

Juliana Cajado Souza Carvalho



*Fridericia* Mart. emend. L.G. Lohmann (Bignoniaceae):  
estudo fitoquímico e avaliação de  
bioatividades

Juliana Cajado Souza Carvalho

*Fridericia* Mart. emend. L.G. Lohmann  
(Bignoniaceae): Estudo fitoquímico e  
avaliação de bioatividades

*Fridericia* Mart. emend. L.G. Lohmann  
(Bignoniaceae): Phytochemical study and  
evaluation of bioactivities

	<p>Tese apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, para a obtenção de Título de Doutor em Ciências, na Área de Botânica.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Marcelo J. Pena Ferreira</p>
--	---

São Paulo

2023

# Ficha Catalográfica

---

Carvalho, Juliana Cajado Souza  
Fridericia Mart. emend. L.G. Lohmann  
(Bignoniaceae): Estudo fitoquímico e avaliação de  
bioatividades / Carvalho Juliana Cajado Souza ;  
orientador Ferreira Marcelo José Pena -- São Paulo,  
2023.  
300 p.

Tese (Doutorado) -- Instituto de Biociências da  
Universidade de São Paulo. Ciências Biológicas  
(Botânica).

1. Fitoquímica. 2. Bioatividades. 3. Fridericia.  
4. Bignoniaceae. 5. Bignoniaceae. I. Ferreira,  
Marcelo José Pena, orient. Título.

## Comissão Julgadora:

---

Prof(a). Dr(a).

---

Prof(a). Dr(a).

---

Prof(a). Dr(a).

---

Prof(a). Dr(a)



---

Prof. Dr. Marcelo José Pena Ferreira

Para Luna 

“Você já andou pelo mato  
Pisou em espinho, pegou carrapato  
Errou de caminho? Não?  
Então vá  
Porque minha cantiga lhe espera por lá  
E tem tanta coisa para a gente aprender  
Que falando assim parece brincadeira  
Mas quando sonhamos as flores do alto  
Sem querer pisamos nas flores rasteiras  
Igualzinho na vida”

Luís Perequê

# Agradecimentos

---

Desde o início do meu doutorado, contei com a confiança e o apoio de inúmeras pessoas e instituições, as quais também fazem parte deste trabalho. Elas me deram forças e me ajudaram a construí-lo, cada uma a sua maneira. Destaco aqui meus agradecimentos a todos que foram essenciais durante período:

À minha família, que está constantemente vibrando comigo com cada conquista e me dando forças para ir além. Sou eternamente grata por ter vocês na minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcelo José Pena Ferreira, por toda a dedicação e carinho aos longos desses anos que estive sob sua supervisão. Por não somente me orientar na tese, mas me incentivar a ir além, refletir, discutir, propor metodologias, me fazendo evoluir como pesquisadora e professora. Agradeço ainda por sempre ter um espacinho na sua agenda para um conselho, uma conversa, um café, e, não menos importante, por me proporcionar inúmeras risadas em sua salinha.

Aos fitoquímicos, que são muito mais que colegas, mas sim amigos que conquistei durante esse percurso. Entre conversas na copa, congressos, fofocas e idas ao bar, tornaram todos esses anos no laboratório a melhor experiência possível. Agradeço a cada um de vocês - “Imboinhos”- Cinthia, Nizo, Marcelo Tangerina, pelas melhores piadas e passeios, aos “Marceletes”, Luiza, Marcos, Matheus, Victor, Miguel, pelo companheirismo, conselhos, bares e auxílios no laboratório, “Titiritos”- Eli e Tamara, por serem uma fonte incondicional de apoio e bons drinks, meu companheiro de ceras, Lucas Roma, por me acompanhar aonde quer que seja, até mesmo pra fazer snorkel num dia de chuva no RJ, e meu eterno inimigo, Lucas Giroto, pelas competições que você sempre irá perder.

À Dra. Annelize Frazão, pela parceria e pelo envio das fotos que ilustram o presente trabalho.

Às técnicas do laboratório, Mourisa e Aline, por todos os ensinamentos, suporte no laboratório, injeções de amostras, cafés e risadas.

Aos professores da fitoquímica, Prof. Dr. Antonio Salatino e Profa. Dra. Maria Luiza Salatino, os quais são uma inesgotável fonte de conhecimento e de boas histórias, à Profa. Dra. Cláudia Furlan, pelos ensinamentos nas disciplinas e na organização do curso Botânica no Inverno e à Profa. Dra. Deborah Y. A. Cursino dos Santos, por

sempre torcer por mim, e por me emprestar os casacos mais quentinhos para enfrentar a neve dos EUA.

À Profa. Dra. Lúcia G. Lohmann, pela ajuda na delimitação e identificação das espécies e pela parceria na publicação dos artigos científicos resultantes da tese.

Às Dras. Inês Cordeiro e Elizangela Rocha e ao Dr. Caian Gerolamo pela coleta dos materiais vegetais e preparação das exsiccatas.

Ao Prof. Ian Castro Gamboa por facilitar a obtenção dos espectros de RMN (capítulo 2.3.) no IQ-UNESP-Araraquara (Processo FAPESP 2014/50926-0).

À Universidade de São Paulo, ao Instituto de Biociências e ao Departamento de Botânica (IB-USP), por todo o apoio necessário para a realização deste trabalho.

À University of Mississippi & National Center for Natural Products Research, instituições que me receberam muito bem no meu doutorado sanduiche e não pouparam esforços para o desenvolvimento do trabalho.

Ao Dr. Amar Gopal Chittoboyina, que me deu a oportunidade de estagiar em seu laboratório, me orientou e me deu todo o suporte para que o meu trabalho pudesse ser realizado no exterior.

Aos meus colegas de laboratório no exterior: Drs. Jungmoo Huh, Pankaj Pandley, Shamba Chatterjee, Dras. Sophie Fadime Aydoganv, Mantasha Idrisi, e MSc. Michael Neal. Um agradecimento especial também ao Dr. Zulfiqar Ali, por toda a ajuda no desenvolvimento do trabalho e ao Dr. Seonbeom Kim, pelo auxílio no uso do equipamento de Ressonância Magnética Nuclear.

Ao Prof. Dr. Gabriel Padilla, e Profas. Dras. Kelly Ishida e Leticia V.C. Lotufo, pelos testes de atividade biológica das amostras em seus laboratórios.

Agradeço ainda à agência de fomento Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa e pelo suporte financeiro deste projeto de doutorado (Processo: 140120/2018-1). Ao Programa Institucional de Internacionalização, parceria entre a Universidade de São Paulo e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Print-CAPES) pelo suporte financeiro no estágio no exterior (Processo: 88887.571515/2020-00 e 001).

