

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.

Elaboração: Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação
Biblioteca do Instituto de Química, Unesp, câmpus de Araraquara

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:

Isabele R. nascimento

Profª Drª ISABELE RODRIGUES NASCIMENTO

Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Maysa Furlan

Profa. Dra. MAYSA FURLAN

Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Jairo Kenupp Bastos

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 dicroísmo 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}

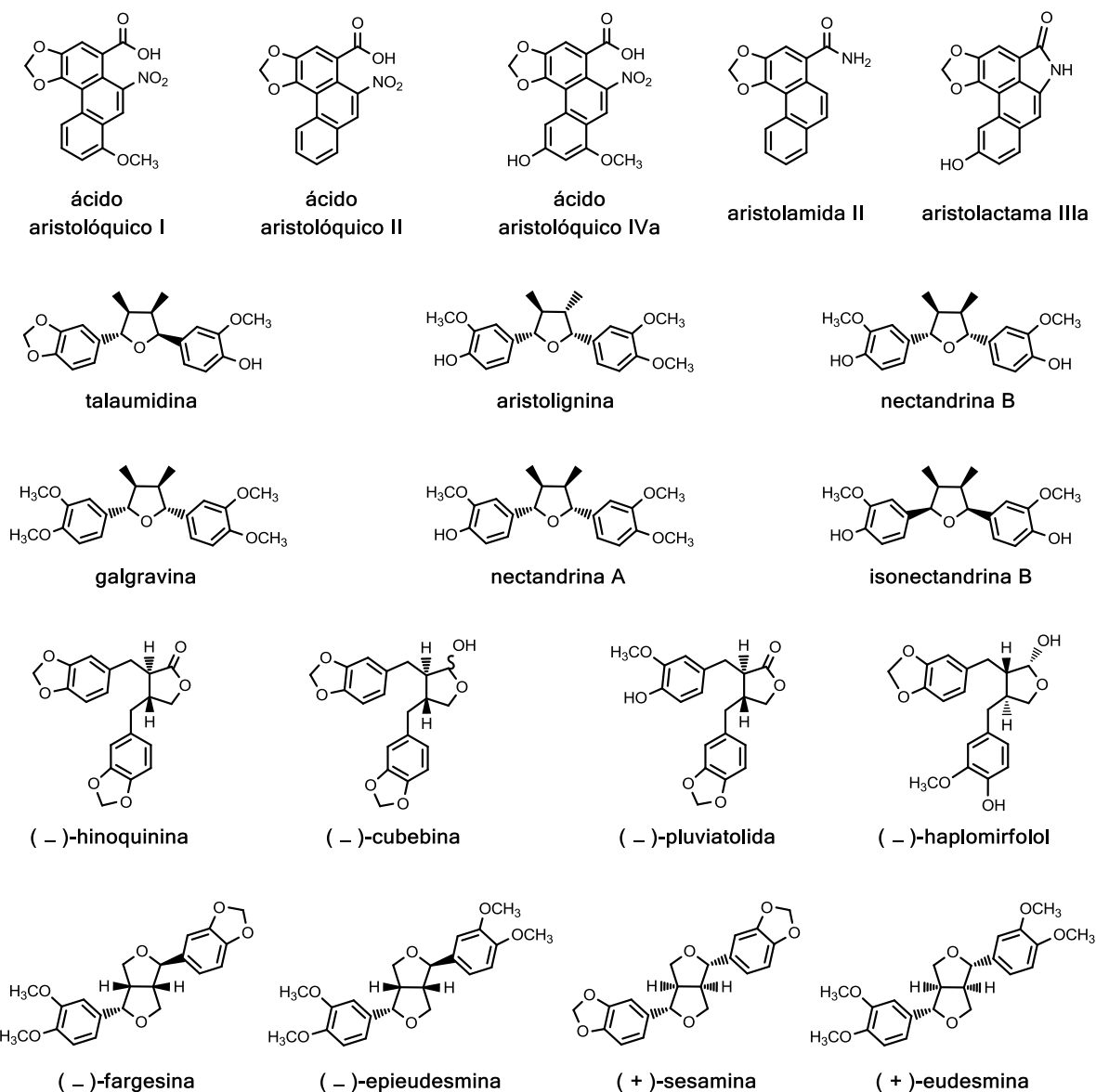


Figura 1 - Estruturas químicas de algumas substâncias bioativas identificadas em espécies de *Aristolochia*

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 (–)-haplomirfolol 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).

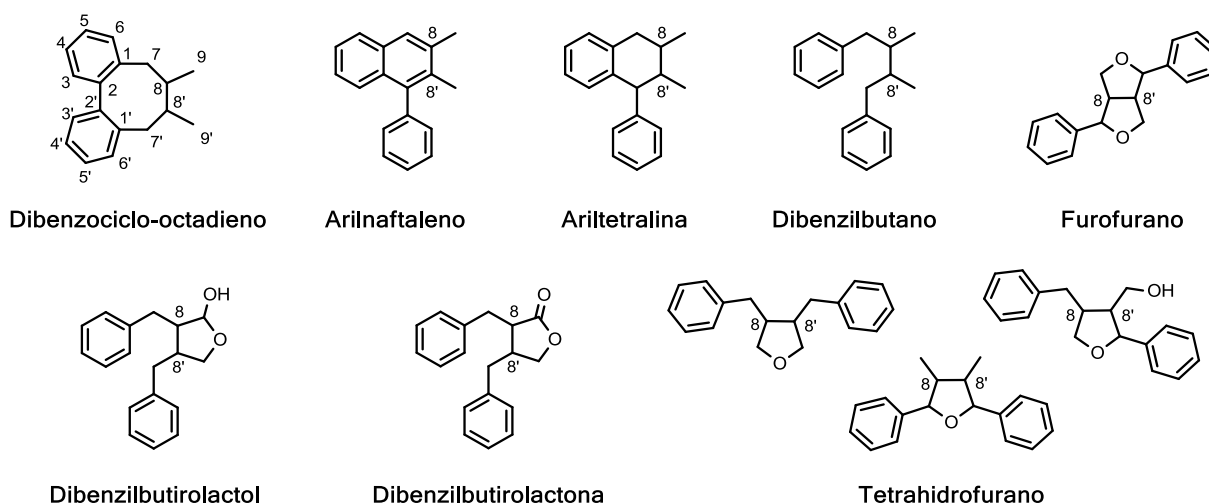


Figura 3 - Classes de lignanas. Adaptado de Teponno et al., 2016¹⁶

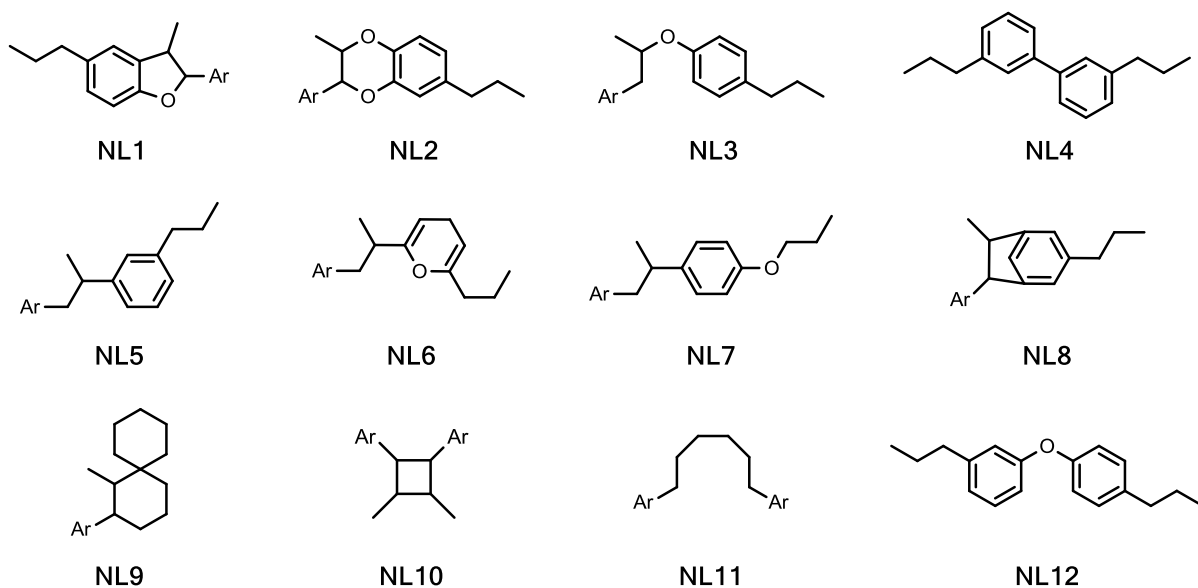


Figura 4 - Exemplos de esqueletos carbônicos de neolignanas

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

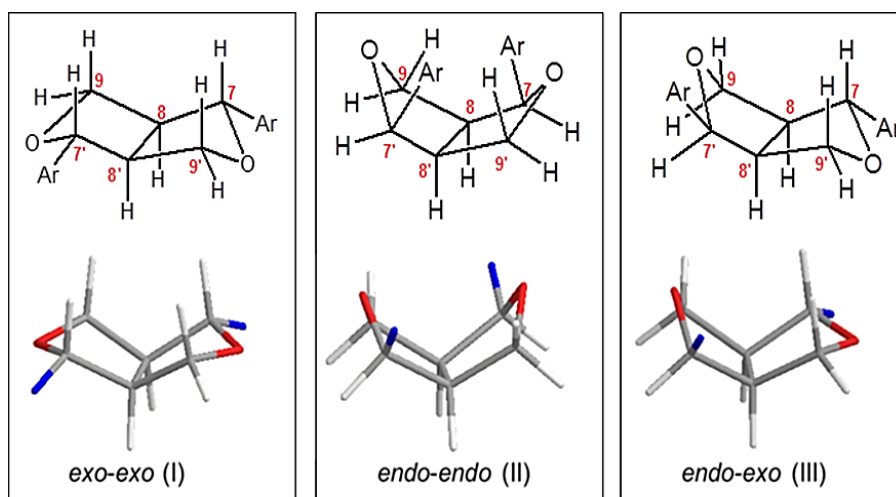


Figura 5 - Conformações mais estáveis estabelecidas para as lignanas tetraidrofurfurânicas

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

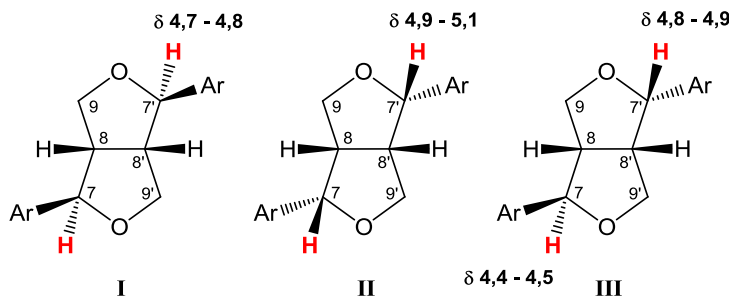


Figura 6 - Intervalos de deslocamento químico para H-7 e H-7' de lignanas tetraidrofurofurânicas em CDCl_3 . Adaptado de Kato, 1984²⁰

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.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Contribuir para o conhecimento da composição química da espécie *Aristolochia warmingii* Mast. (Aristolochiaceae).

2.2 Objetivos específicos

Determinar e elucidar as estruturas químicas das substâncias presentes no extrato acetônico de folhas de *Aristolochia warmingii* Mast. por técnicas espectroscópicas (RMN de ^1H e de ^{13}C uni e bidimensionais, UV, IV e DCE) e espectrométricas (EM).

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Especificações dos materiais e equipamentos

3.1.1 Solventes

Os solventes deuterados [CDCl_3 , CD_3OD (com pureza $\geq 99,8\%$ para D) e $\text{DMSO}-d_6$ (D, 99,9%)] utilizados nos experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram da marca Sigma-Aldrich™ e CIL®. Os solventes não deuterados empregados no preparo dos extratos, nos processos cromatográficos e nas etapas de partição das frações foram das marcas J.T.Baker®, M.Tedia® e Panreac® em grau HPLC. A água foi destilada e deionizada em aparelho da marca Milli-Q (resistividade mínima 18,2 M Ω .cm à 25 °C).

3.1.2 Análises cromatográficas

Para o fracionamento cromatográfico em coluna foi utilizado coluna de vidro com diâmetro de 2,5 cm e comprimento de 36,0 cm, preenchida com sílica gel 60 Å (100 g, 40-63 μm , Sigma-Aldrich®).

Para a cromatografia em camada delgada foi utilizada sílica gel (2-25 μm , 60 Å, Sigma-Aldrich®). As revelações das cromatoplasmas foram efetuadas mediante o uso de iodo sublimado e por irradiações na região de absorção no UV (254 e 365 nm).

As amostras analisadas por CLAE foram previamente submetidas a extrações em fase sólida com cartuchos de fase reversa Macherey-Nagel C18 ec (3,0 mL; 500 mg, Chromabond®) e, na sequência, filtradas em microfiltro de PVDF (13 mm; 0,22 μm , Exacta®).

3.1.3 Equipamentos

A eliminação dos solventes das amostras foi feita à pressão reduzida, utilizando evaporador rotatório Büchi® (Waterbath B-480) e capela de exaustão.

As análises por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) foram realizadas utilizando cromatógrafo JASCO® com controlador LC-Net II/ADC, bomba PU-2086 Plus, injetor automático AS-2055 Plus, detector de arranjo de fotodiodos MD-2018 Plus e detector de dicroísmo circular CD-2095.

No modo analítico foi empregada coluna C-18 ODS (Zorbax RX-C18, 4,6 × 250 mm, 5 µm, Agilent®), enquanto que no modo semipreparativo foi utilizada coluna C-18 ODS (Zorbax RX-C18, 9,4 × 250 mm, 5 µm, Agilent®).

Os espectros de RMN unidimensional (^1H , ^{13}C , NOESY e TOCSY) e bidimensional (COSY, HSQC e HMBC) foram adquiridos em espectrômetro Bruker, modelo Avance III HD 600 (14,1 T), com frequência de 600 MHz para o núcleo de ^1H e de 151 MHz para o ^{13}C . Todas as amostras foram analisadas em uma sonda criogênica de 5 mm com detecção inversa e três canais de aquisição (^1H , ^{13}C e ^{15}N) na temperatura de 23 °C. Os espectros de RMN dos extratos foram obtidos em espectrômetro Bruker, modelo Fourier 300 (7,1 T) com frequência de 300 MHz para o núcleo de ^1H e 75 MHz para ^{13}C , com sonda de 5 mm e detecção inversa para dois canais (^1H e ^{13}C).

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em equipamento Bruker® Maxis Impact com configuração ESI-QqTOF-MS, em modo negativo e positivo de ionização. Voltagem do capilar ajustada para cada uma das amostras, faixa de aquisição de m/z 50-1000, pressão do gás nebulizador 0,3 bar, vazão do gás de dessolvatação 4,0 L/min na temperatura de 180 °C. Para os experimentos de MS^2 a energia de fragmentação foi otimizada para cada uma das amostras.

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro com transformada de Fourier Bruker® - VERTEX 70, detector DLaTGS e faixa de leitura de 400 a 4000 cm^{-1} .

Os espectros de dicroísmo circular eletrônico (DCE) foram realizados em espectropolarímetro JASCO J-815. Para as medidas, utilizou-se uma cubeta de 1,0 mm, e a varredura foi efetuada de 190 a 400 nm.

As medidas de rotação óptica específica, $[\alpha]_D$, foram feitas em polarímetro digital Perkin Elmer® 341 LC, com filtro de sódio (589 nm) e cela de quartzo com caminho óptico de 1,00 dm.

3.2 Coleta e identificação do material vegetal

A coleta das folhas de *Aristolochia warmingii* Mast. foi realizada nos dias 11 e 14 de fevereiro de 2016 no município de Monte Alegre - GO, em uma região localizada a 13,099342° de latitude sul e 46,808334° de longitude oeste, e altitude de 604,0 m,

por volta das 17:30 horas. A identificação foi feita por Ms. Joelcio Freitas, doutorando da Universidade Estadual Feira de Santana – UEFS. Uma exsicata foi depositada no herbário do Museu de Biologia Prof. Mello Leitão (MBML) e registrada com o número 50515.

3.3 Preparação dos extratos

Primeiramente as folhas foram secas ao ar e depois em estufa a 45 °C por 24 horas. Após a secagem, o material foi moído com auxílio de um moinho de facas, obtendo uma massa final de 168,67 g. As folhas moídas foram submetidas a sucessivas extrações a temperatura ambiente com os solventes orgânicos: hexanos, acetona e etanol. Para cada um dos solventes utilizados foram necessários nove dias de extração, sendo que a cada três dias o material era filtrado e a biomassa novamente suspensa no mesmo solvente até totalizar três extrações para cada um dos solventes orgânicos utilizados. Após cada filtração, o material era concentrado sob pressão reduzida em evaporador rotativo. Por fim, a biomassa remanescente foi extraída até exaustão com etanol em aparelho Soxhlet (Figura 7).

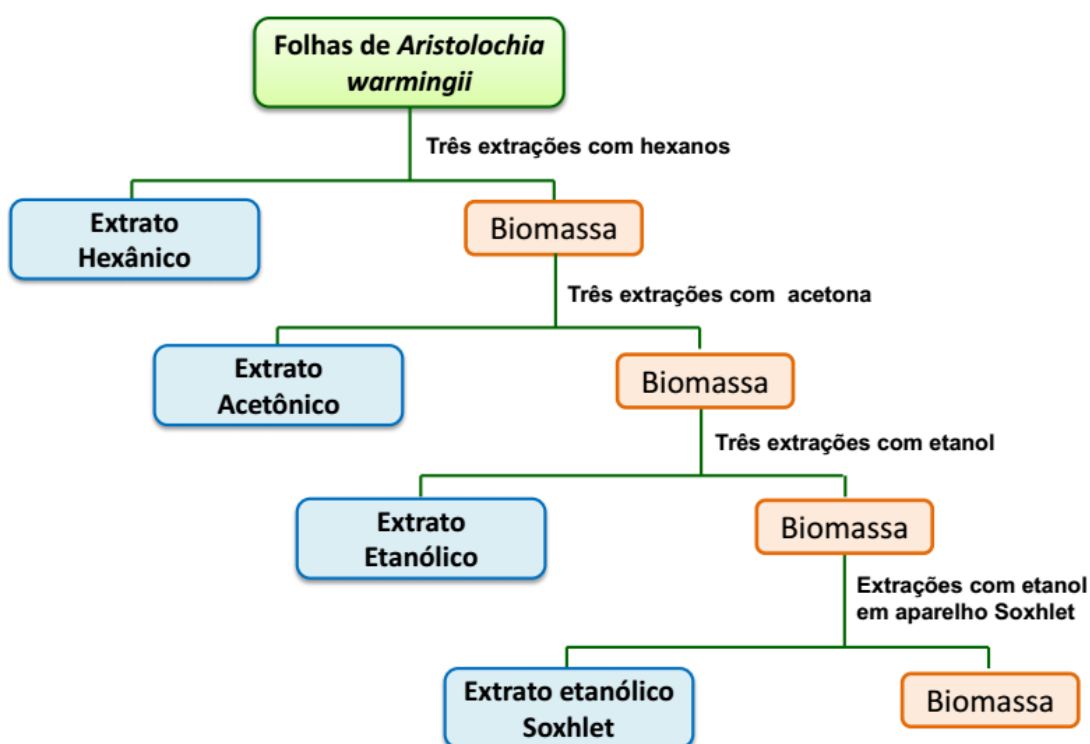


Figura 7 - Procedimento utilizado para preparo dos extratos das folhas de *A. warmingii* Mast.

Os solventes empregados nos processos de extração foram reutilizados no decorrer das extrações e, após o término das mesmas, foram adequadamente descartados em frascos previamente rotulados e encaminhados ao descarte, conforme as Normas Gerais de Gerenciamento de Resíduos Químicos, do IQ/Unesp.

3.4 Triagem química dos extratos

Os extratos hexânico, acetônico, etanólico e etanólico Soxhlet foram secos em capela de exaustão e analisados por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H).

3.5 Isolamento e purificação das substâncias

Durante as duas últimas extrações do material vegetal com hexanos foi observado a formação de um precipitado (90 mg), o qual foi separado do restante do extrato, analisado por CCD e posteriormente fracionado por Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (CCDP), utilizando como fase móvel hexanos:AcOEt 6:4. As frações obtidas foram analisadas por RMN de ^1H resultando na identificação das substâncias epieudesmina (**1**; 10,0 mg) e filigenina (**2**; 6,0 mg).

Uma porção do extrato acetônico (6,0 g) foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) e eluída com sistemas binários de solventes em ordem crescente de polaridade: hexanos/AcOEt, AcOEt, AcOEt/MeOH, finalizando com MeOH. Foram coletadas 29 frações de aproximadamente 100 mL cada (Figura 8). Todas as frações foram analisadas por RMN de ^1H e CCD.

A análise das frações F8, F11, F12 e F15 por RMN de ^1H possibilitou a identificação das substâncias fargesina (**3**; 255,0 mg), epieudesmina (**1**; 1282,0 mg), filigenina (**2**; 307,0 mg) e **23** (61,0 mg), respectivamente. A fração F5 (537 mg) foi submetida a uma CC, eluída em modo isocrático (CHCl_3 :MeOH 97:3), que originou oito subfrações. A subfração quatro (195,5 mg) foi submetida a uma CCDP, utilizando como fase móvel CHCl_3 :MeOH 97:3, resultando no isolamento de episesamina (**4**; 8,2 mg).

As frações F9, F13, F14 e F20 foram submetidas à Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) em escala semipreparativa, resultando no isolamento e identificação de outras 25 substâncias (**5-22**, **24-30**) (Figura 8).

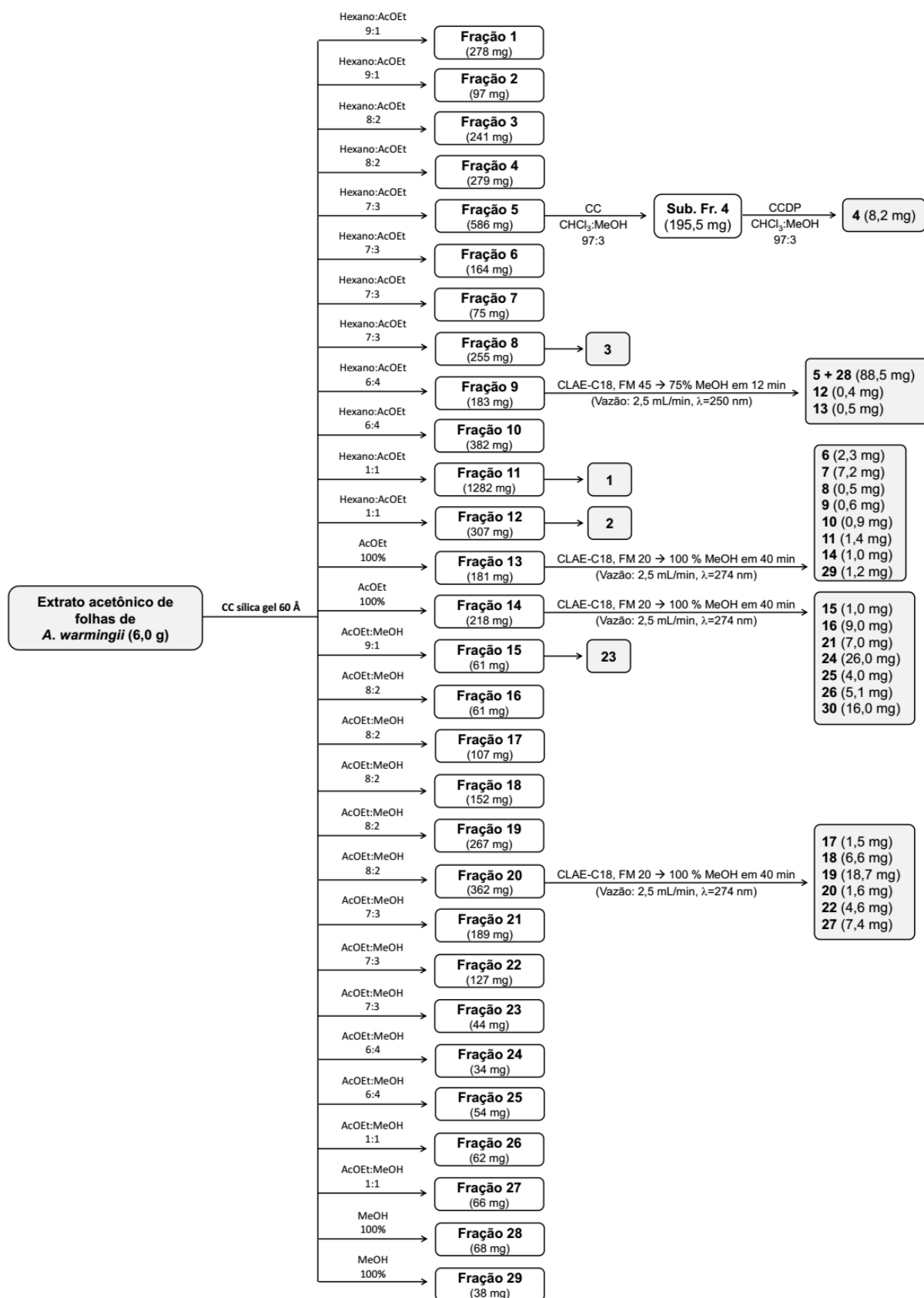


Figura 8 - Fracionamento do extrato acetônico de folhas de *A. warmingii*

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Triagem química dos extratos

Os extratos vegetais obtidos (Tabela 1) foram testados quanto a sua solubilidade e analisados por RMN de ^1H e CCD utilizando diversos sistemas de fases móveis.

Tabela 1 - Rendimento dos extratos das folhas de *A. warmingii*

Extrato	Massa (g)	Rendimento (%)*
Hexânico	5,99	3,55
Acetônico	8,00	4,74
Etanólico	14,19	8,41
Etanólico Soxhlet	26,02	15,43

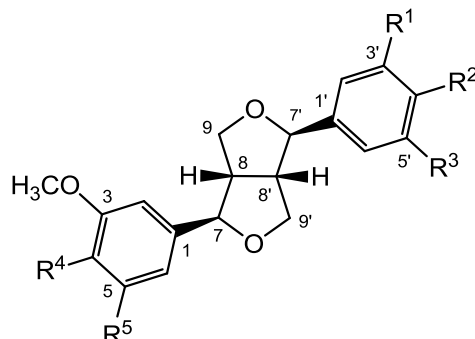
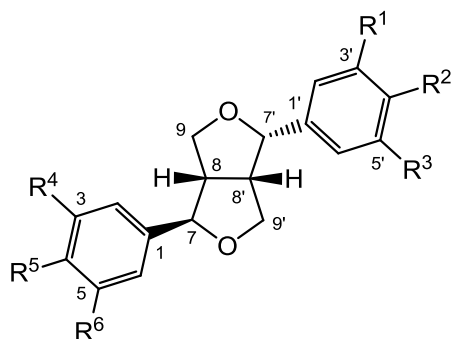
* Massa do material vegetal: 168,67 g

A partir dos espectros de RMN de ^1H dos extratos hexânico, acetônico, etanólico e etanólico Soxhlet (APÊNDICES 1-4), observou-se que os três últimos foram os que apresentaram maior quantidade de sinais na região de absorção de hidrogênios aromáticos, além de sinais na região de hidrogênios carbinólicos benzílicos, hidrogênios carbinólicos, hidrogênios metoxílicos aromáticos e hidrogênios metínicos.

Levando em consideração a separação das substâncias em CCD, solubilidade e aspectos espectrais, o extrato acetônico foi escolhido para estudos químicos iniciais. Os demais extratos foram devidamente guardados para estudos futuros.

4.2 Determinação estrutural dos constituintes químicos isolados de *A. warmingii*

4.2.1 Lignanans tetraidrofurofurânicas (1-14)



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
2	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	H
3		-OCH ₂ O-	H	OCH ₃	OCH ₃	H
4		-OCH ₂ O-	H		-OCH ₂ O-	H
5		-OCH ₂ O-	H	OCH ₃	OH	H
6	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	OH
7	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	OCH ₃
8	OH	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	H

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
9	OCH ₃	OH	OCH ₃	OH	H
10	OCH ₃	OH	H	OH	H
11	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H
12		-OCH ₂ O-	H	OCH ₃	H
13		-OCH ₂ O-	H	OH	H
14	OCH ₃	OCH ₃	H	OH	OCH ₃

Os espectros de RMN de ¹H das substâncias **1-8** apresentam sinais típicos de hidrogênios pertencentes a um sistema tetraidrofurofurânico não simétrico, ou seja, observa-se uma diferenciação nos valores de deslocamentos químicos dos hidrogênios carbinólicos benzílicos H-7 e H-7'. Dessa forma, é possível concluir que essas substâncias fazem parte da série epi, onde um dos grupos aril encontra-se em *pseudo-axial* e o outro em *pseudo-equatorial*, fazendo com que os anéis tetraidrofuranos adotem uma conformação do tipo *endo-exo* (**III**) (Figura 5), (pag. 19).

Por meio da análise do espectro de RMN de ¹H de **1** (APÊNDICE 5) observa-se a presença de dois dupletos em δ 4,44 (*d*, *J* = 7,2 Hz) e δ 4,87 (*d*, *J* = 5,7 Hz) referentes aos hidrogênios carbinólicos benzílicos H-7 e H-7', respectivamente. O hidrogênio em *pseudo-axial* (H-7) apresenta um menor valor de deslocamento químico devido à proteção ocasionada pelos pares de elétrons do átomo de oxigênio em *endo* (Tabela 2).

Os hidrogênios metínicos (H-8 e H-8') aparecem como dois multipletos em δ 2,89-2,92 e δ 3,29-3,37, e os quatro hidrogênios carbinólicos (2H-9 e 2H-9') estão

presentes na forma de um duplete e dois multipletos, em δ 4,13 (*d*, *J* = 9,4 Hz), δ 3,83-3,85 e δ 3,29-3,37.

Um multipletto em δ 6,82-6,93 apresenta integral para seis hidrogênios aromáticos. Além disso, foi observado quatro simpletos referentes a hidrogênios metoxílicos aromáticos em δ 3,90, δ 3,89, δ 3,87 e δ 3,86.

Tabela 2 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **1** (CDCl_3 , *J* = Hz, 14,1 T)

	1		Epieudesmina²¹	
Posição	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	133,7	-	133,6	-
2	109,1	6,82-6,93 (<i>m</i>)	109,1	6,86-6,94 (<i>m</i>)
3	148,8	-	148,7	-
4	149,3	-	149,2	-
5	111,0	6,82-6,93 (<i>m</i>)	111,0	6,86-6,94 (<i>m</i>)
6	118,6	6,82-6,93 (<i>m</i>)	118,5	6,86-6,94 (<i>m</i>)
7	87,7	4,44 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,2)	87,6	4,45 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,2)
8	54,6	2,89-2,92 (<i>m</i>)	54,5	2,94 (<i>m</i>)
9	71,1	4,13 (<i>d</i> , <i>J</i> = 9,4) 3,83-3,85 (<i>m</i>)	70,1	4,14 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10,2) 3,82-3,86 (<i>m</i>)
1'	131,0	-	130,9	-
2'	108,9	6,82-6,93 (<i>m</i>)	108,9	6,82-6,93 (<i>m</i>)
3'	148,0	-	148,0	-
4'	148,9	-	148,8	-
5'	111,0	6,82-6,93 (<i>m</i>)	111,0	6,86-6,94 (<i>m</i>)
6'	117,8	6,82-6,93 (<i>m</i>)	117,7	6,86-6,94 (<i>m</i>)
7'	82,1	4,87 (<i>d</i> , <i>J</i> = 5,7)	82,1	4,88 (<i>d</i> , <i>J</i> = 5,1)
8'	50,2	3,29-3,37 (<i>m</i>)	50,1	3,33 (<i>m</i>)
9'	69,8	3,83-3,85 (<i>m</i>) 3,29-3,37 (<i>m</i>)	69,7	3,82-3,86 (<i>m</i>) 3,33 (<i>m</i>)
CH ₃ O-3	56,0	3,90 (<i>s</i>)	55,9	3,91 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4	56,0	3,87 (<i>s</i>)	55,9	3,88 (<i>s</i>)
CH ₃ O-3'	56,0	3,89 (<i>s</i>)	55,9	3,90 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4'	56,0	3,86 (<i>s</i>)	55,9	3,87 (<i>s</i>)

No espectro de RMN de ^{13}C de **1** (APÊNDICE 6) notam-se 20 sinais majoritários, sendo doze referentes a carbonos aromáticos, dois carbinólicos benzílicos, dois carbinólicos e dois metínicos. Observa-se, em alta frequência, quatro carbonos aromáticos oxigenados em δ 148,0, δ 148,8, δ 148,9 e δ 149,3, além de outros oito carbonos aromáticos presentes entre δ 108,9 - 133,6. Os carbonos em δ

87,7 e δ 82,1 referem-se aos dois carbinólicos benzílicos (C-7 e C-7'), já os dois carbonos carbinólicos (C-9 e C-9') e os dois carbonos metínicos (C-8 e C-8') apresentam sinais em δ 71,0, δ 69,8, δ 54,6 e δ 50,2, respectivamente. Em δ 56,0 observa-se a presença de quatro carbonos metoxílicos aromáticos.

As posições das metoxilas ligadas aos anéis aromáticos foram determinadas com base nas correlações observadas no mapa de contornos HMBC (APÊNDICE 8) entre δ 3,90 e C-3 (δ 148,8), δ 3,87 e C-4 (δ 149,3), δ 3,89 e C-3' (δ 148,0) e entre δ 3,86 com o C-4' (δ 148,9) (Figura 9). Os demais valores de deslocamento químico de ^{13}C foram atribuídos com auxílio do mapa de contornos HSQC (APÊNDICE 7).

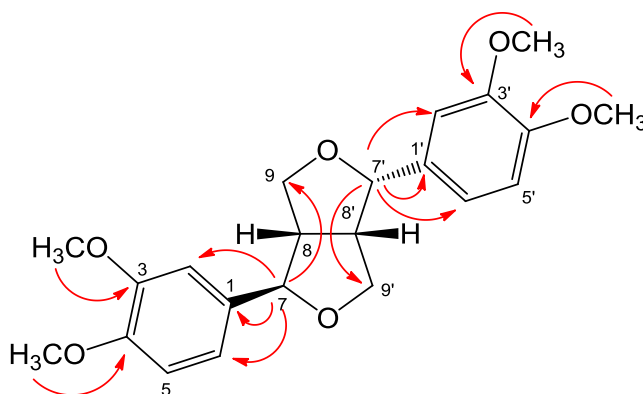


Figura 9 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância **1**

A rotação óptica observada para a substância **1** é $[\alpha]_{\text{D}} - 87,3$ (c 0,1; CHCl_3). A partir da comparação dos valores de deslocamentos químicos, constantes de acoplamento e multiplicidades dos sinais com os dados descritos na literatura (Tabela 2), além de substâncias anteriormente isoladas e identificadas em nosso grupo de pesquisa, e comparação com a literatura ($[\alpha]_{\text{D}} - 101,0$; c 0,15; CHCl_3)²², foi possível identificar a substância **1** como sendo $(-)-(7R,7'S,8S,8'S)$ -epieudesmina (também conhecida como epipinoresinol dimetil éter).

O espectro de RMN de ^1H da substância **2** (APÊNDICE 9) é semelhante ao de **1**, sendo que a diferença está no número de metoxilas aromáticas. É possível observar três simpletos em δ 3,88, δ 3,89 e δ 3,90, além de um simpleto em δ 5,65 que sugere a presença de uma hidroxila na estrutura química (Tabela 3).

Tabela 3 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **2** (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)

	2		Filigenina²¹	
Posição	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	133,1	-	133,0	-
2	108,9	6,83-6,93 (<i>m</i>)	108,9	6,84-6,91 (<i>m</i>)
3	148,1	-	147,9	-
4	145,4	-	145,3	-
5	114,3	6,83-6,93 (<i>m</i>)	114,2	6,84-6,91 (<i>m</i>)
6	119,3	6,83-6,93 (<i>m</i>)	119,2	6,84-6,91 (<i>m</i>)
7	87,8	4,43 (<i>d</i> , $J = 7,1$)	87,7	4,41 (<i>d</i> , $J = 7,2$)
8	54,6	2,88-2,92 (<i>m</i>)	54,3	2,90 (<i>m</i>)
9	71,1	4,13 (<i>d</i> , $J = 9,4$)	71,0	4,10 (<i>d</i> , $J = 10,0$)
		3,82-3,87 (<i>m</i>)		3,81-3,83 (<i>m</i>)
1'	131,0	-	130,9	-
2'	108,6	6,83-6,93 (<i>m</i>)	108,5	6,84-6,91 (<i>m</i>)
3'	148,9	-	148,8	-
4'	146,8	-	146,7	-
5'	111,1	6,83-6,93 (<i>m</i>)	111,0	6,84-6,91 (<i>m</i>)
6'	117,8	6,83-6,93 (<i>m</i>)	117,7	6,84-6,91 (<i>m</i>)
7'	82,1	4,87 (<i>d</i> , $J = 5,6$)	82,0	4,85 (<i>d</i> , $J = 5,5$)
8'	50,2	3,29-3,36 (<i>m</i>)	50,1	3,20-3,45 (<i>m</i>)
9'	69,8	3,82-3,87 (<i>m</i>)	69,7	3,81-3,83 (<i>m</i>)
		3,29-3,36 (<i>m</i>)		3,20-3,45(<i>m</i>)
CH ₃ O-3	56,0	3,90 (<i>s</i>)	55,9	3,88 (<i>s</i>)
CH ₃ O-3'	56,0	3,88 (<i>s</i>)	55,9	3,85 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4'	56,0	3,89 (<i>s</i>)	55,9	3,86 (<i>s</i>)
HO-4	-	5,65 (<i>s</i>)	-	-

No espectro de RMN de ^{13}C de **2** (APÊNDICE 10) observa-se a presença de 21 sinais, os quais foram atribuídos com base na análise conjunta dos mapas de contornos HSQC (APÊNDICE 11) e HMBC (APÊNDICE 12), que possibilitou estabelecer as correlações entre δ 3,90 e C-3 (δ 148,1), δ 3,88 e C-3' (δ 148,9) e entre δ 3,89 com o C-4' (δ 146,8) podendo determinar as posições das metoxilas nos anéis aromáticos.

Comparando os dados de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos com os descritos na literatura (Tabela 3), juntamente com valor de rotação óptica $[\alpha]_{\text{D}} - 112,0$ (*c* 0,1; CHCl_3) da substância **2**, com o valor presente da literatura ($[\alpha]_{\text{D}} - 114,0$; *c* 0,1; CHCl_3)²³ sugere que a substância **2** seja a (–)-(7*R*,7'*S*,8*S*,8'*S*)-filigenina.

No espectro de RMN de ^1H da substância **3** (APÊNDICE 13) observa-se sinais que indicam a presença de duas metoxilas aromáticas, em δ 3,88 e δ 3,90, além de dois hidrogênios metilenodioxílicos em δ 5,95. O espectro de RMN de ^{13}C (APÊNDICE 14) apresenta um sinal em δ 101,2 referente ao carbono do grupo metilenodioxílico e dois sinais em δ 56,0 referentes aos carbonos metoxílicos aromáticos.

Após comparação dos dados obtidos de RMN de ^1H e ^{13}C com os descritos na literatura (Tabela 4), assim como o valor negativo de rotação óptica ($[\alpha]_{\text{D}} - 4,0$ (c 0,1; CHCl_3)) da substância **3** com o presente na literatura $[\alpha]_{\text{D}} - 54,7$ (c 0,3; CHCl_3)²⁴, identificou-se a substância **3** como $(-)-(7R,7'S,8S,8'S)$ -fargesina.

Tabela 4 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **3** (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)

	3		Fargesina ²¹	
Posição	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	135,2	-	135,1	-
2	106,7	6,77-6,87 (<i>m</i>)	106,5	6,77-6,90 (<i>m</i>)
3	148,1	-	148,0	-
4	147,3	-	147,1	-
5	108,3	6,77-6,87 (<i>m</i>)	108,1	6,77-6,90 (<i>m</i>)
6	119,4	6,77-6,87 (<i>m</i>)	119,5	6,77-6,90 (<i>m</i>)
7	87,8	4,42 (<i>d</i> , $J = 7,1$)	87,6	4,40 (<i>d</i> , $J = 7,1$)
8	54,7	2,85-2,89 (<i>m</i>)	54,6	2,85 (<i>m</i>)
9	71,1	4,11 (<i>d</i> , $J = 9,5$) 3,82-3,85 (<i>m</i>)	71,0	4,10 (<i>d</i> , $J = 8,4$) 3,82-3,89 (<i>m</i>)
1'	131,0	-	130,9	-
2'	109,0	6,77-6,87 (<i>m</i>)	108,9	6,77-6,90 (<i>m</i>)
3'	148,9	-	148,8	-
4'	148,1	-	147,9	-
5'	111,1	6,77-6,87 (<i>m</i>)	110,9	6,77-6,90 (<i>m</i>)
6'	117,8	6,77-6,87 (<i>m</i>)	117,7	6,77-6,90 (<i>m</i>)
7'	82,5	4,87 (<i>d</i> , $J = 5,7$)	82,0	4,85 (<i>d</i> , $J = 5,3$)
8'	50,3	3,28-3,34 (<i>m</i>)	50,1	3,27 (<i>m</i>)
9'	69,9	3,82-3,85 (<i>m</i>) 3,28-3,34 (<i>m</i>)	69,7	3,82-3,89 (<i>m</i>) 3,27 (<i>m</i>)
-OCH ₂ O-3',4'	101,2	5,95 (<i>s</i>)	101,0	5,93 (<i>s</i>)
CH ₃ O-3	56,0	3,90 (<i>s</i>)	55,9	3,89 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4	56,0	3,88 (<i>s</i>)	55,9	3,86 (<i>s</i>)

O espectro de RMN de ^1H da substância **4** (APÊNDICE 17) apresenta dois simples referidos a hidrogênios metilenodioxílicos em δ 5,94 e δ 5,95, sugerindo que ambos os anéis aromáticos estejam substituídos por grupo metilenodioxílico. No espectro de RMN de ^{13}C (APÊNDICE 18) é possível notar a presença de dois carbonos metilenodioxílicos em δ 101,1 e δ 101,2. As correlações observadas no mapa de contornos HMBC (APÊNDICE 20) de δ 5,94 com C-3 e C-4 (δ 147,1; 148,1) e de δ 5,95 com C-3' e C-4' (δ 147,3; 146,7) foram importantes para a localização dos grupos metilenodioxílicos nos anéis aromáticos. Os demais valores de deslocamento químico de ^{13}C foram atribuídos com auxílio do mapa de contornos HSQC (APÊNDICE 19).

Tabela 5 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **4** (CDCl_3 , J = Hz, 14,1 T)

	4		Episesamina²¹	
Posição	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	135,1	-	135,1	-
2	106,7	6,76-6,86 (m)	106,5	6,73- 6,84 (m)
3	147,1	-	147,2	-
4	148,1	-	147,9	-
5	108,3	6,76-6,86 (m)	108,1	6,73- 6,84 (m)
6	119,8	6,76-6,86 (m)	119,6	6,73- 6,84 (m)
7	87,8	4,39 (d, J = 7,1)	87,6	4,37 (d, J = 7,3)
8	54,7	2,84-2,87 (m)	54,6	2,85 (m)
9	71,0	4,09 (d, J = 9,5)	70,9	4,08 (d, J = 8,4)
		3,81-3,85 (m)		3,75-3,81 (m)
1'	132,3	-	132,2	-
2'	106,5	6,76-6,86 (m)	106,4	6,73- 6,84 (m)
3'	147,3	-	147,2	-
4'	146,7	-	146,5	-
5'	108,3	6,76-6,86 (m)	108,6	6,73- 6,84 (m)
6'	118,8	6,76-6,86 (m)	118,6	6,73- 6,84 (m)
7'	82,1	4,82 (d, J = 5,2)	82,1	4,81 (d, J = 5,2)
8'	50,2	3,28-3,33 (m)	50,1	3,27 (m)
9'	69,8	3,81-3,85 (m)	69,6	3,75-3,81 (m)
		3,28-3,33 (m)		3,27 (m)
-OCH ₂ O-3,4	101,1	5,94 (s)	100,9	5,93 (s)
-OCH ₂ O-3',4'	101,2	5,95 (s)	101,1	5,93 (s)

Em mistura com a substância **4**, foi identificada γ -palmitolactona²⁵ que não será discutida nesse trabalho. Após comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos com os descritos na literatura (Tabela 5) a substância **4** foi identificada como sendo episesamina (também conhecida como asarinina).²¹

O espectro de RMN de ^1H da mistura de **5** + **28** (APÊNDICE 21, Tabela 6) apresenta padrão de deslocamento químico e multiplicidade dos hidrogênios que evidencia a presença de dois sistemas distintos. Com base nos valores das integrais foi possível sugerir a presença de duas substâncias diferentes, na proporção 2:1 entre **28:5**. A elucidação estrutural da substância **28** será discutida no item 4.2.4 (pag. 75).

Tabela 6 - Dados de RMN de ^{13}C e de ^1H de **5** (CDCl_3 , δ , J = Hz, 14,1 T)

	5		Xantoxilol²⁶	
Posição	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	133,0	-	133,5	-
2	108,6	6,79-6,89 (<i>m</i>)	109,1	6,78-6,91 (<i>m</i>)
3	147,7	-	148,1	-
4	145,4	-	145,8	-
5	114,3	6,79-6,89 (<i>m</i>)	114,7	6,78-6,91 (<i>m</i>)
6	119,3	6,79-6,89 (<i>m</i>)	119,7	6,78-6,91 (<i>m</i>)
7	87,8	4,40 (<i>d</i> , J = 7,3)	88,2	4,41 (<i>d</i> , J = 7,0)
8	54,6	2,86-2,88 (<i>m</i>)	55,0	2,85-2,93 (<i>m</i>)
9	71,0	4,11 (<i>d</i> , J = 9,4)	71,4	4,11 (<i>d</i> , J = 9,5)
		3,81-3,83 (<i>m</i>)		3,80-3,89 (<i>m</i>)
1'	132,4	-	132,8	-
2'	106,5	6,79-6,89 (<i>m</i>)	106,9	6,78-6,91 (<i>m</i>)
3'	146,8	-	147,2	-
4'	146,6	-	147,0	-
5'	108,2	6,79-6,89 (<i>m</i>)	108,6	6,78-6,91 (<i>m</i>)
6'	118,8	6,79-6,89 (<i>m</i>)	119,2	6,78-6,91 (<i>m</i>)
7'	82,1	4,83 (<i>d</i> , J = 5,4)	82,5	4,83 (<i>d</i> , J = 5,5)
8'	50,2	3,30-3,32 (<i>m</i>)	50,6	3,26-3,36 (<i>m</i>)
9'	69,7	3,81-3,83 (<i>m</i>)	70,1	3,80-3,89 (<i>m</i>)
		3,30-3,32 (<i>m</i>)		3,26-3,36 (<i>m</i>)
-OCH ₂ O-3',4'	101,1	5,95 (<i>s</i>)	101,4	5,96 (<i>s</i>)
CH ₃ O-3	56,0	3,89 (<i>s</i>)	56,4	3,90 (<i>s</i>)

Para a substância **5** nota-se a presença de um simpleto referente a hidrogênios metilenodioxílicos em δ 5,95 e um simpleto em δ 3,89 referente a hidrogênios metoxílicos aromáticos.

No espectro de RMN de ^{13}C (APÊNDICE 22) notam-se 20 sinais minoritários, sendo 13 localizados em uma região de alta frequência referentes a carbonos aromáticos e ao carbono metilenodioxílico em δ 101,1, além dos dois carbinólicos benzílicos, dois carbinólicos, dois metínicos e um carbono metoxílico aromático em δ 56,0.

As correlações observadas no mapa de contornos HMBC (APÊNDICE 24) entre δ 5,95 com C-3' e C-4' (δ 146,8; δ 146,6), δ 3,89 com C-3 (δ 147,7) possibilitaram posicionar os grupos metoxílico e metilenodioxílico nos anéis aromáticos. A substância **5** foi identificada como sendo xantoxilol após comparação dos dados obtidos com os disponibilizados na literatura (Tabela 6).²⁶

Os espectros de RMN de ^1H das substâncias **6**, **7** e **8** (APÊNDICES 25, 33, e 41) apresentam deslocamentos químicos e multiplicidades dos hidrogênios aromáticos que indicam a presença de um padrão de substituição diferente do das substâncias até aqui descritas.

As substâncias **6**, **7** e **8** estão sendo descritas pela primeira vez na literatura. A determinação da configuração absoluta das mesmas foi sugerida com base nos valores de rotação óptica obtidos.

No espectro de RMN de ^1H da substância **6** (APÊNDICE 25, Tabela 7), as multiplicidades e constantes de acoplamento dos hidrogênios H-2 e H-6 indicam a presença de um anel aromático tetrassubstituído (δ 6,58, *d*, $J = 1,7$ Hz e δ 6,59, *d*, $J = 1,7$ Hz, respectivamente), enquanto H-2', H-5' e H-6' evidenciam a presença de um anel trissubstituído (δ 6,92, *sl*; δ 6,85, *d*, $J = 8,4$ Hz e δ 6,85, *dd*, $J = 8,4$ e $1,3$ Hz, respectivamente). As intensidades dos dois simpletos em δ 3,88 e δ 3,90 indicam a presença de três metoxilas aromáticas.

O espectro de RMN de ^{13}C da substância **6** (APÊNDICE 26) apresenta 21 sinais, sendo que na região de alta frequência notam-se cinco sinais pertencentes a carbonos aromáticos oxigenados em δ 148,9, δ 148,1, δ 147,2, δ 144,0 e δ 132,0 e mais sete carbonos aromáticos entre δ 101,0 - 133,2. Em δ 56,0 e δ 56,3 observa-se sinais para três carbonos metoxílicos aromáticos. As posições das metoxilas foram confirmadas por meio das correlações observadas no mapa de contornos HMBC

(APÊNDICE 28, Figura 10) entre os hidrogênios metoxílicos δ 3,88 com C-3 (δ 147,2) e C-4' (δ 148,1) e δ 3,90 com C-3' (δ 148,9). Também foram observadas as correlações entre o simpleto largo em δ 5,42 (2H) com C-4 (δ 132,0) e C-5 (δ 144,0) que sugerem a presença de duas hidroxilas nessas posições (Tabela 7). Os valores dos deslocamentos químicos dos hidrogênios e seus respectivos carbonos foram atribuídos com auxílio do experimento de HSQC (APÊNDICE 27) (Tabela 7).

Tabela 7 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **6** e **7** (CDCl_3 , δ , J = Hz, 14,1 T)

	6		7	
Posição	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	133,2	-	132,3	-
2	101,0	6,58 (<i>d</i> , J = 1,7)	102,9	6,60 (<i>sl</i>)
3	147,2	-	147,2	-
4	132,0	-	134,4	-
5	144,0	-	147,2	-
6	106,7	6,59 (<i>d</i> , J = 1,7)	102,9	6,60 (<i>sl</i>)
7	87,8	4,40 (<i>d</i> , J = 7,0)	88,1	4,41 (<i>d</i> , J = 7,2)
8	54,6	2,87-2,91 (<i>m</i>)	54,8	2,88-2,92 (<i>m</i>)
9	71,2	3,82-3,85 (<i>m</i>)	71,1	3,84-3,87 (<i>m</i>)
		4,13 (<i>d</i> , J = 9,6)		4,14 (<i>d</i> , J = 9,5)
1'	131,0	-	131,0	-
2'	109,0	6,92 (<i>sl</i>)	109,0	6,93 (<i>sl</i>)
3'	148,9	-	148,9	-
4'	148,1	-	148,1	-
5'	111,1	6,85 (<i>d</i> , J = 8,4)	111,1	6,85 (<i>d</i> , J = 8,4)
6'	117,8	6,85 (<i>dd</i> , J = 8,4; 1,3)	117,8	6,87 (<i>dd</i> , J = 8,4; 1,5)
7'	82,2	4,87 (<i>d</i> , J = 5,5)	82,2	4,88 (<i>d</i> , J = 5,8)
8'	50,2	3,29-3,34 (<i>m</i>)	50,2	3,29-3,36 (<i>m</i>)
9'	69,8	3,29-3,34 (<i>m</i>)	69,9	3,29-3,36 (<i>m</i>)
		3,82-3,85 (<i>m</i>)		3,84-3,87 (<i>m</i>)
CH ₃ O-3	56,0	3,88 (<i>s</i>)	56,4	3,90 (<i>s</i>)
CH ₃ O-5	-	-	56,4	3,90 (<i>s</i>)
CH ₃ O-3'	56,3	3,90 (<i>s</i>)	56,0	3,88 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4'	56,0	3,88 (<i>s</i>)	56,0	3,91 (<i>s</i>)
HO-4	-	5,42 (<i>s</i>)	-	5,52 (<i>s</i>)
HO-5'	-	5,42 (<i>s</i>)	-	-

O espectro de massas de alta resolução da substância **6** (APÊNDICE 31) apresenta em modo negativo um pico m/z 387,1443 $[\text{M} - \text{H}]^-$ compatível com a fórmula

$C_{21}H_{24}O_7$ (massa calculada para $C_{21}H_{24}O_7$, 388,4111). O espectro MS^2 de m/z 387 (APÊNDICE 32) apresenta sinais em m/z 372 $[M - H - 15]^-$ e m/z 357 $[M - H - 30]^-$, condizentes com a fragmentação da substância **6**.

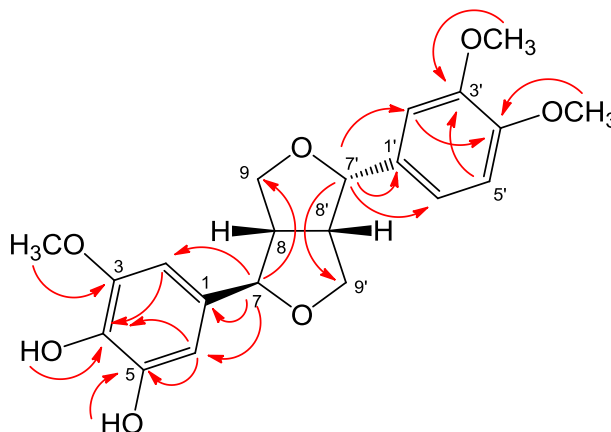


Figura 10 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância **6**

O valor negativo de rotação óptica de **6**, $[\alpha]_D - 61,0$ (c 0,1; $CHCl_3$), permitiu sugerir que a configuração absoluta dos centros estereogênicos presentes na estrutura química seja $(-)-(7R,7'S,8S,8'S)$. A substância **6** ($(-)-(7R,7'S,8S,8'S)$ -4,5-diidroxi-3,3',4'-trimetoxi-7,9':7',9'-diepoxilignana) está sendo descrita pela primeira vez na literatura.

O espectro de RMN de 1H da substância **7** (APÊNDICE 33) apresenta multiplicidades semelhantes às da substância **6**, tanto para o anel trissubstituído (H-2': δ 6,923, *sl*; H-5': δ 6,85, *d*, $J = 8,4$ Hz e H-6': δ 6,87, *dd*, $J = 8,4$ e 1,5 Hz), quanto para o anel tetrassubstituído (H-2 e H-6: δ 6,60, *sl*). Os hidrogênios do anel tetrassubstituído apresentam o mesmo deslocamento químico e multiplicidade, indicando a existência de simetria entre os substituintes presentes nesse anel.

Além da simetria existente em um dos anéis, o que não é observado na substância **6**, outro aspecto que diferencia **7** e **6** é a presença de três simpletos referentes a quatro metoxilas aromáticas (δ 3,88, 2 x δ 3,90 e δ 3,91), as quais foram posicionadas por meio do mapa de contornos HMBC (APÊNDICE 36). As correlações entre os hidrogênios metoxílicos (δ 3,90) com C-3 e C-5 (δ 147,2), e de H-2 e H-6 (δ 6,60, *sl*) com C-3 e C-5 (δ 147,2) e com C-4 (δ 134,4) confirmaram as substituições na parte simétrica da molécula. As posições das outras duas metoxilas foram determinadas pelas correlações entre os hidrogênios metoxílicos em δ 3,88 com C-3'

(δ 148,9) e dos hidrogênios metoxílicos em δ 3,91 com C-4' (δ 148,1) (Figura 11) (Tabela 7).

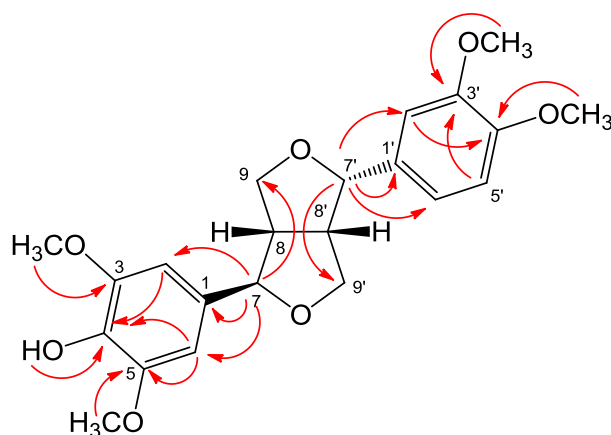


Figura 11 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância **7**

O espectro de massas de alta resolução da substância **7** (APÊNDICE 39) apresenta em modo negativo um pico m/z 401,1596 $[M - H]^-$ compatível com a fórmula $C_{22}H_{26}O_7$ (massa calculada para $C_{22}H_{26}O_7$, 402,1679). O espectro MS^2 de m/z 401 apresenta sinais em m/z 386 $[M - H - 15]^-$ e m/z 371 $[M - H - 30]^-$ coerentes com a fragmentação da substância **7**.

O valor negativo de rotação óptica de **7**, $[\alpha]_D - 151,0$ (c 0,1; $CHCl_3$), sugere que a configuração absoluta dos centros estereogênico seja $(-)-(7R,7'S,8S,8'S)$. A substância **7** ($(-)-(7R,7'S,8S,8'S)$ -4-hidroxi-3,3',4',5-tetrametoxi-7,9':7',9-diepoxilignana) está sendo descrita pela primeira vez na literatura.

O espectro de RMN de 1H da substância **8** apresenta um padrão de deslocamento químico e multiplicidade dos hidrogênios H-2, H-5 e H-6 que evidencia a presença de um anel trissubstituído (δ 6,91, d , $J = 1,8$ Hz; δ 6,89, d , $J = 8,1$ Hz e δ 6,84, dd , $J = 8,1$ e $1,8$ Hz, respectivamente), e dos hidrogênios H-2' e H-6' que indica a presença de um anel tetrassubstituído (δ 6,53, d , $J = 1,0$ Hz e δ 6,58, d , $J = 1,0$ Hz, respectivamente).

Nota-se a presença um simpleto em δ 3,90 referente a duas metoxilas aromáticas, as quais foram posicionadas com base nas correlações observadas no mapa de contornos HMBC entre H-5 (δ 6,89) e C-3 (δ 145,8), entre H-6 (δ 6,84) e C-4 (δ 145,3), entre H-6' (δ 6,58) e C-5' (δ 147,0), entre H-2' (δ 6,53) e C-3' (δ 143,6),

além das correlações das metoxilas aromáticas (δ 3,90) com C-3 e C-5' (δ 145,8 e 147,0) (Figura 12) (Tabela 8).

Tabela 8 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **8** (CDCl_3 , δ , J = Hz, 14,1 T)

Posição	δ_{C}	δ_{H}
1	133,1	-
2	108,5	6,91 (<i>d</i> , J = 1,8)
3	145,8	-
4	145,3	-
5	114,2	6,89 (<i>d</i> , J = 8,1)
6	119,2	6,84 (<i>dd</i> , J = 8,1; 1,8)
7	87,8	4,41 (<i>d</i> , J = 7,2)
8	54,5	2,87-2,90 (<i>m</i>)
9	70,9	3,85 (<i>dd</i> , J = 9,4; 6,2)
		4,11 (<i>d</i> , J = 9,4)
1'	131,0	-
2'	105,9	6,53 (<i>d</i> , J = 1,0)
3'	143,6	-
4'	*	*
5'	147,0	-
6'	100,6	6,58 (<i>d</i> , J = 1,0)
7'	82,0	4,82 (<i>d</i> , J = 5,3)
8'	50,0	3,29-3,35 (<i>m</i>)
9'	69,7	3,29-3,35 (<i>m</i>)
		3,87-3,88 (<i>m</i>)
CH ₃ O-3	56,0	3,90 (<i>s</i>)
CH ₃ O-5'	56,0	3,90 (<i>s</i>)
HO-4'	-	5,57 (<i>s</i>)
HO-3'	-	5,32 (<i>s</i>)

*Não observado

O valor negativo de rotação óptica de **8**, $[\alpha]_{\text{D}} - 10,0$ (*c* 0,08; CHCl_3), sugere que a configuração absoluta dos centros estereogênico seja (-)-(7*R*,7'*S*,8*S*,8'*S*). A pouca quantidade de material obtido fez com que houvesse uma grande limitação na obtenção de alguns experimentos, como EM e DCE. A substância **8** ((-)-(7*R*,7'*S*,8*S*,8'*S*)-3',4,4'-trimetoxi-3,5'-diidroxí-7,9':7',9'-diepoxilignana) está sendo descrita pela primeira vez na literatura.

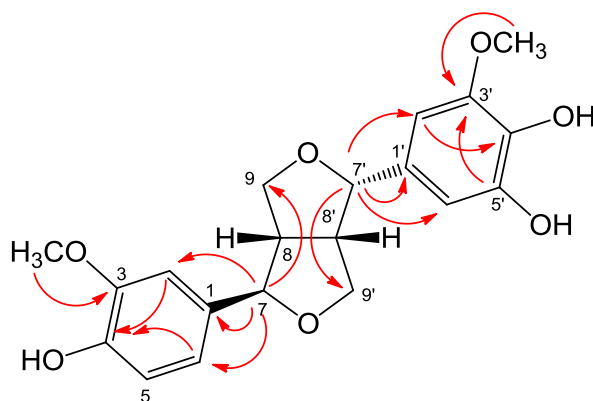


Figura 12 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância **8**

Os espectros de RMN de ^1H das substâncias **9-14** apresentam sinais característicos de um sistema tetraidrofurofurano simétrico, uma vez que há pouca ou nenhuma diferenciação nos valores de deslocamentos químicos dos hidrogênios carbinólicos benzílicos H-7 e H-7', dos hidrogênios carbinólicos H-9 e H-9' e dos hidrogênios metínicos H-8 e H-8'. Dependendo da simetria dessas moléculas, os sinais de cada um desses hidrogênios são simplificados a um único sinal, com mesma multiplicidade e constantes de acoplamento, com isso observa-se apenas um sinal para H-7,7', um para H-8,8' e um para H-9,9'.

Portanto, se os substituintes presentes nos anéis aromáticos forem diferentes, estes influenciam diretamente nos valores de deslocamento dos hidrogênios H-7,7', H-8,8' e H-9,9', havendo uma pequena duplicação desses sinais. Por apresentarem os grupos aril em *pseudo*-equatorial, as substâncias **9-14** adotam uma conformação *exo-exo* (**I**) (Figura 5) (pag. 19).

Analisando o espectro de RMN de ^1H de **9** (APÊNDICE 47), observa-se a presença de dois dupletos em δ 4,72 (*d*, $J = 4,9$ Hz) e δ 4,75 (*d*, $J = 4,7$ Hz) referentes aos hidrogênios carbinólicos benzílicos H-7 e H-7', respectivamente (Tabela 9). Os hidrogênios metínicos (H-8 e H-8') aparecem como um multipeto em δ 3,06-3,13, e os quatro hidrogênios carbinólicos (2H-9 e 2H-9') são observados como dois duplo dupletos e um multipeto, em δ 4,25 (*dd*, $J = 9,2$ e $6,7$ Hz), δ 4,28 (*dd*, $J = 9,1$ e $6,9$ Hz) e δ 3,88-3,90, respectivamente. Observa-se também dois simpletos referentes a hidrogênios metoxílicos aromáticos (2 x δ 3,90 e δ 3,91).

Na região de alta frequência nota-se um padrão de deslocamento químico e multiplicidade dos hidrogênios aromáticos H-2, H-5 e H-6 que indica a presença de

um anel trissubstituído (δ 6,90, *d*, $J = 1,7$ Hz; δ 6,90, *d*, $J = 8,0$ Hz e δ 6,82, *dd*, $J = 8,0$ e $1,7$ Hz, respectivamente), e dos hidrogênios H-2' e H-6' que indica a presença de um anel tetrassubstituído simétrico (δ 6,58 *s*l).

Pelas correlações observadas no mapa de contornos HMBC (APÊNDICE 49) entre o H-5 (δ 6,90) com C-3 (δ 146,9) e H-6 (δ 6,82) com C-4 (δ 145,2), foi possível estabelecer a posição dos substituintes do anel trissubstituído, e as correlações entre H-2' e H-6' (δ 6,58) com C-3' e C-5' (δ 146,9) e com C-4' (δ 134,1), determinou-se o anel tetrassubstituído. Após comparação dos dados obtidos com os descritos na literatura (Tabela 9), substância **9** foi identificada como medioresinol.²⁷

Tabela 9 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **9** (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)

	9		Medioresinol ²⁷	
Posição	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	132,1	-	132,1	-
2	108,6	6,90 (<i>d</i> , $J = 1,7$)	108,6	6,89 (<i>s</i> l)
3	146,9	-	146,7	-
4	145,2	-	145,3	-
5	114,2	6,90 (<i>d</i> , $J = 8,0$)	114,3	6,90 (<i>d</i> , $J = 8,0$)
6	119,0	6,82 (<i>dd</i> , $J = 8,0$; $1,7$)	118,9	6,82 (<i>d</i> , $J = 8,0$)
7	85,8	4,72 (<i>d</i> , $J = 4,9$)	85,8	4,72 (<i>d</i> , $J = 4,4$)
8	54,2	3,06-3,13 (<i>m</i>)	54,1	3,10 (<i>m</i>)
9	71,7	3,88-3,90 (<i>m</i>)	71,8	3,88 (<i>m</i>)
		4,25 (<i>dd</i> , $J = 9,2$; $6,7$)		4,26 (<i>m</i>)
1'	132,6	-	132,9	-
2',6'	102,6	6,58 (<i>s</i> l)	102,6	6,58 (<i>s</i>)
3',5'	146,9	-	147,2	-
4'	134,1	-	134,3	-
7'	85,8	4,75 (<i>d</i> , $J = 4,7$)	86,1	4,75 (<i>d</i> , $J = 4,4$)
8'	54,2	3,06-3,13 (<i>m</i>)	54,4	3,10 (<i>m</i>)
9'	71,7	3,88-3,90 (<i>m</i>)	71,6	3,88 (<i>m</i>)
		4,28 (<i>dd</i> , $J = 9,1$; $6,9$)		4,26 (<i>m</i>)
CH ₃ O-3	56,0	3,91 (<i>s</i>)	56,0	3,90 (<i>s</i>)
CH ₃ O-3'	56,1	3,90 (<i>s</i>)	56,3	3,90 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4'	56,1	3,90 (<i>s</i>)	56,3	3,90 (<i>s</i>)

A substância descrita na literatura possui uma rotação óptica de $[\alpha]_{\text{D}} - 69,0$ (*c* 0,3; CHCl_3)²⁸, enquanto que **9** apresenta uma rotação óptica de $[\alpha]_{\text{D}} - 13,0$ (*c* 0,1;

CHCl₃), sugerindo que a configuração absoluta dos centros estereogênicos de **9** seja (-)-(7*R*,7'*R*,8*S*,8'*S*).

Os espectros de RMN de ¹H das substâncias **10** e **11** (APÊNDICES 50 e 53) indicam a presença de substâncias totalmente simétricas. Nota-se a presença de um duplete em δ 4,73 (*d*, *J* = 4,3 Hz) para **10** e em δ 4,76 (*d*, *J* = 4,1 Hz) para **11** referentes aos hidrogênios carbinólicos benzílicos equivalentes H-7 e H-7' (Tabelas 10 e 11). Um multiplete em δ 3,08-3,13 para **10** e em δ 3,11-3,13 para **11**, referentes aos hidrogênios metínicos H-8 e H-8', dois duplos dupletos em δ 3,87 (*dd*, *J* = 9,1; 3,7 Hz) e em δ 4,24 (*dd*, *J* = 9,1 e 6,9 Hz) para **10**, e um multiplete e um duplo duplete em δ 3,88-3,92 e δ 4,25 (*dd*, *J* = 9,1 e 6,9 Hz) para a substância **11**, relacionados aos quatro hidrogênios carbinólicos H-9 e H-9'. Observa-se também dois simpletos referentes a quatro metoxilas aromáticas (2 x δ 3,88; 2 x δ 3,90) para **11** e um simpleto com integral para duas metoxilas aromáticas (δ 3,90) para **10**.

Pela comparação dos dados obtidos de RMN de ¹H e de ¹³C com os descritos na literatura, e com substâncias anteriormente isoladas e identificadas em nosso grupo de pesquisa, foi possível identificar a substância **10** como sendo pinoresinol²⁹ e a substância **11** como sendo eudesmina.³⁰

Tabela 10 - Dados de RMN de ¹H e de ¹³C de **10** (CDCl₃, δ, *J* = Hz, 14,1 T)

	10		Pinoresinol²⁹	
Posição	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
1, 1'	132,8	-	132,9	-
2, 2'	108,6	6,89 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1,6)	108,7	6,82 (<i>d</i> , <i>J</i> = 2,0)
3, 3'	146,8	-	146,8	-
4, 4'	145,1	-	145,3	-
5, 5'	114,2	6,89 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,1)	114,4	6,80 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2)
6, 6'	119,0	6,82 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,1; 1,6)	119,0	6,74 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,2; 2,0)
7, 7'	85,8	4,73 (<i>d</i> , <i>J</i> = 4,3)	85,9	4,66 (<i>d</i> , <i>J</i> = 4,4)
8, 8'	54,1	3,08-3,13 (<i>m</i>)	54,1	3,03 (<i>m</i>)
9, 9'	71,6	3,87 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 9,1; 3,7)	71,7	3,80 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 9,1; 3,8)
		4,24 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 9,1; 6,9)		4,17 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 9,1; 6,9)
CH ₃ O-3,3'	55,9	3,90 (<i>s</i>)	56,0	3,82 (<i>s</i>)

As configurações absolutas de **10** e **11** foram confirmadas pela comparação dos valores de rotação específica [α]_D – 12,0 (c 0,1; CHCl₃) para **10** e [α]_D – 38,0 (c

0,1; CHCl₃) para **11**, com aqueles descritos na literatura: $[\alpha]_D - 68,0$ (c 0,1; CHCl₃) para o pinoresinol²⁸ e $[\alpha]_D - 64,2$ (c 0,1; CHCl₃) para eudesmina.³¹ A configuração absoluta dos centros estereogênicos para ambas as substâncias é (-)-(7*R*,7'*R*,8*S*,8'*S*).

Tabela 11 - Dados de RMN de ¹H e de ¹³C de **11** (CDCl₃, δ, J = Hz, 14,1 T)

	11		Eudesmina ³⁰	
Posição	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
1, 1'	133,5	-	133,3	-
2, 2'	109,1	6,91 (<i>d</i> , J = 1,6)	109,1	6,83-6,89 (<i>m</i>)
3, 3'	149,0	-	148,9	-
4, 4'	148,6	-	148,3	-
5, 5'	111,0	6,84 (<i>d</i> , J = 8,2)	110,9	6,83-6,89 (<i>m</i>)
6, 6'	118,3	6,88 (<i>dd</i> , J = 8,2; 1,6)	118,1	6,83-6,89 (<i>m</i>)
7, 7'	85,8	4,76 (<i>d</i> , J = 4,1)	85,7	4,75 (<i>d</i> , J = 4,2)
8, 8'	54,1	3,11-3,13 (<i>m</i>)	54,2	3,12 (<i>m</i>)
9, 9'	71,7	3,88-3,92 (<i>m</i>)	71,4	3,83-3,91 (<i>m</i>)
		4,25 (<i>dd</i> , J = 9,1; 6,9)		4,25 (<i>dd</i> , J = 9,1; 6,9)
CH ₃ O-3,3'	55,9	3,90 (<i>s</i>)	56,0	3,87 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4,4'	55,9	3,88 (<i>s</i>)	55,9	3,89 (<i>s</i>)

Os dados de RMN de ¹H da substância **12** (APÊNDICE 56) (Tabela 12) apresentam padrão de substituição dos sistemas aromáticos e deslocamentos químicos semelhantes aos obtidos para a substância **13** (APÊNDICE 58) (Tabela 13). Observa-se um simpleto em δ 5,95 referente aos hidrogênios metilenodioxílicos para ambas as substâncias, além de sinais de hidrogênios metoxílicos aromáticos em δ 3,90 e δ 3,86 para **12** e em δ 3,90 para **13**, destacando assim que a principal diferença entre essas duas substâncias é o número de metoxilas aromáticas.

Os padrões de substituição dos anéis aromáticos foram confirmados com base em correlações observadas nos mapas de contornos de HMBC (APÊNDICES 58 e 60).

Comparando os dados obtidos de RMN de ¹H e de ¹³C com os descritos na literatura, e com substâncias anteriormente isoladas e identificadas em nosso grupo de pesquisa, foi possível identificar a substância **12** como sendo kobusina³², e a substância **13** como sendo piperitol.³³

Tabela 12 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **12** (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)

	12		Kobusina³²	
Posição	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	133,5	-	133,8	-
2	109,2	6,90 (<i>d</i> , $J = 1,6$)	109,5	6,79-6,92 (<i>m</i>)
3	148,2	-	148,9	-
4	149,0	-	149,4	-
5	111,1	6,84 (<i>d</i> , $J = 8,2$)	111,3	6,79-6,92 (<i>m</i>)
6	118,2	6,87 (<i>dd</i> , $J = 8,2; 1,6$)	118,5	6,79-6,92 (<i>m</i>)
7	86,7	4,73-4,75 (<i>m</i>)	86,0	4,76 (<i>m</i>)
8	54,1	3,05-3,12 (<i>m</i>)	54,6	3,10 (<i>m</i>)
9	71,4	3,87-3,89 (<i>m</i>)	72,0	3,91 (<i>m</i>)
		4,22-4,27 (<i>m</i>)		4,27 (<i>dd</i> , $J = 9,0; 4,0$)
1'	134,7	-	135,3	-
2'	106,6	6,86 (<i>d</i> , $J = 1,3$)	106,7	6,79-6,92 (<i>m</i>)
3'	147,3	-	148,2	-
4'	147,5	-	147,3	-
5'	108,1	6,78 (<i>d</i> , $J = 8,0$)	108,4	6,79-6,92 (<i>m</i>)
6'	119,3	6,81 (<i>dd</i> , $J = 8,0; 1,3$)	119,6	6,79-6,92 (<i>m</i>)
7'	86,7	4,73-4,75 (<i>m</i>)	86,1	4,76 (<i>m</i>)
8'	54,1	3,05-3,12 (<i>m</i>)	54,4	3,10 (<i>m</i>)
9'	71,4	3,87-3,89 (<i>m</i>)	71,9	3,91 (<i>m</i>)
		4,22-4,27 (<i>m</i>)		4,27 (<i>dd</i> , $J = 9,0; 4,0$)
CH ₃ O-3	55,9	3,86 (<i>s</i>)	56,1	3,80 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4	55,9	3,90 (<i>s</i>)	56,2	3,89 (<i>s</i>)
-OCH ₂ O-3',4'	100,1	5,95 (<i>s</i>)	101,3	5,97 (<i>s</i>)

A configuração absoluta de **12** e **13** foi estabelecida com base na comparação da rotação específica de **12**, $[\alpha]_{\text{D}} - 5,0$ (*c* 0,08; CHCl_3), e **13**, $[\alpha]_{\text{D}} - 2,0$ (*c* 0,05; CHCl_3), com aquelas descritas na literatura: $[\alpha]_{\text{D}} - 54,3$ (*c* 0,42; CHCl_3) para kobusina³² e $[\alpha]_{\text{D}} - 66,3$ (*c* 0,25; CHCl_3) para o piperitol.³⁴ Assim a configuração absoluta foi atribuída como $(-)-(7R,7'R,8S,8'S)$.

Tabela 13 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **13** (CDCl_3 , δ , J = Hz, 14,1 T)

13			Piperitol³³	
Posição	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	133,0	-	132,9	-
2	108,6	6,89 (<i>d</i> , J = 1,6)	108,9	6,89 (<i>d</i> , J = 2,0)
3	146,7	-	146,7	-
4	145,5	-	145,2	-
5	114,3	6,89 (<i>d</i> , J = 8,0)	114,3	6,89 (<i>d</i> , J = 8,0)
6	119,2	6,81 (<i>dd</i> , J = 8,0; 1,6)	119,0	6,82 (<i>dd</i> , J = 8,0; 2,0)
7	85,7	4,72-4,73 (<i>m</i>)	85,8	4,73 (<i>d</i> , J = 4,0)
8	54,5	3,05-3,09 (<i>m</i>)	54,2	3,07 (<i>m</i>)
9	71,9	3,87-3,88 (<i>m</i>)	71,7	3,87 (<i>m</i>)
		4,21-4,25 (<i>m</i>)		4,24 (<i>m</i>)
1'	134,7	-	135,0	-
2'	106,5	6,85 (<i>d</i> , J = 1,6)	106,5	6,85 (<i>d</i> , J = 2,0)
3'	147,5	-	147,1	-
4'	147,3	-	147,9	-
5'	108,1	6,78 (<i>d</i> , J = 8,0)	108,2	6,78 (<i>d</i> , J = 8,0)
6'	119,2	6,82 (<i>dd</i> , J = 8,0; 1,6)	119,4	6,81 (<i>dd</i> , J = 8,0; 2,0)
7'	85,7	4,72-4,73 (<i>m</i>)	85,9	4,73 (<i>d</i> , J = 4,0)
8'	54,5	3,05-3,09 (<i>m</i>)	54,3	3,07 (<i>m</i>)
9'	71,7	3,87-3,88 (<i>m</i>)	71,7	3,87 (<i>m</i>)
		4,21-4,25 (<i>m</i>)		4,24 (<i>m</i>)
CH ₃ O-3	55,9	3,90 (<i>s</i>)	55,9	3,91 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4	-	-	-	-
-OCH ₂ O-3',4'	101,0	5,95 (<i>s</i>)	101,1	5,95 (<i>s</i>)

O espectro de RMN de ^1H da substância **14** (APÊNDICE 61) apresenta dois conjuntos de sinais referentes a um anel trissubstituído (H-2': δ 6,91, *d*, J = 1,4 Hz; H-5': δ 6,85, *d*, J = 8,2 Hz e H-6': δ 6,88, *dd*, J = 8,2 e 1,4 Hz), e um anel tetrassubstituído (H-2 e H-6: δ 6,58, *s*). Os valores de deslocamento químico e constantes de acoplamento dos hidrogênios aromáticos evidenciam a existência de simetria no anel tetrassubstituído.

Notam-se a presença de dois simpletos referentes a quatro metoxilas aromáticas (3 x δ 3,90 e δ 3,88), as quais foram posicionadas por meio do mapa de contornos HMBC (APÊNDICE 63). As correlações entre os hidrogênios metoxílicos (δ 3,90) com C-3 e C-5 (δ 147,2), e de H-2 e H-6 (δ 6,58, *s*) com C-3 e C-5 (δ 147,2) e com C-4 (δ 134,1), confirmaram as substituições na parte simétrica da molécula. As

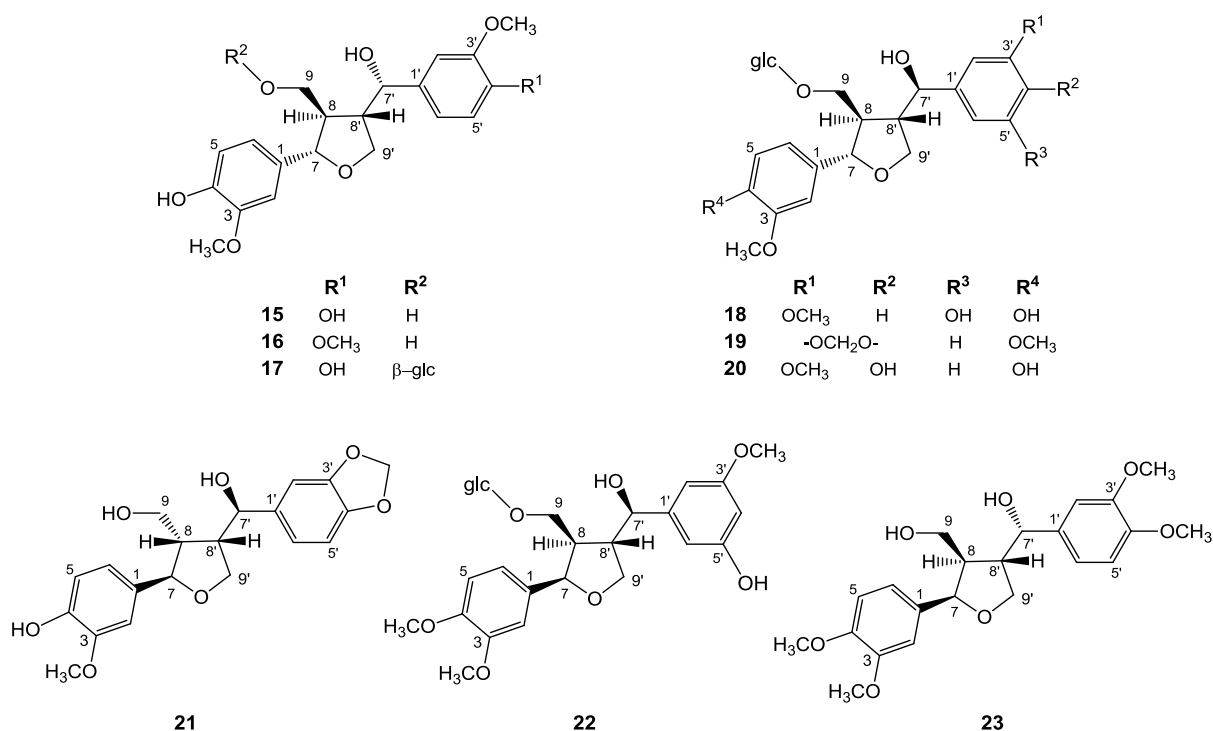
posições das outras duas metoxilas foram determinadas pelas correlações entre os hidrogênios metoxílicos em δ 3,90 com C-3' (δ 149,0) e dos hidrogênios em δ 3,88 com C-4' (δ 148,6) (Tabela 14).

