

INTRODUÇÃO

1.0. Família Boraginaceae

A família Boraginaceae reúne 2635 espécies distribuídas em 130 gêneros, com suas representantes distribuídas nas regiões tropicais, subtropicais e temperadas, com maior concentração na região Mediterrânea e sendo menos freqüente em regiões temperadas e tropicais onde a temperatura é mais baixa (LÅNGSTRÖM & CHASE, 2002). Dentre suas espécies, aproximadamente 130 alocadas em 10 gêneros ocorrem no Brasil, dispersas em todas as regiões, sendo que o gênero *Cordia* L. é o melhor representado no Brasil (AKISUE *et al.*, 1983).

Podem ser encontrados desde ervas, subarbustos, arbustos, lianas até árvores. Suas folhas são simples, alternas, espiraladas ou não, subopostas ou mais raramente opostas ou verticiladas. As flores são gamopétalas, diclamídeas, pentâmeras, súpero-ovariadas e, apresentam-se reunidas em inflorescências paucifloras ou multifloras ou, menos freqüentemente ocorrem isoladamente, na região axilar ou supra-axilar, compondo monocásios folhosos. O fruto é drupáceo ou esquizocárpico, com duas ou quatro núculas, e representa um importante elemento para delimitação dos seus representantes. (MELO & ANDRADE, 2007).

Apresenta como principais subfamílias: Boraginoideae, Ehretioideae, Heliotropioideae, Hydrophyllaeae, Nameae, Phacelieae, Wiganideae e Cordioideae, onde está incluído o genero *Cordia*. Boraginaceae tem apresentado dificuldades na classificação taxonômica em diferentes níveis. As subfamílias Cordioideae, Ehretioideae, Heliotropioideae, Boraginoideae (reconhecidas principalmente pelas características morfológicas do gineceu) e Wellstedioideae são tratadas por alguns autores como verdadeiras famílias (LÅNGSTRÖM & CHASE, 2002).

A família Boraginaceae normalmente é relacionada com a família Hydrophyllaceae por causa de semelhanças nas flores e inflorescências, bem como com Lamiaceae, pois ambas possuem ovários tetra-lobulados e conseqüentemente frutos com quatro sementes. Com base na bioquímica Boraginaceae esta relacionada com as famílias Solanaceae e Convolvulaceae, pois ocorre a predominância de flavonols, ausência de iridróides, acúmulo de gomas em órgãos subterrâneos e acúmulo de alcalóides não-iridróides. Hydrophyllaceae novamente apresenta características bioquímicas semelhantes com Boraginaceae produzindo compostos fenólicos alergênicos em pêlos glandulares, tais como, ácidos p-hidroxibenzóico isoprenilados, hidroquinonas e p-benzoquinonas, que também são encontrados nos pêlos glandulares de *Cordia* (GRAYER *et al* 1999).

A família Boraginaceae é conhecida taxonomicamente pela presença de naftoquinonas e benzoquinonas possivelmente comandada pela expressão gênica que dá origem às enzimas necessárias ao processo de biossíntese de tais substâncias (FALKENBERG, 2001). Além destas substâncias podem ser frequentemente encontrados nesta família alcalóides pirrolizidínicos, quinonas, flavonóides, terpenóides, lignóides, taninos e fenilpropanóides.

O valor quimiotaxonômico da composição dos ácidos graxos dos óleos das sementes de Boraginaceae é amplamente aceito. Existem critérios de classificação dentro da família baseados na composição dos ácidos graxos. Por exemplo, a subfamília Heliotropioideae é caracterizada por baixas concentrações de ácidos α linolênico, γ -linolênico (GLA), estearidônico e ácidos graxos monoinsaturados de cadeia longa. As tribos Eritrichieae e Lithospermeae apresentam altas concentrações de ácido estearidônico. Na tribo Boragineae encontram-se as maiores concentrações de GLA da família, enquanto que na tribo Cynoglosseae é conhecida por possuir as concentrações máximas de ácidos graxos monoinsaturados de cadeia longa (VELASCO & GOFFMAN, 1999).

A família Boraginaceae também é reconhecidamente uma das melhores fontes de GLA. Este ácido graxo é incomum em plantas, porém altamente valorizado devido a seus efeitos medicinais e nutricionais benéficos. O GLA é um ácido graxo pertencente à família omega-6, que ultimamente tem recebido atenção considerável

devido a seu uso no tratamento e controle de doenças cardíacas, diabetes, dermatites, alcoolismo, síndrome pré-menstrual, hipertensão e câncer (CARVALHO, 2006). Estudos também mostram que o GLA reduz os níveis sanguíneos de VLDL-c, LDL-c e colesterol total. Produtos medicinais contendo GLA consistem principalmente de extratos lipídicos de *Oenothera biennis* L. (Onograceae), *Borago officinalis* L. (Boraginaceae), *Ribes nigrum* L. (Glossulariaceae). Porém outras espécies pertencentes às famílias Boraginaceae, Aceraceae, Ranunculaceae Scrophulariaceae ou Saxifragaceae podem também apresentar fontes potenciais de GLA. O GLA tem sido encontrado em muitas das espécies de Boraginaceae, estando ausente ou em baixa concentração apenas nas tribos Cordioideae, Ehretioideae e Heliotropioideae. Em outras famílias de angiospermas o GLA está exclusivamente presente em um ou poucos gêneros. Além do GLA, as concentrações dos ácidos α -linolênico, linolênico, erucico e estearidônico têm importância quimiotaxonômica especial dentro da família (VELASCO & GOFFMAN, 1999).

Um estudo realizado com 36 espécies pertencentes a 20 gêneros da família Boraginaceae mostrou que todas as amostras analisadas continham GLA sendo, então, um potencial marcador quimiotaxonômico para a família (GUIL-GUERRERO *et al*, 2001a). As concentrações dos ácidos linolênico, α -linolênico, e estearidônico também apresentam importância taxonômica especial dentro da família Boraginaceae. Nove espécies de Boraginaceae originárias da Mongólia (Ásia Central) continham GLA (concentrações de 6,6% a 13,0%) e ácido estearidônico (de 2,4% a 13,0%). *Borago officinalis* L. possui 18,5% a 24,5% de GLA, sendo sua melhor fonte até agora, e apenas 0,2% a 0,3% de ácido estearidônico (GUIL-GUERRERO *et al*, 2003). O GLA está presente em quantidades consideráveis em muitos órgãos de *B. officinales*, mas é encontrado principalmente nas folhas (2,5%) e pecíolos (16%). Outra espécie de Boraginaceae que merece atenção é o confrei (*Symphytum officinale*) devido a seu conteúdo de GLA (26% a 27%). Entretanto, deve ser considerado que a recomendação do uso do óleo de espécies como fontes de GLA para consumo humano, deve-se levar em conta a ausência de componentes tóxicos no óleo, tais como alcalóides pirrolizidínicos. Estes compostos são encontrados em espécies de Boraginaceae (KRENN *et al* 1994). Porém, alcalóides pirrolizidínicos

não são lipofílicos e espera-se que quantidades substanciais não estejam presentes nos óleos.

Outro estudo realizado mais tarde com os óleos das sementes de 14 espécies de Boraginaceae reforça a significância taxonômica dos ácidos graxos na família. Nove destas espécies tiveram as concentrações de ácidos graxos determinadas pela primeira vez. As proporções de óleo nas sementes variaram entre 11,8% em *Lithospermum incisum* Lehm. a 50,2% *Cordia dichotoma* G. Forst. Em todas as espécies estudadas foram encontradas diferentes proporções dos ácidos palmítico, esteárico, oléico e linolênico. As porcentagens de GLA dentro do total de ácidos graxos constituíram-se desde ausência nas espécies de *Cordia* e *Halgania* estudadas, até 23,9% em *Lithospermum latifolium*. Nestas espécies também não foi identificadas as presenças dos ácidos α -linolênico e estearidônico. Neste contexto a ausência destes ácidos graxos nas espécies *Cordia* (Cordioideae) e *Halgania* (Ehretioideae) reforça a separação das subfamílias em famílias próprias (GUILGUERRERO *et al*, 2003).

Muitas espécies de *Echium* (Boraginaceae) originárias da Macaronesia (um grupo de ilhas localizadas no nordeste do Oceano Atlântico, formado pelas ilhas Canárias, Açores, Madeira e Cabo Verde), foram descritas como excelentes fontes de GLA além de serem ricas em ácido estearidônico. Neste estudo foi analisado a composição e conteúdo dos ácidos graxos das sementes de 14 espécies de *Echium* endêmicas da região. O conteúdo de óleo nas sementes variou de 6,28% em *E. handiense* a 29,97% em *E. gentianoides*. A concentração de GLA ficou entre 17,83% do total de ácidos graxos em *E. virescens* var. *angustissimum* a 27,42% em *E. gentianoides*. A porcentagem em peso seco total ficou entre 1,26% de GLA em *E. handiense* a 8,22% de GLA em *E. gentianoides*. As concentrações de ácido estearidônico encontradas ficaram entre 3,48% em *E. x bond-spranguei* a 8,81% em *E. pininana*. A concentração de ácido linolênico variou entre 15,97% em *E. handiense* a 30,22% em *E. bonnetii* var. *bonnetii*, e de ácido α -linolênico variou de 16,52% em *E. bonnetii* var. *bonnetii* a 27,07% em *E. webbii*. Entre os ácidos graxos monoinsaturados, o ácido oléico teve sua concentração determinada entre 10,31% em *E. webbii* e 22,18% em *E. x bond-spranguei*. Também foram encontrados ácidos graxos saturados, entre os quais se destaca o ácido palmítico com concentrações de

6,19% em *E. gentianoides* a 9,76% em *E. bonnetii* var. *fuerteventurae* (GUILGUERRERO *et al*, 2001b).

Velasco & Goffman (1999) também sugerem a importância taxonômica de tocoferóis partir de um estudo realizado com 36 espécies da família Boraginaceae. Todas as espécies estudadas apresentaram diferentes concentrações de tocoferóis (α , δ , e γ -tocoferol). Destes, o γ -tocoferol apresentou maior ocorrência (50%) do total de tocoferóis entre as espécies analisadas. Níveis muito elevados de δ -tocoferol foram detectados apenas em *Borago officinalis* e níveis relativamente altos em *Pulmonaria mollis* Wulfen (38,1%), *P. obscura* Dum. (16,5%) e *Myosotis alpestris* F.W. Schmidt (11,3%). β -tocoferol foi detectado apenas em *P. mollis* (3,8%). De forma interessante, altas concentrações de α -tocoferol (>50% do total) foram encontradas apenas na tribo Cynoglosseae.

2.0. O gênero *Cordia*

Cordia é um dos gêneros mais representativos da família Boraginaceae, sendo constituído por aproximadamente 320 espécies distribuídas mundialmente. São encontradas principalmente nas regiões mais quentes, em especial na América do Sul. (SPOON & KESSELI, 2008). Muitas das espécies são originárias da Ásia, Palestina, Turquia, Irã, Mesopotâmia, Arábia Saudita, Índia, Paquistão, sul da China, Indochina e Indonésia. Outras espécies ocorrem de forma espontânea no sul e leste da África e no Egito. O gênero *Cordia* ocorre também na Austrália, América Central, Guiana e áreas tropicais do Brasil. Algumas espécies foram naturalizadas em muitos países onde algumas vezes são cultivadas. (FICARRA, *et al*, 1995).

As diversas partes das plantas como frutos, folhas, cascas dos caules, sementes e raízes de muitas das espécies do gênero *Cordia*, especialmente *Cordia dichotoma*, *C. myxa*, *C. obliqua*, *C. verbenacea*, *C. martinicensis*, *C. salicifolia*, *C. spinecens*, *C. latifolia*, *C. ulmifolia*, entre outras, tem sido usadas na medicina tradicional como cicatrizantes, adstringentes, antiinflamatórios, antihelmínticos, antimaláricos, diuréticos, febrífugos, supressores do apetite e no tratamento de infecções urinárias, doenças pulmonares e da hanseníase. Muitas espécies foram pesquisadas apresentando diversas atividades farmacológicas (Quadro 2, página 12).

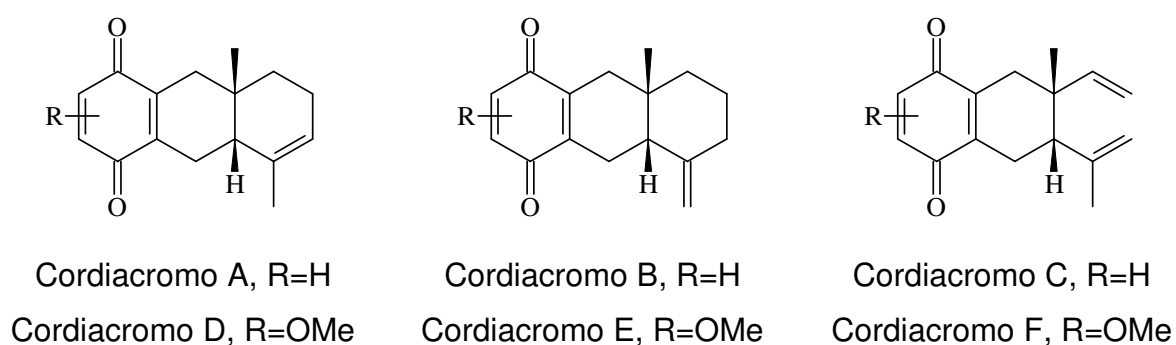
No gênero *Cordia* ocorre produção de diversos metabólitos secundários estruturalmente variados. Uma grande série de compostos fenólicos, flavonóides, alcalóides pirrolizidínicos, taninos, derivados fenilpropanóides têm sido observados no gênero. Além destes, triterpenos, sesquiterpenos, cromenos, hidroquinonas, saponinas e um número significativo de naftoquinonas e benzoquinonas terpênicas, inclusive em formas reduzidas são os metabólitos mais comumente reportados nas espécies (Quadro 3, página 16). Dentre esses estão os cordiacromos que levam o nome do gênero de forma a caracterizá-lo (DE MENEZES *et al*, 2005)

Algumas espécies de *Cordia* são lenhosas e utilizadas para a extração de madeira. O conhecimento químico dos cordiacromos deve-se a investigação fitoquímica dos troncos deste gênero. Estudos iniciais a partir de extratos lenhosos de *C. trichotoma* e *C. chacoensis* detectaram a presença de sesquiterpenos (SEIKEL & ROWE, 1964). A partir do tronco de *Cordia millenii* foram isolados seis benzoquinonas terpênicas denominadas Cordiacromos de A a F (Figura 1, página 8). Cordiacromo C apresenta um esqueleto benzogeijereno, enquanto que cordiacromos A e B têm esqueleto benzocogeijereno. Já cordiacromos D, E e F são derivados metoxilados de A, B e C respectivamente. Todos os seis cordiacromos também foram identificadas em *C. goeldiana* e *C. platythyrsa*. De acordo com o Quadro 1 (página 8) os cordiacromos A, B e C estão presentes em muitas das espécies pesquisadas, enquanto que outras não apresentam nenhuma das quinonas. Estas estruturas estão relacionadas biosinteticamente com alkanina, que dentre as poucas quinonas encontradas na família Boraginaceae, é a que ocorre com maior frequência (MOIR & THOMSON, 1973).

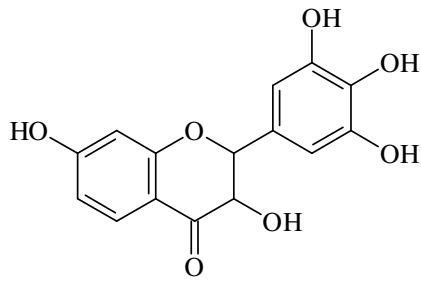
Quadro 1 – Distribuição de cordiacromos em *Cordia* spp

Espécies	Cordiacromos					
	A	B	C	D	E	F
<i>C. abyssinica</i>	++	++	++	-	-	-
<i>C. alba</i>	-	-	-	-	-	-
<i>C. alliodora</i>	++	++	-	-	-	-
<i>C. aubletii</i>	-	-	-	-	-	-
<i>C. collococcas</i>	-	-	-	-	-	-
<i>C. cylindrostachya</i>	-	-	-	-	-	-
<i>C. gerascanthus</i>	++	++	++	-	-	-
<i>C. gharaf</i>	+	+	+	-	-	-
<i>C. goeldiana</i>	+	+	+	+	+	+
<i>C. millenii</i>	++	++	++	+	+	+
<i>C. monoica</i>	+	+	-	-	-	-
<i>C. myxa</i>	-	-	-	-	-	-
<i>C. obliqua</i>	-	-	-	-	-	-
<i>C. oblongifolia</i>	-	-	-	-	-	-
<i>C. platythyrsa</i>	++	++	++	+	+	+
<i>C. sulcata</i>	-	-	-	-	-	-

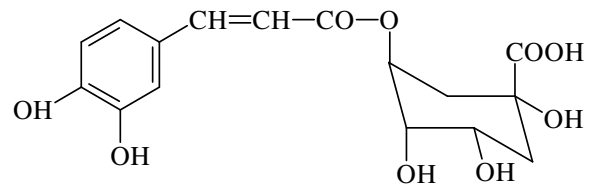
Legenda: (+) ou (++) presença detectada; (-) não detectada

**Figura 1** – Cordiacromos isolados de *Cordia* spp.

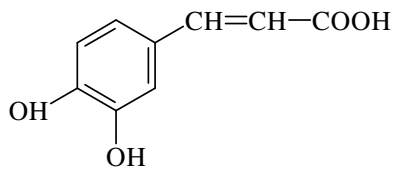
Das folhas de *C. verbenaceae* foram isolados dois triterpenos, cordialina A e B que apresentam atividade antiinflamatória. Outras espécies de *Cordia* que são utilizadas na medicina popular foram investigadas em relação às atividades analgésicas, antiinflamatórias e antiartríticas em ratos, mostrando resultados significativos (FICARRA, *et al*, 1995). Destacam-se os resultados obtidos com os extratos etéreos e alcoólicos das folhas de *C. francisci*, *C. myxa* e *C. serratifolia*. A análise química revelou a presença de flavonóides nas folhas, como diidrorobinetina, robinina, rutina, datiscosídeo e hesperidina em *C. francisci*, *C. martinicensis*, *C. myxa*, *C. serratifolia* e *C. ulmifolia* (Figura 2, página 10) Outros compostos flavonoídicos, como 5,7-dimetoxitaxifolina-3-O- α -L-ramnopiranosídeo, foram isolados das raízes de *C. obliqua* (Figura 3, página 11) (CHAUHAN & SRIVASTAVA, 1978). Além deste, 3',5-diidroxi-4'-metoxiflavanona-7-O- α -L-ramnopiranosídeo está presente nas cascas e taxifolina foi encontrado nas cascas e sementes da mesma espécie. 5,6'-diidroxi-3,6,7,3',4'-pentametoxiflavona e 5-hidroxi-3,6,7,3',4'-pentametoxiflavona foram isolados das folhas de *C. verbenaceae* e dimetil-3,4'-kaempferol das folhas de *C. boisierii*. Por algum tempo os flavonóides encontrados nas folhas de *Cordia spp* foram relacionados com as atividades antiinflamatórias e analgésicas apresentadas no gênero. Isto se deveu ao fato que alguns flavonóides realmente apresentam tais atividades. Por exemplo, rutina é inibitória da atividade da 5-lipooxigenase; robinina inibe a migração leucocitária durante a inflamação e robinetina apresenta potente atividade seqüestradora do ânion superóxido. Estudos também mostraram que a hesperidina tem boas atividades analgésicas e antiinflamatórias. Porém estudos posteriores realizados com *C. verbenaceae* provaram que as atividades analgésicas e antiinflamatórias devem a outros componentes presentes nas folhas, nomeadamente terpenos (FICARRA, *et al*, 1995).



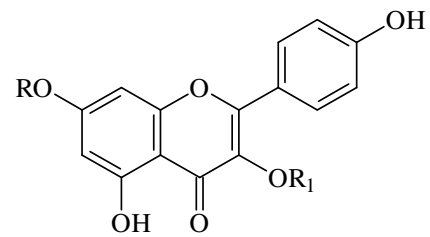
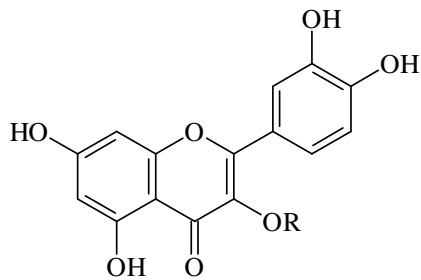
Dihidrorobinetina



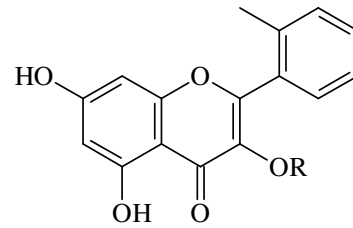
Ácido clorogênico



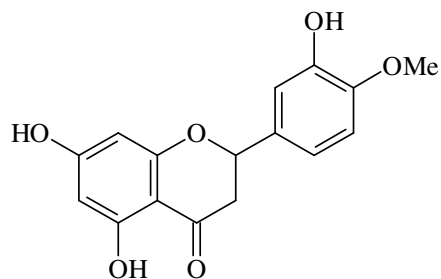
Ácido caféico

Robinina, R= ramnosil; R₁=
ramnogalactosil

Rutina, R=ramnoglicosil



Datiscosídeo, R=ramnoglicosil



Hesperidina, R=ramnoglicosil

Figura 2 – Flavonóides e fenilpropanóides de *Cordia* spp

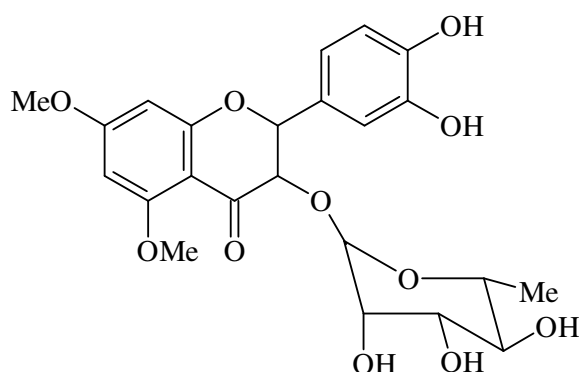


Figura 3 - 5,7-dimetoxitaxifolin-3-O- α -L-ramnopiranosídeo

No gênero também ocorrem flavonols como: kaempferol 3,4-dimetil éter, hinokiflavonol 3,3-dirutinosídeo, astragalina, kaempferol, kaempferol 7-O-neohesperidosídeo, kaempferol-3-O-ramnosídeo, quercetina 3-O-glicopiranosil, quercitrina, quercetina 3-O-rhamnosil, artemetina (SILVA *et al*, 2004).

Das folhas de *C. myxa* e *C. sinensis* foram isolados alcalóides pirrolizidínicos, respectivamente macrofilina e floridanina, que apresentaram atividade citotóxica *in vitro* contra células de carcinoma ascítico de Ehrlich (GABBRIELLI *et al*, 1993).

Muitas preparações das folhas de espécies de *Cordia* são usadas como remédios na medicina popular no tratamento de tumores e doenças osteoarticulares. A partir desta observação foi feita a avaliação da atividade citotóxica *in vitro* dos extratos das folhas de espécies de *Cordia* cultivadas na Sicília. Apenas os extratos alcoólicos, obtidos de extração por Soxhlet, de *C. martinicensis* e *C. ulmifolia* mostraram citotoxicidade moderada ($LD_{50} < 1000 \mu\text{g/ml}$). Da mesma forma os extratos etanólicos, obtidos por maceração, de *C. martinicensis*, *C. myxa*, *C. ulmifolia* apresentaram atividades semelhantes. A citotoxicidade dos extratos e macerados alcoólicos pode ser atribuída aos alcalóides pirrolizidínicos presentes em alguns gêneros de Boraginaceae, que tem atividades antimitóticas e antitumorais em animais de laboratório (GABBRIELLI *et al*, 1993).

Quadro 2– Atividades biológicas de espécies de *Cordia*

Espécie	Parte usada	Atividade reportada	Referência
<i>Cordia alliodora</i> (Ruiz & Pav.) Oken.	Casca das raízes	Antifúngica Larvicida	IOSET <i>et al.</i> , 2000a
<i>Cordia corymbosa</i> Willd. ex Roem. & Schult.	Frutos	Antimicrobiana Citotóxica Inibição tumoral	DA SILVA FILHO, <i>et al.</i> , 1993
<i>Cordia curassavica</i> (Jacq.) Roem. & Schult.	Raízes	Antifúngica Larvicida Antibacteriana	IOSET <i>et al.</i> , 2000b e HERNANDEZ <i>et al.</i> , 2007

<i>Cordia cylindrostachya</i> Roem.& schult		Antibacteriana Antiinflamatória	FUN & CVENDSEN, 1990
<i>Cordia dichoioma</i> G. Forst.	Frutos Frutos Folhas	Antihelmíntico Cicatrizante Anticoncepcional Nutricional Obstrução biliar	KUPPAST <i>et al.</i> , 2006
<i>Cordia fragrantissirna</i> Kurz.	Caule	Leishmanicida	TAKAHASHI <i>et al.</i> 2004
<i>Cordia francisci</i> Ten.	Folhas	Analgésica Antiinflamatória	RAPISARDA <i>et al.</i> , 1992
<i>Cordia globosa</i> (Jacq.) Kunih.	Raiz Folhas	Citotóxica Vasodilatador, Espasmolítica	SILVA <i>et al.</i> , 2004
<i>Cordia goetzei</i> Gierke.	Cascas do caule	Antifúngica	MARSTON <i>et al.</i> , 1988
<i>Cordia latifolia</i> Roxb.	Frutos maduros	Anticancerígena Antihistamínico	AKHTAR <i>et al.</i> , 1995

<i>Cordia linnaei</i> Síearn.	Raízes	Antifúngica Larvicida	IOSET <i>et al.</i> , 1998
<i>Cordia martilricensis</i> (Jacq.) Roem. & Schult.	Folhas	Citotóxica Hepatotóxica Antiinflamatória Analgésica	GABBRIELLI, <i>et al.</i> , 1993 RAPISARDA <i>et al.</i> , 1992
<i>Cordia monosperma</i> (Jacq.) Roem. & Schult.	Partes aéreas	Antimicrobiana	COELHO, <i>et al.</i> , 2004
<i>Cordia multispicaia</i> Cham.	Folhas	Antiandrogênica	KUROYANAGI, <i>et al.</i> , 2001
<i>Cordia myxa</i> L.	Folhas Frutos Folhas Frutos, folhas Casca	Antiinflamatória, Analgésica, Antiartrítica Adstringente, Antihelmíntico, Diurética Citotóxica Antimicrobiana Anticoncepcional, Antihistaminico, Antitumoral	FICARRA <i>et al.</i> , 1995 TIWARI <i>et al.</i> , 1967 GABBRIELLI, <i>et al.</i> , 1993 AFZAL <i>et al.</i> , 2007 SINHA <i>et al.</i> , 2002

<i>Cordia obliqua</i> Willd	Sementes	Antiinflamatória	AGNIHOTRI <i>et al.</i> , 1987
<i>Cordia perrottettii</i> DC	Frutos	Antioxidante	Ruchi, <i>et al.</i> , 2006
<i>Cordia rufescens</i>	Partes aéreas	Inibidora da linfoproliferação	COSTA <i>et al.</i> , 2008 <i>et al.</i> ,
<i>Cordia salicifolia</i> Cham.	Toda planta	Antiviral	HAYASHI, <i>et al.</i> , 1990
<i>Cordia serratifolia</i> Kunth.	Folhas	Analgésica Antiinflamatória	RAPISARDA <i>et al.</i> , 1992
<i>Cordia sinensis</i> Lam.	Folhas	Antitumoral	WASSEL <i>et al.</i> , 1987
<i>Cordia spinescens</i> L.	Folhas	Antiviral	MATSUSE <i>et al.</i> , 1999
<i>Cordia ulnifolia</i> Juss. ex Dum. Cours.	Folhas	Citotóxica Hepatotóxica Antiinflamatória Analgésica	RAPISARDA <i>et al.</i> , 1992 GABBRIELLI, <i>et al.</i> , 1993
<i>Cordia verbenacea</i> DC.	Folhas Partes aéreas	Antiinflamatória, Analgésica Antimicrobiana	SERTIÉ <i>et al.</i> , 2005 TICLI, 2005 DE CARVALHO, 2004

Quadro 3 – Substâncias de espécies de *Cordia*.

Espécies	Substâncias	Parte usada	Referencia
<i>Confia abyssinica</i> R.Br.	Polissacarídeos, gomas	Frutos	BENHURA <i>et al.</i> , 2004
<i>Cordia alliodora</i> (Ruiz & Pav.) Oken	Aliodorina, hidroquinona	Raízes	MANNERS <i>et al.</i> , 1983
<i>Cordia corymbosa</i> Willd. ex Roem. & Schult.	Quinonas meroterpênicas – Cordiaquinona A- D	Raízes	BIEBER <i>et al.</i> , 1990
<i>Cordia cylindrostachya</i> Roem.& Schult.	α -pineno, canfeno, triciclono		FUN, <i>et al.</i> , 1990
<i>Cordia decandra</i> Hook. & Arn,	Menisdaurin, daurin, p-hidroxibenzaldeído	Folhas	EL-SAYED <i>et al.</i> , 1998
<i>Cordia dentata</i> Poir.	Ácido rosmarínico, quercetina 3-o-rutinosídeo	Flores	FERRARI <i>et al.</i> , 1997
<i>Cordia dichotoma</i> G. Forst.	Arabinoglicano	Frutos	BASU <i>et al.</i> , 1997 GUIL-GUERRERO <i>et al.</i> , 2003
	D-Glicose, L-arabinose		
	Ácido γ -linolênico	Sementes	
	Quercetina, quercitrina	Folhas	

<i>Cordia globosa</i> (Jacq.) Kunth.	7- methoxi flavona, 5-7, 3', 4'-tetrahidroxi metil-flavona	Partes aéreas	SILVA <i>et al.</i> , 2004
	Benzoquinonas meroterpênicas, naftoquinonas	Raizes	DE MENEZES <i>et al.</i> , 2005
<i>Cordia goetzei</i> Gurke	Cordigona, cordigole, benzofuranos.	Caules	MARSTON <i>et al.</i> , 1988
<i>Cordia linnaei</i> Stearn	Meroterpenóides	Raizes	IOSET, <i>et al.</i> , 1998
	Naftoquinona Naftoxíreno		
<i>Cordia macleodii</i> Hook. f. & Thomson	Compostos fenólicos, ácido p-hidroxifenilático, quercetina	Folhas	EL-SAYED <i>et al.</i> , 1998
		Flores	
<i>Cordia multispicata</i> Cham.	Triterpenos, Cordinol A, Cordialina A	Folhas	KUROYANAGI <i>et al.</i> , 2003
<i>Cordia myxa</i> L.	Quercitrina	Folhas	PIETTA, 1998
	Óleo essencial	Sementes	TIWARI <i>et al.</i> , 1967
	Ácido α - linolênico ácido linoleico ácido oléico, β -sitosterol	Folhas	MIRALLES <i>et al.</i> , 1989

	Carotenóides	Folhas	AFZAL <i>et al.</i> , 2007
	Alcalóides pirrolizidínicos	Folhas	WASSEL <i>et al.</i> , 1987
	Saponinas	Cascas	KHAN <i>et al.</i> , 1971
<i>Cordia obliqua</i> Willd.	Hesperetina 7-ramnosídeo	Raizes	CHAUHAN <i>et al.</i> , 1978
	Lupa-20, 29-eno-3-O- β - D-ramnopiranosídeo	Raizes	SRIVASTAVA <i>et al.</i> , 1983
	Triterpenos, Taxifolina-3, 5-diramnosídeo, distilina-3-xilosídeo	Sementes	SRIVASTAVA <i>et al.</i> , 1980
<i>Cordia platyíhyrsa</i> Baker	Cerebrosídeos	Caules	TAPONDJOU <i>et al.</i> , 2005
	Cordiacromos A-F	Caules	MOIR <i>et al.</i> , 1973
<i>Cordia rufescens</i> Fresen.	Saponinas	Caules	SANTOS <i>et al.</i> , 2007
	Lignana		SILVA <i>et al.</i> , 2004
<i>Cordia rothii</i> Roem. & Schuit	Ácido, linoléico, ácido oléico, β -sitosterol	Folhas	MIRALLES <i>et al.</i> , 1989

<i>Cordia spinescens</i> L.	Litospermato Rosmarinato	Folhas	NAKAMURA <i>et al.</i> , 1997
<i>Cordia trichotoma</i> (Vell.) Arráb. ex Steud.	Sesquiterpenos, fenilpropanoides, α -cadinol, α - muurolol, Epi- α - muurolol, δ -cadineno	Caules	DE MENEZES <i>et al.</i> , 2005
<i>Cordia verbenacea</i> DC.	α -pineno, trans-cariofileno Aloaromadendreno Cordialina A, Cordialina B Ácido rosmarinico Flavonols	Partes aéreas Folhas Folhas Partes aéreas	AKSUE <i>et al.</i> , 1983 VELDE <i>et al.</i> , 1982 TICLI <i>et al.</i> , 2005 LINS <i>et al.</i> , 1980

2.1. *Cordia rufescens* A. DC.

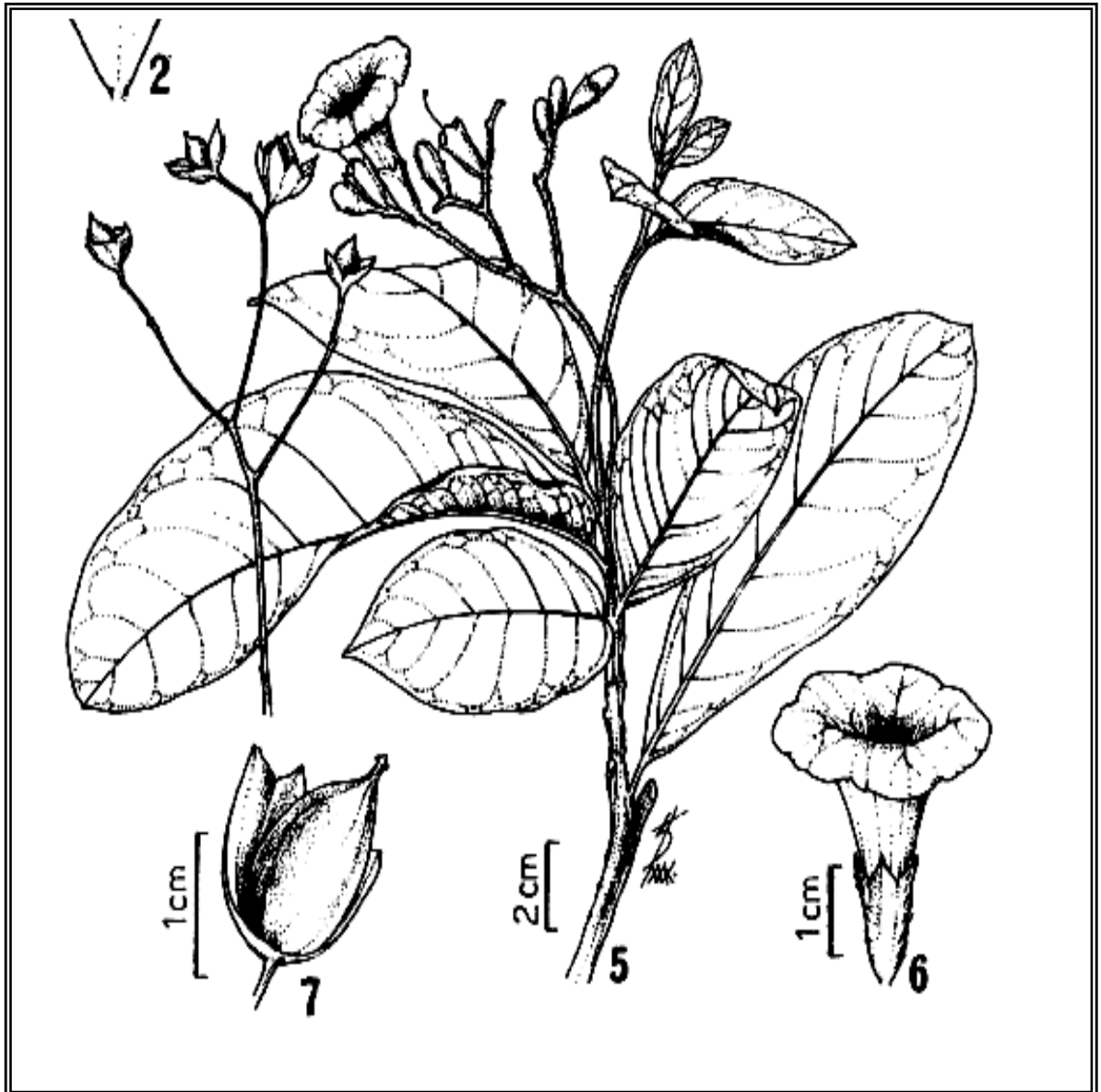


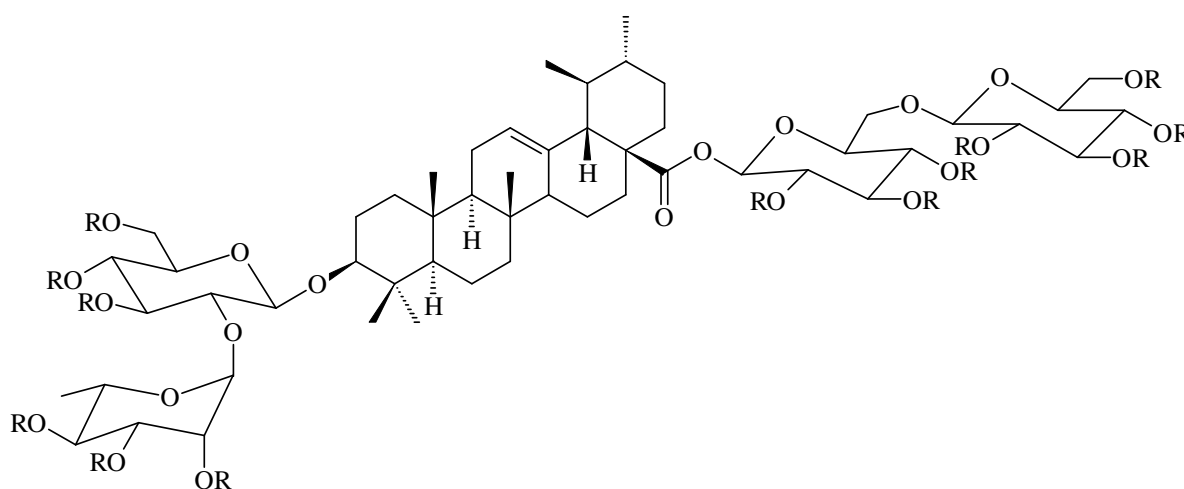
Figura 4 – Fruto, flor e ramo florífero de *Cordia rufescens*

Cordia rufescens (sinonímia *Cordia piauiensis* Fresen) ocorre apenas no Brasil, nas regiões Nordeste, Sudeste e Sul. No Nordeste, foi registrada nos estados do Ceará e Bahia. Encontra-se associada a ambientes de orla de mata. Mostra-se com flor em dezembro e com fruto em abril, novembro e dezembro. Esta espécie é distinta das espécies de *Cordia* encontradas no Nordeste pelos ramos geralmente

rufos com folhas alternas, espiraladas, aliadas à inflorescência paniculada portando flores com cálice tomentoso, rufo, e pelos frutos ovóides (Figura 4, página 20) (MELO & ANDRADE, 2007).

Cordia rufescens é um arbusto de 0,4 – 1,7 m popularmente conhecido no Nordeste do Brasil como “grão-de-galo”, “ramela-de-velho” ou “pau pombo”, enquanto que em Minas Gerais é conhecida como “mulato-branco” ou “bago-de-boi”. É utilizada na carpintaria pela durabilidade de sua madeira (BARROSO *et al.*, 2002).

O primeiro estudo fitoquímico da espécie relata o isolamento e determinação estrutural de uma nova saponina bidesmosídeo, ácido 3 β -O-[α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glicopiranosil] ursólico 28-O-[β -D-glicopiranosil-(1 \rightarrow 6) - β -D-glicopiranosil] éster (1) e seu derivado peracetil (2) obtidos do extrato metanólico dos caules (SANTOS *et al.*, 2003).

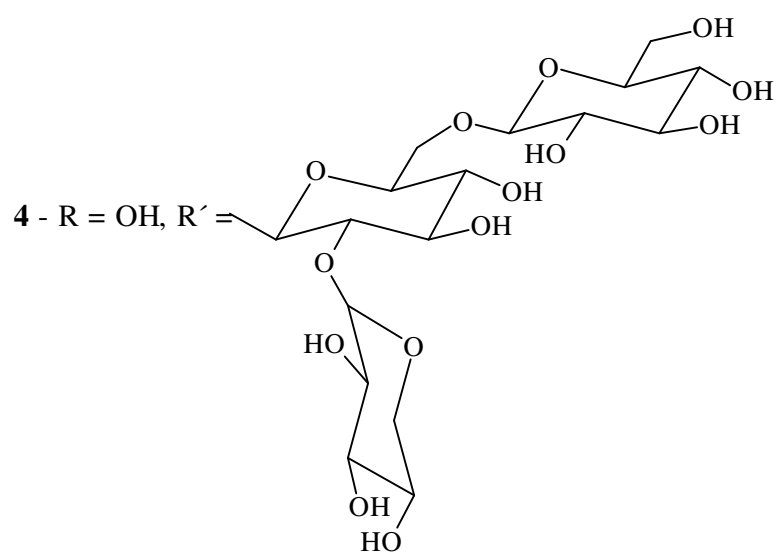
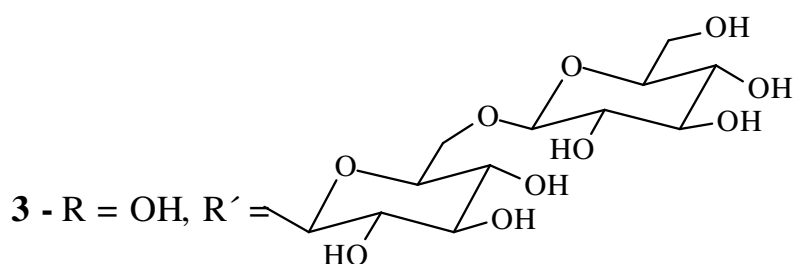
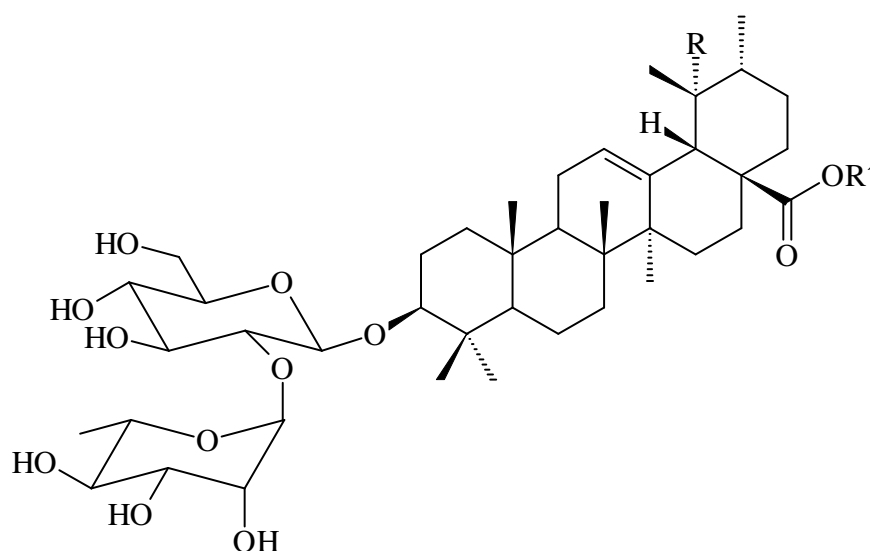


1 – R=H

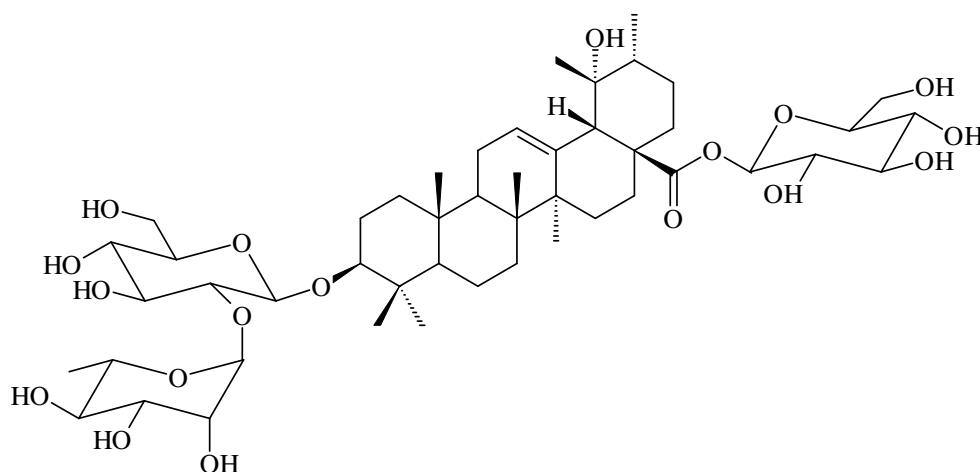
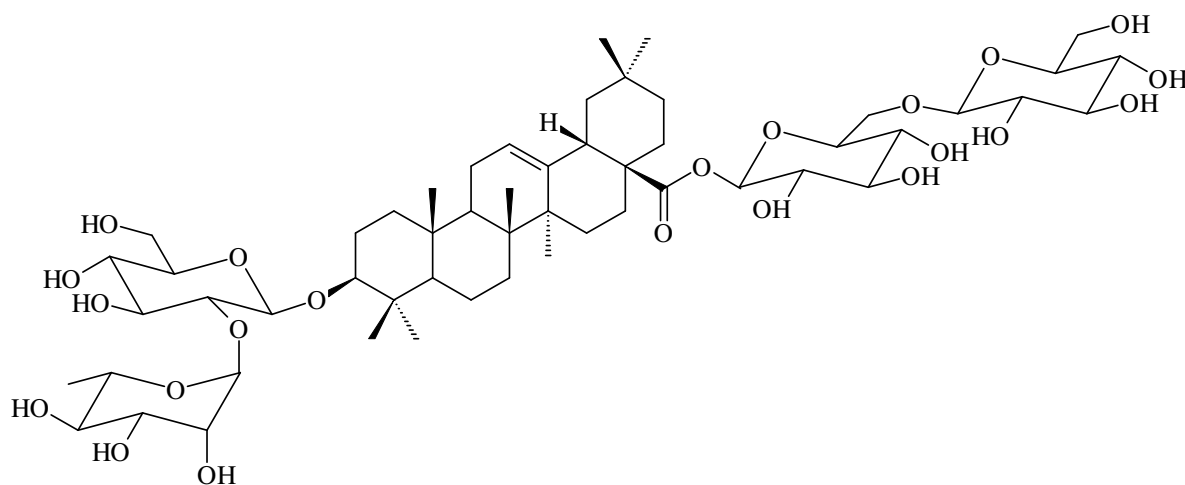
2 – R=Ac

Posteriormente, foram isoladas duas outras saponinas triterpênicas bidesmosídeos minoritárias do mesmo extrato caracterizadas como ácido 3 β -O-[α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glicopiranosil] pomólico 28-O-[β -D-glicopiranosil-(1 \rightarrow 6)- β -

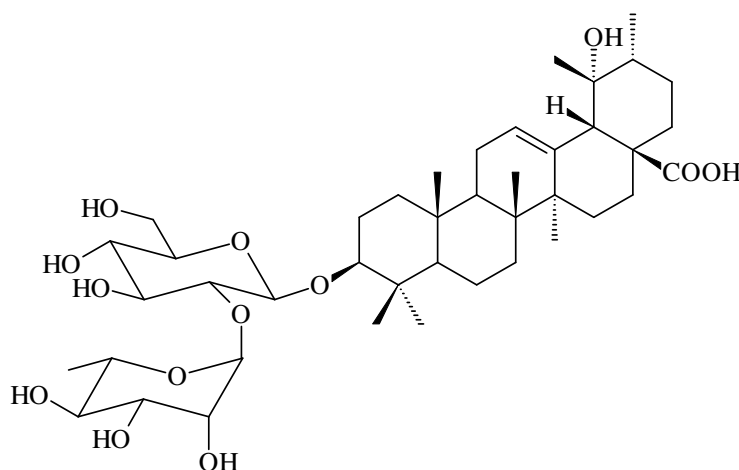
D-glicopiranosil] éster (**3**) e ácido 3 β -O-[α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glicopiranosil] oleanólico 28-O-[β -D-xilopiranosil-(1 \rightarrow 6)- β -D-glicopiranosil] éster (**4**) (SANTOS *et al.*, 2005a).



