



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS
E SINTÉTICOS BIOATIVOS**

CRISTHIANE CALOCA HUSEIN

**ALCALOIDES DAS RAIZES DE *XYLOPIA LANGSDORFFIANA* ST-
HIL & TUL. (ANNONACEAE)**

**João Pessoa – PB
2016**

CRISTHIANE CALOCA HUSEIN

**ALCALOIDES DAS RAIZES DE *XYLOPIA LANGSDORFFIANA* ST-
HIL & TUL. (ANNONACEAE)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Mestre em Farmacoquímica de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcelo Sobral da Silva

**João Pessoa – PB
2016**

H696a Husein, Cristhiane Caloca.
Alcaloides das raízes de *xylopia langsdorffiana* St-Hill & Tul. (Annonaceae) / Cristhiane Caloca Husein.- João Pessoa, 2016.
90f. : il.
Orientador: Marcelo Sobral da Silva
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS
1. Produtos naturais. 2. Estudo fitoquímico. 3. Oxoglaucina.
4. Lanuginosina. 5. Xylopinina. 6. Laurotetanina.

UFPB/BC

CDU: 547.9(043)

CRISTHIANE CALOCA HUSEIN

**ALCALOIDES DAS RAÍZES DE *XYLOPIA*
LANGSDORFFIANA ST-HIL & TUL. (ANNONACEAE)
COMISSÃO EXAMINADORA**

Prof. Dr. Marcelo Sobral
Doutor em Química Orgânica
Universidade Federal da Paraíba
(Orientador)

Prof. Dr. Emídio Vasconcelos Leitão da Cunha
Universidade Federal da Paraíba
(Examinador interno)

Prof. Dra. Vanusia Cavalcanti França Pires
Universidade Estadual da Paraíba
(Examinador externo)

Com amor, dedico este trabalho a meu filho Miguel, a meu companheiro de todas as horas Felipe e a meus pais Angela Maria Husein e Saulo José Husein.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é o resultado de muito esforço e tempo dedicado à profissão farmacêutica. Vivemos num tempo onde bons profissionais não são valorizados; o que me fez sentir uma necessidade de aprimoramento de conhecimentos e novas descobertas. Ingressei no mestrado no intuito de aprender cada vez mais sobre minha profissão e saio dele com uma bagagem bem maior do que imaginei conseguir. Neste período de uma conjuntura econômica difícil, onde está cada vez mais difícil conseguir o almejado reconhecimento, consegui encontrar afetos e amigos que levarei em meu coração para sempre, além de excelentes profissionais que me ensinaram as mais diversas coisas – cada um na sua área de expertise. Dessa forma, dedico algumas palavras àqueles que fizeram parte dessa inestimável jornada.

À Deus, por me dar essa oportunidade única de me reinventar e de me dar forças para ir pra frente, vencer os obstáculos e permitir concluir com êxito mais esta etapa da vida. Talvez ele não mude a minha situação, mas com certeza ele usou esta situação para me mudar. Nessa jornada que às vezes parecia interminável, Ele me permitiu fazer amigos que levarei comigo para o resto da minha vida.

A minha família, meu esposo Felipe e meu filho Miguel por estarem sempre comigo, me apoiando em todos os momentos. Foi por eles que consegui ir até o final e não desisti no meio do caminho. É por eles que levanto todos os dias, se possível com um sorriso no rosto, agradecendo por tê-los ao meu lado. A vocês, meus amores, meu eterno obrigado!

À minha família do Sul, pelo amor que sempre nos uniu. Meu pai Saulo, minha mãe Angela e meu irmão A lembrança afetuosa de vocês e o abraço amoroso a cada reencontro me fizeram mais forte. Agradeço pelas vezes que viram seus sonhos adiados para que os meus fossem realizados.

À minha cunhada **Thais**, por sempre estar disponível para cuidar do meu filho quando necessitei e também por me apoiar em alguns momentos difíceis e conturbados.

Ao prof. Dr. Josean Fechine Tavares, por ter me ajudado a entender um pouco mais de Ressonância Magnética Nuclear, e ter tido paciência, sabedoria e humildade para me ajudar a concluir mais esta etapa. Agradeço de coração pela ajuda imensa que me destes durante o percurso. Saiba que és um profissional admirável, exemplo de dedicação e competência à pesquisa. Um espelho a ser seguido pela nova geração.

À prof. Bagnólia Araújo da Silva, por ter me ensinado, ou pelo menos tentado me ensinar a falar em público de forma elegante e direta como deve ser. Agradeço imensamente pelas aulas ministradas, sem dúvida a melhor disciplina que paguei. Levarei esses ensinamentos comigo.

Ao Dr. Vicente Carlos, por ter tido imensa paciência enquanto “aperriava” pelos espectros e também por aqueles dias divertidos tomando café.

À meu amigo de cafezinho e de RMN, **Evandro**. Obrigado por sua enorme contribuição para que meu trabalho fosse concluído. Não teria conseguido sem a sua ajuda!!!! Mais um amigo que o mestrado me apresentou.

À minha grande amiga Paula, que foi a primeira pessoa a me estender a mão quando me via perdida na bancada. Cansou de dividir conhecimento e até mesmo material durante nossas incansáveis e intermináveis coluninhas. É com muita alegria que digo que ganhei uma amiga de verdade. Deste mestrado, o que mais agradeço, sem dúvida alguma, são as amizades que consegui fazer. Saiba que sua ajuda ali não me deixou desistir. Um brinde à nossa amizade!

À minha grande amiga Madalena, que me ajudou demais nesta última e mais difícil parte. Nossa, parecia que não ia terminar nunca, mas como estávamos juntas, o tempo passou mais rápido. Agradeço demais tua ajuda e tua amizade. Foi mais um presente que Deus me deu nessa jornada. Mais uma amiga verdadeira.

Alcaloides das raízes de *Xylopiá langsdorffiana*

Á minha amigona Milen, que apesar de estar em laboratório diferente, sempre me estendeu uma mãozinha quando precisei e um dedinho de prosa!!! Mais uma amiga do

Aos meus colegas Márcio, Kaio, Rose, Ayala por fazerem as aulas menos cansativas e mais divertidas. Por estarem sempre confiantes e positivos quando precisávamos apresentar um trabalho e estávamos super nervosos. Com certeza me ajudou muito a superar as dificuldades que tive.

Aos professores da banca examinadora, por aceitarem colaborar com meu trabalho, proporcionando discussões e sugestões que servirão para crescimento, aprendizado e incentivo à pesquisa.

A Raimundo Nonato pelo auxílio constante na bancada, pela paciência e fonte de consulta indispensável.

A todos os funcionários do Centro de Biotecnologia em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, em especial, **Sócrates, Alessandro**, todos os seguranças e funcionários da limpeza e da manutenção, por darem suporte para que nosso trabalho fosse possível.

*“O dinheiro faz homens ricos, o conhecimento faz homens sábios e a humildade
faz grandes homens”.*
Mahatma Gandhi

RESUMO

O gênero *Xylophia*, da tribo xylophiae, possui aproximadamente 160 espécies registradas, sendo aproximadamente 32 localizadas no Brasil. Uma das espécies mais comuns é a *Xylophia langsdorffiana* e vem sendo alvo de estudo desde 2002 pelo Programa de Pós Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PGPNSB) da Universidade Federal da Paraíba- UFPB. É conhecida como pimenteira da terra e dessa espécie já se relataram diversos compostos químicos de classes variadas, como alcaloides, terpenóides, feoforbídeo e flavonoides glicosilados. Estes metabólitos secundários destacam-se por suas atividades citotóxicas, moluscida, hipotensora e espasmolítica de músculo liso de traquéia.

Foram feitas análises cromatográficas do extrato etanólico das raízes de *Xylophia langsdorffiana* e posteriormente análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de H^1 e de C^{13} com técnicas uni e bidimensionais (COSY, HMQC e HMBC), que quando correlacionados com dados obtidos da literatura, nos permitiram chegar a um mistura de alcaloides oxoaporfínicos-Lanuginosina e Oxoglauцина, o isolamento de um alcaloide protoberberínico-Xylopinina e outro alcaloide aporfínico-Laurotetanina.

Palavras-chave: estudo fitoquímico, oxoglauцина, lanuginosina, xylopinina e laurotetanina.

ABSTRACT

The *Xylopi* Gender, *xylopie* tribe's, has approximately 160 recorded species, being approximately 32 located in Brazil. One of the most common species is the *Xylopi* *langsdorffiana* and comes being study target since 2002 by the Graduate Program in Natural Products and Synthetic Bioactive (PGNSB) of the Federal University of Paraíba-UFPA. This species is known as "Pimenteira da terra" and this kind already se reported several chemical compounds of various classes, like alkaloids terpenoids, feoforbídeo and glycosylated flavonoid. These secondary metabolites stand out by your cytotoxic activities, molluscicide, hypotensive and spasmolytic smooth tracheal muscle. Were made chromatographic analysis in ethanol extract of *Xylopi* *langsdorffiana* roots and later analyzes in Nuclear Magnetic Resonance (NMR) H^1 and C^{13} with one- and two-dimensional techniques (COSY, HMQC and HMBC), and then we correlated with data obtained from literature, we obtained a mix of oxoaporfinics alkalois - Lanuginosina and Oxoglaucina, the isolation of protoberberinic alkaloid -Xylopinina and other aporfinic alkaloid - Laurotetanina

Keywords: phytochemical study, oxoglaucine, lanuginosine, xylopinine and laurotetanine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Distribuição geográfica da família Annonaceae.....	26
Figura 2 Distribuição geográfica da família Annonaceae	27
Figura 3 Diferentes espécies de Annonaceae: <i>Annona muricata</i> , <i>Annona squamosa</i> , <i>Annona crassiflora</i>	28
Figura 4 Diferentes espécies de Annonaceae: <i>Annona mucosa</i> , <i>Xylopia aromática</i> Lam.....	29
Figura 5 Espécies de <i>Xylopia</i> - <i>Xylopia aromática</i> Lam e <i>Xylopia brasiliensis</i>	30
Figura 6 <i>Xylopia langsdorffiana</i>	31
Figura 7 Formação do sistema heterocíclico dos alcaloides	Erro! Indicador não definido.
Figura 8 Esqueletos carbônicos dos principais alcaloides derivados dos isoquinolínicos	38
Figura 9 esqueleto base dos alcaloides aporfínicos	39
Figura 10 Esqueleto base dos alcaloides oxoaporfínicos	39
Figura 11 Expansão do espectro RMN ¹ H da mistura de XL-I e XL-II (CDCl ₃ / 500 MHz) ..	54
Figura 12 Expansão do espectro RMN ¹ H da mistura de XL-I e XL-II (CDCl ₃ / 500 MHz) ..	55
Figura 13 Expansão do espectro RMN ¹ H da mistura de XL-I e XL-II (CDCl ₃ / 500 MHz) ..	56
Figura 14 Expansão do espectro de RMN ¹³ C-apt- da mistura de XL-I e XL-II (CDCl ₃ /125 MHz).....	57
Figura 15 Expansão do espectro de RMN ¹³ C-apt- da mistura de XL-I e XL-II (CDCl ₃ /125 MHz)	58
Figura 16 Expansão do espectro de RMN ¹³ C-apt- da mistura de XL-I e XL-II (CDCl ₃ /125 MHz)	59
Figura 17 Espectro de RMN ¹ H de XL-III (CDCl ₃ /500 MHz)	63
Figura 18 Expansão do espectro de RMN ¹ H de XL-III (CDCl ₃ /500 MHz).....	64
Figura 19 Expansão do espectro de RMN ¹ H de XL-III (CDCl ₃ /500 MHz).....	65
Figura 20 Expansão do espectro de RMN ¹ H de XL-III (CDCl ₃ /500 MHz).....	66
Figura 21 Expansão do espectro de ¹³ C de XL-III (CDCl ₃ /125MHz).....	67
Figura 22 Expansão do espectro de ¹³ C de XL-III (CDCl ₃ /125MHz).....	68
Figura 23 Expansão do espectro de ¹³ C de XL-III (CDCl ₃ /125MHz).....	69
Figura 24 Expansão do espectro de ¹³ C de XL-III (CDCl ₃ /125MHz).....	70
Figura 25 Expansão do espectro de ¹³ C de XL-III (CDCl ₃ /125MHz).....	71
Figura 26 Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ /500MHz) da substância XL-IV	76
Figura 27 Expansão do espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ /500MHz) da substância XL-IV	77

Figura 28	Expansão do espectro de RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$) da substância XL-IV	78
Figura 29	Expansão do espectro de RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{MHz}$) da substância XL-IV	79
Figura 30	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/125\text{MHz}$) da substância XL-IV	80
Figura 31	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/125\text{MHz}$) da substância XL-IV	81
Figura 32	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/125\text{MHz}$) da substância XL-IV	82
Figura 33	Espectro de HMQC ($\text{CDCl}_3/500\text{MHz}$) da substância XL-IV	83
Figura 34	Espectro de HMBC ($\text{CDCl}_3/500\text{MHz}$) da substância XL-IV	84

LISTA DE ESQUEMAS E QUADROS

Esquema 1 Rota biossintética do esqueleto isoquinolínico.....	36
Esquema 2 Marcha para alcaloides, a partir do EEB de <i>Xylopi</i> <i>lansdorffiana</i>	45
Esquema 3 Fracionamento cromatográfico da FCA	46
Esquema 4 Fracionamento cromatográfico da FAT – Fração de Alcaloides Totais.....	48
Quadro 1 - Sistemas de eluições utilizadas no fracionamento cromatográfico da FAT.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Estruturas encontradas na espécie <i>Xylopi</i> a <i>langsdo</i> rffiana.....	32
Tabela 2 Alcaloides encontrados na espécie <i>Xylopi</i> a <i>langsdo</i> rffiana	33
Tabela 3 Outras classes de substâncias encontradas na espécie <i>Xylopi</i> a <i>langsdo</i> rffiana	34
Tabela 4 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 500 x 125 MHz) da mistura de substâncias XL-I e XLII e referencial obtidos na literatura.....	53
Tabela 5 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de XL-III (CDCl_3 / 500 x 125 MHz).	62
Tabela 6 Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C (CDCl_3 / 500 x 125MHz) de XL-IV	75

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FÓRMULAS

APT	<i>Attached Proton Test</i>
BB	<i>Broadband</i>
CC	Cromatografia em coluna
CCDA	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
CCDP	Cromatografia em Camada Delgada Preparativa
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
CHCl₃	Clorofórmio
CH₂Cl₂	Diclorometano
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
D	Dubleto
Dd	Duplo dubleto
M	Multiplete
EEB	Extrato Etanólico Bruto
EtOH	Etanol
Fig	Figura
g	Grama
OMS	Organização Mundial de Saúde
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
Kg	Quilograma
LTF	Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
Nm	Nanômetro
Mm	Milímetro
pág.	Página
Ppm	Partes por milhão

<i>R_t</i>	Fator de Retenção
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<i>S</i>	Singleto
Tab	Tabela
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
Σ	Deslocamento químico em ppm

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 OBJETIVOS	24
2.1 OBJETIVO GERAL.....	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	26
3.1 Considerações sobre a família Annonaceae:	26
3.2 Considerações sobre o gênero <i>Xylopia</i>	30
3.3 Considerações sobre a espécie <i>Xylopia langsdorffiana</i>	31
3.4 Considerações sobre os alcaloides.....	35
3.4.1 Considerações sobre alcaloides com esqueleto aporfínico.....	39
3.4.2 Considerações sobre alcaloides com esqueletos oxoaporfínicos.....	39
3.4.3 Considerações sobre alcaloides com esqueleto protoberberínico.....	40
4 METODOLOGIA	42
4.1 Métodos de análise	42
4.1.1 Métodos cromatográficos	42
4.1.2 Métodos espectroscópicos	43
4.1.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	43
4.1.3 Processamento das raízes de <i>Xylopia langsdorffiana</i>	43
4.1.4 Obtenção do extrato etanólico bruto (EEB) das raízes de <i>Xylopia Langsdorffiana</i>	43
4.1.5 Marcha para alcaloides	44
4.1.6 Fracionamento cromatográfico da marcha para alcaloides - FCA	46
4.1.7 Fracionamento cromatográfico da FAT – Fração de Alcaloides Totais.....	47
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
5.1 Determinação estrutural da mistura XL-I e XL-II.....	51
5.2 Determinação estrutural de XL-III	61
5.3 Determinação estrutural de XL- IV	73
6 CONCLUSÃO	87
7 REFERÊNCIAS	88

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A biodiversidade pode ser definida como a variedade e variabilidade existente entre organismos vivos e as complexidades ecológicas nas quais elas ocorrem. Uma das principais características da biodiversidade é a distribuição desigual dos seus componentes no espaço geográfico, significando que a abundância de espécies é variável em um determinado ambiente e que existem gradientes geográficos da biodiversidade. Os componentes da biodiversidade fornecem uma ampla gama de produtos de importância econômica, dentre elas, os fitoterápicos e fitofármacos, originados de recursos genéticos vegetais (SIMÕES,2007.).

A amplitude da biodiversidade brasileira não é conhecida com exatidão por ser de muita complexidade, estimando-se a existência de mais de 2 milhões de espécies de plantas, animais e microrganismos. O Brasil é o país com a maior diversidade genética vegetal do mundo, contando com um número expressivo que varia de 55-60.000 espécies catalogada. Destaca-se, pela suma importância, a região amazônica que possui aproximadamente 40.000 dessas espécies. É a maior diversidade da terra, possuindo cerca de mil tipos de árvores e milhares de plantas superiores por quilômetro quadrado (FIASCHI,P.; PIRANI,R.J.; 2009).

Atualmente, devido aos avanços alcançados nos métodos analíticos, os conhecimentos sobre as plantas medicinais foram consideravelmente aumentados. Porém, quando se fala em uso medicinal, mesmo com toda a investigação, até agora realizada, existe uma longa caminhada, pois a variedade genética é imensa.

O reino vegetal é uma fonte importante de produtos naturais biologicamente ativos, muitos dos quais servem de modelos para a síntese de um grande número de fármacos. Fitoterápicos e fitofármacos são responsáveis por 25% do receituário médico nos países desenvolvidos e cerca de 80% nos países em desenvolvimento (NEWMAN 2008). Estima-se que aproximadamente 61% dos fármacos anticancerígenos, entre o período de 1983 e 1994, eram produtos naturais ou de seus derivados. No Brasil, cerca de 25% do faturamento da indústria farmacêutica nacional são originados de medicamentos derivados de plantas.

Cerca de 60% dos medicamentos disponíveis no mercado, incluindo nomes como artemisinina, camptotecina, lovastatina, maitansina, paclitaxel, penicilina reserpina e silibinina foram direta ou indiretamente derivado de produtos naturais. Entre os anos de 2005 e 2007, foram aprovadas nos Estados Unidos treze drogas derivadas de produtos naturais, das quais cinco foram os primeiros membros de novas classes farmacológicas. Este fato só fortalece cada vez mais a capacidade dos produtos naturais na geração de novos medicamentos (LI e VEDERAS, 2009).

Sabe-se que apesar da grande oferta de medicamentos alopáticos, estes não suprem a necessidade da população mundial, principalmente nos países mais pobres. Segundo a OMS, 80% da população mundial não tem acesso ao atendimento primário de saúde, seja por estarem longe dos centros de saúde ou por não possuírem recurso para adquirir os medicamentos alopáticos prescritos (AKERELE, 1993). Para esta população se faz necessário o uso de terapias alternativas – como as plantas medicinais- como forma principal de tratar doenças.

Apesar de destoante, países mais desenvolvidos como a Alemanha, consomem aproximadamente 50% dos extratos vegetais comercializados na Europa inteira. A automedicação com plantas e a prescrição médica das mesmas é muito comum nessa população (BLUMENTAHL, 1998.)

A utilização da fitoterapia (tratamento pelas plantas) é bastante remota, sendo descrita no Brasil, pela primeira vez, com as tribos indígenas que habitavam o continente sul americano e conta com uma ampla contribuição dos negros africanos e europeus (principalmente os portugueses) que vieram para cá na época do Brasil colonial. Devido à disseminação dessa cultura, se faz necessário o estudo das plantas, visto que a automedicação é extremamente comum no país. (VEIGA., 2008)

Pesquisas em universidades brasileiras já identificaram aproximadamente trezentos e cinquenta mil espécies vegetais, porém apenas dez mil tem uso medicinal. No Brasil existem cerca de cem mil espécies catalogadas e duas mil com seu uso científico comprovado. (REZENDE, COCCO,2002). Estas pesquisas são importantíssimas para evitar os problemas resultantes de automedicações, por exemplo, interações sinérgicas ou de anulação de efeito, toxicidade causada por extratos vegetais ou ainda efeitos adversos indesejados. Neste contexto, diz-se que o Brasil se encontra em uma situação privilegiada ao considerarmos sua grande riqueza vegetal ainda sem estudo.

O aprimoramento da tecnologia farmacêutica, na área de fitoterápicos, nos permitiu um melhor controle de qualidade baseado em uma moderna tecnologia de identificação, determinação e quantificação de compostos químicos, tornando possível a fabricação de fitofármacos seguros, eficazes e com efeito reprodutível. Juntamente com os avanços na pesquisa de nível farmacológico, toxicológico e molecular que nos permitem constatar o mecanismo de ação, a avaliação toxicológica e a farmacologia pré-clínica e clínica, tornando o medicamento mais confiável para o consumo da população (YUNES, et al , 2001.)

As pesquisas com plantas medicinais englobam ações consideradas da medicina tradicional e popular (etnobotânica); isolamento, purificação e caracterização de princípios

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

ativos (química orgânica: fitoquímica); investigação das possíveis ações farmacológica de extratos e dos constituintes químicos isolados (farmacologia); transformações e adaptações químicas de princípios ativos (síntese orgânica); estudo da relação estrutura/ atividade e dos mecanismos de ação dos princípios ativos (farmacologia) e, por último, de suma importância, a manipulação de formulações fitoterápicas. A integração destas áreas durante as pesquisas com plantas medicinais conduz a um caminho promissor e eficaz para descobertas de novos medicamentos (MACIEL, et al 2002)

Assim, o isolamento e a determinação estrutural de metabólitos secundários de organismos vivos, são de extrema importância para a fitoterapia e para o desenvolvimento de novos medicamentos fitoterápicos, os quais contribuem com os estudos das atividades científicas e tecnológicas envolvidas no processo de fabricação deste tipo de medicamento, e principalmente no combate de doenças para todo o tipo de população.

Diante destas justificativas, evidenciamos a importância do estudo das plantas medicinais para a obtenção de novas moléculas bioativas, obtendo-se, portanto, protótipos para a síntese de novas moléculas ou para adaptar as moléculas já existentes, tornando-as mais potentes ou ativas.

Contribuindo com os estudos de plantas do Nordeste brasileiro para a descoberta de novas substâncias químicas, tomou-se como objeto de estudo a espécie *Xylopi langsdorffiana*, planta pertencente à família Annonaceae.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Contribuir com o estudo fitoquímico da família Annonaceae, em especial o gênero *Xylopi* - espécie *Xylopi langsdorffiana* St-Hill & Tul, através da extração, isolamento, identificação e/ou determinação dos constituintes químicos de suas raízes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Extrair, isolar e purificar metabólitos secundários encontrados na espécie *Xylopi langsdorffiana*.
- Identificar e/ou elucidar as estruturas dos constituintes químicos encontrados, por meio de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C , utilizando técnicas uni e bidimensionais.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Considerações sobre a família Annonaceae:

Atualmente, nos dados da literatura relatados, existem cento e trinta gêneros e aproximadamente 2.300 espécies da família Annonaceae, que se localizam principalmente nas zonas tropicais e do velho mundo e poucos gêneros nas zonas de clima temperado. A distribuição de Annonaceae é bem restrita às regiões tropicais, sendo aproximadamente novecentas espécies localizadas nas regiões neotropicais, quatrocentas e cinquenta nas regiões afro tropicais e as demais no continente asiático (Ásia sul, oriental e sudeste asiático). A figura abaixo mostra a distribuição da família Annonaceae pelo mundo. Entre os gêneros mais representativos de Annonaceae na flora brasileira estão:

- *Annona*;
- *Duguetia*;
- *Guatteria*;
- *Xylopi*.