O composto descrito na literatura possui uma rotação óptica $[\alpha]_D + 20,8$ (c 0,1, CHCl_3),³⁵ enquanto que o composto **14** apresentou uma rotação óptica $[\alpha]_D - 23,0$ (c 0,1, CHCl_3). Portanto, a configuração absoluta dos centros estereogênicos de **14** foi determinada como $(-)-(7R,7'R,8S,8'S)$, inversa ao composto de referência.

Tabela 14 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **14** (CDCl_3 , δ , J = Hz, 14,1 T)

	14		(+)-de-4'-O-metilmagnolina³⁵	
Posição	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
1	132,3	-	132,1	-
2,6	102,6	6,58 (s)	102,7	6,59 (s)
3,5	147,2	-	147,2	-
4	134,1	-	134,3	-
7	86,1	4,72 (d, J = 4,8)	85,7	4,73 (d, J = 5,0)
8	54,1	3,07-3,14 (m)	54,2	3,10 (m)
9	71,7	3,88-3,91 (m)	71,7	3,91 (dd, J = 4,0; 9,0)
		4,24-4,29 (m)		4,28 (m)
1'	133,1	-	133,5	-
2'	109,2	6,91 (d, J = 1,4)	109,3	6,59 (m)
3'	149,0	-	148,7	-
4'	148,6	-	149,2	-
5'	110,9	6,85 (d, J = 8,2)	111,1	6,59 (m)
6'	118,2	6,88 (dd, J = 8,2; 1,4)	102,7	6,59 (m)
7'	85,7	4,72 (d, J = 4,8)	85,8	4,74 (d, J = 5,0)
8'	54,1	3,07-3,14 (m)	54,1	3,10 (m)
9'	71,7	3,88-3,91 (m)	72,0	3,91 (dd, J = 4,0; 9,0)
		4,24-4,29 (m)		4,27 (m)
CH ₃ O-3	56,0	3,90 (s)	55,9	3,90 (s)
HO-4	-	5,50 (s)	-	-
CH ₃ O-5	56,0	3,90 (s)	55,9	3,90 (s)
CH ₃ O-3'	56,0	3,90 (s)	56,9	3,87 (s)
CH ₃ O-4'	55,7	3,88 (s)	56,9	3,87 (s)

4.2.2 Lignanans tetraidrofurânicas (15-23)



A partir de análises e posterior separação por CLAE foi possível isolar e identificar nove lignanas do tipo tetraidrofurânica (**15-23**). Com base nos espectros de RMN de ¹H das substâncias nota-se que há uma diferenciação, principalmente, nos valores de deslocamento químico dos hidrogênios H-7, H-7', H-8 e H-8' (Figura 13). Após experimentos de NOESY-1D foi possível concluir que essa diferenciação é resultado das diferentes configurações dessas moléculas, podendo assim agrupá-las de acordo com cada uma dessas configurações.

A elucidação estrutural das substâncias **15-23** foi realizada por meio de análises dos dados de RMN uni e bidimensionais, juntamente com as análises realizadas por espectrometria de massas. A configuração relativa foi determinada com base nas análises de NOESY-1D. Foram realizados ainda experimentos de dicroísmo circular eletrônico e rotação óptica, porém não foram suficientes para a determinação da configuração absoluta a tempo da finalização da dissertação de mestrado.

As nove lignanas tetraidrofurânicas isoladas (**15-23**) estão sendo descritas pela primeira vez na literatura.

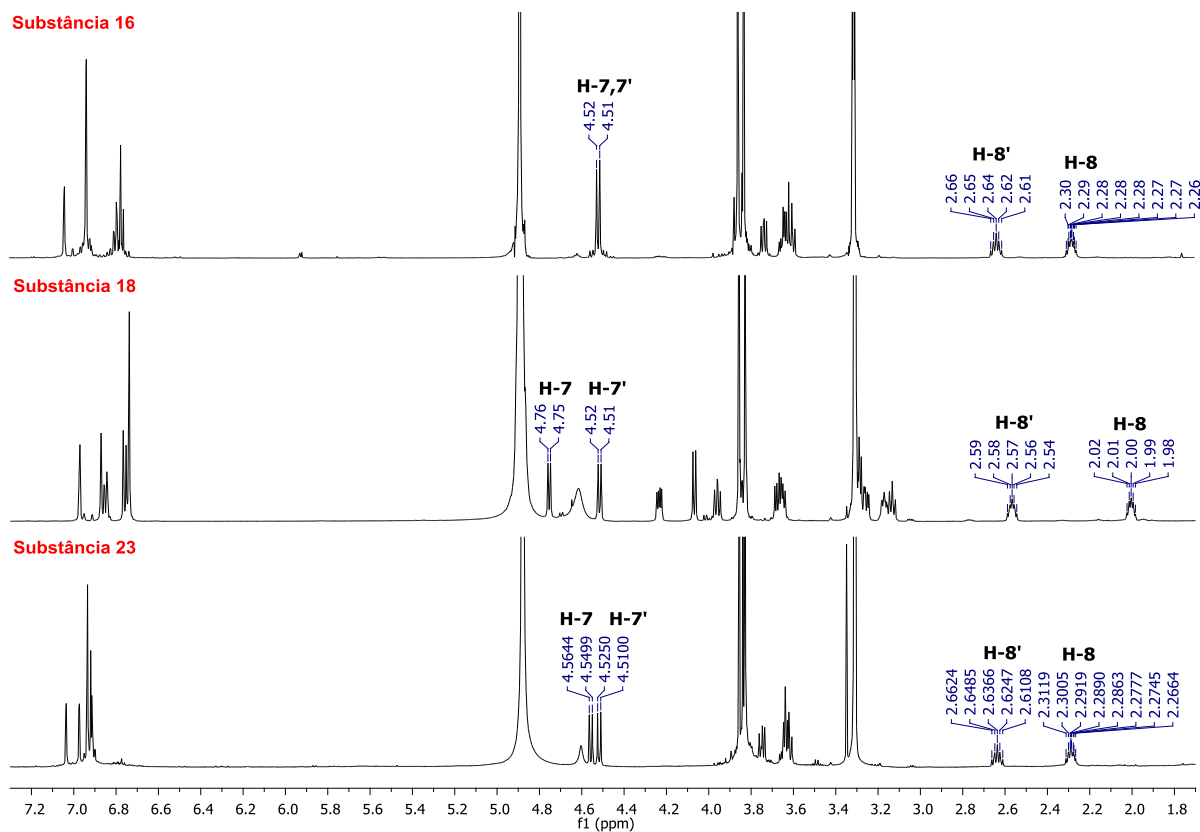


Figura 13 - Diferenciação nos valores de deslocamento químico de H-7, H-7', H-8 e H-8' das lignanas tetraidrofurânicas

O espectro de RMN de ^1H de **15** (APÊNDICE 64, Tabela 15) apresenta um padrão de deslocamento químico e multiplicidade dos hidrogênios que indica a presença de dois conjuntos de sinais de sistemas aromáticos 1,3,4-trissubstituídos em δ 6,92 (*d*, $J = 1,8$ Hz; H-2), δ 6,77 (*d*, $J = 8,0$ Hz; H-5), δ 6,80 (*dd*, $J = 8,0$ e $1,8$ Hz; H-6), δ 7,00 (*d*, $J = 1,9$ Hz; H-2'), δ 6,78 (*d*, $J = 8,0$ Hz; H-5') e δ 6,83 (*dd*, $J = 8,0$ e $1,9$ Hz; H-6'). Notam-se sinais que indicam a presença de duas metoxilas aromáticas em δ 3,86 e δ 3,88.

Além disso, observam-se sinais referentes aos hidrogênios carbinólicos benzílicos (H-7 e H-7') em δ 4,51 (*d*, $J = 8,9$ Hz) e δ 4,49 (*d*, $J = 9,1$ Hz), dois metínicos (H-8 e H-8') em δ 2,25-2,29 e δ 2,60-2,66, quatro hidrogênios carbinólicos (2H-9 e 2H-9') em δ 3,73 (*dd*, $J = 9,1$ e $6,5$ Hz) e δ 3,59-3,64.

O espectro de RMN de ^{13}C de **15** (APÊNDICE 65) apresenta sinais atribuíveis a 20 carbonos, destacando a presença de 12 carbonos aromáticos, onde quatro desses são oxigenados e estão presentes na região de alta frequência (δ 147,3, δ 147,4 e $2 \times \delta$ 149,1) e os demais carbonos aromáticos estão entre δ 111,1 - 136,2.

Além destes, observa-se dois carbonos carbinólicos benzílicos (C-7 e C-7') em δ 85,9 e δ 77,6, dois carbonos carbinólicos (C-9 e C-9') e dois carbonos metínicos (C-8 e C-8') em δ 63,3, δ 71,1, δ 56,0 e δ 52,8, respectivamente. Em δ 56,4 observa-se a presença de dois carbonos metoxílicos aromáticos. As atribuições dos deslocamentos químicos dos hidrogênios e dos carbonos na estrutura química foram estabelecidas pela análise conjunta das correlações observadas nos mapas de contornos HSQC e HMBC (APÊNDICES 66 e 67).

Tabela 15 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **15** e **16** (CD_3OD , δ , J = Hz, 14,1 T)

Posição	15		16	
	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	134,0	-	133,9	-
2	111,1	6,92 (<i>d</i> , J = 1,8)	111,1	6,94 (<i>d</i> , J = 1,8)
3	149,1	-	149,1	-
4	147,3	-	147,4	-
5	115,9	6,77 (<i>d</i> , J = 8,0)	115,9	6,77 (<i>d</i> , J = 8,0)
6	120,7	6,80 (<i>dd</i> , J = 8,0; 1,8)	120,6	6,80 (<i>dd</i> , J = 8,0; 1,8)
7	85,9	4,51 (<i>d</i> , J = 8,9)	85,8	4,52 (<i>d</i> , J = 8,9)
8	56,0	2,25-2,29 (<i>m</i>)	55,9	2,26-2,30 (<i>m</i>)
9	63,3	3,59-3,64 (<i>m</i>)	63,2	3,59-3,66 (<i>m</i>)
1'	136,2	-	137,5	-
2'	111,3	7,00 (<i>d</i> , J = 1,9)	111,5	7,04 (<i>d</i> , J = 1,1)
3'	149,1	-	150,1	-
4'	147,4	-	150,5	-
5'	115,9	6,78 (<i>d</i> , J = 8,0)	112,5	6,93-6,94 (<i>m</i>)
6'	120,8	6,83 (<i>dd</i> , J = 8,0; 1,9)	120,7	6,93-6,94 (<i>m</i>)
7'	77,6	4,49 (<i>d</i> , J = 9,1)	77,4	4,52 (<i>d</i> , J = 8,9)
8'	52,8	2,60-2,66 (<i>m</i>)	52,7	2,61-2,66 (<i>m</i>)
9'	71,1	3,59-3,64 (<i>m</i>)	71,1	3,59-3,66 (<i>m</i>)
		3,73 (<i>dd</i> , J = 9,1; 6,5)		3,73 (<i>dd</i> , J = 9,0; 6,4)
CH ₃ O-3	56,4	3,86 (<i>s</i>)	56,4	3,86 (<i>s</i>)
CH ₃ O-3'	56,4	3,88 (<i>s</i>)	56,4	3,86 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4'	-	-	56,4	3,83 (<i>s</i>)

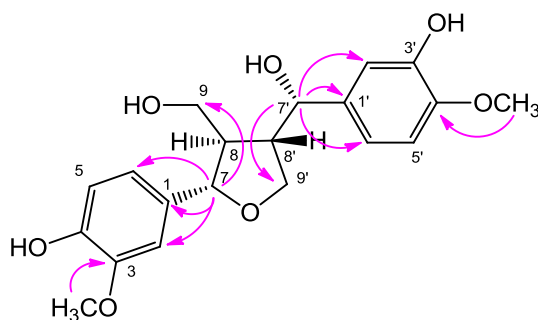


Figura 14 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância **15**

A configuração relativa da substância **15** foi estabelecida a partir das irradiações seletivas em experimentos NOESY-1D (APÊNDICE 68) em δ 4,51 (H-7), δ 4,49 (H-7'), δ 2,27 (H-8) e δ 2,63 (H-8') (Figura 15).

Com a irradiação de H-7' nota-se uma interação muito fraca com os hidrogênios H-9, indicando que H-8 e H-8' estão posicionados em *trans*, H-7' interage fortemente apenas com os hidrogênios H-9'. Irradiando H-7 observa-se uma interação com os hidrogênios H-9, indicando que H-7 e H-8 estão em *trans*. A irradiação de H-8 não mostra interação com H-8', confirmando que H-8 e H-8' estão em *trans*. As interações importantes observadas com a irradiação de H-8 foram as interações com os hidrogênios aromáticos H-2 e H-6, que confirmou que H-7 e H-8 estão em *trans*. Com a irradiação de H-8' nota-se uma forte interação com os hidrogênios H-9, corroborando mais uma vez que H-8' e H-8 estão posicionados em *trans*.

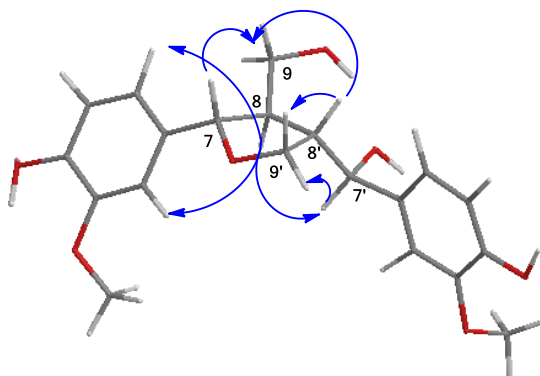


Figura 15 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para **15**

Os valores de constantes de acoplamento de H-7 (d , $J = 8,9$ Hz) e H-7' (d , $J = 9,1$ Hz) reforçam uma orientação *anti* tanto entre H-7 e H-8 quanto entre H-7' e H-8', confirmando o que foi observado nos experimentos NOESY-1D.³⁶

O espectro de massas de alta resolução da substância **15** (APÊNDICE 71) apresenta em modo negativo um pico m/z 375,1446 $[M - H]^-$ compatível com a fórmula $C_{20}H_{24}O_7$ (massa calculada para $C_{20}H_{24}O_7$, 376,1522), coerente com a estrutura química sugerida (Figura 14). O espectro MS^2 (APÊNDICE 72) de m/z 375 apresenta sinais em m/z 357 $[M - H - H_2O]^-$, m/z 345 $[M - H - 30]^-$ e m/z 327 $[M - H - 48]^-$ condizentes com a fragmentação da substância **15**.

O espectro de RMN de 1H de **16** (APÊNDICE 73, Tabela 15) apresenta um padrão de deslocamento químico e multiplicidade dos hidrogênios semelhantes aos da substância **15**. A diferença está na presença de uma metoxila aromática a mais.

As multiplicidades dos hidrogênios aromáticos evidenciam a presença de dois anéis 1,3,4-trissubstituídos em δ 6,94 (d , $J = 1,8$ Hz; H-2), δ 6,77 (d , $J = 8,0$ Hz; H-5) e δ 6,80 (dd , $J = 8,0$ e $1,8$ Hz; H-6) e outro em δ 7,04 (d , $J = 1,1$ Hz; H-2') e δ 6,93-6,94 (m , H-4' e H-6'). Notam-se sinais que indicam a presença de três metoxilas aromáticas em δ 3,86 (2 x OCH_3) e δ 3,83.

As posições dos substituintes foram determinadas pelas correlações observadas nos mapas de contornos HMBC (APÊNDICE 76, Figura 16), e, principalmente, pelas interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D (APÊNDICE 77, Figura 17).

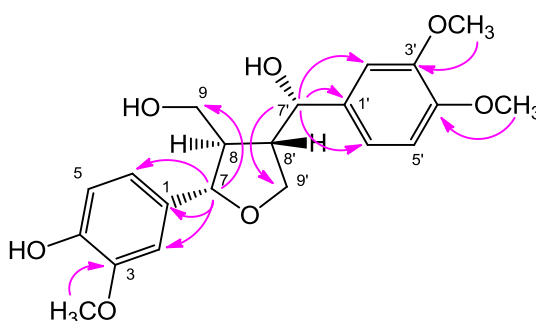


Figura 16 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância **16**

A configuração relativa de **16** foi estabelecida levando em consideração as interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D (Figura 17), e que foram muito semelhantes às observadas para **15**.

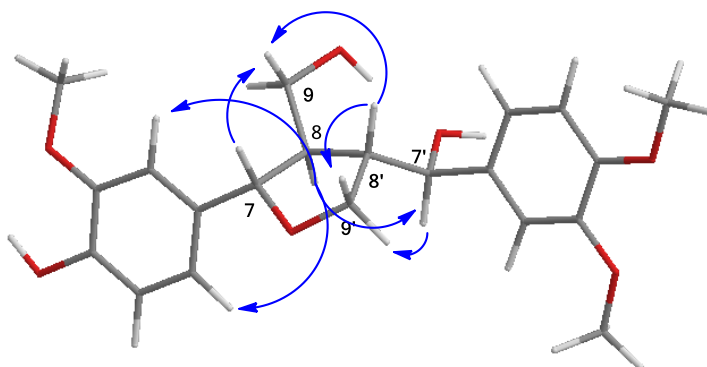


Figura 17 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância **16**

O espectro de massas de alta resolução da substância **16** (APÊNDICE 80) apresenta em modo negativo um pico m/z 389,1593 $[M - H]^-$ condizente com a fórmula $C_{21}H_{26}O_7$ (massa calculada para $C_{21}H_{26}O_7$, 390,1679), compatível com a estrutura química sugerida (Figura 16). O espectro MS^2 (APÊNDICE 81) de m/z 389 exibe sinais em m/z 371 $[M - H - H_2O]^-$, m/z 359 $[M - H - 30]^-$, m/z 205 $[M - H - 184]^-$ e m/z 151 $[M - H - 238]^-$, que são coerentes com a fragmentação da substância **16**.

No espectro de RMN de 1H de **17** (APÊNDICE 82, Tabela 16) observa-se a presença de dois grupos metoxílicos aromáticos em δ 3,85 e δ 3,87, além de um duplete em δ 4,27 (H-1'') atribuído ao hidrogênio anomérico da unidade glicosídica, o qual apresenta uma constante de acoplamento de 7,8 Hz, sugerindo para esta hexose uma configuração β .

Pelos valores de deslocamentos químicos e multiplicidades dos hidrogênios aromáticos, nota-se que os dois anéis apresentam o mesmo sistema de acoplamento, indicando anéis 1,3,4-trissubstituídos: δ 6,91 (d , $J = 1,8$ Hz; H-2), δ 6,75 (d , $J = 8,0$ Hz; H-5), δ 6,84 (dd , $J = 8,0$ e $1,8$ Hz; H-6), δ 7,00 (d , $J = 1,8$ Hz; H-2'), δ 6,78 (d , $J = 8,0$ Hz; H-5') e δ 6,83 (dd , $J = 8,0$ e $1,8$ Hz; H-6'). A presença de uma unidade de glicose foi também confirmada pelo sinal em δ 104,7 que se refere ao carbono anomérico presente na estrutura química.

As posições dos substituintes foram determinadas pelas correlações observadas nos mapas de contornos HMBC (APÊNDICE 85, Figura 18), levando em consideração os valores de deslocamento químico dos hidrogênios e carbonos obtidos pela análise do mapa de contorno HSQC (APÊNDICE 84).

Tabela 16 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **17** (CD_3OD , δ , J = Hz, 14,1 T)

17		
Posição	δ_{C}	δ_{H}
1	134,1	-
2	111,1	6,91 (<i>d</i> , J = 1,8)
3	149,0	-
4	147,2	-
5	115,9	6,75 (<i>d</i> , J = 8,0)
6	120,7	6,84 (<i>dd</i> , J = 8,0; 1,8)
7	85,4	4,66 (<i>d</i> , J = 8,3)
8	52,9	2,36-3,40 (<i>m</i>)
9	70,4	3,66-3,71 (<i>m</i>)
		3,98 (<i>dd</i> , J = 9,9; 5,0)
1'	136,3	-
2'	111,5	7,00 (<i>d</i> , J = 1,8)
3'	149,0	-
4'	147,1	-
5'	115,9	6,78 (<i>d</i> , J = 8,0)
6'	120,8	6,83 (<i>dd</i> , J = 8,0; 1,8)
7'	77,4	4,54 (<i>d</i> , J = 8,6)
8'	50,4	2,79-2,84 (<i>m</i>)
9'	70,9	3,66-3,71 (<i>m</i>)
		3,77 (<i>dd</i> , J = 9,1; 5,4)
1''	104,7	4,27 (<i>d</i> , J = 7,8)
2''	75,2	3,22-3,27 (<i>m</i>)
3''	78,2	3,34-3,27 (<i>m</i>)
4''	71,5	3,29-3,32 (<i>m</i>)
5''	78,0	3,22-3,27 (<i>m</i>)
6''	62,7	3,66-3,71 (<i>m</i>)
		3,82-3,86 (<i>m</i>)
$\text{CH}_3\text{O}-3$	56,4	3,85
$\text{CH}_3\text{O}-3'$	56,4	3,87

Irradiando H-7 (APÊNDICE 86, Figura 19) observa-se uma forte interação com os hidrogênios H-9, indicando que H-7 e H-8 estão em *trans*. Com a irradiação de H-

7' nota-se uma interação com os hidrogênios H-9', indicando que H-8 e H-8' estão posicionados em *trans*, nota-se ainda uma interação com os hidrogênios aromáticos H-2 e H-6 e com H-8, que indica que H-7 e H-8 estão em *trans*.

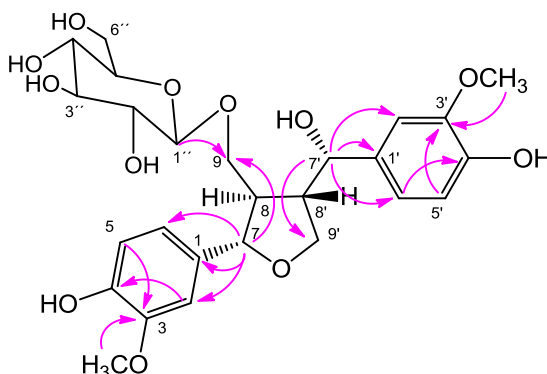


Figura 18 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância **17**

A irradiação de H-8 não mostra interação com H-8', confirmando que H-8 e H-8' estão em *trans*; observa-se ainda forte interação com H-2, H-6 e H-7' e fraca interação com H-2' indicando que tanto H-7 e H-8 quanto H-8 e H-8' estão posicionados em *trans*. Com a irradiação de H-8' nota-se uma forte interação com os hidrogênios H-9, confirmando que H-8' e H-8 estão posicionados em *trans*.

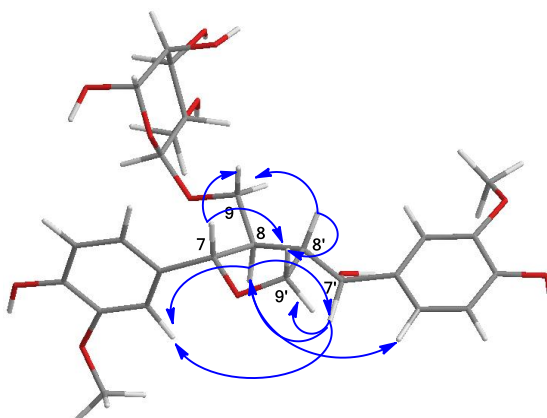


Figura 19 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância **17**

O espectro de RMN de ¹H de **18** (APÊNDICE 87, Tabela 17) indicou a presença de sinais referentes a dois grupos metoxílicos aromáticos em δ 3,83 e δ 3,86, quatro

hidrogênios carbinólicos em δ 3,26 (*dd*, $J = 9,4$ e $4,2$ Hz, H-9a), δ 3,64-3,69 (*m*, H-9b), δ 3,96 (*dd*, $J = 8,8$ e $7,6$ Hz, H-9'a), δ 4,23 (*dd*, $J = 8,8$ e $4,5$ Hz, H-9'b), dois hidrogênios metínicos H-8 e H-8' em δ 1,99-2,02 e δ 2,54-2,58, e dois hidrogênios carbinólicos benzílicos, H-7 e H-7', em δ 4,75 (*d*, $J = 7,4$ Hz) e δ 4,52 (*d*, $J = 8,3$ Hz), respectivamente.

Tabela 17 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **18** (CD_3OD , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)

18		
Posição	δ_{C}	δ_{H}
1	134,6	-
2	111,2	6,97 (<i>d</i> , $J = 1,7$)
3	148,9	-
4	147,0	-
5	115,9	6,76 (<i>d</i> , $J = 8,1$)
6	120,2	6,85 (<i>dd</i> , $J = 8,1$; 1,7)
7	85,3	4,75 (<i>d</i> , $J = 7,4$)
8	51,5	1,99-2,02 (<i>m</i>)
9	70,3	3,26 (<i>dd</i> , $J = 9,9$; 4,2) 3,64-3,69 (<i>m</i>)
1'	136,2	-
2'	111,4	6,87 (<i>sl</i>)
3'	148,9	-
4'	115,9	6,74 (<i>sl</i>)
5'	147,0	-
6'	120,6	6,74 (<i>sl</i>)
7'	76,5	4,52 (<i>d</i> , $J = 8,3$)
8'	50,9	2,54-2,58 (<i>m</i>)
9'	71,3	3,96 (<i>dd</i> , $J = 8,8$; 7,6) 4,23 (<i>dd</i> , $J = 8,8$; 4,5)
1''	104,4	4,07 (<i>d</i> , $J = 7,8$)
2''	75,1	3,12-3,15 (<i>m</i>)
3''	77,8	3,16-3,18 (<i>m</i>)
4''	71,5	3,24-3,28 (<i>m</i>)
5''	78,1	3,24-3,28 (<i>m</i>)
6''	62,6	3,64-3,69 (<i>m</i>) 3,82-3,85 (<i>m</i>)
CH ₃ O-3	56,5	3,86 (<i>s</i>)
CH ₃ O-3'	56,4	3,83 (<i>s</i>)

Na região de alta frequência, observam-se seis hidrogênios aromáticos que apresentam sistemas de acoplamento que podem ser divididos em dois grupos: um deles referente a um anel aromático 1,3,4-trissubstituído em δ 6,97 (*d*, $J = 1,7$ Hz; H-2), δ 6,76 (*d*, $J = 8,1$ Hz; H-5) e δ 6,85 (*dd*, $J = 8,1$ e $1,7$ Hz; H-6) e outro referente a um anel aromático 1,3,5-trissubstituído em δ 6,87 (*s*; H-2') e δ 6,74 (*s*; H-4' e H-6'). Nota-se um duplete em δ 4,07 ($J = 7,8$ Hz; H-1'') atribuído ao hidrogênio anomérico da unidade glicosídica.

A análise do espectro de RMN ^{13}C de **18** (APÊNDICE 88) revelou a presença de 12 átomos de carbono aromáticos, sendo quatro oxigenados presentes na região de alta frequência (dois em δ 147,0, C-4 e C-5'; dois em δ 148,9, C-3 e C-3') e os outros oito carbonos aromáticos entre δ 111,2 - 136,2. Além desses, observam-se dois carbonos carbinólicos benzílicos C-7 e C-7' (δ 85,3 e δ 76,5), dois carbonos carbinólicos C-9 e C-9' (δ 70,3 e δ 71,3) e dois carbonos metínicos C-8 e C-8' (δ 51,5 e δ 50,9).

A presença de um sinal em δ 104,4 refere-se ao carbono anomérico da unidade glicosídica presente na estrutura química. A posição da hexose foi confirmada pela correlação entre o hidrogênio anomérico (H-1'') e o C-9 vista no mapa de contorno HMBC (APÊNDICE 90, Figura 20). Os valores de deslocamento químico dos demais hidrogênios e carbonos do açúcar foram determinados com base nas correlações observadas nos mapas de contornos HSQC e HMBC (APÊNDICES 93 e 94).

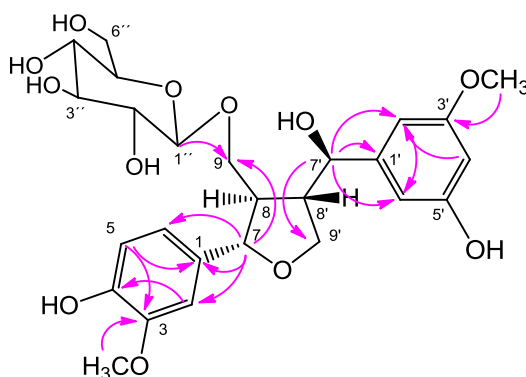


Figura 20 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância **18**

As irradiações seletivas obtidas pelos experimentos NOESY-1D (APÊNDICE 91, Figura 21) foram de extrema importância para a determinação das posições das

metoxilas em C-3 e C-3', e principalmente, para determinação da configuração relativa da substância **18**.

Irradiando H-7 nota-se uma forte interação com os hidrogênios H-9, mostrando que H-7 e H-8 estão posicionados em *trans*. Com a irradiação em H-7' observa-se forte interação com H-8 e H-9' evidenciado que tanto H-7 e H-8 quanto H-8 e H-8' estão em posição *trans*. A irradiação de H-8 mostrou interações com os hidrogênios aromáticos H-2, H-2', H-6 e H-6', indicando que H-7 está *trans* em relação a H-8. Na irradiação de H-8' observa-se uma forte interação com os hidrogênios em H-9, que sugere mais uma vez que H-8 e H-8' estão em *trans*.

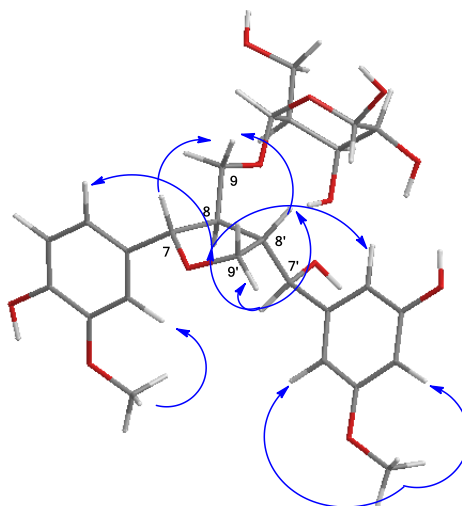


Figura 21 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância **18**

O espectro de massas de alta resolução de **18** (APÊNDICE 94) apresenta um pico m/z 537,1966 $[M - H]^-$ referente a fórmula $C_{26}H_{34}O_{12}$ e compatível com a estrutura química proposta (Figura 20) (massa calculada para $C_{26}H_{34}O_{12}$, 538,5410). O espectro MS^2 (APÊNDICE 95) de m/z 537 apresenta sinais em m/z 339 $[M - H - 198]^-$ e m/z 179 $[M - H - 358]^-$.

O espectro de RMN de 1H de **19** (APÊNDICE 96, Tabela 18) apresenta um padrão de deslocamento químico e multiplicidade dos hidrogênios aromáticos que evidenciam a presença de dois anéis 1,3,4-trissubstituídos em δ 7,02 (*d*, $J = 1,8$ Hz; H-2), δ 6,91 (*d*, $J = 8,3$ Hz; H-5), δ 6,96 (*dd*, $J = 8,3$ e $1,8$ Hz; H-6) e δ 6,86 (*sl*; H-2'), δ 6,75 (*d*, $J = 8,4$ Hz; H-5'), δ 6,76 (*dd*, $J = 8,4$ e $1,7$ Hz; H-6'). Notam-se dois dupletos em δ 5,92 ($J = 1,2$ Hz) e δ 5,92 ($J = 1,2$ Hz) referentes a hidrogênios metilenodioxílicos

aromáticos, um duplete em δ 4,13 ($J = 7,8$ Hz) referente ao hidrogênio anomérico e duas metoxilas aromáticas em δ 3,82 e δ 3,84.

Tabela 18 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **19** (CD_3OD , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)

19		
Posição	δ_{C}	δ_{H}
1	135,9	-
2	111,4	7,02 (<i>d</i> , $J = 1,8$)
3	150,4	-
4	149,9	-
5	112,7	6,91 (<i>d</i> , $J = 8,3$)
6	120,1	6,96 (<i>dd</i> , $J = 8,3; 1,8$)
7	85,0	4,76 (<i>d</i> , $J = 7,5$)
8	51,5	2,00-2,04 (<i>m</i>)
9	70,2	3,28-3,34 (<i>m</i>)
		3,67-3,72 (<i>m</i>)
1'	138,8	-
2'	108,1	6,86 (<i>sl</i>)
3'	149,2	-
4'	148,4	-
5'	108,9	6,75 (<i>d</i> , $J = 8,4$)
6'	121,4	6,76 (<i>dd</i> , $J = 8,4; 1,7$)
7'	76,0	4,54 (<i>d</i> , $J = 8,0$)
8'	50,9	2,55-2,59 (<i>m</i>)
9'	71,0	3,92 (<i>dd</i> , $J = 8,8; 7,6$)
		4,23 (<i>dd</i> , $J = 8,9; 4,6$)
1''	104,4	4,13 (<i>d</i> , $J = 7,8$)
2''	75,1	3,14-3,17 (<i>m</i>)
3''	77,9	3,19-3,22 (<i>m</i>)
4''	71,5	3,28-3,34 (<i>m</i>)
5''	78,1	3,28-3,34 (<i>m</i>)
6''	62,6	3,67-3,72 (<i>m</i>)
		3,85-3,87 (<i>m</i>)
CH ₃ O-3	56,5	3,84 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4	56,5	3,82 (<i>s</i>)
-OCH ₂ O-3', 4'	102,3	5,92 (<i>d</i> , $J = 1,2$)
		5,93 (<i>d</i> , $J = 1,2$)

No espectro de RMN ^{13}C de **19** (APÊNDICE 97, Tabela 18) observa-se 27 sinais de carbono, podendo sugerir a presença do carbono anomérico em δ 104,4 e

do grupo metilenodioxílico em δ 102,3. A atribuição dos valores de deslocamento químico dos hidrogênios e carbonos foi feita com base nas análises dos mapas de contornos HSQC e HMBC (APÊNDICES 98 e 99, Figura 22). Com base nas interações observadas nos experimentos NOESY-1D (APÊNDICE 100, Figura 23) foi possível concluir que a substância **19** apresenta a mesma configuração relativa observada para **18**.

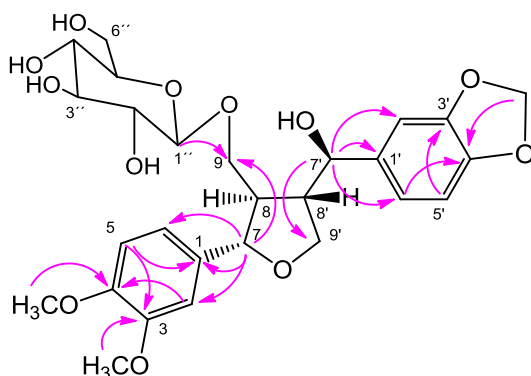


Figura 22 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância **19**

As irradiações seletivas obtidas por experimentos de NOESY 1D para **19** (Figura 23) mostraram que com a irradiação de H-7 nota-se forte interação com H-9 indicando que H-7 e H-8 estão em *trans*. Com a irradiação de H-7' observa-se interações com H-9', que indica que H-8 e H-8' estão em *trans*, com H-6 e H-8 que confirma que H-7 e H-8 estão posicionados em *trans*. A irradiação de H-8 mostra interações com os hidrogênios aromáticos H-2, H-2', H-6 e H-6' indicando que tanto H-7 e H-8 quanto H-8 e H-8' em *trans*. Com a irradiação de H-8' mostra uma forte interação com os H-9 que confirma que H-8 e H-8' estão em *trans*.

O espectro de massas de alta resolução da substância **19** (APÊNDICE 103) apresenta em modo negativo um pico m/z 549,1965 $[M - H]^-$ compatível com a fórmula $C_{27}H_{34}O_{12}$ (massa calculada para $C_{27}H_{34}O_{12}$, 550,2050), coerente com a estrutura química sugerida (Figura 22). O espectro MS^2 (APÊNDICE 104) de m/z 549 apresenta sinais em m/z 387 $[M - H - 162]^-$, m/z 161 $[M - H - 388]^-$ e m/z 179 $[M - H - 346]^-$ condizentes com a fragmentação da substância **19**.

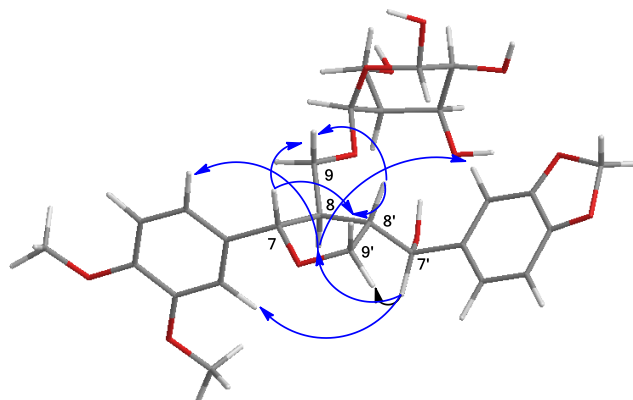


Figura 23 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância **19**

No espectro de RMN de ^1H de **20** (APÊNDICE 105, Tabela 19) observa-se dois dupletos em δ 4,69 (d , $J = 8,0$ Hz) e δ 4,51 (d , $J = 8,4$ Hz), pertencentes aos hidrogênios carbinólicos benzílicos H-7 e H-7', dois singletos referentes a duas metoxilas aromáticas em δ 3,84 e δ 3,85, além de um dupletos em δ 4,01 ($J = 7,8$ Hz) referente ao hidrogênio anomérico da unidade glicosídica. Assim como as metoxilas aromáticas, o açúcar também teve sua posição determinada com base nas correlações observadas no mapa de contorno HMBC (APÊNDICE 108, Figura 24).

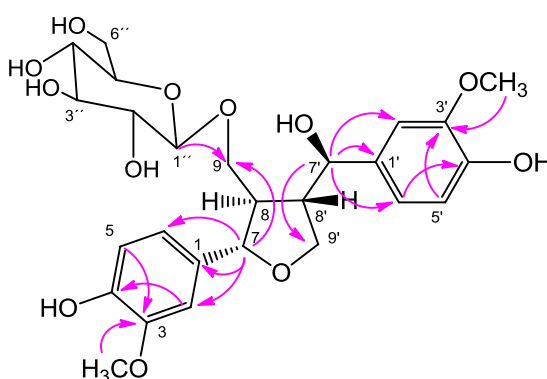


Figura 24 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância **20**

As irradiações obtidas através dos experimentos NOESY-1D (APÊNDICE 109, Figura 25) mostraram que com a irradiação de H-7 observa-se uma forte interação com H-9 sugerindo que H-7 e H-8 estão posicionados em *trans*. Com a irradiação de H-9 sugerindo que H-7 e H-8 estão posicionados em *trans*. Com a irradiação de H-7' notam-se interações com H-9', que indica que H-8 e H-8' estão em *trans*, e uma interação fraca com H-2 forte com H-8 que indicam que H-7 e H-8 estão em *trans*. A

irradiação de H-8 mostra interações com os hidrogênios aromáticos H-2, H-2', H-6 e H-6' indicando que tanto H-7 e H-8 quanto H-8 e H8' em *trans*. Com a irradiação de H-8' mostra uma forte interação com os H-9 que confirma que H-8 e H-8' estão em *trans*.

Tabela 19 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **20** (CD_3OD , δ , J = Hz, 14,1 T)

20		
Posição	δ_{C}	δ_{H}
1	134,4	-
2	111,1	6,94 (<i>d</i> , J = 1,5)
3	149,0	-
4	147,1	-
5	115,9	6,75 (<i>d</i> , J = 8,0)
6	120,4	6,83 (<i>dd</i> , J = 8,0; 1,5)
7	84,8	4,69 (<i>d</i> , J = 8,0)
8	51,9	1,92-1,96 (<i>m</i>)
9	69,3	3,04 (<i>dd</i> , J = 10,0; 4,9)
		3,62-3,68 (<i>m</i>)
1'	136,3	-
2'	111,3	6,90 (<i>s</i>)
3'	149,0	-
4'	147,1	-
5'	115,9	6,72-6,75 (<i>m</i>)
6'	120,7	6,72-6,75 (<i>m</i>)
7'	76,8	4,51 (<i>d</i> , J = 8,4)
8'	50,1	2,74-2,78 (<i>m</i>)
9'	71,6	3,97 (<i>tl</i> , J = 8,2)
		4,22 (<i>dd</i> , J = 8,2; 5,5)
1''	104,9	4,01 (<i>d</i> , J = 7,8)
2''	75,1	3,13-3,18 (<i>m</i>)
3''	77,8	3,13-3,18 (<i>m</i>)
4''	71,5	3,26-3,33 (<i>m</i>)
5''	78,1	3,26-3,33 (<i>m</i>)
6''	62,6	3,62-3,68 (<i>m</i>)
		3,79 (<i>dd</i> , J = 11,9; 2,1)
CH ₃ O-3	56,4	3,85 (<i>s</i>)
CH ₃ O-3'	56,4	3,84 (<i>s</i>)

O espectro de massas de alta resolução de **20** (APÊNDICE 112) apresenta em modo negativo um pico m/z 537,1964 $[\text{M} - \text{H}]^-$ referente a fórmula $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_{12}$ e

compatível com a estrutura química proposta (Figura 24) (massa calculada para $C_{26}H_{34}O_{12}$, 538,2050). O espectro MS^2 (APÊNDICE 113) de m/z 537 apresenta sinais em m/z 339 $[M - H - 198]^-$ e m/z 179 $[M - H - 358]^-$.

Com essas observações foi possível concluir que **18**, **19** e **20** apresentam a mesma configuração.

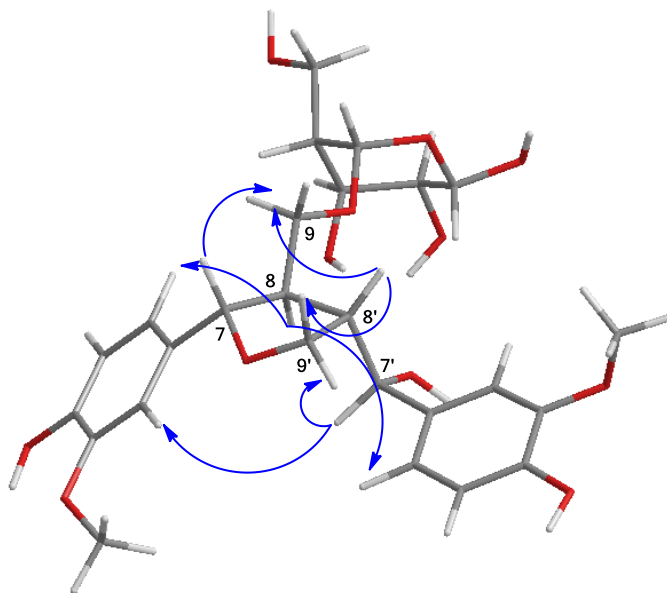


Figura 25 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância **20**

O espectro de RMN de 1H de **21** (APÊNDICE 114, Tabela 20) apresenta sinais correspondentes a hidrogênios metilenodioxílicos aromáticos (δ 5,92) e hidrogênios metoxílicos aromáticos (δ 3,86). As multiplicidades e os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos indicam a presença de dois sistemas 1,3,4-trissubstituídos.

O espectro de RMN ^{13}C de **21** (APÊNDICE 115) evidencia a presença de 20 carbonos, destacando a presença de um sinal de carbono metilenodioxílico (δ 102,3) e um sinal de carbono metoxílico aromático (δ 56,4). A atribuição dos valores de deslocamento químico dos hidrogênios e dos carbonos foi feita com base nas análises dos mapas de contornos HSQC e HMBC (APÊNDICES 116 e 117, Figura 26).

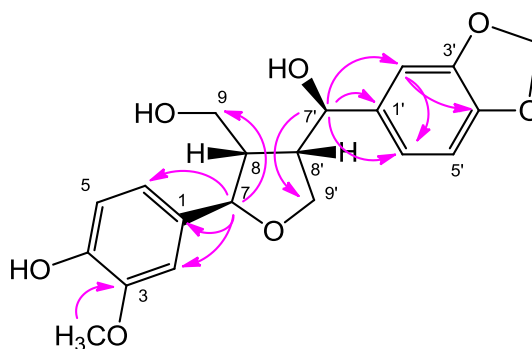


Figura 26 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância **21**

Tabela 20 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **21** (CD_3OD , δ , J = Hz, 14,1 T)

21		
Posição	δ_{C}	δ_{H}
1	134,5	-
2	111,0	6,94 (<i>d</i> , J = 1,8)
3	149,2	-
4	147,1	-
5	115,9	6,76 (<i>d</i> , J = 8,1)
6	120,3	6,80 (<i>dd</i> , J = 8,1; 1,8)
7	85,1	4,61 (<i>d</i> , J = 7,6)
8	53,5	1,85-1,90 (<i>m</i>)
9	62,0	3,22 (<i>dd</i> , J = 11,2; 5,7) 3,28-3,32 (<i>m</i>)
1'	138,7	-
2'	108,0	6,85 (<i>sl</i>)
3'	149,0	-
4'	148,5	-
5'	108,8	6,75 (<i>m</i>)
6'	121,4	6,75 (<i>m</i>)
7'	76,5	4,49 (<i>d</i> , J = 8,4)
8'	50,6	2,50-2,53 (<i>m</i>)
9'	71,3	3,91 (<i>dd</i> , J = 8,9; 7,5) 4,21-4,24 (<i>m</i>)
$\text{CH}_3\text{O}-3$	56,4	3,86 (<i>s</i>)
$\text{OCH}_2\text{O}-3'4'$	102,3	5,92 (<i>s</i>)

Nos experimentos NOESY-1D realizados para **21** (APÊNDICE 118, Figura 27) com a irradiação de H-7 nota-se uma fraca interação com H-7' e forte com os hidrogênios H-9, indicando que H-7 e H-8 estão em *trans*. Com a irradiação de H-7'

observa-se uma fraca interação com H-7 e forte interação com os hidrogênios H-9, confirmando o que foi observado com a irradiação de H-7.

A irradiação de H-8 mostrou interações com os hidrogênios aromáticos H-2, H-2', H-6 e H-6', fortalecendo o indicativo que H-7 está *trans* em relação a H-8. Nota-se ainda uma interação com H-8' sugerindo que H-8 e H-8' estão posicionados em *cis*. Irradiando H-8' são observadas interações com H-8 e H-9', confirmando que H-8 e H-8' estão em *cis*.

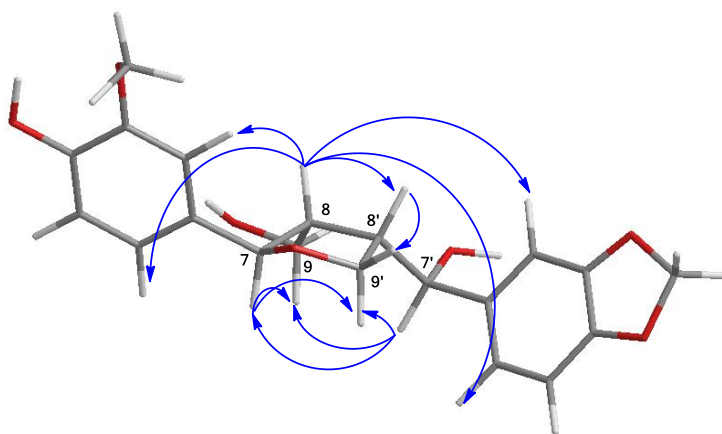


Figura 27 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância **21**

Analisando o espectro de RMN de ^1H de **21** nota-se a presença de outra substância na proporção de 1:1. Até o momento esta substância não foi identificada.

O espectro de massas de alta resolução da substância **21** (APÊNDICE 121) apresenta em modo negativo um pico m/z 373,1288 $[\text{M} - \text{H}]^-$ compatível com a fórmula $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7$, 374,1366). O espectro MS^2 (APÊNDICE 122) de m/z 373 apresenta sinais em m/z 343 $[\text{M} - \text{H} - 30]^-$ e m/z 151 $[\text{M} - \text{H} - 222]^-$ compatível com a estrutura química da substância **21** (Figura 26).

Analisando os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (APÊNDICES 123 e 124), os mapas de contornos HSQC e HMBC (APÊNDICES 125 e 126), além interações espaciais observadas nos experimentos de TOCSY (APÊNDICES 127), nota-se que a substância **22** (Tabela 21) é muito semelhante à substância **18**. A diferença foi a presença de uma metoxila aromática posicionada em C-4, a qual foi confirmada pelas correlações visualizadas nos mapas de contornos HSQC e HMBC. O posicionamento dos substituintes no anel aromático e da unidade glicosídica foi feito levando em

consideração as mesmas observações feitas para **18** (Figura 28). As irradiações seletivas realizadas por experimento de NOESY-1D (APÊNDICES 128) auxiliaram na determinação da configuração relativa de **22**.

Tabela 21 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **22** (CD_3OD , δ , J = Hz, 14,1 T)

22		
Posição	δ_{C}	δ_{H}
1	136,1	-
2	111,4	7,01 (<i>d</i> , J = 1,8)
3	150,4	-
4	149,8	-
5	112,6	6,92 (<i>d</i> , J = 8,3)
6	120,0	6,97 (<i>dd</i> , J = 8,3; 1,8)
7	85,1	4,79 (<i>d</i> , J = 7,3)
8	51,6	1,99-2,03 (<i>m</i>)
9	70,4	3,25-3,27 (<i>m</i>) 3,66-3,69 (<i>m</i>)
1'	136,2	-
2'	111,4	6,87 (<i>s</i>)
3'	148,9	-
4'	115,9	6,73 (<i>d</i> , J = 0,5)
5'	147,0	-
6'	120,7	6,73 (<i>d</i> , J = 0,5)
7'	76,5	4,51 (<i>d</i> , J = 8,3)
8'	51,0	2,54-2,58 (<i>m</i>)
9'	71,4	3,97 (<i>dd</i> , J = 8,8; 7,6) 4,24 (<i>dd</i> , J = 8,8; 4,6)
1''	104,4	4,02 (<i>d</i> , J = 7,8)
2''	75,1	3,14 (<i>tl</i> , J = 8,4)
3''	77,8	3,18 (<i>ddd</i> , J = 9,1; 5,5; 2,3)
4''	71,5	3,28-3,30 (<i>m</i>)
5''	78,1	3,28-3,30 (<i>m</i>)
6''	62,6	3,66-3,69 (<i>m</i>) 3,83-3,85 (<i>m</i>)
CH ₃ O-3	56,5	3,83 (<i>s</i>)
CH ₃ O-3'	56,4	3,82 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4	56,5	3,82 (<i>s</i>)

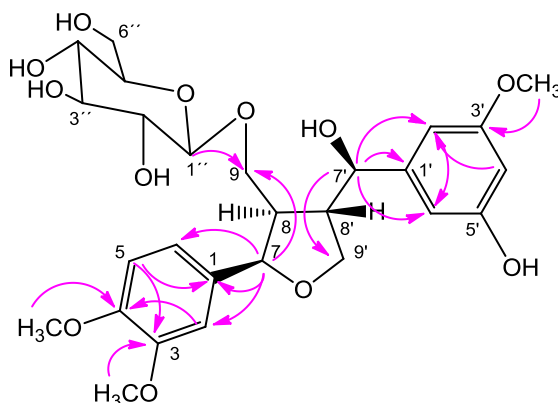


Figura 28 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância **22**

Os experimentos de NOESY 1D para **22** (Figura 29) mostraram que com a irradiação de H-7 notam-se fortes interações com H-8 e H-9', indicando que H-7 e H-8 estão em *cis*, notam-se ainda interações com os hidrogênios aromáticos H-2, H-2', H-6 e H-6' confirmando o observado. Com a irradiação de H-8 observam-se interações com os hidrogênios aromáticos H-2, H-2', H-6 e H-6' que reforça que H-7 e H-8 estão em posicionados em *cis*. A irradiação de H-8' mostra uma forte interação com H-9 que sugere que H-8 e H-8' estão em *trans*.

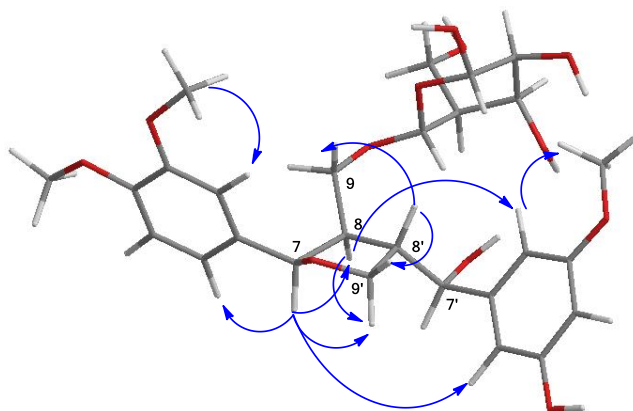


Figura 29 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância **22**

O espectro de massas de alta resolução de **22** (APÊNDICE 108) apresenta em modo negativo um pico m/z 551,2121 $[M - H]^-$ referente a fórmula $C_{27}H_{36}O_{12}$ e compatível com a estrutura química proposta (Figura 28) (massa calculada para $C_{27}H_{36}O_{12}$, 552,2207). O espectro MS^2 de m/z 551 (APÊNDICE 109) apresenta sinais em m/z 353 $[M - H - 198]^-$ e m/z 179 $[M - H - 372]^-$.

Com base nas análises dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (APÊNDICES 133 e 134) e nos mapas de contornos HSQC e HMBC (APÊNDICES 135 e 136), notou-se que a substância **23** é muito parecida com a substância **16**. A diferença é que **23**, ao invés de duas, apresenta sinais referentes a quatro metoxilas aromáticas em δ 3,88, δ 3,89 e δ 2 x 3,90.

As posições dos substituintes foram determinadas pelas correlações observadas nos mapas de contornos HMBC (APÊNDICE 136, Figura 30)

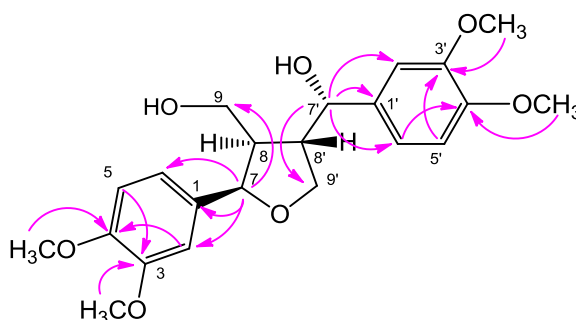


Figura 30 - Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a substância **23**

Os experimentos de NOESY 1D (APÊNDICE 137) para **23** (Figura 31) mostraram que com a irradiação de H-7 notam-se fortes interações com os hidrogênios aromáticos H-2' e H-6' que indica que H-7 e H-8 estão em *cis*. Com a irradiação de H-8 observa-se interações com os hidrogênios aromáticos H-2, H-2', H-6 e H-6' que reforça que H-7 e H-8 estão em posicionados em *cis* e que H-8 e H-8' estão em *trans*. A irradiação de H-8' mostra uma forte interação com os H-9 confirmando que H-8 e H-8' estão em *trans*.

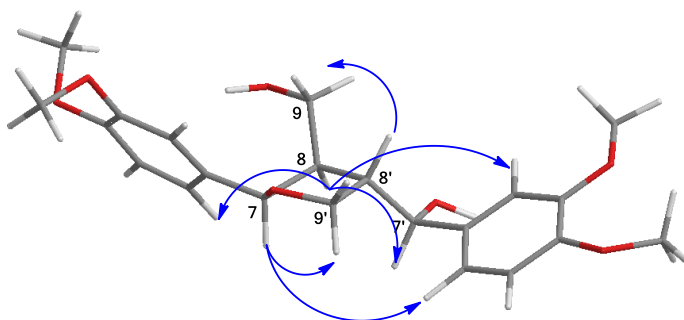


Figura 31 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância **23**

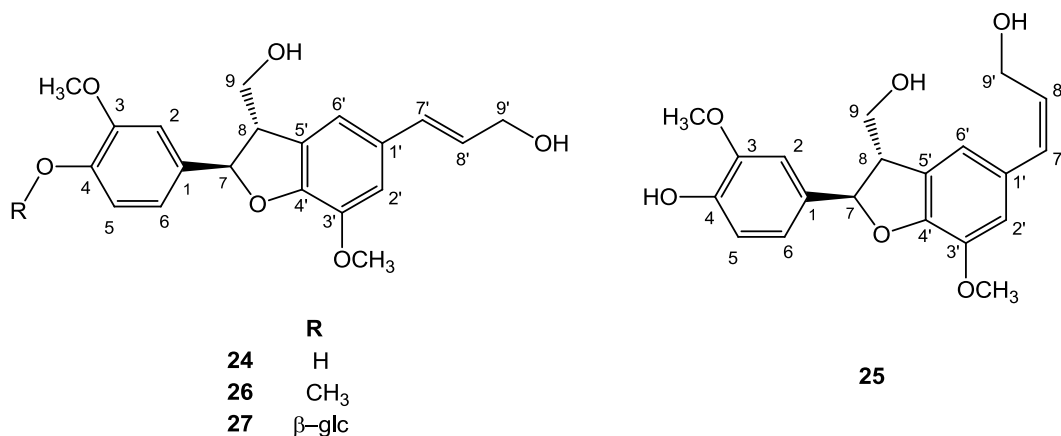
Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **23** (δ , J = Hz, 14,1 T)

Posição	23 (CDCl_3)		23 (CD_3OD)
	δ_{C}	δ_{H}	δ_{H}
1	133,2	-	-
2	109,4	6,90 (<i>d</i> , J = 1,8)	6,97 (<i>d</i> , J = 1,6)
3	149,1	-	-
4	149,0	-	-
5	111,0	6,82 (<i>d</i> , J = 8,1)	6,93 (<i>d</i> , J = 8,3)
6	119,1	6,87 (<i>dd</i> , J = 8,1; 1,8)	6,91 (<i>dd</i> , J = 8,3; 1,6)
7	84,6	4,39 (<i>d</i> , J = 9,1)	4,56 (<i>d</i> , J = 8,7)
8	55,8	2,28-2,33 (<i>m</i>)	2,27-2,31 (<i>m</i>)
9	63,4	3,75 (<i>dd</i> , J = 10,6; 3,4) 3,63-3,66 (<i>m</i>)	3,61-3,66 (<i>m</i>)
1'	135,2	-	-
2'	109,4	6,92 (<i>d</i> , J = 1,8)	6,03 (<i>dl</i>)
3'	149,3	-	-
4'	149,3	-	-
5'	110,9	6,84 (<i>d</i> , J = 8,1)	6,93 (<i>d</i> , J = 8,3)
6'	119,2	6,88 (<i>dd</i> , J = 8,1; 1,8)	6,95 (<i>dd</i> , J = 8,3; 1,5)
7'	77,2	4,49 (<i>d</i> , J = 9,4)	4,52 (<i>d</i> , J = 9,0)
8'	53,6	2,58-2,64 (<i>m</i>)	2,61-2,66 (<i>m</i>)
9'	70,5	3,60 (<i>d</i> , J = 8,9) 3,63-3,66 (<i>m</i>)	3,75 (<i>dd</i> , J = 9,1; 6,4) 3,61-3,66 (<i>m</i>)
CH ₃ O-3	56,1	3,89 (<i>s</i>)	3,84 (<i>s</i>)
CH ₃ O-3'	56,1	3,90 (<i>s</i>)	3,86 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4	56,1	3,87 (<i>s</i>)	3,83 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4'	56,1	3,87 (<i>s</i>)	3,83 (<i>s</i>)

Na literatura são encontrados vários exemplos de lignanas tetraidrofurânicas com padrão de substituição parecido com os das substâncias **15-23**, como os dados apresentados por Machida e colaboradores,³⁷ Lee e colaboradores³⁸ e Dang e colaboradores.³⁹

No entanto, apesar de para algumas das substâncias isoladas neste trabalho (**17** e **23**), os dados de deslocamento químico de RMN de ^1H e de ^{13}C coincidirem com os da literatura, as interações observadas nos experimentos de NOESY-1D são bem diferentes. Neste sentido, a sugestão da configuração relativa de **15-23** foi baseada nos dados de NOESY-1D obtidos, e não nos dados apresentados na literatura.

4.2.3 Neolignanas diidrobenezofurânicas (24-27)



O espectro de RMN de ^1H de **24** (APÊNDICE 138) apresenta deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento de hidrogênios aromáticos que evidenciam dois sistemas de acoplamento distintos: um anel 1,3,4-trissubstituído em δ 6,94 (*sl*; H-2), δ 6,77 (*d*, $J = 8,1$ Hz; H-5) e δ 6,82 (*dd*, $J = 8,1$ e $1,9$ Hz; H-6) e um anel 1,3,4,5-tetrassubstituído em δ 6,94 (*sl*; H-2') e δ 6,96 (*sl*; H-6'). Notam-se ainda em alta frequência, dois sinais referentes aos hidrogênios olefínicos em δ 6,54 (*dl*, $J = 15,8$ Hz; H-7') e δ 6,23 (*dt*, $J = 15,8$ e $5,9$ Hz; H-8') com constantes de acoplamento características a hidrogênios com configuração *trans*. Além disso, observam-se sinais referentes ao hidrogênio carbinólico benzílico em δ 5,52 (*d*, $J = 6,3$ Hz; H-7), ao hidrogênio metínico em δ 3,47-3,50 (H-8) e aos quatro hidrogênios carbinólicos em δ 3,77-3,79 e δ 3,83-3,85 (2H-9) e δ 4,20 (*dd*, $J = 5,9$ e $1,3$ Hz; 2H-9'). Os sinais em δ 3,87 e δ 3,81 evidenciam a presença de duas metoxilas aromáticas na estrutura química.

O espectro de RMN de ^{13}C de **24** (APÊNDICE 139) apresenta sinais para 20 átomos de carbonos, sendo cinco sinais atribuídos a carbonos aromáticos hidrogenados (δ 110,5, δ 116,1, δ 119,7, δ 112,0 e δ 116,5) e sete carbonos aromáticos quaternários (δ 130,3-149,1), destes quatro são oxigenados (δ 149,2, δ 149,1, δ 147,5 e δ 145,5), dois grupos metoxílicos aromáticos (δ 56,3 e δ 56,7), um carbono carbinólico benzílico C-7 em δ 89,3, um carbono metínico C-8 em δ 55,1, dois carbonos carbinólicos C-9' e C-9 em δ 63,85 e δ 64,9, além de dois carbonos olefínicos C-8' e C-7' em δ 127,5 e δ 132,0.

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos da estrutura química foram determinados por meio de análises das correlações observadas nos experimentos de HSQC e HMBC (APÊNDICES 140 e 141). Os padrões de substituição dos anéis aromáticos foram confirmados com base nas correlações observadas no mapa de contornos de HMBC.

De acordo com os dados de RMN uni e bidimensional obtidos (Tabela 23) foi possível propor a estrutura química de uma neolignana diidrobenzofurânica para **24** e, a partir da comparação dos dados obtidos com os descritos na literatura, a mesma foi identificada como *trans*-álcool deidrodiconiferílico.⁴⁰

A comparação do valor de rotação óptica $[\alpha]_D - 144,0$ (*c* 0,1; MeOH) da substância **24**, com o valor presente da literatura ($[\alpha]_D - 76,0$; *c* 0,25; MeOH)⁴² permite sugerir que a configuração absoluta dos centros estereogênicos presentes na estrutura química seja (-)-(7*R*,8*S*).

O espectro de RMN de ¹H de **25** possui perfil semelhante ao de **24**. A partir da análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C (APÊNDICES 142 e 143) e mapas de contornos HSQC e HMBC (APÊNDICES 144 e 145) de **25** foi possível identificar a presença do isômero *cis*-álcool deidrodiconiferílico, uma vez que os hidrogênios olefínicos em δ 6,53 (*d*, *J* = 11,7 Hz; H-7') e δ 5,79 (*dt*, *J* = 11,7 e 6,5 Hz; H-8') apresentam constantes de acoplamento características a hidrogênios com configuração *cis* (Tabela 23). O valor de rotação óptica para substância **25** $[\alpha]_D - 25,0$ (*c* 0,1; MeOH), indica que a configuração absoluta dos centros estereogênicos seja (-)-(7*R*,8*S*).

Os dados de RMN de ¹³C de **25** estão sendo descritos pela primeira vez na literatura.

Tabela 23 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **24** e **25** (δ , J = Hz, 14,1 T)

24 (CD_3OD)			<i>trans</i>-álcool deidrodiconiferílico (CD_3OD)⁴⁰	25 (CDCl_3)	<i>cis</i>-álcool deidrodiconiferílico (CD_3OD)⁴¹	
Posição	δ_{C}	δ_{H}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{H}
1	134,5	-	-	133,0	-	-
2	110,5	6,94 (<i>sl</i>)	6,94 (<i>m</i>)	108,9	6,87-6,92 (<i>m</i>)	6,78 (<i>d</i> , J = 2,2)
3	149,1	-	-	146,8	-	-
4	147,5	-	-	145,9	-	-
5	116,1	6,77 (<i>d</i> , J = 8,1)	6,76 (<i>d</i> , J = 8,2)	114,5	6,87-6,92 (<i>m</i>)	6,67 (<i>d</i> , J = 8,1)
6	119,7	6,82 (<i>dd</i> , J = 8,1; 1,9)	6,82 (<i>dd</i> , J = 8,2; 2,0)	119,6	6,87-6,92 (<i>m</i>)	6,84 (<i>dd</i> , J = 8,1; 2,2)
7	89,3	5,52 (<i>d</i> , J = 6,3)	5,52 (<i>d</i> , J = 6,3)	88,4	5,59 (<i>d</i> , J = 7,2)	5,53 (<i>d</i> , J = 6,4)
8	55,1	3,47-3,50 (<i>m</i>)	3,48 (<i>dd</i> , J = 12,4; 6,3)	53,7	3,62-3,65 (<i>m</i>)	3,60 (<i>m</i>)
9	64,9	3,77-3,79 (<i>m</i>) 3,83-3,85 (<i>m</i>)	3,80 (<i>m</i>)	64,1	3,91-3,93 (<i>m</i>) 3,96-3,99 (<i>m</i>)	4,72 (<i>d</i> , J = 6,4)
1'	132,6	-	-	130,6	-	-
2'	112,0	6,94 (<i>sl</i>)	6,94 (<i>m</i>)	113,2	6,74 (<i>sl</i>)	6,78 (<i>s</i>)
3'	145,5	-	-	144,2	-	-
4'	149,2	-	-	148,0	-	-
5'	130,3	-	-	128,0	-	-
6'	116,5	6,96 (<i>sl</i>)	6,94 (<i>m</i>)	117,6	6,74 (<i>sl</i>)	6,78 (<i>s</i>)
7'	131,0	6,54 (<i>dl</i> , J = 15,8)	6,53 (<i>d</i> , J = 15,8)	131,5	6,53 (<i>d</i> , J = 11,7)	6,49 (<i>d</i> , J = 11,7)
8'	127,5	6,23 (<i>dt</i> , J = 15,8; 5,9)	6,22 (<i>dt</i> , J = 15,8; 5,8)	129,4	5,79 (<i>dt</i> , J = 11,7; 6,5)	6,72 (<i>dt</i> , J = 11,7; 6,0)
9'	63,8	4,20 (<i>dd</i> , J = 5,9; 1,3)	4,18 (<i>dd</i> , J = 5,8; 1,4)	59,9	4,45 (<i>dd</i> , J = 6,5; 1,2)	3,80 (<i>m</i>)
CH ₃ O-3	56,3	3,81 (<i>s</i>)	3,80 (<i>s</i>)	56,1	3,87 (<i>s</i>)	3,82 (<i>s</i>)
CH ₃ O-3'	56,7	3,87 (<i>s</i>)	3,86 (<i>s</i>)	56,1	3,89 (<i>s</i>)	3,82 (<i>s</i>)

Os espectros de RMN de ^1H de **26** e **27** (APÊNDICES 146 e 150) também apresentam deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento dos hidrogênios muito parecidos com os observados para **24** e **25**. As diferenças estão na presença de uma metoxila em C-4 para **26** (Tabela 24) e a presença de uma unidade glicosídica também ligada em C-4 para **27** (Tabela 25).

Tabela 24 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **26** (CDCl_3 , δ , J = Hz, 14,1 T)

26 (E)-3-[(2R,3S)-2,3-Diidro-3-hidroxi-7-metoxi-2-(3',4'-dimetoxifenil)-1-benzo[b]furan-5-il]-2-propen-1-ol ⁴²				
Posição	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	133,5	-	133,5	-
2	109,4	6,92 (<i>sl</i>)	109,4	6,70-7,07 (<i>m</i>)
3	149,2	-	149,1	-
4	149,1	-	149,0	-
5	111,1	6,82 (<i>d</i> , J = 8,2)	111,1	6,70-7,07 (<i>m</i>)
6	118,8	6,94 (<i>dl</i> , J = 8,2)	118,6	6,70-7,07 (<i>m</i>)
7	88,2	5,58 (<i>d</i> , J = 7,1)	88,0	5,57 (<i>d</i> , J = 7,0)
8	53,6	3,60-3,62 (<i>m</i>)	53,5	3,56-3,63 (<i>m</i>)
9	64,0	3,86-3,87 (<i>m</i>) 3,94-3,95 (<i>m</i>)	63,9	3,92-3,96 (<i>m</i>)
1'	130,9	-	130,8	-
2'	110,5	6,86 (<i>sl</i>)	110,6	6,70-7,07 (<i>m</i>)
3'	144,5	-	144,3	-
4'	148,4	-	148,3	-
5'	128,2	-	128,2	-
6'	114,9	6,87 (<i>sl</i>)	114,8	6,70-7,07 (<i>m</i>)
7'	131,4	6,53 (<i>dd</i> , J = 15,8; 1,1)	131,1	6,51 (<i>d</i> , J = 15,8)
8'	126,5	6,23 (<i>dt</i> , J = 15,8; 5,9)	126,4	6,17-6,28 (<i>dt</i> , J = 15,8; 5,8)
9'	63,9	4,27-4,28 (<i>m</i>)	63,6	4,25-4,27 (<i>m</i>)
CH ₃ O-3	56,1	3,87 (<i>s</i>)	56,0	3,85 (<i>s</i>)
CH ₃ O-3'	56,0	3,85 (<i>s</i>)	55,9	3,82 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4	56,1	3,89 (<i>s</i>)	56,0	3,93 (<i>s</i>)

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos foram estabelecidos a partir da análise conjunta das correlações observadas nos experimentos de HSQC e HMBC (APÊNDICES 148, 149, 152 e 153). Para **26** a correlação entre os

hidrogênios metoxílicos δ 3,89 com o C-4 (δ 149,1) possibilitou confirmar a posição da metoxila. Em **27** a posição do açúcar foi determinada pela correlação entre o hidrogênio anomérico δ 4,89 (d , $J = 7,5$ Hz) com o C-4 (δ 147,7).

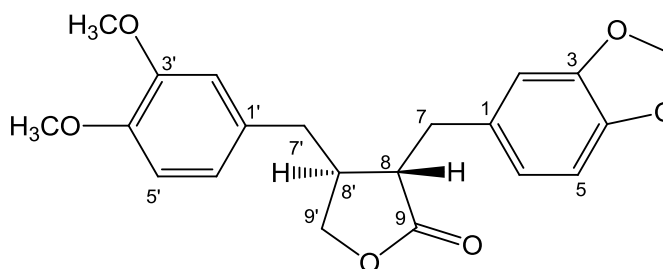
Tabela 25 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **27** (CD_3OD , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)

27			<i>trans</i>-dehidrodiconiferil álcool 4-O-β-D-glucopiranosídeo ⁴³	
Posição	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	138,0	-	138,0	-
2	111,1	7,03 (d , $J = 2,0$)	112,1	7,02 (d , $J = 2,0$)
3	150,9	-	150,9	-
4	147,7	-	147,7	-
5	117,9	7,14 (d , $J = 8,4$)	118,0	7,14 (d , $J = 8,4$)
6	119,4	6,93 (dd , $J = 8,4$; 1,9)	119,3	6,93 (dd , $J = 8,4$; 2,0)
7	88,7	5,58 (d , $J = 5,9$)	88,7	5,58 (d , $J = 5,9$)
8	55,4	3,46-3,51 (m)	55,4	3,47 (m)
9	64,9	3,76-3,79 (m)	64,9	3,77 (dd , $J = 11,1$; 7,4)
		3,84-3,87 (m)		3,84 (m)
1'	132,7	-	132,7	-
2'	116,5	6,95 (s)	111,1	6,94 (s)
3'	145,5	-	145,5	-
4'	149,2	-	149,2	-
5'	130,0	-	130,0	-
6'	112,0	6,95 (s)	116,5	6,95 (s)
7'	131,9	6,54 (d , $J = 15,8$)	131,9	6,53 (dd , $J = 15,8$; 1,5)
8'	127,6	6,23 (dt , $J = 15,8$; 5,9)	127,6	6,22 (dt , $J = 15,8$; 5,9)
9'	63,8	4,20 (dd , $J = 5,9$; 1,3)	63,8	4,19 (dd , $J = 5,9$; 1,5)
1''	102,6	4,89 (d , $J = 7,5$)	102,7	4,88 (d , $J = 7,4$)
2''	74,9	3,46-3,51 (m)	74,9	3,49 (m)
3''	77,8	3,46-3,51 (m)	77,8	3,45 (m)
4''	71,3	3,39-3,40 (m)	71,3	3,38 (m)
5''	78,2	3,39-3,40 (m)	78,2	3,39 (m)
6''	62,4	3,66-3,69 (m)	62,5	3,67 (m)
		3,84-3,87 (m)		3,67 (m)
CH ₃ O-3	56,7	3,83 (s)	56,7	3,83 (s)
CH ₃ O-3'	56,7	3,88 (s)	56,7	3,88 (s)

A substância **26** apresentou rotação óptica de $[\alpha]_{\text{D}} - 347,0$ (c 0,4; CHCl_3) e a substância **27** um valor de $[\alpha]_{\text{D}} - 20,0$ (c 0,1; MeOH), que após comparação com os valores encontrados na literatura $[\alpha]_{\text{D}} - 12,5$ (c 0,35; CHCl_3) e ($[\alpha]_{\text{D}} - 71,2$ (c 0,56;

MeOH)⁴¹ respectivamente, permitiu sugerir que a configuração absoluta dos centros estereogênicos presentes nessas estruturas químicas sejam (-)-(7*R*,8*S*).

4.2.4 Lignana dibenzilbutirolactônica: kusunoquinina (28)



A substância **28** foi isolada em mistura com **5**, discutida na seção 4.2.1 (pag. 34). No espectro de RMN de ^1H da mistura de **5** + **28** (APÊNDICE 21) nota-se que **28** se encontra em maior proporção, e que apresenta dois simpletos referentes a hidrogênios metoxílicos aromáticos (δ 3,82 e δ 3,85) e dois dupletos que indicam a presença de hidrogênios metilenodioxílicos aromáticos (δ 5,92-5,93, *d*, $J = 1,3$ Hz). Nota-se também a presença de um padrão de deslocamento químico e multiplicidade dos hidrogênios em alta frequência que indica a existência de dois sistemas de acoplamento dos hidrogênios aromáticos 1,3,4-trissubstituídos (δ 6,47-6,76) (Tabela 26).

O espectro de RMN de ^{13}C (APÊNDICE 22) apresenta 21 sinais para **28**, sendo doze carbonos aromáticos (δ 108,3-148,0), um metilenodioxílico aromático (δ 101,2), um carbinólico (δ 71,4), um carbono carbonílico (δ 178,6), dois carbonos metoxílicos aromáticos (δ 55,9 e 56,0) e sinais de carbonos metilênicos e metínicos (δ 34,9-46,6). As correlações observadas nos mapas de contornos HSQC e HMBC (APÊNDICES 23 e 24) possibilitaram determinar a estrutura química de **28**, juntamente com a comparação com os dados descritos na literatura⁴⁴ e das substâncias identificadas em nosso grupo de pesquisa. A substância **28** foi identificada como sendo a lignana dibenzilbutirolactônica kusunoquinina⁴⁴ (Tabela 26).

Tabela 26 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **28** (CDCl_3 , δ , J = Hz, 14,1 T)

	28		Kusunoquinina⁴⁴	
Posição	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	130,5	-	130,4	-
2	111,7	6,47 (<i>d</i> , J = 1,7)	111,7	6,41 (<i>d</i> , J = 2,1)
3	147,1	-	147,9	-
4	148,0	-	149,1	-
5	111,3	6,79 (<i>d</i> , J = 8,0)	111,3	6,70 (<i>d</i> , J = 8,1)
6	120,7	6,56 (<i>dd</i> , J = 8,0; 1,7)	120,6	6,52 (<i>dd</i> , J = 8,1; 2,1)
7	38,4	2,47-2,52 (<i>m</i>)	38,3	2,43 (<i>m</i>)
		2,57-2,61 (<i>m</i>)		2,53 (<i>m</i>)
8	41,3	2,47-2,52 (<i>m</i>)	41,6	2,42 (<i>m</i>)
9	71,4	3,86-3,88 (<i>m</i>)	71,2	3,81 (<i>dd</i> , J = 9,3; 7,2)
		4,15 (<i>dd</i> , J = 9,0; 7,2)		4,08 (<i>dd</i> , J = 9,3; 7,2)
1'	131,5	-	131,3	-
2'	109,6	6,59-6,60 (<i>m</i>)	109,5	6,53 (<i>s</i>)
3'	148,0	-	147,9	-
4'	147,6	-	146,5	-
5'	108,3	6,71 (<i>d</i> , J = 8,1)	108,2	6,64 (<i>d</i> , J = 8,5)
6'	122,4	6,59-6,60 (<i>m</i>)	122,3	6,49 (<i>dd</i> , J = 8,1; 2,1)
7'	34,9	2,85 (<i>dd</i> , J = 14,1; 7,3)	34,8	2,78 (<i>dd</i> , J = 14,1; 6,6)
		2,96 (<i>dd</i> , J = 14,1; 5,2)		2,89 (<i>dd</i> , J = 14,1; 5,1)
8'	46,6	2,54-2,57 (<i>m</i>)	46,4	2,48 (<i>m</i>)
9'	178,6	-	178,5	-
CH ₃ O-3	55,9	3,82 (<i>s</i>)	55,9	3,78 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4	56,0	3,85 (<i>s</i>)	55,8	3,75 (<i>s</i>)
-OCH ₂ O-3', 4'	101,2	5,92 (<i>d</i> , J = 1,3)	101,0	5,87 (<i>s</i>)
		5,92 (<i>d</i> , J = 1,3)		

4.2.5 Derivado butirolactônico (29)

O espectro de RMN de ^1H da substância **29** (APÊNDICE 154, Tabela 27) apresenta um padrão de deslocamento químico e multiplicidade dos hidrogênios H-2', H-5' e H-6' que evidencia a presença de um anel aromático trissubstituído (δ 6,84, *d*, $J = 1,6$ Hz; δ 6,87, *d*, $J = 8,2$ Hz e δ 6,79, *dd*, $J = 8,2$ e $1,6$ Hz). Nota-se a presença um simpleto em δ 3,89 referente a duas metoxilas aromáticas, as quais foram posicionadas com base nas correlações observadas no mapa de contornos HMBC (APÊNDICE 157) entre H-5' (δ 6,87) e C-3' (δ 149,3) e entre H-6' (δ 6,79) e C-4' (δ 148,7).

Tabela 27 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **29** (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)

29		
Posição	δ_{C}	δ_{H}
1'	129,1	-
2'	109,1	6,84 (<i>d</i> , $J = 1,6$)
3'	149,3	-
4'	148,7	-
5'	111,3	6,87 (<i>d</i> , $J = 8,2$)
6'	118,3	6,79 (<i>dd</i> , $J = 8,2$; $1,6$)
2	178,9	-
3	46,1	3,36-3,38 (<i>m</i>)
4	43,7	3,36-3,38 (<i>m</i>)
5	84,2	4,98 (<i>d</i> , $J = 5,4$)
6	71,1	3,98 (<i>dd</i> , $J = 9,3$; $6,8$) 4,52 (<i>d</i> , $J = 9,3$)
7	68,5	3,83 (<i>dd</i> , $J = 10,0$; $3,4$) 4,08 (<i>dd</i> , $J = 10,0$; $8,2$)
CH ₃ O-3'	56,1	3,89 (<i>s</i>)
CH ₃ O-4'	56,1	3,89 (<i>s</i>)

Observa-se também a presença de um duplete em δ 4,98 (*d*, $J = 5,4$ Hz) referente a um hidrogênio carbinólico benzílico (H-5), dois hidrogênios metínicos em δ 3,36-3,38 (H-3 e H-4) e quatro hidrogênios carbinólicos em δ 3,98 (*dd*, $J = 9,3$ e $6,8$ Hz; H-6a), δ 4,52 (*d*, $J = 9,3$ Hz; H-6b), δ 3,83 (*dd*, $J = 10,0$ e $3,4$ Hz; H-7a) e δ 4,08 (*dd*, $J = 10,0$ e $8,2$ Hz; H-7b).

