

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Programa de Pós-Graduação  
em Química



Alcaloides indolicos de *Aspidosperma pyrifolium*: Estudo químico e dados  
espectroscópicos

**Sarah Pollyana Dias dos Santos**

Dissertação de Mestrado  
Natal/RN, julho de 2016

**SARAH POLLYANA DIAS DOS SANTOS**

Alcaloides indólicos de *Aspidosperma pyrifolium*: estudo fitoquímico e dados espectroscópicos

Dissertação submetida à coordenação do curso de pós-graduação em Química, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Dra. Renata Mendonça de Araújo.

**Natal - RN  
2016**

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN  
Sistema de Bibliotecas - SISBI  
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Instituto de Química - IQ

Santos, Sarah Pollyana Dias dos.

Alcaloides indólicos de *Aspidosperma pyrifolium*: estudo fitoquímico e dados espectroscópicos / Sarah Pollyana Dias dos Santos. - 2017.

244 f.: il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Instituto de Química, Programa de Pós-graduação em Química, Natal, 2017.

Orientador: Dra. Renata Mendonça de Araújo.

1. Alcalóides indólicos - Dissertação. 2. *Aspidosperma Pyrifolium* - Dissertação. 3. Alcalóides B-Carbolina - Dissertação. 4. Cordifolina - Dissertação. 5. Ácido betulínico - Dissertação. 6. Ressonância magnética nuclear - Dissertação. 7. Fitoquímica - Dissertação. 8. Química orgânica - Dissertação. I. Araújo, Renata Mendonça de. II. Título.

RN/UF/BS-IQ

CDU 547.94(043.3)

Sarah Pollyana Dias dos Santos

ALCALOIDES INDOLICOS DE *Aspidosperma pyriformium*: Estudo químico e dados  
espectroscópicos

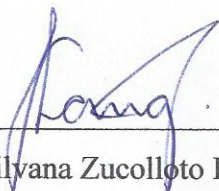
Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-graduação em Química da  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Norte, em cumprimento às exigências para  
obtenção do título de Mestre em Química.

Aprovada em: 14 de julho de 2016.

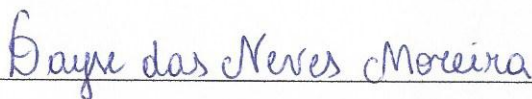
Comissão Examinadora:



Dra. Renata Mendonça Araújo – UFRN (orientadora)



Dra. Silvana Zucolloto Langassner – UFRN



Dra. Dayse das Neves Moreira – UFPB

A Deus e à minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por mais um sonho realizado e porque é ele quem me capacita e renova minhas forças para que eu não desista.

À minha família, especialmente a minha mãe Maria e irmã Ana Paula, por todo amor, compreensão, paciência e apoio em minhas decisões, sem vocês eu não teria conseguido, tenho a vocês a mais sincera gratidão!

A minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Renata Mendonça Araújo, primeiramente por ter me aceitado como sua aluna, sou extremamente grata, pelos ensinamentos transmitidos durante todo este tempo, pelas críticas, sugestões, muito Obrigado!

A Prof<sup>a</sup>. Grazielle Malcher que mesmo antes de chegar ao curso de mestrado sempre me apoiou e me incentivou à realização desse sonho.

Aos demais professores do curso de Pós-Graduação em Química, pelos ensinamentos transmitidos.

Aos Colegas do LISCO (Laboratório de Isolamento e Síntese de Compostos Orgânicos), obrigado pelo companheirismo Fatinha, Marcela, Gisely, Anne, Thiane, Deusiele, Edson, Djalán, Herivaldo e especialmente a minha Amiga Janine que esteve comigo em todos os momentos nessa caminhada e ao colega Rusceli por toda a ajuda e dedicação, não sobreviveríamos sem você nesse laboratório!

Aos colegas do LASID (Lab. de Sistemas Dispersos), Bartolomeu, Cibele, Sarah, Samara e Miguel pela ajuda e ensinamento.

Aos Amigos pessoais Renata Oliveira, José Carlos, Suerda Shirley, Adriana Gomes, Otto Leite e Dário Medeiros por todo apoio, incentivo e por sempre entenderem a minha ausência.

À Universidade Federal do RN – UFRN, ao Instituto de Química – IQ, a Fundação de Apoio à Pesquisa no RN – FAPERN e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ, pelo apoio financeiro do projeto.

**MUITO OBRIGADA!**

## RESUMO

*Aspidosperma pyriforme* Mart., espécie nativa da caatinga com grande ocorrência no nordeste, conhecida popularmente como pereiro, utilizada na medicina popular no tratamento de doenças e enfermidades. Consta na literatura diversos trabalhos realizados, relatando a presença de classes de compostos orgânicos como alcaloides, entre outras, que seriam responsáveis por propriedades terapêuticas existentes nessa espécie. O estudo fitoquímico de *A. pyriforme*, das frações da semente e cascas do fruto, utilizando métodos cromatográficos clássicos e purificação por CLAE, nos permitiu o isolamento de três compostos. A partir da fração hexânica das cascas do fruto (APCF-H) foi isolado o triterpeno ácido betulínico, não relatado anteriormente na espécie *A. pyriforme*. Das frações diclorometano (APSE/DCM) e acetato de etila 50% diclorometano (APSEA/50% DCM) das sementes foi possível o isolamento do alcaloide plumerano pentacíclico aspidospermina, do alcaloide  $\beta$ -carbolina glicosilado Cordifolina, não descrito anteriormente na espécie e outro composto do tipo  $\beta$ -carbolina que não possui uma estrutura elucidada até o momento. O extrato das sementes fração diclorometano (APSE/DCM) foi analisado por CG/EM (cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa) e seus dados foram comparados com dados na literatura em banco de dados (NIST08.LIB), foi identificada a presença dos alcaloides 1-acetil-aspidospermidina, aspidospermina e pirifolina, dentre outros compostos minoritários. A avaliação da atividade antioxidante, pelo método sequestrador de radical livre de DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila), da fração APSE/DCM apresentou um percentual de atividade antioxidante máximo (AA% <sub>máximo</sub>) de 83,68%, com concentração inibitória 50% (IC<sub>50</sub>) 133,4867  $\pm$  2,22. A fração das sementes fração diclorometano (APSE/DCM) foi avaliada em relação à toxicidade contra *Artemia salina*, tendo em vista que já existiam relatos da toxicidade nas folhas de *A. pyriforme*, comprovamos a toxicidade aguda nas fração das sementes diclorometano com concentração letal média (CL<sub>50</sub>) em 24 horas de 1,1524  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , sendo consideradas tóxicas as espécies que apresentam CL<sub>50</sub> inferior a 1000  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . Na segunda parte do trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico de alcaloides do tipo  $\beta$ -carbolina de ocorrência natural, com suas estruturas, atividades relatadas e um banco de dados com seus deslocamentos químicos em RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, totalizando 169 alcaloides descritos na literatura, do período de 1992 a 2016, agrupados em quatro principais grupos, denominados  $\beta$ -carbolina, dihidro- $\beta$ -carbolina, tetraidro- $\beta$ -carbolina e os  $\beta$ -carbolicas divergentes, este levantamento auxiliará na elucidção estrutural de novas moléculas.

**Palavras-chave:** Alcalóides indólicos; *Aspidosperma Pyrifolium* ; Alcaloides  $\beta$ -Carbolina; Cordifolina; Ácido betulínico, Ressonância magnética nuclear; Fitoquímica; Química orgânica.

## ABSTRACT

*Aspidosperma pyriforme* Mart., a native species of the caatinga with great occurrence in the northeast, known popularly as pereiro, used in popular medicine in the treatment of diseases and ailments. There are several studies carried out in the literature, reporting the presence of classes of organic compounds such as alkaloids, among others, that would be responsible for the therapeutic properties of this species. The phytochemical study of *A. pyriforme*, seed fractions and fruit peels using classical chromatographic methods and purification by HPLC allowed us to isolate three compounds. From the hexanic fraction of fruit peels (APCF-H) was isolated the betulinic acid triterpene, not previously reported in the *A. pyriforme* species. From the dichloromethane (APSE/DCM) and ethyl acetate 50% dichloromethane (APSEA / 50% DCM) fractions of the seeds, it was possible to isolate the pentacyclic pentameric aspidospermine alkaloid from the glycosylated  $\beta$ -carboline alkaloid Cordifolina, not previously described in the species and another compound of the  $\beta$ -carboline type that does not have a structure elucidated until the moment. The extract of the seeds dichloromethane fraction (APSE/DCM) was analyzed by GC/MS (gas chromatography coupled to mass spectrometry) and its data were compared with data in the literature in database (NIST08.LIB), the presence of the alkaloids 1-acetyl-aspidospermidine, aspidospermine and pyriformine, among other minor compounds. The antioxidant activity evaluation of the APSE/DCM fraction showed a percentage of maximum antioxidant activity (AA% maximum) of 83.68%, with the free radical sequestration method of DPPH (2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl). Inhibitory concentration 50% (IC<sub>50</sub>) 133.4867  $\pm$  2.22. The fraction of the seeds dichloromethane fraction (APSE/DCM) was evaluated in relation to the toxicity against *Artemia salina*, considering that there were already reports of the toxicity in the leaves of *A. pyriforme*, we verified the acute toxicity in the seed dichloromethane fraction with average lethal concentration (CL<sub>50</sub>) in 24 hours of 1.1524  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , species with CL<sub>50</sub> less than 1000  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  being considered toxic. In the second part of the work a bibliographic survey of naturally occurring  $\beta$ -carboline alkaloids with their structures, reported activities and a database with their chemical displacements in <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR were carried out, totaling 169 alkaloids described in the literature. From 1992 to 2016, grouped into four main groups, named  $\beta$ -carboline, dihydro- $\beta$ -carboline, tetrahydro- $\beta$ -carboline and the divergent  $\beta$ -carbolines, this survey will aid in the structural elucidation of new molecules.

**Keywords:** Indolic alkaloids; *Aspidosperma Pyrifolium*;  $\beta$ -Carbonyl alkaloids; Cordifoline; Betulinic acid; Nuclear magnetic resonance; Phytochemistry; Organic chemistry

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Subdivisão dos alcaloides indólicos derivados do triptofano (Autor, adaptado de DEWICK, 2002) .....	20
<b>Figura 2</b> - Mapa mostrando a ocorrência do gênero <i>Aspidosperma</i> no Brasil ( <a href="http://www.splink.org.br">www.splink.org.br</a> , acessado em 10/11/2016) .....	21
<b>Figura 3</b> - Estruturas de alcaloides representando os tipos de esqueletos característicos de algumas séries do gênero <i>Aspidosperma</i> (Autor, adaptado de PEREIRA, 2007) .....	23
<b>Figura 4</b> - Estrutura da ioimbina com numeração proposta por LE MEN & TAYLOR, 1965 (PEREIRA et al., (2007) adaptado de LE MEN & TAYLOR, (1965) .....	24
<b>Figura 5</b> - Árvore (a) fruto imaturo (b) e fruto maduro (c) de <i>Aspidosperma pyriforme</i> Mart.(plantasdocarrasco.net. acessado em 14/04/2016) .....	25
<b>Figura 6</b> - Alcaloides isolados de <i>Aspidosperma pyriforme</i> Mart. (Autor, 2016) ...	27
<b>Figura 7</b> - Continuação Alcaloides isolados de <i>Aspidosperma pyriforme</i> (Autor, 2016) .....	28
<b>Figura 8</b> - Continuação Alcaloides isolados de <i>Aspidosperma pyriforme</i> (Autor, 2016) .....	29
<b>Figura 9</b> - Continuação Alcaloides isolados de <i>Aspidosperma pyriforme</i> (Autor, 2016) .....	30
<b>Figura 10</b> - Estrutura dos alcaloides 01 e 02 protonados (Autor, (2016), adaptado de Nogueira et al., 2014a) .....	37
<b>Figura 11</b> - Identificação preliminar das frações (Autor, 2016) .....	40
<b>Figura 12</b> - Análise em CCD das frações resultantes pós-reunião das frações de APCF/H (61-63) (Autor, 2016).....	43
<b>Figura 13</b> - Fluxograma do Fracionamento cromatográfico de APCF/H (Autor, 2016) .....	44
<b>Figura 14</b> - Análise em CCD das frações resultantes da cromatografia de exclusão molecular das frações de APSE-DCM (1); das frações de APSE-DCM (2); e Comparação das frações 1B e 2C (Autor, 2016) .....	46

<b>Figura 15</b> - Análise por CCD, das frações resultantes da cromatografia “flash” da fração de APSE-DCM (1B), eluida em acetato de etila 100% e reveladas com Dragendorff (Autor, 2016) .....	49
<b>Figura 16:</b> Análise por CCD, das frações resultantes da cromatografia “flash” da fração de APSE-DCM (1B), eluida em acetato de etila 100% e reveladas com Dragendorff (Autor, 2016) .....	51
<b>Figura 17:</b> Análise em CCD, das frações resultantes da cromatografia por CLAE da fração de APSE-DCM (1B)(4-8)(5-7), eluida em clorofórmio 100% e reveladas com o reagente Dragendorff (Autor, 2016) .....	53
<b>Figura 18</b> - Análise por CCD, das frações resultantes da cromatografia por CLAE da fração de APSE-DCM (1B)(4-8)(5-7)(2-5), eluida em acetato de etila 100% e em camará de UV (Autor, 2016) .....	54
<b>Figura 19</b> - Demonstração em fluxograma dos fracionamentos submetidos à APSE/DCM (Autor, 2016) .....	55
<b>Figura 20</b> - Análise em CCD das frações resultantes de da cromatografia em coluna “flash” APSE-DCM 50% DCM (18-23), eluida em clorofórmio-100% (Autor, 2016) .....	57
<b>Figura 21</b> - Demonstração em fluxograma dos fracionamentos submetidos à APSE/A – 50% DCM (Autor, 2016) .....	59
<b>Figura 22</b> - Ilustração do procedimento da análise da atividade antioxidante (Autor, 2016) .....	63
<b>Figura 23</b> - Ilustração da montagem para eclosão dos cistos de <i>Artemia salina</i> (Autor, 2016) .....	65
<b>Figura 24</b> - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto AP-1 .....	67
<b>Figura 25</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de AP-1 (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N, 300MHz) .....	68
<b>Figura 26</b> - Estrutura plana do triterpeno ácido betulínico (a) e estrutura em cadeira do titerpeno ácido betulínico (b) (Autor, 2016) .....	70
<b>Figura 27</b> - Espectro de Infravermelho (ART) do composto AP-2 .....	71
<b>Figura 28</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de AP-2 (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500MHz) .....	72
<b>Figura 29</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C-CPD de AP-2 (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 125MHz) .....	73
<b>Figura 30</b> - Estrutura do Alcaloide plumerano pentacíclico aspidospermina (Autor, 2016) .....	74
<b>Figura 31</b> - Espectro RMN <sup>1</sup> H do composto AP-3 (CD <sub>3</sub> OD, 500MHz,).....	76
<b>Figura 32</b> - Espectro RMN <sup>13</sup> C do composto AP-3 (CD <sub>3</sub> OD, 125MHz) .....	77

<b>Figura 33</b> – Estrutura plana do alcaloide $\beta$ -carbolina seco-iridóide cordifolina .....	78
<b>Figura 34</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ de AP-4 ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) .....	80
<b>Figura 35</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de AP-4 ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) .....	81
<b>Figura 36</b> – Cromatograma CG/EM de APSE/DCM insaponificável .....	82
<b>Figura 37</b> - Espectro de massa compatível com 1,2-dimetoxi-4-(3-metoxi-1-propenil) benzeno .....	83
<b>Figura 38</b> – Proposta de fragmentação MS/MS do pico em $m/z = 208$ , para o ester benzênico 1,2-dimetoxi-4-(3-metoxi-1-propenil)benzeno (Autor, 2016) .....	83
<b>Figura 39</b> - Espectro de massa compatível com o alcaloide plumerano pentacíclico 1-acetil-aspidospermidina .....	84
<b>Figura 40</b> – Proposta de fragmentação MS/MS do pico em $m/z = 324$ , para o alcaloide plumerano pentacíclico 1-acetil-aspidospermidina (Autor, 2016) .....	84
<b>Figura 41</b> – Espectro de massa compatível com o alcaloide plumerano pentacíclico aspidospermina .....	85
<b>Figura 42</b> – Proposta de fragmentação MS/MS do pico em $m/z = 354$ , para o alcaloide plumerano pentacíclico aspidospermina (Autor, 2016) .....	85
<b>Figura 43</b> - Espectro de massa compatível com o alcaloide plumerano pentacíclico 1-acetil-17-metoxi-aspidofractinina .....	86
<b>Figura 44</b> - Proposta de fragmentação MS/MS do pico em $m/z = 352$ , para o alcaloide plumerano pentacíclico 1-acetil-17-metoxi-aspidofractinina (Autor, 2016) .....	87
<b>Figura 45</b> - Espectro de massa compatível com o alcaloide quebrachamina .....	88
<b>Figura 46</b> – Proposta de fragmentação MS/MS do pico em $m/z = 354$ , para o alcaloide quebrachamina (Autor, 2016) .....	88
<b>Figura 47</b> - Espectro de massa compatível com o alcaloide plumerano pirifolina ..	89
<b>Figura 48</b> - Proposta de fragmentação MS/MS do pico em $m/z = 382$ , para o alcaloide plumerano pirifolina (Autor, 2016) .....	90
<b>Figura 49</b> - Ilustração da reação de DPPH (Autor, 2016) .....	91
<b>Figura 50</b> - Ilustração dos tubos de ensaio - metanúplios vivos/ mortos para contagem (Autor, 2016) .....	96

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01</b> - Classificação dos gêneros Aspidosperma.....	22
<b>Tabela 02</b> - Comparação dos dados de deslocamento químico RMN <sup>13</sup> C para os alcaloides 1 e 2, protonado e desprotonado, respectivamente .....	38
<b>Tabela 03</b> - Identificação das frações das Sementes.....	39
<b>Tabela 04</b> - Identificação das frações da Casca do fruto.....	39
<b>Tabela 05</b> - Frações coletadas por cromatografia de adsorção seletiva de APCF/H .....	41
<b>Tabela 06</b> - Dados referentes ao fracionamento de APCF/H .....	42
<b>Tabela 07</b> - Frações coletadas por eluição, através da coluna de cromatografia “flash” da fração APCF/H (61-63).....	43
<b>Tabela 08</b> - Frações resultantes da reunião pós-análise em CCD, da coluna de cromatografia “flash” da fração APCF/H (61-63).....	43
<b>Tabela 09</b> - Frações resultantes da cromatografia de exclusão da fração APSE-DCM (1) .....	45
<b>Tabela 10</b> - Frações resultantes da cromatografia de exclusão da fração APSE-DCM (2) .....	45
<b>Tabela 11</b> - Frações coletadas por cromatografia “flash” da fração APSE-DCM (2C) .....	47
<b>Tabela 12</b> - Frações resultantes da cromatografia “flash” APSE/DCM (2C) .....	47
<b>Tabela 13</b> - Frações coletadas por cromatografia “flash” APSE-DCM (1B) .....	48
<b>Tabela 14</b> - Frações resultantes da cromatografia “flash” APSE-DCM (1B) .....	49
<b>Tabela 15</b> - Frações coletadas por cromatografia “flash” APSE-DCM (1B-9-12) (2C6-9) .....	50
<b>Tabela 16</b> - Frações resultantes da cromatografia “flash” APSE-DCM (1B-9-12) (2C6-9) .....	50
<b>Tabela 17</b> - Frações resultantes da cromatografia de exclusão molecular da fração APSE-DCM (1B) (4-8) .....	52
<b>Tabela 18</b> - Frações resultantes da cromatografia por CLAE da fração APSE-DCM (1B)(4-8)(5-7) .....	53
<b>Tabela 19</b> - Frações resultantes da cromatografia por CLAE da fração APSE-DCM (1B)(4-8)(5-7)(2-5) .....	54
<b>Tabela 20</b> - Frações resultantes da cromatografia de exclusão APSE/A 50% - DCM .....	56

<b>Tabela 21</b> - Frações coletadas por cromatografia em coluna “flash” APSE-DCM 50% DCM (18-23) .....	57
<b>Tabela 22</b> - Frações resultantes da reunião pós-análise em CCD, da cromatografia em coluna “flash” APSE-DCM 50% DCM (18-23) .....	58
<b>Tabela 23</b> - Dados de RMN <sup>1</sup> H do composto AP-1(300 MHz, piridina), correlação comparada com os dados de PENG et al., 1998 (720 MHz, piridina) .....	69
<b>Tabela 24</b> - Dados de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C do composto AP-2 (500 e 125 MHz, C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N) .....	75
<b>Tabela 25</b> - Dados de RMN <sup>1</sup> H do composto AP-3 (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), correlação comparada com os dados de Nascimento, 2010 (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) .....	79
<b>Tabela 26</b> - Constituintes orgânicos insaponificáveis da fração APSE/DCM .....	82
<b>Tabela 27</b> - Dados de absorbância medidos no UV-visível. ....	92
<b>Tabela 28</b> - Dados da avaliação toxicidade da fração APSE-DCM frente à <i>Artemia salina</i> .....	94

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

<b>AA%</b>	Percentual de atividade antioxidante
<b>ABS</b>	Absorbância
<b>APCF/H</b>	<i>Aspidosperma pyrifolium</i> Casca do Fruto Etanólico - Hexano
<b>APCFE</b>	<i>Aspidosperma pyrifolium</i> Casca do Fruto Etanólico
<b>APSE/A</b>	<i>Aspidosperma pyrifolium</i> Sementes Etanólico – Acetato de etila
<b>APSE/A-50%DCM</b>	<i>Aspidosperma pyrifolium</i> Sementes Etanólico – Acetato de etila 50% diclorometano
<b>APSE/AQ</b>	<i>Aspidosperma pyrifolium</i> Sementes Etanólico – Aquoso
<b>APSE/DCM</b>	<i>Aspidosperma pyrifolium</i> Sementes Etanólico – Diclorometano
<b>APSE/PID</b>	<i>Aspidosperma pyrifolium</i> Sementes Etanólico – Parte inferior da Decantação
<b>ATR</b>	Attenuated Total Reflectance (reflectância total atenuada)
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada
<b>CL<sub>50</sub></b>	Concentração Letal média 50
<b>CLAE</b>	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
<b>CPD</b>	Composite Pulse Decoupling
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DPPH</b>	2,2-Difenil-1-picril-hidrazila
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentração Inibitória 50%
<b>IV</b>	Infravermelho
<b>LAFIPLAM</b>	Laboratório de Análise Fitoquímica de Plantas Medicinais
<b>p.f.</b>	Ponto de fusão
<b>ppm</b>	Parte por milhão
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Próton
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>CG/EM</b>	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>βCs</b>	β-carbolinas
<b>DHβCs</b>	Dihidro-β-carbolinas
<b>THβCs</b>	Tetrahydro-β-carbolinas

## SUMÁRIO

### PARTE I

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>2. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE <i>Aspidosperma pyrifolium</i> Mart.</b> .....	21
2.1. A família Apocinaceae.....	22
2.2. O gênero <i>Aspidosperma</i> .....	22
2.3. <i>Aspidosperma pyrifolium</i> Mart.....	25
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA: <i>Aspidosperma pyrifolium</i> Mart</b> .....	26
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	33
4.1. Objetivo Geral .....	33
4.2. Objetivos específicos .....	33
<b>5. METODOLOGIA</b> .....	34
5.1. Métodos cromatográficos.....	34
5.1.1. Cromatografia de adsorção seletiva.....	34
5.1.2. Cromatografia “flash” .....	34
5.1.3. Cromatografia de exclusão molecular .....	34
5.1.4. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) .....	34
5.1.5. Cromatografia Gasosa acoplada à espectroscopia de massa (CG/EM) .....	35
5.2. Métodos espectroscópicos .....	35
5.2.1. Espectroscopia na região do infravermelho (IV) .....	35
5.2.2. Espectroscopia na região do UV-Vísivel (UV) .....	35
5.2.3. Espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear de Próton - RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C .....	35
5.3. Métodos físicos de análise .....	36
5.3.1. Determinação de ponto de fusão (p.f.) .....	36
5.4. Método de purificação .....	36
5.4.1. Recristalização .....	36
5.5. Justificativa da metodologia utilizada para isolamento .....	37
<b>6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	39
6.1. Material Vegetal .....	39
6.2. Procedimento Preliminar .....	39

6.3. Fracionamento cromatográfico de APCF/H .....	41
6.4. Fracionamento cromatográfico de APCF/H (61-63) .....	42
6.5. Fracionamento cromatográfico de APSE/DCM .....	45
6.6. Fracionamento cromatográfico de APSE/DCM (2C) .....	48
6.7. Fracionamento cromatográfico de APSE/DCM (1B) .....	48
6.8. Fracionamento cromatográfico de APSE/DCM (1B-9-12) (2-C6-9) .....	50
6.9. Fracionamento cromatográfico de APSE/DCM (1B)(4-8) .....	51
6.10. Fracionamento cromatográfico de APSE/DCM (1B)(4-8)(5-7) .....	52
6.11. Fracionamento cromatográfico de APSE/DCM (1B)(4-8)(5-7)(2-5) .....	53
6.12. Fracionamento cromatográfico de APSE/A 50% DCM .....	56
6.13. Fracionamento cromatográfico de APSE/A 50% DCM (18-23) .....	57
<b>7. OBTENÇÃO DOS PRODUTOS SAPONIFICÁVEIS E</b>	
<b>INSAPONIFICÁVEIS DA FRAÇÃO APSE/DCM .....</b>	<b>60</b>
7.1. Saponificação .....	60
7.2. Esterificação .....	60
7.3. Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa – CG/EM - Fração APSE/DCM saponificável e insaponificável .....	61
<b>8. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE .....</b>	<b>62</b>
<b>9. ANÁLISE DA TOXICIDADE FRENTE À <i>Artemia salina</i> .....</b>	<b>64</b>
<b>10. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>66</b>
10.1. Fracionamento Cromatográfico e isolamento das substâncias.....	65
10.1.1. Determinação estrutural de AP-1.....	67
10.1.2. Determinação estrutural de AP-2 .....	71
10.1.3. Determinação estrutural de AP-3.....	76
10.1.4. Determinação estrutural de AP-4 .....	80
10.2. Identificação dos composto insaponificáveis de APSE/DCM .....	82
10.3. Atividade Antioxidante .....	91
10.4. Análise da toxicidade frente à <i>Artemia salina</i> .....	94
<b>11. CONCLUSÃO .....</b>	<b>97</b>
<b>12. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>98</b>

## PARTE II

RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e atividade biológica de alcaloides  $\beta$ -carbolina de origem natural

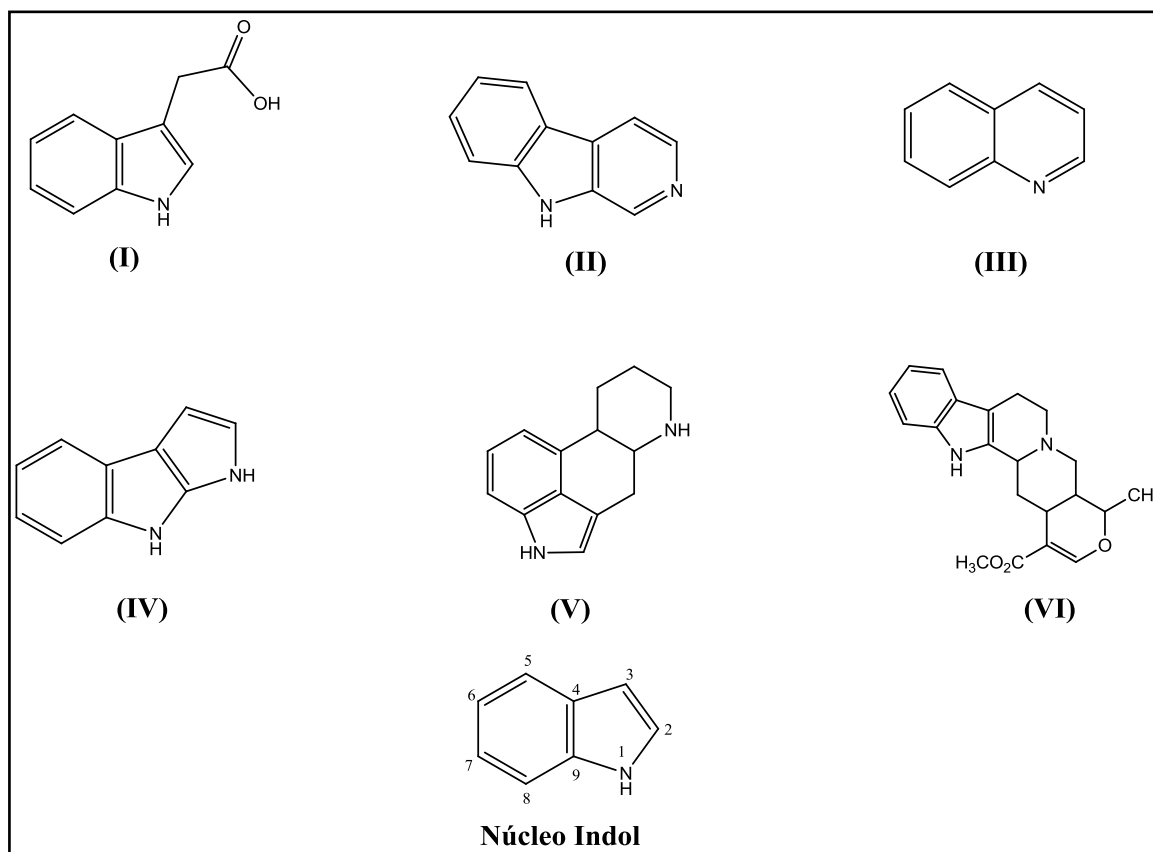
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	112
<b>2. ALCALOIDES <math>\beta</math>-CARBOLINAS (<math>\beta</math>CS)</b> .....	115
2.1. Alcaloides $\beta$ -Carbolinas ( $\beta$ CS), Tricíclicos básicos .....	115
2.2. Alcaloides $\beta$ -Carbolinas ( $\beta$ CS), tricíclicos acila simples .....	124
2.3. Alcaloides $\beta$ -Carbolinas ( $\beta$ CS), tricíclicos acila glicosilados .....	132
2.4. Alcaloides $\beta$ -Carbolinas ( $\beta$ CS), tricíclicos acila-amida .....	137
2.5. Alcaloides $\beta$ -Carbolinas ( $\beta$ CS), tricíclicos acila amida glicosilado .....	145
2.6. Alcaloides $\beta$ -Carbolinas ( $\beta$ CS), tricíclicos secologanina .....	149
2.7. Alcaloides $\beta$ -Carbolinas ( $\beta$ CS), tricíclicos indol .....	159
2.8. Alcaloides $\beta$ -Carbolinas ( $\beta$ CS), tricíclicos quinilina .....	164
2.9. Alcaloides $\beta$ -Carbolinas ( $\beta$ CS), tricíclicos quinolina terpênico .....	167
2.10. Alcaloides $\beta$ -Carbolinas ( $\beta$ CS), tricíclicos imodazol .....	171
2.11. Alcaloides $\beta$ -Carbolinas ( $\beta$ CS), cíclicos e tetracíclicos .....	175
2.12. Alcaloides $\beta$ -Carbolinas ( $\beta$ CS), dímeros ou bis- $\beta$ -carbolina .....	184
<b>3. ALCALOIDES DIHIDRO-<math>\beta</math>-CARBOLINA (DH<math>\beta</math>CS)</b> .....	193
<b>4. ALCALOIDES TETRAHIDRO-<math>\beta</math>-CARBOLINA (TH<math>\beta</math>CS)</b> .....	200
4.1. Alcaloides Tetrahydro (TH $\beta$ CS), tricíclicos básicos .....	200
4.2. Alcaloides Tetrahydro (TH $\beta$ CS), tetrahydro acila .....	203
4.3. Alcaloides Tetrahydro (TH $\beta$ CS), secologanina .....	207
4.4. Alcaloides Tetrahydro (TH $\beta$ CS), cíclicos e tetracíclicos .....	209
4.5. Alcaloides Tetrahydro (TH $\beta$ CS), dímeros ou bis- $\beta$ -carbolina .....	221
<b>5. ALCALOIDES <math>\beta</math>-CARBOLINA DIVERGENTES</b> .....	227
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	235
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	236



## 1. INTRODUÇÃO

No início do século XIX, com o desenvolvimento da química farmacêutica, as plantas passaram a representar a primeira fonte de substâncias para o desenvolvimento de medicamentos (HOSTETTMANN, 2003). Nas plantas, substâncias com potencial biológico, são encontradas como grupos de compostos específicos. A cafeína e a morfina, por exemplo, são encontradas no grupo das metilxantinas e alcaloides do ópio, respectivamente (SCHULZ, 2002). Observa-se que com o crescente avanço da indústria farmacêutica, o consumo de remédios caseiros à base de plantas foi sendo substituído por remédios industrializados, levando as pessoas a optarem pela facilidade dos remédios na farmácia. (BRUNING et al., 2012). A atribuição do nome de remédios industrializados ou de substâncias ativas a muitas plantas, tais como: vick (*Acanthaceae*), antibiótico (*Alternanthera brasiliana*), novalgina (*Achillea millefolium*) e insulina (*Cissus cf. tinctoria*), demonstra a influência da medicina alopática no meio popular. (PILLA et al., 2006). Dessa forma, estudos de prospecção fitoquímica são de fundamental importância para a identificação de novas plantas medicinais, que despertem o interesse ou respaldem estudos químicos e biológicos.

Entre as moléculas bioativas destacam-se os alcaloides, que constituem uma das maiores classes de metabólitos secundários, apresentando uma ampla diversidade estrutural e um elevado número de atividades biológicas, tais como: hipotensor arterial, simpatolítico, diurético, estimulante respiratório, anestésico, agente bloqueador adrenérgico, espasmogênico intestinal, sedativo e relaxante do músculo esquelético (PEREIRA et al., 2007). São muitas vezes classificados de acordo com a natureza da estrutura contendo nitrogênio, por exemplo, pirrolidina, piperidina, quinolina, isoquinolina, indol, etc, embora a complexidade estrutural de algumas classes expanda rapidamente o número de subdivisões. Os alcaloides indólicos são derivados do triptofano que são subdivididos em indólicos simples (I),  $\beta$ -carbolina (II), quinolina (III), pirrolindol (IV), indólicos terpenóides (V) e cravagem de centeio (VI) (**Figura 01, pag.20**). A característica estrutural básica dessa classe é a presença de um sistema bicíclico, benzeno condensado ao pirrol, formando o esqueleto que dá o nome da classe, conhecido como núcleo 1H-indol (**Figura 01**), geralmente substituído nas posições C-2 e C-3, levando a formação de inúmeras estruturas e subclasses. Por terem uma divisão tão vasta, espécies detentoras de alcaloides possuem um grande interesse de estudos (DEWICK, 2002).

**Figura 01:** Subdivisão dos alcaloides indólicos derivados do triptofano.

Fonte: Autor (2016), adaptado de DEWICK, (2002).

O grupo de pesquisa em Produtos Naturais da UFRN, em parceria com o laboratório de Plantas Medicinais da Universidade Federal do Ceará (UFC), vem realizando trabalhos com espécies do gênero *Aspidospermas*, que são fontes promissoras de alcaloides indólicos. Este trabalho dá continuidade ao estudo de *Aspidosperma pyrifolium* Mart. (*Apocynaceae*), por meio isolamento de alcaloides bioativos para realização de testes farmacológicos e contribuição ao conhecimento químico desta espécie.

O estudo com a espécie *A. pyrifolium* Mart., popularmente conhecida como pereiro, apresenta grande importância tanto do ponto de vista econômico como científico, pois além de serem fornecedoras de madeira nobre, com larga aplicação na carpintaria (LORENZI, 2009), são detentoras de alcaloides. A maioria das espécies deste gênero são objetos de extensas investigações na busca de novas substâncias com atividades biológicas (DI STASI & HIRUMA-LIMA, 2002). São largamente aplicadas por populares como potenciais agentes antimaláricos e anticoncepcionais, no tratamento da leishmaniose, de inflamações do útero e ovário e diabetes, em problemas estomacais, contra câncer e reumatismo (OLIVEIRA et al., 2009).

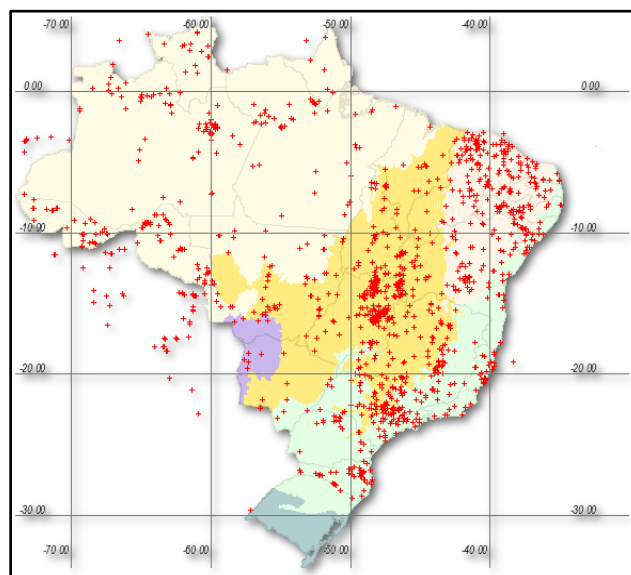
## 2. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE *Aspidosperma pyrifolium* Mart.

### 2.1. A FAMÍLIA APOCYNACEAE

Apocynaceae constitui uma família que se caracteriza por apresentar grande variabilidade morfológica em seus órgãos florais, presença de vasos laticíferos e pela diversidade de substâncias resultantes do seu metabolismo secundário que, na maioria das vezes, possuem propriedades farmacológicas. Economicamente, também são bastante utilizadas na ornamentação de parques e jardins, principalmente as espécies pertencentes aos gêneros: *Catharanthus*, *Nerium*, *Plumeria* e *Thevetia* (MOURA & AGRA, 1989). São plantas de hábito variado, ervas, arbustos, árvores, com ocorrência tanto nos campos quanto nas matas. São caracterizadas pela presença de latex, folhas geralmente opostas, inteiras, flores pentâmeras, estiletos unidos no ápice, formando uma cabeça ampliada, frutos usualmente bifoliculares e sementes geralmente carnosas (JOLY, 1991).

Apocynaceae engloba aproximadamente 415 gêneros e 4.700 espécies (SIMPSON, 2010), dentre os quais o Brasil possui 95 gêneros e 850 espécies (SOUZA & LORENZI, 2008). A distribuição geográfica de Apocynaceae no Brasil ocorre nas cinco regiões brasileiras e em praticamente todos os estados, sendo encontrada nas principais vegetações como na Amazônia, caatinga, cerrado, mata Atlântica, pampa e no Pantanal. A **Figura 02**, demonstra a ocorrência do gênero *Aspidosperma* no Brasil (smlink.org.br.).

**Figura 02:** Mapa mostrando a ocorrência do gênero *Aspidosperma* no Brasil



Fonte: [www.smlink.org.br](http://www.smlink.org.br) (acessado em 10/11/2016).

As espécies de Apocynaceae produzem vários compostos químicos, incluindo iridoídeos, glicosídeos cardioativos e alcaloides, especialmente dos grupos indólicos complexos (derivados de triptofano e triptamina), pirrolizidínicos, esteroidais e piridínicos (SIMÕES, 1999). Entre os gêneros da família Apocynaceae de ocorrência no Brasil, *Aspidosperma* é um dos mais interessantes do ponto de vista fitoquímico.

## 2.2. O GÊNERO *ASPIDOSPERMA*

Espécies do gênero *Aspidosperma* (*Apocynaceae*), são encontradas apenas nas Américas, principalmente na Argentina, Brasil, Bolívia, México, Paraguai e Peru (WOODSON, 1951 citado por OLIVEIRA et al., 2009; PEREIRA et al., 2007). Pereira, baseado em Woodson, Robert, Bolzani e Garcia, descreve que no Brasil foram catalogadas cerca de 50 espécies em 8 séries, desse gênero, praticamente distribuídas em todos os ecossistemas, tais como, caatinga, cerrado e florestas, como descritas na **tabela 01**, (PEREIRA et al., 2007).

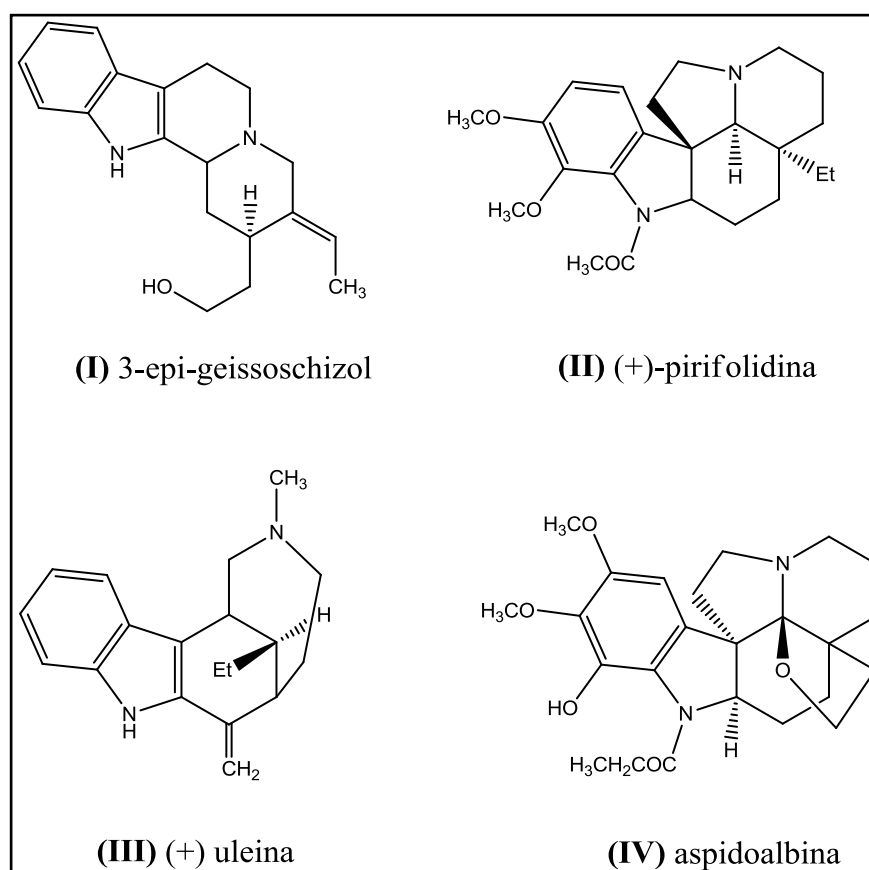
**Tabela 01:** Classificação dos gêneros *Aspidosperma*.

SÉRIE	ESPÉCIES
<b>Rígida</b>	<i>A. rigidum</i> Rusby (= <i>A. laxiflorum</i> Kuhlmann).
<b>Nítida</b>	<i>A. auriculatum</i> Mgf., <i>A. carapanauba</i> M. Pichon, <i>A. compactinervium</i> Kuhlmann, <i>A. discolor</i> A. DC., <i>A. eburneum</i> F. Allem, <i>A. excelsum</i> Benth, <i>A. marcgravianum</i> Woodson, <i>A. nitidum</i> Benth ex Müll.-Arg., <i>A. oblongum</i> A. DC. e <i>A. spegazzinii</i> Molf. Ex Meyer.
<b>Quebrachines</b>	<i>A. chakensis</i> Spegazzini e <i>A. quebracho-blanco</i> Schlecht.
<b>Polyneura</b>	<i>A. cuspa</i> Blake, <i>A. cylindrocarpon</i> Müell.-Arg., <i>A. dispernum</i> , <i>A. peroba</i> , <i>A. polyneuron</i> Müll.-Arg. e <i>A. sessiliflorum</i> .
<b>Pyricolla</b>	<i>A. australe</i> Müll.-Arg., <i>A. campus-belus</i> A. P. Duarte, <i>A. gomesianum</i> A. DC., <i>A. multiflorum</i> A. DC., <i>A. nigricans</i> Handro, <i>A. olivaceum</i> Müll.-Arg., <i>A. parvifolium</i> , <i>A. populifolium</i> A. DC., <i>A. pyricollum</i> Muell.-Arg., <i>A. pyrifolium</i> Mart., <i>A. quirandy</i> , <i>A. refractum</i> Mart., <i>A. rhombeosignatum</i> , <i>A. subincanum</i> Mart., <i>A. tomentosum</i> Mart., <i>A. ulei</i> Mgf. e <i>A. vargasii</i> .
<b>Nobile</b>	<i>A. album</i> (Vahl) R. Bent., <i>A. desmanthum</i> Benth ex Müll.-Arg., <i>A. exalatum</i> Monachino, <i>A. fendleri</i> , <i>A. limae</i> Woodson, <i>A. megalocarpon</i> Müll.-Arg., <i>A. melanocalyx</i> Müll.-Arg., <i>A. neblinae</i> Monachino, <i>A. obscurinervium</i> Azembuja, <i>A. sandwithianum</i> e <i>A. spruceanum</i> Benth.
<b>Macrocarpa</b>	<i>A. duckei</i> , <i>A. macrocarpon</i> Mart e <i>A. verbascifolium</i> Müll.-Arg.
<b>Tomentosa</b>	<i>A. formosanum</i> e <i>A. dasycarpon</i> A. DC.

Fonte: PEREIRA et al., (2007).

Porém, podem ser ressaltados alguns esqueletos básicos em determinadas séries. Na série **Nítida** observa-se a predominância dos esqueletos aspidoaspermina, ioimbano e geissoschizol (**I**). Na série **Polyneura**, são encontrados esqueletos do tipo aspidoaspermina e pirifolidina (**II**). Na série **Pyricola**, os esqueletos pirifolidina, elipticina-olivacina, uleína (**III**) e aparicina são encontrados predominantemente. Finalmente, estruturas com o esqueleto aspidoalbina (**IV**) são encontradas na série **Nobile** (**Figura 03**) (PEREIRA et al., 2007).

**Figura 03:** Estruturas de alcaloides representando os tipos de esqueletos característicos de algumas séries do gênero *Aspidosperma*.

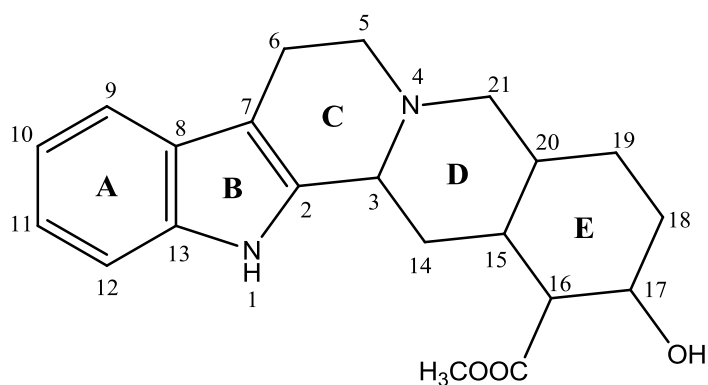


Fonte: Autor (2016), adaptado de Pereira et al., (2007).

O gênero *Aspidosperma* está inserido no reino Plantae, divisão Magnoliophyta, classe Magnoliopsida, subclasse Asteridae, ordem Gentianales, família Apocynaceae, subfamília: Plumerioidea e a Tribo Plumerieae (BARROSO, 1991). Neste gênero, há predominantemente a ocorrência de alcaloides indólicos de considerável diversidade estrutural, muitos deles contendo esqueleto  $\beta$ -carbólico simples, com sistemas tricíclicos de anéis pirido-indólicos (PEREIRA et al., 2007). Com parte indólica originária biossinteticamente do triptofano e a

parte não indólica, provavelmente de hidratos de carbono, pela via chiquimato. LE MAN & TAYLOR, 1965 propuseram um sistema de numeração para essas substâncias baseadas na sua biogênese sendo, hoje em dia, o sistema de numeração aceito. Segundo Pereira et al., 2007 a numeração baseia-se no esqueleto da ioimbina (**Figura 04**).

**Figura 04:** Estrutura da ioimbina com numeração proposta por LE MEN & TAYLOR, 1965.



Fonte: PEREIRA et al., (2007) adaptado de LE MEN & TAYLOR, (1965).

### 2.3. *Aspidosperma pyrifolium* Mart.

*Aspidosperma pyrifolium* Mart. é uma planta que ocorre nos estados do nordeste até a Bahia e norte de Minas Gerais. Tem larga dispersão em toda a zona da caatinga, sendo geralmente encontrada na zona do sertão baixo do Ceará, Rio Grande do Norte, Pernambuco e Paraíba, em vários tipos de solos e entre pedras e rochedos. É considerada espécie endêmica na caatinga (MAIA, 2004).

É uma árvore que pode atingir em média 5m de altura (BRAGA, 1976 e TIGRE, 1968 citado por SANTOS, 2010) de tronco bem desenvolvido, ereto, mas não muito grosso podendo chegar de 15 a 20 cm de diâmetro. A casca é lisa e acinzentada, com lenticelas brancas quando a planta é jovem, e rugosa quando mais idosa; as folhas são ovais, simples, amargosas, glabras ou pilosas; suas flores são pequeninas, de cor clara e possuem um perfume muito agradável que exala no ambiente durante a noite. O fruto (**Figura 05**) é em forma de gota achatada (também conhecido popularmente como “galinha”), de cor castanho-claro, com pequenas verrugas de cor cinza, que comporta cerca de 5 sementes, aladas e planas; a dispersão dessas sementes é feita por meio do vento. A madeira do Pereiro é de cor clara, moderadamente pesada, macia e de fácil trabalho, resistente e muito durável, de textura fina e uniforme (MAIA, 2004).

**Figura 05:** Árvore (a) fruto imaturo (b) e fruto maduro (c) de *Aspidosperma pyrifolium* Mart.



(a)



(b)



(c)

Fonte: plantasdocarrasco.net (acessado em 14/04/2016)

### 3. REVISÃO DA LITERATURA: *Aspidosperma Pyrifolium* Mart.

Algumas pesquisas realizadas sobre *Aspidosperma pyrifolium* Mart. vêm contribuindo significativamente para a apreciação de espécies cultivadas na flora brasileira, colaborando para o conhecimento científico nas áreas química, biológica e farmacêutica.

A partir do extrato etanólico da casca da raiz e folhas de *A. pyrifolium* foram isolados aspidospermina (V), aspidofilina (XII), pirifolina (XII) e quabrachamina (XXV) (CRAVEIRO et al, 1983).

Onze alcaloides inéditos foram isolados da casca do caule de *Aspidosperma pyrifolium*, originária da Bolívia: (-)-vincadiformina (XXI), O-desmelilpalosina (IX), haplocina (XXII), N-formilaspidospermina (III), vallesina (IV), demetoxiaspidospermina (VI), palosina (VII), (-)-aspidospermina (V), aspidospermidina (I), acuamicina (XIX) e tubotaiwina (XXIV) (MITAINE et al., 1996).

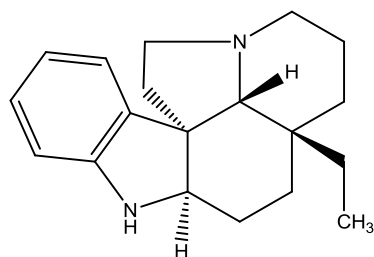
A atividade antiplasmódica de alcaloides com um esqueleto aspidosperma foi avaliada *in vitro* sobre resistentes à cloroquina e do parasita *Plasmodium falciparum*, as substâncias já conhecidas de isolamento das espécies de *A. pyrifolium* e de *A. megalocarpon*. Sendo, alcaloides tetracíclicos que possuem uma cadeia de acetato livre (II-VII), os dois compostos mais ativos de acordo com estes resultados foram submetidos a uma experiência de potencial com a cloroquina os isobogramas foram obtidos e demonstrou um efeito sinérgico de N-formilaspidospermidina e aspidospermina quando associado com cloroquina, demonstrando a atividade antimalárica das substâncias isoladas (MITAINE-OFFER et al., 2002).

Três alcaloides (XIV-XVI) foram isolados da casca do caule de *A. pyrifolium*, nesse trabalho suas atividades não foram testadas, mas contribuíram para os dados químicos da espécie (ARAÚJO JR. et al., 2007).

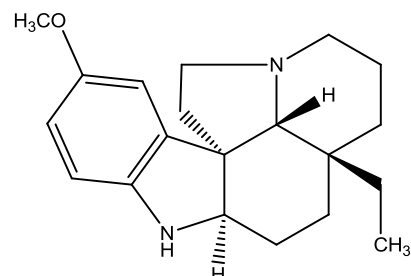
A fração aquosa resultante da partição líquido-líquido do extrato etanólico de sementes de *Aspidosperma pyrifolium* apresentou atividades antinociceptiva e anti-inflamatória nos testes de formalina, contorção abdominal induzida pelo ácido acético e edema de pata por carragenina. O estudo fitoquímico conduziu ao isolamento de um novo alcaloide com esqueleto plumerano rearranjado, o (-)-(3S,7S,21R)-rel-(3 $\alpha$ H)-15(14 $\rightarrow$ 3)-abeo-2,16,17,20,6,7-hexahidro-15H,8 $\alpha$ H,16 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -etano-1H-indolizino[3,1-cd]carbazol, (XXIX) além de seis alcaloides plumeranos conhecidos (V, VI, XIII, XIV, XVI e XIX), um alcaloide tetra-hidro- $\beta$ -carbólico N-metilacuamidina (XXVI), e os heterosídeos de dois iridóides e do ácido salicílico, descritos pela primeira vez para a espécie (NOGUEIRA, 2014a).

Em pesquisa realizada na literatura por metabolitos secundários isolados a partir de *A. pyriformium* revelou a ocorrência de 29 alcaloides, obtidos a partir das folhas, raízes, casca do caule e sementes desta espécie (**Figura 06, 07, 08 e 09**).

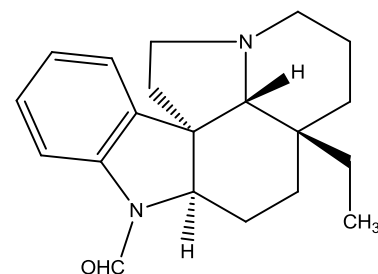
**Figura 06:** Alcaloides isolados de *Aspidosperma pyriformium* Mart.



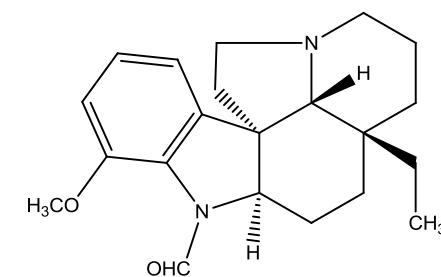
**I:** Aspidospermidina  
Casca do caule de *A. pyriformium*  
(Mitaine et al., 1996)



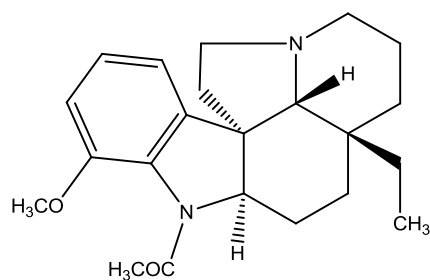
**II:** 10-Metoxiaspidospermidina  
Casca do caule de *A. pyriformium*  
(Mitaine et al., 1996)



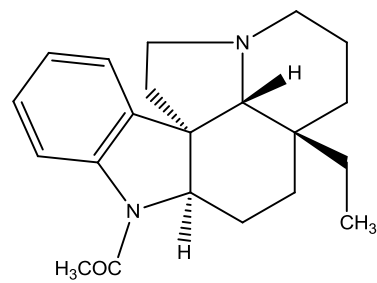
**III:** N-formilaspidospermidina  
Casca do caule de *A. pyriformium*  
(Mitaine et al., 1996)



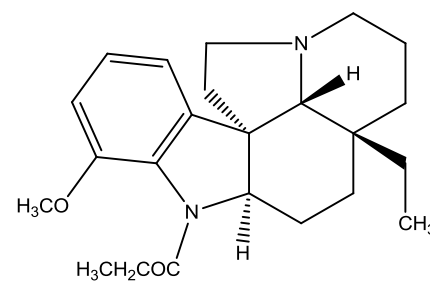
**IV:** Valesina  
Casca do caule de *A. pyriformium*  
(Mitaine et al., 1996)



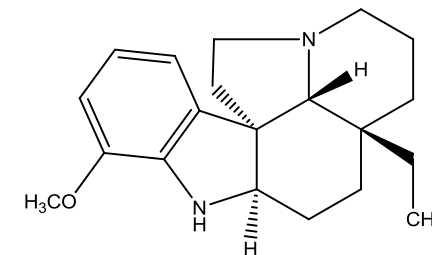
**V:** Aspidospermina  
Casca da raiz e folhas de *A. pyriformium*  
(Craveiro et al., 1983)



**VI:** Desmetoxiaspidospermina  
Sementes de *A. pyriformium*  
(Nogueira et al., 2014)

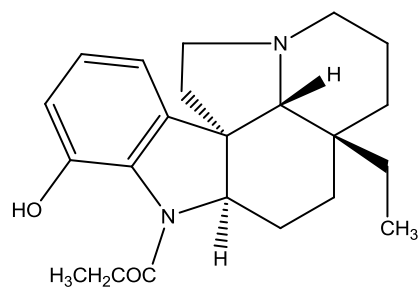


**VII:** Palosina  
Casca do caule de *A. pyriformium*  
(Mitaine et al., 1996)

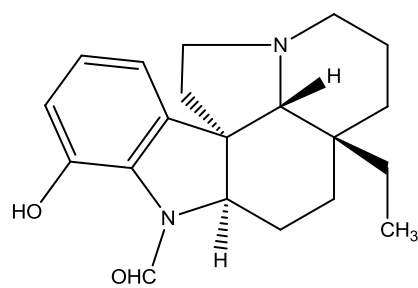


**VIII:** Desacetilaspidospermina  
Casca do caule de *A. pyriformium*  
(Mitaine et al., 1996)

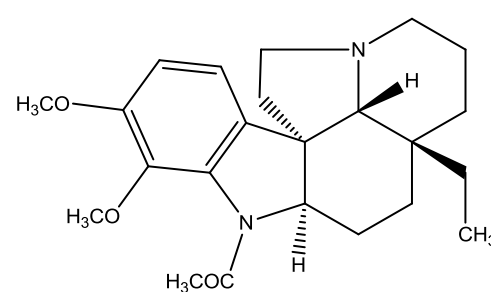
Fonte: Autor, (2016).

**Figura 07:** Continuação alcaloides isolados de *Aspidosperma pyrifolium* Mart.

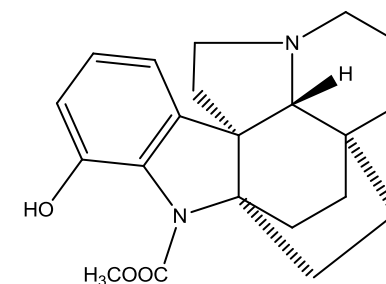
**IX:** O-Desmetilpalosina  
Casca do caule de *A. pyrifolium*  
(Mitaine et al., 1996)



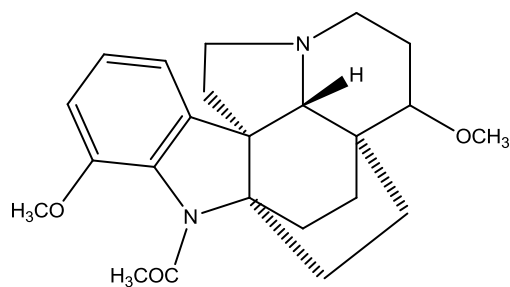
**X:** Desmetoxivalesina  
Casca do caule de *A. pyrifolium*  
(Mitaine et al., 1996)



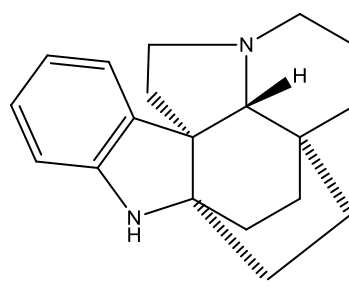
**XI:** Pirifolidina  
Folhas de *A. pyrifolium*  
(Oliveira, 1999)



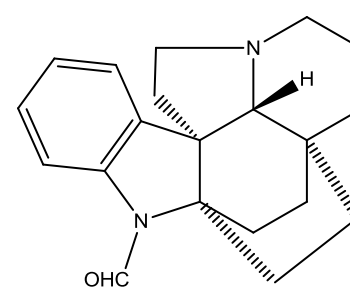
**XII:** Aspidofilina  
Casca da raiz e folhas de *A. pyrifolium*  
(Craveiro et al., 1983)



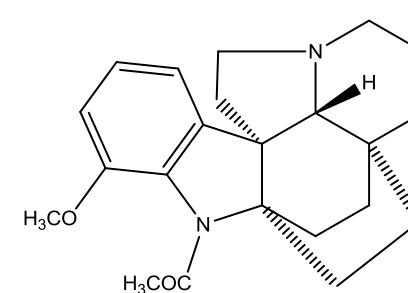
**XIII:** Pirifolina  
Casca da raiz e folhas de *A. pyrifolium*  
(Craveiro et al., 1983)



**XIV:** Aspidofractinina  
Casca do caule de *A. pyrifolium*  
(Araujo Jr. et al., 2007)

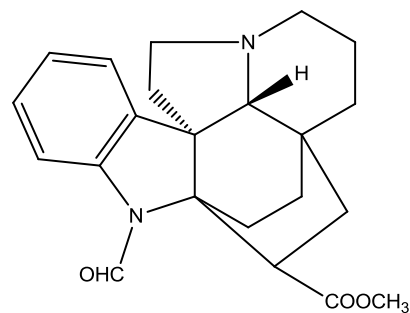


**XV:** N-formilaspidofractinina  
Casca do caule de *A. pyrifolium*  
(Araujo Jr. et al., 2007)

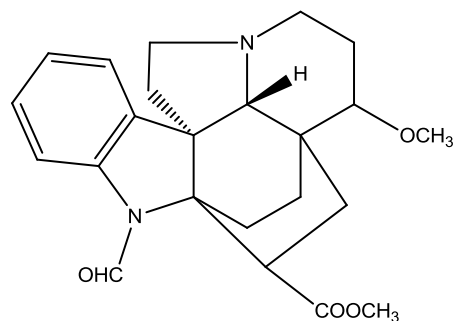


**XVI:** 6-Demetoxipirifolina  
Casca do caule de *A. pyrifolium*  
(Araujo Jr. et al., 2007)

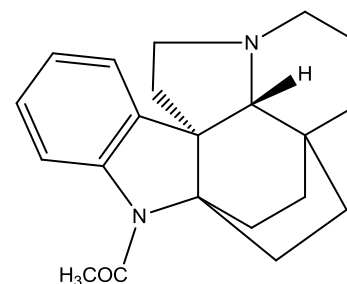
Fonte: Autor, (2016).

**Figura 08:** Continuação alcaloides isolados de *Aspidosperma pyriformium* Mart.

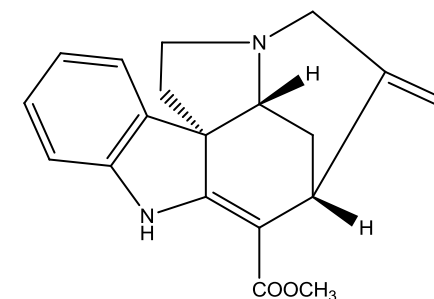
**XVII:** Aspidofractina  
Sementes de *A. pyriformium*  
(Nogueira et al., 2014a)



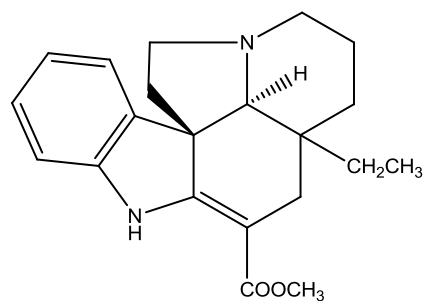
**XVIII:** Refractidina



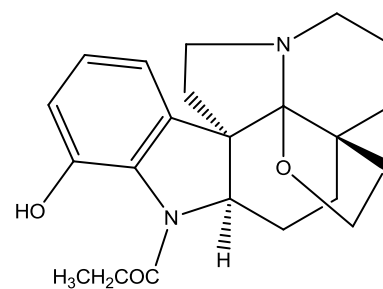
**XIX:** N-acetilaspido fractinina  
Sementes de *A. pyriformium*  
(Nogueira et al., 2014a)



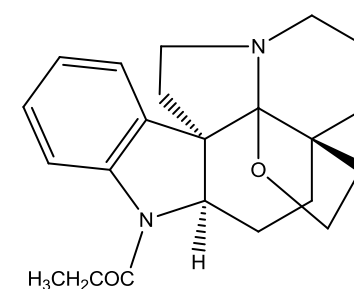
**XX:** Acuammicina  
Casca do caule de *A. pyriformium*  
(Mitaine et al., 1996)



**XXI:** (-)-Vincadiformina  
Casca do caule de *A. pyriformium*  
(Mitaine et al., 1996)

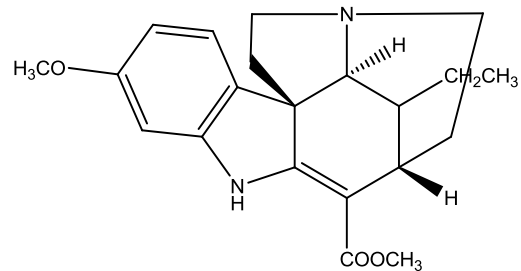


**XXII:** Haplocina  
Casca do caule de *A. pyriformium*  
(Mitaine et al., 1996)

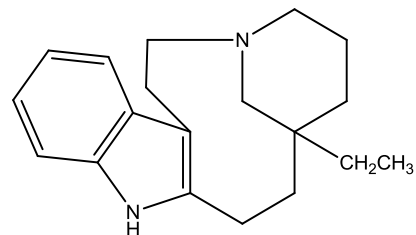


**XXIII:** Desidroxiaplocidina  
Casca do caule de *A. pyriformium*  
(Mitaine et al., 1996)

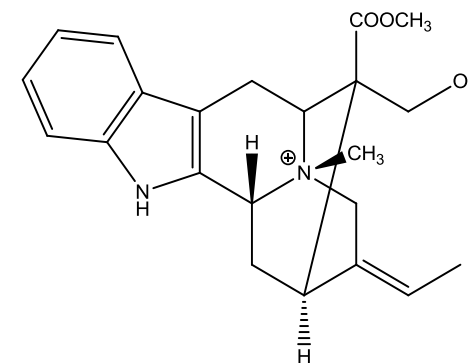
Fonte: Autor, (2016).

**Figura 09:** Continuação alcaloides isolados de *Aspidosperma pyrifolium* Mart.

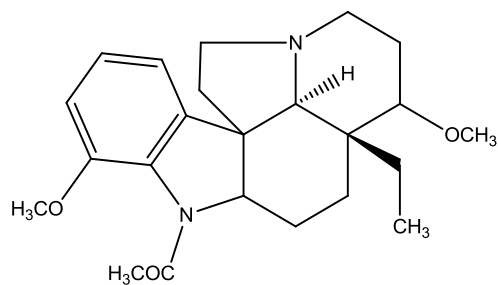
**XXIV:** Tubotaiwina  
Casca do caule de *A. pyrifolium*  
(Mitaine et al., 1996)



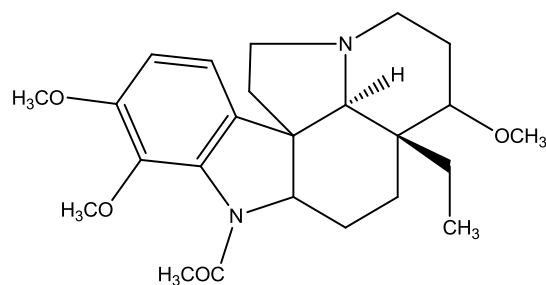
**XXV:** Quebrachamina  
Casca da raiz e folhas de *A. pyrifolium*  
(Craveiro et al., 1983)



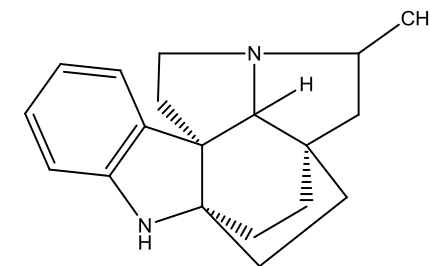
**XXVI:** N-metilacuamidina  
Sementes de *A. pyrifolium*  
(Nogueira et al., 2014a)



**XXVII:** (+)-15-Metoxi-aspidospermina  
Folhas de *A. pyrifolium*  
(Oliveira, 1999)



**XXVIII:** (+)-15-Metoxi-pirifolidina  
Folhas de *A. pyrifolium*  
(Oliveira, 1999)



**XXIX:** (-)-(3S, 7S, 21R)-rel-(3αH)-15(14→3)-abeo-2,16,17,20,6,7-hexahidro-15H,8aH,16a,20a-etano-1H-indolizino[3,1-cd]carbazol  
Sementes de *A. pyrifolium*  
(Nogueira et al., 2014a)

Fonte: Autor, (2016).

Nos dados obtidos sobre *Aspidosperma pyrifolium* Mart., foram encontrados alguns estudos sobre a toxicidade da espécie registrada no Rio grande do Norte como os descrito na pesquisa de Maíra Lima e Benito S. Blanco, 2010, e Duval Silva et al., 2006; principalmente sobre a avaliação do efeito abortivo em ruminantes. O potencial tóxico da espécie *Aspidosperma pyrifolium* Mart. já vem sendo destacado por vários produtores em estudos no Nordeste brasileiro. Em entrevistas aplicadas aos produtores de 17 municípios do Estado do Rio Grande do Norte, especificamente no Seridó Ocidental e Oriental, na busca de plantas tóxicas dessas localidades, o pereiro foi identificado como uma planta tóxica para bovinos, caprinos e ovinos, por causar abortos naturalmente ou nascimento de animais débeis. Também foi identificada a ocorrência de intoxicações com sinais sobre o sistema nervoso central caracterizados por rigidez dos membros posteriores, com dificuldade de locomoção envolvendo bovinos, muares e equinos. No período de estiagem se tem maior registro de ocorrência dessas intoxicações. Já que nesta época suas folhas ainda estão verdes e suas folhas são as ultimas a cair (SILVA et al., 2006). A maioria dos casos de aborto ocorreu durante a estação da seca e início da estação chuvosa. Os testes feitos com ratas *Wistar* prenhas que receberam doses de extrato de *A. pyrifolium* no 15º dia gestacional ou do 15º ao 17º dia gestacional, apresentaram redução do peso fetal e fortes indícios de toxicidade materna. Além disso, um dia de idade de larvas de *Artemia salina*, foram incubadas com diferentes concentrações do extrato. Verificou-se que o extrato de *A. pyrifolium* foi letal para *Artemia salina* (LIMA E SOTO-BLANCO, 2010).

Pessini et al., (2012) testou atividade antimicrobiana nos extratos etanólicos bruto da fruta, flor, raiz, casca da raiz, casca da madeira e madeira de *Aspidosperma pyrifolium* Mart.. Foi observado que para bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*), Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) e espécies de Cândida (*Cândida albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*), pelo teste de microdiluição em caldo para a determinação da concentração inibitória mínima (MIC) e a concentração mínima e fungicida (MBC/ MFC), apenas a fração do caule revelou atividade moderada com MIC de 125 e 250 µg/ml para *S. aureus* e *B. subtilis*, e a MBC foi de 1000 mg/ml para ambas as bactérias. Esta fração mostrou também uma fraca atividade contra *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (MIC 500 mcg/ml) (PESSINI et al., 2012).

Os extratos hidroetanólico (EHE) e as frações hexânicas (FH), clorofórmica (FCL), acetato de etila (FAE), hidrometanólica (FHM) e o efeito inotrópico do EHE a fração de alcaloides totais (FAT), obtidos da entrecasca de *A. pyrifolium*, foram avaliadas quanto à atividade antioxidante, por dois métodos, o do radical 2,2 difenil-1-picril-hidrazila para EHE,

FH, FCL FAE, FHM e o das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), frente às amostras EHE, FH, FCL, FAE, FHM, utilizando o agente indutor da lipoperoxidação sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4$ ). O maior teor de fenóis totais foi observado na FAE seguido do EHE. Já em relação ao teor de flavonoides totais, o maior teor também foi observado na FAE (fração acetato de etila), seguido da FCL (fração clorofórmica). Com relação à atividade antioxidante, a FAE (fração acetato de etila) reduziu o DPPH<sup>\*</sup> (30  $\mu\text{g/ml}$ , 60 min) com valor de  $\text{CE}_{50}$  de  $27,13 \pm 3,61$   $\mu\text{g/ml}$ . Por outro lado, frente ao TBARS (ácido tiobarbitúrico), a FAE (fração acetato de etila) seguido do EHE (extrato hidroetanólico) mostraram maior afinidade em neutralizar a lipoperoxidação induzida pelo  $\text{FeSO}_4$ . Das amostras testadas, a FCL e FAE da entrecasca do caule de *A. pyrifolium* apresentaram atividade antimicrobiana frente a alguns microrganismos Gram +, Gram – e levedura com halos de inibição de  $10 \pm 0,00$  a  $21,5 \pm 0,71$  mm. Em relação ao efeito inotrópico o EHE apresentou inotropismo negativo com  $\text{CE}_{50}$  de  $1893 \pm 380$   $\mu\text{g/ml}$  e a FAE apresentou inotropismo positivo com  $\text{CE}_{50}$  de  $1846 \pm 825$   $\mu\text{g/ml}$ , sendo o mecanismo de ação deste último por via adrenérgica. Na análise por CLAE/DAD-UV-VIS foi confirmada à presença de compostos fenólicos e de alcaloides. Diante desses resultados, pode-se inferir que o extrato hidroetanólico e frações de *A. pyrifolium* possuem diversos constituintes químicos, tais como fenóis, taninos e alcaloides. Além disso, apresentam moderada atividade antioxidante e antimicrobiana, além de apresentar efeito inotrópico (LIMA, 2014).

## 4. OBJETIVO

### 4.1. Objetivo geral

Este trabalho tem por objetivo o estudo químico da espécie *Aspidosperma pyrifolium* Mart., isolamento e identificação dos metabolitos majoritários, para contribuir com o conhecimento químico e biológico do gênero e da caatinga.

### 4.2. Objetivos específicos

- ✓ Fazer uma análise fitoquímica preliminar, identificando o principal metabolito presente nas frações;
- ✓ Isolamento e caracterização estrutural por técnicas de análise espectrométricas, tais como infravermelho – IV e Ressonância Magnética Nuclear de próton (RMN <sup>1</sup>H) e carbono-13 (RMN <sup>13</sup>C);
- ✓ Determinação de compostos orgânicos na fração insaponificável;
- ✓ Realizações de testes, para determinação de atividades, como toxicidade e antioxidante;
- ✓ Revisão da literatura sobre alcaloides β-carbolínicos, visando adquirir padrões para elucidação estrutural e publicação dos dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1.MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS

#### 5.1.1. Cromatografia de adsorção seletiva (coluna filtrante)

O fracionamento por cromatografia de adsorção seletiva foi efetuada em sílica gel (granulometria 200 – 500  $\mu\text{m}$ ) e a eluição ocorreu por ordem crescente de polaridade. Os solventes utilizados foram hexano, clorofórmio, acetato de etila e metanol.

#### 5.1.2. Cromatografia “flash”

O fracionamento por cromatografia “flash” foi efetuada com sílica gel (granulometria 40 – 60  $\mu\text{m}$ ), com o auxílio de um sistema de bombeamento, a eluição ocorreu por ordem crescente de polaridade. Os solventes utilizados foram hexano, clorofórmio, acetato de etila e metanol.

#### 5.1.3. Cromatografia de exclusão molecular (coluna em sephadex)

O fracionamento por cromatografia de exclusão molecular foi efetuado em gel dextrana Sephadex LH-20, por eluição isocrática com metanol (P.A.).

#### 5.1.4. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

As purificações em CLAE foram realizadas em dois Cromatógrafos: Um a amostra foi enviada para o laboratório de produtos Naturais da Universidade Federal do Ceará – UFC, cromatógrafo Waters, modelo Waters-2996; O outro Cromatógrafo utilizado foi cedido pelo laboratório de Sistemas Dispersos - LASID, da Faculdade de Farmácia, da Universidade de Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Cromatógrafo Suveyor, modelo surveyor plus autosampler, ambos utilizando coluna semi-preparativa RP-18 (10 x 250 mm, 10  $\mu\text{m}$ ), adotando-se fluxo de 4ml/mim, varredura: 215 a 400 nm, comprimento de onda  $\lambda = 262$  nm. Os solventes empregados que apresentavam grau HPLC foram acetonitrila ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), Metanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ), água milli-Q e foram adequadamente filtrados através de membranas de nylon com poros de 0,45 $\mu\text{m}$  e desgaseificados por sonicção a vácuo durante 20 min.

### **5.1.5. Cromatografia Gasosa acoplada à espectrometria de massa – CG/EM**

A análise por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa - CG/EM foi realizada na Universidade Federal do Ceará, no laboratório de CG/MS, em cromatógrafo a gás da marca Shimadzu, modelo QP5050 acoplada a um espectrômetro da mesma marca, modelo CG-MS-QP5050 Plus, com injetor split a temperatura de 200°C, gás de arraste hélio a fluxo contínuo de 1,7 ml/ min e a coluna utilizada foi DB-1 (30 cm x 0,25 mm x 0,25 µm) operando a 25°C-230°C a 3°C/min. A identificação dos compostos foi realizada através de comparação dos espectros de massa obtidos com aqueles existentes no banco de dados do aparelho, (NIST08s.LIB).

## **5.2.MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS**

### **5.2.1. Espectroscopia na região do infravermelho (IV)**

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro BRUKER, modelo FT-IR VERTEX 70, na região de frequência de 400 a 4000 cm<sup>-1</sup>, pertencente ao Laboratório de Materiais Multifuncionais e Experimentação Numérica (LAMMEN), da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

### **5.2.2. Espectroscopia na região do UV-Vísível (UV)**

Os espectros na região do ultravioleta foram obtidos em espectrofotômetro THERMO scientific, modelo EVOLUTION 60S, no comprimento de onda de 517 nm, pertencente ao Grupo de Pesquisa em Química Biológica e Quimiometria (QBQ), da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

### **5.2.3. Espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear de Prótio (RMN <sup>1</sup>H) e de carbono 13 (RMN <sup>13</sup>C)**

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Prótio (RMN <sup>1</sup>H) e Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13 (RMN <sup>13</sup>C) unidimensionais, foram obtidos em espectrômetros Bruker, modelo Avance DRX-500, pertencente ao Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear, da Universidade Federal do Ceará (CENAUREMN-UFC). Foram aplicadas de frequências de 500 MHz e 300 MHz (<sup>1</sup>H) e 125,75MHz (<sup>13</sup>C), sob campo magnético de 11,7 T, 7,05 T (<sup>1</sup>H) e 75,47 MHz (<sup>13</sup>C), respectivamente.

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados, pelos picos dos hidrogênios pertencentes as moléculas residuais não deuteradas dos solventes utilizados: clorofórmio ( $\delta$  7,27), metanol ( $\delta$  3,31) e piridina ( $\delta$  8,84; 7,58; 7,22). As multiplicidades dos sinais de hidrogênio no espectro de RMN  $^1\text{H}$  foram indicadas segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), dd (duplo duplete), t (triplete), q (quarteto) e m (multiplete).

### **5.3.MÉTODO FÍSICO DE ANÁLISE**

#### **5.3.1. Determinação de ponto de fusão (p.f.)**

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho da microquímica, modelo MQAOF-307, pertencente ao Instituto de Química, no Laboratório de Ensino de Química Orgânica da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. As determinações foram realizadas a uma velocidade de aquecimento de  $5^\circ\text{C}/\text{min}$  e os valores não foram corrigidos.

### **5.4.MÉTODO DE PURIFICAÇÃO**

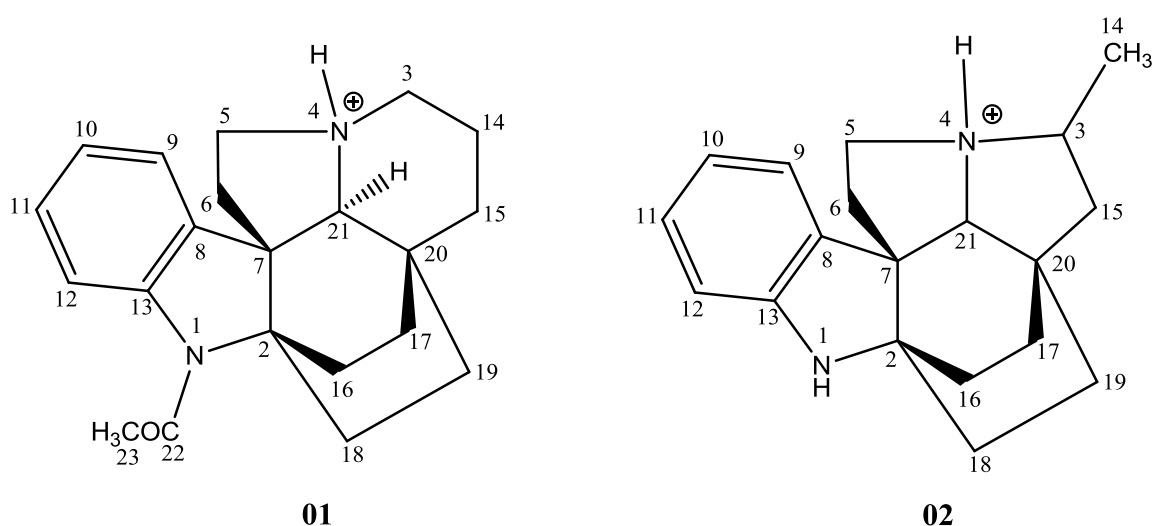
#### **5.4.1. Recristalização**

A recristalização é um método de purificação de compostos orgânicos que são sólidos a temperatura ambiente. O princípio deste método consiste em dissolver o sólido em um solvente quente e logo esfriar lentamente. Na baixa temperatura, o material dissolvido tem menor solubilidade, ocorrendo o crescimento de cristais. Se o processo for lento ocorre a formação de cristais então chamamos de cristalização, se for rápida chamamos de precipitação. O crescimento lento dos cristais, camada por camada, produz um produto puro, assim as impurezas ficam na solução. Quando o esfriamento é rápido as impurezas são arrastadas junto com o precipitado, produzindo um produto impuro.

## 5.5.JUSTIFICATIVA DA METODOLOGIA PARA ISOLAMENTO

Neste trabalho não foi utilizado o método de extração clássico ácido-base na tentativa de isolamento de alcaloides em espécies descritas como detentoras deste tipo de metabólito, devido ao trabalho descrito por Nogueira et al., (2014a) que verificou que o tratamento ácido geralmente utilizado, com o objetivo de propiciar uma maior interação dos alcaloides com a fase móvel, estes são obtidos em suas formas protonadas. Nogueira et al., 2014a após obtenção dos alcaloides protonados os submeteu a um tratamento com uma solução aquosa básica, de hidróxido de amônio a 10% (NH<sub>4</sub>OH) para obtenção de suas formas desprotonadas. Após esse procedimento, Nogueira et al., (2014a) através da comparação dos dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos alcaloides N-acetilaspidofractinina (**alcaloide 01**) e do (-)-(3S, 7S, 21R)-rel-(3 $\alpha$ H)-15(14 $\rightarrow$ 3)-abeo-2,16,17,20,6,7-hexahidro-15H,8 $\alpha$ H,16 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -etano-1H-indolizino[3,1-cd]carbazol (**alcaloide 02**), protonados e desprotonados verificou que nas moléculas protonadas os carbonos C-2 e C-15 apresentaram uma blindagem superior (**alcaloide 01**) e em C-8 e C-14 (**alcaloide 02**), cerca de 3 ppm, ocasionando uma desblindagem nos carbonos vizinhos, como demonstrado na **Figura 10** e na **Tabela 02**, pag. 38.

**Figura 10:** Estrutura dos alcaloides 01 e 02 protonados.



Fonte: Autor, (2016), adaptado de Nogueira et al., 2014a.

**Tabela 02:** Comparação dos dados de deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$  para os alcaloides 01 e 02, protonados e desprotonados, respectivamente.

