

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 02/03/2020.

CAMILA LUIZA CUNHA

Lignoides de *Aristolochia warmingii* Mast.

Araraquara
2018

CAMILA LUIZA CUNHA

Lignoides de *Aristolochia warmingii* Mast.

Dissertação apresentada ao Instituto de Química,
Universidade Estadual Paulista, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Mestre em
Química

Orientadora: Profa. Dra. Isabele Rodrigues
Nascimento

Araraquara
2018

FICHA CATALOGRÁFICA

C972L Cunha, Camila Luiza
Lignoides de *Aristolochia warmingii* Mast. / Camila
Luiza Cunha. – Araraquara : [s.n.], 2018
182 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Química

Orientador: Isabele Rodrigues Nascimento

1. Aristolochiaceae. 2. Química vegetal. 3. Ressonância
magnética nuclear. 4. Cromatografia líquida de alta
eficiência. 5. Lignanas. I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

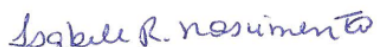
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Lignoides de *Aristolochia warmingii* Mast."

AUTORA: CAMILA LUIZA CUNHA

ORIENTADORA: ISABELE RODRIGUES NASCIMENTO

COORIENTADORA: LOURDES CAMPANER DOS SANTOS

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:



Profª Drª ISABELE RODRIGUES NASCIMENTO
Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Profa. Dra. MAYSA FURLAN
Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Prof. Dr. JAIRO KENUPP BASTOS
Departamento de Ciências Farmacêuticas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP - Ribeirão Preto

Araraquara, 02 de março de 2018

DADOS CURRICULARES

CAMILA LUIZA CUNHA

DADOS PESSOAIS

Nascimento: 21/12/1992

Nacionalidade: Brasileira

Naturalidade: Campos Belos - GO

Estado Civil: Solteira

Filiação: Elizeu Ferreira Cunha

Cleuza Luiza de Oliveira Cunha

Endereço: Avenida dos Garimpos, Quadra 37, Lote 10, Setor Cruzeiro,
Campos Belos - GO, CEP 73840-000

Endereço Profissional: Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química de
Araraquara-SP, CEP 14800-970

Endereço eletrônico: milalcunha@hotmail.com

FORMAÇÃO ACADÊMICA

Graduação: Bacharelado em Química Ambiental

Instituição: Universidade Federal do Tocantins

Monografia: Produtos Naturais: Estudo do potencial químico e biológico das
raízes de *Clitoria guianensis* Benth.

Orientadora: Profa. Msc. Juliana Cristina Holzbach

Período: 22/09/2011 - 20/10/2015

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalhos publicados em anais de eventos científicos

CUNHA, C. L.; NASCIMENTO, I. R. Furofuran lignans from leaves of *Aristolochia warmingii* Mast. In: 6th Brazilian Conference on Natural Products and XXXII RESEM, 2017, Vitória-ES.

SOARES FILHO, W. A.; NASCIMENTO, I. R.; CUNHA, C. L.; HOLZBACH, J. C. Flavonoides e lignanas de flores de *Aristolochia* sp. In: XXIX Congresso de Iniciação Científica da Unesp, 2017, Araraquara-SP.

CUNHA, C. L.; SOARES, D. F.; AMUI, G. C.; FARIA, E. O.; HOLZBACH, J. C. Avaliação da atividade antioxidante e de toxicidade frente à *Artemia salina* dos extratos das folhas e raízes de *Clitoria guianensis*. In: 38º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2015, Águas de Lindóia-SP.

CUNHA, C. L.; HOLZBACH, J. C.; FARIA, E. O. Estudo fitoquímico do extrato de acetato de etila das raízes da espécie *Clitoria guianensis* Benth. In: 11º Seminário de Iniciação Científica da UFT, 2015, Gurupi-TO.

CUNHA, C. L.; HOLZBACH, J. C.; FARIA, E. O. Avaliação da atividade antioxidante e de toxicidade frente à *Artemia salina* dos extratos das raízes de *Clitoria guianensis*. In: 10º Seminário de Iniciação Científica da UFT, 2014, Palmas-TO.

Premiação

Prêmio de 1º Lugar (Apresentação Oral) na área de Ciências Exatas do 11º Seminário de Iniciação Científica da UFT, Universidade Federal do Tocantins, 2015.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais que nunca mediram esforços para me ajudar a alcançar os meus sonhos e objetivos, por serem os maiores incentivadores em todas as minhas escolhas, pelo amor e pelos conselhos.

À minha orientadora Profa. Dra. Isabele Rodrigues Nascimento, pela paciência, confiança, pelos ensinamentos e conselhos que me ajudaram a crescer como pessoa, e principalmente, como profissional. Pela amizade, respeito e entusiasmo que faz com que todo o trabalho se torne ainda mais prazeroso.

À Profa. Dra. Lourdes Campaner dos Santos pela coorientação no início do trabalho.

À Juliana Cristina Holzbach por todo o incentivo, apoio e conselhos, por toda alegria e paixão pelo que faz, que tanto me inspira. Pela amizade e generosidade, que vou guardar sempre em meu coração.

Ao Dr. Nivaldo Boralle e Dra. Lucineia Vizzotto pela realização dos experimentos de RMN sempre acompanhados de muito aprendizado, conversas e risadas.

À Dra. Juliana Rodrigues e Ms. João Bronzel pela amizade e pela realização dos experimentos de dicróismo circular e espectrometria de massas.

Aos colegas e amigos, Mayra, Guilherme, Alexander, Gislaine, Doni, Paulo, João Vitor e Walter, pelas risadas e companheirismo.

Aos porteiros, às meninas da limpeza, ao apoio técnico e demais funcionários que sempre estão de prontidão para ajudar em qualquer problema ou imprevisto que surgir.

Ao Instituto de Química pelo espaço e suporte necessários para a realização do trabalho.

Às agências de fomento CAPES, CNPq e FAPESP, pelo auxílio financeiro.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”.