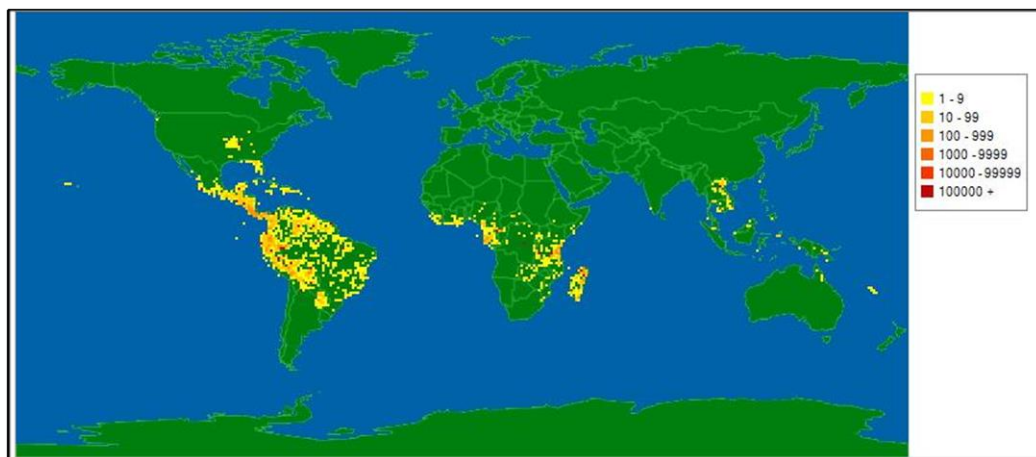


Figura 1 Distribuição geográfica da família Annonaceae. Adaptado de <http://www.tropicos.org/Name/42000007?tab=maps> (acesso em fevereiro de 2016)

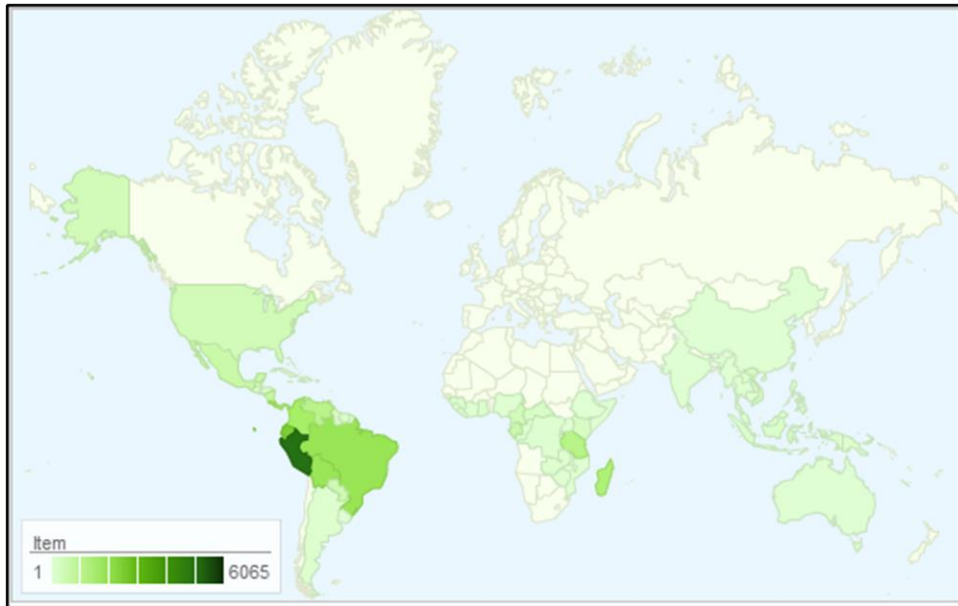


Figura 2 Distribuição geográfica da família Annonaceae Adaptado de <http://www.tropicos.org/Name/4200007?tab=maps> (acesso em fevereiro de 2016)

Sabe-se que no Brasil foram registrados vinte e nove gêneros com aproximadamente duzentos e sessenta espécies, sendo destaque devido a maior importância comercial, a graviola (*Annona muricata*) e a pinha (*Annona squamosa*). As Annonaceae são um grupo de frutíferas de importância econômica muito relevante em diversos países como Chile, México, Venezuela, Austrália e Brasil, sendo neste último distribuída desde o norte do país até o estado de São Paulo. Entre as espécies de maior importância econômica destacam-se:

- *Annona muricata* - Graviola ;
- *Annona squamosa* - Pinha;
- *Annona crassiflora* - Marolo;
- *Rollinia mucosa* - Biribá ;
- *Xylopi brasiliensis* - Pindaíba.

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*



Figura 3: Diferentes espécies de Annonaceae: *Annona muricata*, *Annona squamosa*, *Annona crassiflora* (Acesso em fev de 2016)

Alcaloides das raízes de *Xylopia langsdorffiana*



Figura 4:Diferentes espécies de Annonaceae: *Annona mucosa*, *Xylopia aromática* Lam (Acesso em fevereiro de 2016)

A família Annonaceae é composta por árvores, arbustos, subarbustos e lianas, com casca fibrosa, elementos de vaso com perfurações simples e madeira com amplos raios. Os tricomas são simples, algumas vezes estrelados e também se observam escamas peltadas em algumas espécies. As folhas são simples, alternas e dísticas, com pecíolo reduzido na lâmina foliar (JUDD et al 1999, SOUZA & LORENZI 2005). As inflorescências são determinadas, algumas vezes reduzidas a uma única flor terminal ou axilar. As annonaceae podem ser reconhecidas pelo odor forte exalado quando cortam-se os troncos ou ramos, pela presença de fibras longas e resistentes na casca e pela filotaxia dística (LUCIO, C.S.S.A, 2011) .

Das sementes, cascas, raízes e folhas são extraídos substâncias como flavonoides, alcaloides e acetogeninas com atividades farmacológicas diversas, como ação anti-inflamatória, vermífuga e antibacteriana.

3.2 Considerações sobre o gênero *Xylopi*a.

*Xylopi*a, da tribo xylopieae, tem cerca de 160 espécies registradas. Existem aproximadamente setenta espécies na África; quarenta na Ásia e Oceania e cinquenta nas Américas, sendo trinta e duas espécies no Brasil. (LOPES,C.J., 2014). Em geral, são árvores ou arbustos, com frutos possuidores de carpódios livres – similares aos de *Guatteria*, porém geralmente com mais de uma semente e carpódios deiscentes.

*Xylopi*a *aromatica* (Lam) Mart é a *Xylopi*a mais comum do Brasil. Ocorre do Amazonas ao Paraná, nos cerrados e nas matas, geralmente em ambientes mais arenosos como capoeiras, campinas, igarapés e orlas de matas ciliares - DIAS, 1998.). Possui diversos nomes populares como bananinha, cedro-do-campo, pimenta de macaco, pindaíba, entre outros.

Sua árvore é facilmente reconhecida pela copa piramidal com ramos e folhas pendentes e flores que, quando vista de cima lembra uma estrela de seis pontas. Na Mata Atlântica, a espécie mais comum é a *Xylopi*a *brasiliensis* mart com ramos jovens e córtex descamante castanho avermelhado (MAAS et al, 2013). Existem ainda *Xylopi*a *decorticans* e a *Xylopi*a *involucrata* – de distribuição mais restrita.



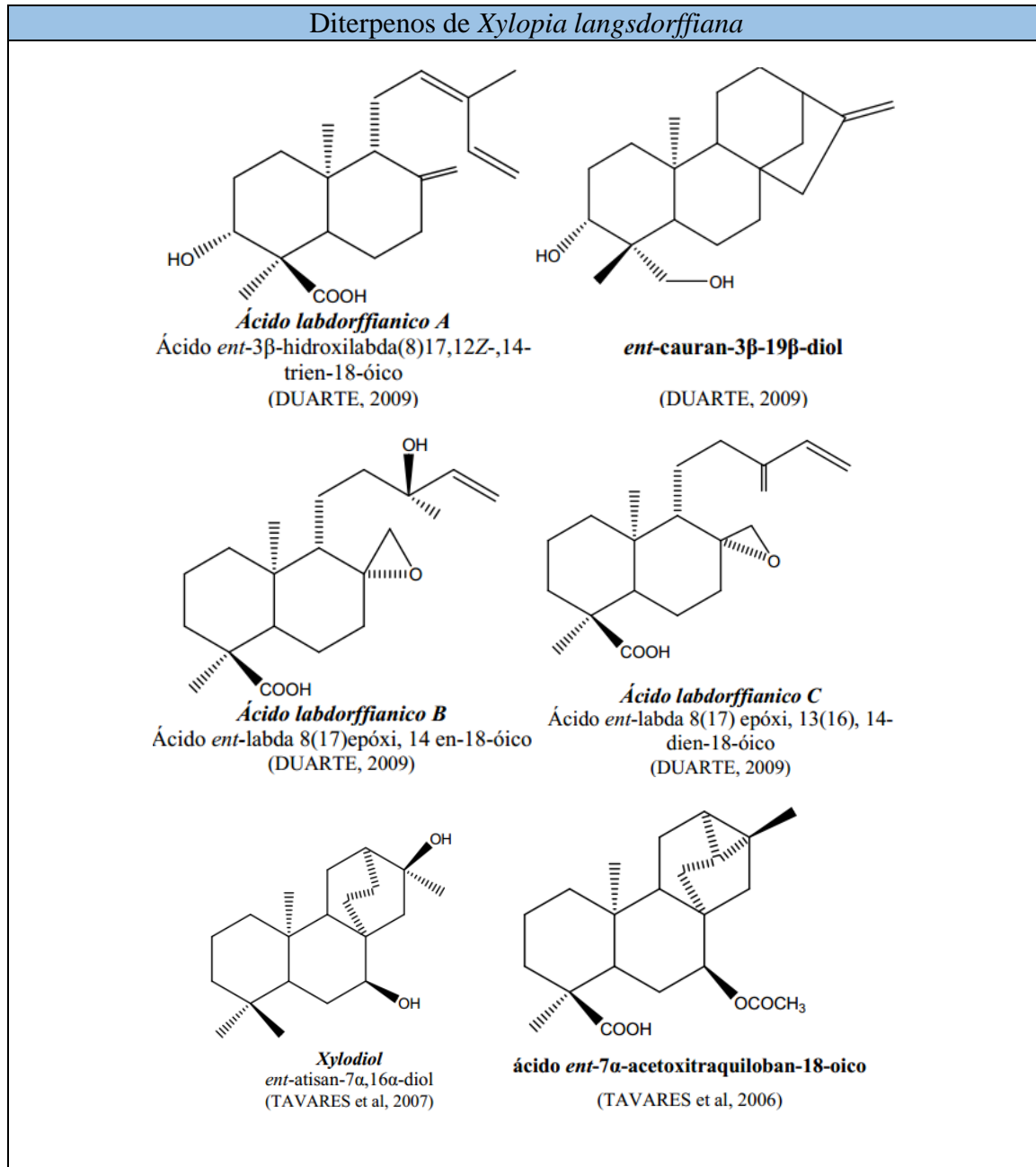
Figura 5:Espécies de *Xylopi*a - *Xylopi*a *aromática* Lam e *Xylopi*a *brasiliensis* (acesso em Fevereiro de 2016)

3.3 Considerações sobre a espécie *Xylopia langsdorffiana*

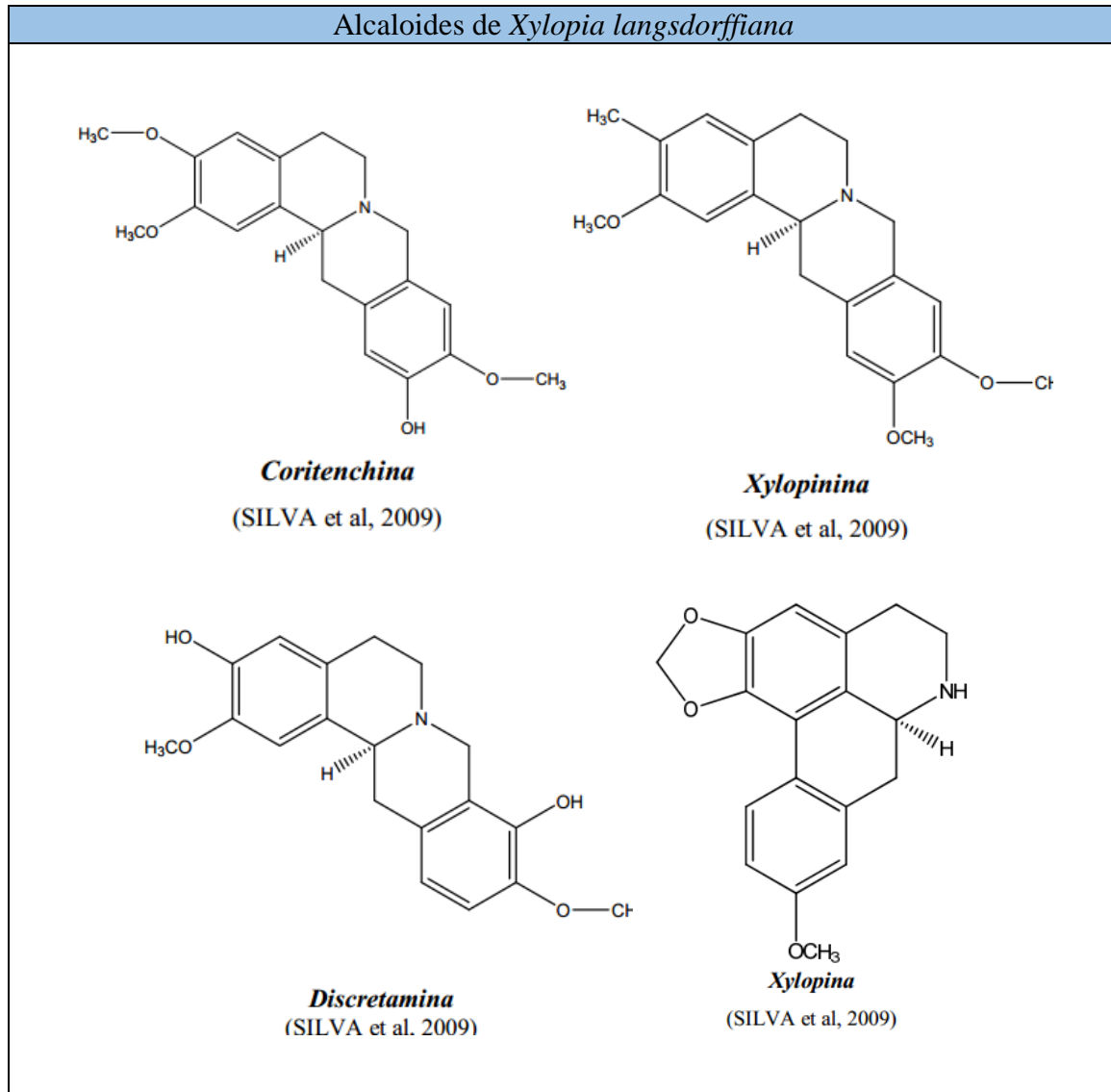
A *Xylopia langsdorffiana* é uma árvore de 5-7 m de altura, com folhas alternas, lancioladas, inteiras, seríceas, com flor roxa e penduculadas. É conhecida como pimenteira da terra. O programa de pós graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos – da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, estuda esta espécie desde 2002 e já relatou o isolamento de diversos alcaloides, terpenóides, feoforbídeo e flavonoides glicosilados. Em diversos estudos, estes demonstraram possuir distintas atividades, como atividade citotóxica, moluscicida, hipotensora e espasmolítica em músculo liso de traquéia. Nos quadros seguintes, alguns compostos isolados de diversas partes da planta (SANTOS, F.P. 2011).



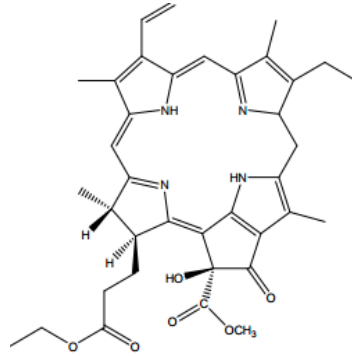
Figura 6: *Xylopia langsdorffiana* (adaptada de SANTOS, F.P.,2011). Acesso em fevereiro de 2016



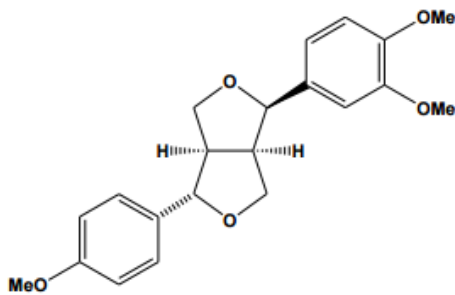
Quadro: 1 Estruturas encontradas na espécie *Xylopi langsdorffiana*



Quadro2: Alcaloides encontrados na espécie *Xylopi langsdorffiana*

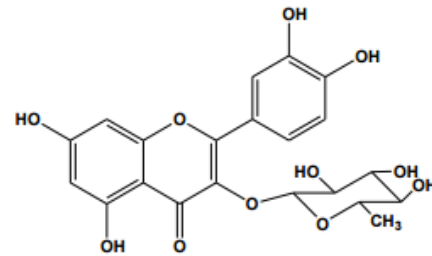
Outras classes de substâncias encontradas na espécie de *Xylopi langsdorffiana***13b (S)-hidroxi-17c-etoxifeoforbideo**

(SILVA et al, 2009)

**(+)- epimembrina**

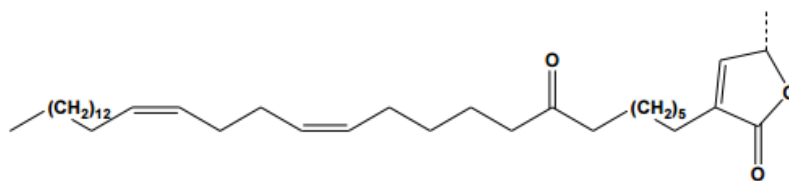
(Lignóide)

(ESTRADA-REYES et al., 2007)

**Quercetina 3-α-raminosideo**

(Flavonóide glicosilado)

(SILVA et al., 2009)

**Xymarginatin**

(Acetogenina)

(COLMAN-SAIZARBITORIA et al., 2009)

Quadro 3: Outras classes de substâncias encontradas na espécie *Xylopi langsdorffiana*

3.4 Considerações sobre os alcaloides

Alcaloides são compostos nitrogenados farmacologicamente ativos encontrados predominantemente nas angiospermas. São possuidores de caráter alcalino em sua maioria, sendo definido por PELLETIER (1988) como : “*substância orgânica, de origem natural, cíclica, contendo um Nitrogênio em estado de oxidação negativo e cuja distribuição é limitada entre organismos vivos*” VENTURELLE,L.B., NOGUEIRA,KS., 2012) .

Os alcaloides constituem-se num vasto grupo de metabólitos, com grande diversidade estrutural, representando cerca de 20% das substâncias naturais descritas na literatura. É um grupo químico de extrema importância para a economia, para a medicina e nos setores sociais e políticos.

Podem ser encontrados em todas as partes dos vegetais, contudo, pode se acumular em determinados tecido como: tecidos com crescimento ativo, células epidérmicas e hipodérmicas, bainhas vasculares e vasos lactíferos. Os alcaloides são sintetizados no reticulo endoplasmático, concentrando-se em seguida nos vacúolos e, dessa maneira, não aparecem em células jovens antes de ocorrer a formação dessas estruturas.

A maioria dos alcaloides possuem gosto amargo e alta toxicidade, por isso alguns animais evitam seu consumo. Eles têm função de defesa no organismo vivo contra microrganismos. Em animais marinhos, cita-se o alcaloide aminoacridínico dercitina, cictóxico, isolado de uma esponja do gênero *Dercitus* (SIMÕES , C.M.O., et al,2007).

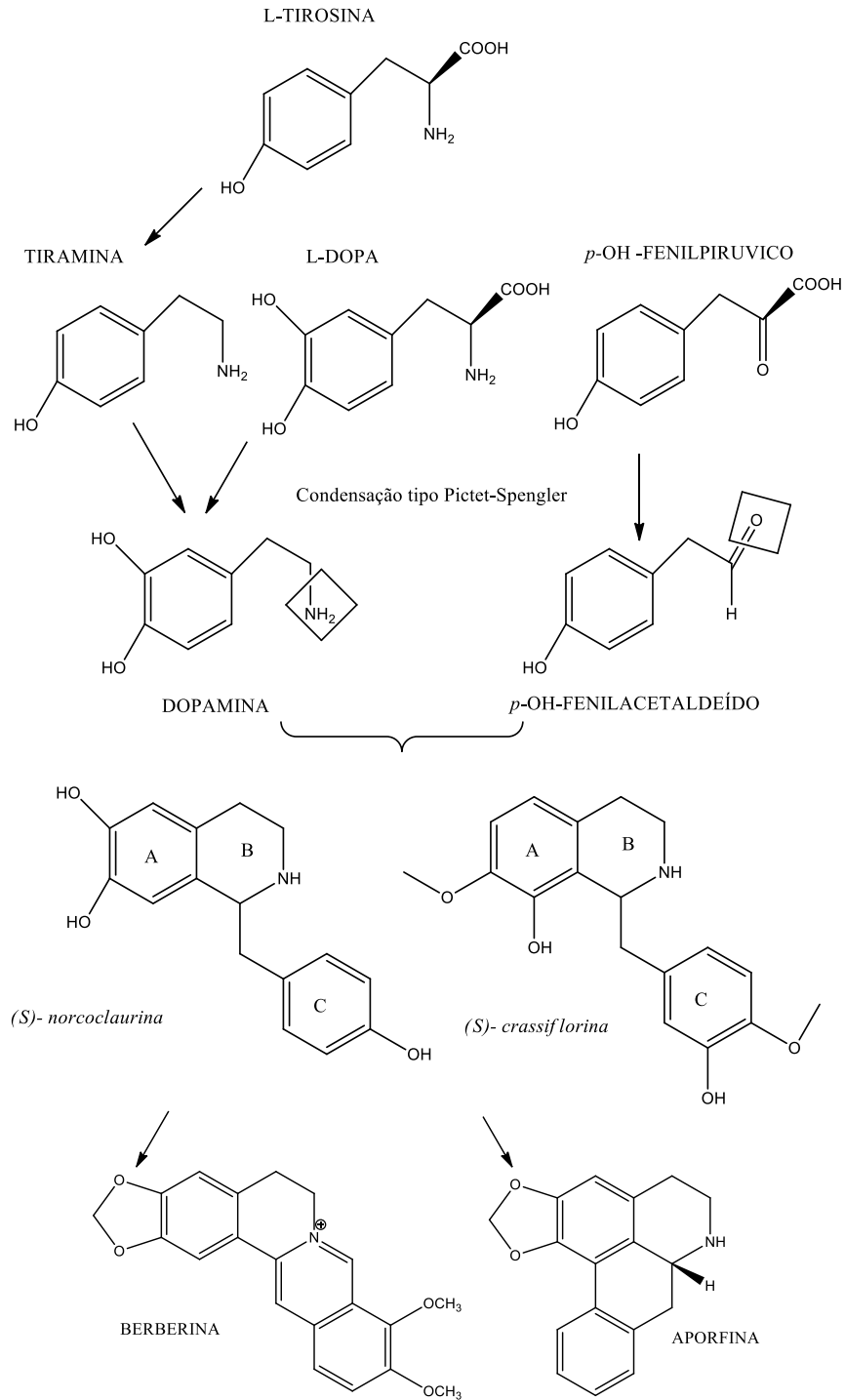
Em 1960, Hegnauer classificou os alcaloides em 3 tipos:

- Alcaloides verdadeiros : são metabólitos secundários com um N heterocíclico e esqueleto de C proveniente (parcial ou totalmente) de um aminoácido proteico.

- Pseudoalcaloides: Metabolitos secundários que possuem um N, porém não tem origem nos aminoácidos e sim por transferência de N em forma de amônia a um composto de origem terpênica, esteroide, glicosilado ou a ácido graxo.

- Protoalcaloide: Metabólito secundário que não forma um sistema heterocíclico e se formam à partir de um aminoácido proteico, e muitos contendo grupos amino, amida e etc.

A origem biossintética dos alcaloides vem sendo estudada extensivamente, podendo-se montar um esquema para a rota biossintética.

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

Esquema 1 Rota biossintética do esqueleto isoquinólico

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

A L-tirosina sofre uma hidroxilação na posição 3 para dar lugar a L-dopa, esta por sua vez sofrerá uma descarboxilação formando dopamina. É uma reação fosfolipase dependente. A L-tirosina também poderá sofrer uma reação oxidativa e gerar o ácido hidroxifenilpiruvico, que posteriormente sofre uma reação de descarboxilação e origina o 4 hidroxifenilacetaldeído.

Após, a dopamina se condensa por reações do tipo “Picket-Splenger”, formando as estruturas alcaloídicas citadas no esquema 1. No decorrer da reação, gera-se uma base de Schiff, esta captará prótons do meio e ciclizará o anel piperidínico-característico dos alcaloides isoquinolínicos (SIMÕES , C.M.O., et al,2007).