# Índice

<b>Introdução geral</b>	15
<b>CHAPTER 1 – Investigating the chemical profile of Bignonieae tribe and <i>Fridericia</i> &amp; allies clade</b>	31
Chapter 1.1 The chemical diversity and biological activities of flavonoids of tribe Bignonieae (Bignoniaceae, Lamiales)	31
Chapter 1.2 <i>Fridericia</i> & allies genera (Bignoniaceae): Traditional uses, chemistry, and biological activities	69
<b>CHAPTER 2 –Untangling the phytochemistry of <i>fridericia</i></b>	147
Chapter 2.1 Unusual dimeric flavonoids from <i>Fridericia prancei</i> (Bignoniaceae) and their taxonomic significance	147
Chapter 2.2 Flavonoids and their 7- <i>O</i> -glucuronides from leaves of <i>Fridericia speciosa</i> Mart. (Bignoniaceae): Identification through HPLC-DAD-ESI-HRMS/MS and NMR combined with molecular networking	164
Chapter 2.3 Xanthonenes and flavonoids from <i>Fridericia triplinervia</i> (Mart. ex DC.) L.G.Lohmann (Bignoniaceae)	197
Chapter 2.4. Lactones containing bis-spiroketal of tetrahydrofuran from <i>Fridericia cinnamomea</i>	222
<b>CHAPTER 3 – Biological activities from extRacts and compounds of <i>Fridericia</i> species</b>	263
<b>Discussão Geral e Conclusões</b>	290
<b>Resumo</b>	293
<b>Abstract</b>	294
<b>Biografia</b>	295

## RESUMO

---

*Fridericia* (Bignoniaceae) é um gênero de lianas neotropicais com importância na medicina tradicional e que possui diversas substâncias bioativas reportadas em literatura. O presente estudo propõe avaliar a composição química, bioatividades e verificar a possibilidade de diferenciação das sessões filogenéticas já descritas para o gênero. O trabalho foi dividido em três capítulos. O primeiro, “Investigando o perfil químico da tribo Bignonieae, do clado *Fridericia* e dos gêneros aliados”, avaliou, a partir de revisão de literatura, os principais flavonoides descritos para a tribo Bignonieae e suas bioatividades e demonstrou que a distribuição desses compostos pode estar relacionada com a separação filogenética dos gêneros. Além disso, no mesmo capítulo verificou-se a distribuição dos componentes químicos reportados em literatura para *Fridericia* e gêneros aliados, sendo destacado o gênero *Fridericia* como uma fonte de novos componentes bioativos. No segundo capítulo, “Desvendando a química de *Fridericia*”, é relatado os estudos fitoquímicos realizados para quatro espécies do gênero: *F. cinnamomea*, *F. prancei*, *F. speciosa* e *F. triplinervia*. Nesse capítulo, são descritos 47 componentes, distribuídos nas seguintes classes de produtos naturais: um alcaloide (identificado em *F. prancei* e *F. cinnamomea*), 36 flavonoides (cinco dímeros, identificados em *F. prancei* e *F. cinnamomea*, seis flavanonas, identificadas em *F. speciosa* e *F. triplinervia*, 20 flavonas, identificadas em *F. speciosa* e *F. triplinervia*, e cinco flavonóis identificados em *F. triplinervia*), sete xantonas, identificadas em *F. triplinervia*, um nor-triterpeno e duas lactonas de *F. cinnamomea*. Desses, destaca-se a descrição de seis novos compostos em literatura: duas lactonas de *F. cinnamomea*, uma flavanona de *F. speciosa* e três xantonas de *F. triplinervia*. Por fim, o último capítulo “Bioatividades em espécies de *Fridericia*”, visou analisar as atividades antimicrobiana, citotóxica e antimalárica das quatro espécies estudadas quimicamente. Nesse capítulo, foi verificado que apesar da baixa atividade citotóxica, extratos e frações de *F. speciosa* e *F. prancei* demonstraram atividade antifúngica moderada, além do extrato de *F. cinnamomea* apresentar atividade antimalárica. Os resultados obtidos corroboram *Fridericia* como uma fonte de compostos bioativos, como terpenoides, flavonoides e xantonas. Ainda, tais componentes evidenciam uma correlação com a separação taxonômica em sessões descrita para as espécies de *Fridericia*.

## ABSTRACT

---

*Fridericia* is a genus comprising neotropical lianas in the Bignoniaceae. These lianas are used in folk medicine and numerous articles in the literature highlight the bioactive compounds present in these species. This work aimed to evaluate the chemical composition, bioactivity, and distribution of chemical components in the recent phylogeny of the genus. The work was divided into three chapters. In the first one titled “Investigating the chemical profile of Bignoieae tribe, and *Fridericia* and allies’ genera”, evaluated the distribution of flavonoids reported in literature within Bignoniaceae tribe and verified the bioactivities of these compounds. The chapter also highlighted the relationship between the distribution of the compounds with the phylogeny of the tribe.. Furthermore, the distribution of other specialized metabolites in *Fridericia* and allied genera was evaluated, and *Fridericia* was identified as a source of new compounds. The second chapter, titled “Untangling the phytochemistry of *Fridericia* species”, described 47 compounds distributed across the following natural product classes: one alkaloid from *F. prancei* and *F. cinnamomea*, 36 flavonoids (including five dimers from *F. prancei* and *F. cinnamomea*, six flavanones from *F. speciosa* and *F. triplinervia*, 20 flavones, from *F. speciosa* and *F. triplinervia*, and five flavonols from *F. triplinervia*), seven xanthones from *F. triplinervia*, one nor-triterpene and two lactones from *F. cinnamomea*. The last chapter, titled “Bioactivities from *Fridericia* species” aimed to analyze the antimicrobial, cytotoxic, and antimalarial activities of the four studied species. It was found that all extracts had low cytotoxic activity. However, fractions and extracts of *F. speciosa* and *F. prancei* showed moderate antifungal activity, and extracts of *F. cinnamomea* had potential antimalarial activity. Thus, the results obtained from this work showed that *Fridericia* is a good source of bioactive compounds, such as terpenoids, flavonoids, and xanthones. Additionally, the work showed that the chemical composition of the species can be correlated to the sections obtained from the taxonomic distribution of the species in the *Fridericia* genus.

## INTRODUÇÃO GERAL

---

### 1. Plantas medicinais

A humanidade tem sido profundamente influenciada pela biodiversidade e pelo emprego de espécies vegetais, especialmente aquelas com usos medicinais. A medicina tradicional é usada em todas as partes do mundo e possui importância econômica, especialmente nos países em desenvolvimento (SUNTAR, 2020; HOWES et al., 2020). Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, nesses países entre 65-80% da população depende exclusivamente das plantas medicinais para cuidados básicos de saúde, sendo esse o único recurso terapêutico acessível, visto que são limitados os serviços modernos de saúde (AGRA et al., 2008; OGUNTIBEJU, 2019).

Nos últimos 30 anos foram aprovadas 1.881 novas drogas pela Food and Drug Administration (FDA), os quais 23,5% provêm de fontes naturais e seus derivados (NEWMAN & CRAGG, 2020). Desse total, o número de novos agentes antitumorais e anti-infecciosos é bastante elevado, demonstrando o valioso arsenal terapêutico produzido por plantas.