CARBONO	01		02	
	$\delta_c$ ppm		$\delta_c$ ppm	
	PROTONADO	DESPROTONADO	PROTONADO	DESPROTONADO
1	-	-	-	-
2	70.3	73.1	65.6	65.8
3	48.9	48.5	71.9	69.2
4	-	-	-	-
5	52.2	51.9	55.7	56.3
6	34.6	35.9	35.5	35.8
7	58.8	59.0	79.7	79.9
8	139.9	143.8	135.8	138.8
9	123.4	123.5	123.4	123.7
10	126.1	125.9	121.3	121.2
11	129.6	128.3	129.8	128.9
12	118.1	117.5	112.8	112.6
13	142.6	*	151.6	151.8
14	16.0	17.3	18.1	21.6
15	33.6	36.7	44.7	46.1
16	26.4	*	26.9	27.4
17	29.9	30.5	31.4	31.9
18	28.1	28.5	32.1	32.8
19	34.9	35.5	31.4	31.9
20	31.3	32.2	42.5	42.8
21	69.4	69.8	79.9	79.9
22	171.7	171.7	-	-
23	25.6	25.5	-	-

\*Não detectados

Fonte: Autor, (2016), adaptado de Nogueira et al., 2014a.

## 6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 6.1. Material Vegetal

Todas as frações utilizadas neste trabalho foram cedidas pelo professor Dr. Edilberto Rocha Silveira, da Universidade Federal do Ceará (UFC), os dados de coleta e procedimento preliminar e preparação das frações foram feitos por Nogueira, 2014, e descritos em seu trabalho. Os frutos de *Aspidosperma pyrifolium* Mart. foram coletados na cidade de Cabrobó, com latitude: 08° 30' 51" S e longitude: 39° 18' 36" W, no estado de Pernambuco em junho de 2010. A planta foi identificada por comparação com uma espécime de *Aspidosperma pyrifolium*, coletada em dezembro de 2004 na fazenda Não Me Deixes, em Quixadá, Ceará, e depositada no Herbário Prisco Bezerra, da Universidade Federal do Ceará com n° de exsicata 35524 (NOGUEIRA, 2014).

### 6.2. Procedimento Preliminar

As frações cedidas pelo Dr. Edilberto foram separadas por duas modalidades: Casca do fruto e Sementes. E todas foram identificadas e pesadas como descrito nas **Tabelas 03 e 04** abaixo.

**Tabela 03:** Identificação das frações das sementes.

Sigla de Identificação	Descrição	Peso (g)
APSE/AQ	<i>Aspidosperma Pyrifolium</i> Sementes Etanólico – Aquoso	45,830
APSE/PID	<i>Aspidosperma Pyrifolium</i> Sementes Etanólico – Parte inferior da Decantação	67,63
APSE/DCM	<i>Aspidosperma Pyrifolium</i> Sementes Etanólico – Diclorometano	5,066
APSE/A-50%DCM	<i>Aspidosperma Pyrifolium</i> Sementes Etanólico – Acetato de etila 50% dicloromeano	1,50
APSE/A	<i>Aspidosperma Pyrifolium</i> Sementes Etanólico – Acetato de etila	6,656

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 04:** Identificação das frações da casca do fruto.

Sigla de identificação	Descrição	Peso (g)
APCFE	<i>Aspidosperma Pyrifolium</i> Casca do Fruto Etanólico	16,650
APCF/H	<i>Aspidosperma Pyrifolium</i> Casca do Fruto Etanólico - Hexano	17,366

Fonte: Autor, (2016).

Para a análise preliminar foi preparado um reagente qualitativo indicador da presença de alcaloides, pois em levantamento bibliográfico realizado foi constatado que a espécie *Aspidosperma pyriformium* é detentora deste tipo de metabolito.

O reagente dragendorff foi preparado através de duas soluções denominadas solução A e solução B, descritas abaixo:

- Solução A

Foram pesados 850 mg de subnitrato de bismuto ( $4\text{BiNO}_3(\text{OH})_2\text{BiO}(\text{OH})$ ) e dissolvidos em 40 ml de água destilada e, nesta solução, acrescentado 10 ml de ácido acético ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ );

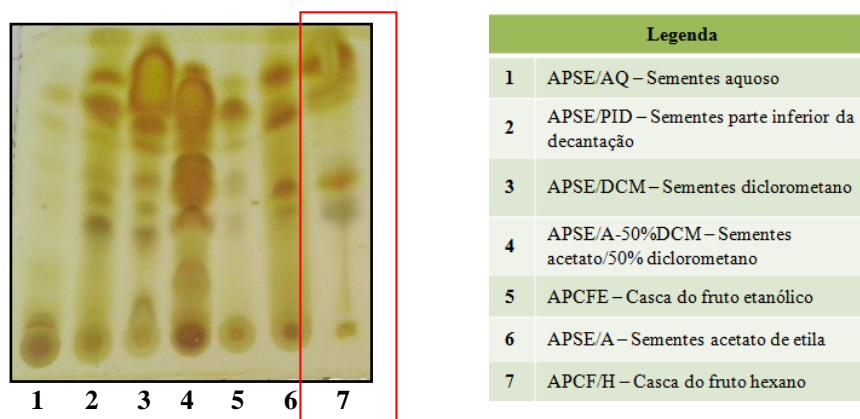
- Solução B

Foram pesados 8 g de iodeto de potássio (KI) e dissolvidos em 20 ml de água destilada;

A solução do reagente de Dragendorff é composta de 5 ml da solução A, acrescidas de 5 ml da solução B, com 20 ml de ácido acético ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) e 100 ml de água destilada, a solução foi reservada em frasco do tipo âmbar de 250 ml.

Após a identificação e pesagem das frações, foi realizada uma análise em CCD (cromatografia em camada delgada), para se obter um perfil cromatográfico preliminar das frações, como demonstrado na **Figura 11**. As frações foram eluídas com a proporção de hexano/clorofórmio (80:20 v/v), na seguinte ordem: APSE/AQ; APSE/ PID; APSE/DCM; APSE/A-50%DCM; APCFE; APSE/A e APCF/H. Em seguida, a placa em CCD foi revelada com o reagente Dragendorff, no qual, pode-se visualizar qualitativamente a presença de alcaloides nas frações, por meio do desenvolvimeto de mancha de coloração laranja.

**Figura 11:** Identificação preliminar das frações



Fonte: Autor, (2016).

Foi escolhida inicialmente a fração APCF/H (*Aspidosperma Pyrifolium* casca do fruto – hexano), pois ainda não se tem relatos de trabalhos com a casca do fruto de *Aspidosperma pyrifolium* Mart.

### 6.3. Fracionamento cromatográfico de APCF/H

Uma alíquota de 4,78 g da fração APCF/H (*Aspidosperma Pyrifolium* casca do fruto – hexano) foram adsorvidos em sílica gel (granulometria 200 – 500  $\mu\text{m}$ ), pulverizados em gral de porcelana e submetidas à cromatografia de adsorção seletiva em coluna de  $\phi$  4,5 cm, empacotada com 36,0 g de sílica gel (h = 12 cm). Foram utilizados como eluente o hexano, clorofórmio, acetato de etila e metanol, puros ou em misturas binárias. A eluição ocorreu em ordem crescente de polaridade e foram coletadas 85 frações de acordo com o gradiente de eluição descrito na **Tabela 05**.

**Tabela 05:** Frações coletadas por eluição, através da cromatografia de adsorção seletiva da fração APCF/H.

Eluente	Fração	Volume (ml)
Hexano 100%	0 - 8	200
Hex-CHCl <sub>3</sub> 20%	9 - 18	200
Hex-CHCl <sub>3</sub> 40%	19 - 31	200
Hex-CHCl <sub>3</sub> 60%	32 - 39	200
Hex-CHCl <sub>3</sub> 80%	40 - 42	100
CHCl <sub>3</sub> 100%	43 - 56	200
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 20%	57 - 67	200
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 50%	68 - 75	200
AcOEt 100%	76 - 84	200
MeOH 100%	85	100

Fonte: Autor, (2016).

As frações obtidas foram analisadas por CCD e reunidas conforme sua semelhança, como apresentado na **Tabela 06**, pag. 42.

**Tabela 06:** Frações resultantes da reunião pós-análise em CCD, da cromatografia de adsorção seletiva da fração APCF/H.

Fração	Massa (mg)	Fração	Massa (mg)
0	4,9	(34-39)	280,6
1	11,8	(40-44)	324,0
(2-6)	239,8	(45-57)	295,6
(7-9)	113,6	(58-60)	258,2
(10-13)	580,0	(61-63)	568,0
(14-20)	285,2	(64-66)	13,0
(21-22)	49,6	(67-69)	348,0
23	28,9	(70-71)	21,7
(24-29)	186,7	(73-77)	21,7
(30-33)	141,3	(78-85)	71,4
<b>Total</b>			3,844 g
<b>Rendimento</b>			80,41%

Fonte: Autor, (2016).

A fração APCF/H (14-20), mostrou-se homogênea, de sólido branco, solúvel em clorofórmio, resultando em 285,0 mg. A fração foi analisada através de CCD e foi submetida à análise por IV e RMN <sup>1</sup>H, sendo denominada **AP-1**. A fração APCF/H (10-13) através de análise por CCD foi comparada a fração APCF/H (14-20), e mostrou ser semelhante, mas não foram reunidas, devido a fração (10-13) apresentar uma resina amarelada.

Dando continuidade ao fracionamento da fração casca do fruto, a fração APCF/H (61-63) (*Aspidosperma pyrifolium* casca do fruto – hexano) com 568,0 mg foi submetida a cromatografia em coluna “flash”.

#### 6.4. Fracionamento cromatográfico de APCF/H (61-63)

558,0 mg da fração APCF/H (61-63) foram adsorvidos em sílica “flash” (granulometria 40 – 60µm), pulverizados em gral de porcelana e submetidas à cromatografia em coluna “flash” com o auxílio de um sistema de bombeamento, com  $\phi$  2,5 cm, empacotada com 60,0 g de sílica “flash” (h = 30 cm). Durante a eluição as frações foram coletadas, totalizando 87 frações. A coleta ocorreu conforme mostrado na **Tabela 07**, pag. 43.

**Tabela 07:** Frações coletadas por eluição, através da coluna de cromatografia “flash” da fração APCF/H (61-63).

Eluente	Fração	Volume (ml)
Hex-CHCl <sub>3</sub> 10%	1 a 20	400
Hex-CHCl <sub>3</sub> 20%	21 a 53	400
Hex-CHCl <sub>3</sub> 30%	54 a 57	100
Hex-CHCl <sub>3</sub> 40%	58 a 66	200
Hex-CHCl <sub>3</sub> 60%	67 a 74	200
Hex-CHCl <sub>3</sub> 80%	74 a 80	100
CHCl <sub>3</sub> 100%	81 a 86	100
MeOH 100%	Fração metanólica	200

Fonte: Autor, (2016).

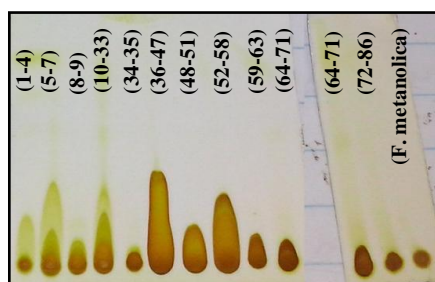
As 87 frações obtidas, foram analisadas por CCD e reunidas conforme sua semelhança, gerando 12 frações, conforme ilustrada na **Tabela 08**.

**Tabela 08:** Frações resultantes da reunião pós-análise em CCD, da coluna de cromatografia “flash” da fração APCF/H (61-63).

Frações	Massa (mg)
(1-4)	3,5
(5-7)	46,0
(8-9)	12,6
(10-33)	38,4
(34-35)	1,8
(36-47)	186,5
(48-51)	18,7
(52-58)	82,4
(59-63)	16,7
(64-71)	10,8
(72-86)	5,8
Fração metanólica	34,4
<b>Total</b>	<b>457,9 mg</b>
<b>Rendimento</b>	<b>82,06 %</b>

Fonte: Autor, (2016).

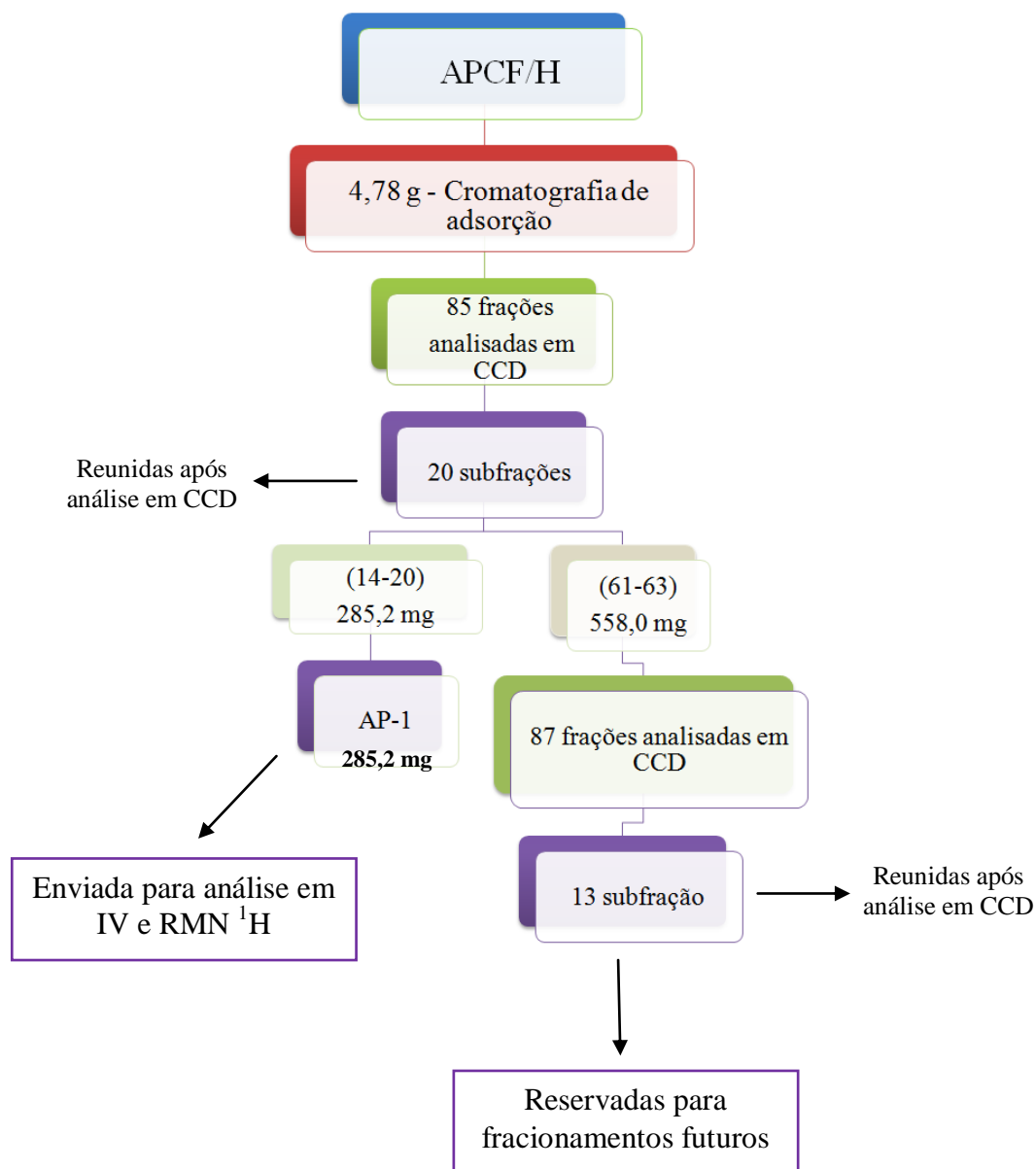
Conforme a análise por CCD, as frações não apresentaram purificação (**Figura 12**). A eluição foi realizada em clorofórmio 100% e reveladas com reagente de Dragendorff; então foram reunidas de acordo com a semelhança e reservadas para possíveis fracionamentos futuros.

**Figura 12:** Análise em CCD das frações resultantes pós-reunião das frações de APCF/H (61-63).

Fonte: Autor, (2016).

A **Figura 13** abaixo descreve por fluxograma o fracionamento realizado com a fração da casca do Fruto de *Aspidosperma pyrilolium*.

**Figura 13:** Fluxograma do Fracionamento cromatográfico de APCF/H.



Fonte: Autor, (2016).

Após o fracionamento da fração casca do fruto - hexano (APCF/H) foi possível obter AP-1, que foi enviado para análise. As demais frações foram reervadas para fracionamentos futuros. Então, decidido-se dar continuidade ao fracionamento com a fração das sementes.

### 6.5. Fracionamento cromatográfico de APSE/ DCM

Uma alíquota de 1,5 g da fração APSE/DCM (*Aspidosperma Pyrifolium* sementes etanólico – diclorometano) foi solubilizada em metanol e acondicionada à cromatografia de exclusão molecular em coluna de  $\phi$  5,0 cm, empacotada com gel dextrana sephadex LH-20 (h = 30 cm). A primeira fração foi coletada após a eluição de 100 ml de metanol, utilizando fluxo médio de 15 gotas/minuto. Foram coletadas 13 frações, o volume total utilizado de metanol foi de 470 ml.

As 13 frações obtidas pela eluição, foram analisadas por CCD, eluídas em acetato de etila 100% e reveladas com reagente Dragendorff. Posteriormente, foram reunidas conforme sua semelhança, gerando 4 frações, denominadas de A à D, conforme ilustrada na **Figura 14**, pag.46 e na **Tabela 09**.

**Tabela 09:** Frações resultantes da cromatografia de exclusão molecular da fração APSE-DCM (1).

Frações	Frações renomeadas	Massa (mg)
0	A	82,1
(1-9)	B	994,5
(10-12)	C	209,4
13	D	102,5
<b>Total</b>		1,3885 g
<b>Rendimento</b>		92,56%

Fonte: Autor (2016)

Esse mesmo procedimento foi feito com mais uma segunda alíquota de 1,3 g da fração APSE/DCM, em um fluxo de 10 gotas/min no qual foram obtidas 20 frações resultantes da eluição, em que foram analisadas em CCD, eluídas em acetato de etila 100% e reveladas em dragendorff, foram reunidas de acordo com a sua semelhança, as frações resultantes da análise por CCD foram descritas na **Figura 14**, pag. 46 e na **Tabela 10** abaixo.

**Tabela 10:** Frações resultantes da reunião pós-análise em CCD, da coluna de exclusão molecular da fração APSE-DCM (2).

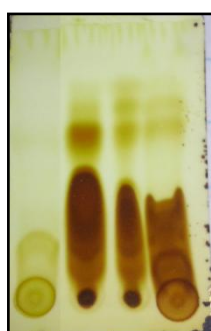
Frações	Frações renomeadas	Massa (mg)
(1-5)	A	76,4
6	B	16,7
(7-11)	C	860,7
(12-19)	D	86
20	E	147,9
<b>Total</b>		1,1877 g
<b>Rendimento</b>		91,36%

Fonte: Autor (2016)

A **fração B** (primeiro fracionamento) denominada APSE-DCM (1B) e a **fração C** (segundo fracionamento) denominada APSE-DCM (2C), foram comparadas por CCD, a fração 1B estava mais resinosa e a fração 2C estava mais cristalizada (**Figura 14**), então foi decidido iniciar o tratamento da fração APSE-DCM (2C).

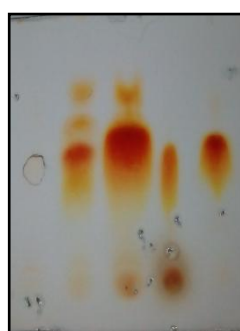
**Figura 14<sup>1</sup>**: Análise por CCD das frações resultantes da cromatografia de exclusão molecular das frações de APSE-DCM (1); APSE-DCM (2); e comparação das frações 1B e 2C.

Análise em CCD das Frações de APSE-DCM (1).



A B C D

Análise em CCD das Frações de APSE-DCM (2).



A B C D E

Comparação das frações 1B e 2C



1B 2C

Fonte: Autor, (2016).

## 6.6. Fracionamento de APSE-DCM (2C)

860,7 mg da fração APSE-DCM (2C) foram adsorvidos em sílica “flash” (granulometria 40 – 60 $\mu$ m), pulverizados em gral de porcelana e submetidas à cromatografia em coluna “flash” com o auxílio de um sistema de bombeamento, com  $\phi$  2,5 cm, empacotada com 48,0 g de sílica “flash” (h = 24 cm). Durante a eluição as frações foram coletadas em um erlenmeyer com 75 ml cada, totalizando 25 frações. A coleta ocorreu conforme o gradiente de eluição, demonstrado na **Tabela 11**, pag. 47.

<sup>\*1</sup> As figuras das frações APSE-DCM (2) e comparação das frações 1B e 2C, não foram tiradas assim que eluídas, por isso a diferença quando comparadas com APSE-DCM (1).

**Tabela 11:** Frações coletadas por eluição, por meio de coluna de cromatografia “flash” da fração APSE-DCM (2C).

Eluente	Fração	Volume (ml)
Hex-CHCl <sub>3</sub> 10%	1	100
Hex-CHCl <sub>3</sub> 20%	2-4	150
Hex-CHCl <sub>3</sub> 30%	5-6	150
Hex-CHCl <sub>3</sub> 50%	7	50
Hex-CHCl <sub>3</sub> 80%	8-10	150
CHCl <sub>3</sub> 100%	11	50
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 10%	12	50
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 30%	13-14	100
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 50%	15-16	150
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 80%	17-18	150
AcOEt 100%	19-20	150
AcOEt-MeOH 10%	21-22	150
AcEt-MeOH 30%	23	50
AcEt-MeOH 50%	24	50
MeOH 100%	25	100

Fonte: Autor, (2016).

A 25 frações coletadas em erlenmeyer, com aproximadamente 75 ml cada, foram evaporadas em evaporador rotativo, após analisadas por CCD, e reunidas de acordo com a sua semelhança, dando origem a 9 frações, como descritas na **Tabela 10**.

**Tabela 12:** Frações resultantes da reunião pós-análise em CCD, da coluna de cromatografia “flash” da fração APSE/DCM (2C).

Frações	Massa (mg)
(1-2)	11,0
(3-5)	361,0
(6-9)	162,8
10	24,8
(11-13)	45,0
(14-15)	20,7
(16-18)	63,3
(19-23)	47,9
(24-25)	32,8
<b>Total</b>	769,3 mg
<b>Rendimento</b>	89,38 %

Fonte: Autor, (2016).

A fração APSE/DCM (2C) (6-9) mostrou-se como um sólido branco, cristalino em formato de agulhas, mas com uma resina alaranjada, solúvel em clorofórmio, com uma massa de 162,8 mg. Esta fração foi solubilizada em uma solução binária de hexano:metanol (1:1 v/v), o que não solubilizou foi retirado e o que foi solúvel passou pelo processo de recristalização<sup>3</sup>, resultando em uma fração mais purificada com 88,8 mg, no qual foi enviada para análise em RMN <sup>1</sup>H. Mesmo assim a substância não se apresentou totalmente purificada para identificação, então foi armazenada para possível purificação.

Na tentativa de obter mais componentes sólidos da amostra anterior (fração APSE/DCM (2C) (6-9)), foi selecionada a fração APSE-DCM (1B), repetindo o método anterior descrito.

### 6.7. Fracionamento cromatográfico de APSE-DCM (1B)

994,5 mg da fração APSE-DCM (1-B) foram adsorvidos em sílica “flash” (granulometria 40 – 60µm), pulverizados em gral de porcelana e submetidos à cromatografia em coluna “flash” com o auxílio de um sistema de bombeamento, com  $\phi$  2,5 cm de diâmetro, empacotada com 50,0 g de sílica “flash” (h = 25 cm). Durante a eluição as frações foram coletadas em um erlenmeyer com 75 ml cada, totalizando 20 frações. Essa coluna foi realizada com a intenção de se obter uma fração semelhante a obtida anteriormente. A coleta ocorreu conforme o gradiente de eluição, demonstrado na **Tabela 13**.

**Tabela 13:** Frações coletadas por eluição, através da coluna de cromatografia “flash” da Fração APSE-DCM (1B).

Eluente	Fração	Volume (ml)
CHCl <sub>3</sub> 100%	1	100
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 10%	2-4	150
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 20%	5-6	200
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 30%	7	100
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 50%	8-10	150
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 80%	11	100
AcOEt 100%	12	100
AcOEt-MeOH 20%	13-15	200
AcOEt-MeOH 50%	16-17	150
AcOEt-MeOH 80%	18-19	150
MeOH 100%	20	100

Fonte: Autor, (2016).

As 20 frações coletadas em erlenmeyer, foram evaporadas em evaporador rotativo, analisadas por CCD e reunidas de acordo com o perfil químico, resultando em 6 frações, como descritas na **Figura 15** e na **Tabela 14**, pag 31.

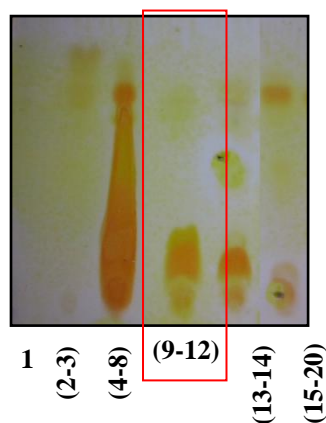
<sup>\*3</sup> Processo de recristalização: é um método de purificação de compostos orgânicos que são sólidos a temperatura ambiente. O princípio deste método consiste em dissolver o sólido em um solvente quente e logo esfriar lentamente.

**Tabela 14:** Frações resultantes da reunião pós-análise em CCD, da coluna de cromatografia “flash” da fração APSE-DCM (1B).

Frações	Massa (mg)
1	3,4
(2-3)	9,3
(4-8)	471,2
(9-12)	113,0
(13-14)	43,5
(15-20)	180,6
<b>Total</b>	<b>821,0 mg</b>
<b>Rendimento</b>	<b>82,55 %</b>

Fonte: Autor, (2016).

**Figura 15:** Análise por CCD, das frações resultantes da cromatografia “flash” da fração de APSE-DCM (1B), eluída em acetato de etila 100% e reveladas com Dragendorff.



Fonte: Autor, (2016).

A fração (9-12) foi solubilizada com metanol para uma recristalização, na tentativa de uma purificação da amostra, pois foi verificada a presença de precipitado sólido, cristalino branco em formato de agulhas, com uma parte resinosa de cor avermelhada.

A fração APSE/DCM (1B) (9-12), 113,0 mg, foi reunida com a fração APSE/DCM (2C) (6-9) 88,8 mg, totalizando uma massa de 201,8 mg, da qual foi nomeada de **APSE/DCM (1B-9-12) (2C-6-9)** para ser submetida a coluna “flash” para a purificação da amostra.

### 6.8. Fracionamento cromatográfico de APSE/DCM (1B-9-12) (2C-6-9)

201,8 mg da fração APSE-DCM (1B-9-12) (2C-6-9) foram adsorvidos em sílica “flash” (granulometria 40 – 60µm), pulverizados em gral de porcelana e submetidos à cromatografia em coluna “flash” com o auxílio de um sistema de bombeamento, com  $\phi$  2,0 cm, empacotada com 39,0 g de sílica “flash” (h = 32 cm). Durante a eluição as frações foram coletadas em um erlenmeyer com aproximadamente 75 ml cada, totalizando 17 frações. A coleta ocorreu conforme o gradiente de eluição, demonstrado na **Tabela 15**.

**Tabela 15:** Frações coletadas por cromatografia em coluna “flash” APSE-DCM (1B-9-12) (2C-6-9).

Eluente	Fração	Volume (ml)
Hex-CHCl <sub>3</sub> 50%	1	100
Hex-CHCl <sub>3</sub> 80%	2	100
CHCl <sub>3</sub> 100%	3	100
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 30%	4-6	200
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 50%	7	100
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 80%	8-10	200
AcOEt 100%	11	100
AcOEt-MeOH 10%	12	100
AcOEt-MeOH 30%	13	100
AcOEt-MeOH 50%	14-15	100
AcOEt-MeOH 80%	16	100
MeOH 100%	17	100

Fonte: Autor, (2016).

As 17 frações coletadas, foram evaporadas em evaporador rotativo, analisadas em CCD e reunidas de acordo com sua semelhança, resultando em 13 frações, como descritas na **Tabela 16**.

**Tabela 16:** Frações resultantes da reunião pós-análise por CCD, da cromatografia em coluna “flash” APSE-DCM (1B-9-12) (2C-6-9).

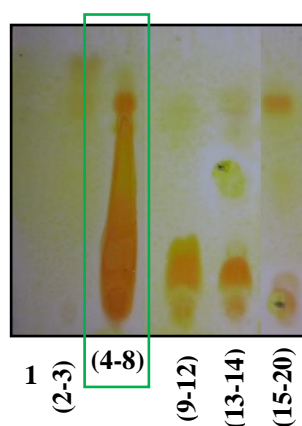
Frações	Massa (mg)
(1-2)	9,1
(3-4)	6,6
5	4,8
6	4,5
7	25,6
8	21,4
9	15,8
10	6,1
11	6,9
12-14	45,5
15	6,0
16	1,2
17	2,4
<b>Total</b>	155,9 mg
<b>Rendimento</b>	85,9 %

Fonte: Autor, (2016).

As frações de 5 a 11 mostraram-se com formação de precipitado sólido, cristalino branco em formato de agulhas, solúvel em clorofórmio, porém, algumas frações ainda continuavam com uma resina alaranjada. Por isso, foi selecionada a fração (1B-9-12) (2C-6-9) (12-14) com 45,5 mg, desse fracionamento, para análise em RMN  $^1\text{H}$  e IV, na qual a denominada **AP-2**.

Dando continuidade ao fracionamento, selecionou-se a fração APSE-DCM (1B) (4-8) com 471,2 mg. A fração possuía um aspecto resinoso, solúvel em metanol.

**Figura 16:** Análise por CCD, das frações resultantes da cromatografia “flash” da fração de APSE-DCM (1B), eluída em acetato de etila 100% e reveladas com Dragendorff.



Fonte: Autor, (2016).

### 6.9. Fracionamento cromatográfico de APSE-DCM (1B) (4-8)

A fração APSE-DCM (1B) (4-8) com massa de 471,2 mg foi solubilizada em metanol e acondicionada à cromatografia de exclusão molecular em coluna de  $\phi$  2,0 cm, empacotada com gel dextrana sephadex LH-20 ( $h = 20$  cm). A primeira fração foi coletada após a eluição de 100 ml de metanol, utilizando fluxo médio de 15 gotas/minuto, no qual foram coletadas 9 frações.

As 9 frações obtidas, foram analisadas por CCD e reunidas conforme sua semelhança, gerando 6 frações, conforme ilustrado na **Tabela 17**, pag. 52.

**Tabela 17:** Frações resultantes da cromatografia de exclusão molecular da fração APSE-DCM (1B) (4-8).

Frações	Massa (mg)
1	12,4
2	43,0
(3-4)	95,8
(5-7)	177,7
8	22,0
9	57,5
<b>Total</b>	348,4
<b>Rendimento</b>	73,93%

Fonte: Autor (2016)

A fração (5-7) com 177,7 mg, foi selecionada para uma tentativa de purificação utilizando a cromatografia em CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência). A amostra foi analisada no LASID (Lab. de Sistemas Dispersos), na faculdade de farmácia, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

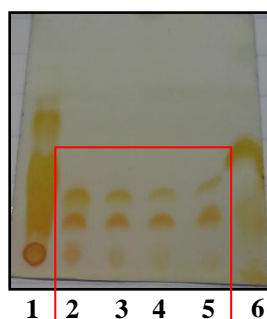
#### 6.10. Fracionamento Cromatográfico de APSE-DCM (1B) (4-8) (5-7)

A fração APSE-DCM (1B) (4-8) (5-7) com 177,7 mg foi dissolvida em 9 ml de uma mistura binária de solventes (CH<sub>3</sub>OH/ H<sub>2</sub>O 50%), filtrada e submetida a análise por CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência), utilizando coluna semi-preparativa RP-18 (10 x 250 mm, 10 $\mu$ .) e operando de modo reverso. A análise preliminar sugeriu um método com resolução para separação cromatográfica, utilizando eluição isocrática com um mistura binária de solventes (CH<sub>3</sub>OH/ H<sub>2</sub>O 50%), com fluxo de 4 ml/min, injetando 25  $\mu$ L de amostra. Este método foi reproduzido em loop de 100  $\mu$ l para realizar coleta da amostra.

Foram coletadas as frações 1 (40,5 mg, TR = 5,7 min), 2 (12,4 mg, TR = 10,5 min), 3 (9,8 mg, TR = 12,5 min), 4 (13,0 mg, 14,5 min), 5 (6,9 mg, TR = 17,4 min) e 6 (27,9 mg, TR 19,0 min). As frações coletadas foram evaporadas em evaporador rotativo da marca Marconi, modelo MA120, cedido pelo laboratório de Farmacognosia, Grupo de Pesquisa em Produtos Naturais Bioativos - PNBio, na faculdade de farmácia, na universidade Federal do Rio Grande do Norte, na temperatura de 40°C, analisadas por CCD e reunidas de acordo com a sua semelhança, conforme ilustrada na **Figura 17** e na **Tabela 18**, pag. 53.

**Tabela 18:** Frações resultantes da cromatografia por CLAE da fração APSE-DCM (1B)(4-8)(5-7).

Frações	Tempo de Retenção (min.)	Massa (mg)
1	5,7	40,5
2	10,5	12,4
3	9,8	9,8
4	14,5	13,0
5	17,4	6,8
6	19,0	27,9
<b>Total</b>		109,4 mg
<b>Rendimento</b>		61,5%

**Figura 17:** Análise em CCD, das frações resultantes da cromatografia por CLAE da fração de APSE-DCM (1B)(4-8)(5-7), eluída em clorofórmio 100% e reveladas com o reagente Dragendorff.

As frações de 2 a 5 foram reunidas e foram denominadas por APSE-DCM (1B)(4-8)(5-7) (2-5) com 42 mg e submetidas à análise por CLAE.

### 6.11. Fracionamento cromatográfico de APSE-DCM (1B)(4-8)(5-7)(2-5)

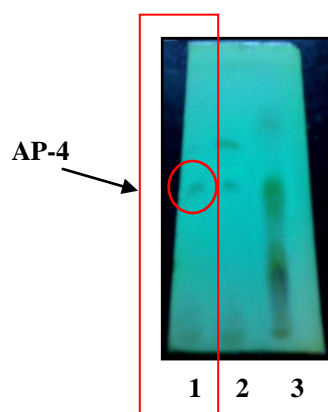
A fração APSE-DCM (1B) (4-8) (5-7)(2-5) com 42 mg foi dissolvida em 2 ml de uma mistura binária de solventes ( $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  50%), filtrada e submetida a análise por CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência), utilizando coluna semi-preparativa RP-18 (10 x 250 mm, 10 $\mu$ ,) e operando de modo reverso. A análise preliminar sugeriu um método com resolução para separação cromatográfica, utilizando eluição isocrática com um mistura binária de solventes  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  50%), com fluxo de 4 ml/min, volume de injeção 25  $\mu$ l de amostra. Este método foi reproduzido em loop de 100  $\mu$ l para realizar coleta da amostra.

Foram coletadas as frações 1 (10,0 mg, TR = 3,5 min), 2 (6,2 mg, TR = 6,3 min), 3 (16,7 mg, TR = 7,8 min). As frações coletadas foram evaporadas em evaporador rotativo, na temperatura de 40°, analisadas por CCD e reunidas de acordo com a sua semelhança, conforme ilustrada na **Figura 18** e na **Tabela 19**, pag. 54.

**Tabela 19:** Frações resultantes da cromatografia por CLAE da fração APSE-DCM (1B)(4-8)(5-7)(2-5).

Frações	Tempo de Retenção	Massa (mg)
1	3,5	10,0
2	6,3	6,2
3	7,8	16,7
<b>Total</b>		32,9
<b>Rendimento</b>		78,33%

**Figura 18:** Análise por CCD, das frações resultantes da cromatografia por CLAE da fração de APSE-DCM (1B)(4-8)(5-7)(2-5), eluída em acetato de etila 100% e em camará de UV.

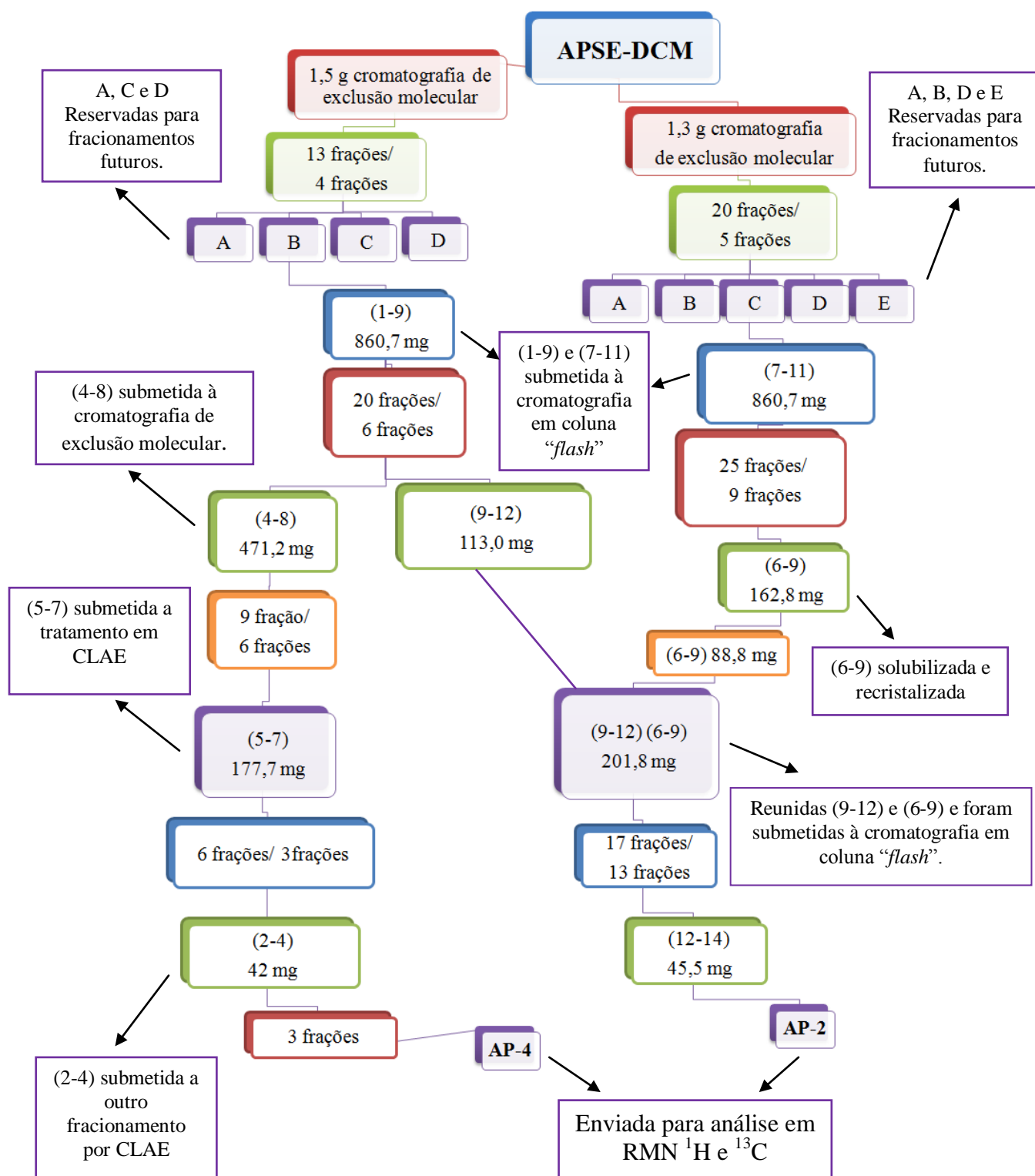


Fonte: Autor, (2016).

Através desse fracionamento obteve-se uma amostra purificada, APSE-DCM (1B)(4-8)(5-7)(2-5)(1), que foi submetida à análise por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , na qual a denominamos **AP-4** (10,0 mg).

Com o fracionamento de APSE/DCM foi possível o isolamento de **AP-2** e **AP-4** nas quais, foram enviadas para as análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , as demais frações foram reservadas para fracionamentos futuros. A **Figura 19**, pag. 55, demonstra através de fluxograma o resumo dos fracionamentos de APSE/DCM.

Figura 19: Demonstração em fluxograma dos fracionamentos submetidos à APSE/DCM.



Fonte: Autor, (2016).

## 6.12. Fracionamento cromatográfico de APSE/A 50% DCM

1,5 g da fração APSE/A 50% DCM (*Aspidosperma Pyrifolium* sementes etanólico – Acetato de etila 50% diclorometano) foi solubilizada em metanol e acondicionada à cromatografia de exclusão molecular em coluna de  $\phi$  5,0 cm, empacotada com gel dextrana sephadex LH-20 (h = 30 cm). A primeira fração foi coletada após a eluição de 80 ml de metanol, utilizando fluxo médio de 15 gotas/minuto. Foram coletadas 37 frações, que foram analisadas por CCD e reunidas conforme sua semelhança, dando origem a 11 subfrações, como ilustrado na **Tabela 20**.

**Tabela 20:** Frações resultantes da reunião pós-análise em CCD, da cromatografia de exclusão molecular APSE/A 50% - DCM.

Frações	Massa (mg)
(1-3)	115,4
(4-9)	26,9
(10-14)	50,7
(15-17)	86,0
(18-23)	687,8
(24-25)	92,9
(26-28)	124,0
(29-30)	18,9
(31-32)	3,6
33	0,5
(34-37)	39,9
<b>Total</b>	1.246,60 mg
<b>Rendimento</b>	83,11%

Fonte: Autor, (2016).

A fração 24-25 (92,9 mg), foi selecionada para uma nova tentativa de purificação utilizando a cromatografia em CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência). A amostra foi enviada para o LAFIPLAM (Laboratório de Análise Fitoquímica de Plantas Mediciniais), na Universidade Federal do Ceará. (UFC).

O resultado do tratamento desta amostra nos foi fornecido pelo LAFIPLAM; A amostra foi purificada por CLAE, em coluna semi-preparativa X-terra de C-18, operando no modo reverso de eluição ( $\phi$  = 4,5 cm). Uma solução de Metanol/ H<sub>2</sub>O-20% de APSE/A 50% - DCM 24-25 foi injetada em alíquotas de 200  $\mu$ l, sendo eluída com a mesma mistura num fluxo de 4,72 ml/min, obtendo-se uma amostra purificada, que foi submetida a análise por RMN <sup>1</sup>H, na qual a foi denominada **AP-3** (15,0 mg).

A fração (18-23) com 687,8 mg foi escolhida para um novo fracionamento em coluna “flash” como descrito abaixo.

### 6.13. Fracionamento cromatográfico de APSE/A 50% DCM (18-23)

687,8 mg da fração APSE-DCM 50% DCM (18-23) foram adsorvidos em sílica “flash” (granulometria 40 – 60 $\mu$ m), pulverizados em gral de porcelana e submetidos à cromatografia em coluna “flash” com o auxílio de um sistema de bombeamento, com  $\phi$  2,0 cm, empacotada com 44,0 g de sílica “flash” (h = 35 cm), totalizando 98 frações. A coleta ocorreu conforme o gradiente de eluição, demonstrado na **Tabela 21**.

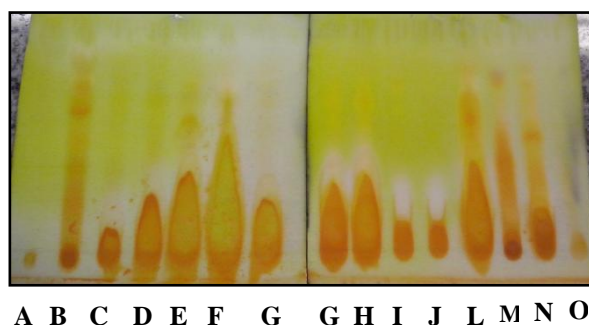
**Tabela 21:** Frações coletadas por cromatografia em coluna “flash” APSE-DCM 50% DCM (18-23)

Eluente	Fração	Volume (ml)
Hex-CHCl <sub>3</sub> 20%	0 a 18	200
Hex-CHCl <sub>3</sub> 30%	19 a 33	200
Hex-CHCl <sub>3</sub> 40%	34 a 44	200
Hex-CHCl <sub>3</sub> 80%	45 a 53	300
CHCl <sub>3</sub> 100%	54 a 73	200
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 30%	74 a 79	100
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 50%	80 a 83	100
CHCl <sub>3</sub> -AcOEt 80%	84 a 90	200
AcOEt 100%	91 a 97	200
MeOH 100%	Fração metanólica	100

Fonte: Autor, (2016).

As 98 frações coletadas foram evaporadas a temperatura ambiente, analisadas em CCD e reunidas de acordo com sua semelhança, dando origem a 15 frações, como descritas na **Figura 20** e na **Tabela 22**, pag. 58.

**Figura 20:** análise por CCD das frações resultantes de da cromatografia em coluna “flash” APSE-DCM 50% DCM (18-23), eluída em clorofórmio-100%.



Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 22:** Frações resultantes da reunião pós-análise por CCD, da cromatografia em coluna “flash” APSE-DCM 50% DCM (18-23).

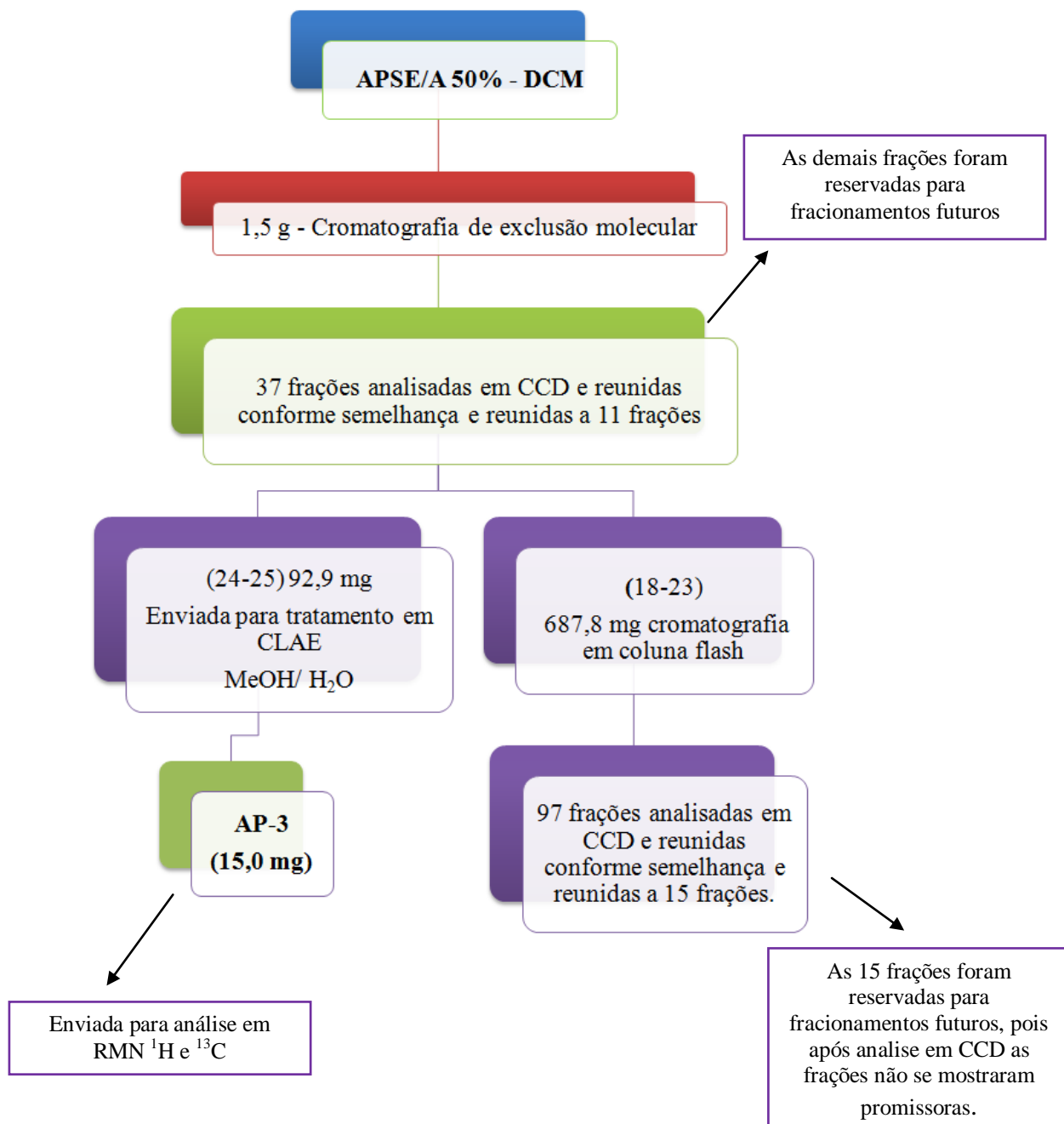
Frações	Renomeadas	Massa (mg)
0	A	6,3
(1-5)	B	441,9
(6-29)	C	80,9
(30-40)	D	23,8
(41-45)	E	9,8
(46-51)	F	9,4
(52-55)	G	3,9
(56-59)	H	2,4
(60-65)	I	2,8
(66)	J	1,2
(67-69)	L	3,5
(70-75)	M	8,4
(76-79)	N	6,6
(80-97)	O	11,2
Fração metanólica		39,5
<b>Total</b>		<b>651,6 mg</b>
<b>Rendimento</b>		<b>94,73%</b>

Fonte: Autor, (2016).

De acordo com a análise em CCD, nenhuma das 15 frações mostrou um grau relevante de pureza, então foi decidido reservar essas frações para fracionamentos futuros.

Com o fracionamento de APSE/A - 50% DCM foi possível o isolamento de **AP-3** a qual, foi enviada para as análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , enquanto que as demais frações foram reservadas para fracionamentos futuros. A **Figura 21**, pag. 59, demonstra através de fluxograma o resumo dos fracionamentos de APSE/A - 50% DCM.

**Figura 21:** Demonstração em fluxograma dos fracionamentos submetidos à APSE/A – 50% DCM.



Fonte: Autor, (2016).

## 7. OBTENÇÃO DOS PRODUTOS SAPONIFICÁVEIS E INSAPONIFICÁVEIS DA FRAÇÃO APSE/DCM

### 7.1.Saponificação

Uma alíquota de 100 mg da fração APSE/DCM foi submetida a reação de saponificação. Inicialmente foi preparada uma solução de 0,15 g de NaOH (hidróxido de sódio) com 1 ml de EtOH (etanol), no qual, a fração foi solubilizada e transferida para um balão de fundo redondo de 125 ml. A reação ocorreu sob agitação e refluxo, na temperatura de 60 °C, durante duas horas. Posteriormente, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, onde se adicionou 1 ml de H<sub>2</sub>O (água) destilada, em seguida a fração insaponificável foi extraída com 3 vezes 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (diclorometano) e coletadas em erlenmeyer. A este extraído foi adicionado sulfato de sódio anidro, seguida de filtração, e esta fração foi concentrada sob chapa de aquecimento em banho de areia, resultando em 36,0 mg (APSE/ DCM insaponificáveis).

Após a remoção do material insaponificável, o meio foi acidificado pela adição de 0,5 ml de HCl concentrado e os ácidos graxos livres foram removidos pela adição de 3 vezes 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (diclorometano) da fração rica em ácido graxos foi removida a água residual com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (sulfato de sódio) anidro. Logo após, a fração orgânica foi filtrada e o solvente concentrado sob chapa de aquecimento em banho de areia, originando 6,0 mg (APSE/DCM saponificáveis).

### 7.2.Esterificação

Os ácidos graxos livres 6,0 mg (APSE/DCM saponificáveis) e a fração insaponificável 36,0 mg (APSE/ DCM insaponificáveis) (item 7.1) foram submetidos a reação de esterificação para análise de seus ácidos graxos correspondentes. À mistura reacional dos ácidos graxos foram adicionados 5 ml de MeOH (metanol) e 0,5 ml de HCl (ácido clorídrico) concentrado, a solução foi transferida para um balão de fundo redondo de 125 ml, sob agitação e refluxo, na temperatura de 60°C, por duas horas. Ao término da reação adicionou-se ao produto reacional 10 ml de uma solução saturada de NaCl (cloreto de sódio). Esta mistura foi transferida para um funil de separação, e os ésteres metílicos foram extraídos com 3 vezes 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (diclorometano). A fração que continha os ésteres foi adicionada Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (sulfato de sódio) anidro, seguida de filtração e concentrado sob chapa de

aquecimento em banho de areia, resultando em 1 mg e 11 mg para APSE/DCM saponificáveis e APSE/ DCM insaponificáveis. As amostras foram submetidas à análise de CG-EM para conhecimento de seus ácidos graxos.

### **7.3.Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa – CG/EM - Fração APSE/DCM saponificável e insaponificável.**

A fração contendo os ésteres metílicos APSE/DCM saponificáveis (1 mg) e os compostos insaponificáveis (11 mg) foram enviadas ao laboratório de CG/EM, da Universidade Federal do Ceará. A análise de CG/EM foi realizada em cromatógrafo a gás da marca Shimadzu, modelo CG-EM QP505 acoplada a um espectrômetro da mesma marca, modelo CG-EM-QP5050 Plus, com injetor split a temperatura de 200°C, gás de arraste hélio a fluxo contínuo de 1,7 ml/min e a coluna utilizada foi DB-1 (30 cm x 0,25 mm x 0,25 µm) operando a 25°C - 230°C a 3°C/min. A identificação dos compostos foi realizada através de comparação dos espectros de massas obtidos com aqueles existentes no banco de dados do aparelho, (NIST08s.LIB).

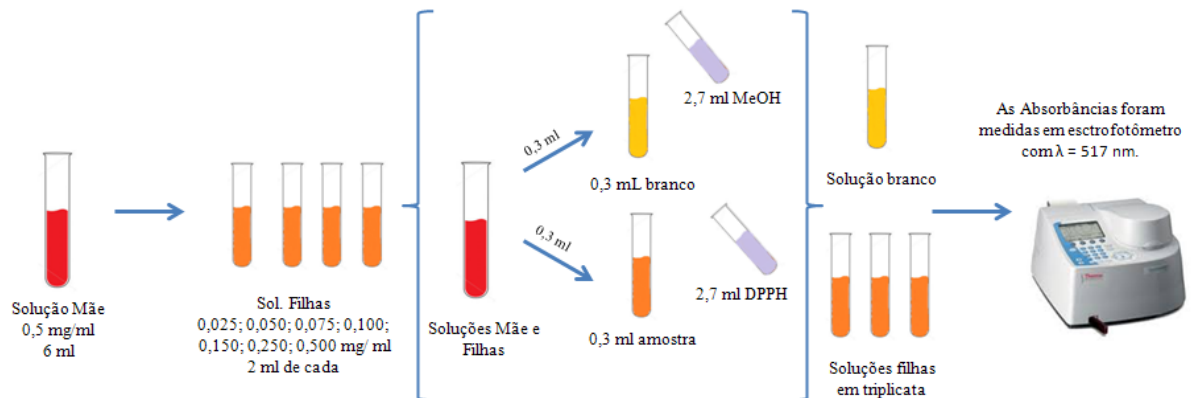
## 8. ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Antioxidante é um composto que protege o sistema biológico contra o efeito nocivo de processos ou reações que podem causar oxidação excessiva. Os radicais livres são espécies que possuem pelo menos um elétron desemparelhado, sendo bastante instáveis e promovendo transferência eletrônica rápida. Dessa forma, uma das metodologias mais utilizadas é avaliar a atividade sequestradora do radical livre 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH), sugerida desde meados de 1950; atualmente, o método é utilizado para determinar a atividade antioxidante de fenóis, alimentos e amostras biológicas. O radical DPPH é estável, de coloração púrpura, com absorção em 515 nm, todavia, quando reduzido fica com uma coloração amarelada (FRANÇA et al., 2012).

O extrato etanólico das sementes fração diclorometano – APSE/ DCM foi submetido à avaliação da atividade antioxidante baseada na metodologia proposta por Souza et al., (2007) e Andrade et al., (2007) diante da captura do radical livre 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH) com algumas adaptações; este experimento foi realizado no laboratório LISCO (Lab. de Isolamento e Síntese de Compostos Orgânicos), como descrito abaixo.

Inicialmente, foi preparada uma solução metanólica de DPPH, pesando-se 4 mg que foram dissolvidos em 100 ml de metanol, tendo-se uma solução na concentração de 0,40 mg/ml.

Pesou-se 3 mg do APSE/DCM no qual foram dissolvidas em 6 ml de metanol, obtendo uma solução de 0,500 mg/ ml (solução mãe). Logo, foram retiradas alíquotas de 0,10; 0,20; 0,30; 0,40; 0,60; 1,0 ml da “solução mãe” nas quais foram obtidas quatro diluições nas concentrações 0,025; 0,050; 0,075; 0,100; 0,150; 0,250 e 0,500 mg/ml, respectivamente, pela aferição com MeOH até 1 ml, assim foram obtidas as “soluções filhas”. De cada solução filha retirou-se alíquotas de 0,3 ml, e a uma delas adicionou-se 2,7 ml de MeOH e à outra 2,7 ml da solução de DPPH (0,4 mg/ml), obtendo-se soluções de 3 ml. Em seguida estas soluções foram analisadas por espectroscopia na região do ultravioleta, no comprimento de onda  $\lambda = 517$  nm, como demonstrado no esquema na **Figura 22**, pag. 63.

**Figura 22:** Ilustração do procedimento da análise da atividade antioxidante

Fonte: Autor, (2016).

As medidas das absorvâncias foram obtidas em um espectrômetro THERMO scientific, modelo Evolution 60 s, no comprimento de onda de 517 nm, no Grupo de Pesquisa em Química biológica e Quimiometria (QBQ), da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Os dados obtidos foram aplicadas na equação abaixo:

$$AA\% = 100 - \left\{ \frac{(Abs_{amostra} - Abs_{branco}) \times 100}{Abs_{controle}} \right\} \quad \text{(equação 01)}$$

Onde:

AA% = Percentual de atividade antioxidante

$Abs_{amostra}$  = 0,3 ml da Amostra + 2,7 ml de DPPH (absorvância da amostra)

$Abs_{branco}$  = 0,3 ml da Amostra + 2,7 ml de MeOH (absorvância do branco)

$Abs_{controle}$  = DPPH puro (0,4 mg/ml) (absorvância da solução de DPPH 0,4 mg/ml)

A equação acima se refere ao percentual de atividade antioxidante, ou o percentual de inibição antioxidante, com a finalidade de avaliar a capacidade dos constituintes da fração APSE/DCM (*Aspidosperma Pyrifolium* sementes – diclorometano) em capturar radicais livres, neste caso o DPPH. Os resultados obtidos a partir da **equação 01**, estão apresentados na **Tabela 27 (pag. 74)**.

## 9. ANÁLISE DA TOXICIDADE FRENTE À *Artemia salina*

O extrato etanólico das sementes da fração diclorometano – APSE/DCM foi submetido à análise de toxicidade frente à *Artemia salina* proposta por Meyer et al., (1982) adaptada por Lima et al., (2009). Este experimento, foi realizado no laboratório LISCO (Lab. de Isolamento e Síntese de Compostos Orgânicos), tendo a duração de quatro dias, por meio da mortalidade/permanência viva, é possível avaliar a toxicidade do extrato frente ao microcrustáceo *Artemia salina*.

No primeiro dia, preparou-se uma solução salina artificial (35 g de sal marinho artificial Aqua One – em 900 ml de água destilada). Desta solução foi retirada uma alíquota de 450 ml e colocada em um funil de separação (1000 ml). Pesou-se 45 mg dos cistos de *Artemia salina* e colocou-se dentro do funil com a solução salina, onde a metade superior do funil foi coberta com papel alumínio. O restante foi iluminado com lâmpada fluorescente de 9w, pois a medida que os ovos eclodem os náuplios<sup>3</sup> são atraídos para a parte de baixo do funil iluminado. Para oxigenar a água, pulsa-se com uma bomba de aquário. Em 24 h os cistos eclodem na forma de náuplios, conforme demonstrado na **Figura 23**, pag 47.

No segundo dia, ocorreu a separação dos cistos que eclodiram. Os náuplios foram coletados, e transferidos para uma placa de petri contendo a mesma solução salina para atingirem o estado de metanúplios.

No terceiro dia, preparou-se uma solução com o extrato. Foram pesados 18 mg do extrato das sementes fração diclorometano – APSE/ DCM e este foi solubilizado em 1,5 ml de uma solução de tween 80<sup>4</sup> à 5% (também pode ser utilizado o DMSO, mas o extrato teve melhor solubilidade no tween 80 juntamente com 7,5 ml da solução salina, totalizando 9 ml, e uma solução de concentração de 2 mg/ml. Desta solução foram feitas diluições de concentração 1000; 750; 500; 250; 100 e 50 µg/ml e estas soluções foram aferidas com a solução salina. Ao total tem-se 7 soluções: um padrão de tween 5% (1,5 ml) e solução salina (7,5 ml) – solução controle, e as seis diluições. Este ensaio foi feito em triplicata, totalizando 21 amostras. Foram colocados 10 metanúplios<sup>5</sup> em cada solução, e então esperou-se 24 h para averiguar a taxa de mortalidade/sobrevivência.

---

\*<sup>3</sup> Náuplios: é o estágio larvar, típico da maioria dos crustáceos aquáticos.

<sup>4</sup> Tween 80: nome químico Monooleato de Sorbitan Etoxilado 20 EO é um tensoativo não iônico.

<sup>5</sup> Metanúplios: segundo estágio de maturação da maioria dos crustáceos, estágio caracterizado pela formação de todos os apêndices locomotores.

No quarto dia, foi feita a contagem de mortos/ vivos e a partir dessa leitura obteve-se a toxicidade do extrato. Os dados obtidos estão dispostos na **Tabela 28 (pag.76)**, no qual os resultados foram analisados e calculados através de regressão logarítmica o  $CL_{50}$  em 24 horas, que é a concentração Letal Média (concentração para qual morrem 50% dos indivíduos expostos a certa toxidez).

**Figura 23:** Ilustração da montagem para eclosão dos cistos de *Artemia salina*.



Fonte: Autor, (2016).

## 10. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 10.1. Fracionamento cromatográfico e isolamento das substâncias

Inicialmente as todas as frações de *Aspidosperma pyriforme* Mart., cedidas pelo prof. Dr. Edilberto, foram submetidas à análise preliminar em CCD e reveladas com reagente analítico de Dragendorff, no qual foi possível a identificação qualitativa de alcaloides nas frações, pelo desenvolvimento de coloração alaranjada.

Após sucessivos fracionamentos das frações de *Aspidosperma pyriforme*, foi possível obter e identificar substâncias. Da fração APCF/H (fração da casca do fruto – hexânica) em que foi submetido à cromatografia de adsorção seletiva, obteve-se o isolamento de **P-1** (285,2 mg). Nos fracionamentos de APSE/DCM (fração das sementes – diclorometano) após sucessivos métodos cromatográficos, foi obtido **AP-2** (45,5 mg) e **AP-4** (10,0 mg). Continuando o estudo com *Aspidosperma pyriforme* Mart., foi realizado o fracionamento da fração APSE/A 50%-DCM (fração das sementes – acetato de etila – 50% diclorometano) na qual obteve-se **AP-3** (15,0 mg).

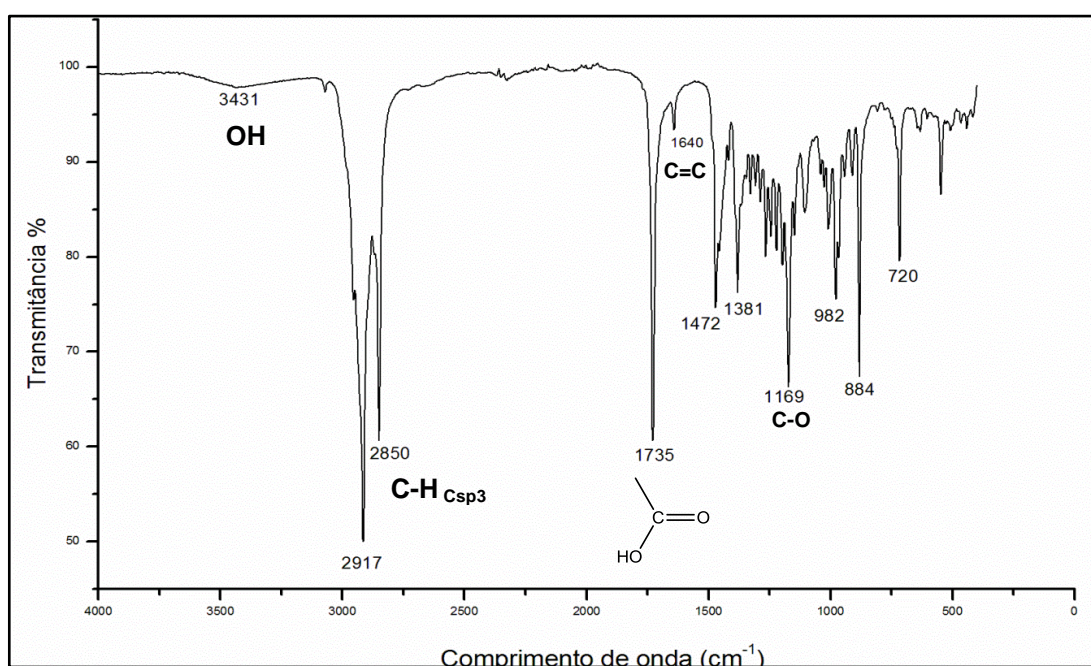
Todas as substâncias foram submetidas a métodos analíticos para elucidação estrutural.

### 10.1.1. Determinação estrutural de AP-1

O composto AP-1 (285,5 mg) foi isolado a partir de cromatografia em coluna da fração APCF/H (*Aspidosperma Pyrifolium* casca do fruto – hexano), através da formação do precipitado, o mesmo foi obtido na forma de sólido branco, solúvel em clorofórmio, ponto de fusão entre 284,7°C a 285,2°C.

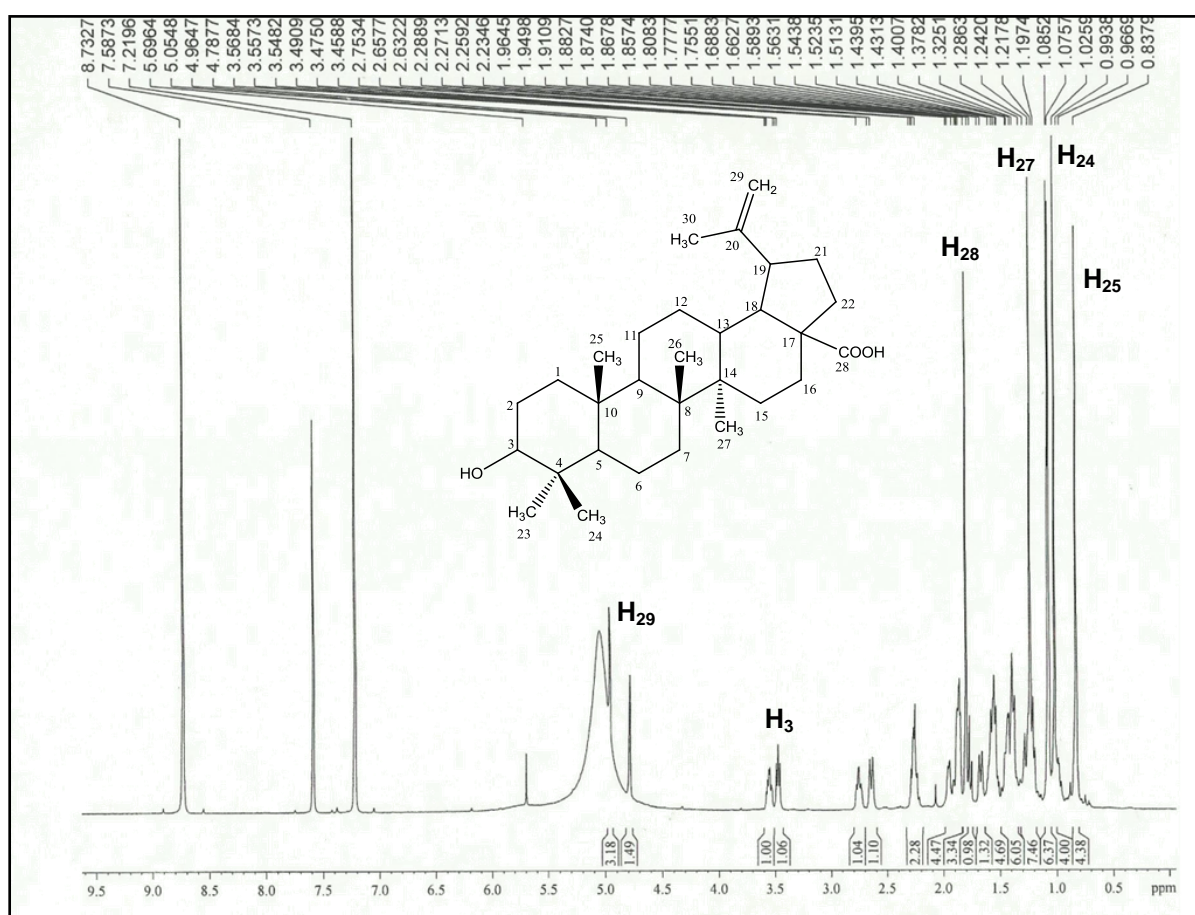
Na análise do espectro na região do infravermelho de AP-1 (**Figura 24**) foi possível observar uma leve banda em aproximadamente  $3.431\text{ cm}^{-1}$ , referente a estiramento de O-H, característico da presença de hidroxila na estrutura; em análise feitas com KBr esta banda é observada com intensidade, mas com a análise feita em ATR os estiramentos angulares de O-H são observados com uma leve absorção. Estiramentos C-H de carbono  $\text{sp}^3$  na região de  $2.920 - 2.850\text{ cm}^{-1}$ , cuja intensidade indica a presença de uma grande cadeia hidrocarbônica não linear. O movimento de *rocking* associado aos grupos  $\text{CH}_2$  da estrutura é confirmado no estiramento e  $720\text{ cm}^{-1}$ . Além disso, observou-se uma banda fina e intensa em aproximadamente  $1.735\text{ cm}^{-1}$ , correspondente à absorção de estiramento de ligação C=O, característico de ácido carboxílico, sem conjugação, estiramento C-O em  $1.169\text{ cm}^{-1}$ , característico da vibração do C-O, referente a álcool e uma banda em  $1.640\text{ cm}^{-1}$  pequena e fraca referente a estiramento C=C de dupla ligação. As deformações angulares dos grupos metila ( $\text{CH}_3$ ) e metilenos ( $\text{CH}_2$ ) são confirmados em  $1.381$  e  $1.472\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente.

**Figura 24:** Espectro de Infravermelho (ATR) do composto AP-1.



O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 25**) mostrou sinais em  $\delta_{\text{H}}$  8.73, 7.58 e 7.21 ppm, referentes ao solvente piridina utilizado. Mostrou 6 sinais referentes a grupos metílicos  $\delta_{\text{H}}$  0.83 (H-25); 1.02 (H-24); 1.07 (H-26); 1.08 (H-27); 1.24 (H-23) e 1.77 (H-30). Os sinais  $\delta_{\text{H}}$  4.96 (H-29 $\alpha$ ) e 4.78 ppm (H-29 $\beta$ ), referente à dupleta, correspondentes aos hidrogênios vinílicos (H-29) da dupla terminal, característica de acoplamento germinal. Destaca-se ainda a presença de um hidrogênio carbinólico em  $\delta_{\text{H}}$  3.45 (H-3), duplo dupleta, evidenciando a configuração  $\beta$  para o grupo hidroxila. Os grupos de absorções nas regiões de  $\delta_{\text{H}}$  0.96 a 2.77 ppm são típicos de estrutura terpenoídicas. De acordo com a literatura (PENG et al., 1998) os sinais em H-29 mostram os sinais em  $\delta_{\text{H}}$  4.95 e 4.77, singlete, correspondente aos hidrogênios vinílicos e  $\delta_{\text{H}}$  3.45 ppm, multipletto, correspondente a presença de um hidrogênio carbinólico.

**Figura 25:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de AP-1 ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ , 300MHz).



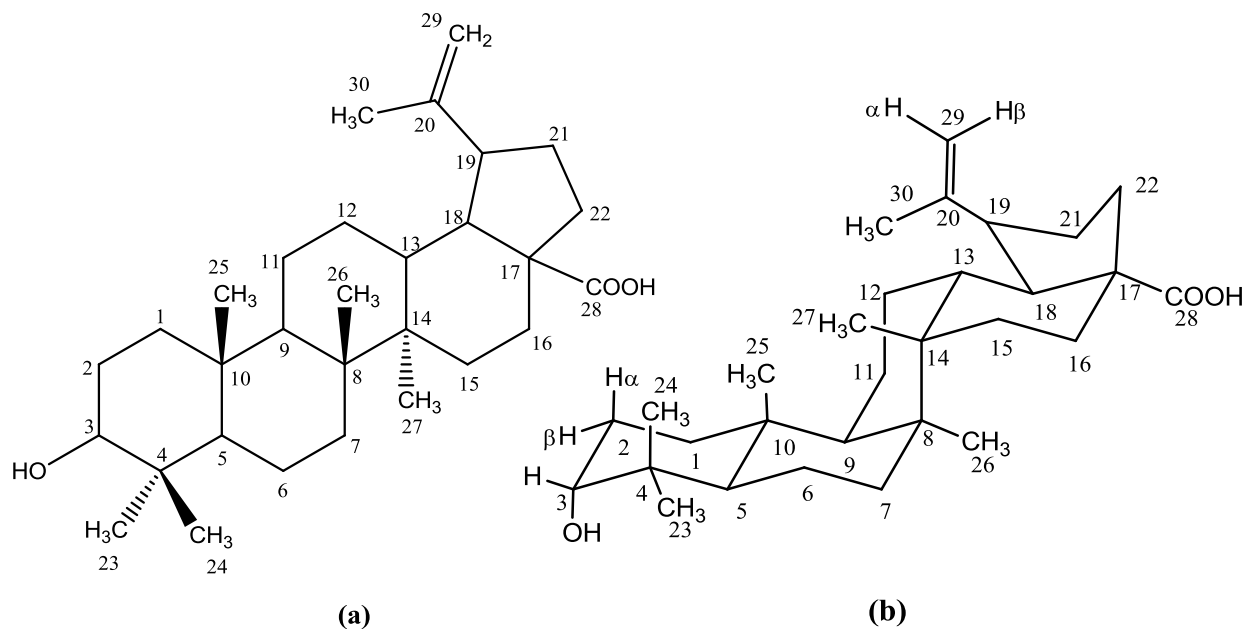
A comparação dos dados de IV e RMN  $^1\text{H}$  para AP-1 com os dados registrados na literatura por RAO et al., (1999) e PENG et al., (1998), (**Tabela 23**) mostram que o composto AP-1 (**Figura 26, pag. 70**) se refere ao triterpeno ácido betulínico, no qual não se tem relatos de ter sido discutido para a espécie. O ácido betulínico foi inicialmente isolado em espécies de *bétula sp.* (BRUCHNER et al., 1948 citado por VEIGA Jr. et al., 2006). Diversos estudos demonstram suas atividade farmacológicas como antimalárica e antitumoral, além de ação contra o vírus HIV (BAGLIN et al., 2003).

**Tabela 23:** Dados de RMN  $^1\text{H}$  do composto AP-1(300 MHz, piridina), correlação comparada com os dados de PENG et al., 1998 (720 MHz, piridina).

Nº.	AP-1	Ácido betulínico
	RMN $^1\text{H}$	PENG et al., (1998)
	$\delta_{\text{H}}$ (mult)	RMN $^1\text{H}$
		$\delta_{\text{H}}$ (mult)
1	-	$\alpha$ : 0.99 (m) $\beta$ : 1.67 (m)
2	-	1.85 (m)
3	3.45 (dd)	3.45 (m)
5	-	0.82 (m)
6	-	$\alpha$ : 1.56 (m) $\beta$ : 1.38 (m)
7	-	$\alpha$ : 1.45 (m) $\beta$ : 1.38 (m)
9	-	1.38 (m)
11	-	$\alpha$ : 1.43 (m) $\beta$ : 1.21 (m)
12	-	$\alpha$ : 1.21 (m) $\beta$ : 1.94 (m)
13	-	2.74 (m)
15	-	$\alpha$ : 1.26 (m) $\beta$ : 1.88 (m)
16	-	$\alpha$ : 1.55 (m) $\beta$ : 2.63 (m)
18	-	1.77 (m)
19	-	3.52 (m)
21	-	$\alpha$ : 1.53 (m) $\beta$ : 2.24 (m)
22	-	$\alpha$ : 1.57 (m) $\beta$ : 2.25 (m)
23	1.24 (s)	1.22 (s)
24	1.02 (s)	1.00 (s)
25	0.83 (s)	0.83 (s)
26	1.07 (s)	1.06 (s)
27	1.08 (s)	1.07 (s)
29	4.96 (d) 4.78 (d)	$\alpha$ : 4.95 (s) $\beta$ : 4.77 (s)
30	1.77 (s)	1.79 (s)

Fonte: Autor, (2016).

**Figura 26** : Estrutura plana do triterpeno ácido betulínico (a) e estrutura em cadeira do triterpeno ácido betulínico (b).



Fonte: Autor, (2016).

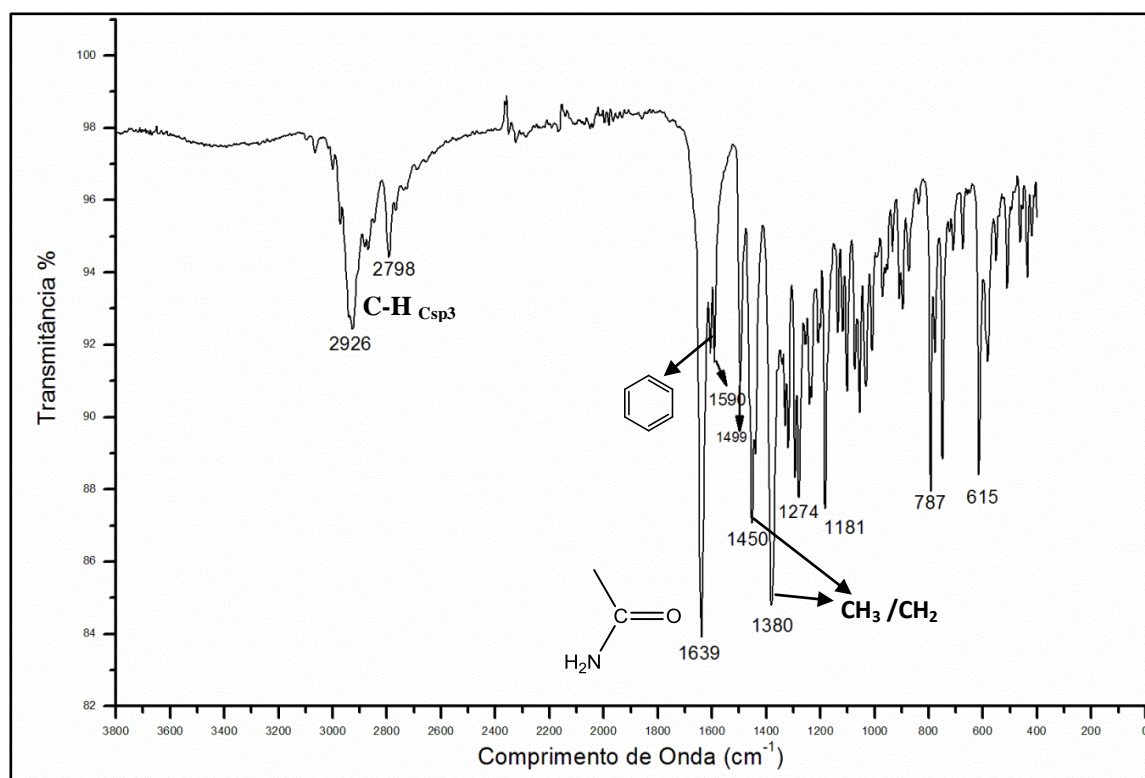
O estudo inicialmente foi conduzido com base na presença de alcaloides, contudo foi obtido o triterpeno pentacíclico ácido betulínico, isolado da fração hexânica da casca do fruto de *Aspidosperma Pyrifolium* Mart., tal triterpeno não tinha sido relado nesta espécie, conhecido do gênero *Aspidosperma*, isolado de *Aspidosperma quebracho-blanco* por WACHETER et al., (1999), no entanto, de acordo com pesquisa realizada no Scifinder em 12 de outubro de 2016, palavra chave “*isolation betulinic acid apocynaceae*”, foram encontrados 06 registro de isolamento do triterpeno ácido betulínico para a família *Apocynaceae*.

### 10.1.2. Determinação estrutural de AP-2

O composto AP-2 foi isolado a partir de cromatografia de exclusão molecular da fração APSE/DCM e mais três procedimentos de cromatografia em coluna “flash” do fracionamento desta fração, foi possível a verificação de precipitado em forma de cristais brancos em formato de agulha, insolúvel em metanol e solúvel em clorofórmio.

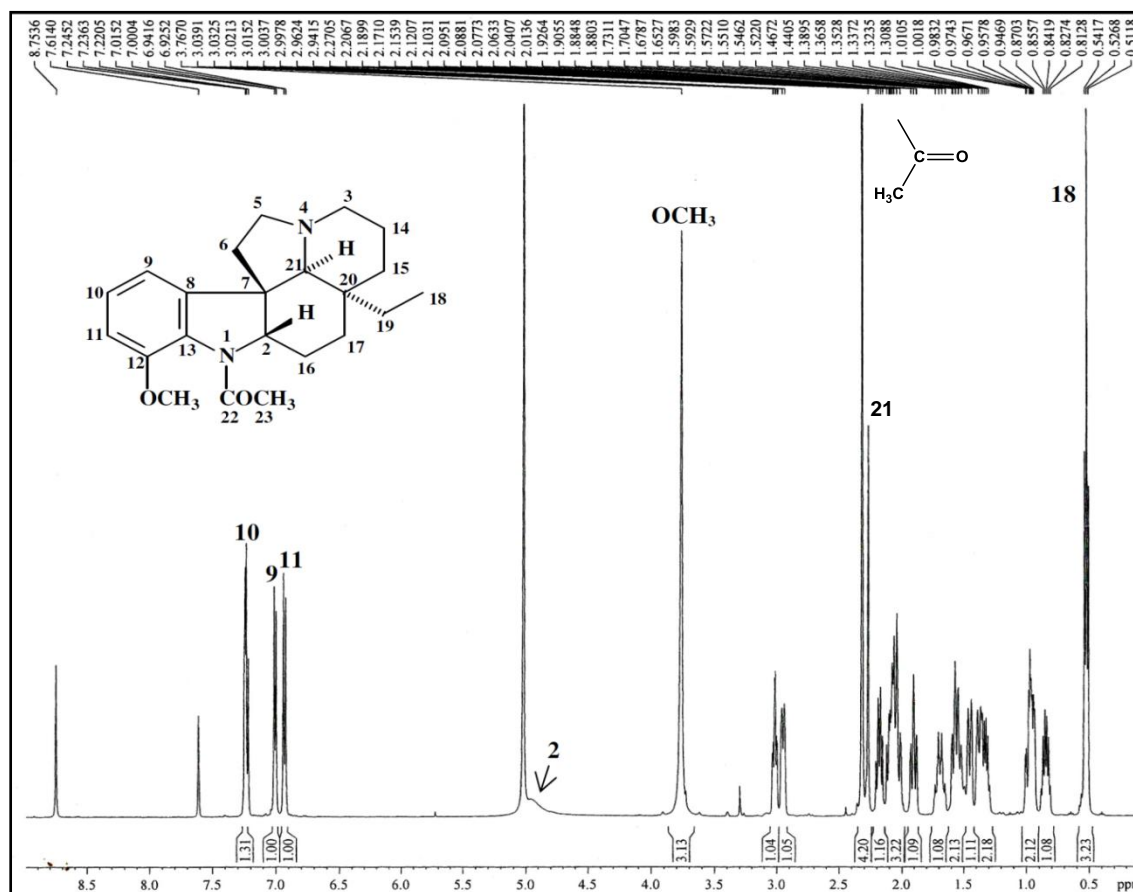
Através da análise do espectro na região do infravermelho de AP-2 (**Figura 27**) observaram-se bandas em  $2.926\text{ cm}^{-1}$  referentes a estiramento C-H de carbono  $\text{sp}^2$  e  $2.798\text{ cm}^{-1}$  referentes a estiramento C-H de carbono  $\text{sp}^3$ , as bandas em  $1.600$ ,  $1.590$  e  $1.500\text{ cm}^{-1}$ , são características da presença de ligações C=C de anel benzênico, a banda bastante intensa e fina em  $1.639\text{ cm}^{-1}$  é característica de ligação C=O de amida e a ausência do estiramento N-H na faixa de  $3.473$  a  $3.150\text{ cm}^{-1}$  é característica de amida terciária, no qual, foi possível a constatação, pela ausência desta absorção. As bandas em  $1.450$  e  $1.380\text{ cm}^{-1}$ , atribuídas as deformações angulares simétricas de grupos metileno ( $\text{CH}_2$ ) e metila ( $\text{CH}_3$ ), respectivamente. O estiramento C-O-C característico de éteres alquil-arílicos pode ser observado em duas bandas, estiramento assimétrico em  $1.274\text{ cm}^{-1}$  e um estiramento simétrico em  $1.181\text{ cm}^{-1}$ , que ocorrem devido a ressonância existente nos éteres arílicos.

