (CPH-2), E (CPH-3) e C (CPH-4), sendo a cordiaquinona C obtida em mistura epimérica, isoladas das raízes de *Cordia polycephala*. O teste foi desenvolvido no Laboratório de Oncologia Experimental (LOE) da Universidade Federal do Ceará, frente a quatro linhagens de células tumorais: leucemia (HL-60), colon (HCT-8), glioblastoma (SF295) e melanoma (MDA-MB-435), cujos resultados estão dispostos na Tabela 31 (pág. 136).

**Tabela 31.** Atividade citotóxica das substâncias isoladas de *C. polycephala*

L. de células	CPH-1	CPH-2	CPH-3	CPH-4A CPH-4B	Doxorubicina
	<i>IC<sub>50</sub> µg/mL</i>				
<b>HL-60 (leucemia)</b>	1,64	1,87	0,7	4,0	0,02
<b>HCT-8 (colon)</b>	1,64	3,7	3,6	2,7	0,01
<b>SF295 (glioblastoma)</b>	1,48	4,1	4,9	2,8	0,24
<b>MDA-MB-435 (melanoma)</b>	2,43	4,3	>5	4.1	0,48

Os compostos exibiram atividade citotóxica moderada variando na faixa de 0,7 – 4,9 µg/mL. Este resultado é de grande importância, uma vez que não existem na literatura relatos sobre a atividade das naftoquinonas frente a linhagens de células tumorais citadas, sendo portanto um dado inédito para o estudo da espécie.

As substâncias CPH-1, CPH-2 e CPH-3 foram as mais citotóxicas frente a linhagens de células leucêmicas com o  $IC_{50}$  variando na faixa de 0,7 – 1,87 µg/mL, sendo a mais ativa a CPH-3 com o  $IC_{50}$  de 0,7 µg/mL. A substância CPH-3 apesar de ser a mais ativa contra células leucêmicas exibiu menor citotoxicidade quando testado contra células de glioblastoma com o  $IC_{50}$  de 4,9 µg/mL. Comparando os resultados das quatro naftoquinonas verifica-se a CPH-1 mostrou-se mais ativa frente a todas as linhagens de células testadas com o  $IC_{50}$  variando na faixa de 1,64 – 2,43 µg/mL.

# CAPÍTULO 5

**PROCEDIMIENTO**

**EXPERIMENTAL**

## **5 – PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL**

### **5.1 – MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS**

#### **5.1.1 – Cromatografia de Adsorção**

As cromatografias de adsorção em coluna foram executadas utilizando gel de sílica 60, com granulometria de 70-230 mesh, da marca Vetec (cromatografia gravitacional). O comprimento e diâmetro das colunas variaram de acordo com as alíquotas das amostras a serem cromatografadas e com a quantidade de sílica empregada. Nas cromatografias de camada delgada (CCD), utilizou-se cromatoplasmas de gel de sílica 60, 5-40 µm, com indicador de fluorescência na faixa de 254 nm sobre cromatoplasmas da Merck.

As revelações das substâncias nas cromatoplasmas analíticas foram realizadas através da exposição destas a radiação ultravioleta (UV) no equipamento VILBER LOUMART modelo 25 CN – 15L, em dois comprimentos de ondas (254 – 365 nm) emitidos por lâmpada modelo UVSL-25 da mineral Light, seguida pela pulverização com solução de vanilina (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>) e ácido perclórico (HClO<sub>4</sub>) em etanol (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), seguido de aquecimento em estufa em 100 °C por aproximadamente 2 minutos.

Os solventes utilizados nos procedimentos cromatográficos foram: hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, puros ou em misturas binárias em proporções crescente de polaridade. Os solventes utilizados nos procedimentos eram de qualidade P. A., ou destilado.

A destilação dos solventes dos extratos e das frações resultantes das cromatografias foi realizada em evaporador rotatório BUCHI.

#### **5.1.2 – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)**

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) foi realizada em equipamento da marca SHIMADZU, constituído por três bombas de alta pressão, modelo LC-20AT, desgaseificador tipo DGU-20 AS, detector com arranjo de dióxido, modelo SPD-M20A e um forno termostático para acomodar a coluna, modelo CTO-20A. Para as corridas utilizaram-se colunas Gemini Phenomenex analítica (LC, 250 × 4,6 mm) e semipreparativa

(LC, 250 × 10 mm). Como fase móvel utilizou-se os solventes hexano e isopropanol com grau CLAE, que foram filtrados em membrana de nylon com poros de PIFE de 0,45µm. As amostras foram dissolvidas com os solventes usados na fase móvel e filtradas num sistema manual de membrana de teflon 0,45µm da Whatman.

## **5.2 – MÉTODOS FÍSICOS**

### **5.2.1 – Ponto de fusão**

O ponto de fusão das substâncias isoladas foi obtido em equipamento de Microdeterminação digital da Mettler Toledo com placa aquecedora FP82HT e uma central de processamento FP90. As determinações foram realizadas a uma velocidade de aquecimento de 3 °C/min e não foram corrigidos.

### **5.2.2 – Espectrometria de Massa**

Os espectros de massas dos óleos essenciais e dos constituintes não-voláteis foram obtidos em Espectrômetro de massa SHIMADZU GC-17A acoplado a cromatografo Gás-Líquido modelo QP5050, provido de coluna capilar DB-1 com 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e filme de 0,25 µm, utilizando um gradiente de aumento de temperatura de 4 °C/min de 40 °C – 180 °C e 20 °C/min de 180 °C – 280 °C, sendo a temperatura do injetor e do detector de 250 °C e 280 °C, respectivamente. Como fase móvel foi usado gás hélio.

### **5.2.3 – Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e carbono 13 (RMN <sup>13</sup>C), uni e bidimensionais, foram obtidos em espectrômetro Bruker, modelo DRX-500, operando na frequência de 500 MHz para hidrogênio e 125 MHz para carbono-13, ambos pertencente ao Centro Nordeste de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal do Ceará (CENAUREMN-UFC).

Os solventes deuterados utilizados na dissolução das amostras e obtenção dos espectros foram: clorofórmio ( $\text{CDCl}_3$ ) e acetona [ $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ]. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  pelo pico de hidrogênio pertencente à fração não deuterada dos solventes: clorofórmio ( $\delta_{\text{H}}$ , 7,26), acetona ( $\delta_{\text{H}}$ , 2,06 ) e Piridina ( $\delta_{\text{H}}$ , 7,21, 7,58 e 8,72) e para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  pelos picos de carbono-13 dos solventes: clorofórmio ( $\delta_{\text{C}}$ , 77,0), acetona ( $\delta_{\text{C}}$ , 206,0 e 30,2) e Piridina ( $\delta_{\text{C}}$ , 124,05, 136,06 e 150,22).

As multiplicidades dos sinais foram indicadas segundo a convenção: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), dd (duplo duplete), dl (duplete largo), td (tripleto duplo), t (tripleto) e m (multiplete).

O padrão de hidrogenação dos carbonos foi determinado através da utilização da técnica DEPT com ângulo de nutação de  $135^\circ$  (CH e  $\text{CH}_3$  com amplitude em oposição aos  $\text{CH}_2$ ). Os carbonos não- hidrogenados foram caracterizados pela subtração dos sinais do espectro CPD e DEPT  $135^\circ$  e segundo convenção: C (carbono não-hidrogenado), CH (carbono metínico),  $\text{CH}_2$  (carbono metilênico) e  $\text{CH}_3$  (carbono metílico).

#### **5.2.4 – Espectroscopia na região de absorção do infravermelho (IV)**

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro modelo VERTEX da BRUKER, com 64 scans para background e amostra, utilizando-se pastilhas de brometo de potássio (KBr).

#### **5.2.5 – Rotação óptica**

As rotações ópticas foram obtidas em polarímetro digital da Perkin-Elmer 341 a temperatura de  $25^\circ\text{C}$  e concentração de  $1\text{mg}/2\text{mL}$  de solvente.

### **5.3 - Estudo dos Constituintes Químicos Voláteis das Folhas de *Cordia polycephala***

#### **5.3.1 – Material vegetal**

As folhas de *C. polycephala* foram coletadas na localidade de Pico-Alto-Guaramiranga – CE em agosto de 2009, pelo Professor Edilberto Rocha Silveira, do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará.

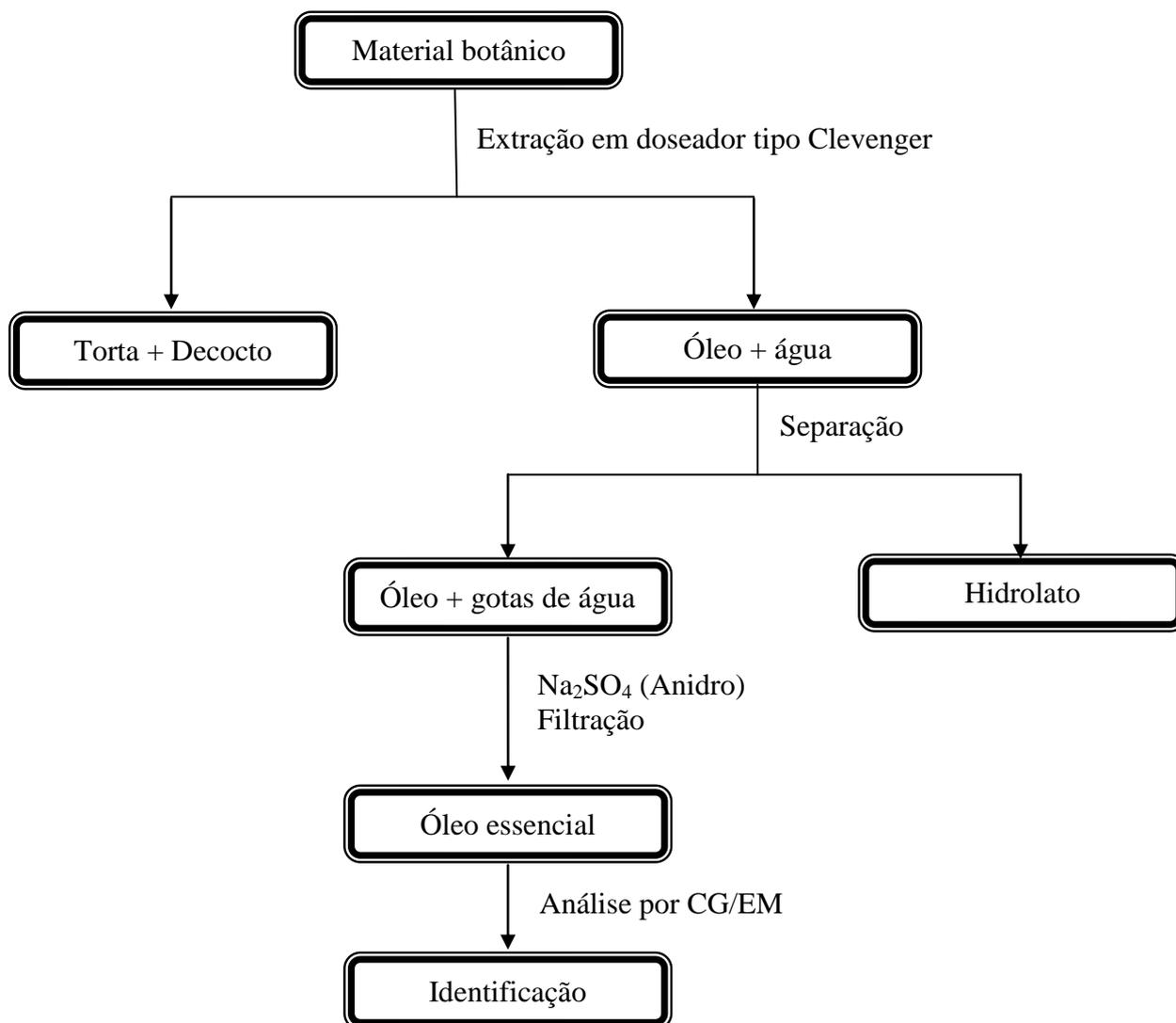
A identificação da planta foi realizada pela professora Maria Iracema B. Loiola do Departamento de Biologia da Universidade Federal do Ceará. A exsicata da planta encontra-se depositada no Herbário Prisco Bezerra da Universidade Federal do Ceará (UFC), sob o número de registro 44582.