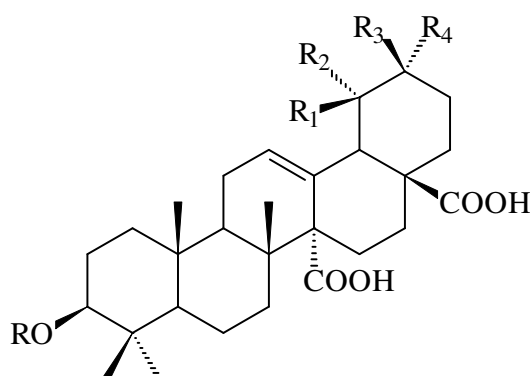
O mesmo extrato foi purificado por HPLC levando ao isolamento de duas novas saponinas bisdesmosidicas, caracterizadas como ácido 3-*O*- α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glicopiranosil pomólico 28-*O*- β -D-glicopiranosil éster (**5**) e ácido 3-*O*- α -L-ramnopiranosil -(1 \rightarrow 2) - β -D glucopiranosil oleanólico 28-*O*- β -D-glicopiranosil-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopiranosil éster (**6**). Também foram identificadas duas outras saponinas triterpênicas conhecidas ácido 3-*O*- α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glicopiranosil pomólico 28-*O*- β -D-glicopiranosil -(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopiranosil éster e ácido 3-*O*- α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glicopiranosil ursólico 28-*O*- β -D-glicopiranosil -(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopiranosil éster (SANTOS *et al*, 2007)

**5****6**

Outros triterpenos foram isolados dos extratos etanólicos das raízes e caules de *C. piauhiensis*: uma nova saponina triterpênica monodesmosídica, caracterizada como ácido 3 β -O-[α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glicopiranosil] pomólico (**7**); além de conhecidos triterpenóides ácido quinóvico (**8**), ácido cinchólico (9), ácido 3 β -O-6-deoxi- β -D-glicopiranosídeo cinchólico (**10**) e 3 β -O- β -D-glicopiranosídeo quinóvico (**11**) foram também isolados. (SANTOS *et al.*, 2005b)



7



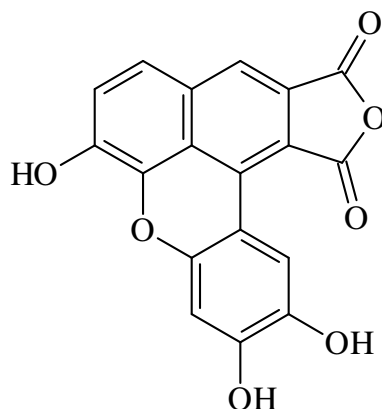
8 – R=R₂=R₃=H, R₁=R₄=Me

9 – R= R₁=R₂=H, R₃=R₄=Me

10 – R= 6-deoxi- β -D-glicosil, R₂=R₃=H, R₃=R₄=Me

11 – R= β -D-glicosil, R₂=R₃=H, R₁=R₄=Me

Além dos terpenos, também foi isolado de *C. rufescens* uma nova lignana do tipo arilnaftaleno, chamada rufescidrideo (**12**) a partir do extrato etanólico dos caules e ramos (SILVA *et al.*, 2004).

**12**

A avaliação das atividades biológicas de *C. rufescens* mostrou uma baixa citotoxicidade do extrato clorofórmico contra células esplênicas de ratos BALB/c. Tanto o extrato clorofórmico quanto o extrato acetato apresentaram uma forte atividade inibidora sobre a proliferação de linfócitos e sobre a produção de IL-2. Estes resultados confirmaram o uso na medicina tradicional de espécies de *Cordia* em patologias mediadas pelo sistema imune (COSTA *et al.*, 2008).

2.2. *Cordia alliodora*

Cordia alliodora Oken (Boraginaceae), também conhecida como *Cerdana alliodora* Ruiz & Pavon, é uma árvore alta presentes em florestas nativas encontrada na América Central, América do Sul, e nas Ilhas do Caribe. Das folhas da árvore

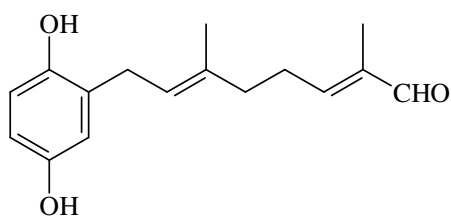
tropical exala pronunciado cheiro de alho (PIO CORRÊA, 1986). *C. alliodora* é a espécie mais amplamente difundida do gênero *Cordia*, distribuindo-se desde o México até a Argentina. A árvore é valorizada por sua madeira resistente e por fornecer sombra para plantações comerciais como o cacau e café na Costa Rica (HUMMEL, 2000). No Panamá, *C. alliodora* também é a espécie de maior ocorrência do gênero e distribui-se por todo país, inclusive em altitudes de 1100 m (IOSET *et al*, 2000).

Tradicionalmente os frutos são ingeridos como alimentos, enquanto que sementes e folhas são usadas no tratamento de varias moléstias de saúde, como doenças pulmonares, problemas de pele e em machucados, inchaços e contusões (SINHA *et al*, 2002). O decocto das folhas é usado como tônico em doenças pulmonares na medicina tradicional do México e é aplicado em contusões e inchaços em El Salvador. No Caribe, um unguento feito com as sementes é empregado no tratamento de doenças de pele (IOSET *et al*, 2000).

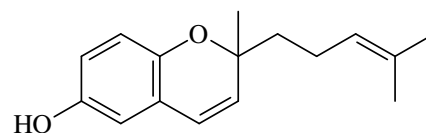
No Peru, *C. alliodora* é conhecida popularmente como “Ajosquiro” sendo usada na medicina tradicional como antireumático, antipirético e no tratamento de resfriados e gripes (KLOUCEK *at al*, 2007)..

As cascas do caule apresentaram significantes atividades antimicrobianas, contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, comparáveis com as atividades apresentadas por ciprofloxacina (KLOUCEK *at al*, 2007).

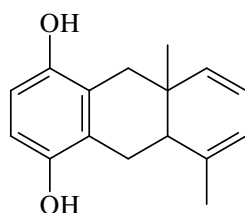
A partir do extrato etéreo do tronco de *C. alliodora* foi isolada aliodorina uma hidroquinona prenilada, além dos cordiacromos A-C (STEVENS, 1973). Alliodorol e cordiacromeno A são outras quinonas preniladas presentes no extrato acetônico do tronco da espécie. Além destes, foram isolados também derivados geranil-hidroquinônicos (Figura 5, pagina 27) (MANNERS, 1977).



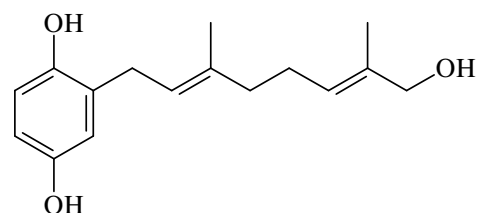
Aliadorina



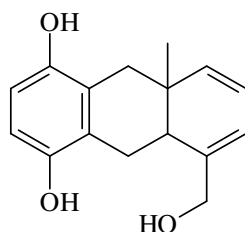
Cordiacromeno A



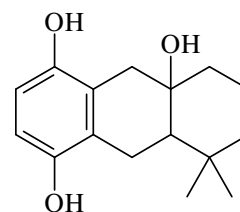
Cordiaquinol C



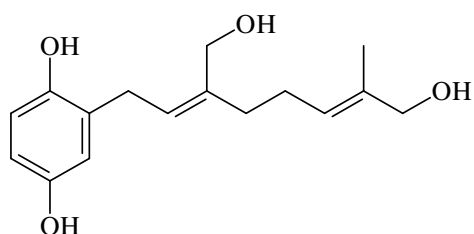
Aliodorol



Alioquinol C



Cordiol A

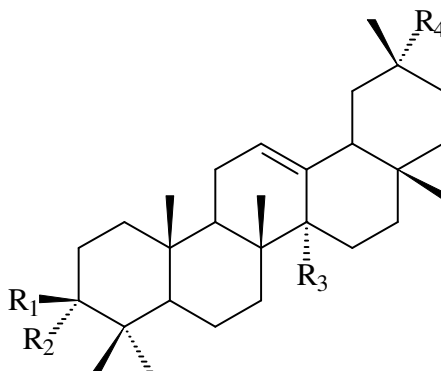


Cordalinol

Figura 5 – Substâncias isoladas de *C. alliodora*.

A partir das folhas também foram identificados seis triterpenos repelentes de formigas (Figura 6, página 28). O isolamento destes triterpenos foi guiado por bioensaios para quantificação das atividades repelentes dos extratos vegetais e

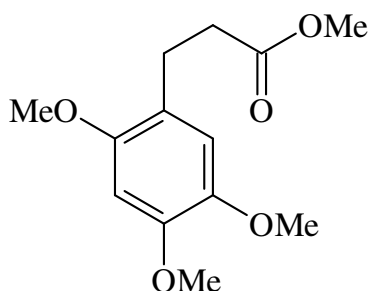
frações cromatográficas (CHEN, 1983). As frações menos polares apresentaram maior atividade repelente e delas foram isolados as substâncias mais ativas (A e B).



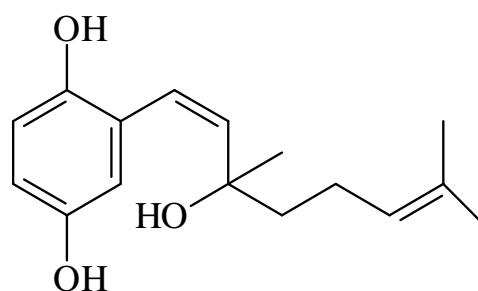
- A**, R₁= H; R₂= OH; R₃= COOH; R₄= CH₃; ácido 3 α -hidroxiolean-12-en-27-óico
B, R₁=R₂= O; R₃= COOH; R₄= CH₃; ácido 3-oxoolean-12-en-27-óico
C, R₁=R₂= O; R₃= COOH; R₄= CHO; ácido 3,29-dioxoolean-12-en-27-óico
D, R₁= H; R₂= OH; R₃= COOH; R₄= CHO; ácido 3 α -hidroxi-29-oxoolean-12-en-27-óico
E, R₁= H; R₂= OH; R₃= COOH; R₄= CH₂OH; ácido 3 α ,29-dihidroxyolean-12-en-27-óico
F, R₁= H; R₂= OH; R₃= COOH; R₄= COOH; ácido 3 α -hidroxiolean-12-ene-27,29-dióico

Figura 6 – triterpenos de *C. alliodora*

O extrato diclorometano das cascas das raízes de *C. alliodora* exibiu atividades contra o fungo fitopatogênico *Cladosporium cucumerinum*, a levedura *Candida albicans* e larvas do mosquito transmissor da febre amarela *Aedes aegypti* (HOMANS & FUCHS, 1970). O fracionamento biomonitorado deste extrato levou ao isolamento de um derivado fenilpropanóide (**13**) e uma hidroquinona prenilada (**14**) (IOSET *et al*, 2000).



13 - 1-(3'-metoxipropanoil)-2,4,5-trimetoxibenzeno



14 - 2-(2Z)-(3-hidroxi-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)-1,4-benzenediol

As substâncias isoladas foram menos ativas contra o fungo *C. cucumerinum* do que a nistatina, um conhecido antifúngico, nos teste de bioautografia e em meio de ágar. As mesmas substâncias foram inativas contra *C. albicans*. Adicionalmente, a substância **13** demonstrou efeito larvicida para *A. aegypti* mais fraco que plumbagina, uma naftoquinona reconhecidamente tóxica, mas teve efeito comparável com o análogo estrutural β -asarona, que é conhecida por suas propriedades larvicidas, repelentes e esterilizantes de insetos. (IOSET, 2000).

2.3. *Cordia corymbosa*

C. corymbosa G. Don é uma planta de ocorrência na região Nordeste do Brasil onde é conhecida popularmente como “maria-preta”. Inicialmente foram isolados do extrato hexânico das raízes duas naftoquinonas meroterpenóides, cordiaquinonas A e B, consideradas benzoquinonas condensadas com unidades de sesquiterpenos rearranjadas (Figura 7, página 30). Estas estruturas possuem um esqueleto de 21 átomos de carbono e a parte terpenóide de ambas é rearranjada. As hidroquinonas e quinonas terpênicas normalmente encontradas em *Cordia*

2.4. *Cordia curassavica* (Jacq.) Roem. & Schult

C. curassavica é uma planta medicinal nativa do Brasil, distribuindo-se na costa brasileira desde a bacia Amazônica até o Rio Grande do Sul (AKISUE *et al.*, 1983). Popularmente conhecida por “erva-balieira”, “erva-baleeira”, “salicilina”, “salicina”, “caraminha”, “caramoneira-do-brejo”, “balieira-branca”, “catinga-preta”, “balieira-cambará”, “camaradinha”. *C. curassavica* tem como sinonímia científica: *Cordia verbenacea* DC, *Cordia salicina* DC, *Cordia curassavica* auctt. bras. Ex Fresen, *Cordia cylindristachia* auctt. bras. Ex Fresen, *Lithocardium fresenii* Kuntze, *Lithocardium salicinum* Kuntze e *Lithocardium verbaceum* Kuntze. A maioria dos artigos encontrados refere-se à espécie como *Cordia verbenacea*.

As partes aéreas possuem um aroma muito forte e persistente. Na medicina popular é usada na forma de extratos alcoólicos, decoctos e infusos contra úlceras, antimicrobianos, antiinflamatórios, antireumáticos, analgésicos e pelas suas propriedades tônicas (PASSOS *et al.*, 2007).

Uma aplicação industrial de *C. verbenaceae* é a produção do medicamento Acheflan[®] fabricado pelo Laboratório Farmacêutico Ache, Brasil. O medicamento é formulado com base no óleo essencial da planta contendo 2,3 -2,9 % de α -humuleno, sendo indicado para o tratamento de tendinite crônica e dores musculares (CONDORI *et al.*, 2008).

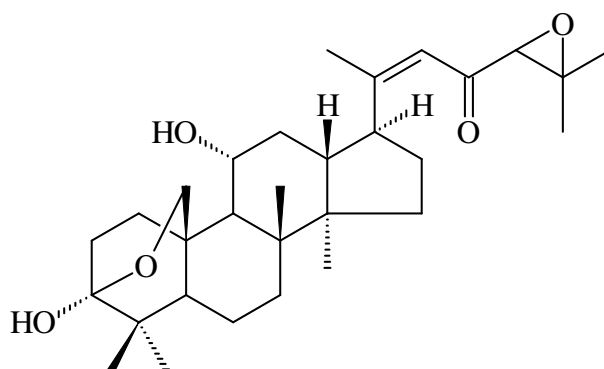
A análise fitoquímica do extrato metanólico das folhas da planta demonstrou a presença de uma grande quantidade de constituintes incluindo taninos, flavonóides, mucilagens e óleo essencial (SERTIÉ *et al.*, 1990, 1991).

Estudos farmacológicos pré-clínicos realizados com o extrato hidroalcoólico liofilizado das folhas mostraram pronunciadas ações antiinflamatórias oral e tópica, associado com uma toxicidade muito baixa em roedores e um efeito protetor da mucosa gástrica (SERTIÉ *et al.*, 1988, 1991, 2005).

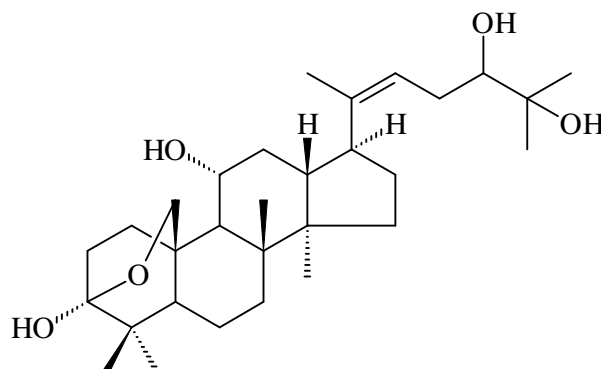
LINS e colaboradores, em 1980, isolaram do extrato etanólico da erva-balieira β -sitosterol e duas flavonas, 5,6'-di-hidroxi-3,3',4',6,7-pentametóxi-flavona e 5-hidroxi-3,6,7,3',4'-pentametóxi-flavona (artemetina). Em outro estudo, também foi isolado e caracterizado quimicamente o flavonóide artemetina das folhas, que apresentou efeitos antiinflamatórios sistêmicos e exibiu toxicidade muito baixa (SERTIÉ *et al.*, 1990). Entretanto BAYEUX *et al.*, em 2002, mostrou que a atividade antiinflamatória não podia ser atribuída somente a uma substância. Os melhores efeitos antiinflamatórios eram obtidos usando todo o extrato, em lugar da artemetina sozinha.

O óleo essencial de *C. verbenacea* é composto principalmente de mono e sesquiterpenos, tendo como componentes majoritários α -pineno, trans-cariofileno e aloaromadendreno. Outros constituintes como α -humuleno, espatulenol, β -gurjuneno, epoxicariofileno, β -felandreno, acetato de citronelol, β -elemeno, biciclogermacreno e δ -cadineno foram identificados (DE CARVALHO *et al.*, 2004). As propriedades antiinflamatórias foram atribuídas às duas substâncias sesquiterpênicas α -humuleno e trans-cariofileno (PASSOS *et al.*, 2007). FERNANDES *et al.*, em 2007, demonstraram o pronunciado efeito antiinflamatório oral para os sesquiterpenos α -humuleno e trans-cariofileno isolados do óleo essencial de *C. verbenaceae*. O efeito pode estar relacionado com uma importante inibição da ativação e/ou liberação de diferentes mediadores da inflamação como bradicinina, fator de agregação plaquetária, histamina, IL-1 β , TNF α e PGE₂. Os efeitos antiinflamatórios destas substâncias podem também estar associadas com a habilidade de regular as enzimas COX-2 e iNOS.

A partir do extrato acetônico das folhas, foram isoladas e elucidadas a estrutura das duas flavonas: 6,6'-Diidroxi - 3,6,7,3',4'-pentametoxiflavona e artemetina; dois novos triterpenos com esqueleto tipo damarano, ambos com um grupo hemiacetal fazendo ponte no anel A, um grupo hidroxila em C-11 e dupla ligação entre C-20 e C-22. Tais compostos foram denominados de cordialina A (**16**) e cordialina B (**17**) (VELDE *et al.*, 1982).



15 - 24,25-epoxi-11 α -hidroxidamar-20(22)-en-23-ona 3,19-hemiacetal

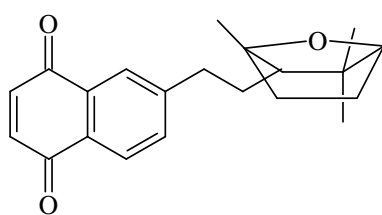


16 - Damar-20(22)-en-11 α -24,25-triol-3,19-hemiacetal

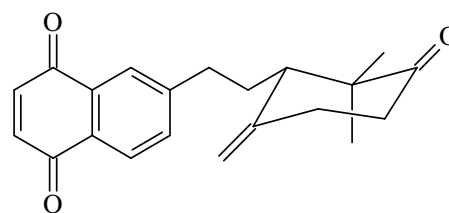
Foi relatado o isolamento de ácido rosmarínico do extrato metanólico das folhas de *C. curassavica* responsável pelo efeito inibidor da formação de edema em pata de rato e de miotoxicidade induzida pelo veneno *Bothrops jararacussu* (TICLI *et al.*, 2005).

O uso medicinal como agente antimicrobiano de *C. verbenaceae* pode ser suportado pela habilidade dos extratos e óleo essencial das partes aéreas de inibir o crescimento de algumas bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos *in vitro* (HERNANDEZ *et al.*, 2007).

IOSET e colaboradores (2000) isolaram quatro naftoquinonas dos extratos diclorometânicos das raízes de *C. curassavica*, cordiaquinonas A e B (Figura 7, página 30), já conhecidas, e duas naftoquinonas meroterpenóides inéditas, cordiaquinonas J (**17**) e K (**18**). Todas demonstraram atividade antifúngica contra *Cladosporium cucumerinum*, *Candida albicans* e toxicidade para larvas do mosquito *Aedes aegypti*.



17



18

O extrato também foi avaliado quanto a gastrototoxicidade, considerando que a maioria dos fármacos antiinflamatórios comuns têm o potencial de gerar lesões. A combinação das ações antiinflamatória e antiulcerogênica foi encontrada para o extrato bruto liofilizado de *C. curassavica*. Este parece exercer um efeito protetor importante na mucosa gástrica. Em comparação com piroxicam e ácido acetilsalisílico, o extrato apresentou redução significativa no número de lesões gástricas (SERTIÉ *et al.*, 1991). Outro estudo também demonstrou significativo efeito gastroprotetor dos extratos das folhas de *C. verbenaceae* em modelos de lesão gástrica induzidas pelo etanol, etanol/HCl e piroxicam. Associado a este efeito, os extratos apresentaram-se como agentes antioxidantes, sugerindo um ação protetor a contra o estresse oxidativo desencadeado no modelo de úlcera induzida pelo etanol/HCl (ROLDAO *et al.*, 2008).

Eventuais efeitos tóxicos hematológicos do extrato hidroalcoólico das folhas de *C. curassavica* foram também avaliados em ratos, após 30 dias de administração *per os*. Sob as condições experimentais utilizadas não houve alterações dos parâmetros séricos e nem da função cardíaca, sugerindo a ausência de efeitos tóxicos (OLIVEIRA *et al.*, 1998).

2.5. *Cordia dentata*

A partir das flores de *C. dentata*, coletadas em Puerto Cabello (Venezuela) foram isolados, ácido rosmarinico, quercetina 3-O-rutinosideo (rutina) e quercetina 3-O-ramnosil-(1→6)-galactosideo. A espécie é usada na medicina tradicional como expectorante, sudorífica, febrífuga, no tratamento do sarampo (infuso das flores), laxante e contra edemas (decocto das folhas) (FERRARI *et al.*, 1997).

2.5. *Cordia elaeagnoides*

C. elaeagnoides D.C. (Boraginaceae) é uma espécie conhecida entre os indígenas da região da costa do sudoeste do México. A aparência e resistência física da madeira são comparáveis com a madeira de *C. alliodora*, muito usada na América Central. Do extrato etéreo da madeira de *C. elaeagnoides* foram identificadas nove constituintes geranyl-hidroquinônicos (Figura 8, página 36), quatro dos quais (geranyl-hidroquinona, aliodorina, aliodorol, cordalinol), foram previamente encontrados em *C. alliodora*. Os outros foram elaeaginina (**19**), diidroelaeaginina (**20**), metil-aliodorato, (**21**) cordiacromeno A (**22**) e dois derivados acetilados, ciclocordalinol triacetato (**23**) e cordalinal triacetato (**24**) (MANNERS *et al.*, 1983).

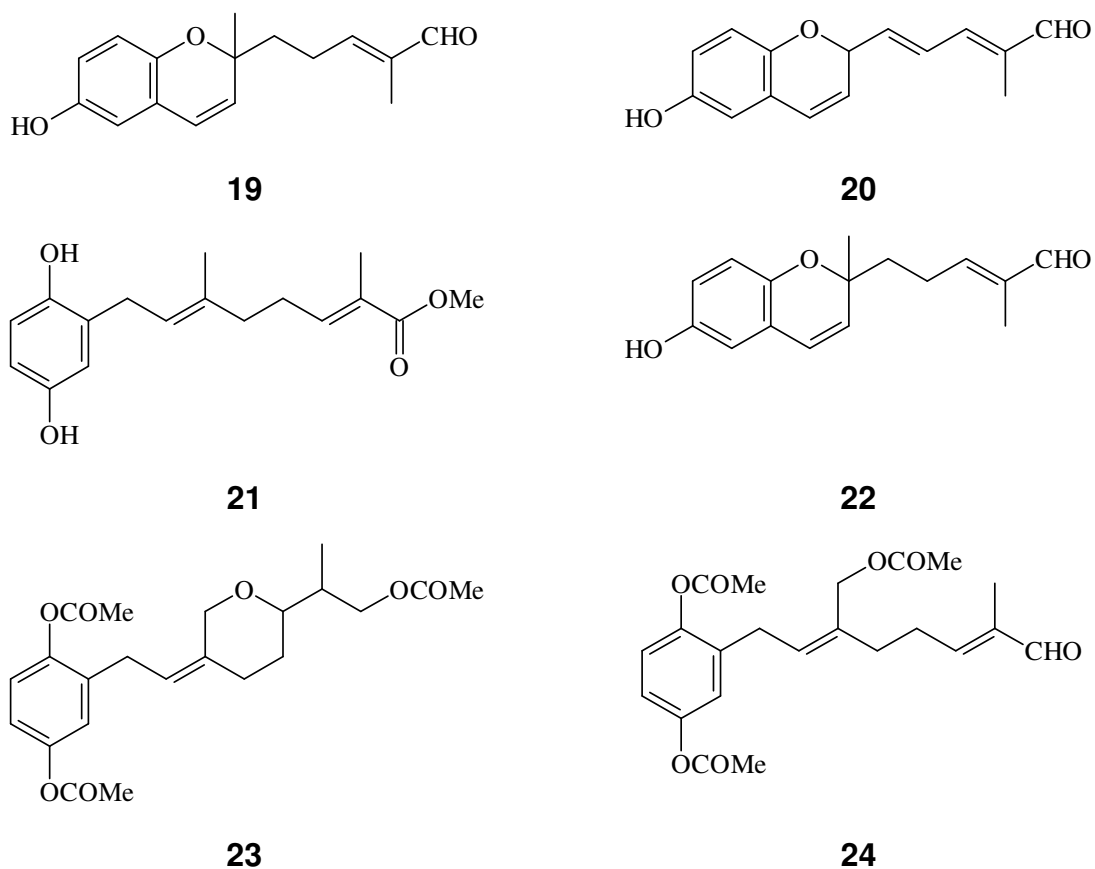


Figura 8 - Derivados da geranil-hidroquinona isolados da *C. elaeagnoides*

2.6. *Cordia exaltata*

C. exaltata tem seus frutos e folhas utilizadas pela população na Amazônia (Brasil) devido a suas propriedades antiinflamatórias. Nesta espécie foi detectada a presença de compostos fenólicos, bem como elevada atividade antioxidante nos testes realizados (SILVA *et al.*, 2007).

2.7. *Cordia fragrantissima*

C. fragrantissima Kurz. (Boraginaceae) é uma planta originária de Burma (Miamar). É conhecida localmente como “Sandawa” e usada na fabricação de móveis. O extrato metanólico da madeira exibiu potente atividade contra *Leishmania major* (TAKAHASHI *et al*, 2004). O extrato metanólico foi posteriormente fracionado levando ao isolamento de três novos derivados geranil-hidroquinônicos, os cordiaquinois I, J e K (Figura 9, página 37). Também foram isolados os cordiacromos A, B, e C, cordiaquinol C, e aiodorina (8) de estruturas já conhecidas. As atividades das substâncias isoladas foram testadas contra a forma promastigota of *Leishmania major*, *L. panamensis*, e *L. guyanensis*. Todas as amostras testadas apresentaram atividade antileishmanicidal com valores de IC₅₀ variando de 1,4 a 81,4 µg/mL. As substâncias também tiveram suas citotoxicidades testadas contra COS-7 (células renais de macaco) e HuH-7 (células cancerígenas de fígado humano) não mostrando citotoxicidade (MORI *et al*, 2008).

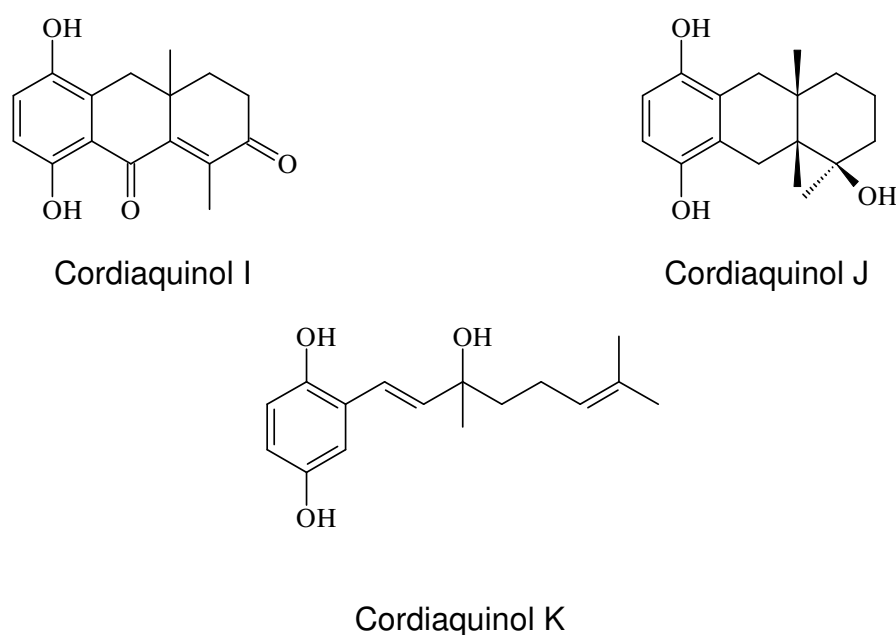


Figura 9 - Derivados da geranil-hidroquinona isolados da *C. fragrantissima*

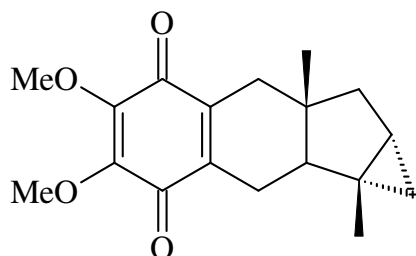
2.8. *Cordia gillettii*

C. gillettii De Wild é tradicionalmente utilizada na República Democrática do Congo (DRC) para o tratamento de várias desordens de saúde como por exemplo, o decocto das cascas da raiz é usado no tratamento da malária e diarreia, feridas e doenças de pele (uso tópico), enquanto que o decocto das folhas é usado contra febre. O extrato metanólico das cascas das raízes exibiu potentes atividades antimicrobianas e antioxidantes suportando o uso popular desta planta no tratamento de infecções e ferimentos (OKUSA, 2007).

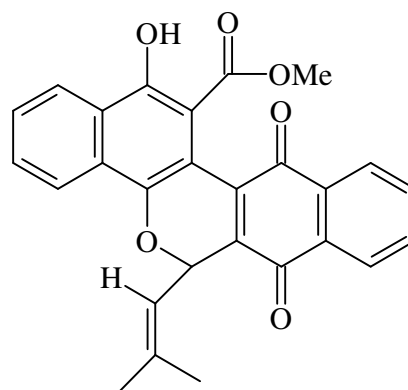
2.9. *Cordia globosa*

C. globosa (Jacq.) Kunth é um arbusto anual, aromático, conhecido popularmente no nordeste do Brasil como “Maria preta”. O decocto ou infusão das folhas de *C. globosa* é utilizado na medicina tradicional local no tratamento de dismenorréia, reumatismo e dispepsia. Na Jamaica, o decocto das folhas de *C. globosa* é utilizado no tratamento de dismenorréia. As folhas e os ramos têm atividades espasmolíticas e vasodilatadoras em ensaios com animais. Desta espécie o fracionamento do extrato hexânico das partes aéreas forneceu o flavonóide 7-metoxi-flavona enquanto que a partir do extrato clorofórmico foi isolado 5,7,3',4'-tetraidroxi-3-metoxi-flavona. (SILVA *et al*, 2004). O fracionamento do extrato hexânico das raízes levou ao isolamento de uma benzoquinona meroterpênica, 4,5-dimetoxi-1a,7a-dimetil-1,1a,1b,2,7,7a,8,8a-octahidrociclopropa [3,4] ciclopental [1,2-β] naftaleno-3,6-diona (**25**) e uma naftoquinona, microfilaquinona (**26**). A substância **25** mostrou considerável atividade citotóxica contra varias linhagens de células

cancerígenas. (DE MENEZES *et al*, 2005), além de mostrar-se ativa contra as formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*. (VIEIRA *et al*, 2008).



25 - 4,5-dimetoxi-1a,7a-dimetil-
1,1a,1b,2,7,7a,8,8a-
octahidrociclopropa[3,4]ciclopental[1,2-
β]naftaleno-3,6-diona



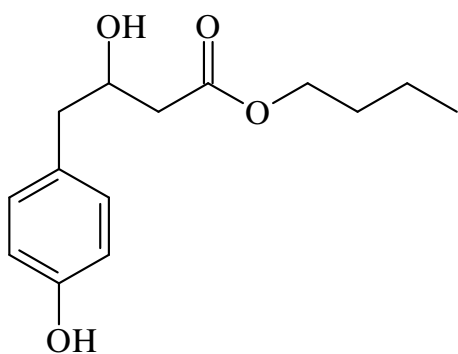
26 - Microfilaquinona

2.10. *Cordia latifolia*

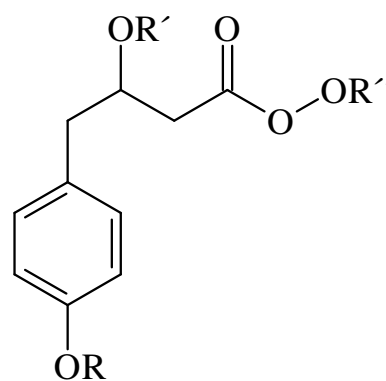
C. latifolia é uma pequena árvore de ocorrência na região entre a Índia e o Paquistão onde os frutos são ingeridos pela população. Praticamente todas as partes da planta são utilizadas com fins terapêuticos na medicina tradicional local. Por exemplo, a região central das frutas é utilizada como antihelmíntico e a mucilagem do fruto é utilizada em infecções urinárias, doenças pulmonares e esplênicas. As folhas são aplicadas em úlceras e dores de cabeça, enquanto que o extrato da planta inteira é empregado no tratamento de picada de cobra. A infusão das cascas é utilizada como gargarejo. *C. latifolia* tem como sinonímia científica: *C. obliqua* Willd, *C. myxa* Linn, *C. wallichii* G. Don; *C. abyssinica* (SIDDIQUI *et al.*, 2006)

Diversas classes de substâncias têm sido reportadas de *C. latifolia*, entre as quais esteróides, ácidos graxos, carboidratos, flavanonas e flavanonas glicosiladas, triterpenos e alcalóides pirrolizidínicos (SIDDIQUI *et al.*, 2006).

A partir dos frutos foram isoladas substâncias de caráter aromático (Figura 10, página 40) que foram testadas para diversas atividades biológicas, como antibacterianas, larvicidas e antioxidante. Apenas apresentaram atividade importante contra as larvas do mosquito transmissor da febre amarela, *Aedes aegypti*. (SIDDIQUI *et al.*, 2006). O extrato metanólico dos frutos foi testado para atividade antiulcerogênica em úlceras gástricas aspirina-induzidas em ratos sendo destituído de atividade. (AKHTAR & AHMAD, 1995)



27 - *O*-n-butil-2-hidroxi-3-(4-hidroxi)-fenilpropionato



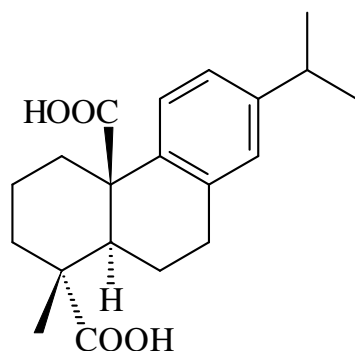
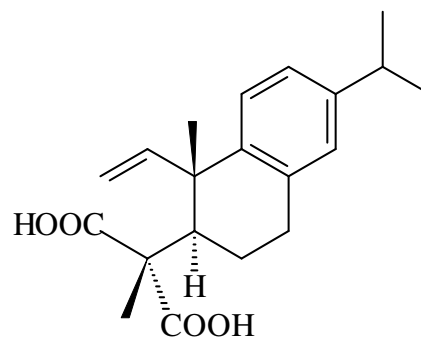
28- R=R' = H, R'' = CH₂CH₃; *O*-etil-2-hidroxi-3-(4-hidroxi)-fenilpropionato

29- R=R' = H, R'' = CH₃; *O*-metil-2-hidroxi-3-(4-hidroxi)-fenilpropionato

30- R = CH₃, R' = R'' = H; Ácido 2-hidroxi-3-(4-metoxi)-fenilpropionico

Figura 10 – Substâncias aromáticas de *C. latifolia*

O extrato metanólico das cascas dos ramos forneceu dois diterpenos abietanos: o ácido cordiólico (**31**) e ácido cordifólico (**32**) (SIDDIQUI, 2006)

**31****32**

A partir das sementes de *C. obliqua* (sinonímia *C. latifolia*) já foram isolados α -amirina, betulina, actacosanol, lupeol-3-ramnosídeo, β -sitosterol, β -sitosterol-3-glicosídeo, hentricontanol, hentriacontano, taxifolina-3, 5-diramnosídeo e hesperetina-7-ramnosídeo (AGNIHOTRI *et al.*,1987).

Os frutos de *C. myxa* (sinonímia: *C. abyssinica*, *C. latifolia*) são conhecidos no Kuwait como “bamber” e são usados pela população para o tratamento de asma e infecções pulmonares (AL-AWADI *et al*, 2001). Os efeitos antiinflamatórios da espécie foram testados contra fibrose hepática induzida por tetracloreto de carbono. Extratos dos frutos apresentaram forte atividade antioxidante no ensaio de DPPH, podendo ser este o mecanismo responsável pelo efeito antifibrótico apresentado pelos frutos (AFZAL *et al*, 2007). Preparações dos frutos também foram testadas em colite induzida experimentalmente em ratos, resultando na diminuição das ulcerações. Ficou demonstrado que as preparações de *C. myxa* exercem efeito inibitório sobre os fatores de estresse oxidativo que agravam a progressão da colite (AL-AWADI *et al*, 2001). Novamente, o mecanismo envolvido pode estar na restauração das defesas antioxidantes capazes de proteger os tecidos dos danos causados pelos radicais livres.

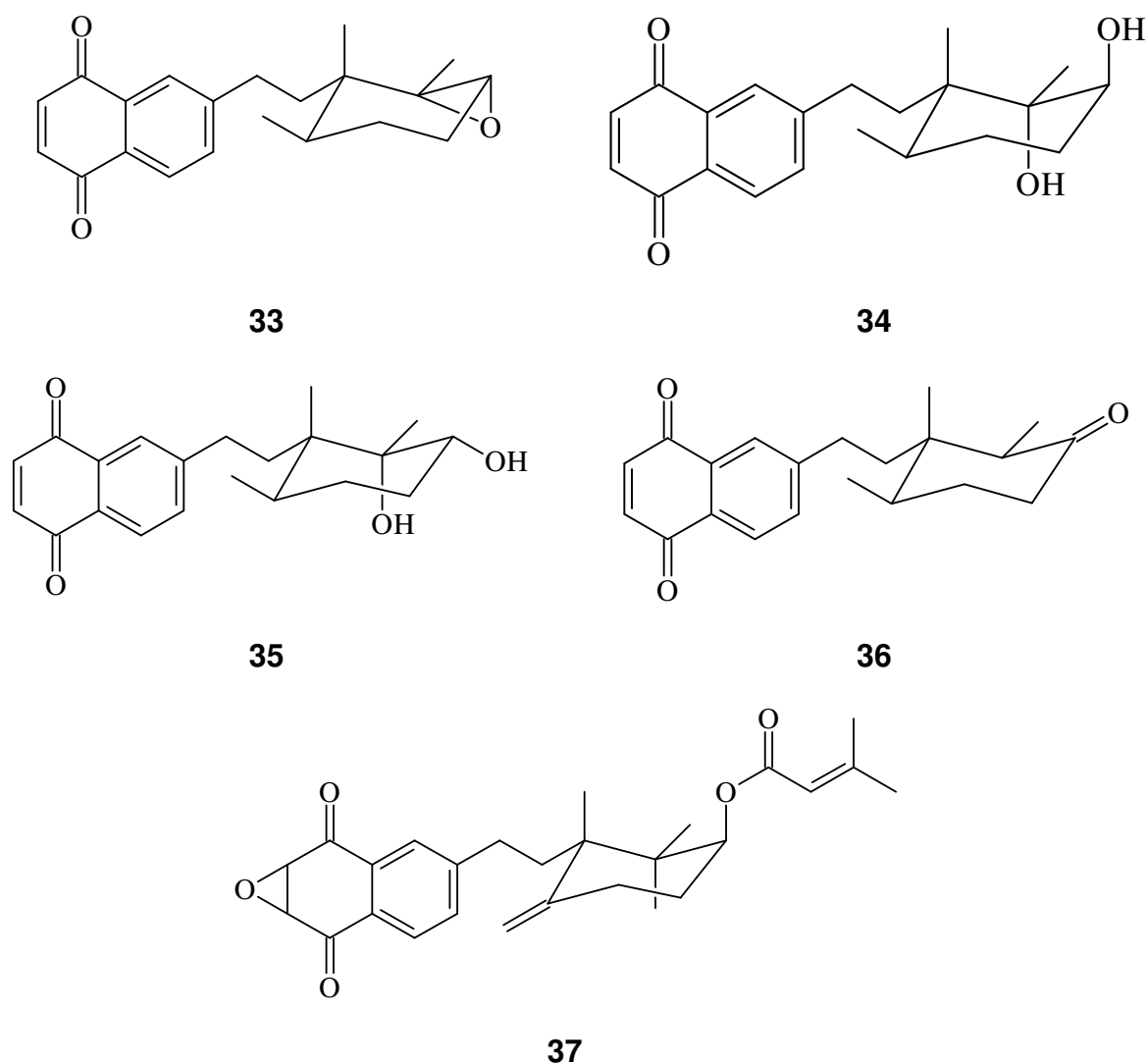
As folhas de *C. myxa* coletadas no Egito forneceram macrofilina, um derivado monoéster de macronecina que revelou a capacidade deste membro do gênero em

sintetizar uma pequena quantidade de alcalóide pirrolizidínico. Embora alcalóides pirrolizidínicos sejam conhecidos em muitos gêneros de Boraginaceae, tratou-se do primeiro relato da ocorrência de alcalóides pirrolizidínicos no gênero *Cordia*. (WASSEL *et al*, 1987).

