

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

TESE DE DOUTORADO

**“Estudo dos metabólitos secundários de *Scutia
buxifolia* e suas atividades biológicas”**

Graciela Maldaner

PPGQ

Santa Maria, RS – Brasil, 2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Estudo dos metabólitos secundários de *Scutia buxifolia* e suas
atividades biológicas**

por

GRACIELA MALDANER

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química, área de Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para obtenção do grau de DOUTOR EM QUÍMICA.

Santa Maria, RS – Brasil.

2010

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**Estudo dos metabólitos secundários de *Scutia buxifolia* e suas atividades
biológicas**

elaborada por

GRACIELA MALDANER

como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Ademir Farias Morel – Orientador – UFSM

Prof^a. Dr^a. Neusa Fernandes de Moura – UNOCHAPECO

Prof. Dr. Miguel Soriano Balparda Caro – UFSC

Prof^a. Dr^a. Mara Elisa Fortes Braibante – UFSM

Prof^a. Dr^a. Ionara Irion Dalcol – UFSM

Santa Maria, 16 de abril de 2010.

Ao meu esposo, Jorge Luiz, pela paciência, carinho, apoio e amor, dedicados durante esta etapa muito importante para a minha vida.

À meus pais José Almendo e Inês Maldaner pelo exemplo, incentivo, apoio e carinho ao longo desta etapa.

Aos meus irmãos, Valdir e Raquel, e aos meus sobrinhos, Giovana, Henrique, Felipe e Eduarda, pelo apoio e pelas alegrias compartilhadas.

Ao Prof. Dr. Ademir Farias Morel,
meu sincero agradecimento pela sua
orientação, dedicação, paciência,
estímulo e amizade, prestadas no
decorrer deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores, Dr. Miguel Soriano Balparda Caro – UFSC, Dr^a. Neusa Fernandes de Moura – UNOCHAPECO, Dr^a. Ionara Irion Dalcol - UFSM e Dr^a. Mara Elisa Fortes Braibante – UFSM pelo auxílio para a melhoria deste trabalho como membros da banca examinadora.

A funcionária, e grande amiga Maria Angélica, que muito me ajudou, principalmente na etapa final deste trabalho.

Aos colegas e amigos, Carla, Luciana (Lú) e Vinícius (Vini), Juliano, Anderson pelos momentos de angústia divididos, pelas trocas de idéias e pelos momentos de descontração.

A Patrícia (Pati), os meus sinceros agradecimentos pela sua compreensão, dedicação e colaboração durante este período.

Aos colegas e amigos do laboratório “da frente”, o qual divididos os materiais, “o mate”, as risadas, pelos momentos de companheiros durante este período, uns desde o início outros que vieram durante o período, mas que sempre se mostraram muito queridos: Carol e Karine, Graciane, Janice, Tanise.

Aos colegas Alexandre, Alessandra, Carolina, Felipe, Ilaine, Marcelo pelo convívio nestes anos.

À Carol pelas análises da atividade antimicrobiana, e a Lú, Nalin e Professora Ionara pelas análises de Inibição da enzima Acetilcolinesterase.

À Coordenação de Pós-Graduação em Química da UFSM que proporcionou a realização deste curso.

Aos funcionários da Pós-Graduação em Química, Ademir e Valéria, que colaboraram de alguma forma para a realização deste trabalho.

Aos demais colegas de laboratório que já não estão mais em nosso convívio, e todos que de uma forma ou de outra ajudaram na realização deste trabalho.

RESUMO

TÍTULO: “Estudo dos metabólitos secundários de *Scutia buxifolia* e suas atividades biológicas”

AUTOR: Graciela Maldaner

ORIENTADOR: Prof. Dr. Ademir Farias Morel

Neste trabalho, quatro novos ciclopeptídeos neutros foram isolados de *Scutia buxifolia* Reiss (Rhamnaceae), scutianenos W (**210**), X (**211**), Y (**212**) e Z (**213**), juntamente com sete compostos conhecidos, quatro alcalóides ciclopeptídicos, scutianina B (**99**), scutianina C (**100**), scutianina D (**101**) e scutianina (**102**), dois triterpenos, ácido ursólico (**215**) e ácido betulínico (**216**) e dois esteróides β -sitosterol (**214**) e β -sitosterol glicosilado. As estruturas dos compostos isolados foram determinados por várias técnicas espectroscópicas, incluindo experimentos RMN ^1H e ^{13}C , COSY, NOESY, DEPT, HMQC e HMBC, e por comparação com amostras autênticas. Scutianenos W, X e Y são três compostos diastereoisoméricos, tendo a com 3-hidroxi-leucina como a unidade de β -hidroxiaminoácido, que está ligado ao fragmento estirilamina através de uma ligação fenol-éter, e uma unidade β -fenilserina como sendo o α -aminoácido do macrociclo. Ligado ao grupo amino temos uma unidade da cadeia lateral [-CO-CH = CHPh]. Por sua vez, o scutianeno Z (**213**) possui uma fenilserina como unidade de β -hidroxiaminoácido, isoleucina como um aminoácido ligado ao macrociclo, ligado ao grupo amino temos uma unidade da cadeia lateral [-CO-CH = CHPh]. A estereoquímica dos quatro novos compostos foi estabelecida a partir de constantes de acoplamento entre H3/H4 e H-7/H-28, e pelas diferenças de deslocamentos químicos do CH-3, CH-4, CH-7 e CH-28, nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . A estereoquímica absoluta dos scutianenos diastereoisoméricos X (**211**) e Y

(212), foram confirmados por análise de difração de raios-X de seus derivados O-acetil. Além disso, extratos e todos os compostos isolados foram avaliados para atividade antimicrobiana frente a bactérias Gram-positivas e gram-negativas e leveduras, e determinada a atividade de inibição da acetilcolinesterase.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado em Química
Santa Maria, 16 de abril de 2010.

ABSTRACT

TITLE: “Study of the secondary metabolites of *Scutia buxifolia* and its biological activities”

AUTHOR: Graciela Maldaner

ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Ademir Farias Morel

In this work, four new neutral cycle peptide, scutianenes W (**210**), X (**211**), Y (**212**) and Z (**213**), have been isolated from *Scutia buxifolia* Reiss (Rhamnaceae), along with seven known compounds, four cyclopeptide alkaloids, scutianine B (**99**), scutianine C (**100**), scutianine D (**101**), and scutianine E (**102**), two triterpenoids, ursolic acid (**215**) and betulic acid (**216**), and two steroids, β -sitosterol (**214**) and β -sitosterol glycoside (**217**). The structures of compounds isolated were established by various spectroscopic techniques, including ^1H and ^{13}C NMR, COSY, NOESY, DEPT, HMQC and HMBC experiments, and comparison with authentic samples. Scutianenes W, X and Y are three diastereoisomeric compounds, with a 3-hydroxyleucine as a β -hydroxiamino acid unit, which is connected to the styryl fragment *via* an ether bridge, and a β -phenylserine as a common ring-bonded amino acid. Attached to the amino group of the 3-hydroxiamino acid unit is a side chain *trans*-CO-CH=CH-PH. In its turn, scutianene Z (**213**) has a phenylserine as the β -hydroxiamino acid unit, isoleucine as a common ring-bonded amino acid and the same side chain *trans*-CO-CH=CH-PH. The stereochemistry of the four new compounds was established from coupling constants between H3/H4 and H-7/H-28, and by differences in chemical shifts of CH-3, CH-4, CH-7 and CH-28, on the ^1H and ^{13}C NMR spectra. The absolute stereochemistry of the diastereoisomeric scutianenes X (**211**) and Y (**212**),

were confirmed by X-ray diffraction analysis of its O-acetyl derivatives. In addition, extracts and compounds isolated were evaluated for its antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria and yeasts, and for its Acetylcholinesterase inhibitory activity.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
GRADUATED COURSE IN CHEMISTRY

Doctor Thesis in Chemistry.
Santa Maria, April 16, 2010.

Índice

AGRADECIMENTOS	7
RESUMO	8
ABSTRACT	10
ÍNDICE	12
LISTA DE TABELAS	14
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	20
1. INTRODUÇÃO	22
2. OBJETIVOS	24
3. REVISÃO DA LITERATURA	25
3.1. OCORRÊNCIA NATURAL.....	56
3.2. NOVOS ALCALÓIDES ISOLADOS NO PERÍODO DE 2006-2008.....	69
3.3. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E ANÁLISE DA ESTEREOQUÍMICA.....	75
3.4. ATIVIDADES BIOLÓGICAS	79
4. PARTE EXPERIMENTAL	81
4.1. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	81
4.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C	81
4.1.2. Materiais e métodos cromatográficos.....	81
4.2. ATIVIDADE ANTIMICROBIANA IN-VITRO	82
4.2.1. Microrganismos empregados nos ensaios	82
4.2.2. Padrões utilizados nos ensaios microbiológicos	82
4.2.3. Meios de cultura	83
4.2.4. Preparo das suspensões dos microrganismos (inóculo).....	83
4.2.5. Determinação da atividade antimicrobiana pelo método de bioautografia	84
4.3. Ensaio de inibição da AChE pelo Método da bioautografia	84
4.4. SCUTIA BUXIFOLIA	85
4.4.1. Extração, fracionamento e cromatografia	85
4.5. DADOS SOBRE OS METABÓLITOS ISOLADOS DE SCUTIA BUXIFOLIA.....	88
4.5.1. Metabólitos isolados da fração etérea ácida.....	88
4.5.1.1. β -sitosterol (214).....	88
4.5.1.2. Ácido Ursólico (215).....	88
4.5.1.3. Ácido betulínico (216).....	89
4.5.1.4. β -sitosterol glicosilado (217).....	89
4.5.2. Alcalóides ciclopeptídicos e ciclopeptídeos neutros isolados da fração etérea básica	89
4.5.2.1. Scutianina B, SCB (99).....	89
4.5.2.2. Scutianina C, SBC (100).....	90
4.5.2.3. Scutianina D, ALC (101).....	90
4.5.2.4. Scutianina E, AL2 (102).....	91
4.5.2.5. Scutianeno W (210).....	91
4.5.2.7. Scutianeno Y (212).....	92
4.5.2.8. Scutianeno Z (213).....	93
4.5.3. Acetilação dos Ciclopeptídeos neutros 211 e 212	93
4.5.3.1. NE2 Acetilado (218)	94
4.5.3.2. NE3 Acetilado (219)	94
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	95
5.1. ANÁLISE FITOQUÍMICA DE SCUTIA BUXIFOLIA	95

5.1.1. Fração etérea ácida.....	95
5.1.1.1. β -sitosterol ¹⁷⁸ (214).....	96
5.1.1.2. Ácido ursólico ¹⁷⁹ (215).....	98
5.1.1.3. Ácido betulínico ¹⁸⁰ (216).....	103
5.1.1.4. β -sitosterol Glicosilado ¹⁸¹ (217).....	104
5.1.1.5. A importância dos compostos isolados da fração etérea ácida.....	105
5.1.2. Fração etérea básica.....	106
5.1.2.1. Alcalóides ciclopeptídicos.....	107
5.1.2.1.1. Scutianina B (99).....	107
5.1.2.1.2. Alcalóide Scutianina C (100).....	113
5.1.2.1.4. Alcalóide Scutianina E (102).....	126
5.1.2.2. Ciclopeptídeos Neutros.....	134
5.1.2.2.1. Identificação do ciclopeptídeo Scutianeno W (210).....	134
5.1.2.2.2. Identificação do ciclopeptídeo Scutianeno X (211).....	145
5.1.2.2.3. Identificação do ciclopeptídeo Scutianeno Y (212).....	157
5.1.2.2.4. Identificação do ciclopeptídeo Scutianeno Z (213).....	169
5.2. Obtenção de cristais para a realização da difração de Raio-X.....	178
5.2.1. Obtenção do Scutianeno X acetilado (218).....	179
5.2.2. Obtenção do Scutianeno Y acetilado (219).....	183
5.3. DETERMINAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA RELATIVA DE SCUTIANENO W (210) E ABSOLUTA DE SCUTIANENO X (212) E Y (212).....	187
5.4. ATIVIDADE ANTIMICROBIANA.....	195
5.4.1. Determinação da atividade antimicrobiana de <i>Scutia buxifolia</i>	196
5.4.2. Determinação da atividade antimicrobiana dos metabólitos isolados da fração etérea ácida de <i>Scutia buxifolia</i>	196
5.4.3. Determinação da atividade antimicrobiana dos metabólitos isolados da fração etérea básica de <i>Scutia buxifolia</i>	196
5.4. Determinação da atividade de inibição da enzima Acetilcolinesterase.....	197

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS ISOLADOS EM PLANTAS: DO TIPO 4(13)- NUMMULARINA C.....	28
TABELA 2 - ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS ISOLADOS EM PLANTAS: DO TIPO 5(13)-ZIZIFINA A....	30
TABELA 3 - ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS ISOLADOS EM PLANTAS: DO TIPO 4(14)- FRANGULANINA.....	33
TABELA 4- ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS ISOLADOS EM PLANTAS: DO TIPO 5(14)-SCUTIANINA A	37
TABELA 5 - ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS ISOLADOS EM PLANTAS: DO TIPO 4(14)-INTEGERRINA	38
TABELA 6 - ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS ISOLADOS EM PLANTAS: DO TIPO 5(14)-ADOUTINA Z	40
TABELA 7 - ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS ISOLADOS EM PLANTAS: DO TIPO 4(14)-ANFIBINA F..	41
TABELA 8 - ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS ISOLADOS EM PLANTAS: DO TIPO 5(14)-ANFIBINA B..	42
TABELA 9 - ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS ISOLADOS EM PLANTAS: DO TIPO 4(14)-PANDAMINA	44
TABELA 10 - ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS ISOLADOS EM PLANTAS: DO TIPO 4(15)-MUCRONINA A.....	45
TABELA 11 - CICLOPEPTÍDEOS NEUTROS.....	46
TABELA 12 – ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS MICELANEOS.....	47
TABELA 13 - ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS ISOLADOS DE 1996 ATÉ MEADOS DE 2008.....	50
TABELA 14 - ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS ISOLADOS DE PLANTAS SUPERIORES NO PERÍODO DE 1964-2008.....	57
TABELA 15 – ESTRUTURAS E DADOS ESPECTRAIS DOS NOVOS ALCALÓIDES ISOLADOS NO PERÍODO DE 2006-2008.....	71
TABELA 16 - MICRORGANISMOS INDICADORES.....	82
TABELA 17 - MEIOS DE CULTURA.....	83
TABELA 18 - CROMATOGRAFIA DA FRAÇÃO ETÉREA ÁCIDA.....	87
TABELA 19 - CROMATOGRAFIA DA FRAÇÃO ETÉREA BÁSICA.....	87
TABELA 20 – COMPARAÇÃO DOS DADOS DE RMN DE ¹³ C OBTIDOS PELO COMPOSTO ISOLADO COM OS DADOS DA LITERATURA ¹⁷⁸ DO B-SITOSTEROL (214).....	98
TABELA 21 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE RMN DE ¹³ C OBTIDOS PELO COMPOSTO ISOLADO COM OS DADOS DA LITERATURA ¹⁷⁹ PARA O ÁCIDO URSÓLICO (215).....	103
TABELA 22 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (PPM) DE RMN DE ¹ H E ¹³ C PARA SCUTIANINA B (99), EM CDCL ₃ , 400,13 MHZ.....	113
TABELA 23 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (PPM) DE RMN DE ¹ H E ¹³ C PARA SCUTIANINA D (101), EM CDCL ₃ , 400,13 MHZ.....	125
TABELA 24 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (PPM) DE RMN DE ¹ H E ¹³ C PARA AL2 (102), EM CDCL ₃ , 400 MHZ.....	133
TABELA 25 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (PPM) DE RMN DE ¹ H E ¹³ C PARA SCUTIANENO W (210), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.....	144
TABELA 26 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (PPM) DE RMN DE ¹ H E ¹³ C PARA SCUTIANENO X (211), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.....	156
TABELA 27 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (PPM) DE RMN DE ¹ H E ¹³ C PARA SCUTIANENO Y (212), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.....	169
TABELA 28 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (PPM) DE RMN DE ¹ H E ¹³ C PARA SCUTIANENO Z (213), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.....	178
TABELA 29 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (PPM) DE RMN DE ¹ H E ¹³ C PARA SCUTIANENO X ACETILADO (218), EM DMSO, A 400 MHZ.....	182
TABELA 30 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (PPM) DE RMN DE ¹ H E ¹³ C PARA SCUTIANENO Y ACETILADO (219), EM DMSO, A 400 MHZ.....	186
TABELA 31: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS E CONSTANTES DE ACOPLAMENTO DOS CENTROS QUIRAIS DE SCUTIANENO W (210), X (211) E Y (212).....	188
TABELA 32 - ATIVIDADE ANTIMICROBIANA (EM MG) DO EXTRATO BRUTO E DAS FRAÇÕES DE S. <i>BUXIFOLIA</i>	196

TABELA 33 - ATIVIDADE ANTIMICROBIANA (EM MG) DOS COMPOSTOS PUROS ISOLADOS DE <i>S. BUXIFOLIA</i>	197
TABELA 34 – RESULTADOS DA INIBIÇÃO DA ACETILCOLINESTERASE FRENTE AOS METABÓLITOS ISOLADOS DA FRAÇÃO ESTÉREA BÁSICA DE <i>S. BUXIFOLIA</i>	198
TABELA 35 - RESULTADOS DA INIBIÇÃO DA ACETILCOLINESTERASE FRENTE AOS METABÓLITOS ISOLADOS DA FRAÇÃO ESTÉREA ÁCIDA DE <i>S. BUXIFOLIA</i>	199

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURAS GERAIS DOS ALCALÓIDES CICLOPEPTÍDICOS DE 4(13)-, 5(13)-, 4(14)-, E 4(15)-MEMBROS.	27
FIGURA 2 - ESTEREOQUÍMICA E ALGUNS DADOS DE RMN DE ^1H E ^{13}C , E CORRELAÇÕES H/H OBTIDAS DO EXPERIMENTO DE NOESY DE ALGUNS COMPOSTOS CICLOPEPTÍDICOS.	77
FIGURA 3 - ESPECTRO DE ^1H DE B-SITOSTEROL (214) EM CDCl_3 A 400,13 MHZ.	97
FIGURA 4 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DO B-SITOSTEROL (214), EM CDCl_3 A 100,62 MHZ.	97
FIGURA 5 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE ÁCIDO URSÓLICO (215), EM CDCl_3 , A 400,13 MHZ.	100
FIGURA 6 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DE ÁCIDO URSÓLICO (215), EM CDCl_3 , A 100,62 MHZ.	101
FIGURA 7 - ESPECTRO DEPT 135° DE ÁCIDO URSÓLICO (215), EM CDCl_3 , A 100,62 MHZ.	102
FIGURA 8 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H , SCUTIANINA B (99), EM CDCl_3 , A 400,13 MHZ.	108
FIGURA 9 - ESPECTRO DE RMN 2D, COSY DE SCUTIANINA B (99), EM CDCl_3 , A 400 MHZ.	110
FIGURA 10 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE 2D, COSY, REGIÃO δ 2,5-6,2 PPM DE SCUTIANINA B (99), EM CDCl_3 , A 400 MHZ.	111
FIGURA 11 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DE SCUTIANINA B (99), EM CDCl_3 , A 100,62 MHZ.	112
FIGURA 12 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SCUTIANINA C (100), EM CDCl_3 , A 400,13 MHZ.	115
FIGURA 13 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE 2D, COSY, REGIÃO δ 0,5-5,0 PPM DE SCUTIANINA C (100), EM CDCl_3 A 400 MHZ.	117
FIGURA 14 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SCUTIANINA D (101), EM CDCl_3 , A 400,13 MHZ.	119
FIGURA 15 - ESPECTRO DE RMN 2D, COSY DE SCUTIANINA D (101), EM CDCl_3 , A 400 MHZ.	121
FIGURA 16 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE 2D, COSY, REGIÃO δ 0,5-5,5 PPM DE SCUTIANINA D (101), EM CDCl_3 , A 400 MHZ.	122
FIGURA 17 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE 2D, COSY, REGIÃO δ 4,3-5,0 PPM DE SCUTIANINA D (101), EM CDCl_3 , A 400 MHZ.	122
FIGURA 18 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DE SCUTIANINA D (101), EM CDCl_3 , A 100,62 MHZ.	123
FIGURA 19 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DE SCUTIANINA D (101), EM CDCl_3 , A 100,62 MHZ.	124
FIGURA 20 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H , SCUTIANINA E (102), EM CDCl_3 , A 400,13 MHZ.	127
FIGURA 21 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE ^1H REGIÃO δ 2,0-3,3 PPM DE SCUTIANINA E (102), EM CDCl_3 , A 400,13 MHZ.	128
FIGURA 22 - ESPECTRO DE RMN 2D, COSY DE AL2 (102), EM CDCl_3 A 400 MHZ.	129
FIGURA 23 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE 2D, COSY, REGIÃO δ 0,5-5,5 PPM DE AL2 (102), EM CDCl_3 A 400 MHZ.	130
FIGURA 24 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DE AL2 (102), EM CDCl_3 , A 100,62 MHZ.	131
FIGURA 25 - ESPECTRO 2D, HETERONUCLEAR $^1\text{J}_{\text{H-C}}$ DE AL2 (102), EM CDCl_3 , A 400 MHZ.	132
FIGURA 26 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H , SCUTIANENO W (210), EM DMSO , A 50°C, A 400,13 MHZ.	135
FIGURA 27 - ESPECTRO DE RMN 2D, COSY DE SCUTIANENO W (210), EM DMSO , A 50°C, A 400 MHZ.	137
FIGURA 28 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE 2D, COSY, REGIÃO δ 6,30-7,80 PPM DE SCUTIANENO W (210), EM DMSO , A 50°C, A 400 MHZ.	138
FIGURA 29 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DE SCUTIANENO W (210), EM DMSO , A 50°C, A 100,62 MHZ.	139
FIGURA 30 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE ^{13}C DE SCUTIANENO W (210), REGIÃO δ 116,00-142,50 PPM, EM DMSO , A 50°C, A 100,62 MHZ.	140
FIGURA 31 - ESPECTRO DE DEPT 135° DE SCUTIANENO W (210), EM DMSO , A 50°C, A 100,62 MHZ.	141
FIGURA 32 - ESPECTRO 2D, HETERONUCLEAR $^1\text{J}_{\text{H-C}}$, HMQC DE SCUTIANENO W (210), EM DMSO , A 50°C, A 400 MHZ.	142
FIGURA 33 - ESPECTRO 2D, HETERONUCLEAR $^{2-3}\text{J}_{\text{H-C}}$, HMBC DE SCUTIANENO W (210), EM DMSO , A 50°C, A 400 MHZ.	143
FIGURA 34 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H , SCUTIANENO X (211), EM DMSO , A 50°C, A 400,13 MHZ.	146
FIGURA 35 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE ^1H REGIÃO δ 6,60-7,20 PPM DE SCUTIANENO X (211), EM DMSO , A 50°C, A 400,13 MHZ.	147
FIGURA 36 - ESPECTRO DE RMN 2D, COSY DE SCUTIANENO X (211), EM DMSO , A 50°C, A 400 MHZ.	148