Os alcaloides isoquinolínicos são os mais comuns da classe nos vegetais e estão relacionados com a biossíntese de diversas outras classes, como : tetraidroquinolínicos, benziltetraidroquinolínicos, aporfínico, proaporfínicos, bisbenzilisquinolínicos, dibenzopirrocolínicos, protoberberínicos e benzofenantridínicos. Pode se dizer que os benzilisquinolínicos são os precursores estruturais dessas classes citadas. (SILVA; G.F.A., 2010)

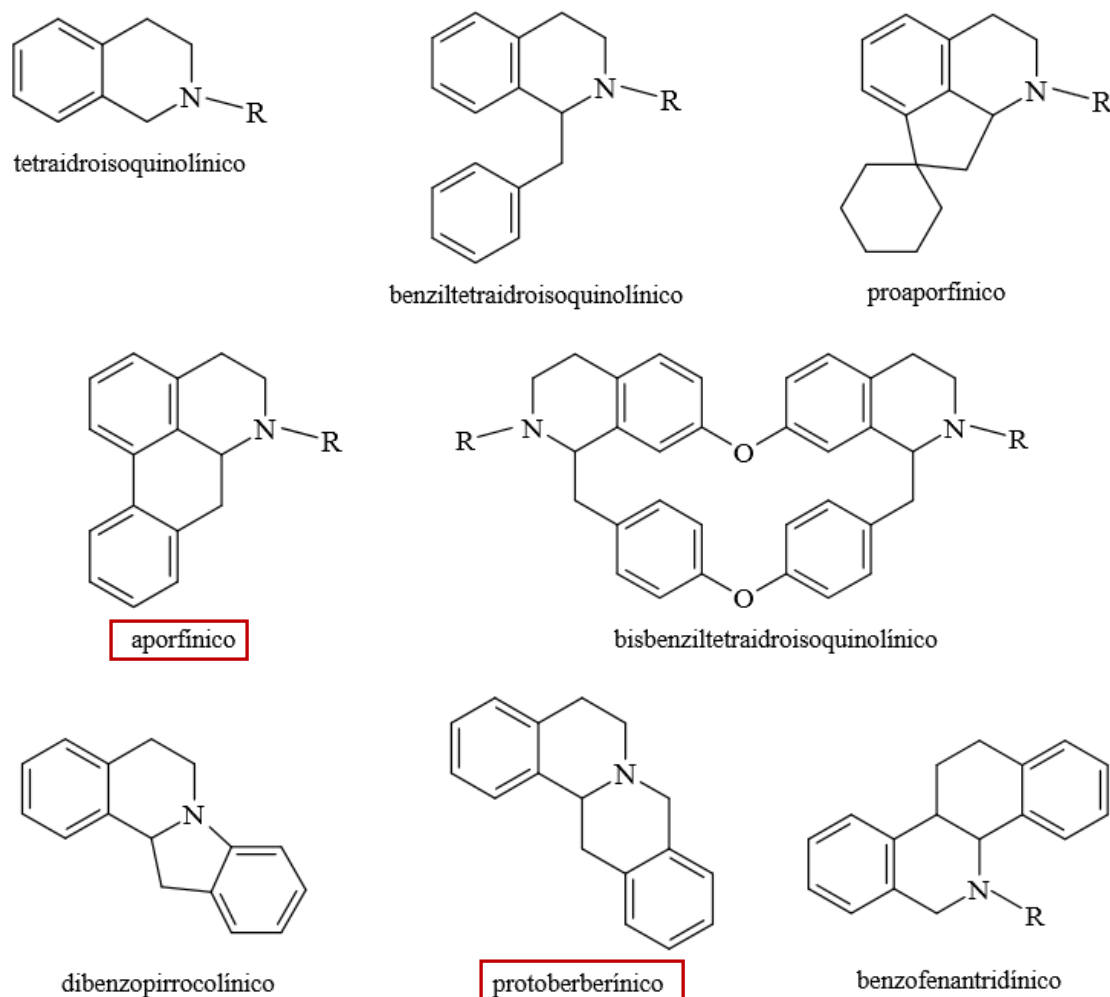


Figura 7 Esqueletos carbônicos dos principais alcaloides derivados dos isoquinolínicos

3.4.1 Considerações sobre alcaloides com esqueleto aporfínico

Alcaloides que apresentam esqueleto aporfínico, são também chamados de aporfínóides e são derivados do esqueleto isoquinolínico fazendo-se comum nas espécies de Annonaceae. Apresentam diversas ações, entre elas: anti-polio, antileishmania, tripanocida, antiulceroso, entre outras.

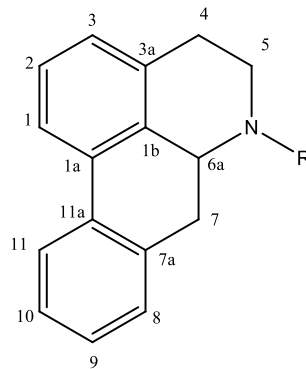


Figura 8 esqueleto base dos alcaloides aporfínicos

3.4.2 Considerações sobre alcaloides com esqueletos oxoaporfínicos

É um subgrupo dos alcaloides aporfínico, diferenciando-se por possuírem esqueleto totalmente aromatizado e presença de hidroxila em C7. Apresentam atividades citotóxica, antiagregante, antimicrobiana e antiespasmódica. Sua atividade principal -citotóxica- é bastante influenciada pela presença do grupo 1,2 metilenodioxo. A relação estrutura-atividade envolve o padrão de substituição, pois a planaridade da molécula é mais acentuada devido à presença da carbonila em C7- que favorece a extensão da conjugação no sistema aporfínico.

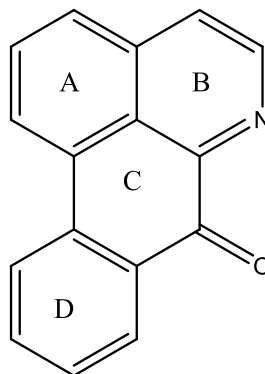


Figura 9 Esqueleto base dos alcaloides oxoaporfínicos

3.4.3 Considerações sobre alcaloides com esqueleto protoberberínico

Os alcaloides com esqueleto tetrahidroprotoberberínicos são alcaloides isoquinolínicos de, origem natural, presentes na família Annonaceae. Apresentam um esqueleto tetracíclico originado à partir de um sistema 1-benziltetraidroisoquinolínico, portanto, sua rota biossintética também tem origem no aminoácido L-Tirosina. Possuem diversas ações, como atuar em receptores dopaminérgicos de membrana, inibindo a acetilcolinesterase e a butilcolinesterase, além de ação bactericida e auxiliar no tratamento do diabetes (VIDAL, J.P,2015)

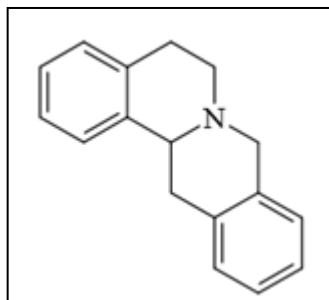


Figura 10 Esqueleto base dos alcalóides protoberberínicos

4 METODOLOGIA

4.1 Métodos de análise

4.1.1 Métodos cromatográficos

Para a Cromatografia de Adsorção em Coluna (CC) foi utilizada sílica gel 60, ART 7734 e alumina, ambas da MERCK, com granulometria entre 0,063 – 0,200 mm e 0,04 – 0,063 mm, e para cromatografia flash, sílica gel 60(230-400 mesh-ASTM, Merck). O comprimento e o diâmetro das colunas variaram de acordo com a quantidade das amostras a serem cromatografadas.

Para análise e purificação das frações obtidas por CC, foram empregadas Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA) e Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (CCDP), que foram feitas utilizando-se sílica gel 60 PF254 ART 7749 da MERCK, nas espessuras de 0,25 e 1,0 mm, respectivamente, suspensa em água destilada (1:2), distribuídas sobre placas de vidro com ajuda de um espalhador mecânico tipo “quick fit”. As cromatoplasmas obtidas foram secas ao ar livre e ativadas em estufa a 110°C, durante duas horas.

Como fases móveis foram usados os solventes hexano (Hex), clorofórmio (CHCl₃), diclorometano (CH₂Cl₂), acetato de etila (AcOEt) e metanol (MeOH), isoladamente ou em misturas binárias em gradiente crescente de polaridade.

As revelações das substâncias nas CCDA foram executadas pela exposição das placas à lâmpada de irradiação ultravioleta com dois comprimentos de onda (254 e 366 nm) por meio de aparelho MINERALIGHT, modelo UVGL-58 e/ou pela pulverização com reagente de Dragendorff (subnitrato de bismuto + cloreto de potássio). O grau de pureza das substâncias foi evidenciado por CCDA, determinando-se a pureza quando observada uma única mancha após revelação e análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C.

4.1.2 Métodos espectroscópicos

4.1.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C , uni e bidimensionais, foram obtidos em espectrômetro da marca VARIAN-NMR-SYSTEM 500 MHz. As amostras para análise foram preparadas dissolvendo-se as mesmas em solvente deuterado – Clorofórmio deuterado (CDCl_3), referenciados pelos picos característicos pertencentes as frações não deuteradas, com sinais em δ_{H} 7,26 e δ_{C} 77,0 ppm (partes por milhão). As constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hz.

As multiplicidades no espectro de RMN de ^1H foram indicadas segundo as convenções: *s* (singlete), *d* (dubleto), *dd* (duplo dubleto), *ddd* (duplo duplo dubleto), *m* (multiplete) e *t* (tripleto). Os espectros de RMN foram otimizados para as técnicas bidimensionais: HMQC, espectro de correlação heteronuclear, que permite fazer uma correlação entre hidrogênios e seus respectivos carbonos; HMBC que permite fazer uma correlação entre hidrogênios e carbonos a duas (J^2) e três (J^3) ligações (KAISER, 2000).

4.1.3 Processamento das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

As raízes de *Xylopi langsdorffiana* foram coletadas em Cruz do Espírito Santo – PB em maio de 2013 às 07:30, altitude de 95 m acima do nível do mar, de coordenadas: Latitude $35,09^\circ$ e Longitude $7,19^\circ$. O material botânico foi devidamente identificado pela Prof. Dra. Maria de Fátima Agra no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica – LTF/UFPB. Uma amostra do material encontrasse depositada no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier – JPB/UFPB, sob número de excicata AGRA 5541.

Foram coletadas 5kg de raízes de *Xylopi langsdorffiana*. O material foi seco em estufa de ar circulante à 40°C por 72 horas e em seguida triturado em moinho mecânico tipo Harley, obtendo-se 3,6 kg de pó seco.

4.1.4 Obtenção do extrato etanólico bruto (EEB) das raízes de *Xylopi Langsdorffiana*

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

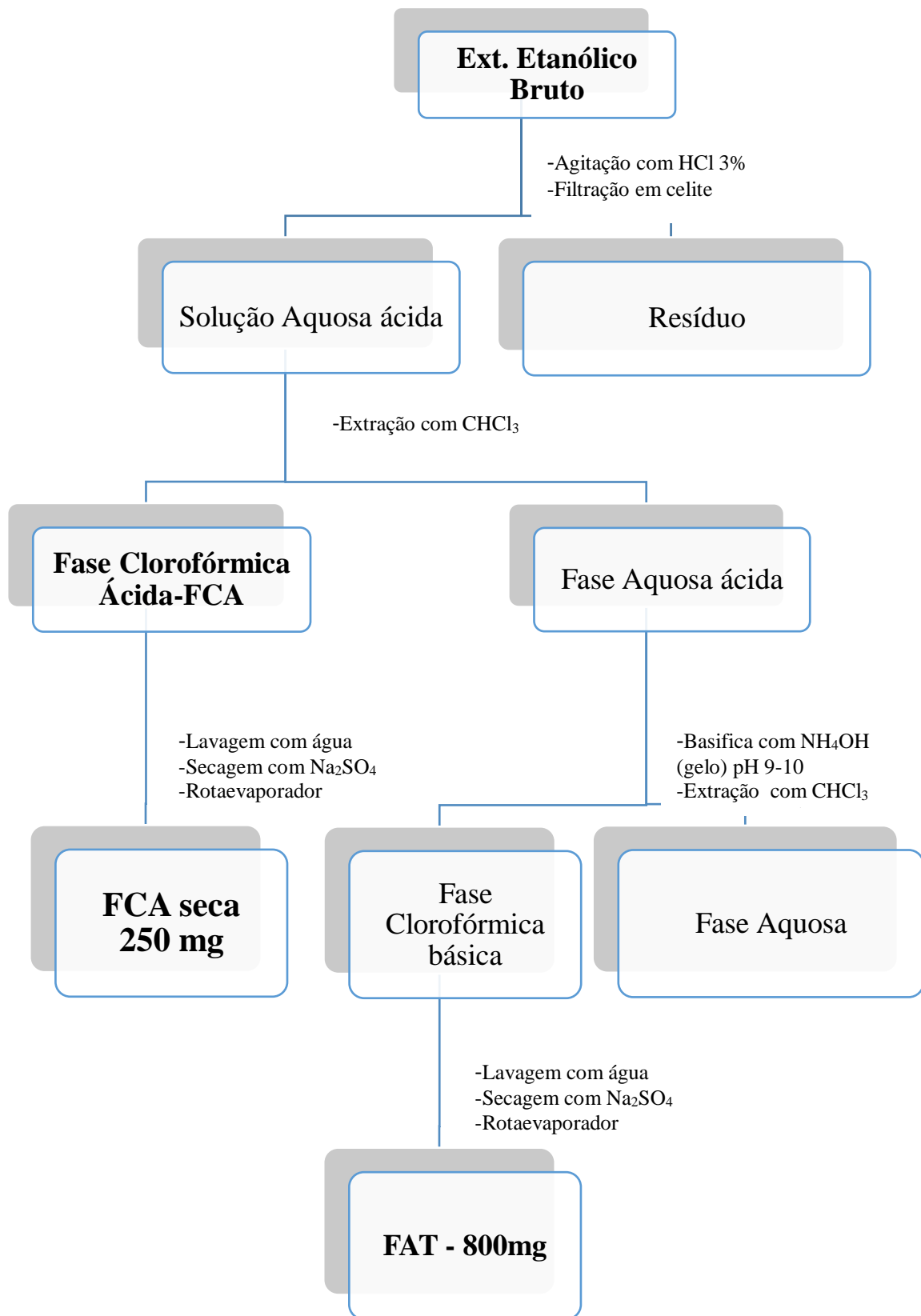
O material vegetal seco e pulverizado (3,6 kg) foi submetido à maceração exaustiva com etanol (EtOH) a 95% e Hidróxido de Amônia em um recipiente de aço inoxidável, durante 72 horas. Este processo foi repetido por três vezes, obtendo-se a solução extrativa.

A solução extrativa resultante da maceração foi concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida, a uma temperatura média de 40 ° C, sendo obtidos 50 g de Extrato Etanólico Bruto (EEB), 1,38% em relação ao peso seco da planta.

4.1.5 Marcha para alcaloides

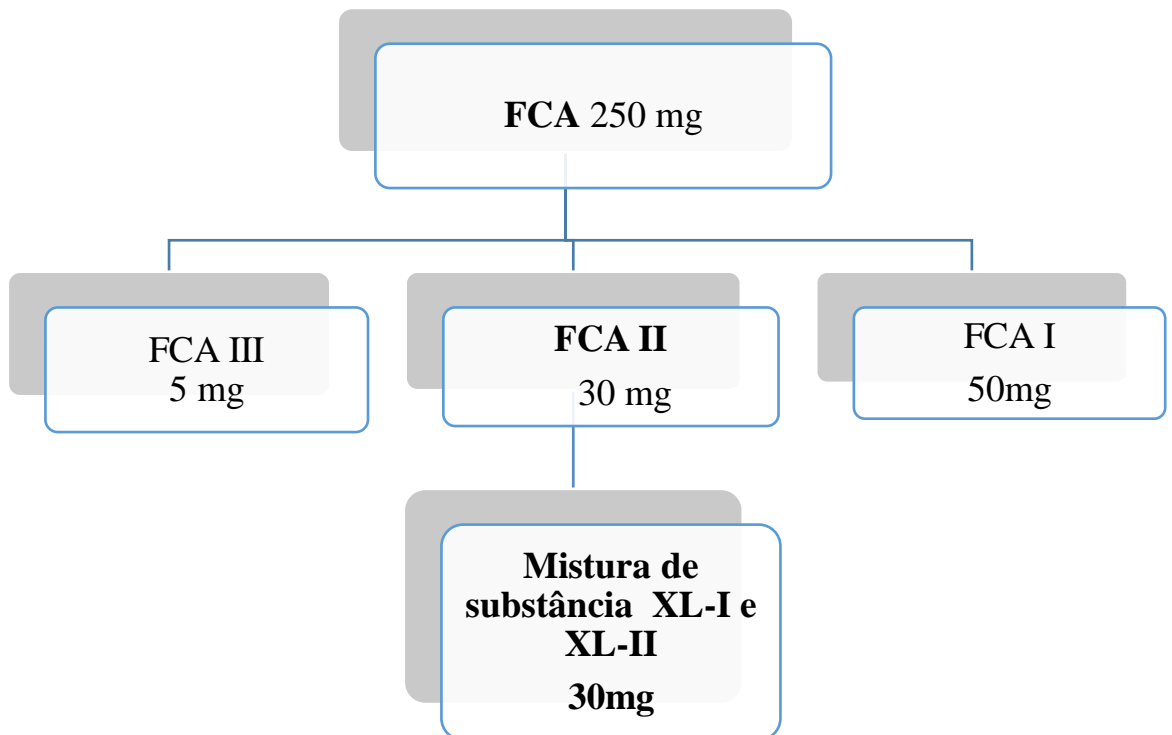
O extrato etanólico bruto foi tratado com uma solução de ácido clorídrico a 3% sob agitação por 2 horas e depois filtrado em celite. Forneceu um precipitado que foi descartado e uma solução ácida que foi extraída com clorofórmio (três lavagens de trezentos ml) obtendo-se a Fase Clorofórmica Ácida (FCA). Esta foi lavada com água destilada e seca com sulfato de sódio anidro e em seguida concentrada em rotaevaporador, rendendo aproximadamente 250 mg.

A fase aquosa ácida foi alcalinizada com NH_4OH (hidróxido de amônio) em banho de gelo, a pH 9-10 com uma solução de hidróxido de amônio e extraída posteriormente com clorofórmio até a reação com o reagente de dragendorff negativar. Após a extração, a mesma foi concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida, fornecendo aproximadamente 800 mg de FAT (Fração de Alcaloides Totais). A seguir, o esquema 2 mostra como foi procedida a marcha para alcaloides.

Esquema 2 Marcha para alcaloides, a partir do EEB de *Xylopi langsdorffiana*

4.1.6 Fracionamento cromatográfico da marcha para alcaloides - FCA

À partir do material obtido na Fase Clorofórmica Ácida- FCA (250mg) foi feita uma Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (CCDP). As cromatoplasmas obtidas foram secas ao ar livre e ativadas em estufa a 110°C, durante duas horas. Após a eluição da placa com uma mistura de solventes diclorometano:metanol 7:3 foram obtidas 3 faixas horizontais, que foram raspadas e extraídas com solução diclorometano : metanol 1:1. Posteriormente foram filtradas e concentradas em rotaevaporador. Neste procedimento obteve-se uma mistura de dois alcaloides codificados como XL-I e XL-II. (Esquema 3)



Esquema 3 Fracionamento cromatográfico da Fase Clorofórmica Ácida-FCA

4.1.7 Fracionamento cromatográfico da FAT – Fração de Alcaloides Totais

A FAT (800mg) foi submetida a uma coluna cromatográfica CC, utilizando-se como fase estacionária alumina (Art 7734 MERCK - 0,063 – 0,200 mm), e como eluentes hexano, diclorometano e metanol, puros ou em misturas binárias, obedecendo um grau crescente de polaridade. Foram coletadas 47 frações de 125 mL, que foram concentradas individualmente em rotaevaporador.

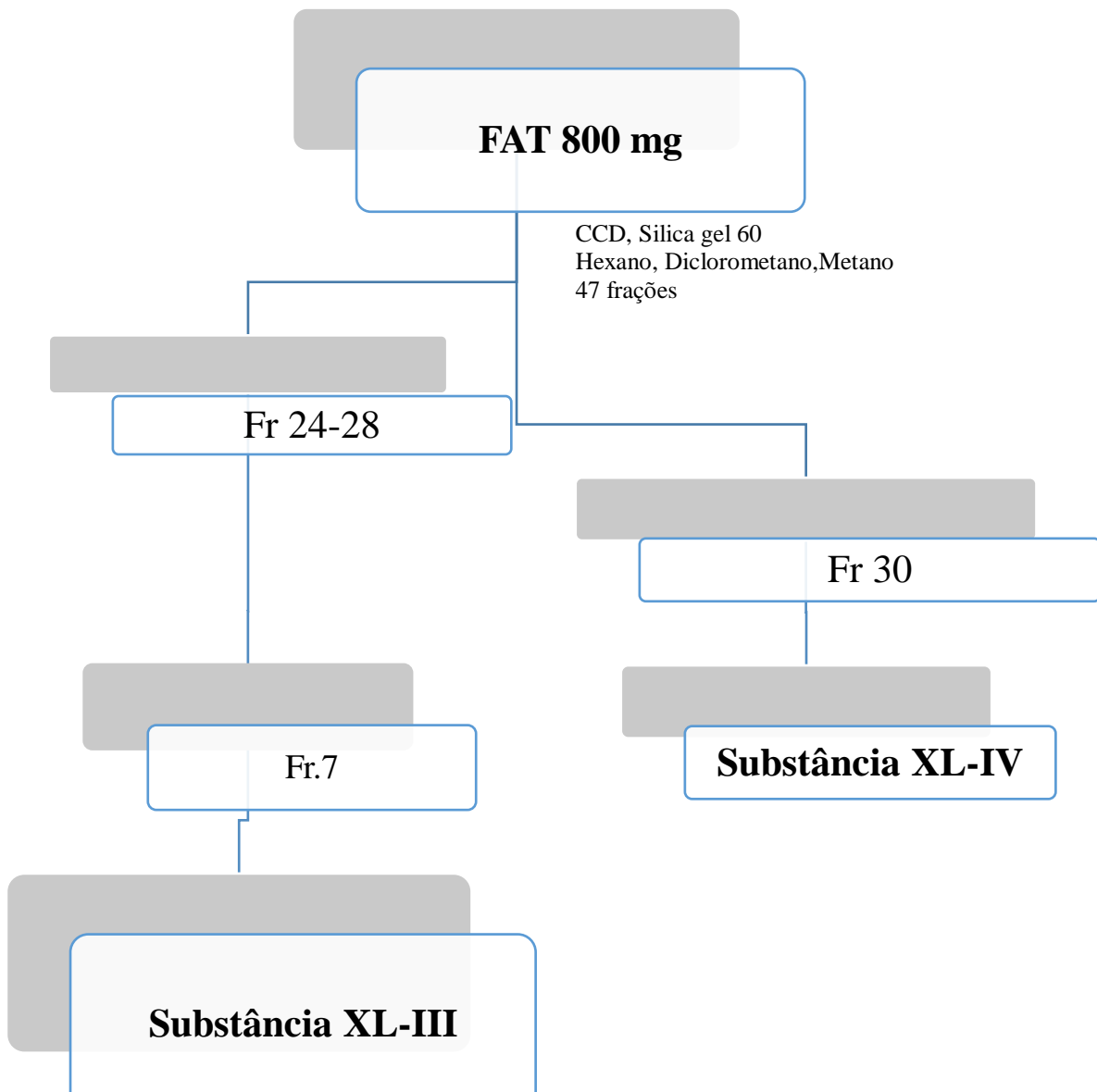
Frações	Solvente	Proporção
1-5	Hexano: Diclorometano	9:1 v/v
6-9	Hexano: Diclorometano	7:3 v/v
10-11	Hexano: Diclorometano	5:5 v/v
12-16	Hexano: Diclorometano	3:7 v/v
17-22	Hexano: Diclorometano	2:8 v/v
23	Hexano: Diclorometano	1:9 v/v
23-26	Diclorometano	100 v/v
27-29	Diclorometano:Metanol	99:1 v/v
30-32	Diclorometano:Metanol	95:5 v/v
33-36	Diclorometano:Metanol	8:2 v/v
37-39	Diclorometano:Metanol	7:3 v/v
40-41	Diclorometano:Metanol	6:4 v/v
42-44	Diclorometano: Metanol	5:5 v/v
45	Diclorometano: Metanol	3:7 v/v
46	Diclorometano: Metanol	1:9 v/v
47	Metanol	100 v/v

Quadro 4- Sistemas de eluições utilizados no fracionamento cromatográfico da FAT

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

As frações foram analisadas através de CCDA, utilizando diferentes sistemas de eluição e reunidas, quando semelhantes e de acordo com seus fatores de retenção (Rf), após visualização na luz ultravioleta e impregnação com reagente de dragendorff.