C. abyssinica, (sinonímia: *C. myxa*, *C. latifolia*) é uma árvore pequena encontrada nos bosques fluviais na África Meridional. A fruta de *C. abyssinica*, possui aproximadamente 30 mm em diâmetro, sendo verde quando jovem e amarela quando madura. A polpa da fruta é muscilagenosa e altamente viscosa, sendo usada como cola pelos alunos das escolas rurais. A fruta, embora comestível, normalmente não é consumida por humanos. O conteúdo polissacarídeo de *C. abyssinica* consiste principalmente em galactose, mannose, xilose, arabinose, glicose, rhamnose, ácido galacturônico e aproximadamente 2.6% proteína (BENHURA & CHIDEWE, 2004).

2.11. *Cordia linnaei*.

C. linnaei Stearn é um arbusto largamente distribuído na América Central e do Sul. O decocto das suas folhas é usado na Costa Rica como remédio para o tratamento de febres e problemas hepáticos. Estudos realizados com o extrato diclorometano das raízes mostraram atividades significativas contra o fungo fitopatogênico *Cladosporium cucumerinum*, a levedura *Candida albicans* e contra a larva do *Aedes aegypti*. O fracionamento cromatográfico do extrato levou ao isolamento de três naftoquinonas meroterpenóides inéditas: cordiaquinona E (**33**), F (**34**) e G (**35**); uma naftoquinona meroterpenóide já conhecida (Cordiaquinona B) (**36**) e um novo naftoxireno (cordiaquinona H) (**37**). As atividades das naftoquinonas contra *Cladosporium cucumerinum* e *Candida albicans* foram similares às aquelas apresentadas pela nistatina (IOSET *et al.*, 1998).



2.12. *Cordia millenii*

Em *C. millenii* foram isolados seis benzoquinonas opticamente inativas, cordiacromos A a F, sendo que os cordiacromos C e F apresentam esqueletos benzogeiijereno, enquanto que os outros tem estruturas tricíclicas benzocogeiijereno. Os cordiacromos D a F são análogos metoxilados de A a C (Figura 1, página 8) (MOIR *et al.*, 1972).

2.13. *Cordia multispicata*

C. multispicata é uma planta medicinal conhecida no Brasil como Carucaá, usada como expectorante e no tratamento de contusões. Encontra-se distribuída principalmente na região Amazônica. A fração AcoEt solúvel das folhas de *C. multispicata* levou ao isolamento de seis novos triterpenos do tipo ursano, dois flavonóis além de outros triterpenos do tipo oleanano e ursano de estruturas conhecidas (Figura 11, páginas 44, 45 e 46). Também teve avaliada a atividade antiandrogênica através da inibição da enzima testosterona 5 α -redutase, de forma que as substâncias 1,2,7,9-12, mostraram potentes atividades antiandrogênicas (KUROYANAGI *et al*, 2001). A purificação das frações mais polares permitiu o isolamento de nove novos triterpenos do tipo damareno, chamados cordianols A-I (1-9), além da substância conhecida como cordialina A (Figura 12, páginas 46). (KUROYANAGI *et al*, 2003)

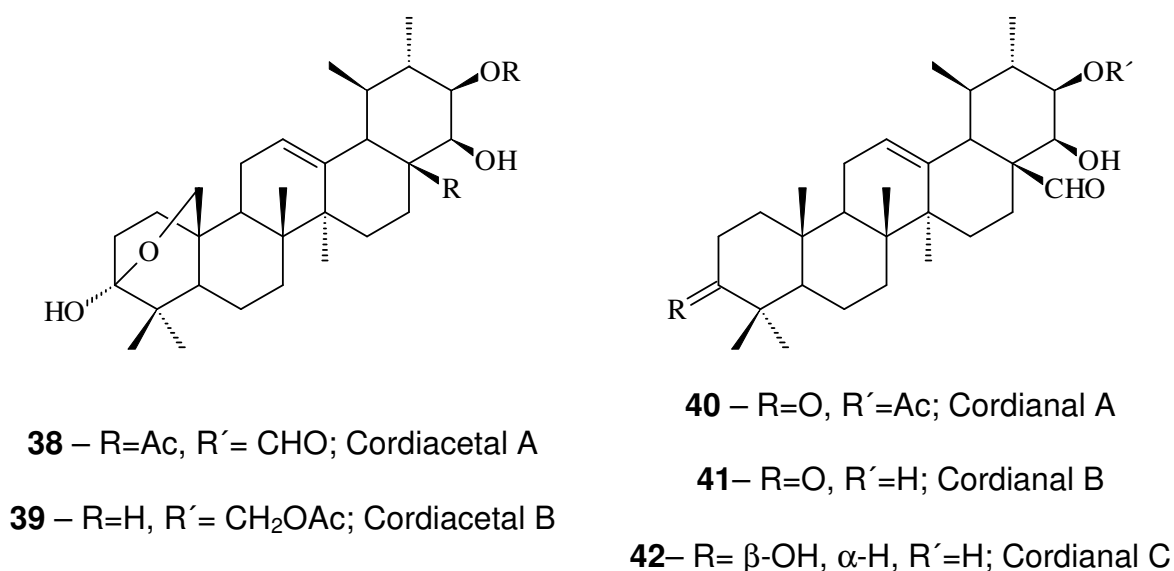
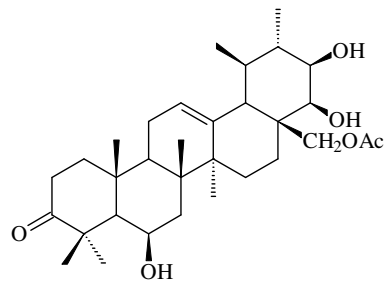
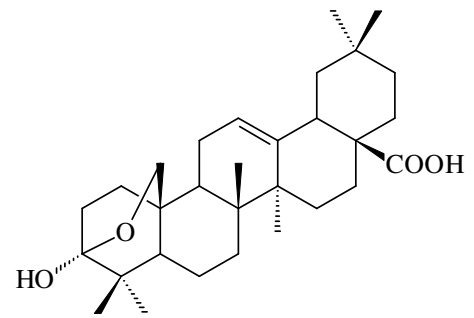


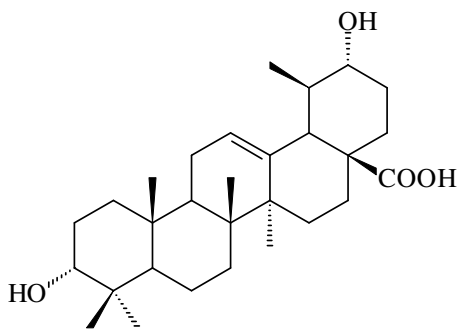
Figura 11 – Substâncias de *C. multispicata*



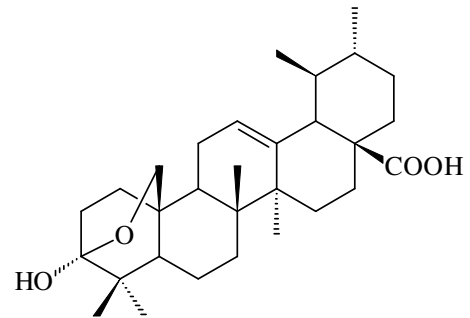
43 - Cordianona



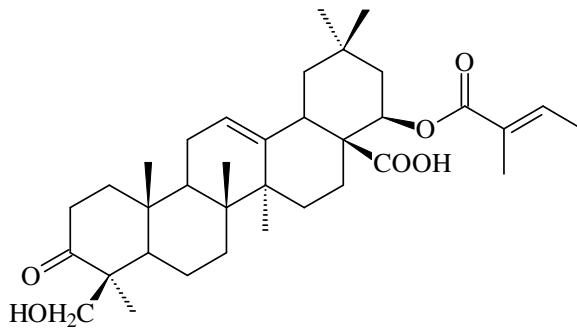
44 - Ácido lantanólico



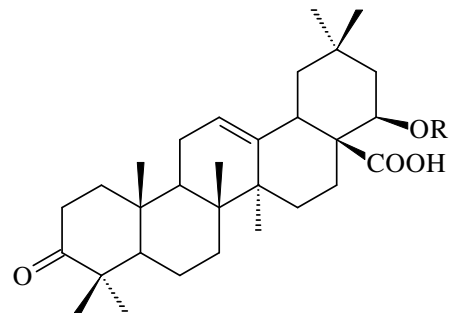
45 - Ácido epimômico



46 - Ácido lântico

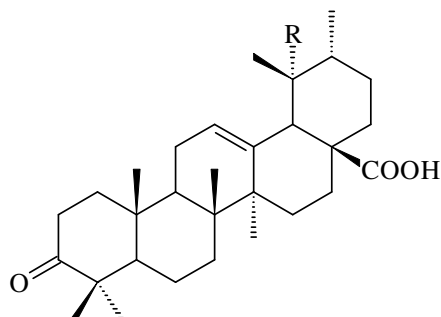


47 - Ictrogenina



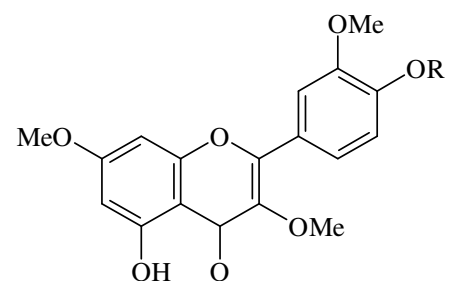
48 - R=2-metil-2Z-butenoil; Lantadeno A

49 - R=3-metilbutenoil; Lantadeno



50 - R=H; Ácido ursômico

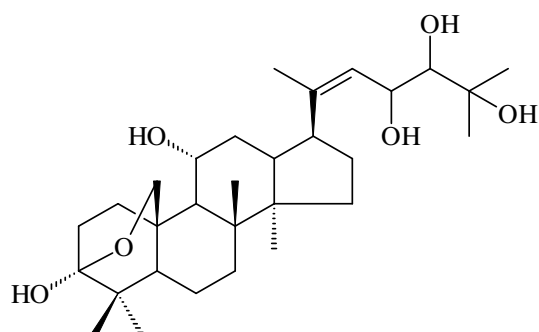
51 - R=Me; Ácido pomônico



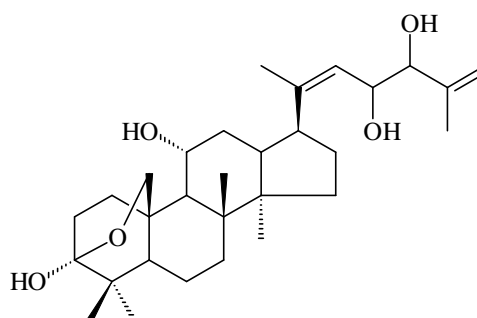
52 - R=H; Pacipodol

53 - R=Me; Retusina

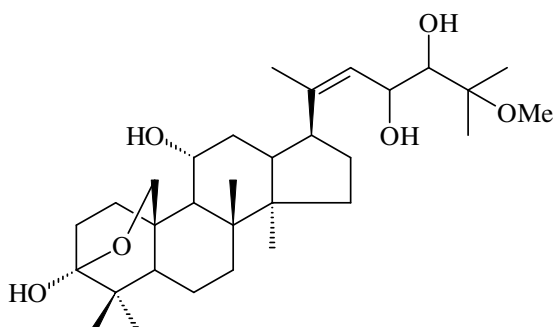
Figura 11 - Substâncias de *C. multispicata* (continuação)



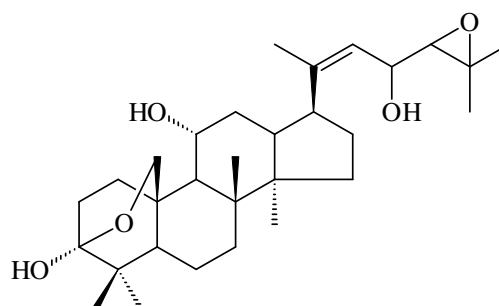
54a – Cordianol A



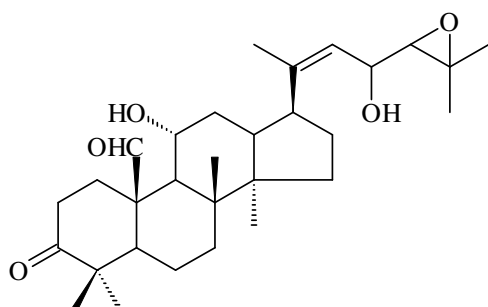
54b – Cordianol B



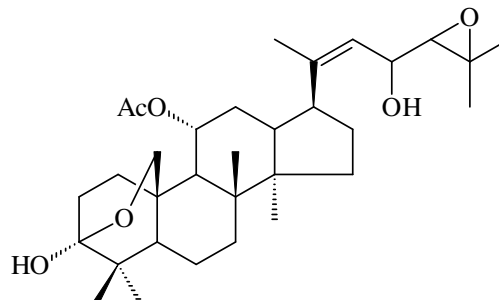
55a – Cordianol C



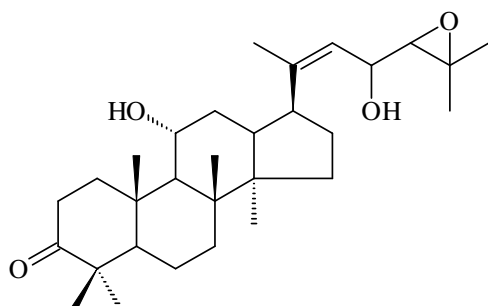
55b – Cordianol D



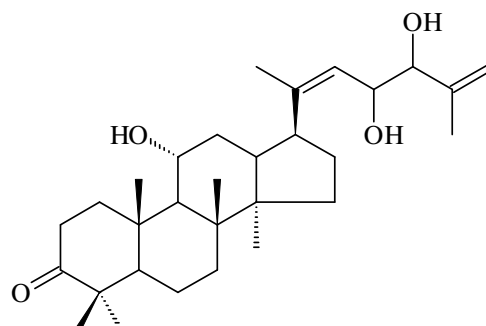
56 – Cordianol E



57 – Cordianol F



58 – Cordianol G



59 – Cordianol H

Figura 11 – Substâncias de *C. multispicata* (continuação)

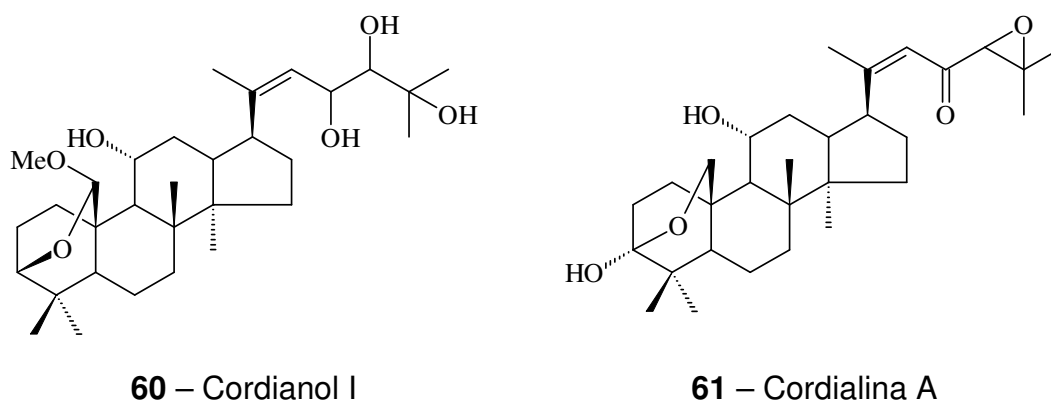


Figura 12 – Cordianois de *C. latifolia*

2.14. *Cordia perrottetii*

O sumo obtido das folhas espremidas de *C. perrottetii* é aplicado nos olhos pelos habitantes da Península Arábica para diminuir irritações e ferimentos oculares. O extrato etanólico das cascas mostrou atividade seqüestradora de radical DPPH muito boa, bem como uma alta porcentagem de compostos fenólicos (MARWAH *et al.*, 2007).

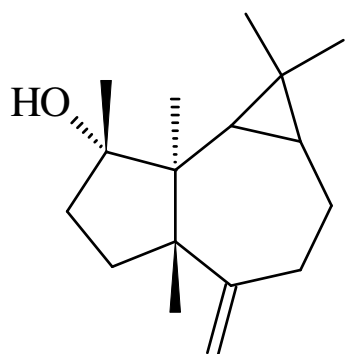
2.15. *Cordia platythyrsa*

Inicialmente derivados terpênicos benzoquinônicos, cordiacromos A a F, foram isolados do caule de *C. platythyrsa* Baker (Moir and Thomson, 1973). O estudo das cascas do caule da espécie coletada na Republica de Camarão levou ao isolamento do esfingolípídio (2S,3S,4R,8E)-2N-[(2'R)-2'-hidroxi-tetracosanoil]-8(E)-octadeceno-1,3,4-triol (**62**) e seu derivado β-glicopiranosídeo o cerebrosídeo **63**. Além destes, foram identificados alantoina, β-sitosterol, balanofonina, precesterol e 3-O-β-D-glicopiranosil-β-sitosterol (TAPONDJOU *et al.*, 2005).

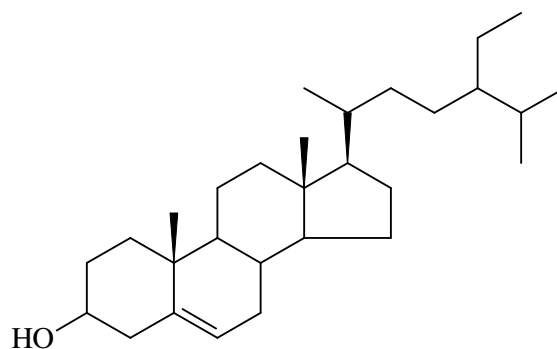
2.17. *Cordia salicifolia*

C. salicifolia Cham. (sinonímia *Cordia ecalyculata* Vell.), também é conhecida popularmente por vários nomes como “porangaba”, “chá de bugre” ou “café de mato”, é uma árvore pequena de 8–12 m de altura. Produz pequenas frutas vermelhas que são torradas usadas como um substituto de café. É encontrada principalmente no Brasil, mas também se distribui em áreas de floresta tropical na Argentina e Paraguai. *C. salicifolia* tem uso medicinal bastante difundido na população brasileira em particular nos estados Minas Gerais, Bahia, Acre e Goiás. Com suas folhas ou com ramos providos de caule finos, preparam-se banhos com os quais são tratados feridas e tumores. Ainda com estas partes da planta são elaborados infusos utilizados como diuréticos e emagrecedores (SAITO *et al.*, 1985). Os extratos desta planta são comercializados com as mesmas finalidades diuréticas, supressoras de apetite e perda de peso (MENGUINI *et al.*, 2008). O extrato metanólico dos ramos e folhas mostrou atividade citotóxica contra células cancerígenas, propriedades cardiotônicas em animais de laboratório e também efeitos hpolipidêmicos em ratos diabéticos. Foi observado que o uso prolongado dos extratos comercialmente disponíveis de *C. salicifolia* não causou efeitos tóxicos em animais (FRYDMAN *et al.*, 2008). O extrato etanólico das partes aéreas de *C. salicifolia* apresentou efeito inibitório do vírus do herpes simplex tipo 1 (HAYASHI *et al.*, 1990).

Em *C. ecalyculata* Vell. foi determinada a presença nos frutos de cafeína, sais de potássio, alantoína e ácido alantoico (SAITO *et al.*, 1985). O extrato diclorometano das folhas revelou altas concentrações de (+) espatulenol (**64**). Também foram encontrados o β -sitosterol (**65**), hidrocarbonetos de cadeia longa (10 a 30 C), álcoois alifáticos de cadeia longa (12 a 28 C) e os ácidos palmítico, mirístico, esteárico, oléico, e linoléico (MENGUINI *et al.*, 2008).



64



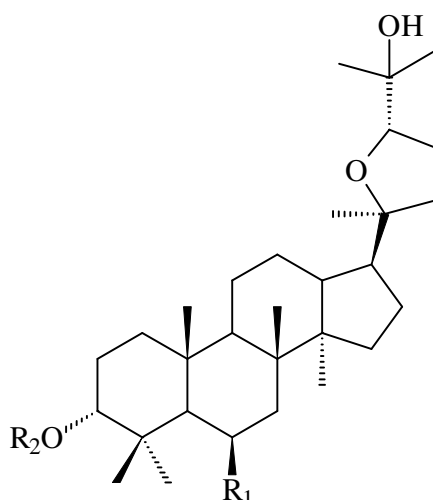
65

2.18. *Cordia sinensis*

A partir do extrato metanólico das folhas da árvore *C. sinensis* Lam. de ocorrência no Egito, foi isolado o alcalóide pirrolizidínico floridanina, um derivado diester macrocíclico da otonecina (Wassel, 1997).

2.19. *Cordia spinescens*

C. spinescens é arbusto nativo de bosques úmidos do Oeste e Sul do México, chegando até Venezuela e Peru. Infusões das raízes e folhas desta planta são utilizadas pelos índios do Noroeste da Venezuela no combate à febre e dores de cabeça. As cascas do caule pulverizadas são também utilizadas como cicatrizante. A partir do extrato metanólico de suas folhas, NAKAMURA e colaboradores (1997) isolaram três triterpenos do tipo damarano (Figura 13, página 51).



66 – $R_1=OH$, $R_2=H$; 3- α ,6- β ,25-trihidroxi-20(S),24(S)-epoxi-dammarano

67 – $R_1=OH$, $R_2=Ac$; 3- α -acetoxil-6- β ,25-dihidroxi-20(S),24(S)-epoxidammarano

68 – $R_1=R_2=H$, cabraleadiol

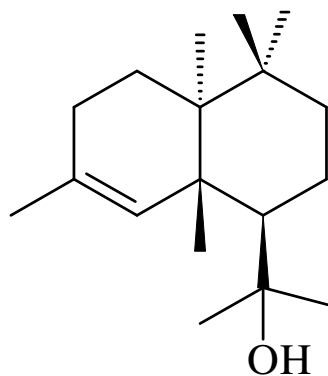
Figura 13 – Triterpenos de *C. spinescens*

O extrato aquoso das folhas deste arbusto demonstrou ser potente inibidor da transcriptase reversa do HIV (LIM *et al.*, 1997). O fracionamento cromatográfico do extrato permitiu o isolamento dos ácidos fenólicos derivados de ácidos cinâmicos, litospermato de magnésio (**69**), rosmarinato de cálcio (**70**) e rosmarinato de magnésio (**71**). (MATSUSE *et al.*, 1999)

<p>69</p>	<p>70 – $M = \frac{1}{2} Ca^{+2}$</p> <p>71 – $M = \frac{1}{2} Mg^{+2}$</p>

2.20. *Cordia trichotoma*

Cordia trichotoma Vell. é uma árvore tropical, popularmente conhecida como “frei Jorge”. Nenhum uso medicinal foi reportado para a espécie que é reconhecida pela durabilidade de sua madeira permitindo seu uso na carpintaria e na construção. A investigação fitoquímica da madeira levou ao isolamento de β -sitosterol, sitosterol- β -D-glucosídeo, ácido oleanólico, alantoina, sucrose, α -cadinol, oncocalexona A, cordiacromo C, e o sesquiterpeno tricotomol (**72**) (MENEZES, 2001).



72

3.0. OBJETIVOS

São objetivos deste trabalho:

1. Realizar o isolamento, a purificação e a determinação estrutural dos constituintes químicos existentes nos extratos de *C. superba* e *C. rufescens*.
2. Realizar testes de atividade biológica com os extratos brutos e substâncias isoladas.
3. Isolar e identificar a(s) substância(s) ativa(s) no ensaio de linfoproliferação (Atividade Imunomoduladora) do extrato AcOEt de *C. rufescens* e *C. superba*
4. Contribuir para o conhecimento químico e potencial biológico do gênero;
5. Isolar novos constituintes químicos presentes nas espécies;

4.0. JUSTIFICATIVA

A investigação da vasta diversidade de plantas tropicais que reflete na diversidade de seus metabólitos secundários e concomitantemente no potencial terapêutico destas, bem como a seleção de plantas para propósito de bioensaios representa uma abordagem alternativa na descoberta de novos fármacos. O interesse no estudo de *Cordia* ocorreu devido à presença de atividade do extrato acetato de etila no ensaio de linfoproliferação (42,25 % de inibição) e produção de NO (1,93 % de inibição) de *C. rufescens*. Os extratos CHCl_3 e acetato de etila de *C. superba* também apresentaram resultados (menores) nos mesmos ensaios

5.0. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. COLETA E IDENTIFICAÇÃO DA ESPÉCIE

As espécies vegetais foram coletadas na região do semi-árido do Estado da Bahia, Brasil. As amostras testemunhas foram preparadas e armazenada no Herbário da Universidade Estadual de Feira de Santana (HUEFS). Foi coletado material de um espécime de *C. superba* na localidade de Rio de Contas – Bahia e a amostra testemunha (*A. M. Giuliatti 2023*) está depositada no HUEFS sob o número 59.810. Enquanto que, para *C. rufescens* foi coletado o material de dois indivíduos na localidade de Morro do Chapéu - Bahia e a amostra testemunha (*C. Correia et al. 93*) está depositada no HUEFS sob o numero 59087.

5.2. MATERIAIS USADOS

5.2.1. Equipamentos

O material vegetal coletado de ambas espécies, separadamente, foi seco em estufa de secagem e esterilização com circulação mecânica, da marca FANEM modelo 320-SE. Foram moídas utilizando-se o moinho da marca WILLEY TECNAL modelo TE-650.

Os evaporadores rotatórios sob pressão reduzida, utilizados nas evaporações de solventes, foram da marca BUCHI modelos RE 120 e R-3000 e LABOROTA, modelo 4000 - HEIDOLPH.

Para ativação das placas na cromatografia em camada delgada analítica e preparativa foi utilizada estufa de secagem e esterilização Modelo 315 SE da marca FANEM.

Para observação de fluorescência foi utilizado gabinete da SPECTROLINE modelo CM-10.

As amostras foram pesadas em balança analítica modelo EXPLORER da marca OHAUS. As demais pesagens foram realizadas em balança semianalítica da SCIENTECH SL 2000.

Os espectros de massa foram obtidos em espectrômetro de massa da HEWLETT PACKARD modelo 5973 ou em Cromatógrafo Líquido com detector de massa (LC/MS) da Shimadzu modelo LC 2010, utilizando como eluente MeOH/H₂O (9:1) e as interfaces por ionização química por pressão atmosférica (Atmospheric Pressure Chemical Ionisation -APCI) ou eletrospray (ESI).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H) e de Carbono (RMN ¹³C) foram obtidos num espectrômetro da VARIAN modelo GEMINI 300.

5.2.2. Solventes, reagentes e adsorventes

Os solventes utilizados na preparação dos extratos e nas eluições das colunas cromatográficas foram todos de grau analítico e da marca QUIMEX ou MERCK.

Nos Cromatografia em Coluna (CC) foram utilizadas sílica gel 60 (70-230 mesh ASTM da MERCK), sílica gel (40-60 µm) e sílica gel 60 H (15 µm da MERCK). Na Cromatografia por exclusão (CE) foi utilizada a Sephadex LH-20 da PHARMACIA.

Foi utilizado gás nitrogênio da WHITE MARTINS com 99,9 % de pureza na cromatografia em coluna sob pressão.

Na Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (CCDP) foi utilizada sílica gel fluorescente 60 PF₂₅₄₋₃₆₆ da MERCK em placas de vidro 20x20 cm. A revelação foi feita por exposição da placa à luz ultravioleta nos comprimentos de onda de 254 e 366 nm. Também foram utilizadas placas cromatográficas de alta resolução, com 200 µm de espessura de sílica gel, fluorescente a 254 nm, da marca WHATMAN.

Na cromatografia em camada delgada comparativa (CCDC) foi utilizada sílica gel 60 PF₂₅₄₋₃₆₆ da MERCK. A revelação foi feita por exposição da placa à luz ultravioleta nos comprimentos de onda de 254 e 366 nm ou por exposição a vapores de iodo ou ainda borrifando-se a placa com um dos reagentes, Lieberman-Burchard, vanilina-ácido sulfúrico ou solução de cloreto férrico 3% seguido por aquecimento à 100° C. As placas também foram borrifadas com solução de cloreto de alumínio 3% sem aquecimento.

O reagente de Lieberman-Burchard foi preparado pela adição da mistura formada por 20 ml de ácido sulfúrico concentrado e 20 ml de anidrido acético a 100 ml de etanol resfriado em banho de gelo.

O reagente de vanilina ácido-sulfúrico foi preparado pela dissolução de 1,0 g de vanilina em 100 ml de ácido sulfúrico concentrado.

As amostras para RMN foram diluídas em CDCl₃, CD₃OD, CD₃COCD₃, ou C₅D₅N. Foi utilizado o tetrametil silano (TMS) como referência interna em algumas análises.

5.3. METODOLOGIA GERAL UTILIZADA

O Esquema na Figura 12 mostra a metodologia geral adotada envolvendo realização de testes de atividade biológica, o processo de fracionamento, purificação e identificação dos constituintes químicos a partir de cada extrato.

As frações que se mostraram semelhantes nas análises por CCDC foram reunidas e purificadas. O critério de pureza adotado foi aquele em que se observou apenas uma única mancha uniforme na CCDC mesmo variando-se o sistema de solvente empregado.

A identificação dos compostos orgânicos foi feita utilizando técnicas espectroscópicas, tais como, EMIE ou LC/MS, RMN ¹H; RMN¹³C (BB e DEPT) HMQC, HMBC, e COSY.

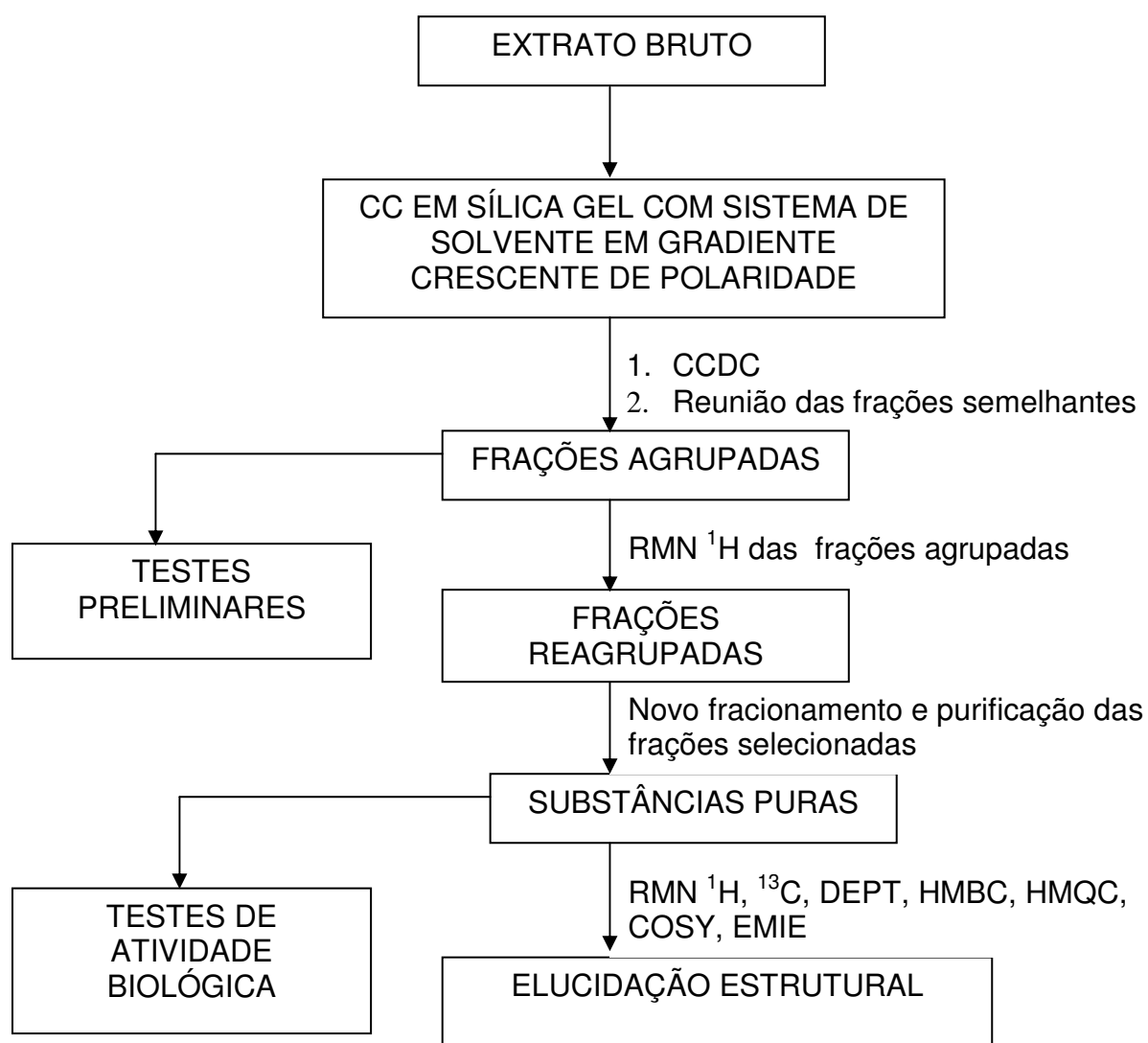


Figura 14. Esquema da metodologia geral utilizada

5.4. PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS

Os caules e folhas de *Cordia rufescens* e as folhas de *Cordia superba* foram secos, separadamente, em estufa sob ventilação e em seguida moídos. O material vegetal obtido dos caules de *C. rufescens* (1,5 kg) foi submetido à extração em Soxhlet com MeOH até a exaustão do material vegetal. Os extratos obtidos foram reunidos e concentrados fornecendo 44,9 g de extrato metanólico. As folhas moídas de *C. rufescens* (2,3 Kg) e de *C. superba* (0,5Kg) foram maceradas, separadamente, com MeOH por 48 horas, filtrada e concentrado em rotaevaporador, levando à obtenção dos respectivos extratos metanólicos (66,0 g e 7,4g). Os extratos metanólicos foram particionados com Hexano, CHCl_3 :MeOH/ H_2O (6:4) e AcOEt: H_2O , levando à obtenção dos demais extratos.

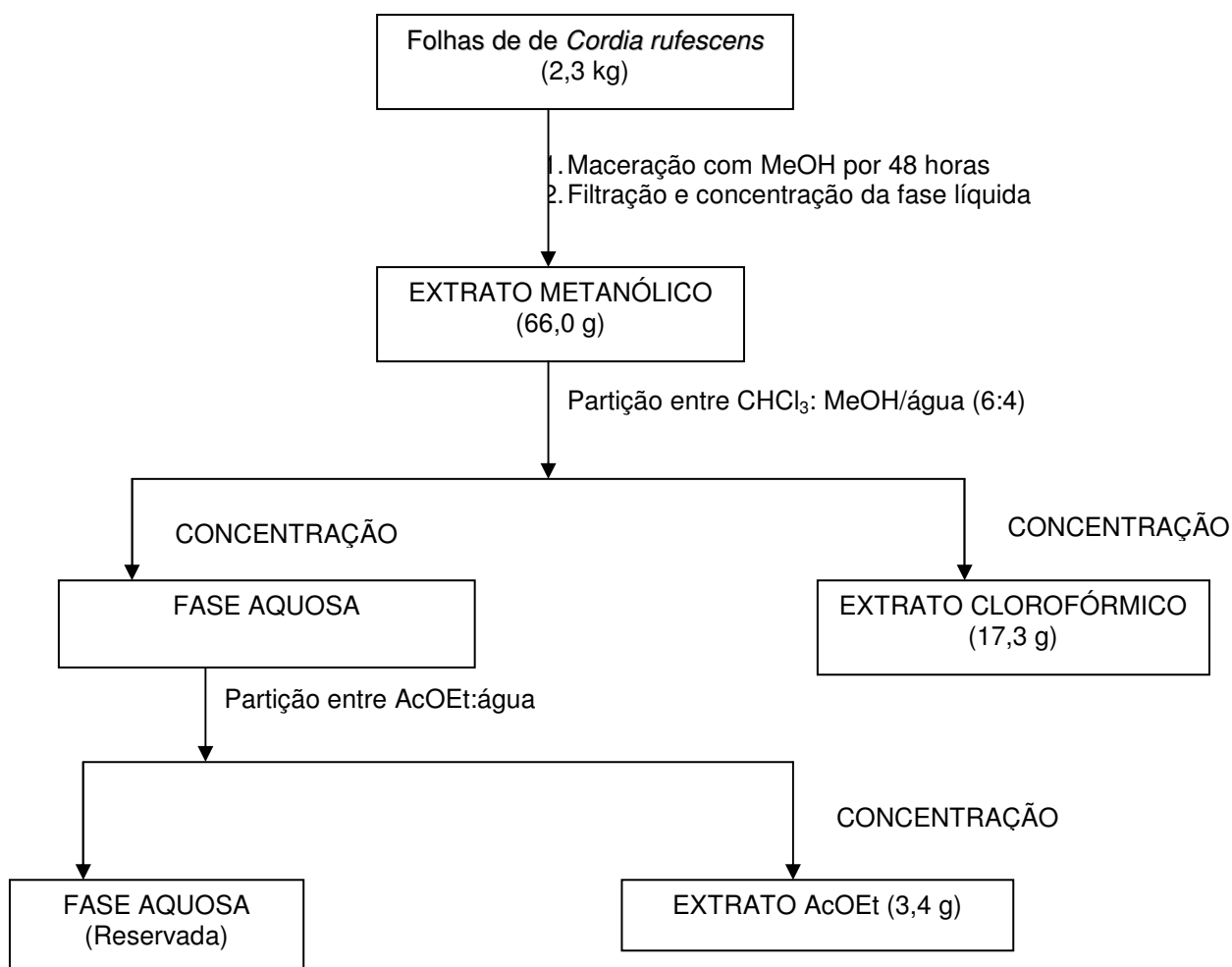
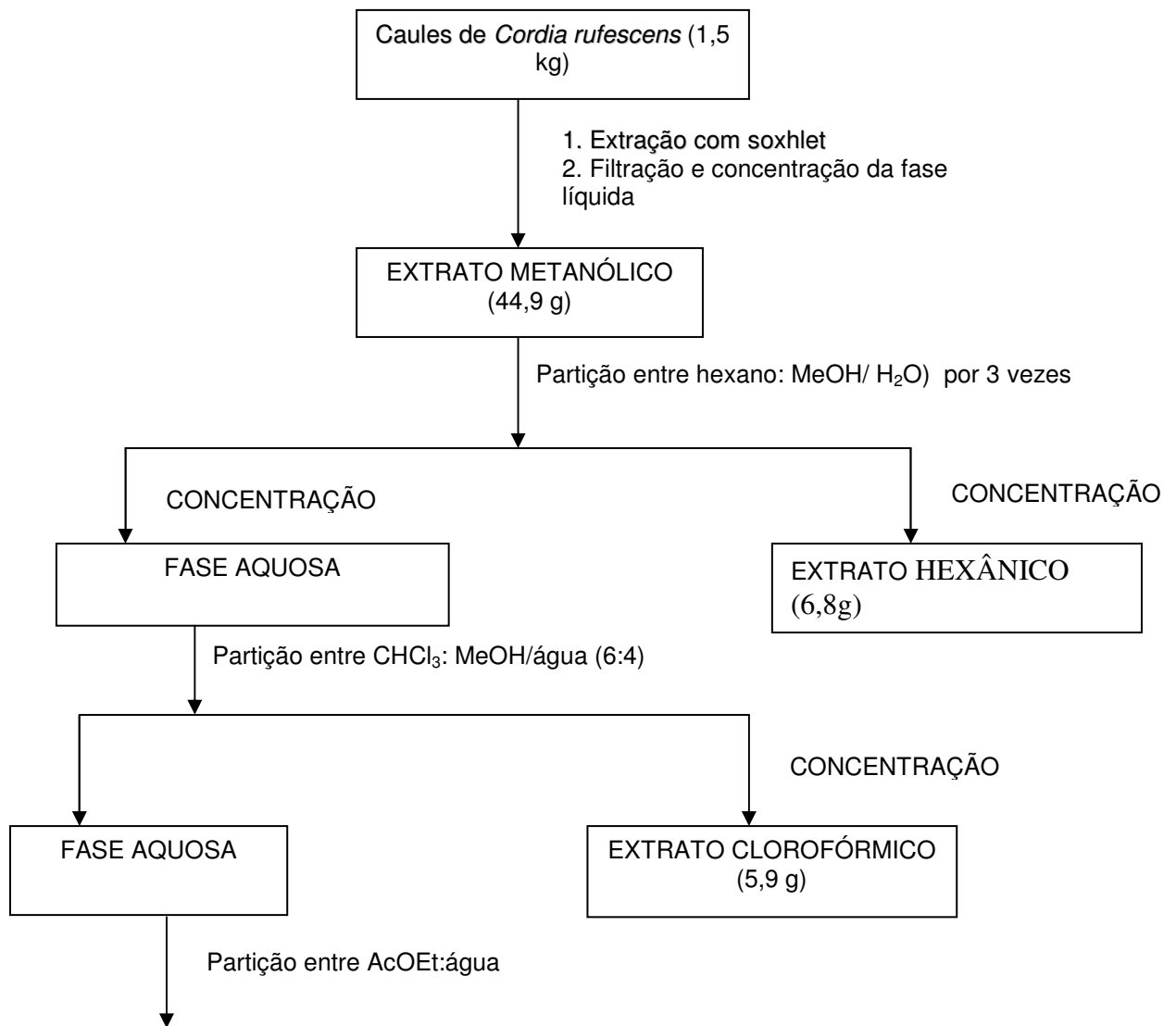


Figura 15. Metodologia utilizada para obtenção dos extratos das folhas de *C. rufescens*



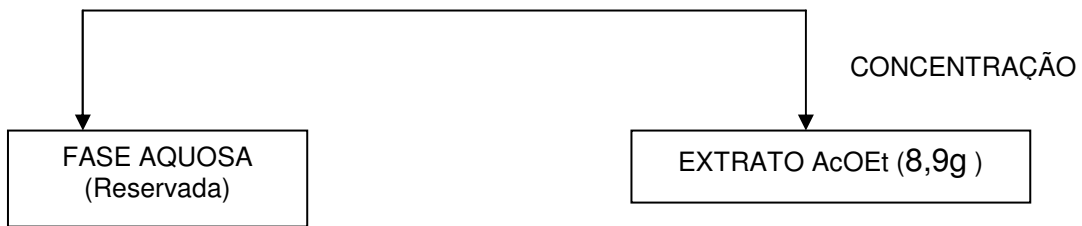


Figura 16. Metodologia utilizada para obtenção dos extratos dos caules de *C. rufescens*

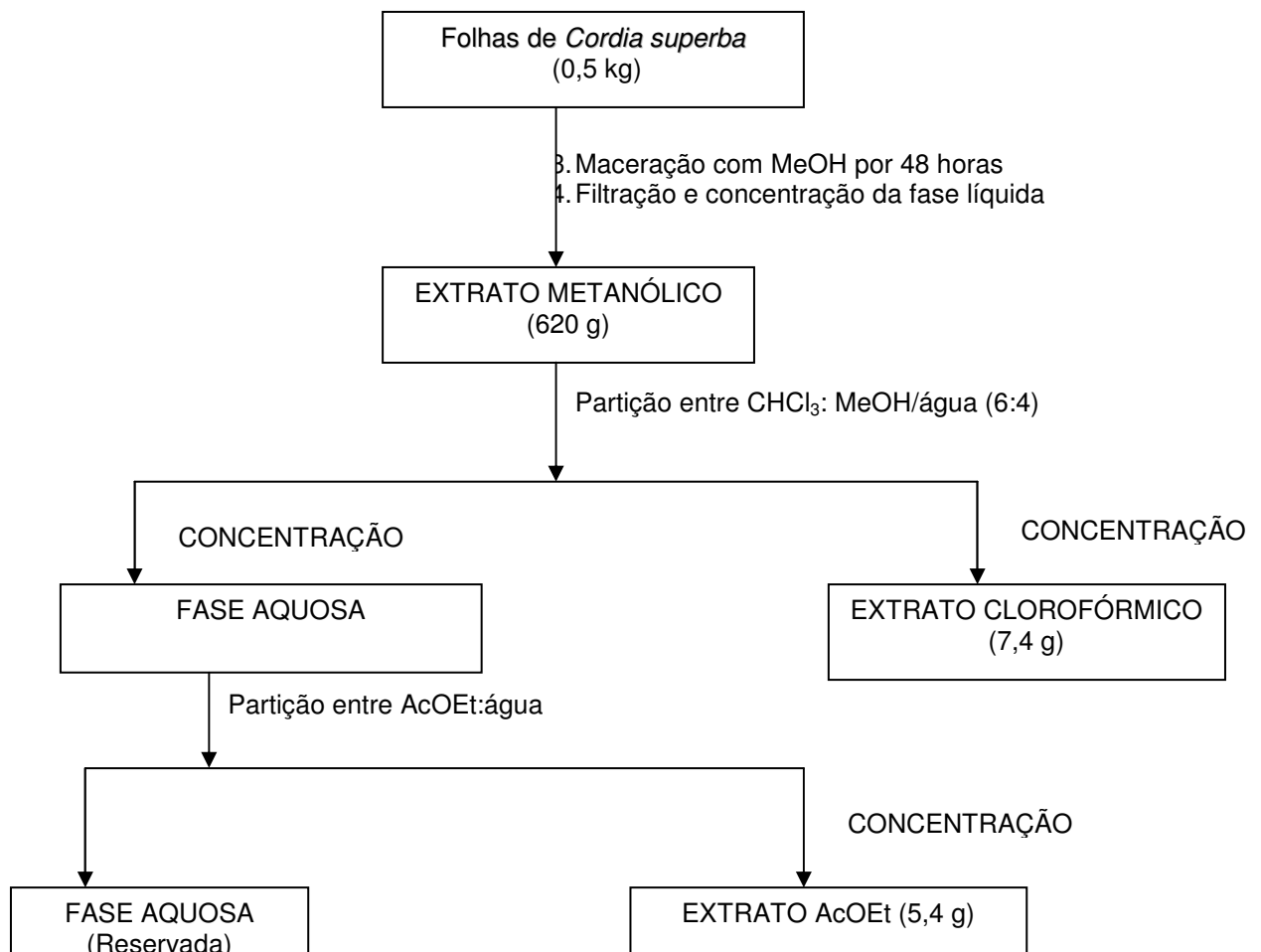


Figura 17. Metodologia utilizada para obtenção dos extratos das folhas de *C. superba*

5.5. FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS

5.5.1 Fracionamento do extrato hexânico dos caules de *Cordia rufescens* (CRH).

O fracionamento do extrato hexânico através de cromatografia em coluna (CC) usando sílica gel e utilizando como eluentes hexano, acetato de etila e metanol, em ordem crescente de polaridade permitiu a obtenção de 41 frações de aproximadamente 100 mL cada. A comparação através de cromatografia em camada delgada comparativa (CCDC) permitiu a reunião em 15 subfrações utilizando Lieberman-Burchard como revelador químico.