No espectro de RMN de ^{13}C de **29** (APÊNDICE 155) observam-se 14 sinais majoritários. Em alta frequência, um sinal referente a carbonila de um éster em δ 178,9, dois carbonos aromáticos oxigenados em δ 148,7 e δ 149,3, três carbonos aromáticos hidrogenados em δ 109,1 δ 111,3 e δ 118,3, dois carbonos metínicos em δ 43,7 e δ 46,1 e dois carbonos carbinólicos e um carbono carbinólico benzílico em δ 68,5, δ 71,1 e δ 84,2, respectivamente. Por meio de análise dos mapas de contornos HSQC e HMBC (APÊNDICE 156 e 157, Figura 32) foram estabelecidos os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos da estrutura química (Tabela 27).

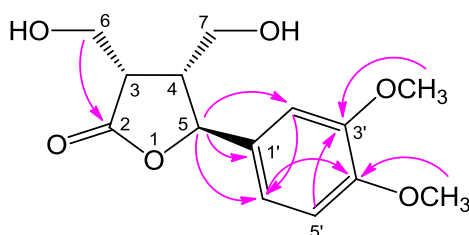


Figura 32 - Correlações observadas nos mapas de contornos HMBC para a substância **29**

Com as irradiações seletivas nos hidrogênios H-7a, H-6a e H-5, realizadas por meio de experimentos de NOESY-1D (APÊNDICE 158, Figura 33), foi possível determinar a configuração relativa de **29**. A irradiação de H-5 mostrou uma forte correlação com H-7a (δ 4,08), indicando que os hidrogênios H-5 e H-4 estão posicionados em *trans*. Essa observação foi confirmada com a irradiação do hidrogênio H-7a, onde foi observada uma fraca interação com os hidrogênios aromáticos H-2' e H-6' (δ 6,84 e δ 6,79). A irradiação de H-6a mostrou correlação com H-5, podendo concluir que H-3 e H-4 estão posicionados em *cis* no anel lactônico.

A substância **29** foi identificada como *rel*-(3*S*,4*R*,5*S*)-5-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-bis(diidroximetil)-diidrofuran-2(3*H*)-ona e está sendo descrita pela primeira vez na literatura.

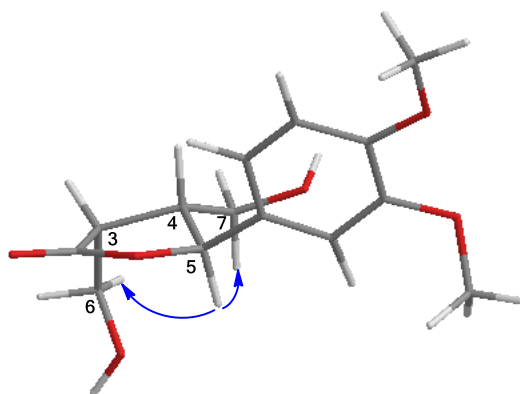


Figura 33 - Interações espaciais observadas nos experimentos de NOESY-1D para a substância **29**

4.2.6 Dilignana tetraidrofurânica (30)

O espectro de RMN de ^1H da substância **30** (APÊNDICE 159, Tabela 25) apresenta sinais característicos de lignana do tipo tetraidrofurânica. São observados sinais referentes aos hidrogênios metínicos (H-8 , $\text{H-8}'$, $\text{H-8}''$ e $\text{H-8}'''$) em δ 2,23-2,28 e δ 2,53-2,59, aos hidrogênios carbinólicos benzílicos (H-7 , $\text{H-7}'$, $\text{H-7}''$ e $\text{H-7}'''$) em δ 4,33-4,35 e δ 4,40-4,43 e aos hidrogênios carbinólicos (H-9 , $\text{H-9}'$, $\text{H-9}''$ e $\text{H-9}'''$) em δ 3,54-3,63 e δ 3,67-3,69. Os hidrogênios aromáticos aparecem como um multipeto em δ 6,78-6,88. Apesar dos sinais serem típicos para esse tipo de lignana, as multiplicidades dos sinais chamaram a atenção, uma vez que foram observados apenas multipletos (Tabela 28).

Tabela 28 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **30** (CDCl_3 , δ , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)

30		
Posição	δ_{C}	δ_{H}
1, 1'''	133,2	-
2, 2'''	109,4	6,78-6,88 (m)
3, 3'''	149,2	-
4, 4'''	149,0	-
5, 5'''	111,0	6,78-6,88 (m)
6, 6'''	119,2	6,78-6,88 (m)
7, 7'''	84,4	4,33-4,35 (m)
8, 8'''	55,8	2,23-2,28 (m)
9, 9'''	63,1	3,54-3,63 (m)
		3,67-3,69 (m)
1', 1''	135,3	-
2', 2''	109,4	6,78-6,88 (m)
3', 3''	149,2	-
4', 4''	149,0	-
5', 5''	111,0	6,78-6,88 (m)
6', 6''	119,2	6,78-6,88 (m)
7', 7''	76,8	4,40-4,43 (m)
8', 8''	53,7	2,53-2,59 (m)
9', 9''	70,5	3,54-3,63 (m)
$\text{CH}_3\text{O-3, 3}'''$	55,9	3,86 (s)
$\text{CH}_3\text{O-3', 3}''$	55,9	3,88 (s)
$\text{CH}_3\text{O-4, 4}'''$	55,9	3,86 (s)

Com espectro de RMN de ^{13}C de **30** (APÊNDICE 160) foi possível reforçar a hipótese da presença de uma estrutura química dimérica simétrica, uma vez que os sinais de carbono se apresentaram duplicados.

A fim de elucidar a estrutura química da substância **30** foi realizado o experimento de espectrometria de massas de alta resolução (APÊNDICE 163 e 164). O espectro de massas apresenta um sinal em m/z 773,3527 $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ referente à fórmula $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{O}_{13}$ (massa calculada 790,8918), compatível com a estrutura química sugerida (Figura 34).

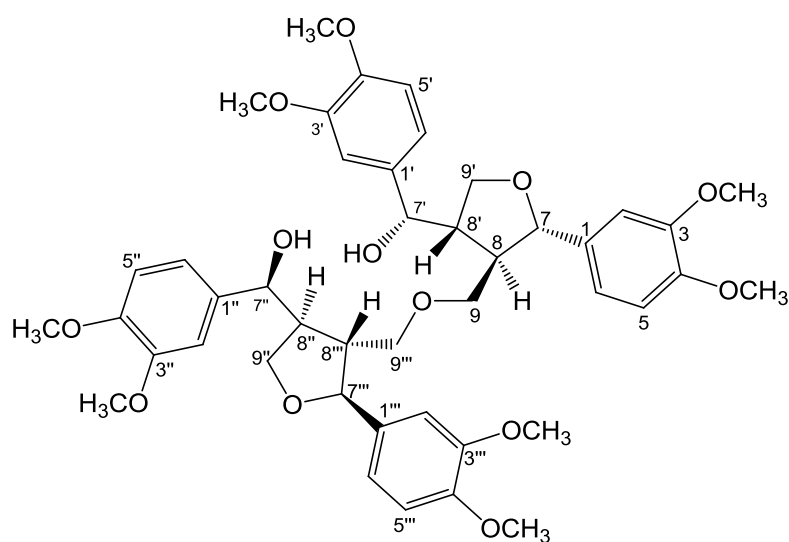


Figura 34 - Estrutura química proposta para a substância **30**

O espectro MS^2 de m/z 773 apresenta sinais em m/z 387 $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O} - 386]^+$ e m/z 369 $[\text{M} + \text{H} - 2 \text{H}_2\text{O} - 386]^+$, condizentes com a fragmentação da dilignana (Figura 35). A dilignana **30** está sendo descrita pela primeira vez na literatura.

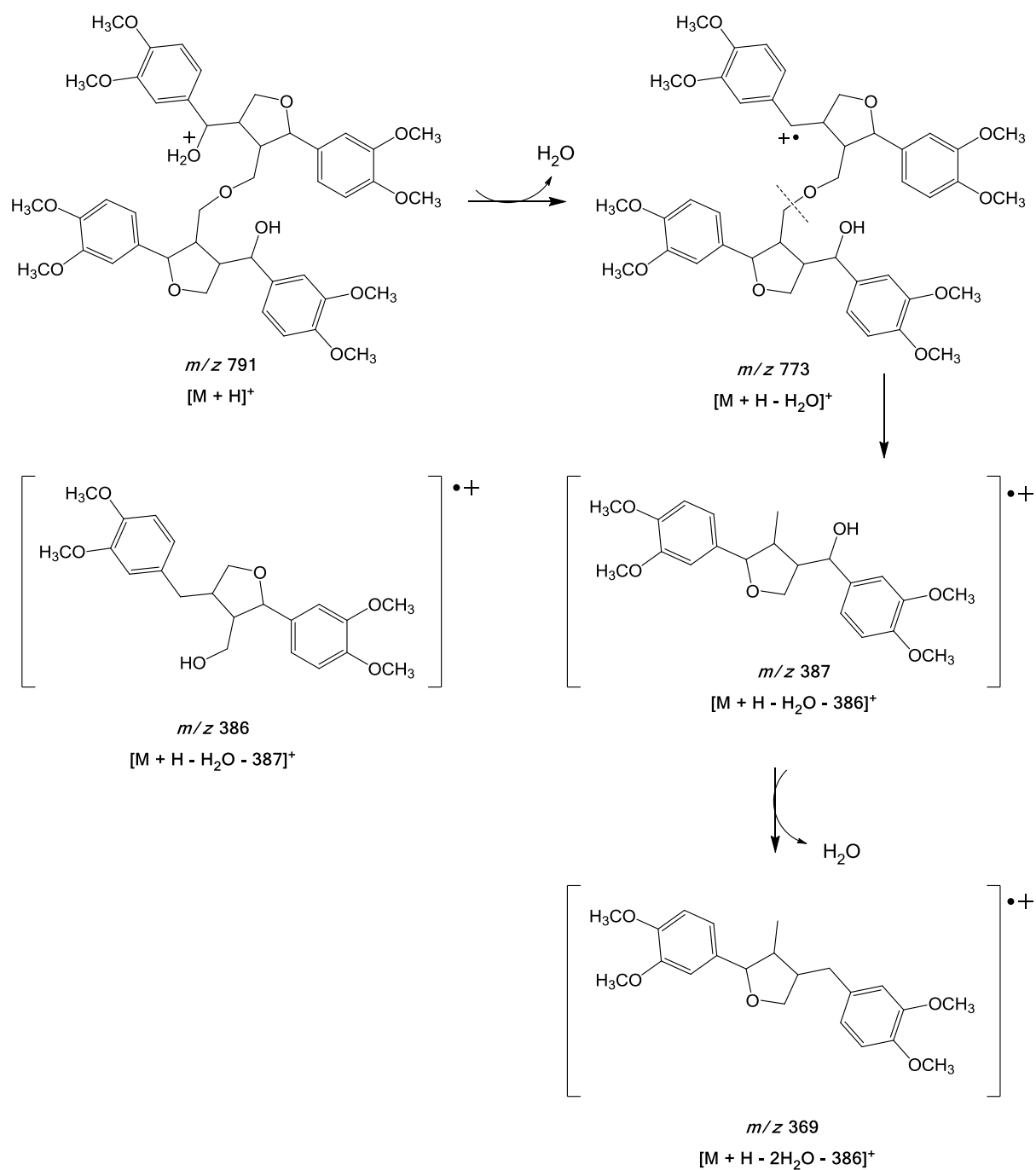


Figura 35 - Proposta de fragmentação para a substância **30**

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

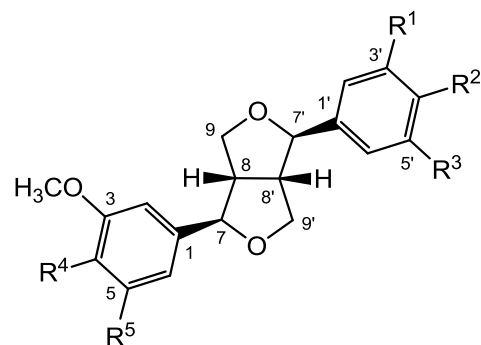
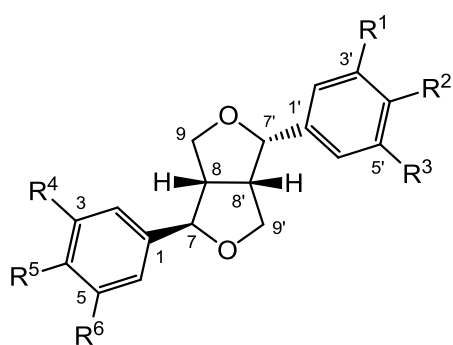
- atividade antibacteriana do caule de *Aristolochia esperanzae* Kuntze (Aristolochiaceae). **Química Nova**, v. 33, n. 8, 1649-1652, 2010.
- 12 DEBELLLE, F. D.; VANHERWEGHEM, J. L.; NORTIER, J. L. Aristolochic acid nephropathy: A worldwide problem. **Kidney International**, v. 74, p. 158-169, 2008.
 - 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 ling) 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: Graphcars, 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: Sesamolin. **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 gemmatilis*. **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 SRIBUOHOM, 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 diaroylacetates of (1*R*,1'*R*)-*exo,exo'*-3,3'-biisoborneol by oxidation with Br₂. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, n. 17, p. 2495-24975, 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.

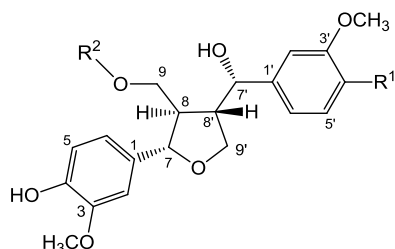
- 44 SRIWIRIJAJAN, S.; SUKPONDMA, Y.; SRISAWAT, T.; MADLA, S.; GRAIDIST, P. (–)-Kusunokinin and piperloguminine from *Piper nigrum*: An alternative option to treat breast cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 92, p. 732-743, 2017.

APÊNDICES

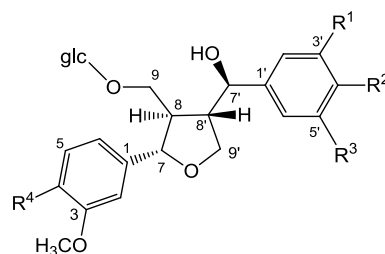


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
2	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	H
3	-OCH ₂ O-		H	OCH ₃	OCH ₃	H
4	-OCH ₂ O-		H	-OCH ₂ O-		H
5	-OCH ₂ O-		H	OCH ₃	OH	H
6	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	OH
7	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	OCH ₃
8	OH	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	H

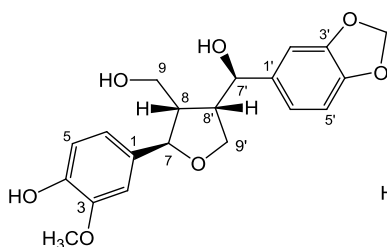
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
9	OCH ₃	OH	OCH ₃	OH	H
10	OCH ₃	OH	H	OH	H
11	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H
12	-OCH ₂ O-		H	OCH ₃	H
13	-OCH ₂ O-		H	OH	H
14	OCH ₃	OCH ₃	H	OH	OCH ₃



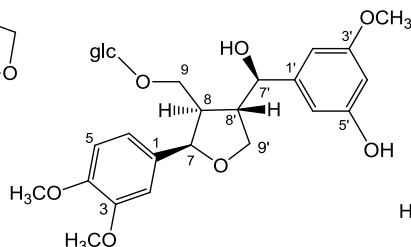
	R ¹	R ²
15	OH	H
16	OCH ₃	H
17	OH	β-glc



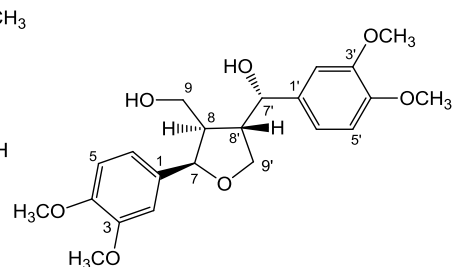
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
18	OCH ₃	H	OH	OH
19	-OCH ₂ O-		H	OCH ₃
20	OCH ₃	OH	H	OH



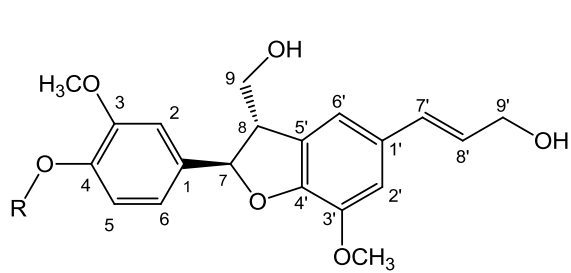
21



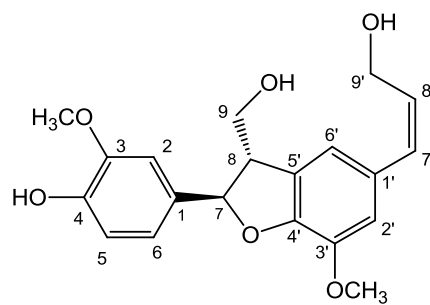
22



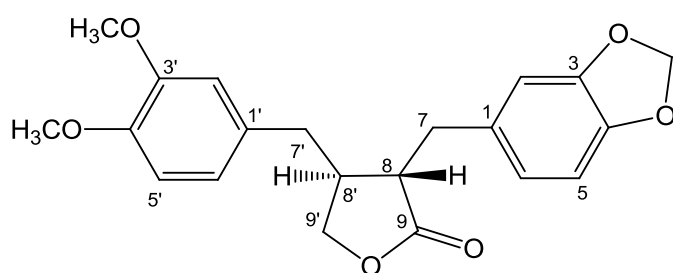
23



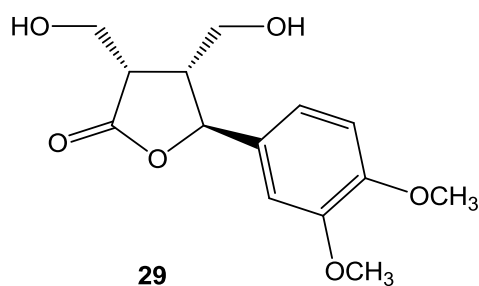
R
24 H
26 CH₃
27 β-glc



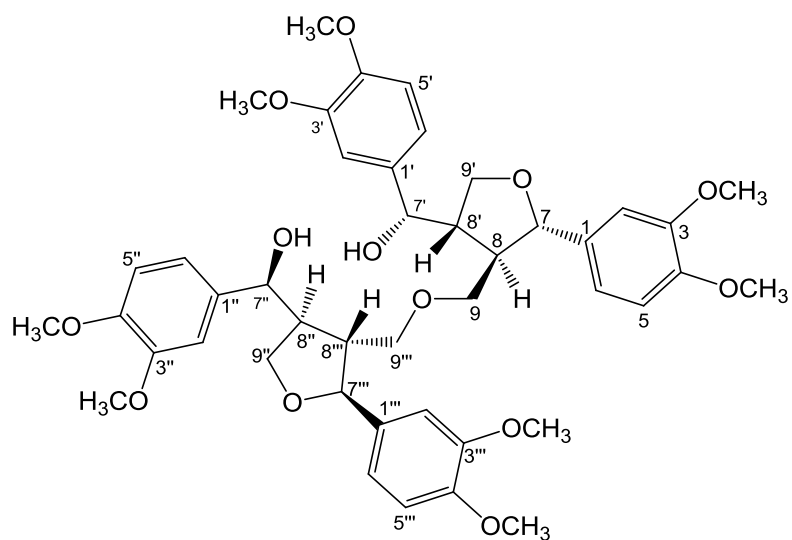
25



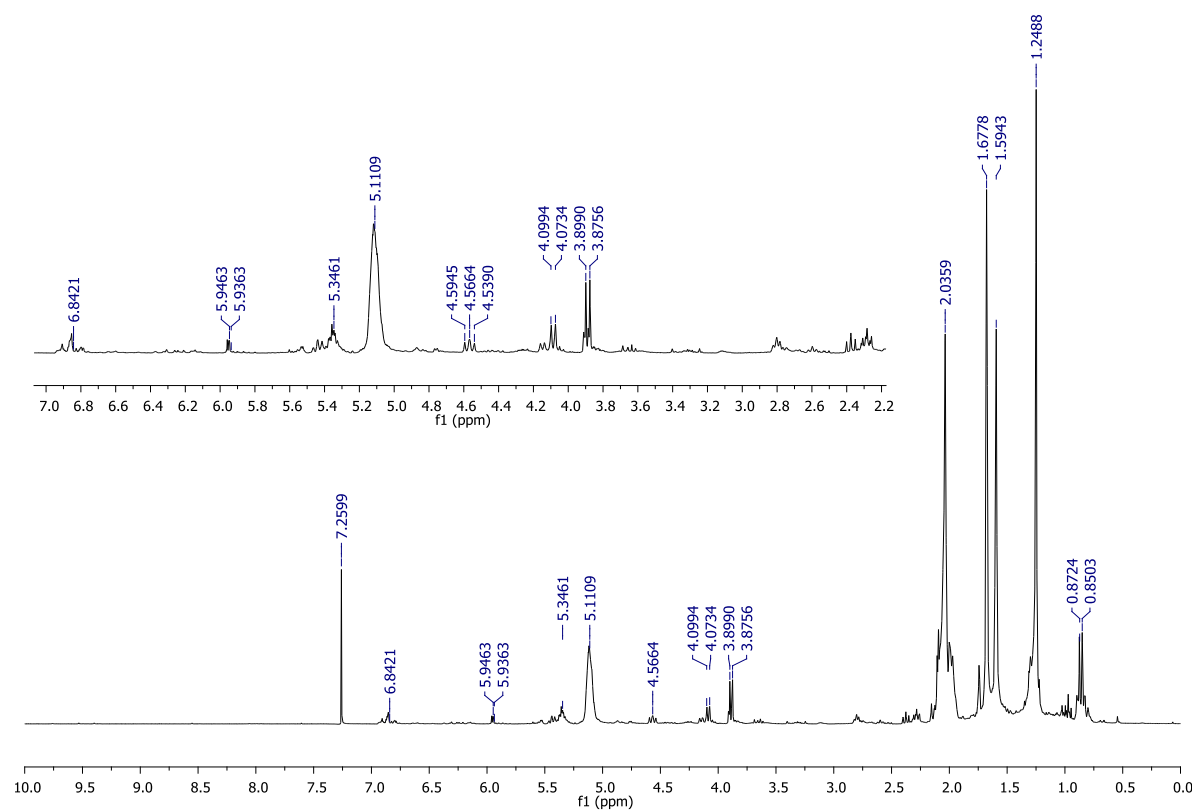
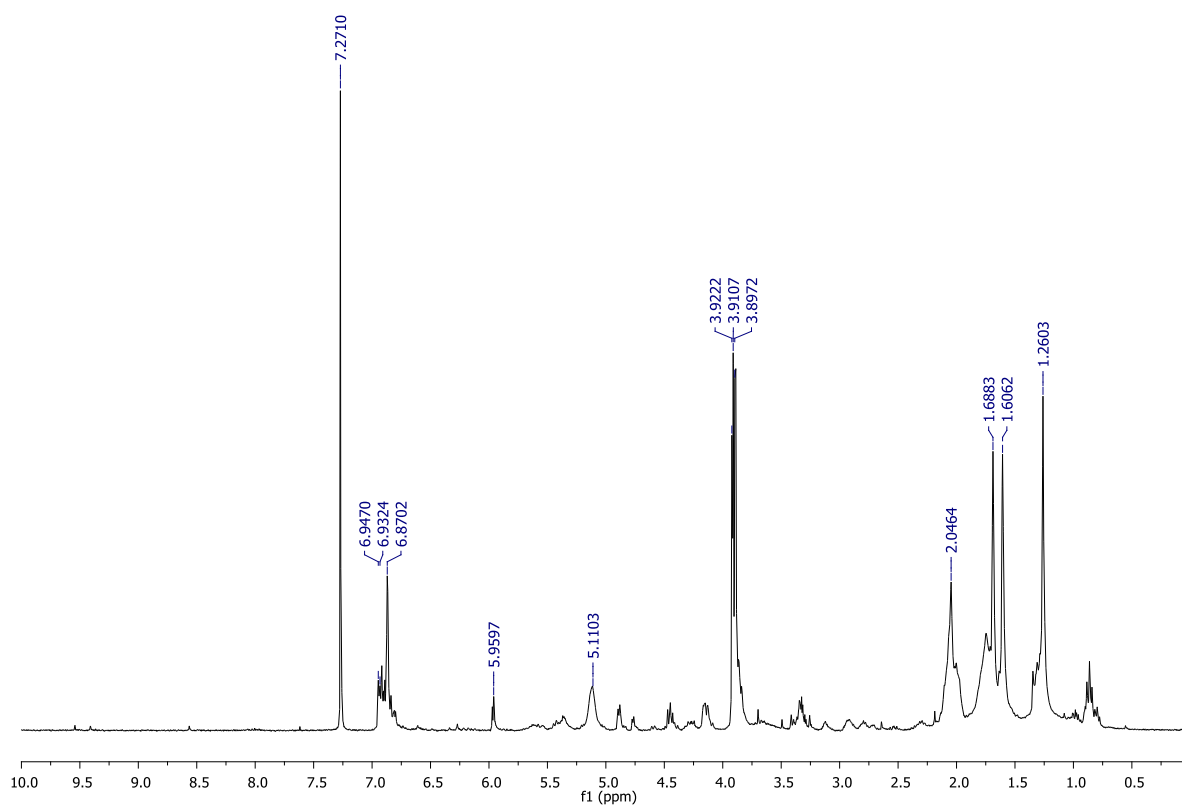
28



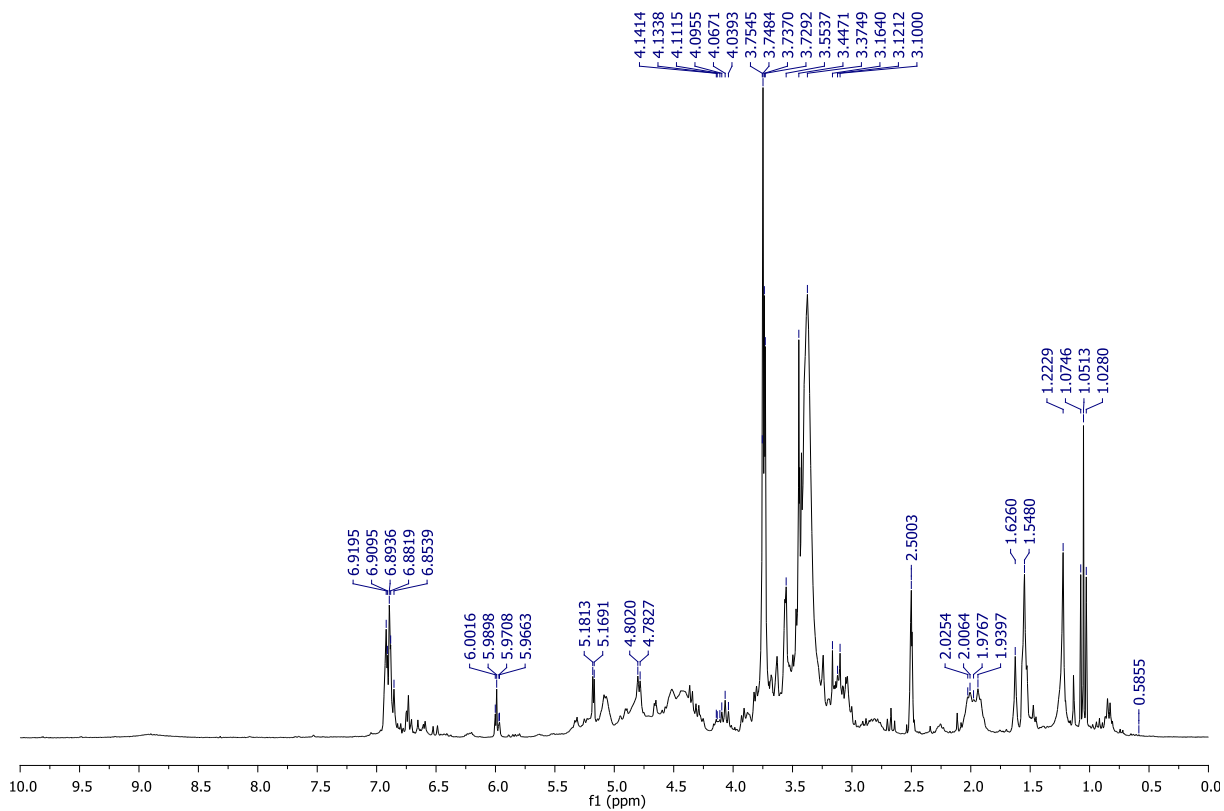
29



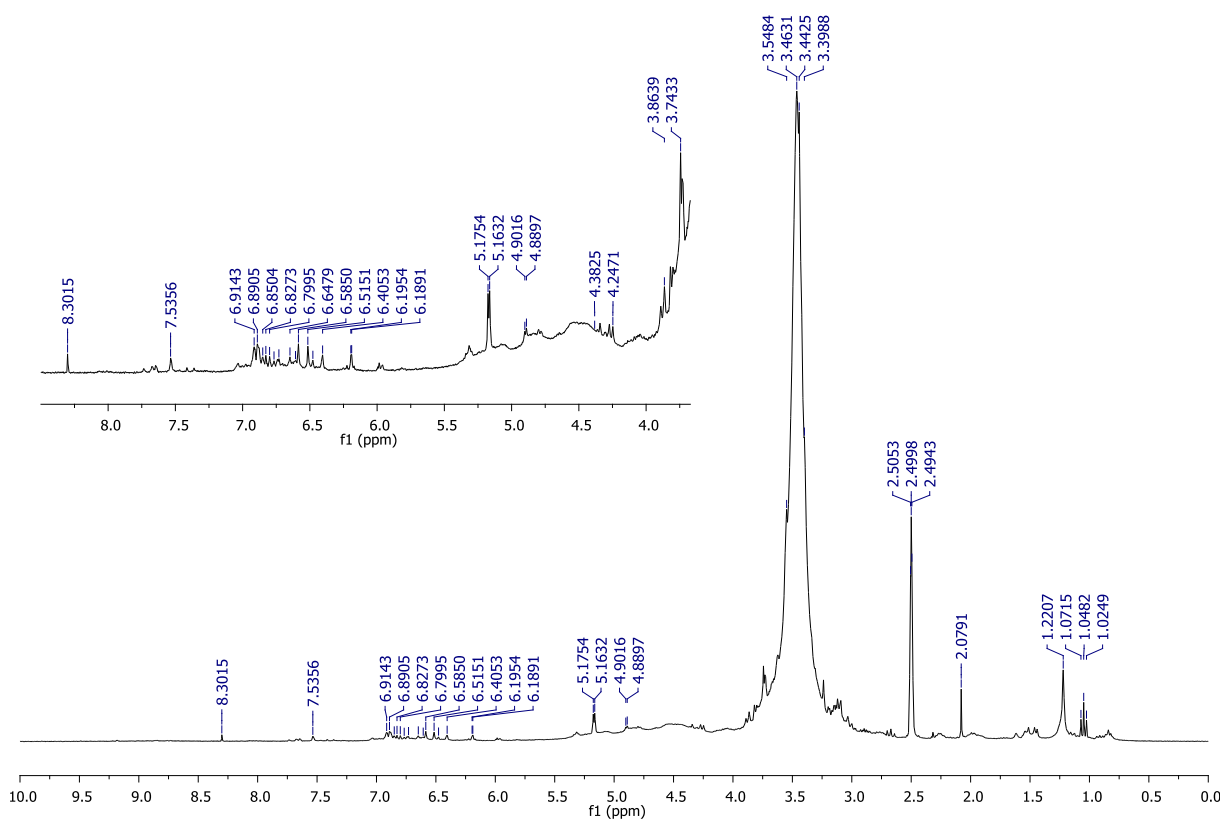
30

APÊNDICE 1 - Espectro de RMN de ^1H do extrato hexânico (CDCl_3 , 7,1 T)**APÊNDICE 2 - Espectro de RMN de ^1H do extrato acetônico (CDCl_3 , 7,1 T)**

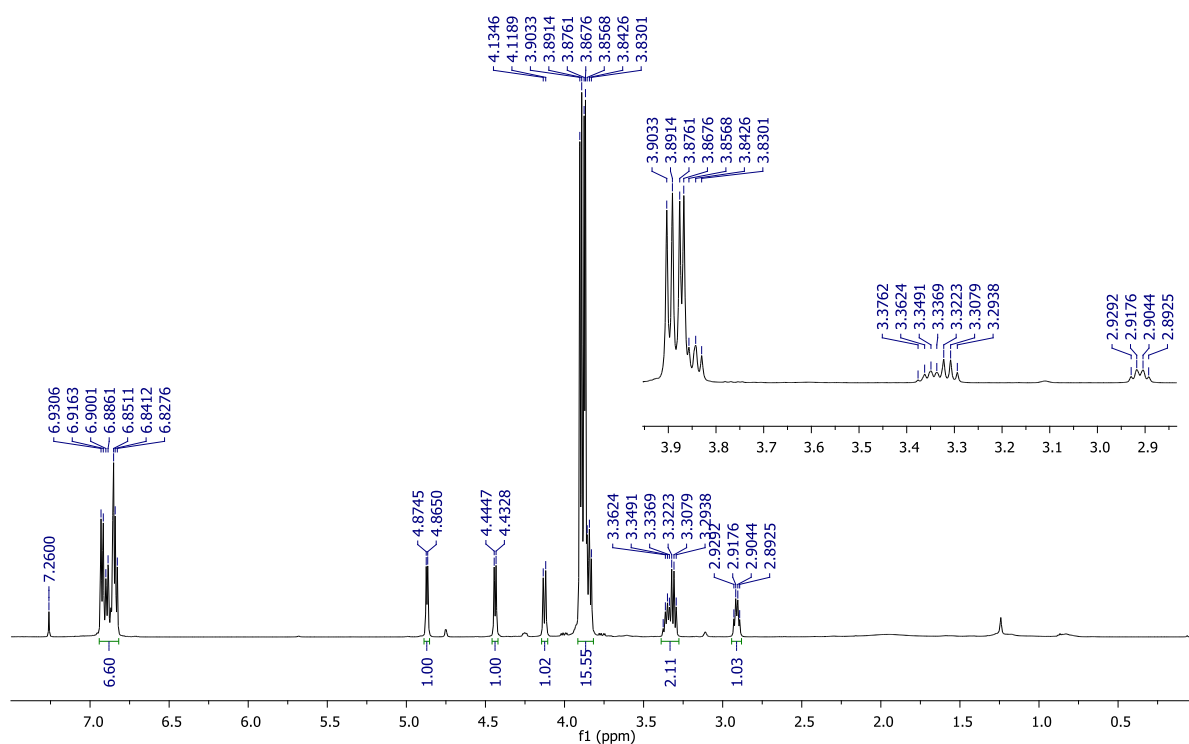
APÊNDICE 3 - Espectro de RMN de ^1H do extrato etanólico (DMSO- d_6 , 7,1 T)



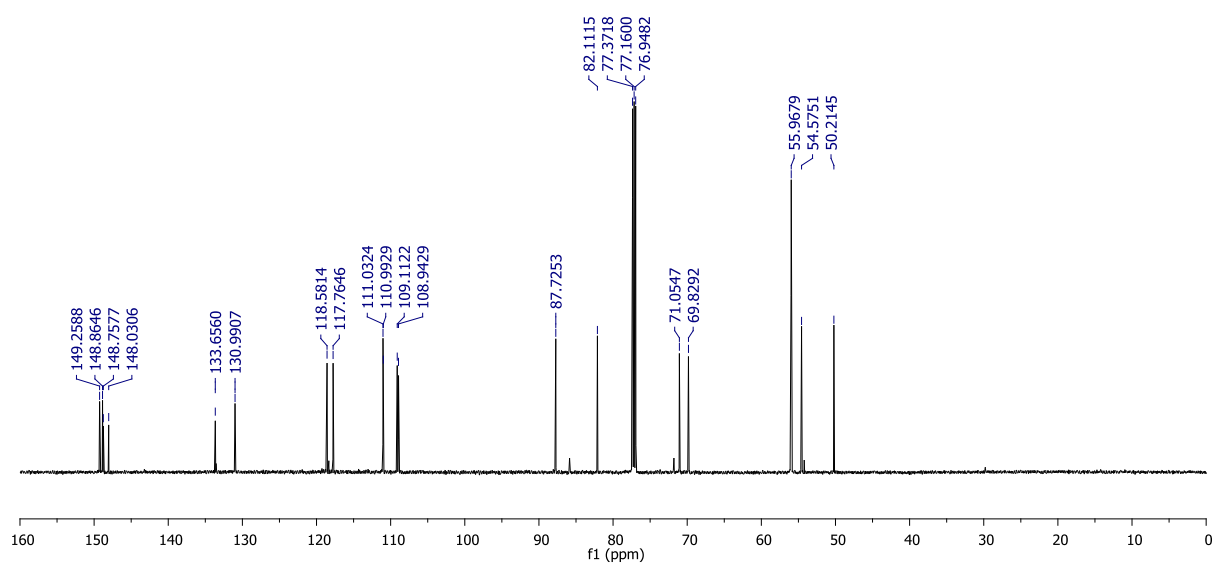
APÊNDICE 4 - Espectro de RMN de ^1H do extrato etanólico Soxhlet (DMSO- d_6 , 7,1 T)



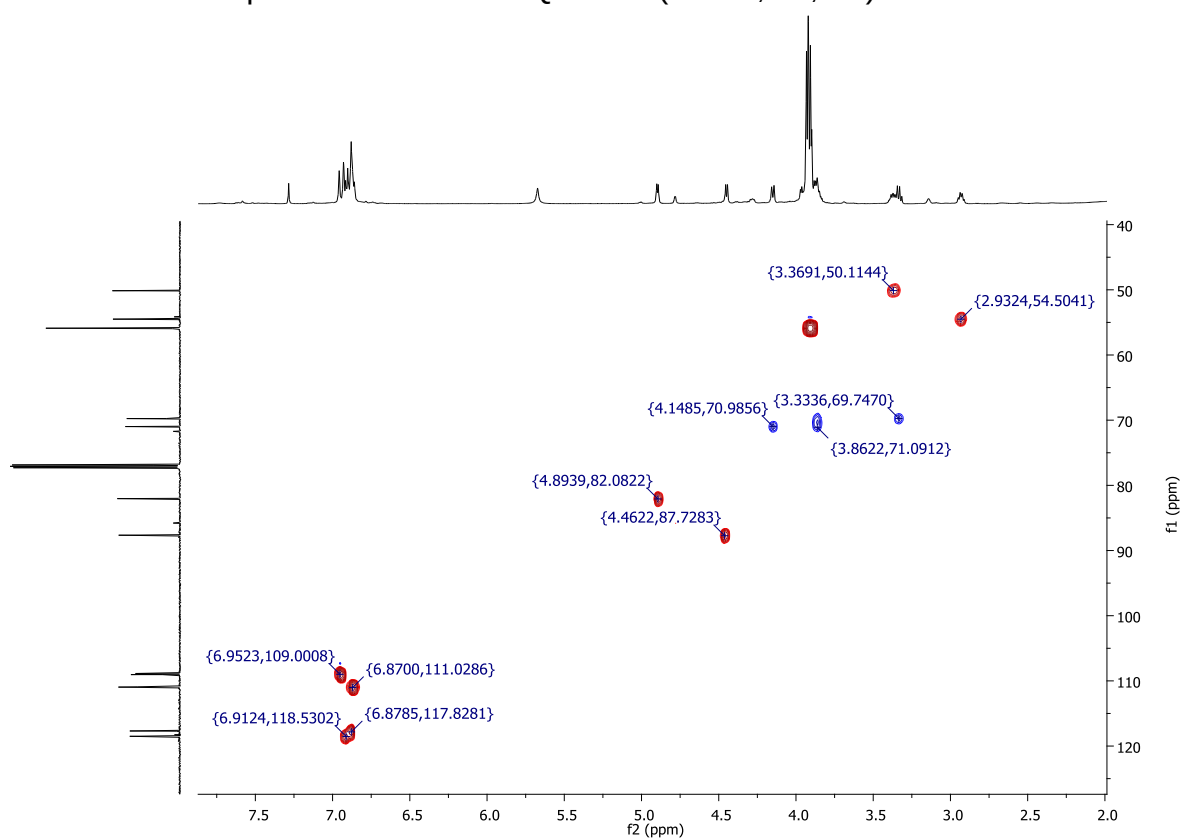
APÊNDICE 5 - Espectro de RMN de ^1H de **1** (CDCl_3 , 14,1 T)



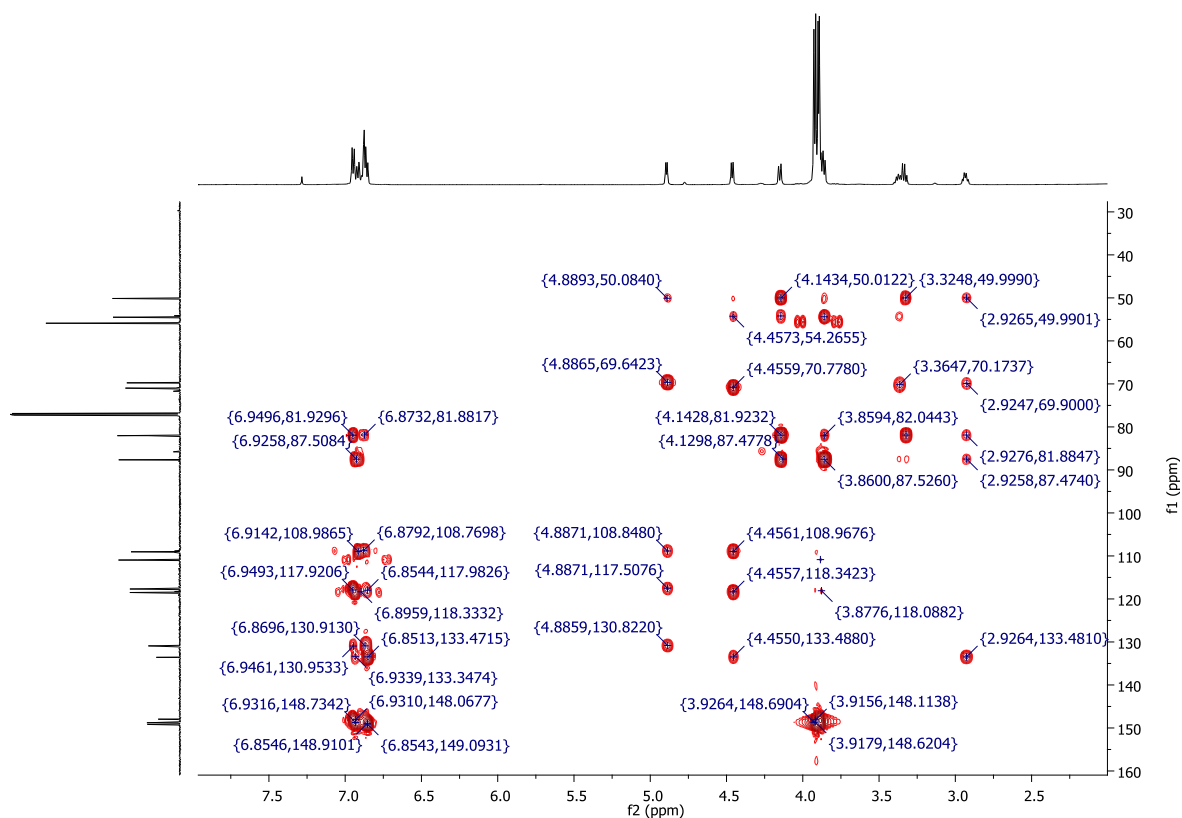
APÊNDICE 6 - Espectro de RMN de ^{13}C de **1** (CDCl_3 , 14,1 T)

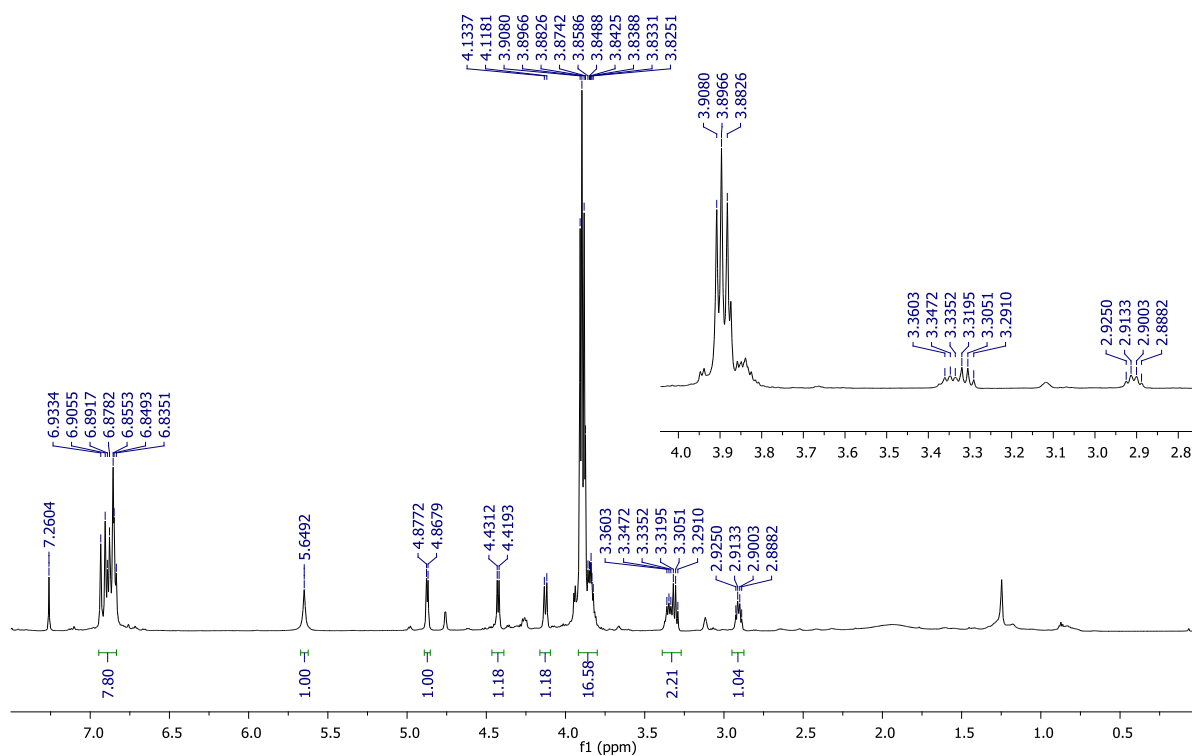
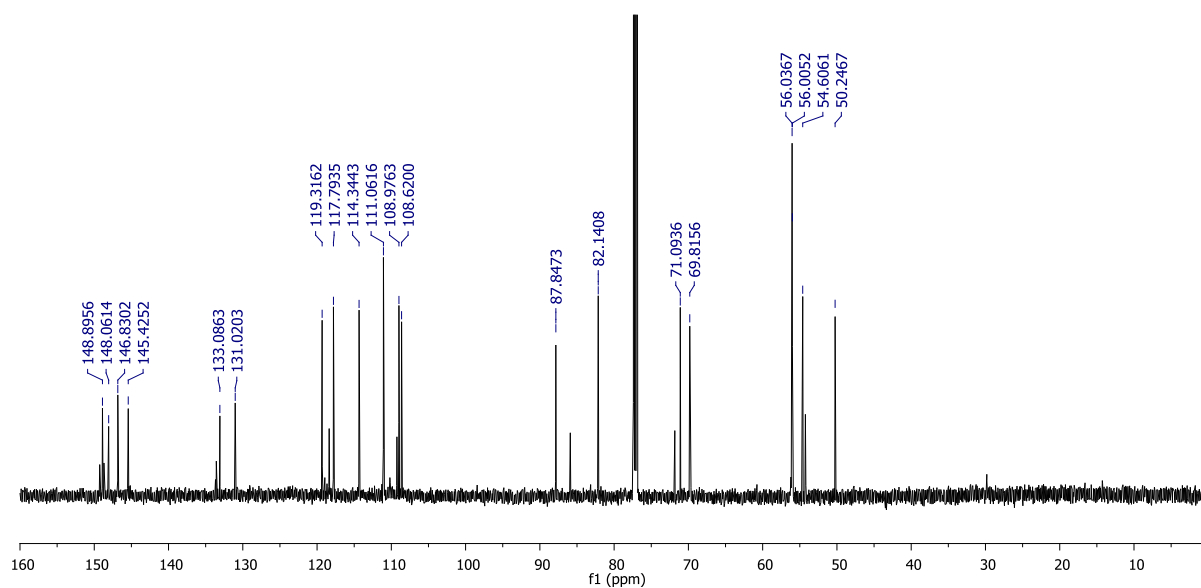


APÊNDICE 7 - Mapa de contornos HSQC de **1** (CDCl₃, 14,1 T)

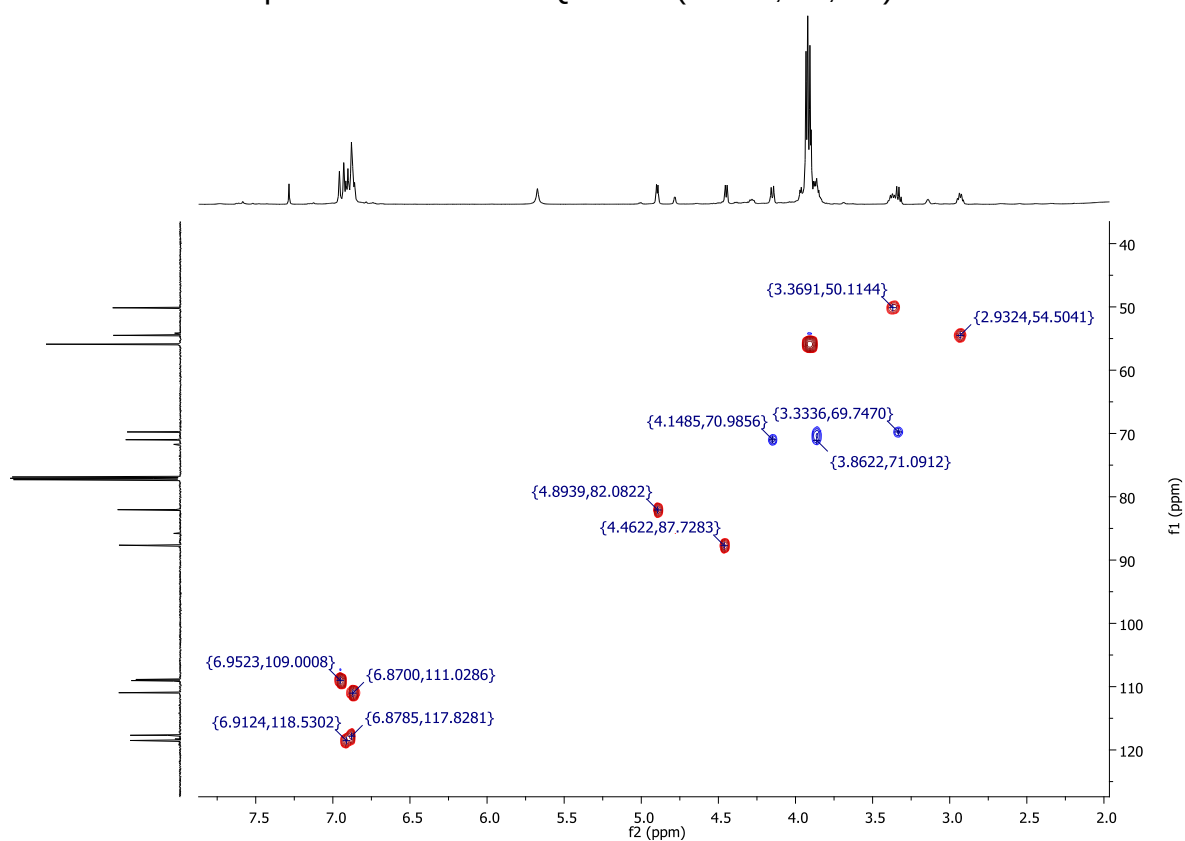


APÊNDICE 8 - Mapa de contornos HMBC de **1** (CDCl₃, 14,1 T)

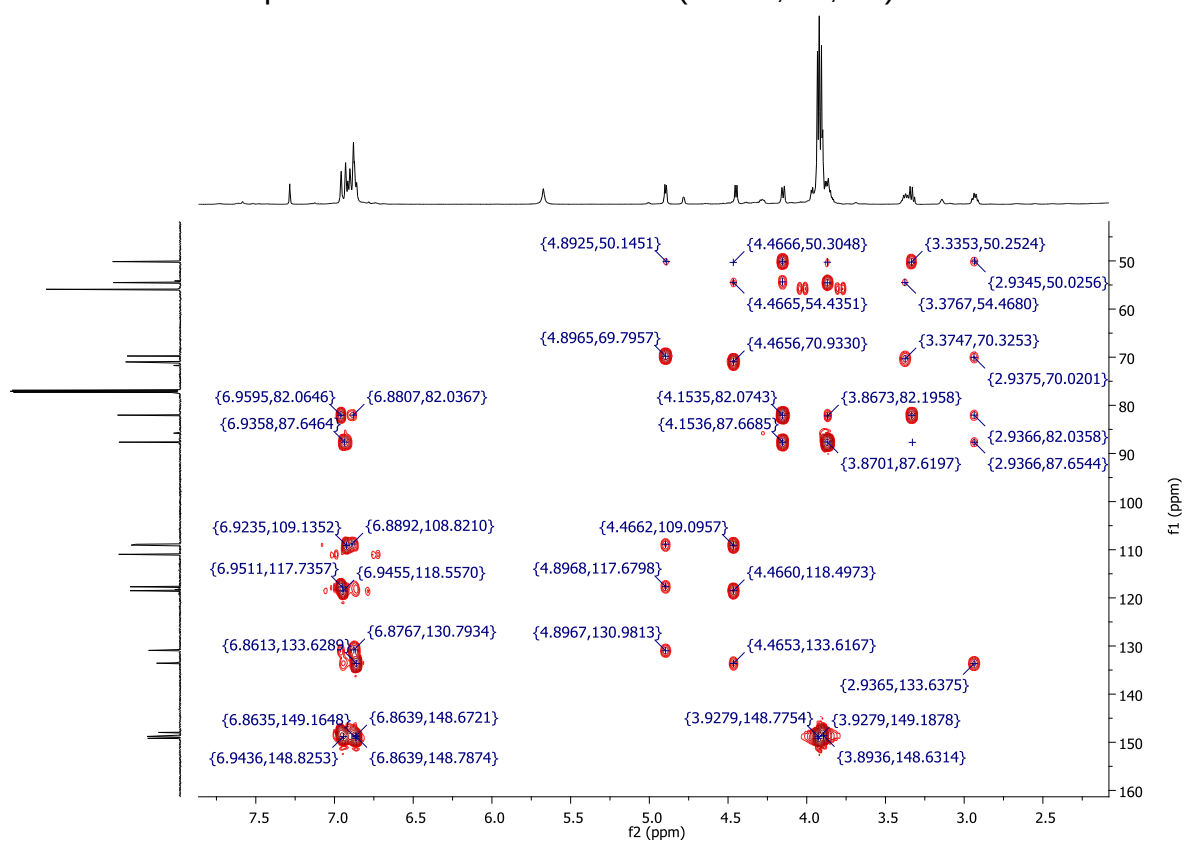


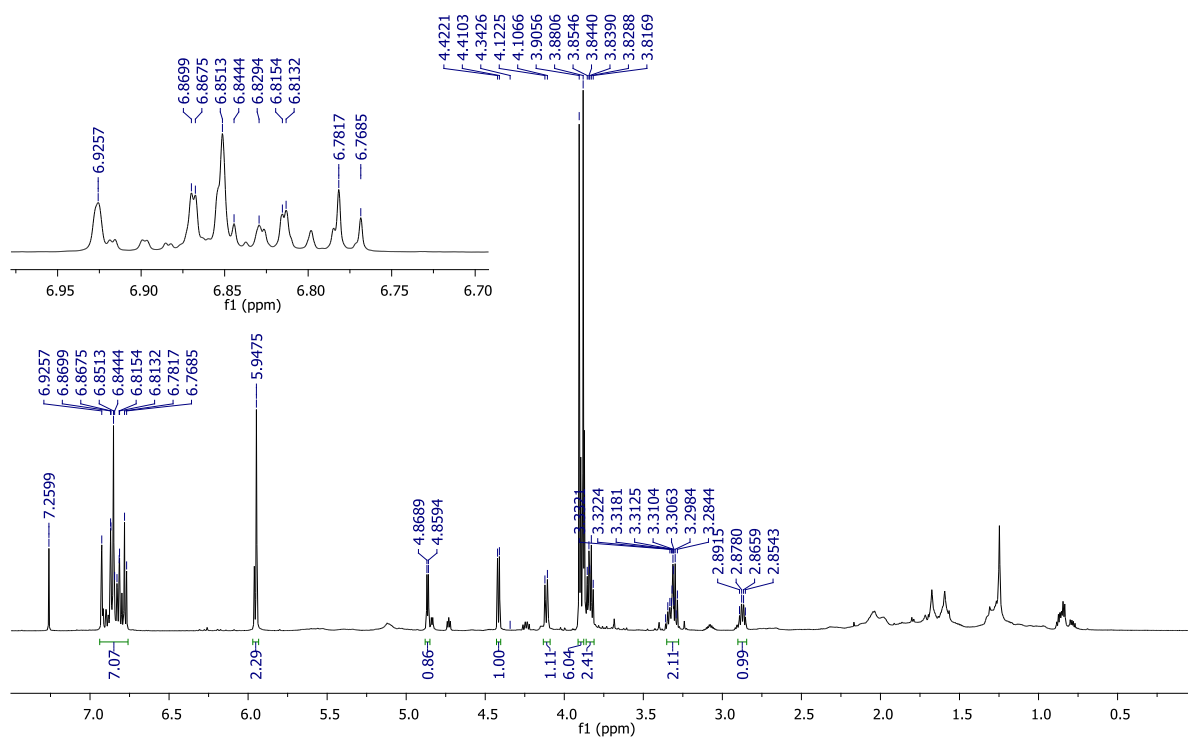
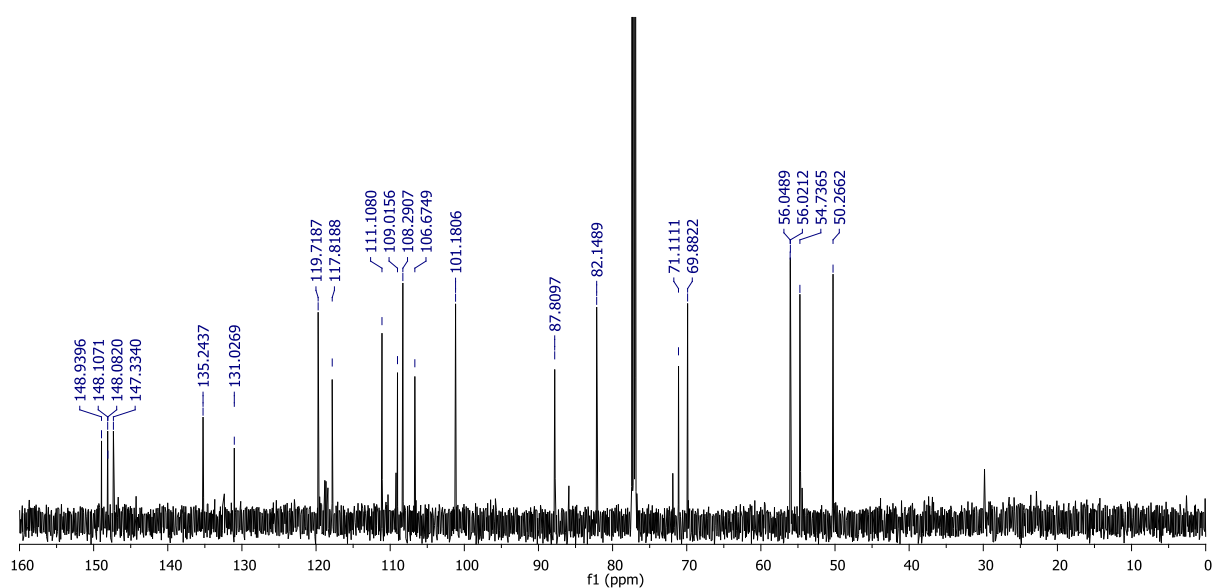
APÊNDICE 9 - Espectro de RMN de ^1H de 2 (CDCl_3 , 14,1 T)**APÊNDICE 10 - Espectro de RMN de ^{13}C de 2 (CDCl_3 , 14,1 T)**

APÊNDICE 11 - Mapa de contornos HSQC de **2** (CDCl₃, 14,1 T)

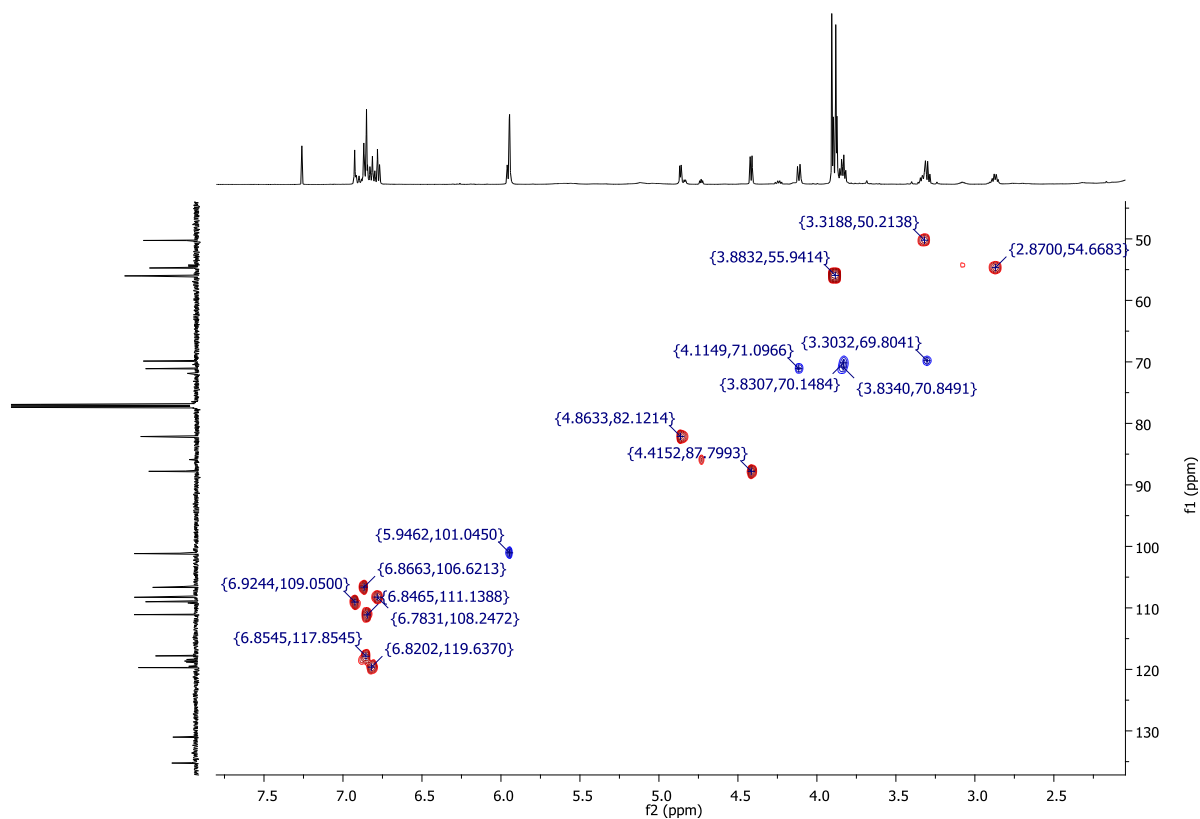


APÊNDICE 12 - Mapa de contornos HMBC de **2** (CDCl₃, 14,1 T)

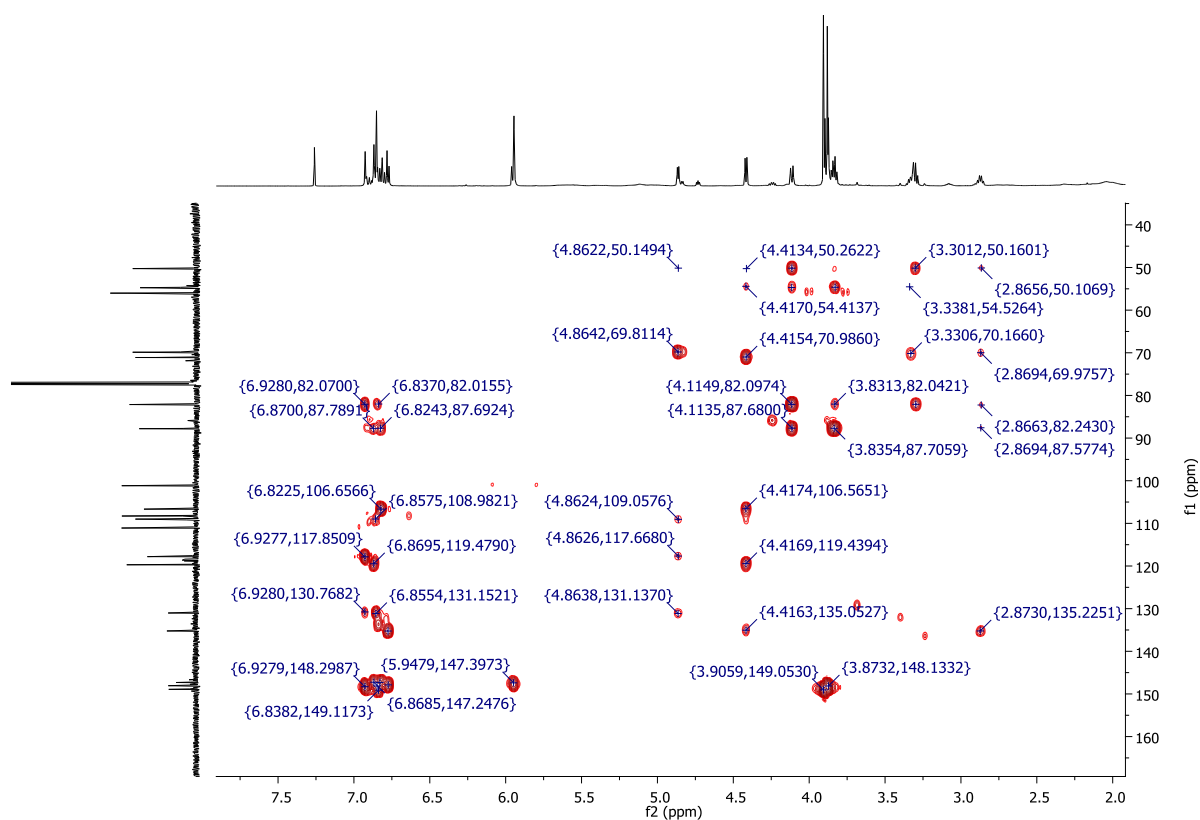


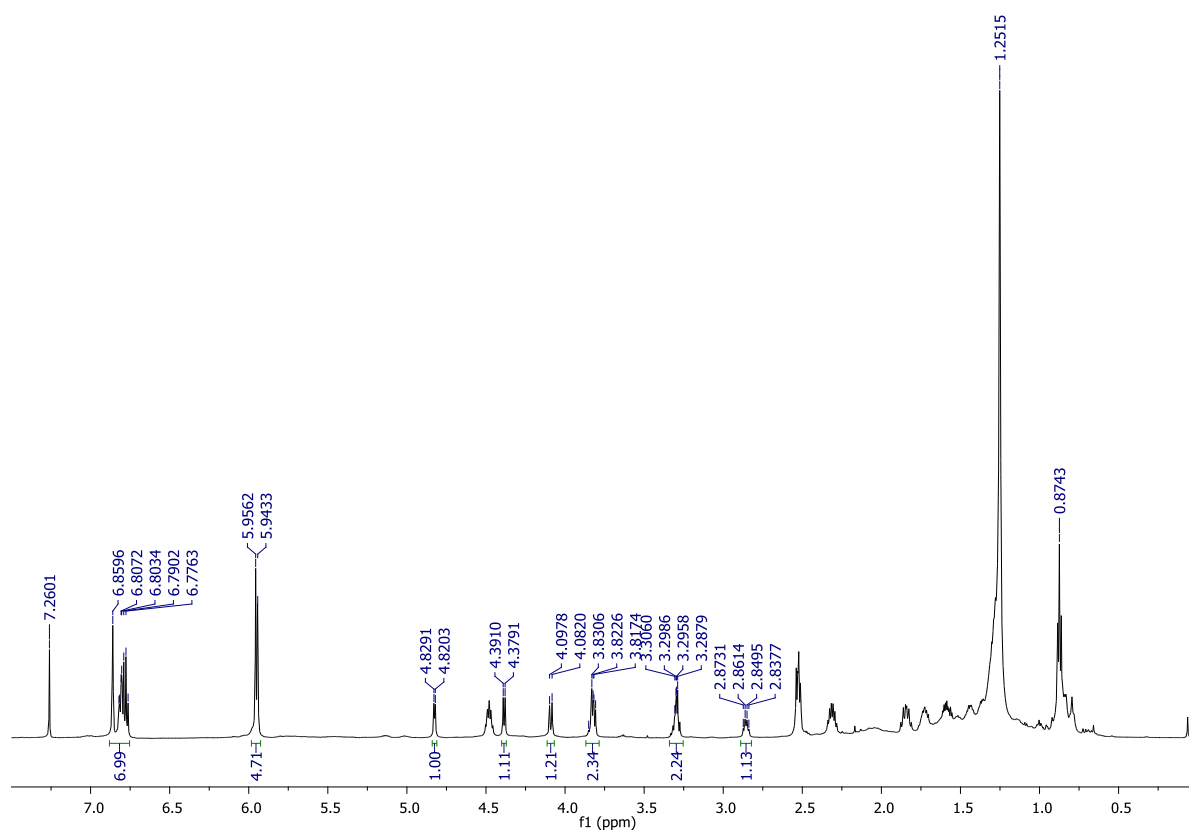
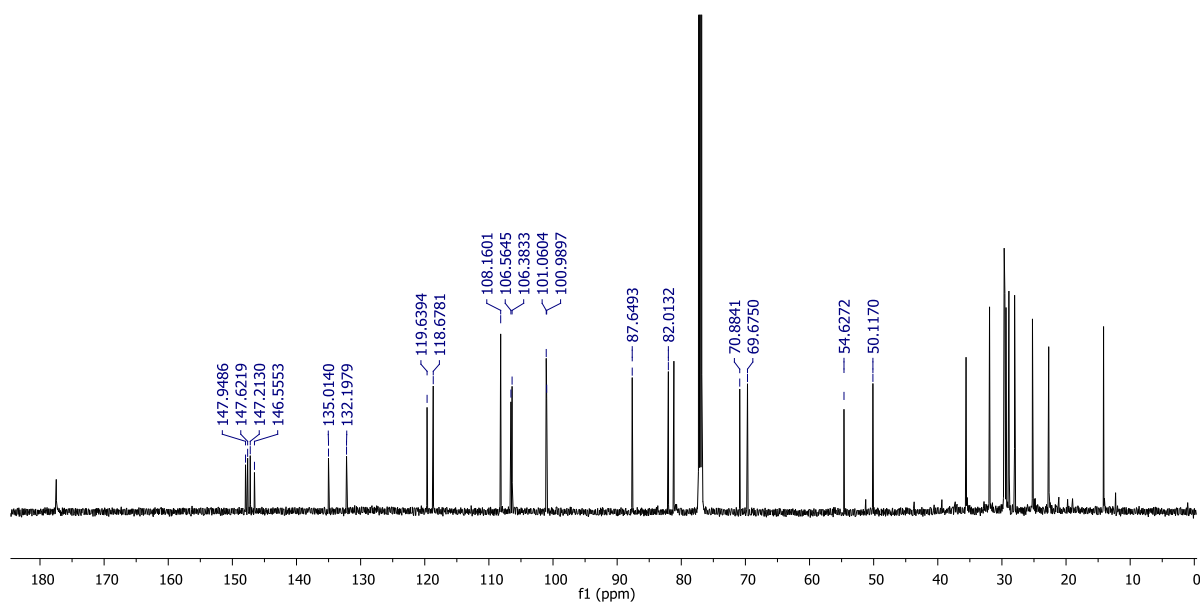
APÊNDICE 13 - Espectro de RMN de ^1H de **3 (CDCl_3 , 14,1 T)****APÊNDICE 14 - Espectro de RMN de ^{13}C de **3** (CDCl_3 , 14,1 T)**

APÊNDICE 15 - Mapa de contornos HSQC de **3** (CDCl₃, 14,1 T)



APÊNDICE 16 - Mapa de contornos HMBC de **3** (CDCl₃, 14,1 T)



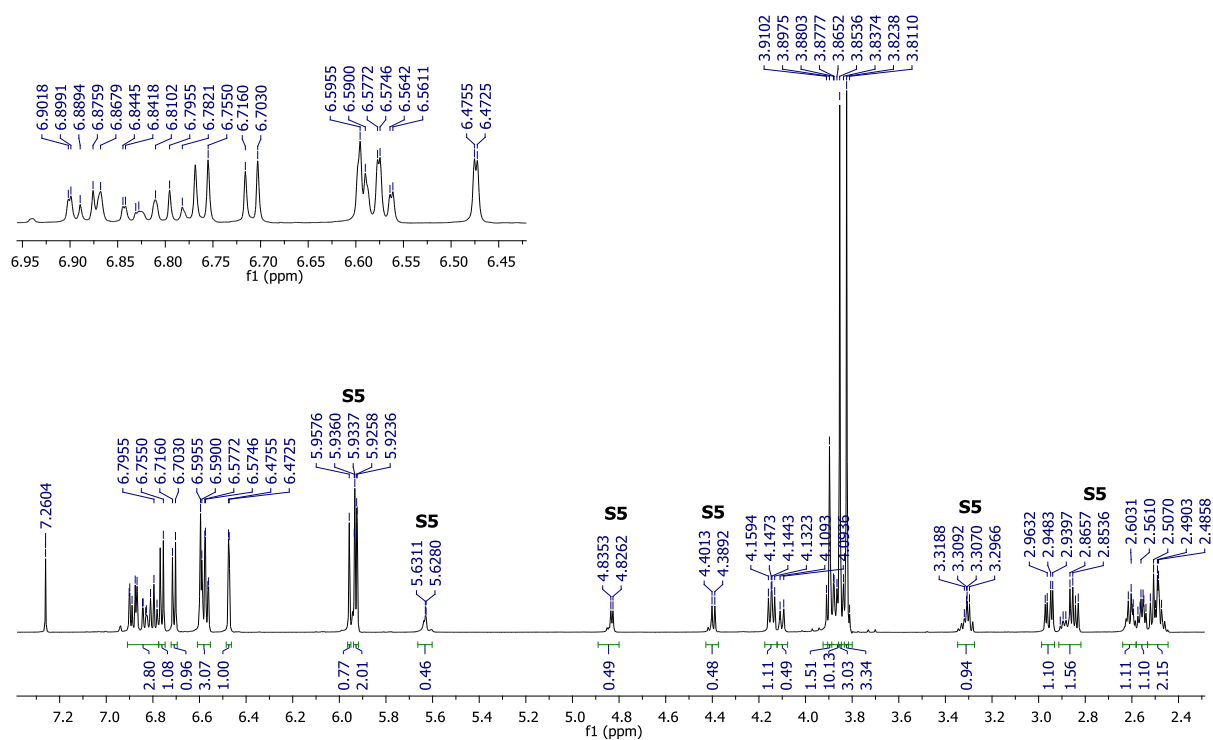
APÊNDICE 17 - Espectro de RMN de ^1H de **4 (CDCl_3 , 14,1 T)****APÊNDICE 18 - Espectro de RMN de ^{13}C de **4** (CDCl_3 , 14,1 T)**

2D NMR spectrum of compound 10a. The x-axis is labeled f2 (ppm) and ranges from 2.0 to 7.5. The y-axis is labeled f1 (ppm) and ranges from 2.0 to 16.0. The spectrum shows correlations between protons, with many cross-peaks labeled with their coordinates (f2, f1). The 1D ¹H NMR spectrum is shown at the top.