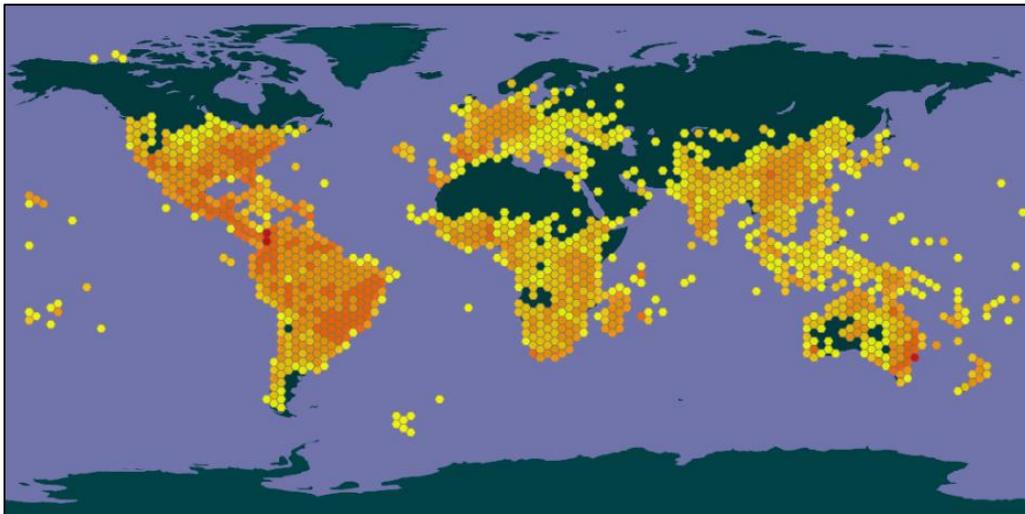
No Brasil, o emprego de espécies medicinais é amplamente difundido, tanto que em 2008 foi instituído o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos com o objetivo de inserir, com segurança, eficácia e qualidade, plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS). Esse programa elencou 71 espécies medicinais de interesse, entre as quais duas pertencentes ao grupo das bignoniáceas, *Fridericia chica* (Bonpl.) L.G. Lohmann e *Handroanthus impetiginosus* (Mart. ex DC.) Mattos. Ambas as espécies possuem utilização na medicina tradicional do país, sendo *F. chica* utilizada por tribos amazônicas para o tratamento de inflamação, cólicas intestinais, hepatite e infecções de pele (GEMELLI et al., 2015) e *H. impetiginosus* como analgésico e anti-inflamatório (SILVA et al., 2012).

### 2. Bignoniaceae

Bignoniaceae possui cerca de 840 espécies e 82 gêneros (LOHMANN; TAYLOR, 2014). Os seus representantes são frequentemente utilizados em paisagismo e constituem uma importante fonte de madeira. Além disso, as espécies desta família são utilizadas em rituais indígenas, principalmente em pinturas de rosto e corpo, e na medicina popular para o tratamento de diversos tipos de enfermidades (GENTRY, 1992).

A distribuição da família é Pantropical com aproximadamente 72% das espécies localizadas na região Neotropical (GENTRY, 1980) (**Figura 1**). No Brasil, a família possui centro de diversidade e abriga 33 gêneros e 412 espécies (LOHMANN; TAYLOR, 2014). Espécies de Bignoniaceae ocorrem em uma ampla gama de habitat, incluindo ambientes secos e florestas úmidas (OLMSTEAD et al., 2009).

**Figura 1:** Distribuição mundial de Bignoniaceae. A cor representa o número de ocorrências, sendo quanto mais escuro (mais próximo do vermelho), maior o número de ocorrências.



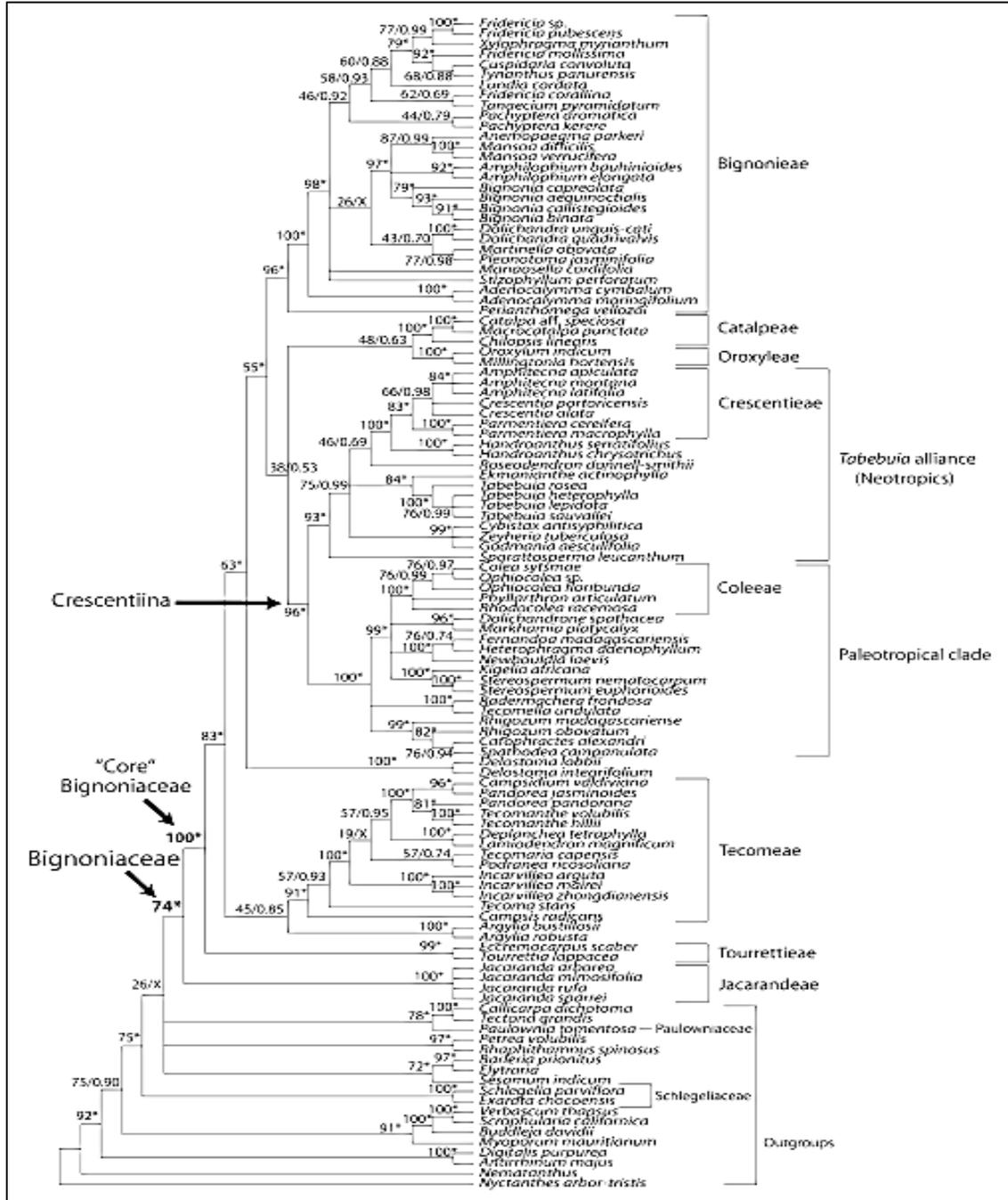
Retirado de: <https://www.gbif.org/species/6655>. Acesso em 14.mar. 2023