Frações reagrupadas	Massa (mg)	Sistema (Hex/AcOEt)	Substância identificada
CRH-3	996,6	Hex	Ácido graxo
CRH-7	29,9	95:5	
CRH-8	32,4	9:1	
CRH-11	673,2	85:15	Ácido graxo
CRH-13	214,2	85:15	
CRH-15	489,3	8:2	
CRH-17	257,9	8:2	Sitosterol Ácido graxo
CRH-24	192,2	8:2	
CRH-26	407,0	7:3	Sitosterol Ácido graxo
CRH-29	129,7	7:3	
CRH-31	105,0	6:4	
CRH-34	226,1	1:1	
CRH-37	198,7	3:7	
CRH-38	1007,2	AcOEt	
CRH-41	369,5	MeOH	

5.5.2. Fracionamento do extrato clorofórmico dos caules de *Cordia rufescens* (CRC).

O fracionamento do extrato clorofórmico através de cromatografia em coluna (CC) usando sílica gel e utilizando como eluentes hexano, acetato de etila, clorofórmio e metanol, em ordem crescente de polaridade permitiu a obtenção de 26 frações de aproximadamente 100 mL cada. A comparação através de cromatografia em camada delgada comparativa (CCDC) permitiu a reunião em 8 subfrações utilizando utilizando FeCl_3 e Lieberman-Burchard como revelador químico, além de luz UV.

Frações reagrupadas	Massa (mg)	Sistema (Hex/AcOEt)	Substância identificada
CRC-2	75,5	Hex	
CRC-3	34,3	95:5	
CRC-6	158,1	8:2	Ácido graxo
CRC-9	209,2	7:3	Ácido graxo
CRC-15	535,3	1:1	
CRC-21	1360,7	3:7	
CRC-25	194,7	$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8:2	
CRC-26	54,3	MeOH	

5.5.3 Fracionamento do extrato AcOEt dos caules de *Cordia rufescens* (CRA).

O fracionamento do extrato acetato através de cromatografia em coluna (CC) usando sílica gel e utilizando como eluentes acetato de etila/ metanol, em ordem crescente de polaridade permitiu a obtenção de 17 frações de aproximadamente 150 mL cada. A comparação através de cromatografia em camada delgada comparativa (CCDC) permitiu a reunião em 7 subfrações utilizando FeCl_3 e Lieberman-Burchard como revelador químico, além de luz UV.

Frações reagrupadas	Massa (mg)	Sistema (AcOEt/MeOH)
CRA-4	2620	AcOEt
CRA-8	315,5	95:5
CRA-10	52,2	85:15
CRA-12	49,3	8:2
CRA-14	1850,0	7:3
CRA-16	47,6	7:3
CRA-17	693,7	MeOH

5.5.4 Fracionamento do extrato clorofórmico das folhas de *Cordia rufescens* (CRFC).

O extrato CHCl_3 foi fracionado através de cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como fase móvel misturas de CHCl_2 , Acetona e MeOH em gradiente crescente de polaridade. Foram coletadas 53 frações de aproximadamente 50 ml cada, as quais, pela análise por CCDC, puderam ser reagrupadas em 6 novas frações. As frações selecionadas para purificação foram escolhidas com base no perfil cromatográfico apresentado na CCDC, bem como pelas massas obtidas.

Frações reagrupadas	Massa (mg)	Sistema (CHCl_2 , Acetona)
CRFC-5	101,2	CHCl_2
CRFC-10	5232,6	95:5
CRFC-24	947,8	9:1
CRFC-32	5391,5	8:2
CRFC-52	1067,1	1:1
CRFC-53	660,5	MeOH

5.5.5 Fracionamento do extrato clorofórmico das folhas de *Cordia superba* (CSC).

O fracionamento do extrato clorofórmico (7,4g) através de cromatografia em coluna (CC) usando sílica gel e utilizando como eluentes Hex/AcOEt em ordem crescente de polaridade permitiu a obtenção de 16 frações.

Frações reagrupadas	Sistema (Hex/AcOEt)
CSC-1	Hex
CSC-2	8:2
CSC-3	75:25
CSC-4	7:3
CSC-5	6:4
CSC-6	1:1
CSC-7	4:6
CSC-8	3:7
CSC-9	2:8
CSC-10	1:9
CSC-11	1:9
CSC-12	AcOEt/MeOH 8:2
CSC-13	AcOEt/MeOH 6:4
CSC-14	AcOEt/MeOH 4:6
CSC-15	AcOEt/MeOH 2:8
CSC-16	MeOH

5.6. TESTES PRELIMINARES REALIZADOS COM OS EXTRATOS

5.6.1. Teste da letalidade da *Artemia salina* – Brine Shrimp Test (BST)

Foi empregado o teste da letalidade da *Artemia salina* (SERRANO et al., 1996; MEYER et al., 1982) na avaliação da atividade citotóxica das frações obtidas dos extratos clorofórmico e acetato de etila de *C. rufecens*.

5.6.1.1. Preparo das soluções

Solução estoque: Em 10 ml de metanol foram dissolvidos 50 mg de extrato. Alíquotas de 1 ml (1000 mg/l) e 1,5 ml (1500 mg/l) foram transferidas para frascos de 10 ml.

Solução A: Uma alíquota de 5,0 ml da solução estoque foi diluída para 50,0 ml com metanol. Desta solução foram transferidas alíquotas de 1,0 ml (100 µg/ml), 2,0 ml (200 µg/ml) e 5,0 ml (500 µg/ml) para frascos de 10 ml.

Solução B: Uma alíquota de 5,0 ml da solução A foi diluída para 50,0 ml com metanol. Desta solução foram transferidas alíquotas de 1,0 ml (10 µg/ml), 2,0 ml (20 µg/ml) e 5,0 ml (50 µg/ml) para frascos de 10 ml.

Três replicatas foram preparadas para cada concentração. A seguir, os frascos foram colocados em capela até eliminar completamente o solvente empregado.

5.6.1.2. Método

O aquário foi montado conforme descrito na literatura (DAVID et al., 2001). A água do mar artificial foi preparada conforme orientação do fabricante. Os ovos da *Artemia salina* eclodiram com 24 h, sendo então utilizados. Dez camarões foram transferidos para cada frasco utilizando pipeta Pasteur e iluminação com lâmpada de 60 W para facilitar a visualização. Todos os frascos tiveram seu volume completado para 5,0 ml com água do mar artificial. A faixa de concentração testada variou entre 10 mg/l à 1500 mg/l de extrato em água do mar artificial. Foi também preparado um branco consistindo de 10 camarões em 5,0 ml de água do mar artificial. O branco também foi feito em triplicata. Após 24 h de incubação sob iluminação constante com

lâmpada de 60 W, os camarões sobreviventes foram contados em todos os frascos, com o auxílio da pipeta pasteur. A percentagem de mortos em cada dose foi determinada como uma média aritmética dos valores encontrados nas três replicatas. As larvas que não exibiram nenhum movimento durante dez segundos de observação, foram consideradas mortas. Nos casos onde ocorreu morte no branco, os dados foram corrigidos usando a fórmula de Abbott:

$$\% \text{ mortos} = [\text{Mortos no teste} - \text{mortos no branco} / \text{Total}] \times 100.$$

Os valores de LC_{50} com 95% de confiança foram determinados usando o método *probit analysis*, através do software Stats Direct Statistical. Os dados encontrados encontram-se nas tabelas 3 e 4. Segundo a proposta de ANDERSON et al. (1991), consideram-se positivos os resultados de LC_{50} até o limite de 200 mg/l.

Tabela 1. Resultados do BST com frações do CRH

Fração	% mortalidade (1000 mg/l)
CRH-3	0
CRH-7	0
CRH-8	0
CRH-11	0
CRH-13	83,3
CRH-15	73,3
CRH-17	33,3
CRH-24	100
CRH-26	13,3
CRH-29	43,3
CRH-31	66,7
CRH-34	36,7
CRH-37	13,3
CRH-38	0
CRH-41	0

Tabela 2. Resultados do BST com frações do CRC

Frações reagrupadas	% mortalidade (1000 mg/l)
CRC-2	0
CRC-3	0
CRC-6	13,3
CRC-9	33,3
CRC-15	66,7
CRC-21	0
CRC-25	0
CRC-26	0

Tabela 3. Resultados do BST com frações do CRA

Fração	% mortalidade (1000 mg/l)	LC ₅₀ (mg/l)	95 % Intervalo de confiança (mg/l)
CRA-4	100	326	277 - 375
CRA-8	100	403	352 - 454
CRA-10	83,3	453	410 - 496
CRA-12	NE	NE	NE
CRA-14	100	570	541 - 599
CRA-16	100	308	236 - 380
CRA-17	NE	NE	NE

NE – não estimado

6.0. PURIFICAÇÃO DAS FRAÇÕES DOS EXTRATOS

6.1 PURIFICAÇÃO DAS FRAÇÕES DO EXTRATO HEXÂNICO DOS CAULES DE *Cordia rufescens* (CRH)

6.1.1. Purificação de CRH-15

Esta fração foi submetida a fracionamento por meio de CC de sílica gel usando como eluente misturas de Hex:AcOEt em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 17 frações que após análise por CCDC puderam ser reunidas em 5 novas frações.

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema (Hex:AcOEt)	Substância identificada
CRH-15-9	87,6	95:55	
CRH-15-11	48,5	9:1	Ácido graxo
CRH-15-12	57,1	8:2	Ácido graxo
CRH-15-16	9,3	6:4	
CRH-15-17	204,3	AcOEt	Estigmasterol sitosterol

6.1.2. Purificação de CRH-17

A fração foi submetida a uma nova CC sob sílica gel 60 utilizando como eluente misturas de hexano:AcOEt em ordem crescente de polaridades com a obtenção de 25 frações. Estas frações foram analisadas por CCDC utilizando como revelador o reagente anisaldeído, para a visualização dos perfis desenvolvidos na placa. Este procedimento permitiu a reunião em 6 novas frações

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema (Hex:AcOEt)	Substância identificada
CRH-17-8	10,3	95:55	
CRH -17-11	30,6	9:1	
CRH-17-12	21,3	8:2	
CRH-17-13	47,1	6:4	Sitosterol Ácido graxo
CRH-17-19	24,4	1:1	Sitosterol Ácido graxo
CRH-17-25	40,2	AcOEt	

6.1.3. Purificação de CRH-26

CRH-26 foi submetida a CC sob sílica gel utilizando como eluente hexano:AcOEt em gradiente crescente de polaridade. Por este procedimento foram coletadas 17 sub-frações de aproximadamente 40 ml cada que foram reagrupadas com base na análise da CCDC, resultando em 5 sub-frações,

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema (Hex:AcOEt)	Substância identificada
CRH-26 -7	36,1	95:55	
CRH-26-9	126,1	8:2	Sitosterol Ácido graxo
CRH-26-12	16,3	7:3	
CRH-26-15	24,1	6:4	
CRH26-17	12,2	AcOEt	

6.2 PURIFICAÇÃO DAS FRAÇÕES DO EXTRATO CLOROFÓRMICO DOS CAULES DE *Cordia rufescens* (CRC).

6.2.1. Purificação de CRC-15

Esta fração foi submetida a CC sob sílica gel utilizando como eluentes CHCl_3 :AcOEt e CHCl_3 :MeOH em gradiente crescente de polaridade. Foram coletadas 74 sub-frações de aproximadamente 40 ml cada que foram reagrupadas com base na análise da CCDC, resultando em 7 sub-frações.

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema (CHCl_3 :AcOEt)	Substância identificada
CRC-15-4	11,8	95:55	
CRC-15-9	36,8	9:1	
CRC-15-10	6,3	85:15	
CRC-15-12	126,4	8:2	Estigmasterol sitosterol
CRC-15-38	154,8	8:2	
CRC-15-60	149,	CHCl_3 :MeOH 9:1	
CRC-15-74	34,7	CHCl_3 :MeOH 6:4	

6.2.2. Purificação de CRC-21

A fração foi inicialmente purificada por meio de CC empacotada com sílica 60, sob utilizando como eluente CHCl_3 :MeOH em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas recolhidas 25 frações de aproximadamente 50 ml cada que puderam ser reagrupadas em sete novas frações.

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema (CHCl ₃ :MeOH)	Substância identificada
CRC-21-5	19,2	CHCl ₃	
CRC-21-6	16,2	9:1	
CRC-21-8	391,3	85:15	Siringaldeido
CRC-21-10	71,0	8:2	
CRC-21-17	393,6	7:3	Sitosterol glicosilado
CRC-21-21	235,3	6:4	
CRC-21-25	111,3	MeOH	

6.3 PURIFICAÇÃO DAS FRAÇÕES DO EXTRATO AcOEt DOS CAULES DE *Cordia rufescens* (CRA)

6.3.1. Purificação de CRA-4

A fração CRA-4 foi submetida a CC de sílica gel 60 utilizando mistura de CHCl₃/MeOH como fase móvel sendo coletadas 30 frações que foram agrupadas em outras 5 subfrações segundo a CCDC.

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema (CHCl ₃ /MeOH)
CRA-4-6	64,2	CHCl ₃
CRA-4-14	563,9	9:1
CRA-4-21	1405,1	85:15
CRA-4-28	322,1	6:4
CRA-4-30	154,8	MeOH

6.3.2. Purificação da fração CRA-4-14

A fração CRA-4-14 foi submetida a cromatografia em coluna de sílica gel 60 usando mistura de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ como fase móvel. Foram coletadas 30 frações que foram agrupadas em 3 subfrações.

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$)
CRA-4-14-12	128,7	95:5
CRA-4-14-25	324,4	7:3
CRA-4-14-30	73,5	MeOH

6.3.3 Purificação da fração CRA-4-21

A fração CRA-4-21 foi submetida a cromatografia em coluna de sílica gel 60 utilizando mistura de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ como fase móvel, onde foram coletadas 37 frações que foram agrupadas por comparação com CCDC em 3 subfrações

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$)
CRA-4-21-12	198,8	98:2
CRA-4-21-14	21,4	95:5
CRA-4-21-37	1001,5	MeOH

6.3.4. Purificação da fração CRA-4-21-12

A fração foi purificada utilizando cromatografia em camada delgada preparativa no sistema de eluentes $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 9:1 como eluentes obtendo 8 frações que foram agrupadas por comparação com CCDC em 3 subfrações

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema (CHCl ₃ /MeOH)	Substância identificada
CRA-4-21-12-A	11,3	9:1	
CRA-4-21-12-B	7,2		
CRA-4-21-12-D	10,2		
CRA-4-21-12 -E	26,1		Cafeato de metila
CRA-4-21-12-F	16,5		
CRA-4-21-12-G	40,6		Protocatequeato de metila
CRA-4-21-12-H	38,8		
CRA-4-21-12-J	12,3		

6.3.4. Purificação da fração CRA-4-21-37

A fração foi purificada utilizando cromatografia em camada delgada preparativa no sistema de eluentes CHCl₃:MeOH 9:1 como eluentes obtendo 6 frações que foram agrupadas por comparação com CCDC em 3 subfrações

Frações agrupadas	Massa (mg)
CRA-4-21-37-B	21,3
CRA-4-21-37-D	351,4
CRA-4-21-37-F	642,1

6.3.5. Purificação da fração CRA-4-21-37-D

A fração foi purificada utilizando cromatografia em coluna sob pressão de N₂ com sílica gel e CHCl₃: MeOH como fase móvel obtendo 35 frações que foram reagrupados em 6.

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema (CHCl ₃ /MeOH)	Substância identificada
CRA-4-21-37-D-11	12,6	98:2	
CRA-4-21-37-D-22	16,1	96:4	
CRA-4-21-37-D-25	10,4	96:4	
CRA-4-21-37-D-27	52,1	96:4	Llignana
CRA-4-21-37-D-28	62,7	9:1	Rosmarinato de metila
CRA-4-21-37-D-35	61,8	MeOH	

6.3.6 Purificação da fração CRA-4-21-37-F

A fração foi submetida a CC em fase reversa de poliamida e mistura de H₂O/MeOH como eluentes obtendo 6 frações, que não foram bem resolvidas sendo agrupadas em 3 frações.

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema (H ₂ O/MeOH)
CRA-4-21-37-F(8:2)	177,6	8:2
CRA-4-21-37-F(6:4)	272,6	6:4
CRA-4-21-37-F(MeOH)	92,8	MeOH

6.3.7 Purificação da fração CRA-4-21-37-F(6:4)

A fração foi purificada utilizando cromatografia em coluna sob pressão de N₂ com sílica gel e CHCl₃: MeOH como fase móvel obtendo 26 frações que foram reagrupados em 4.

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema (CHCl ₃ /MeOH)	Substância identificada
CRA-4-21-37-F(6:4)-8	4,7	95:5	
CRA-4-21-37-F(6:4)-10	39,5	9:1	Rosmarinato de metila
CRA-4-21-37-F(6:4)-17	89,6	9:1	Lignana
CRA-4-21-37-F(6:4)-26	114,5	MeOH	

6.4 PURIFICAÇÃO DAS FRAÇÕES DO EXTRATO CLOROFÓRMICO DAS FOLHAS DE *Cordia rufescens* (CRFC)

6.4.1 Purificação da fração CRFC-10

Esta fração foi submetida a CC sob sílica gel utilizando como eluentes hexano:AcOEt em gradiente crescente de polaridade, sendo coletado 20 sub-frações de aproximadamente 50 ml cada. Estas sub-frações foram reagrupadas com base na análise da CCDC, resultando em 8 sub-frações.

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema (hex/AcOEt)	Substância identificada
CRFC-10-2	324,6	Hex	Ácido graxo
CRFC-10-7	292,1	95:5	Triglicerideo
CRFC-10-9	52,5	9:1	Ácido graxo
CRFC-10-10	94,8	9:1	Ácido graxo
CRFC-10-12	125,1	8:2	
CRFC-10-14	58,3	8:2	
CRFC-10-15	25,8	7:3	
CRFC-10-20	24,3	6:4	

6.4.2. Purificação da fração CRFC-24

A purificação foi feita em coluna empacotada com gel de sílica 60 e CH_2Cl_2 /MeOH como fase móvel obtendo-se 15 frações reagrupadas em oito.

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema (CH_2Cl_2 /MeOH)	Substância identificada
CRFC-24-3	71,8	CHCl_2	Ácido graxo
CRFC-24-4	147,9	CHCl_2	α -amirina β -amirina
CRFC-24 -5	107,4	CHCl_2	Ácido graxo
CRFC-24-7	201,9	9:1	sitosterol
CRFC-24-8	59,9	8:2	
CRFC-24-10	56,7	7:3	Ácido graxo
CRFC-24-11	91,2	6:4	
CRFC-24-15	440,6	1:1	

6.4.3. Purificação da fração CRFC-32

A fração CRFC-32 foi inicialmente purificada por meio de CC empacotada com sílica 60H, sob pressão de N_2 , utilizando como eluente CHCl_2 :MeOH em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas recolhidas 39 frações de aproximadamente 50 ml cada que puderam ser reagrupadas em 4 novas frações.

Frações agrupadas	Massa (mg)	Sistema (CHCl_2 :MeOH)	Substância identificada
CRFC-32-3	1319,0	CHCl_2	Ácido graxo
CRFC-32-7	552,5	9:1	Ácido graxo
CRFC-32-15	198,4	85:15	triglicerideo
CRFC-32-20	594,6	8:2	
CRFC-32-22	282,5	7:3	

6.5 PURIFICAÇÃO DA FASE CHCl₃ DAS FOLHAS DE *Cordia superba*

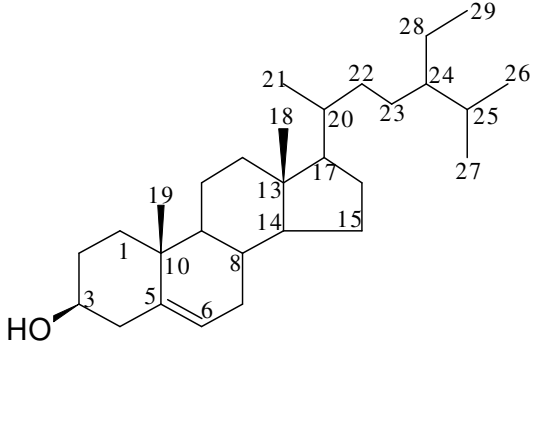
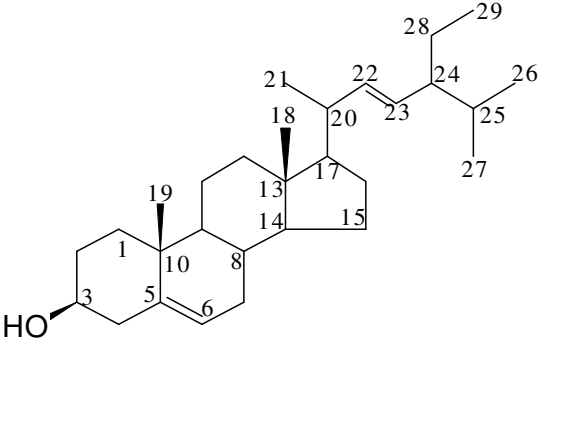
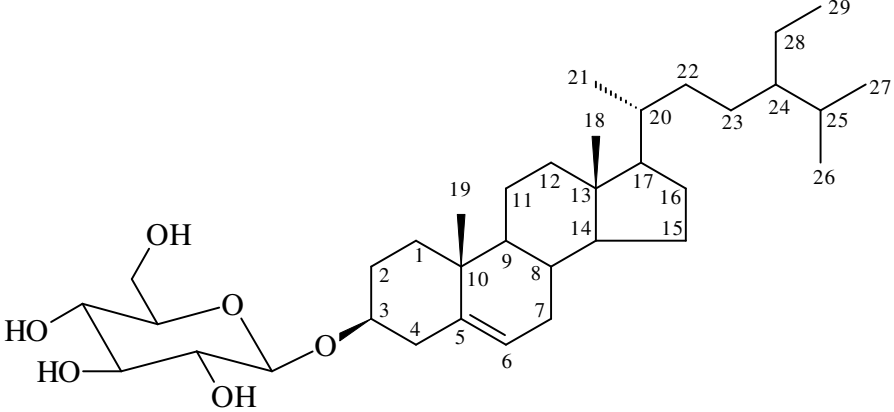
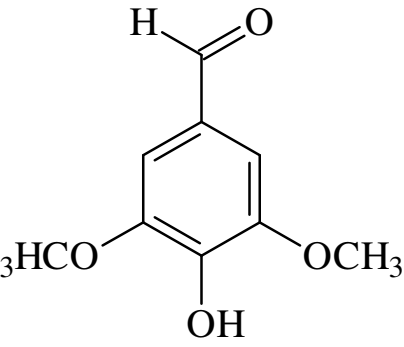
6.4.3. Purificação da fração CSC -13

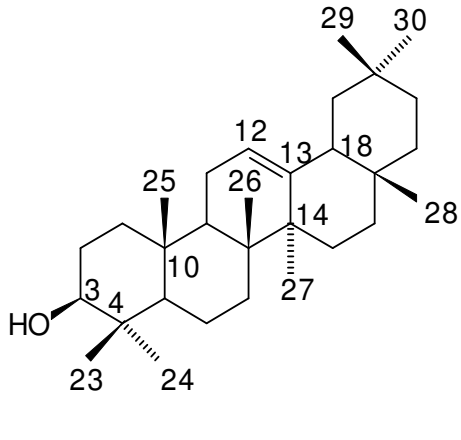
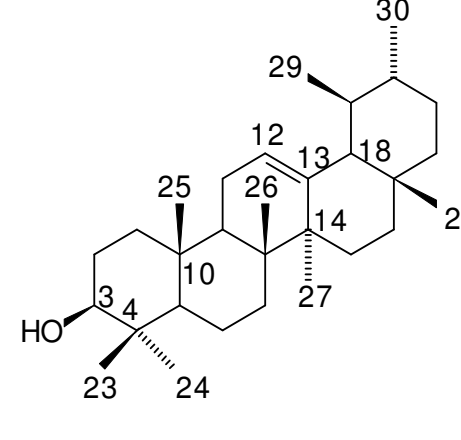
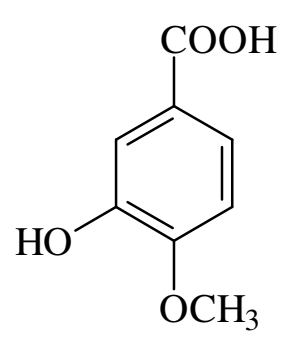
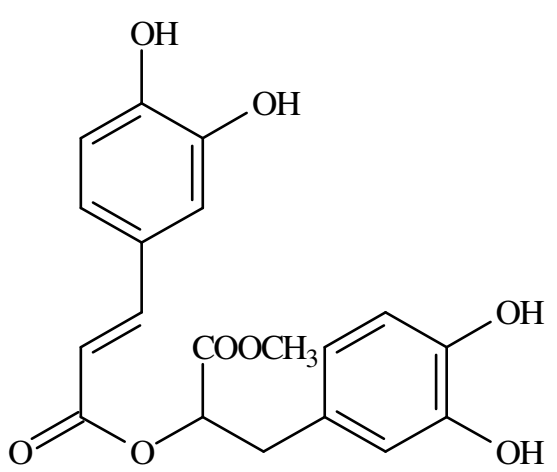
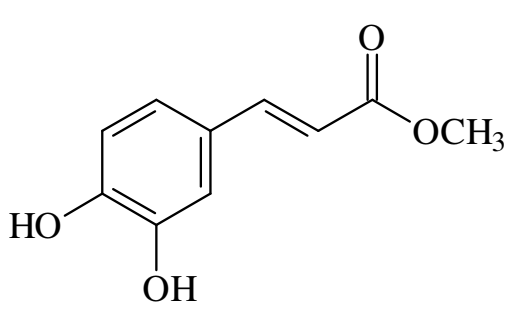
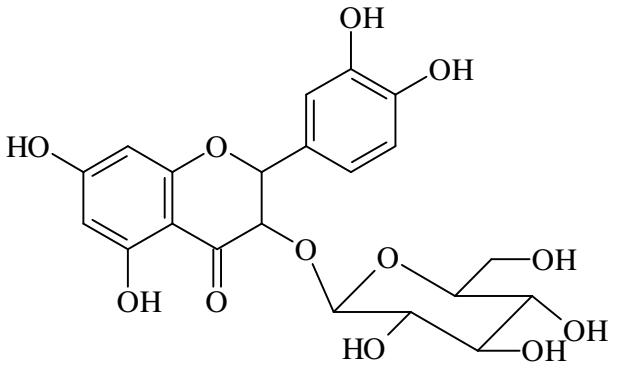
A fração CSC-13, obtida do extrato acetólico, foi submetida a cromatografia em coluna de sílica gel 60 usando mistura de Hex/CHCl₃ como fase móvel. Foram coletadas 17 frações.

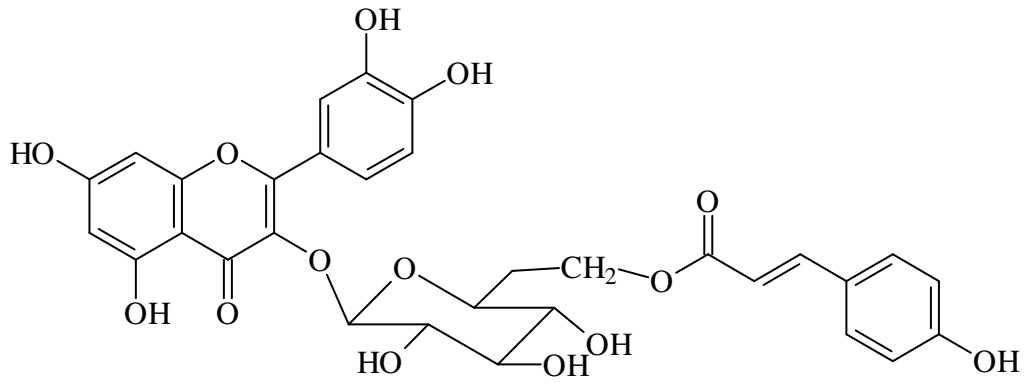
Frações agrupadas	Sistema (Hex/CHCl ₃)	Substância identificada
CSC-13-1	1:1	Ácido graxo
CSC-13-2	45:55	Ácido graxo
CSC-13-3	40:60	triglicerideo
CSC-13-4	35:65	
CSC-13-5	20:80	
CSC-13-6	CHCl ₃	
CSC-13-7	CHCl ₃ /MeOH 98:2	
CSC-13-8	97:3	
CSC-13-9	97:3	
CSC-13-10	97:3	
CSC-13-11	95:5	
CSC-13-12	95:5	
CSC-13-13	94:6	
CSC-13-14	9:1	
CSC-13-15	8:2	
CSC-13-16	1:1	
CSC-13-17	MeOH(10% Ac. Acético)	

CSC-13-16, após nova CC sob sílica gel utilizando como eluente CHCl₃/MeOH em ordem crescente de polaridade forneceu sitosterol glicosilado (17,2 mg), quercetina-3-*O*-glicosideo (44,6 mg) e quercetina-3-*O*-β-(6''-*E*-*p*-cumaroil-β-D-glicopiranosideo) (11,8mg)

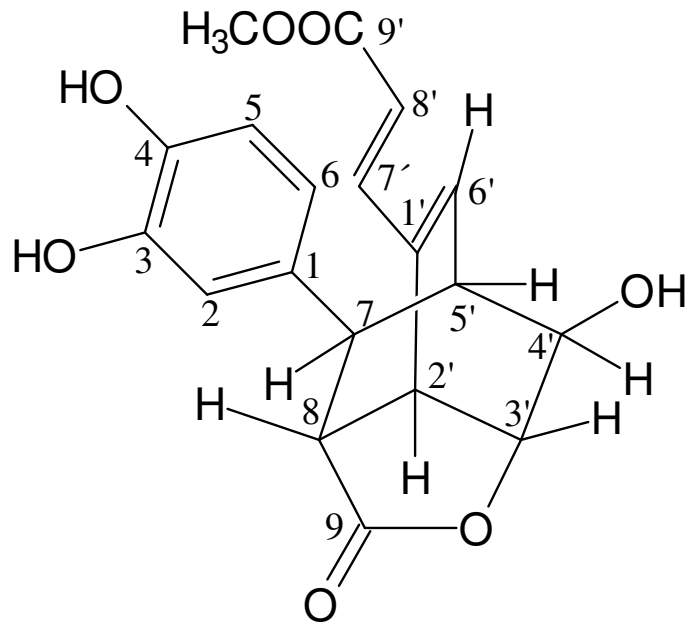
Quadro 4 . Estruturas das substâncias isoladas de *C. superba* e *C. rufescens*

	
1	2
	
4	
	
3	

	
5	6
	
7	9
	
8	10



11

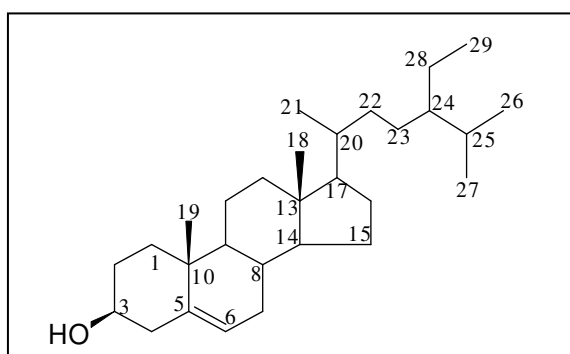


12

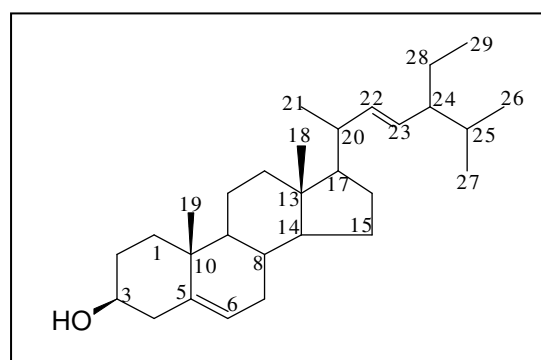
7.0. RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DAS SUBSTÂNCIAS ISOLADAS

7.1.1. Identificação dos esteróides sitosterol (1) e estigmasterol (2)



(1)



(2)

As substâncias **1** e **2** foram identificadas em mistura sendo reveladas em CCDC com o reagente de Liebermann-Burchard levando à indicação de tratar-se de triterpenos ou esteroides. A determinação estrutural das substâncias foi realizada com base nos dados obtidos de RMN ^{13}C (Tabela 4, página 83, Figura 19, página 85) e de RMN ^1H (Tabela 5 e 6, página 84, Figura 18, página 85), e da comparação com valores encontrados na literatura (Greca, 1990). O espectro de RMN ^1H apresentou uma grande quantidade de sinais na forma de singletos na região entre δ 1,0 e δ 0,6 correspondentes aos grupos metílicos. Este mostrou ainda um dubleto em δ 0,9, um tripleto em δ 0,8 referentes a hidrogênios metílicos e um multipletto em δ 3,5 que revelou a presença do hidrogênio carbinólico de H-3, bem como o duplo dubleto em δ 5,3 que mostrou a presença do hidrogênio olefínico de H-6. Estas características estruturais são comuns às estruturas do sitosterol e do estigmasterol. Porém, dois multipletos de menor intensidade entre δ 4,9 e δ 5,2 relativos aos hidrogênios H-22 e H-23 confirmou a presença da dupla ligação da cadeia lateral do estigmasterol.

Os espectros de RMN ^{13}C – (PND) confirmou a presença dos carbonos olefínicos representados pelos sinais em δ 121,7 e em δ 140,7 relativos aos carbonos 5 e 6 da ligação dupla trissubstituída. Estes aspectos mostraram ainda sinais relativos a carbonos olefínicos em δ 138,3 e em δ 129,2, correspondentes à ligação dupla dissustituída da cadeia lateral do estigmasterol, bem como o sinal em δ 71,7 que foi atribuído ao carbono C-3 hidroxilado dos dois esteroides.

Tabela 4 – Dados de RMN de ^{13}C da mistura das substâncias (1) e (2) [75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]

C	β -sitosterol (1)	Estigmasterol (2)	C	β -sitosterol (1)	Estigmasterol (2)
1	37,26 CH_2	37,26 CH_2	15	24,29 CH_2	25,01 CH_2
2	29,19 CH_2	29,65 CH_2	16	28,23 CH_2	28,89 CH_2
3	71,81 CH	71,81 CH	17	56,08C	55,98 C
4	42,27 CH_2	42,33 CH_2	18	11,85 CH_3	11,98 CH_3
5	140,74 C	140,74 C	19	19,38 CH_3	19,80 CH_3
6	121,69 CH	121,69 CH	20	36,14 CH	40,45 CH
7	31,91 CH_2	31,91 CH_2	21	18,78 CH_3	21,20 CH_3
8	31,63 CH	31,63 CH	22	33,97 CH_2	138,28 CH
9	50,16 CH	50,16 CH	23	26,13 CH_2	51,23 CH
10	36,14 C	36,51 C	24	45,86 CH	129,28 CH
11	21,08 CH_2	19,80 CH_2	25	29,19 CH	31,9 1CH
12	39,78 CH_2	39,70 CH_2	26	19,80 CH_3	21,20 CH_3
13	42,27 C	42,32 C	27	18,78 CH_3	18,98 CH_3
14	56,77 CH	56,87 CH	28	23,08 CH_2	23,08 CH_2
15	24,29 CH_2	24,35 CH_2	29	12,04 CH_3	12,23 CH_3

- multiplicidades dos sinais obtidas pela análise dos espectros de DEPT

Tabela 5. Dados de RMN ^1H da substância **1** (CDCl_3)[300MHz, δ (ppm), J (Hz)]

H	1
3	3,53 (1H, <i>m</i>)
6	5,35 (1H, <i>m</i>)
Me-18	0,69 (3H, <i>s</i>)
Me-19	1,02 (3H, <i>s</i>)
Me-21	0,92 (3H, <i>d</i> , 6,6)
Me-26	0,83 (3H, <i>d</i> , 6,6)
Me-27	0,81 (3H, <i>d</i> , 6,6)
Me-29	0,88 (3H, <i>t</i> , 7,2)

Tabela 6. Dados de RMN ^1H da substância **2**[300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]

H	2
3	3,53 (<i>m</i> , 1H)
6	5,35 (<i>m</i> , 1H)
18	0,71 (<i>s</i> , 3H)
19	1,01 (<i>s</i> , 3H)
21	1,04 (<i>d</i> , 3H)
22	5,16 (<i>dd</i> , 1H)
23	5,02 (<i>dd</i> , 1H)
26	0,86 (<i>d</i> , 3H)
27	0,81 (<i>d</i> , 3H)
29	0,82 (<i>t</i> , 3H)

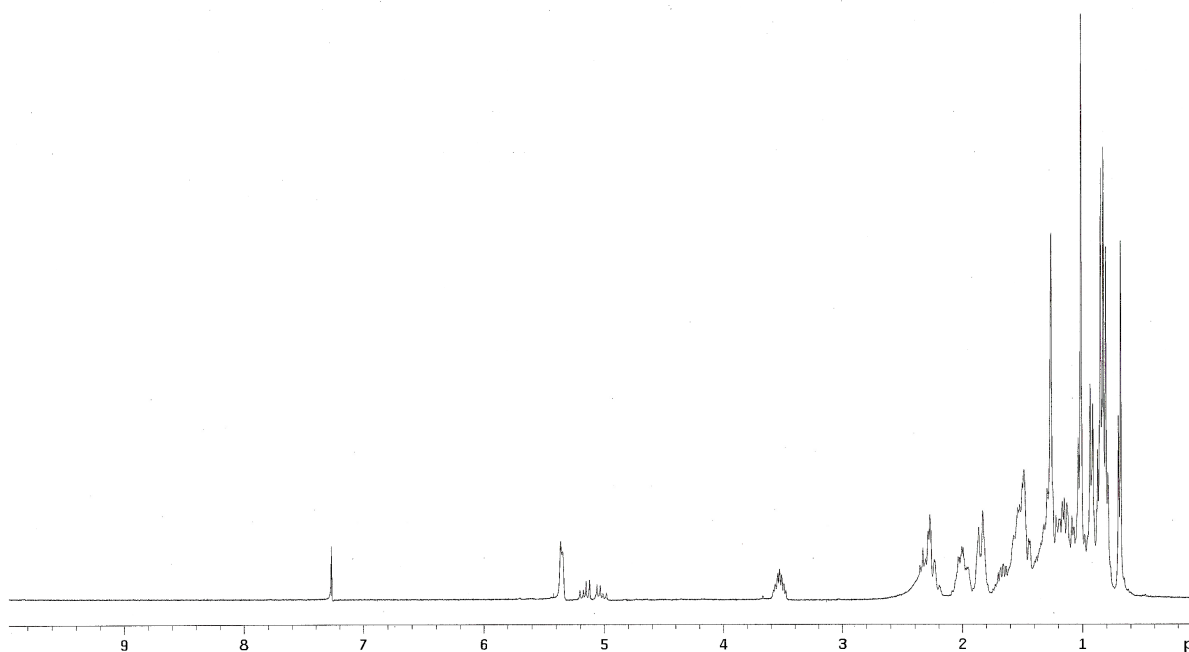


FIGURA 18 – Espectro de RMN ¹H da mistura das substâncias sitosterol (1) e estigmasterol (2) [300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)]

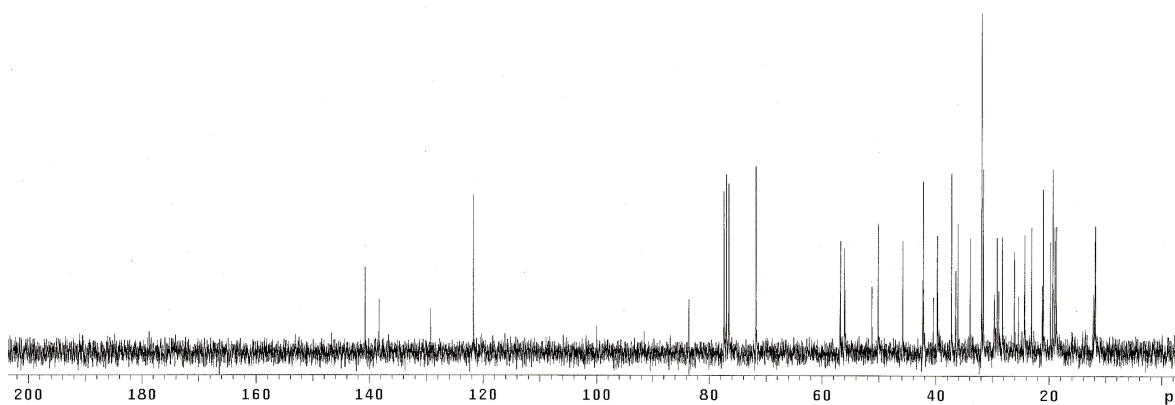
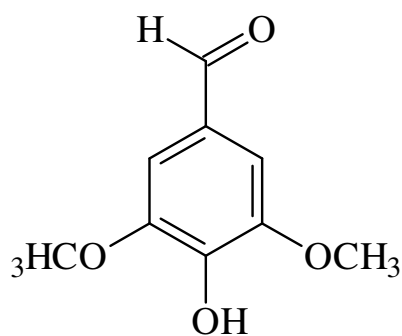


FIGURA 19 – Espectro de RMN ¹³C (PND) da mistura das substâncias sitosterol (1) e estigmasterol (2) [75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)]

7.1.2. Identificação do siringaldeído



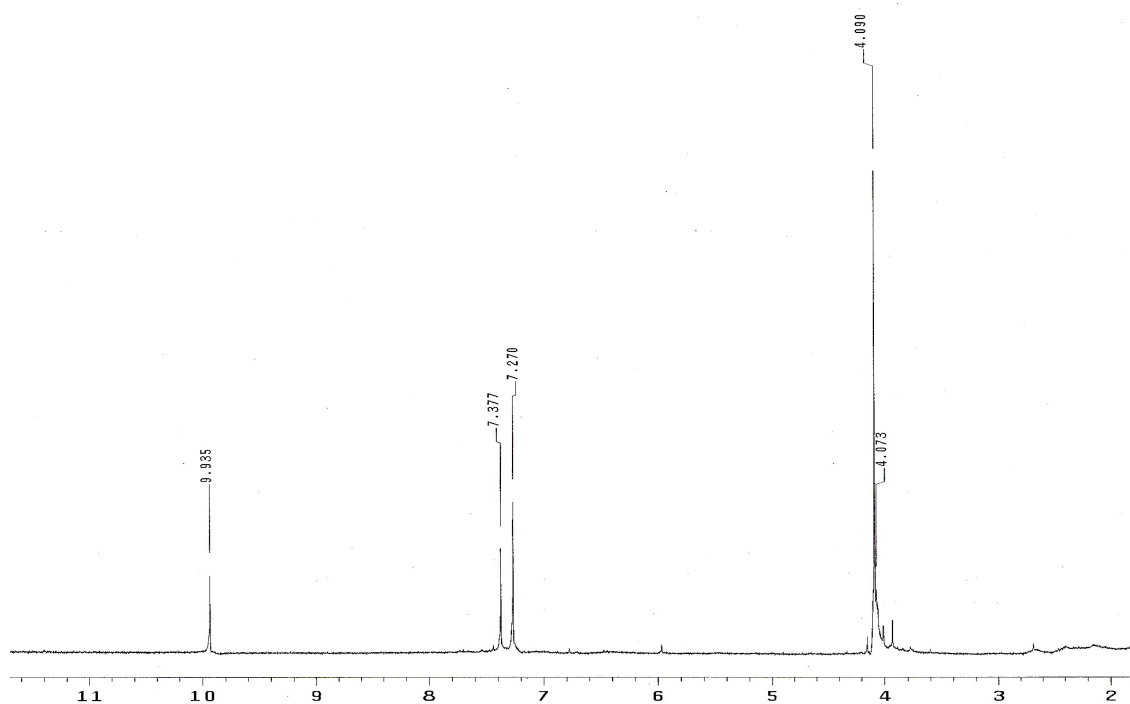
Siringaldeído

A substância **3** revelou com o reagente Vanilina / ácido sulfúrico na cor vermelha apresentando odor adocicado de **3**. Os espectros de RMN ^1H (Tabela 7, página 87 e Figura 20, página 87) mostrou poucos sinais, porém indicativos de uma substância aromática metoxilada. O singlete em δ 7,37, integrando para dois hidrogênios, definiu o padrão de substituição 1,3,4,5-tetrasubstituído do anel aromático possuindo apenas dois hidrogênios simétricos e equivalentes no espectro. A simetria da molécula também foi revelada por outro singlete em δ 4,09, integrando para 6 hidrogênios, característicos da presença de duas metoxilas ligadas a carbono sp^2 . O espectro de RMN ^1H mostrou também o sinal do próton aldeídico na forma de um singlete em δ 9,93.