### 5.3.2 – Método de extração do óleo essencial das folhas da planta investigada

A obtenção do óleo essencial das folhas frescas de *C. polycephala* foi realizada através do processo de hidrodestilação, em aparelho tipo Clevenger. O processo consistiu em colocar o material de estudo em um balão de vidro de 5L, com aproximadamente 2L de água destilada, mantendo-se em ebulição por um período de duas horas. Após este período o óleo contido no doseador, foi separado da água, seco com sulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), pesado e encaminhado para posterior análise (Fluxograma 01). Vale ressaltar que foram feitas três extrações consecutivas da mesma planta, cujos rendimentos dos óleos encontram-se descritos na Tabela 31. Os óleos foram analisados por cromatografia gás-líquido acoplado a espectrômetro de massa (CG-EM) cujos constituintes químicos foram identificados a partir de das análises dos espectros de massa de cada substância, cálculo do índice de Kovats corrigidos por regressão linear e comparação visual com espectros de massa disponíveis na literatura.

**Tabela 32** – Massa e rendimentos dos óleos extraídos de *C. polycephala*.

Espécie	Extração I		Extração II		Extração III	
	Peso. (mg)	Rend. (%)	Peso. (mg)	Rend. (%)	Peso. (mg)	Rend. (%)
<i>C. polycephala</i>	633,5	0,09	410,1	0,08	560,1	0,08

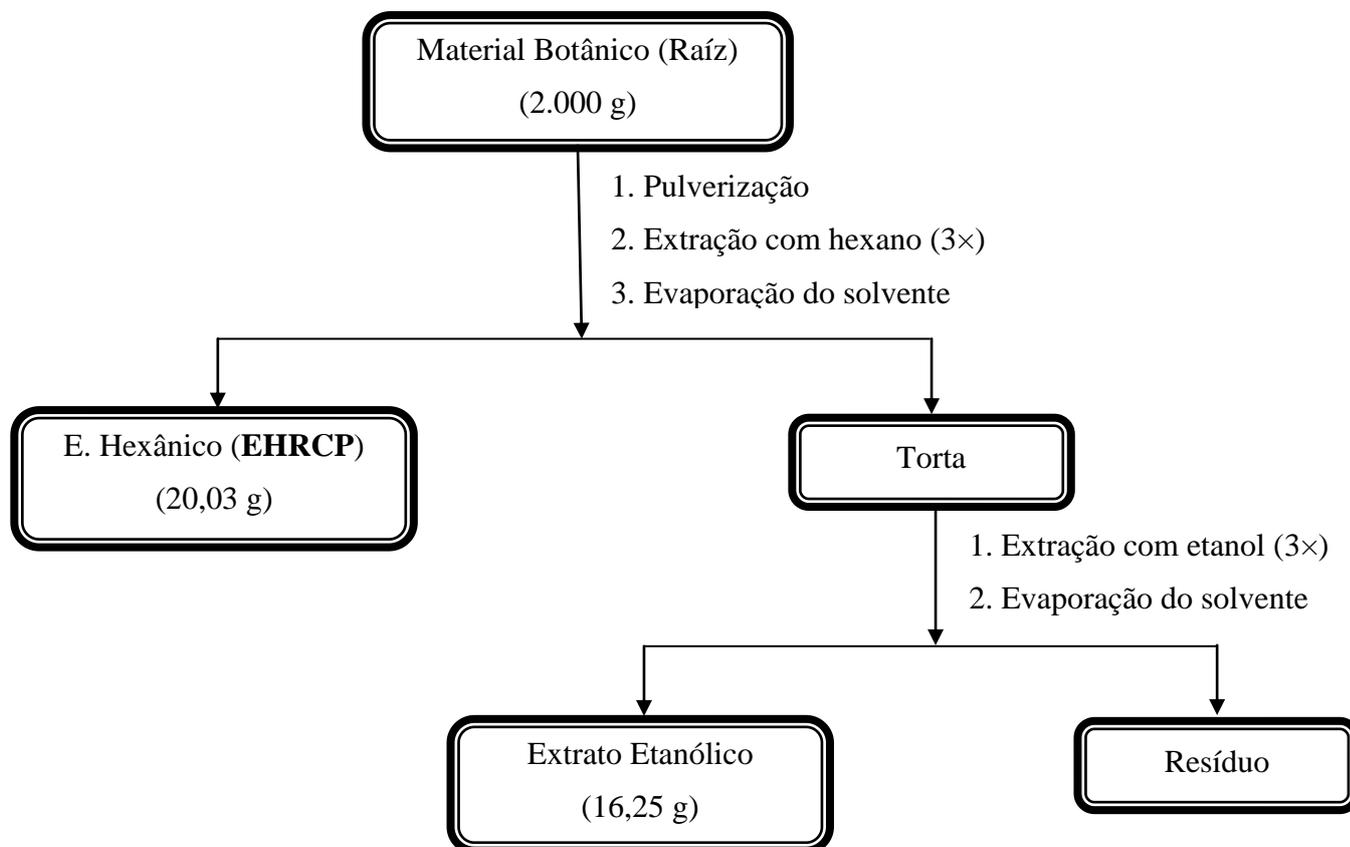
**Fluxograma 01** – Método de extração do óleo essencial da espécie estudada.

## 5.4 – Estudo dos constituintes fixos de *C. polycephala*

### 5.4.1 – Preparação do extrato

Dois quilogramas de raízes de *C. polycephala*, obtidas após secagem a temperatura ambiente e trituração, foram extraídos através de maceração com hexano seguido de etanol (Fluxograma 02). As massas obtidas após concentração das soluções, a pressão reduzida, estão sumarizadas na tabela 33, pág. 144.

**Fluxograma 02** – Rota esquemática para obtenção do extrato hexânico e etanólico das raízes de *C. polycephala*.



**Tabela 33** – Dados referentes aos extratos obtidos das raízes de *C. polycephala*.

<i>Extrato</i>	<i>Sigla</i>	<i>Peso (g)</i>	<i>Rend. (%)*</i>
Hexânico das raízes	EHRCP	20,03	1,00
Etanólico das raízes	EERCPC	16,25	0,81

\*Rendimento baseado no peso do material seco

#### 5.4.2 – Fracionamento cromatográfico do extrato hexânico das raízes de *C. polycephala* (EHRCP).

O extrato EHRCP (20,03 g) foi submetido à cromatografia em gel de sílica (32,98 g), pulverizado em gral de porcelana e acondicionada sobre 81,76 g de gel de sílica em coluna de 6,0 cm de diâmetro interno. Os solventes usados na eluição foram hexano, AcOEt e MeOH, puros ou em misturas binárias, em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 63 frações de 30 mL, em seguida as mesmas foram concentradas sob pressão reduzida e agrupadas após análise por CCD, cujas frações reunidas estão descritas na Tabela 15. Dentre as frações reunidas, a fração Fr. 34-43, foi recromatografada em coluna filtrante em busca do isolamento da substância CPH-1, conforme descrito no item posterior.

**Tabela 34** – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico do extrato hexânico das raízes *C. polycephala* (EHRCP).

<i>Eluente</i>	<i>Frações</i>	<i>Frações reunidas</i>	<i>Peso (g)</i>
Hexano 100%	1-6	Fr. 1-13	0,66
Hexano/AcOEt 10%	7-21	Fr. 14-16	1,96
Hexano/AcOEt 20%	22-31	Fr. 17-18	1,41
Hexano/AcOEt 40%	32-40	Fr. 19-33***	6,93
Hexano/AcOEt 60%	41-46	Fr. 34-43*	4,82
Hexano/AcOEt 80%	47-53	Fr. 44-50**	0,92
AcOEt 100%	54-59	Fr. 51-59	0,48
MeOH 100%	60-63	Fr. 60-63	0,41
<b><i>Total</i></b>			<b>17,59</b>
*Fração contendo a substância CPH-1			
**Fração contendo a substância CPH-2			
***Fração contendo a substância CPH-4			

#### 5.4.3 – Fracionamento cromatográfico da fração Fr. 34-43

A fração Fr. 34-43 (4,82 g), obtida do fracionamento cromatográfico do extrato (EHRCP), foi misturada a 8,37 g de gel de sílica, pulverizada em gral de porcelana e acomodada sobre 29,57 g de gel de sílica, em coluna de 5,0 cm de diâmetro interno. A eluição

foi realizada empregando os solventes: hexano, AcOEt e MeOH, puros ou em misturas binárias, em ordem crescente de polaridade, obtendo-se 41 frações de 30 mL cada, que foram concentradas sob pressão reduzida e reunidas após análise em CCD, conforme os dados da Tabela 35. A fração (Fr.16-19) foi recromatografada para o isolamento da substância CPH-1.