FIGURA 37 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE 2D, COSY, REGIÃO δ 5,8-7,8 PPM DE SCUTIANENO X (211), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.....	149
FIGURA 38 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE 2D, COSY, REGIÃO δ 4,00-4,35 PPM DE SCUTIANENO X (211), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.	150
FIGURA 39 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DE SCUTIANENO X (211), EM DMSO, A 50°C, A 100,62 MHZ.	151
FIGURA 40 - ESPECTRO DEPT 135°, DE SCUTIANENO X (211), EM DMSO, A 50°C, A 100,62 MHZ.	152
FIGURA 41 - ESPECTRO 2D, HMQC HETERONUCLEAR $^1\text{J}_{\text{H-C}}$ DE SCUTIANENO X (211), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.	153
FIGURA 42 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE 2D, HMQC, REGIÃO δ 7,77-5,50 PPM DE SCUTIANENO X (211), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.	154
FIGURA 43 - ESPECTRO 2D, HETERONUCLEAR $^{2-3}\text{J}_{\text{H-C}}$, HMBC DE SCUTIANENO X (211), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.	155
FIGURA 44 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H , SCUTIANENO Y (212), EM DMSO, A 50°C, A 400,13 MHZ.	158
FIGURA 45 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE ^1H , REGIÃO δ 6,0-8,3 PPM DE SCUTIANENO Y (212) EM DMSO, A 50°C, A 400,13 MHZ.	159
FIGURA 46 - ESPECTRO DE RMN DE 2D, COSY DE SCUTIANENO Y (212), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.	160
FIGURA 47 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE 2D, COSY, REGIÃO δ 4,00-8,50 PPM DE SCUTIANENO Y (212), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.	161
FIGURA 48 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DE SCUTIANENO Y (212), EM DMSO, A 50°C, A 100,62 MHZ.	163
FIGURA 49 - ESPECTRO DEPT 135°, DE SCUTIANENO Y (212), EM DMSO, A 50°C, A 100,62 MHZ.	164
FIGURA 50 - ESPECTRO 2D, HETERONUCLEAR $^1\text{J}_{\text{H-C}}$, HMQC DE SCUTIANENO Y (212), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.	165
FIGURA 51 - ESPECTRO EXPANDIDO 2D, HETERONUCLEAR $^1\text{J}_{\text{H-C}}$, HMQC REGIÃO δ 6,10-7,73 PPM DE SCUTIANENO Y (212), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.	166
FIGURA 52 - ESPECTRO 2D, HETERONUCLEAR $^{2-3}\text{J}_{\text{H-C}}$, HMBC DE SCUTIANENO Y (212), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.	167
FIGURA 53 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE 2D, HETERONUCLEAR $^{2-3}\text{J}_{\text{H-C}}$, HMBC, REGIÃO δ 6,10-8,10 PPM DE SCUTIANENO Y (212), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.	168
FIGURA 54 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SCUTIANENO Z (213), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.	171
FIGURA 55 - ESPECTRO DE RMN DE 2D, COSY DE SCUTIANENO Z (213), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.	172
FIGURA 56 - ESPECTRO EXPANDIDO DE RMN DE 2D, COSY, REGIÃO δ 3,9-8,5 PPM DE SCUTIANENO Z (213), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.....	174
FIGURA 57 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DE SCUTIANENO Z (213), EM DMSO, A 50°C, A 100,13 MHZ.	175
FIGURA 58 - ESPECTRO DE ^{13}C DEPT 135° DE SCUTIANENO Z (213), EM DMSO, A 50°C, A 100,13 MHZ.	176
FIGURA 59 - ESPECTRO DE 2D, HETERONUCLEAR $^1\text{J}_{\text{C-H}}$, HETCOR DE SCUTIANENO Z (213), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ.....	177
FIGURA 60 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H , SCUTIANENO X ACETILADO (218), EM DMSO, A 400,13 MHZ.	180
FIGURA 61 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DE SCUTIANENO X ACETILADO (218), EM DMSO A 100,62 MHZ.	181
FIGURA 62 - ESTRUTURA OBTIDA ATRAVÉS DA DIFRAÇÃO DE RAIO-X DO SCUTIANENO X ACETILADO (218) COM A ESTEREOQUÍMICA RELATIVA.	183
FIGURA 63 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H , SCUTIANENO Y ACETILADO (219), EM DMSO, A 400,13 MHZ.	184
FIGURA 64 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DE SCUTIANENO Y ACETILADO (219), EM DMSO A 100,62 MHZ.	185
FIGURA 65 - ESTRUTURA OBTIDA ATRAVÉS DA DIFRAÇÃO DE RAIO-X DO SCUTIANENO Y ACETILADO (219) COM A ESTEREOQUÍMICA RELATIVA.	187
FIGURA 66: COMPARAÇÃO DOS ESPECTROS EXPANDIDOS DE ^1H , DMSO A 400 MHZ, DE NE1 (210), NE2 (211) E NE3 (212).....	190

FIGURA 67: ESPECTRO DE RMN DE 2D, NOESY DE SCUTIANENO W (210), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ	191
FIGURA 68: ESPECTRO DE RMN DE 2D, NOESY DE SCUTIANENO X (211), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ	192
FIGURA 69: ESPECTRO DE RMN DE 2D, NOESY DE SCUTIANENO Y (212), EM DMSO, A 50°C, A 400 MHZ	193

LISTA DE ESQUEMA

ESQUEMA 1 – ESQUEMA DE FRACIONAMENTO DO PÓ DA CASCA DO CAULE DE <i>SCUTIA BUXIFOLIA</i> .	86
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

δ	Deslocamento químico
<i>J</i>	Constante de acoplamento
μg	Micro grama
ATCC	American Type Culture Collection
$^{\circ}\text{C}$	Grau Celcius
CC	Cromatografia em Coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CGC	Cromatografia Gasosa Enantiosseletiva
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CPP	Cromatografia em placa preparativa
COSY	Correlated spectroscopy
NOESY	Nuclear overhauser enhancement spectroscopy
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
FDA	Food and Drug Administration
GC	Cromatografia Gasosa
HMQC	Heteronuclear multiple-quantum correlation
Hz	Hertz
m	Multiplete
mg	Miligramas
NPPN	Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais
Pág.	Página
ppm	Parte por milhão
R _f	Fator de retenção
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Singleto
t	Triplete
TMS	Tetrametilsilano

TSA	Trypticase Soy Agar
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
FEB	Fração etérea básica
FEA	Fração etérea ácida
SCB	Scutianina B
SBC	Scutianina C
ALC	Scutianina D
AL2	Scutianina E
NE1	Scutianeno W
NE2	Scutianeno X
NE3	Scutianeno Y
NE4	Scutianeno Z
NA	Não ativa
UI	Unidades Internacionais

1. INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da química as plantas superiores têm sido uma das fontes mais importantes de novas substâncias utilizadas diretamente como agentes medicinais. Mais recentemente, elas têm fornecido modelos para modificações estruturais e otimização de propriedades farmacológicas e bioquímicas.

Ainda hoje as substâncias naturais, seus derivados e análogos, representam cerca de 50% de todas as drogas medicinais, sendo que aproximadamente 25% destas são obtidas de plantas superiores.¹

O Brasil tem a maior biodiversidade do planeta com cerca de 55 mil espécies de plantas superiores conhecidas.² A maioria é usada pelo ser humano como fonte de alimento, como matéria-prima para construção, como medicamentos para cura de enfermidades ou no uso de aromatizantes. Dispomos, portanto, de um esplêndido acervo natural de vegetais nos ambientes aquáticos e terrestres, um potencial químico que vem despertando o interesse de vários pesquisadores em busca de novos candidatos à cura de doenças.

A utilização de plantas medicinais é uma prática comum entre as populações. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 80% da população mundial recorrem às medicinas tradicionais para atender suas necessidades primárias de assistência médica.³ Estudos como estes são importantes especialmente no Brasil, uma vez que seu território abriga uma das floras mais ricas e exuberantes do Planeta, da qual uma grande parte ainda permanece desconhecida quimicamente.

O conhecimento popular pode fornecer dados importantes para novas descobertas científicas e as pesquisas acadêmicas podem originar novos conhecimentos sobre as propriedades terapêuticas das plantas.³

O estudo de plantas medicinais tem seu valor substancial, pois possibilita investigar os constituintes destas e podendo relacioná-las ao uso popular. Dentro disso, o grupo do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais (NPPN), cujo coordenador é o Professor Dr. Ademir Farias Morel, vem contribuindo não somente para a fitoquímica clássica, ou seja, isolamento e determinação estrutural, mas também realizando trabalhos que envolvem atividade biológica de plantas que apresentam algum tipo de uso na medicina popular.

¹ BALANDRIN, M.F.; KINGHORN, A. D.; FARNSWORTH. N. R. **American Chemical Society-ACS Symposium Series 534**, 2, (1993).

² http://www.ibama.gov.br/flora/plantas_medicinais.htm

³ VENDRUSCOLO, G.S.; MENTZ, L.A. **Serie Botânica**, 61, 83, (2006).

Em nosso grupo existe um grande interesse no estudo de plantas pertencentes à família Rhamnaceae, sendo que várias dissertações e teses já foram obtidas com o estudo de espécies pertencentes a esta família,^{4,5,6,7} onde foram isolados alcalóides ciclopeptídicos, ciclopeptídeos neutros, triterpenos e esteróides. Neste trabalho a espécie alvo foi a *Scutia buxifolia*, apresentando uma variada classe de constituintes químicos como alcalóides ciclopeptídicos,^{8,9} ciclopeptídeos neutros,¹⁰ antocianinas, taninos, esteróides, triterpenos, e saponinas.¹¹

A planta em estudo, *Scutia buxifolia* Reiss, pertencente à família Rhamnaceae, é nativa da América do Sul, ocorrendo principalmente no Rio Grande do Sul, Argentina e Uruguai.¹² Conhecida popularmente como coronilha, espinho de touro, canela-de-espinho, laranjeira do mato,¹³ usada como cardiotônico através da infusão em água da casca do caule.

⁴ MOREL, A. F., Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP (1979).

⁵ MOREL, A. F., Tese de Doutorado – Universidade Tuebingen (1985).

⁶ GIACOMELLI, S. R., Tese de Doutorado – Universidade Federal de Santa Maria, UFSM (2005).

⁷ MENEZES, A. C. S., Dissertação de Mestrado - Universidade Federal de Santa Maria, UFSM (1998).

⁸ MOREL, A. F.; MACHADO, E. C.; WESSJOHANN, L. A. **Phytochemistry**, 39, 431, (1995).

⁹ MARCHAND, J.; MOUSEUR, X.; PAIS, M. **Ann. Pharm. Fr.** 26, 771, (1968).

¹⁰ MOREL, A. F.; MACHADO, E. C.; BRAVO, R. V. F.; REIS, F. A. M.; RUVEDA, E. A. **Phytochemistry**. 18, 473, (1979).

¹¹ SHAH, A. H.; AGEEL, A. M.; TARIQ, M.; MOSSA, M. A.; AL-YAHYA, M. A. **Fitoterapia**. 6, 57, (1986).

¹² WASICKY, R.; WASICKY, M. **Planta Med.** 12, 13, (1964).

¹³ MENEZES, A. C. S. Estudo dos Alcalóides Ciclopeptídeos de *S. Buxifolia* Reiss. Dissertação de Mestrado em Química – Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, (1996).

2. OBJETIVOS

Esta tese teve como objetivo geral realizar o estudo fitoquímico da casca do caule da espécie *Scutia buxifolia*, pertencente à família Rhamnaceae, através da obtenção dos extratos e frações, e a partir destas realizar a separação e purificação dos constituintes químicos da planta selecionada para o estudo.

Juntamente com o objetivo geral, foram propostos mais cinco objetivos específicos:

- 1- Isolar os compostos de caráter ácido e neutro presente na espécie em estudo, os quais são encontrados na Fração etérea ácida, uma vez que nenhum trabalho anterior havia realizado o estudo desta fração.
- 2- Isolar alcalóides ciclopeptídicos inéditos ou já identificados e isolamento de ciclopeptídeos neutros.
- 3- Obter cristais para determinar a estereoquímica dos centros quirais através do estudo da difração de Raio-X, juntamente com a análise do espectro de RMN de 2D, NOESY.
- 4- Determinar a atividade antimicrobiana, através do método de bioautografia do extrato, das frações e de todos os compostos isolados.
- 5- Determinar a atividade de inibição da enzima acetilcolinesterase pelo extrato bruto, frações e pelos compostos isolados.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Nos últimos quarenta anos pode-se observar o crescente interesse em relação ao estudo da química dos alcalóides ciclopeptídicos, principalmente os que possuem o anel macrocíclico de 14-membros.^{14,15,16,17} Estes interesses estão relacionados principalmente aos estudos espectroscópicos,^{17,18,19,20} conformacionais,^{14-16,21,22} configuracionais^{14-16,23,24,25,26} e sintéticos.^{15,16,27,28,29,30,31,32,33}

Em 2009, Morel e colaboradores³⁴ realizaram uma revisão bibliográfica dos alcalóides ciclopeptídicos, onde realizaram um levantamento desta classe de compostos isolados e identificados até meados de 2008, abordando com maior ênfase os alcalóides isolados nos últimos dez anos, relacionando a estereoquímica e as principais atividades que estes compostos apresentam.

¹⁴ TSCHESCHE, R.; KAUSMANN, R. in: "The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology" (R. H. F. Manske, ed.), 15, 165. **Academic Press**, New York, (1975).

¹⁵ SCHMIDT, U.; LIEBERKNECKT, A.; HASLINGER, E. in: "The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology" (A. Brossi, ed.), 26, 299. **Academic Press**, New York, (1985).

¹⁶ JOULLIE, M. M.; NUTT, R. F.; in: "Alkaloids, Chemical and Biological Perspectives" (S. W. Pelletier, ed.), 3, 113. **Wiley Interscience**, New York, (1985).

¹⁷ GOURNELIS, D. C.; LASKARIS, G. G.; VERPOORTE, R. **Nat. Prod. Rep.** 14, 75 (1997).

¹⁸ PAÍS, M.; JARREAU, F. X.; SIERRA, M. G.; MASCARETTI, O. A.; RUVEDA, E. A.; CHANG, J. C.; HAGMAN, E. W.; WENKERT, E. **Phytochemistry** 18, 1869 (1979).

¹⁹ TAN, N.-H.; ZHOU, J. **Chem. Rev.** 106, 840 (2006).

²⁰ HASLINGER, E.; ROBIEN, W. **Monatsh. Chem.** 113, 95 (1982).

²¹ HASLINGER, E. **Tetrahedron** 34, 685 (1978).

²² YU, C.; TSENG, Y. Y.; LEE, S. S. **Biochem. Biophys. Acta** 334, 1156 (1993).

²³ SIERRA, M. G.; MASCARETTI, O. A.; DIAZ, F. J.; RUVEDA, E. A.; CHANG, C.-J.; HAGMAN, E. W.; WENKERT, E. J. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.** 915 (1972).

²⁴ CAMARGO, R. S.; MOREL, A. F.; SIERRA, M. G.; RUVEDA, E. A. **An. Asoc. Quim. Argent.** 70, 355 (1982).

²⁵ SILVA, U. F.; CARDOSO, C. D.; ZANNATTA, N.; MOREL, A. F.; ICHELN, D.; GEHRCKE, B. **Phytochem. Anal.** 7, 676 (1996).

²⁶ MOREL, A. F.; FLACK, A.; ZANATTA, N.; ETHUR, E. M.; MOSTARDEIRO, M. A.; GEHRKE, I. T. S.; **Tetrahedron Lett.** 40, 9205 (1999).

²⁷ SCHMIDT, U.; LIEBERKNECKT, A.; GRIESSER, H.; HAUSER, J. **Liebigs Ann. Chem.** 2153 (1982).

²⁸ SCHMIDT, U.; LIEBERKNECKT, A.; BÖKENS, H.; GRIESSER, H. J. **Liebigs Ann. Chem.** 48, 1459 (1983).

²⁹ SCHMIDT, U.; ZAH, M.; LIEBERKNECKT, A. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.** 1002 (1991).

³⁰ LIPSHUTZ, B. H.; HUFF, B. E.; MACARTHY, K. E.; MILLER, T. A.; MUKARRAM, S. M. J.; SIAHAAN, T. J.; VACCARO, W. D.; WEBB, H.; FALICH, A. M. **J. Am. Chem. Soc.** 112, 7032 (1990).

³¹ HEFFNER, R. J.; JIANG, J.; JOULLIE, M. M. **J. Am. Chem. Soc.** 114, 10181 (1992).

³² XIAO, D.; EAST, S. P.; JOULLIE, M. M. **Tetrahedron Lett.** 39, 9631 (1998).

³³ HE, G.; WANG, J.; MA, D. **Org. Lett.** 9, 1367 (2007).

³⁴ MOREL, A. F.; MALDANER, G.; ILHA, V. in: "The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology" (A. Brossi, ed.), 67, 69. **Academic Press**, New York, (2009).

Desta forma nos últimos 10 anos ocorreram avanços significativos em relação ao isolamento, identificação, estereoquímica, farmacologia e também na síntese de alcalóides peptídicos. A revisão realizada por Itokawa e colaboradores,³⁵ em 1997, abordou principalmente os alcalóides ciclopeptídicos isolados de plantas pertencentes aos gêneros *Zizyphus* e *Discaria* isolados até 1995.

No período de 1996-2008, vários estudos foram realizados referente a esta classe de alcalóides, sendo, portanto, publicados vários artigos e revisões na área da química, principalmente em relação ao isolamento e caracterização de novos alcalóides ciclopeptídicos. Em 1998, Gournelis e colaboradores³⁶ descreveram os principais fragmentos do espectro de massas dos alcalóides ciclopeptídicos isolados por eles. Joullie e Richard em 2004³⁷ relataram principalmente o estudo da bioatividade e a síntese de alcalóides ciclopeptídicos. Em 2006, Tan e Zhou¹⁹ descrevem o avanço tanto na análise química como nas atividades biológicas dos alcalóides ciclopeptídicos isolados de plantas superiores durante o período de 1959-2005. No mesmo ano, El-Seedi e colaboradores,³⁸ realizaram uma revisão de alcalóides ciclopeptídicos isolados no período de 1995-2005.