O espectro de RMN ^{13}C (Tabela 7, página 87 e Figuras 21 e 22, página 88) confirmou as informações fornecidas pelos dados de RMN ^1H . O grupo aldeído foi prontamente identificado no deslocamento de 190,71 ppm para o C-7. Como se trata de uma molécula simétrica, os carbonos aromáticos C-2 e C-6 em δ 106,75 e os carbonos C-5 e C-3 em δ 147,38 foram magneticamente e quimicamente equivalentes, enquanto que o C-4 teve deslocamento em 140,87 ppm. O sinal em δ 56,50 foi atribuído às metoxilas aromáticas equivalentes. A comparação dos dados obtidos com os valores reportados na literatura sugeriram a estrutura do siringaldeído (KIM *et al.*,2002)

Tabela 7. Dados de RMN ^1H e ^{13}C da substância **3**

	$\delta \text{ H}$	$\delta \text{ C}$
COH	9,94	190,71
1	---	128,44
2	7,28 (s)	106,75
3	---	147,38
4	---	140,87
5	---	147,38
6	7,28 (s)	106,75
OMe	4,09 (s)	56,50

**FIGURA 20.** Espectro RMN ^1H da substância **3** [300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]

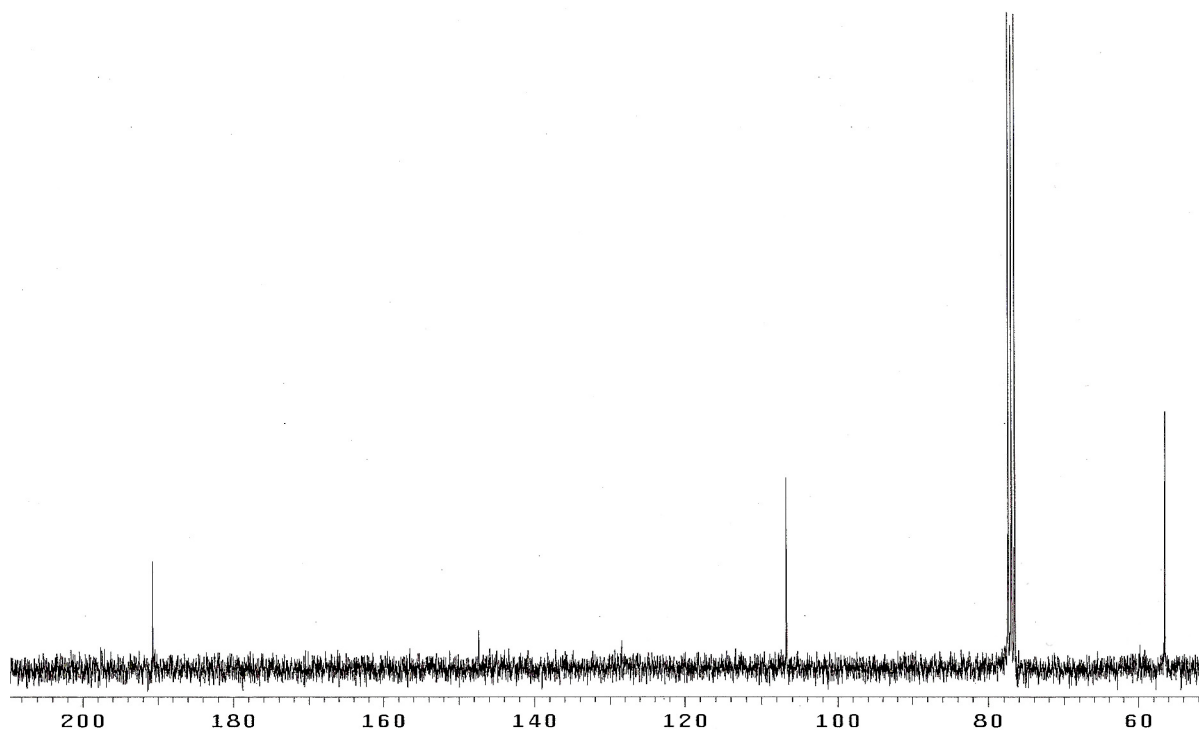


FIGURA 21 – Espectro de RMN de ^{13}C (PND) da substância **3** [75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]

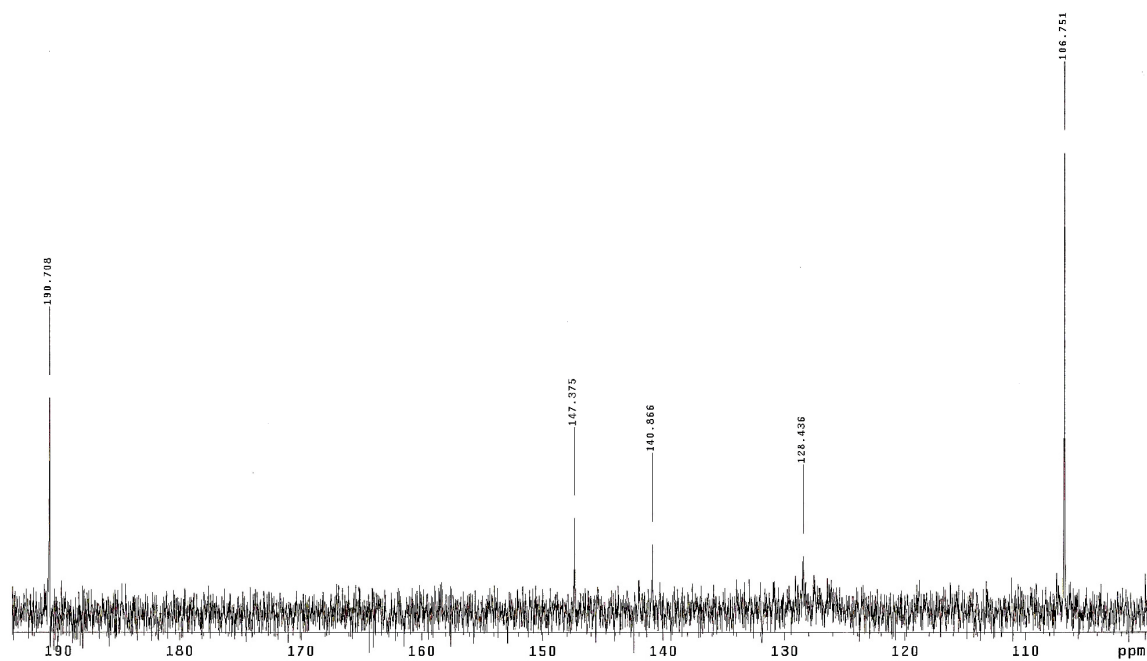
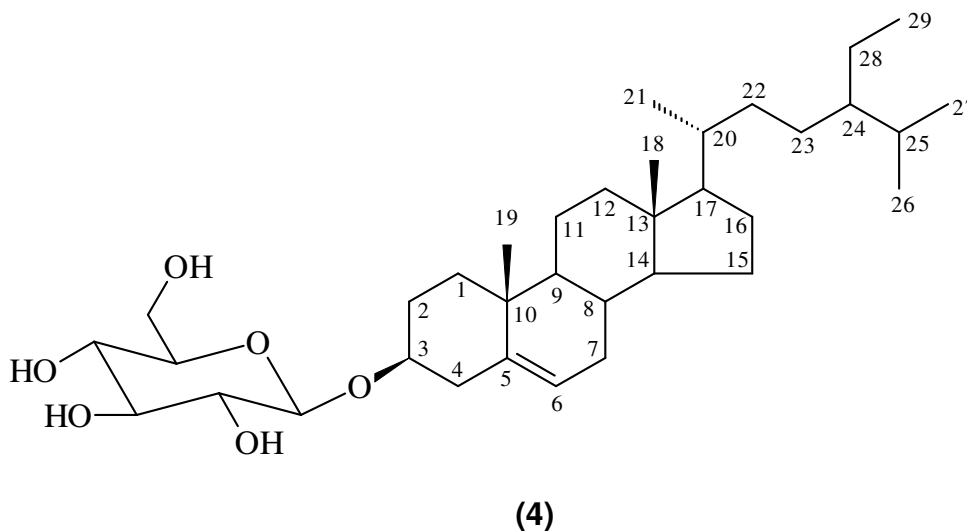


FIGURA 22 – Espectro de RMN de ^{13}C (PND) da substância **3** [75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] (ampliação)

7.1.3. Identificação do 3-β-O-β-glicopiranosil-sitosterol (4)



A substância 4 foi isolada na forma de um sólido amorfo, pouco solúvel nos solventes orgânicos que apresentava resultado positivo para o reagente de Lieberman-Burchard. A análise dos dados espectrais de RMN e a comparação com os resultados anteriormente obtidos para a substância 1 indicaram a presença do sitosterol ligado a uma unidade de açúcar. O espectro RMN ^1H (Figura 24, página 91) da substância 4 apresentou um multiplete em δ 3,98 e outro em δ 5,35 correspondentes, respectivamente, aos hidrogênios H-3 e H-6 característicos da estrutura do sitosterol. Ocorreu também neste espectro um grupo de sinais na região compreendida entre δ 4,0 e 4,6 atribuídos aos hidrogênios oximetínico e oximetilênico da unidade glicosídica. O dubleto em δ 5,05 com constante de acoplamento de 7,5 Hz indicou o hidrogênio anomérico em configuração β para a glicose.

No espectro RMN ^{13}C (Figura 23, página 91) da substância 4 foram visualizados os sinais peculiares da estrutura, entre os quais destacam-se os deslocamentos em δ 141,0 e δ 122,0 ppm referentes aos carbonos olefínicos C-5 e C-6 da aglicona. Os sinais referentes carbono anomérico (102,63 ppm), carbonos oximetínicos (δ 78–71) e oximetilênico (62,91 ppm) determinaram unidade de glicose. Estes e os outros sinais no espectro RMN ^{13}C (Tabela 8, página 90) quando comparados com valores da literatura identificaram a substância 4 como sendo 3-β-O-β-glicopiranosil-sitosterol [MOGHADDAM et al., 2007].

Tabela 8. Dados de RMN ^{13}C da substância **4** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) [75 MHz, δ (ppm)]

C	4	C	4
1	37,54	20	36,44
2	30,32	21	19,27
3	78,66	22	34,27
4	39,40	23	26,46
5	140,9	24	46,10
6	$\hat{121,9}$	25	29,54
7	$\hat{32,22}$	26	19,07
8	32,12	27	20,02
9	50,41	28	23,46
10	36,99	29	12,21
11	21,34	1'	102,6
12	40,01	2'	$\hat{75,39}$
13	42,54	3'	78,16
14	56,89	4'	71,77
15	24,56	5'	78,53
16	28,59	6'	62,91
17	56,31		
18	12,03		
19	19,47		

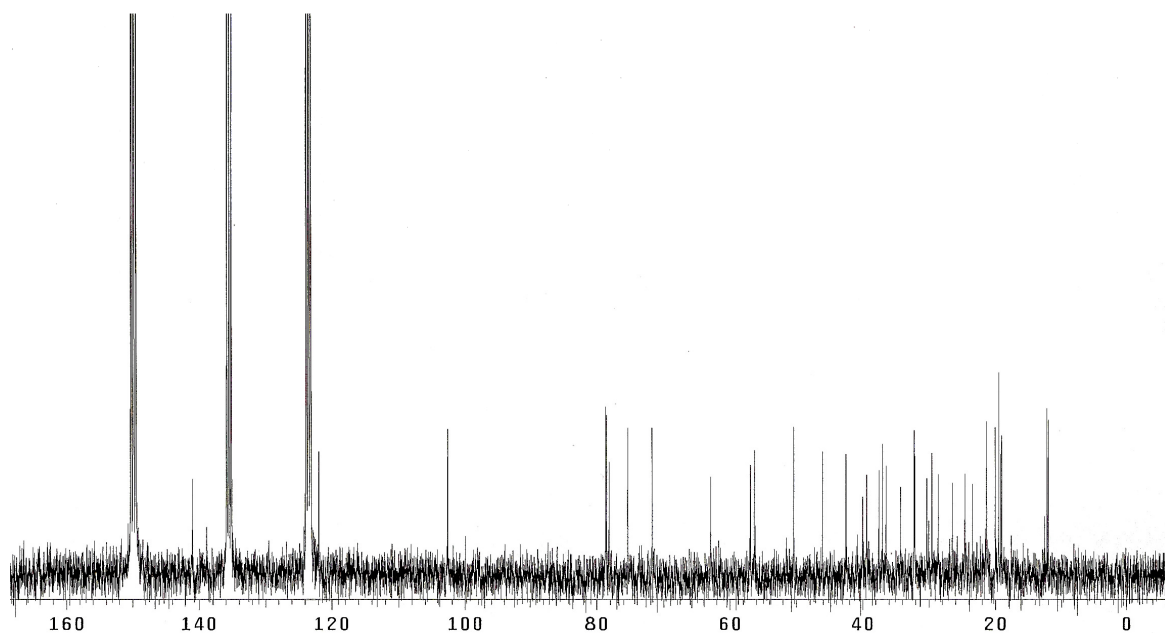


FIGURA 23 – Espectro de RMN ^{13}C (PND) de 3- β -O- β -glicopiranosil-sitosterol ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) [75 MHz, δ (ppm)] (ampliação)

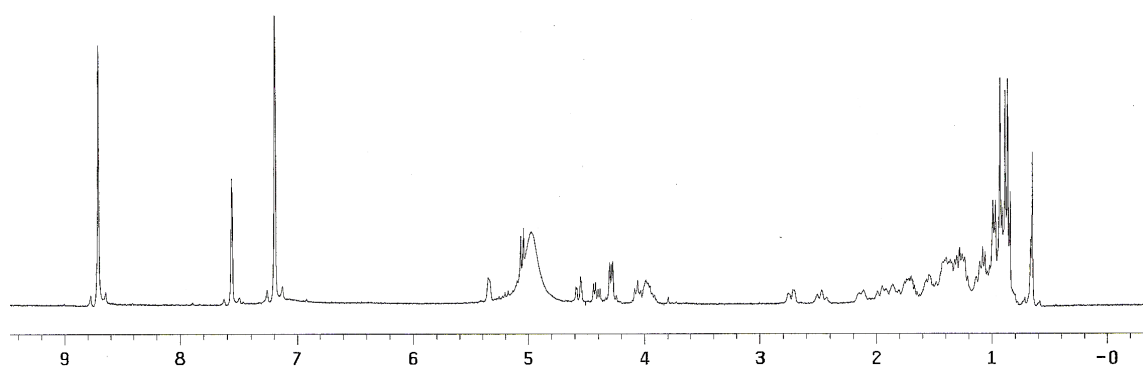
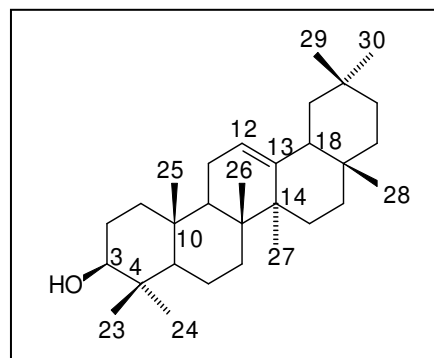
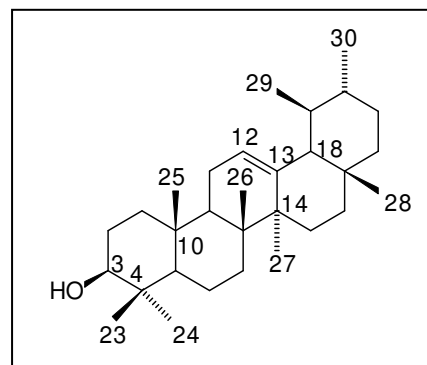


FIGURA 24 – Espectro de RMN ^1H de 3- β -O- β -glicopiranosil-sitosterol [300 MHz, ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ (ppm)]

7.1.4. Identificação da mistura de terpenos α (6) e β -amirina (5)



(5)



(6)

A análise do espectro de RMN ^1H (Figura 25, página 94) demonstrou a presença de vários sinais na região compreendida entre δ 0,70 e δ 1,05 característicos da presença de hidrogênios metílicos. O multipletto em δ 3,13 correspondente à hidrogênios carbinólicos em C-3 foi coincidente na estruturas dos dois triterpenos. Na região correspondente aos hidrogênios olefínicos foi observado dois tripletos em δ 5,12 e δ 5,18, resultantes do acoplamento vicinal entre o hidrogênio metínico de C-12 com os hidrogênios metilênicos de C-11, típicos do estrutura química da α -amirina e β -amirina.

Os espectros de RMN ^{13}C (PND) (Figura 26, página 94) e DEPT 135 $^\circ$ (Figura 10, p. 56) confirmaram a presença de uma mistura de triterpenos pela grande quantidade de sinais mostrada na região compreendida entre δ 14 e δ 60. A presença de um sinal do carbono oximetínico em δ 78,9 corroborou a informação sobre a configuração da hidroxila em equatorial no C-3. Os sinais correspondentes aos carbonos olefínicos foram conclusivos na identificação dos triterpenos da mistura. Os sinais em δ 121,7 e δ 145,1 atribuídos à ligação dupla entre os carbonos 12 e 13, distintivos dos triterpenos do esqueleto oleanano, sugeriu a presença da β -amirina. Enquanto que os sinais em δ 124,4 e δ 139,5 indicativos da dupla ligação situada entre os carbonos 12 e 13 dos triterpenos do esqueleto ursano levou à estrutura da α -amirina (Tabela 9, ppágina 93).

A comparação dos valores de deslocamento obtidos com os da literatura (MAHATO, 1994) permitiu a identificação correta dos triterpenos presentes em mistura .

Tabela 9. Dados de RMN ^{13}C das substâncias **5** e **6**
[75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]

C	5	6	C	5	6
1	38,91	38,72	16	26,75	27,07
2	27,34	27,32	17	33,90	33,50
3	78,99	78,99	18	59,19	47,84
4	38,91	38,72	19	39,92	46,95
5	55,31	55,31	20	39,80	31,23
6	18,50	18,50	21	31,40	34,87
7	32,94	32,77	22	41,68	37,29
8	39,51	38,75	23	28,23	28,13
9	47,76	47,25	24	15,80	15,84
10	36,81	37,03	25	15,65	15,76
11	23,41	23,67	26	17,00	16,94
12	124,54	121,85	27	23,51	25,59
13	139,70	145,31	28	28,90	28,56
14	41,68	41,84	29	17,65	33,32
15	28,91	26,29	30	21,57	23,84

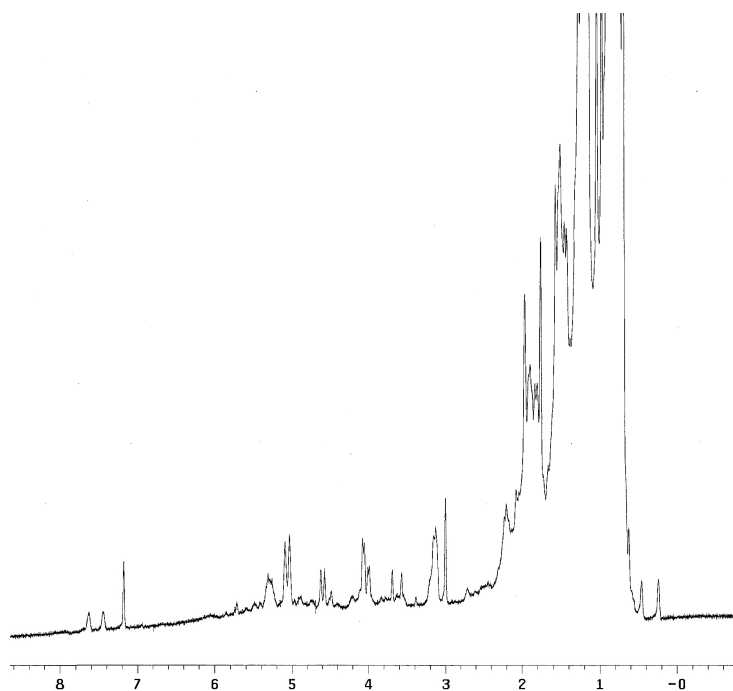


FIGURA 25 – Espectro de RMN ^1H da mistura das substâncias (5) e (6) [300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]

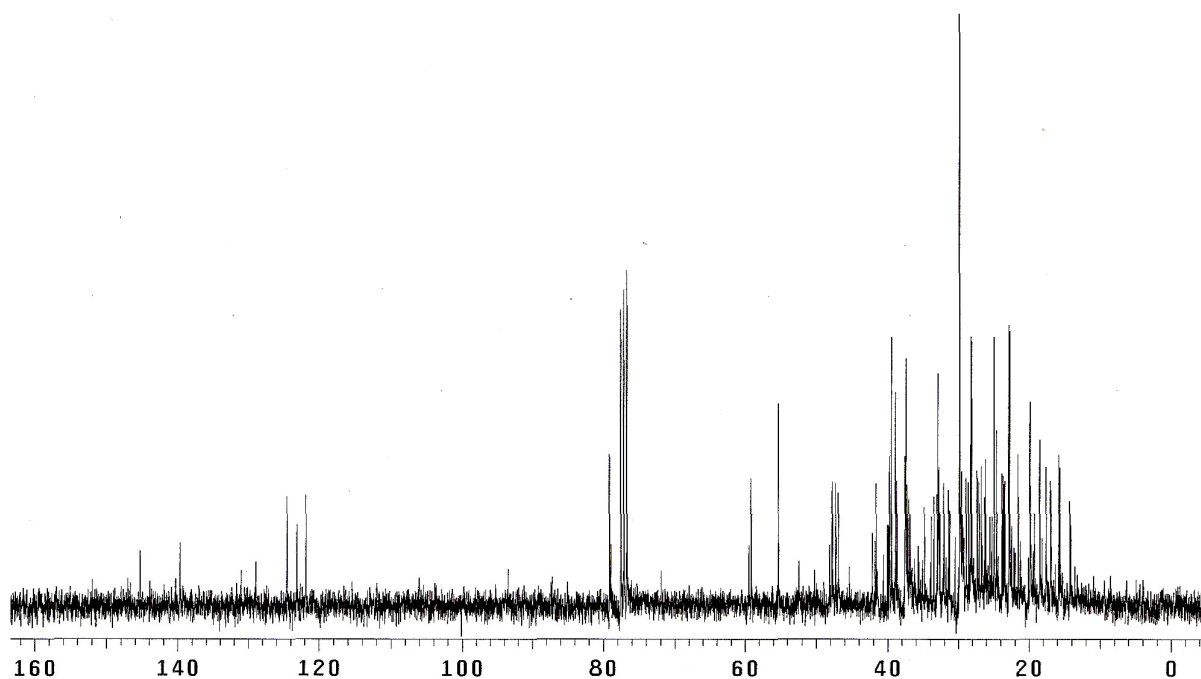
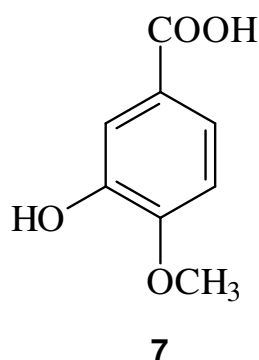


FIGURA 26 – Espectro de RMN ^{13}C (PND) da mistura das substâncias (5) e (6) [75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]

7.1.5. Identificação do ácido 4-metoxi-protocatequeico (7)



O espectro de RMN ^1H (Figura 27, página 96) apresentou um grupo de sinais relativos a hidrogênios aromáticos compatíveis com um sistema de spin do tipo AMX indicando a presença de um anel aromático 1,3,4-tri-substituído e um singlete integrando para 3 hidrogênios característico de metoxila ligada a carbono sp^2 . Além dos sinais de aromáticos e da metoxila, o espectro RMN ^1H da substância **7** apresentou um singlete em δ 8,39 que foi atribuído à hidroxila fenólica.

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 28, página 97) apresentou oito sinais de carbono. O sinal em δ 170,25 mostrou-se característico do carbono carbonílico do grupo ARCOOH. O sinal em δ 56,15 foi atribuído à metoxila ligada diretamente ao anel aromático. Neste espectro foi ainda possível observar os sinais dos carbonos aromáticos oxigenados em δ 150,21 e δ 146,23 e dos carbonos metínicos em δ 112,03, δ 114,09 e δ 124,43.

A comparação destes dados (Tabela 10, página 96) com os da literatura (YANG *et al.*, 2008) permitiu a determinação estrutural do ácido 4-metoxi-protocatequeico. O espectro de massas desta substância mostrou o pico do íon molecular em m/z 167 correspondente ao íon pseudomolecular $[\text{M}-\text{H}]^+$, em concordância com a estrutura proposta (Figura 29, página 97).

Tabela 10. Dados de RMN ^1H e ^{13}C da substância ácido 4-metoxi-protocatequico (7)

	H	C
COOH		170,25 (C)
1	----	121,8 (C)
2	7,59 (1H, <i>d</i> , 2,1)	112,15 (CH)
3	---	146,23 (C)
4	---	150,2 (C)
5	6,97 (1H, <i>d</i> , 8,4)	114,21 (CH)
6	7,71 (1H, <i>dd</i> , 1,8; 8,1)	125,18 (CH)
OH	8,39 (<i>s</i>)	124,43
OMe	3,97 (3H, <i>s</i>)	56,15 (CH ₃)

- multiplicidades dos sinais obtidas pela análise dos espectros de DEPT

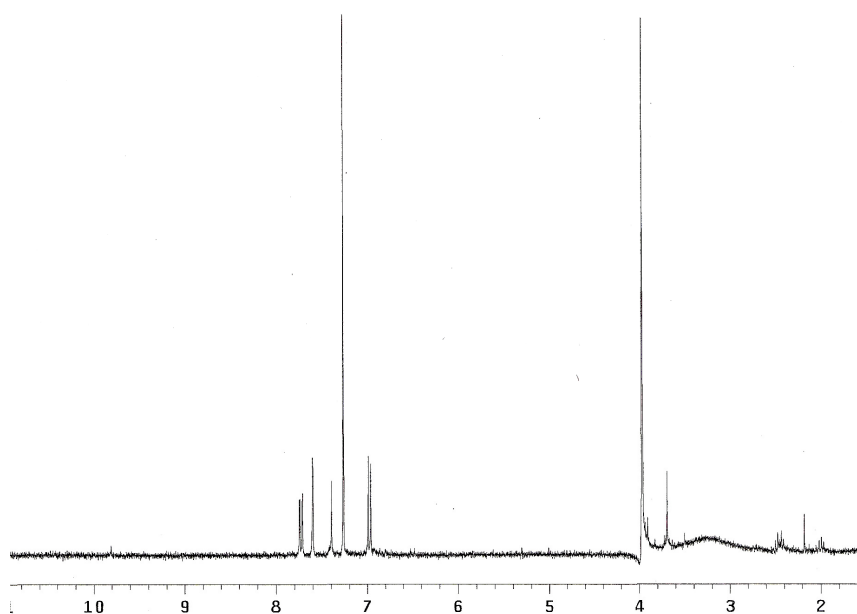


FIGURA 27 – Espectro de RMN ^1H do ácido 4-metoxi-protocatequico (7) [300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]

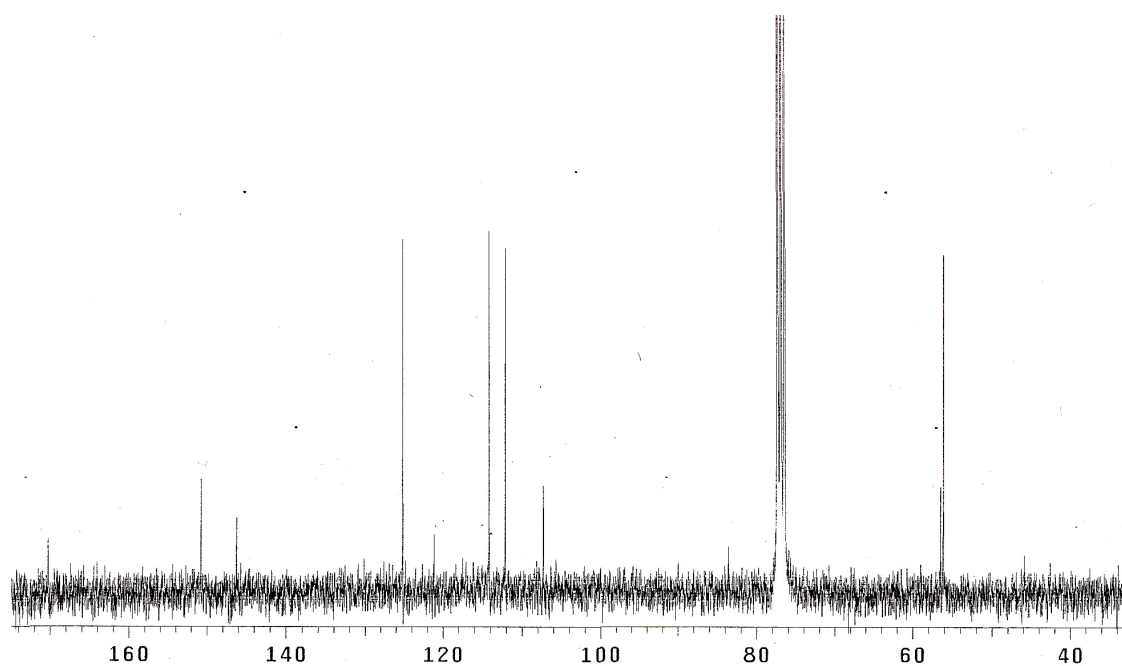


FIGURA 28 – Espectro de RMN de ^{13}C (PND) do ácido 4-metoxi-protocatequico (**7**) [75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]

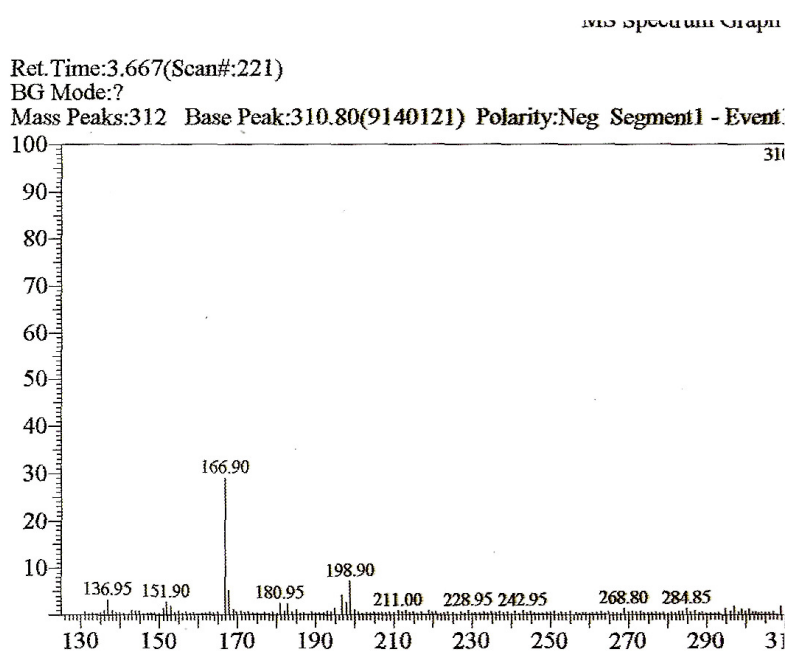
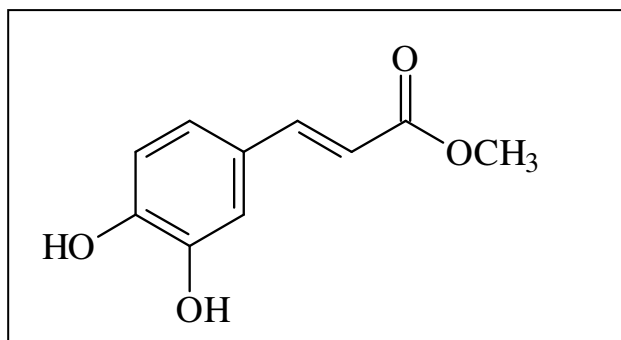


FIGURA 29. Espectro de massas do ácido 4-metoxi-protocatequico (**7**) (LC-MS, interface APCI, modo negativo)

7.1.6. Identificação do cafeato de metila (8)



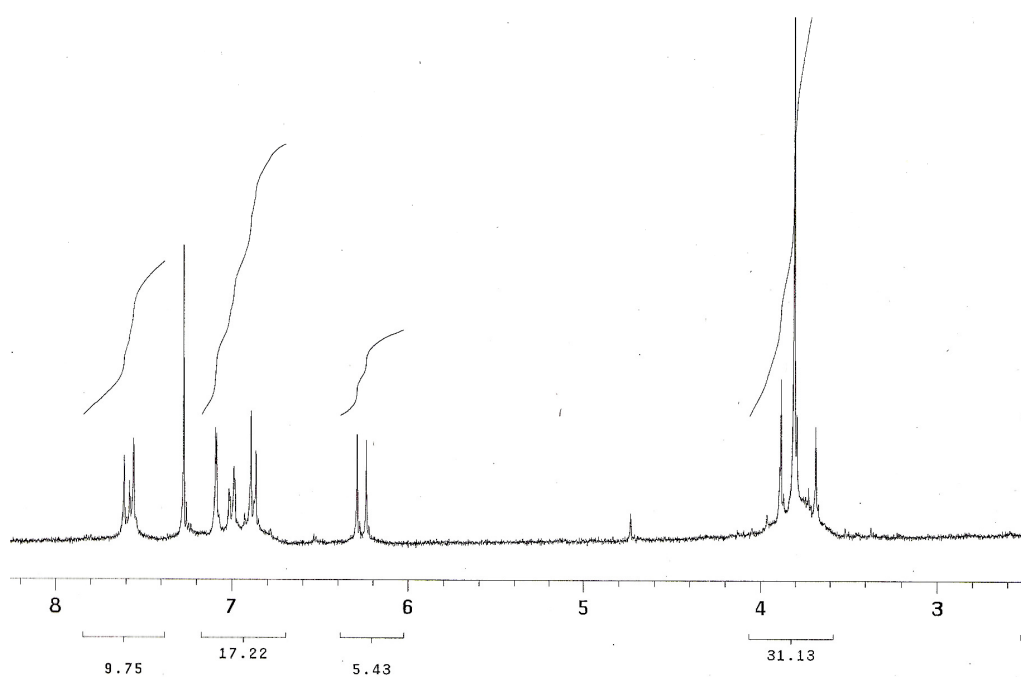
(8)

O espectro RMN ^1H (Tabela 11, página 99 e Figura 30, página 100) mostrou a presença de dois dubletos com constantes de acoplamento de 15,9 Hz, cada um integrado para 1H característicos de hidrogênios vinílicos α , β -carbonílico em relação *trans*. Na região do espectro relativo aos hidrogênios aromáticos dois dubletos em δ 7,08 ($J=1,8$) e δ 6,88 ($J=8,4$) e um duplo dubleto em δ 7,00 ($J=1,8$ e 8,1) referentes a um sistema de spins do tipo AMX indicando a presença do anel aromático 1,3,4-tri-substituído. Um singleto em δ 3,8 (3H) foi atribuído a presença de uma metoxila.

Os dados dos espectros RMN ^{13}C (Tabela 11, página 99 e Figura 31, página 100) confirmaram a presença carbonos vinílicos α , β -carbonílicos através dos sinais em δ 145,01 (CH) e δ 115,47 (CH) e dos carbonos metínico aromáticos em δ 122,43, δ 114,27 e δ 115,27. Observou-se também o sinal da carbonila de éster em δ 168,12 bem como de sua metoxila em δ 51,72. O espectro de massas (Figura 41, página 136), apresentou o pico correspondente ao íon pseudo moleculares $[\text{M}+\text{H}]$ em m/z 195, indicando fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$ do cafeato de metila.

Tabela 11. Dados de RMN ^{13}C e ^1H do cafeato de metila.

	H	C
1	-	127,51(C)
2	7,08 (1H, d, J=1,8)	114,27(CH)
3	-	143,89(C)
4	-	146,37(C)
5	6,88 (1H, d, J=8,4)	115,27(CH)
6	7,00 (1H, d, J=1,8 e 8,1)	122,43(CH)
7	7,58 (1H, d, J=15,9)	145,01(CH)
8	6,26 (1H, d, J=15,9)	115,47(CH)
9		168,12(C=O)
OCH ₃	3,80 (3H, s)	51,72

**FIGURA 30** – Espectro de RMN ^1H do cafeato de metila [300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]

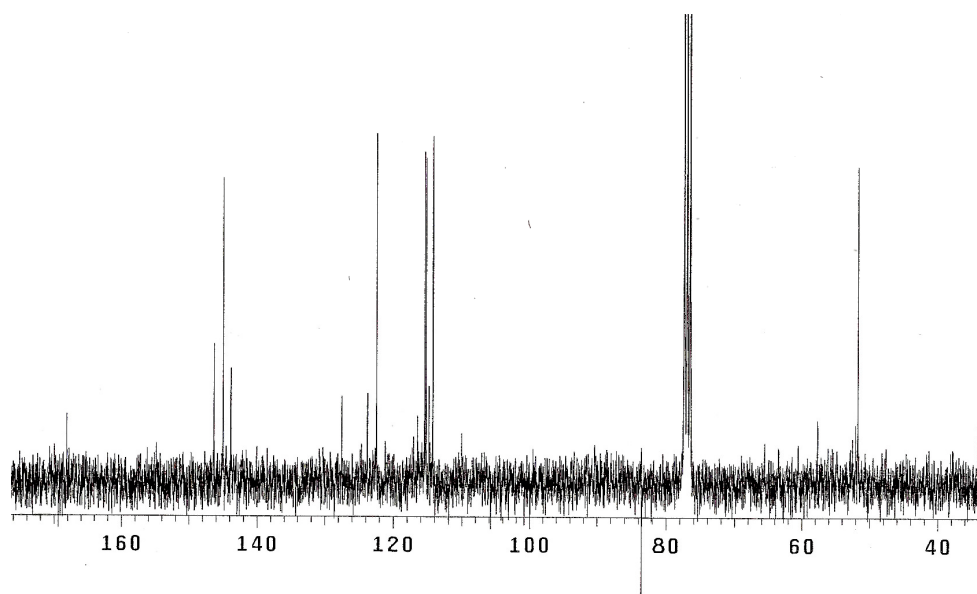


FIGURA 31 – Espectro de RMN ^{13}C (PND) do cafeato de metila [75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]

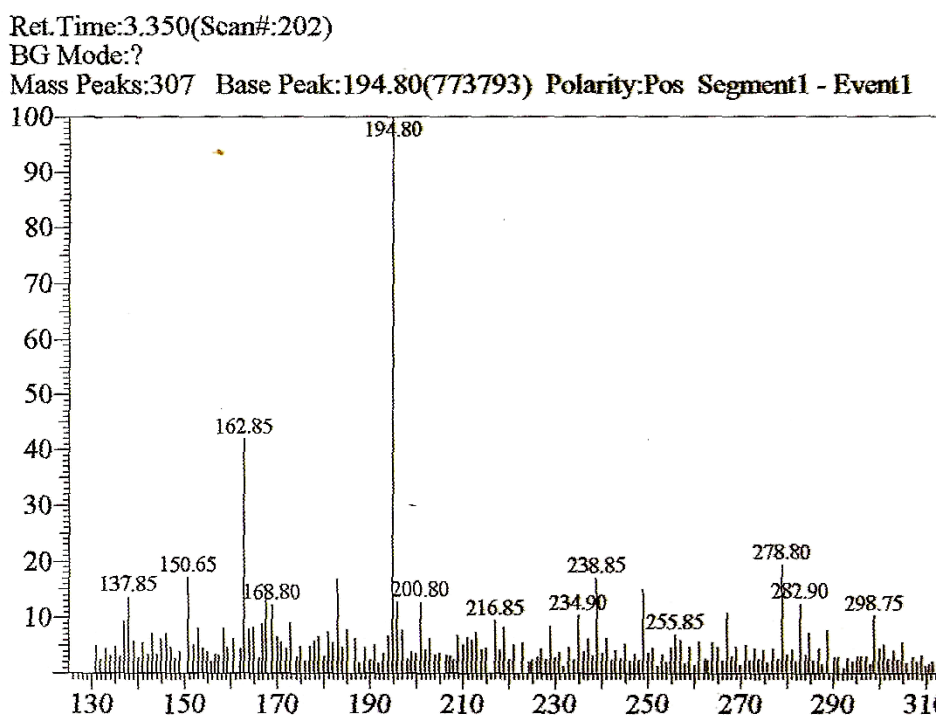
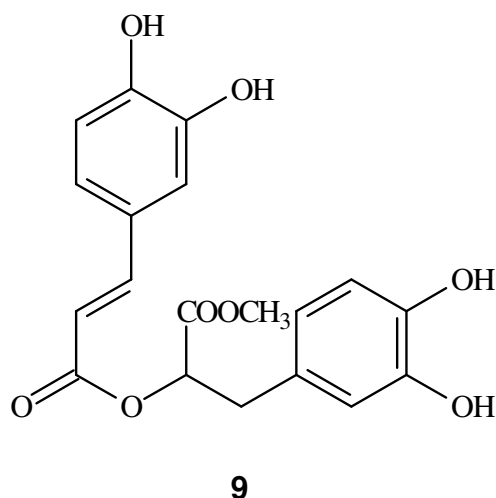


Figura 32. Espectro de massas do cafeato de metila (LC-MS, interface APCI, modo positivo)

7.1.7. Identificação do rosmarinato de metila (9)



No espectro RMN ^1H (Figuras 33 e 34, página 103), observa-se dois dubletos em δ 6,19 e δ 7,51 os quais com base na magnitude da constante de acoplamento próton-próton de 15,9 Hz, foram atribuídos a um par de hidrogênios trans-olefinicos, integrados para 1H cada. Um conjunto de sinais na região dos hidrogênios aromáticos, integrados para 6H, indicaram a existência de dois anéis aromáticos 1,3,4-tri-substituídos correspondentes a dois sistemas de spins do tipo AMX. As constantes de acoplamento relativas a multiplicidade dos sinais corroboram os padrões de substituição dos sistemas aromáticos. Este espectro apresentou ainda um singleto em δ 3,70 (3H) referente a uma metoxila, dois multipletos em δ 3,00 (2H) e δ 5,19 (1H) correspondentes aos metilênicos e metínicos próximos de carbono oxigenado.

Os dados dos espectros RMN ^{13}C (BB e DEPT 135) (Figura 34, 35 e 36, páginas 104 e 105) mostraram a presença carbonos vinílicos α , β -carbonílicos através dos sinais em δ 147,92 (CH) e δ 117,53 (CH) e dos carbonos metínicos aromáticos na região situada entre *ca* 114-123 ppm. Observou-se também o sinal da carbonila de éster em δ 168,31 bem como de sua metoxila em δ 52,67 e de outra carbonila adjacente a ligação dupla em 172,15. O sinal em δ 74,6 (CH) foi atribuído ao carbono oximetínico enquanto que o sinal δ 37,85 (CH_2) corresponde ao grupo metilênico vizinho ao anel aromático. A comparação destes dados (Tabela 12, p. 102) com os da literatura (DAPKEVICIUS *et al.*, 2002) permitiu a determinação estrutural do rosmarinato de metila.

