

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Mariana Guerra de Aguiar

**ESTUDO FITOQUÍMICO E BIOLÓGICO DE *Maytenus*
quadrangulata (CELASTRACEAE)**

Belo Horizonte

2023

MARIANA GUERRA DE AGUILAR

**ESTUDO FITOQUÍMICO E BIOLÓGICO DE *Maytenus quadrangulata*
(CELASTRACEAE)**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências – Química.

Orientadora: Lucienir Pains Duarte

Coorientadora: Grasiely Faria de Sousa

Belo Horizonte

2023

Ficha Catalográfica

A283e Aguilar, Mariana Guerra de.
2023 Estudo fitoquímico e biológico de Maytenus quadrangulata (Celastraceae)
T [manuscrito] / Mariana Guerra de Aguilar. 2023.
291 f. : il., gráfs., tabs.

Orientadora: Lucienir Pains Duarte.
Coorientadora: Grasiely Faria de Sousa.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química.

Bibliografia: f. 165-177.
Apêndices: f. 178-291.

1. Química orgânica – Teses. 2. Celastraceae – Teses. 3. Maytenus – Teses. 4. Terpênios – Teses. 5. Esteroides – Teses. 6. Flavonoides – Teses. 7. Quinona – Teses. 8. Aldeídos – Teses. 9. Alcalóides – Teses. 10. Atividade antifúngica – Teses. 11. Agentes antineoplásicos – Teses. 12. Cromatografia líquida de alta eficiência – Teses. 13. Testes biológicos – Teses. 14. Matéria médica vegetal – Teses. I. Duarte, Lucienir Pains, Orientadora. II. Sousa, Grasiely Faria de, Coorientadora. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Estudo Fitoquímico e Biológico de *Maytenus quadrangulata* (Celastraceae)"

Mariana Guerra de Aguilar

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelas Professoras:

Profa. Lucienir Pains Duarte - Orientadora
UFMG

Profa. Grasiely Faria de Sousa - Coorientadora
UFMG

Profa. Luciana Alves Rodrigues dos Santos Lima
UFSJ

Profa. Roqueline Rodrigues Silva
UFVJM

Profa. Rossimiriam Pereira de Freitas
UFMG

Profa. Rosemeire Brondi Alves
UFMG

Belo Horizonte, 28 de agosto de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Lucienir Pains Duarte, Professora do Magistério Superior**, em 28/08/2023, às 20:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosemeire Brondi Alves, Professora do Magistério Superior**, em 28/08/2023, às 21:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Alves Rodrigues dos Santos Lima, Usuária Externa**, em 29/08/2023, às 10:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Grasiely Faria de Sousa, Professora do Magistério Superior**, em 29/08/2023, às 10:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Roqueline Rodrigues Silva, Usuária Externa**, em 29/08/2023, às 10:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rossimiriam Pereira de Freitas, Professora do Magistério Superior**, em 29/08/2023, às 20:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2566853** e o código CRC **BC8C08F5**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente pelo privilégio de conhecer e conviver com diversas pessoas ao longo dessa longa jornada. De maneiras distintas, cada uma delas me proporcionou apoio e suporte para a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar, gostaria de expressar minha imensa gratidão à minha orientadora, Professora Lucienir Duarte (Lu), por sua presença constante em minha vida ao longo desses anos e por ter me orientado nesta jornada. Muito obrigada pelos ensinamentos não apenas como professora e pesquisadora, mas também como pessoa. Agradeço por estar sempre disponível e disposta a me auxiliar nos momentos em que me senti perdida e cheia de dúvidas. Obrigada por acreditar em meu potencial, compreender minhas dificuldades, ter paciência e me incentivar incessantemente. Mesmo nos momentos mais difíceis, você soube lidar com tudo de forma serena, tornando tudo mais leve. Você é um exemplo para mim!

À minha coorientadora, Professora Grasiely Sousa (Grasi), agradeço pela convivência ao longo dos anos, desde a iniciação científica até agora. Obrigada por compartilhar seus conhecimentos e me ensinar tanto. Foi por meio dela que me apaixonei pela pesquisa científica e pela fitoquímica. Agradeço todo o apoio que recebi em todas as etapas do meu doutorado, bem como pela compreensão, paciência e suporte constantes. Agradeço por sempre acreditar em mim e me incentivar!

Gostaria de expressar meu agradecimento ao Professor Sidney Vieira Filho (Bibo), mesmo não estando fisicamente presente no laboratório, ele sempre esteve disponível para me auxiliar no que fosse necessário. Agradeço imensamente por todo o suporte e contribuição para este trabalho.

Aos colaboradores deste estudo, Professores José Carlos de Magalhães e Jônatas Abrahão, e aos alunos Damiana Nunes e Mateus Serafim, que realizaram os ensaios biológicos, meu sincero agradecimento. Agradeço também aos Professores Raimundo Cabrera e José Manuel, e seus alunos Samuel Sabina e Adrián Rocha, da Universidad De La Laguna em Tenerife, pela realização dos ensaios biológicos.

Agradeço ainda à professora Maria Olívia Simões pela coleta e identificação do material vegetal.

Gostaria de agradecer a Sandy Quintão e Paula Trindade por sua dedicação como alunas de iniciação científica e por colaborarem no fracionamento dos extratos. Obrigada por toda a ajuda e pela contribuição inestimável neste trabalho.

A todos do NEPLAM, aos quais sou muito grata por fazer parte dessa família, agradeço por todas as oportunidades de conhecer e conviver com vocês ao longo desses anos. A Josana (Jô) e Rafael (Rafa), meu sincero agradecimento pela convivência, pelo incentivo e pela ajuda sempre que precisei. À Leila, Ana Granja, Hiago, Sabrina, Sandy, Laura, Dionathas, Matheus, Valtair, Diogo, Daiane, Fernanda, Gregório e Valquíria, agradeço pelas conversas e momentos descontraídos durante os cafés.

Um agradecimento especial aos amigos que o NEPLAM me proporcionou: Elizabeth, Karen, Lucas e Acácio. Muito obrigada por ouvirem meus desabafos, por sua companhia, ajuda e incentivo constantes. Agradeço por estarem presentes em todos os cafés e almoços durante nossa rotina diária no laboratório. Agradeço pela oportunidade de aprender com vocês e por toda a amizade!

Tenho que agradecer imensamente ao grupo QUIMIOPLAN, que me recebeu em Tenerife durante meu período de doutorado sanduíche. Peço desculpas pois tenho que agradecer em espanhol. Agradezco profundamente a la Profesora Isabel Bazzocchi y al Profesor Antonio Jiménez la oportunidad de hacer una estancia en su grupo de investigación (QUIMIOPLAN). A profesora Isabel, por haber depositado su confianza en mí y en mi trabajo, por su constante estímulo y por todas las oportunidades brindadas. El profesor Antonio, por acompañarme diariamente en el laboratorio, por enseñarme con paciencia, por todo el apoyo y la ayuda. Agradezco a Eduardo, mi compañero de laboratorio, quien siempre estuvo disponible para ayudarme en lo que fuera necesario, por todo lo que me enseñó y por todas nuestras conversaciones. También quiero expresar mi profundo agradecimiento a Daniela, Noelia, Juan, Francisco y a la profesora Carolina, por su valiosa ayuda, compañía y amistad. Les estoy inmensamente agradecida, no solo por la inmensa contribución

que han brindado a este trabajo, sino también por haberme recibido tan bien, por preocuparse siempre por mí y por mi bienestar. Quiero extender mi agradecimiento también a todo el equipo del Instituto Universitario de Bio-Orgánica Antonio González (IUBO-AG) por el apoyo y el cariño con los que me recibieron. ¡Muchas gracias por todo!

Agradeço aos professores do Departamento de Química da UFMG por compartilharem seus conhecimentos. Agradeço também aos profissionais técnicos, administrativos e funcionários terceirizados que trabalham diariamente para manter o departamento em pleno funcionamento.

Aos membros da banca de qualificação, pré-banca e da banca de defesa, agradeço imensamente por toda a contribuição dada para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço às Professoras Rosemeire (Rose), Rossimiriam (Rossi), Roqueline, Luciana, Adriana e ao Professor Diogo.

À minha família e amigos, que sempre acreditaram em mim e apoiaram minhas escolhas, expresso minha profunda gratidão. Aos meus pais, irmãos, tios e primos, agradeço pelo amor, compreensão, incentivo e pelos esforços incansáveis para que eu chegasse até aqui. Aos amigos que fiz ao longo desses anos na UFMG, agradeço imensamente. A todos os amigos que conheci durante meu período em Tenerife, que me acolheram com tanto carinho, especialmente Cecilia e Vitória. Minha passagem por Tenerife não seria a mesma sem vocês. Amo vocês!

Por fim, agradeço às agências de fomento, em especial ao CNPQ por conceder minha bolsa de doutorado e à CAPES pela bolsa concedida durante o período de doutorado sanduíche.

Muito obrigada a todos!

*“Se os teus sonhos não te assustam, eles não
são grandes o suficiente”*

Ellen Johnson Sirleaf

RESUMO

Este trabalho descreve o estudo fitoquímico e biológico das folhas, galhos e raízes de *Maytenus quadrangulata* (Celastraceae). O estudo fitoquímico das folhas e raízes resultou no isolamento e identificação estrutural de 41 compostos, dos quais 31 são triterpenos pentacíclicos. Entre os triterpenos, têm-se quinze de esqueleto friedelânico (friedelan-3-ona, friedelan-3 β -ol, friedelan-3 α -ol, friedelano-3,7-diona, 11 β -hidroxifriedelan-3-ona, 3 β -hidroxifriedelan-7-ona, 3 α -hidroxifriedelan-7-ona, friedelano-2 α ,3 α -diol, friedelano-3 α ,16 β -diol, friedelano-3 α ,11 β -diol, friedelano-3 α ,25-diol, 3 α ,29-diacetiloxifriedelano, 3 α ,11 β -diacetiloxifriedelano, 3 β ,24-diacetiloxifriedelano, 3 α ,25-diacetiloxifriedelano e 24-acetiloxifriedelan-3 β -ol), dez de esqueleto lupano (lup-20(29)-en-3 β -ol, 11 α -hidroxilup-1:20(29)-dien-3-ona, 11 α -hidroxilup-20(29)-en-3-ona, lup-20(29)-eno-3 β ,11 α -diol, lup-20(29)-eno-1 β ,3 β -diol e lup-20(29)-eno-2 α ,3 β ,11 α -triol, ácido 2,3-seco-lup-20(29)-en-2,11 α -olideo-3-óico), dois de esqueleto oleanano (3 α -quadrangulanol e olean-9(11):12-dien-3 β -ol), um quinonametídeo (tingenona) e quatro dímeros (escutionina α A, 7,8-di-hidroescutionina α A, escutidina α A e 7,8-di-hidroisoxuxuarina E α). Além dos triterpenos, também foram isolados dois esteroides (β -sitosterol e 3-O- β -D-glicosil- β -sitosterol), dois flavonoides (4'-O-metilepigalocatequina e 4'-O-metilepigalocatequina 5-O- β -D-glicopiranosídeo), duas naftoquinonas (lapachol e desidro- α -lapachona), um aldeído fenólico (siringaldeído), um derivado da tropona (4,8-di-hidroxi-7-metil-1-oxaespíro[2.6]nona-6,8-dien-5-ona), um alcaloide macrocíclico sesquiterpênico (8-O-desacetileuonina) e um alcaloide macrocíclico derivado da espermidina (N(9)-acetil-N(9)-desoximaifolina). Dentre os compostos obtidos, oito são relatados pela primeira vez na literatura, incluindo 3 α ,29-diacetiloxifriedelano, 3 α ,11 β -diacetiloxifriedelano, 3 α ,25-diacetiloxifriedelano, 24-acetiloxifriedelan-3 β -ol, 3 α -quadrangulanol, lup-20(29)-eno-2 α ,3 β ,11 α -triol, ácido 2,3-seco-lup-20(29)-en-2,11 α -olideo-3-óico e 4,8-di-hidroxi-7-metil-1-oxaespíro[2.6]nona-6,8-dien-5-ona. Destaca-se também, o triterpeno friedelano-3 α ,25-diol isolado pela primeira vez de uma espécie vegetal. Os extratos metanólicos das folhas, galhos e raízes, bem como o extrato acetato etílico das raízes, foram analisados por UHPLC-HRMS. Foram identificados putativamente 53 compostos, incluindo flavonoides, triterpenos, alcaloides, glicosídeos, antocianina, sesquiterpeno e lipídeos. O estudo das atividades biológicas consistiu na atividade contra os vírus Mayaro e Zika, atividade antifúngica e antiproliferativa frente a linhagens de células cancerígenas. Os extratos das folhas e galhos de *M. quadrangulata* apresentaram atividade anti-Zika e anti-Mayaro. Em especial, o extrato acetato etílico das folhas apresentou efeito pronunciado contra os vírus Mayaro e Zika, e o extrato acetato etílico dos galhos apresentou efeito acentuado frente ao vírus Zika. Esses extratos demonstraram baixa toxicidade para células Vero, com valores de concentração citotóxica (CC₅₀) superiores a 953 μ g/mL, potente inibição, concentração efetiva (CE₅₀) menores que 12 μ g/mL e alta seletividade, com índices superiores a 79.

Palavras-chave: Celastraceae. *Maytenus quadrangulata*. Triterpeno pentacíclico. Anti-Zika. Anti-Mayaro.

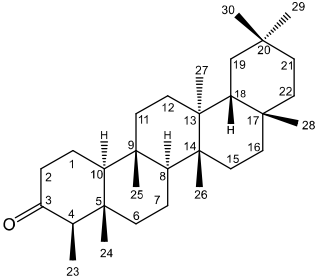
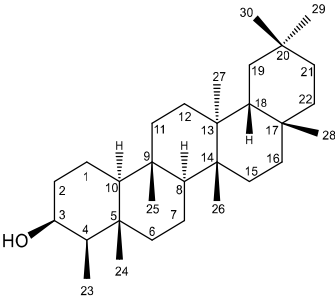
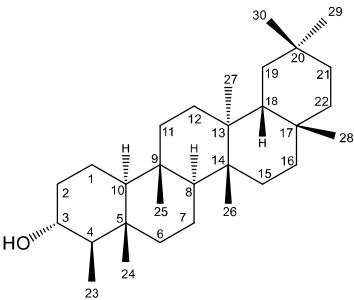
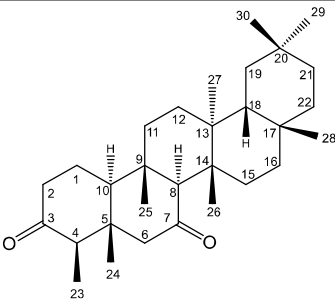
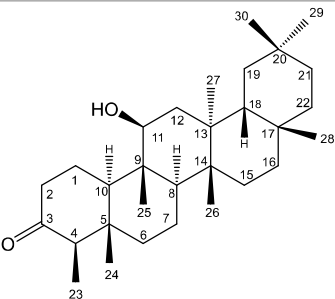
ABSTRACT

This work describes the phytochemical and biological study of leaves, branches, and roots of *Maytenus quadrangulata* (Celastraceae). The phytochemical study of the leaves and roots led to the isolation and structural identification of 41 compounds of which 31 are pentacyclic triterpenes. Among the triterpenes, fifteen belong to the friedelane skeleton (friedelan-3-one, friedelan-3 β -ol, friedelan-3 α -ol, friedelane-3,7-dione, 11 β -hydroxyfriedelan-3-one, 3 β -hydroxyfriedelan-7-one, 3 α -hydroxyfriedelan-7-one, friedelane-2 α ,3 α -diol, friedelane-3 α ,16 β -diol, friedelane-3 α ,11 β -diol, friedelane-3 α ,25-diol, 3 α ,29-diacetoxymfriedelane, 3 α ,11 β -diacetoxymfriedelane, 3 β ,24-diacetoxymfriedelane, 3 α ,25-diacetoxymfriedelane, and 24-acetoxymfriedelan-3 β -ol), ten belong to the lupane skeleton (lup-20(29)-en-3 β -ol, 11 α -hydroxylup-1:20(29)-dien-3-one, 11 α -hydroxylup-20(29)-en-3-one, lup-20(29)-ene-3 β ,11 α -diol, lup-20(29)-ene-1 β ,3 β -diol, and lup-20(29)-ene-2 α ,3 β ,11 α -triol, 2,3-*seco*-lup-20(29)-en-2,11 α -olide-3-oic acid), two belong to the oleanane skeleton (3 α -quadrangulanol and olean-9(11):12-dien-3 β -ol), one is a quinonemethide (tingenone), and four are dimers (escutinin α A, 7,8-di-hydroescutinin α A, escutidin α A, and 7,8-di-hydroisoxuxuarin E α). In addition to the triterpenes, two steroids (β -sitosterol and 3-O- β -D-glucosyl- β -sitosterol), two flavonoids (4'-O-methylepigallocatechin and 4'-O-methylcatechin 5-O- β -D-glucopyranoside), two naphthoquinones (lapachol and dehydro- α -lapachone), one phenolic aldehyde (syringaldehyde), one tropane derivative (4,8-dihydroxy-7-methyl-1-oxaspiro[2.6]nona-6,8-dien-5-one), one sesquiterpene macrocyclic alkaloid (8-O-desacetylleuonine), and one macrocyclic alkaloid derivative of spermidine (*N*(9)-acetyl-*N*(9)-desoxymaifoline) were isolated. Among the isolated compounds, eight are reported for the first time in the literature, including 3 α ,29-diacetoxymfriedelane, 3 α ,11 β -diacetoxymfriedelane, 3 α ,25-diacetoxymfriedelane, 24-acetoxymfriedelan-3 β -ol, 3 α -quadrangulanol, lup-20(29)-ene-2 α ,3 β ,11 α -triol, 2,3-*seco*-lup-20(29)-en-2,11 α -olide-3-oic acid, and 4,8-dihydroxy-7-methyl-1-oxaspiro[2.6]nona-6,8-dien-5-one. It is worth noting that friedelane-3 α ,25-diol was isolated for the first time from a plant species. The methanolic extracts the leaves, branches, and roots, as well as the ethyl acetate extract of the roots, were analyzed by UHPLC-HRMS. A total of 53 compounds were identified putatively from this analysis, including flavonoids, triterpenes, alkaloids, glycosides, anthocyanins, sesquiterpenes and lipids. The study of the biological activities consisted of antiviral activity against Mayaro and Zika viruses, antifungal and antiproliferative activity against cancer cell lines. Extracts from the leaves and branches of *M. quadrangulata* showed anti-Zika and anti-Mayaro activities. In particular, the ethyl acetate extract of the leaves showed pronounced effects against Mayaro and Zika viruses, and the ethyl acetate extract of the branches exhibited significant effects against Zika virus. These extracts demonstrated low toxicity to Vero cells, with cytotoxic concentration (CC₅₀) values higher than 953 μ g/mL, potent inhibition with effective concentration (EC₅₀) lower than 12 μ g/mL, and high selectivity with indices higher than 79.

Key-words: Celastraceae. *Maytenus quadrangulata*. Pentacyclic Triterpene. Anti-Zika. Anti-Mayaro

LISTA DE COMPOSTOS ISOLADOS

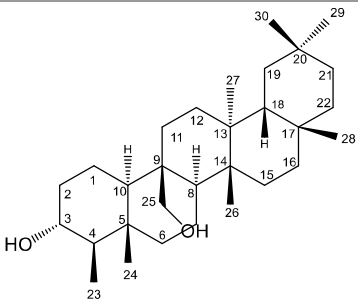
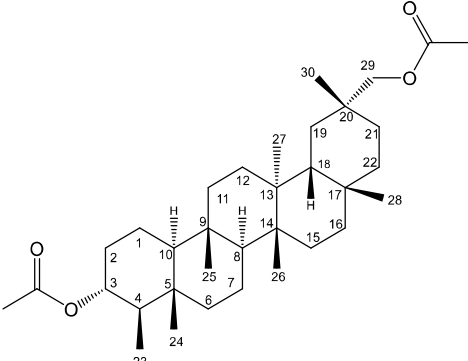
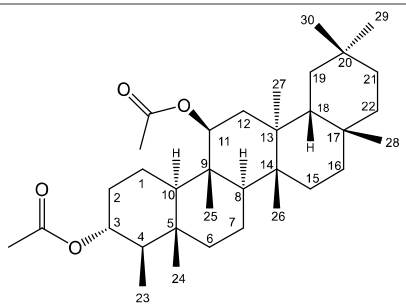
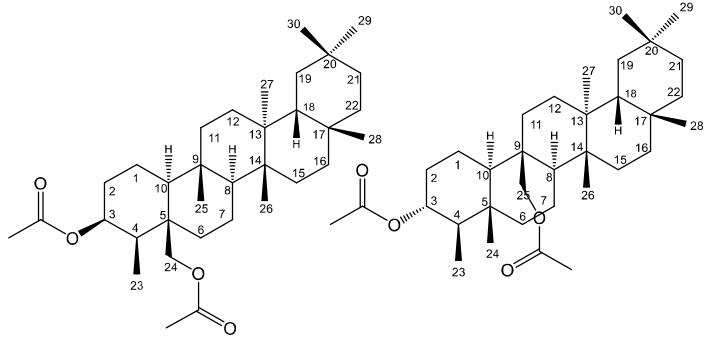
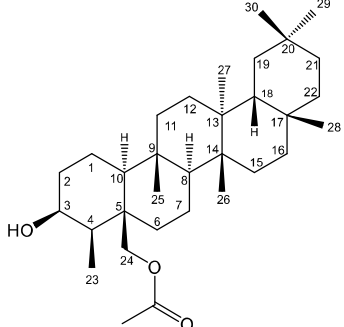
LISTA DE COMPOSTOS ISOLADOS

Código	Nome	Estrutura	Página
MQ01	friedelan-3-ona		81
MQ02	friedelan-3 β -ol		81
MQ03	friedelan-3 α -ol		81
MQ04	friedelano-3,7-diona		82
MQ05	11 β -hidroxifriedelan-3-ona		83

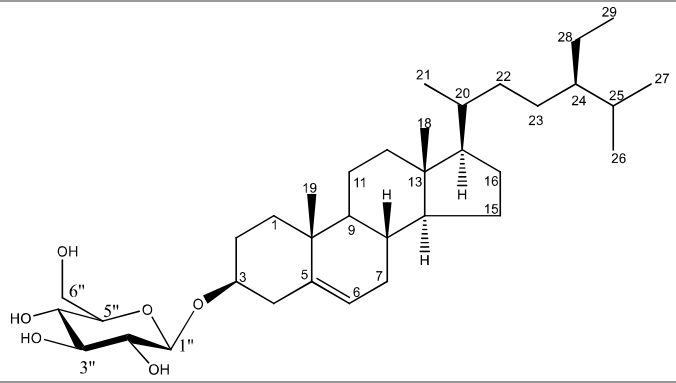
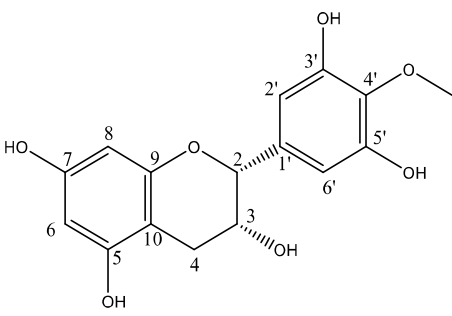
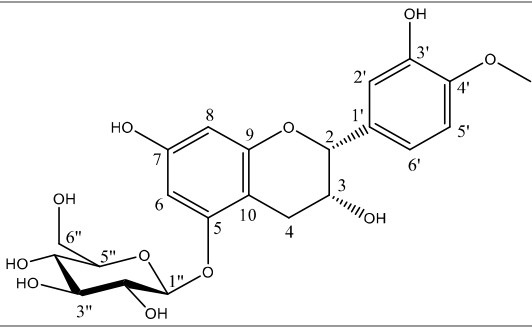
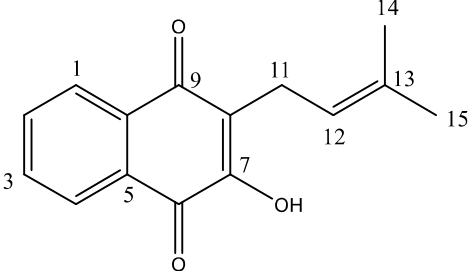
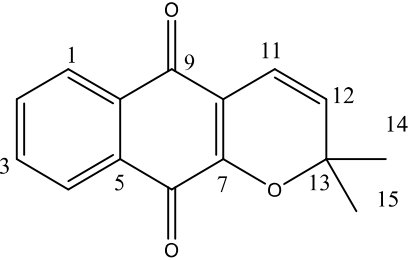
LISTA DE COMPOSTOS ISOLADOS

MQ06	3 β -hidroxifriedelan-7-ona		84
MQ07	3 α -hidroxifriedelan-7-ona		85
MQ08	friedelano-2 α ,3 α -diol		86
MQ09	friedelano-2 α ,3 α -diol + friedelano-3 α ,16 β -diol		87
MQ10	friedelano-3 α ,11 β -diol		88

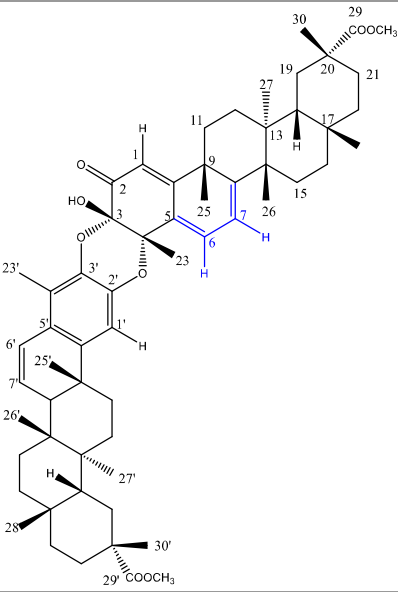
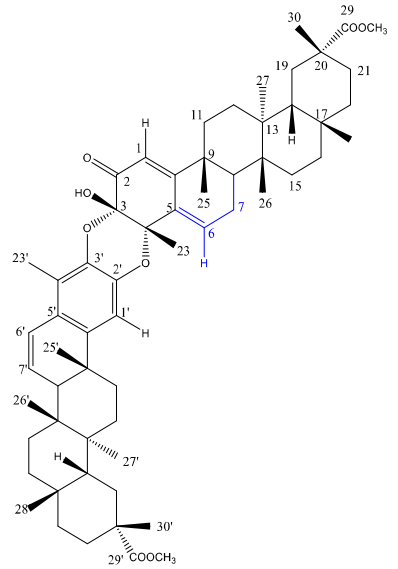
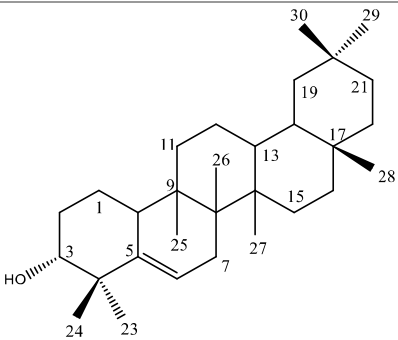
LISTA DE COMPOSTOS ISOLADOS

MQ11	friedelano-3 α ,25-diol		89
MQ12	3 α ,29-diacetiloxifriedelano		91
MQ13	3 α ,11 β -diacetiloxifriedelano		93
MQ14	3 β ,24-diacetiloxifriedelano + 3 α ,25-diacetiloxifriedelano		95
MQ15	24-acetiloxifriedelan-3 β -ol		98

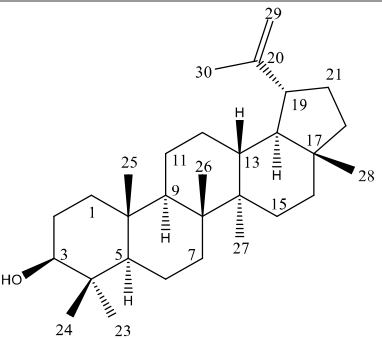
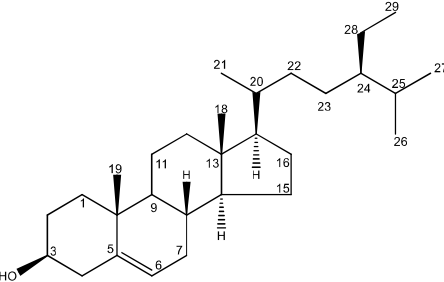
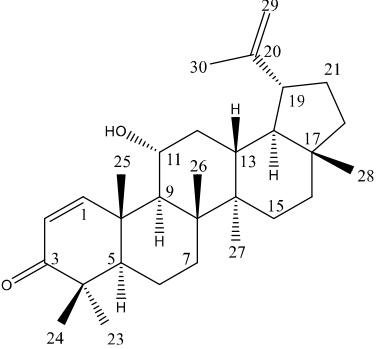
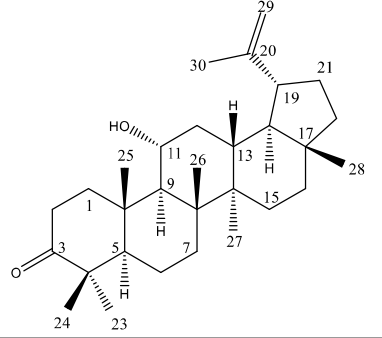
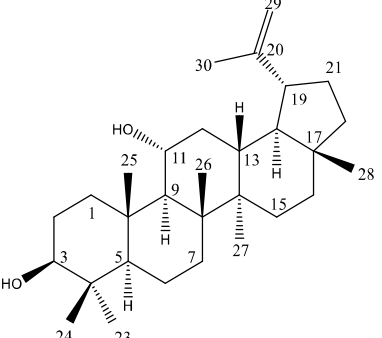
LISTA DE COMPOSTOS ISOLADOS

MQ16	3-O- β -D-glicosil- β -sitosterol		99
MQ17	4'-O-metilepigallocatequina		100
MQ18	4'-O-metilepigallocatequina 5-O- β -D-glicopiranosídeo		101
MQ19	lapachol		104
MQ20	desidro- α -lapachona		105

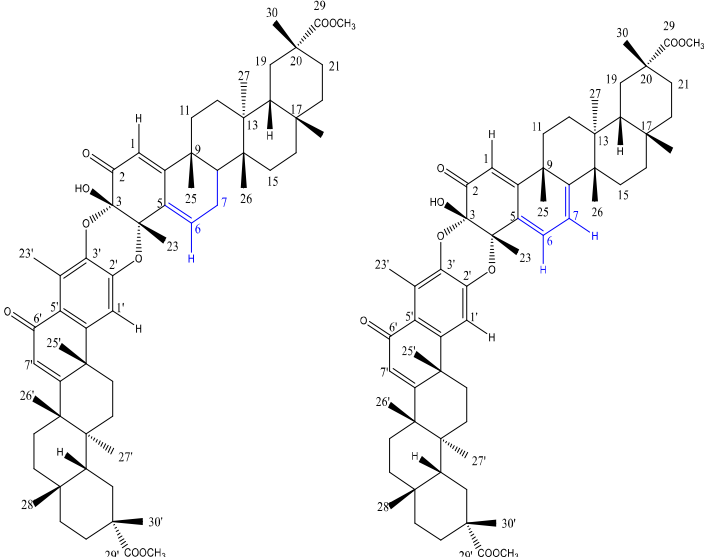
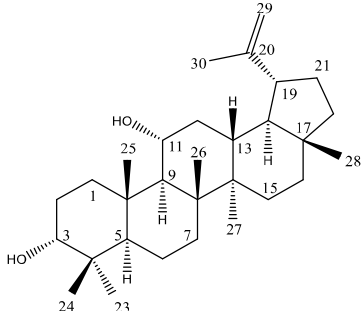
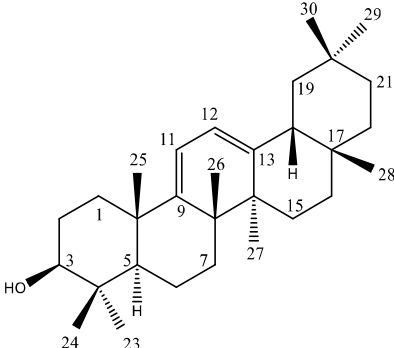
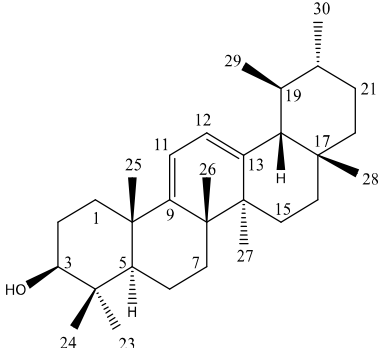
LISTA DE COMPOSTOS ISOLADOS

MQ21	escutionina α A		106
MQ22	7,8-di-hidroescutionina α A		107
MQ23	3 α -quadrangulanol		108

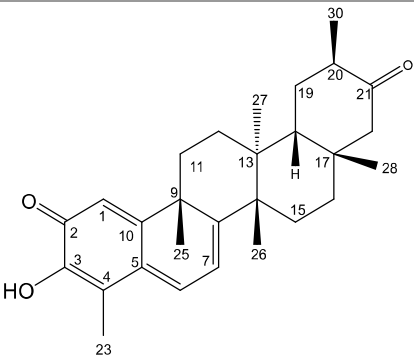
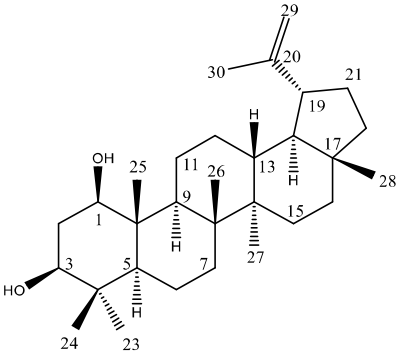
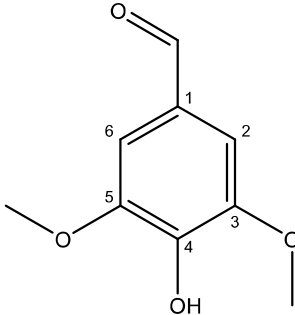
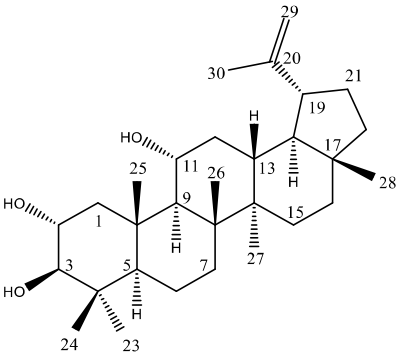
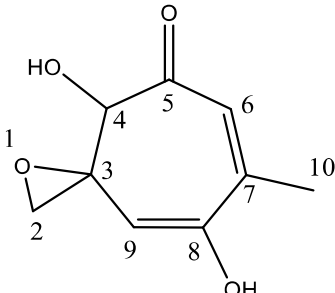
LISTA DE COMPOSTOS ISOLADOS

MQ24	lup-20(29)-en-3 β -ol		111
MQ25	β -sitosterol		111
MQ26	11 α -hidroxilup-1:20(29)-dien-3-ona		112
MQ27	11 α -hidroxilup-20(29)-en-3-ona		114
MQ28	lup-20(29)-eno-3 β ,11 α -diol		115

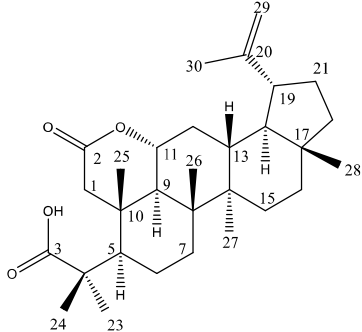
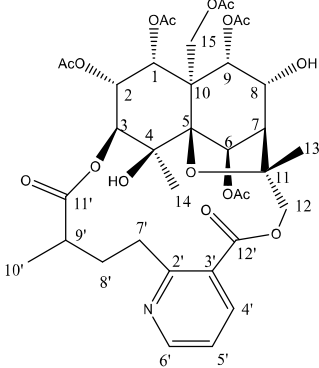
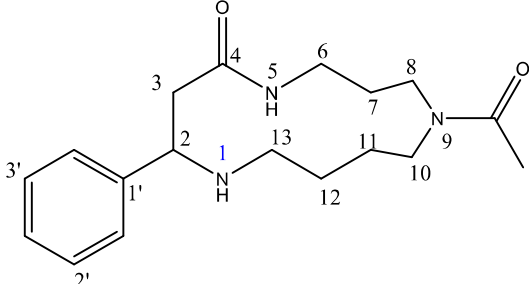
LISTA DE COMPOSTOS ISOLADOS

MQ29	7,8-di-hidroisoxuxuarina E α + escutidina α A		116
MQ30	lup-20(29)-eno-3 α ,11 α -diol		116
MQ31	olean-9(11):12-dien-3 β -ol		118
MQ32	urs-9(11):12-dien-3 β -ol		118

LISTA DE COMPOSTOS ISOLADOS

MQ33	tingenona		119
MQ34	lup-20(29)-eno-1 β ,3 β -diol		119
MQ35	siringaldeído		120
MQ36	lup-20(29)-eno-2 α ,3 β ,11 α -triol		122
MQ37	4,8-di-hidroxi-7-metil-1-oxaesp[iro[2.6]nona-6,8-dien-5-ona		124

LISTA DE COMPOSTOS ISOLADOS

MQ38	ácido 2,3-seco-lup-20(29)-en-2,11 α -olideo-3-óico		127
MQ39	8-O-desacetileunina		130
MQ40 e MQ41	N(9)-acetil-N(9)-desoximaifolina		131

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

δ	Deslocamento químico
$[\alpha]$	Rotação específica
1D	Unidimensional
2D	Bidimensional
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCDP	Cromatografia em camada delgada preparativa
COSY	<i>Homonuclear Correlation Spectroscopy</i>
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
EI	Ionização por impacto eletrônico
ESI	<i>Electrospray ionization</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation Spectroscopy</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy</i>
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
LAREMAR	Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução
MAYV	Mayaro vírus
MEM	<i>Eagle's minimal essential medium</i>
MPLC	<i>Medium pressure liquid chromatography</i>
NOESY	<i>Two Dimensional Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>
pg.	Página(s)
PNs	Produtos naturais
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
Rf	<i>Retention factor</i>

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

RT	<i>Retention time</i>
SFB	Soro feral bovino
SisGen	Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado
TMS	Tetrametilsilano
TTPC	Triterpeno pentacíclico
UHPLC- HRMS	<i>Ultra-high-performance liquid chromatography-high-resolution tandem mass spectrometry</i>
UPLC-ESI- MS/MS	<i>Ultra-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry</i>
ZIKV	Zika vírus

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: ESTUDO FITOQUÍMICO	25
1.1 INTRODUÇÃO	25
1.1.1 Produtos naturais no desenvolvimento de fármacos.....	25
1.1.2 Terpenos: triterpenos pentacíclicos	27
1.1.3 Família Celastraceae	30
1.1.4 Gênero <i>Maytenus</i>	32
1.1.5 <i>Maytenus quadrangulata</i>	33
1.2 OBJETIVOS	35
1.3 METODOLOGIA	36
1.3.1 Métodos gerais.....	36
1.3.1.1 Cromatografia em coluna (CC)	36
1.3.1.2 Cromatografias líquidas de média pressão (MPLC)	36
1.3.1.3 Cromatografias em camada delgada (CCD)	36
1.3.1.4 Cromatografias em camada delgada preparativa (CCDP).....	37
1.3.1.5 Cromatografia centrífuga preparativa	37
1.3.1.6 Rotação específica	37
1.3.1.7 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	38
1.3.1.8 Espectrometria de massas.....	38
1.3.2 Coleta e identificação do material vegetal.....	39
1.3.3 Preparação dos extratos	39
1.3.4 Fracionamento do extrato clorofórmico das folhas (FEC)	42
1.3.4.1 Fracionamento do sólido do extrato clorofórmico (FSEC)	42
1.3.4.2 Fracionamento do filtrado do extrato clorofórmico (FECF)	52
1.3.5 Fracionamento do extrato em acetato de etila das folhas (FEAc).....	54
1.3.5.1 Fracionamento do sólido do extrato em acetato de etila (FSEAc)	54
1.3.5.2 Fracionamento do filtrado do extrato em acetato de etila (FEAcF)	56
1.3.6 Extrato hexano/éter (1:1) das raízes (REHE).....	59
1.3.6.1 Fracionamento do extrato hexano/éter (1:1) (REH).....	59
1.3.6.2 Fracionamento do sólido do extrato hexano/éter (1:1) (RSEH)	72
1.3.7 Fracionamento do extrato acetato etílico das raízes (REAc)	75
1.3.8 Obtenção de alcaloides por marcha química	75
1.3.8.1 Extrato metanólico das folhas (FEM)	75
1.3.8.2 Extrato metanólico das raízes (REM).....	78
1.3.8.3 Extrato metanólico dos galhos (GEM).....	79
1.4 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL E CONSIDERAÇÕES.....	81
1.4.1 MQ01: Friedelan-3-ona, MQ02: Friedelan-3 β -ol e MQ03: Friedelan-3 α -ol	81
1.4.2 MQ04: Friedelano-3,7-diona	82
1.4.3 MQ05: 11 β -Hidroxifriedelan-3-ona	83

SUMÁRIO

1.4.4	MQ06: 3 β -Hidroxifriedelan-7-ona	84
1.4.5	MQ07: 3 α -Hidroxifriedelan-7-ona	85
1.4.6	MQ08: Friedelano-2 α ,3 α -diol	86
1.4.7	MQ09: Mistura de friedelano-2 α ,3 α -diol e friedelano-3 α ,16 β -diol	87
1.4.8	MQ10: Friedelano-3 α ,11 β -diol	88
1.4.9	MQ11: Friedelano-3 α ,25-diol.....	89
1.4.10	MQ12: 3 α ,29-Diacetiloxifriedelano	91
1.4.11	MQ13: 3 α ,11 β -Diacetiloxifriedelano	93
1.4.12	MQ14: 3 β ,24-Diacetiloxifriedelano + 3 α ,25-diacetiloxifriedelano.....	95
1.4.13	MQ15: 24-Acetiloxifriedelan-3 β -ol	98
1.4.14	MQ16: 3-O- β -D-Glicosil- β -sitosterol	99
1.4.15	MQ17: 4'-O-Metilepigalocatequina.....	100
1.4.16	MQ18: 4'-O-Metilepigalocatequina 5-O- β -D-glicopiranosídeo.....	101
1.4.17	MQ19: Lapachol	104
1.4.18	MQ20: Desidro- α -lapachona	105
1.4.19	MQ21: Escutionina α A	106
1.4.20	MQ22: 7,8-Di-hidroescutionina α A	107
1.4.21	MQ23: 3 α -quadrangulanol	108
1.4.22	MQ24: Lupeol (Lup-20(29)-en-3 β -ol)	111
1.4.23	MQ25: β -Sitosterol	112
1.4.24	MQ26: 11 α -Hidroxigloquidona (11 α -hidroxilup-1(2),20(29)-dien-3-ona).....	113
1.4.25	MQ27: Rigidenol (11 α -hidroxilup-20(29)-en-3-ona).....	114
1.4.26	MQ28: Nepeticina (Lup-20(29)-eno-3 β ,11 α -diol).....	115
1.4.27	MQ29: Mistura de 7,8-di-hidroisoxuxuarina E α e escutidina α A.....	116
1.4.28	MQ30: 3-Epi-nepeticina (Lup-20(29)-eno-3 α ,11 α -diol).....	117
1.4.29	MQ31 + MQ32: Mistura de olean-9(11):12-dien-3 β -ol e urs-9(11):12-dien-3 β -ol.....	118
1.4.30	MQ33: Tingenona	119
1.4.31	MQ34: 3-Epi-gloquidol (Lup-20(29)-eno-1 β ,3 β -diol).....	120
1.4.32	MQ35: Siringaldeído (3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldeído)	121
1.4.33	MQ36: Lup-20(29)-eno-2 α ,3 β ,11 α -triol.....	122
1.4.34	MQ37 e MQ37a: 4,8-Di-hidroxi-7-metil-1-oxaesp[2.6]nona-6,8-dien-5-ona e derivado acetilado	124
1.4.35	MQ38: Ácido 2,3-seco-lup-20(29)-en-2,11 α -olideo-3-óico	127

SUMÁRIO

1.4.36	MQ39: 8-O-Desacetileuonina	130
1.4.37	MQ40, MQ41 e MQ42: Alcaloides macrocíclicos derivados da espermidina.....	131
1.5	ANÁLISE POR UPLC-ESI-MS/MS DOS EXTRATOS METANÓLICOS DAS FOLHAS, GALHOS E RAÍZES DE <i>M.</i> <i>QUADRANGULATA</i>	134
1.5.1	Análise do extrato metanólico das folhas (FEM)	134
1.5.2	Análise do extrato metanólico dos galhos (GEM)	135
1.5.3	Análise do extrato acetato etílico (REAc) e metanólico das raízes (REM).....	137
1.6	CONSIDERAÇÕES PARA O ESTUDO FITOQUÍMICO.....	139
CAPÍTULO 2: ATIVIDADES BIOLÓGICAS.....		142
2.1	INTRODUÇÃO	142
2.2	OBJETIVOS	145
2.3	ATIVIDADE ANTIVIRAL	146
2.3.1	Avaliação da atividade antiviral de extratos de <i>M. quadrangulata</i> frente a Mayaro e Zika vírus.....	146
2.3.1.1	Metodologia	146
2.3.1.2	Resultados e discussão	150
2.3.2	Avaliação da atividade antiviral de triterpenos isolados de <i>M.</i> <i>quadrangulata</i> frente a Zika	153
2.3.2.1	Metodologia	153
2.3.2.2	Resultados e discussão	155
2.4	ATIVIDADE ANTIFÚNGICA.....	157
2.4.1	Metodologia.....	158
2.4.2	Resultados e discussão	158
2.5	ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA FRENTE A LINHAGENS DE CÉLULAS CANCERÍGENAS	160
2.5.1	Metodologia.....	160
2.5.2	Resultados e discussão	161
CONCLUSÕES FINAIS		163
REFERÊNCIAS.....		165
APÊNDICE A – TABELAS, ESPECTROS DE RMN E CROMATOGRAMAS.....		178
APÊNDICE B- ESPECTROS ANÁLISE UHPLC-HRMS		269

CAPÍTULO 1: ESTUDO FITOQUÍMICO

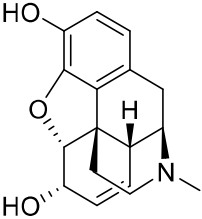
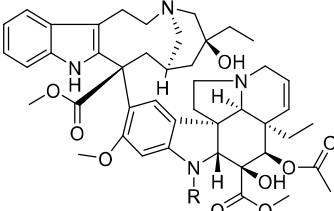
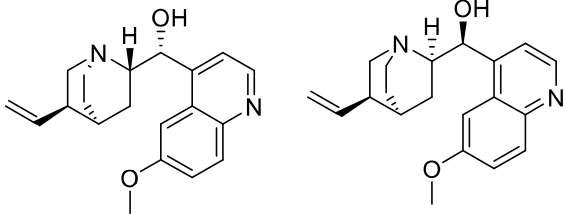
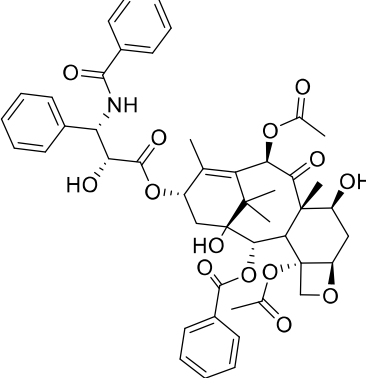
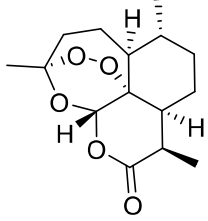
1.1 Introdução

1.1.1 Produtos naturais no desenvolvimento de fármacos

A utilização de plantas medicinais é uma das formas mais antigas utilizadas para a prevenção e tratamento de doenças. Os primeiros registros do uso de plantas com fins medicinais datam de 2600 aC na Mesopotâmia, com o uso de óleos da espécie *Cupressus sempervirens* e das espécies do gênero *Commiphora*, utilizados para o tratamento de resfriados e tosse (DESHPANDE; GOGIA; SINGH, 2019; PETROVSKA, 2012).

Até o início do século XIX, as plantas medicinais eram utilizadas de maneira empírica, sem conhecimento de seus componentes bioativos. Este panorama começa a mudar com o isolamento do primeiro composto farmacologicamente ativo, pelo alemão Friedrich Sertürner, em 1805, que obteve a morfina a partir da papoula (*Papaver somniferum*). Posteriormente ao isolamento da morfina, inúmeros compostos bioativos foram isolados a partir de plantas medicinais e outras fontes naturais e utilizados para o tratamento de uma ampla gama de doenças (PETROVSKA, 2012; WANG; DONG; SHENG, 2019). Como exemplos, os alcaloides vincristina e vimblastina (Tabela 1, pg. 26), isolados das folhas e caules da espécie *Catharanthus roseus*, que são utilizados como antitumorais (MISHRA; VERMA, 2017). Vários outros exemplos de produtos naturais (PNs) de origem vegetal podem ser citados, dentre eles: a quinina e quinidina, paclitaxel e a artemisinina (Tabela 1, pg. 26).

Tabela 1: Exemplos de fármacos, espécie de origem e respectivas atividades terapêuticas.

Espécie de origem	Fármaco e estrutura química	Atividades terapêuticas
<i>Papaver somniferum</i> (papoula) (RATES, 2001)	 Morfina	Analgésico
<i>Catharanthus roseus</i> (MISHRA; VERMA, 2017)	 Vincristina (R: CHO) Vinorelbina (R: Me)	Antitumoral
<i>Cinchona</i> spp. (SULLIVAN, 2012)	 Quinina Quinidina	Antimalárico e antiarrítmico
<i>Taxus brevifolia</i> (WANI; HORWITZ, 2014)	 Paclitaxel	Antitumoral
<i>Artemisia annua</i> (ATANASOV et al., 2015)	 Artemisinina	Antimalárico

Os PNs são de grande importância para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. Newman e Cragg (2020) analisaram e classificaram todos os fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), de 1946 até o final de 2019. Neste período, 1881 fármacos foram aprovados pela FDA, sendo que 26% são vacinas e peptídeos, 25% são fármacos totalmente sintéticos e 49% compreendem fármacos que possuem alguma relação com PNs. Para a terapia do câncer, a porcentagem com relação aos PNs aumenta para 64% dos 321 medicamentos disponíveis (NEWMAN; CRAGG, 2020).

Dessa forma, mesmo considerando a química sintética como uma ferramenta importante para o desenvolvimento e descoberta de novos fármacos, as plantas e outros seres vivos continuam a ser uma fonte valiosa de compostos bioativos, auxiliando direta ou indiretamente na obtenção de novos medicamentos (VEERESHAM, 2012; ZHANG et al., 2020).

Mesmo com o grande avanço da medicina nas últimas décadas o uso de plantas medicinais, para o tratamento de doenças, ainda é muito difundido, principalmente em locais onde há dificuldades de acesso à assistência médica (GUIMARÃES et al., 2020). Estima-se que haja de 250.000 a 500.000 espécies de plantas existentes, e que apenas uma pequena parcela foi estudada cientificamente em relação às suas propriedades biológicas. Portanto, ainda há um grande potencial para descoberta de substâncias ativas a partir de plantas, podendo levar à obtenção de novos compostos e ao descobrimento de atividades biológicas para compostos conhecidos e inéditos (NGO; OKOGUN; FOLK, 2013; YUAN et al., 2016).

1.1.2 Terpenos: triterpenos pentacíclicos

Os terpenos representam uma das classes de metabólitos mais difundidas dentre os produtos naturais (PNs). Todos os terpenos são derivados de unidades isopreno (C_5H_8) e são classificados com base no número de unidades isoprênicas existentes na sua estrutura. Por exemplo, os monoterpenos (C_{10}), sesquiterpenos (C_{15}) e triterpenos (C_{30}), são derivados da junção de duas, três e seis unidades de isopreno, respectivamente (FURTADO et al., 2017).

Os triterpenos constituem um grupo que contém mais de 20.000 substâncias identificadas. Este grupo apresenta uma variedade de estruturas químicas que abrange cerca de 200 esqueletos diferentes, embora muitos sejam variações de um número menor de esqueletos comuns (XIAO et al., 2018). Esses compostos são encontrados, com maior frequência, como estruturas tetracíclicas ou pentacíclicas (FURTADO et al., 2017).

Estruturalmente os triterpenos pentacíclicos (TTPCs) possuem quatro anéis de seis membros (A, B, C e D) e um quinto anel de cinco ou seis membros (E). Com base no esqueleto carbônico, os TTPCs são divididos em cinco subgrupos mais comuns: lupano, oleanano, ursano, friedelano e gamacerano (Figura 1) (XIAO et al., 2018).

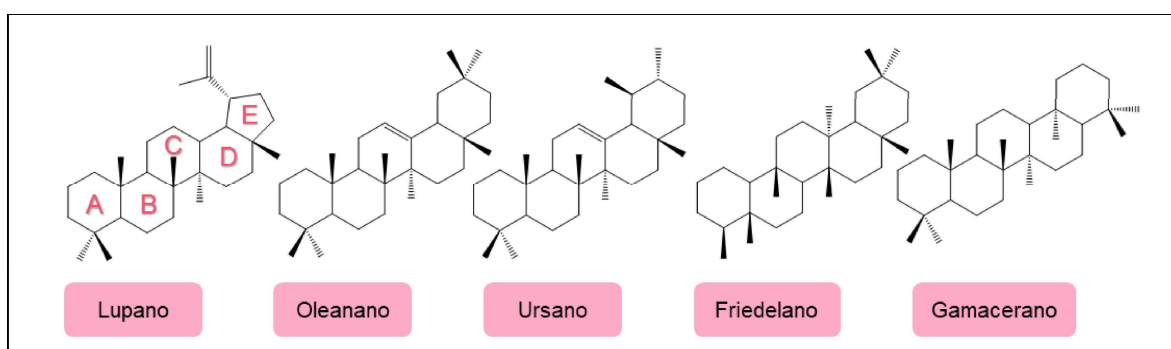


Figura 1: Estruturas químicas básicas dos TTPCs de esqueleto lupano, oleanano, ursano, friedelano e gamacerano.

A maioria dos triterpenos, especialmente os pentacíclicos, são vastamente distribuídos nas plantas, sendo encontrados em folhas, raízes, caules, sementes e como revestimento (semelhante a ceras) em frutas, como maçã, e em ervas, como orégano, alecrim, lavanda e tomilho (BORELLA et al., 2019; HORDYJEWSKA et al., 2019). O real papel biológico da maioria dos triterpenos nos vegetais ainda é desconhecido. No entanto, a função de alguns triterpenos foi associada a processos de resposta de defesa a estímulos ambientais e ao crescimento da planta (GHOSH, 2013).

Os triterpenos apresentam uma ampla gama de efeitos biológicos, incluindo atividade antiviral, antitumoral, hepatoprotetora, cardioprotetora, antioxidante e anti-inflamatória (FURTADO et al., 2017). Devido às suas diversas atividades biológicas, vários triterpenos são disponibilizados comercialmente e utilizados como produtos

farmacêuticos, cosméticos ou no setor alimentício. Por exemplo, o triterpeno pentacíclico ácido corosólico (Figura 2), principal constituinte do suplemento alimentar Glucofit®, comercializado nos Estados Unidos e Japão, é utilizado para equilibrar os níveis de glicose no sangue (SHENG; SUN, 2011; ZHANG et al., 2019). Em 2019, o gel Episalvan®, que contém o triterpeno pentacíclico betulina (Figura 2), foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos para o tratamento de feridas superficiais na pele e de queimaduras de segundo grau (FREW et al., 2019). Os triterpenos também possuem aplicação na indústria alimentícia e de cosméticos, como adoçantes naturais, espumantes e emulsificantes, como é o caso da saponina “Glycyrrhizin” (Figura 2), isolada de espécies do gênero *Glycyrrhiza* (KITAGAWA, 2002; MIETTINEN et al., 2018).

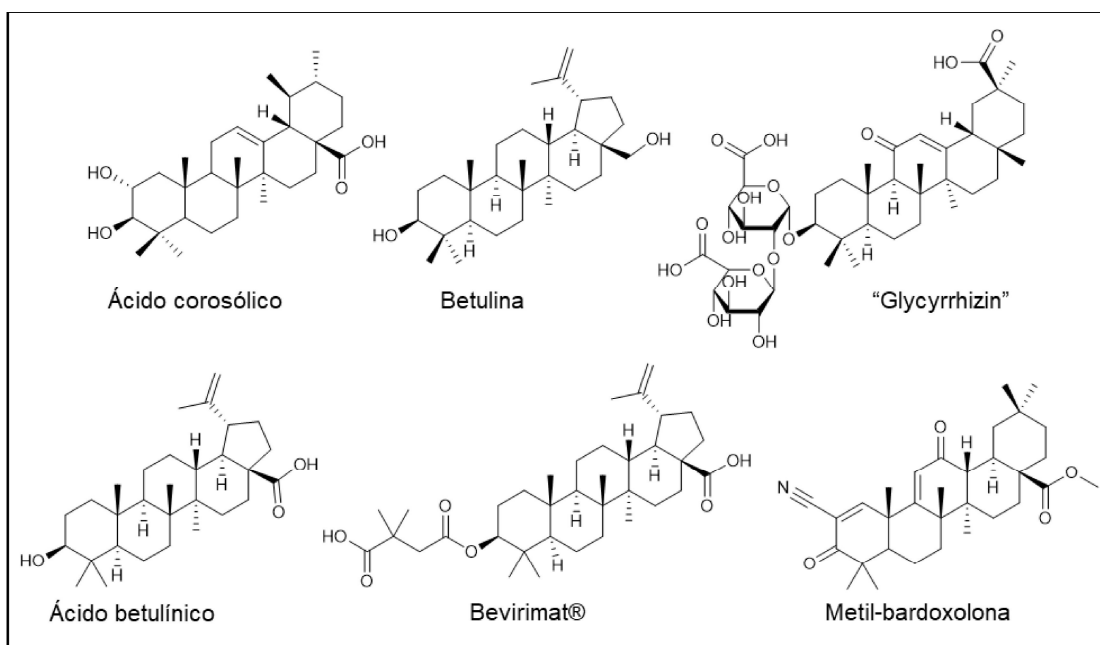


Figura 2: Estruturas químicas de TTPCs utilizados, para diferentes finalidades, na indústria farmacêutica, alimentícia, de cosméticos e submetidos a ensaios clínicos.

Além das aplicações comerciais, alguns triterpenos foram ou estão sendo submetidos a ensaios clínicos para tratamento ou prevenção de doenças. O triterpeno bevirimat®, um derivado sintético do ácido betulínico (Figura 2), apresenta atividade anti-HIV e foi submetido a ensaios clínicos de fase 2. Durante o estudo clínico, parte dos pacientes não respondeu adequadamente ao tratamento, o que levou à interrupção dos estudos. No entanto, novos derivados sintéticos do ácido betulínico e

novas formulações foram desenvolvidas para melhorar a sua eficácia terapêutica (AMIRI et al., 2020; XIAO SULONG et al., 2018).

Outro exemplo é uma fração obtida das cascas da espécie *Quillaja saponaria*, rica em triterpenos, que está sendo utilizada como adjuvante em formulações de vacinas, auxiliando na resposta imune. Essas vacinas estão sendo submetidas a ensaios clínicos contra doenças infecciosas, por exemplo contra malária, além de seu uso no tratamento de infecções causadas por agentes patogênicos, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o papilomavírus humano (HPV) (FERNÁNDEZ-TEJADA, 2017; MIETTINEN et al., 2018). A metil-bardoxolona (Figura 2, pg. 29), um derivado sintético do TTPC ácido oleanólico, faz parte de dois estudos clínicos, ambos de fase III. Um deles para o tratamento de doença renal crônica, que está atualmente ativo e em andamento. O outro estudo clínico para o tratamento de hipertensão pulmonar foi interrompido em 2020 devido à pandemia de COVID-19 (BORELLA et al., 2019; KYOWA KIRIN CO., LTD., 2022; REATA PHARMACEUTICALS, INC., 2022).

1.1.3 Família Celastraceae

A família Celastraceae compreende em torno de 100 gêneros e 1300 espécies, distribuídas em regiões tropicais e subtropicais do mundo, principalmente na América do Sul e leste da Ásia (HERNANDES; PEREIRA; SEVERINO, 2017; VELOSO et al., 2017). Espécies dessa família são utilizadas na medicina popular para o tratamento de febre, calafrios, dores nas articulações, distúrbios estomacais, infecção bacteriana e tumores. Na agricultura, algumas espécies de Celastraceae, são utilizadas como repelente de insetos e inseticidas (C. SPIVEY; WESTON; WOODHEAD, 2002; WANG; WANG, 2016). Estudos envolvendo extratos de espécies dessa família comprovaram a atividade inseticida, repelente de insetos, antibacteriana, anticancerígena e antileucêmica (BUKHARI; JANTAN; SEYED, 2015).

Os TTPCs de esqueleto friedelano são comumente isolados de espécies da família Celastraceae, assim como os TTPCs quinonametídeos, que são encontrados apenas nas raízes de espécies da família Celastraceae (Figura 3, pg. 31). Por esse

motivo, os quinonametídeos são considerados marcadores quimiotaxonômicos dessa família (CORSINO et al., 2000; SHAN et al., 2013).

Na Figura 3 estão apresentados exemplos de TTPCs de esqueleto friedelano e quinonametídeos que apresentam atividade farmacológica. A friedelan-3-ona (friedelina), por exemplo, apresenta atividade antiviral, hepatoprotetora, anti-inflamatória (*in vivo*) e antileucêmica (ANTONISAMY; DURAIPANDIYAN; IGNACIMUTHU, 2011; CHANG; WANG; XIAO, 2020; LI et al., 2018). O TTPC 21 α -hidroxifriedelan-3,15-diona apresenta ação antiulcerogênica, enquanto o ácido 3-oxo-friedelan-28-oico e o ácido 3-oxo-friedelan-29-oico são agentes antitumorais. A pristimerina, um triterpeno quinonametídeo, apresenta atividade anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral, antimalárica, inseticida e antibacteriana (BUKHARI; JANTAN; SEYED, 2015; HAROLDO JELLER et al., 2004; LI et al., 2019).

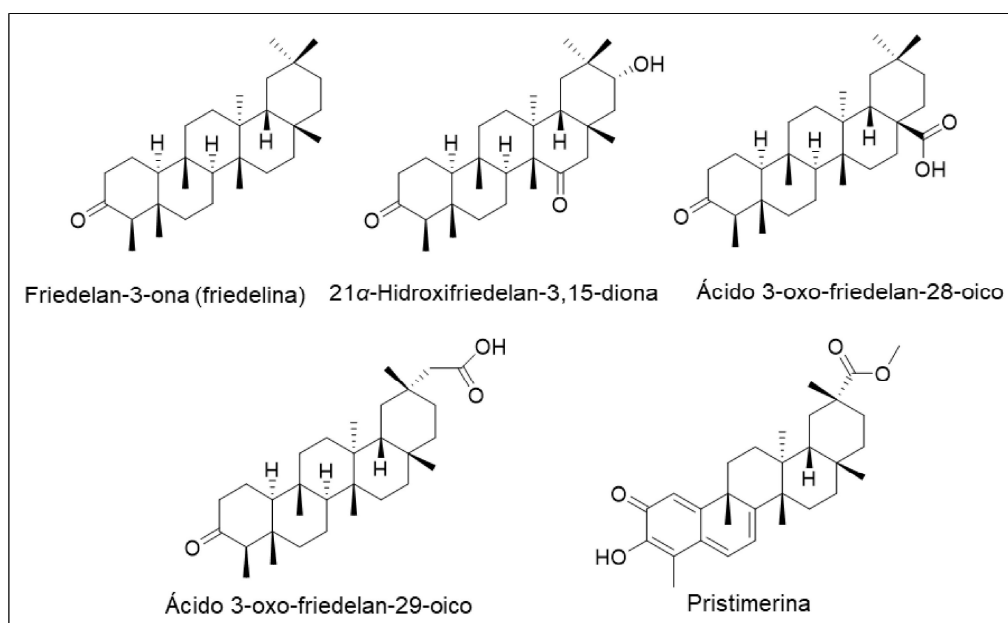


Figura 3: Exemplos de TTPCs de esqueletos friedelano e quinonametídeo que apresentam atividade farmacológica.

1.1.4 Gênero *Maytenus*

O gênero *Maytenus* é um dos maiores da família Celastraceae, com cerca de 300 espécies, compreendendo árvores pequenas, trepadeiras e arbustos com ou sem espinhos. As espécies estão distribuídas pela América do Sul e Central, Micronésia, Australásia, Sudeste Asiático, Oceano Índico e África. A América do Sul é reconhecida como o centro da diversidade de espécies desse gênero. No Brasil existem cerca de 76 espécies de *Maytenus* que estão distribuídas por diversos estados do país (BUKHARI; JANTAN; SEYED, 2015; NIERO; DE ANDRADE; CECHINEL FILHO, 2011; VELOSO et al., 2017; ZHANG et al., 2020).

Espécies do gênero *Maytenus* são popularmente conhecidas pelos seus usos na medicina popular, onde as folhas, cascas dos troncos e raízes são utilizadas para o tratamento de úlceras gástricas, como antitumoral, anti-inflamatório, analgésico, antialérgico, dentre outros (VELOSO et al., 2017). As raízes e cascas dos troncos da espécie *Maytenus senegalensis* é utilizada popularmente na África para o tratamento de malária, febre, reumatismo, diarreia, feridas e mordidas de cobras (MALEBO et al., 2015). As cascas e folhas da espécie *Maytenus rigida* são utilizadas no tratamento de inflamações, úlcera, infecções, dor, e em processo de cicatrização (LIMA et al., 2010). Outra espécie com uso tradicional é a *Maytenus ilicifolia*, cujo o extrato seco das folhas é o constituinte ativo do fitoterápico autorizado pelo Ministério da Saúde do Brasil e comercializado com o nome de “Espinheira Santa”, utilizado como protetor gástrico (VELOSO et al., 2017).

Zhang e colaboradores (2020) descreveram 506 compostos identificados a partir do estudo fitoquímico de espécies do gênero *Maytenus*. Foram encontrados triterpenos, diterpenos, sesquiterpenos, alcaloides, flavonoides, lignanas e outros compostos. De todos os compostos relatados, 250 são triterpenos, compreendendo quase metade dos compostos relatados. Estudos com vários extratos e constituintes de espécies do gênero *Maytenus* demonstraram seus efeitos anti-inflamatório, antiulcerogênico, antioxidante, antibacteriano e analgésico. Apesar dessa diversidade química e biológica, a maior parte dos estudos se concentram em um pequeno número de espécies (ZHANG et al., 2020). Segundo Guimarães e colaboradores (2020), até o ano de 2016, apenas 43 espécies do gênero *Maytenus* foram investigadas

quimicamente, com estudos envolvendo o isolamento e caracterização de seus constituintes (GUIMARÃES et al., 2020).

1.1.5 *Maytenus quadrangulata*

Maytenus quadrangulata (Schrad.) Loes, sinônimo *Monteverdia quadrangulata*, é encontrada como arbusto ou árvore que pode atingir até 10 m de altura, com folhas em formato elíptico, sem pelos e com margem contendo muitos espinhos. A espécie é popularmente conhecida como espinho-de-deus, e é encontrada nos biomas da Mata Atlântica e na Caatinga. Exemplos de *M. quadrangulata* foram encontrados no Nordeste e Sudeste do Brasil, nos estados da Bahia, Minas Gerais e Espírito Santo (CARVALHO-OKANO, 1992a; “Flora do Brasil - *Monteverdia quadrangulata* (Schrad.) Biral”; MENINO et al., 2015).



Figura 4: Fotos do material vegetal da espécie *M. quadrangulata*, coletada no distrito de Brejo de Amparo, município de Januária, Minas Gerais. (Foto da autora)

O primeiro relato de estudo fitoquímico e avaliação da atividade biológica de *M. quadrangulata* foi o realizado durante a pesquisa de mestrado da autora deste trabalho. Do extrato hexânico das folhas de *M. quadrangulata* foram isolados doze triterpenos pentacíclicos, friedelan-3-ona, friedelan-3 β -ol, friedelan-3 α -ol, friedelano-

3,7-diona, 29-aciloxi-friedelan-3 α -ol, 3 β -hidroxifriedelan-7-ona, 3 α -hidroxifriedelan-7-ona, 3,4-seco-friedelan-3,11 β -olídeo, 3,4-seco-3,11 β -epoxifriedel-4(23)-en-3 β -ol, 11 β -hidroxifriedelan-3-ona, friedelano-3 α ,11 β -diol e 7,26-azafriedelano-3 α ,7 α -diol (AGUILAR, 2019). Posteriormente, a estrutura do 7,26-azafriedelano-3 α ,7 α -diol foi revisada e corrigida como sendo o 7 β ,26-epoxifriedelano-3 α ,7 α -diol. Assim como a mistura de 29-aciloxi-friedelan-3 α -ol, que teve sua cadeia lateral definida por espectrometria de massas. A mistura foi caracterizada como constituída pelos triterpenos inéditos palmitato de 3 α -hidroxifriedelan-29-ila e estearato de 3 α -hidroxifriedelan-29-ila (AGUILAR et al., 2022). Dentre os compostos isolados, quatro foram inéditos, sendo esses os indicados na Figura 5. No trabalho também foi avaliada a atividade citotóxica de alguns compostos isolados e do extrato hexânico das folhas frente a linhagens de células leucêmicas, câncer de mama e ovário. O extrato hexânico e três dos TTPCs testados apresentaram significativa citotoxicidade e seletividade contra as linhagens testadas. O isolamento de triterpenos inéditos, o potencial citotóxico do extrato e de seus constituintes motivaram a continuidade do estudo das folhas de *M. quadrangulata*, bem como o início dos estudos das suas raízes e galhos (AGUILAR, 2019).

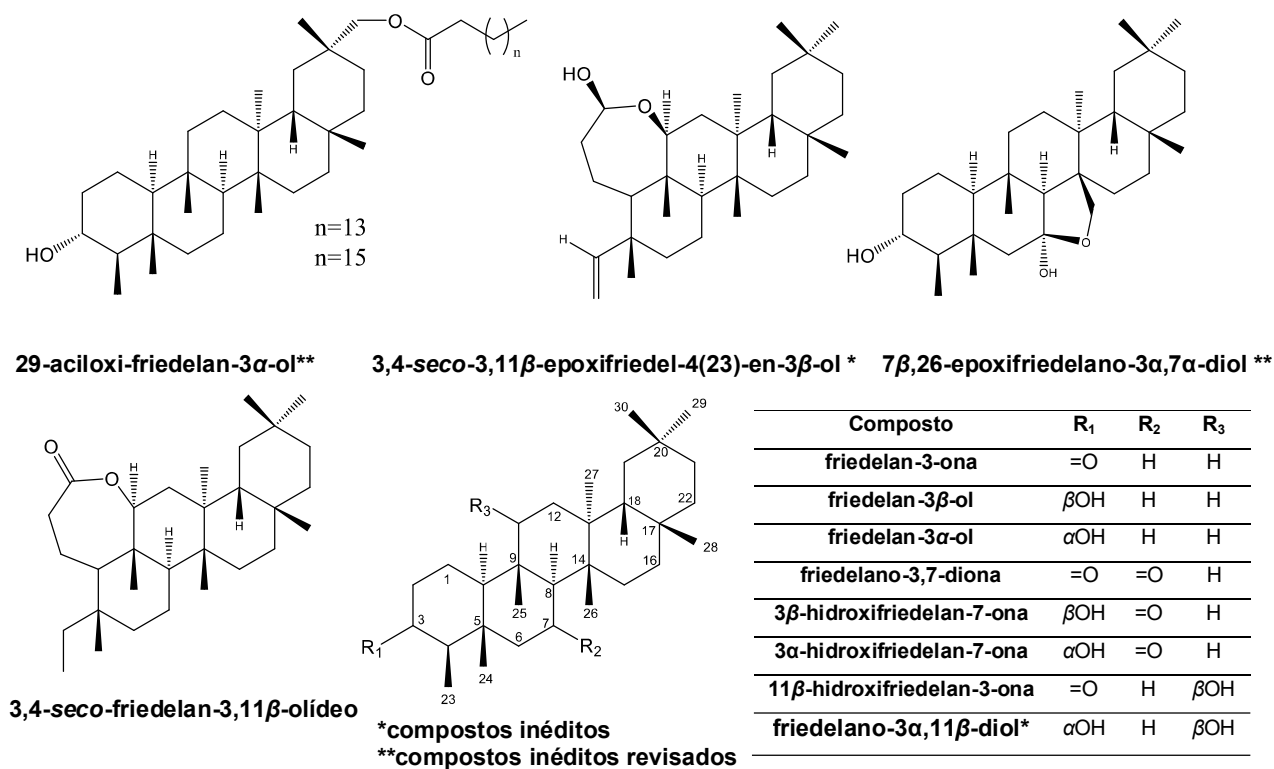


Figura 5: Estruturas químicas dos compostos isolados do extrato hexânico de *M. quadrangulata*.

1.2 Objetivos

O objetivo principal do presente trabalho foi dar continuidade ao estudo fitoquímico e biológico de *Maytenus quadrangulata*. Neste contexto têm-se como objetivos específicos:

- Obter os extratos a partir dos galhos e raízes de *Maytenus quadrangulata*.
- Realizar o estudo fitoquímico dos extratos clorofórmico, acetato etílico das folhas e dos extratos hexano/éter (1:1) e acetato etílico das raízes de *M. quadrangulata*.
- Isolar alcaloides utilizando marcha química nos extratos metanólicos das folhas, galhos e raízes de *M. quadrangulata*.
- Buscar, principalmente, o isolamento de metabólitos secundários ainda não relatados.
- Realizar um estudo detalhado de confirmação estrutural dos compostos isolados.
- Analisar por UPLC-ESI-MS/MS os extratos metanólicos das folhas, galhos e raízes de *M. quadrangulata*.

1.3 Metodologia

1.3.1 Métodos gerais

1.3.1.1 Cromatografia em coluna (CC)

As colunas cromatográficas (CC) foram preparadas utilizando sílica gel 60 (70-230 Mesh ou 230-400 Mesh), sílica gel 60 para cromatografia em camada delgada (15-40 μm), florisil (MgSiO_3 , 60-100 Mesh) ou Sephadex LH-20. As amostras foram aplicadas incorporadas em sílica gel ou dissolvidas na fase móvel. As cromatografias por exclusão molecular foram realizadas utilizando Sephadex LH-20 suspensa em metanol, e as amostras foram dissolvidas na fase móvel e aplicadas na coluna.

1.3.1.2 Cromatografias líquidas de média pressão (MPLC)

As análises por cromatografia líquida de média pressão (MPLC) foram realizadas utilizando o equipamento Biotage® Isolera™ Spectra One, equipado com coluna SNAP® ou SNAP® C18 de dimensões adequadas para cada caso. Como fase móvel foram utilizados hexano, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, metanol e água, puros ou em misturas em gradiente de polaridade.

1.3.1.3 Cromatografias em camada delgada (CCD)

As cromatoplasmas de CCD foram preparadas utilizando uma suspensão de sílica gel 60 G (7 g) em água (15 mL), aplicada sobre uma superfície de vidro, formando uma camada de 0,25 mm de espessura. Depois da secagem parcial à temperatura ambiente, as cromatoplasmas foram ativadas em estufa a 100 °C por, no mínimo, 30 minutos. Para a revelação das placas realizou-se a pulverização com uma solução de vanilina em álcool etílico (1:99 v/v) e ácido perclórico em água (3:97 v/v), previamente misturadas na proporção de 1:1 (v/v) ou uma solução de ácido acético, ácido sulfúrico e água na proporção de (80:16:4). Posteriormente, as placas foram aquecidas em estufa a 100 °C. Para as análises das amostras contendo flavonoides utilizou-se como revelador o reagente NP/PEG, composto pela solução em metanol

de difenilboriloxietilamina a 2% (NP) e pela solução em etanol de polietileno glicol-4000 a 5% (PEG). As placas foram pulverizadas com a solução de NP e posteriormente com a solução de PEG e em seguida, observadas sob luz UV. Para as análises, por CCD, das amostras contendo alcaloides utilizou-se como revelador o reagente Dragendorff. Este revelador é composto por uma solução estoque formada pelas solução A (0,85 g de nitrato de bismuto (III), 10 mL de ácido acético glacial e 40 mL de água) e solução B (8 g de iodeto de potássio e 30 mL de água), na proporção de 1:1. E para a revelação da CCD, 1 mL da solução estoque foi diluída em 2 mL de ácido acético glacial e 10 mL de água, e posteriormente pulverizada nas placas.

1.3.1.4 Cromatografias em camada delgada preparativa (CCDP)

Foram utilizadas placas de sílica gel 60G (10 x 20 cm), com indicador de fluorescência a 254 nm, de 1 mm de espessura. A quantidade de amostra aplicada foi de no máximo 20 mg por placa. A detecção dos compostos foi feita por meio da fluorescência no UV a 254 ou 360 nm, bem como por meio da pulverização de revelador na borda recortada da placa.

1.3.1.5 Cromatografia centrífuga preparativa

A cromatografia foi realizada em equipamento Cromatotron (Harrison Research Inc. modelo 7924T), localizado no Laboratório QUIMIOPLANT do Instituto de Bioorgânica Antônio Gonzales da Universidad de La Laguna (Espanha). Foram utilizados discos de sílica gel PF254 com 1,0 mm de espessura e fluxo de 2-4 mL/min.

1.3.1.6 Rotação específica

A determinação do valor da rotação específica foi feita utilizando polarímetro Perkin Elmer (modelo 343) do Instituto de Bioorgânica Antônio Gonzales da Universidad de La Laguna (Espanha), usando a linha D do sódio, a 20 °C. Os compostos analisados foram dissolvidos em clorofórmio ou metanol (1 ou 2 mL) e analisados em tubos de 1 dm de caminho ótico. A concentração (*c*) está expressa em g/100 mL.

1.3.1.7 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN 1D e 2D foram obtidos em espectrômetros Bruker *Avance* DRX-600, DRX-500 ou DRX-400. Os equipamentos utilizados pertencem ao Laboratório de Ressonância Magnética (LAREMAR) do Departamento de Química da UFMG ou do Instituto de Bioorgânica Antônio Gonzales da Universidad de La Laguna (Espanha). Os solventes deuterados utilizados foram escolhidos de acordo com a solubilidade das amostras e estão indicados em cada caso. Os deslocamentos químicos (δ) foram registrados em ppm usando tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência interna e as constantes de acoplamento (J) expressas em Hz.

1.3.1.8 Espectrometria de massas

As análises por espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) foram realizadas por meio da infusão direta das soluções, utilizando o espectrômetro Micromass Autospec ZAB-2F, do Instituto de Bioorgânica Antônio Gonzales da Universidad de La Laguna (Espanha), com fonte de ionização por impacto eletrônico (EI) empregando potencial de ionização de 70 eV. Utilizou-se também o espectrômetro de massas IT-TOF da Shimadzu, do Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas do Departamento de Química da UFMG. As análises foram realizadas por meio de infusão direta e com fonte de ionização por electrospray (ESI).

As análises utilizando cromatografia líquida de ultra alta eficiência acoplada a espectrometria de massas de alta resolução (UHPLC-HRMS) foram realizadas no Instituto René Rachou, Fiocruz Minas, no setor de Química de Produtos Naturais Bioativos (QPNB) pelo Dr. Markus Kohlhoff. As análises foram realizadas em um sistema Nexera UHPLC da Shimadzu acoplado a um espectrômetro de massas (ESI/Q/TOF) de alta resolução maXis ETD da Bruker, e controlado pelo software Compass 1.5 da Bruker. As amostras foram previamente solubilizadas em metanol a uma concentração de 5 mg/mL, enquanto o branco consistiu apenas de metanol. Frações de 20 μ L das amostras foram injetadas em coluna Shim-Pack XR-ODS III da Shimadzu (C18, 2,2 μ m, 2,2 $\times$ 200 mm) a 40 °C, com um fluxo de 200 μ L/min. A eluição da coluna foi feita usando uma solução A composta por 0,1% de ácido fórmico em água e uma solução B de acetonitrila. O gradiente de eluição começou com uma

concentração de B de 5% nos primeiros 0,5 minutos, seguido de um aumento linear até atingir 100% de B ao longo de 12,5 minutos, e uma retenção final por 1 minuto com a solução contendo 100% de B. Os cromatogramas obtidos foram monitorados por UV a 214 e 254 nm. A análise foi feita por ESI em modo positivo, com varreduras de 100 a 1500 m/z. Os espectros de massa foram adquiridos no modo positivo a uma taxa de espectros de 5 Hz. Os parâmetros da fonte de íons foram configurados para deslocamento da placa final de 500 V, voltagem capilar de 4.500 V, pressão do nebulizador de 2,0 bar e fluxo de gás de 8,0 L/min e 200 °C. Os dados dependentes da fragmentação do precursor foram realizados em energias de colisão de 40 eV.

1.3.2 Coleta e identificação do material vegetal

Folhas e galhos de *Maytenus quadrangulata* foram coletadas em fevereiro de 2017, no distrito de Brejo do Amparo, município de Januária, Minas Gerais, Brasil (44°24'17,48" W e 15°25'10,85" S). Uma segunda coleta foi realizada em dezembro de 2019 para obtenção das raízes, e quantidades adicionais de folhas e galhos. A identificação e coleta do material vegetal foram feitas pela Profa. Dr^a. Maria Olívia Mercadante Simões, Profa. do Departamento de Biologia Geral da Universidade Estadual de Montes Claros. Uma exsicata foi depositada no Herbário da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES) com código HMC, nº 405. As coletas tiveram registros junto ao Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético (SisGen), sob os números de cadastros A639A9E e A976889.

1.3.3 Preparação dos extratos

Após a secagem à temperatura ambiente, as folhas, galhos e raízes foram pulverizados em moinho de martelos. Para a obtenção dos extratos, o material vegetal pulverizado foi submetido à extração por maceração a temperatura ambiente, exceto para o extrato hexano/éter (1:1) das raízes, que foi obtido por extração em aparelho Soxhlet. Os solventes utilizados foram hexano, clorofórmio, acetato de etila e metanol

puros e previamente destilados, além da mistura hexano/éter etílico (1:1). Após a filtração, o solvente foi removido, à pressão reduzida, utilizando o evaporador rotatório, gerando os respectivos extratos. Durante a extração e remoção parcial do solvente, na obtenção do extrato hexano/éter (1:1) das raízes e hexânico das folhas, observou-se a precipitação de um sólido que foi removido por meio de filtração à pressão reduzida. Os esquemas utilizados para os preparos dos extratos das folhas, galhos e raízes de *M. quadrangulata*, estão representados nas Figuras 6, 7 e 8 (pg. 40 e 41).

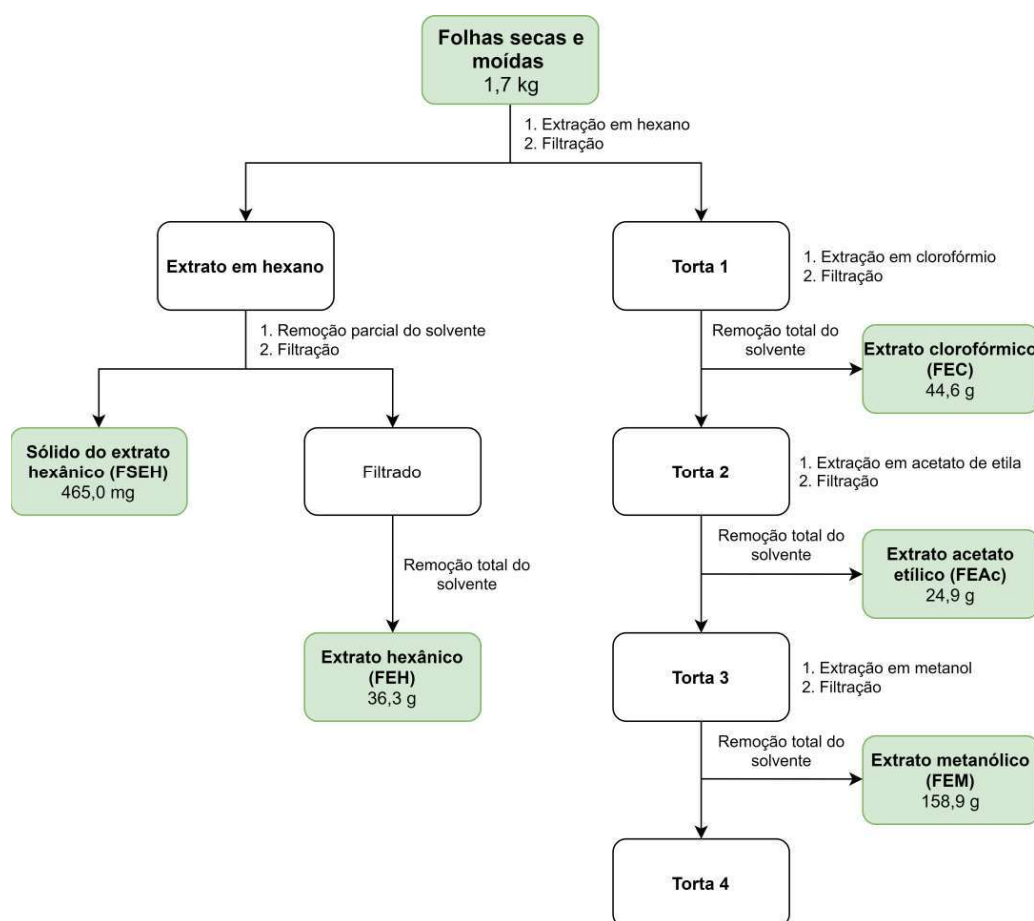


Figura 6: Esquema de obtenção dos extratos das folhas de *M. quadrangulata*.

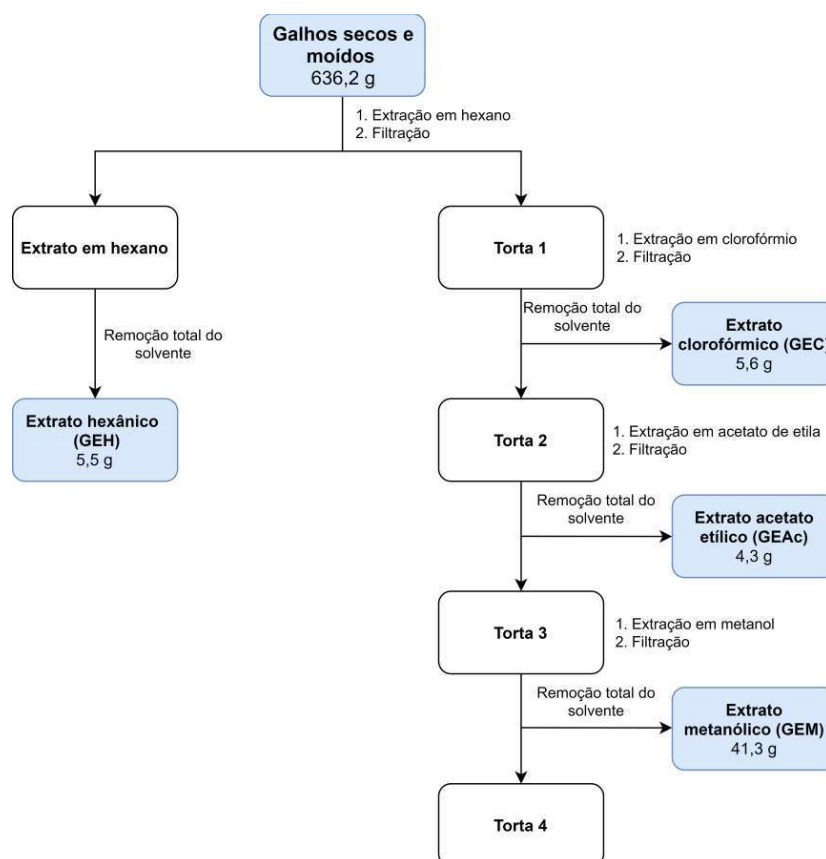


Figura 7: Esquema de obtenção dos extratos dos galhos de *M. quadrangulata*.

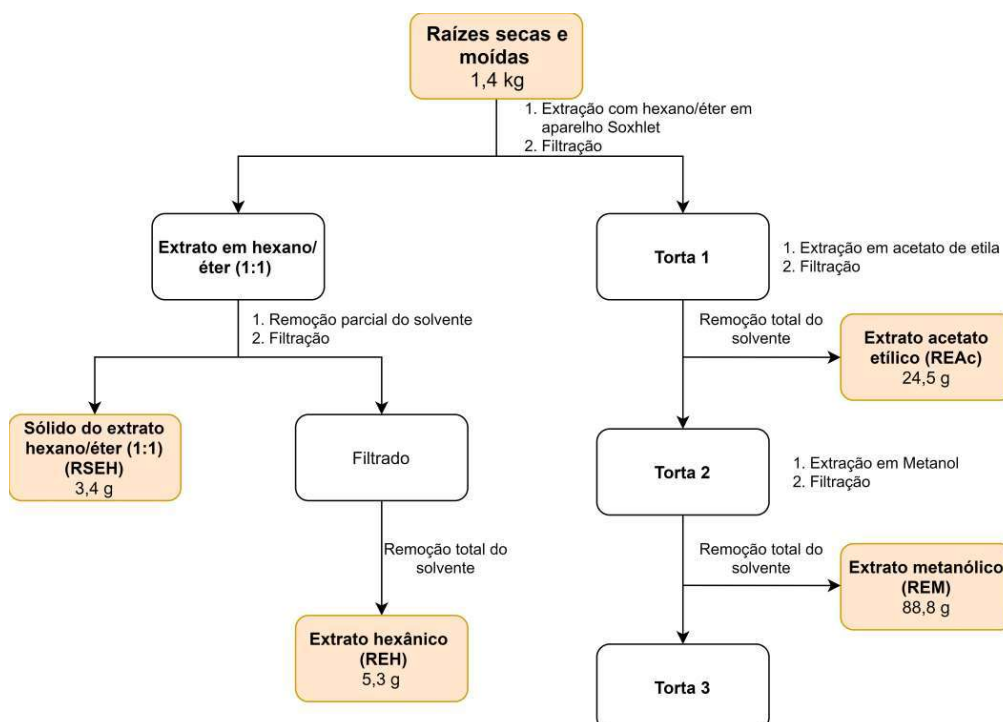


Figura 8: Esquema de obtenção dos extratos das raízes de *M. quadrangulata*.

A fim de obter quantidades adicionais do extrato hexano/éter (1:1) realizou-se uma segunda extração utilizando 3,2 kg de raízes pulverizadas, da mesma coleta anteriormente realizada, empregando a mesma metodologia da Figura 8. Nesta extração foi obtido um total de 9,0 g do sólido do extrato hexano/éter (**RSEH**) e 11,1 g do extrato hexânico (**REH**).

Durante o desenvolvimento do trabalho de mestrado, os extratos das folhas de *M. quadrangulata* foram obtidos, entretanto, não se realizou o fracionamento dos extratos clorofórmico (**FEC**), acetato etílico (**FEAc**) e metanólico (**FEM**).

O estudo fitoquímico, neste trabalho, contemplou os extratos das folhas (**FEC**, **FEAc** e **FEM**), raízes (**RSEH**, **REH**, **REAc** e **REM**) e o extrato metanólico dos galhos (**GEM**). Os demais extratos obtidos a partir dos galhos não foram trabalhados. No entanto, o extrato clorofórmico dos galhos de *M. quadrangulata* está sendo o objeto de estudo do trabalho de conclusão de curso da aluna Sandy Veríssimo Moraes Quintão (aluna do Curso de Química bacharelado).

1.3.4 Fracionamento do extrato clorofórmico das folhas (**FEC**)

O extrato clorofórmico (**FEC**: 44,6 g) apresentou-se como um sólido esverdeado. Ao adicionar hexano ao extrato observou-se a precipitação de um sólido branco, que foi filtrado à pressão reduzida, gerando o sólido do extrato clorofórmico (**FSEC**: 28,3 g) e filtrado do extrato clorofórmico (**FECF**: 16,0 g), os quais foram trabalhados separadamente.

1.3.4.1 Fracionamento do sólido do extrato clorofórmico (**FSEC**)

FSEC apresentou-se ligeiramente esverdeado (28,3 g). A partir da análise por CCD deste sólido, juntamente com padrões de friedelan-3-ona, friedelan-3 β -ol e de friedelan-3 α -ol foi possível propor a presença desses triterpenos neste extrato.

O sólido **FSEC** (28,3 g) foi submetido à purificação por CC (Coluna **A**) utilizando 811 g de sílica gel 60 (230-400 Mesh). Os eluentes empregados foram hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, puros ou em mistura, em ordem crescente

de polaridade. Foram recolhidas 150 frações, de aproximadamente 250 mL cada. As frações obtidas foram analisadas por CCD e reunidas em grupos (**A1 a A27**) de acordo com seu perfil cromatográfico (Figura 9, pg. 51). Os grupos com pouca massa e muitas manchas na cromatoplaça não foram trabalhados.

Grupo A1 (frações 41 a 52; hexano + CH₂Cl₂ (4:6); sólido amarelado; 653,4 mg): Ao adicionar etanol à amostra observou-se a precipitação de um sólido branco que foi filtrado à pressão reduzida. Obtiveram-se 496,6 mg de sólido, que apresentou duas manchas na CCD após revelação com vanilina/ácido perclórico, possuindo perfil cromatográfico semelhante ao de amostras autênticas de friedelan-3-ona (**MQ01**) e friedelan-3 β -ol (**MQ02**). Desta forma, o sólido foi identificado como mistura desses dois triterpenos **MQ01** e **MQ02**.

Grupo A2 (frações 53 a 57; hexano + CH₂Cl₂ (4:6); sólido esverdeado; 154,8 mg): Ao adicionar etanol ao grupo A2, observou-se a precipitação de um sólido branco, que foi filtrado à pressão reduzida. O sólido obtido (96,6 mg) exibiu uma mancha roxa na CCD após revelação com vanilina/ácido perclórico. A partir da comparação do perfil cromatográfico com amostra padrão autêntica de friedelan-3 β -ol este sólido foi identificado como o triterpeno **MQ02**.

Grupo A3 (frações 58-69; hexano + CH₂Cl₂ (3:7); sólido branco; 684,4 mg): O grupo A3 apresentou-se com três manchas na CCD, com perfil semelhante a padrões autênticos dos triterpenos friedelan-3-ona (**MQ01**), friedelan-3 β -ol (**MQ02**) e friedelan-3 α -ol (**MQ03**). Portanto, o grupo **A3** foi identificado como uma mistura desses três triterpenos.

Grupo A4 (frações 70 a 75; hexano + CH₂Cl₂ (2:8) → (1:9); sólido esverdeado; 226,0 mg): Esse grupo apresentou várias manchas na CCD e foi submetido à CC (Coluna **A4**) utilizando 21,7 g de sílica gel 60 (70-230 Mesh). Obtiveram-se 70 frações de 10 mL, que foram agrupadas (**A4.1 a A4.5**) de acordo com seu perfil cromatográfico em CCD.

Subgrupo A4.1 (frações 20 e 21; hexano + CH₂Cl₂ (4:6); sólido branco; 12,6 mg): A partir da análise por CCD constatou-se uma única mancha de coloração amarelada após revelação com vanilina/ácido perclórico, com perfil semelhante a amostra padrão de friedelan-3-ona (**MQ01**). Por meio da análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C, este grupo foi identificado como **MQ01**.

Subgrupo A4.2 (frações 22 e 23; hexano + CH₂Cl₂ (4:6); sólido branco; 18,2 mg): O grupo apresentou duas manchas na CCD, sendo identificado como mistura de friedelan-3-ona (**MQ01**), friedelan-3 β -ol (**MQ02**) por meio da comparação com amostras autênticas.

Subgrupo A4.3 (frações 24 a 26; hexano + CH₂Cl₂ (4:6); sólido branco; 21,9 mg): Este grupo apresentou uma única mancha roxa na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico, e foi identificado como friedelan-3 β -ol (**MQ02**) após a análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C.

Subgrupo A4.4 (frações 31 e 39; hexano + CH₂Cl₂ (4:6); sólido branco; 101,7 mg): Baseado na análise por CCD em comparação com amostra padrão autêntica e análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C, o sólido foi identificado como friedelan-3 α -ol (**MQ03**).

Subgrupo A4.5 (frações 45 e 49; hexano + CH₂Cl₂ (4:6); sólido branco; 8,2 mg): O subgrupo apresentou uma única mancha amarela na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico, e por meio da análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C foi identificado como o triterpeno friedelano-3,7-diona (**MQ04**).

Grupo A7 (frações 92 a 93; CH₂Cl₂ + acetato de etila (7:3); sólido esverdeado; 1,14 g): O grupo foi submetido a uma CC utilizando florisil (Coluna **A7**) a fim de remover a clorofila presente. Utilizaram-se 62,0 g de florisil, e como eluentes clorofórmio, acetato de etila e metanol puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 7 frações de 250 mL. As frações 1 a 4, obtidas com clorofórmio como eluente, foram reunidas no subgrupo (**A7.1**).

Subgrupo A7.1 (frações 1 a 4; CHCl₃; sólido amarelado, 539,9 mg): Ao adicionar etanol ao subgrupo, observou-se a precipitação de um sólido branco que foi filtrado à pressão reduzida. Obtiveram-se 192,8 mg de um material sólido, que apresentou várias manchas na CCD e foi submetido à CC (Coluna **A7.1**) utilizando

10,8 g de sílica gel 60 (70-230 Mesh). Foram obtidas 59 frações de 5 mL, que foram agrupadas de acordo com seu perfil cromatográfico.

Subgrupo A7.1.1 (frações 15 a 21; hexano + CHCl_3 (2:8) $\rightarrow$ (1:9); sólido branco; 18,5 mg): O sólido apresentou uma única mancha roxa na cromatoplaça, após revelação com vanilina/ácido perclórico, e a partir da análise por CCD com amostra padrão, foi possível a identificação do sólido como friedelan-3 α -ol (**MQ03**).

Subgrupo A7.1.2 (frações 25 a 29; hexano + CHCl_3 (1:9); sólido branco; 46,5 mg): Por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foi possível confirmar o subgrupo C2 como o triterpeno 11 β -hidroxifriedelan-3-ona (**MQ05**).

Subgrupo A7.1.3 (frações 30 a 33; hexano + CHCl_3 (1:9); sólido branco; 14,5 mg): O sólido exibiu duas manchas na CCD e apresentou perfil cromatográfico similar ao de amostras padrões de 11 β -hidroxifriedelan-3-ona (**MQ05**) e 3 β -hidroxifriedelan-7-ona (**MQ06**). Dessa forma, foi possível identificar o subgrupo C3 como mistura de **MQ05** e 3 β -hidroxifriedelan-7-ona (**MQ06**).

Subgrupo A7.1.4 (frações 34 a 40; hexano + CHCl_3 (1:9); sólido branco; 38,9 mg): O grupo C4 foi identificado como **MQ06**, por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Grupo A8 (frações 97 a 98; CH_2Cl_2 + acetato de etila (7:3); sólido esverdeado; 1,19 g): Ao adicionar acetona ao grupo, observou-se a precipitação de um sólido branco que foi filtrado à pressão reduzida. Obtiveram-se 819,2 mg de sólido que foi submetido à CC (Coluna **A8**) utilizando 28,3 g de sílica gel (70-230 Mesh). Obtiveram-se 80 frações de 15 mL, agrupadas em subgrupos de acordo com perfil em CCD.

Subgrupo A8.1 (frações 31 a 37; hexano + CHCl_3 (1:9); sólido branco; 14,4 mg): O sólido obtido exibiu uma única mancha na CCD e foi caracterizado como friedelan-3 α -ol (**MQ03**) pela análise dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C .

Subgrupo A8.2 (frações 38 a 48; hexano + CHCl_3 (1:9) $\rightarrow$ CHCl_3 ; sólido branco; 544,1 mg): A amostra apresentou uma única mancha roxa na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico. Por meio da análise dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C a amostra foi identificada como 3 α -hidroxifriedelan-7-ona (**MQ07**).

Subgrupo A8.3 (frações 49 a 64; $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3$ + acetato de etila (1:9); sólido branco; 117,3 mg): O subgrupo apresentou duas manchas roxas na CCD,

após revelação com vanilina/ácido perclórico, e foi submetido à purificação por CC (Coluna **A8.3**), utilizando 14,0 g de sílica gel 60 (70-230 Mesh). Foram obtidas 50 frações de 5 mL, agrupadas de acordo com o perfil cromatográfico.

Subgrupo A8.3.1 (frações 17 a 21; hexano + CHCl_3 (2:8); sólido branco; 40,7 mg): Por meio da análise por CCD em comparação com amostra padrão autêntica foi possível identificar a amostra como quantidade adicional de **MQ07**.

Subgrupo A8.3.2 (frações 35 a 43; CHCl_3 ; sólido branco; 8,9 mg): O subgrupo apresentou uma única mancha roxa na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico. Com base nos dados de RMN de ^1H e ^{13}C o subgrupo foi identificado como friedelano-2 α ,3 α -diol (**MQ08**).

Grupo A9 (frações 99 a 104; CH_2Cl_2 + acetato de etila (1:1); sólido esverdeado; 4,7 g): Ao adicionar acetona ao grupo **A9** observou-se a precipitação de um sólido ligeiramente esverdeado, que foi filtrado à pressão reduzida obtendo 3,0 g de sólido. O sólido apresentou várias manchas na CCD e foi submetido à purificação por cromatografia líquida de média pressão (MPLC) (Coluna **A9**). Utilizou-se a coluna SNAP 100g. Foram obtidas 103 frações de 15 mL, que foram reunidas em subgrupos de acordo com seu perfil cromatográfico em CCD.

Subgrupo A9.1 (frações 49 a 53; CHCl_3 ; sólido esverdeado; 210,8 mg): A adição de acetona ao subgrupo, levou à precipitação de um sólido branco que foi filtrado à pressão reduzida. O sólido obtido (131,6 mg) foi submetido à purificação por CC (Coluna **A9.1**) utilizando 14,5 g de sílica gel 60 (230-400 Mesh). Foram obtidas 70 frações de 10 mL, que foram agrupadas de acordo com perfil em CCD.

Subgrupo A9.1.1 (frações 34 a 37; CHCl_3 ; sólido branco; 47,5 mg): A amostra apresentou uma única mancha na CCD e foi identificado como 3 α -hidroxifriedelan-7-ona (**MQ07**) por meio da análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C .

Subgrupo A9.1.2 (frações 38 a 49; $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3$ + acetato de etila (9:1); sólido branco; 16,0 mg): O sólido exibiu uma única mancha roxa em CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico. Por meio da análise dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C , o sólido foi identificado como uma mistura de friedelano-2 α ,3 α -diol (**MQ08**) e friedelano-3 α ,16 β -diol (**MQ09**).

Subgrupo A9.2 (frações 54 a 59; $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3$ + acetato de etila (95:05); sólido esverdeado; 456,4 mg): Após adição de acetona ao subgrupo, observou-se a precipitação de um sólido branco que foi filtrado à pressão reduzida. O sólido obtido (338,7 mg) foi submetido à purificação por CC (Coluna **A9.2**), utilizando 31,3 g sílica gel (70-230 Mesh). Foram obtidas 44 frações de 15 mL, agrupadas de acordo com seu perfil cromatográfico.

Subgrupo A9.2.1 (frações 18 a 19; Hexano + CHCl_3 (9:1); sólido branco; 33,0 mg): Por meio da análise dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C o subgrupo foi identificado como 3 α -hidroxifriedelano-7-ona (**MQ07**).

Subgrupo A9.2.2 (frações 20 a 22; Hexano + CHCl_3 (9:1); sólido branco; 51,3 mg): O subgrupo H2 foi obtido como um sólido parcialmente solúvel em clorofórmio, apresentando uma única mancha roxa na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico. A partir da análise dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C , este sólido foi identificado como o triterpeno friedelano-3 α ,11 β -diol (**MQ10**).

Subgrupo A9.3 (frações 70 a 74; CHCl_3 + acetato de etila (9:1) $\rightarrow \text{CHCl}_3$ + acetato de etila (85:15); sólido esverdeado; 165,5 mg): Ao adicionar acetona ao subgrupo observou-se a precipitação de um sólido que foi filtrado à pressão reduzida. Obtiveram-se 103,7 mg de sólido, parcialmente solúvel em clorofórmio, que foi submetido à purificação por CC (Coluna **A9.3**) utilizando 12,6 g sílica gel (230-400 Mesh). Foram obtidas 60 frações de 10 mL, agrupadas de acordo com seu perfil em CCD.

Subgrupo A9.3.1 (frações 23 a 26; Hexano + CHCl_3 (9:1); sólido branco; 10,5 mg): O sólido obtido, parcialmente solúvel em clorofórmio, foi identificado por meio da análise dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C como quantidade adicional de **MQ10**.

Subgrupo A9.3.2 (frações 27 a 53; Hexano + CHCl_3 (9:1) $\rightarrow \text{CHCl}_3$; sólido branco; 77,8 mg): O subgrupo foi obtido como um sólido, parcialmente solúvel em clorofórmio, apresentando uma única mancha roxa na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico. Baseado na análise dos dados de RMN 1D e 2D o sólido foi identificado como friedelano-3 α ,25-diol (**MQ11**).

Subgrupo A9.4 (frações 84 a 89; CHCl_3 + acetato de etila (9:1) $\rightarrow$ CHCl_3 + acetato de etila (85:15); sólido esverdeado; 475,0 mg): Após a adição de acetona ao subgrupo observou-se a precipitação de um sólido branco que foi filtrado à pressão reduzida. Foram obtidos 115,4 mg de sólido (**A9.4.S1**) e, após a remoção total do solvente, obteve-se 359,6 mg do filtrado. O sólido **A9.4.S1** foi parcialmente solúvel em clorofórmio e apresentou duas manchas roxas na CCD após revelação com vanilina/ácido perclórico, com fatores de retenção (R_f) muito próximos. O sólido **A9.4.S1** foi submetido à purificação por CC (Coluna **A9.4.S1**) utilizando 12,9 g de sílica (70-230 Mesh), e como eluentes hexano, clorofórmio, acetato de etila e metanol puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 50 frações de 5 mL. As frações foram agrupadas de acordo com seu perfil em CCD.

Subgrupo A9.4.S1.1 (frações 18 a 42; CHCl_3 + acetato de etila (9:1) $\rightarrow$ CHCl_3 + acetato de etila (7:3); sólido branco; 86,1 mg): O subgrupo, parcialmente solúvel em clorofórmio, apresentou duas manchas na CCD, e por meio da análise dos dados de RMN 1D (Figura A29, pg. 223) foi possível identificar uma mistura de triterpenos de esqueleto friedelano (**MQM1**). A fim de isolar estes triterpenos, a mistura foi submetida a uma nova purificação por CC (Coluna **A9.4.S1.1**), foram utilizados 8,7 g de sílica gel (230-400 Mesh). A fim de melhorar a separação utilizou-se como eluentes hexano, acetato de etila e metanol, puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade, obtendo 60 frações de 5 mL.