Alcalóides ciclopeptídicos (ou alcalóides peptídicos,³⁹ alcalóides peptídicos cíclicos,¹⁵ bases peptídicas,³⁹ ansapeptídeos^{15,16} e fenil ciclopeptinas⁴⁰) são definidos como compostos com bases poliamídicas encontrados em plantas de diferentes famílias, e principalmente em espécies que pertencem à família Rhamnaceae.¹⁴ Estes alcalóides podem ser classificados de acordo com o número de átomos que fazem parte do macrociclo, em 13-, 14-, 15-membros, onde temos a estrutura geral composta por dois aminoácidos e pela unidade estirilamina. Temos algumas exceções, que são os alcalóides pépticos acíclicos, a lasiodina A (**1**)⁴¹ e a sanjoinina G2 (**1**)⁴² que foram isolados de plantas. As estruturas básicas dos alcalóides estão representadas na Figura 1.

³⁵ ITOKAWA, H.; TAKEIA, K.; HITOTSUYANAGI, Y.; MORITA, H. in: "The Alkaloids, Chemistry and Biology" (G. A. Cordell, ed.), 49, 301. **Academic Press**, San Diego, (1997).

³⁶ GOURNELIS, D. C.; LASKARIS, G. G.; VERPOORTE, R. in: "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products" (W. Herz, G. W. Kirby, R. E. Moore and C. Tamm, eds.), 75, 1. **Springer Verlag**, New York, (1998).

³⁷ JOULLIE, M. M.; RICHARD, D. J. **Chem. Commun.** 2011 (2004).

³⁸ EL-SEEDI, H. R.; ZAHARA, M. H.; GORANSSON, U.; VERPOORTE, R. **Phytochem. Rev.** 6, 143 (2007).

³⁹ WARNHOFF, E. W. in: "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products" (W. Herz, H. Grisebach and A. I. Scott, eds.), 28, 162. **Springer Verlag**, New York, (1970).

⁴⁰ LAGARIAS, J. C.; GOFF, G.; KLAIN, F. K.; RAPOPORT, H. **J. Nat. Prod.** 42, 541 (1979).

⁴¹ MARCHAND, J.; PAÏS, M.; MONSEUR, X.; JARREAU, F.-X. **Tetrahedron** 25, 937 (1969).

⁴² HAN, H. B.; PARK, H. M.; PARK, J. H. **Pure Appl. Chem.** 61, 443 (1989).

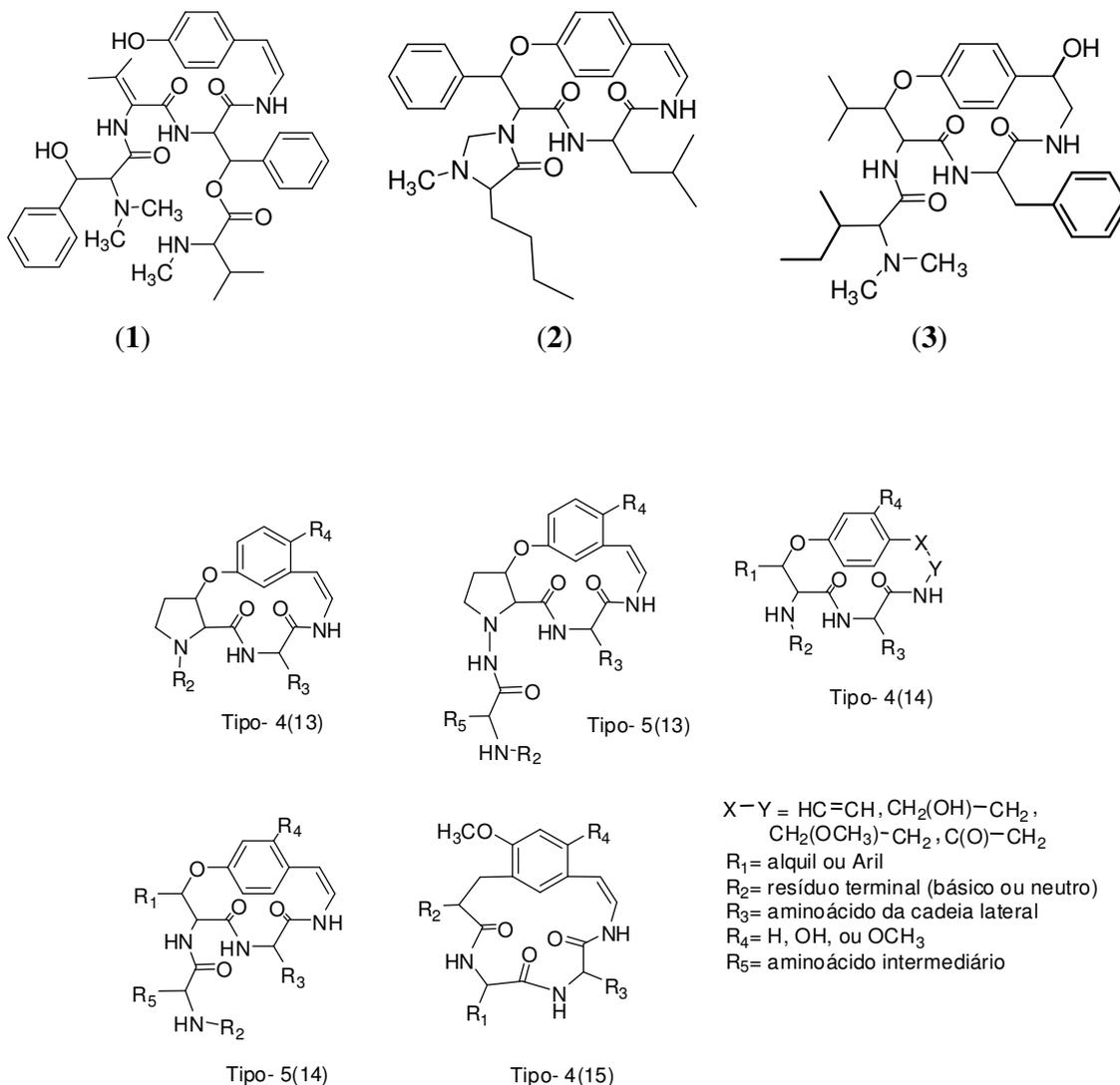
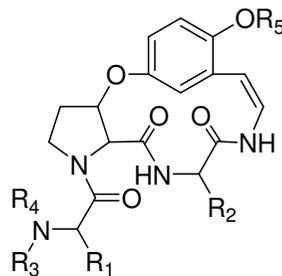


Figura 1 - Estruturas gerais dos alcalóides ciclopeptídicos de 4(13)-, 5(13)-, 4(14)-, e 4(15)-membros.

Nas Tabelas 1-12 estarão listados os alcalóides ciclopeptídicos que foram isolados e publicados na literatura, desde o primeiro alcalóide relatado na literatura, o alcalóide Pandamina⁴³ até os últimos alcalóides abordados na literatura em meados de 2008, sendo estes separados por classes e colocados em ordem alfabética nestas tabelas.

⁴³ PAÏS, M.; JARREAU, F. X.; LUSINCHI, X.; GOUTAREL, R.; *Ann. Chim.* 13, 83 (1966).

Tabela 1 - Alcalóides ciclopeptídicos isolados em plantas: do tipo 4(13)-nummularina C



Alcalóide	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Fórmula molecular, Pf e rotação ótica	Ref.
Alcalóide 2 (4)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂₈ H ₄₈ N ₄ O ₄ ; Pf 160°C	(44)
Daechuina S6 (5)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₄₀ N ₄ O ₅ ; Pf 192°C; [α] _D -393,5°	(42)
Daechuina S7 (6)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂₈ H ₄₂ N ₄ O ₅ ; Pf 158°C; [α] _D -648,3°	(42)
Daechuina S10 (7)	CH ₂ C ₆ H ₄ OH	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₄₀ N ₄ O ₆ ; Pf 126–128°C; [α] _D -381,5°	(42)
Daechuina S26 (8)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₈ N ₄ O ₅ ; Pf 114°C	(42)
Lotusina F (9)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O ₅ ; [α] _D -244° (CHCl ₃ , c 0,5)	(45)
Nummularina C (10)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₃ H ₄₁ N ₅ O ₅ ; Pf 134–135°C; [α] _D -381,5°	(46)
Nummularina R (11)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O ₅ ; Pf 210–211°C	(47)
Nummularina S (12)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	C ₃₃ H ₄₁ N ₅ O ₅ ; Pf 126–128°C; [α] _D -381,5°	(48)
Nummularina S10 (13)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₄₀ N ₄ O ₅ ; [α] _D ²⁶ -382,3° (CH ₃ CN, c 0,94)	(42)
Paliurina E (14)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₆ H ₃₉ N ₅ O ₅ ; Pf 216–218°C	(49)

⁴⁴ BARBONI, L.; GARIBOLDI, P.; TORREGIANI, E.; VEROTTA, L. *Phytochemistry* 35, 1579 (1994).

⁴⁵ GHEDIRA, K.; CHEMLI, R.; CARON, C.; NUZILLARD, J. M.; ZECHES, M.; MEN-OLIVIER, L. L. *Phytochemistry* 38, 767 (1995).

⁴⁶ TSCHESCHE, R.; MIANA, G. A.; ECKHARDT, G. *Chem. Ber.* 107, 3180 (1974).

⁴⁷ DEVI, S.; PANDEY, V. B.; SINGH, J. P.; SHAH, A. H. *Phytochemistry* 26, 3374 (1987).

⁴⁸ SHAH, A. H.; KHAN, R. M. A.; MAURYA, S. K.; SINGH, V. P. *Phytochemistry* 28, 305 (1989).

⁴⁹ LIN, H.; CHEM, C. H.; YOU, B. J.; LIU, K. C. S.; LEE, S. S. *J. Nat. Prod.* 63, 1338 (2000).

Continuação da Tabela 1

Rugosanina B (15)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₆ H ₃₉ N ₅ O ₅ ; Pf 216–218°C	(50)
Sativanina E (16)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₃ H ₄₁ N ₅ O ₅ ; Pf 127–128°C; [α] ²⁰ _D -99° (CHCl ₃ , c 0,2)	(51)
Sativanina G (17)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂₈ H ₄₂ N ₄ O ₅ ; Pf 2°C; [α] ²⁶ _D -327° (CH ₃ OH, c 0,85)	(52)
Sativanina K (18)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CHO	CH ₃	C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₆ ; Pf 160–162°C	(53)
Sativanina N (19)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	C ₂₆ H ₃₈ N ₄ O ₅	(54)
Sativanina O (20)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₅	(54)
Subfracção I (21)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ N ₄ O ₅ ; Pf 75°C	(55)
Subfracção II (22)	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₅ ; Pf 72°C	(55)
Tscheschamina (23)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O ₅ ; Pf 197–198°C	(56)
Xilopirina A (24)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₄₀ N ₄ O ₅ ; [α] ²⁵ _D -270° (CHCl ₃ , c 0,21)	(57)
Xilopirina B (25)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₄ H ₃₈ N ₄ O ₅ ; [α] ²⁵ _D -190° (CHCl ₃ , c 0,15)	(57)

⁵⁰ TRIPATHI, Y. C.; MAURYA, S. K.; SINGH, V. P.; PANDEY, V. B. *Phytochemistry* 28, 1563 (1989).

⁵¹ SHAH, A. H.; PANDEY, V. B.; ECKHARDT, G.; TSCHESCHE, R. *J. Nat. Prod.* 48, 555 (1985).

⁵² SHAH, A. H.; PANDEY, V. B.; SINGH, J. P.; SINGH, K. N.; ECKHARDT, G. *Phytochemistry* 23, 2120 (1984).

⁵³ SHAH, A. H.; AL-YAHYA, M. A.; DEVI, S.; PANDEY, V. B. *Phytochemistry* 26, 1230 (1987).

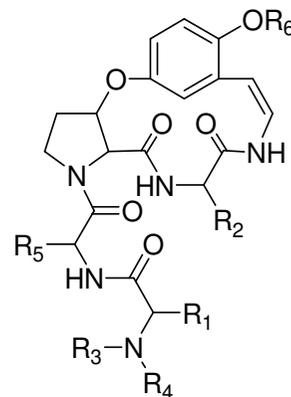
⁵⁴ SINGH, S.; PANDEY, M. B.; SINGH, J. P.; PANDEY, V. B. *J. Asian Nat. Prod. Res.* 8, 733 (2006).

⁵⁵ CHUGTAI, M. I. D.; KHOKHAR, I.; AHMAD, A. *Sci. Int. Lahore* 4, 151 (1992).

⁵⁶ SHAH, A. H.; PANDEY, V. B.; ECKHARDT, G.; MIANA, G. A. *Heterocycles* 27, 2777 (1988).

⁵⁷ SINGH, A. K.; PANDEY, M. B.; SINGH, V. P.; PANDEY, V. B. *Nat. Prod. Res.* 21, 1114 (2007).

Tabela 2 - Alcalóides ciclopeptídicos isolados em plantas: do tipo 5(13)-zizifina A



Alcalóides	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula molecular, Pf e rotação ótica	Ref.
Alcalóide 3 (26)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₂₉ H ₄₂ N ₅ O ₆	(44)
Amfibina H (27)	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₃ H ₄₃ N ₅ O ₆ ; Pf 201–205°C; [α] _D ²⁰ -570° (CH ₃ OH, c 0,12)	(58)
Daechuina S3 (28)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₄ H ₅₃ N ₅ O ₆ ; Pf 192–194°C; [α] _D -440°	(42)
Daechuina S8 (29)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₃ H ₅₁ N ₅ O ₆ ; Pf 185–188°C; [α] _D -218,2°	(42)
Jubanina A (30)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₄₀ H ₄₉ N ₅ O ₆ ; [α] _D ²⁰ -326° (CH ₃ OH, c 0,12)	(59)
Jubanina B (31)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₂ H ₄₆ N ₄ O ₅ ; Pf 256–258°C; [α] _D ²⁶ -53,6° (CHCl ₃ , c 0,25)	(59)
Lotusina E (32)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₃₆ H ₄₉ N ₅ O ₆ ; [α] _D -106° (CHCl ₃ , c 1,0)	(45)
Mucronina D (33)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₇ H ₅₁ N ₅ O ₆ ; Pf 115°C; [α] _D ²⁰ -487° (CHCl ₃ , c 0,12)	(60)

⁵⁸ TSCHESCHE, R.; SPILLES, C.; ECKHARDT, G. *Chem. Ber.* 107, 686 (1974).

⁵⁹ TSCHESCHE, R.; KHOKHAR, I.; WILHELM, H.; ECKHARDT, G. *Phytochemistry* 15, 541 (1976).

Continuação da Tabela 2

Nummularina A (34)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₆ H ₄₉ N ₅ O ₆ ; Pf 235–240°C; [α] ²⁰ _D -397° (46) (CHCl ₃ , c 0,2)
Nummularina B (35)	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₂ H ₄₁ N ₅ O ₆ ; Pf 226–231°C; [α] ²⁰ _D -390° (46) (CHCl ₃ , c 0,2)
Nummularina H (36)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₉ H ₄₇ N ₅ O ₆ ; Pf 194–196°C; [α] ²⁰ _D -343° (61) (CH ₃ OH, c 0,27)
Nummularina N (37)	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₁ H ₄₁ N ₅ O ₆ ; Pf 243–245°C (62)
Nummularina O (38)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₄₂ H ₄₅ N ₅ O ₆ ; Pf 159–161°C; [α] ²⁰ _D -239° (63) (CH ₃ OH, c 0,2)
Nummularina P (39)	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₆ ; Pf 143–144°C (64)
Nummularina T (40)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH ₂ C ₆ H ₅	CHO	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₃ H ₄₁ N ₅ O ₇ ; Pf 188–190°C (65)
O-Desmetilmucronina D (41)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₃₆ H ₄₉ N ₅ O ₆ ; [α] ²⁰ _D -191° (CHCl ₃ , c 0,3) (44)
Paliurina A (42)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₇ H ₅₁ N ₅ O ₆ ; [α] ²⁶ _D -345° (CH ₃ OH, c 1,0) (49)
Paliurina B (43)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₆ H ₄₉ N ₅ O ₆ ; Pf 111–112°C; [α] ²⁶ _D -391,3° (49) (CH ₃ OH, c 0,76)
Paliurina C (44)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₇ H ₅₁ N ₅ O ₆ ; [α] ²⁶ _D -311° (CH ₃ CN, c 1,0) (49)
Paliurina D (45)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₆ H ₄₉ N ₅ O ₆ ; [α] ²⁶ _D -164° (CH ₃ CN, c 1,0) (49)
Paliurina F (46)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₄ H ₅₃ N ₅ O ₆ ; [α] ²⁶ _D -323° (CH ₃ CN, c 1,0) (49)
Paliurina G (47)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₆ H ₄₉ N ₅ O ₆ ; [α] ³⁰ _D -335° (CH ₃ OH, c 0,33) (66)

⁶⁰ TSCHESCHE, R.; DAVIS, S. T.; UHLENDORF, J.; FEHLBER, H.W. *Chem. Ber.* 105, 3106 (1972).

⁶¹ TSCHESCHE, R.; ELGAMAL, M.; ECKHARDT, G. *Chem. Ber.* 110, 2649 (1977).

⁶² PANDEY, V. B.; SINGH, J. P.; SETH, K. K.; SHAH, A. H.; ECKHARDT, G. *Phytochemistry* 23, 2118 (1984).

⁶³ PANDEY, V. B.; DWIVEDI, S. P. D.; SHAH, A. H.; ECKHARDT, G. *Phytochemistry* 25, 2690 (1986).

⁶⁴ DWIVEDI, S. P. D.; PANDEY, V. B.; SHAH, A. H.; ECKHARDT, G. *J. Nat. Prod.* 50, 235 (1987).

⁶⁵ SINGH, J. P.; PANDEY, V. B. *Phytochemistry* 38, 271 (1995).

Continuação da Tabela 2

Paliurina H (48)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₃ H ₅₁ N ₅ O ₆ ; [α] ³⁰ _D -412° (CH ₃ OH, c 0,4)	(66)
Paliurina I (49)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₆ H ₄₉ N ₅ O ₆ ; [α] ³⁰ _D -374,3° (CH ₃ OH, c 1,07)	(66)
Rugosanina A (50)	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CHO	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₇ ; Pf 237–240°C	(67)
Sativanina C (51)	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₆ ; Pf 113–114°C	(68)
Sativanina F (52)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₄ H ₄₃ N ₅ O ₇ ; Pf 139–141°C	(69)
Sativanina H (53)	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₆ ; Pf 191–192°C	(70)
Sativanina M (54)	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CHO	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₆ ; Pf 210–212°C; [α] ²⁰ _D -215°	(71)
Zizifina A (55)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₃ H ₄₉ N ₅ O ₆ ; Pf 124–126°C; [α] ²⁰ _D -411° (CHCl ₃ , c 0,086)	(72)
Zizifina B (56)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₆ ; [α] ²⁴ _D -457° (CHCl ₃ , c 1,0)	(73)
Zizifina C (57)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₆ H ₄₇ N ₅ O ₆ ; [α] ²⁰ _D -331° (CHCl ₃ , c 0,1), [α] ²⁰ _D -343° (CH ₃ OH, c 0,1)	(73)
Zizifina F (58)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₆ ; Pf 235°C; [α] ²⁰ _D -277° (CH ₃ OH, c 0,15)	(74)
Zizifina I (59)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₆ H ₄₇ N ₅ O ₆ ; Pf 135°C	(75)
Zizifina K (60)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₆ ; Pf 230°C	(76)

⁶⁶ LEE, S.-S.; SU, W.-C.; LIU, K. C. S. C. **Phytochemistry** 58, 1271 (2001).

⁶⁷ PANDEY, V. B.; TRIPATHI, Y. C.; DAVI, S.; SINGH, J. P.; SHAH, A. H. **Phytochemistry** 27, 1915 (1988).

⁶⁸ SHAH, A. H.; PANDEY, V. B.; ECKHARDT, G.; TSCHESCHE, R. **Phytochemistry** 23, 931 (1984).