**Tabela 35** – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da Fr. 34-43.

<i>Eluente</i>	<i>Frações</i>	<i>Frações reunidas</i>	<i>Peso (g)</i>
Hexano/AcOEt 95:5	1-5	Fr. 1-10	0,05
Hexano/AcOEt 10%	6-12	Fr. 11-13***	0,52
Hexano/AcOEt 20%	13-18	Fr. 14-15	0,50
Hexano/AcOEt 40%	19-25	Fr. 16-19*	2,24
Hexano/AcOEt 60%	26-32	Fr. 20-21**	0,85
Hexano/AcOEt 80%	33-35	Fr. 22-23	0,21
AcOEt 100%	36-38	Fr. 24-38	0,34
MeOH 100%	39-41	Fr. 39-41	0,07
<b>Total</b>			<b>4,78</b>

\*Fração contendo a substância CPH-1 e CPH-2  
 \*\*Fração contendo a substância CPH-2  
 \*\*\*Fração contendo a substância CPH-3

#### 5.4.4 – Fracionamento cromatográfico da fração Fr. 16-19 e isolamento da substância CPH-1.

A fração Fr. 16-19 (2,24 g) foi adsorvida em 3,02 g de gel de sílica, pulverizada em gral de porcelana e submetida a fracionamento cromatográfico sobre 31,55 g de gel de sílica, em coluna de 5,0 cm de diâmetro interno. Os solventes empregados na eluição das frações foram: hexano, AcOEt e MeOH, puros ou em misturas binárias, aumentando gradativamente a polaridade, obtendo-se 45 frações de 30 mL cada, como representado na (Tabela 36, pág. 147). As amostras foram concentradas a pressão reduzida e antes de serem reunidas, verificou-se nas frações (Fr. 16-20) um precipitado amarelo (236,3 mg), que se tratava de uma mistura de substâncias. O mesmo foi submetido à recristalização, utilizando-se como solvente a mistura de hexano/AcOEt, onde foi possível isolar 133,6 mg de um precipitado amarelo, com ponto de fusão na faixa de 131,1 – 134,1 °C, codificado de CPH-1.

A determinação estrutural e os dados físicos dessa substância encontram-se descritos nas pàgs. 34 a 46.

Após a etapa de recristalização, as demais frações, incluindo os líquidos-mãe das frações de onde foram retirados o precipitado CPH-1, foram analisadas por CCD e reunidas com base em seus Rfs .

**Tabela 36** – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da Fr. 16-19.

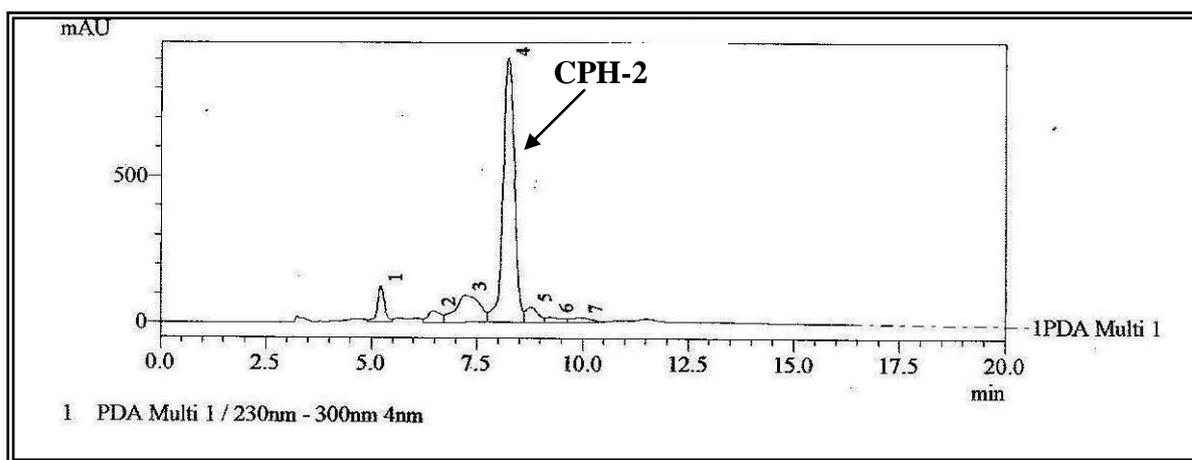
<i>Eluente</i>	<i>Frações</i>	<i>Frações reunidas</i>	<i>Peso (g)</i>
Hexano/AcOEt 5%	1-2	Fr. 1-10	8,7
Hexano/AcOEt 10%	3-12	Fr. 11-14	15,2
Hexano/AcOEt 15%	13-22	Fr. 15-22**	920,0
Hexano/AcOEt 20%	23-28	Fr. 23-26	507,3
Hexano/AcOEt 40%	29-34	Fr. 27-30**	107,6
Hexano/AcOEt 60%	35-37	Fr. 31-33	47,0
Hexano/AcOEt 80%	38-40	Fr. 34-43	114,7
AcOEt 100%	41-43	Fr. 44-45	69,1
MeOH 100%	44-45		
<b>Total</b>			<b>1789,6</b>
**Frações contendo a substância CPH-2			

Todas as frações contendo a substância CPH-2 foram cromatografadas sucessivas vezes. A fração resultante cuja presença de CPH-2 foi identificada por CCD, foram reunidas em uma única fração e codificadas por FCQ-I. A fração FCQ-I foi recromatografada para a obtenção da fração que foi submetida à Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

#### 5.4.5 – Fracionamento cromatográfico da fração FCQ-I e isolamento de CPH-2.

A Fração FCQ-I (670 mg) foi misturada a 1,49 g de gel de sílica, pulverizada em gral de porcelana e acondicionada sobre 6,93 g de gel de sílica em coluna de 3,5 cm de diâmetro interno. A eluição foi realizada com o uso dos solventes hexano, AcOEt e MeOH, puros ou em mistura binária. Desta coluna foram obtidas 100 frações de aproximadamente 10 mL cada, as quais foram analisadas por CCD e as de mesmo Rf reunidas. Das frações reunidas somente a Fr.40-56 foi analisada por CLAE.

1,0 mg da amostra Fr.40-56 (135,2 mg) foi inicialmente solubilizada em 2 mL de uma mistura dos solventes grau CLAE hexano/isopropanol na proporção de 1:1, e filtradas num sistema manual com filtros de 0,45  $\mu\text{m}$ . Para o desenvolvimento do método 20  $\mu\text{L}$  da amostra foi injetada em coluna analítica normal Gemini Phenomenex (LC, 250  $\times$  4,6 mm), utilizando-se um sistema isocrático composto por Hexano/Isopropanol 5%, num fluxo de 1,0 mL/min, tendo como resultado o cromatograma abaixo.



**Figura 119** – Cromatograma da substância CPH-2.

Após o desenvolvimento do método, uma parte da amostra foi solubilizada em 3,0 mL de uma mistura de hexano/isopropanol 10%, filtrados manualmente em filtros de 0,45  $\mu\text{m}$  e 200  $\mu\text{L}$  da mesma reinjetada nas mesmas condições descritas acima, com modificação apenas da mistura de solventes utilizada para solubilizar o material. Para fins preparativos foi utilizada a coluna semi-preparativa de fase normal Gemini Phenomenex (LC, 250  $\times$  10 mm), em um fluxo de 4,0 mL/min. Após o término das injeções e coleta do pico 4, o solvente foi removido do material coletado sob pressão reduzida, fornecendo 28,4 mg de um material codificado por CPH-2, uma resina amarela cuja determinação estrutural encontra-se na págs. 47 a 55.

#### **5.4.6 – Tratamento cromatográfico da fração Fr. 11-13 resultado do fracionamento cromatográfico da fração Fr. 34-43 e isolamento da substância CPH-3.**

A fração Fr. 11-13 (520 mg), resultado do fracionamento cromatográfico da fração Fr. 34-43 (pág. 146), foi misturada a 1,04 g de gel de sílica, pulverizada em gral de porcelana e acondicionada sobre 9,24 g de gel de sílica, em coluna de 3,0 cm de diâmetro

interno. A eluição foi realizada com os solventes hexano, AcOEt e MeOH, puros ou em mistura binárias, em escala crescente de polaridade. Foram obtidas 110 frações de aproximadamente 5,0 mL cada, que foram analisadas por CCD e reunidas as de mesmo Rfs, Tabela 37.

**Tabela 37** – Dados referentes ao tratamento cromatográfico da Fr. 11-13 resultado do fracionamento da Fr. 34-43.

<i>Eluente</i>	<i>Frações</i>	<i>Frações reunidas</i>	<i>Peso (g)</i>
Hexano/AcOEt 5%	1-66	Fr. 1-20	4,9
Hexano/AcOEt 20%	67-83	Fr. 21-58*	259,2
Hexano/AcOEt 50%	84-98	Fr. 59-73	66,4
AcOEt 100%	99-106	Fr. 74-107	158,7
MeOH 100%	107-110	Fr. 108-110	21,2
<b>Total</b>			<b>510,4</b>
*Fração contendo a substância CPH-3			

A fração de número 21-58 (259,2 mg) foi adsorvida a 780 mg de gel de sílica, pulverizada em gral de porcelana e acondicionada sobre sobre 7,91 g de gel de sílica, utilizando os solventes hexano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e MeOH, puros ou em mistura binária em ordem crescente de polaridade. Desta coluna foram obtidas 76 frações, que foram reunidas após análises por CCD. A fração 44-58 (78,1 mg) foi recromatografada apresentando como resultado 39,2 mg de uma resina amarela, codificada por CPH-3, cuja determinação estrutural encontra-se descrita na págs. 56 a 68.

#### **5.4.7 – Tratamento cromatográfico da fração Fr. 19-33 resultado do fracionamento cromatográfico do extrato hexânico (EHRCP) e isolamento das substâncias CPH-4 e CPH-5.**

A fração Fr.19-33 (6,93 g), obtida da coluna filtrante do extrato (EHRCP) (pág. 145), foi adsorvida em 7,88 g de gel se sílica pulverizado em gral de porcelana e submetida a cromatografia sobre 34,96 g de gel de sílica em coluna de 5,0 cm de diâmetro interno. Os solventes utilizados na eluição das frações foram: hexano, AcOEt e MeOH puros ou em

mistura binária, em escala crescente de polaridade. Foram obtidas 64 frações de 30 mL cada, as quais foram reunidas após comparação por CCD, Tabela 38.