**Figura 27:** Espectro de Infravermelho (ATR) do composto AP-2.



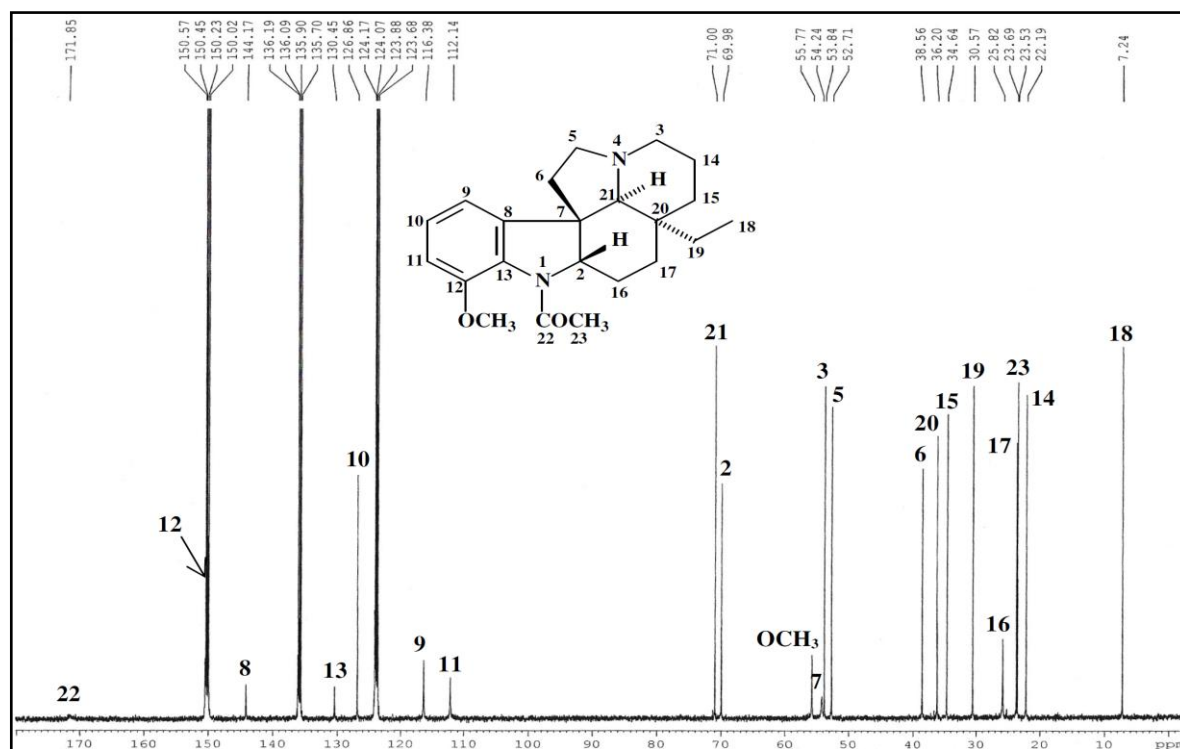
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  de AP-2 (**Figura 28**) mostrou sinais referentes ao solvente piridina em  $\delta_{\text{H}}$  8.75, 7.61 e 7.22 ppm. Mostraram-se três sinais de hidrogênios ligados a aromático em  $\delta_{\text{H}}$  7.23 (t, H-10), 7.01 (d, H-9) e 6.99 ppm (d, H-11), todos acoplados entre si com constantes de acoplamento orto de 8,0 Hz. Suas multiplicidades, típicas de um anel benzênico 1,2,3-trissubstituído, propuseram uma substituição no anel benzênico do sistema indólico. Um simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  3.77 ppm foi atribuído aos hidrogênios de uma metoxila (-OCH<sub>3</sub>) ligada a anel benzênico, devido ao valor de deslocamento químico ser bem característico de tal substituinte. Os simpletos em  $\delta_{\text{H}}$  2.32 ppm (3H-23) foi atribuído o hidrogênio de um grupo N-acetila e em  $\delta_{\text{H}}$  0.54 ppm (3H-18) atribuído a metila (CH<sub>3</sub>) protegida, ligada ao grupo metileno da cadeia lateral da estrutura. Os demais sinais de hidrogênio  $\delta_{\text{H}}$  3.03 a 0.5 ppm foram atribuídos grupos metino (CH) e metileno (CH<sub>2</sub>) da estrutura. A desblindagem dos hidrogênios alfa ( $\alpha$ ) em H-2 (4.98 ppm) e em H-21 ( $\delta_{\text{H}}$  2.27 ppm) ocorre em função da influência que o hidrogênio alfa sofre da ressonância nitrogênio da amida, tendo uma maior desblindagem para esse hidrogênio (H-2), já em relação ao hidrogênio alfa da amina (H-21) esse efeito de desblindagem é mais brando.

**Figura 28:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de AP-2 (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500MHz).



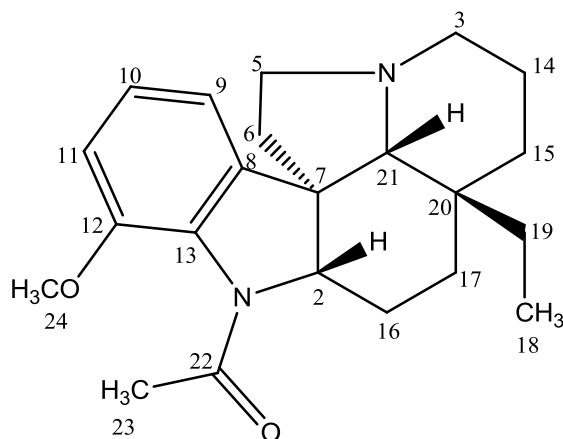
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD de AP-1 (**Figura 29**) exibiu 21 sinais de carbono e o sinal de baixa intensidade em  $\delta$ 171.8 ppm (C-22), característico de carbonila. Os sinais  $\delta$  144.2 (C-8), 116.4 (C-9), 126.9 (C-10), 112.1 (C-11), 150.6 (C-12) e 130.4 ppm (C-13) característicos de carbono  $\text{sp}^2$  de anel aromático, no qual o sinal de C-12 esta sobreposto por um dos tripletos da piridina, solvente utilizado. O sinais de deslocamentos dos grupos metílicos foram atribuídos a  $\delta$ <sub>C</sub> 55.8 ppm ao carbono da metoxila (OCH<sub>3</sub>) ligado a anel benzênico, com efeito mais desblindado devido a ressonância,  $\delta$ <sub>C</sub> 23.5 ppm do carbono (C-23) ligado ao grupo amida e o  $\delta$ <sub>C</sub> 7.2 ppm do carbono (C-18) ligado ao grupo metileno, sendo um carbono mais blindado.

**Figura 29:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD de AP-2 ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 125MHz).



A comparação dos dados de IV, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para AP-2 com os dados registrados na literatura por Guimarães (2012) (Tabela 24, pag. 75), sugerem que o composto AP-2 refere-se ao alcaloide plumerano pentacíclico aspidoespermina (Figura 30). Segundo Guimarães, (2012) os alcaloides plumeranos podem ser pentacíclicos ou hexacíclicos, os pentacíclicos são estruturalmente caracterizados pelo benzeno (anel A) condensado ao di-hidropirrol (anel b), e três outros anéis (C-E). São caracterizados nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  por sinais de prótons do anel benzênico do sistema di-hidroindólico normalmente aparecem entre 6,5 e 8,0 ppm, como duplete de duplete e dois tripletos de dupletos, a ausência deste padrão de multiplicidade é indicativa da substituição de algum próton aromático (GUIMARÃES et al., 2012). O alcaloide aspidoespermina foi isolada pela primeira vez por G. Fraude (1887) e por Hesse (1882), segundo DEUTSCH et al., 1994, algumas estudos relatam sua atividade farmacológica com atividade antimalárica sobre *Plasmodium falciparum* (MITAINE-OFFER et al., 2002), antioxidante e antibacteriana (DIAS, 2012).

**Figura 30:** Estrutura plana do Alcaloide plumerano pentacíclico aspidoespermina



Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 24:** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto AP-2 (125 e 500 MHz, piridina), correlação comparada com os dados de Guimarães et al., 2012 (75 e 300 MHz, clorofórmio).

Nº.	AP-2		Aspidospermina (Guimarães et al., 2012)	
	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$ , mult (JHz)	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$ mult, (JHz)
2	70.0	4.93, brs	64.0	4.5, m
3	53.8	2.95, dl (10,4) 1.91, td (10.4; 2.2)	53.5	3.0, brd (10.7)
5	52.7	3.02, td (8,5; 3,0) 2.18, q (8.5)	52.4	3.11, td (9; 3.2) 2.25, m
6	38.6	2.09, m 1.57, m	38.0	2.05, m 1.55, m
7	54.2	-	52.4	-
8	144.2	-	128.0	-
9	116.4	7.01, d (8.0)	115.4	6.83, d (8.7)
10	126.9	7.23 t (8.0)	125.9	7.07, t (8.7)
11	112.1	6.93, d (8.0)	110.0	6.82, d (8.7)
12	150.6	-	148.0	-
13	130.4	-	141.0	-
14	22.2	1.69, q (13.0) 1.38, m	21.5	1.73, qt (13.4) 1.5, brd (13.0)
15	34.6	1.45, dl (13.0) 0.98, m	34.1	1.6, m 1.35, m
16	25.8	2.05, m 1.54, m	24.1	1.95, m 1.35, m
17	23.7	2.05, m 0.96, m	23.0	2.0, m 1.1, m
18	7.2	0.53, t (7.5)	6.7	0.6, t (7.1)
19	30.6	1.33, sext (7.5) 0.85, sext (7.5)	29.0	1.2, dq (14.0; 7.1)
20	36.2	-	35.4	-
21	71.0	2.27, s	71.0	3.87, s
22	171.8	-	160.0	-
23	23.5	2.32, s	22.9	2.2, s
OCH <sub>3</sub>	55.8	3.77, s	55.3	3.87, s

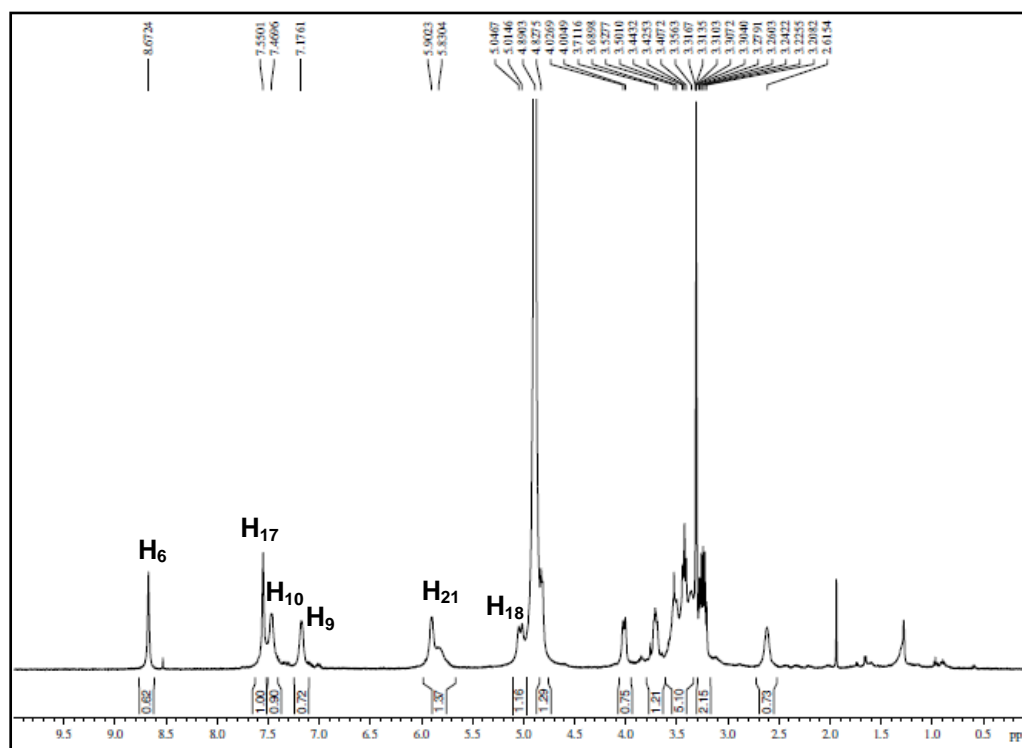
Fonte: Autor, (2016).

### 10.1.3. Determinação estrutural de AP-3

O composto AP-3 (15 mg) foi isolado a partir de cromatografia de exclusão molecular da fração APSE/A 50% DCM e seguida enviado para tratamento por CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) no LAFIPLAM (Laboratório de Análise Fitoquímica de Plantas Medicinais), na Universidade Federal do Ceará (UFC).

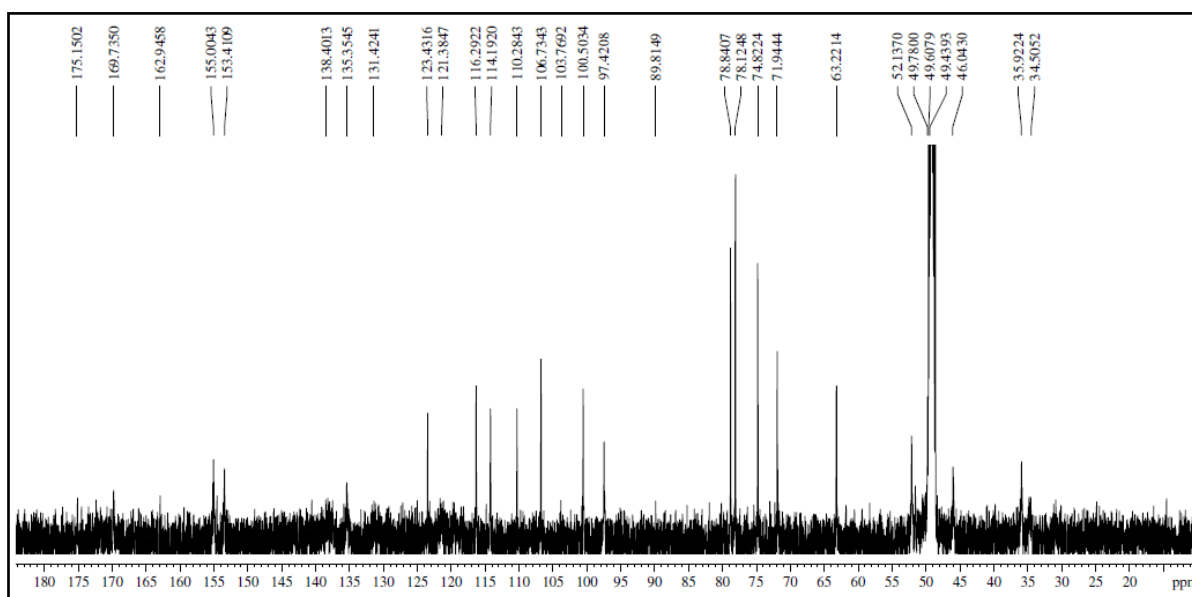
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  de AP-3 (**Figura 31**) apresentou sinais de hidrogênio em  $\delta_{\text{H}}$  8.67 ppm (H-6), apenas dois hidrogênios característicos do núcleo indólico, em  $\delta_{\text{H}}$  7.46 (H-10) e 7.17 ppm (H-9), o hidrogênio H-12 provavelmente encoberto pelo singlete H-17, a disposição desses hidrogênios indicam a possibilidade de substituição no anel benzênico. Os hidrogênios da cadeia lateral *seco*-iridoídica glicosilada foram observados pelos sinais em  $\delta_{\text{H}}$  7.55 ppm (hidrogênio de enol-éter conjugado, H-17), 5.90 ppm (hidrogênio hemiacetálico, H-21), hidrogênios entre 3.32 a 3.20 e 2.61 ppm (multipletos de hidrogênios ligados a carbonos metilênico e metínico), além dos sinais em  $\delta_{\text{H}}$  5.04 (d, H-18a) e 5.01 ppm (d, H-18b) referentes a hidrogênios olefínicos. Os sinais em  $\delta_{\text{H}}$  4.02 (H-1'), 4.0 (H-6'a), 3.71 (H-6'b), 3.68 (H-2'), 3.52 (H-3'), 3.50 (H-4') e 3.44 ppm (H-5'), referentes aos hidrogênios da unidade de glicose, e em  $\delta_{\text{H}}$  3.16, singlete relacionado à metoxila do éster, também confirmaram a cadeia do *seco*-iridoíde.

**Figura 31:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  do composto AP-3 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500MHz.).



O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -CPD de AP-3 (**Figura 32**) apresentou 28 sinais, porém, o sinal (C-5) não foi observado no espectro. Os sinais de carbono entre 155.0 a 121.3 ppm são característicos de carbonos  $\text{sp}^2$  aromáticos. Os sinais em 162.94 ppm foi associado ao C-17, carbono do enol-éter conjugado e o sinal em 97.42 ppm ao C-21, carbono hemiacetalico, os sinais  $\delta_{\text{C}}$  100.50 (H-1'), 78.84 (H-2'), 78.12 (H-3'), 74.82 (H-5'), 71.94 (H-4') e 63.22 (H-6') foram associados aos carbonos da glicose, confirmando a cadeia *seco*-iridóide. O sinal em  $\delta_{\text{C}}$  155.4 ppm (C-11), característico de carbono  $\text{sp}^2$  oxigenado e inexistente em C-5, confirmou a substituição de um dos hidrogênios do núcleo indólico do composto AP-3 por um grupamento hidroxila. Os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  175.15 e 169.73 ppm foram relacionados a carbonilas de éster e de ácido carboxílico conjugado, respectivamente. Os sinais mas protegidos  $\delta_{\text{C}}$  35.92 e 34.50 ppm foram atribuídos aos carbonos de caráter  $\text{sp}^3$ , não oxigenado C-15 e C-14.

**Figura 32:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  do composto AP-3 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 125MHz).

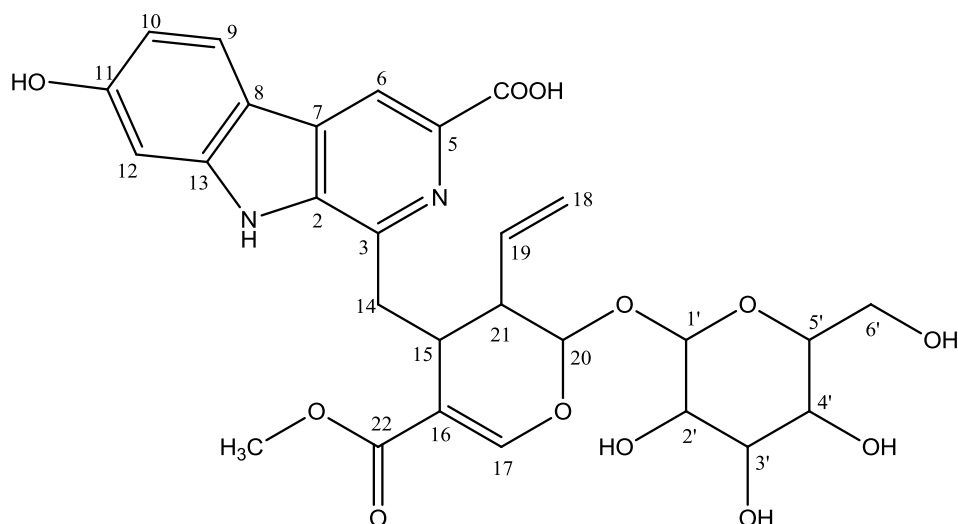


A comparação dos dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para AP-3 com os dados registrados na literatura por Nascimento (2010), (Tabela 25, pag. 79), sugerem que o composto AP-3 refere-se ao alcaloide indólico cordifolina do tipo  $\beta$ -carbolina ligado a secologanina (Figura 33), não foi possível atribuir todos os sinais, pois são necessários dados de RMN 1D e 2D para análise completa do composto.

O alcaloide indólico glicosilado cordifolina, isolado anteriormente de *Chimarrhis turbinata* (CARDOSO *et al.*, 2004), porém inédito na espécie *Aspidosperma pyriformium* Mart., mas não no gênero *Aspidosperma*, assim como na família Apocynaceae, pois foi obtido anteriormente da casca do caule de *Aspidosperma nitidum* benth (NASCIMENTO, 2010).

Segundo, Nascimento (2010), os alcaloides do tipo  $\beta$ -carbolina ligados a secologanina, são conhecidos como alcaloides glicosilados, para a sua caracterização é necessário à identificação da cadeia *seco*-iridóide, que se dá geralmente com a confirmação do hidrogênio enólico H-17, o hidrogênio hemiacetálico H-21 e os hidrogênios olefínicos H-18 e H-19.

**Figura 33:** Estrutura plana do alcaloide  $\beta$ -carbolina *seco*-iridóide cordifolina.



Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 25:** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto AP-3 (500 MHz, metanol), correlação comparada com os dados de Nascimento, 2010 (300 MHz, metanol).

Nº.	AP-3		Cordifolina (Nascimento, 2010)	
	$\delta_{\text{H}}$ , mult (JHz)	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$ mult, (JHz)	$\delta_{\text{C}}$
2	-	135.35	-	137.4
3	-	153.41	-	143.6
5	-	*	-	130.0
6	8.67, s	116.29	8.96, s	118.8
7	-	131.42	-	132.6
8	-	123.43	-	123.1
9	7.17	121.38	7.37, dd (1,5; 8,5)	124.5
10	7.46	114.19	7.63, d (9,0)	115.0
11	-	155.41	-	154.9
12	*	103.76	7.67, sl	106.8
13	-	138.4	-	140.1
14 a	-	34.50	3.77, m	33.1
14 b	-	34.50	3.51, m	33.1
15	-	35.92	3.51, m	36.3
16	-	106.73	-	108.8
17	7.55	162.94	7.57, s	155.8
18 a	5.04	121.38	5.33, d (17,5)	120.6
18 b	5.01	121.38	5.29, d (11,0)	120.6
19	-	135.42	5.96, m	134.8
20	-	46.04	2.74, m	45.6
21	5.9	97.4	5.94, d (8,5)	97.2
22	-	175.15	-	168.9
1'	-	100.50	4.84, d, (8,0)	100.6
2'	-	78.84	3.42, m	78.8
3'	-	78.12	3.40, m	78.2
4'	-	74.82	3.29, m	71.8
5'	-	71.94	3.24, m	74.8
6a'	-	63.2	3.99, dd (1,5; 12,0)	63.1
6b'	-	63.2	3.71, dd (6,5; 12,0)	63.1
COOH	-	169.73	-	167.0
OCH <sub>3</sub>	3,91, s	52.13	3.10, s	51.8

\*Não foi observado

Fonte: Autor, (2016).

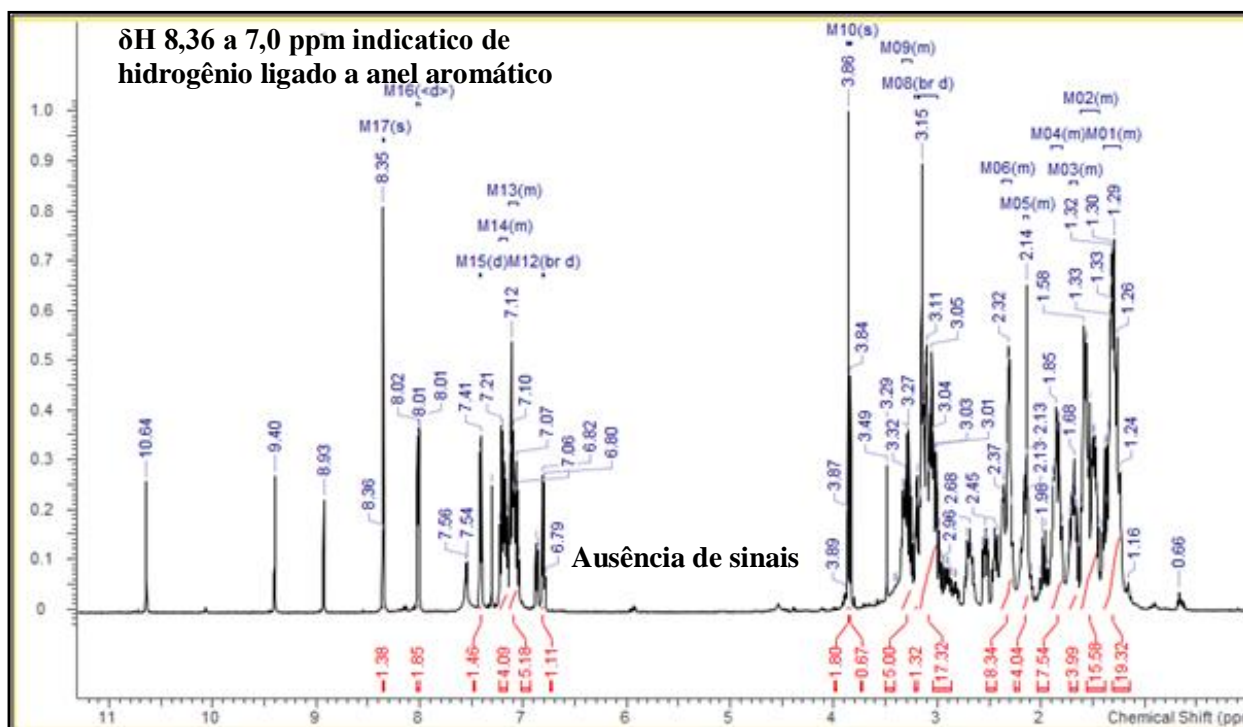
#### 10.1.4. Determinação estrutural de AP-4

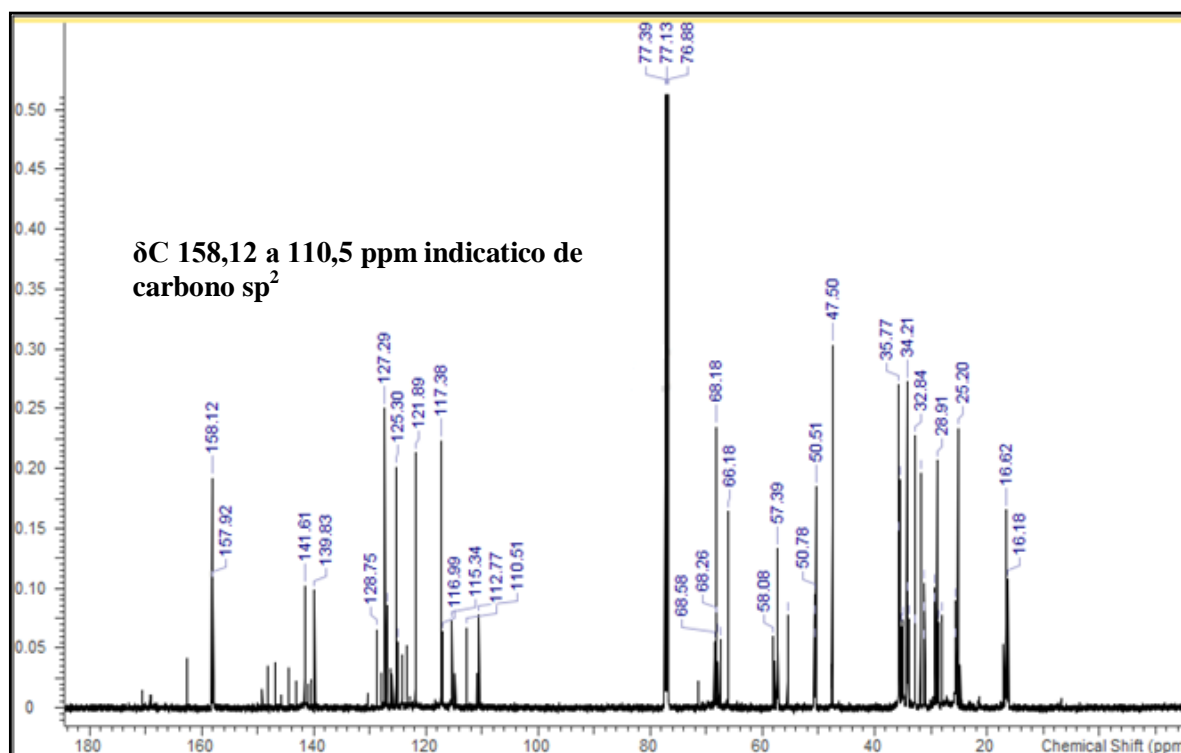
O composto AP-4 (10 mg) foi isolado a partir de vários fracionamentos da fração APSE/DCM e purificação por CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) no LASID (Laboratório de Sistemas Dispersos), na Faculdade de Farmácia, na Universidade Federal do Rio grande do Norte (UFRN).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 34**) apresentou sinais compatíveis com a presença de uma mistura de alcaloides indólicos com sinais entre  $\delta_{\text{H}}$  8.36 a 7.0 ppm, provavelmente com anel benzênico oxigenado em C-11. O composto AP-4 não apresenta cadeia lateral *sec*-iridoídica ligada ao núcleo indol, pois não há sinais característicos em  $\delta$  (ppm). Os sinais no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 35, pag. 81**) confirmam que trata-se de uma mistura de alcaloides indólico, com sinais entre  $\delta_{\text{C}}$  158.12 a 110.51 ppm característicos de carbono  $\text{sp}^2$ .

A caracterização dessas estruturas será possível com a análise de todos os dados de RMN 1D e 2D, que estão em fase de conclusão.

**Figura 34:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de AP-4 ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz).



**Figura 35:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de AP-4 ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).

## 10.2. Identificação dos componentes insaponificáveis de APSE/DCM

Foram enviadas amostras dos produtos saponificáveis (1 mg) e insaponificáveis (11 mg) da fração da sementes APSE/DCM para análise em CG/EM, mas devido a quantidade da amostra saponificáveis (1 mg) ter sido baixa, só foi submetida a análise a amostra APSE/DCM insaponificável (11 mg), e os espectros foram obtidos através de impacto eletrônico (IE). A identificação dos constituintes presentes na fração foi realizada por comparação do espectro de massa referente a cada pico do cromatograma com espectro de massa em dados da literatura e com o auxílio do banco de dados existente no equipamento, (NIST08s.LIB).

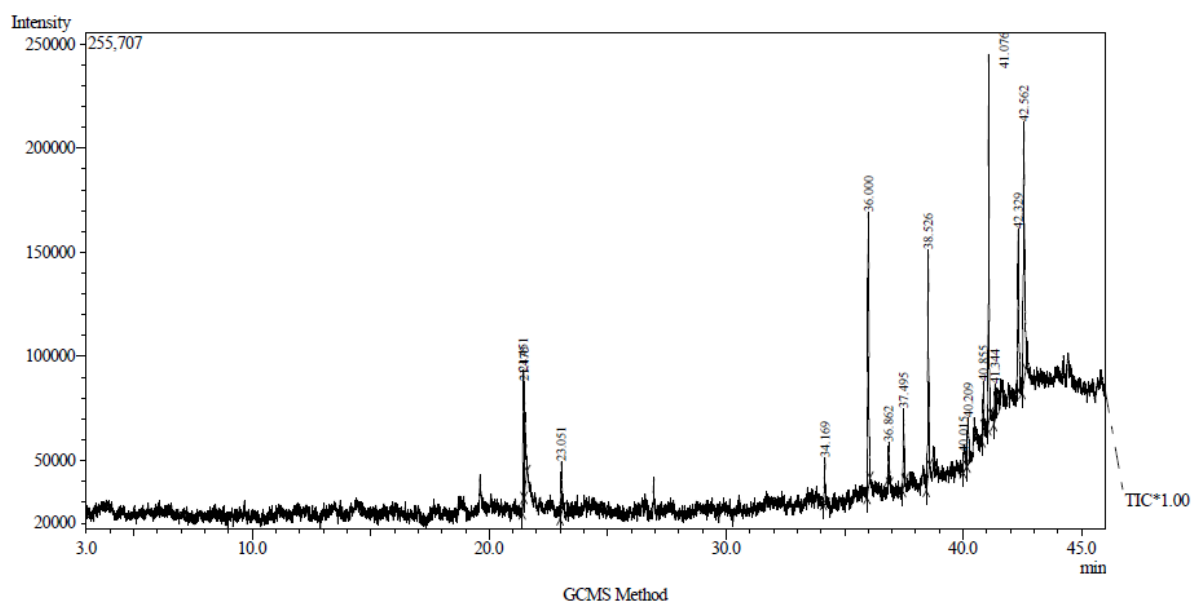
Com estes dados foi possível caracterizar 6 (seis) compostos orgânicos na fração APSE/DCM, descrita na **Tabela 26**, a seguir, e logo em seguida o cromatograma do mesmo, **Figura 36**.

**Tabela 26:** Constituintes orgânicos insaponificáveis da fração APSE/DCM

CONSTITUINTES	TEMPO DE RETENÇÃO (min.)	FIGURA
1,2-dimetoxi-4-(3-metoxi-1-propenil) benzeno	21.450	Figura 37
1-acetil-aspidospermidina	30.000	Figura 39
Aspidospermina	37.495	Figura 41
1-acetil-17metoxi-aspidofractinina	38.525	Figura 43
Quebrachamina	40.015	Figura 45
Pirifolina	41.075	Figura 47

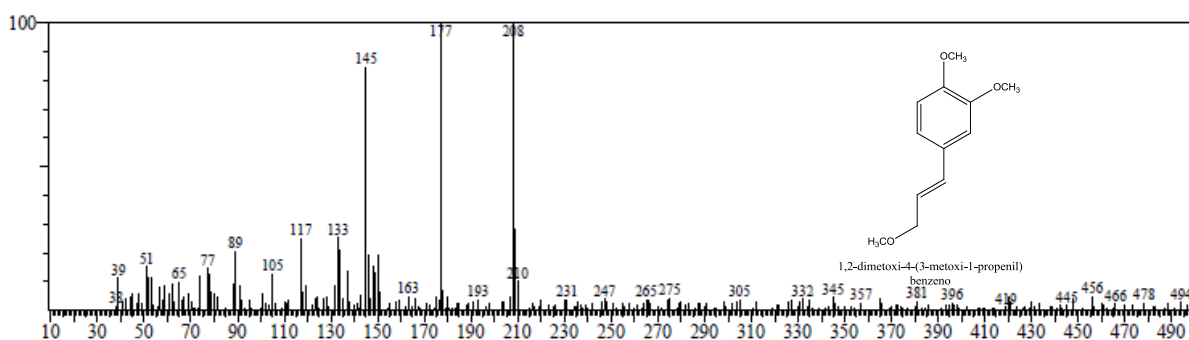
Fonte: Autor, (2016).

**Figura 36:** Cromatograma CG/EM de APSE/DCM insaponificáveis

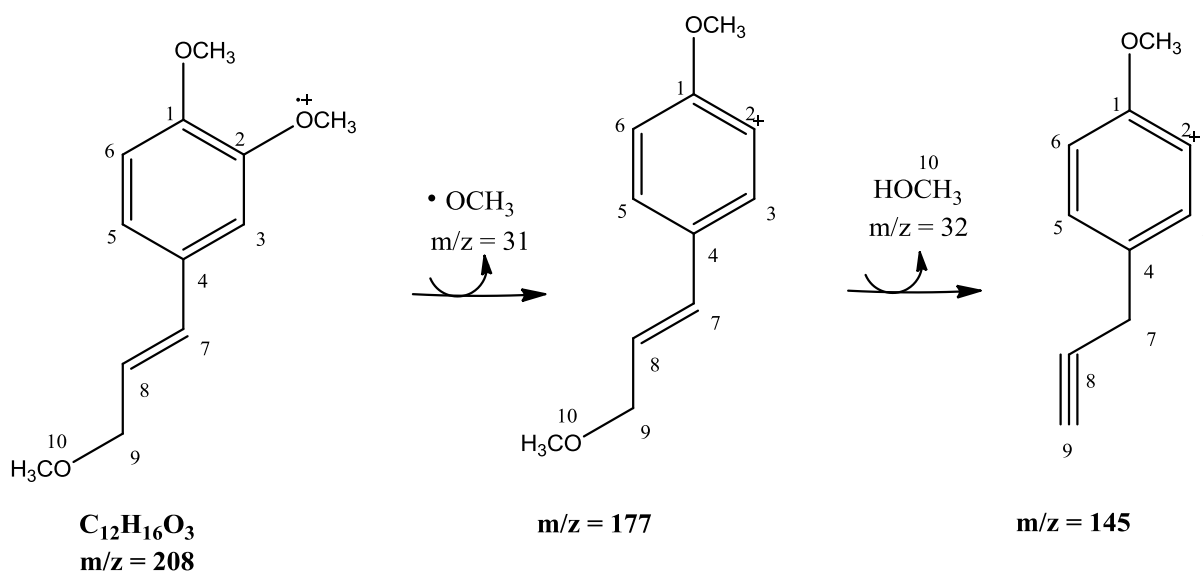


O espectro de massa (**Figura 37**) foi associado à estrutura do ester benzênico 1,2-dimetoxi-4-(3-metoxi-1-propenil)benzeno, os dados foram comparados com o banco de dados do equipamento NIST08.LIB. Exibindo um íon molecular  $m/z$  208, que correspondente a uma molécula  $C_{12}H_{16}O_3$  e os fragmentos  $m/z$  177 e 145, conforme proposta demonstrada na **Figura 38**.

**Figura 37:** Espectro de massa compatível com 1,2-dimetoxi-4-(3-metoxi-1-propenil)benzeno



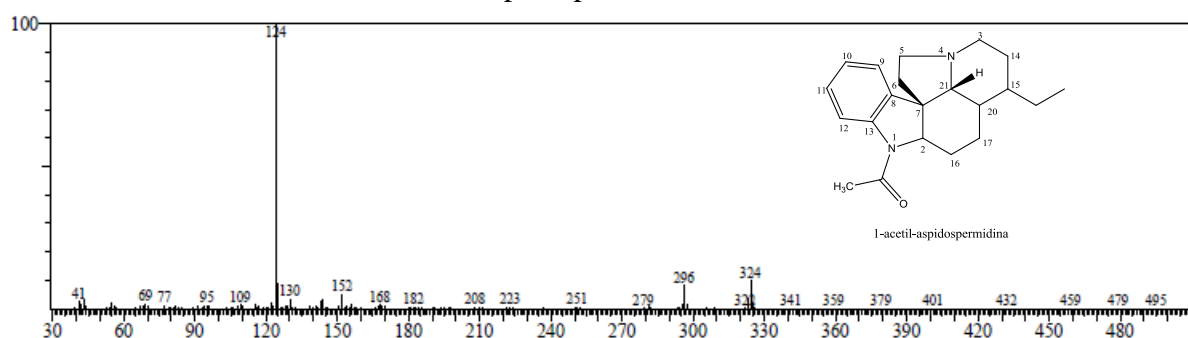
**Figura 38:** Proposta de fragmentação MS/MS do pico em  $m/z = 208$ , para o ester benzênico 1,2-dimetoxi-4-(3-metoxi-1-propenil)benzeno



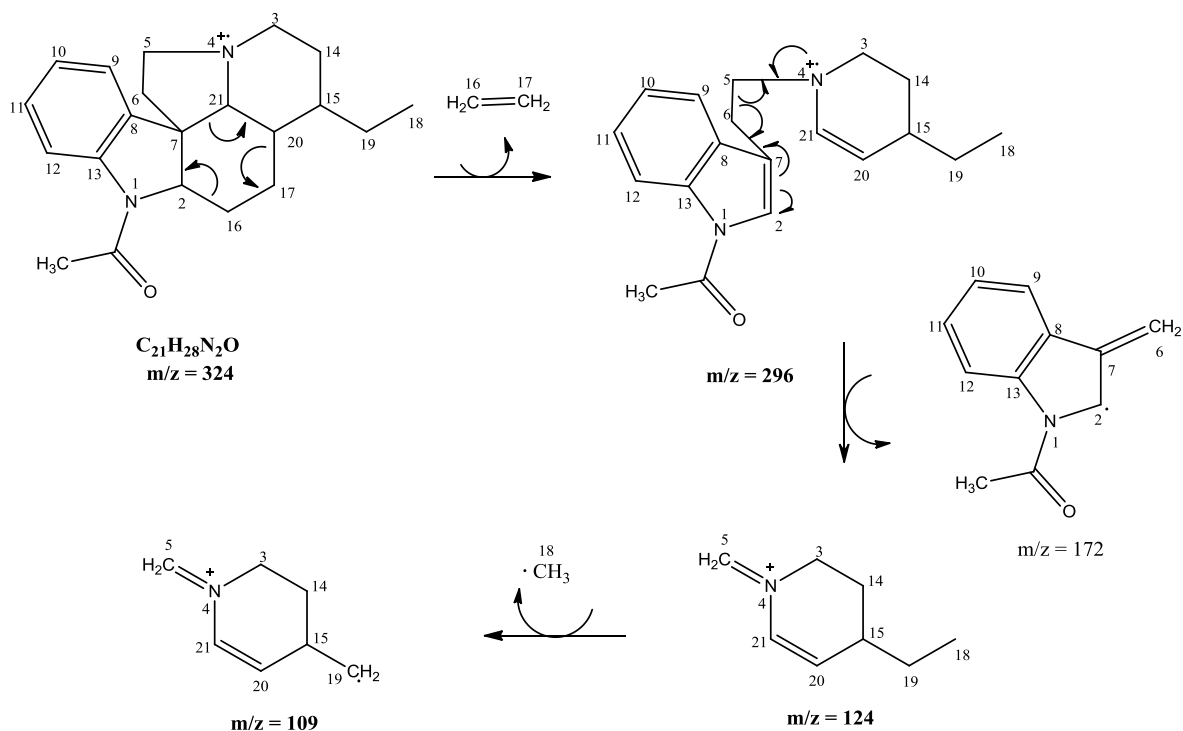
Fonte: Autor, (2016).

O espectro de massa (**Figura 39**) foi associado à estrutura do alcaloide plumerano pentacíclico 1-acetil-aspidospermidina os dados foram comparados com o de AQUINO, (2006) e banco de dados do equipamento (NIST08.LIB). Exibindo um íon molecular  $m/z$  324, que correspondente a uma molécula  $C_{21}H_{28}N_2O$  e os fragmentos  $m/z$  296 e 124, conforme proposta demonstrada na **Figura 40**, os fragmentos piperidínicos referentes aos picos  $m/z$  124 e 109 são fortes indicadores de que trata-se alcaloides do tipo aspidoesperma pentacíclicos ou hexacíclicos (OLIVEIRA, 1999).

**Figura 39:** Espectro de massa compatível com o alcaloide plumerano pentacíclico 1-acetil-aspidospermidina.



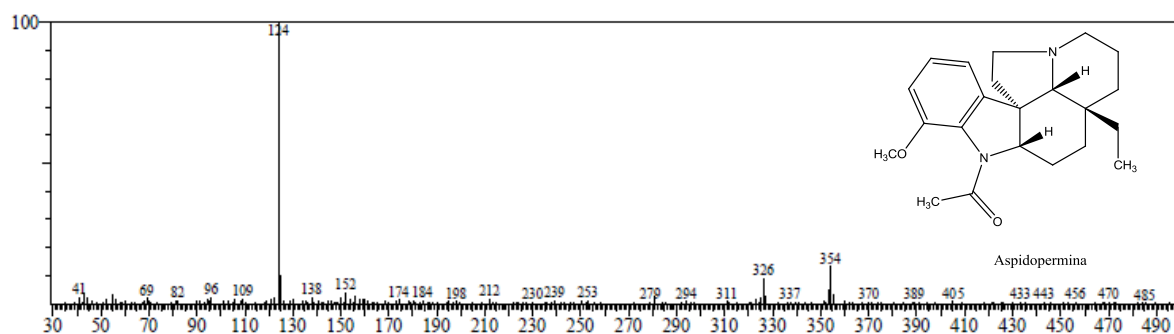
**Figura 40:** Proposta de fragmentação MS/MS do pico em  $m/z = 324$ , para o alcaloide plumerano pentacíclico 1-acetil-aspidospermidina.



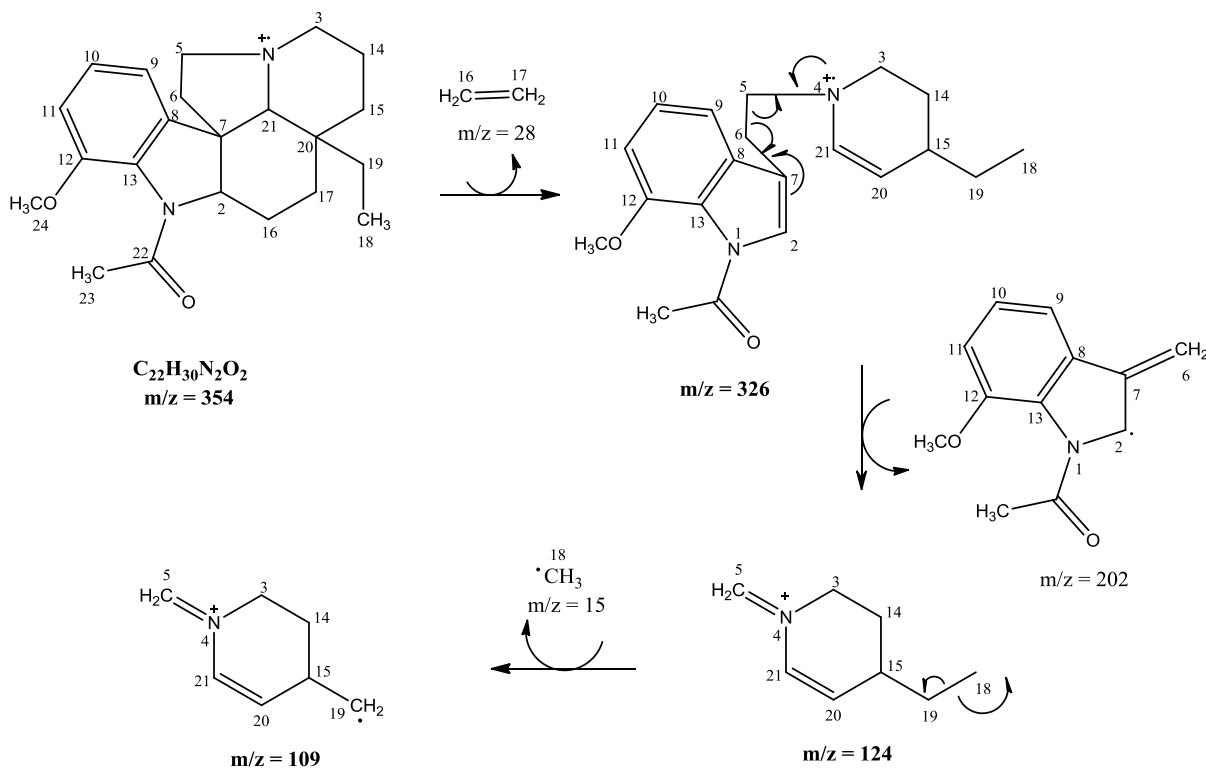
Fonte: Autor, (2016).

O espectro de massa (**Figura 41**) foi associado à estrutura do alcaloide plumerano pentacíclico aspidoespermina, os dados foram comparados com o de NOGUEIRA, (2014) e com banco de dados do equipamento (NIST08.LIB). Exibindo um íon molecular  $m/z$  354, que correspondente a uma molécula  $C_{22}H_{30}N_2O_2$  e os fragmentos  $m/z$  326 e 124, conforme proposta demonstrada na **Figura 42**.

**Figura 41:** Espectro de massa compatível com o alcaloide plumerano pentacíclico aspidoespermina



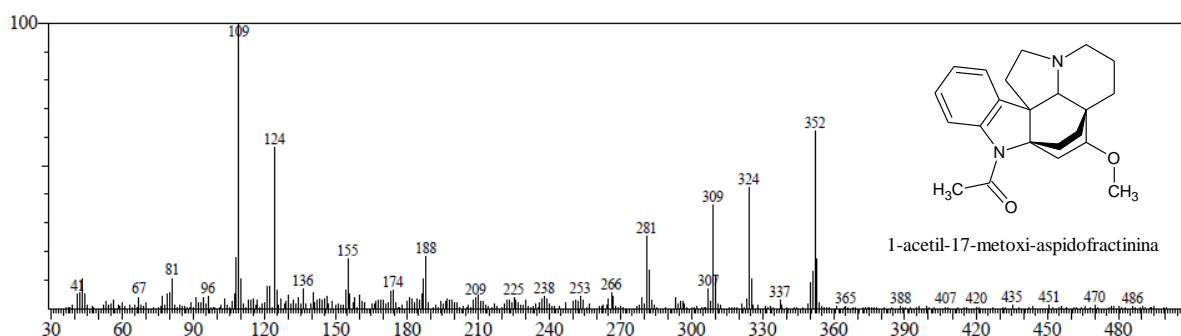
**Figura 42:** Proposta de fragmentação MS/MS do pico em  $m/z = 354$ , para o alcaloide plumerano pentacíclico aspidoespermina



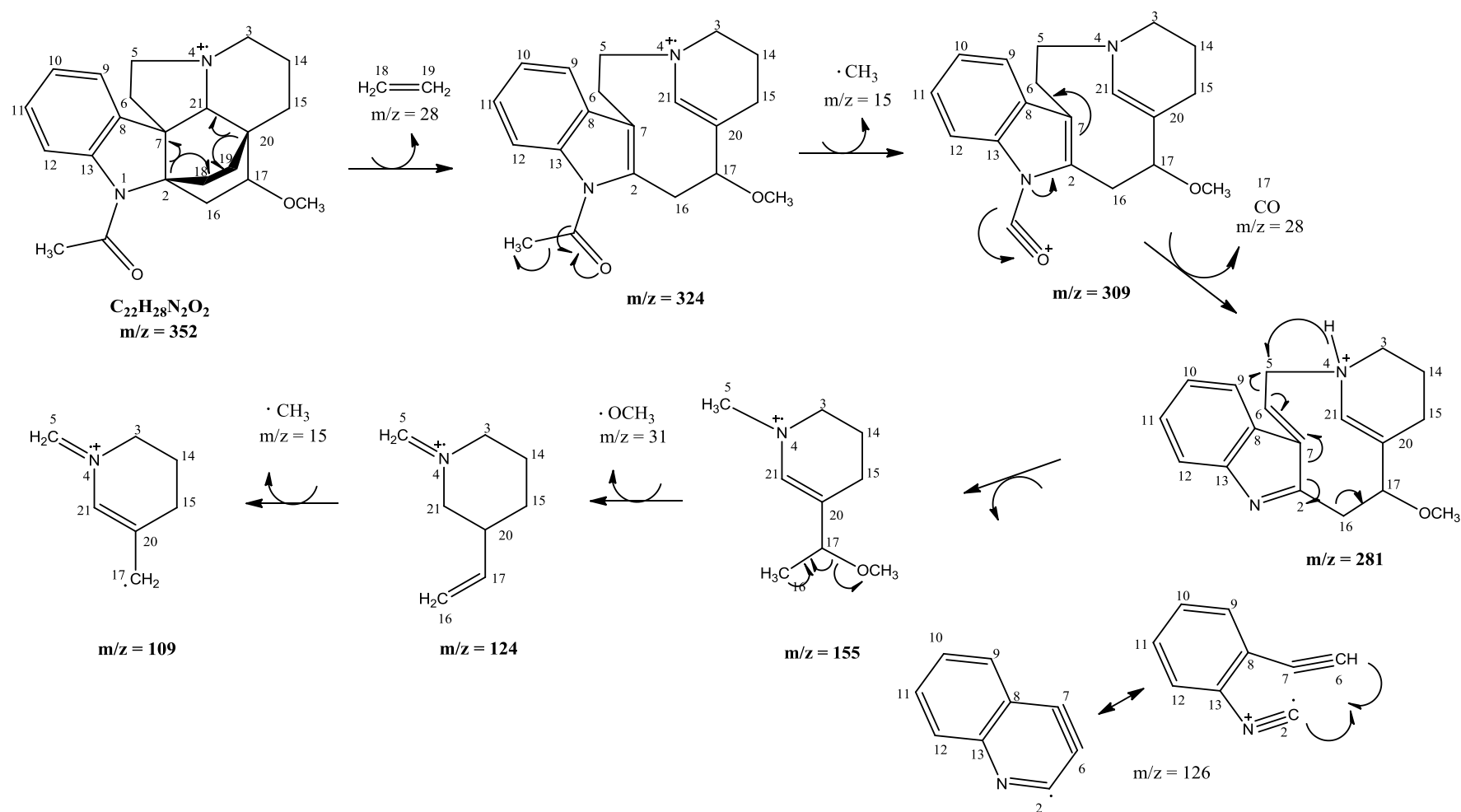
Fonte: Autor, (2016).

O espectro de massa (**Figura 43**) foi associado à estrutura do alcaloide plumerano 1-acetil-17-metoxi-aspidofractinina, os dados foram comparados com banco de dados do equipamento NIST08.LIB. Exibindo um íon molecular  $m/z$  352, que corresponde a uma molécula  $C_{22}H_{28}N_2O_2$  e com os seus principais fragmentos  $m/z$  324, 309, 281, 188, 155, 124 e 109, conforme proposta demonstrada na **Figura 44**, pag 69.

**Figura 43:** Espectro de massa compatível com o alcaloide plumerano pentacíclico 1-acetil-17-metoxi-aspidofractinina



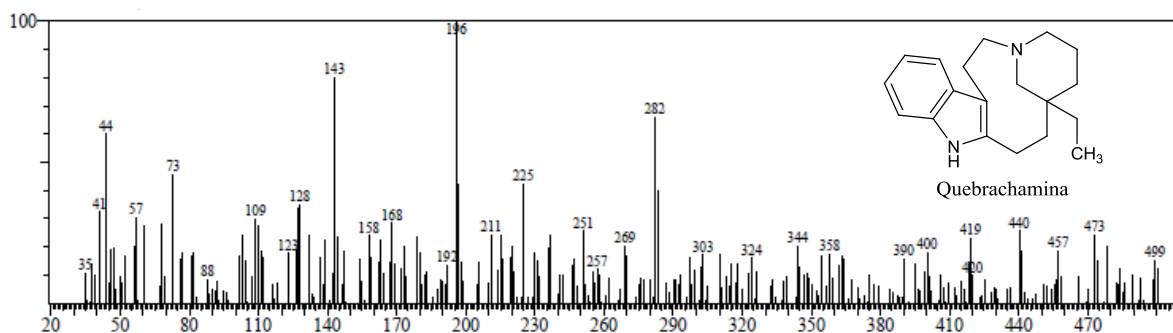
**Figura 44:** Proposta de fragmentação MS/MS do pico em  $m/z = 352$ , para o alcaloide plumerano pentacíclico 1-acetil-17-metoxi-aspidofractinina



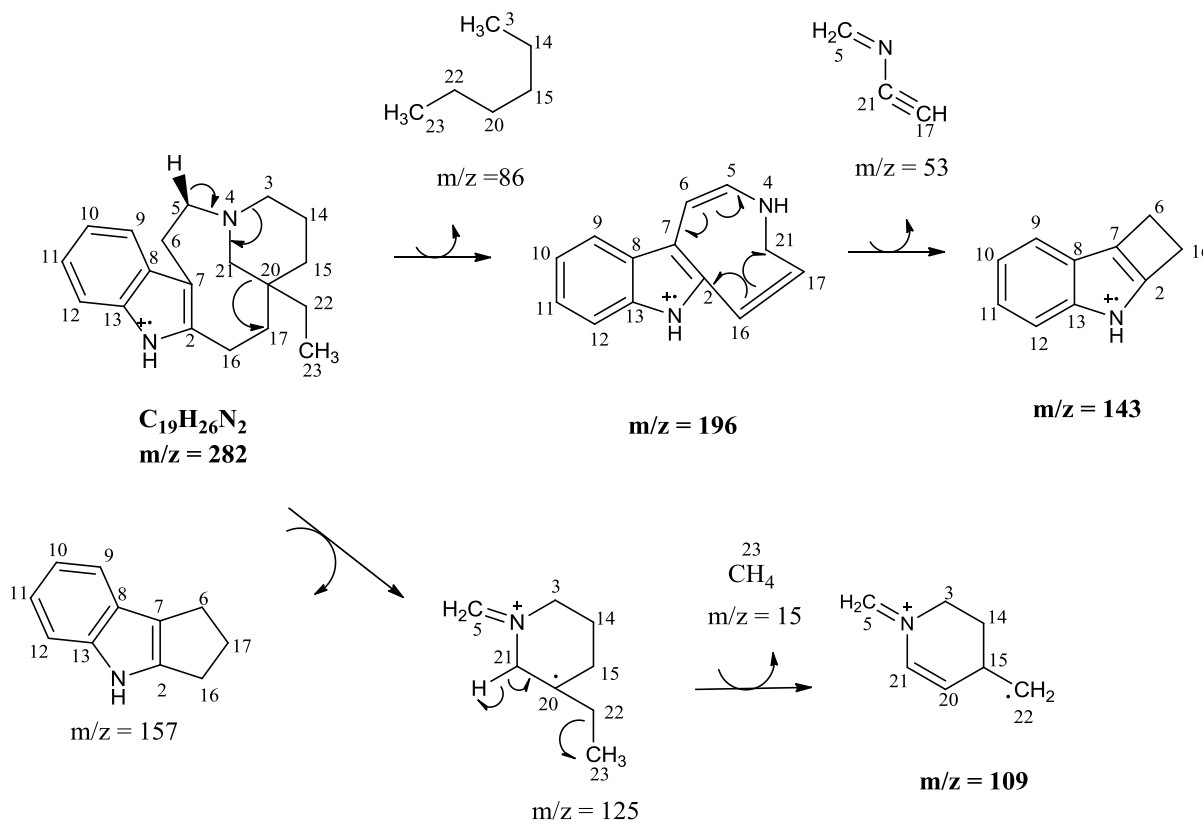
Fonte: Autor, (2016).

O espectro de massa (**Figura 45**) foi associado à estrutura do alcaloide Quebrachamina, os dados foram comparados com o de AQUINO, (2006) e com o banco de dados do equipamento NIST08.LIB. Exibindo um íon molecular  $m/z$  282, que corresponde a uma molécula  $C_{19}H_{26}N_2$  e os fragmentos  $m/z$  196, 143 e 109 conforme proposta demonstrada na **Figura 46**.

**Figura 45:** Espectro de massa compatível o alcaloide com Quebrachamina



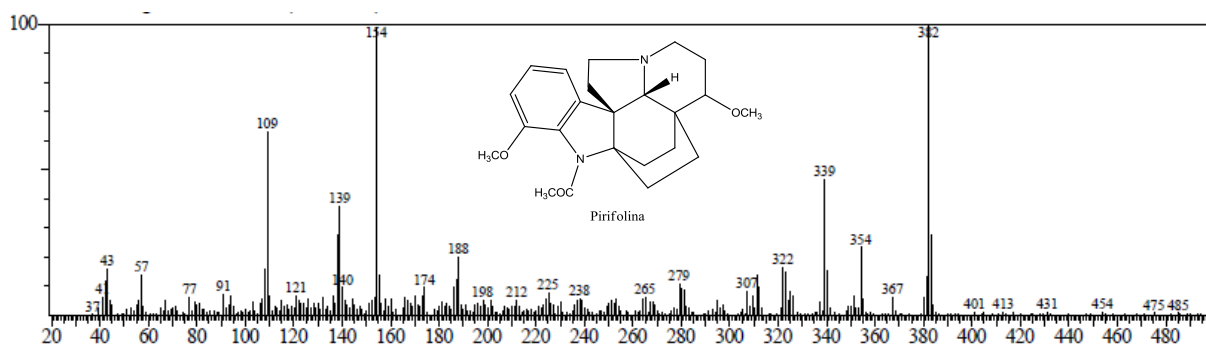
**Figura 46:** Proposta de fragmentação MS/MS do pico em  $m/z = 354$ , para o alcaloide quebrachamina



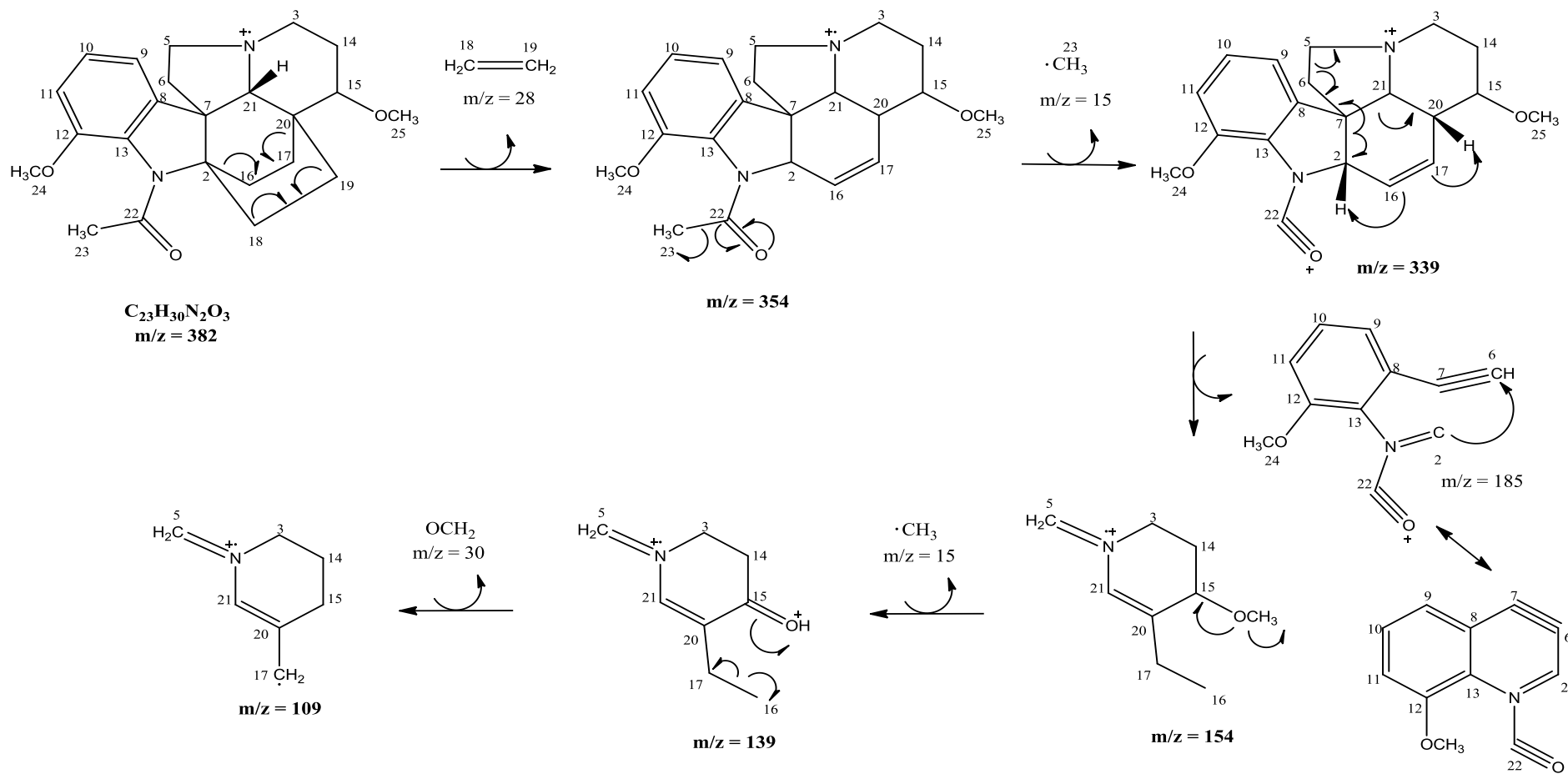
Fonte: Autor, (2016).

O espectro de massa (**Figura 47**) foi associado à estrutura do alcaloide plumerano pirifolina, os dados foram comparados com os de OLIVEIRA (1999) e com banco de dados do equipamento (NIST08.LIB). Exibindo um íon molecular  $m/z$  382, que correspondente a uma molécula  $C_{23}H_{30}N_2O_3$  e com os seus principais fragmentos  $m/z$  354, 339, 154, 139, e 109 conforme proposta demonstrada na **Figura 48**, pag. 90.

**Figura 47:** Espectro de massa compatível com o alcaloide plumerano pirifolina.



**Figura 48:** Proposta de fragmentação MS/MS do pico em  $m/z = 382$ , para o alcaloide plumerano pirifolina.



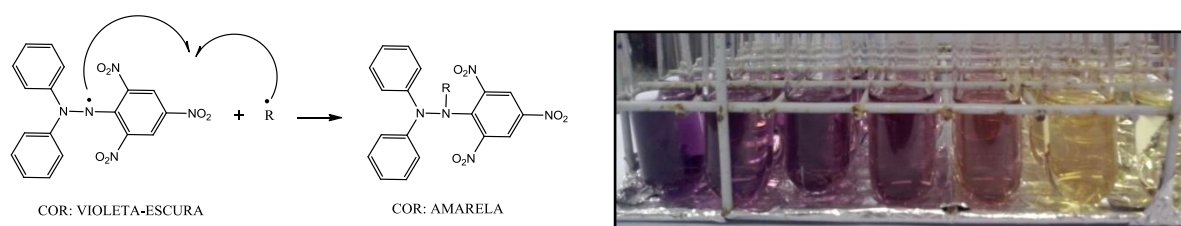
Fonte: Autor, (2016).

### 10.3. Análise da Atividade Antioxidante

A atividade antioxidante do extrato etanólico da fração APSE/ DCM foi determinada pelo método do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH). Esta metodologia proposta por Souza et al., (2007) e Andrade et al., (2007), permite a avaliação do comportamento antioxidante dos compostos através da capacidade de sequestrar radical livre em determinado período de tempo. O método baseia-se na transferência de elétrons onde, por ação de um antioxidante (R) ou uma espécie radicalar, o DPPH que possui cor púrpura é reduzido formando 2,2-difenil-1-picril-hidrazina, de coloração amarela. A partir dos resultados obtidos determinou-se a porcentagem de atividade antioxidante (%AA) ou sequestradora de radicais livres. A atividade antioxidante dos compostos, representada pelo valor de IC<sub>50</sub> (Inibidor Maximo de Concentração), é calculada pela redução de 50% da concentração inicial de DPPH, que se é possível através da construção de uma curva padrão de DPPH plotando-se o valor médio das absorbâncias obtidas *versus* concentração da solução.

Ressalta-se que, quanto menor o valor de IC<sub>50</sub>, maior a atividade antioxidante do composto analisado. A análise também pode ser verificada inicialmente por análise qualitativa, pois, após 50 min. da adição do radical livre DPPH foi possível visualizar a mudança da coloração de violeta-escuro para coloração amarela, no qual observamos que a fração diclorometano das sementes de *Aspidosperma pyrifolium* apresenta compostos antioxidantes **Figura 49**.

**Figura 49<sup>6</sup>**: Ilustração da reação de DPPH



Fonte: Autor, (2016).

<sup>6</sup> A ilustração da reação de DPPH: Demonstra um composto antioxidante ou uma espécie com elétrons livres capturando o radical livre DPPH; onde, R são compostos com atividade antioxidante ou uma espécie radicalar.

As absorvâncias das amostras foram medidas em triplicata, ABS1, ABS2 e ABS3 para cada concentração de 0,025; 0,050; 0,075; 0,100; 0,150; 0,250 e 0,500 mg/ml, no comprimento de onda  $\lambda = 517$  nm.

Os resultados das medidas de absorvância foram aplicados na equação a seguir, para se calcular o percentual de atividade antioxidante de cada teste em triplicata (AA% Teste 1, Teste 2 e Teste 3) e os resultados desta estão explicitados na **Tabela 27** abaixo:

$$AA\% = 100 - \{[(Abs_{amostra} - Abs_{branco}) \times 100] / Abs_{controle}\}$$

Onde:

AA% = Percentual de atividade antioxidante

$Abs_{amostra}$  = 0,3 ml da Amostra + 2,7 ml de DPPH (absorvância da amostra)

$Abs_{branco}$  = 0,3 ml da amostra + 2,7 ml de MeOH (absorvância do branco)

$Abs_{controle}$  = DPPH puro (0,4 mg/ml) (absorvância da solução de DPPH 0,4mg/ml)

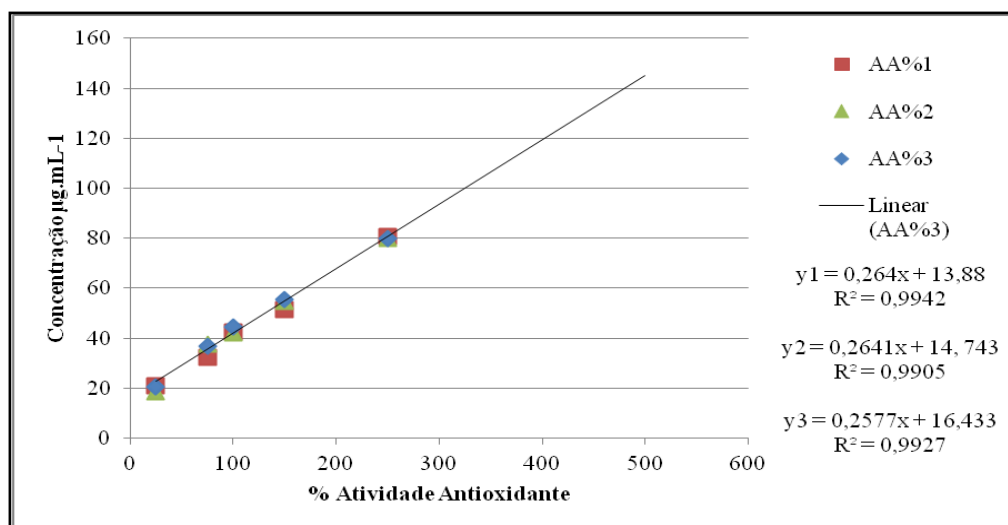
A **Tabela 27** ilustra a porcentagem de atividade antioxidante (%AA) para cada teste realizado em triplicata. Os valores de  $IC_{50}$ , foram obtidos por regressão linear demonstrados no **gráfico 01**, pag. 93, (%Atividade antioxidante *versus* concentração em  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ), para a APSE-DCM, apresentavam bons coeficientes de determinação ( $R^2$ ), 0,9866, 0,9860 e 0,9861 para os testes realizados, respectivamente. As atividades antioxidantes máximas para extrato de APSE-DCM foram 84,22% (teste 1), 83,37% (teste 2) e 83,46% (teste 3), e para  $IC_{50}$  foram 136,81 (teste 1), 133,49 (teste 2) e 130,16 (teste 3)  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , no qual obteve-se uma média de para  $AA\%_{\text{máxima}}$  83,68% e  $IC_{50}$   $133,4867 \pm 2,22 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ .

**Tabela 27:** Dados de absorvância medidos no UV-vísivel.

Concentração ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	Controle	Branco	ABS 1	ABS 2	ABS 3	AA% Teste 1	AA% Teste 2	AA% Teste 3
25	1,179	0	0,930	0,962	0,939	21,1195	18,4054	20,3562
50	1,179	0	0,802	0,756	0,780	31,9762	35,8778	33,8422
75	1,179	0	0,799	0,736	0,744	32,2307	37,5742	36,8956
100	1,179	0	0,679	0,685	0,654	42,4088	41,8999	44,5292
150	1,179	0,001	0,574	0,537	0,528	51,3994	54,5377	55,3011
250	1,179	0,002	0,230	0,241	0,241	80,6615	79,7285	79,7285
500	1,179	0,005	0,191	0,201	0,200	84,2239	83,3757	83,4605

Fonte: Autor (2016)

**Gráfico 01:** Curva Padrão do experimento de DPPH (%AA versus concentração  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) em triplicata.



Fonte: Autor, (2016).

**Calculo do valor de  $IC_{50}$  para cada teste realizado: (onde:  $Y = 50$ )**

**Teste 1**  
 $Y_1 = 0,264x + 13,88$   
 $0,264x = 50 - 13,88$   
 $x = 36,12 / 0,264$   
 $x_1 = 136,81 \mu\text{g.mL}^{-1}$

**Teste 2**  
 $Y_2 = 0,2641x + 14,743$   
 $0,2641x = 50 - 14,743$   
 $x = 35,25 / 0,2641$   
 $x_2 = 133,49 \mu\text{g.mL}^{-1}$

**Teste 3**  
 $Y_3 = 0,2577x + 16,433$   
 $0,2577x = 50 - 16,433$   
 $x = 33,567 / 0,2577$   
 $x_3 = 130,16 \mu\text{g.mL}^{-1}$

Para a avaliação da atividade antioxidante das sementes de *Aspidosperma pyrifolium* Mart., foi utilizada a fração diclorometano das sementes, no qual obteve-se  $IC_{50} 133,4867 \pm 2,22 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , relatada pela primeira vez na literatura para o extratodas sementes de *Aspidosperma pyrifolium* Mart., comparamos nosso teste com o relatado por Lima (2014) que relatou atividade antioxidante na entrecasca de *Aspidosperma pyrifolium* na fração acetato de etila com valor de  $IC_{50}$  de  $27,13 \pm 3,61 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , apresentando moderada atividade antioxidante.

#### 10.4. Análise da toxicidade frente à *Artemia salina*

O uso indiscriminado de plantas sem qualquer conhecimento fitoquímico, farmacológico e principalmente toxicológico é de grande preocupação para saúde. Partindo deste pressuposto a fração APSE/DCM (extrato etanólico das sementes de *Aspidosperma Pyrifolium* – diclorometano), foi submetida à análise de toxicidade frente à *Artemia salina*. O resultado do ensaio de toxicidade frente aos metanúplios de *Artemia salina* pode ser observado na **Tabela 28**, CL<sub>50</sub> (Concentração Letal) em 24 horas foi calculada através de regressão logarítmica, demonstrada no **Gráfico 02**, pag. 95, concentração *versus* %Mortalidade, o qual obteve-se CL<sub>50</sub> igual a 1,1524 µg.ml<sup>-1</sup>.

As concentrações foram corrigidas para 690, 517, 360, 172, 70 e 35 µg.ml<sup>-1</sup>, pois o extrato não apresentou boa solubilidade em tween 80, solubilizando apenas 68% do peso da amostra inicial (massa inicial utilizada para a triplicata dos testes 54 mg), as concentrações foram recalculadas partindo da massa solubilizada (37 mg). Após os cálculos das novas concentrações, os dados tratados pela análise probit<sup>8</sup>, obtendo-se o percentual de mortalidade (% Mortalidade), a ilustração para contagem dos vivos/ mortos, está na **figura 50** (pag. 96).

**Tabela 28:** Dados da avaliação de toxicidade da fração APSE-DCM frente à *Artemia salina*.

Análise Probit (95% de confiança)							
Conc. Esperada µg.ml <sup>-1</sup>	Conc. Real µg.ml <sup>-1</sup>	Média Vivos	Média Mortos	Vivos Acumulados	Mortos Acumulados	Total Acumulado (TA= Va+Ma)	%Mortalidade %M=Ma/Tax100
1000	690	0	10	0	51,02	51,02	100
750	517	0	10	0	41,02	41,02	100
500	360	0	10	0	31,02	31,02	100
250	172	0,66	9,34	0,66	21,02	21,68	96,95
150	70	2,66	7,34	3,32	11,68	15	77,86
50	35	5,66	4,34	8,98	4,34	13,32	32,58

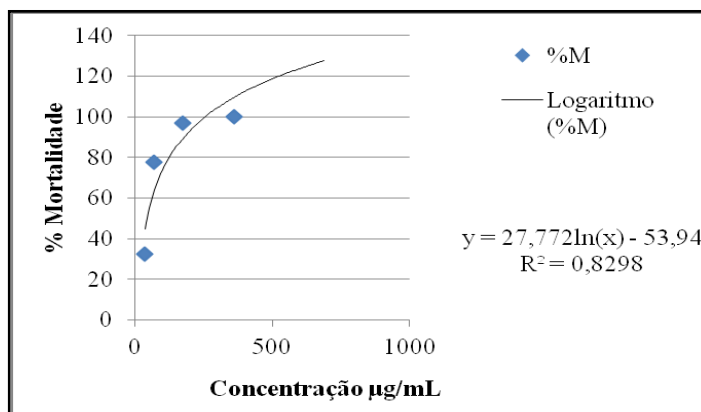
Como a amostra não apresentou solubilidade completa em tween 80, as concentrações foram corrigidas: (37 mg --> solução 37 mg/27ml; C=1,378 mg/ml.

Fonte: Autor, (2016).

<sup>8</sup> Análise Probit: Este tipo de análise de regressão é apropriado para conjuntos de dados em que a variável dependente é medida em unidades do tipo Sim ou Não, morreu ou Não morreu etc. Neste caso a resposta é representada pela percentagem de sobreviventes, nascidos etc.

Observamos que para as concentrações maiores 690, 517 e 360  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , nenhum metanúplio foi observado vivo, tal resultado ainda não foi relatado para as sementes do fruto *Aspidosperma pirifolium* Mart. Como o resultado obtido da avaliação da fração APSE-DCM para a  $\text{CL}_{50}$  foi inferior a  $1.000 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , demonstrando que a fração apresenta toxicidade para a *Artemia salina* (MEYER et al., 1982 citado por LIMA et al., 2009).

**Gráfico 02:** Curva Padrão do experimento de *A. salina* (%Mortalidade versus concentração).



**Calculo do valor de  $\text{CL}_{50}$ :**

(onde:  $Y = 50$ )

$$Y = 27,772 \ln(x) - 53,94$$

$$50 = 27,772 \ln(x) - 53,94$$

$$\ln x = 53,94 - 50 / 27,772$$

$$\ln x = 0,14187$$

$$x = 1,1524 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$$

Fonte: Autor, (2016).

Este ensaio biológico, utilizado para avaliar a toxicidade aguda teve resultado similar com o extrato etanólico das folhas de *Aspidosperma pirifolium*, o extrato foi letal para 11,5% das larvas de *A. salina* em 10 mg/ml, de 26,9% a 15 mg/ml, de 34,6% a 20 mg/ml, e 46,2% a 30 mg/ml. Nenhuma morte de metanúplios foi observada no tratamento com o controle em branco (LIMA E SOTO-BLANCO, 2010). No artigo, “Plantas tóxicas para ruminantes e eqüídeos no Seridó Ocidental e Oriental do Rio Grande do Norte”, Silva et al., (2006), pesquisa realizada no estado do em entrevistas no estado do RN, especificamente no Seridó Ocidental e Oriental, na busca de plantas tóxicas dessas localidades, constatou que o pereiro foi identificado como uma planta tóxica para bovinos, caprinos e ovinos, que causam naturalmente abortos ou nascimento de animais débeis (SILVA et al., 2006).

Então partindo dessa análise da fração APSE/DCM com  $\text{CL}_{50}$  em 24 horas igual a  $1,1524 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , pode-se afirmar toxicidade aguda nas sementes de *Aspidosperma pirifolium* Mart.

**Figura 50:** Ilustração dos tubos de ensaio - metanúplios vivos/ mortos para contagem.



Fonte: Autor, (2016).

## 11. CONCLUSÃO

A investigação fitoquímica das frações etanólicas das sementes e casca do fruto de *Aspidosperma pyrifolium* Mart., possibilitou a identificação qualitativa de alcaloides em todas as frações cedidas pelo Prof. Dr. Edilberto R. Silveira. O fracionamento cromatográfico realizado permitiu o isolamento do triterpeno, ácido betulínico (**AP-1**), proveniente da casca do fruto da fração hexânica APCF/H, no qual, inédita para a *A. pyrifolium* Mart., mas não para família Apocynaceae. Foi possível também o isolamento do alcaloide aspidospermina (**AP-2**) e (**AP-4**) proveniente da fração APSE/DCM, já relatados anteriormente a extração das sementes da espécie estudada, da mesma fração foi obtido uma mistura de alcaloides do tipo  $\beta$ -carbolina, necessitando-se de mais dados para a sua caracterização. Da fração APSE/A 50% DCM foi possível o isolamento do composto (**AP-3**) que com base na comparação dos dados de RMN  $^1\text{H}$  fornecidos na literatura, foi associado ao  $\beta$ -carbolina glicosilado cordifolina, não relatado anteriormente nas sementes de *A. pyrifolium* Mart, mas conhecida do gênero *Aspidosperma*, bem como na família Apocynaceae. Os alcalóides foram obtidos utilizando poucos tratamentos cromatográficos e não foi utilizado ácido trifluoroacético para desenvolvimento do método de isolamento por CLAE. O TFA é comumente usado para este fim, mas gera os sais dos alcaloides que dificilmente são neutralizados, gerando problemas na realização de testes biológicos e determinação estrutural das amostras.

A fração APSE/DCM foi saponificada e esterificada, a fração dos insaponificáveis foi enviada para a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG/EM) para identificação de compostos orgânicos existentes na fração da semente de *A. pyrifolium*; com esse estudo foi possível identificar seis compostos orgânicos, sendo um ester benzênico e cinco alcaloides.

Na avaliação da atividade antioxidante da fração diclorometano das sementes de *A. pyrifolium* (APSE/DCM) foi determinada pelo método do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH), foi observado uma boa atividade antioxidante com AA% máximo 83,68%,  $\text{IC}_{50}$   $133,4867 \pm 2,22$ . A mesma fração teve sua toxicidade avaliada em relação à *Artemia salina*, obtendo-se uma  $\text{CL}_{50}$   $1,1524 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ , sendo consideradas tóxicas as espécies com  $\text{CL}_{50}$  inferior a  $1000 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ , comprovando assim a sua toxicidade aguda.

## 12. REFERÊNCIAS

ABE, N.; ENOKI, N.; NAKAKITA, Y.; UCHIDA, H.; NAKAMURA, T.; MUNEKATA, M. Novel Cytocidal Compounds, Oxopropalines From *Streptomyces* sp. G324 Producing Lavendamycin II. Physico-Chemical Properties And Structure Elucidations. **The Journal of Antibiotics**, v.46, n.11, p.1678-1686, 1993.

ADESANYA, S. A.; CHIBANI, M.; PAIS, M. Brominated  $\beta$ -Carbolines from the Marine Tunicate *Eudistoma Album*. **Journal of Natural Products**, v.55 n.4, p.525-527, 1992.

AMORIM, I.L.; SAMPAIO, E.V.S.B.; ARAÚJO, E.L. Flora e estrutura da vegetação arbustiva-arbórea de uma área de caatinga do Seridó, RN, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v.19, n.3, p.615-623, 2005.

ANDRADE, C.A.; COSTA, C.K.; BORA, K.; MIGUEL, M.D.; MIGUEL, O.G.; KERBER, V.A. Determinação do conteúdo fenólico e avaliação da atividade antioxidante de *Acacia podalyriifolia* A. Cunn. ex G. Don, Leguminosae-mimosoideae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.17, n.2, p.231-235, 2007.

AQUINO, E. M. **Análise química e biológica dos alcaloides de *Ramiflorum muell. arg.* e de *Aspidosperma tomentosum* Mart.** Dissertação de Mestrado. USP, São Paulo, 2006.

ARAÚJO JR. J.X.; ANTHEAUME, C.; TRINDADE. R. C. P.; SCHMITT. M.; JEAN-JACQUES BOURGUIGNON, J.; SANT'ANA A. E.G.. Isolation and characterisation of the monoterpenoid indole alkaloids of *Aspidosperma pyrifolium*. **Phytochem Rev.**, (2007) 6:183–188.

BAGLIN, I.; MITAINE-OFFER, A.-C; NOUR, M.; TAN, K.; CAVE, C; LACAILLE-DUBOIS, M.-A. A review of natural and modified betulinic, ursolic and echinocystic acid derivatives as potential antitumor and anti-HIV agents. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v.3, p.159-165, 2003.

BRUNING, M.C.R. et al. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguacu - Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.17, n.10, p. 2675-2685, 2012.