⁶⁹ SHAH, A. H.; PANDEY, V. B.; ECKHARDT, G.; TSCHESCHE, R. **Phytochemistry** 24, 2768 (1985).

⁷⁰ SHAH, A. H.; MIANA, G. A.; DEVI, S.; PANDEY, V. B. **Planta Med.** 52, 500 (1986).

⁷¹ PANDEY, M. B.; SINGH, A. K.; SINGH, V. P.; PANDEY, V. B. **Nat. Prod. Res.** 22, 219 (2008).

⁷² TSCHESCHE, R.; KAUSMANN, E. U.; ECKHARDT, V. **Tetrahedron Lett.** 28, 2577 (1973).

⁷³ CASSELS, B. K.; ECKHARDT, G.; KAUSMANN, E. U.; TSCHESCHE, R. **Tetrahedron** 30, 2461 (1974).

⁷⁴ TSCHESCHE, R.; KHOKHAR, I.; SPILLES, C.; ECKHARDT, G.; CASSELS, B. K. **Tetrahedron Lett.** 34, 2941 (1974).

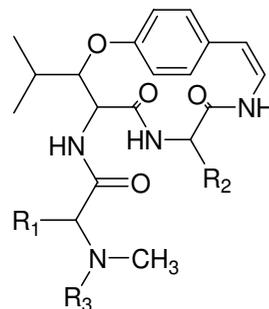
⁷⁵ KHOKHAR, I.; AHMAD, A. **Pak. J. Sci.** 45, 54 (1993).

⁷⁶ KHOKHAR, I.; AHMAD, A. **J. Nat. Sci. Math.** 34, 171 (1994).

Continuação da Tabela 2

Zizifina N (61)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₃ H ₄₉ N ₅ O ₆ ; Pf 117–119°C; [α] ³⁰ _D -326,6° (77) (CHCl ₃ , c 0,18)
Zizifina O (62)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₆ ; Pf 106–108°C; [α] ³¹ _D -380,2° (77) (CHCl ₃ , c 0,15)
Zizifina P (63)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₆ ; Pf 127–129°C; [α] ³¹ _D -385,4° (77) (CHCl ₃ , c 0,15)
Zizifina Q (64)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₆ ; Pf 140–142°C; [α] ²⁹ _D -345° (77) (CHCl ₃ , c 0,16)

Tabela 3 - Alcalóides ciclopeptídicos isolados em plantas: do tipo 4(14)-frangulanina



Alcalóides	R ¹	R ²	R ³	Fórmula molecular, Pf e rotação ótica	Ref.
Adoutina X (65)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₂₈ H ₄₄ N ₄ O ₄ ; Pf 279–280,5°C; [α] ²⁵ _D -370° (CHCl ₃ , c 0,205)	(78)
Adoutina Y' (66)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 289–290,5°C; [α] ²⁰ _D -305° (CHCl ₃)	(79)

⁷⁷ SUKSAMRARN, N.; SUWANNAPOCH, N.; AUNCHAI, N.; KUNO, M.; RATANANUKUL, P.; HARITAKUN, R.; JANSAKUL, C.; RUCHIRAWAT, S. **Tetrahedron** 61, 1175 (2005).

⁷⁸ PAÍS, M.; MAINIL, Y.; GOUTAREL, R. **Ann. Pharm. Fr.** 21, 139 (1963).

Continuação da Tabela 3

Alcalóide 4 (67)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₄	(68)
Americina (68)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₈ H ₆ N	H	C ₃₁ H ₃₉ N ₅ O ₄ ; Pf 135,5–137,0°C; [α] ²⁰ _D -198° (CH ₃ OH, c 0,51)	(80)
Amfibina A (69)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₃ H ₄₃ N ₅ O ₄ ; Pf 237–239°C; [α] ²⁰ _D -310° (CH ₃ OH, c 0,021)	(81)
AM-1 (70)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 292°C; [α] ²⁰ _D -360° (CHCl ₃ , c 0,14)	(82)
Anorldianina (71)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Prolina	CH ₃	C ₂₈ H ₄₈ N ₄ O ₄ ; Pf 160°C	(83)
Ceanotina A (72)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 256,0–259,5°C; [α] _D -256° (CHCl ₃ , c 0,5)	(84)
Ceanotina B (73)	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O ₄ ; Pf 238,5–240,5°C; [α] ²⁵ _D -293° (CHCl ₃ , c 0,68)	(84)
Ceanotina C (74)	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₂₆ H ₃₈ N ₄ O ₄ ; Pf 223,0–229,0°C; [α] ²⁵ _D -368° (CHCl ₃ , c 1,01)	(84)
Camaedrina (75)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH ₃	C ₃₆ H ₄₁ N ₅ O ₄ ; Pf 222–223°C; [α] ²⁵ _D -122,5° (CHCl ₃ , c 0,12)	(85)
Daechuina S5 (76)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	Pf 233–235°C; [α] _D -421,3°	(42)
Discarina A (77)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₃ H ₄₃ N ₅ O ₄ ; Pf 229–231°C; [α] _D -282° (CHCl ₃ , c 0,05)	(86)
Discarina B (78)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH ₃	C ₃₃ H ₄₀ N ₅ O ₄ ; Pf 235–236°C; [α] _D -172° (CHCl ₃ , c 0,1)	(86)
Discarina E (79)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₂₈ H ₄₄ N ₄ O ₄ ; Pf 270–273°C; [α] ²⁵ _D -236° (AcOH, c 0,5)	(87)
Discarina F (80)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₇ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 264,0°C; [α] ²⁰ _D -191° (CHCl ₃)	(88)
Discarina I (81)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₈ H ₆ N	H	C ₃₂ H ₄₁ N ₅ O ₄ ; Pf 140°C; [α] ²⁵ _D -149° (CH ₃ OH, c 0,1)	(89)

⁷⁹ PAÏS, M.; MARCHAND, J.; JARREAU, F. X.; GOUTAREL, R. **Bull. Soc. Chim. Fr.** 3, 1145 (1968).

⁸⁰ KLEIN, F. K.; RAPOPORT, M. **J. Am. Chem. Soc.** 90, 2398 (1968).

⁸¹ TSCHESCHE, R.; KAUBMANN, E. U.; FEHLHABER, H.-W. **Tetrahedron Lett.** 13, 865 (1972).

⁸² ARBAIN, D.; TAYLOR, W. C.; **Phytochemistry** 33, 1263 (1993).

⁸³ DONGO, E.; AYAFOR, J. F.; SONDEGAM, B. L.; CONNOLLY, J. D. **J. Nat. Prod.** 52, 840 (1989).

⁸⁴ WAHRNHOF, E. W.; PRADHAN, S. K.; MA, J. C. N. **Can. J. Chem.** 43, 2594 (1965).

⁸⁵ DIAS, G. C. D.; GRESSLER, V.; HOENZEL, S. C. S. M.; SILVA, U. F.; DALCOL, I. I.; MOREL, A. F. **Phytochemistry** 68, 668 (2007).

⁸⁶ MASCARETTI, O. A.; MERKUZA, V. M.; FERRARO, G. E.; RUVEDA, E. A.; CHANG, C.-J.; WENKERT, E. **Phytochemistry** 11, 1133 (1972).

⁸⁷ MOREL, A. F.; HERZOG, R.; VOELTER, W. **Chimia** 39, 98 (1985).

⁸⁸ MOREL, A. F.; HERZOG, R.; BIEMANN, J.; VOELTER, W. **Z. Naturforsch.** 39B, 1825 (1984).

Continuação da Tabela 3

Discarina X (82)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₃ H ₄₃ N ₅ O ₄ ; Pf 295–298°C; [α] _D ²⁵ -184° (CH ₃ OH, c 0,5)	(90)
Franganina (83)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₂₈ H ₄₄ N ₄ O ₄ ; Pf 248°C; [α] _D ²² -302° (CHCl ₃ , c 0,1)	(91)
Frangufolina (84)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 244°C; [α] _D ²² -299° (CHCl ₃ , c 0,1)	(91)
Frangulanina (85)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂₈ H ₄₄ N ₄ O ₄ ; Pf 276–279°C; [α] _D -293° (CHCl ₃)	(84)
Homoamerecina (86)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₈ H ₆ N	H	C ₃₂ H ₄₁ N ₅ O ₄ ; Pf 135,5–137,5°C e 142–182°C	(80)
Hovenina A (87)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	C ₂₇ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 215°C	(92)
Melofolina (88)	CH(OH)CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₂₆ H ₄₀ N ₄ O ₅ ; Pf 305–307°C; [α] _D ²⁰ -252° (CHCl ₃)	(93)
Melonovina A (89)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂₇ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 295°C; [α] _D -285° (CHCl ₃)	(94)
Melonovina B (90)	CH(CH ₃) ₂	CH(OH)C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₅ ; Pf 200–206°C	(94)
Miriantina C (91)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂₇ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 294°C; [α] _D ²⁰ -228° (CHCl ₃ , c 1,0)	(9)
N-Desmetilmiriantina B (92)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 229°C	(84)
N-Desmetilmiriantina C (93)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	H	C ₂₆ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; [α] _D ²⁰ -103° (CHCl ₃ , c 1,0)	(95)
N-Metil-mericina (94)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH ₃	C ₃₂ H ₄₁ N ₅ O ₄ ; Pf 233°C	(96)
Nummularina K (95)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₃ H ₄₃ N ₅ O ₄ ; Pf 235–239°C; [α] _D ²⁰ -45° (CH ₃ OH, c 0.04)	(61)
Pubescina A (96)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂₇ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 247–250°C; [α] _D ²⁰ -230° (CH ₃ OH, c 0,076)	(97)
Sanjoinina B (97)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 212–214°C	(42)

⁸⁹ HENNIG, P.; MOREL, A. F.; VOELTER, W. *Z. Naturforsch.* 41b, 1180 (1986).

⁹⁰ MACHADO, E. C.; FILHO, A. A.; MOREL, A. F.; MONACHE, F. D. *J. Nat. Prod.* 58, 548 (1995).

⁹¹ TSCHESCHE, R.; LAST, H. *Tetrahedron Lett.* 9, 2993 (1968).

⁹² TAKAI, M.; OGIHARA, Y.; SHIBATA, S. *Phytochemistry* 12, 2985 (1973).

⁹³ BHAKUNI, R. S.; SHUKLA, Y. N.; THAKUR, R. *Phytochemistry* 26, 324 (1986).

⁹⁴ KAPADIA, G. J.; SHUKLA, Y. N.; MORTON, J. F.; LLOYD, H. A. *Phytochemistry* 16, 1431 (1977).

⁹⁵ GOURNELIS, D.; SKALTSOUNIS, A.-L.; TILLEQUIN, F.; KOCH, M.; PUSSET, J.; LABARRE, S. *J. Nat. Prod.* 52, 306 (1989).

⁹⁶ LAGARIAS, J. C.; GOFF, D.; KLEIN, F. K.; RAPOPORT, H. *J. Nat. Prod.* 42, 220 (1979).

⁹⁷ TSCHESCHE, R.; HILLEBRAND, D.; BICK, I. R. C. *Phytochemistry* 19, 1000 (1980).

Continuação da Tabela 3

Sanjoinina F (98)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(OH)CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₅ ; Pf 228–229°C; [α] _D ²⁶ -215° (CHCl ₃ , c 0,28)	(42)
Scutianina B (99)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 248–250°C; [α] _D ²⁰ -296° (CHCl ₃ , c 0,1)	(98)
Scutianina C (100)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₅ ; Pf 202–204°C; [α] _D -188° (CHCl ₃ , c 0,15)	(99)
Scutianina D (101)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(OH)C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 255–256°C; [α] _D -210° (CHCl ₃ , c 0,5)	(10)
Scutianina E (102)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(OH)C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₅ ; Pf 121°C; [α] _D ²⁰ -22,2° (CHCl ₃ , c 0,1)	(99)
Scutianina G (103)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(OH)C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₅ ; Pf 162°C; [α] _D ²⁰ -112° (CH ₃ OH, c 0,02)	(100)
Scutianina H (104)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(OH)C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₅ ; Pf 242–243°C; [α] _D ²⁰ -223° (CHCl ₃ , c 0,1)	(10)
Scutianina J (105)	CH(OH)C ₆ H ₅	CH(OH)C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₅	(101)
Scutianina K (106)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(OH)C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₅ ; Pf 215–217°C; [α] _D ²⁵ -20,9° (CHCl ₃ , c 0,1)	(102)
Texensina (107)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH ₃	C ₃₃ H ₄₃ N ₅ O ₄ ; Pf 249–252°C; [α] _D ²⁵ -144° (CHCl ₃ , c 0,50)	(103)
Waltherina A (108)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 234–235°C; [α] _D ²⁰ -229,8° (CH ₃ OH, c 0,24)	(104)
Waltherina B (109)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₃ H ₄₃ N ₅ O ₄ ; Pf 242–243°C; [α] _D ²⁰ -201,8° (CH ₃ OH, c 0,21)	(104)
Waltherina C (110)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₇ N ₅ O ₄ ; amorfo; [α] _D -182° (CHCl ₃ , c 0,20)	(26)

⁹⁸ TSCHESCHE, R.; AMMERMANN, E.; FEHLHABER, H.-W. **Tetrahedron Lett.** 12, 4405 (1971).

⁹⁹ TSCHESCHE, R.; AMMERMANN, E. **Chem. Ber.** 107, 2274 (1974).

¹⁰⁰ TSCHESCHE, R.; HILLEBRAND, D. **Phytochemistry** 16, 1817 (1977).

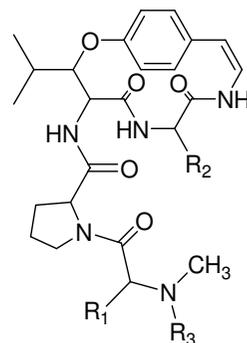
¹⁰¹ MENEZES, A. S.; MOSTARDEIRO, M. A.; ZANATA, N.; MOREL, A. F. **Phytochemistry** 38, 783 (1995).

¹⁰² MOREL, A. F.; MACHADO, E. C. S.; MOREIRA, J. J.; MENEZES, A. S.; MOSTARDEIRO, M. A.; ZANATTA, N.; WESSJOHANN, L. A. **Phytochemistry** 47, 125 (1998).

¹⁰³ WANI, M. C.; TAYLOR, H. L.; WALL, M. E. **Tetrahedron Lett.** 14, 4675 (1973).

¹⁰⁴ MOREL, A. F.; GEHRKE, I. T. S.; MOSTARDEIRO, M. A.; ETHUR, E. M.; ZANATTA, N.; MACHADO, E. C. M.; **Phytochemistry** 51, 473 (1999).

Tabela 4- Alcalóides ciclopeptídicos isolados em plantas: do tipo 5(14)-scutianina A

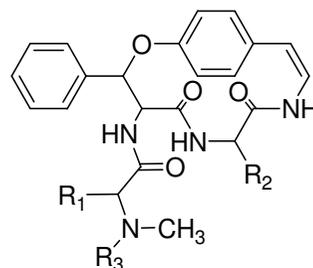


Alcalóides	R ¹	R ²	R ³	Fórmula molecular, Pf e rotação ótica	Ref.
Lasiódina B (111)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₃₅ H ₄₇ N ₅ O ₅ ; Pf 221 °C; [α] _D ²⁰ -301° (CHCl ₃ :CH ₃ OH (1:1), c 1,0)	(41)
Scutianina A (112)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₉ H ₄₇ N ₅ O ₅ ; Pf 196–197 °C; [α] _D ²⁰ -399° (CHCl ₃ , c 0,15)	(105)
Scutianina F (113)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₃₈ H ₄₅ N ₄ O ₅ ; Pf 208 °C; [α] _D ²⁰ -132° (CH ₃ OH, c 0,02)	(106)

¹⁰⁵ TSCHESCHE, R.; WELTERS, R.; FEHLHABER, H.-W. **Chem. Ber.** 100, 323 (1967).

¹⁰⁶ TSCHESCHE, R.; HILLEBRAND, D.; WILHELM, H.; AMMERMANN, E.; ECKHARDT, G. **Phytochemistry** 16, 1025 (1977).

Tabela 5 - Alcalóides ciclopeptídicos isolados em plantas: do tipo 4(14)-integerrina



Alcalóides	R ¹	R ²	R ³	Fórmula molecular, Pf e rotação ótica	Ref.
Adoutina Y (114)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 287–289°C; [α] _D -213° (CHCl ₃)	(107)
Alcalóide 6 (115)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₈ H ₆ N	H	C ₃₄ H ₃₇ N ₅ O ₄	(108)
AM-2 (116)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₄ ; Pf 257–258°C	(82)
Aralionina A (117)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	COC ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₄ H ₃₈ N ₄ O ₅ ; Pf 165–167°C; [α] ²⁰ _D +82° (CH ₃ OH, c 0,2)	(109)
Aralionina B (118)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₄ ; Pf 103–105°C; [α] ²⁰ _D -73° (CH ₃ OH, c 0,1)	(108)
Aralionina C (119)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(OH)C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₅ ; Pf 95–97°C; [α] ²⁰ _D -17° (CH ₃ OH, c 0,015)	(106)
Cantiumina (120)	CH ₂ C ₆ H ₅	Prolina	CH ₃	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₄ ; Pf 232–233°C; [α] _D -254° (CHCl ₃ , c 1,0)	(110)
Ceanotina E (121)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 238–239°C; [α] _D -285° (CHCl ₃)	(107)
Condalina A (122)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₄ ; Pf 115–116°C; [α] ²⁵ _D -73° (CH ₃ OH, c 0,08)	(111)
Crenatina A (123)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 223°C; [α] ²⁰ _D -292,58° (CHCl ₃ , c 0,1)	(112)
Deoxi-aralionina A (124)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₉ H ₄₇ N ₅ O ₅ ; Pf >350°C	(95)

¹⁰⁷ SERVIS, R. E.; KOSAK, A. I.; TSCHESCHE, R.; FROHBERG, E.; FEHLHABER, H. W. **J. Am. Chem. Soc.** 91, 5619 (1969).

¹⁰⁸ TSCHESCHE, R.; FROHBERG, E.; FEHLHABER, H. W. **Chem. Ber.** 103, 2501 (1970).

¹⁰⁹ TSCHESCHE, R.; LOTHAR, B.; FEHLHABER, H. W. **Chem. Ber.** 102, 50 (1969).

¹¹⁰ BOULVIN, R.; OTTINGER, R.; PAĚS, M.; CHIURDOGLU, G. **Bull. Soc. Chim. Belg.** 78, 583 (1969).

¹¹¹ MOREL, A. F.; ARAÚJO, C. A.; SILVA, U. F.; HOELZEL, S. C. S. M.; ZÁCHIA, R.; BASTOS, N. R. **Phytochemistry** 61, 561 (2002).

¹¹² SILVA, M.; BHAKUNI, D. S.; SAMMES, P. G.; PAĚS, M.; JARREAU, F. X.; **Phytochemistry** 13, 861 (1974).

Continuação da Tabela 5

Desbenzoilaralione A (125)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₄ ; Pf 101–104°C; [α] _D ²⁰ +100° (CH ₃ OH, c 0,16)	(36)
Discarina C (126)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 241–242°C; [α] _D ²⁰ -239° (CHCl ₃ , c 0,1)	(113)
Discarina D (127)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 212°C; [α] _D ²⁰ -148° (CHCl ₃ , c 0,1)	(113)
Hemsina D (128)	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O ₄ ; [α] _D ²⁶ -573,3° (CHCl ₃ , c 0,75)	(114)
Integerrina (129)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH ₃	C ₃₅ H ₃₉ N ₅ O ₄ ; Pf 258°C	(115)
Integerrenina (130)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 278°C; [α] _D ²⁰ -228° (CHCl ₃ , c 0,2)	(115)
Integerressina (131)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₄ ; Pf 285°C; [α] _D ²⁰ -164° (CHCl ₃ , c 0,2)	(115)
Miriantina A (132)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 263°C; [α] _D ²⁰ -263° (CHCl ₃ , c 1,0)	(9)
N-Desmetilintegerrenina (133)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 213°C	(96)
N-Desmetilintegerrina (134)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₈ H ₆ N	H	C ₃₄ H ₃₇ N ₅ O ₄ ; Pf >350°C	(96)
Nummularina D (135)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 265–268°C; [α] _D ²⁰ -186° (CHCl ₃ , c 0,2)	(116)
Nummularina E (136)	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O ₅ ; Pf 278–279°C; [α] _D ²⁰ +12° (CH ₃ OH, c 0,02)	(116)
Nummularina M (137)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₄ ; Pf 263–265°C; [α] _D -46,66° (CHCl ₃ , c 0,1)	(62)
Sativanina A (138)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 80°C	(117)
Scutianina L (139)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 122–123°C; [α] _D ²⁵ -72° (CHCl ₃ , c 2,4)	(102)
Scutianina M (140)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₄ ; Pf 257–259°C; [α] _D ²⁵ +120° (CHCl ₃ , c 0,018)	(118)

¹¹³ DIGEL, M.; MOREL, A. F.; LAYER, H.; BIERMANN, J.; VOELTER, W.; **HOPPE-SEYLER'S Z. Physiol. Chem.** 364, 1641 (1983).