Charles Chaplin

RESUMO

O gênero *Aristolochia* (Aristolochiaceae) apresenta 92 espécies distribuídas em todo território brasileiro. Essas espécies são conhecidas na medicina popular por serem abortivas, antiofídicas, estomáquicas, anti-inflamatórias, antiasmáticas, antissépticas, expectorantes, sedativas, depurativas e por ajudarem no emagrecimento. O objetivo deste trabalho foi contribuir para o conhecimento da composição química da espécie *Aristolochia warmingii* Mast. As folhas de *A. warmingii* foram secas, moídas e submetidas a sucessivas extrações, à temperatura ambiente, com hexanos, acetona e etanol. O extrato acetônico foi submetido a diferentes processos cromatográficos (CC, CCD e CLAE), que resultaram no isolamento de 30 substâncias: quatorze lignanas tetraidrofurofurânicas, nove lignanas tetraidrofurânicas, uma lignana dibenzilbutirolactônica, quatro neolignanas diidrobenzofurânicas, uma dilignana tetraidrofurânica e um derivado butirolactônico. Quatorze dessas substâncias estão sendo descritas pela primeira vez na literatura. A elucidação estrutural foi baseada em métodos espectroscópicos e espectrométricos (RMN de ^1H e ^{13}C , EM, UV, DCE e IV).

Palavras-chave: Aristolochiaceae. *Aristolochia warmingii*. Lignanas. Neolignanas.

ABSTRACT

The *Aristolochia* genus (Aristolochiaceae) presents 92 species distributed in Brazilian lands. These species are known in folk medicine for being abortifacients, antiophidics, stomachics, anti-inflammatories, antiasthmatics, antiseptics, expectorants, sedatives, and in slimming therapies. The objective of this work was to contribute to the knowledge of the chemical composition of *Aristolochia warmingii* Mast. The *A. warmingii* leaves were dried, ground and extracted successively at room temperature with hexanes, acetone and ethanol. The acetone extract was subjected to different chromatographic procedures (CC, TLC and HPLC), and resulted in the isolation of 30 compounds: fourteen tetrahydrofurofuran, nine tetrahydrofuran and one dibenzylbutyrolactone lignans, four dihydrobenzofuran neolignans, one tetrahydrofuran dilignan, and one butyrolactone derivative. Fourteen of these compounds are being described for the first time in the literature. The chemical structures were determined by spectroscopic and spectrometric methods (^1H and ^{13}C NMR, MS, UV, ECD, and IR).

Keywords: Aristolochiaceae. *Aristolochia warmingii*. Lignans. Neolignans.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas químicas de algumas substâncias bioativas identificadas em espécies de <i>Aristolochia</i>	17
Figura 2 - <i>Aristolochia warmingii</i> Mast.....	18
Figura 3 - Classes de lignanas. Adaptado de Teponno et al., 2016.....	20
Figura 4 - Exemplos de esqueletos carbônicos de neolignanas	20
Figura 5 - Conformações mais estáveis estabelecidas para as lignanas tetraidrofurofurânicas	21
Figura 6 - Intervalos de deslocamento químico para H-7 e H-7' de lignanas tetraidrofurofurânicas em CDCl ₃ . Adaptado de Kato, 1984.....	22
Figura 7 - Procedimento utilizado para preparo dos extratos das folhas de <i>A. warmingii</i> Mast	26
Figura 8 - Fracionamento do extrato acetônico de folhas de <i>A. warmingii</i>	28
Figura 9 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância 1.....	32
Figura 10 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância 6.....	39
Figura 11 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância 7	40
Figura 12 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância 8.....	42
Figura 13 - Diferenciação nos valores de deslocamento químico de H-7, H-7', H-8 e H-8' das lignanas tetraidrofurânicas.....	50
Figura 14 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância 15.....	52
Figura 15 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para 15.....	52
Figura 16 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância 16.....	53
Figura 17 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância 16	54
Figura 18 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância 17	56

Figura 19 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância 17	56
Figura 20 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância 18	58
Figura 21 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância 18	59
Figura 22 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância 19	61
Figura 23 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância 19	62
Figura 24 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância 20	62
Figura 25 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância 20	64
Figura 26 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância 21	65
Figura 27 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância 21	66
Figura 28 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância 22	68
Figura 29 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância 22	68
Figura 30 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância 23	69
Figura 31 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância 23	69
Figura 32 - Correlações observadas nos mapas de contornos HMBC para a substância 29	80
Figura 33 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância 29	81
Figura 34 - Estrutura química proposta para a substância 30	83
Figura 35 - Proposta de fragmentação para a substância 30	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Rendimento dos extratos das folhas de <i>A. warmingii</i>	29
Tabela 2 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de 1 (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)	31
Tabela 3 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de 2 (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)	33
Tabela 4 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de 3 (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)	34
Tabela 5 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de 4 (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)	35
Tabela 6 - Dados de RMN de ^{13}C e de ^1H de 5 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	36
Tabela 7 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de 6 e 7 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)	38
Tabela 8 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de 8 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)	41
Tabela 9 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de 9 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	43
Tabela 10 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 10 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	44
Tabela 11 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 11 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	45
Tabela 12 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 12 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	46
Tabela 13 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 13 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	47
Tabela 14 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 14 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	48
Tabela 15 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 15 e 16 (CD_3OD , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T) .	51
Tabela 16 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 17 (CD_3OD , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	55
Tabela 17 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 18 (CD_3OD , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	57
Tabela 18 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 19 (CD_3OD , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	60
Tabela 19 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 20 (CD_3OD , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	63
Tabela 20 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 21 (CD_3OD , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	65
Tabela 21 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 22 (CD_3OD , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	67
Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 23 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	70
Tabela 23 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 24 e 25 (δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	73
Tabela 24 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 26 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)	74
Tabela 25 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 27 (CD_3OD , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	75
Tabela 26 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 28 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	78
Tabela 27 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 29 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	79
Tabela 28 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 30 (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T).....	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