Subgrupo A9.4.S1.1 (frações 9 a 42; hexano + acetato de etila (9:1) $\rightarrow$ hexano + acetato de etila (4:6); sólido branco; 74,0 mg): As frações apresentaram duas manchas na CCD, sendo a mistura submetida então à uma nova purificação por MPLC (Coluna **A9.4.S1.1.1**). Utilizou-se a coluna SNAP Ultra 10g, eluída com hexano, clorofórmio, acetato de etila e metanol, puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 70 frações de 5 mL, agrupadas de acordo com seu perfil em CCD.

Subgrupo A9.4.S1.1.1.1 (frações 40 a 51; CHCl_3 + acetato de etila (95:5) $\rightarrow$ CHCl_3 + acetato de etila (9:1); 43,7 mg): Obteve-se um sólido branco, parcialmente solúvel em clorofórmio, apresentando duas manchas na CCD. Comparando os dados de RMN de ^1H (Figura A2, pg. 209) do subgrupo **A9.4.S1.1.1.1** (**MQM2**) com os dados de **MQM1**, foi possível observar a similaridade dos dados, indicando a presença dos mesmos constituintes. Após a análise dos espectros de

RMN de **MQM1** e **MQM2** foi possível propor a presença de triterpenos de esqueleto friedelano hidroxilados nestas duas misturas. Mesmo após colunas cromatográficas consecutivas não foi possível separar os constituintes. Na tentativa de identificar os compostos, procedeu-se à purificação do filtrado obtido a partir do subgrupo F4, para posteriormente realizar uma reação de acetilação.

Filtrado subgrupo A9.4 (sólido verde, 359,6 mg): Inicialmente, adicionou-se etanol ao filtrado, que levou à precipitação de um sólido branco (**A9.4.S2**; 108,5 mg) que foi filtrado à pressão reduzida.

A fim de separar os triterpenos presentes na mistura, diminuir a polaridade e aumentar a solubilidade dos mesmos em solventes menos polares, procedeu-se a uma reação de acetilação do sólido **A9.4.S2**, como descrito por Duarte, 2000. Assim, em um balão de 50 mL adicionaram-se à mistura de triterpenos (108,5 mg), 5 mL de anidrido acético e 6 mL de piridina. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD, totalizando 20 horas. Ao final da reação adicionaram-se 20 mL de água destilada ao balão resfriado em banho de gelo, levando à precipitação de um sólido branco. O balão foi deixado em repouso na geladeira por 3 horas para maximizar a precipitação. Em seguida, o meio reacional foi filtrado à pressão reduzida e o sólido lavado com água gelada. Obtiveram-se após a secagem completa, 135,1 mg de um sólido branco, solúvel em clorofórmio. Este sólido foi submetido à purificação por CC (Coluna **A9.4.S2**). Utilizaram-se 14,5 g de sílica gel (230-400 Mesh) e obtiveram-se 97 frações de 10 mL que foram agrupadas de acordo com seu perfil cromatográfico.

Subgrupo A9.4.S2.1 (frações 50 a 52; hexano + CHCl₃ (9:1); sólido branco; 7,3 mg): O sólido foi obtido como uma única mancha na CCD. Após a análise dos espectros de RMN 1D e 2D foi possível identificá-lo como o triterpeno 3 α ,29-diacetiloxifriedelano (**MQ12**).

Subgrupo A9.4.S2.2 (frações 53 a 57; hexano + CHCl₃ (9:1); sólido branco; 19,0 mg): O sólido apresentou duas manchas na CCD e foi identificado por meio da análise por CCD, como mistura dos triterpenos 3 α ,29-diacetiloxifriedelano (**MQ12**) e 3 α ,11 β -diacetiloxifriedelano (**MQ13**).

Subgrupo A9.4.S2.3 (frações 58 a 60; CHCl₃ (9:1); sólido branco; 3,9 mg): O grupo apresentou uma única mancha na CCD. Por meio da análise dos

espectros de RMN 1D e 2D, este subgrupo foi identificado como o triterpeno $3\alpha,11\beta$ -diacetiloxifriedelano (**MQ13**).

Subgrupo A9.4.S2.4 (frações 63 a 76; CHCl_3 + acetato de etila (9:1); sólido branco; 47,0 mg): Por meio da análise por CCD observou-se a presença de uma única mancha roxa, após revelação com vanilina/ácido perclórico. Por meio da análise detalhada dos espectros de RMN 1D e 2D, este sólido foi identificado como a mistura dos triterpenos $3\beta,24$ -diacetiloxifriedelano e $3\alpha,25$ -diacetiloxifriedelano (**MQ14**), na proporção de 1:1.

Subgrupo A9.4.S2.5 (frações 84 a 88; CHCl_3 + acetato de etila (9:1); sólido branco; 10,0 mg): O subgrupo apresentou uma única mancha em CCD. Por meio da análise dos espectros de RMN 1D e comparação dos dados com a literatura, identificou-se a amostra como 24-acetiloxifriedelan- 3β -ol (**MQ15**), um composto inédito.

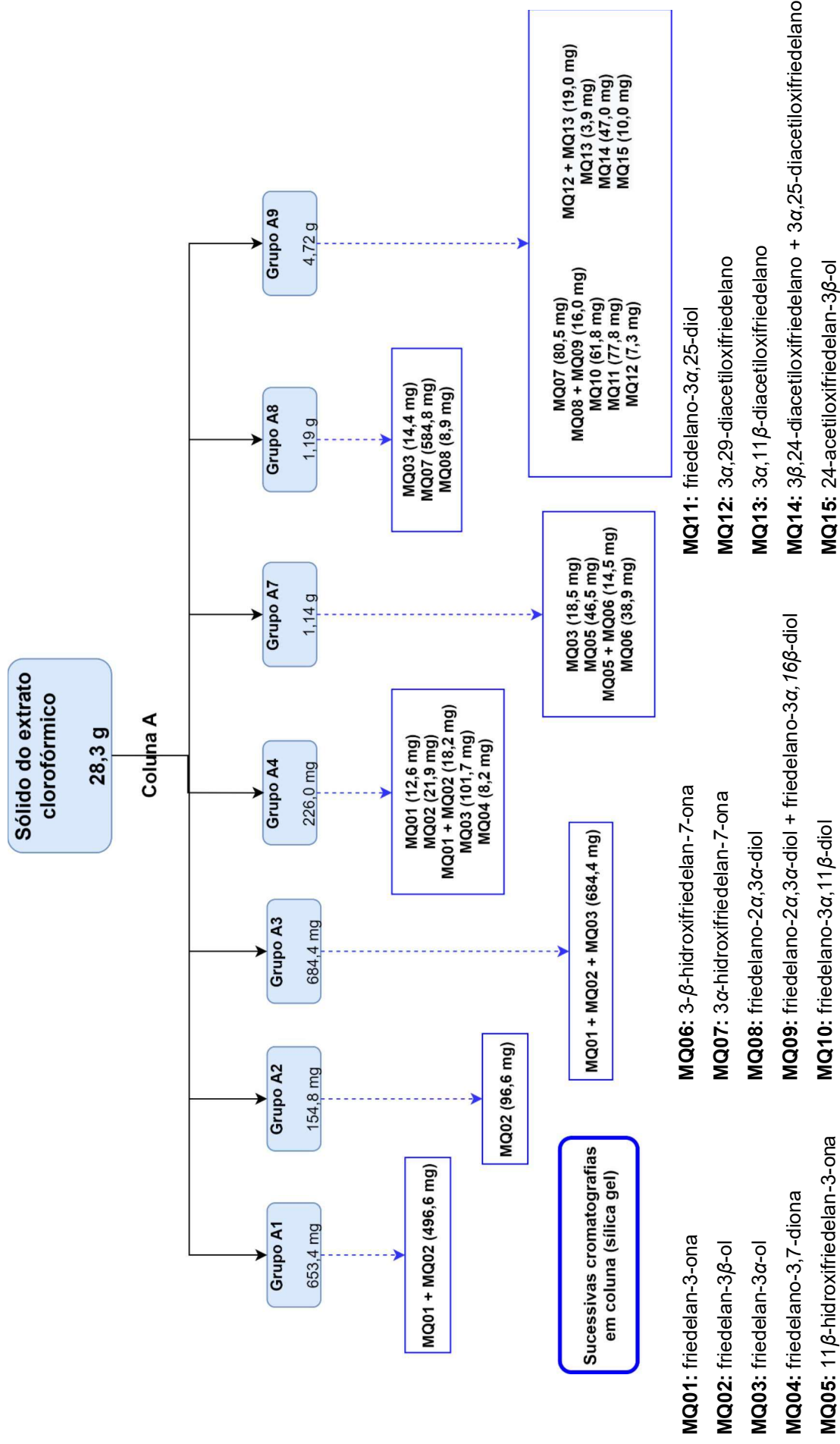


Figura 9: Esquema do fracionamento do sólido do extrato clorofórmico.

1.3.4.2 Fracionamento do filtrado do extrato clorofórmico (FECF)

O filtrado obtido a partir extrato clorofórmico (**FECF**: 16,0 g) apresentou-se como um sólido esverdeado com aparência plástica, que sugeriu a presença de guta-percha em grande quantidade. Este composto é um polímero natural comumente isolado de espécies da família Celastraceae e sua presença também foi sugerida pela análise por CCD. A fim de separar a guta-percha dos demais constituintes do extrato, **FECF** foi submetido a uma coluna filtrante, como descrito por Oliveira (2012). Utilizaram-se 450,0 g de sílica gel (70-230 Mesh) e como eluentes metanol e clorofórmio puros. Inicialmente o metanol foi utilizado como eluente, a fim de remover todos os constituintes do extrato exceto a guta-percha, visto que essa é insolúvel em metanol. Em seguida, a coluna foi eluída com clorofórmio para remoção da guta-percha, que é solúvel neste solvente. Após a remoção do solvente, 7,0 g de sólido foram obtidos das frações eluídas com metanol (**FECFM**) e 7,2 g de sólido foram obtidos utilizando clorofórmio como eluente, sendo essa última a fração constituída principalmente por guta-percha (Figura 10, pg. 54).

O sólido esverdeado (**FECFM**) apresentou várias manchas em CCD. Utilizando amostras de padrões foi possível observar a presença de friedelan-3-ona (**MQ01**), friedelan-3 β -ol (**MQ02**) e friedelan-3 α -ol (**MQ03**) na amostra. A fim de isolar maior quantidade desses compostos e isolar os demais constituintes presentes, **FECFM** foi submetido à purificação por CC (Coluna **B**). Utilizaram-se 5,0 g de **FECFM** e 274,5 g de sílica gel (70-230 Mesh), obtiveram-se 57 frações de 25 mL que foram agrupadas de acordo com o perfil em CCD (**B1-B5**) (Figura 10, pg. 54). As frações com várias manchas na CCD ou pouca massa não foram trabalhadas.

Grupo B1 (frações 17 a 20; CHCl₃; sólido branco; 168,6 mg): O sólido apresentou duas manchas na CCD. Utilizando amostras padrões autênticas, foi identificado como mistura de friedelan-3-ona (**MQ01**) e friedelan-3 β -ol (**MQ02**).

Grupo B2 (frações 21 a 23; CHCl₃ + acetato de etila (9:1); sólido branco; 187,2 mg): Este grupo foi identificado como mistura de friedelan-3-ona (**MQ01**), friedelan-3 β -ol (**MQ02**) e friedelan-3 α -ol (**MQ03**), por meio da análise por CCD com amostras padrões.

Grupo B3 (fração 24; CHCl_3 + acetato de etila (9:1); sólido branco; 15,8 mg):

O grupo apresentou uma única mancha na CCD, sendo identificado como friedelan-3 α -ol (**MQ03**), por meio da comparação do perfil em CCD com amostra padrão.

Grupo B4 (frações 26 e 27; CHCl_3 + acetato de etila (9:1) $\rightarrow$ CHCl_3 + acetato de etila (8:2); sólido esverdeado; 912,4 mg): Ao adicionar acetona a este sólido observou-se a precipitação de um sólido branco que foi filtrado à pressão reduzida. Obtiveram-se 67,9 mg de sólido, que foi submetido à purificação por CC (coluna **B4**) utilizando 6,9 g de sílica gel (70-230 Mesh). Obtiveram-se 64 frações de 5 mL que foram agrupadas de acordo com perfil cromatográfico em CCD.

Subgrupo B4.1 (frações 48 a 57; CHCl_3 ; sólido branco; 32,3 mg): O sólido apresentou apenas uma mancha amarela na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico e, utilizando amostra de padrão autêntico, foi possível identificá-lo como 11 β -hidroxifriedelan-3-ona (**MQ05**).

Grupo B5 (frações 35 a 37; CHCl_3 + acetato de etila (6:4); sólido esverdeado; 281,3 mg): A fim de remover a clorofila presente na amostra, o grupo foi submetido a uma CC utilizando 14,5 g de florisil (coluna **B5**). Utilizaram-se como eluentes clorofórmio, acetato de etila e metanol, puros e em ordem crescente de polaridade. As frações eluídas com clorofórmio foram agrupadas no subgrupo **B5.1** (116,5 mg). O subgrupo **B5.1** foi obtido como um sólido amarelado apresentando várias manchas na CCD e foi submetido à purificação por CC (Coluna **B5.1**). Utilizaram-se 11,1 g de sílica gel (230-400 Mesh) na CC sendo obtidas 52 frações de 5 mL, que foram agrupadas de acordo com o perfil por CCD.

Subgrupo B5.1.1 (frações 41 a 43; clorofórmio + acetato de etila (9:1), sólido branco, 4,2 mg): O sólido apresentou uma única mancha na CCD e por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foi identificado como friedelano-3 α ,11 β -diol (**MQ10**).

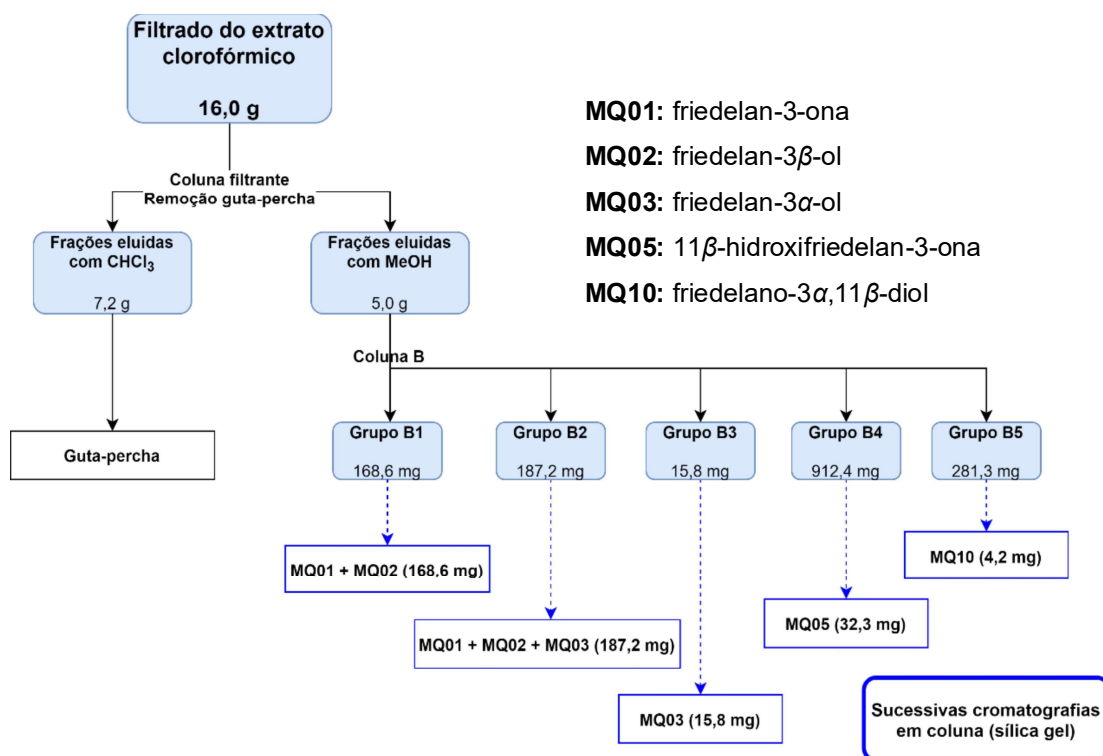


Figura 10: Esquema do fracionamento do sobrenadante do extrato clorofórmico.

1.3.5 Fracionamento do extrato em acetato de etila das folhas (FEAc)

O extrato em acetato de etila das folhas (**FEAc**: 24,9 g) apresentou-se como um sólido esverdeado e parcialmente solúvel em metanol. Ao adicionar 90 mL de metanol a 21,4 g de extrato observou-se a precipitação de um sólido, que foi filtrado à pressão reduzida. Após a remoção completa do solvente obtiveram-se 1,6 g de sólido (**FSEAc**) e 19,7 g de filtrado (**FEAcF**), que foram trabalhados separadamente.

1.3.5.1 Fracionamento do sólido do extrato em acetato de etila (FSEAc)

O sólido obtido (1,6 g) apresentou várias manchas na CCD e foi submetido à purificação por CC (coluna **C**) utilizando 100,5 g de sílica gel (70-230 Mesh). Foram obtidas 86 frações de 10 mL agrupadas de acordo com o perfil em CCD (Figura 11, pg. 58).

Grupo C1 (frações 17 a 19; Hexano + CHCl_3 (9:1); sólido amarelado; 24,3 mg): A adição de acetona a este grupo levou à formação de um sólido branco que foi filtrado à pressão reduzida. Obtiveram-se 6,1 mg de sólido que apresentou uma única mancha amarela na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico. Após a comparação do perfil em CCD com amostra padrão autêntica, foi possível identificar o sólido como friedelan-3-ona (**MQ01**).

Grupo C2 (frações 20 a 26; Hexano + CHCl_3 (9:1); sólido amarelado; 40,7 mg): Após a adição de acetona observou-se a precipitação de um sólido branco que foi filtrado à pressão reduzida. O sólido obtido (18,2 mg) apresentou duas manchas na CCD. Por meio do perfil cromatográfico em CCD e utilizando amostras padrões autênticas o sólido foi identificado como mistura de friedelan-3-ona (**MQ01**) e friedelan-3 β -ol (**MQ02**).

Grupo C3 (frações 27 a 28; CHCl_3 + acetato de etila (9:1); sólido amarelado; 116,6 mg): Neste grupo a adição de acetona levou à precipitação de um sólido branco que foi filtrado à pressão reduzida. Obtiveram-se 82,0 mg de sólido que foi identificado por CCD, utilizando amostra padrão autêntica, como friedelan-3 α -ol (**MQ03**).

Grupo C4 (frações 29 a 33; CHCl_3 + acetato de etila (7:3); sólido esverdeado; 152,1 mg): A amostra foi submetida à purificação por CC (coluna **C4**) utilizando 15,3 g de sílica gel (230-400 Mesh). Obtiveram-se 47 frações de 10 mL agrupadas em subgrupos.

Subgrupo C4.1 (frações 13 a 20; Hexano + CHCl_3 (9:1); sólido branco; 22,4 mg): O sólido apresentou uma única mancha roxa na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico, e por meio da comparação com amostra padrão autêntica, foi identificado como quantidade adicional de **MQ03**.

Subgrupo C4.2 (frações 37 a 39; CHCl_3 + acetato de etila (9:1); sólido branco; 36,3 mg): O subgrupo apresentou uma única mancha roxa na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico, e foi identificado como 3 α -hidroxifriedelan-7-ona (**MQ07**) por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C .

Grupo C5 (frações 34 a 60; CHCl_3 + acetato de etila (7:3) $\rightarrow$ CHCl_3 + acetato de etila (1:9); sólido esverdeado; 91,3 mg): A adição de acetona ao sólido levou à formação de um sólido branco que foi filtrado à pressão reduzida. Foram obtidos 22,5 mg de sólido, parcialmente solúvel em clorofórmio, que apresentou uma única mancha roxa na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico. Após a análise do espectro de RMN de ^1H (Figura A31, pg. 224) do sólido obtido (**MQM3**) e comparação com os espectros das misturas **MQM1** e **MQM2** (pg. 223) foi possível observar uma similaridade dos dados e propor que **MQM3** trata-se de mistura semelhante a **MQM1** e **MQM2**.

1.3.5.2 Fracionamento do filtrado do extrato em acetato de etila (FEAcF)

O filtrado obtido a partir do extrato em acetato de etila (19,7 g) foi submetido à purificação por CC (Coluna **D**) utilizando 400,5 g de sílica gel (70-230 Mesh) (Figura 11, pg. 58). Como eluentes foram utilizados clorofórmio e metanol, puros ou em misturas em ordem crescente de polaridade. Como eluente final da coluna utilizou-se uma mistura de metanol + ácido fórmico (99:01). Foram obtidas 86 frações de 200 mL, que foram agrupadas de acordo com o perfil cromatográfico em CCD. Algumas frações com várias manchas na CCD, ou pouca massa, não foram trabalhadas, enquanto outras foram trabalhadas, mas não levaram ao isolamento e identificação de compostos.

Grupo D1 (frações 14 a 19; CHCl_3 + metanol (95:05); sólido amarelado; 51,6 mg): Após a adição de etanol observou-se a precipitação de um sólido branco que foi filtrado à pressão reduzida. Obtiveram-se 7,0 mg de um sólido que foi identificado como friedelan-3 α -ol (**MQ03**) por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C .

Grupo D2 (frações 23 a 29; CHCl_3 + metanol (90:10); sólido esverdeado; 3,7 g): Neste grupo, a adição de etanol levou à precipitação de um sólido branco que foi filtrado à pressão reduzida. Obtiveram-se 38,3 mg de um sólido que foi identificado por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C como 3-O- β -D-glicosil- β -sitosterol (**MQ16**).

Grupo D3 (frações 39 a 44; CHCl_3 + metanol (90:10); sólido avermelhado; 3,3 g): As frações apresentaram três manchas na CCD, sendo a mistura submetida à purificação por MPLC (Coluna **D3**). Utilizou-se a coluna SNAP 100g, eluída com clorofórmio e metanol, puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 66 frações de 10 mL, agrupadas de acordo o perfil em CCD.

Subgrupo D3.1 (frações 36 a 37; CHCl_3 + metanol (7:3) → CHCl_3 + metanol (6:4); sólido avermelhado; 590,3 mg): O sólido apresentou duas manchas vermelhas na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico. A mistura foi então submetida a uma nova purificação por CC (Coluna **D3.1**), utilizando 48,7 g sílica gel (70-230 Mesh) e eluição com clorofórmio e metanol, puros ou em misturas em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 40 frações de 10 mL, agrupadas de acordo com seu perfil em CCD.

Subgrupo D3.1.1 (frações 12 a 17; CHCl_3 + metanol (7:3); sólido marrom; 127,6 mg): Este grupo apresentou apenas uma mancha vermelha na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico. Após a análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foi possível identificar a amostra como 4'-O-metilepigallocatequina (**MQ17**).

Grupo D4 (frações 46 a 49; CHCl_3 + metanol (65:35); sólido avermelhado; 1,8 g): O grupo apresentou duas manchas na CCD, após revelação e foi submetido à purificação por MPLC (Coluna **D4**). Utilizou-se a coluna SNAP 50g, eluída com clorofórmio e metanol, puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 78 frações de 6 mL, agrupadas de acordo com seu perfil em CCD.

Subgrupo D4.1 (frações 35 a 42; CHCl_3 + metanol (1:1); sólido avermelhado; 700,6 mg): O sólido apresentou duas manchas na CCD, após revelação e foi submetido a uma nova purificação por CC (Coluna **D4.1**) utilizando 62,3 g de sílica gel (70-230 Mesh). A coluna foi eluída com clorofórmio e metanol, puros ou em misturas em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 36 frações de 10 mL, agrupadas de acordo com seu perfil em CCD.

Subgrupo D4.1.1 (frações 11 a 15; CHCl_3 + metanol (7:3); sólido avermelhado; 228,6 mg): A amostra apresentou duas manchas na CCD, após revelação. A fim de purificar seus constituintes realizou-se a purificação por MPLC utilizando sílica gel C18 (Coluna **D4.1.1**). Utilizou-se a coluna SNAP C18 30g, eluída

com metanol e água, puros ou em misturas em ordem decrescente de polaridade. Foram obtidas 83 frações de 12 mL, agrupadas de acordo com seu perfil em CCD.

Subgrupo D4.1.1.1 (frações 35 a 40; água + metanol (75:25); sólido avermelhado; 24,5 mg): O sólido apresentou duas manchas na CCD após revelação e foi submetida à purificação por CC (Coluna **D4.1.1.1**) utilizando como fase estacionária Sephadex LH-20. Para a CC utilizou-se 30 mL de Sephadex suspensa em metanol e eluição isocrática com metanol. Foram obtidas 16 frações de 3 mL, a agrupadas de acordo com seu perfil em CCD.

Subgrupo D4.1.1.1.1 (frações 9 a 10; metanol; sólido avermelhado; 10,0 mg): O subgrupo apresentou apenas uma mancha marrom na CCD após revelação com NP/PEG. Por meio da análise detalhada dos espectros de RMN 1D e 2D foi possível identificar a amostra como 4'-O-metilepigallocatequina 5-O- β -D-glicopiranosídeo (**MQ18**).

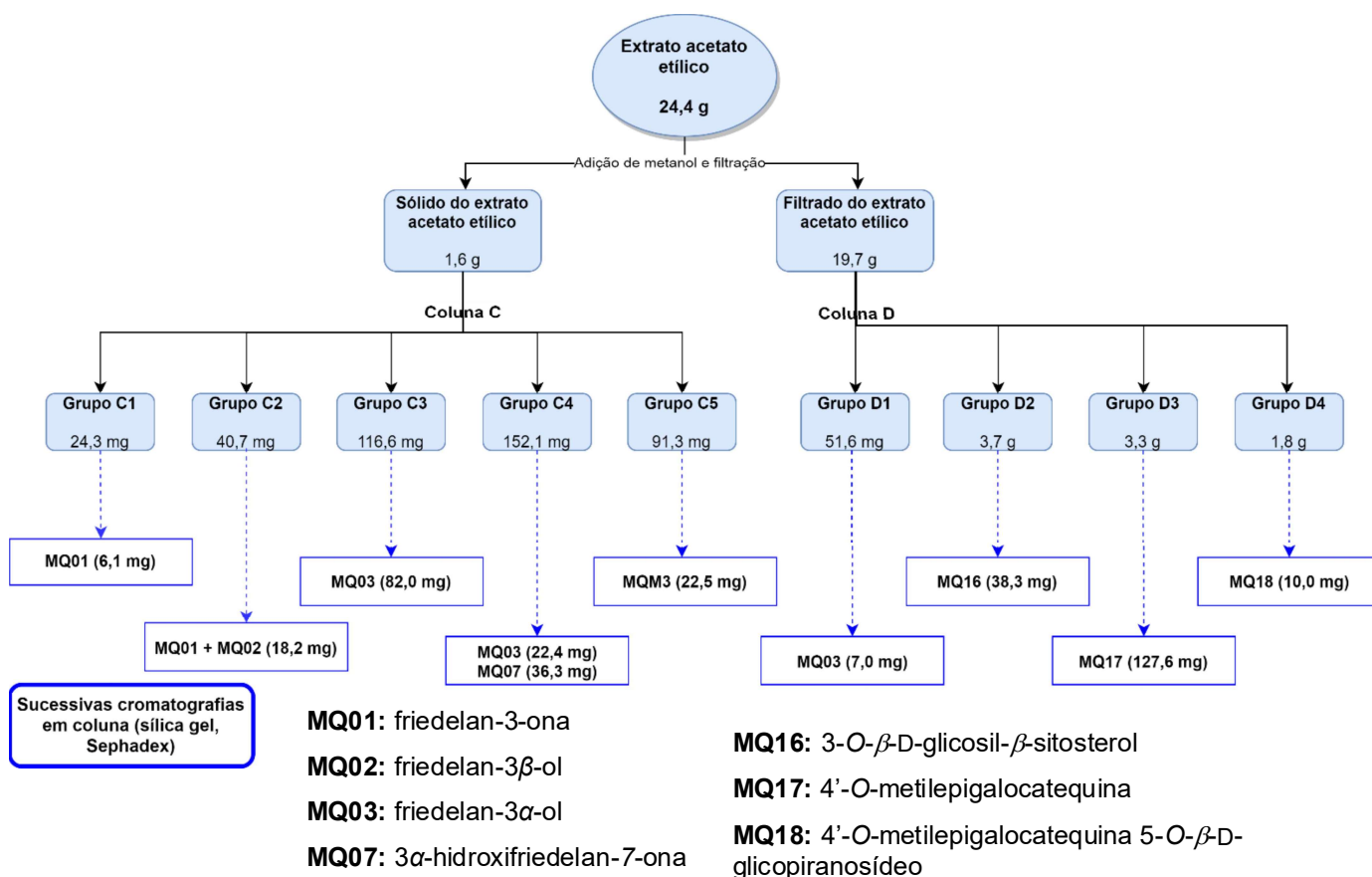


Figura 11: Esquema do fracionamento do extrato em acetato de etila.

1.3.6 Extrato hexano/éter (1:1) das raízes (REHE)

Durante a extração e remoção parcial do solvente observou-se a precipitação de um sólido e este foi separado por filtração sob pressão reduzida e nomeado como **RSEH**. A remoção do solvente do filtrando levou à obtenção do extrato nomeado **REH**. Como foram realizadas duas extrações com hexano/éter etílico das raízes, os sólidos e filtrados foram agrupados. No total foram obtidos 12,4 g de **RSEH** e 16,4 g de **REH**.

O fracionamento dos extratos **RSEH** e **REH** foi realizado durante o doutorado sanduiche realizado na Universidade de La Laguna, Tenerife – Espanha, sob a supervisão dos professores Dra. Isabel López Bazzocchi e Dr. Ignacio Antonio Jiménez Díaz.

1.3.6.1 Fracionamento do extrato hexano/éter (1:1) (**REH**)

O extrato foi obtido como um sólido alaranjado com 16,1 g e foi submetido ao fracionamento por CC (Coluna **E**) utilizando 744,5 g sílica gel (70-230 Mesh). Como eluente foram utilizados hexano, acetato de etila e metanol puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 20 frações de 500 mL que foram agrupadas de acordo com seu perfil em CCD (Figura 12, pg. 71). Algumas frações foram trabalhadas, porém não levaram ao isolamento e identificação de compostos e não serão relatadas.

Grupo E3 (frações 5 e 6; hexano + acetato de etila (85:15) → hexano + acetato de etila (80:2); sólido laranja; 2,2 g): O grupo foi submetido ao fracionamento por CC (Coluna **E3**), utilizaram-se 141,3 g de sílica gel (230-400 Mesh) e como eluentes diclorometano e acetato de etila puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 41 frações de 20-40 mL que foram agrupadas de acordo com o perfil em CCD.

Subgrupo E3.1 (frações 3-5; diclorometano → diclorometano + acetato de etila (98:02); sólido amarelado; 189,9 mg): O subgrupo foi submetido ao fracionamento por CC (Coluna **E3.1**) utilizando 49,6 g de sílica gel (230-400 Mesh) e

hexano e diclorometano como eluentes puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram coletadas 32 frações de 3 mL, que foram agrupadas por CCD.

Subgrupo E3.1.1 (fração 7; hexano + diclorometano (40:60); sólido amarelado; 20,8 mg): A amostra foi submetida à purificação por CCDP utilizando duas placas e, como eluentes, hexano e diclorometano (80:20). Após a filtração e secagem obtiveram-se duas frações.

Fração 1 (sólido amarelo; 5,0 mg): O sólido amarelo apresentou uma única mancha na CCD, após revelação. Por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C a amostra foi identificada como lapachol (MQ19).

Fração 2 (sólido amarelo; 2,4 mg): A amostra apresentou duas manchas na CCD e foi submetida a uma nova purificação por CCDP. Utilizou-se uma placa eluída com hexano e acetato de etila (80:20) que levou a obtenção de 0,9 mg um sólido amarelo. A análise do espectro de RMN de ^1H permitiu identificar o sólido como desidro- α -lapachona (MQ20).

Subgrupo E3.1.2 (frações 8-10; hexano + diclorometano (35:65); sólido amarelado; 64,2 mg): O sólido obtido foi submetido à purificação por CC (Coluna E3.1.2). Utilizaram-se 5,3 g de sílica gel (230-400 Mesh) e, como eluentes, hexano e diclorometano puros ou em misturas em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 35 frações de 3 mL, agrupadas de acordo com perfil em CCD.

Subgrupo E3.1.2.1 frações 4-13; hexano + diclorometano (40:60); sólido amarelo; 9,3 mg): O subgrupo apresentou uma única mancha na CCD, após revelação. Por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H a amostra foi identificada como lapachol (MQ19).

Subgrupo E3.1.3 (frações 19-21; hexano + diclorometano (20:80); sólido amarelo; 8,4 mg): As frações apresentaram três manchas na CCD após revelação e foram submetidas à purificação por CCDP. Utilizou-se uma placa e como eluentes hexano e acetato de etila (80:20), após filtração e secagem foram obtidas duas frações.

Fração 1 (sólido amarelo; 3,9 mg): A fração apresentou uma única mancha na CCD e foi identificada como o dímero escutionina α A (MQ21) por meio da análise do espectro de RMN de ^1H .

Fração 2 (sólido amarelo; 1,9 mg): O sólido apresentou uma única mancha na CCD e por meio da análise do espectro de RMN de ^1H foi identificado como o dímero 7,8-di-hidroescutionina α A (MQ22).

Subgrupo E3.2 (frações 6-7; diclorometano + acetato de etila (98:02); sólido amarelado; 195,9 mg): As frações foram submetidas à purificação por CC (Coluna E3.2) usando 47,2 g sílica gel (230-400 Mesh), como sistema eluente utilizou-se hexano e acetato de etila puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram coletadas 32 frações de 20-40 mL, agrupadas de acordo com perfil em CCD.

Subgrupo E3.2.1 (frações 6-7; hexano + acetato de etila (85:15); sólido amarelado; 31,7 mg): O subgrupo apresentou três manchas na CCD, após revelação e foi submetido à purificação por CCDP. Utilizaram-se três placas e como eluente hexano e acetato de etila (8:2), levando a obtenção de duas frações após filtração e secagem.

Fração 1 (sólido branco; 7,3 mg): A fração apresentou duas manchas na CCD e foi submetida a uma nova CCDP. Utilizou-se uma placa e como eluentes hexano e éter etílico (1:1), levando à obtenção de um sólido branco (3,9 mg). A amostra foi identificada como o triterpeno inédito 3α -quadrangulanol (MQ23), após a análise dos espectros de RMN 1D e 2D.

Fração 2 (sólido branco; 7,4 mg): O sólido obtido apresentou uma única mancha na CCD, após revelação. Por meio da análise do espectro de RMN de ^1H a amostra foi identificada como lupeol (MQ24).

Subgrupo E3.2.2 (fração 11; hexano + acetato de etila (85:15); sólido amarelado; 7,9 mg): A fração apresentou apenas uma mancha na CCD e por meio da análise do espectro de RMN de ^1H foi identificada como lupeol (MQ24).

Subgrupo E3.3 (fração 11; diclorometano + acetato de etila (96:04); sólido amarelado; 140,9 mg): O subgrupo apresentou duas manchas na cromatoplaça,

após revelação. A fim de separar seus constituintes, utilizou-se o equipamento cromatotron com uma placa de sílica gel de 1,0 mm de espessura (Coluna **E3.3**). Como fase móvel utilizou-se 150 mL de uma mistura de hexano e acetato de etila (75:25) e, para finalizar a cromatografia, 100 mL de acetato de etila. Foram coletadas 23 frações de 6 mL que foram agrupadas de acordo com seu perfil em CCD.

Subgrupo E3.3.1 (frações 5-6; hexano e acetato de etila (75:25); sólido branco; 15,0 mg): Obteve-se um sólido branco que apresentou uma única mancha na CCD, após revelação. Por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foi possível identificar a amostra como β -sitosterol (**MQ25**).

Subgrupo E3.4 (fração 15; diclorometano + acetato de etila (94:06); sólido amarelado; 88,3 mg): O grupo foi submetido a uma CC (Coluna **E3.4**) usando 2,3 g de sílica gel (230-400 Mesh). Como eluentes utilizaram-se diclorometano e acetona puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 21 frações de 3-5 mL, agrupadas de acordo com perfil em CCD.

Subgrupo E3.4.1 (frações 6-12; diclorometano + acetona (99:01); sólido amarelado; 58,4 mg): O subgrupo apresentou duas manchas na CCD, após revelação e foi submetido à purificação por CCDP. A amostra (9,6 mg) foi aplicada em duas placas e eluídas com hexano e acetato de etila (6:4). Obteve-se um sólido amarelado (3,7 mg) identificado como 11 α -hidroxigloquidona (**MQ26**) após a análise do espectro de RMN de ^1H .

Subgrupo E3.5 (fração 22; diclorometano + acetato de etila (92:08); sólido amarelado; 62,8 mg): A fração apresentou três manchas na cromatoplaça e foi submetida à purificação por cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP). Parte da amostra (19,8 mg) foi aplicada em duas placas, eluídas com diclorometano e acetona (95:05). Obteve-se um sólido branco (2,1 mg) identificado por RMN de ^1H como rigidinol (**MQ27**).

Grupo E4 (frações 7 e 8; hexano + acetato de etila (80:20) $\rightarrow$ hexano + acetato de etila (70:30); sólido laranja; 2,3 g): O grupo foi submetido ao

fracionamento por CC (Coluna **E4**). Utilizaram-se 138,7 g de sílica gel (230-400 Mesh) e como eluentes diclorometano e acetato de etila puros ou em misturas em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 38 frações de 40 mL, as frações mais promissoras foram trabalhadas.

Subgrupo E4.1 (fração 13; diclorometano + acetato de etila (96:04); sólido amarelado; 196,7 mg): O subgrupo foi submetido a uma CC (Coluna **E4.1**) utilizando 23,2 g de sílica gel (230-400 Mesh) e como eluentes diclorometano e acetato de etila puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 27 frações de 5 mL.

Subgrupo E4.1.1 (fração 13; diclorometano + acetato de etila (95:05); sólido amarelado; 9,9 mg): Após a análise do espectro de RMN de ^1H concluiu-se que a amostra é constituída principalmente por 11 α -hidroxigloquidona (MQ26).

Subgrupo E4.1.2 (fração 17; diclorometano + acetato de etila (93:07); sólido branco; 12,5 mg): O subgrupo apresentou apenas uma mancha na CCD e por meio da análise do espectro de RMN de ^1H foi identificado como rigidenol (MQ27).

Subgrupo E4.2 (fração 19; diclorometano + acetato de etila (96:04); sólido branco; 16,6 mg): O sólido apresentou uma mancha na CCD e foi identificado por meio da análise do espectro de RMN de ^1H como rigidenol (MQ27).

Subgrupo E4.3 (fração 34; diclorometano + acetato de etila (1:1); sólido branco; 53,1 mg): Por meio da análise do espectro de RMN de ^1H verificou-se que a substância majoritária presente na amostra é nepeticina (MQ28).

Grupo E5 (frações 9 e 10; hexano + acetato de etila (70:30) → hexano + acetato de etila (65:35); sólido laranja; 1,4 g): O grupo foi submetido ao fracionamento por CC (Coluna **E5**) utilizando 120,0 g de sílica gel (230-400 Mesh) e diclorometano e acetona puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 52 frações de 12 mL, agrupadas de acordo com o perfil em CCD, algumas frações foram trabalhadas, mas não levaram ao isolamento e identificação de compostos e não serão relatados.

Subgrupo E5.1 (frações 14-28; diclorometano + acetona (97:03) → diclorometano + acetona (95:05); sólido laranja; 593,3 mg): As frações foram submetidas a uma CC (Coluna **E5.1**) utilizando 400 mL Sephadex LH-20 suspensa em metanol e eluição isocrática com hexano, clorofórmio e metanol (2:1:1). Foram obtidas 41 frações de 5-20 mL.

Subgrupo E5.1.1 (frações 10-14; sólido branco; 94,3 mg): Por meio da análise do espectro de RMN de ^1H foi possível verificar que a substância majoritária presente na amostra é rigidinol (MQ27).

Subgrupo E5.2 (frações 29-34; diclorometano + acetona (95:05) → diclorometano + acetona (93:07); sólido laranja; 505,9 mg): O subgrupo foi submetido a uma CC (Coluna **E5.2**) utilizando 400 mL Sephadex LH-20 suspensa em metanol e eluição isocrática com hexano, clorofórmio e metanol (2:1:1). Foram obtidas 38 frações de 5-20 mL.

Subgrupo E5.2.1 (frações 1-5; sólido branco; 31,8 mg): A amostra apresentou uma única mancha na CCD e por meio da análise do espectro de RMN de ^1H foi identificada como mistura de escutidina αA e 7,8-di-hidroisoxuxuarina $\text{E}\alpha$ (MQ29).

Subgrupo E5.2.2 (frações 9-14; sólido branco; 186,9 mg): As frações foram analisadas por RMN de ^1H e concluiu-se que a amostra é constituída principalmente de β -sitosterol (MQ25).

Subgrupo E5.2.3 (frações 19-23; sólido amarelado; 41,4 mg): Uma parte do grupo (6,8 mg) foi submetido à CCDP e eluída com hexano e acetato de etila (7:3). Após a finalização foi obtido um sólido branco (1,4 mg) identificado como rigidinol (MQ27).

Subgrupo E5.3 (frações 35-40; diclorometano + acetona (97:03); sólido laranja; 190,1 mg): A amostra foi submetida à CC (**Coluna E5.3**) utilizando 22,5 g de sílica gel (230-400 Mesh), hexano e acetato de etila puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 39 frações de 5 mL, agrupadas de acordo com perfil em CCD.

Subgrupo E5.3.1 (frações 6-8; hexano + acetato de etila (80:20); sólido branco; 8,5 mg): O sólido branco obtido foi identificado com rigidinol (MQ27), por meio da análise do espectro de RMN de ^1H .

Subgrupo E5.3.2 (frações 11-14; hexano + acetato de etila (77:23); sólido amarelado; 66,6 mg): A amostra foi submetida a uma CCDP utilizando como eluentes diclorometano e acetona (97:03). Ao final foi obtido um sólido branco (9,8 mg) caracterizado como rigidinol (MQ27).

Subgrupo E5.4 (fração 49; diclorometano + acetona (80:20); sólido laranja; 117,5 mg): O sólido foi submetido a uma CC (Coluna **E5.4**) utilizando 49,6 g de sílica gel (230-400 Mesh), e como eluentes hexano e acetato de etila puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 37 frações de 5 mL, agrupadas de acordo com perfil em CCD.

Subgrupo E5.4.1 (fração 4; hexano + acetato de etila (70:30); sólido amarelado; 41,5 mg): Parte da fração (26,3 mg) foi submetida à purificação por CCDP utilizando hexano e acetato de etila (60:40) como eluente. Ao final da purificação foram obtidas duas frações.

Fração 1 (sólido branco, 1,1 mg): A fração obtida foi identificada como nepeticina (MQ28), após análise do espectro de RMN de ^1H .

Fração 2 (sólido branco; 0,7 mg): O sólido foi identificado como 3-*epi*-nepeticina (MQ30) por meio da análise do espectro de RMN de ^1H .

Subgrupo E5.4.2 (fração 7; hexano + acetato de etila (70:30); sólido amarelado; 26,7 mg): A fração apresentou apenas uma mancha na CCD e foi identificada pela análise do espectro de RMN de ^1H como nepeticina (MQ28).

Subgrupo E5.5 (fração 50; diclorometano + acetona (70:30); sólido laranja; 44,4 mg): A fração foi submetida a uma CCDP e eluída com hexano e éter (10:90). Após a filtração e secagem obtiveram-se duas frações.

Fração 1 (sólido branco; 26,5 mg): O sólido branco foi identificado como nepeticina (MQ28) por meio da análise do espectro de RMN de ^1H .

Fração 2 (sólido amarelado; 6,4 mg): A amostra apresentou duas manchas na CCD e foi submetida a nova purificação por CCDP eluída com hexano e éter (10:90). Ao final obteve-se um sólido branco (5,2 mg) apresentando uma única mancha na CCD. Após a análise dos espectros de RMN de ^1H a amostra foi identificada como mistura de olean-9(11):12-dien-3 β -ol (MQ31) e urs-9(11):12-dien-3 β -ol (MQ32).

Grupo E6 (frações 11 e 13; hexano + acetato de etila (65:35) → hexano + acetato de etila (60:40); sólido laranja; 1,3 g): O grupo foi submetido a uma CC (Coluna **E6**) utilizando 400 mL Sephadex LH-20 e eluição isocrática com hexano, clorofórmio e metanol (2:1:1). Foram obtidas 46 frações de 6-12 mL, agrupadas de acordo com o perfil em CCD.

Subgrupo E6.1 (frações 13-15; sólido laranja; 240,4 mg): As frações foram submetidas a uma CC (Coluna **E6.1**) utilizando 49,0 g de sílica gel (230-400 Mesh) e diclorometano e acetona, puros ou em misturas em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 53 frações de 5 mL, agrupadas de acordo com perfil em CCD.

Subgrupo E6.1.1 (frações 26 e 43; diclorometano e acetona (93:07) diclorometano e acetona (70:30); sólido amarelado; 106,7 mg): As frações foram submetidas à purificação por CC sob pressão (Coluna **E6.1.1**) utilizando 47,2 g sílica gel (5-40 μm). O sistema eluente da coluna foi diclorometano e acetona puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 38 frações de 2 mL.

Subgrupo E6.1.1.1 (frações 17 e 23; diclorometano e acetona (97:03) → diclorometano e acetona (96:04); sólido amarelado; 14,8 mg): A amostra foi analisada por meio do espectro de RMN de ^1H e concluiu-se que é constituída principalmente de 3-*epi*-nepeticina (MQ30)

Subgrupo E6.2 (frações 16-20; sólido laranja; 506,7 mg): O subgrupo foi submetido à purificação por CC (Coluna **E6.2**) utilizando 80,1 g sílica gel (230-400 Mesh) e, como eluentes, diclorometano e acetona puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 84 frações e 7 mL.

Subgrupo E6.2.1 (frações 30 e 38; diclorometano e acetona (96:04) → diclorometano e acetona (94:06); sólido laranja; 211,9 mg): No sólido foi identificada a tingenona (MQ33) como constituinte majoritário por meio da análise do espectro de RMN de ^1H .

Subgrupo E6.2.2 (frações 47 e 51; diclorometano e acetona (92:08); sólido amarelado; 46,1 mg): Uma parte da amostra (22,6 mg) foi submetida à purificação por CCDP e eluída com hexano e acetato de etila (6:4). Após filtração e secagem foi obtido um sólido branco (1,9 mg) que foi identificado como 3-*epi*-nepeticina (MQ30).

Subgrupo E6.2.3 (frações 52 e 74; diclorometano e acetona (92:08) → diclorometano e acetona (70:30); sólido amarelado; 403,3 mg): A amostra apresentou apenas uma mancha na CCD e perfil semelhante com amostra autêntica de nepeticina (MQ28). Dessa forma o subgrupo foi identificado como nepeticina (MQ28).

Subgrupo E6.3 (frações 21-24; sólido laranja; 94,2 mg): As frações foram analisadas por meio do espectro de RMN de ^1H e concluiu-se que é constituída principalmente de nepeticina (MQ28).

Grupo E7 (frações 14 e 15; hexano + acetato de etila (50:50); sólido laranja; 831,1 mg): O grupo foi purificado por CC (Coluna E7) com 400 mL Sephadex suspensa em metanol e eluição isocrática com hexano, clorofórmio e metanol (2:1:1). Foram obtidas 33 frações de 6-12 mL, agrupadas de acordo com seu perfil em CCD.

Subgrupo E7.1 (frações 10-13; sólido laranja; 299,5 mg): O subgrupo foi submetido à purificação por CC sob pressão (Coluna E7.1) utilizando 50,0 g sílica gel (5-40 μm). O sistema eluente da coluna foi diclorometano e acetona puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Obtiveram-se 50 frações de 7 mL. Algumas frações foram trabalhadas, mas não levaram a identificação de compostos e não serão relatadas.

Subgrupo E7.1.1 (frações 29-45; diclorometano + acetona (93:07) → diclorometano + acetona (90:10); sólido amarelado; 153,5 mg): Na amostra foi

identificado como principal constituinte nepeticina (MQ28), por meio da comparação por CCD com amostra padrão autêntica.

Subgrupo E7.2 (frações 14-16; sólido laranja; 184,3 mg): As frações foram analisadas por meio do espectro de RMN de ^1H e verificou-se que é constituída principalmente de nepeticina (MQ28).

Subgrupo E7.3 (frações 21-33; sólido laranja; 34,2 mg): O subgrupo foi submetido à purificação por CCDP eluída com hexano e acetato de etila (6:4). Ao final foi obtido um sólido laranja (1,8 mg) que foi identificado como tingenona (MQ33) por meio da análise por RMN de ^1H .

Grupo E8 (fração 16; hexano + acetato de etila (50:50) → hexano + acetato de etila (40:60); sólido laranja; 513,4 mg): A fração foi purificada por CC (Coluna E8) com 400 mL Sephadex suspensa em metanol e eluição isocrática com hexano, clorofórmio e metanol (2:1:1). Foram obtidas 36 frações de 6-12 mL, agrupadas de acordo com seu perfil em CCD. Algumas frações foram trabalhadas, mas não levaram a identificação de compostos e não serão relatadas.

Subgrupo E8.1 (frações 13-16; sólido amarelado; 106,9 mg): O subgrupo foi submetido à purificação por CC (Coluna E8.1) utilizando 25,4 g sílica gel (5-40 μm) e como eluentes diclorometano e acetona puros ou em misturas em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 30 frações de 4 mL.

Subgrupo E8.1.1 (frações 22-25; diclorometano + acetona (80:20); sólido branco; 4,3 mg): A amostra apresentou uma única mancha na CCD e foi identificada por meio da análise do espectro de RMN de ^1H como 3-epigloquidiol (MQ34).

Subgrupo E8.2 (frações 26-36; sólido amarelado; 80,7 mg): O subgrupo foi submetido à purificação por CC (Coluna E8.2) utilizando 4,5 g sílica gel (230-400 Mesh) e, como eluentes, hexano e acetato de etila puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 31 frações e 4 mL.

Subgrupo E8.2.1 (frações 7-9; hexano + acetato de etila (55:45); sólido branco; 37,5 mg): O subgrupo foi submetido à purificação por CC (Coluna E8.2.1) utilizando 2,3 g sílica gel (230-400 Mesh) e como eluentes diclorometano e acetona

puros ou em misturas em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 16 frações e 2 mL.

Grupo E8.2.1.1 (frações 1-2; diclorometano → diclorometano + acetona (97:03); sólido amarelado; 1,3 mg): O sólido amarelado foi identificado como siringaldeído (MQ35) por meio da análise do espectro de RMN de ^1H .

Grupo E9 (fração 17; acetato de etila; sólido laranja; 717,7 mg): O grupo foi purificado em CC (Coluna **E9**) com 400 mL de Sephadex suspensa em metanol e eluição isocrática com hexano, clorofórmio e metanol (2:1:1). Foram obtidos 40 frações de 6-12 mL, agrupadas de acordo com o perfil em CCD. Algumas frações foram trabalhadas, mas não levaram a identificação de compostos e não serão relatadas.

Subgrupo E9.1 (frações 15-16; sólido amarelado; 69,6 mg): A amostra foi analisada por meio do espectro de RMN de ^1H e concluiu-se que é constituída principalmente de 3-epigloquidiol (MQ34).

Grupo E10 (frações 18-19; acetato de etila → metanol; sólido laranja; 394,5 mg): As frações foram purificadas em CC (Coluna **E10**) com 400 mL Sephadex suspensa em metanol e eluição isocrática com hexano, clorofórmio e metanol (2:1:1). Foram obtidas 35 frações de 6-12 mL, agrupadas de acordo com seu perfil em CCD. Algumas frações foram trabalhadas, mas não levaram a identificação de compostos e não serão relatadas.

Subgrupo E10.1 (frações 13-15; sólido amarelado; 32,4 mg): A amostra foi submetida à purificação por CCDP e foi eluída com diclorometano e acetona (75:25). Ao final da purificação foi obtido um sólido branco (5,1 mg) que foi caracterizado pela análise dos espectros de RMN 1D e 2D como o triterpeno inédito lup-20(29)-eno- $2\alpha,3\beta,11\alpha$ -triol (MQ36).

Subgrupo E10.2 (fração 34; sólido amarelado; 11,8 mg): A fração foi submetida à purificação por CCDP e eluída com diclorometano e acetona (85:15). Após a purificação obteve-se um sólido ceroso amarelo (2,8 mg) que apresentou uma

única mancha na CCD, de cor azul fluorescente sob luz UV. A amostra foi identificada por meio da análise dos espectros de RMN 1D e 2D como 4,8-di-hidroxi-7-metil-1-oxaespиро[2.6]nona-6,8-dien-5-ona (MQ37), um composto inédito.

Grupo E11 (fração 20; metanol; sólido laranja; 1,3 g): A fração foi submetida a uma CC (Coluna **E11**) com 400 mL Sephadex suspensa em metanol e eluição isocrática com hexano, clorofórmio e metanol (2:1:1). Foram obtidas 40 frações de 6-12 mL, agrupadas de acordo com seu perfil em CCD. Algumas frações foram trabalhadas, mas não levaram a identificação de compostos e não serão relatadas.

Subgrupo E11.1 (frações 16-17; sólido amarelado; 92,3 mg): O subgrupo foi submetido a uma CC (Coluna **E11.1**) utilizando 23,0 g sílica gel (230-400 Mesh) e como eluentes diclorometano e acetona puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 16 frações e 5 mL, agrupadas pelo perfil em CCD

Grupo E11.1.1 (fração 6; diclorometano + acetona (80:20); sólido amarelado; 6,1 mg): A fração apresentou apenas uma mancha na cromatoplaça e foi identificada por meio da análise dos espectros de RMN 1D e 2D, como o triterpeno inédito ácido 2,3-seco-lup-20(29)-en-2,11 α -olideo-3-óico (**MQ38**).

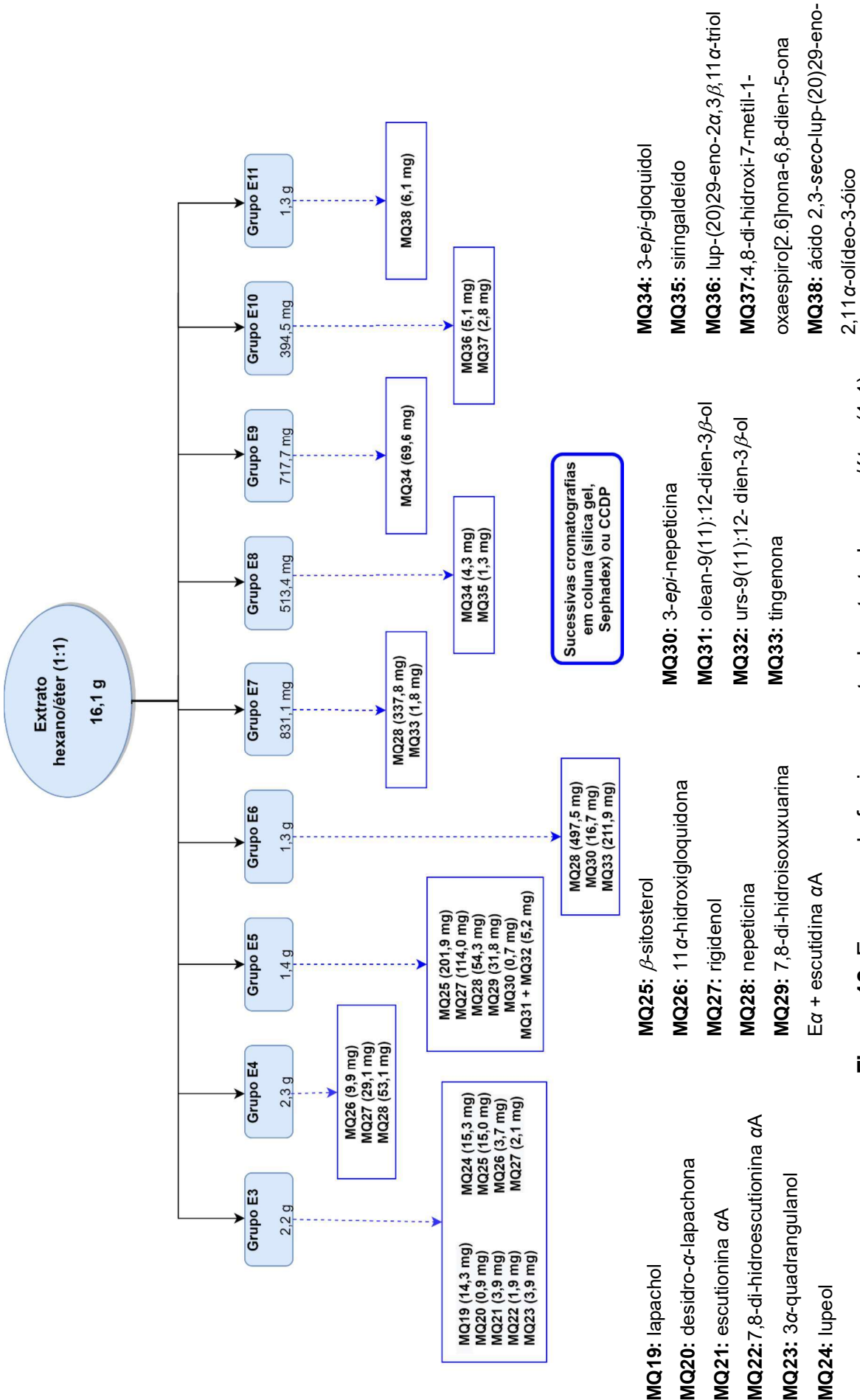


Figura 12: Esquema do fracionamento do extrato hexano/éter (1:1).

1.3.6.2 Fracionamento do sólido do extrato hexano/éter (1:1) (**RSEH**)

Parte do sólido laranja (12,2 g) foi submetido ao fracionamento por CC (Coluna **F**) utilizando 750 g de sílica gel (70-230 Mesh). Como sistema eluente foram utilizados os solventes hexano, acetato de etila e metanol puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 42 frações de 50-100 mL, agrupadas de acordo com perfil em CCD (Figura 13, pg. 74). Apenas as frações mais promissoras foram trabalhadas e algumas foram trabalhadas, mas não levaram a identificação de nenhum metabólito.

Grupo F1 (frações 4-8; hexano + acetato de etila (95:05) hexano + acetato- → de etila (90:10); sólido amarelado; 103,1 mg): O sólido amarelo foi analisado por meio do espectro de RMN de ^1H o que permitiu constatar tratar-se do lapachol (MQ19) como constituinte principal.

Grupo F2 (fração 15; hexano + acetato de etila (90:10); sólido laranja; 315,6 mg): A fração foi submetida a uma CC (Coluna **F2**) utilizando 25,7 g sílica gel (230-400 Mesh) e hexano e acetato de etila como eluentes puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 48 frações de 5 mL.

Subgrupo F2.1 (frações 7-8; hexano + acetato de etila (75:25); sólido amarelado; 0,9 mg): O espectro de RMN de ^1H do sólido foi analisado e foi possível concluir que 11 α -hidroxigloquidona (MQ26) é o principal constituinte.

Subgrupo F2.2 (fração 10; hexano + acetato de etila (75:25); sólido branco; 11,3 mg): A amostra foi identificada como rigidinol (MQ27) por meio da análise do espectro de RMN de ^1H .

Subgrupo F2.3 (frações 20-25; hexano + acetato de etila (67:33); sólido laranja; 37,9 mg): O sólido foi analisado por meio do espectro de RMN de ^1H e concluiu-se que é constituída principalmente de tingenona (MQ33).

Grupo F3 (frações 24-30; hexano + acetato de etila (70:30); sólido amarelado; 1,1 g): Por meio da análise do espectro de RMN de ^1H verificou-se que o triterpeno nepeticina (**MQ28**) é o constituinte principal da amostra.

Grupo F4 (frações 40-41; acetato de etila; sólido amarelado; 1,1 g): O grupo foi submetido a uma CC (Coluna **F4**) utilizando 152,0 g sílica gel (230-400 Mesh), diclorometano e acetato de etila foram utilizados como eluentes, puros ou em misturas em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 16 frações de 25 mL.

Subgrupo F4.1 (frações 10-13; diclorometano + acetato de etila (20:80) → diclorometano + acetato de etila (10:90); sólido ceroso amarelado; 66,7 mg): O sólido foi analisado por RMN de ^1H e constatou-se a presença de 4,8-di-hidroxi-7-metil-1-oxaespino[2.6]nona-6,8-dien-5-ona (**MQ37**) e de um sesquiterpeno macrocíclico. A fim de separar esses dois constituintes realizou-se uma CC (Coluna **F4.1**) utilizando 35 mL de Sephadex LH-20 suspensa em metanol e eluição isocrática com clorofórmio e metanol (1:1). Foram obtidas 24 frações de 2 mL.

Subgrupo F4.1.1 (frações 8-12; sólido amarelado; 20,0 mg): A amostra foi submetida a purificação por CDDP utilizando como eluente diclorometano e metanol (98:02). Ao final obteve-se um sólido branco (6,1 mg), que foi identificado como 7-O-desacetileunonina (**MQ39**) por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Subgrupo F4.1.2 (frações 15-18; sólido ceroso amarelado; 16,3 mg): O subgrupo foi identificado como 4,8-di-hidroxi-7-metil-1-oxaespino[2.6]nona-6,8-dien-5-ona (**MQ37**) por meio da análise do espectro de RMN de ^1H .

Grupo F5 (fração 42; metanol; sólido amarelado; 2,3 g): A fração foi submetida a uma CC (Coluna **F5**) utilizando 150,0 g sílica gel (230-400 Mesh). Diclorometano e acetato de etila foram utilizados como eluentes, puros ou em misturas em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 15 frações de 50 mL.

Subgrupo F5.1 (frações 3-10; diclorometano + acetato de etila (30:70) → acetato de etila; sólido ceroso amarelado; 56,8 mg): Por meio da análise do espectro de RMN de ^1H foi possível identificar 4,8-di-hidroxi-7-metil-1-oxaespino[2.6]nona-6,8-dien-5-ona (**MQ37**) como o principal constituinte da amostra.

Para auxiliar na determinação estrutural de MQ37 realizou-se uma reação de acetilação com 7,6 mg do **subgrupo F5.1**. A amostra foi dissolvida em 1 mL de diclorometano, 4 gotas de trietilamina, 2 gotas de anidrido acético e quantidade catalítica de DMAP (4-Dimetilaminopiridina). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 17 horas. Ao final da reação o solvente foi removido e o sólido obtido foi submetido à purificação por CCDP e, utilizando diclorometano e acetato de etila (95:05) como eluente. Após a purificação foram obtidos 2,7 mg de um sólido ceroso amarelado que foi caracterizado como o derivado acetilado do 4,8-di-hidroxi-7-metil-1-oxaespino[2.6]nona-6,8-dien-5-ona (**MQ37a**) por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

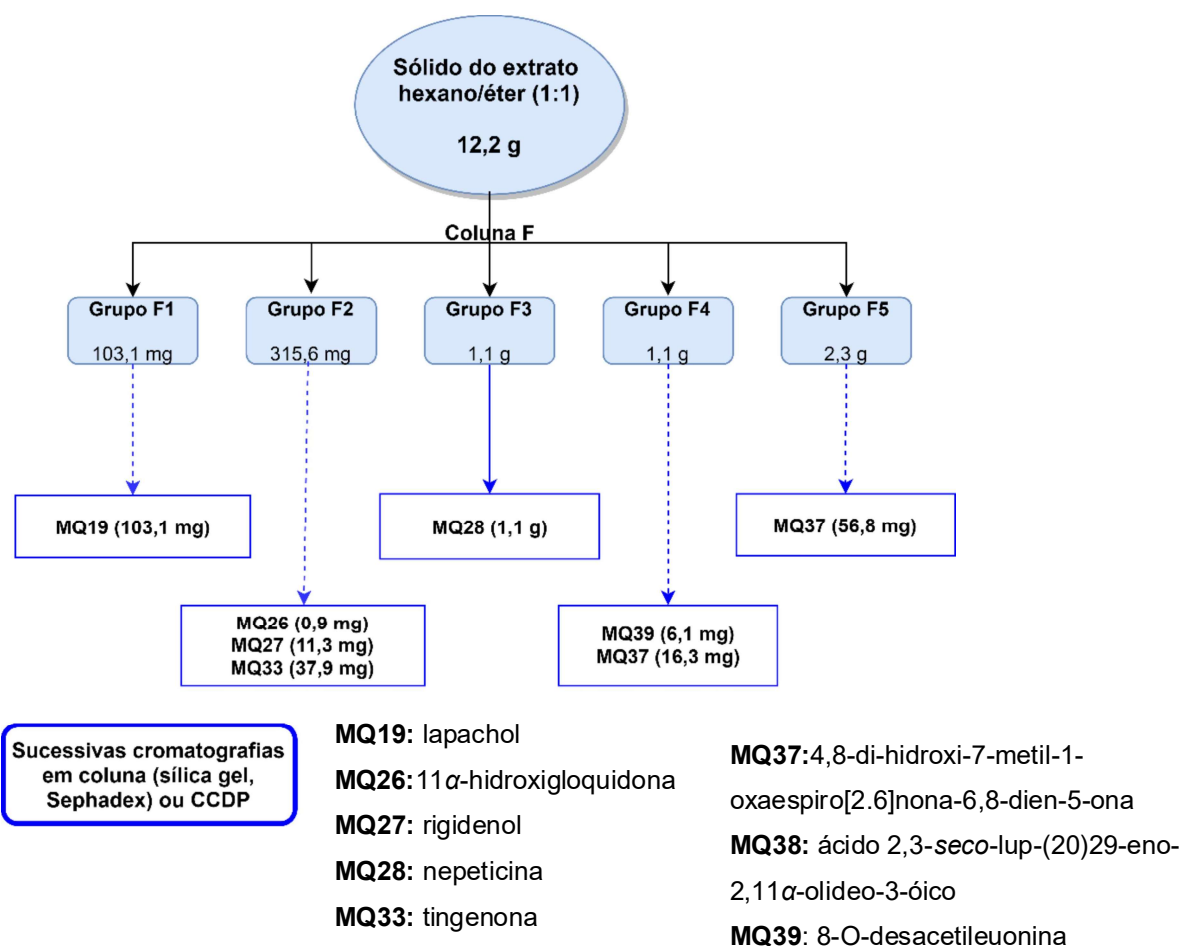


Figura 13: Esquema do fracionamento do sólido do extrato hexano/éter (1:1).

1.3.7 Fracionamento do extrato acetato etílico das raízes (REAc)

O extrato **REAc** (24,5 g) apresentou-se como um sólido avermelhado e 10,4 g foram submetidos ao fracionamento por CC (Coluna **G**). Utilizaram-se 650,9 g de sílica gel (230-400 Mesh), e como eluentes, hexano, acetato de etila e metanol puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 11 frações de 300 mL, agrupadas de acordo com perfil em CCD.

As frações mais promissoras foram submetidas à purificação por CC utilizando sílica gel (230-400 Mesh ou 5-40 μm) e Sephadex como fases estacionárias, além de cromatografia em camada preparativa. Por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H obtido para algumas das frações purificadas verificou-se a presença de misturas de compostos fenólicos como, por exemplo, flavonoides. Porém, devido à alta complexidade dessas frações e a pequena quantidade de amostra obtida, não foi possível identificar nenhum composto presente neste extrato.

1.3.8 Obtenção de alcaloides por marcha química

1.3.8.1 Extrato metanólico das folhas (FEM)

A fim de isolar alcaloides do extrato, foi realizado o fracionamento por marcha química, a metodologia utilizada foi adaptada de Cannell (1998) e Maldoni (1991). Esta metodologia se fundamenta no princípio de solubilidade desses metabólitos em meio aquoso, na sua forma de sal, e em meio orgânico, em sua forma de base.

Parte do extrato metanólico das folhas (**FEM**; 30,6 g) foi mantida sob agitação com uma solução de HCl 5% v/v (300 mL) por 4h. Durante a agitação houve a solubilização parcial do extrato levando à formação de um sólido marrom (4,2 g), que foi filtrado à pressão reduzida e lavado com 50 mL de HCl 5%. A solução aquosa (filtrado) foi particionada com clorofórmio (4 x 50 mL) levando à obtenção da fração aquosa ácida e a fração orgânica ácida. O solvente da fração orgânica ácida foi removido utilizando evaporador rotatório, levando à obtenção de um sólido (90,6 mg). A fração aquosa ácida foi alcalinizada com hidróxido de amônio até atingir pH entre 9

e 10. Em seguida a solução foi extraída com clorofórmio (4 x 50 mL), gerando a fração aquosa básica e a fração orgânica básica. A fração orgânica básica teve o solvente removido utilizando evaporador rotatório, gerando a fração rica em alcaloides (393,5 mg). A fração aquosa básica foi neutralizada e deixada sob fluxo de ar até a secagem completa (25,3 g). Na Figura 14 é apresentado o esquema com a metodologia de marcha química realizada.

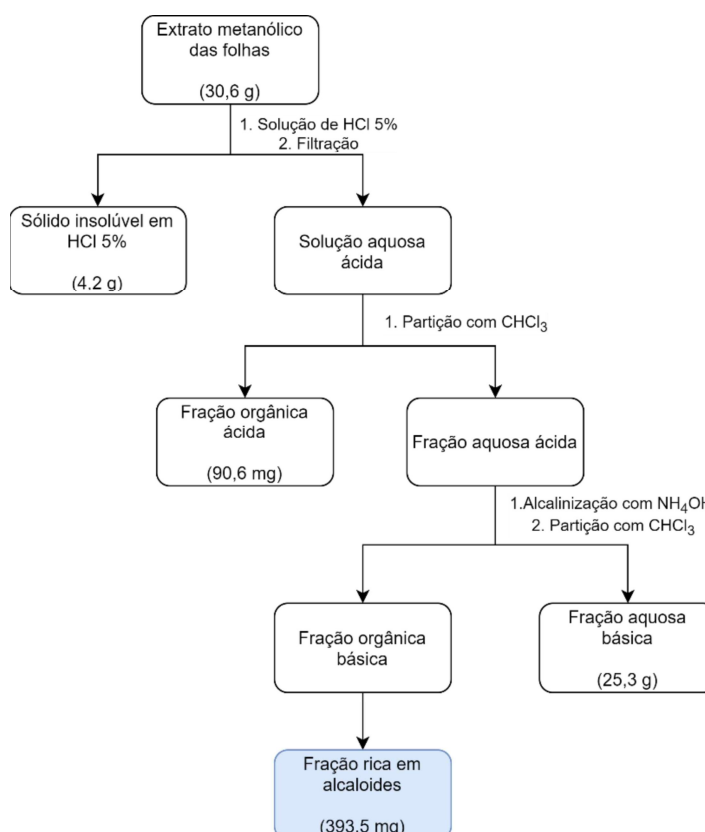


Figura 14: Esquema da marcha química para o extrato metanólico das folhas.

1.3.8.1.1 **Fracionamento da fração orgânica básica**

Foram obtidos 393,5 mg (1,3 % de **FEM**) de um sólido amarelado que apresentou duas manchas laranjas na CCD, após a revelação com reagente Dragendorff indicando a presença de alcaloides na fração. A fim de separar os alcaloides realizou-se uma CC (Coluna **H**) com 100,2 mg da fração e 12,0 g de sílica gel (230-400 Mesh). Como eluentes empregaram-se clorofórmio e metanol puros ou

em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 77 frações de 3-5 mL, agrupadas de acordo com perfil em CCD.

Grupo H1 (frações 39 a 61; CHCl₃ + metanol (97:3) → CHCl₃ + metanol (95:5); sólido branco; 76,3 mg): O sólido apresentou apenas uma mancha laranja na CCD após a revelação com reagente Dragendorff. Por meio da análise dos espectros de CG-MS, RMN 1D e 2D foi possível identificar o sólido como uma mistura de dois metabólitos da classe dos alcaloides macrocíclicos derivados da espermidina. Na tentativa de separar esses compostos 10,3 mg da amostra foi submetida à purificação por CCDP, utilizando como eluentes clorofórmio e metanol (93:07). Após purificação e análise por RMN do sólido obtido (**MQ40**) observou-se, ainda, a presença de dois alcaloides na mistura, um deles sendo identificado como *N*(9)-acetil-*N*(9)-desoximaifolina.

1.3.8.1.2 Fracionamento do sólido insolúvel em HCl 5% e fração orgânica ácida

O sólido insolúvel obtido (4,2 g) apresentou manchas amarelas na CCD, após revelação com reagente NP/PEG o que indicou a presença de flavonoides. Na tentativa de separar os metabólitos foi realizada uma CC com 158,4 g de sílica gel (70-230 Mesh). A coluna foi eluída com clorofórmio e metanol, puros ou em mistura em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 35 frações de 125 mL, agrupadas de acordo com seu perfil em CCD. As frações mais promissoras foram fracionadas por CC utilizando como fase estacionária sílica gel (230-400 Mesh), Sephadex LH-20 ou MPLC equipado com colunas de sílica C18. Por meio da análise por RMN de ¹H foi possível identificar a presença de flavonoides glicosilados nas amostras. Entretanto, devido à alta complexidade das misturas e pequenas quantidades das amostras (3-10 mg) não foi possível isolar ou identificar nenhum composto.

A fração orgânica ácida (90,6 mg) foi obtida como um sólido ceroso amarelado, que apresentou várias manchas roxas na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico. Na tentativa de separar os seus constituintes foi realizada uma CC com 8,8

g de sílica gel (230-400 Mesh) e como eluentes clorofórmio e acetato de etila puros ou em misturas em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 65 frações de 5 mL, agrupadas de acordo com seu perfil em CCD. As frações obtidas apresentaram massas muito pequenas e várias manchas na CCD e não foi possível identificar nenhum dos constituintes.

1.3.8.2 Extrato metanólico das raízes (REM)

O extrato foi obtido como um sólido avermelhado (88,8 g). Na tentativa de isolar alcaloides desse extrato, foi realizado o fracionamento por marcha química utilizando 34,4 g deste extrato. A metodologia empregada foi a mesma utilizada para o extrato metanólico das folhas (Figura 14, pg. 76). A Figura 15 apresenta o esquema com a metodologia de marcha química realizada com as respectivas massas obtidas para cada fração.

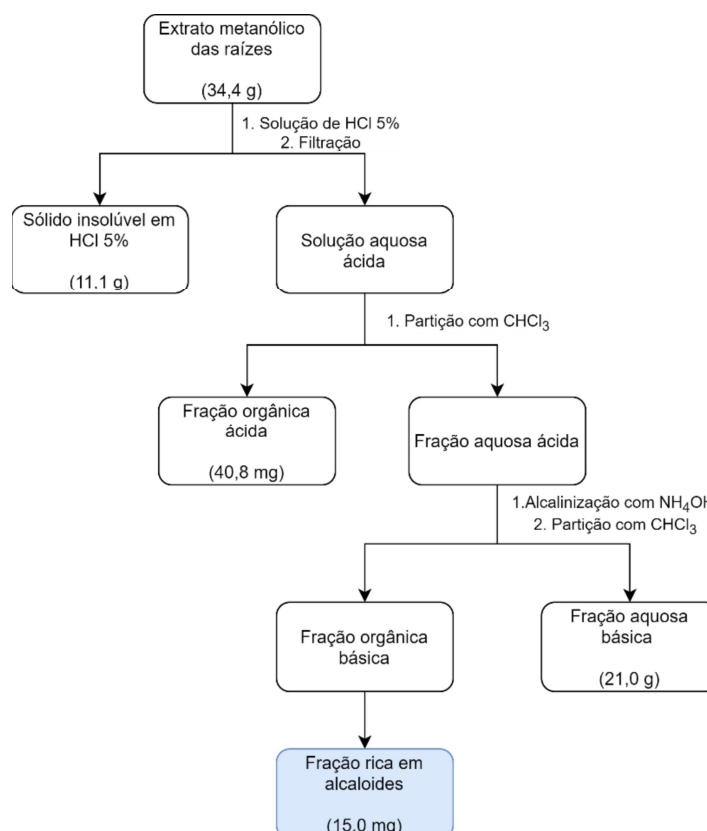


Figura 15: Esquema da marcha química para o extrato metanólico das raízes.

1.3.8.2.1 Fracionamento da fração orgânica básica

Foram obtidos 15,0 mg (0,04 % de **REM**) de um sólido ceroso amarelado que apresentou três manchas laranjas na CCD após a revelação com reagente Dragendorff, indicando a presença de alcaloides na fração. A fração foi analisada por meio do espectro de RMN 1D e foi possível observar a presença de alcaloides macrocíclicos derivados da espermidina (**MQ41**), semelhante ao que foi identificado para o extrato metanólico das folhas. A fração rica em alcaloides das raízes foi submetida à purificação por CDDP, porém não foi possível isolar nenhum composto.

1.3.8.2.2 Fracionamento do sólido insolúvel em HCl 5% e fração orgânica ácida

O sólido insolúvel em HCl 5% (11,1 g) foi obtido como um sólido amarelado que apresentou manchas amarelas na CCD, após revelação com reagente NP/PEG indicando a presença de flavonoides. A fração orgânica ácida (40,8 mg) apresentou manchas roxas na CCD, após revelação com vanilina/ácido perclórico. As frações obtidas foram submetidas ao fracionamento por CC utilizando sílica gel, Sephadex e MPLC utilizando sílica C18. Porém, não foi possível o isolamento de nenhum composto devido à alta complexidade das amostras e pequenas quantidades isoladas.

1.3.8.3 Extrato metanólico dos galhos (GEM)

O extrato dos galhos foi obtido como um sólido avermelhado (41,3 g). Com a finalidade de isolar alcaloides, foi realizado o fracionamento por marcha química utilizando 10,2 g do extrato. A metodologia empregada foi a mesma do extrato metanólico das folhas e raízes (Figura 14 e 15, pg. 76 e 78). A Figura 16 (pg. 80) apresenta o esquema com a metodologia de marcha química realizada. Das frações obtidas para os galhos apenas a fração orgânica básica foi trabalhada.

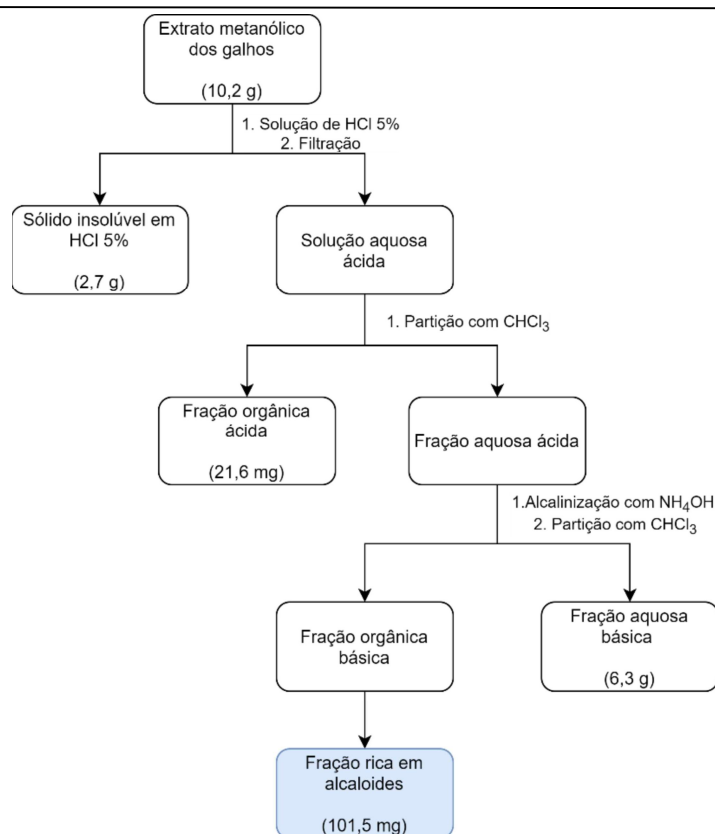


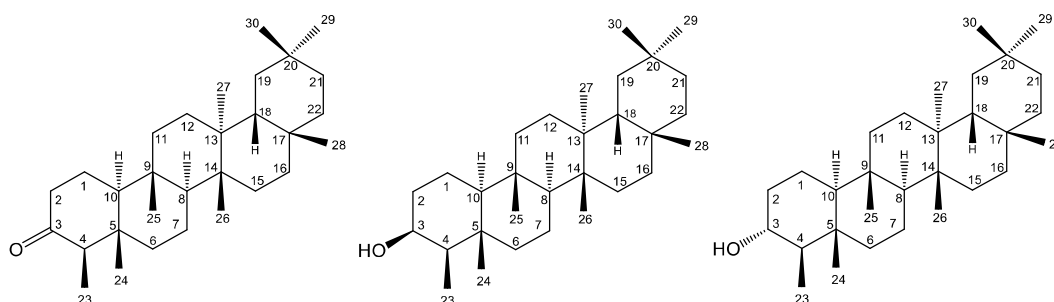
Figura 16: Esquema da marcha química para o extrato metanólico dos galhos.

1.3.8.3.1 Fracionamento da fração orgânica básica

A fração foi obtida como um sólido amarelado (101,5 mg, 1,0% de GEM) apresentando duas manchas laranjas na CCD, quando reveladas com Dragendorff. Para purificação dos compostos foi realizada uma CCDP com 9,7 mg da amostra e como eluentes clorofórmio e metanol (87:13). A fração obtida (5,3 mg) foi analisada por RMN e CG-MS o que indicou a presença de misturas de alcaloides macrocíclicos derivados da espermidina (**MQ42**). Por meio da análise de RMN de ^1H e ^{13}C foi possível identificar a presença do alcaloide *N*(9)-acetil-*N*(9)-desoximaifolina.

1.4 Determinação estrutural e considerações

1.4.1 MQ01: Friedelan-3-ona, MQ02: Friedelan-3 β -ol e MQ03: Friedelan-3 α -ol



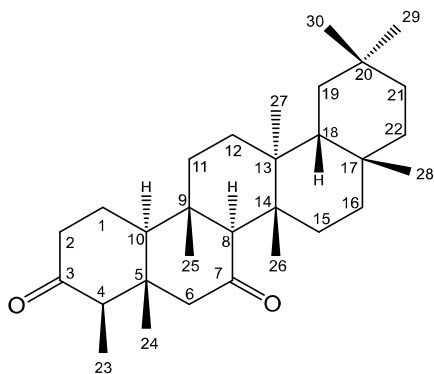
No espectro de RMN de ^1H de **MQ01** (Figura A1, pg. 209) observou-se a presença de seis simpletos em δ_{H} 0,73, δ_{H} 0,88, δ_{H} 0,96, δ_{H} 1,01(6H), δ_{H} 1,06 e δ_{H} 1,19, referentes a sete metilas e, também, de um duplete que está parcialmente sobreposto a um simpleto em δ_{H} 0,88. No espectro de RMN de ^1H de **MQ02** (Figura A2, pg. 209) observaram-se sete simpletos (δ_{H} 0,98, δ_{H} 1,05, δ_{H} 1,07, δ_{H} 1,11, δ_{H} 1,20, δ_{H} 1,26 e δ_{H} 1,37) e um duplete parcialmente sobreposto em δ_{H} 1,13. Um perfil similar foi observado no espectro de RMN de ^1H de **MQ03** (Figura A3, pg. 210), com sete simpletos em δ_{H} 0,77, δ_{H} 0,81, δ_{H} 0,95, δ_{H} 0,99, δ_{H} 1,00, δ_{H} 1,01 e δ_{H} 1,17 e um duplete em 0,91 (3H, $J = 6,6$ Hz). Observaram-se nos espectros de RMN de ^1H de **MQ02** e **MQ03** um multiplete centrado em δ_{H} 3,91 (1H) e um duplete triplo em δ_{H} 3,35 (1H, $J = 10,3$ e $4,8$ Hz), respectivamente, característicos de hidrogênio ligado a carbono hidroxilado.

Nos espectros de RMN de ^{13}C de **MQ01**, **MQ02** e **MQ03** (Figuras A4-A6, pg. 210 e 211) observou-se a presença de 30 sinais de carbono. O espectro de RMN de ^{13}C de **MQ01** apresentou sinal em δ_{C} 213,2, com valores de deslocamento químico característico de carbono carbonílico. Os espectros de **MQ02** e **MQ03** apresentam sinal característico de carbono hidroxilado, em δ_{C} 71,6 e em δ_{C} 71,8, respectivamente. Os perfis dos espectros associados às observações acima indicam que **MQ01**, **MQ02** e **MQ03** são triterpenos pentacíclicos de esqueleto friedelano (MAHATO; KUNDU, 1994).

Por meio da comparação dos dados de RMN de ^{13}C das três amostras com dados da literatura (MAHATO; KUNDU, 1994; SALAZAR et al., 2000) (Tabela A1, pg. 178) foi possível confirmar a estrutura de **MQ01**, **MQ02** e **MQ03** como friedelan-3-ona, friedelan-3 β -ol e friedelan-3 α -ol, respectivamente.

Estes triterpenos são comumente isolados de espécies da família Celastraceae. O triterpeno **MQ01** exibe diversas atividades biológicas, dentre elas, anti-inflamatória, analgésica, antimicrobiana, hepatoprotetora e antiviral (ANTONISAMY; DURAIPANDIYAN; IGNACIMUTHU, 2011; PENG et al., 2014; LI et al., 2018). O composto **MQ02** é comumente isolado de espécies do gênero *Maytenus* e possui atividade antiangiogênica e antimicrobiana (JAIN; SINGH; JAIN, 2001; PEREIRA et al., 2018). O triterpeno **MQ03** foi isolado do gênero *Maytenus* e apresenta atividade anti-inflamatória e citotoxicidade frente a linhagens de hepatocarcinoma humano (HepG2) e câncer colorretal (Caco2) (GHOSH et al., 2013; KUETE et al., 2017).

1.4.2 MQ04: Friedelano-3,7-diona

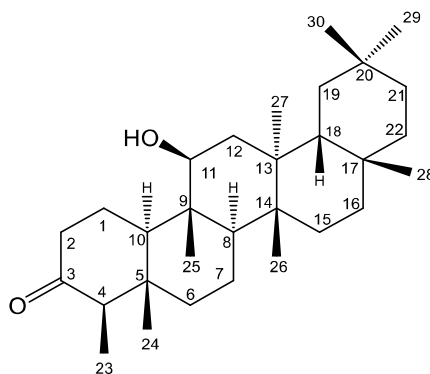


No espectro de RMN de ^1H de **MQ04** (Figura A7, pg. 212) observaram-se seis simpletos em δ_{H} 0,81, δ_{H} 0,85, δ_{H} 0,95, δ_{H} 0,99, δ_{H} 1,03 e em δ_{H} 1,17 referentes a seis metilas da estrutura. Pode-se inferir a presença de duas outras metilas sobrepostas entre δ_{H} 0,94-0,89, após análise do espectro de RMN de ^{13}C . No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A8, pg. 212) observou-se a presença de 30 sinais, incluindo dois sinais em δ_{C} 210,5 e δ_{C} 211,0 característicos de carbono carbonílico e oito sinais referentes a

carbono metílicos (atribuídos após análise do espectro DEPT-135). Por meio destas observações foi possível propor tratar-se de um triterpeno que possui duas carbonilas de cetona em sua estrutura. No espectro de RMN de ^1H deste composto observou-se sinais de menor intensidade referentes a impurezas presentes na amostra.

Ao comparar os dados de RMN de ^{13}C de **MQ04** (Tabela A2, pg. 179) com dados da literatura (PATRA; CHAUDHURI, 1987), foi possível definir a estrutura de **MQ04** como sendo friedelano-3,7-diona. O triterpeno **MQ04** foi isolado das espécies *Maytenus imbricata* e *Maytenus distichophylla* e apresenta a propriedade de inibir a enzima acetilcolinesterase e exerce atividade citotóxica frente a células HL-60 (leucemia aguda) e células A549 de adenocarcinoma humano (MORALES, 2017; RODRIGUES et al., 2014; CHEN et al., 2014).

1.4.3 MQ05: 11 β -Hidroxifriedelan-3-ona

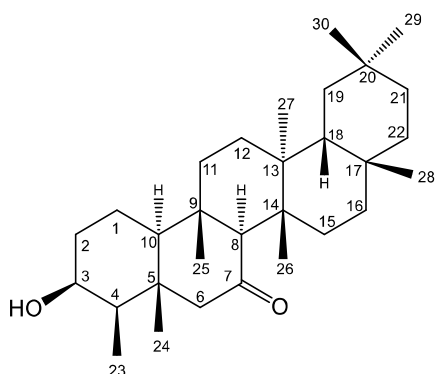


No espectro de RMN de ^1H de **MQ05** (Figura A9, pg. 213) observaram-se sete simpletos em δ_{H} 0,74, δ_{H} 0,92, δ_{H} 0,96, δ_{H} 1,00, δ_{H} 1,01, δ_{H} 1,11 e δ_{H} 1,18 e um duplete em δ_{H} 0,88 (3H, $J=6,7$ Hz), referentes a oito metilas presentes na estrutura. Observou-se, também neste espectro, um duplete duplo em δ_{H} 3,68 (1H, $J=11,3$ e $4,7$ Hz) característico de hidrogênio ligado a carbono hidroxilado. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A10, pg. 213) observou-se a presença de 30 sinais de carbono, incluindo os sinais em δ_{C} 212,8 e δ_{C} 77,0, característicos de carbono carbonílico e carbono hidroxilado, respectivamente. Essas informações indicam tratar-se de um triterpeno

de esqueleto friedelano que possui uma carbonila de cetona e um grupo hidroxila na sua estrutura.

Por meio da comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **MQ05** com dados da literatura (CHEN; WANG; GUO, 2010) (Tabela A2, pg. 179), foi possível identificar a amostra como o triterpeno 11β -hidroxifriedelan-3-ona. Este triterpeno foi isolado anteriormente da espécie *Maytenus robusta* (SOUSA et al., 2012) e a partir do extrato em hexano das folhas de *M. quadrangulata*, durante o trabalho de mestrado. No trabalho foi avaliado a atividade citotóxica de **MQ05**, o qual apresentou resultados promissores, resultando em uma patente depositada (BR 1020200260197) (SOUSA, et al., 2020). Esse é o único relato de atividade biológica para **MQ05** (AGUILAR, 2019).

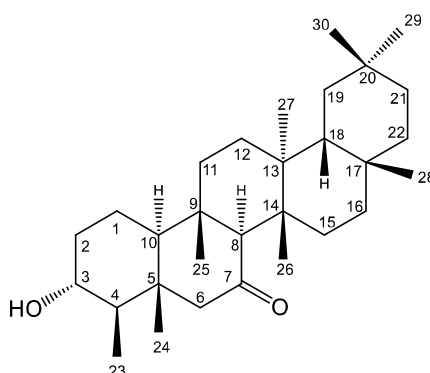
1.4.4 MQ06: 3β -Hidroxifriedelan-7-ona



Observaram-se no espectro de RMN de ^1H de **MQ06** (Figura A11, pg. 214) seis simpletos em δ_{H} 0,91, δ_{H} 0,95, δ_{H} 0,99 (6H), δ_{H} 1,02, δ_{H} 1,17 e δ_{H} 1,39 e um duplete em 0,93 (3H, $J = 7,1$ Hz), correspondentes a oito metilas da estrutura. Neste espectro observou-se, também, um multiplete centrado em δ_{H} 3,81, característico de hidrogênio ligado a carbono hidroxilado. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A12, pg. 214) observou-se a presença de 30 sinais, incluindo os sinais em δ_{C} 212,2 e δ_{C} 72,2, referentes a carbono carbonílico e carbono hidroxilado, respectivamente. As observações acima indicam tratar-se de um triterpeno que contém um carbono hidroxilado e uma carbonila de cetona em sua estrutura.

Ao comparar os dados de RMN de ^{13}C do composto com dados da literatura (AGUILAR, 2019) (Tabela A3, pg. 180), foi possível identificar **MQ06** como o triterpeno pentacíclico de esqueleto friedelano 3β -hidroxifriedelan-7-ona. Este composto foi isolado anteriormente a partir do extrato em hexano das folhas de *M. quadrangulata*, sendo isolado pela primeira vez de espécies da família Celastraceae. O triterpeno apresentou atividade citotóxica frente a células monocíticas humanas THP-1, derivadas de leucemia monocítica aguda, e células K562, de leucemia mieloide crônica humana, sendo esse o único relato de atividade biológica para o composto (AGUILAR, 2019).

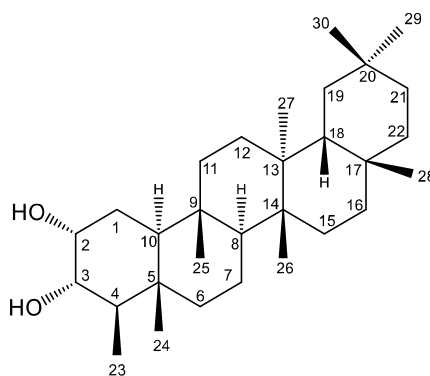
1.4.5 MQ07: 3α -Hidroxifriedelan-7-ona



O espectro de RMN de ^1H de **MQ07** (Figura A13, pg. 215) apresenta sete simpletos em δ_{H} 0,81, 0,86, 0,95, 0,99, 1,03, 1,17 e 1,40 referentes a sete metilas e um duplete em δ_{H} 0,91 ($J = 6,7$ Hz) característico da metila C-23 de triterpenos de esqueleto friedelano (MAHATO; KUNDU, 1994). Observou-se neste espectro um duplete triplo em δ_{H} 3,37 (1H, $J = 10,3$; 4,9 Hz), característico de hidrogênio ligado a carbono hidroxilado. O espectro de RMN de ^{13}C (Figura A14, pg. 215) exibe 30 sinais de carbono, incluindo sinais característicos de carbono carbonílico e carbono hidroxilado em δ_{C} 212,1 e 71,3, respectivamente. Essas observações indicam tratar-se de um triterpeno de esqueleto friedelano, possuindo uma hidroxila e uma carbonila em sua estrutura.

Por meio da comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **MQ07** com os da literatura (AGUILAR, 2019) (Tabela A3, pg. 180), foi possível identificar o composto como 3 α -hidroxifriedelan-7-ona. Este composto apresenta efeito citotóxico frente a linhagens de hepatocarcinoma humano (HepG2), leucemia (THP-1 e K562) e câncer de ovário (TOV-21G). **MQ07** foi isolado anteriormente das espécies *Maytenus truncata* e *M. quadrangulata*, pertencentes à família Celastraceae (AGUILAR, 2019; WITTAYALAI et al., 2014).

1.4.6 MQ08: Friedelano-2 α ,3 α -diol

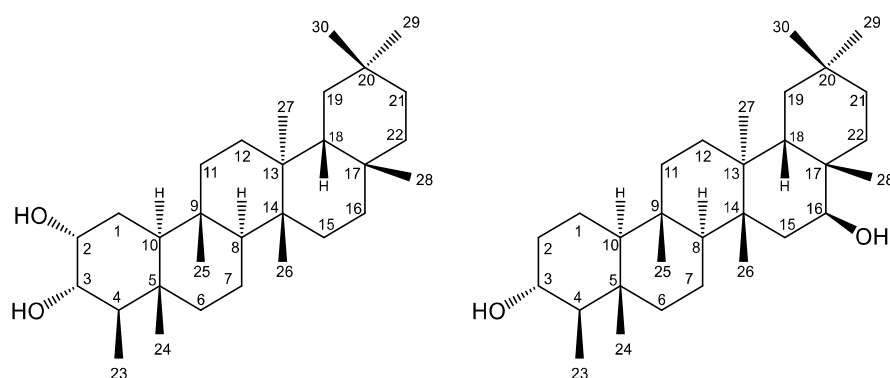


Observaram-se no espectro de RMN de ^1H de **MQ08** (Figura A15, pg. 216) seis sinais referentes a sete metilas (δ_{H} 0,77, 0,81, 0,94, 0,99 (6H), 1,01 e 1,17) e um duplete em δ_{H} 0,88 (J = 6,7 Hz), característico da metila H-23 de esqueleto friedelano (MAHATO; KUNDU, 1994). Observaram-se, também, um multiplete centrado em δ_{H} 4,04 e um duplete duplo em δ_{H} 3,33 (J = 11,9, 3,2 Hz), característicos de átomos de hidrogênio de carbono hidroxilado. No espectro de RMN de ^{13}C de **MQ08** (Figura A16, pg.216) observaram-se 30 sinais de carbono, incluindo os sinais em δ_{C} 73,3 e δ_{C} 69,8 característicos de átomos de carbono hidroxilado. A partir destas observações é possível inferir que se trata de um triterpeno de esqueleto friedelano, com duas hidroxilas.

Por meio da comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **MQ08** com os da literatura (PATRA; CHAUDHURI, 1987) (Tabela A4, pg. 181), foi possível identificar o

composto como friedelano-2 α ,3 α -diol. Este composto foi isolado anteriormente da espécie *Pristimera grahamii*, pertencente à família Celastraceae. Na literatura não foram encontrados relatos de atividade biológica para esse composto (PATRA et al., 2013).

1.4.7 MQ09: Mistura de friedelano-2 α ,3 α -diol e friedelano-3 α ,16 β -diol

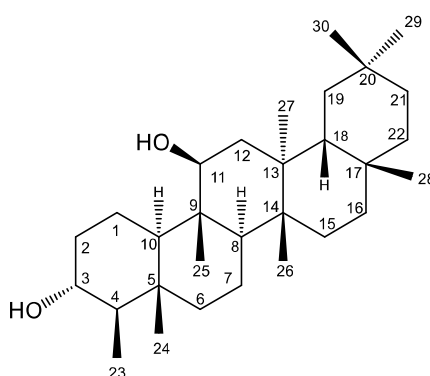


O espectro de RMN de ^1H de **MQ09** (Figura A17, pg. 217) apresenta similaridades ao do composto **MQ08** (Figura A15, pg. 216), diferenciando pela presença dos multipletos em δ_{H} 4,01 (1H), e em δ_{H} 3,35, integrado para dois hidrogênios, e maior quantidade de sinais entre δ_{H} 1,06 e δ_{H} 0,77, região característica de metilas. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A18, pg. 217) observaram-se 57 sinais de carbono, e alguns deles com intensidade maior que os demais. Observaram-se também quatro sinais característicos de carbono hidroxilado em δ_{C} 75,6, δ_{C} 73,3, δ_{C} 72,2 e δ_{C} 69,9. Essas observações acima indicam que **MQ09** trata-se de uma mistura de dois triterpenos pentacíclicos de esqueleto friedelano, cada um deles contendo, possivelmente, duas hidroxilas na estrutura.

Por meio da comparação dos dados de RMN de ^{13}C com os da literatura para friedelano-2 α ,3 α -diol (PATRA; CHAUDHURI, 1987) e friedelano-3 α ,16 β -diol (CHEN et al., 2015) (Tabela A5, pg. 182), foi possível identificar **MQ09** como mistura destes dois triterpenos. Alguns dos sinais de RMN de ^{13}C dos dois compostos possuem valores

de deslocamento químico semelhante, e estão destacados na Tabela A5 (pg. 182). Apesar de estar em mistura, essa é a primeira vez que o triterpeno friedelano-3 α ,16 β -diol é relatado em espécies da família Celastraceae. Nenhuma atividade biológica atribuída a este composto foi encontrada na literatura.

1.4.8 MQ10: Friedelano-3 α ,11 β -diol

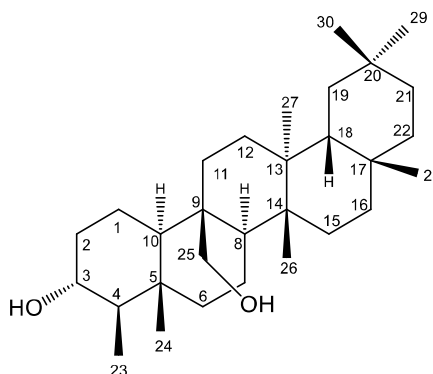


O espectro de RMN de ^1H (Figura A19, pg. 218) apresenta um duplete duplo em δ_{H} 3,60 (1H, J = 11,3 e 4,7 Hz) e um duplete triplo em δ_{H} 3,33 (1H, J = 10,6 e 4,9 Hz), característicos de átomos de hidrogênio de carbono hidroxilado. Observaram-se também seis simpletos em δ_{H} 1,17, δ_{H} 1,07, δ_{H} 0,99 (6H), δ_{H} 0,95, δ_{H} 0,87, δ_{H} 0,79, referentes a sete metilas e um duplete em δ_{H} 0,90 (J = 6,6 Hz, 3H), característicos de esqueleto friedelano (MAHATO; KUNDU, 1994). No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A20, pg. 218) aparecem trinta sinais de carbono, incluindo dois sinais em δ_{C} 76,7 e δ_{C} 71,9, característicos de carbono hidroxilado. A partir dessas observações foi possível propor tratar-se de um triterpeno de esqueleto friedelano com duas hidroxilas.

Ao comparar os dados de RMN de ^{13}C de **MQ10** com os dados da literatura (AGUILAR, 2019) (Tabela A6, pg. 183), foi possível identificar o composto como friedelano-3 α ,11 β -diol. Este composto teve seu isolamento relatado pela primeira vez, durante o trabalho de mestrado, a partir da espécie *M. quadrangulata*. **MQ10** teve sua atividade citotóxica avaliada apresentando dados promissores que resultaram em uma

patente depositada (BR 1020200260197), sendo este o único relato de atividade biológica para este composto (AGUILAR, 2019; SOUSA et al., 2012)

1.4.9 MQ11: Friedelano-3 α ,25-diol



No espectro de RMN de ^1H (Figura A21, pg. 219) (400 MHz) observaram-se a presença de dois dupletos em δ_{H} 3,95 (1H, $J = 11,8$ Hz) e δ_{H} 3,83 (1H, $J = 11,8$ Hz) e de um duplet triplo em δ_{H} 3,35 (1H, $J = 10,7$, e 4,8 Hz), característicos de hidrogênio de carbono hidroxilado. Observaram-se também seis simpletos em δ_{H} 0,90, δ_{H} 0,95, δ_{H} 0,99, δ_{H} 1,01, δ_{H} 1,03 e δ_{H} 1,17 referentes a seis metilas, além de um duplet em δ_{H} 0,95 ($J = 6,6$ Hz, H-23), característico de triterpeno de esqueleto friedelano. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A22, pg. 219) observou-se a presença de 30 sinais de carbono, incluindo um carbono metínico em δ_{C} 71,8 e um metilênico em δ_{C} 62,9, característicos de carbono hidroxilado. A partir dessas observações é possível propor que **MQ11** é um triterpeno pentacíclico de esqueleto friedelano contendo dois carbonos hidroxilados, um metínico e um metilênico.

Ao comparar os dados de RMN de ^{13}C de **MQ11** (Tabela A7, pg. 184) com os da literatura para o triterpeno 25-hidroxifriedelan-3-ona (ARDILES et al., 2012) é possível observar similaridade entre os dados e propor a estrutura friedelano-3 α ,25-diol para **MQ11**. O triterpeno friedelano-3 α ,25-diol foi relatado na literatura como produto de semi-síntese (ANJANEYULU; RAO, 1980). Entretanto, não há dados completos de RMN de ^1H e nenhum de RMN de ^{13}C . Desta forma, procedeu-se a análise detalhada dos espectros de RMN 1D e dos mapas de contornos HSQC, HMBC, COSY e NOESY de **MQ11**.

No espectro de RMN de ^1H obtido no aparelho a 600 MHz (Figura A23, pg. 220) foi feita a supressão do sinal de água residual do solvente, e, por esse motivo, o sinal em δ_{H} 3,35 teve sua intensidade reduzida. No mapa de contornos HSQC (Figura A24, pg. 220) observou-se correlação do sinal do hidrogênio H-3 (δ_{H} 3,35) com o sinal do carbono em δ_{C} 71,8 (C-3). No mapa de contornos COSY (Figura A27, pg. 222) observaram-se correlações entre H-3 e o sinal em H-4 (δ_{H} 1,10), e por sua vez H-4 com o sinal em δ_{H} 0,95 (H-23). Observaram-se, no mapa de contornos HMBC (Figura A25, pg. 221), correlações entre o sinal do carbono C-3 com H-23 (δ_{H} 0,95), H-4 (δ_{H} 1,10) H-2 (δ_{H} 2,08 e δ_{H} 1,21) e H-1 (δ_{H} 1,67). Neste mesmo mapa de contornos, os átomos de hidrogênio H-2 (δ_{H} 2,08) também se correlacionam com os sinais de C-4 (δ_{C} 53,7) e C-10 (δ_{C} 61,4). Essas correlações confirmam a presença da hidroxila em C-3.

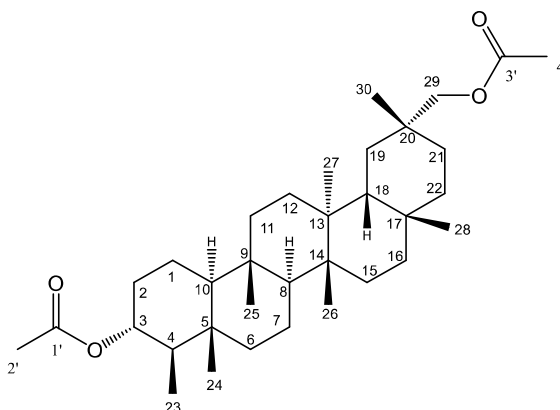
No mapa de contornos HMBC (Figura A26, pg. 221) observaram-se as correlações entre o carbono C-10 (δ_{C} 61,4) e os sinais de H-1 (δ_{H} 1,67), H-2 (δ_{H} 2,08 e δ_{H} 1,21), H-24 (δ_{H} 0,89) e H-25 (δ_{H} 3,93 e δ_{H} 3,83). No mapa de contornos HSQC (Figura A24, pg. 220) observaram-se os sinais dos dupletos em δ_{H} 3,93 e δ_{H} 3,83 correlacionando com o sinal em δ_{C} 62,9 (C-25). Observaram-se no mapa de contornos HMBC (Figura A25, pg. 221) correlações entre os átomos de hidrogênio H-25 com os carbonos em δ_{C} 53,6 (C-8), δ_{C} 41,7 (C-9), δ_{C} 61,4 (C-10) e δ_{C} 30,1 (C-11). As correlações acima confirmam a presença da segunda hidroxila em C-25.