Na filogenia recente das Angiospermas (APG-IV), Bignoniaceae se encontra na ordem Lamiales, em Lamiídeas, sendo seu monofiletismo comprovado por dados moleculares (OLMSTEAD et al., 2009). A tradicional subdivisão de Bignoniaceae em tribos foi recentemente reavaliada com base em estudos filogenéticos e oito clados foram reconhecidos: Aliança *Tabebuia*, Bignonieae, Catalpeae, Clado Paleotropical, Jacarandae, Oroxyleae, Tecomeae e Tourrettieae (OLMSTEAD et al., 2009) (**Figura 2**).

A maior parte das espécies são lianas, mas a família inclui, também, espécies arbóreas, arbustivas e raramente herbáceas. Morfologicamente, as espécies são marcadas pela presença de folhas compostas e opostas, flores com corola tubular (**Figura 3-A**) gamopétalas e gamossépalas (**Figura 3-A**), com androceu epipétalo (**Figura 3-B**), fruto em cápsula (**Figura 3-C**) e sementes aladas (**Figura 3-D**) (GENTRY, 1980).

Quimicamente, a família caracteriza-se pela produção de terpenoides, especialmente iridoides, quinonas, com expressiva produção de naftoquinonas, flavonoides, derivados fenilpropanoídicos e, em menor proporção, alcaloides (CIPRIANI et al., 2012).

**Figura 2:** Filogenia de Bignoniaceae e a subdivisão da família em 8 clados.



Retirada de OLMSTEAD et al., 2009.

**Figura 3:** Algumas características de Bignoniaceae, sendo A. Flores com corola tubular, gamopétalas e gamossépalas de *Fridericia speciosa* Mart. (Foto de Lúcia G. Lohmann); B. Androceu epipétalo de *Bignonia nocturna* (Barb.Rodr.) L.G.Lohmann (Foto de Annelise Frazão); C. Frutos em cápsulas de *Tanaecium dichotomum* (Jacq.) Kaehler & L.G.Lohmann (Foto de A. Frazão); D. Sementes aladas de *T. dichotomum* (Foto de A. Frazão).

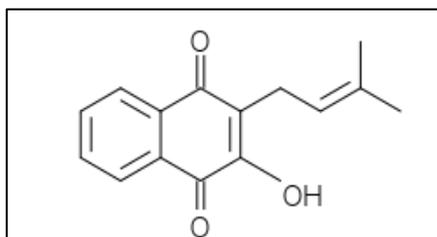


Algumas espécies de Bignoniaceae são utilizadas na medicina popular. Por exemplo, o macerado em etanol das folhas de *Jacaranda caroba* (Vell.) DC. é aplicado externamente como cicatrizante e contra úlceras, enquanto a infusão das folhas é usada internamente contra sífilis e como depurativo sanguíneo. A importância da *J. caroba* levou sua inclusão na primeira edição da Farmacopeia Brasileira sendo um dos fitoterápicos com registro na ANVISA (MARTINS; CASTRO; CAVALHEIRO, 2008)

Entretanto, indiscutivelmente, a espécie mais investigada do ponto de vista fitoquímico e de bioatividades é o *Handroanthus impetiginosus* (Mart. ex DC.) Mattos (ipê-roxo). Devido a sua larga utilização por tribos indígenas como analgésico e anti-inflamatório, o ipê roxo foi estudado para determinação do potencial bioativo desse extrato. Em 1882, E. Paterno isolou das cascas dos

troncos desta espécie, o composto responsável por essas atividades, o lapachol (**Figura 4**). Diversos estudos comprovam as bioatividades dessa substância, sendo já testados e comprovados seus efeitos antimetástático (MAEDA et al., 2008), anti-inflamatório (ALMEIDA et al., 1990), anticoagulante (PREUSCH; SUTTIE, 1984), antifúngico e antibiótico (SADANANDA et al., 2011), leishmanicida (ARAÚJO et al., 2019), moluscicida e antiparasitário (HUSSAIN et al., 2007).

**Figura 4:** Estrutura química do Lapachol



Em 1968, Roo e colaboradores realizaram testes *in vivo* e comprovaram a eficiência da utilização do lapachol contra o carcinoma Walker 256, sendo recomendado para utilização em Pesquisa Clínica pelo Cancer Chemotherapy National Service Center (CCNSC). No entanto, em 1974, após a realização da fase I de testes, o Nacional Cancer Institute (NCI) descontinuou o estudo do composto para novas fases clínicas, visto seus elevados efeitos nefrotóxicos. Desde então, diversas pesquisas têm buscado modificar a molécula do lapachol, de modo a mimetizar sua ação antitumoral, reduzindo seus efeitos tóxicos (SILVA et al., 2012).

Entre as tribos de Bignoniaceae, o Clado Paleotropical é o que possui maior número de estudos químicos, seguido pelas tribos Bignonieae e Tecomeae (CIPRIANI et al., 2012).

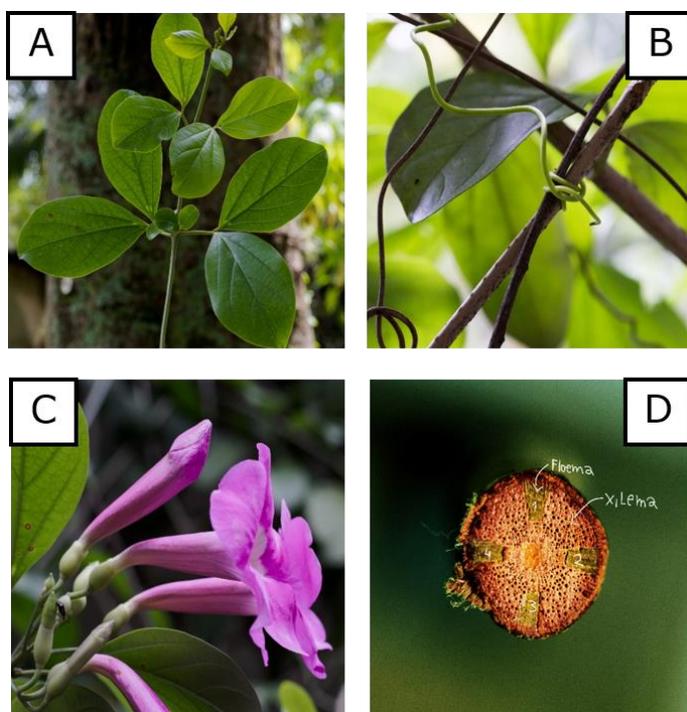
### 3. Bignonieae

Cerca de metade das espécies descritas em Bignoniaceae compõem a tribo Bignonieae, a qual constitui o principal grupo de lianas nas florestas do Novo Mundo. A tribo compreende 393 espécies e 21 gêneros monofiléticos caracterizados por sinapomorfias morfológicas e bem sustentados por dados provenientes de uma filogenia molecular (LOHMANN; TAYLOR, 2014).