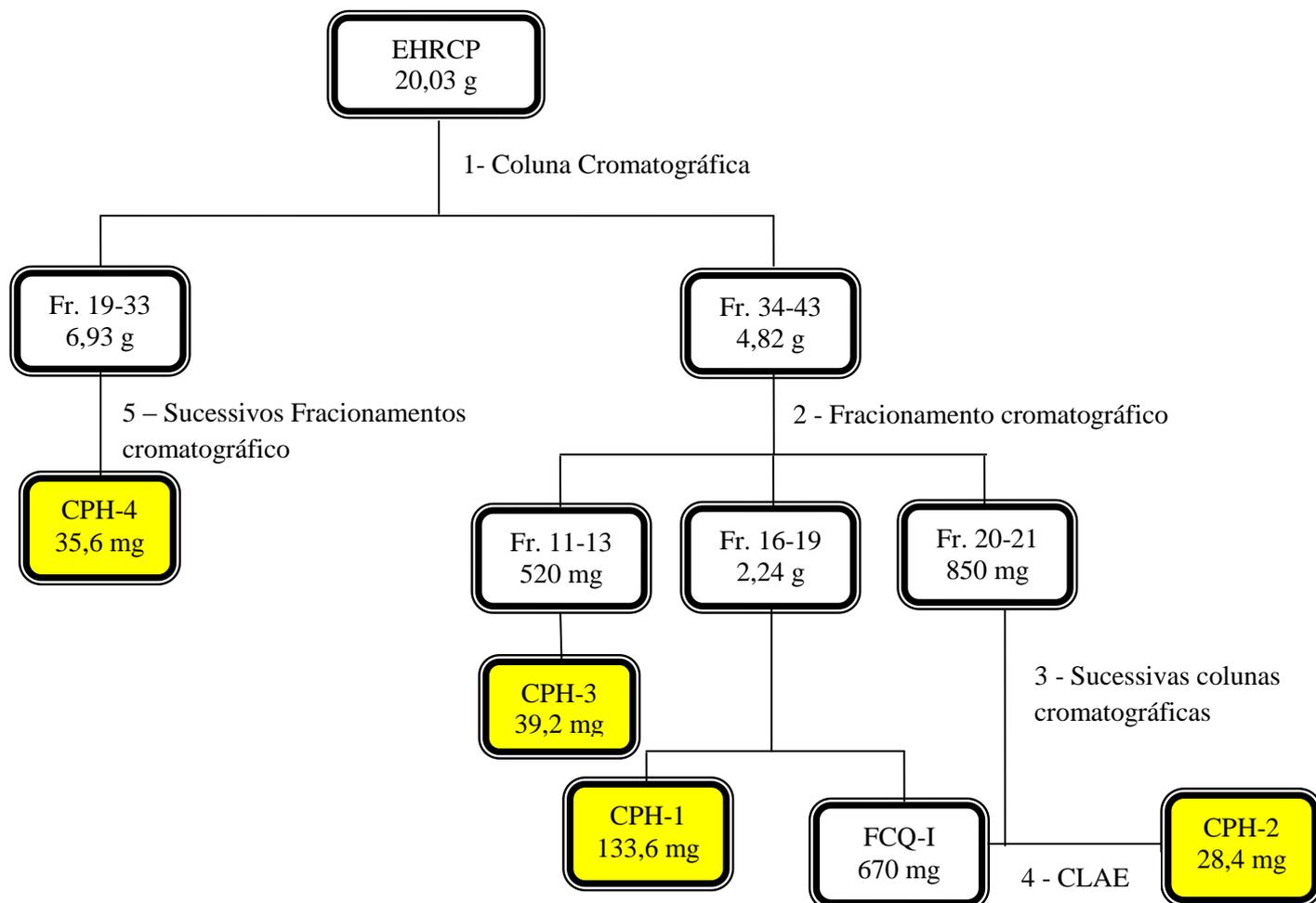
**Tabela 38** – Dados referentes ao tratamento cromatográfico da Fr. 19-33 resultado do fracionamento cromatográfico do extrato (EHRCP).

<i>Eluente</i>	<i>Frações</i>	<i>Frações reunidas</i>	<i>Peso (g)</i>
Hexano/AcOEt 5%	1-31	Fr. 1-4	0,08
Hexano/AcOEt 15%	32-40	Fr. 5-16*	1,81
Hexano/AcOEt 30%	41-50	Fr. 17-36	2,68
Hexano/AcOEt 50%	51-56	Fr. 37	0,12
AcOEt 100%	57-59	Fr. 38-40	0,20
MeOH 100%	60-64	Fr. 41-42	0,24
		Fr. 43	0,15
		Fr. 44-51	0,69
		Fr. 52-59	0,71
		Fr. 60-64	0,19
<b>Total</b>			<b>6,87</b>
*Fração contendo a substância CPH-4			

A fração Fr. 5-16 (1,81 g), resultado do fracionamento cromatográfico de Fr. 19-33, foi submetida a sucessivos fracionamentos cromatográficos até a obtenção da fração codificada por FCQ-II (250,1 mg), que foi recromatografada para o isolamento do composto CPH-4.

A fração FCQ-II (250,1 mg), resultado de sucessivos tratamentos cromatográficos, foi misturada a 430,2 mg de gel de sílica, pulverizado em gral de porcelana e disposto sobre 8,04 g de gel de sílica em coluna de 2,0 cm de diâmetro. As frações foram eluídas com o sistema de solventes hexano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e MeOH puros ou em mistura binária em gradiente crescente de polaridade, obtendo-se 42 frações. Após análise em CCD as frações de mesmo R<sub>f</sub> foram reunidas e a fração Fr 6-8 apresentou uma resina amarela codificada por CPH-4 (35,6 mg), cuja determinação estrutural encontra-se nas págs. 69 a 82.

**Fluxograma 03** - Isolamento dos constituintes químicos CPH-1, CPH2, CPH-3 e CPH-4, obtidos a partir do extrato hexânico das raízes de *C. polycephala*.



### 5.5 – Partição líquido-líquido do extrato etanólico das folhas de *Cordia polycephala* (EEFCP).

O extrato bruto EEFCP (36,28 g) foi submetido a partição líquido-líquido, onde o material foi solubilizado na mistura MeOH:H<sub>2</sub>O 25%. A solução hidrometanólica foi extraída 3 vezes consecutivas com 50 mL de solventes Hexano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e AcOEt. As frações obtidas para cada solvente foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas sob pressão reduzida, obtendo-se as frações indicadas na Tabela 39.

**Tabela 39** – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico do extrato EtOH das folhas de *C. polycephala*.

Eluente	Sigla	Peso (g)
Hexano	EEFCP-H	20,02
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	EEFCP-D	2,14
AcOEt	EEFCP-A	2,44
Resíduo	-	0,987

#### 5.5.1 – Tratamento cromatográfico da fração EEFCP-H e isolamento das substâncias CPF-1, CPF-2 e CPF-3

A fração EEFCP-D (2,14 g), obtida da partição líquido-líquido do extrato EEFCP, foi adsorvida em 2,50 g de gel de sílica, pulverizado em gral de porcelana e submetida a uma cromatografia sobre 26,69 g de gel de sílica, em coluna de 4,0 cm de diâmetro interno. Os solventes utilizados para o processo cromatográfico foram: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, AcOEt e MeOH puros ou em mistura binária, em escala crescente de polaridade. Foram obtidas 156 frações de 10 mL cada, as quais foram reunidas após comparação por CCD conforme dados da Tabela 40.

**Tabela 40** – Dados referentes ao tratamento cromatográfico da fração EEFCP-D, resultado da partição líquido-líquido do extrato (EEFCP).

<i>Eluente</i>	<i>Frações</i>	<i>Frações reunidas</i>	<i>Peso (g)</i>
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 100%	1-32	Fr.1-9	0,08
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /AcOEt 5%	33-57	Fr. 10-11	0,04
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /AcOEt 10%	58-69	Fr. 12-18*	0,17
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /AcOEt 15%	70-81	Fr. 19-66**	0,39
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /AcOEt 20%	82-102	Fr. 65-105***	0,24
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /AcOEt 30%	103-113	Fr. 106-119	0,08
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /AcOEt 50%	114-123	Fr. 120-132	0,23
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /AcOEt 70%	124-133	Fr. 133-144	0,20
AcOEt 100%	134-144	Fr. 145-156	0,58
MeOH 100%	145-156		
<b>Total</b>			<b>2,01</b>

\*Fração contendo a substância CPF-1; \*\*Fração contendo a substância CPF-2;  
\*\*\* Fração contendo a substância CPF-3

Na fração Fr 12-18 apresentou um precipitado sob a forma de um sólido amarelo misturado a um líquido esverdeado. Este sólido foi lavado sucessivas vezes com metanol resultando no isolamento de 49,7 mg de uma substância codificada de CPF-1. A determinação estrutural e os dados físicos desse metabólito encontram-se descritos nas págs. 83 a 91.

### 5.5.2 – Fracionamento cromatográfico da fração Fr. 19-66 e isolamento da substância CPF-2.

A fração Fr. 19-66 (0,39 g), resultado do tratamento cromatográfico da fração EDFCP, foi submetida à coluna cromatográfica do tipo “Flash” sob pressão. O material foi adsorvido em 0,8 g de gel de sílica, pulverizado em gral de porcelana e acondicionado sobre 49,16 g de gel de sílica em coluna de 2,5 cm de diâmetro. Os solventes utilizados na eluição das frações foram: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, AcOEt e MeOH puros ou em mistura binária em ordem crescente de polaridade. Como resultados foram obtidas 120 frações de aproximadamente 10 mL cada, as quais foram reunidas após análise e comparação por CCD, cujos dados encontram-se descritos na Tabela 41.

**Tabela 41** – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração Fr. 19-66.

<i>Eluente</i>	<i>Frações</i>	<i>Frações reunidas</i>	<i>Peso (g)</i>
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /AcOEt 8%	1-91	Fr. 1-21	0,01
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /AcOEt 20%	92-102	Fr. 22-30	0,02
MeOH100%	103-120	Fr. 31-37	0,01
		Fr. 38-65*	0,10
		Fr. 66-90	0,06
		Fr. 91-110	0,04
		Fr. 111-120	0,10
		<b>Total</b>	<b>0,34</b>

\*Fração contendo a substância CPF-2

A fração Fr. 38-65 foi recromatografada em coluna do tipo “Flash”, obtendo-se como resultado o isolamento de 17,3 mg de um precipitado amarelo, codificado de CPF-2, cuja determinação estrutural encontra-se nas págs. 92 a 100.