A análise completa dos mapas de contornos HSQC, HMBC, COSY possibilitaram atribuir todos os átomos de carbono e hidrogênio de **MQ11** (Tabela A7, pg. 184). A estereoquímica de C-9 foi confirmada por meio da análise do mapa de contornos NOESY (Figura A28, pg. 222). Neste mapa observaram-se correlações entre H-25 e os átomos de hidrogênio de H-24 e H-26, confirmando a presença do grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ na posição β em C-9. Correlações de H-3 não foram observadas no mapa de contornos NOESY, por esse motivo a estereoquímica de H-3 foi determinado utilizando os valores das constantes de acoplamento deste sinal. O sinal de H-3 apresenta-se como um duplete triplo em δ_{H} 3,35 ($J = 10,7$ e $4,8$ Hz) (Figura A21, pg. 219) com duas constantes de acoplamento características de interação entre átomos de hidrogênio na posição axial ($J = 10,7$ e $10,7$ Hz), referentes à interação de H-3 com

H-4 e H-2 α e a constante de 4,8 Hz, característica de interação entre átomos de hidrogênio axial e equatorial, referente à interação de H-3 com H-2 β (PAVIA et al., 2008). Dessa forma foi possível confirmar a presença da hidroxila em C-3 na posição α e o hidrogênio H-3 na posição β .

A análise completa dos espectros de RMN e todas as atribuições realizadas estão apresentadas na Tabela A7 (pg. 184). Por meio da análise detalhada dos espectros 1D e 2D, **MQ11** pôde ser confirmado como o triterpeno friedelano-3 α ,25-diol. Embora tenha sido descrito na literatura como produto de semi-síntese (ANJANEYULU; RAO, 1980), este é o primeiro relato de isolamento desse composto a partir de uma espécie vegetal e é a primeira vez que os dados completos de RMN de ^1H e ^{13}C são apresentados. Nenhuma atividade biológica atribuída a **MQ11** foi encontrada na literatura.

1.4.10 MQ12: 3 α ,29-Diacetiloxifriedelano



MQ12 foi obtido após reação de acetilação da fração **A9.4.S2** (pg. 25) obtida a partir do fracionamento do sólido do extrato clorofórmico das folhas de *M. quadrangulata*.

O espectro de RMN de ^1H (Figura A32, pg. 224) apresenta um duplete triplo em δ_{H} 4,63 (1H, J = 10,9 e 5,0 Hz), um simpleto δ_{H} 3,74 (2H) e outros dois simpletos em δ_{H} 2,07 (3H) e δ_{H} 2,03 (3H). Observaram-se, também, seis metilas em δ_{H} 0,82, δ_{H} 0,83, δ_{H} 0,99, δ_{H} 1,01, δ_{H} 1,04 e δ_{H} 1,20 e um duplete em δ_{H} 0,76 (J = 6,7 Hz), característicos

de triterpeno de esqueleto friedelano. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A33, pg. 225) observaram-se dois sinais em δ_c 171,6 e δ_c 171,0, referentes às carbonilas dos grupos acetiloxi, um carbono metínico em δ_c 75,2 e um metilênico com mesmo valor de deslocamento químico (δ_c 75,2), característicos de carbono ligado a oxigênio. Por meio destas observações é possível propor que se trata de um triterpeno de esqueleto friedelano com dois grupos acetiloxi, um ligado a um carbono metilênico e outro metínico. Ao comparar os dados de RMN de ^{13}C com os da literatura para friedelano-3 β ,29-diol (PEREIRA et al., 2018) é possível observar a similaridade entre os dados (Tabela A8, pg. 185). A fim de confirmar a identificação do composto **MQ12**, procedeu-se a análise dos espectros de RMN 1D e dos mapas de contornos HSQC, HMBC, COSY e NOESY.

No mapa de contornos HSQC (Figura A34, pg. 225) observou-se a correlação entre o simpleto em δ_H 3,74 (2H) e o carbono em δ_c 75,2 (C-29). Observaram-se, no mapa de contornos HMBC (Figura A35, pg. 226), correlações entre H-29 e os sinais em δ_c 30,0 (C-19) δ_c 31,7 (C-20), δ_c 28,1 (C-21), δ_c 26,3 (C-30) e δ_c 171,6 (C-3'). No mapa de contornos HSQC (Figura A34, pg. 225) observou-se correlação de C-30 (δ_c 26,3) com o sinal em 1,05 (H-30), e no mapa de contornos HMBC (Figura A36, pg. 226) foram observadas correlações de H-30 com C-19, C-20, C-21 e C-29. Neste último mapa de contornos (Figura A35, pg. 226), observou-se também a correlação de C-3' com o sinal em δ_H 2,07 (H-4'). As correlações acima confirmam a presença do grupo acetiloxi em C-29.

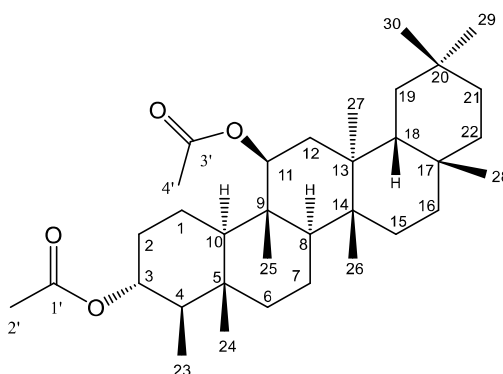
No mapa de contornos HSQC (Figura A34, pg. 225) observou-se a correlação entre o carbono metínico em δ_c 75,2 (C-3) e o duplete triplo em δ_H 4,63 (H-3). No mapa de contornos COSY (Figura A37, pg. 227) observaram-se correlações de H-3 com sinais em δ_H 1,29 (H-2 α) e δ_H 2,07 (H-2 β) e δ_H 1,28 (H-4). No mapa de contornos HMBC (Figura A35, pg. 226) observaram-se correlações de H-3 com os sinais em δ_c 32,5 (C-2), δ_c 50,0 (C-4), δ_c 9,9 (C-23) e δ_c 171,0 (C-1') e de C-1' com o sinal em 2,03 (H-2'). Essas correlações confirmam a presença do outro grupo acetiloxi em C-3.

No mapa de contornos NOESY (Figura A38, pg. 227) observaram-se correlações entre H-3 e H-23, H-24 e H-2 β . Essas correlações confirmam a presença de H-3 na posição beta e do grupo acetiloxi em alfa. Observaram-se, também, no

mapa de contornos NOESY correlações entre H-29 e H-19 α , H-21 α , H-27 e H-30, além das correlações entre H-18 e H-26, H-28 e H-30. Essas correlações confirmam a presença do grupo acetiloxi em C-29 e é possível propor a conformação em cadeira para o anel E do composto **MQ12** (Figura A38, pg. 227).

A atribuição completa dos deslocamentos químicos de **MQ12** está apresentada na Tabela A8 (pg. 185). A análise completa dos espectros de RMN 1D e 2D permitiu identificar o composto **MQ12** como o triterpeno 3 α ,29-diacetiloxifriedelano. Em pesquisas na literatura não foi encontrado o relato do triterpeno friedelano-3 α ,29-diol (composto originalmente presente na mistura **A9.4.S2**) e nem de 3 α ,29-diacetiloxifriedelano, assim, **MQ12** é um composto inédito na literatura.

1.4.11 MQ13: 3 α ,11 β -Diacetiloxifriedelano



MQ13 foi obtido após reação de acetilação da fração **A9.4.S2** (pg. 25) obtida a partir do fracionamento do sólido do extrato clorofórmico das folhas de *M. quadrangulata*.

No espectro de RMN de ^1H de **MQ13** (Figura A39, pg. 228) observou-se a presença de sete simpletos (δ_{H} 0,84, δ_{H} 0,94, δ_{H} 0,98(6H), δ_{H} 1,02, δ_{H} 1,13 e δ_{H} 1,16) e de um duplete em δ_{H} 0,75 ($J=6,7$ Hz), sinais característicos das metilas do esqueleto friedelano, e presença de dois simpletos em δ_{H} 2,02 (3H) e δ_{H} 1,98 (3H), característicos de metila de grupo acetila. Observaram-se, também, um duplete duplo em δ_{H} 4,80 (1H, $J=11,2$ e 4,7 Hz) e um duplete triplo em δ_{H} 4,57 (1H, $J=11,2$ e 4,9 Hz). No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A40, pg. 228) observou-se a presença de dois sinais,

característicos de carbono carbonílico de éster, em δ_c 171,0 e δ_c 170,8, além da presença de dois sinais em δ_c 80,2 e δ_c 74,4. Estas observações indicam tratar-se de um triterpeno de esqueleto friedelano com dois grupos acetiloxi.

Ao comparar os dados de RMN de ^{13}C de **MQ13** com os de friedelano-3 α ,11 β -diol (**MQ10**) (Tabela A9, pg. 186), foi possível observar a similaridade dos dados. A fim de confirmar a estrutura de **MQ13** procedeu-se a análise detalhada dos espectros de RMN 1D e mapas de contornos HSQC, HMBC, COSY e NOESY.

No mapa de contornos HSQC (Figura A41, pg. 229) observou-se o duplete triplo em δ_H 4,57 correlacionando com o sinal em δ_c 74,4 (C-3). No mapa de contornos COSY (Figura A43, pg. 230) foi possível observar as correlações entre H-3 e os sinais em δ_H 2,02 (H-2 β) e δ_H 1,26 (H-4) e a correlação entre o sinal de H-4 com a metila H-23 (δ_H 0,75). No mapa de contornos HMBC (Figura A42, pg. 229) observaram-se correlações entre C-3 e H-23 (δ_H 0,75) e entre δ_c 171,0 (C-1') e H-3 e o sinal em δ_H 1,98 (H-2'). Essas correlações confirmam a presença do grupo acetiloxi em C-3.

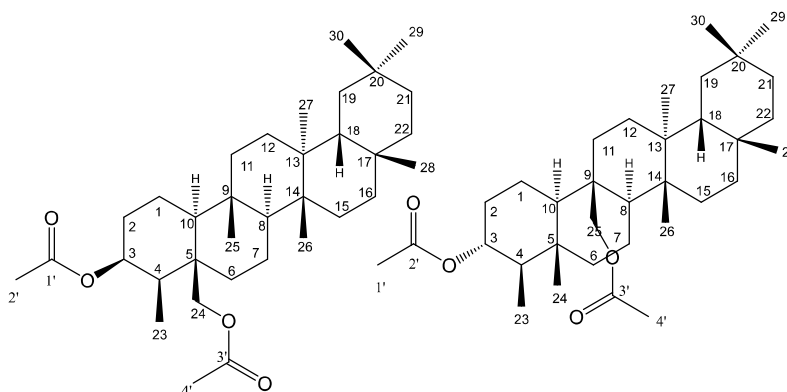
No mapa de contornos HSQC (Figura A41, pg. 229) observou-se correlação entre o duplete duplo em δ_H 4,80 e o carbono em δ_c 80,2 (C-11). No mapa de contornos COSY (Figura A43, pg. 230) observaram-se as correlações entre H-11 e os sinais em δ_H 1,28 e δ_H 1,62 (H-12). No mapa de contornos HMBC (Figura A42, pg. 229) observou-se a correlação entre o sinal de C-11 e o sinal em δ_H 0,98 (H-25). Também se observaram correlações do sinal em δ_c 170,8 (C-3') com H-11 e com a metila em δ_H 1,94 (H-4'). As correlações observadas confirmam a presença do grupo acetiloxi em C-11.

A análise completa dos mapas de contornos HSQC, HMBC, COSY e NOESY permitiram atribuir todos os átomos de hidrogênio e de carbono de **MQ13** (Tabela A9, pg. 186). A estereoquímica de C-11 e C-3 foram confirmadas após a análise do mapa de contornos NOESY. Nesse mapa (Figura A44, pg. 230) observaram-se correlações de H-11 com H-27 (δ_H 1,13) e H-12 α (δ_H 1,62), confirmando a presença do grupo acetiloxi em C-11 na posição β e do H-11 na posição α . Neste mesmo mapa observaram-se correlações de H-3 com os átomos de hidrogênio H-2 β (δ_H 2,02), H-23

(δ_H 0,75), H-24 (δ_H 0,84). Essas correlações confirmam a presença do grupo acetiloxi em C-3 na posição alfa.

A análise completa dos espectros de RMN e todas as atribuições feitas estão descritas na Tabela A9 (pg. 186). Por meio da análise detalhada dos espectros de RMN 1D e 2D foi possível confirmar que o composto **MQ13** trata-se do $3\alpha,11\beta$ -diacetiloxifriedelano, um composto inédito na literatura, que foi obtido a partir da acetilação de **MQ10**, composto originalmente presente na mistura **A9.4.S2**.

1.4.12 **MQ14: $3\beta,24$ -Diacetiloxifriedelano + $3\alpha,25$ -diacetiloxifriedelano**



MQ14 foi obtido após reação de acetilação da fração **A9.4.S2** (pg. 25) obtida a partir do fracionamento do sólido do extrato clorofórmico das folhas de *M. quadrangulata*.

No espectro de RMN de ^1H de **MQ14** (Figura A45, pg. 231) observaram-se dois multipletos centrados em δ_H 4,98 e em δ_H 4,58 (1H), dois dupletos, em δ_H 4,65 e δ_H 4,43 (1H, J = 12,0 Hz), e outros dois dupletos em δ_H 4,53 e δ_H 4,15 (1H, J = 11,7 Hz). Observaram-se, também, três simpletos em δ_H 2,04 (6H), δ_H 2,03 (3H) e δ_H 2,02 (3H), referentes às metilas do grupo acetila, e outros simpletos na região de δ_H 1,17 a δ_H 0,78 referentes às metilas do esqueleto do triterpeno. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A46, pg. 231) observou-se a presença de 65 sinais de carbono, alguns deles com intensidade maior que os demais indicando sobreposição de sinais. Observou-se neste espectro a presença de dois carbonos metínicos em δ_C 75,3 e em δ_C 74,4 e dois

carbonos metilênicos em δ_c 65,5 e δ_c 65,3, característicos de carbono ligado a oxigênio. Ainda no espectro de RMN de ^{13}C , observou-se a presença de quatro carbonos carbonílicos em δ_c 171,0, δ_c 171,1, δ_c 171,2 e δ_c 171,3. Essas informações indicam que **MQ14** trata-se da mistura de dois triterpenos possuindo cada um deles dois grupos acetiloxi em suas estruturas.

A partir da comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **MQ14** com dados da literatura para 3 β ,24-diacetiloxifriedelano (COSTA; CARVALHO, 2003) foi possível confirmar a presença deste triterpeno na mistura (Tabela A10, pg. 187). Ao comparar os dados dos sinais de menor intensidade de **MQ14** com os dados de friedelano-3 α ,25-diol (**MQ11**), observa-se similaridade entre os dados, sugerindo a presença do triterpeno 3 α ,25-diacetiloxifriedelano (Tabela A10, pg. 187). Por se tratar de uma substância inédita, mesmo estando em mistura, procedeu-se a análise detalhada dos espectros de RMN 1D e 2D, a fim de confirmar a estrutura deste composto presente em **MQ14**. Priorizou-se analisar as correlações relativas à estrutura a ser confirmada, e, quando possível, também atribuir correlações relativas ao 3 β ,24-diacetiloxifriedelano (Tabela A11 e Tabela A12, pg. 188 e 189). Para facilitar a visualização, os mapas de contorno apresentam apenas as correlações relacionadas ao composto inédito, 3 α ,25-diacetiloxifriedelano.

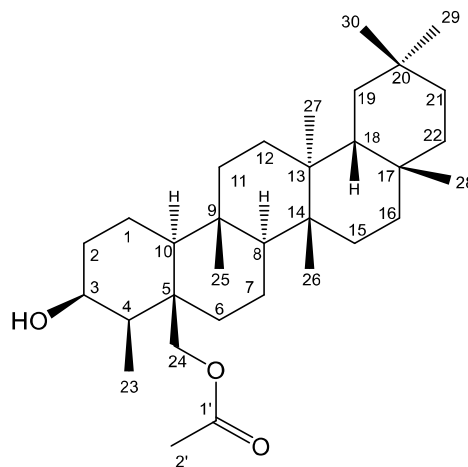
No mapa de contornos HSQC (Figura A47, pg. 232) observou-se correlação entre o multiplete em δ_H 4,58 e o sinal em δ_c 75,3 (C-3). No mapa de contornos HMBC (Figura A50, pg. 233) observaram-se correlações entre o sinal de H-3 e os sinais em δ_c 34,0 (C-2), δ_c 50,7 (C-4), δ_c 10,2 (C-23) e δ_c 171,1 (C-1'). No mapa de contornos HSQC (Figura A47, pg. 232) observou-se correlação de C-23 com o duplete em δ_H 0,78 (H-3, $J = 6,7$ Hz). Este duplete (H-23), no mapa de contornos HMBC (Figura A51, pg. 234), correlacionou-se com o sinal de C-3, C-4 e C-5 (δ_c 38,6). As correlações acima confirmam a presença do grupo acetiloxi em C-3.

No mapa de contornos HMBC (Figura A51, pg. 234) observaram-se correlações entre o sinal da metila H-24 (δ_H 0,89) e os sinais de C-5, C-4 e C-10 (δ_c 61,0). No mapa de contornos HSQC (Figura A47, pg. 232) observaram-se correlações entre o sinal em 65,5 (C-25) e os dupletos em δ_H 4,53 ($J = 11,7$ Hz) e δ_H 4,15 ($J = 11,7$ Hz). No mapa de contornos HMBC (Figura A50, pg. 233) observaram-se correlações de H-25

com os sinais de C-8 (δ_c 53,8), C-9 (δ_c 40,3), C-10 (δ_c 61,0), C-11 (δ_c 30,3) e na Figura A49 (pg. 233) com o sinal de C-3' (δ_c 171,3). Essas correlações confirmam a presença do grupo acetiloxi em C-25.

A análise completa dos mapas de contornos HSQC, HMBC, COSY e NOESY permitiram atribuir todos os átomos de hidrogênio e carbono de **MQ14** (Tabela A11 e Tabela A12, pg. 188 e 189). A estereoquímica de C-3 no 3 α ,25-diacetiloxifriedelano foi confirmada por meio da análise do mapa de contornos NOESY (Figura A53, pg. 235). Neste mapa observaram-se correlações entre H-3 e H-2 β (δ_H 2,03), H-23 e H-24, confirmando a presença de H-3 na posição beta e do grupo acetiloxi na posição alfa.

A análise completa dos espectros de RMN e todas as atribuições feitas estão descritas nas Tabelas A11 e A12 (pg. 188 e 189). Por meio da análise detalhada dos espectros 1D e 2D foi possível confirmar que o composto **MQ14** trata-se da mistura de 3 β ,24-diacetiloxifriedelano e 3 α ,25-diacetiloxifriedelano, sendo este último inédito. O triterpeno 3 β ,24-di-hidroxifriedelano, que deu origem ao triterpeno 3 β ,24-diacetiloxifriedelano (**MQ14**), foi identificado pela primeira vez para a espécie *M. quadrangulata*.

1.4.13 MQ15: 24-Acetiloxifriedelan-3 β -ol

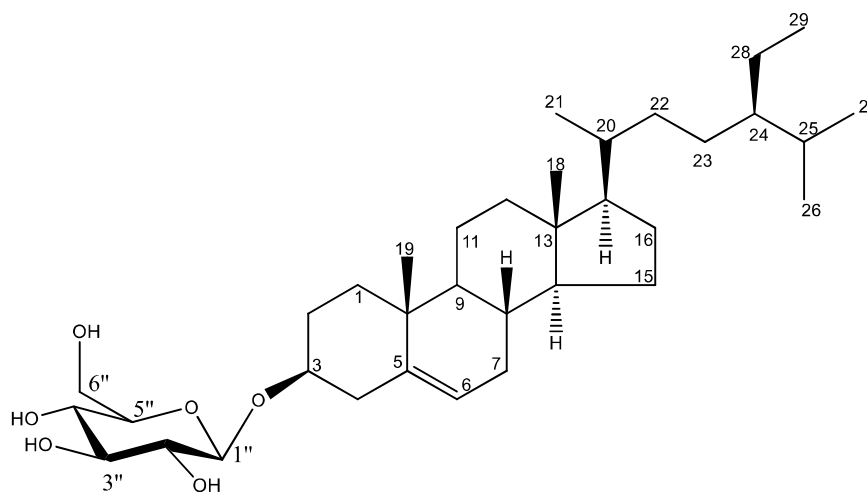
MQ15 foi obtido após reação de acetilação da fração **A9.4.S2** (pg. 25) obtida a partir do fracionamento do sólido do extrato clorofórmico das folhas de *M. quadrangulata*.

No espectro de RMN de ^1H de **MQ15** (Figura A54, pg. 236) observou-se a presença de sete simpletos em δ_{H} 0,89, δ_{H} 0,94, δ_{H} 0,99, δ_{H} 1,00, δ_{H} 1,01, δ_{H} 1,17 e δ_{H} 1,25 e de um duplete em δ_{H} 1,05 ($J = 7,4$ Hz), característicos de triterpeno de esqueleto friedelano. Neste espectro observaram-se, também, um simpleto em 2,08 (3H), um multiplete centrado em δ_{H} 3,76 e dois dupletos em δ_{H} 4,37 ($J = 12,0$ Hz) e δ_{H} 4,62 ($J = 12,0$ Hz). No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A55, pg. 236) observou-se a presença de um sinal em δ_{C} 170,6 característico de carbono carbonílico, outro de carbono metilênico oxigenado em δ_{C} 66,0 e outro sinal em δ_{C} 71,8, característico de carbono metínico oxigenado. Por meio destas observações foi possível propor que **MQ15** tratasse de um triterpeno pentacíclico de esqueleto friedelano contendo um grupo acetiloxi e uma hidroxila em sua estrutura.

Ao comparar os dados de RMN de ^{13}C de **MQ15** com o de 3 β ,24-diacetiloxifriedelano (COSTA; CARVALHO, 2003) (Tabela A13, pg. 190), foi possível observar a similaridade entre os dados de deslocamento químico, com exceção de alguns sinais do anel A. Comparando o valor de deslocamento químico dos sinais de H-3 (δ_{H} 4,99) e H-24 (δ_{H} 4,40 e 4,60) para 3 β ,24-diacetiloxifriedelano (COSTA; CARVALHO, 2003) com os de **MQ15** (H-3; δ_{H} 3,76 e H-24; δ_{H} 4,37 e 4,62) observou-

se um valor de deslocamento menor apenas para o hidrogênio H-3 em **MQ15**. Sendo assim, pode-se afirmar que o grupo acetiloxi está presente em C-24, e por esse motivo foram observadas diferenças nos valores de deslocamento químico de alguns sinais do anel A. Dessa forma, podemos identificar **MQ15** como sendo o triterpeno 24-acetiloxifriedelan-3 β -ol, um composto inédito na literatura.

1.4.14 **MQ16: 3-O- β -D-Glicosil- β -sitosterol**

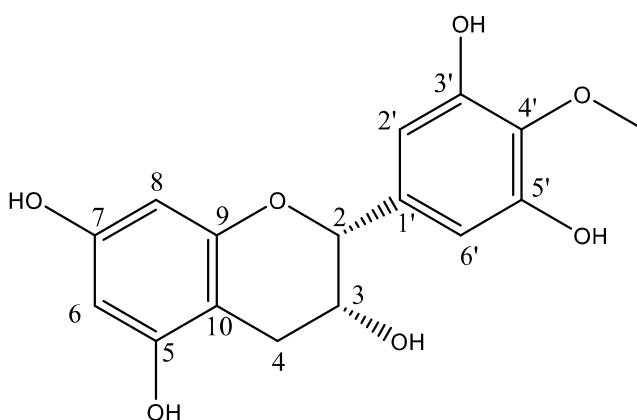


No espectro de RMN de ^1H de **MQ16** (Figura A56, pg. 237) observa-se um multipeto centrado em δ_{H} 5,31, característico de átomos hidrogênio de ligação dupla de olefinas, além de vários sinais entre δ_{H} 4,06-3,48, região de átomos de hidrogênio de carbonos hidroxilados de açúcares e um dupeto centrado em δ_{H} 4,55 ($J=7,7$ Hz), típico de hidrogênio anomérico. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A57, pg. 237) observou-se a presença de sinal em δ_{C} 101,5, característico de carbono anomérico, quatro sinais de carbono hidroxilados metínicos (δ_{C} 76,8; 76,0; 73,7; 71,2) e um metilênico (δ_{C} 62,6), indicando a presença de uma molécula de glicose no composto. Além desses sinais, observaram-se a presença de 29 sinais de carbono, sendo seis deles de carbono metílico, indicando tratar-se de um esteroide glicosilado.

Mediante à comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **MQ16** com os da literatura (LENDL et al., 2005) (Tabela A14, pg. 191), foi possível identificar o composto como 3-O- β -D-glicosil- β -sitosterol. Este esteroide apresenta diversas

atividades relatadas na literatura, como antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora, neuroprotetora e anticancerígena (EL OMARI et al., 2022). Na literatura há relatos de isolamento deste composto a partir de várias espécies da família Celastraceae, como por exemplo do gênero *Maytenus* (FERREIRA et al., 2017).

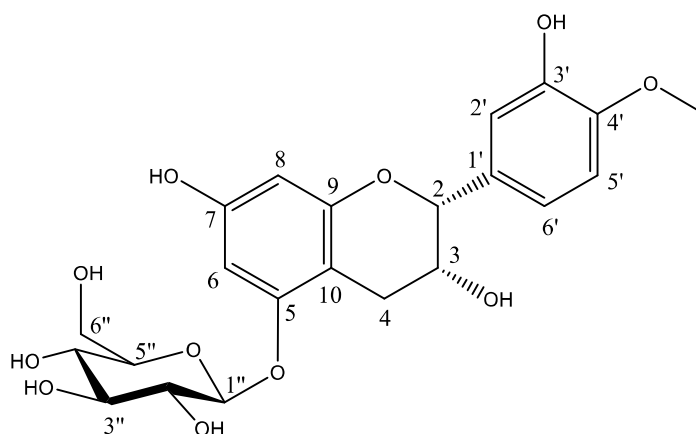
1.4.15 MQ17: 4'-O-Metilepigallocatequina



No espectro de RMN de ^1H de **MQ17** (Figura A58, pg. 238) observa-se um simpleto em δ_{H} 6,59 atribuído a dois átomos de hidrogênio e dois simpletos em δ_{H} 6,02 (1H) e 5,92 (1H), característicos de sinais de átomos de hidrogênio de anel aromático tetrassubstituído. Observa-se também dois dupletos duplos em δ_{H} 2,85 ($J= 16,5$ e $4,6$ Hz) e δ_{H} 2,73 ($J= 16,5$ e $3,3$ Hz) atribuído a dois átomos de hidrogênio de carbono metilênico. Estas observações indicam a presença de uma flavana da classe das catequinas. O perfil espectral juntamente com a presença do simpleto em δ_{H} 6,59 indica tratar-se de uma catequina com o padrão de substituição 3', 4' e 5'. O simpleto em δ_{H} 3,79, integrado para três átomos de hidrogênio, evidencia a presença de um grupo metoxila na estrutura da catequina. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A59, pg. 238) observou-se a presença de 13 sinais de carbono, sendo três com maior intensidade que os demais indicando a presença de dois carbonos em cada um. Dessa forma, após análise do espectro DEPT-135 (Figura A59, pg. 238) os sinais foram classificados como, oito referentes a carbonos não hydrogenados, seis a carbonos metínicos, um a carbono metílico e um a carbono metilênico.

A comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **MQ17** com os da literatura (HUSSEIN et al., 1999) (Tabela A15, pg. 192) permitiu identificar o composto como 4'-O-metilepigalocatequina. Esta catequina apresenta atividade anti-inflamatória e antioxidante (KANG; LI; LIU, 2010; SCHMIDT et al., 2010), e foi anteriormente isolada de várias espécies da família Celastraceae (DE OLIVEIRA et al., 2006).

1.4.16 **MQ18: 4'-O-Metilepigalocatequina 5-O- β -D-glicopiranosídeo**



No espectro de RMN de ^1H de **MQ18** (Figura A60, pg. 239) observa-se a presença de dois dupletos em δ_{H} 6,31 (1H, $J = 2,2$ Hz) e δ_{H} 6,11 (1H, $J = 2,2$ Hz) característicos de átomos de hidrogênio de anel aromático 1,2,3,5-tetrassubstituído. Além disso, observam-se dois simpletos alargados em 6,93 (2H) e 7,02 (1H) indicando a presença de outro anel aromático trissubstituído. É possível observar dupletos duplos em δ_{H} 2,92 (1H, $J = 16,9$ e 4,5 Hz) e δ_{H} 2,97 (1H, $J = 16,9$ e 3,1 Hz) atribuídos a dois átomos de hidrogênio de carbono metilênico. Essas observações e a similaridade desses dados com os de **MQ17** indicam a presença de uma flavana da classe das catequinas. O simpleto em δ_{H} 3,87 (3H) evidencia a presença de um grupo metoxila e os sinais entre δ_{H} 3,93-3,42 indicam a presença de uma unidade de açúcar na estrutura da catequina. Por meio dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (Figura A61, pg. 239) observou-se a presença de 22 sinais de carbono, sendo sete carbonos não hidrogenados, doze metínicos, dois metilênicos e um metílico.

Ao comparar os dados de RMN de ^{13}C de **MQ18** (Tabela A16, pg. 193) com os da literatura para (+)-4'-O-metilepigallocatequina 5-O- β -D-glicopiranosídeo (Figura 17) (IIDA et al., 2007) (que apresenta a configuração relativa *trans* entre C2/C3) é possível observar similaridade entre os dados para **MQ18**, no entanto, os deslocamentos químicos de C-2, C2', C5' e C6' apresentaram diferenças significativas. A fim de realizar a confirmação estrutural procedeu-se à análise detalhada dos espectros de RMN 1D e dos mapas de contornos HSQC, HMBC, COSY.

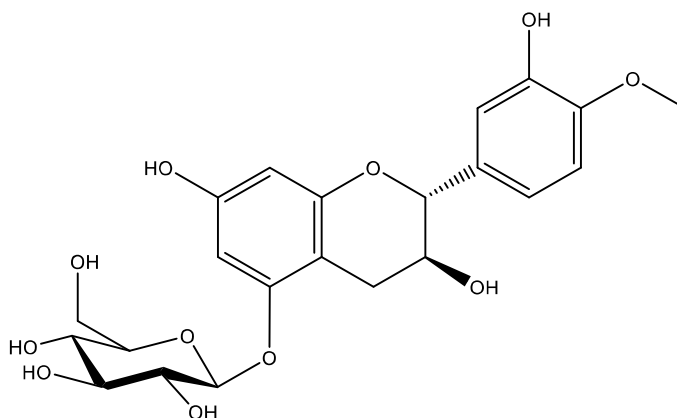


Figura 17: Estrutura química de (+)-4'-O-metilepigallocatequina 5-O- β -D-glicopiranosídeo

No mapa de contornos COSY (Figura A64, pg. 241) observam-se correlação entre os dupletos em δ_{H} 6,31 ($J = 2,2$ Hz, H-6) e δ_{H} 6,11 ($J = 2,2$ Hz, H-8) e no mapa de contornos HSQC correlação desses sinais com δ_{C} 97,0 (C-6) e δ_{C} 98,5 (C-8), respectivamente. No mapa de contornos HMBC (Figura A63, pg. 240) observam-se correlações de H-6 com os sinais de C-5 (δ_{C} 158,4), C-7 (δ_{C} 157,9), C-8, C-10 (δ_{C} 102,6) e de H-8 com os sinais de C-6, C-7, C-9, C-10. Neste mapa, observa-se também correlação de C-5 com o sinal do hidrogênio anomérico situado em δ_{H} 4,88 (H-1''), enquanto para C-7 observam-se correlações apenas com H-8 e H-6. Essas correlações confirmam a presença da unidade de açúcar em C-5, além do padrão de substituição do anel A.

No mapa de contornos HSQC (Figura A62, pg. 240) observam-se correlações entre os sinais em δ_{C} 115,2 e δ_{H} 7,02 (H-5') e dos sinais de carbono em δ_{C} 119,2 (C-6') e δ_{C} 112,4 (C-2') com δ_{H} 6,93 (H-2' e H-6'). No mapa de contornos HMBC (Figura A63, pg. 240) observam-se correlações do sinal em δ_{H} 6,93 (H-2' e H-6') com C-1' (δ_{C}

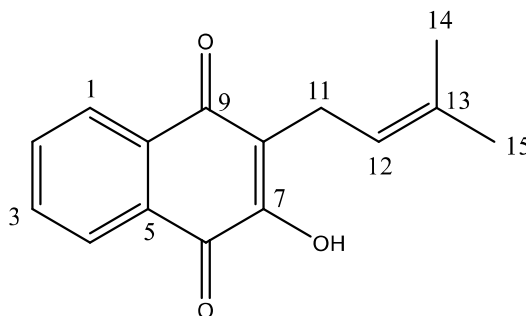
133,5), C-3' (δ_c 147,3), C-4' (δ_c 148,5) e C-5' (δ_c 115,2), além de correlações de H-5' com C-4', C-6' (δ_c 119,2). Neste mesmo mapa observa-se correlação entre C-4' com o sinal em 3,87 (-OMe) referente ao grupo metoxila. Estas observações confirmam o padrão de substituição do anel B e a presença da metoxila em C-4'.

No mapa de contornos HMBC (Figura A63, pg. 240) observa-se correlação entre C-1' e δ_H 4,88 (H-2). No mapa de contornos COSY (Figura A64, pg. 241) observam-se as correlações do sinal de H-2 com o sinal em δ_H 4,21 (H-3) e de H-3 com os sinais em δ_H 2,92 (H-4a) e δ_H 2,97 (H-4b). No mapa de contornos HSQC (Figura A62, pg. 240) os sinais de H-2 e H-3 correlacionam com os sinais em δ_c 79,8 e δ_c 67,2, respectivamente. Essas correlações confirmam a presença da unidade flavan-3-ol.

A configuração relativa de H-2 e H-3 pode ser proposta pelo valor do deslocamento químico e multiplicidade característicos para a configuração 2,3-*cis* ($J < 3$ Hz, axial/equatorial) ou 2,3-*trans* ($J > 8$ Hz, axial/axial). Como o sinal de H-2 no espectro de RMN de ^1H está sobreposto ao sinal do CD_3OH , obteve-se o espectro de RMN de ^1H e o mapa de contornos HSQC em PYD_5 . No espectro de RMN de ^1H obtido em PYD_5 (Figura A65, pg. 241) observa-se um simpleto em δ_H 5,26 correspondente a H-2 e um simpleto alargado em δ_H 4,61 referente a H-3. Esses valores e multiplicidades são característicos para a configuração 2,3-*cis* da unidade flavan-3-ol. Se a configuração fosse 2,3-*trans* seria observado um duplete com valor alto (~ 8 Hz) para a constante de acoplamento de H-2 com H-3 (HUSSEIN et al., 1999; IIDA et al., 2007).

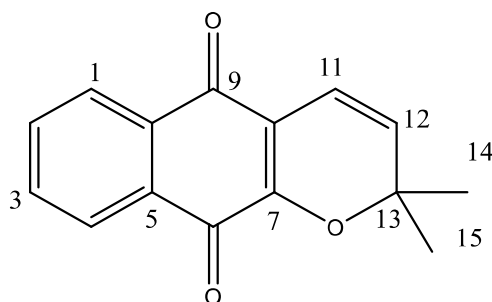
No espectro de RMN de ^1H obtido em piridina, o sinal do hidrogênio anomérico H-1'' não está sobreposto ao sinal do solvente, apresentando-se como um duplete em δ_H 5,54 ($J = 7,1$ Hz). Esta constante de acoplamento é típica da configuração anomérica β da unidade de glicose (HUSSEIN et al., 1999).

A análise completa dos espectros de RMN e todas as atribuições feitas estão descritas nas Tabela A16 e A17 (pg. 193 e 194). A partir da análise dos espectros de RMN 1D e mapas de contornos 2D foi possível propor que **MQ18** é o flavonoide inédito 4'-O-metilepigallocatequina 5-O- β -D-glicopiranosídeo com configuração relativa 2,3-*cis*. A fórmula molecular $C_{22}H_{26}O_{11}$ foi confirmada por HR-ESIMS (m/z 465,1397 [$M-H$] $^-$ (m/z calc. 465,14024) e m/z 501,1164 [$M+Cl$] $^-$ (m/z calc. 501,11636)).

1.4.17 MQ19: Lapachol

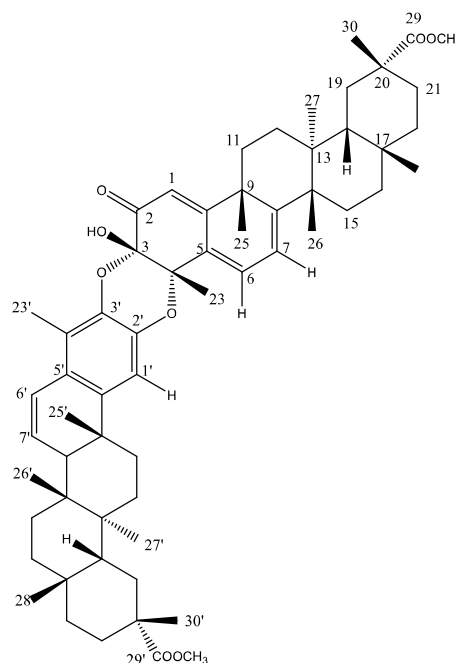
No espectro de RMN de ^1H de **MQ19** (Figura A67, pg. 242) observam-se quatro sinais em δ_{H} 8,12 (1H, d, $J=7,4$ Hz), δ_{H} 8,07 (1H, d, $J=7,4$ Hz), δ_{H} 7,75 (1H, t, $J=7,4$ Hz) e δ_{H} 7,67 (1H, m) característicos de átomos de hidrogênio aromáticos, indicando um sistema dissustituído. Observa-se também um sinal típico de átomos de hidrogênio de alcenos em 5,21 (1H, t, $J=7,3$ Hz), um duplete em 3,31 (2H, $J=7,3$ Hz) e dois simpletos em δ_{H} 1,79 (3H) e δ_{H} 1,68 (3H) atribuídos a duas metilas do composto. No espectro de RMN de ^{13}C de **MQ19** (Figura A68, pg. 243) são observados 15 sinais de carbono, sendo os dois sinais em δ_{C} 184,7 e δ_{C} 181,9 característicos de átomos de carbono carbonílico. Observam-se também quatro sinais em δ_{C} 152,8, δ_{C} 123,6, δ_{C} 119,8 e δ_{C} 134,0, indicando a presença de duas ligações duplas no composto, e um sinal em δ_{C} 152,8, característico de átomo de carbono de um sistema enólico. Além de seis sinais de carbono em δ_{C} 126,2, δ_{C} 129,6, δ_{C} 126,9, δ_{C} 133,0, δ_{C} 135,0 e δ_{C} 181,9, característicos de carbonos aromáticos.

A partir dessas informações e comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **MQ19** com os da literatura (DAWSON et al., 1989) (Tabela A18, pg. 195) foi possível identificar o composto como lapachol. Este metabólito foi isolado das raízes de *Austroplenckia populnea* (Celastraceae) (DE SOUSA et al., 2006b) e apresenta diversas atividades como antimicrobiana, anticancerígena e antileishmania (LIRA et al., 2022).

1.4.18 MQ20: Desidro- α -lapachona

No espectro de RMN de ^1H (Figura A69, pg. 243) observam-se um duplete em δ_{H} 8,10 (2H, d, $J= 7,4$) e dois tripletos em δ_{H} 7,71 (1H, t, $J= 7,4$) e δ_{H} 7,68 (1H, t, $J= 7,4$), sinais com valores de deslocamentos químicos característicos de átomos de hidrogênio aromáticos. Esses sinais indicam a presença de um anel aromático dissustituído. Ainda nesse espectro, observam-se dois dupletos em δ_{H} 6,66 (1H, d, $J= 10,1$) e δ_{H} 5,73 (1H, d, $J= 10,1$), que sugerem a presença de um alceno dissustituído com valor de constante de acoplamento típico de alcenos *cis* (valores típicos para alceno *cis* $J= 10$ Hz e *trans* $J=16$ Hz) (PAVIA et al., 2008).

Observam-se algumas semelhanças dos dados de RMN de ^1H deste composto com os do composto **MQ19**. Por meio dessas observações e comparação dos dados de RMN de ^1H (INAGAKI et al., 2015) (Tabela A18, pg. 195) com os da literatura identificou-se o composto como desidro- α -lapachona. Este composto apresenta atividade antibacteriana e antitumoral (INAGAKI et al., 2015) e foi isolado das raízes de *Austroplenckia populnea* (Celastraceae) (DE SOUSA et al., 2006b).

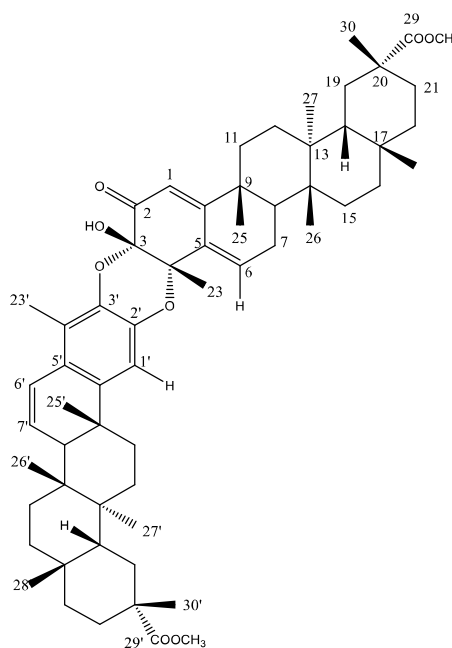
1.4.19 MQ21: Escutionina α A

No espectro de RMN de ^1H (Figura A70, pg. 244) observam-se 11 simpletos na região de metilas (δ_{H} 0,53; 0,87; 0,99; 1,05; 1,06; 1,11; 1,17; 1,20; 1,25; 1,41; 1,53) e dois simpletos típicos de grupos metoxila em δ_{H} 3,67 e δ_{H} 3,58. O perfil espectral associado às informações acima e a observação de três sinais (δ_{H} 6,31 (1H, d, J = 6,6 Hz); 6,05 (s, 1H) e 5,91 (m, 2H)), característicos de esqueleto quinonametídeo, sugerem que **MQ21** trata-se de um quinonametídeo derivado da pristimerina. Observam-se também, um simpleto em δ_{H} 2,05 (3H) e um simpleto em δ_{H} 6,69 (1H), sinais característicos, de grupo metila e hidrogênio, respectivamente, ligados a um anel aromático, indicando, além do quinonametídeo, a presença de um triterpeno aromático. No espectro de RMN de ^1H observa-se, ainda, um simpleto em δ_{H} 4,90 (1H) característico do hidrogênio de grupo hidroxila de hemiacetal em C-3, que sempre está presente em dímeros de quinonametídeos com a junção do tipo anel A - anel A (GONZÁLEZ et al., 1996). Todos esses dados sugerem que **MQ21** seja um dímero composto por duas unidades de triterpenos do tipo pristimerina, um na forma quinônica e outro na forma aromática.

A comparação dos dados de RMN de ^1H com os da literatura (GONZÁLEZ et al., 1996) (Tabela **A20**, pg. 196), permitiu identificar **MQ21** como o dímero escutionina

α A. Este dímero foi isolado anteriormente das raízes de *Maytenus scutioides*, e não apresenta relatos de atividade biológica na literatura (GONZÁLEZ et al., 1996). O dímero escutionina α A é formado pela união entre os anéis A de duas unidades da pristimerina, uma em sua forma quinônica e outra na forma aromática. Neste dímero a junção das subunidades envolve os átomos de carbono 3-O-3' e 4-O-2', o que caracteriza ser um regioisômero com denominação A (BAZZOCCHI; NÚÑEZ; REYES, 2018). Dímeros de quinonametídeos são comumente encontrados em plantas da família Celastraceae (BAZZOCCHI; NÚÑEZ; REYES, 2018).

1.4.20 MQ22: 7,8-Di-hidroescutionina α A



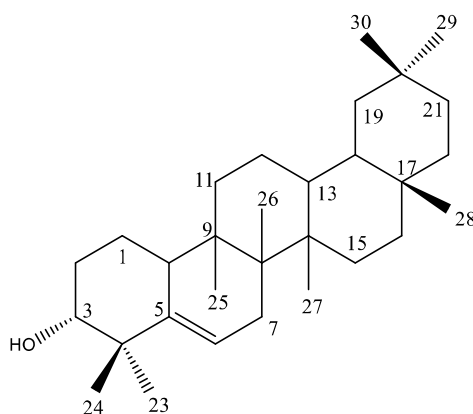
No seu espectro de RMN de ^1H de **MQ22** (Figura A71, pg. 244) observam-se 10 simpletos (δ_{H} 0,73; 0,85; 0,97; 0,99; 1,06 (6H); 1,10; 1,17; 1,20; 1,25; 1,43), referentes a 11 grupos metila, e dois simpletos em δ_{H} 3,65 (3H) e δ_{H} 3,64 (3H), típicos de grupo metoxila. Essas informações e os sinais em δ_{H} 2,08 (3H) e δ_{H} 6,66 (1H) indicam a presença de um triterpeno aromático derivado da pristimerina. Observam-se também dois simpletos (δ_{H} 6,33 (1H) e δ_{H} 5,94 (1H)) característicos de esqueleto quinonametídeo, sugerindo a presença de triterpeno do tipo quinonametídeo.

Observa-se, ainda, um simpleto em δ_H 4,83 que é característico do hidrogênio do grupo hidroxila do hemiacetal em C-3, presente em dímeros de quinonametídeos com a junção do tipo A-A (BAZZOCCHI; NÚÑEZ; REYES, 2018).

O RMN de ^1H deste composto foi muito similar ao do dímero **MQ21**, porém **MQ22** apresentou apenas um hidrogênio com deslocamento típico de alceno (δ_H 5,90, 1H), enquanto para **MQ21** o sinal em δ_H 5,91 foi integrado para dois hidrogênios. Isso indica a ausência de uma ligação dupla entre os carbonos C-7 e C-8. Dessa forma, **MQ22** é um dímero formado pela união dos anéis A-A da forma quinona da 7,8-di-hidropristimerina e a forma aromática da pristimerina (BAZZOCCHI; NÚÑEZ; REYES, 2018).

Por meio da comparação dos dados de RMN de ^1H de **MQ22** com os da literatura (GONZÁLEZ et al., 1996) (Tabela A21, pg. 196), foi possível identificar a amostra como 7,8-di-hidroescutionina αA . Este composto foi isolado anteriormente das raízes de *Maytenus scutioides*, e não apresenta relatos de atividade biológica (GONZÁLEZ et al., 1996).

1.4.21 MQ23: 3 α -quadrangulanol



No espectro de RMN de ^1H de **MQ23** (Figura A72, pg. 245) observa-se a presença de sete simpletos (δ_H 0,77; 0,79; 0,88; 0,96 (6H); 1,05; 1,09 e 1,14) referentes a oito grupos metila. Observam-se também um multiplete em δ_H 5,57 (1H),

típico de átomos de hidrogênio olefínicos, e um duplete duplo em δ_H 3,25 (1H, $J=11,5$ e 4,2 Hz), característico de átomo de hidrogênio de carbono hidroxilado. O espectro de RMN de ^{13}C (Figura A72, pg. 245) apresenta 29 sinais, sendo dois sinais de átomos de carbono típico de alcenos (δ_C 144,0 e δ_C 121,4). No mapa de contornos HSQC (Figura A74, pg. 246) observa-se correlação entre o duplete duplo em δ_H 3,25 ($J=11,5$ e 4,2 Hz) e o sinal em δ_C 77,2 (C-3), que está sobreposto ao sinal do solvente, completando 30 átomos de carbono para **MQ23**. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C sugerem que **MQ23** é um triterpeno pentacíclico com uma ligação dupla e uma hidroxila em sua estrutura. Uma busca na literatura por triterpenos que possuem dupla ligação indicou, com base nos deslocamentos químicos, que essa dupla ligação provavelmente estaria presentes entre os C-5 e C-6 (CAMARGO et al., 2022). Um dos triterpenos mais comuns, que apresenta dupla ligação nesta posição, é o 5(6)-gluten-3 α -ol (glutanol, Figura 18). Portanto, para determinar a estrutura química de **MQ23**, procedeu-se à análise detalhada dos espectros de RMN 1D e 2D (HSQC, HMBC, COSY), considerando que **MQ23** poderia ter a estrutura similar ao glutanol (Figuras 74-78 , pg. 246-248).

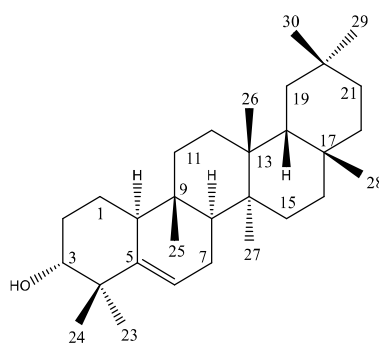


Figura 18: Estrutura química do 5(6)-gluten-3 α -ol (glutanol).

No mapa de contornos COSY (Figura A78, pg. 248) observam-se correlações entre H-3 e os sinais de H-2 (δ_H 1,21 e 1,76). O mapa de contornos HMBC (Figura A76, pg. 247) apresenta correlações de C-3 com sinal em δ_H 1,14 (H-23) e δ_H 0,96 (H-24) e, por sua vez, estas duas metilas correlacionam-se com os sinais em δ_C 41,9 (C-4) e δ_C 144,0 (C-5). No mapa de contornos HSQC (Figura A74, pg. 246) observa-se correlação do multiplete em δ_H 5,57 com o sinal em δ_C 121,4 (C-6), enquanto no mapa de contornos COSY observam-se correlações de H-6 com H-7 (δ_H 1,82 e δ_H 2,03). No mapa de contornos HMBC (Figura A76, pg. 247) observam-se correlações de H-6 com

os sinais em δ_C 33,2 (C-7), δ_C 42,9 (C-8) e δ_C 38,6 (C-10). Essas observações confirmam a presença do grupo hidroxila em C-3 e a ligação dupla entre C-5 e C-6.

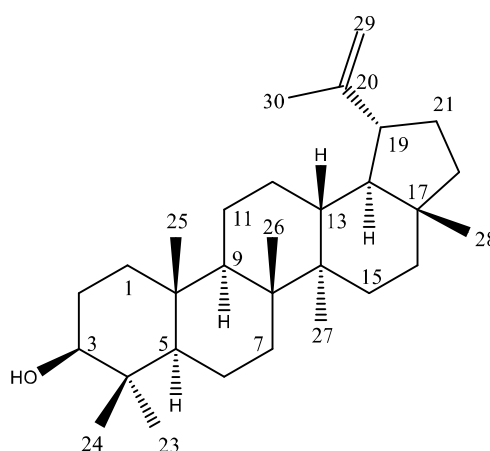
O sinal atribuído a C-8 (δ_C 42,9) corresponde a um carbono não hidrogenado (diferente de C-8 do esqueleto do glutinol) e este, por sua vez, correlaciona no mapa de contornos HMBC (Figura A77 pg. 247) com três sinais de metilas em δ_H 0,77, δ_H 1,05 e δ_H 1,09. No esqueleto glutinano não há a possibilidade de um mesmo carbono correlacionar com três metilas distintas a ^2J , ^3J ou ^4J de distância, o que sugeriu um arranjo diferente das metilas no esqueleto de **MQ23**.

No mapa de contornos HMBC (Figura A77 pg. 247) observa-se correlação da metila em δ_H 0,77 (denominada H-25) com os sinais atribuídos a C-8, C-9 (δ_C 40,2), C-10 (δ_C 38,6) e C-11 (δ_C 33,1), o que confirma a presença dessa metila no carbono C-9. A metila em δ_H 1,05 (denominada H-27), correlaciona com os sinais em C-8, C-13 (37,1), C-14 (42,2) e C-15 (29,3), confirmando a presença desta metila 27 em C-14. Por fim, observa-se correlação da metila δ_H 1,09 (H-26) com os sinais de C-8, C-9, C-14 e C-7. Além disso, no mapa de contornos COSY (Figura A78, pg. 248) observam-se apenas correlações entre os sinais de H-7 e H-6, se o esqueleto de **MQ23** fosse glutinano seria esperado a correlação de H-7 com H-8. Neste mesmo mapa, observam-se também correlações de H-13 (δ_H 2,06) com H-18 (δ_H 1,28) e H12 (δ_H 1,65). Dessa forma, essas correlações sugerem que as metilas 26 e 27 estão ligadas aos C-8 e C-14, respectivamente. Proposta que foi confirmada por meio da análise detalhada de todas as correlações presentes nos mapas de contornos obtidos.

A estereoquímica de H-3 pode ser inferida pelas constantes de acoplamento observadas para esse sinal (Figura A72, pg. 245). H-3 apresenta-se como um duplete duplo em δ_H 3,25 com constantes de acoplamento com valores de 11,5 Hz (acoplamento com H em axial) e 4,2 Hz (acoplamento com H em equatorial). Assim, pode-se sugerir a presença de H-3 na posição β (axial) e a hidroxila na posição α (equatorial). A estereoquímica das metilas 25, 26 e 27 não foi definida, a configuração das demais metilas foram mantidas levando em conta a estereoquímica do esqueleto glutinano. Posteriormente o mapa de contornos NOESY será obtido e analisado para confirmação da estereoquímica.

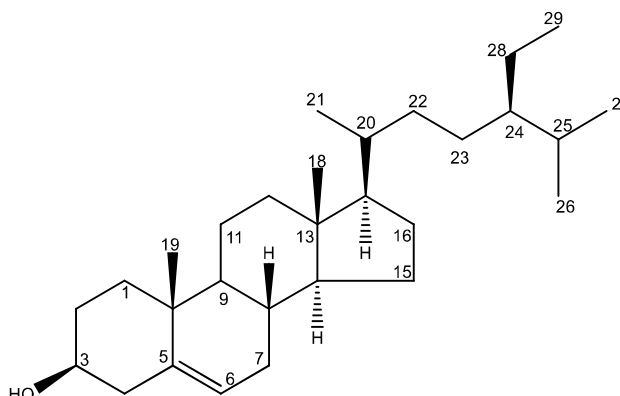
A análise completa dos espectros de RMN e todas as atribuições feitas estão descritas na Tabela A22 (pg. 197). Após a análise detalhada dos espectros de RMN 1D e 2D foi possível concluir que o composto **MQ23** trata-se do triterpeno inédito denominado 3 α -quadrangulanol, que apresenta um novo tipo de esqueleto triterpênico.

1.4.22 MQ24: Lupeol (Lup-20(29)-en-3 β -ol)



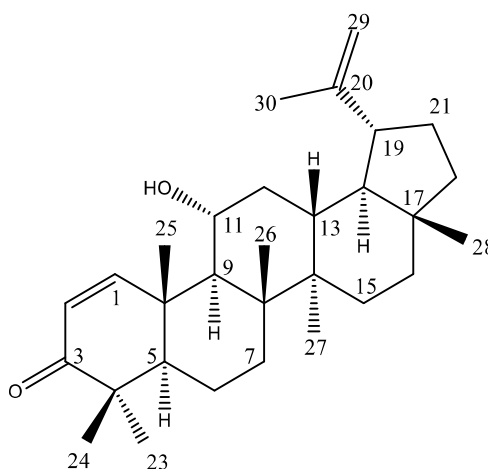
No espectro de RMN de ^1H (Figura A79, pg. 248) observa-se a presença de sete simpletos (δ_{H} 0,76; 0,79; 0,83; 0,94; 0,97; 1,03; 1,68), referentes a sete metilas e, dois dupletos em δ_{H} 4,56 (1H, $J = 2,4$ Hz) e δ_{H} 4,69 (1H, $J = 2,4$ Hz) característicos de átomos de hidrogênio de carbono metilênico de alceno. O perfil do espectro associado a essas informações sugerem a presença de um triterpeno pentacíclico de esqueleto lupano. Também se observa a presença de um duplete duplo centrado em δ_{H} 3,19 (1H, $J = 11,4$ e 4,5 Hz) característico de hidrogênio de carbono hidroxilado, indicando a presença de um grupo hidroxila na estrutura.

Após a comparação dos dados de RMN de ^1H de **MQ24** com os da literatura (HATTORI et al., 2011) (Tabela A23, pg. 198) foi possível concluir que se trata do lup-20(29)-en-3 β -ol (lupeol). O lupeol é um triterpeno comumente encontrado em espécies da família Celastraceae e apresenta atividade anti-inflamatória e anticancerígena (SALEEM, 2009).

1.4.23 MQ25: β -Sitosterol

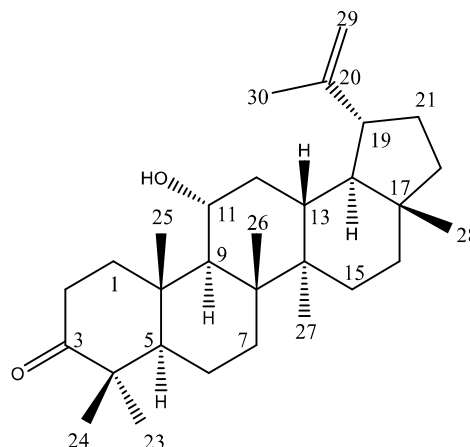
No seu espectro de RMN de ^1H de **MQ25** (Figura A80, pg. 249) é possível observar a presença de seis sinais (δ_{H} 0,68; 0,81; 0,82; 0,84; 0,92; 1,01) característicos de grupos metila, um duplete em δ_{H} 5,35 (1H, d $J=5,2$) indicando a presença de um alceno, além de um sinal em δ_{H} 3,52 (m, 1H) típico de hidrogênio de carbono hidroxilado. As informações e a similaridade do espectro relativo à parte esteroidal com **MQ16**, indicam tratar-se de um esteroide.

Após a comparação dos dados de RMN de ^1H de **MQ25** com os da literatura (WU et al., 2003) (Tabela A24, pg. 198) foi possível concluir que tratar-se do β -sitosterol, um dos fitoesteroides mais abundantes. Este esteroide possui várias propriedades farmacológicas como, por exemplo, atividade hipocolesterolemiantes, anti-inflamatória e antirreumática, além de inibição do crescimento de linhagens de células cancerígenas (AWAD; FINK, 2000; AWAD; WILLIAMS; FINK, 2001; BOUIC et al., 1996; LAW, 2000).

1.4.24 MQ26: 11 α -Hidroxigloquidona (11 α -hidroxilup-1(2),20(29)-dien-3-ona)

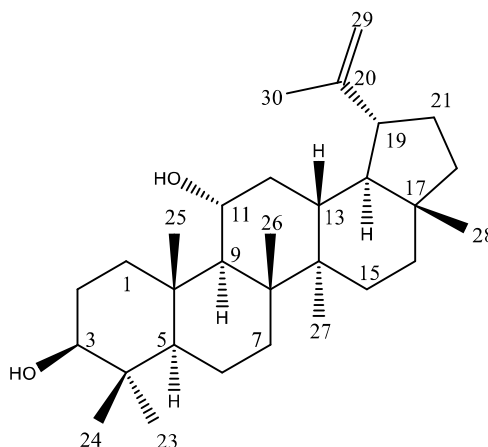
No espectro de RMN de ^1H de **MQ26** (Figura A81, pg. 249) observa-se a presença de sete simpletos (δ_{H} 0,80; 0,99; 1,11; 1,12; 1,13; 1,27; 1,70) referentes a sete metilas e dois sinais característicos de átomos de hidrogênio de alceno em δ_{H} 4,73 e δ_{H} 4,62, indicando a presença de um triterpeno de esqueleto lupano. Observam-se também um duplete triplo em δ_{H} 4,09 (1H, J = 10,7 e 4,8 Hz) típico de hidrogênio de carbono hidroxilado e dois dupletos em δ_{H} 8,30 (1H, J = 10,4 Hz) e δ_{H} 5,72 (J = 10,4 Hz) cujo valor de deslocamento químico sugere a correspondência com hidrogênios vinílicos de um sistema carbonílico α,β -insaturado. As observações acima indicam a presença de um triterpeno lupano com uma hidroxila e um sistema carbonílico α,β -insaturado.

Por meio da comparação dos dados de RMN de ^1H de **MQ26** com os da literatura (REYES et al., 2006) (Tabela A25, pg. 199) foi possível concluir que trata-se da 11 α -hidroxigloquidona. Este triterpeno apresenta atividade anti-inflamatória e foi isolado de espécies do gênero *Maytenus* (REYES et al., 2006).

1.4.25 MQ27: Rigidenol (11 α -hidroxilup-20(29)-en-3-ona)

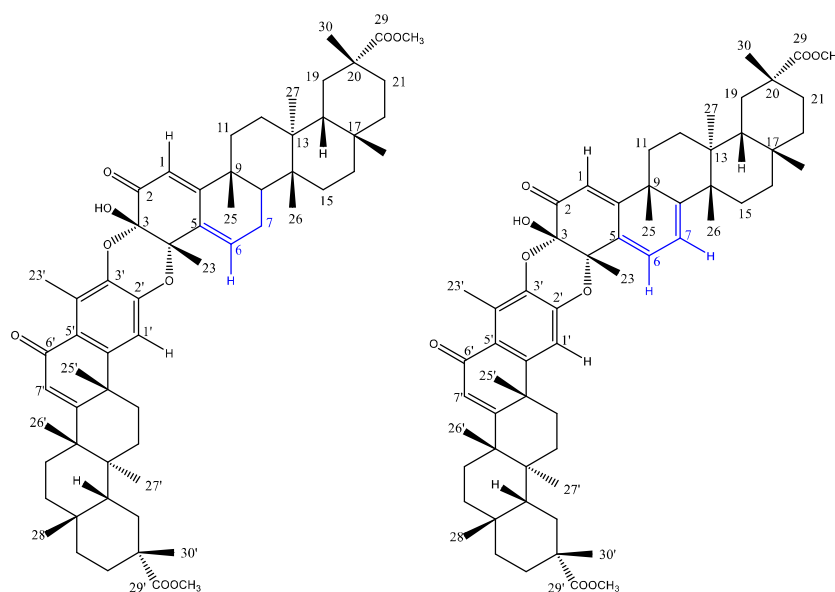
No espectro de ^1H de **MQ27** (Figura A82, pg. 250) é possível observar dois dupletos em δ_{H} 4,59 (1H, $J = 2,4$ Hz) e δ_{H} 4,72 (1H, $J = 2,4$ Hz) característicos de átomos de hidrogênio de alcenos, um duplete triplo em δ_{H} 3,90 (1H, $J = 10,8$ e $5,0$ Hz) com deslocamento típico de carbono hidroxilado e seis simpletos (δ_{H} 0,79; 0,98; 1,05; 1,07(6H); 1,09; 1,69) referentes a sete metilas da estrutura. Essas observações indicam a presença de um triterpeno lupano contendo uma hidroxila.

Por meio das informações acima e comparação dos dados de RMN de ^1H de **MQ27** com os da literatura (RIBEIRO et al., 2005) (Tabela A26, pg. 199) foi possível concluir tratar-se do rigidenol, triterpeno anteriormente isolado de espécies do gênero *Maytenus* (NÚÑEZ et al., 2005). Este triterpeno foi relatado na literatura apresentando atividade antimicrobiana (MORALES et al., 2020; RODRIGUES et al., 2012)

1.4.26 MQ28: Nepeticina (Lup-20(29)-eno-3 β ,11 α -diol)

No espectro de RMN de ^1H de **MQ28** (Figura A83, pg. 250) observam-se cinco simpletos (δ_{H} 0,78 (6H); 0,95; 0,98 1,03 (6H); 1,68) referente a sete metilas, dois dupletos em δ_{H} 4,71 (1H, $J= 2,2$ Hz) e δ_{H} 4,58 (1H, $J= 2,2$ Hz) característicos de alceno, dois sinais em δ_{H} 3,93 (1H, dt, $J= 10,8; 5,3$ Hz) e δ_{H} 3,19 (1H, t, $J= 8,0$ Hz) característicos de átomos de hidrogênio de carbono metínico hidroxilados. Essas informações indicam a presença de um triterpene de esqueleto lupano com dois grupos hidroxila.

Por meio da comparação dos dados de RMN de ^1H de **MQ28** com os da literatura (ORAMAS-ROYO et al., 2010) (Tabela A27, pg. 200) foi possível concluir tratar-se da nepeticina. Na literatura há relatos de isolamento desse triterpene a partir de espécies do gênero *Maytenus* e de atividade de inibição do crescimento de linhagens de células cancerígenas (NÚÑEZ et al., 2005).

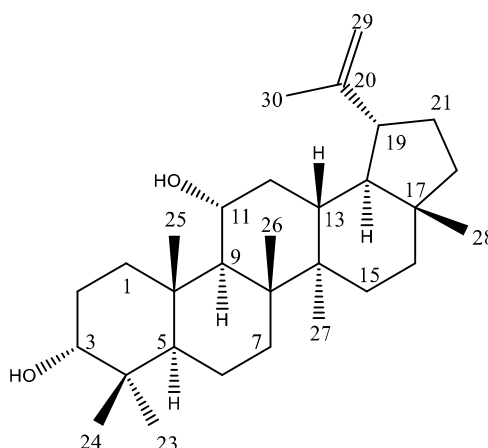
1.4.27 MQ29: Mistura de 7,8-di-hidroisoxuxuarina E α e escutidina α A**7,8-di-hidroisoxuxuarina E α escutidina α A**

O espectro de RMN de ^1H de **MQ29** apresentou certa semelhança com o de **MQ21**. No espectro de RMN de ^1H (Figura A84, pg. 251) observa-se a presença de vários sinais entre δ_{H} 0,53 e δ_{H} 1,56, região de grupos metila, três sinais (δ_{H} 3,64 (3H); δ_{H} 3,57 (6H) δ_{H} 3,54 (3H)) referentes a quatro grupos metoxila. Essas observações indicam a presença de triterpenos quinonametídeos. Além disso, observam-se dois singletos em δ_{H} 2,51 e δ_{H} 2,48 característicos de grupo metila ligado a anel aromático e dois singletos em δ_{H} 6,96 e δ_{H} 6,99, característicos de átomos de hidrogênio ligados a anel aromático, sugerindo a presença de triterpenos aromáticos. São observados também dois singletos em δ_{H} 5,00 e δ_{H} 4,93, que são característicos dos átomos de hidrogênio do grupo hidroxila do hemiacetal em C-3, presente em dímeros de quinonametídeos com a junção do tipo A-A. Dessa forma, é possível propor a presença de dois dímeros de triterpenos nas suas formas quinonas e aromáticas unidos pela união do tipo A-A.

Por meio da comparação dos dados de RMN de ^1H de **MQ29** com os da literatura (GONZÁLEZ et al., 1996; SHIROTA et al., 1998) (Tabela A28, pg.200) foi possível identificar a amostra como mistura dos dímeros 7,8-di-hidroisoxuxuarina E α

e escutidina α A. Estes dois dímeros foram isolados anteriormente de raízes de espécies do gênero *Maytenus* e não apresentam relatos de atividade biológica na literatura (GONZÁLEZ et al., 1996).

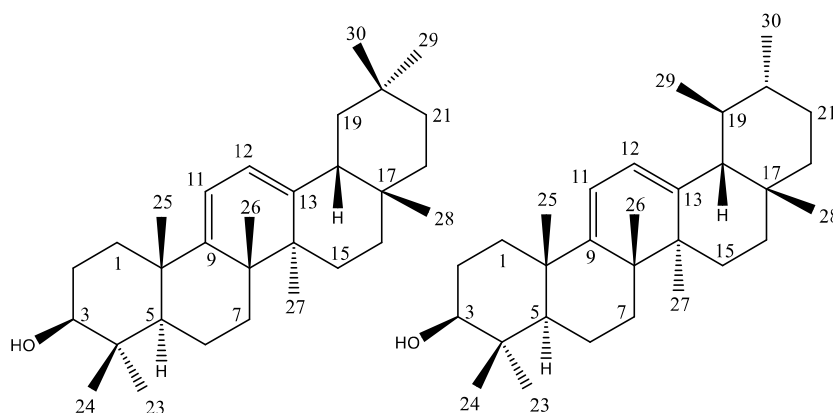
1.4.28 MQ30: 3-Epi-nepeticina (Lup-20(29)-eno-3 α ,11 α -diol)



No espectro de RMN de ^1H (Figura A85, pg. 251) observa-se a presença de sete simpletos (δ_{H} 0,78; 0,86; 0,95; 0,98; 10,4; 1,06; 1,69), referentes a sete grupos metila, e dois sinais em δ_{H} 4,59 (1H, sl) e δ_{H} 4,72 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), característicos de átomos de hidrogênio de alceno. Essas informações indicam a presença de um triterpeno pentacíclico de esqueleto lupano. Em seu espectro observa-se também a presença de dois sinais em δ_{H} 3,37 (t, $J = 2,9$ Hz) e δ_{H} 3,94 (dt, $J = 10,7$ e $5,3$ Hz) integrados para um hidrogênio cada, que indicam a presença de dois átomos de carbono metínico hidroxilados. O espectro foi bem semelhante ao de **MQ28** (nepeticina).

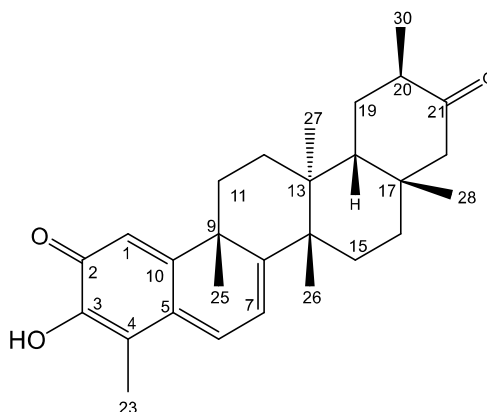
Por meio das informações acima e comparação dos dados de RMN de ^1H de **MQ30** com os da literatura (REYES et al., 2006) (Tabela A29, pg. 201) foi possível concluir tratar-se do lupano 3-epi-nepeticina. Este é o segundo relato de isolamento desse metabólito, isolado anteriormente apenas das raízes espécie *Maytenus cuzcoina*. Na literatura, a este composto foi relatado possuindo atividade anti-inflamatória (REYES et al., 2006).

1.4.29 MQ31 + MQ32: Mistura de olean-9(11):12-dien-3 β -ol e urs-9(11):12-dien-3 β -ol



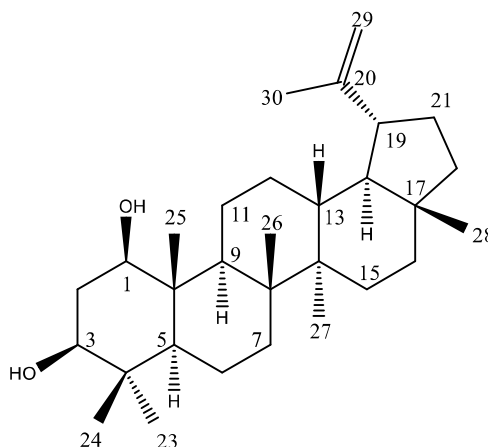
No espectro de RMN de ^1H da mistura de **MQ31** e **MQ32** (Figura A86, pg. 252) observa-se a presença de vários simpletos entre δ_{H} 0,80 e 1,25 característicos de átomos de hidrogênio de grupos metila. Observam-se, também, um duplete duplo em δ_{H} 3,24 (2H, dd, $J = 5,5$ e $11,0$ Hz) típico de hidrogênio ligado a carbono hidroxilado e quatro dupletos característicos de alcenos em δ_{H} 5,57 (d, $J = 6,0$ Hz), δ_{H} 5,50 (d, $J = 6,0$ Hz), δ_{H} 5,45 (d, $J = 5,8$ Hz) e δ_{H} 5,59 (d, $J = 5,8$ Hz). O perfil espectral e as observações acima indicam a presença de dois triterpenos possuindo um grupo hidroxila e duas ligações duplas em cada estrutura, e provavelmente um possuindo esqueleto ursano e outro oleanano.

Por meio das informações acima e comparação dos dados de RMN de ^1H de **MQ31** e **MQ32** com os da literatura (MAIA et al., 2000; REYES; JIMÉNEZ; BAZZOCCHI, 2017) (Tabela A30, pg. 202) foi possível concluir tratar-se de uma mistura de olean-9(11):12-dien-3 β -ol e urs-9(11):12-dien-3 β -ol na proporção de 2:1. Ambos os triterpenos foram isolados anteriormente de espécies do gênero *Maytenus*. O triterpeno oleanano apresenta inibição do crescimento de células de câncer colorretal (COLO-205) e o ursano apresenta atividade anti-inflamatória (AKAZAWA et al., 2012; HAMID et al., 2017).

1.4.30 MQ33: Tingenona

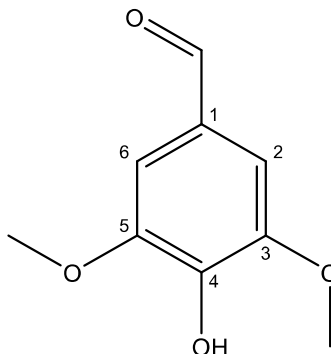
No espectro de RMN de ^1H de **MQ33** (Figura A87, pg. 252) é observada a presença de seis simpletos (δ_{H} 0,98; 1,00; 1,01; 1,35; 1,51; 2,22) integrados para três átomos de hidrogênio cada, referentes aos grupos metila da estrutura. Também são observados três sinais em δ_{H} 6,54 (sl), δ_{H} 7,04 (d, $J = 7,1$ Hz) e δ_{H} 6,38 (d, $J = 7,1$ Hz). Essas observações indicam tratar-se de um triterpeno do tipo quinonametídeo. A não observação de um sinal característico de grupo metoxila (presente nos triterpenos derivados da pristimerina) indica que o composto é um quinonametídeo derivado da tingenona.

Por meio das observações acima e comparação dos dados de RMN de ^1H de **MQ33** com os da literatura (GUNATILAKA et al., 1989) (Tabela A31, pg. 202) foi possível concluir que se trata da tingenona. Este triterpeno quinonametídeo é comumente isolado de espécies da família Celastraceae, e apresenta diversas atividades, com destaque à atividade citotóxica frente à linhagens de células cancerígenas (RODRIGUES et al., 2021).

1.4.31 MQ34: 3-Epi-gloquidol (Lup-20(29)-eno-1 β ,3 β -diol)

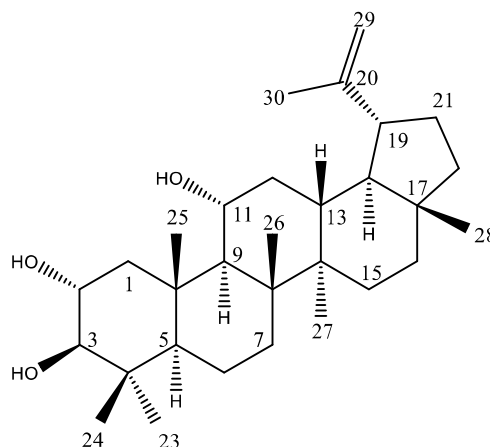
No espectro de RMN de ^1H de **MQ34** (Figura A88, pg. 253) é possível observar a presença de sete simpletos (δ_{H} 0,75; 0,79; 0,90; 0,94; 0,95; 1,04; 1,67) referentes a sete metilas, dois simpletos largos em δ_{H} 4,55 e δ_{H} 4,67, que indicam a presença de um triterpeno de esqueleto lupano. Observam-se também dois sinais em δ_{H} 3,24 (dd, $J = 4,4$ e $12,1$ Hz) e δ_{H} 3,42 (dd, $J = 4,6$ e $11,3$ Hz) característicos de átomos de hidrogênio de carbonos metínicos hidroxilados, indicando a presença de dois grupos hidroxila na estrutura do triterpeno. Observam-se também sinais (δ_{H} 4,15; δ_{H} 2,04; δ_{H} 1,37) referentes à presença de acetato de etila residual na amostra.

A partir da comparação dos dados de RMN de ^1H de **MQ34** com os da literatura (MAGALHÃES, 2012) (Tabela A32, pg.203) foi possível concluir que se trata do 3-*epi*-gloquidol. Este composto foi isolado anteriormente de espécies do gênero *Maytenus* e apresenta potente atividade anticancerígena e antitumoral (CHEN et al., 2021; HUANG et al., 2023).

1.4.32 MQ35: Siringaldeído (3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldeído)

No espectro de RMN de ^1H de **MQ35** (Figura A89, pg. 253) observa-se a presença de um simpleto em δ_{H} 9,82 (1H) típico de hidrogênio de aldeído, um simpleto em δ_{H} 7,15 (2H), característico de anel aromático e um simpleto em δ_{H} 3,98 (6H) característico de grupos metoxila. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A90, pg. 254) observa-se a presença de quatro sinais característicos de anel aromático (δ_{C} 128,5; 106,9; 140,6; 147,5), um sinal em δ_{C} 56,7, referente aos grupos metoxila, e o sinal em δ_{C} 190,9 típico de carbono de aldeído. Essas informações sugerem a presença de um anel aromático substituído nas posições 1, 3, 4 e 5, possuindo dois grupos metoxila e um aldeído.

Por meio das observações acima e comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **MQ35** com os da literatura (JIANG et al., 2014) (Tabela A33, pg. 203) foi possível concluir que se trata do siringaldeído. Este aldeído fenólico possui atividade antioxidante, antimicrobiana e antifúngica (IBRAHIM et al., 2012).

1.4.33 MQ36: Lup-20(29)-eno-2 α ,3 β ,11 α -triol

No espectro de RMN de ^1H de **MQ36** (Figura A91, pg. 254) observa-se a presença de seis simpletos (δ_{H} 0,78; 0,83; 0,96; 1,03 (6H); 1,11 e 1,69), referentes a sete metilas, e dois simpletos largos em δ_{H} 4,72 e δ_{H} 4,60, característicos de ligação dupla. Observam-se também três sinais em δ_{H} 3,68 (1H, ddd, $J = 4,5; 9,5$ e $11,3$ Hz), δ_{H} 2,99 (1H, d, $J = 9,5$ Hz) e δ_{H} 3,95 (1H, dt, $J = 5,3$ e $10,7$ Hz) característicos de átomos de hidrogênio de carbono hidroxilado. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A92, pg. 255) observa-se a presença de dois sinais característicos de átomos de carbono de alcenos em δ_{C} 110,1 e δ_{C} 150,4 e três sinais (δ_{C} 83,4, δ_{C} 70,5 e δ_{C} 69,4) típicos de carbono hidroxilado. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C sugerem que **MQ36** é um triterpeno pentacíclico de esqueleto lupano possuindo três átomos de carbono hidroxilado. Ao comparar os dados de **MQ36** com o de lup-1 β ,3 β ,11 α -triol (MA; DI; SHI, 2008), vários sinais apresentam valores de deslocamento químico muito diferentes (Tabela A34, pg. 204). Para confirmar a estrutura química de **MQ36** procedeu-se à análise detalhada dos espectros de RMN 1D e 2D (HSQC, HMBC, COSY) (Figuras A93-A97, pg. 255-257).

No mapa de contornos HSQC (Figura A93, pg. 255) observou-se correlação entre o duplete em δ_{H} 2,99 (d, $J = 9,5$ Hz) e o sinal de carbono em δ_{C} 83,4, este carbono tem valor típico para C-3 hidroxilado em esqueleto lupano, logo foi atribuído a C-3. No mapa de contornos COSY (Figura A97, pg. 257) observou-se correlação entre H-3 e o sinal em δ_{H} 3,68 (ddd, $J = 4,5; 9,5$ e $11,3$ Hz) que foi atribuído a H-2, este por sua vez, correlacionou-se com os sinais em δ_{H} 1,02 e δ_{H} 3,00 que foi atribuído a H-1. No

mapa de contornos HMBC (Figura A95, pg. 256) observam-se correlações entre H-3 e os sinais em δ_C 69,4 (C-2), 39,4 (C-4), δ_C 55,7 (C-5), δ_C 28,9 (C-23) e δ_C 39,4 (C-24). Observaram-se, ainda, correlações de C-2 com H-1 e H-3. Essas correlações confirmam a posição de duas das três hidroxilas do composto, em C-3 e C-2. O hidrogênio H-3 (Figura A91, pg. 254) apresenta-se como um duplete com constante de acoplamento com valor de 9,5 Hz, típico de acoplamento entre átomos de hidrogênio em axial/axial. H-2, por sua vez, apresenta-se com um duplo duplete duplo, com duas constantes de acoplamento grandes ($J = 11,3$ e 9,5 Hz), típicas de hidrogênio em axial acoplado com dois hidrogênios também em axial (a diferença entre as constantes pode estar relacionada à pequena torção do anel); e outra de 4,5 Hz, típica de acoplamento com átomo de hidrogênio em equatorial. Dessa forma, é possível propor que a hidroxila em C-3 está na posição β , em equatorial, e a hidroxila em C-2 na posição α , em equatorial, enquanto H-2 e H-3 estão nas posições axiais.

O mapa de contornos HSQC (Figura A93, pg. 255) apresenta correlação entre o duplete triplo em δ_H 3,95 ($J = 5,3$ e 10,7 Hz) e o sinal em δ_C 70,5. Este hidrogênio foi atribuído a H-11 por comparação com **MQ28**. No mapa de contornos COSY (Figura A97, pg. 257) observaram-se correlações entre o sinal de H-11 e os sinais em δ_H 1,99 (H-12), δ_H 1,17 (H-12) e δ_H 1,37 (H-9). No mapa de contornos HMBC (Figura A96, pg. 257) observam-se correlações entre C-11 e H-9 e H-12. No mapa de contornos HSQC (Figura A94, pg. 256) H-9 correlaciona com o sinal em δ_C 55,9 (C-9). No mapa de contornos HMBC (Figura A95, pg. 256) observam-se correlações de C-9 com H-11, H-25 (δ_H 1,11) e H-26 (δ_H 1,03). Essas correlações confirmam a posição da terceira hidroxila em C-11. O sinal do hidrogênio H-11 (Figura A91, pg. 254) apresenta duas constantes de acoplamento de valor 10,7 Hz, típica de acoplamento entre hidrogênio em axial/axial e uma constante de 5,2 Hz típica de acoplamento entre átomos de hidrogênio em axial e equatorial. Dessa forma, é possível definir que H-11 está na posição β , em axial e a hidroxila de C-11 em α , na equatorial (Figura 19, pg. 124).

A análise completa dos espectros de RMN e todas as atribuições feitas estão descritas na Tabela A34 (pg. 204). Após a análise detalhada dos espectros de RMN 1D e 2D foi possível concluir que o composto **MQ36** trata-se do triterpeno inédito lup-20(29)-eno-2 α ,3 β ,11 α -triol. A fórmula molecular $C_{30}H_{50}O_3$ foi confirmada por HR-EIMS

(m/z 458,3769 $[M]^+$ (m/z calc. 458,376)). O valor da rotação específica obtido foi de $[\alpha]_D^{20} = +3,56^\circ$, em metanol (c 0,25).

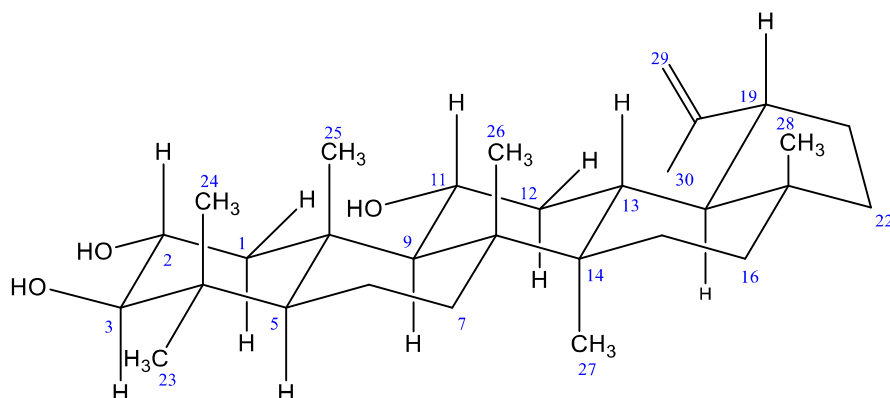
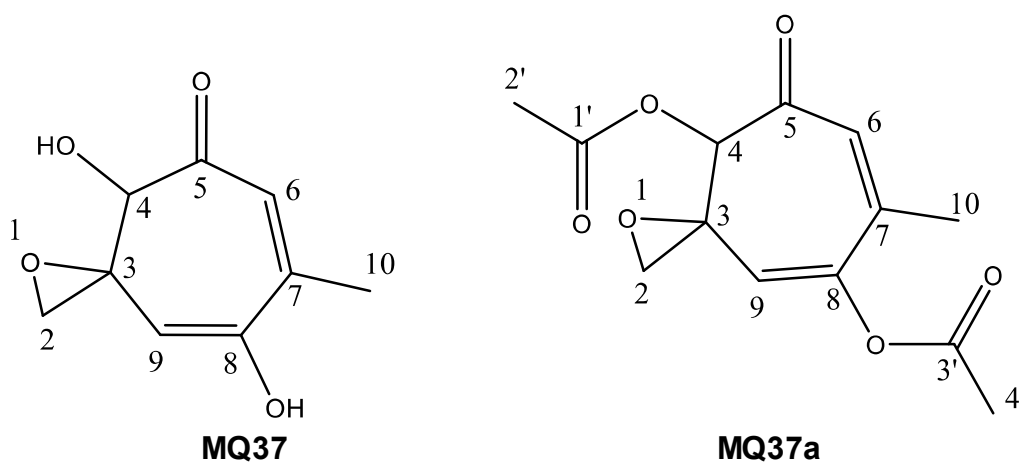


Figura 19: Estrutura tridimensional proposta para **MQ36**.

1.4.34 **MQ37 e MQ37a: 4,8-Di-hidroxi-7-metil-1-oxaespиро[2.6]nona-6,8-dien-5-ona e derivado acetilado**



No espectro de RMN de ^1H de **MQ37** (Figura A98, pg. 258) observa-se a presença de dois simpletos em δ_{H} 6,92 (1H) e δ_{H} 5,72 (1H), um simpleto em δ_{H} 4,19 (1H), dois dupletos em δ_{H} 4,39 (1H, $J = 12,2$ Hz) e δ_{H} 4,27 (1H, $J = 12,2$ Hz), estes últimos típicos de átomos de hidrogênio ligados a carbono oxigenado. Observa-se também um simpleto em δ_{H} 2,24, integrado para três hidrogênios, indicando a

presença de um grupo metila ligado a carbono sp^2 . No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A99, pg. 258) observam-se nove sinais de carbono, sendo quatro não hidrogenados, três metínicos, um metilênico e um metílico. Nesse espectro observam-se um sinal em δ_c 203,8, característico de carbono carbonílico de cetona, três sinais em δ_c 69,4, δ_c 68,0 e δ_c 66,1, típicos de átomos de carbono ligado a oxigênio e três sinais característicos de átomos de carbono das ligações duplas (δ_c 116,5; 124,1; 142,1). Essas informações indicam a presença de uma cetona, duas ligações duplas e um grupo metila na estrutura. A fórmula molecular $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ foi confirmada por HR-EIMS (m/z 182,0587 $[\text{M}]^+$ (m/z calc. 182,0579) e é compatível com IDH igual a 5, sugerindo, além de duas ligações duplas e um grupo carbonila, a presença de dois ciclos no composto.

Para auxiliar na determinação estrutural de **MQ37**, obteve-se o seu derivado acetilado **MQ37a**. Nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (Figura A100 e A101, pg. 259) de **MQ37a** observam-se sinais referentes a dois grupos -OAc, o que indica a presença de apenas dois grupos hidroxilas livres em **MQ37**. A fim de determinar a estrutura de **MQ37** procedeu-se à análise detalhada dos espectros de RMN 1D e mapas de contornos HSQC, HMBC e COSY. Uma busca rápida na literatura, utilizando os deslocamentos químicos de ^{13}C (JACKMAN, TREWELLA, HADDON, 1980), permitiu sugerir que se trata de algum derivado da tropona (Figura 20). Partindo desta hipótese fez-se a análise detalhada dos mapas de contornos.

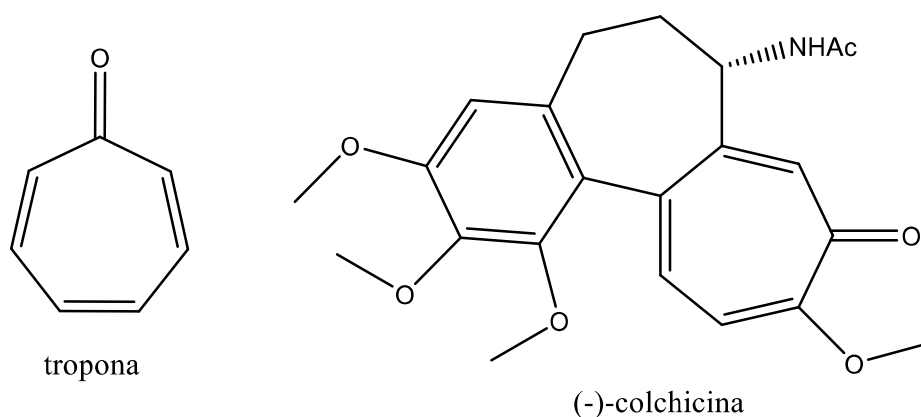


Figura 20: Estrutura química da tropona e da colchicina.

No mapa de contornos HSQC (Figura A102, pg. 260) observa-se correlação entre o sinal em δ_H 5,72 com δ_c 124,1 (C-6). No mapa de contornos HMBC (Figura

A103, pg. 260) observa-se correlação de H-6 com o sinal da carbonila de cetona em δ_c 203,8 (C-5). No mapa de contornos COSY (Figura A104, pg. 261), H-6 correlaciona-se com o sinal da metila em δ_H 2,24 (H-10). No mapa de contornos HMBC (Figura A103, pg. 260) observam-se correlações de H-10 com C-6, δ_c 116,5 (C-7) e δ_c 173,2 (C-8) e destes dois carbonos (C-7 e C-8) com H-6 e H-9 (δ_H 6,92). Essas correlações indicam que C-6 está vizinho à cetona C-5 e o carbono não hidrogenado C-7 está ligado ao grupo metila (C-10) e a C-8. O carbono olefinico C-8 por sua vez, está ligado ao carbono metínico C-9 (δ_c 142,1).

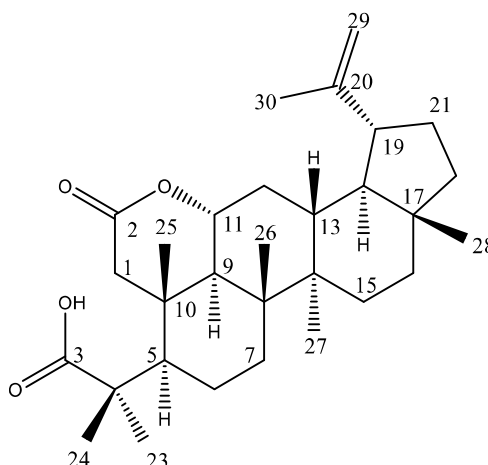
O mapa de contornos HMBC (Figura A103, pg. 260) apresenta, além das correlações de H-9 com C-7 e C-8, correlações de H-9 com os sinais em δ_c 69,4 (C-3) e δ_c 68,0 (C-2). O mapa de contornos HSQC apresenta (Figura A102, pg. 260) correlações dos sinais dos dupletos em δ_H 4,39 ($J=12,2$ Hz) e δ_H 4,27 ($J=12,2$ Hz) com o sinal do carbono em δ_c 68,0 (C-2). No mapa de contornos HMBC (Figura A103, pg. 260) observam-se correlações de C-3 com H-2 e H-4 (δ_H 4,19) e de C-4 (δ_c 66,1) com H-2. Essas correlações confirmam que C-9 está ligado ao carbono não hidrogenado C-3, que por sua vez está ligado ao carbono metilênico C-2 e ao carbono hidroxilado C-4.

A análise completa dos espectros de RMN e todas as atribuições feitas estão descritas na Tabela A35 (pg. 205). Após a análise detalhada dos espectros de RMN 1D e 2D foi possível concluir que **MQ37** trata-se do composto inédito 4,8-di-hidroxi-7-metil-1-oxaespino[2.6]nona-6,8-dien-5-ona, um derivado da tropona. O valor da rotação específica obtido, para o composto foi $[\alpha]_D^{20} = +48,85^\circ$, em clorofórmio (c 0,26). Observou-se que **MQ37** é um composto que apresenta baixa estabilidade, uma vez que a obtenção dos espectros de RMN, após alguns meses de seu isolamento, indicou sua degradação parcial, em uma mistura complexa.

Produtos naturais derivados da tropona são de ocorrência rara e encontrados principalmente em plantas e fungos. Apesar de sua raridade, existem importantes exemplos de PNs que contêm o anel da tropona, como a colchicina (Figura 20, pg. 100), obtida do açafrão-do-outono (*Colchicum autumnale*). Compostos derivados da tropona exibem uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo antifúngica,

antibacteriana, antiviral, inseticida e antiproliferativa frente a várias linhagens de células cancerígenas (GUO; ROMAN; BEEMELMANN, 2019; LIU et al., 2014).

1.4.35 MQ38: Ácido 2,3-seco-lup-20(29)-en-2,11 α -olideo-3-óico



No espectro de RMN de ^1H de **MQ38** (Figura A105, pg. 261) observa-se a presença de sete simpletos (δ_{H} 0,79; 1,02; 1,08; 1,21; 1,23; 1,26 e 1,66), referentes a sete metilas, e dois simpletos em δ_{H} 4,60 e δ_{H} 4,70, típicos de átomos de hidrogênio de alceno terminal. Observa-se também um duplete triplo em δ_{H} 4,38 (dt, $J=11,6$ e $5,1$ Hz) possivelmente de hidrogênio de um carbono ligado a oxigênio. O espectro de RMN de ^{13}C (Figura A106, pg. 262) apresenta dois sinais característicos de alceno em δ_{C} 149,5 e δ_{C} 110,6, além dos sinais em δ_{C} 170,9 e δ_{C} 182,6, característicos, respectivamente, de carbonila de lactona e ácido carboxílico. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C sugerem que **MQ38** é um triterpeno pentacíclico de esqueleto lupano possuindo um ácido carboxílico e um éster em sua estrutura.

Ao comparar os dados de RMN de ^{13}C de **MQ38** com os do ácido 2,3-seco-lupan-20(29)-eno-2,3-dioico (Figura 21, pg. 128) (CAMARGO et al., 2022), vários sinais dos anéis A, B e C apresentam valores de deslocamento químico muito diferentes (Tabela A36, pg. 206). Durante o estudo fitoquímico das folhas de *M. quadrangulata* o triterpeno 3,4-seco-friedelan-3,11 β -olídeo (Figura 21, pg. 128) foi isolado, o que sugeriu a possibilidade de **MQ38** ser um seco-lupano com um grupo lactona entre C-2 e C-11. Partindo desta hipótese e para confirmar a estrutura química

de **MQ38** procedeu-se a análise detalhada dos espectros de RMN 1D e 2D (HSQC, HMBC) (Figura A107-A109, pg. 262-263).

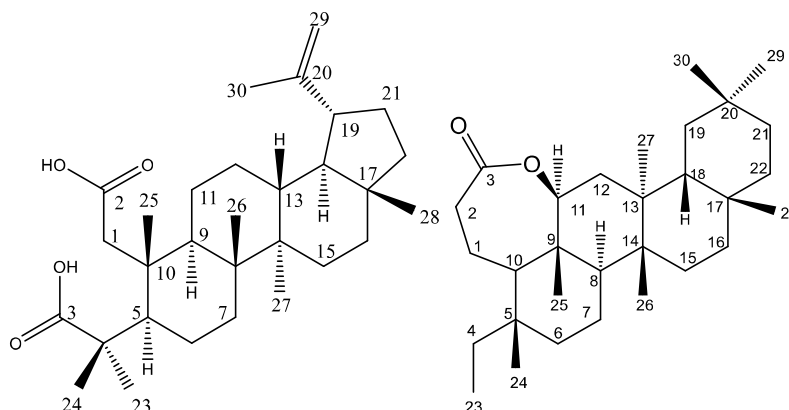


Figura 21: Estruturas químicas do ácido 2,3-seco-lupan-20(29)-en-2,3-dioico e 3,4-seco-friedelan-3,11 β -olídeo.

No mapa de contornos HMBC (Figura A108, pg. 263) observam-se correlações dos sinais em δ_c 182,6 (C-3), δ_c 45,5 (C-4) e δ_c 54,5 (C-5) com os simpletos em δ_H 1,26 (H-23) e δ_H 1,23 (H-24) (Figura A109, pg. 263). Essas correlações confirmam a presença do ácido carboxílico em C-3, e a não observação de correlações entre C-3 e C-2 confirma que o composto teve o anel A rompido entre estes carbonos.

No mapa de contornos HMBC (Figura A108, pg. 263) observam-se correlações entre o sinal da lactona em δ_c 170,9 (C-2) e os dupletos em δ_H 2,42 ($J=17,1$ Hz) e δ_H 2,74 ($J=17,1$ Hz), que, por sua vez, no mapa de contornos HSQC (Figura A107, pg. 262) correlacionam com o sinal em δ_c 48,5 (C-1). O mapa de contornos HMBC (Figura A109, pg. 263) apresenta correlações entre os sinais de H-1 e os sinais em δ_c 38,4 (C-10), δ_c 18,1 (C-25) e δ_c 47,6 (C-9). No mapa de contornos HSQC (Figura A107, pg. 262) observa-se correlação entre o duplete triplo em δ_H 4,38 ($J=11,6$ e $5,1$ Hz) e o sinal de carbono em δ_c 76,9 (C-11), que está sobreposto ao sinal do solvente. No mapa de contornos HMBC (Figura A108, pg. 263) observam-se correlações entre C-11 e os sinais de H-9 (δ_H 1,76) e H-12 (δ_H 1,31). Por meio dessas observações e a não observação de correlações de C-2 e C-1 com H-3, propõe-se a presença do grupo lactona formando um novo anel de 6 membros entre C-2 e C-11.

O sinal do átomo de hidrogênio H-11 apresenta-se como um duplete triplo com duas constantes de 11,6 Hz, valor típico de átomos de hidrogênio em axial acoplado com outros dois hidrogênios em axial, além de uma constante de 5,1 Hz, típica de acoplamento de hidrogênio em axial com hidrogênio em equatorial. Dessa forma, é possível propor que H-11 está na posição β em axial e o átomo de oxigênio de C-11 em α , em equatorial (Figura 22). A estrutura tridimensional foi proposta de acordo com a estereoquímica padrão obtida para triterpenos de esqueleto lupano durante sua biossíntese.

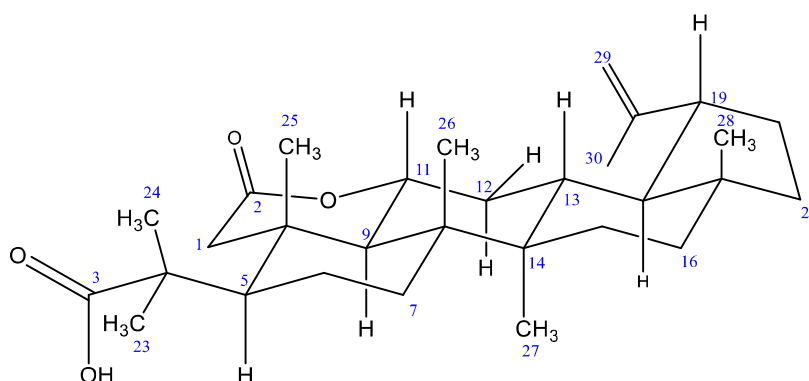
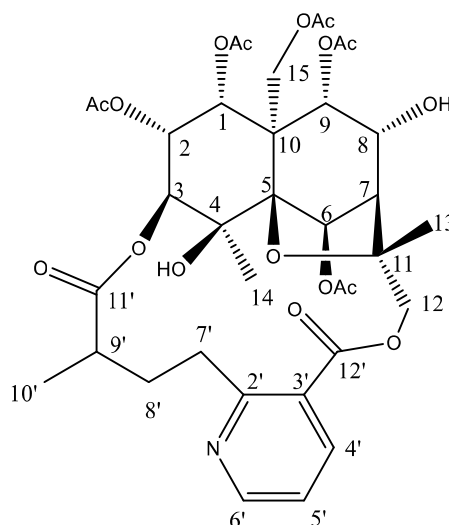


Figura 22: Estrutura tridimensional proposta para **MQ38**.

A análise completa dos espectros de RMN e todas as atribuições feitas estão descritas na Tabela A36 (pg. 206). Após a análise detalhada dos espectros de RMN 1D e 2D foi possível concluir que **MQ38** trata-se do composto inédito ácido 2,3-seco-lup-20(29)-en-2,11 α -olideo-3-óico. A fórmula molecular $C_{30}H_{46}O_4$ foi confirmada por HR-EIMS (m/z 470,3403 $[M]^+$ (m/z calc. 470,3396). O valor da rotação específica obtido para o composto foi $[\alpha]_D^{20} = +16,86^\circ$, em clorofórmio (c 0,62).

1.4.36 MQ39: 8-O-Desacetileuonina

No espectro de RMN de ^1H de **MQ39** (Figura A110, pg. 264) observa-se a presença de três sinais de átomos de hidrogênio aromáticos em δ_{H} 8,74 (dd $J=5,2$ e $2,0$ Hz), δ_{H} 8,30 (dd $J=8,0$ e $2,0$ Hz) e δ_{H} 7,27 (dd $J=8,0$ e $5,2$ Hz), este último parcialmente sobreposto com o sinal do solvente. Observam-se também vários sinais relativos a átomos de hidrogênio metilênicos e metínicos entre δ_{H} 5,80 até δ_{H} 2,33 (Figura A111, pg. 264). Observam-se, ainda, quatro simpletos em δ_{H} 1,96, 2,00, 2,17 (6H) e 2,28 característicos de cinco metilas de grupos acetila. Além disso, observam-se dois simpletos em δ_{H} 1,64 (3H) e δ_{H} 1,58 (3H) e um duplete em δ_{H} 1,14 (3H, d $J=7,0$ Hz), correspondentes a grupos metila da estrutura. Esses sinais indicam a presença de um sesquiterpeno de esqueleto β -agarofurano, comumente isolado de plantas da família Celastraceae.

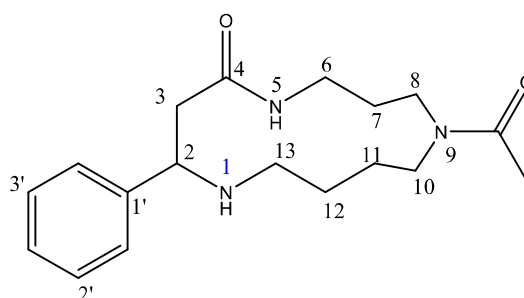
No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A112, pg. 265) observa-se a presença de sete sinais entre δ_{C} 175,9 e δ_{C} 167,0, referentes a átomos de carbono carbonílicos, e oito sinais entre δ_{C} 18,1 e 21,7, referente às metilas presentes na estrutura. Observam-se cinco sinais referentes à carbono de anel aromático (δ_{C} 121,3, 124,8, 138,9, 153,2, 163,9), o que sugere a presença de um anel piridínico na estrutura. Essas observações indicam a presença de um alcaloide macrocíclico sesquiterpênico.

Por meio das observações acima e comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **MQ39** com os da literatura (DE SOUSA et al., 2006a) (Tabela A37, pg. 207)

para o alcaloide 8-O-desacetileuonina, foi possível observar a similaridade entre os dados. Porém três sinais de carbono de **MQ39** diferem dos da literatura, o que pode indicar alguma pequena diferença na estrutura ou algum erro nos dados da literatura. Assim, posteriormente, será realizada a análise dos espectros de RMN 2D para confirmação estrutural de **MQ39**.

O alcaloide 8-O-desacetileuonina foi isolado anteriormente apenas das raízes da espécie *Austroplenckia populnea* (Celastraceae) e não apresenta nenhuma atividade biológica relatada (DE SOUSA et al., 2006a). Os alcaloides macrocíclicos sesquiterpênicos representam uma classe de metabólitos exclusivamente encontrada na família Celastraceae, destacando-se como marcadores quimiotaxonômicos. (CALLIES et al., 2017)

1.4.37 MQ40, MQ41 e MQ42: Alcaloides macrocíclicos derivados da espermidina



As frações ricas em alcaloides obtidas das folhas, galhos e raízes de *M. quadrangulata* apresentaram-se como sólidos amarelados, levando a manchas alaranjadas na CCD quando reveladas com reagente Dragendorff. O que indica a presença de alcaloides nas folhas, galhos e raízes da espécie. A quantidade de alcaloides obtida a partir do extrato das raízes (0,04 % de **EMR**) foi cerca de 25 vezes menor que a obtida para os galhos (1,00 % de **EMG**) e folhas (1,30 % de **EMF**). Dessa forma, é possível propor a acumulação de alcaloides nas folhas e galhos em detrimento das raízes. Isso está de acordo com a tendência relatada na literatura, de que alcaloides acumulam em tecidos específicos, nos quais irão desempenhar sua função biológica (SIMÕES et al., 2016).

As frações ricas em alcaloides foram submetidas à purificação gerando as amostras **MQ40**, **MQ41** e **MQ42** das folhas, galhos e raízes, respectivamente. As três amostras foram submetidas à análise por CG-MS, porém para **MQ42** não foi observado nenhum pico no cromatograma durante a análise. Para **MQ40** e **MQ41** observou-se apenas um pico no cromatograma (Figura A113 e A114, pg. 265 e 266). Por meio da comparação dos espectros de massa obtidos com as bibliotecas do equipamento, não foi possível identificar os compostos pela baixa similaridade (menor que 70 %) dos espectros de massas com os da biblioteca. Porém, esta análise indicou a presença de alcaloides macrocíclicos derivados da espermidina, devido ao padrão de fragmentação de alcaloides dessa classe, como a maifolina. Os fragmentos m/z 131, 146 e 160 são característicos dessa classe (Figura 23) (BADAWI et al., 1973; CAMARGO, 2022).

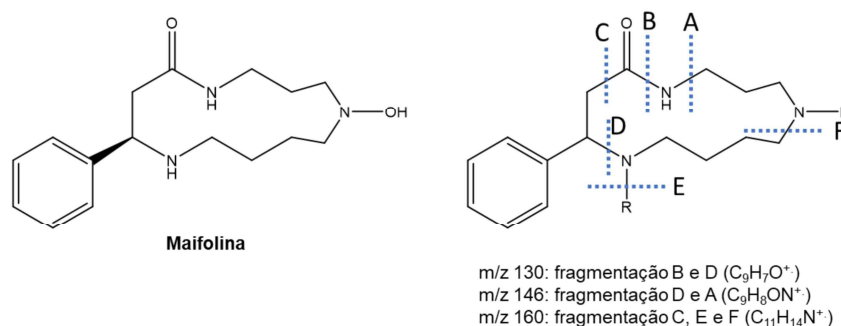


Figura 23: Estrutura química da maifolina e padrão de fragmentação de alcaloides macrocíclicos derivados da espermidina.

Nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de **MQ40** e **MQ41** são observadas similaridades entre os dados. Nos espectros de RMN de ^1H (Figura A115 e A116, pg. 266 e 267) observam-se sinais entre δ_H 7,37 e δ_H 7,21, característicos de anel aromático e sinais entre δ_H 3,45 e 3,06, característicos de átomos de hidrogênio metilênico vizinho a nitrogênio. Nos espectros de RMN de ^{13}C (Figuras A117 e A118, pg. 267 e 268) observam-se sinais referentes a átomos de carbono de anel aromático, carbono carbonílico e vários sinais de carbonos metilênicos. Observam-se também vários sinais com valores de deslocamento químico muito próximo como, por exemplo, os sinais em δ_C 60,85 e δ_C 60,82 em **MQ40**. Essas observações sugerem a presença de mais de um alcaloide macrocíclico derivado da espermidina nas amostras **MQ40** e **MQ41**.

Comparando os sinais de RMN de ^{13}C mais intensos de **MQ40** e **MQ41** com os da literatura (KUEHNE; LINDEN; HESSE, 1996) (Tabela A38, pg. 208) foi possível identificar o alcaloide *N*(9)-acetil-*N*(9)-desoximaifolina nas amostras. Realizou-se análise dos espectros de RMN 2D de **MQ40**, porém não foi possível determinar a estrutura do segundo composto devido à sobreposição dos sinais que impede distinguir as correlações observadas. As amostras **MQ40** e **MQ41** foram analisadas por HR-ESI-MS e confirmou-se a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (m/z 318,2120 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calc. 318,2176; m/z 340,1913 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z calc. 340,2001). Nos espectros de HR-ESI-MS foram detectados os mesmos íons, para ambas amostras, o que sugere que as amostras são iguais e que cada uma tratar-se de uma mistura de dois alcaloides diastereoisoméricos ou de isômeros de posição, uma vez que foram observados apenas íons referentes a mesma fórmula molecular.

No espectro de RMN de ^1H (Figura A119, pg. 268) de **MQ42** observam-se sinais entre δ_{H} 7,7 e δ_{H} 7,37 característicos de anel aromático, e sinais entre δ_{H} 3,80 a δ_{H} 3,90, característicos de átomos de hidrogênio vizinhos a anel aromático. Esses sinais indicam a presença de alcaloides macrocíclicos derivados da espermidina. Observam-se também outros sinais no espectro que indicam a presença de outros compostos na amostra. Devido à complexidade da amostra e a pequena quantidade isolada não foi possível identificar os componentes da mistura.

O alcaloide *N*(9)-acetil-*N*(9)-desoximaifolina identificado em **MQ40** e **MQ41** foi relatado apenas como produto de síntese (KUEHNE; LINDEN; HESSE, 1996), assim, esse é o primeiro relato de isolamento de uma fonte natural. Os alcaloides macrocíclicos derivados da espermidina são encontradas em algumas famílias de plantas como a Celastraceae e são biossinteticamente derivados dos aminoácidos *L*-arginina ou *L*-ornitina (DA SILVA et al., 2015). Os alcaloides dessa classe são conhecidos por apresentarem atividade anti-inflamatória, citotóxica e inibidora da tripanotona redutase, um alvo promissor contra doenças parasitárias tropicais (DA SILVA; G. SOENGAS, 2017).

1.5 Análise por UPLC-ESI-MS/MS dos extratos metanólicos das folhas, galhos e raízes de *M. quadrangulata*

A fim de detectar e identificar putativamente os compostos presentes nos extratos metanólicos das folhas e dos galhos de *M. quadrangulata* foram realizadas análises por UPLC-ESI-MS/MS. Os dados de espectrometria de massas foram avaliados por meio da relação m/z , em comparação com o banco de dados com compostos padrões (devidamente caracterizados) do Instituto René Rachou (CPqRR), banco de dados público *Mass Bank*, banco de dados *Massbank of North America* (MoNA) e banco de dados *Universal Natural Products Database-In Silico spectral DataBase* (UNPD-ISDB). Esse último contém espectros de PNs obtidos *in silico*. Os picos que não apresentaram correspondência com os bancos de dados foram desconsiderados. Para a seleção dos compostos, fez-se a comparação dos dados de m/z obtidos experimentalmente com as razões m/z teóricas para os cátions $[M+H]^+$ dos compostos disponíveis no banco de dados. Compostos que apresentaram erro de massa (Δppm) menor que 20 foram selecionados.

1.5.1 Análise do extrato metanólico das folhas (FEM)

Na Tabela B1 (pg. 269 e 270), que se encontra no apêndice B, têm-se os compostos identificados putativamente para **FEM**. Nessa tabela estão descritos o tempo de retenção (RT), fórmula molecular, razão m/z experimental e calculada para o íon $[M+H]^+$ e Δppm obtidos para cada composto selecionado. A Tabela B2 (pg. 270 e 272) apresenta o número da figura referente aos espectros MS e MS² obtidos para cada composto sugerido. Nas Figuras B1A-B1C (pg. 273-275) estão apresentadas as estruturas químicas dos compostos identificados putativamente em **FEM**.

A partir da análise dos dados obtidos para **FEM**, 42 compostos foram selecionados. Para alguns valores de RT, as comparações com os bancos de dados sugeriram a possibilidade de mais de um isômero. Além disso, alguns compostos foram identificados putativamente em mais de um RT. Por exemplo, nos RTs 12,2 min e 13,0 min o composto canferol-3-O-[2-glicopiranosil(1-3)ramnopiranosil-6-

ramnopiranosil]β-D-galactopiranosídeo foi identificado sugerindo a presença de possíveis isômeros do composto. Além disso, mais de um isômero foi identificado para alguns RTs. No RT 43,9 min, por exemplo, para m/z 607,2883 houve correspondência com nove isômeros diferentes. Essa observação sugere que a amostra analisada pode conter qualquer um desses nove isômeros, ou até mesmo um isômero que não tenha sido identificado nas bases de dados consultadas.

Considerando os 42 compostos identificados putativamente, 15 deles são triterpenos, 14 são alcaloides, 10 são flavonoides (sete glicosilados e dois não glicosilados), dois são ácidos graxos e um deles é uma antocianina. Dessa forma, pode-se observar a diversidade de classes de compostos presentes no extrato, apresentando compostos de maior polaridade, como flavonoides glicosilados e compostos de menor polaridade, como triterpenos. Levando isso em conta, pode-se estabelecer estratégias mais adequadas para o fracionamento e isolamento dos constituintes deste extrato. Entre esses compostos identificados putativamente, 12 foram relatados na literatura como constituintes da família Celastraceae (Tabela B3, pg. 275). Por exemplo, os flavonoides catequina e epicatequina foram isolados da espécie *Maytenus ilicifolia* (FERREIRA et al., 2018; PESSUTO et al., 2009) e o triterpeno 3-oxo-friedelan-28-al isolado da espécie *Tontelea micrantha* (FERREIRA et al., 2019).

Na Tabela B4 (pg. 276) estão listadas as atividades biológicas relatadas na literatura para os compostos identificados putativamente em **FEM**. As informações relativas às atividades biológicas dos compostos identificados podem apontar atividades promissoras para esse extrato bem como direcionar testes biológicos para as substâncias isoladas.

1.5.2 Análise do extrato metanólico dos galhos (GEM)

Na Tabela B5 (pg. 277), que se encontra no apêndice B, estão apresentados os dados resultantes da análise de **GEM** por UPLC-ESI-MS/MS. Nessa tabela foram apresentados o tempo de retenção, fórmula molecular, razão m/z para o íon $[M+H]^+$ experimental e calculada, Δ ppm obtidos para cada composto selecionado. Na Tabela

B6 (pg. 277) apresenta-se o número referente aos espectros MS e MS² e na Figura B2 (pg. 278) têm-se as estruturas químicas dos compostos identificados em **GEM**.

Por meio da análise por UPLC-ESI-MS/MS do extrato metanólico dos galhos (**GEM**), oito compostos atenderam os critérios de seleção. Nos tempos de retenção 10,2 min e 11,5 min as comparações com os bancos de dados sugeriram a possibilidade de dois isômeros. Considerando os oito compostos propostos (cinco flavonoides, três glicosilados e dois não glicosilados; dois glicosídeos e um alcaloide) pode-se propor estratégias mais adequadas para o fracionamento e isolamento dos constituintes deste extrato. Em comparação com o extrato metanólico das folhas o extrato dos galhos apresentou um número menor de compostos propostos, tendo em comum os flavonoides catequina, epicatequina e canferol-3-O-[2-glicopiranosil(1→3) ramnopiranosil-6-ramnopiranosil]β-D-galactopiranosídeo.

Na Figura B2 (pg. 278) estão assinalados os três compostos isolados de espécies da família Celastraceae e que foram detectados em **GEM** (Tabela B5, pg. 277). Por exemplo, o flavonoide glicosilado quercetina 3-O-α-L-ramnopiranosil (1→6) -O-[β-D-glicopiranosil(1→3)-O-α-L-ramnopiranosil-(1→2)]-O-β-D-glicopiranosídeo, foi relatado anteriormente a partir das espécies *Maytenus aquifolium* e *Maytenus truncata* (FONSECA et al., 2007; VILEGAS et al., 1999).

Dentre os compostos identificados em **GEM** apenas a epicatequina, catequina (Tabela B5, pg. 277) e glicosídeo 1-β-D-glicopiranosil-3,4,5-trimetoxibenzene possuem atividades biológicas relatadas na literatura. O glicosídeo identificado apresenta atividade antibacteriana, antioxidante e citotoxicidade frente a linhagens de células cancerígenas de colón (OUESLATI et al., 2006; YANG KUO et al., 2013; YUAN et al., 2011).

1.5.3 Análise do extrato acetato etílico (REAc) e metanólico das raízes (REM)

A análise dos dados obtidos por UPLC-ESI-MS/MS para **REM**, não permitiu identificar compostos com correspondência com os bancos de dados que apresentassem os parâmetros mínimos para serem identificados putativamente. Dessa forma, não foi possível a identificação de nenhum composto para esse extrato.

A Tabela 2 apresenta os dados resultantes da análise de **REAc** por UPLC-ESI-MS/MS. Nessa tabela foram apresentados o tempo de retenção, fórmula molecular, razão m/z para o íon $[M+H]^+$ experimental e calculada, Δ ppm obtidos para cada composto selecionado.

Tabela 2: Dados dos compostos identificados putativamente na análise por UPLC-ESI-MS/MS do extrato acetato etílico das raízes de *M. quadrangulata*

RT (min)	Composto	Massa molecular	m/z $[M+H]^+$		Δ ppm
			Calculado	Experimental	
37,6	Costunolideo ^[2]	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	233,15416	233,15370	2
42,9	Ácido linoleico ^[1]	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	281,24806	281,24770	1
43,6	Oleato de 2,3-di-hidroxipropila ^[2]	C ₂₁ H ₄₀ O ₄	357,30049	357,30049	1

Dados da biblioteca: ^[1] MassBank_ESI_MS² ^[2] Massbank of North America

A Tabela B7 (pg. 279) apresenta o número referente aos espectros MS e MS² que se encontram no apêndice B. A Figura 24 exhibe as estruturas químicas dos compostos identificados em **REAc**.

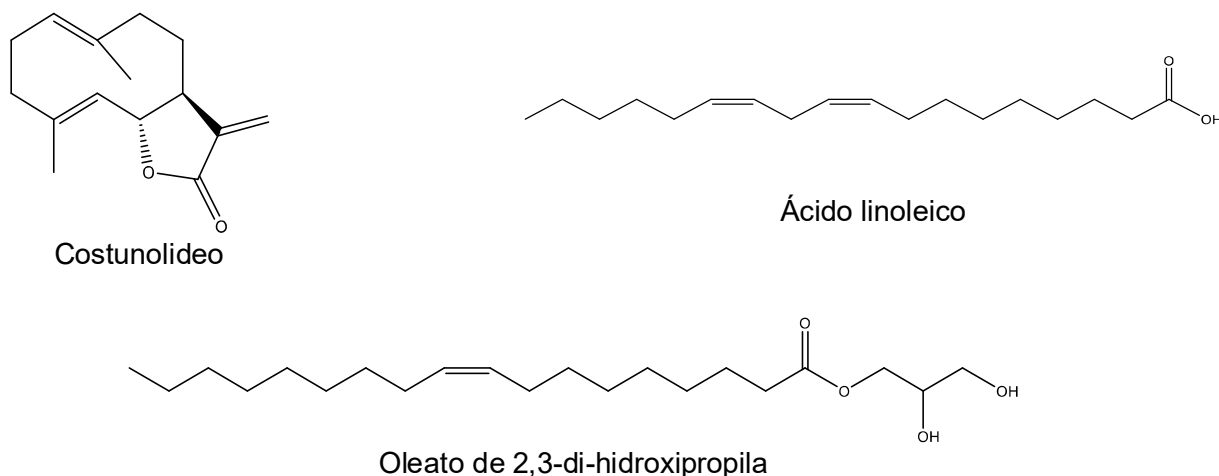


Figura 24: Estrutura química dos compostos identificados putativamente por UPLC-ESI-MS/MS para **REAc**.

Por meio da análise por UPLC-ESI-MS/MS do extrato acetato etílico das raízes (**REAc**), três compostos atenderam os critérios de seleção. A lactona sesquiterpênica costunolideo apresenta diversas atividades biológicas dentre elas anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, anticancerígena e neuro protetora (KIM; CHOI, 2019). Para o lipídeo oleato de 2,3-di-hidroxiopropila foi relatada atividade anti-inflamatória e o mesmo é usado como emulsificante na indústria alimentícia e em cosméticos (CHANG et al., 2008; LIM et al., 2014). O ácido linoleico é encontrado em diversas plantas, sementes e óleos vegetais e possui atividade anti-inflamatória e proporciona melhoras no sistema imune (LEE, 2020; WHIGHAM; COOK; ATKINSON, 2014).

Em comparação com os extratos metanólicos das folhas e galhos, o extrato das raízes apresentou um número menor de compostos identificados putativamente. A realização de um estudo fitoquímico com os extratos **REAc** e **REM** poderia levar à obtenção de novos compostos, visto que poucos compostos tiveram correlação com os bancos de dados. Da mesma forma, torna-se interessante o estudo fitoquímico destes extratos bem como a avaliação de atividade biológica desses extratos e de seus metabólitos.

1.6 Considerações para o estudo fitoquímico

Neste trabalho foi realizado o estudo fitoquímico de sete extratos das folhas, galhos e raízes de *Maytenus quadrangulata*. Resultando no isolamento e identificação estrutural de 41 metabólitos, além de 53 compostos identificados putativamente por UPLC-ESI-MS/MS. Durante o estudo fitoquímico, várias misturas de ácidos graxos foram detectadas por meio da análise dos espectros de RMN, porém por se tratar de metabólitos primários, comumente isolados, não se deu continuidade na identificação e isolamento.

O estudo fitoquímico do extrato clorofórmico e acetato etílico das folhas resultou no isolamento de 15 triterpenos pentacíclicos de esqueleto friedelânico (**MQ01-MQ15**), um esteroide (**MQ16**) e dois flavonoides (**MQ17** e **MQ18**). O triterpeno friedelano-3 α ,16 β -diol (**MQ09**) foi isolado pela primeira vez de espécies da família Celastraceae e o friedelano-3 α ,25-diol (**MQ11**) foi isolado pela primeira vez a partir de uma espécie vegetal. A partir da acetilação e posterior purificação de uma mistura de triterpenos foram obtidos quatro triterpenos, 3 α ,29-diacetiloxifriedelano (**MQ12**), 3 α ,11 β -diacetiloxifriedelano (**MQ13**), 3 α ,25-diacetiloxifriedelano (**MQ14**) e 24-acetiloxifriedelan-3 β -ol (**MQ15**), inéditos na literatura. O flavonoide glicosilado 4'-O-metilepigalocatequina 5-O- β -D-glicopiranosídeo (**MQ18**), isolado do extrato acetato etílico, também é um composto inédito na literatura. Dentre os compostos isolados, pode-se destacar o composto 3 α -hidroxifriedelan-7-ona (**MQ07**) e as misturas de friedelan-3-ona (**MQ01**), friedelan-3 β -ol (**MQ02**) e friedelan-3 α -ol (**MQ03**) que foram isolados em quantidade expressiva, correspondendo a valores que variam 1,5% a 1,9% em massa do extrato clorofórmico (Tabela 3, pg. 141).

Do extrato hexano/éter e acetato etílico das raízes foram isolados oito triterpenos de esqueleto lupano (**MQ24**, **MQ26-MQ28**, **MQ30**, **MQ34**, **MQ36**, **MQ38**), dois TTPC oleanano (**MQ23** e **MQ31**), um TTPC ursano (**MQ32**), um TTPC quinonametídeo (**MQ33**) e quatro dímeros de TTPC (**MQ21**, **MQ22** e a mistura **MQ29**). Além disso, a partir desse mesmo extrato, foram isolados também duas naftoquinonas (**MQ19** e **MQ20**), um esteroide (**MQ25**), um aldeído fenólico (**MQ35**), um derivado da tropona (**MQ37**) e um alcaloide macrocíclico sesquiterpênico (**MQ39**). Os TTPCs 3 α -

quadrangulanol (**MQ23**), lup-20(29)-eno-2 α ,3 β ,11 α -triol (**MQ36**), ácido 2,3-seco-lup-20(29)-en-2,11 α -olideo-3-óico (**MQ38**) e a 4,8-di-hidroxi-7-metil-1-oxaespino[2.6]nona-6,8-dien-5-ona (**MQ37**) são compostos inéditos na literatura. Destaca-se entre os compostos isolados a quantidade obtida de amostras contendo o triterpeno nepeticina (**MQ28**), correspondendo a 7,2% do extrato hexano/éter e das amostras contendo β -sitosterol (**MQ25**), rigidinol (**MQ27**) e tingenona (**MQ33**) representando aproximadamente 1% do extrato (Tabela 3, pg. 141).

Por meio do estudo fitoquímico das raízes e folhas de *M. quadrangulata* e análise das estruturas dos compostos isolados pode-se propor a hipótese de uma preferência, durante a biossíntese de triterpenos, da oxidação do carbono C-11, visto que foram isolados oito TTPCs de esqueleto lupano e friedelano com modificações nesta posição. Outra observação, é a presença de TTPC contendo carbonos oxidados predominantemente nos anéis A, B e C, visto que dos 26 TTPCs isolados apenas dois possuem modificações nos anéis D (**MQ09**) e E (**MQ12**).

Da marcha química realizada com os extratos metanólicos das folhas, galhos e raízes foi possível identificar a presença de alcaloides (**MQ40-MQ42**) em todos os tecidos vegetais. Das folhas e galhos foi possível identificar o alcaloide macrocíclico derivado da espermidina *N*(9)-acetil-*N*(9)-desoximaifolina, isolado pela primeira vez de uma fonte natural. Levando em consideração a quantidade isolada das amostras contendo os alcaloides foi possível propor a acumulação desses alcaloides nas folhas e galhos em detrimento das raízes.

A partir da análise dos extratos metanólicos das folhas, galhos e do extrato acetato etílico das raízes de *M. quadrangulata* por UPLC-ESI-MS/MS foi possível identificar putativamente flavonoides, triterpenos, alcaloides, glicosídeos, antocianina, sesquiterpeno e lipídeos. Pode-se observar a diversidade estrutural presente nesses extratos, o que possibilita o uso de estratégias mais eficientes no isolamento dos constituintes dos extratos. Diversos dos compostos identificados putativamente apresentam atividades biológicas relatadas na literatura. Em função disso, pode-se afirmar que os extratos de *M. quadrangulata* possuem substâncias com propriedades biológicas promissoras e constituem fontes de compostos farmacologicamente ativos.

Aliado a isso, as informações obtidas a partir desta análise contribuem para a escolha de modelos de testes farmacológicos mais específicos.

Tabela 3: Quantidade isolada e porcentagem dos compostos isolados das folhas e raízes de *M. quadrangulata*

Origem	Código	Massa (mg)	Porcentagem	Origem	Código	Massa (mg)	Porcentagem
FEC (44,6 g)	MQ01	12,6	0,03	REHE (28,3 g)	MQ19	117,4	0,41
	MQ02	118,5	0,27		MQ20	0,9	<0,00
	MQ03	150,4	0,34		MQ21	3,9	0,01
	MQ04	8,2	0,02		MQ22	1,9	0,01
	MQ05	78,8	0,18		MQ23	3,9	0,01
	MQ06	38,9	0,09		MQ24	15,3	0,05
	MQ07	665,3	1,49		MQ25	201,9	0,71
	MQ08	8,9	0,02		MQ26	14,5	0,05
	MQ08 +MQ09	16,0	0,04		MQ27	156,5	0,55
	MQ10	66,0	0,15		MQ28	2042,6	7,22
	MQ11	77,8	0,17		MQ29	31,8	0,11
	MQ12	7,3	0,02		MQ30	17,4	0,06
	MQ13	3,9	0,01		MQ31+MQ32	5,2	0,02
	MQ14	47,0	0,11		MQ33	251,6	0,89
	MQ15	10,0	0,02		MQ34	73,9	0,26
	MQ01 +MQ02	683,4	1,53		MQ35	1,3	<0,00
	MQ01+MQ02 +MQ03	871,6	1,95		MQ36	5,1	0,02
FEAc (24,5 g)	MQ01	6,1	0,03		MQ37	75,9	0,27
	MQ03	111,4	0,46		MQ38	6,1	0,02
	MQ16	38,3	0,16		MQ39	6,1	0,02
	MQ17	127,6	0,52				
	MQ18	10,0	0,04				
	MQ07	36,3	0,15				
	MQ01 +MQ02	18,2	0,07				

CAPÍTULO 2: ATIVIDADES BIOLÓGICAS

2.1 Introdução

Como citado anteriormente, os produtos naturais têm desempenhado um papel fundamental na descoberta de novos fármacos, especialmente para doenças infecciosas e câncer (ATANASOV et al., 2021). Estruturalmente, os PNs possuem uma diversidade e complexidade estrutural singular. Na biossíntese dos PNs ocorrem interações dos metabólitos com várias enzimas e outras proteínas, que são semelhantes ao ambiente dos alvos biológicos, tornando os PNs privilegiados em termos de estrutura química e efeitos farmacológicos.

Comparados aos compostos sintéticos, os PNs geralmente possuem estruturas tridimensionais mais bem organizadas, com maior número de centros quirais, mais anéis fundidos, maior quantidade de átomos de oxigênio e menor número de átomos de nitrogênio, halogênios e enxofre (RODRIGUES et al., 2016; WANG; DONG; SHENG, 2019). O sucesso clínico dos candidatos a novos fármacos está diretamente relacionado à tridimensionalidade das moléculas. Assim sendo, os PNs possuem uma base estrutural vantajosa em relação à moléculas sintéticas no desenvolvimento de candidatos a novos fármacos (DAVISON; BRIMBLE, 2019). Neste contexto vários PNs têm sido testados quando à suas atividades antiviral, antifúngica e anticancerígenas.

As infecções virais são responsáveis por várias doenças crônicas e agudas em humanos e animais. Os vírus, em especial os vírus de RNA, dominam a lista da OMS (Organização Mundial da Saúde) das dez ameaças globais à saúde. A lista inclui a AIDS causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da dengue (DENV), doenças causadas pelo vírus Ebola e outros patógenos de elevada ameaça, como o vírus Zika (ZIKV) e várias febres hemorrágicas (SADAMSON et al., 2021).

Atualmente, para muitos vírus, não há imunização eficaz e apenas alguns medicamentos antivirais estão disponíveis para a prática clínica. A situação é ainda

mais intensificada pelo desenvolvimento de mutantes resistentes a estes medicamentos. Consequentemente, há necessidade urgente de descobrir novos antivirais para o gerenciamento e controle de infecções virais, principalmente quando não há vacinas e terapias disponíveis (LIN; HSU; LIN, 2014).

O vírus Zika (ZIKV) é um vírus emergente, que é transmitido aos seres humanos por mosquitos vetores e representa um importante problema de saúde. As infecções em mulheres grávidas são de grande preocupação devido às possíveis consequências durante a gravidez, tendo sido associadas à microcefalia em recém-nascidos. Em adultos, o vírus também pode causar complicações neurológicas e desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré, uma doença autoimune que afeta o sistema nervoso central causando deterioração de neurônios e paralisia (GIRALDO; GONZALEZ-OROZCO; RAJSBAUM, 2023; MASMEJAN et al., 2020). Até o momento, nenhuma vacina foi licenciada e não há nenhum medicamento antiviral específico para o ZIKV (YEASMIN et al., 2023).

O vírus Mayaro (MAYV), causador da febre do Mayaro, destaca-se entre as doenças negligenciadas transmitidas por diversos mosquitos, incluindo o *Aedes aegypti*. O Brasil é o país com o maior número de casos confirmados da febre Mayaro, especialmente na bacia amazônica. Os sintomas clínicos tendem a ser inespecíficos e incluem febre alta, artralgia, cefaleia, dor ocular e mialgia. A infecção pode progredir para uma condição crônica em mais de 50% dos casos, com artralgia persistente, podendo levar à incapacidade dos indivíduos infectados. Devido aos sintomas inespecíficos, os casos de febre Mayaro podem se assemelhar aos de outras doenças tropicais, como a malária e dengue, o que torna suas infecções difíceis de distinguir e diagnosticar. Os sintomas da doença são tratados com analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides. Entretanto, até o momento, não há medicamentos específicos disponíveis para tratar infecções por MAYV (CAICEDO et al., 2021; LIMA et al., 2021; PASCHOALINO et al., 2023).

Outra doença bastante preocupante é o câncer. Ela é uma das principais causas de morte no mundo, representando um grande problema de saúde global. Segundo os dados da OMS, estima-se que em 2020, houve 19,3 milhões de novos casos e 10,0 milhões de mortes causadas por câncer em todo o mundo. Há um risco

de cerca de 20% das pessoas vir a desenvolver câncer durante a vida (antes dos 75 anos) e um risco de 10% de morrer devido a essa doença. A causa mais comum de morte por câncer continua sendo o câncer de pulmão, seguido pelo câncer de fígado e de estômago (FERLAY et al., 2021). Os tratamentos disponíveis atualmente, incluindo quimioterapia e radioterapia, estão associados a efeitos colaterais, limitando sua tolerabilidade e aplicação clínica. A maioria dos medicamentos usados no tratamento do câncer causa toxicidade não seletiva, ocasionando efeitos indesejáveis. Além disso, a resistência aos medicamentos é um desafio constante no desenvolvimento de novos medicamentos anticâncer (SANDHU et al., 2023).

Portanto, há a necessidade de buscar novas possibilidades mais eficientes e seletivas para o tratamento do câncer (KASHYAP et al., 2021). Como citado anteriormente, 64% dos fármacos disponíveis na terapia do câncer apresentam relação com PNs (NEWMAN; CRAGG, 2020). A vincristina, taxol, vimblastina, estigmasterol, camptotecina e resveratrol são exemplos de compostos anticancerígenos isolados de plantas, que possuem muitos benefícios em comparação com os fármacos sintéticos. Neste cenário, os produtos naturais, especialmente os isolados de plantas, são de grande importância na busca de novos compostos anticancerígenos (SANDHU et al., 2023).

Os vegetais também são acometidos por patógenos, que implicam em prejuízos na agricultura. As infecções fúngicas, em vegetais, são causadas por diversos fungos fitopatogênicos, que ameaçam a saúde das plantas e causam consideráveis perdas econômicas na produção de vegetais. Dentre as pragas que afetam expressivamente as culturas, têm-se os fungos *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum* e *Alternaria alternata*, que causam um grande impacto na agricultura em todo o mundo. No Brasil, esses fungos causam grandes prejuízos na produção agrícola, por exemplo, *A. alternata* afeta plantações de tangerina, *Fusarium oxysporum* afeta o cultivo de banana e o *Botrytis cinerea* afeta plantações de uva e morango (KIM et al., 2018; MORAES et al., 2023).

Atualmente, os fungicidas sintéticos são o principal meio de controle de doenças fúngicas nas plantações. Embora o uso de fungicidas sintéticos beneficie a agricultura com o aumento da produtividade, seu uso também gera preocupações

relacionadas à contaminação ambiental, e constitui um potencial risco para a saúde humana. Ademais, com o uso contínuo de fungicidas de uma mesma classe, vários fungicidas se tornaram menos eficazes devido ao surgimento de fungos resistentes (KIM et al., 2018). Nesse sentido, os biopesticidas, em especial os pesticidas derivados de plantas, são candidatos promissores, pois apresentam benefícios em relação aos pesticidas sintéticos. Como, por exemplo, são menos tóxicos para os seres humanos, menos persistentes no meio ambiente e podem apresentar novos mecanismos de ação, além de poderem ser usados na agricultura orgânica (REYES et al., 2022).

Como mencionado anteriormente, inúmeras espécies da família Celastraceae são utilizadas na medicina tradicional para o tratamento de diversas enfermidades. Ademais, extratos e compostos isolados, especialmente os TTPCs, de espécies dessa família têm sido relatados na literatura com uma gama de atividades biológicas, incluindo atividade antiviral, antifúngica e anticancerígena (BUKHARI; JANTAN; SEYED, 2015; FURTADO et al., 2017; WANG; WANG, 2016). Dessa forma, a avaliação dos extratos e compostos isolados das raízes e folhas de *M. quadrangulata* é promissora frente a diferentes alvos biológicos.

2.2 Objetivos

O objetivo do trabalho descrito neste capítulo foi avaliar a atividade biológica dos extratos e constituintes isolados das folhas, galhos e raízes de *M. quadrangulata*. Neste contexto os objetivos específicos foram:

- Realizar o estudo da atividade antiviral.
- Realizar o estudo da atividade antifúngica.
- Realizar o estudo da atividade antiproliferativa frente a linhagens de células cancerígenas.

2.3 Atividade antiviral

2.3.1 Avaliação da atividade antiviral de extratos de *M. quadrangulata* frente a Mayaro e Zika vírus

Os extratos das folhas e galhos de *Maytenus quadrangulata* foram submetidos à avaliação da atividade antiviral frente aos vírus Mayaro e Zika. Os testes foram realizados em parceria com o Laboratório de Microbiologia Medicinal e Laboratório de virologia e tecnologia celular, do Departamento de Química, Biotecnologia e Engenharia de Bioprocessos da Universidade Federal de São João Del-Rei, pela doutoranda Damiana Antônia de Fátima Nunes, sob a orientação do professor Dr. José Carlos de Magalhães. Os experimentos realizados pela doutoranda Damiana também fazem parte de sua tese de doutorado.

2.3.1.1 Metodologia

Nos ensaios foram utilizadas as linhagens celulares de fibroblastos de rim de macaco verde africano (*Cercopithecus aethiops*) (Vero- ATCC CCL-81) e das larvas de mosquito *Aedes albopictus* (C6/36- ATCC CRL-1660). As células Vero foram cultivadas e mantidas em frascos (25 ou 50 cm²) utilizando meio Mínimo Essencial de Eagle, modificado por Dulbecco (DMEM), contendo 5% soro fetal bovino (SFB) e um coquetel de antibióticos (estreptomicina 100 µg/mL, penicilina potássica 100 U/mL e anfotericina B 2,5 µg/mL). As culturas foram incubadas em estufa de atmosfera umidificada (5% de CO₂ e 37 °C) sendo repicadas a cada 3,5 dias. As células C6/36 foram cultivadas e mantidas em frascos (25 ou 50 cm²) utilizando meio Leibovitz (L-15), contendo 5% de SFB, e o mesmo coquetel dos antibióticos acima. Estas células foram mantidas em estufa tipo demanda biológica de oxigênio (Biologic oxygen demand, B.O.D), a 30 °C, sendo repicadas semanalmente.

2.3.1.1.1 *Produção da solução estoque e titulação viral*

As amostras de *Mayaro virus* (MAYV) BeAr20290 (número de acesso ao GenBank KY618127) e *Zika virus* (ZIKV) PE 243/215 (número de acesso ao GenBank KX197192), foram purificadas parcialmente e multiplicadas de acordo com a metodologia descrita por Coelho e colaboradores, 2017 (COELHO et al., 2017).

Para produção da solução estoque de trabalho, o ZIKV foi multiplicado em células C6/36 semiconfluentes em garrafas de 50 cm², a uma multiplicidade de infecção (MOI) de 0,01 vírus por célula em 2 mL de meio apropriado sem SFB. As culturas infectadas foram incubadas em estufa (30 °C por 1 hora) para adsorção do vírus, com agitação a cada 15 minutos. Em seguida, o volume/garrafa foi complementado para 8 mL de meio L-15 contendo 2% SFB e as culturas foram incubadas novamente até o aparecimento de efeito citopático viral (ECP) de 80-90%. O sobrenadante foi coletado e para lise das células remanescentes e liberação completa dos vírus, as garrafas contendo as culturas infectadas foram congeladas a -20° C e descongeladas. O sobrenadante juntamente com o remanescente celular das culturas foi centrifugado (3000 rpm por 5 minutos a 4 °C). O sobrenadante, clarificado, foi aliquoteado e mantido em *freezer* (-80 °C) para posterior ensaios antivirais e titulação. Como controle, o procedimento acima foi realizado apenas com a adição de meio de cultura, sem infecção viral.

Para o MAYV, a produção da solução estoque de trabalho foi feita seguindo o procedimento acima, no entanto, utilizando-se as células Vero. A fim de evitar a contaminação, a manipulação dos dois vírus para produção de estoque foi feita sempre em dias diferentes.

Para determinação dos títulos virais, foi utilizado o método de dosagem de placas descrito por Dulbecco (DULBECCO, 1952). Inicialmente, em placas de 6 poços, 1,5x10⁵ células Vero foram implantadas, em meio DMEM contendo 5% SFB e incubadas (37 °C). Após atingirem 90% de confluência, as células receberam 200 µL por poço de diferentes diluições seriadas dos vírus em meio DMEM, em que um dos poços não foi infectado e mantido como controle. As placas foram novamente incubadas em estufa de CO₂ por 1 hora, com agitação a cada 15 minutos, para

adsorção viral. Posteriormente, o sobrenadante foi removido e 2 mL de meio 199 semi-sólido foi adicionado, suplementado com 1,25% de carboximetilcelulose (CMC) e 2% de SFB, sendo a placa incubada novamente em estufa. Após 48 horas, o sobrenadante foi desprezado e as células fixadas com solução contendo 10% de formaldeído em PBS (tampão fosfato-salino) por 30 minutos. Após esse período, foi feita a coloração com solução de cristal violeta 1% e, após 15 minutos, realizada uma lavagem com água destilada para retirar o excesso de corante. Por fim, as placas foram contadas e o título viral obtido a partir da seguinte fórmula:

$$\text{Título viral (UFP/mL)} = N \times FC \times 10^*$$

Em que, N é o número de placas de lise contadas, FC é o fator de correção para mL e * é o inverso da diluição no qual foram contadas as placas de lise.

2.3.1.1.2 Concentração citotóxica (CC₅₀)

Antes da realização da atividade antiviral, os extratos foram submetidos ao ensaio de viabilidade celular em células Vero, a fim de estabelecer a concentração citotóxica para 50% das células (CC₅₀). As células Vero foram distribuídas em placa de 96 poços a uma concentração de 1×10^4 células e cultivadas em meio DMEM completo contendo 5% de SFB, até obterem total confluência, em uma estufa úmida (5% de CO₂ e 37 °C). Após o período de incubação, as amostras foram diluídas em solução de PBS e DMSO (90:10) em diferentes concentrações e utilizadas como tratamento nas células juntamente com meio DMEM durante 48 horas. O DMSO 10% (v/v) foi utilizado como controle negativo. Por fim, o sobrenadante das células foi removido e 25 µL (2 mg/mL) de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) foram aplicados em cada poço e a placa incubada. Após 3 horas, a solução foi removida e 100 µL de DMSO foram adicionados para solubilização dos sais e realizada a leitura em leitor de placas a 540 nm para quantificação da viabilidade celular. A qual foi calculada como:

$$\% \text{ Viabilidade celular} = [(B \times 100) / A]$$

Onde, A é a absorbância das células não tratadas e B a absorbância das células tratadas.

2.3.1.1.3 Concentração efetiva (CE_{50}) e índice de seletividade (IS)

As células Vero foram distribuídas em placa de 96 poços a uma concentração de 2×10^4 células por poço e cultivadas em meio DMEM em uma estufa úmida (5% de CO_2 e temperatura de 37 °C), até obterem total confluência. Com o objetivo de avaliar a atividade antiviral global, tanto as células Vero quanto os vírus foram pré-tratados com os extratos por 60 minutos a 37 °C, antes da infecção viral. Para isso, os extratos, previamente diluídos em DMSO 10% (v/v), foram diluídos em meio DMEM e utilizados para o tratamento com concentrações iguais ou inferiores ao valor de CC_{50} estabelecidos pelo teste de citotoxicidade. O pré-tratamento é realizado, a fim de abranger todas as etapas do ciclo viral em que o composto pode atuar, por exemplo, adsorção, penetração e replicação viral (FERREIRA et al., 2019). Em seguida, os vírus pré-tratados foram adicionados às células pré-tratadas em uma multiplicidade de infecção (MOI) de 0,1. Após 48 horas, o tratamento foi interrompido e avaliada a viabilidade celular utilizando o corante MTT. Os resultados foram expressos pela concentração efetiva que promove a proteção de 50% das células infectadas (CE_{50}). Como controle viral utilizou-se apenas as células infectada. E como controle de veículo, a solução de PBS/DMSO foi utilizada nas mesmas concentrações daquelas utilizadas nas amostras. A cloroquina foi utilizada como controle positivo, por interferir nos estágios iniciais do ciclo de replicação do ZIKV, logo quando este é adicionado às células (DELVECCHIO et al., 2016).

A porcentagem de proteção viral foi calculada como sendo $[(A-B)/(C-B)] \times 100$, em que A, B e C representam a densidade ótica (DO) a 540 nm das cavidades nas quais estão presentes células tratadas e infectadas (A), não tratadas e infectadas (B) e não tratadas e não infectadas (C), respectivamente.

O índice de seletividade (IS) é calculado a partir da razão entre a concentração tóxica para 50% das células e concentração que inibe 50% da infecção viral (CC_{50}/CE_{50}). Esse índice fornece um dado levando em consideração o efeito farmacológico e tóxico das substâncias estudadas, que é importante na busca por

novos compostos com atividade antiviral. Os compostos considerados inativos foram os que, nas concentrações testadas, apresentaram efeito antiviral inferior a 50%.

2.3.1.2 Resultados e discussão

Os resultados do ensaio de citotoxicidade frente a células Vero e a atividade antiviral frente aos vírus Zika (ZIKV) e Mayaro (MAYV) foram avaliados por meio da concentração citotóxica (CC_{50}), concentração efetiva (CE_{50}) e índice de seletividade (IS) (Tabelas 4-6, pg. 150-152).

Os extratos das folhas e galhos testados apresentaram CC_{50} variando de 14,6 a $>1000 \mu\text{g/mL}$, valores superiores ao controle cloroquina ($CC_{50} 9,4 \pm 0,7 \mu\text{g/mL}$) (Tabela 4). Os melhores resultados foram obtidos para os extratos **FEH**, **FEC**, **FEAc**, **GEAc** que apresentaram valores de CC_{50} maiores que $100 \mu\text{g/mL}$, podendo ser considerados não tóxicos (FERREIRA et al., 2019; NUNES et al., 2023).

Tabela 4: Concentração citotóxica dos extratos das folhas e galhos de *M. quadrangulata* e controle para 50% das células (CC_{50}) frente às células Vero

Extratos	$CC_{50} (\mu\text{g/mL}) \pm DP^*$
FSEH	$43,7 \pm 10,7$
FEH	$547,6 \pm 52,7$
FEC	$134,1 \pm 20,32$
FEAc	$953,0 \pm 139,3$
FEM	$34,9 \pm 5,8$
GEH	$14,6 \pm 4,4$
GEC	$75,9 \pm 20,7$
GEAc	>1000
GEM	$84,8 \pm 14,2$
Cloroquina	$9,4 \pm 0,7$

*Valores apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP) das triplicatas independentes. Cloroquina: controle positivo.

Frente ao Mayaro vírus, os extratos **FEC** e **FEAc** apresentaram os melhores resultados com valores de CE_{50} de $52,0 \pm 9,3 \mu\text{g/mL}$ e $12,0 \pm 3,7 \mu\text{g/mL}$,

respectivamente (Tabela 5, pg. 151). O extrato **FEC** apresenta CE_{50} comparável ao controle positivo (CE_{50} $44,2 \pm 12,1$ $\mu\text{g/mL}$) e, **FEAc** apresenta resultados cerca de 4 vezes superior ao do controle. Em relação ao índice de seletividade, o extrato **FEC**, **GEAc** e **FEAc** apresentam, respectivamente, valores de 2,6, 9,9, 79,2, que são muito superiores ao do controle cloroquina (0,2). Amostras com valores de IS superiores a 4 são considerados candidatos antivirais aceitáveis e seguros (MA; YAO, 2020). Dessa foram, os resultados obtidos para os extratos, com destaque para **FEAc**, indicam um importante efeito inibitório viral frente ao vírus Mayaro.

Os resultados obtidos corroboram com os da literatura onde são relatados a atividade antiviral frente ao MAYV para extratos e compostos de espécies da família Celastraceae. O extrato metanólico das folhas de *Tontelea micranta* apresentou valores de CC_{50} de 351,5 $\mu\text{g/mL}$, CE_{50} de 11,4 $\mu\text{g/mL}$ e IS de 30,8 (FERREIRA, 2019). Os flavonoides proantocianidinas e epicatequina isolados, respectivamente, do extrato metanólico das raízes de *Maytenus imbricata* e do extrato acetato etílico das folhas de *Salacia crassifolia* apresentaram expressiva atividade anti-MAYV (FERRAZ et al., 2019; FERREIRA et al., 2018).

Tabela 5: Valores de CE_{50} e índice de seletividade (IS) para extratos de *M. quadrangulata* e controle contra MAYV (com MOI 0,1)

Extratos	Mayaro Virus	
	CE_{50} ($\mu\text{g/mL}$) $\pm$ DP*	IS
FSEH	Inativo	-
FEH	Inativo	-
FEC	$52,0 \pm 9,3$	2,6
FEAc	$12,0 \pm 3,7$	79,2
FEM	$756,3 \pm 86,5$	0,05
GEH	>1000	0,01
GEC	>1000	0,07
GEAc	$100,9 \pm 24,4$	9,9
GEM	$193,2 \pm 37,4$	0,4
Cloroquina	$44,2 \pm 12,1$	0,2

*Valores apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP) das triplicatas independentes. Cloroquina: controle positivo.

Frente ao vírus Zika, os extratos testados que apresentaram melhores resultados foram **FESH**, **FEC**, **FEAc**, **GEAc**, com valores de CE_{50} variando de 10,9 a 62,6 $\mu\text{g/mL}$ (Tabela 6, pg. 152). Os extratos **FESH**, **FEAc** e **GEAc** se destacaram pois apresentaram índice de seletividade de 21,3, 87,5 e 18,0, respectivamente, podendo ser considerados candidatos antivirais aceitáveis e seguros (MA; YAO, 2020). Na literatura foi relatado que os extratos das folhas e galhos de *Tontelea micranta* apresentaram potente atividade antiviral frente ao vírus Zika, possuindo valores de CC_{50} superior a 100 $\mu\text{g/mL}$, CE_{50} variando de 38 a 84 $\mu\text{g/mL}$ e IS de 2,7 a 9,6 (FERREIRA et al., 2019). O extrato diclorometânico das folhas de *Maytenus ilicifolia* apresentou atividade antiviral frente à Zika com valores de CC_{50} de 52,7 $\mu\text{g/mL}$, CE_{50} 16,8 $\mu\text{g/mL}$ e IS de 3,4 (PEREIRA, 2022).

Tabela 6: Valores de CE_{50} e índice de seletividade (IS) para extratos de *M. quadrangulata* e controle contra ZIKV (MOI 0,1)

Extratos	Zika Virus	
	CE_{50} ($\mu\text{g/mL}$) $\pm$ DP*	IS
FSEH	25,7 $\pm$ 11,7	21,3
FEH	Inativo	Inativo
FEC	62,6 $\pm$ 37,7	2,6
FEAc	10,9 $\pm$ 5,9	87,5
FEM	331,8 $\pm$ 129,0	0,1
GEH	Inativo	Inativo
GEC	Inativo	Inativo
GEAc	55,6 $\pm$ 1,7	18,0
GEM	420,4 $\pm$ 238,6	0,2
Cloroquina	11,7 $\pm$ 8,9	0,8

*Valores apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP) das triplicatas independentes. Cloroquina: controle positivo.

Atividades antivirais têm sido relatadas para flavonoides e triterpenos. Por exemplo, o ácido betulínico apresentou atividade frente aos vírus Zika e Dengue (CAVALCANTE et al., 2020) e os triterpenos friedelan-3-ona e friedelan-3 β -ol apresentaram atividade frente ao coronavírus humano (HCoV-229E) (DARSHANI et al., 2022). O flavonoide galato de epigallocatequina exibe atividade antiviral frente ao

vírus Zika, vírus da Hepatite C e o flavonoide epicatequina apresenta atividade antiviral frente ao vírus da herpes (HSV-1) (BADSHAH et al., 2021). Os flavonoides epicatequina, proantocianidinas e quercetina são relatados na literatura apresentando potente atividade contra o MAYV (PASCHOALINO et al., 2023).

Tendo como base esses dados da literatura, pode-se propor que a atividade antiviral de **FEAc** e de **FEC** está relacionada aos triterpenos e flavonoides presentes nestes extratos. Entretanto, é de extrema importância um estudo detalhado da atividade desses extratos e de seus constituintes. Alguns triterpenos isolados de **FESH**, **FEC**, **FEAc** tiveram sua atividade frente ao vírus Zika avaliada no item seguinte (item 2.3.2).

2.3.2 Avaliação da atividade antiviral de triterpenos isolados de *M. quadrangulata* frente a Zika

A partir dos resultados de atividade antiviral obtidos para o sólido do extrato hexânico (**FSEH**) e extrato clorofórmico (**FEC**) das folhas de *M. quadrangulata* frente ao Zika vírus (item 2.3.1), realizou-se o ensaio com alguns dos triterpenos isolados desses extratos a fim de identificar os possíveis compostos responsáveis pela atividade. Os testes foram realizados em parceria com o Laboratório de Vírus, do Instituto de Ciências biológicas, da UFMG, pelo Dr. Mateus Sá Magalhães Serafim, sob a orientação do professor Dr. Jônatas Santos Abrahão.

2.3.2.1 Metodologia

Zika vírus (ZIKV PE243) foi obtido como descrito por Donald e colaboradores, 2016 (DONALD et al., 2016). As células Vero (ATCC CL-81) foram usadas para o ensaio com ZIKV. As células foram cultivadas em meio mínimo essencial de Eagle (MEM) suplementado com 5% de SFB, 100 unidades/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina e 0,25 µg/mL de anfotericina B.

2.3.2.1.1 *Replicação e titulação viral*

As células Vero em monocamada com aproximadamente 60 a 80% de confluência foram lavadas duas vezes com PBS e infectadas em uma multiplicidade de infecção (MOI) de 0,01 para ZIKV. A adsorção do vírus foi feita durante uma hora a 37 °C e atmosfera de 5% de CO₂, utilizando 2 mL do vírus diluído em MEM e agitação dos frascos a cada 10 minutos. Após a adsorção, 12 mL de MEM com 2 % de SFB foram adicionados aos frascos que foram incubados sob as mesmas condições. As monocamadas de células foram observadas diariamente até que o efeito citopático fosse cerca de 80%. Posteriormente, o sobrenadante foi removido e centrifugado por 10 minutos a 4 °C.

A titulação viral foi feita em placas de 24 poços (8,0 x 10⁵ por poço) incubadas por 24 horas, a 37 °C, e atmosfera de 5% de CO₂. Cada poço recebeu 100 µL de diluições seriadas de ZIKV em MEM, em uma proporção de 1:10, e adsorção por 1h. As células foram cobertas com 1,0 mL de meio M199, com 2% de SFB e 1% de CMC. As placas foram incubadas por cinco dias (37 °C e atmosfera de 5% de CO₂) e, em seguida, fixadas com 10% de formalina durante a noite, e lavadas suavemente com água e coradas com 1% de cristal violeta por 20 minutos (COELHO et al., 2017).

2.3.2.1.2 *Concentração citotóxica (CC₅₀)*

Às células Vero, semeadas em placas de 96 poços (4,0 x 10⁴ células por poço) e incubadas por 24 horas (37 °C e atmosfera de 5% de CO₂), foram adicionados 200 µL de meio MEM com 1% de SFB contendo uma diluição seriada dos compostos testados em DMSO (100 a 6,25 µM). Como controle positivo utilizou-se ribavirina e como controle negativo DMSO. Após 72 horas de incubação, sob as mesmas condições, 100 µL de MTT diluído em meio MEM (0,5 mg/mL) foram adicionados a cada poço e incubadas por 3 h. O meio foi removido e 100 µL de DMSO foram adicionados a cada poço e as placas foram agitadas para solubilizar os cristais de formazan. A absorbância foi lida em espectrômetro a 570 nm. As porcentagens de inibição da viabilidade celular foram calculadas como a razão entre a absorbância das células tratadas com o composto e as células apenas com veículo (controle negativo). A concentração citotóxica é definida como a menor concentração de um composto

específico que reduz 50% a viabilidade das células cultivadas. Todas as condições foram testadas em triplicata e em pelo menos dois ensaios independentes.

2.3.2.1.3 Concentração efetiva (CE_{50}) e índice de seletividade (IS)

Às células Vero, semeadas em placas de 96 poços ($4,0 \times 10^4$ células por poço) e incubadas por 24 horas (37°C e atmosfera de 5% de CO_2), foram adicionados 100 μL de meio MEM com 1% de SFB contendo uma diluição seriada dos compostos testados (100 – 6,25 μM), juntamente com 100 μL da suspensão viral (MOI a 0,1) em MEM com 1% de FBS. Como controle positivo utilizou-se ribavirina e como controle negativo DMSO. Como controle do veículo, foi usada uma diluição em série de DMSO. Os poços que continham apenas vírus foram usados como controle de infecção, e os poços sem células como controles de esterilidade e branco. Posteriormente foi feito tratamento com MTT com as mesmas condições do protocolo para CC_{50} . A concentração efetiva (CE_{50}) foi calculada como as porcentagens da razão entre a absorbância das células infectadas tratadas com o composto e as células infectadas apenas com o veículo. O índice de seletividade (IS) foi calculado por meio da razão dos valores de CC_{50} e CE_{50} . Todas as condições foram testadas em triplicata e em pelo menos dois ensaios independentes. Os compostos considerados inativos foram os que, nas concentrações testadas, apresentaram efeito antiviral inferior a 50%.

2.3.2.2 Resultados e discussão

No ensaio foram testados os triterpenos **MQ01-MQ03**, **MQ05-MQ07**, **MQ10-MQ13**, **MQ15** e o triterpeno 3,4-seco-friedelan-3,11 β -olídeo (**TTP1**) isolados do sólido do extrato hexânico (**FSEH**), extrato hexânico (**FEH**) e extrato clorofórmico (**FEC**) das folhas de *M. quadrangulata* (Tabela 7, 156). O triterpeno TTP1 foi isolado anteriormente do extrato hexânico (**FEH**), representando 4% em massa deste extrato (AGUILAR, 2019). Os demais triterpenos isolados não foram testados devido à pequena quantidade isolada. Na Tabela 8 (pg. 157) são apresentados os valores de concentração citotóxica (CC_{50}), concentração efetiva (CE_{50}) e índice de seletividade (IS) obtidos para os compostos testados.

Tabela 7: Triterpenos testados frente ao Zika vírus e os respectivos extratos de origem dos quais cada composto foi isolado

Código	Triterpeno	Origem
MQ01	friedelan-3-ona	FSEH, FEH e FEC
MQ02	friedelan-3 β -ol	FSEH, FEH e FEC
MQ03	friedelan-3 α -ol	FSEH, FEH e FEC
MQ05	11 β -hidroxifriedelan-3-ona	FSEH, FEH e FEC
MQ06	3 β -hidroxifriedelan-7-ona	FSEH, FEH e FEC
MQ07	3 α -hidroxifriedelan-7-ona	FSEH, FEH e FEC
MQ10	friedelano-3 α ,11 β -diol	FEH e FEC
MQ11	friedelano-3 α ,25-diol	FEC
MQ12	3 α ,29-diacetiloxifriedelano	FEC
MQ13	3 α ,11 β -diacetiloxifriedelano	FEC
MQ15	24-acetiloxifriedelan-3 β -ol	FEC
TTP1	3,4-seco-friedelan-3,11 β -olídeo	FEH

Os compostos testados apresentaram CC₅₀ variando de 56,5 μ M a > 200 μ M frente a células Vero saudáveis. Com exceção dos compostos **MQ05**, **MQ06** e **MQ15**, todos apresentaram citotoxicidade superior ou igual ao controle ribavirina. Apesar dos extratos **FSEH** e **FEC** terem apresentado atividade antiviral, nenhum dos compostos isolados testados foram ativos frente ao vírus Zika (Tabela 8, pg. 157). Ou seja, na maior concentração testada, nenhum dos compostos exibiu efeito de proteção superior a 50% das células infectadas.

Esses resultados sugerem que a atividade antiviral observada para os extratos **FSEH** e **FEC** (Tabela 6, pg. 152) se deve à presença de outros compostos bioativos presentes nesses extratos. Também é possível propor a existência de sinergismo entre os constituintes dos extratos, o que justificaria a atividade observada para os extratos.

Tabela 8: Resultados dos ensaios para os compostos isolados das folhas de *M. quadrangulata* e controle positivo

Amostras	CC ₅₀ (μM)*	CE ₅₀ (μM)	IS	Amostras	CC ₅₀ (μM)*	CE ₅₀ (μM)	IS
MQ01	118,5 ± 6,3	Inativo	-	MQ11	> 200	Inativo	-
MQ02	155,1 ± 6,2	Inativo	-	MQ12	> 200	Inativo	-
MQ03	> 100	Inativo	-	MQ13	194,3 ± 3,9	Inativo	-
MQ05	56,5 ± 11,3	Inativo	-	MQ15	80,0 ± 6,4	Inativo	-
MQ06	59,7 ± 13,3	Inativo	-	TTP1	> 100	Inativo	-
MQ07	150,1 ± 6,5	Inativo	-	Ribavirina	> 100	4,1 ± 0,35	24
MQ10	> 200	Inativo	-				

*Valores apresentados como media ± desvio padrão (DP) das triplicatas independentes. Ribavirina: controle positivo.

2.4 Atividade antifúngica

O ensaio de atividade antifúngica foi realizado visando a identificação de compostos que apresentem atividade frente aos fungos *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea* e *Fusarium oxysporum*, comuns causadores de pragas na agricultura. Os testes foram realizados em parceria com o Departamento de Botânica, Ecologia e Fisiologia Vegetal, Faculdade de Ciências, Seção Biologia, e com o Laboratório QUIMIOPLANT do Instituto de Bioorgânica Antônio Gonzales ambos da Universidad de La Laguna (Espanha). O ensaio foi realizado pelo Doutorando Samuel Rodríguez Sabina, sob a orientação dos professores Dr. Raimundo Cabrera, Dra. Isabel López Bazzocchi e Dr. Ignacio Antonio Jiménez Díaz.

2.4.1 Metodologia

Os fungos *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea* e *Fusarium oxysporum* foram mantidos a 25 °C no escuro e replicados periodicamente em placas de Petri. O meio de cultura utilizado foi Ágar Batata Dextrose com tetraciclina para evitar a proliferação de contaminações. A atividade antifúngica foi avaliada como a inibição do crescimento micelial pelo método de diluição em ágar. Com os compostos foram preparadas soluções de estoque de 50 mg/mL, usando etanol como solvente. As colônias cultivadas em placas de Petri foram incubadas por 48 h para *B. cinerea* e 72 h para *A. alternata* e *F. oxysporum* e o crescimento das colônias foi digitalizado e medido. A porcentagem de inibição (%I) foi calculada como $\%I = (C - T/C) \times 100$, onde C é o diâmetro das colônias controle e T é o diâmetro das colônias contendo as amostras. Como controle negativo utilizou-se apenas etanol e como controle positivo solução de metilparabeno na concentração de 1 mg/mL (REYES et al., 2022). As amostras foram testadas nas concentrações de 0,1 mg/mL, 0,05 mg/mL e 0,01 mg/mL.

2.4.2 Resultados e discussão

Os ensaios de atividade antifúngica foram realizados com os triterpenos **MQ03**, **MQ07**, **MQ13**, **MQ15** isolados neste trabalho e o triterpeno 3,4-seco-friedelan-3,11 β -olídeo (**TTP1**) isolado anteriormente das folhas de *M. quadrangulata*. O ensaio não foi realizado com os demais compostos devido à pequena quantidade isolada. Na Tabela 9 (pg. 159) estão apresentados os resultados de porcentagem de inibição obtidos para os triterpenos frente aos três fungos testados, na maior concentração testada (0,1 mg/mL).

Tabela 9: Porcentagem de inibição do crescimento dos fungos fitopatógenos induzidos pelos triterpenos testados

Inibição do crescimento (% $\pm$ DP*)			
Compostos	<i>A. alternata</i>	<i>B. cinerea</i>	<i>F. oxysporum</i>
MQ03	6,73 $\pm$ 2,10	19,02 $\pm$ 6,54	17,91 $\pm$ 2,69
MQ07	Inativo	Inativo	Inativo
MQ13	Inativo	Inativo	9,48 $\pm$ 4,50
MQ15	9,48 $\pm$ 4,50	Inativo	3,57 $\pm$ 2,65
TTP1	Inativo	Inativo	Inativo

*Valores apresentados como a média $\pm$ desvio padrão (DP). Concentração das amostras testadas 0,1 mg/ml. Controle positivo: metilparabeno (100 % de inibição a 1 mg/mL)

Todos os compostos apresentaram baixa ou nenhuma inibição frente aos fungos *B. cinerea*, *A. alternata* e *F. oxysporum* na maior concentração testada. O composto **MQ03** foi o composto que apresentou maior efeito, com porcentagem de inibição menor que 20%. Dessa forma, nas condições experimentais utilizadas, nenhum dos compostos testados mostrou potencial para ser utilizado como antifúngico frente aos fungos testados. Também não foi possível estabelecer relações entre estrutura química e atividade dos compostos devido à proximidade dos valores de inibição observados. Entretanto, este é o primeiro relato de avaliação da atividade antifúngica para os compostos testados.

2.5 Atividade antiproliferativa frente a linhagens de células cancerígenas

A realização do ensaio de atividade antiproliferativa visou a triagem das amostras frente a diferentes linhagens de células cancerígenas. Os testes de atividade antiproliferativa foram realizados em parceria com os laboratórios BioLab e QUIMIOPLANT do Instituto de Bioorgânica Antônio Gonzales ambos da Universidad de La Laguna (Espanha). O ensaio foi realizado pelo Doutorando Adrián Puerta Rocha, sob a orientação dos professores Dr. José Manuel Padrón Carrillo, Dra. Isabel López Bazzocchi e Dr. Ignacio Antonio Jiménez Díaz.

2.5.1 Metodologia

As linhagens de células de tumor sólido de câncer de pulmão (A549 e SW1573), mama (HBL-100 e T-47D), colo do útero (Hela) e colorretal (WiDr) foram usadas neste estudo. As células foram mantidas em frascos de cultura (25 cm²) em meio RPMI 1640 suplementado com 5% soro fetal bovino (SFB) e 2 mM de L-glutilamina, em incubadora a 37 °C, em atmosfera de 5% de CO₂, em ambiente úmido (95%). Para todos os testes, as células em crescimento exponencial, foram ressuspensas em um meio contendo antibióticos (100 unidades de penicilina G e 0,1 mg de estreptomicina por mL). As suspensões foram contadas com o equipamento Moxi Z. Após a contagem, foram feitas diluições para obter as densidades celulares adequadas para inoculação nas placas (microtitulação) apropriadas.

O teste antiproliferativo foi realizado em placas de 96 poços utilizando o método colorimétrico com sulforrodamina B (SRB) (ORELLANA; KASINSKI, 2016). A densidade de semeadura das células foi de 2500 células/poço para A549, HBL-100, HeLa e SW1573, e de 5000 células/poço para T-47D e WiDr. As soluções estoques foram obtidas com a solubilização das amostras em DMSO a uma concentração inicial de 100 mg/mL. Nos testes de citotoxicidade, a partir da solução estoque as amostras foram preparadas por diluições seriadas na escala decimal para a obtenção das

concentrações finais testadas de 250, 25 e 2,5 µg/mL. O tempo de incubação utilizado foi de 48 h e a densidade ótica para cada poço foi medida a 530 e 620 nm usando leitor de microplacas (Power Wave XS, BioTek). A atividade antiproliferativa foi expressa como a concentração que inibe 50% do crescimento celular (IC₅₀), que foi calculada de acordo com as fórmulas do NCI (*National Cancer Institute*). O valor de IC₅₀ é utilizado para dimensionar o poder inibitório de crescimento do composto testado em relação a um composto utilizado como controle positivo (MONKS et al., 1991).

2.5.2 Resultados e discussão

Os ensaios foram realizados com os compostos **MQ24**, **MQ26-MQ28**, **MQ30**, **MQ34 e MQ37** isolados das raízes de *M. quadrangulata*. Os compostos isolados das folhas de **MQ03**, **MQ07**, **MQ13**, **MQ15** e o triterpeno 3,4-seco-friedelan-3,11β-olídeo (**TTP1**) não solubilizaram completamente durante o preparo da solução estoque, dessa forma, não foi possível realizar o ensaio com esses compostos. Os demais compostos isolados das folhas e raízes não foram testados devido à pequena quantidade isolada.

Na Tabela 10 e na Figura 25 (pg. 162) são apresentados os valores de IC₅₀ obtidos na triagem das amostras testadas. Compostos que apresentaram inibição menor que 50% tiveram seu valor de IC₅₀ aproximado para a maior concentração testada (MONKS et al., 1991).

Os compostos testados apresentam IC₅₀ entre 7 e 21 mM, sendo considerados pouco ativos. Os compostos **MQ26 e MQ30** apresentaram os menores valores de IC₅₀, porém não houve diferença significativa entre os valores obtidos para os compostos testados. Observa-se também, que os compostos apresentam inibição de maneira não específica frente às cinco linhagens testadas, com exceção do composto **MQ26** que apresentou melhor resultado para quatro das linhagens testadas (A549, HBL-100, Hela, SW1573 e T-47D), em detrimento da linhagem WiDr. Devido às pequenas

diferenças observadas para a atividade dos compostos, não foi possível inferir sobre a relação da estrutura de cada triterpeno lupano e sua atividade.

Tabela 10: Valores de IC_{50} (mM) obtidos para os compostos **MQ24**, **MQ26-MQ28**, **MQ30**, **MQ34** e **MQ37**

$IC_{50} \pm DP^*$ (mM)						
Compostos	A549	HBL-100	Hela	SW1573	T-47D	WiDr
MQ24	16,8 $\pm$ 3,4	14,1 $\pm$ 2,7	20,9 $\pm$ 8,9	16,8 $\pm$ 5,9	18,3**	18,3**
MQ26	11,5 $\pm$ 9,9	10,8 $\pm$ 9,4	8,8 $\pm$ 9,4	8,8 $\pm$ 9,4	10,1 $\pm$ 9,7	20,1 $\pm$ 7,9
MQ27	11,5 $\pm$ 1,7	16,8 $\pm$ 3,2	14,8 $\pm$ 5,7	14,8 $\pm$ 4,2	16,2 $\pm$ 1,9	11,5 $\pm$ 1,4
MQ28	15,5 $\pm$ 3,5	15,5 $\pm$ 3,5	11,5 $\pm$ 3,7	13,5 $\pm$ 5,7	13,5 $\pm$ 5,4	16,8 $\pm$ 13,9
MQ30	10,1 $\pm$ 8,6	12,1 $\pm$ 3,0	10,1 $\pm$ 8,4	10,1 $\pm$ 5,5	11,5 $\pm$ 5,9	7,4 $\pm$ 8,5
MQ34	12,8 $\pm$ 3,5	15,5 $\pm$ 3,5	14,1 $\pm$ 3,7	13,5 $\pm$ 5,7	13,5 $\pm$ 5,5	16,8 $\pm$ 13,4
MQ37	18,3**	18,3**	18,3**	18,3**	18,3**	18,3**

*Valores apresentados como a média $\pm$ desvio padrão (DP). **Inibição menor que 50%

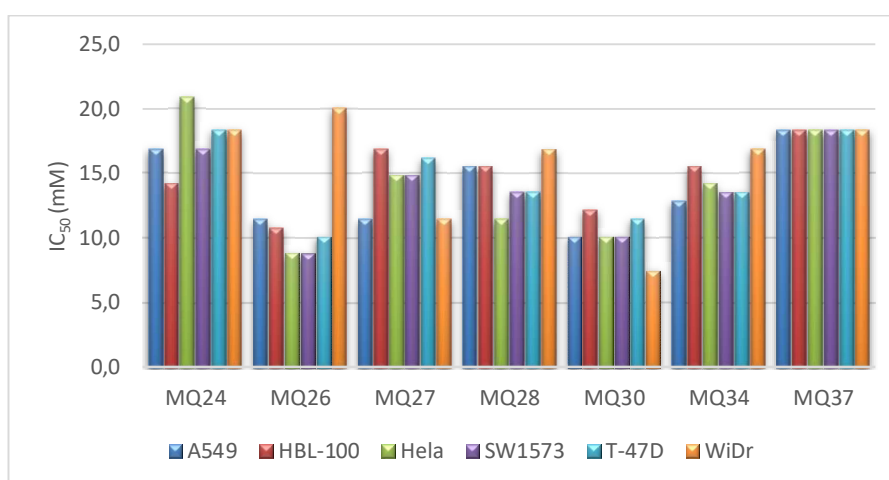


Figura 25: Atividade antiproliferativa (IC_{50}) dos compostos **MQ24**, **MQ26-MQ28**, **MQ30**, **MQ34** e **MQ37**.

Dessa forma, a triagem realizada com as linhagens testadas demonstrou que, nas condições experimentais utilizadas, os compostos nas concentrações testadas não são promissores para estudos de inibição do crescimento frente às linhagens de células cancerígenas testadas.

CONCLUSÕES FINAIS

Neste trabalho descreveu-se o estudo fitoquímico das folhas, galhos e raízes de *Maytenus quadrangulata* (Celastraceae), bem como o estudo das atividades biológicas dos extratos e de alguns dos seus constituintes isolados. O estudo biológico abrangeu a avaliação da atividade antiviral, atividade antifúngica e atividade antiproliferativa frente a linhagens de células cancerígenas.

O estudo fitoquímico das folhas, galhos e raízes de *M. quadrangulata* resultou na obtenção e identificação de 41 compostos, dos quais 31 são triterpenos pentacíclicos: quinze de esqueleto friedelânico (**MQ01-MQ15**), oito de esqueleto lupano (**MQ24, MQ26-MQ28, MQ30, MQ34, MQ36, MQ38**), dois de esqueleto oleanano (**MQ23** e **MQ31**), um de esqueleto ursano (**MQ32**), um quinonametideo (**MQ33**) e quatro dímeros (**MQ21, MQ22** e a mistura **MQ29**). Dentre os outros compostos, encontram-se: dois esteroides (**MQ16** e **MQ25**), dois flavonoides (**MQ17** e **MQ18**), duas naftoquinonas (**MQ19** e **MQ20**), um aldeído fenólico (**MQ35**), um derivado da tropona (**MQ37**), um alcaloide macrocíclico sesquiterpênico (**MQ39**) e um alcaloide macrocíclico derivado da espermidina. Todos os metabólitos tiveram suas estruturas químicas caracterizadas por métodos espectroscópicos e espectrométricos, como a ressonância magnética nuclear 1D e 2D (^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC, COSY, NOESY) e espectrometria de massas.

Dentre os compostos obtidos, oito são relatados pela primeira vez na literatura, incluindo quatro derivados de triterpeno acetilados (**MQ12- MQ15**), três triterpenos pentacíclicos (**MQ23, MQ36** e **MQ38**) e um derivado da tropona (**MQ37**). Além disso, destaca-se o triterpeno **MQ11**, isolado pela primeira vez de uma espécie vegetal, e o triterpeno **MQ09**, identificado pela primeira vez de espécies da família Celastraceae. É relevante mencionar também, a presença significativa de nepetina (**MQ28**) no extrato hexano/éter (**REHE**), correspondendo a aproximadamente 7% do extrato. Os TTPCs **MQ01, MQ02, MQ03, MQ25, MQ27** e **MQ33** também foram isolados em quantidades consideráveis, correspondendo a aproximadamente a 1% dos seus respectivos extratos.

Por meio da análise dos extratos metanólicos das folhas, galhos, bem como do extrato acetato etílico das raízes de *M. quadrangulata* por UPLC-ESI-MS/MS, foram identificados putativamente 53 compostos, tais como flavonoides, triterpenos, alcaloides, glicosídeos, antocianina, sesquiterpeno e lipídeos. Essa análise destacou a diversidade estrutural dos compostos presentes nesses extratos revelando potenciais atividades biológicas para esses extratos, de acordo com as atividades relatadas na literatura para os compostos identificados.

O estudo da atividade antiviral das folhas e galhos de *M. quadrangulata* demonstrou o potencial dos extratos **FEC** e **FEAc** contra os vírus Mayaro e Zika, além do potencial do extrato **GEAc** contra o vírus Zika. Esses extratos são considerados não tóxicos e possuem alta seletividade, o que indica seu potencial como candidatos a antivirais. No entanto, são necessários estudos adicionais para compreender a ação antiviral desses extratos e identificar quais compostos são responsáveis pela atividade.

A avaliação da atividade antifúngica foi realizada com alguns compostos isolados (**MQ03**, **MQ07**, **MQ13** e **TTP1**) das folhas de *M. quadrangulata* frente aos fungos *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea* e *Fusarium oxysporum*. Este foi o primeiro relato de atividade antifúngica para os compostos testados. No entanto, nenhum dos compostos testados apresentou inibição significativa contra os fungos.

O estudo da atividade antiproliferativa frente a linhagens de células cancerígenas visou a triagem dos compostos isolados (**MQ24**, **MQ26-MQ28**, **MQ30**, **MQ34** e **MQ37**) das raízes de *M. quadrangulata* a fim de identificar possíveis compostos com potencial anticancerígena. De maneira geral, os compostos testados apresentaram baixa atividade e inibição de maneira não específica frente as cinco linhagens testadas. No entanto, para os triterpenos **MQ26**, **MQ27** e **MQ30**, esse foi o primeiro relato de estudo de atividade citotóxica.

Por fim este trabalho representa uma contribuição significativa para quimiotaxonomia de espécies da família Celastraceae ao apresentar a diversidade estrutural de compostos presentes na espécie *Maytenus quadrangulata*, bem como seu potencial para a descoberta de metabólitos bioativos, especialmente como novos candidatos antivirais.

REFERÊNCIAS

- AGUILAR, M. G. DE et al. Friedelane Triterpenes with Cytotoxic Activity from the Leaves of *Maytenus quadrangulata* (Celastraceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 33, p. 1281, 2022.
- AGUILAR, M. G. **Estudo fitoquímico do extrato hexânico e avaliação da atividade biológica de extratos e constituintes das folhas de *Maytenus quadrangulata* (Celastraceae)**. Dissertação de mestrado - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG., 2019.
- AKAZAWA, H. et al. Anti-Inflammatory and Anti-Tumor-Promoting Effects of 5-Deprenyllupulonol C and Other Compounds from *Hop* (*Humulus lupulus* L.). **Chemistry & Biodiversity**, v. 9, n. 6, p. 1045, 2012.
- AMIRI, S. et al. Betulin and its derivatives as novel compounds with different pharmacological effects. **Biotechnology Advances**, v. 38, p. 107409, 2020.
- ANGERHOFER, C. K. et al. Antiplasmodial and Cytotoxic Activity of Natural Bisbenzylisoquinoline Alkaloids. **Journal of Natural Products**, v. 62, n. 1, p. 59, 1999.
- ANJANEYULU, A. S. R.; RAO, M. N. Characterization of the epimeric 3 α - and 3 β -friedelane-28- and 25-diols. **Current Science**, v. 49, n. 6, p. 226, 1980.
- ANTONISAMY, P.; DURAIPANDIYAN, V.; IGNACIMUTHU, S. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of friedelin isolated from *Azima tetracantha* Lam. in mouse and rat models. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 63, n. 8, p. 1070, 2011.
- ARDILES, A. E. et al. Studies of naturally occurring friedelane triterpenoids as insulin sensitizers in the treatment type 2 diabetes mellitus. **Phytochemistry**, v. 84, p. 116, 2012.
- ATANASOV, A. G. et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. **Biotechnology Advances**, v. 33, n. 8, p. 1582, 2015.
- ATANASOV, A. G. et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 3, p. 200, 2021.
- AWAD, A. B.; FINK, C. S. Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action. **The Journal of Nutrition**, v. 130, n. 9, p. 2127, 2000.
- AWAD, A. B.; WILLIAMS, H.; FINK, C. S. Phytosterols Reduce *In Vitro* Metastatic Ability of MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells. **Nutrition and Cancer**, v. 40, n. 2, p. 157, 2001.
- BABA, M. et al. Anti-HIV-1 Activity and Structure-Activity Relationship of Cepharanoline Derivatives in Chronically Infected Cells. **Antiviral Chemistry and Chemotherapy**, v. 12, n. 5, p. 307, 2001.
- BADAWI, M. M. et al. Macrocyclic spermidine and spermine alkaloids. **Pure and Applied Chemistry**, v. 33, n. 1, p. 81, 1973.
- BADSHAH, S. L. et al. Antiviral activities of flavonoids. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 140, p. 111596, 2021.

- BAILLY, C. Cepharanthine: An update of its mode of action, pharmacological properties and medical applications. **Phytomedicine**, v. 62, p. 152956, 2019.
- BAZZOCCHI, I. L.; NÚÑEZ, M. J.; REYES, C. P. Diels–Alder adducts from Celastraceae species. **Phytochemistry Reviews**, v. 17, p. 669, 2018.
- BORELLA, R. *et al.* Synthesis and Anticancer Activity of CDDO and CDDO-Me, Two Derivatives of Natural Triterpenoids. **Molecules**, v. 24, n. 22, 2019.
- BOUIC, P. J. *et al.* beta-Sitosterol and beta-sitosterol glucoside stimulate human peripheral blood lymphocyte proliferation: implications for their use as an immunomodulatory vitamin combination. **International Journal of Immunopharmacology**, v. 18, n. 12, p. 693, 1996.
- BUKHARI, S. N. A.; JANTAN, I.; SEYED, M. A. Effects of Plants and Isolates of Celastraceae Family on Cancer Pathways. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 6, p. 681, 2015.
- CAICEDO, E.-Y. *et al.* The epidemiology of *Mayaro* virus in the Americas: A systematic review and key parameter estimates for outbreak modelling. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 6, p. e0009418, 2021.
- CALLIES, O. *et al.* Distinct sesquiterpene pyridine alkaloids from in Salvadoran and Peruvian Celastraceae species. **Phytochemistry**, v. 142, p.21, 2017.
- CAMARGO, K. C. **FAMÍLIA CELASTRACEAE: Caracterização química de óleos essenciais de nove espécies, compilado dos triterpenos pentacíclicos com foco nos dados de RMN de ¹³C, estudo fitoquímico das folhas de *Pristimera celastroides* e das folhas e raízes de *Fraunhofer multiflora*.** Tese de Doutorado- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG., 2022.
- CAMARGO, K. C. *et al.* Pentacyclic Triterpenoids Isolated from Celastraceae: A Focus in the ¹³C-NMR Data. **Molecules**, v. 27, n. 3, p. 959, 2022.
- CANNELL, R. J. P. Natural Products Isolation. Springer Science & Business Media, 1998.
- CAVALCANTE, B. R. R. *et al.* Betulinic Acid Exerts Cytoprotective Activity on *Zika* Virus-Infected Neural Progenitor Cells. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 2020.
- CHANG, H. W. *et al.* Monoglycerides from the brown alga *Sargassum sagamianum*: Isolation, synthesis, and biological activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 12, p. 3589, 2008.
- CHANG, W.; WANG, J.; XIAO, Y. Friedelin inhibits the growth and metastasis of human leukemia cells via modulation of MEK/ERK and PI3K/AKT signalling pathways. **Journal of Buon**, v. 25, n. 3, p. 1594, 2020.
- CHÁVEZ, H. *et al.* Friedelane Triterpenoids from *Maytenus macrocarpa*. **Journal of Natural Products**, v. 61, n. 1, p. 82, 1998.
- CHEN, D. *et al.* A New Friedelane Triterpenoid Possessing Cytotoxicity from the Leaves and Stems OF *Drypetes hainanensis*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 50, n. 1, p. 93, 2014.

- CHEN, H. et al. Glochidiol, a natural triterpenoid, exerts its anti-cancer effects by targeting the colchicine binding site of tubulin. **Investigational New Drugs**, v. 39, n. 2, p. 578, 2021.
- CHEN, M.-X. et al. Chemical constituents from lipophilic parts of stems of *Celastrus monospermus*. **China Journal of Chinese Materia Medica**, v. 43, n. 2, p. 336, 2018.
- CHEN, W.-H. et al. Terpenoids from the Stems of *Drypetes congestiflora*. **Helvetica Chimica Acta**, v. 98, n. 5, p. 724, 2015.
- COELHO, S. V. A. et al. Development of standard methods for Zika virus propagation, titration, and purification. **Journal of Virological Methods**, v. 246, p. 65, 2017.
- CORSINO, J. et al. Biosynthesis of friedelane and quinonemethide triterpenoids is compartmentalized in *Maytenus aquifolium* and *Salacia campestris*. **Phytochemistry**, v. 55, n. 7, p. 741, 2000.
- COSTA, P. M. DA; CARVALHO, M. G. DE. New triterpene isolated from *Eschweilera longipes* (Lecythidaceae). **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 75, p. 21, 2003.
- DA SILVA, G. et al. A new spermidine macrocyclic alkaloid isolated from *Gymnosporia arenicola* leaf. **Fitoterapia**, v. 106, p. 7, 2015.
- DA SILVA, G.; SOENGAS, R. Natural Occurrence, Synthesis and Biological Applications of Spermidine Alkaloids. **Current Organic Chemistry**, v. 21, n. 6, p. 546, 2017.
- DARSHANI, P. et al. Anti-viral triterpenes: a review. **Phytochemistry Reviews**, v. 21, n. 6, p. 1761, 2022.
- DAVISON, E. K.; BRIMBLE, M. A. Natural product derived privileged scaffolds in drug discovery. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 52, p. 1, 2019.
- DAWSON, B. A. et al. ¹³C NMR of lapachol and some related naphthoquinones. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 27, n. 12, p. 1176, 1989.
- DELVECCHIO, R. et al. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. **Viruses**, v. 8, n.12, p. 322, 2016.
- DE OLIVEIRA, D. M. et al. Chemical constituents isolated from roots of *Maytenus acanthophylla* Reissek (Celastraceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 34, n. 8, p. 661, 2006.
- DE SOUSA, J. R. et al. Constituents of the root wood of *Austroplenckia populnea* var. ovata. **Journal of Natural Products**, v. 69, n. 8, p. 1225, 2006.
- DESHPANDE, P.; GOGIA, N.; SINGH, A. Exploring the efficacy of natural products in alleviating Alzheimer's disease. **Neural Regeneration Research**, v. 14, n. 8, p. 1321, 2019.
- DONALD, C. L. et al. Full Genome Sequence and sRNA Interferon Antagonist Activity of Zika Virus from Recife, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 10, p. e0005048, 2016.
- DUARTE, L. P. **Estudo Químico, Estrutural e da Atividade Antibacteriana de Triterpenos Pentacíclicos Isolados dos Galhos e Raízes de *Austroplenckia populnea***. Tese de Doutorado- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG., 2000.

DULBECCO, R. Production of Plaques in Monolayer Tissue Cultures by Single Particles of an Animal Virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 38, n. 8, p. 747, 1952.

EKUADZI, E. et al. Flavonoid glycosides from the stem bark of *Margaritaria discoidea* demonstrate antibacterial and free radical scavenging activities. **Phytotherapy Research**, v. 28, n. 5, p. 784, 2014.

EL OMARI, N. et al. Natural Sources, Pharmacological Properties, and Health Benefits of Daucosterol: Versatility of Actions. **Applied Sciences**, v. 12, n. 12, p. 5779, 2022.

FERLAY, J. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. **International Journal of Cancer**, v. 149, n. 4, p. 778, 2021.

FERNÁNDEZ-TEJADA, A. Design, synthesis and evaluation of optimized saponin variants derived from the vaccine adjuvant QS-21. **Pure and Applied Chemistry**, v. 89, n. 9, p. 1359, 2017.

FERRAZ, A. C. et al. Virucidal activity of proanthocyanidin against *Mayaro* virus. **Antiviral Research**, v. 168, p. 76, 2019.

FERREIRA, F. L. et al. *Maytenus distichophylla* and *Salacia crassifolia*: source of products with potential acetylcholinesterase inhibition. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, n. 4, p. 471, 2017.

FERREIRA, F. L. **Estudo Fitoquímico e Avaliação da Atividade Biológica De *Tontelea micrantha* Mart. ex Schult.(CELASTRACEAE)**. Tese de Doutorado- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG., 2019.

FERREIRA, F. L. et al. Zika Virus Activity of the Leaf and Branch Extracts of *Tontelea micrantha* and Its Hexane Extracts Phytochemical Study. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 4, p. 793, 2019.

FERREIRA, P. G. et al. Detection of the antiviral activity of epicatechin isolated from *Salacia crassifolia* (Celastraceae) against Mayaro virus based on protein C homology modelling and virtual screening. **Archives of Virology**, v. 163, n. 6, p. 1567, 2018.

Flora do Brasil - *Monteverdia quadrangulata* (Schrud.) Biral. Disponível em: <<http://reflora.jbrj.gov.br/reflora/listaBrasil/FichaPublicaTaxonUC/FichaPublicaTaxonUC.do?id=FB605086>>. Acesso em: 16 jun. 2023.

FONSECA, A. P. N. DE D. et al. Estudo fitoquímico do decocto das folhas de *Maytenus truncata* Reissek e avaliação das atividades antinociceptiva, antiedematogênica e antiulcerogênica de extratos do decocto. **Química Nova**, v. 30, n. 4, p. 842, 2007.

FRAGA, B. M. et al. Rhoiptelenol and Rhoiptelenone, Two Pentacyclic Triterpenes from *Sideritis macrostachya*. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 58, n. 9, p. 621, 2003.

FREW, Q. et al. Betulin wound gel accelerated healing of superficial partial thickness burns: Results of a randomized, intra-individually controlled, phase III trial with 12-months follow-up. **Burns**, v. 45, n. 4, p. 876, 2019.

GACHET, M. S. et al. Antiparasitic Compounds from *Cupania cinerea* with Activities against *Plasmodium falciparum* and *Trypanosoma brucei rhodesiense*. **Journal of Natural Products**, v. 74, n. 4, p. 559, 2011.

- GHOSH, S. et al. Bioactivity guided isolation of antiinflammatory, analgesic, and antipyretic constituents from the leaves of *Pedilanthus tithymaloides* (L.). **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 9, p. 4347, 2013.
- GIRALDO, M. I.; GONZALEZ-OROZCO, M.; RAJSBAUM, R. Pathogenesis of Zika Virus Infection. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 18, n. 1, p. 181, 2023.
- GONZÁLEZ, A. G. et al. Structure and absolute configuration of triterpene dimers from *Maytenus scutioides*. **Tetrahedron**, v. 52, n. 28, p. 9597, 1996.
- GUIMARÃES, L. D. et al. A chemophenetic study of the genus *Maytenus* s.l. (Celastraceae): contribution to the rational search of its bioactive metabolites. **Rodriguésia**, v. 71, p. e01142019, 2020.
- GUNATILAKA, A. A. L. et al. ¹H and ¹³C NMR analysis of three quinone-methide triterpenoids. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 27, n. 8, p. 803, 1989.
- GUNATILAKA, A. A. L.; NANAYAKKARA, N. P. D.; SULTANBAWA, M. U. S. Irradiation of friedelan-21-ones: structure determination of novel friedelane triterpenes from *Kokoona zeylanica*. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 10, p. 434, 1979.
- GUO, H.; ROMAN, D.; BEEMELMANNS, C. Tropolone natural products. **Natural Product Reports**, v. 36, n. 8, p. 1137, 2019.
- HAMBURGER, M. O.; CORDELL, G. A.; RUANGRUNGSI, N. Traditional medicinal plants of Thailand XVII Biologically active constituents of *Plumeria rubra*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 33, n. 3, p. 289, 1991.
- HAMID, A. A. et al. Triterpenoids from the Aerial Parts of *Smilax kraussiana* as Antitumor Agents. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 53, n. 6, p. 1192, 2017.
- HAROLDO JELLER, A. et al. Antioxidant phenolic and quinonemethide triterpenes from *Cheiloclinium cognatum*. **Phytochemistry**, v. 65, n. 13, p. 1977, 2004.
- HATTORI, H. et al. Isolation, identification, and biological evaluation of HIF-1-modulating compounds from Brazilian green propolis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 18, p. 5392, 2011.
- HERNANDES, C.; PEREIRA, A. M. S.; SEVERINO, P. Compounds From Celastraceae Targeting Cancer Pathways and Their Potential Application in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Review. **Current Genomics**, v. 18, n. 1, p. 60, 2017.
- HORDYJEWSKA, A. et al. Betulin and betulinic acid: triterpenoids derivatives with a powerful biological potential. **Phytochemistry Reviews**, v. 18, n. 3, p. 929, 2019.
- HUANG, Y. et al. Two new triterpenes isolated from *Maytenus guangxiensis* C. Y. Cheng et W. L. Sha and their antiproliferative activities. **Natural Product Research**, v. 37, n. 9, p. 1498, 2023.
- HUSSEIN, G. et al. Phenolics from *Maytenus senegalensis*. **Phytochemistry**, v. 50, n. 4, p. 689, 1999.

- IBRAHIM, M. et al. A concise review of the natural existence, synthesis, properties, and applications of syringaldehyde. **BioResources**, v. 7, n. 3, p. 4377, 2012.
- IIDA, N. et al. A New Flavone Xyloside and Two New Flavan-3-ol Glucosides from *Juniperus communis* var. *depressa*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 4, n. 1, p. 32, 2007.
- INAGAKI, R. et al. Synthesis, Characterization, and Antileukemic Properties of Naphthoquinone Derivatives of Lawsone. **ChemMedChem**, v. 10, n. 8, p. 1413, 2015.
- FURTADO, N. A. J. C. et al. Pentacyclic Triterpene Bioavailability: An Overview of *In Vitro* and *In Vivo* Studies. **Molecules**, v. 22, n. 3, p. 400, 2017.
- Jackman, L. M.; Trewella, J. C; Haddon, R. C.; Studies in nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n.8, p. 2519, 1980.
- JAIN, S. C.; SINGH, B.; JAIN, R. Antimicrobial activity of triterpenoids from *Heliotropium ellipticum*. **Fitoterapia**, v. 72, n. 6, p. 666, 2001.
- JANEESH, P. A.; ABRAHAM, A. Robinin modulates doxorubicin-induced cardiac apoptosis by TGF- β 1 signaling pathway in Sprague Dawley rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 68, n. 8, p. 989, 2014.
- JIANG, J.-A. et al. Efficient Co(OAc)₂-catalyzed aerobic oxidation of EWG-substituted 4-cresols to access 4-hydroxybenzaldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 8, p. 1406, 2014.
- KANG, W.-Y.; LI, C.-F.; LIU, Y.-X. Antioxidant phenolic compounds and flavonoids of *Mitragyna rotundifolia* (Roxb.) Kuntze *in vitro*. **Medicinal Chemistry Research**, v. 19, n. 9, p. 1222, 2010.
- KASHIWADA, Y. et al. Antitumor Agents, 129. Tannins and Related Compounds as Selective Cytotoxic Agents. **Journal of Natural Products**, v. 55, n. 8, p. 1033, 1992.
- KASHYAP, D. et al. Natural product-based nanoformulations for cancer therapy: Opportunities and challenges. **Seminars in Cancer Biology**, Cancer Nanotherapeutics: Targeted medicine, therapeutic vaccination and Challenges with cancer nanomedicines. v. 69, p. 5, 2021.
- KEMERTELIDZE, E. P. et al. Structure-function analysis of the radioprotective and antioxidant activity of flavonoids. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 36, n. 1, p. 54, 2000.
- KIEM, P. V. et al. Antioxidant activity of a new C-glycosylflavone from the leaves of *Ficus microcarpa*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 2, p. 633, 2011.
- KIM, B. et al. Identification of novel compounds, oleanane- and ursane-type triterpene glycosides, from *Trevesia palmata*: their biocontrol activity against phytopathogenic fungi. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 14522, 2018.
- KIM, D. Y.; CHOI, B. Y. Costunolide—A Bioactive Sesquiterpene Lactone with Diverse Therapeutic Potential. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 12, p. 2926, 2019.
- KIM, S. J. et al. Effect of glutathione, catechin, and epicatechin on the survival of *Drosophila melanogaster* under paraquat treatment. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 61, n. 2, p. 225, 1997.

- KITAGAWA, I. et al. Dehatrine, an Antimalarial Bisbenzylisoquinoline Alkaloid from the Indonesian Medicinal Plant *Beilschmiedia Madang*, Isolated as a Mixture of Two Rotational Isomers. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 41, n. 5, p. 997, 1993.
- KITAGAWA, I. Licorice root. A natural sweetener and an important ingredient in Chinese medicine. **Pure and Applied Chemistry**, v. 74, n. 7, p. 1189, 2002.
- KUEHNE, P.; LINDEN, A.; HESSE, M. Asymmetric Synthesis of the Alkaloids mayfoline and N(1)-acetyl-N(1)-deoxymayfoline. **Helvetica Chimica Acta**, v. 79, n. 4, p. 1085, 1996.
- KUETE, V. et al. In vitro cytotoxicity of compounds isolated from *Desbordesia glaucescens* against human carcinoma cell lines. **South African Journal of Botany**, v. 111, p. 37, 2017.
- KYOWA KIRIN CO., LTD. **RTA 402 Phase 3 Clinical Trial (A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial in Patients With Diabetic Kidney Disease)**. clinicaltrials.gov, 26 jun. 2022. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03550443>>. Acesso em: 14 jun. 2023.
- LAW, M. Plant sterol and stanol margarines and health. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 320, n. 7238, p. 861, 2000.
- LEE, S. J. et al. Antiinflammatory activity of naturally occurring flavone and flavonol glycosides. **Archives of Pharmacal Research**, v. 16, n. 1, p. 25, 1993.
- LEE, Y. H. Role of linoleic acid in autoimmune disorders: a Mendelian randomisation study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 79, n. 3, p. 28, 2020.
- LEITE, J. P. V. et al. Isolation and HPLC Quantitative Analysis of Flavonoid Glycosides from Brazilian Beverages (*Maytenus ilicifolia* and *M. aquifolium*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 8, p. 3796, 2001.
- LEITE, J. P. V. et al. Constituents from *Maytenus ilicifolia* leaves and bioguided fractionation for gastroprotective activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 2, p. 248, 2010.
- LENDL, A. et al. Phenolic and terpenoid compounds from *Chione venosa* (sw.) urban var. *venosa* (Bois Bandé). **Phytochemistry**, Reports on Structure Elucidation. v. 66, n. 19, p. 2381, 2005.
- LI, J. et al. Anti-Cancer Effects of Pristimerin and the Mechanisms: A Critical Review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, 2019.
- LI, Z. et al. Design, synthesis and biological evaluation of seco-A-pentacyclic triterpenoids-3,4-lactone as potent non-nucleoside HBV inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 9, p. 1501, 2018.
- LIM, D. G. et al. Effect of the glyceryl monooleate-based lyotropic phases on skin permeation using in vitro diffusion and skin imaging. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 6, p. 324, 2014.
- LIMA, A. P. et al. Avaliação da atividade cicatrizante do extrato etanólico da casca da *Maytenus rigida* Mart.(Celastraceae). **Scientia Plena**, v. 6, n. 3, 2010.

- LIMA, W. G. et al. Rate of exposure to Mayaro virus (MAYV) in Brazil between 1955 and 2018: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Virology**, v. 166, n. 2, p. 347, 2021.
- LIN, L.-T.; HSU, W.-C.; LIN, C.-C. Antiviral Natural Products and Herbal Medicines. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 4, n. 1, p. 24, 2014.
- LIRA, L. et al. Avaliação Da Atividade Biológica Do Lapachol Extraído Da *Tabebuia Avellanedae*: Uma Revisão. **Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - SERGIPE**, v. 7, n. 2, p. 83, 2022.
- LIU, N. et al. Synthesis of Naturally Occurring Tropones and Tropolones. **Tetrahedron**, v. 70, n. 49, p. 9281, 2014.
- LV, J.-J. et al. Cytotoxic Bisbenzylisoquinoline Alkaloids from *Stephania epigaea*. **Journal of Natural Products**, v. 76, n. 5, p. 926, 2013.
- MA, L.; YAO, L. Antiviral Effects of Plant-Derived Essential Oils and Their Components: An Updated Review. **Molecules**, v. 25, n. 11, p. 2627, 2020.
- MA, X.-M.; DI, D.-L.; SHI, Y.-P. Triterpenoids and steroids from *Ixeridium gracile*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 44, n. 3, p. 399, 2008.
- MAGALHÃES, C. G. **Estudo fitoquímico do tronco e raiz de *Maytenus salicifolia* Reissek (Celastraceae) e avaliação da atividade biológica de seus constituintes e de ésteres derivados do lupeol**. Tese de Doutorado- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG., 2012.
- MAGALHÃES, C. G. et al. Salicassin, an Unprecedented Chalcone Diterpene Adduct and a Quinone Methide Triterpenoid from *Maytenus salicifolia*. **Helvetica Chimica Acta**, v. 96, n. 6, p. 1046, 2013.
- MAHATO, S. B.; KUNDU, A. P. ¹³C NMR Spectra of pentacyclic triterpenoids—a compilation and some salient features. **Phytochemistry**, v. 37, n. 6, p. 1517, 1994.
- MAIA, R. M. et al. Triterpenes from the resin of *Protium heptaphyllum* March (Burseraceae): characterization in binary mixtures. **Química Nova**, v. 23, p. 623, 2000.
- MALDONI, B. Alkaloids: Isolation and purification. **Journal of chemical education**, v. 68, n. 8, p. 700, 1991.
- MALEBO, H. M. et al. In vivo antiplasmodial and toxicological effect of *Maytenus senegalensis* traditionally used in the treatment of malaria in Tanzania. **Malaria Journal**, v. 14, n. 1, p. 79, 2015.
- MARSHALL, S. J. et al. *In vitro* antiplasmodial, antiamebic, and cytotoxic activities of a series of bisbenzylisoquinoline alkaloids. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, n. 1, p. 96, 1994.
- MASMEJAN, S. et al. Zika Virus. **Pathogens**, v. 9, n. 11, p. 898, 2020.
- MBA'NING, B. et al. Chemical constituents from the leaves and liana of *Salacia nitida* (Benth.) N.E.Br. (Celastraceae) and their antimicrobial activities. **Trends in Phytochemical Research**, v. 3, n. 2, p. 83, 2019.

- MENINO, G. C. DE O. et al. Florística e Estrutura De Florestas Tropicais Sazonalmente Secas. **Cerne**, v. 21, n. 2, p. 277, 2015.
- MIETTINEN, K. et al. The TriForC database: a comprehensive up-to-date resource of plant triterpene biosynthesis. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. 1, p. 586, 2018.
- MISHRA, J. N.; VERMA, N. K. A brief study on *Catharanthus roseus*: a review. **Intern J Res Pharmacy Pharmaceut Sci**, v. 2, n. 2, p. 20, 2017.
- MONKS, A. et al. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 83, n. 11, p. 757, 1991.
- MORAES, A. R. A. et al. Evaluation of *Magonia pubescens* Extract against Phytopathogens: Searching for Eco-Friendly Crop Protection Products. **Applied Sciences**, v. 13, p. 6736, 2023.
- MORALES, S. A. T. **Maytenus distichophylla: Fitoquímica dos extratos hexânico e clorofórmico das raízes, atividade biológica e cálculos in silico**. Tese de Doutorado-Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG., 2017.
- MORALES, S. A. T. et al. CONSTITUENTS FROM ROOTS OF *Maytenus distichophylla*, ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND TOXICITY FOR CELLS AND *Caenorhabditis elegans*. **Química Nova**, v. 43, p. 1066, 2020.
- NAWAWI, A. et al. Anti-Herpes Simplex Virus Activity of Alkaloids Isolated from *Stephania cepharantha*. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 22, n. 3, p. 268, 1999.
- 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, 2020.
- NGO, L. T.; OKOGUN, J. I.; FOLK, W. R. 21st Century Natural Product Research and Drug Development and Traditional Medicines. **Natural product reports**, v. 30, n. 4, p. 584, 2013.
- NIERO, R.; DE ANDRADE, S. F.; CECHINEL FILHO, V. A review of the ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of plants of the *Maytenus* genus. **Current Pharmaceutical Design**, v. 17, n. 18, p. 1851, 2011.
- NOUNDOU, X. S. et al. Antibacterial effects of *Alchornea cordifolia* (Schumach. and Thonn.) Müll. Arg extracts and compounds on gastrointestinal, skin, respiratory and urinary tract pathogens. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 179, p. 76, 2016.
- NOZAKI, H. et al. Antitumor agents, 116. Cytotoxic triterpenes from *Maytenus diversifolia*. **Journal of natural products**, v. 53, n. 4, p. 1039, 1990.
- NUNES, D. A. DE F. et al. Virucidal antiviral activity of *Maytenus quadrangulata* extract against Mayaro virus: Evidence for the presence of catechins. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 311, p. 116436, 2023.
- NÚÑEZ, M. J. et al. Lupane Triterpenoids from *Maytenus* Species. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 7, p. 1018, 2005.
- OLIVEIRA, D. M. **Estudo químico, farmacológico e aplicação de métodos computacionais na elucidação estrutural de constituintes químicos de folhas de**

***Maytenus acanthophylla* REISSEK (CELASTRACEAE)**. Tese de Doutorado- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG., 2012.

ORAMAS-ROYO, S. M. et al. Cytotoxic Triterpenoids from *Maytenus retusa*. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 12, p. 2029, 2010.

ORELLANA, E. A.; KASINSKI, A. L. Sulforhodamine B (SRB) Assay in Cell Culture to Investigate Cell Proliferation. **Bio-protocol**, v. 6, n. 21, p. 1984, 2016.

QUESLATI, M. H. et al. Phytochemical Constituents from *Salsola tetrandra*. **Journal of Natural Products**, v. 69, n. 9, p. 1366, 2006.

PASCHOALINO, M. et al. An update on the development of antiviral against Mayaro virus: from molecules to potential viral targets. **Archives of Microbiology**, v. 205, n. 4, p. 106, 2023.

PATRA, A. et al. Triterpene Constituents and Antibacterial Activity of the Stems of *Reissantia grahamii*. **ChemInform**, v. 44, n. 12, p. 6, 2013.

PATRA, A.; CHAUDHURI, S. K. Assignment of carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra of some friedelanes. **Magnetic resonance in chemistry**, v. 25, n. 2, p. 95, 1987.

PAVIA, D. L. et al. **Introduction to Spectroscopy**. Cengage Learning, 2008.

PENG, X.-R. et al. Hepatoprotective Effects of Triterpenoids from *Ganoderma cochlear*. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 4, p. 737, 2014.

PENG, Y. et al. Gut microbiota modulation and anti-inflammatory properties of anthocyanins from the fruits of *Lycium ruthenicum* Murray in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 136, p. 96, 2019.

PEREIRA, R. C. G. et al. Triterpenes from leaves of *Cheiloclinium cognatum* and their in vivo antiangiogenic activity. **Magnetic resonance in chemistry**, v. 56, n. 5, p. 360, 2018.

PEREIRA, R. S. **Atividade de Espécies Vegetais Ricas em Triterpenos e Polifenóis Sobre o Zika Virus e Investigação Fitoquímica De *Terminalia glabrescens* e *Maytenus ilicifolia***. Tese de Doutorado- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG., 2022.

PESSUTO, M. B. et al. Atividade antioxidante de extratos e taninos condensados das folhas de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. **Química Nova**, v. 32, n. 2, p. 412, 2009.

PETROVSKA, B. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy Reviews**, v. 6, n. 11, p. 1, 2012.

RATES, S. M. K. Plants as source of drugs. **Toxicon**, v. 39, n. 5, p. 603, 2001.

REATA PHARMACEUTICALS, INC. **An Extended Access Program to Assess Long-term Safety of Bardoxolone Methyl in Patients With Pulmonary Hypertension**. clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068130>>. Acesso em: 14 jun. 2023.

REYES, C. P. et al. Activity of lupane triterpenoids from *Maytenus* species as inhibitors of nitric oxide and prostaglandin E2. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 5, p. 1573, 2006.

REYES, C. P. et al. Antifungal Potential of Canarian Plant Extracts against High-Risk Phytopathogens. **Plants**, v. 11, n. 21, p. 2988, 2022.

- REYES, C. P.; JIMÉNEZ, I. A.; BAZZOCCHI, I. L. Pentacyclic Triterpenoids from *Maytenus cuzcoina*. **Natural Product Communications**, v. 12, n. 5, p. 675, 2017.
- RIBEIRO, S. S. S. et al. Lupane Pentacyclic Triterpenes Isolated from Stems and Branches of *Maytenus imbricata* (Celastraceae). **Helvetica Chimica Acta**, v. 88, n. 5, p. 1102, 2005.
- RODRIGUES, A. C. B. DA C. et al. Tingenone and 22-hydroxytingenone target oxidative stress through downregulation of thioredoxin, leading to DNA double-strand break and JNK/p38-mediated apoptosis in acute myeloid leukemia HL-60 cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 142, p. 112034, 2021.
- RODRIGUES, T. et al. Counting on natural products for drug design. **Nature Chemistry**, v. 8, n. 6, p. 531, 2016.
- RODRIGUES, V. G. **Estudo fitoquímico e atividade biológica de raízes de *Maytenus imbricata* Mart. ex. Reissek**. Dissertação de mestrado- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG., 2011.
- RODRIGUES, V. G. et al. Evaluation of antimicrobial activity and toxic potential of extracts and triterpenes isolated from *Maytenus imbricata*. **Química Nova**, v. 35, p. 1375, 2012.
- RODRIGUES, V. G. et al. Pentacyclic triterpenes from *Maytenus* genus as acetylcholinesterase inhibitors. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p. 918, 2014.
- SADAMSON, C. et al. Antiviral drug discovery: preparing for the next pandemic. **Chemical Society Reviews**, v. 50, n. 6, p. 3647, 2021.
- SALAZAR, G. C. M. et al. Two epimeric friedelane triterpenes isolated from *Maytenus truncata* Reiss: ¹H and ¹³C chemical shift assignments. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 38, n. 11, p. 977, 2000.
- SALEEM, M. Lupeol, A Novel Anti-inflammatory and Anti-cancer Dietary Triterpene. **Cancer letters**, v. 285, n. 2, p. 109, 2009.
- SANDHU, S. S. et al. Ursolic acid: a pentacyclic triterpenoid that exhibits anticancer therapeutic potential by modulating multiple oncogenic targets. **Biotechnology and Genetic Engineering Reviews**, v. 0, n. 0, p. 1, 2023.
- SANNOMIYA, M. et al. A Flavonoid glycoside from *Maytenus aquifolium*. **Phytochemistry**, v. 49, n. 1, p. 237, 1998.
- SCHMIDT, C. A. et al. Catechin Derivatives from *Parapiptadenia rigida* with *in Vitro* Wound-Healing Properties. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 12, p. 2035, 2010.
- SHAN, W.-G. et al. Natural Friedelanes. **Chemistry & Biodiversity**, v. 10, n. 8, p. 1392, 2013.
- SHENG, H.; SUN, H. Synthesis, biology and clinical significance of pentacyclic triterpenes: a multi-target approach to prevention and treatment of metabolic and vascular diseases. **Natural Product Reports**, v. 28, n. 3, p. 543, 2011.
- SHIROTA, O. et al. New Geometric and Stereoisomeric Triterpene Dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 46, n. 1, p. 102, 1998.

- SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Artmed Editora, 2016.
- SINGH, D. et al. Antifungal Activity of Plumericin and Isoplumericin: **Natural Product Communications**, v. 6, n.11, p. 1567, 2011.
- SOMWONG, P.; SUTTISRI, R.; BUAKEAW, A. A new 1,3-diketofriedelane triterpene from *Salacia verrucosa*. **Fitoterapia**, v. 82, n. 7, p. 1047, 2011.
- SOUSA, G. et al. New Triterpenes from *Maytenus robusta*: Structural Elucidation Based on NMR Experimental Data and Theoretical Calculations. **Molecules**, v. 17, n. 11, p. 13439, 2012.
- SOUSA, G. F. et al. **Uso de Extrato Hexânico ou de Triterpenos Friedelânicos Obtidos a Partir de Folhas De *Maytenus quadrangulata* e Processo De Obtenção**. Depositante: Universidade Federal de Minas Gerais. BR n. 1020200260197. Depósito: 18 dez. 2020.
- SPIVEY, A. C.; WESTON, M.; WOODHEAD, S. Celastraceae sesquiterpenoids: biological activity and synthesis. **Chemical Society Reviews**, v. 31, n. 1, p. 43, 2002.
- SULLIVAN, D. J. Cinchona Alkaloids: Quinine and Quinidine. Em: STAINES, H. M.; KRISHNA, S. **Treatment and Prevention of Malaria: Antimalarial Drug Chemistry, Action and Use**. Milestones in Drug Therapy. Basel: Springer, p. 45, 2012.
- TANAKA, R. et al. Potential Anti-Tumor-Promoting Activity of 3 α -Hydroxy-D:A-friedooleanan-2-one from the Stem Bark of *Mallotus philippensis*. **Planta Medica**, v. 74, n. 4, p. 413, 2008.
- TANG, J. et al. Isolation, antioxidant property and protective effect on PC12 cell of the main anthocyanin in fruit of *Lycium ruthenicum* Murray. **Journal of Functional Foods**, v. 30, p. 97, 2017.
- TEWARI, N. C.; AYENGAR, K. N.; RANGASWAMI, S. Triterpenes of the root-bark of *Salacia prenoides* DC. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 146, 1974.
- THAO, N. P. et al. Chemical constituents of *Milusa balansae* leaves and inhibition of nitric oxide production in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 18, p. 3859, 2015.
- VEERESHAM, C. Natural products derived from plants as a source of drugs. **Journal of advanced pharmaceutical technology & research**, v. 3, n. 4, p. 200, 2012.
- VELOSO, C. C. et al. Pharmacological potential of *Maytenus* species and isolated constituents, especially tingenone, for treatment of painful inflammatory diseases. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, n. 4, p. 540, 2017.
- VELURI, R. et al. Phytotoxic and Antimicrobial Activities of Catechin Derivatives. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 25, p. 7746, 2004.
- VILEGAS, W. et al. Isolation and Structure Elucidation of Two New Flavonoid Glycosides from the Infusion of *Maytenus aquifolium* Leaves. Evaluation of the Antiulcer Activity of the Infusion. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 47, n. 2, p. 403, 1999.
- WANG, H.; WANG, K.-W. Lupene-Type Triterpenoids from *Celastrus oblaneifolius*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 52, n. 4, p. 764, 2016.