- BARROSO, G.B. **Sistemática de angiospermas do Brasil**. Viçosa: imprensa universitária, 1991.
- BRANDT, V.; TITS, M.; GEERLINGS, A.; FRÉDÉRICH, M.; PENELLE, J.; DELAUD, C.; VERPOORTE, R.; ANGENOT, L.;  $\beta$ -Carboline glucoalkaloids from *Strychnos mellodora*. **Phytochemistry**, v.51, p.1171-1176, 1999.
- CAO, L.; ZHANG, W.; LUO, J.; KON, L.. Five New  $\beta$ -Carboline-Type Alkaloids from *Stellaria dichotoma* var. lanceolata. **Helvetica Chimica Acta**, v.95, p.1018-1025, 2012.
- CARDOSO, C. L.; CASTRO-GAMBOA, I.; SILVA, D. H. S.; FURLAN, M.; EPIFANIO, R. A.; PINTO, A. C.; REZENDE, C. M.; LIMA, J. A.; BOLZANI, V. S.; Indole Glucoalkaloids from *Chimarrhis turbinata* and Their Evaluation as Antioxidant Agents and Acetylcholinesterase Inhibitors. **Journal of Natural Products**, v.67, n.11, p.1882-1885, 2004.
- CESAR, L. M. M.; TORMENA, C. F.; MARQUES, M. R.; SILVA, G. V. J.; MENDES, M. A.; RITTNER, R.; PALMA, M. S. Structure Determination of Hydroxytryptargine: A New Tetrahydro- $\beta$ -Carboline Toxin from the Venom of the Spider *Parawixia bistrata*. **Helvetica Chimica Acta**, v.88, p.796-801, 2005.
- CHAN, S.T.S.; PEARCE, A.N.; PAGE, M.J.; KAISER, M.; COPP, B.R. Antimalarial  $\beta$ -Carbolines from the New Zealand Ascidian *Pseudodistoma opacum*. **Journal of Natural Products**, v.74, p.1972-1979, 2011.
- CHEN, Y.; KUO, P.; CHAN, H.; KUO, I.; LIN, F.; SU, C.; YANG, M.; LI, D.; WU, T..  $\beta$ -Carboline Alkaloids from *Stellaria dichotoma* var. lanceolata and Their Anti-inflammatory Activity. **Journal of Natural Products**, v.73, n.12, p.1993-1998, 2010.
- COSTA, E. V.; PINHEIRO, M. L. B.; XAVIER, C. M.; SILVA, J. R. A.; AMARAL, A. C. F.; SOUZA, A. D. L.; BARISON, A.; CAMPOS, F. R.; FERREIRA, A. G.; MACHADO, G. M. C.; LEON, L. L. P. A Pyrimidine- $\beta$ -carboline and Other Alkaloids from *Annona foetida* with Antileishmanial Activity. **Journal of Natural Products**, v.69, p.292-294, 2006.
- CRAVEIRO, A.A.; MATOS, F.J.; SERUR, L.M. Alkaloids of *Aspidosperma pyriformium*. **Phytochemistry**, v. 22, n. 6, p.1526-1528, 1983.

DAVIS, R. A.; DUFFY, S.; AVERY, V. M.; CAMP, D.; HOOPER, J. N. A.; QUINN, R. J. (+)-7-Bromotrypargine: an antimalarial  $\beta$ -carboline from the Australian marine sponge *Ancorina* sp. **Tetrahedron Letters**, v.51, p.583-585, 2010.

DEUTSCH, H.F. et al.,. Isolation and biological activity of aspidospermine and quebrachamine from an *Aspidosperma* tree source. **Journal Pharmacology and Biomedical Analysis**, v.12, p.1283-1287, 1994.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: a Biosynthetic Approach**, 2<sup>o</sup> ed. John Wiley & Sons Ltda, 2002.

DI STASI, L. C.; HIRUMA-LIMA, C. A.. Asteridae medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica. **Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**. 2.ed. São Paulo: Editora UNESP, p. 372-393, 2002.

DIAS, J. F. G. **Fitoquímica e ensaios biológicos do extrato bruto etanólico, frações e substâncias isoladas provenientes das cascas de *Geissospermum vellosii* allemão (apocynaceae)**. 136f. Tese (Doutor em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Paraná – Paraná. 2012.

DING, L.; DAHSE, H.M.; HERTWECK, C. Cytotoxic Alkaloids from *Fusarium incarnatum* Associated with the Mangrove Tree *Aegiceras corniculatum*. **Journal of Natural Products**, v.75, p.617–621, 2012.

FADAEINASAB, M.; BASIRI, A.; KIA, Y.; KARIMIAN, H.; ALI, H.M.; MURUGAIYAH, V. New indole alkaloids from the Bark of *Rauvolfia reflexa* and their cholinesterase inhibitory activity. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v.37, p.1997-2011, 2015.

FIGUEIREDO, P.O.; PERDOMO, R.P.; GARCEZ, F.R.; MATOS, M.F.C.; JOÃO ERNESTO DE CARVALHO, J.C.; GARCEZ, W.S. Further constituents of *Galianthe thalictroides* (Rubiaceae) and inhibition of DNA topoisomerases I and IIa by its cytotoxic  $\beta$ -carboline alkaloids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.24, p.1358-1361, 2014.

- FRANÇA, E.L.T.; QUEIROZ, T.M.; ARAUJO, R.S.; MACEDO, A.A.M. Atividade antioxidante pelo método DPPH de extrato vegetal da casca da aroeira (*Myracrodruon urundeuva* Fr. All. **VII Congresso de Norte e Nordeste de Pesquisa e Inovação - CONNEPI**, Palmas – TO, 2012. Acessado em 27 de junho de 2016. <http://propi.ifto.edu.br/ocs/index.php/connepi/vii/paper/viewFile/4509/1353>
- FREITAS, C.S.; KATO, L.; OLIVEIRA, C.M.A.; QUEIROZ JR., L.H.K.; SANTANA, M.J.; SCHUQUEL, I.T.; DELPRETE, P.G.; SILVA, R.A.; QUINTINO, G.O.; SILVA NETO, B.R.; SOARES, C.M.A.; PEREIRA, M.  $\beta$ -Carboline Alkaloids from *Galianthe ramosa* Inhibit Malate Synthase from *Paracoccidioides spp.* **Planta Medica**, v.80, p.1746–1752, 2014.
- GOME, S.M.; CAVALCANTE, T.B. Morfologia floral de *Aspidosperma mart e zucc* (Apocynaceae). **Acta Botânica Brasileira**, v.1, n.51, 73-882001, 2001.
- HOSTETTMANN, K.; QUEIROZ, E.F.; VIEIRA, P.C. **Princípios de plantas superiores**. EdUFCas, São Carlos – SP, 2003.
- HU, X. J.; DI, Y.T.; WANG, Y.; KONG, L.Y.; GAO, S.; LI, C.S.; LIU, H.Y.; HE, H.P.; DING, J.; XIE, H.; HAO, X.J. Carboline Alkaloids from *Trigonostemon lii*. **Planta Medica**, v.75, p.1157-1161, 2009.
- HU, X. J.; HE, H. P.; ZHOU, H.; DI, Y. T.; YANG, X. W.; HAO, X. J.; KONG, L. Y. New Indole Alkaloids from *Rauvolfia yunnanensis*. **Helvetica Chimica Acta**, v.89, p.1344-1350, 2006.
- HUANG, H.; YUELIANG YAO, H.; HE, Z.; YANG, T.; MA, J.; TIAN, X.; LI, Y.; HUANG, C.; CHEN, X.; LI, W.; ZHANG, S.; ZHANG, C.; JU, J. Antimalarial  $\beta$ -Carboline and Indolactam Alkaloids from *Marinactinospora thermotolerans*, a Deep Sea Isolate. **Journal of Natural Products**, v.74, p.2122-2127, 2011.
- IINUMA, Y.; KOZAWA, S.; ISHIYAMA, H.; TSUDA, M.; FUKUSHI, E.; KAWABATA, J.; JANE FROMONT, J.; KOBAYASHI, J. Gesashidine A, a  $\hat{a}$ -Carboline Alkaloid with an Imidazole Ring from a Thorectidae Sponge. **Journal of Natural Products**, v.68, n.7, 2005.

- INMAM, W. D.; BRAY, W. M.; GASSNER, N. C.; LOKEY, R. C.; TENNEY, K.; SHEN, Y. Y.; TENDEYKE, K.; SHU, T.; CREWS, P. A  $\beta$ -carboline alkaloid from the papua new guinea marine sponge *Hyrtios reticulatus*. **Journal of Natural Products**, v.73, n.2, p.255-257, 2010.
- ITOH, A.; KUMASHIRO, T.; YAMAGUCHI, M.; NAGAKURA, N.; MIZUSHINA, Y.; NISHI, T.; TANAHASHI, T. Indole Alkaloids and Other Constituents of *Rauwolfia serpentina*. **Journal of Natural Products**, v.68, p.848-852, 2005.
- JAEGER, R.J.R.; LAMSHOFT, M.; GOTTFRIED, S.; SPITELLER, M.; SPITELLER, P. HR-MALDI-MS Imaging Assisted Screening of  $\beta$ -Carboline Alkaloids Discovered from *Mycena metata*. **Journal of Natural Products**, v.76, p.127-134, 2013.
- JIAO, W. H.; GAO, H.; LI, C. Y.; ZHAO, F.; JIANG, R. W.; WANG, Y.; ZHOU, G. X.; YAO, X. S. Quassidines A-D, Bis- $\beta$ -carboline Alkaloids from the Stems of *Picrasma quassioides*. **Journal of Natural Products**, v.73, p.167-171, 2010.
- JIAO, W.H.; GAO, H.; ZHAO, F.; LIN, H.W.; PAN, Y.M.; ZHOU, G.X.; YAO, X.S. Anti-inflammatory Alkaloids from the Stems of *Picrasma quassioides* BENNET. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.59, n.3, p.359-364, 2011.
- JIAO, W.H.; CHEN, G.D.; HAO GAO, H.; LI, J.; GU, B.B.; XU, T.T.; HAO-BING YU, H.B.; SHI, G.H.; YANG, F.; YAO, X.S.; LIN, H.W. ( $\pm$ )-Quassidines I and J, Two Pairs of Cytotoxic Bis- $\beta$ -carboline Alkaloid Enantiomers from *Picrasma quassioides*. **Journal of Natural Products**, v.78, p.125-130, 2015.
- JIAO, W.H.; GAO, H.; CHEN-YANG LI, C. H.; ZHOU, G.X.; KITANAKA, S.; OHMURA, A.; YAO, X.S.  $\beta$ -Carboline alkaloids from the stems of *Picrasma quassioides*. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v.48, p.490-495, 2010a.
- JOLY, A. B. **Botânica: Introdução à taxonomia vegetal**. 10ª edição, v.4. São Paulo: Editora Nacional, 1991.
- KAM, T. S.; SIM, K. M. Alkaloids from *Kopsia griffithii*. **Phytochemistry**, v.47, n.1, p.145-147, 1998.

- KATO, L.; OLIVEIRA, C.M.A.; FARIA, E. O.; RIBEIRO, L. C.; CARVALHO, B.G.; SILVA, C.C.; SCHUQUEL, I.T.A.; SANTIN, S.M.O.; NAKAMURA, C.V.; BRITTA, E.A.; MIRANDA, N.; IGLESIASD, A.H.; DELPRETEE, P.G. Antiprotozoal Alkaloids from *Psychotria prunifolia* (Kunth) Steyererm. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.23, n.2, p.355-360, 2012.
- KEARNS, P. S.; COLL, J. C.; RIDEOUT, J. A. A  $\beta$ -Carboline Dimer from an Ascidian, *Didemnum* sp. **Journal of Natural Products**, v.58, n.7, p.1075-1076, 1995.
- KEARNS, P.S.; RIDEOUT, J.A. Nonsymmetrical  $\beta$ -Carboline Dimers from an Ascidian, *Didemnum* sp. **Journal of Natural Products**, v.71, n.7, 2008.
- KITAJIMA, M.; OHARA, S.; KOGURE, N.; SANTIARWORN, D.; TAKAYAMA, H.  $\beta$ -Carboline-type indole alkaloid glycosides from *Ophiorrhiza trichocarpon*. **Tetrahedron**, v.69, p.9451-9456, 2013.
- KOBAYASHI, M.; CHEN, Y.; AOKI, S.; IN, Y.; ISHIDA, T.; KITAGAWA, I. Four New  $\beta$ -Carboline Alkaloids Isolated from Two Okinawan Marine Sponges of *Xestospongia* sp. and *Haliclona* sp. **Tetrahedron**, v.51, n.13, p.3727-3736, 1995.
- KOCH, I.; RAPINI, A.; SIMÕES, A.O.; KINOSHITA, L.S.; SPINA, A.P.; CASTELLO, A.C.D. *Apocynaceae* in **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB48>>. Acesso em: 15 Mai. 2016
- LAI, Z.; LIU, W.; IP, S.; LIAO, H.; YI, Y.; QIN, Z.; LAI, X.; SU, Z.; LIN, Z.. Seven alkaloids from *Ppicrasma quassioides* and their cytotoxic activities. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 50, n.5, 2014.
- LAINE, A. E.; LOOD, C.; KOSKINEN, A. M. P. Pharmacological importance of optically active tetrahydro- $\beta$ -carboline and synthetic approaches to create the C1 stereocenter. **Molecules**. v.19, p.1544-1567, 2014.
- LARSEN, L. K.; MOORE, R. E.; PATTERSON, G. M. L.  $\beta$ -Carbolines from the Blue-Green Alga *Dichothrix baueriana*. **Journal of Natural Products**, v.57, n.3, p.419-421, 1994.

- LE MEN, L.; TAYLOR, W. I. A uniform numbering system for indole alkaloids. **Experientia**, v.21, n.9, p.508-10, 1965.
- LI, C.S.; LI, X.M.; NA, C.Y.; Wang, B.G. Prenylated Indole Alkaloid Derivatives from Marine Sediment-Derived Fungus *Penicillium paneum* SD-44. **Helvetica Chimica Acta**, v. 97, p.1440-1444, 2014.
- LIMA, J. D. P. **composição química e avaliação das atividades antioxidantes, antimicrobiana e efeito inotrópico da entrecasca de aspidosperma pirifolium Mart.** 2014. 50f. Dissertação (Mestre em ciências agrárias) Universidade Federal do Sergipe – Sergipe-AL, 2014.
- LIMA, J.M.; SILVA, C.A.; ROSA, M.B.; SANTOS, J.B.; OLIVEIRA, T.G.; SILVA, M.B. PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DE *Sonchus oleraceus* E SUA TOXICIDADE SOBRE O MICROCRUSTÁCEO *Artemia salina*. **Planta Daninha**, Viçosa-MG, v. 27, n.1, p.7-11, 2009.
- LIMA, M. C. J. S., SOTO-BLANCO, B. Poisoning in goats by *Aspidosperma pyrifolium* Mart.: Biological and cytotoxic effects. **Toxicon**. 55 (2010) 320–324. 2010.
- LORENZI, H. **Árvores Brasileiras: Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil.** Ed. Nova Odessa, São Paulo: Instituto Plantarum, v.3, 2009.
- LORENZI, H. **Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil.** 2.ed. São Paulo: Instituto Plantarum, 352 p, 1998.
- LUCA, V. PIERRE, B. S.. the cell and developmental biology of alkaloid biosynthesis. **Trends in plant science**. v. 5, p.168-173, 2000.
- LUO, J. G.; CAO, L. C.; KONG, L.Y. Two new b-carboline-type alkaloids from *Stellaria dichotoma* var. lanceolata. **Chinese Chemical Letters**, v.23, p.1385–1388, 2012.
- MAIA, G. N. **Caatinga: árvores e arbustos e suas utilidades.** São Paulo: D&Z Computação, 413p, 2004.

- MANSOOR, T. A.; RAMALHETE, C.; MOLNÁR, J.; MULHOVO, S.; FERREIRA, M. J. U. Tabernines A-C,  $\beta$ -Carbolines from the Leaves of *Tabernaemontana elegans*. **Journal of Natural Products**, v.72, p.1147-1150, 2009.
- MATOS, F. J. A. **Farmácias Vivas**: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades. 4. ed. Fortaleza: Editora UFC, 2002.
- MITAINE, .C.; MESBAH, K.; RICHARD, B.; PETERMANN, C.; ARRAZOLA, S.; MORETTI, C.; ZECHES-HANROT, M.; LE MEM-OLIVIER, L. Alkaloids from *Aspidosperma* species from Bolivia. **Planta Medica**, v.62, p.458-461, 1996.
- MITAINE-OFFER, A. C.; SAUVAIN, M.; , A. VALENTIN. A.; J. CALLAPA, J., MALLIÉ, M.; ZÈCHES-HANROT M. Antiplasmodial activity of *Aspidosperma* índole alkaloids. **Phytomedicine**, v.9, p.142–145, 2002.
- MORENO P. R. H.; POULSEN C.; HEIJDEN R., VERPOORTE R. Effects of elicitation on different metabolic pathways in *Catharanthus roseus* (L.) G. Don cell suspension cultures. **Enzyme and Microbial Technology** 18:99-107, 1996.
- MOURA, M.D.B; AGRA, M.F. Apocynaceae tóxicas e medicinais ocorrentes no estado de Pernambuco e Paraíba – Brasil. **Acta Botânica Brasilica**, v.3, n.2, p.273-279, 1989.
- NASCIMENTO, P.C. **Aspectos espectroscópicos e cromatográficos do estudo químico-farmacológico de *Aspidosperma nitidum* benth. 138f.** Dissertação (Mestre em Química Orgânica) Univercidade Federal do Ceará – CE. 2010.
- NOGUEIRA, P.C.N. **Estudo cromatográfico, espectroscópico e farmacológico de alcaloides plumeranos das sementes de *Aspidosperma pyriforme* mart. 257f.** Tese (Doutor em Química Orgânica) Univercidade Federal do Ceará – CE. 2014.
- NOGUEIRA, P.C.N. ARAUJO, R. M., VIANA, G. S. B., ARAUJO, D. P., BRAZ FILHO, R., SILVEIRA, E. R. Plumeran Alkaloids and Glycosides from the Seeds of *Aspidosperma pyriforme* Mart. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.25, n. 11, p. 2108-2120, 2014a.

OKWU, D. E.; IGARA, E. C. Isolation, characterization and antibacterial activity screening of a new  $\beta$ -carboline alkaloid from *Datura metel* Linn. **Der Chemica Sinica**, v.2, n.2, p.261-267, 2011.

OKWU, D.E.; NJOKU, E.E. Monoterpene Indole Alkaloid from *Aframomum Meleguata*. **International Journal of PharmTech Research**, v.2, n.1, 2010.

OLIVEIRA, A.J.B. **Estudo de seis species do gênero *Aspidosperma* utilizando CG, CG/MS e HPLC: Análise qualitativa e quantitativa. Tese Bioautográfico; cultura de tecidos e células vegetais e rota de preparação dos compostos diméricos Ramiflorina A e Ramiflorina B.** 392f. Tese (Doutor em Química Orgânica) Universidade de Campinas – São Paulo. 1999.

OLIVEIRA, V.B.; FREITAS, M.S.M.; BRAZ-FILHO, R.; VIEIRA, I.J.C. Atividades biológicas e alcalóides indólicos do gênero *aspidosperma* (Apocynaceae): uma revisão. **Rev. Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v.11, n.1, p.92-99, 2009.

OUYANG, Y.; MITSUNAGA, K.; KOIKE, K.; OHMOTO, T. Alkaloids and Quassinoids of *Brucea Mollis* Var. *Tonkinensis*. **Phytochemistry**, v.39, n.4, p.911-913, 1995.

PEDPRADAB, S.; EDRADA, R.; EBEL, R.; WRAY, V.; PROKSCH, P. New  $\beta$ -Carboline Alkaloids from the Andaman Sea Sponge *Dracmacidon* sp. **Journal of Natural Products**, v.67, p.2113-2116, 2004.

PENG, C.; BODENHAUSEN, G.; QIU, S.; FONG, H. H. S.; FARNSWORTH, N. R.; YUAN, S.; ZHENG, C. Computer-assisted structure elucidation: application of CISOC-SES to the resonance assignment and structure generation of betulinic acid. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 36, p.267-278, 1998.

PEREIRA, M. M.; SOUZA JÚNIOR, S. N.; ALCÂNTARA, A. F. C.; PILÓ-VELOSO, D.; ALVES, R. B.; MACHADO, P. O.; AZEVEDO, A. O.; MOREIRA, F. H.; CASTRO, M. S. A.; RASLAN, D. S. Constituintes químicos e estudo biológico de *Aspidosperma nitidum* (Apocynaceae). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.8, n.3, p.1-8, 2006.

PEREIRA, M. M.; JÁCOME, R. L. R. P.; ALCÂNTARA, A. F. C.; ALVES, R. B.; RASLAN, D. S. Alcaloides indólicos isolados de Espécies do Gênero *Aspidosperma* (Apocynaceae). **Química Nova**, v.30, n.4, p.970-983, 2007.

PESSINI G. L.; AQUINO P. G. V.; BERNARDO V. B.; COSTA M. A.; NAKAMURA C. V.; RIBEIRO E. A. N.; SANT'ANA A. E. G.; ARAÚJO-JÚNIOR J. X. Evaluation of antimicrobial activity of three *Aspidosperma* species. **Pharmacologyonline**. Spec.Issue, p.112-119, 2012.

PILLA, M.A.C.; AMOROZO, M.C.M.; FURLAN., A. Obtenção e uso de plantas medicinais no distrito de Martim Francisco, Município de Mogi Mirim, SP, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v.20, n.4, p.789-802, 2006.

SAKAI, E.; KATO, H.; ROTINSULU, H.; LOSUNG, F.; MANGINDAAN, R.E.P.; VOOGD, N.J.; YOKOSAWA, H.; TSUKAMOTO, S. Variabines A and B: new b carboline alkaloids from the marine sponge *Luffariella variabilis*. **Journal Natural Medicines**, v.68, p.215–219, 2014.

SAMOYLENKO, V.; RAHMAN, M. M.; TEKWANI, B. L.; TRIPATHI, L. M.; WANG, Y.; KHAN, S.; KHAN, I. A.; MILLER, L. S.; JOSHI, V. C.; MUHAMMAD, I. *Banisteriopsis caapi*, a unique combination of MAO inhibitory and antioxidative constituents for the activities relevant to neurodegenerative disorders and Parkinson's disease. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 127, p.357-367, 2010.

SANTOS, P.B.; **Contribuição ao estudo químico, bromatológico e atividade biológica de angico *Anadenanthera colubrina* (vell.) brenan. var. *cebil* (gris.) alts e pereiro *Aspidosperma pyrifolium* mart., 2010. 56f. Dissertação (Mestre em Sistemas Agrossilvipastoris no Semi-Árido) Faculdade em zootecnia – Universidade Federal de Campina Grande – Paraíba, 2010.**

SCHULZ, V.; HANSEL, R.; TYLER, V. E. **Fitoterapia Racional**: um guia de fitoterapia para as ciências da saúde. SOUZA, G. M. (Tradutora). 4. ed. São Paulo: Ed. Manole, 386 p. 2002.

SHI LI, F.; ZHANG, Y.; LI, Y.; LI, X.R.; KONG, L.M.; TAN, C.J.; LI, S.L.; DI, Y.T.; HE, H.P.; HAO, X.J.  $\beta$ -Carboline alkaloids from the leaves of *Trigonostemon lii* Y.T. Chang. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.22, p.2296–2299, 2012.

SHI LI, F.; CHENG, Y.Y.; ZHANG, Y.; LI, S.L.; HE, H.P.; HAO, X.J.  $\beta$ -Carboline alkaloids from *Trigonostemon filipes* and *Trigonostemon lii*. **Natural Products and Bioprospecting**, v.2, p.126–129, 2012a.

SILVA, D. M.; FRANKLIN RIET-CORREA, F.; ROSANE M.T. MEDEIROS, R. M. T.; OLIVEIRA, O.F. Plantas tóxicas para ruminantes e eqüídeos no seridó ocidental e oriental do Rio Grande do Norte. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.26, n.4, p.223-236, 2006.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre, Eds. UFRGS e UFSC, 1999.

SIMPSON, M. G. **Plant systematic**, 2<sup>o</sup>edition, Elsevier academic Press, California, 2010.

SOUZA, T.J.T.; APEL, M.A.; BORDIGNON, S.; MATZENBACHER, N.I.; ZUANAZZI, J.A.S.; HENRIQUES, A.T. Composição Química e Atividade Antioxidante do óleo volátil de *Eupatorium polystachyum* DC. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.17, n.3, p.368-372. 2007.

SOUZA, V.C.; LORENZI, H. **Botânica Sistemática**, 2<sup>o</sup> edição, São Paulo, Nova Odesa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora LTDA, 2008.

SUN, B.; MORIKAWA, T.; MATSUDA, H.; TEWTRAKUL, S.; WU, L. J.; HARIMA, S.; YOSHIKAWA, M. Structures of New  $\beta$ -Carboline-Type Alkaloids with Antiallergic Effects from *Stellaria dichotoma*. **Journal of Natural Products**, v.67, n.9, p.1464-1469, 2004.

SUZUKI, T.; KUBOTA, T.; KOBAYASHI, J. Eudistomidins H–K, new  $\beta$ -carboline alkaloids from the Okinawan marine tunicate *Eudistoma glaucus*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.21, p.4220–4223, 2011.

TAKAHASHI, Y.; ISHIYAMA, H.; KUBOTA, T.; KOBAYASHI, J. Eudistomidin G, a new  $\beta$ -carboline alkaloid from the Okinawan marine tunicate *Eudistoma glaucus* and structure revision of eudistomidin B. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.20, p.4100–4103, 2010.

TAKAHASHI, Y.; TAKAOKI, K.; FROMONT, J.; KOBAYASHI, J. Zamamidines A and B, New Manzamine Alkaloids from the Sponge *Amphimedon* Species. **Organic Letters**, v.11, n.1, p.21-24, 2009.

TEICHERT, A.; SCHMIDT, J.; PORZEL, A.; ARNOLD, N.; WESSJOHANN, L. Brunneins A-C,  $\beta$ -Carboline Alkaloids from *Cortinarius brunneus*. **Journal of Natural Products**, v.70, p.1529-1531, 2007.

TIAN, J.; SHEN, Y.; LI, H.; LIU, R.; SHAN, L.; GAO, J.; ZHANG, W. Carboline Alkaloids from *Psammosilene tunicoides* and Their Cytotoxic Activities. **Planta Medica Letters**, v.78, p.625–629, 2012.

VALVERDE, J.; TAMAYO, G.; HESSE, M.  $\beta$ -Carboline monoterpene glucosides from *Palicourea adusta*. **Phytochemistry**, v.52, p.1485-1489, 1999.

VEIGA Jr., C.; BOLZANI, V.S.; BARREIRO, E.J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v.29, n.2, p.326-337, 2006.

WACHETER, G.A.; VALCIC, S.; FLANGG, M.L.; FRANZBLAU, S.G.; MONTENEGRO, G.; SUAREZ, E.; TIMMERMANN, B.N. Antitubercular activity of pentacyclic triterpenoids from plants of Argentina and Chile. **Phytomedicine**, v.6, n.5, p.341-345, 1999.

WANG, K. B.; YUAN, C.M.; XUE, C.M.; LI, D.H.; JING, Y.K.; HE, H.P.; HAO, X.J.; DI, Y.T.; LI, Z.L.; HUA, H. M. Pegaharmalines A and B, two novel  $\beta$ -carboline alkaloids with unprecedented carbon skeletons from *Peganum harmala*. **The Royal Society of Chemistry**, v.4, p.53725–53729, 2014a.

WANG, K.; Di, Y.; Bao, Y.; Yuan, C.; Chen, G.; Li, D.; Bai, J.; He, H.; Hao, X.; Pei, Y.; Jing, Y.; Li, Z.; Hua, H. Peganumine A, a  $\beta$ -Carboline Dimer with a New Octacyclic Scaffold from *Peganum harmala*. **Organic Letters**, v.16, p.4028–4031, 2014.

WANG, X. Z.; WU, F.H.; QU, W.; LIANG, J.Y. A new  $\beta$ -carboline alkaloid from the seeds of *Griffonia simplicifolia*. *Chinese Journal of Natural Medicines*, v.11 n.4, p.401–405, 2013.

ZHANG , Z.; ZHANG, Y.; WANG , Y.H.; ZHANG, Q.; YAN, X.H.; DI, Y.T.; HE, H.P.; HAO, X.J. Three novel  $\beta$ -carboline alkaloids from *Gelsemium elegans*. *Fitoterapia*, v.83, p.704–708, 2012.

ZHÃO, F.; GAO, Z.; JIAO, W.; CHEN, L.; YAO, X. In vitro Anti-Inflammatory Effects of Beta-Carboline Alkaloids, Isolated from *Picrasma quassioides*, through Inhibition of the iNOS Pathway. *Planta Medica*, v.78, p.1906-1911, 2012.

ZHENG, L.; CHEN, H.; HAN, X.; LIN, W.; YAN, X. Antimicrobial screening and active compound isolation from marine bacterium NJ6-3-1 associated with the sponge *Hymeniacidon perleve*. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, v.21, p.201-206, 2005.

## **Parte II**

# **RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ e atividade biológica de alcaloides $\beta$ -carbolina de origem natural**

## RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ e atividade biológica de alcaloides $\beta$ -carbolina de origem natural

S. P. Dias dos Santos<sup>1</sup>; P.C. Nascimento<sup>2</sup>; E.R. Silveira<sup>2</sup>; R.M. Araújo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Isolamento e Síntese de Compostos Orgânicos, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Caixa Postal 1524 – Natal, Rio Grande do Norte – 59072-970 – Brasil.

<sup>2</sup> Laboratório de Fitoquímica de plantas medicinais, Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará. Caixa Postal 12.200 – Fortaleza, Ceará – 60021-940, Brasil.

### 1. INTRODUÇÃO

Os alcaloides são bases azotadas orgânicas, encontrados principalmente em vegetais, mas também, em menor grau em micro-organismos e animais. O nome alcaloide é, de fato, derivado de alcalino. No entanto, o grau de basicidade depende da estrutura da molécula do alcaloide e da presença e localização de outros grupos funcionais. Na verdade, alguns alcaloides são essencialmente neutros (DEWICK, 2002). Suas biossínteses ocorrem, em sua maioria, a partir de um grupo restrito de aminoácidos, os mais comumente utilizados na biossíntese dos alcaloides são: ácido  $\alpha$ -aspártico (piridinas e isoquinoleínas)  $\alpha$ -lisina (piperidinas e quinolizidinas),  $\alpha$ -tirosina (isoquinolinas, benzilisoquinolinas, betalainas),  $\alpha$ -triptofano (derivados da triptamina,  $\beta$ -carbolinas, indóis complexos),  $\alpha$ -histidina (imidazóis) (DEWICK, 2002; SIMÕES et al., 1999).

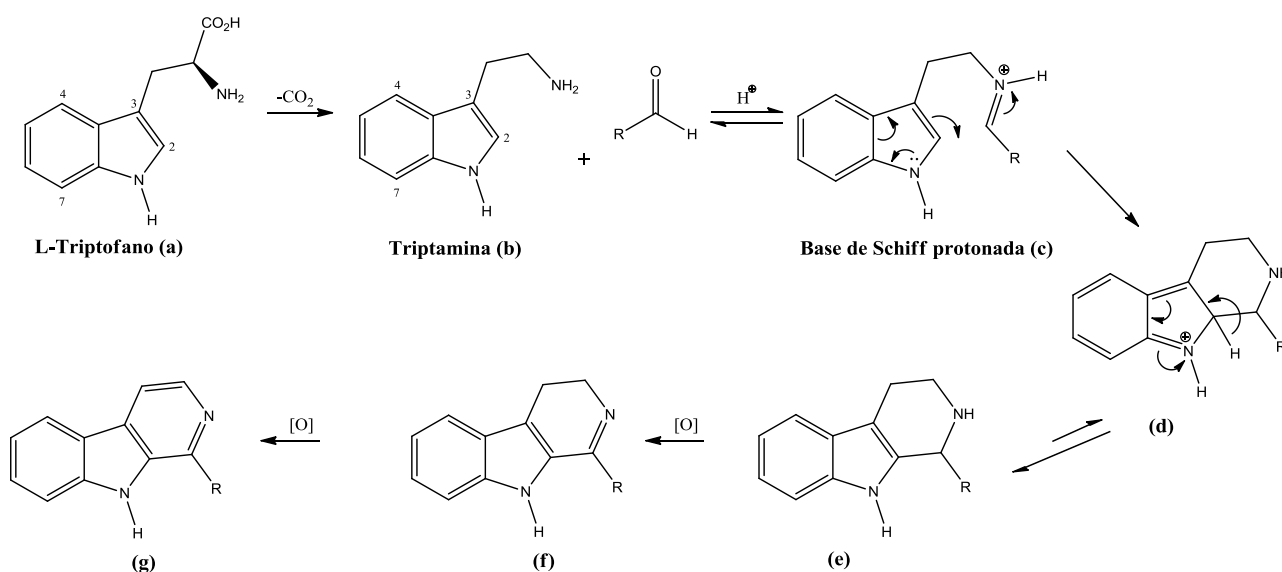
Os alcaloides são produtos do metabolismo secundário, são acumulados por cerca de 20% das espécies vegetais (MORENO et al., 1996). São produtos de detoxificação de substâncias nocivas geradas pelo metabolismo primário vegetal e fonte de reserva de nitrogênio. Acredita-se que estes compostos possuam a função de hormônios reguladores do crescimento e que, provavelmente, sejam os responsáveis pela defesa da planta contra micro-organismos e vírus (SIMÕES et al., 1999). Essa classe de substâncias é famosa pela acentuada ação sobre o sistema nervoso central, sendo muitos deles utilizados como venenos ou alucinógenos (LUCA e PIERRE, 2000; INMAN et al., 2010). Muitos alcaloides são protótipos para o desenvolvimento de fármacos, atualmente diversos deles são utilizados puros, em associação ou em formas de derivados. Entre outras atividades incluem-se atividades hipotensiva, antimalárica, antidiurética, alucinogênica, antibactericida, anti-inflamatória, citotóxica, entre outras (OLIVEIRA et al., 2009; CHEN, et al., 2010; SUZUKI et al., 2011; OKWU e IGARA, 2012; ZHÃO et al., 2012).

Os alcaloides  $\beta$ -carbolina constituem um grande grupo dentro dos alcaloides, amplamente distribuídos na natureza, incluindo várias plantas, alimentos, seres vivos marinhos, insetos, mamíferos e tecidos humanos. Durante os últimos anos, numerosos alcaloides desta classe, com estruturas simples ou complexas com um sistema de anel

tricíclico, saturado ou insaturado, têm sido isolados e sintetizados. Esta família de compostos tem atraído muita atenção para as suas estruturas únicas e diversas atividades biológicas, tais como antitumoral, antimicrobiana, inseticida, antimalárico, antinociceptiva, antiploriferativa, antioxidante, anti-inflamatória e com efeito analgésico (WANG et al., 2014).

A estrutura dos alcaloides  $\beta$ -carbolina (9H-pirido [3,4-b] indol) levam todas as características comum de um sistema tricíclico de anéis pirido-indólico, caracterizado pela presença de núcleo indólico, condensado ao anel piridínico (SIMÕES, et al., 2009; DEWICK, 2002). Biossinteticamente o esqueleto  $\beta$ -carbolínico tem origem a partir do aminiácido triptofano (**a**) que é descarboxilado, tornando-se uma unidade de triptamina (**b**), que se condensa a um anel heterocíclico de seis membros, em uma reação tipo Mannich/Pictet-Splenger. Inicialmente é gerada uma base de schiff (**c**) através do ataque nucleofílico da cadeia lateral etilamina da triptamina a uma molécula de aldeído (ou ceto-ácido), sob catálise ácida. Ocorre a formação do anel piperidínico através do ataque nucleofílico do carbono 2 do indol ao carbono eletrofílico do íon imínio, formando o intermediário (**d**). A aromaticidade é restaurada pela perda do próton em C-2, formando o composto (**e**), que após sucessivas oxidações origina o sistema  $\beta$ -carbolina (**g**) (**Figura 1**) (DEWICK, 2002; LAINE et al., 2014).

**Figura 01:** Esquema da rota biossintética de um alcaloide  $\beta$ -carbolínico.



**Fonte:** Autor, (2016) adaptado de Dewick, (2002).

Os  $\beta$ -carbolinas podem ser divididos em três grupos estruturais dependendo do grau de saturação do anel: **(g)** totalmente aromáticos são denominados  $\beta$ -carbolinas ( $\beta$ Cs), **(f)** os com anéis parcialmente saturados são conhecidos como 3,4-dihidro- $\beta$ -carbolinas (DH $\beta$ Cs) e **(e)** os com anel piridínico totalmente saturados o 1,2,3,4-tetra-hidro- $\beta$ -carbolinas (TH $\beta$ Cs) (LAINE et al., 2014).

O objetivo desta revisão é realizar um levantamento de diversos compostos bioativos ou não, da subclasse dos alcaloides  $\beta$ -carbolina com ocorrência natural que foram isoladas de diferentes fontes naturais, como plantas, produtos marinhos e micro-organismos. A pesquisa foi realizada pelo banco de dados Scifinder, palavra chave “isolation b-carboline alkaloid” e “b-carboline alkaloid”. Os compostos foram descritos no período de 1992 a 2016, totalizando 163, sendo 113 isolados de plantas, 41 isolados de marinhos, 08 de fungos e 01 de aranha. Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , a frequência do equipamento e solvente utilizado para obtenção dos espectros, a origem e as atividades biológicas atribuídas a estes compostos estão dispostos neste trabalho. Esta subclasse de alcaloides foi escolhida pela sua diversidade estrutural e o sistema de numeração utilizado foi baseado na Ioimbina, descrito por Le Men e Taylor, 1965 o mesmo critério utilizado por PEREIRA et al., (2007) para alcaloides indólico do tipo harmano. Alguns compostos (nomenclatura e estrutura) foram ajustados para adequação deste parâmetro.

## 2. ALCALOIDES $\beta$ -CARBOLINAS ( $\beta$ Cs)

### 2.1. Alcaloides $\beta$ -carbolinas – $\beta$ Cs, Tricíclicos básicos.

Os alcaloides  $\beta$ -carbolinas ( $\beta$ Cs) representam um importante subgrupo de alcaloides naturais e sintéticos, caracterizados por um sistema de anel tricíclico pirido [3,4-b], constituído de um núcleo indólico, condensado ao anel piridínico.  $\beta$ -carbolinas são isolados a partir de diferentes famílias de plantas, fungos, tecidos animais e fontes marinhas (LAINE et al., 2014). Os tricíclicos básicos possuem substituintes alquila, alquilamina, alquilguanidina, alquila oxigenados, hidroxilas, metóxis e halogenados. Os tricíclicos com estrutura básica apresentam, nos espectros de RMN, sinais característicos do sistema de anéis tricíclico pirido [3,4-b] indol tendo como referência principal a estrutura de Norharmano (**01**), pois não há substituições no sistema de anel base dos  $\beta$ -carbolinas, isolada a partir da esponja *Hymeniacidon perleve*, demonstrando atividade antimicrobiana (ZHENG et al., 2005).

O sistema  $\beta$ -carbólico é associado aos sinais no espectro de RMN  $^1\text{H}$  pela presença de dois dupletos de duplete e dois tripletos de duplete com deslocamentos entre 7,0 e 8,5 ppm. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  o carbono 6, com deslocamento em torno de 120 ppm para  $\beta$ -carbolinas não substituídas no indol, encontra-se muitas vezes oxigenado, hidroxilado ou metoxilado, ocorrendo em alguns casos a substituição também na posição 7 provocando uma desblindagem ao carbono C-6 em aproximadamente 28 ppm para a inserção da hidroxila e 34 ppm para a inserção da metoxila.

O 3-hidroxi- $\beta$ -carbolina (**02**), isolado do caule de *Pricrasma quassioides* (simaroubaceae), tem a estrutura básica  $\beta$ -carbolina hidroxilada em C-3,  $\delta_{155.7}$  ppm, desprotegendo esse carbono em 28 ppm (JIÃO et al., 2010). Tabernina C (**03**) com substituição de etilamina em C-3 com  $\delta_{144.2}$  ppm e metila em C-5,  $\delta_{145.0}$  ppm, protege em 20 ppm, foi isolado a partir das folhas de *Tabernaemontana elegans* (Apocynaceae), foi avaliado quanto à sua capacidade de modular a resistência em ratos a múltiplos fármacos nas linhas celulares de linfoma apresentando fraca atividade (MANSSOOR et al., 2009). Os compostos 6,12-dimetoxi-3-(2-hidroxiletil)- $\beta$ -carbolina (**04**), 6,12-dimetoxi-3-(1-hidroxiletil)- $\beta$ -carbolina (**05**), 6,12-dimetoxi-3-(1-2-dihidroxiletil)- $\beta$ -carbolina (**06**) possuem metoxilas em C-6, com  $\delta_{\text{C}_6}$  149.8, 150.8 e 150.5 ppm, respectivamente e em C-12, com  $\delta_{\text{C}_{12}}$  146.0, 146.3 e 145.8 ppm respectivamente, desprotegendo o carbono em aproximadamente 33,5 ppm e

grupos alquilas oxigenados em C-3,  $\delta_{C3}$  137.8, 142.6 e 139.5 ppm, respectivamente. O 6-metoxi-3-(2-hidroxi-1-etoxiletil)- $\beta$ -carbolina (**07**), metoxilado em C-6, com  $\delta$ 153.7 ppm e possui um grupo alquil oxigenado em C-3 com  $\delta$ 123.6 ppm; o 3,10-dihidroxi- $\beta$ -carbolina (**08**) hidroxilado em C-3 e C10 com  $\delta$ 165.1 e  $\delta$ 151.6 ppm, respectivamente, foram isoladas do caule de *Picrasma quassioides* Bennet (Simaroubaceae) (JIAO et al., 2010a).

Bauerina A (**09**) e Bauerina B (**10**) foram isoladas da alga *Dichothrix bauerina*, apresentaram atividade citotóxica e antiviral contra vírus herpes simples tipo 2, são tricíclicos com estrutura básica, halogenados por cloro em C-11  $\delta$ 134.4 e em C-12  $\delta$ 116.2 respectivamente, geralmente o cloro desprotege em 6 ppm, os ambos compostos possuem substituição no N-1 por uma metila (LARSEN et al., 1994). Eudistomidina J (**11**) isolada a partir de *Eudistoma glaucus*, com atividade de citotóxica contra células de leucemia murina, substituída por um grupo alquilamina ligado ao um grupo metileno-sulfóxido em C-3  $\delta$ 145.5 ppm, com rotação óptica de configuração absoluta S, halogenado em C-9 com  $\delta$ 105.2 ppm, o átomo de bromo protege em 6 ppm e hidroxilada em C-10  $\delta$ 122.5 ppm (SUZUKI et al., 2011). O Eudistalbina A (**12**), isolado de *Eudistoma album*, com atividade citotóxica, possui em C-3 por um grupo alquilamina  $\delta$ 141.9 ppm e halogenado pelo bromo em C-11  $\delta$ 150.1 ppm (ADESANYA et al., 1992). O composto 10-hidroxi-iso-deppeaninol (**13**) isolado das raízes e galho de *Psychotria prunifolia* (Rubiaceae), possui uma hidroxila em C-10  $\delta$ 152.6 ppm e uma cadeia alquil oxigenada em C-3  $\delta$ 145.5 ppm, o extrato bruto das raízes e galhos foi avaliado frente a sua atividade contra à *Leishmania amazonensis* e *Trypanosoma cruzi*, demonstrando que os extratos brutos inibiram as formas promastigotas<sup>1</sup> de *L. amazonensis*. (KATO et al., 2012).

Os compostos Opacalina A (**14**), B (**15**) e C (**16**), foram isolados da espécie marinha *Ascidian pseudodistoma opacum*, as Opacalina A (**14**) e B (**15**) foram avaliadas em relação à atividade antimalárica e demonstraram-se moderada, são substituídas em C-3 por um grupo de alquil guanidina com  $\delta_{C3}$  143.1 e 142.9 ppm, respectivamente, halogenados pelo bromo em C-11 com  $\delta_{C11}$  120.4 e 127.3 ppm e Apacalina B (**15**) além de possuir um grupo alquil guanidina  $\delta_{C3}$  142.9 e o bromo  $\delta_{C11}$  127.8 ppm, possui substituição em N-1 por uma hidroxila (CHAN et al., 2011). O composto paganumina B (**17**), foi isolado das semente de *Peganum harlama*, é um  $\beta$ -carbolina quaternário, com carga positiva no N-4, substituído por um metoxietano e em N-1 tem uma carga negativa para manter a neutralidade da molécula, substituída em C-3 por metila com  $\delta_{C3}$ 139.85 ppm, C-11 por metoxila com  $\delta_{C11}$  165.54 ppm, foi avaliado a atividade anti-colinesterase, tendo  $IC_{50}$   $0.25 \pm 0.04$   $\mu$ M, contatando sua atividade (YANG et al., 2016).

**Tabela 01:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ Cs, tricíclicos básicos (01-16).

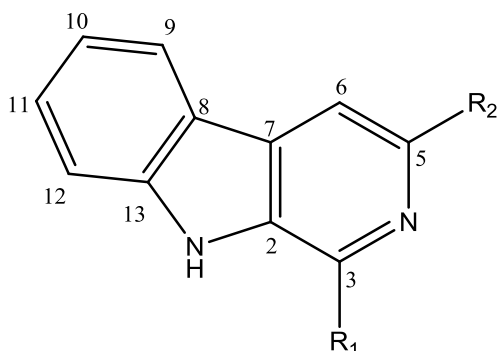
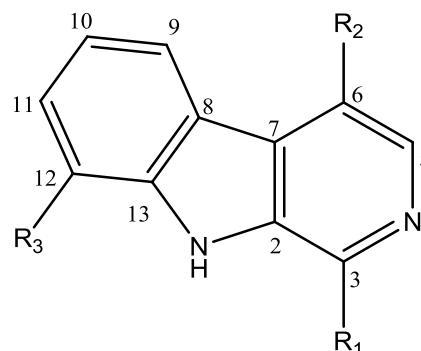
ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>Norharmano (01)</b>	Marinho <i>Hymeniacidon perleve</i>	400 MHz (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	Antimicrobiana	ZHENG et al., 2005
<b>3-hidroxi-<math>\beta</math>-carbolina (02)</b>	caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	JIAO et al., 2010a
<b>Tabernina C (03)</b>	Folhas <i>Tabernaemontana elegans</i>	400 MHz Não informado	-	MANSSOOR et al., 2009
<b>6,12-dimetoxi-3-(2-hidroxi-1-<math>\beta</math>-carbolina (04)</b>	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	JIAO et al., 2010a
<b>6,12-dimetoxi-3-(1-<math>\beta</math>-carbolina (05)</b>	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	JIAO et al., 2010a
<b>6,12-dimetoxi-3-(1-2-dihidroxi-1-<math>\beta</math>-carbolina (06)</b>	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	JIAO et al., 2010a
<b>6-metoxi-3-(2-hidroxi-1-etoxi-1-<math>\beta</math>-carbolina (07)</b>	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	JIAO et al., 2010a
<b>3,10-dihidroxi-<math>\beta</math>-carbolina (08)</b>	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	JIAO et al., 2010a
<b>Bauerina A (09)</b>	Marinho <i>Dichothrix bauerina</i>	500 MHz Acetona-d <sub>6</sub>	Antiviral e citotóxica	LARSEN et al., 1994
<b>Bauerina B (10)</b>	Marinho <i>Dichothrix bauerina</i>	500 MHz Acetona-d <sub>6</sub>	Antiviral e citotóxica	LARSEN et al., 1994
<b>Eudistomidina J (11)</b>	Marinho <i>Eudistoma glaucus</i>	600 MHz Acetone-d <sub>6</sub>	Citotoxicidade contra células de leucemia murina	SUZUKI et al., 2011
<b>Eudistalbina A (12)</b>	Marinho <i>Eudistoma album</i>	Não informado	Citotóxica	ADESANYA et al., 1992
<b>10-hidroxi-iso-deppeaninol (13)</b>	Raizes e Galhos <i>Psychotria prunifolia</i>	300 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	KATO et al., 2012

Fonte: Autor, (2016).

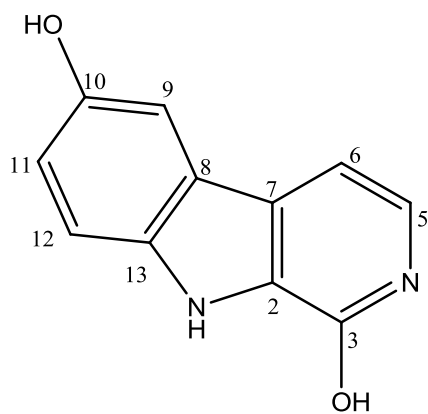
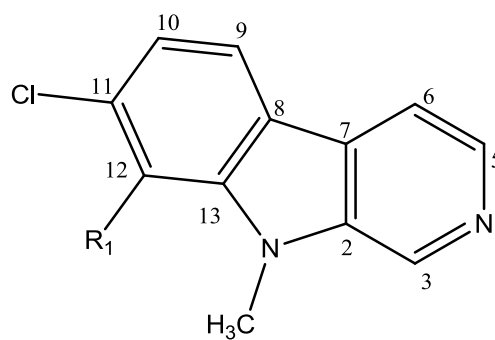
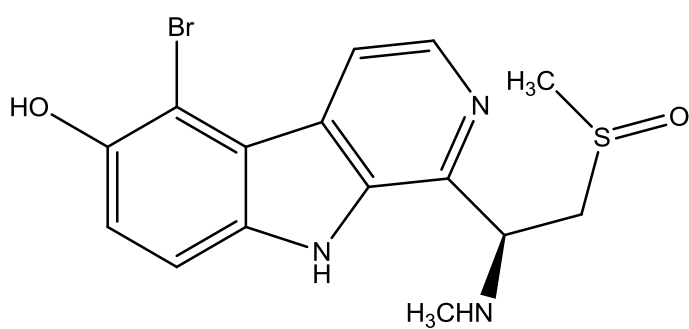
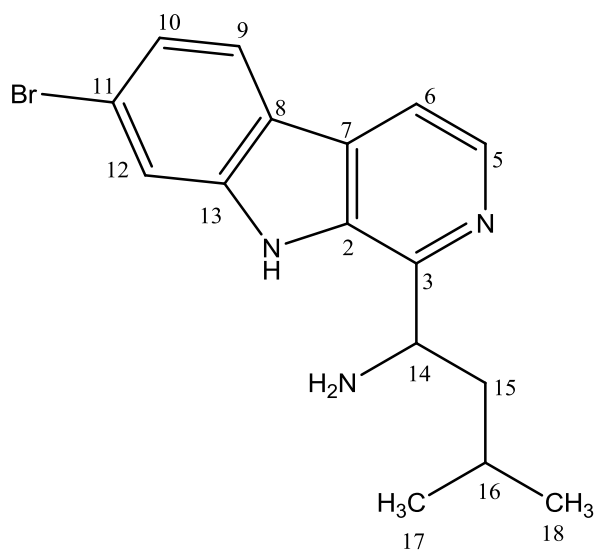
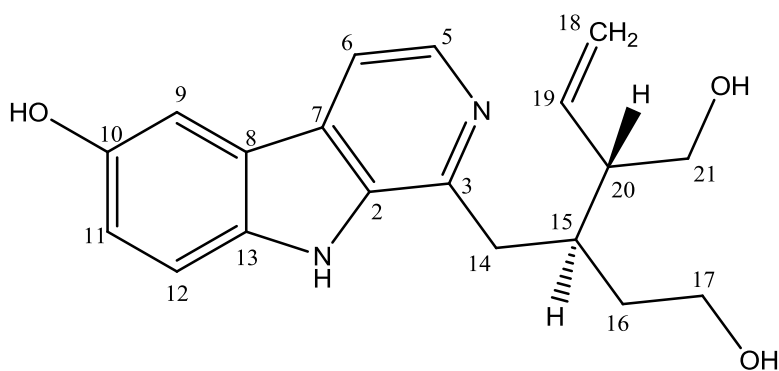
Tabela 01: Continuação.

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>Opacalina A (14)</b>	Marinho <i>Ascidian pseudodistoma opacum</i>	600MHz CD <sub>3</sub> OD	Moderada antimalárica	CHAN et al., 2011
<b>Opacalina B (15)</b>	Marinho <i>Ascidian pseudodistoma opacum</i>	600MHz CD <sub>3</sub> OD	Moderada antimalárica	CHAN et al., 2011
<b>Opacalina C (16)</b>	Marinho <i>Ascidian pseudodistoma opacum</i>	600MHz CD <sub>3</sub> OD	-	CHAN et al., 2011
<b>Peganumina B (17)</b>	Sementes <i>Peganum harmala</i>	400 MHz CD <sub>3</sub> OD	Anti-colinesterase	YANG et al., 2016

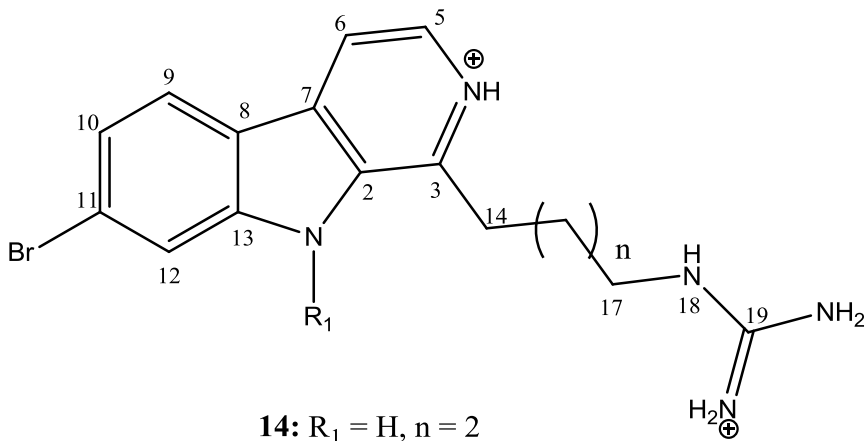
Fonte: Autor, (2016).

Figura 02: Estruturas  $\beta$ -carbolinas –  $\beta$ Cs, Tricíclicos básicos.**01:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H**02:** R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H**03:** R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>**04:** R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>**05:** R<sub>1</sub> = CHOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>**06:** R<sub>1</sub> = CHOCH<sub>2</sub>OH, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>**07:** R<sub>1</sub> = CH(CH<sub>2</sub>OH)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H

Fonte: Autor, (2016).

**08****09:**  $R_1 = H$ **10:**  $R_1 = Cl$ **11****12****13**

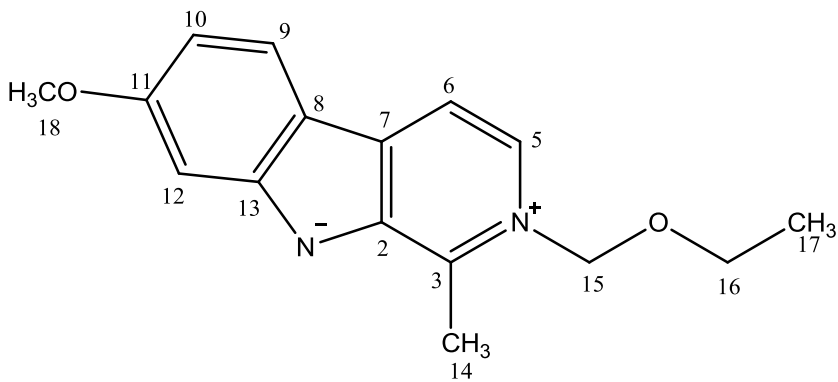
Fonte: Autor, (2016).



**14:**  $R_1 = H, n = 2$

**15:**  $R_1 = OH, n = 2$

**16:**  $R_1 = H, n = 1$



**17**

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 02:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Tricíclico-Básicos 01 a 08 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)							
	01	02	03	04	05	06	07	08
<b>1</b>	-	11.91, s	-	11.47, br s	10.87, br s	10.83, br s	9.25, br s	11.59 br s
<b>3</b>	8.88, s	-	-	-	-	-	-	-
<b>5</b>	8.33, d (5.2)	7.08, d (6.8)	-	7.93, s	7.96, s	7.97, s	7.98, s	8.34, d (5.2)
<b>6</b>	8.02, d (5.6)	6.97, d (6.8)	8.61, s	-	-	-	-	8.37, d (5.2)
<b>9</b>	8.19, d (8.0)	8.00, d (7.9)	8.15, dd (8.0, 1.5)	7.75, d (7.7)	7.7, d (7.8)	7.76, d (7.8)	8.33, d (8.0)	7.6, d (2.3)
<b>10</b>	7.23, ddd (6.8)	7.39, td (7.9, 1.0)	7.28, td (8.0, 1.5)	7.14, t (7.7)	7.17, td (7.8, 1.0)	7.16, t (7.8)	7.26, t (8.0)	-
<b>11</b>	7.51, ddd (7.2)	7.16, td (7.9, 1.0)	7.47, td (8.0, 1.5)	7.06, d (7.7)	7.09, d (7.8)	7.08, d (7.8)	7.52, t (8.0)	7.16, dd, (8.8, 2.3)
<b>12</b>	7.59, d (8.0)	7.52, d (7.9)	7.55, dd (8.0, 1.5)	-	-	-	7.51, d (8.0)	7.66, d (8.8)
<b>14</b>	-	-	3.18, t (7.5)	3.27, t (6.8)	5.30, q (6.0)	5.13, t (5.1)	4.90, t (6.6)	-
<b>15</b>	-	-	3.81, t (7.5)	3.84, t (6.8)	1.51, d (6.0)	3.88, m 3.73, m	4.01, m	-
<b>16</b>	-	-	-	-	-	-	3.66, m	-
<b>17</b>	-	-	-	-	-	-	1.30, t (6.9)	-
<b>CH<sub>3</sub></b>	-	-	2.5 s	-	-	-	-	-
<b>OCH<sub>3</sub>-6</b>	-	-	-	4.05, s	4.09, s	4.08, s	4.14, s	-
<b>OCH<sub>3</sub>-12</b>	-	-	-	3.99, s	4.01, s	3.99, s	-	-
<b>OH-3</b>	-	11.39, br s	-	-	-	-	-	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 03:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Tricíclico-Básicos 09 a 17 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)								
	09	10	11	12	13	14	15	16	17
<b>1</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>3</b>	9.02, s	9.04, s	-	-	-	-	-	-	-
<b>5</b>	8.43, br d (4.8)	8.46, d (5.4)	8.38, d (5.2)	8.25, d (5.0)	8.06, d (5.4)	8.38, d (6.2)	8.39, d (6.0)	8.37, d (6.2)	8.56, d (6.54)
<b>6</b>	8.07, d (4.8)	8.05, dd (5.4, 1.0)	8.62, d (5.2)	7.79, d (5.0)	7.84, d (5.4)	8.55, d (6.2)	8.57, d (6.0)	8.47, d (6.2)	8.30, d (6.54)
<b>9</b>	8.25, d (8.5)	8.18, d (8.3)	-	7.98, d (8.4)	7.42, d (2.4)	8.32, d (8.6)	8.33, d (8.4)	8.29, d (8.5)	8.15, d (8.94)
<b>10</b>	7.28, dd (8.5, 1.6)	7.42, d (8.3)	-	7.31, dd (8.4)	-	7.59, dd (8.6, 1.5)	7.62, dd (8.4, 1.5)	7.57, dd (8.5, 1.1)	7.00, dd (8.88, 2.16)
<b>11</b>	-	-	7.28, d (8.6)	-	7.05, dd (9.0, 2.4)	-	-	-	-
<b>12</b>	7.72, d (1.6)	-	7.51, d (8.6)	7.70, d (1.3)	7.36, d (9.0)	7.96 br s	7.99, d (1.5)	7.94, br s	7.16, d (1.98)
<b>14</b>	-	-	4.71, dd (10.3, 4.0)	4.53, t (1.0)	3.10, d (7.2)	3.48, t (7.8)	3.63, t (7.7)	3.45, t (7.4)	3.16, s
<b>15</b>	-	-	3.22, dd (13.2, 4.0) 3.40, dd (13.2, 10.3)	1.72, m	2.44, m	1.98, m	2.03, m	2.20, tt (7.4, 7.4)	6.05, s
<b>16</b>	-	-	-	1.63, m	1.40, m 1.70, m	1.75, tt (7.4, 7.4)	1.79, tt (7.4, 7.4)	-	3.71, q (7.08)
<b>17</b>	-	-	2.73, s	0.88, d (7.0)	3.38, m	3.25 t (7.4)	3.26, t (7.4)	3.37, t (7.4)	1.25, t (6.96)
<b>18</b>	-	-	-	0.94, d (7.0)	5.07, dd (10.2, 1.8) 5.02, dd (17.1, 1.8)	-	-	-	3.98, s
<b>19</b>	-	-	2.34, s	-	5.74, ddd (17.1, 10.2, 9.0)	-	-	-	-
<b>20</b>	-	-	-	-	2.17, m	-	-	-	-
<b>21</b>	-	-	-	-	3.52, d (6.6)	-	-	-	-
<b>N-CH<sub>3</sub></b>	4.04, s	4.38, s	-	-	-	-	-	-	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 04:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Tricíclico-Básicos 01 a 17 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)																
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17
2	122.07	139.0	133.9	135.3	133.6	134.2	134.7	135.5	138.3	139.2	136.9	134.8	136.9	135.5	132.8	135.5	136.65
3	134.96	155.7	144.2	137.8	142.6	139.5	136.1	165.1	133.6	134.2	145.5	141.9	145.5	143.1	142.9	142.6	139.85
5	139.34	119.4	145.0	120.0	119.8	119.4	120.1	133.5	140.2	140.8	138.3	138.9	135.7	130.6	131.1	131.2	134.49
6	115.06	99.7	123.3	149.8	150.8	150.5	151.6	118.2	115.0	114.8	117.8	113.8	114.6	117.0	117.1	116.6	114.64
7	112.56	122.0	123.1	116.8	118.0	117.4	119.0	131.5	128.0	127.8	131.3	118.1	130.6	134.8	130.9	134.3	134.49
8	137.19	124.3	124.6	121.4	121.6	121.0	151.6	120.5	120.6	123.7	122.7	121.2	123.1	120.6	116.5	120.5	115.05
9	122.32	121.2	121.8	115.4	115.9	115.5	124.2	105.8	123.8	121.9	105.2	123.5	106.6	125.8	125.7	125.2	125.33
10	120.27	126.2	121.5	119.9	120.7	120.3	120.5	151.6	120.7	122.5	150.8	123.2	152.6	126.7	127.1	126.3	114.82
11	128.86	124.5	128.0	107.2	107.8	107.4	127.6	119.9	134.4	133.5	120.8	150.1	120.4	127.3	127.8	126.7	165.54
12	112.56	112.4	112.7	146.0	146.3	145.8	111.0	113.7	110.6	116.2	113.4	115.6	113.7	116.9	114.0	116.6	95.14
13	141.66	128.0	142.2	129.7	130.0	129.5	139.4	136.4	143.3	138.8	138.9	128.9	137.5	145.9	144.5	145.6	148.27
14	-	-	23.9	36.3	67.8	72.9	83.9	-	-	-	58.3	55.1	37.0	30.9	30.9	28.6	14.93
15	-	-	43.0	60.5	23.5	65.5	64.8	-	-	-	61.1	47.0	36.4	27.0	29.6	-	87.14
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25.5	34.0	29.6	28.4	28.3	66.85
17	-	-	-	-	-	-	65.6	-	-	-	35.2	22.4	61.4	42.0	42.0	41.6	15.12
18	-	-	-	-	-	-	15.4	-	-	-	-	23.4	118.7	-	-	-	56.46
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39.5	-	138.1	158.7	158.7	158.8	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	51.0	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	64.4	-	-	-	-
CH <sub>3</sub>	-	-	12.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -6	-	-	-	-	-	56.1	56.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -12	-	-	-	55.4	55.9	55.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N-CH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	29.6	33.2	-	-	-	-	-	-	-

Fonte: Autor, (2016).

## 2.2. Alcaloides $\beta$ -carbolinas – $\beta$ Cs, Tricíclicos Acila simples.

Os  $\beta$ -carbolinas tricíclicos Acila, tem como principal características, os acila e seus derivados em posições C-3 e C-5 do sistema de anel tricíclico dos  $\beta$ -carbolinas, podendo apresentar grupos básicos como alquila, alquilamina, alquilas oxigenadas, hidroxilas, metóxias e halogenados. O ácido 3-harmanocarboxílico (**18**), isolado do cerne do caule de *Aspidosperma nitidum* (Apocynaceae) possui substituições da metila em C-3 com  $\delta$ 141.77 ppm e do ácido carboxílico em C-5 com  $\delta$ 136.79 ppm, geralmente os ácidos carboxílicos desprotegem em 2,1ppm, apesar dos extratos do cerne do caule de *Aspidosperma nitidum* terem demonstrado atividade antinociceptiva e anti-inflamatória a substância isolada, até o momento, não apresentou tais atividades (PEREIRA et al., 2006a). Dichotomina E (**19**) isolada das raízes de *Stellaria dichotoma var. lanceolata* (Caryophyllaceae), apresenta substituições de hidroxila em C-3  $\delta$ 154.9 ppm e do ácido carboxílico em C-5  $\delta$ 125.8 ppm (CHEN et al., 2010), as Dichotomina A (**20**) com substituições em C-3 por um grupo alquil oxigenado  $\text{CHOHCH}_3$  tem  $\delta$ 147.3 ppm e em C-5 pelo ácido carboxílico com  $\delta$ 125.8 ppm, Dichotomina B (**21**), Dichotomina C (**22**) e Dichotomina D (**23**) com substituição em C-3 pelo grupo alquila oxigenado  $\text{CHOHCH}_2\text{OH}$  com  $\delta_{\text{C}_3}$  145.2, 146.8 e 147.2 ppm, respectivamente, e variando a substituição em C-5 pelo ácido carboxílico  $\delta$ 135.4, e pelos ésteres carboxilato de metila que desprotegem geralmente em 2 ppm, tendo  $\delta$ 136.4 ppm e carboxilato de butila  $\delta$ 137.1 ppm, respectivamente, todos derivados de Dichotomina A, foram isoladas das raízes de *Stellaria dichotoma var. lanceolata*, o extrato etanólico aquoso das raízes, mostrou-se um efeito antialérgico em uma reação de anafilaxia cutânea passiva em ratos (*in vivo*) e a atividade inibitória sobre a libertação de  $\alpha$ -hexosaminidase em células RBL-2H3 (*in vitro*) (SUN et al., 2004). Os compostos 6-hidroxi-3-metoxicarbonil- $\beta$ -carbolina (**24**), com substituições em C-3 pelo ester metílico com  $\delta$ 121.2 e em C-6 por hidroxila com  $\delta$ 153.3 ppm e o 3-metoxicarbonil- $\beta$ -carbolina (**25**) possui a mesma substituição em C-3  $\delta$ 123.6, metoxilada em C-6 com  $\delta$ 153.7, hidroxilada em C-12 com  $\delta$ 143.0 ppm, foram isoladas do caule de *Picrasma quassioides* (Simaroubaceae) (JIAO et al., 2010a). Tunicoidina D (**26**) isolado das raízes *Tunicoides psammosilene* (Caryophyllaceae), possui um ester metílico em C-3 com  $\delta$ 125.7 ppm, um ácido carboxílico em C-5 com  $\delta$ 126.4 ppm e hidroxila em C-6 com  $\delta$ 151.6 ppm (TIAN et al., 2012). Variabinas A e B (**27**) e (**28**) foram isolados a partir da esponja *Lujjariella variabilis*, possuem substituições em C-5 por um ester metílico  $\delta_{\text{C}_5}$  135.7 e 135.6 ppm, respectivamente, e em C-10 por um grupo sulfato  $\delta$ 146.6 ppm e um hidroxila  $\delta$ 151.3 ppm, respectivamente, (SAKAI et al., 2014). O ácido 6-hidroxi- $\beta$ -carbolina-1-

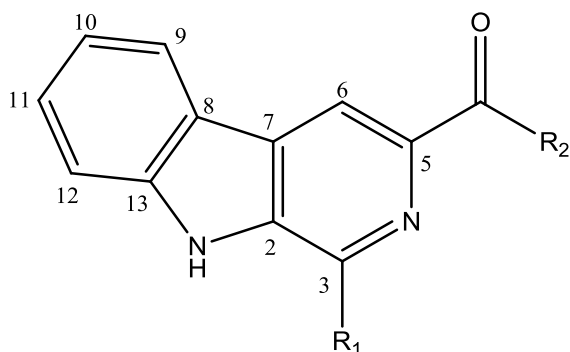
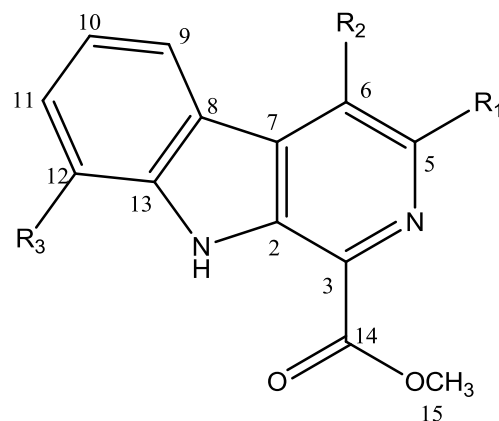
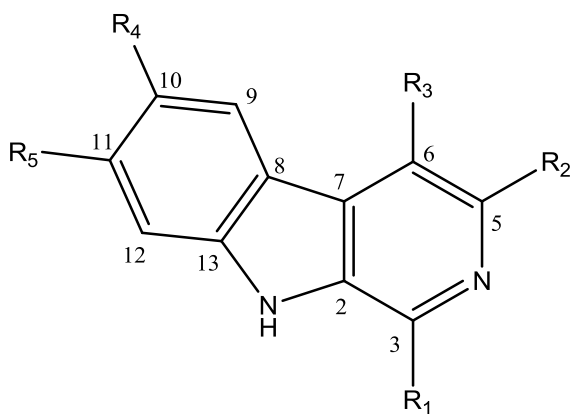
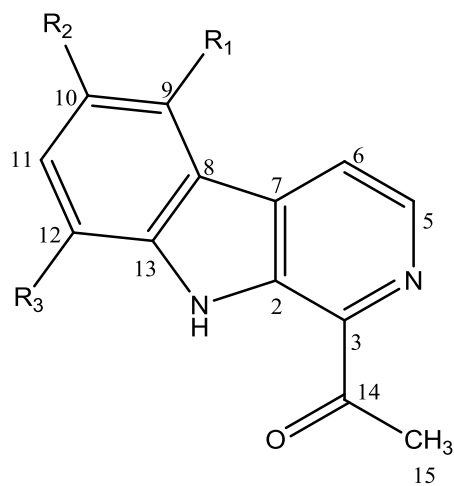
carboxílico (**29**) possui atividade citotóxica contra células cancerígenas tais como CT26.WT, K-562, SGC-7901, Hep G2, e A-549, isolado através do caule de *Picrasma quassioides* (Simaroubaceae) (LAI, et al., 2014) possuem substituições do ácido carboxílico C-3 com  $\delta$ 130.7 ppm e hidroxila em C-10 com  $\delta$ 151.6 ppm. O composto 3-metil-10,11-dimetoxi-6-metilcarbonil- $\beta$ -carbonila (**30**) é um  $\beta$ -carbolina com um grupo acila em C-6 com  $\delta_{C6}$ 120.1 ppm, metilado em C-3  $\delta$ 146.4 ppm, metoxilado em C-10 e C-11 com  $\delta$ 144.7 e 144.7 ppm, respectivamente, foi isolada da casca de *Rauvolfia reflexa* (Apocynaceae) (FADAEINASAB et al., 2015).

Eudistomidina K (**31**) isolada do marinho *Eudistoma glaucus*, com ester metílico em C-3 com  $\delta$ 136.5 ppm, halogenado pelo bromo em C-9 com  $\delta$ 102.3 ppm e hidroxilado em C-10 com  $\delta$ 148.8 ppm (SUZUKI et al., 2011). As Dichotomine F (**32**), Dichotomina J (**33**) (CAO et al., 2012) e Dichotomina L (**34**) foram isolados das raízes de *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* (Caryophyllaceae) no composto (**32**) possui um ester metílico em C-3 com  $\delta$ 135.3 ppm e hidroxila em C-12  $\delta$ 143.4 ppm, nos composto (**33**) e (**34**) o carboxilato de metila está em C-5 com  $\delta_{C5}$  135.7 e 135.2 ppm, respectivamente, e em C-3 possuem um grupo alquila oxigenado  $\delta_{C3}$ 146.4 ppm e um grupo alquila oxigenado ligado ao ácido angelicó com  $\delta_{C3}$  144.4 ppm, respectivamente (LUO et al., 2002). Oxopropalina D (**35**) e G (**36**) foram isolados a partir do marinho *Streptomyces* sp., com substituição em C-6 por uma metila com  $\delta$ 134.9 e  $\delta$ 134.1 e em C-3 por um grupo carbonilado com  $\delta$ 133.8 e  $\delta$ 135.3 ppm (ABE et al., 1993).

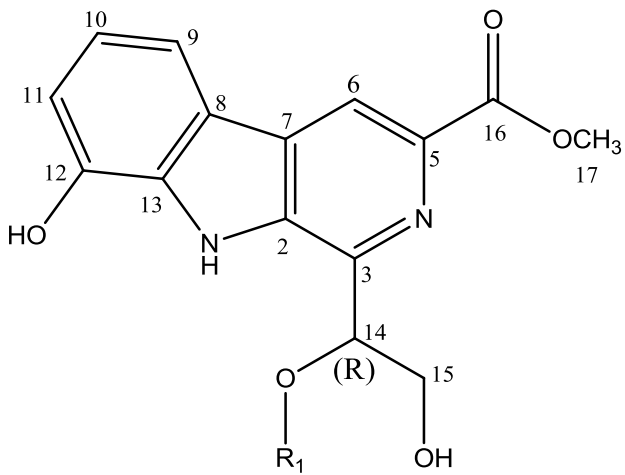
Tabela 05: Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ Cs, Tricíclicos Acila simples (17-33).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>Ácido 3-harmanocarboxílico (18)</b>	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	PEREIRA et al., 2006a.
<b>Dichotomina E (19)</b>	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	400 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	CHEN et al., 2010
<b>Dichotomina A (20)</b>	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	SUN et al., 2004
<b>Dichotomina B (21)</b>	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	SUN et al., 2004
<b>Dichotomina C (22)</b>	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Antialérgico	SUN et al., 2004
<b>Dichotomina D (23)</b>	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	SUN et al., 2004
<b>6-hidroxi-3-metoxicarbonil-<math>\beta</math>-carbolina (24)</b>	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	JIAO et al., 2010a
<b>3-metoxicarbonil-<math>\beta</math>-carbolina (25)</b>	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	JIAO et al., 2010a
<b>Tunicoidina D (26)</b>	Raízes <i>Tunicoides psammosilene</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	TIAN et al., 2012
<b>Variabinas A (27)</b>	Marinho Esponja <i>luffariella variabilis</i>	400 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	SAKAI et al., 2014
<b>Variabinas B (28)</b>	Marinho <i>Luffariella variabilis</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	SAKAI et al., 2014
<b>Ácido 6-hidroxi-<math>\beta</math>-carbolina-1-carboxílico (29)</b>	Caule <i>Picrasma Quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Citotóxica	LAI et al., 2014
<b>3-metil-10,11-dimetoxi-6-metoxicarbonil-<math>\beta</math>-carbolina (30)</b>	Casca <i>Rauvolfia reflexa</i>	400 MHz CDCl <sub>3</sub>	-	FADAEINASA B et al., 2015
<b>Eudistomidina K (31)</b>	Marinho <i>Eudistoma glaucus</i>	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	SUZUKI et al., 2011
<b>Dichotomina F (32)</b>	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	CAO et al., 2012
<b>Dichotomina J (33)</b>	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	CAO et al., 2012
<b>Dichotomina L (34)</b>	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	LUO et al., 2012
<b>Oxopropalina D (35)</b>	Marinho <i>Streptomices sp</i>	400 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	ABE et al., 1993
<b>Oxopropalina G (36)</b>	Marinho <i>Streptomices sp</i>	400 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	ABE et al., 1993

Fonte: Autor, (2016).

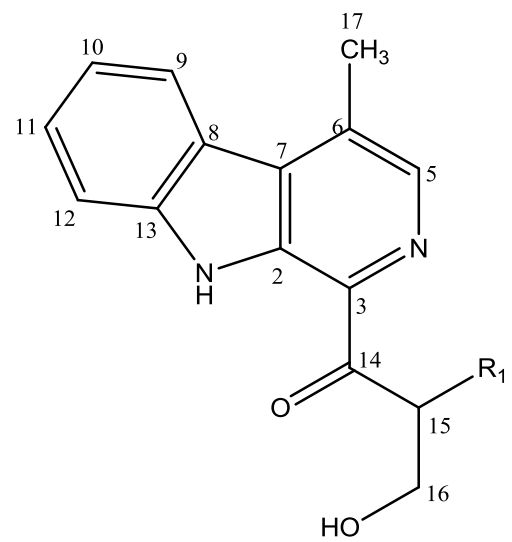
**Figura 03:** Estruturas  $\beta$ -carbolinas –  $\beta$ Cs, Tricíclicos Acila simples (18-36).**18:**  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{OH}$ **19:**  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = \text{OH}$ **20:**  $R_1 = \text{CHOHCH}_3$ ,  $R_2 = \text{OH}$ **21:**  $R_1 = \text{CHOHCH}_2\text{OH}$ ,  $R_2 = \text{OH}$ **22:**  $R_1 = \text{CHOHCH}_2\text{OH}$ ,  $R_2 = \text{OCH}_3$ **23:**  $R_1 = \text{CHOHCH}_2\text{OH}$ ,  $R_2 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ **24:**  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ,  $R_3 = \text{H}$ **25:**  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{OCH}_3$ ,  $R_3 = \text{OH}$ **26:**  $R_1 = \text{COOH}$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ,  $R_3 = \text{H}$ **27:**  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{COOCH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{SO}_3\text{H}$ ,  $R_5 = \text{H}$ **28:**  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{COOCH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{OH}$ ,  $R_5 = \text{H}$ **29:**  $R_1 = \text{COOH}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{OH}$ ,  $R_5 = \text{H}$ **30:**  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{COOCH}_3$ ,  $R_4 = \text{OCH}_3$ ,  $R_5 = \text{OCH}_3$ **31:**  $R_1 = \text{Br}$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ,  $R_3 = \text{H}$ **32:**  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{OH}$ 

Fonte: Autor, (2016).



**33:**  $R_1 = H$

**34:**  $R_1 = CO(CH_3)C=CHCH_3$



**35:**  $R_1 = OH$

**36:**  $R_1 = H$

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 06:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Tricíclicos-Acila simples 18 a 25 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)							
	18	19	20	21	22	23	24	25
<b>1</b>	-	-	11.70, br s	11.80, br s	12.60, s	12.60, s	11.44, br s	11.04, s
<b>5</b>	-	-	-	-	-	-	8.04, s	8.23, s
<b>6</b>	8.75, s	7.88, s	8.81, s	8.84, s	9.09, s	9.20, s	-	-
<b>9</b>	8.33, d (7.85)	8.18, d (7.8)	8.36, d (7.0)	8.37, d (7.6)	8.34, d (7.3)	8.31, d (7.8)	8.21, d (7.8)	7.70, d (7.8)
<b>10</b>	7.29, t (7.85)	7.24, dd (7.8, 7.6)	7.29, m	7.30, m	7.39, m	7.39 m	7.25, t (7.8)	7.14, t (7.8)
<b>11</b>	7.58, t (7.55)	7.46, dd (8.2, 7.8)	7.58, m	7.59, m	7.60, m	7.63, m	7.50, t (7.8)	6.97, d (7.8)
<b>12</b>	7.65, d (78.16)	7.55, d (8.2)	7.73, d (7.0)	7.74, d (7.6)	7.75, d (7.3)	7.73, d (7.8)	7.74, d (7.8)	-
<b>14</b>	-	-	5.26, m	5.16, m	5.94, m	5.94, t (5.4)	-	-
<b>15</b>	2.82, s	-	1, 57, d (7.4)	3.85, m	4.61, m	4.66, m	-	-
<b>CH<sub>3</sub>-6</b>	-	-	-	-	-	-	-	4.21, s
<b>OCH<sub>3</sub>-14</b>	-	-	-	-	3.97, s	-	3.94, s	4.12, s
<b>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub></b>	-	-	-	-	-	0.86, t (7.3)	-	-
<b>OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></b>	-	-	-	-	-	1.43, 1.73 m	-	-
<b>OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></b>	-	-	-	-	-	4.51, t (6.8)	-	-
<b>COOH</b>	-	13.52, br s	-	-	-	-	-	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 07:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Tricíclicos-Acila simples 26 a 36 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)								
	26	27	28	29	30	31	32	33	34
1	-	-	11.76, s	11.63, br s	11.86, s	8.51, brs	11.75, br s	10.99 br s	11.77 br s
3	-	8.79, s	8.87, s	8.34, d (5.2)	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	8.46, d (4.8)	7.52, s	-	-	-
6	-	8.72, s	8.77, s	8.39, d (5.2)	8.7, d (4.8)	-	9.11, s	8.83, s	8.86, s
9	8.09, d (7.7)	8.11, d (2.3)	7.62, d (2.2)	7.62, d (2.3)	-	6.86, s	7.93, d (8.0)	8.06, d (7.8)	8.38, d (8.0)
10	7.04, t (7.7)	-	-	7.18, dd (8.8, 2.3)	-	-	7.23, t (8.0)	7.24, t (7.5)	7.29, t (7.5)
11	7.22, t (7.7)	7.55 dd (8.7, 2.3)	7.11, dd (8.7, 2.2)	7.68, d (8.8, 2.3)	7.29, d (8.4)	-	7.05, d (7.8)	7.39, d (7.5)	7.58, t (7.5)
12	7.56, d (7.7)	7.50, d (8.7)	7.47, d (8.7)	-	7.68, d (8.4)	6.86, s	-	-	7.76, d (7.5)
14	-	-	-	-	-	-	-	5.15 – 5.19, m	5.39, t (5.5)
15	-	-	-	-	2.76, s	-	2.83, s	3.82 – 3.87, m	4.56, m
OCH <sub>3</sub> -14	2.50, s	3.97, s	3.88, s	-	-	-	-	-	-
OH-12	-	-	-	-	9.98, s	-	-	-	-
Cont. 31	OCH <sub>3</sub> -10 (3,88, s); OCH <sub>3</sub> -11 (3,88, s); OCH <sub>3</sub> -15 (3,69, s) e CH <sub>3</sub> -3 (1.29, s)								
Cont. 34	H-2' (5,99, q (7.5)); H-3' (1.72, d (7.5)); H-4' (1.65, s)								

**Tabela 07:** Continuação.

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)	
	35	36
1	-	-
5	8.30, s	8.27, s
6	-	-
9	8.27, s	8.25, s
10	7.35, dd (8.0, 7.2)	7.34, dd (8.1, 7.1)
11	7.61, dd (8.2, 7.2)	7.59, dd (7.1, 7.1)
12	7.74, d (8.2)	7.72, d (7.1)
14	5.59, t (4.1)	3.54, t (6.2)
15	4.10, d (4.1)	4.08, t (6.2)
16	2.94, s	2.92, s
OCH <sub>3</sub> -6	2.94, s	2.92, s

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 08:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Tricíclicos-Acila simples 18 a 36 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)																			
	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
<b>2</b>	136.18	131.1	133.3	134.8	136.3	136.7	138.5	137.1	138.1	138.9	134.8	135.5	134.2	130.2	134.8	135.0	135.0	136.6	136.0	
<b>3</b>	141.77	154.9	147.3	145.2	146.8	147.2	121.2	123.6	125.7	133.2	133.4	130.7	136.5	146.4	135.3	146.4	144.4	133.8	135.3	
<b>5</b>	136.79	125.8	135.1	135.4	136.4	137.1	126.4	122.2	126.4	135.7	135.6	133.7	136.0	155.5	135.7	135.7	135.2	140.1	139.7	
<b>6</b>	115.55	105.9	115.7	115.9	117.2	117.4	153.3	153.7	166.2	117.6	117.5	118.3	119.2	120.1	121.3	116.8	116.9	134.9	134.1	
<b>7</b>	127.20	122.7	128.2	128.4	129.3	129.7	116.6	118.1	116.6	121.1	121.5	131.5	130.4	107.2	131.7	131.6	128.5	131.5	131.1	
<b>8</b>	121.41	122.4	120.5	120.7	121.8	122.2	119.98	121.6	121.6	128.3	127.0	120.5	118.9	120.1	122.2	122.4	120.5	122.4	122.1	
<b>9</b>	122.21	121.8	121.5	121.8	121.8	122.3	122.9	114.2	122.1	114.1	105.7	105.8	102.3	100.2	112.9	115.8	121.8	124.8	122.1	
<b>10</b>	120.22	120.7	119.7	119.9	120.5	120.7	120.04	121.4	120.1	146.6	151.3	151.6	148.8	144.7	122.3	120.9	120.1	122.0	121.7	
<b>11</b>	128.50	126.9	128.1	128.4	128.8	129.1	127.2	113.2	125.6	124.0	118.6	119.9	120.2	144.7	114.8	114.0	128.5	129.9	129.6	
<b>12</b>	112.40	113.0	112.4	112.6	112.8	113.1	112.3	143.0	112.4	112.3	112.8	113.7	112.9	95.2	143.4	144.2	112.8	143.5	143.2	
<b>13</b>	140.93	139.5	140.8	140.9	141.8	142.2	140.1	128.9	139.5	138.3	137.7	136.3	136.8	130.2	130.8	128.5	141.1	136.6	136.0	
<b>14</b>	166.92	163.3	69.5	73.6	75.9	76.2	165.5	165.6	198.8	166.2	166.0	165.0	201.3	168.1	201.2	74.4	71.4	202.2	203.1	
<b>15</b>	20.29	-	23.2	65.3	67.2	67.6	-	-	25.1	138.9	-	-	25.0	-	25.5	65.2	66.7	76.6	41.8	
<b>16</b>	-	-	166.2	166.5	166.7	166.6	-	-	169.5	133.2	-	-	-	-	165.2	165.9	165.9	66.5	58.8	
<b>17</b>	-	-	-	-	-	-	-	56.6	-	-	-	-	-	-	52.2	52.0	51.9	18.2	17.9	
<b>OCH<sub>3</sub>-6</b>	-	-	-	-	-	-	51.5	51.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>OCH<sub>3</sub>-14</b>	-	-	-	-	52.1	-	-	-	-	48.5	51.7	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Cont. 23</b>	<b>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> (14.3); OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (19.9 e 31.5) e OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (65.3)</b>																			
<b>Cont. 31</b>	<b>C=O (168,1), OCH<sub>3</sub>-10 (56.4); OCH<sub>3</sub>-11 (56.3); OCH<sub>3</sub>-15 (51.2) e CH<sub>3</sub> (18.5)</b>																			
<b>Cont. 34</b>	<b>C-1' (169.9), C-2' (127.2), C-3' (137.4) e C-4' (15.2).</b>																			

Fonte: Autor, (2016).