A fração 30 (55mg) foi enviada para a análise de RMN ^1H e ^{13}C . As frações de 24-28 foram reunidas e cromatografadas em nova cromatografia em coluna, utilizando a alumina como fase estacionária utilizando como fase móvel os mesmos solventes, hexano, diclorometano e metanol, sozinhos ou em combinações binárias no sentido crescente de polaridade. Obtiveram-se 15 frações, onde a fração 7 (30mg) também foi para análise de RMN ^1H e ^{13}C . As duas frações selecionadas apresentaram em estruturas codificadas por XL- III e XL- IV respectivamente. (Esquema 4)

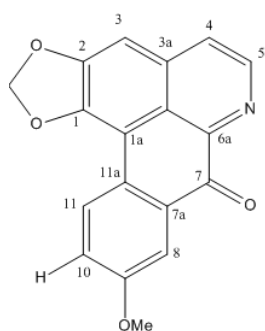


Esquema 4 Fracionamento cromatográfico da FAT – Fração de Alcaloides Totais

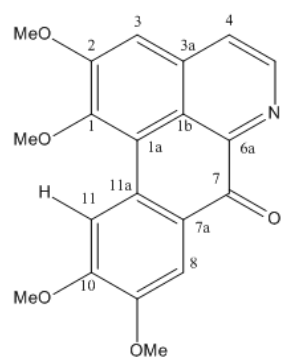
RESULTADOS E DISCUSSÕES

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

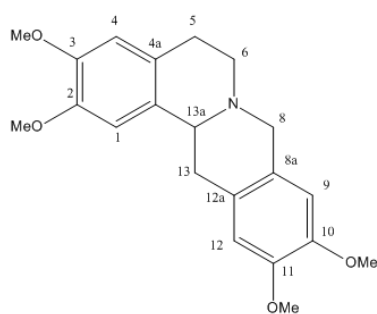
O estudo fitoquímico das raízes de *Xylopi langsdorffiana* resultou no isolamento de duas substâncias e uma mistura de outras duas. Na caracterização dessas substâncias foram utilizadas técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C , uni e bidimensionais e comparação com dados da literatura.



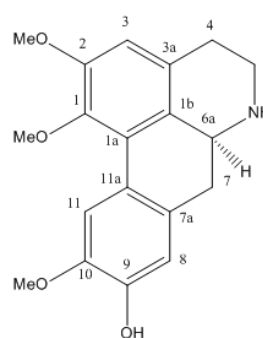
Lanuginosina



Oxoglaucina



Xylopinina



Laurotetanina

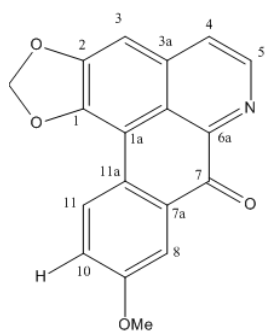
5.1 Determinação estrutural da mistura XL-I e XL-II

O composto codificado como XL-I formou um precipitado de cor amarelada pesando 30 mg. Foram encontrados sinais de trinta e um carbonos com hibridização sp^2 , cinco com deslocamentos entre δ_C 105,00-115,00 e quatro sinais de carbonos oxigenados com deslocamentos δ_C 130,00-156,00. Os sinais encontrados em δ_C 149,67, δ_C 156,87, δ_C 135,56 e δ_C 110,01, quando comparados com a literatura, demonstraram ser compatíveis com um esqueleto aporfínico. Os alcaloides aporfínicos possuem esqueletos clássicos de dezesseis átomos de carbono, logo, em conjunto com a análise da intensidade dos picos, pode-se chegar a conclusão de que se tratava ser dois elementos com esqueletos de mesmo padrão. (MARSAIOLI, J.A.). Acreditou-se tratar de dois esqueletos aporfínicos, que foram codificados por XL-I e XL-II. Ainda, o espectro de ^{13}C mostrou a presença de duas carbonilas conjugadas através dos sinais em δ_C 181,77 e δ_C 182,38, o que tornou possível diferenciar os esqueletos e obter-se a confirmação de não se tratar ser um esqueleto aporfínico e sim de um esqueleto oxoaporfínico. Além dos trinta e um sinais, foram encontrados também cinco sinais de metoxilas, com deslocamentos entre δ_C 55,00-60,00.

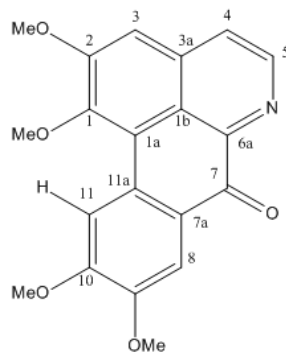
Através da análise em RMN de 1H e de ^{13}C e da correlação com a literatura (MARSAIOLI, J.A./ TELES, O.N.M. et al), foi possível determinar os componentes dessa mistura. Sinais de hidrogênios aromáticos em δ_H 8,8 (1H,*s*), δ_H 8,02(1H,*s*), δ_H 7,18 (1H,*s*) foram atribuídos ao H11, H8 e H3 de XL-I respectivamente, possibilitando este último caracterizar a presença do anel benzênico dissubstituído do grupo aporfínico da referida substância. Os valores encontrados em δ_H 8,51 (1H-*d*, $J=10$), δ_H 7,25 (1H, *dd*, $J=15$) e δ_H 7,99 (1H-*s*), puderam ser atribuídos aos hidrogênios H11, H10 e H8 da substância XL-II. O singlete em δ_H 7,1 (1H-*s*) pôde determinar a presença do anel parassubstituído metilenodioxi da referida substância. Este grupo pôde ser confirmado através do deslocamento em δ_H 6,33 (2H,*s*) que refere às substituições dos H em C1-C2 do anel aromático. Os sinais em δ_H 7,78 (1H,*d*, $J=5$) e 8,9(1H,*d*, $J=5$) são correspondentes aos H α e β do anel piridínico em H4 e H5 de XL-I, valores muito similares aos encontrados em XL-II, que foram de - 7,75 (1H,*d*, $J=5$) e 8,88 (1H,*d*, $J=5$). Observaram-se sinais em δ_H 4,03 (3H, *s*-OMe), δ_H 4,07 (6H-*s*-2x OMe) e 4,1 (3H, *s*-OMe) ambos singletos, com integração para grupos metoxílicos substituídos em C1, C2, C9 e C10.

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

Ainda, os sinais em δ_C 123,56 e δ_C 144,94 juntamente com os deslocamentos em δ_C 124,50, e δ_C 145,37 foram atribuídos aos dois carbonos metínicos do anel piridinico C4 e C5 respectivamente de XL-I e XLII.



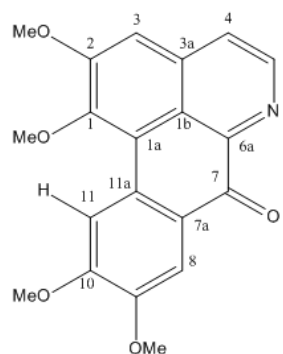
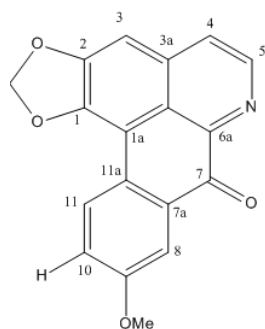
Lanuginosina



Oxoglaucina

Tabela 1 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl $_3$, 500x125 MHz) da mistura de substâncias XL-I e XLII e referencial obtidos na literatura (MARSAIOLI, J.A et al e TELES, O.N.M. et al) respectivamente

Carbono	(δ_C) XL-I	(δ_H) XL-I	Ref (δ_C) XL-I	Ref (δ_H) XL-I	(δ_C) XL-II	(δ_H) XL-II	Ref. (δ_C) XL-II	Ref. (δ_H) XL-II
C 1	149,67		148,5				147,0	
C 1a	121,83		120,5		106,14		108,0	
C 1b	120,18		118,9		122,83		-	
C 2	156,87		157,7		151,91		151,8	
C 3	105,50	7,18(1H-s)	105,3	7,18(1H-s)	102,48	7,1 (1H-s)	102,6	7,15(1H-s)
C 3a	135,56		136,2		135,92		136,2	
C 4	123,56	7,78 (1H-d, J=5)	123,7	7,72 (1H-d)	124,50	7,75 (1H-d J=5)	124,8	7,8(1H-d)
C 5	145,37	8,9 (1H-d, J=5)	145,0	8,86 (1H-d)	144,94	8,88(1H-d J=5)	144,6	8,8(1H-d)
C 6a	145,70		145,6		145,0		145,2	
C 7	181,77		181,2		182,38		182,6	
C 7a	127,11		126,4		132,95		132,8	
C 8	108,31	8,02 (1H-s)	109,5	7,90 (1H-s)	110,33	8,0(1H-d, J=5)	110,4	7,98(1H,d)
C 9	151,12		151,3		159,85		160,0	
C 10	153,92		152,7		122,63	7,25(1H-dd J=8)	122,7	7,3(1H,dd)
C 11	110,01	8,8 (1H-s)	110,2	8,76 (1H-s)	130,13	8,51(1H-d, J=10)	129,3	8,55(1H,d)
C 11a	129,26		128,8		126,30		126,5	
O-Me	60,81	4,1 (3H-s OMe)	60,5	4,02 (3H-s OMe)	55,90			
	56,40	4,07 (6H-s OMe)	56,7	4,06 (6H-s OMe)				
	56,37							
O-Me(C9)	56,18	4,03 (3H,s-OMe)		4,0 (3H-s OMe)		3,98 (3H,s)	55,8	3,99(3H,s)
OCH $_2$ O					102,7	6,33 (2H,s)	102,7	6,34(2H,s)



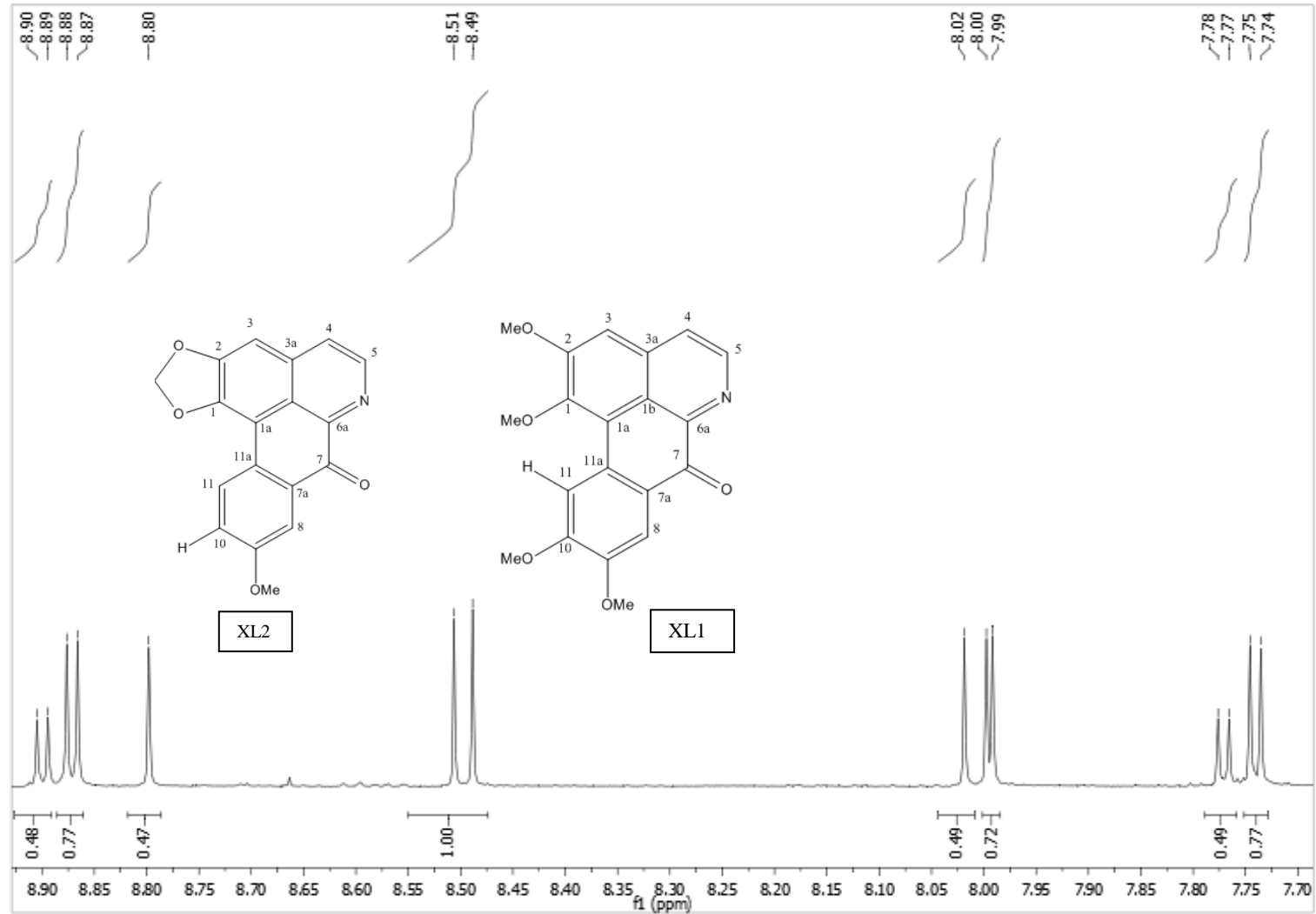
Alcaloides das raízes de *Xylopia langsdorffiana*

Figura 11 Expansão do espectro RMN ^1H da mistura de XL-I e XL-II (CDCl_3 / 500 MHz)

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

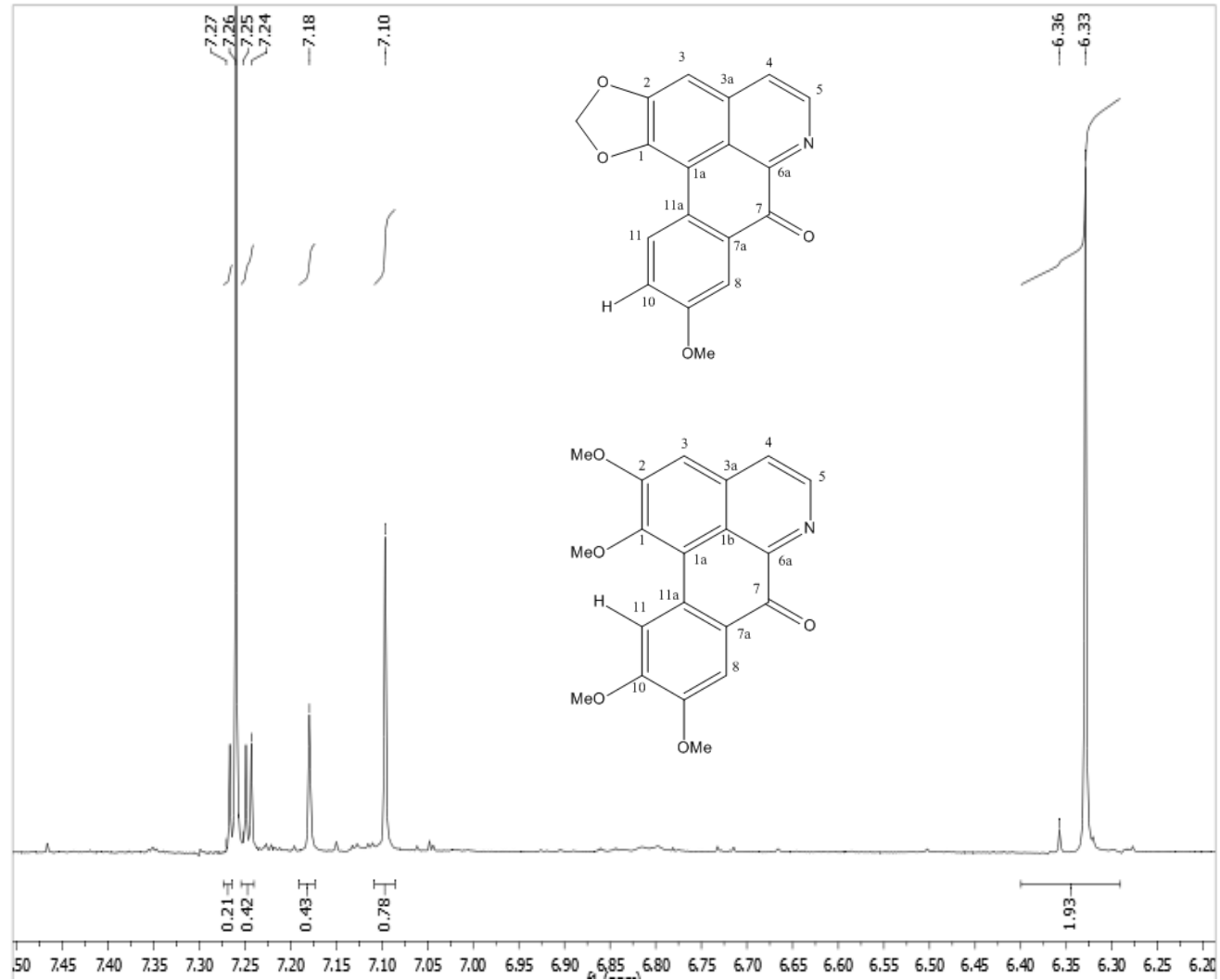


Figura 12 Expansão do espectro RMN H da mistura de XL-I e XL-II (CDCl₃/ 500 MHz)

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

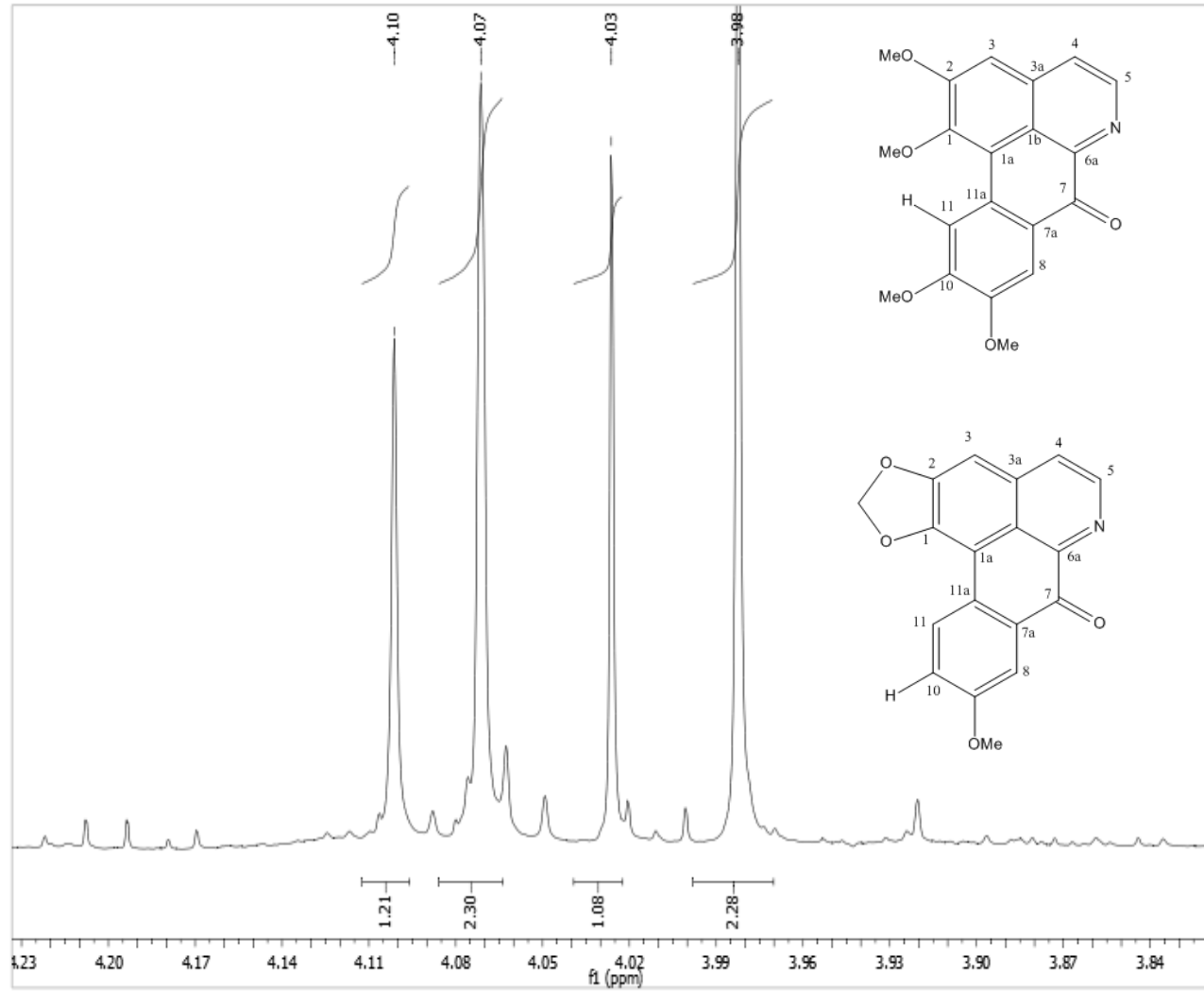


Figura 13 Expansão do espectro RMN ^1H da mistura de XL-I e XL-II (CDCl_3 / 500 MHz)

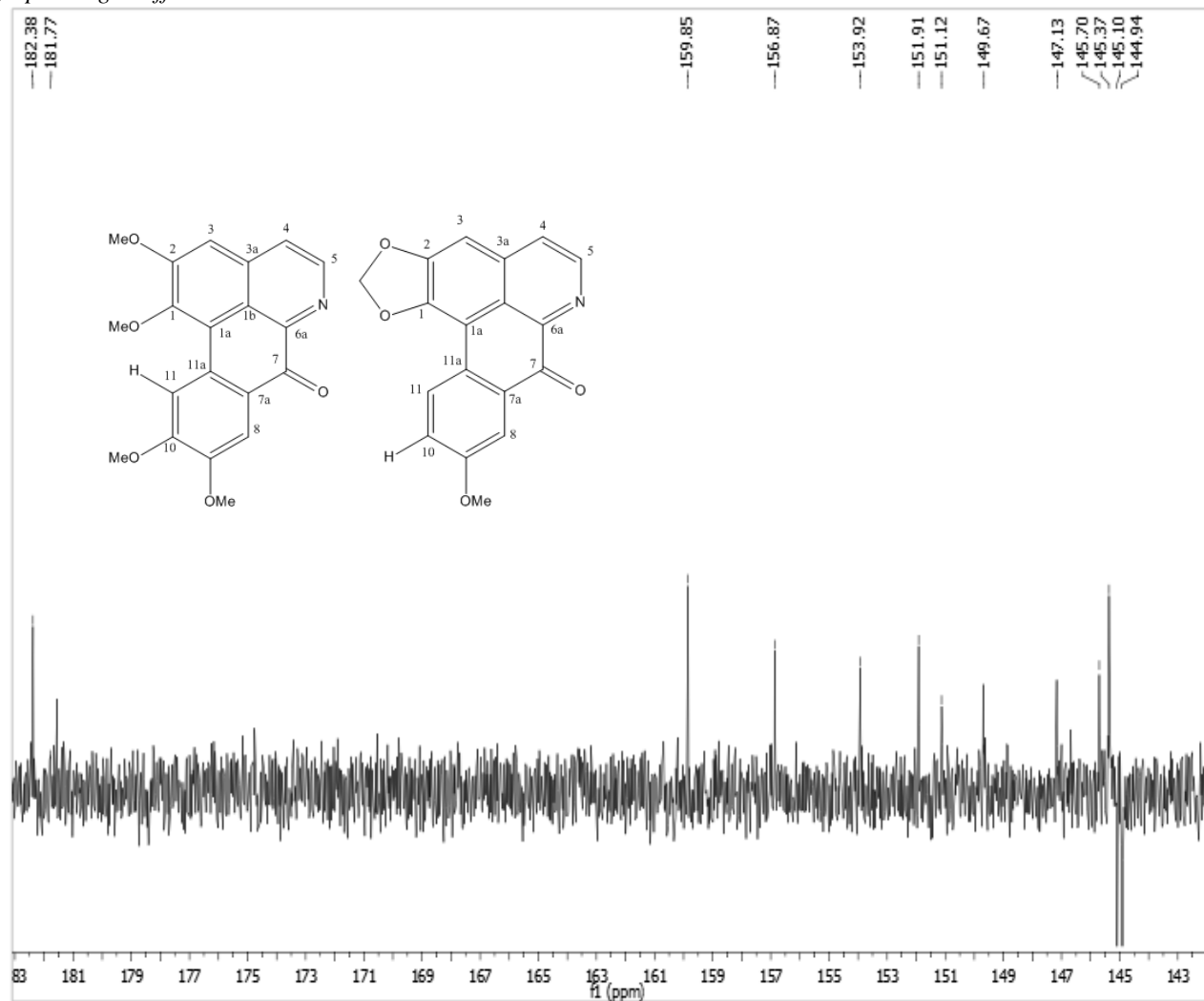
Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