- WANG, J.-Z.; CHEN, Q.-H.; WANG, F.-P. Cytotoxic Bisbenzylisoquinoline Alkaloids from the Roots of *Cyclea racemosa*. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 7, p. 1288, 2010.
- WANG, S.; DONG, G.; SHENG, C. Structural Simplification of Natural Products. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 6, p. 4180, 2019.
- WANI, M. C.; HORWITZ, S. B. Nature as a Remarkable Chemist: A Personal Story of the Discovery and Development of Taxol®. **Anti-cancer drugs**, v. 25, n. 5, p. 482, 2014.
- WHIGHAM, I. D.; COOK, M. E; ATKINSON, R. L. Conjugated linoleic acid: implications for human health. **Pharmacological Research**. v. 24, n. 6, p. 503, 2000.
- WITTAYALAI, S. et al. Terpenoids from the roots of *Drypetes hoensis* and their cytotoxic activities. **Phytochemistry**, v. 99, p. 121, 2014.
- WU, T.-S. et al. Cytotoxic and Antiplatelet Aggregation Principles of *Ruta graveolens*. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 50, n. 1, p. 171, 2003.
- XIAO SULONG et al. Recent progress in the antiviral activity and mechanism study of pentacyclic triterpenoids and their derivatives. **Medicinal Research Reviews**, v. 38, n. 3, p. 951, 2018.
- YANG KUO, L.-M. et al. Antioxidant Lignans and Chromone Glycosides from *Eurya japonica*. **Journal of Natural Products**, v. 76, n. 4, p. 580, 2013.
- YEASMIN, M. et al. Safety and immunogenicity of Zika virus vaccine: A systematic review of clinical trials. **Reviews in Medical Virology**, v. 33, n. 1, p. 2385, 2023.
- YUAN, H. et al. The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products. **Molecules**, v. 21, n. 5, p. 559, 2016.
- YUAN, T. et al. Phenolic Glycosides from Sugar Maple (*Acer saccharum*) Bark. **Journal of Natural Products**, v. 74, n. 11, p. 2472, 2011.
- ZHANG, B. et al. Study on the absorption of corosolic acid in the gastrointestinal tract and its metabolites in rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 378, p. 114600, 2019.
- ZHANG, L. et al. Phytochemicals and biological activities of species from the genus *Maytenus*. **Medicinal Chemistry Research**, v. 29, n. 4, p. 575, 2020

APÊNDICE A – TABELAS, ESPECTROS DE RMN E CROMATOGRAMAS

Tabela A1: Dados de RMN de ^{13}C para **MQ01**, **MQ02** e **MQ03** (100 MHz) e comparação com dados da literatura

Átomo	Tipo	δ_{C} MQ01	δ_{C} (MAHATO; KUNDU, 1994)*	δ_{C} MQ02	δ_{C} (SALAZAR et al., 2000)**	δ_{C} MQ03	δ_{C} (SALAZAR et al., 2000)**
1	CH ₂	22,3	22,3	16,3	16,16	19,2	19,76
2	CH ₂	41,6	41,5	36,3	36,14	37,0	37,0
3	CH ou C	213,2	213,2	71,6	71,59	71,8	71,11
4	CH	58,3	58,2	49,8	49,62	53,3	53,41
5	C	42,2	42,1	38,2	38,09	38,1	38,12
6	CH ₂	41,3	41,3	42,1	41,99	41,4	41,53
7	CH ₂	18,3	18,2	17,8	17,69	17,9	17,92
8	CH	53,1	53,1	53,4	53,27	53,0	53,0
9	C	37,5	37,4	37,3	37,18	36,8	37,05
10	CH	59,5	59,4	61,8	61,65	60,1	60,25
11	CH ₂	35,7	35,6	35,8	35,66	35,5	35,57
12	CH ₂	30,5	30,5	30,8	30,69	30,6	30,64
13	C	39,7	39,7	38,5	38,38	38,3	38,31
14	C	38,3	38,3	39,8	39,69	39,7	39,7
15	CH ₂	32,5	32,4	32,5	32,34	32,4	32,38
16	CH ₂	36,1	36,0	36,1	35,90	36,1	36,12
17	C	30,0	30,0	30,1	30,02	30,0	30,01
18	CH	42,8	42,8	43,0	42,88	42,8	42,88
19	CH ₂	35,4	35,3	35,5	35,36	35,5	35,36
20	C	28,2	28,1	28,3	28,17	28,2	28,16
21	CH ₂	32,8	32,7	33,0	32,88	32,8	32,88
22	CH ₂	39,3	39,2	39,4	39,28	39,3	39,27
23	CH ₃	6,8	6,8	12,2	12,09	10,0	10,22
24	CH ₃	14,7	14,6	16,7	16,58	14,6	14,63
25	CH ₃	18,0	17,9	18,5	18,35	18,1	18,17
26	CH ₃	20,3	20,2	20,3	20,13	20,2	20,18
27	CH ₃	18,7	18,6	18,8	18,69	18,6	18,68
28	CH ₃	32,1	32,1	32,2	32,07	32,1	32,13
29	CH ₃	35,0	35,0	35,1	35,02	35,0	35,02
30	CH ₃	31,8	31,8	32,0	31,78	31,8	31,86

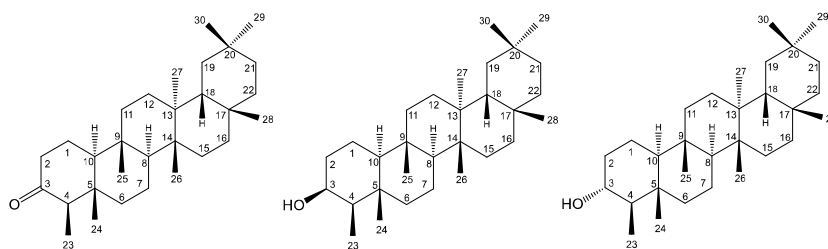
*CDCl₃ **CDCl₃ + PyD₅

Tabela A2: Dados de RMN de ^{13}C para **MQ04** e **MQ05** (100 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para friedelano-3,7-diona e 11 β -hidroxifriedelan-3-ona

Átomo	Tipo	δ_{C} MQ04	δ_{C} (PATRA; CHAUDHURI, 1987)*	Tipo	δ_{C} MQ05	δ_{C} (CHEN; WANG; GUO, 2010)*
1	CH_2	21,8	21,6	CH_2	25,1	25,0
2	CH_2	41,0	40,8	CH_2	41,7	41,6
3	CH	211,0	210,6	CH	212,8	213,3
4	CH	58,0	57,8	CH	58,2	58,1
5	C	47,2	47,0	C	43,2	43,1
6	CH_2	57,1	56,9	CH_2	41,4	42,2
7	C	210,5	210,2	CH_2	18,1	17,9
8	CH	63,7	63,4	CH	52,9	52,8
9	C	42,5	42,4	C	44,2	44,1
10	CH	59,2	59,0	CH	60,2	60,1
11	CH_2	35,6	35,5	CH	77,0	76,9
12	CH_2	30,0	29,8	CH_2	42,2	42,0
13	C	39,5	39,4	C	41,2	41,1
14	C	37,6	37,5	C	38,4	38,2
15	CH_2	32,0	31,6	CH_2	32,6	32,4
16	CH_2	36,5	36,3	CH_2	36,0	35,9
17	C	30,3	30,1	C	30,1	30,0
18	CH	42,0	41,8	CH	42,7	42,5
19	CH_2	35,1	34,9	CH_2	35,5	35,4
20	C	28,2	28,0	C	28,3	28,1
21	CH_2	33,0	32,8	CH_2	32,8	32,7
22	CH_2	38,8	38,6	CH_2	39,3	39,2
23	CH_3	7,0	6,8	CH_3	7,0	6,9
24	CH_3	15,3	15,1	CH_3	15,0	14,8
25	CH_3	18,4	18,2	CH_3	13,0	12,9
26	CH_3	19,4	19,2	CH_3	20,2	20,1
27	CH_3	19,6	19,4	CH_3	19,7	19,5
28	CH_3	32,3	32,1	CH_3	32,2	32,0
29	CH_3	31,7	31,8	CH_3	31,8	31,7
30	CH_3	34,7	34,6	CH_3	35,2	35,0

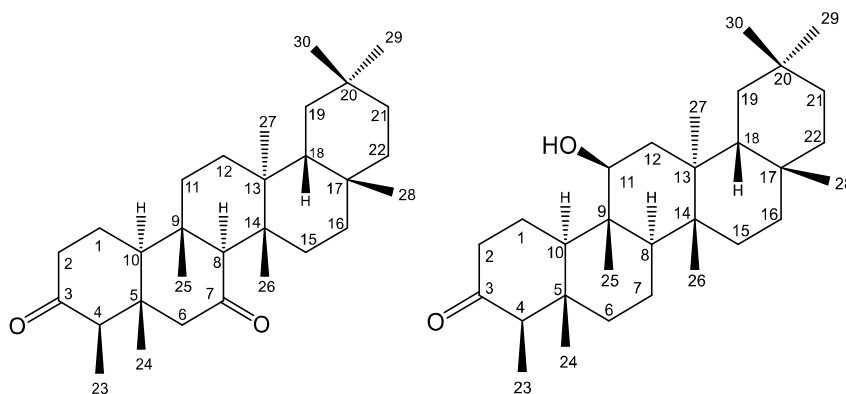
* CDCl_3 

Tabela A3: Dados de RMN de ^{13}C para **MQ06** e **MQ07** (100 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{PyD}_5$) e comparação com dados da literatura para 3 β -hidroxifriedelan-7-ona e 3 α -hidroxifriedelan-7-ona

Átomo	Tipo	δ_c MQ06	δ_c (Aguilar, 2019)*	δ_c MQ07	δ_c (Aguilar, 2019)*
1	CH_2	16,5	16,6	19,9	19,7
2	CH_2	35,3	35,1	36,3	36,2
3	CH	72,2	71,4	71,3	70,8
4	CH	49,0	49,2	53,3	53,1
5	C	43,6	44,3	44,4	44,2
6	CH_2	58,4	58,4	57,9	57,8
7	C	212,2	212,2	212,1	212,1
8	CH	64,2	64,0	63,7	63,4
9	C	44,3	43,6	42,8	42,7
10	CH	61,3	61,3	59,9	59,8
11	CH	35,8	35,7	36,4	36,3
12	CH_2	30,3	30,2	30,1	29,9
13	C	39,6	39,5	39,5	39,3
14	C	37,8	37,7	37,6	37,4
15	CH_2	32,1	32,0	31,9	31,9
16	CH_2	36,5	36,4	35,7	35,5
17	C	30,4	30,3	30,3	30,1
18	CH	42,1	42,0	42,0	41,8
19	CH_2	35,0	35,1	35,1	34,9
20	C	28,3	28,2	28,2	28,0
21	CH_2	33,1	32,0	33,0	32,8
22	CH_2	39,0	38,9	38,8	38,6
23	CH_3	11,8	11,9	10,2	10,1
24	CH_3	17,1	16,6	14,9	14,7
25	CH_3	18,6	18,4	19,5	19,3
26	CH_3	19,8	19,7	19,6	19,5
27	CH_3	19,7	19,6	18,4	18,2
28	CH_3	32,3	32,2	31,7	31,6
29	CH_3	31,9	31,7	34,7	34,5
30	CH_3	34,9	34,8	32,3	32,1

* CDCl_3

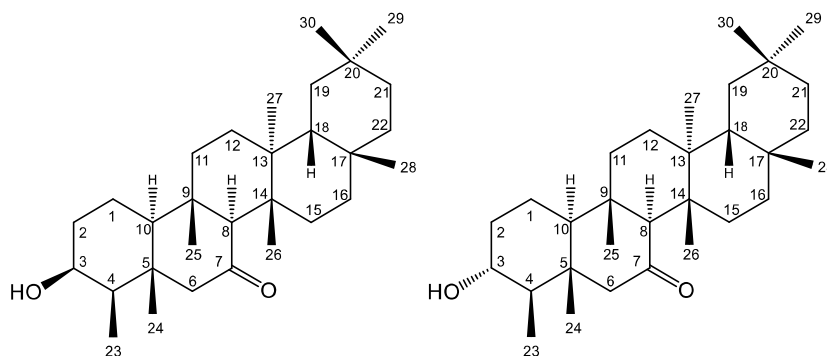


Tabela A4: Dados de RMN de ^{13}C para **MQ08** (100 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para friedelano-2 α ,3 α -diol

Átomo	Tipo	δ_c MQ08	δ_c (PATRA; CHAUDHURI, 1987)*
1	CH ₂	26,7	26,6
2	CH	69,8	69,6
3	CH	73,4	73,2
4	CH	45,8	45,6
5	C	37,9	37,8
6	CH ₂	41,1	41,0
7	CH ₂	17,8	17,8
8	CH	53,0	52,9
9	C	36,5	36,4
10	CH	51,4	51,3
11	CH ₂	35,4	35,2
12	CH ₂	30,5	30,5
13	C	39,7	39,6
14	C	38,3	38,2
15	CH ₂	32,4	32,3
16	CH ₂	36,1	35,9
17	C	30,0	29,9
18	CH	42,8	42,7
19	CH ₂	35,4	35,2
20	C	28,2	28,0
21	CH ₂	32,8	32,7
22	CH ₂	39,3	39,2
23	CH ₃	9,8	9,6
24	CH ₃	13,6	13,4
25	CH ₃	17,9	17,8
26	CH ₃	18,7	18,6
27	CH ₃	20,2	20,1
28	CH ₃	32,1	32,0
29	CH ₃	31,8	31,6
30	CH ₃	35,1	34,9

* CDCl_3

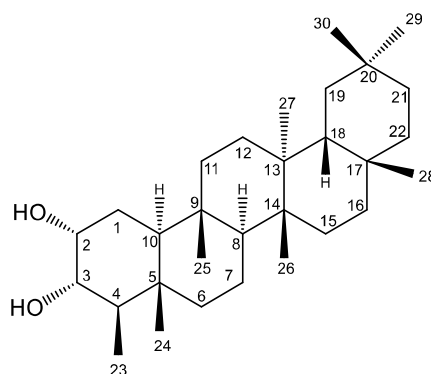


Tabela A5: Dados de RMN de ^{13}C para **MQ09** (100 MHz, CDCl_3 + PyD_5) e comparação com dados da literatura para friedelano-2 α ,3 α -diol e friedelano-3 α ,16 β -diol

Átomo	Tipo	δ_c friedelano-2 α ,3 α -diol (MQ09)	δ_c (PATRA; CHAUDHURI, 1987)*	Tipo	δ_c friedelano-3 α ,16 β -diol (MQ09)	δ_c (CHEN et al., 2015)*
1	CH ₂	26,9	26,6	CH ₂	19,7	19,6
2	CH	69,9	69,6	CH ₂	36,8	36,6
3	CH	73,3	73,2	CH	72,2	72,2
4	CH	45,9	45,6	CH	53,3	53,1
5	C	38,4	37,8	C	38,3	38,2
6	CH ₂	41,2	41,0	CH ₂	41,4	41,3
7	CH ₂	17,9	17,8	C	18,2	18,1
8	CH	53,1	52,9	CH	53,4	53,2
9	C	36,6	36,4	C	37,2	37,1
10	CH	51,5	51,3	CH	60,2	60,1
11	CH ₂	35,5	35,2	CH ₂	36,1	35,9
12	CH ₂	30,8	30,5	CH ₂	32,1	31,9
13	C	39,8	39,6	C	40,1	40,1
14	C	38,3	38,2	C	39,3	39,2
15	CH ₂	32,5	32,3	CH ₂	44,3	44,2
16	CH ₂	36,2	35,9	CH	75,6	75,6
17	C	30,1	29,9	C	38,0	37,7
18	CH	42,9	42,7	CH	44,8	44,7
19	CH ₂	35,5	35,2	CH ₂	35,7	35,6
20	C	28,3	28,0	C	28,1	28,0
21	CH ₂	32,9	32,7	CH ₂	35,8	35,6
22	CH ₂	39,4	39,2	CH ₂	30,9	30,8
23	CH ₃	9,9	9,6	CH ₃	10,1	9,9
24	CH ₃	13,7	13,4	CH ₃	14,7	14,6
25	CH ₃	18,0	17,8	CH ₃	18,4	18,3
26	CH ₃	18,9	18,6	CH ₃	21,4	21,3
27	CH ₃	20,2	20,1	CH ₃	20,3	20,3
28	CH ₃	32,2	32,0	CH ₃	25,0	24,9
29	CH ₃	31,9	31,6	CH ₃	35,6	35,4
30	CH ₃	35,2	34,9	CH ₃	30,8	30,7

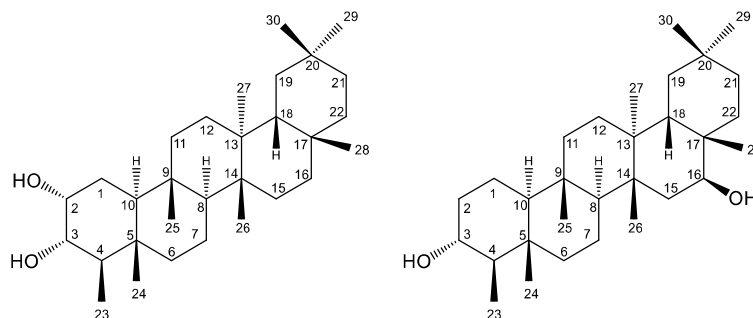
* CDCl_3 

Tabela A6: Dados de RMN de ^{13}C para **MQ10** (100 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para friedelano- $3\alpha,11\beta$ -diol

Átomo	Tipo	δ_c MQ10	δ_c (AGUILAR, 2019)*
1	CH_2	22,6	22,6
2	CH_2	37,0	37,0
3	CH	71,9	71,9
4	CH	53,4	53,4
5	C	39,0	39,0
6	CH_2	41,5	41,5
7	CH_2	17,8	17,8
8	CH	52,8	52,8
9	C	43,9	43,9
10	CH	60,9	60,9
11	CH	76,7	76,9
12	CH_2	42,2	42,2
13	C	38,4	38,4
14	C	41,2	41,2
15	CH_2	32,5	32,5
16	CH_2	36,1	36,1
17	C	30,2	30,2
18	CH	42,7	42,7
19	CH_2	35,5	35,5
20	C	28,3	28,3
21	CH_2	32,9	32,9
22	CH_2	39,3	39,3
23	CH_3	10,0	10,0
24	CH_3	14,9	14,9
25	CH_3	13,3	13,3
26	CH_3	20,1	20,1
27	CH_3	19,6	19,6
28	CH_3	32,1	32,1
29	CH_3	35,1	35,1
30	CH_3	31,8	31,8

* CDCl_3

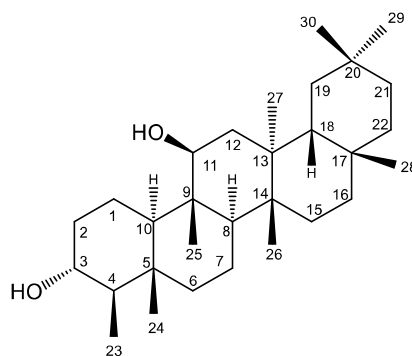


Tabela A7: Dados de RMN 1D e 2D de **MQ11** (600 MHz, CDCl₃) e comparação com dados de RMN de ¹³C de 25-hidroxifriedelan-3-ona*

Átomo	Tipo	δ MQ11	δ_H MQ11	HMBC H $\rightarrow$ C	COSY	NOESY	(ARDILES et al., 2012)*
1	CH ₂	22,1	1,67	2, 3, 10			24,7
2	CH ₂	37,8	1,21 2,08	2, 3, 4, 10	2	2	42,6
3	CH	71,8	3,35 (β); td; <i>J</i> 10,7 e 4,8	2, 4	4		212,9
4	CH	53,7	1,10 (α)		23		58,5
5	C	37,9	-				42,4
6	CH ₂	42,0	1,08 1,82	5, 7, 8, 10, 24	6	6	41,8
7	CH ₂	17,5	1,41		6		17,9
8	CH	53,6	1,42 (α)	9		27	53,7
9	C	41,7	-				42
10	CH	61,4	1,05 (α)				60,7
11	CH ₂	30,1	1,09 2,01	8, 9, 12, 25	11	11	29,9
12	CH ₂	31,5	1,32 (β) 1,43 (α)		12		31,2
13	C	39,6	-				39,7
14	C	38,2	-				37,7
15	CH ₂	32,6	1,26 1,50		15		32,7
16	CH ₂	36,0	1,34 (α) 1,55 (β)			28	36,0
17	C	29,9	-				30,1
18	CH	42,7	1,54 (β)	13, 19, 27	19	26, 28	42,7
19	CH ₂	35,2	1,18 1,36		19		35,3
20	C	28,1	-				28,1
21	CH ₂	32,8	1,26 1,46		22		32,7
22	CH ₂	39,2	0,92 1,49				39,2
23	CH ₃	10,1	0,95; d; <i>J</i> 6,6	3, 4, 5			7,0
24	CH ₃	14,6	0,89; s	4, 5, 6, 10			14,7
25	CH ₂	62,9	3,93; d; <i>J</i> 11,8 3,83 d; <i>J</i> 11,8	8, 9, 10, 11	25	7, 24, 26 7, 12 β , 24, 26	63,0
26	CH ₃	19,9	1,01; s	8, 13, 14, 15			20,1
27	CH ₃	18,6	1,03; s	12, 13, 14, 18		29	18,5
28	CH ₃	32,1	1,16; s	16, 17, 18, 22		26	32,1
29	CH ₃	35,0	0,94; s	20, 30			35,0
30	CH ₃	31,7	0,98; s	20, 29			31,7

*CDCl₃

Tabela A8: Dados de RMN 1D e 2D de **MQ12** (400 MHz, CDCl₃) e comparação com dados de RMN de ¹³C de friedelano-3 β ,29-diol

Átomo	Tipo	δ_c MQ12	δ_H MQ12	HMBC H $\rightarrow$ C	COSY	NOESY	(PEREIRA et al., 2018)*
1	CH ₂	19,3	1,36 1,59				15,99
2	CH ₂	32,5	1,29 (α) 2,07 (β)				35,38
3	CH	75,2	4,63 (β); td; <i>J</i> 10,9 e 5,0	2, 4, 23, 1'	2, 4	23, 24, 2 β	72,96
4	CH	50,0	1,28 (α)		23		49,36
5	C	38,3	-				38,05
6	CH ₂	41,3	1,05 1,76		6, 7	6, 7	41,90
7	CH ₂	17,9	1,41		8		17,75
8	CH	53,2	1,28 (β)				53,69
9	C	37,0	-				37,28
10	CH	59,9	0,93-0,96 (β)				61,52
11	CH ₂	35,5	1,13 1,38				35,76
12	CH ₂	30,6	1,24 1,35		11		30,93
13	C	39,9	-				40,12
14	C	38,4	-				38,50
15	CH ₂	32,7	1,28 1,51				32,83
16	CH ₂	35,9	1,33 1,58				36,13
17	C	30,4	-				30,75
18	CH	41,9	1,59 (α)		19	26, 28, 30	42,05
19	CH ₂	30,0	1,18 (α) 1,45 (β)				29,95
20	C	31,7	-				33,33
21	CH ₂	28,1	1,39				28,00
22	CH ₂	39,2	0,97 (β) 1,44 (α)		21 α		39,72
23	CH ₃	9,9	0,76; d; <i>J</i> 6,7	3, 4, 5			11,84
24	CH ₃	14,5	0,83; s	4, 5, 6, 10		23	16,60
25	CH ₃	18,1	0,82; s	8, 9, 10, 11			18,38
26	CH ₃	20,5	1,01; s	8, 13, 14, 15		25	20,83
27	CH ₃	18,4	0,99; s	12, 13, 14, 18			18,66
28	CH ₃	32,1	1,21; s	16, 17, 22		26	32,28
29	CH ₂	75,2	3,74; s	19, 20, 21, 30, 3'		19 α , 21 α , 27, 30	75,01
30	CH ₃	26,3	1,04; s	19, 20, 21, 29			26,01
1'	C	171,0	-				-
2'	CH ₃	21,4	2,03	1'			-
3'	C	171,6	-				-
4'	CH ₃	21,0	2,07	3'			-

*CDCl₃

Tabela A9: Dados de RMN 1D e 2D de **MQ13** (400 MHz, CDCl₃) e comparação com dados de RMN de ¹³C de friedelano-3 α ,11 β -diol

Átomo	Tipo	δ_c MQ13	δ_H MQ13	HMBC H $\rightarrow$ C	COSY	NOESY	δ_c MQ10*
1	CH ₂	21,5	1,99			2 α	22,6
2	CH ₂	32,6	1,45 (α) 2,02 (β)			4 2 α	37,0
3	CH	74,4	4,57); dt; J 11,2 e 4,9	1'	2 β , 4	2 β , 23, 24	71,9
4	CH	50,0	1,26		23	10, 23	53,4
5	C	39,1	-				39,0
6	CH ₂	41,1	1,04 (α) 1,76 (β)		6, 7	7, 23, 24	41,5
7	CH ₂	17,5	1,45				17,8
8	CH	52,9	1,36			10	52,8
9	C	42,3	-				43,9
10	CH	59,8	1,15				60,9
11	CH	80,2	4,80; dd; J 11,2 e 4,7	3'	12	12 α , 27	76,7
12	CH ₂	36,9	1,28 (β) 1,62 (α)			12 β , 27	42,2
13	C	40,9	-				38,4
14	C	38,2	-				41,2
15	CH ₂	32,4	1,52			16, 27	32,5
16	CH ₂	35,9	1,10 1,34				36,1
17	C	30,1	-				30,2
18	CH	42,5	1,52	13	19		42,7
19	CH ₂	35,4	1,34		19		35,5
20	C	28,2	-				28,3
21	CH ₂	32,7	1,22 1,45		22		32,9
22	CH ₂	39,3	0,93 1,44		22		39,3
23	CH ₃	9,8	0,75; d; J 6,7	3, 4, 5			10,0
24	CH ₃	14,7	0,84	4, 5, 6, 10		23	14,9
25	CH ₃	14,4	0,98	8, 9, 10, 11		24	13,3
26	CH ₃	20,1	1,02	8, 13, 15			20,1
27	CH ₃	19,0	1,13	12, 13, 14, 18			19,6
28	CH ₃	31,9	1,16	16, 17, 18		26	32,1
29	CH ₃	35,1	0,94	19, 20, 21, 30			35,1
30	CH ₃	31,5	0,98	20, 21, 29			31,8
1'	C	171,0	-				-
2'	CH ₃	21,3	2,02	1			-
3'	C	170,8	-				-
4'	CH ₃	22,0		3'			-

*CDCl₃

Tabela A10: Dados de RMN de ^{13}C para **MQ14** (400 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para 3 β ,24-diacetiloxifriedelano (COSTA; CARVALHO, 2003) e **MQ11**

Átomo	Tipo	δ_{C} 3 β ,24-diacetiloxifriedelano (MQ14)	δ_{C} (COSTA; CARVALHO, 2003)*	Tipo	δ_{C} 3 α ,25-diacetiloxifriedelano (MQ14)	δ_{C} friedelano-3 α ,25-diol (MQ11)*
1	CH ₂	16,5	16,3	CH ₂	21,9	22,1
2	CH ₂	32,4	32,1	CH ₂	34,0	37,8
3	CH	74,4	74,2	CH	75,3	71,8
4	CH	48,8	48,5	CH	50,7	53,7
5	C	40,8	40,6	C	38,6	37,9
6	CH ₂	36,1	35,8	CH ₂	41,8	42,0
7	CH ₂	17,9	17,6	CH ₂	17,8	17,5
8	CH	53,3	53,1	CH	53,8	53,6
9	C	37,1	36,9	C	40,3	41,7
10	CH	61,3	61,1	CH	61,0	61,4
11	CH ₂	36,0	35,7	CH ₂	30,3	30,1
12	CH ₂	30,8	30,6	CH ₂	32,8	31,5
13	C	38,5	38,3	C	39,8	39,6
14	C	39,8	39,5	C	38,0	38,2
15	CH ₂	32,2	32,0	CH ₂	30,7	32,6
16	CH ₂	35,9	35,9	CH ₂	36,1	36,0
17	C	30,0	29,9	C	30,1	29,9
18	CH	42,9	42,7	CH	42,7	42,7
19	CH ₂	35,5	35,2	CH ₂	35,4	35,2
20	C	28,2	28,1	C	28,3	28,1
21	CH ₂	32,9	32,7	CH ₂	32,8	32,8
22	CH ₂	39,4	39,2	CH ₂	39,4	39,2
23	CH ₃	14,0	13,7	CH ₃	10,2	10,1
24	CH ₂	65,3	65,1	CH ₃	14,5	14,6
25	CH ₃	18,5	18,3	CH ₂	65,5	62,9
26	CH ₃	18,8	18,6	CH ₃	20,5	19,9
27	CH ₃	20,3	20,1	CH ₃	18,8	18,6
28	CH ₃	32,4	32,0	CH ₃	32,2	32,1
29	CH ₃	35,2	35,0	CH ₃	35,2	35,0
30	CH ₃	31,9	31,7	CH ₃	31,8	31,7
1'	C	171,0	170,1	C	171,1	-
2'	CH ₃	21,3	21,2	CH ₃	21,4	-
3'	C	171,2	170,0	C	171,3	-
4'	CH ₃	21,5	21,2	CH ₃	21,4	-

* CDCl_3

Tabela A11: Dados de RMN 1D e 2D de **MQ14** (400 MHz, CDCl₃) e comparação com dados de RMN de ¹³C de friedelano-3 α ,25-diol (**MQ11**)

Átomo	Tipo	δ_c 3 α ,25-diacetiloxifriedelano (MQ14)	δ_H 3 α ,25-diacetiloxifriedelano (MQ14)	HMBC H $\rightarrow$ C	COSY	NOESY	δ_c friedelano-3 α ,25-diol (MQ11)*
1	CH ₂	21,9	1,71 1,74				22,1
2	CH ₂	34,0	1,14 (α) 2,03 (β)				37,8
3	CH	75,3	4,58 (β)	2, 4, 23, 1'	4	2 β , 23, 24	71,8
4	CH	50,7	1,30				53,7
5	C	38,6	-				37,9
6	CH ₂	41,8	1,85 1,88 (β)		6, 7	10	42,0
7	CH ₂	17,8	1,33 (β) 1,43 (α)				17,5
8	CH	53,8	1,45				53,6
9	C	40,3	-				41,7
10	CH	61,0	1,08-1,11				61,4
11	CH ₂	30,3	1,34				30,1
12	CH ₂	32,8	1,26 1,48				31,5
13	C	39,8	-				39,6
14	C	38,0	-				38,2
15	CH ₂	30,7	1,33				32,6
16	CH ₂	36,1	1,55	15			36,0
17	C	30,1	-				29,9
18	CH	42,7	1,54	13, 17, 27, 28			42,7
19	CH ₂	35,4	1,18 1,33		19		35,2
20	C	28,3	-				28,1
21	CH ₂	32,8	1,26 1,48				32,8
22	CH ₂	39,4	0,92 1,48				39,2
23	CH ₃	10,2	0,78; d; J 6,7	3, 4, 5	4		10,1
24	CH ₃	14,5	0,88	4, 5, 10			14,6
25	CH ₂	65,5	4,15 (a); d; J 11,7 4,53 (b); d; J 11,7	9, 8, 10, 11, 3'	10, 25	7 α , 24, 26 11, 26	62,9
26	CH ₃	20,5	1,01	8, 13, 14, 15			19,9
27	CH ₃	18,8	1,03	13, 14, 18			18,6
28	CH ₃	32,2	1,18	16, 17, 18			32,1
29	CH ₃	35,2	0,94	19, 20, 21, 22, 30			35,0
30	CH ₃	31,8	0,92	19, 20, 21			31,7
1'	C	171,1	-				-
2'	CH ₃	21,4	2,02-2,0				-
3'	C	171,3	-				-
4'	CH ₃	21,4	2,02-2,0				-

Tabela A12: Dados de RMN 1D e 2D de **MQ14** (400 MHz, CDCl₃) e comparação com dados de RMN de ¹³C de 3β,24-diacetiloxifriedelano

Átomo	Tipo	δ _c 3β,24-diacetiloxifriedelano (MQ14)	δ _H 3β,24-diacetiloxifriedelano (MQ14)	HMBC H → C	COSY	NOESY	δ _c (COSTA; CARVALHO, 2003)*
1	CH ₂	16,5	1,48			10	16,3
2	CH ₂	32,4	1,55 (β) 1,96 (α)			2	32,1
3	CH	74,4	4,98 (α); q J 2,9	1, 2, 3, 4, 5, 23, 1'	2, 4	2α, 23	74,2
4	CH	48,8	1,51				48,5
5	C	40,8	-				40,6
6	CH ₂	36,1	1,52 2,27		7		35,8
7	CH ₂	17,9	1,33 1,43				17,6
8	CH	53,3	1,33				53,1
9	C	37,1	-				36,9
10	CH	61,3	1,10				61,1
11	CH ₂	36,0	1,54				35,7
12	CH ₂	30,8	1,33				30,6
13	C	38,5	-				38,3
14	C	39,8					39,5
15	CH ₂	32,2					32,0
16	CH ₂	35,9	1,42				35,9
17	C	30,0	-				29,9
18	CH	42,9	1,55				42,7
19	CH ₂	35,5	1,18 1,36		19		35,2
20	C	28,2	-				28,1
21	CH ₂	32,9	1,26 1,48				32,7
22	CH ₂	39,4	0,92 1,48				39,2
23	CH ₃	14,0	0,98	3, 4, 5,			13,7
24	CH ₂	65,3	4,43 (a); d; J 12,0 4,65 (b); d; J 12,0	4, 5, 10, 3',	4	7, 25 1, 25	65,1
25	CH ₃	18,5	0,89	8, 9, 10, 11	25		18,3
26	CH ₃	18,8	1,00	8, 13			18,6
27	CH ₃	20,3	0,99	12			20,1
28	CH ₃	32,4	1,18	16, 17, 18,		26	32,0
29	CH ₃	35,2	0,94	19, 21, 30			35,0
30	CH ₃	31,9	0,99	19, 21			31,7
1'	C	171,0	-				170,1
2'	CH ₃	21,3	2,02-2,04				21,2
3'	C	171,2	-				170,0
4'	CH ₃	21,5	2,02-2,04				21,2

*CDCl₃

Tabela A13: Dados de RMN de ^{13}C para **MQ15** (100 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para 3 β ,24-diacetiloxifriedelano

Átomo	Tipo	δ_c MQ15	δ_c (COSTA; CARVALHO, 2003)*
1	CH ₂	18,0	16,3
2	CH ₂	37,0	32,1
3	CH	71,8	74,2
4	CH	49,5	48,5
5	C	30,0	40,6
6	CH ₂	35,3	35,8
7	CH ₂	18,0	17,6
8	CH	53,4	53,1
9	C	38,4	36,9
10	CH	61,4	61,1
11	CH ₂	36,0	35,7
12	CH ₂	30,7	30,6
13	C	39,7	38,3
14	C	40,7	39,5
15	CH ₂	32,2	32,0
16	CH ₂	35,4	35,9
17	C	29,7	29,9
18	CH	42,8	42,7
19	CH ₂	35,8	35,2
20	C	28,2	28,1
21	CH ₂	32,8	32,7
22	CH ₂	39,3	39,2
23	CH ₃	13,2	13,7
24	CH ₂	66,0	65,1
25	CH ₃	16,0	18,3
26	CH ₃	18,7	18,6
27	CH ₃	20,1	20,1
28	CH ₃	31,8	32,0
29	CH ₃	35,0	35,0
30	CH ₃	32,1	31,7
1'	C	170,6	21,2
2'	CH ₃	21,3	170,1
3'	C	-	170,0
4'	CH ₃	-	16,3

* CDCl_3

Tabela A14: Dados de RMN de ^{13}C para **MQ16** (100 MHz, CDCl_3 + PYD_5) e comparação com dados da literatura para 3-O- β -D-glicosil- β -sitosterol

Átomo	Tipo	δ_c MQ16	δ_c (LENDL et al., 2005) *
1	CH_2	37,0	36,8
2	CH_2	29,5	29,0
3	CH	78,5	78,4
4	CH_2	38,5	38,1
5	C	140,5	139,9
6	CH	121,6	121,4
7	CH_2	31,6	31,4
8	CH	31,6	31,4
9	CH	49,9	49,7
10	C	36,4	36,2
11	CH_2	20,8	20,5
12	CH_2	39,5	39,3
13	C	42,0	41,8
14	CH	56,4	56,3
15	CH_2	24,0	23,7
16	CH_2	28,0	27,7
17	CH	55,8	55,5
18	CH_3	11,6	11,1
19	CH_3	18,5	18,5
20	CH	35,9	35,6
21	CH_3	18,8	18,0
22	CH_2	33,7	33,4
23	CH_2	25,8	25,4
24	CH	45,6	45,4
25	CH	28,9	28,6
26	CH_3	19,0	18,1
27	CH_3	19,6	18,9
28	CH_2	22,8	22,5
29	CH_3	11,7	11,1
1'	CH	101,5	100,6
2'	CH	73,7	73,1
3'	CH	76,8	76,1
4'	CH	71,2	69,7
5'	CH	76,0	75,6
6'	CH_2	62,6	61,1

* CD_3OD

Tabela A15: Dados de RMN de ^{13}C para **MQ17** (150 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) e comparação com dados da literatura para 4'-O-metilepigallocatequina

Átomo	Tipo	δ_c MQ17	δ_c (HUSSEIN et al., 1999)*
2	CH	79,1	79,6
3	CH	66,7	67,3
4	CH_2	28,7	29,1
5	C	99,6	100,0
6	C	96,0	96,3
7	CH	157,4	157,9
8	C	95,4	95,8
9	CH	157,3	157,5
10	C	156,7	157,1
1'	C	136,1	135,9
2'	CH	106,9	107,1
3'	C	150,7	151,3
4'	C	136,1	136,5
5'	C	150,7	151,3
6'	CH	106,9	107,1
OCH_3	CH_3	60,4	60,7

* CD_3OD

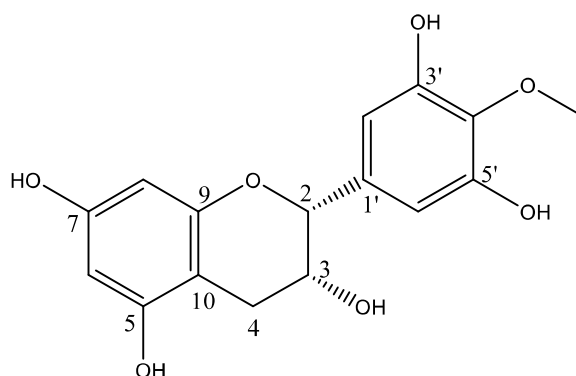


Tabela A16: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para **MQ18** (150 MHz, CD_3OD) comparados com (+)-4'-O-metilepigallocatequina 5-O- β -D-glicopiranosídeo (IIDA et al., 2007).

Átomo	Tipo	δ_{C} MQ18	δ_{H} MQ18	HMBC $\text{H} \rightarrow \text{C}$	COSY	δ_{C} (IIDA et al., 2007)* PyD_5
2	CH	79,8	4,88	3, 4, 1', 6'	3	83,1
3	CH	67,2	4,21; s		4	67,9
4	CH_2	29,3	2,92; dd; J 16,9 e 4,5 2,97; dd; J 16,9 e 3,1	2, 3, 9, 10		29,7
5	C	158,4	-			158,0
6	CH	97,0	6,31; d; J 2,2	5, 7, 8, 10	8	96,8
7	C	157,9	-			158,9
8	CH	98,5	6,11; d; J 2,2	7, 8, 9, 10		97,9
9	C	157,1	-			156,7
10	C	102,6	-			102,9
1'	C	133,5	-			133,7
2'	CH	112,4	6,93; sl	1', 3', 4'		119,3
3'	C	147,3	-			148,1
4'	C	148,5	-			148,5
5'	CH	115,2	7,02; sl	4', 6'	6'	112,2
6'	CH	119,2	6,93; sl	1', 2', 4', 5'		116,1
1''	CH	102,5	4,88	5	2''	102,7
2''	CH	74,9	3,48; m	1'', 3''		75
3''	CH	78,1	3,44; sl			78,7
4''	CH	71,3	3,42; sl			71,1
5''	CH	78,2	3,48; m	4''		78,8
6''	CH_2	62,5	3,75; dd J 12,0 e 4,6 3,93; d J 12,0	5''	6''	62,3
C4- OCH ₃	CH_3	56,5	3,87; s	4'		56,0

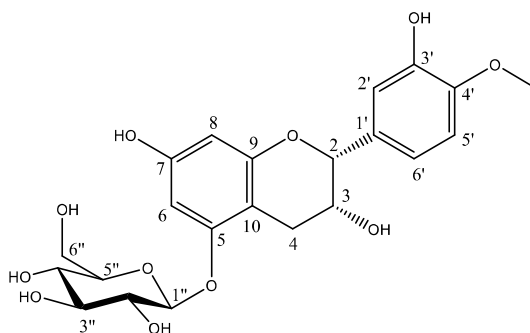


Tabela A17: Dados de RMN de ^{13}C para **MQ18** (150 MHz, PyD_5) e comparados com (+)-4'-O-metilepigallocatequina 5-O- β -D-glicopiranosídeo (IIDA et al., 2007).

Átomo	Tipo	δ_{C} MQ18 PyD_5	δ_{H} MQ18 PyD_5	δ_{C} (IIDA et al., 2007)* PyD_5	δ_{H} (IIDA et al., 2007)* PyD_5
2	CH	80,0	5,26; s	83,1	5,10; d; J 8,1
3	CH	66,6	4,61; m	67,9	4,35
4	CH_2	30,0	3,31; dd; J 16,9 e 4,5 3,69; dd; J 16,9 e 3,1	29,7	3,20 dd; J 16,3 e 9,0 3,73 dd; J 16,3 e 5,5
5	C	158,2	-	158,0	-
6	CH	97,4	7,15; s	96,8	7,13; d; J 2,0 Hz
7	C	158,5	-	158,9	-
8	CH	99,6	6,78; s	97,9	6,74; d; J 2,0
9	C	156,8	-	156,7	-
10	C	101,8	-	102,9	-
1'	C	133,6	-	133,7	-
2'	CH	116,4	7,84; s	119,3	7,56; d; J 2,0
3'	C	148,0	-	148,1	-
4'	C	147,7	-	148,5	-
5'	CH	112,3	7,00; d; J 8,2	112,2	6,91 d; J 8,3
6'	CH	118,9	7,31; d; J 8,2	116,1	7,17 dd; J 16,3 e 9,0
1''	CH	103,0	5,54 d; J 7,1	102,7	5,65 d; J 7,3
2''	CH	75,2	4,36	75	4,35
3''	CH	78,8	4,34	78,7	4,35
4''	CH	71,2	4,36	71,1	4,39
5''	CH	78,8	3,97	78,8	3,99
6''	CH_2	62,4	4,45 d; J 11,9 4,38	62,3	4,38 4,40; dd; J 11,8 e 2,8
C4- OCH_3	CH_3	56,4	3,78; s	56,0	3,71; s

* PYD_5

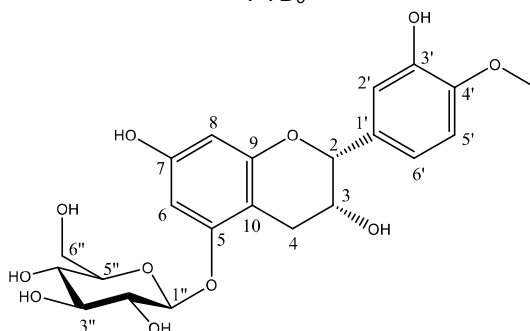


Tabela A18: Dados de RMN de ^{13}C para **MQ19** (126 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para lapachol

Átomo	Tipo	δ_{C} MQ19	δ_{C} (DAWSON et al., 1989)*
1	CH	126,9	126,7
2	CH	135,0	134,7
3	CH	133,0	132,8
4	CH	126,2	126
5	C	129,6	129,4
6	C	181,9	181,6
7	C	152,8	152,7
8	C	123,6	123,4
9	C	184,7	184,5
10	C	133,1	132,8
11	CH_2	22,8	22,5
12	CH	119,8	119,6
13	C	134,0	133,7
14	CH_3	25,9	25,7
15	CH_3	18,0	17,8

* CDCl_3

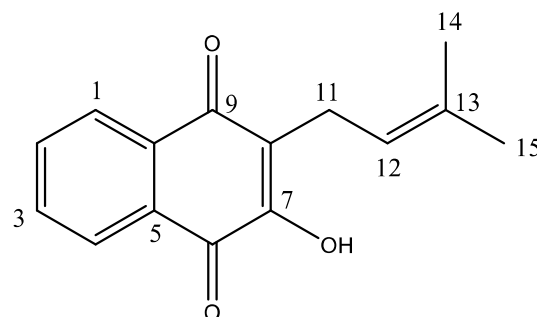
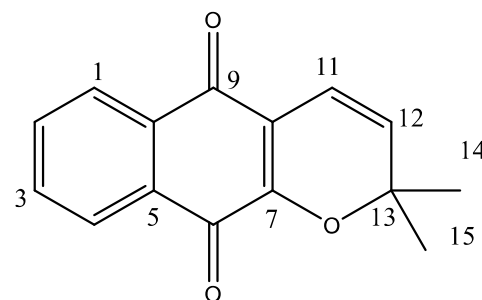


Tabela A19: Dados de RMN de ^1H para **MQ20** (600 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para desidro- α -lapachona

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ20	δ_{H} (INAGAKI et al., 2015)*
1	CH	8,10 (d, J 7,4)	8,07-8,10 (m)
2	CH	7,68 (t, J 7,4)	7,66-7,74 (m)
3	CH	7,71 (t, J 7,4)	7,66-7,74 (m)
4	CH	8,10 (d, J 7,4)	8,07-8,10 (m)
11	CH	6,66 (d, J 10,1)	6,66 (d, J 10,1)
12	CH	5,73 (d, J 10,1)	5,73 (d, J 10,1)
14	CH_3	1,56**	1,56 (s)
15	CH_3	1,56**	1,56 (s)



* CDCl_3 **sinal sobreposto ao sinal de água residual do CDCl_3

Tabela A20: Dados de RMN de ^1H para **MQ21** (600 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para escutionina αA

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ21	δ_{H} (GONZÁLEZ et al., 1996)*
1	CH	6,05 (sl)	6,06 (d J 1,2)
6	CH	6,31 (d, J 6,3)	6,32 (dd, J 1,2 e 6,3)
7	CH	5,91 (m)**	5,92 (d, J 6,3)
23	CH_3	1,53 (s)	1,53 (s)
1'	CH	6,69 (s)	6,70 (s)
6'	CH	6,62 (d, J 10,1)	6,63 (dd, J 2,7 e 10,2)
7'	CH	5,91 (m)**	5,90 (dd, J 2,5 e 10,2)
23'	CH_3	2,05 (s)	2,05 (s)
OMe	CH_3	3,58 (s)	3,58 (s)
		3,67 (s)	3,67 (s)

* CDCl_3 **sinais sobrepostos

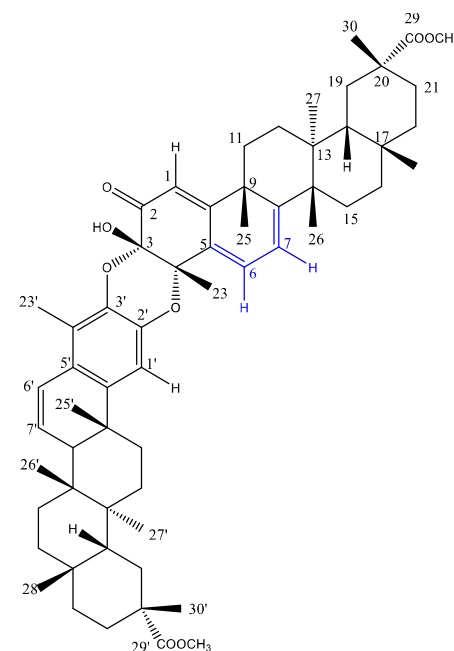


Tabela A21: Dados de RMN de ^1H para **MQ22** (600 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para 7,8-di-hidroescutionina αA

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ22	δ_{H} (GONZÁLEZ et al., 1996)*
1	CH	5,94 (s)	5,94 (s)
6	CH	6,33 (sl)	6,34 (sl)
7	CH_2	2,15 (m)	2,15 (m)
23	CH_3	1,43 (s)	1,44 (s)
1'	CH	6,66 (s)	6,67 (s)
6'	CH	6,63 (d, J 9,9)	6,64 (dd, J 2,8 e 9,9)
7'	CH	5,90 (d, J 9,6)	5,91 (dd, J 2,6 e 9,6)
23'	CH_3	2,08 (s)	2,09 (s)
OMe	CH_3	3,64 (s)	3,65 (s)
		3,65 (s)	3,66 (s)

* CDCl_3

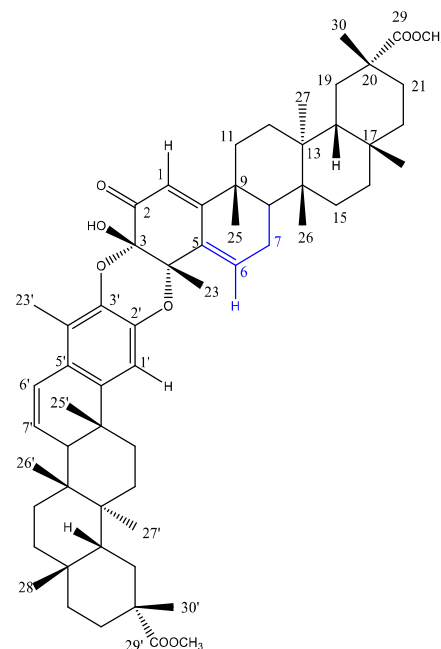


Tabela A22: Dados de RMN 1D e 2D de **MQ23** (600 MHz, CDCl₃) e comparação com dados de RMN de ¹³C de 5(6)-gluten-3α-ol (glutinol)

Átomo	Tipo	δ _c MQ23	δ _H MQ23	HMBC H→C	COSY	δ _c (FRAGA et al., 2003)*
1	CH ₂	25,9	1,21 1,76		1	18,3
2	CH ₂	31,1	1,56 1,82	3	2	28,1
3	CH	77,2	3,25 (dd J 11,5 e 4,2)	23, 24	2	76,6
4	C	41,9	-			41,0
5	C	144,0	-			141,9
6	CH	121,4	5,57 (m)	7, 8, 10	7	122,3
7	CH ₂	33,2**	1,82 2,03	5, 6, 8 9	7	23,9
8	C	42,9	-			47,7
9	C	40,2	-			35,1
10	CH	38,6	2,54 (m)	5	1	49,9
11	CH ₂	33,1**	1,37 1,65	8, 9, 12, 13, 25	11, 12	34,8
12	CH ₂	24,9	0,92 1,65			30,6
13	CH	37,1	2,06	12, 14, 18, 27	12, 18	38,1
14	C	42,0	-			39,5
15	CH ₂	29,3	1,08			32,3
16	CH ₂	28,1	0,73 1,88		15, 16	39,2
17	C	33,2**	-			30,3
18	CH	43,8	1,28			43,3
19	CH ₂	35,0	1,08			33,4
20	C	31,0	-			28,5
21	CH ₂	37,7**	1,12 1,29			35,1
22	CH ₂	37,7**	1,12			36,3
23	CH ₃	24,6	1,14	3, 4, 5, 24		29,2
24	CH ₃	21,2	0,96	3, 4, 5, 23		25,7
25	CH ₃	22,5	0,77	8, 9, 10, 11		16,4
26	CH ₃	22,1	1,09	7, 8, 9, 14		18,6
27	CH ₃	19,6	1,05	8, 13, 14, 15		19,8
28	CH ₃	28,8	0,96	16, 17, 18, 22		32,3
29	CH ₃	33,8**	0,88	19, 20, 21, 29		34,7
30	CH ₃	23,8**	0,79	19, 20, 21, 29		32,6

*CDCl₃ **podem estar trocados

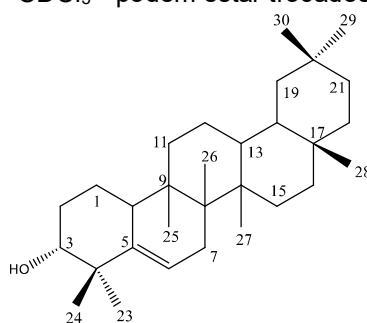


Tabela A23: Dados de RMN de ^1H para **MQ24** (500 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para lupeol

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ24	δ_{H} (HATTORI et al., 2011)*
3	CH	3,19 (dd, J 11,4 e 4,5)	3,17-3,20 (m)
19	CH	2,38 (td, J 11,1 e 5,8)	2,38 (td, J 11,1 e 5,8)
23	CH_3	0,97 (s)	0,97 (s)
24	CH_3	0,76 (s)	0,76 (s)
25	CH_3	0,83 (s)	0,83 (s)
26	CH_3	1,03 (s)	1,03 (s)
27	CH_3	0,94 (s)	0,94 (s)
28	CH_3	0,79 (s)	0,79 (s)
29a	CH_2	4,56 (d, J 2,4)	4,56 (1H, d, J 2.4)
29b		4,69 (d, J 2,4)	4,69 (1H, d, J 2.4)
30	CH_3	1,68 (s)	1,68 (s)

* CDCl_3

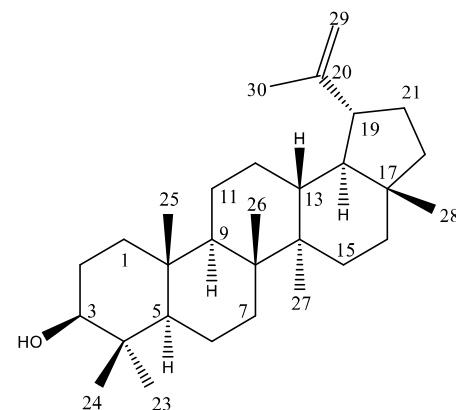


Tabela A24: Dados de RMN de ^1H para **MQ25** (400 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para β -sitosterol

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ25	δ_{H} (WU et al., 2003)*
3	CH	3,52 (m)	3,52 (m)
6	CH	5,35 (d, J 5,2)	5,35 (d, J 5,2)
18	CH_3	0,68 (s)	0,68 (s)
19	CH_3	1,01 (s)	1,01 (s)
21	CH_3	0,92 (d, J 6,5)	0,91 (d, J 6,4)
26	CH_3	0,83 (m)**	0,83 (d, J 4,2)
27	CH_3	0,81 (m)**	0,81 (d, J 4,2)
29	CH_3	0,84 (m)**	0,85 (t, J 7,4)

* CDCl_3 ** sinais parcialmente sobrepostos

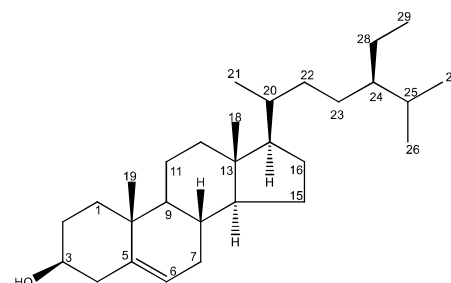


Tabela A25: Dados de RMN de ^1H para **MQ26** (600 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para 11 α -hidroxigloquidona

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ26	δ_{H} (REYES et al., 2006)*
1	CH	8,30 (d J 10,4)	8,30 (d, J 10,4)
2	CH	5,72 (d J 10,4)	5,71 (d, J 10,4)
11	CH	4,08 (dt, J 10,7 e 4,8)	4,05 (dt, J 10,7 e 4,8)
23	CH_3	1,12 (s)	1,12 (s)
24	CH_3	1,13 (s)	1,12 (s)
25	CH_3	1,27 (s)	1,26 (s)
26	CH_3	1,11 (s)	1,11 (s)
27	CH_3	0,99 (s)	0,98 (s)
28	CH_3	0,80 (s)	0,80 (s)
29a	CH_2	4,73 (sl)	4,73 (sl)
29b		4,62 (sl)	4,61 (sl)
30	CH_3	1,70 (s)	1,70 (s)

* CDCl_3

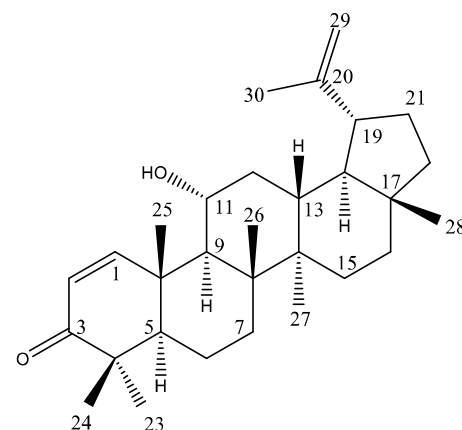


Tabela A26: Dados de RMN de ^1H para **MQ27** (600 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para rigidanol

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ27	δ_{H} (RIBEIRO et al., 2005)*
1	CH	2,67 (ddd, J 13,7; 8,2 e 5,5)	2,67 (ddd, J 13,7; 8,1 e 5,6)
11	CH	3,90 (dt, J 10,8 e 5,0)	3,91 (dt, J 10,8 e 5,1)
13	CH	1,82 (ddd, J 13,3; 11,4 e 3,8)	1,83 (ddd, J 13,2; 11,4 e 3,8)
23	CH_3	1,09 (s)	1,09 (s)
24	CH_3	1,05 (s)	1,06 (s)
25	CH_3	1,07 (s)**	1,07 (s)
26	CH_3	1,07 (s)**	1,07 (s)
27	CH_3	0,98 (s)	0,98 (s)
28	CH_3	0,79 (s)	0,79 (s)
29a	CH_2	4,59 (d, J 2,4)	4,59 (d, J 2,3)
29b		4,72 (d, J 2,4)	4,72 (d, J 2,3)
30	CH_3	1,69 (s)	1,69 (s)

* CDCl_3 **sinais sobrepostos

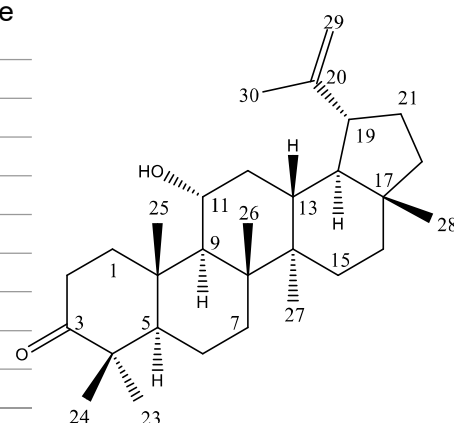


Tabela A27: Dados de RMN de ^1H para **MQ28** (600 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para nepeticina

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ28	δ_{H} (ORAMAS-ROYO et al., 2010)*
3	CH	3,19 (t, J 8,0)	3,20 (t, J 7,9)
11	CH	3,93 (dt, J 10,8 e 5,3)	3,93 (m)
19	CH	2,38 (dt, J 11,0 e 5,8)	2,38 (dt, J 10,9 e 5,9)
23	CH_3	0,98 (s)	0,98 (s)
24	CH_3	0,78 (s)	0,78 (s)
25	CH_3	1,03 (s)**	1,03 (s)
26	CH_3	1,03 (s)**	1,03 (s)
27	CH_3	0,95 (s)	0,96 (s)
28	CH_3	0,78 (s)	0,78 (s)
29a	CH_2	4,71 (d, J 2,2)	4,71 (d, J 2,2)
29b		4,58 (d, J 2,2)	4,59 (d, J 2,2)
30	CH_3	1,68 (s)	1,68 (s)

* CDCl_3 **sinais sobrepostos

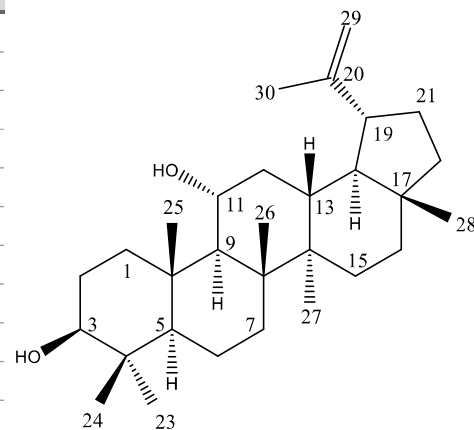


Tabela A28: Dados de RMN de ^1H para mistura **MQ29** (600 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para escutidina αA e 7,8-di-hidroisoxuxuarina $\text{E}\alpha$

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ29 escutidina αA	δ_{H} (GONZÁLEZ et al., 1996)*	δ_{H} MQ29 7,8-di-hidroisoxuxuarina $\text{E}\alpha$	δ_{H} (SHIROTA et al., 1998)*
1	CH	6,08 (d, J 1,4)	6,09 (d, J 1,4)	5,97 (s)	5,97 (s)
6	CH	6,30 (m)**	6,30 (dd, J 1,4 e 6,5)	6,32 (m)**	6,32 (sl)
7	CH	5,94 (d, J 6,6)	5,94 (d, J 6,6)	2,22 (m)	2,21 (m)
23	CH_3	1,56 (s)	1,56 (s)	1,46 (s)	1,47 (s)
1'	CH	6,99 (s)	6,99 (s)	6,96 (s)	6,96 (s)
7'	CH	6,21 (s)	6,21 (s)	6,22 (s)	6,22 (s)
23'	CH_3	2,48 (s)	2,48 (s)	2,51 (s)	2,52 (s)
OMe	CH_3	3,57 (s)	3,57 (s)	3,64 (s)	3,64 (s)
		3,57 (s)	3,57 (s)	3,54 (s)	3,55 (s)

* CDCl_3 **sinais sobrepostos

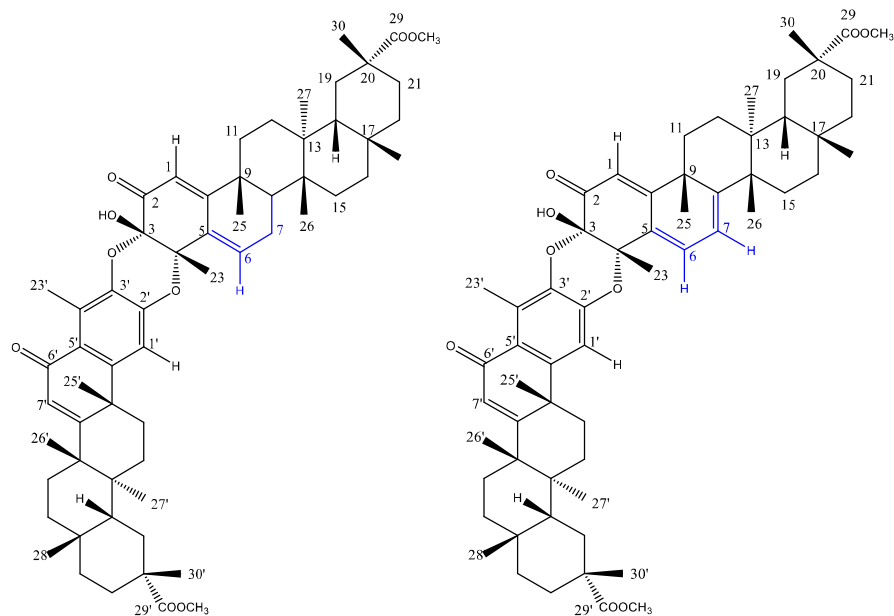
7,8-di-hidroisoxuxarina E α escutidina α A

Tabela A29: Dados de RMN de ^1H para **MQ30** (600 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para 3-*epi*-nepeticina

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ30	δ_{H} (REYES et al., 2006)*
3	CH	3,37 (t, 2,9)	3,20 (sl)
11	CH	3,94 (dt, J 10,7 e 5,3)	3,92 (dt, J 10,7 e 5,3)
23	CH_3	0,95 (s)	0,94 (s)
24	CH_3	0,86 (s)	0,85 (s)
25	CH_3	1,06 (s)	1,05 (s)
26	CH_3	1,04 (s)	1,03 (s)
27	CH_3	0,98 (s)	0,97 (s)
28	CH_3	0,78 (s)	0,77 (s)
29a	CH_2	4,59 (sl)	4,58 (sl)
29b		4,72 (d, J 2,2)	4,71 (sl)
30	CH_3	1,69 (s)	1,68 (s)

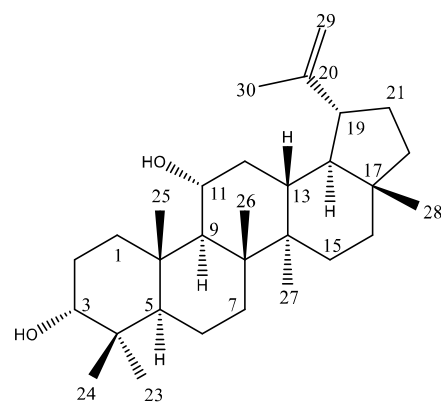
* CDCl_3 

Tabela A30: Dados de RMN de ^1H para mistura **MQ31** e **MQ32** (600 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para olean-9(11):12-dien-3 β -ol e urs-9(11):12-dien-3 β -ol

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ31	δ_{H} (REYES; JIMÉNEZ; BAZZOCCHI, 2017)*	δ_{H} MQ32	δ_{H} (MAIA et al., 2000)*
3	CH	3,24 (dd, J 5,5 e 11,0)	3,24 (dd, J 5,6 e 11,0)	3,24 (dd, J 5,5 e 11,0)	3,24 (dd, J 5,5 e 11,0)
11	CH	5,57 (d, J 6,0)	5,58 (d, J 6,0)	5,45 (d, J 5,8)	5,45 (d, J 5,8)
12	CH	5,50 (d, J 6,0)	5,53 (d, J 6,0)	5,59 (d, J 5,8)	5,60 (d, J 5,8)
23	CH_3	0,80 (s)	0,81 (s)	0,81 (sl)	0,81 (sl)
24	CH_3	0,88 (s)	0,888 (s)	0,81 (s)	0,82 (s)
25	CH_3	0,89 (s)	0,899 (s)	0,86 (s)	0,86 (s)
26	CH_3	0,99 (s)	0,99 (s)	0,89 (s)	0,89 (s)
27	CH_3	1,03 (s)	1,04 (s)	0,93 (sl)	0,93 (sl)
28	CH_3	1,14 (s)	1,14 (s)	1,03 (s)	1,03 (s)
29	CH_3	1,19 (s)	1,19 (s)	1,17 (s)	1,18 (s)
30	CH_3	1,25 (s)	1,25 (s)	1,21 (s)	1,21 (s)

* CDCl_3

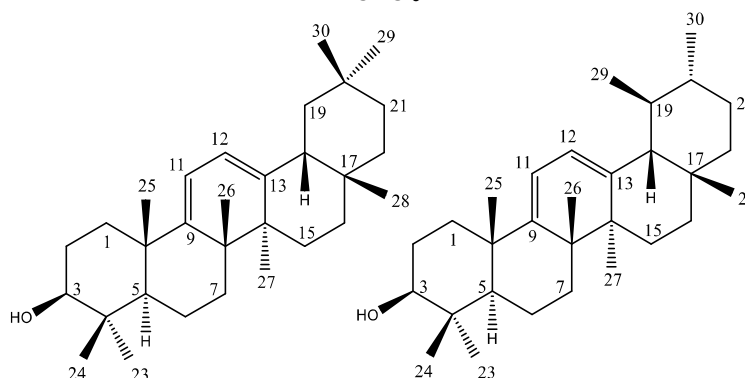


Tabela A31: Dados de RMN de ^1H para **MQ33** (600 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para tingenona

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ33	δ_{H} (GUNATILAKA et al., 1989)*
1	CH	6,54 (sl)	6,55 (d, J 1,2)
6	CH	7,04 (d, J 7,1)	7,04 (dd, J 7,2 e 1,2)
7	CH_3	6,38 (d, J 7,1)	6,39 (d, J 7,3)
22a	CH_3	2,91 (d, J 14,5)	2,92 (d, J 14,5)
23	CH_3	2,22 (s)	2,33 (s)
25	CH_3	1,51 (s)	1,51 (s)
26	CH_3	1,35 (s)	1,35 (s)
27	CH_3	0,98 (s)	0,98 (s)
28	CH_3	1,01 (s)	1,02 (s)
30	CH_3	1,00 (s)	1,00 (s)

* CDCl_3

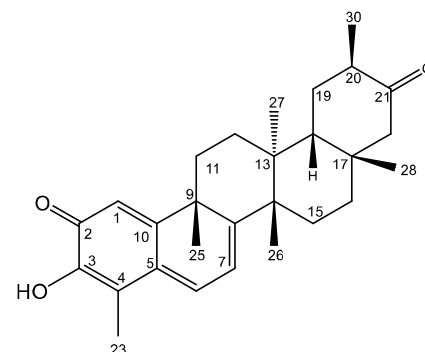


Tabela A32: Dados de RMN de ^1H para **MQ34** (600 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para 3-*epi*-gloquidol

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ34	δ_{H} (MAGALHÃES, 2012)*
1	CH	3,42 (dd, J 4,6 e 11,3)	3,40 (dd, J 2,8 e 8,0)
3	CH	3,24 (dd, J 4,4 e 12,1)	3,22 (dd, J 4,0 e 12,0)
23	CH_3	0,94 (s)	0,93 (s)
24	CH_3	0,75 (s)	0,73 (s)
25	CH_3	0,90 (s)	0,88 (s)
26	CH_3	1,04 (s)	1,02 (s)
27	CH_3	0,95 (s)	0,93 (s)
28	CH_3	0,79 (s)	0,77 (s)
29a	CH_2	4,55 (sl)	4,53 (sl)
29b		4,67 (sl)	4,66 (d, J 1,6)
30	CH_3	1,67 (s)	1,65 (s)

* CDCl_3

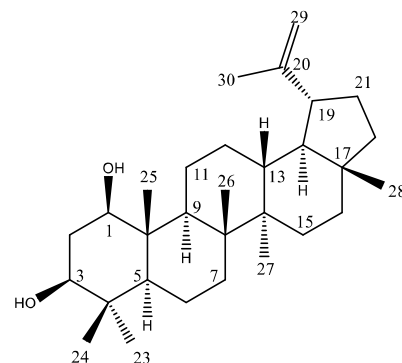


Tabela A33: Dados de RMN de ^1H para **MQ35** (600 MHz, CDCl_3) e comparação com dados da literatura para siringaldeído

Átomo	Tipo	δ_{H} MQ35	δ_{H} (JIANG et al., 2014)*	δ_{C} MQ35	δ_{C} (JIANG et al., 2014)*
1	C	-	-	128,5	128,4
2	CH	7,15 (s)**	7,15 (s)	106,8	106,7
3	CH_3	-	-	147,5	147,4
4	CH_3	-	-	140,6	140,8
5	CH_3	-	-	147,5	147,4
6	CH_3	7,15 (s)**	7,15 (s)	106,8	106,7
CHO	CH_3	9,82 (s)	9,81 (sl)	190,9	190,8
OMe	CH_3	3,98 (s)	3,97 (s)	56,6	56,5

* CDCl_3 **sinais sobrepostos

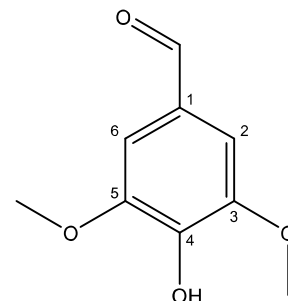


Tabela A34: Dados de RMN 1D e 2D de **MQ36** (500 MHz, CDCl₃) e comparação com dados de RMN de ¹³C de lup-20(29)-ene-1 β ,3 β ,11 α -triol

Átomo	Tipo	δ_c MQ36	δ_H MQ36	HMBC H $\rightarrow$ C	COSY	δ_c (MA; DI; SHI, 2008)*
1	CH ₂	49,5	1,02 3,00 (m)	2, 3, 5, 10	1	79,02
2	CH	69,4	3,68 (ddd, J 4,5; 9,5 e 11,3)		1, 3	37,55
3	CH	83,4	2,99 (d, J 9,5)	2, 4, 5, 23, 24		75,74
4	C	39,4	-			38,88
5	CH	55,7	0,80			55,02
6	CH ₂	18,2	1,38 1,53		5	18,32
7	CH ₂	35,3	1,37			34,17
8	C	42,7	-			40,18
9	CH	55,9	1,37	11		50,03
10	C	40,2	-			37,21
11	CH	70,5	3,95 (dt, J 5,3 e 10,7)	9, 12	9, 12	70,52
12	CH ₂	37,7	1,17 1,99		12	27,76
13	CH	37,2	1,79 (m)			37,78
14	C	42,8	-			42,10
15	CH ₂	27,5	1,02 1,60		15	27,03
16	CH ₂	35,6	1,38 1,50		16	35,13
17	C	43,2	-			42,56
18	CH	47,9*	1,37			48,65
19	CH	47,9*	2,38 (dt, J 5,7 e 11,1)	20, 21, 29, 30	18	47,77
20	C	150,4	-			150,24
21	CH ₂	30,0	1,35 1,94		21	30,25
22	CH ₂	40,0	1,20 1,38			38,67
23	CH ₃	28,9	1,03 (s)**	3, 4, 5, 24		27,93
24	CH ₃	16,9	0,83 (s)	3, 4, 5, 23		15,31
25	CH ₃	17,7	1,11 (s)	1, 9 10		16,30
26	CH ₃	17,4	1,03 (s)**	7, 8, 9		15,98
27	CH ₃	14,7	0,96 (s)	13, 14, 15		14,68
28	CH ₃	18,2	0,78 (s)	16, 17, 18, 22		17,33
29	CH ₂	110,1	4,72 (sl) 4,60 (sl)	19, 30	29b, 30 30	109,16
30	CH ₃	19,5	1,69 (s)	20, 29		20,72

*CDCl₃ **sinais sobrepostos

Tabela A35: Dados de RMN de ^{13}C para **MQ37** (150 MHz, CDCl_3)

Átomo	Tipo	δ_{C} MQ37	δ_{H} MQ37	HMBC H $\rightarrow$ C	COSY	δ_{C} MQ37a	δ_{H} MQ37a
2	CH_2	68,0	4,39 (d, J 12,2)	3, 4, 9	2	65,8	4,38 (d, J 13,2 Hz)
			4,27 (d, J 12,2)				4,31 (d, J 13,2 Hz)
3	C	69,4				66,6	
4	CH	66,1	4,19 (s)	3		71,6	5,38 (s)
5	C	203,8	-			197,9	-
6	CH	124,1	5,72 (s)	3, 5, 7, 8, 10	10	125,6	5,85 (s)
7	C	116,5	-			115,0	-
8	C	173,2	-			167,8	-
9	CH	142,1	6,92 (s)	2, 3, 7, 8,			6,87 (s)
10	CH_3	15,0	2,24 (s)	6, 7, 8		14,6	2,22 (s)
1' ou 3'	-	-	-	-	-	169,4 169,5	-
2' ou 4'	-	-	-	-	-	20,8 21,2	1,94 (s) 2,02 (s)

* CDCl_3

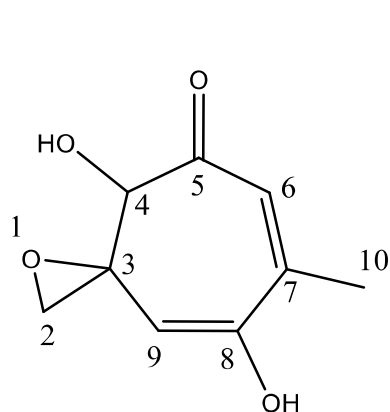
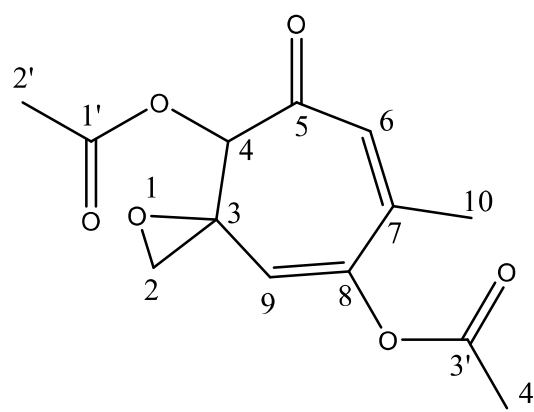

MQ37

MQ37a

Tabela A36: Dados de RMN 1D e 2D de **MQ38** (500 MHz, CDCl₃) e comparação com dados de RMN de ¹³C do ácido 2,3-seco-lupan-20(29)-eno-2,3-dioico

Átomo	Tipo	δ _C MQ38	δ _H MQ38	HMBC H→ C	δ _C (CAMARGO et al., 2022)*
1	CH ₂	48,5	2,42 (d, J 17,1) 2,74 (d, J 17,1)	2, 5, 9, 10, 25	40,9
2	CH	170,9	-		178,5
3	CH	182,6	-		187,5
4	C	45,5	-		45,6
5	CH	54,5	1,63		48,2
6	CH ₂	20,3	1,56		21,3
7	CH ₂	34,1	1,46		33,7
8	C	41,1	-		41,8
9	CH	47,6	1,76	8, 10, 11, 25, 26	41,7
10	C	38,4	-		40,7
11	CH	76,9	4,38 (dt, J 11,6 e 5,1)		19,2
12	CH ₂	32,7	2,20 1,31	11	24,9
13	CH	37,0	1,78		37,9
14	C	42,9	-		43,2
15	CH ₂	27,3	1,64 1,05		27,5
16	CH ₂	35,3	1,51 1,40		35,5
17	C	43,2	-		43,2
18	CH	47,7	1,47		48,4
19	CH	47,9	2,37 (m)		48,0
20	C	149,5	-		150,9
21	CH ₂	29,8	1,96 1,34		29,8
22	CH ₂	39,8	1,42 1,24		39,9
23	CH ₃	27,5	1,26 (s)	3, 4, 5, 24	29,8
24	CH ₃	23,0	1,23 (s)	3, 4, 5, 23	21,3
25	CH ₃	18,1	1,21 (s)	1, 9, 10	20,8
26	CH ₃	16,0	1,08 (s)	7, 6, 9, 14	15,9
27	CH ₃	14,8	1,02 (s)	8, 13, 14, 15	14,6
28	CH ₃	18,2	0,79 (s)	16, 17, 18, 22	18,0
29	CH ₂	110,6	4,70 (s) 4,60 (s)		109,4
30	CH ₃	19,5	1,66 (s)	19, 20, 29	40,9

*CDCl₃

Tabela A37: Dados de RMN 1D e 2D de **MQ39** (500 MHz, CDCl₃) e comparação com dados de RMN de ¹³C de 8-O-desacetileuonina

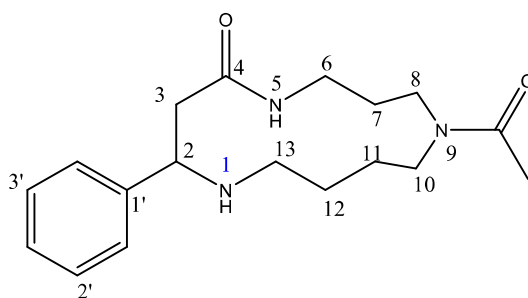
Átomo	Tipo	δ _C MQ39	δ _H MQ39	δ _C (DE SOUSA et al., 2006)*	δ _H (DE SOUSA et al., 2006)*
1	CH	78,1	5,54**	73,8	5,54 (d J 3,2)
2	CH	69,2	5,54**	69,0	5,16 (dd J 3,2 2,4)
3	CH	75,7	5,02 (d J 3,2)	75,6	5,04 (d J 2,4)
4	C	69,9	-	69,7	-
5	C	94,2	-	94,0	-
6	CH	71,4	6,91 (s)	71,3	6,90 (sl)
7	CH	51,2	2,33	51,0	2,34 (d J 3,6)
8	CH	70,4	3,99 (t J 3,2)	70,4	3,99 (dd J 6,0 3,6)
9	CH	70,5	5,36**	70,6	5,32 (d J 5,4)
10	C	52,7	-	52,4	-
11	C	84,3	-	84,1	-
12	CH ₂	74,0	3,78 (d J 11,9) 5,71 (d J 11,9)	70,2	3,76 (d J 11,6) 5,71 (d J 11,6)
13	CH ₃	18,7	1,65	18,0	1,67 (s)
14	CH ₃	23,0	1,58	22,8	1,59 (s)
15	CH ₂	60,7	4,60 (d J 13,4) 5,38 (d J 13,4)	60,5	4,60 (d J 13,2) 5,38 (d J 13,2)
2'	C	163,9	-	163,8	-
3'	C	124,8	-	122,7	-
4'	CH	138,8	8,30 (dd J 7,9 e 1,9)	138,7	8,30 (dd J 8,0 e 2,0)
5'	CH	121,3	7,27**	121,1	7,28 (dd J 8,0 e 5,2)
6'	CH	153,2	8,74 (dd J 7,4 e 1,9)	153,0	8,74 (dd J 5,2 e 2,0)
7'	CH ₂	33,4	2,95 (dt, J 13,0 e 5,9) 3,89 (ddd, J 13,6; 9,6 e 6,3)	33,4	2,98 (m) 3,89 (m)
8'	CH ₂	33,6	1,97 2,96	33,2	1,96 (m) 2,16 (m)
9'	CH	38,7	2,33	38,5	2,41 (m)
10'	CH ₃	18,2	1,14 (d J 7,0)	18,6	1,15 (d J 6,8)
11'	C	175,9	-	175,6	-
12'	C	167,0	-	166,8	-
AcO-1	CH ₃	20,7	1,96 (s)	20,5	1,97 (s)
C=O	C	170,0	-	169,7	-
AcO-6	CH ₃	21,7	2,17 (s)	21,4	2,18 (s)
C=O	C	169,7	-	169,8	-
AcO-7	CH ₃	21,6	2,28 (s)	21,6	2,28 (s)
C=O	C	170,3	-	169,7	-
AcO-9	CH ₃	21,0	2,00 (s)	20,6	2,01 (s)
C=O	C	169,3	-	169,0	-
AcO-15	CH ₃	21,1	2,17 (s)	21,0	2,18 (s)
C=O	C	170,1	-	170,1	-

*CDCl₃ **sinal sobreposto

Tabela A38: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **MQ40** e **MQ41** (600 MHz, CDCl_3) e comparação com dados de RMN de ^{13}C de N(1)-acetil-N(1)-deoximaifolina

Átomo	Tipo	δ_{C} MQ40	δ_{H} MQ40	δ_{C} MQ41	δ_{C} (KUEHNE; LINDEN; HESSE, 1996)*
1	N	-	-	-	-
2	CH	60,8	3,96	60,9	60,6
3	CH_2	45,2	2,46	44,5	45,8
4	C	171,9	-	171,8	171,3
5	N	-	-	-	-
6	CH_2	37,1	3,06 3,45	37,1	36,5
7	CH_2	24,5	1,43 1,51	24,5	25,1
8	CH_2	45,0	2,47 3,42	45,0	45,4
9	N	-	-	-	-
10	CH_2	47,3	3,24 3,35	47,2	45,8
11	CH_2	24,1	1,62 1,92	24,1	24,7
12	CH_2	27,7	2,03	27,7	28,9
13	CH_2	45,0	2,47 3,42	45,1	45,4
1'	C	142,8	-	142,6	144,7
2'	CH	126,1	7,22	126,2	126,7
3'	CH	128,8	7,35	128,9	128,6
4'	CH	127,5	7,28	127,6	126,9
5'	CH	128,8	7,35	128,9	128,6
6'	CH	126,1	7,22	126,2	126,7
N₉-C=O	C	170,0	-	170,6	169,1
N₉-COCH₃	CH_3	21,3	2,08	21,1	21,0

* CDCl_3



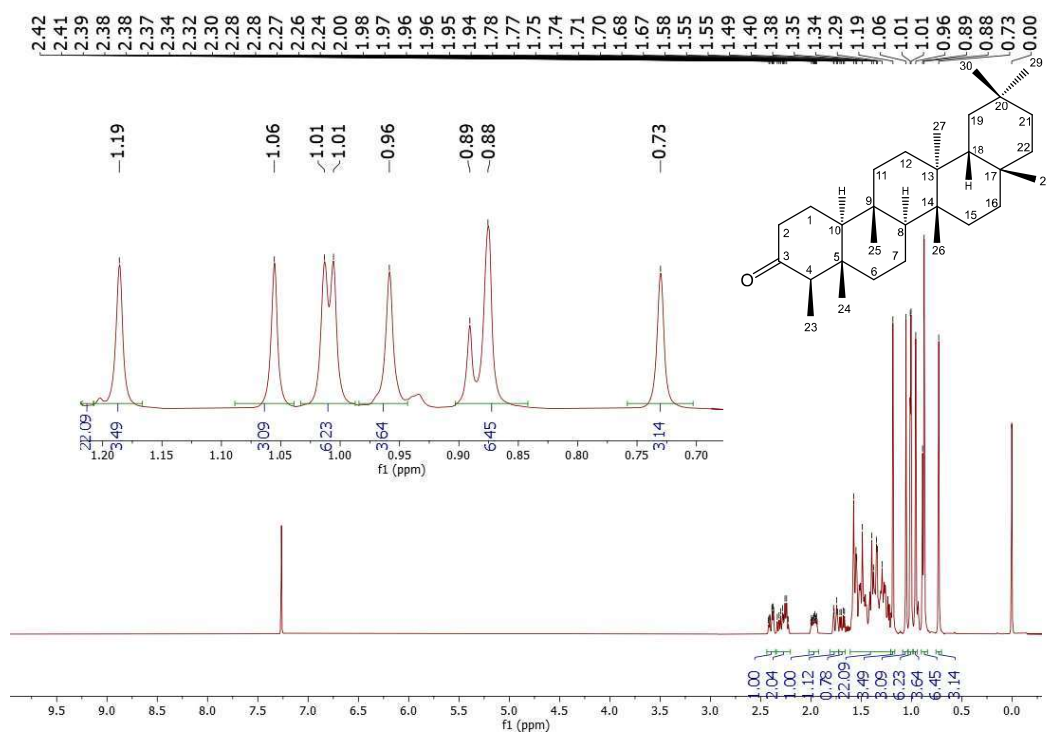


Figura A1: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **MQ01**.

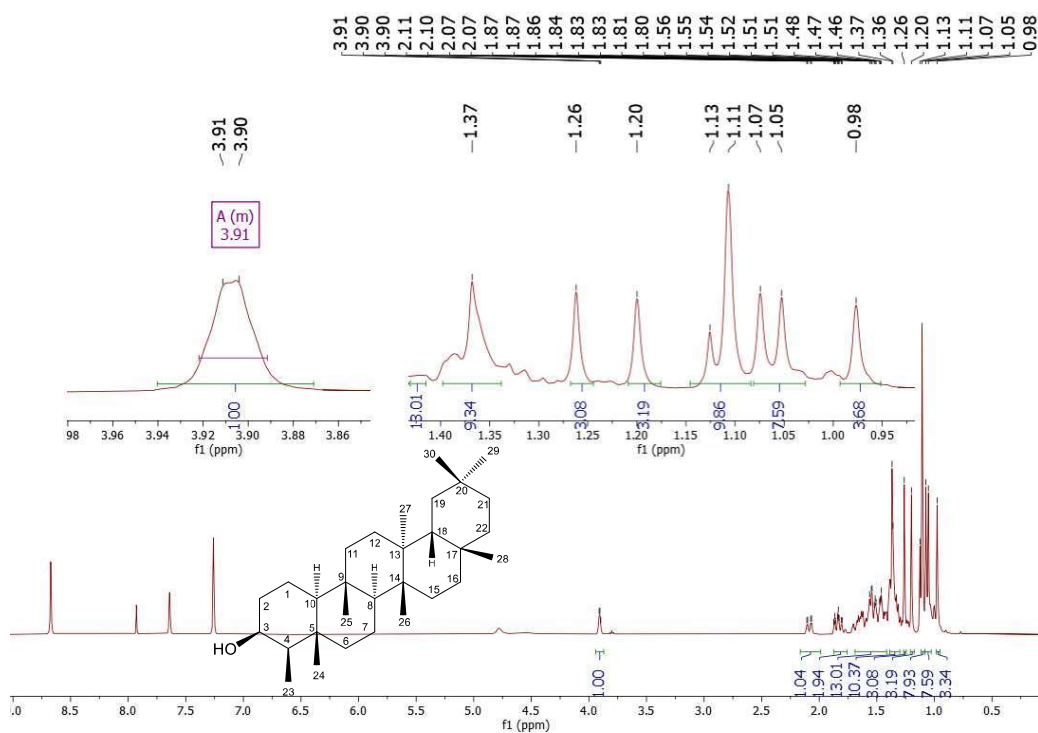
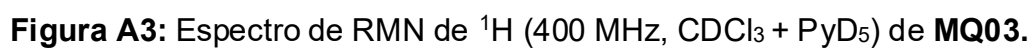


Figura A2: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{PyD}_5$) de **MQ02**.



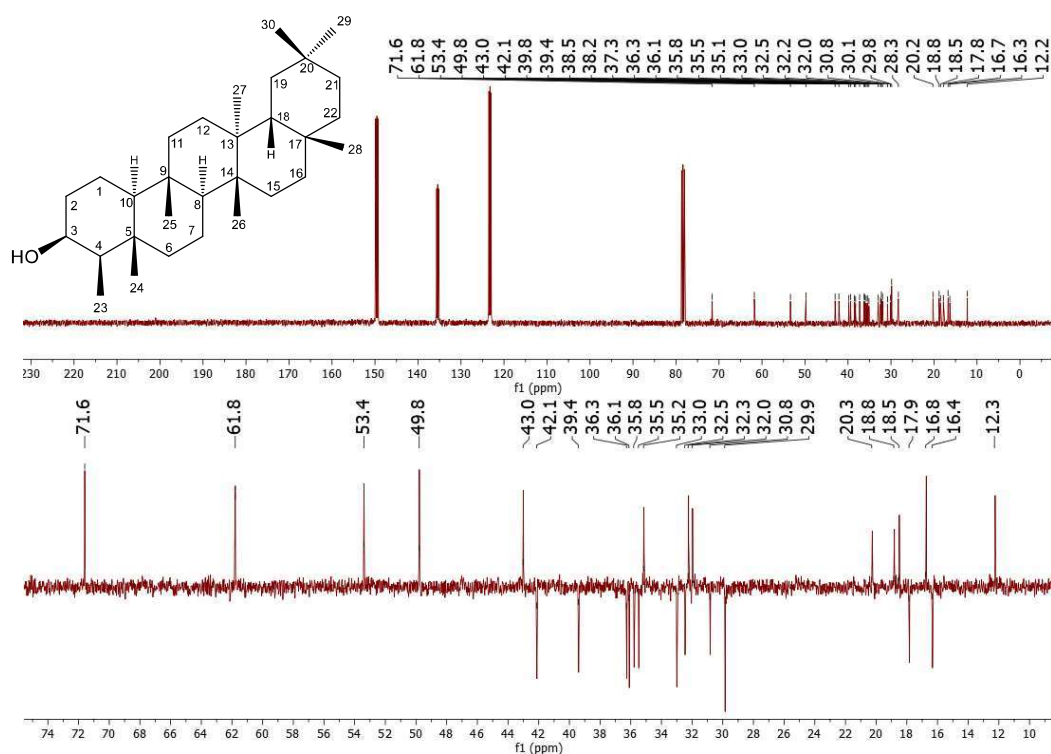


Figura A5: Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3 + PyD_5) de **MQ02**.

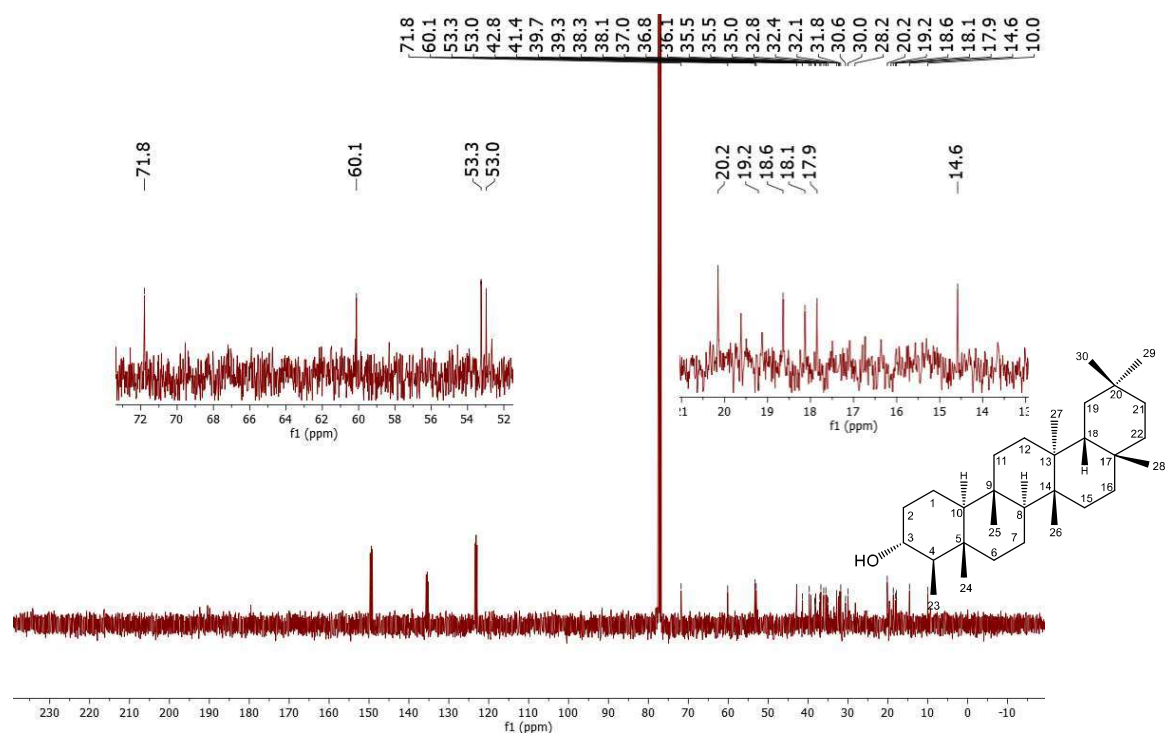


Figura A6: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 + PyD_5) de **MQ03**.

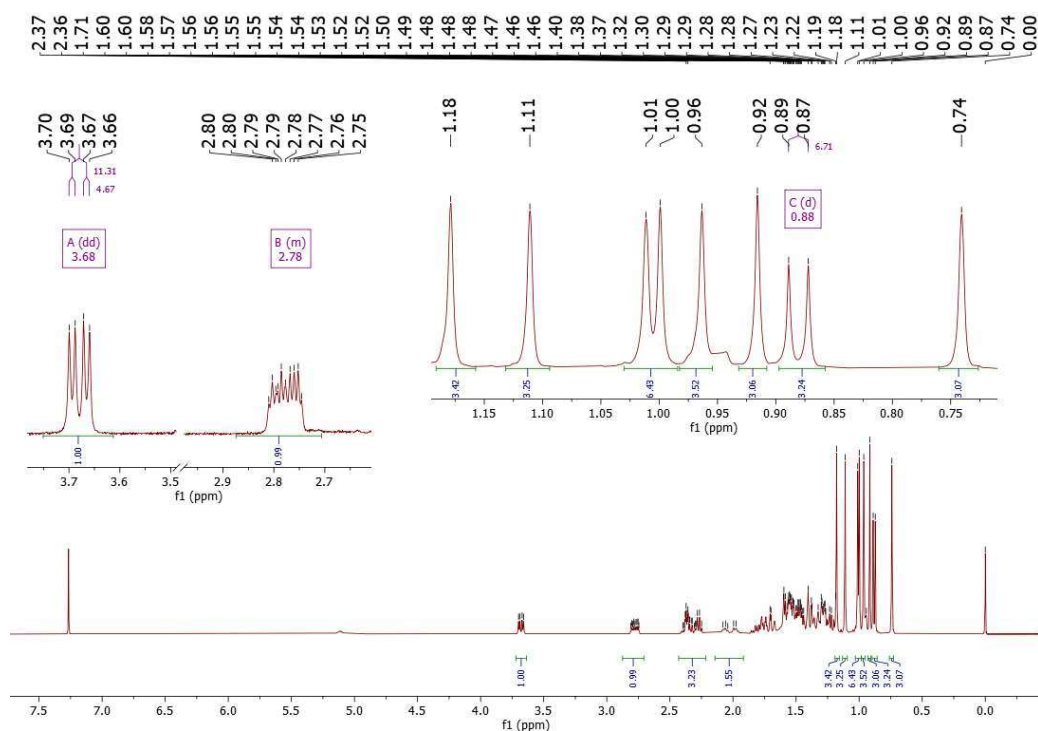


Figura A9: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de MQ05.

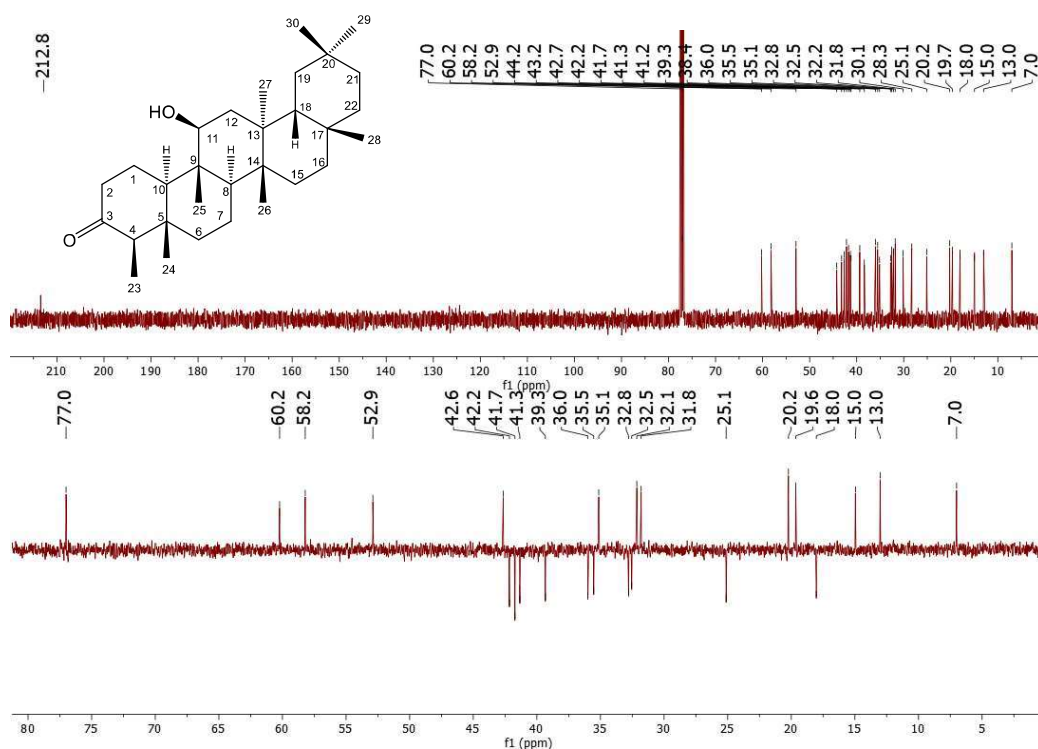


Figura A10: Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) de MQ05.



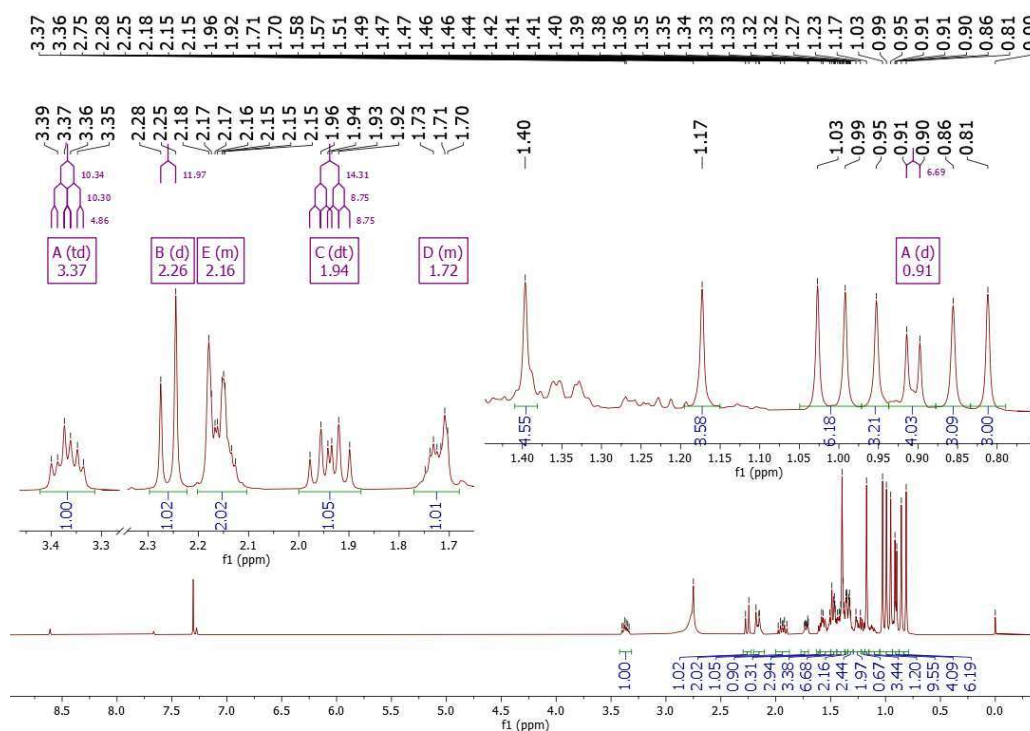


Figura A13: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 + PyD_5) de MQ07.

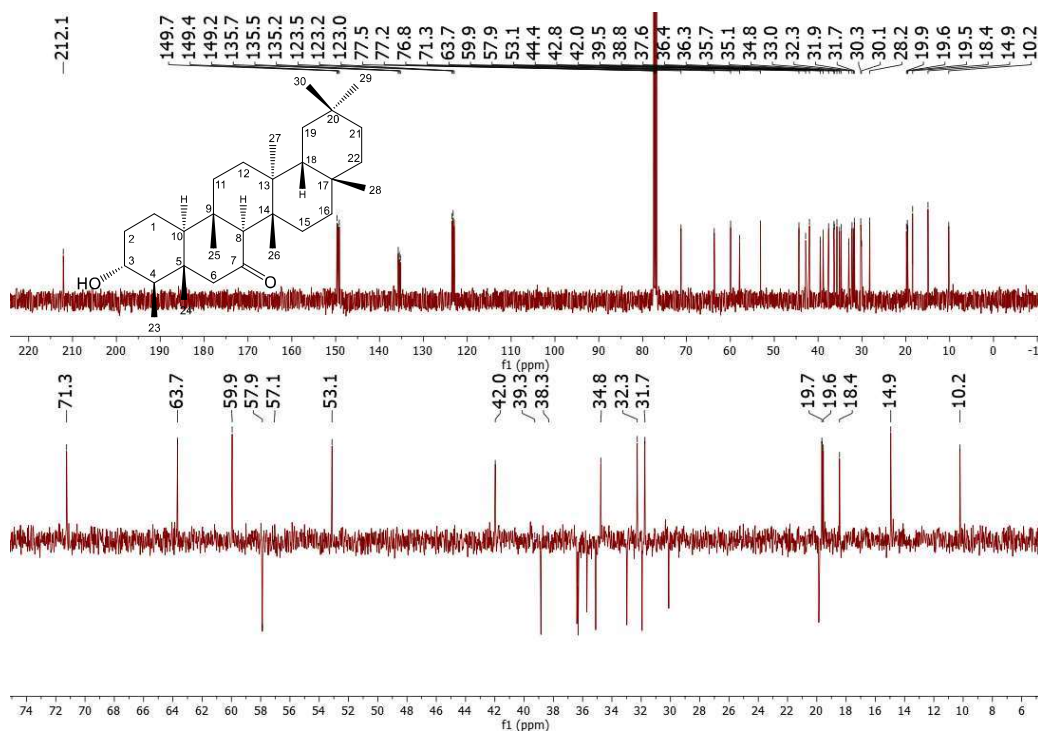


Figura A14: Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3 + PyD_5) de MQ07.

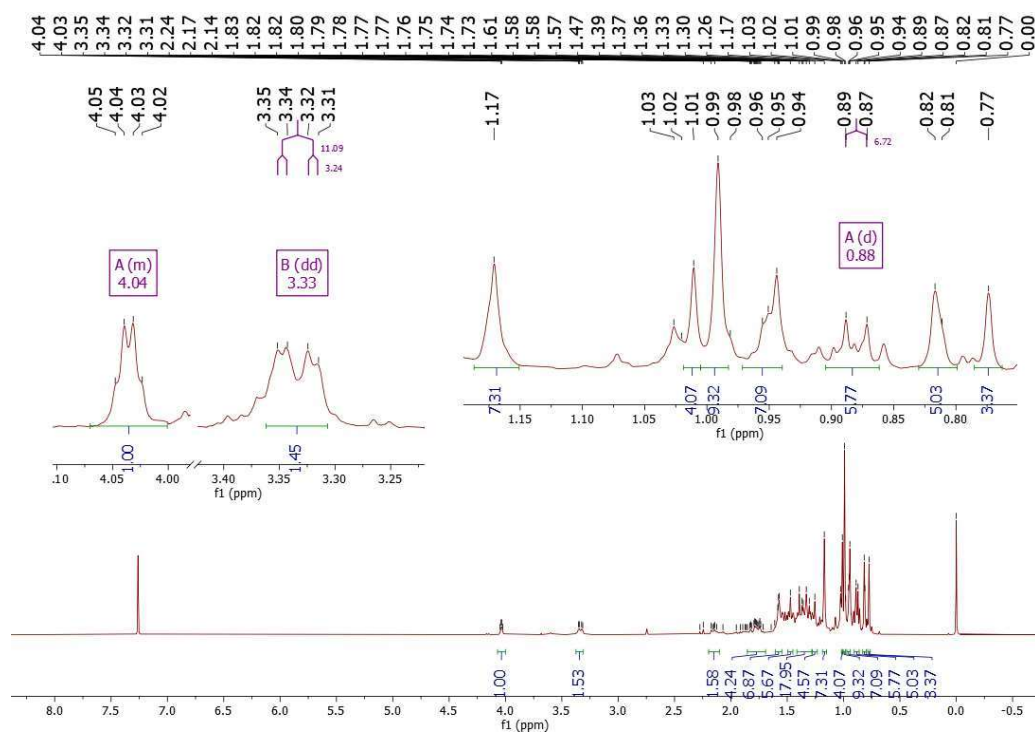


Figura A15: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **MQ08**.