¹¹⁴ LIN, H.-Y.; CHEN, C.-H.; LIU, K. C. S. C.; LEE, S.-S. **Helv. Chim. Acta** 86, 127 (2003).

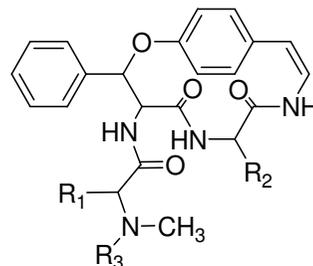
¹¹⁵ TSCHESCHE, R.; WETTERS, R.; FEHLHABER, H. W.; **Tetrahedron Lett.** 11, 1311 (1968).

¹¹⁶ TSCHESCHE, R.; ELGAMAL, M.; MIANA, G. A.; ECKHARDT, G. **Tetrahedron** 31, 2944 (1975).

¹¹⁷ TSCHESCHE, R.; SHAH, A. H.; ECKHARDT, G. **Phytochemistry** 18, 702 (1979).

¹¹⁸ MOREL, A. F.; MALDANER, G.; ILHA, V.; MISSAU, F.; SILVA, U. F.; DALCOL, I. I. **Phytochemistry** 66, 2571 (2005).

Tabela 6 - Alcalóides ciclopeptídicos isolados em plantas: do tipo 5(14)-adoutina Z



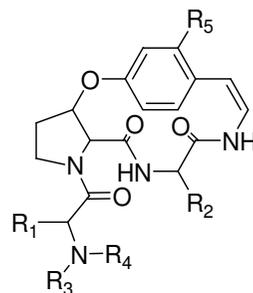
Alcalóides	R ¹	R ²	R ³	Fórmula molecular, Pf e rotação ótica	Ref.
Adoutina Z (141)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₄₂ H ₄₅ N ₅ O ₅ ; Pf 140–145°C; [α] _D ²⁰ -184° (CHCl ₃ , c 1,0)	(78)
Feretina (142)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₄₁ H ₄₃ N ₅ O ₅ ; Pf 123°C; [α] _D -139° (CH ₃ OH, c 1,0)	(119)
Hemsina C (143)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₄₁ H ₄₈ N ₆ O ₅ ; [α] _D ²⁶ -107° (CH ₃ OH, c 1,0)	(114)
Jubanina C (144)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₉ H ₄₇ N ₅ O ₅ ; Pf 233–235°C	(120)
Oxipifina A (145)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(OH)C ₆ H ₅	CH ₃	C ₄₂ H ₄₅ N ₅ O ₆ ; Pf 204–206°C	(121)

¹¹⁹ FRANCOIS, V.; PIERRE, D.; HEBD, C. R. *Seances Acad. Sci. Ser. C* 279, 949 (1974).

¹²⁰ KHOKHAR, I.; AHMAD, A. *Pak. J. Sci.* 44, 37 (1992).

¹²¹ RAHMAN, I.; KHAN, M. A.; ARFAN, M.; AKHTAR, G.; KHAN, L.; AHMAD, V. U. *Nat. Prod. Res.* 21, 243 (2007).

Tabela 7 - Alcalóides ciclopeptídicos isolados em plantas: do tipo 4(14)-anfíbina F



Alcalóides	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Fórmula molecular, Pf e rotação ótica	Ref.
Amfibina F (146)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	H	C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O ₄ ; [α] _D ²⁰ -171° (CHCl ₃ , c 0,26)	(58)
Amfibina G (147)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H	C ₃₂ H ₃₉ N ₅ O ₄ ; Pf 182–185°C; [α] _D ²⁰ -218° (CHCl ₃ , c 0,24)	(58)
Hemsina A (148)	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	C ₃₂ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; [α] _D ²⁶ -64,5° (CH ₃ OH, c 2,0)	(114)
Lotusina A (149)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	C ₃₀ H ₃₈ N ₄ O ₄ ; [α] _D -215° (CHCl ₃ , c 1,0)	(122)
Lotusina D (150)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O ₄ ; [α] _D -187° (CHCl ₃ , c 0,5)	(122)
Lotusina G (151)	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	H	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₄ ; [α] _D -142,7° (CHCl ₃ , c 0,5)	(123)
Mauritina C (152)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	H	C ₂₈ H ₃₄ N ₄ O ₄ ; [α] _D ²⁰ -224° (CH ₃ OH, c 0,11)	(124)
Mucronina J (153)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	C ₂₇ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; [α] _D ²¹ -236° (CHCl ₃ , c 1,0)	(125)
Nummularina F (154)	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O ₄ ; Pf 120°C; [α] _D ²⁰ -204° (CH ₃ OH, c 0,2)	(116)
Ramosina A (155)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	C ₂₇ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 55–56°C; [α] _D ²⁶ -125° (CH ₃ OH, c 0,76)	(114)
Ramosina C (156)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	C ₃₀ H ₃₈ N ₄ O ₅ ; [α] _D ²⁶ -39° (CH ₃ OH, c 1,0)	(114)
Spinanina A (157)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Prolina	H	H	H	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₄ ; Pf 175–176°C; [α] _D -121° (CH ₃ OH, c 0,1)	(126)

¹²² GHEDIRA, K.; CHEMLI, R.; RICHARD, B.; NUZIKKARD, J.-M.; ZECHES, M.; OLIVIER, M. *Phytochemistry* 32, 1591 (1993).

¹²³ CROUËOUR, G. L.; THÉPENIER, P.; RICHARD, B.; PETERMANN, C.; GHÉDIRA, K.; ZÉCHES-HANROT, M. *Fitoterapia* 73, 63 (2002).

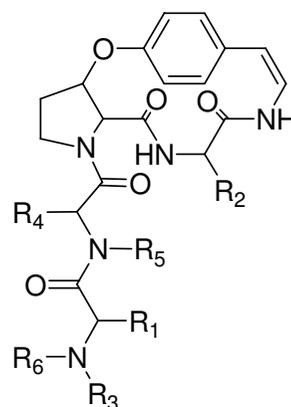
¹²⁴ TSCHESCHE, R.; WILHELM, H.; KAUBMANN, E. U.; ECKHARDT, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 10, 1694 (1974).

¹²⁵ AUVIN, C.; LEZENVEN, F.; BLOND, A.; AUGEVEN-BOUR, I.; POUSETT, J.-L.; BODO, B.; CAMARA, J. *J. Nat. Prod.* 59, 676 (1996).

Continuação da Tabela 7

Zizifina G (158)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Prolina	H	H	H	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₄ ; Pf 130°C; [α] _D ²⁰ -185° (CH ₃ OH, c 0,19)	(74)
---------------------------	---	---------	---	---	---	---	------

Tabela 8 - Alcalóides ciclopeptídicos isolados em plantas: do tipo 5(14)-anfíbina B



Alcalóides	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula molecular, Pf e rotação ótica	Ref.
Amfíbina B (159)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	C ₃₂ H ₄₆ N ₄ O ₅ ; [α] _D ²⁰ -181° (CH ₃ OH, c 0,08)	(127)
Amfíbina C (160)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	C ₃₆ H ₄₉ N ₅ O ₅ ; [α] _D ²⁰ -224° (CH ₃ OH, c 0,075)	(127)
Amfíbina D (161)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	C ₃₆ H ₄₉ N ₅ O ₅ ; [α] _D -203° (CH ₃ OH)	(127)
Amfíbina E (162)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₈ H ₆ N	H	CH ₃	C ₃₈ H ₅₀ N ₆ O ₅ ; [α] _D ²⁶ -175° (CH ₃ OH, c 0,14)	(127)

¹²⁶ ABBEL-GALIL, F. M.; EL-JISSRY, M. A. *Phytochemistry* 30, 1348 (1991).

¹²⁷ TSCHESCHE, R.; KAUBMANN, E. U.; FEHLHABER, H. W. *Chem. Ber.* 105, 3094 (1972).

Continuação da Tabela 8

Hemsina B (163)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	C ₃₆ H ₄₉ N ₅ O ₅ ; [α] ²⁶ _D -124° (CH ₃ OH, c 1,0) (114)
Hisodricanina A (164)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	Prolina	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	C ₃₅ H ₄₅ N ₅ O ₅ ; Pf 93–96°C; [α] ²⁰ _D - 215° (CHCl ₃ , c 0,05) (106)
Lotusina B (165)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	C ₃₆ H ₄₉ N ₅ O ₅ ; [α] _D -179° (CHCl ₃ , c 0,32) (45)
Lotusina C (166)	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₃₅ H ₄₇ N ₅ O ₅ ; [α] _D -168° (CHCl ₃ , c 0,5) (45)
Mauritina A (167)	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	C ₃₂ H ₄₁ N ₅ O ₅ ; Pf 104°C; [α] ²⁰ _D - 315° (CH ₃ OH, c 0,33) (128)
Mauritina B (168)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	C ₃₅ H ₄₇ N ₅ O ₅ ; [α] ²⁰ _D -151° (CH ₃ OH, c 0,44) (128)
Mauritina D (169)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	C ₃₃ H ₅₁ N ₅ O ₅ ; [α] ²⁰ _D -259° (CH ₃ OH, c 0,16) (124)
Mauritina E (170)	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	C ₃₂ H ₄₁ N ₅ O ₆ ; [α] ²⁰ _D -243° (CH ₃ OH, c 0,11) (124)
Mauritina F (171)	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	C ₃₁ H ₃₉ N ₅ O ₅ ; Pf 222–225°C; [α] ²⁰ _D - 285° (CH ₃ OH, c 0,15) (124)
Mauritina H (172)	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	C ₃₃ H ₄₃ N ₅ O ₅ ; Pf 212–215°C; [α] ²⁰ _D - 169° (CH ₃ OH, c 0,013) (108)
Mauritina J (173)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ C ₈ H ₆ N	H	CH ₃	C ₂₇ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; [α] ²¹ _D -236° (CHCl ₃ , c 1,0) (129)
Mauritina K (174)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	C ₃₁ H ₄₇ N ₅ O ₅ ; Pf 218–220°C (130)

¹²⁸ TSCHESCHE, R.; WILHELM, H.; FEHLHABER, H. W. *Tetrahedron Lett.* 13, 2609 (1972).

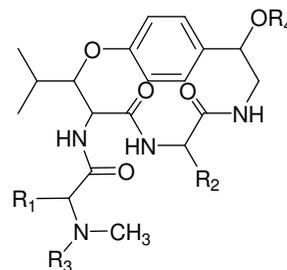
¹²⁹ JOSSANG, A.; ZAHIR, A.; DIAKITE, D. *Phytochemistry* 42, 565 (1996).

¹³⁰ PANDEY, V. B.; SINGH, A. K.; PANDEY, M. B.; SINGH, V. P. *J. Indian Chem. Soc.* 84, 781 (2007).

Continuação da Tabela 8

Ramosina B (175)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	C ₃₅ H ₄₇ N ₅ O ₅ ; [α] _D ²⁶ -181,5° (CH ₃ CN, c 2,0)	(114)
------------------	---	---	---	---	---	-----------------	---	-------

Tabela 9 - Alcalóides ciclopeptídicos isolados em plantas: do tipo 4(14)-pandamina



Alcalóides	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Fórmula molecular, Pf e rotação ótica	Ref.
Discarina G (176)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	C ₃₁ H ₄₄ N ₄ O ₅ ; Pf 257°C; [α] _D ²⁰ -366° (CH ₃ OH, c 1,0)	(131)
Discarina H (177)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	C ₂₈ H ₄₆ N ₄ O ₅ ; Pf 232°C; [α] _D ²⁰ -266° (CH ₃ OH)	(132)
Discarina K (178)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₈ H ₆ N	CH ₃	H	C ₃₃ H ₄₅ N ₅ O ₅ ; Pf 237°C; [α] _D ²⁰ -62° (CH ₃ OH)	(133)
Discarina L (179)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	C ₂₈ H ₄₆ N ₄ O ₅ ; [α] _D -30° (CH ₃ OH, c 0,5)	(8)
Pandamina (3)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	C ₃₃ H ₄₄ N ₄ O ₅ ; Pf 256°C; [α] _D -103° (CHCl ₃ , c 0,5)	(134)
Pandaminina (180)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	C ₃₀ H ₄₂ N ₄ O ₅ ; Pf 272°C; [α] _D -117° (CHCl ₃ , c 0,5)	(43)
Sanjoinina D (181)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	C ₃₂ H ₄₆ N ₄ O ₅ ; Pf 256–258°C; [α] _D ²⁶ -53,6° (CHCl ₃ , c 0,25)	(42)
Sanjoinina G1 (182)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	C ₃₁ H ₄₄ N ₄ O ₅ ; Pf 236–238°C; [α] _D ²⁰ -68,6° (CHCl ₃ , c 0,175)	(42)

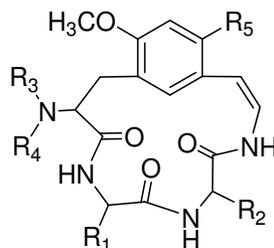
¹³¹ HERZOG, R.; MOREL, A. F.; BIERMANN, J.; VOELTER, W. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 365, 1351 (1984).

¹³² HERZOG, R.; MOREL, A. F.; BIERMANN, J.; VOELTER, W. *Chem.-Ztg* 108, 406 (1984).

¹³³ VOELTER, W.; MOREL, A. F.; ATTA-UR-RAHMAN, QURESHI, M. M. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* 42, 467 (1987).

¹³⁴ PAÏS, M.; MONSEUR, X.; LUSINCHI, X.; GOUTAREL, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 817 (1964).

Tabela 10 - Alcalóides ciclopeptídicos isolados em plantas: do tipo 4(15)-mucronina A



Alcalóides	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Fórmula molecular, Pf e rotação ótica	Ref.
Abissinina A (183)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	C ₂₅ H ₃₈ N ₄ O ₄ ; Pf 237–239°C; [α] ²⁰ _D +160° (CHCl ₃ , c 0,22), [α] ²⁰ _D -58° (CH ₃ OH, c 0,1)	(135)
Abissinina B (184)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	C ₂₅ H ₃₈ N ₄ O ₄ ; Pf 229–230°C; [α] ²⁰ _D +151° (CHCl ₃ , c 0,16)	(135)
Abissinina C (185)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	H	C ₂₄ H ₃₆ N ₄ O ₄ ; [α] ²⁰ _D +144° (CHCl ₃ , c 0,12), [α] ²⁰ _D -15° (CH ₃ OH, c 0,13)	(135)
Mucronina A (186)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O ₄ ; Pf 235°C; [α] ²⁰ _D 28,13° (CHCl ₃ , c 0,06)	(136)
Mucronina B (187)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₄ ; Pf 222–224°C; [α] ²⁵ _D +175° (CHCl ₃ , c 0,2)	(136)
Mucronina C (188)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H	C ₂₆ H ₄₀ N ₄ O ₄ ; Pf 257°C; [α] ²⁰ _D -39,4° (CHCl ₃ , c 0,09)	(136)
Mucronina E (189)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OCH ₃	C ₂₆ H ₄₀ N ₄ O ₅ ; Pf 232–234°C; [α] ²⁰ _D - 89° (CH ₃ OH, c 0,084)	(135)
Mucronina F (190)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	C ₂₅ H ₃₈ N ₄ O ₅ ; Pf 208–214°C; [α] ²⁰ _D +17,4° (CH ₃ OH, c 0,092)	(135)

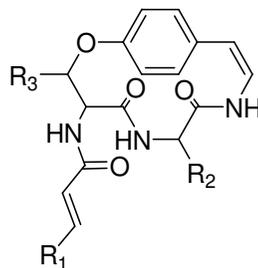
¹³⁵ TSCHESCHE, R.; DAVID, S. T.; ZERBES, R.; RADLOFF, M.; KAUBMANN, E. U.; ECKHARDT, G. *Liebigs Ann. Chem.* 30, 1915 (1974).

¹³⁶ FEHLHABER, H. W.; UHLENDORF, J.; DAVID, S. T.; TSCHESCHE, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 759, 195 (1972).

Continuação da Tabela 10

Mucronina G (191)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	OCH ₃	C ₂₅ H ₃₈ N ₄ O ₅ ; [α] _D ²⁰ - 50° (CH ₃ OH, c 0,084)	(135)
Mucronina H (192)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₄ ; [α] _D ²⁰ +5° (CH ₃ OH, c 0,1)	(135)
Zizifina D (193)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C[CH ₃ (OH)]CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	C ₂₅ H ₃₈ N ₄ O ₅ ; Pf 195°C; [α] _D ²⁰ +236° (CHCl ₃ , c 0,1), [α] _D ²⁰ -121° (CH ₃ OH, c 0,1)	(73)
Zizifina E (194)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C[CH ₃ (OH)]CH ₂ CH ₃	H	H	H	C ₂₄ H ₃₆ N ₄ O ₅ ; [α] _D ²⁰ +150° (CHCl ₃ , c 0,10), [α] _D ²⁰ - 111° (CH ₃ OH, c 0,1)	(73)

Tabela 11 - Ciclopeptídeos neutros



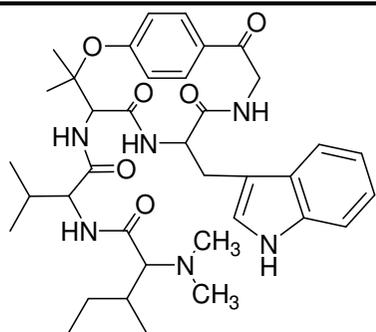
Alcalóides	R ¹	R ²	R ³	Aminoácido intermediário	Fórmula molecular, Pf e rotação ótica	Ref.
Discareno C (195)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	-	C ₂₉ H ₃₅ N ₃ O ₄ ; Pf 297°C; [α] _D ²⁰ -51,7° (CH ₃ OH:CHCl ₃ (1:1), c 0,2)	(137)
Discareno D (196)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-	C ₃₂ H ₃₃ N ₃ O ₄ ; [α] _D ²⁵ -176° (CH ₃ OH:CHCl ₃ (1:1), c 0,2)	(137)
Discarina M (197)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	-	C ₂₆ H ₃₇ N ₃ O ₄ ; Pf 295–297°C; [α] _D ²⁰ -176,7° (CH ₃ OH:CHCl ₃ (1:1), c 0,2)	(138)

¹³⁷ GIACOMELLI, S. R.; MISSAU, F. C.; MOSTARDEIRO, M. A.; SILVA, U. F.; DALCOL, I. I.; ZANATTA, N.; MOREL, A. F. **J. Nat. Prod.** 64, 997 (2001).

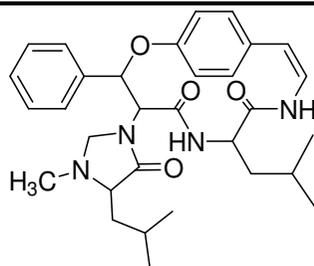
Continuação da Tabela 11

Discarina N (198)	C ₆ H ₅	CH(OH)C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	-	C ₃₂ H ₃₃ N ₃ O ₅ ; Pf 233–235°C; [α] ²⁰ _D +98.1° (CH ₃ OH:CHCl ₃ (1:1), c 0,092)	(138)
Lotusanina (199)	B C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	Prolina	C ₃₇ H ₄₀ N ₄ O ₅	(139)
Sanjoinenina (200)	C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	-	C ₂₉ H ₃₅ N ₃ O ₄ ; Pf 281–282°C; [α] ²² _D -272,5° (piridina, c 1,6)	(42)
Scutiano (201)	C C ₆ H ₅	CH(OH)C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	-	C ₃₂ H ₃₃ N ₃ O ₅ ; Pf 232–234°C; [α] ²² _D +203° (CHCl ₃ :CH ₃ OH (3:2), c 0,12)	(140)

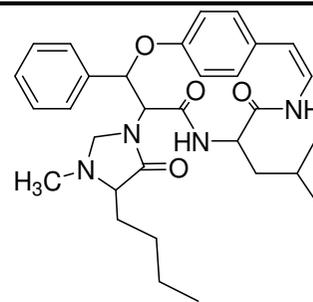
Tabela 12 – Alcalóides ciclopeptídicos micelaneos



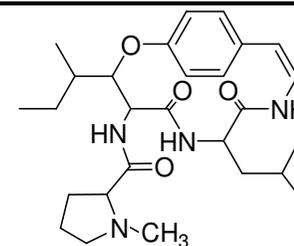
Himenocardina (**202**)¹⁴¹
C₃₇H₅₀N₆O₆; Pf 261°C; [α]²⁰_D -124°
(CHCl₃ ou CHCl₃:CH₃OH (9:1), c 1,0)



Nummularina G (**203**)⁶⁰
C₃₁H₄₀N₄O₄; Pf 174–175°C;
[α]²⁰_D -133° (CH₃OH, c 0,02)



Sanjoinina G2 (**2**)⁴²
C₃₀H₄₂N₄O₅; Pf 182°C; [α]²⁶_D -
79,2° (CHCl₃, c 0,275)



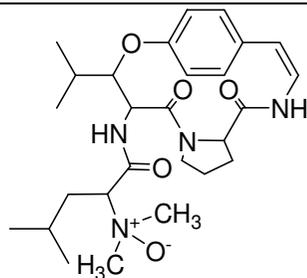
Ceanotina D (**204**)¹⁰⁷
C₂₆H₃₈N₄O₄; Pf 227–229°C;
[α]_D -347° (CHCl₃)

¹³⁸ GIACOMELLI, S. R.; MALDANER, G.; GONZAGA, W. A.; GARCIA, C. M.; SILVA, U. F.; DALCOL, I. I.; MOREL, A. F. *Phytochemistry* 65, 933 (2004).