Figura 14 Expansão do espectro de RMN ^{13}C -apt- da mistura de XL-I e XL-II (CDCl₃/125 MHz)

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

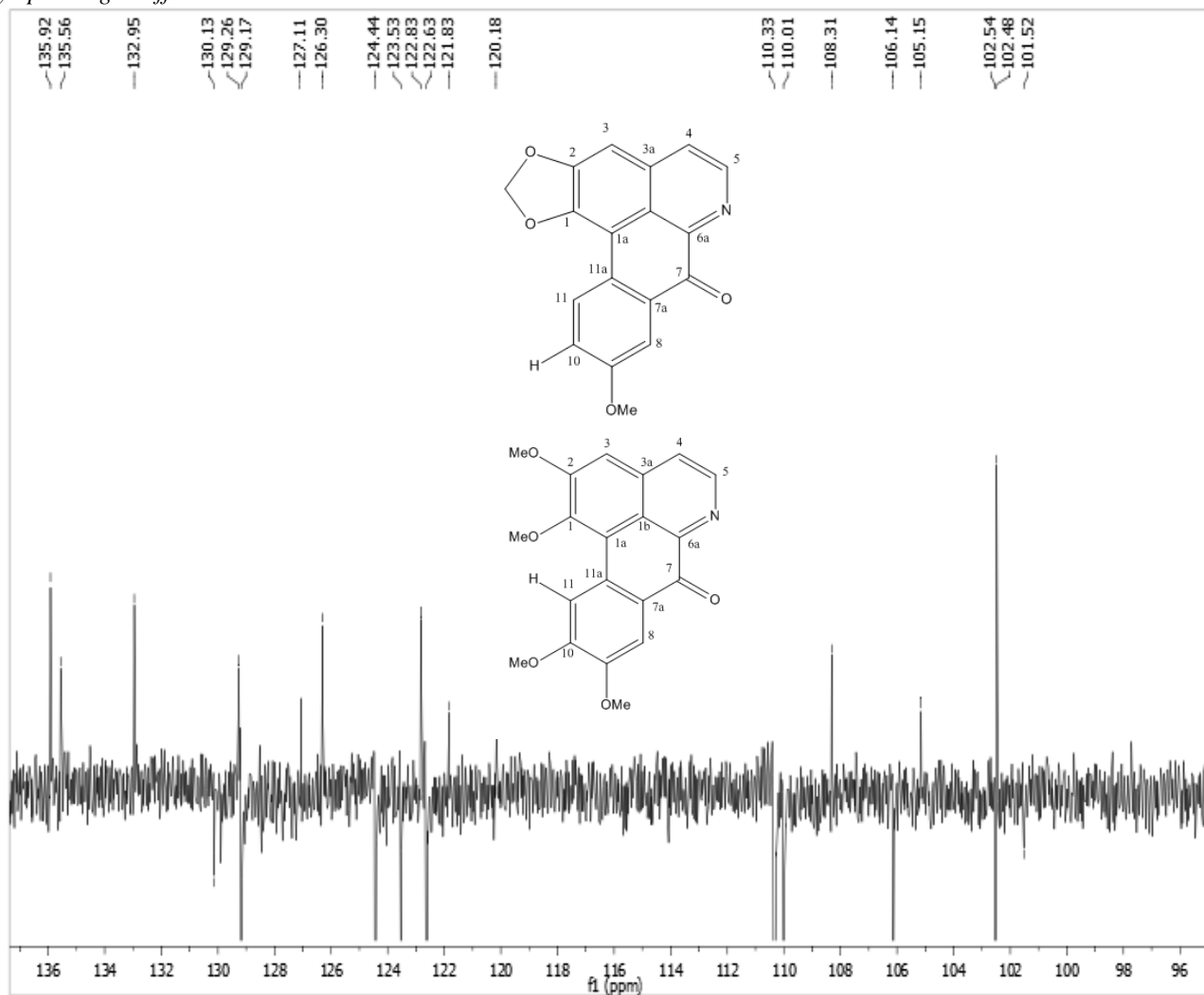


Figura 15 Expansão do espectro de RMN ^{13}C -apt- da mistura de XL-I e XL-II ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$)

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

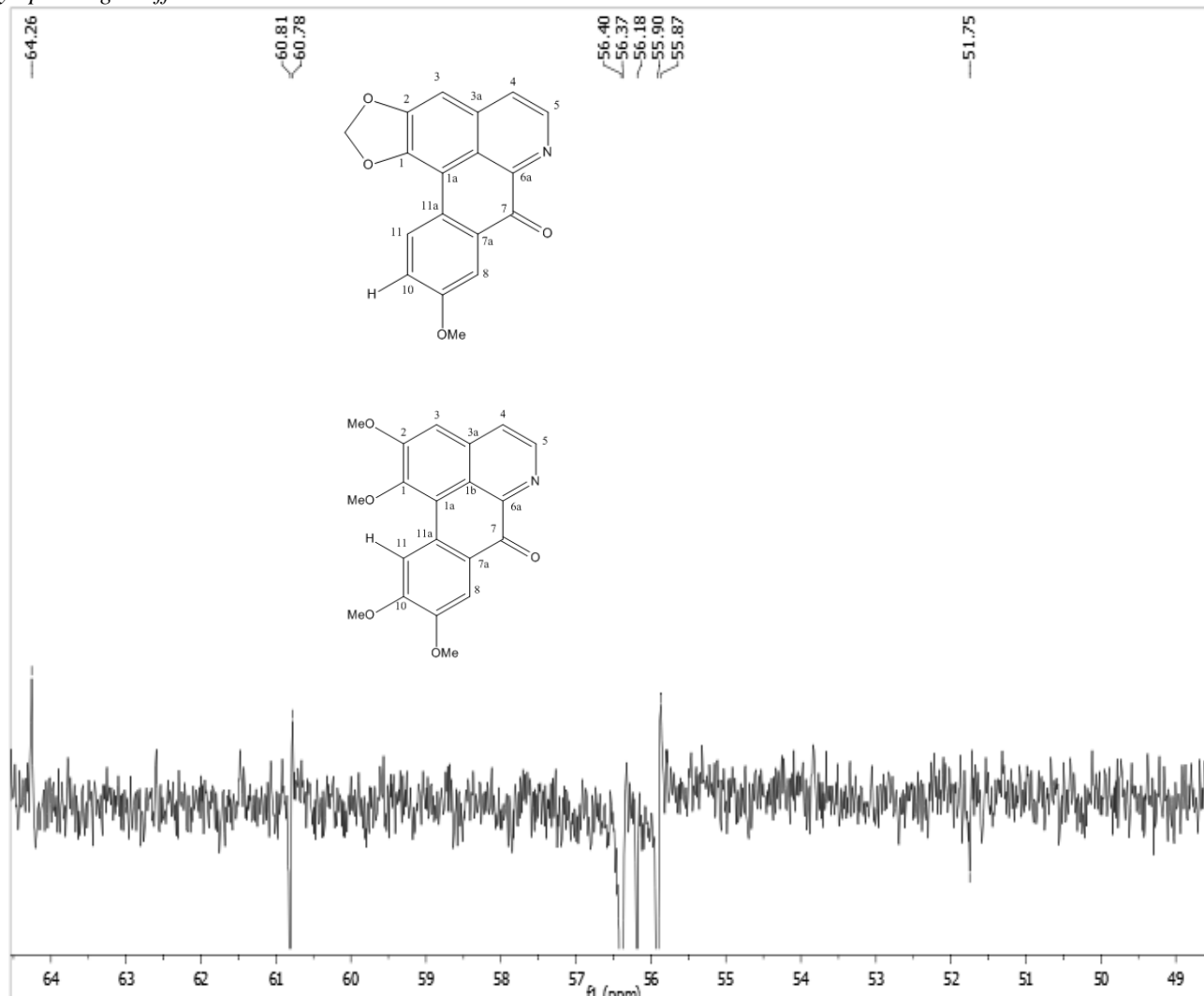
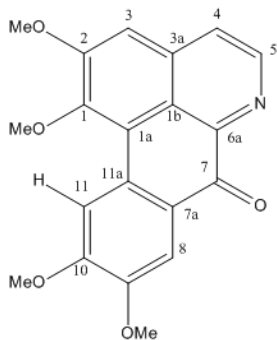


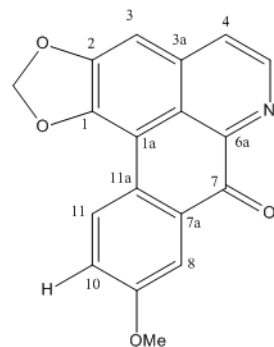
Figura 16 Expansão do espectro de RMN ^{13}C -apt- da mistura de XL-I e XL-II ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$)

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

A partir da análise dos dados obtidos com a RMN de ^1H e de ^{13}C associados a uma extensa revisão na literatura, foi possível chegar a conclusão que a mistura XL-I e XL-II é dos alcaloides oxoaporfínicos:



Oxoglaucina – XL-I



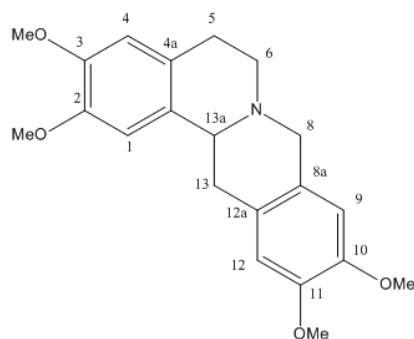
Lanuginosina – XL-II

5.2 Determinação estrutural de XL-III

A substância codificada por XL-III apresenta-se sob forma de sólido amarelado escuro com peso de 30 mg. No espectro de RMN de ^{13}C observaram-se 21 sinais, sendo possível identificar oito deles referentes como carbonos não hidrogenados, quatro sinais para carbonos metilênicos, cinco para carbonos metínicos. Também foram encontrados sinais em δ_{H} 0,8-1,3, estes característicos de prótons ligados a carbonos sp^3 .

O espectro de RMN de ^1H da substância XL-III mostrou sinais múltiplos entre δ_{H} 2,60 – 3,20 referente a hidrogênios em sistemas alifáticos próximos a aromáticos. Na região de hidrogênios referentes a sistemas aromáticos ligados diretamente em carbonos sp^2 , observaram-se quatro singletos em δ_{H} 6,71, 6,63, 6,59 e 6,55 que, ao comparar com a literatura (DA SILVA et al., 2009), foram atribuídos ao H1, H12, H4 e H9 respectivamente. Estes hidrogênios encontram-se mais desblindados devido ao efeito anisotrópico gerado pelos elétrons do sistema π do anel. Apresentou também mais quatro singletos em δ_{H} 3,86, 3,84, 3,83 e 3,82 que foram atribuídos aos hidrogênios metoxílicos das metoxilas atribuídas aos carbonos 2, 11, 10 e 3 respectivamente.

A busca na literatura (SILVA et al., 2009) e os dados encontrados, permitiram chegar na identificação da substância como sendo o alcaloide pseudotetra-hidroprotoberberínico tetrametoxilado – xylopinina.



Xylopinina

Tabela 4 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de XL-III ($\text{CDCl}_3/ 500 \times 125 \text{ MHz}$) e referências da literatura (SILVA et al.,2009).

Carbono	(δ_{C}) XL-III	(δ_{H}) XL-III	Ref (δ_{C}) XL-III	Ref (δ_{H}) XL-III
2	147,3		147,3	
3	147,34		147,3	
4 ^a	126,64		126,6	
8 ^a	126,19		126,2	
10	147,26		147,3	
11	147,49		147,3	
12 ^a	126,23		126,2	
13b	129,66		126,2	
CH				
1	108,33	6,71 (<i>s</i> ,H-1)	108,5	6,66(<i>s</i> ,H-1)
4	111,2	6,59 (<i>s</i> ,H4)	111,3	6,62(<i>s</i> ,H4)
9	108,85	6,55 (<i>s</i> ,H-9)	109,5	6,57(<i>s</i> ,H-9)
12	111,2	6,63 (<i>s</i> ,H-12)	111,3	6,64(<i>s</i> ,H-12)
13 ^a	59,54		59,5	
CH₂				
5	28,98	2,60 (<i>m</i> ,H-5)	29,0	2,65(<i>m</i> ,2H)
6	51,33	3,14 (<i>m</i> ,H-6)	51,3	3,15 (<i>m</i> , 2H)
8	58,19	3,68 (<i>s</i> ,H-8)	58,2	3,67 (<i>d</i> ,1H)
13	36,35	2,87(<i>m</i> ,H-13)	35,3	2,85 (<i>dd</i> , 1H)
13 ^a	59,54	3,6(<i>m</i> ,H-13a)	59,5	
OMe				
O-Me- 2	55,94	3,86 (<i>s</i> ,OMe-2)	55,8	
O-Me- 3	55,86	3,82 (<i>s</i> ,OMe-3)	55,8	
O-Me- 10	55,82	3,83 (<i>s</i> ,OMe-10)	55,8	
O-Me- 11	55,72	3,84 (<i>s</i> ,OMe-11)	55,8	

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

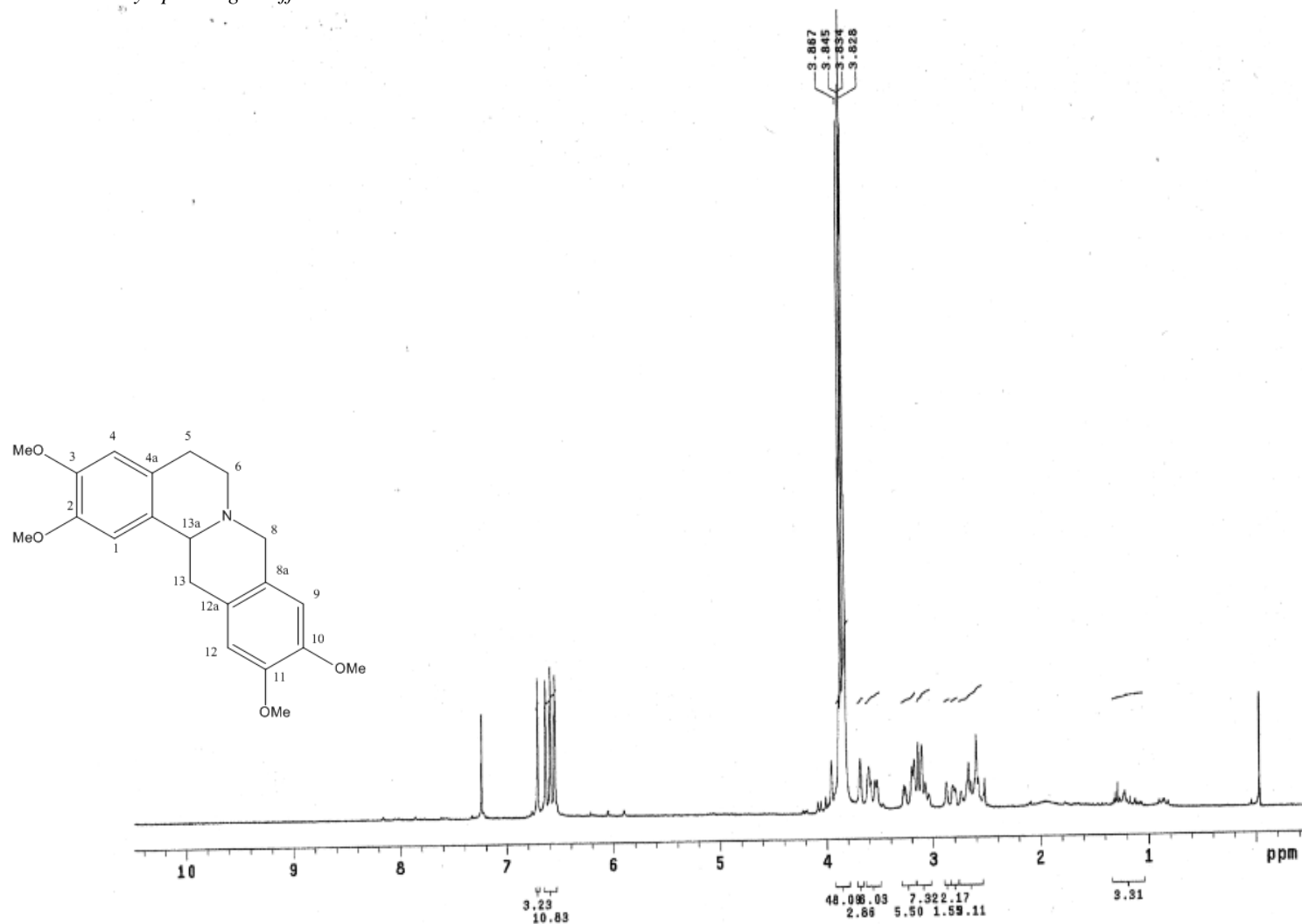


Figura 17 Espectro de RMN ¹H de XL-III (CDCl₃/500 MHz)

Alcaloides das raízes de *Xylopiya langsdorffiana*

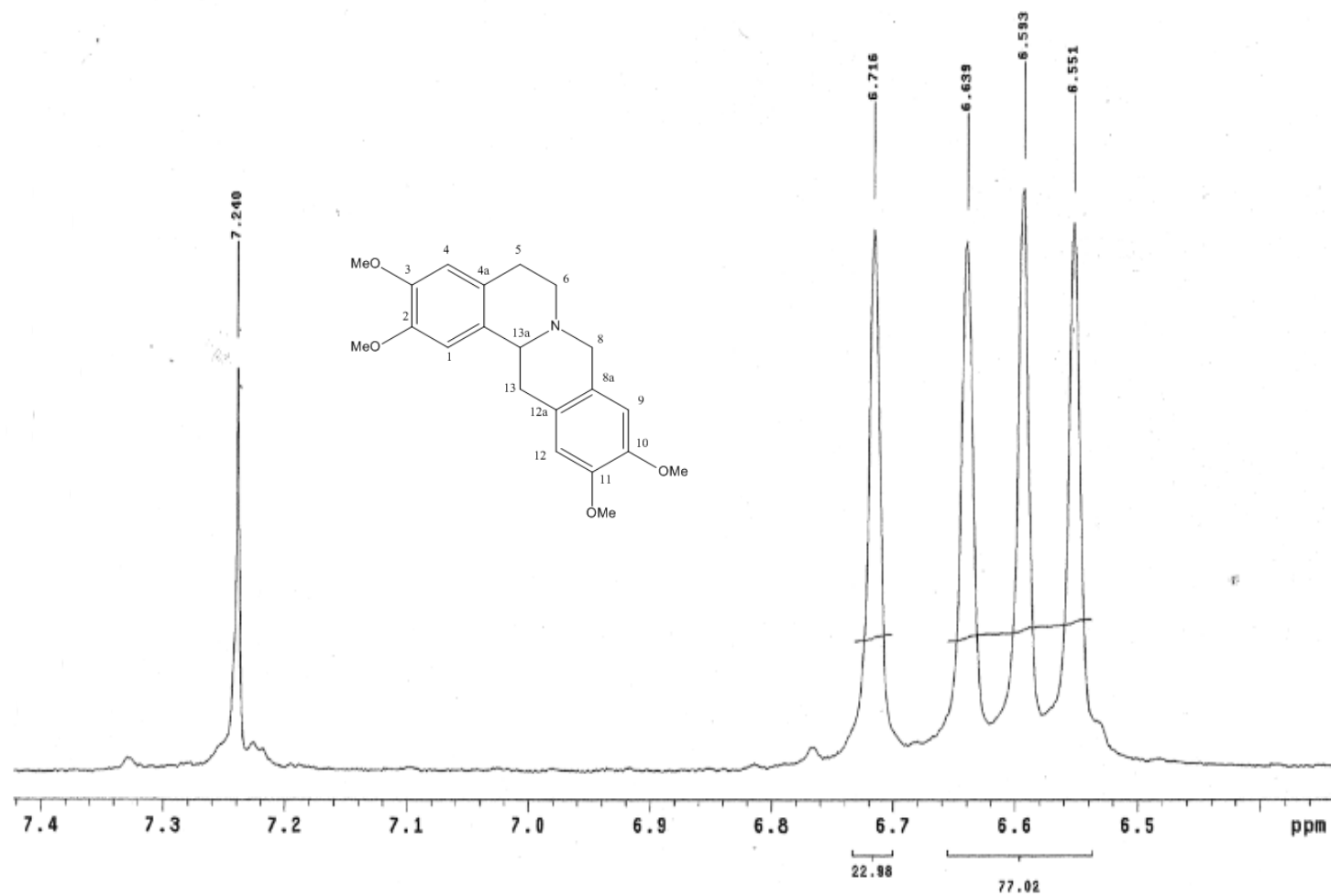


Figura 18 Expansão do espectro de RMN ^1H de XL-III ($\text{CDCl}_3/500$ MHz)

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

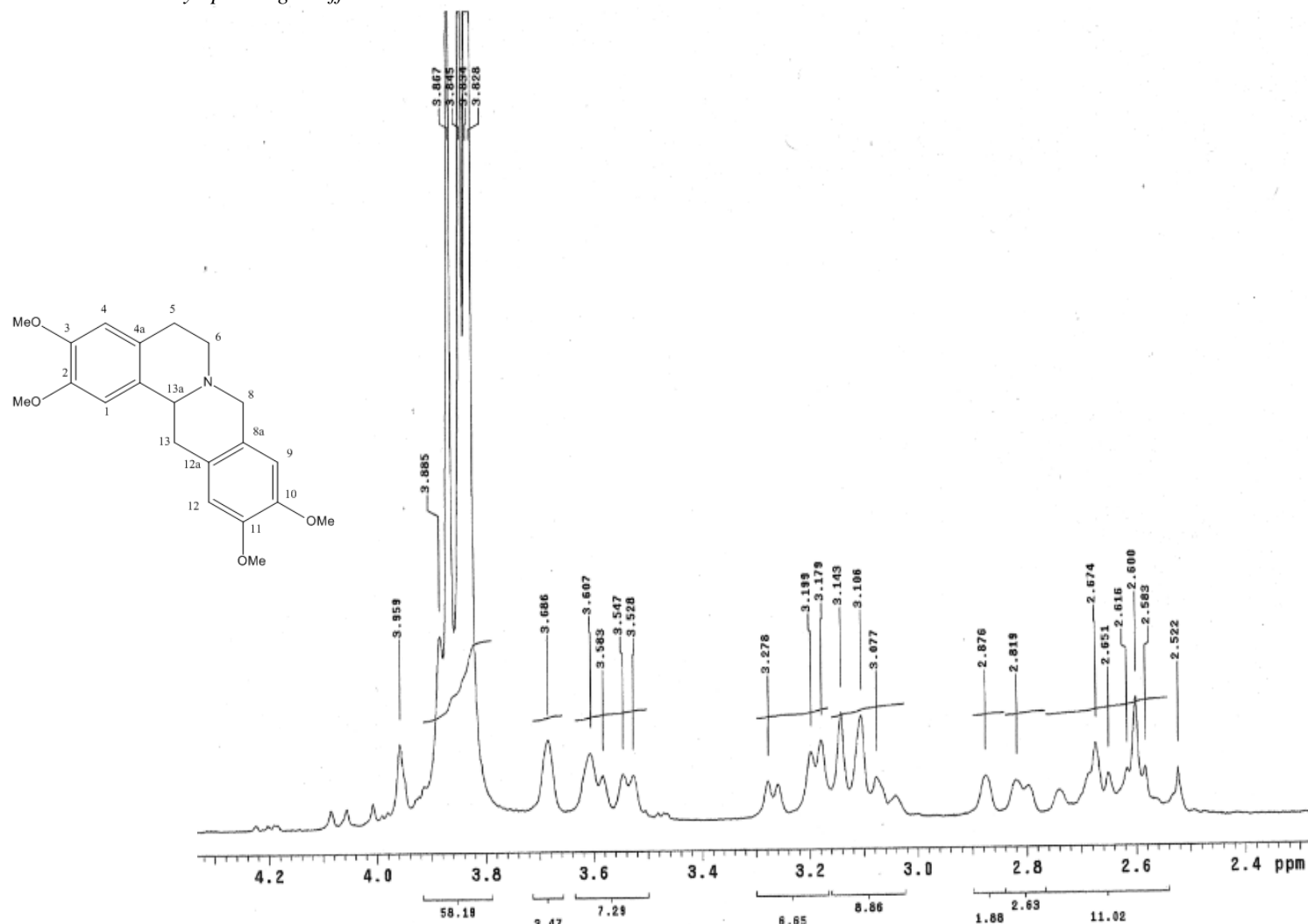


Figura 19 Expansão do espectro de ^1H de XL-III ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$)