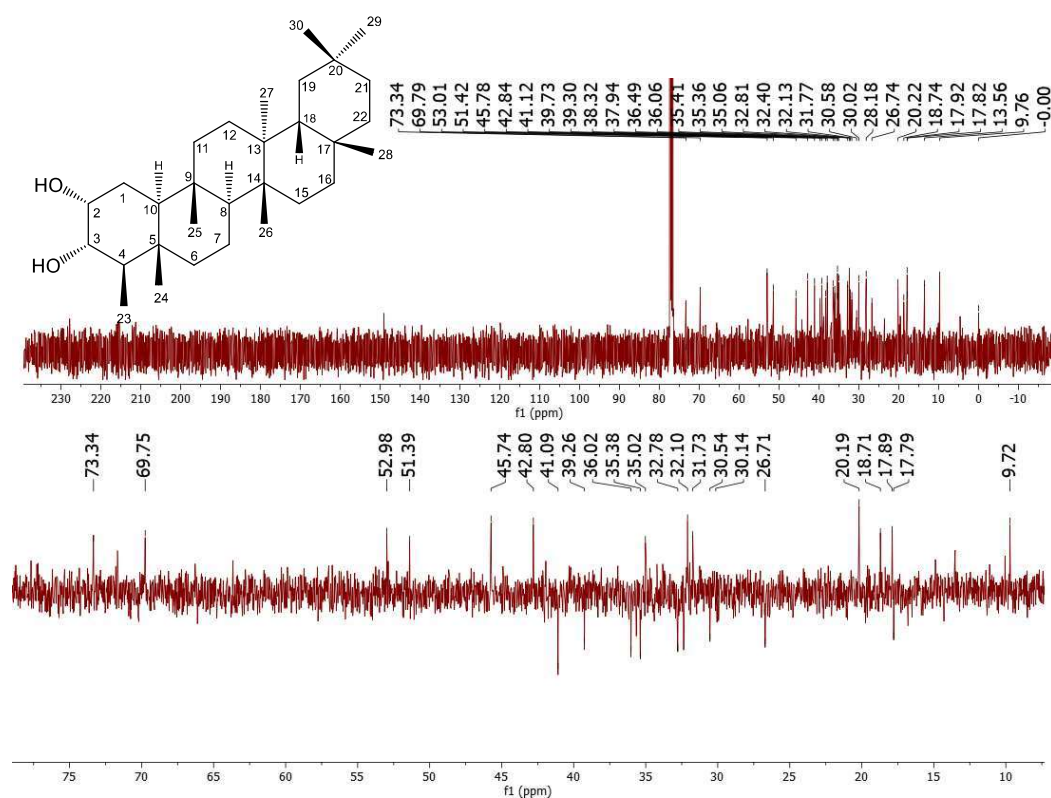


Figura A16: Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) de **MQ08**.

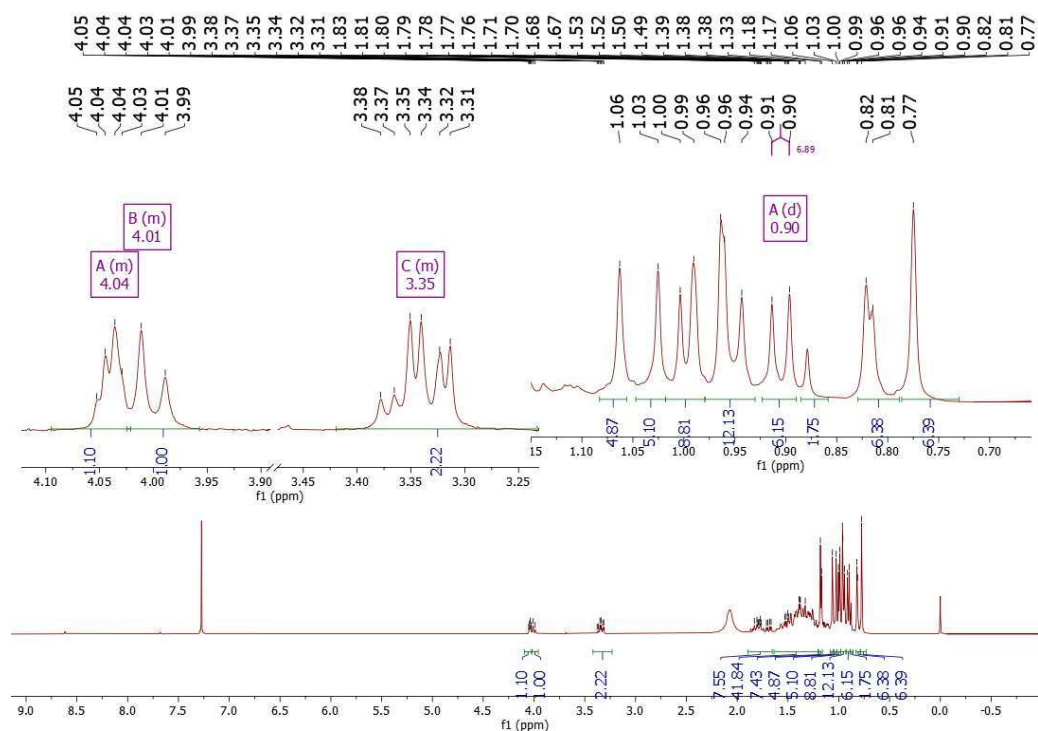


Figura A17: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 + PyD_5) de MQ09.

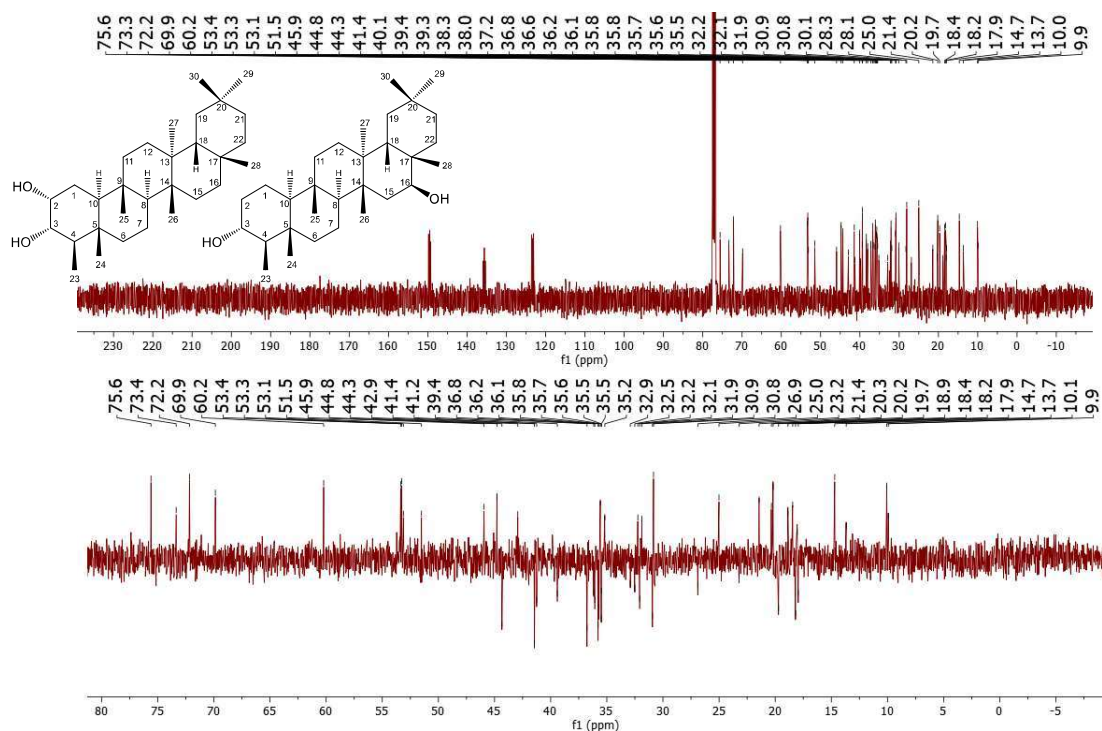


Figura A18: Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3 + PyD_5) de MQ09.

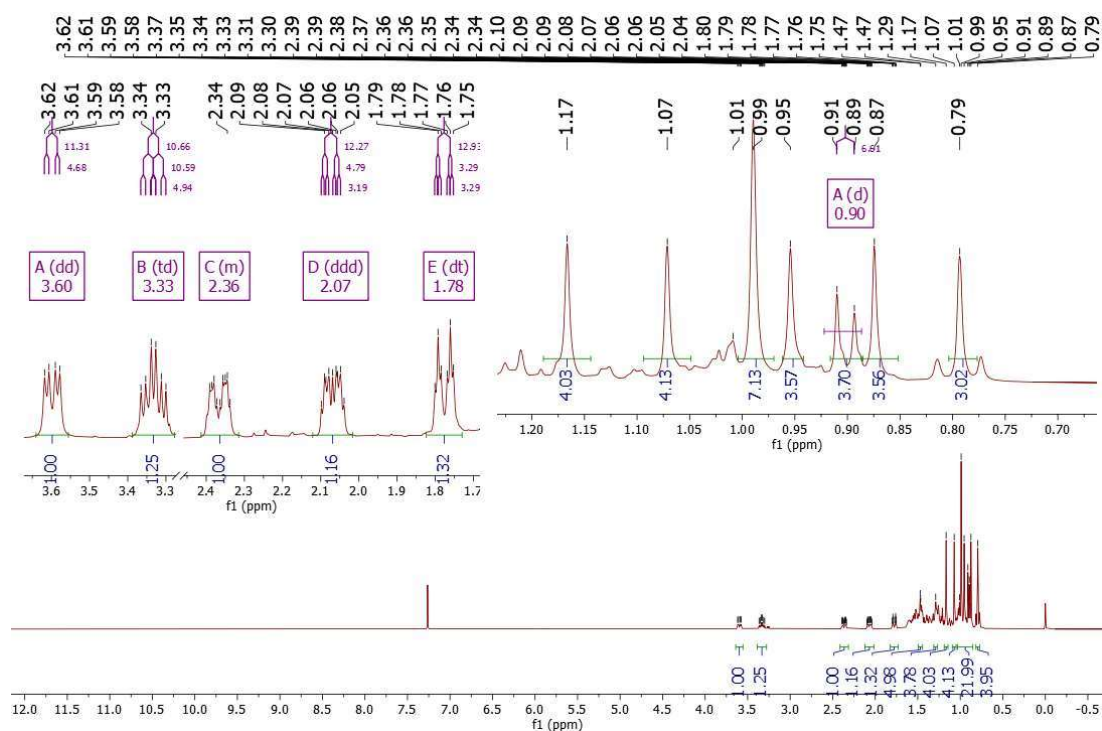


Figura A19: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **MQ10**.

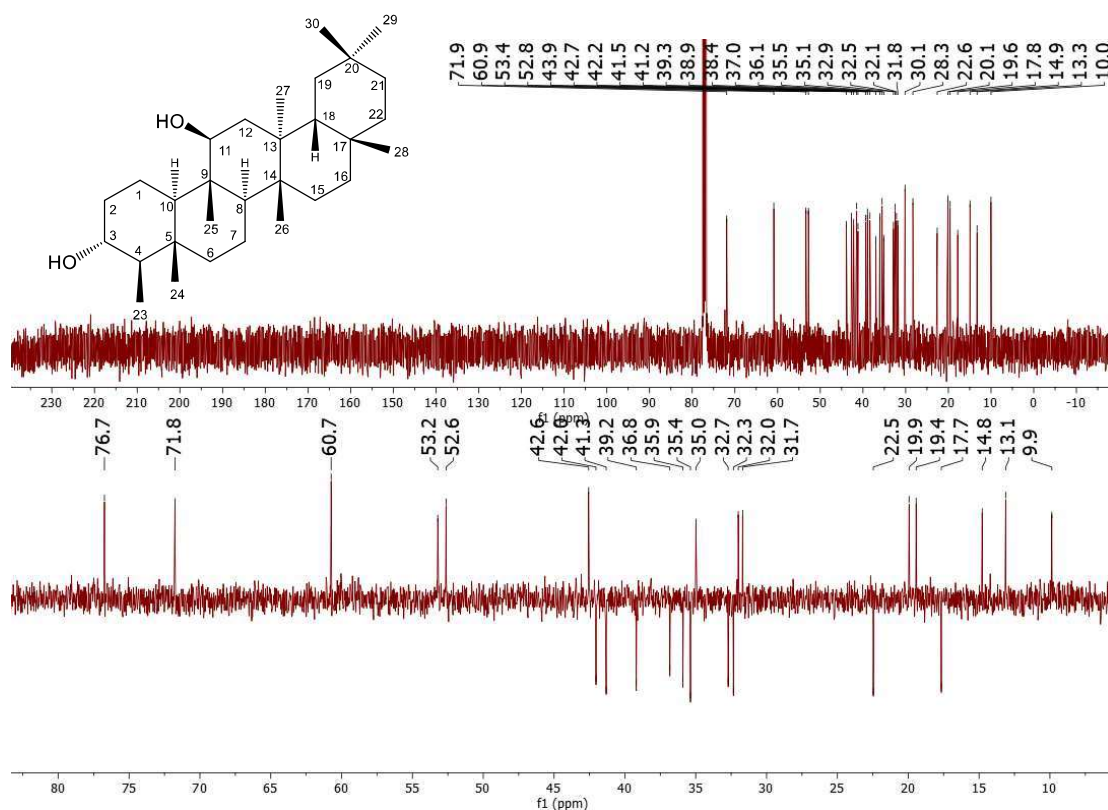
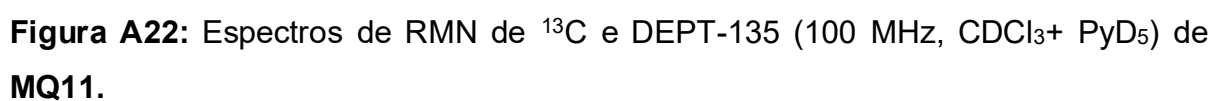
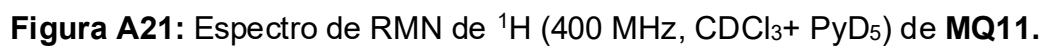
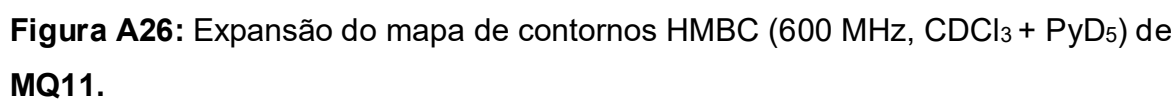


Figura A20: Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) de **MQ10**.





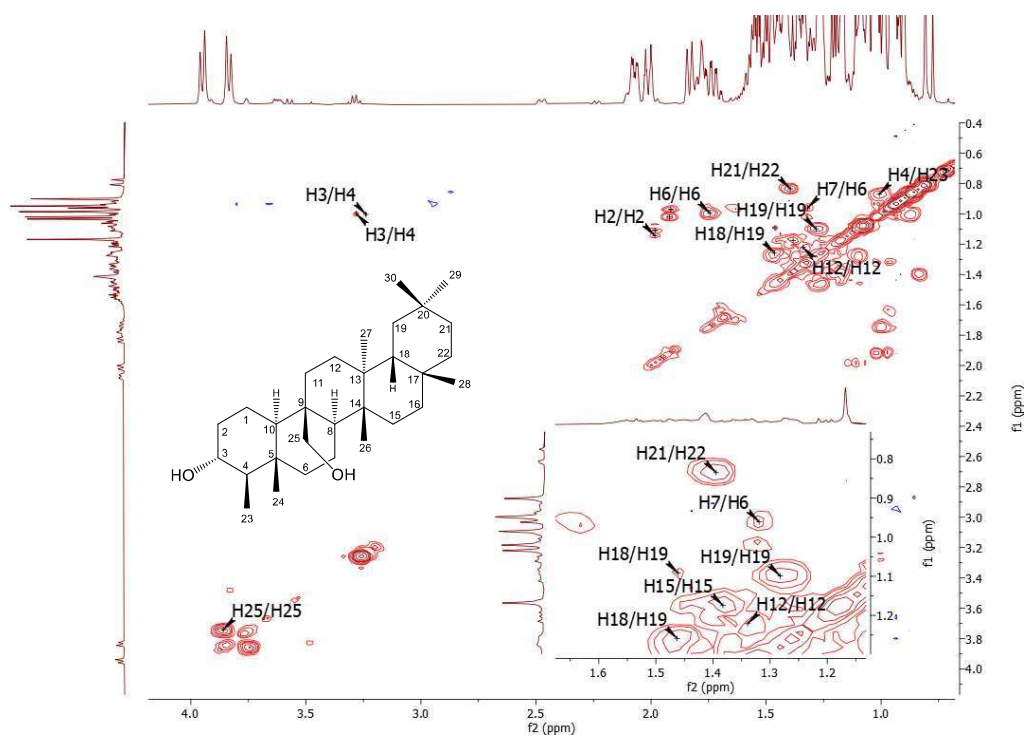


Figura A27: Expansão e mapa de contornos COSY (600 MHz, CDCl₃ + PyD₅) de MQ11.

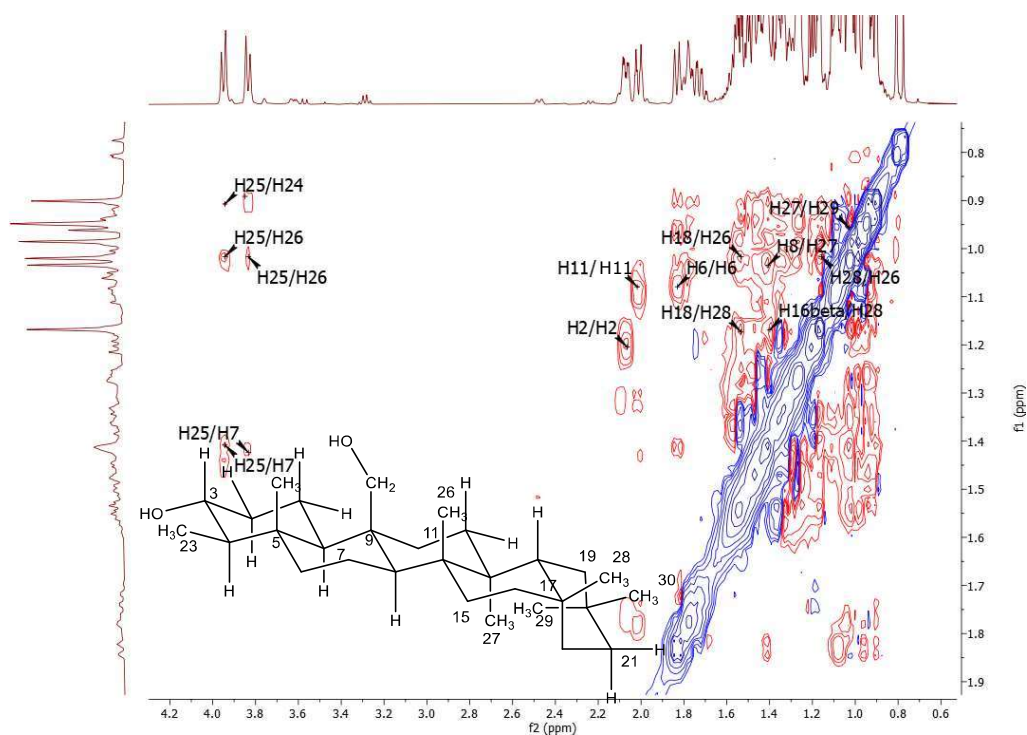


Figura A28: Mapa de contornos NOESY (600 MHz, CDCl₃ + PyD₅) de MQ11.

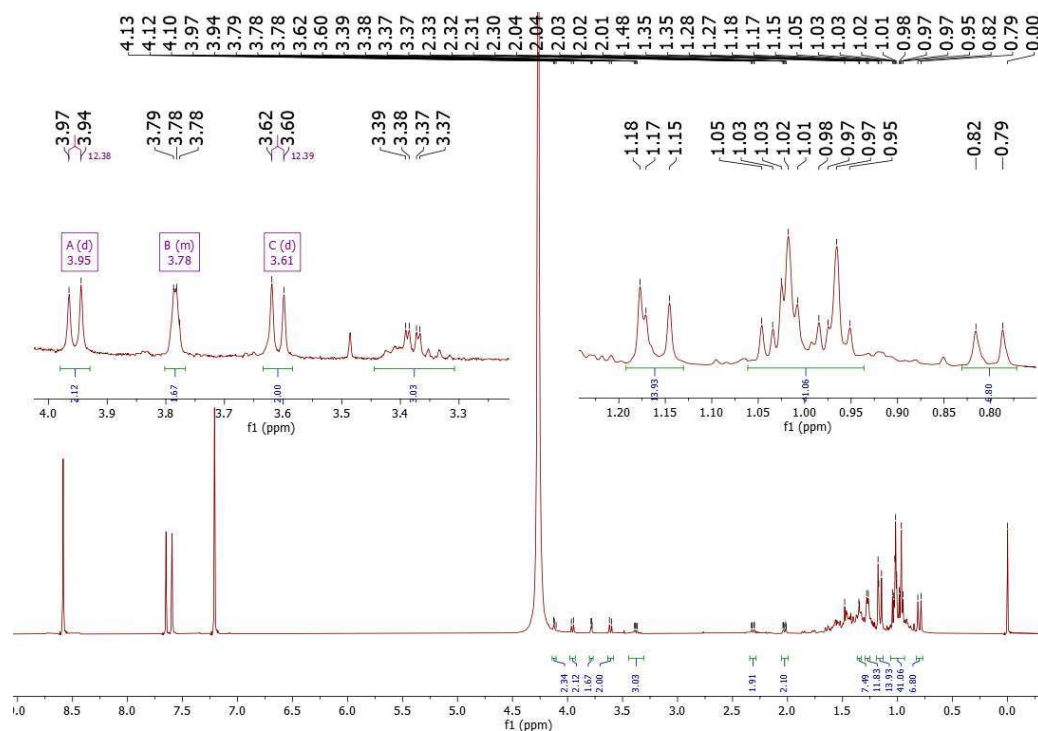


Figura A29: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{PyD}_5$) de **MQM1**.

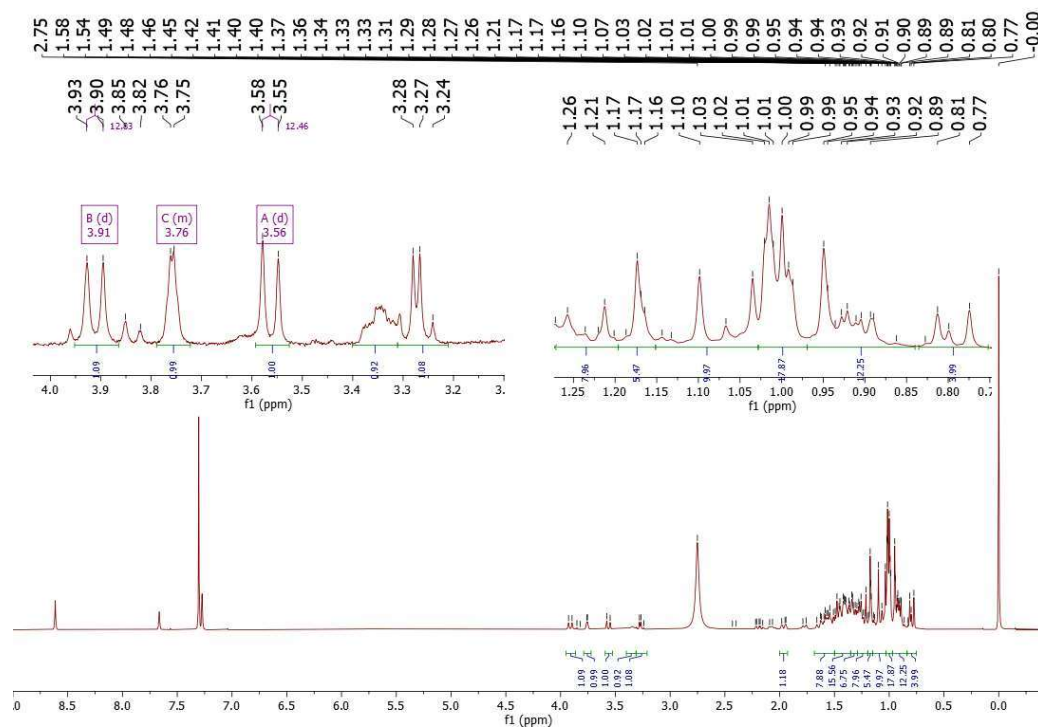
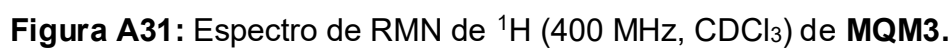


Figura A30: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{PyD}_5$) de **MQM2**.



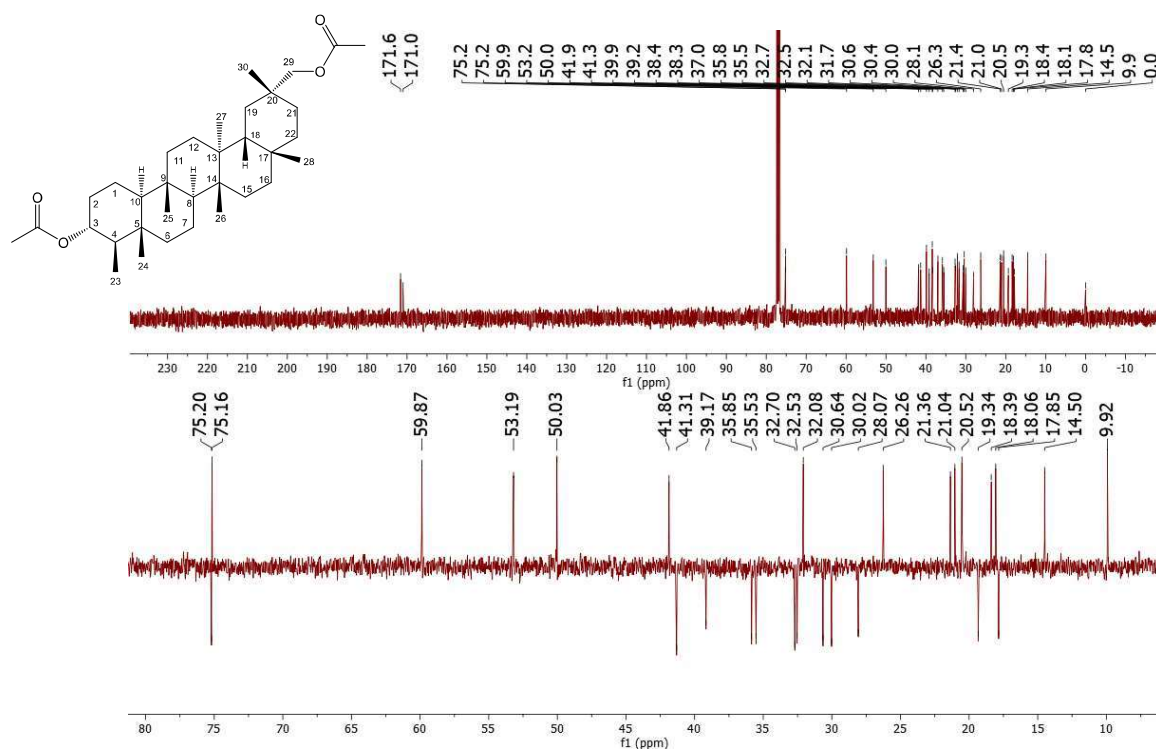


Figura A33: Espectros de RMN de ¹³C e DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) de **MQ12**.

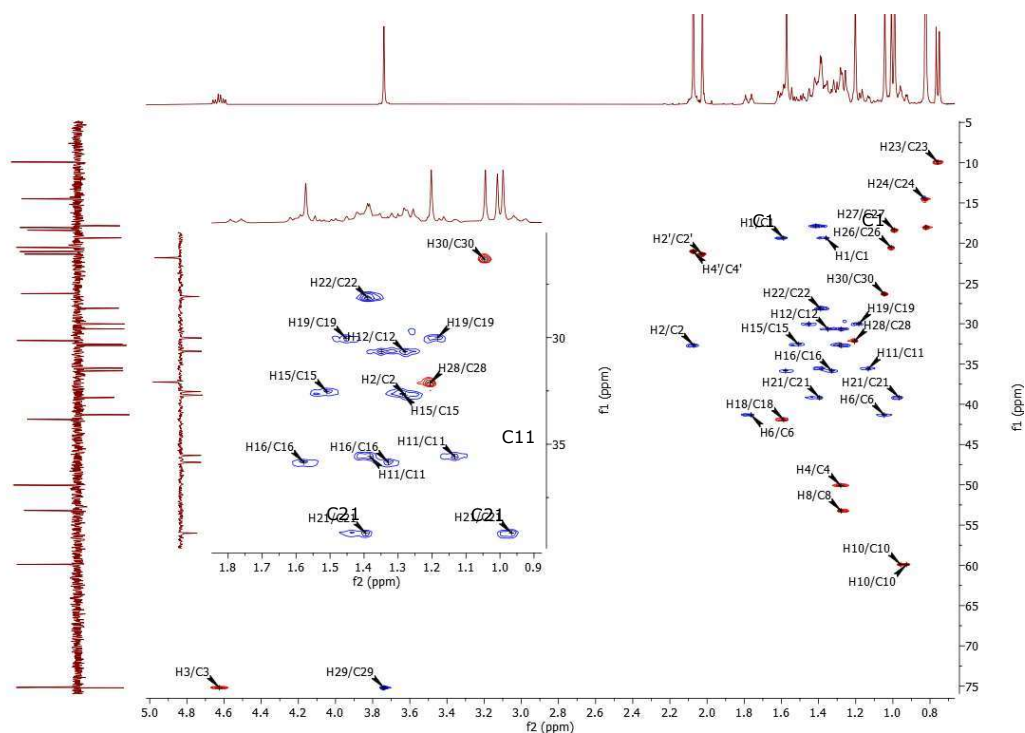


Figura A34: Expansão e mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl₃) de **MQ12**.

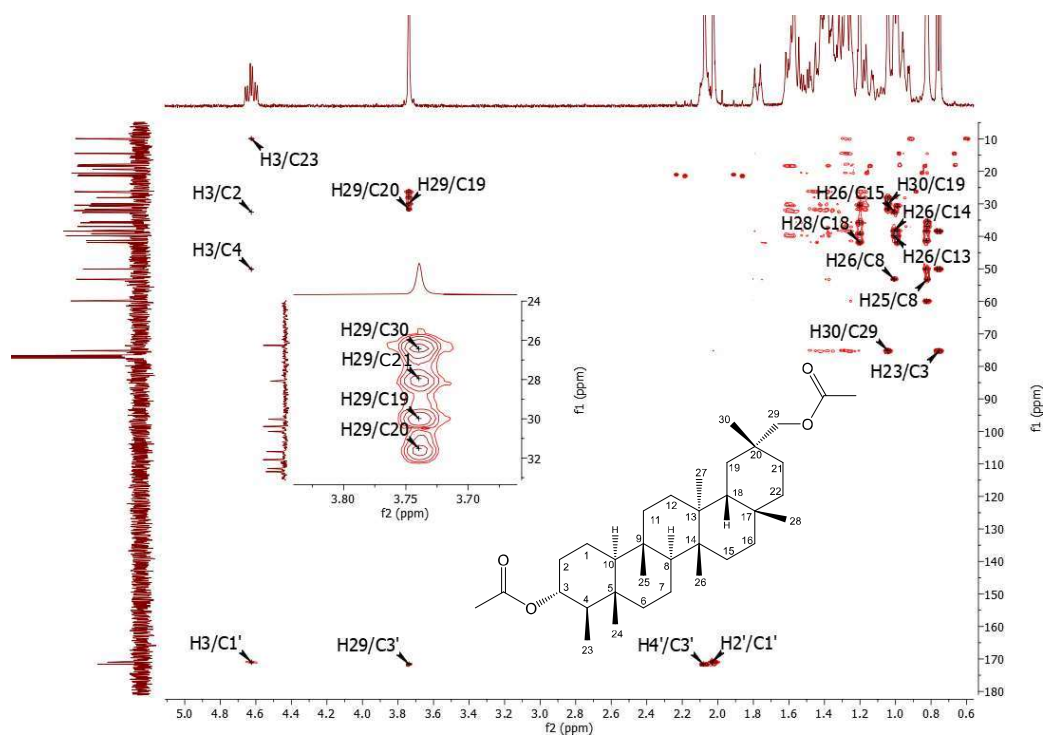


Figura A35: Expansão e mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3) de **MQ12**.

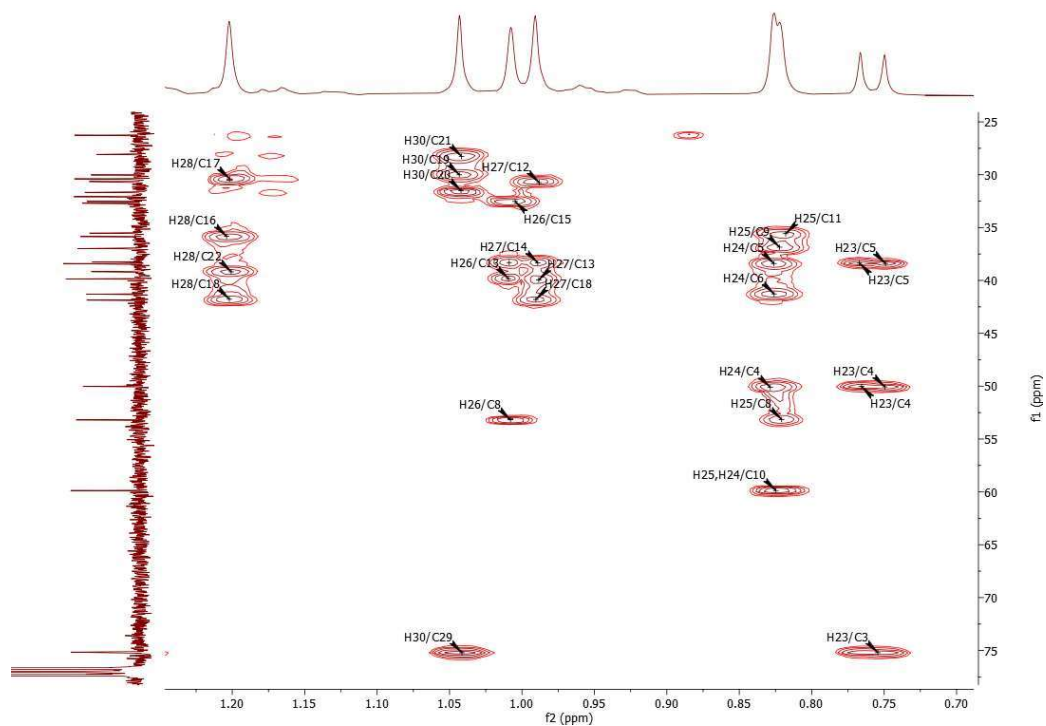


Figura A36: Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3) de **MQ12**.

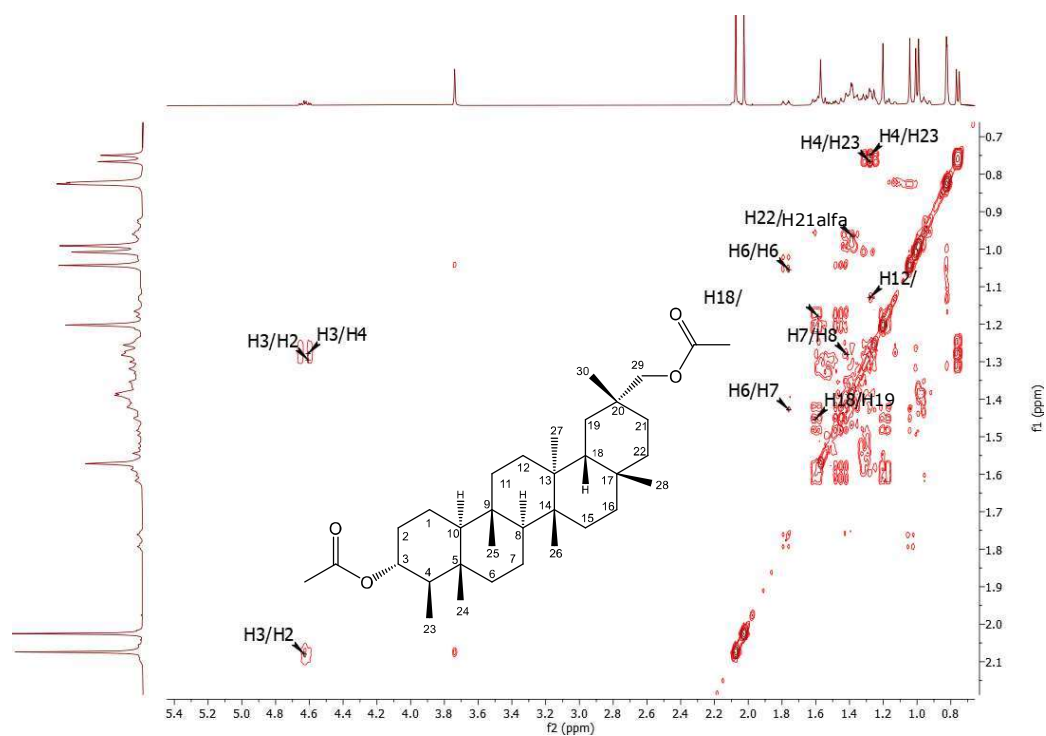


Figura A37: Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl₃) de **MQ12**.

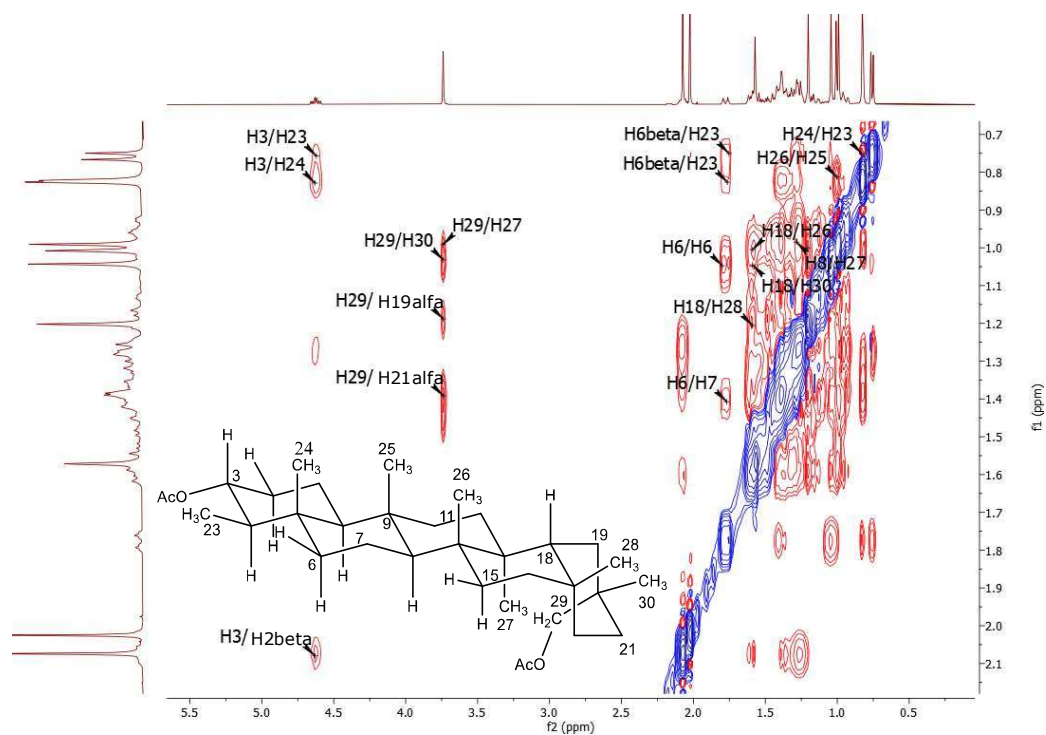


Figura A38: Mapa de contornos NOESY (400 MHz, CDCl₃) de **MQ12**.

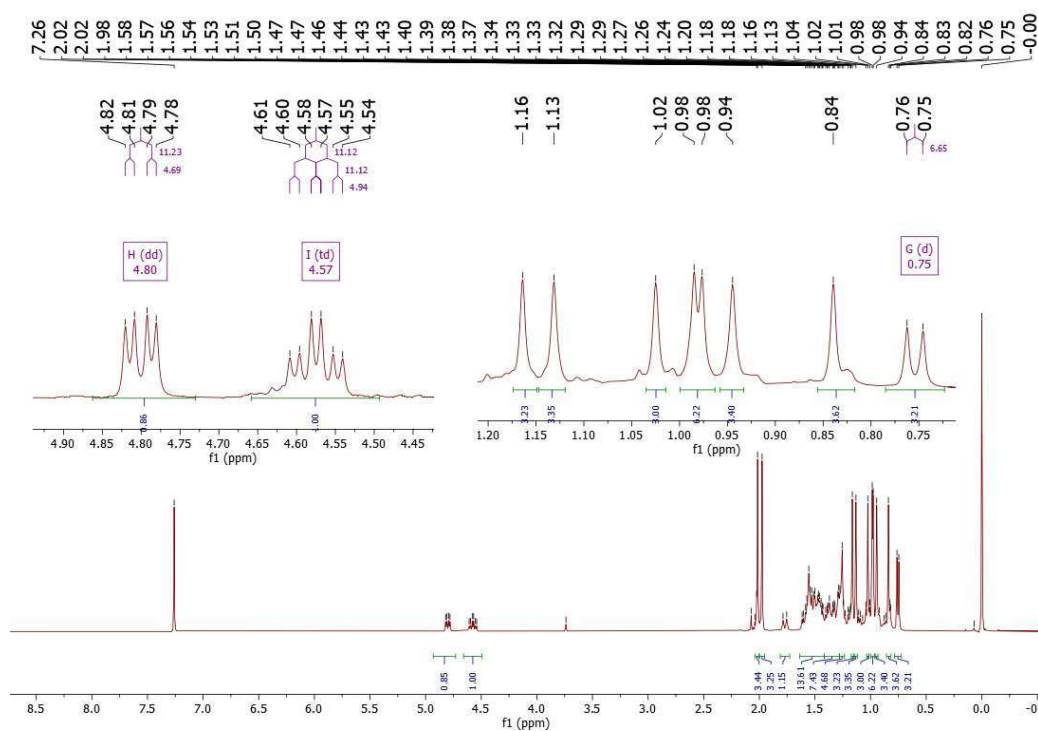


Figura A39: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **MQ13**.

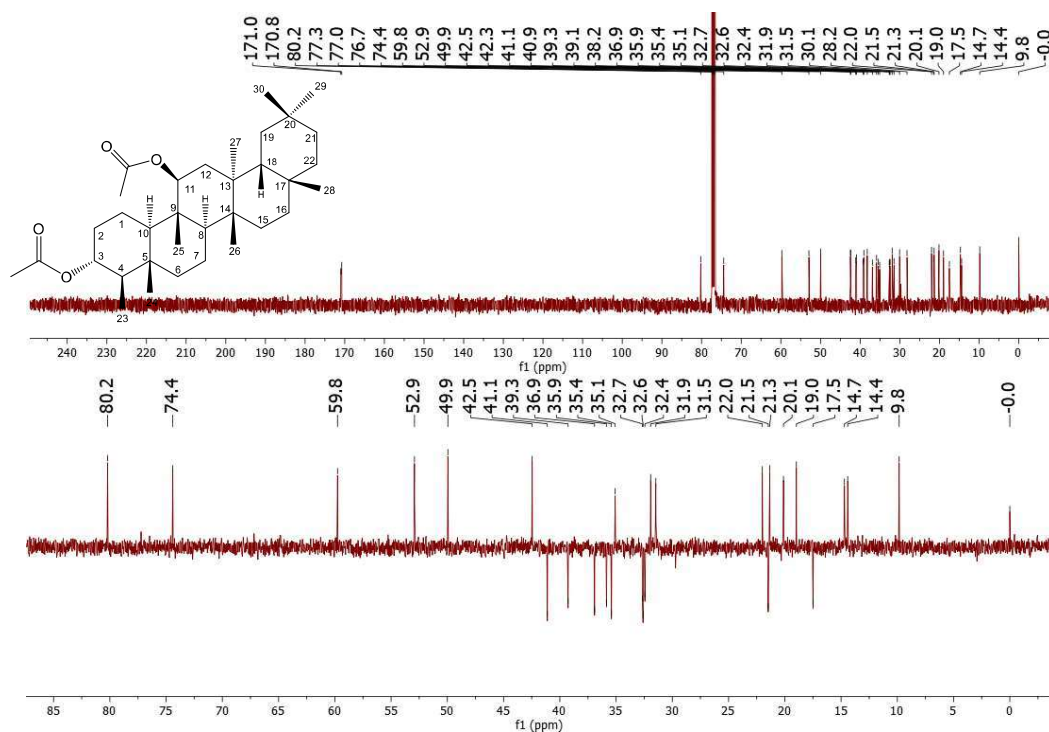


Figura A40: Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) de **MQ13**.

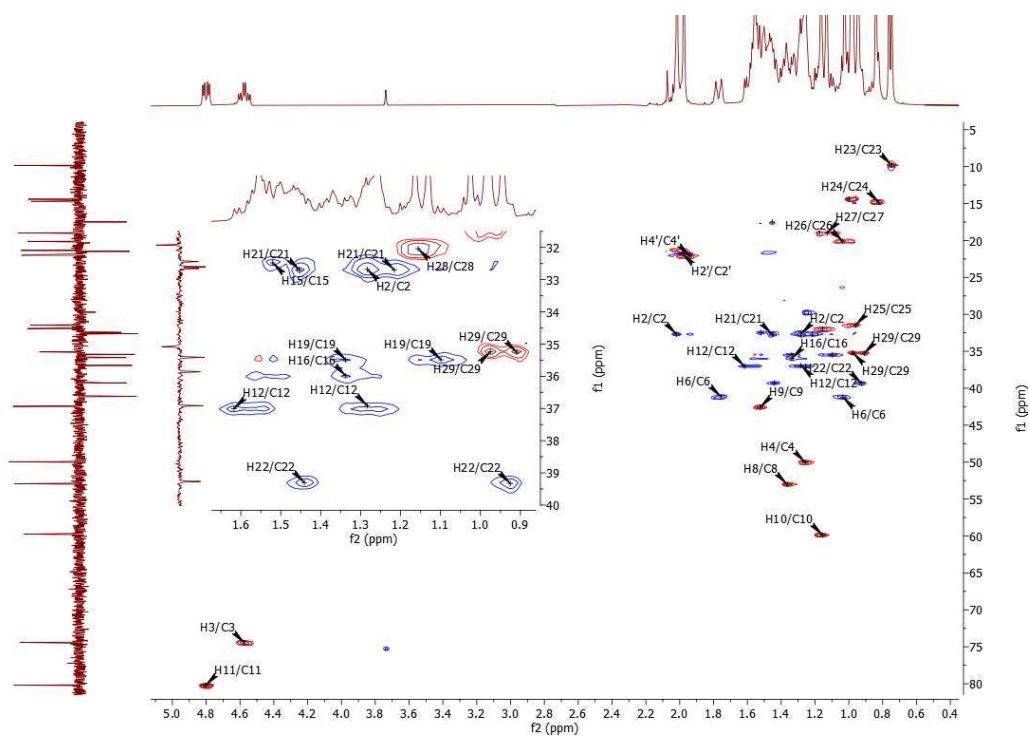


Figura A41: Expansão e mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl_3) de **MQ13**.

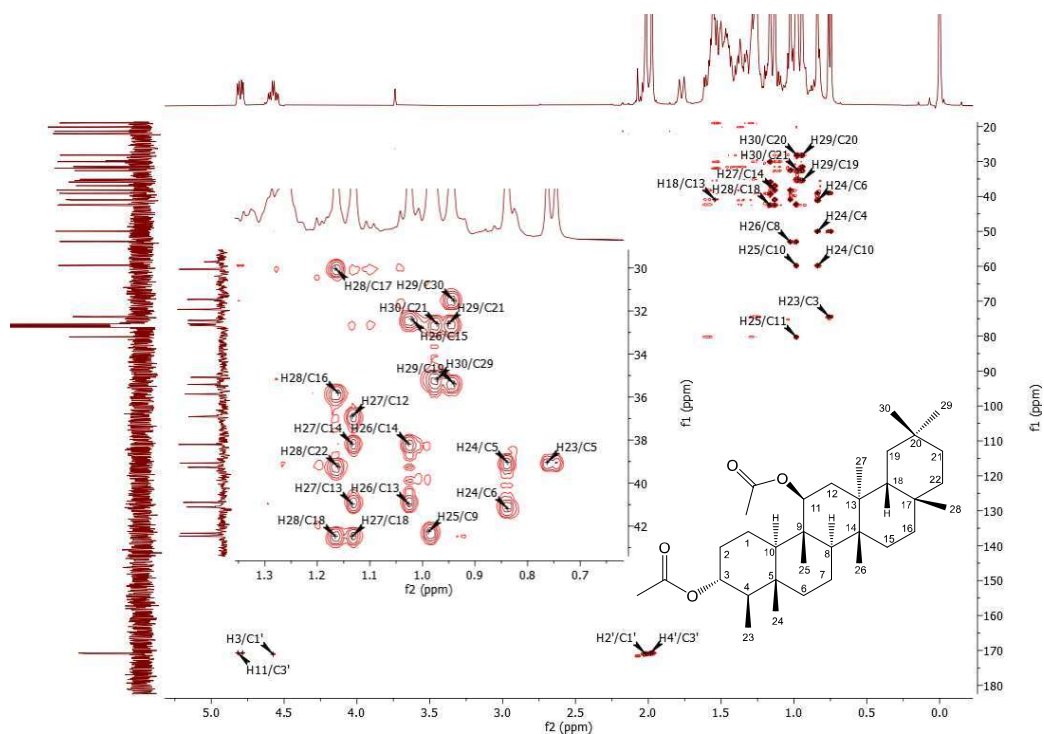


Figura A42: Expansão e mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3) de **MQ13**.

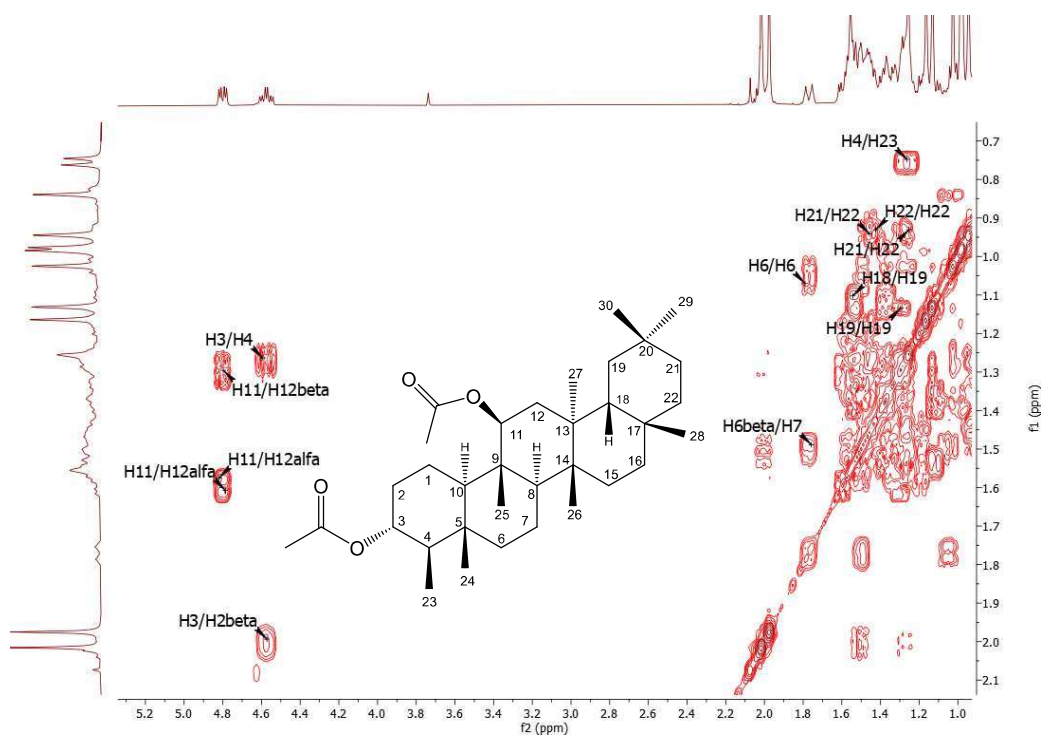


Figura A43: Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de **MQ13**.

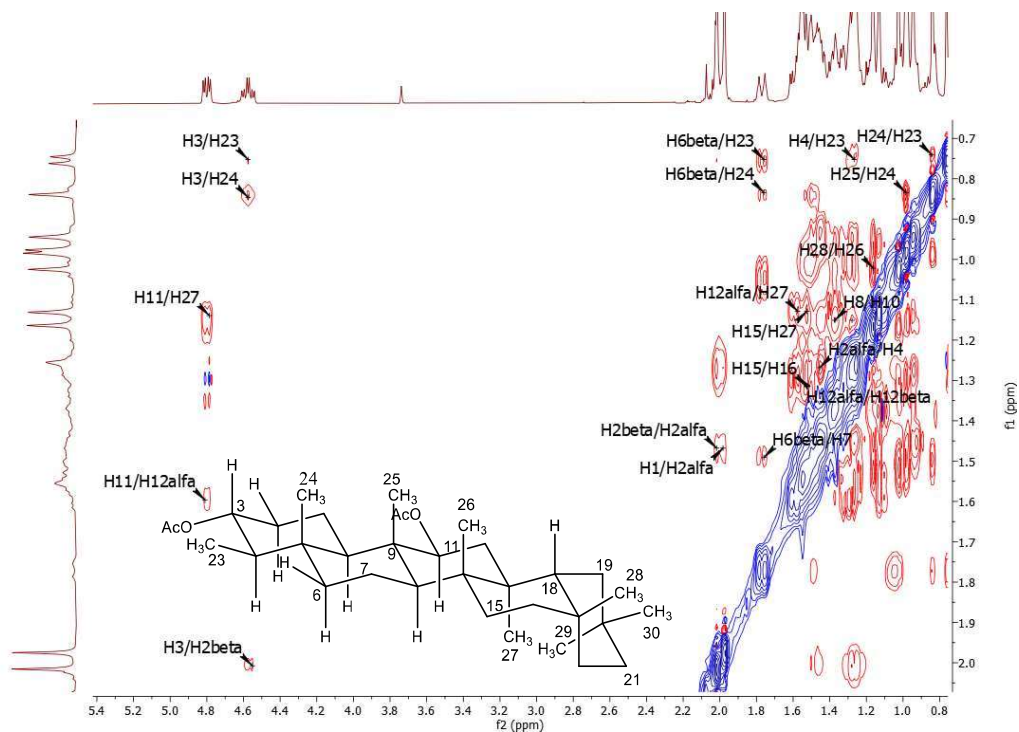
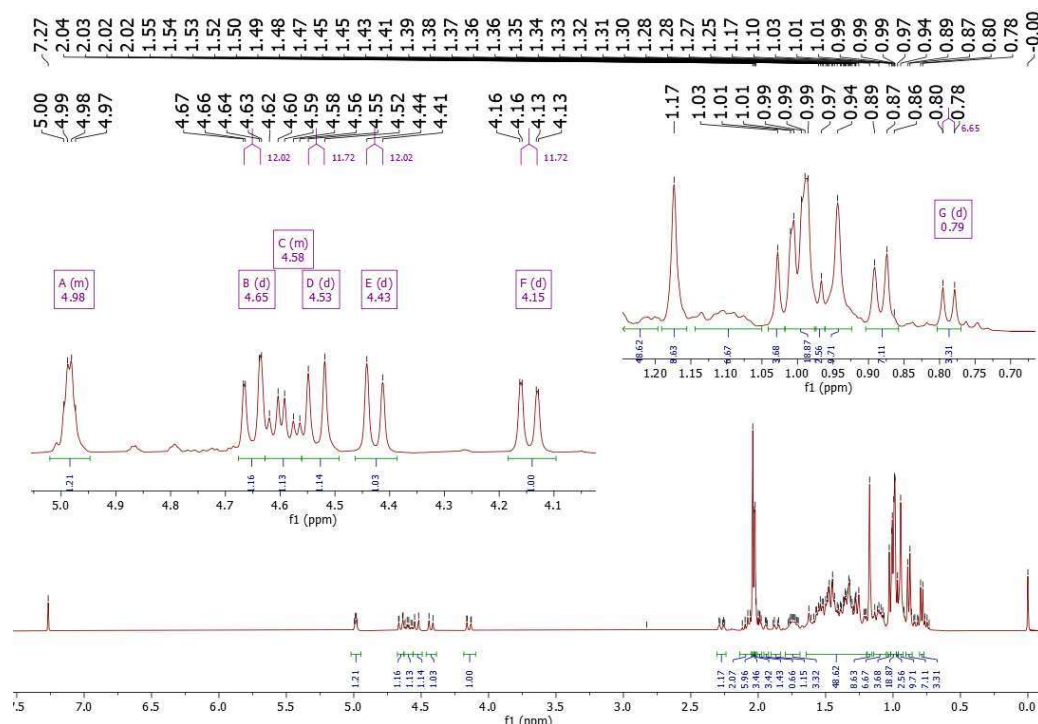
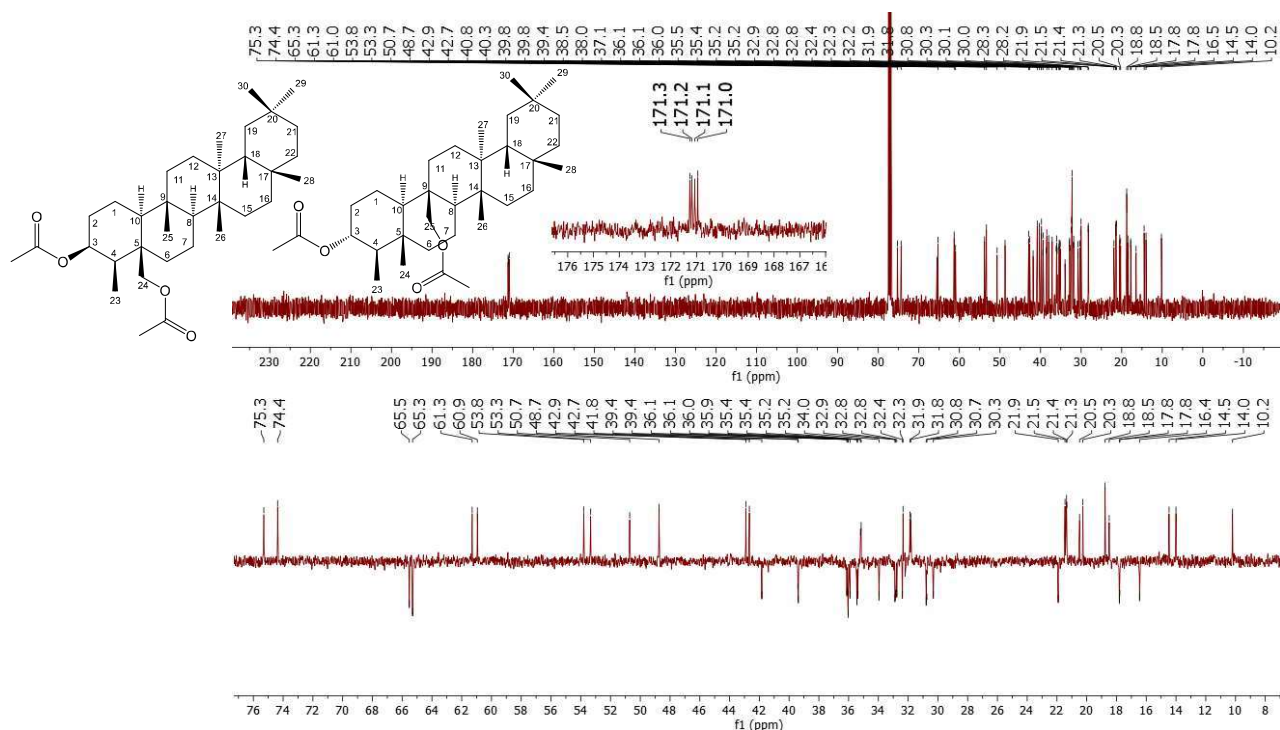


Figura A44: Mapa de contornos NOESY (400 MHz, CDCl_3) de **MQ13**.


 Figura A45: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de MQ14.

 Figura A46: Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) de MQ14.

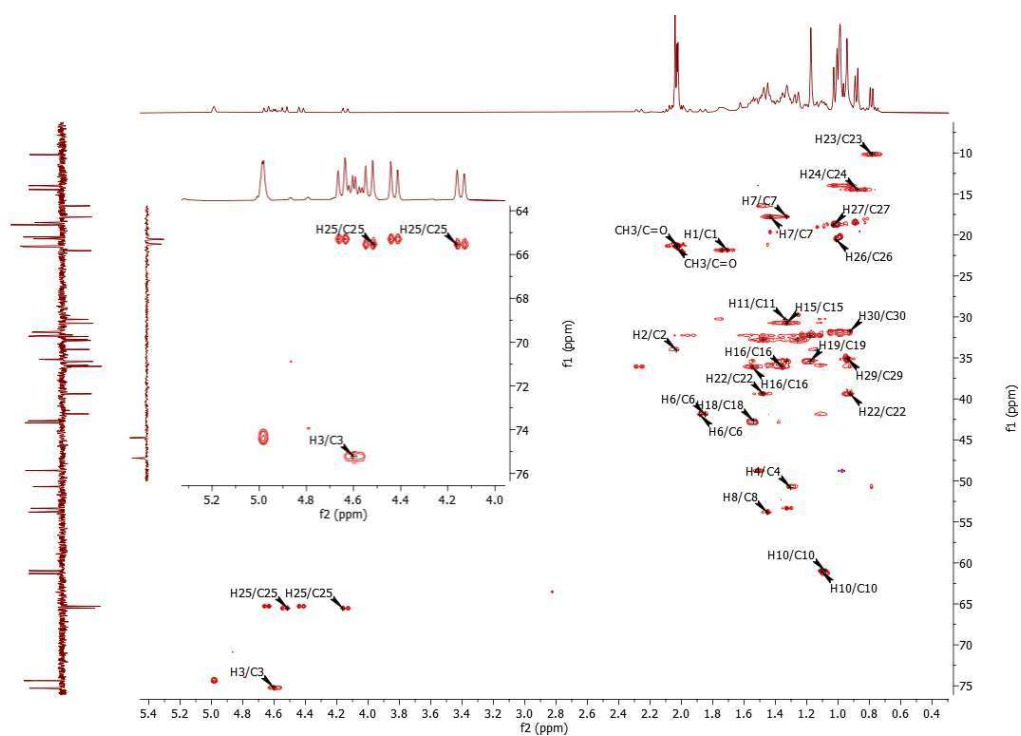


Figura A47: Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl_3) de **MQ14**.

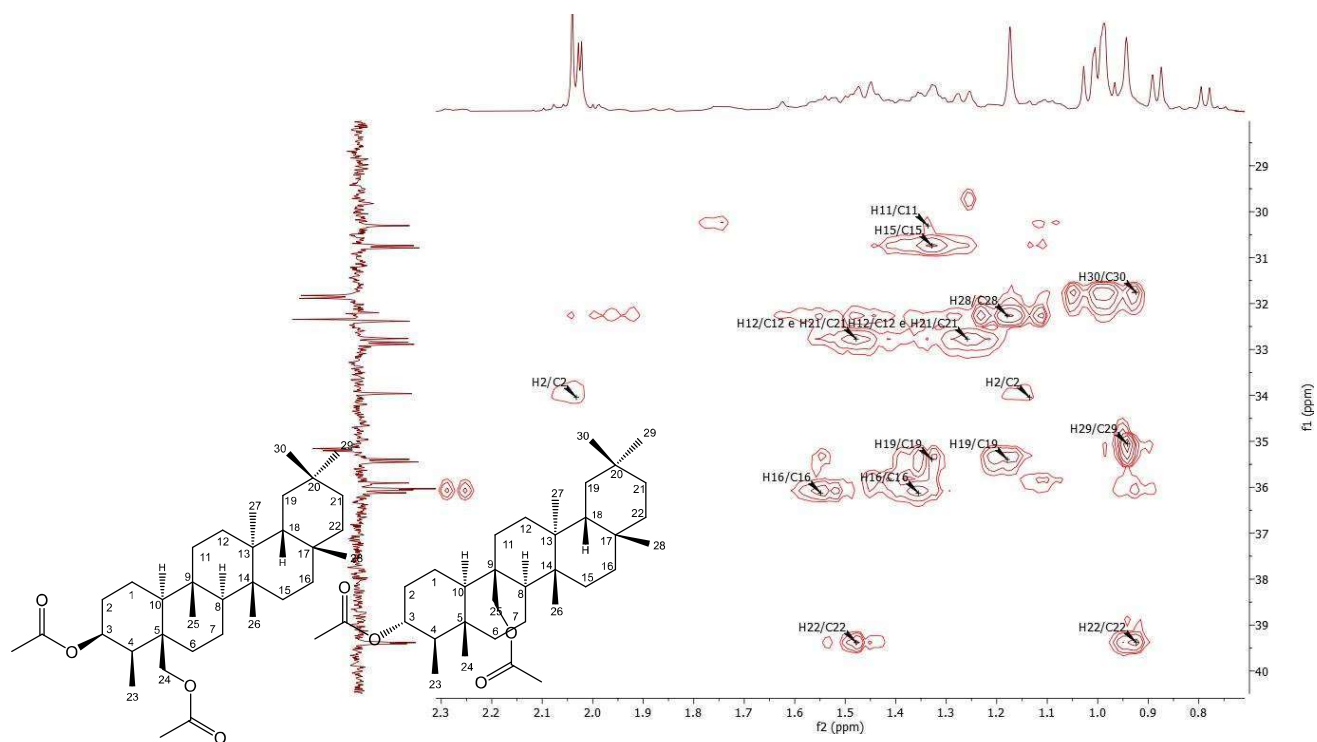


Figura A48: Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl_3) de **MQ14**.

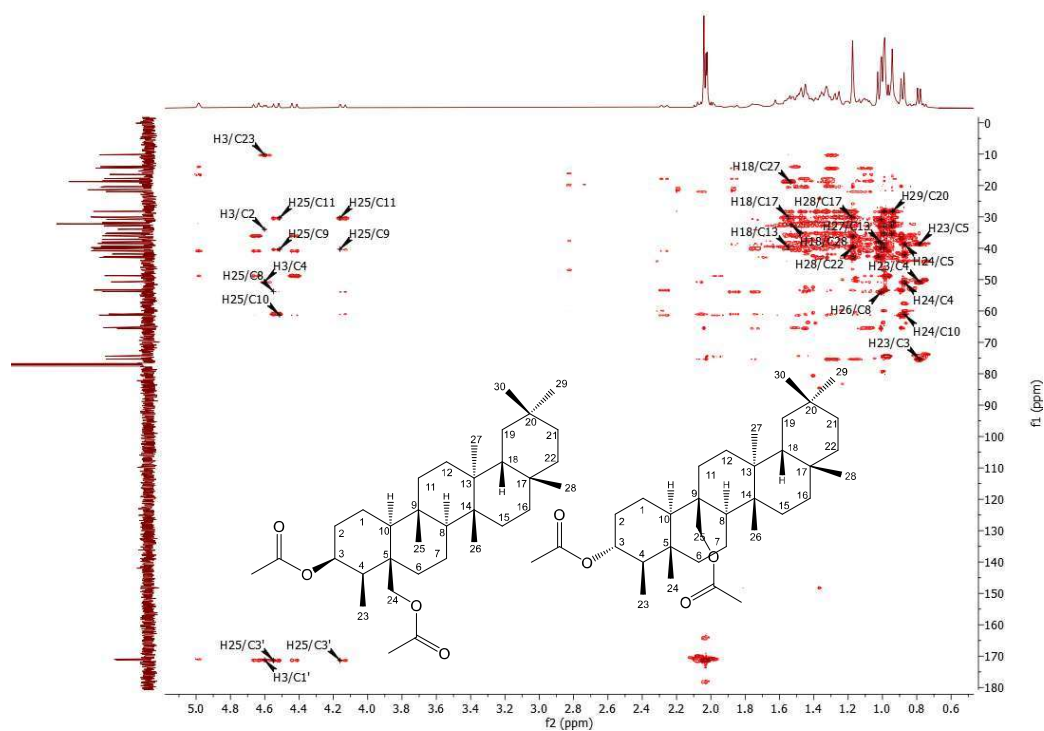


Figura A49: Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl₃) de **MQ14**.

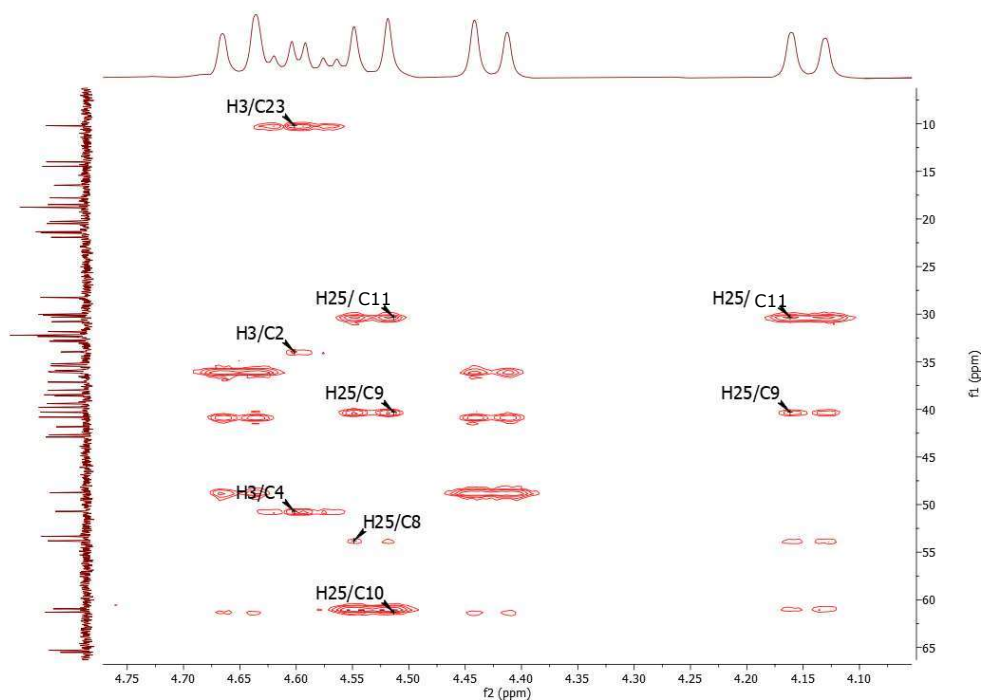


Figura A50: Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl₃) de **MQ14**.

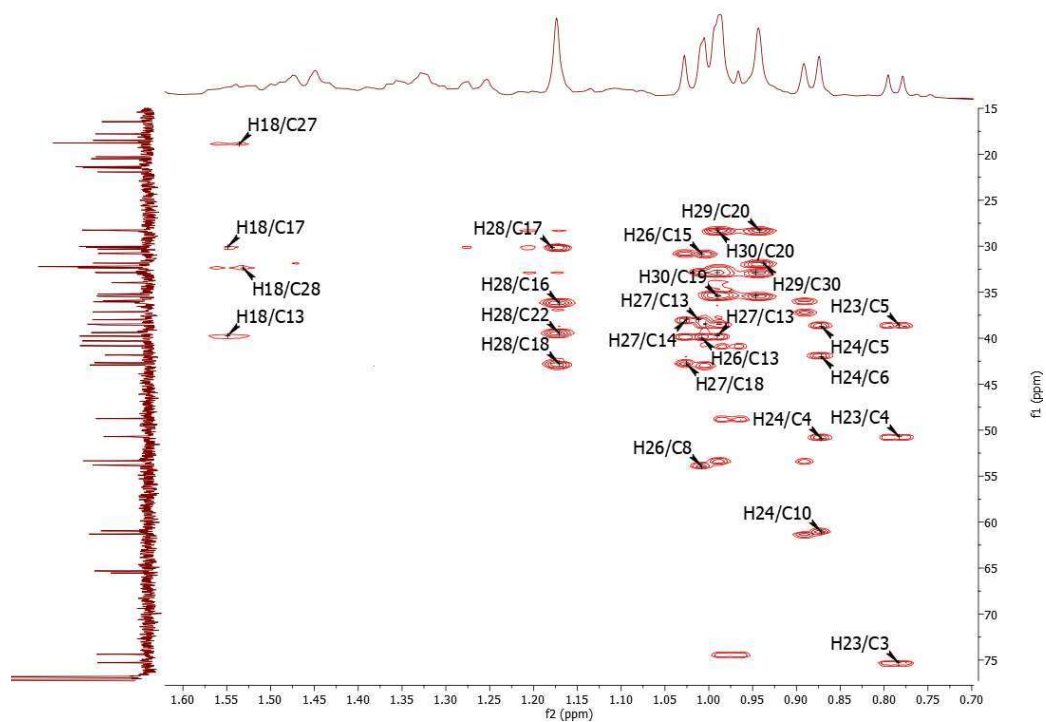


Figura A51: Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl₃) de **MQ14**.

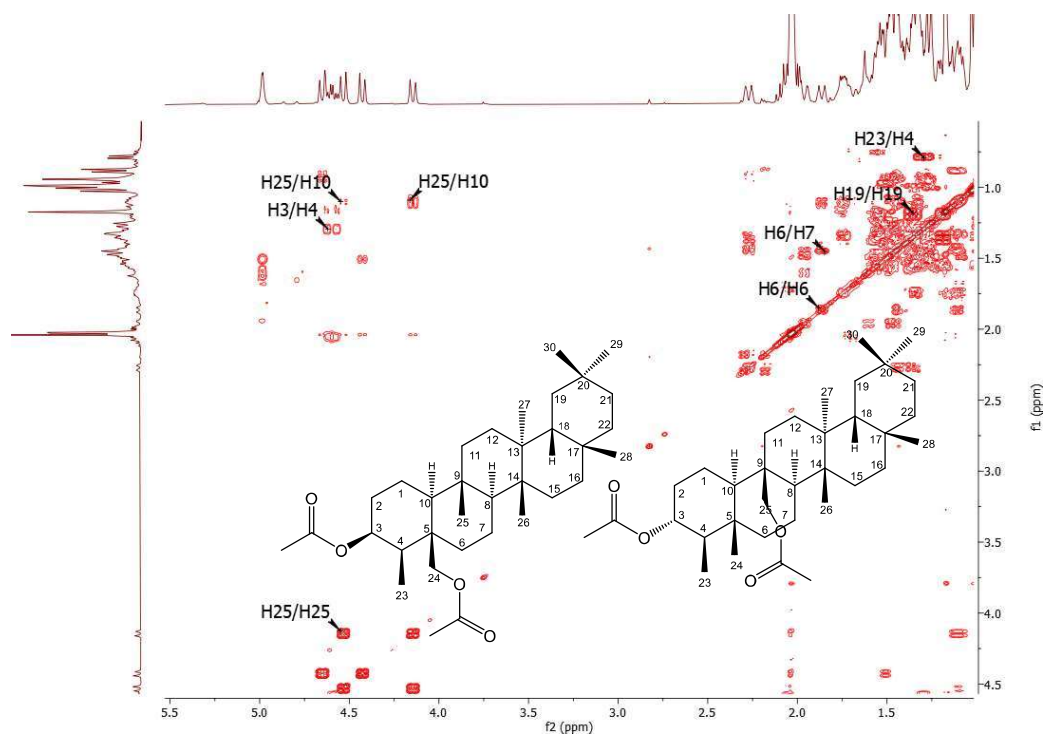


Figura A52: Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl₃) de **MQ14**.

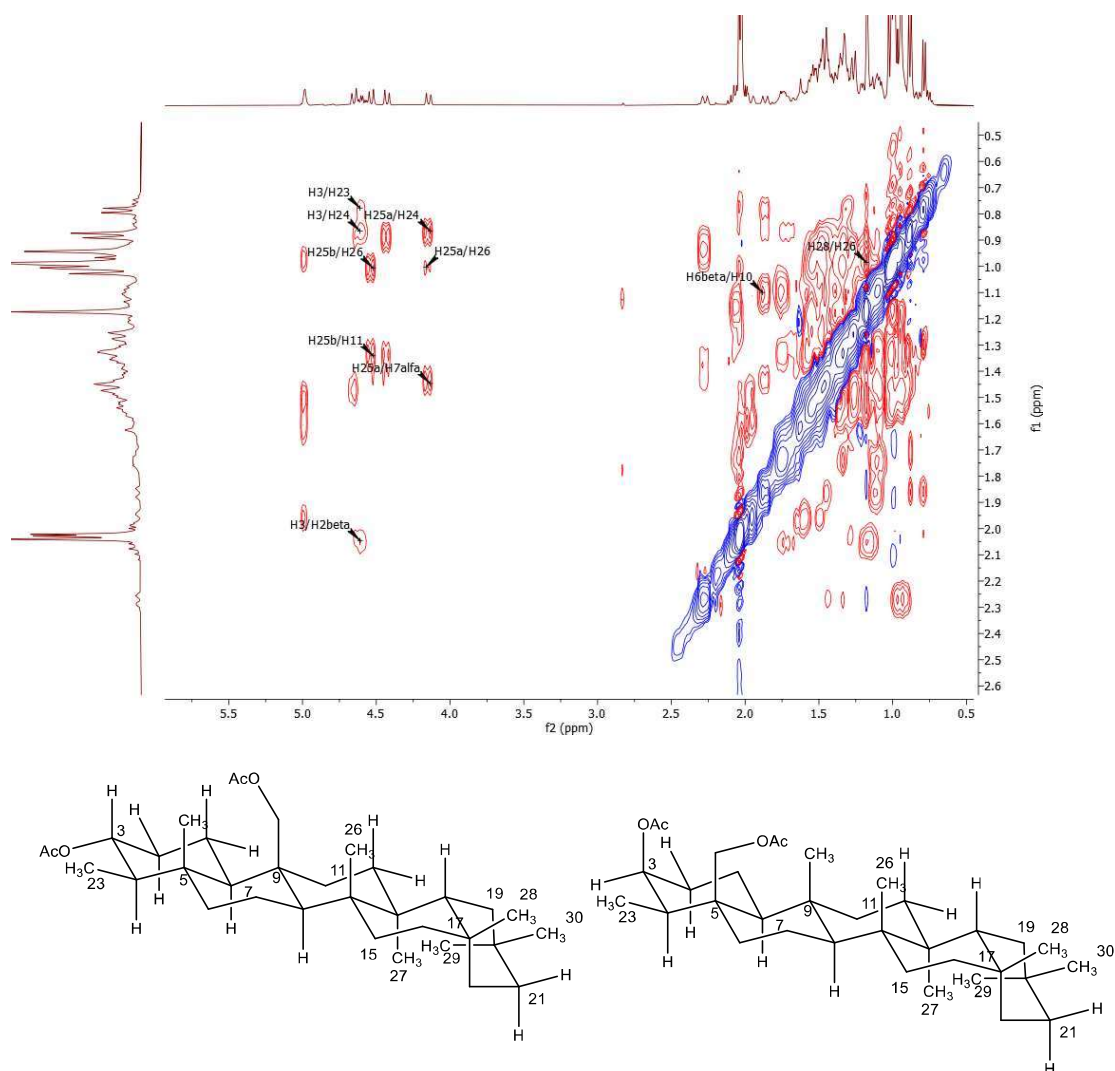
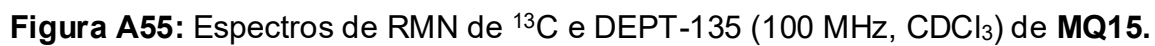


Figura A53: Expansão do mapa de contornos NOESY (400 MHz, CDCl₃) de **MQ14**.



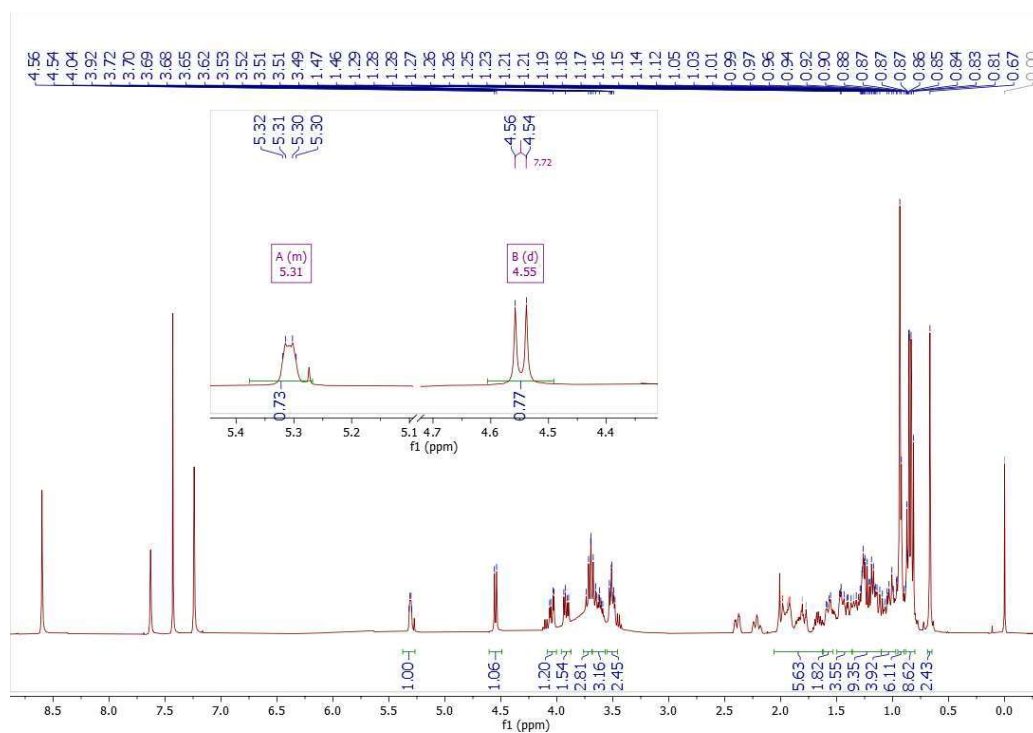


Figura A56: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 + PYD_5) de **MQ16**.

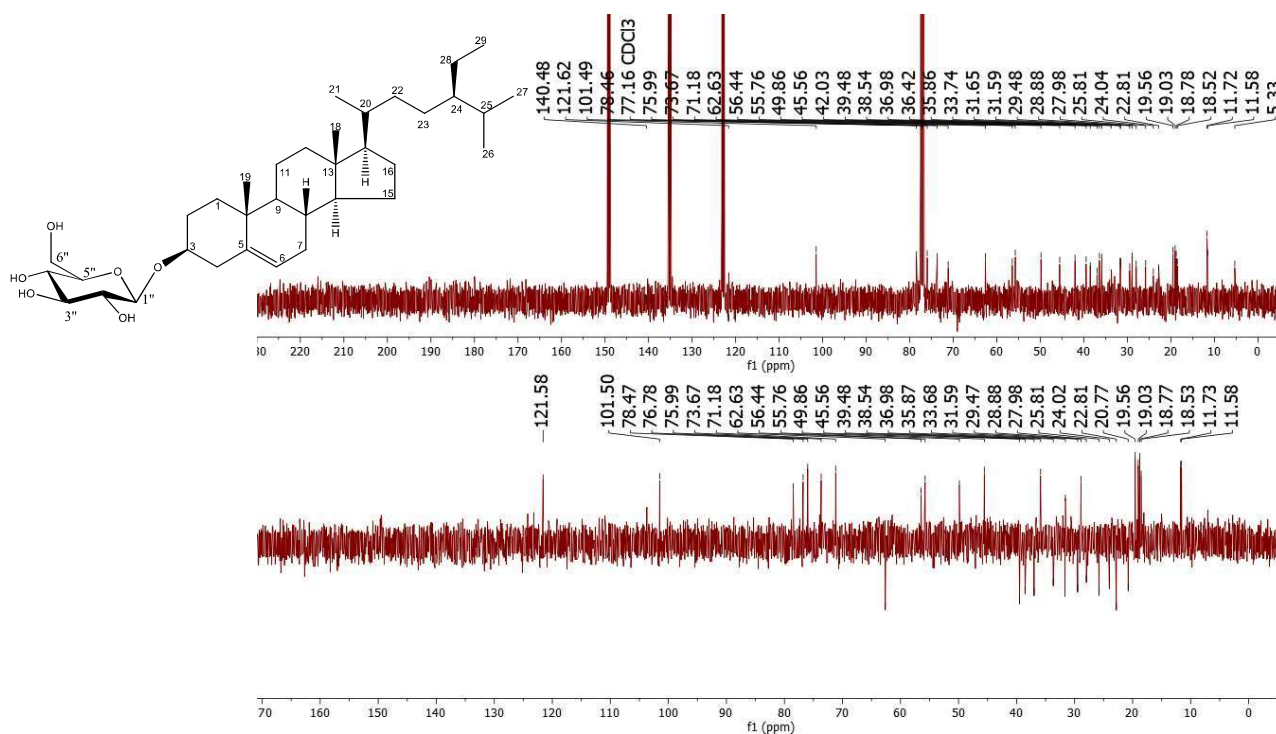


Figura A57: Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) de **MQ16**.

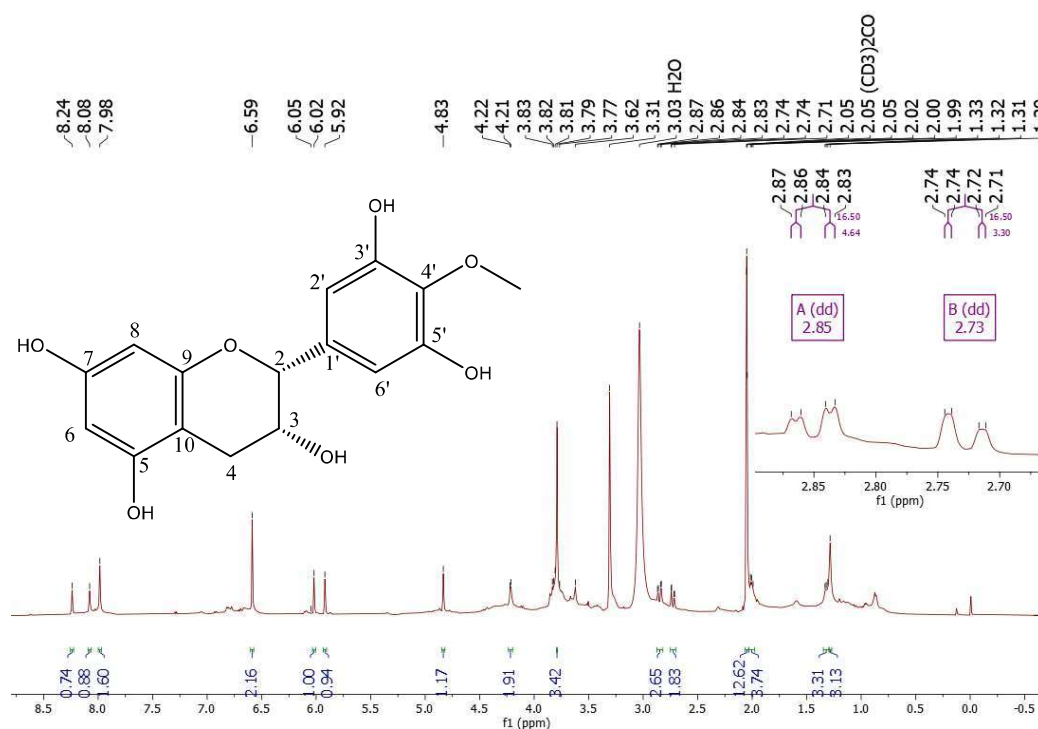


Figura A58: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) de MQ17.

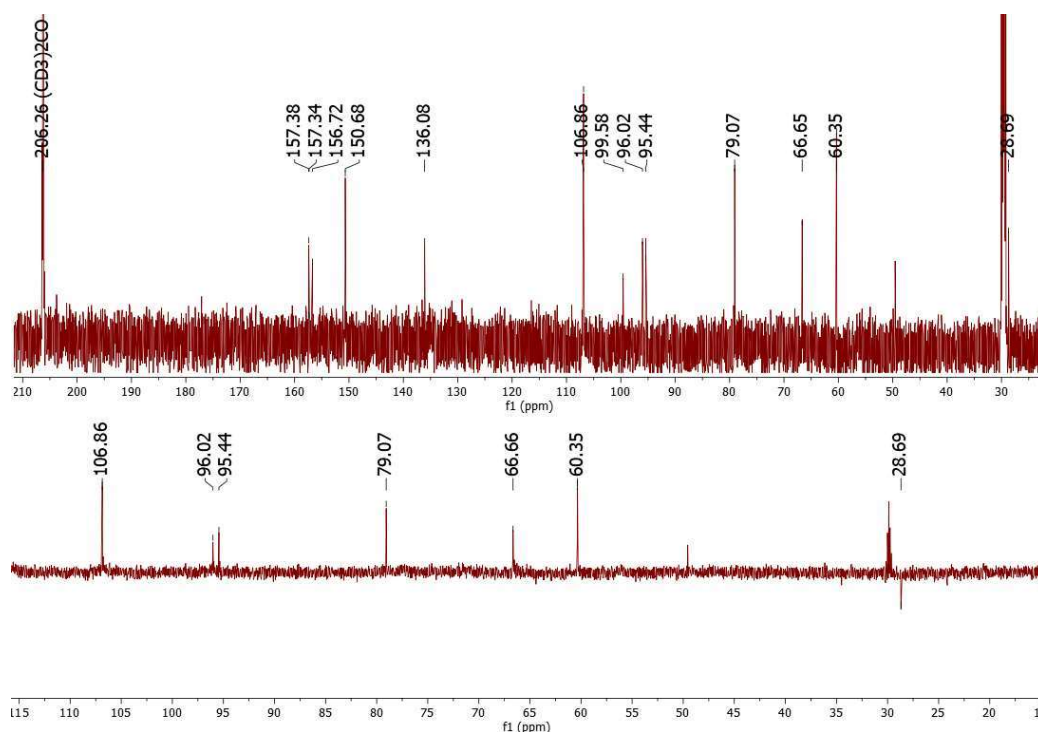


Figura A59: Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (150 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) de MQ17.

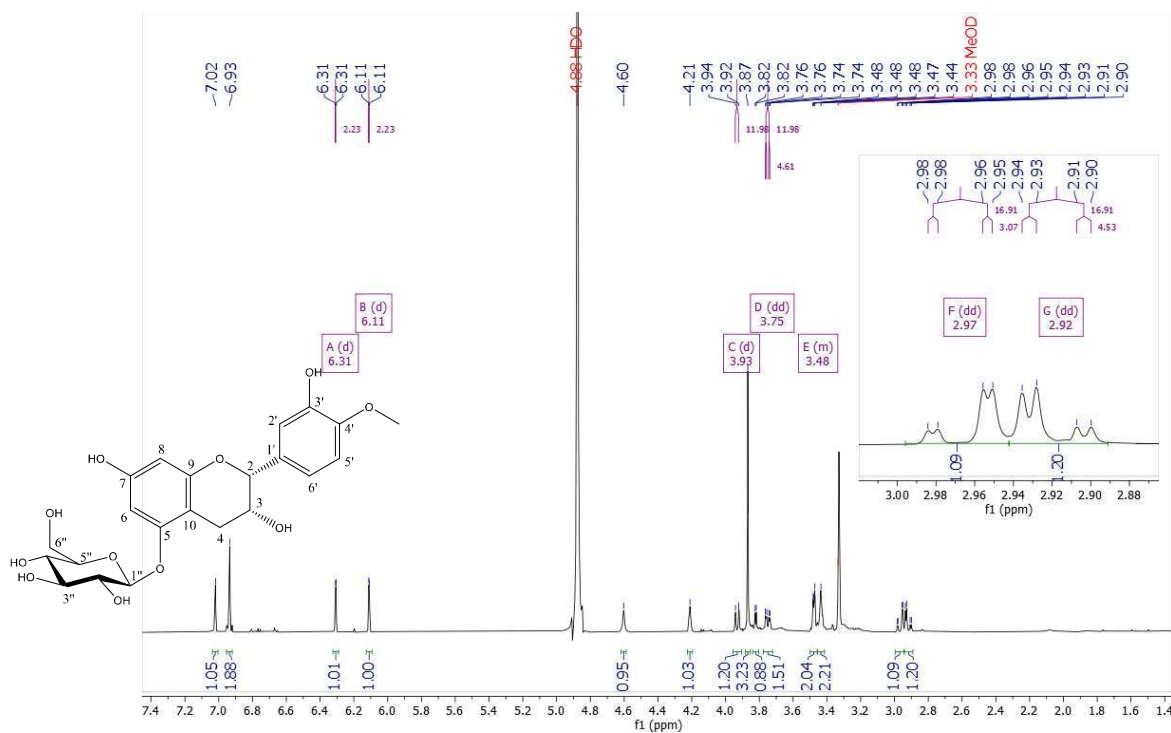


Figura A60: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CD_3OD) de MQ18.

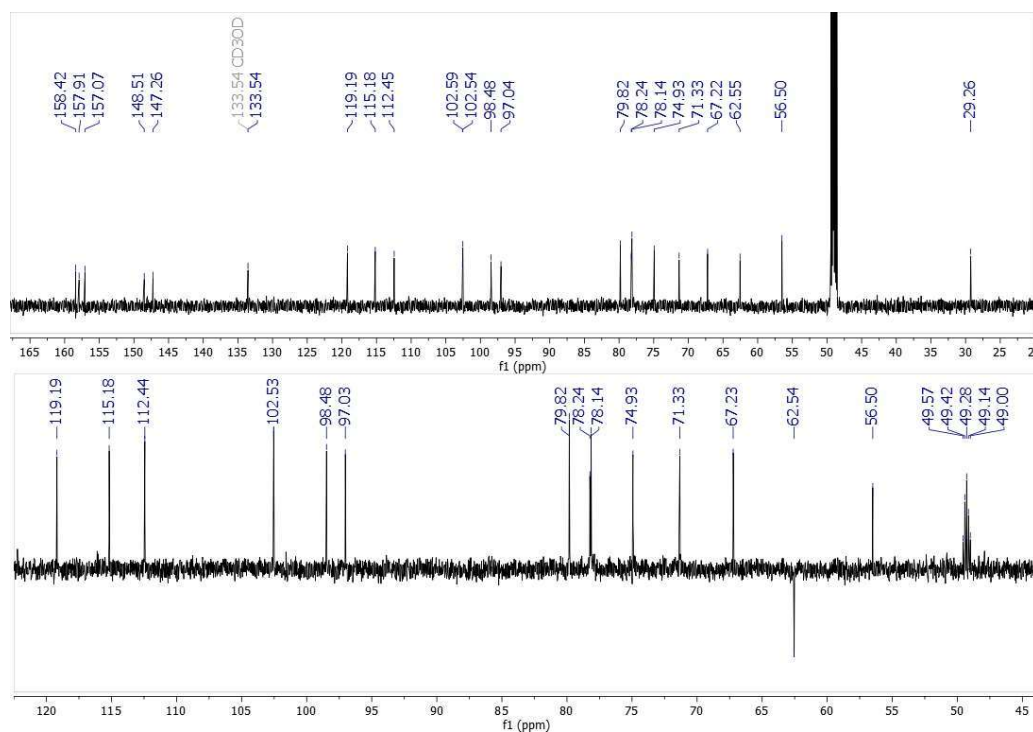


Figura A61: Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (150 MHz, CD_3OD) de MQ18.

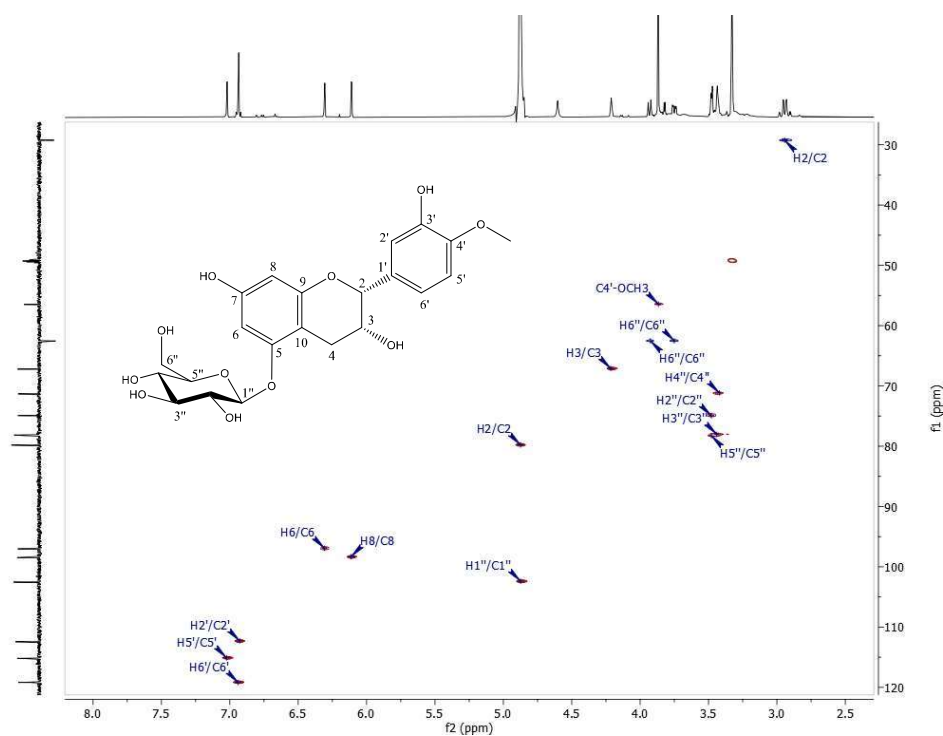


Figura A62: Mapa de contornos HSQC (600 MHz, CD₃OD) de **MQ18**.

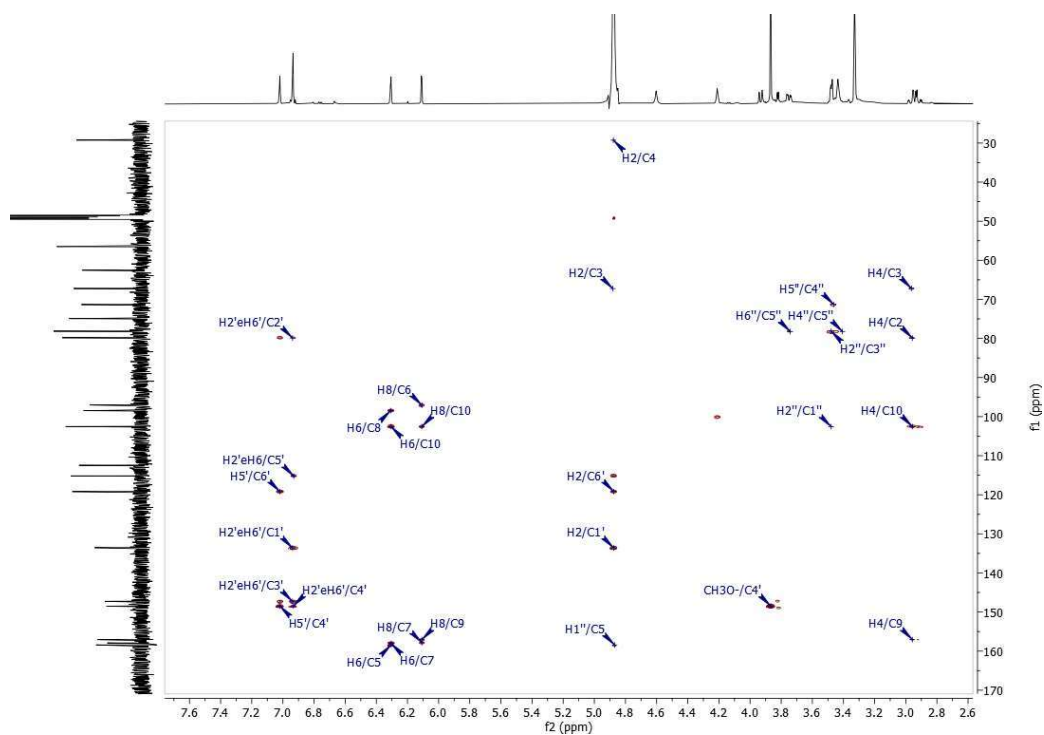


Figura A63: Mapa de contornos HMBC (600 MHz, CD₃OD) de **MQ18**.

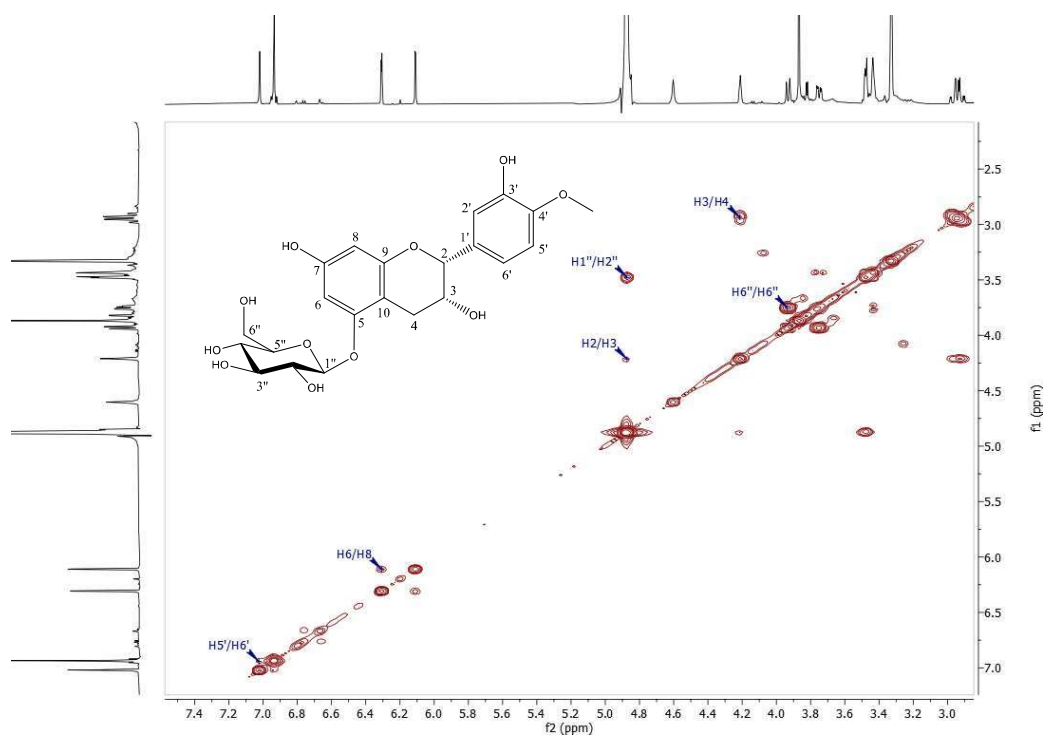


Figura A64: Mapa de contornos COSY (600 MHz, CD₃OD) de **MQ18**.

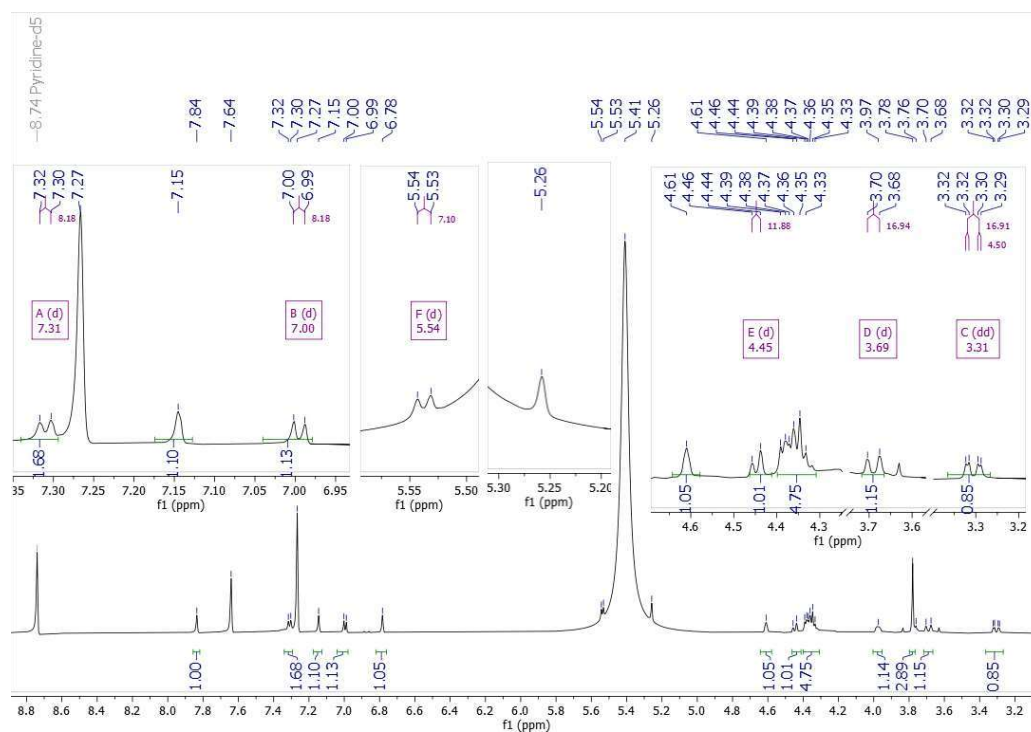


Figura A65: Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, PYD₅) de **MQ18**.

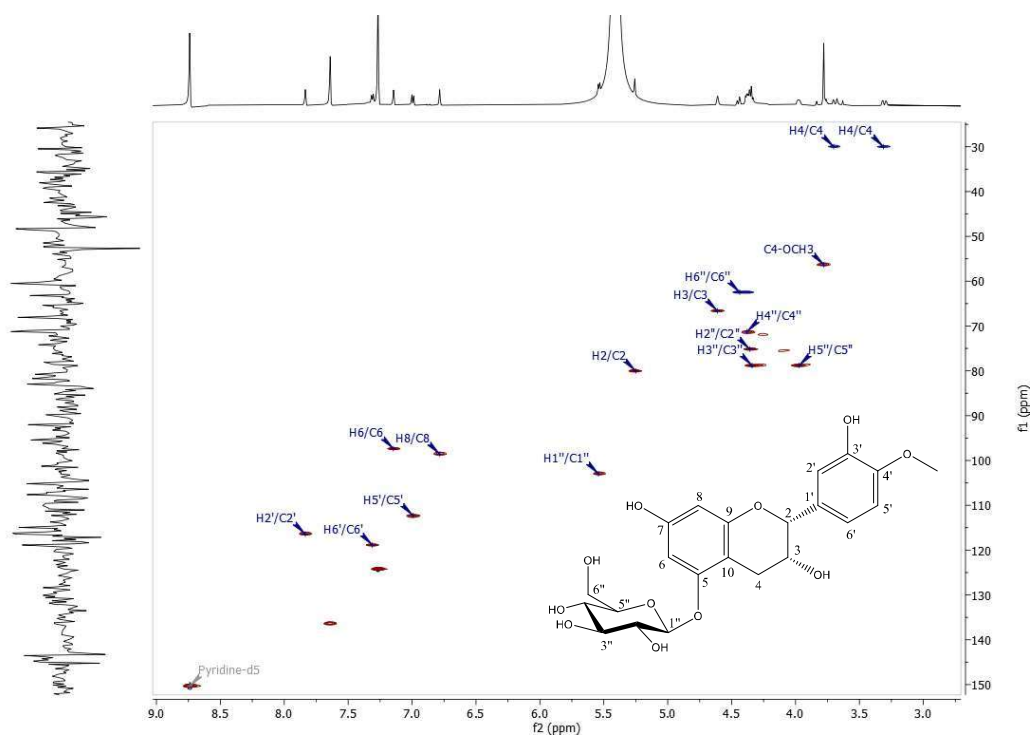


Figura A66: Mapa de contornos HMBC (600 MHz, PYD₅) de **MQ18**.