### 5.5.3 – Fracionamento cromatográfico da fração Fr. 65-105 e isolamento da substância CPF-3.

O material da fração Fr. 65-105 (0,24 g) foi adsorvido em 0,4 g de gel de sílica, pulverizado em gral de porcelana e submetido a uma coluna “Flash” sobre 24,96 g de gel de sílica em coluna de 2,0 cm de diâmetro. A eluição foi realizada com os solventes hexano, AcOEt e MeOH puros ou em mistura binária de polaridade crescente, que resultou na obtenção de 81 frações, as quais foram monitoradas por CCD, conforme os dados descritos na Tabela 42.

**Tabela 42** – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração Fr. 19-66.

<i>Eluente</i>	<i>Frações</i>	<i>Frações reunidas</i>	<i>Peso (g)</i>
Hexano/ AcOEt 40%	1-49	Fr. 1-9	0,02
AcOEt 100%	50-65	Fr. 10-20	0,05
MeOH100%	66-81	Fr. 21-25*	0,02
		Fr. 26-43	0,04
		Fr. 44-81	0,07
		<b>Total</b>	<b>0,20</b>

A fração Fr. 21-15 (0,20 g) proveniente do tratamento cromatográfico da fração Fr. 19-66, apresentou um precipitado amarelo imerso em um líquido viscoso. A lavagem da mesma com metanol resultou no isolamento de 3,5 mg de uma substância sólida pura codificada de CPF-3. Seus dados físicos e espectrométricos encontram-se nas págs. 101 a 107.

### 5.6 – Fracionamento da fração hexânica resultado da partição do extrato etanólico das folhas de *C. polycephala*.

A fração hexânica EEFCP-H (20,02 g) foi adsorvida em 29,00 g de gel de sílica, pulverizada em gral de porcelana e disposta sobre 110,39 g de gel de sílica em coluna de 7,5 cm de diâmetro. Para o fracionamento utilizou-se os solventes Hexano, AcOEt e MeOH puros ou em mistura binária, de polaridade crescente, conforme dados descritos na Tabela 43. No total foram obtidas 52 frações de 50 mL cada, que após análise por CCD, reuniu-se as que apresentavam os mesmos Rfs.

**Tabela 43** – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico do extrato EHFCP.

<i>Eluente</i>	<i>Frações</i>	<i>Frações reunidas</i>	<i>Peso</i>
Hexano 100%	1-3	Fr.1-5	0,26
Hexano /AcOEt 10%	4-7	Fr.6-11	0,32
Hexano /AcOEt 30%	8-16	Fr.12-22*	5,36
Hexano /AcOEt 50%	17-23	Fr.23-31	1,72
Hexano /AcOEt 70%	24-28	Fr.32	0,33
AcOEt 100%	29-36	Fr.33-37	0,68
AcOEt/MeOH 20%	37-42	Fr.38-40	0,29
AcOEt/MeOH 50%	43-46	Fr.41-46**	2,10
MeOH 100%	47-52	Fr.47-52	1,23
<b>Total</b>			<b>12,3</b>

\*Fração contendo a substância CPF-5;  
 \*\*Fração contendo a substância CPF-4 e CPF-6

### 5.6.1 – Fracionamento cromatográfico da fração Fr.12-22 e isolamento do composto CPF-5.

A fração Fr.12-22 (5,36 g), obtida da coluna filtrante do extrato hexânico das folhas, foi misturada a 8,04 g de gel de sílica, pulverizada em gral de porcelana e submetida a fracionamento cromatográfico sobre 39,16 g de gel de sílica em coluna de 4,0 cm de diâmetro. Os solventes utilizados para a eluição foram hexano, AcOEt e MeOH puros ou em mistura binárias. Desta coluna foram obtidas 142 frações que foram analisadas por CCD e reunidas de acordo com a semelhança de seus Rfs, conforme os dados dispostos na Tabela 44.

**Tabela 44** – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração Fr. 12-22.

<i>Eluente</i>	<i>Frações</i>	<i>Frações reunidas</i>	<i>Peso (g)</i>
Hexano/ AcOEt 10%	1-12	Fr.1-22	0,35
Hexano/ AcOEt 20%	13-42	Fr.23-38	1,24
Hexano/ AcOEt 30%	43-61	Fr.39-66*	1,40
Hexano/ AcOEt 40%	62-82	Fr.67-83	0,71
Hexano/ AcOEt 50%	83-115	Fr.84-141	0,45
Hexano/ AcOEt 70%	116-137	Fr.142	0,15
AcOEt 100%	138-141		
MeOH 100%	142		
<b>Total</b>			<b>4,3</b>
*Fração contendo a substância CPF-5			

A fração Fr.39-66 (1,4 g) foi adsorvida em 1,48 g de gel de sílica e submetida a coluna “Flash” sobre 173,13 g de gel de sílica. Os solventes utilizados no fracionamento foram hexano, AcOEt MeOH puros ou em mistura binária. Desta coluna foram obtidas 86 frações as quais foram analisadas por CCD. Nas frações 52-56 precipitou um sólido misturado a clorofila, que após sucessivas lavagens com metanol renderam 102,6 mg de um composto puro codificado de CPF-5, cuja determinação estrutural e dados físicos encontram-se descritos nas págs. 120 a 127.

### 5.6.2 – Fracionamento cromatográfico da fração Fr.41-46 e isolamento das substâncias CPF-4 e CPF-6.

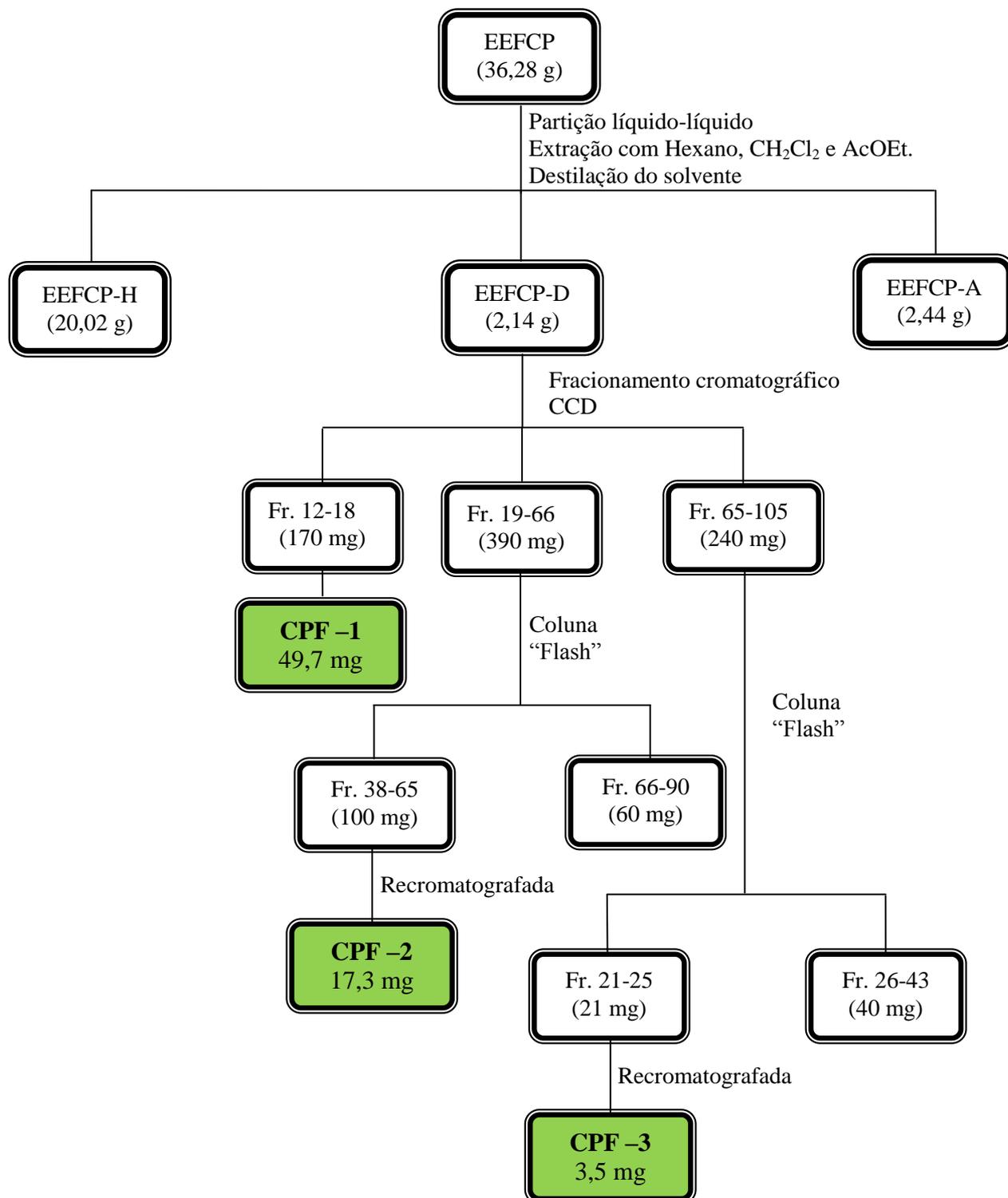
O material da fração Fr. 41-46 (2,1 g) foi adsorvido em 3,0 g de gel de sílica, pulverizado em gral de porcelana e cromatografado sobre 15,1 g de gel de sílica utilizando coluna de 4,0 cm. A eluição foi realizada com os solventes hexano, AcOEt e MeOH puros ou em mistura binária cujos dados encontram-se na Tabela 45. Foram obtidas 141 frações, as quais foram reunidas após análise por CCD.