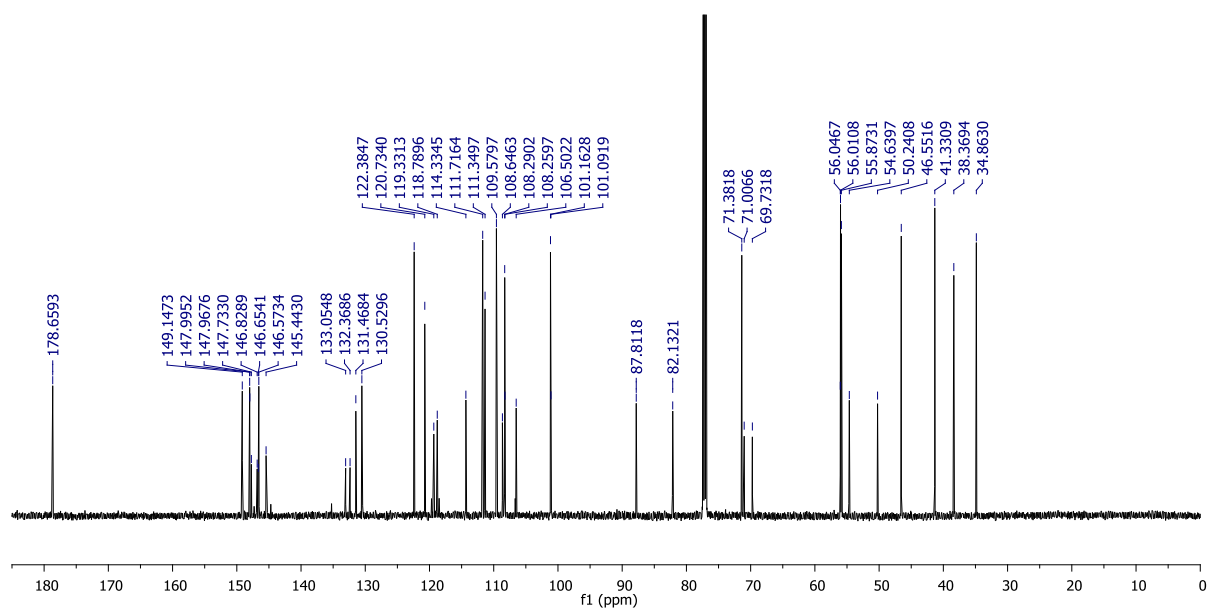
Key labeled cross-peaks (f2, f1) include:

- {4.8257, 50.0899}
- {4.3846, 50.1005}
- {3.2902, 50.1383}
- {4.3848, 54.5095}
- {2.8566, 50.0542}
- {3.2776, 54.6095}
- {4.8249, 69.6640}
- {4.3845, 70.8250}
- {3.2911, 69.9271}
- {2.8410, 70.2668}
- {6.8604, 82.0772}
- {6.8024, 81.9719}
- {4.0901, 82.0423}
- {3.8282, 81.9912}
- {6.8621, 87.7218}
- {6.8099, 87.7813}
- {4.0808, 87.6270}
- {2.8529, 82.1410}
- {2.8466, 87.4771}
- {6.7785, 106.6652}
- {6.8613, 108.4311}
- {4.8248, 106.3513}
- {4.3848, 106.5512}
- {6.8615, 119.2380}
- {6.8151, 106.5637}
- {4.8250, 118.7266}
- {4.3853, 119.5312}
- {6.7869, 132.1554}
- {6.7828, 135.1060}
- {4.8255, 132.2231}
- {4.3872, 135.0053}
- {6.8602, 131.8055}
- {6.8621, 134.7491}
- {2.8548, 135.0663}
- {6.7760, 147.6947}
- {5.9473, 147.6054}
- {5.9487, 147.2270}
- {4.8260, 147.1432}
- {6.8614, 147.1986}
- {6.7708, 148.0340}

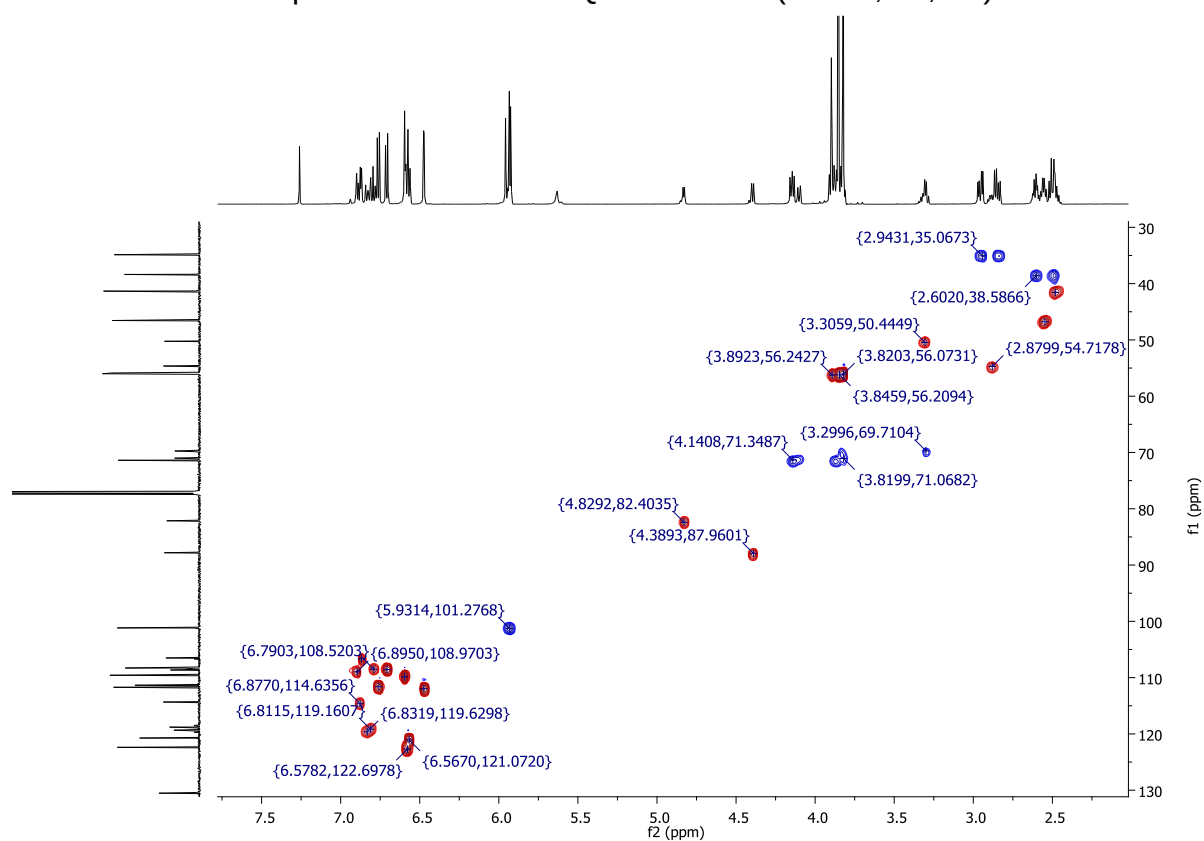
APÊNDICE 21 - Espectro de RMN de ^1H expandido de **5** + **28** (CDCl_3 , 14,1 T)



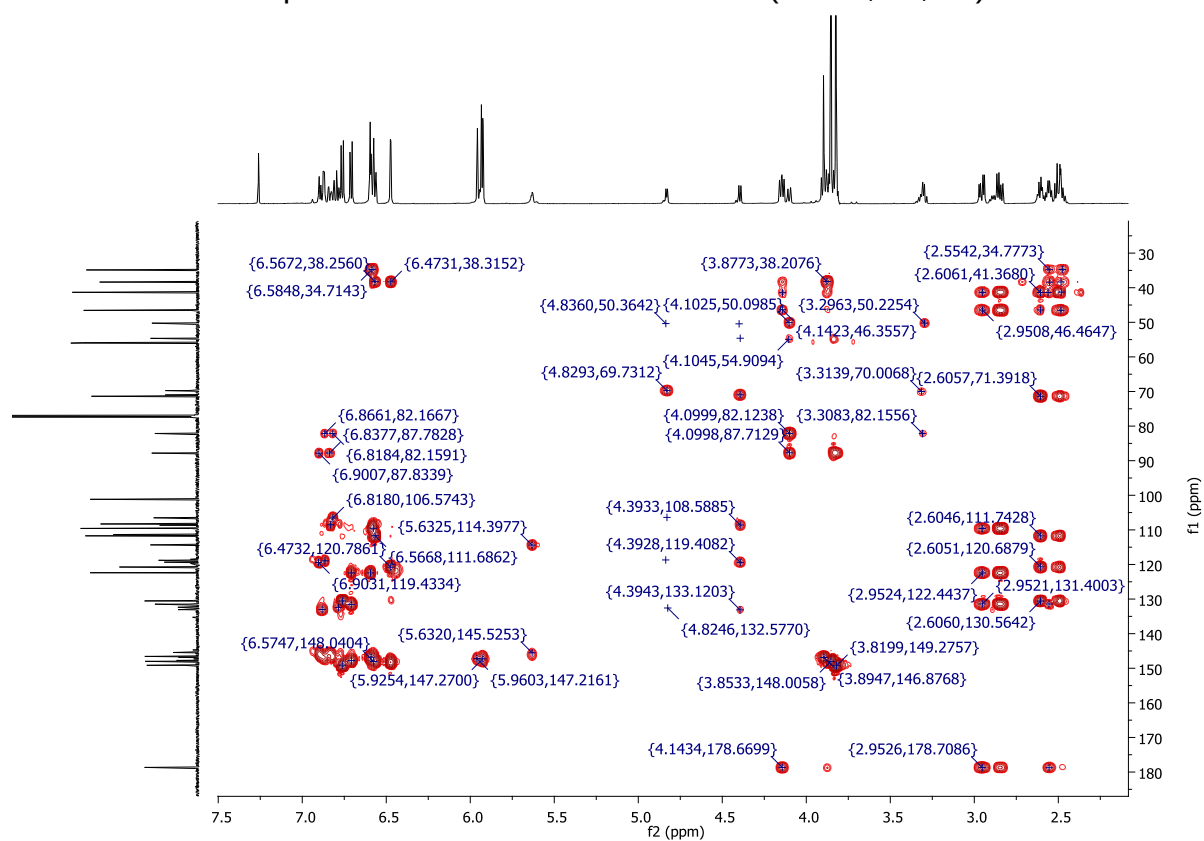
APÊNDICE 22 - Espectro de RMN de ^{13}C de **5** + **28** (CDCl_3 , 14,1 T)



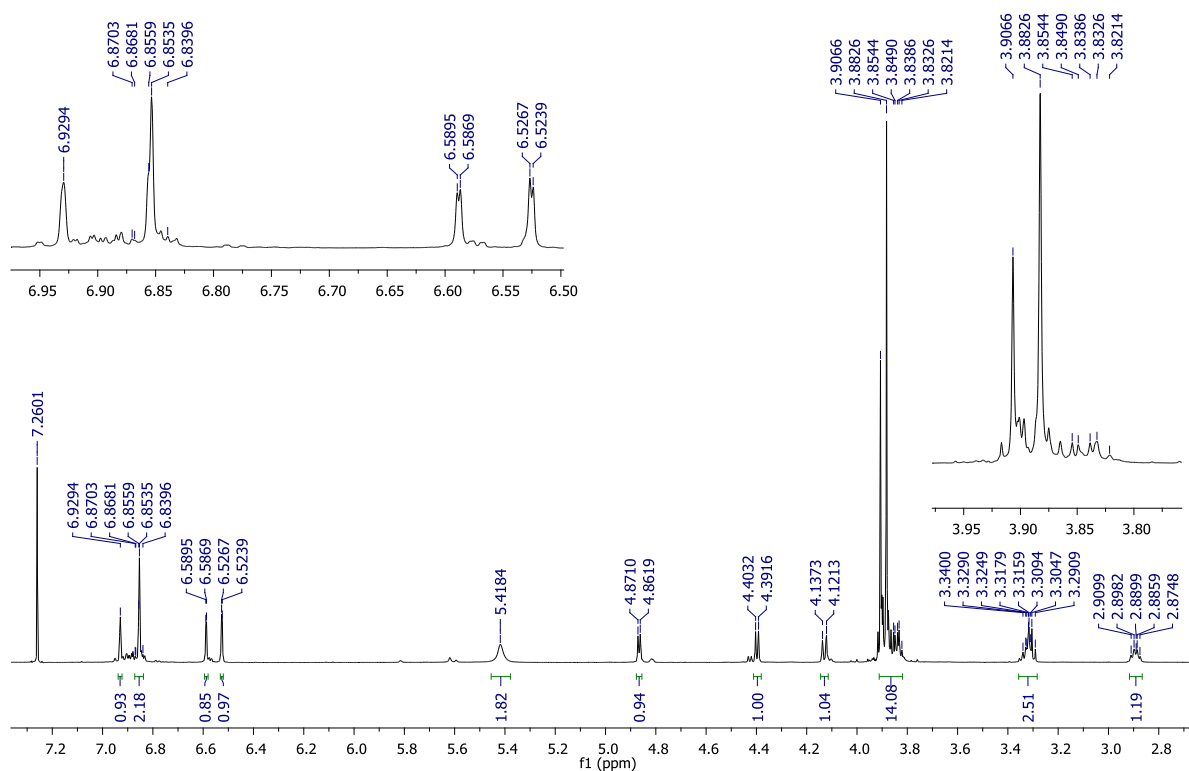
APÊNDICE 23 - Mapa de contornos HSQC de **5 + 28** (CDCl₃, 14,1 T)



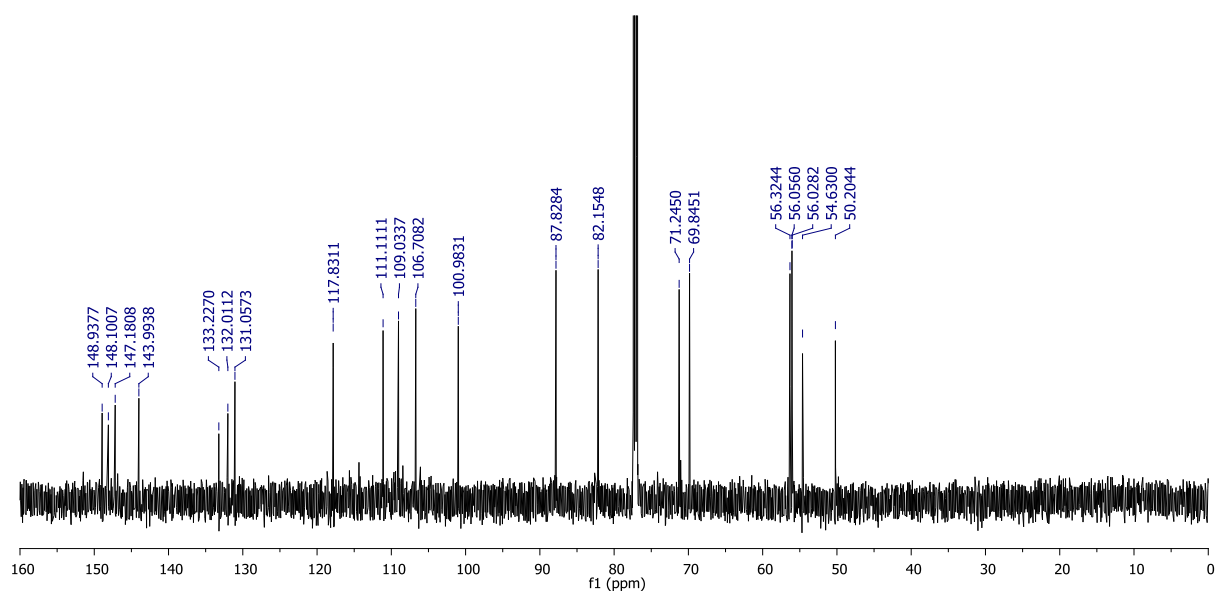
APÊNDICE 24 - Mapa de contornos HMBC de **5 + 28** (CDCl₃, 14,1 T)



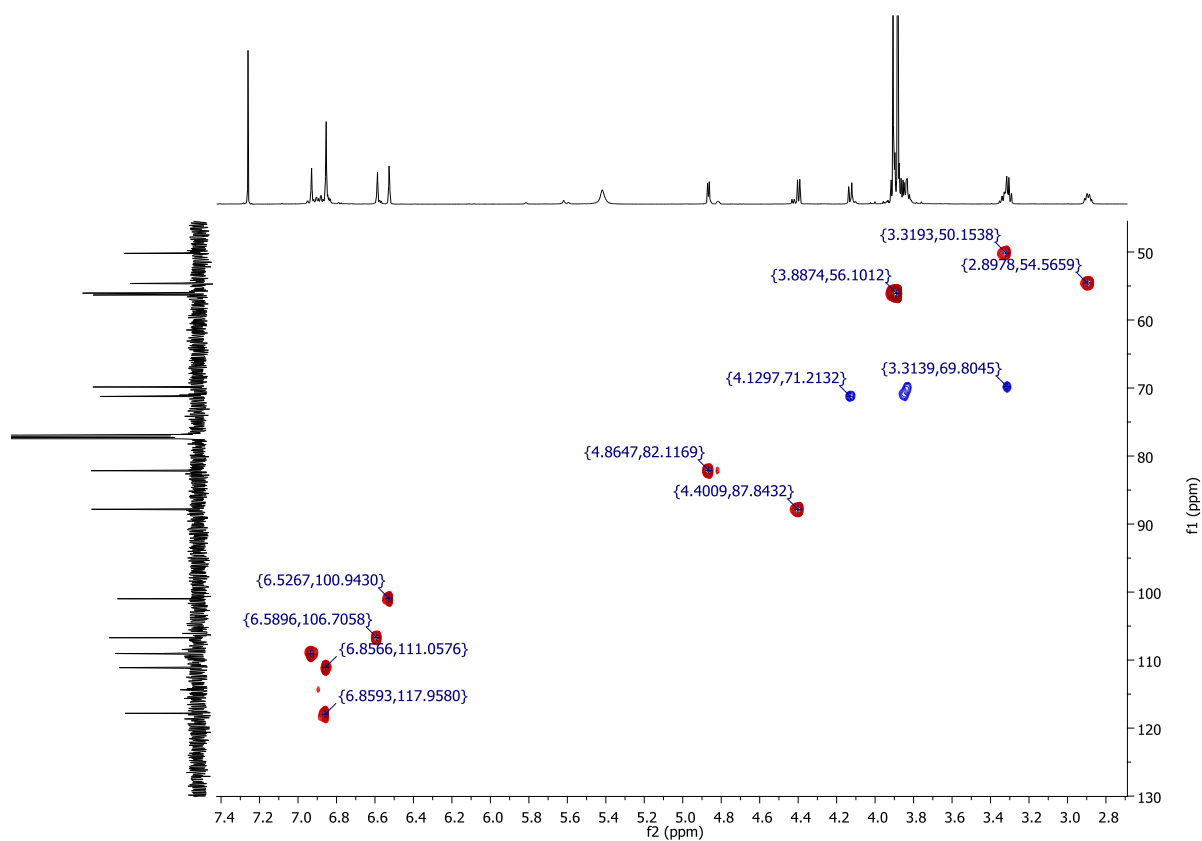
APÊNDICE 25 - Espectro de RMN de ^1H expandido de **6** (CDCl_3 , 14,1 T)



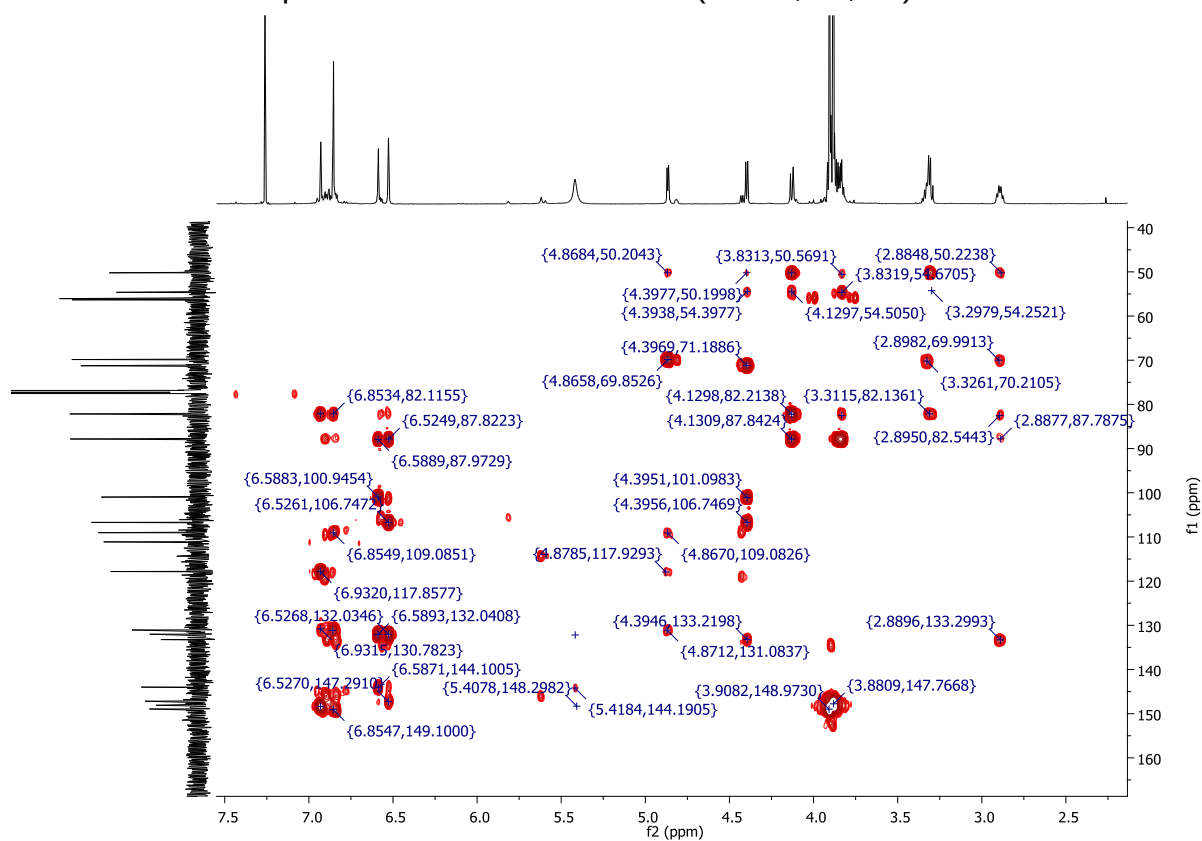
APÊNDICE 26 - Espectro de RMN de ^{13}C de **6** (CDCl_3 , 14,1 T)

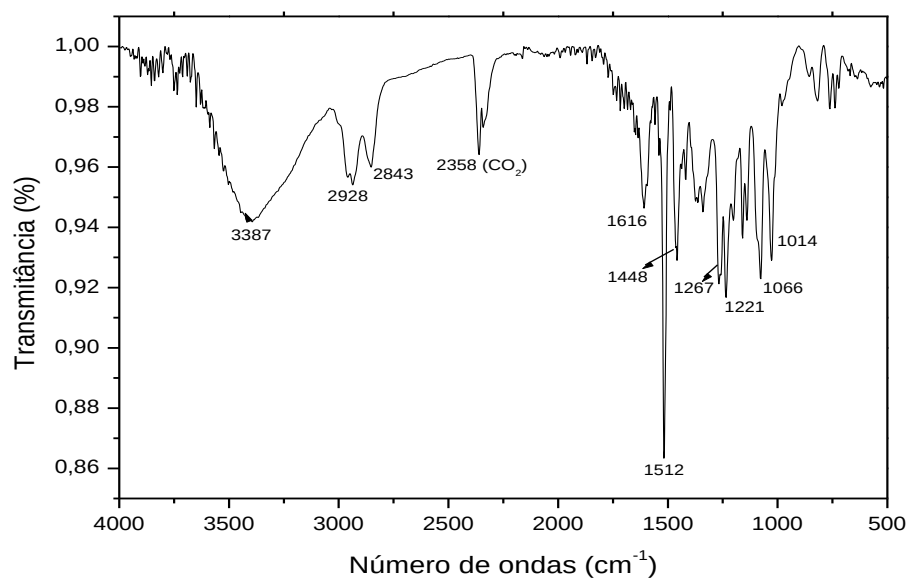
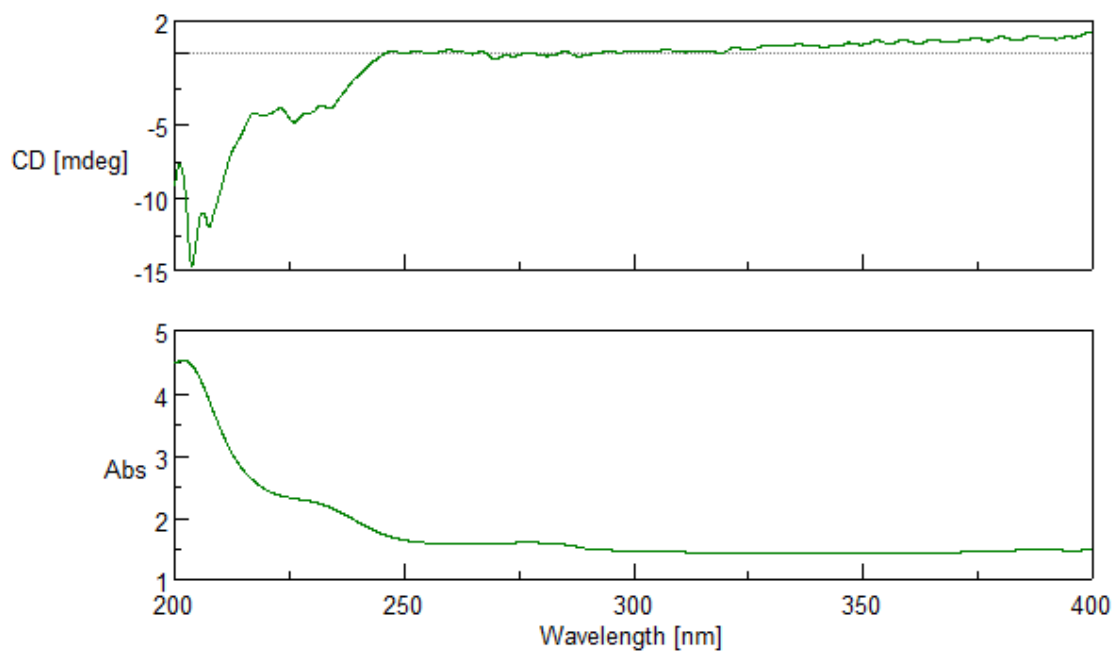


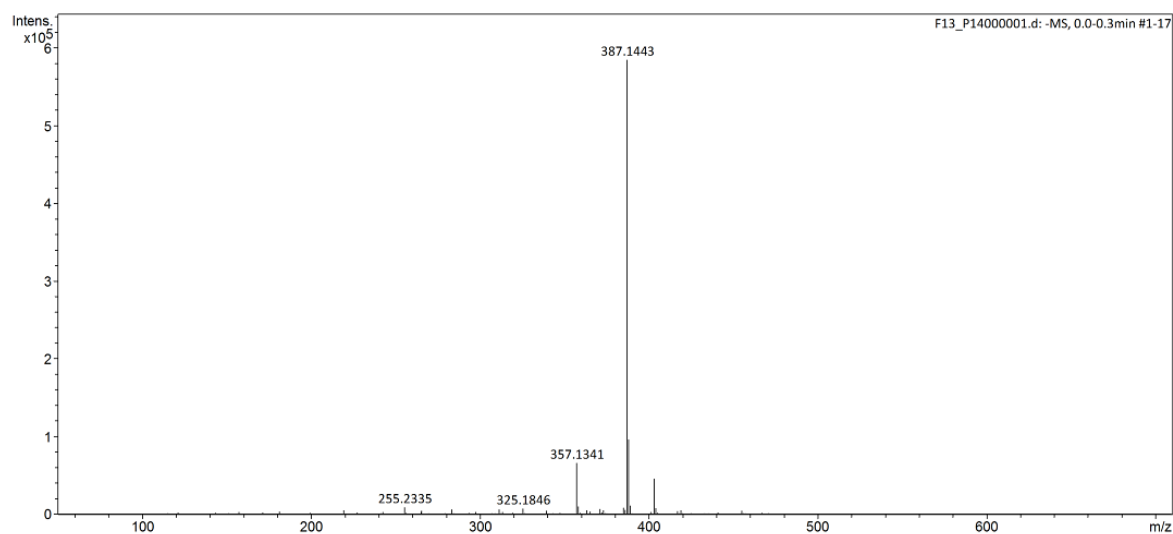
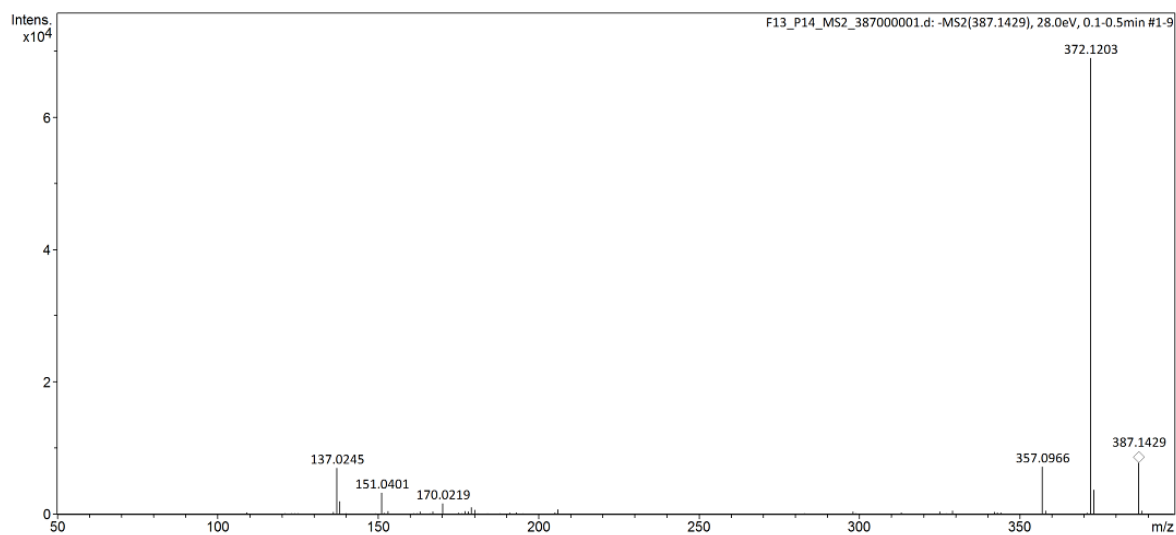
APÊNDICE 27 - Mapa de contornos HSQC de **6** (CDCl₃, 14,1 T)



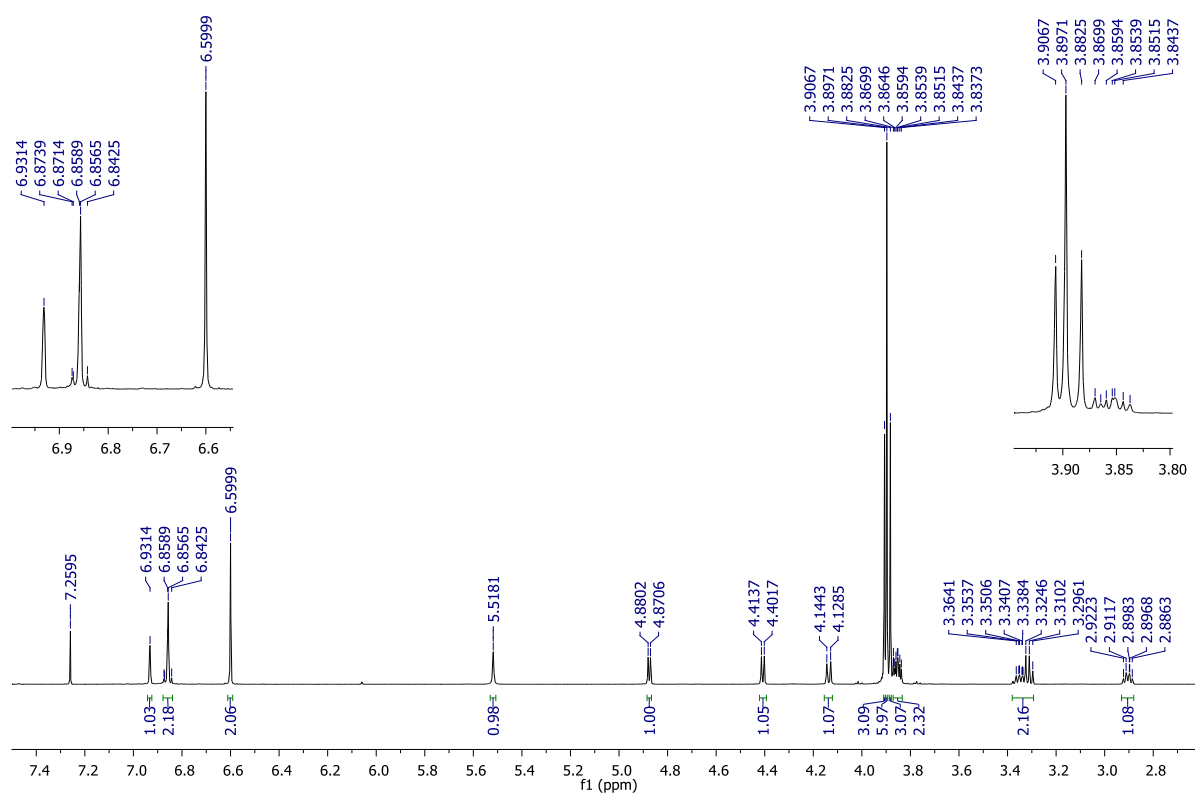
APÊNDICE 28 - Mapa de contornos HMBC de **6** (CDCl₃, 14,1 T)



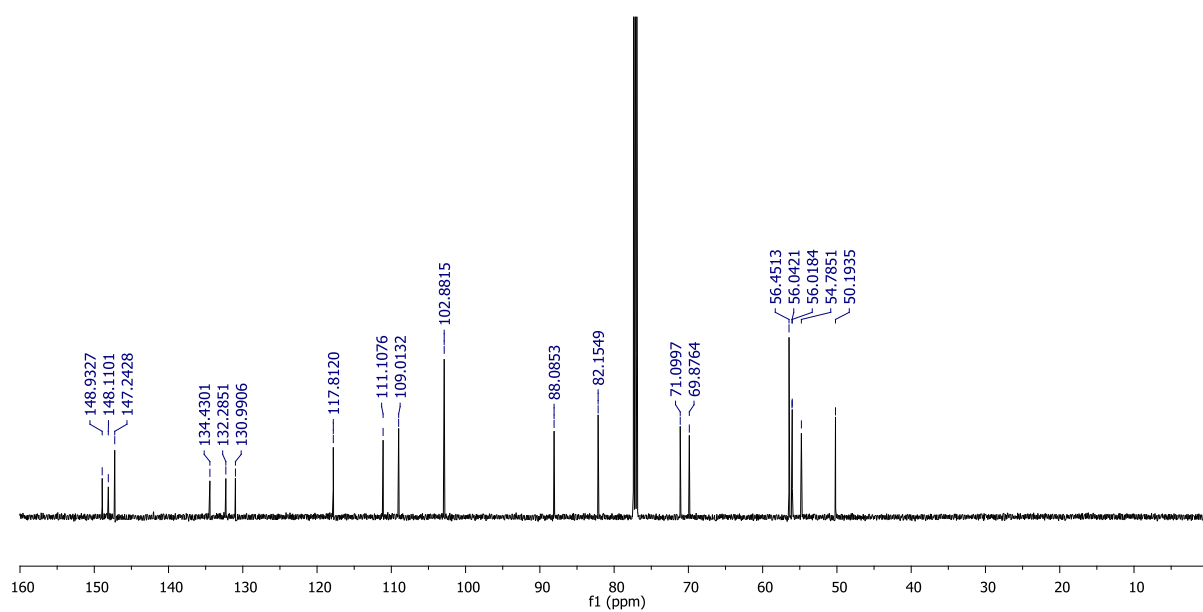
APÊNDICE 29 - Espectro de absorção na região do infravermelho de 6**APÊNDICE 30 - Espectro de dicroísmo circular de 6**

APÊNDICE 31 - Espectro de massas de alta resolução de **6** obtido por ESI-QqTOF-MS**APÊNDICE 32** - Espectro de massas MS^2 de m/z de **6** do íon 387,1429 ($-28,0$ eV)

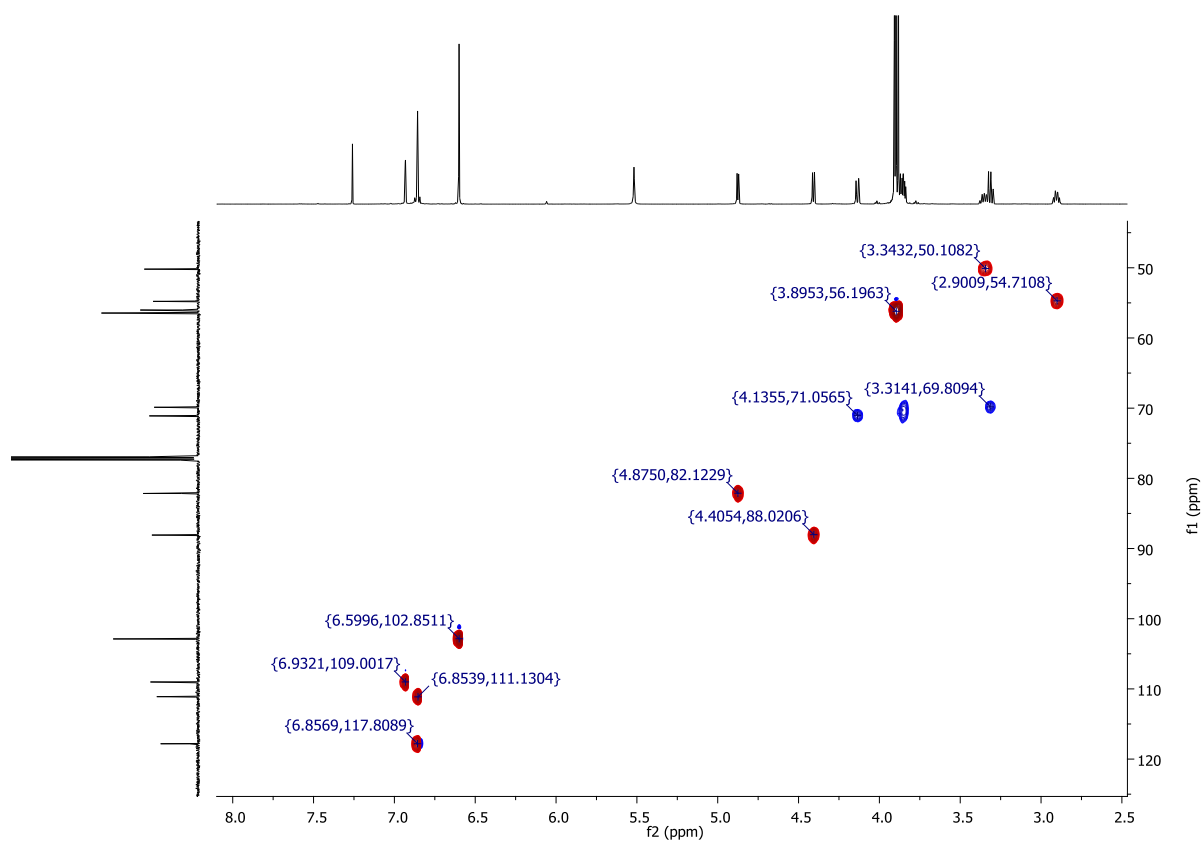
APÊNDICE 33 - Espectro de RMN de ^1H expandido de **7** (CDCl_3 , 14,1 T)



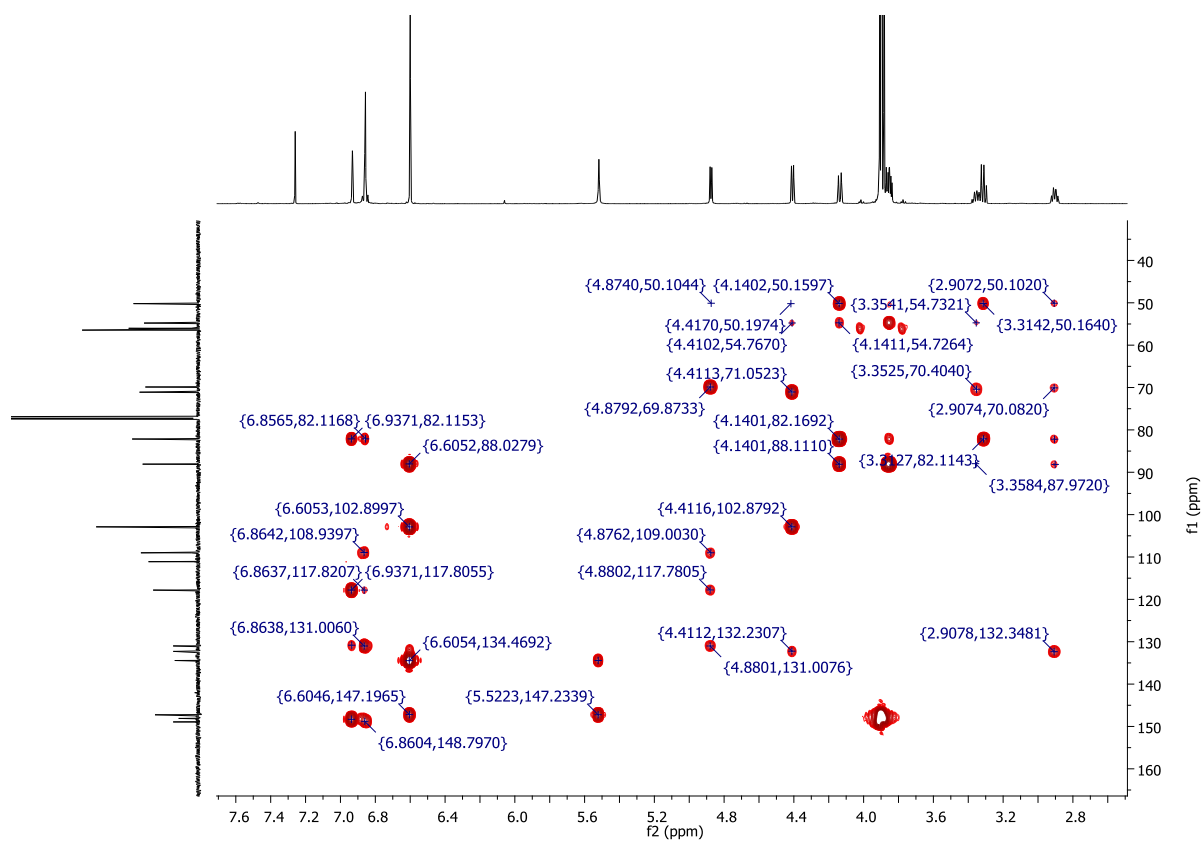
APÊNDICE 34 - Espectro de RMN de ^{13}C de **7** (CDCl_3 , 14,1 T)

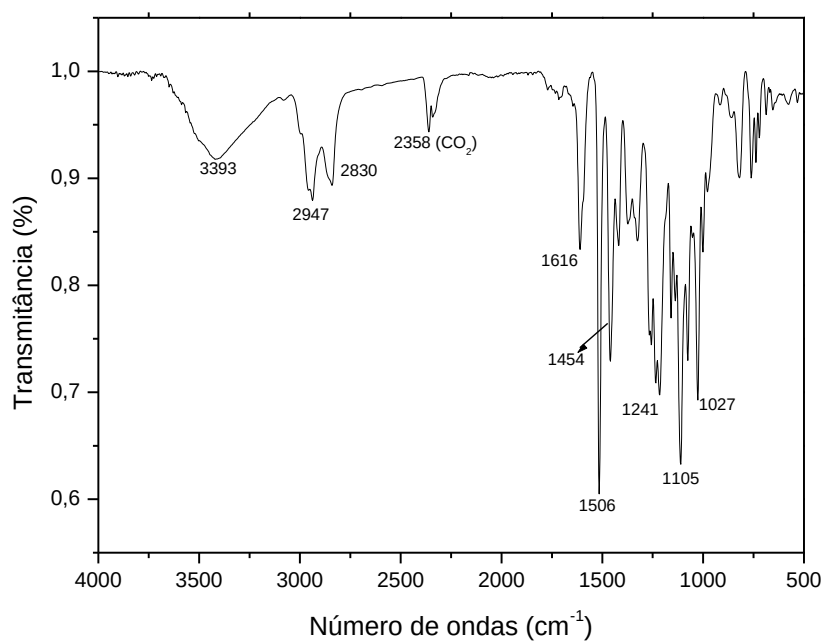
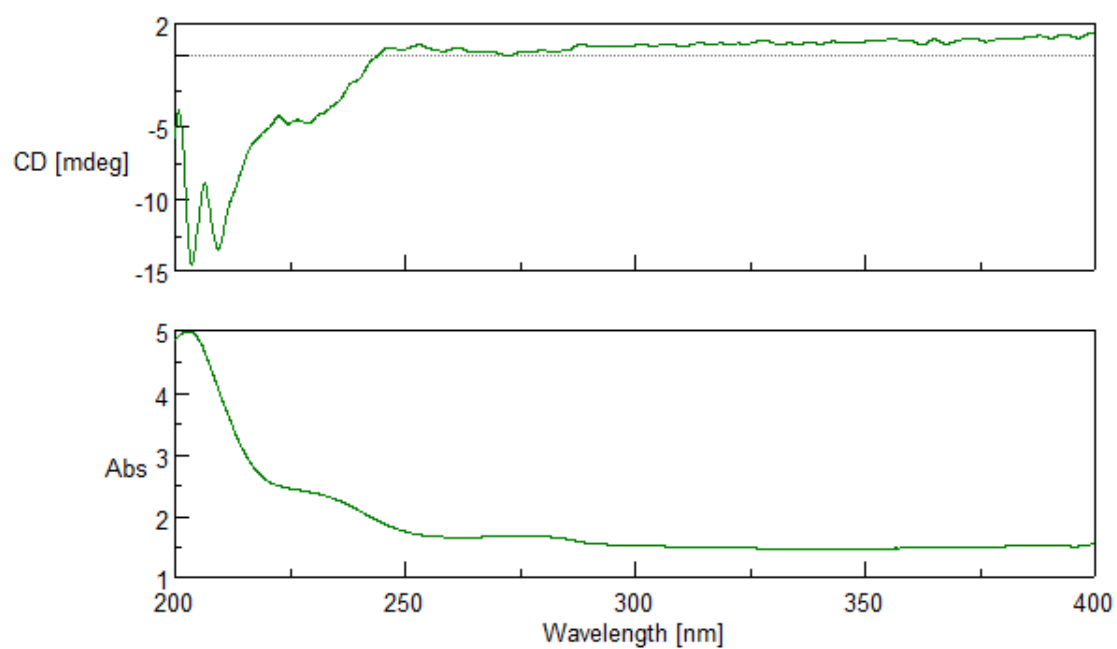


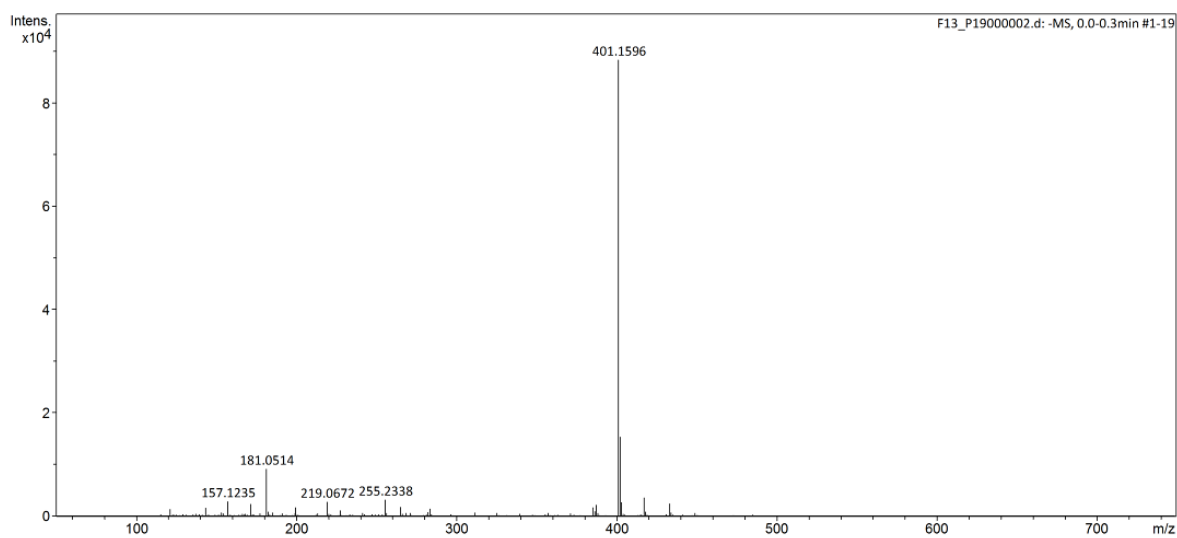
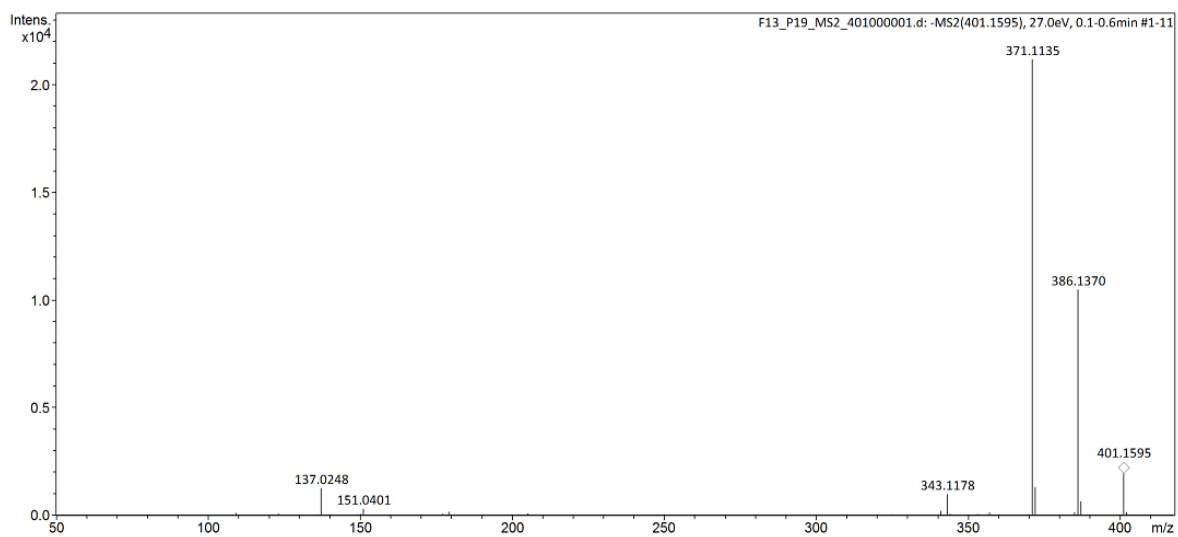
APÊNDICE 35 - Mapa de contornos HSQC de 7 (CDCl₃, 14,1 T)



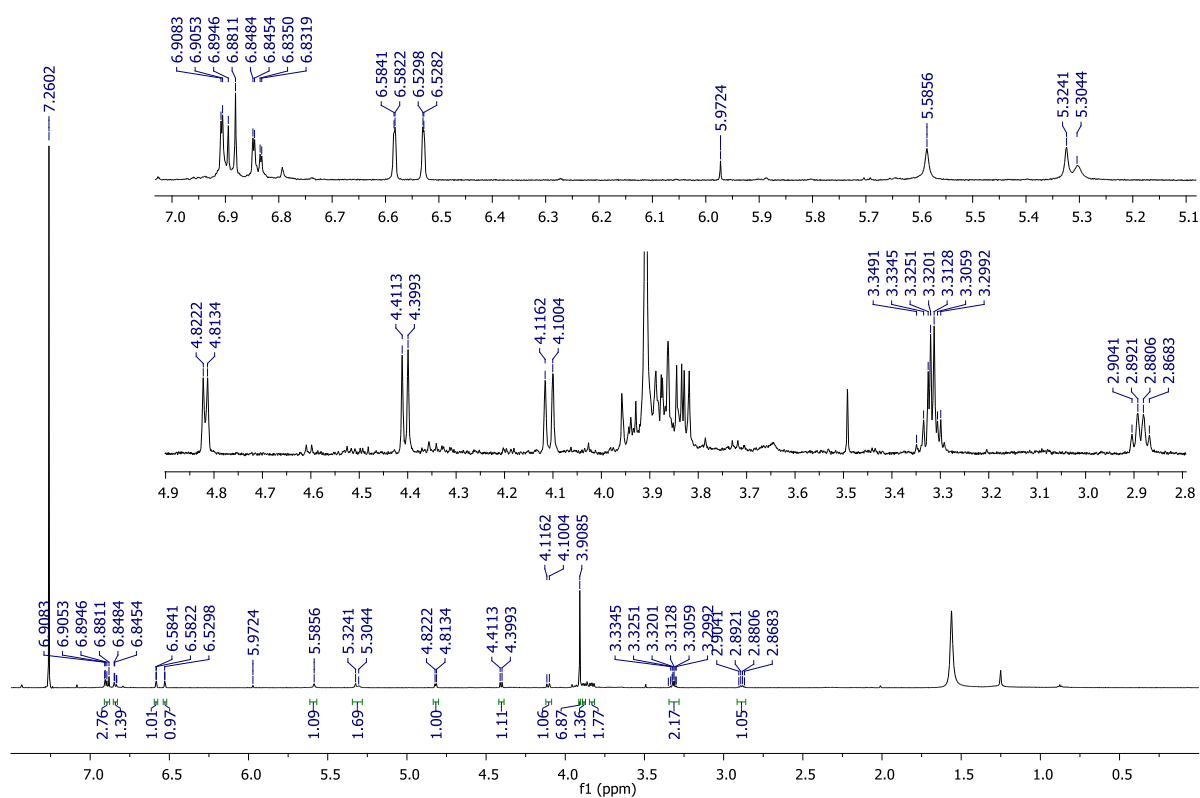
APÊNDICE 36 - Mapa de contornos HMBC de 7 (CDCl₃, 14,1 T)



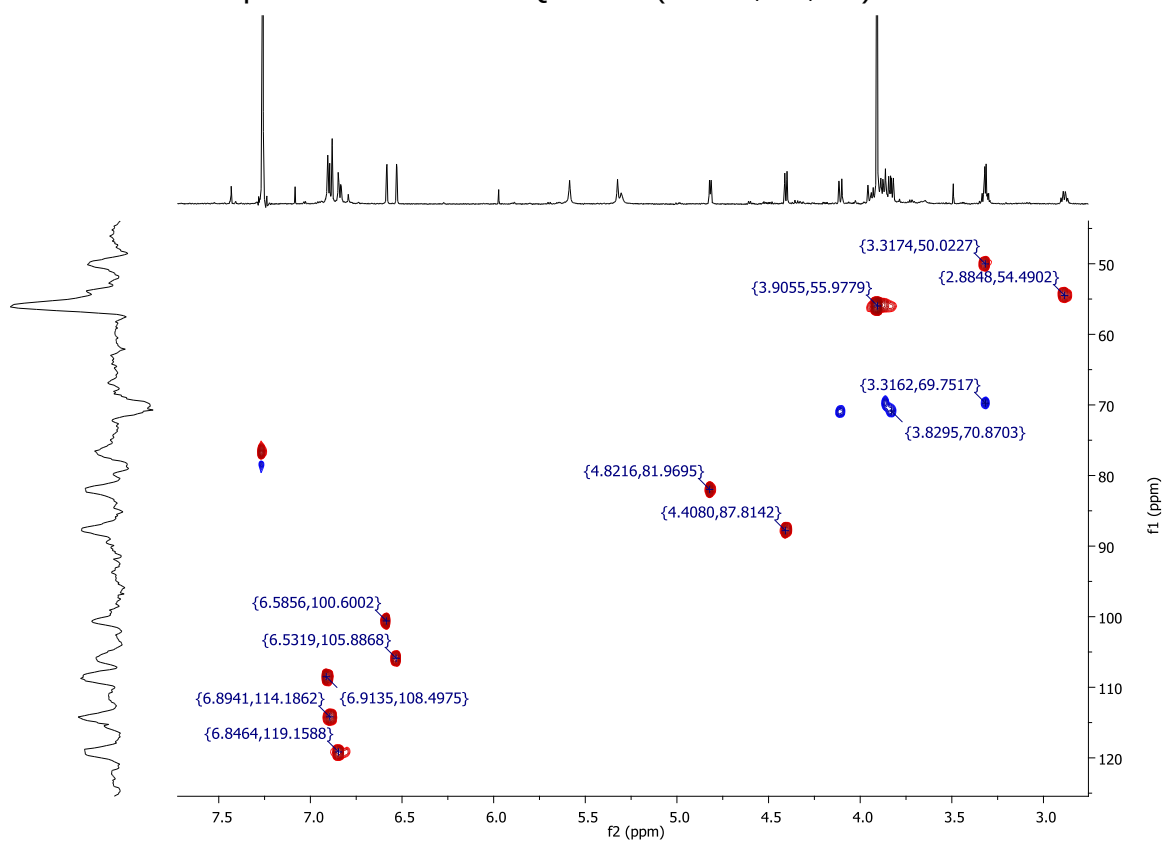
APÊNDICE 37 - Espectro de absorção na região do infravermelho de 7**APÊNDICE 38 - Espectro de dicroísmo circular de 7**

APÊNDICE 39 - Espectro de massas de alta resolução de **7** obtido por ESI-QqTOF-MS**APÊNDICE 40** - Espectro de massas MS^2 de m/z de **7** íon 401,1595 (– 28,0 eV)

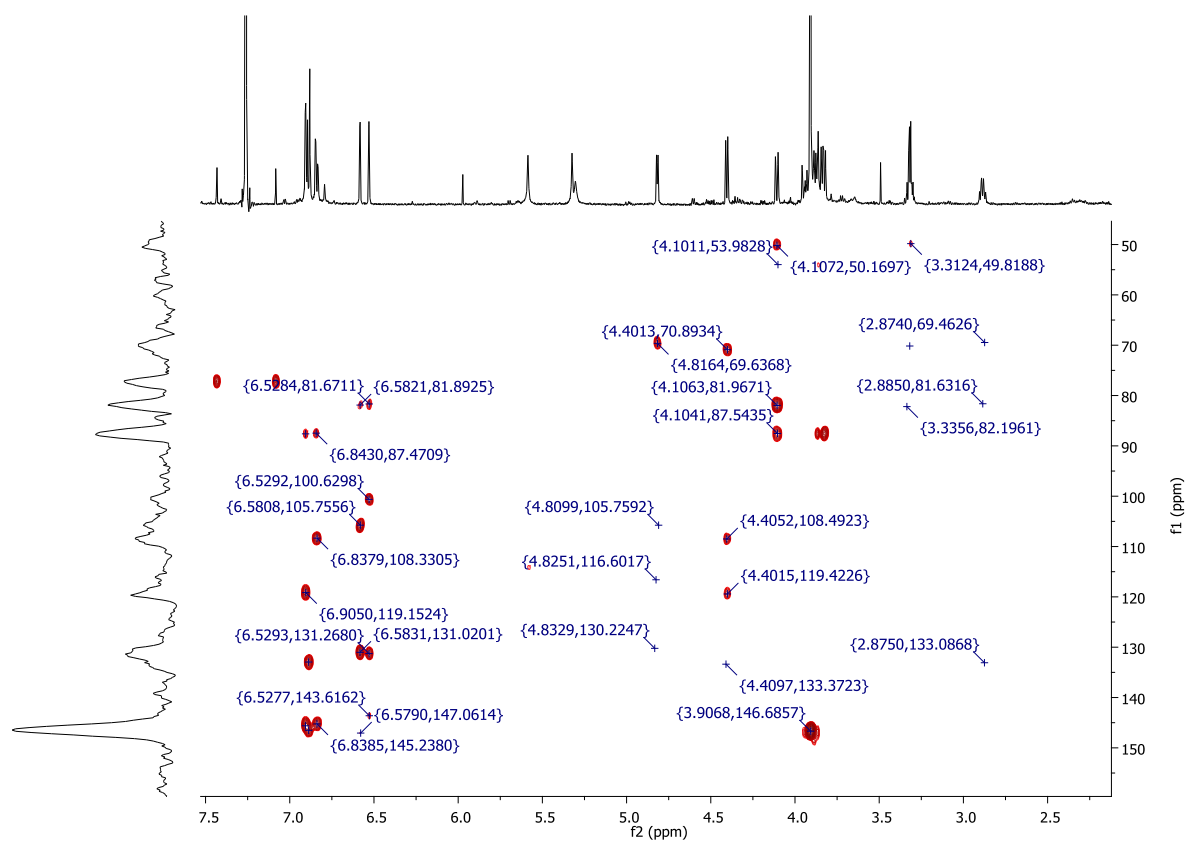
APÊNDICE 41 - Espectro de RMN de ^1H expandido de **8** (CDCl_3 , 14,1 T)



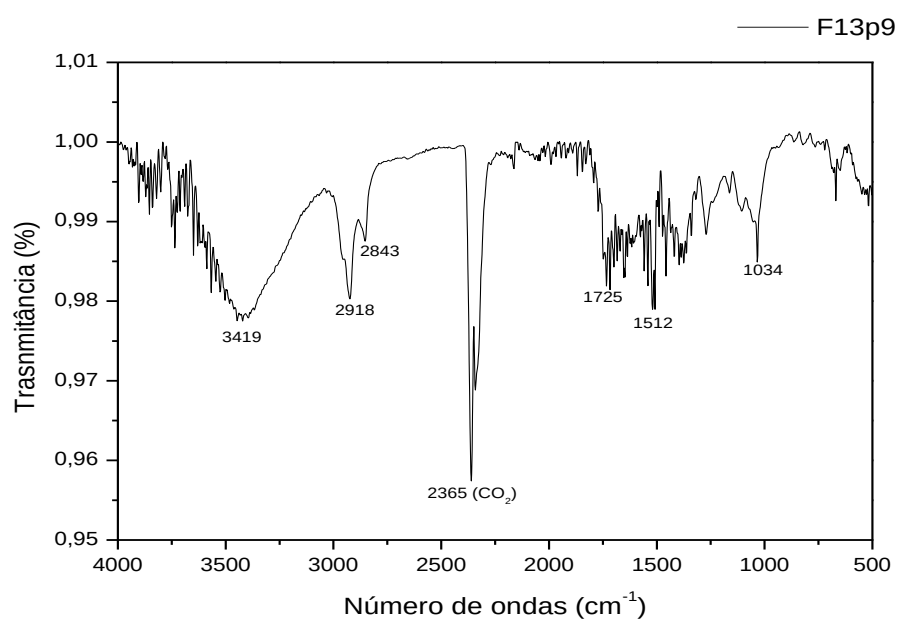
APÊNDICE 42 - Mapa de contornos HSQC de **8** (CDCl_3 , 14,1 T)

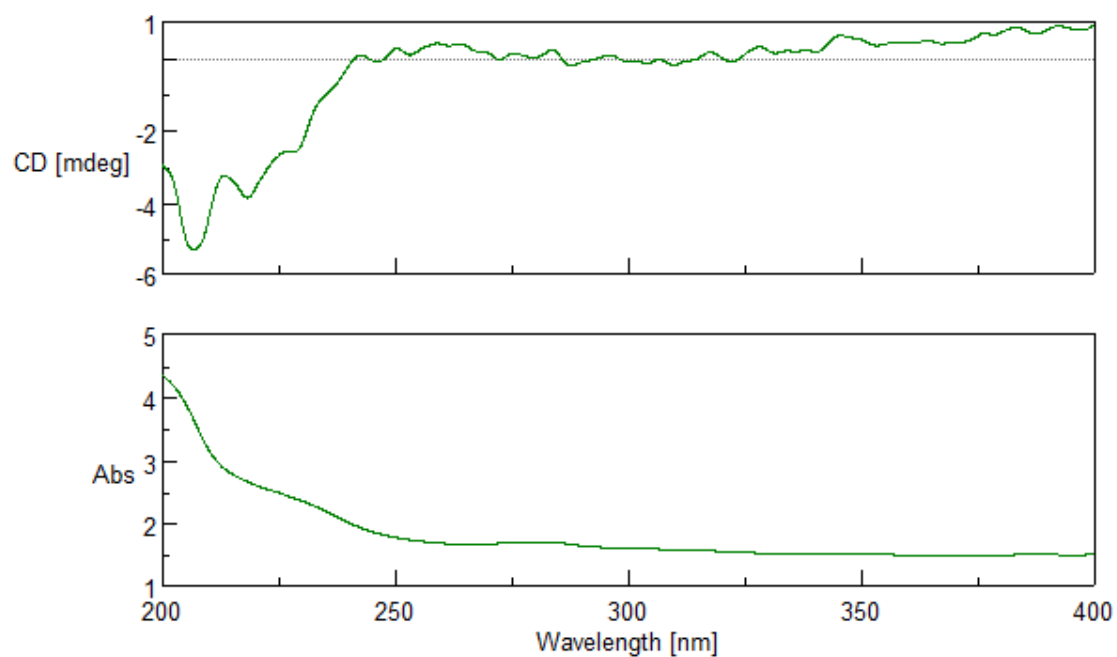
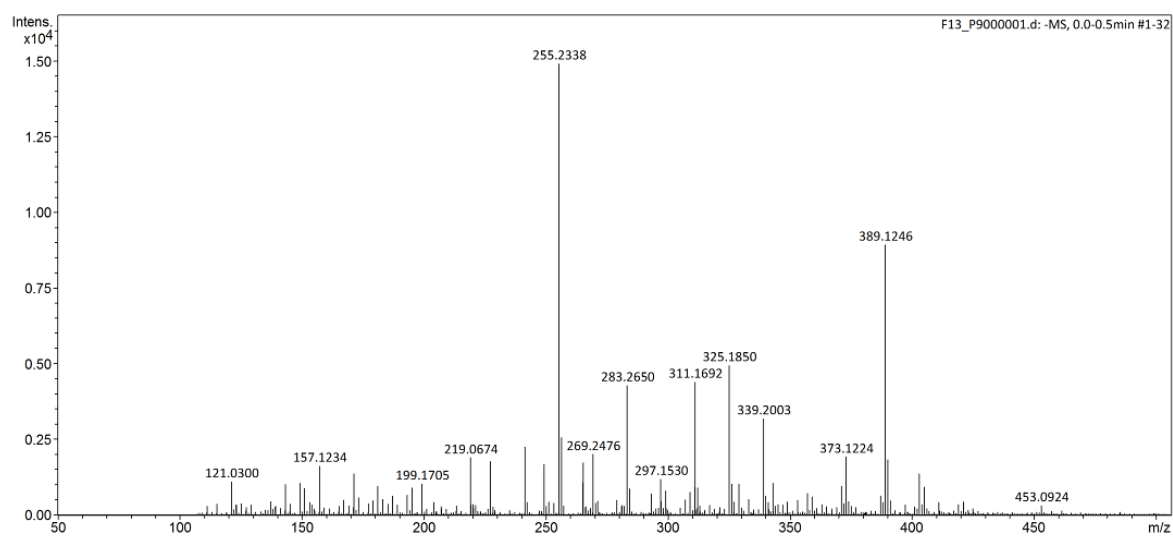


APÊNDICE 43 - Mapa de contornos HMBC de **8** (CDCl₃, 14,1 T)

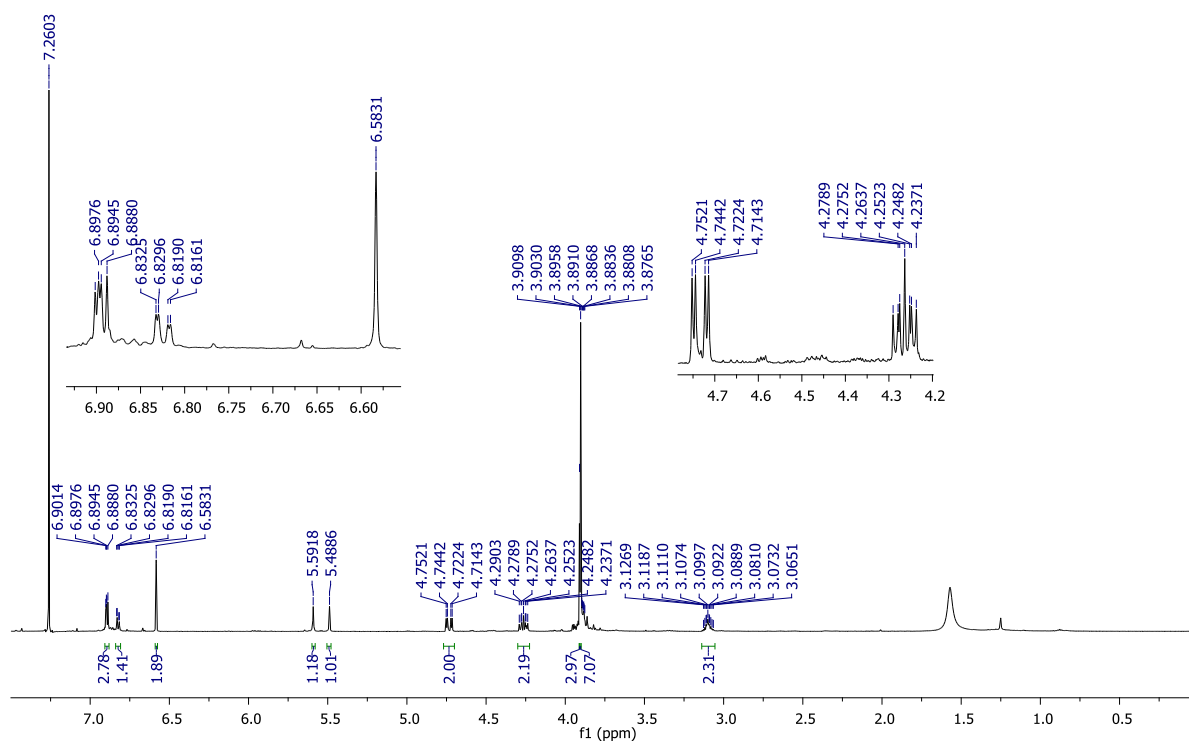


APÊNDICE 44 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **8**

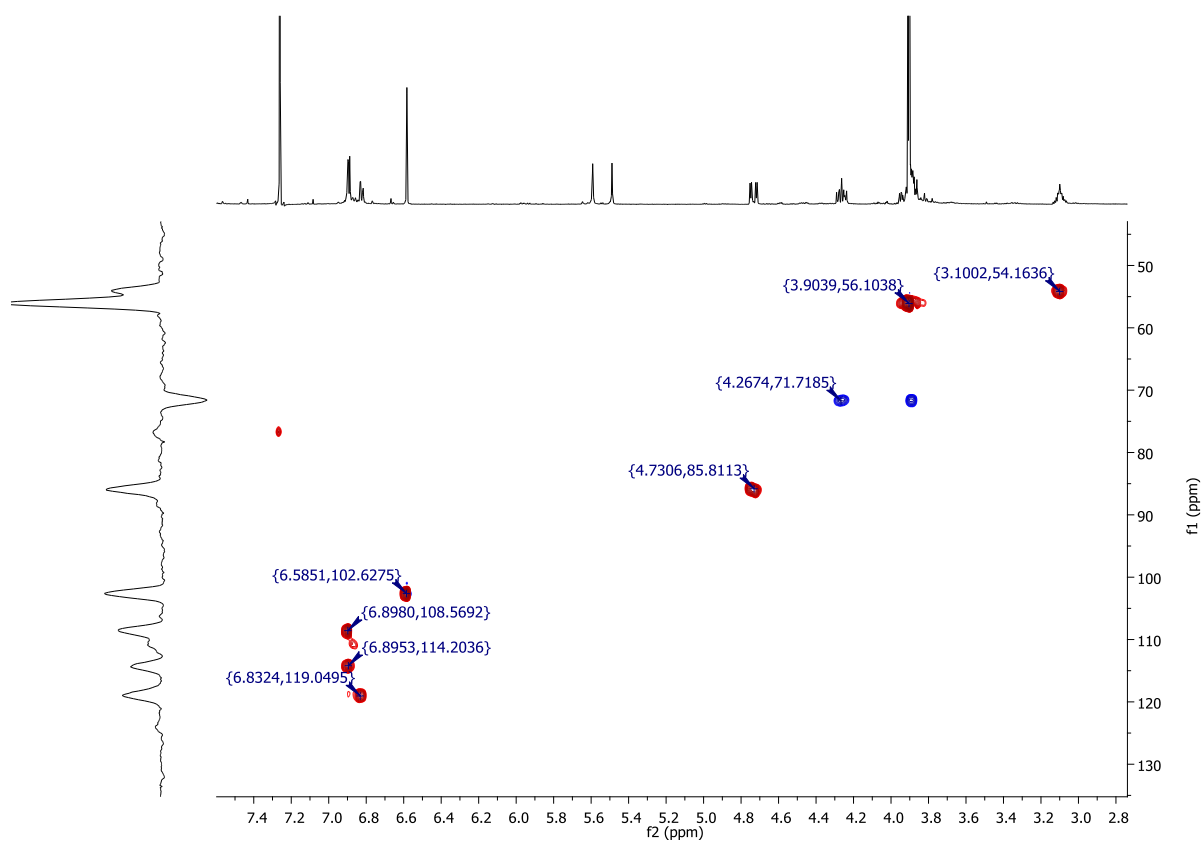


APÊNDICE 45 - Espectro de dicroísmo circular de **8****APÊNDICE A - Espectro de massas de alta resolução de **8** obtido por ESI-QqTOF-MS**

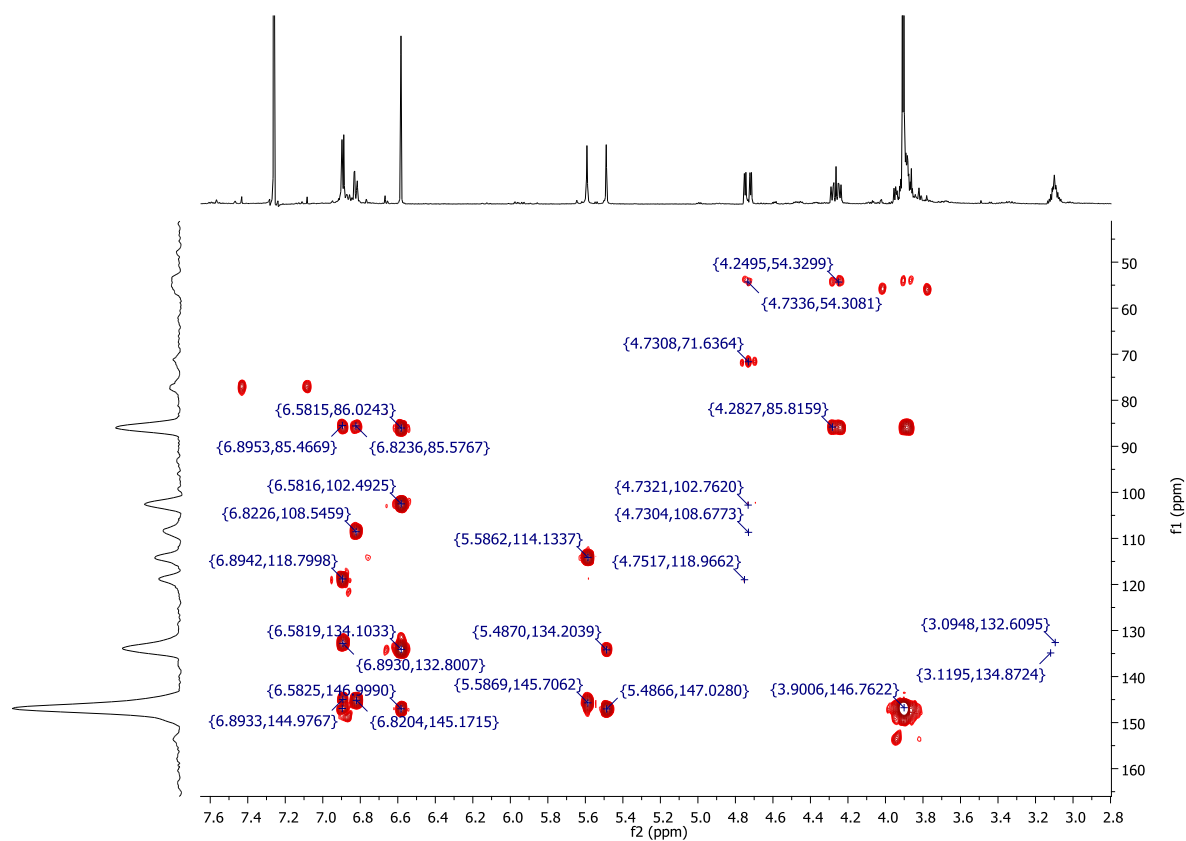
APÊNDICE 47 - Espectro de RMN de ^1H de **9** (CDCl_3 , 14,1 T)



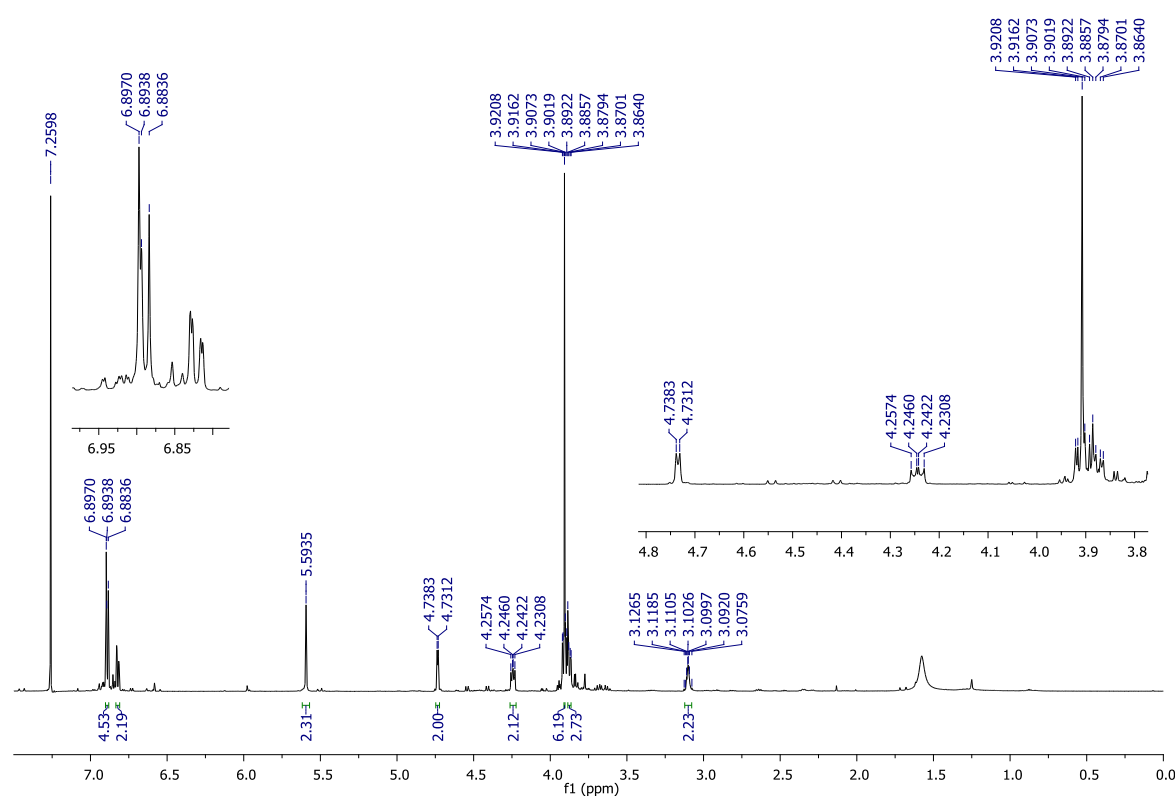
APÊNDICE 48 - Mapa de contornos HSQC de **9** (CDCl_3 , 14,1 T)



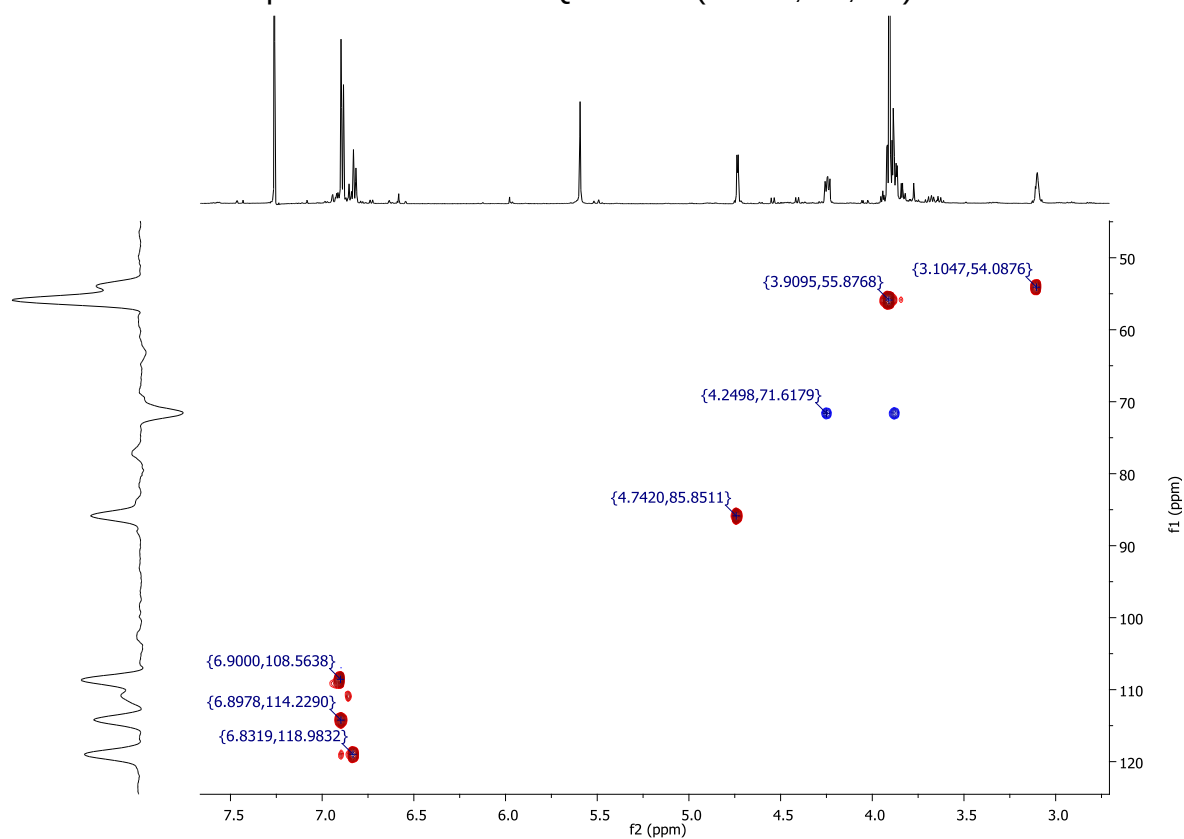
APÊNDICE 49 - Mapa de contornos HMBC de **9** (CDCl₃, 14,1 T)



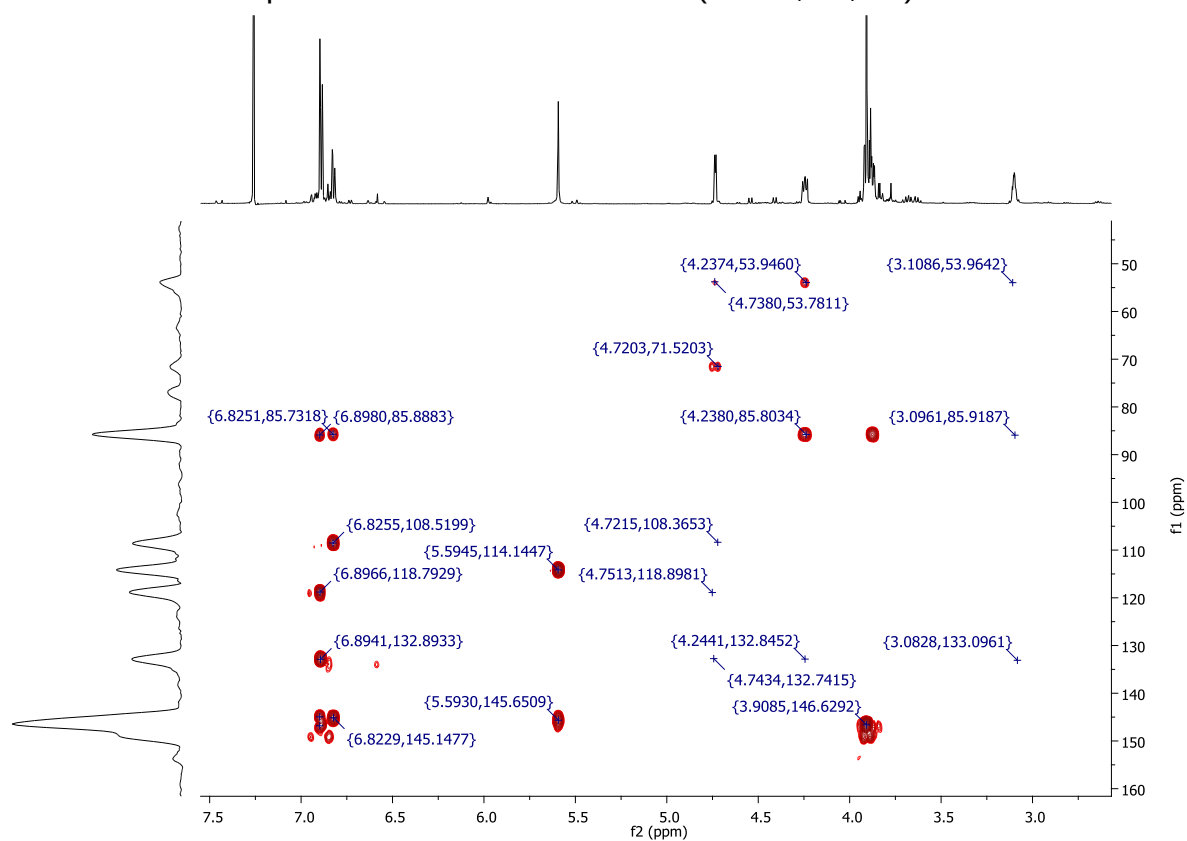
APÊNDICE 50 - Espectro de RMN de ¹H de **10** (CDCl₃, 14,1 T)