δ	Deslocamento químico
λ	Comprimento de onda
$[\alpha]_D$	Rotação óptica
1D	Unidimensional
2D	Bidimensional
AcOEt	Acetato de etila
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCDP	Cromatografia em camada delgada preparativa
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
<i>d</i>	Dupleto
DCE	Dicroísmo circular eletrônico
<i>dd</i>	Duplo dupleto
<i>ddd</i>	Duplo duplo dupleto
<i>dl</i>	Dupleto largo
<i>dt</i>	Duplo tripleto
EM	Espectrometria de massas
FM	Fase móvel
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
HRMS	<i>High resolution mass spectrometry</i>
HSQC	<i>Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy</i>
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m</i>	Multipeto
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
MeOH	Metanol
MS ²	Espectrometria de massas sequencial
NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
<i>s</i>	Simpleto
<i>sl</i>	Simpleto largo
<i>tl</i>	Tripleto largo
TOCSY	<i>Total correlation spectroscopy</i>
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Família Aristolochiaceae	16
1.2	<i>Aristolochia warmingii</i> Mast.	18
1.3	Lignanas e neolignanas	19
1.3.1	Lignanas furofurânicas	20
2	OBJETIVOS	23
2.1	Objetivo geral	23
2.2	Objetivos específicos	23
3	PARTE EXPERIMENTAL	24
3.1	Especificações dos materiais e equipamentos	24
3.1.1	Solventes.....	24
3.1.2	Análises cromatográficas.....	24
3.1.3	Equipamentos.....	24
3.2	Coleta e identificação do material vegetal	25
3.3	Preparação dos extratos	26
3.4	Triagem química dos extratos	27
3.5	Isolamento e purificação das substâncias	27
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1	Triagem química dos extratos	29
4.2	Determinação estrutural dos constituintes químicos isolados de <i>A. warmingii</i>	30
4.2.1	Lignanas tetraidrofurofurânicas (1-14)	30
4.2.2	Lignanas tetraidrofurânicas (15-23)	49
4.2.3	Neolignanas diidrobenzofurânicas (24-27).....	71
4.2.4	Lignana dibenzilbutirolactônica: kusunoquinina (28).....	77
4.2.5	Derivado butirolactônico (29)	79
4.2.6	Dilignana tetraidrofurânica (30).....	82
5	CONCLUSÃO	85
	REFERÊNCIAS	86
	APÊNDICES	91

1 INTRODUÇÃO

1.1 Família Aristolochiaceae

A família Aristolochiaceae, a qual pertence à ordem Piperales,¹ está dividida em quatro gêneros, *Aristolochia* L., *Asarum* L., *Saruma* Oliv. e *Thottea* Rottb., que juntos representam cerca de 600 espécies.² A família Aristolochiaceae apresenta uma distribuição cosmopolita, isso significa que a mesma pode ser encontrada em quase todas as regiões do planeta, tendo grande prevalência em regiões tropicais, subtropicais e temperadas.^{2, 3}

O gênero *Aristolochia* L., o maior pertencente à família Aristolochiaceae, dispõe de cerca de 550 espécies, que estão concentradas principalmente na região neotropical.^{2, 4} É o único gênero encontrado no Brasil com 92 espécies catalogadas até o momento. No entanto esse número tende a aumentar, uma vez que houve um crescimento dos registros de novas espécies nos últimos anos.^{2, 3} As espécies pertencentes ao gênero *Aristolochia* são caracterizadas por serem trepadeiras, eventualmente ervas, subarbustos ou arbustos. São vulgarmente conhecidas como “cipó mil homens”, “milome”, “jarrinha”, “papo de peru”, “patinho”, “mata-porcos”, “serpentaria”, “caçaú” e “batatinha”.^{5, 6, 7} Essas plantas são conhecidas na medicina popular por serem abortivas, emenagogas, antiofídicas, estomáquicas, analgésicas, anticancerígenas, antialérgicas, anti-inflamatórias, antiasmáticas, antissépticas, expectorantes, sedativas, depurativas e por ajudarem no emagrecimento. São usadas ainda como relaxante muscular, no tratamento de vermes intestinais, no tratamento da cólera, dor de estômago, dor abdominal, reumatismo, malária, feridas e doenças da pele.^{6, 8, 9}

Mesmo havendo uma grande utilização dessas plantas por parte da população é preciso atenção, uma vez que as espécies pertencentes ao gênero *Aristolochia* apresentam em sua composição ácidos aristolóquicos, os quais, devido às suas propriedades nefrotóxicas e carcinogênicas, podem levar tanto à nefropatia pelo ácido aristolóquico (*Aristolochic Acid Nephropathy*, AAN) quanto ao câncer urotelial. Os ácidos aristolóquicos I e II (Figura 1) são considerados os causadores dos efeitos nefrotóxicos e carcinogênicos apresentados por essas plantas.^{10, 11, 12}