A tribo é caracterizada por possuir folhas opostas e compostas, geralmente trifolioladas sendo, em espécies lianescentes, a terceira folha, em geral, modificada para gavinha (**Figura 5-A, 5-B**). As inflorescências são vistosas, podendo ser cismos, ráceros, corimbos, tirsos, tirsos compostos ou fascículos. As corolas são infundibuliformes, 5-lobuladas e o cálice tem formato

cupular (**Figura 5-C**). A tribo é reconhecida por sua exclusiva variação cambial, que possui quatro cunhas de floema, que são distribuídas em forma de cruz (**Figura 5-D**). As sementes são geralmente aladas e anemocóricas, e os frutos são do tipo capsula, com deiscência septicida (LOHMANN; TAYLOR, 2014).

**Figura 5:** Algumas características da tribo Bignonieae, sendo: A. Folhas opostas e compostas; B. Substituição de um folíolo para gavinha; C. corolas infundibuliformes 5-lobuladas e de cálice cupular; D. Variação cambial, constituída por quatro cunhas de floema em forma de cruz (A, B, e C: *Bignonia magnifica* (Mart. ex DC.) Mattos; D: *Fridericia prancei*. (A.H.Gentry) L.G.Lohmann; Fotos de Nizo Kawafune, 2019).

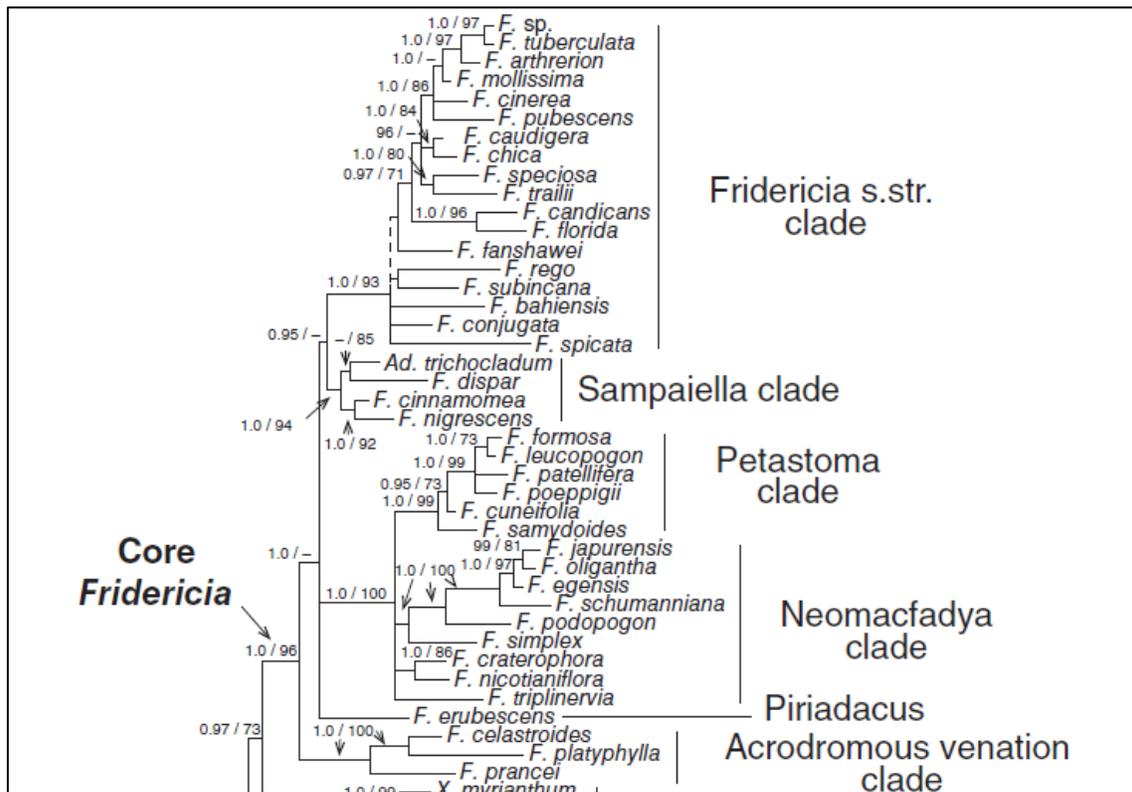


Embora a tribo Bignonieae seja relativamente grande, somente um limitado número de espécies tem sido estudado quimicamente. Entre essas se destacam duas espécies de *Martinella* Baill., cujo emprego para inflamações, infecções e irritações oculares foi descrito por diferentes tribos indígenas da Amazônia peruana e brasileira (GENTRY; COOK, 1984). Posteriormente, um estudo fitoquímico realizado com *M. iquitosensis* A. Samp. descreveu a ocorrência de dois alcalóides pirroloquinolínicos, martinelina e ácido martinélico (**Figura 6**), comprovando seus efeitos antagonistas ao receptor de bradicinina B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub> e, conseqüentemente, seu emprego como analgésico e anti-inflamatório (WITHERUP et al., 1995).



*Fridericia elegans* (Vell.) L.G.Lohmann (PAULETTI; BOLZANI, 2003; ROCHA et al., 2015; WAHID et al., 2016). Rocha e colaboradores (2015) comprovaram o efeito anti-inflamatório de 3 $\beta$ -estearioxi-olean-12-eno, extraído das raízes de *F. platyphylla*, juntamente com flavonoides diméricos que apresentaram potencial antiparasitário frente a *Leishmania amazonensis* (ROCHA et al., 2019) e *Trypanosoma cruzi* (ROCHA et al., 2014). Esses componentes foram capazes de inibir o desenvolvimento intracelular em células hospedeiras, demonstrando atividade próxima ao benzimidazol, fármaco comercial para a segunda patologia (ROCHA et al., 2014, 2017). Estudos também comprovaram a eficácia desses flavonoides como gastroprotetor, sendo relatada a atividade anti-úlceras semelhante ao fármaco comercial, lansoprazol (ROCHA et al., 2017). Além disso, há relatos de outros flavonoides em todas as espécies já estudadas. Entre as classes de flavonoides, as flavonas apresentam o maior número de ocorrências, embora também sejam descritos flavonóis, flavanonas e antocianinas.

**Figura 7:** Filogenia do core *Fridericia* (Bignoniaceae, Bignoniaceae). A seção Tanaecioide não está representada por não possuir localização definida. Retirado de KAEHLER et al., 2019.