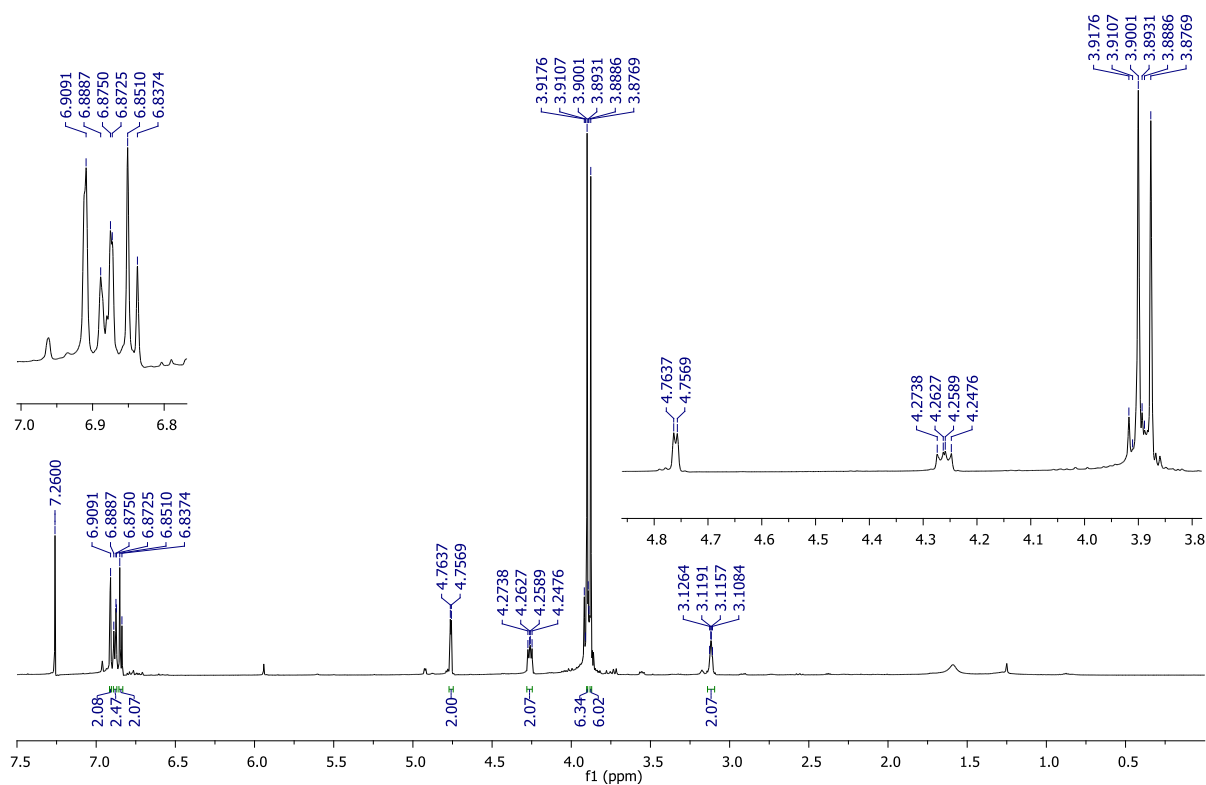
APÊNDICE 51 - Mapa de contornos HSQC de **10** (CDCl₃, 14,1 T)



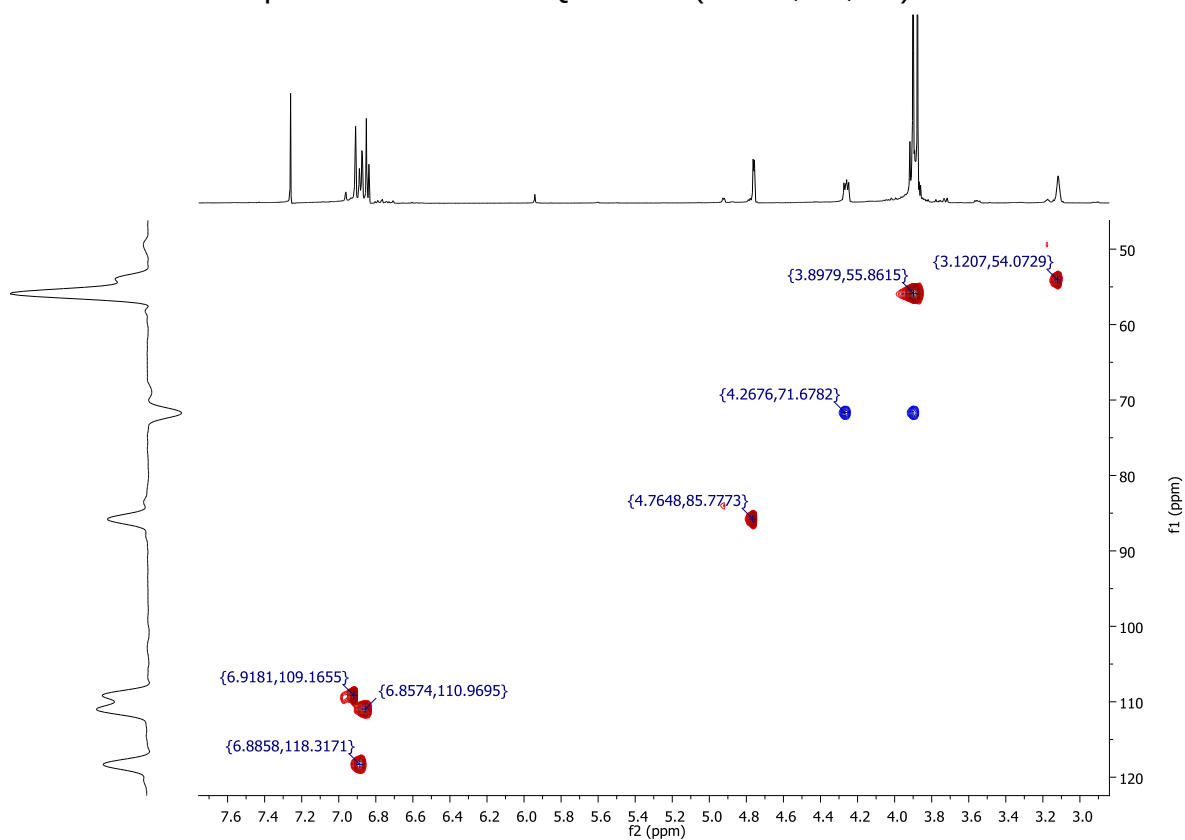
APÊNDICE 52 - Mapa de contornos HMBC de **10** (CDCl₃, 14,1 T)



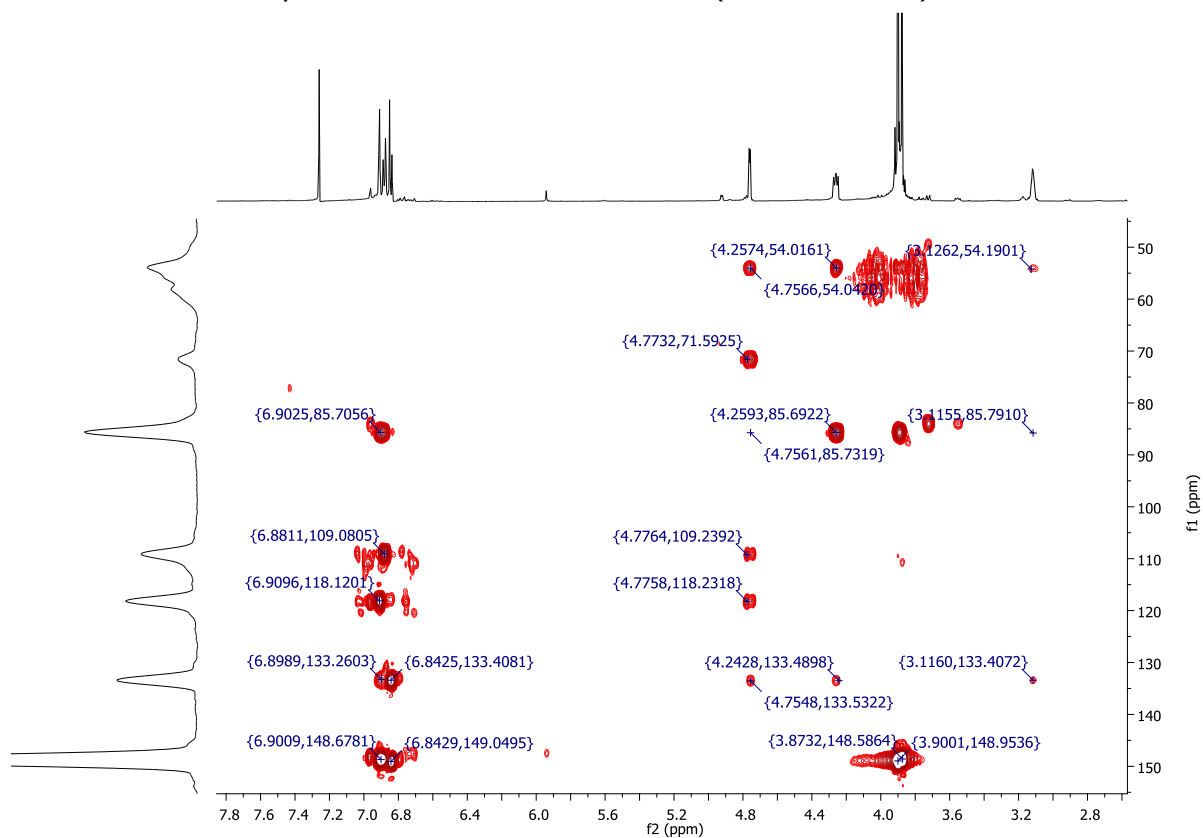
APÊNDICE 53 - Espectro de RMN de ^1H de **11** (CDCl_3 , 14,1 T)



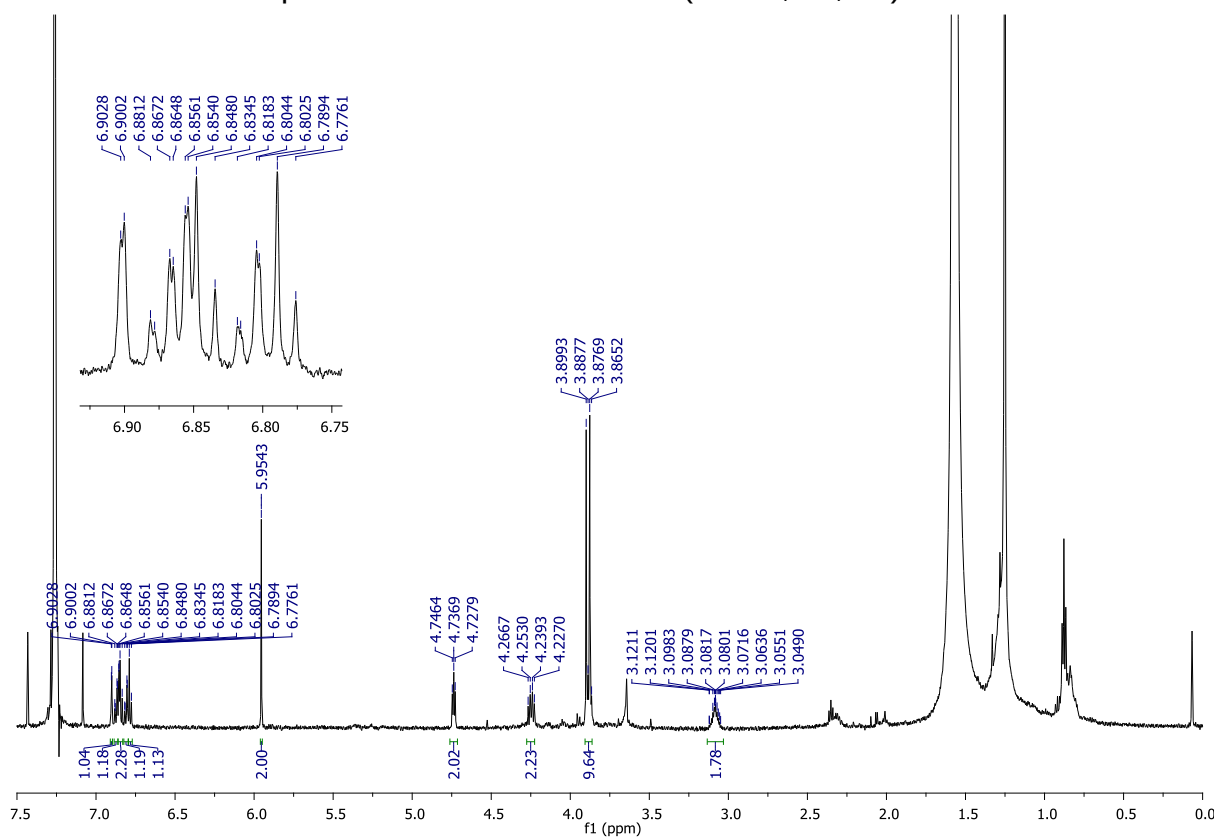
APÊNDICE 54 - Mapa de contornos HSQC de **11** (CDCl_3 , 14,1 T)



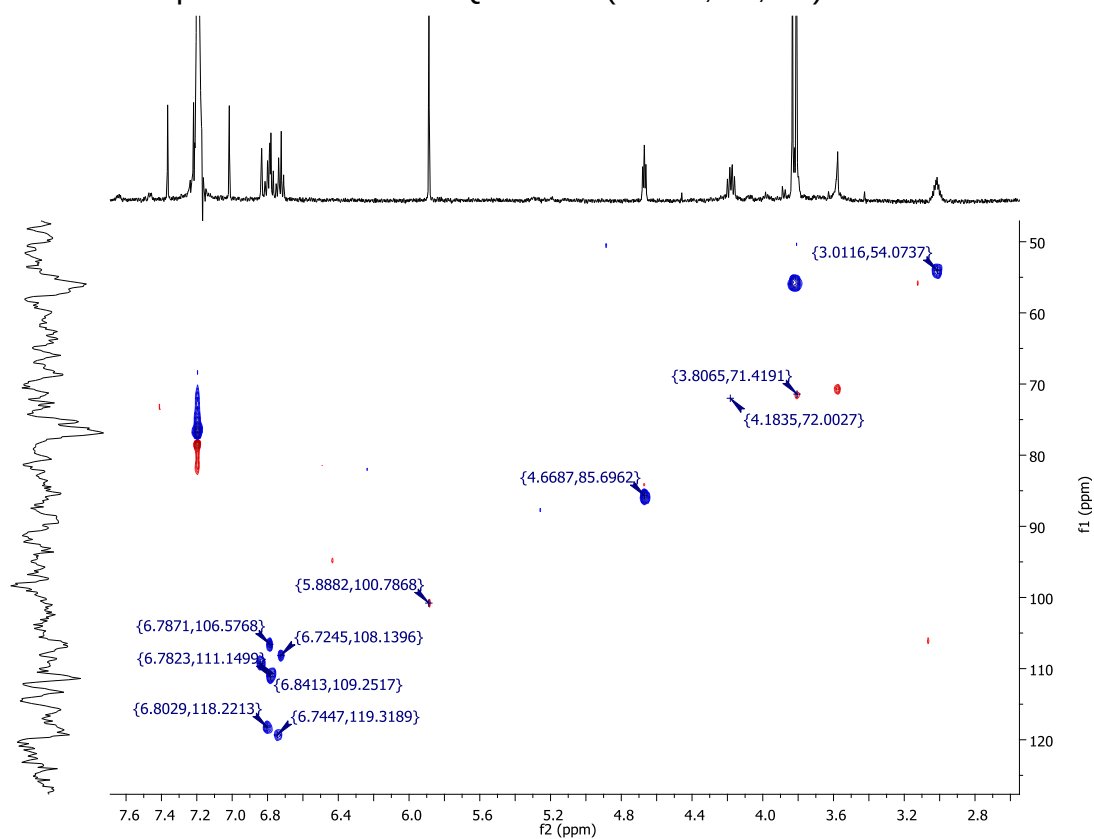
APÊNDICE 55 - Mapa de contornos HMBC de **11** (CDCl₃, 14,1 T)



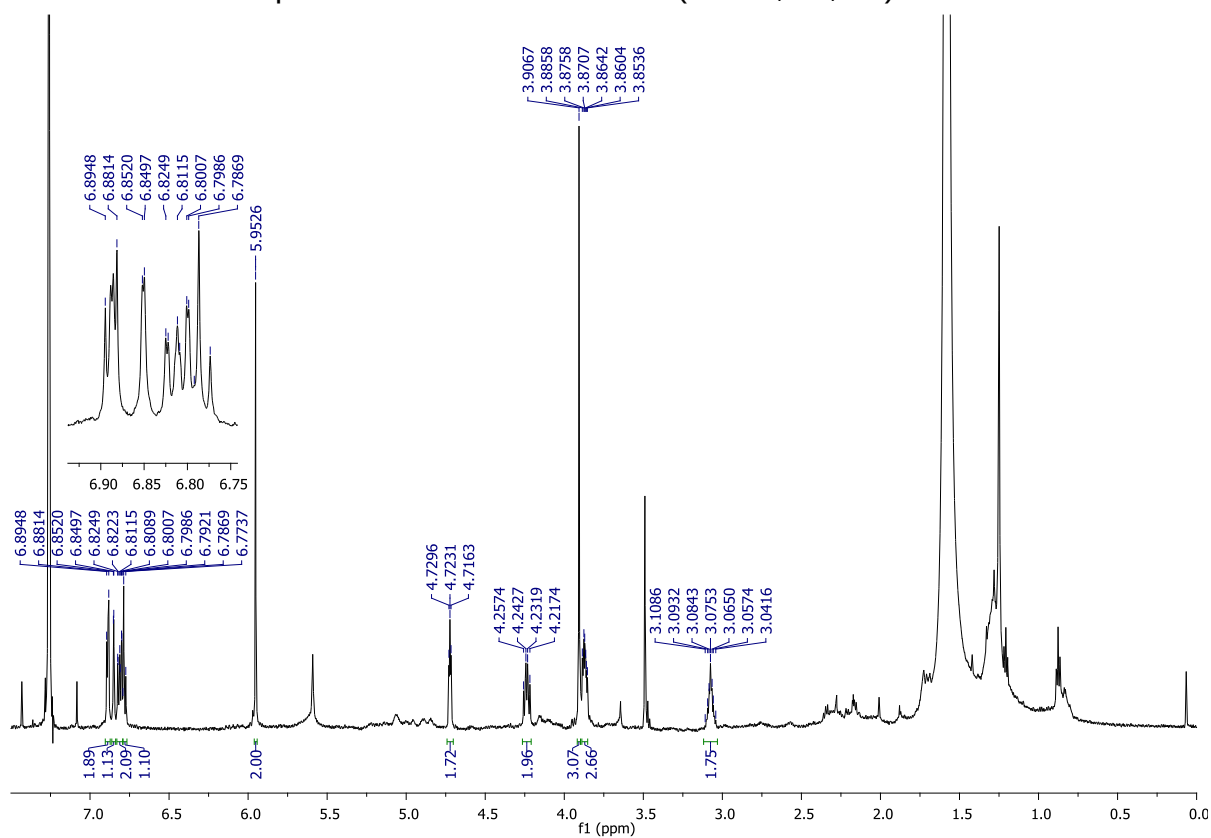
APÊNDICE 56 - Espectro de RMN de ¹H de **12** (CDCl₃, 14,1 T)



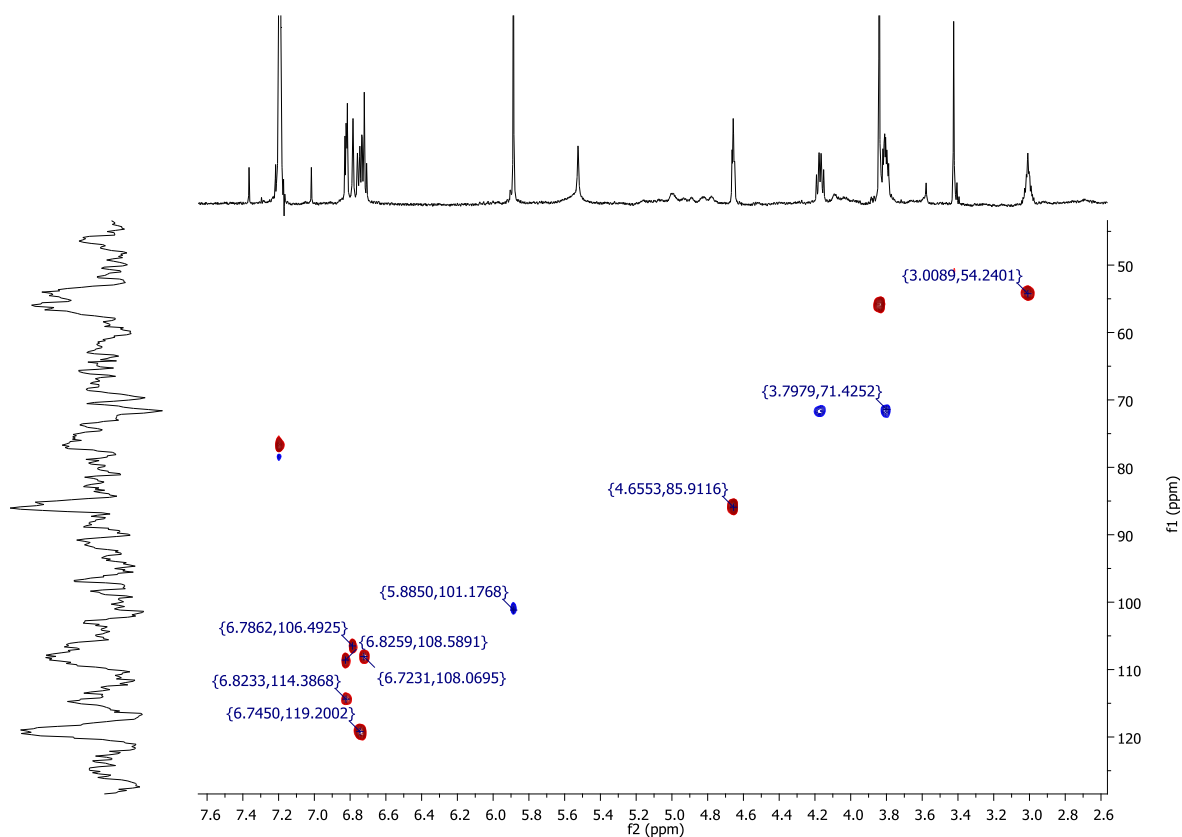
APÊNDICE 57 - Mapa de contornos HSQC de **12 (CDCl₃, 14,1 T)**



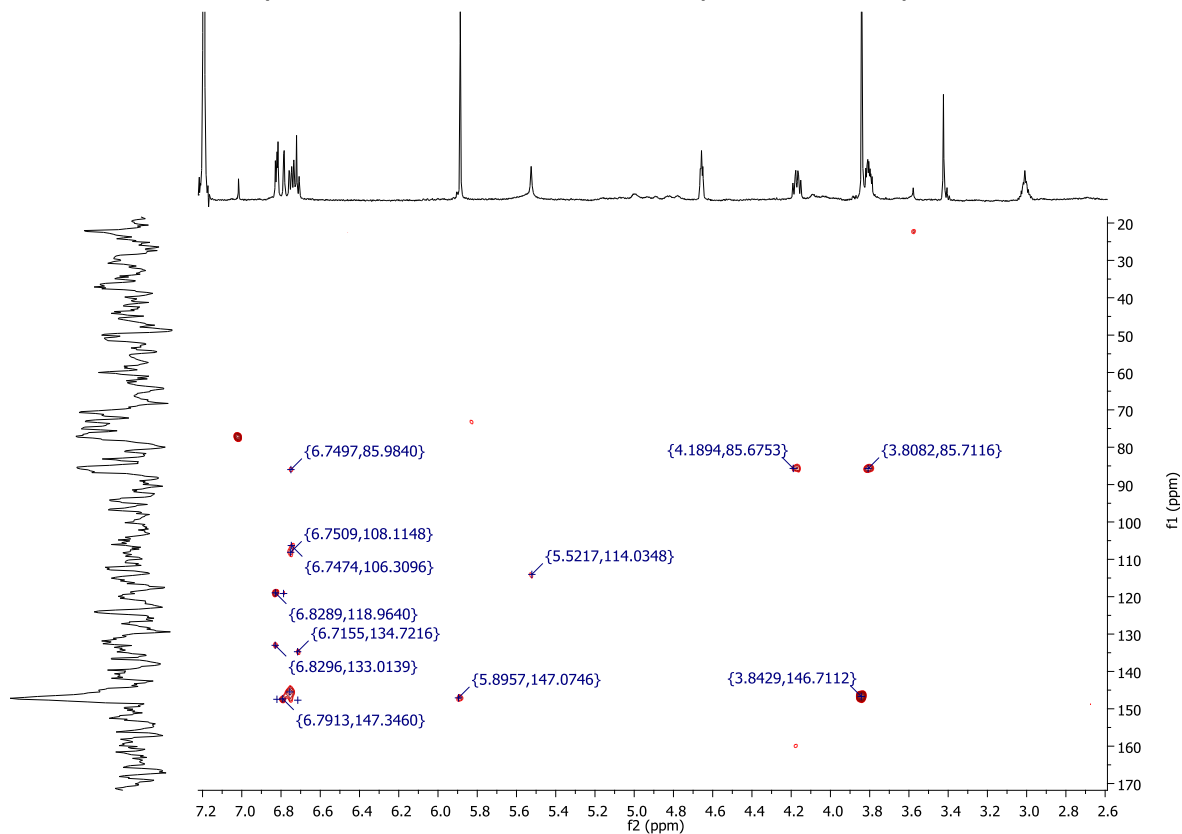
APÊNDICE 58 - Espectro de RMN de ¹H de **13 (CDCl₃, 14,1 T)**



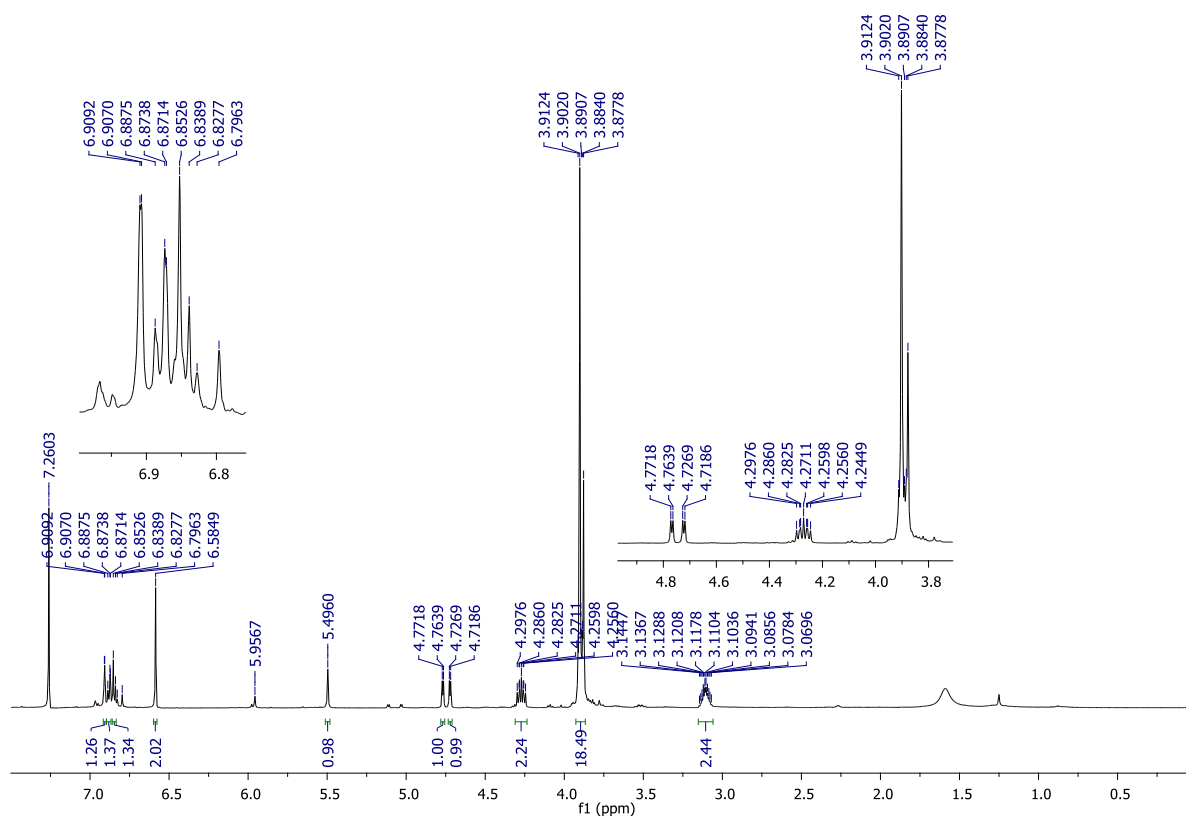
APÊNDICE 59 - Mapa de contornos HSQC de **13** (CDCl₃, 14,1 T)



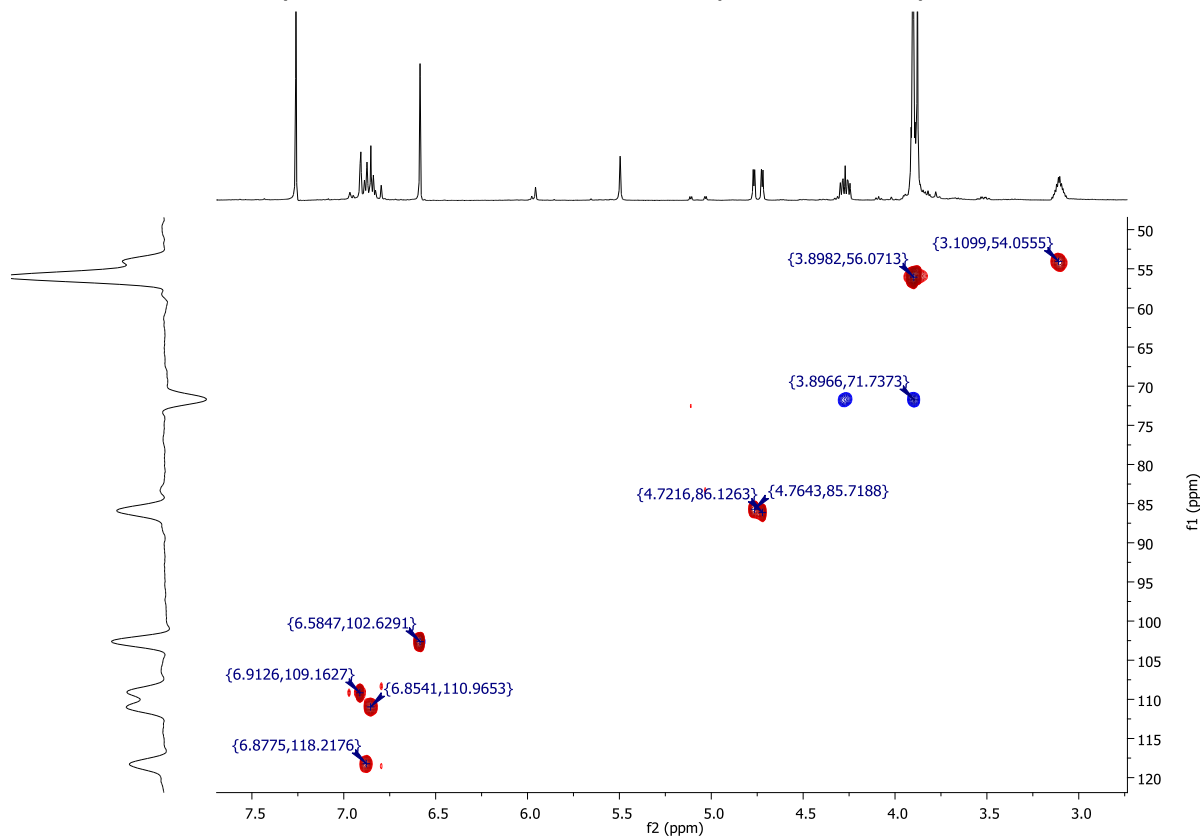
APÊNDICE 60 - Mapa de contornos HMBC de **13** (CDCl₃, 14,1 T)



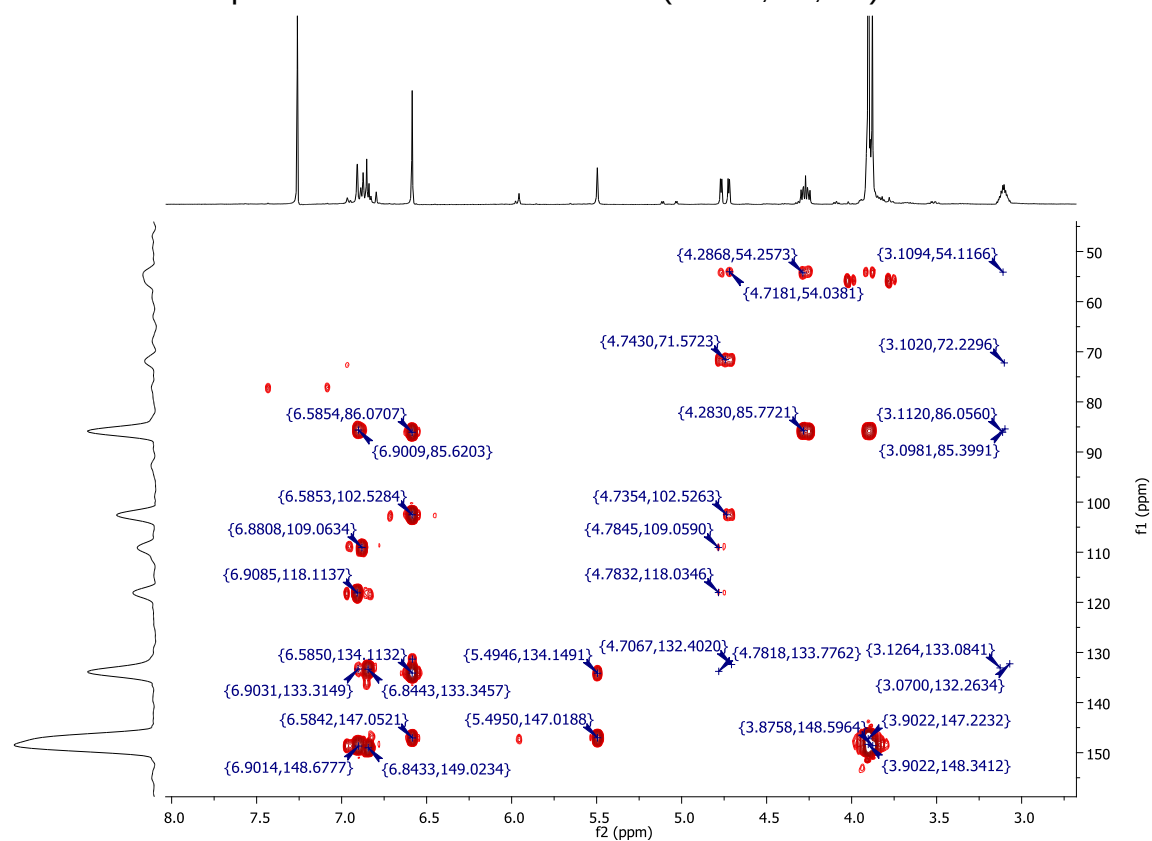
APÊNDICE 61 - Espectro de RMN de ^1H de **14** (CDCl_3 , 14,1 T)



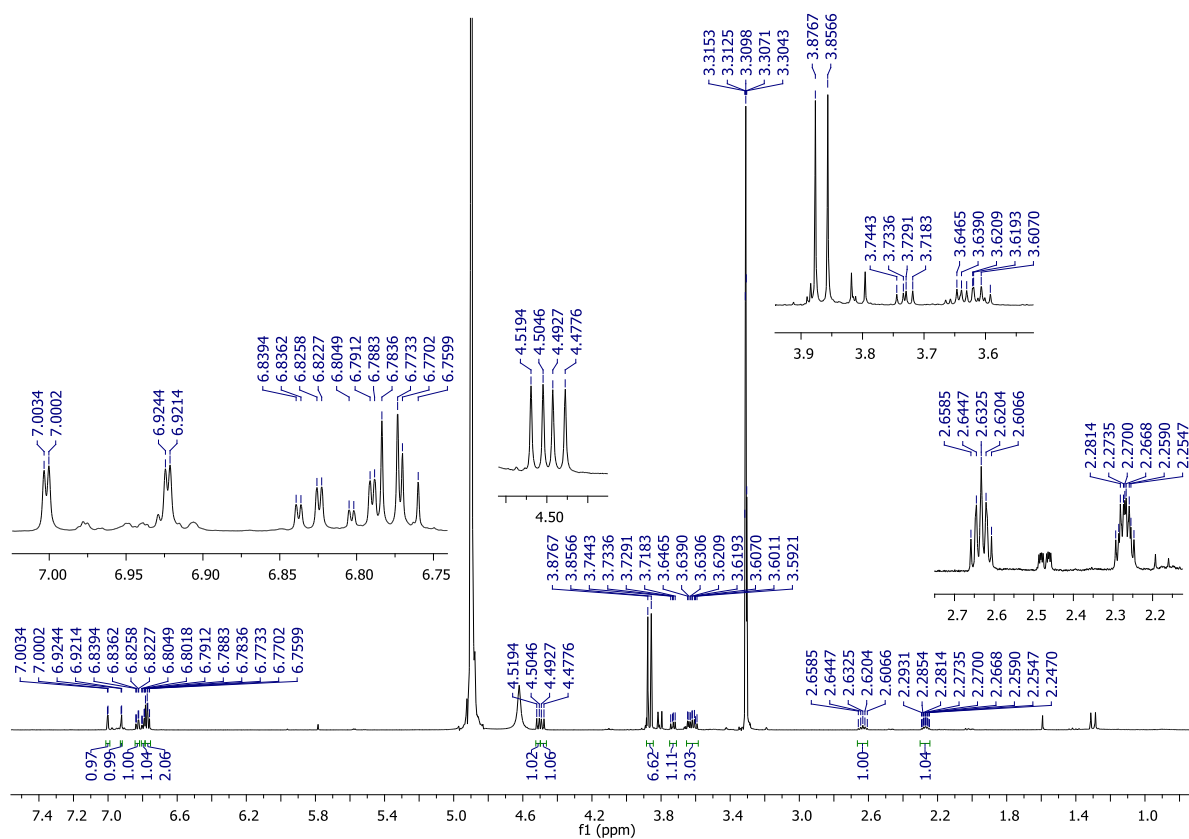
APÊNDICE 62 - Mapa de contornos HSQC de **14** (CDCl_3 , 14,1 T)



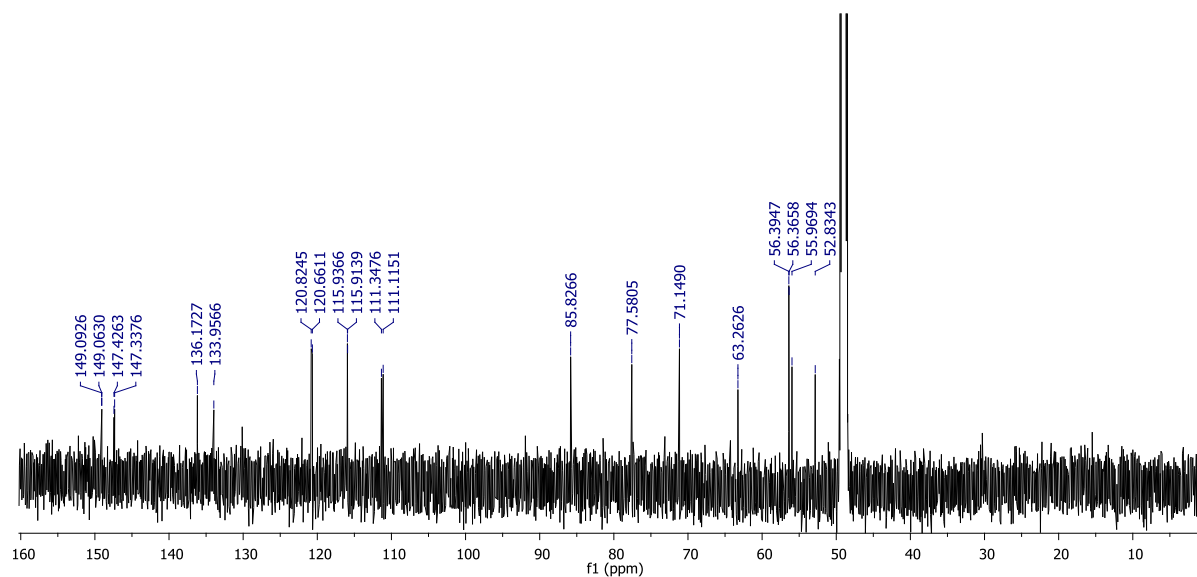
APÊNDICE 63 - Mapa de contornos HMBC de **14** (CDCl₃, 14,1 T)



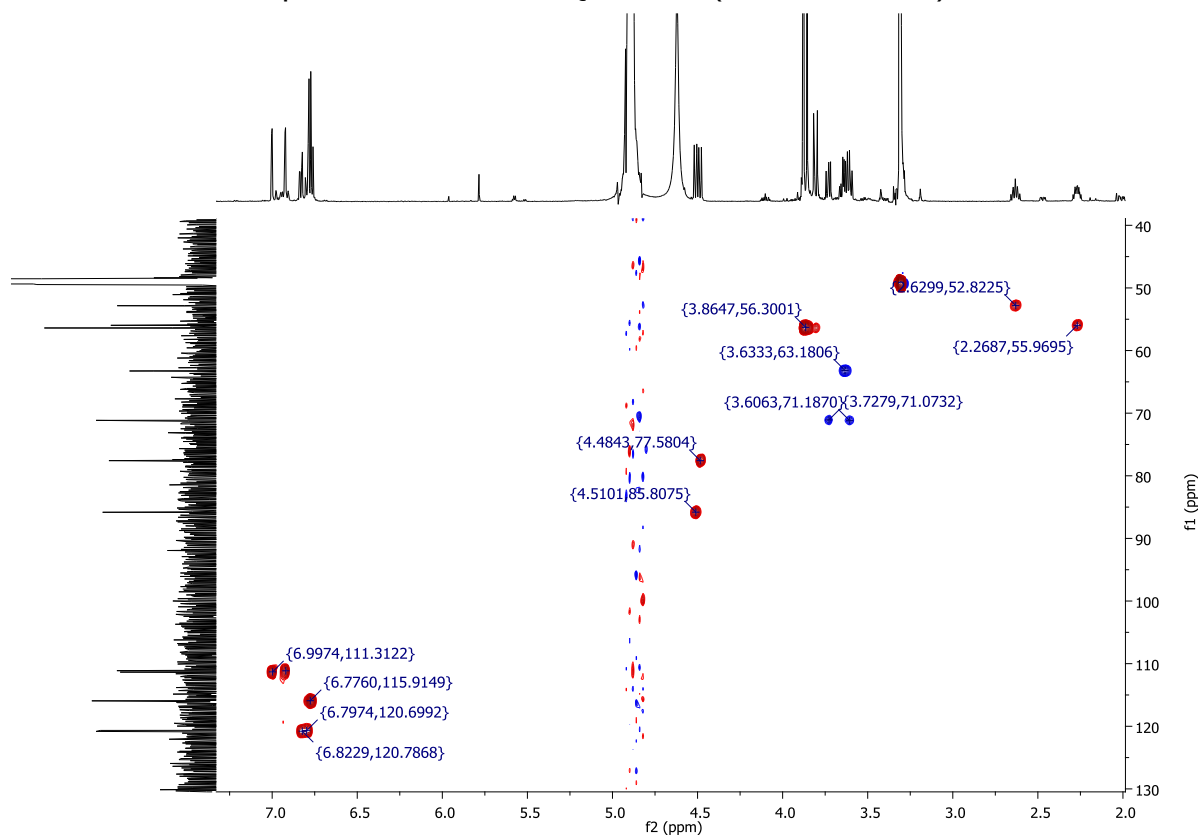
APÊNDICE 64 - Espectro de RMN de ¹H expandido de **15** (CD₃OD, 14,1 T)

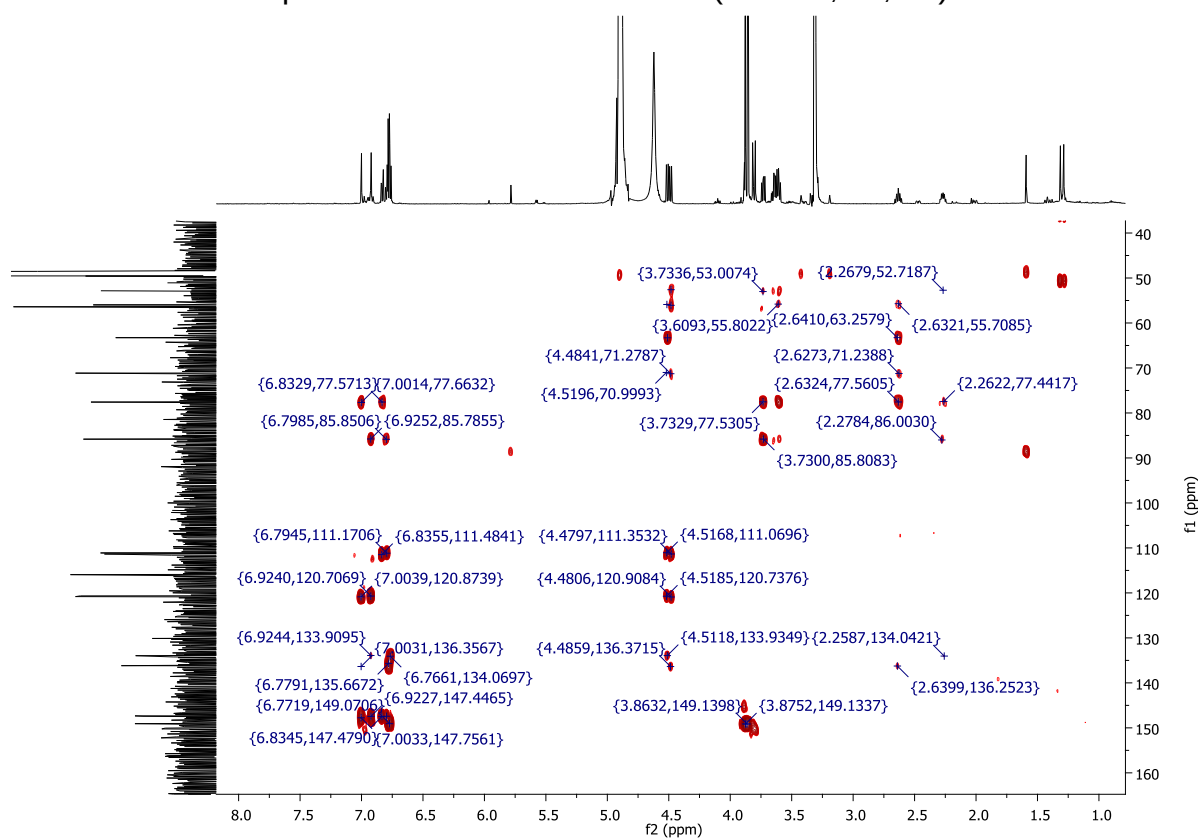


APÊNDICE 65 - Espectro de RMN de ^{13}C de **15** (CD_3OD , 14,1 T)



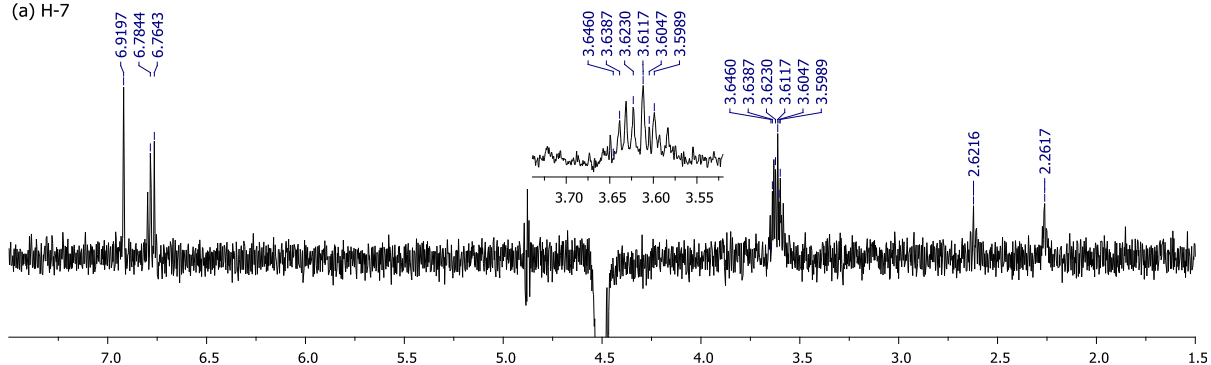
APÊNDICE 66 - Mapa de contornos HSQC de **15** (CD_3OD , 14,1 T)



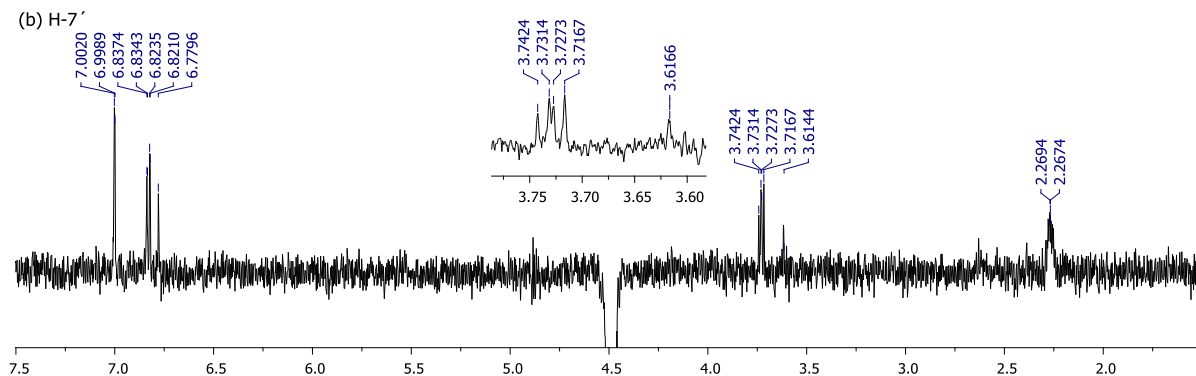
APÊNDICE 67 - Mapa de contornos HMBC de **15** (CD₃OD, 14,1 T)

APÊNDICE 68 - Espectro de NOESY 1D de **15** com irradiação em (a) δ 4,51 ppm, (b) δ 4,49 ppm, (c) δ 2,27 ppm e (d) δ 2,63 ppm (CD₃OD, 14,1 T)

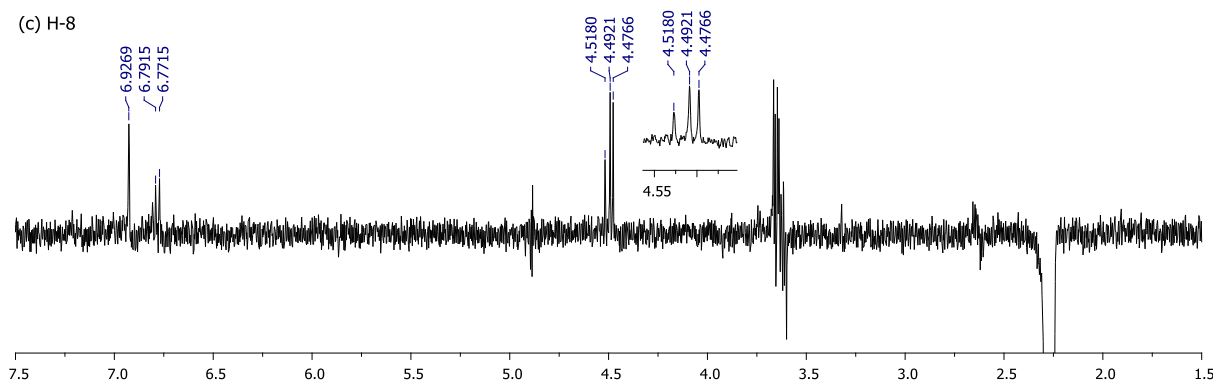
(a) H-7



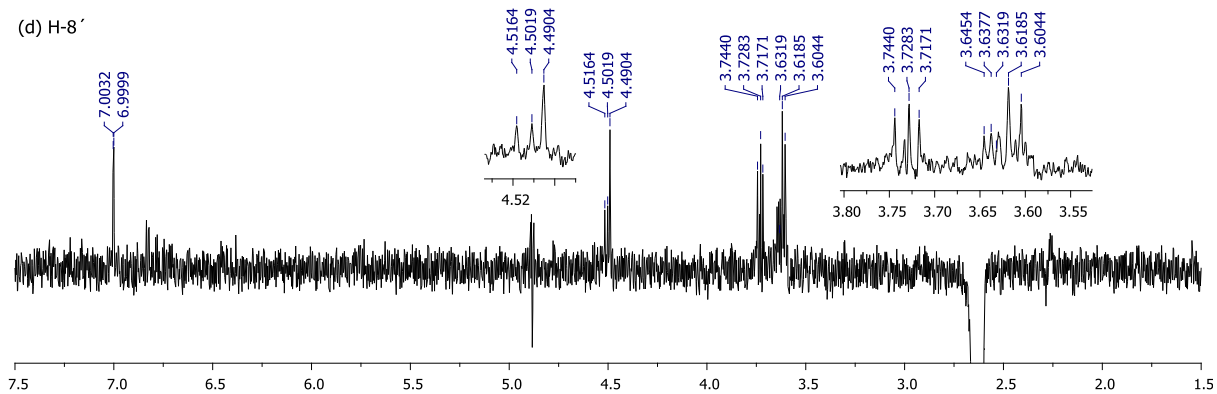
(b) H-7'

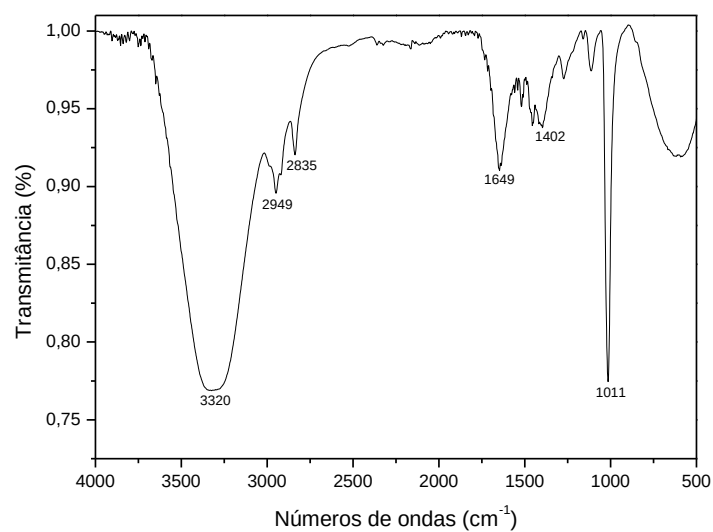
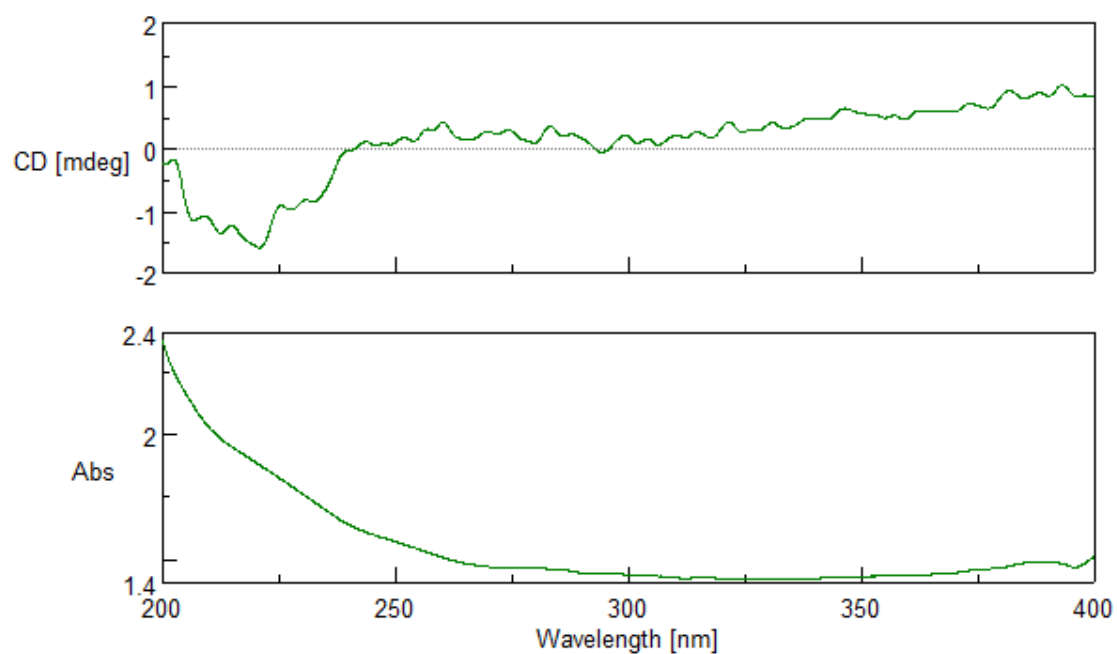


(c) H-8

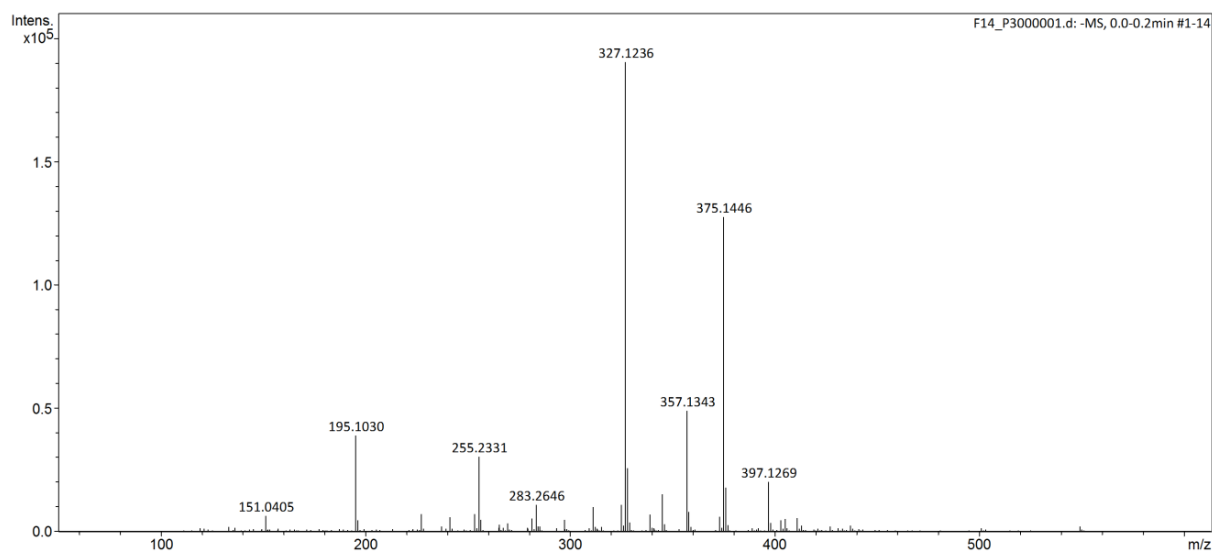


(d) H-8'

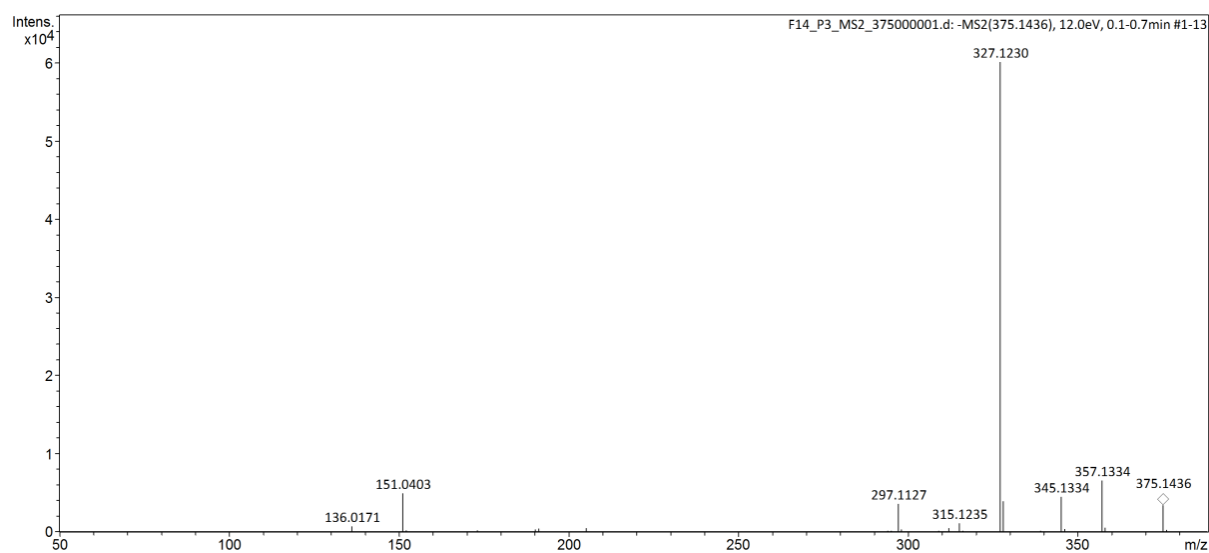


APÊNDICE 69 - Espectro de absorção na região do infravermelho de 15**APÊNDICE 70 - Espectro de dicroísmo circular de 15**

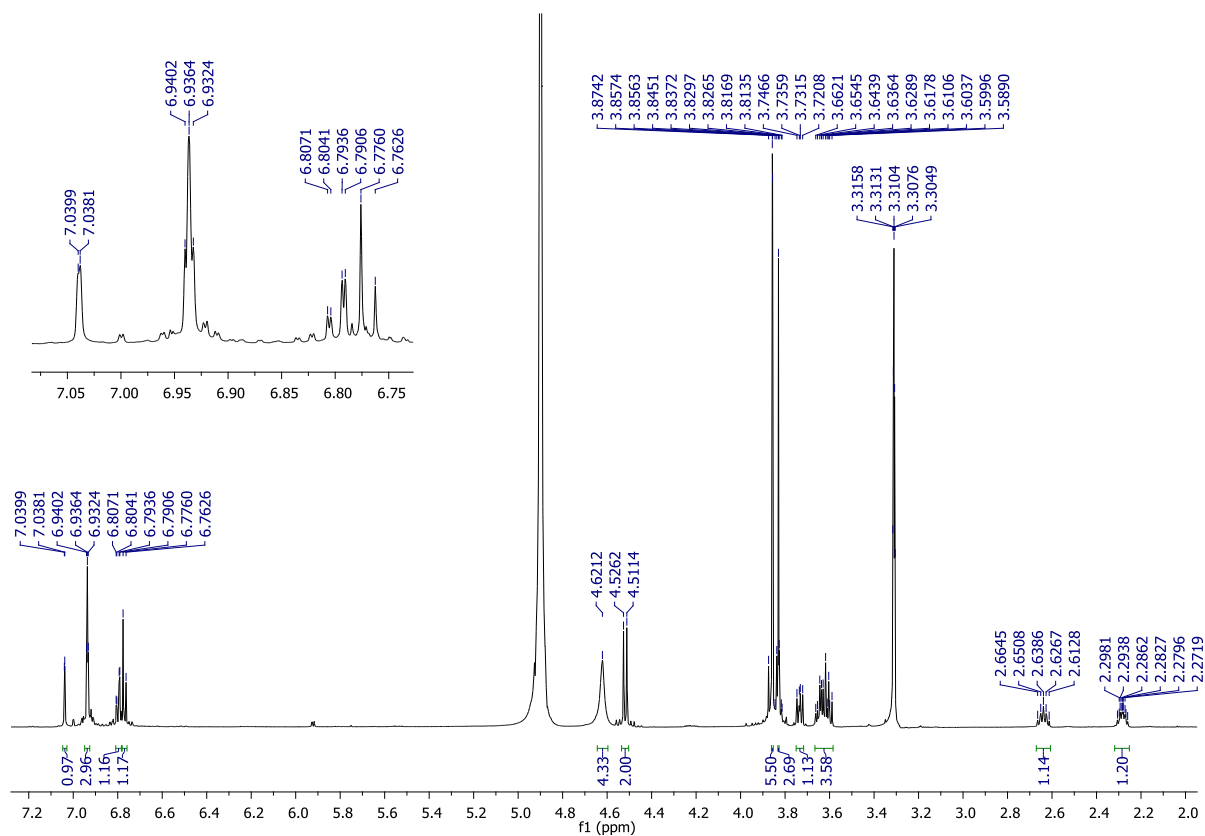
APÊNDICE 71 - Espectro de massas de alta resolução de **15** obtido por ESI-QqTOF-MS



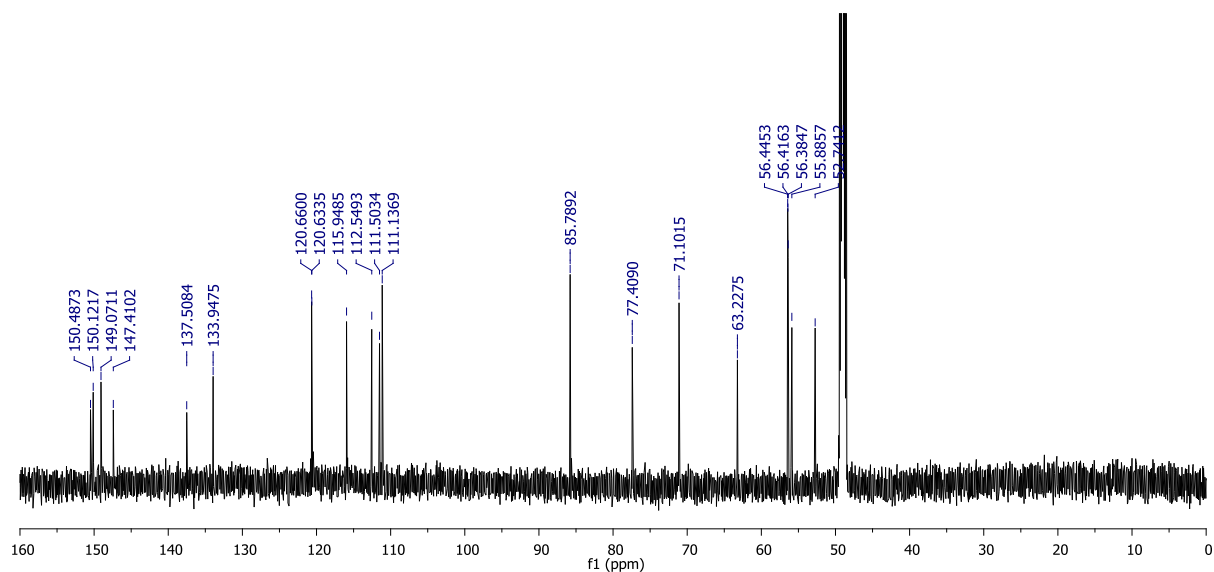
APÊNDICE 72 - Espectro de massas MS^2 de m/z de **15** do íon 375,1436 (ESI, – 12,0 eV)



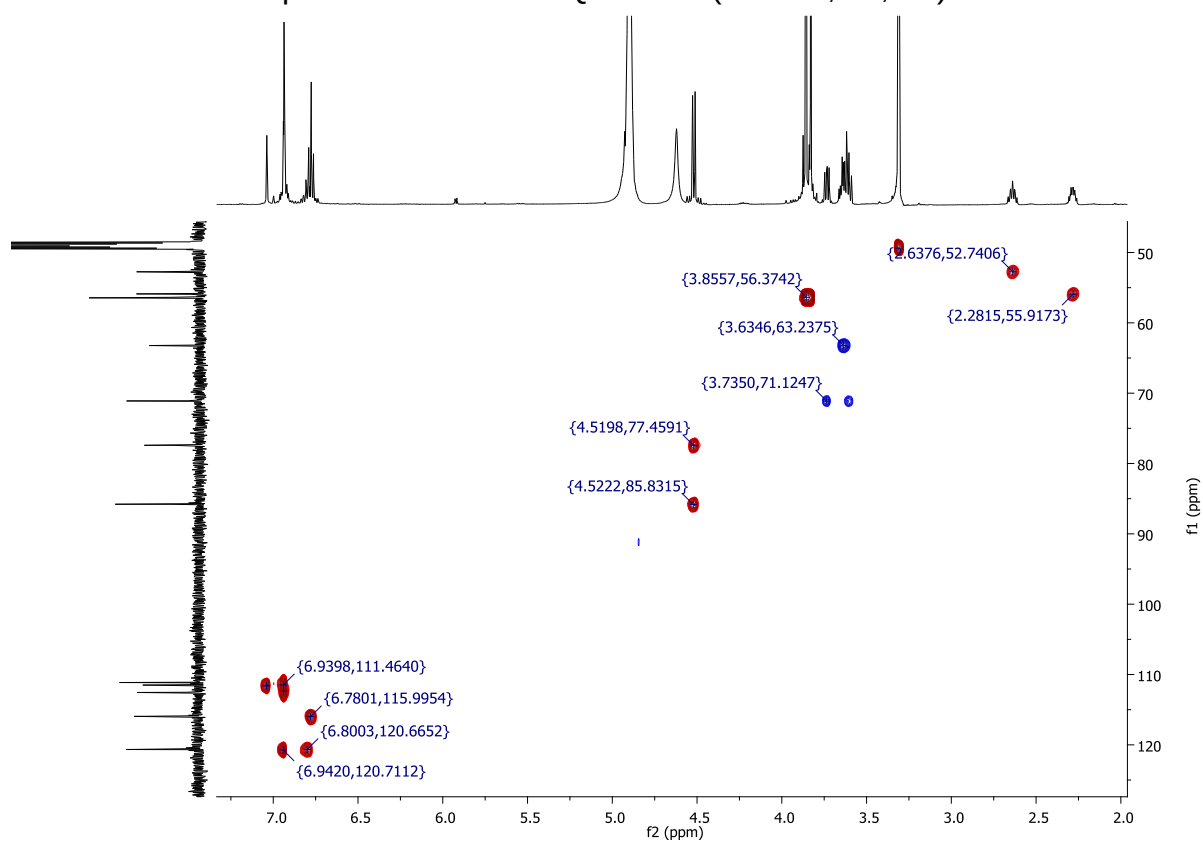
APÊNDICE 73 - Espectro de RMN de ^1H expandido de **16** (CD_3OD , 14,1 T)



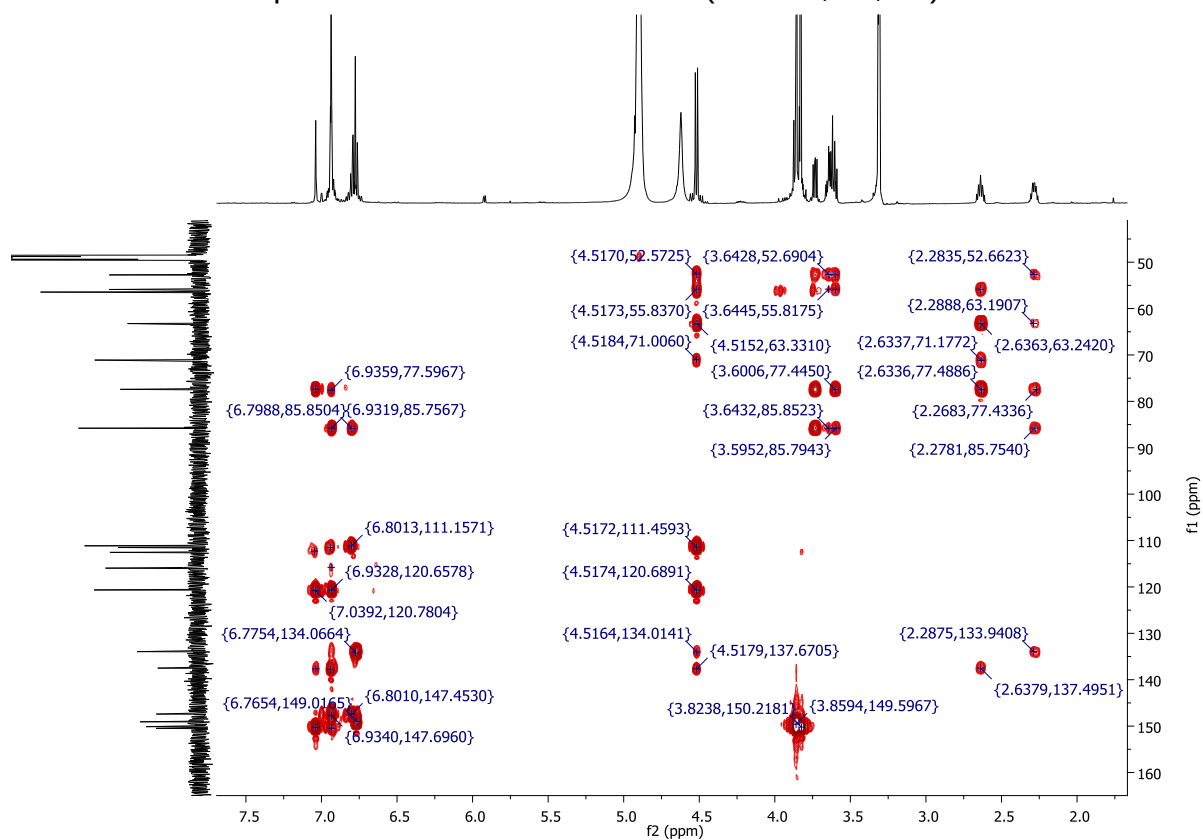
APÊNDICE 74 - Espectro de RMN de ^{13}C de **16** (CD_3OD , 14,1 T)



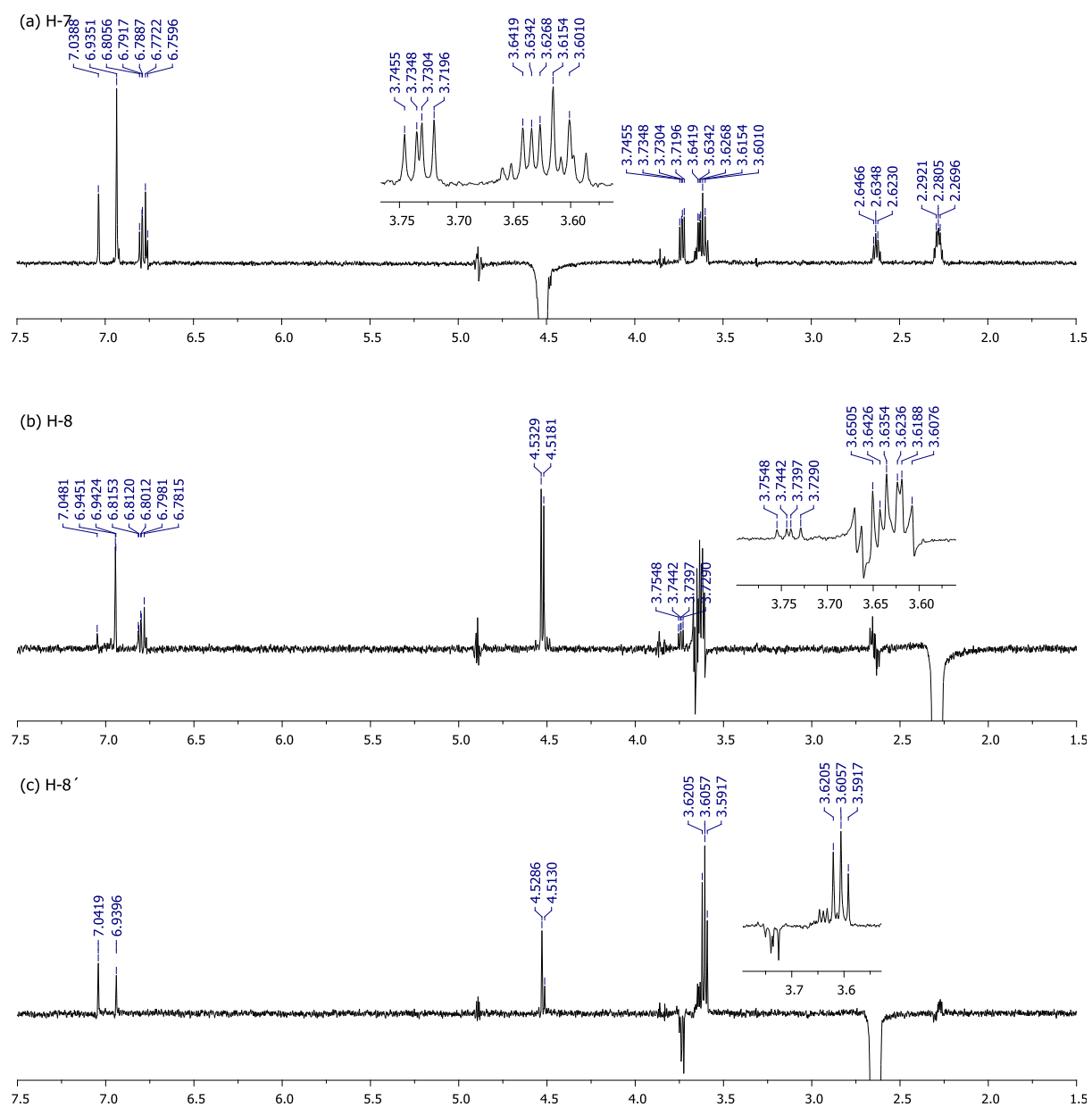
APÊNDICE 75 - Mapa de contornos HSQC de **16** (CD₃OD, 14,1 T)

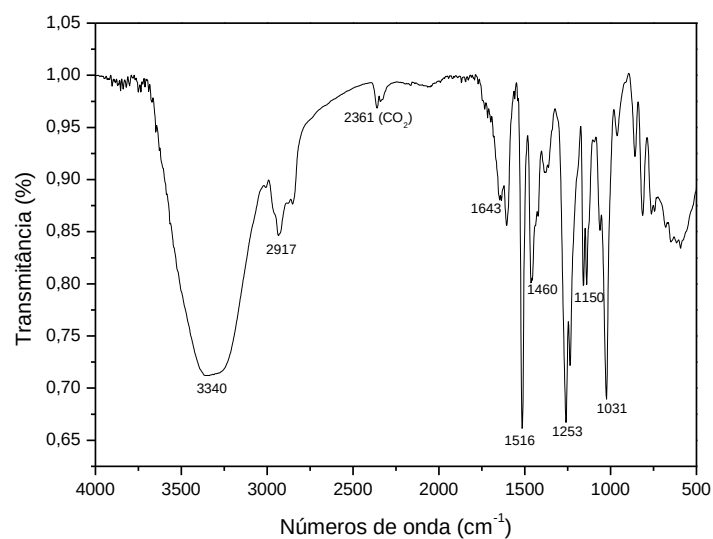
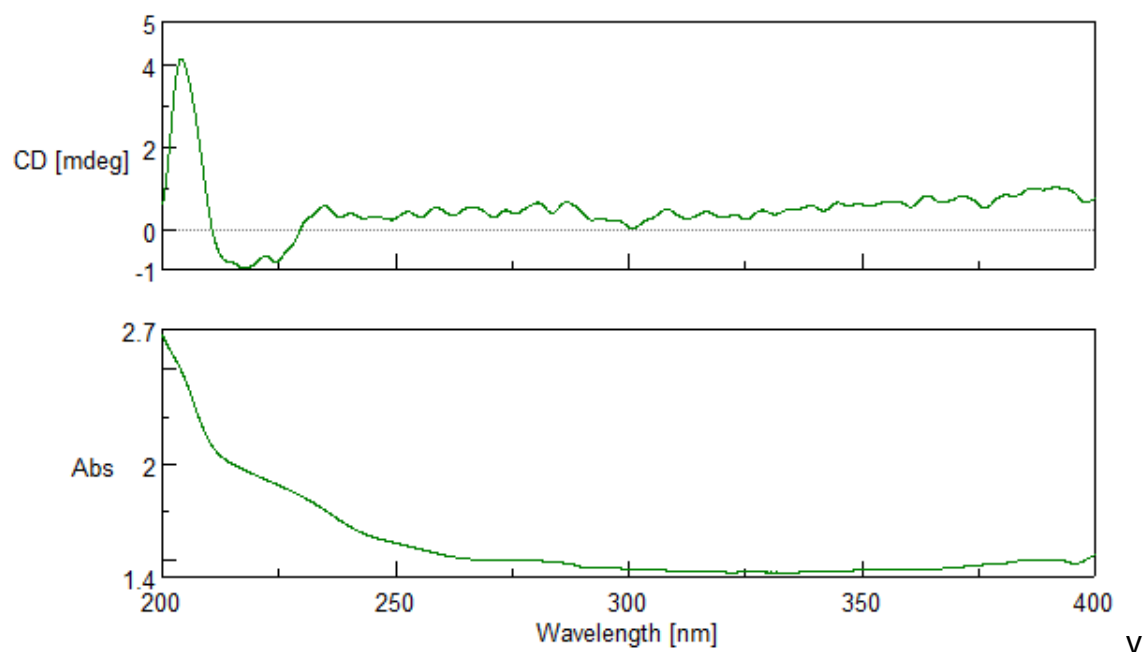


APÊNDICE 76- Mapa de contornos HMBC de **16** (CD₃OD, 14,1 T)