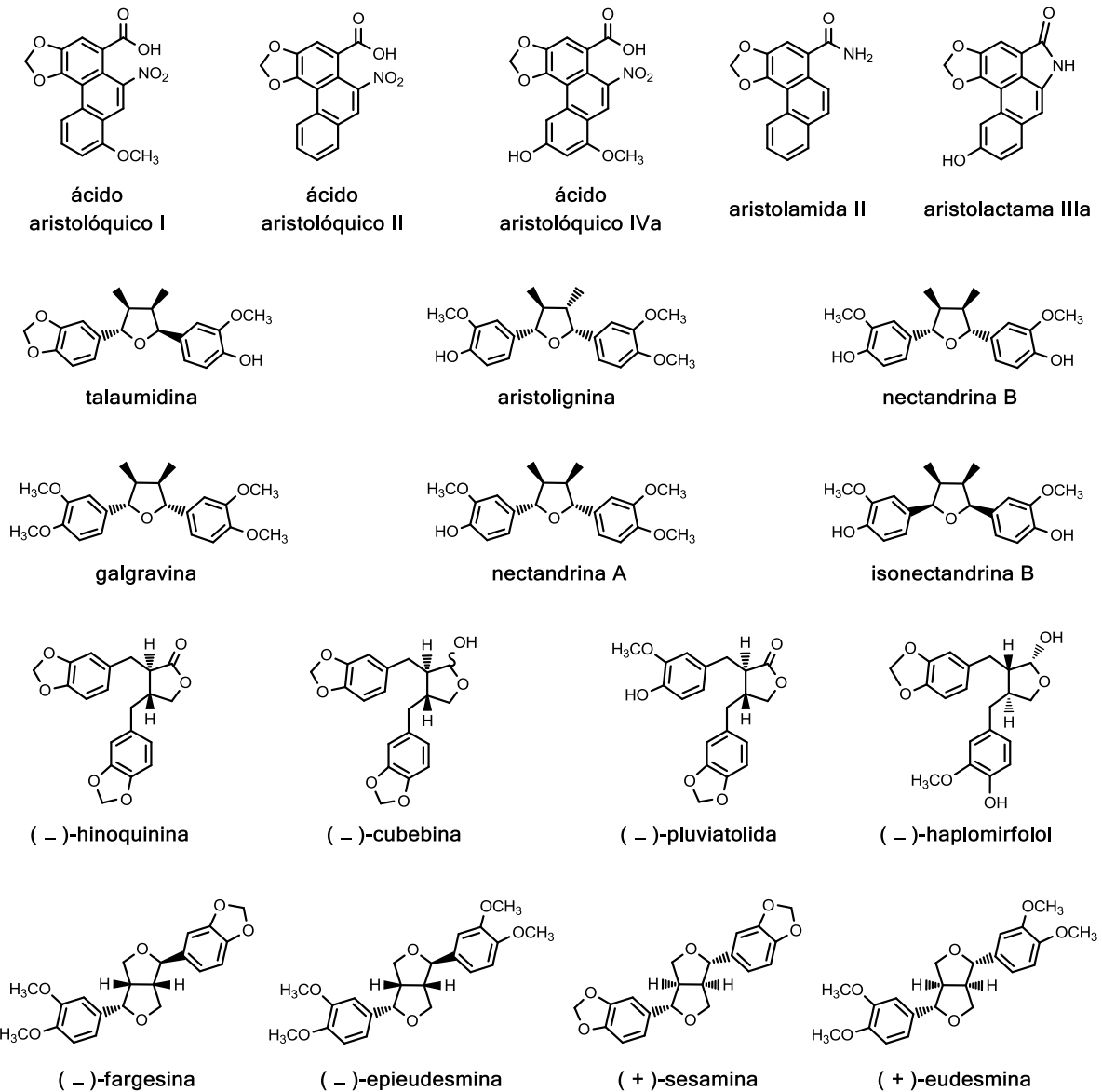


Figura 1 - Estruturas químicas de algumas substâncias bioativas identificadas em espécies de *Aristolochia*

O gênero *Aristolochia* apresenta uma grande variedade de metabólitos secundários tais como terpenoides, lignoides, esteroides, saponinas, ácidos graxos, flavonoides, derivados fenólicos e constituintes nitrogenados, os quais apresentam atividades farmacológicas relevantes.^{6, 13, 14} O ácido aristolóquico I, que apesar de exibir uma atividade citotóxica significativa, apresenta atividades anti-inflamatória, antiespasmódica, inseticida e antiplaquetária. Assim como o ácido aristolóquico IVa, aristolamida II e aristolactama IIIa também apresentam atividade anti-inflamatória significativa. As lignanas tetraidrofurânicas talaumidina, galgravina, aristolignina, nectandrina A, isonectandrina B e nectandrina B possuem atividade neuroprotetora.

Já as lignanas dibenzilbutirolactônicas e dibenzilbutirolactólicas (-)-hinoquinina, (-)-pluviatolida, (-)-cubebina e (-)-haplomisfolol apresentam atividade antiespasmódica, e as lignanas furofurânicas (-)-fargesina, (-)-epieudesmina, (+)-sesamina possuem atividade antitripanosomal, enquanto a (+)-epieudesmina apresenta atividade inseticida¹⁴ (Figura 1).

1.2 *Aristolochia warmingii* Mast.

A espécie *Aristolochia warmingii* Mast. (Figura 2) é encontrada no Brasil nos estados do Acre, Amazonas, Pará, Tocantins, Maranhão, Goiás, Mato Grosso, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo.³ É conhecida popularmente como “patinho”, “papo de galo”, “batatinha”, “jarrinha” e “bico de passarinho”.¹⁵ Na região de Monte Alegre - GO, o chá das raízes é muito utilizado para má digestão e como expectorante (A autora em comunicação pessoal).



Figura 2 - *Aristolochia warmingii* Mast.

Fonte: A autora

Essa espécie destaca-se por ser endêmica do Brasil e não apresentar relatos na literatura sobre estudos químicos e atividades biológicas. Isso mostra a grande importância de se iniciar os estudos químicos e biológicos referentes a essa espécie, uma vez que a mesma é largamente utilizada pela população sem que haja o conhecimento prévio sobre seus reais benefícios.

1.3 Lignanas e neolignanas

Lignanas e neolignanas formam um grande grupo de produtos naturais que se destacam por apresentarem atividades biológicas importantes como atividade antiviral, anticancerígena, anti-inflamatória, antimicrobiana, antioxidante, imunossupressora e prevenção da osteoporose, esses compostos são caracterizados pelo acoplamento de unidades propilbenzeno (C_6C_3).^{16, 17}

As lignanas e neolignanas apresentam uma enorme diversidade estrutural, podendo apresentar diferentes padrões de substituição nos anéis aromáticos e variados graus de oxidação da cadeia lateral. Para fins de nomenclatura, uma unidade C_6C_3 é tratada como um propilbenzeno e numerada de 1 a 6 no anel aromático, iniciando pelo grupo propil, e de 7 a 9 no grupo propil, começando pelo anel aromático. Na segunda unidade C_6C_3 os números são de 1' a 9'. Quando as duas unidades C_6C_3 apresentam junção entre os carbonos C-8 e C-8', ou posições β/β' , esses compostos são denominados lignanas, porém, quando a junção nos dímeros ocorre em qualquer outra posição os compostos são chamados de neolignanas.^{16, 17, 18}

As lignanas podem ser divididas em oito diferentes classes levando em consideração o padrão estrutural, incluindo o esqueleto carbônico, a maneira como o oxigênio é incorporado no esqueleto molecular e o padrão de ciclização desses compostos. Estas classes são nomeadas dibenzociclo-octadieno, arilnaftaleno, ariltetralina, furofurano, furano, dibenzilbutano, dibenzilbutirolactol e dibenzilbutirolactona¹⁶ (Figura 3). Já as neolignanas apresentam um maior número de subtipos nomeados de NL1 a NL12, sem nenhum nome especial atribuído a cada um deles¹⁸ (Figura 4).