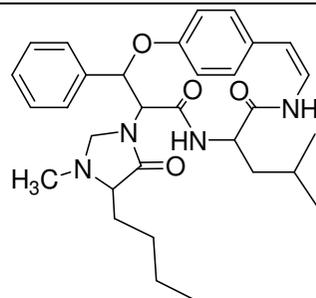
¹³⁹ ABU-ZARGA, M.; SABRI, S.; AL-ABOUDI, A.; AJAZ, M. S.; SULTANA, N.; ATTA-UR-RAHMAN, J. *Nat. Prod.* 58, 504 (1995).

¹⁴⁰ SIERRA, M. G.; MASCARETTI, O. A.; MERKUZA, V. M.; TOSTI, E. L.; RUVEDA, E. A.; CHANG, C.-J. *Phytochemistry* 13, 2865 (1974).

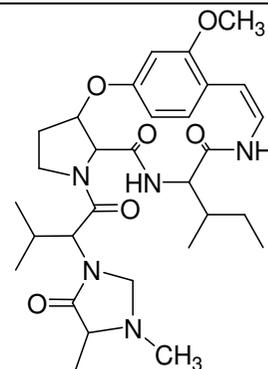
¹⁴¹ PAÍS, M.; MARCHAND, J.; MONSEUR, X.; JARREAU, F. X.; GOUTAREL, R. C. *R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C* 264, 1409 (1967).



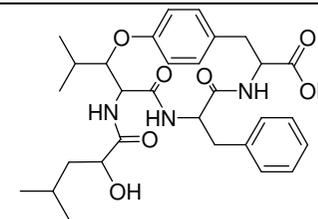
Anordianine 27-N-óxido (**205**)¹⁴²
C₂₇H₄₁N₄O₅



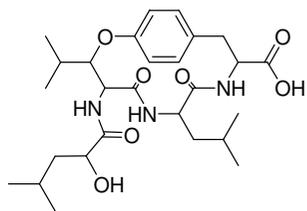
Sativanina B (**206**)¹¹⁷
C₃₀H₃₈N₄O₄



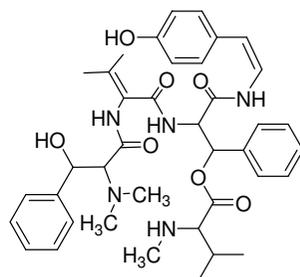
Sativanina D (**207**)¹⁴³
C₃₀H₄₃N₅O₆; Pf 119–121°C



Ácido vignático A (**208**)¹⁴⁴
C₃₀H₃₉N₃O₇; [a]_D -99°
(CH₃OH, c 0,11)



Ácido vignático B (**209**)¹⁴⁴
C₂₇H₄₁N₃O₇; [a]_D -79°
(CH₃OH, c 0,16)



Lasiodina A (**1**)⁴¹
C₃₀H₄₉N₅O₇; Pf 195°C; [a]_D²⁰
+38° (CHCl₃, c 1,0)

¹⁴² EL-SEEDI, H. R.; GOHIL, S.; PERERA, P.; TORSELL, K. B. G.; BOHLIN, L. **Phytochemistry** 52, 1739 (1999).

¹⁴³ SHAH, A. H. V.; PANDEY, B.; ECKHARDT, G.; TSCHESCHE, R. **Phytochemistry** 24, 2765 (1985).

¹⁴⁴ SUGAWARA, F.; ISHIMOTO, M.; LE-VAN, N.; KOSHINO, H.; UZAWA, J.; YOSHIDA, S.; KITAMURA, K. **J. Agric. Food Chem.** 44, 3360 (1996).

Na Tabela 13 estão representados os alcalóides ciclopeptídicos e alguns derivados (alcalóides peptídicos lineares e compostos neutros), juntamente com os seus métodos de elucidação estrutural e a sua estereoquímica relativa ou absoluta, como encontrado na literatura a partir de 1996, onde os alcalóides ciclopeptídicos Discarina L (**179**)⁸ e Discareno-X (**82**)⁹⁰ foram os últimos alcalóides revisados por Itokawa e colaboradores no volume 49 do livro “The Alkaloids”.

Tabela 13 - Alcalóides ciclopeptídicos isolados de 1996 até meados de 2008

Tipo	Alcalóide	Estereoquímica	Dados espectrais e estruturais	Ref.
Tipo 4(13)-Nummularina	Paliurina E (14)	3(9)S, 4(8)S, 7(5)S	CD, IR, UV, pos. FAB-MS [549(M+H) ⁺], ¹ H, ¹³ C, RMN de 2D (COSY 45, HMQC, HMBC, NOESY); configuração absoluta, (CD, RMN, síntese total)	(49)
	Sativanina N (19)		¹ H, ¹³ C	(54)
	Sativanina O (20)		¹ H, ¹³ C	(54)
	Xilopirina A (24)		Sólido incolor e amorfo; IR, UV, HRMS [548(M) ⁺], ¹³ C, análise dos aminoácidos após hidrólise e hidrólise parcial.	(57)
	Xilopirina B (25)		Composto granular incolor, IR, UV, HRMS [582(M) ⁺], ¹³ C, análise dos aminoácidos após hidrólise e hidrólise parcial.	(57)
Tipo 5(13)-Zizifina A	Paliurina A (42)	3(9)S, 4(8)S, 7(5)S	Pó amorfo, CD, IR, UV, pos. FABMS [662(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY 45, HETCOR, NOED, NOESY, HMQC, HMBC); configuração absoluta (CD, RMN)	(49)
	Paliurina B (43)	3(9)S, 4(8)S, 7(5)S	Sólido incolor e amorfo, CD, IR, UV, pos. FAB-MS [648(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY 45, HETCOR, NOED, NOESY, TOCSY, COLOC, HMQC, HMBC); configuração absoluta (CD, RMN)	(49)
	Paliurina C (44)	3(9)S, 4(8)S, 7(5)S	Sólido incolor e amorfo, CD, IR, UV, pos. FAB-MS [662(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY 45); configuração absoluta (CD, RMN)	(49)
	Paliurina D (45)	3(9)S, 4(8)S, 7(5)S	CD, IR, UV, pos. FAB-MS [648(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY 45, NOED, NOESY, HMQC, HMBC); configuração absoluta (CD, RMN)	(49)

Continuação da Tabela 13

Paliurina F (46)	3(9)S, 4(8)S, 7(5)S	CD, IR, UV, pos. FAB-MS [628(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, (49) RMN de 2D (COSY 45, NOEs, HMBC); configuração absoluta (CD, RMN)
Paliurina G (47)	3S, 4S	Pó amorfo, CD, IR, UV, pos. FABMS [648(M+H) ⁺], RMN de (66) ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY 45, DEPT); configuração absoluta (CD, RMN)
Paliurina H (48)	3S, 4S	Pó amorfo, CD, IR, UV, pos. FABMS [614(M+H) ⁺], RMN de (66) ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY 45, DEPT); configuração absoluta (CD, RMN)
Paliurina I (49)	3S, 4S	Pó amorfo, CD, IR, UV, pos. FABMS [648(M+H) ⁺], RMN de (66) ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY 45, DEPT); configuração absoluta (CD, RMN)
Sativanina M (54)		Composto granular incolor, IR, UV, HRMS [585(M) ⁺] (71)
Zizifina N (61)	3(9)S, 4(8)S, 7(5)S	Sólido incolor, IR, UV, EI-MS [612(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e (77) ¹³ C, RMN de 2D (DEPT, 1H-1H COSY, HMQC, HMBC, NOESY); configuração absoluta (RMN, síntese total)
Zizifina O (62)	3(9)S*, 4(8)S*, 7(5)S*	Sólido incolor, IR, UV, EI-MS [598(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e (77) ¹³ C, RMN de 2D (DEPT, 1H-1H COSY, HMQC, HMBC, NOESY); configuração relativa (NMR, rotação ótica)
Zizifina P (63)	3(9)S*, 4(8)S*, 7(5)S*	Sólido incolor, IR, UV, EI-MS [598(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e (77) ¹³ C, RMN de 2D (DEPT, COSY, HMQC, HMBC, NOESY); configuração relativa (RMN, rotação ótica)
Zizifina Q (64)	3(9)S*, 4(8)S*, 7(5)S*	Sólido incolor, IR, UV, pos. FAB-MS [598(M+H) ⁺], RMN de (77) ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (DEPT, COSY, HMQC, HMBC, NOESY); configuração relativa (RMN, rotação ótica)

Continuação da Tabela 13

Tipo 4(14)-Frangulanina	Chamaedrina (75)	3S*, 4S*, 7S, 22S	Pó branco, IR, EI-MS [607(M) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (DEPT, COSY, HMQC, HMBC, NOESY); configuração relativa (RMN, CPGC)	(85)
	Scutianina J (105)		Pó amorfo, IR, UV, pos. FAB-MS [601(M+H) ⁺], RMN de ¹ H, RMN de 2D (COSY), análise elementar.	(101)
	Scutianina K (106)	3S*, 4S*, 7R, 22S, 28S	Cristais incolores, pos. FAB-MS [585(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY, NOESY, DEPT, HETCOR), hidrogenação, análise dos aminoácidos após hidrólise, configuração relativa e absoluta (RMN, CPGC)	(102)
	Walterina A (108)	3S*, 4S*, 7S*	Sólido incolor, EI-MS [534(M) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY, NOESY, DEPT, HMQC, HMBC), configuração relativa (RMN)	(104)
	Walterina B (109)	3S*, 4S*, 7S*	Sólido incolor, EI-MS [573(M) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY, NOESY, DEPT, HMQC, HMBC), configuração relativa (RMN)	(104)
	Walterina C (110)	3S*, 4S*, 7S, 22S	Pó amorfo, pos. FAB-MS [532(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (¹ H- ¹ H COSY, NOESY, DEPT, HMQC, HMBC); configuração relativa e absoluta (RMN, CPGC)	(26)
Tipo 4(14)-Integerrina	Condalina A (122)	3R*, 4S*, 8S, 23S	Pó branco, IR, pos. LSI-MS [555(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY, DEPT, NOESY, HMQC, HMBC); análise elementar, hidrogenação, análise dos aminoácidos após hidrólise, configuração relativa e absoluta (RMN, CPGC)	(111)
	Desbenzoil-aralionina A (125)		CD, IR, UV, MS [478(M ⁺)], RMN	(36)
	Hemsina D (128)	3S*, 4S*	CD, IR, UV, pos. FAB-MS [507(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY, TOCSY, NOESY, HMQC, HMBC).	(133)

Continuação da Tabela 13

Tipo 5(14)-Scutianina A	Hemsina C (143)	3S*, 4S*	CD, IR, UV, pos. FAB-MS [705(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, (114) RMN de 2D (COSY, TOCSY, NOESY, HMQC, HMBC), configuração relativa
	Jubanina C (144)		Composto granular incolor, IR, UV, MS [665(M ⁺)], análise dos (120) aminoácidos após hidrólise, hidrólise parcial
	Oxifilina A (145)		Cristais brancos, IR, UV, pos. FAB-EI-MS [716(M+H) ⁺], RMN (121) de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY, HMQC, HMBC)
Tipo 4(14)-Amfibina F	Hemsina A (148)	3S, 4S	CD, IR, UV, pos. FAB-MS [558(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, (114) RMN de 2D (COSY, TOCSY, HMQC, HMBC), configuração absoluta (CD, RMN)
	Lotusina G (151)		IR, UV, EI-MS [442(M) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (123) (COSY, HMQC, HMBC)
	Mucronina J (153)	3S, 4S	Pó incolor e amorfo, CD, IR, UV, pos. FAB-MS [485(M+H) ⁺], (125) RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (¹ H- ¹ H COSY, HMQC, HMBC, NOE), análise dos aminoácidos após hidrólise, configuração absoluta (NOE, GC).
	Ramosina A (155)	3S, 4S	Sólido incolor e amorfo, CD, IR, UV, pos. FAB-MS (114) [485(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (DEPT, COSY, NOESY, HMQC, HMBC), configuração absoluta (CD, RMN)
	Ramosina C (156)	3S, 4S	CD, IR, UV, pos. FAB-MS [535(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, (114) RMN de 2D (DEPT, COSY, NOE, HMBC), configuração absoluta (CD, RMN)
Tipo 5(14)-Amfibina B	Hemsina B (163)	3S, 4S	CD, IR, UV, pos. FAB-MS [632(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, (114) RMN de 2D (COSY, TOCSY, HMQC, HMBC, NOE), configuração absoluta (CD, RMN)

Continuação da Tabela 13

	Lotusina B (165)		IR, UV, EI-MS [631(M) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (COSY) (45)
	Mauritina J (173)	3S, 4S	Amorfo, IR, UV, CI-MS [657(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, (129) RMN de 2D RMN (¹ H- ¹ H COSY, ¹ H- ¹³ C COSY, HMBC, NOESY), configuração absoluta ([α] _D)
	Mauritina K (174)		Composto granular incolor, IR, UV, HRMS [569(M) ⁺], RMN (130) de ¹ H e ¹³ C, análise dos aminoácidos após hidrólise, hidrólise parcial.
	Ramosina B (176)	3S, 4S	CD, IR, UV, pos. FAB-MS [618(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, (131) RMN de 2D (DEPT, COSY), configuração absoluta (CD, RMN)
Tipo 4(14)-Pandamina	Discarina L (179)		Pó amorfo, IR, EI-MS [518(M) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN de (8) 2D (COSY, DEPT)
Ciclopeptídeos neutros	Discareno C (195)	3R*, 4S*, 7S	Pó branco, IR, pos. FAB-MS [490(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, (137) RMN de 2D (COSY, HMQC, HMBC); análise dos aminoácidos após hidrólise, configuração relativa e absoluta (RMN, CPGC)
	Discareno D (196)	3S*, 4R*, 7S	Pó amorfo, IR, pos. FAB-MS [524(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, (137) RMN de 2D (COSY, DEPT, HMQC, HMBC, NOESY); análise dos aminoácidos após hidrólise, configuração relativa e absoluta (RMN, CPGC)
	Discarina M (197)	3R*, 4S*, 7S	Pó branco e amorfo, IR, pos. FAB-MS [456(M+H) ⁺], RMN de (138) ¹ H e ¹³ C, RMN de 2D (¹ H- ¹ H COSY, HMQC, HMBC, NOESY); análise elementar, análise dos aminoácidos após hidrólise, configuração relativa e absoluta (RMN, CPGC)

Continuação da Tabela 13

	Discarina N (198)	3R*, 4S*, 7S	Pó branco; IR, pos. FAB-MS [540(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, (138) RMN de 2D (DEPT, HMQC, HMBC, NOESY); análise elementar, análise dos aminoácidos após hidrólise, configuração absoluta (CPGC)
	Lotusanina B (199)	3S*, 4S*	Sólido amorfo; IR, UV, EI-MS [620(M) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, (139) RMN de 2D (DEPT), configuração relativa
Outros ciclopeptídeos de 14-membros	Acido Vignático A (208)	3S*, 4S*	Pó branco; FAB-LRMS [554(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN (144) de 2D (COSY, HMQC, HMBC, NOE-DF), configuração relativa
	Acido Vignático B (209)	3S*, 4S*	Pó branco; FAB-LRMS [520(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, RMN (144) de 2D (COSY, HMQC, HMBC, NOE-DF), configuração relativa
	Anorldianina 27-N-óxido (205)	3S, 4S	IR, UV, pos. HRFAB-MS [501(M+H) ⁺], RMN de ¹ H e ¹³ C, (142) RMN de 2D (HMQC, HMBC), análise dos aminoácidos após hidrólise

3.1. Ocorrência Natural

Os alcalóides ciclopeptídicos podem ser encontrados na casca do caule, na casca da raiz, nas folhas, partes aéreas e em sementes. Há registros destes alcalóides em 55 espécies de famílias de plantas superiores, principalmente nas espécies pertencentes à família Rhamnaceae. Outras famílias que se tem registro da presença de alcalóides ciclopeptídicos são as espécies pertencentes às famílias Sterculiaceae, Asteraceae, Rubiaceae, Urticaceae, Celastraceae, Euphorbiaceae, Pandaceae, Olacaceae e Fabaceae.

Cerca de 209 alcalóides peptídicos foram identificados e descritos de plantas superiores até 2009, incluindo dois alcalóides peptídicos lineares e sete ciclopeptídeos neutros. Destes 209 alcalóides, mais de 100 alcalóides ciclopeptídicos foram isolados de plantas pertencentes à família do gênero *Zizyphus*, onde temos cinquenta e dois alcalóides pertencentes ao grupo de 13-membros, cinquenta e três pertencentes ao grupo de 14-membros e dez alcalóides pertencentes ao grupo de 15-membros.

A grande maioria dos alcalóides peptídicos provém de plantas superiores, mas podemos citar algumas exceções que são os alcalóides peptídicos lineares: as celenamidas que foram isoladas de esponjas, e o alcalóide peptídico hirsutelona, que foi isolado de fungos. Na Tabela 14 estão listados as fontes de isolamento dos alcalóides ciclopeptídicos *stricto sensu*, assim como os ciclopeptídeos neutros que não apresentam as propriedades básicas, e juntamente com as referências nas quais estes alcalóides foram isolados pela primeira vez desde 1964 até meados de 2008.

Tabela 14 - Alcalóides ciclopeptídicos isolados de plantas superiores no período de 1964-2008.