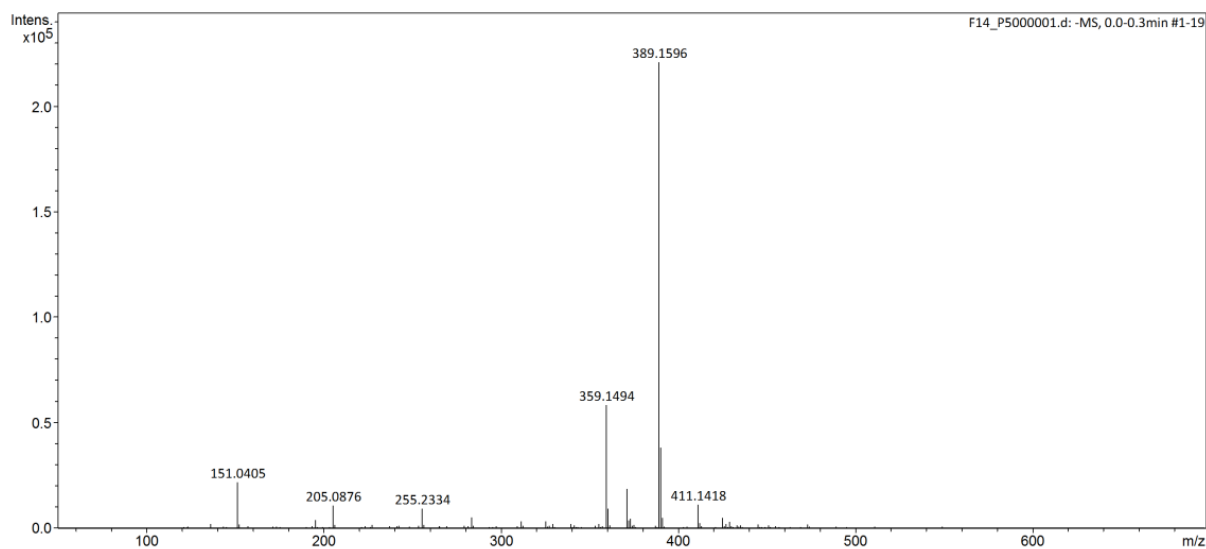


APÊNDICE 77 - Espectro de NOESY 1D de **16** com irradiação em (a) δ 4,52 ppm, (b) δ 2,29 ppm, (c) δ 2,64 ppm, (CD₃OD, 14,1 T)

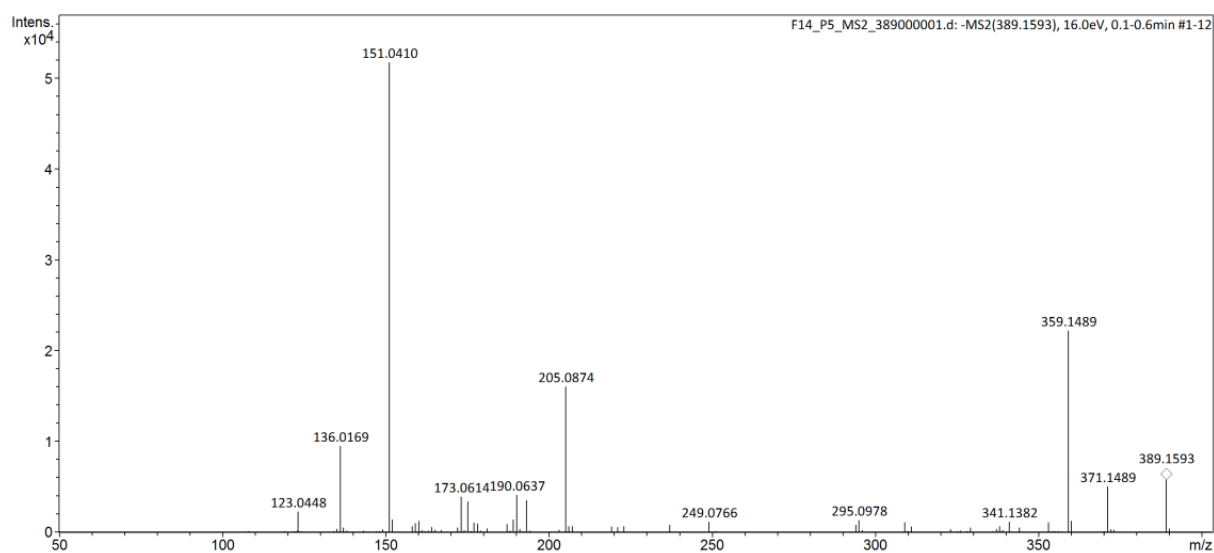


APÊNDICE 78 - Espectro de absorção na região do infravermelho de 16**APÊNDICE 79 - Espectro de dicroísmo circular de 16**

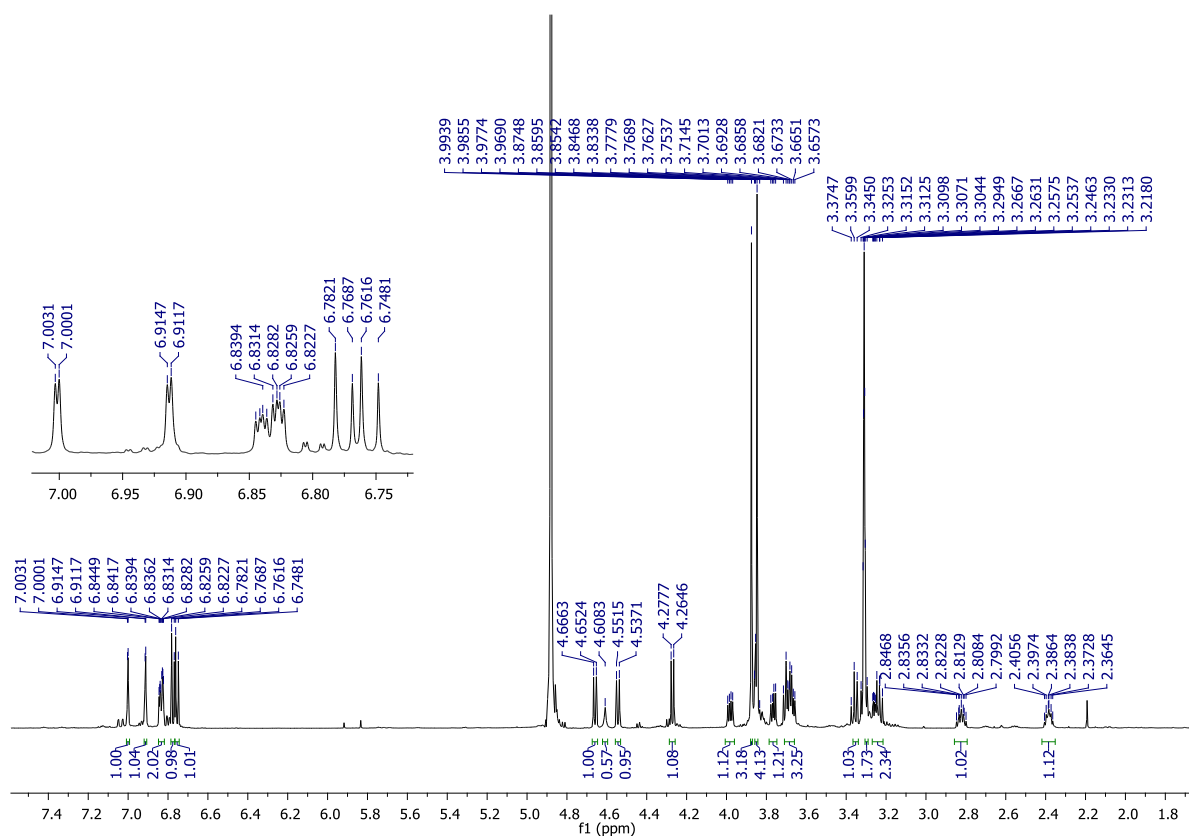
APÊNDICE 80 - Espectro de massas de alta resolução de **16** obtido por ESI-QqTOF-MS



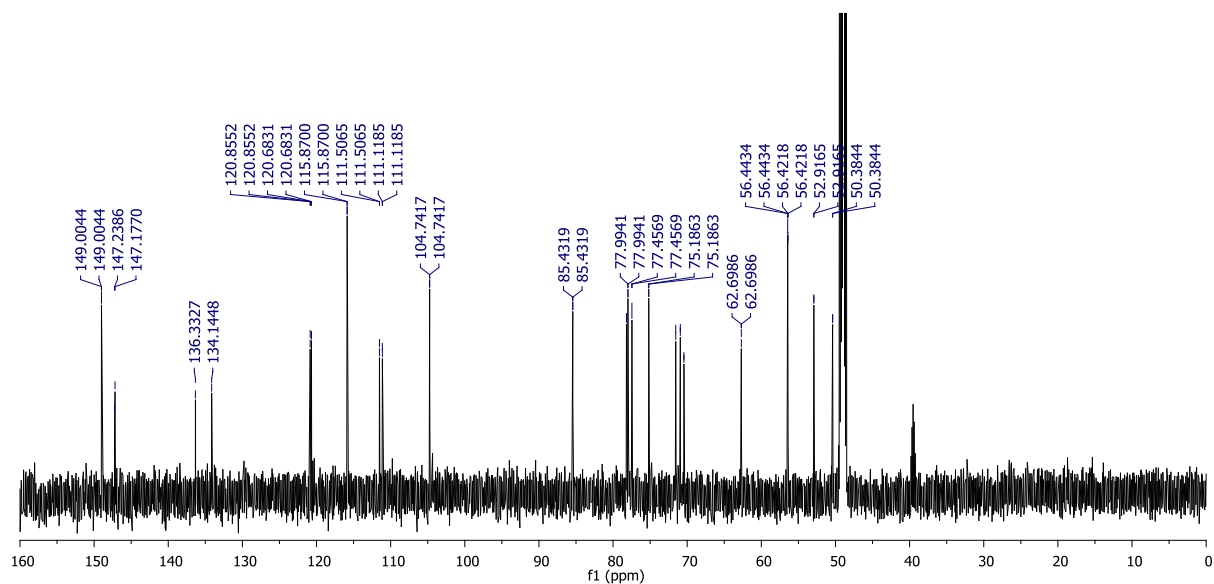
APÊNDICE 81 - Espectro de massas MS² de m/z de **16** do íon 389,1593 (ESI, – 16,0 eV)



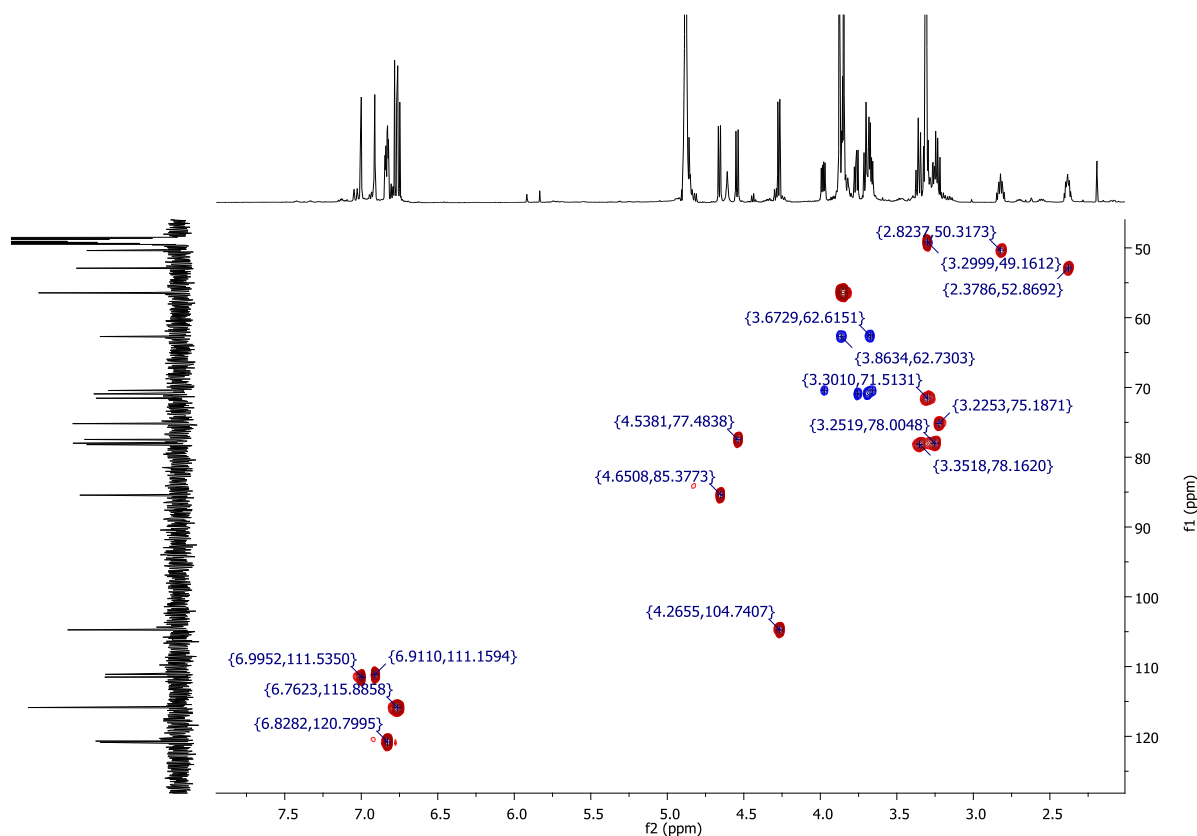
APÊNDICE 82 - Espectro de RMN de ^1H expandido de **17** (CD_3OD , 14,1 T)



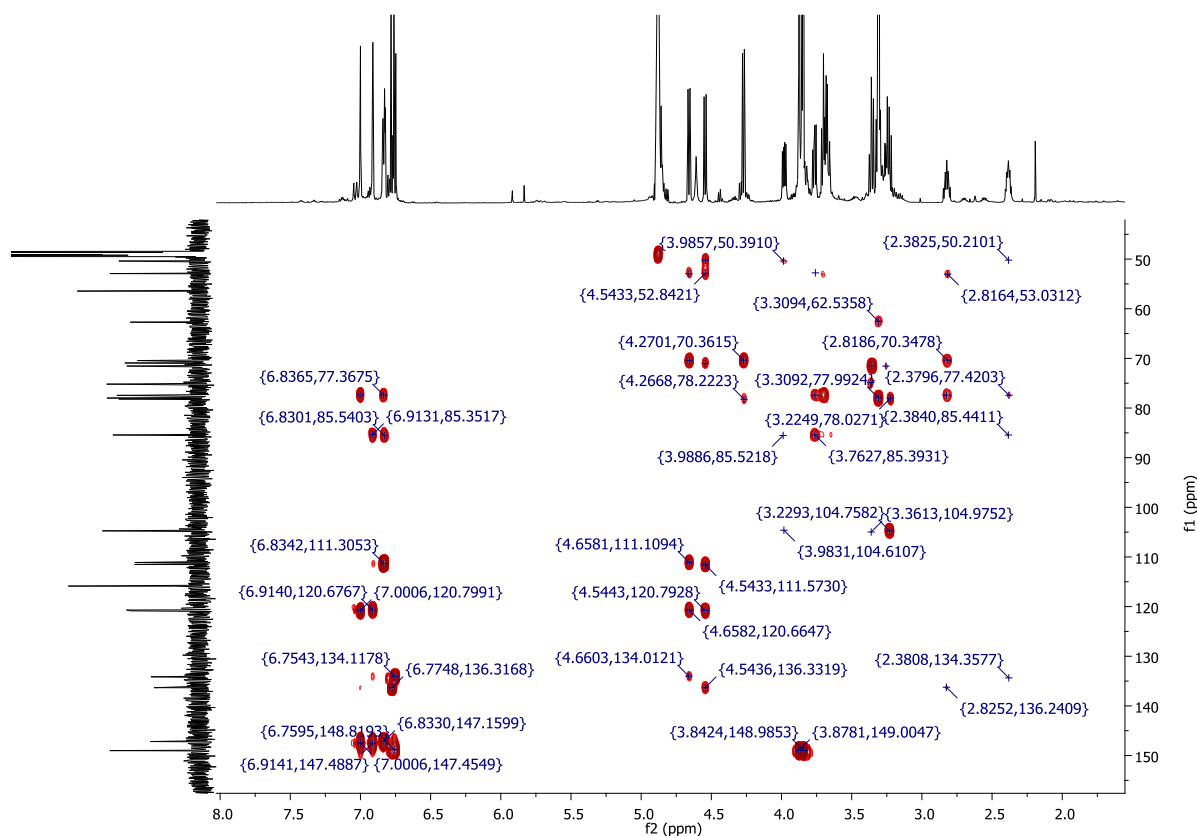
APÊNDICE 83 - Espectro de RMN de ^{13}C de **17** (CD_3OD , 14,1 T)



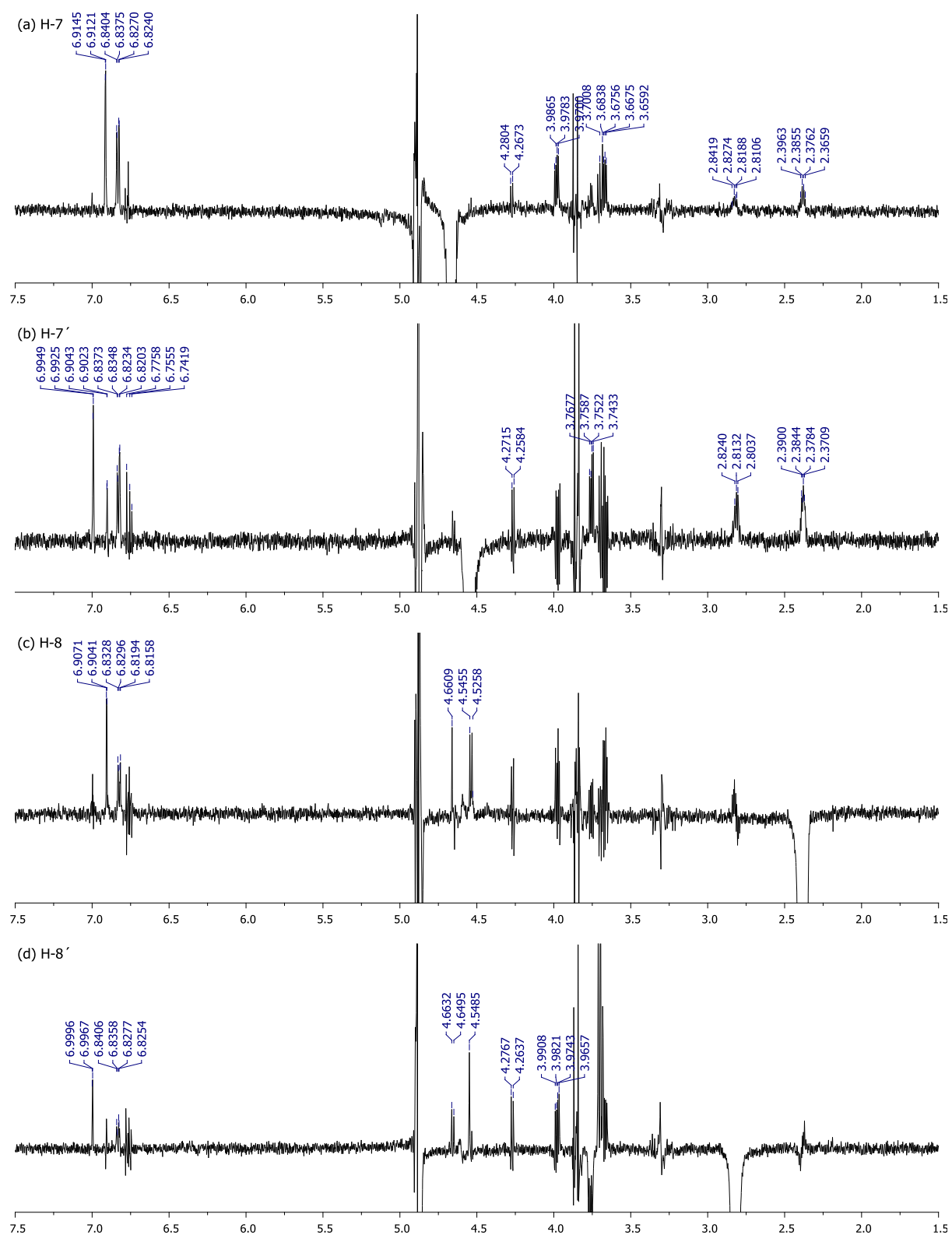
APÊNDICE 84 - Mapa de contornos HSQC de **17** (CD₃OD, 14,1 T)



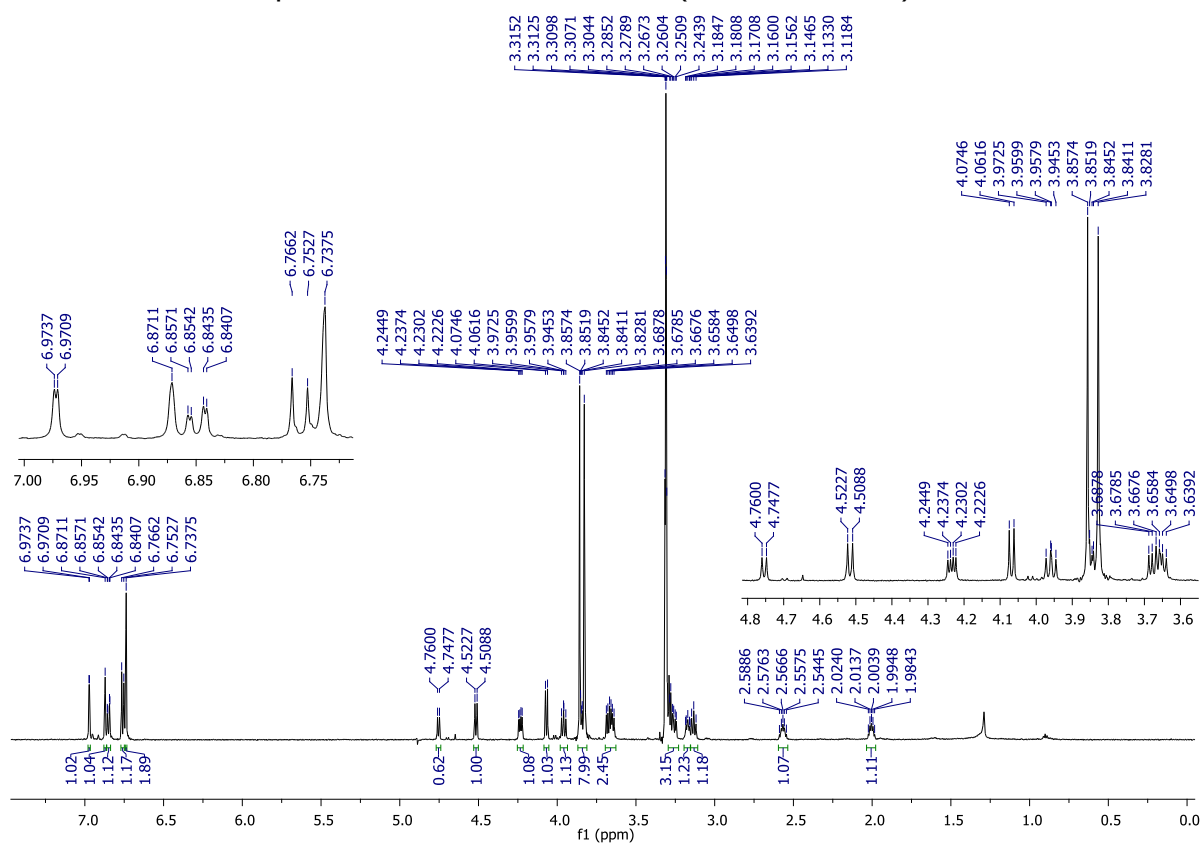
APÊNDICE 85 - Mapa de contornos HMBC de **17** (CD₃OD, 14,1 T)



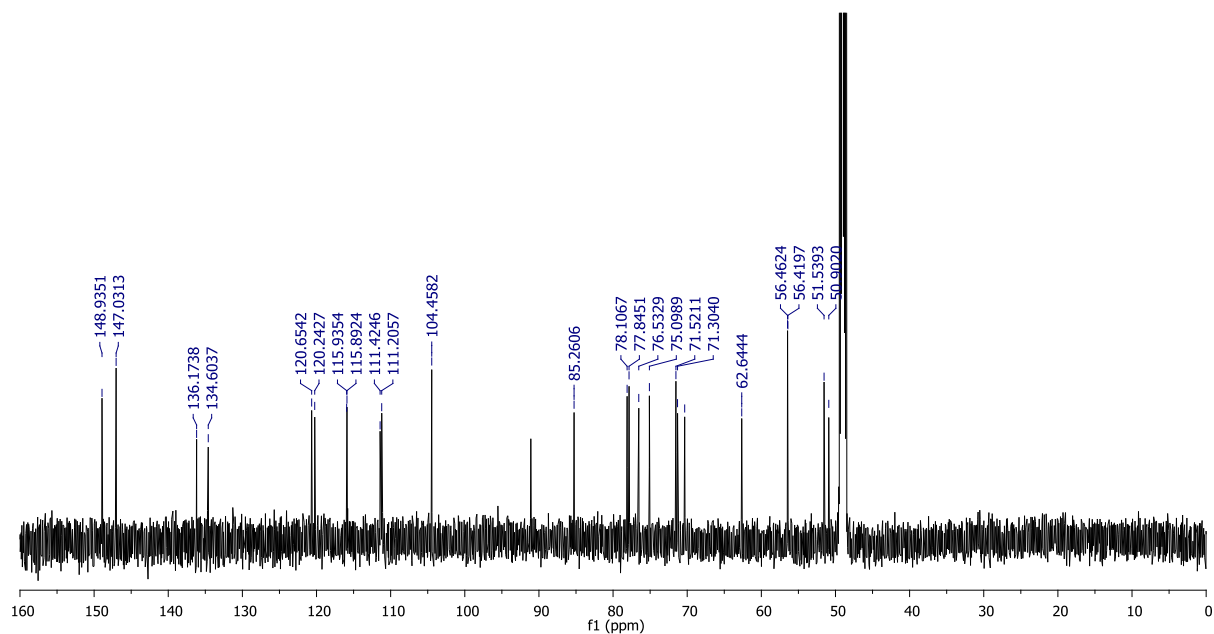
APÊNDICE 86 - Espectro de NOESY 1D de **17** com irradiação em (a) δ 4,66 ppm , (b) δ 4,54 ppm, (c) δ 2,38 ppm e (d) δ 2,82 ppm (CD₃OD, 14,1 T)



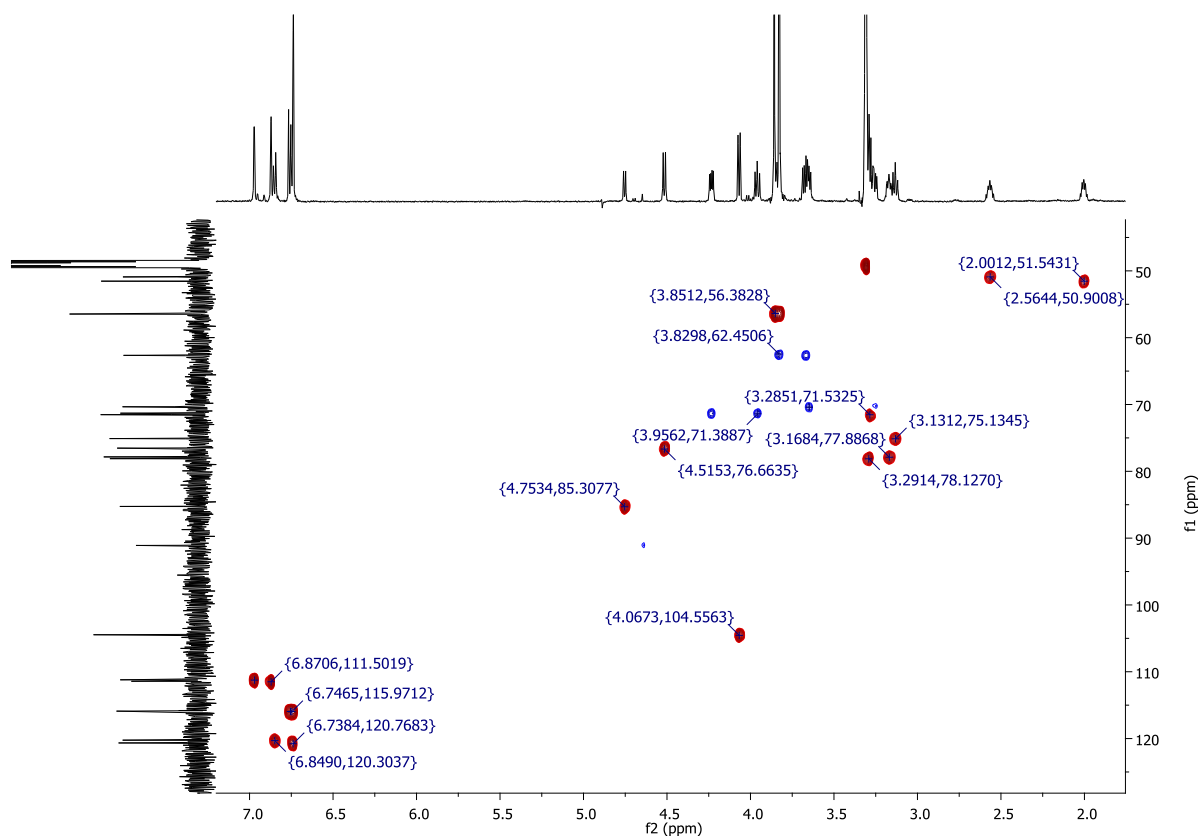
APÊNDICE 87 - Espectro de RMN de ^1H de **18** (CD_3OD , 14,1 T)



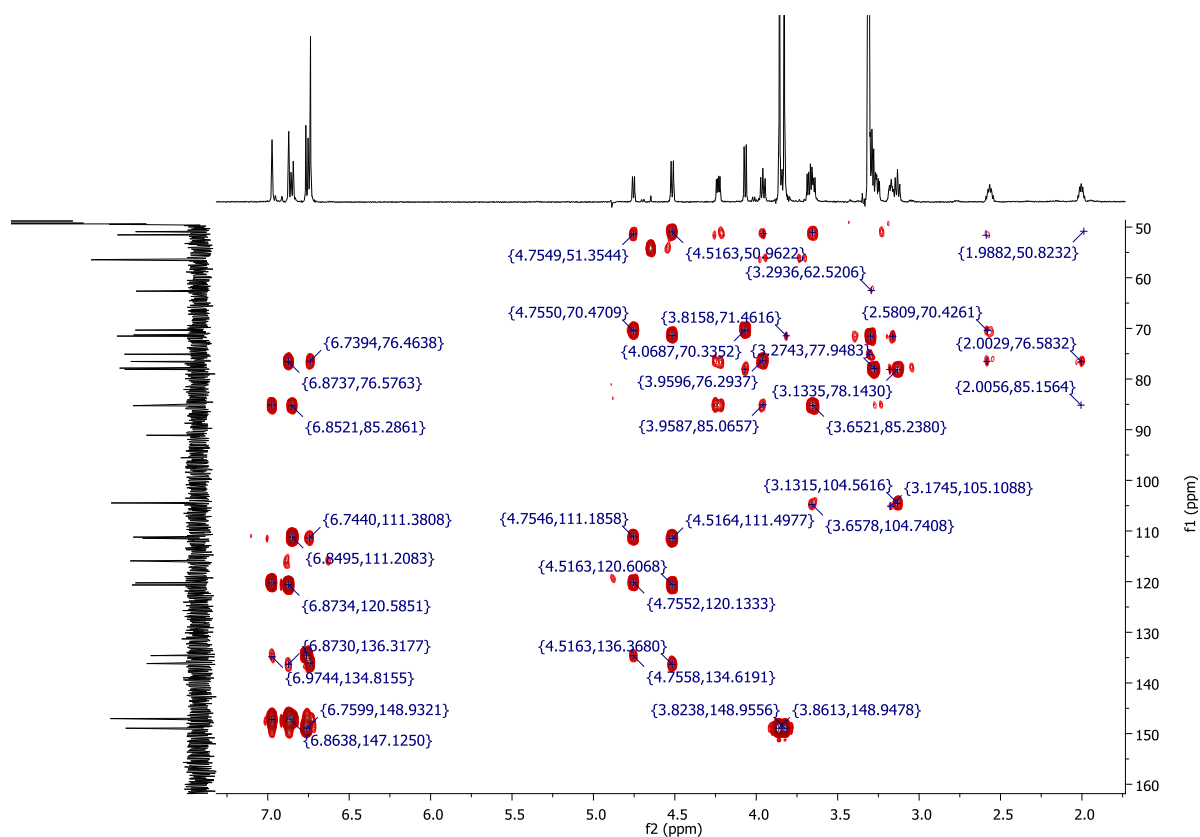
APÊNDICE 88 - Espectro de RMN de ^{13}C de **18** (CD_3OD , 14,1 T)



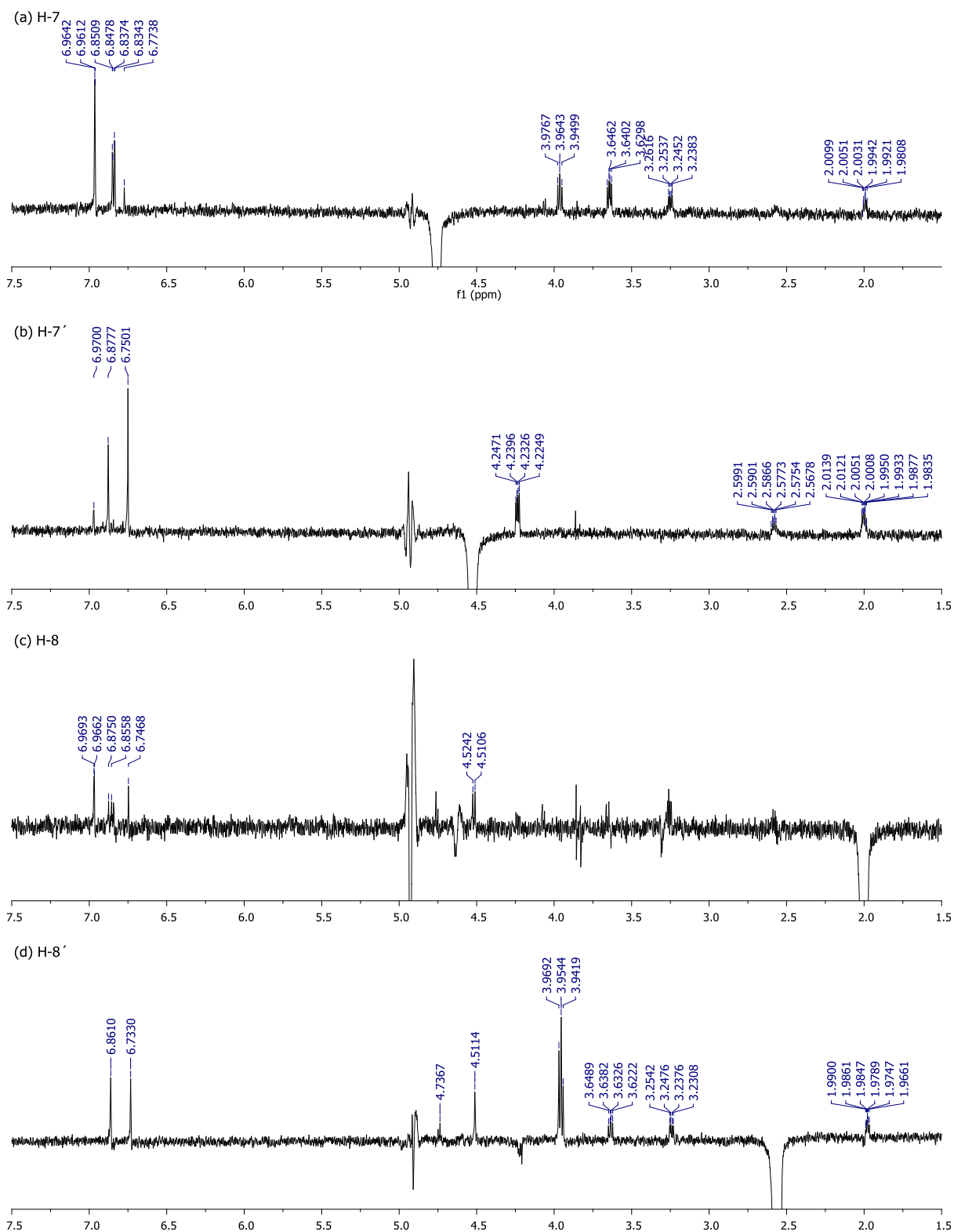
APÊNDICE 89 - Mapa de contornos HSQC de **18** (CD₃OD, 14,1 T)

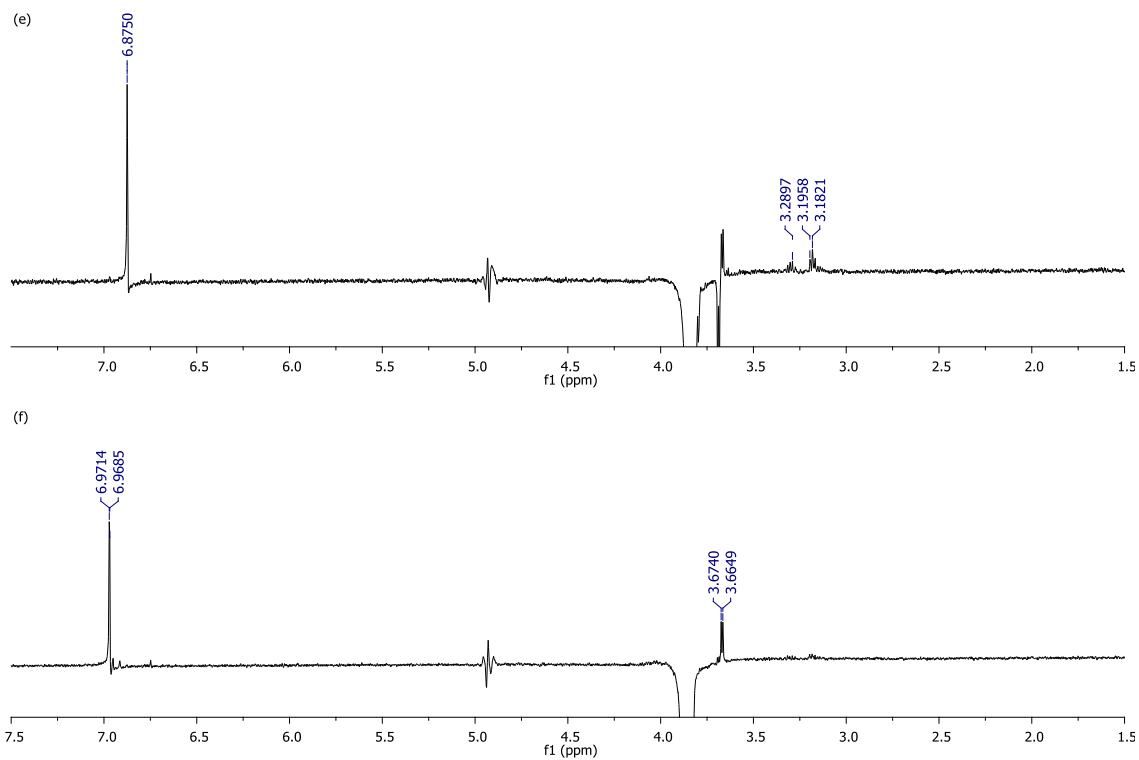


APÊNDICE 90 - Mapa de contornos HMBC de **18** (CD₃OD, 14,1 T)

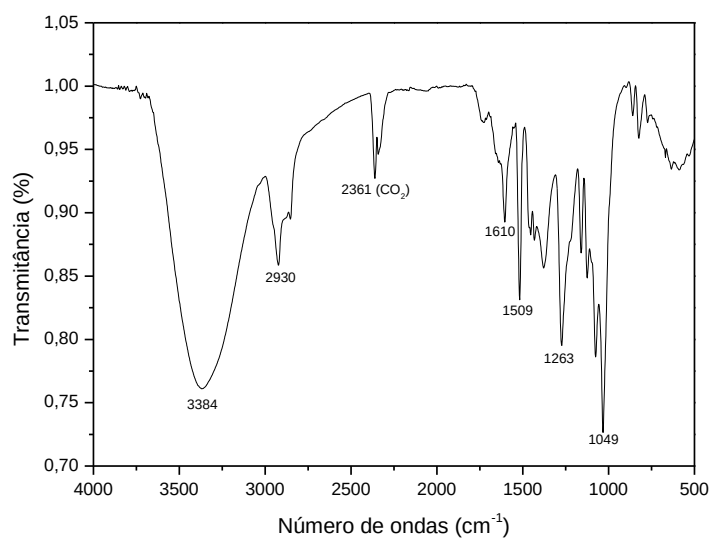


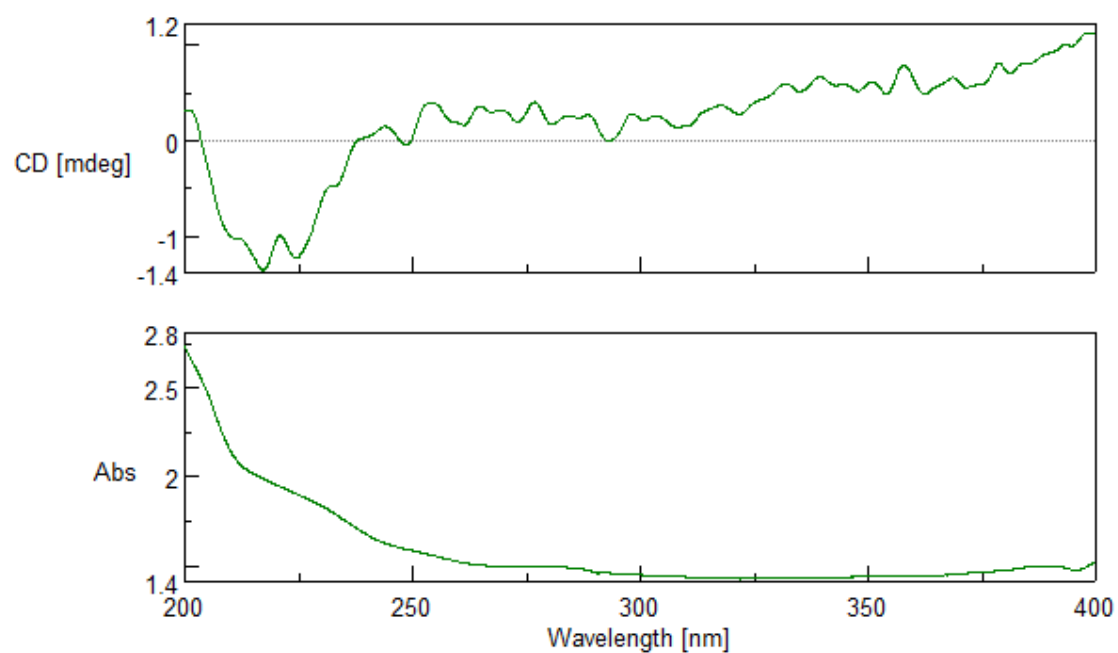
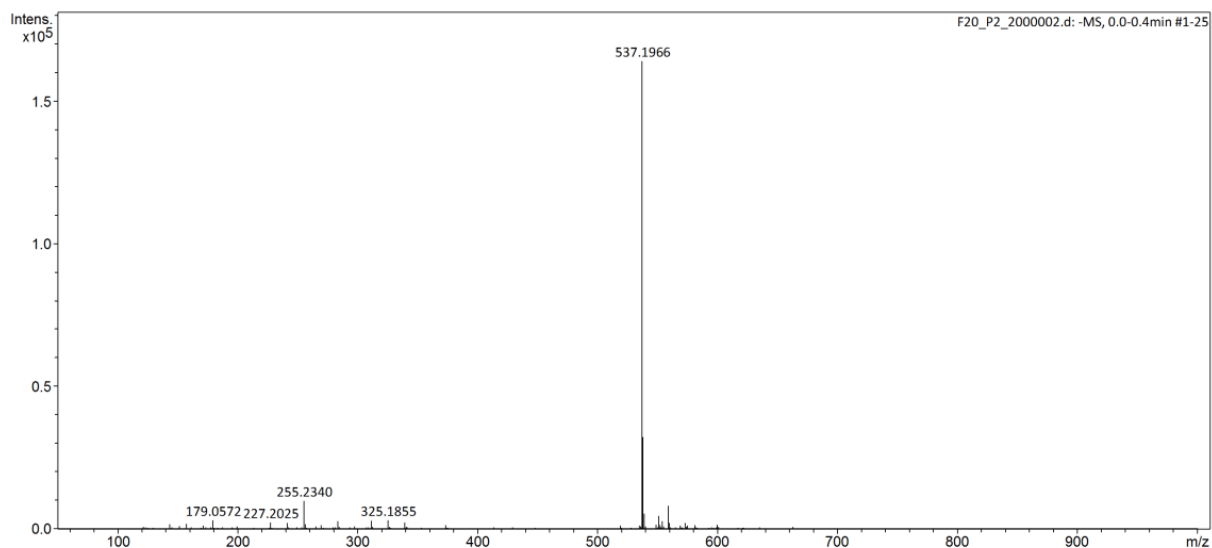
APÊNDICE 91 - Espectro de NOESY 1D de **18** com irradiação em (a) δ 4,75 ppm, (c) δ 4,52 ppm, (c) δ 2,00 ppm (d) δ 2,56 ppm, (e) δ 3,83 ppm e (f) δ 3,86 ppm (CD₃OD, 14,1 T)



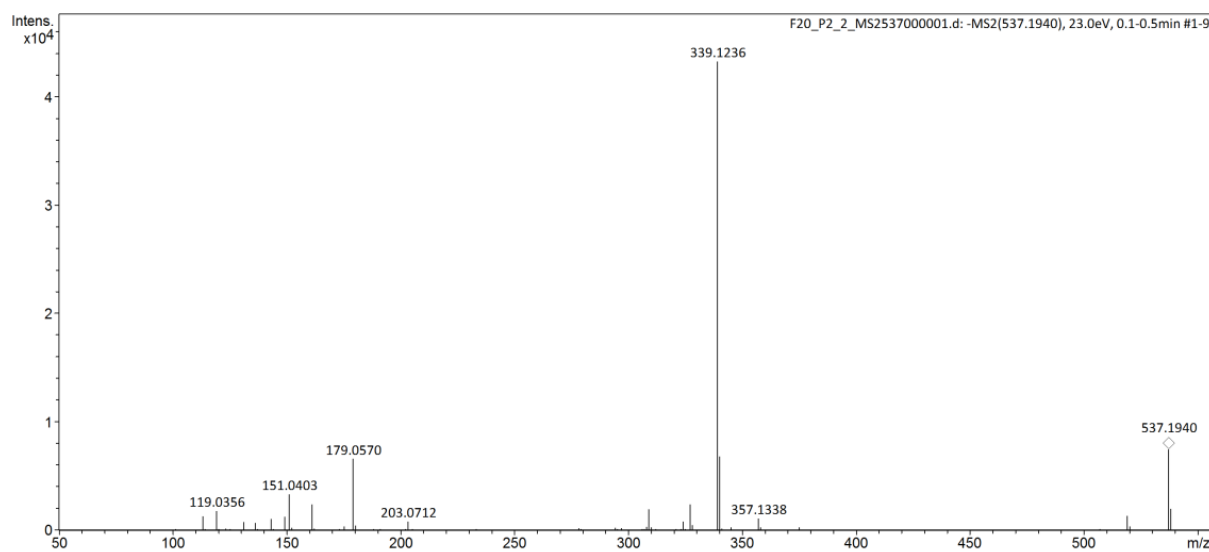


APÊNDICE 92 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **18**

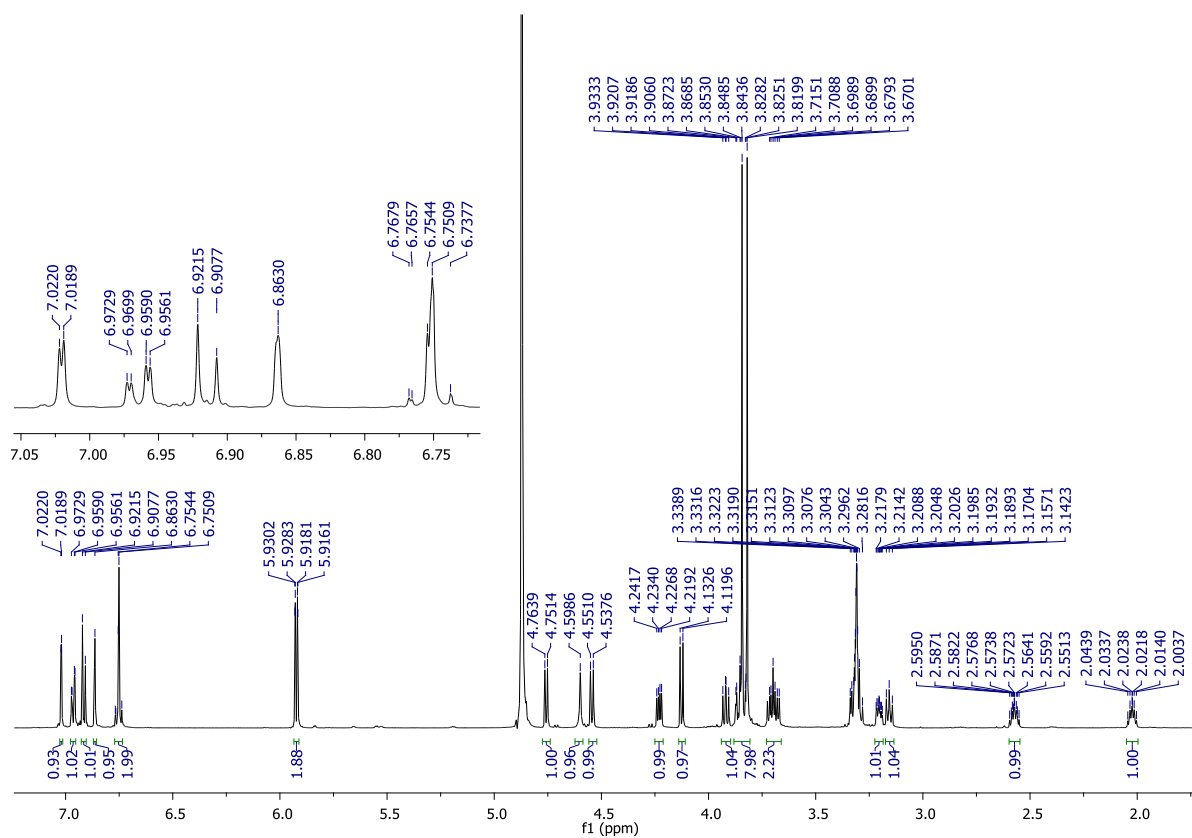


APÊNDICE 93 - Espectro de dicroísmo circular de **18****APÊNDICE 94 - Espectro de massas de alta resolução de **18** obtido por ESI-QqTOF-MS**

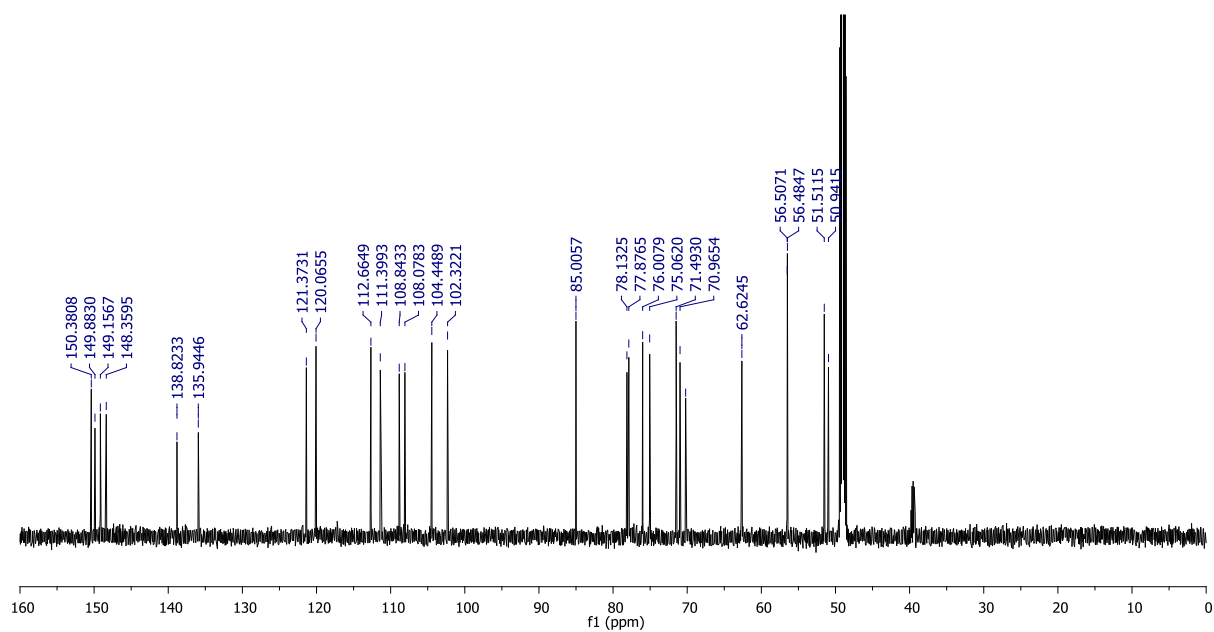
APÊNDICE 95 - Espectro de massas MS² de *m/z* de **18** do íon 537,1940 (ESI, – 23,0 eV)



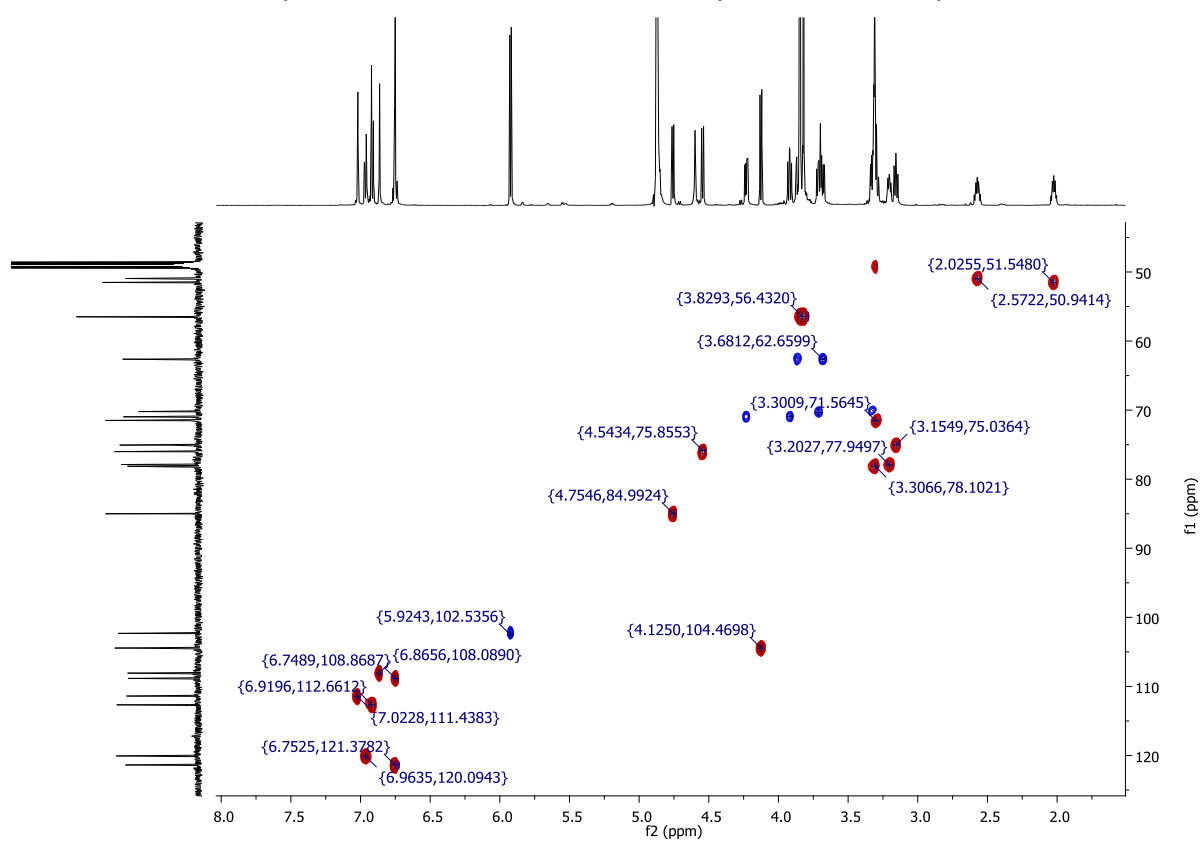
APÊNDICE 96 - Espectro de RMN de ¹H expandido de **19** (CD₃OD, 14,1 T)

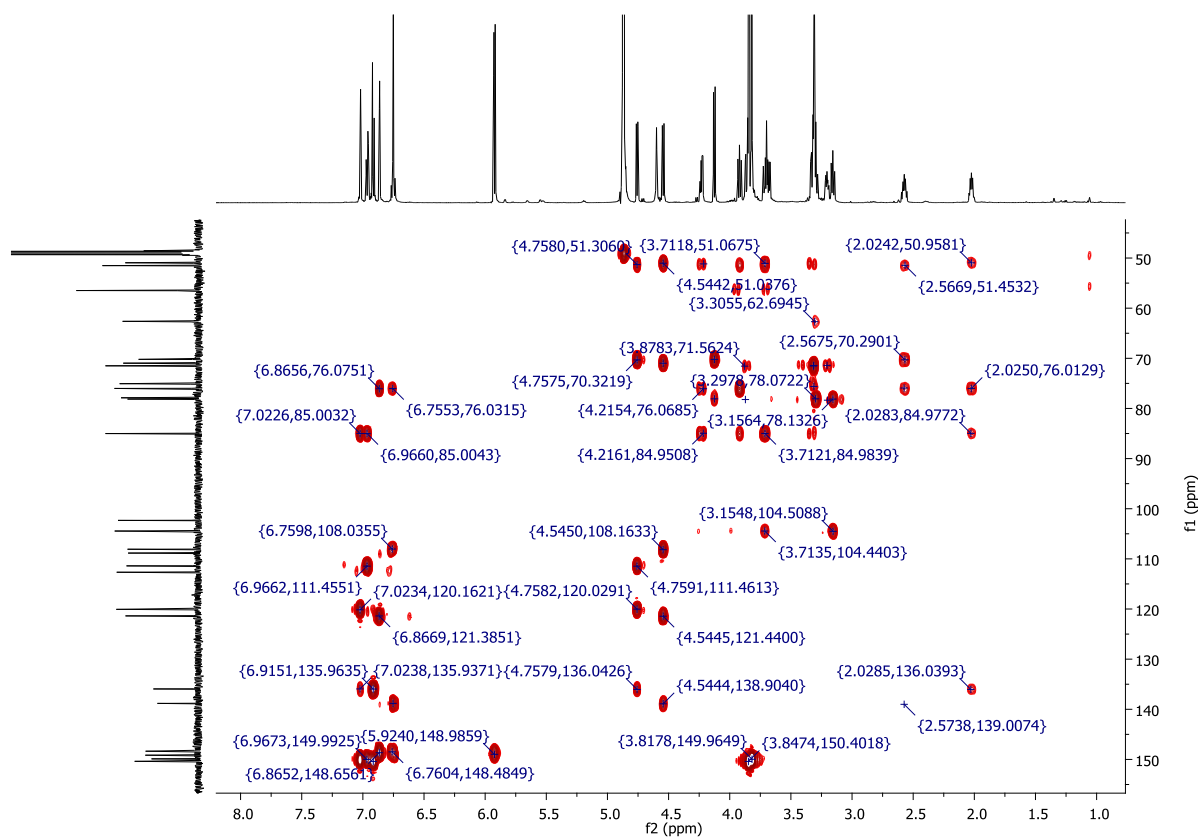


APÊNDICE 97 - Espectro de RMN de ^{13}C de **19** (CD_3OD , 14,1 T)

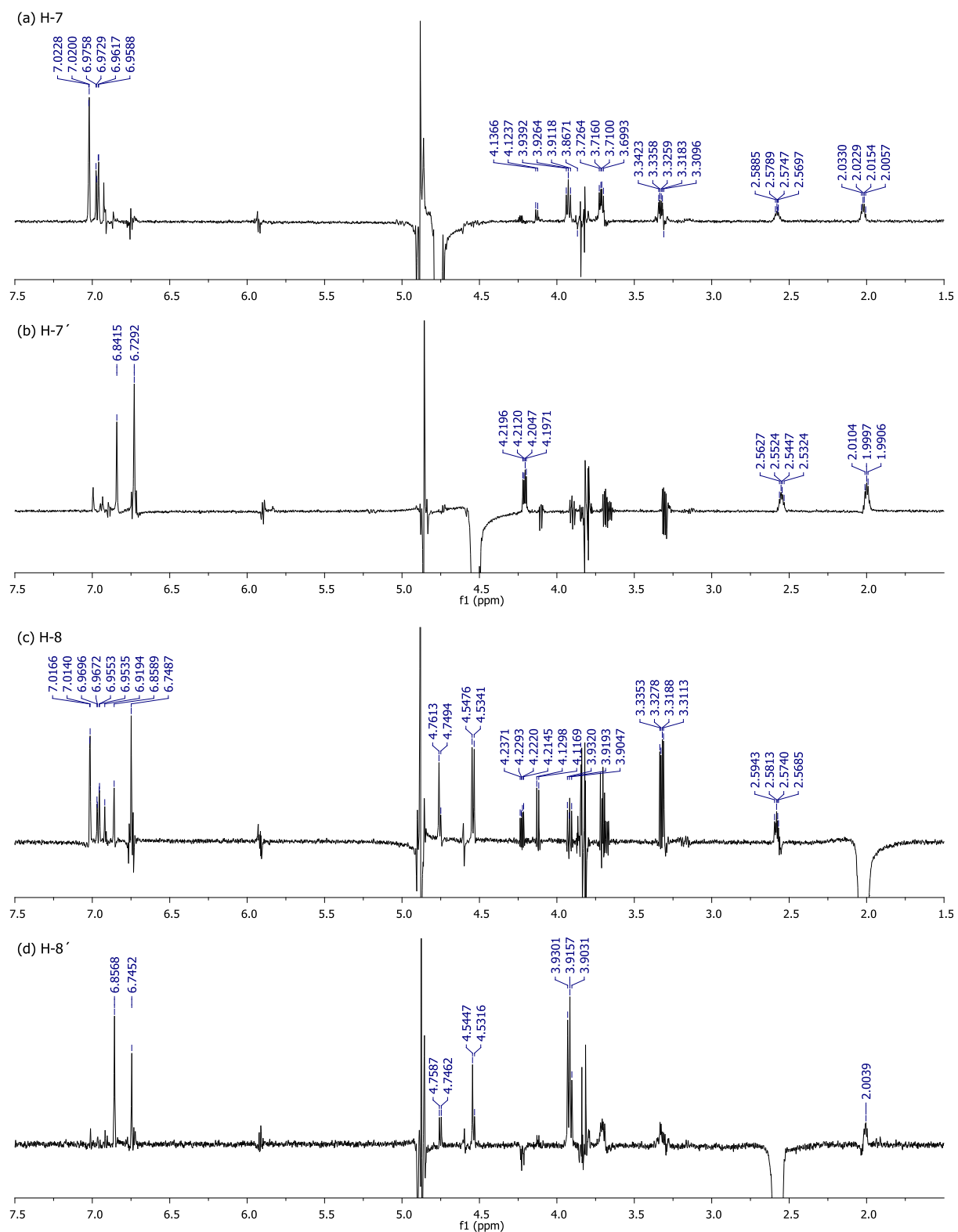


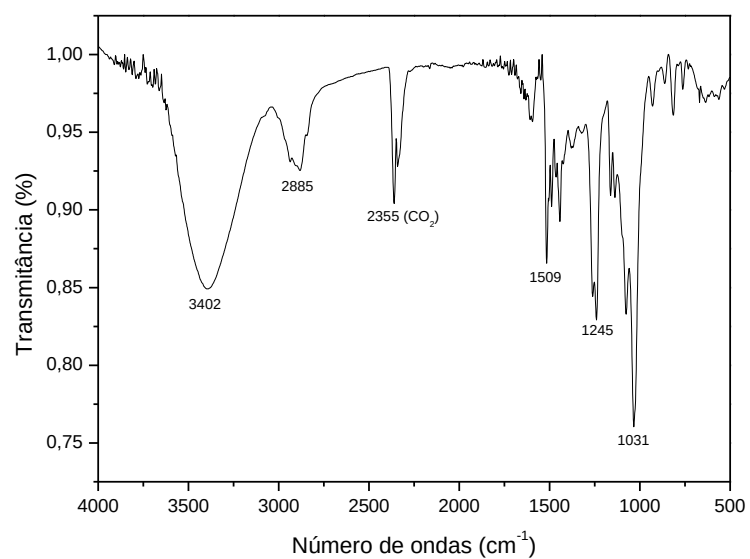
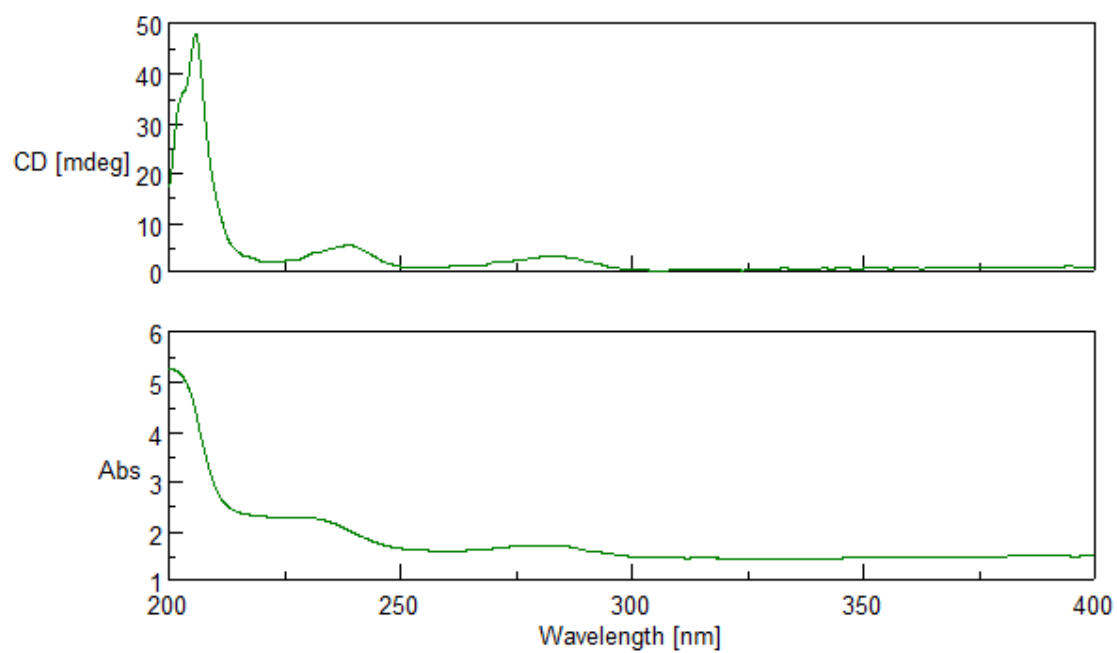
APÊNDICE 98 - Mapa de contornos HSQC de **19** (CD_3OD , 14,1 T)



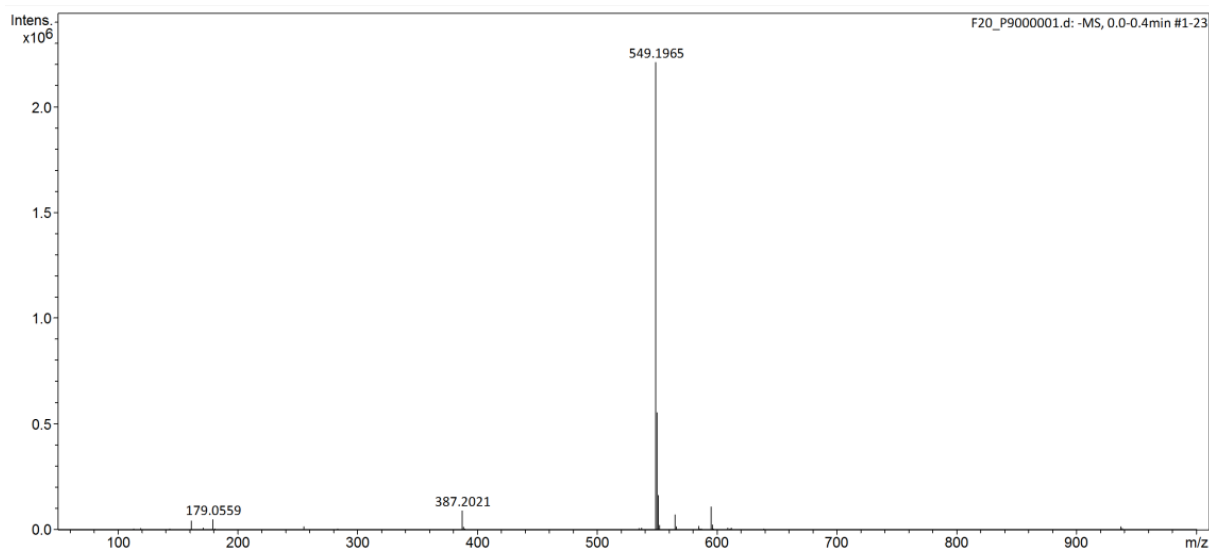
APÊNDICE 99 - Mapa de contornos HMBC de **19** (CD₃OD, 14,1 T)

APÊNDICE 100 - Espectro de NOESY 1D de **19** com irradiação em (a) δ 4,76 ppm, (b) δ 4,54 ppm, (c) δ 2,02 ppm, (d) δ 2,57 ppm, (CD₃OD, 14,1 T)

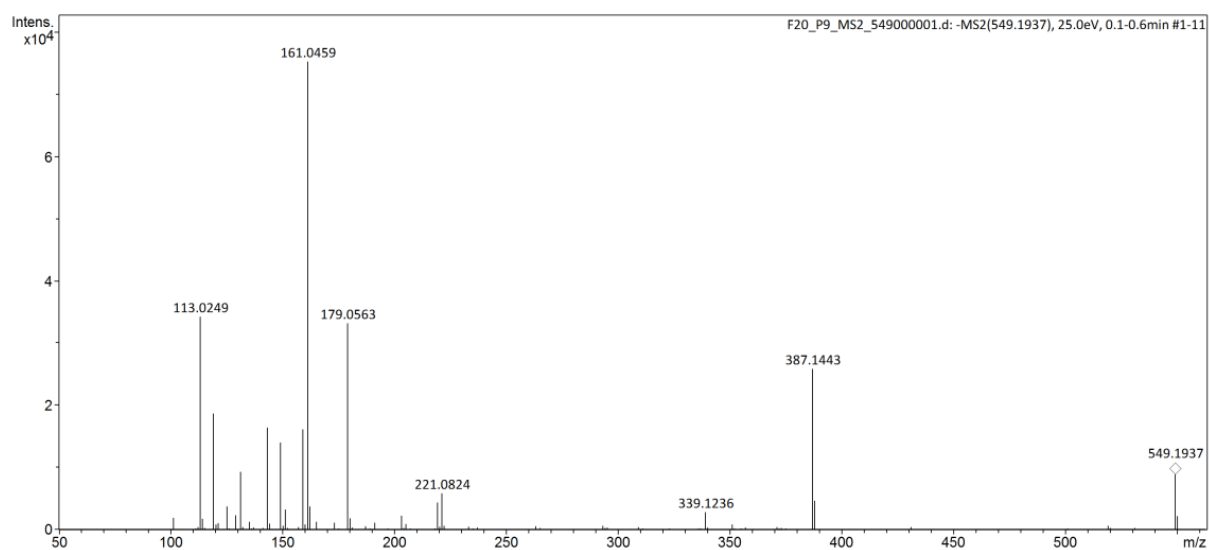


APÊNDICE 101 - Espectro de absorção na região do infravermelho de 19**APÊNDICE 102 - Espectro de dicroísmo circular de 19**

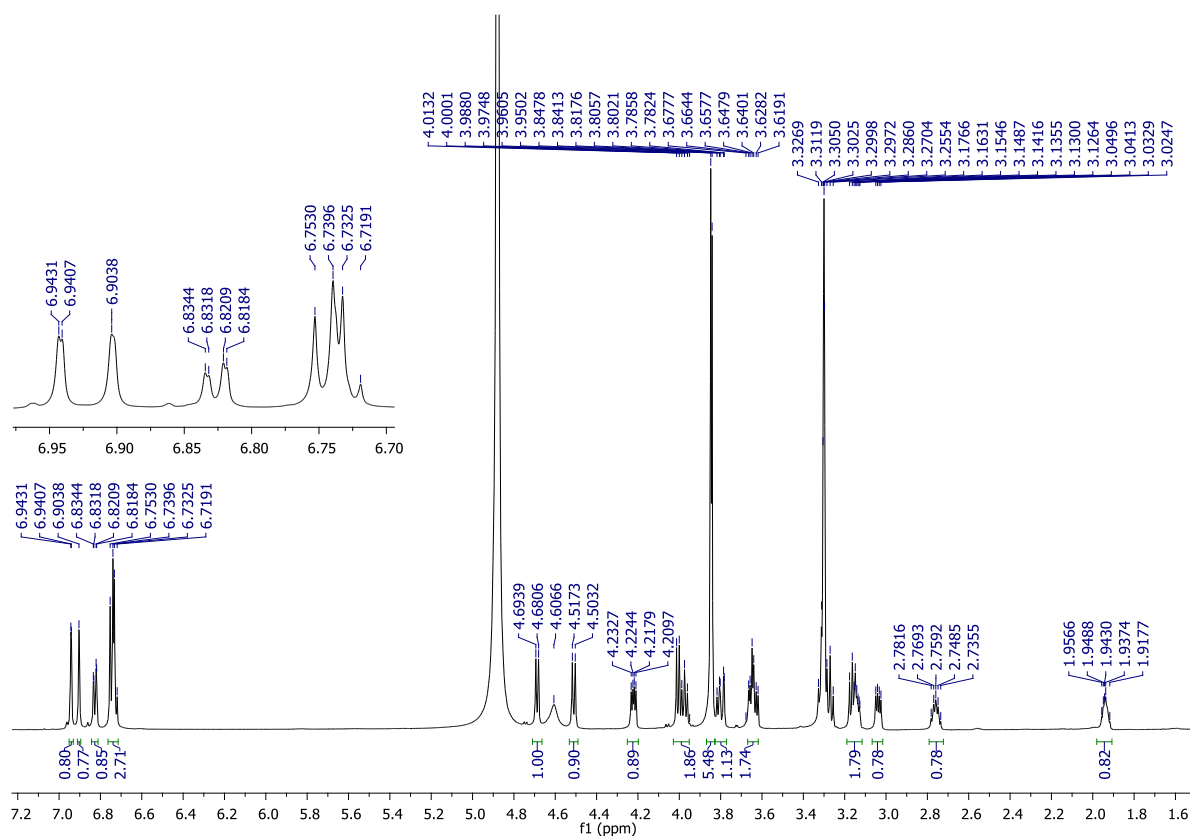
APÊNDICE 103 - Espectro de massas de alta resolução de **19** obtido por ESI-QqTOF-MS



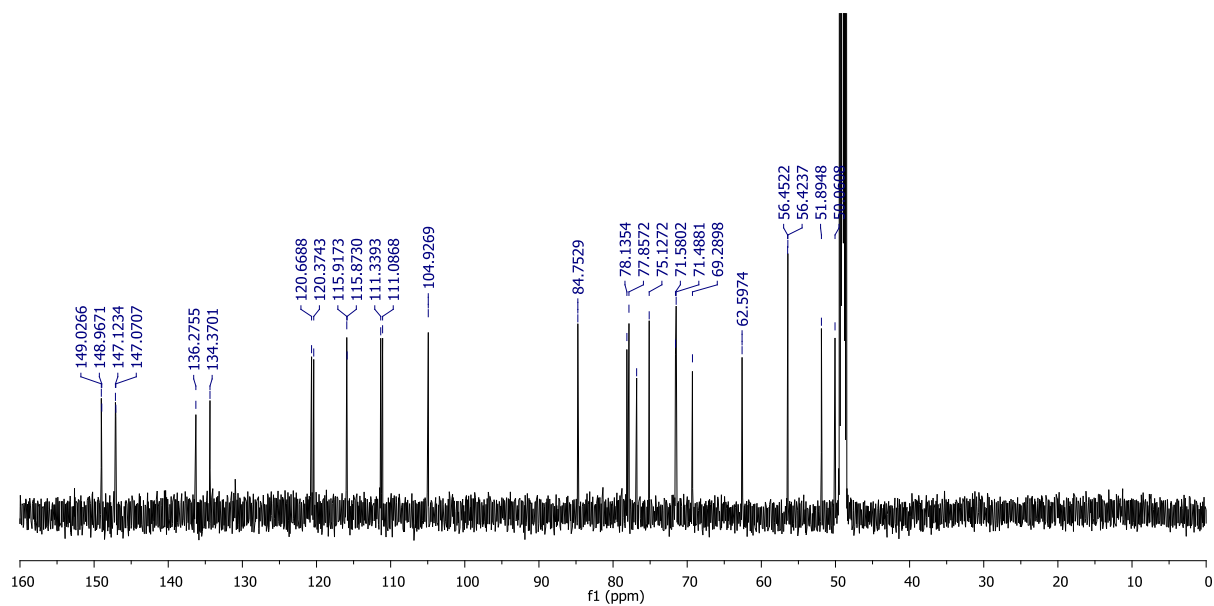
APÊNDICE 104 - Espectro de massas MS^2 de m/z de **19** do íon 549,1937 (ESI, – 25,0 eV)



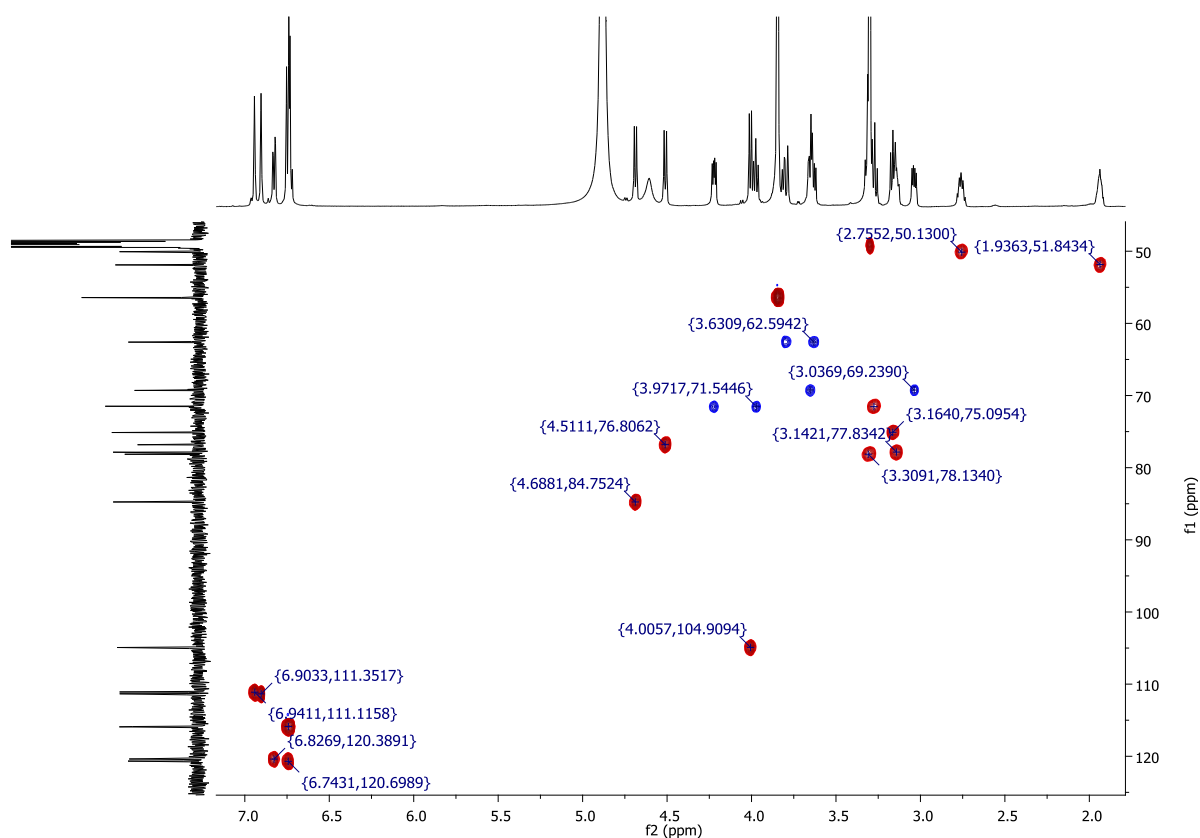
APÊNDICE 105 - Espectro de RMN de ^1H expandido de **20 (CD_3OD , 14,1 T)**