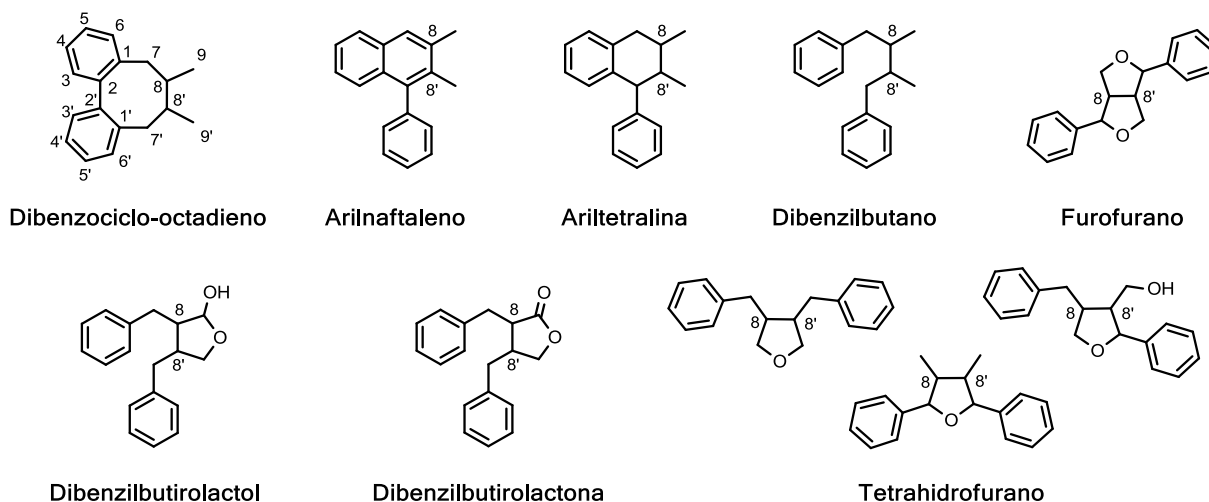


Figura 3 - Classes de lignanas. Adaptado de Teponno et al., 2016¹⁶

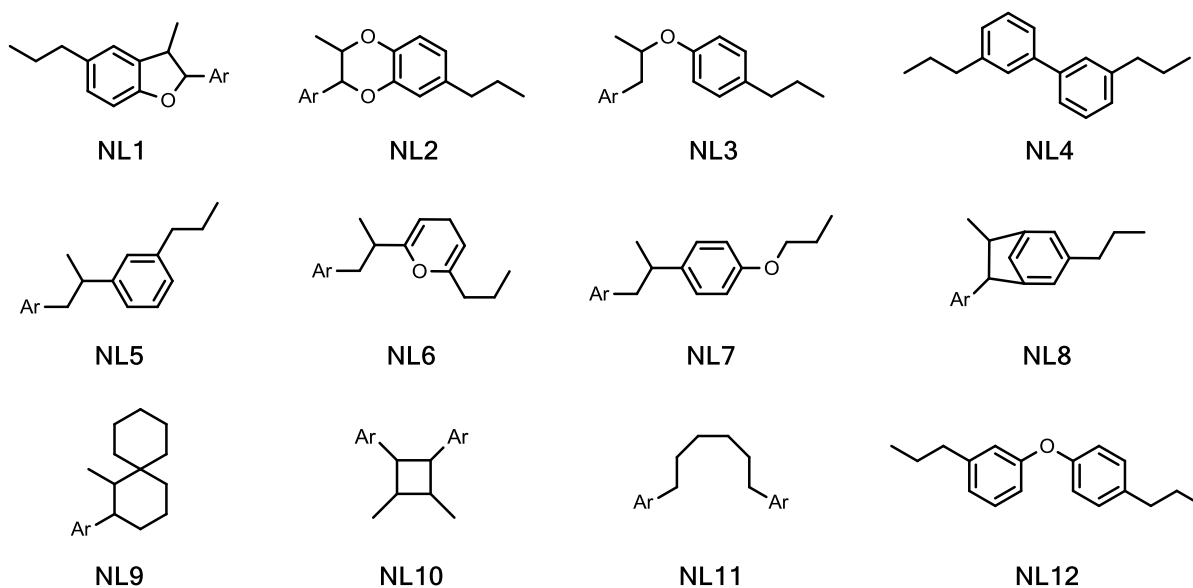


Figura 4 - Exemplos de esqueletos carbônicos de neolignanas

1.3.1 Lignanas furofurânicas

As lignanas do tipo furofurânica apresentam junção dos anéis tetraidrofuranos comumente em *cis*, devido à grande tensão ocasionada nesse tipo de sistema, sendo possível três configurações relativas para esse tipo de lignana (I-III) (Figura 5). Os anéis assumem individualmente a conformação do tipo envelope, onde os quatro átomos de carbono são coplanares e o átomo de oxigênio encontra-se fora do plano dos mesmos. Dependendo da orientação espacial dos substituintes ligados aos carbonos C-7 e C-7', os átomos de oxigênio dos anéis tetraidrofuranos podem ser *exo*

ou *endo* em relação aos hidrogênios na junção dos anéis (Figura 5). Dessa forma, quando o átomo de oxigênio estiver posicionado em direção oposta ao plano do anel vizinho e, conseqüentemente, apontando para os hidrogênios H-8 e H-8', recebe o nome de oxigênio *exo*, e o anel assume uma conformação do tipo cadeira. Ao contrário, quando o átomo de oxigênio estiver apontando para o plano do anel vizinho, distanciando-se dos hidrogênios H-8 e H-8', este é denominado oxigênio *endo* e o anel apresenta uma conformação do tipo barco.¹⁹