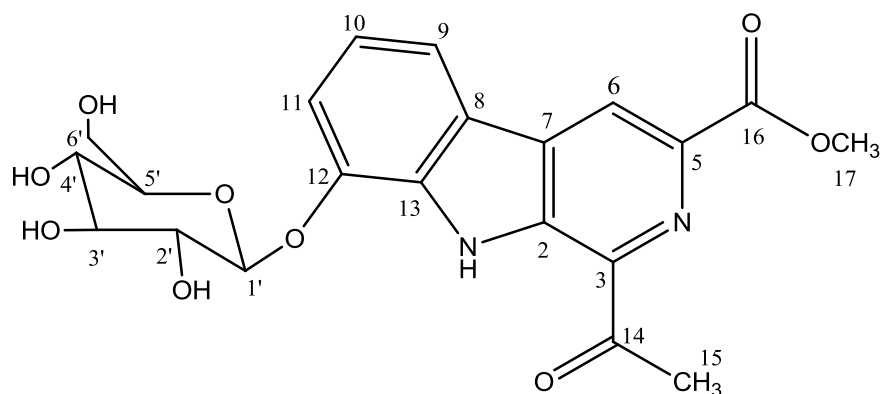
### 2.3. Alcaloides $\beta$ -carbolinas – $\beta$ Cs, Tricíclicos Acila-Glicosilado.

Os  $\beta$ -carbolinas Tricíclicos Acila-Glicosilado apresentam além do grupo acila que geralmente são substituídos em C-3 e C-5, um glicosídeo em sua estrutura. Dichotomina I (37), isolada das raízes de *Stellaria dichotoma var. lanceolata* (Caryophyllaceae), apresenta substituições em C-3 por um carbonilado de metila com  $\delta$ 135.7 ppm e em C-5 por um ester metílico com  $\delta$ 135.9 ppm, apresentando um glicosídeo em C-12  $\delta$ 121.9 ppm (CAO et al., 2012). As Oxopropalina A (38), Oxopropalina B (39) e a Oxopropalina E (40) isoladas a partir do marinho *Streptomyces sp.*, são  $\beta$ -carbolinas com substituições em C-3 por um carbonilado ligada a derivados de rarnose (desoxiaçucar) com  $\delta_{C3}$  134.2, 133.4 e 135.3 ppm, respectivamente, e em C-6 por uma metila com  $\delta_{C6}$  134.6, 134.5 e 134.1 ppm, respectivamente (ABE et al., 1993). O composto Tunicoidina C (41) foi isolado das raízes de *Tunicoides psammosilene* (Caryophyllaceae), com substituição em C-3 pelo carbonilado de metila com  $\delta$ 136.4 ppm e em C-5 por um ester glicosilado com  $\delta$ 137.0 ppm, ligado pelo carbono C-1' da glicose a um maltol (TIAN et al., 2012).

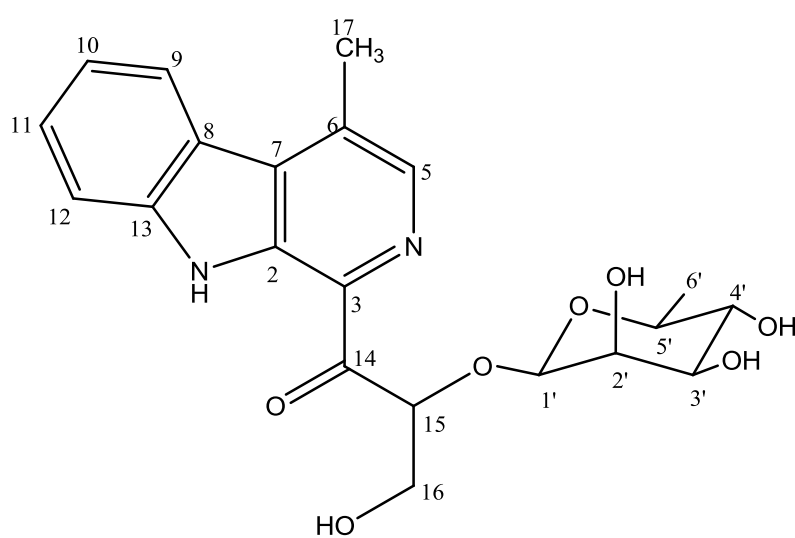
**Tabela 09:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ Cs, Tricíclicos Acila-Glicosilado (35-39).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>Dichotomina I (37)</b>	Raízes <i>Stellaria dichotoma var. lanceolata</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	CAO et al., 2012
<b>Oxopropalina A (38)</b>	Marinho <i>Streptomyces sp</i>	400 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	ABE et al., 1993
<b>Oxopropalina B (39)</b>	Marinho <i>Streptomyces sp</i>	400 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	ABE et al., 1993
<b>Oxopropalina E (40)</b>	Marinho <i>Streptomyces sp</i>	400 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	ABE et al., 1993
<b>Tunicoidina C (41)</b>	Raízes <i>Tunicoides psammosilene</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	TIAN, et al 2012

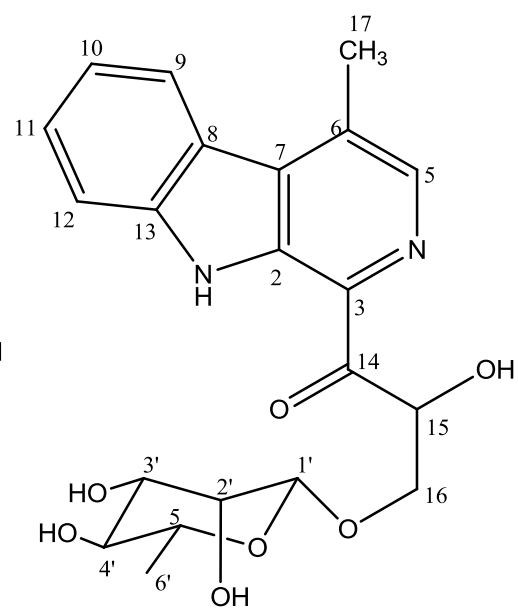
Fonte: Autor, (2016).

**Figura 04:** Estruturas  $\beta$ -carbolinas –  $\beta$ Cs, Tricíclicos Acila-glicosilado (35-39).

37

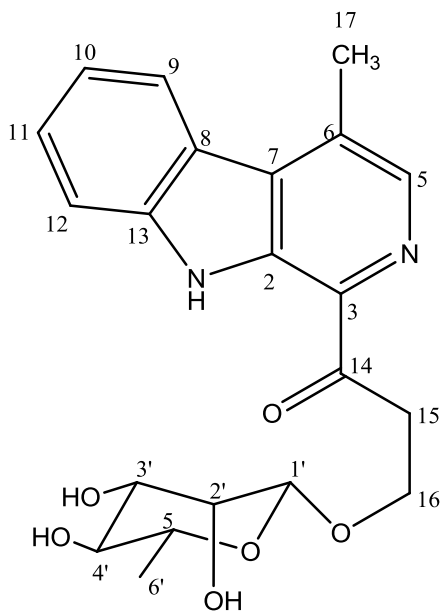


38

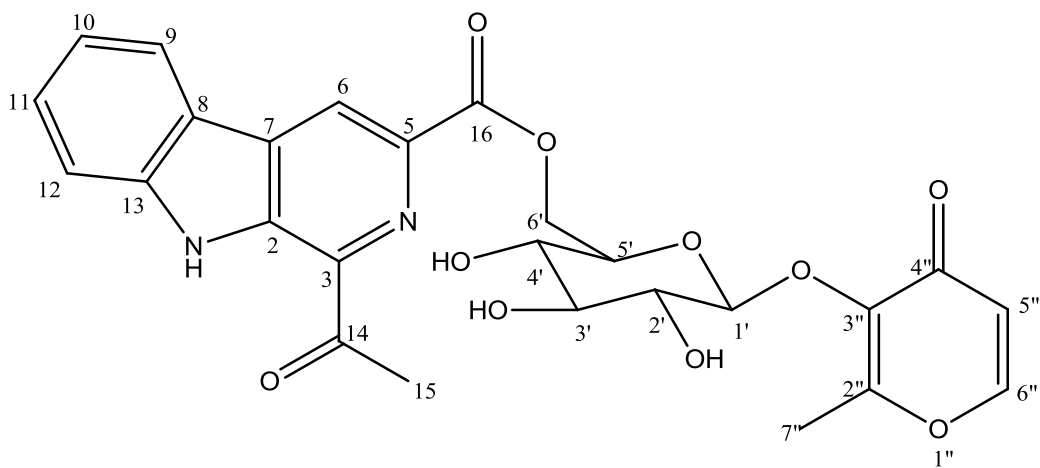


39

Fonte: Autor, (2016).



40



41

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 10:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Tricíclicos Acila-Glicosilado 37 a 41 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)				
	37	38	39	40	41
1	11.48, br s	8.32, s	8.31, s	8.26, s	-
6	9.19, s	-	-	-	9.37, s
9	8.17, d (8.0)	8.27, d (8.0)	8.27, d (8.0)	8.24, d (8.0)	8.37, d (8.0)
10	7.32, t (8.0)	7.35, dd (8.0, 7.2)	7.36, dd (8.0, 7.2)	7.33, dd (7.9, 7.3)	7.50, t (8.0)
11	7.43, d (7.8)	7.60, dd (8.3, 7.2)	7.61, dd (8.2, 7.2)	7.59, dd (8.2, 7.3)	7.74, t (8.0)
12	-	7.75, d (8.3)	7.74, d (8.2)	7.72, d (8.2)	7.95, d (8.0)
14	-	5.97, dd (7.0, 3.9)	5.72, dd (5.2, 3.3)	3.61, m 3.94, m	-
15	2.84, s	3.90, dd (11.8, 7.0) 4.03, dd (11.8, 3.9)	4.01, dd (10.4, .2) 4.21, dd (10.4, 3.3)	3.92, ddd (9.8, 6.4, 5.3) 4.24, ddd (9.8, 7.2, 5.5)	3.00, s
16	-	2.94, s	2.95, s	2.94, s	-
17	3.97, s	-	-	-	-
1'	4.94, d (7.5)	4.96, d (1.5)	4.56, d (1.5)	4.76, d (1.6)	5.60, d (7.5)
2'	3.40 – 3.47, m	4.04, dd (3.4, 1.5)	3.61, dd (3.5, 1.5)	3.73, dd (3.4, 1.6)	4.38, m
3'	3.40 – 3.47, m	3.80, dd (10.0, 3.4)	3.58, dd (9.1, 3.5)	3.55, dd (9.5, 3.4)	4.30, m
4'	3.24 – 3.27, m	3.33, dd (10.0, 9.5)	3.30, dd (9.5, 9.1)	3.32, dd (9.5, 9.5)	4.30, m
5'	3.33 – 3.36, m	3.73, dq (9.5, 6.2)	3.72, dq (9.5, 6.2)	3.64, dq (9.5, 6.3)	4.14, m
6'	3.77 – 3.80, m 3.51 – 3.56, m	0.85, d (6.2)	1.24, d (6.2)	1.20, d (6.3)	5.40, dd (1.0, 11.5) 5.27, dd (6.5, 11.5)
5''	-	-	-	-	6.48, d (5.5)
6''	-	-	-	-	7.72, d (5.5)
7''	-	-	-	-	2.50, s

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 11:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Tricíclicos Acila-Glicosilado 37 a 41 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)				
	37	38	39	40	41
2	134.9	136.3	136.1	136.0	136.5
3	135.7	134.2	133.4	135.3	136.4
5	135.9	140.1	139.7	139.7	137.0
6	121.5	134.6	134.5	134.1	121.7
7	132.4	131.1	131.0	131.1	132.3
8	121.9	122.2	122.0	122.2	123.5
9	116.2	124.5	124.4	124.5	122.5
10	122.1	121.8	121.6	121.6	121.6
11	115.4	129.6	129.5	129.6	130.0
12	144.1	113.5	113.3	113.4	113.5
13	131.6	143.2	143.1	143.2	143.1
14	200.9	200.6	201.2	202.4	201.8
15	25.6	80.5	74.3	38.7	26.0
16	165.1	63.9	69.7	64.1	165.8
17	52.3	18.0	17.8	17.0	-
1'	102.6	103.6	101.7	101.8	105.6
2'	73.2	72.2	71.8	72.3	75.7
3'	77.3	72.5	72.0	72.3	76.2
4'	69.7	73.8	73.7	73.9	71.5
5'	75.7	70.3	71.3	69.8	78.3
6'	60.7	17.6	17.8	17.9	65.4
2''	-	-	-	-	162.1
3''	-	-	-	-	143.3
4''	-	-	-	-	175.3
5''	-	-	-	-	117.0
6''	-	-	-	-	155.3
7''	-	-	-	-	15.6

Fonte: Autor, (2016).

## 2.4. Alcaloides $\beta$ -carbolinas – $\beta$ Cs, Tricíclicos Acila-Amida.

Os  $\beta$ -carbolinas Tricíclicos Acila-amida que geralmente apresentam um grupo acila na posição C-3 e um derivado dos acila, um grupo amida na posição C-5 no sistema de anel tricíclico pirido, além dos grupos básicos de substituição encontrados nos  $\beta$ -carbolinas anteriores descritos neste trabalho, foi possível observar os derivados dos ácidos angelicó e glutâmico. Dichotomida I (**42**) possui um carbonilado de metila em C-3 com  $\delta_{133.4}$  ppm e um grupo amida-ester em C-5 com  $\delta_{138.9}$  ppm e Dichotomida II (**43**) não apresenta um grupo acila em C-3, possui um hidoxietil em C-3 com  $\delta_{147.3}$  ppm e um grupo amida-ester que estão interligados por uma olefina de configuração cis em C-5 com  $\delta_{137.4}$  ppm, foram isoladas das raízes de *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* (Caryophyllaceae), (SUN et al., 2004). Das raízes da mesma espécie foram isoladas Dichotomida III (**44**) com atividade anti-inflamatória e Dichotomida V (**45**) ambas com um carbonilado de metila em C-3 com  $\delta_{C3}$  134.6 e 134.5 ppm, um grupo amida-ester em C-5 com  $\delta_{C5}$  136.8 e 136.8 ppm, interligados por uma olefina de configuração isomérica E e Z, respectivamente, além desses grupo Dichotomida V (**45**) possui uma hidroxila em C-12  $\delta_{143.7}$  ppm; Dichotomida VI (**46**) e Dichotomida IX (**47**) possuem em C-3 carbonilado de metila com  $\delta_{C3}$  134.3 e 140.6 ppm, uma amida em C-5 com  $\delta_{C5}$  139.4 e 127.4 ppm e uma hidroxila em C-12  $\delta_{143.7}$  ppm e C-6  $\delta_{164.8}$  ppm, respectivamente. Dichotomida X (**48**) com ação anti-inflamatória, possui substituição na posição C-3 com  $\delta_{140.6}$  ppm, por um grupo alquil  $-\text{CH}(\text{CH}_3)$  ligado ao ácido angelicó e em C-5 com  $\delta_{137.5}$  ppm um grupo amida-ester. Dichotomida XI (**49**) possui substituição em C-3 pelo carbonilado de metila com  $\delta_{137.8}$  ppm e em C-5 por um grupo amida derivado do ácido glutâmico com  $\delta_{137.8}$  ppm, onde CONH- esta ligado a  $\text{CHOHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ , no qual, foi observado que o N-3 esta ligado a um grupo metila, N-3 corresponde ao nitrogênio do grupo amida, as demais Dichotomidas a seguir possuem seus grupos amidas derivados do ácido glutâmico. Então, Dichotomida XII (**50**), substituída pelo carbonilado de metila em C-3 com  $\delta_{135.7}$  e em C-5 com  $\delta_{139.1}$  substituído por CONH- ligado a  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ , também possui a mesma substituição em N-3 pela metila, Dichotomida XIII (**51**) e Dichotomida XIV (**52**) possuem as mesmas substituições em C-3 com  $\delta_{134.5}$  e 134.4 ppm, respectivamente, e em C-5 possuem CONH- ligado a  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$  com  $\delta_{C5}$  139.3 ppm e  $\text{CH}(\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  com  $\delta_{C5}$  138.9 ppm, respectivamente (CHEN et al., 2010).

Os compostos Dichotomida G (**53**) e Dichotomida H (**54**), também foram isoladas das raízes de *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* (Caryophyllaceae), possuindo substituições nas posições C-3 por carbonilado de metila com  $\delta_{133.9}$  e  $133.8$  ppm e C-5 por um grupo amida derivado do ácido glutâmico com  $\delta_{C5}$   $138.0$  e  $138.6$  ppm, no qual CONH- esta ligado a  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$  e  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , respectivamente (CAO et al., 2012). Os compostos Tunicoidina B (**55**) e Tunicoidina E (**56**) foram isolados a partir das raízes de *Tunicoides psammosilene* (Caryophyllaceae), possuem substituição em C-3 pelo carbonilado de metila com  $\delta_{C3}$   $135.4$  e  $135.8$  ppm, respectivamente, e em C-5 por um grupo amida, correspondente ao ácido glutâmico ligado a uma carbonila com  $\delta_{C5}$   $138.1$  ppm, e em Tunicoidina E (**56**) é um derivado deste ácido glutâmico com  $\delta_{C5}$   $135.8$  (TIAN et al., 2012).

**Tabela 12:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ Cs, Tricíclicos Acila-Amida (42-56).

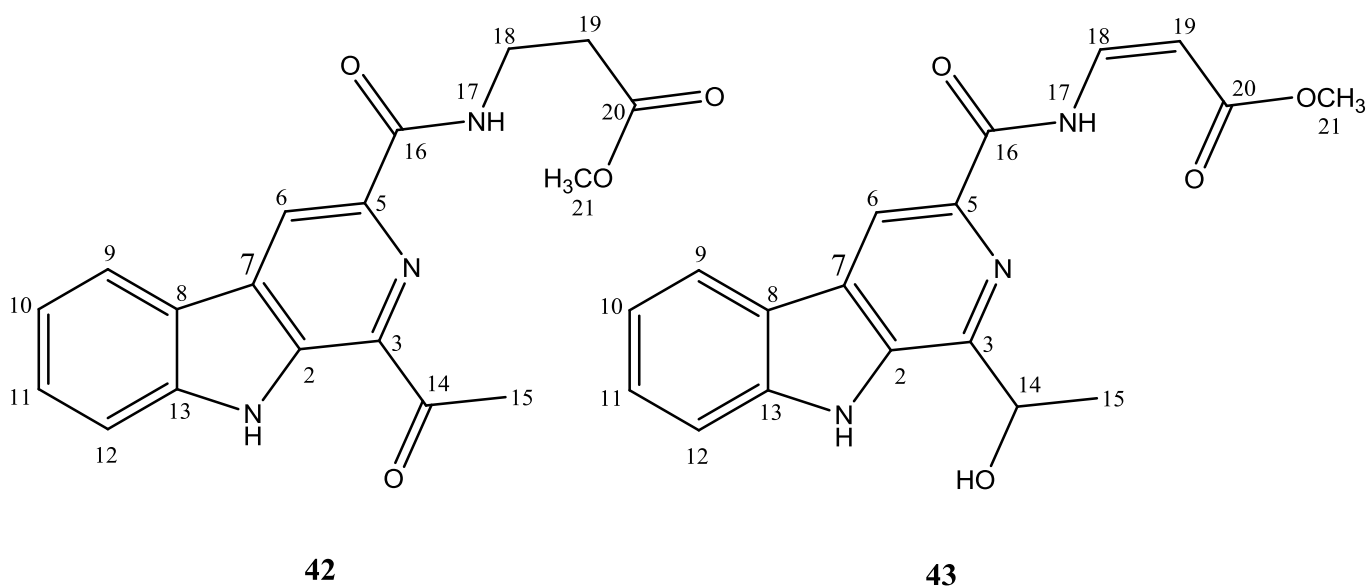
ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
Dichotomida I (42)	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	500 MHz $\text{CDCl}_3$	-	SUN et al., 2004
Dichotomida II (43)	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	500 MHz $\text{CDCl}_3$	-	SUN et al., 2004
Dichotomida III (44)	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	400 MHz $\text{DMSO-d}_6$	Anti-inflamatório	CHEN et al., 2010
Dichotomida V (45)	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	400 MHz $\text{DMSO-d}_6$	-	CHEN et al., 2010
Dichotomida VI (46)	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	400 MHz $\text{DMSO-d}_6$	-	CHEN et al., 2010
Dichotomida IX (47)	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	400 MHz $\text{DMSO-d}_6$	-	CHEN et al., 2010
Dichotomida X (48)	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	400 MHz $\text{DMSO-d}_6$	Anti-inflamatório	CHEN et al., 2010
Dichotomida XI (49)	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	400 MHz $\text{DMSO-d}_6$	-	CHEN et al., 2010

Fonte: Autor, (2016).

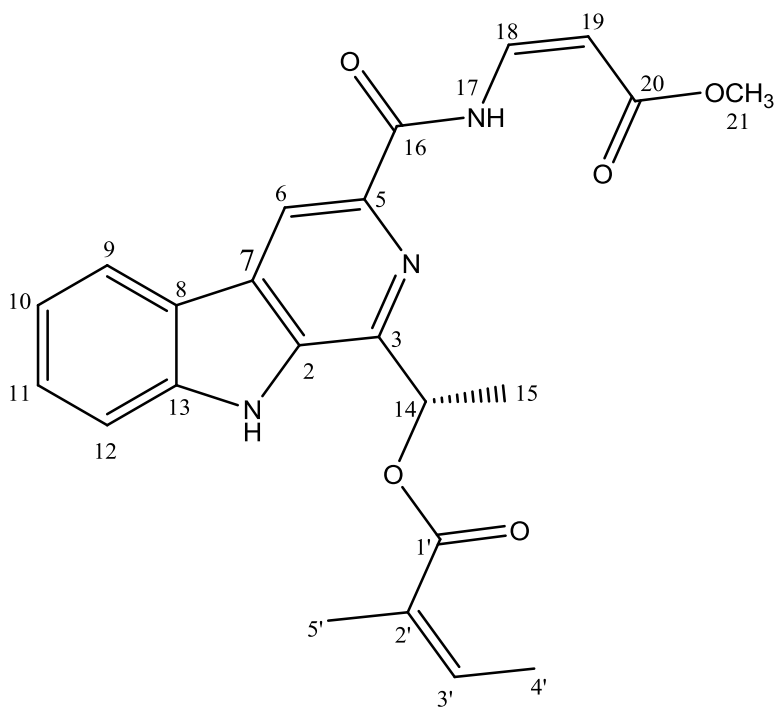
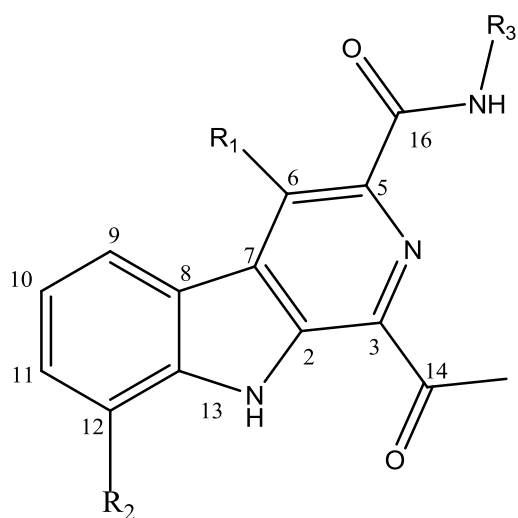
Tabela 12: Continuação.

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
Dichotomida XII (50)	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	CHEN et al., 2010
Dichotomida XIII (51)	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	CHEN et al., 2010
Dichotomide XIV (52)	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	CHEN et al., 2010
Dichotomina G (53)	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	CAO et al., 2012
Dichotomina H (54)	Raízes <i>Stellaria dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	CAO et al., 2012
Tunicoidina B (55)	Raízes <i>Tunicoides</i> <i>psammosilene</i>	500 MHz D <sub>2</sub> O/ DMSO	-	TIAN, et al 2012
Tunicoidina E (56)	Raízes <i>Tunicoides</i> <i>psammosilene</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	TIAN et al., 2012

Fonte: Autor, (2016).

Figura 05: Estruturas  $\beta$ -carbolinas –  $\beta$ Cs, Tricíclicos Acila-Amida (42-56).

Fonte: Autor, (2016).



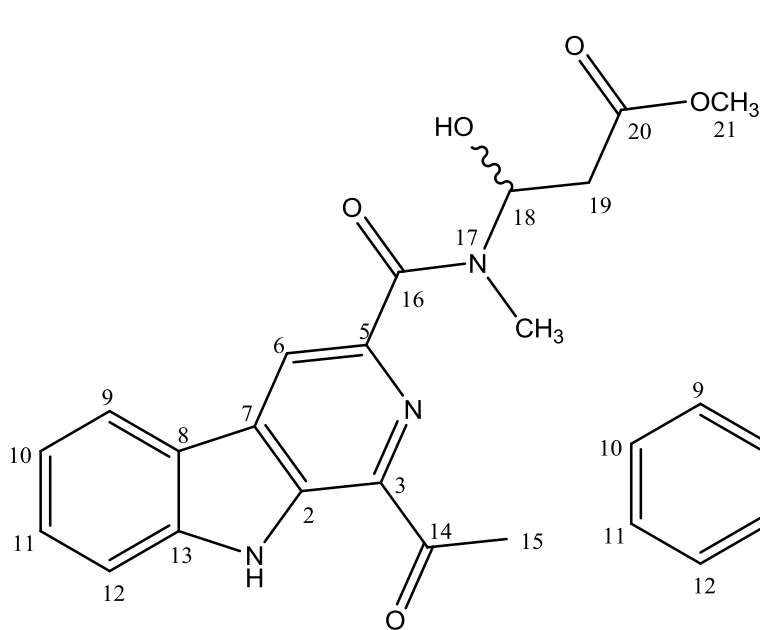
**44:**  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = (E)\text{-CH=CHCO}_2\text{CH}_3$

**45:**  $R_1 = H$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ,  $R_3 = (Z)\text{-CH=CHCO}_2\text{CH}_3$

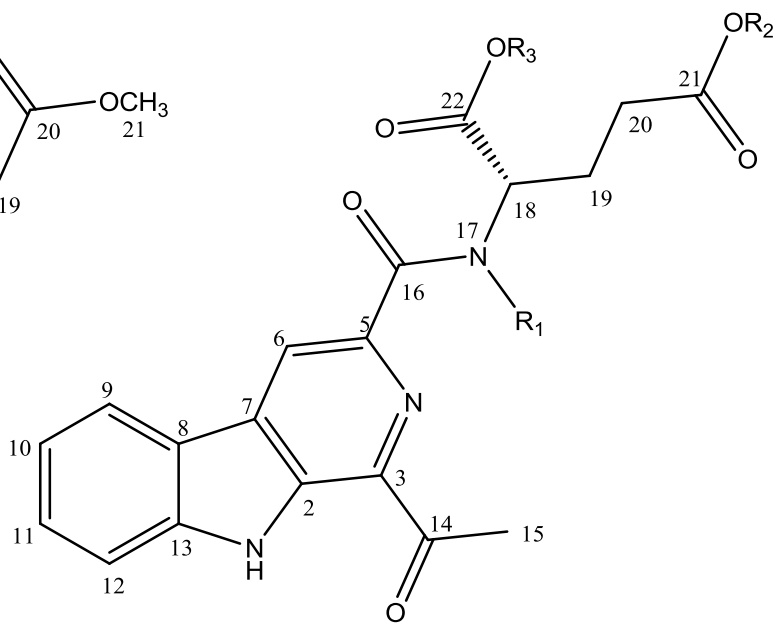
**46:**  $R_1 = H$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ,  $R_3 = H$

**47:**  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = H$

**48**



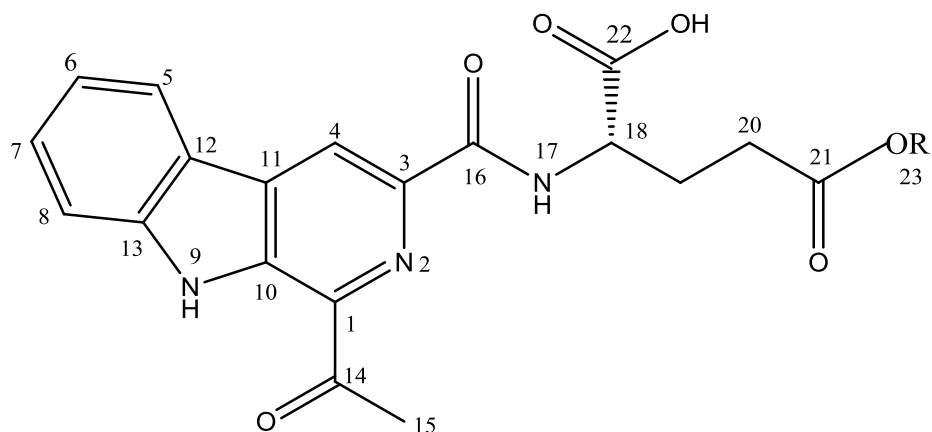
**49**



**50:**  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = H$

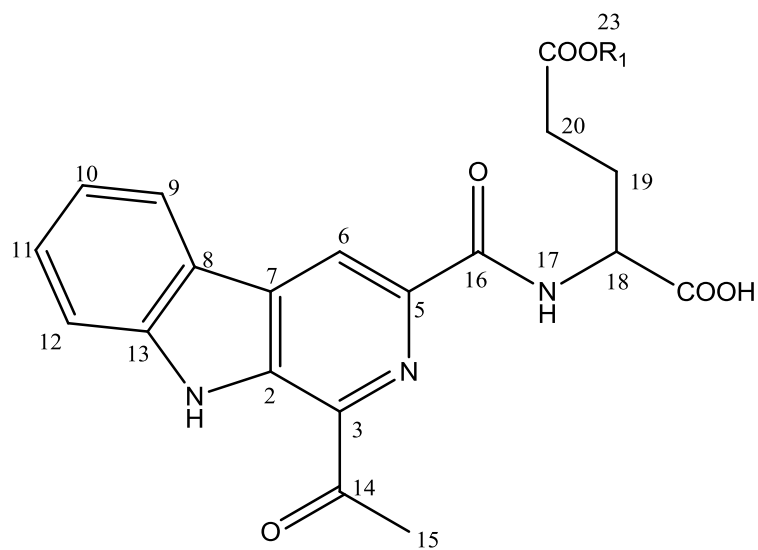
**51:**  $R_1 = H$ ,  $R_2 = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $R_3 = H$

**52:**  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$



**53:**  $R_1 = \text{CH}_3$

**54:**  $R_1 = \text{H}$



**55:**  $R_1 = \text{H}$

**56:**  $R_1 = \text{CH}_3$

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 13:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Tricíclicos Acila-Amida 42 a 48 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)						
	42	43	44	45	46	47	48
1	10.40, br s	11.80, br s	12.30, s	11.84, s	11.63, br s	12.05, br s	9.73, br s
5	-	-	8.46, d (7.8)	7.96, d (8.0)	7.90, d (8.0)	8.25, d (7.3)	-
6	9.10, s	8.92, s	9.20, s	9.20, s	9.04, s	-	8.92, s
9	8.22, d (7.8)	8.40, d (7.8)	8.46, d (7.8)	7.96, d (8.0)	7.90, d (8.0)	8.25, d (7.3)	8.16, d (7.8)
10	7.40, m	7.30, m	7.35, dd (7.8, 7.5)	7.22, dd (8.0, 7.8)	7.20, dd (8.0, 7.8)	7.30, dd (7.9, 7.8, 1.9)	7.34, ddd (7.9, 7.8, 1.9)
11	7.65, m	7.59, m	7.63, dd (8.0, 7.5)	7.04, d (7.8)	7.02, d (7.8)	7.52, dd (8.0, 7.0)	7.58, m
12	7.62, d (7.8)	7.78, d (7.8)	7.83, d (8.0)	-	-	7.80, d (8.0)	7.58, m
14	-	3.75, s	-	-	-	-	6.71, q (6.6)
15	2.94, s	1.72, s	2.97, s	2.92, s	2.90, s	2.78, s	2.06, d (6.6)
16	-	-	-	-	-	-	-
17	8.63, br s	12.40, br s	11.05, d (11.2)	12.53, d (12.4)	8.21, br s	8.66, br s	12.52, br d (12.4)
18	3.86, dt (1.0, 6.2)	7.78, d (8.9)	8.10, dd, (14.0, 11.2)	7.74, dd (12.4, 8.4)	-	8.21, br s	7.72, dd (12.4, 8.8)
19	2.75, t (6.2)	5.31, d (8.9)	6.15, d (14.0)	5.35, d (8.4)	-	-	5.26, d (8.8)
20	3.76, s	-	-	-	-	-	-
21	-	-	3.68, s	3.73, s	-	-	3.80, s
3'	-	-	-	-	-	-	6.13, q (7.0)
4'	-	-	-	-	-	-	2.00, d (7.0)
5'	-	-	-	-	-	-	1.92, s

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 14:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Tricíclicos Acila-Amida 49 a 56 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)							
	49	50	51	52	53	54	55	56
<b>1</b>	12.23, br s	-	12.16 br s	12.15 br s	12.22, br s	12.18, br s	-	-
<b>6</b>	9.15, s	8.96, s	9.05, s	9.02, s	9.11, s	9.08	7.88, s	8.84, s
<b>9</b>	8.45, d (7.8)	8.45, d (7.8)	8.41, d (7.8)	8.40, d (7.8)	8.46, d (8.0)	8.44, d (7.5)	7.50, d (8.0)	8.16, d (8.0)
<b>10</b>	7.34, dd (7.8, 7.4)	7.35, dd (7.8, 7.6)	7.31, dd (7.8, 7.3)	7.31, dd (7.8, 7.6)	7.35, t (7.8)	7.33, t (7.5)	6.99, t (8.0)	7.31, t (8.0)
<b>11</b>	7.62, dd (8.0, 7.4)	7.62, dd (8.0, 7.6)	7.59, dd (8.0, 7.3)	7.60, dd (8.1, 7.6)	7.63, t (7.8)	7.62, t (7.8)	7.16, t (8.0)	7.58, t (8.0)
<b>12</b>	7.83, d (8.0)	7.73, d (8.0)	7.80, d (8.0)	7.82, d (8.1)	7.84, d (8.0)	7.83, d (7.8)	7.28, d (8.0)	7.67, d (8.0)
<b>15</b>	2.93, s	2.96, s	2.87, s	3.00, s	2.94, s	2.89, s	2.68, s	2.90, s
<b>17</b>	-	-	8.93, br d (6.4)	10.44, br d (7.5)	8.83, d (8.0)	8.99, d (8.0)	-	-
<b>18</b>	5.65, dt (10.0, 4.8)	4.73, dd (8.0, 4.5)	4.24, br s (4.4)	4.38, d (5.3)	4.57-4.61, m	4.32-4.33, m	4.48, m	4.56, m
<b>19</b>	2.96, m	2.30, m	2.22, m 2.05, m	2.07, m	2.25-2.31, m 2.10-2.18, m	2.13-2.15, m 1.93-1.97, m	2.24, m 2.37, m	2.22, m 2.41, m
<b>20</b>	-	2.30, m	2.36, m	2.07, m	2.42-250, m	2.33-2.39, m 2.26-2.29, m	2.53, m	2.50, m
<b>21</b>	3.28, s	-	-	-	-	-	-	-
<b>22</b>	3.65, s	-	-	-	12.99, br s	-	-	3.56, s
<b>23</b>	-	3.60, s	-	-	3.54, s	-	-	-
<b>24</b>	-	3.81, s	-	-	-	-	-	-
<b>1'</b>	-	-	3.84, t (7.3)	4.08, m	-	-	-	-
<b>2'</b>	-	-	1.39, m	1.56, m	-	-	-	-
<b>3'</b>	-	-	1.19, m	1.34, m	-	-	-	-
<b>4'</b>	-	-	0.73, t (7.3)	0.86, t (7.3)	-	-	-	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 15:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Tricíclicos Acila-Amida 42 a 56 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)														
	42	43	44	45	46	47	48	48	50	51	52	53	54	55	56
2	136.1	134.4	135.6	135.4	135.0	*	135.9	135.2	137.0	135.4	135.0	134.9	134.8	133.9	137.2
3	133.4	147.3	134.6	134.5	134.3	140.6	140.6	134.2	135.7	134.5	134.4	133.9	133.8	135.4	135.8
5	138.9	137.4	136.8	136.1	139.4	127.4	137.5	137.8	139.1	139.3	138.9	138.0	138.6	138.1	139.8
6	118.2	114.5	119.6	119.7	118.6	164.8	115.9	118.7	118.7	118.4	118.1	118.1	117.7	122.6	118.9
7	132.4	128.7	132.3	132.9	132.6	*	130.6	132.2	133.7	132.7	131.9	131.9	131.9	132.4	134.1
8	120.8	121.4	120.4	122.8	122.7	*	121.9	120.4	122.0	121.0	120.5	120.3	120.3	120.9	122.4
9	122.1	121.7	122.6	113.5	113.3	122.8	121.9	122.8	122.8	122.9	122.4	122.3	122.2	122.6	123.2
10	121.3	119.9	121.4	122.5	122.5	121.1	121.1	121.1	122.6	121.5	120.9	120.9	120.7	118.0	122.7
11	129.5	128.3	129.8	115.3	115.0	138.0	129.1	129.6	130.6	130.0	129.4	129.4	129.2	131.0	131.1
12	112.0	112.6	113.6	143.7	143.7	113.3	112.1	113.5	113.8	114.0	113.5	113.3	113.3	113.8	114.3
13	141.3	140.7	142.6	131.2	131.2	*	140.6	142.6	143.8	143.0	142.5	142.4	142.3	142.5	144.1
14	202.1	69.1	201.4	201.1	201.9	199.4	69.8	201.1	203.1	201.3	202.0	200.9	200.6	204.1	203.4
15	25.6	22.1	26.5	25.7	26.2	25.8	17.9	26.1	26.2	26.3	26.7	25.9	25.6	26.3	26.5
16	164.4	162.6	163.7	162.4	166.5	172.1	163.8	164.6	167.1	163.9	164.9	164.2	162.9	165.9	166.8
18	34.9	137.4	138.6	137.9	-	-	137.4	77.7	54.4	53.9	54.5	51.7	53.3	55.8	56.0
19	34.1	95.9	102.0	97.0	-	-	97.0	39.6	29.5	28.4	27.4	26.4	28.7	30.2	29.9
20	172.7	167.9	167.9	168.8	-	-	168.7	170.8	35.1	30.8	34.8	29.9	32.5	33.6	31.9
21	51.8	50.9	51.3	51.4	-	-	51.1	51.8	174.2	173.7	175.8	173.0	-	180.3	176.2
22	-	-	-	-	-	-	-	55.4	180.9	174.4	172.6	173.0	-	178.2	178.2
23	-	-	-	-	-	-	-	-	64.3	-	-	51.4	-	-	52.6
24	-	-	-	-	-	-	-	-	52.8	-	-	-	-	-	-
1'	-	-	-	-	-	-	168.9	-	-	64.1	64.0	-	-	-	-
2'	-	-	-	-	-	-	127.3	-	-	30.9	30.4	-	-	-	-
3'	-	-	-	-	-	-	139.9	-	-	19.2	18.8	-	-	-	-
4'	-	-	-	-	-	-	16.0	-	-	14.1	13.8	-	-	-	-
5'	-	-	-	-	-	-	20.6	-	-	-	-	-	-	-	-

\*Não detectado

Fonte: Autor, (2016).

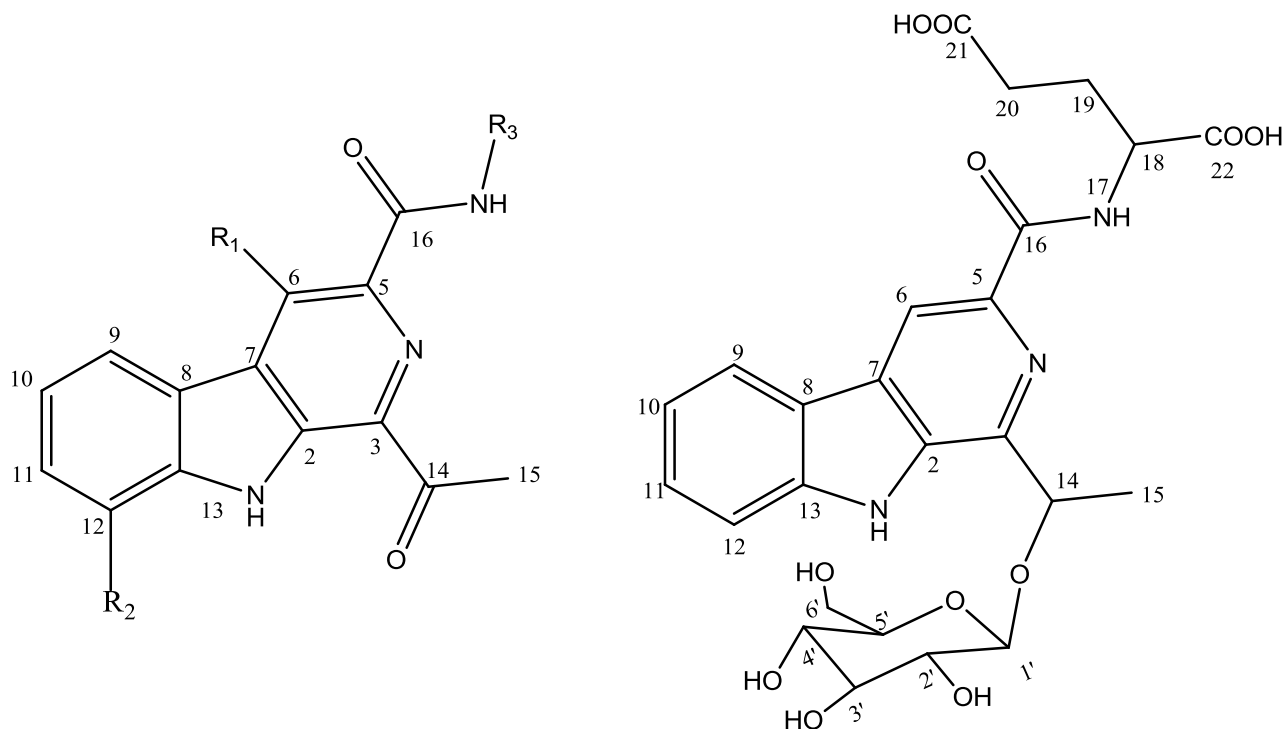
## 2.5. Alcaloides $\beta$ -carbolinas – $\beta$ Cs, Tricíclicos Acila-Amida Glicosilado.

Os  $\beta$ -carbolinas Tricíclicos Acila-amidas glicosilados possuem as mesmas características de substituição dos Tricíclicos Acila-amida com o acréscimo dos glicosídeos em sua estrutura. Dichotomida IV (**57**), possui carbonilado de metila em C-3 com  $\delta$ 135.1 ppm, um grupo amida-ester em C-5 com  $\delta$ 138.5, interligados por uma olefina de configuração isomérica E, e no C-12 por O- $\beta$ -D-glicose com  $\delta_{C12}$  144.4 ppm, o  $\beta$ -carbolina Dichotomida VII (**58**) possui carbonilado de metila em C-3  $\delta$ 135.0 ppm, uma amida primária em C-5  $\delta$ 139.6 ppm e um O- $\beta$ -D-glicose em C-12 com  $\delta$ 144.3 ppm e Dichotomida VIII (**59**) com carbonilado de metila em C-3  $\delta$ 129.6 ppm, uma amida primária em C-5 com  $\delta$ 121.0 ppm, em C-6 uma hidroxila com  $\delta$ 158.5 ppm e um O- $\beta$ -D-glicose em C-12 com 144.7 ppm, foram isolados a partir das raízes de *Stellaria dichotoma var. lanceolata* (Caryophyllaceae) (CHEN et al., 2010). Tunicoidina A (**60**) isolada das raízes de *Tunicoides psammosilene* (Caryophyllaceae), possui em C-3 um grupo alquil glicosilado, -CHCH<sub>3</sub>-O- $\beta$ -D-glicose com  $\delta$ 145.6 ppm, em C-5 um grupo amida, correspondente ao ácido glutâmico ligado a carbonila com  $\delta_{C5}$  140.4 ppm (TIAN et al., 2012). Dichotomina K (**61**) também isolada das raízes de *Stellaria dichotoma var. lanceolata*, de estrutura similar a Dichotomida II (**62**) possui um grupo amida-ester que estão interligados por uma olefina de configuração cis em C-5 com  $\delta$ 135.7 ppm e em C-3 possui um grupo alquil glicosilado, -CHCH<sub>3</sub>-O- $\beta$ -D-glicose, com  $\delta_{C3}$  144.5 ppm (LUO et al., 2012).

**Tabela 16:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ Cs, Tricíclicos Acila-Amida Glicosilado (57-62).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
Dichotomida IV ( <b>57</b> )	Raízes <i>Stellaria dichotoma var. lanceolata</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	CHEN et al., 2010
Dichotomida VII ( <b>58</b> )	Raízes <i>Stellaria dichotoma var. lanceolata</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	CHEN et al., 2010
Dichotomida VIII ( <b>59</b> )	Raízes <i>Stellaria dichotoma var. lanceolata</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	CHEN et al., 2010
Tunicoidina A ( <b>60</b> )	Raízes <i>Tunicoides psammosilene</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	TIAN et al., 2012
Dichotomina K ( <b>61</b> )	Raízes <i>Stellaria dichotoma var. lanceolata</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	LUO et al., 2012

Fonte: Autor, (2016).

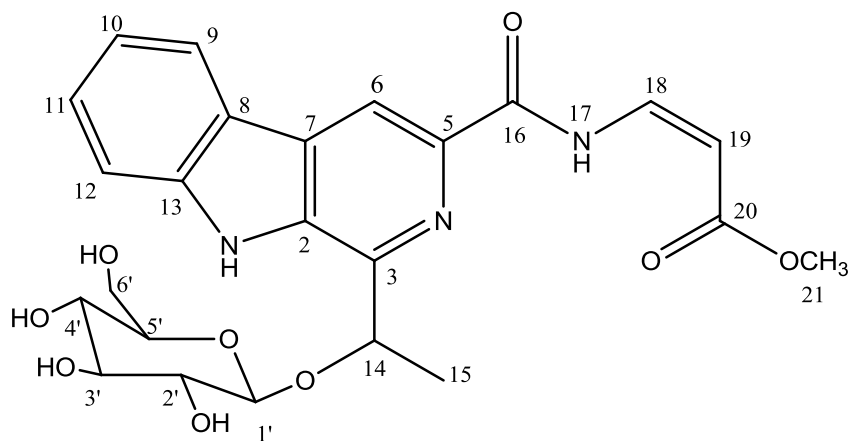
**Figura 06:** Estruturas  $\beta$ -carbolinas –  $\beta$ Cs, Tricíclicos Acila-Amida Glicosilado (57-62).

**57:**  $R_1 = H$ ,  $R_2 = O\text{-}\beta\text{-D-glc}$ ,  $R_3 = (E)\text{-CH=CHCO}_2\text{CH}_3$

**58:**  $R_1 = H$ ,  $R_2 = O\text{-}\beta\text{-D-glc}$ ,  $R_3 = H$

**59:**  $R_1 = OH$ ,  $R_2 = O\text{-}\beta\text{-D-glc}$ ,  $R_3 = H$

**60**



**61**

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 17:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Tricíclicos Acila-Amida Glicosilado 57 a 61 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)				
	57	58	59	60	61
1	11.51, br s	11.36, br s	11.34, br s	-	12.18, s
6	9.25, s	9.10, s	-	8.71, s	8.96, s
9	8.19, d (7.8)	8.12, d (7.8)	7.91, d (7.2)	8.19, d (8.0)	8.46, d (8.0)
10	7.31, dd (7.9, 7.8)	7.28, dd (7.8, 7.5)	7.29, t (7.2)	7.26, t (8.0)	7.33, t (8.0)
11	7.42, d (7.9)	7.4, d (7.5)	7.35, d (7.2)	7.53, t (8.0)	7.62, t (8.0)
12	-	-	-	7.61, d (8.0)	7.76, d (8.0)
14	-	-	-	5.61, q (7.0)	5.51, q (6.5)
15	3.00, s	2.90, s	2.81, s	1.79, d (7.0)	1.93, d (6.5)
16	-	-	-	-	-
17	11.09, d (11.2)	8.23, br s	8.59, br s	-	12.43, d (12.5)
18	8.10, dd, (14.1, 11.2)	7.69, br s	8.30, br s	4.55, m	7.72, dd (8.5, 12.5)
19	6.16, d (14.1)	-	-	2.17, m 2.34, m	5.31, d (8.5)
20	-	-	-	2.34, m	-
21	3.69, s	-	-	-	3.74, s
1'	4.93, d (7.3)	4.92, d (7.8)	4.92, d (7.6)	4.47, d (7.5)	4.69, d (8.0)
2'	3.41, m	3.39, m	3.50, m	3.43, t (8.0)	3.34, m
3'	3.32, m	3.39, m	3.32, m	3.36, t (8.5)	3.26, m
4'	3.25, m	3.24, m	3.25, m	3.36, t (8.5)	3.18, m
5'	3.41, m	3.39, m	3.50, m	3.25, m	3.28, m
6'	3.77, dd (11.5, 5.9)	3.76, dd (11.5, 5.6)	3.76, dd (10.4, 5.2)	3.91, dd (2.0, 12.0)	3.54, dd (11.5, 5.0)
	3.52, dd (11.5, 5.9)	3.50, dd (11.5, 6.0)	3.59, dd (10.4, 6.0)	3.73, dd (5.5, 12.0)	3.79, dd (11.5, 5.5)

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 18:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Tricíclicos Acila-Amida Glicosilado 57 a 619 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)				
	57	58	59	60	61
2	135.5	134.6	137.7	136.1	135.0
3	135.1	135.0	129.6	145.6	144.5
5	138.5	139.6	121.0	140.4	135.7
6	120.1	118.6	158.5	114.4	114.9
7	132.8	132.8	118.1	131.7	129.5
8	122.3	122.0	121.2	123.0	120.6
9	116.7	116.5	117.7	122.7	122.1
10	122.3	122.4	122.9	121.6	120.3
11	115.8	115.6	114.6	130.0	128.8
12	144.4	144.3	144.7	113.6	112.5
13	132.8	132.4	131.5	143.1	141.0
14	201.4	201.5	200.4	78.4	78.2
15	26.6	26.3	26.3	22.0	20.9
16	163.5	166.4	172.9	167.4	162.9
18	137.3	-	-	56.7	137.7
19	102.1	-	-	31.9	96.3
20	167.8	-	-	35.9	168.3
21	51.3	-	-	182.7	51.2
22	-	-	-	179.4	-
1'	102.8	102.8	103.2	103.1	102.9
2'	73.5	73.5	74.0	75.9	73.9
3'	75.9	76.0	76.5	78.4	77.2
4'	70.0	70.0	70.4	72.0	70.1
5'	77.5	77.6	78.0	78.4	76.7
6'	60.9	61.0	61.4	62.9	61.0

Fonte: Autor, (2016).

## 2.6. Alcaloides $\beta$ -carbolinas – $\beta$ Cs, Tricíclicos-Secologanina.

Os  $\beta$ -carbolinas Tricíclicos-Secologanina tem a estrutura básica dos  $\beta$ -carbolinas, com a secologanina no carbono-3 (C-3), neste levantamento foram encontrados compostos derivados do ácido hidroxicinâmico e compostos quaternários sendo metilados em N-2. O Lialosídeo (**62**) é um alcaloide glicoindólico monoterpenoide, sendo o Tricíclico-Secologanina mais simples, a secologanina esta ligada ao carbono C-3 da estrutura  $\beta$ -carbolina com  $\delta_{C3}$  143.6 ppm, foi isolada das folhas de *Palicourea adusta* (Rubiaceae) (VALVERDE et al., 1999). O alcaloide Desoxicordifolina (**63**) isolado a partir da espécie *Strychnos mellodora* (Loganiaceae), tem a estrutura básica de um Tricíclico-Secologanina com  $\delta_{C3}$  142.9 ppm, com uma substituição em C-5 pelo ácido carboxílico com  $\delta$ 135.6 ppm (BRANDT et al., 1999). (E)-O-(6')-Cinamoil-4''-hidroxi-3''-metoxi-lialosídeo (**64**) possui a secologanina no C-3 da estrutura  $\beta$ -carbolina com  $\delta_{C3}$  143.5 ppm, uma ligação do ester felúrico em C-6' com  $\delta$ 63.1 ppm, o (E)-O-(6')-Cinamoil-4''-hidroxi-3'',5''-dimetoxi-lialosídeo (**65**) possui uma ligação do ester sinapínico em C-6' com  $\delta$  63.1 ppm, ambos derivados do ácido hidroxicinâmico, foram isolados das folhas de *Palicourea adusta*. Os compostos Tetra-(O-acetil)-lialosídeo (**66**), (E)-Tetra-O-(6')-cinamoil-4''-(O-cetil)-3''-metoxi-lialosídeo (**67**) e (E)-Tetra-(O-acetil)-O-(6')-cinamoil-4''-(O-acetil)-3'',5''-dimetoxi-lialosídeo (**68**) são produtos obtidos da acetilação dos composto (**62**), (**64**) e (**65**), respectivamente (VALVERDE et al., 1999).

Os Tricíclicos-Secologanina quaternários encontrados neste levantamento foram os compostos Opiorrisida C (**69**) e Opiorrisida D (**70**) isolados da espécie de *Ophiorrhiza trichocarpon* (Rubiaceae) no qual o Opiorrisida C (**69**) tem as mesmas características do Tricíclico-Secologanina com a secologanina substituída no carbono C-3 da estrutura  $\beta$ -carbolina com  $\delta_{C3}$  141.6 ppm e o ester felúrico no carbono C-6' com  $\delta$  64.2 ppm, além disso a estrutura possui um nitrogênio quaternário pois, tem um metila substituída no N-2 do sistema de anel tricíclico  $\beta$ -carbolina; O alcaloide quaternário Opiorrisida D (**70**) diferentemente dos outros glicoindólicos, no carbono C-3 possui um derivado secologanina com  $\delta$ 142.7 ppm, pois não possui a dupla ligação entre os carbonos C-16  $\delta$ 50.1 e C-17  $\delta$ 99.3 ppm, tendo seu deslocamento mais protegido de características de carbono  $sp^3$ , C-17 esta metoxilado (KITAJMA et al., 2013).

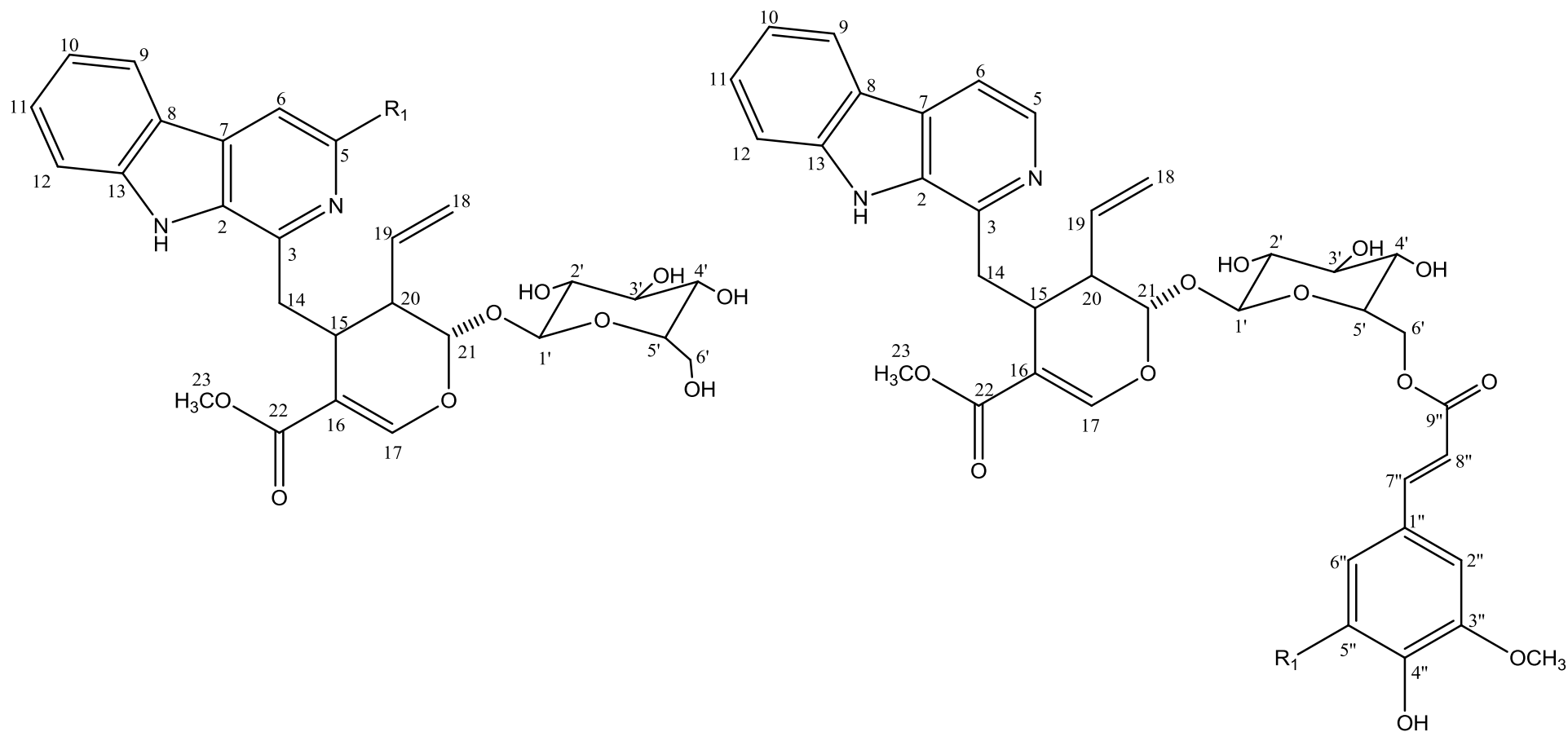
Os alcaloides quaternários 3,4,5,6-Tetradehidropalicosida (**71**) e 3,4,5,6-Tetradehidrodolichantosida (**72**) foram isolados da espécie de *Strychnos mellodora* (Loganiaceae), são  $\beta$ -carbolinas com substituições em C-3 por uma secologanina e uma metoxila em N-2, o composto (**71**) tem por diferença, uma substituição no carbono C-16 da secologanina um carboxílico ao invés do ester metílico (BRANDT et al., 1999).

**Tabela 19:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ CS, Tricíclicos-Secologanina (62-72).

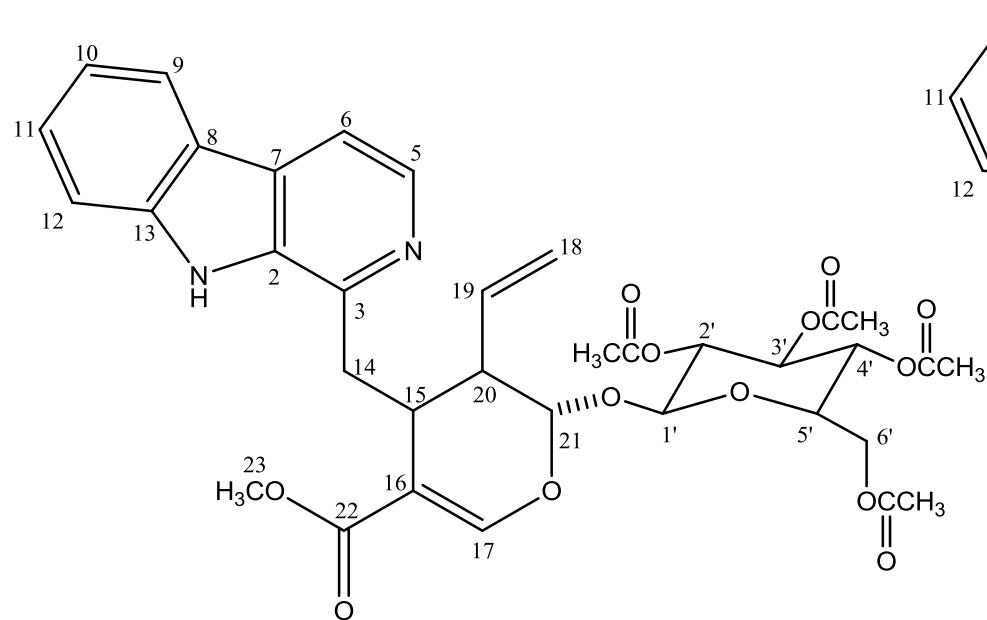
ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>Lialosídeo (62)</b>	Folhas <i>Palicourea adusta</i>	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	VALVERDE et al., 1999
<b>Desoxicordifolina (63)</b>	Planta <i>Strychnos mellodora</i>	600 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	BRANDT et al., 1999
<b>(E)-O-(6')-Cinamoil-4''-hidroxi-3''-metoxi-lialosídeo (64)</b>	Folhas <i>Palicourea adusta</i>	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	VALVERDE et al., 1999
<b>(E)-O-(6')-Cinamoil-4''-hidroxi-3'',5''-dimetoxi-lialosídeo (65)</b>	Folhas <i>Palicourea adusta</i>	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	VALVERDE et al., 1999
<b>Tetra-(O-acetil)-lialosídeo (66)</b>	Produto reacional de acetilação	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	VALVERDE et al., 1999
<b>(E)-Tetra-O-(6')-cinamoil-4''-(O-cetil)-3''-metoxi-lialosídeo (67)</b>	Produto reacional de acetilação	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	VALVERDE et al., 1999
<b>(E)-Tetra-(O-acetil)-O-(6')-cinamoil-4''-(O-acetil)-3'',5''-dimetoxi-lialosídeo (68)</b>	Produto reacional de acetilação	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	VALVERDE et al., 1999
<b>Opiorrisida C (69)</b>	Planta* <i>Ophiorrhiza trichocarpon</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD/ CDCl <sub>3</sub> (1:2)	-	KITAJMA et al., 2013
<b>Opiorrisida D (70)</b>	Planta* <i>Ophiorrhiza trichocarpon</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	KITAJMA et al., 2013
<b>3,4,5,6-Tetradehidropalicosida (71)</b>	Planta* <i>Strychnos mellodora</i>	400 MH CD <sub>3</sub> OD	-	BRANDT et al., 1999
<b>3,4,5,6-Tetradehidrodolichantosida (72)</b>	Planta* <i>Strychnos mellodora</i>	400 MH CD <sub>3</sub> OD	-	BRANDT et al., 1999

\*não especifica a parte da espécie utilizada.

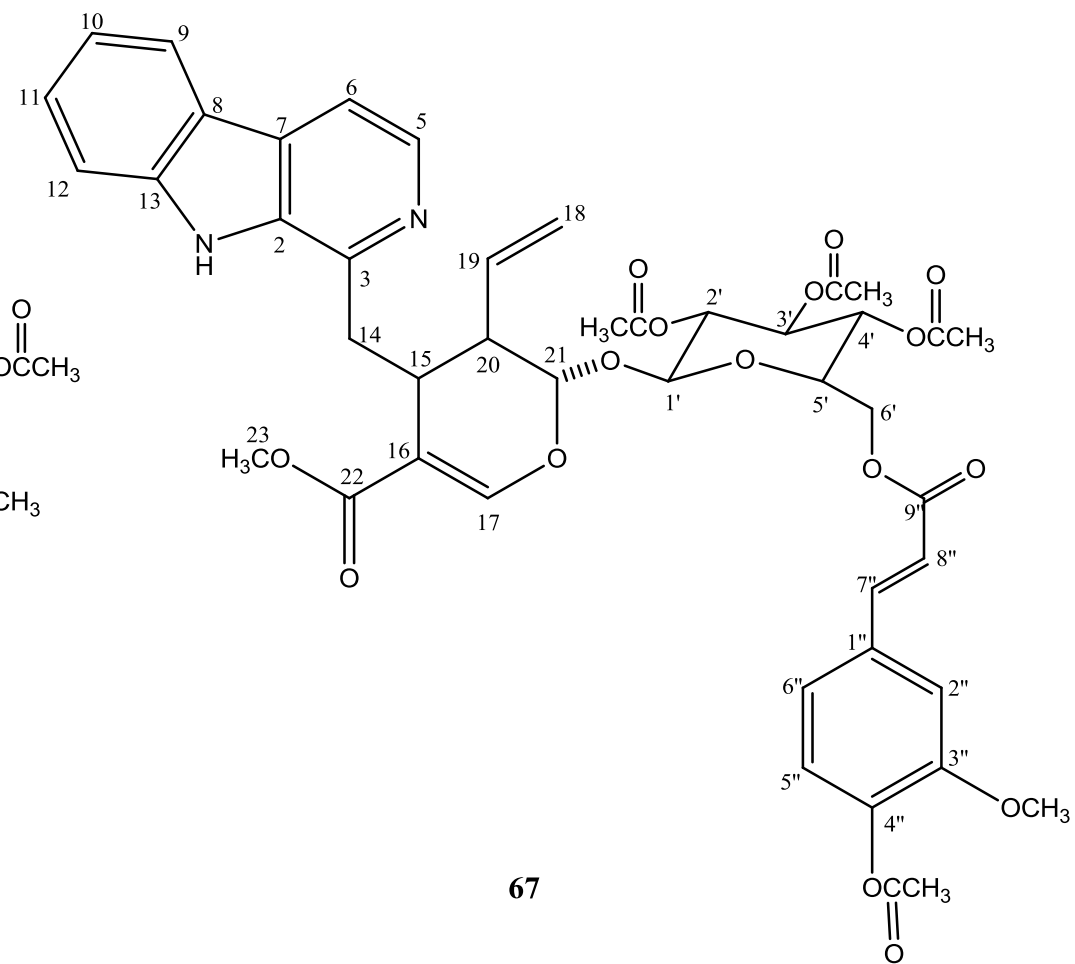
Fonte: Autor, (2016).

**Figura 07:** Estruturas  $\beta$ -carbolinas –  $\beta$ Cs, Tricíclicos-Secologanina (62-72).

Fonte: Autor, (2016).

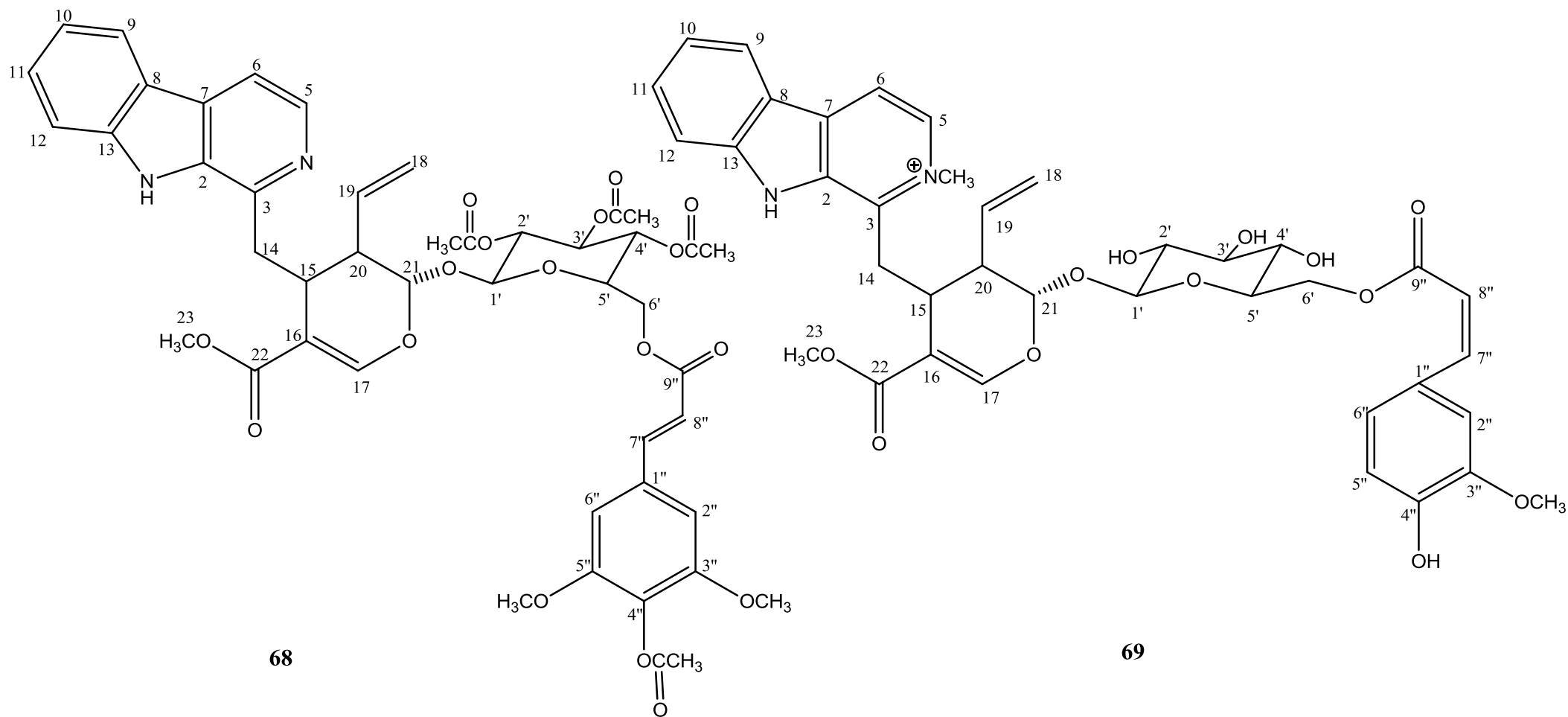


66

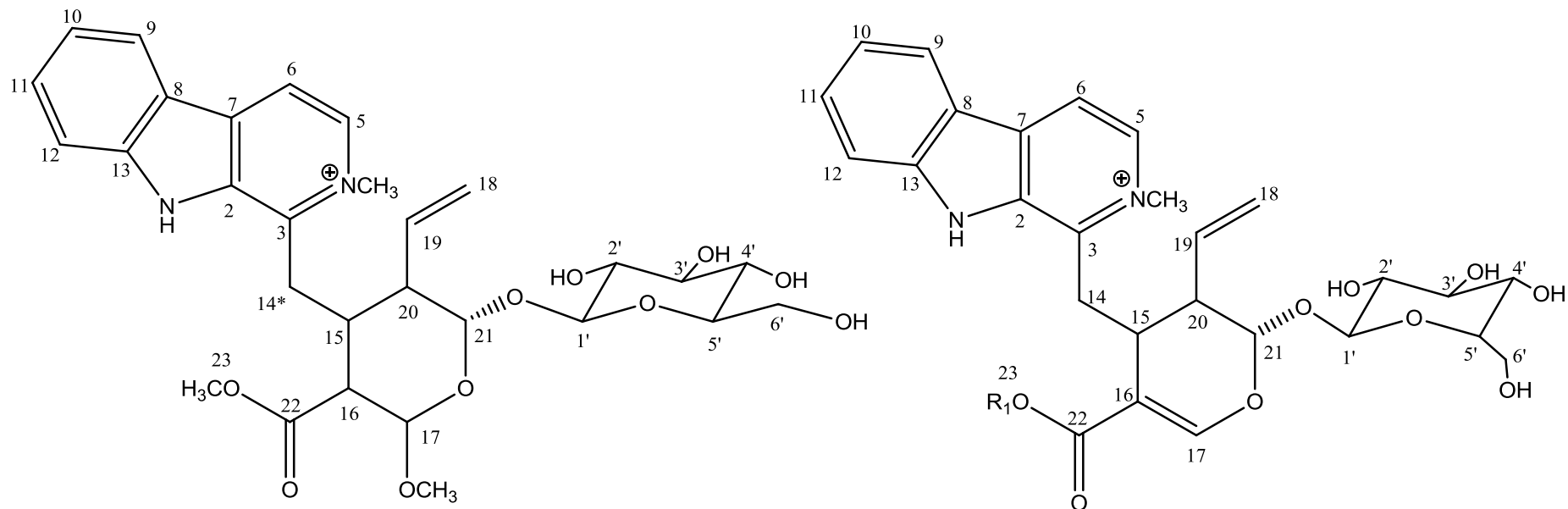


67

Fonte: Autor, (2016).



Fonte: Autor, (2016).



70

71: R<sub>1</sub> = H  
72: R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 20:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Tricíclicos-Secologanina 62 a 67 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)					
	62	63	64	65	66	67
1	11.40, s	-	11.40, s	11.28, s	11.40, s	11.38, s
5	8.26, d (5.0)	-	8.29, d (5.0)	8.22, d (5.0)	8.29, d (5.0)	8.28, d (5.0)
6	7.92, d (5.0)	8.69, s	7.92, d (5.0)	7.86, d (5.0)	7.92, d (5.0)	7.93, d (5.0)
9	8.17, br d (8.0)	8.19, d (7.8)	8.17, br d (8.0)	8.14, br d (8.0)	8.17, br d (8.0)	8.18, br s (8.0)
10	7.21, br t (8.0)	7.28, t (7.8, 7.3)	7.20, br t (8.0)	7.19, br t (8.0)	7.20, br t (8.0)	7.21, br t (8.0)
11	7.50, br	7.56, t (7.3, 7.7)	7.48, t (8.0)	7.50, m	7.52, m	7.56, m
12	7.55, br d (8.0)	7.59, d (7.7)	7.53, m	7.50, m	7.52, m	7.56, m
14	3.13, m	3.43, m	3.11, m	3.24, m	3.02, m	3.63, m
	3.55, m	3.27, m	3.50, m	3.49, m	3.65, m	3.64, m
15	3.71, m	3.67, m	3.64, m	3.66, m	3.65, m	3.65, m
17	7.47, d (1.5)	7.59, s	7.48, d (1.5)	7.45, d (1.5)	7.48, d (1.5)	7.54, d (1.5)
18	4.75, br d (17.0)	4.67, d (17.3) trans	4.77, br d (16.0)	4.72, br d (17.0)	4.51, br d (17.0)	4.51, br d (10.2)
	4.94, m	4.93, d (10.7) cis	4.91, br d (10.0)	4.89, br d (10.0)	4.84, m	4.85, br d (10.0)
19	5.66, m	5.67, ddd (10.7, 17.3, 7.2)	5.65, m	5.64, m	5.54, m	5.55, m
20	2.73, m	2.62, dd (7.3, 7.2)	2.71, m	2.72, m	2.86, m	2.86, m
21	5.37, d (5.0)	5.86, d (7.3)	5.44, d (5.2)	5.42, d (5.3)	5.23, d (5.1)	5.27, d (4.9)
23	3.28, s	3.54, s	3.28, s	3.32, d (8.0)	3.55, s	3.54, s
1'	4.56, d (8.0)	4.78, d (7.8)	4.63, d (8.0)	4.62, d (8.0)	5.19, d (8.0)	5.22, d (8.0)
2'	3.02, m	3.19, d (7.8)	3.23, m	3.10, m	4.84, m	5.06, t (10.0)
3'	3.18, m	3.39, m	3.23, m	3.24, m	5.34, t (10.0)	5.39, m
4'	3.07, m	3.22, m	3.11, m	3.24, m	4.97, t (10.0)	4.90, m
5'	3.18, m	3.39, m	3.50, m	3.49, m	4.09, m	4.17, m
6'	3.45, m	3.99, d (10.7)	4.29, dd (12.6)	4.31, dd (10.6)	4.03, m	4.21, m
	3.60, m	3.67, d (10.7)	4.38, dd (12.2)	4.37, dd (12.4)	4.22, dd (12.4)	4.37, dd (12.4)
2''	-	-	7.20, m	6.92, s	-	7.56, m
5''	-	-	6.58, d (8.0)	-	-	7.06, d (8.0)
6''	-	-	6.97, br d (8.0)	6.92, s	-	7.26, br d (8.0)
7''	-	-	6.46, d (16.0)	6.52, d (16.0)	-	6.76, d (16.0)
8''	-	-	7.60, d (16.0)	7.50, m	-	7.63, d (16.0)
CH <sub>3</sub> -2'	-	-	-	-	1.89, s	1.90, s
CH <sub>3</sub> -3'	-	-	-	-	1.96, s	1.96, s
CH <sub>3</sub> -4'	-	-	-	-	1.98, s	2.01, s
CH <sub>3</sub> -6'	-	-	-	-	2.0, s	-
OCH <sub>3</sub> -3''	-	-	3.69, s	3.65, s	-	3.82, s
CH <sub>3</sub> -4''	-	-	-	-	-	2.25, s
OCH <sub>3</sub> -5''	-	-	-	3.65, s	-	-
OH-2'	5.08, d (5.0)	-	5.20, d (5.0)	5.19, d (5.0)	-	-
OH-3'	4.94, m	-	5.11, d (5.0)	5.11, d (5.0)	-	-
OH-4'	4.94, m	-	5.25, d (5.0)	5.25, d (5.0)	-	-
OH-6'	4.60, m	-	-	-	-	-
OH-4''	-	-	9.17, s	8.85, s	-	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 21:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Tricíclicos-Secologanina 68 a 72 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)				
	68	69	70	71	72
1	11.40, s	-	-	-	-
5	8.30, d (5.0)	8.23, d (6.4)	8.02, d (6.4)	8.34, d (*)	8.28, d (*)
6	7.95, d (5.0)	8.28, d (6.4)	8.23, d (6.4)	8.34, d (*)	8.36, d (*)
9	8.19, br d (8.0)	8.31, br d (7.9)	8.21, dd (8.0, 1.0)	8.24, d (8.0)	8.31, d (8.0)
10	7.22, br t (8.0)	7.45, ddd (7.9, 7.2, 0.6)	7.20, ddd (8.0, 7.0, 1.0)	7.33, t (8.1)	7.36, t (8.0)
11	7.55, m	7.79, ddd (8.3, 7.2, 1.1)	7.58, ddd (8.5, 7.0, 1.0)	7.66, *	7.71 t (7.3, 8.3)
12	7.55, m	7.69, br d (8.3)	7.78, dd (8.5, 1.0)	7.66, *	7.75, d (8.3)
14	3.05, m 3.62, m	3.36-3.22, *	* <sup>2</sup>	3.60, m 3.50, m	3.75, m 3.65, m
15	3.62, m	3.36-3.22, *	3.43-3.27, *	3.45, m	3.50, m
16	-	-	2.86, dd (11.9, 8.9)	-	-
17	7.42, d (1.5)	7.45, s	4.99, d (8.9)	7.44, s	7.51, s
18	4.53, m 4.86, m	5.49, br d (10.6) 5.47, br d (17.3)	5.42, dd (10.3, 1.3) 5.34, dd (17.1, 1.3)	5.23, d (17.9) trans 5.31, d (10.8) cis	5.46, d (17.1) trans 5.35, d (10.2) cis
19	5.56, m	6.03, ddd (17.3, 10.6, 7.3)	6.20, ddd (17.1, 10.3, 9.9)	5.97, dd (10.8, 17.9)	6.04, ddd (10.2, 17.1, 7.2)
20	2.85, m	2.75, m	2.66, dd (9.9, 3.7)	2.72, d (8.9)	2.83 ddd (9.4, 8.0, 3.4)
21	5.29, d (5.2)	5.80, d (9.8)	5.29, br s	5.95, d (8.9)	6.15, d (9.4)
23	3.53, s	2.65, s	2.48, s	*	2.90, s
1'	5.23, d (8.0)	4.75, d (7.9)	4.63, d (7.9)	4.78, d (7.9)	4.91, d (7.9)
2'	5.06, t (10.0)	3.36-3.22, *	3.43-3.27, *	3.15, d (7.9)	3.27, d (7.9)
3'	5.39, m	3.45, dd (8.9, 8.9)	3.43-3.27, *	3.35, m	3.30, m
4'	4.90, m	3.36-3.22, *	3.43-3.27, *	3.22, m	3.32, m
5'	4.17, m	3.68, ddd (9.5, 9.5, 2.8)	3.43-3.27, *	3.35, m	3.45, m
6'	4.20, m 4.39, m	4.94, dd (11.7, 9.5) 4.28, dd (11.7, 9.5)	3.88, d (11.9) 3.66, br dd (11.9, 5.5)	3.92, d (10.8) 3.60, d (10.8)	4.01, d (11.9) 3.76, d (11.9)
2''	7.15, s	6.53, d (1.9)	-	-	-
5''	-	5.99, s (8.2)	-	-	-
6''	7.15, s	6.66, dd (8.2, 1.9)	-	-	-
7''	6.81, d (16.0)	7.58, d (15.9)	-	-	-
8''	7.62, d (16.0)	6.32, d (15.9)	-	-	-
CH <sub>3</sub> -17	-	3.33, s	-	-	-
CH <sub>3</sub> -2'	1.90, s	-	-	-	-
CH <sub>3</sub> -3'	1.96, s	-	-	-	-
CH <sub>3</sub> -4'	2.01, s	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -3''	3.78, s	3.04, s	-	-	-
CH <sub>3</sub> -4''	2.25, s	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -5''	3.78, s	-	-	-	-
N-CH <sub>3</sub>	-	4.19, s	4.36, s	4.35, s	4.44, s

\*sobreposto    \*<sup>2</sup> não detectado

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 22:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Tricíclicos-Secologanina 62 a 72 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)										
	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
2	133.2	135.6	134.4	134.4	134.2	134.2	134.8	137.2	144.2	*	*
3	143.6	142.9	143.5	143.5	143.2	142.5	142.3	141.6	142.7	*	*
5	134.5	135.6	137.2	137.2	137.2	137.5	137.0	135.8	130.4	135.9	133.5
6	112.5	114.2	112.4	112.4	112.5	113.0	112.5	117.2	115.7	117.1	116.0
7	126.0	128.4	126.8	126.8	126.7	126.7	126.2	133.3	132.9	*	*
8	120.9	121.7	120.9	120.9	121.0	120.8	120.8	121.4	122.5	*	*
9	121.6	121.4	121.5	121.5	121.6	121.5	121.6	124.5	123.4	124.3	124.0
10	119.0	119.9	119.0	119.0	119.0	119.0	119.1	122.9	120.1	123.1	121.8
11	127.7	128.4	127.6	127.6	127.6	127.6	127.5	132.9	130.6	132.8	132.0
12	111.8	111.6	111.8	111.8	111.8	111.6	111.8	113.6	117.7	114.1	115.0
13	140.2	141.6	140.2	140.2	140.1	140.2	140.6	145.5	154.6	*	*
14	32.5	34.0	32.6	32.5	31.1	32.6	30.1	33.4	*	32.0	35.5
15	30.1	34.5	30.4	30.2	27.5	30.4	27.5	36.5	34.3	36.0	35.5
16	109.8	108.7	109.8	109.8	110.9	109.8	110.7	108.5	50.1	*	*
17	151.7	153.2	151.6	151.6	150.7	151.6	150.3	155.9	99.3	155.0	155.0
18	118.7	117.6	118.7	118.7	119.5	118.7	119.5	120.2	121.2	120.3	119.5
19	134.0	133.8	134.0	134.0	132.8	134.0	132.6	135.6	135.0	135.6	*
20	42.9	44.4	43.0	42.9	42.0	43.0	42.0	44.4	48.0	45.0	45.0
21	95.8	96.1	96.4	96.2	96.5	96.2	95.5	98.3	99.1	97.2	96.5
22	166.6	171.3	166.5	166.5	166.5	166.4	166.5	168.0	174.0	*	*
23	50.8	50.6	50.7	50.7	51.0	50.9	50.9	51.3	51.7	*	51.0
COOH	-	168.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1'	98.7	99.0	99.2	99.1	95.5	95.5	96.4	102.5	99.5	100.8	100.5
2'	73.0	73.2	72.9	72.9	70.2	67.9	67.8	74.3	74.7	75.1	74.5
3'	77.3	76.6	76.5	76.5	71.6	71.6	71.6	78.0	78.1	78.0	78.0
4'	70.0	70.4	69.9	69.8	67.9	70.2	70.2	73.1	71.6	72.2	71.3
5'	76.8	76.6	74.0	74.0	70.9	70.9	70.9	75.7	78.3	79.1	78.0
6'	61.0	61.8	63.1	63.1	61.7	61.4	61.3	64.2	62.6	63.0	62.9

\*Não detectado

Fonte: Autor, (2016).