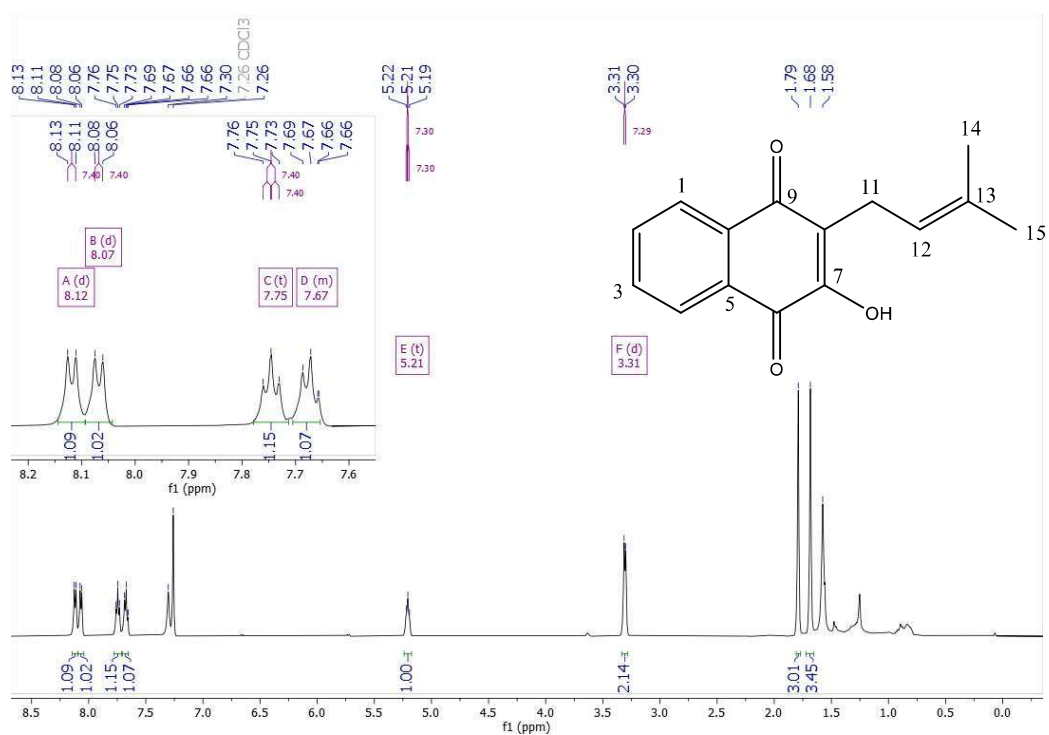


Figura A67: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **MQ19**.

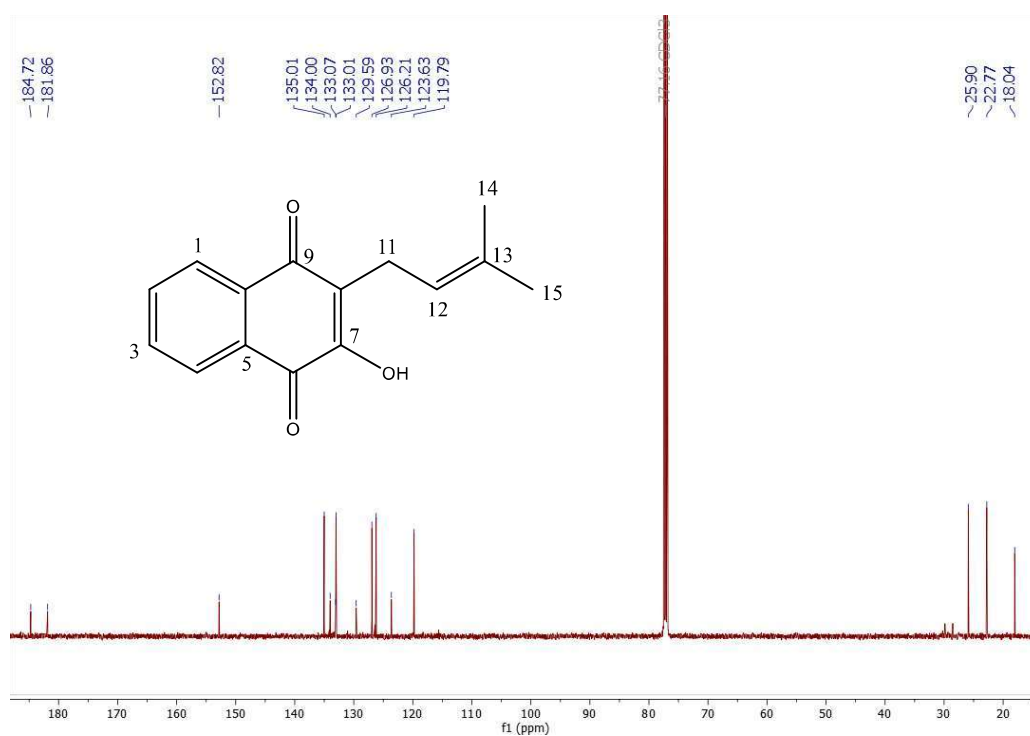


Figura A68: Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (126 MHz, CDCl_3) de **MQ19**.

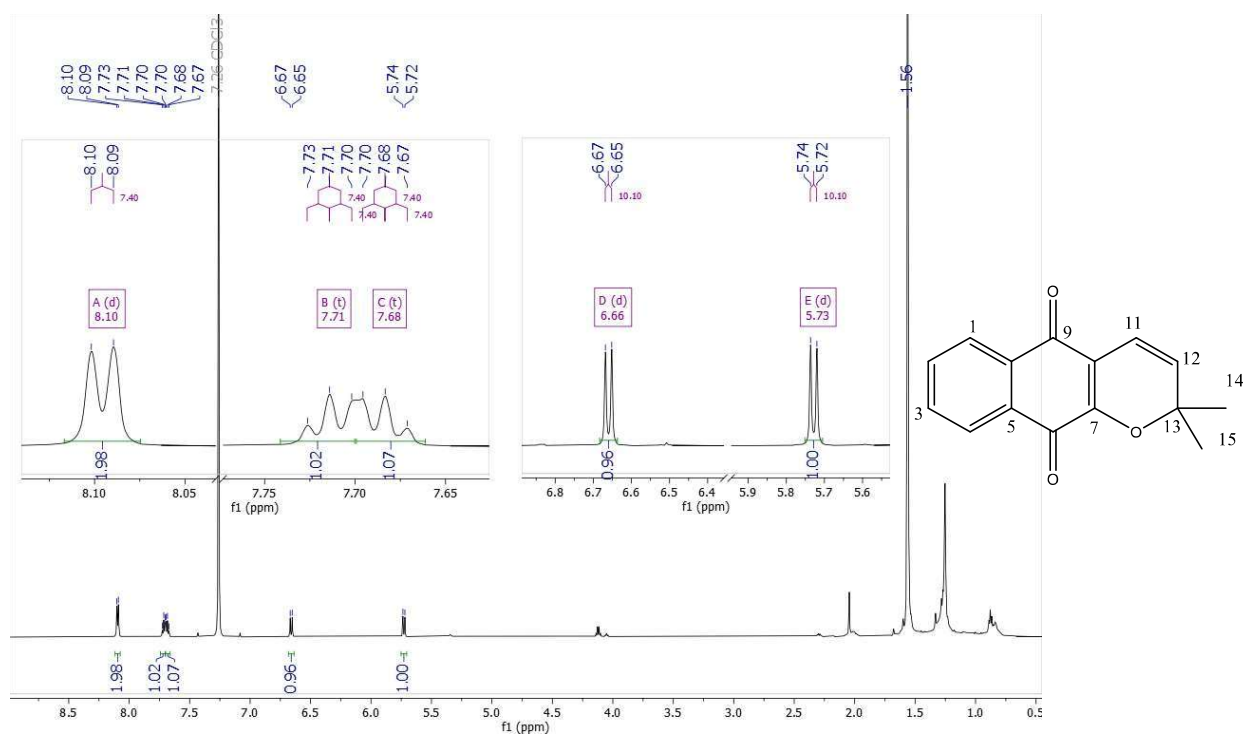


Figura A69: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) de **MQ20**.

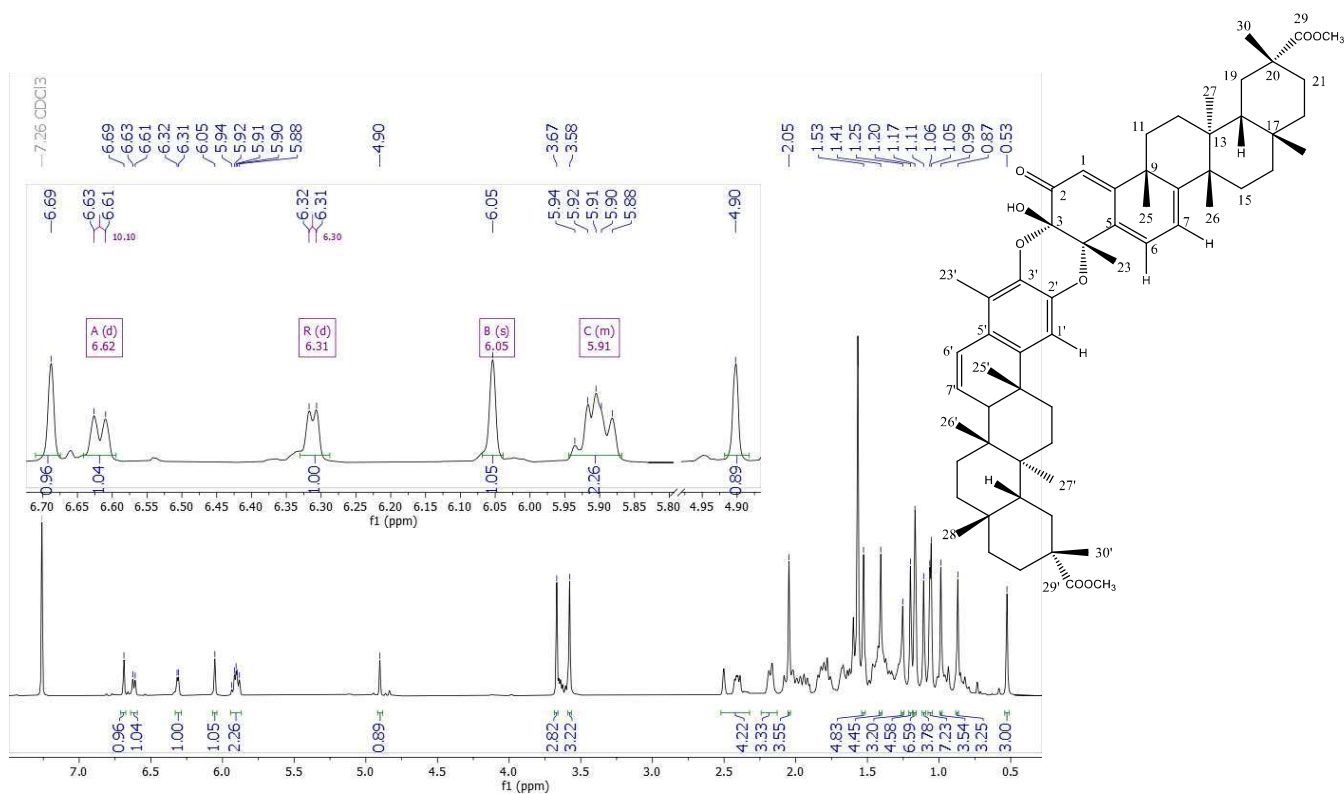


Figura A70: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) de **MQ21**.

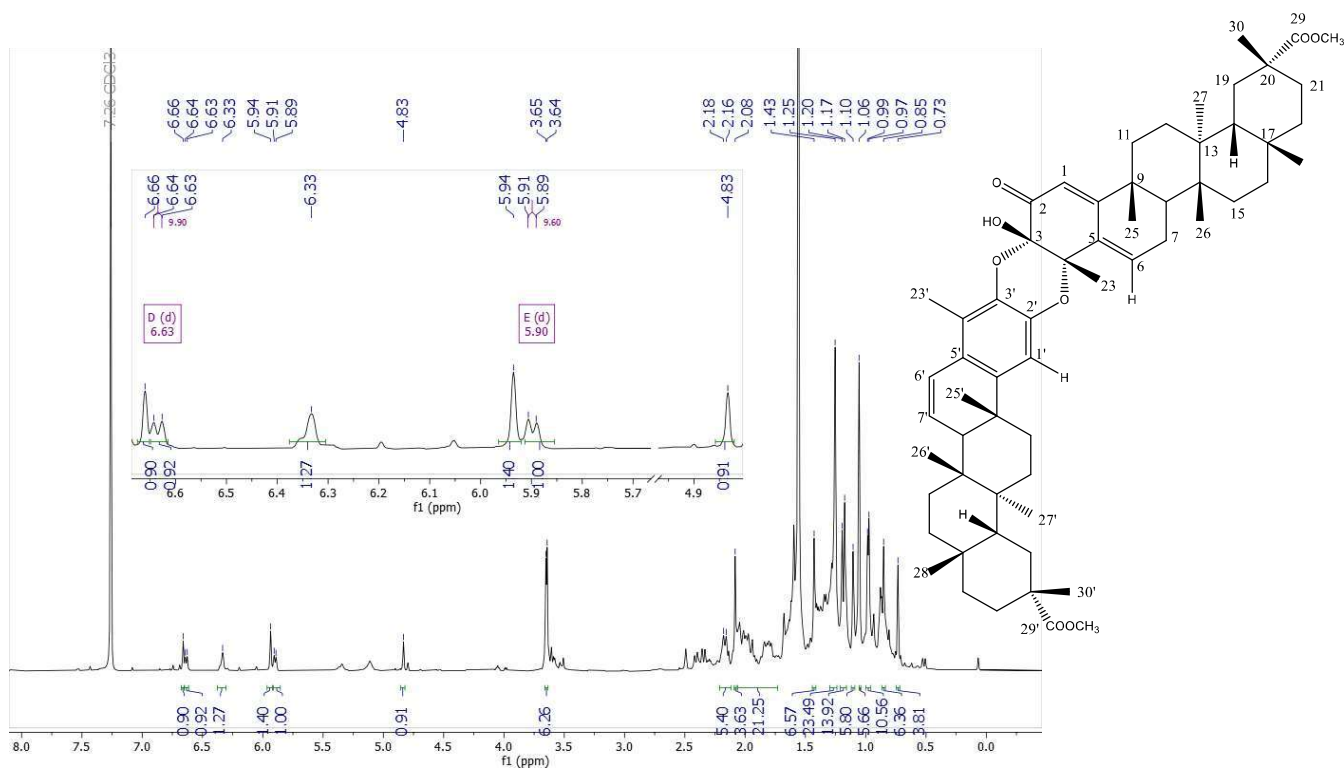


Figura A71: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) de **MQ22**.

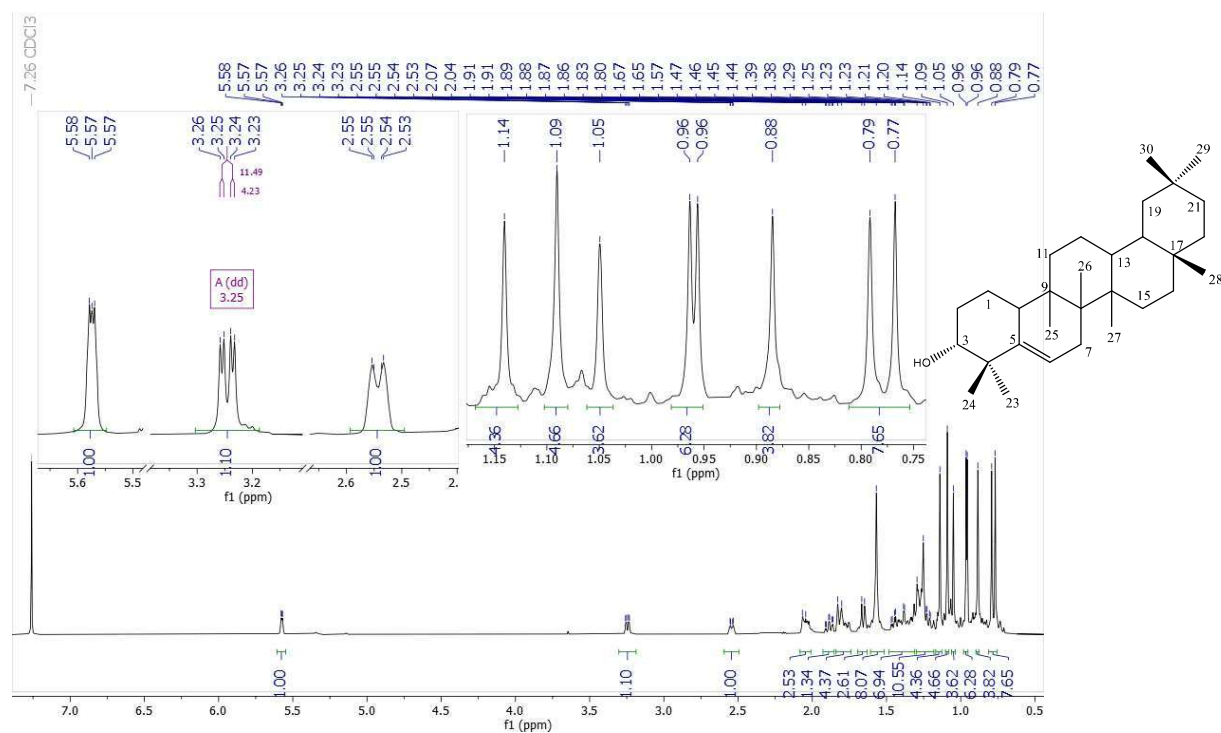


Figura A72: Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) de **MQ23**.

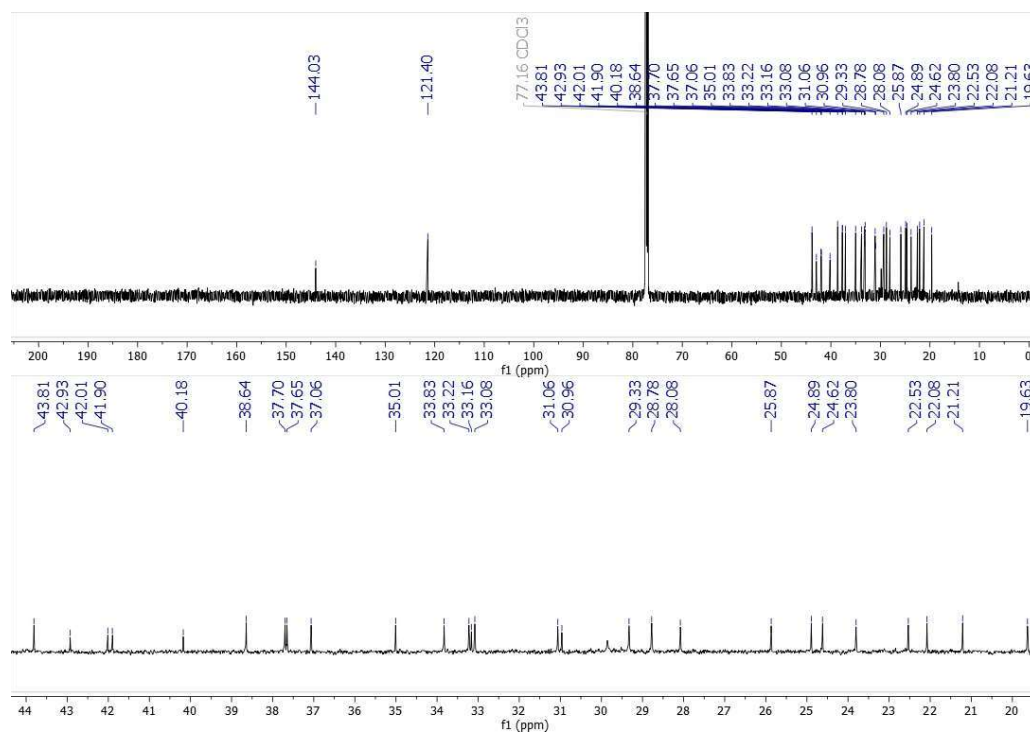


Figura A73: Expansão e Espectro de RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) de **MQ23**.

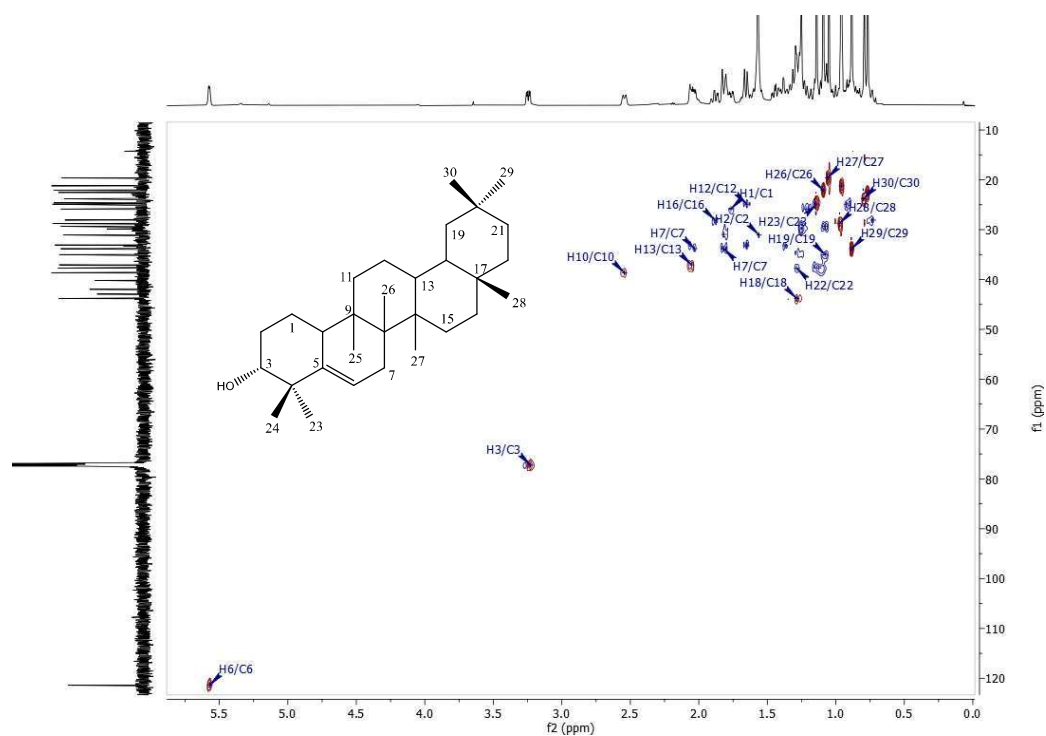


Figura A74: Mapa de contornos HSQC (600 MHz, CDCl_3) de **MQ23**.

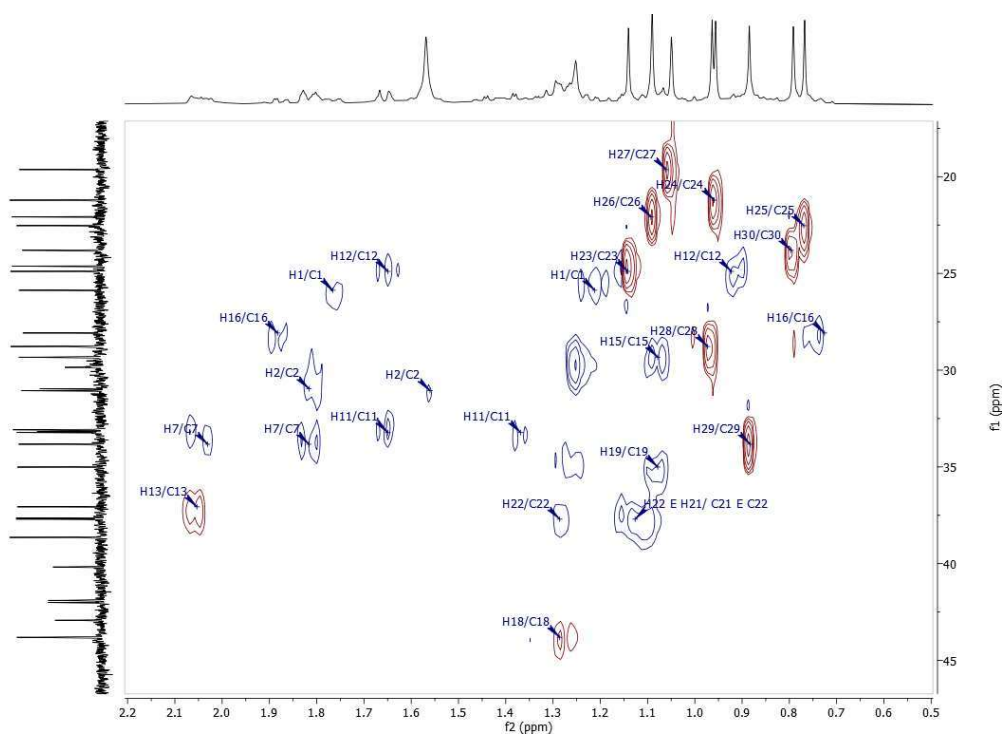


Figura A75: Expansão do mapa de contornos HSQC (600 MHz, CDCl_3) de **MQ23**.

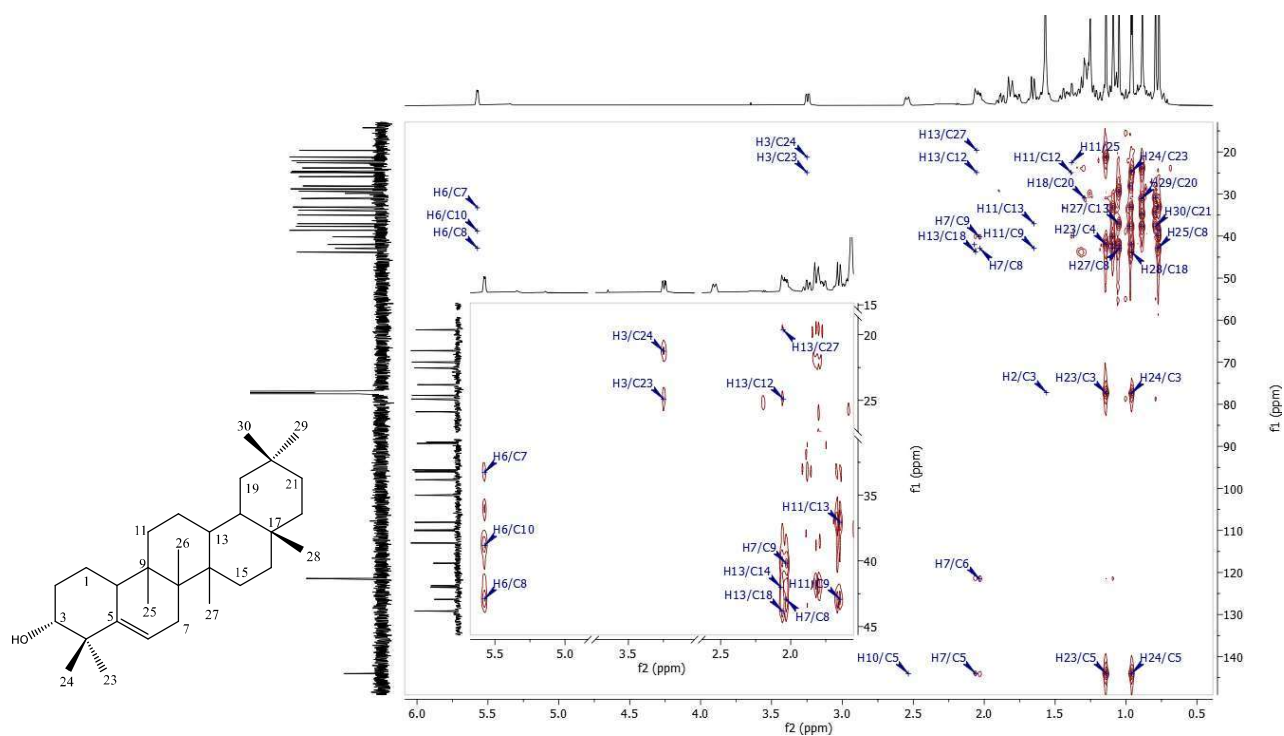


Figura A76: Expansão do mapa de contornos HMBC (600 MHz, CDCl_3) de **MQ23**.

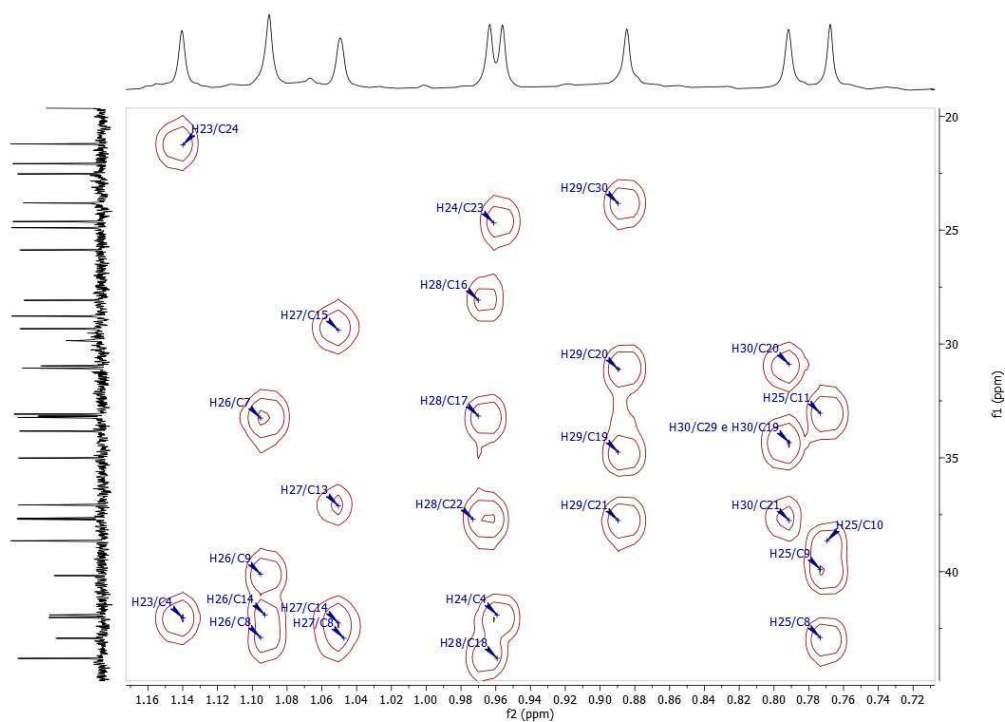


Figura A77: Expansão do mapa de contornos HMBC (600 MHz, CDCl_3) de **MQ23**.



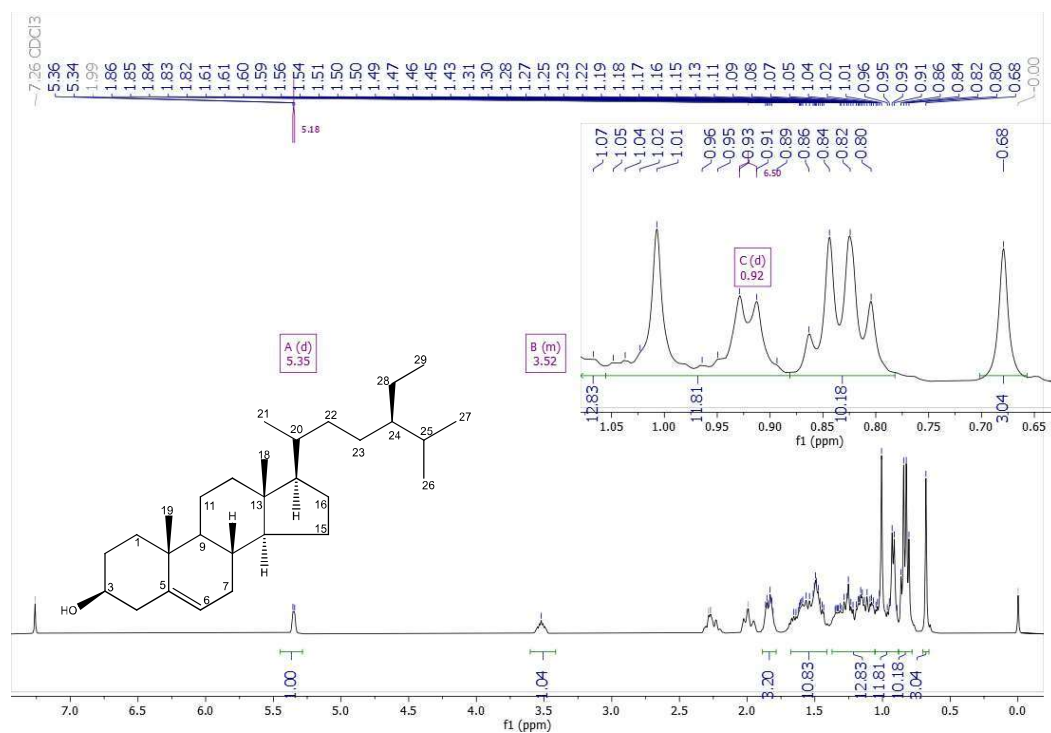


Figura A80: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de MQ25.

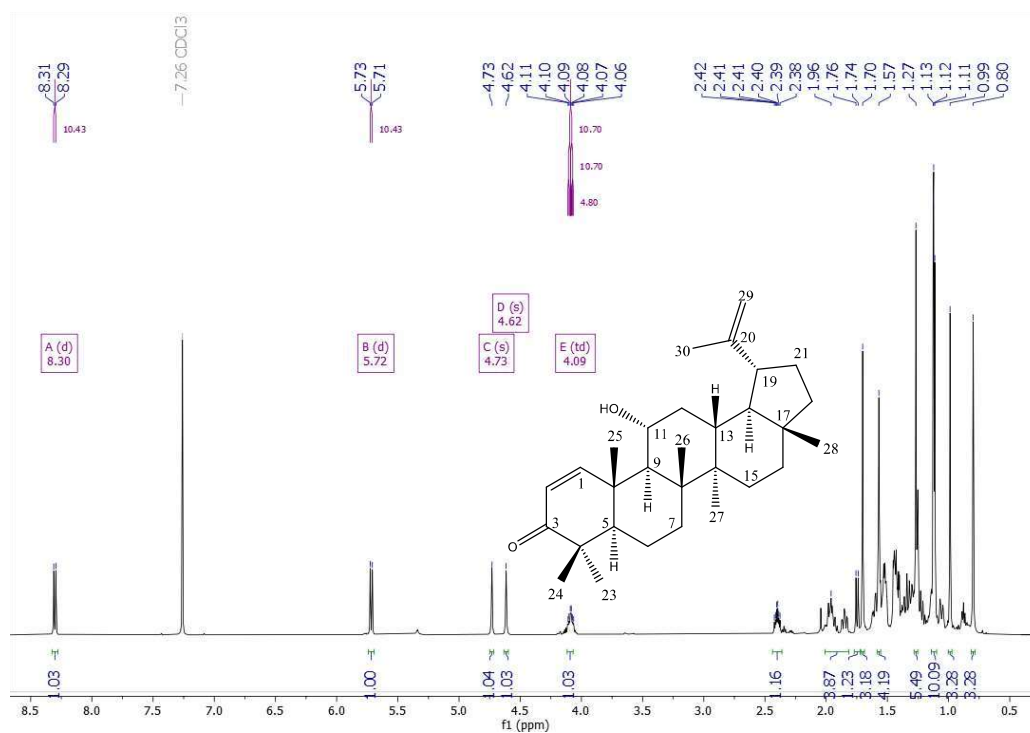


Figura A81: Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) de MQ26.

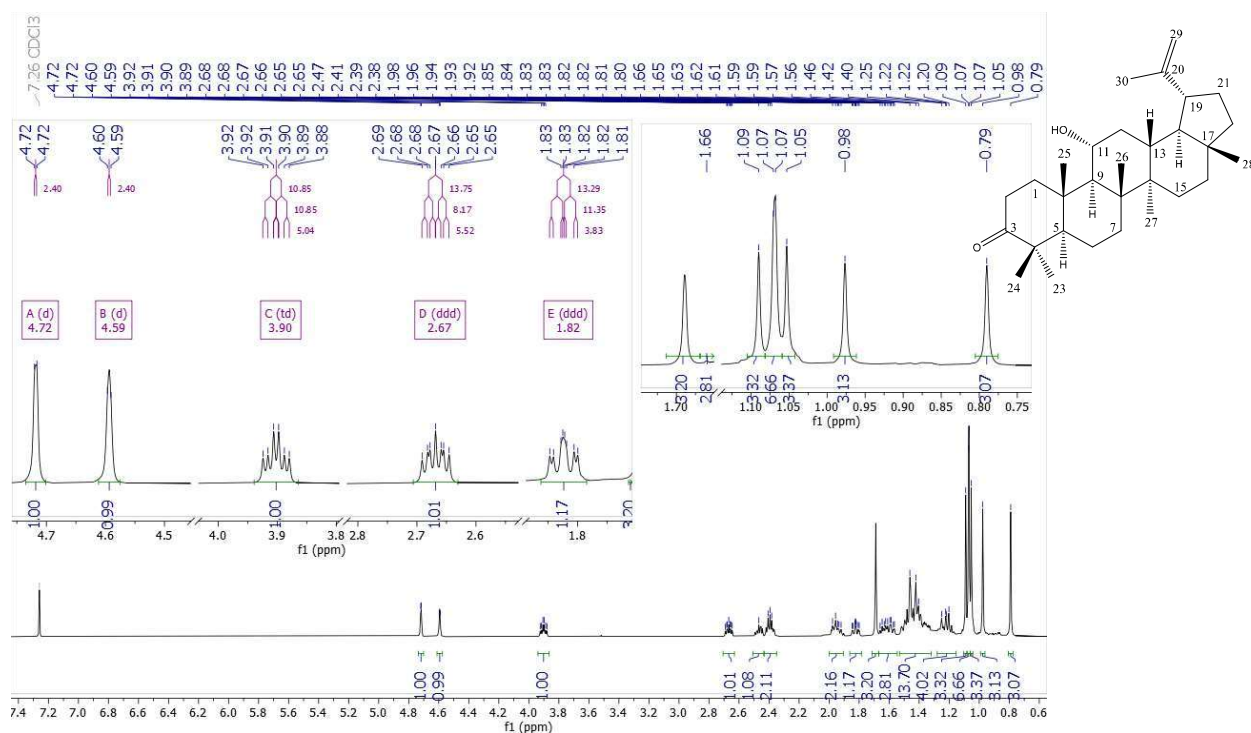


Figura A82: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) de MQ27.

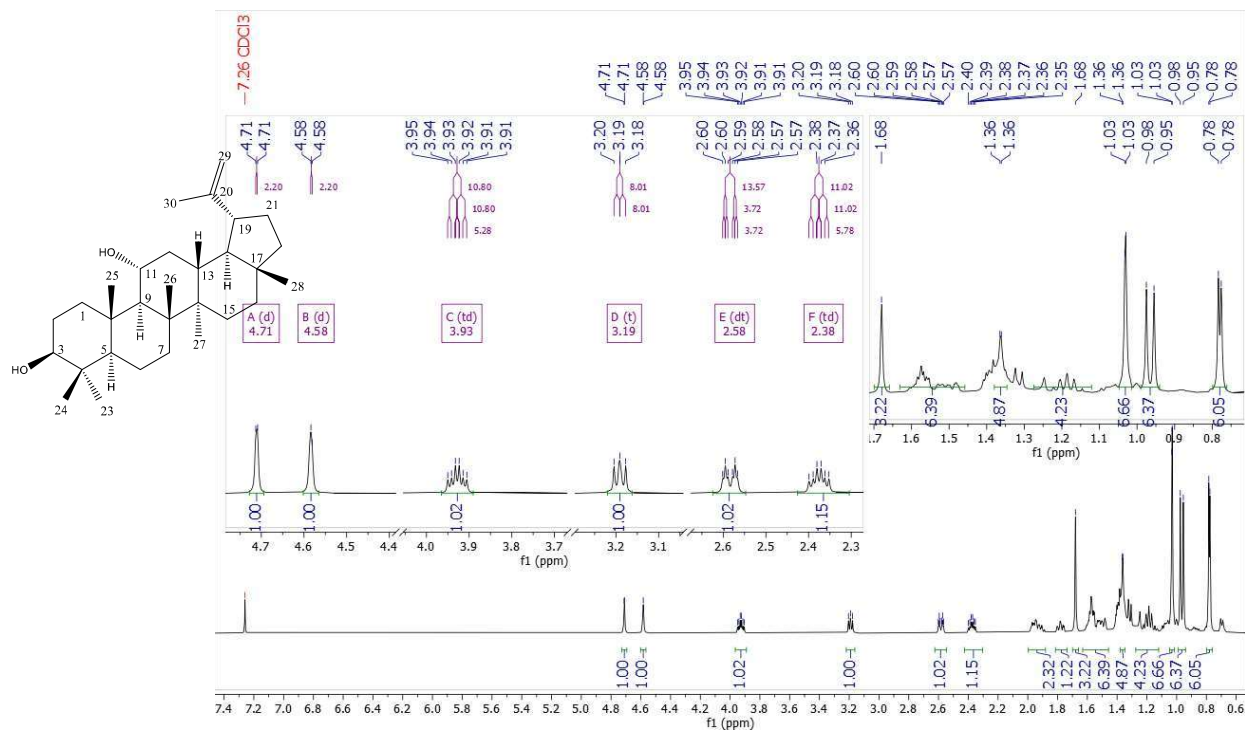
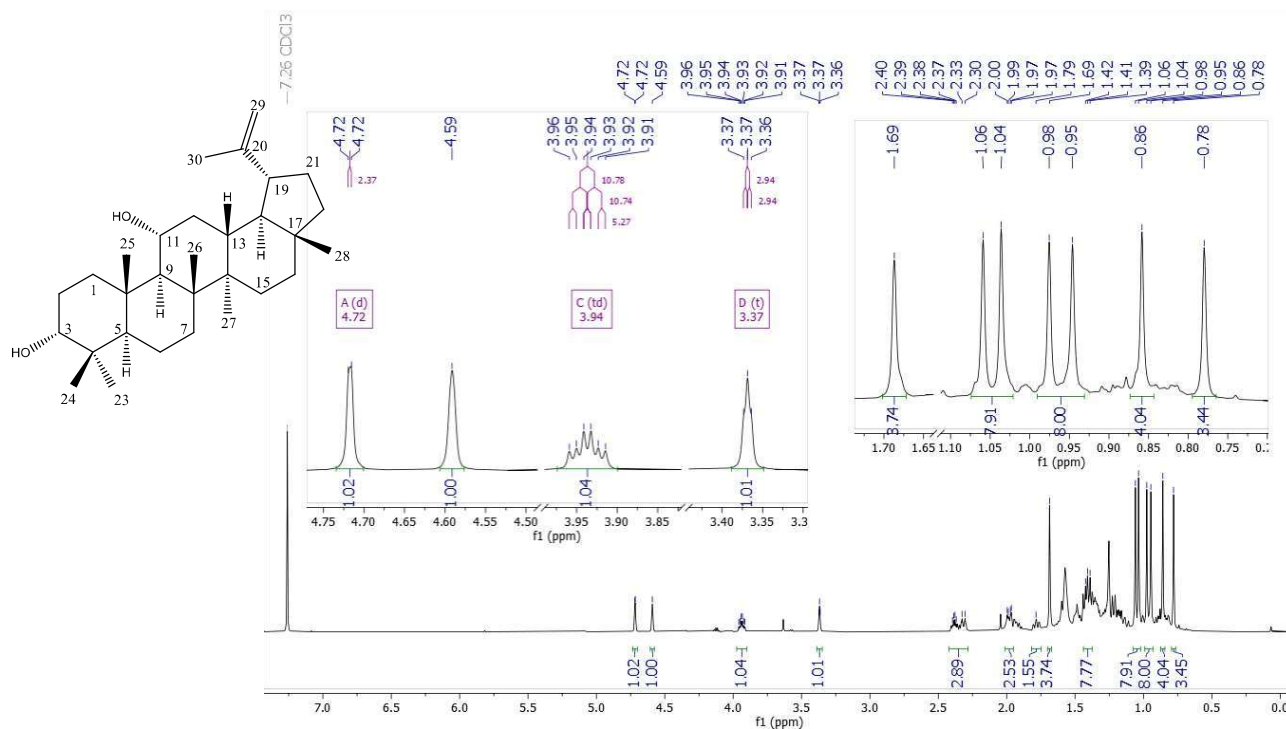
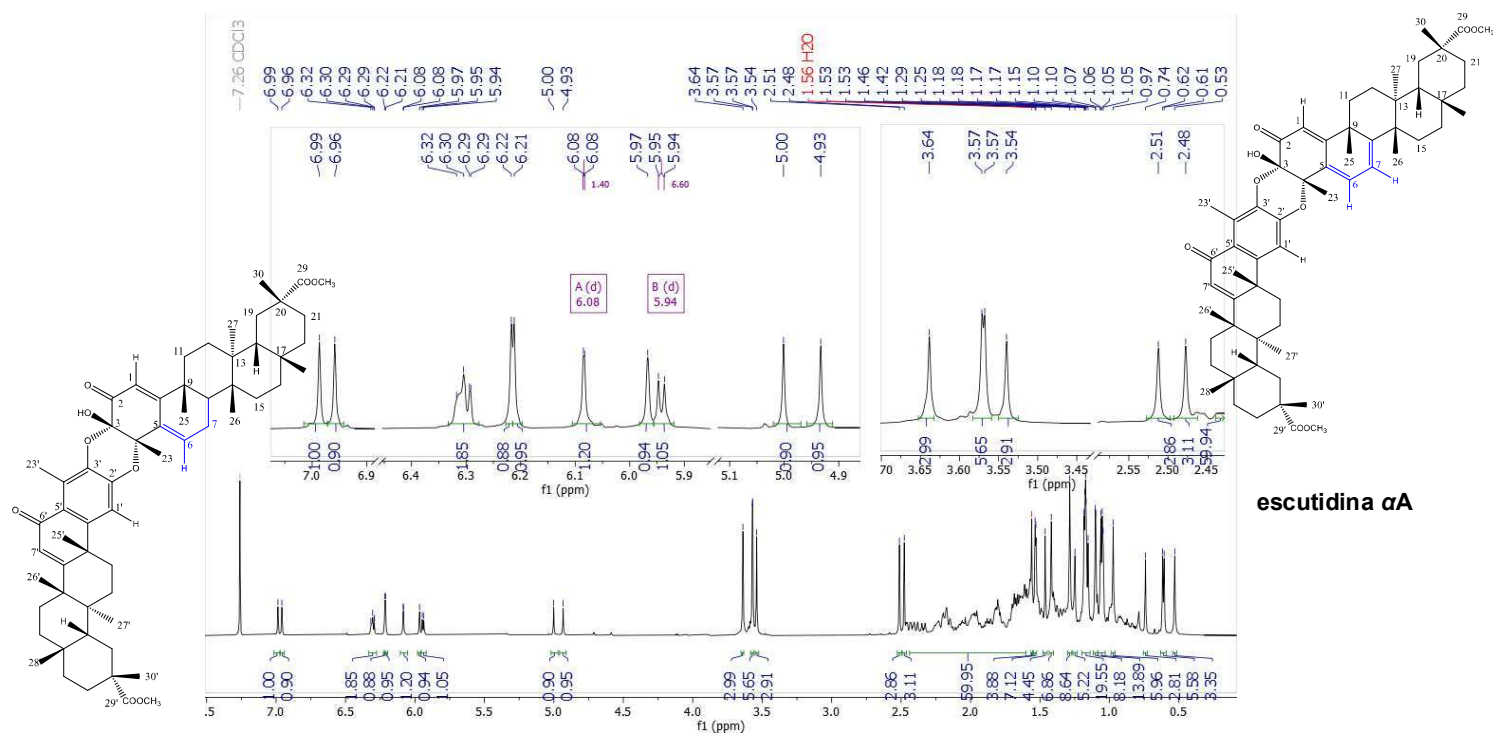
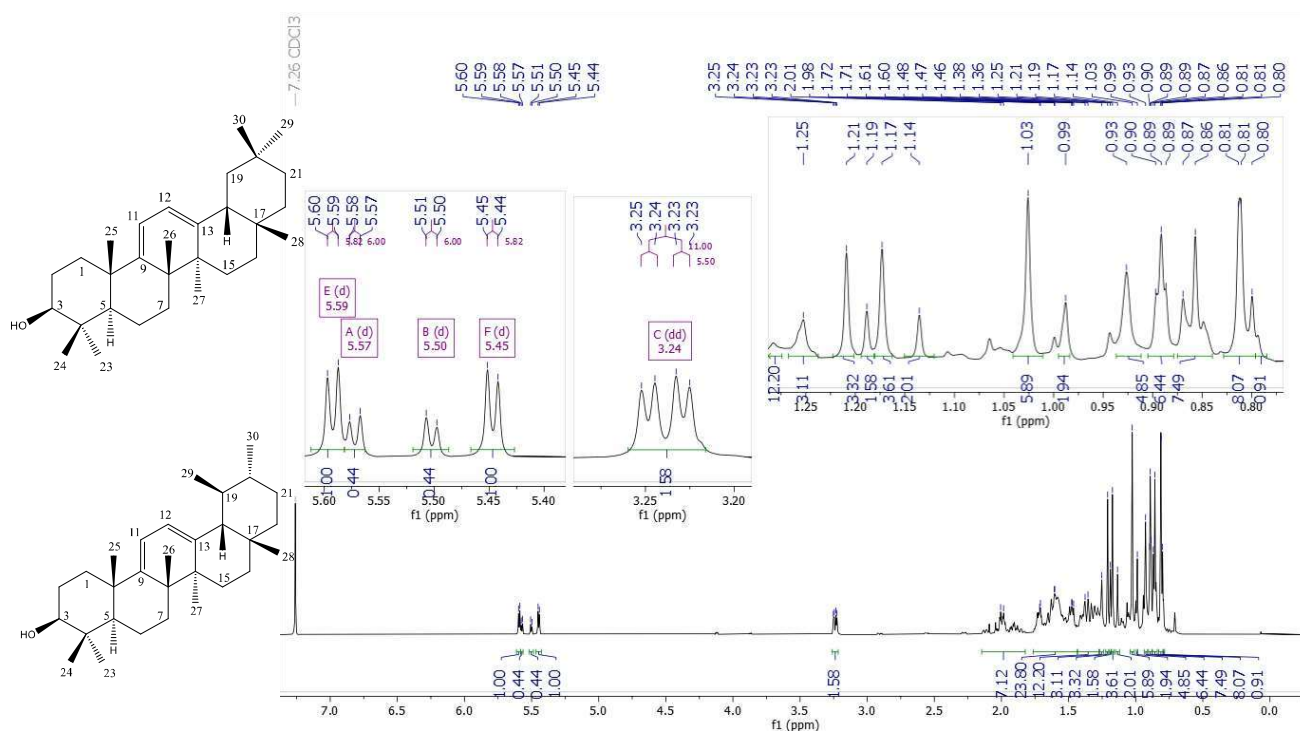
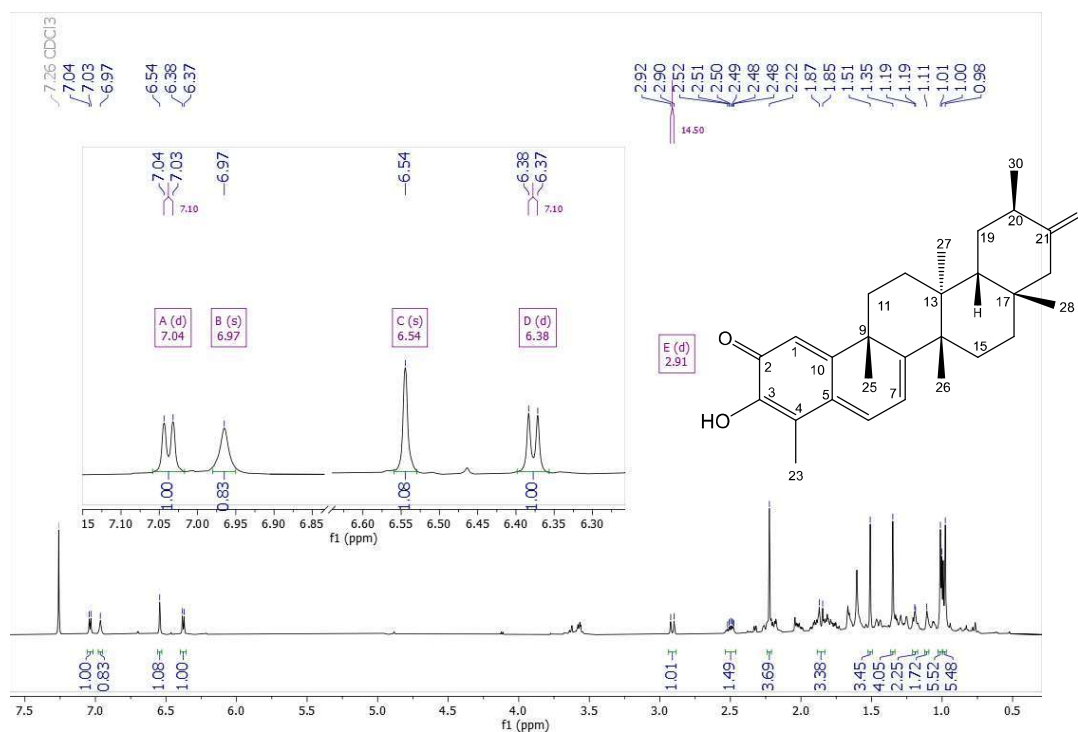


Figura A83: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) de MQ28.




 Figura A86: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da mistura de MQ31 e MQ32.


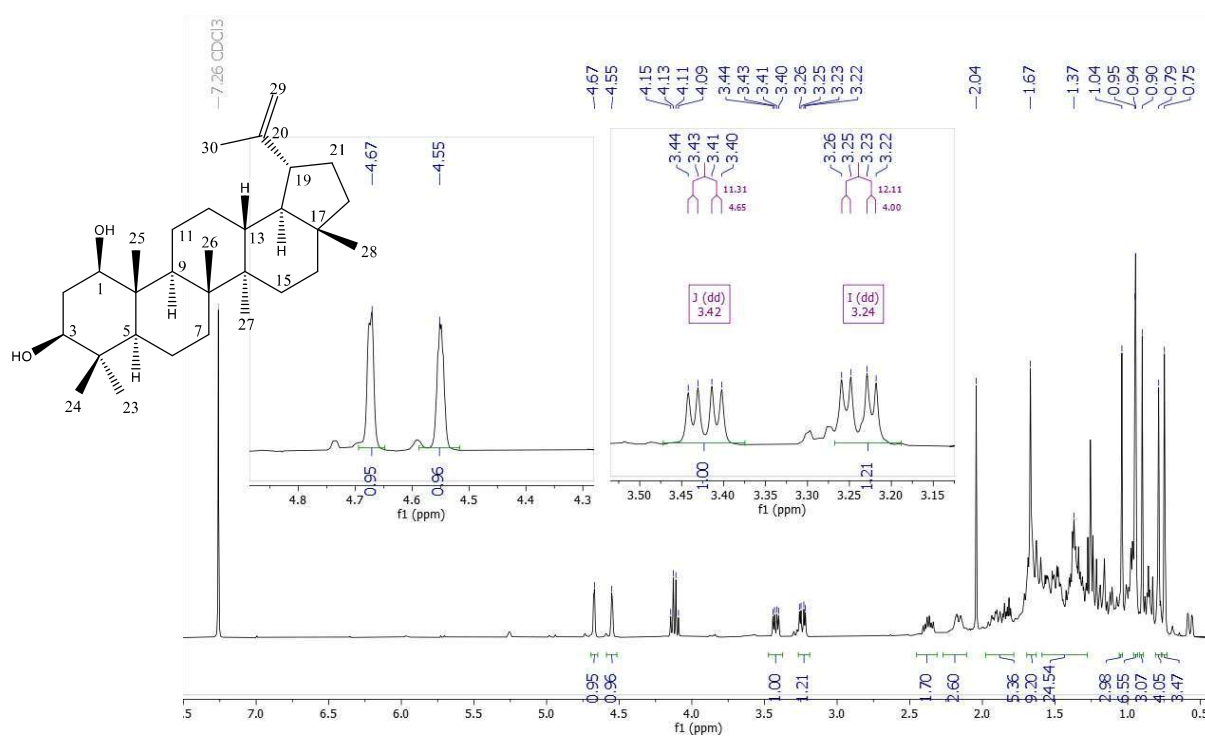


Figura A88: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) de **MQ34**.

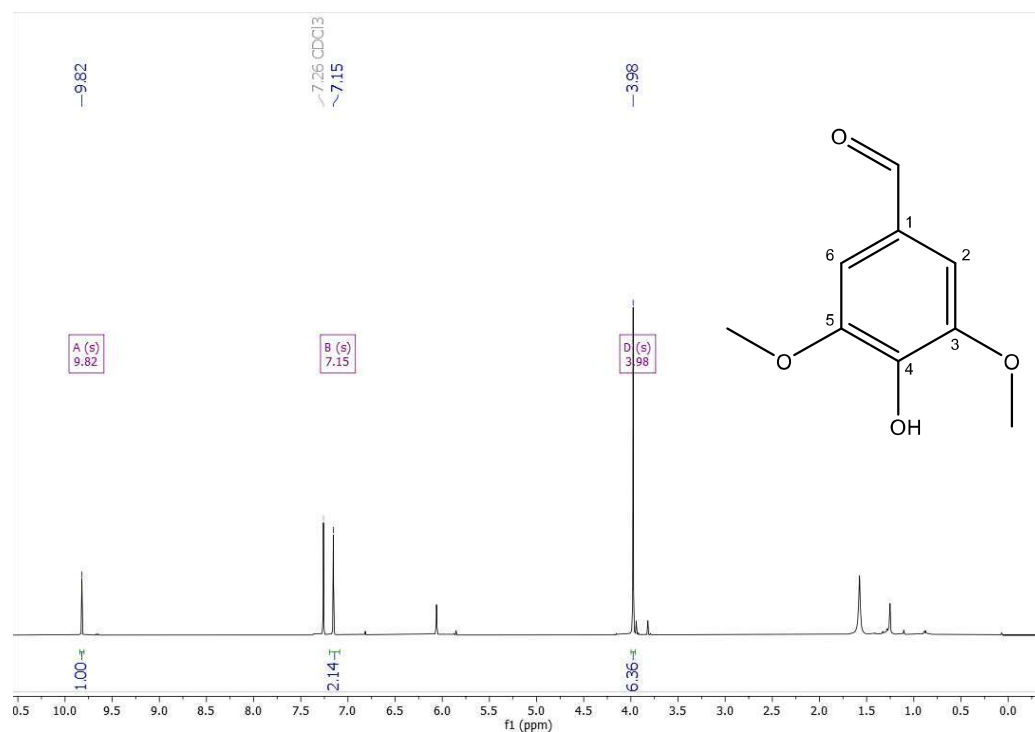
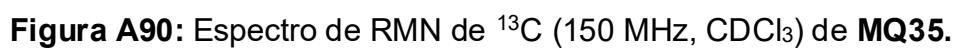


Figura A89: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **MQ35**.



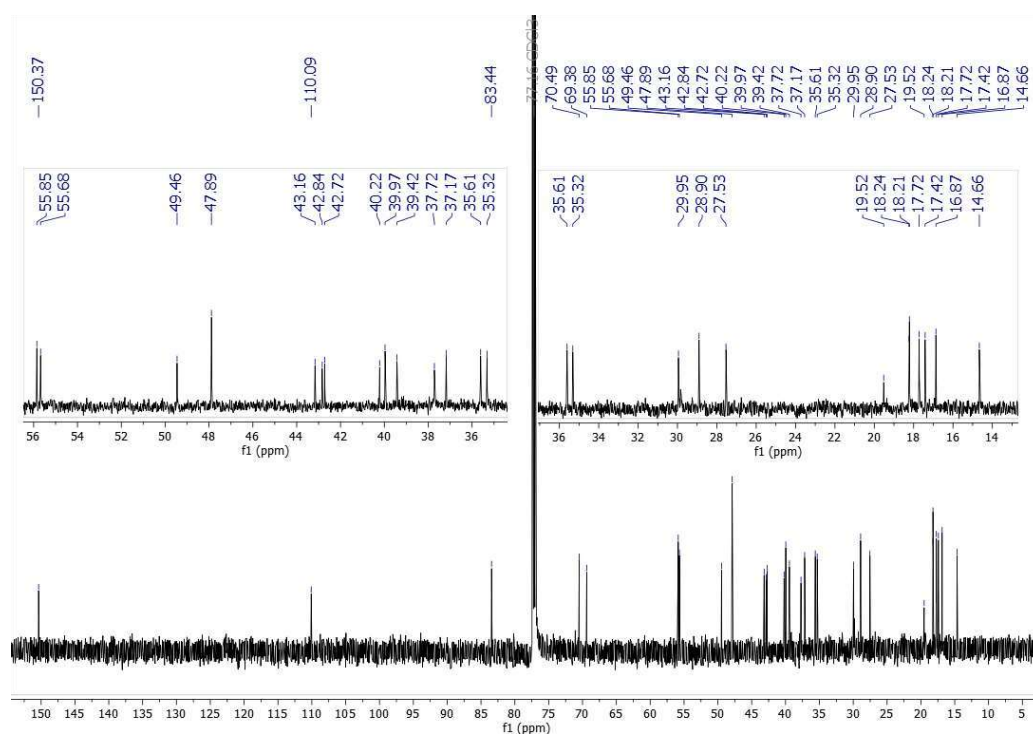


Figura A92: Expansão e espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) de **MQ36**.

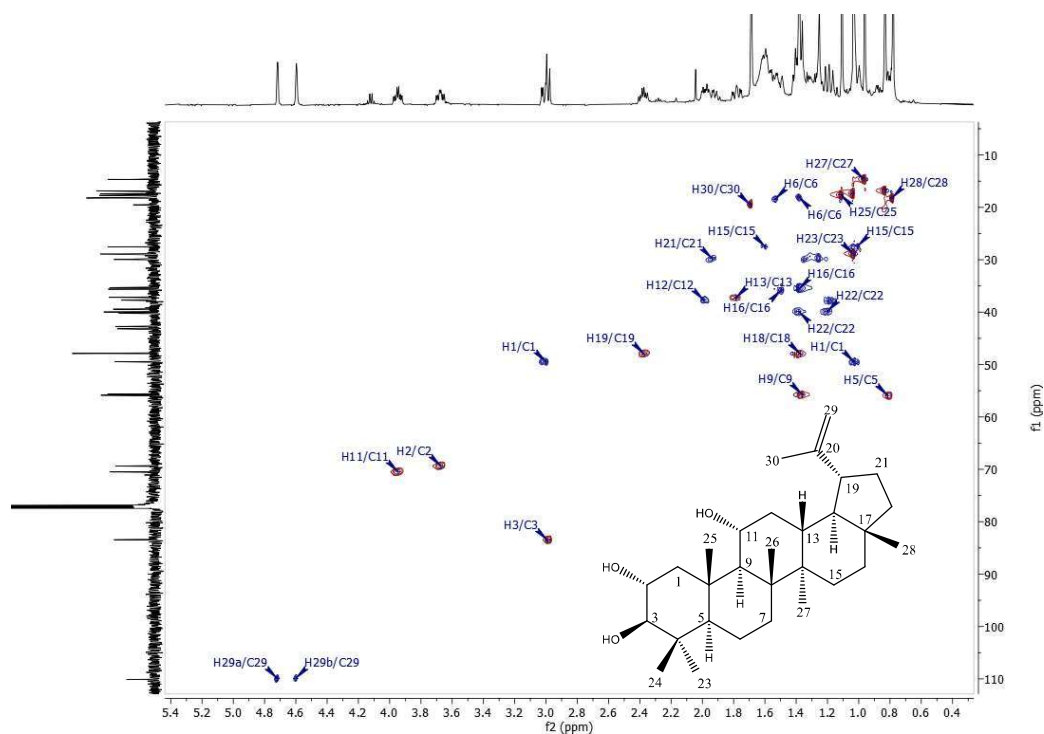


Figura A93: Mapa de contornos HSQC (600 MHz, CDCl_3) de **MQ36**.

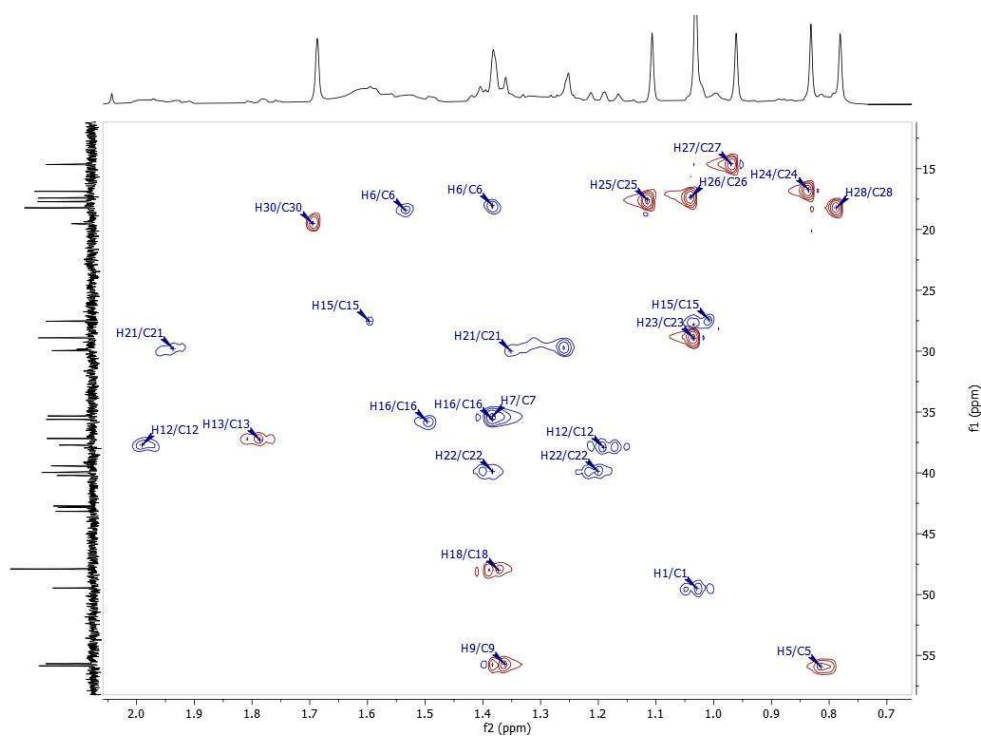


Figura A94: Expansão do mapa de contornos HSQC (600 MHz, CDCl_3) de **MQ36**.

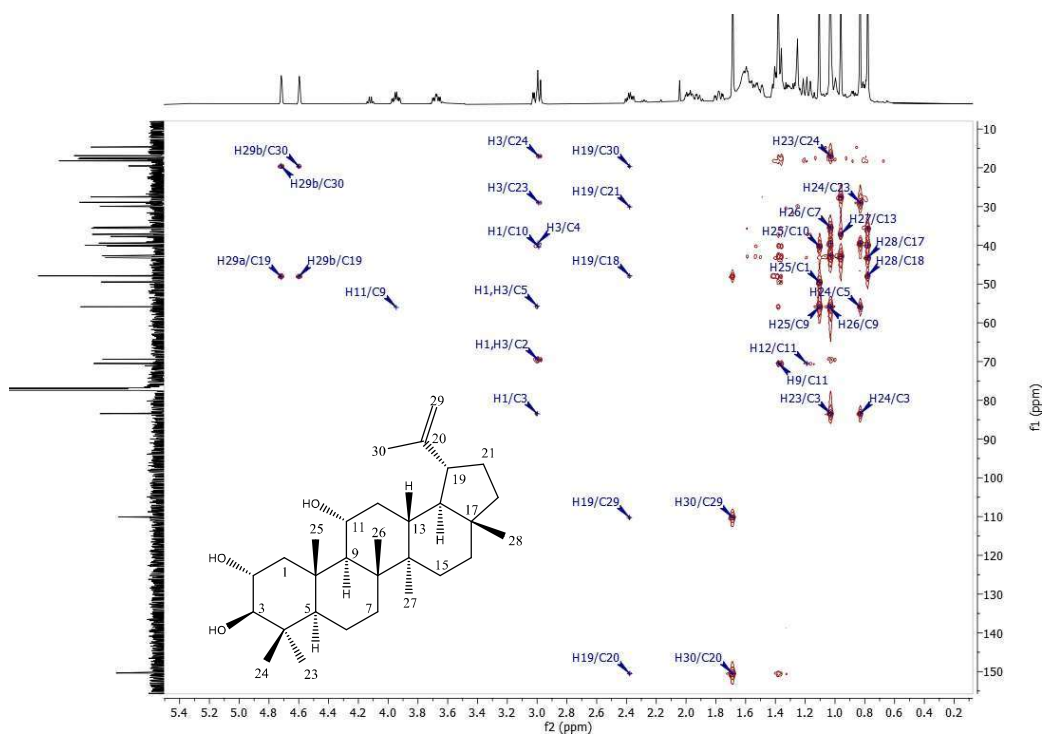


Figura A95: Mapa de contornos HMBC (600 MHz, CDCl_3) de **MQ36**.

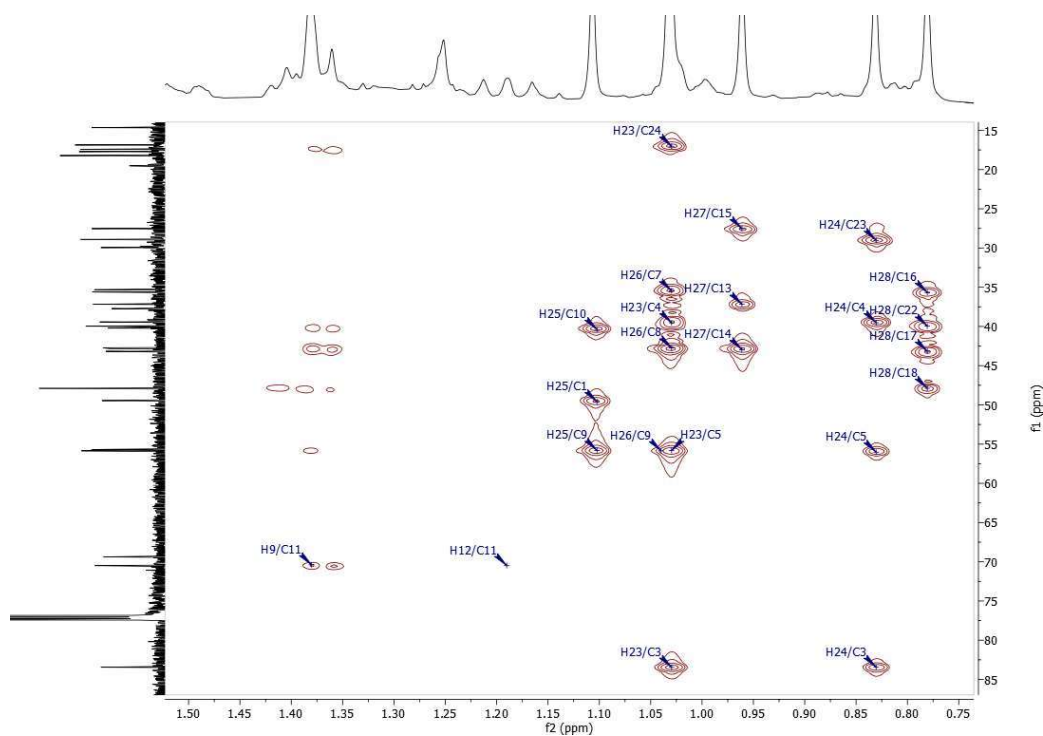


Figura A96: Expansão do mapa de contornos HMBC (600 MHz, CDCl_3) de **MQ36**.

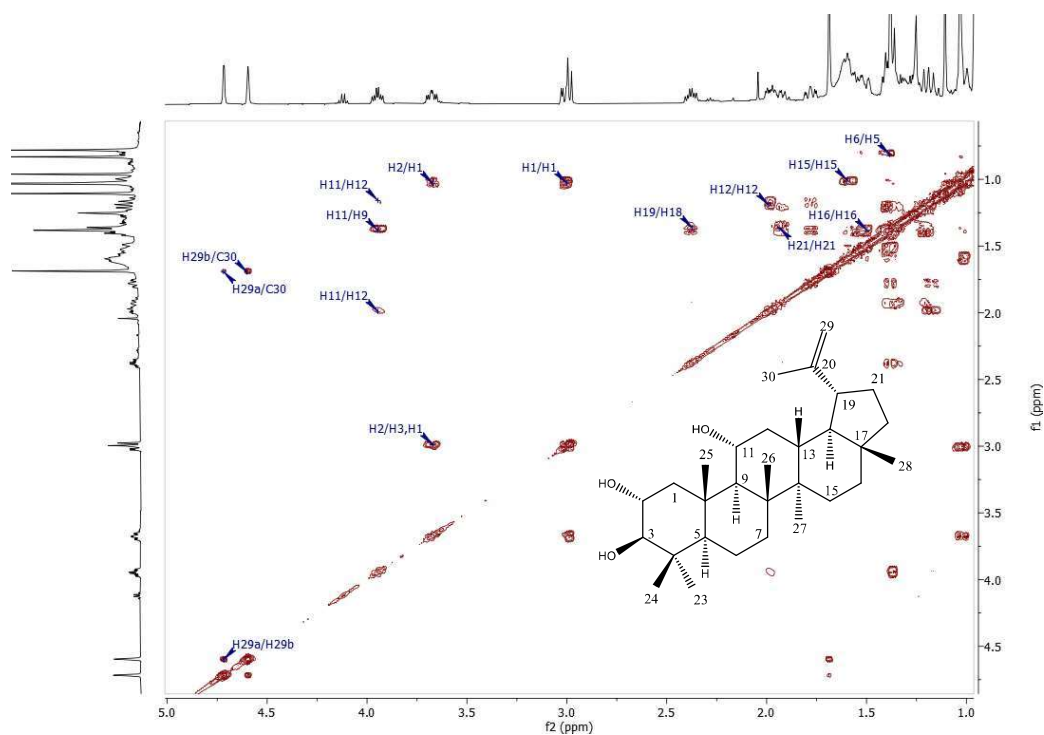


Figura A97: Mapa de contornos COSY (500 MHz, CDCl_3) de **MQ36**.

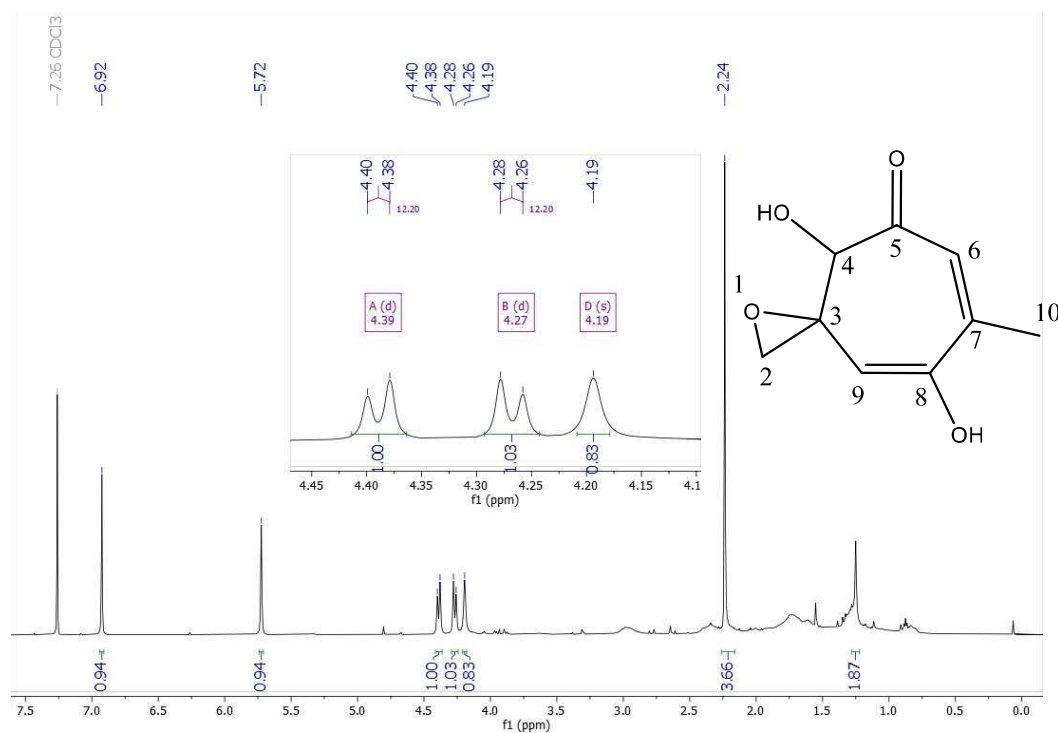


Figura A98: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) de **MQ37**.

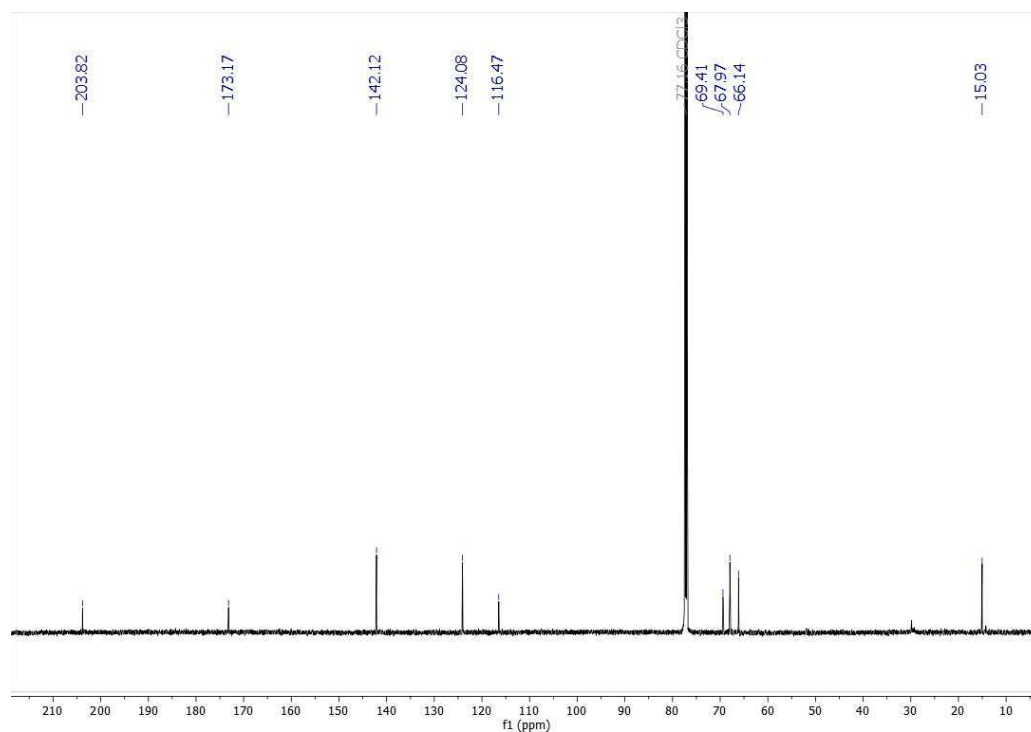


Figura A99: Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) de **MQ37**.

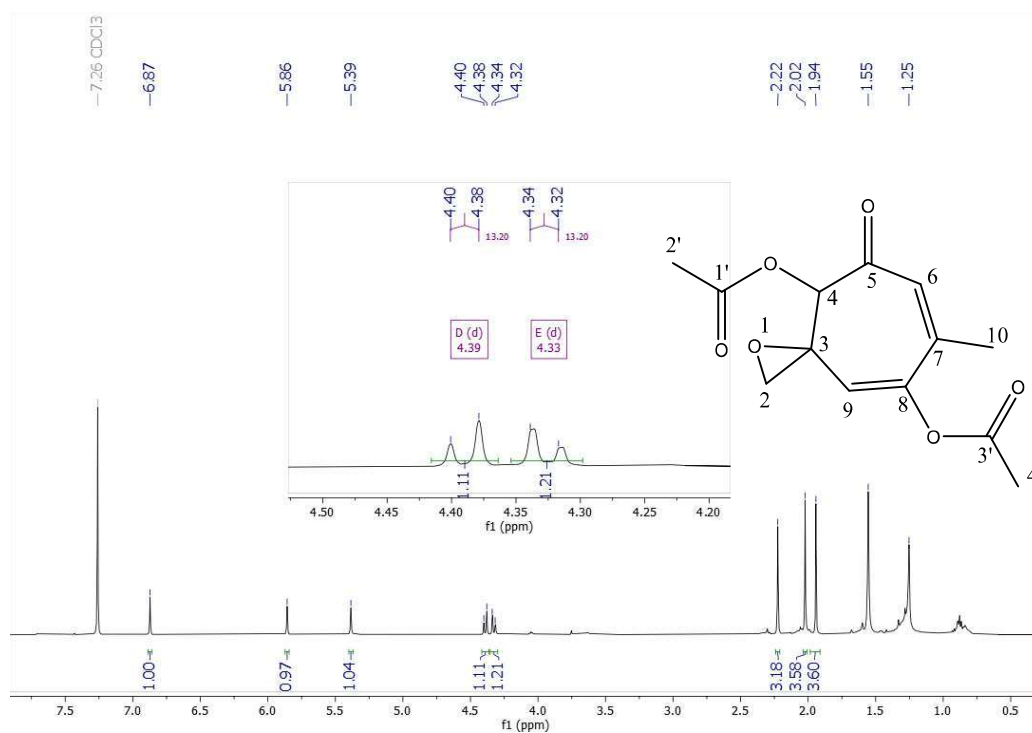


Figura A100: Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) de MQ37a.

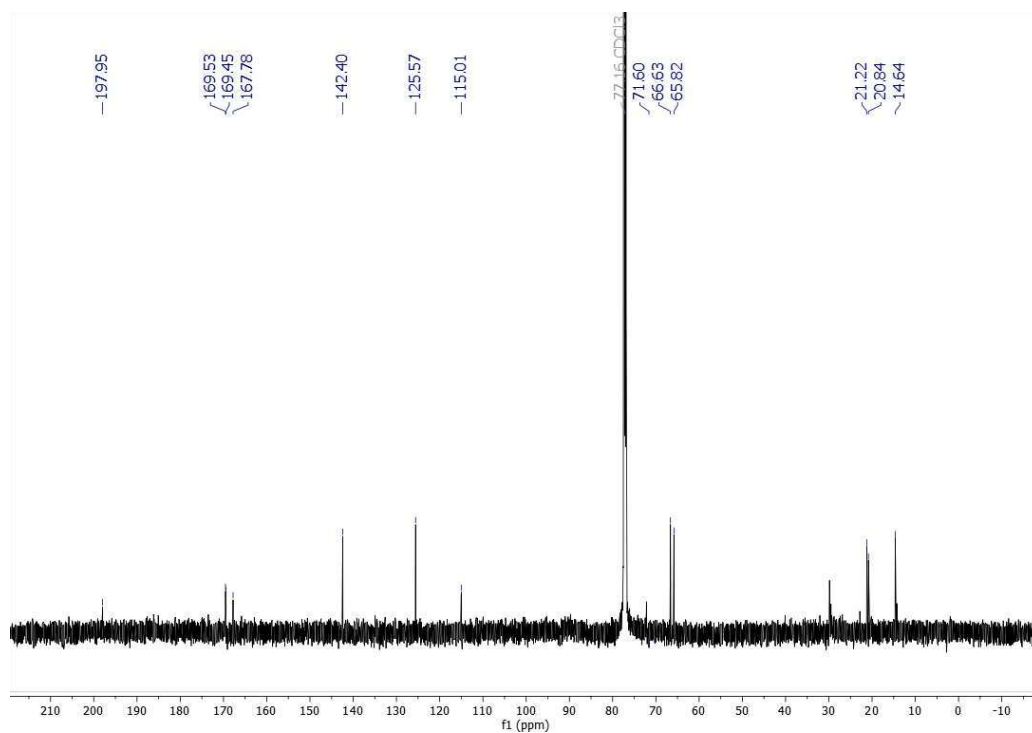


Figura A101: Espectro de RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) de MQ37a.

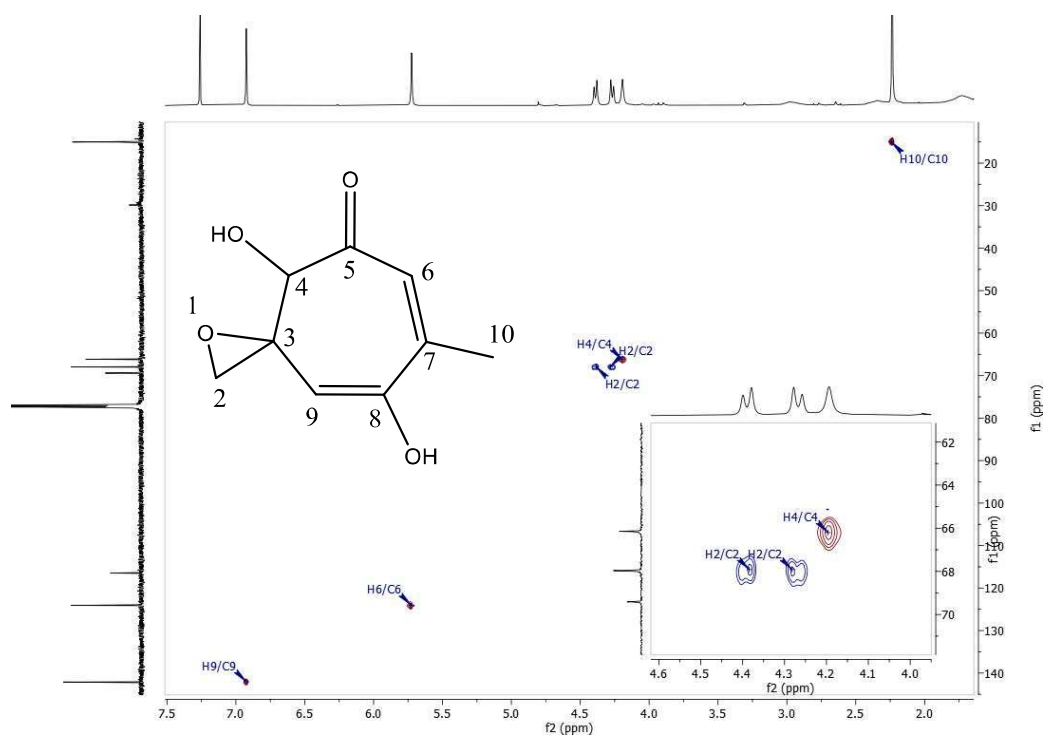


Figura A102: Expansão e mapa de contornos HSQC (600 MHz, CDCl_3) de **MQ37**.

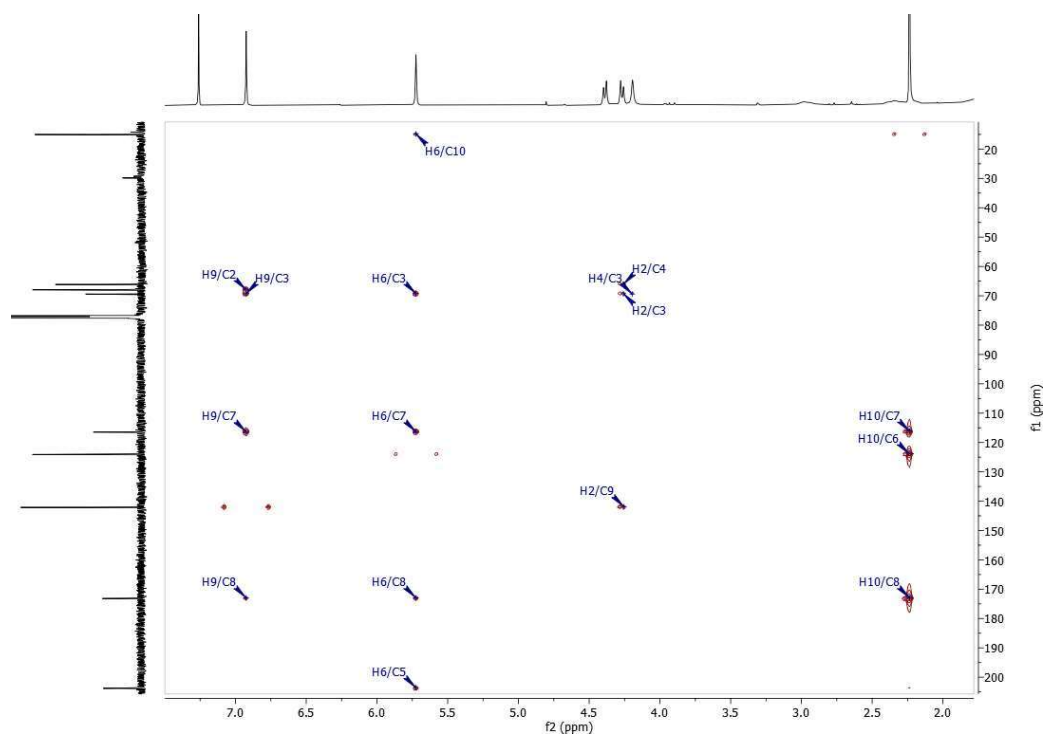


Figura A103: Mapa de contornos HMBC (600 MHz, CDCl_3) de **MQ37**.

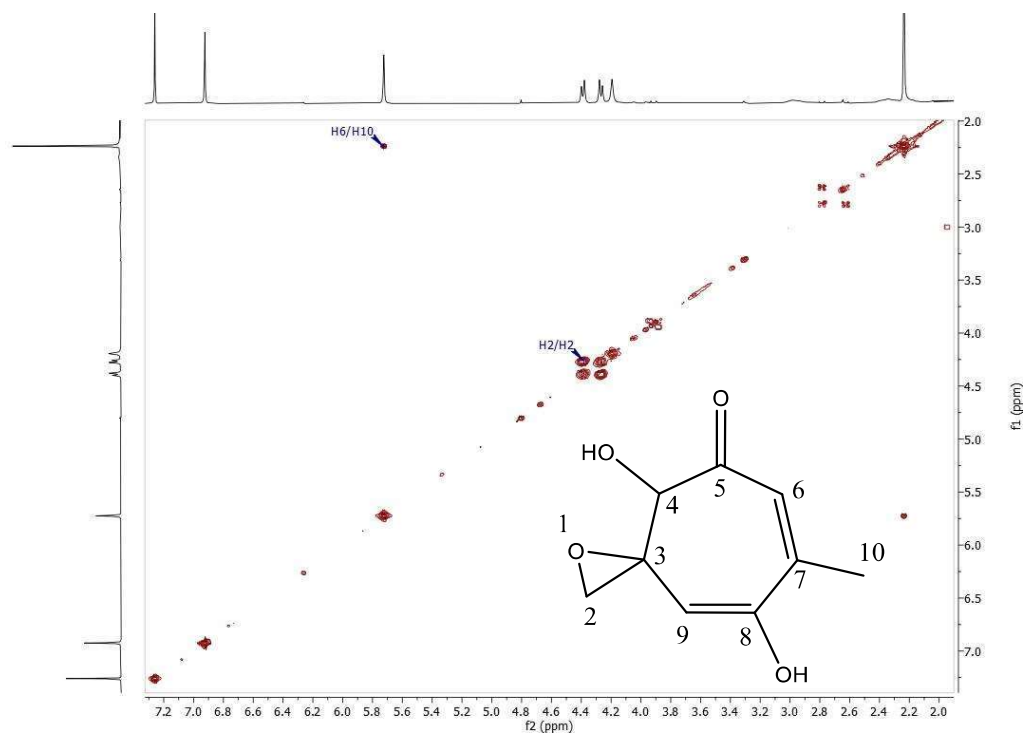


Figura A104: Mapa de contornos COSY (600 MHz, CDCl_3) de **MQ37**.

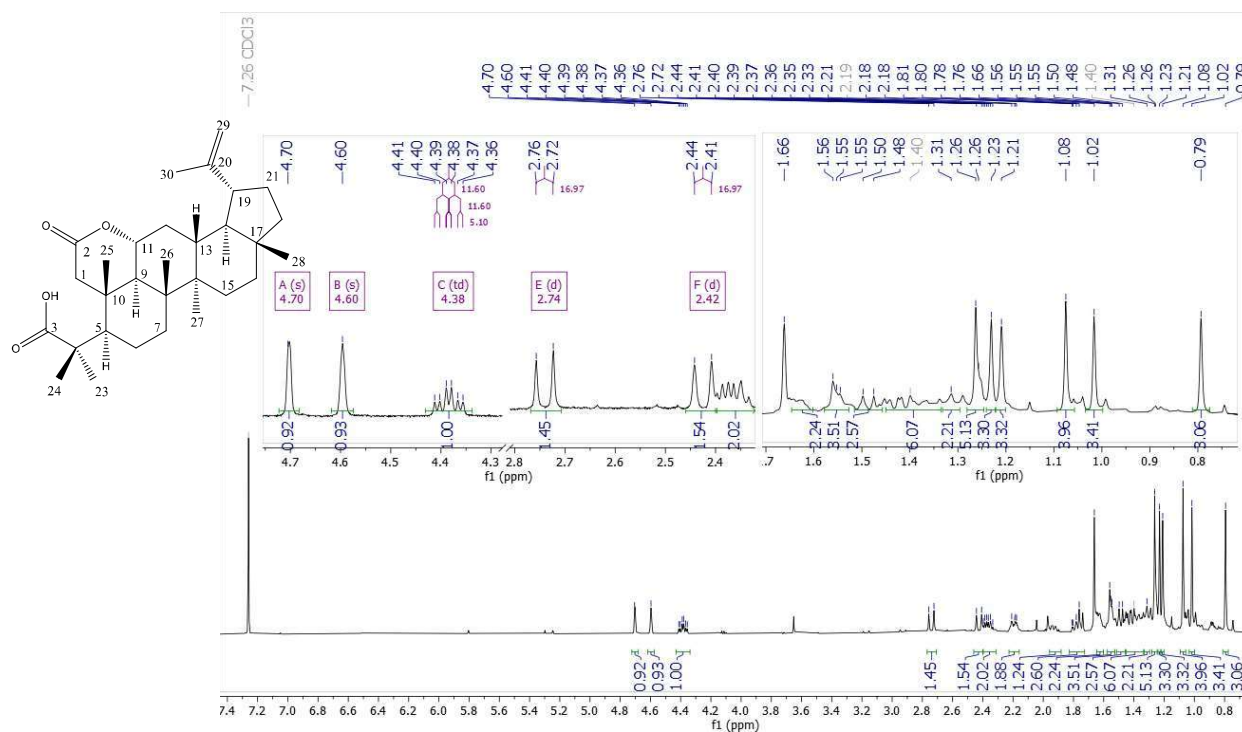


Figura A105: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **MQ38**.

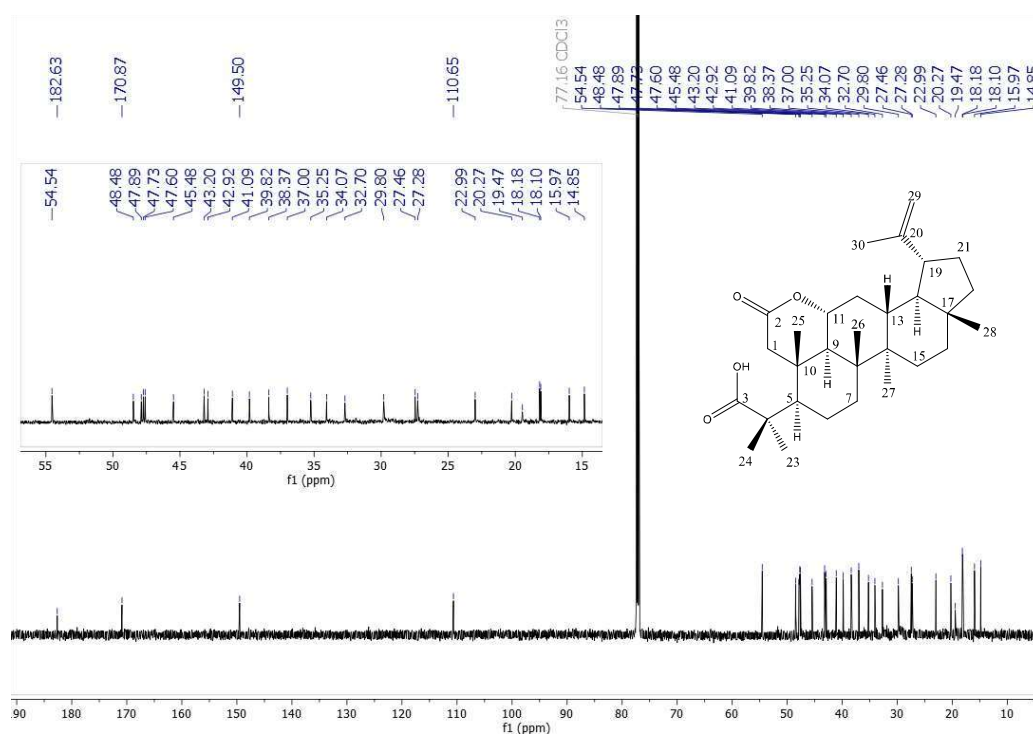


Figura A106: Expansão e espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) de **MQ38**.

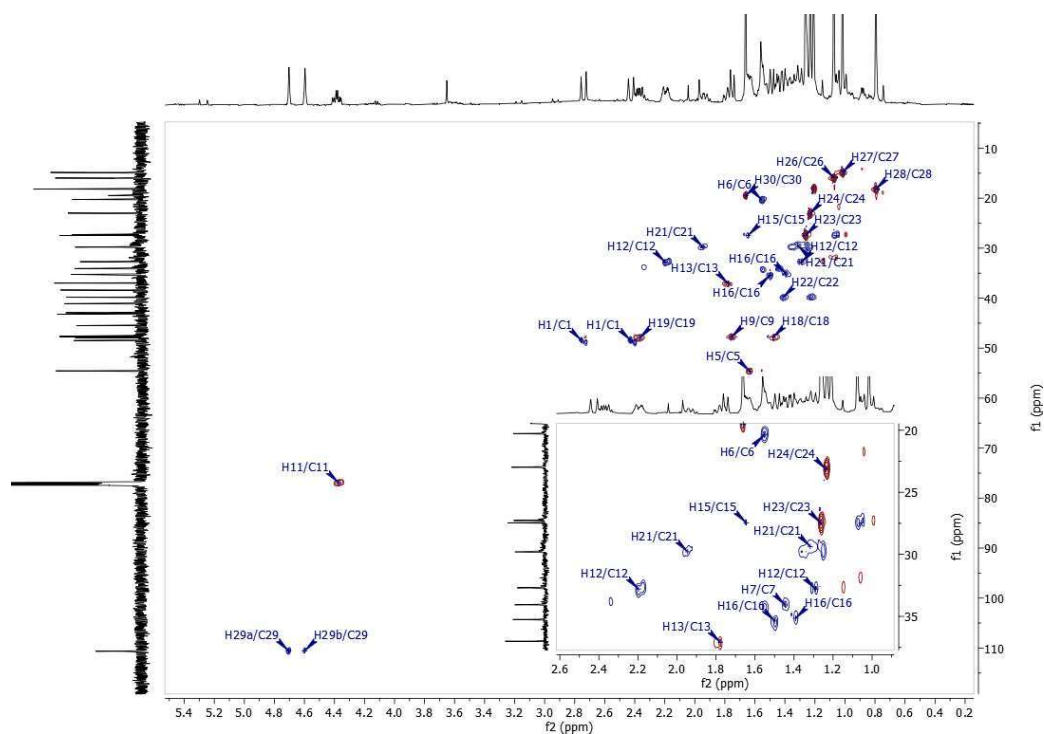


Figura A107: Expansão e mapa de contornos HSQC (600 MHz, CDCl_3) de **MQ38**.

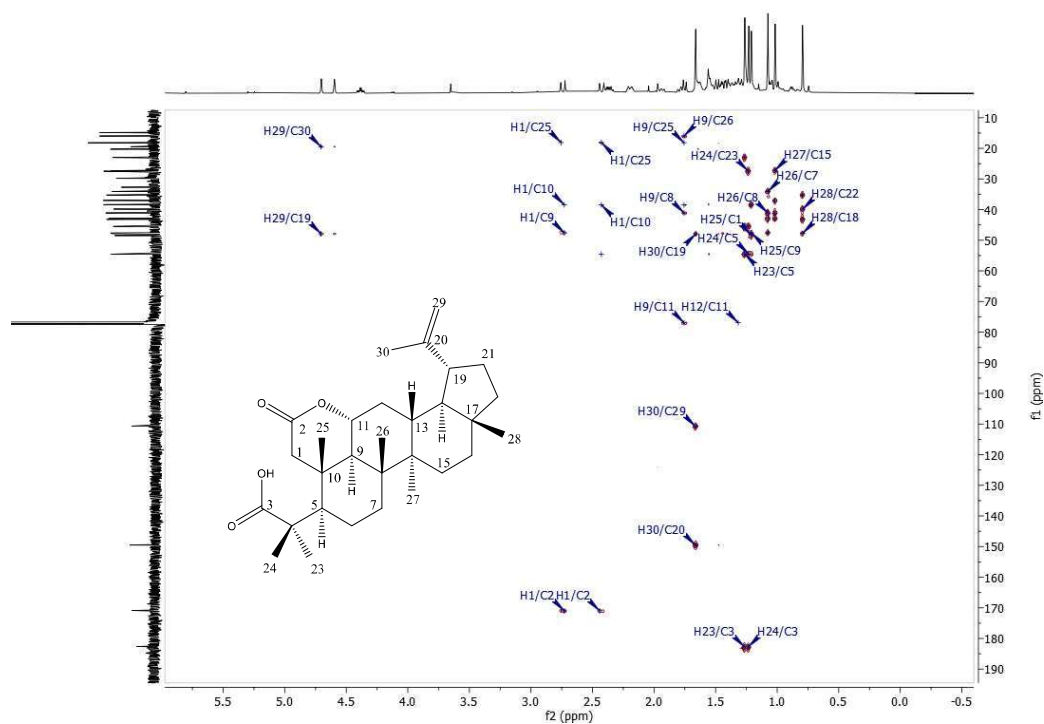


Figura A108: Mapa de contornos HMBC (600 MHz, CDCl₃) de **MQ38**.

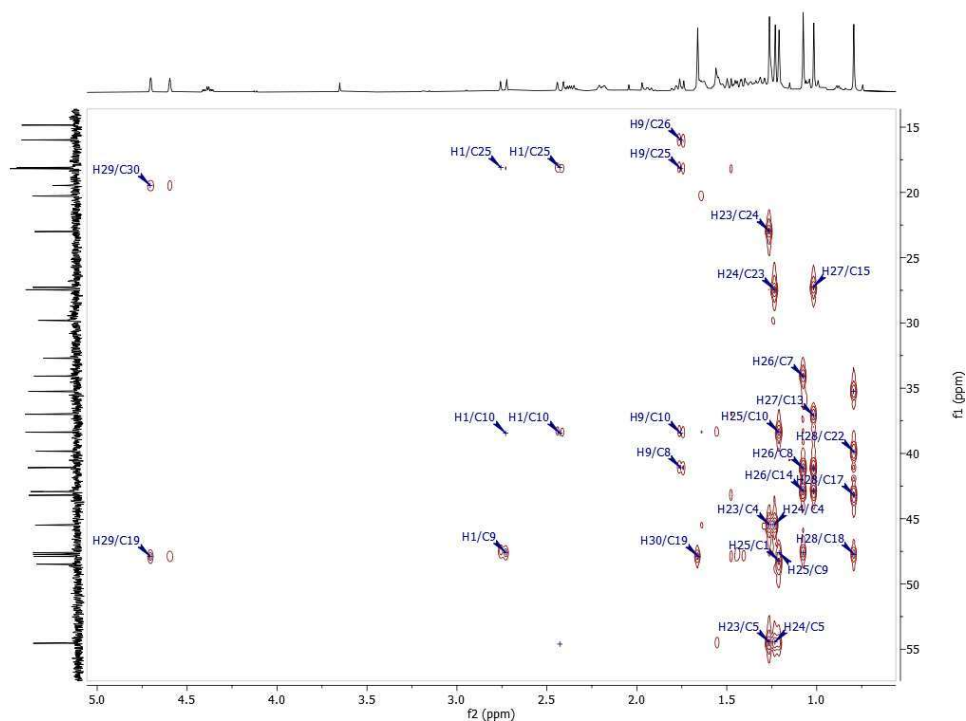


Figura A109: Expansão do mapa de contornos HMBC (600 MHz, CDCl₃) de **MQ38**.