Indubitavelmente, a espécie mais estudada do grupo é *F. chica* (Bonpl.) L.G.Lohmann. No Brasil, esta espécie é popularmente conhecida como crajiru, pariri ou cipó-cruz, e na região da Amazônia brasileira é empregada como erva medicinal para tratar anemia, hemorragia, inflamação, cólicas intestinais, hepatite e infecções de pele (GEMELLI et al., 2015). Estudos fitoquímicos têm demonstrado as propriedades curativas de extratos obtidos a partir das folhas de *F. chica*, que contêm componentes fenólicos como antocianidinas, responsáveis pela cor avermelhada dos extratos (ZORN et al., 2001; DEVIA et al., 2002). Há ainda estudos relatando a identificação de C-glicosil xantonas com atividade antioxidante em *Fridericia patellifera* (Schltdl.) L.G.Lohmann (MARTIN et al., 2008) e *F. samydoides* (PAULETTI et al., 2003) e com potencial antiviral em *Fridericia formosa* (Bureau) L.G.Lohmann (BRANDÃO et al., 2017).

Desta forma, este estudo foi guiado pelas seguintes perguntas: (i) Qual é a quimiodiversidade desse grupo de lianas neotropicais? (ii) Qual o potencial bioativo oriundo dessa diversidade química? (iii) Os caracteres químicos permitem diferenciar e corroborar a segregação filogenética já estabelecida para este gênero?

## 5. Objetivos e organização da tese

Este trabalho tem três objetivos principais, sendo eles: (i) identificar a diversidade química produzida por quatro espécies de *Fridericia*; (ii) caracterizar algumas bioatividades dos extratos e substâncias isoladas a partir dessas plantas; (iii) empregar os metabólitos como caracteres para corroborar a classificação infragenérica de *Fridericia*.

A partir dos resultados obtidos, três capítulos foram elaborados e estão organizados da seguinte forma:

O Capítulo 1 intitulado “Investigando o perfil químico da tribo Bignonieae, do clado *Fridericia* e dos gêneros aliados” pretende apresentar um panorama da composição química e bioatividades já descritas em literatura para o gênero *Fridericia* e comparar estes resultados com a tribo e o clado no qual este gênero está inserido. Assim, este capítulo foi subdividido em duas seções:

- i. The chemical diversity and biological activities of flavonoids of tribe Bignonieae (Bignoniaceae, Lamiales), o qual consiste em uma revisão sistemática dos flavonoides

reportados na tribo Bignonieae e as bioatividades investigadas para essas substâncias, que compõem a classe mais expressiva de metabólitos no grupo.

- ii. *Fridericia* & allies genera (Bignoniaceae): Traditional uses, chemistry, and biological activities, o qual apresenta uma revisão sistemática das substâncias identificadas e das atividades biológicas de extratos e componentes no clado constituído por “*Fridericia* & gêneros aliados”: *Cuspidaria*, *Tanaecium* e *Xylophragma*.

O Capítulo 2 intitulado “Desevendando a fitoquímica de *Fridericia*” tem como objetivo descrever a composição química de quatro espécies do gênero- *Fridericia cinnamomea* (DC.) L.G.Lohmann, *Fridericia prancei* (A.H.Gentry) L.G.Lohmann, *F. speciosa* Mart. e *Fridericia triplinervia* (Mart. ex DC.) L.G.Lohmann. Para tal, esse capítulo foi dividido em 4 seções intituladas:

- i. “Unusual dimeric flavonoids from *Fridericia prancei* (Bignoniaceae) and their taxonomic significance”, o qual descreve os metabólitos secundários encontrados em *Fridericia prancei* e discute a utilização destes metabólitos como caracteres taxonômicos para o clado de venação acródroma.
- ii. “Flavones, flavanones, and their 7-*O*-glucuronides from leaves of *Fridericia speciosa* (Bignoniaceae): identification through HPLC-DAD-ESI-HRMS/MS and NMR combined with molecular networking”. O estudo focou na utilização da rede molecular para seleção de substâncias-alvo para identificação, resultando na descrição de uma flavanona inédita em literatura, nomeada de speciosideo.
- iii. “Xanthonas from *Fridericia triplinervia*”, neste capítulo são descritos os metabólitos produzidos pela espécie, com destaque para a descrição de três novas xantonas.
- iv. “Lactones containing bis-spiroketals of tetrahydrofuran from *Fridericia cinnamomea*”. Os resultados deste capítulo foram obtidos em estágio no exterior no National Center for Natural Products Research (NCNPR), University of Mississippi. O trabalho descreve a identificação de duas novas lactonas, bem como a descrição de outros 10 compostos na espécie.

O capítulo 3 intitulado como “Bioatividades em espécies de *Fridericia*” descreve os resultados obtidos a partir das atividades biológicas avaliadas (atividade citotóxica, antimicrobiana e antimalárica) para as quatro espécies estudadas no capítulo 2.

## Referências

- AGRA, M. D. F.; SILVA, K. N.; BASILIO, I. J. L.D.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. B. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n. 3, p. 472–508, 2008.
- ALMEIDA, E. R.; SILVA-FILHO, A.A.; SANTOS, E.R.; LOPES, C.A. Antiinflammatory action of lapachol. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 29, n. 2, p. 239–241, 1990.
- ARAÚJO, I. A. C., PAULA, R. C.; ALVES, C. L.; FARIA, K. F.; OLIVEIRA, M. M.; MENDES, G.G.; DIAS, E.M.F.A.; RIBEIRO, R.R.; OLIVEIRA, A.B> SILVA, S.M. Efficacy of lapachol on treatment of cutaneous and visceral leishmaniasis. **Experimental Parasitology**, v. 199, p. 67–73, 2019.
- BRANDÃO, G.C., KROON, E.G., SOUZA FILHO, J.D., OLIVEIRA, A.B., Antiviral Activity of *Fridericia formosa* (Bureau) L. G. Lohmann (Bignoniaceae) Extracts and Constituents. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2017, 2017.
- CIPRIANI, F. A.; FIGUEIREDO, M. R.; SOARES, G. L. G.; KAPLAN, M. A. C. Implicações químicas na sistemática e filogenia de Bignoniaceae. **Química Nova**, v. 35, n. 11, p. 2125–2131, 2012.
- DEVIA, B., LLABRES, G., WOUTERS, J., DUPONT, L., ESCRIBANO-BAILON, M.T., DE PASCUAL- TERESA, S., ANGENOT, L., TITS, M. New 3-deoxyanthocyanidins from leaves of *Arrabidaea chica*. **Phytochemical Analysis**, v. 13, n. 2, p. 114–120, 2002.
- DU, S.; LIU, H.; LEI, T.; XIE, X.; WANG, H.; HE, X.; TONG, R.; WANG, Y. Mangiferin: An effective therapeutic agent against several disorders. **Molecular Medicine Reports**, v. 18, n. 6, p. 4775–4786, 2018.
- GEMELLI, T.F., PRADO, L.S., SANTOS, F.S., SOUZA, A.P., GUECHEVA, T.N., HENRIQUES, J.A.P., FERRAZ, A.B.F., CORRÊA, D.S., DIHL, R.R., PICADA, J.N. Evaluation of Safety of *Arrabidaea chica* Verlot (Bignoniaceae), a Plant with Healing Properties. **Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues**, v. 78, n. 18, p. 1170–1180, 2015.
- GENTRY, A. H. **Bignoniaceae: Part I ( Crescentieae and Tourrentieae**. Flora Neotropica Monog, 1980. v. 25
- GENTRY, A.H. A synopsis of Bignoniaceae ethnobotany and economic botany. **Annals of the Missouri Botanical Garden**, n. 79, p. 53–64, 1992.
- GENTRY, A. H.; COOK, K. *Martinella* (Bignoniaceae): A widely used eye medicine of South America. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 11, n. 3, p. 337–343, 1984.