**Tabela 45** – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração Fr.41-46.

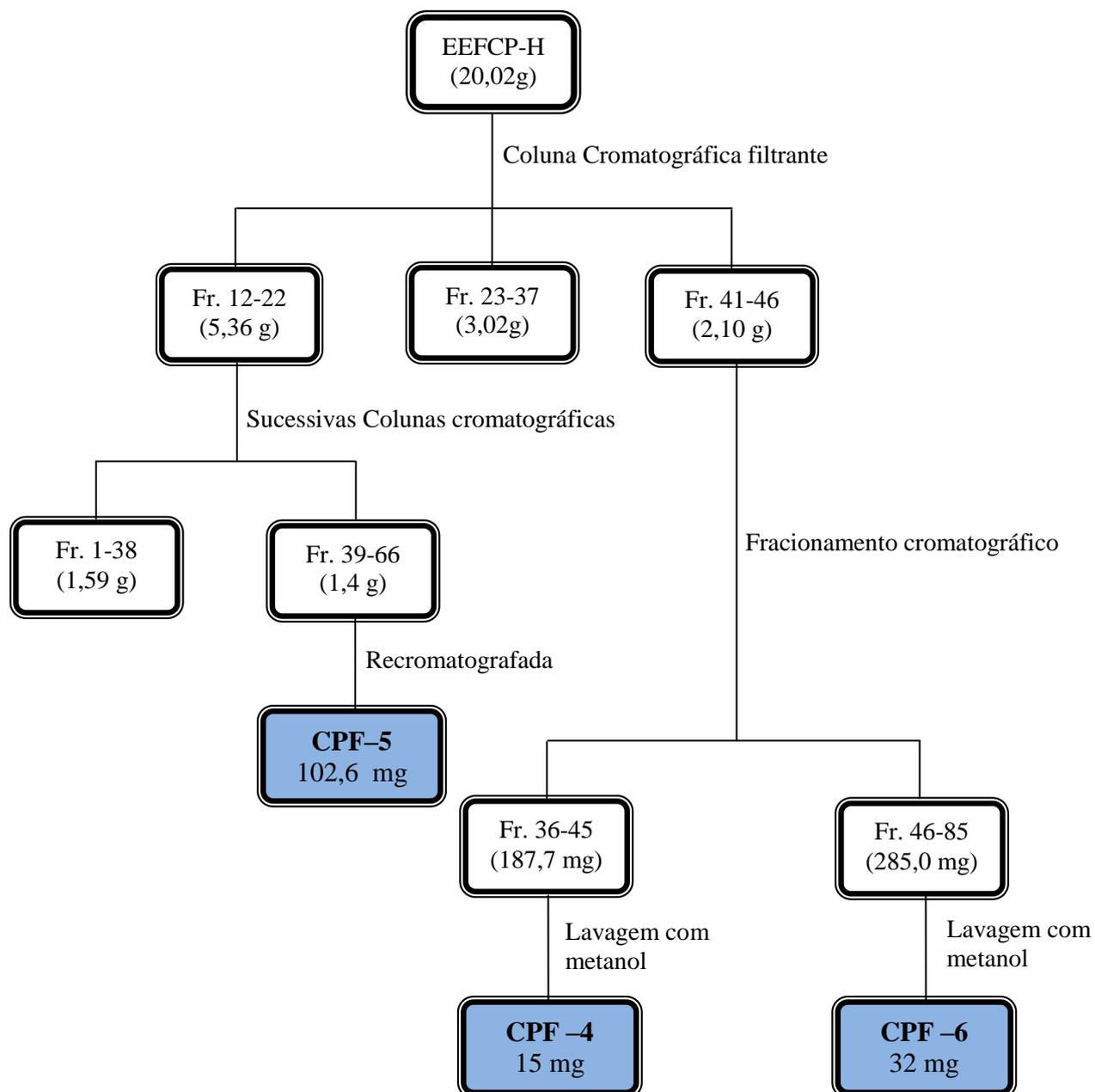
<i>Eluente</i>	<i>Frações</i>	<i>Frações reunidas</i>	<i>Peso (g)</i>
Hexano /AcOEt 50%	1-28	Fr.1-4	0,15
Hexano /AcOEt 80%	29-55	Fr.5-35	0,13
AcOEt 100%	56-82	Fr.36-45*	0,19
AcOEt/MeOH 10%	83-112	Fr.46-85**	0,28
AcOEt/MeOH 20%	113-126	Fr.86-100	0,28
AcOEt/MeOH 50%	127-141	Fr.111-127	0,21
		Fr.128-141	0,08
<b><i>Total</i></b>			<b>1,32</b>
*Fração contendo a substância CPF-4			
**Fração contendo a substância CPF-6			

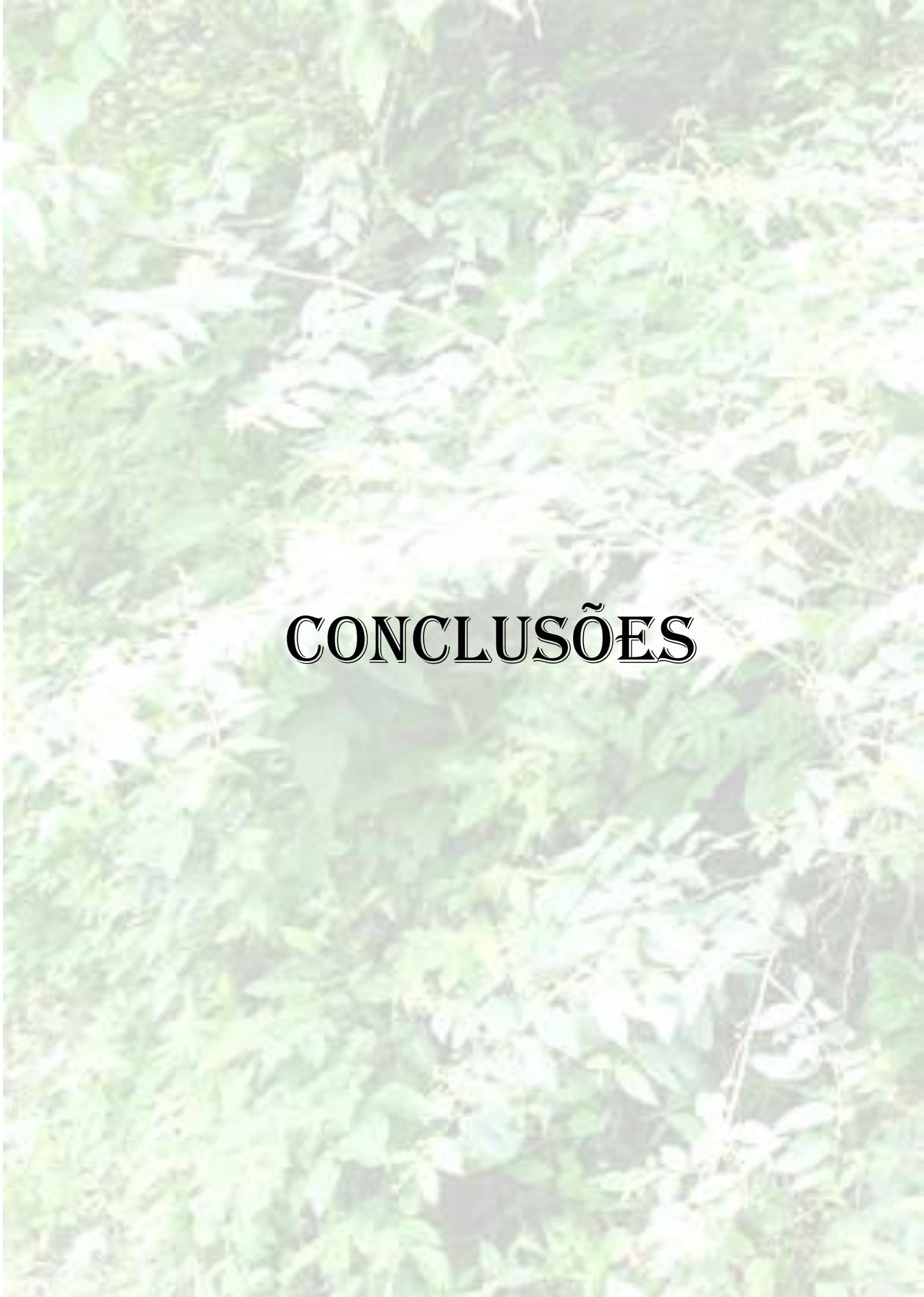
Nas frações Fr.36-45 (187,7 mg) e Fr.46-85 (285 mg) apresentaram precipitados impuros com clorofila que após sucessivas lavagens com metanol renderam no isolamento de duas substâncias puras, codificadas de CPF-4 (15,0 mg) e CPF-6 (32,0 mg). Os dados físicos e espectroscópicos encontram-se descritos nas págs. 108 a 119, para CPF-4 e págs. 128 a 134, para CPF-6.

**Fluxograma 04.** Isolamento dos constituintes CPF-1, CPF-2 e CPF-3, obtidos apartir do extrato diclorometano resultado da partição líquido-líquido do extrato etanólico das folhas de *C. polycephala*.



**Fluxograma 05.** Isolamento dos constituintes CPF-4, CPF-5 e CPF-6, obtidos apartir do extrato hexânico obtido da partição cromatográfica do extrato etanólico das folhas de *C. polycephala*.