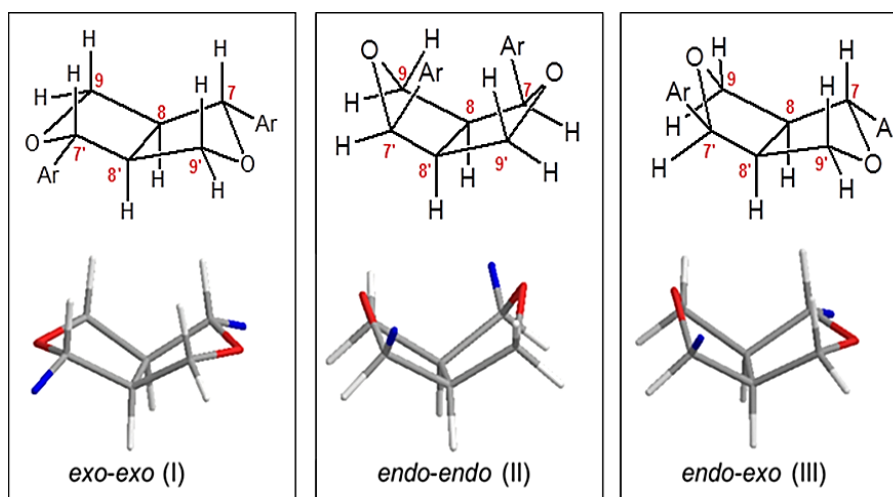


Figura 5 - Conformações mais estáveis estabelecidas para as lignanas tetraidrofurfurânicas

Lutz e colaboradores (1997)¹⁹ concluíram, após experimentos NOESY, deslocamentos induzidos por lantanídeos, cálculos de campo de força e análise por raios-X, que, dependendo da orientação dos grupos aril ligados aos carbonos C-7 e C-7', é possível obter informações sobre as conformações mais estáveis para esse tipo de lignana. Os anéis tetraidrofurfuranos podem adotar uma conformação *exo-exo* (cadeira/cadeira) (I), *endo-endo* (barco/barco) (II) ou *endo-exo* (barco/cadeira) (III), levando em consideração que os dois substituintes aril assumem geralmente uma posição *pseudo-equatorial* ou *pseudo-axial* (Figura 5).

Devido às interações diaxiais, os grupos aril tendem preferencialmente a se posicionarem em *pseudo-equatorial*, a fim de que essas interações sejam minimizadas. Com isso, quando os grupos aril encontram-se nas posições *pseudo-equatorial/pseudo-equatorial* os anéis tetraidrofurfuranos tendem assumir a conformação *exo-exo*, que é a mais estável nessa situação. Porém, quando estes substituintes estão presentes em posição *pseudo-axial* o anel tetraidrofurfurano,

onde o mesmo se encontra, assume uma conformação do tipo *endo*, fazendo com que o substituinte posicionado anteriormente em *pseudo*-axial passe para uma posição *pseudo*-equatorial, assim o sistema assume uma conformação de maior estabilidade. Dessa forma, sempre que os grupos aril estiverem posicionados em *pseudo*-axial/*pseudo*-equatorial ou *pseudo*-axial/*pseudo*-axial os anéis tetraidrofurofuranos assumirão uma conformação do tipo *endo*-*exo* e *endo*-*endo*, respectivamente.¹⁹

Estudos mostram que, dependendo da orientação dos substituintes ligados aos carbonos C-7 e C-7' (Figura 6), há uma diferenciação nos valores de deslocamento químico dos hidrogênios carbinólicos benzílicos (H-7 e H-7') nos espectros de RMN de ¹H, sendo possível diferenciar as três configurações relativas para essas lignanas. Se os substituintes estiverem posicionados em *pseudo*-equatoriais (I) ou *pseudo*-axiais (II) os intervalos de deslocamentos químicos dos hidrogênios são de δ 4,7 - 4,8 e δ 4,9 - 5,1, respectivamente. Porém, se um dos substituintes estiver em *pseudo*-axial e o outro em *pseudo*-equatorial (III), também chamada série epi, observam-se dois dupletos com deslocamentos químicos em δ 4,8 - 4,9 e δ 4,4 - 4,5.²⁰

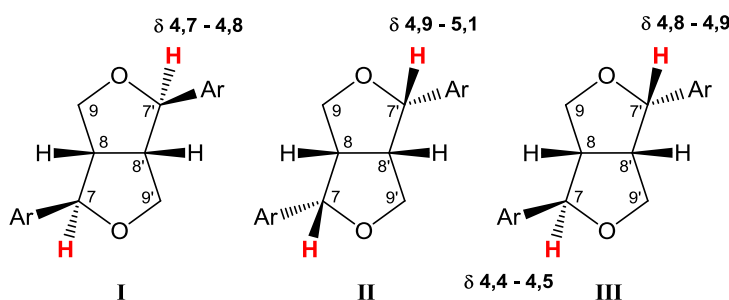


Figura 6 - Intervalos de deslocamento químico para H-7 e H-7' de lignanas tetraidrofurofurânicas em CDCl₃. Adaptado de Kato, 1984²⁰

Nos epi-compostos o hidrogênio H-7, que absorve em menor frequência, é aquele em posição *pseudo*-axial, uma vez que esse hidrogênio sofre influência da nuvem eletrônica do oxigênio *endo*, do anel tetraidrofurano.

5 CONCLUSÃO

O estudo da composição química do extrato acetônico de folhas de *Aristolochia warmingii* resultou no isolamento e identificação de 30 lignoides sendo quatorze lignanas tetraidrofurofurânicas, nove lignanas tetraidrofurânicas, uma dilignana tetraidrofurânica, quatro neolignanas diidrobenzofurânicas, uma lignana dibenzilbutirolactônica e um derivado γ -butirolactônico. Dentre as substâncias identificadas, destaca-se os lignoides **6 - 8, 15 - 23, 29 e 30** estão sendo descritos pela primeira vez na literatura.

Além das substâncias descritas nesta Dissertação de Mestrado, outros metabólitos secundários foram visualizados e identificados nas análises de RMN de ^1H e de ^{13}C e CLAE-DAD nas demais frações e extratos, demonstrando a importância e alta produtividade de substâncias na espécie *A. warmingii*.