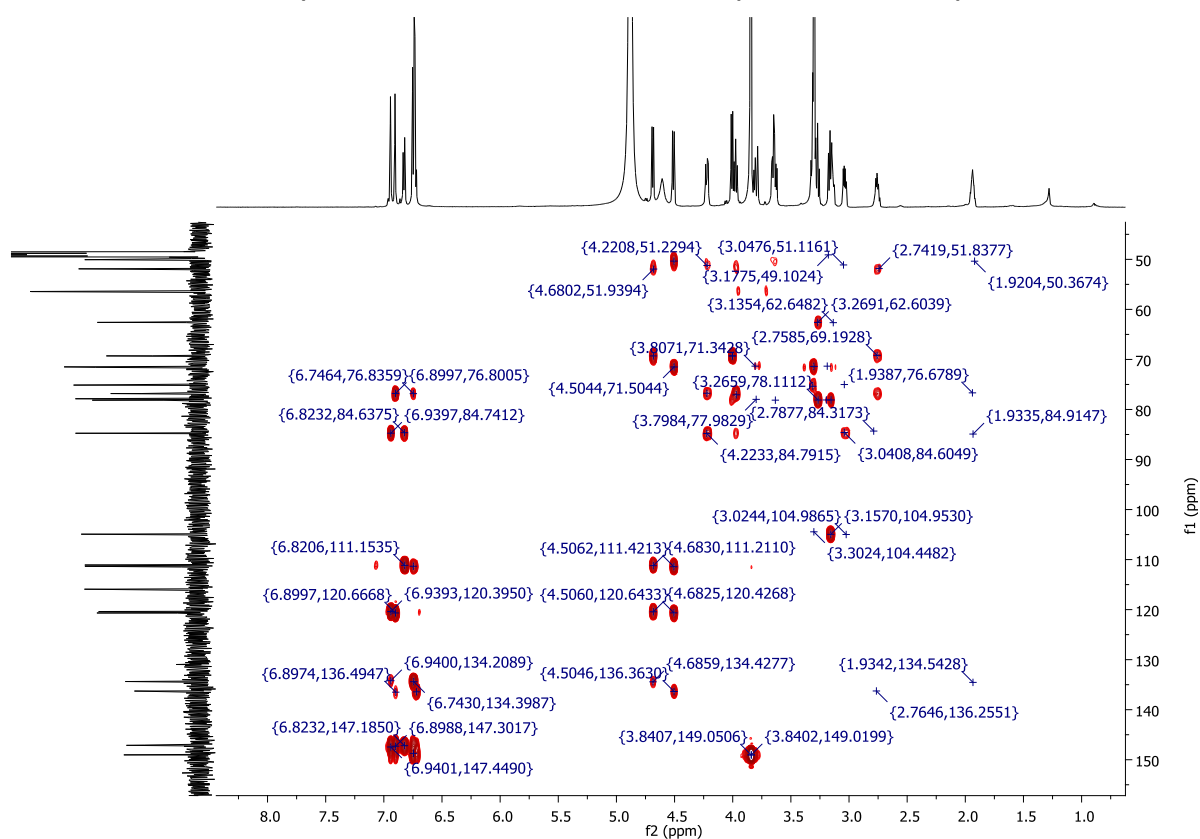
APÊNDICE 106 - Espectro de RMN de ^{13}C de **20 (CD_3OD , 14,1 T)**



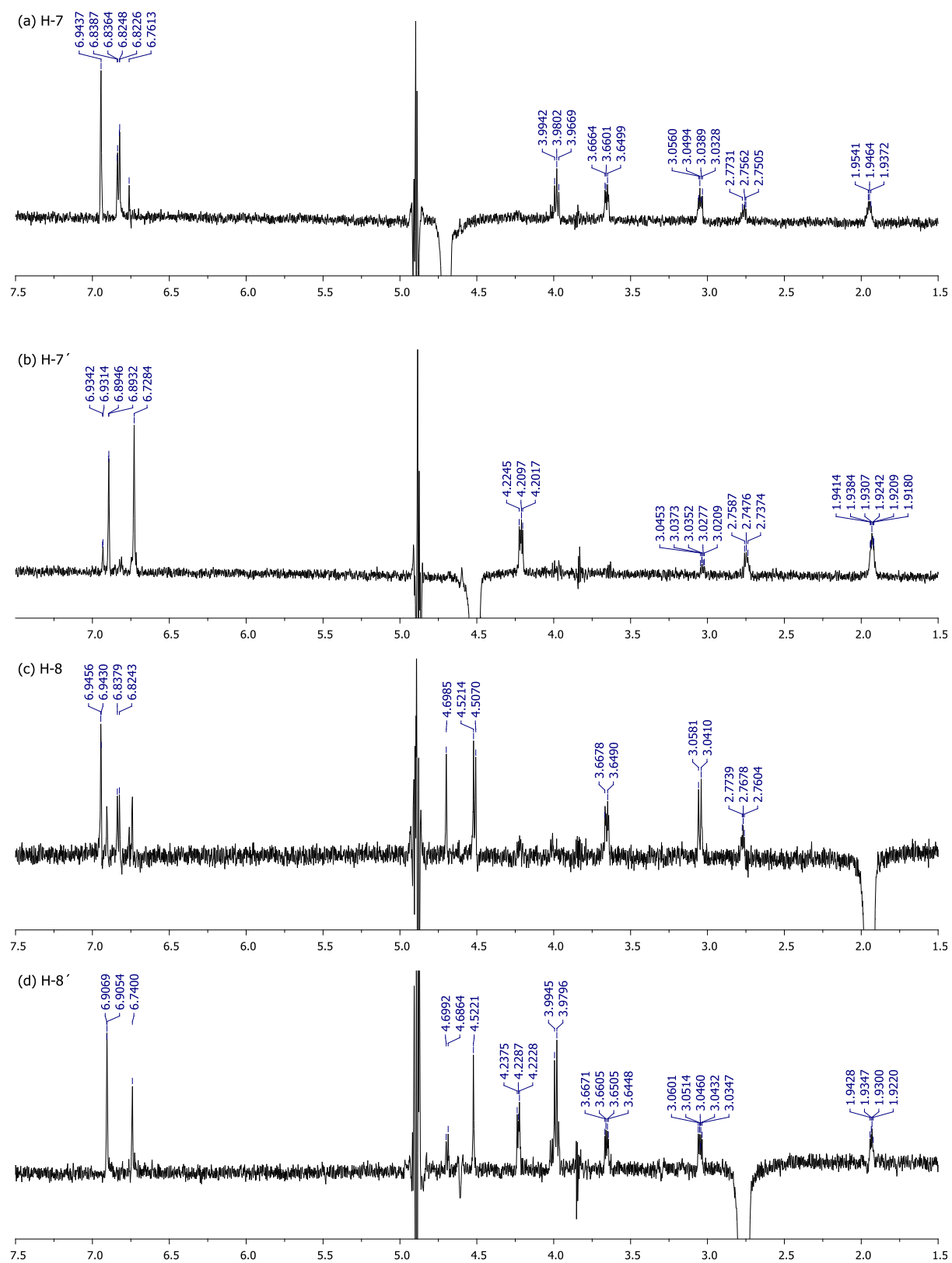
APÊNDICE 107 - Mapa de contornos HSQC de **20** (CD₃OD, 14,1 T)

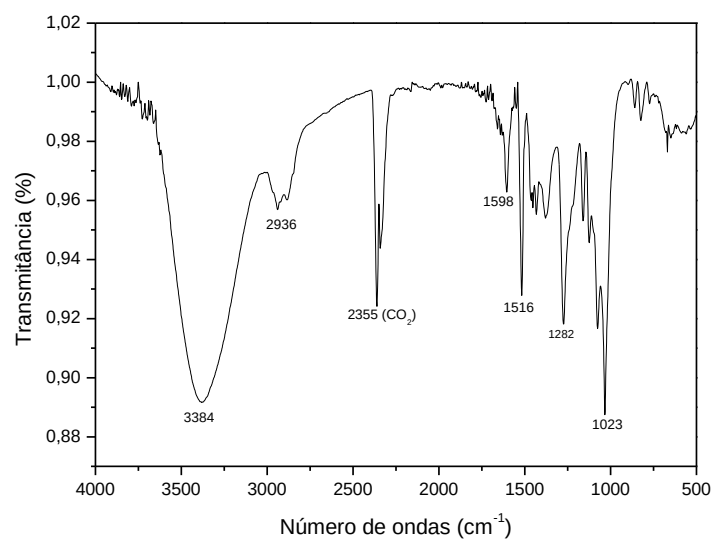
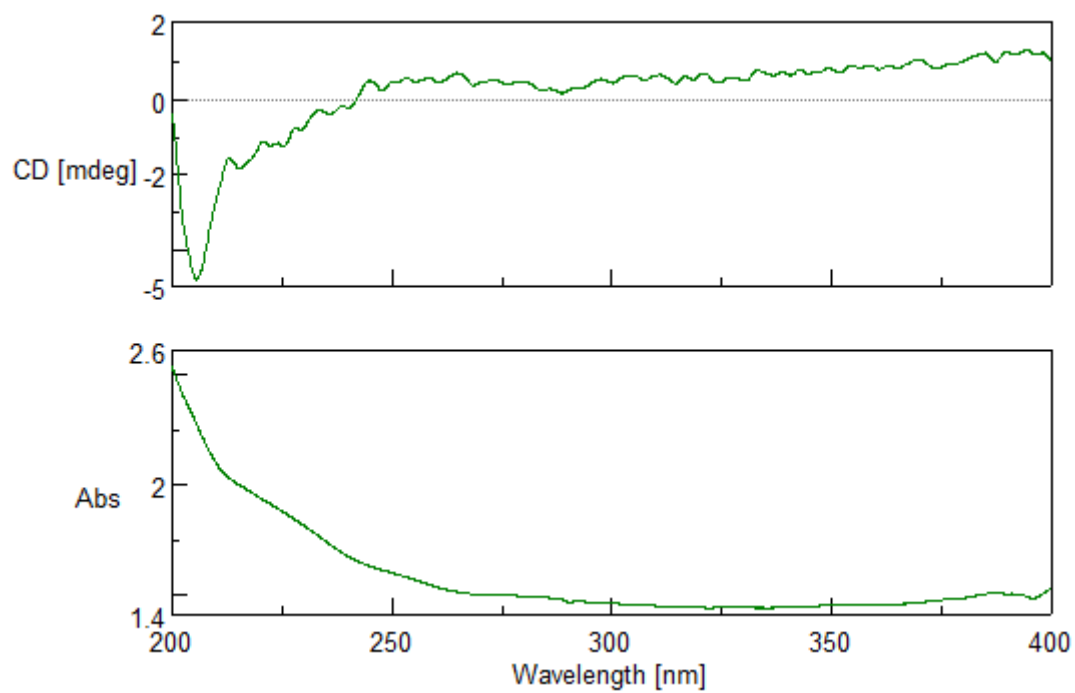


APÊNDICE 108 - Mapa de contornos HMBC de **20** (CD₃OD, 14,1 T)

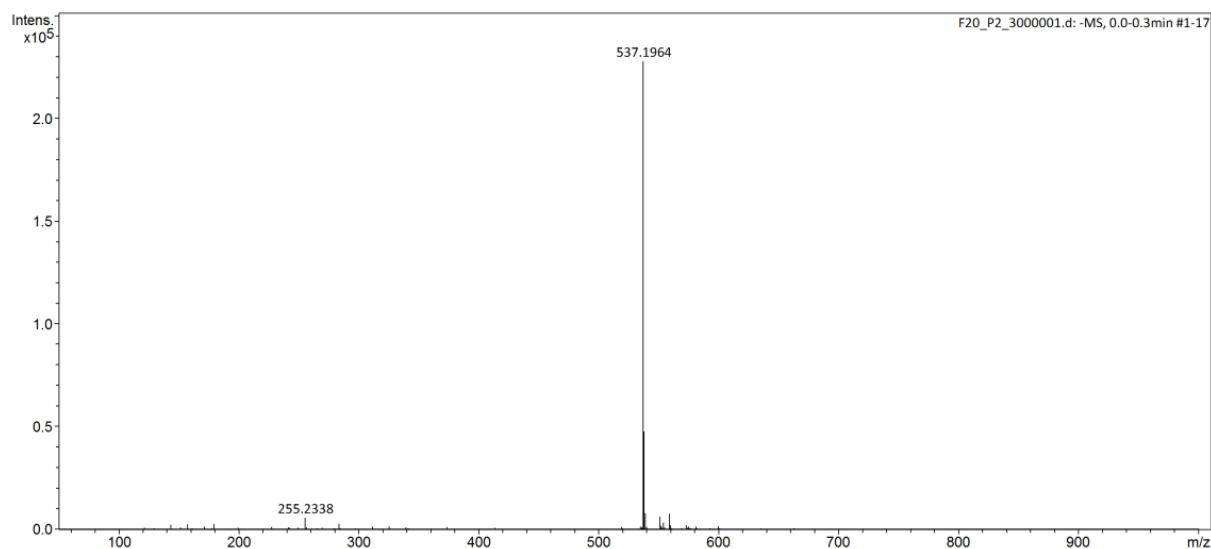


APÊNDICE 109 - Espectro de NOESY 1D de **20** com irradiação em (a) δ 4,69 ppm, (b) δ 4,51 ppm, (c) δ 1,94 ppm, (d) δ 2,76 ppm, (CD₃OD, 14,1 T)

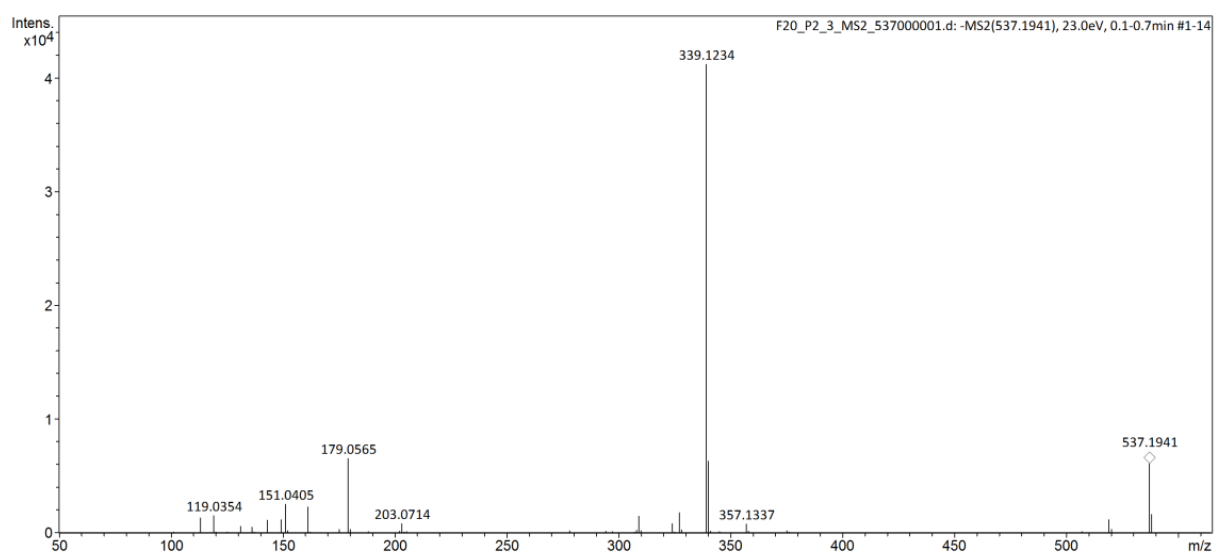


APÊNDICE 110 - Espectro de absorção na região do infravermelho de 20**APÊNDICE 111 - Espectro de dicroísmo circular de 20**

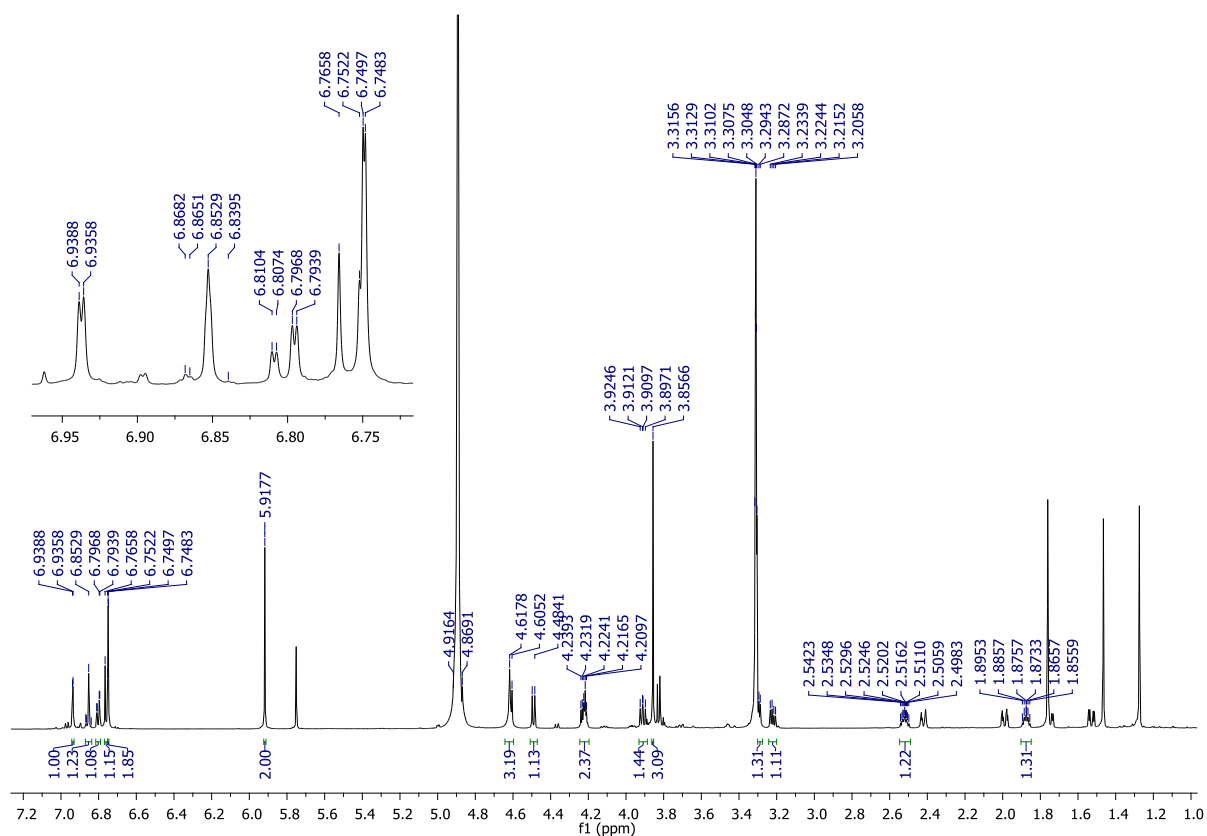
APÊNDICE 112 - Espectro de massas de alta resolução de **20** obtido por ESI-QqTOF-MS



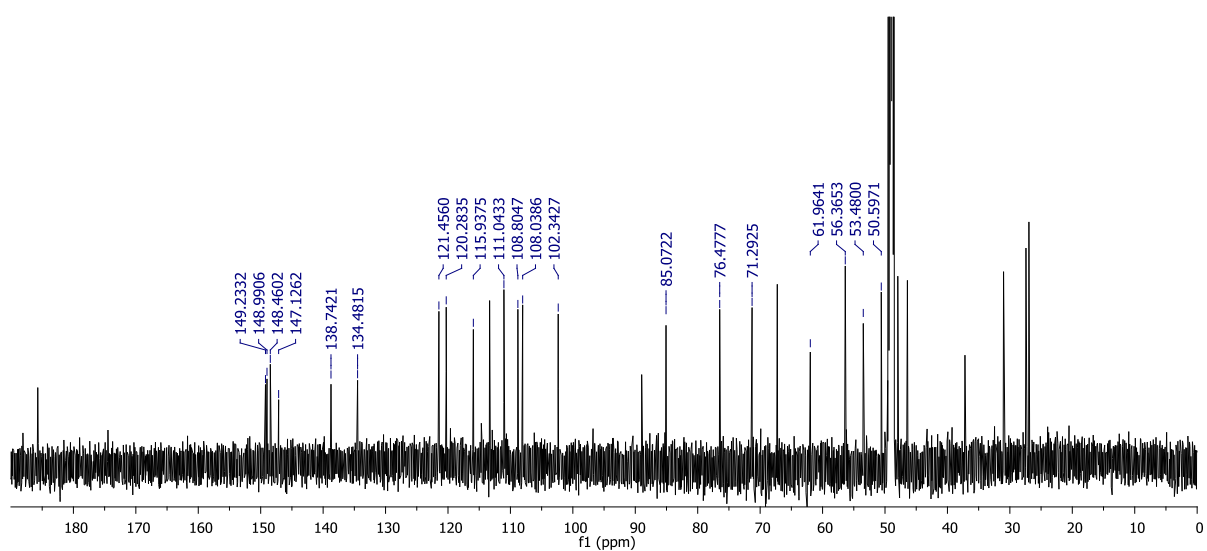
APÊNDICE 113 - Espectro de massas MS^2 de m/z de **20** do íon 537,1941 (ESI, – 23,0 eV)



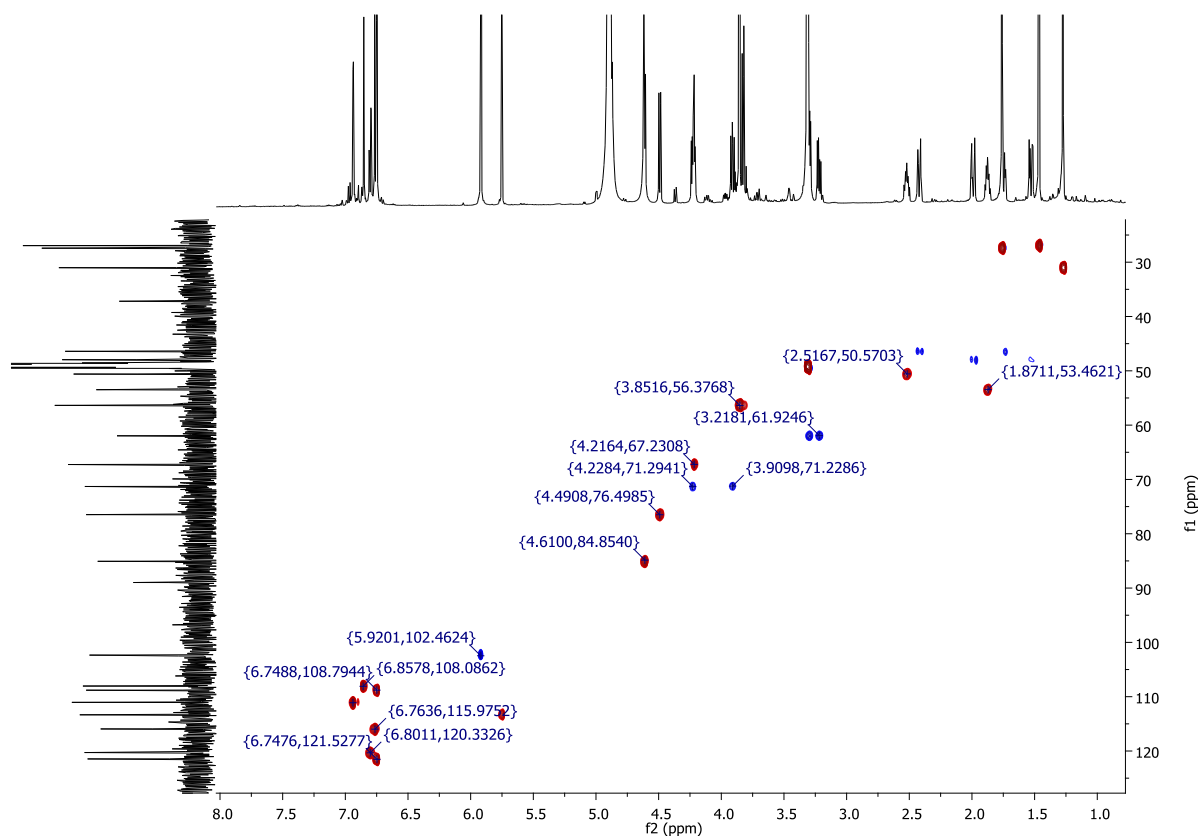
APÊNDICE 114 - Espectro de RMN de ^1H expandido de **21** (CD_3OD , 14,1 T)



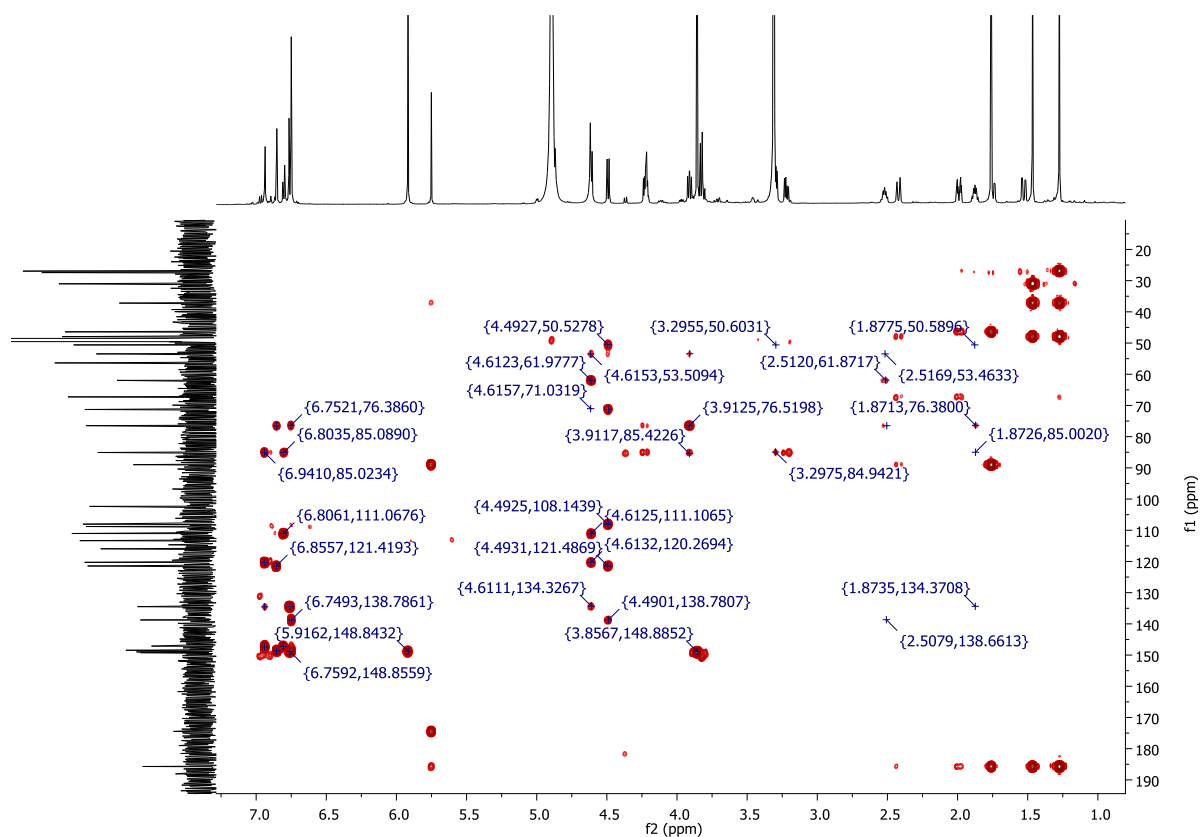
APÊNDICE 115 - Espectro de RMN de ^{13}C de **21** (CD_3OD , 14,1 T)



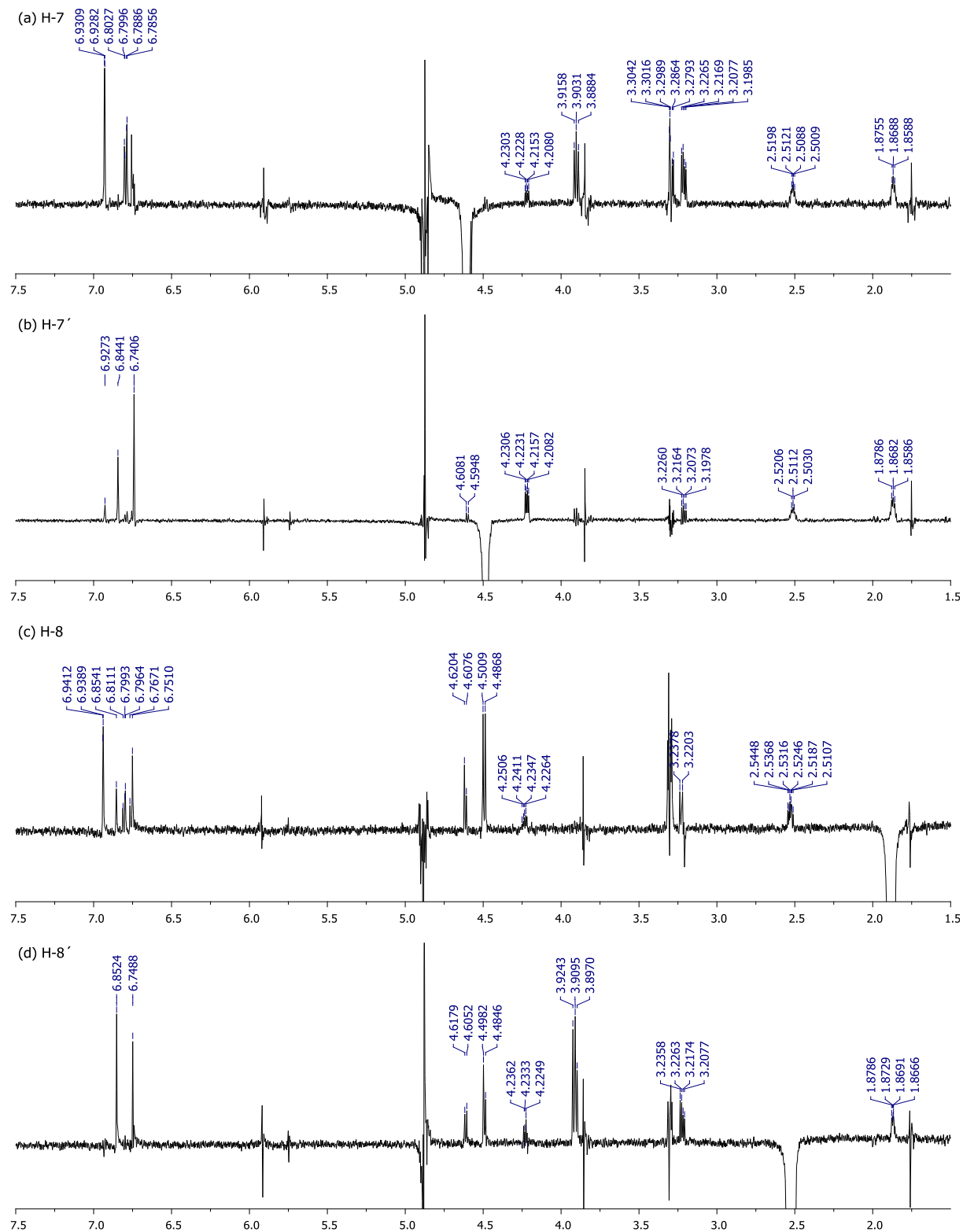
APÊNDICE 116 - Mapa de contornos HSQC de **21** (CD₃OD, 14,1 T)

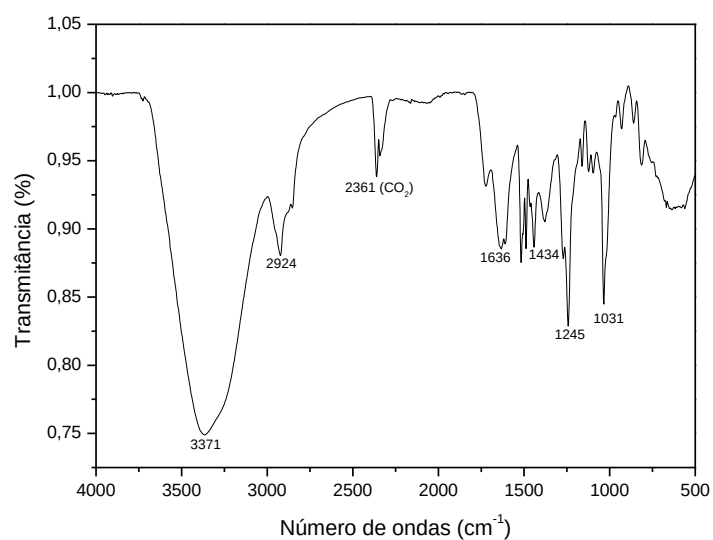
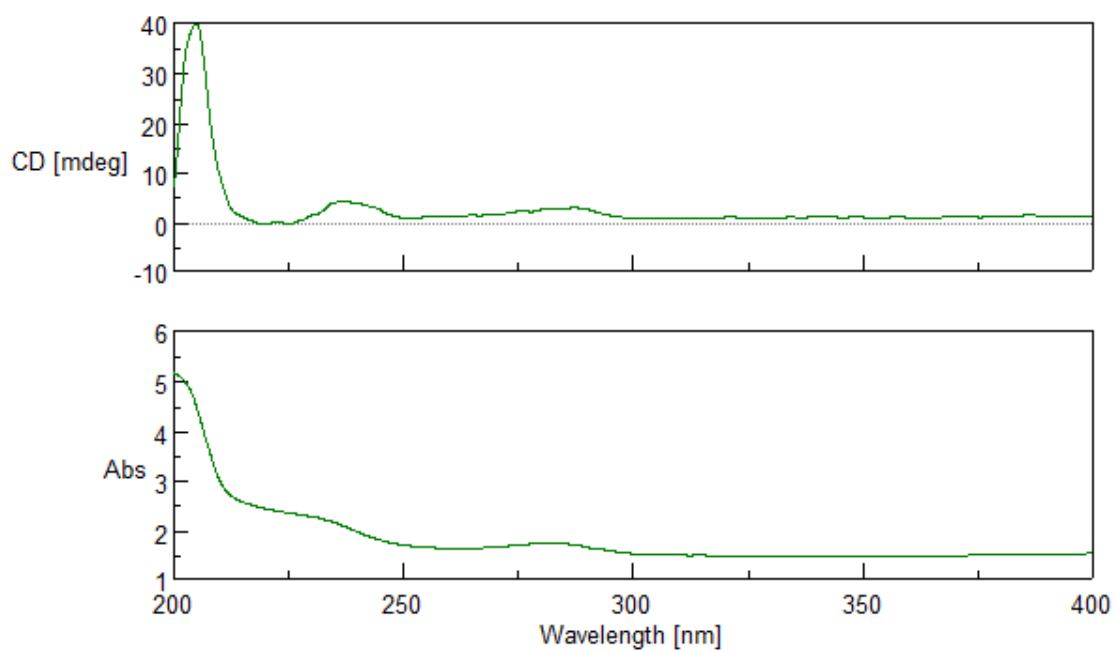


APÊNDICE 117 - Mapa de contornos HMBC de **21** (CD₃OD, 14,1 T)

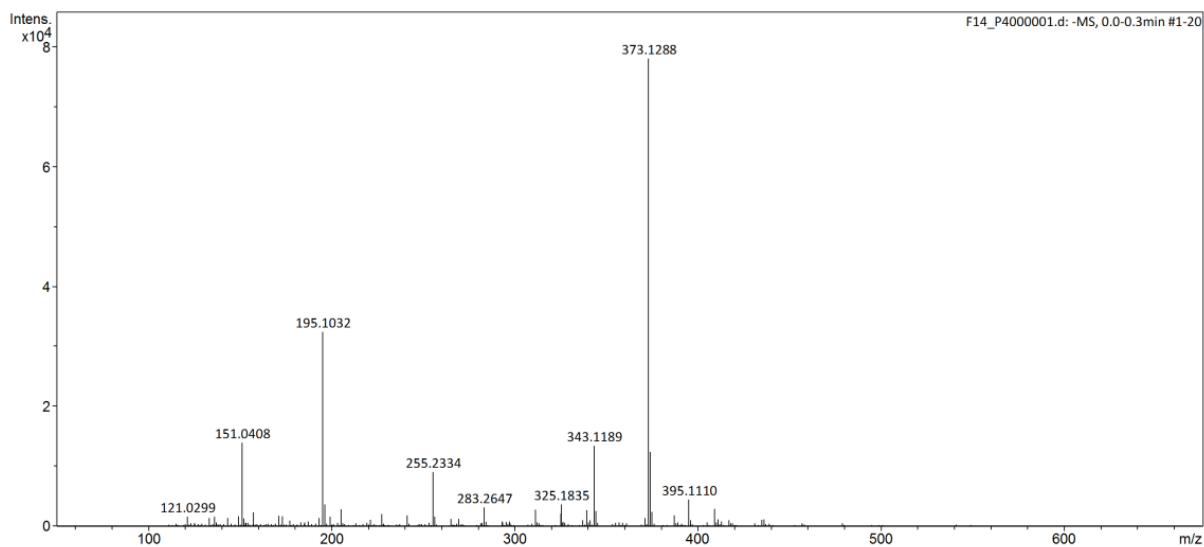


APÊNDICE 118 - Espectro de NOESY 1D de **21** com irradiação em (a) δ 4,51 ppm, (b) δ 4,49 ppm, (c) δ 1,88 ppm, (d) δ 2,52 ppm, (CD₃OD, 14,1 T)

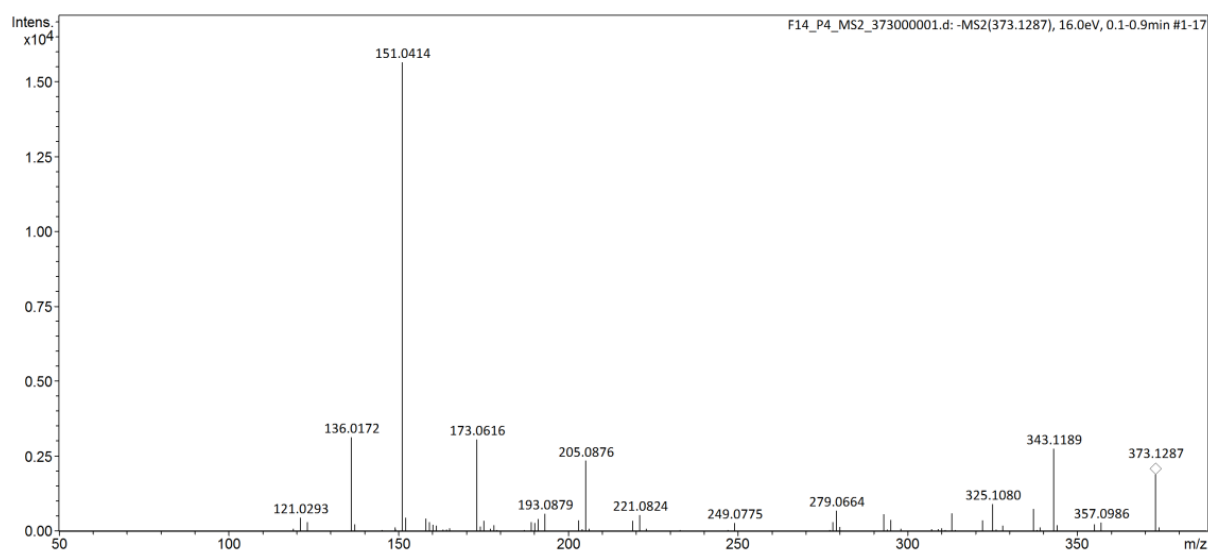


APÊNDICE 119 - Espectro de absorção na região do infravermelho de 21**APÊNDICE 120 - Espectro de dicroísmo circular de 21**

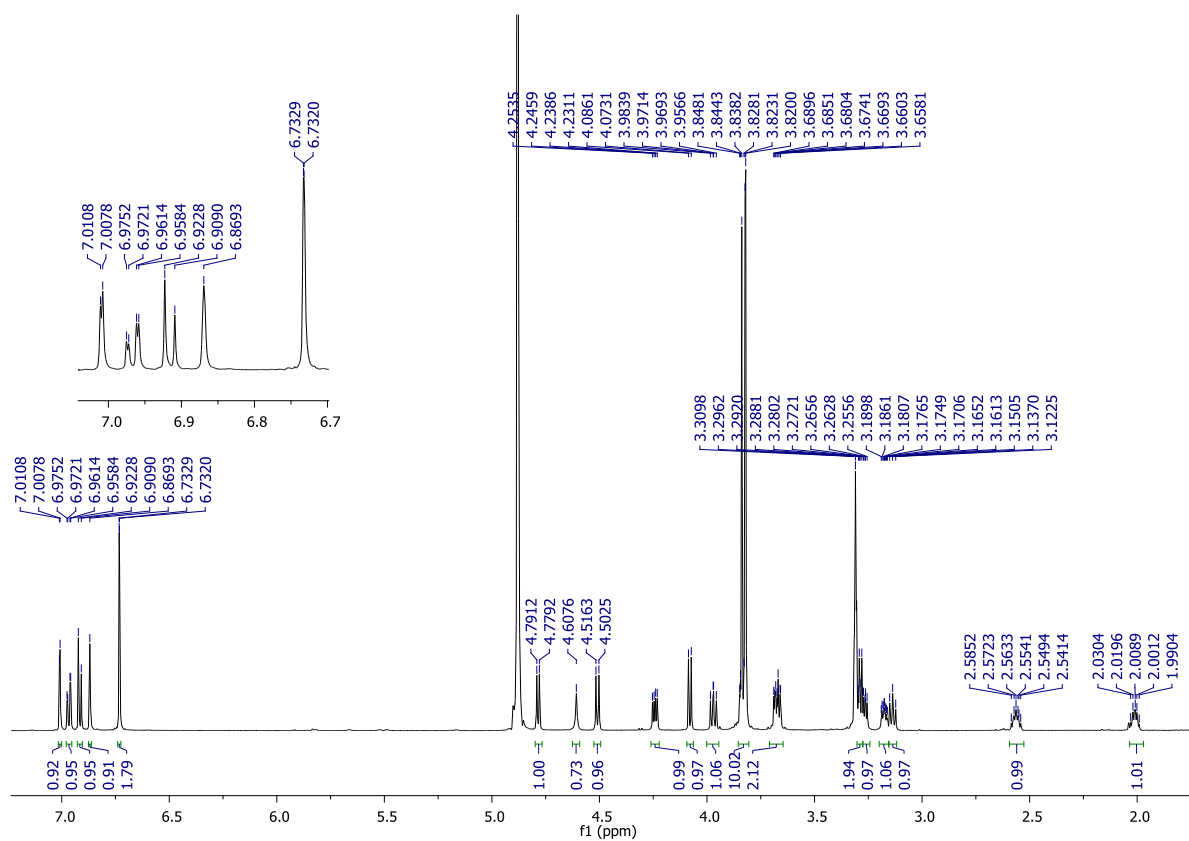
APÊNDICE 121 - Espectro de massas de alta resolução de **21** obtido por ESI-QqTOF-MS



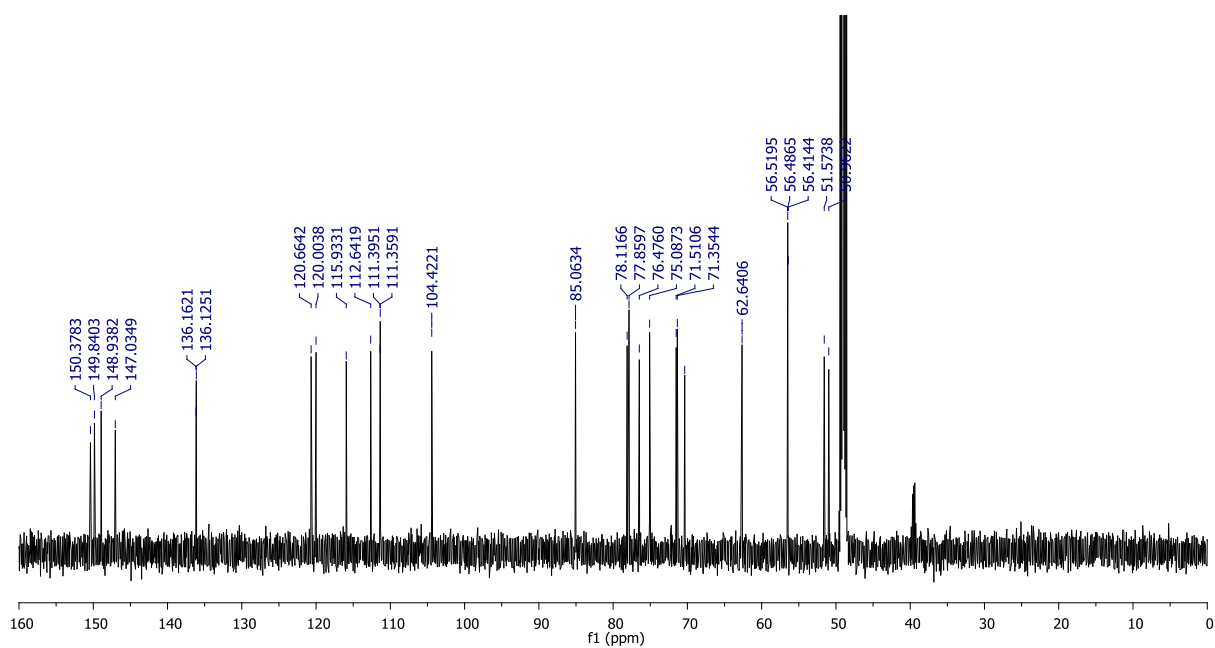
APÊNDICE 122 - Espectro de massas MS^2 de m/z de **21** do íon 373,12487 (ESI, – 16,0 eV)



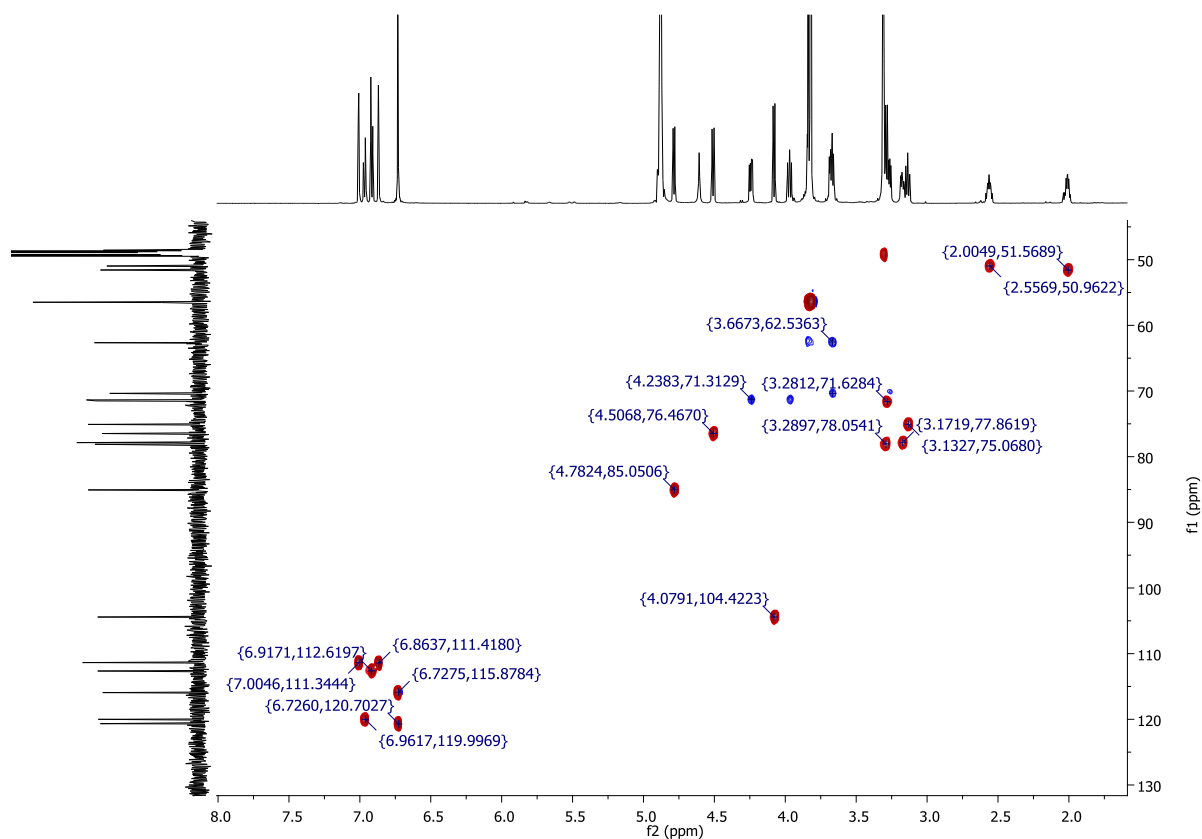
APÊNDICE 123 - Espectro de RMN de ^1H expandido de **22** (CD_3OD , 14,1 T)



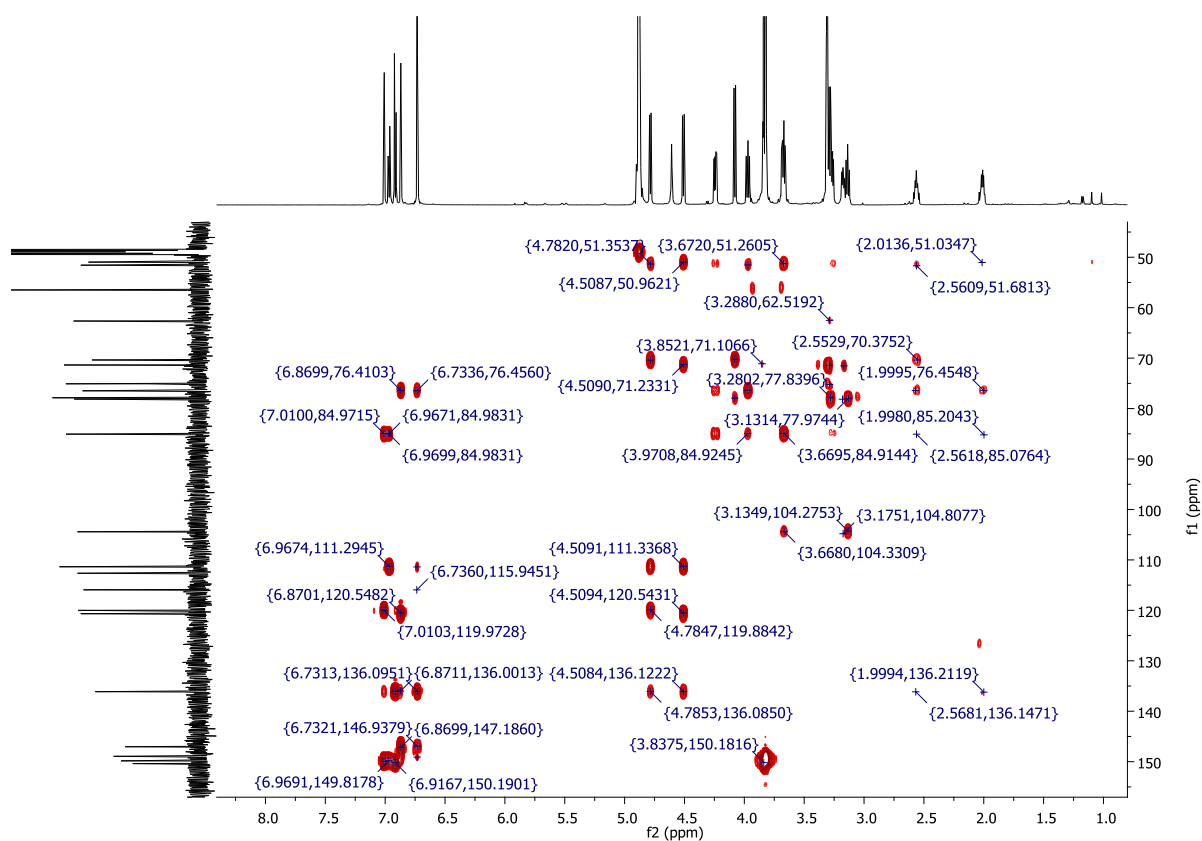
APÊNDICE 124 - Espectro de RMN de ^{13}C de **22** (CD_3OD , 14,1 T)



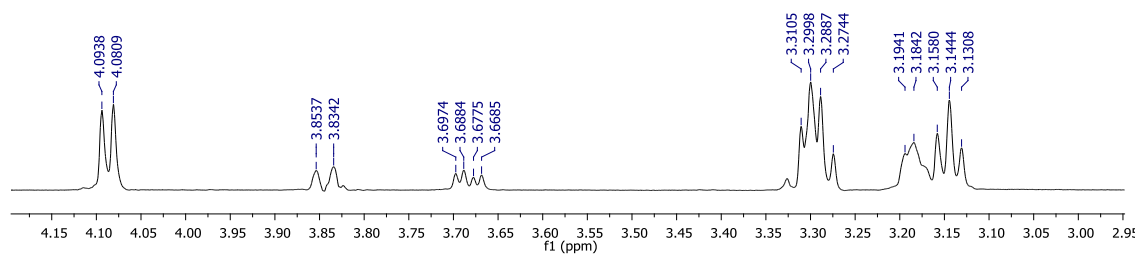
APÊNDICE 125 - Mapa de contornos HSQC de **22** (CD₃OD, 14,1 T)



APÊNDICE 126 - Mapa de contornos HMBC de **22** (CD₃OD, 14,1 T)

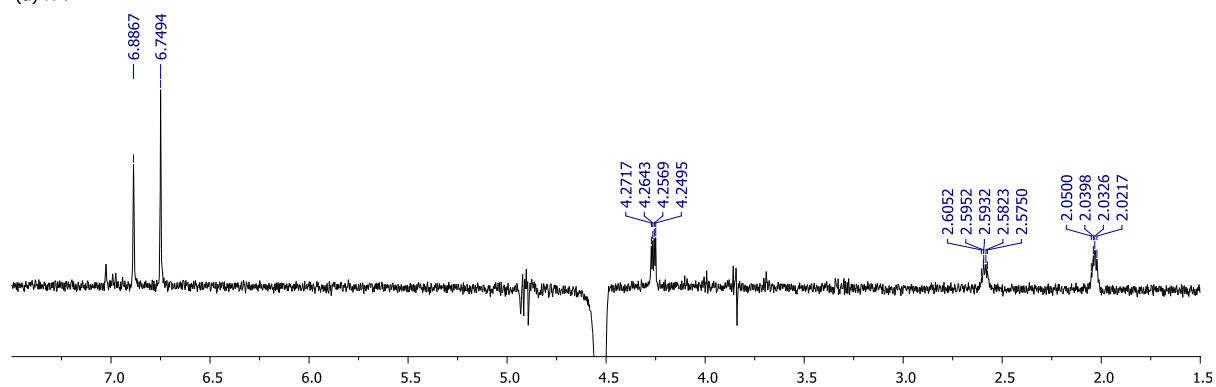


APÊNDICE 127 - Espectro TOCSY 1D de **22** com irradiação em δ 4,02 (CD₃OD, 14,1 T)

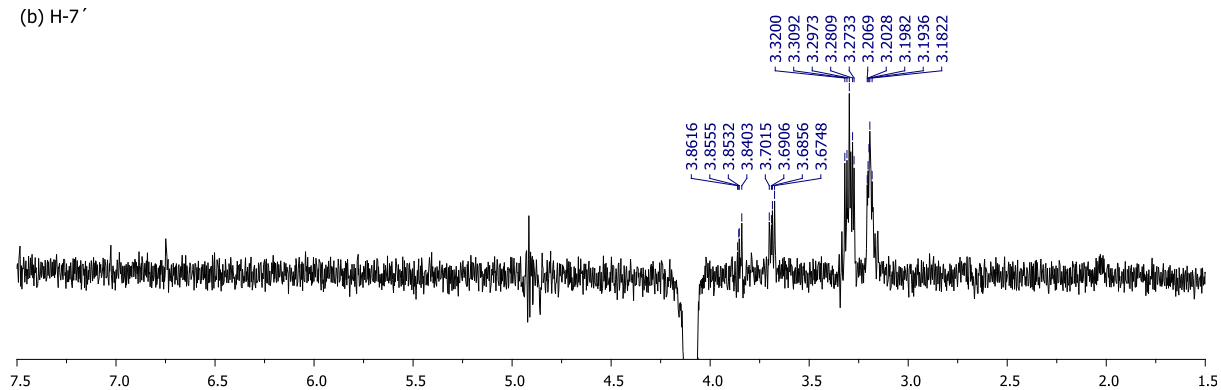


APÊNDICE 128 - Espectro de NOESY 1D de **22** com irradiação em (a) δ 4,79 ppm, (b) δ 4,51 ppm, (c) δ 2,00 ppm e (d) δ 2,57 ppm (CD₃OD, 14,1 T)

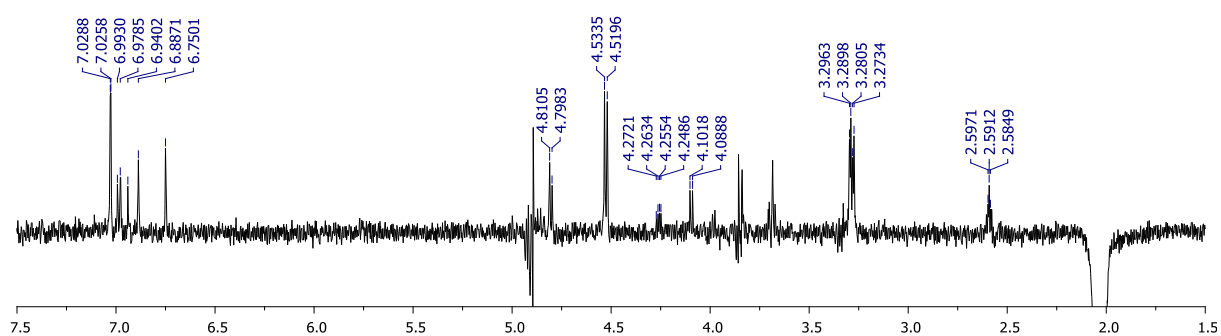
(a) H-7



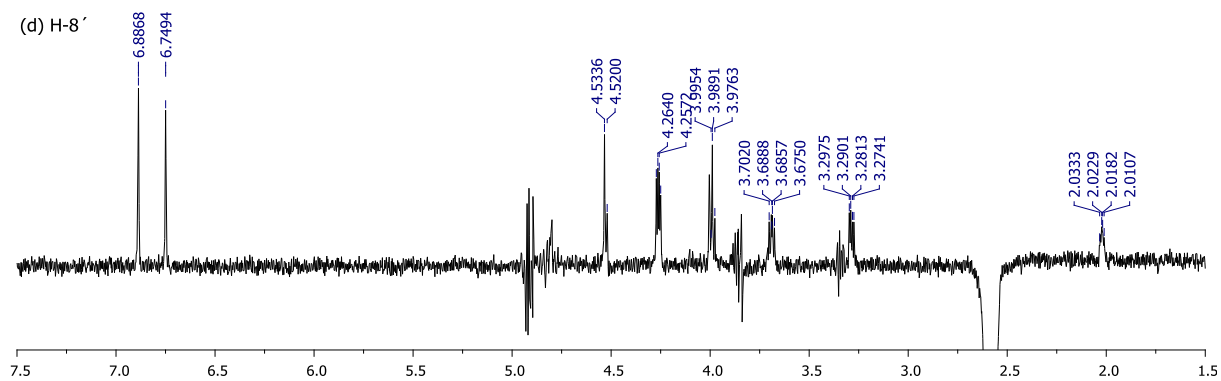
(b) H-7'

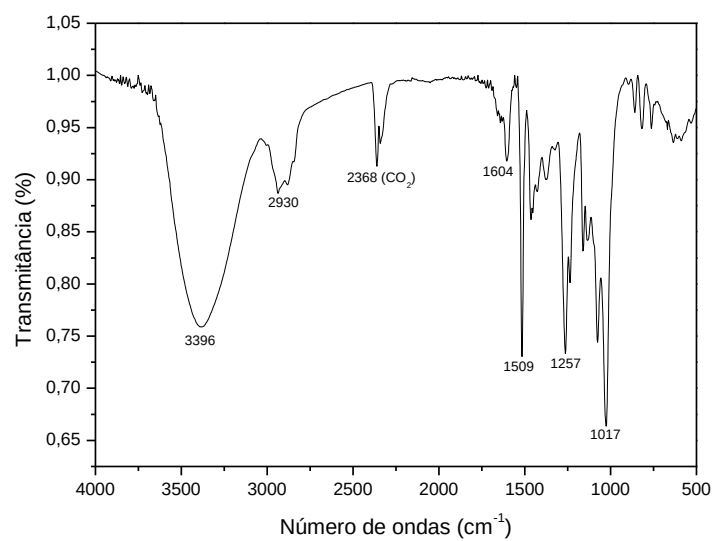
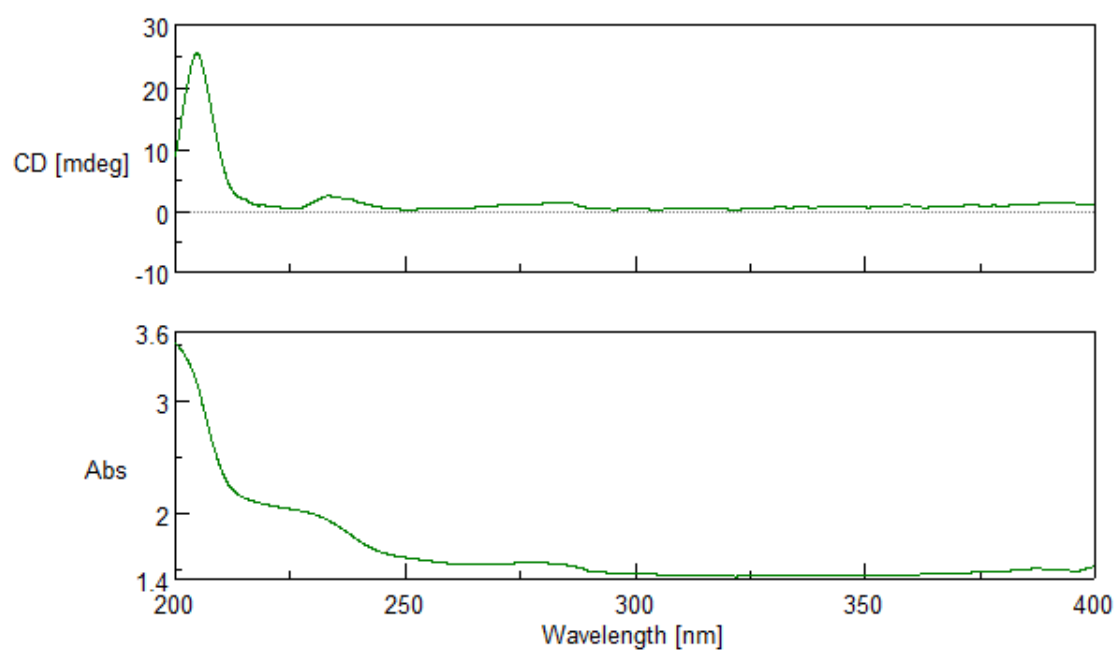


(c) H-8

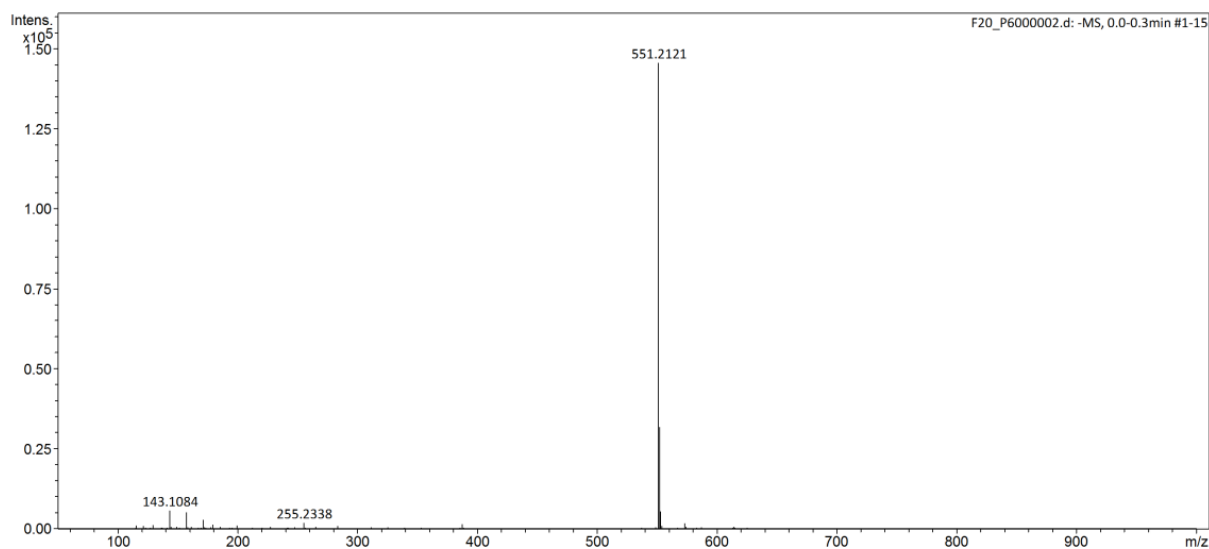


(d) H-8'

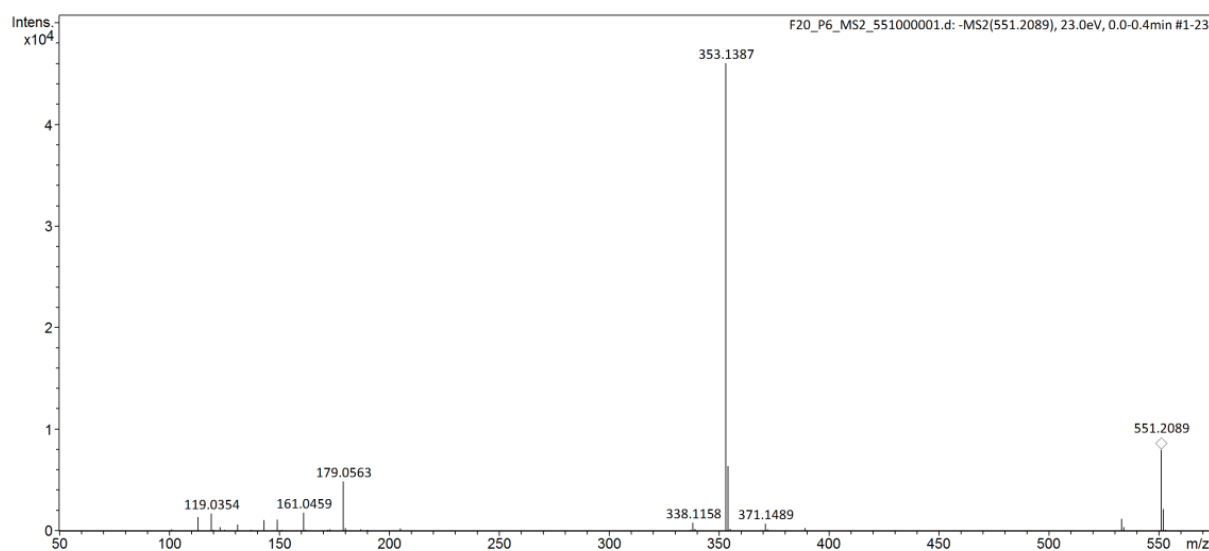


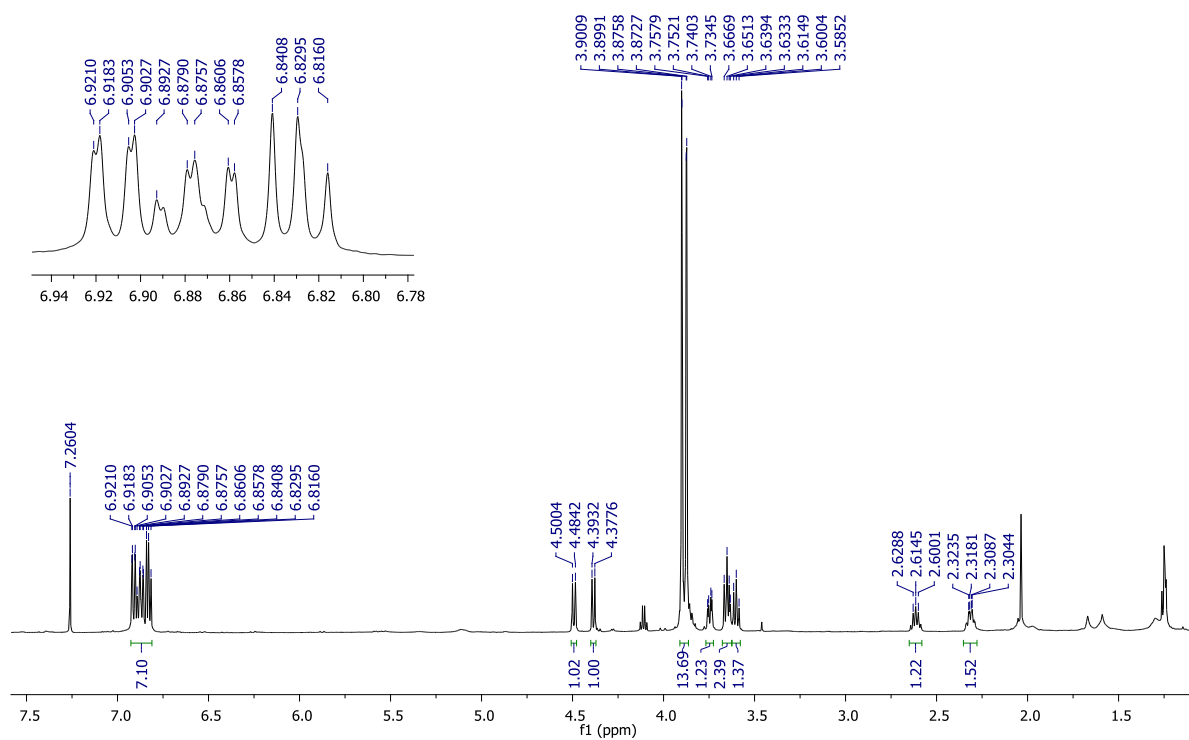
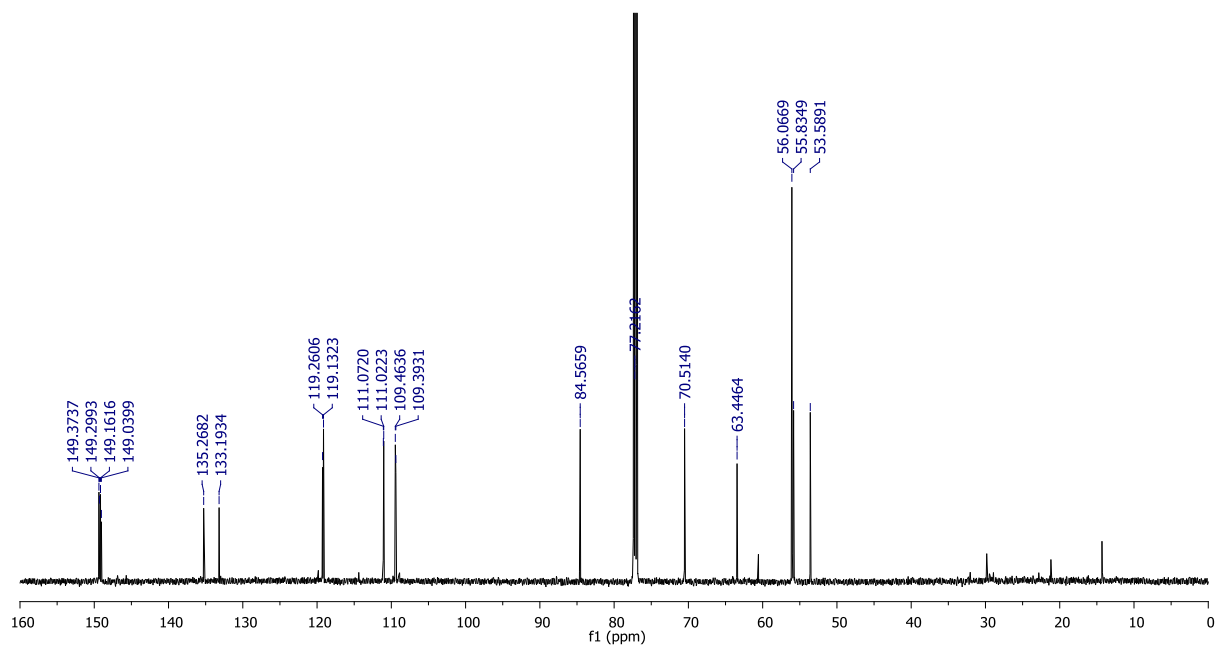
APÊNDICE 129 - Espectro de absorção na região do infravermelho de 22**APÊNDICE 130 - Espectro de dicroísmo circular de 22**

APÊNDICE 131 - Espectro de massas de alta resolução de **22** obtido por ESI-QqTOF-MS

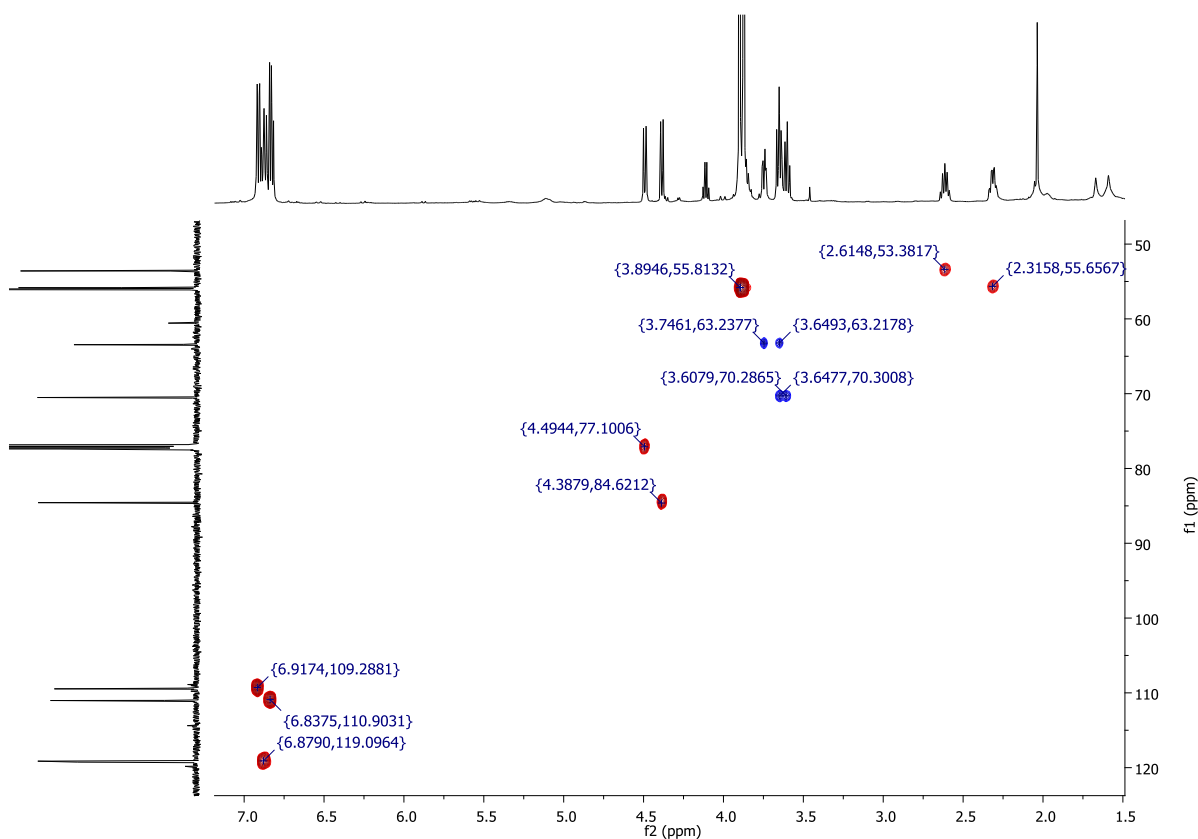


APÊNDICE 132 - Espectro de massas MS^2 de m/z de **22** do íon 387,1429 (ESI, – 23,0 eV)

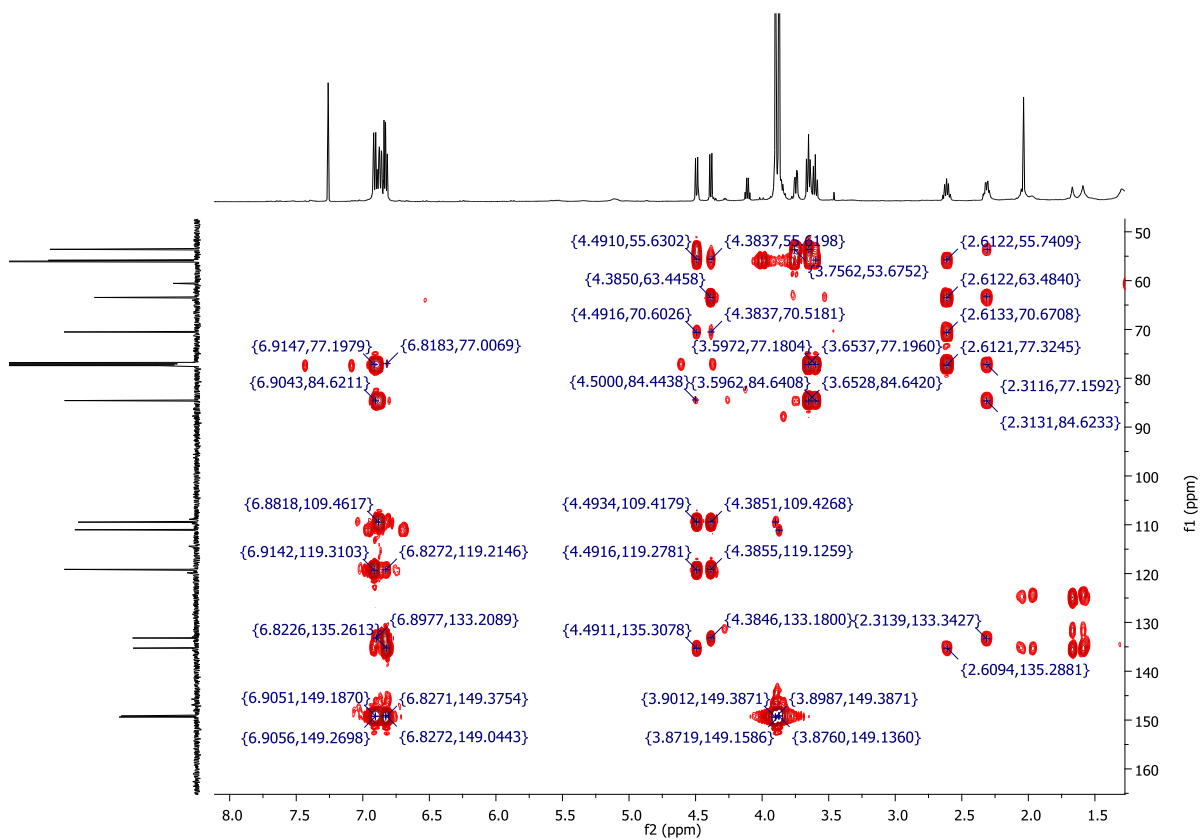


APÊNDICE 133 - Espectro de RMN de ^1H de **23 (CDCl_3 , 14,1 T)****APÊNDICE 134 - Espectro de RMN de ^{13}C de **23** (CDCl_3 , 14,1 T)**

APÊNDICE 135 - Mapa de contornos HSQC de **23** (CDCl₃, 14,1 T)

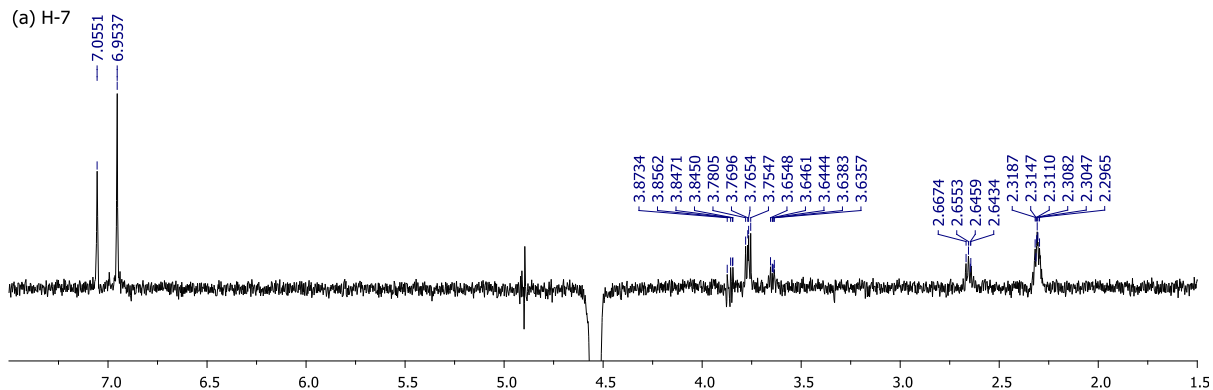


APÊNDICE 136 - Mapa de contornos HMBC de **23** (CDCl₃, 14,1 T)

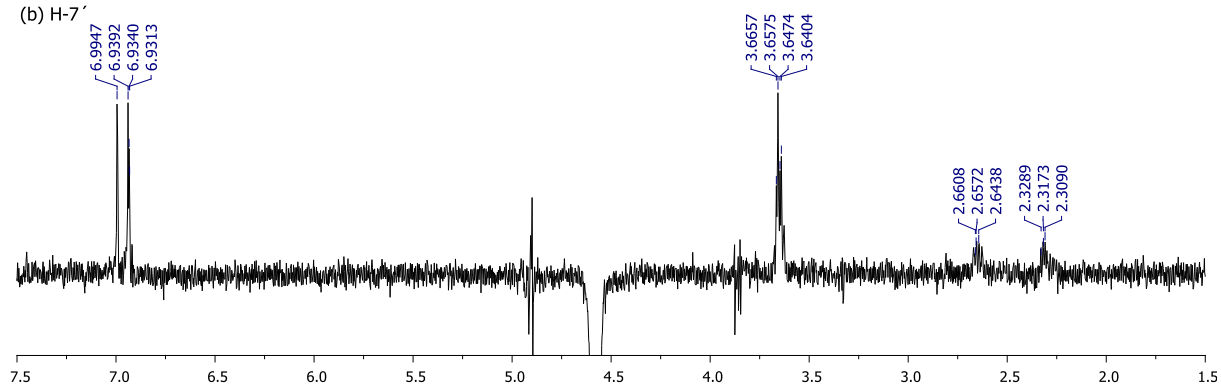


APÊNDICE 137 - Espectro de NOESY 1D de **23** com irradiação em (a) δ 4,53 ppm , (b) δ 4,57 ppm, (c) δ 2,30 ppm e (d) δ 2,65 ppm (CD₃OD, 14,1 T)