Família	Espécie	Alcalóide	Parte da planta que foi isolado	Ref.
Rhamnaceae	<i>Zizyphus hutchinsonii</i>	Hisodricanina A (164)	Casca	(106)
	<i>Zizyphus mucronata</i>	Alcalóide 2 (4), Alcalóide 3 (26), O- Desmetilmucronina D (41)	Raiz	(44)
		Mucronina J (153)	Casca da raiz	(125)
		Mucronina A (186), Mucronina B (187), Mucronina C (188)	Casca do caule	(136)
		Mucronina E (189), Mucronina F (190), Mucronina G (191), Mucronina H (192)	Casca do caule	(135)
		Mucronina D (33)	Casca do caule	(60)
		Abissinina A (183)	Casca da raiz	(135)
	<i>Zizyphus jujuba</i> var. <i>inermis</i>	Daechuina S6 (5), Daechuina S7 (6), Daechuina S26 (8), Daechuina S3 (28), Daechuina S8 (29), Melonovina A (89), Franganina (83), Frangufolina (84), Mucronina D (33), Nummularina R (11)	Casca do caule, Casca da raiz	(42)
		Paliurina E (14)	Casca do caule	(49)
		Adoutina X (65), Frangulanina (85)	Casca da raiz, Casca do caule	(78)
		Nummularina B (35)	Casca do caule	(46)
	<i>Zizyphus lotus</i>	Lotusina F (9), Lotusina E (32), Lotusina C (166)	Casca da raiz	(45)
		Lotusina A (149), Lotusina D (150)	Casca da raiz	(122)
		Lotusina G (151)	Casca da raiz	(123)

Continuação da Tabela 14

	Lotusina B (165), Lotusanina B (199), Adoutina Y' (66), Frangufolina (84), Sanjoinenina (200), Sanjoinina F (98)	Casca da raiz, partes aéreas	(45)
<i>Zizyphus nummularia</i>	Daechuina S10 (7)	Casca do caule	(42)
	Nummularina C (10), Nummularina B (35)	Casca do caule, Casca da raiz	(46)
	Nummularina R (11)	Casca da raiz	(47)
	Nummularina S (12)	Casca do caule	(48)
	Nummularina H (36)	Casca do caule	(61)
	Nummularina S10 (13), Nummularina E (136)	Casca do caule, Casca da raiz	(42)
	Nummularina N (37), Jubanina A (30)	Casca da raiz	(62)
	Nummularina O (38), Mauritina C (152)	Casca da raiz	(63)
	Nummularina P (39), Frangufolina (84), Integerrenina (130)	Casca do caule, Casca da raiz	(64)
	Nummularina T (40)	Casca	(65)
	Nummularina K (95)	Casca do caule	(61)
	Nummularina D (135), Mauritina D (169), Nummularina G (203), Mauritina F (171), Amfibina A (69), Jubanina B (31), Mucronina D (33), Nummularina A (34)	Casca da raiz, Casca do caule	(116)
	Nummularina M (137), Nummularina F (154)	Casca da raiz, Casca do caule	(62)
	Scutianina D (101)	Casca	(10)
	Mauritina A (167), Amfibina H (27)	Casca da raiz	(128)

Continuação da Tabela 14

<i>Zizyphus rugosa</i>	Rugosanina B (15), Nummularina P (39), Sativanina H (53)	Casca do caule	(50)
	Rugosanina A (50)	Casca do caule	(67)
	Amfibina D (161)	Casca	(127)
<i>Zizyphus sativa</i>	Sativanina E (16)	Casca	(51)
	Sativanina G (17)	Casca	(52)
	Sativanina K (18)	Casca	(53)
	Tscheschamina (23)	Casca do caule	(56)
	Sativanina C (51)	Casca	(68)
	Sativanina F (52)	Casca	(69)
	Sativanina H (53)	Casca	(70)
	Sativanina D (207)	Casca	(142)
	Sativanina A (138), Sativanina B (206), Frangulanina (85), Mucronina D (33), Nummularina B (35)	Casca	(117)
	Sativanina M (54), Nummularina P (39)	Casca do caule	(71)
Sativanina N (19), Sativanina O (20)	Casca do caule	(54)	
<i>Zizyphus xylopyra</i>	Nummularina K (95), Amfibina H (27)	Casca do caule	(61)
	Mauritina D (169)	Casca	(124)
	Nummularina B (35)	Casca	(46)
	Xilopirina A (24), Xilopirina B (25)	Casca da raiz	(57)

<i>Zizyphus jujuba</i>	Jubanina A (30), Jubanina B (31)	Casca do caule	(59)
	Mucronina D (33)	Casca do caule	(60)
	Nummularina A (34), Nummularina B (35)	Casca do caule	(46)
	Jubanina C (144), Scutianina D (101)	Casca do caule	(102)
	Frangulolina (84)	Casca do caule	(91)
	Mauritina A (167), Amfibina H (27)	Casca do caule	(128)
	Zizifina A (55)	Casca do caule	(145)
<i>Zizyphus oenoplia</i>	Zizifina A (55)	Casca do caule	(72)
	Zizifina B (56), Zizifina C (57)	Casca do caule	(73)
	Zizifina F (58), Zizifina G (158)	Casca do caule	(74)
	Zizifina I (59)	Casca do caule	(75)
	Zizifina K (60)	Casca do caule	(76)
	Amfibina B (159)	Casca do caule	(127)
	Zizifina D (193), Zizifina E (194)	Casca do caule	(73)
	Frangulolina (84), Mauritina D (169)	Casca do caule	(146)
	Abissinina A (183), Abissinina B (184)	Casca do caule	(135)

¹⁴⁵ TRIPATHI, M.; PANDEY, M. B.; JHA, R. N.; PANDEY, V. B.; TRIPATHI, P. N.; SINGH, J. P. **Fitoterapia** 72, 507 (2001).

¹⁴⁶ MAURYA, S. K.; PANDEY, D. P.; SINGH, J. P.; PANDEY, V. B. **Pharmazie** 50, 372 (1995).

Continuação da Tabela 14

<i>Zizyphus amphibia</i>	Amfibina H (27), Amfibina F (146), Amfibina G (147)	Casca do caule	(58)
	Amfibina A (69)	Casca do caule	(81)
	Amfibina B (159), Amfibina C (160), Amfibina D (161), Amfibina E (162)	Casca do caule	(127)
<i>Zizyphus spinachristi</i>	Spinanina A (157), Amfibina H (27), Jubanina A (30), Zizifina F (57)	Casca do caule	(126)
	Franganina (83), Sativanina A (138), Mauritina C (152)	Casca do caule	(11)
	Amfibina A (69), Amfibina E (162), Mauritina C (152), Mauritina A (167), Amfibina F (146)	Casca do caule	(147)
<i>Zizyphus mauritiana</i>	Mauritina C (152), Mauritina D (169), Mauritina E (170), Mauritina F (171)	Casca do caule	(124)
	Mauritina A (167), Mauritina B (168)	Casca do caule	(128)
	Mauritina H (172)	Casca do caule	(106)
	Mauritina J (173)	Casca da raiz	(129)
	Sativanina K (18), Mauritina K (174)	Casca da raiz	(130)
<i>Zizyphus vulgaris</i> var. <i>spinosus</i>	Sanjoinina B (97), Sanjoinina F (98), Sanjoinina D (181), Sanjoinenina (200), Sanjoinina G2 (2), Frangufolina (84) Amfibina D (161)	Caule	(148)
	Sanjoinina G1 (183)	Caule	(42)

¹⁴⁷ TSCHESCHE, R.; KHOKHAR, I.; SPILLES, C.; RADLOFF, M. V. **Phytochemistry** 13, 1633 (1974).

¹⁴⁸ HAN, B. H.; PARK, M. H.; HAN, Y. N. **Phytochemistry** 29, 3315 (1990).

Continuação da Tabela 14

<i>Zizyphus hysodrica</i>	Hisodricanina A (164)	Casca	(106)
	Nummularina E (136)	Casca	(149)
<i>Zizyphus juazeiro</i>	Amfibina D (161)	Casca	(149)
<i>Zizyphus abyssinica</i>	Abissinina A (183), Abissinina B (184), Abissinina C (185)	Casca	(135)
	Mucronina A (186), Mucronina B (187), Mucronina C (188)	Casca	(135)
<i>Zizyphus oenoplia</i> var. <i>brunoniana</i>	Zizifina N (61), Zizifina O (62), Zizifina P (63), Zizifina Q (64)	Raiz	(77)
<i>Zizyphus oxyphylla</i>	Oxifilina A (145), Nummularina R (11)	Casca do caule	(121)
<i>Discaria longispina</i>	Discarina A (77), Discarina B (78), Frangulanina (85)	Casca da raiz	(86)
	Discarina X (82), Discarina E (79), Adoutina Y' (66)	Casca da raiz	(90)
	Adoutina Y' (66), Frangufolina (84)	Casca da raiz	(150)
<i>Discaria febrifuga</i>	Discarina F (80)	Casca	(88)

¹⁴⁹ TSCHESCHE, R.; SHAH, A. H.; PANDEY, V. B.; SINGH, J. P.; RADLOFF, M.; ECKHARDT, G. *Pharmazie* 36, 511 (1981).

¹⁵⁰ MERKUZA, V. M.; SIERRA, M. G.; MASCARETTI, O. A.; RUVEDA, E. A.; CHANG, C.-J.; WENKERT, E.; *Phytochemistry* 13, 1279 (1974).

Continuação da Tabela 14

	Discarina I (81), Discarina B (78)	Casca da raiz	(89)
	Discarina K (178)	Raiz	(133)
	Discarina L (179)	Casca da raiz	(8)
	Franganina (83), Frangufolina (84), Scutianina B (99), Discarina C (126), Discarina D (127)	Casca do caule	(113)
	Discarina G (176)	Casca da raiz	(131)
	Discarina H (177)	Casca da raiz	(132)
	Discarina K (178), Franganina (83)	Raiz	(133)
	Discarina L (179)	Casca da raiz	(8)
	Discarina E (79)	Casca do caule	(87)
<i>Discaria americana</i>	Discareno C (195), Discareno D (196), Discarina B (78), Adoutina Y' (66), Franganina (83), Adoutina Y (114), Discarina C (126), Miriantina A (132)	Casca da raiz	(137)
	Adoutina Y' (66), Discarina A (77), Discarina (79), Franganina (83), Frangulanina (85), Discarina C (126), Discarina D (127), Discarina M (197), Discarina N (198)	Casca da raiz	(138)
<i>Discaria pubescens</i>	Pubescina A (96)	Casca da raiz	(97)
<i>Discaria crenata</i>	Crenatina A (123)	Folhas, caule	(112)

Continuação da Tabela 14

<i>Scutia buxifolia</i>	Scutianina B (99)	Raiz, casca do caule	(98)
	Scutianina B (99), Scutianina C (100), Scutianina A (112), Scutianina D (101), Scutianina E (102)	Casca do caule	(99)
	Scutianina G (103)	Casca do caule	(100)
	Scutianina K (106), Scutianina L (139)	Casca do caule	(102)
	Scutianina B (99), Scutianina C (100), Scutianina D (101), Scutianina E (102), Scutianina H (104)	Casca do caule	(10)
	Scutianina B (99), Scutianina C (100), Scutianina D (101), Scutianina E (102), Scutianina J (105)	Casca do caule	(101)
	Scutianina A (112), Scutianina B (99)	Casca do caule	(105)
	Scutianina F (113)	Casca do caule	(106)
	Scutianina B (99), Scutianina D (101), Scutianina E (102), Scutianina F (113) Scutianina M (140)	Casca do caule	(118)
	Scutianeno C (201)	Casca do caule	(140)
<i>Ceanothus americanus</i>	Americina (68), Homoamerecina (86)	Casca da raiz	(80)
	Ceanotina A (72), Ceanotina B (73), Ceanotina C (74)	Casca da raiz	(84)
	Adoutina X (65), Frangulanina (85), Adoutina Y (114), Ceanotina E (121), Ceanotina D (204)	Casca da raiz	(107)
<i>Ceanothus sanguineus</i>	N-Desmetil-miriantina B (92)	Casca da raiz	(84)

Continuação da Tabela 14

<i>Ceanothus integerrimus</i>	Adoutina Y' (66), Ceanotina B (73), Discarina B (78), Frangufolina (84), N-Metil-mericina (94)	Casca da raiz	(151)
	N-Metil-mericina (94), Discarina B (78)	Casca da raiz	(96)
	Deoxo-aralionina A (124)	Casca da raiz	(9)
	Integerrina (129), Integerrenina (130), Integerressina (131)	Casca da raiz	(115)
	N-Desmetil-integerrenina (133), N-Desmetilintegerrina (134)	Casca da raiz	(96)
<i>Condalia buxifolia</i>	Condalina A (122), Adoutina Y' (66), Scutianina B (99), Scutianina C (100)	Casca da raiz	(111)
<i>Rhamnus frangula</i>	Franganina (83), Frangufolina (84)	Casca	(91)
	Frangulanina (85)	Casca	(105)
<i>Colubrina texensis</i>	Texensina (107)	Madeira	(103)
<i>Paliurus ramosissimus</i>	Paliurina E (14), Paliurina A (42), Paliurina B (43), Paliurina C (44), Paliurina D (45), Paliurina F (46), Sativanina G (17)	Raiz, caule	(49)
	Daechuina S3 (28), Nummularina H (36), Paliurina A (42), Paliurina B (43), Paliurina C (44), Paliurina F (46), Paliurina G (47), Paliurina H (48), Paliurina I (49)	Caule	(66)

¹⁵¹ LAGARIAS, J. C.; GOFF, D.; RAPOPORT, H. J. *Nat. Prod.* 42, 663 (1979).

Continuação da Tabela 14

		Ramosina A (155), Ramosina C (156), Ramosina B (175), Lotusina A (149), Lotusina D (150), Mucronina J (153)	Raiz	(114)
	<i>Paliurus hemsleyanus</i>	Hemsina C (143), Hemsina A (148), Hemsina B (163), Hemsina D (128)	Raiz	(114)
	<i>Lasiodiscus marmoratus</i>	Alcalóide 2 (4)	Folhas	(44)
		Lasiodina B (111), Lasiodina A (1)	Folhas	(41)
	<i>Araliorhammus vaginatus</i>	Alcalóide 4 (67)		(68)
		Aralionina A (117), Desbenzoil-aralionina A (125)	Folhas, Casca do caule	(108)
		Aralionina B (118)	Folhas, Casca	(109)
		Aralionina C (119)	Casca	(106)
	<i>Hovenia dulcis</i>	Frangulanina (85), Hovenina A (87)	Casca da raiz	(92)
	<i>Hovenia tomentella</i>	Frangulanina (85), Hovenina A (87)	Casca da raiz	(92)
Sterculiaceae	<i>Waltheria americana</i>	Adoutina Z (141), Adoutina X (65), Adoutina Y' (66), Adoutina Y (114)	Madeira	(79)
	<i>Waltheria douradinha</i>	Walterina A (108), Walterina B (109), Adoutina Y' (66), Scutianina B (99)	Casca da raiz	(104)

Continuação da Tabela 14

		Walterina A (108), Walterina B (109), Adoutina Y' (66), Scutianina B (99), Walterina C (110)	Casca	(26)
	<i>Melochia corchorifolia</i>	Adoutina Y' (66), Melofolina (88)	Folhas, madeira, partes aéreas	(93)
		Franganina (83), Frangufolina (84), Adoutina Y' (66)	Casca, Folhas, madeira	(152)
	<i>Melochia pyramidata</i>	Frangufolina (84), Integerrenina (131), Adoutina Z (141)	Folhas	(153)
	<i>Melochia tomentosa</i>	Melonovina A (89), Melonovina B (90), Scutianina B (99)	Raiz	(94)
	<i>Melochia chamedrys</i>	Chamaedrina (75), Adoutina X (65), Frangulanina (85), Scutianina B (99), Scutianina C (100)	Raiz	(85)
Urticaceae	<i>Myrianthus arboreus</i>	Miriantina C (91), Miriantina A (132), Adoutina Y' (66)	Folhas	(9)
Pandaceae	<i>Panda oleosa</i>	Pandamina (180)	Casca da raiz	(134)
Rubiaceae		Pandamina (180), Pandaminina (181)	Casca da raiz	(43)
	<i>Plectronia odorata</i>	N-Desmetil-miriantina C (93)	Partes aéreas, Folhas	(95)

¹⁵² TSCHESCHE, R.; REUTEL, I. **Tetrahedron Lett.** 35, 3817 (1968).

¹⁵³ MEDINA, E.; SPITELLER, G. **Liebigs Ann. Chem.** 3, 538 (1981).

Continuação da Tabela 14

	<i>Feretia apodanthera</i>	Feretina (142), Adoutina Z (141)	Folhas	(119)
	<i>Canthium anorldianum</i>	Anorldianina (71)	Casca do caule	(83)
	<i>Canthium euryoides</i>	Cantiumina (120)	Casca do caule	(110)
Euphorbiaceae	<i>Antidesma montana</i>	AM-1 (70), Adoutina Y' (66), AM-2 (116), Aralionina B (118)	Partes aéreas, folhas.	(82)
	<i>Hymenocardia acida</i>	Himenocardina (202)	Casca da raiz	(141)
Celastraceae	<i>Euonymus europaeus</i>	Franganina (83), Frangufolina (84), Frangulanina (85)	Folhas, Caule, Casca da raiz	(154)
Olacaceae	<i>Heisteria nitida</i>	Anorldianina 27-N-óxido (205), Integerrenina (130)	Casca	(142)
Asteraceae	<i>Sphaeranthus indicus</i>	Subtração I (21), Subtração II (22)	Flores	(55)
Fabaceae	<i>Vignaradiata</i> var. <i>sublobata</i>	Ácido Vignático A (208), Ácido Vignático B (209)	Flores	(144)

¹⁵⁴ BISHAY, D. W.; KOWALEWSKI, Z.; PHILLIPSON, J. D. *Phytochemistry* 12, 693 (1973).

3.2. Novos alcalóides isolados no período de 2006-2008

Desde as revisões feitas por Tan e Zhou¹⁹ e El-Seedi e colaboradores,³⁸ apenas oito novos alcalóides ciclopeptídicos foram isolados no período de 2006-2008 (Tabela 15). Em 2006, Singh e colaboradores isolaram dois novos alcalóides ciclopeptídicos do tipo 3(14)-membros, a sativanina N (**19**) e a sativanina O (**20**), isolados da casca do caule da espécie *Zizyphus sativa* pertencente à família Rhamnaceae. As estruturas dos alcalóides foram determinadas a partir dos dados da espectroscopia de massa.⁵⁴

Em 2007, Morel e colaboradores⁸⁵ isolaram um novo alcalóide ciclopeptídico do tipo 4(14)-frangulanina, a chamaedrina (**75**), isolada da casca da raiz da espécie *Melochia chamaedris* pertencente à família Sterculiaceae. Neste mesmo trabalho foram isolados outros alcalóides ciclopeptídicos de estrutura conhecida, a adoutina X (**65**), frangulanina (**85**), scutianina B (**99**), e scutianina C (**100**).

O alcalóide ciclopeptídico isolado por Morel e colaboradores, a chamaedrina, teve sua estrutura elucidada com base na análise espectral, especialmente por RMN de 2D (COSY, NOESY, HMQC, HMBC).⁸⁵

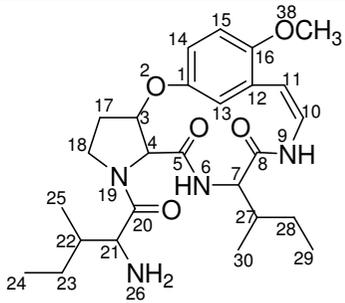
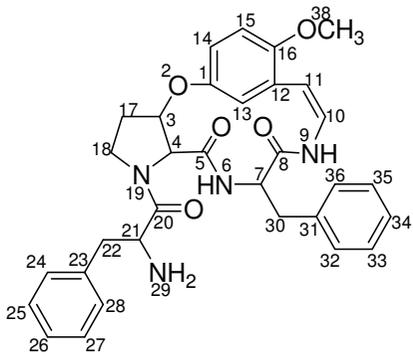
O novo alcalóide ciclopeptídico, oxifilina A (**145**), do tipo 5(14)-integerrina, foi isolado da casca do caule de *Zizyphus oxyphylla* (Rhamnaceae), juntamente com outro alcalóide, isolado anteriormente, de 13-membros, nummularina R (**11**). Rhaman e colaboradores propuseram a estrutura da oxifilina A (**145**) através dos dados de RMN ¹H, RMN ¹³C e dos dados espectrais de RMN 2D.¹²¹ No mesmo ano, em 2007, Pandey e colaboradores¹³⁰ publicaram um novo alcalóide ciclopeptídico do tipo 5(14)-amfibina B, a mauritina K (**174**), juntamente com o alcalóide já conhecido sativanina K (**18**). Estes alcalóides foram isolados da casca da raiz de *Zizyphus mauritiana*. A estrutura de mauritina K foi determinada principalmente pela análise do espectro de massas de alta resolução.¹³⁰

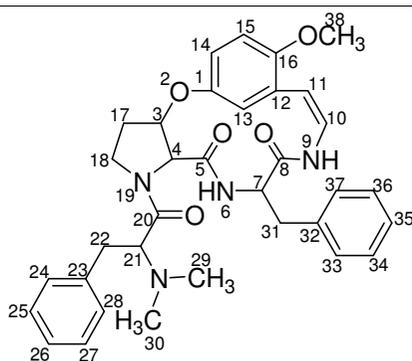
A partir da casca da raiz de *Zizyphus xylopyra*, foram isolados dois novos alcalóides ciclopeptídicos do tipo 4(13)-nummularina C, a xilopirina A (**24**) e B (**25**). As estruturas de ambos os alcalóides foram determinados principalmente pela análise do espectro de massa de alta resolução.⁵⁷

Em 2008, Pandey e colaboradores⁷¹ isolaram o alcalóide ciclopeptídico do tipo 5-(13), a sativanina M (**54**), juntamente com o alcalóide nummularina P (**39**), de estrutura já conhecida.