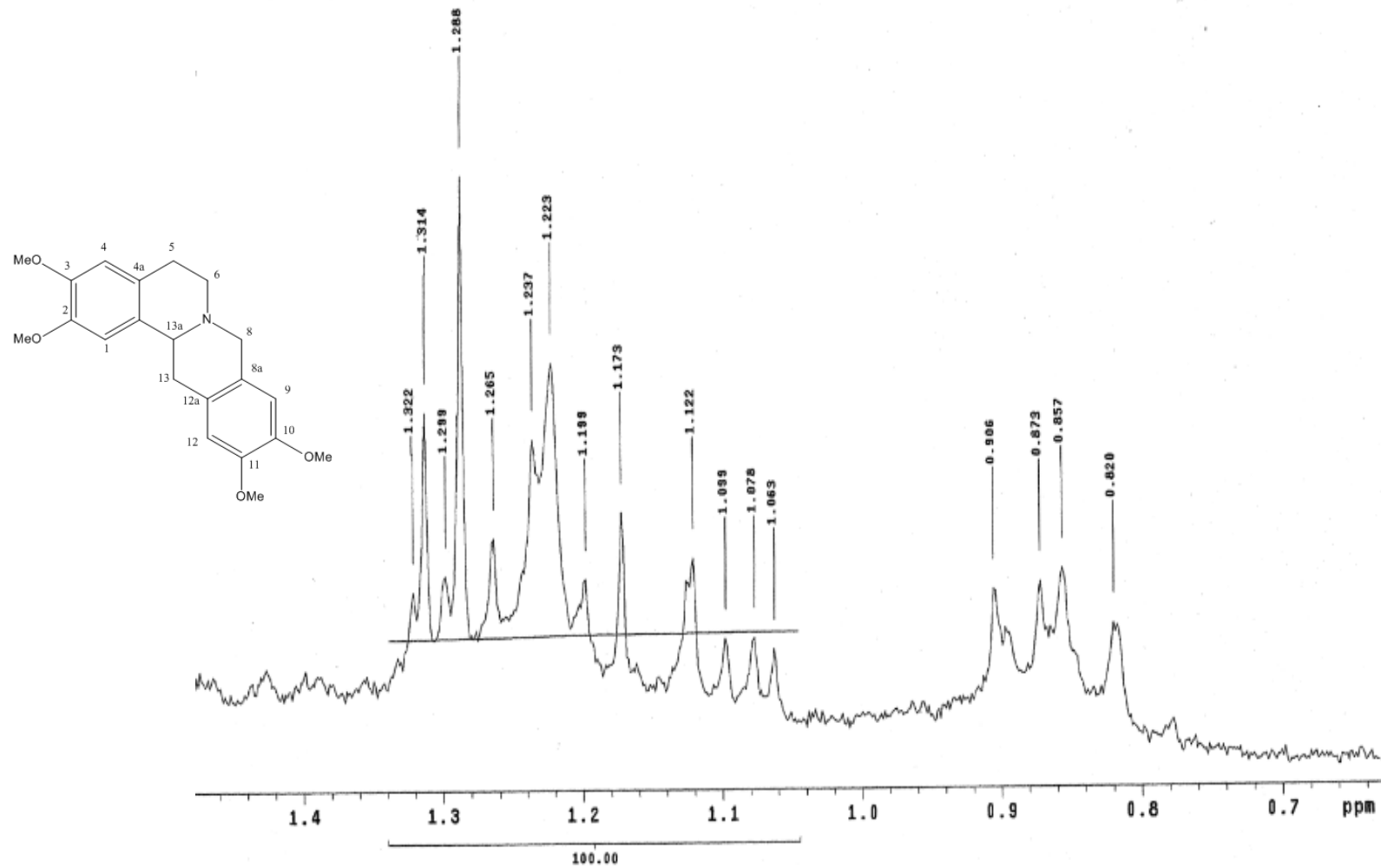
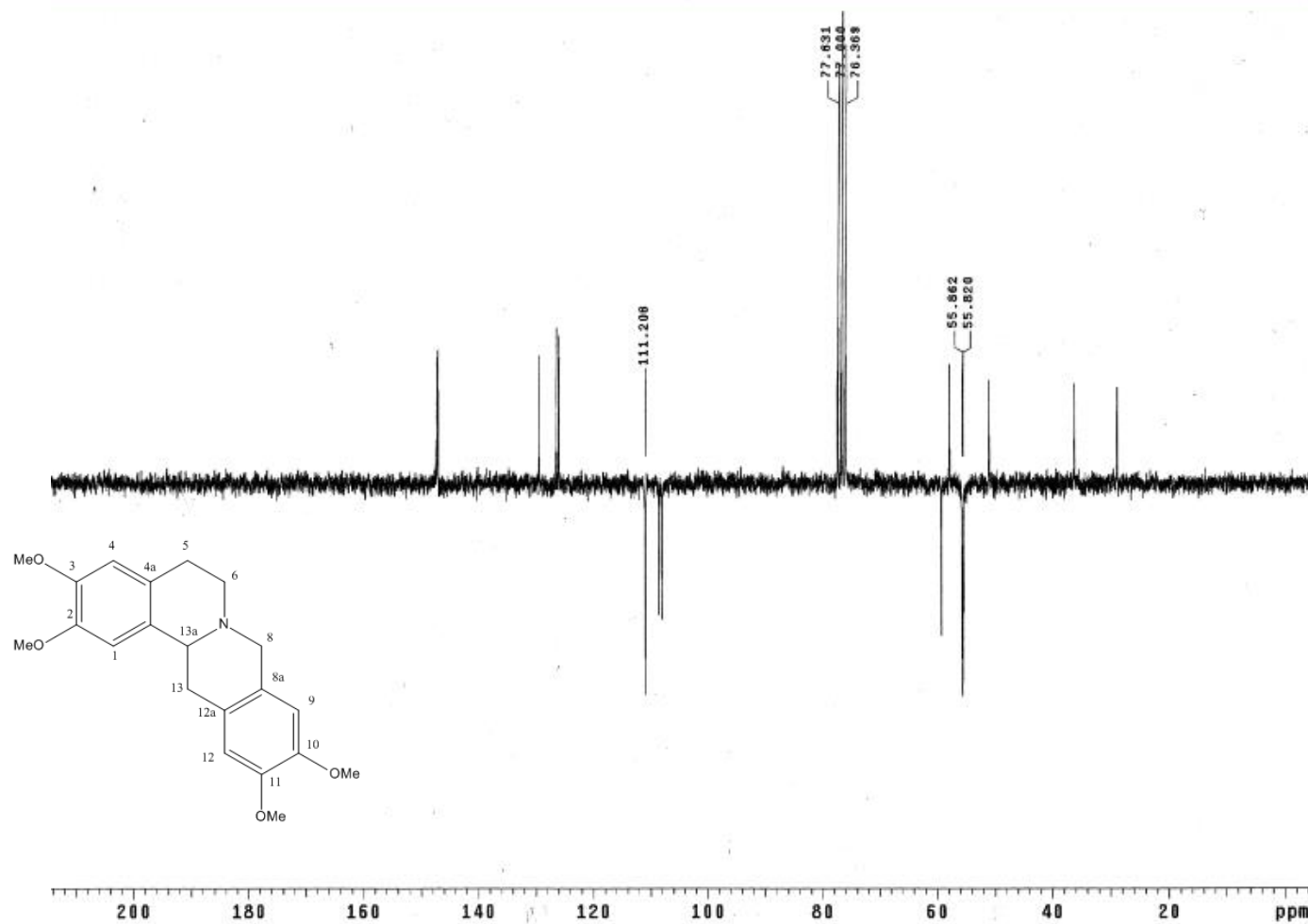
Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

Figura 20 Expansão do espectro de ^1H de XL-III ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$)

Figura 21 Expansão do espectro de ^{13}C de XL-III ($\text{CDCl}_3/125\text{MHz}$)

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

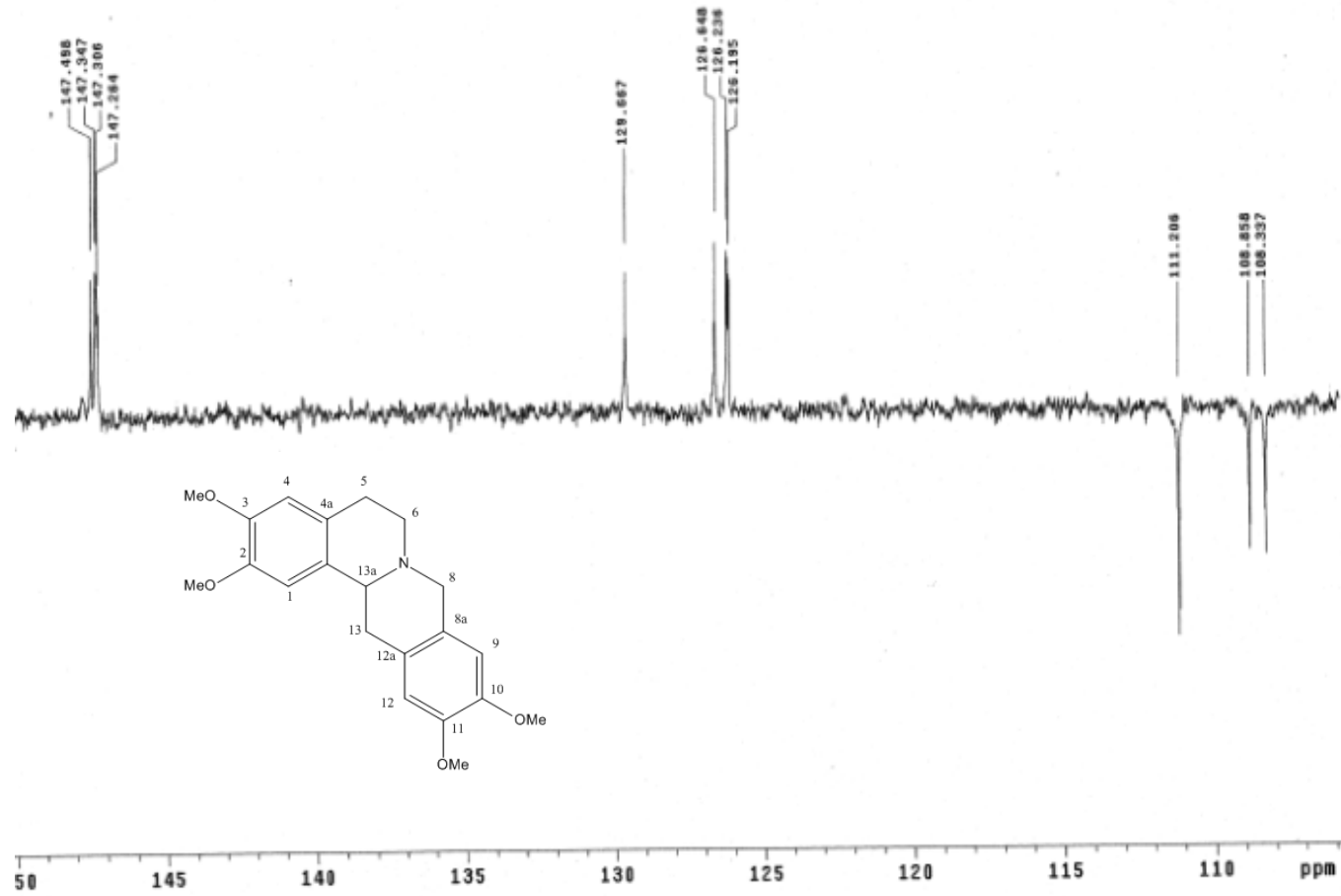


Figura 22 Expansão do espectro de ^{13}C de XL-III ($\text{CDCl}_3/125\text{MHz}$)

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

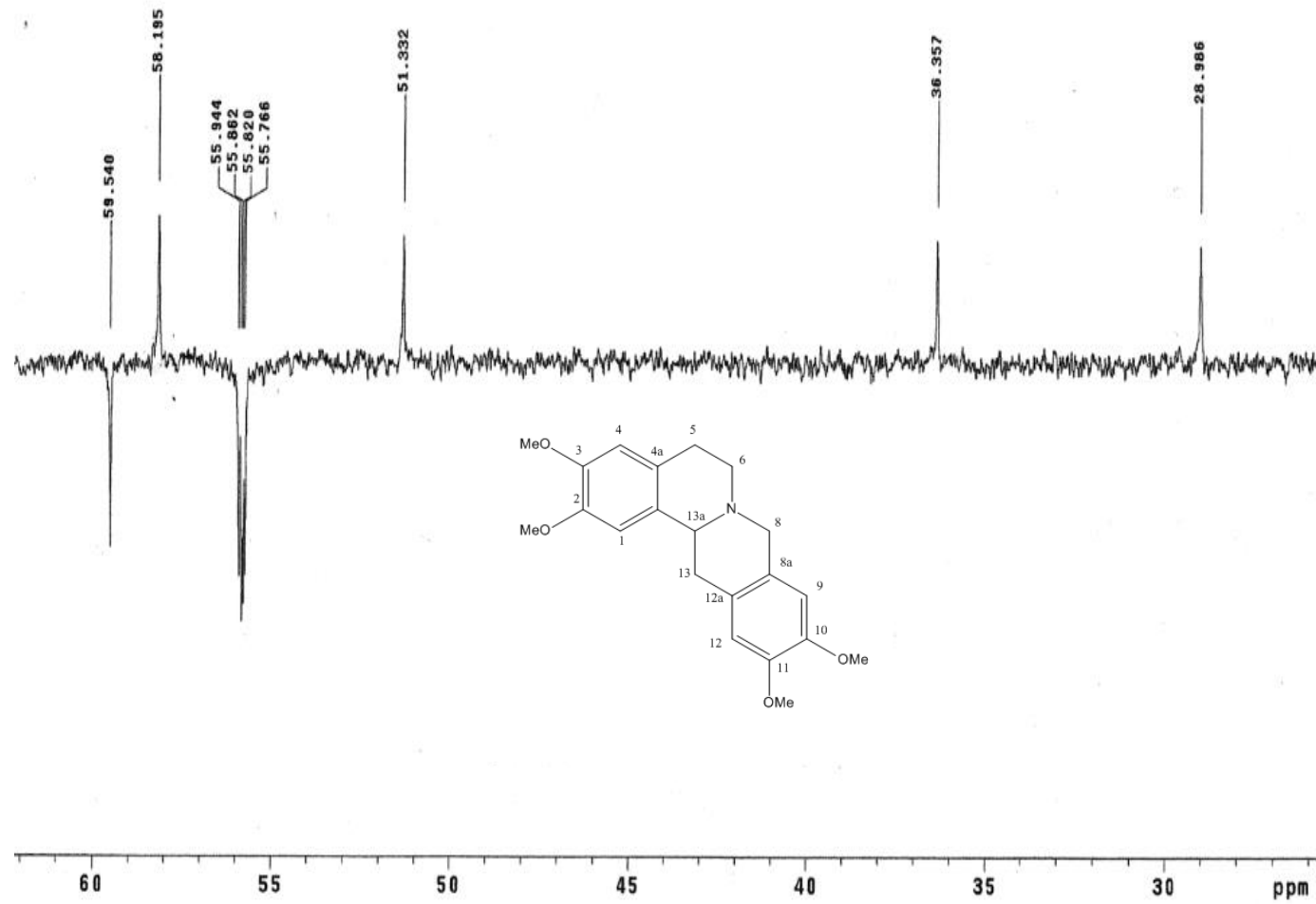


Figura 23 Expansão do espectro de ^{13}C de XL-III ($\text{CDCl}_3/125\text{MHz}$)

Alcaloides das raízes de *Xylopi* *langsdorffiana*

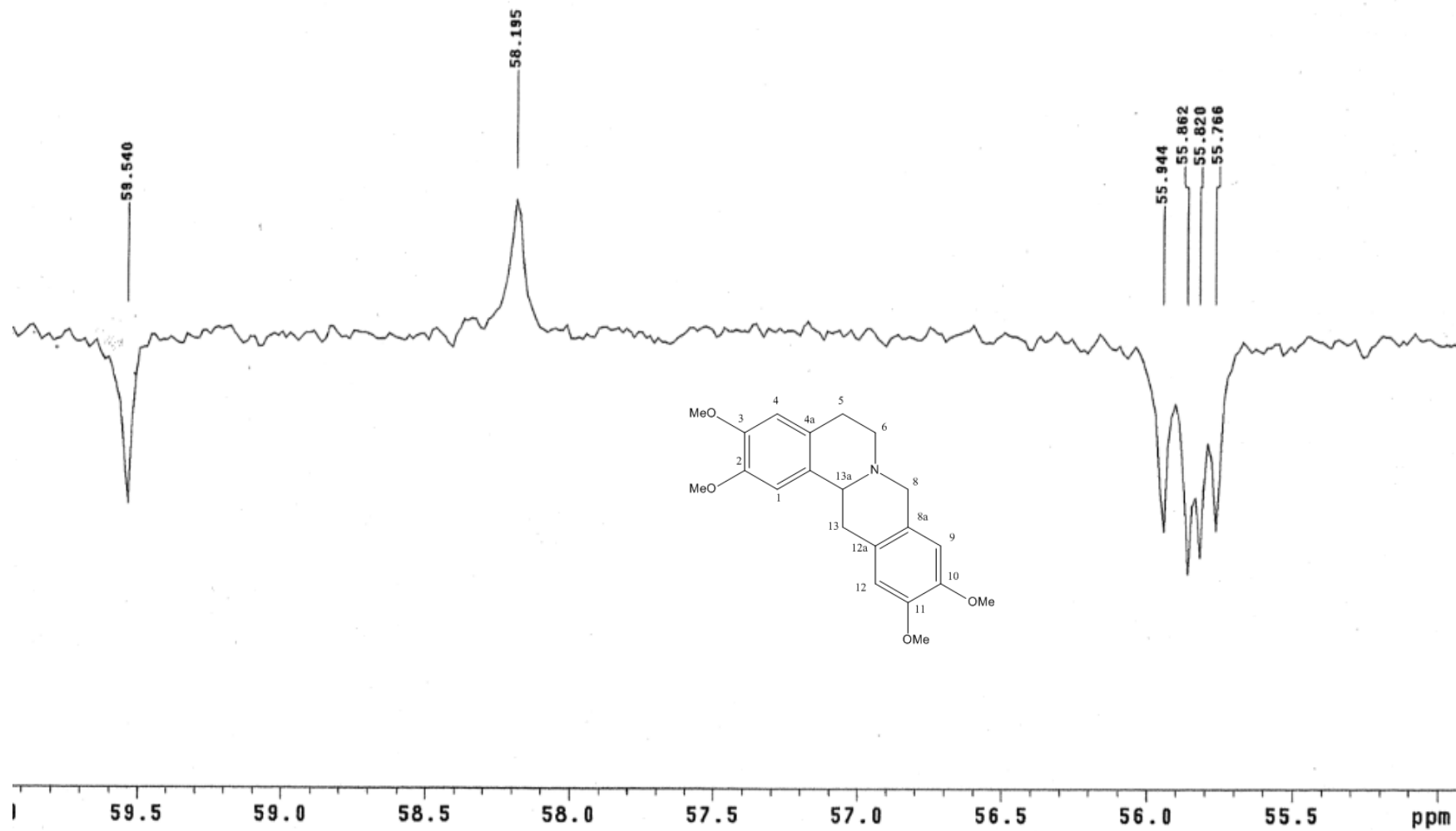


Figura 24 Expansão do espectro de ¹³C de XL-III (CDCl₃/125MHz)

Alcaloides das raízes de *Xylopiia langsdorffiana*

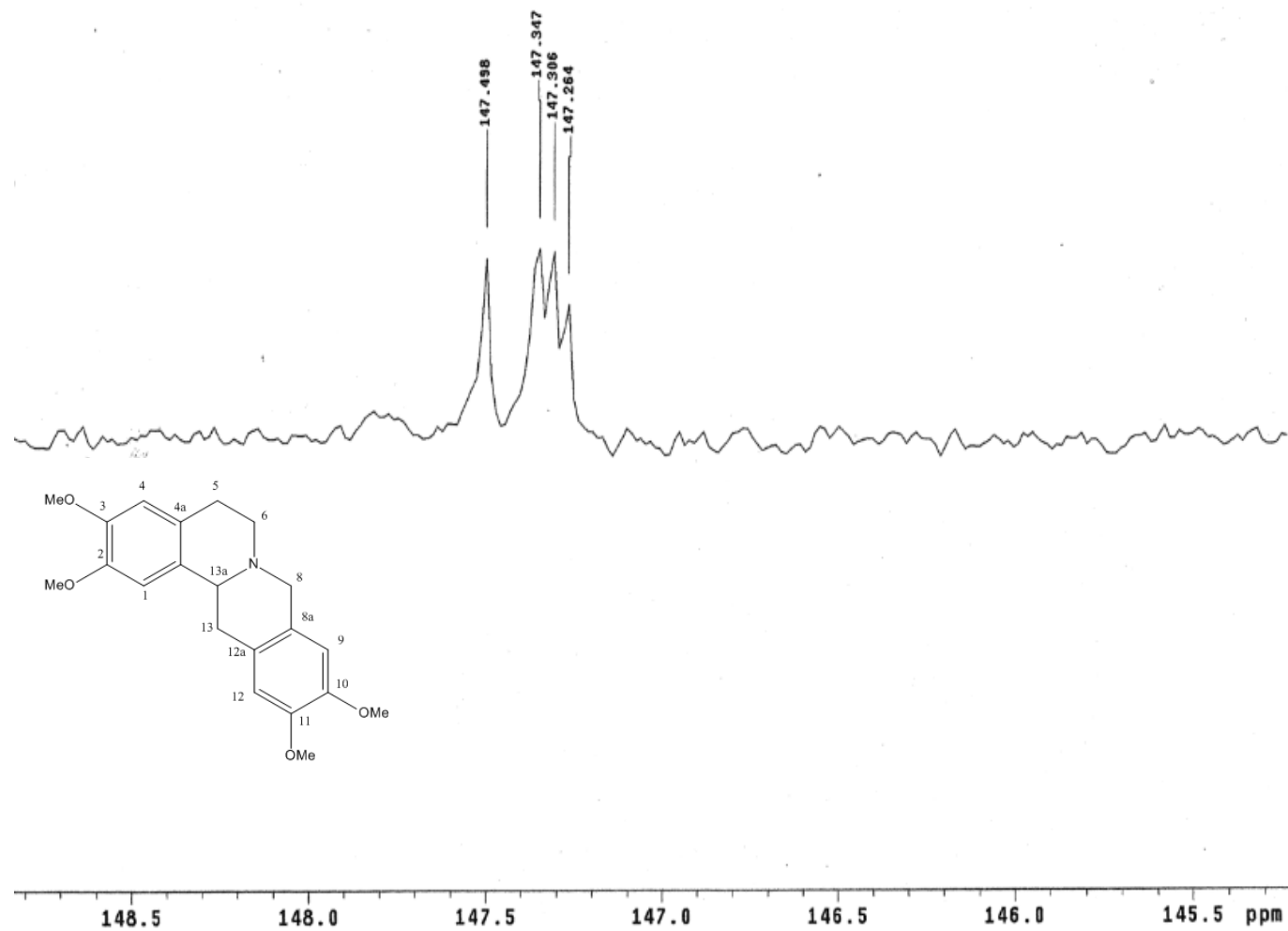
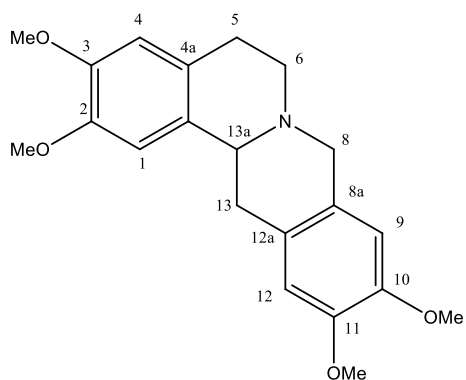


Figura 25 Expansão do espectro de ¹³C de XL-III (CDCl₃/125MHz)

Alcaloides das raízes de *Xylopi*a *langsdorffiana*

Diante da análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C de pesquisa na literatura, pode-se chegar a conclusão que a substância codificada como XL-III trata-se do alcaloide protoberberínico Xylopinina.