# CONCLUSÕES

---

## 6 – CONCLUSÕES

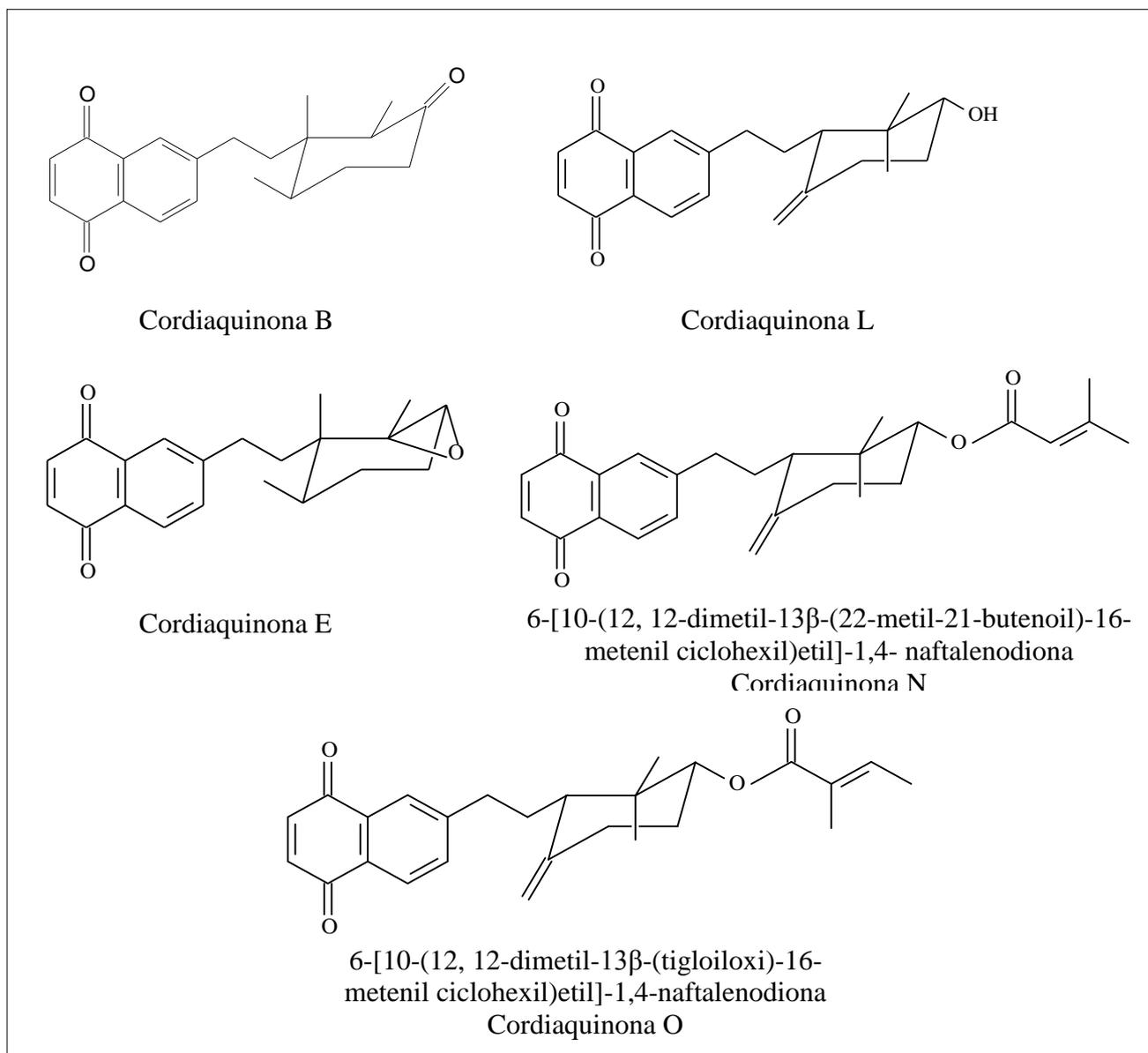
A investigação dos constituintes químicos voláteis do óleo essencial extraído das folhas de *C. polycephala*, resultou na identificação de 11 compostos sendo os sesquiterpenos (*Z*)-Cariofileno (9,71 – 12,31 %), (*E*)-Cariofileno (16,31 – 29,22 %) e *allo*-Aromadendreno (14,49 – 23,69 %), os constituintes majoritários. O óleo apresentou moderada atividade larvicida quando testado frente a larvas do mosquito *A. aegypti*, apresentando um LC<sub>50</sub> de 127,6 ppm.

A prospecção química do extrato hexânico das raízes de *C. polycephala* resultou no isolamento de três naftoquinonas terpênicas previamente isoladas no gênero denominadas de cordiaquinonas B, L, E, assim como uma mistura de naftoquinonas isômeras codificadas por CPH-4A e CPH-4B, as quais foram denominadas de cordiaquinonas N e O respectivamente, registradas pela primeira vez na literatura.

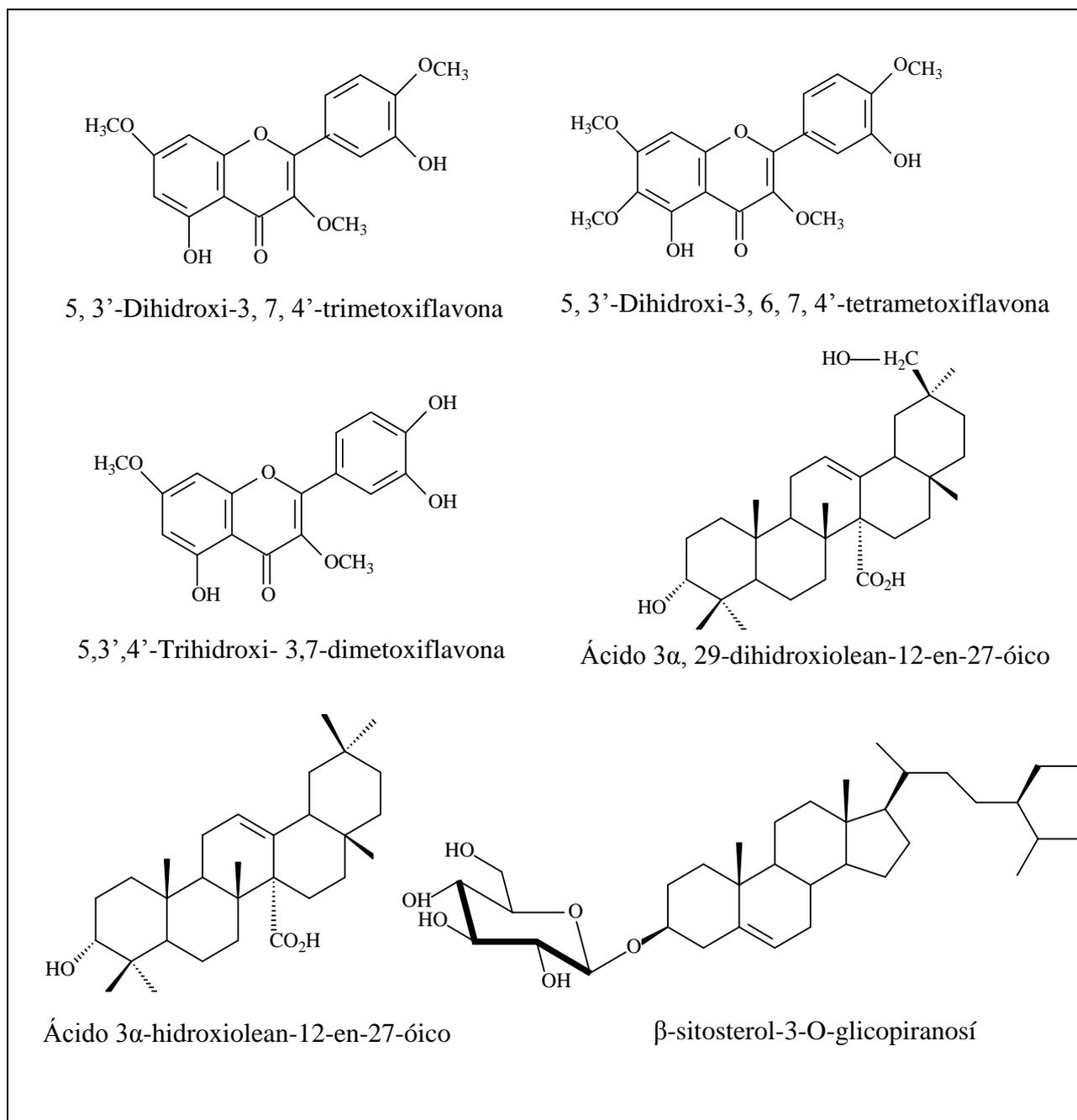
Do extrato etanólico das folhas foram isolados e caracterizados seis constituintes químicos, sendo três flavonóides (5,3'-Dihidroxi-3,7,4'-trimetoxiflavona, 5,3'-Dihidroxi-3,6,7,4'-tetrametoxiflavona e 5,3',4'-Trihidroxi-3,7-dimetoxiflavona) que apesar de conhecidos são inéditos no gênero, dois triterpenos pentacíclicos da série oleanano (Ácido 3 $\alpha$ , 29-dihidroxiolean-12-en-27-óico e ácido 3 $\alpha$ -hidroxiolean-12-en-27-óico) e o esteróide ( $\beta$ -sitosterol-3-O-glicopiranosídeo) comum em plantas superiores.

As naftoquinonas apresentaram atividade citotóxica, *in vitro*, frente a quatro linhagens de células tumorais: leucemia (HL-60), cólon (HCT-8), glioblastoma (SF295) e melanoma (MDA-MB-435). As cordiaquinonas B, L e E apresentaram melhor citotoxicidade contra as células tumorais de leucemia (HL-60), com IC<sub>50</sub> variando na faixa de 0,7 – 1,87  $\mu$ g/mL. Das quatro naftoquinonas a que mostrou-se mais ativa frente a todas as linhagens testadas foi a Cordiaquinona B, com IC<sub>50</sub> variando na faixa de 1,64 – 2,43  $\mu$ g/mL.

Os resultados obtidos com o estudo químico de *C. polycephala* mostraram que as quinonas são bioproduzidas particularmente nas raízes desta espécie, enquanto, nas folhas são encontrados triterpenos e flavonóides, resultados estes que corroboram com os dados descritos na literatura. Uma particularidade das quinonas produzidas pelas *Cordias* é que as mesmas possuem sempre uma porção terpênic fundida ao núcleo quinóide.



**Quadro 01** – Metabólitos secundários isolados das raízes de *C. polycephala*.



**Quadro 02** – Metabólitos secundários isolados das folhas de *C. polycephala*.



**REFERÊNCIAS**

**BIBLIOGRÁFICAS**

---

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ADAMS, R. P. **Identification of essential oil components by gas chromatography/quadrupole mass spectroscopy**. Carol Stream, Illinois: Allured Publishing Corporation, 2001.

AGRAWAL, P. K. **Carbon-13 NMR of flavonoids**. Amsterdam: Elsevier, 1989.

BARROSO, I. C. E.; OLIVEIRA, DE F.; BRANCO, L. H. Z.; KATO, E. T. M.; DIAS, T. G. O gênero *Cordia* L.: botânica, química e farmacologia. **Revista Lecta, Bragança Paulista**, v. 20, n. 1, p. 15-34, 2002.

BIEBER, L. W.; MESSANA, I.; LINS, S. C. N.; FILHO, A. A. S.; CHIAPPETA, A. A.; MÉLLO, J. F. Meroterpenoid naphthoquinones from *Cordia corymbosa*. **Phytochemistry**, v. 29, n. 6, p. 1955-1959, 1990.

BIEBER, L. W.; KREBS, H. C.; SCHAFER, W. Further meroterpenoid naphthoquinones from *Cordia corymbosa*. **Phytochemistry**, v. 35, n. 4, p. 1027-1028, 1994.

BIZZO, H. R. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. **Quim. Nova**, v. 32, n. 3, p. 588-594, 2009.

BROWN, G.; LIANG, G.; SY, L. Terpenoids from the seeds of *Artemisia annua*. **Phytochemistry**, v. 64, p. 303-323, 2003.

CARVALHO JR, P. M.; RODRIGUES, R. F. O.; SAWAYA, A. C. H. F.; MARQUES, M. O. M.; SHIMIZU, M. T. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Cordia verbenacea* D. C. **J. Ethnopharmacol.**, v. 95, p. 297-301, 2004.