REFERÊNCIAS

- 1 APG IV. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 181, p. 1-20, 2016.
- 2 FREITAS, J. **Aristolochiaceae Juss. no Espírito Santo, Brasil**. 2016. 142 f. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade Tropical) - Universidade Federal do Espírito Santo, São Mateus, 2016.
- 3 BARROS, F. D.; ARAÚJO, A. A. M.; FREITAS, J. 2015. **Aristolochiaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB54>>. Acesso em 03 de fevereiro de 2018.
- 4 GONZÁLEZ, F. Florística y sistemática filogenética innecesariamente disyuntas: el caso de *Aristolochia*, *Euglypha* y *Holostylis*. **Revista de la Academia Colombiana de Ciencias**. v. 36, n. 139, p. 193–202, 2012.
- 5 FRANÇA, V. C.; VIEIRA, K. V. M.; LIMA, E. D. O., BARBOSA-FILHO, J. M.; CUNHA, E. V.; SILVA, M. S. D. Phytochemical study of the aerial parts of *Aristolochia birostris* Ducht. (Aristolochiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 4, p. 326-330, 2005.
- 6 LOPES, L. M. X.; NASCIMENTO, I. R.; SILVA, T. Phytochemistry of the Aristolochiaceae family. **Research Advances in Phytochemistry**, v. 2, p. 19-108, 2001.
- 7 NASCIMENTO, D. S.; CERVI, A. C.; GUIMARÃES, O. A. A família Aristolochiaceae Juss. no estado do Paraná, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 24, n. 2, p. 414-422, 2010.
- 8 PACHECO, A. G. OLIVEIRA, P. M.; VELOSO, D. P.; ALCÂNTARA, A. F. C. ¹³C-NMR data of diterpenes isolated from *Aristolochia* species. **Molecules**, v. 14, n. 3, p. 1245-1262, 2009.
- 9 FRANCISCO, C. S.; MESSIANO, G. B.; LOPES, L. M. X.; TININIS, A. G.; OLIVEIRA, J. E.; CAPELLARI, L. Classification of *Aristolochia* species based on GC–MS and chemometric analyses of essential oils. **Phytochemistry**, v. 69, n. 1, p. 168-175, 2008.
- 10 MICHL, J.; KITE, G. C.; WANKE, S.; ZIERAU, O.; VOLLMER, G.; NEINHUIS, C.; SIMMONDS, M. S. J.; HEINRICH, M. LC-MS- and ¹H NMR-Based metabolomic analysis and *in vitro* toxicological assessment of 43 *Aristolochia* species. **Journal of Natural Products**, v. 79, p. 30-37, 2016.
- 11 PACHECO, A. G.; SILVA, T. M.; MANFRINI, R. M.; SALLUM, W. S. T.; DUARTE, L. P.; PILÓ- VELOSO D.; ALCÂNTARA, A. F. C. Estudo químico e

- atividade antibacteriana do caule de *Aristolochia esperanzae* Kuntze (Aristolochiaceae). **Química Nova**, v. 33, n. 8, 1649-1652, 2010.
- 12 DEBELLE, F. D.; VANHERWEGHEM, J. L.; NORTIER, J. L. Aristolochic acid nephropathy: A worldwide problem. **Kidney International**, v. 74, p. 158-169, 2008.
 - 13 CHAWLA, P.; CHAWLA, A.; SHAH, G.; BAGHEL, U. S.; DHAWAN, R. K. A review on pharmacognosy and biological activities of *Aristolochia*. **Asian Journal of Research in Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 2, p. 101-110, 2013.
 - 14 KUO, P. C.; LI, Y. C.; WU, T. S. Chemical constituents and pharmacology of the *Aristolochia* (馬兜鈴 mǎdōu líng) species. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 2, n. 4, p. 249-266, 2012.
 - 15 HOEHNE, F. C. **Aristolochiaceas**. In: LANZARA, F. (Ed.). Flora brasílica. São Paulo: Graphicars, v. 15, n. 2, p. 66, 1942.
 - 16 TEPONNO, R. B.; KUSARI, S.; SPITELLER, M. Recent advances in research on lignans and neolignans. **Natural Product Reports**, v. 33, p. 1044-1092, 2016.
 - 17 CUNHA, W. R.; SILVA, M. L. A.; VENEZIANI, R. C. S.; AMBRÓSIO, S. R.; BASTOS, J. K. **Lignans: Chemical and Biological Properties**. In: Phytochemicals - A global perspective of their role in nutrition and health. Ed. Venketeshwer Rao, p. 213-234, 2012.
 - 18 MOSS, G. P. Nomenclature of lignans and neolignans (IUPAC Recommendations 2000). **Pure and Applied Chemistry**, v. 72, n. 8, p. 1493-1523, 2000.
 - 19 LUTZ, G.; HOFER, O.; BRADER, G.; KRATKY, C. Conformational analysis of tetrahydrofurofuran lignans: Sesamolín. **Heterocycles**, v. 45, n. 2, p. 287-298, 1997.
 - 20 KATO, M. J. **Policetídeos e lignóides do tegumento de *Virola elongata* Warb. (Myristicaceae)**. 1984. 86 f. (Mestrado em química) - Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1984.
 - 21 YU, H. J.; CHERR, C. C.; SHIEH, B. J. The constituents from the leaves of *Magnolia coco*. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 45, p. 773-778, 1998.
 - 22 GIBBONS, S.; CRAVEN, L.; DUNLOP, C.; GRAY, A. I.; HARTLEY, T. G.; WATERMAN, P. G. The secondary metabolites of aff. *Samadera* SAC-2825: an Australian Simaroubaceae with unusual chemistry. **Phytochemistry**, v. 44, n. 6, p. 1109-1114, 1997.