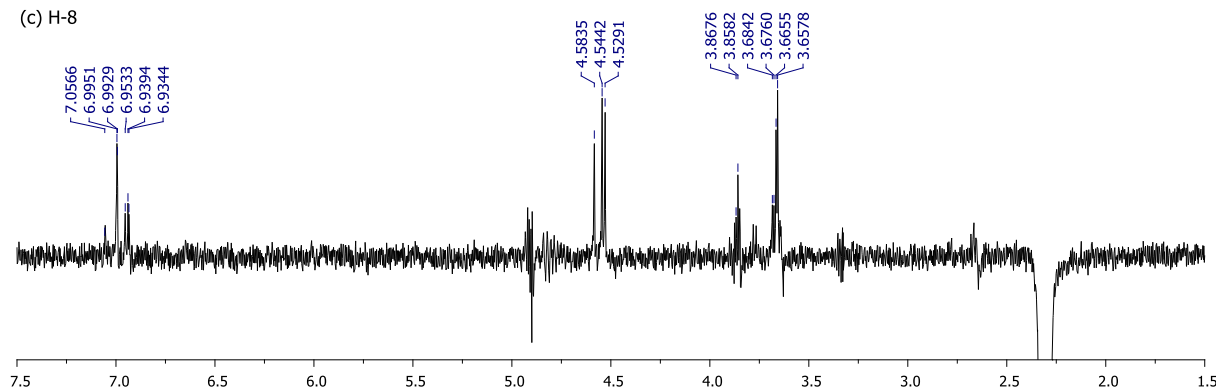
(a) H-7



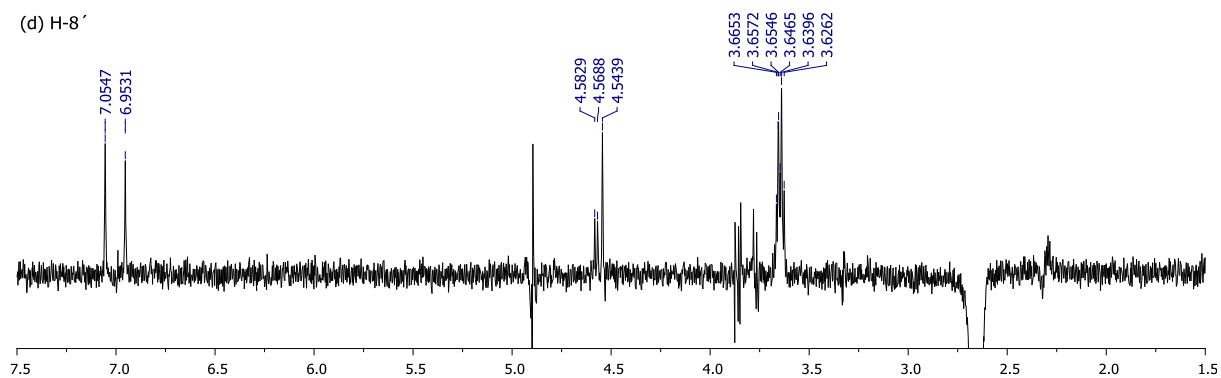
(b) H-7'



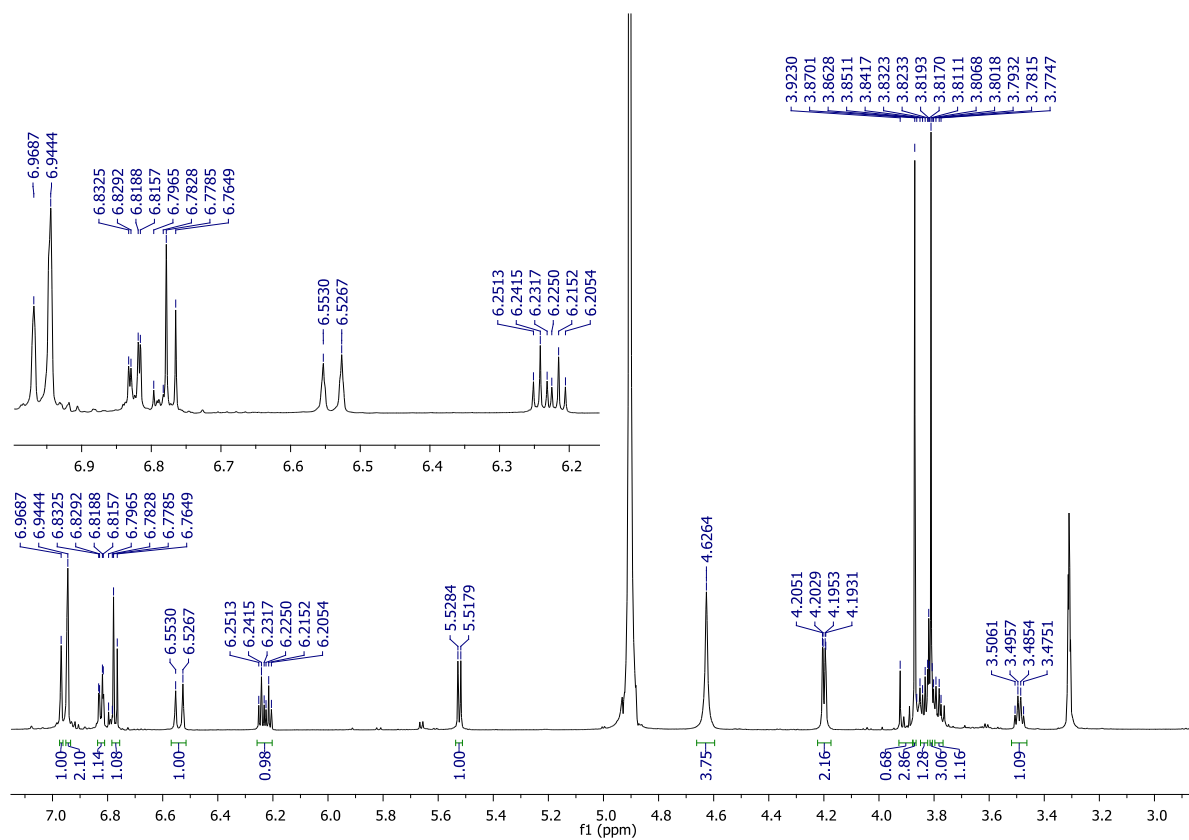
(c) H-8



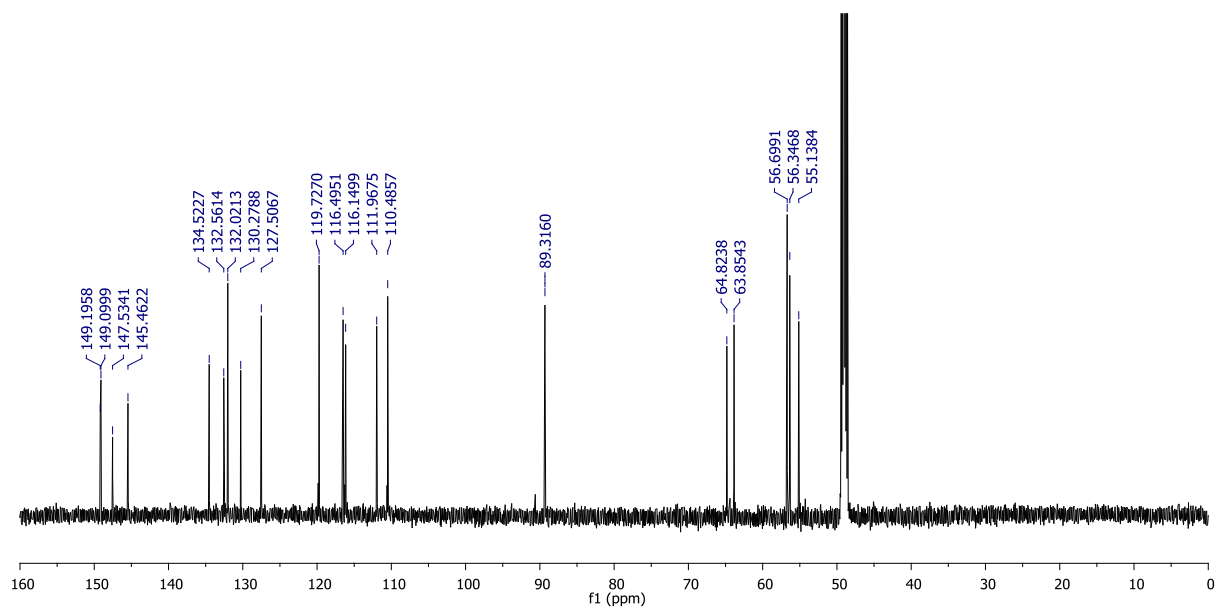
(d) H-8'



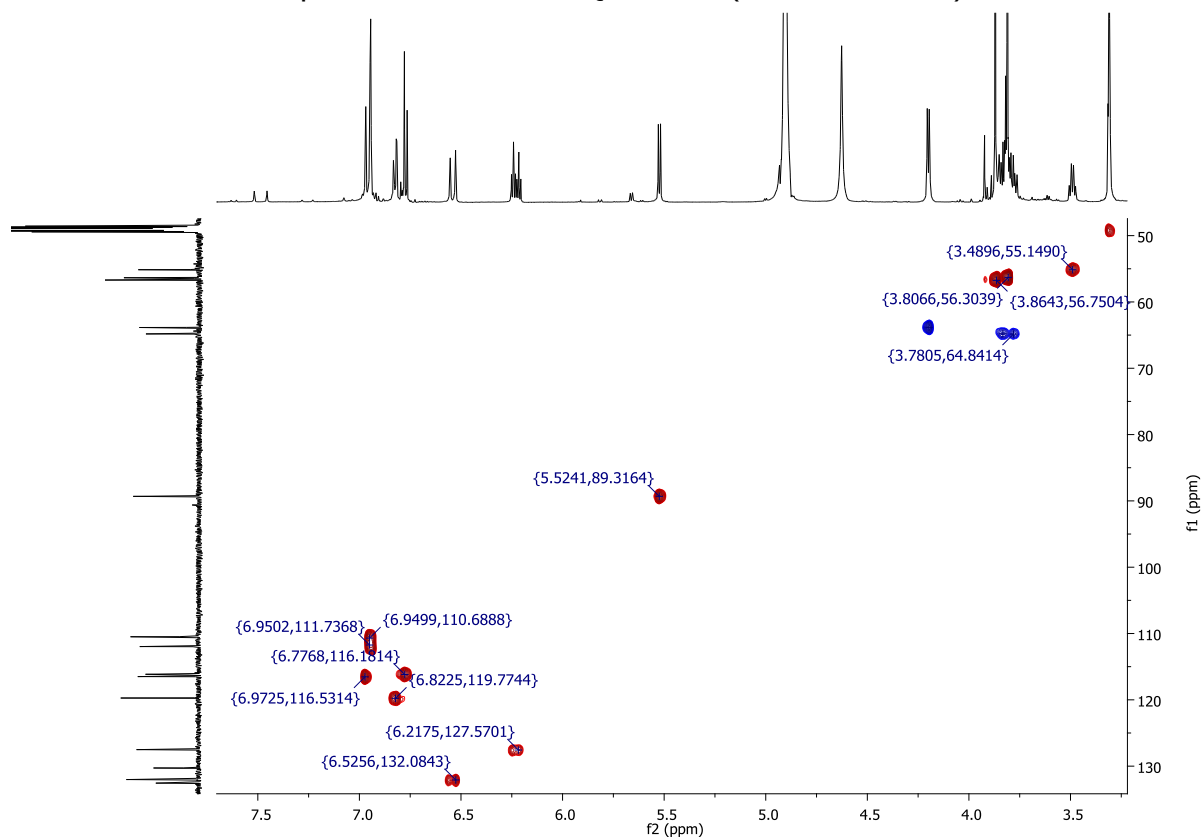
APÊNDICE 138 - Espectro de RMN de ^1H expandido de **24** (CD_3OD , 14,1 T)



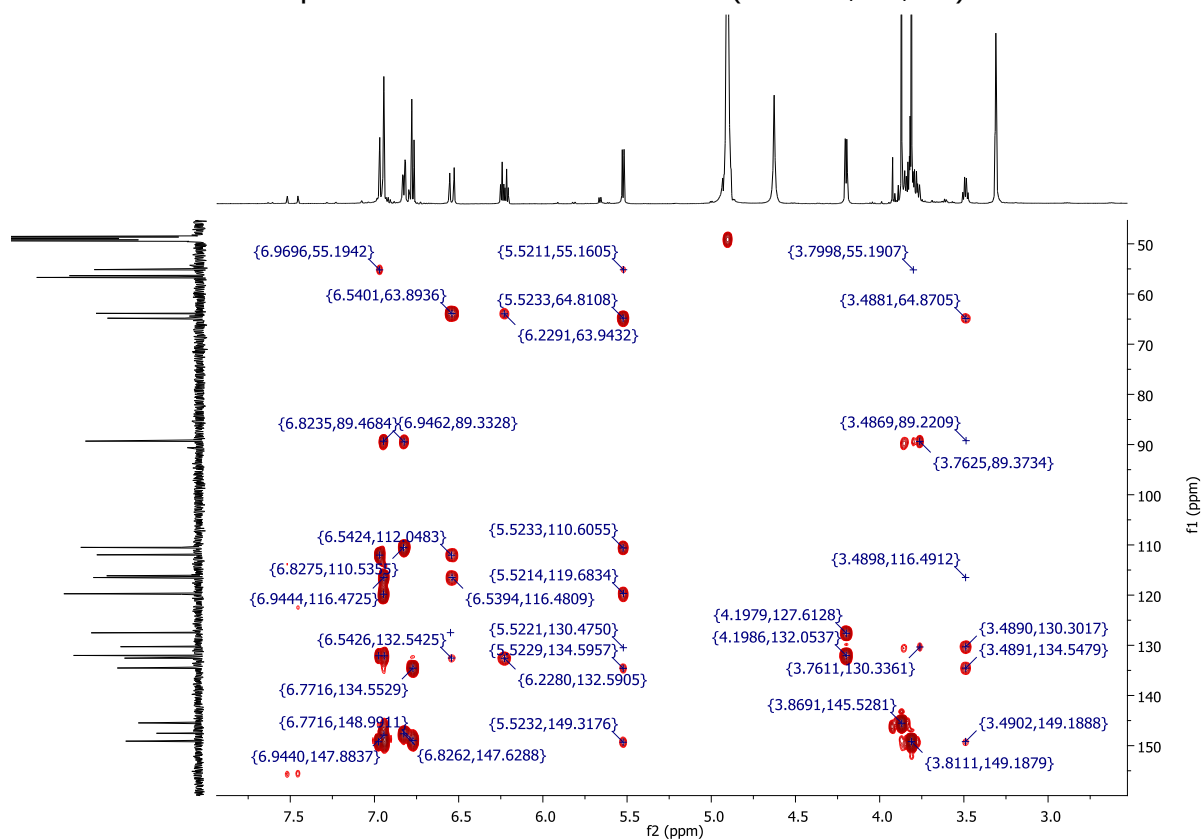
APÊNDICE 139 - Espectro de RMN de ^{13}C de **24** (CD_3OD , 14,1 T)



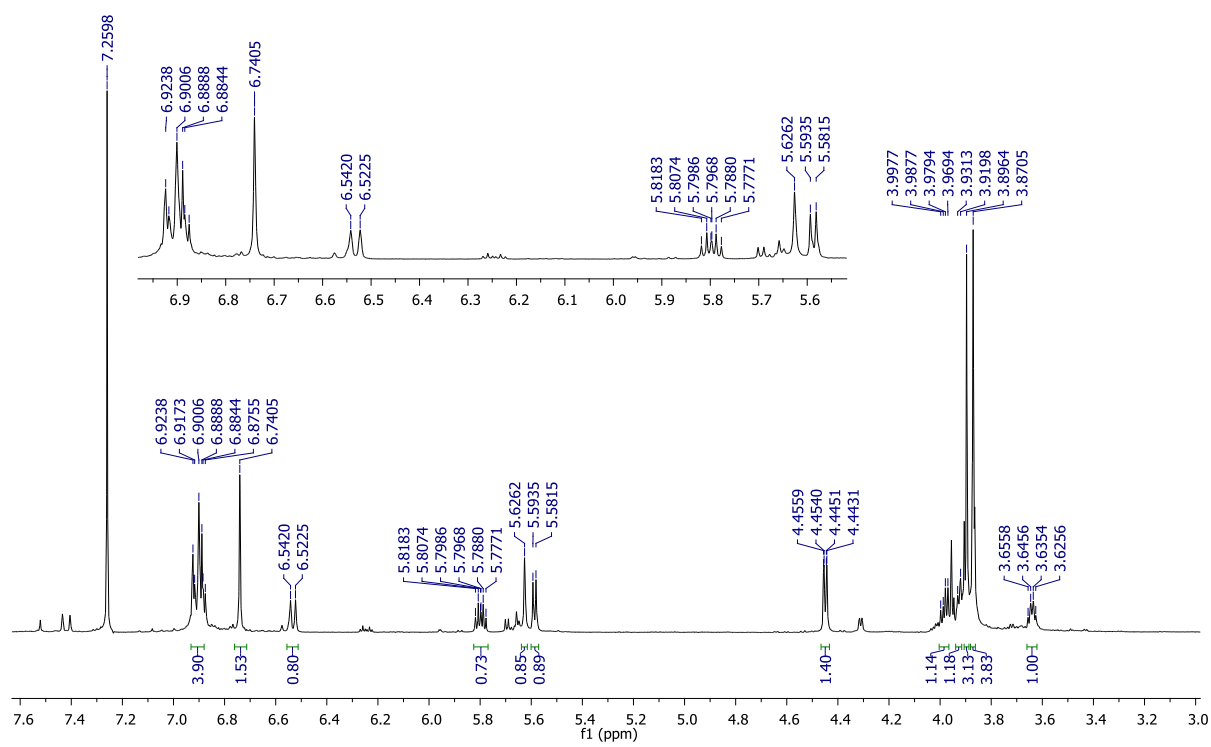
APÊNDICE 140 - Mapa de contornos HSQC de **24** (CD₃OD, 14,1 T)



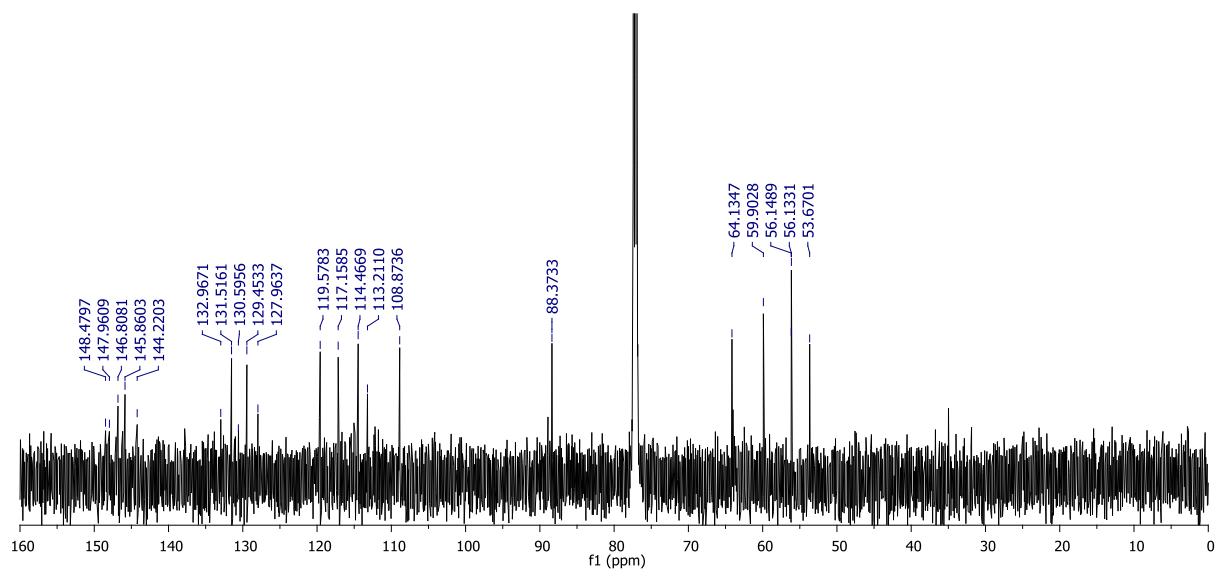
APÊNDICE 141 - Mapa de contornos HMBC de **24** (CD₃OD, 14,1 T)



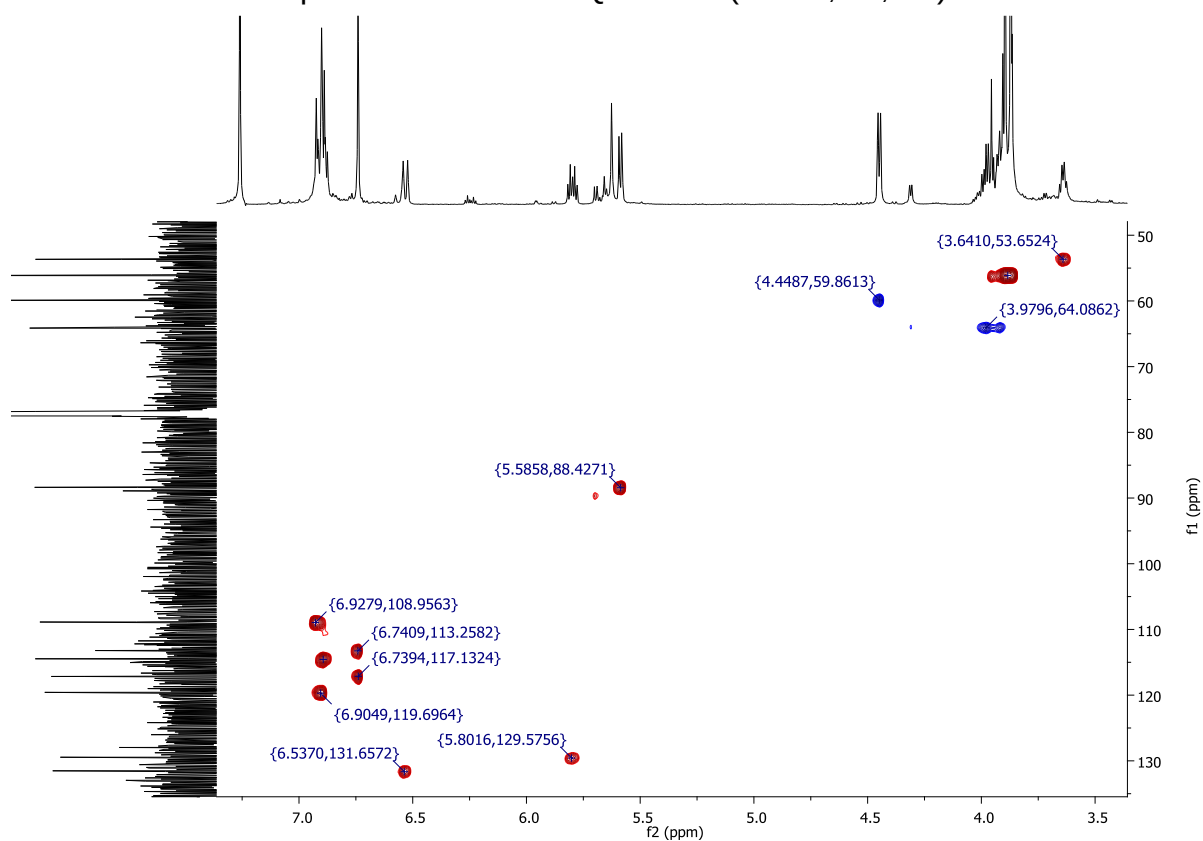
APÊNDICE 142 - Espectro de RMN de ^1H expandido de **25 (CDCl_3 , 14,1 T)**



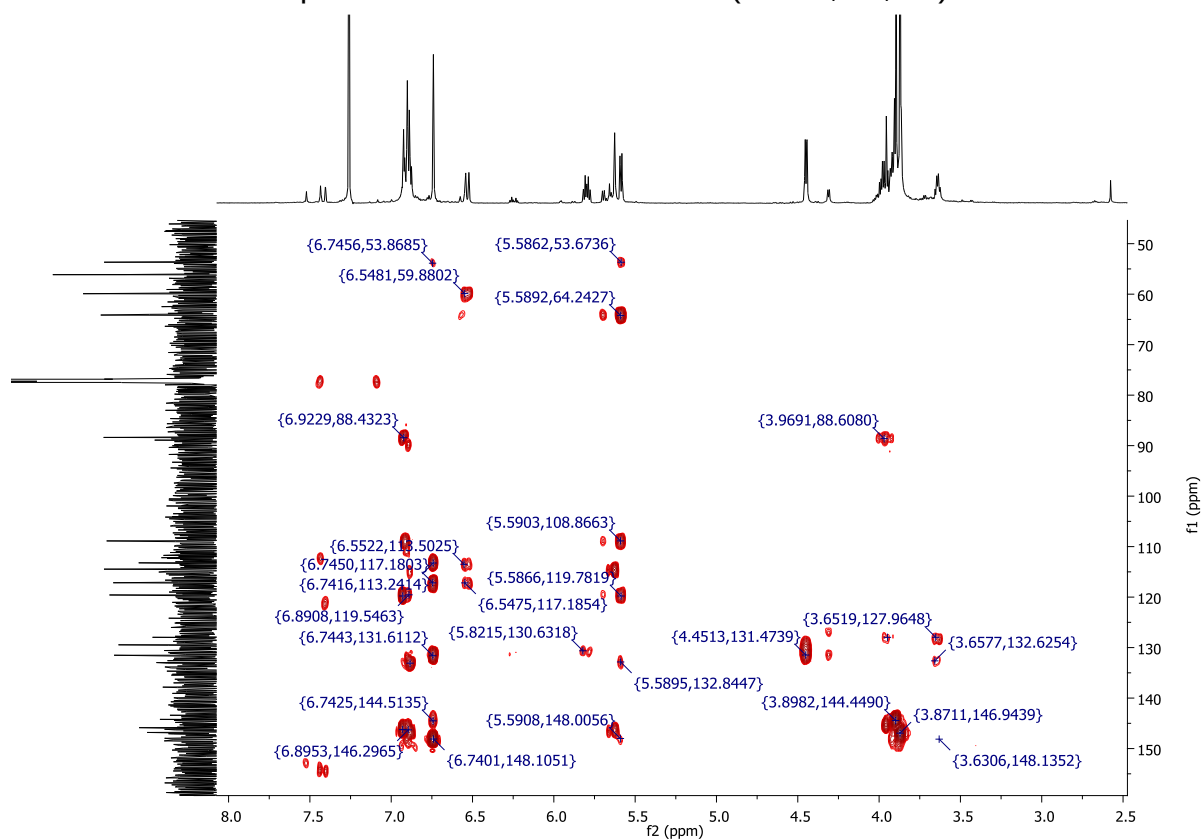
APÊNDICE 143 - Espectro de RMN de ^{13}C de **25 (CDCl_3 , 14,1 T)**



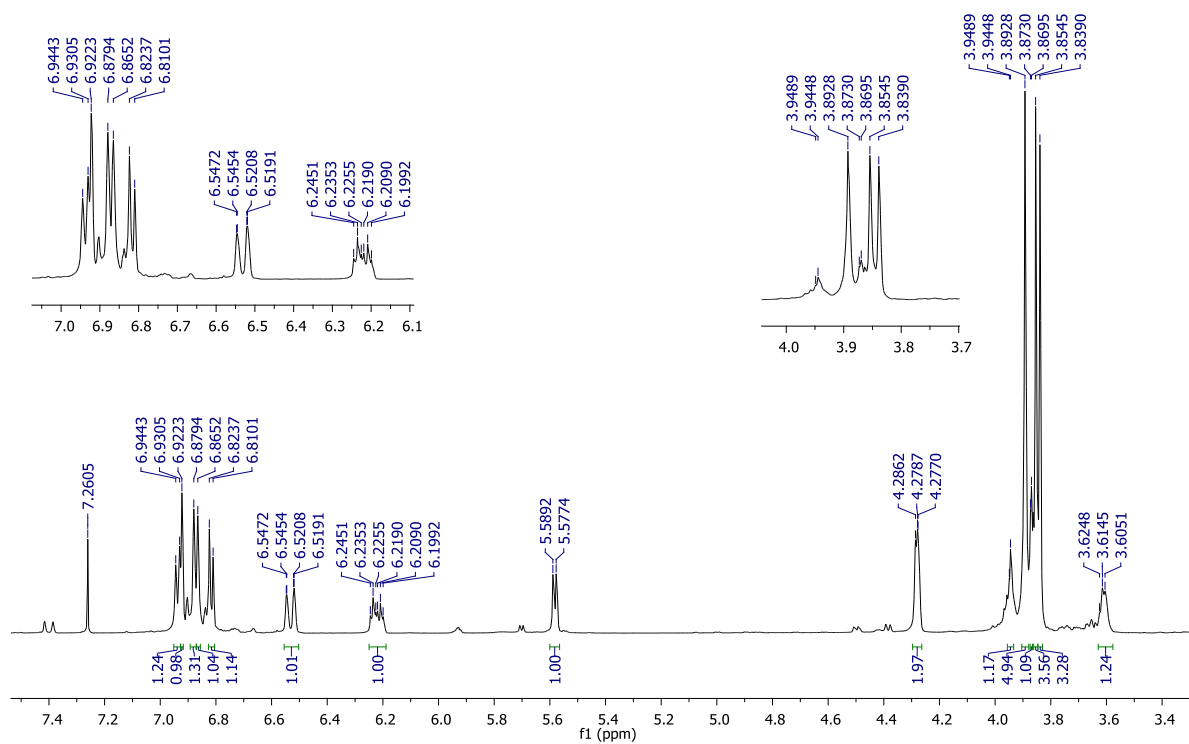
APÊNDICE 144 - Mapa de contornos HSQC de **25 (CDCl₃, 14,1 T)**



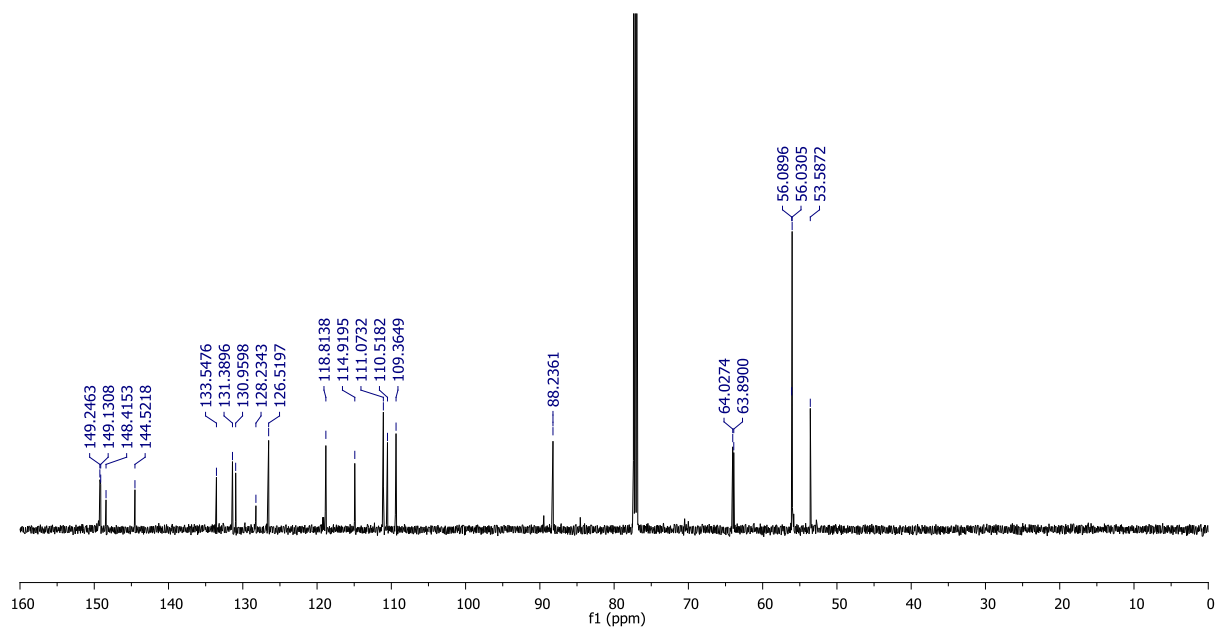
APÊNDICE 145 - Mapa de contornos HMBC de **25 (CDCl₃, 14,1 T)**



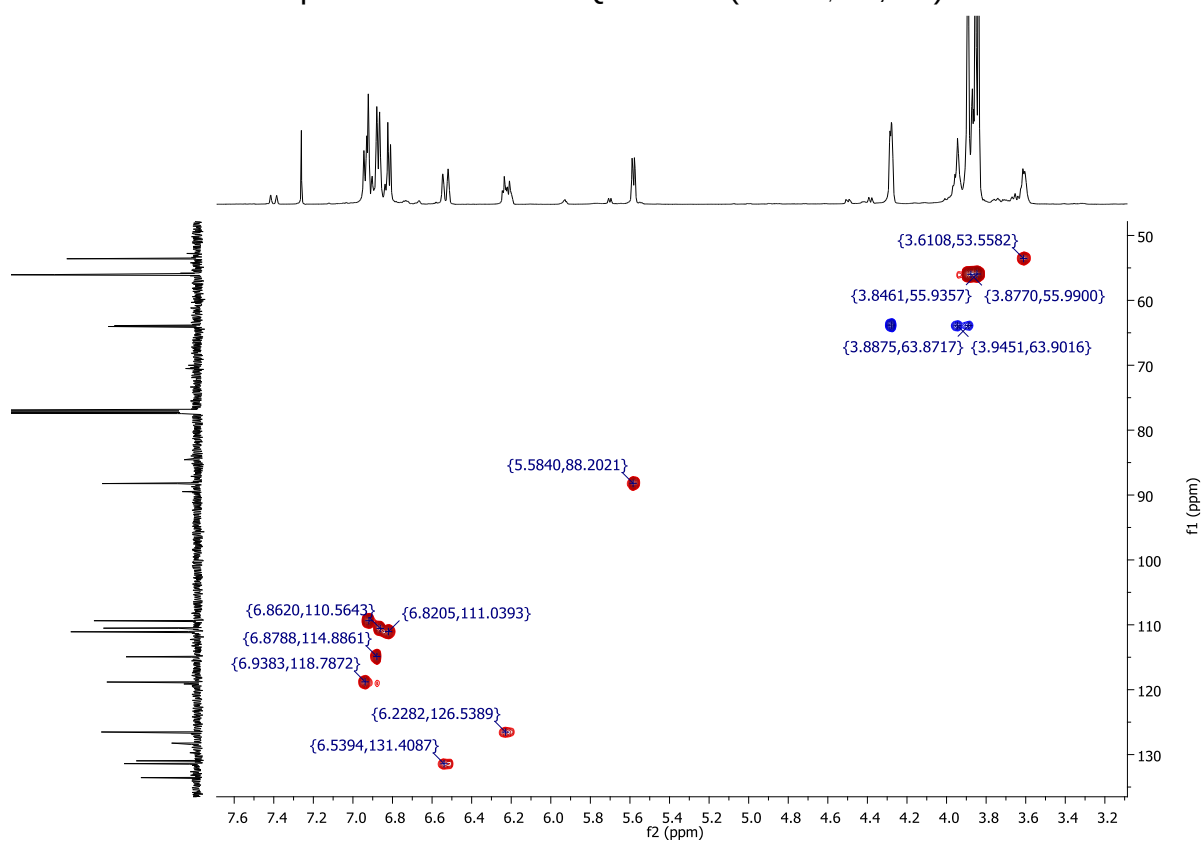
APÊNDICE 146 - Espectro de RMN de ^1H expandido de **26 (CDCl_3 , 14,1 T)**



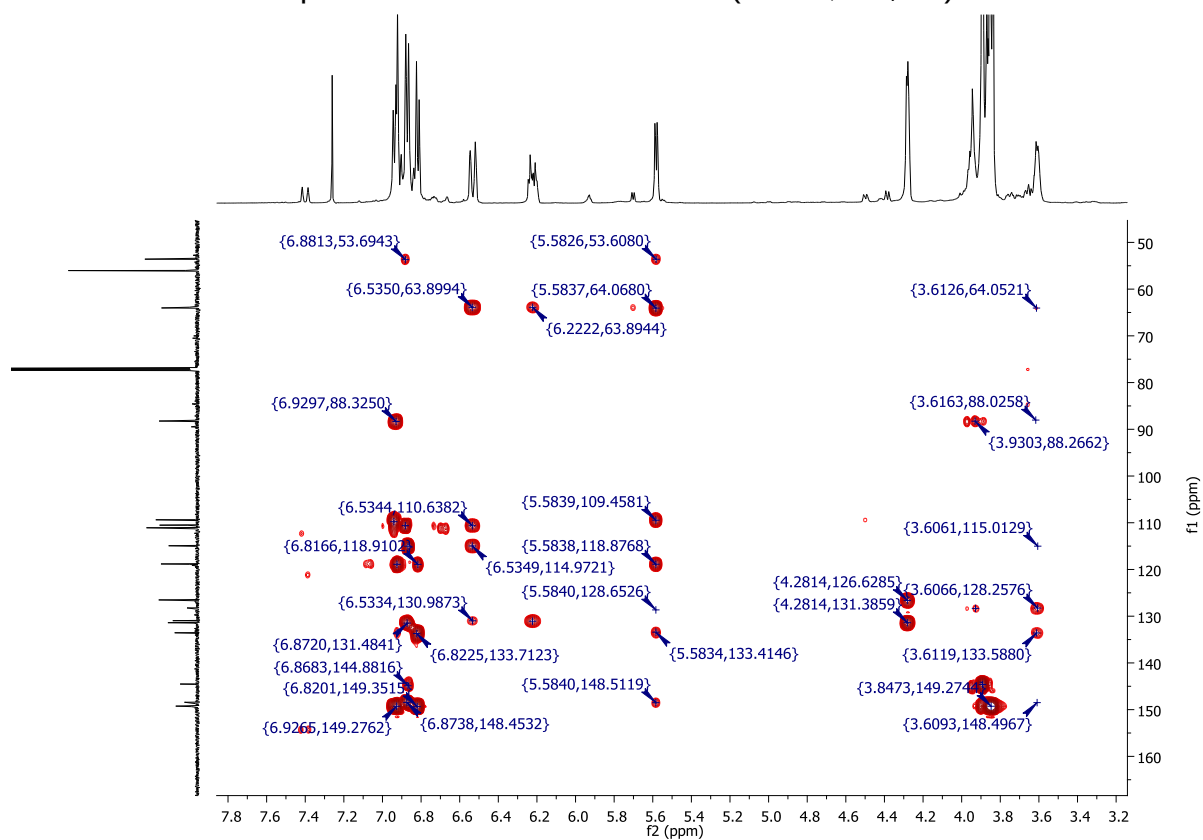
APÊNDICE 147 - Espectro de RMN de ^{13}C de **26 (CDCl_3 , 14,1 T)**



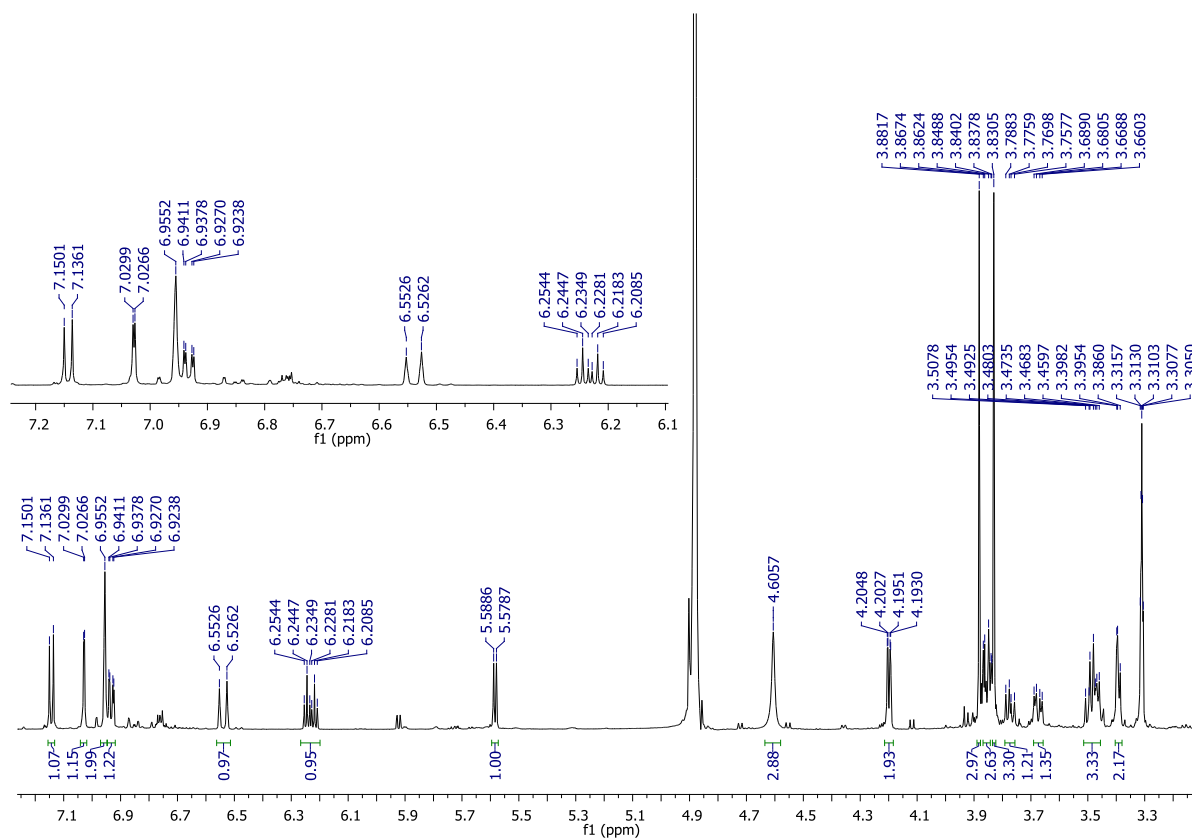
APÊNDICE 148 - Mapa de contornos HSQC de **26** (CDCl₃, 14,1 T)



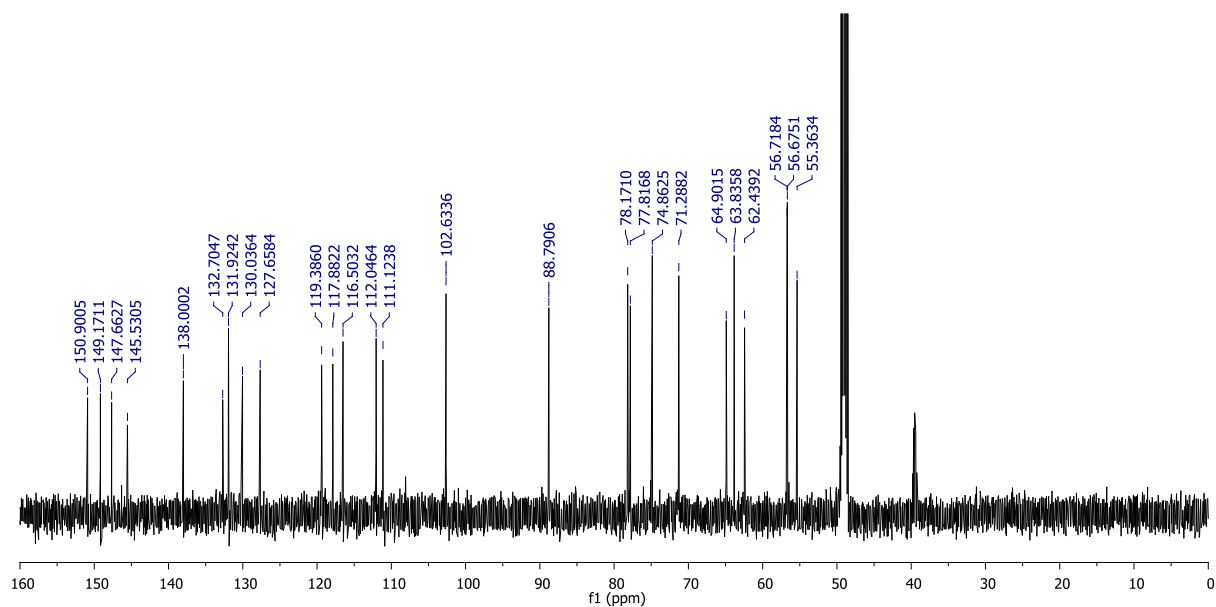
APÊNDICE 149 - Mapa de contornos HMBC de **26** (CDCl₃, 14,1 T)



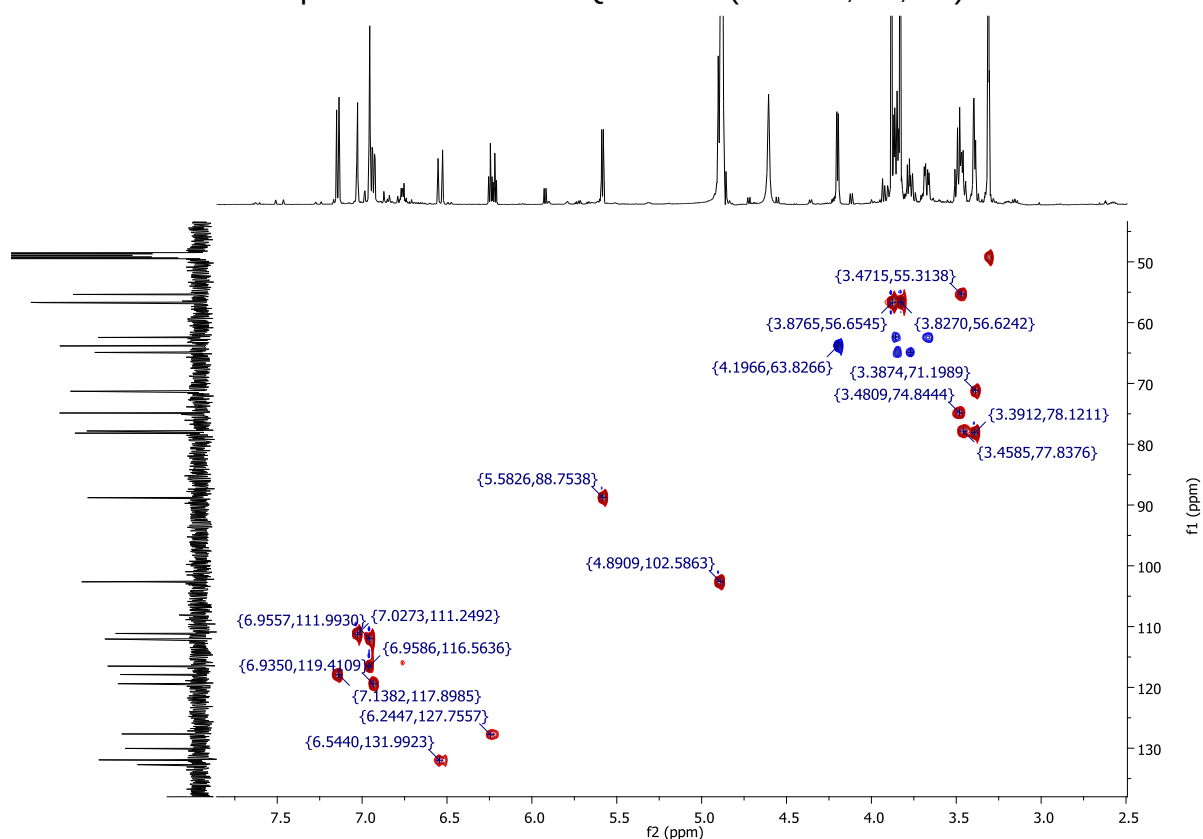
APÊNDICE 150 - Espectro de RMN de ^1H expandido de **27** (CD_3OD , 14,1 T)



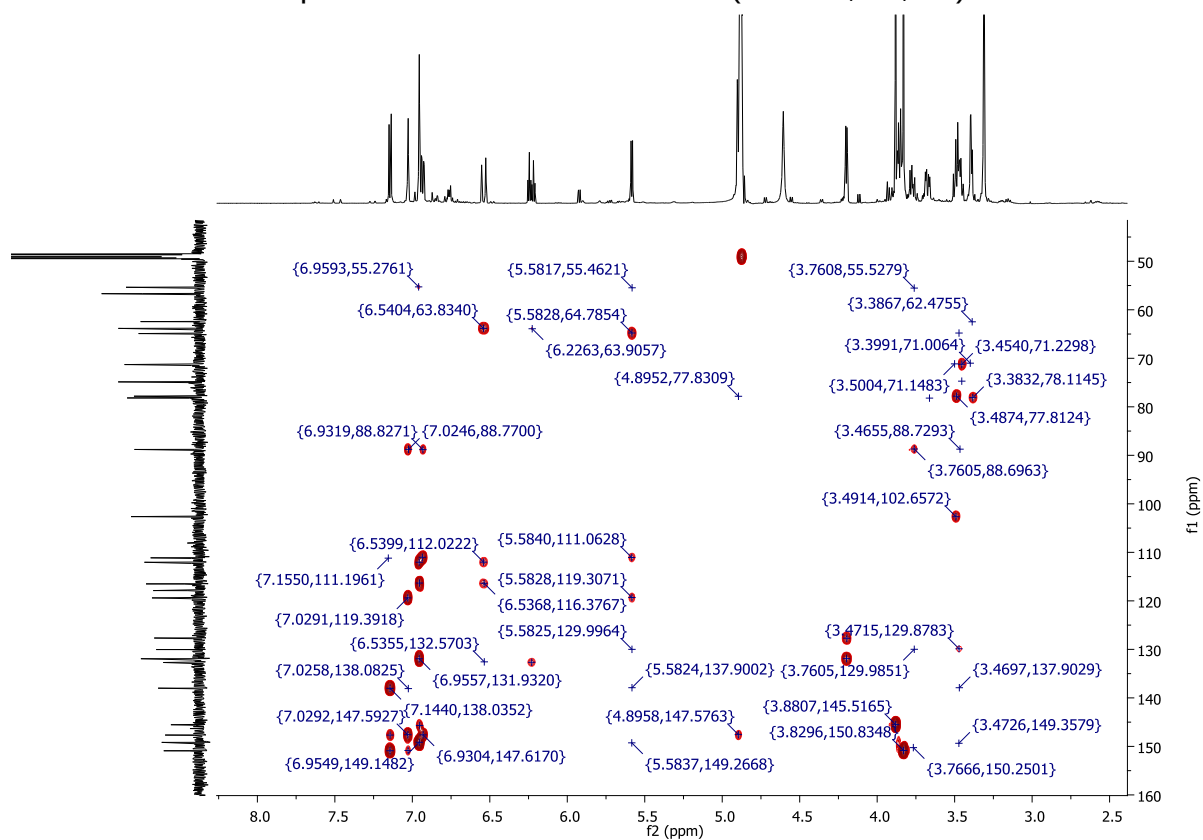
APÊNDICE 151 - Espectro de RMN de ^{13}C de **27** (CD_3OD , 14,1 T)

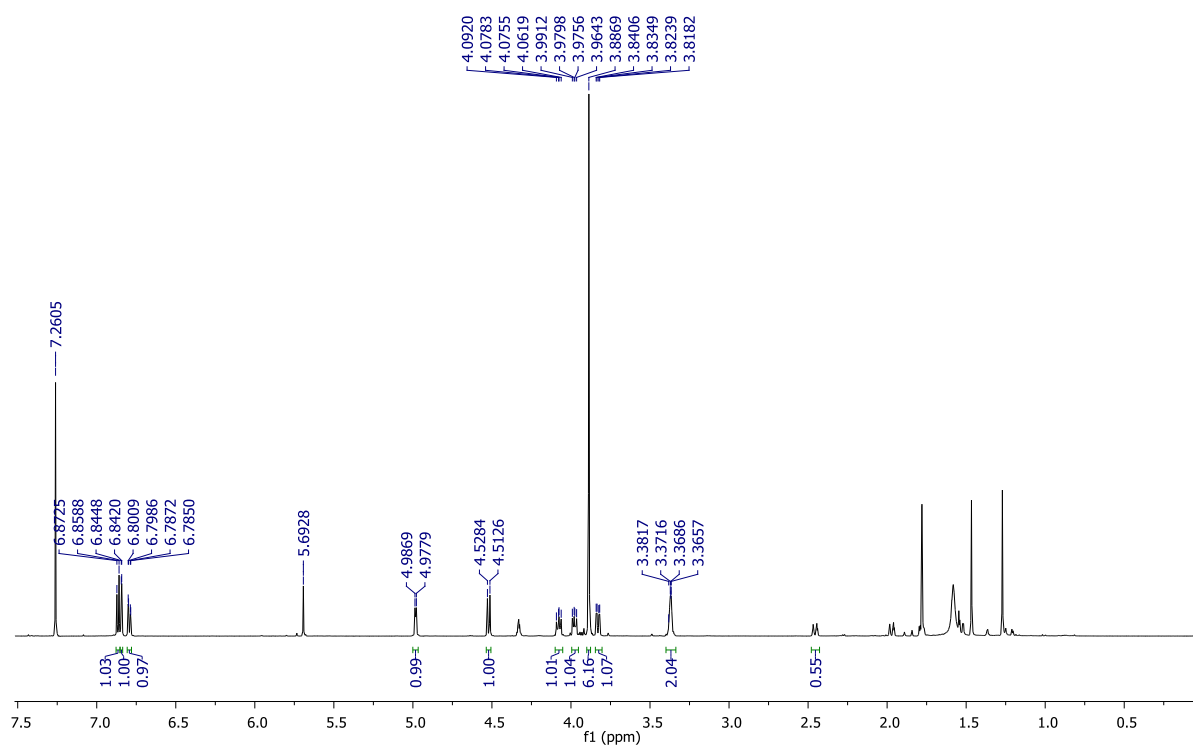
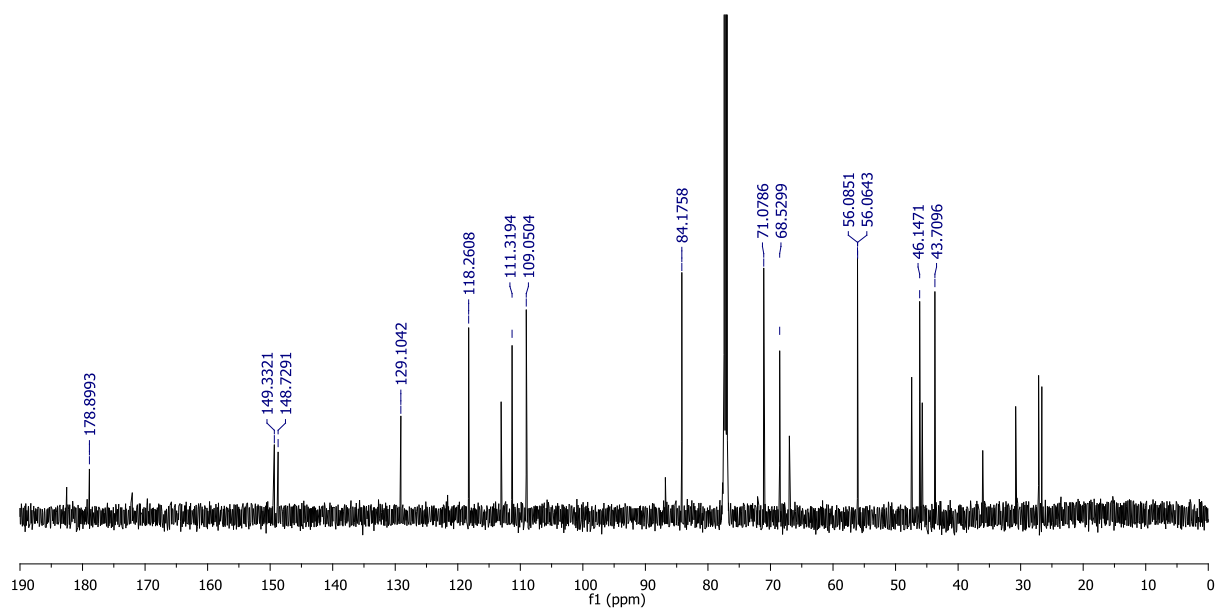


APÊNDICE 152 - Mapa de contornos HSQC de **27** (CD₃OD, 14,1 T)

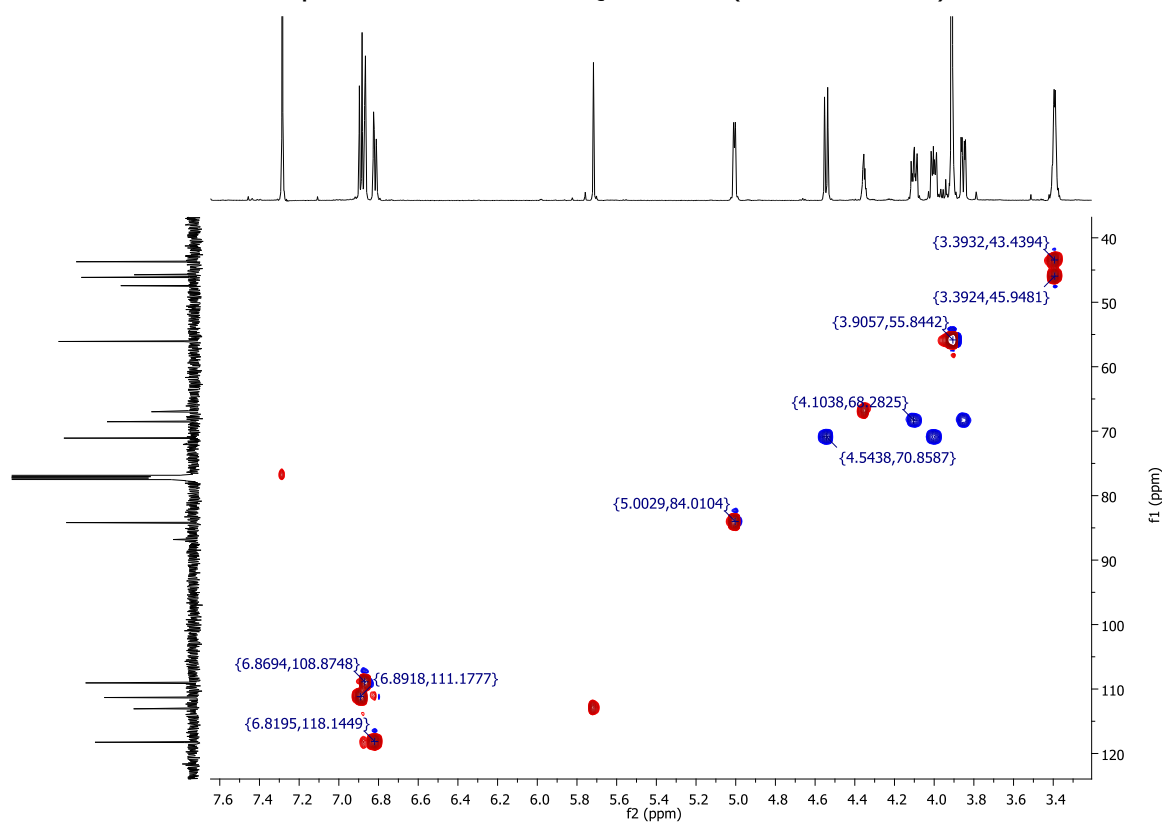


APÊNDICE 153 - Mapa de contornos HMBC de **27** (CD₃OD, 14,1 T)

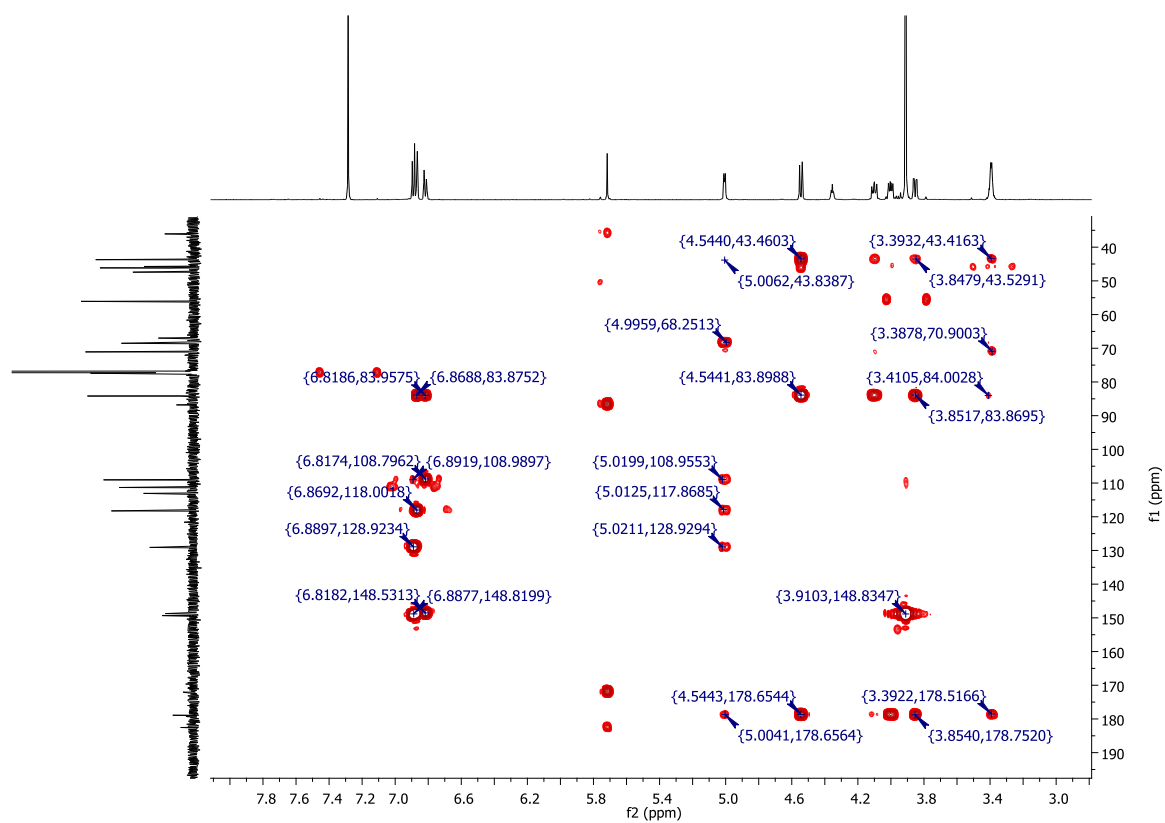


APÊNDICE 154 - Espectro de RMN de ^1H de **29 (CDCl_3 , 14,1 T)****APÊNDICE 155 - Espectro de RMN de ^{13}C de **29** (CDCl_3 , 14,1 T)**

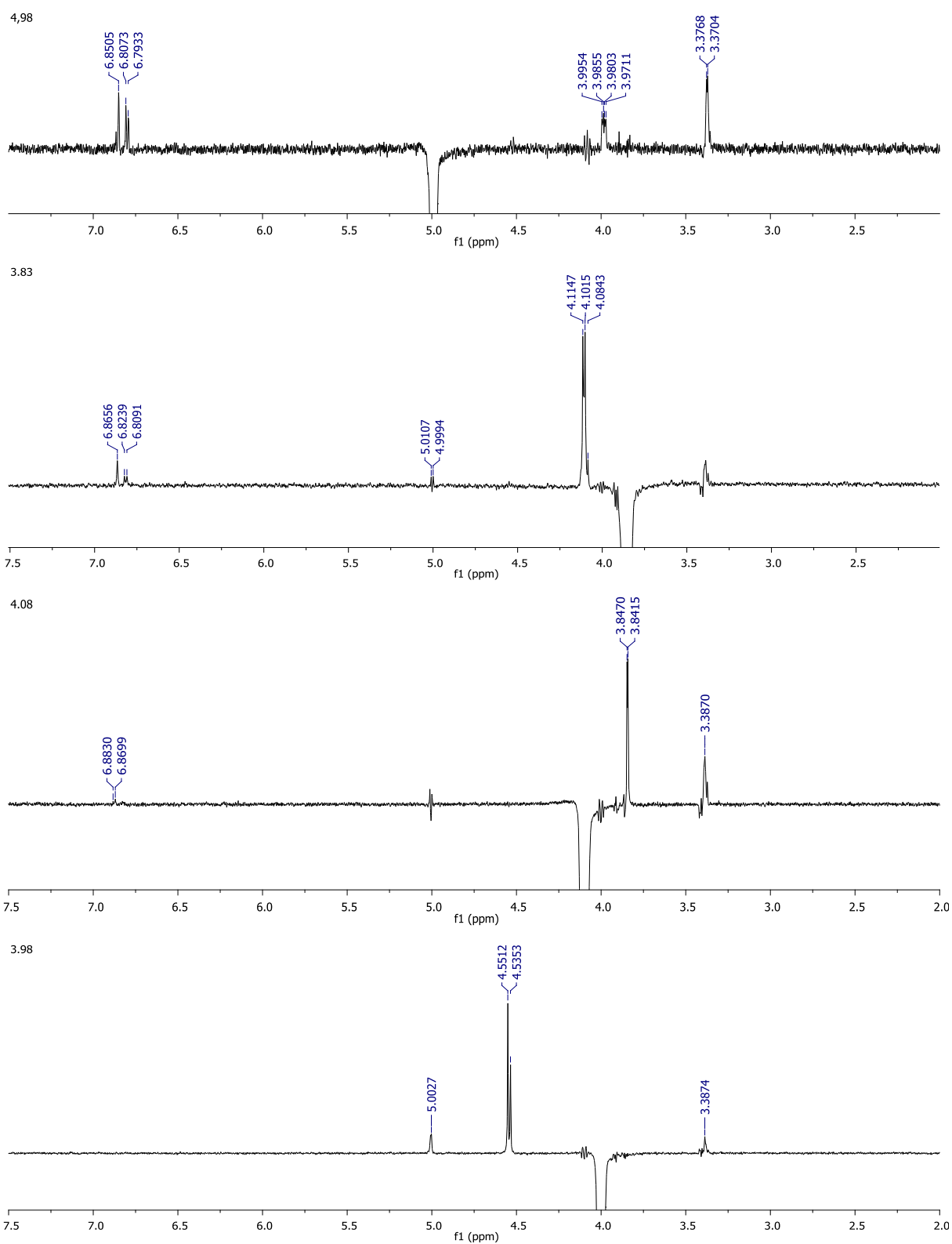
APÊNDICE 156 - Mapa de contornos HSQC de **29** (CDCl₃, 14,1 T)



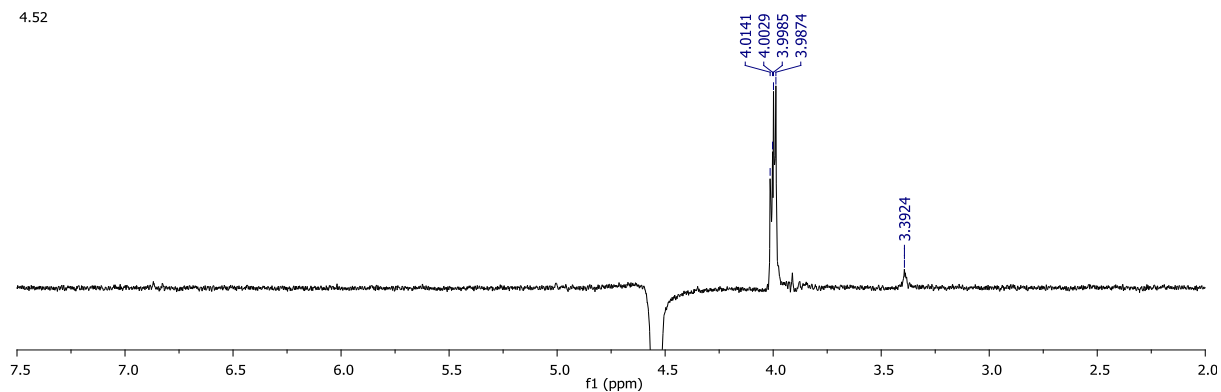
APÊNDICE 157 - Mapa de contornos HMBC de **29** (CDCl₃, 14,1 T)



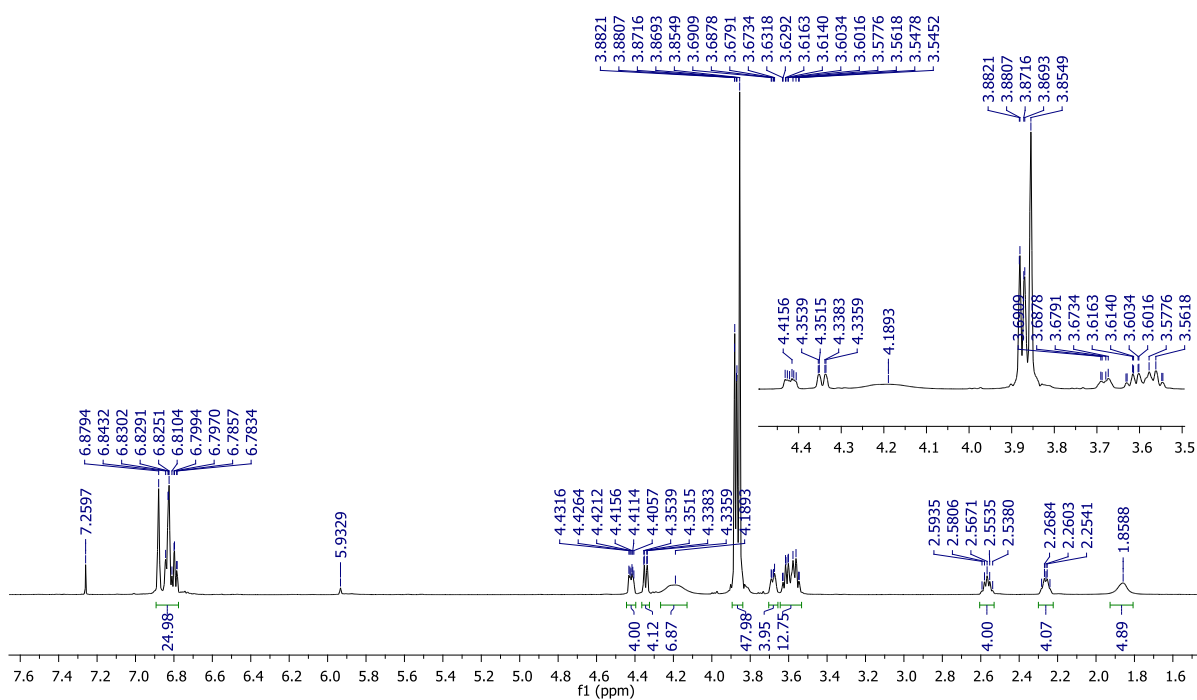
APÊNDICE 158 - Espectro de NOESY 1D de **29** com irradiação em δ 4,98 ppm, δ 3,83 ppm, δ 4,08 ppm, δ 3,98 ppm, δ 4,52 ppm (CDCl₃, 14,1 T)



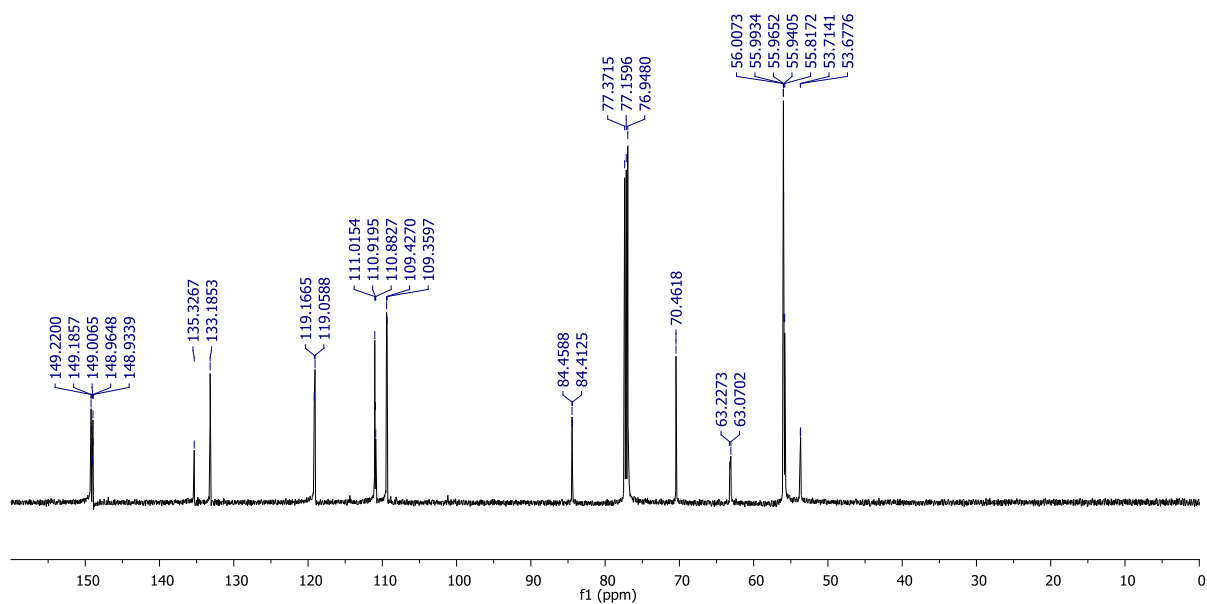
4.52



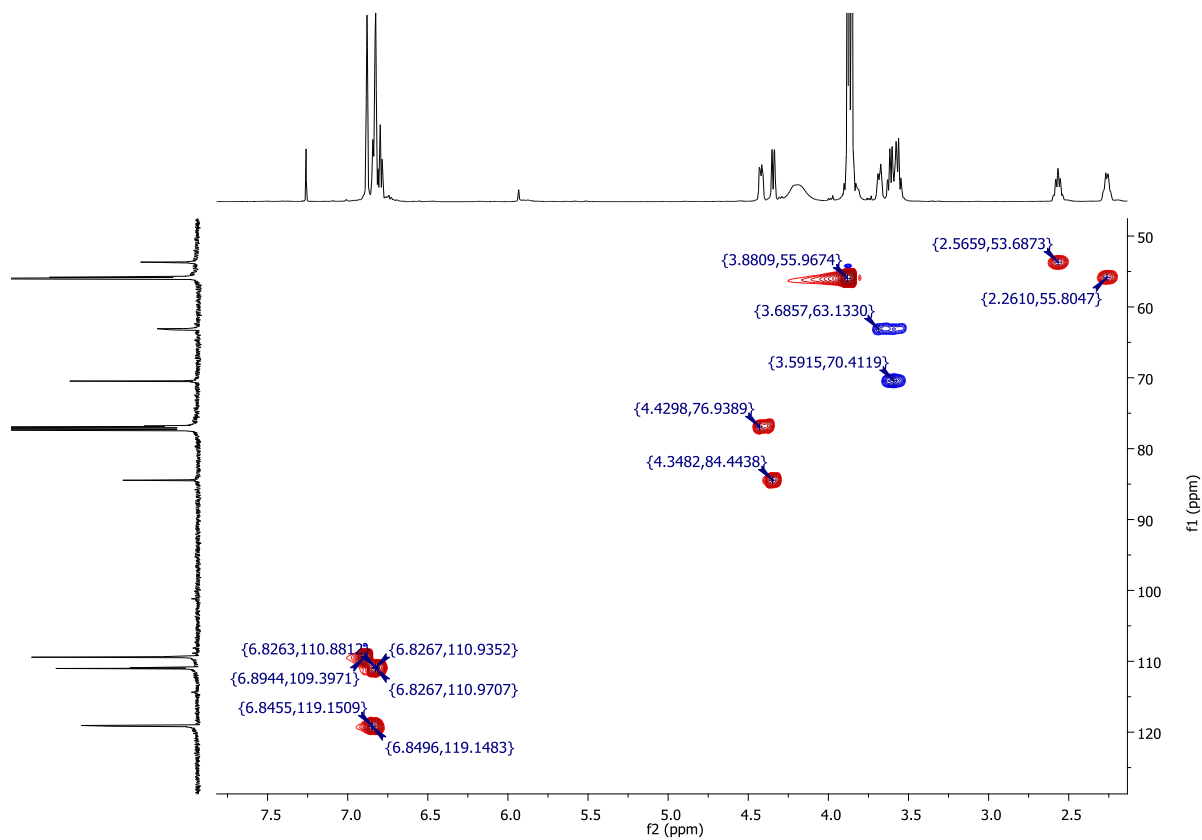
APÊNDICE 159 - Espectro de RMN de ¹H de **30** (CDCl₃, 14,1 T)



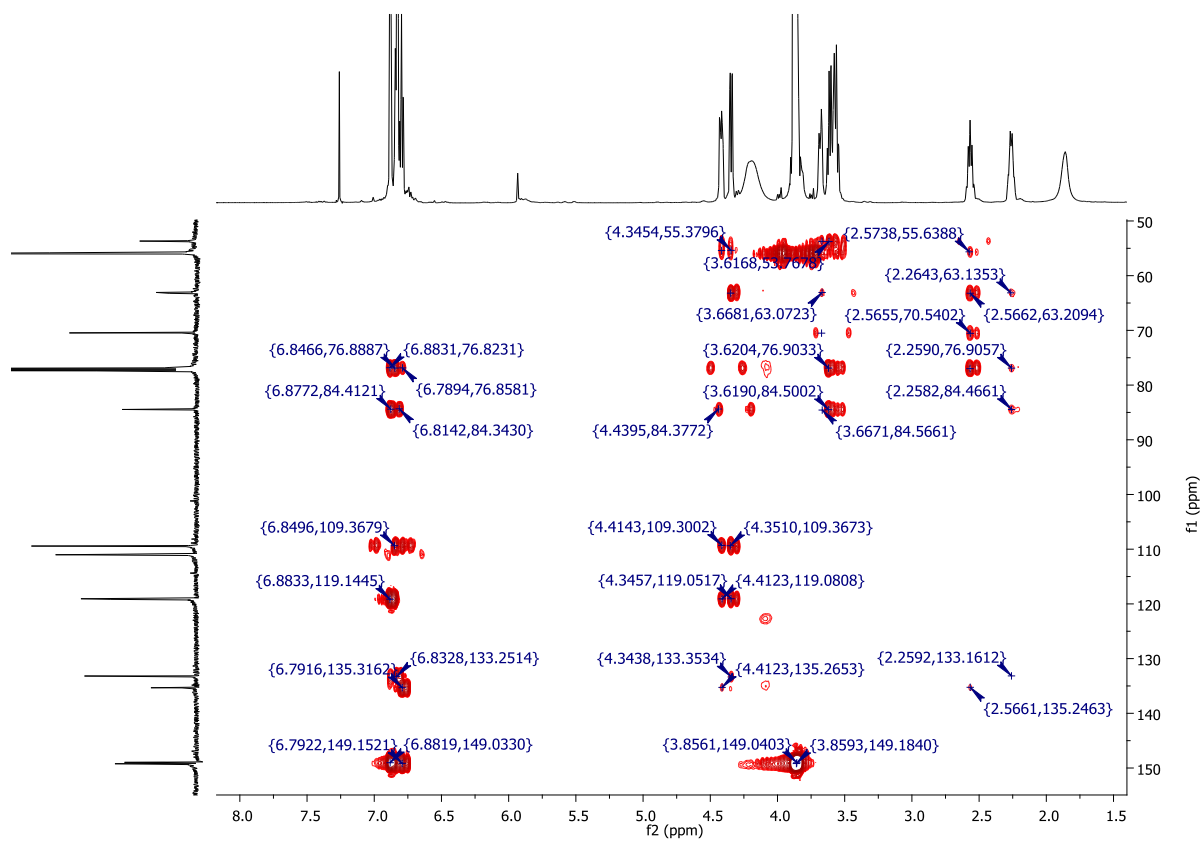
APÊNDICE 160 - Espectro de RMN de ^{13}C de **30** (CDCl_3 , 14,1 T)



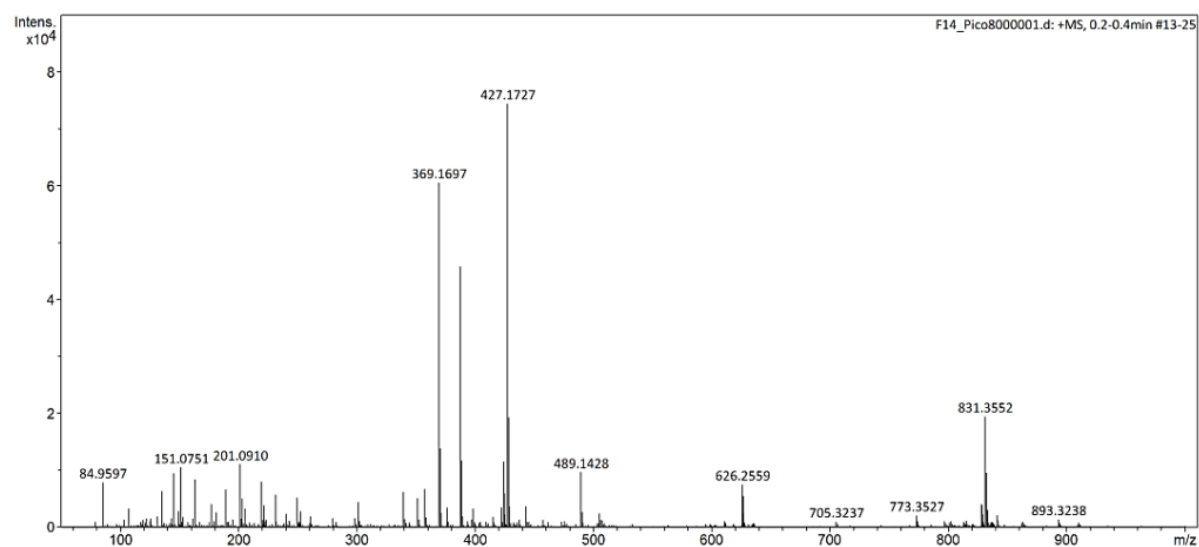
APÊNDICE 161 - Mapa de contornos HSQC de **30** (CDCl_3 , 14,1 T)



APÊNDICE 162 - Mapa de contornos HMBC de **30** (CDCl₃, 14,1 T)



APÊNDICE 163 - Espectro de massas de alta resolução de **30** (ESI, + 5,0 eV)



APÊNDICE 164 - Espectro de massas MS² de *m/z* 733 de **30** (ESI, + 5,0 eV)