HOWES, M. J. R., QUAVE, C. L., COLLEMARE, J., TATSIS, E. C., TWILLEY, D., LULEKAL, E., NIC LUGHADHA, E. Molecules from nature: Reconciling biodiversity conservation and global healthcare imperatives for sustainable use of medicinal plants and fungi. **Plants, People, Planet**, v. 2, n. 5, p. 463-481, 2020.

HUSSAIN, H., KROHN, K., AHMAD, V. U., MIANA, G. A., & GREEN, I. Lapachol: An overview. **Arkivoc**, v. 2007, n. 2, p. 145–171, 2007.

KAEHLER, M.; MICHELANGELI, F. A.; LOHMANN, L. G. Fine tuning the circumscription of *Fridericia* (Bignoniaceae, Bignoniaceae). **Taxon**, v. 68, n. 4, p. 751–770, 2019.

KUNST, L.; SAMUELS, A. L. Biosynthesis and secretion of plant cuticular wax. **Progress in Lipid Research**, v. 42, n. 1, p. 51–80, 2003.

LOHMANN, L. G.; TAYLOR, C. M. A New Generic Classification of Tribe Bignoniaceae (Bignoniaceae). **Annals of the Missouri Botanical Garden**, v. 99, n. 3, p. 348–489, 2014.

MABRY, T. J.; MARKHAM, K. R.; THOMAS, M. B. **The Systematic Identification of Flavonoids**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1970.

MAEDA, M.; MURAKAMI, M.; TAKEGAMI, T.; OTA, T. Promotion or suppression of experimental metastasis of B16 melanoma cells after oral administration of lapachol. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 229, n. 2, p. 232–238, 2008.

MARTIN, F.; HAY, A.E.; CRESSEND, D.; REIST, M.; VIVAS, L; GUPTA, M.P.; CARRUPT, P.A.; HOSTETTMANN, K. Antioxidant C-glucosylxanthones from the leaves of *Arrabidaea patellifera*. **Journal of Natural Products**, v. 71, n. 11, p. 1887–1890, 2008.

MARTINS, M. B. G.; CASTRO, A. A.; CAVALHEIRO, A. J. Caracterização anatômica e química de folhas de *Jacaranda puberula* (Bignoniaceae) presente na Mata Atlântica. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n. 4, p. 600–607, 2008.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020.

OLIVEIRA, A. F. M.; MEIRELLES, S. T.; SALATINO, A. Epicuticular waxes from caatinga and cerrado species and their efficiency against water loss. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 75, n. 4, p. 431–439, 2003.

OLMSTEAD, R. G.; ZJHRA, M.L.; LOHMANN, L.G.; GROSE, S. O.; ECKERT, A. J. A molecular phylogeny and classification of Bignoniaceae. **American Journal of Botany**, v. 96, n. 9, p. 1731–1743, 2009.

OGUNTIBEJU, O. O. Medicinal plants and their effects on diabetic wound healing. **Veterinary**

**world**, v. 12, n. 5, p. 653, 2019.

PAULETTI, P.M.; CASTRO-GAMBOA, I.; SILVA, D.H.S.; YOUNG, M.C.M.; TOMAZELA, D.M.; NOGUEIRA EBERLIN, M.; BOLZANI, V. New Antioxidant C-Glucosylxanthenes from the Stems of *Arrabidaea samydoides*. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 10, p. 1384–1387, 2003.

PAULETTI, P.; BOLZANI, V. D. S. Constituintes químicos de *Arrabidaea samydoides* (Bignoniaceae). **Quimica Nova**, v. 26, n. 5, p. 641–643, 2003.

PREUSCH, P. C.; SUTTIE, J. W. Lapachol inhibition of vitamin K epoxide reductase and vitamin K quinone reductase. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 234, n. 2, p. 405–412, 1984.

ROCHA, V. P.; ROCHA, C.Q.; QUEIROZ, E.F., MARCOURT, L.; VILEGAS, W.; GRIMALDI, G. B.; P. Antileishmanial activity of dimeric flavonoids isolated from *Arrabidaea brachypoda*. **Molecules**, v. 24, n. 1, 2019.

ROCHA, C.Q.; FARIA, F.M.; MARCOURT, L.; EBRAHIMI, S.N.; KITANO, B.T.; GHILARDI, A.F.; FERREIRA, A.L.; DE ALMEIDA, A.C.A.; DUNDER, R.J.; SOUZA-BRITO, A.R.M.; HAMBURGER, M., VILEGAS, W.; QUEIROZ, E.F., WOLFENDER, J.L. Gastroprotective effects of hydroethanolic root extract of *Arrabidaea brachypoda*: Evidences of cytoprotection and isolation of unusual glycosylated polyphenols. **Phytochemistry**, v. 135, p. 93–105, 2017.

ROCHA, C.Q., VILELA, F.C., SANTA-CECÍLIA, F.V., CAVALCANTE, G.P., VILEGAS, W., GIUSTI-PAIVA, A., SANTOS, M.H. Oleanane-type triterpenoid: An anti-inflammatory compound of the roots *Arrabidaea brachypoda*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 25, n. 3, p. 228–232, 2015.

ROCHA, C.Q.; QUEIROZ, E.F.; MEIRA, C.S.; MOREIRA, D.R.M.; SOARES, M.B.P.; MARCOURT, L.; VILEGAS, W.; WOLFENDER, J.L. Dimeric flavonoids from *Arrabidaea brachypoda* and assessment of their anti-*Trypanosoma cruzi* activity. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 6, p. 1345–1350, 2014.

SADANANDA, T. S.; NIRUPAMA, R.; CHAITHRA, K.; GOVINDAPPA, M.; CHANDRAPPA, C. P.; RAGHAVENDRA, B.V. Antimicrobial and antioxidant activities of endophytes from *Tabebuia argentea* and identification of anticancer agent (lapachol). **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 5, n. 16, p. 3643–3652, 2011.

SHEN, J.; TIAN, Z.; YANG, J. S. The constituents from the stems of *Garcinia cowa* Roxb. and their cytotoxic activities. **Pharmazie**, v. 62, n. 7, p. 549–551, 2007.

SILVA, A. M. P.; PAIVA, S.R.; FIGUEIREDO, M.R.; KAPLAN, M.A.C. Biological activity of naphthoquinones from Bignoniaceae species. **Revista Fitos**, v. 7, p. 207–215, 2012.