- 23 SUN, N. J.; CHANG, C. J.; CASSADY, J. M. A cytotoxic tetralone derivative from *Pararistolochia flos-avis*. **Phytochemistry**, v. 26, n. 11, p. 3051-3053, 1987.
- 24 MESSIANO, G. B.; VIEIRA, L.; MACHADO, M. B.; LOPES, L. M.; BORTOLI, S. A.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. Evaluation of insecticidal activity of diterpenes and lignans from *Aristolochia malmeana* against *Anticarsia gemmatalis*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 8, p. 2655-2659, 2008.
- 25 GOOßEN, L. J.; OHLMANN, D. M.; DIERKER, M. Silver triflate-catalysed synthesis of γ -lactones from fatty acids. **Green Chemistry**, v. 12 n. 2, p. 197-200, 2010.
- 26 SWAIN, N. A.; BROWN, R. C.; BRUTON, G. A versatile stereoselective synthesis of *endo*, *exo*-furofuranones: application to the enantioselective synthesis of furofuran lignans. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 1, p. 122-129, 2004.
- 27 SRIBUHOM, T.; SRIPHANA, U.; THONGSRI, Y.; YENJAI, C. Chemical constituents from the stems of *Alyxia schlechteri*. **Phytochemistry Letters**, v. 11, p. 80-84, 2015.
- 28 YAMAUCHI, S.; ICHIKAWA, H.; NISHIWAKI, H.; SHUTO, Y. Evaluation of plant growth regulatory activity of furofuran lignan bearing a 7,9':7',9-diepoxy structure using optically pure (+)-and (-)-enantiomers. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 21, p. 5224-5228, 2015.
- 29 KERKATOU, M.; SALAH, A. R.; LEÓN, F.; BROUARD, I.; MOSSET, P.; MENAD, A.; AMEDDAH, A.; BENAYACHE, S.; BERMEJO, J.; BENAYACHE, F. Secondary metabolites and antioxidant activity of *Limonium duriusculum* (de Girard) Kuntze extracts. **Asian Journal of Chemistry**, v. 28, n.12, p. 2695-2700, 2016.
- 30 SEO, Y. Antioxidant activity of the chemical constituents from the flower buds of *Magnolia denudata*. **Biotechnology and Bioprocess Engineering**, v. 15, p. 400-406, 2010.
- 31 KISE, N.; FUJIMOTO, A.; MORIYAMA, N.; UEDA, N. Stereoselective intramolecular coupling of diacylacetates of (1*R*,1'*R*)-*exo,exo'*-3,3'-biisoborneol by oxidation with Br₂. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, n. 17, p. 2495-2497, 2003.
- 32 CHANG, S. W.; KIM, K. H.; LEE, I. K.; CHOI, S. U.; LEE, K. R. Phytochemical constituents of *Geranium eriostemon*. **Natural Product Sciences**, v. 15, n. 3, p. 151-155, 2009.
- 33 CHIUNG, Y. M.; HAYASHI, H.; MATSUMOTO, H.; OTANI, T.; YOSHIDA, K. I.; HUANG, M. Y.; CHEN, R. X.; LIU, J. R.; NAKAYAMA, M. New metabolites,

- tetrahydrofuran lignans, produced by *Streptomyces sp.* IT-44. **The Journal of Antibiotics**, v. 47, n. 4, p. 487-491 p. 1994.
- 34 ABE, F.; YAHARA, S.; KUBO, K.; NONAKA, G.; OKABE, H.; NISHIOKA, I. Studies on *Xanthoxylum* spp. II. Constituents of the bark of *Xanthoxylum piperitum* DC. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 22, n. 11, p. 2650-2655, 1974.
- 35 MIYAZAWA, M.; KASAHARA, H.; KAMEOKA, H. Biotransformation of (+)-magnolol and (+)-yangabin in rat. **Phytochemistry**, v. 32, n. 6, p. 1421-1424, 1993.
- 36 PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; Vyvyan, J. R. **Introdução à Espectroscopia**. 4ª edição, Editora Cengage Learning, 2010.
- 37 MACHIDA, K., YAMAUCHI, M., KURASHINA, E., KIKUCHI, M. Four new lignan glycosides from *Osmanthus fragrans* Lour. var. *aurantiacus* Makino. **Helvetica Chimica Acta**, n. 11, v. 93, p. 2164-2175, 2010.
- 38 LEE, J.; LEE, D.; JANG, D. S.; NAM, J. W.; KIM, J. P.; PARK, K. H.; YANG, M. S.; SEO, E. K. Two new stereoisomers of tetrahydrofuranoid lignans from the flower buds of *Magnolia fargesii*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 55, n. 1, p. 137-139, 2007.
- 39 DANG, P. H.; NGUYEN, H. X.; NGUYEN, H. H.; VO, T. D.; LE, T. H.; PHAN, T. H.; NGUYEN, M. T. T.; NGUYEN, N. T. Lignans from the roots of *Taxus wallichiana* and their α -glucosidase inhibitory activities. **Journal of Natural Products**, n. 80, v. 6, p. 1876-1882, 2017.
- 40 HAN, H. Y.; WANG, X. H.; WANG, N. L.; LING, M. T.; WONG, Y. C.; YAO, X. S. Lignans isolated from *Campylotropis hirtella* (Franch.) Schindl. decreased prostate specific antigen and androgen receptor expression in LNCaP cells. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, n. 56, v. 16, p. 6928-6935, 2008.
- 41 FIORENTINO, A.; DELLAGRECA, M.; D'ABROSCA, B.; ORIANO, P.; GOLINO, A.; IZZO, A.; ZARRELLI, A.; MONACO, P. Lignans, neolignans and sesquilignans from *Cestrum parqui* 1'Her. **Biochemical systematics and ecology**, v. 35, n. 6, p. 392-396, 2007.
- 42 YUEN, M. S.; XUE, F.; MAK, T. C.; WONG, H. N. On the absolute structure of optically active neolignans containing a dihydrobenzo[b]furan skeleton. **Tetrahedron**, v. 54, n. 41, p. 12429-12444, 1998.
- 43 PEREIRA, C.; JÚNIOR, B.; BOMFIM, C.; KUSTER, R. M.; SIMAS, N. K.; SAKURAGUI, C. M.; WESSJOHANN, L. Flavonoids and a neolignan glucoside from *Guarea macrophylla* (Meliaceae). **Química Nova**, v. 35, n. 6, p. 1123-1126, 2012.

- 44 SRIWIRIJAJAN, S.; SUKPONDMA, Y.; SRISAWAT, T.; MADLA, S.; GRAIDIST, P. (-)-Kusunokinin and piperloguminine from *Piper nigrum*: An alternative option to treat breast cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 92, p. 732-743, 2017.