Xylopinina

5.3 Determinação estrutural de XL- IV

A substância codificada por XL-IV é um sólido amorfo de coloração marrom escuro. Alcaloides aporfínicos possuem um esqueleto parcialmente aromatizado e substituídos em C1 e C2 do anel A, podendo ser substituído também em C3. No anel D, as substituições ocorrem mais comumente em C9, C10 e C11 e menos em C8. Geralmente os substituintes são oxigenados (hidroxilas ou metoxilas), uma vez que estes compostos são biossintetizados à partir de alcaloides benziltetraidroisoquinolínicos via acoplamentos oxidativos.

As análises de RMN de ^1H mostram regiões de hidrogênios de anel aromático com deslocamentos entre δ 6,50-8,50 e de metoxilas aromáticas entre δ 3,50-4,00, podendo estes dados auxiliarem na definição do padrão de substituição do alcaloide.

O sinal de H3 se apresenta, geralmente, como um singlete em δ 6,40-6,70 e o H1 entre δ 7,5-8,2 (este é influenciado pela presença de substituintes em C10 e C1). Os hidrogênios H8, H9 e H10 aparecem em torno de δ 6,70-7,40, já os alifáticos como multipletos entre δ 2,00-4,00. As metoxilas dos anéis A e D aparecem entre δ 3,80-4,00, exceto as que se localizam em C11 (aparecem em δ 3,6 e 3,8) e em C1 (em torno de δ 3,40-3,70 – mais protegida). Os hidrogênios não equivalentes do grupo metilenodioxí, no anel A (C1/C2 e C2/C3) e no anel D (C10/C11) geralmente originam dois dubletos em δ 5,90 e δ 6,10. Caso localizados em (C9/C10), apresentam-se como singlete ou dubletos de deslocamentos muito próximos em torno de δ 5,95. O grupo N-CH₃ apresenta-se como um singlete entre δ 2,40-2,50, porém nos N-óxidos aparece em torno de δ 3,20.

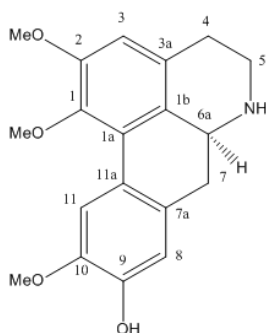
Os carbonos dos anéis aromáticos A e D adjacentes aos carbonos com substituintes oxigenados apresentam valores de deslocamento químico entre δ 105,00-115,00, já os carbonos com os substituintes oxigenados em δ 155,00-130,00. Os sinais do grupo metilenodioxí (no anel A ou D) é observado em torno de 100 e do grupo N-CH₃ em torno de δ 40,00-43,00. Nos N-óxidos é observado em δ 48,00-58,00 e os grupos metoxílicos entre δ 59,00-61,00 e δ 55,00-56,00. (DA SILVA, G.F.A., 2010).

O espectro de RMN de ^{13}C apresentou sinais de 19 carbonos, sendo três deles referentes a grupos metila, três metilenos, quatro metinas e nove carbonos quaternários na molécula, consistente com o esqueleto aporfínico de 16 carbonos acrescidos de três substituições metílicas. (OTHMAN, W.B.N.N.W) Este dado se confirmou através do espectro de RMN de ^1H que apresentou três sinais distintos para metoxilas em δ 3,66, 3,88 e 3,90, estando localizadas provavelmente nos carbonos C1, C2 e C10. O primeiro sinal foi atribuído para a metoxila do C1 devido a blindagem do próton causado pelo efeito

Alcaloides das raízes de *Xylopi* *langsdorffiana*

anisotrópico anel D. Observou-se também um singlete em δ 6,59, confirmando que C1 e C2 são substituídos. O singlete em δ 6,79 pode ser atribuído ao H-8. Este valor é típico da substituição nos carbonos C9 e C10. (OTHMAN, W.B.N.N.W) Um sinal em δ 8,08 sugere que o C10 é substituído por um grupo metoxil. Os prótons alifáticos mostraram múltiplos sinais nas regiões entre δ_H 3,8 e 2,6.

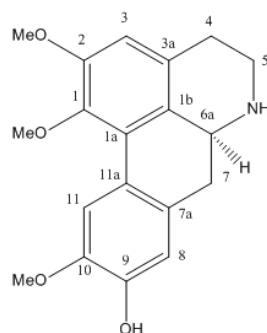
No espectro de HMBC, os picos correlacionaram-se em H8/C10, H7/C11a,10-OMe/C10, sugerindo que o grupo metoxyl está ligado ao C10 ao invés de C9. Os sinais de prótons e carbonos foram obtidos através de experimentos em 2D - HMQC e HMBC.



Laurotetanina

Tabela 5 Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/500 \times 125\text{MHz}$) de XL-IV e referências obtidas na literatura (OTHMAN, W.B.N.N.W.)

Carbono	(δ_{C}) XL-IV	(δ_{H}) XL-IV	HMBC XL-IV (H \rightarrow C)	Ref (δ_{C}) XL-IV	Ref (δ_{H}) XL-IV
C 1	144,12			144,32	
C 1a	126,58			126,86	
C 1b	128,09			127,42	
C 2	151,98			152,23	
C 3	110,69	6,59 (s)	4, 1b, 1, 2	110,83	6,57 (s)
C 3a	128,96			129,00	
C 4	29,06	2,76 (dd, $J=5$)	6 a, 1b	29,09	2,74 (dd,)
C 5	43,03	3,00 (dd, $J=10$)	6 a, 3 a	43,14	3,01(dd,)
C 6a	53,62	3,85 (dd, $J=5$)		53,78	3,80 (dd,)
C 7	36,57	2,67 (d, $J=5$)	1b, 6 a,8, 11 a	36,59	2,64 (dd)
C 7a	129,76			129,79	
C 8	113,73	6,79 (s)	7, 11 a, 9	113,97	6,77 (s)
C 9	145,17			145,37	
C 10	144,75			144,98	
C 11	111,19	8,08 (s)	7 a, 9	111,36	8,06 (s)
C 11a	123,91			124,05	
O-Me-	60,07	3,66 (s)	1	60,28	3,64 (s)
C1					
O-Me-C-	55,93	3,88 (s)	2	55,92	3,86(s)
2					
O-Me-	55,73	3,90 (s)	10	55,92	3,87(s)
C10					



Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

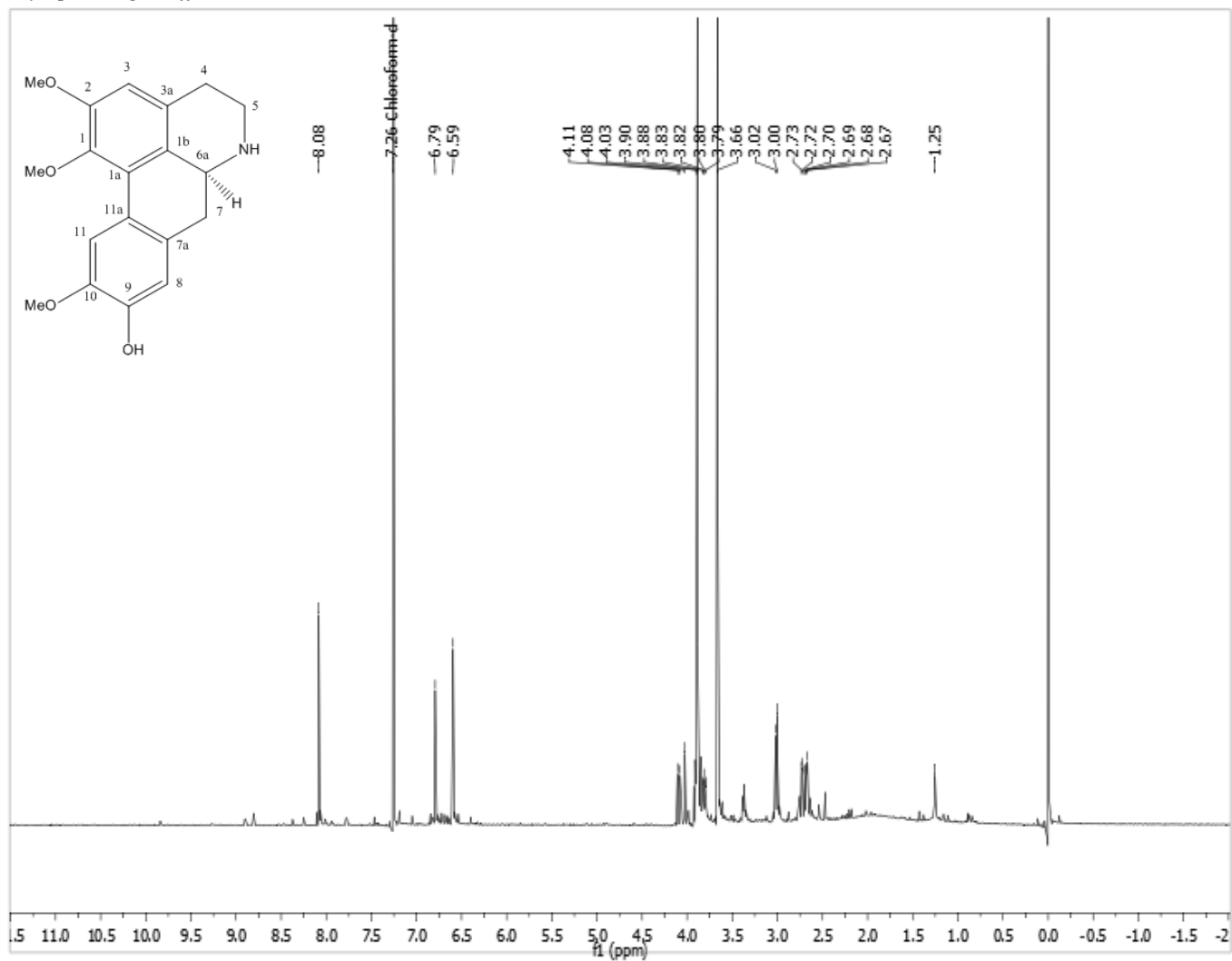


Figura 26 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃/500MHz) da substância XL-IV

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

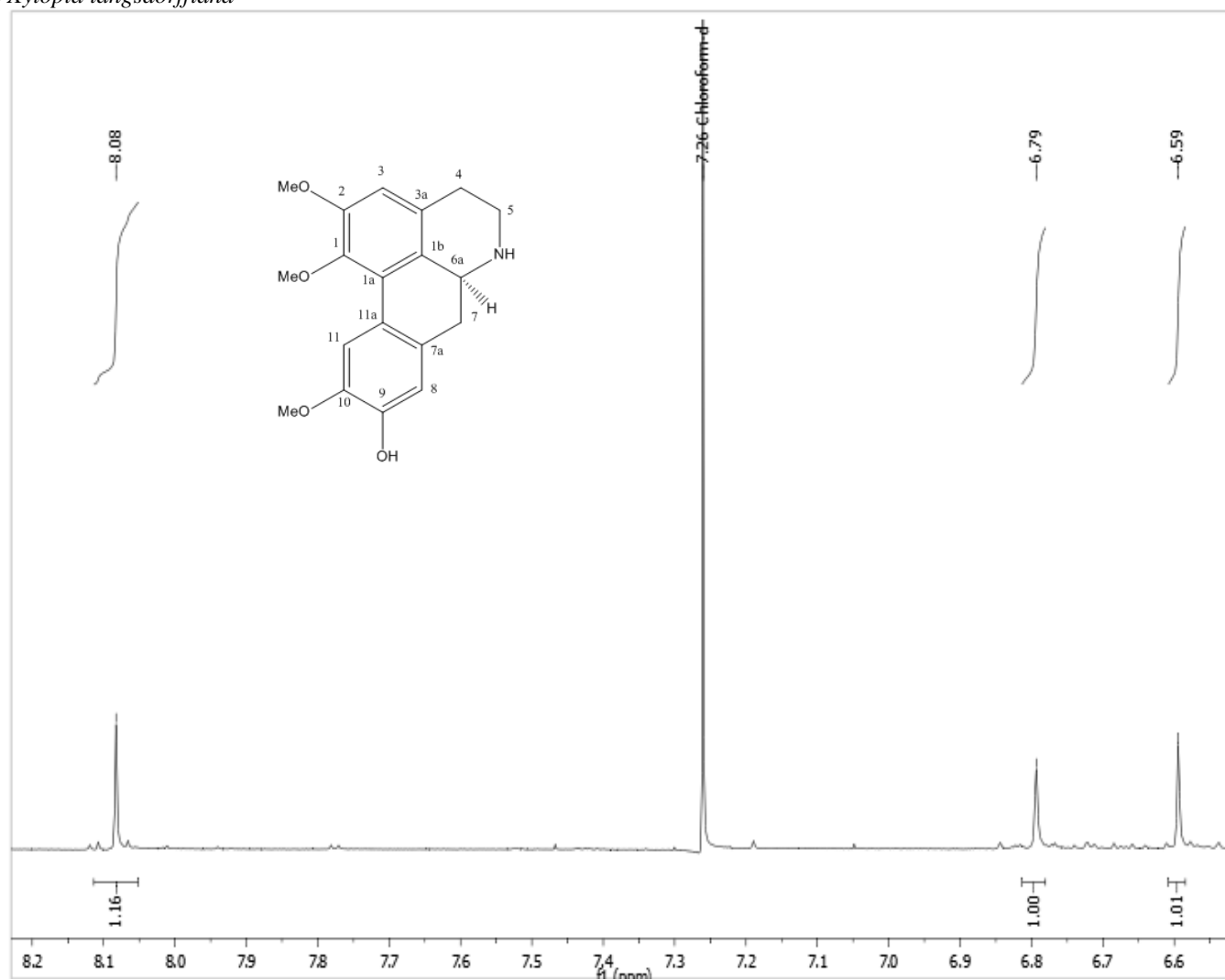


Figura 27 Expansão do espectro de RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{MHz}$) da substância XL-IV

Alcaloides das raízes de *Xylopiia langsdorffiana*

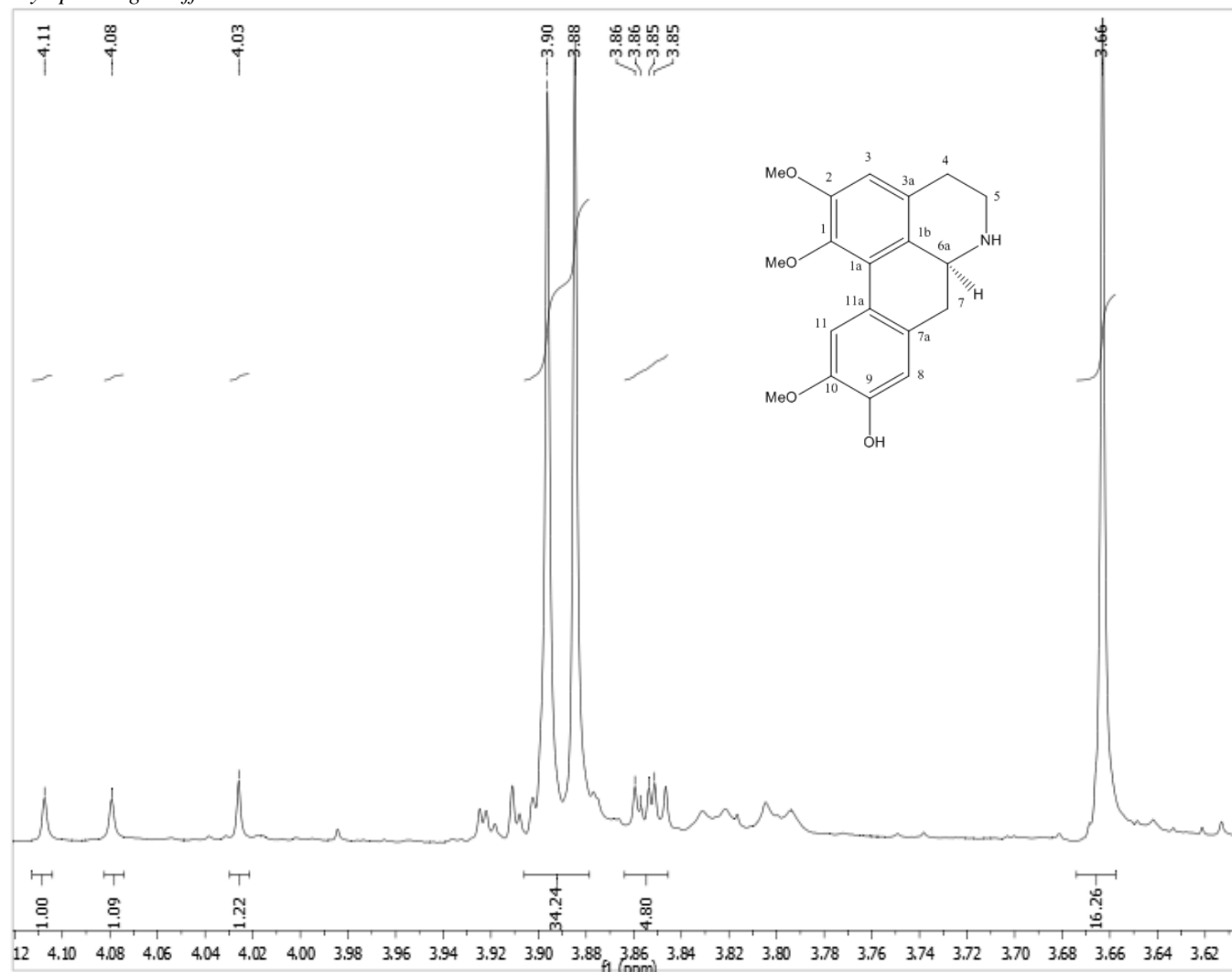


Figura 28 Expansão do espectro de RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$) da substância XL-IV

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

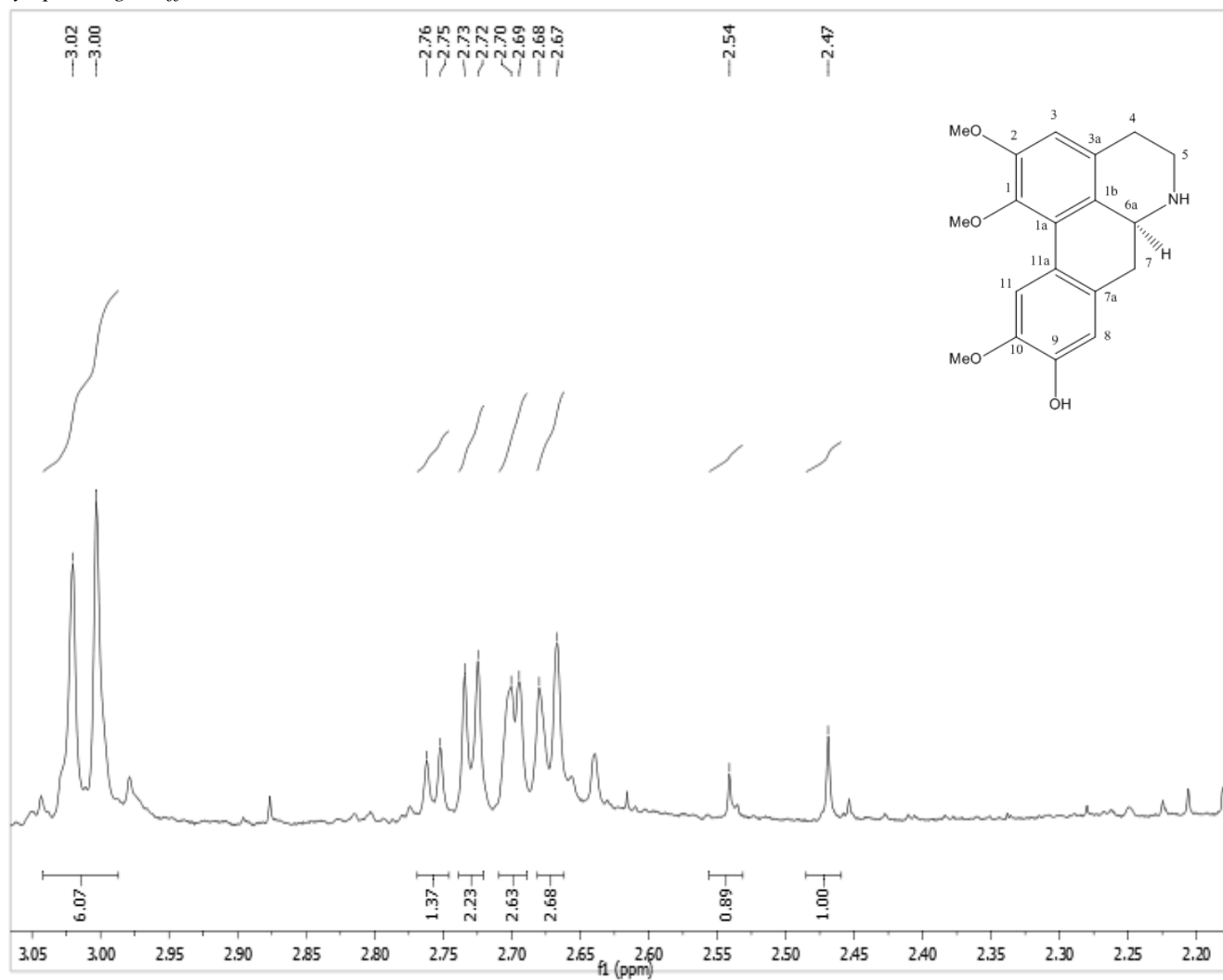


Figura 29 Expansão do espectro de RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{MHz}$) da substância XL-IV

Alcaloides das raízes de *Xylopi* *langsdorffiana*

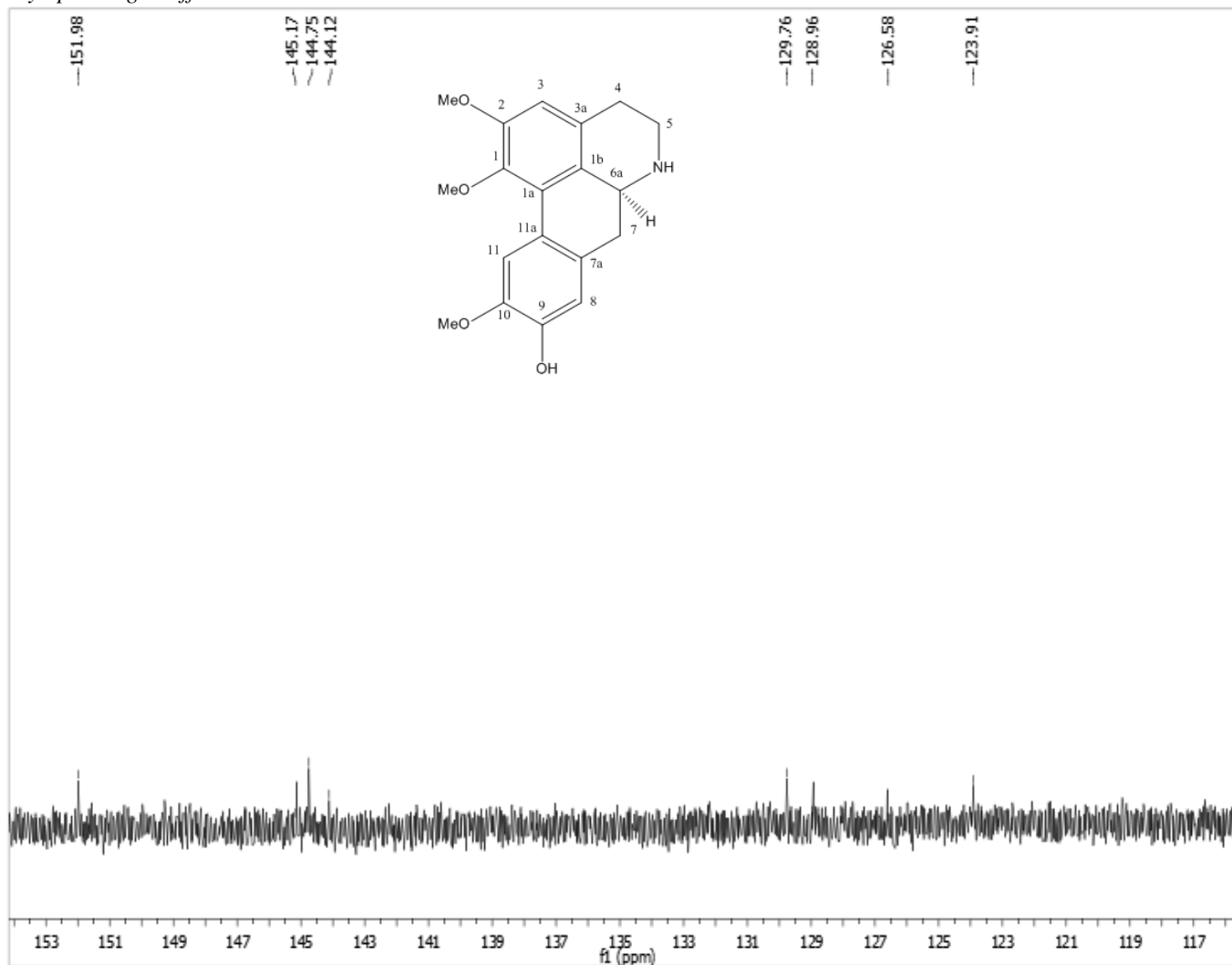


Figura 30 Expansão do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃/125MHz) da substância XL-IV