CHEN, T. K.; ALES, D. C.; BAENZIGER, N. C.; WIEMER, D. F. Ant-repellent triterpenoids from *Cordia alliodora*. **J. Org. Chem.**, v. 48, p. 3525-3531, 1983.

DETTRAKUL, S.; SURERUM, S.; RAJVIROONGIT, S.; KITTAKOOP. Biomimetic transformation and biological activities of globiferin, a terpenoid benzoquinone from *Cordia globifera*. **J. Nat. Prod.**, v. 72, p. 861-865, 2009.

DINIZ, J. C.; VIANA, F. A.; OLIVEIRA, O. F.; MACIEL, M. A. M.; TORRES, M. C. M.; BRAZ-FILHO, R.; SILVEIRA, E. R.; PESSOA, O. D. L. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C assignments for two

---

new cordiaquinones from roots of *Cordia leucocephala*. **Magn. Reson. Chem.**, v. 47, p. 190-193, 2009.

FERNANDES, E. S.; PASSOS, G. F.; MEDEIROS, R.; CUNHA, F. M.; FERREIRA, J.; CAMPOS, M. M.; PIANOWSKI, L. F.; CALIXTO, J. B. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-*trans*-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. **Eur. J. Pharm.**, v. 569, p. 228-236, 2007.

HERNANDEZ, T.; CANALES, M.; TERAN, B.; AVILA, O.; DURAN, A.; GRARCIA, A. M.; HERNANDEZ, H.; LOPEZ, O. A.; ARAIZA, M. F.; AVILA, G. Antimicrobial activity of the essential oil and extracts of *Cordia curassavica* (Boraginaceae). **J. Ethnopharmacol.**, v. 111, p. 137-141, 2007.

IOSET, J. R.; MARSTON, A.; GUPTA, M. P.; HOSTETTMANN, K. Antifungal and larvicidal cordiaquinones from the roots of *Cordia curassavica*. **Phytochemistry**, v. 53, p. 613-617, 2000.

IOSET, J. R.; MARSTON, A.; GUPTA, M. P.; HOSTETTMANN, K. Antifungal and larvicidal meroterpenoid naphthoquinones and a naphthoxirene from the roots of *Cordia linnaei*. **Phytochemistry**, v. 47, n. 5, p. 729-734, 1998.

JORGE, L. I. F.; MARKAMAN, B. E. O.; GONZALEZ, E.; FERRO, V. DE O. Identificação de *Cordia verbenaceae* DC (erva baleeira) como fitoterápico. **Bras. Farm.**, v. 79, p. 69-71, 1998.

JUNIOR, E. N.S.; MOURA, M. A.B. F.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; SOUZA, M. C. B. V.; ARAÚJO, A. J.; PESSOA, C.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MONTENEGRO, R. C.; MORAES, M. O.; FERREIRA, V. F.; GOULART, M. O. F. Cytotoxic, trypanocidal activities and physicochemical parameters of nor- $\beta$ -lapachone-based 1,2,3-triazoles. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 20, n. 4, p. 635-643, 2009.

LEITE, K. G. **Abordagem taxonômica da família Boraginacea Juss.** Na Ilha Grande, Angra dos Reis – RJ. p. 1-21. Disponível em: [sisweb.castelobranco.br/pesquisa/v.15/PDFs/06.Pdf](http://sisweb.castelobranco.br/pesquisa/v.15/PDFs/06.Pdf). Acesso em: 02 fev. 2010.

MANNERS, G. D. The hydroquinone terpenoids of *Cordia elaeagnoides*. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. I**, p. 39-43, 1983.

MANNERS, G. D.; JURD, L. The hydroquinone terpenoids of *Cordia alliodora*. **J. Chem. Soc. Perkin I**, p. 405-409, 1977.

MARINHO-FILHO, J. D. B.; BEZERRA, D. P.; ARAÚJO, A. J.; MONTENEGRO, R. C.; PESSOA, C.; DINIZ, J. C.; VIANA, F. A.; PESSOA, O. D. L.; SILVEIRA, E. R.; MORAES, M. O.; COSTA-LOTUFO, L. V. Oxidative stress induction by (+)-cordiaquinone J triggers both mitochondria-dependent apoptosis and necrosis in leukemia cells. **Chem. Biol. Interact.**, v. 183, p. 369-379, 2010.

MELO, J. I. DE M.; LYRA-LEMOES, R. P. Sinopse taxonômica de Boraginaceae *sensu lato* A, Juss no Estado de Alagoas, Brasil. **Acta bot. Brás.**, v. 22(3), p. 701-710, 2008.

MENEZES, J. E. S.; LEMOS, T. L. G.; LOIOLA, O, D. Chemical constituents from *Cordia trichotoma*: cytotoxicity and larvicidal activity. **Rev. Bras. Farm.**, v. 82 (1/2), p. 3-4, 2001.

MENEZES, J. E. S.; LEMOS, T. L. G.; SILVEIRA, E. R.; ANDRADE-NETO, M.; NASCIMENTO, R. F.; PESSOA, O. D. L. Volatile constituents of *Cordia trichotoma* Vell. from the northeast of Brazil. **Flavour. Fragr. J.**, v. 20, p. 149-151, 2005.

MENEZES, J. E. S.; LEMOS, T. L. G.; SILVEIRA, E. R.; PESSOA, O. D. L.; SANTIAGO, G. M. P.; NASCIMENTO, R. F. Chemical composition and larvicidal activity of the essential oil from leaves of *Cordia globosa* (Jacq.) H.B.K. from northeastern Brazil. **J. Essen. Oil Res.**, v. 18(3), p. 253-255, 2006.

MENEZES, J. E. S.; LEMOS, T. L. G.; PESSOA, O. D. L.; BRAZ-FILHO, R.; MONTENEGRO, R. C.; WILKE, D. V.; COSTA-LOTUFO, L. V.; PESSOA, C.; MORAIS, M. O.; SILVEIRA, E. R. A Cytotoxic meroterpenoid benzoquinone from roots of *Cordia globosa*. **Plant. Med.**, v. 71, p. 54-58, 2005.

MIZUSHINA, Y.; NAKANISHI, R.; KAMIYA, K.; SATAKE, T.; SHIMAZAKI, N.; KAIWAI, O.; UCHIYAMA, Y.; YONEZAWA, Y.; TAKEMURA, M.; SAKAGUCHI, K.; YOSHIDA, H.  $\beta$ -Sitosterol-3-O-D-glucopyranoside: a eukaryotic DNA polymerase  $\lambda$  inhibitor. **J. Ster. Biochem. Biol.**, v. 99, p. 100-107, 2006.

MOIR, M.; THOMSON, R. H. Naturally Occurring Quinones. Part XXII. Terpenoid Quinones in *Cordia* Spp. **J. Chem. Soc. Perkin I**, p. 1352 – 1357, 1973.

MORI, K.; KAWANO, M.; FUCHINO, H.; OOI, T.; SATAKE, M.; AGATSUMA, Y.; KUSUMI, T.; SEKITA, S. Antileishmanial compounds from *Cordia fragrantissima* collected in Burma (Myanmar). **J. Nat. Prod.**, v. 71, p. 18-21, 2008.

---

PARKS, J.; GYELTSHEN, T.; PRACHYAWARAKORN, V.; MAHIDOL, C.; RUCHIRAWAT, S.; KITTAKOOP, P. Glutarimide alkaloids and a terpenoid benzoquinone from *Cordia globifera*. **J. Nat. Prod.**, v. 73, p. 992-994, 2010.

PASSOS, G. F. P.; FERNANDES, E. S.; CUNHA, F. M.; FERREIRA, J.; PIANOWSKI, L. F.; CAMPOS, M. M.; CALIXTO, J. B. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenacea*. **J. Ethnopharmacol.**, v. 110, p. 323-333, 2007.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to Spectroscopy**. 3<sup>a</sup> ed. United States: Brooks/cole, 2001.

PESSOA, O. D. L.; LEMOS, T. L. G.; SILVEIRA, E. R.; BRAZ-FILHO, R. Novel cordiachromes isolated from *Auxemma oncocalyx*. **Nat. Prod. Lett.**, v. 2, p. 145-150, 1993.

PESSOA, O. D. L.; LEMOS, T. L. G.; CARVALHO, M. G.; BRAZ-FILHO, R. Cordiachromes from *Auxemma oncocalyx*. **Phytochemistry**, v. 40, p. 1777-1786, 1995.

SANTIAGO, G. M. P.; VIANA, F. A.; PESSOA, O. D. L.; SANTOS, R. P.; POULIQUEN, Y. B. M.; ARRIAGA, A. M. C.; ANDRADE-NETO, M.; BRAZ-FILHO, R. Avaliação da atividade larvicida de saponinas triterpênicas isoladas de *Pentaclethra macroloba* (willd.) Kuntze (Fabacea) e *Cordia piauhiensis* Fresen (Boraginaceae) sobre *Aedes aegypti*. **Braz. J. Pharm.**, v. 15(3), p. 187-190, 2005.

SERTIÉ, J. A. A.; WOISKY, R. G.; WIEZEL, G.; RODRIGUES, M. Pharmacological assay of *Cordia verbenacea* V: oral and topical anti-inflammatory activity, analgesic effect and fetus toxicity of a crude leaf extract. **Phytomedicine**, v. 12, p. 338-344, 2005.

SANTOS, R. P.; NUNES, E. P.; NASCIMENTO, R. F.; SANTIAGO, G. M. P.; MENEZES, G. H. A.; SILVEIRA, E. R.; PESSOA, O. D. L. Chemical composition and larvicidal activity of the essential oils of *Cordia leucomalloides* and *Cordia curassavica* from the northeast of Brazil. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 17, n. 5, p. 1027-1030, 2006.

SIANI, A. C. Óleos essenciais: potencial anti-inflamatório. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, n. 6, p. 38-43, 2000. Disponível via Internet em: <http://www.biotecnologia.com.br/>

SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na  $\beta$ -lapachona e derivados. **Quim. Nova**, v. 26, n. 3, p. 407-416, 2003.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7ª Ed. São Paulo: LTC, 2005.

TICLI, F. K.; HAGE, L. I. S.; CAMBRAIA, R. S.; PEREIRA, P. S. P.; MAGRO, A. J.; FONTES, M. R. M.; STÁBELI, R. G.; GIGLIO, J. R.; FRANÇA, S. C.; SOARES, A. M.; SAMPAIO, S. V. Rosmarinic acid, a new snake venom phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor from *Cordia verbenacea* (Boraginaceae): antiserum action potentiation and molecular interaction. **Toxicon**, v. 46, p. 318-327, 2005.