Tabela 22: Continuação

Carbono	Composto/ $\delta_C$ (ppm)										
	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
1''	-	-	125.4	-	-	132.8	132.1	122.6	-	-	-
2''	-	-	110.9	-	-	111.7	105.3	108.7	-	-	-
3''	-	-	147,7	-	-	151.0	151.9	150.7	-	-	-
4''	-	-	149.2	-	-	141.0	129.5	158.0	-	-	-
5''	-	-	115.2	-	-	123.0	151.8	117.0	-	-	-
6''	-	-	123.1	-	-	121.8	105.3	125.3	-	-	-
7''	-	-	114.2	-	-	117.6	117.8	148.3	-	-	-
8''	-	-	145.2	-	-	144.3	144.8	111.5	-	-	-
9''	-	-	166.6	-	-	165.8	166.3	169.5	-	-	-
C=O - 2'	-	-	-	-	168.5	168.3	169.5	-	-	-	-
C=O - 3'	-	-	-	-	169.1	168.5	169.0	-	-	-	-
C=O - 4'	-	-	-	-	169.4	169.0	169.4	-	-	-	-
C=O - 9''	-	-	-	-	169.9	169.4	167.7	-	-	-	-
CH <sub>3</sub> -2'	-	-	-	-	19.8	19.8	19.8	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -3'	-	-	-	-	20.3	20.2	20.2	-	-	-	-
CH <sub>3</sub> -4'	-	-	-	-	20.4	20.3	20.3	-	-	-	-
CH <sub>3</sub> -4''	-	-	-	-	20.5	20.3	20.3	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -3''	-	-	55.5	55.9	-	55.9	56.1	55.0	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -5''	-	-	-	55.9	-	-	56.1	-	-	-	-
N-CH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	-	44.5	44.6	45.0	44.5

Fonte: Autor, (2016).

## 2.7. Alcaloides $\beta$ -carbolinas – $\beta$ Cs, Tricíclicos-Indol.

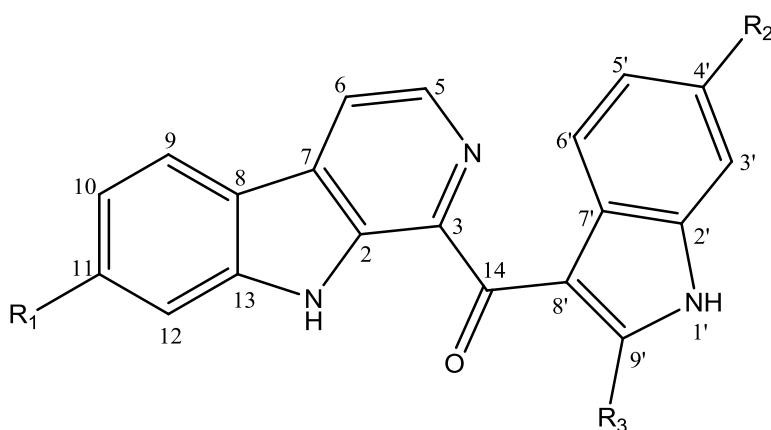
Os  $\beta$ -carbolinas Tricíclicos-Indol possuem por característica o sistema indólico em sua estrutura, os núcleos indólico apresentam-se associado aos grupos carbonílicos e amidas que por sua vez são substituídos nos carbonos C-3 do sistema de anel tricíclico pirido. Os Trigonostemina A (**73**), Trigonostemina B (**74**), Trigonostemina C (**75**) e Trigonostemina D (**76**) foram isoladas das folhas de *Trigonostemon lii* (Euphorbiaceae) são  $\beta$ -carbolinas substituídos em C-3 com  $\delta$ 137.0, 137.9 e 132.9 ppm, respectivamente, por um grupo carbonílico-indol, no qual Trigonostemina A possui substituição em C-11 por uma metoxila com  $\delta$ 160.8 ppm e Trigonostemina B possui em C-11 e C-4' do núcleo indólico metoxilas com  $\delta$  160.7 e 156.5 ppm, respectivamente, ambos são inibidores no controle de cisplatina; Trigonostemina C (**75**) possui uma metoxila em C-11  $\delta$ 159.6 ppm e uma hidroxila em C-9'  $\delta$ 170.9 ppm do núcleo indol e Trigonostemina D (**76**) possui uma metoxila em C-4'  $\delta$ 156.2 ppm e uma hidroxila em C-9'  $\delta$ 170.9 ppm do núcleo indólico (SHI LI et al., 2012).

Grifonina (**77**) isolada das sementes de *Griffonia simplicifolia ball* (Chrysobalanaceae) com potencial citotóxico, tem sua estrutura  $\beta$ -carbolina substituídas em C-3 por uma carbonila ligada a um grupo indol com  $\delta_{C3}$  145.2 ppm, em C-10 e C-6' por uma hidroxila com  $\delta$ 151.5 e  $\delta$  152.9 ppm, respectivamente, e um ácido carboxílico em C-5 com  $\delta$ 136.1 ppm (WANG et al., 2013). Os compostos Marinacarbolina A (**78**), Marinacarbolina B (**79**) e Marinacarbolina C (**80**) são Tricíclicos-Indólicos com um carbonilado de metila em C-5 com  $\delta_{C5}$  138.8, 138.8 e 139.2 ppm, respectivamente, e em C-3 um grupo amida ligado ao semi-indol  $\delta_{C3}$  133.5, 133.9 e 133.5 ppm, respectivamente, as diferenças estruturais estão em relação ao carbono C-4' do indol, no qual Marinacarbolina A (**78**) possui uma metoxila com  $\delta$  158.7 ppm e Marinacarbolina B (**79**) possui uma hidroxila com  $\delta$ 155.6 ppm e em Marinacarbolina C (**80**) não há substituição em C-4' com  $\delta$  126.7 ppm. Marinacarbolina D (**81**) possui carbonilado de metila em C-5 com  $\delta$ 138.7 ppm e em C-3 uma carbonila ligada a uma triptamina (derivado indol) com  $\delta$  133.4 ppm, todas foram isolados a partir de sedimentos marinhos de *Marinactinospora thermoloterans* (Nocardiospiceae) e foram constatados atividade Antiplasmódica contra *Plasmodium falciparum* (HUANG et al., 2011).

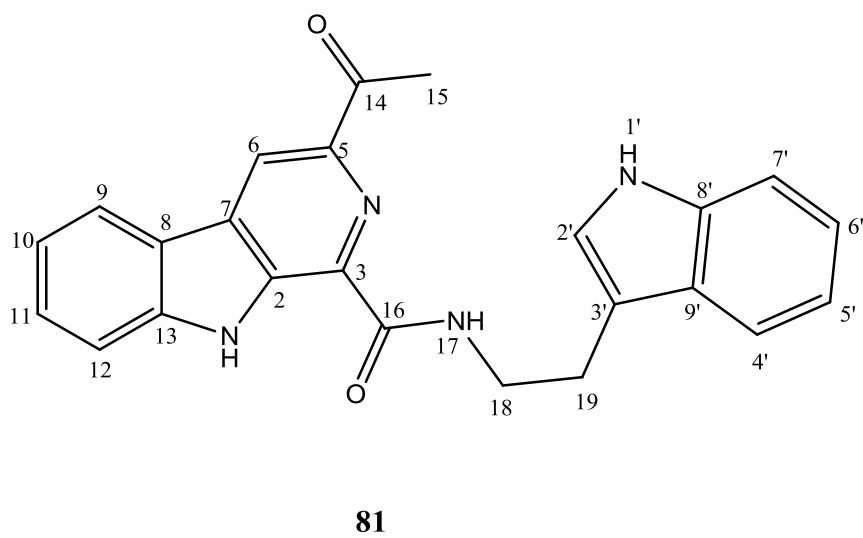
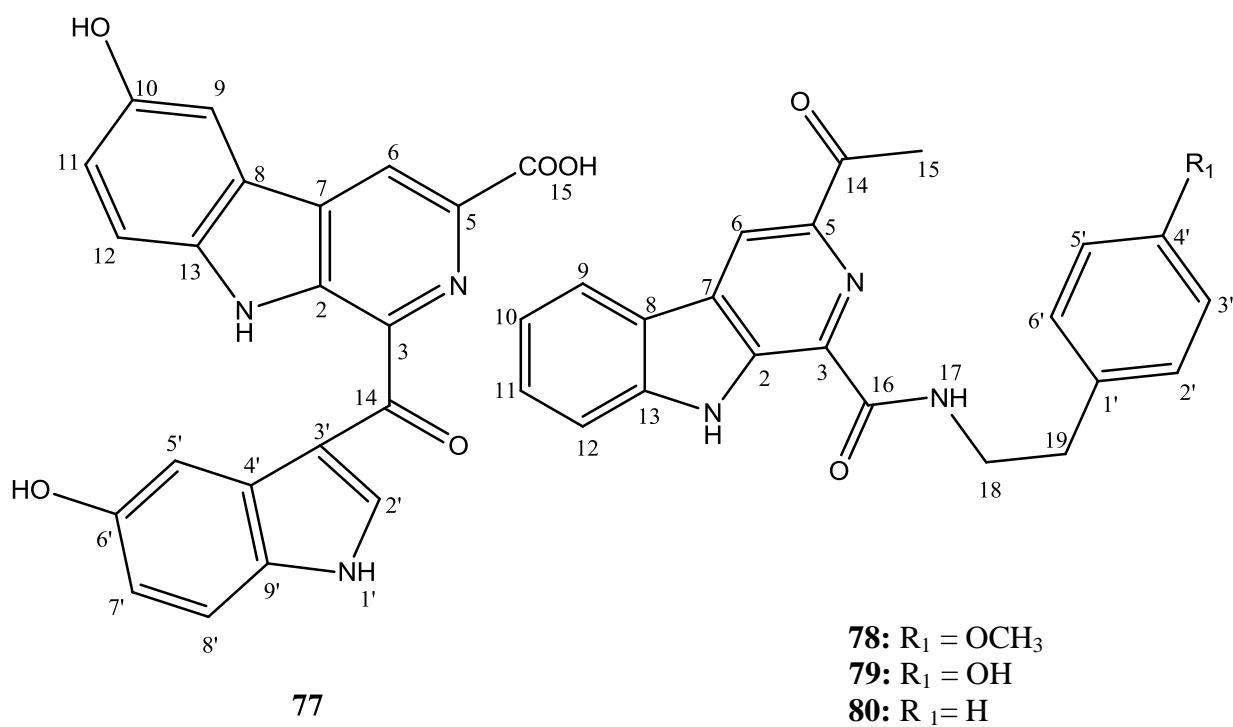
**Tabela 23:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ Cs, Tricíclicos-Indol (73-81).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>Trigonostemina A (73)</b>	Folhas <i>Trigonostemon lii</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Inibidores no controle de cisplatina	SHI LI et al., 2012
<b>Trigonostemina B (74)</b>	Folhas <i>Trigonostemon lii</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Inibidores no controle de cisplatina	SHI LI et al., 2012
<b>Trigonostemina C (75)</b>	Folhas <i>Trigonostemon lii</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	SHI LI et al., 2012
<b>Trigonostemina D (76)</b>	Folhas <i>Trigonostemon lii</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	SHI LI et al., 2012
<b>Grifonina (77)</b>	Sementes <i>Griffonia simplicifolia ball</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Citotóxico	WANG et al., 2013
<b>Marinacarbolina A (78)</b>	Marinho <i>Marinactinospora thermoloterans</i>	500 MHz CDCl <sub>3</sub>	Antiplasmodica <i>Plasmodium falciparum</i>	HUANG et al., 2011
<b>Marinacarbolina B (79)</b>	Marinho <i>Marinactinospora thermoloterans</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Antiplasmodica <i>Plasmodium falciparum</i>	HUANG et al., 2011
<b>Marinacarbolina C (80)</b>	Marinho <i>Marinactinospora thermoloterans</i>	500 MHz CDCl <sub>3</sub>	Antiplasmodica <i>Plasmodium falciparum</i>	HUANG et al., 2011
<b>Marinacarbolina D (81)</b>	Marinho <i>Marinactinospora thermoloterans</i>	500 MHz CDCl <sub>3</sub>	Antiplasmodica <i>Plasmodium falciparum</i>	HUANG et al., 2011

Fonte: Autor, (2016).

**Figura 08:** Estruturas  $\beta$ -carbolinas –  $\beta$ Cs, Tricíclicos-Indol (73-81).**73:** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H**74:** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H**75:** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OH**76:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = OH

Fonte: Autor, (2016).



Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 24:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Tricíclicos-Indol 73 a 81 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)								
	73	74	75	76	77	78	79	80	81
<b>1</b>	11.83, s	11.83, s	12.40, s	12.40, s	11.54, s	-	-	-	-
<b>5</b>	8.48, d (4.9)	8.48, d (4.9)	9.00, d (7.0)	9.01, d (7.0)	-	-	-	-	-
<b>6</b>	8.22, d (4.9)	8.22, d (4.9)	8.00, d (7.0)	8.06, d (7.0)	8.80, s	9.00 (s)	9.08, s	9.09, s	8.98, s
<b>9</b>	8.13, br d (8.0)	8.14, br d (8.8)	8.15, br d (8.0)	8.28, d (8.0)	7.63, d (2.5)	8.17, d (8.0)	8.45, d (8.0)	8.22, d (7.5)	8.16, d (8.0)
<b>10</b>	6.88, dd (8.0, 2.0)	6.89, dd	6.89, dd (8.0, 2.0)	7.34, t (8.0)	-	7.33, dt (8.0, 3.0)	7.34, t (8.0)	7.38, t (7.5)	7.31, dt (8.0, 2.5)
<b>11</b>	-	-	-	7.54, t (8.0)	7.05, dd (2.5, 8.5)	7.57, m	7.62, t (8.0)	7.63, t (7.5)	7.56, m
<b>12</b>	7.32, d (2.0)	7.32, d (2.2)	7.57, d (2.0)	8.00, d, (8.0)	7.61, d (8.5)	7.57, m	7.83, d (8.0)	7.59, d (7.5)	7.56, m
<b>15</b>	-	-	-	-	12.56, s	2.71, s	2.87, s	2.75, s	2.75, s
<b>17</b>	-	-	-	-	-	8.08, t (5.5)	8.31, s	8.07, t (5.5)	8.18, t (5.5)
<b>18</b>	-	-	-	-	-	3.76, q (7.0)	3.57, t (7.0)	3.84, q (7.0)	3.84, q (6.5)
<b>19</b>	-	-	-	-	-	2.91, t (7.0)	2.8, t (7.0)	2.91, t (7.0)	3.11, t (6.5)
<b>1'</b>	12.11, s	11.90, s	8.30, brs	8.33, brs	-	6.86, d (8.5)	6.71, d (8.0)	7.34, m	7.11, s
<b>2'</b>	-	-	-	-	10.05, s	7.21, d (8.5)	7.11, d (8.0)	7.34, m	-
<b>3'</b>	7.57, dd (8.5, 2.5)	7.05, d (2.5)	8.4, br d (8.0)	8.04, br d (8.0)	-	-	-	7.28, t (7.0)	7.6, d (8.0)
<b>4'</b>	7.28, *	-	7.43, t (8.0)	-	-	7.21, d (8.5)	7.11, d (8.0)	7.34, m	7.01, t (8.0)
<b>5'</b>	7.28 s, *	6.92, dd (8.5, 2.5)	7.5, t (8.0)	7.18, dd (8.0, 2.1)	7.96, d (2.5)	6.86, d (8.5)	6.71, d (8.0)	7.34, m	7.11, t (8.0)
<b>6'</b>	8.54, dd (8.0, 2.5)	8.39, br s (8.5)	7.96, br d (8.0)	7.87, d (9.0)	-	-	-	-	7.35, d (8.5)
<b>7'</b>	-	-	-	-	6.71, dd (2.5, 8.5)	-	-	-	-
<b>9'</b>	9.23, br s	9.12, brs	-	-	7.29, d (8.5)	-	-	-	-
<b>OCH<sub>3</sub>-11</b>	3.85, s	3.86, s	3.86, s	-	-	-	-	-	-
<b>OCH<sub>3</sub>-4'</b>	-	3.81, s	-	3.94, s	-	3.76 s	-	-	-
<b>OH-10</b>	-	-	-	-	8.97, brs	-	-	-	-
<b>OH-6'</b>	-	-	-	-	9.60, brs	-	-	-	-
<b>OH-9'</b>	-	-	7.87 br s	7.90, brs	-	-	-	-	-

\*sobrepuesto

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 25:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Tricíclicos-Indol 73 a 81 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)								
	73	74	75	76	77	78	79	80	81
2	135.4	135.4	127.6	128.3	135.5	136.0	134.7	136.3	136.5
3	137.9	137.9	132.9	132.9	145.2	133.5	133.9	133.5	133.4
5	137.3	137.3	118.9	118.7	136.1	138.8	138.8	139.2	138.7
6	117.1	117.0	108.0	108.1	117.6	118.3	117.8	118.4	118.6
7	131.0	131.0	119.7	121.7	130.5	132.6	131.8	132.7	132.6
8	113.8	113.8	115.8	118.5	121.4	120.9	120.2	121.1	120.8
9	122.7	122.7	121.6	120.6	105.5	122.2	122.2	122.3	122.0
10	109.7	109.6	111.3	120.5	151.5	121.5	120.7	121.5	121.3
11	160.8	160.7	159.6	126.7	118.0	129.7	129.2	129.7	129.6
12	96.0	95.9	95.6	113.2	113.4	112.2	113.2	112.2	112.2
13	143.4	143.4	139.4	137.8	135.3	141.6	142.3	141.6	141.6
14	187.6	187.4	183.4	183.6	169.2	202.2	202.2	202.3	202.3
15	-	-	-	-	187.1	25.6	25.9	25.7	25.4
16	-	-	-	-	-	164.9	163.7	164.6	164.9
18	-	-	-	-	-	40.7	40.7	40.7	39.7
19	-	-	-	-	-	34.8	34.5	34.8	25.2
1'	-	-	-	-	-	130.9	129.4	130.9	-
2'	136.0	136.9	132.4	133.5	139.7	129.9	129.5	129.0	122.0
3'	112,7	95.5	112.0	95.6	113.9	114.2	115.2	128.8	112.2
4'	123.0	156.5	122.2	156.2	130.1	158.7	155.6	126.7	118.1
5'	122.1	111.7	125.4	115.5	106.5	114.2	115.2	128.8	119.1
6'	121.8	122.4	119.9	120.9	152.9	129.9	129.5	129.0	121.8
7'	127.3	121.2	126.7	120.1	112.0	-	-	-	111.3
8'	114.4	114.5	100.5	101.1	112.3	-	-	-	136.2
9'	137.9	137.1	170.9	170.9	128.6	-	-	-	127.2
OCH <sub>3</sub> -11	55.4	55.4	55.4	-	-	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -4'	-	55.3	-	55.8	-	55.3	-	-	-

Fonte: Autor, (2016).

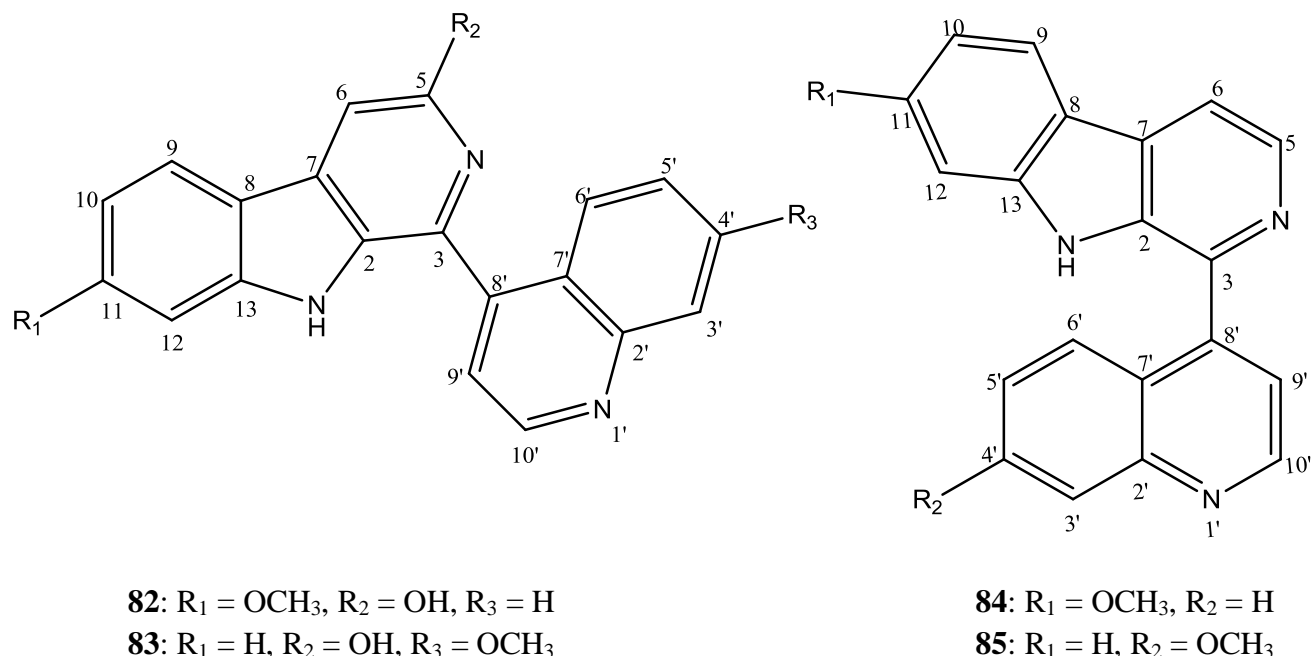
## 2.8. Alcaloides $\beta$ -carbolinas – $\beta$ Cs, Tricíclicos-Quinolina.

Os Tricíclicos-Quinolina tem o sistema de anel tricíclico dos  $\beta$ -carbolinas, com substituição no carbono C-3 por uma quinolina. Trigonostemina E (**82**) é um alcaloide  $\beta$ -carbolina substituído em C-3 por uma quinolina com  $\delta$ 133.8 ppm, em C-5 por uma hidroxila com  $\delta$  157.1 ppm e em C-11 por uma metoxila com  $\delta$ 160.9 ppm; Trigonostemina F (**83**) possui em C-3 uma quinolina com  $\delta$ 135.1 ppm, substituída em C-4' por uma metoxila com  $\delta$  160.1 ppm e C-5 por uma hidroxila com  $\delta$ 156.7 ppm, ambas isoladas das folhas de *Trigonostemon lii* (Euphorbiaceae) (SHI LI et al., 2012). O composto Trigonostemonina C (**84**) possui em C-3 uma quinolina com  $\delta$ 139.1 ppm e em C-11 uma metoxila com  $\delta$ 161.2 ppm e o composto Trigonostemonina D (**85**) também possui em C-3 uma quinolina com  $\delta$ 140.1 ppm, em que, no carbono C-4' é substituída por uma metoxila com  $\delta$ 161.8 ppm, ambas foram isoladas a partir das raízes e caules de *Trigonostemon lii* (HU et al., 2009).

**Tabela 26:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ Cs, Tricíclicos-Quinolina (82-85).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
Trigonostemina E ( <b>82</b> )	Folhas	500 MHz	-	SHI LI et al., 2012
	<i>Trigonostemon lii</i>	DMSO-d <sub>6</sub>		
Trigonostemina F ( <b>83</b> )	Folhas	500 MHz	-	SHI LI et al., 2012
	<i>Trigonostemon lii</i>	DMSO-d <sub>6</sub>		
Trigonostemonina C ( <b>84</b> )	Raízes e Caule	400 MHz	-	HU et al., 2009
	<i>Trigonostemon lii</i>	CDCl <sub>3</sub>		
Trigonostemonina D ( <b>85</b> )	Raízes e Caule	500 MHz	-	HU et al., 2009
	<i>Trigonostemon lii</i>	CDCl <sub>3</sub> / CD <sub>3</sub> OD (1:1)		

Fonte: Autor, (2016).

**Figura 09:** Estruturas  $\beta$ -carbolinas –  $\beta$ Cs, Tricíclicos-Quinolina (82-85).

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 27:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Tricíclicos-Quinolina 82 a 85 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)			
	82	83	84	85
1	10.68, s	10.80, s	12.0, s	-
5	-	-	8.55, d (5.2)	8.48, d (5.2)
6	7.28, s	7.41, s	8.08, d (5.2)	8.16, d (5.2)
9	8.04 br d (8.8)	8.17, br d (8.0)	8.12, d (8.8)	8.22, d (8.0)
10	6.75, dd (8.8, 2.0)	7.14, t (8.0)	6.99, dd (8.8, 2.0)	7.30, t (8.0)
11	-	7.45, t (8.0)	-	7.50, t (8.0)
12	6.78, d (2.0)	7.35, br d (8.0)	7.11, d (2.0)	7.49, d (8.0)
3'	8.14, br d (9.3)	7.51, d (2.5)	7.70, dd (8.4, 1.2)	7.41, d (2.4)
4'	7.80, t (9.3)	-	7.38, ddd (8.4, 8.4, 1.2)	-
5'	7.56, t (9.3)	7.21, dd (9.1, 2.5)	7.35, ddd (8.4, 8.4, 1.2)	7.14, dd (9.2, 2.4)
6'	7.86, br d (9.3)	7.76, br d (9.1)	7.68, dd (8.4, 1.2)	7.64, d (9.2)
9'	7.71, d (4.1)	7.57, d (4.4)	7.36, d (4.0)	7.56, d (4.0)
10'	9.05, d (4.1)	8.97, d (4.4)	8.24, d (4.0)	8.86, d (4.4)
OCH <sub>3</sub> -11	3.78, s	-	3.89, s	-
OCH <sub>3</sub> -4'	-	3.93, s	-	3.94, s

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 28:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Tricíclicos-Quinolina 82 a 85 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)			
	82	83	84	85
2	130.3	130.1	135.4	135.6
3	133.8	135.1	139.1	140.1
5	157.1	156.7	138.9	138.3
6	98.0	98.4	114.1	115.8
7	134.9	134.3	130.0	131.1
8	114.4	120.5	115.0	121.7
9	123.3	122.1	122.7	122.4
10	108.7	118.8	109.9	120.7
11	160.9	128.7	161.2	129.6
12	94.6	111.9	94.7	112.6
13	144.7	142.8	143.3	142.4
2'	148.4	150.2	147.1	150.4
3'	129.5	107.7	128.3	107.0
4'	129.7	160.1	129.4	161.8
5'	127.1	119.5	127.2	121.1
6'	126.1	127.2	125.8	127.6
7'	126.0	121.0	126.3	122.3
8'	142.8	142.6	145.0	144.9
9'	122.2	119.9	121.9	120.4
10'	150.5	150.5	148.4	150.6
OCH <sub>3</sub> -11	55.4	-	55.6	-
OCH <sub>3</sub> -4'	-	55.5	-	55.8

Fonte: Autor, (2016).

## 2.9. Alcaloides $\beta$ -carbolinas – $\beta$ Cs, Tricíclicos-Quinolina Terpênico.

As quinolinas terpênicas, são  $\beta$ -carbolinas complexas com 40 átomos de carbono, sua estruturas triterpênicas é responsável por essa complexidade. É possível observar que no composto Manzamina X (**86**) que na estrutura  $\beta$ -carbolina possui em C-3 com  $\delta$ 142.9 ppm uma derivado de uma isoquinolina terpênico no qual os carbonos C-38 com  $\delta$ 103.9 e o carbono C-35 com  $\delta$ 79.6 ppm possuem um epóxido e uma substituição em C-10 por uma hidroxila com os  $\delta$  150.3 ppm; Os alcaloides Manzamina Y (**87**) e Manzamina A (**88**) tem as mesmas características, no entanto não possui substituição no carbono C-38 com  $\delta$ 57.1 e 57.0 ppm e no carbono C-35 com  $\delta$ 28.3 e 28.3 ppm, respectivamente, pelo epóxido, no entanto, possuem uma ligação dupla entre os carbonos C-36 e C-37, com os deslocamentos químico de  $\delta_{C36}$  142.4 e 142.3 e em  $\delta_{C37}$  123.6 e 123.5 ppm, Manzamina Y é hidroxila em C-10 com  $\delta$ 149.8 ppm. Todas as quinolinas terpênicas são hidroxiladas em C-16 com  $\delta$  69.4, 71.2 e 71.3 ppm, esses compostos foram isolados da esponja *Xestospogia sp.* (KOBAYASHI, et al., 1995).

**Tabela 29:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ Cs, Tricíclicos-Quinolina Terpênico (86-88).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>Manzamina X (86)</b>	Marinho <i>Xestospogia sp</i>	500 MH CDCl <sub>3</sub>	-	KOBAYASHI, et al., 1995
<b>Manzamina Y (87)</b>	Marinho <i>Xestospogia sp</i>	500 MH CDCl <sub>3</sub>	-	KOBAYASHI, et al., 1995
<b>Manzamina A (88)</b>	Marinho <i>Xestospogia sp</i>	500 MH CDCl <sub>3</sub>	-	KOBAYASHI, et al., 1995

Fonte: Autor, (2016).



**Tabela 30:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Tricíclicos-Quinolina Terpênico 86 a 88 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)			Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)		
	86	87	88		86	87	88
5	8.31, d (5.1)	8.13, d (4.8)	8.34, d (5.1-5.3)	26	1.95, m 2.71, m	1.86, m 2.86, m	1.88, m 2.93, m
6	7.59, d (95.1)	7.48, d (4.8)	7.85, d (5.1-5.3)	27	1.51, m 1.93, m	1.74, m 2.86, m	1.78, m 2.95, m
9	7.49, d (2.5)	7.39, d (2.4)	8.08, d (7.9)	28	3.0, dd (12.0, 6.0)	2.55, m	2.55, m
10	-	-	7.23, t (7.9)	29	-	-	-
11	7.13, dd (2.5, 8.6)	7.08, dd (2.4, 7.5)	7.52, t (7.9)	30	3.62, s	3.67, m	3.72, m
12	7.26, d (8.6)	7.54, d (7.5)	7.83, d (7.9)	31	-	-	-
15	6.45, s	6.51, s	6.51, s	32	2.88, dd (11.1, 10.3) 3.34, m	3.21, m 3.98, m	3.27, m 4.03, m
17	1.68, m 2.13, m	2.02, m	1.75, m 2.15, m	33	1.58, m 1.70, m	1.17-1.24, m 2.60, m	2.0, m
18	2.13, m 2.36, m	2.26, m	2.1-2.2, m	34	1.44, m 1.93, m	1.42, m 1.95, m	1.45, m
19	5.64, m	5.51, m	5.57, m	35	4.55, m	2.26, m	2.30, m
20	5.53, m	5.51, m	5.57, m	36	2.40, m 2.13, m	6.20, m	6.29, m
21	1.70, m 2.58, m	1.57, m 2.47, m	1.60, m 2.50, m	37	1.44, m	5.30, m	5.39, m
22	1.44, m	1.17-1.24, m 1.42, m	1.20, m 1.45, m	38	-	4.89, m	4.94, m
23	1.43, m 1.69, m	1.42, m 1.83, m	1.45, m 1.81, m	39	2.34, d (12.7) 2.40, d (12.7)	1.83, m 2.45, m	1.85, m 2.40, m
24	2.45, m 2.67, m	2.42, m 2.55, m	2.38, m 2.58, m	40	2.27, d (12.0) 3.14, d (12.0)	2.40, m 2.86, m	2.32, m 2.88, m

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 31:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Tricíclicos-Quinolina Terpênico 86 a 88 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)			Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)		
	86	87	88		86	87	88
2	134.3	134.0	133.3	21	26.1	25.0	24.9
3	142.9	143.3	143.6	22	26.3	26.4	26.5
5	137.9	137.0	137.5	23	22.9	24.6	24.5
6	113.4	113.9	113.8	24	53.2	53.4	53.3
7	129.0	129.1	129.3	26	49.8	49.2	49.1
8	122.3	121.7	121.1	27	32.5	33.4	33.5
9	106.7	106.0	120.9	28	39.3	40.8	41.0
10	150.3	149.8	119.2	29	45.4	47.0	46.9
11	118.5	118.4	127.9	30	75.2	78.0	78.0
12	112.3	113.3	112.8	32	55.3	53.4	53.3
13	134.7	136.2	141.4	33	28.0	26.4	26.2
14	139.8	141.3	141.2	34	26.8	24.3	24.2
15	136.6	134.9	135.1	35	79.6	28.3	28.3
16	69.4	71.2	71.3	36	40.7	142.4	142.3
17	41.7	39.2	39.1	37	36.9	123.6	123.5
18	21.8	20.8	20.6	38	103.9	57.1	57.0
19	128.5	126.9	126.8	39	51.4	44.7	44.7
20	132.3	132.8	132.8	40	66.5	70.3	70.3

Fonte: Autor, (2016).

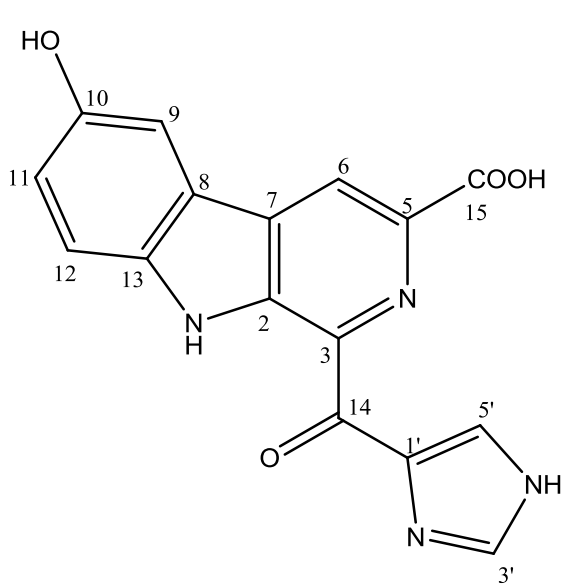
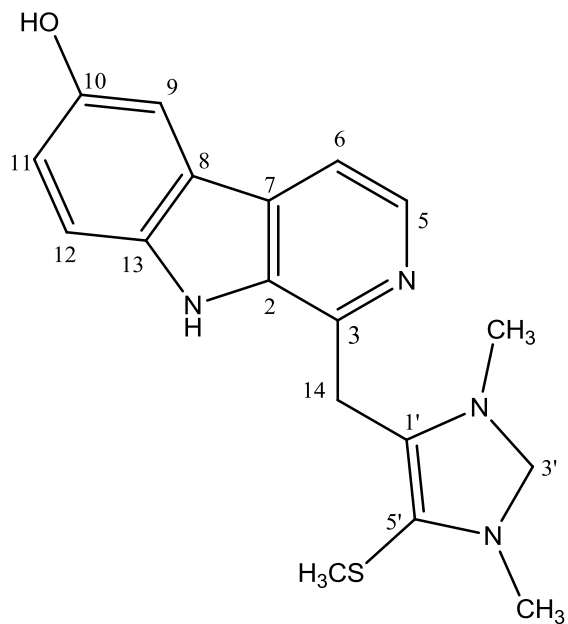
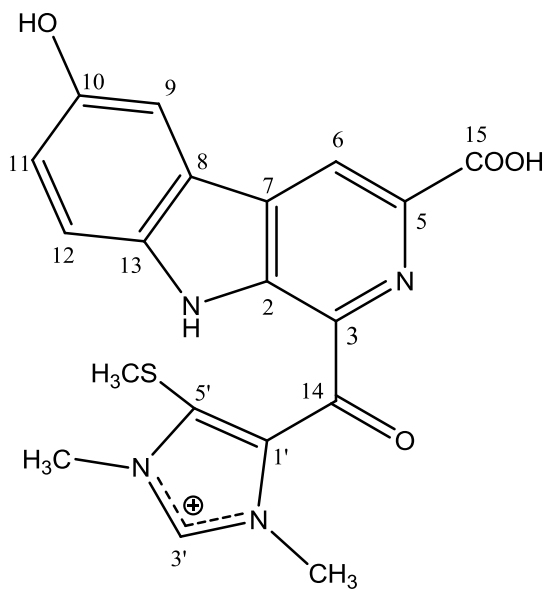
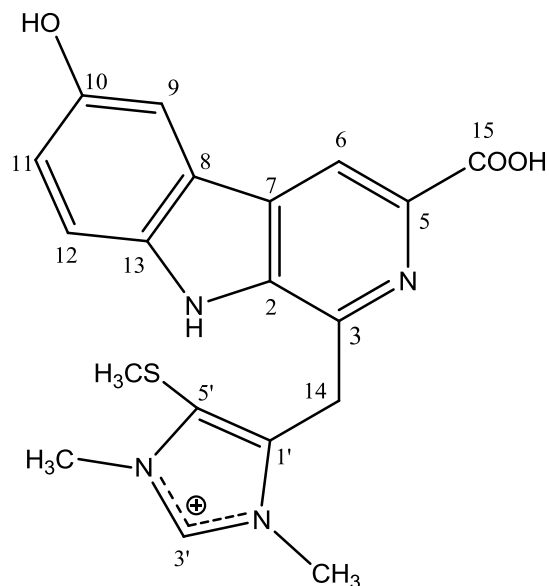
## 2.10. Alcaloides $\beta$ -carbolinas – $\beta$ Cs, Tricíclicos-Imidazol

Os Tricíclicos-Imidazol são  $\beta$ -carbolinas que possuem um grupo imidazol substituído no carbono C-3. Hirtiocarbolina (**89**) isolado a partir da esponja *Hyrtios reticulatus*, com atividade antiproliferativa, possui substituição em C-3 por uma carbonila ligada ao imidazol com  $\delta$  134.1 ppm, em C-5 pelo ácido carboxílico com  $\delta$ 133.2 ppm e em C-10 por uma hidroxila com 150.3 ppm (INMAN et al., 2010). O alcaloide Gesashidina A (**90**), isolada a partir da esponja *Okinawa* (Thorectidae), com atividade antibacteriana contra *Micrococcus luteus*, possui o sistema de anel tricíclico substituído em C-3, com  $\delta$  137.4 ppm, pelo metileno (-CH<sub>2</sub>) ligado ao anel do imidazol no qual N-2' e N-4' estão metilados e em C-5' é substituído por um grupo tiol, o tiometil (-SCH<sub>3</sub>) com  $\delta$ 125.9 ppm, hidroxilado em C-10 com  $\delta$ 151.8 ppm (IINMA et al., 2005). Os Tricíclicos-Imidazol Dragmacidonamina A (**91**) e Dragmacidonamina B (**92**) foram isolados da esponja *Dragmacidon sp.*, no composto (**91**) em C-3 possui o grupo imidazol ligado por uma carbonila com  $\delta_{C3}$  134.1 ppm e no composto (**92**) esta ligação ocorre por um metileno (-CH<sub>2</sub>) com  $\delta$ 135.7 ppm, em ambos compostos o grupo imidazol está metilado em N-2' e N-4' e em C-5' possui um tiometil com  $\delta$  131.9 e 137.3 ppm, uma hidroxila em C-10 com  $\delta$ 152.6 e 151.9 ppm e o ácido carboxílico em C-5 com  $\delta$ 132.3 e 135.7 ppm, respectivamente, (PEDPRADAB et al., 2004). Xestomanzamina A (**93**) isolado da esponja *Xestospogia sp.*, possui o sistema  $\beta$ -carbonila substituído em C-3 por uma carbonila ligada ao imidazol com N-2' metilado, com  $\delta_{C3}$  136.4 ppm (KOBAYASHI, et al., 1995).

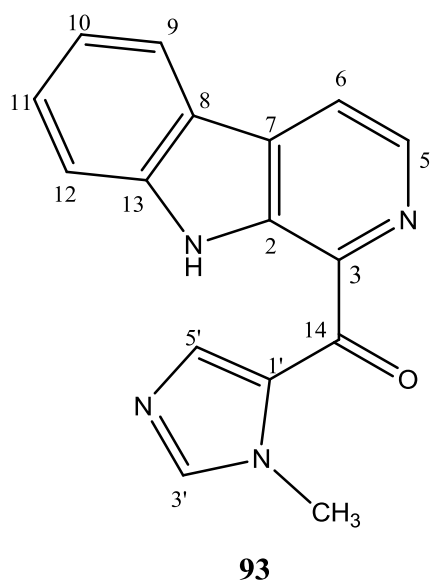
**Tabela 32:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ Cs, Tricíclicos-Imidazol (89-93).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>Hirtiocarbolina (89)</b>	Marinho Esponja <i>Hyrtios reticulatus</i>	Não informado TFA-d/ CDCl <sub>3</sub> (1:3)	Antiproliferativa	INMAN et al., 2010
<b>Gesashidina A (90)</b>	Marinho Esponja <i>Okinawa</i>	Não informado DMSO-d <sub>6</sub>	Antibacteriana contra <i>Micrococcus luteus</i>	IINMA et al., 2010
<b>Dragmacidonamina A (91)</b>	Marinho <i>Dragmacidon sp</i>	Não informado DMSO-d <sub>6</sub>	-	PEDPRADAB et al., 2004
<b>Dragmacidonamina B (92)</b>	Marinho <i>Dragmacidon sp</i>	Não informado DMSO-d <sub>6</sub>	-	PEDPRADAB et al., 2004
<b>Xestomanzamina A (93)</b>	Marinho <i>Xestospogia sp</i>	500 MH CDCl <sub>3</sub>	-	KOBAYASHI, et al., 1995

Fonte: Autor, (2016).

**Figura 11:** Estruturas  $\beta$ -carbolinas –  $\beta$ Cs, Tricíclicos-Imidazol (89-93).**89****90****91****92**

Fonte: Autor, (2016).



Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 33:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Tricíclicos-Imidazol 89 a 93 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)				
	89	90	91	92	93
1	-	12.19, s	12.40, br s	12.40, br s	-
5	-	8.80, s	-	-	8.55, d (5.0)
6	9.19 (s)	8.80, s	9.15, br s	8.69, br s	8.09, d (5.0)
9	7.82 (d, 2.0)	7.62, s	7.78, br d (1.9)	7.61, br d (2.2)	8.12, d (8.2)
10	-	-	-	-	7.30, dd (8.2, 6.2)
11	7.42, dd (8.8, 2.0)	7.21, d (7.6)	7.20, dd (1.9, 8.2)	7.10, dd (2.2, 9.5)	7.55, dd (6.2, 7.3)
12	7.74, d (8.8)	7.56, d (7.6)	7.69, d (8.2)	7.69, d (9.5)	7.57, d (7.3)
14	-	4.86, s	-	4.80, s	-
3'	9.05 (s)	9.33, s	9.55, s	9.30, s	8.93, s
5'	8.80 (s)	-	-	-	7.66, s
N-CH <sub>3</sub> 2'	-	3.84, s	4.10, s	3.87, s	4.05, s
N-CH <sub>3</sub> 4'	-	3.82, s	3.91, s	3.97, s	-
S-CH <sub>3</sub>	-	2.04, s	2.50, s	2.24, s	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 34:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Tricíclicos-Imidazol 89 a 93 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)				
	89	90	91	92	93
2	178.5	135.7	133.4	135.7	136.5
3	134.1	137.4	134.1	135.7	136.4
5	133.2	134.5	132.3	135.7	137.9
6	123.5	115.1	122.3	119.0	118.4
7	134.0	129.6	132.1	127.5	131.5
8	121.9	121.2	121.1	122.2	120.6
9	108.0	106.0	106.5	106.0	121.7
10	150.3	151.8	152.6	151.9	120.6
11	121.2	120.4	119.0	119.1	129.6
12	114.7	113.2	114.0	116.0	111.8
13	138.5	133.5	136.2	135.1	140.8
14	178.5	26.5	183.9	28.0	184.2
15	170.0	-	166.2	166.8	-
1'	131.5	136.1	134.8	125.7	129.7
3'	135.7	138.6	140.4	138.1	143.6
5'	127.4	125.9	131.9	137.3	143.3
N-CH <sub>3</sub> 2'	-	34.6	34.2	35.0	35.2
N-CH <sub>3</sub> 4'	-	33.7	37.8	36.0	-
S-CH <sub>3</sub>	-	18.6	18.6	18.1	-

Fonte: Autor, (2016).

## 2.11. Alcaloides $\beta$ -carbolinas – $\beta$ Cs, Cíclicos e Tetracíclicos.

Os alcaloides  $\beta$ -carbolinas Cíclicos e Tetracíclicos são alcaloides com cíclicos fundidos ou ligados ao sistema de anel tricíclico pirido-indol pelo carbono C-3. Esses compostos cíclicos associados aos  $\beta$ -carbolinas são derivados de benzofurano, cicloexeno, prolina, ciclopentanol, pirimidina, dietilamina ciclizada e canthi-6-one. Gelebolina A (**94**) e Gelebolina B (**95**) são  $\beta$ -carbolinas substituídas em C-3 por um ciclo hexahidroisobenzofurano com  $\delta_{C3}$  142.3 e 142.5 ppm, respectivamente, no qual Gelebolina A no carbono C-3' do furano tem uma metoxila  $\delta$ 112.5 ppm e a Gelebolina B em C-3' possui uma etoxila  $\delta$ 111.4 ppm, ; Gelebolina C (**96**) possui substituição em C-3 por uma carbonila  $\delta$ 133.3 ppm, ligada a um cicloexeno substituído em C-3' por um carboxilato de metila com  $\delta$ 129.0 ppm, todos foram isolados das Raízes de *Gelsemium elegans* (Loganiaceae) (ZHANG et al., 2012).

Os alcaloides 1 (**97**) e 2 (**98**), isolados a partir da espécie *Galianthe ramosa* (Rubiaceae), por Freitas et al., (2014), não foram designados nomes para os mesmo, são  $\beta$ -carbolinas que possuem no carbono C-3 um ciclopentanol com  $\delta_{C3}$  141.9 e 142.7 ppm, respectivamente, substituindo em C-2' por uma metila com  $\delta$ 83.3 e 83.4 ppm, e em C-5' por um propeno com  $\delta$ 46.5 e 46.5 ppm e em C-9 uma metoxila com  $\delta$ 157.5 e 157.2 ppm, respectivamente, a diferença entre os compostos se dá no alcaloide 1 pois no carbono C-11 do sistema  $\beta$ -carbolina possui uma metoxila com  $\delta$ 162.3 ppm, o alcaloide 2 possui atividade antifúngica contra *Paracoccidioides* spp (FREITAS et al., 2014). Os compostos 1-metil-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(5-metoxi-9H- $\beta$ -carbolin-1-il)-ciclopentanol (**99**) e 1-(hidroximetil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(5-metoxi-9H- $\beta$ -carbolin-1-il)-ciclopentanol (**100**) foram isoladas a partir das raízes *Thalichoides galianthe* (Rubiaceae), possuem atividade Anti-topoisomerase, com estrutura de um  $\beta$ -carbolina metoxilados em C-9 com  $\delta$ 156.7 e 156.9 ppm e em C-3 por um ciclopentanol com  $\delta$ 141.5 e 140.4 ppm, substituído em C-5' por 2-propanol com  $\delta$ 51.0 e 50.0 ppm, respectivamente, a diferença entre os composto (**99**) e (**100**) ocorre na substituição de C-2' por uma metila  $\delta$ 88.5 ppm e um metilol  $\delta$ 91.3 ppm, respectivamente (FIGUEIREDO et al., 2014).

O alcaloide 6-hidroxiacetatacarbolina D (**101**) isolado do corpo de frutificação da espécie *Mycena metata*, tem a estrutura de um  $\beta$ -carbolina hidroxilado em C-10 com  $\delta_{151.5}$  ppm, em C-3 possui uma 1-propanona ligada a prolina (ácido 2S-Pirrolidino-2-carboxílico) com  $\delta_{C3}$  143.3 ppm e em C-5 uma carbonila ligada ao aminoácido treonina com  $\delta_{C5}$  137.4 ppm (JAEGER et al., 2013). O alcaloide N-hidroxiacetomontina (**102**) é uma pirimidina- $\beta$ -carbolina, isolado a partir das cascas de *Annona foitida* (Annonaceae), no carbono C-3 com  $\delta_{136.1}$  ppm, possui uma pirimidina substituída em C-2' por uma amina primária (NH<sub>2</sub>) com  $\delta_{163.0}$  ppm, as aminas primárias desprotegem em aproximadamente 18,2 ppm, no N-1 da estrutura  $\beta$ -carbolina possui uma hidroxila com  $\delta_{15.08}$  ppm, a pirimidina- $\beta$ -carbolina tem propriedades antileishmania (COSTA et al., 2006). Os alcaloides Tarbenina A (**103**) e Tabernina B (**104**) são  $\beta$ -carbolinas-tetracíclicas com um dietilamina ciclizada, sendo em Tarbenina A, esta ciclização ocorre entre o carbono C-3 com  $\delta_{143.9}$  ppm e o N-2 que neste caso é quaternário e em Tabernina B a ciclização ocorre entre N-1 e C-3 com  $\delta_{145.3}$  da estrutura  $\beta$ -carbolina, ambos possuem no carbono C-5 uma metila com  $\delta_{140.5}$  e 139.9 ppm, respectivamente, foram isoladas das folhas de *Tabernaemontana elegans* (Apocynaceae) (MANSOOR et al., 2009). Bruceolina C (**105**) e Bruceolina G (**106**) são  $\beta$ -carbolinas tetracíclicas derivadas da cantin-6-ona, no qual a Bruceolina C (**105**) possui substituições em C-6 com  $\delta_{151.4}$  ppm e C-9 com  $\delta_{148.8}$  ppm por metoxilas e em C-10 por uma hidroxila com  $\delta_{143.3}$  e Bruceolina G (**106**) tem a estrutura da cantin-6-ona com um glicosídeo no carbono C-9 com  $\delta_{154.3}$  ppm, ambas isoladas das raízes e caule de *Brucea mollis* (Simaroubaceae) (OUYANG et al., 1995).

**Tabela 35:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ Cs, Cíclicos e Tetracíclicos (94-106).

CALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
Gelebolina A (94)	Raízes <i>Gelsemium elegans</i>	400 MHz 125 MHz CDCl <sub>3</sub>	-	ZHANG et al., 2012
Gelebolina B (95)	Raízes <i>Gelsemium elegans</i>	400 MHz CDCl <sub>3</sub>	-	ZHANG et al., 2012
Gelebolina C (96)	Raízes <i>Gelsemium elegans</i>	400 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	ZHANG et al., 2012
Alcaloide 1 (97)* <sup>1</sup>	Planta Inteira <i>Galianthe ramosa</i>	500 MHz CDCl <sub>3</sub>	-	FREITAS et al., 2014
Alcaloide 2 (98)* <sup>1</sup>	Planta Inteira <i>Galianthe ramosa</i>	500 MHz CDCl <sub>3</sub>	Antifúngica <i>paracoccidioides</i> spp.	FREITAS et al., 2014

Fonte: Autor, (2016).

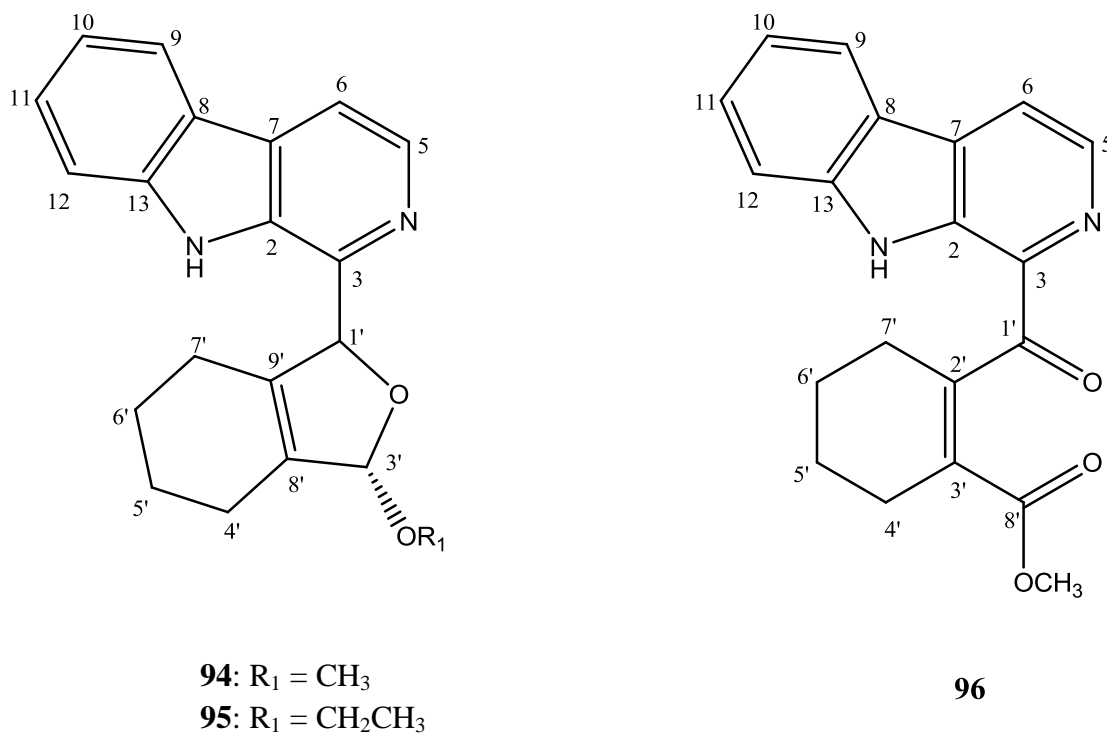
Tabela 35: Continuação

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>1-metil-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(5-metoxi-9H-<math>\beta</math>-carbolin-1-il)-ciclopentanol (99)<sup>*2</sup></b>	Raízes <i>Thalichoides galianthe</i>	300 MHz CDCl <sub>3</sub>	Anti-topoisomerase	FIGUEIREDO et al., 2014
<b>1-(hidroximetil)-3-(2-hidroxiopropan-2-yl)-2-(5-metoxi-9H-<math>\beta</math>-carbolin-1-il)-ciclopentanol (100)<sup>*2</sup></b>	Raízes <i>Thalichoides galianthe</i>	300 MHz CDCl <sub>3</sub>	Anti-topoisomerase	FIGUEIREDO et al., 2014
<b>6-hidroxi metatacarbolina D (101)</b>	Corpo de frutificação <i>Mycena metata</i>	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	JAEGER et al., 2013
<b>N-hidroxiannomontina (102)</b>	Casca <i>Annona foitida</i>	400 MH (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	antileishmania	COSTA et al., 2006
<b>Tabernina A (103)</b>	Folhas <i>Tabernaemontana elegans</i>	400 MH (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	-	MANSOOR et al., 2009
<b>Tabernina B (104)</b>	Folhas <i>Tabernaemontana elegans</i>	400 MH (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	-	MANSOOR et al., 2009
<b>Bruceolina C (105)</b>	Casca da Raíz e Caule <i>Brucea mollis</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	OUYANG et al., 1995
<b>Bruceolina G (106)</b>	Casca da Raíz e Caule <i>Brucea mollis</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	OUYANG et al., 1995

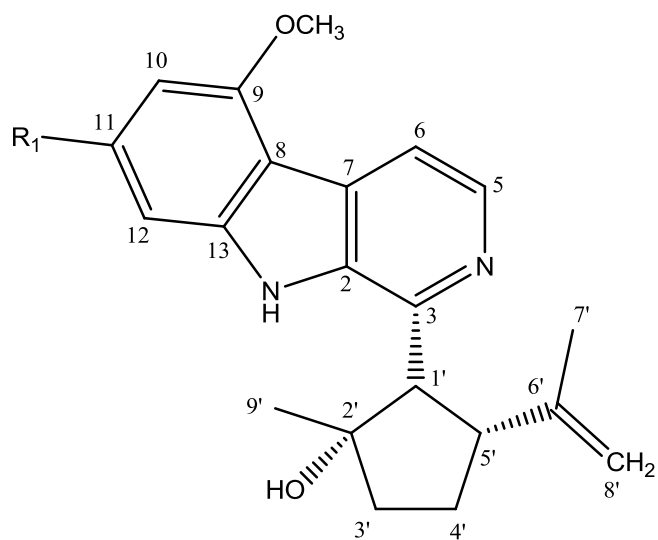
\*<sup>1</sup>Não foram referenciados a nomenclatura; <sup>2</sup>Numeração adaptada para a sugerida por Le Man e Taylor

Fonte: Autor, (2016).

Figura 12: Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ Cs, Cíclicos e Tetracíclicos (94-106).

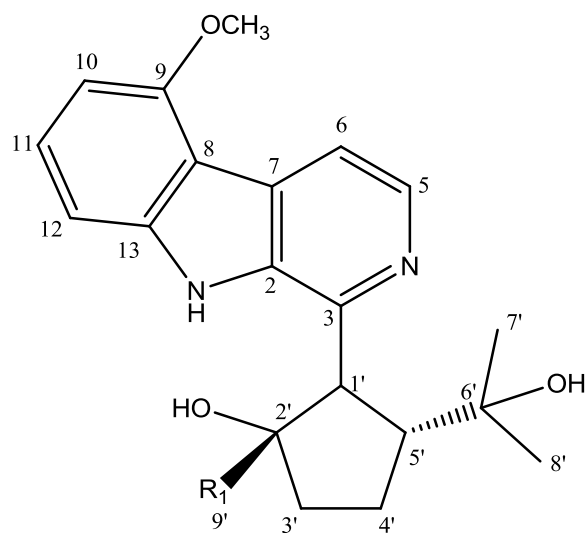


Fonte: Autor, (2016).



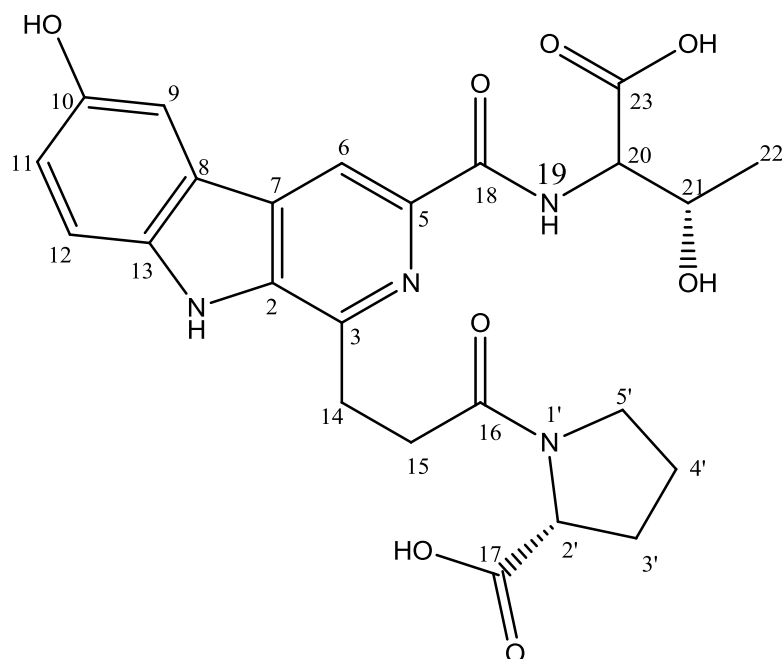
**97**  $R_1 = \text{OCH}_3$

**98:**  $R_1 = \text{H}$

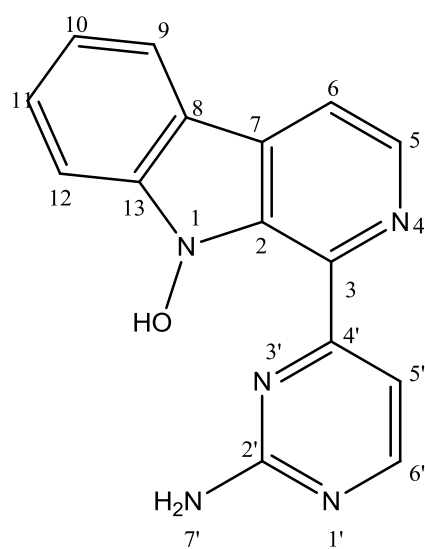


**99:**  $R_1 = \text{CH}_3$

**100:**  $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$

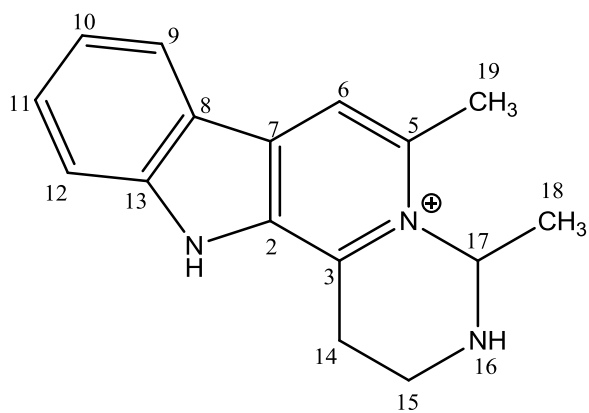
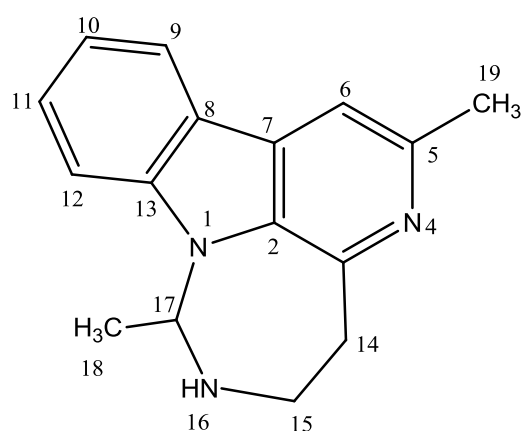
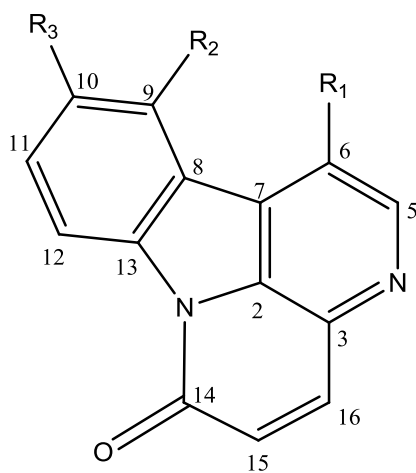


**101**



**102**

Fonte: Autor, (2016).

**103****104**

**105:**  $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = \text{OCH}_3$ ,  $R_3 = \text{OH}$

**106:**  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{O-}\beta\text{-D-glc}$ ,  $R_3 = \text{H}$

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 36:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Cíclicos e Tetracíclicos 94 a 100 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)						
	94	95	96	97	98	99	100
1	10.84, s	10.91, s	-	9.57, br s	9.39, s	8.11, s	10.14, s
5	8.41, d (5.3)	8.35, d (5.5)	8.39, d (5.3)	8.33, d (5.4)	8.40, d (5.3)	8.34, d (4.8)	8.29, d (5.3)
6	7.98, d (5.3)	7.92, d (5.5)	8.31, d (5.3)	7.89, d (5.4)	8.02, d (5.3)	8.00, d (4.8)	8.05, d (5.3)
9	8.18, d (8.0)	8.13, d (8.0)	8.26, d (8.0)	-	-	-	-
10	7.29 m	7.25, m	7.35, m	6.28, d (1.8)	6.68, d (8.1)	6.67, d (7.9)	6.66, d (8.1)
11	7.60, t (8.0)	7.53, t (8.0)	7.63, t (8.0)	-	7.45, t (8.1)	7.43, t (7.9)	7.44, t (8.1)
12	7.54, d (8.0)	7.49, d (8.0)	7.76, d (8.0)	6.54, d (1.8)	7.11, d (8.1)	7.11, d (7.9)	7.12, d (8.1)
1'	6.01, s	5.93, s	-	3.76, d (11.0)	3.78, d (11.8)	3.67, br s	4.01, br s
3'	5.88, s	5.91, s	-	2.01-1.94, m 2.13-2.04, m	2.01-1.94, m 2.13-2.04, m	2.39, 1.54, m	1.50, 1.57, m
4'	2.45, m	2.09, m	2.52, m	1.90-1.83, m 2.13-2.04, m	1.95-1.87, m 3.13-2.04, m	1.82, 1.67, m	2.03, 2.69, m
5'	1.68, m	1.60, m	1.86, m	3.72-3.67, m	3.75-3.71, m	2.48, br s	2.80, br s
6'	1.54, m	1.67, m	1.85, m	-	-	-	-
7'	2.20, m	2.28, m	2.51, m	1.71, s	1.74, s	1.35, s	1.39, s
8'	-	-	-	4.61, br s 4.67, br s	4.68, br s 4.63, br s	1.47, s	1.41, s
9'	-	-	-	0.98, s	0.98, s	1.59, s	3.59, 2.92, d
OCH <sub>3</sub> -9	-	-	-	4.01, s	4.07, s	4.04, s	4.06, s
OCH <sub>3</sub> -11	-	-	-	3.86, s	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -3'	3.81, s	-	-	-	-	-	-
OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	1.47, t (6.5)	-	-	-	-	-
OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	4.13, m; 3.85, m	-	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> ,8'	-	-	3.37, s	-	-	-	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 37:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Cíclicos e Tetracíclicos 101 a 106 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)					
	101	102	103	104	105	106
1	11.79, s	15.08 brs	-	-	-	-
5	-	8.53, d (5.0)	-	-	8.65, s	8.80, d (4.9)
6	8.54, s	8.312, d (5.0)	7.86, s	7.76, s	-	8.32, d (4.9)
9	7.57, d (2.0)	8.30, ddd (7.9, 1.1, 0.8)	8.04, dd (8.0, 1.5)	7.97, dd (8.0, 1.5)	-	-
10	-	7.34, ddd (7.9, 6.5, 1.1)	7.15, td (8.0, 1.5)	7.10, dd (8.0, 1.5)	-	7.42, d (8.0)
11	7.09, dd (2.0, 8.6)	7.70, ddd (8.3, 6.5, 1.1)	7.37, td (8.0, 1.5)	7.31, dd (8.0, 1.5)	7.25, d (8.8)	7.70, t (8.0)
12	7.46, d (8.6)	7.67, ddd (8.3, 1.7, 0.8)	7.48, dd (8.0, 1.5)	7.42, dd (8.0, 1.5)	8.20, d (8.8)	8.19, d (8.0)
14	3.44, m 3.31, m	-	3.12, m 3.18, m	2.97, m 2.91, m	-	-
15	3.10, m 2.91, m	-	3.41, m 3.61, m	3.39, m 3.13, m	-	-
17	-	-	4.67, q (6.6)	4.34, q (8.0)	-	-
18	-	-	1.79, d (6.6)	2.44, s	-	-
19	8.63, d (9.1)	-	2.50, s	1.62, d (8.0)	-	-
20	4.44, dd (1.9, 8.9)	-	-	-	-	-
21	4.31, dq (2.3, 6.2)	-	-	-	-	-
22	1.13, d (6.2)	-	-	-	-	-
1'	-	-	-	-	-	5.20, d (7.7)
2'	4.22, dd	-	-	-	-	*
3'	2.14, m 1.83, m	-	-	-	-	-
4'	1.90, m	-	-	-	-	-
5'	3.92, m	8.02, d (5.2)	-	-	-	-
6'	-	8.57, d (5.2)	-	-	-	-
7'	-	6.83, br s	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> - 6	-	-	-	-	4.25, s	-
OCH <sub>3</sub> - 10	-	-	-	-	3.90, s	-

\*Dados da glicose não foram disponibilizados

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 38:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Cíclicos e Tetracíclicos 94 a 106 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)												
	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106
2	133.2	133.1	136.6	135.4	135.3	134.0	134.4	135.0	132.6	128.3	130.4	129.8	130.9
3	142.3	142.5	133.3	141.9	142.7	141.5	140.4	143.3	136.1	143.9	145.3	131.7	135.0
5	137.2	137.1	138.5	138.3	138.5	138.0	137.8	137.4	138.8	140.5	139.9	124.4	145.6
6	114.6	114.5	119.3	114.5	115.4	115.3	116.1	112.3	117.9	116.0	115.7	151.4	118.7
7	129.8	129.8	116.7	128.3	127.8	128.8	129.2	122.2	128.6	122.9	122.4	126.5	127.9
8	120.9	121.0	121.0	106.3	112.1	111.4	112.0	127.1	118.2	124.4	124.8	118.4	114.9
9	121.5	121.5	122.7	157.5	157.2	156.7	156.9	105.9	122.4	121.0	120.8	148.8	154.3
10	119.4	119.3	121.6	91.9	100.4	100.2	100.3	151.5	121.0	119.9	119.6	143.3	111.5
11	128.1	128.1	130.4	162.3	129.3	128.8	129.2	118.6	130.1	126.8	126.3	119.0	131.9
12	111.6	111.3	113.5	87.2	104.4	104.3	104.4	113.0	110.5	111.8	111.8	111.9	109.6
13	140.5	140.4	143.5	142.8	141.8	141.7	141.6	136.2	138.9	142.1	142.1	139.1	139.4
14	-	-	-	-	-	-	-	27.5	-	25.4	-	159.1	158.6
15	-	-	-	-	-	-	-	30.8	-	41.0	-	132.2	127.8
16	-	-	-	-	-	-	-	170.0	-	-	-	138.2	139.6
17	-	-	-	-	-	-	-	173.8	-	53.5	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	165.1	-	20.9	22.6	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13.1	13.1	-	-
1'	91.0	90.8	202.6	57.6	57.5	54.0	51.8	-	-	-	27.5	-	100.6
2'	-	-	151.9	83.3	83.4	88.5	91.3	58.4	163.0	-	42.3	-	72.2
3'	112.5	111.4	129.0	41.8	41.9	33.5	29.1	28.9	-	-	-	-	77.0
4'	22.0	21.4	29.9	28.6	28.6	23.2	22.1	24.4	164.0	-	53.5	-	69.7
5'	21.5	22.0	22.6	46.5	46.5	51.0	50.0	46.5	109.5	-	-	-	76.5
6'	21.3	22.0	22.4	147.3	147.3	79.4	80.1	-	161.9	-	-	-	60.7
7'	21.9	21.2	25.7	20.9	21.5	25.5	25.7	-	-	-	-	-	-
8'	131.3	131.5	129.0	109.5	109.8	29.2	29.1	-	-	-	-	-	-
9'	138.5	138.0	168.5	25.5	25.9	18.6	62.1	-	-	-	-	-	-

Fonte: Autor, (2016).

Tabela 38: Continuação.

Carbono	Composto/ $\delta_C$ (ppm)
CONT. 94	<b>OCH<sub>3</sub>-3'</b> (56.5)
CONT. 95	<b>OCH<sub>3</sub>-3'</b> (15.5) e <b>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></b> (65.4)
CONT. 96	<b>OCH<sub>3</sub> - 8'</b> (52.0)
CONT. 97	<b>OCH<sub>3</sub>-9</b> (55.6) e <b>OCH<sub>3</sub>-11</b> (55.8)
CONT. 98	<b>OCH<sub>3</sub>-9</b> (55.7)
CONT. 99	<b>OCH<sub>3</sub>-9</b> (55.3)
CONT. 100	<b>OCH<sub>3</sub>-9</b> (55.5)
CONT. 101	<b>C20</b> (57.5), <b>C21</b> (66.6), <b>C22</b> (20.9) e <b>C23</b> (172.5)
CONT. 105	<b>CH<sub>3</sub>-6</b> (61.7) e <b>CH<sub>3</sub>-10</b> (57.1)

Fonte: Autor, (2016).

## 2.12. Alcaloides $\beta$ -carbolinas – $\beta$ Cs, Dimêros ou bis- $\beta$ -carbolina

Os  $\beta$ -carbolinas-dimêros ou bis- $\beta$ -carbolina são alcaloides com estrutura de  $\beta$ -carbolinas ligada a  $\beta$ -carbolina geralmente esta ligação ocorre entre carbono-carbono, carbono-nitrogênio ou interligadas entre grupos alquil, alquil oxigenados e cetonas; nota-se que mesmo com  $\beta$ -carbolinas tetracíclicas como é o caso de canti-6-ona observou-se dimêros em sua estrutura. Os alcaloides 9',9'-Bi-9H-pirido[3,4-b]indol (**107**) (KEARNS et al., 1995), 6,9'-Bi-9H-pirido[3,4-b]indol (**108**), 3,9'-Bi-9H-pirido[3,4-b]indol (**109**), 8,9'-Bi-9H-pirido[3,4-b]indol (**110**) e 4,9'-Bi-9H-pirido[3,4-b]indol (**111**) são  $\beta$ -carbolina ligadas por ligações simples entre carbono-nitrogênio com outra  $\beta$ -carbolinas nas posições (**107**) em N-9 e N-9', (**108**) em C-6 e N-9' com  $\delta_{C6}$  127.7 ppm, (**109**) em C-3 e N-9' com  $\delta_{C3}$  140.0 ppm, (**110**) em C-8 e N-9' com  $\delta_{C8}$  120.1 ppm e (**111**) em C-4 e N-9' com  $\delta_{C4}$  130.9 ppm, todas isoladas do marinho *Didemnum sp* (KEARNS et al., 1995; KEARNS et al., 2008).

Os bis- $\beta$ -carbolina (+) (-) Quassidina I (**112**) e (+) (-) Quassidina J (**113**) são  $\beta$ -carbolinas tetracíclicas ligadas a outra  $\beta$ -carbolina, ambas possuem cicloexano ligado ao carbono C-3 e N-2 da estrutura  $\beta$ -carbolina com  $\delta_{C3}$  138.8 e 138.9 ppm, respectivamente, em Quassidina I (**112**) possuem metoxilas nos carbonos C-6  $\delta$ 150.8 ppm, C-12  $\delta$ 146.3 ppm e C-6'  $\delta$  151.1 ppm e no composto Quassidina J (**113**) são metoxiladas em C-6  $\delta$ 150.7 ppm, C-6'  $\delta$ 151.1 ppm, C-12'  $\delta$ 146.3 ppm e em C-12 possuem uma hidroxila com  $\delta$  143.7 ppm, com citotóxicidade contra células cancerígenas (JIAO et al., 2015). Quassidina A (**114**) é um bis- $\beta$ -carbolina, tendo duas  $\beta$ -carbolinas interligadas por um ciclobutano pelos carbonos C-3  $\delta$ 140.1 ppm e C-3'  $\delta$ 140.6 ppm, possuem metoxilas nos carbonos C-6  $\delta$ 146.0 ppm, C-6'  $\delta$ 150.4 ppm e C-12  $\delta$ 146.0 ppm, com atividade anti-inflamatória. Quassidina B (**115**) e Quassidina C (**116**) são  $\beta$ -carbolinas-dimêras interligadas por 1-propanol pelos carbonos C-3 com  $\delta$ 139.6 e 138.7 ppm e C-3' com  $\delta$ 147.8 e 147.9 ppm, respectivamente, no qual Quassidina B é metoxilada em C-6  $\delta$  149.9 ppm e C-12  $\delta$ 146.0 ppm; e Quassidina C é metoxilada em C-6  $\delta$  149.9 ppm; Quassidina D (**117**) é um  $\beta$ -carbolina-dimérica interligadas por 1-metóxiopropano nos carbonos C-3  $\delta$ 139.0 ppm e C-3'  $\delta$ 144.7 ppm, com uma metoxila em C-12  $\delta$ 146.5 ppm (JIAO et al., 2010). O alcaloide Quassidina E (**118**) é uma bis- $\beta$ -carbolina com um grupo canti-6-ona de estrutura 6-metoxi-14-metilcanti-6-ona, onde temos no C-6 uma metoxila com  $\delta$ 152.1 ppm, em C-14 uma metila com  $\delta$  147.8 ppm, a estrutura esta interligada a outra  $\beta$ -carbolina pelo carbono C-15 com  $\delta$ 131.1 ppm.

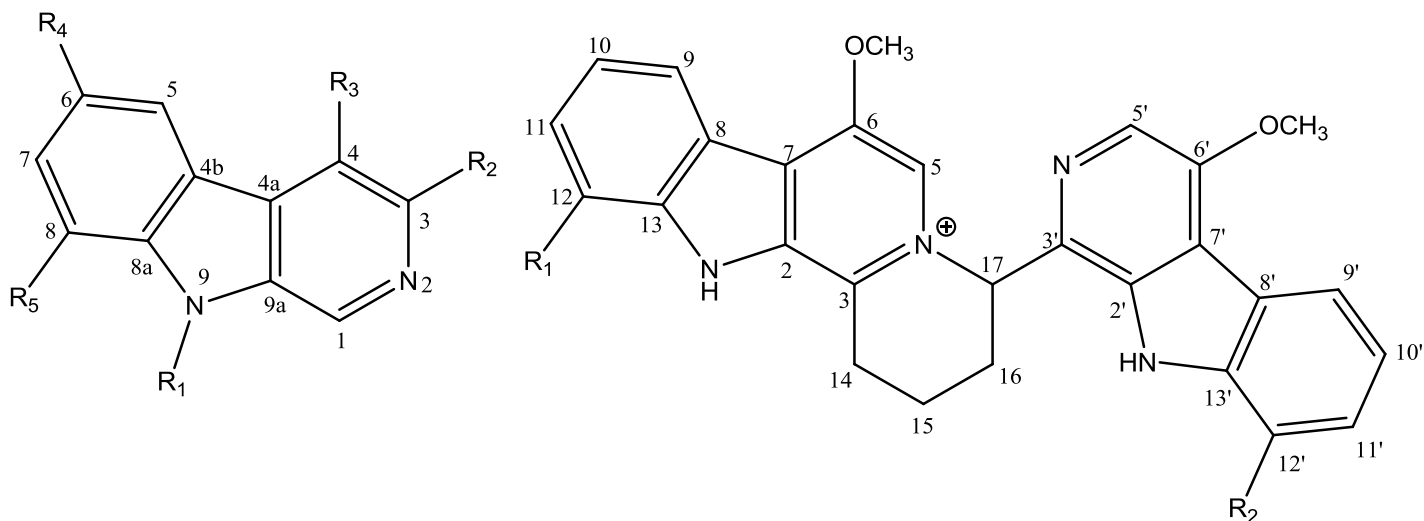
Quassidina F (**119**) e Quassidina G (**120**) são  $\beta$ -carbolinas interligadas por 1-propanona nos carbonos C-3  $\delta$ 137.7 e 138.4 ppm e C-3'  $\delta$ 135.8 e 135.8 ppm, com outra  $\beta$ -carbolina e metoxilada em C-6 com  $\delta$ 149.9 e 149.8 ppm, respectivamente, sendo que estrutura de Quassidina G possui uma hidroxila em C-12  $\delta$ 143.6 ppm. Quassidina H (**121**) tem duas  $\beta$ -carbolinas interligadas por um grupo alquil oxigenado (-CHOHCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>CH-) nos carbonos C-3  $\delta$ 140.8 e C-3'  $\delta$ 144.3 ppm, metoxilada em C-6  $\delta$ 150.4 ppm e C-12  $\delta$ 145.8 ppm, todas as Quassidina de E-H, tem propriedades anti-inflamatórias, as demais ainda não foram descritas suas atividades, e foram isoladas do caule de *Picrasma Quassioides* (Simaroubaceae) (JIAO et al., 2011).

**Tabela 39:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ Cs, Dimêros ou bis- $\beta$ -carbolina (107-121).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
9',9'-Bi-9H-pirido[3,4-b]indol ( <b>107</b> )* <sup>1</sup>	Marinho <i>Didemnum sp</i>	Não informado	-	KEARNS et al., 1995
6,9'-Bi-9H-pirido[3,4-b]indol ( <b>108</b> ) <sup>1</sup>	Marinho <i>Didemnum sp</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	KEARNS et al., 2008
3,9'-Bi-9H-pirido[3,4-b]indol ( <b>109</b> ) <sup>1</sup>	Marinho <i>Didemnum sp</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	KEARNS et al., 2008
8,9'-Bi-9H-pirido[3,4-b]indol ( <b>110</b> ) <sup>1</sup>	Marinho <i>Didemnum sp</i>	400 MHz 100 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	KEARNS et al., 2008
4,9'-Bi-9H-pirido[3,4-b]indol ( <b>111</b> ) <sup>1</sup>	Marinho <i>Didemnum sp</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	KEARNS et al., 2008
(+) (-) Quassidina I ( <b>112</b> )	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Citotóxica contra células cancerígenas	JIAO et al., 2015
(+) (-) Quassidina J ( <b>113</b> )	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Citotóxica contra células cancerígenas	JIAO et al., 2015
Quassidina A ( <b>114</b> )	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Anti-inflamatório	JIAO et al., 2010
Quassidina B ( <b>115</b> )	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	JIAO et al., 2010
Quassidina C ( <b>116</b> )	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	JIAO et al., 2010
Quassidina D ( <b>117</b> )	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	JIAO et al., 2010
Quassidina E ( <b>118</b> )	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Anti-inflamatório	JIAO et al., 2011
Quassidina F ( <b>119</b> )	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Anti-inflamatório	JIAO et al., 2011
Quassidina G ( <b>120</b> )	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Anti-inflamatório	JIAO et al., 2011
Quassidina H ( <b>121</b> )	Caule <i>Picrasma quassioides</i>	400 MHz 100 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Anti-inflamatório	JIAO et al., 2011

\*<sup>1</sup> As estruturas foram enumeradas segundo a estrutura de norharmano, devido às nomenclaturas não terem sido adaptadas.

**Figura 13:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina –  $\beta$ Cs, Dimêros ou bis- $\beta$ -carbolina (107-121).