Alcaloides das raízes de *Xylopi* *langsdorffiana*

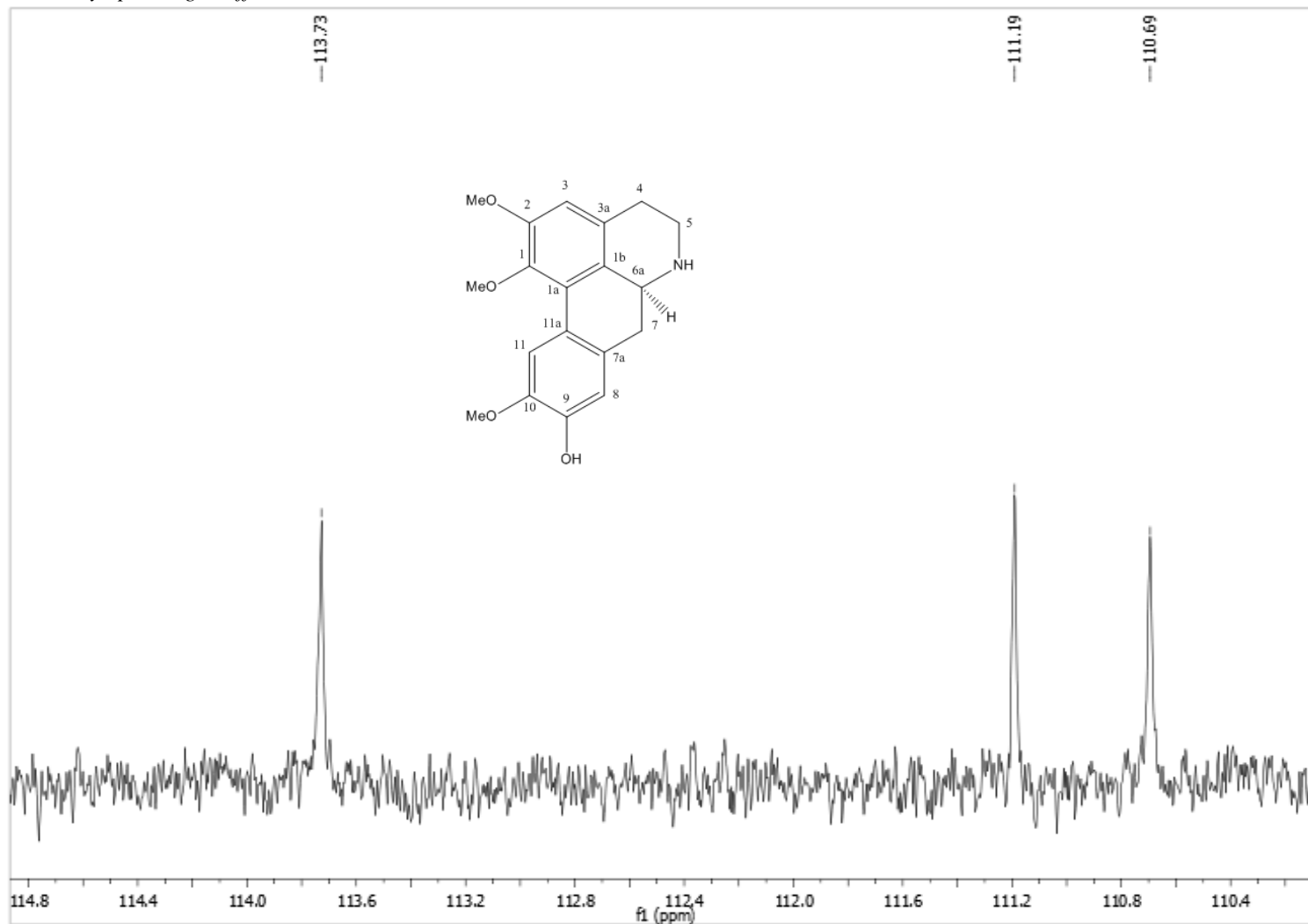


Figura 31 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/125\text{MHz}$) da substância XL-IV

Alcaloides das raízes de *Xylopia langsdorffiana*

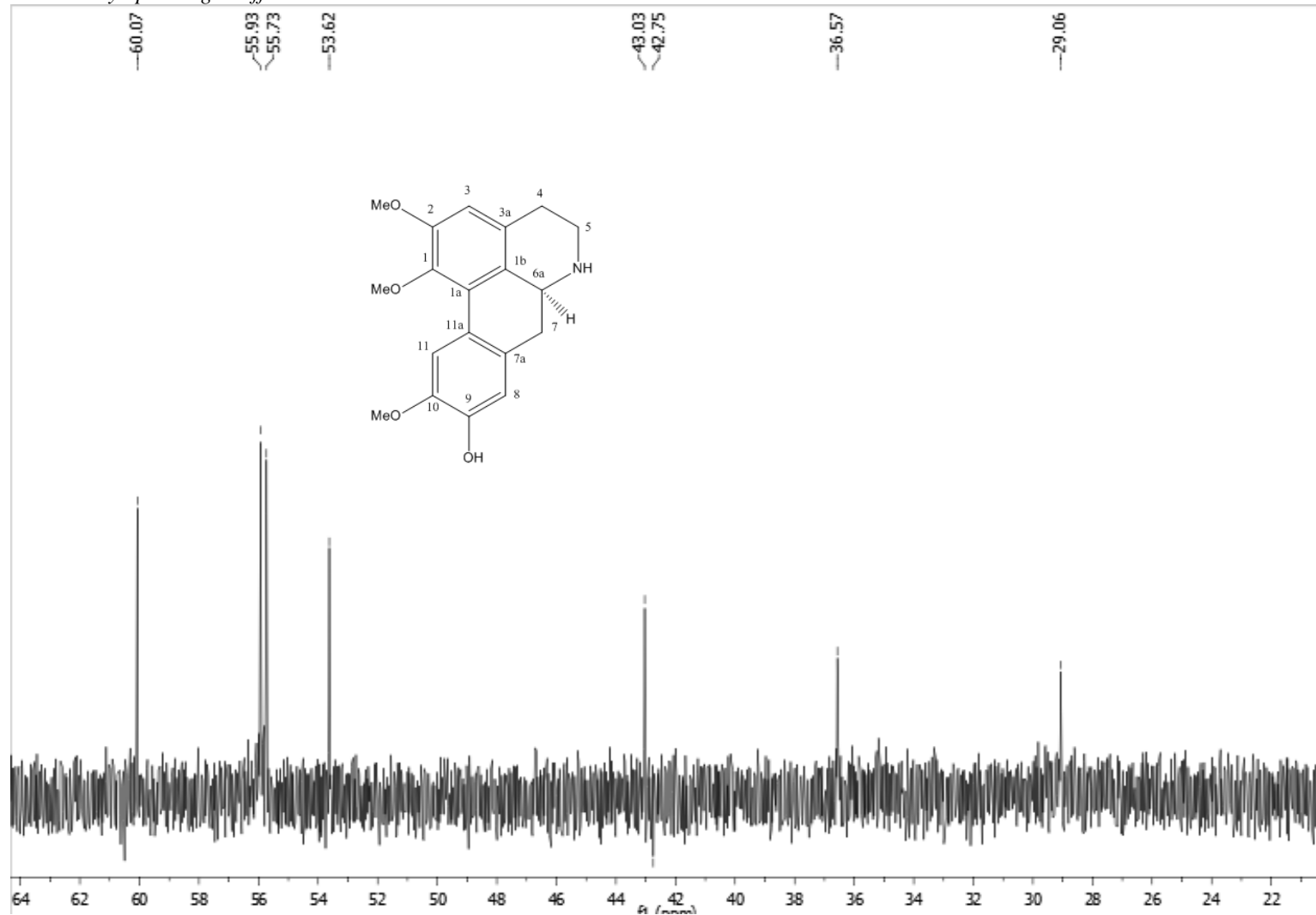


Figura 32 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/125\text{MHz}$) da substância XL-IV

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

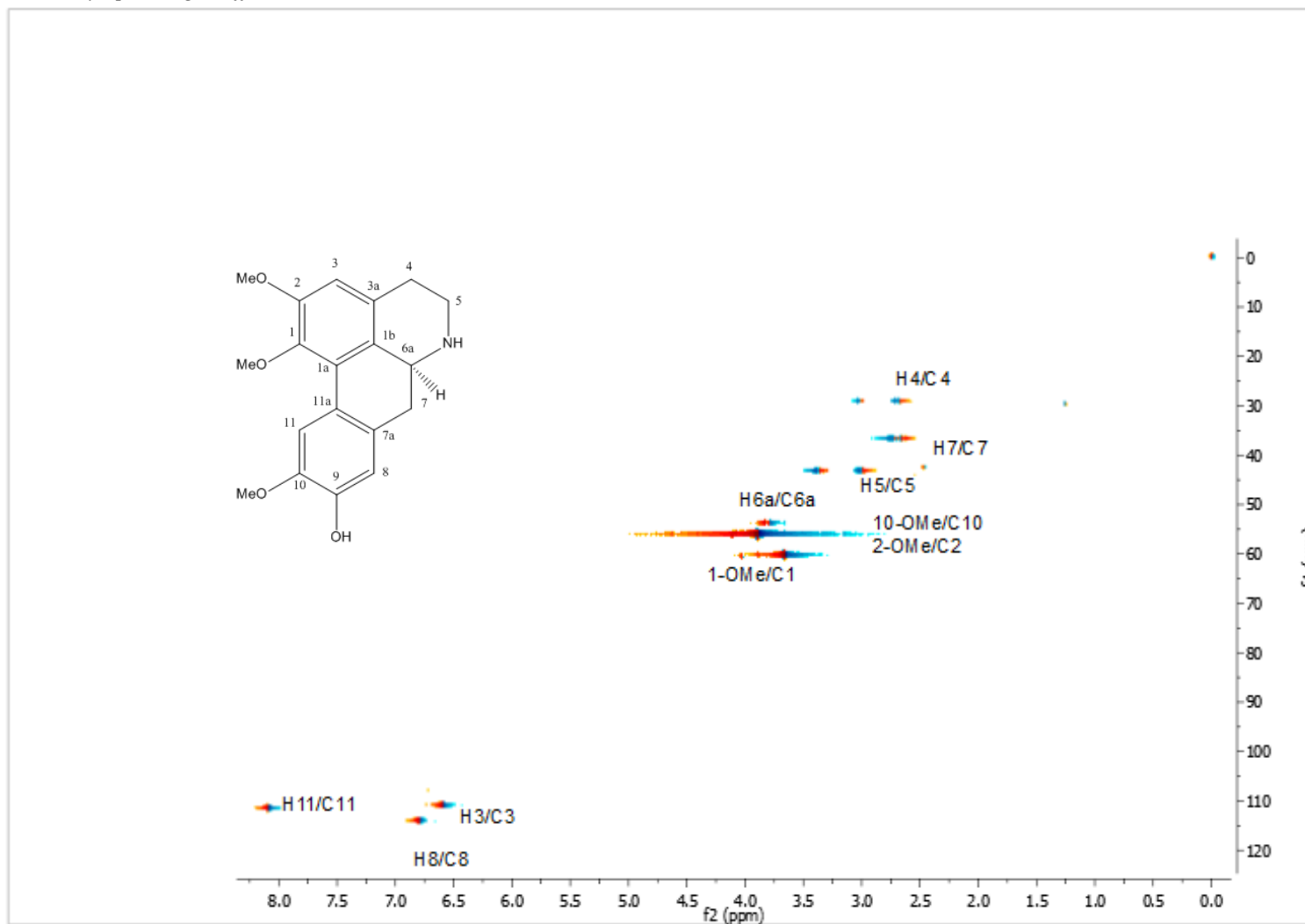


Figura 33 Espectro de HMBC (CDCl₃/500MHz) da substância XL-IV

Alcaloides das raízes de *Xylopiia langsdorffiana*

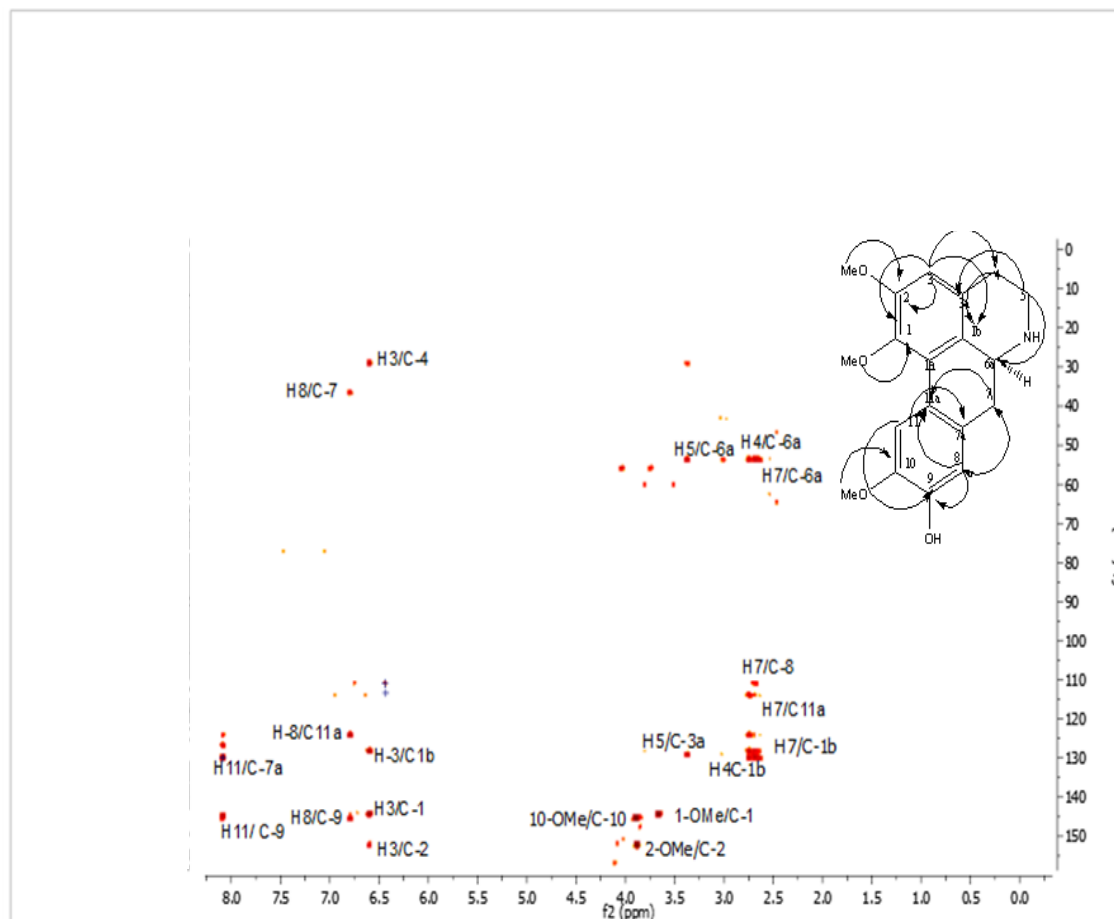
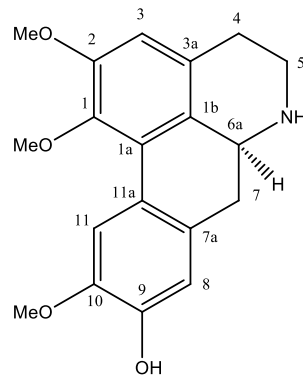


Figura 34 Espectro de HMBC (CDCl₃/500MHz) da substância XL-IV

Alcaloides das raízes de *Xylopi* *langsdorffiana*

Diante dos dados conseguidos nas análises uni e bidimensionais e comparação extensiva com a literatura, chegou-se a conclusão que a substância codificada por XL-IV trata-se do alcaloide laurotetanina.



Laurotetanina

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

O estudo fitoquímico de *Xylopi langsdorffiana* resultou no isolamento e identificação de uma mistura de alcaloides aporfínicos – Oxoglauцина e Lanuginosina, de um alcaloide protoberberínico - Xylopinina e no alcaloide oxoaporfínico-Laurotetanina, descritos pela primeira vez nas raízes de *Xylopi langsdorffiana*

Existe uma grande variedade de metabólitos secundários no gênero *Xylopi*, e com isso uma vasta gama de ações relacionada com a espécie, e por isso que se faz necessário o estudo contínuo da mesma. Dessa forma, a descoberta de novas atividades farmacológicas, além daquelas já relatadas na literatura, poderá um dia contribuir com a indústria farmacêutica para o benefício da população.

7 REFERÊNCIAS

- DABRAH, T.T., SNEDEN, T.A., **Oxaporphine alkaloids from *Rollinea papilionella***, J. Nat. Prod. 46:436, Universidade de Virgínia, 1984.
- DA SILVA, A.F.G, **Estudo químico de atividades citotóxica, genotóxica e antifúngica de *Ocotea autofolia* (NEES) MEL. -LAURACEAE**.
- DIAS, M.C. ***Xylopi L. (Annonaceae) no Brasil extra-amazônico*** - Dissertação de Mestrado em Botânica- Instituto de Biologia (Universidade Estadual de Campinas)- 1988.
- DIAS, B.F.S, **A implementação da convenção sobre diversidade biológica no Brasil. Desafios e oportunidades**, Fundação André Torsello, Universidade de Campinas, 1996.
- DUARTE, M.C., **Novos diterpenos dos frutos de *Xylopi langsdorffiana***. João Pessoa - Universidade Federal da Paraíba- Dissertação de mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (Universidade Federal da Paraíba) – 2009.
- ESMERALDO, S.F.P.; **Contribuição ao conhecimento químico e biológico de espécies da flora Paraibana: *Xylopi langsdorffiana* e *Maytenus destichopylla*** , tese de doutorado (Universidade Federal da Paraíba, 2015).
- HOCQEMILLER, R. et al., **Alcaloides des Annonaceae XXXVII: Alcaloides du *Guatteria sacdens***, Journal of Natural products, Junho de 2004.
- JHONS, R.S., LAMBERTON, A.J., SIOUMIS, A.A., **Laurotetanine and N-methylaurotetanine from *Palmeria fengeriana* perk (Family Monimiaceae)**-1967
- JUDD, W. S.; CAMPBELL, C. S.; KELLOGG, E. A. & STEVENS, P.F. 1999. **Plant Systematics - A phylogenetic approach**. Massachusetts, Sinauer Associates, Inc. 464 p.
- LI, J. W.-H.; VEDERAS, J. C. 2009. **Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier**. Science, 325(161): 161-165.

LUCIO, C.S.S.A., **Alcalóides azafenantrenos isolados de *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwich**, dissertação de mestrado (Universidade Federal da Paraíba, 2011).

MAAS, P.J.M. In: MILLIKEN, W.; KLITGARD, B.; BACARAT, A. **Neotropical Annonaceae**. Acessado em 04/2016
<http://www.kew.org/science/tropamerica/neotropikey/families/Annonaceae.htm>

MACIEL, M.A.M, PINTO C.A., VEIGA, F.V., **Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares**, Quim. Nova, Vol. 25, No. 3, 429-438, 2002.

MARSAIOLI, J.A. et al, **¹³C NMR analysis of some oxaporfine alkaloids**, 1979.

MEYERS, N.. **Tropical moist forests; over-exploited and under-utilized Forest Ecology and Management**, 6: 59-79, 1983.

NEWMAN, D.J. **Natural products as lies to potential drugs: an old process or the new hope for drug discovery**, Journal of medicinal Chemistry, V.S.I., nº9, pg 2589-99, 2008.

OTHMAN, W.B.N.N.W., **Chemical constituents of *Cryptocaria densiflora***, Dissertação de mestrado, Universidade de Malaya-2010.

RABELO, V.Z., et al. – **Alkaloids isolated from leaves of *Atemaya* (*Annona cherimola* x *Annona aquamosa*)**. Revista Brasileira de Farmacognosia 25 (2015), 419.

REZENDE, H.A., COCCO M.I.M – **A utilização da fitoterapia no cotidiano de uma população rural**, Universidade de São Paulo, 2002.

RABELO, M.D., PINHEIRO, B.L.M., BARISON, A., SALOME, K.S., COSTA, V.E., SILVA, A.M.F., CHAVES, O.Y., BASTOS, S.I., **Alcaloides isoquinolínico e investigação das atividades antipasmódicas e antibacteriana de *Guatteria citriodora* (Annonaceae)**. Quim. Nova, Vol. 37, Nº9, 1453-1458, 2014.

Alcaloides das raízes de *Xylopi langsdorffiana*

RUFINO,R.A., **Emprego de Computadores em elucidação estrutural de alcaloides-**
Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, 2005.

SÃO JOSE,A.R., SOUZA,I.V.B., MORAIS, O.M., REBOUÇAS, T.N.H.J., **Annonacea,**
produção e mercado (pinha, graviola, artmoia e cheirinolia, 1997.

SANTOS, F.P., **Novos diterpenos isolados das raízes de *Xylopi langsdorffiana***
Dissertação de mestrado, (Universidade Federal da Paraíba), 2011.

SIMÕES, C.M.O., SCHENKEL, E.P., GOSMAN, G., MELLO,J.C.P., MENTZ, L.A.,
PETROVICK, P.R., **Farmacognosia da planta ao medicamento,** 6ª Ed., Porto Alegre,
2007.

SILVA, M.S. et al. **Alcaloides e outros constituintes de *Xylopi langsdorffiana***
185(ANNONACEAE). Quim Nova, v. 32, n. 6, p. 1566-1570, 2009.

SILVA,B.D., MATOS,C.F.M., NAKASHITA, T.S., MISU,K.C., YOSHIDA, C.N.,
CAROLLO, A.C., FABRI, R.J., MAGLIO,S.H., SIQUEIRA,M.J., **Isolamento e avaliação**
da atividade citotóxica de alguns alcaloides oxoaporfínicos obtidos de Annonaceaes.
Quim. Nova, Vol. 30, Nº8, 1809-1812, 2007.

SOEJARTO, D.D., **Biodiversity prospecting and benefit sharing perspectives from the**
field. J. Ethnopharmacol, V.51, p-1-15,1996.

SOUZA, V. C. & LORENZI, H. 2005. **Botânica Sistemática: Guia ilustrado para**
identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II.
Nova Odessa: Instituto Plantarum.

TAVARES, J. F. **Estudo fitoquímico de *Xylopi langsdorffiana* St.-Hil. & Tul e *Fusaea***
***longifolia* (Aubl.) Saff.: Isolamento, Caracterização Estrutural e Atividade Biológica.**
João Pessoa - Universidade Federal da Paraíba- Tese de Doutorado, 2007a.

TAVARES, J. F. et al. **Xylodiol, anew atisane diterpenoid from *Xylopi Langsdorffiana***
St.-Hil. & Tul. (Annonaceae). Z Naturforsch, v. 62, n. 5, p. 742-744, 2007b.

TAVARES, Josean Fechine et al. **ent-trachylobane diterpenoids from *Xylopi* *langsdorffiana***. J Nat Prod, v. 69, p. 960-962, 2006.

TELES, et al, **Alkaloids of *Annona salzmanni*ance, *Annona vepretorum* (Annonaceae)**, Biochemical Systematics and ecology 61(2015),465-469.

VEIGA, V.F. **Estudo de consumo de plantas medicinais na região centro norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação dos profissionais de saúde e modo de uso pela população**, Revista Brasileira de Farmacognosia, 18(2): 308-313, Abr./Jun. 2008

VIDAL, J.P.; **Síntesis de protoberberinas y ciclopentilisoquinolinas dopaminérgicas, y síntesis de Idenopiridinas melatoninérgicas**- Tese de doutorado, Universidade de Valência - Janeiro de 2015.

YUNES, A.R, PEDROSA, C.R., FILHO, C.V., **Fármacos e Fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil**. Quim. Nova, Vol 24, No. 1, 147-152, 2001.

ZANIN,W.M.S., LORDELLO,L.L.A – **Alcaloides aporfinóides do gênero *Otea* (LAUREACEAE)**. Quim. Nova, Vol 30, Nº 1,92-98, 2007.

ZANIN,W.M.S., MIGUEL,G.O.,MONTRUCCHIO P.D., COSTA,K.C., LAGOS B.J. – **Mudas de *Otea puberula* (LAURACEAE): identificação e monitoramento de alcaloides aporfinóides**. Quim. Nova, Vol 34, Nº 5,743-747, 2011.