Tabela 12. Dados de RMN ^{13}C e ^1H do rosmarinato de metila

	H	C
1	-	127,58 (C)
2	6,99 (1H, d, J=2,1)	114,14 (CH)
3	-	145,32 (C)
4	-	149,74 (C)
5	6,76 (1H, d, J=7,8)	116,32 (CH)
6	6,55 (1H, d, J=2,1 e 8,1)	121,79 (CH)
7	7,51 (1H, d, J=15,9)	147,92 (CH)
8	6,19 (1H, d, J=15,9)	117,53 (CH)
9		172,15 (C=O)
1'	-	128,75 (C)
2'	6,71 (1H, d, J=1,8)	116,51 (CH)
3'	-	146,15(C)
4'	-	146,76 (C)
5'	6,70 (1H, d, J=7,8)	115,26(CH)
6'	6,88 (1H, d, J=1,8 e 8,1)	123,18 (CH)
7'	3,00 (2H, d, J=15,9)	37,85 (CH)
8'	5,19 (1H, d, J=15,9)	74,64 (CH)
9'		168,32 (C=O)
COOCH ₃	3,70 (3H, s)	52,67 (CH ₃)

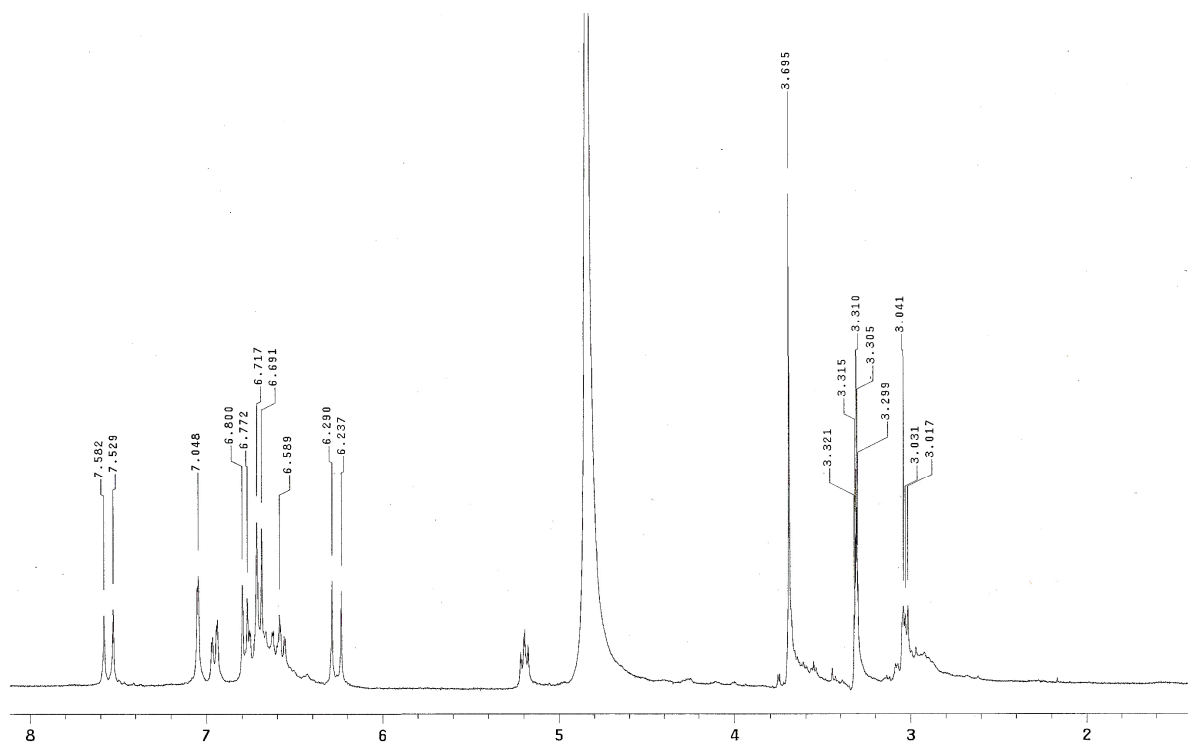


FIGURA 33 – Espectro de RMN ^1H do rosmaninato de metila [300 MHz, CD_3OD , δ (ppm)]

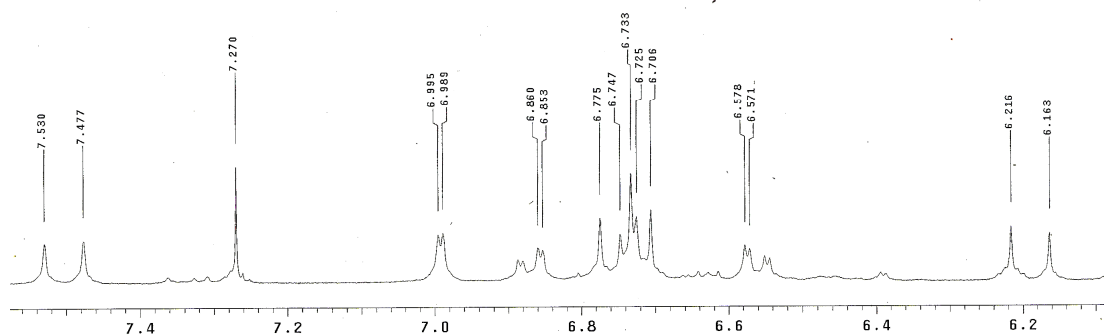


FIGURA 34 – Espectro de RMN ^1H do rosmaninato de metila [300 MHz, CD_3OD , δ (ppm)] (ampliação)

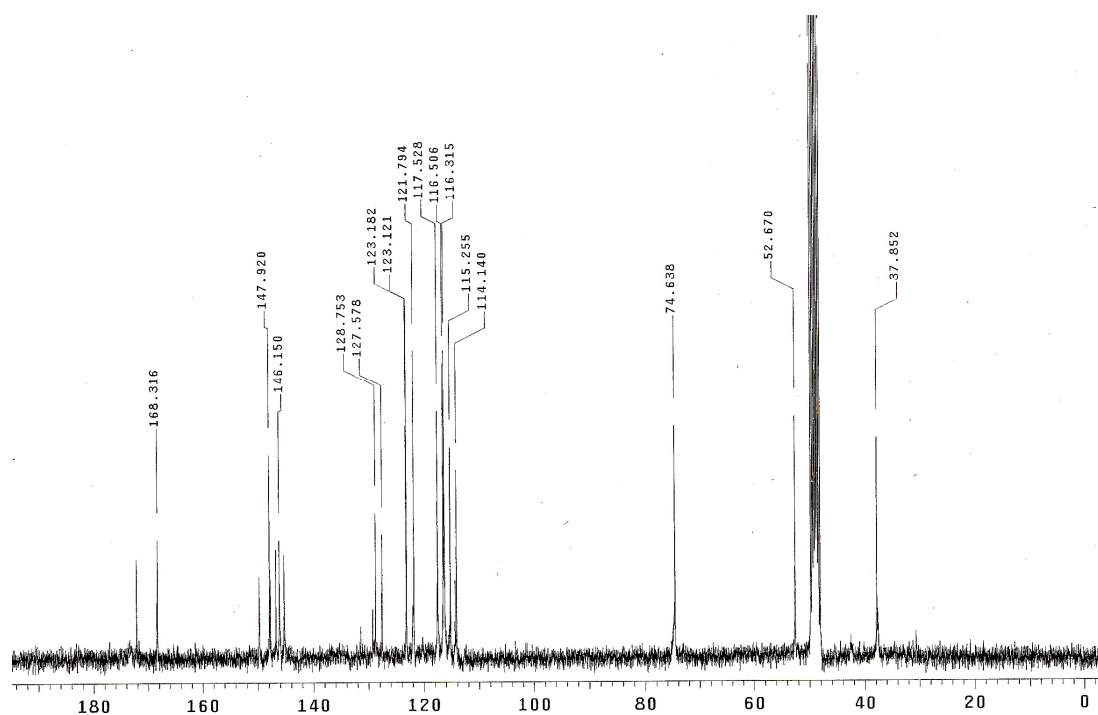


FIGURA 35 – Espectro de RMN ^{13}C (PND) do rosmarinato de metila [75 MHz, CD_3OD , δ (ppm)]

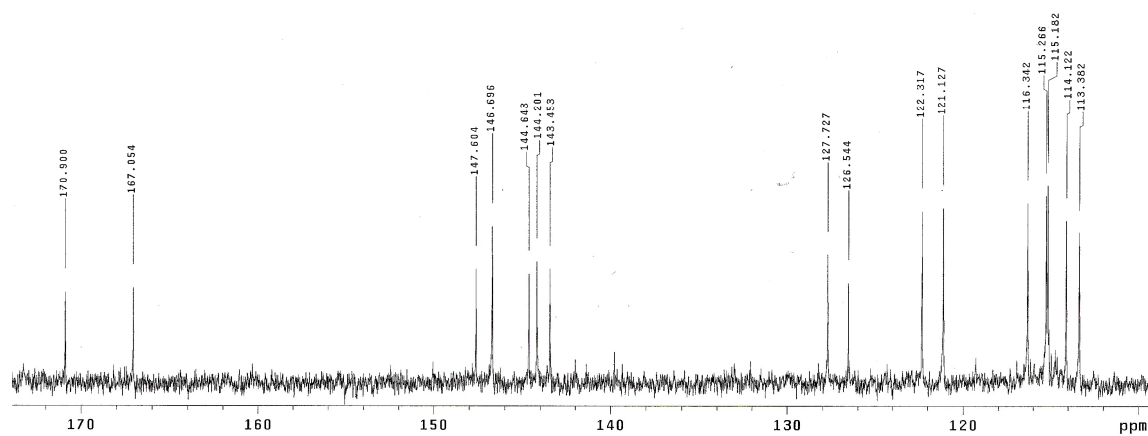


FIGURA 36 – Espectro de RMN ^{13}C (PND) do rosmarinato de metila [75 MHz, CD_3OD , δ (ppm)] ampliação

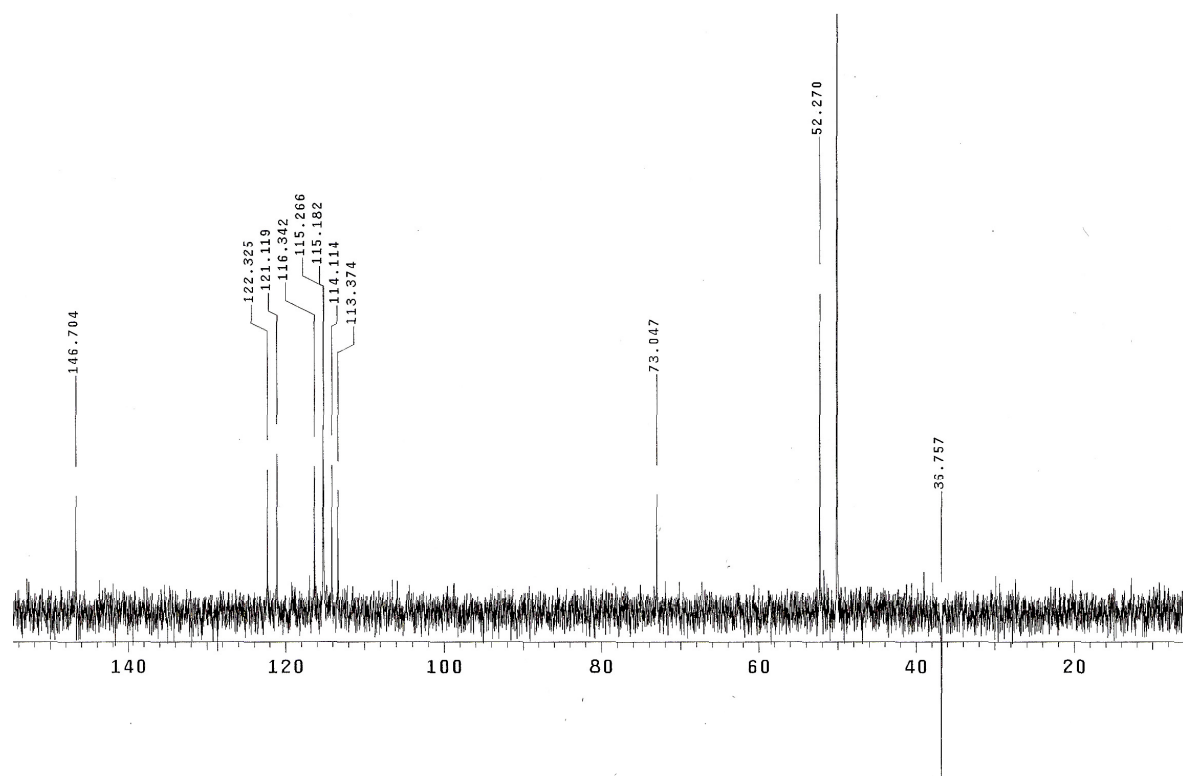
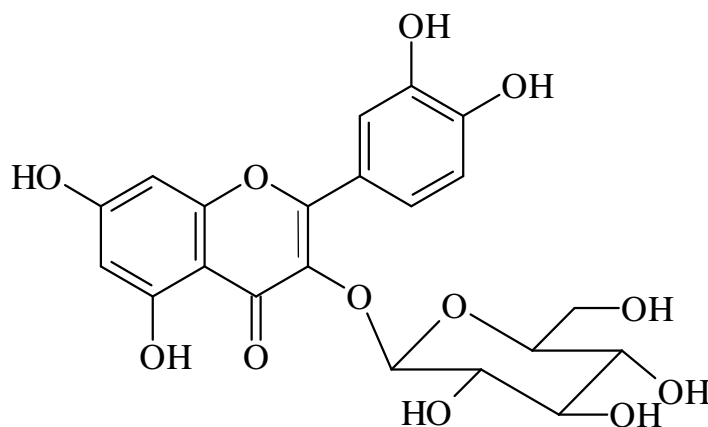


FIGURA 37– Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 135°) do rosmarinato de metila [75 MHz, CD₃OD, δ (ppm)]

7.1.8. Identificação da quercetina 3-O-β-D-glicopiranosídeo



10

A substância 10 foi identificada com base nos dados obtidos dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e sua comparação com os dados da literatura. A análise do cromatograma por CCDC usando como revelador cloreto de alumínio a 1%, mostrou uma mancha amarela, sugerindo a presença de flavonóide.

O espectro de RMN ^1H (Figuras 38, 39, 40 e 41, páginas 109 e 110) da substância apresentou na região relativa à hidrogênios aromáticos dois singletos largos em δ 6,45 e δ 6,27, integrando para um hidrogênio cada, compatíveis com a presença em *meta* dos hidrogênios 6 e 8 do anel A dos flavonóides. Esta região do espectro também mostrou a presença de um dubleto em δ 6,96 com constante de acoplamento de 8,1 Hz, integrando para 1 hidrogênio atribuído ao hidrogênio 5'; um duplo dubleto com constantes de acoplamento 1,8 e 8,5 Hz em δ 7,66, integrando para 1 hidrogênio, atribuído ao hidrogênio 6' e um dubleto em 7,81 com constante de acoplamento de 1,8 Hz integrando para um hidrogênio atribuído ao hidrogênio 2'. Todos estes dados foram consistentes com os sinais de um anel B 3', 4'-trissubstituído (sistema AMX) de um flavonóide, levando ao padrão de substituição encontrado na quercetina. O espectro de RMN de ^1H mostrou também um dubleto

em 5,31, integrando para um hidrogênio referente ao hidrogênio anomérico da glicose. A constante de acoplamento 6,9 Hz do hidrogênio anomérico indicou a ligação em configuração β . Um duplo dubleto em 3,82 com constante de acoplamento de 2,4 e 12,0 e outro duplo dubleto em δ 3,69 com $J=5,1$ e 12,0 confirmaram a presença dos hidrogênios metilênicos do C-6' da glicose. As constantes de acoplamento do sinal δ 3,36 no valor de 2,4 e 5,1Hz corroboram o acoplamento do C-5'' ao hidrogênios do C-6'' Os sinais de hidrogênios na região entre δ 3,35 e δ 3,74, foram atribuídos aos hidrogênios ligados a carbonos oxigenados da molécula do açúcar.

Os espectros RMN ^{13}C (Figuras 42 a 45, páginas 111 e 112) apresentou 21 sinais de maior intensidade compatíveis com um flavonóide glicosilado representado por 15 sinais da parte aglicona e mais seis referentes à unidade de açúcar. De acordo com o DEPT-135 (Figura 46 e 47, página 113), destes 21 sinais, havia 1 sinal de carbono metilênico, dez sinais referentes a carbonos metínicos e dez sinais de carbonos não hidrogenados. A unidade de quercetina foi caracterizada pelos sinais de seis carbonos oxigenados (δ 145,76, δ 149,75, δ 158,31, δ 158,97, δ 162,84 e δ 165,85) além da carbonila em δ 179,34. A comparação destes dados com os obtidos da literatura mostrou uma maior desproteção nos sinais δ 158,31 e δ 179,34 atribuídos aos C-2 e C-4, respectivamente, indicando a ligação da glicose ao C-3.

O espectro RMN ^{13}C também confirmou a estrutura da glicose pela presença do sinal do carbono anomérico em δ 104,44 e do sinal em δ 62,52 atribuído ao carbono metilênico em C-6'' o qual possui uma hidroxila livre.

A análise dos dados dos espectros RMN ^1H e RMN ^{13}C (Tabela 13, página 108) e a comparação com os valores constantes na literatura (BENNINI et al., 1992), permitiram concluir que a substância **26** corresponde à quercetina 3 β -D-glicopiranosídeo.

Tabela 13. Dados de RMN ^{13}C e de ^1H da quercetina 3-O- β -D-glicopiranosídeo

2		158,31
3		135,60
4		179,34
5		162,84
6	6,27 (1H, sl)	99,87
7		165,85
8	6,45 (1H, sl)	94,74
9		158,97
10		105,61
1'		122,99
2'	7,81 (1H, d, J=1,8)	115,97
3'		149,75
4'		145,76
5'	6,96 (1H, d, J= 8,1)	117,71
6'	7,66 (1H, dd, J= 8,6; 1,8)	123,18
1''	5,31 (1H, d, J=6,9)	104,44
2''	3,44 – 3,63 (m)	75,68
3''	3,44 – 3,63 (m)	78,24
4''	3,44 – 3,63 (m)	71,15
5''	3,36 (1H, dd, $J_{5''\text{A}-6''} = 2,4$; $J_{5''-6''\text{B}} = 5,1$)	78,05
6''A	3,82 (1H, dd; $J_{6''\text{A}-5''} = 2,4$; $J_{6''\text{A}-6''\text{B}} = 12,0$)	62,52
6''B	3,69 (1H, dd; $J_{6''\text{B}-5''} = 5,1$; $J_{6''\text{B}-6''\text{A}} = 12,0$)	62,52

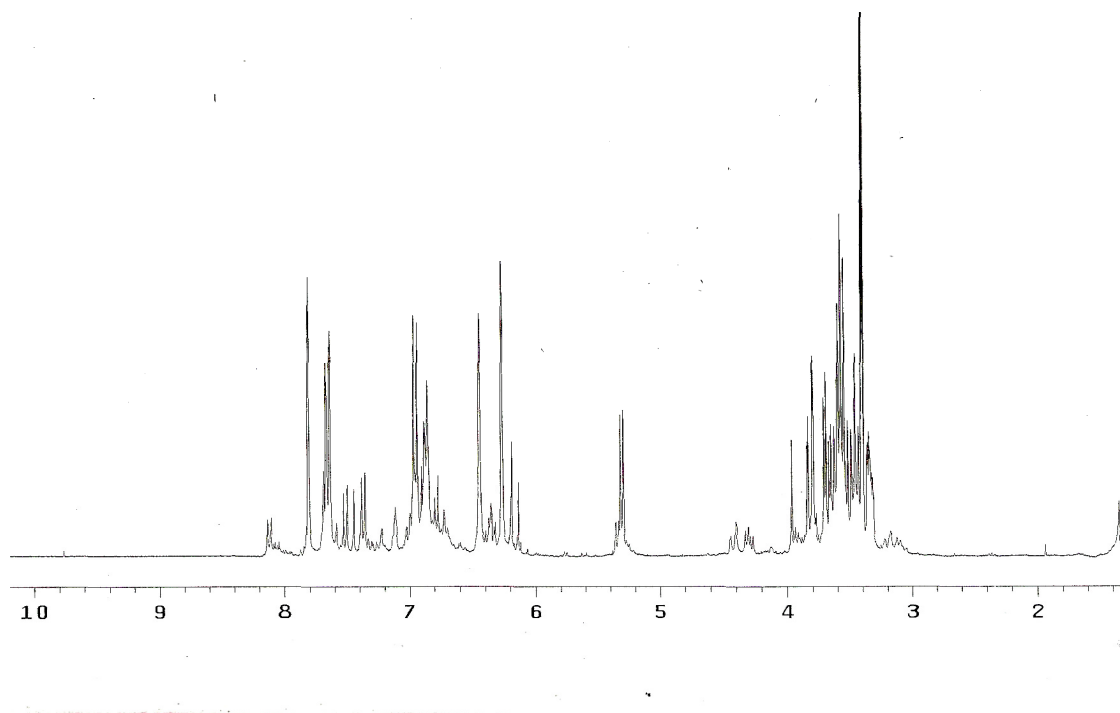


FIGURA 38. Espectro RMN ^1H da da quercetina 3-O- β -D-glicopiranosídeo. 300 MHz, CD_3OD , δ (ppm)] (ampliação)

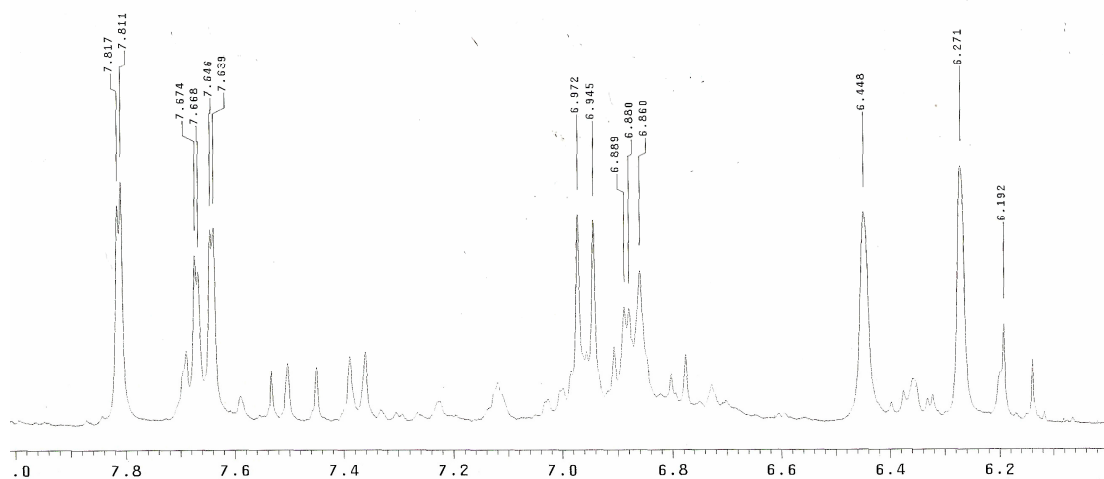


FIGURA 39. Ampliação de parte do espectro RMN ^1H da quercetina 3-O- β -D-glicopiranosídeo. 300 MHz, CD_3OD , δ (ppm)]

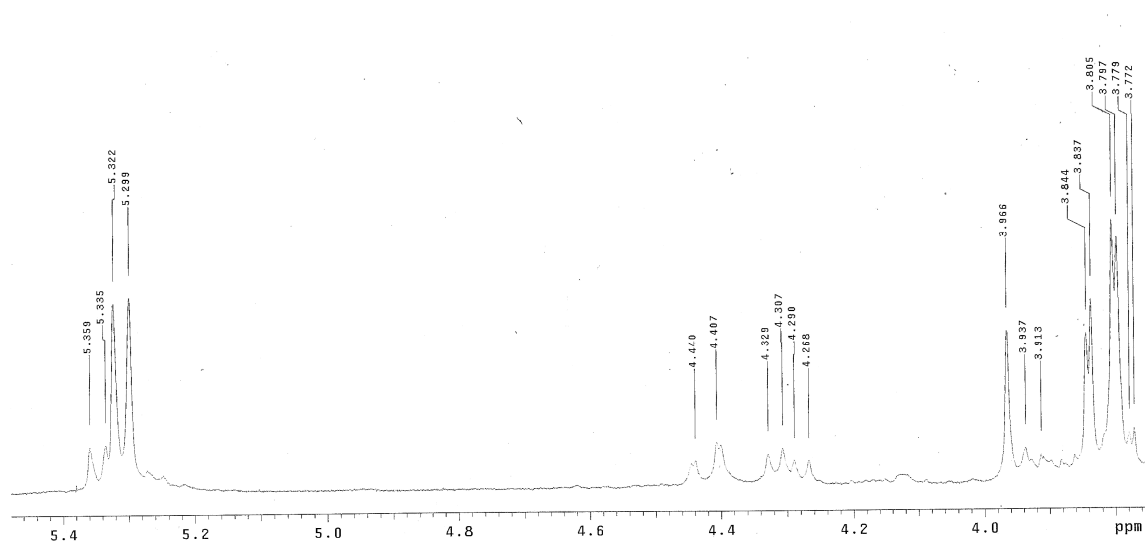


FIGURA 40. Ampliação de parte do espectro RMN ^1H da da quercetina 3-O- β -D-glicopiranosídeo. 300 MHz, CD_3OD , δ (ppm)]

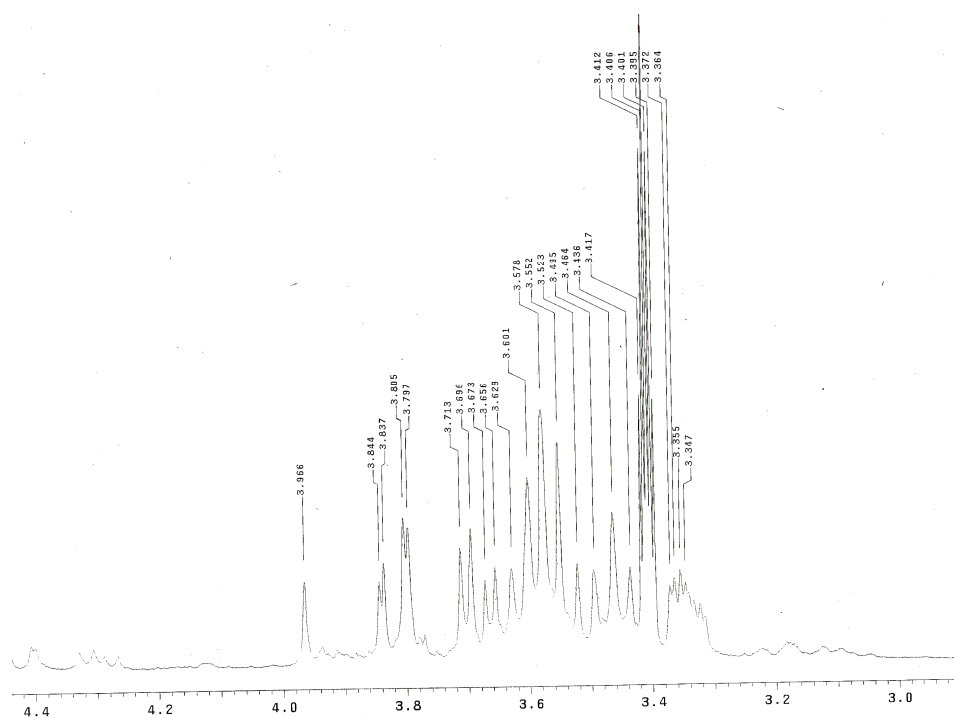


FIGURA 41. Ampliação de parte do espectro RMN ^1H da quercetina 3-O- β -D-glicopiranosídeo. 300 MHz, CD_3OD , δ (ppm)] (ampliação)

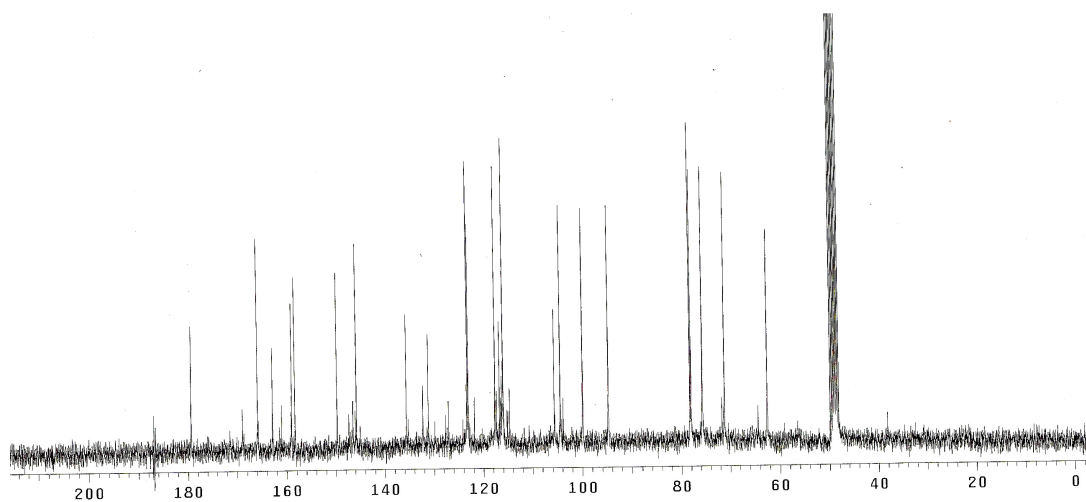


FIGURA 42. Espectro RMN ^{13}C da quercetina 3-O- β -D-glicopiranosídeo. [75 MHz, CD_3OD , δ (ppm)]

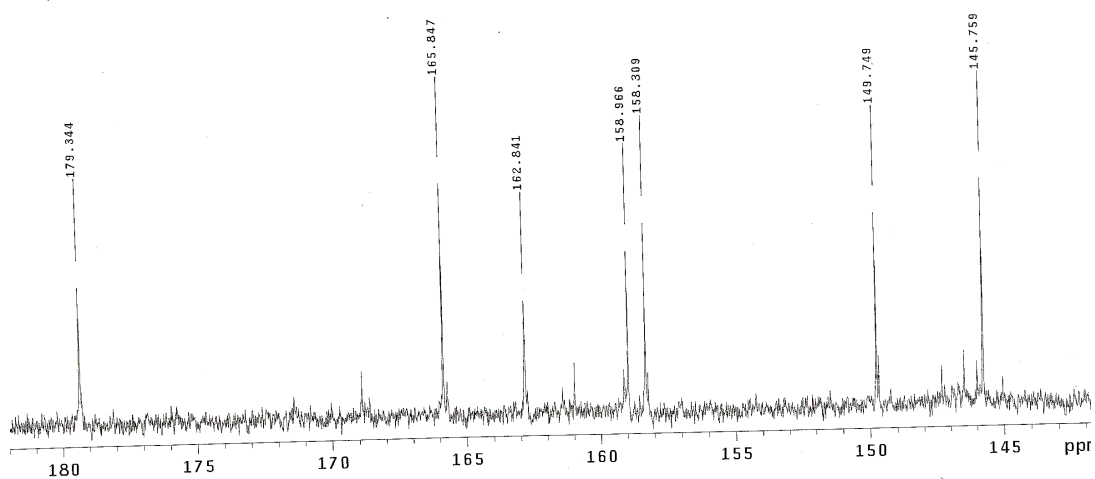


FIGURA 43. Ampliação do espectro RMN ^{13}C da quercetina 3-O- β -D-glicopiranosídeo. [75 MHz, CD_3OD , δ (ppm)]

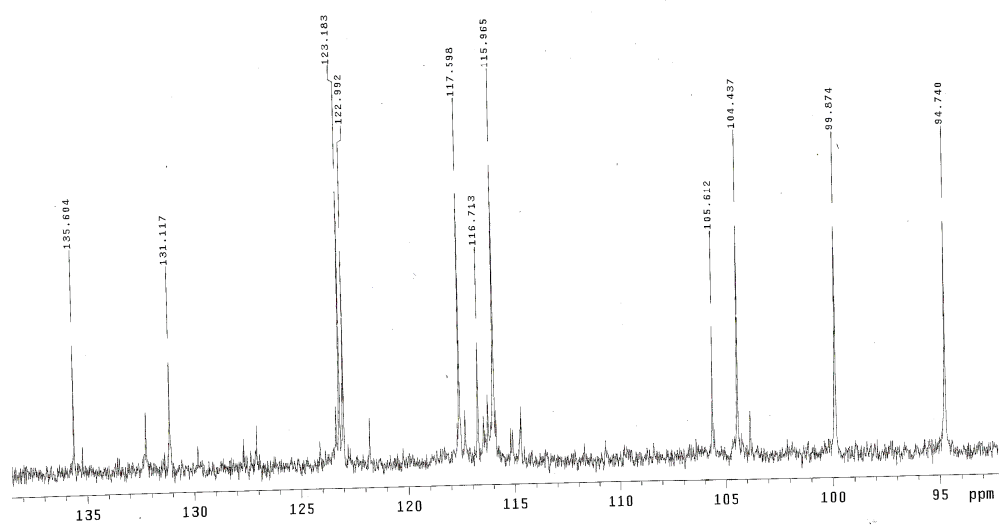


FIGURA 44. Ampliação do espectro RMN ^{13}C da quercetina 3-O- β -D-glicopiranosídeo. [75 MHz, CD_3OD , δ (ppm)]

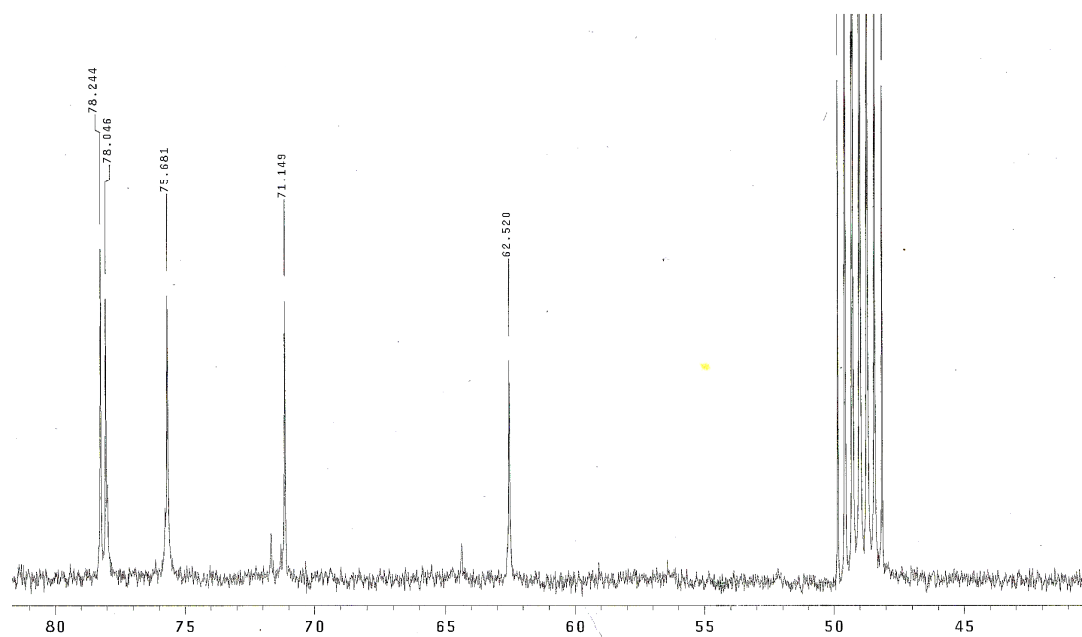


FIGURA 45. Ampliação do espectro RMN ^{13}C da quercetina 3-O- β -D-glicopiranosídeo. [75 MHz, CD_3OD , δ (ppm)]

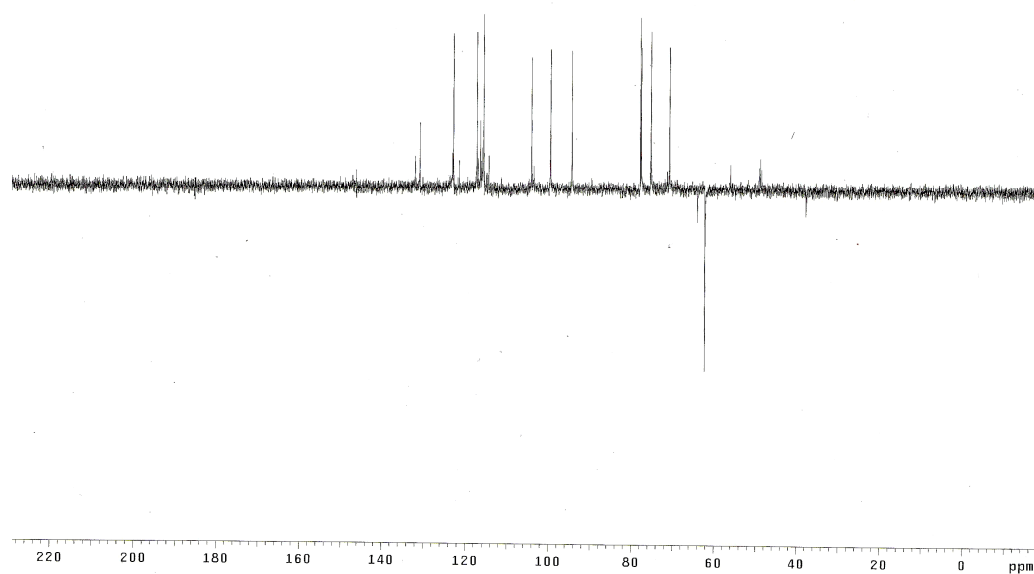


FIGURA 2. Espectro de DEPT 135° da quercetina 3-O-β-D-glicopiranosídeo. [75 MHz, CD₃OD, δ (ppm)].

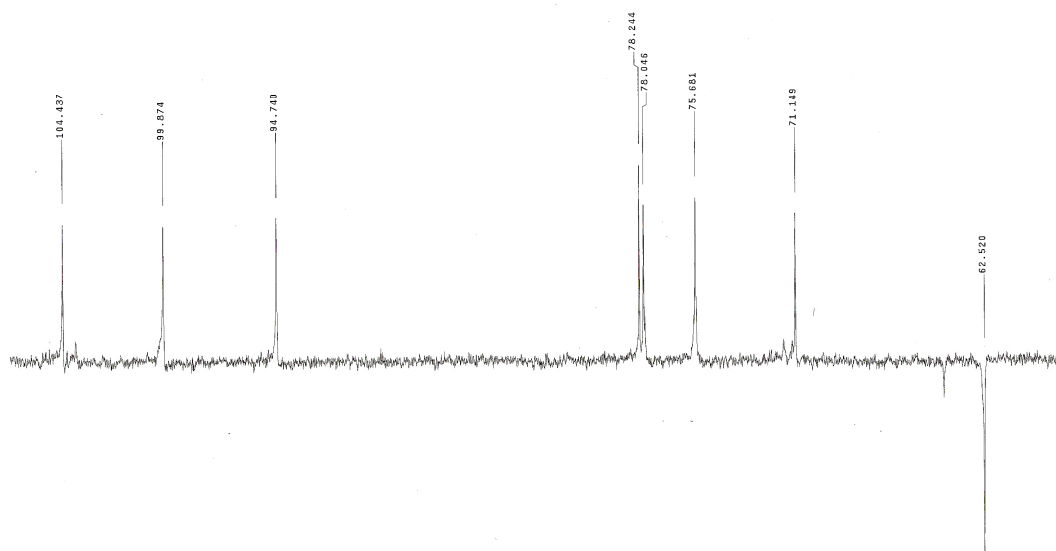
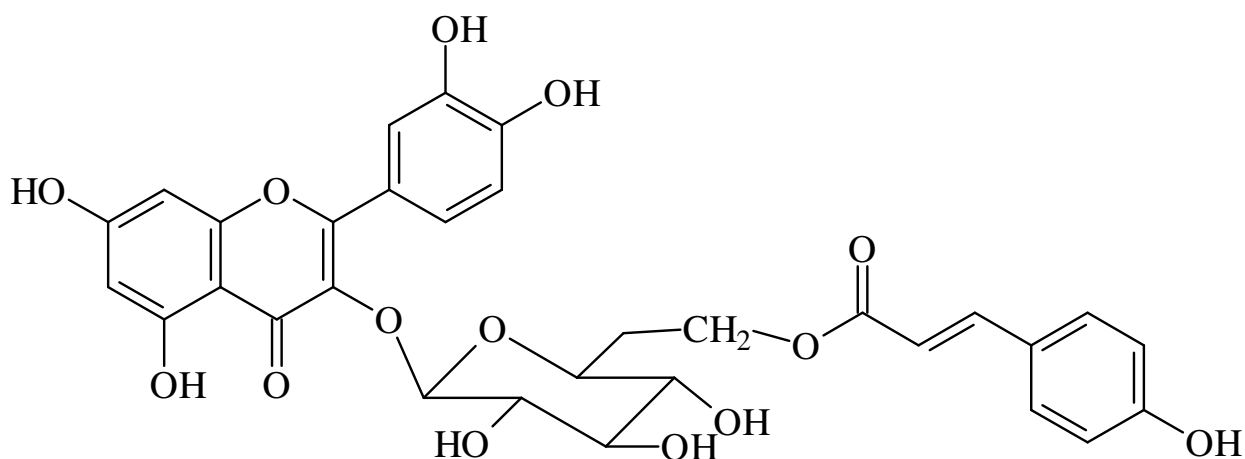


FIGURA 47. Espectro de DEPT 135° da quercetina 3-O-β-D-glicopiranosídeo. [75 MHz, CD₃OD, δ (ppm)].

7.1.9. Identificação quercetina-3-O-β-(6''-E-*p*-cumaroil-β-D-glicopiranosideo)
(11)



11

O espectro de RMN ^1H da substância **11** exibiu dois dubletos em δ_{H} 7,81 e 6,48, com grandes constantes de acoplamento de 15,9, que levou a identificação dos hidrogênios olefinicos de ligação dupla com configuração em *trans*. Estes dados, juntamente com a ocorrência de outros dois dubletos em δ_{H} 7,11 e δ_{H} 7,47, integrando para dois hidrogênios cada, originários de quatro hidrogênios aromáticos típicos de um sistema AA'BB', indicaram a presença da subunidade *p*-cumaril.

Na região de hidrogênios aromáticos do espectro também foram observados cinco sinais. Dois dubletos em δ_{H} 6,65 e δ_{H} 6,59 com $J=2,1$ cada, foram relativos ao acoplamento *meta* dos hidrogênios 6 e 8 do anel A do esqueleto flavonoidico substituído nas posições 5 e 7. Já os sinais referentes ao anel B se apresentaram como típicos padrões de substituição 1, 3, 4, caracterizado por acoplamento *orto* entre H-3' (δ_{H} 7,27, d, $J=8,1$) e H-6' (δ_{H} 8,08, dd, $J=8,1$ e 2,1) e o acoplamento *meta*

de H-6' com H-2' (δ_H 8,31, d, $J=2,1$). Estes dados indicaram que a substância continha a parte aglicona da quercetina. A ausência de um singlete entre δ_H 6,30 e δ_H 6,90 levou a sugestão da substituição de C-3 do flavonóide.

A natureza glicosídica da substância foi evidenciada pelos sinais típicos de açúcar no espectro de RMN 1H . Um dubleto em δ_H 6,19, com constante de acoplamento de $J=7,8$ Hz, foi relativo à ressonância do hidrogênio anomérico em configuração β de uma unidade de glicose. O espectro também mostrou um par de hidrogênios da glicose com deslocamentos em δ_H 4,96 (*dl*, $J=11,7$) e δ_H 4,79 (*dd*, $J=11,7$ e $5,8$ Hz) atribuídos aos dois hidrogênios metilênicos da glicose. O deslocamento para campo mais baixo destes sinais sugeriu a acilação da hidroxila na posição 6 da glicose com a subunidade *p*-cumaril.

Assim a análise dos dados de hidrogênio para a substância **11** sugeriu a estrutura de um flavonóide contendo uma unidade de açúcar e outra de ácido *p*-cumárico.

Os espectros de RMN ^{13}C de **11** apresentaram deslocamentos químicos compatíveis com o padrão de substituição proposto anteriormente. Os sinais da parte aglicona consistiram de 15 picos (180 – 94 ppm), correspondentes a 5 carbonos metínicos sp^2 , 9 átomos de carbonos sp^2 quaternários e um grupo C=O conjugado (178,74) característico de flavonóis. Assim foram exibidos os sinais em δ_C 162,74, δ_C 165,93, δ_C 150,77 e δ_C 146,88, condizentes com os carbonos substituídos 5, 7 (anel A), 3' e 4' (anel B), respectivamente quando comparados com dados da literatura (Wu, 2009). Os sinais de carbonos metínicos em δ_C 117,68, δ_C 116,21 e δ_C 122,83 confirmou o sistema AMX do anel B 3', 4'-trissubstituído. O deslocamento para campo baixo de C-2 e C-4 indicou que a posição 3 estava substituída por uma unidade de glicose.

O sinal em δ_C 167,36, típico de carbonila α - β -insaturada em conjugação com os carbonos olefinicos em δ_C 145,12 e δ_C 115,05 juntamente com os dois sinais mais intensos em δ_C 130,73 e δ_C 116,75, característicos de carbonos metínicos do sistema AA'BB' confirmaram a presença da unidade do ácido *p*-cumárico.

A presença da unidade de glicose foi mostrada no espectro de RMN ^{13}C pelo sinal do carbono anomérico em δ_C 104,29, além de outros deslocamentos entre 64 e 78 ppm referentes aos carbonos carbinólicos da molécula. A região do espectro relativa aos sinais do açúcar também mostrou um deslocamento para campo baixo

de C-6'' glc ($\Delta + 2,3$) a partir do valor do deslocamento químico reportado para o carbono correspondente no qual a posição encontra-se livre como na quercetina 3-O-glicopiranosídeo, que normalmente absorve em δ_C 62,00 (Tang, 2001; Markham, 1978). Este deslocamento é esperado devido ao efeito da substituição em C-6 da glicose acilada. Estes dados permitiram a conclusão da ligação do grupo *p*-cumaroil ao carbono 6'' da glicose.