**107:**  $R_1 = \beta$ -carbolina,  $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$

**108:**  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = \beta$ -carbolina

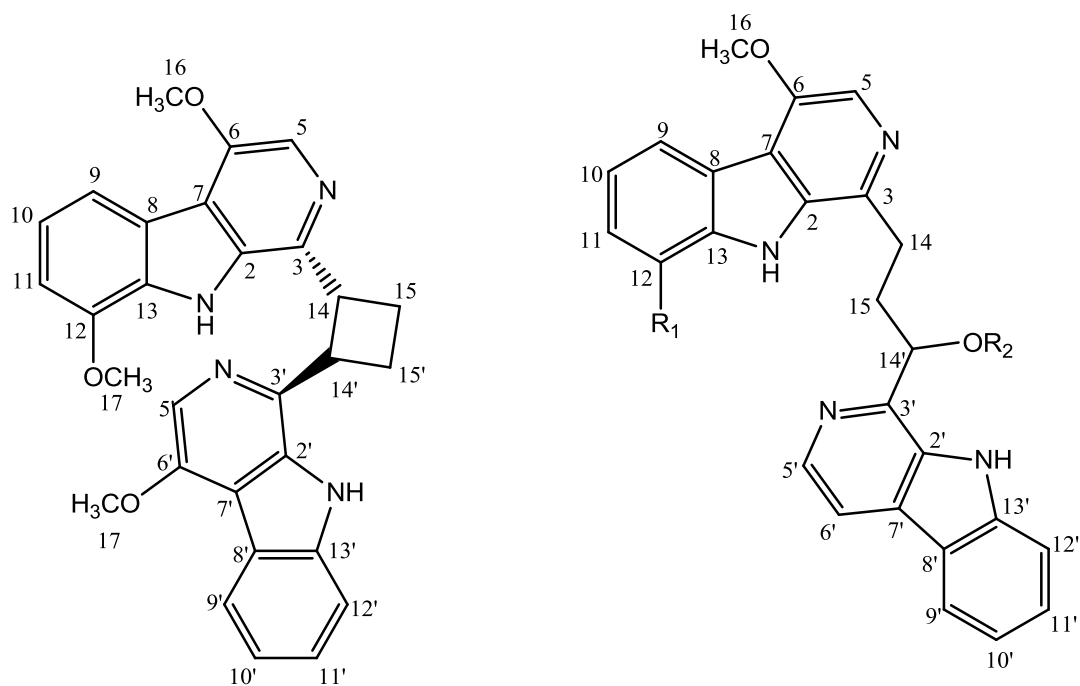
**109:**  $R_1 = H$ ,  $R_2 = \beta$ -carbolina,  $R_3 = R_4 = R_5 = H$

**110:**  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \beta$ -carbolina

**111:**  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = \beta$ -carbolina,  $R_4 = R_5 = H$

**112:**  $R_1 = OCH_3$ ,  $R_2 = H$

**113:**  $R_1 = OH$ ,  $R_2 = OCH_3$

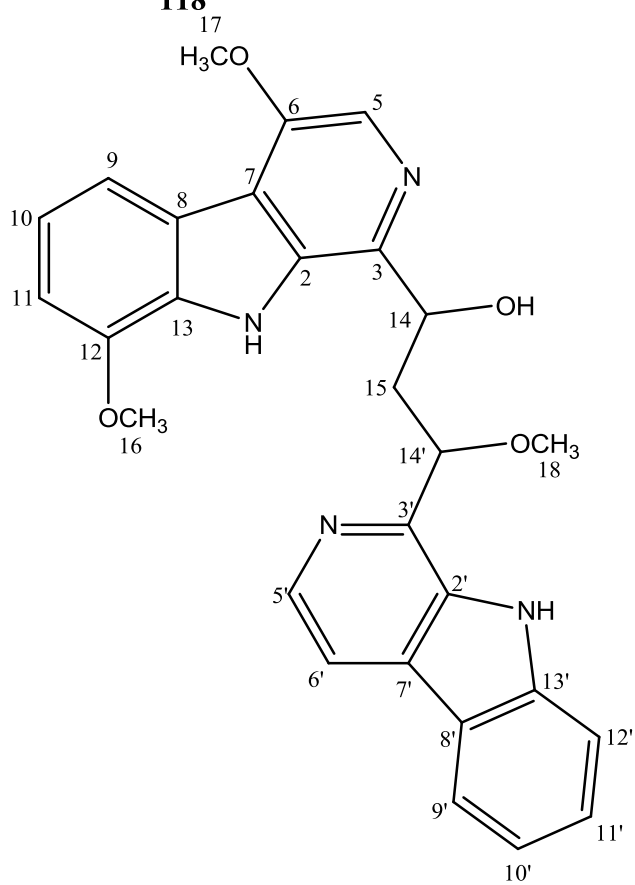
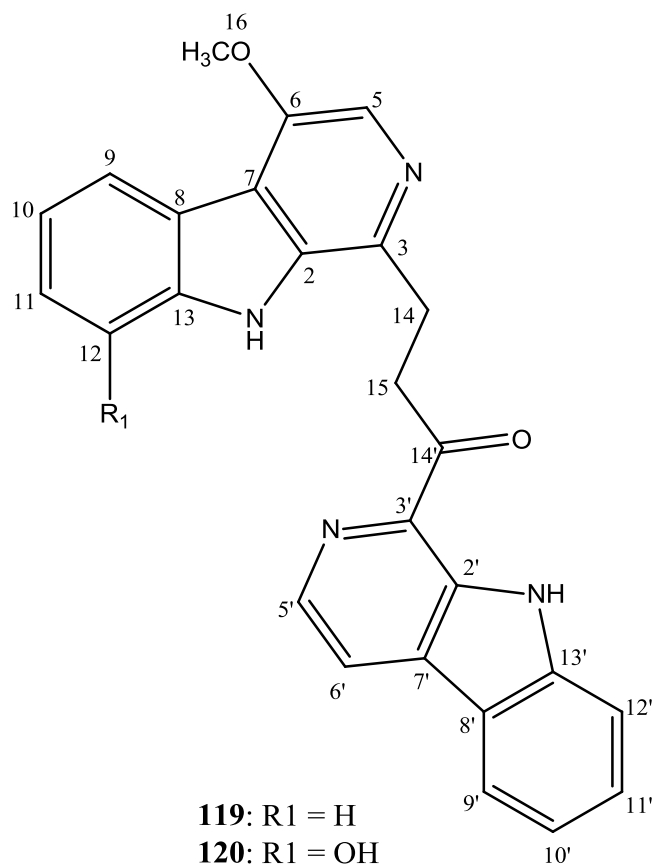
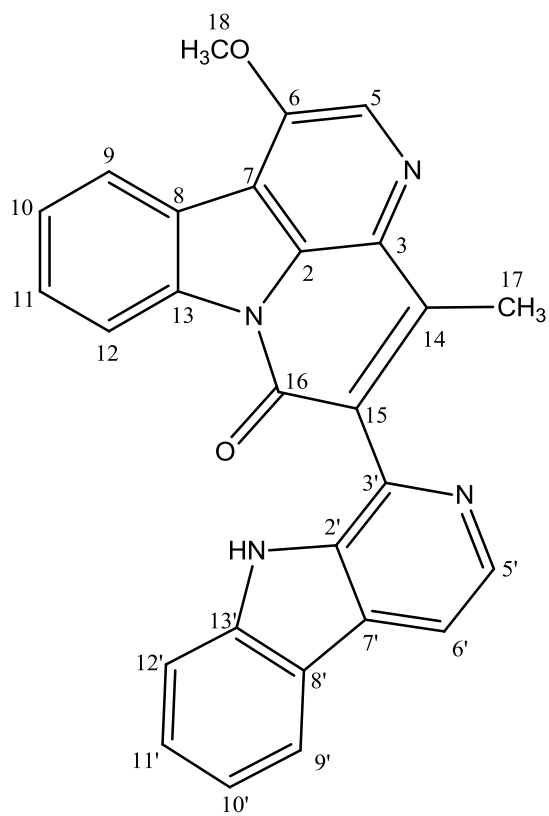


**114**

**115:**  $R_1 = OCH_3$ ,  $R_2 = H$

**116:**  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$

**117:**  $R_1 = OCH_3$ ,  $R_2 = CH_3$



**121**

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 40:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Dimêros ou bis- $\beta$ -carbolina 107 a 111 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)				
	107* <sup>1</sup>	108 <sup>1</sup>	109 <sup>1</sup>	110 <sup>1</sup>	111 <sup>1</sup>
1	8.40, s	9.10, br s	9.12, s	8.95, br s	8.86, br s
3	8.60, d (5.0)	8.48, br d (4.0)	-	8.61, br d (4.0)	9.05, br s
4	8.38, d (5.0)	8.30, d (4.0)	8.68, s	8.56, d (4.0)	-
5	8.50, dd (8.0, 1.0)	8.70, d (1.5)	8.49, d (8.0)	8.72, d (8.0)	8.78, d (8.0)
6	7.48, dt (8.0, 1.0)	-	7.39, t (8.0, 1.5)	7.69, t (8.0, 1.5)	7.65, t (8.0, 1.5)
7	7.54, dt (8.0, 1.0)	7.88, dd (8.0, 1.5)	7.71, t (8.0, 1.5)	8.02, d (8.0, 1.5)	7.77, t (8.0, 1.5)
8	6.95, dd (8.0, 1.0)	7.99, d (8.0)	7.78, d (8.0)	-	7.25, d (8.0, 1.5)
8a	-	-	-	-	-
9	-	12.1, br s	12.0, br s	11.9 br s	12.0 br s
9a	-	-	-	-	-
1'	-	8.83, br s	9.18, br s	8.70, br s	9.33, br s
2'	-	-	-	-	-
3'	-	8.58, br d (4.0)	8.60, br d (4.0)	8.67, br d (4.0)	8.64 br d (4.0)
4'	-	8.37, d (4.0)	8.38, br d (4.0)	8.61, d (4.0)	8.46, d (4.0)
5'	-	8.49, d (8.0)	8.50, d (8.0)	8.64, d (8.0)	8.54, d (8.0)
6'	-	7.46, t (8.0, 1.5)	7.51, t (8.0, 1.5)	7.57, t (8.0, 1.5)	7.56, t (8.0, 1.5)
7'	-	7.70, t (8.0, 1.5)	7.74, t (8.0, 1.5)	7.70, t (8.0, 1.5)	7.80, t (8.0, 1.5)
8'	-	7.54, d (8.0)	7.89, d (8.0)	7.33, d (8.0)	8.03, d (8.0)

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 41:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Dimêros ou bis- $\beta$ -carbolina 107 a 111 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)				
	107* <sup>1</sup>	108 <sup>1</sup>	109 <sup>1</sup>	110 <sup>1</sup>	111 <sup>1</sup>
1	132.0	134.5	133.2	132.4	131.3
3	142.0	138.4	140.0	136.3	112.0
4	116.0	115.2	111.1	115.8	130.9
4a	120.0	127.4	130.4	129.5	134.9
4b	128.0	122.1	120.7	123.1	120.5
5	123.0	120.7	122.5	123.4	123.8
6	122.0	127.7	119.6	120.8	122.7
7	129.0	127.1	128.9	128.5	130.5
8	109.0	113.6	112.2	120.1	109.7
8a	136.0	139.9	141.7	138.0	141.7
9a	140.0	137.0	135.2	135.9	143.2
1'	-	132.7	133.6	131.1	133.3
3'	-	139.4	139.4	137.7	139.1
4'	-	114.8	114.8	115.6	116.1
4''	-	127.9	128.4	129.9	129.2
4b'	-	120.7	121.0	121.1	121.4
5'	-	122.1	122.0	122.7	122.3
6'	-	120.5	120.8	121.2	121.2
7'	-	128.9	128.9	129.7	129.4
8'	-	110.4	111.5	110.7	111.8
8''	-	141.9	140.7	142.1	140.7
9''	-	137.2	136.1	136.6	135.8

\*<sup>1</sup> As estruturas foram enumeradas segundo a estrutura de norharmano, devido às nomenclaturas não terem sido adaptadas.

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 42:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Dimêros ou bis- $\beta$ -carbolina 112 a 116 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)				
	112	113	114	115	116
<b>1</b>	13.03, br s	13.01, br s	12.64, br s	12.10, br s	11.73, br s
<b>5</b>	8.31, s	8.24, s	8.06, s	7.95, s	7.95, s
<b>9</b>	-	-	7.72, d (7.7)	7.78, d (8.0)	8.17, d (8.0)
<b>10</b>	7.88, dd (7.8, 0.8)	7.66, d (7.8)	7.14, t (7.7)	7.16, t (8.0)	7.22, td (8.0, 1.0)
<b>11</b>	7.39, t (7.8)	7.09, t (7.8)	7.07, d (7.7)	7.07, d (8.0)	7.50, td (8.0, 1.0)
<b>12</b>	7.33, dd (7.8, 0.8)	7.00, d (7.8)	-	-	7.61, d (8.0)
<b>14</b>	3.80, dd (19.8, 6.6) 3.54, m	3.80, dd (19.8, 6.6) 3.53, m	4.81, m	3.21, t (7.3)	3.22, m
<b>15</b>	1.96, m 1.67, m	1.94, m 1.71, m	2.92, m 2.32, m	2.50, m 2.41, m	2.50, m 2.45, m
<b>16</b>	2.67, m 2.61, m	2.63, m 2.54, m	4.08, s	4.07, s	4.07, s
<b>17</b>	6.84, m	6.94, m	4.08, s	4.04, s	-
<b>18</b>	-	-	4.19, s	-	-
<b>1'</b>	12.17, br s	11.96, br s	11.51, br s	11.37, br s	11.38, br s
<b>5'</b>	7.80, s	7.76, s	8.23, s	8.38, d (5.3)	8.28, d (5.2)
<b>6'</b>	-	-	-	8.07, d (5.3)	8.02, d (5.2)
<b>8'</b>	-	-	8.18, d (8.0)	8.22, d (7.8)	8.21, d (7.9)
<b>9'</b>	8.21, br s	7.88, d (7.8)	7.23, td (8.0, 1.0)	7.23, td (7.8, 1.0)	7.22, td (7.9, 1.0)
<b>10'</b>	7.29, td (7.8, 1.0)	7.38, t (7.8)	7.49, td (8.0, 1.0)	7.54, td (7.8, 1.0)	7.53, td (7.9, 1.0)
<b>11'</b>	7.59, td (7.8, 1.0)	7.34, d (7.8)	7.61, d (8.0)	7.74, d (7.8)	7.73, d (7.9)
<b>12'</b>	7.71, br d (7.8)	-	-	-	-
<b>13'</b>	-	-	4.20, m	5.18, t (7.3)	5.21, t (6.5)
<b>14'</b>	-	-	2.78, m 2.16, m	-	-
<b>OH-12</b>	-	10.26, s	-	-	-
<b>OCH<sub>3</sub>-6</b>	3.98, s	3.97, s	-	-	-
<b>OCH<sub>3</sub>-12</b>	4.10, s	-	-	-	-
<b>OCH<sub>3</sub>-4'</b>	4.02, s	3.99, s	-	-	-
<b>OCH<sub>3</sub>-8'</b>	-	4.10, s	-	-	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 43:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolina, Dimêros ou bis- $\beta$ -carbolina 117 a 121 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)				
	117	118	119	120	121
<b>1</b>	11.99, br s	-	11.71 (br s)	11.46 (br s)	11.03 (br s)
<b>5</b>	7.91, s	8.79 (s)	7.90 (s)	7.83 (s)	7.93 (s)
<b>9</b>	7.75, d (8.0)	8.52 (d, 8.0)	8.19 (d, 8.0)	7.64 (d, 7.6)	7.77 (d, 7.8)
<b>10</b>	7.15, t (8.0)	7.75 (td, 8.0, 1.0)	7.24 (td, 8.0, 1.0)	7.03 (t, 7.6)	7.18 (t, 7.8)
<b>11</b>	7.08, d (8.0)	7.62 (td, 8.0, 1.0)	7.51 (td, 8.0, 1.0)	6.93 (d, 7.6)	7.11 (d, 7.8)
<b>12</b>	-	8.27 (d, 8.0)	7.62 (d, 8.0)	-	-
<b>14</b>	3.08, t (7.3)	-	3.55 (t, 7.0)	3.56 (t, 7.0)	5.08 (m)
<b>15</b>	2.49, m	-	4.00 (t, 7.0)	3.91 (t, 7.0)	2.76 (m)
<b>16</b>	4.04, s	-	4.04 (s)	4.01 (s)	4.06 (s)
<b>17</b>	3.24, s	2.36 (s)	-	-	4.03 (s)
<b>18</b>	3.24, s	4.33 (s)	-	-	3.18 (s)
<b>1'</b>	11.33, br s	11.40 (br s)	11.88 (br s)	11.90 (br s)	11.40 (br s)
<b>5'</b>	8.35, d (5.3)	8.48 (d, 5.2)	8.52 (d, 5.0)	8.53 (d, 5.0)	8.35 (d, 5.2)
<b>6'</b>	8.09, d (5.3)	8.19 (d, 8.0)	8.43 (d, 5.0)	8.43 (d, 5.0)	8.08 (d, 5.2)
<b>9'</b>	8.22, d (7.8)	8.29 (d, 8.0)	8.29 (d, 7.9)	8.28 (d, 8.0)	8.22 (d, 8.1)
<b>10'</b>	7.23, td (7.8, 1.0)	7.26 (td, 8.0, 1.0)	7.29 (td, 7.9, 1.0)	7.29 (td, 8.0, 1.0)	7.23 (td, 8.1, 1.0)
<b>11'</b>	7.54, td (7.8, 1.0)	7.52 (td, 8.0, 1.0)	7.57 (d, 7.9, 1.0)	7.58 (td, 8.0, 1.0)	7.54 (td, 8.1, 1.0)
<b>12'</b>	7.70, d (7.8)	7.45 (d, 8.0)	7.78 (d, 7.9)	7.77 (d, 8.0)	7.69 (d, 8.1)
<b>13'</b>	-	-	-	-	-
<b>14'</b>	4.79, t (7.3)	-	-	-	5.0 (m)
<b>OH-12</b>	-	-	-	9.93 (s)	-
<b>OH-14</b>	-	-	-	-	5.59 (d, 5.9)

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 44:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides  $\beta$ -Carbolinas, Dimêros ou bis- $\beta$ -carbolina 112 a 121 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)									
	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121
2	133.9	133.9	134.4	135.1	134.9	136.6	131.9	134.9	134.8	133.5
3	138.8	138.9	140.1	139.6	138.7	139.0	130.5	137.7	138.4	140.8
5	117.8	117.6	119.7	119.8	119.8	119.9	130.6	119.84	119.5	119.1
6	150.8	150.7	150.3	149.9	149.9	151.0	152.1	149.9	149.8	150.4
7	120.2	120.1	116.6	117.0	116.3	117.0	115.6	116.2	116.8	117.5
8	120.1	120.1	121.4	121.5	120.3	121.2	137.8	120.3	122.0	121.1
9	115.9	113.9	115.4	115.5	123.1	116.4	116.2	123.2	114.0	115.4
10	122.8	122.7	120.1	120.0	119.3	120.2	129.6	119.3	120.11	120.5
11	110.0	111.5	107.0	107.1	126.8	106.9	125.7	126.7	110.9	107.3
12	146.3	143.7	146.0	146.0	111.6	146.5	124.1	111.6	143.6	145.8
13	133.0	133.0	129.7	129.9	139.6	130.3	123.1	139.6	129.6	129.5
14	24.4	24.4	40.0	29.6	34.7	29.3	147.8	26.7	27.2	69.0
15	13.1	13.1	20.9	35.4	29.3	34.6	131.1	35.1	38.5	39.7
16	26.4	26.9	56.0	55.9	55.9	57.5	158.7	55.9	55.8	55.96
17	65.1	65.0	55.6	55.4	-	56.1	13.7	-	-	55.50
18	-	-	56.1	-	-	55.8	57.2	-	-	55.95
2'	139.8	129.9	134.0	132.8	132.7	133.0	134.8	133.9	134.0	140.7
3'	135.0	135.3	140.6	147.8	147.9	144.7	139.1	135.8	135.8	144.3
5'	119.9	119.6	119.0	136.2	136.5	137.2	137.9	137.3	137.4	137.0
6'	151.1	151.1	150.4	113.7	113.5	114.4	114.4	119.2	119.2	114.2
7'	117.4	118.0	116.7	128.5	128.3	131.4	128.0	130.9	130.9	120.5
8'	119.8	121.5	120.0	120.4	120.5	122.4	120.7	119.81	119.8	128.5
9'	123.3	115.9	123.2	121.3	121.3	121.7	121.7	121.7	121.7	121.4
10'	120.0	120.7	119.7	119.1	119.0	120.1	119.2	120.0	120.05	119.2

Fonte: Autor, (2016).

Tabela 44: Continuação.

Carbono	Composto/ $\delta_C$ (ppm)									
	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121
11'	127.6	109.9	127.1	127.9	127.8	128.8	128.1	128.7	128.8	128.0
12'	111.7	146.3	111.9	112.4	112.3	111.8	111.7	112.9	113.0	112.3
13'	132.6	132.5	139.8	140.6	140.5	140.4	140.4	141.8	141.8	133.3
14	-	-	43.7	72.6	72.8	83.6	-	202.3	202.3	80.2
15	-	-	24.6	-	-	-	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -6	57.6	57.6	-	-	-	-	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -12	55.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -4'	56.1	56.0	-	-	-	-	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -8'	-	55.8	-	-	-	-	-	-	-	-

Fonte: Autor, (2016).

### 3. Alcaloides Dihidro- $\beta$ -Carbolinas (DH $\beta$ Cs)

Os Dihidro- $\beta$ -carbolinas (DH $\beta$ Cs) são alcaloides  $\beta$ -carbolínicos com o anel C do sistema de anel tricíclico pirido [3,4-b] indol parcialmente saturado, geralmente esta saturação ocorre nos carbonos C-5 e C-6, sendo de hibridização  $sp^3$ , são caracterizados por terem o núcleo indólico condensado ao anel dihidropiridina. Os Dihidro descritos (**122-126**) não serão divididos em subgrupos, mas são apresentados com seus principais grupos de substituição, nos quais, são os acila, imidazol, quinolina e secologanina geralmente substituídos no carbono C-3. Bruneina A (**122**) é alcaloide Dihidro- $\beta$ -carbolina-Acila, com os carbonos C-5 e C-6 saturados com  $\delta_{58.0}$  e  $22.9$  ppm, respectivamente, com uma metila em C-3 com  $\delta_{160.9}$  ppm, em C-5 por um ácido carboxílico com  $\delta_{58.0}$  ppm e C-11 por uma hidroxila com  $\delta_{157.9}$  ppm, possui propriedades anticolinesterásica, foi isolado a partir do fungo *Cortinarius brunneus*, (TEICHERT et al., 2007). Xestomanzamina B (**123**), isolado da esponja *Xestopogia sp.*, tem propriedades de um dihidro- $\beta$ -carbolina-imidazol, tendo as saturações em C-5 e C-6 com  $\delta_{49.1}$  e  $18.9$  ppm, respectivamente, e em C-3 esta ligado ao 1-metilimidazol por uma carbonila com  $\delta_{C_3}$   $155.8$  ppm (KOBAYASHI et al., 1995). O alcaloide Trigonostemonina E (**124**) foi isolado a partir das raízes e caule de *Trigonostemon lii* (Euphorbiaceae), é um dihidro- $\beta$ -carbolina substituído em C-3 por um metoxi-quinolina com  $\delta_{C_3}$   $160.2$  ppm (HU et al., 2009). Os dihidros- $\beta$ -carbolina-secologanina são os 3,4-dihidro-strictosidina (**125**) e ácido 3,4-dihidro-strictosidinica (**126**) foram isolados da espécie *Chimarrhis turbinata* (Rubiaceae), ambos são dihidros com saturação nos carbonos C-5 com  $\delta_{48.2}$  e  $48.0$  ppm e C-6 com  $\delta_{28.0}$  e  $16.0$  ppm, respectivamente, ligadas a uma secologanina pelo carbono C-3 com  $\delta_{138.5}$  e  $148.0$  ppm, respectivamente, a diferença estrutural desses compostos se dá no C-16 da secologanina que em (**125**) é um ester metílico com  $\delta_{108.2}$  ppm e em (**126**) um ácido carboxílico  $112.3$  ppm (CARDOSO et al., 2004). Os alcaloides Peganumina F (**127**), Peganumina G (**128**) são dihidro- $\beta$ -carbolina quaternários condensando a um anel benzenico por C-1/N-2<sup>+</sup>, com saturação nos carbonos C-5 com  $\delta$   $53.14$  e  $56.22$  ppm, respectivamente, e C-6 com  $\delta$   $20.28$  e  $20.49$  ppm, respectivamente, no qual peganumina F esta ligado a uma quizolinona por C-17  $\delta$   $120.30$  ppm e peganumina G esta ligado a quizolinona por C-15  $\delta_{119.77}$  ppm. Peganumina H (**129**) é um dihidro- $\beta$ -carbolina quaternário condensado a um anel benzenico por C-1/N-2<sup>+</sup>, com saturação nos carbonos C-5 com  $\delta$   $56.41$  e C-6  $\delta$   $20.43$  ppm, tem um íon carboxilato (COO<sup>-</sup>  $\delta$   $167,84$  ppm) em C-15 com  $\delta$   $154,86$  ppm, todos os compostos peganumina (**127**), (**128**) e (**129**) possuem uma metoxila em C-11 com  $\delta_{C_{11}}$

119.98, 119.61 e 119.86 ppm, respectivamente, foram isolados da casca de *Peganum harmala* (Nitrariaceae) (YANG et al., 2016).

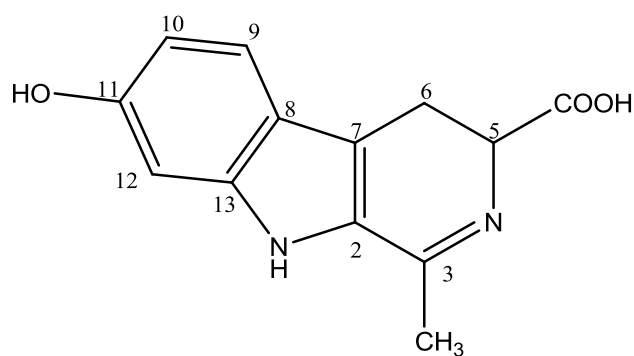
**Tabela 45:** Alcaloides com estrutura Dihidro- $\beta$ -carbolina – DH $\beta$ Cs (122-129).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>Bruneina A (122)</b>	Fungo <i>Cortinarius brunneus</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Anticolinesterásica	TEICHERT et al., 2007
<b>Xestomanzamina B (123)</b>	Marinho <i>Xestospogia sp</i>	500 MH CDCl <sub>3</sub>	-	KOBAYASHI et al., 1995
<b>Trigonostemonina E (124)</b>	Raízes e Caule <i>Trigonostemon lii</i>	400 MHz CDCl <sub>3</sub> / CD <sub>3</sub> OD (1:1)	-	HU et al., 2009
<b>3,4-dihidro-strictosidina (125)</b>	Planta* <i>Chimarrhis turbinata</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	CARDOSO et al., 2004
<b>Ácido 3,4-dihidro-strictosidinica (126)</b>	Planta* <i>Chimarrhis turbinata</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	CARDOSO et al., 2004
<b>Peganumina F (127)</b>	Sementes <i>Peganum harmala</i>	400 MHz CDCl <sub>3</sub> / CD <sub>3</sub> OD	-	YANG et al., 2016
<b>Peganumina G (128)</b>	Sementes <i>Peganum harmala</i>	400 MHz CDCl <sub>3</sub> / CD <sub>3</sub> OD	-	YANG et al., 2016
<b>Peganumina H (129)</b>	Sementes <i>Peganum harmala</i>	400 MHz CDCl <sub>3</sub> / CD <sub>3</sub> OD	-	YANG et al., 2016

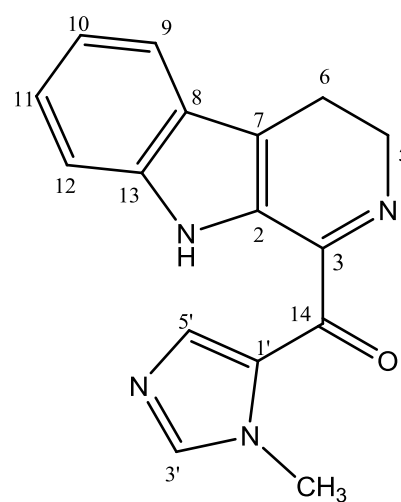
\*não especifica a parte da espécie que foi utilizada.

Fonte: Autor, (2016).

**Figura 14:** Alcaloides com estrutura Dihidro- $\beta$ -carbolina – DH $\beta$ Cs (122-129).

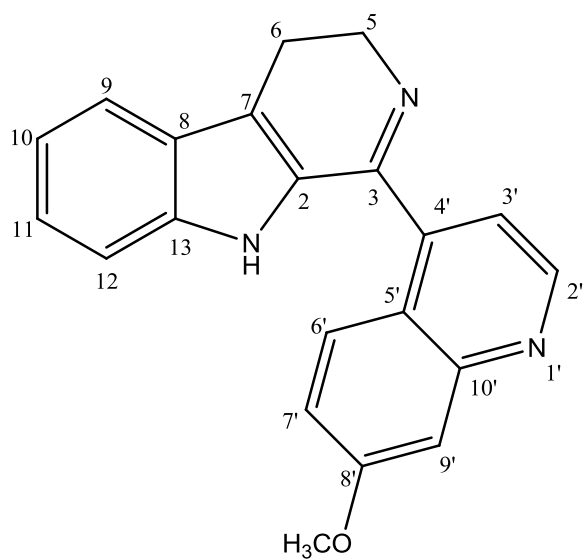


**120**

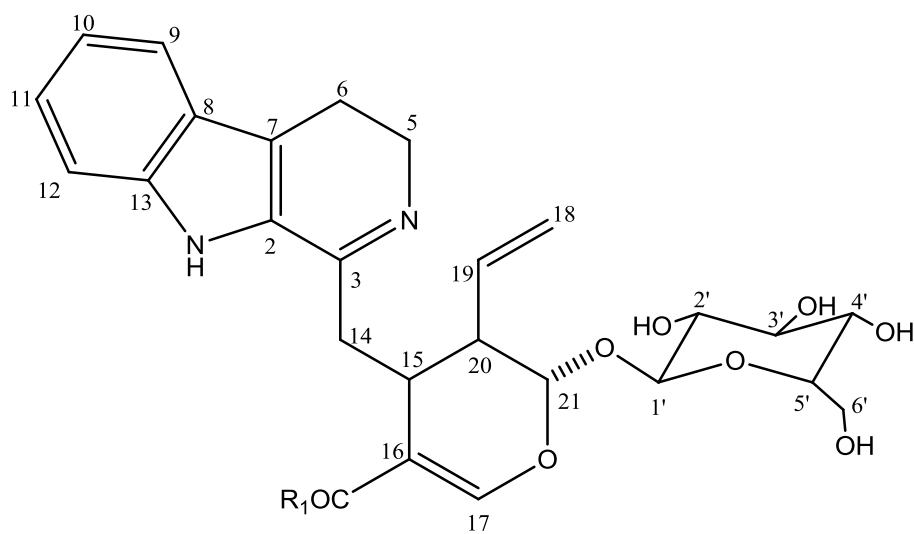


**121**

Fonte: Autor, (2016).



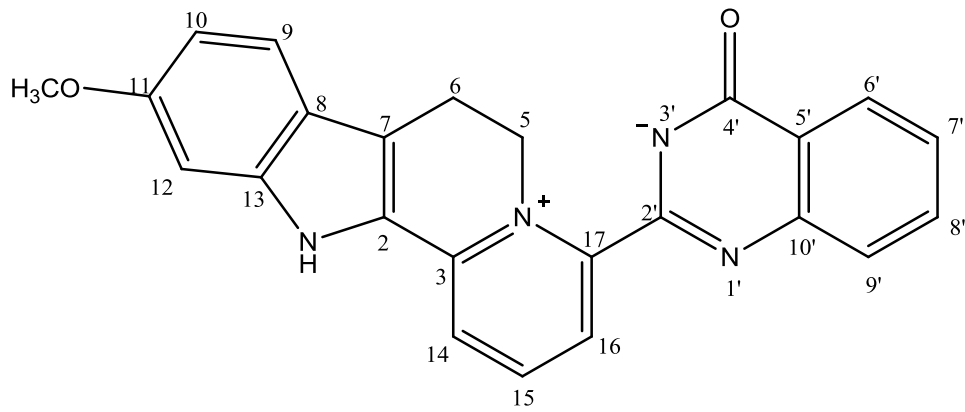
**122**



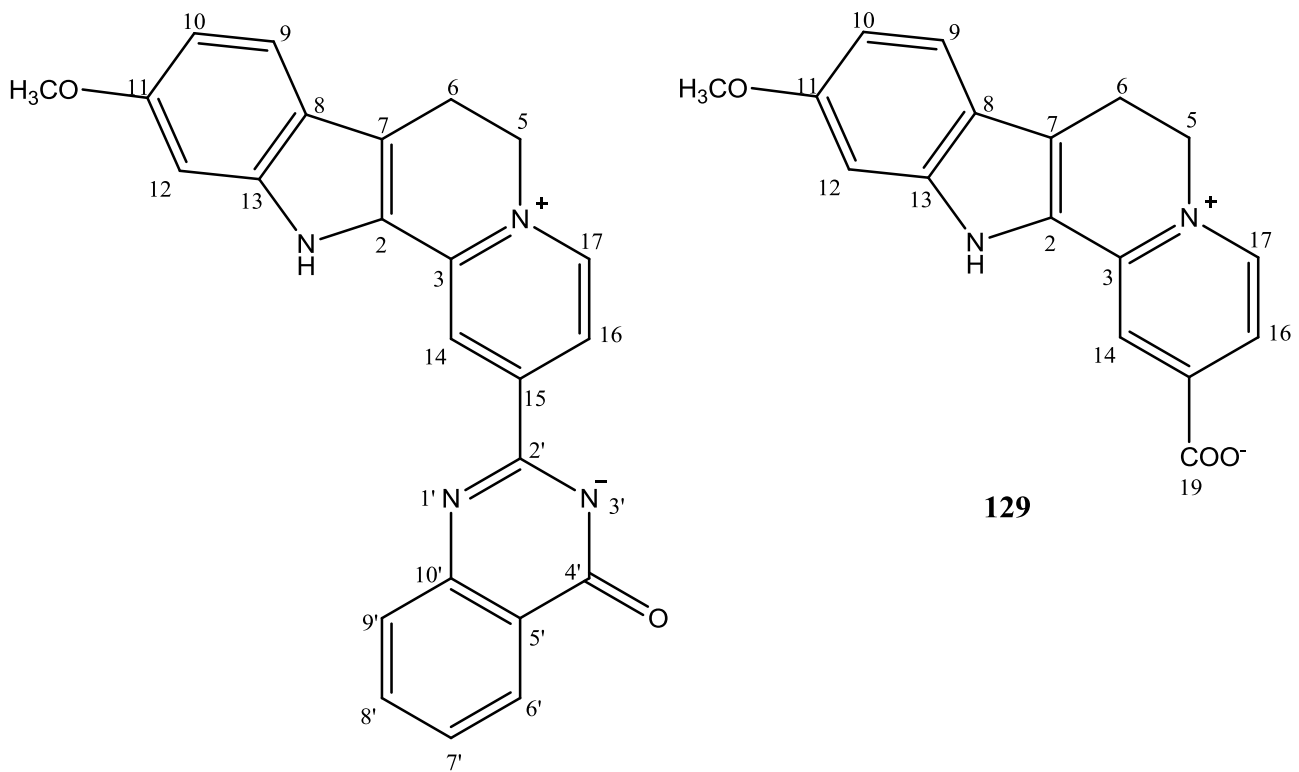
**123:**  $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$

**124:**  $\text{R}_1 = \text{OH}$

Fonte: Autor, (2016).



127



128

129

**Tabela 46:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides Dihidro- $\beta$ -Carbolinas– DH $\beta$ Cs 122 a 126 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)				
	122	123	124	125	126
5	4.8, dd (11.8, 8.6)	4.16, dd (9.0, 9.0)	4.14, t (8.8)	3.20, m	3.20, m 3.68, m
6	3.14, dd (17.5, 11.8) 3.21, dd (17.5, 8.6)	2.97, dd (9.0, 9.0)	3.13, t (8.8)	3.40, m	3.45, m
9	7.52, d (8.7)	7.60, d (7.9)	7.68, br d (8.0)	7.38, d (7.5)	7.48, d (8.0)
10	6.69, dd (8.7, 1.4)	7.13, dd (7.9, 7.0)	7.13, ddd (8.0, 8.0, 1.2)	6.90, dd (7.5, 7.5)	7.06, dd (8.0, 8.0)
11	-	7.29, dd (7.0, 7.3)	7.24, ddd (8.0, 8.0, 1.2)	7.02, dd (7.5, 7.5)	7.15, dd (8.0, 8.0)
12	6.77, d (1.4)	7.40, d (7.3)	7.30, br d (8.0)	7.20, d (7.5)	7.34, d (8.0)
14	-	-	-	2.20, m 2.40, m	-
15	-	-	-	2.98, m	2.92, m
16	-	-	-	-	-
17	-	-	-	7.72, s	7.59, s
18	-	-	-	5.16, d (10.5) cis 5.28, d (17.5) trans	5.25, d (11.0) cis 5.35, d (17.5) trans
19	-	-	-	5.75, ddd (8.0, 10.5, 17.5)	5.92, ddd (8.0, 10.5, 17.5)
20	-	-	-	2.38, m	2.35, m
21	-	-	-	5.81, d (9.0)	5.89, m
1'	-	-	-	4.77, d (8.0)	4.80, d (7.0)
2'	-	-	8.79, d (4.4)	3.14, m	3.43, m
3'	-	8.37, s	7.40, d (4.4)	3.30, m	3.42, m
4'	-	-	-	3.16, m	3.28, m
5'	-	7.63, s	7.71, d (9.2)	3.32, br dd (5.7, 6.3)	3.26, m
6'	-	-	7.16, dd (9.2, 2.4)	3.91, br dd (5.7, 11.0) 3.57, dd (6.3, 11.0)	4.0 br dd (5.5, 12.0) 3.68, dd (6.5, 12.0)
CH <sub>3</sub> -3	2.56, s	-	-	-	-
N-CH <sub>3</sub> -2'	-	3.99, s	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -8'	-	-	3.92, s	-	-
COOH	11.53, br s	-	-	-	-
COOCH <sub>3</sub>	-	-	-	3.69, s	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 47:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides Dihidro- $\beta$ -Carbolinas – DH $\beta$ Cs 122 a 126 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)				
	122	123	124	125	126
2	126.2	125.1	129.0	135.2	137.2
3	160.9	155.8	160.2	138.5	148.0
5	58.0	49.1	49.2	48.2	48.0
6	22.9	18.9	20.0	28.0	16.0
7	121.9	118.0	118.3	107.9	105.8
8	118.4	124.7	125.7	127.5	127.3
9	122.4	120.3	120.7	119.1	119.1
10	113.1	119.9	120.9	120.5	120.6
11	157.9	125.1	125.7	123.7	123.4
12	96.3	112.2	113.2	112.2	112.3
13	141.8	136.9	138.8	138.2	138.2
14	-	-	-	35.0	35.2
15	-	-	-	32.6	35.0
16	-	-	-	108.2	112.3
17	-	-	-	157.1	153.6
18	-	-	-	119.7	119.1
19	-	-	-	135.2	136.3
20	-	-	-	45.3	45.6
21	-	-	-	97.3	96.8
22	-	-	-	172.0	175.0
1'	-	182.9	-	100.4	100.3
2'	-	-	150.5	74.6	78.6
3'	-	126.3	119.1	77.9	77.9
4'	-	-	144.4	71.7	71.1
5'	-	144.2	121.9	78.8	74.7
6'	-	-	127.2	63.0	63.0
7'	-	-	121.2	-	-
8'	-	-	162.0	-	-
9'	-	-	107.0	-	-
10'	-	-	150.5	-	-
CH <sub>3</sub> -3	18.9	-	-	-	-
N-CH <sub>3</sub> -2'	-	35.2	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -8'	-	-	55.8	-	-
COOH	169.5	-	-	-	-
COOCH <sub>3</sub>	-	-	-	53.0	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 48:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides Dihidro- $\beta$ -Carbolinas– DH $\beta$ Cs 127 a 129 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)		
	127	128	129
5	4.80, t (7.16)	4.81, *	4.75, t (7.32)
6	3.24, t (7.2)	3.30, m	3.36, t (7.44)
9	7.47, *	7.41, d (8.82)	7.49, d (8.8)
10	6.80, d (8.92)	6.73, dd (8.7, 1.98)	6.81, dd (8.8, 2.2)
11	-	-	-
12	6.86, s	6.84, s	6.89, d (2.0)
14	7.95, d (8.2)	8.78, s	8.28, d (1.2)
15	8.20, t (7.92)	-	-
16	7.6, d (7.52)	8.25, d (6.12)	7.84, dd (6.4, 1.6)
17	-	8.44, d (6.48)	8.52, d (6.56)
18	3.83, s	3.90, s	3.85, s
6'	8.27, d (7.96)	8.15, d (7.86)	-
7'	7.47, *	7.36, t (7.44)	-
8'	7.69, t (7.92)	7.60, t (7.8)	-
9'	7.64, d (8.08)	7.67, d (8.16)	-

\*sobrepuesto

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 49:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides Dihidro- $\beta$ -Carbolinas – DH $\beta$ Cs 127 a 129 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)		
	127	128	129
2	124.77	125.13	124.79
3	144.35	144.56	144.94
5	53.14	56.22	56.41
6	20.28	20.49	20.43
7	119.98	119.61	119.86
8	120.58	120.45	120.22
9	122.06	122.0	121.97
10	113.90	114.10	114.17
11	161.60	161.25	161.23
12	94.58	94.76	94.65
13	142.82	142.89	142.90
14	120.30	119.77	120.48
15	144.39	156.07	154.86
16	123.80	120.80	121.97
17	153.36	144.27	144.62
18	55.79	55.91	55.87
2'	157.95	157.80	-
4'	173.92	174.52	-
5'	122.26	122.29	-
6'	126.67	126.60	-
7'	126.84	126.80	-
8'	133.41	133.32	-
9'	126.36	127.45	-
10'	150.89	151.97	-
COO <sup>-</sup>	-	-	167.84

Fonte: Autor, (2016).

#### 4. Alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -Carbolinas (TH $\beta$ Cs)

##### 4.1. Os Alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -carbolina – TH $\beta$ Cs, Tricíclico-Básicos.

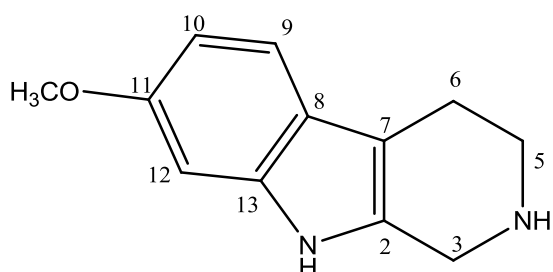
Os Tetrahydro- $\beta$ -carbolinas (TH $\beta$ Cs) são alcaloides  $\beta$ -carbolínicos com o anel C do sistema de anel tricíclico pirido [3,4-b] indol parcialmente saturado, geralmente esta saturação ocorre nos carbonos C-3, C-5 e C-6, sendo de hibridização sp<sup>3</sup>, são caracterizados por terem o núcleo indólico condensado ao anel tetrahidropiridina. Os tetrahydro-básicos são  $\beta$ -carbolinas com saturação nos carbonos C-3, C-5 e C-6 com substituições simples no sistema de anel tricíclico, foi possível verificar substituição dos grupos metoxi, halogenados e um grupo alquiguanidina nessas estruturas. Tetrahidronorharmina (**130**) é um dos tetrahidros mais simples, pois possui a estrutura básica de um tetrahydro- $\beta$ -carbolina substituído em C-11 por uma metoxila com  $\delta$ 156.9 ppm, isolada a partir do extrato aquoso das folhas, galhos e ramos de *Banisteriopsis caapi* (Malpighiaceae) (SAMOYLENKO et al., 2010). O Tripargina (**131**) é um tetrahydro de estrutura básica com substituição em C-3 por um grupo alquil guanidina com  $\delta$ 53.3 ppm, isolado da aranha *Parawixia bistrata* (CESAR et al., 2005). O alcaloide 7-Bromotripargina (**132**), isolado a partir da esponja marinho *Ancorina sp.*, com atividade antimalárica, tem a mesma estrutura básica da Tripargine com o halogênio bromo no carbono C-11 com  $\delta$ 114.7 ppm (DAVIS e al, 2011).

**Tabela 50:** Alcaloides com estrutura Tetrahydro- $\beta$ -carbolina-TH $\beta$ Cs, Tricíclico-Básicos (130-132).

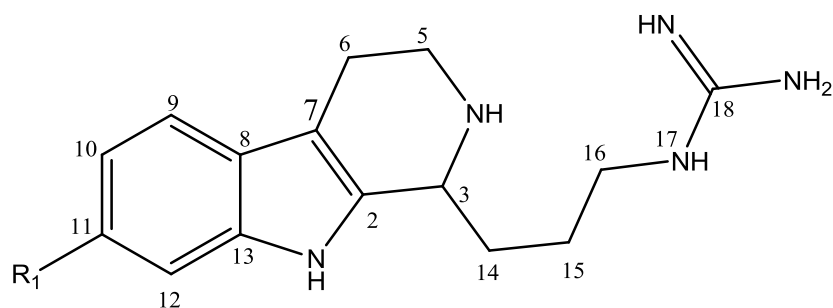
ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>Tetrahidronorharmina (130)</b>	Folhas, Caule e Ramos <i>Banisteriopsis caapi</i>	400 MHz CDCl <sub>3</sub>	-	SAMOYLENKO et al., 2010
<b>Tripargina (131)</b>	Aranha <i>Parawixia bistrata</i>	500 MHz D <sub>2</sub> O/CD <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D	-	CESAR et al., 2005
<b>(+) - 7-Bromotripargina (132)</b>	Marinho <i>Ancorina sp.</i>	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Antimalárica	DAVIS et al., 2010

Fonte: Autor, (2016).

**Figura 15:** Alcaloides com estrutura Tetrahydro- $\beta$ -carbolina-TH $\beta$ Cs, Tricíclico-Básicos (130-132).



**130**



**131:** R<sub>1</sub> = H

**132:** R<sub>1</sub> = Br

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 51:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -Carbolinas– TH $\beta$ Cs 130 a 132 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)		
	130	131	132
3	4.15, m	4.70, t (5.0)	4.69, br m
5	3.30, m	3.74, dt (12.6, 4.9)	3.34, m
	2.81, m	3.42, ddd (12.6, 6.5, 4.9)	3.57, dt (12.0, 4.8)
6	*	3.08, m	2.93, m
9	7.10, d (7.5)	7.51, d (8.1)	7.44, d (8.4)
10	6.49, br d (7.5)	7.29, t (8.1)	7.16, dd (8.4, 1.8)
11	-	7.21, t (8.1)	-
12	6.67, br s	7.62, d (8.1)	7.54, d (1.8)
14	-	2.03, m	2.13, m
	-	2.25, m	1.92, m
15	-	1.79, m	1.69, m
16	-	3.27, t (6.75)	3.19, m
NH-17	-	-	7.81, t (5.4)
NH-18	-	-	7.10, br s
NH <sub>2</sub>	-	-	9.09, br s
	-	-	9.62, br s
OCH <sub>3</sub> -11	3.58, s	-	-

\*Não detectado

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 52:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides Dihidro- $\beta$ -Carbolinas – DH $\beta$ Cs 130 a 132 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)		
	130	131	132
2	124.0	129.4	131.0
3	41.0	53.3	52.1
5	42.6	41.0	40.3
6	18.5	18.2	18.6
7	105.8	106.8	106.5
8	120.8	126.1	125.0
9	118.2	112.2	119.1
10	109.2	123.2	122.2
11	156.9	120.3	114.7
12	94.5	118.8	114.0
13	137.8	136.8	137.3
14	-	29.1	28.0
15	-	24.1	23.9
16	-	40.9	40.3
18	-	157.3	157.2
OCH <sub>3</sub> -11	54.7	-	-

Fonte: Autor, (2016).

#### 4.2. Os Alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -carbolina-TH $\beta$ Cs, Tetrahydro-Acila

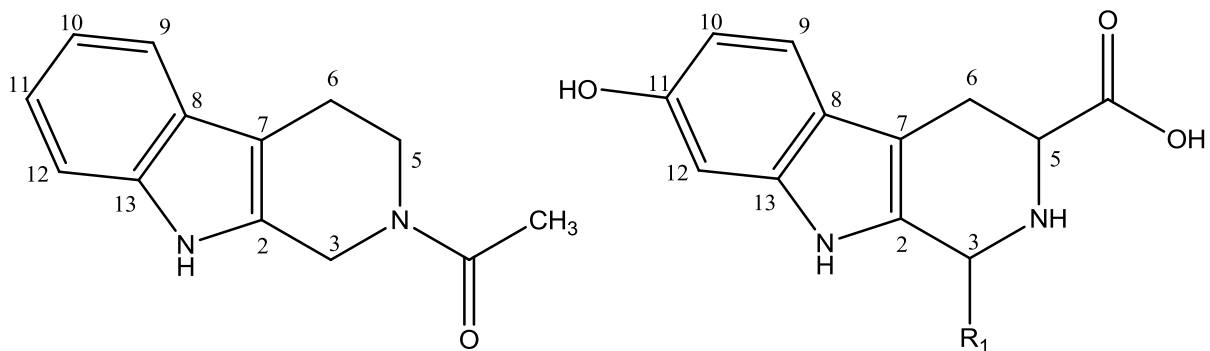
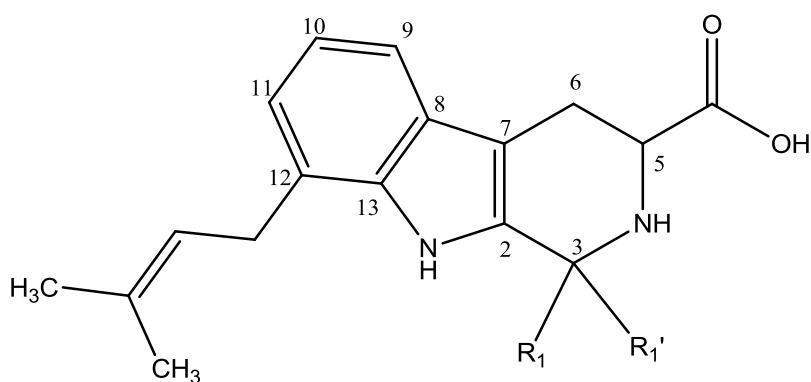
Os Tetrahydro-acila possuem basicamente um grupo acila em sua estrutura, geralmente substituído em C-5, foi observado um grupo acila em N-2, e foi constatados pelo levantamento que tais compostos foram isolados a partir de fungos. Os isômeros 2-acetil-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolina *ant* (**133**) e *syn* (**134**) são tetrahidros-acila com uma substituição em N-2 por um carbonilado de metila, isolado do fungo *Fusarium incarnatum*, com atividade citotóxica (DING et al., 2012). Bruneina B (**135**) e Bruneina C (**136**) são tetrahidros-acila com um ácido carboxílico em C-5  $\delta$ 53.4 e 57.0 ppm, hidroxilado em C-11 com  $\delta$ 153.7 e 151.8 ppm, respectivamente, a diferença estrutural ocorre em C-3 pois Bruneina B possui uma metoxila com  $\delta$ 46.8 ppm, ambas isoladas do fungo *Cortinarius brunneus* (TEICHERT et al., 2007).

Os alcaloides Penipalina A (**137**) e Penipalina B (**138**) são tetrahidros- $\beta$ -carbolina-acila com estruturas simples, ambas com uma prenila ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ) no carbono C-12 com  $\delta$ 124.0 e 124.1 ppm e um ácido carboxílico em C-5 com  $\delta$ 55.9 e 53.2 ppm, respectivamente, a diferença estrutural se dá em C-3, na qual (**138**) possui duas metilas com  $\delta$  54.6 ppm, isoladas a partir dos fungo *Penicillium paneum* com atividade citotóxica (LI et al., 2014).

**Tabela 53:** Alcaloides com estrutura Tetrahydro- $\beta$ -carbolina-TH $\beta$ Cs, Tetrahydro-Acila (133-138).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
2-acetil-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolina ( <i>Ant</i> ) ( <b>133</b> )	Fungo <i>Fusarium incarnatum</i>	600 MHz CD <sub>3</sub> OD	Citotóxica	DING et al., 2012
2-acetil-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolina ( <i>Syn</i> ) ( <b>134</b> )	Fungo <i>Fusarium incarnatum</i>	600 MHz CD <sub>3</sub> OD	Citotóxica	DING et al., 2012
Bruneina B ( <b>135</b> )	Fungo <i>Cortinarius brunneus</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	TEICHERT et al., 2007
Bruneina C ( <b>136</b> )	Fungo <i>Cortinarius brunneus</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	TEICHERT et al., 2007
Penipalina A ( <b>137</b> )	Fungos <i>Penicillium paneum</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Citotóxica	LI et al., 2104
Penipalina B ( <b>138</b> )	Fungo <i>Penicillium paneum</i>	500 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Citotóxica	LI et al., 2104

Fonte: Autor, (2016).

**Figura 16:** Alcaloides com estrutura Tetrahydro-β-carbolina-THβCs, Tetrahydro-acila (133-138).**133:** (Ant)**134:** (Syn)**135:**  $R_1 = \text{CH}_3$ **136:**  $R_1 = \text{H}$ **137:**  $R_1 = R_1' = \text{H}$ **138:**  $R_1 = R_1' = \text{CH}_3$ 

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 54:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -Carbolinas-Acila 133 a 138 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)					
	133	134	135	136	137	138
<b>1</b>	-	-	-	-	10.90, s	10.70, s
<b>3</b>	4.75, s	4.73, s	4.53, q (6.7)	4.44, d (15.6) 4.49, d (15.6)	4.30, d (15.5) 4.27, d (15.5)	-
<b>4</b>	-	-	-	-	-	3.82, dd (4.6, 12.0)
<b>5</b>	3.84, t (5.8)	3.93, t (5.8)	3.71, dd (16.1, 7.9)	4.08, dd (11.0, 5.3)	3.85, dd (4.8, 10.8)	3.13, dd (4.6, 15.9) 2.77, dd (4.6, 15.9)
<b>6</b>	2.85, t (5.8)	2.76, t (5.8)	2.87, dd (16.1, 7.9) 3.0, dd (16.1, 5.4)	3.03, dd (16.4, 11.0) 3.39, dd (16.4, 5.3)	3.17, dd (4.8, 15.9) 2.86, dd (10.8, 15.9)	-
<b>9</b>	7.39, d (7.8)	7.39, d (7.8)	7.19, d (8.4)	7.48, d (8.5)	7.27, d (7.7)	7.25, d (7.8)
<b>10</b>	6.98, dd (7.8, 7.0)	6.98, dd (7.8, 7.0)	6.52, dd (8.4, 1.9)	6.77, dd (8.5, 2.2)	6.92, t (7.5)	6.93, t (7.8)
<b>11</b>	7.05, dd (8.0, 7.0)	7.05, dd (8.0, 7.0)	*	-	6.86, d (7.1)	6.85, d (7.1)
<b>12</b>	7.28, d (8.0)	7.28, d (8.0)	6.69, d (1.9)	6.94, d (2.2)	-	-
<b>CH<sub>3</sub></b>	-	-	-	-	-	1.64, s
<b>CH<sub>3</sub>'</b>	-	-	-	-	-	1.76, s
<b>OCH<sub>3</sub>-3</b>	-	-	1.52, d (6.7)	-	-	-
<b>C=OCH<sub>3</sub></b>	2.23, s	2.20, s	-	-	-	-
<b>CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	-	-	3.48, d (7.2)	3.52, d (6.0)
<b>CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	-	-	5.40, t (7.2)	5.42, t (6.7)
<b>CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	-	-	1.71, s	1.72, s
<b>CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	-	-	-	-	1.71, s	1.72, s

\*Não detectado

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 55:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -Carbolinas-Acila 133 a 138 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)					
	133	134	135	136	137	138
2	131.4	131.4	131.1	*	134.8	136.0
3	41.4	41.4	46.8	40.3	40.4	54.6
5	46.1	45.4	53.4	57.0	55.9	53.2
6	22.7	21.9	23.4	22.2	22.7	23.6
7	108.2	108.2	105.9	105.9	106.5	105.6
8	128.2	128.1	120.3	124.4	126.0	125.9
9	118.5	118.6	118.6	119.0	115.4	115.5
10	119.9	119.9	109.5	109.4	119.0	119.0
11	122.2	122.4	153.7	151.8	120.5	120.3
12	111.9	111.9	97.1	97.2	124.0	124.1
13	131.4	131.4	137.9	137.5	134.9	134.9
CH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	25.8
CH <sub>3</sub> '	-	-	-	-	-	25.9
OCH <sub>3</sub> -3	-	-	19.0	-	-	-
C=OCH <sub>3</sub>	172.5	172.5	-	-	-	-
C=OCH <sub>3</sub>	21.4	21.9	-	-	-	-
COOH	-	-	170.2	173.9	169.8	169.8
CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-	-	-	29.0	28.7
CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-	-	-	122.0	122.1
CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-	-	-	132.0	131.8
CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-	-	-	25.4	25.4
					17.6	17.6

\*Nã detectado

Fonte: Autor, (2016).

### 4.3. Os Alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -carbolina-TH $\beta$ Cs, Secologanina

Os Tetrahydro-Secologanina são  $\beta$ -carbolinas com saturação nos carbonos C-3, C-5 e C-6 com características  $sp^3$ , no qual o carbono C-3 é substituído por uma secologanina. Estrictosidina (**139**) tem a estrutura básica de um Tetrahydro-Secologanina, substituído em C-3 por uma secologanina com  $\delta 51.7$  ppm, isolado da espécie *Strychnos mellodora* (Loganiaceae) (BRAND et al., 1999).

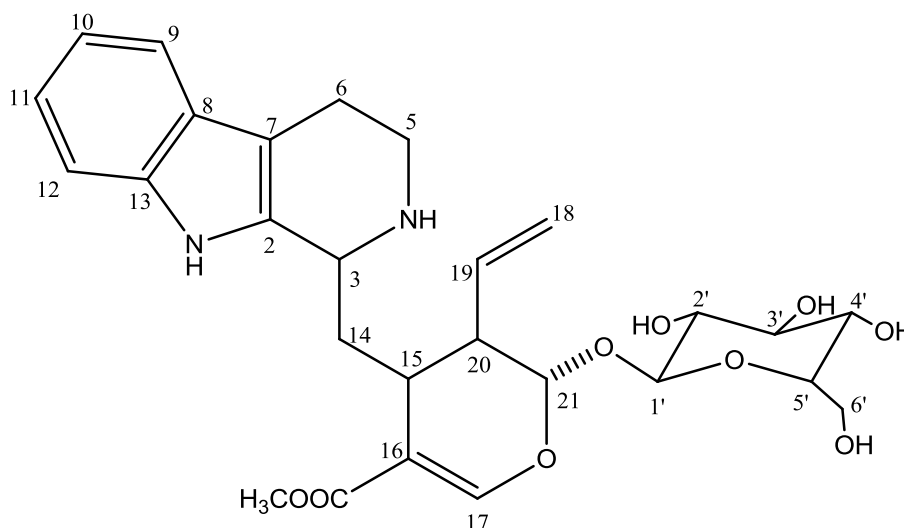
**Tabela 56:** Alcaloides com estrutura Tetrahydro- $\beta$ -carbolina-TH $\beta$ Cs, Secologanina (139).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
Estrictosidina ( <b>139</b> )	Planta* <i>Strychnos mellodora</i>	400 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	BRAND et al., 1999

\*não especifica a parte da espécie que foi utilizada.

Fonte: Autor, (2016).

**Figura 17:** Alcaloide com estrutura Tetrahydro- $\beta$ -carbolina-TH $\beta$ Cs, Secologanina (134).



**139**

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 57:** Dados RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)) e  $^{13}\text{C}$  ( $\delta_{\text{C}}$ ) dos alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -Carbonilas-Secologanina.

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)	Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)
	139		139
2	-	2	137.7
3	3.96, dd	3	51.7
4	-	4	-
5	3.29, ddd 2.93, ddd	5	43.2
6	2.80, ddd 2.69, ddd	6	22.4
7	-	7	108.4
8	-	8	128.5
9	7.45, dd	9	118.5
10	6.94, ddd	10	119.6
11	7.01, ddd	11	121.9
12	7.23, dd	12	111.8
13	-	13	137.7
14	2.04, ddd 1.96, ddd	14	37.1
15	3.03, ddd (4.6)	15	32.7
16	-	16	110.8
17	7.67, s	17	155.3
18	5.30, dd (17.3) 5.20, dd (10.6)	18	119.1
19	5.84, ddd (10.6, 17.3, 7.6)	19	136.1
20	2.67, ddd (9.0, 7.6, 4.6),	20	43.0
21	5.82, dd (9.0)	21	97.6
1'	4.78, d (7.9)	1'	100.3
2'	3.23, dd (7.9, 8.8)	2'	74.6
3'	3.40, dd (8.8, 8.8)	3'	78.0
4'	3.24, dd (8.8, 8.8)	4'	71.7
5'	3.35, ddd (2.3, 6.7, 8.8)	5'	78.7
6'	3.94, dd (11.8, 2.3) 3.64, dd (11.8, 6.7)	6'	62.9
<u>COOCH<sub>3</sub></u>	-	<u>COOCH<sub>3</sub></u>	170.1
<u>COOCH<sub>3</sub></u>	3.74, s	<u>COOCH<sub>3</sub></u>	52.2

Fonte: Autor, (2016).

#### 4.4. Os Alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -carbolina-TH $\beta$ Cs, Cíclicos e Tetracíclicos

Os Tetrahydro- $\beta$ -carbolina Cíclicos e Tetracíclicos são alcaloides com o núcleo indólico condensado ao anel tetrahidropiridina, fundido, geralmente pelo carbono C-3 e o nitrogênio N-2 a outros cíclicos ou ligados a cíclicos, com grupos alquilcíclicos, alquil oxigenados cíclicos, derivados de terpenos cíclicos, benzeno, pirrol, quinazolina e derivados, estrutura semelhantes aos alcaloides 16-epinormacusine, ioimbina e um composto glicosilado. Harmicina (**140**) isolada a partir das folhas de *Kopsia griffithii* (Apocynaceae), é um Tetrahydro-tetracíclico, tem a estrutura de um tetrahydro- $\beta$ -carbolina condensado a um ciclopentano ligado ao carbono C-3  $\delta$ 57.5 ppm e o nitrogênio N-2 da estrutura  $\beta$ -carbolina (KAN et al., 1998). O alcaloide 3-hidroxisarpagina (**141**) isolado das raízes de *Rauwolfia serpentina* (Apocynaceae), com atividade anticâncer, tem estrutura similar ao alcaloide sarpagine e a do 16-epinormacusine, possui o sistema de anel tricíclico dos tetrahydro- $\beta$ -carbolina condensado a um anel pentacíclico pelo carbono C-3  $\delta$ 84.7 ppm e N-2, no carbono C-15 com  $\delta$ 31.2 ppm possui uma ligação simples como o C-16 com  $\delta$ 44.2 ppm que é um grupo alquil oxigenado (CHCH<sub>2</sub>OH), em C-20 possui um etilideno (C=CHCH<sub>3</sub>) com  $\delta$ 134.0 ppm, com hidroxilas nos carbonos C-3  $\delta$ 84.7 e C-10  $\delta$ 151.6 ppm (ITOH et al., 2005). Eugistomidina G (**142**) é tetrahydro-cíclico com um grupo alquil-amina aromático substituído no C-3 com  $\delta$ 63.83 ppm, uma metila em N-2 e bromo em C-11 com  $\delta$ 117.67 ppm (TAKAHASHI et al., 2010). Eugistomidina H (**143**) e Eugistomidina I (**144**) são tetracíclicos de estrutura parecida com Eugistomidin G, em C-3 e N-1 possui um grupo alquil-amina aromático condensado ao sistema de anel tetrahydro- $\beta$ -carbolina de configuração óptica absoluta S, em N-2 uma metila, a diferença estrutural se dá no halogênio bromo em C-10  $\delta$ 123.4 ppm e C-11  $\delta$ 123.9 ppm para Eugistomidina I e Eugistomidina H, respectivamente, foram isolados do marinho *Eudistoma glaucus* (SUZUKI et al., 2011).

O 10-hidroxi-antirina (**145**) e N-óxido-10-hidroxi-antirina (**146**) são alcaloides tetracíclicos, possui o sistema de anel tetrahydro- $\beta$ -carbolina ligado a um grupo de terpenos cíclicos, hidroxilado em C-10 com  $\delta$ 151.8 e 152.0 ppm, respectivamente, a diferença estrutural entre esses alcaloides e que em N-óxido-10-hidroxi-antirine (**146**) possui no N-2 um óxido tendo assim um nitrogênio quaternário, ambos isolados das raízes e galhos de *Psychotria prunifolia* (Rubiaceae) (KATO et al., 2012). O alcaloide (16S, 19E) N<sup>1</sup>-(hidroximetil) isositsirikina (**147**) é um tetrahydro- $\beta$ -carbolina condensado pelo carbono C-3  $\delta$ 51.2 ppm e N-2 a um grupo de terpenos cíclicos condensado, com um hidroximetil em N-1, um etilideno (C=CHCH<sub>3</sub>) em C-20 com  $\delta$ 132.5 ppm e um carboxilato de metila e um

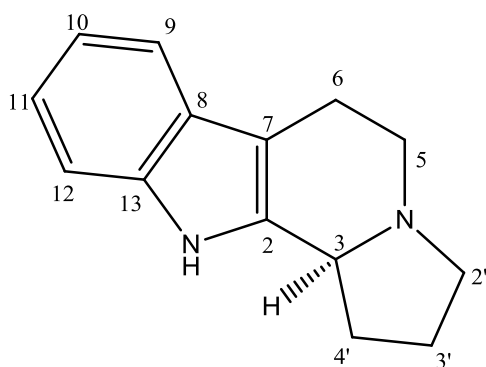
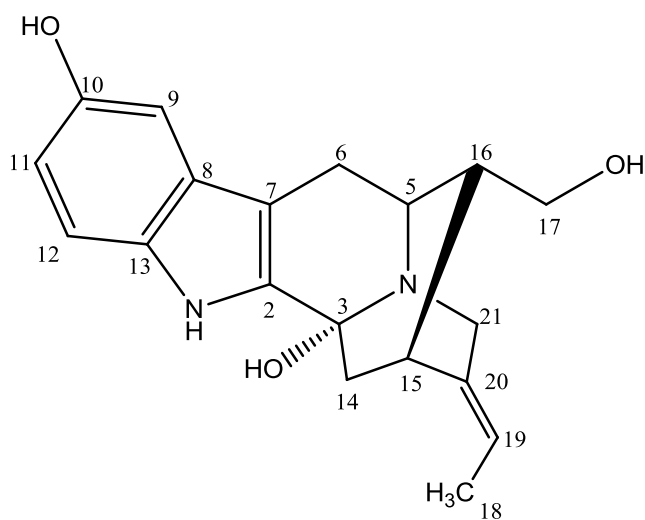
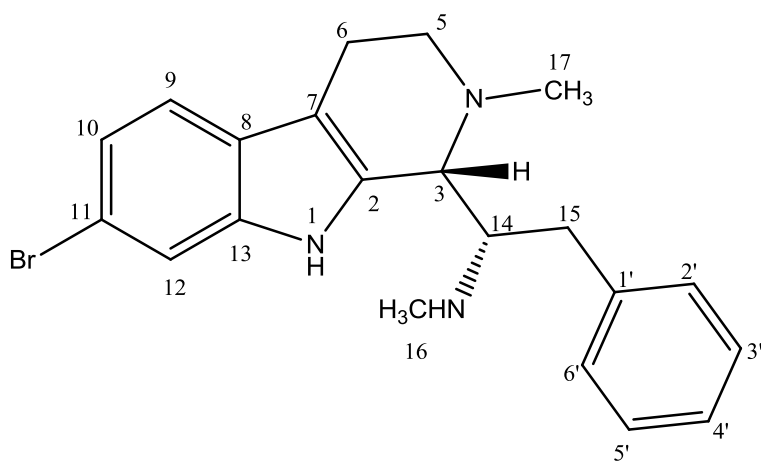
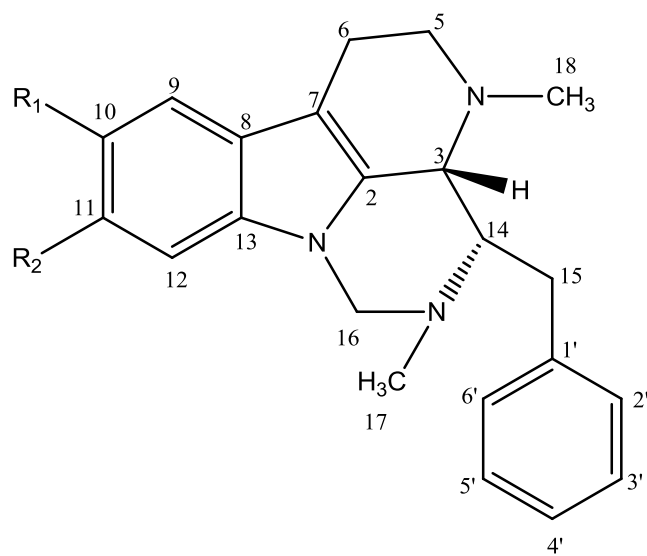
hidroximetil em C-16 com  $\delta$ 51.7 ppm, foi isolado da casca de *Rauwolfia Reflexa* (Apocynaceae) (HU et al., 2006). Os Ácidos Yoimbinic (**148**) e Isorauimbinica (**149**) são isômeros pentacíclicos derivados da desmetoxilação da ioimbina, possui a estrutura tetrahydro- $\beta$ -carbolina condensado a um grupo cíclico terpênico, sendo substituído em C-10 com  $\delta$ 120.3 e 120.6 ppm e C-17 com  $\delta$ 68.1 e 67.7 ppm, por hidroxila, em C-16 pelo ácido carboxílico com  $\delta$ 55.4 e 56.1 ppm, respectivamente, a diferença entre os isômeros e a rotação óptica (3S, 16R e 20R) no ácido Yoimbinic e (3R, 16S e 20S) para Ácido Isorauimbinica, foram isolados das raízes de *Rauwolfia serpentina* (Apocynaceae), com atividade anticâncer (ITOH et al., 2005). O alcaloide Rauwolfine C (**150**) possui a mesma estrutura dos alcaloides yoimbinica e isorauimbinica com a diferença na substituição da metoxila em C-10 com  $\delta$ 154.2 ppm e uma metila em C-19 com  $\delta$ 37.1 ppm, isolada a partir da casca da *Rauwolfia Reflexa* (Apocynaceae) (FADAEINASAB et al., 2015).

O hexacíclico Pegaharmalina A (**151**) é um tetrahydro- $\beta$ -carbolina condensado a um derivado quinazolina, o vasiciona, di-metilado em C-2'  $\delta$ 152.0 e C-3'  $\delta$ 125.9 ppm, substituído em C-11 por uma metoxila com  $\delta$ 157.8 ppm; Pegaharmalina B (**152**) é um tetrahydro- $\beta$ -carbolina condensado a um pirrol ligado a um quinazolina por uma carbonila, possui uma metoxila em C-11  $\delta$  156.6 ppm, ambos possuem atividade citotóxica, foram isolados das sementes de *Peganum harmala* (Nitrariaceae) (WANG et al., 2014a). Banistenosida A (**153**) é um tetracíclico glicosilado, a estrutura  $\beta$ -carbonila esta condensada a um grupo alquil oxigenado ligado a uma carbonila pelo carbono C-3 com  $\delta$ 56.0 ppm e N-2, no C-14 possui um glicosídeo com  $\delta$ 73.0 ppm e uma hidroxila em C-11 com  $\delta$ 158.5 ppm, foi isolado a partir do extrato aquoso das folhas, caule e ramos *Banisteriopsis caapi* (Malpighiaceae) com atividade receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  (SAMOYLENKO et al., 2010). Peganumina C (**154**) é um tetracíclico, o anel D, tetrahydro- $\gamma$ -pirona esta condensado a estrutura  $\beta$ -carbolina por C-3/ N-2, possui uma metoxila em C-11 com  $\delta_{C_{11}}$  156.12 ppm, no carbono C-15 com  $\delta$  69.83 ppm do tetrahydro- $\gamma$ -pirona possui um etanodiol, isolado da casca de *Paganum harmala* (Nitrariaceae) (YANG et al., 2016).

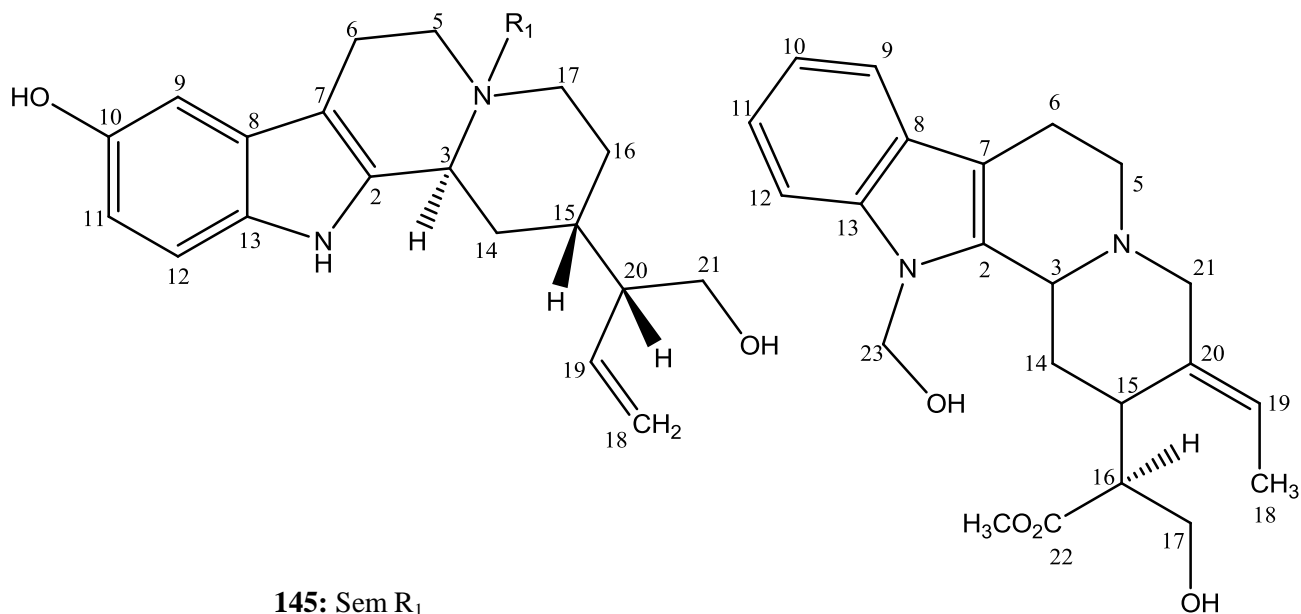
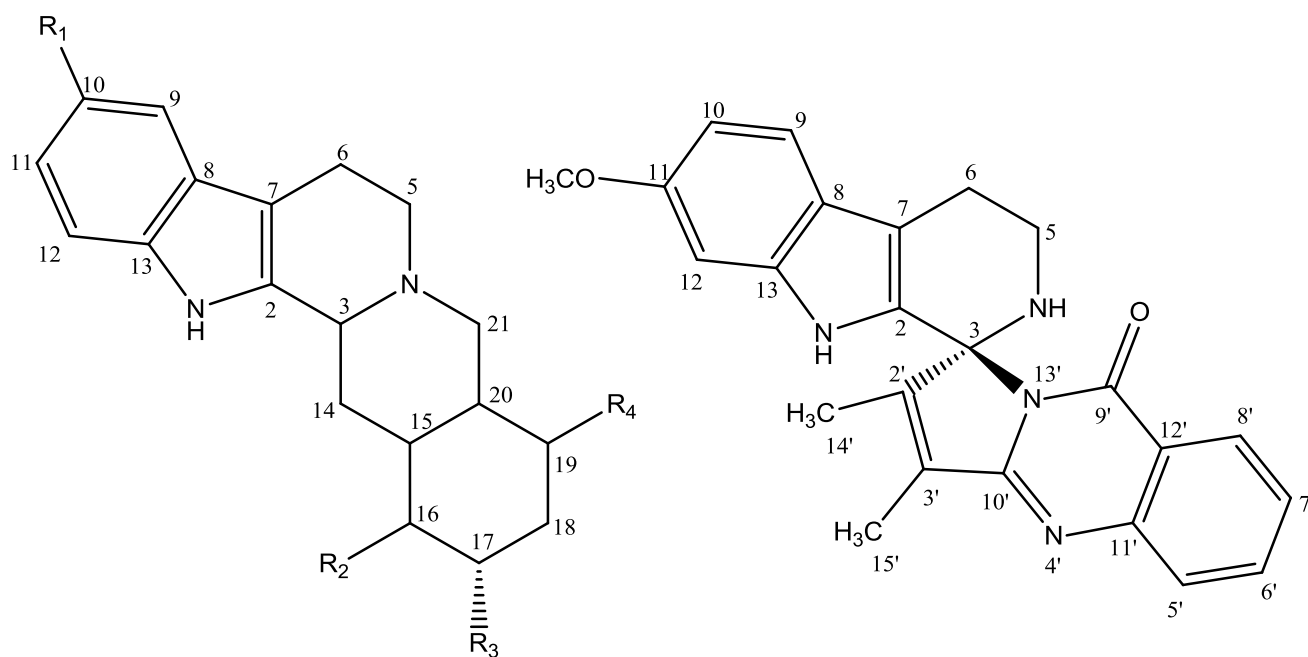
**Tabela 58:** Alcaloides com estrutura Tetrahydro- $\beta$ -carbolina-TH $\beta$ Cs, Cíclico/Tetracíclico (140-154).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>Harmicina (140)</b>	Folhas <i>Kopsia griffithii</i>	400 MHz CDCl <sub>3</sub>	-	KAN et al., 1998
<b>3-hidroxisarpagina (141)</b>	Raízes <i>Rauwolfia serpentina</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	Anticâncer e inibitória da topoisomerase I e II	ITOH et al., 2005
<b>Eudistomidina G (142)</b>	Marinho <i>Eudistoma glaucus</i>	Não informado DCCl <sub>3</sub>	-	TAKAHASHI et al., 2010
<b>Eudistomidina H (143)</b>	Marinho <i>Eudistoma glaucus</i>	600 MHz Acetona-d <sub>6</sub>	-	SUZUKI et al., 2011
<b>Eudistomidina I (144)</b>	Marinho <i>Eudistoma glaucus</i>	600 MHz Acetona-d <sub>6</sub>	-	SUZUKI et al., 2011
<b>10-hidroxi-antirhina (145)</b>	Raízes e Galhos <i>Psychotria prunifolia</i>	300 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	KATO et al., 2012
<b>N-óxido-10-hidroxi-antirina (146)</b>	Raízes e Galhos <i>Psychotria prunifolia</i>	300 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	KATO et al., 2012
<b>(16S, 19E) N<sup>1</sup>- (hidroximetil) isositsirikina (147)</b>	Raízes <i>Rouwolfia yunnanesis</i>	400 MHz CDCl <sub>3</sub>	-	HU et al., 2006
<b>Ácido Yoimbinic (148)</b>	Raízes <i>Rauwolfia serpentina</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	Anticâncer e inibitória da topoisomerase I e II	ITOH et al., 2005
<b>Ácido Isorauimbina (149)</b>	Raízes <i>Rauwolfia serpentina</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	Anticâncer e inibitória da topoisomerase I e II	ITOH et al., 2005
<b>Rauwolfina C (150)</b>	Casca <i>Rauwolfia Reflexa</i>	400 MHz CDCl <sub>3</sub>	-	FADAEINASAB et al., 2015
<b>Pegaharmalina A (151)</b>	Sementes <i>Peganum harmala</i>	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Citotóxica	WANG et al., 2014a
<b>Pegaharmalina B (152)</b>	Sementes <i>Peganum harmala</i>	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Citotóxica	WANG et al., 2014a
<b>Banistenosida A (153)</b>	Folhas, caule e ramos <i>Banisteriopsis caapi</i>	400 MHz CDCl <sub>3</sub>	Receptores adrenérgicos $\alpha_2$	SAMOYLENKO et al., 2010
<b>Peganumina C (154)</b>	Sementes <i>Peganum harmala</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	YANG et al., 2016

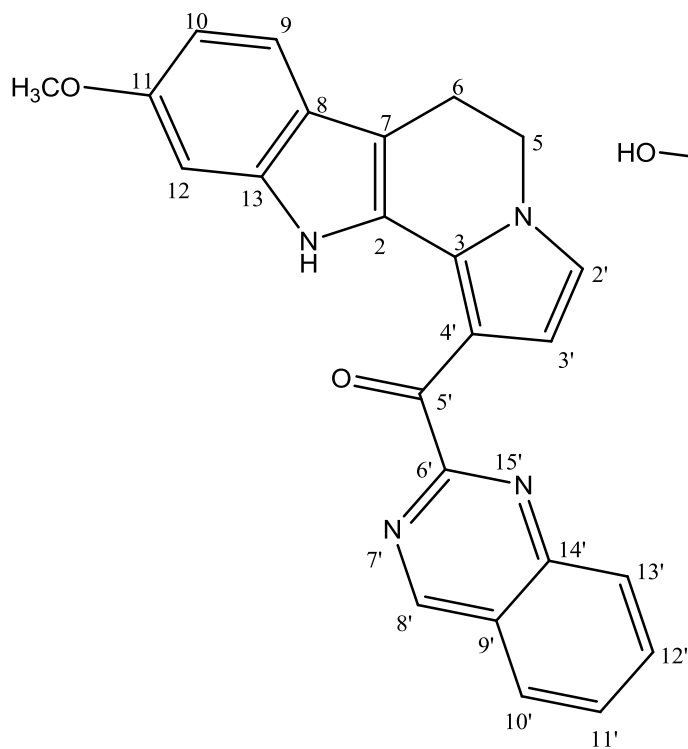
Fonte: Autor, (2016).

**Figura 18:** Alcaloides com estrutura Tetrahydro- $\beta$ -carbolina-TH $\beta$ Cs, Cíclico/tetracíclico (140-154).**140****141****142****143:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Br**144:** R<sub>1</sub> = Br, R<sub>2</sub> = H

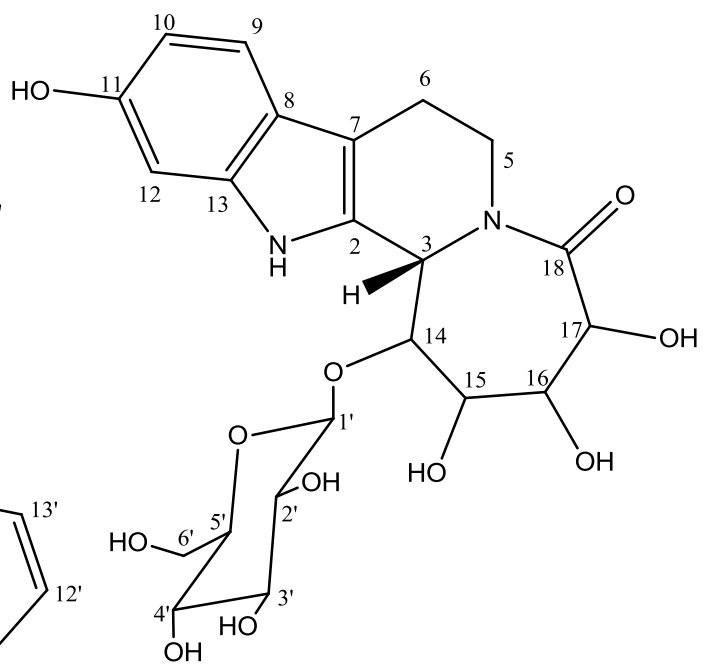
Fonte: Autor, (2016).

**145:** Sem  $R_1$ **146:**  $R_1 = O^- e N^+$ **147****148:** 3S, 16R, 20R,  $R_1 = OH$ ,  $R_2 = COOH$ ,  $R_3 = OH$ ,  $R_4 = H$ **149:** 3R, 16S, 20S,  $R_1 = OH$ ,  $R_2 = COOH$ ,  $R_3 = OH$ ,  $R_4 = H$ **150:**  $R_1 = OCH_3$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = H$ ,  $R_4 = CH_3$ **151**

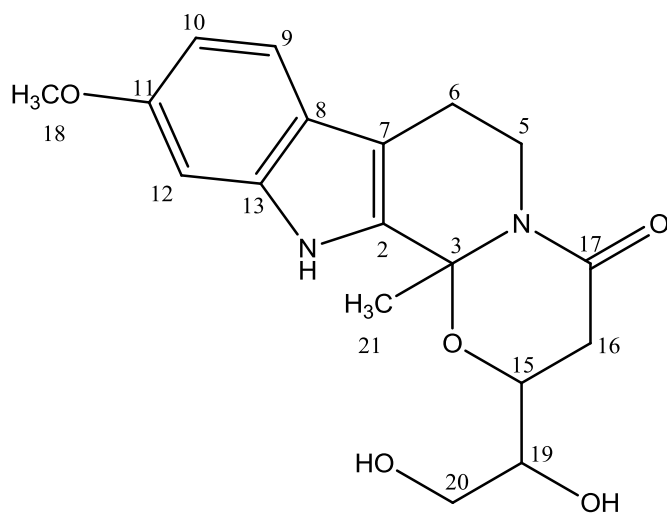
Fonte: Autor, (2016).



152



153



154

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 59:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -Carbolinas, Cíclico-Tetracíclico 140 a 146 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)						
	140	141	142	143	144	145	146
<b>1</b>	8.19, br s	-	11.12, s	-	-	-	-
<b>3</b>	4.26, br s	-	5.14, d (3.2)	3.56 (br s)	3.61 (br s)	4.72, br s	4.58, br s
<b>5</b>	3.09, td (13.0, 5.0)	3.05-3.12, m	3.28, dd (13.0, 6.0)	2.56, m	2.60, m	3.57, dd (12.6, 6.0)	3.66, m
	3.31, ddd (13.0, 5.0, 2.0)		2.95, m	3.09 dd, (12.0, 6.0)	3.13, dd (11.2, 5.1)	3.41, m	3.50, m
<b>6</b>	2.68, br dt (13.0, 5.0)	2.64, dt (17.0, 2.5)	2.87, m	2.66, *	2.69, *	2.82, dd (16.2, 4.8)	3.03 – 2.92, m
	2.99, m	3.08 dd (17.0, 4.5)	2.42 dd (16.3, 5.2)	2.85, *	2.69, *	3.01, m	
<b>9</b>	7.48, dd (7.0, 1.2)	6.78, d (2.0)	7.23, d (8.5)	7.33, d (8.4)	7.59, d (1.8)	6.80, d (2.4)	6.71, d (2.1)
<b>10</b>	7.09, td (7.0, 1.2)	-	7.27, dd (8.5, 1.6)	7.13, dd (8.4, 1.8)	-	-	-
<b>11</b>	7.14, td (7.0, 1.2)	6.67, dd (8.5, 2.0)	-	-	7.20, dd (8.4, 1.8)	6.68, dd (8.7, 2.4)	6.60, dd (8.7, 2.1)
<b>12</b>	7.31, dd (7.0, 1.2)	7.17, d (8.5)	7.73, d (1.6)	7.50, d (1.8)	7.29, d (8.4)	7.17, d (8.7)	7.08, d (8.7)
<b>14</b>	-	2.04, dd (13.5, 1.5)	4.13, m	3.64, m	3.69, m	2.28, m	2.47, ddd (13.8, 12.9, 4.8)
		2.25, dd (13.5, 4.5)				2.14, m	
<b>15</b>	-	2.96, m	3.24, dd (15.0, 4.8)	2.17, dd (15.0, 10.8)	2.17, dd (15.6, 10.8)	1.66, m	1.47, m
			3.09, dd (15.0, 9.7)	2.85	2.87		
<b>16</b>	-	1.89, br td (8.5, 6.5)	2,87, s	2.69, s	2.72, s	1.84, m 1.64, m	1.47, m 1.96, dd (13.8, 3.9)

\*A multiplicidade e os J não foram informados.