SÜNTAR, I. Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal

plants. **Phytochemistry Reviews**, v. 19, n. 5, p. 1199-1209, 2020.

TSIMOGIANNIS, D.; SAMIOTAKI, M.; PANAYOTOU, G.; OREOPOLULOU, V. Characterization of flavonoid subgroups and hydroxy substitution by HPLC-MS/MS. **Molecules**, v. 12, n. 3, p. 593–606, 2007.

WAHID, S.; VERSIANI, M. A.; JAHANGIR, S.; JAWAID, K.; SHAFIQUE, M.; KHAN, H.; FAIZI, S. Phytochemical and Biological Activities of *Pseudocalymma elegans*: A False Garlic. **Chemistry and Biodiversity**, v. 14, n. 10, 2017.

WITHERUP, K. M.; RANSOM, R. W.; GRAHAM, A. C.; BERNARD, A. M.; SALVATORE, M. J.; LUMMA, W. C.; ANDERSON, P.S.; PITZENBERGER, S. M.; VARGA, S.L. Martinelline and Martinellic Acid, Novel G-Protein Linked Receptor Antagonists from the Tropical Plant *Martinella iquitosensis* (Bignoniaceae). **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 25, p. 6682–6685, 1995.

ZORN, B., GARCÍA-PIERES, A.J., CASTRO, V., MURILLO, R., MORA, G., MERFORT, I. 3-Desoxyanthocyanidins from *Arrabidaea chica*. **Phytochemistry**, v. 56, n. 8, p. 831–835, 2001.

## DISCUSSÃO GERAL E CONCLUSÕES

---

*Fridericia* é um gênero de lianas neotropicais, com importância na medicina tradicional. Em literatura, diversos artigos correlacionam a presença de substâncias bioativas em espécies deste gênero com as mais diversas atividades biológicas.

O primeiro capítulo da tese buscou investigar, por meio de revisões de literatura, o perfil químico da tribo e do clado no qual o gênero encontra-se situado. Bignonieae destaca-se pela diversidade de classes de flavonoides produzidas, especialmente flavonoides diméricos de esqueletos incomuns. Tais ocorrências apontam possíveis correlações com os dados filogenéticos existentes, porém, os estudos químicos disponíveis nesta tribo ainda são escassos. Ainda, as atividades biológicas já reportadas para esses compostos apontam espécies deste gênero como importantes produtores de compostos bioativos.

Dentro de Bignonieae, o clado *Fridericia* & gêneros aliados é marcado não somente pela produção de flavonoides, mas também de terpenoides, esteroides, xantonas, feniletanoides e fenilpropanoides. A revisão de literatura evidencia este clado como uma fonte para a descoberta de novos compostos, visto que foram identificados 31 novos compostos em 66 estudos. Ainda, são relatadas diversas atividades como anti-inflamatória, cicatrizante e antitumoral. Dentre estes estudos, o gênero *Fridericia* se sobressai com o maior número de atividades reportadas. Entretanto, somente 22% das espécies possuem estudos químicos e/ou de atividades biológicas. Ainda, a revisão sugere que a distribuição de compostos químicos em *Fridericia* pode estar relacionada com os caracteres evolutivos e, conseqüentemente, corrobora com a segregação das seções descritas para o gênero.

Para ampliar o conhecimento químico em *Fridericia*, bem como verificar a correlação da composição química do gênero com os dados filogenéticos, quatro espécies do grupo foram estudadas- *F. cinnamomea*, *F. speciosa*, *F. triplinervia* e *F. prancei*, sendo seus estudos reportados no segundo capítulo da tese.

O estudo fitoquímico de *Fridericia prancei* descreve a presença de seis substâncias majoritárias. Dessas, cinco flavonoides diméricos - brachidina A, C, D, E e J e o alcaloide, trigonelina, os quais foram descritos pela primeira vez na espécie. A presença desses flavonoides raros em *F. prancei* apresenta implicações taxonômicas no gênero, por indicar esses componentes como prováveis marcadores químicos do clado de venação acródroma.

O estudo da composição química de *F. speciosa* permitiu a identificação de 23 substâncias, sendo 16 flavonas e seis flavanonas. Dessas, destaca-se a descrição de uma substância inédita em literatura- a demetoxiblumeatina-7-*O*-glucoronídeo, nomeada de speciosídeo. Ainda, o trabalho evidencia a presença desses flavonoides na seção *Fridericia st. sensus*.

Por sua vez, o estudo químico de folhas e galhos de *F. triplinervia* proporcionou a identificação de 15 substâncias, entre elas flavonoides e C-glicosilxantonas. Neste trabalho, destaca-se a descrição de três novos produtos naturais, as xantonas 8-hidroxi-mangiferina, mangiferina-6'-*O*-glucosídeo e 3,6,7-trimetoxixantona-1-*O*-glucosídeo, nomeada de triplinervina. A presença de C-glicosilxantonas sugere a presença de um carácter químico compartilhado entre o clado Petastoma e Neomacfadya.

A partir do estudo químico de *Fridericia cinnamomea* foram identificados 11 compostos, o alcaloide trigonelina, cinco flavonoides diméricos (brachydina A, C, D, E e J), um nortriterpeno-3 $\beta$ ,6 $\beta$ ,21 $\beta$ -trihidroxi-olean-12-eno, dois ácidos fenólicos (ácido protocatecuico e ácido vanílico), uma C-glicosilxantona (mangiferina) e dois compostos inéditos em literatura, os cinnamomeolídeos A e B, duas  $\gamma$ -lactonas que contém dois espirocetais em suas estruturas.

Para ampliar o conhecimento a respeito das atividades biológicas do gênero, o terceiro capítulo descreve as atividades antimicrobiana, antimalárica e citotóxica de extratos, fases e compostos isolados de *F. cinnamomea*, *F. prancei*, *F. speciosa* e *F. triplinervia*. Apesar dos testes indicarem uma baixa atividade citotóxica e antimicrobiana para todas as amostras, o extrato hexânico de *F. cinnamomea* apresentou um potencial para atividade antimalárica.

Dessa forma, o estudo da quimiodiversidade deste grupo de lianas neotropicais permite concluir que tais espécies são marcadas pela presença de flavonoides, terpenos, xantonas e alcaloides. Apesar disso, não foi encontrada alta bioatividade nos ensaios propostos para os compostos presentes nessas espécies. No entanto, outras bioatividades ainda podem ser testadas para um melhor entendimento do potencial bioativo dessas espécies.

Por fim, a composição química de espécies de *Fridericia* parece corroborar com a separação filogenética. Os resultados aqui obtidos indicam que há diferenciação na composição química entre as sete sessões do gênero. Com o conhecimento químico que temos até o momento de tais espécies, é possível verificar majoritariamente a presença de flavonoides em *Fridericia st. sensu*, a presença de C-glicosilxantonas nos clados Petastoma e Neomacfadya, e a presença de flavonoides diméricos no clado de venação acródroma.