As atribuições dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C foram confirmadas pela análise detalhada dos espectros HMBC, HMQC e COSY.

Tabela 14. Dados comparativos de RMN ^{13}C e H da substância **11** e **10**

	11		10	
	H	C	H	C
2		157,98		158,31
3				135,60
4		178,74		179,34
5		162,74		162,84
6	6,65 (1H, d, J=2,1)	99,85	6,27 (1H, sl)	99,87
7		165,93		165,85
8	6,59 (1H, d, J=2,1)	94,57	6,45 (1H, sl)	94,74
9		157,63		158,97
10		105,20		105,61
1'		122,41		122,99
2'	8,31 (1H, d, J=2,1)	117,68	7,81 (1H, d, J=1,8)	115,97
3'		150,77		145,76
4'		146,88		149,75
5'	7,27 (1H, d, J= 8,1)	116,21	6,96 (1H, d, J= 8,1)	117,71
6'	8,08 (1H, dd, J= 8,4; 2,1)	122,83	7,66 (1H, dd, J= 8,4; 1,8)	123,18
1''	6,19 (1H, d, J=7,8)	104,29	5,31 (1H, d, J=6,9)	104,44
2''	4,33 (d, J=7,8)	78,51	3,44 – 3,63 (m)	75,68

3"	4,16 -4,09 (m)	76,03	3,44 – 3,63 (m)	78,24
4"	4,16 -4,09 (m)	71,31	3,44 – 3,63 (m)	71,15
5"	4,16 -4,09 (m)	76,13	3,36 (1H, dd, $J_{5''A-6''}=2,4$; $J_{5''-}$	78,05
6"A	4,96 (1H, <i>dl</i> , $J_{6''A-6''B}=11,7$)	64,31	3,82 (1H, dd; $J_{6''A-5''}=2,4$; $J_{6''A-}$	62,52
6"B	4,79 (1H, dd; $J_{6''B-5''}=5,8$ Hz; $J_{6''B-6''A}=11,7$ Hz)	64,31	3,69 (1H, dd; $J_{6''B-5''}=5,1$; $J_{6''B-6''A}=12,0$)	62,52
1'''		126,16		
2''' e 6'''	7,47 (2H, d, $J=8,4$)	130,73		
4'''		161,32		
3''' e 5'''	7,11 (2H, d, $J= 8,7$)	116,75		
7'''	7,81 (1H, d, $J=15,9$)	145,12		
8'''	6,48 (1H, d, $J=15,9$)	115,05		
9'''		167,36		

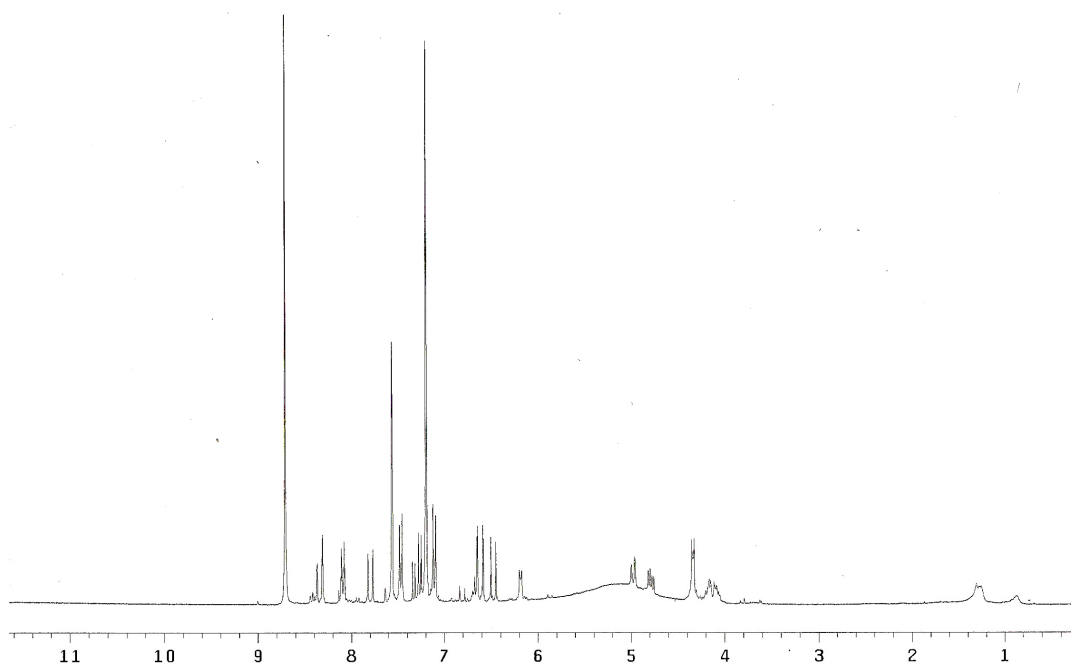


FIGURA 48 - Espectro de RMN ^1H da substância **11** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) [300 MHz, δ (ppm)]

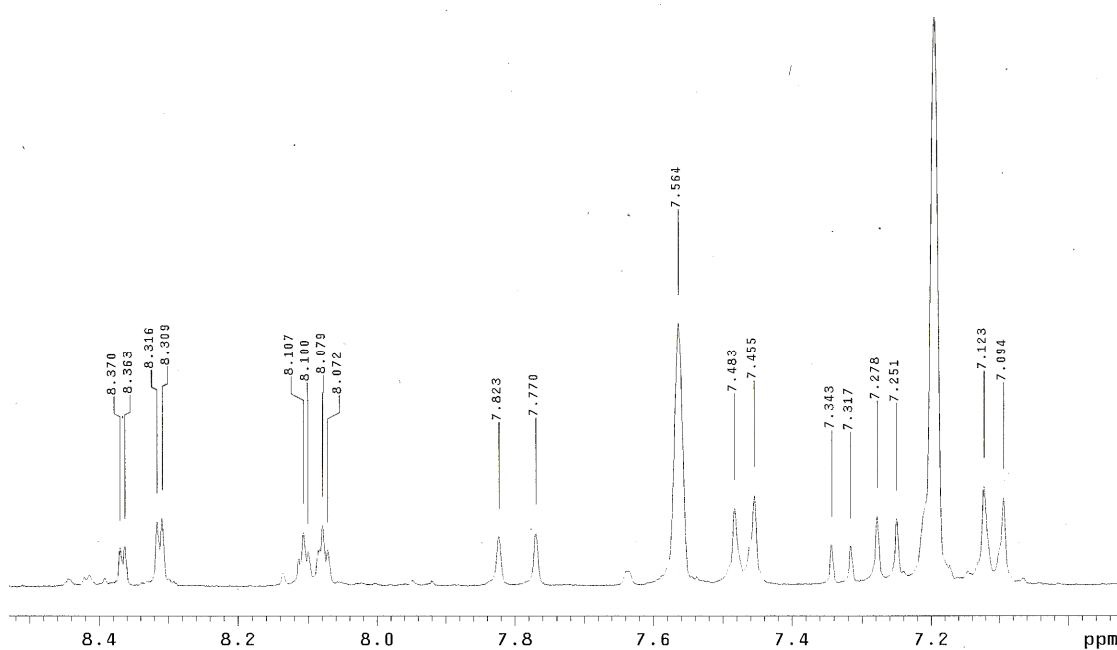


FIGURA 49 – Ampliação de espectro de RMN ^1H da substância **11** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) [300 MHz, δ (ppm)]

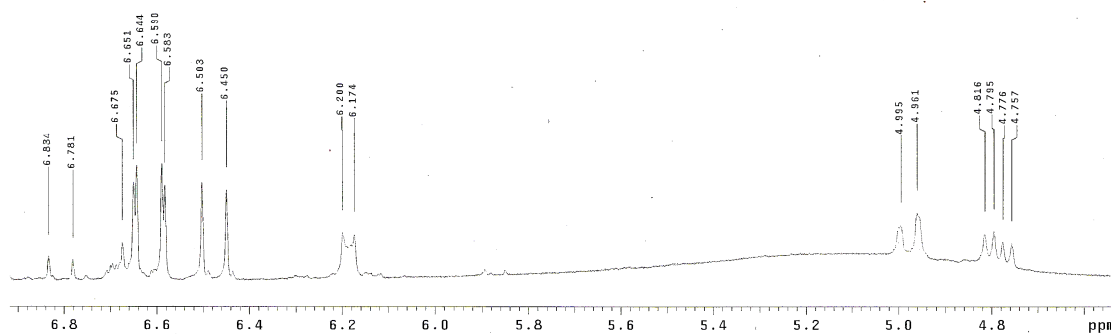


FIGURA 50 – Ampliação de espectro de RMN ^1H da substância **11** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)
[300 MHz, δ (ppm)]

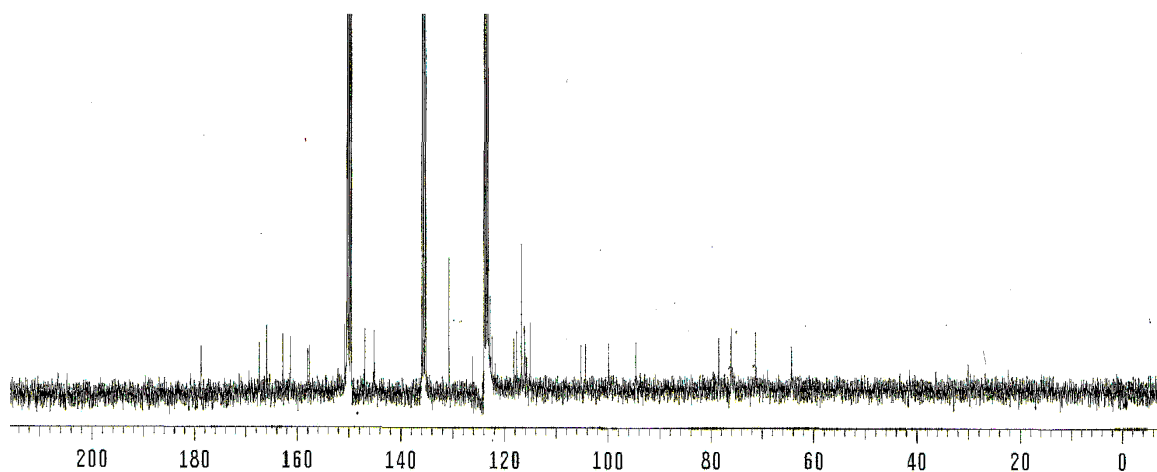


FIGURA 51 – Espectro de RMN de ^{13}C (PND) da substância **11** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) [75
MHz, δ (ppm)]

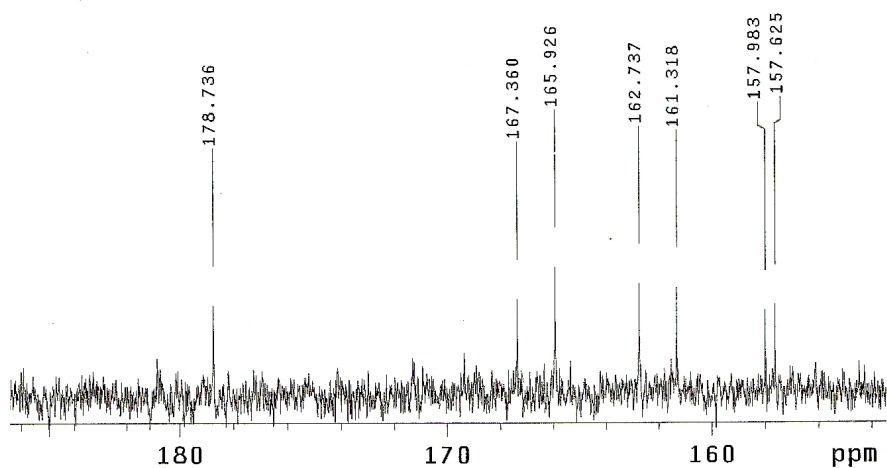


FIGURA 52 – Ampliação de espectro de RMN ¹³C (PND da substância 11 (C₅D₅N) [75 MHz, δ (ppm)]

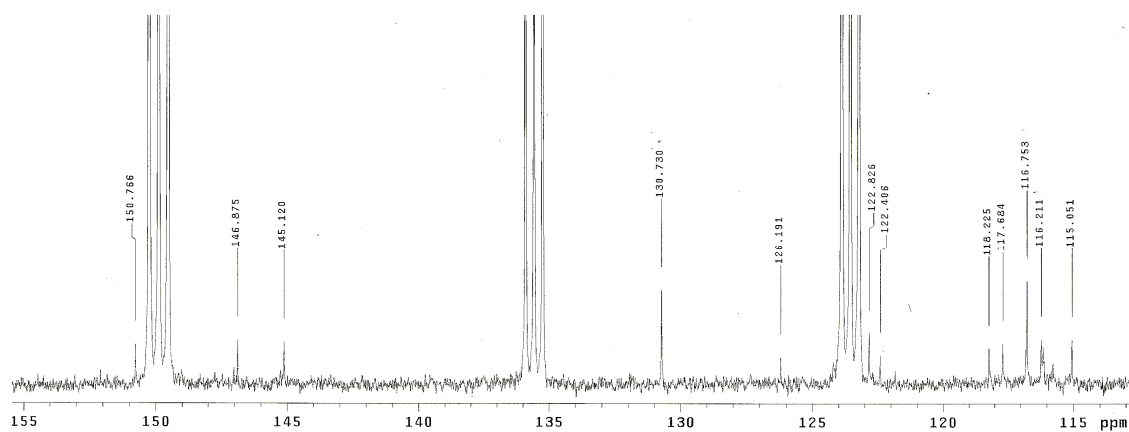


FIGURA 53 – Ampliação de espectro de RMN ¹³C (PND) da substância 11 (C₅D₅N) [75 MHz, δ (ppm)]

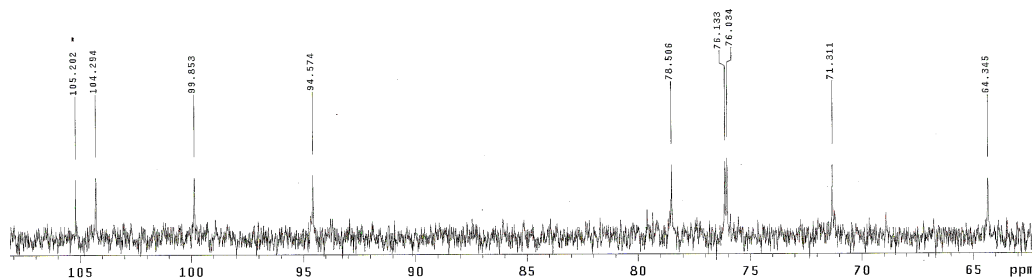


FIGURA 54 – Ampliação de espectro de RMN ^{13}C (PND) da substância **11** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) [75 MHz, δ (ppm)]

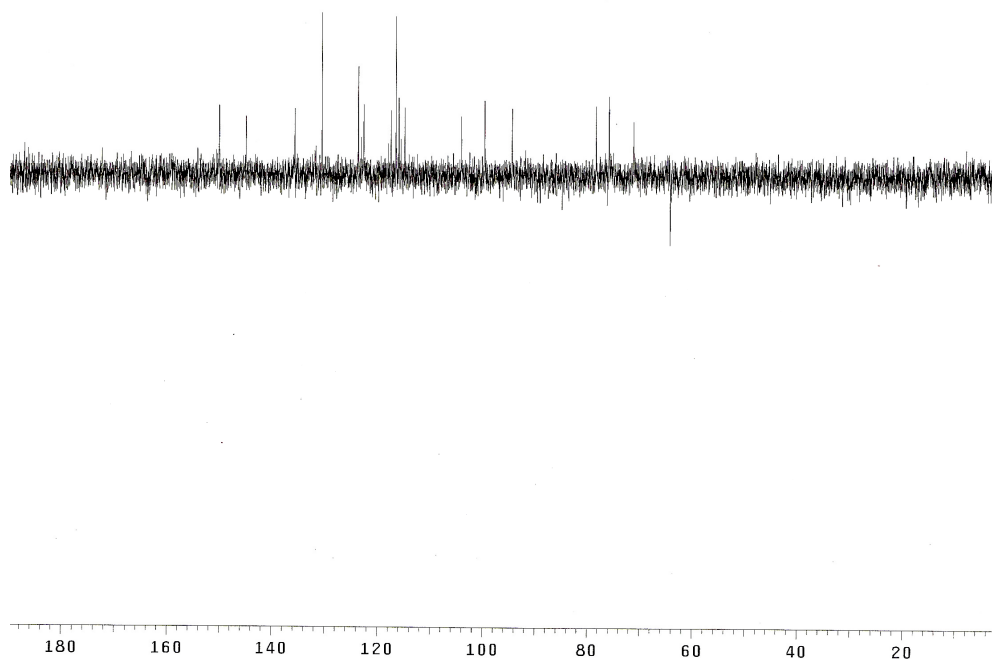


FIGURA 55 - Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 135⁰) da substância **11** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) [75 MHz, δ (ppm)]

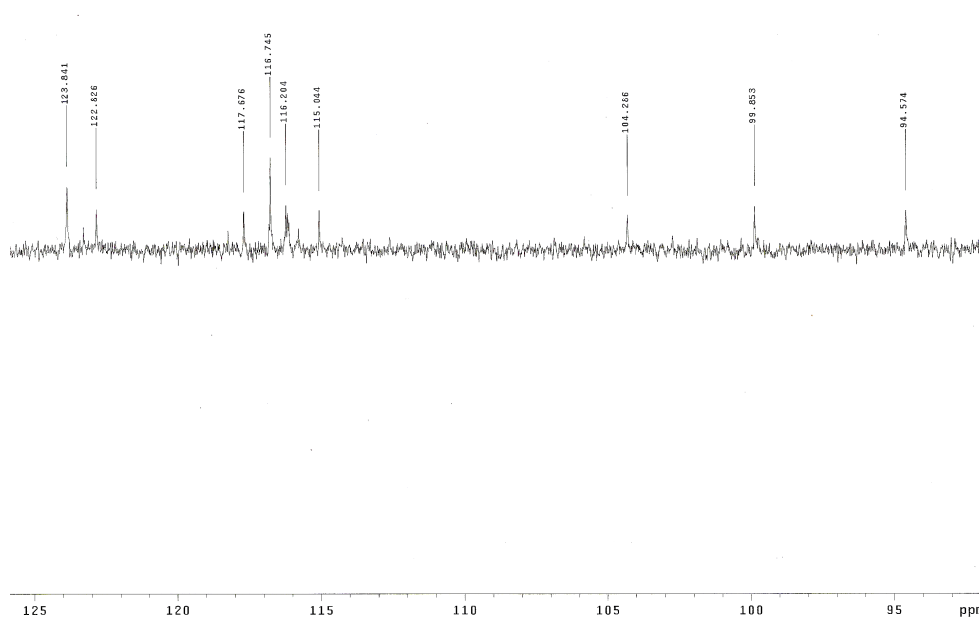


FIGURA 56 – Ampliação de espectro de RMN ^{13}C (DEPT 135⁰) da substância **11** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) [75 MHz, δ (ppm)]

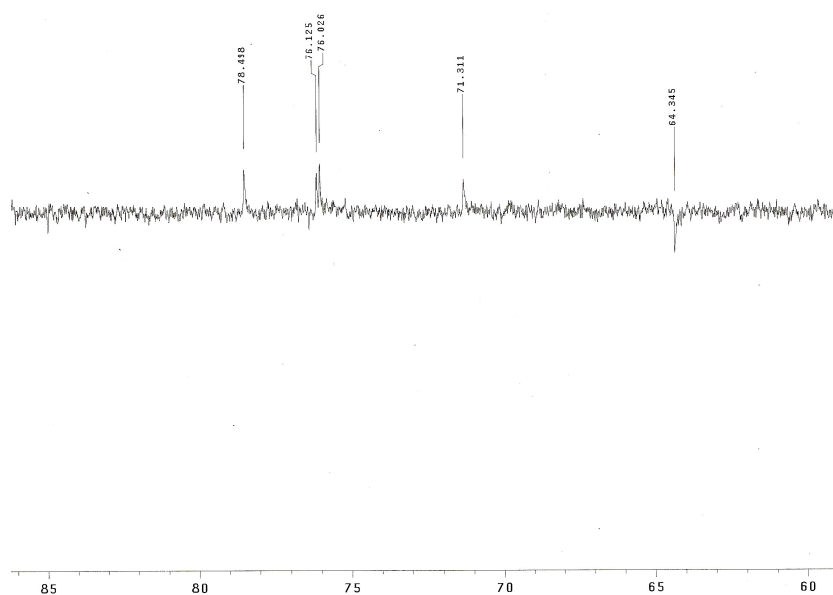


FIGURA 57 – Ampliação de espectro de RMN ^{13}C (DEPT 135⁰) da substância **11** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) [75 MHz, δ (ppm)]

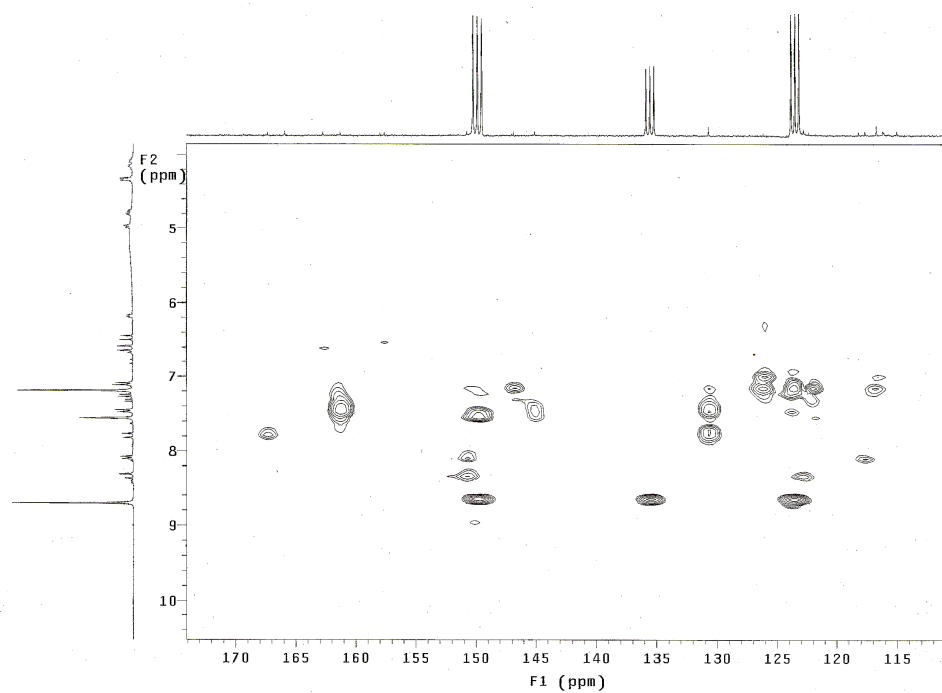
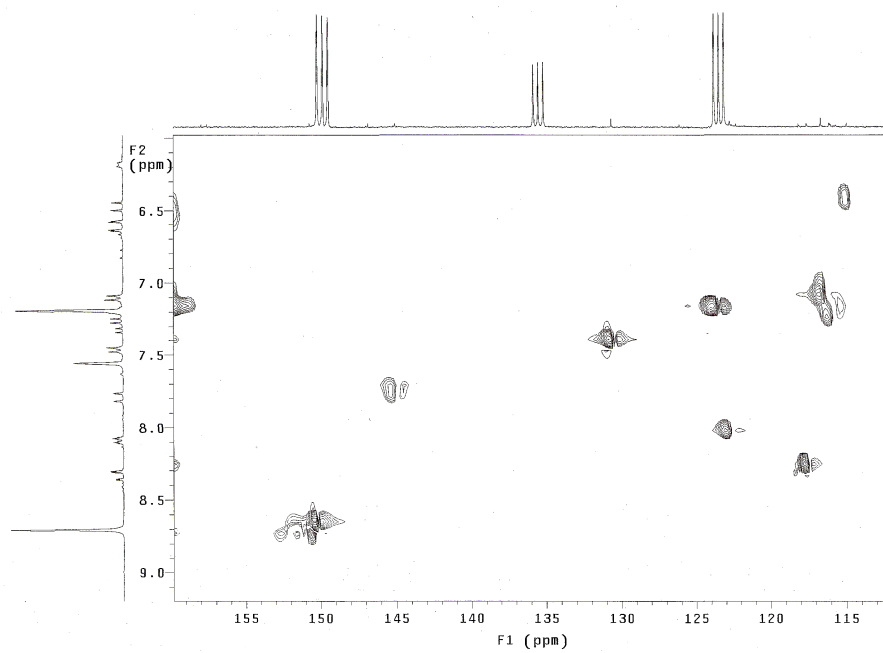


FIGURA 58 - Experimento HMBC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ da substância **11**.



- Experimento HMQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ da substância **11**.

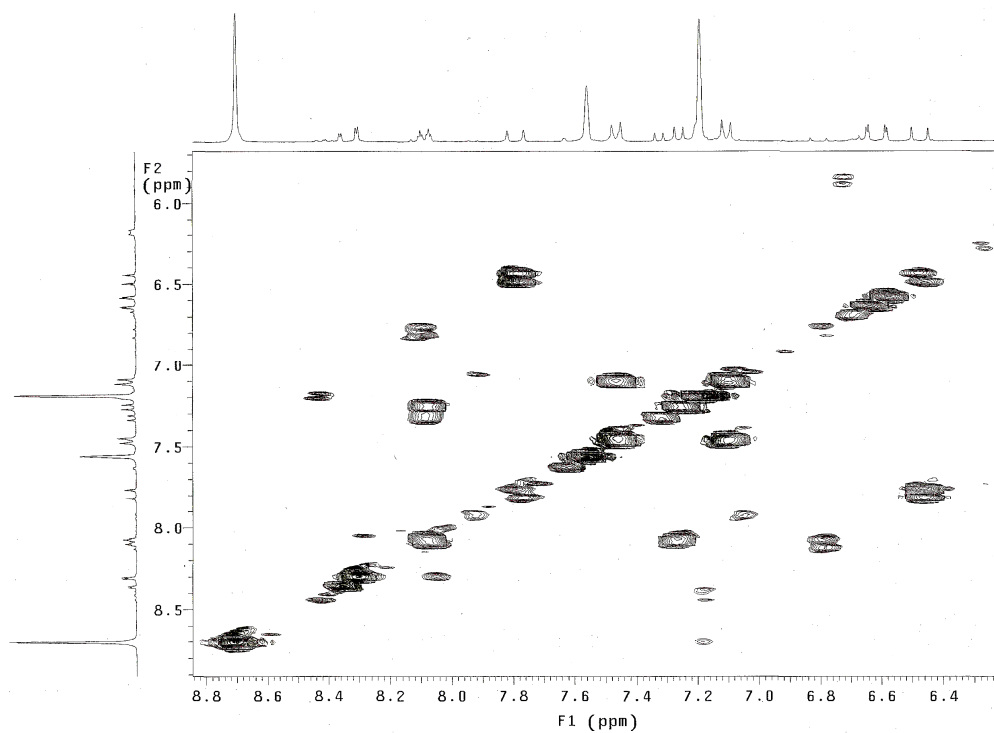
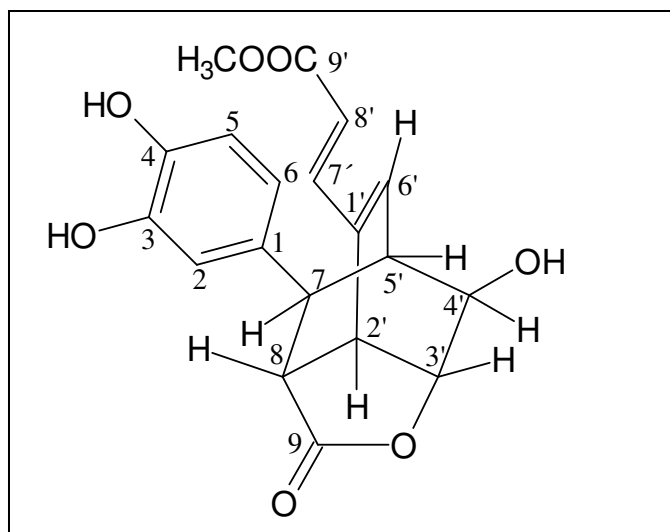


Figura 60. Espectro COSY da substância 11.

7.1.10. Identificação da lignana rufescenolideo (12)



12

A estrutura dessa nova lignana foi determinada através da análise de dados de RMN e EM-APCI.

O espectro de massas obtido a partir do LC-MS APCI no modo positivo registrou o íon quasi molecular de $m/z = 359$. Os 19 sinais de carbono presentes nos espectro de RMN C^{13} (BB e DEPT) permitiram conjuntamente com os dados de EM propor a formula molecular de $C_{19}H_{18}O_7$. Além disso, estes espectros permitiram identificar a presença de duas carbonilas (δ 167,76 de C-9' e δ 178,83 para C-9), um grupamento metoxílico em δ 51,86 atribuída ao grupamento éster e outros sinais relativos aos deslocamentos dos carbonos de anel aromático e alifáticos. Dentre estes devem ser destacados dois carbonos oximetínicos: δ 73,46 (C-4') e δ 82,55 (C-3') e um benzílico em δ 46,34 (C-5'). Caracterizaram-se também quatro carbonos olefínicos (δ 116,48 e δ 141,97; δ 133,57 e δ 139,71), três carbonos aromáticos quaternários (δ 144,20; δ 143,49 e δ 132,57) bem como três carbonos metínicos aromáticos (δ 114,87; δ 114,64 e δ 119,29), quatro alifáticos (δ 39,02; δ 44,10; δ 44,37 e δ 46,34). Os deslocamentos químicos observados na RMN ^{13}C de todos

carbonos hidrogenados foram determinados de forma inequívoca pelo espectro de HMQC.

O espectro de RMN ^1H de **1** (CD_3OD), mostrou sinais de três prótons aromáticos em δ 6,34 (1H, dd, $J= 8,4$ e $2,4$); δ 6,43 (1H, d, $J= 2,4$) e δ 6,63 (1H, d, $J= 8,4$) determinando o padrão de substituição do anel aromático.

Os sinais em H-7' em δ 7,44 (1H, d, $J=15,9$) e H-8' em δ 6,26 (1H, d, $J=15,9$) mostraram a presença de hidrogênios trans olefinicos em sistema carbonilicos α , β , γ , δ insaturado e o sinal H-6' em δ 6,52 (1H, d, $J=6,3$) mostrou a presença de um hidrogênio vinílico isolado neste sistema

Os sinais de prótons metínicos em δ 4,11 (1H, t, $J=4,8$ e $4,8$); δ 2,67 (1H, d, $J= 4,8$) e 4,24 (1H, d, $J=4,8$) permitiram determinar o acoplamento de hidrogênio vizinhos. Outros hidrogênios metínicos mostrados foram δ 4,01 (1H, d, $J=3,6$); δ 3,35 (1H, $J= ?$) e δ 3,15 (1H, s) do grupo metoxila δ 3,76 (s). A análise do espectro de ^1H - ^1H COSY permitiu estabelecer a configuração relativa dos hidrogênios no sistema norbornano, através dos acoplamentos em W observados. Assim foi possível a determinação da vizinhança dos prótons metínicos δ 4,11 com δ 4,24 e δ 2,67 (3J) e δ 3,15 (4J); δ 3,15 com δ 2,67 (4J) e δ 6,52 (4J); δ 3,35 com δ 4,01 (3J). Os acoplamentos em (4J) do sinal δ 3,15 só é possível se o mesmo estiver na configuração α (abaixo do plano).

Os espectros de correlação COSY, HMBC, HMQC permitiram determinar o esqueleto norborneno desta substancia através do acoplamento dos hidrogênios metínicos e oximetínicos e das correlações observados no espectro de HMQC

Tabela 15 - Dados espectrais de RMN de ^1H (500 MHz) e de ^{13}C (125 MHz) 1D e 2D para o composto **12**, em CD_3OD

posição	δ C	δ H	COSY (^1H - ^1H)	HMBC (H \rightarrow C)	HMQC (H \rightarrow C)
1	132,99 (C)				
2	114,64 (CH)	6,42 (1H; d; J=2,4)		C-7, C-6, C-3	C-2
3	144,20 (C)				
4	143,49 (C)				
5	114,86 (CH)	6,63(1H; d; J=8,4)	H-6	C-1, C-3	C-5
6	119,29 (CH)	6,32 (1H; dd; J=8,4; 2,4)	H-5	C-7, C-5, C-4	C-6
7	44,10 (CH)	3,15 (1H; sl)	H-8	C-5', C-4', C-6', C-1, C-6, C-2	C-7
8	44,37 (CH)	2,67(1H; d, J=4,8)	H-7	C-7, C-3', C-1, C-9	C-8
9	178,83 (C)				
1'	133,58 (C)				
2'	39,02 (CH)	4,11 (1H; t, J=4,8;4,8)	H-8 ; H-3'	C-5', C-4', C-3', C-1, C-6', C-7'	C-2'
3'	82,55 (CH)	4,24 (1H; d; J= 4,8)	H-2'	C-2, C-7, C-4', C-9	C-3'
4'	73,46 (CH)	4,01 (1H; d; J=3,6)	H-5'	C-3', C-6'	C-4'
5'	46,34 (CH)	3,35 (1H; d; J=6,3)	H-6'; H-4'	C-8	C-5'
6'	139,75 (CH)	6,52 (1H; d; J=6,3)	H-5'	C-2', C-7, C-4', C-3', C-7'	C-6'
7'	141,99 (CH)	7,45 (1H; d;J=15,9)	H-8'	C-2', C-8', C- 1',C-6', C-9'	C-7'
8'	116,48 (CH)	6,27 (1H; d;J=15,9)	H-7'	C-1', C-9	C-8'
9'	167,76 (C)			51,87	
CH ₃	51,87 (CH ₃)	3,77 (3H; s)		C-9'	51,87

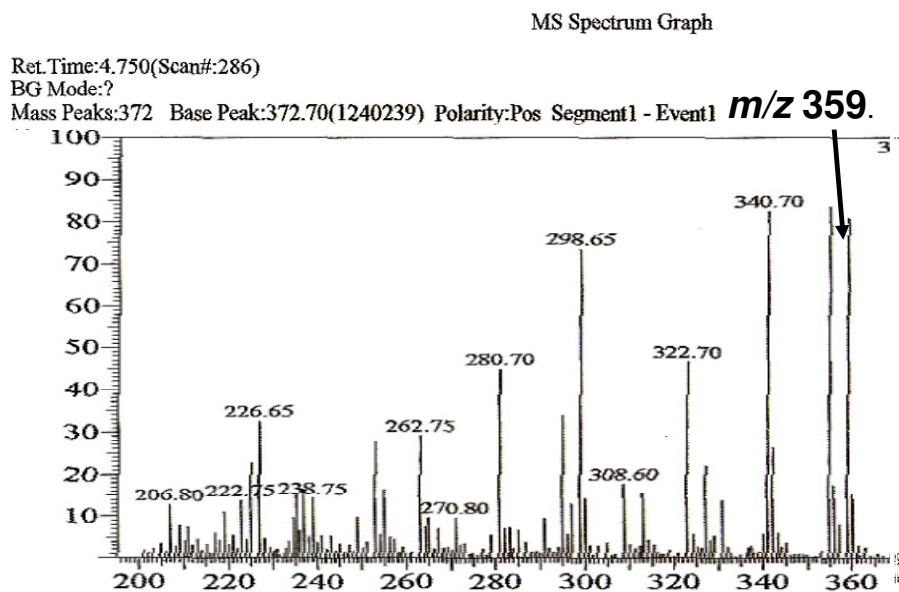


Figura 61. Espectro de massas da substância **12** (LC-MS, interface APCI, modo positivo)

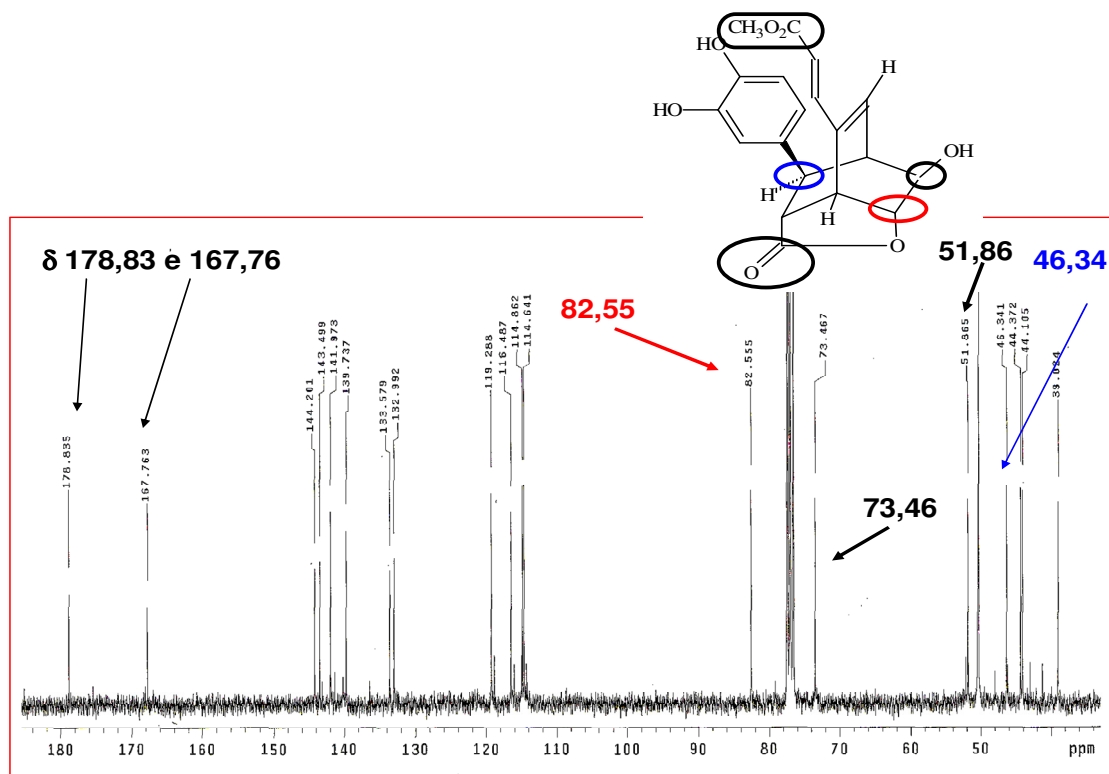


FIGURA 62 – Espectro de RMN ^{13}C (PND) de **12** [125 MHz, CD_3OD δ (ppm)].

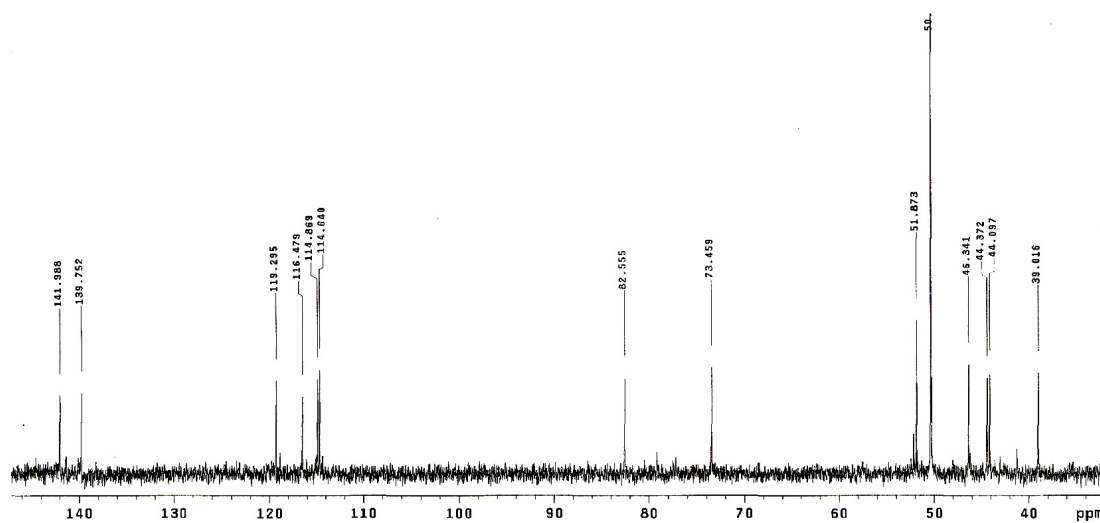


FIGURA 62 – Espectro de RMN ^{13}C (PND) de **12** [125 MHz, CD_3OD δ (ppm)].

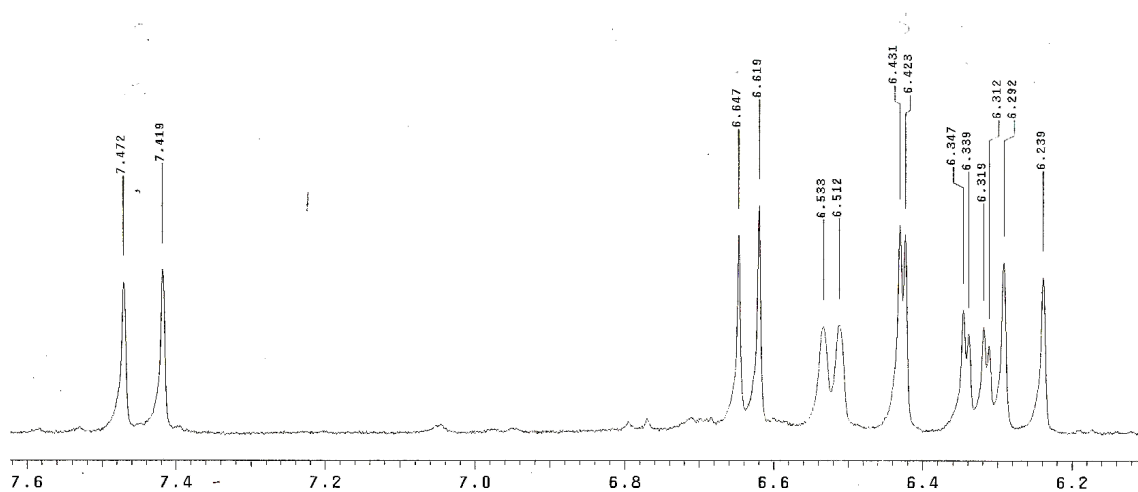


FIGURA 63 – Espectro de RMN ^1H da substância **12** CD_3OD [500 MHz, δ (ppm)]

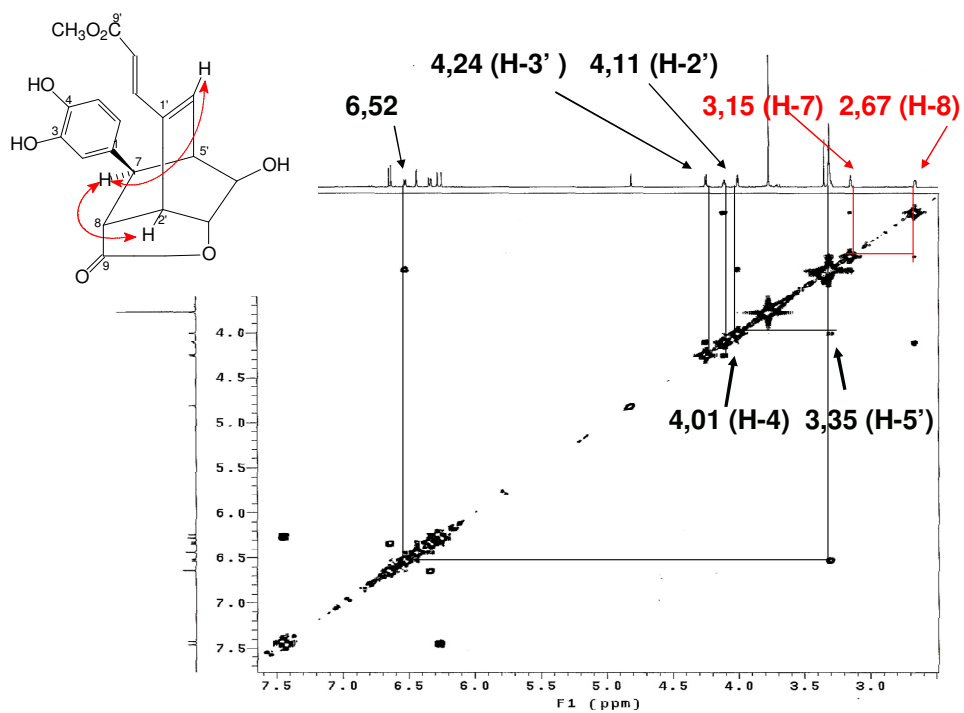


Figura 64. Espectro COSY da substância 12

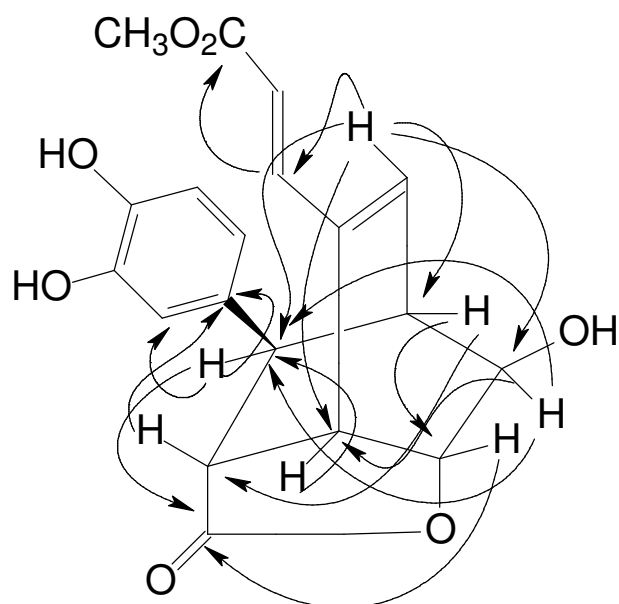


Figura 65 - Correlações observadas no experimento HMBC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ da substância 12

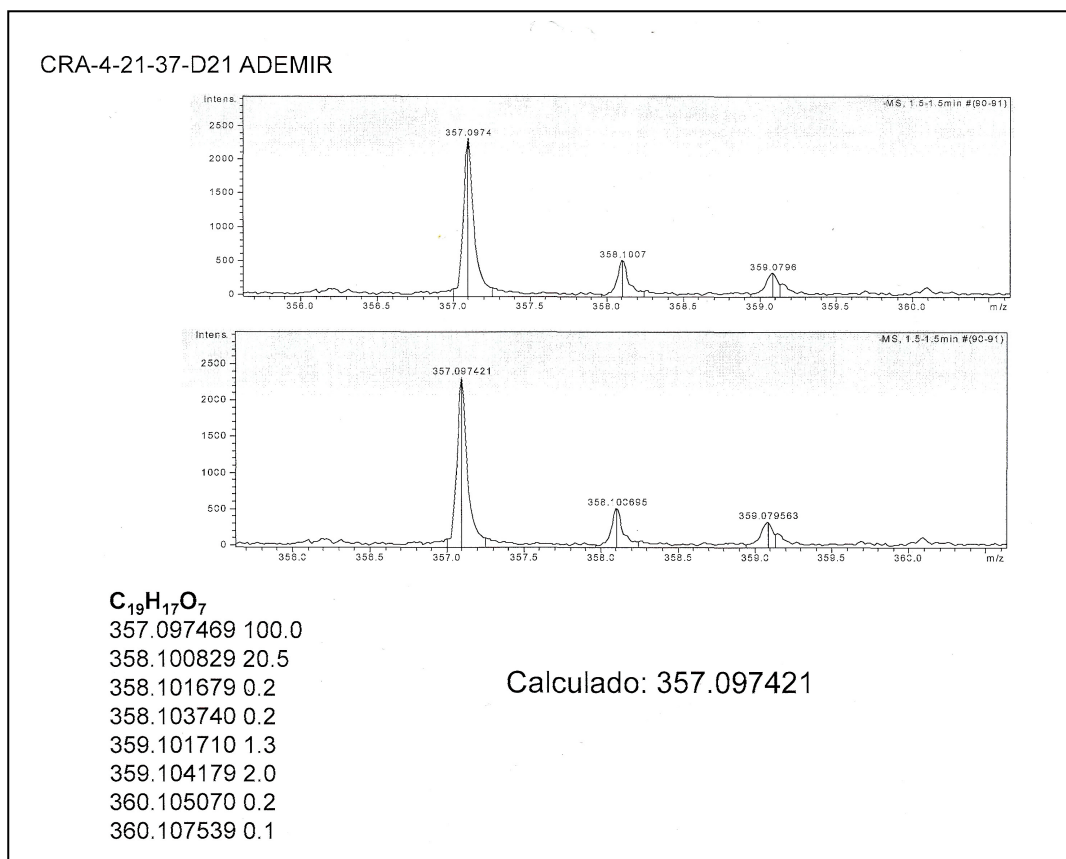


Figura 66. Espectro de massas de alta definição da substância **12**

7.1.9. Caracterização dos ácidos graxos de *Cordia rufescens*

Estudos realizados com Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H permitiram o conhecimento específico de aspectos estruturais, cinéticos, ou de equilíbrio das substâncias puras ou em mistura. Esta técnica primeiramente foi usada para determinar o grau de insaturação de triacilgliceróis bem como o peso molecular lipídeos naturais. Embora a técnica possa ser empregada na elucidação de detalhes estruturais dos lipídeos, encontra aplicação limitada pela dificuldade apresentada pelo alargamento dos sinais quando reagentes de deslocamento são utilizados ou pela sobreposição dos sinais dos hidrogênios no espectro. Desta forma a técnica de RMN ^{13}C vem complementar as informações obtidas pelo espectro de RMN ^1H .