Fonte: Autor, (2016).

Tabela 59: Continuação.

Hidrogênio	Composto/ $\delta_H$ (ppm), $J_H$ (Hz)						
	140	141	142	143	144	145	146
17	-	3.46, dd (10.5, 8.5) 3.52, dd (10.5, 6.5)	2.92, s	2.35, s	2.36, s	3.13, t (4.2)	3.03 – 2.94, m 3.52, m
18	-	1.65, br d (7.0)	-	4.80, d (10.8) 4.93, d (10.8)	4.80, dd (10.8) 4.94, d (10.8)	5.17, dd (10.5, 1.8) 5.14, d (16.8, 1.8)	5.06, dd (10.8, 1.8) 5.04, dd (16.8, 1.8)
19	-	5.49, q (7.0)	-	-	-	5.66, ddd (16.8, 10.5, 9.6)	5.59, ddd (16.8, 10.5, 9.3)
20	-	-	-	-	-	2.28, m	2.07, dd (9.3, 6.3)
21	-	3.38, br d (16.5) 4.26, dt (16.5, 2.0)	-	-	-	3.66, dd (11.1, 5.9) 3.59, dd (11.1, 6.3)	3.51, dd (11.1, 6.3) 3.48, dd (11.1, 6.3)
1'	-	-	-	-	-	-	-
2'	2.92, m 2.94, m	-	6.59, d (7.5)	7.21, d (7.2)	7.25, d (7.8)	-	-
3'	1.89, m 1.91, m	-	7.04, dd (7.7, 7.5)	7.19, m	7.23, m	-	-
4'	1.86, m 2.29, m	-	7.12, dd (7.5, 7.5)	7.10, m	7.13, m	-	-
5'	-	-	7.04, dd (7.7, 7.5)	7.19, m	7.23, m	-	-
6'	-	-	6.59, d (7.5)	7.21, d (7.2)	7.25, d (7.8)	-	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 60:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -Carbolinas, Cíclico-Tetracíclico 140 a 146 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)						
	140	141	142	143	144	145	146
2	133.5	139.0	121.62	135.8	136.4	130.5	131.0
3	57.5	84.7	63.83	59.2	59.2	57.9	71.6
5	46.0	59.8	45.65	55.3	55.2	52.4	69.0
6	17.6	26.8	15.01	22.4	22.3	18.1	20.6
7	107.0	105.8	105.98	108.3	107.8	106.0	105.7
8	126.8	128.9	123.82	128.5	129.0	128.6	128.3
9	118.0	103.6	119.53	120.5	113.4	103.2	103.3
10	119.4	151.6	123.88	123.4	112.8	151.8	152.0
11	121.7	113.0	117.67	114.2	123.9	112.9	113.2
12	111.0	113.0	115.40	114.3	121.6	112.8	113.0
13	136.2	133.6	137.53	139.0	136.8	133.1	133.6
14	-	42.1	63.80	62.3	61.9	31.6	28.5
15	-	31.2	33.06	31.0	30.9	31.1	30.6
16	-	44.2	32.45	62.1	61.4	27.2	23.6
17	-	64.6	39.79	42.8	42.7	48.0	59.1
18	-	13.1	-	42.8	42.7	118.5	118.5
19	-	119.0	-	-	-	138.7	138.2
20	-	134.0	-	-	-	50.8	52.3
21	-	49.4	-	-	-	64.0	63.8
1'	-	-	134.12	141.7	141.6	-	-
2'	29.5	-	128.46	130.1	131.3	-	-
3'	23.1	-	128.86	129.1	130.0	-	-
4'	49.6	-	127.77	126.7	126.6	-	-
5'	-	-	128.46	129.1	130.0	-	-
6'	-	-	128.86	126.1	131.3	-	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 61:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -Carbolinas-TH $\beta$ Cs, Cíclico-Tetracíclico 147 a 154 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)							
	147	148	149	150	151	152	153	154
<b>1</b>	-	-	-	-	10.47, br s	11.5, br s	-	-
<b>3</b>	4.04, d (10.1)	4.04 br d (11.5)	5.03, br s	3.20, dd (10.3, 12.3)	-	-	4.44, m	-
<b>5</b>	2.85-2.87, m 2.94-2.96, m	3.07-3.18, m 3.47, td (11.0, 7.5)	3.62, ddd (12.5, 9.5, 5.5) 3.67, dd (12.5, 5.0)	2.90, m 2.45, m	3.14, dd (11.3, 5.4) 3.87, tt (11.3, 3.4)	4.86, t (7.3)	-	4.75, dd (13.32, 5.52) 3.26, *
<b>6</b>	2.77-2.79, m 2.77-2.99, m	2.91, br q (11.0) 3.07-3.18, m	3.04, dd (17.0, 5.0) 3.10-3.25, m	2.83, m 2.31, m	2.70, ddd (14.9, 11.3, 5.4) 2.77, ddd (14.9, 3.4, 1.1)	3.18, t (7.3)	3.31, br s 3.05, m	2.50, m 2.70, m
<b>9</b>	7.39, d (7.6)	7.42, br d (8.0)	7.46, br d (7.5)	6.83, d (2.3)	7.36, d (8.6)	7.46, d (8.6)	2.51, m	7.28, d (8.58)
<b>10</b>	7.05, t (7.6)	7.01, ddd (8.0, 7.0, 1.0)	7.04, td (7.5, 1.0)	-	6.64, dd (8., 2.3)	6.73, dd (8.6, 1.7)	6.90, *	6.67, dd (8.58, 2.16)
<b>11</b>	7.15, t (7.6)	7.09, ddd (8.0, 7.0, 1.0)	7.13, td (7.5, 1.0)	6.73, dd (8.7, 2.2)	-	-	6.19, br d (8.8)	-
<b>12</b>	7.38, d (7.6)	7.32, br d (8.0) 1.49, td (14.0, 11.5)	7.38, br d (7.5)	7.12, d (8.7)	6.62, d (2.3)	6.90, d (1.7)	-	6.83, d (1.98)
<b>14</b>	2.15-2.20, m 1.86-1.88, m	2.36, dt (14.0, 3.0)	2.22-2.29, m 2.34, br d	1.23, m 1.42, m	-	-	6.35, d (2.8)	-
<b>15</b>	3.22-3.24, m	2.03, br qd (11.0, 3.0)	2.22-2.2, m	1.54, m	-	-	4.23, br s	3.40, m
<b>16</b>	2.83-2.85, m	2.10, dd (11.0, 2.0)	2.18, dd (11.0, 4.0)	1.12, m 1.33, m	-	-	4.44, m	2.23, dd (16.44, 2.04) 2.48, m
<b>17</b>	3.64-3.74, m 3.64-3.74, m	4.14, br s	3.94, td (11.0, 4.0)	1.01, m 1.72, m	-	-	4.09, br s	-
<b>18</b>	1.68, d (6.5)	1.54-1.67, m 1.90-1.96, m	1.27-1.36, m 2.06, br dq (12.0, 4.0)	1.94, m 2.11, m	-	-	4.04, br s	3.75, s

\*sobrepeso

Fonte: Autor, (2016).

Tabela 61: Continuação.

Hidrogênio	Composto/ $\delta_H$ (ppm), $J_H$ (Hz)							
	147	148	149	150	151	152	153	154
19	5.69, q (6.5)	1.41-1.45, m 1.54-1.67, m	1.62-1.68, m 1.88-1.98, m	1.30, m	-	-	-	3.6, m 4.82, d (4.82)
20	-	1.54-1.67, m	1.88-1.98, m	3.63, m	-	-	-	3.26, m 4.54, s
21	3.29-3.33, br s 3.45, d (12.6)	2.70, br t (11.0) 3.21, dd (11.0)	3.10-3.25, m 3.53, dd (12.5, 2.5)	1.93, m 3.55, m	-	-	-	1.79, s
23	5.40, s	-	-	-	-	-	-	-
1'	-	-	-	-	-	-	4.44, m	-
2'	-	-	-	-	-	6.92, d (4.2)	4.36, m	-
3'	-	-	-	-	-	6.50, d (4.2)	4.38, m	-
4'	-	-	-	-	-	-	4.31, m	-
5'	-	-	-	-	7.68, dd (7.5, 1.0)	-	3.82, m	-
6'	-	-	-	-	7.76, m	-	3.81, m 3.31, m	-
7'	-	-	-	-	7.41, m	-	-	-
8'	-	-	-	-	7.99, dd (8.0, 1.4)	9.77, s	-	-
10'	-	-	-	-	-	8.28, d (8.0)	-	-
11'	-	-	-	-	-	7.88, ddd (8.0, 5.4, 2.5)	-	-
12'	-	-	-	-	-	8.12, m	-	-
13'	-	-	-	-	-	8.12, m	-	-
14'	-	-	-	-	1.64, d (0.8)	-	-	-
15'	-	-	-	-	2.04, d (0.8)	-	-	-
CH <sub>3</sub> -19	-	-	-	0.96, d (6.8)	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -10	-	-	-	3.79, s	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -11	-	-	-	-	3.69, s	3.80, s	3.23, s	-
OCH <sub>3</sub> -22	3.62, s	-	-	-	-	-	-	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 62:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -Carbolinas-TH $\beta$ CS, Cíclico-Tetracíclico 147 a 154 ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)							
	147	148	149	150	151	152	153	154
2	133.8	132.5	127.2	135.8	126.7	125.3	120.0	137.17
3	51.2	62.5	57.7	60.0	82.6	134.2	56.0	87.04
5	47.6	53.8	52.6	53.3	40.1	43.8	40.8	40.09
6	20.7	21.2	16.9	21.7	22.1	20.5	16.0	20.61
7	109.0	107.1	106.3	107.9	112.5	109.1	109.6	110.77
8	126.9	127.8	127.6	127.0	120.8	120.4	119.9	120.61
9	118.0	118.9	119.0	100.4	118.8	119.5	118.0	119.09
10	119.8	120.3	120.6	154.2	108.3	109.8	108.3	109.02
11	121.9	122.9	123.4	111.0	155.7	156.6	158.5	156.12
12	109.3	112.4	112.8	111.5	94.6	94.6	94.6	94.97
13	137.1	138.4	138.5	131.2	137.0	138.4	137.0	133.47
14	30.3	34.2	24.4	35.2	-	-	73.0	-
15	34.5	37.7	32.2	41.4	-	-	79.3	69.83
16	51.7	55.4	56.1	30.0	-	-	68.0	34.11
17	61.7	68.1	67.7	23.5	-	-	70.9	167.81
18	13.4	32.0	34.2	35.3	-	-	175.3	55.33
19	126.5	24.4	24.4	37.1	-	-	-	72.67
20	132.5	40.5	35.9	55.7	-	-	-	62.69
21	58.3	60.9	50.8	60.0	-	-	-	29.07
22	174.8	181.9	180.2	-	-	-	-	-
23	66.1	-	-	-	-	-	-	-
1'	-	-	-	-	-	-	94.4	-
2'	-	-	-	-	152.0	126.2	71.8	-
3'	-	-	-	-	125.9	104.3	71.7	-
4'	-	-	-	-	-	129.0	66.1	-
5'	-	-	-	-	126.6	180.0	72.3	-
6'	-	-	-	-	133.9	160.2	61.5	-
7'	-	-	-	-	125.7	-	-	-
8'	-	-	-	-	126.0	161.4	-	-
9'	-	-	-	-	158.5	124.2	-	-
10'	-	-	-	-	157.8	127.9	-	-
11'	-	-	-	-	149.1	129.0	-	-
12'	-	-	-	-	121.4	135.2	-	-
13'	-	-	-	-	-	128.2	-	-
14'	-	-	-	-	10.5	148.8	-	-
15'	-	-	-	-	9.0	-	-	-
CH <sub>3</sub> -19	-	-	-	11.1	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -10	-	-	-	55.9	-	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -11	-	-	-	-	55.1	55.2	54.3	-
OCH <sub>3</sub> -22	51.7	-	-	-	-	-	-	-

Fonte: Autor, (2016).

#### 4.5. Os Alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -carbolina-TH $\beta$ Cs, Dimêros ou bis- $\beta$ -carbolina

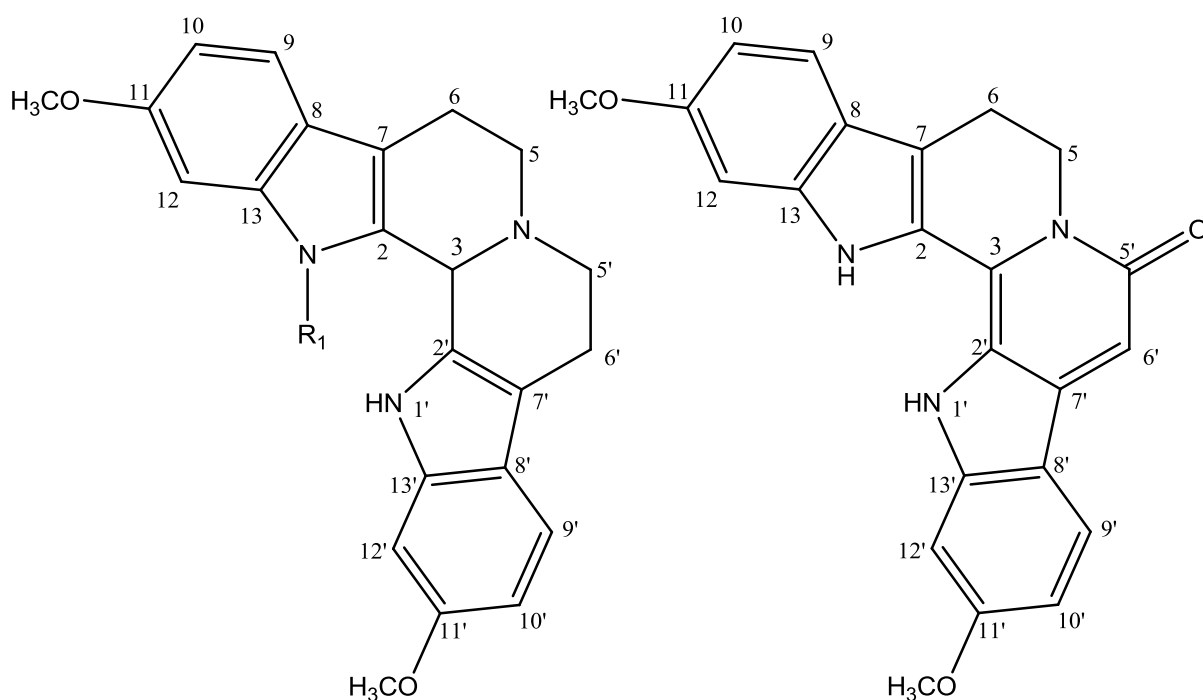
Os Tetrahydro-Dimêros possuem a estrutura de um alcaloide Tetrahydro- $\beta$ -carbolina ligado a outro  $\beta$ -carbolina, geralmente condensado pelo carbono C-3 e N-2 ou ligados entre a amida cíclica  $\gamma$ -lactam ou grupos alquil. Trifilinas A (**155**) e Trifilinas B (**156**) são tetrahidros condensados a tetrahidros pelo carbono C-3 e N-2 com  $\delta_{C3}$  56.8 e 56.8 ppm, metoxilados em C-11 com  $\delta$ 155.2 e 155.4 ppm e C-11' com  $\delta$ 155.3 e 155.2 ppm, a diferença entre os compostos se dá em Trifilinas B (**150**) que possui um hidroximetil em N-1; Trifilinas C (**157**) é tetrahydro-dimêro tendo a estrutura de um sistema de anel tricíclico  $\beta$ -carbolina condensado pelo carbono C-3 e N-2 com  $\delta_{C3}$  129.6ppm, o anel D dessa estrutura, esta oxidado no carbono C-5' com  $\delta$ 154.6 ppm, rearranjado a uma amida  $\alpha,\beta$ -insaturada aromática, todas Trifilinas foram isoladas das folhas de *Trigonostemon filipes* (Euphorbiaceae), trifilinas A e B foram avaliadas quanto a atividade anti-HIV-1, mas obtiveram fraca atividade com valores de EC<sub>50</sub> 54,61  $\mu$ g/ml e 9,75  $\mu$ g/ml, respectivamente (SHI LI et al., 2012a).

Peganumina A (**158**) é um metoxi-tetrahydro- $\beta$ -carbolina condensado a outro metoxi-tetrahydro- $\beta$ -carbolina interligado por uma  $\gamma$ -lactama de 5 membros, pelo carbono C-3/C-3' e N-2/ N-2' com  $\delta_{C3/C3'}$  77.4/78.8 ppm, possui atividade citotóxica, foi isolada a partir das sementes de *Peganum harmala* (Nitrariaceae) (WANG et al., 2014). Zamamidina A (**159**) é um Tetrahydro-Dimêro com um sistema de anel tricíclico tetrahidrico- $\beta$ -carbolina substituído em C-3 com  $\delta$ 67.3ppm por um derivado de isoquinolina terpênico no qual C-15  $\delta$ 131.3 ppm e C-16 69.8 ppm, possui um epóxico, em N-2 esta ligado a um etil- $\beta$ -carbolina, possui atividade citotóxica contra leucemia murina, este composto foi isolado do marinho *Amphimedon sp* (TAKAHASHI et al., 2009).

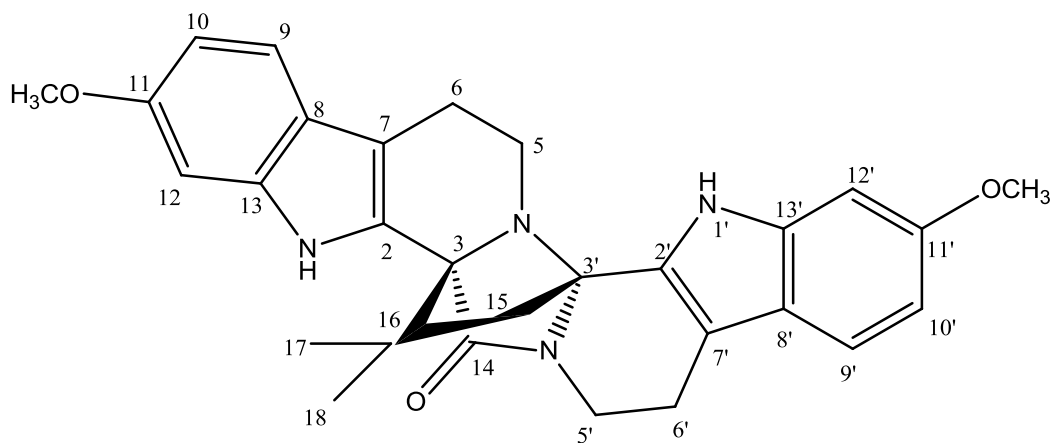
**Tabela 63:** Alcaloides com estrutura Tetrahydro- $\beta$ -carbolina - TH $\beta$ Cs, Dimêro ou bis- $\beta$ -carbolina (155-159).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>Trifilinas A (155)</b>	Folhas <i>Trigonostemon filipes</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	SHI LI et al., 2012a
<b>Trifilinas B (156)</b>	Folhas <i>Trigonostemon filipes</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	SHI LI et al., 2012a
<b>Trifilinas C (157)</b>	Folhas <i>Trigonostemon filipes</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	SHI LI et al., 2012a
<b>Peganumina A (158)</b>	Sementes <i>Peganum harmala</i>	600 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	Citotóxica	WANG et al., 2014
<b>Zamamidina A (159)</b>	Marinho <i>Amphimedon sp</i>	Não informado CDCl <sub>3</sub>	Citotóxica contra leucemia murina	TAKAHASHI et al., 2009

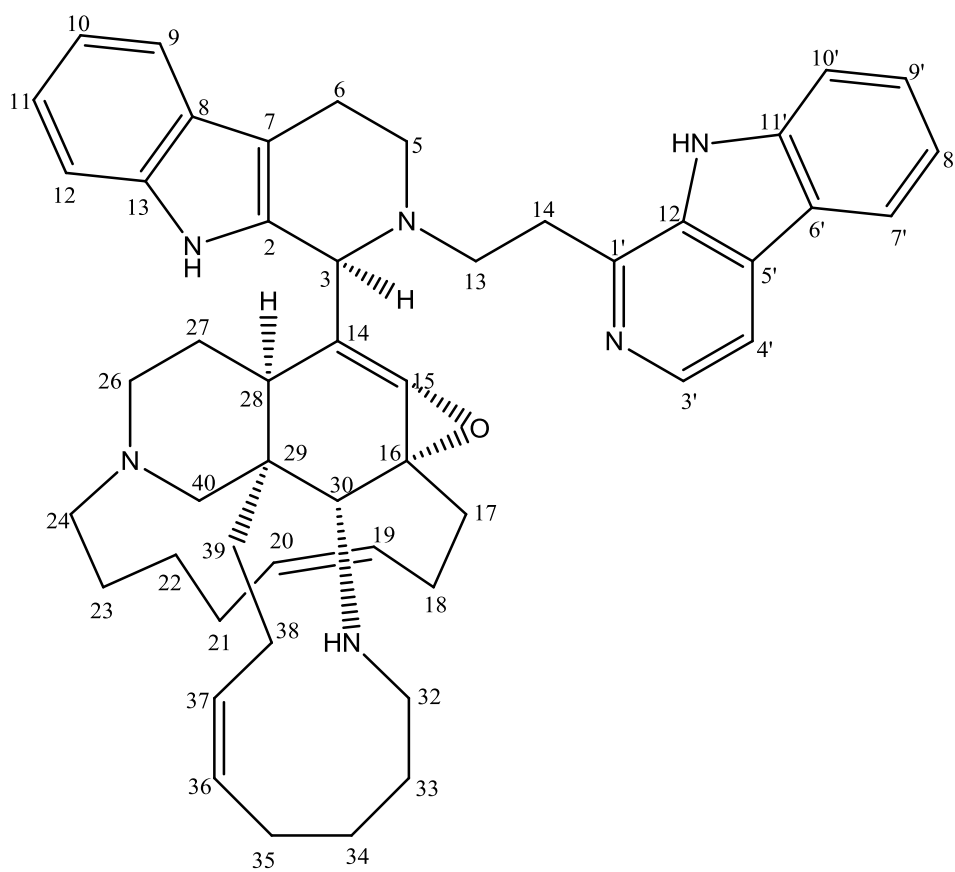
Fonte: Autor, (2016).

**Figura 19:** Alcaloides com estrutura Tetrahydro- $\beta$ -carbolina-TH $\beta$ Cs, Dimêrico ou bis- $\beta$ -carbolina (155-159).**155:** R<sub>1</sub> = H**156:** R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH**157**

Fonte: Autor, (2016).



158



159

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 64:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -Carbolinas, Cíclico-Tetracíclico 155 a 158 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)			
	155	156	157	158
<b>1</b>	10.63, br s	-	11.9, br s	11.25, br s
<b>3</b>	3.63, br s	3.65, br s	-	-
<b>5</b>	4.0, d (14.6)	4.22, d (14.8)	4.43, t (6.7)	2.34, dd (10.9, 4.9)
	3.60, m	3.67, d (14.4)		2.45, dd (10.9, 4.9)
<b>6</b>	3.32, dd (14.6, 3.2)	3.37, *	3.02, t (6.7)	2.63, dd (11.0, 4.9)
	2.50, m	2.52, *		2.64, dd (11.0, 4.9)
<b>9</b>	7.26, d (8.9)	7.29, d (8.5)	7.44, d (8.6)	7.24, d (8.6)
<b>10</b>	6.63, dd (8.9, 2.8)	6.72, dd (8.5, 1.8)	6.71, dd (8.6, 2.2)	6.63, dd (8.6, 1.6)
<b>11</b>	-	-	-	-
<b>12</b>	6.83, d (2.8)	7.09, br s	6.89, d (2.2)	6.93, d (1.6)
<b>14</b>	-	-	-	-
<b>15</b>	-	-	-	1.88, d (10.9)
	-	-	-	2.30, d (10.9)
<b>16</b>	-	-	-	-
<b>17</b>	-	-	-	1.15, s
<b>18</b>	-	-	-	1.38, s
<b>1'</b>	10.72, br s	10.76, br s	11.4, br s	-
<b>5'</b>	3.20, dd (9.8, 4.6)	3.24, dd (9.8, 4.6)	-	4.0, dd (12.6, 5.7)
	2.69, dd (12.2, 9.8)	2.75, *		3.09, td (12.6, 4.4)
<b>6'</b>	2.79, m	2.82, *	7.32, br s	2.70, ddd (15.1, 12.6, 5.7)
	2.64, m	2.69, *		2.90, dd (15.1, 4.4)
<b>9'</b>	7.24, d (8.9)	7.29, d (8.5)	7.81, d (8.7)	7.38, d (8.6)
<b>10'</b>	6.61, dd (8.9, 2.8)	6.65, dd (8.5, 1.8)	6.85, dd (8.7, 2.2)	6.70, dd (8.6, 1.8)
<b>12'</b>	6.83, d (2.8)	6.86, d (1.8)	6.95, d (2.2)	6.87, d (1.8)
<b>OCH<sub>3</sub>-11</b>	3.74, s	3.81, br s	3.81, br s	3.78, s
<b>OCH<sub>3</sub>-11'</b>	3.73, s	3.77, s	3.83, s	3.77, s
<b>CH<sub>2</sub> - 1</b>	-	5.41, s	-	-
<b>OH</b>	-	6.31, s	-	-

\*sobreposto

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 65:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides Tetrahydro- $\beta$ -Carbolinas, Cíclico-Tetracíclico 155 a 158( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)			
	155	156	157	158
2	134.7	134.3	128.4	127.3
3	56.8	56.8	129.6	77.4
5	52.1	50.8	40.2	40.0
6	27.6	27.5	19.4	21.0
7	106.1	106.4	110.5	109.5
8	121.2	121.1	120.1	120.5
9	117.8	117.8	120.1	118.2
10	108.1	108.6	109.6	108.3
11	155.2	155.4	156.8	155.4
12	94.9	94.2	94.5	94.9
13	136.8	137.0	138.7	137.6
14	-	-	-	171.4
15	-	-	-	50.4
16	-	-	-	40.0
17	-	-	-	26.8
18	-	-	-	26.0
2'	131.3	132.0	125.8	125.7
3'	-	-	-	78.8
5'	52.5	52.5	154.6	35.6
6'	21.6	21.6	93.7	20.9
7'	106.5	106.4	123.0	111.3
8'	121.1	121.1	115.8	120.4
9'	118.3	118.2	121.8	119.0
10'	108.1	108.0	110.8	109.1
11'	155.2	155.2	159.2	156.1
12'	94.9	94.7	94.5	94.7
13'	137.1	136.9	140.9	137.5
OCH <sub>3</sub> -11	55.3	55.4	55.3	55.2
OCH <sub>3</sub> -11'	55.3	55.2	55.3	55.2
CH <sub>2</sub> - 1	-	65.5	-	-

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 66:** Dados RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)) e  $^{13}\text{C}$  ( $\delta_{\text{C}}$ ) do alcaloide Tetrahydro- $\beta$ -Carbolina-TH $\beta$ Cs, Cíclico-Tetracíclico 159.

Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)				Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)			
Hidrogênio	159	Hidrogênio	159	Carbono	159	Carbono	159
1	7.57, br s	30	2.76, m 2.60, m	2	133.7	29	59.2
3	4.09, br s	31	1.51, m	3	67.3	30	53.3
5	3.80, m 2.63, m	32	1.81, m 1.34, m	5	49.6	31	28.8
6	3.20, m 2.99, m	33	2.47, m 1.34, m	6	21.4	32	28.4
9	7.59, d *	34	5.27, m	7	107.2	33	25.9
10	7.17, t *	35	5.20, m	8	127.5	34	130.4
11	7.18, t *	36	2.41, m 1.49, m	9	118.1	35	131.1
12	7.26, d *	37	1.59, m -0.54, m	10	119.4	36	27.1
14	-	38	2.69, m 0.73, m	11	121.5	37	36.0
15	5.66, s	1'	-	12	111.0	38	64.3
16	-	2'	-	13	135.5	1'	145.4
17	1.97, m 1.33, m	3'	8.36, d (5.3)	14	142.7	2'	-
18	1.98, m	4'	7.86, d (5.4)	15	131.3	3'	137.7
19	5.24, m	5'	-	16	69.8	4'	113.5
20	5.12, m	6'	-	17	40.5	5'	129.7
21	2.52, m 1.51, m	7'	8.10, d (7.9)	18	1.8	6'	122.4
22	1.44, m 0.85, m	8'	7.24, t (7.6)	19	128.7	7'	121.8
23	1.23, m 1.02, m	9'	7.42, t (7.6)	20	129.2	8'	120.1
24	1.98, m 1.87, m	10'	7.33, d (8.2)	21	29.0	9'	128.4
25	1.97, m -0.12, m	12'	10.79, br s	22	28.6	10'	112.3
26	0.73, m	14'	3.58, m 3.32, m	23	24.6	11'	141.5
27	0.98, m	15'	3.25, m 2.86, m	24	58.8	12'	-
29	3.36, m			25	48.0	13'	136.3
				26	31.1	14'	31.9
				27	42.6	15'	54.7
				28	42.6		

\*sobreposto

Fonte: Autor, (2016).

## 5. ALCALOIDES $\beta$ -CARBOLINA DIVERGENTES

Chamamos de alcaloides  $\beta$ -carbolina-Divergentes, os  $\beta$ -carbolinas que não possuem a estrutura de insaturação padrão dos alcaloides indol-pirido, alguns alcaloides no sistema de anel tricíclico apresentam no anel C (o anel pirido), carbonilas de função amida, grupos de olefinas e saturações no anel pirido em C-2 e C-7, mas pelas características continuam sendo considerados alcaloides  $\beta$ -carbolinas. Como na ocorrência de Bauerine C (**160**) tem a estrutura de um  $\beta$ -carbolina com uma oxidação do carbono C-3 tendo uma carbonila no anel pirido com  $\delta$ 156.0 ppm, di-clorado nos carbonos C-11 com  $\delta$ 130.6 ppm e C-12, metilado em N-1 com  $\delta_{\text{CH}_3}$  34.1 ppm, a divergências entre os  $\beta$ Cs se dá na hibridização do nitrogênio N-2, que tem característica  $sp^3$ , possui atividade antiviral e citotóxica, isolada das algas *Dichothrix baueriana* (LARSEN et al., 1994). O composto 1,7-dihidroxi-1-metil-6,8-dimetoxi- $\beta$ -carbolina (**161**) é caracterizado como um tetrahydro- $\beta$ -carbolina dihidroxilado em C-11 com  $\delta$ 126.27 ppm e em C-3 com  $\delta$ 79.44 ppm, di-metoxilado em C-10 com  $\delta$ 129.02 ppm e C-12 com  $\delta$ 129.02 ppm. A diferença para um tetrahydro padrão se dá na saturação dos carbonos C-2  $\delta$ 42.58 ppm e C-7  $\delta$ 42.51 ppm, do núcleo indol sistema  $\beta$ -carbolina, que neste caso são carbonos de caráter  $sp^3$  e o padrão seriam carbono de caráter  $sp^2$ . Esse composto foi isolado das folhas de *Datura metel linn* (Solanaceae) possui atividade antibactericida (OKWU et al., 2011). Trigonisa C (**162**) é considerado um  $\beta$ -carbolina-divergente, pois possui uma olefina de cadeia longa no carbono C-3 com  $\delta$ 146.2 ppm, a divergência este em N-2, com hibridização  $sp^3$ , metoxilado em C-11 com  $\delta$ 161.7 ppm, isolada das folhas de *Trigonostemon lii* (Euphorbiaceae) (SHI LI et al., 2012a).

Os alcaloides Oporrisida A (**163**) e Oporrisida B (**164**) são tetrahydro- $\beta$ -carbolina-divergentes, pois possuem um carbonila em C-5 com  $\delta$ 171.8 e 172.8 ppm, respectivamente, no qual no anel pirido tem a estrutura de uma  $\delta$ -lactama, substituída em C-3 por uma secologanina glicosilada com  $\delta_{\text{C}_3}$  57.7 e 58.7 ppm, C-3 em  $\beta$ Cs teriam um deslocamento mais desprotegidos; a diferença entre esses compostos e que no composto A (**163**) possui  $\alpha$ -D-glicopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glicopiranosídeo e no composto B (**164**)  $\beta$ -D-glicopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glicopiranosídeo. Oporrisida E (**165**) é uma  $\beta$ -carbolina com o anel C oxidado a um anel N-metilpiridona (metilado em N-2 e carbonilado em C-5 com  $\delta$ 163.2 ppm), ligado em C-3 por uma secologanina com  $\delta$ 131.5 ppm; Oporrisida F (**166**) é um  $\beta$ -carbolina com o anel pirido oxidado em C-5  $\delta$ 160.7 e C-6  $\delta$ 172.1 ppm, tendo uma função 1,2-dicarbonila e em C-3 possui uma olefina entre os carbonos C-3 com  $\delta$ 131.1 ppm e C-14  $\delta$ 123.1 ppm, ligando a estrutura  $\beta$ -carbolina a derivado da secologanina, pois ao invés

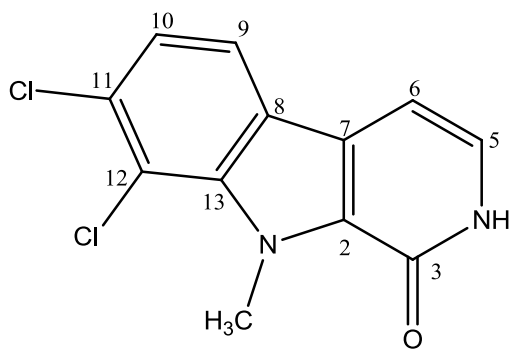
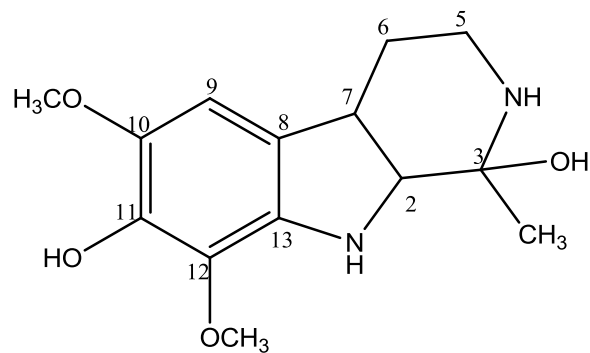
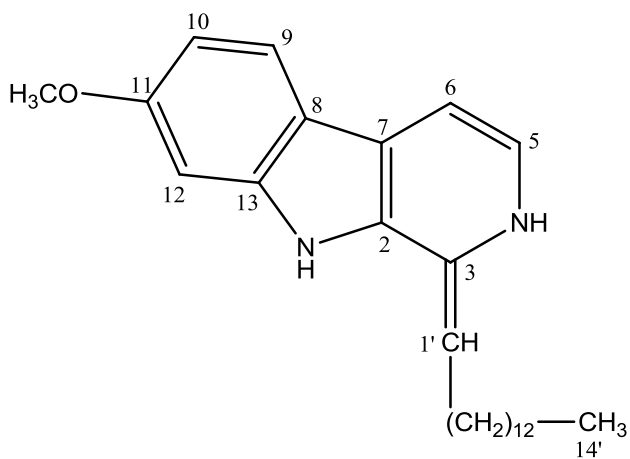
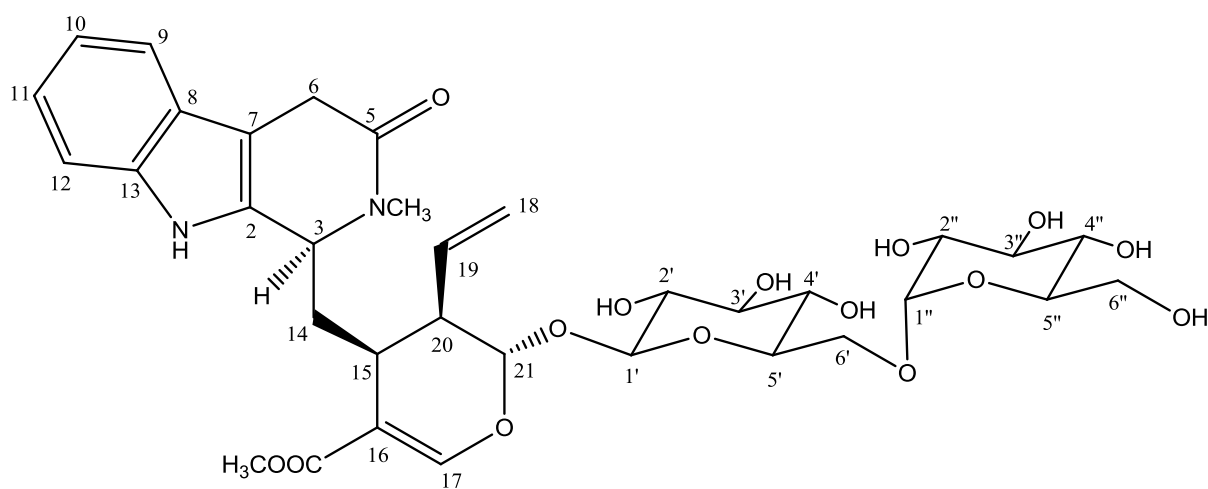
do ester metílico tem o ácido carboxílico, todas as Opiorriside foram isoladas da espécie *Ophiorrhiza trichocarpon* (Rubiaceae) (KITAJIMA et al., 2013).

O composto 10,12-dihidroxi-18-etenil-4-pirido- $\beta$ -carbolina (**167**) é tetracíclico com características de um tetrahydro- $\beta$ -carbolina condensado pelo carbono C-3  $\delta$  22.76 e N-2 a um anel piridínico ligado em C-16 por um termina vinil com  $\delta$ 130.10 ppm, substituído em C-10 e C-12 por hidroxilas com  $\delta$ 129.70 e 129.70, respectivamente, diverge para um tetrahydro- $\beta$ -carbolina padrão e a saturação dos carbonos C-2  $\delta$ 14.16 ppm e C-7  $\delta$ 14.14 ppm do núcleo indol, pois tem caráter sp<sup>3</sup>, isolado das folhas *Afromomum meleguata* (Zingiberaceae) (OKWU et al., 2010). Trigonostemonina A (**168**) e Trigonostemonina B (**169**) são um tetrahydro- $\beta$ -carbolina-divergente oxidado em C-3 a uma carbonila com  $\delta$ 161.5 e 161.8 ppm, substituída em N-2 por um derivado de 4'-O-metil-kunramina e de kunramina, respectivamente, sendo que trigonostemonina B é metilado em C-11 com  $\delta$ 158.3 ppm, foram isolados da raízes e caule de *Trigonostemon lii* (Euphorbiaceae) (HU et al., 2009).

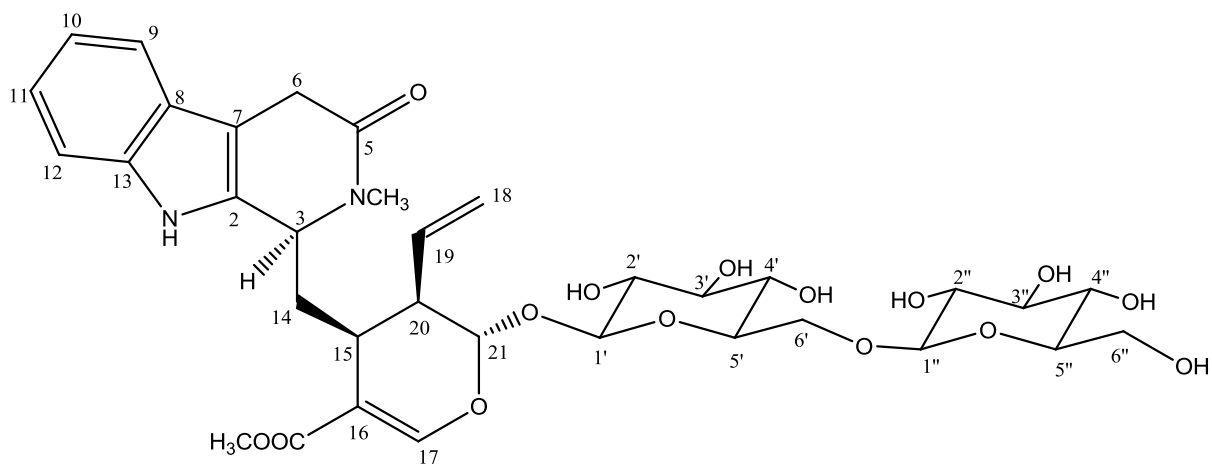
**Tabela 67:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina-Divergentes (160-169).

ALCALOIDE	PROCEDÊNCIA	DADOS	ATIVIDADE	REF.
<b>Bauerina C (160)</b>	Marinho <i>Dichothrix baueriana</i>	500 MHz DMSO-d <sub>5</sub>	Antiviral e citotóxica	LARSEN et al., 1994
<b>1,7-dihidroxi-1-metil 6,8 dimetoxi-<math>\beta</math>-carbolina (161)</b>	Folhas <i>Datura metel linn</i>	400 MHz Não informado	Antibactericida	OKWU et al., 2011
<b>Trigonoisa C (162)</b>	Folhas <i>Trigonostemon lii</i>	400 MHz DMSO-d <sub>6</sub>	-	SHI LI et al., 2012a
<b>Opiorrisida A (163)</b>	Planta inteira <i>Ophiorrhiza trichocarpon</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD/CDCl <sub>3</sub> (1:2)	-	KITAJIMA et al., 2013
<b>Opiorrisida B (164)</b>	Planta inteira <i>Ophiorrhiza trichocarpon</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	KITAJIMA et al., 2013
<b>Opiorrisida E (165)</b>	Planta inteira <i>Ophiorrhiza trichocarpon</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	KITAJIMA et al., 2013
<b>Opiorrisida F (166)</b>	Planta inteira <i>Ophiorrhiza trichocarpon</i>	500 MHz CD <sub>3</sub> OD	-	KITAJIMA et al., 2013
<b>10,12-dihidroxi-18-etenil-4-pirido-<math>\beta</math>-carbolina (167)</b>	Folhas <i>Afromomum meleguata</i>	400 MHz Não informado	-	OKWU et al., 2010
<b>Trigonostemonina A (168)</b>	Raíze e Caule <i>Trigonostemon lii</i>	400 MHz CDCl <sub>3</sub>	-	HU et al., 2009
<b>Trigonostemonina B (169)</b>	Raíze e Caule <i>Trigonostemon lii</i>	400 MHz CDCl <sub>3</sub> / CD <sub>3</sub> OD (1:1)	-	HU et al., 2009

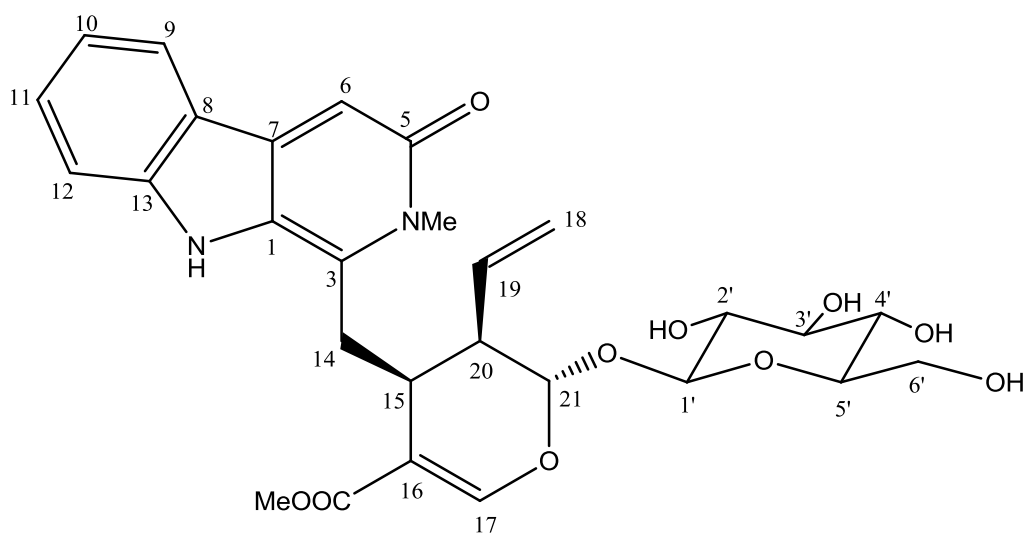
Fonte: Autor, (2016).

**Figura 20:** Alcaloides com estrutura  $\beta$ -carbolina-Divergentes (160-169).**160****161****162****163**

Fonte: Autor, (2016).

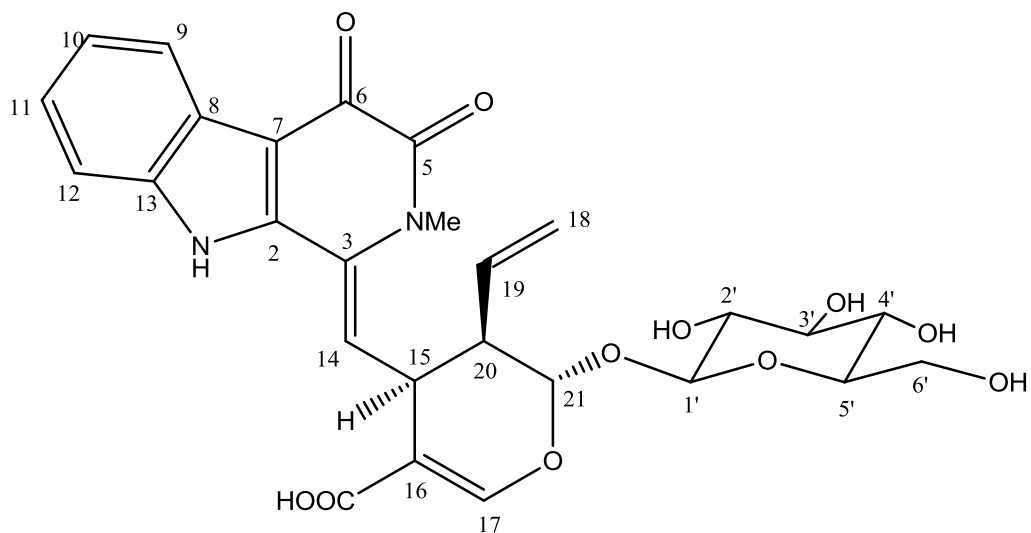
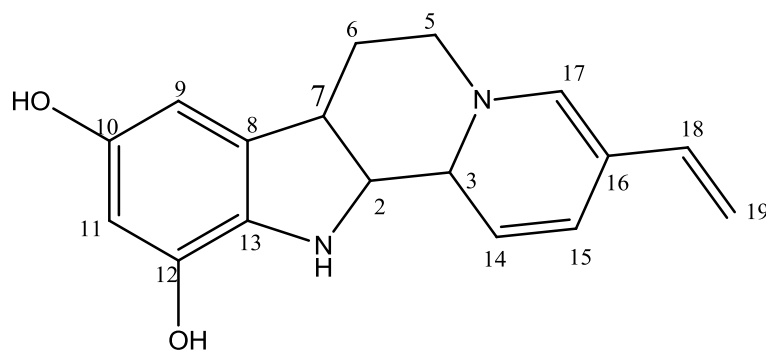
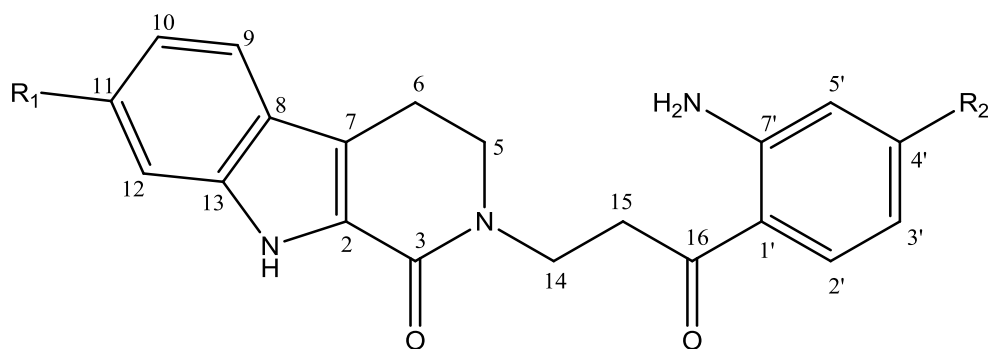


164



165

Fonte: Autor, (2016).

**166****167****168:**  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{OCH}_3$ **169:**  $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ 

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 68:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides com estruturas  $\beta$ -carbolina Diferentes 160 a 164 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)				
	160	161* <sup>2</sup>	162	163	164
2	-	3.90, s	-	-	-
3	-	3.52, s	-	4.77, m	4.89, m
5	7.15, d (6.7)	1.30, m	8.22, d (5.3)	-	-
6	7.02, d (6.7)	1.33, m	7.77, d (5.3)	3.73, br s	3.75, * 3.65, *
7	-	3.28, d	-	7.50-7.44 sobrepuesto	7.4, d (7.5)
9	8.09, d (8.8)	6.67, s	8.03, d (8.6)	7.09, dd (7.4, 7.4)	7.05, dd (7.5, 7.5)
10	7.44, d (8.8)	-	6.85, dd (8.6, 2.1)	7.17, ddd (7.4, 7.4, 0.9)	7.14, dd (7.5, 7.5)
11	-	-	-	7.37, d (7.4)	7.35, d (7.5)
12	-	-	7.06, d (2.1)	2.63, m 2.03, m	2.77-2.71, * 2.10-2.00, *
14	-	-	-	2.85, m	2.77-2.71, *
15	-	-	-	-	-
17	-	-	-	7.36, s	7.35, d (1.5)
18	-	-	-	5.18, d (9.8) 4.92, d (17.3)	5.12, d (10.4) 4.78, d (17.0)
19	-	-	-	5.57, ddd (17.3, 9.8, 9.8)	5.53, ddd (17.0, 10.4, 10.4)
20	-	-	-	2.36, br ddd	2.10-2.0 *
21	-	-	-	5.24, d (4.2)	5.26, br s
1'	-	-	5.32, m	4.63, d (7.9)	4.59, d (7.9)
2'	-	-	1.99, m	3.26, dd (9.2, 7.9)	3.20-3.15 *
3'	-	-	3.10, m	3.43-3.32 *	3.27 *
4'	-	-	1.86, m	3.53, dd (9.2, 9.2)	3.38 *
5'	-	-	1.23-1.42 *	3.50, m	3.47, m
6'	-	-	1.23-1.42 *	4.0, dd (10.7, 4.0)	4.14, d (11.9, 3.70)
N-CH <sub>3</sub>	-	-	4.63, s	3.14, s	3.16, s
CONT. 161* <sup>2</sup>	$\delta\text{CH}_3$ (0.88, s), $\delta\text{OCH}_3$ -10 (3.28, s) e $\delta\text{OCH}_3$ -12 (3.31, s)				
CONT. 162	$\delta\text{H}7'$ (1.23-1.42), $\delta\text{H}8'$ (1.23-1.42), $\delta\text{H}9'$ (1.23-1.42), $\delta\text{H}10'$ (1.23-1.42), $\delta\text{H}11'$ (1.23-1.42*), $\delta\text{H}12'$ (1.23, m), $\delta\text{H}13'$ (1.25, m), $\delta\text{H}14'$ (0.84, q (7.0)) e $\delta\text{OCH}_3$ -11 (3.87, s)				
CONT. 163	$\delta\text{H}1''$ (4.87, d (3.7)), $\delta\text{H}2''$ (3.45, dd (9.5, 3.7)), $\delta\text{H}3''$ (3.75-3.65*), $\delta\text{H}4''$ (3.43-3.32*), $\delta\text{H}5''$ (3.75-3.65*), $\delta\text{H}6''$ (3.80-3.65*)				
CONT. 164	$\delta\text{H}15'$ (3.25, m e 2.86, m), $\delta\text{H}1''$ (4.29, d (7.9)), $\delta\text{H}2''$ (3.35, *), $\delta\text{H}3''$ (3.35, *), $\delta\text{H}4''$ (3.65, *), $\delta\text{H}5''$ (3.27, *), $\delta\text{H}6''$ (3.87, D (11.0) e 3.65*)				

\*Sobrepuesto; \*<sup>2</sup> Não foram informados o J.

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 69:** Dados RMN  $^1\text{H}$  dos alcaloides com estruturas  $\beta$ -carbolina Diferentes 165 a 169 ( $\delta_{\text{H}}$ , multiplicidade (J)).

Hidrogênio	Composto/ $\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J_{\text{H}}$ (Hz)				
	165	166	167	168	169
1	-	-	4.16, s	9.31, s	12.0, s
2	-	-	1.25, s	-	-
3	-	-	4.13, s	-	-
5	-	-	2.32- 2.77, d	3.80, t (7.0)	3.68, t (7.1)
6	7.01, s	-	2.02- 2.05, d	3.01, t (7.0)	2.88, t (7.1)
7	-	-	1.27, s	-	-
9	7.93, br d (7.8)	8.11, dd (7.7, 1.0)	7.42, s	7.54, d (7.8)	7.31, d (8.8)
10	7.07, dd (7.8, 7.8)	7.30, ddd (7.7, 7.71.0)	4.13, br s	7.11, t (7.8)	6.88, dd (8.8, 2.1)
11	7.47, ddd (7.8, 7.8, 1.2)	7.38, ddd (7.7, 7.7, 1.0)	7.42, s	7.26, t (7.8)	-
12	7.31, d (7.8)	7.67, dd (7.7, 1.0)	4.15, br s	7.41, d (7.8)	6.79, d (2.1)
14	3.40-3.35* 3.30-3.15*	5.82, d (11.6)	5.32, s	3.92, t (7.0)	3.81, t (6.9)
15	3.40-3.35*	4.44, dd (11.6, 5.0)	5.32, s	3.28, t (7.0)	3.23, t (6.9)
17	7.44, s	7.53, s	5.33, s	-	-
18	5.38, d (17.5) 5.30, d (10.7)	5.02, ddd (17.3, 1.2, 1.2) 5.0, ddd (10.7, 1.2, 1.2)	5.34, s	-	-
19	5.99, ddd (17.5, 10.7, 8.5)	5.67, ddd (17.3, 10.7, 8.7)	4.19, s	-	-
20	2.74, m	2.70, br ddd (8.7, 8.7, 5.0)	-	-	-
21	6.02, d (9.5)	5.85, d (8.7)	-	-	-
1'	-	4.82, d (7.9)	-	-	-
2'	3.30-3.15*	3.21, dd (9.2, 7.9)	-	7.71, d (9.0)	7.66, d (7.5)
3'	3.40-3.35*	3.41, dd (9.2, 9.2)	-	6.20, dd (9.0, 2.5)	6.52, t (7.5)
4'	3.30-3.15*	3.25, dd (9.8, 9.2)	-	-	7.16, t (7.5)
5'	3.40-3.35*	3.36, ddd (9.8, 6.5, 2.1)	-	6.04, d (2.5)	6.58, d (7.5)
6'	4.01, dd (11.8, 2.1) 3.70, dd (11.8, 6.9)	3.94, dd (11.8, 2.1) 3.65, dd (11.8, 6.5)	-	-	-
OCH <sub>3</sub> -11	-	-	-	3.76, s	3.75, s
COOCH <sub>3</sub>	3.07, s	-	-	-	-
N-CH <sub>3</sub>	3.79, s	-	-	-	-

\*Sobreposto; \*<sup>2</sup> Não foram informados o J.

Fonte: Autor, (2016).

**Tabela 70:** Dados RMN  $^{13}\text{C}$  dos alcaloides com estruturas  $\beta$ -carbolina-Divergentes (160 a 169) ( $\delta_{\text{C}}$ ).

Carbono	Composto/ $\delta_{\text{C}}$ (ppm)									
	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169
2	128.0	42.58	135.3	131.2	131.8	129.2	144.0	14.16	127.2	125.3
3	156.0	79.44	146.2	57.7	58.7	131.5	131.1	22.76	161.5	161.8
5	126.3	49.63	139.1	171.8	172.9	163.2	160.7	24.81	49.4	49.0
6	99.0	49.42	112.5	30.0	30.7	103.1	172.1	24.97	20.9	20.5
7	124.9	42.51	129.2	105.3	105.9	139.2	114.8	14.14	118.4	119.2
8	122.9	126.7	116.4	126.0	127.0	121.3	125.2	127.98	125.3	119.2
9	121.3	143.83	123.2	118.3	119.0	123.7	122.5	130.31	120.2	120.6
10	121.8	129.02	110.1	119.7	120.4	121.1	124.4	129.79	120.1	111.1
11	130.6	126.27	161.7	122.4	123.4	131.7	126.6	130.31	124.8	158.3
12	115.1	129.02	96.5	111.5	112.3	112.2	114.4	129.79	112.3	94.2
13	136.3	126.27	143.2	137.3	138.5	146.7	139.9	-	137.3	138.5
14	-	-	-	*	44.3	32.4	123.1	127.98	43.9	43.3
15	-	-	-	26.4	27.2	35.7	37.7	128.15	37.7	37.5
16	-	-	-	110.5	111.9	109.8	113.1	130.10	199.1	200.8
17	-	-	-	152.3	153.6	154.7	152.0	130.31	-	-
18	-	-	-	120.6	120.9	119.5	118.7	129.78	-	-
19	-	-	-	133.4	134.8	135.8	136.2	128.13	-	-
20	-	-	-	43.9	45.3	45.2	46.7	-	-	-
21	-	-	-	96.9	98.3	97.0	96.3	-	-	-
22	-	-	-	167.8	168.7	-	-	-	-	-
1'	-	-	130.5	99.0	100.3	100.5	100.5	-	112.6	117.3
2'	-	-	27.7	73.4	75.0	74.7	74.8	-	133.5	130.9
3'	-	-	34.5	76.9	78.0	78.0	78.0	-	104.6	115.4
4'	-	-	29.2	70.2	71.4	71.7	71.8	-	164.5	134.3
5'	-	-	29.7	75.4	77.4	78.8	78.4	-	99.4	117.1
6'	-	-	29.7	66.7	69.9	63.0	62.9	-	152.9	150.4
OCH <sub>3</sub> -11	-	-	55.8	-	-	-	-	-	55.2	55.1
OCH <sub>3</sub> -22	-	-	-	51.6	51.7	-	-	-	-	-
COOH	-	-	-	-	-	-	175.3	-	-	-
COOCH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	168.4	-	-	-	-
COOCH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	51.6	-	-	-	-
N-CH <sub>3</sub>	34.1	-	-	34.2	34.5	33.4	31.8	-	-	-

CONT. 161\*  $\text{CH}_3$  (24.48), OCH<sub>3</sub>-10 (56.41) e OCH<sub>3</sub>-12 (56.87).

CONT. 162 C7'(30.3), C8'(30.3), C9'(30.4), C10'(29.5), C11'(29.3), C12'(32.6), C13'(23.2) e C14'(14.3).

CONT. 163 C1''(98.9), C2''(72.6), C3''(74.5), C4''(70.8), C5''(72.4) e C6''(62.0).

CONT. 164 C1''(105.0), C2''(74.7), C3''(78.0), C4''(71.4), C5''(71.7) e C6''(62.8).

\*não detectado

Fonte: Autor, (2016).

## 6. CONCLUSÃO

Este estudo compilou os dados reportados na literatura para alcaloides  $\beta$ -carbolinas de origem natural. Os alcaloides  $\beta$ -carbolinas ( $\beta$ Cs) representam um importante subgrupo de alcaloides naturais e sintéticos encontrados em diferentes famílias de plantas, fungos, tecido animal e fontes marinhas. Estruturalmente caracterizados por um sistema de anel tricíclico pirido [3,4-b], constituído de um núcleo indólico, condensado ao anel piridínico, geralmente identificado no espectro de RMN  $^1\text{H}$  pela presença de dois dupletos de dupletos e dois tripletos de dupletos com deslocamento entre 7,0 e 8,5 ppm e no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  pela presença de 11 sinais para carbono  $\text{sp}^2$  aromático, sendo 4 nitrogenados. A modificação do número de CH,  $\text{CH}_2$ , e  $\text{CH}_3$  e o tipo de substituinte que pode ser caracterizado com relativa facilidade, pois os dados estão agrupados neste documento único, que facilita a comparação dos deslocamentos químicos característicos das diversas sub-classes de  $\beta$ -carbolina e a elucidação estrutural de novas moléculas.

Os 169 alcaloides  $\beta$ -carbolina de origem natural relatados na literatura foram agrupados em três grupos principais dependendo do grau de saturação do anel: totalmente aromático foram denominados  $\beta$ -carbolina ( $\beta$ Cs), este subdividido em 12 sub-classes; os com anel piridínico parcialmente saturado foram chamados de 3,4-dihidro- $\beta$ -carbolinas (DH $\beta$ Cs) e os com anel piridínico totalmente saturados, denominados 1,2,3,4-tetra-hidro- $\beta$ -carbolinas (TH $\beta$ Cs), estes subdivididos em 5 sub-classes.

A diversidade estrutural e as atividades biológicas descritas para esta classe de compostos revelam um potencial para o desenvolvimento e otimização de suas atividades biológicas, sendo por isso fortes candidatos para a descoberta de novos fármacos.

## 7. REFERÊNCIAS

ABE, N.; ENOKI, N.; NAKAKITA, Y.; UCHIDA, H.; NAKAMURA, T.; MUNEKATA, M. Novel Cytocidal Compounds, Oxopropalines From *Streptomyces* sp. G324 Producing Lavendamycin II. Physico-Chemical Properties And Structure Elucidations. **The Journal of Antibiotics**, v.46, n.11, p.1678-1686, 1993.

ADESANYA, S. A.; CHIBANI, M.; PAIS, M. Brominated  $\beta$ -Carbolines from the Marine Tunicate *Eudistoma Album*. **Journal of Natural Products**, v.55, n.4, p.525-527, 1992.

ANDRADE, C.A.; COSTA, C.K.; BORA, K.; MIGUEL, M.D.; MIGUEL, O.G.; KERBER, V.A. Determinação do conteúdo fenólico e avaliação da atividade antioxidante de *Acacia podalyriifolia* A. Cunn. ex G. Don, Leguminosae-mimosoideae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.17, n.2, p.231-235, 2007.

BARROSO, G.B. **Sistemática de angiospermas do Brasil**. Viçosa: imprensa universitária, 1991.

BRANDT, V.; TITS, M.; GEERLINGS, A.; FRÉDÉRICH, M.; PENELLE, J.; DELAUD, C.; VERPOORTE, R.; ANGENOT, L.;  $\beta$ -Carboline glucoalkaloids from *Strychnos mellodora*. **Phytochemistry**, v.51, p.1171-1176, 1999.

CAO, L.; ZHANG, W.; LUO, J.; KON, L.. Five New  $\beta$ -Carboline-Type Alkaloids from *Stellaria dichotoma* var. lanceolata. **Helvetica Chimica Acta**, v.95, p.1018-1025, 2012.

CARDOSO, C. L.; CASTRO-GAMBOA, I.; SILVA, D. H. S.; FURLAN, M.; EPIFANIO, R. A.; PINTO, A. C.; REZENDE, C. M.; LIMA, J. A.; BOLZANI, V. S.; Indole Glucoalkaloids from *Chimarrhis turbinata* and Their Evaluation as Antioxidant Agents and Acetylcholinesterase Inhibitors. **Journal of Natural Products**, v.67, n.11, p.1882-1885, 2004.

CESAR, L. M. M.; TORMENA, C. F.; MARQUES, M. R.; SILVA, G. V. J.; MENDES, M. A.; RITTNER, R.; PALMA, M. S. Structure Determination of Hydroxytrypargine: A New Tetrahydro- $\beta$ -Carboline Toxin from the Venom of the Spider *Parawixia bistriata*. **Helvetica Chimica Acta**, v.88, p.796-801, 2005.

- CHAN, S.T.S.; PEARCE, A.N.; PAGE, M.J.; KAISER, M.; COPP, B.R. Antimalarial  $\beta$ -Carbolines from the New Zealand Ascidian *Pseudodistoma opacum*. **Journal of Natural Products**, v.74, p.1972–1979, 2011.
- CHEN, Y.; KUO, P.; CHAN, H.; KUO, I.; LIN, F.; SU, C.; YANG, M.; LI, D.; WU, T..  $\beta$ -Carboline Alkaloids from *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* and Their Anti-inflammatory Activity. **Journal of Natural Products**. v.73, n. 12, p.1993-1998, 2010.
- COSTA, E. V.; PINHEIRO, M. L. B.; XAVIER, C. M.; SILVA, J. R. A.; AMARAL, A. C. F.; SOUZA, A. D. L.; BARISON, A.; CAMPOS, F. R.; FERREIRA, A. G.; MACHADO, G. M. C.; LEON, L. L. P. A Pyrimidine- $\beta$ -carboline and Other Alkaloids from *Annona foetida* with Antileishmanial Activity. **Journal of Natural Products**, v.69, p.292-294, 2006.
- DAVIS, R. A.; DUFFY, S.; AVERY, V. M.; CAMP, D.; HOOPER, J. N. A.; QUINN, R. J. (+)-7-Bromotrypargine: an antimalarial  $\beta$ -carboline from the Australian marine sponge *Ancorina* sp. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p.583-585, 2010.
- DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: a Biosynthetic Approach**. 2. ed. John Wiley & Sons Ltda., 2002.
- DING, L.; DAHSE, H.M.; HERTWECK, C. Cytotoxic Alkaloids from *Fusarium incarnatum* Associated with the Mangrove Tree *Aegiceras corniculatum*. **Journal of Natural Products**, v.75, p.617–621, 2012.
- FADAEINASAB, M.; BASIRI, A.; KIA, Y.; KARIMIAN, H.; ALI, H.M.; MURUGAIYAH, V. New indole alkaloids from the Bark of *Rauvolfia reflexa* and their cholinesterase inhibitory activity. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v.37, p.1997-2011, 2015.
- FIGUEIREDO, P.O.; PERDOMO, R.P.; GARCEZ, F.R.; MATOS, M.F.C.; JOÃO ERNESTO DE CARVALHO, J.C.; GARCEZ, W.S. Further constituents of *Galianthe thalictroides* (Rubiaceae) and inhibition of DNA topoisomerases I and IIa by its cytotoxic  $\beta$ -carboline alkaloids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.24, p.1358-1361, 2014.

FREITAS, C.S.; KATO, L.; OLIVEIRA, C.M.A.; QUEIROZ JR., L.H.K.; SANTANA, M.J.; SCHUQUEL, I.T.; DELPRETE, P.G.; SILVA, R.A.; QUINTINO, G.O.; SILVA NETO, B.R.; SOARES, C.M.A.; PEREIRA, M.  $\beta$ -Carboline Alkaloids from *Galianthe ramosa* Inhibit Malate Synthase from *Paracoccidioides* spp. **Planta Medica**, v.80, p.1746–1752, 2014.

HENG, L.; CHEN, H.; HAN, X.; LIN, W.; YAN, X. Antimicrobial screening and active compound isolation from marine bacterium NJ6-3-1 associated with the sponge *Hymeniacidon perleve*. **World Journal of Microbiology & Biotechnology**, v.21, p.201-206, 2005.

HU, X. J.; DI, Y.T.; WANG, Y.; KONG, L.Y.; GAO, S.; LI, C.S.; LIU, H.Y.; HE, H.P.; DING, J.; XIE, H.; HAO, X.J. Carboline Alkaloids from *Trigonostemon lii*. **Planta Medica**, v.75, p.1157-1161, 2009.

HU, X. J.; HE, H. P.; ZHOU, H.; DI, Y. T.; YANG, X. W.; HAO, X. J.; KONG, L. Y. New Indole Alkaloids from *Rauvolfia yunnanensis*. **Helvetica Chimica Acta**, v. 89, p.1344-1350, 2006.

HUANG, H.; YUELIANG YAO, H.; HE, Z.; YANG, T.; MA, J.; TIAN, X.; LI, Y.; HUANG, C.; CHEN, X.; LI, W.; ZHANG, S.; ZHANG, C.; JU, J. Antimalarial  $\beta$ -Carboline and Indolactam Alkaloids from *Marinactinospora thermotolerans*, a Deep Sea Isolate. **Journal of Natural Products**, v.74, p.2122-2127, 2011.

IINUMA, Y.; KOZAWA, S.; ISHIYAMA, H.; TSUDA, M.; FUKUSHI, E.; KAWABATA, J.; JANE FROMONT, J.; KOBAYASHI, J. Gesashidine A, a  $\hat{a}$ -Carboline Alkaloid with an Imidazole Ring from a Thorectidae Sponge. **Journal of Natural Products**, v. 68, p.1109-1110, n.7, 2005.

INMAM, W. D.; BRAY, W. M.; GASSNER, N. C.; LOKEY, R. C.; TENNEY, K.; SHEN, Y. Y.; TENDEYKE, K.; SHU, T.; CREWS, P. A  $\beta$ -carboline alkaloid from the papua new guinea marine sponge *Hyrtilos reticulatus*. **Journal of Natural Products**, v.73, n.2, p.255-257, 2010.

- ITOH, A.; KUMASHIRO, T.; YAMAGUCHI, M.; NAGAKURA, N.; MIZUSHINA, Y.; NISHI, T.; TANAHASHI, T. Indole Alkaloids and Other Constituents of *Rauwolfia serpentina*. **Journal of Natural Products**, v.68, p.848-852, 2005.
- JAEGER, R.J.R.; LAMSHOFT, M.; GOTTFRIED, S.; SPITELLER, M.; SPITELLER, P. HR-MALDI-MS Imaging Assisted Screening of  $\beta$ -Carboline Alkaloids Discovered from *Mycena metata*. **Journal of Natural Products**, v.76, p.127-134, 2013.
- JIAO, W. H.; GAO, H.; LI, C. Y.; ZHAO, F.; JIANG, R. W.; WANG, Y.; ZHOU, G. X.; YAO, X. S. Quassidines A-D, Bis- $\beta$ -carboline Alkaloids from the Stems of *Picrasma quassioides*. **Journal of Natural Products**, v.73, p.167-171, 2010.
- JIAO, W.H.; GAO, H.; ZHAO, F.; LIN, H.W.; PAN, Y.M.; ZHOU, G.X.; YAO, X.S. Anti-inflammatory Alkaloids from the Stems of *Picrasma quassioides* BENNET. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.59, p.359-364, n.3, 2011.
- JIAO, W.H.; CHEN, G.D.; HAO GAO, H.; LI, J.; GU, B.B.; XU, T.T.; HAO-BING YU, H.B.; SHI, G.H.; YANG, F.; YAO, X.S.; LIN, H.W. ( $\pm$ )-Quassidines I and J, Two Pairs of Cytotoxic Bis- $\beta$ -carboline Alkaloid Enantiomers from *Picrasma quassioides*. **Journal of Natural Products**, v.78, p.125-130, 2015.
- JIAO, W.H.; GAO, H.; CHEN-YANG LI, C. H.; ZHOU, G.X.; KITANAKA, S.; OHMURA, A.; YAO, X.S.  $\beta$ -Carboline alkaloids from the stems of *Picrasma quassioides*. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v.48, p.490-495, 2010a.
- KAM, T. S.; SIM, K. M. Alkaloids from *Kopsia griffithii*. **Phytochemistry**, v.47, n.1, p.145-147, 1998.
- KATO, L.; OLIVEIRA, C.M.A.; FARIA, E. O.; RIBEIRO, L. C.; CARVALHO, B.G.; SILVA, C.C.; SCHUQUEL, I.T.A.; SANTIN, S.M.O.; NAKAMURA, C.V.; BRITTA, E.A.; MIRANDA, N.; IGLESIASD, A.H.; DELPRETEE, P.G. Antiprotozoal Alkaloids from *Psychotria prunifolia* (Kunth) Steyerem. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.23, n.2, p.355-360, 2012.
- KEARNS, P. S.; COLL, J. C.; RIDEOUT, J. A. A  $\beta$ -Carboline Dimer from an Ascidian, *Didemnum* sp. **Journal of Natural Products**, v.58, n.7, p.1075-1076, 1995.

KEARNS, P.S.; RIDEOUT, J.A. Nonsymmetrical  $\beta$ -Carboline Dimers from an Ascidian, *Didemnum* sp. **Journal of Natural Products**, v.71, n.7, 2008.

KITAJIMA, M.; OHARA, S.; KOGURE, N.; SANTIARWORN, D.; TAKAYAMA, H.  $\beta$ -Carboline-type indole alkaloid glycosides from *Ophiorrhiza trichocarpon*. **Tetrahedron**, v.69, p.9451-9456, 2013.

KOBAYASHI, M.; CHEN, Y.; AOKI, S.; IN, Y.; ISHIDA, T.; KITAGAWA, I. Four New  $\beta$ -Carboline Alkaloids Isolated from Two Okinawan Marine Sponges of *Xestospongia* sp. and *Haliclona* sp. **Tetrahedron**, v.51, n.13, p.3727-3736, 1995.

LAI, Z.; LIU, W.; IP, S.; LIAO, H.; YI, Y.; QIN, Z.; LAI, X.; SU, Z.; LIN, Z.. Seven alkaloids from *Ppicrasma quassioides* and their cytotoxic activities. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 50, p.884-888, n.5, 2014.

LAINE, A. E.; LOOD, C.; KOSKINEN, A. M. P. Pharmacological importance of optically active tetrahydro- $\beta$ -carboline and synthetic approaches to create the C1 stereocenter. **Molecules**. v.19, p.1544-1567, 2014.

LARSEN, L. K.; MOORE, R. E.; PATTERSON, G. M. L.  $\beta$ -Carbolines from the Blue-Green Alga *Dichothrix baueriana*. **Journal of Natural Products**, v.57, n.3, p.419-421, 1994.

LE MEN, L.; TAYLOR, W. I. A uniform numbering system for indole alkaloids. **Experientia**, v.21, n.9, p. 508-10, 1965.

LI, C.S.; LI, X.M.; NA, C.Y.; Wang, B.G. Prenylated Indole Alkaloid Derivatives from Marine Sediment-Derived Fungus *Penicillium paneum* SD-44. **Helvetica Chimica Acta** , v. 97, p.1440-1444, 2014.

LIMA, J.M.; SILVA, C.A.; ROSA, M.B.; SANTOS, J.B.; OLIVEIRA, T.G.; SILVA, M.B. PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DE *Sonchus oleraceus* E SUA TOXICIDADE SOBRE O MICROCRUSTÁCEO *Artemia salina*. **Planta Daninha**, Viçosa-MG, v.27, n. 1, p.7-11, 2009.

- LIMA, M. C. J. S., SOTO-BLANCO, B. Poisoning in goats by *Aspidosperma pyrifolium* Mart.: Biological and cytotoxic effects. **Toxicon**. 55 (2010) 320–324. 2010.
- LORENZI, H. **Árvores brasileiras**: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. 2.ed. São Paulo: Instituto Plantarum, 352 p, 1998.
- LUCA, V. PIERRE, B. S. The cell and developmental biology of alkaloid biosynthesis. **Trends in plant science**. v. 5, p.168-173, 2000.
- LUO, J. G.; CAO, L. C.; KONG, L.Y.. Two new b-carboline-type alkaloids from *Stellaria dichotoma* var. lanceolata. **Chinese Chemical Letters**, v.23, p.1385–1388, 2012.
- MANSOOR, T. A.; RAMALHETE, C.; MOLNÁR, J.; MULHOVO, S.; FERREIRA, M. J. U. Tabernines A-C,  $\beta$ -Carbolines from the Leaves of *Tabernaemontana elegans*. **Journal of Natural Products**, v.72, p.1147-1150, 2009.
- MORENO P. R. H.; POULSEN C.; HEIJDEN R., VERPOORTE R. Effects of elicitation on different metabolic pathways in *Catharanthus roseus* (L.) G. Don cell suspension cultures. **Enzyme and Microbial Technology** v.18, p.99-107, 1996.
- OKWU, D. E.; IGARA, E. C. Isolation, characterization and antibacterial activity screening of a new  $\beta$ -carboline alkaloid from *Datura metel* Linn. **Der Chemica Sinica**, v. 2, n.2, p.261-267, 2011.
- OKWU, D.E.; NJOKU, E.E. Monoterpene Indole Alkaloid from *Aframomum Meleguata*. **International Journal of PharmTech Research**, v.2, n.1, 2010.
- OUYANG, Y.; MITSUNAGA, K.; KOIKE, K.; OHMOTO, T. Alkaloids and Quassinoids of *Brucea Mollis* Var. *Tonkinensis*. **Phytochemistry**, v.39, n.4, p.911-913, 1995.
- PEDPRADAB, S.; EDRADA, R.; EBEL, R.; WRAY, V.; PROKSCH, P. New  $\beta$ -Carboline Alkaloids from the Andaman Sea Sponge *Dragmacidon* sp. **Journal of Natural Products**, v.67, p.2113-2116, 2004.

- PEREIRA, M. M.; SOUZA JÚNIOR, S. N.; ALCÂNTARA, A. F. C.; PILÓ-VELOSO, D.; ALVES, R. B.; MACHADO, P. O.; AZEVEDO, A. O.; MOREIRA, F. H.; CASTRO, M. S. A.; RASLAN, D. S. Constituintes químicos e estudo biológico de *Aspidosperma nitidum* (Apocynaceae). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.8, n.3, p.1-8, 2006.
- PEREIRA, M. M.; JÁCOME, R. L. R. P.; ALCÂNTARA, A. F. C.; ALVES, R. B.; RASLAN, D. S. Alcaloides indólicos isolados de Espécies do Gênero *Aspidosperma* (Apocynaceae). **Química Nova**, v.30, n.4, p.970-983, 2007.
- PESSINI G. L.; AQUINO P. G. V.; BERNARDO V. B.; COSTA M. A.; NAKAMURA C. V.; RIBEIRO E. A. N.; SANT'ANA A. E. G.; ARAÚJO-JÚNIOR J. X. Evaluation of antimicrobial activity of three *Aspidosperma* species. **Pharmacologyonline**. Spec.Issue, p.112-119, 2012.
- SAKAI, E.; KATO, H.; ROTINSULU, H.; LOSUNG, F.; MANGINDAAN, R.E.P.; VOOGD, N.J.; YOKOSAWA, H.; TSUKAMOTO, S. Variabines A and B: new  $\beta$ -carboline alkaloids from the marine sponge *Luffariella variabilis*. **Journal Natural Medicines**, v.68, p.215–219, 2014.
- SAMOYLENKO, V.; RAHMAN, M. M.; TEKWANI, B. L.; TRIPATHI, L. M.; WANG, Y.; KHAN, S.; KHAN, I. A.; MILLER, L. S.; JOSHI, V. C.; MUHAMMAD, I. *Banisteriopsis caapi*, a unique combination of MAO inhibitory and antioxidative constituents for the activities relevant to neurodegenerative disorders and Parkinson's disease. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 127, p.357-367, 2010.
- SHI LI, F.; ZHANG, Y.; LI, Y.; LI, X.R.; KONG, L.M.; TAN, C.J.; LI, S.L.; DI, Y.T.; HE, H.P.; HAO, X.J.  $\beta$ -Carboline alkaloids from the leaves of *Trigonostemon lii* Y.T. Chang. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.22, p.2296–2299, 2012.
- SHI LI, F.; CHENG, Y.Y.; ZHANG, Y.; LI, S.L.; HE, H.P.; HAO, X.J.  $\beta$ -Carboline alkaloids from *Trigonostemon filipes* and *Trigonostemon lii*. **Natural Products and Bioprospecting**, v.2, p.126–129, 2012a.
- SILVA, D. M.; FRANKLIN RIET-CORREA, F.; ROSANE M.T. MEDEIROS, R. M. T.; OLIVEIRA, O.F. Plantas tóxicas para ruminantes e eqüídeos no seridó ocidental e oriental do Rio Grande do Norte. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.26, n.4, p.223-236, 2006.

- SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre, Eds. UFRGS e UFSC, 1999.
- SOUZA, T.J.T.; APEL, M.A.; BORDIGNON, S.; MATZENBACHER, N.I.; ZUANAZZI, J.A.S.; HENRIQUES, A.T. Composição Química e Atividade Antioxidante do óleo volátil de *Eupatorium polystachyum* DC. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.17, n.3, p.368-372. 2007.
- SUN, B.; MORIKAWA, T.; MATSUDA, H.; TEWTRAKUL, S.; WU, L. J.; HARIMA, S.; YOSHIKAWA, M. Structures of New  $\beta$ -Carboline-Type Alkaloids with Antiallergic Effects from *Stellaria dichotoma*. **Journal of Natural Products**, v.67, n.9, p.1464-1469, 2004.
- SUZUKI, T.; KUBOTA, T.; KOBAYASHI, J. Eudistomidins H–K, new b-carboline alkaloids from the Okinawan marine tunicate *Eudistoma glaucus*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.21, p.4220–4223, 2011.
- TAKAHASHI, Y.; ISHIYAMA, H.; KUBOTA, T.; KOBAYASHI, J. Eudistomidin G, a new  $\beta$ -carboline alkaloid from the Okinawan marine tunicate *Eudistoma glaucus* and structure revision of eudistomidin B. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, p.4100–4103, 2010.
- TAKAHASHI, Y.; TAKAOKI, K.; FROMONT, J.; KOBAYASHI, J. Zamamidines A and B, New Manzamine Alkaloids from the Sponge *Amphimedon* Species. **Organic Letters**, v.11, n.1, p.21-24, 2009.
- TEICHERT, A.; SCHMIDT, J.; PORZEL, A.; ARNOLD, N.; WESSJOHANN, L. Brunneins A-C,  $\beta$ -Carboline Alkaloids from *Cortinarius brunneus*. **Journal of Natural Products**, v.70, p.1529-1531, 2007.
- TIAN, J.; SHEN, Y.; LI, H.; LIU, R.; SHAN, L.; GAO, J.; ZHANG, W. Carboline Alkaloids from *Psammosilene tunicoides* and Their Cytotoxic Activities. **Planta Medica Letters**, v.78, p.625–629, 2012.

VALVERDE, J.; TAMAYO, G.; HESSE, M.  $\beta$ -Carboline monoterpene glucosides from *Palicourea adusta*. **Phytochemistry**, v.52, p.1485-1489, 1999.

WANG, K. B.; YUAN, C.M.; XUE, C.M.; LI, D.H.; JING, Y.K.; HE, H.P.; HAO, X.J.; DI, Y.T.; LI, Z.L.; HUA, H. M. Pegaharmalines A and B, two novel  $\beta$ -carboline alkaloids with unprecedented carbon skeletons from *Peganum harmala*. **The Royal Society of Chemistry**, v.4, p.53725–53729, 2014a.

WANG, K.; Di, Y.; Bao, Y.; Yuan, C.; Chen, G.; Li, D.; Bai, J.; He, H.; Hao, X.; Pei, Y.; Jing, Y.; Li, Z.; Hua, H. Peganumine A, a  $\beta$ -Carboline Dimer with a New Octacyclic Scaffold from *Peganum harmala*. **Organic Letters**, v.16, p.4028–4031, 2014.

WANG, X. Z.; WU, F.H.; QU, W.; LIANG, J.Y. A new  $\beta$ -carboline alkaloid from the seeds of *Griffonia simplicifolia*. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v.11, n.4, p.401–405, 2013.

YANG, Y.; CHENG, X.; LIU, W.; , HAN, Z.; CHOU, G.; WANG, Y.; SUN, D.; ZHENG-TAO WANG, Z.; WANG, C. Peganumine B-I and two enantiomers: new alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* Linn. and their potential cytotoxicity and cholinesterase inhibitory activities. **The Royal Society of Chemistry**, v.6, p.15976-15987, 2016.

ZHANG , Z.; ZHANG, Y.; WANG , Y.H.; ZHANG, Q.; YAN, X.H.; DI, Y.T.; HE, H.P.; HAO, X.J. Three novel  $\beta$ -carboline alkaloids from *Gelsemium elegans*. **Fitoterapia**, v.83, p.704–708, 2012.

ZHÃO, F.; GAO, Z.; JIAO, W.; CHEN, L.; YAO, X. In vitro Anti-Inflammatory Effects of Beta-Carboline Alkaloids, Isolated from *Picrasma quassioides*, through Inhibition of the iNOS Pathway. **Planta Medica**, v.78, p.1906-1911, 2012.