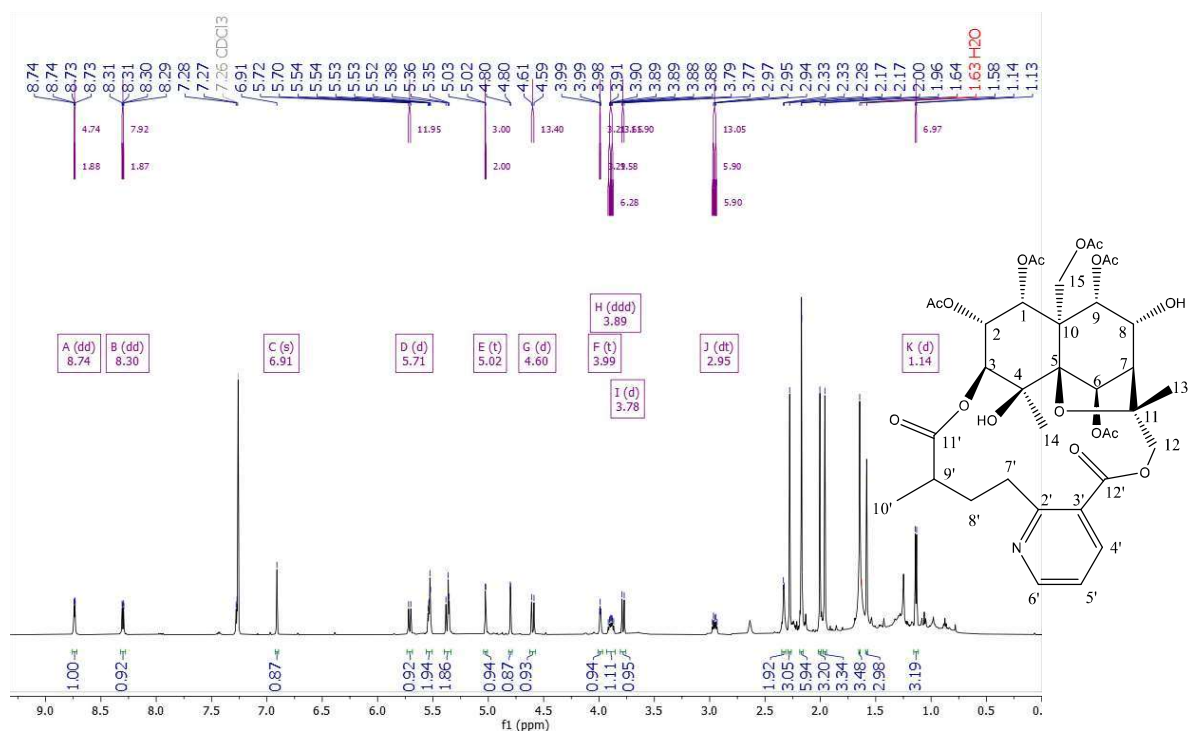


Figura A110: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) de **MQ39**.

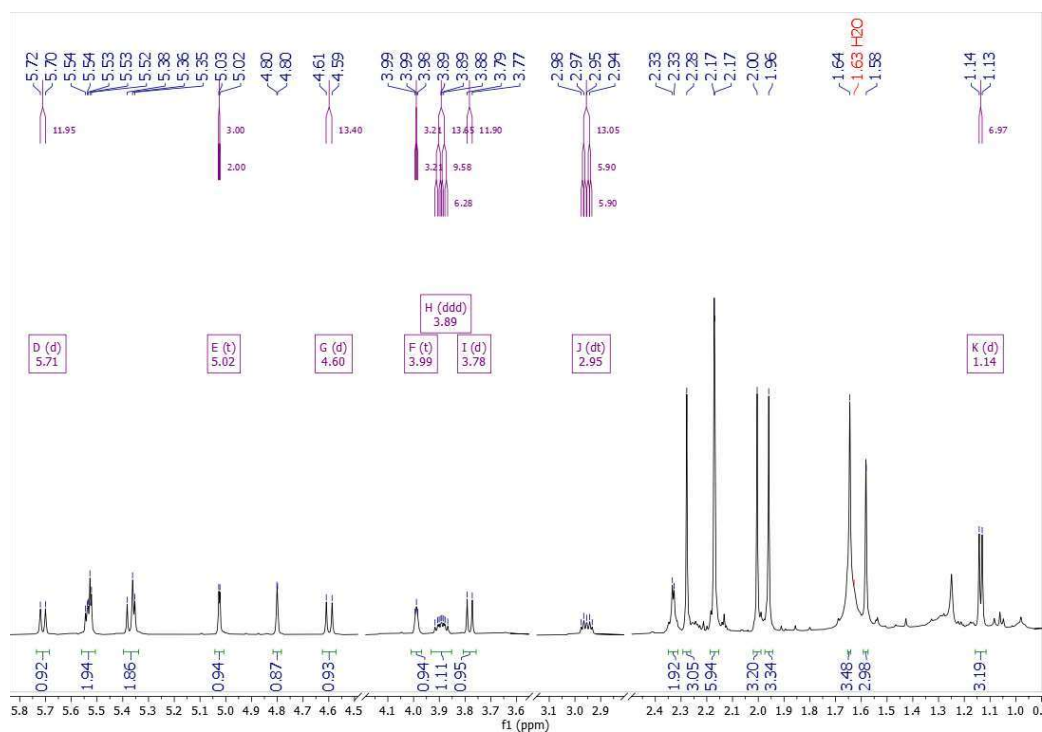


Figura A111: Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **MQ39**.

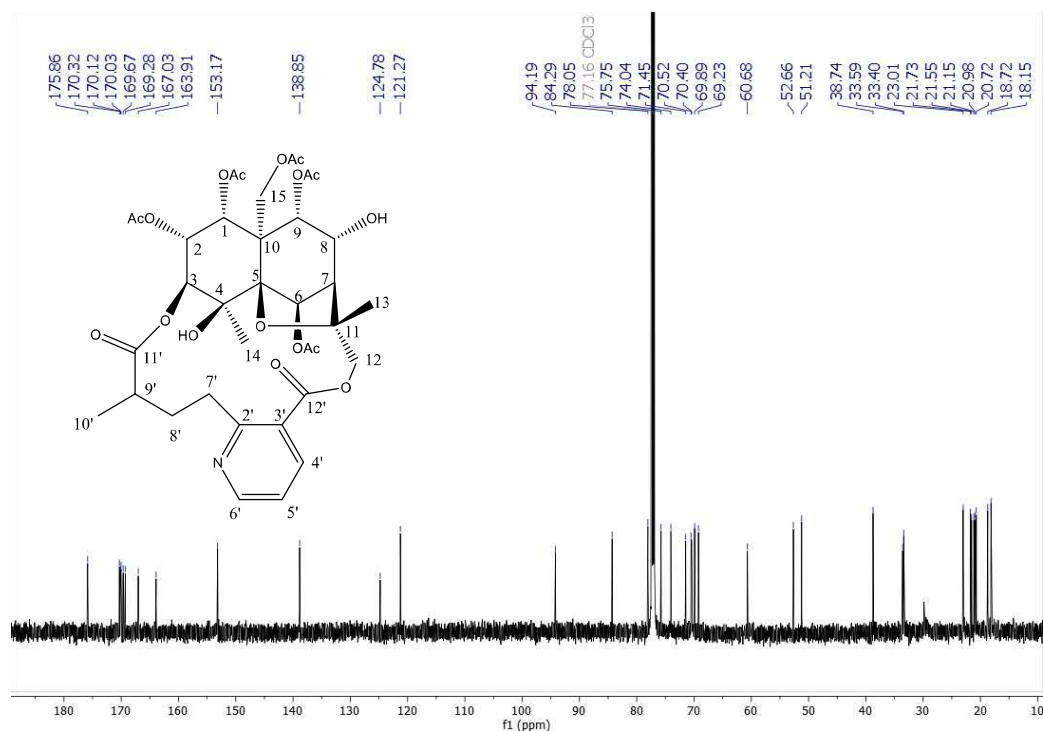
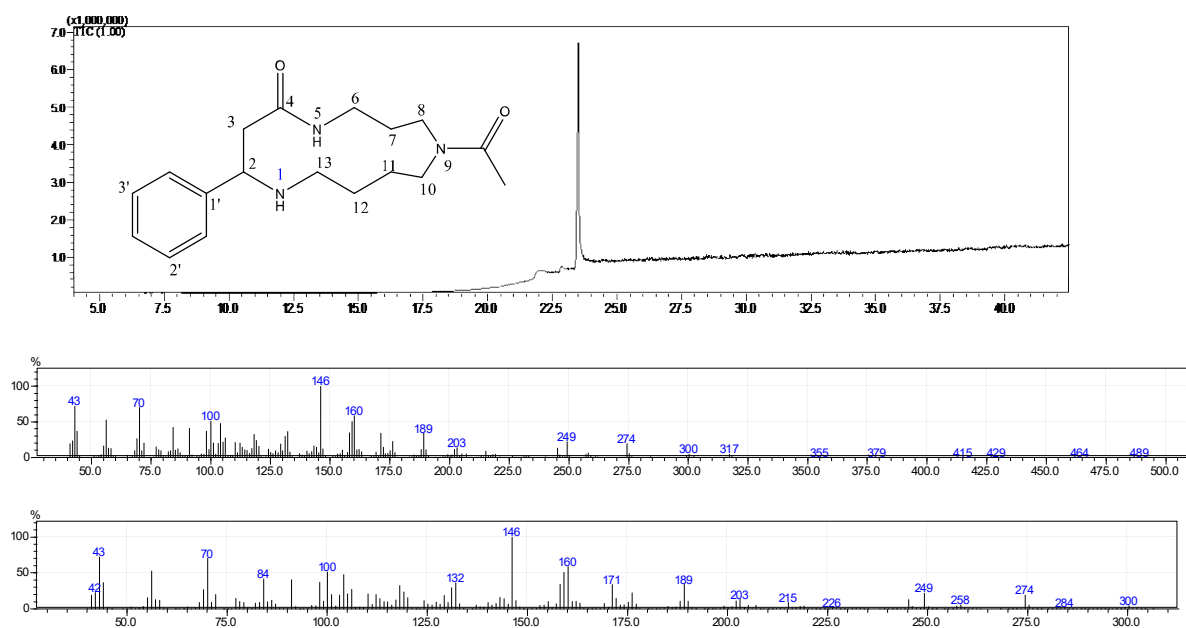
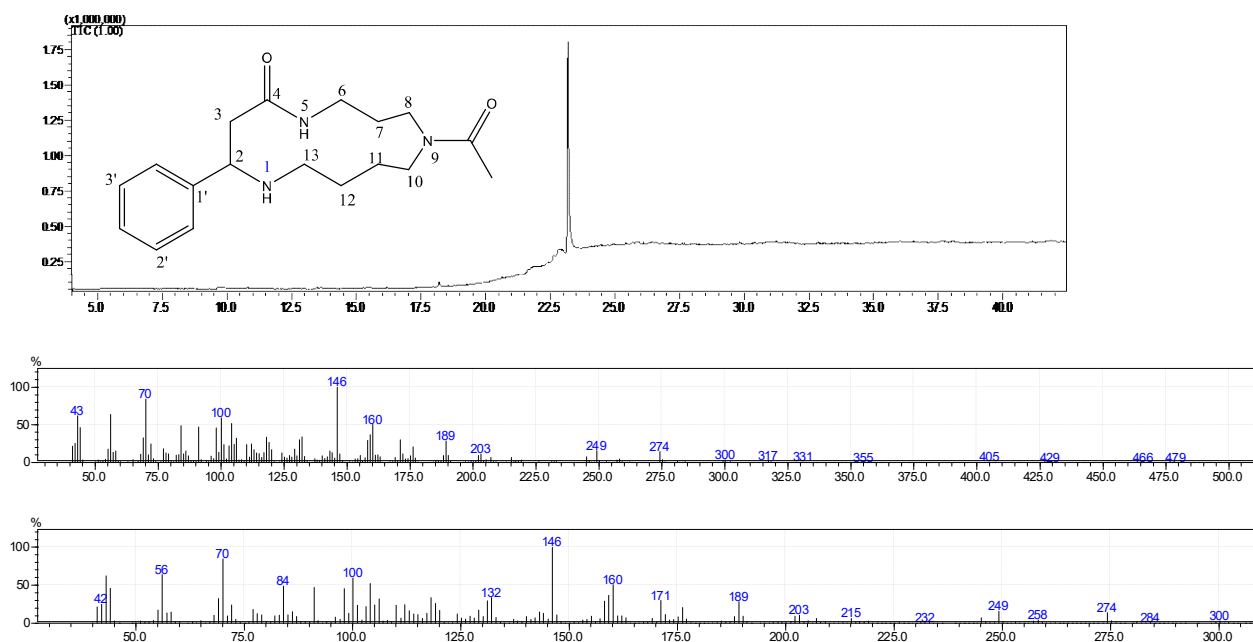


Figura A112: Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) de **MQ39**.



Condições da análise: equipamento Shimadzu CGEM-QP2010 ULTRA, coluna: Rtx-5 30m x 0,25mm x 0,25 μm , temperatura da coluna: 100 $^{\circ}\text{C}$, 1 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, até 325 $^{\circ}\text{C}$; detector impacto eletrônico a 70 eV a 325 $^{\circ}\text{C}$, vol. de injeção: 2,0 μL , gás de arraste Hélio a 3,0 mL/min.

Figura A113: Cromatograma, espectro de massas e expansão obtido por CG-MS para **MQ40**.



Condições da análise: equipamento Shimadzu CGEM-QP2010 ULTRA, coluna: Rtx-5 30m x 0,25mm x 0,25µm, temperatura da coluna: 100 °C, 1 °C/min, até 325 °C; detector impacto eletrônico a 70 eV a 325 °C, vol. de injeção: 2,0 µL, gás de arraste Hélio a 3,0 mL/min.

Figura A114: Cromatograma, espectro de massas e expansão obtido por CG-MS para **MQ41**.

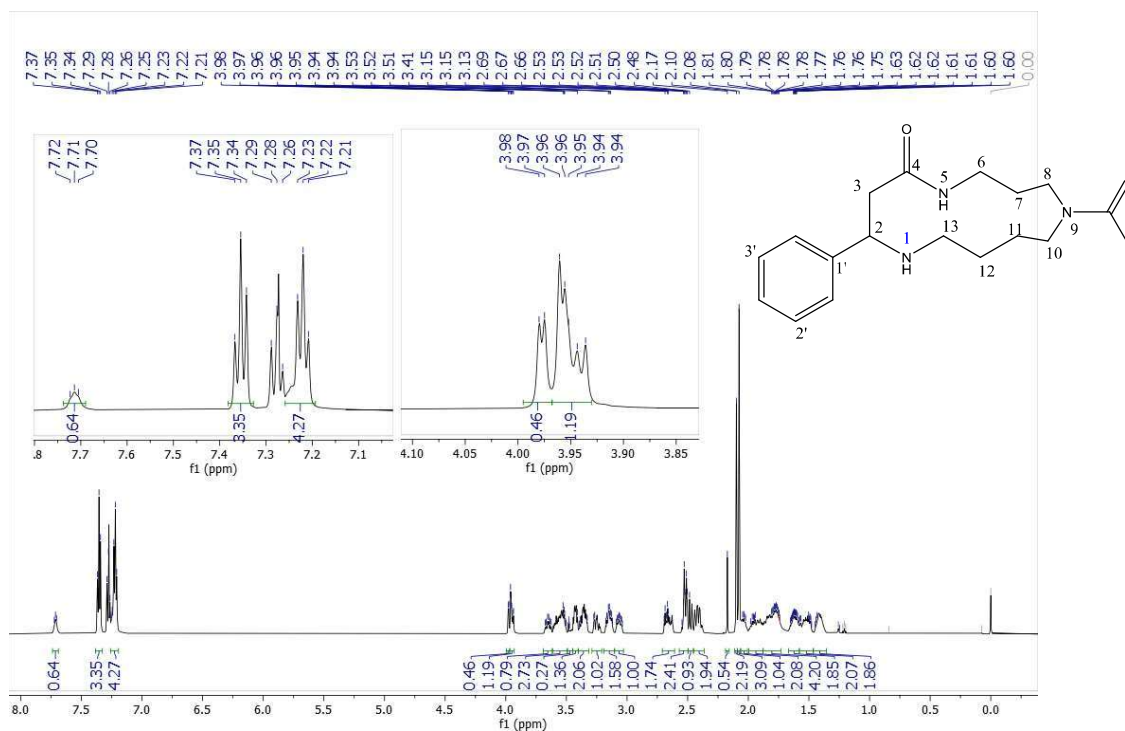


Figura A115: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) de **MQ40**.

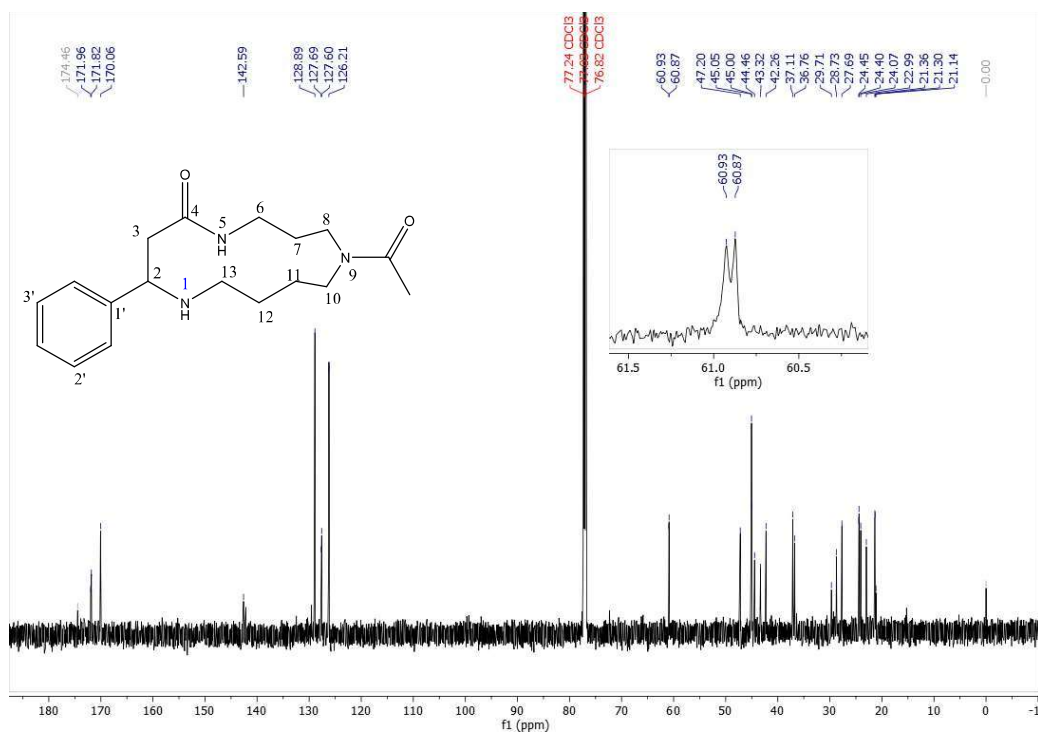


Figura A118: Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) de **MQ41**.

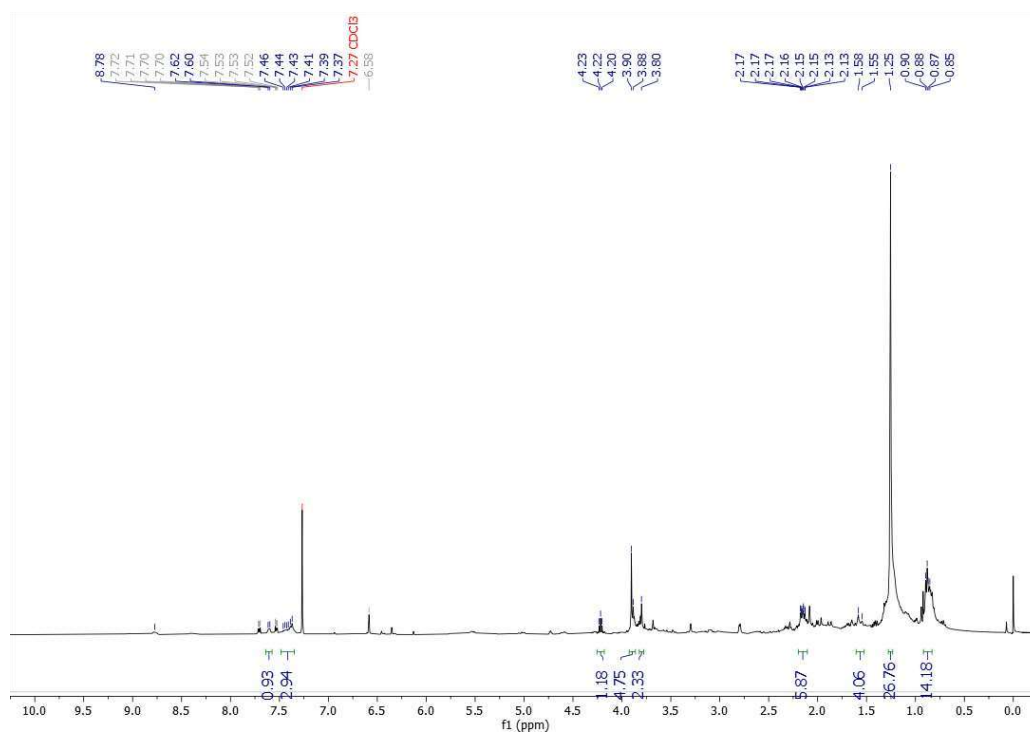


Figura A119: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) de **MQ42**.

APÊNDICE B- ESPECTROS ANÁLISE UHPLC-HRMS

Tabela B1: Dados dos compostos identificados putativamente por meio da análise de FEM por UPLC-ESI-MS/MS

RT (min)	Composto	Fórmula molecular	m/z [M+H] ⁺		Δppm
			Calculado	Experimental	
11,4	Catequina ^[1]	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	291,08687	291,0855	5
	Epicatequina ^[3]	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	291,08686	291,0855	5
	Isoplumericina ^[2]	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	291,08687	291,0855	5
12,2	Canferol-3-O-[2-glicopiranosil(1-3) ramnopiranosil-6-ramnopiranosil]β-D-galactopiranosídeo ^[2]	C ₃₉ H ₅₀ O ₂₄	903,27704	903,2752	2
	Quercetina-3-O-ramnopiranosil-O-glicopiranosil-O-ramnopiranosil-O-galactopiranosídeo ^[2]	C ₃₉ H ₅₀ O ₂₅	919,2719500	919,271500	0
12,4	Quercetina-3-O-ramnopiranosil-O-glicopiranosil-O-ramnopiranosil-O-galactopiranosídeo ^[2]	C ₃₉ H ₅₀ O ₂₆	919,2719500	919,270600	1
13,0	Canferol-3-O-α-L-ramnopiranosil (1→6)-O-[β-D-glicopiranosil(1→3)-O-α-L-ramnopiranosil(1→2)]-O-β-D-galactopiranosídeo ^[2]	C ₃₈ H ₄₈ O ₂₃	873,2664700	873,263900	3
	Canferol-3-O-α-L-ramnopiranosil(1→6)-O-[α-L-ramnopiranosil(1→2)]-O-β-D-galactopiranosídeo ^[2]	C ₃₈ H ₄₈ O ₂₃	873,2664700	873,263900	3
	Canferol-3-O-[2-glicopiranosil(1-3) ramnopiranosil-6-ramnopiranosil]β-D-galactopiranosídeo ^[2]	C ₃₉ H ₅₀ O ₂₄	903,2770350	903,275400	2
13,1	Canferol-3-galactosídeo-6"-ramnosídeo-3"-ramnosídeo ^[1]	C ₃₃ H ₄₀ O ₁₉	741,22421	741,2215	4
	Canferol-3-glicosídeo-2"-ramnosídeo-7-ramnosídeo ^[1]	C ₃₃ H ₄₀ O ₁₉	741,22421	741,2215	4
	Robinina ^[1]	C ₃₃ H ₄₀ O ₁₉	741,22421	741,2215	4
13,3	Petunidina-3-O-(6"-O-(4"-O-E-coum)-α-ramnopiranosil-β-glicopiranosil)-5-O-β-glicopiranosídeo* ^[1]	C ₄₃ H ₄₉ O ₂₃ ⁺	933,26647*	933,2852*	20
22,1	Cefalancetina D ^[2]	C ₃₆ H ₃₈ N ₂ O ₁₀	659,26047	659,2702	15
37,7	Ácido α-linoleico ^[1]	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	279,23240	279,2298	9
	Ácido γ-linoleico ^[1]	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	279,23240	279,2298	9
40,8	2-Norcefartina ^[2]	C ₃₆ H ₃₆ N ₂ O ₆	593,26516	593,2720	12
	Cefaranolina ^[2]	C ₃₆ H ₃₆ N ₂ O ₆	593,26516	593,2720	12
43,2	3β-formil-friedelan-14-en-28-oato de metila ^[2]	C ₃₂ H ₅₀ O ₃	483,38382	483,3769	14
	3β-acetiloxi-19,21β-epoxilup-20(29)-eno ^[1]	C ₃₂ H ₅₀ O ₃	483,38382	483,3769	14

(continua)

Dados da biblioteca: ^[1] MassBank_ESI_MS² ^[2] UNPD_ISDB ^[3] CPqRR_CompoundBank * m/z [M]

Tabela B1: Dados dos compostos identificados putativamente por meio da análise de FEM por UPLC-ESI-MS/MS

(continua)

RT (min)	Composto	Formula molecular	m/z [M+H] ⁺		Δppm
			Calculado	Experimental	
43,9	Cefarantina ^[2]	C ₃₇ H ₃₈ N ₂ O ₆	607,28081	607,288300	12
	Insulanolina ^[2]	C ₃₇ H ₃₈ N ₂ O ₆	607,28081	607,288300	12
	Racemosidina A ^[2]	C ₃₇ H ₃₈ N ₂ O ₆	607,28081	607,288300	12
	Pseudorepandulina ^[2]	C ₃₇ H ₃₈ N ₂ O ₆	607,28081	607,288300	12
	(+)-N-metiltiliamosina ^[2]	C ₃₇ H ₃₈ N ₂ O ₆	607,28081	607,288300	12
	Epistefanina ^[2]	C ₃₇ H ₃₈ N ₂ O ₆	607,28081	607,288300	12
	Coclobina ^[2]	C ₃₇ H ₃₈ N ₂ O ₆	607,28081	607,288300	12
	Dehatrina ^[2]	C ₃₇ H ₃₈ N ₂ O ₆	607,28081	607,288300	12
	O-Metil-thalmetina ^[2]	C ₃₇ H ₃₈ N ₂ O ₆	607,28081	607,288300	12
44,0	Gamacerano-3,21-diona ^[2]	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	441,37326	441,3699	8
	3-Hidroxifriedelan-3-en-2-ona ^[2]	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	441,37326	441,3699	8
	17β,21β-Epoxi-hopan-3-ona ^[2]	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	441,37326	441,3699	8
	Friedelano-2,3-diona ^[2]	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	441,37326	441,3699	8
	Friedelano-3,7-diona ^[2]	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	441,37326	441,3699	8
	3-Oxo-friedelan-25-al ^[2]	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	441,37326	441,3699	8
	3-Oxo-fridelan-27-al ^[2]	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	441,37326	441,3699	8
	Friedelano-1,3-diona ^[2]	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	441,37326	441,3699	8
	3-Hidroxiolean-18-en-2-ona ^[2]	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	441,37326	441,3699	8
44,8	3-Oxo-friedelan-28-al ^[2]	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	441,37326	441,3699	8
	3,4-De-hidrocicleanina ^[2]	C ₃₈ H ₄₀ N ₂ O ₆	621,2964630	621,3030	11
45,6	Insularina ^[2]	C ₃₈ H ₄₀ N ₂ O ₆	621,2964630	621,3030	11
45,6	22,28-Epoxi-hopan-30-ol ^[2]	C ₃₀ H ₅₀ O ₂	443,3889050	443,3851	9
45,9	C:D Seco-(8-14)-urs-8(26),12(13)-dien-3β-ol ^[2]	C ₃₀ H ₅₀ O	427,3939900	427,3910	7
	C:D Seco (8→14) urs-8(26),13(14)-dien-3β-ol ^[2]	C ₃₀ H ₅₀ O	427,3939900	427,3910	7

Dados da biblioteca: ^[1] MassBank_ESI_MS² ^[2] UNPD_ISDB ^[3] CPqRR_CompoundBank**Tabela B2:** Número referente aos espectros MS e MS² para cada composto encontrado na análise UPLC-HRMS de FEM

RT (min)	Composto	Espectro MS	Espectro MS ²
11,4	Catequina	F1	F2
	Epicatequina		
	Isoplumericina		
12,2	Canferol-3-O-[2-glicopiranosil(1-3)ramnopiranosil-6-ramnopiranosil]β-D-galactopiranosídeo	F3	F4
	Quercetina-3-O-ramnopiranosil-O-glicopiranosil-O-ramnopiranosil-O-galactopiranosídeo		F5

(continua)

Tabela B2: Número referente aos espectros MS e MS² para cada composto encontrado na análise UPLC-HRMS de **FEM**

(continua)

RT (min)	Composto	Espectro MS	Espectro MS ²
12,4	Quercetina-3-O-ramnopiranosil-O-glicopiranosil-O-ramnopiranosil-O-galactopiranosídeo	F6	F7
13,0	Canferol-3-O- α -l-ramnopiranosil (1 $\rightarrow$ 6)-O-[β -D-glicopiranosil(1 $\rightarrow$ 3)-O- α -l-ramnopiranosil(1 $\rightarrow$ 2)]-O- β -D-galactopiranosídeo	F8	F9
	Canferol-3-O- α -L-ramnopiranosil(1 $\rightarrow$ 6)-O-[α -L-ramnopiranosil(1 $\rightarrow$ 2)]-O- β -D-galactopiranosídeo		F10
	Canferol-3-O-[2-glicopiranosil(1-3)ramnopiranosil-6-ramnopiranosil] β -D-galactopiranosídeo		
13,1	Canferol-3-galactosil-6"-ramnosil-3"-ramnosídeo	F11	F12
	Canferol-3-glicosil-2"-ramnosil-7-rhamnosídeo		
	Robinina		
13,3	Petunidina-3-O-(6"-O-(4"-O-E-coum)- α -ramnopiranosil- β -glicopiranosil)-5-O- β -glicopiranosídeo	F13	F14
22,1	Cefalancetina D	F15	F16
37,7	Ácido α -linoleico	F17	F18
	Ácido γ -linoleico		
40,8	2-Norcefarantina	F19	F20
	Cefaranolina		
43,2	3- β -formil-friedelan-14-en-28-oato de metila	F21	F22
	3 β -acetiloxi-19,21 β -epoxilup-20(29)-eno		
43,9	Cefarantina	F23	F24
	Insulanolina		
	Racemosidina A		
	Pseudorepandulina		
	(+)-N-metiltiliamosina		
	Epistephanina		
	Coclobina		
	Dehatrina		
	O-Metil-thalmetina		
44,0	Gamacerano-3,21-diona	F25	F26
	3-Hidroxifriedelan-3-en-2-ona		
	17 β ,21 β -Epoxi-hopan-3-ona		
	Friedelano-2,3-diona		
	Friedelano-3,7-diona		
	3-Oxo-friedelan-25-al		
	3-Oxo-fridelan-27-al		
	Friedelano-1,3-diona		
	3-Hidroxiolean-18-en-2-ona		
	3-Oxo-friedelan-28-al		
44,8	3,4-De-hidrocicleanina	F27	F28
	Insularina		
45,6	22,28-Epoxi-hopan-30-ol	F29	F30
45,9	C:D Seco-(8-14)-urs-8(26),12(13)-dien-3 β -ol	F31	F32
	C:D Seco (8 $\rightarrow$ 14) urs-8(26),13(14)-dien-3 β -ol		

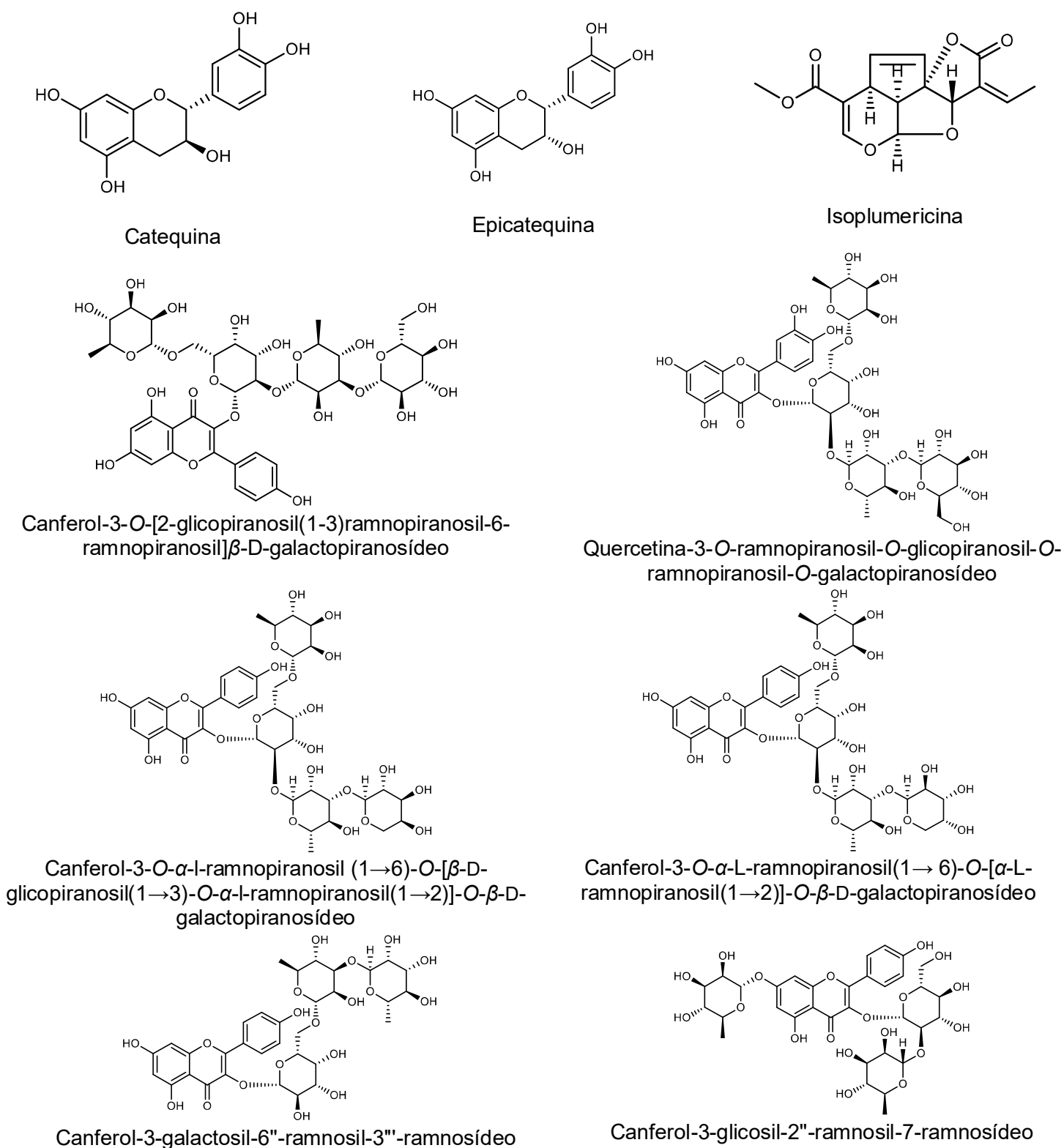
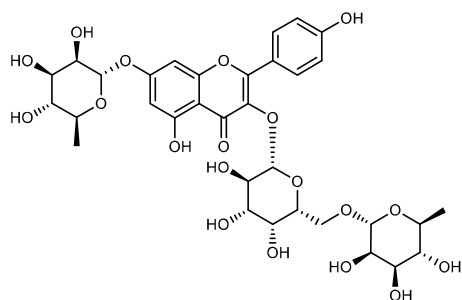
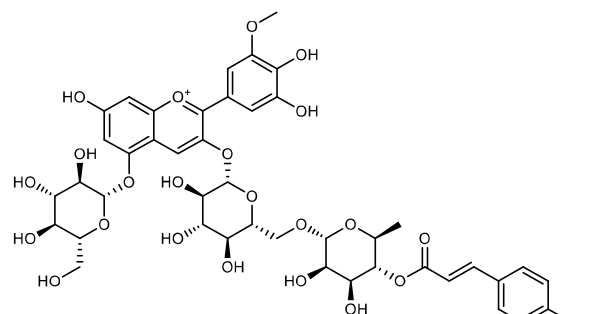
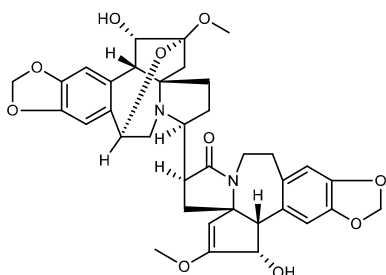


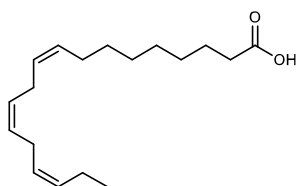
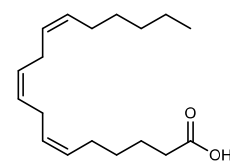
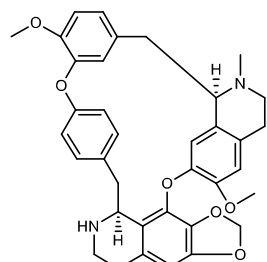
Figura B1-A: Estrutura química dos compostos identificados putativamente por UPLC-ESI-MS/MS para **FEM**



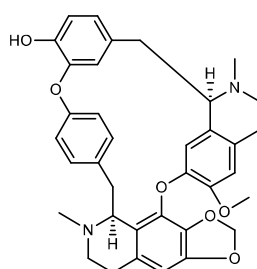
Robinina

Petunidina-3-O-(6''-O-(4'''-O-E-coum)- α -ramnopiranosil- β -glicopiranosil)-5-O- β -glicopiranosídeo

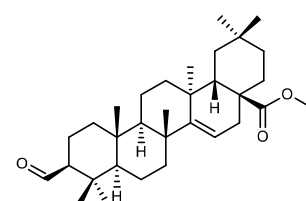
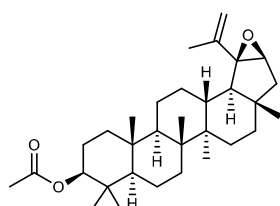
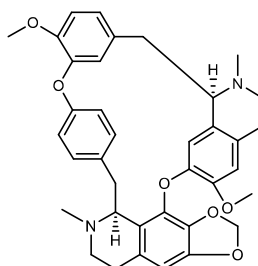
Cefalancetina D

Ácido α -linoleicoÁcido γ -linoleico

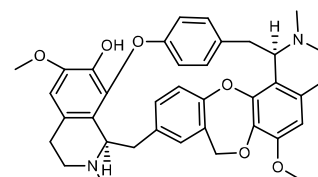
2-Norcefartantina



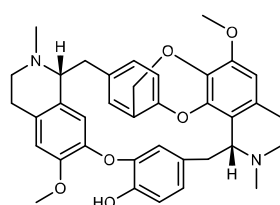
Cefaranolina

3 β -formil-friedelan-14-en-28-oato de metila3 β -acetiloxi-19,21 β -epoxilup-20(29)-eno

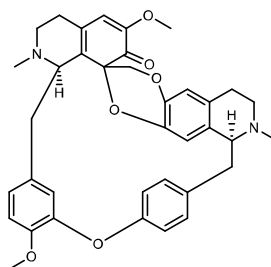
Cefarantina



Insulanolina



Racemosidina A



Pseudorepandulina

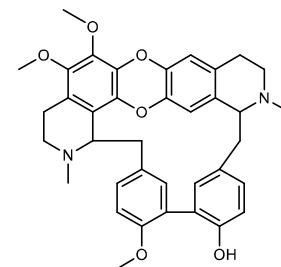
(+) *N*-metiltiliamosina

Figura B1-B: Estrutura química dos compostos identificados putativamente por UPLC-ESI-MS/MS para FEM

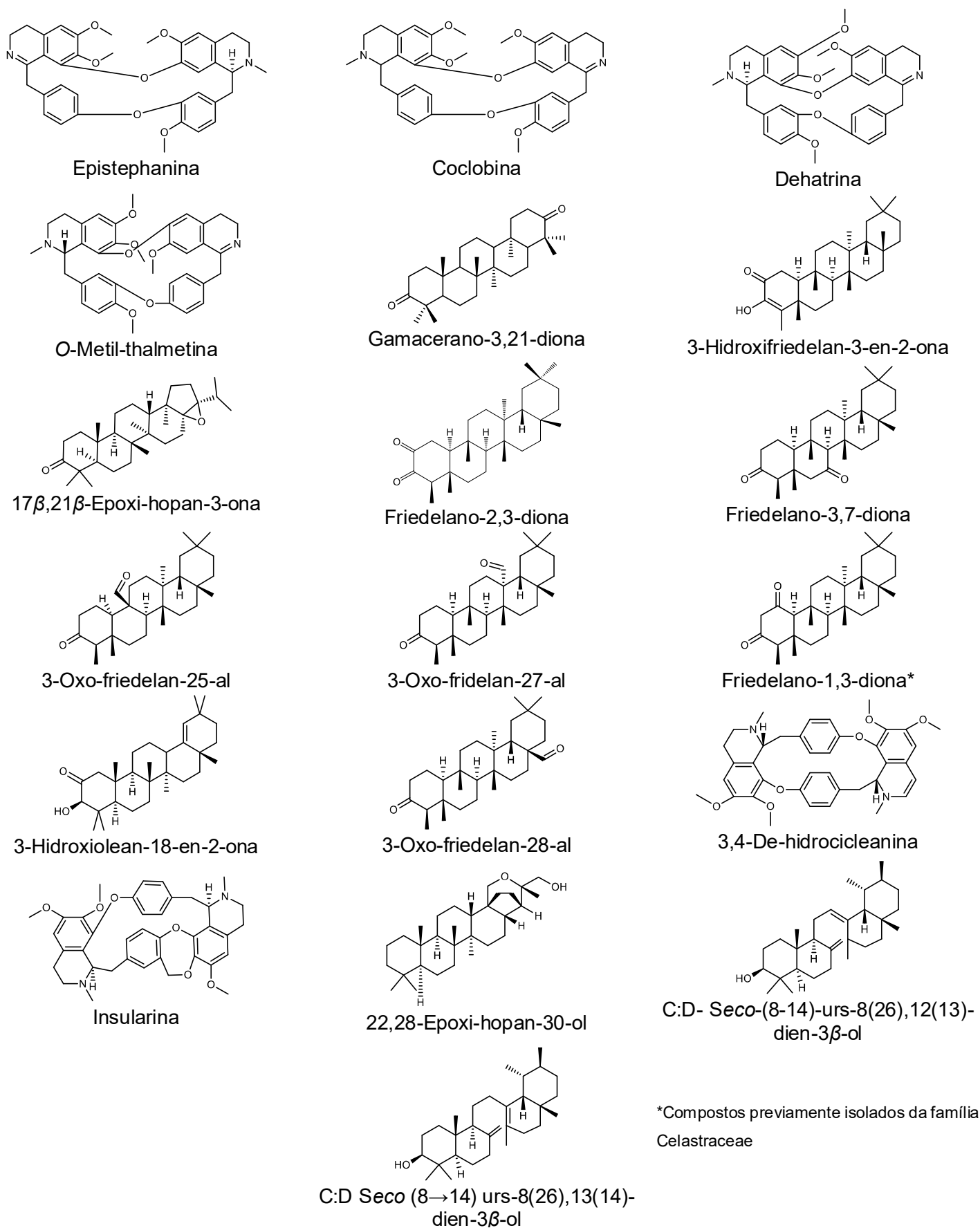


Figura B1-C: Estrutura química dos compostos identificados por UPLC-ESI-MS/MS para FEM

Tabela B3: Compostos identificados putativamente em **FEM** e relatados na literatura como constituintes da família Celastraceae

Composto	Espécies relatadas	Referência
Catequina	<i>Maytenus ilicifolia</i> , <i>Salacia crassifolia</i> , dentre outras	(FERREIRA et al., 2018; PESSUTO et al., 2009)
Epicatequina		
Canferol-3-O-[2-glicopiranosil(1-3)ramnopiranosil-6-ramnopiranosil]β-D-galactopiranosídeo	<i>Maytenus aquifolium</i>	(SANNOMIYA et al., 1998)
Quercetina-3-O-ramnopiranosil-O-glicopiranosil-O-ramnopiranosil-O-galactopiranosídeo	<i>Maytenus aquifolium</i> e <i>Maytenus truncata</i>	(FONSECA et al., 2007; VILEGAS et al., 1999)
Quercetina-3-O-ramnopiranosil-O-glicopiranosil-O-ramnopiranosil-O-galactopiranosídeo	<i>Maytenus ilicifolia</i>	(LEITE et al., 2001)
Canferol-3-O-α-L-ramnopiranosil(1→6)-O-[β-D-glicopiranosil(1→3)-O-α-L-ramnopiranosil(1→2)]-O-β-D-galactopiranosídeo	<i>Maytenus ilicifolia</i>	(LEITE et al., 2010)
3-Hidroxifriedelan-3-en-2-ona	<i>Salacia prenoides</i>	(TEWARI; AYENGAR; RANGASWAMI, 1974)
Friedelano-3,7-diona	<i>Maytenus quadrangulata</i> , <i>Maytenus imbricata</i> e <i>Maytenus distichophylla</i>	(AGUILAR, 2019; MORALES, 2017; RODRIGUES, 2011)
3-Oxo-friedelan-25-al	<i>Maytenus macrocarpa</i>	(CHÁVEZ et al., 1998)
3-Oxo-fridelan-27-al	<i>Kokoona zeylanica</i>	(GUNATILAKA; NANAYAKKARA; SULTANBAWA, 1979)
Friedelano-1,3-diona	<i>Maytenus salicifolia</i> , <i>Salacia verrucosa</i> , <i>Salacia prenoides</i> e <i>Salacia nitida</i>	(MAGALHÃES et al., 2013; MBA'NING et al., 2019; SOMWONG; SUTTISRI; BUAKEAW, 2011; TEWARI; AYENGAR; RANGASWAMI, 1974)
3-Oxo-friedelan-28-al	<i>Tontelea micrantha</i> , <i>Maytenus diversifolia</i> e <i>Celastrus monospermus</i>	(CHEN et al., 2018; FERREIRA et al., 2019; NOZAKI et al., 1990)

Tabela B4: Atividades biológicas relatadas na literatura para os compostos identificados putativamente em **FEM**.

Composto	Atividade biológica	Referência
Catequina	Anti-inflamatória, antioxidante	(KIEM et al., 2011; THAO et al., 2015)
Epicatequina	Antioxidante, antimicrobiana, antitumoral e repelente de insetos, dentre outras	(KASHIWADA et al., 1992; KIM et al., 1997; VELURI et al., 2004)
Isoplumericina	Antifúngica e antibacteriana	(HAMBURGER; CORDELL; RUANGRUNGSI, 1991; SINGH et al., 2011)
Canferol-3-glicosil-2"-ramnosil-7-ramnosídeo	Antibacteriana e antioxidante	(EKUADZI et al., 2014)
Robinina	Cardioprotetor, antioxidante e anti-inflamatória	(JANEESH; ABRAHAM, 2014; KEMERTELIDZE et al., 2000; LEE et al., 1993)
Petunidina-3-O-(6"-O-(4'''-O-E-coum)- α -ramnopiranosil- β -glicopiranosil)-5-O- β -glicopiranosídeo	Anti-inflamatória e antioxidante	(PENG et al., 2019; TANG et al., 2017, p. 12)
2-norcefarrantina	Antimalárica e citotóxica	(ANGERHOFER et al., 1999; LV et al., 2013)
Cefaranolina	Antimalárica, anti-HIV	(ANGERHOFER et al., 1999; BABA et al., 2001)
Cefarrantina	Antioxidante, anti-inflamatória, citotóxica, inibição da angiogênese, antiviral, dentre outras	(BAILLY, 2019)
Racemosidina A	Citotóxica	(WANG; CHEN; WANG, 2010)
Dehatrina	Antimalárica	(KITAGAWA et al., 1993)
3-Hidroxifriedelan-3-en-2-ona	Antiviral	(TANAKA et al., 2008)
17 β ,21 β -Epoxi-hopan-3-ona	Antiparasitário	(GACHET et al., 2011)
Friedelano-3,7-diona	Inibição da enzima acetilcolinesterase e citotoxicidade	(MORALES, 2017; RODRIGUES et al., 2014; CHEN et al., 2014).
Friedelano-1,3-diona	Citotoxicidade frente a linhagens de células de câncer de colón	(SOMWONG; SUTTISRI; BUAKEAW, 2011)
3-Oxo-friedelan-28-al	Antimicrobiana	(NOUNDOU et al., 2016)
3,4-De-hidrocicleanina	Antiviral	(NAWAWI et al., 1999)
Insularina	Antimalárica	(MARSHALL et al., 1994)

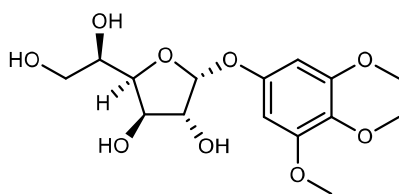
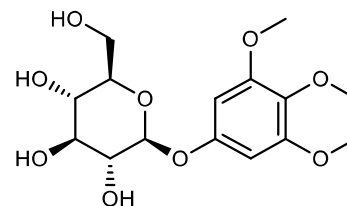
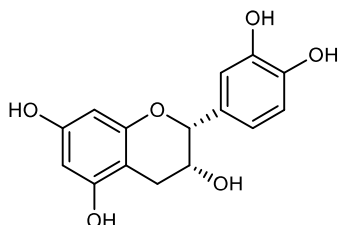
Tabela B5: Dados dos compostos identificados putativamente na análise por UPLC-ESI-MS/MS de **GEM** de *M. quadrangulata*

RT (min)	Composto	Massa molecular	m/z [M+H] ⁺		Δppm
			Calculado	Experimental	
10,2	3,4,5-Trimetoxifenil-1-α-glicofuranosídeo ^[2]	C ₁₅ H ₂₂ O ₉	347,134210	347,1343	0
	3,4,5-trimetoxifenil-1-β-D-glicopiranosídeo ^[2]	C ₁₅ H ₂₂ O ₉	347,134210	347,1343	0
11,5	Epicatequina ^[1]	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	291,086865	291,0870	0
	Catequina ^[1]	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	291,086866	291,0870	0
12,4	Quercetina 3-O-α-L-ramnopiranosil (1→6)-O-[β-D-glicopiranosil (1→3)-O-α-L-ramnopiranosil-(1→2)]-O-β-D-glicopiranosil ^[2]	C ₃₉ H ₅₀ O ₂₅	919,271950	919,27400	2
13,0	Canferol-3-O-[2-glicopiranosil(1→3)ramnopiranosil-6-ramnopiranosil]β-D-galactopiranosídeo ^[2]	C ₃₉ H ₅₀ O ₂₄	903,277035	903,28020	4
13,3	Isoramnetina-3-O-β-D-glicopiranosil-(1 → 3)-α-L-ramnopiranosil-(1 → 2)[α-L-ramnopiranosil-(1 → 6)]-β-D-glicopiranosídeo ^[2]	C ₄₀ H ₅₀ O ₂₅	933,287600	933,29110	4
15,2	(+)-Vanuatina ^[2]	C ₃₉ H ₄₆ N ₂ O ₈	671,333243	671,34090	11

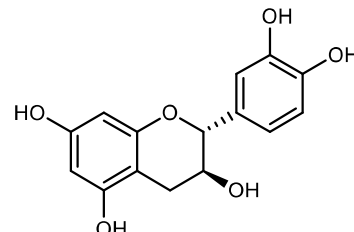
Dados da biblioteca: ^[1] MassBank_ESI_MS ^[2] UNPD_ISDB ^[3] CPqRR_CompoundBank

Tabela B6: Número referente aos espectros MS e MS² para cada composto encontrado na análise UPLC-HRMS de **GEM**

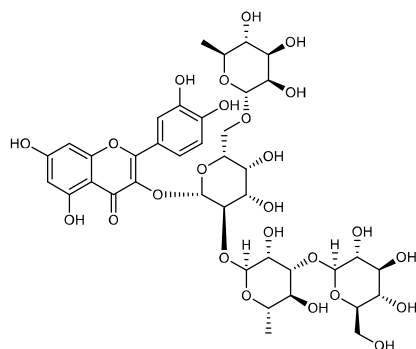
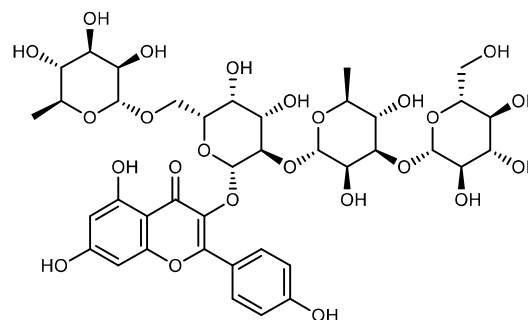
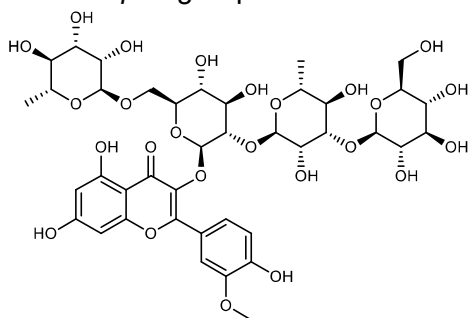
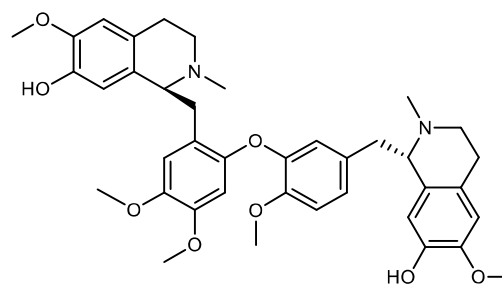
Composto	Espectro MS	Espectro MS ²
3,4,5-trimetoxifenil-1-α-glicofuranosídeo	G1	G2
3,4,5-trimetoxifenil-1-β-D-glicopiranosídeo		
Epicatequina	G3	G4
Catequina		
Quercetina 3-O-α-L-ramnopiranosil (1→6)-O-[β-D-glicopiranosil (1→3)-O-α-L-ramnopiranosil-(1→2)]-O-β-D-glicopiranosídeo	G5	G6
Canferol-3-O-[2-glicopiranosil(1→3)ramnopiranosil-6-ramnopiranosil]β-D-galactopiranosídeo	G7	G8
Isoramnetina-3-O-β-D-glicopiranosil-(1 → 3)-α-L-ramnopiranosil-(1 → 2)[α-L-ramnopiranosil-(1 → 6)]-β-D- glicopiranosídeo	G9	G10
(+)-Vanuatina	G11	G12

3,4,5-Trimetoxifenil-1- α -glicofuranosídeo3,4,5-Trimetoxifenil-1- β -D-glicopiranosídeo

Epicatequina*



Catequina*

Quercetina 3-O- α -L-ramnopiranosil (1 $\rightarrow$ 6)-O-[β -D-glicopiranosil (1 $\rightarrow$ 3)-O- α -L-ramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)]-O- β -D-glicopiranosil*Canferol-3-O-[2-glicopiranosil(1 $\rightarrow$ 3)ramnopiranosil-6-ramnopiranosil] β -D-galactopiranosídeo*Isoramnetina-3-O- β -D-glicopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)- α -L-ramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)[α -L-ramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)]- β -D-glicopiranosídeo

(+) -Vanuatina

*Compostos previamente isolados da família Celastraceae

Figura B2: Estrutura química dos compostos identificados putativamente por UPLC-ESI-MS/MS para **GEM**

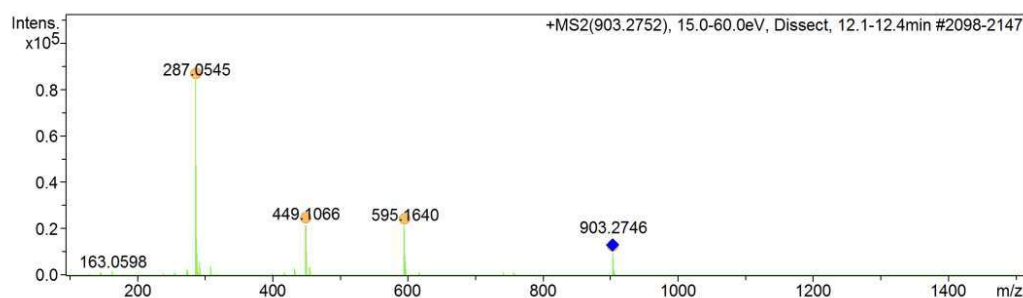


Figura F4: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 903,2752 *m/z*

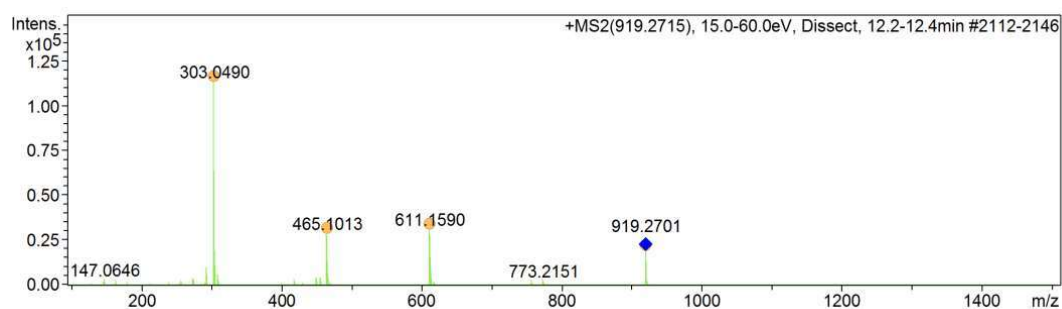


Figura F5: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 919,2715 *m/z*

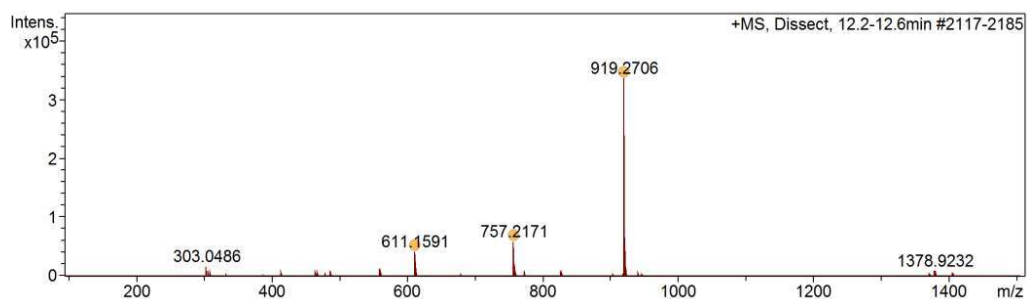


Figura F6: Espectro de massas do pico TR 12,4 min (HRMS-ESI, modo positivo)

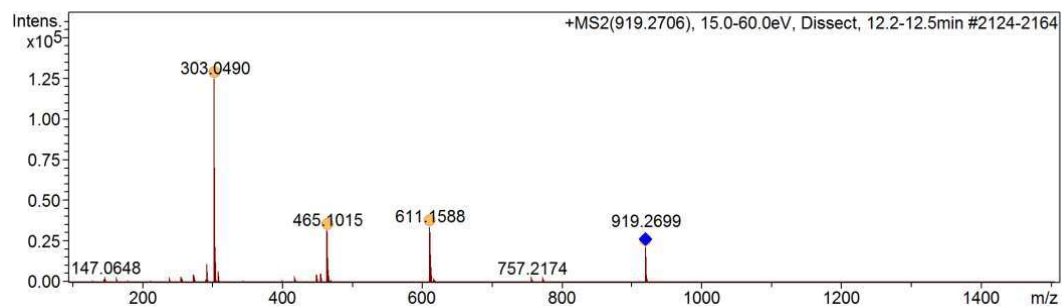


Figura F7: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 919,2706 *m/z*

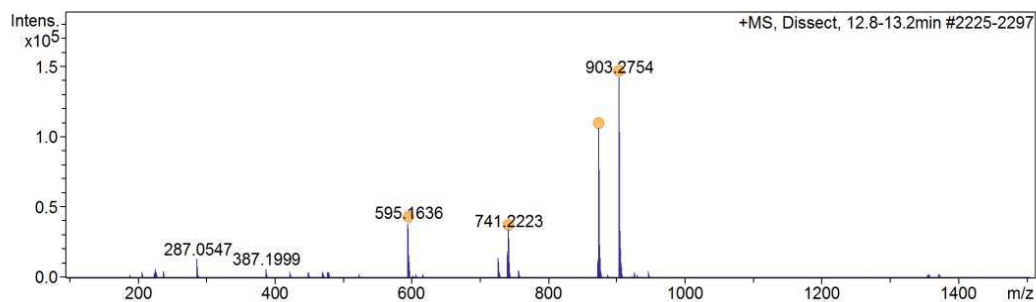


Figura F8: Espectro de massas do pico TR 13,0 min (HRMS-ESI, modo positivo)

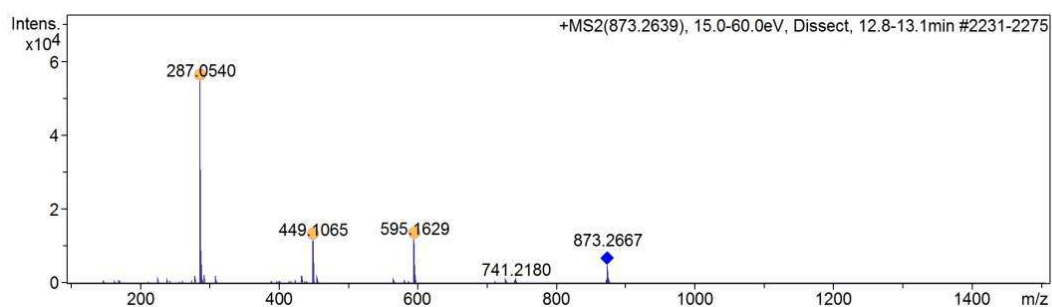


Figura F9: Espectro de massas MS^2 obtido a partir do íon 873,2639 m/z

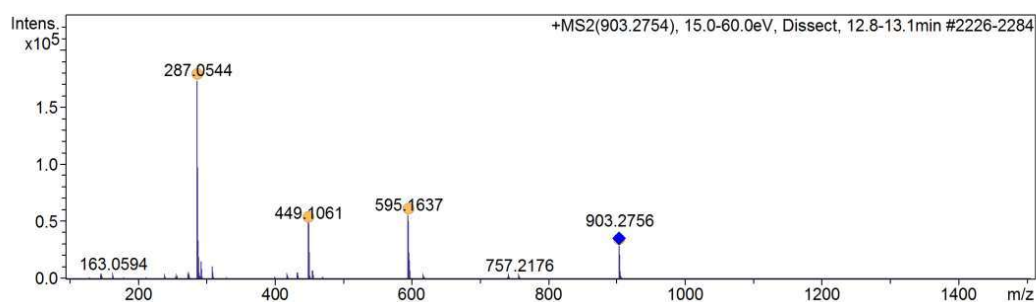


Figura F10: Espectro de massas MS^2 obtido a partir do íon 903,2754 m/z

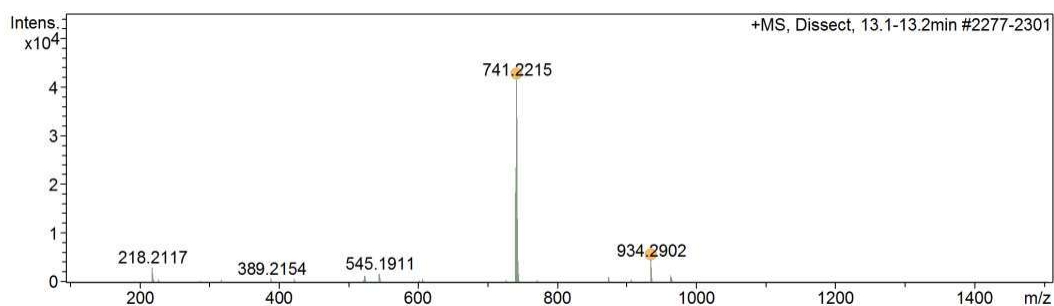


Figura F11: Espectro de massas do pico TR 13,1 min (HRMS-ESI, modo positivo)

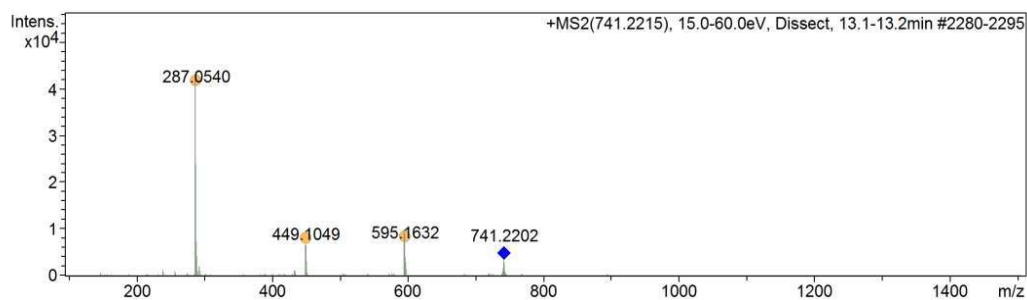


Figura F12: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 741,2215 *m/z*

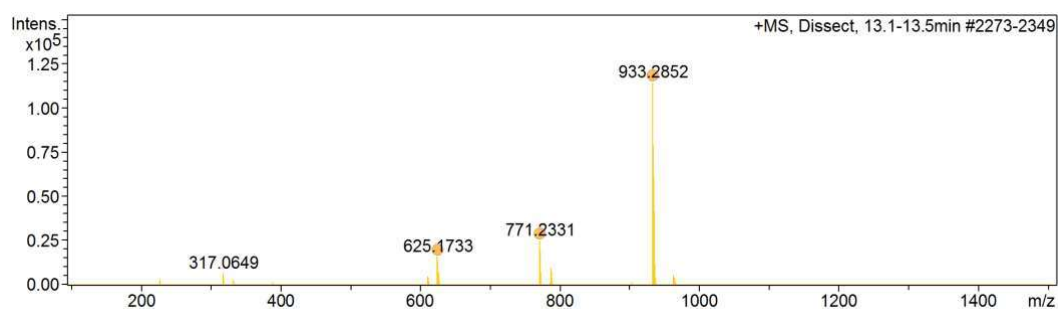


Figura F13: Espectro de massas do pico TR 13,3 min (HRMS-ESI, modo positivo)

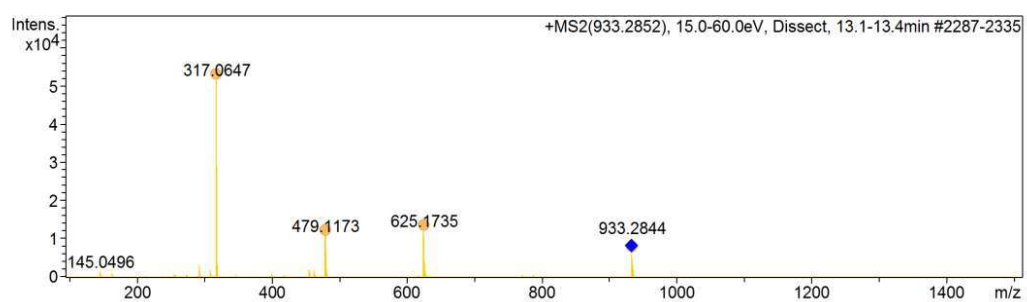


Figura F14: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 933,2852 *m/z*

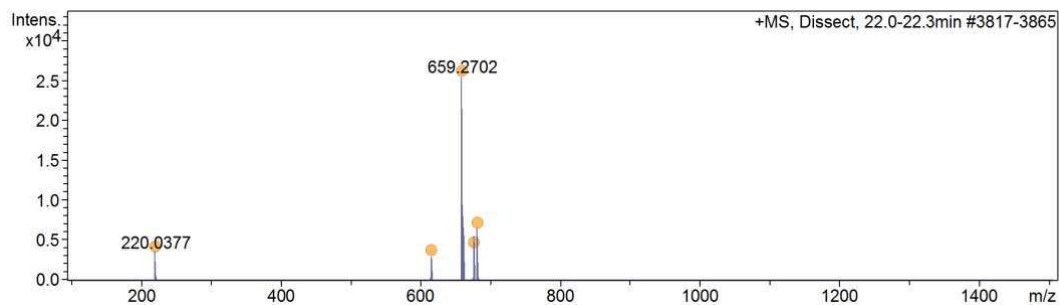


Figura F15: Espectro de massas do pico TR 22,1 min (HRMS-ESI, modo positivo)

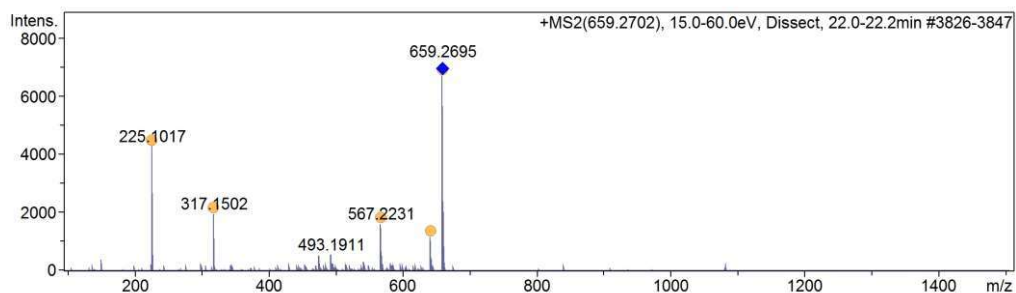


Figura F16: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 659,2701 m/z

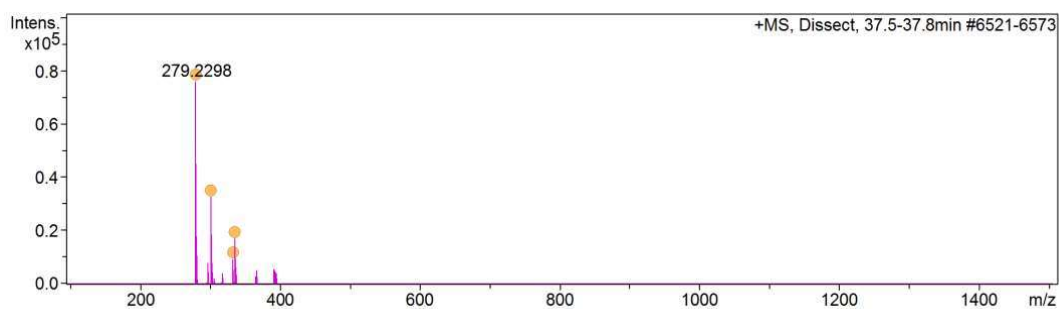


Figura F17: Espectro de massas do pico TR 37,7 min (HRMS-ESI, modo positivo)

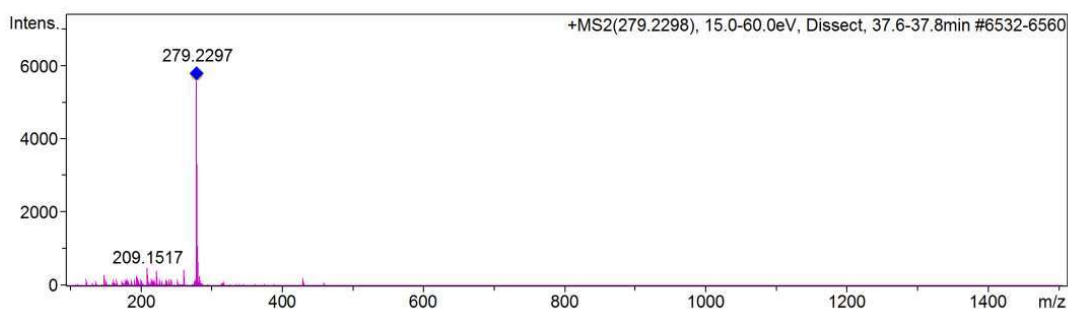


Figura F18: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 279,2298 m/z

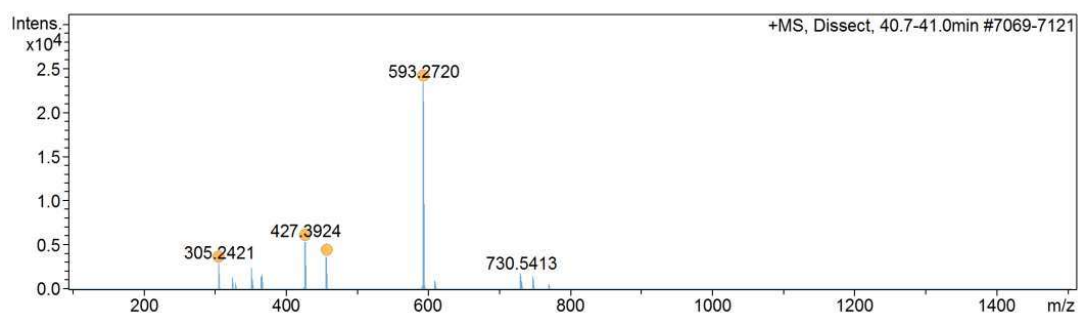


Figura F19: Espectro de massas do pico TR 40,8 min (HRMS-ESI, modo positivo)

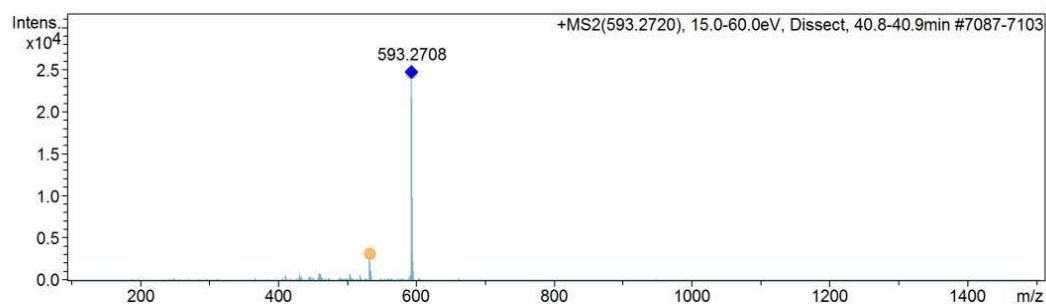


Figura F20: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 593,2720 *m/z*

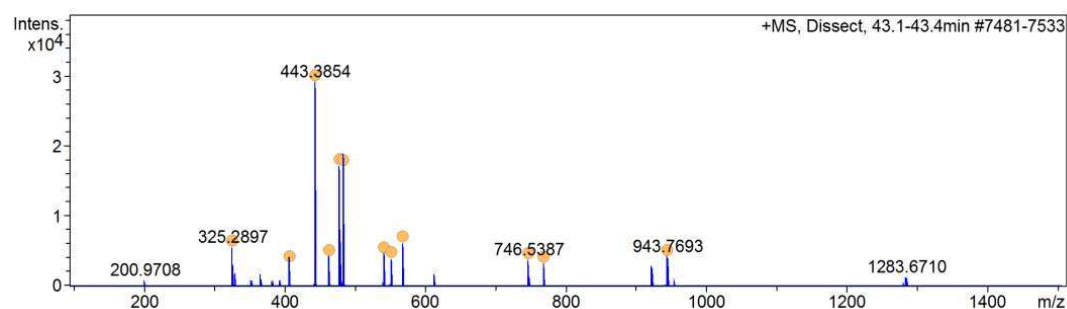


Figura F21: Espectro de massas do pico TR 43,2 min (HRMS-ESI, modo positivo)

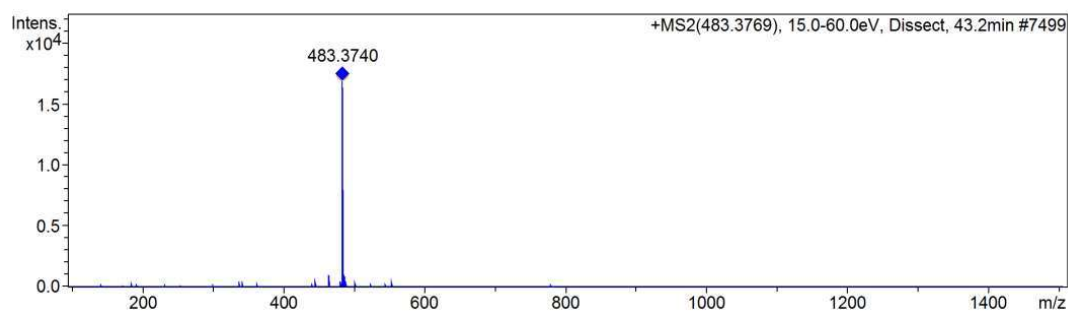


Figura F22: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 483,2769 *m/z*

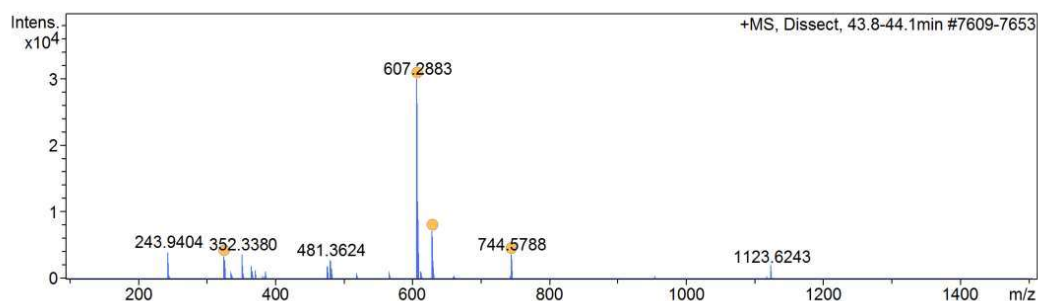


Figura F23: Espectro de massas do pico TR 43,9 min (HRMS-ESI, modo positivo)

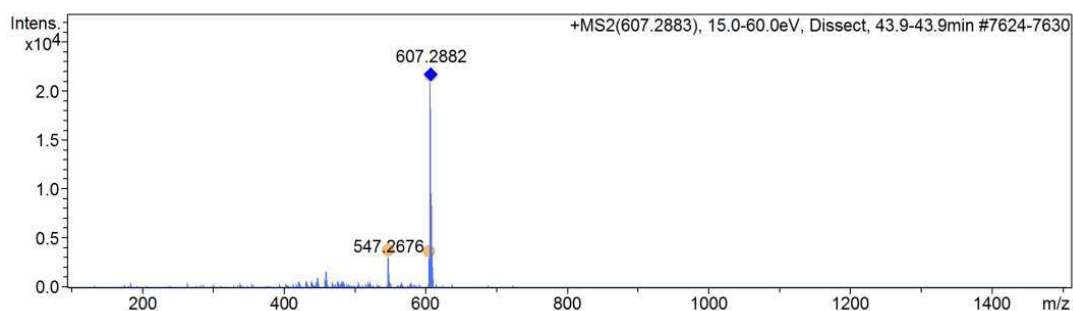


Figura F24: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 607,2883 *m/z*

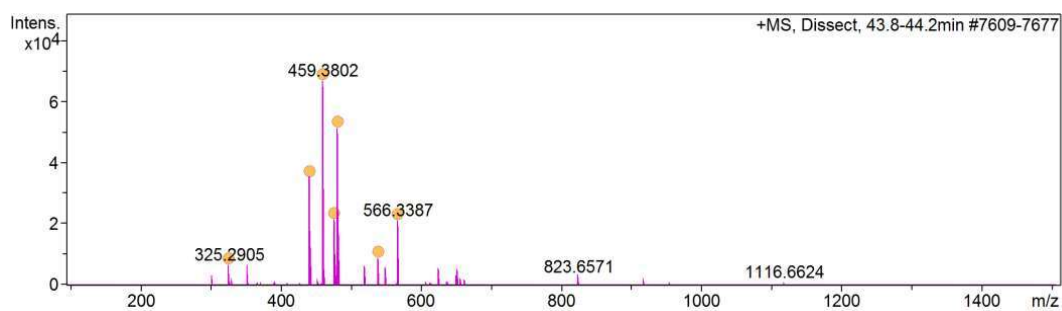


Figura F25: Espectro de massas do pico TR 44,0 min (HRMS-ESI, modo positivo)

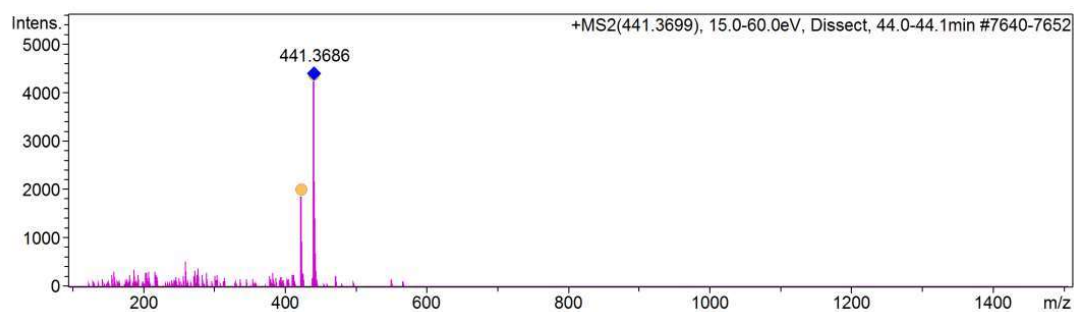


Figura F26: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 441,3699 *m/z*

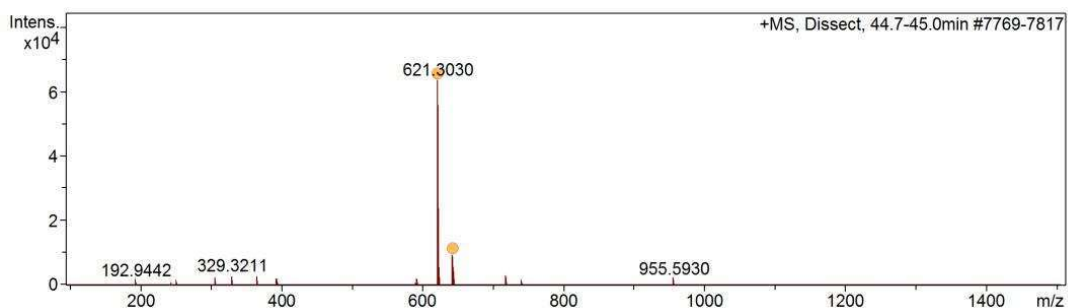


Figura F27: Espectro de massas do pico TR 44,8 min (HRMS-ESI, modo positivo)

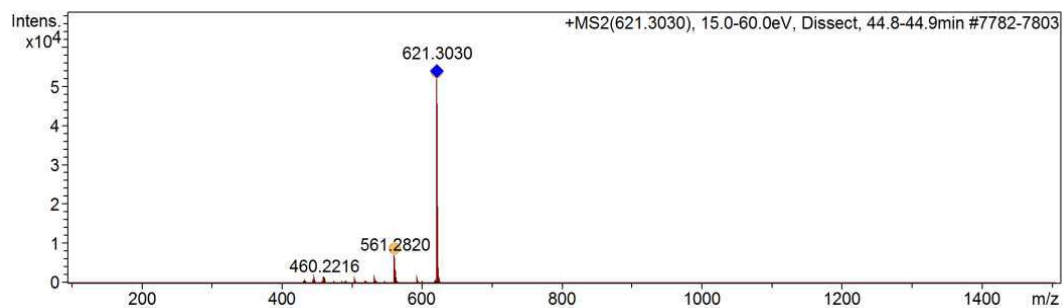


Figura F28: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 621,3030 *m/z*

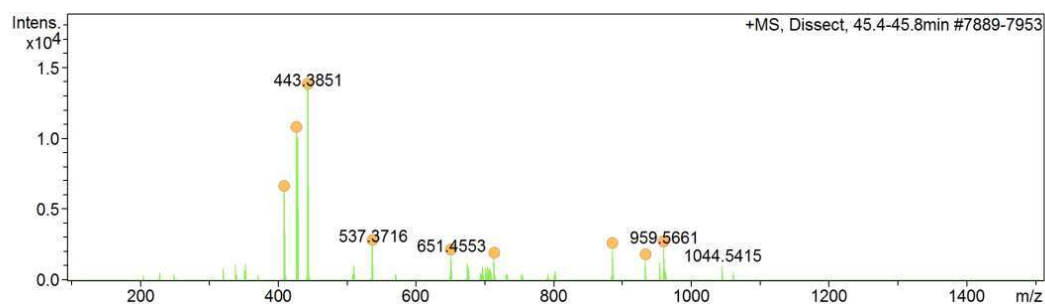


Figura F29: Espectro de massas do pico TR 45,6 min (HRMS-ESI, modo positivo)

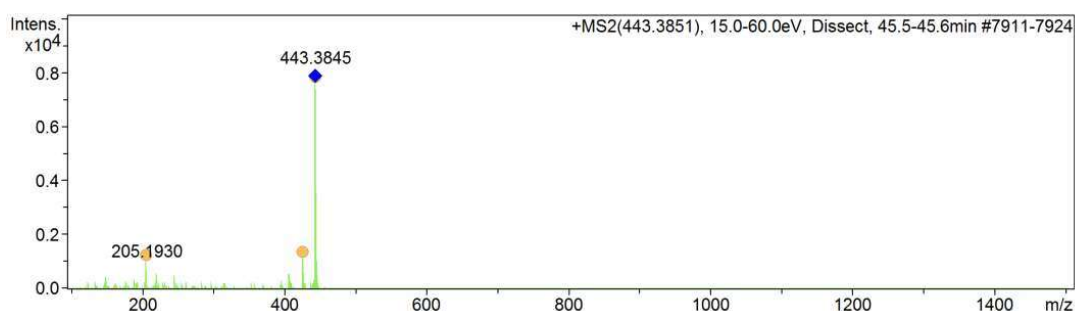


Figura F30: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 443,3851 *m/z*

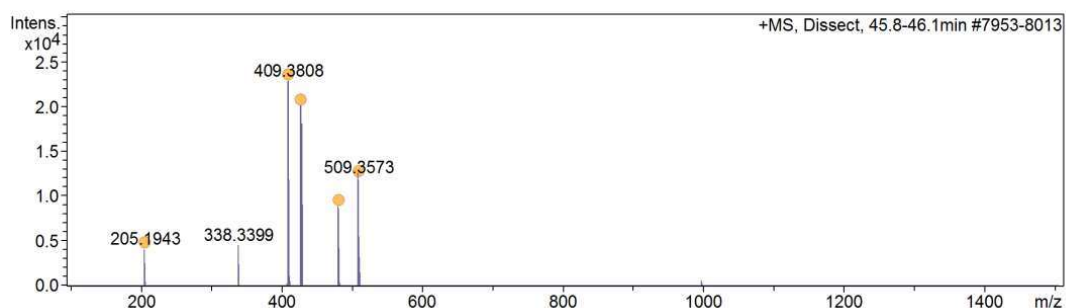


Figura F31: Espectro de massas do pico TR 45,9 min (HRMS-ESI, modo positivo)

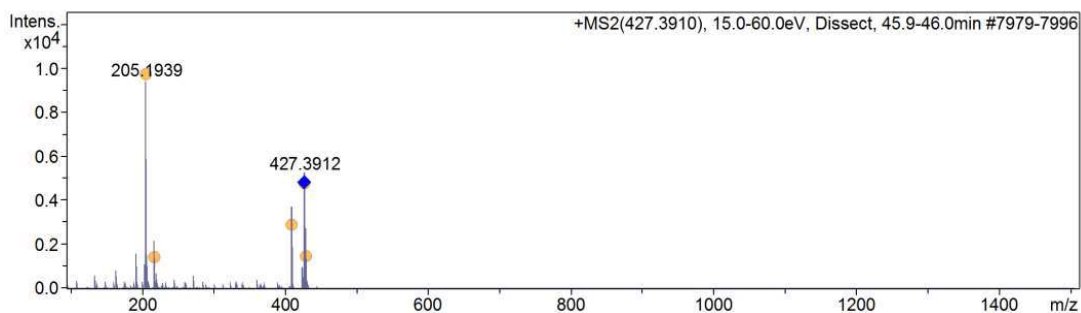


Figura F32: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 427,3910 *m/z*

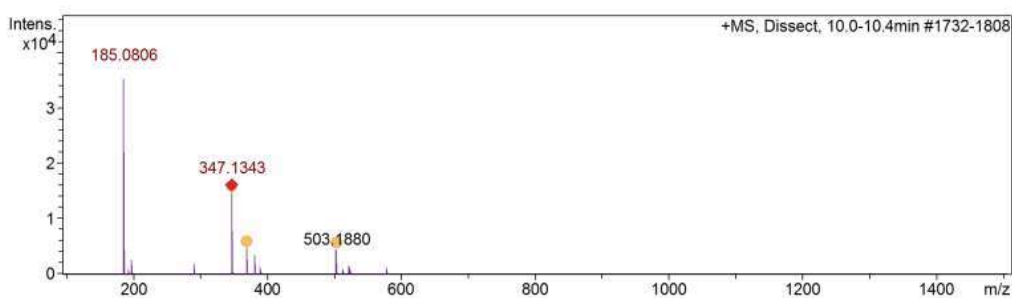


Figura G1: Espectro de massas do pico TR 10,2 min (HRMS-ESI, modo positivo)

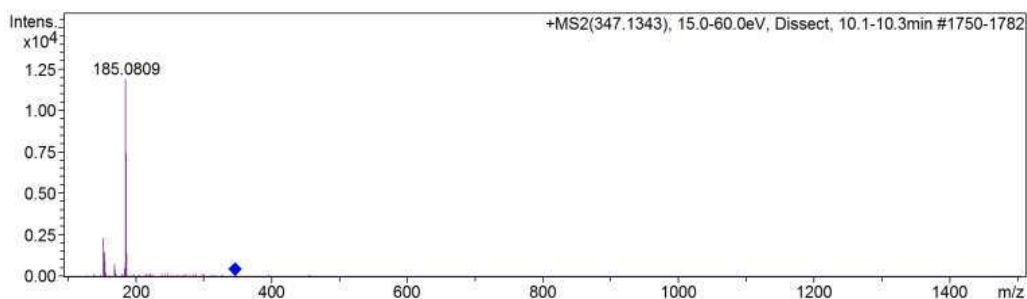


Figura G2: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 347,1343 *m/z*

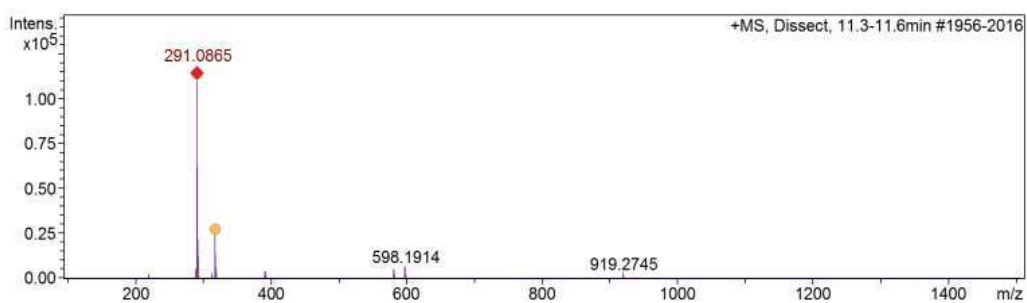


Figura G3: Espectro de massas do pico TR 11,5 min (HRMS-ESI, modo positivo)

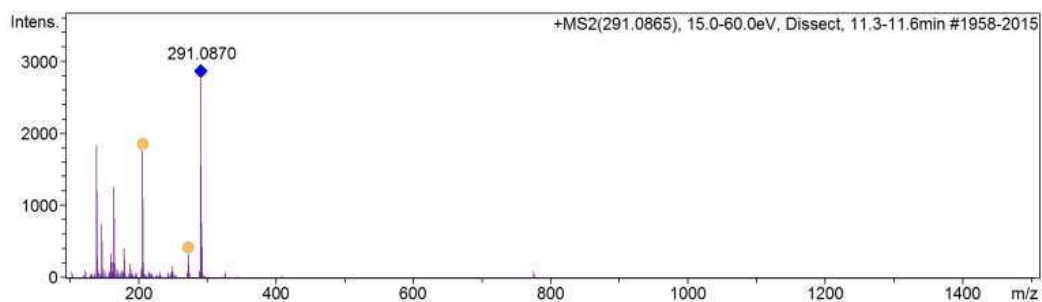


Figura G4: Espectro de massas MS^2 obtido a partir do íon 291,0870 m/z

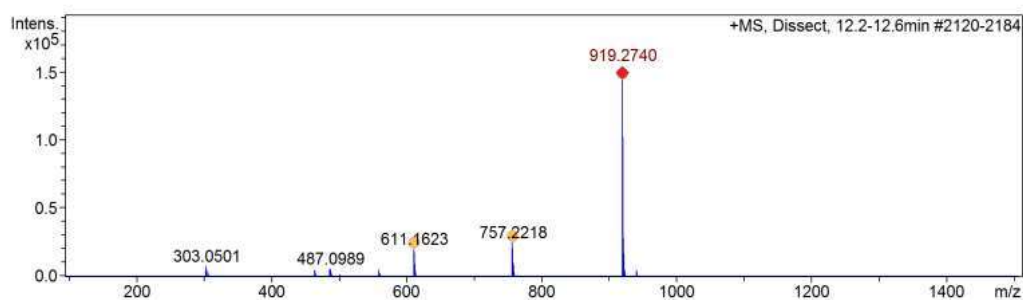


Figura G5: Espectro de massas do pico TR 12,4 min (HRMS-ESI, modo positivo)

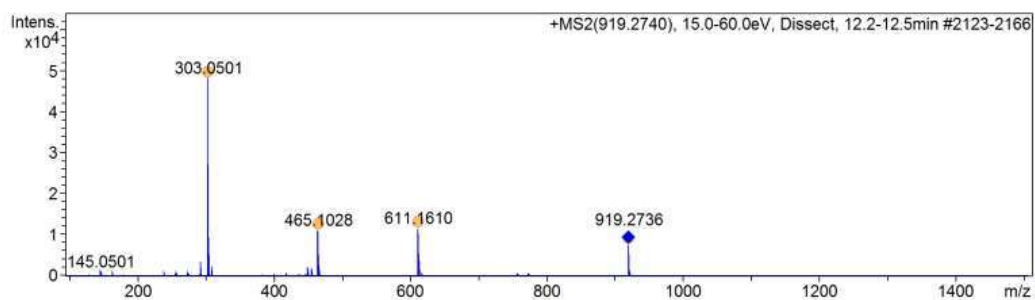


Figura G6: Espectro de massas MS^2 obtido a partir do íon 919,2740 m/z

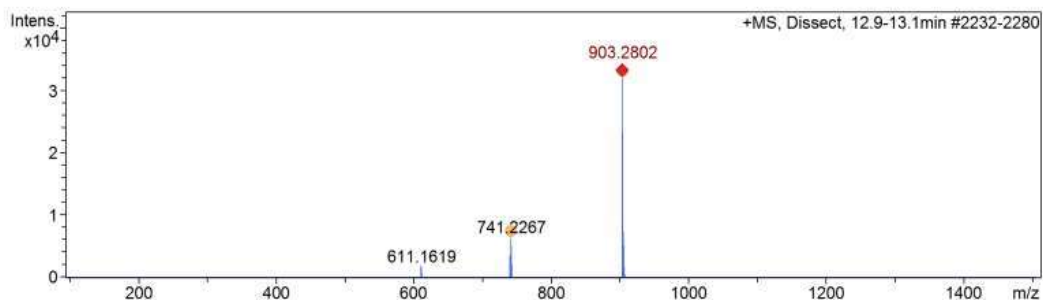


Figura G7: Espectro de massas do pico TR 13,0 min (HRMS-ESI, modo positivo)

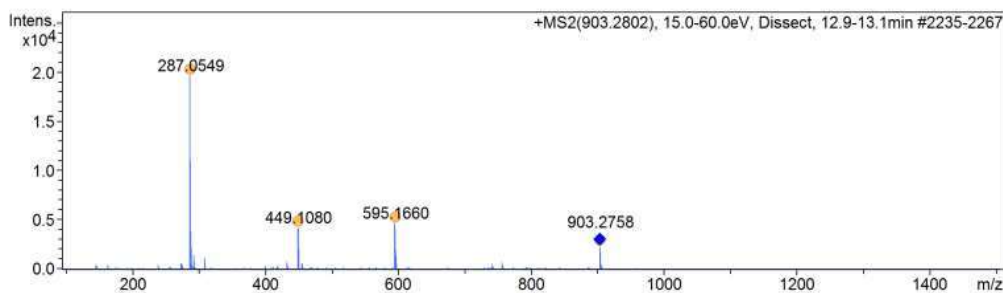


Figura G8: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 903,2802 *m/z*

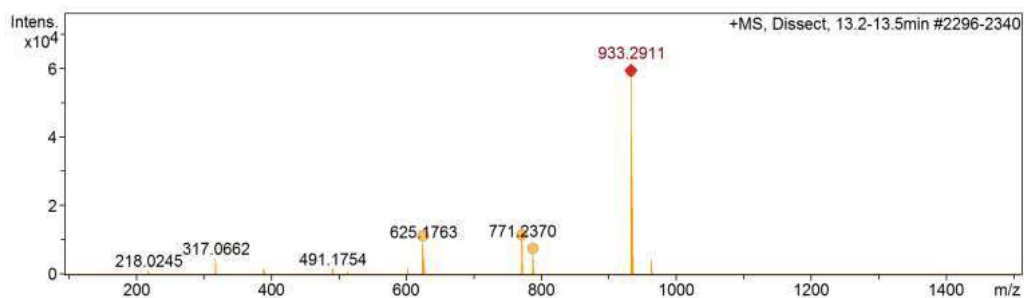


Figura G9: Espectro de massas do pico TR 13,3 min (HRMS-ESI, modo positivo)

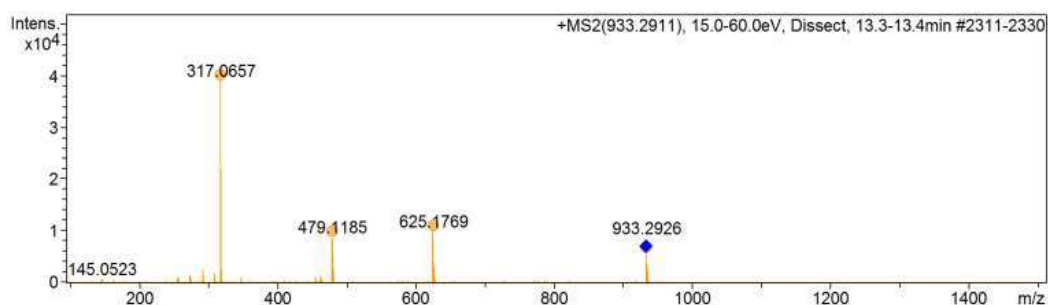


Figura G10: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 933,2911 *m/z*

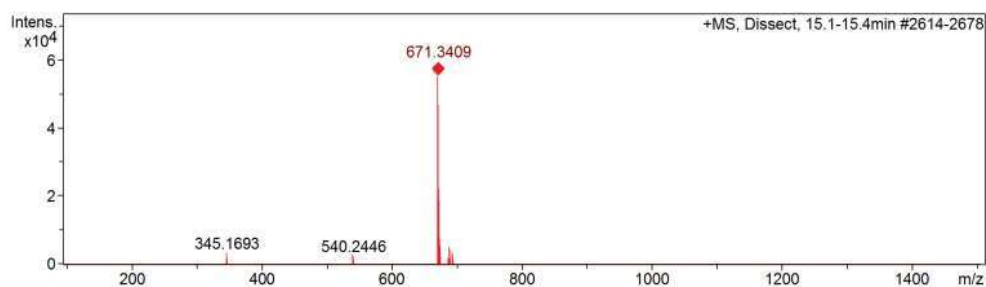


Figura G11: Espectro de massas do pico TR 15,2 min (HRMS-ESI, modo positivo)

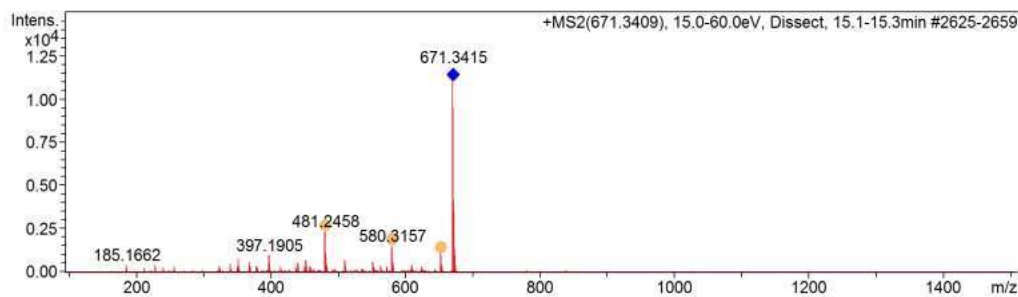


Figura G12: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 671,3409 m/z

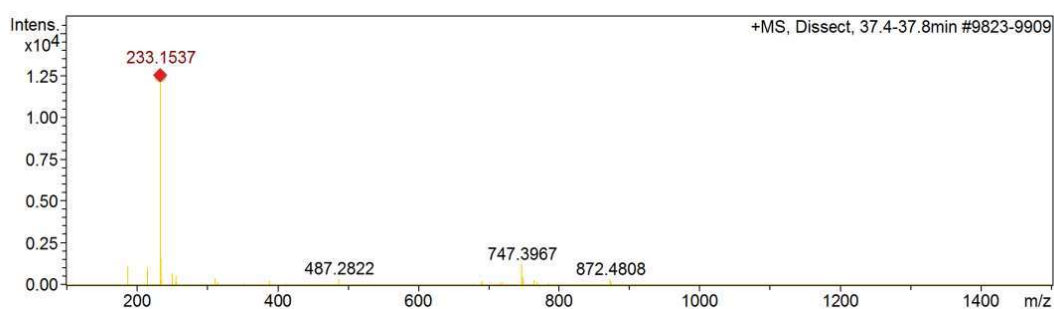


Figura R1: Espectro de massas do pico TR 37,6 min (HRMS-ESI, modo positivo)

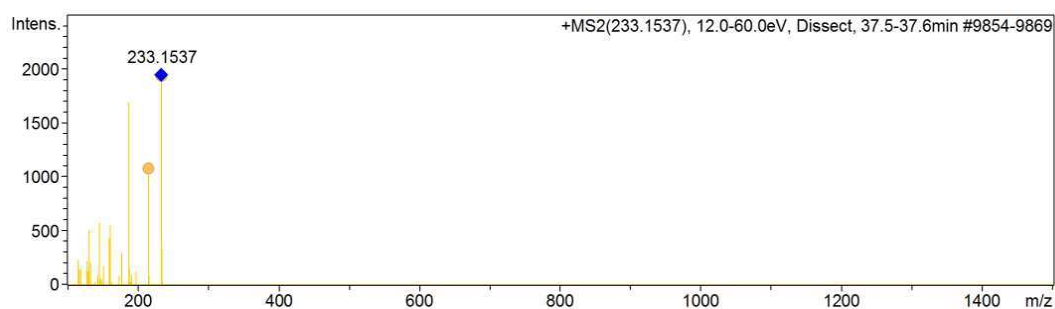


Figura R2: Espectro de massas MS² obtido a partir do íon 233,15370 m/z

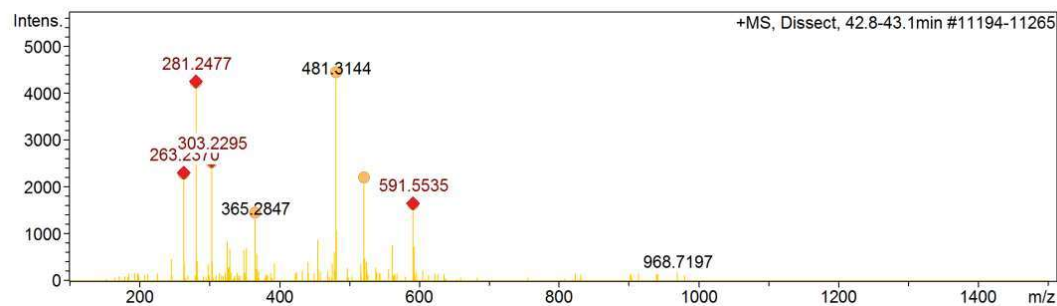


Figura R3: Espectro de massas do pico TR 42,9 min (HRMS-ESI, modo positivo)

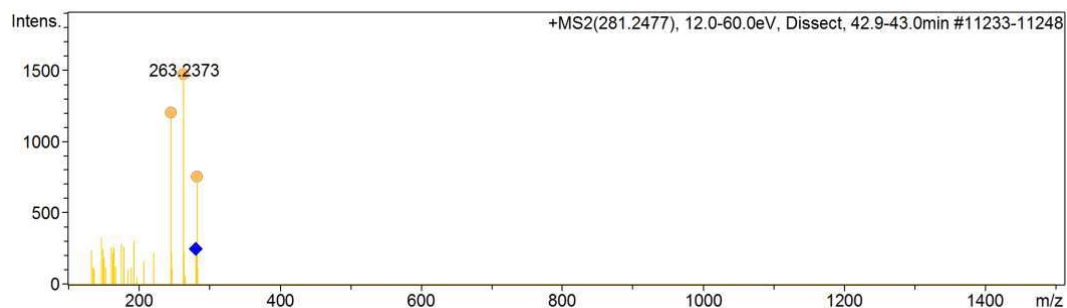


Figura R4: Espectro de massas MS^2 obtido a partir do íon 281,24770 m/z

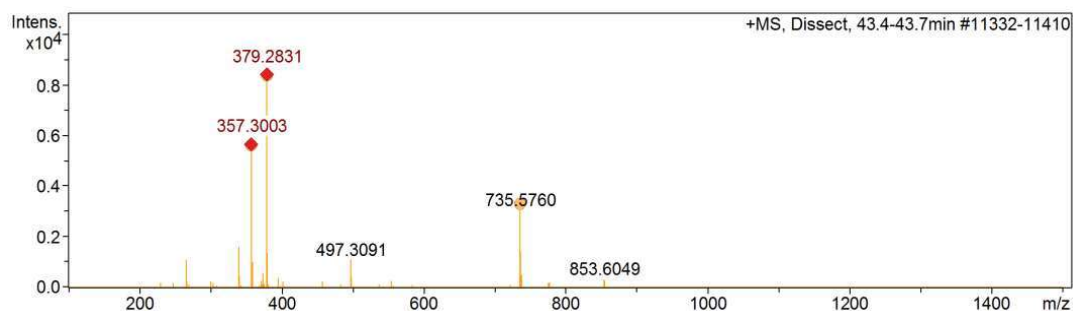


Figura R5: Espectro de massas do pico TR 43,6 min (HRMS-ESI, modo positivo)

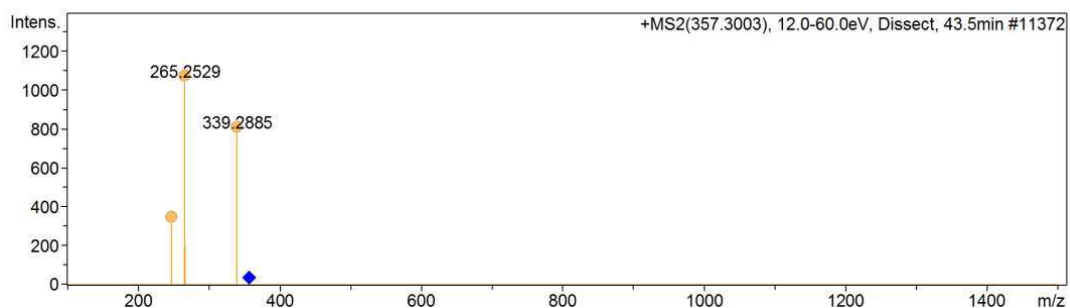


Figura R6: Espectro de massas MS^2 obtido a partir do íon 357,3003 m/z