Os espectros RMN ^1H para análise dos ácidos graxos apresentam um pequeno número de deslocamentos químicos devido a pouca diversidade dos seus hidrogênios. Porém, os padrões de acoplamento fornecem informações úteis das estruturas dos lipídeos. O espectro de RMN ^{13}C mostra um número maior de sinais relativos a grande variedade de deslocamentos químicos, que apesar de aparentemente complicado revela-se muito mais informativo. Técnicas de correlacionamento de sinais entre ^1H e ^{13}C , como 2D COSY, HSQC, HMBC e HMQC, permitem a confirmação dos sinais.

O método mais utilizado na “identificação” de ácidos graxos insaturados de cadeia longa é por Cromatografia Gás-Líquido (CGL). Entretanto nesta análise, muitas vezes se pressupõe que as insaturações estão localizadas em posições mais freqüentes da cadeia alquílica, como nas posições Δ^9 (ácido oléico) e $\Delta^{9,12}$ (ácido linoléico). Ácidos graxos com duplas ligações em outras posições não são facilmente determinados a partir dos tempos de retenção empregados na cromatografia gasosa. Outras técnicas analíticas como oxidação química, espectroscopia no infravermelho e ultravioleta e espectrometria de massas (EM), são necessárias para o estabelecimento das posições e configurações das insaturações na cadeia alquílica. A RMN de ^{13}C e ^1H apresenta ainda como vantagem sobre EM e CGL, desde que para estes métodos, derivados devem ser sintetizados e a utilização de altas temperaturas. Estas condições podem levar a decomposição, ou isomerização de substâncias mais sensíveis.

Desta forma, usando-se os dados de RMN ^{13}C , foi possível reconhecer a presença de lipídeos em diversas frações dos extratos de *C. rufescens*.

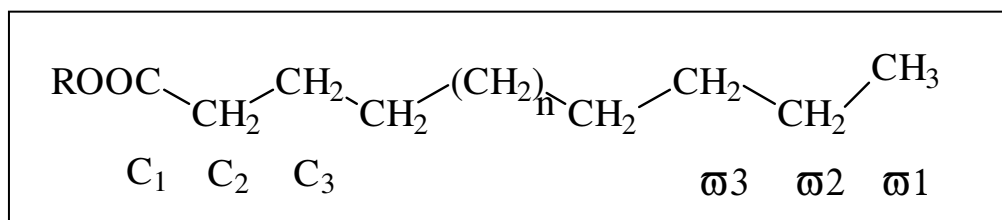


Figura 66 - estrutura geral dos ácidos graxos

Caracterização das estruturas:

- Os deslocamentos dos carbonos olefínicos ocorreram entre δ 127 a 132 ppm
- O carbono metílico terminal ($\omega 1$) teve deslocamento *ca* δ 14 ppm.
- O carbono carbonílico dos ésteres (C1) foi *ca* δ 174 ppm, enquanto que no ácido livre o deslocamento foi *ca* δ 179 ppm.
- O carbono metílico dos ésteres teve deslocamento em *ca* δ 51 ppm.
- Os grupos metilênicos podem ser reconhecidos por seus deslocamentos: δ 34(C2), δ 24 (C3), δ 31 ($\omega 3$), δ 22 ($\omega 2$).
- Os átomos de carbonos alílicos adjacentes à ligação dupla tiveram seus deslocamentos químicos *ca* de δ 27 ppm.
- Os grupos metilênicos restantes ocorrem juntos na região em *ca* δ 29 ppm (“methylene envelope”).

Observa-se diferenças nos deslocamentos químicos dos carbonos olefínicos indicando a existência de isômeros configuracionais e de posição, que é influenciado pela distância do grupo carboxílico terminal. Os sinais que ocorrem aos pares em δ 127,926 / 127,916; 128,111 / 128,093; 129,984 / 129,959 e 130,190 / 130,197 ppm são característicos dos deslocamentos dos átomos de carbono olefínicos C-10, C-12, C-9 e C-13 (JIE & MUSTAFA, 1997). Outra informação útil que pode ser extraída dos grupos metilênicos adjacentes às ligações duplas onde os valores δ 27,297 e 26,834 ppm são característicos dos deslocamentos de C-8 e C-5 do isômero 6Z, respectivamente. O sinal δ 27,2 também pode ser relacionado aos grupos

metilênicos α à dupla ligação cis, quando ocorre em dois sinais, com diferença de 0,04 ppm (JIE & *et al.*, 1996). Notam-se também variações nos valores dos deslocamentos dos átomos de carbono posicionados entre ω_1 e ω_3 , que são afetados pela proximidade de ligações duplas. Assim para ω_1 ocorrem diferenças nos deslocamentos ca 0,20 ppm (δ 14,29 -14,02) que está associado ao efeito de duplas, por exemplo, em Δ^3 , Δ^6 ou Δ^9 . Para ω_2 ocorre mesma influência (variações de ca δ 22,8 a 22,4 ppm) caracterizando sinais como δ 22,7 (cadeias saturadas ou Δ^9), δ 22,6 (Δ^6) e δ 20,6 (Δ^3) (GUNSTONE & WOLFF, 1996).

Não existem diferenças apreciáveis nos valores dos sinais de C2 para os ésteres ou grupos carboxílicos livres em C1. Porém, estes sinais também são influenciados pela proximidade da dupla ligação levando a diferenças nos deslocamentos.

QUADRO 5 - Dados de RMN ^{13}C dos ácidos graxos de *Cordia rufescens*.

	CRH-3	CRH -11	CRH-15-9	CRH-15-11	CRC-6	CRC-9
C1	179,59	178,84	179,77	179,11	174,28	179,68
C2	34,00	33,96	33,90	33,94	34,06	34,04
C3	24,63	24,66	24,72	24,67	24,91	24,70
$\omega 3$	32,71	31,84	31,81	31,87	31,88	31,91
	31,85	31,43				
$\omega 2$	22,61	22,60	22,60	22,63	22,64	22,67
$\omega 1$	14,02	14,00	14,03	14,03	14,06	14,08
<u>C-CH₃</u>				16,87		
Olefínico		130,00				130,17
	129,89	129,84	129,90	129,95	129,91	129,99
	129,61	129,58	129,70	129,67	129,67	129,70
		127,93				128,06
		127,79				127,89
CH ₂	29,63 – 29,01	29,62 – 29,02	29,63 – 29,00	29,63 – 29,02	29,66 – 29,11	29,69 – 29,07
COOCH ₃					51,35	
Carbonos α e β à dupla	27,90	27,88	27,15	27,16	27,17	27,20
	27,14	27,12				
		25,53				

QUADRO 5 - Dados de RMN ^{13}C dos ácidos graxos de *Cordia rufescens*.
(continuação)

	CRFC- 10-9	CRFC- 10-2	CRFC- 10-7- 23	CRFC- 10-7- 27	CRFC- 10-7- 46	CRFC- 10-10	CRFC- 10-7- 19
C1			174,12	174,14			184,10
C2	34,62 34,27	34,34 34,04	33,99	33,93	33,91 33,73	34,32 34,03	33,62
C3	24,96 24,63	24,98 24,91 24,75 24,41	24,94 24,87 24,72	24,80 24,65 24,31	24,71 24,65 24,52	24,95 24,88 24,72 24,39	24,79
ω 3	32,95 32,08	31,88 32,74 32,61	31,86 32,59 32,99	31,77 32,63 32,50	31,78 32,66	32,71 32,58 31,85	31,92
ω 2	22,88 22,86 22,79	22,64 22,57	22,61 22,53	22,56 22,53 22,47	22,59 22,49	22,63 22,61 22,54	22,69
ω 1	14,29	14,05	14,01	13,95	14,29	14,03	14,12
C-<u>CH</u>₃	19,95 17,84 16,16	19,68	19,65	19,60	19,62	19,67 16,26	19,73
<u>C</u>-CH₃	39,88 39,52 37,58 37,45 36,78	37,25 37,39 39,33	37,23 37,29 37,36	37,14 37,27 39,22	37,16 39,24	39,76 39,30 37,35 37,22 36,54	39,45 37,50
Olefínico	124,54 124,39		142,48 142,31 129,85 129,60 118,19	130,71 129,78 129,53 128,67			

			117,99				
CH ₂	29,86- 28,13	29,66 – 29,10	29,63- 29,08	29,54- 28,99	29,55- 28,72	29,63- 29,07	29,69- 29,35
COOCH ₃	51,59	51,31	51,25	51,22	51,34	51,31	
Carbonos α e β à dupla	27,37 26,92 25,85 25,12	27,91	27,89 27,13 27,07	27,81 27,06	27,84	27,89 27,13	27,96

QUADRO 5 - Dados de RMN ^{13}C dos ácidos graxos de *Cordia rufescens*.
(continuação)

	CRFC-24-3	CRFC-24-5	CRFC-24-7	CRFC-24-10	CRFC-32-7
C1	174,47	176,34	179,71		178,55
C2	34,53 34,24	33,68	34,03	34,21	34,18
C3	24,95 24,62	24,51	24,63	24,84	24,91
ω 3	32,94 32,82 32,08	31,51	31,8	32,08	32,05
ω 2	22,62 22,86 22,77	22,24 22,12	22,63	22,85	22,83
ω 1	14,26	13,50	14,04	14,27	14,27
<u>C-CH₃</u>	19,29	19,17			19,88
<u>C-CH₃</u>	39,51 37,58 37,43	38,9			39,48 37,56 37,41
Olefínicos	145,41 132,05 131,02 130,36 129,86 128,97 128,34 127,86 127,24 111,58	129,46 129,25	129,87 129,60	130,38 130,14 128,42 128,21	132,01 130,33 130,8 129,84 128,36 128,02 127,84 127,23
Glicerol	71,44 61,33				

CH ₂	29,86- 29,31	29,27- 28,73	29,66- 29,02	29,85- 29,22	29,83- 29,24
COOCH ₃	51,54				
Carbonos α e β à dupla	28,12 27,86	27,53	27,90	27,34	28,09 27,32

6. CONCLUSÕES

O interesse inicial do estudo deste trabalho residia no isolamento das substâncias responsáveis pela atividade imunomoduladora exibida pelos extratos de *C. rufescens* e *C. superba* através da inibição da linfoproliferação e produção de óxido nítrico. Os usos populares de espécies de *Cordia* como analgésicos, anti-inflamatórios e antiartríticos apontam mecanismos imunomoduladores envolvidos no desenvolvimento de suas atividades farmacológicas. A partir dos extratos de *C. rufescens* foi isolado um derivado do ácido rosmarínico, o rosmarinato de metila. Uma enorme variedade de atividades biológicas tem sido relatada para o ácido rosmarínico tais como antioxidantes, antimutagênica, antibacterianas, antivirais e anti-inflamatórias. Encontra-se bem descrito na literatura que as propriedades anti-inflamatórias do ácido rosmarínico devem-se à inibição das lipooxigenases e ciclooxigenases e também de sua interferência com a cascata do complemento. Estes dados corroboram as atividades do ácido rosmarínico sobre o sistema imunológico.

Neste trabalho encontra-se descrito o isolamento de uma lignana, sendo o segundo relato dessa classe de substâncias no gênero. Anteriormente foi isolada uma nova lignana do tipo arilnaftaleno chamada rufescidrideo. Lignanas são uma classe de produtos naturais bem conhecidas de larga distribuição com enormes diversidades estruturais e biológicas. Foram encontradas lignanas em espécies de mais de setenta famílias, sendo representadas nas pteridofitas, gimnospermas e angiospermas. Por definição, lignanas são quimicamente a ligação de duas unidades de fenilpropanoídeos (C6 – C3). Estas classes de metabólitos secundários são produzidas pela dimerização oxidativa das duas unidades de fenilpropanoide. A dimerização das unidades de fenilpropanoídeos, a incorporação do oxigênio e a introdução de funções no esqueleto podem ocorrer de diferentes formas originando a grande variedade de estruturas. Lignanas são classificadas em oito subgrupos de acordo com a maneira na qual o oxigênio é incorporado nos esqueletos e no padrão de ciclização: furofurano, furano, dibenzilbutano, dibenzilbutirolactona, ariltetralina, arilnaftaleno, dibenzociclooctadieno e dibenzilbutirolactol. O rufescinolideo apresenta um esqueleto que não se insere nas classificações anteriores. É digna de nota que

esta é a primeira ocorrência de esqueleto de lignana rufescinolídeo cujo padrão de acoplamento ocorre entre C7-C5'e C8-C2', diferentemente do comumente encontrado. Biossinteticamente esta lignana parece ser um derivado de ácido cafeico, um precursor do ácido rosmarínico. Neste trabalho também foram isolados outras substâncias que compartilham as mesmas enzimas da rota biosintética dos fenilpropanoídes como, por exemplo, os flavonóides.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFZAL, M.; OBUEKWE, C.; KHAN, A. R.; BARAKAT, H. Antioxidant activity of *Cordia myxa* and its hepatoprotective potential. **Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry**. v. 6, p. 2236-2242, 2007.

AGNIHOTRI, V.K.; SRIVASTAVA, S.D.; SRIVASTAVA, S.K.; PITRE, S.; RUSIA, K. Constituents from the seeds of *Cordia obliqua* as potential anti-inflammatory agents. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.49, n.2, p.66-69, 1987.

AKHTAR, A. H.; AHMAD, K. U. Anti-ulcerogenic evaluation of the methanolic extracts of some indigenous medicinal plants of Pakistan in aspirin-ulcerated rats. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 46, p. 1 – 6, 1995.

AKISUE, M.K.; OLIVEIRA, F.; MORAES, M.S.; AKISUE, G.; MANCINI, B. Caracterização farmacognóstica da droga e da tintura de *Cordia verbenacea* A. DC.-BORAGINACEAE. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, v.5, p.69-82, 1983.

AL-AWADI, F. M.; SRIKUMA T. S.; ANIM, J. T.; KHAN, I. Antiinflammatory Effects of *Cordia myxa* Fruit on Experimentally Induced Colitis in Rats. **Nutrition**. v. 17, p. 391 - 396, 2001.

BASU, N. G.; GHOSAL, P. K.; THAKUR, S. Some structural features of an arabinoglucan from the fruits of *Cordia dichotoma* Forst. **Carbohydrate Research**. v. 146, p. 350-351, 1986.

BARROSO, I. C. E.; OLIVEIRA, F.; BRANCO, L. H. Z. **Rev. Lecta. Bragança Paulista**, v. 20, p. 15, 2002.

BAYEUX, M. C.; FERNANDES, A. T.; FOGLIO, M. A.; CARVALHO, J. E. Evaluation of the antiedematogenic activity of artemetin isolated from *Cordia curassavica* DC. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 35, p. 1229 – 1232, 2002.

BENHURA, M. A. N.; KATAYI, C. C. The emulsifying properties of a polysaccharide isolated from the fruit of *Cordia abyssinica*. **International Journal of Food Science and Technology**. v.39, p. 579 – 583, 2004.

BIEBER, L. W.; KREBS, H. C.; SCHAFFER, W. Further meroterpenoid naphthoquinone from *Cordia corymbosa*. *Phytochemistry*. v. 35, p. 1027-1028, 1994.

BIEBER, L. W.; MESSANA, I.; LINS, S. C. N.; SILVA FILHO, A. A.; CHIAPPETA, A. A.; MELLO, J. F. Meroterpenoid naphthoquinones from *Cordia corymbosa*. **Phytochemistry**. v. 29, p. 1955-1959, 1990.

CHAUHAN, J. S.; SRIVASTAVA, S. K. Lup-20(29)-ene-3-O-D-maltoside from the roots of *Cordia obliqua*. **Phytochemistry**. v. 17, p. 334, 1978.

COELHO, S. G.; HAAS, A. P. S.; VON POSER, G. L.; SCHAPOVAL E. E. S.; ELISABETSKY, E. Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil. **Journal of ethnopharmacology**. v. 90, p. 135 – 43, 2004.

CONDORI, S. Q.; FOGGIO, M. A.; ROSA, P. T. V.; MEIRELES, M. A. Obtaining caryophyllene from *Cordia verbenacea* de Candolle by supercritical fluid extraction. **Journal of Supercritical Fluids**. v. 46, p. 27–32, 2008.

COSTA, J. F. O.; DAVID, J. P. L.; DAVID, J. M.; GIULIETTI, A. M.; QUEIROZ, L. P.; SANTOS, R. R.; SOARES, M. B. P. Immunomodulatory activity of extracts from *Cordia superba* Cham. and *Cordia rufescens* A. DC. (Boraginaceae), plant species native from Brazilian Semi-arid. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 18, p. 11-15, 2008.

DAPKEVICIUS, A. T. A.; VAN BEEK, G. P.; LELYVELD, A.V.; GROOT, H. L.; VENSKUTONIS, R. Isolation and Structure Elucidation of Radical Scavengers from *Thymus vulgaris* Leaves. *J. Nat. Prod.*, 2002, 65 (6), 892-896•

DA SILVA FILHO, A.A.; LIMA, R.M.O.C.; DO NASCIMENTO, S.C.; SILVA, E.C.; ANDRADE, M.S.A.S; LINS, S.C.N.; BIEBER, L.W. Biological activity of cordiaquinones A and B isolated from *Cordia corymbosa*. **Fitoterapia**, v. LXIV, p.78-80, 1993.

DAULATABAD, C. M. J. D.; DESAI, V. A.; HOSAMANI, K. M. Unusual fatty acids of *Cordia rothii* seed oil. **Journal of the science of Food and Agriculture**. v. 58, p. 285-286, 1992 .

DE CARVALHO JR., P. M.; RODRIGUES, R. F. O.; SAWAYA, A. C. H. F.; MARQUES, M. O. M.; SHIMIZU, M. T. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Cordia verbenacea* D.C. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 95, p. 297–301, 2004.

DE MENEZES, J. E. S. A.; LEMOS, T. L. G.; PESSOA, O. D. L.; BRAZ-FILHO, R.; MONTENEGRO, R. C.; WILKE, D. V.; COSTA-LOTUFO, L. V.; PESSOA, C.; DE MORAES, M. O.; SILVEIRA, E. R. A cytotoxic meroterpenoid benzoquinone from roots of *Cordia globosa*. **Planta Medica**, v. 71, p. 54-58, 2005.

EL-SAYED, N. H.; ABOUTABL, S. A.; MOHARRAM, F. A. K.; ABDEL-ALLIM, M. A.; MABRY, T. J. Phenolics and flavonoids of *Cordia macleodii*. **Revista Latinoamericana de Química**. v. 26, p. 30 – 35, 1998.

FALKENBERG, M. Quinonas. IN: SIMÕES, C.M.O. et al. (Orgs.) **Farmacognosia: Da Planta ao Medicamento**. 3 ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade./UFRGS/Ed. da UFSC, Cap. 25, p.555-580,2001.

FERNANDES, E. S.; PASSOS, G. F.; MEDEIROS, R.; CUNHA, F. M.; FERREIRA, J.; CAMPOS, M. M.; PIANOWSKI, L. F.; CALIXTO, J. B. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. **European Journal of Pharmacology**. v. 569, p. 228–236, 2007.

FERRARI, F.; DELLE MONACHE, F.; COMPAGNONE, R. S.; OLIVERI, M. C. Chemical constituents of *Cordia dentata* flowers. *Fitoterapia*. v. 68, p. 177, 1997.

FIGARRA, R.; FIGARRA, P.; TOMMASINI, S.; CALABRO, M. L.; RAGUSA, S.; BARBERA, R.; RAPISARDA, A. Leaf extracts of some *Cordia* species: analgesic and anti-inflammatory activities as well as their chromatographic analysis. **Pharmacology**, v. 50, p. 245-256, 1995.

FUN, C. E.; CVENDSEN, B. The essential oil of *Cordia cylindrostachya* Roem. and Schult. grown on Aruba. **Journal of Essential Oil Research**. v. 2, p. 209 -210, 1990.

FRYDMAN, J. N. G.; ROCHA, V. C.; BENARROZ, M. O.; ROCHA, G. S.; PEREIRA, M. Assessment of Effects of a *Cordia salicifolia* Extract on the Radiolabeling of Blood Constituents and on the Morphology of Red Blood Cells. **Journal of Medicinal Food**. v. 11, p. 767-772, 2008.

GABBRIELLI, G.; TROVATO, A.; RAPISARDA, A., RAGUSA, S. “In vitro” citotóxica effect of the leaves of some species of *Cordia*. **Pharmacol Res**, v. 27, p 115-116, 1993

GRAYER, R. E. J.; CHASE, M. W.; SIMMONDS, M. S. J. A comparison between chemical and molecular characters for the determination of phylogenetic relationships among plant families: An appreciation of Hegnauer’s “Chemotaxonomie der Pflanzen” **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 27, p. 369-393, 1999.

GUIL-GUERRERO, J.L., GÓMEZ-MERCADO, F., RODRÍGUEZ-GARCÍA, I., CAMPRA-MADRID, P., GARCÍA-MAROTO, F. Occurrence and characterization of oils rich in g-linolenic acid (III): the taxonomical value of the fatty acids in *Echium* (Boraginaceae). **Phytochemistry**, v. 58, p. 117-120, 2001b

GUIL-GUERRERO, J.L.; GARCIA-MAROTO, F.; Giménez-Giménez, A. Fatty acids profiles in organs from forty-nine plant species that are potential new sources of gamma-linolenic acid. **J. Am. Oil Chem. Soc.** v. 78, p. 677-684, 2001a.

GUIL-GUERRERO, J.L.; GARCIA-MAROTO, F.; VILCHES-FERRÓN, M.A.; López-Alonso, D. Gamma-linolenic acid from fourteen boraginaceae species. **Industrial Crops and Products**, v. 18, p. 85-89, 2003.

GUNSTONE, F. D.; A, WOLFF, R. L. Conifer Seed Oils: Distribution of A5 Acids Between and 13 Chains by ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. **J. Am. Oil Chem.Soc.** v. 73, p. 1611-1613, 1996

HAYASHI, K.; HAYASHI, T.; MORITA, N.; NIWAYAMA, S. Antiviral activity of and extract of *Cordia salicifolia* on herpes simplex virus type 1. **Planta Medica**, v. 56, p.439-443, 1990.

HAYASHI, K.; HAYASHI, T.; MORITA, N.; NIWAYAMA, S: Antiviral activity of an extract of *Cordia salicifolia* on herpes simplex virus type 1. **Planta Med.** v. 56, p.439–443, 1990.

HERNANDEZ, T.; CANALES, M.; TERAN, B.; ÁVILA, O.; DURAN, A.; GARCIA, A. M.; HERNANDEZ, H.; ANGELES-LOPEZ, O.; ARAIZA, M. F.; AVILA, G. Antimicrobial activity of the essential oil and extracts of *Cordia curassavica* (Boraginaceae). **Journal of Ethnopharmacology**. v. 111, p. 137 – 141, 2007.

HOMANS, A.L.; FUCHS, A. Direct bioautography on thin layer chromatograms as a method for detecting fungitoxic substances. **Journal of Chromatography**, v.51, p.327-329, 1970.

HUMMEL, S. Height, diameter and crown dimensions of *Cordia alliodora* associated with tree density. **Forest Ecology and Management**. v. 127, p 31-40, 2000.

IOSET, J. R.; MARSTON, A.; GUPTA, M. P.; HOSTETTMANN, K. Antifungal and Larvicidal Compounds from the Root Bark of *Cordia alliodora*. **J. Nat. Prod.** v. 63, p. 424-426, 2000a.

IOSET, J. R.; MARSTON, A.; GUPTA, M. P.; HOSTETTMANN, K. Antifungal and larvacidal meroterpenoid naphthoquinones and naphthoxirene from the roots of *Cordia linnaei*. **Phytochemistry**. v. 47, p. 729 – 734, 1998.

IOSET, J. R.; MARSTON, A.; GUPTA, M. P.; HOSTETTMANN, K. Antifungal and larvicidal cordiaquinones from the roots of *Cordia curassavica*. **Phytochemistry**. v. 53, p. 613 – 617, 2000b.

JIE, L. K. M.S.F.; MUSTAFA, J. High-resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy: Applications to fatty acids and triacylglycerols. **Lipids**, v. 32, p. 1019-1034, 1997.

JIE, L. K. M.S.F.; LAM, C.C.; PASHA, M.K. ^{13}C Nuclear magnetic resonance spectroscopic analysis of the triacylglycerol composition of *Biota orientalis* and carrot seed oil. **J. Am. Oil Chem.Soc.** v. 73, p. 557-562, 1996.

KIM, H. J. R.; LU, F. S. R. ; BOUDETT, A. M.; MACKAY, J. J.; SEDEROFF, R. R.; ITO T.; KAWA, S.; OHASHI, H.; HIGUCHI, T. NMR analysis of lignins in CAD-deficient plants. Part 1. Incorporation of hydroxycinnamaldehydes and hydroxybenzaldehydes into lignins. **Org. Biomol. Chem.**, v.1, p. 268-281, 2003,.

KHAN, A., MOHAMMAD; S. A.; BHATTY, M. K Fatty acids of indigenous resources for possible industrial applications. II. Species of the Boraginaceae family. **Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research**. v. 14, p. 399, 1971.

KLOUCEK P.; SVOBODOVA, B.; POLESNY, Z.; LANGROVA, I.; SMRCEK, S. Antimicrobial activity of some medicinal barks used in Peruvian Amazon. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 111, p. 427–429, 2007.

KRENN, L.; WIEDENFELDA, H.; ROEDERA, E. Pyrrolizidine alkaloids from *Lithospermum officinale*. **Phytochemistry**, v. 37, p. 275-277, 1994.

KUROYANAGI, M. ; SEKI, T.; HAYASHI, T.; NAGASHIMA, Y.; KAWAHARA, N.; SEKITA, S.; SATAKE, M. Anti-androgenic Triterpenoids from the Brazilian Medicinal Plant *Cordia multispicata*. **Chem. Pharm. Bull.** v. 49, p. 954 – 957, 2001.

KUROYANAGI, M.; KAWAHARA, N.; SEKITA, S.; SATAKE, M.; HAYASHI, T. Dammarane-Type Triterpenes from the Brazilian Medicinal Plant *Cordia multispicata*. **Journal of Natural Products**. v. 66, p. 1307 – 1312, 2003.

KUPPAST, I. J.; NAYAK, P. VASUDEVA; MANKANI, K. L.; MANOHARA, Y. N Three basic flavonoids from the fruits of *Cordia dichotoma* Forst. F. **International Journal of Chemical Sciences**. v. 4, p. 849 – 852, 2006.

LÅNGSTRÖM, E.; CHASE. W. Tribes of Boraginoideae (Boraginaceae) and placement of *Antiphytum*, *Echiochilon*, *Ogastemma* and *Sericostoma*: A phylogenetic analysis based on atp B plastid DNA sequence data **Plant Systematics and Evolution**, v. 234, p. 137-153, 2002.

LIM, Y. A.; KOJIMA, S.; NAKAMURA, N.; MIYASHIRO, H.; FUSHIMI, H.; KOMATSU, K.; HATTORI, M.; SHIMOTOHMO, K.; GUPTA, M. P., CORREA, M. **Phytotherapy Research**. v. 11, p. 490-495, 1997.

LINS, A. P.; ALVARENGA, M. A.; GOTTLIEB, O. R.; OLIVEIRA, F. Flavonoides de *Cordia verbenácea*. **Suplementos de Ciência e Cultura**. v. 32, p. 457, 1980.

LU, Y. R.; FOO, L. Y. Rosmarinic acid derivatives from *Salvia officinalis* **PHYTOCHEMISTRY**. v. 51, p. 91-94, 1999.

MAHATO, S. B; KUNDU, A. P. ¹³CNMR Spectra of Pentacyclic Triterpenoids: a Compilation and Some Salient Feature. **Phytochemistry**, v. 37, n. 6, p. 1517-1575, 1994.

MANNERS, G. D. The hydroquinone terpenoids of *Cordia elaeagnoides*. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions**. v. 1, p. 39 – 43, 1983.

MARSTON, A.; POTTERAT, O.; HOSTETTSMANN, K. Isolation of biologically active plant constituents by liquid chromatography. **Journal of Chromatography**. v. 450, p. 3 – 11, 1988.

MARWAH, R. G.; FATOPE, M. O.; AL-MAHROOQI, R.; VARMA, G. B.; AL-ABADI, H.; AL-BURTAMANI, S. K. S. Antioxidant capacity of some edible and wound healing plants in Oman. **Food Chemistry**. v. 101, p. 465 – 470, 2007

MATSUSE, I. T.; LIM, Y.; HATTORI, M.; CORREA, M.; GUPTA, M. P. A search for anti-viral properties in Panamanian medicinal plants. The effects on HIV and its essential enzymes. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 64, p.15-22, 1999.

MELO, J. I. M.; ANDRADE, W. M. Boraginaceae s.l. A. Juss. em uma área de Caatinga da ESEC Raso da Catarina, BA, Brasil. **Acta Bot. Bras.**, v. 21, n. 2, p. 369-378, 2007.

MENGHINI, L.; EPIFANO, F.; LEPORINI, L.; PAGIOTTI, R.; TIRILLINI, B. Phytochemical Investigation on Leaf Extract of *Cordia salicifolia* Cham. **Journal of American Food**. v. 11, p. 193–194, 2008.

MIRALLES, J.; NOBA, K.; BASSENE, E. Chemotaxonomy of the Boraginaceae. Acid and sterol composition of leaves of some species of *Cordia* and *Heliotropium*. **Herba Hungarica**. v. 28, p. 7-11, 1989.

MOIR, M; THOMSON, R. H. Naturally Occurring Quinones. Part XX11.I Terpenoid Quinones in *Cordia* ssp. **JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY-PERKIN TRANSACTIONS 1**, p. 1352-1357, 1973.

MOIR, M; THOMSON, R. H.; SIMATUPA, M. H.; HAUSEN, B. M. Cordiachromes – New group of terpenóide quinones from *Cordia* spp. **JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY-CHEMICAL COMMUNICATIONS**. v. 6, p. 363-364, 1972.

MOGHADDAM, F. M.; FARIMANI, M.M.; SALAHVARZI, S.; AMIN. G. Chemical Constituents of Dichloromethane Extract of Cultivated *Satureja khuzistanica*. **Evid. Based Complement. Alternat. Med.**, v. 4, n. 1, p. 95-98, 2007.

MORI, K.; KAWANO, M.; FUCHINO, H.; OOI, T.; SATAKE, M.; AGATSUMA, Y.; TAKENORI, K. Antileishmanial Compounds from *Cordia fragrantissima* Collected in Burma (Myanmar). **J. Nat. Prod**. v. 71, p. 18 – 21, 2008.

NAKAMURA, N.; KOJIMA, S.; LIM, Y. A.; HATTORI, M.; GUPTA, M. P.; CORREA, M. Dammarane – type Triterpenes from *Cordia spinescens*. **Phytochemistry**. v. 46, p. 1139 - 1141, 1997.

OKUSA, P. N.; PENGE, O.; DEVLEESCHOUWER, M.; DUEZ, P. J. Direct and indirect antimicrobial effects and antioxidant activity of *Cordia gillettii* De Wild (Boraginaceae). **Journal of Ethnopharmacology**. v. 112, p. 476-481, 2007.

OLIVEIRA, A. A. M.; ABDALLA, D. S. P.; SERTIE´, J. A. A. Hematological evaluation of the ethanol extract of *Cordia verbenacea* leaves. **Fitoterapia**. v. 65, p. 387 – 390, 1998.

PASSOS, G. F.; FERNANDES, E. S.; CUNHA, F. M.; FERREIRA, J.; PIANOWSKI, L. F.; CAMPOS, M.M.; CALIXTO, J. B. Anti-inflammatory and anti-allergic properties

of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenacea*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, p. 323-333, 2007.

PIETTA, P. *Biochemical Molecular Biological Interactions*. v. 44, p. 1069, 1998.

PIO CORRÊA, M. *Dicionário de Plantas Úteis do Brasil e das exóticas cultivadas*. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, v.4, p.694. v.2, p.142, 1986.

RAHALISON, L.; HAMBURGER, M. O.; MONOD, M.; FRENK, E.; HOSTETTMANN, K. A Bioautographic Agar Overlay Method for the Detection of Antifungal Compounds from Higher Plants. **Phytochem. Anal.** v. 2, p. 199-203, 1991.

RAMOLIYA, P. J.; PANDEY, A. N. Effect of salinization of soil on emergence, growth and survival of seedlings of *Cordia rothii*. *Forest Ecology and Management*. v. 176, p. 185 – 194, 2003.

ROLDÃO, E. F.; WITAICENIS, A.; SEITO, L. N.; HIRUMA-LIMAB, C. A.; STASI, L. C. Evaluation of the antiulcerogenic and analgesic activities of *Cordia verbenacea* DC. (Boraginaceae). **Journal of Ethnopharmacology**. v. 119, p. 94 – 98, 2008.

RUCHI, G. M. ; MAJEKODUNMI, O. F.; RAMLA, A. M.; GOURI, B. V.; HUSSAIN, A. A.; SUAD, K. S. **Food Chemistry**. p.1-6, 2006.

SAITO, M. L.; DE OLIVEIRA, F.; ALVARENGA, M. A. Allantoin and other chemical constituents of *Cordia ecalyculata* Vell. **Revista de Farmacia e Bioquímica da Universidade de Sao Paulo**. v. 21, p. 14-19, 1985.

SANTOS, R. P.; LEMOS, T. L. G.; PESSOA, O. D. L.; BRAZ-FILHO, R.; RODRIGUES – FILHO, E.; VIANA, F. A.; SILVEIRA, E. R. Chemical Constituents of *Cordia piauhiensis* – Boraginaceae. **Journal of Brazilian Chemistry Society**. v 16, p. 662 - 665, 2005b.

SANTOS, R. P.; SILVEIRA, E. R.; LEMOS, T. L. G.; VIANA, F. A.; BRAZ-FILHO, R.; PESSOA, O. D. L. Characterization of two minor saponins from *Cordia piauhiensis* by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. **Magnetic Resonance in Chemistry**. v. 43, p. 494 – 496, 2005a.

SANTOS, R. P.; SILVEIRA, E. R.; UCHOA, D. E. A.; PESSOA, O. D. L.; VIANA, F. A.; BRAZ-FILHO, R. ¹H and ¹³C NMR spectral data of new saponins from *Cordia piauhiensis* . **Magnetic Resonance in Chemistry**. v. 45, p. 692 – 694, 2007.

SANTOS, R. P.; VIANA, F. A.; LEMOS, T. L. G.; SILVEIRA, E. R.; BRAZ-FILHO, R.; PESSOA, O. D. L. Structure elucidation and total assignment of ¹H and ¹³C NMR data for a new bisdesmoside saponin from *Cordia piauhiensis*. **Magnetic Resonance in Chemistry**. v. 41, p. 735 – 738, 2003.

SEIKEL, M. K.; ROWE, J. W. Eudesmol isomers from *Cordia trichotoma* wood **Phytochemistry**, v. 3, p. 27-32, 1964.

- SERTIÉ, J. A. A.; BASILE, A. C.; PANIZZA, S.; MATIDA, A. K.; ZELNIK, R. Pharmacological assay of *Cordia verbenacea*. Part 1. Anti-inflammatory activity and toxicity of the crude extract of the leaves. **Planta Medica**. v. 54, p. 7–10, 1988.
- SERTIÉ, J. A. A.; BASILE, A. C.; PANIZZA, S.; MATIDA, A. K.; ZELNIK, R. Anti-inflammatory activity and sub-acute toxicity of artemetin, **Planta Medica**. v. 56, p. 36 – 40, 1990.
- SERTIÉ, J. A. A.; BASILE, A. C.; PANIZZA, S.; OSHIRO, T.T.; AZZOLINI, C.P., PENNA, S.C.,. Pharmacological assay of *Cordia verbenacea* III: oral and topical anti-inflammatory activity and gastrototoxicity of a crude leaf extract. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 31, p. 239 – 247, 1991.
- SERTIÉ, J. A. A.; WOISKY, R. G.; WIEZEL, G.; RODRIGUES, M.; Pharmacological assay of *Cordia verbenacea* V: oral and topical anti-inflammatory activity, analgesic effects and fetus toxicity of a crude leaf extract. **Phytomedicine**. v. 12, p. 338 – 344, 2005.
- SIDDIQUI, B. S.; PERWAIZ, S.; BEGUM, S. Studies on the chemical constituents of the fruits of *Cordia latifolia*. **Natural Product Research**. v. 20, p. 131 – 137, 2006.
- SILVA, E.M.; SOUZA, J.N.S.; ROGEZ, H.; REES, J.F.; LARONDELLE, Y. Antioxidant activities and polyphenolic contents of fifteen selected plant species from the Amazonian region. **Food Chemistry**. v. 101, p. 1012-1018, 2007.
- SILVA, S. A. S.; RODRIGUES, M. S. L.; AGRA, M. F.; CUNHA, E. V. L.; BARBOSA-FILHO, J. M., SILVA, M. S. Flavonoids from *Cordia globosa*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 32, p. 359-361, 2004.
- SILVA, S. A. S.; RODRIGUES, M. S. L.; AGRA, M. F.; EMÍDIO VASCONCELOS LEITÃO DA-CUNHA, E. V. L.; BARBOSA-FILHO, J. M.; SILVA, M. S. Flavonoids from *Cordia globosa* **Biochemical Systematics and Ecology** v. 32, p. 359 – 361, 2004.
- SILVA, S. A. S.; SOUTO, A. L.; AGRA, M. F.; CUNHA, E. V. L.; BARBOSA-FILHO, J. M., SILVA, M. S.; BRAZ-FILHO, R. A new aryl-naphthalene type lignan from *Cordia rufescens* A. DC. (Boraginaceae). **ARKIVOC**. v. vi, p. 54 – 58, 2004.
- SINHA, A. K.; RUCHI, D.; BHUPENDRA, J. **A concise conversion of asarone to 1-(2-carbomethoxyethyl)-2,4,5-trimethoxybenzene occurring in Cordia alliodora**. Indian Journal of Chemistry. v. 41B, p. 635-638, 2002.
- SPOON, T. R.; KESSELI, R. V. Development of microsatellite markers in *Cordia bifurcate* (Boraginaceae) and cross-species amplification in *Cordia inermis* and *Cordia pringlei* **Molecular Ecology Resources**, v. 8, p. 989–992, 2008.
- SRIVASTAVA, S. K.; SRIVASTAVA, S. D.; NIGAM, S. S. Lupa-20(29)-ene-3-O- -L-rhamnopyranoside from the roots of *Cordia obliqua*. **Journal of the Indian Chemical Society**. v. 60, p. 202, 1983.

SRIVASTAVA, S. K. Distylin-3-xyloside from *Cordia obliqua*. Srivastava, Santosh K. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 42, p. 95-96, 1980.

TAKAHASHI, M.; FUCHINO, H.; SATAKE, M.; AGATSUMA, Y.; SEKITA, S. In Vitro Screening of Leishmanicidal Activity in Myanmar Timber Extracts Biol. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**. v. 27, p. 921 – 925, 2004.

TAPONDJOU, L. A.; MITAINE-OFFER, A. M. S.; MIYAMOTO, T.; LACAILLE-DUBOIS, M. Sphingolipids and other constituents from *Cordia platythyrsa*. **Biochemical Systematics and Ecology**. v. 33, p. 1293-1297, 2005.

TICLI, F. K.; HAGE, L. I.; CAMBRAIA, R. S.; PEREIRA, P. S.; MAGRO, A. J.; FONTES, M.R.; STABELI, R. G.; GIGLIO, J. R.; FRANCA, S. C.; SOARES, A. M.; SAMPAIO, S. V. Rosmarinic acid, a new snake venom phospholipase A2 inhibitor from *Cordia verbenacea* (Boraginaceae): antiserum action potentiation and molecular interaction. **Toxicon**. v. 46, p. 318–327, 2005.

TIWARI, R. D.; SRIVASTAVA, K. C.; SHUKLA, S.; BAJPAI, R. K. Chemical examination of the fixed oil from the seeds of *Cordia myxa*. **Planta Medica**. v. 15, p. 240 – 244, 1967.

VELASCO, L.; GOFFMAN, F. D. Chemotaxonomic significance of fatty acids and tocopherols in Boraginaceae. *Phytochemistry*, v. 52, p. 423-426, 1999.

VELDE, V. V., Cordialin A and B, two new triterpenes from *Cordia verbenacea* DC, **Journal of Chemical Society Perkin Transitions 1**. p. 2697–2700, 1982.

VIEIRA, N. C.; ESPÍNDOLA, L. S.; SANTANA, J. M.; VERAS, M. L.; PESSOA, O. D. L.; PINHEIRO, S. M.; ARAÚJO, R. M.; LIMA, M. A. S.; SILVEIRA, E. R. Trypanocidal activity of a new pterocarpan and other secondary metabolites of plants from Northeastern Brazil flora. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 16, p. 1676 – 1682, 2008.

WASSEL, G.; EL- MENSRAWI, B.; SABED, A.; MAHRAN, G.; REISCH, J. New Sources of Pyrrolizidine Alkaloids: Genus *Cordia* and *Schismus*. **Scientia Pharmaceutica**. v. 55, p. 163 – 165, 1987.