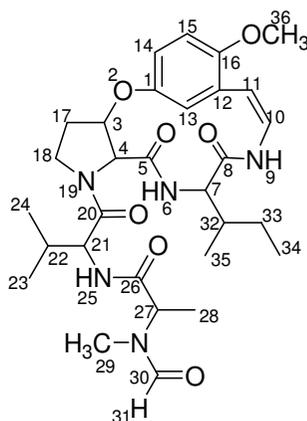
Estes alcalóides foram isolados da casca do caule de *Zizyphus sativa*. A estrutura da sativanina M (**54**) foi determinada principalmente pelos espectros de massas de alta resolução juntamente com a reação de desformilação da sativanina M (**54**) obtendo-se o alcalóide de estrutura conhecida, o alcalóide sativanina C (**51**).⁷¹

Tabela 15 – Estruturas e dados espectrais dos novos alcalóides isolados no período de 2006-2008

Alcalóides	Dados espectrais
 <p>Sativanina N (19)⁵⁴</p>	<p>HRMS: m/z 486,2842 (M^+, calculada para $C_{26}H_{38}N_4O_5$, 486,2841), 401,1956 ($C_{21}H_{27}N_3O_5$), 400 ($C_{21}H_{26}N_3O_5$), 374,2054 ($C_{20}H_{28}N_3O_4$), 373,2008 ($C_{20}H_{27}N_3O_5$), 372,1896 ($C_{20}H_{26}N_3O_5$), 259,1084 ($C_{14}H_{15}N_2O_3$), 233,1278 ($C_{13}H_{17}N_2O_2$), 216,1022 ($C_{13}H_{14}NO_2$), 209,1284 ($C_{11}H_{17}N_2O_2$), 181,1342 ($C_{10}H_{17}N_2O$), 165,0794 ($C_9H_{11}NO_2$), 114,0920 ($C_6H_{12}NO$), 96,0454 (C_5H_6NO), 86,0971 ($C_5H_{12}N$), 68,0508 (C_4H_6N)</p>
 <p>Sativanina O (20)⁵⁴</p>	<p>RMS: m/z 554,2530 (M^+, calculada para $C_{32}H_{34}N_4O_5$, 554,2529), 463,1983 ($C_{25}H_{27}N_4O_5$), 435,1784 ($C_{24}H_{25}N_3O_5$), 434,1718 ($C_{24}H_{24}N_3O_5$), 408,1910 ($C_{23}H_{26}N_3O_4$), 407,1825 ($C_{23}H_{25}N_3O_4$), 406,1748 ($C_{23}H_{24}N_3O_4$), 338,1270 ($C_{19}H_{18}N_2O_4$), 259,1084 ($C_{14}H_{15}N_2O_3$), 233,1278 ($C_{13}H_{17}N_2O_2$), 216,1020 ($C_{13}H_{14}NO_2$), 215,1180 ($C_{13}H_{15}N_2O$), 165,0795 ($C_9H_{11}NO_2$), 120,0825 ($C_8H_{10}N$), 96,0455 (C_5H_6NO), 68,0510 (C_4H_6N)</p>



Xilopirina B (**25**)⁵⁷

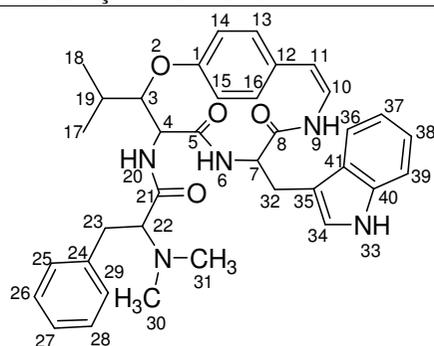


Sativanina M (**54**)⁷¹

¹³C δ: 107,0 (C-11); 122,0 (C-10); 167,2 (C-8); 60,8 (C-7); 170,0 (C-5); 65,0 (C-4); 76,8 (C-3); 152,8 (C-1); 111,8 (C-13); 118,0 (C-14); 125,0 (C-12); 114,5 (C-15); 152,0 (C-16); 33,5 (C-31); 141,0 (C-32); 129,5 (C-33); 129,5 (C-37); 128,3 (C-34); 128,3 (C-36); 125,4 (C-35); 32,5 (C-17); 46,2 (C-18); 56,0 (C-38); 171,0 (C-20); 68,2 (C-21); 32,4 (C-22); 138,0 (C-23); 129,0 (C-24); 129,0 (C-28); 128,7 (C-25); 128,7 (C-27); 42,0 (C-29, C-30). MS: m/z 582,2842 ([M]⁺, C₃₄H₃₈N₄O₅), 148,1126 (C₁₀HN, pico base), 491,2294 (C₂₇H₃₁N₄O₅), 435,1784 (C₂₄H₂₅N₃O₅), 434,1718 (C₂₄H₂₄N₃O₅), 408,1910 (C₂₃H₂₆N₃O₄), 407,1825 (C₂₃H₂₅N₃O₄), 406,1748 (C₂₃H₂₄N₃O₄), 215,1270 (C₁₃H₁₅N₂O), 259,1084 (C₁₄H₁₅N₂O₃), 233,1278 (C₁₃H₁₇N₂O₂), 216,1020 (C₁₃H₁₄NO₂), 338,1186 (C₁₉H₁₈N₂O₄), 165,0795 (C₉H₁₁NO₂), 120,0825 (C₈H₁₀N), 96,0455 (C₅H₆NO), 68,0505 (C₄H₆N)

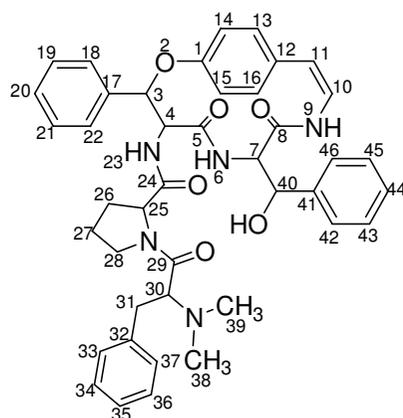
HRMS: m/z 585,162 ([M]⁺, C₃₀H₄₃N₅O₇), 557,3212 (C₂₉H₄₃N₅O₆), 472,2688 (C₂₅H₃₆N₄O₅), 457,2578 (C₂₅H₃₅N₃O₅), 401,1954 (C₂₁H₂₇N₃O₅), 400,1873 (C₂₁H₂₆N₃O₅), 374,2053 (C₂₀H₂₈N₃O₄), 373,2007 (C₂₀H₂₇N₃O₄), 372,1897 (C₂₀H₂₆N₃O₄), 259,1084 (C₁₄H₁₅N₂O₃), 233,1278 (C₁₃H₁₇N₂O₂), 216,1020 (C₁₃H₁₄NO₂), 213,1240 (C₁₀H₁₇N₂O₃), 209,1282 (C₁₁H₁₇N₂O₂), 185,1290 (C₉H₁₇N₂O₂), 181,1344 (C₁₀H₁₇N₂O), 165,0795 (C₉H₁₁NO₂), 114,0556 (C₅H₈NO₂), 96,0454 (C₅H₆NO), 86,608 (C₄H₈NO), 58,0668 (C₃H₈N)

Continuação da Tabela 15



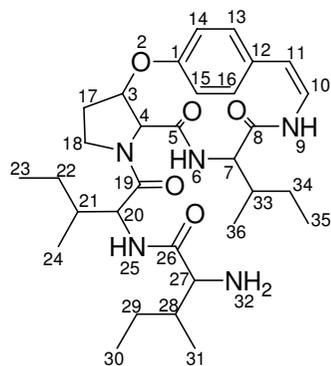
Chamaedrina (**75**)⁸⁵

¹H δ: 2,12 (6H, *m*, N-Me₂); 2,83 (2H, *dd*, CH₂-32, *J* = 4,5, 15,0 Hz); 2,90 (1H, *dd*, CH₂-32' *J* = 8,0, 15,0 Hz); 0,87 (3H, *d*, CH₃-18, *J* = 6,7 Hz); 1,15 (3H, *d*, CH₃-19, *J* = 6,7 Hz); 1,85 (1H, *m*, CH-17); 2,60 (1H, *dd*, CH-22, *J* = 4,5, 8,0 Hz); 2,70 (1H, *dd*, CH₂-23, *J* = 4,5, 14,0 Hz); 2,81 (1H, *dd*, CH₂-23' *J* = 8,0, 14,0 Hz); 4,32 (1H, *m*); 4,33 (1H, *dd*, CH-4, *J* = 8,0, 10,5 Hz); 7,0–7,5 (4H, *m*, CH-13 até CH-16); 4,84 (1H, *dd*, CH-3, *J* = 2,0, 8,0 Hz); 5,75 (1H, *d*, NH-6, *J* = 8,0 Hz); 5,75 (1H, CH-10); 5,76 (1H, CH-11), 7,38 (1H, *d*, NH-20, *J* = 10,5 Hz), 9,55 (1H, *s*, NH-33). ¹³C δ: 126,9 (C-11); 131,4 (C-10); 167,2 (C-8); 54,0 (C-7); 171,5 (C-5); 54,9 (C-4); 81,8 (C-3); 156,0 (C-1); 120,0–129,4 (C-13 até C-16); 131,6 (C-12); 14,0 (C-18); 20,3 (C-19); 172,6 (C-21); 69,3 (C-22); 141,0 (C-24); 119,0–130,0 (C-25 até C-29); 41,5 (C-30, C-31); 39,2 (C-32); 136,0 (C-40); 126,6 (C-41). HRESIME: *m/z* 608,32308 ([M+H]⁺, C₃₆H₄₂N₅O₄, 608,32331). EI-MS: *m/z* 607 [M]⁺, 190,148 (100%), 135,130



Oxifilina A (**145**)¹²¹

¹H δ: 2,27 (6H, *s*, N-Me₂); 3,95 (1H, *d*, CH-25, *J* = 8,0 Hz); 1,30, 1,92 (2H, *m*, CH₂-26); 0,77, 1,47 (2H, *m*, CH₂-27); 2,58 (1H, *t*, CH-28, *J* = 7,0 Hz); 3,40 (1H, *d*, CH-28' *J* = 7,0 Hz); 3,34 (1H, *t*, CH-30, *J* = 7,0 Hz); 5,51 (1H, *d*, OH, *J* = 5,5 Hz); 5,70 (1H, *d*, CH-3, *J* = 7,0 Hz); 7,04–7,10 (5H, *m*, CH-42 até CH-46); 6,06 (1H, *d*, CH-11, *J* = 8,0 Hz); 6,35 (1H, *d*, CH-10, *J* = 8,0 Hz); 4,04 (1H, *dd*, CH-10, *J* = 7,0, 5,5 Hz); 4,68 (1H, *t*, CH-4, *J* = 7,0 Hz); 4,48 (1H, *dd*, CH-40, *J* = 5,5, 5,0 Hz); 8,49 (1H, *s*, NH-9); 7,60 (1H, *d*, NH-6, *J* = 7,0 Hz); 8,60 (1H, *s*, NH-23); 3,34 (1H, *t*, CH-30); 2,02 (2H, *s*, CH₂-31); 7,40–7,46 (5H, *m*, CH-33 até CH-37); 6,94–7,02 (4H, *m*, CH-13, CH-14, CH-15, CH-16); 7,19–7,29 (5H, *m*, CH-18 até CH-22). ¹³C δ: 127,43 (C-11); 128,24 (C-10); 168,95 (C-8); 58,19 (C-7); 168,78 (C-5); 55,82 (C-4); 80,49 (C-3); 154,44 (C-1); 120,08 (C-15); 129,68 (C-16); 131,35 (C-12); 129,82 (C-13); 120,51 (C-14); 72,01 (C-40); 142,03 (C-41); 127,15 (C-46); 129,05 (C-45); 127,29 (C-44); 129,16 (C-43); 127,15 (C-42); 167,88 (C-24); 58,55 (C-25); 25,33 (C-26); 23,38 (C-27); 45,03 (C-28); 169,75 (C-29); 68,14 (C-30); 40,13 (C-31); 140,06 (C-32); 128,93 (C-33); 130,65 (C-34); 128,04 (C-35); 130,65 (C-36); 128,93 (C-37); 40,78 (C-38, C-39); 138,11 (C-17); 126,71 (C-18); 128,40 (C-19); 126,53 (C-20); 128,40 (C-21); 126,67 (C-22). EI-MS (alta resolução): *m/z* 716,33922 ([M+H]⁺, C₄₂H₄₆N₅O₆ requer 716,34472), 715,33429 (M⁺, C₄₂H₄₅N₅O₆ requer 715,33694), 518,23942 (C₂₈H₃₂N₅O₅ requer 518,24030)



Mauritina K (**174**)¹³⁰

¹³C δ: 122,4 (C-11); 125,5 (C-10); 167,0 (C-8); 58,4 (C-7); 171,6 (C-5); 64,5 (C-4); 84,0 (C-3); 156,5 (C-1); 121,9 (C-15); 114,3 (C-14); 132,2 (C-16); 132,8 (C-13); 130,1 (C-12); 37,4 (C-33); 25,0 (C-34); 10,1 (C-35); 15,8 (C-36); 33,2 (C-17); 46,4 (C-18); 172,0 (C-19); 54,0 (C-20); 35,2 (C-21); 24,6 (C-22); 12,1 (C-23); 15,3 (C-24); 169,8 (C-26); 70,4 (C-27); 34,8 (C-28); 24,2 (C-29); 12,0 (C-30); 15,2 (C-31). HRMS: m/z 569,3577 ([M]⁺, (C₃₁H₄₇N₅O₅), 512,2873 (C₂₇H₃₈N₅O₅), 484,3142 (C₂₆H₃₆N₄O₅), 482,2529 (C₂₆H₃₄N₄O₅), 441,2627 (C₂₅H₃₅N₃O₄), 371,1845 (C₂₀H₂₅N₃O₄), 370,1767 (C₂₀H₂₄N₃O₄), 344,1974 (C₁₉H₂₆N₃O₃), 343,1896 (C₁₉H₂₅N₃O₃), 342,1817 (C₁₉H₂₄N₃O₃), 296,2338 (C₁₆H₃₀N₃O₂), 227,1759 (C₁₂H₂₃N₂O₂), 235,1083 (C₁₂H₁₅N₂O₃), 229,0977 (C₁₃H₁₃N₂O₂), 199,1810 (C₁₁H₂₃N₂O), 209,1290 (C₁₁H₁₇N₂O), 203,1184 (C₁₂H₁₅N₂O), 274,1317 (C₁₅H₁₈N₂O₂), 186,0919 (C₁₂H₁₂NO), 181,1341 (C₁₀H₁₇N₂O), 135,0684 (C₈H₉NO), 96,0449 (C₅H₆NO), 86,0970 (C₅H₁₂N, pico base), 68,0500 (C₄H₆N)

3.3. Elucidação estrutural e análise da estereoquímica

Para a elucidação estrutural dos alcalóides ciclopeptídicos, as técnicas analíticas mais usadas são a espectrometria de massa (EM) e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear uni- e bi-dimensionais (COSY, NOESY, HMQC, HMBC).^{17-20,85,86} Além destas técnicas, ainda há outras técnicas importantes para a elucidação estrutural desta classe de compostos, como o ultravioleta (UV), infravermelho, dicroísmo circular (DC), difração de raios-X e degradação química.^{23,49,114,155}

A maioria dos alcalóides ciclopeptídicos de 14-membros possuem aminoácidos em ambas as formas *D* e *L*. Para muitos alcalóides, a configuração *L* já foi determinada, como as scutianinas **D (101)**, **E (102)**, **L (139)**, e **M (140)**, que foram isolados da espécie *Scutia buxifolia*,^{10,100,102,118} e condalina **A (122)** isolada da espécie *Condalia buxifolia*.¹¹¹ Os aminoácidos residuais do anel possuem uma estereoquímica de configuração oposta (ou seja, *L/D*-treo- β -hidroxileucina, *L/D*-eritro- β -hidroxileucina, *L/D*-treo- β -fenilserina, e *L/D*-eritro- β -fenilserina).

Os dados espectrais de RMN de ¹H e ¹³C foram dados importantes para estabelecer a configuração relativa e absoluta do β -OH-aminoácido. No espectro de RMN de ¹H, a forma eritro da unidade β -OH-aminoácido apresenta um $J_{\alpha\beta}$ de 8 Hz, enquanto que os compostos com configuração treó apresentam um $J_{\alpha\beta}$ de 2 Hz.^{25,155,156}

Assim como a espectroscopia de RMN de ¹H, a espectroscopia de RMN de ¹³C também é uma ferramenta importante para a elucidação da configuração absoluta da unidade β -OH-aminoácido. Para a série *L*-eritro, o sinal do carbono α aparece com um deslocamento químico de 55,0 ppm, enquanto que para *D*-eritro este sinal aparece com um deslocamento químico em 53,8 ppm. Uma clara diferença também pode ser observada para o carbono β na série *L*-eritro dos alcalóides ciclopeptídicos isolados de plantas superiores, onde o sinal deste carbono aparece em 81,5 ppm, enquanto que para a configuração *D*-eritro ele aparece em campo mais baixo, com deslocamento químico de 87,0 ppm.^{18,21,10}

Além disso, os dados do espectro de RMN de ¹³C ainda podem ser usados para distinguir entre a configuração *cis* e *trans*, quando a unidade β -hidroxiaminoácido é a prolina. Podemos seguir a seguinte regra: C- γ -Pro: *trans*, $\delta = 21,2-21,6$ e *cis* $\delta = 23,8-24,1$.^{18, 153}

¹⁵⁵ MARCHAND, J.; ROCCHICCIOLI, F.; PAÏS, M.; JARREAU, F.-X. **Bull. Soc. Chim. Fr.** 12, 4699 (1972).

¹⁵⁶ MARCHAND, J.; PAÏS, M.; JARREAU, F.-X. **Bull. Soc. Chim. Fr.** 10, 3742 (1971).

Em 1974, Ruveda e colaboradores¹⁴⁰ determinaram a estereoquímica de todos os centros quirais da scutianina A, com exceção dos centros quirais da unidade β -hidroxileucina, que já havia sido determinada anteriormente através de reações de degradação química.^{33,155} Continuando seus estudos de análise estrutural desta classe de alcalóides, em 1979 Ruveda e colaboradores¹⁰ determinaram a estereoquímica dos alcalóides ciclopeptídicos scutianina D (**101**) e E (**102**), isoladas de *Scutia buxifolia*, pela análise dos espectros de RMN ¹H. A forma *eritro* da unidade β -hidroxileucina mostrou-se presente nos alcalóides **101** e **102**, e a forma *treo* da fração β -fenilserina foi identificado através da hidrólise da diidro-**101** e diidro-**102**. Os dados de RMN ¹H do **101** apresentou um sinal correspondente aos hidrogênios α e β da unidade hidroxileucina com diferentes valores de deslocamento químico para os hidrogênios correspondentes ao composto **102**, indicando a mudança na estereoquímica desta unidade no alcalóide **101** comparando-se com o **102**. Ao mesmo tempo, Tschesche e Ammermann⁹⁹ publicaram o isolamento do alcalóide ciclopeptídico scutianina C (**100**), isolado da mesma planta, e dois diastereoisômeros, **101** e **102**. Tschesche e Ammermann determinaram a estereoquímica dos compostos **101** e **102** como sendo *L-eritro*- β -hidroxileucina, *L-treo*- β -fenilserina e *D-eritro*- β -hidroxileucina, *D-treo*- β -fenilserina, respectivamente.

Em 1982, Ruveda e colaboradores²⁴ determinaram a estereoquímica da unidade N,N-dimetil fenilalanina em dois dos alcalóides diastereoisoméricos, nas formas dipeptídicas, através de cromatografia gasosa (GC). Posteriormente, Morel e colaboradores,^{25,131,137,138} deram seguimento a este estudo da análise da estereoquímica desta classe de compostos com a avaliação da estereoquímica do resíduo do aminoácido terminal N,N-dimetil e da unidade α -aminoácido do sistema cíclico dos alcalóides adoutina-Y' (**66**), franganina (**83**) scutianinas B (**99**), C (**100**), D (**101**), E (**102**), e H (**104**), discarinas B (**78**), D (**127**) e F (**80**), discarina M (**198**) e discarina N (**199**), discarenos C (**196**) e D (**197**), e condalina A (**121**) por Cromatografia Gasosa Enantiosseletiva (CGC). Para a realização destes estudos, foram utilizadas como fases estacionárias quirais as colunas quirais 3-Bu-2,6-Pe- γ -CD,¹⁵⁷ 3-Pe-2,6-Me- β -CD,¹⁵⁸ e 6-Me-2,3-Pe- γ -CD.¹⁵⁹ Algumas vezes não é possível determinar a estereoquímica de unidades de β -

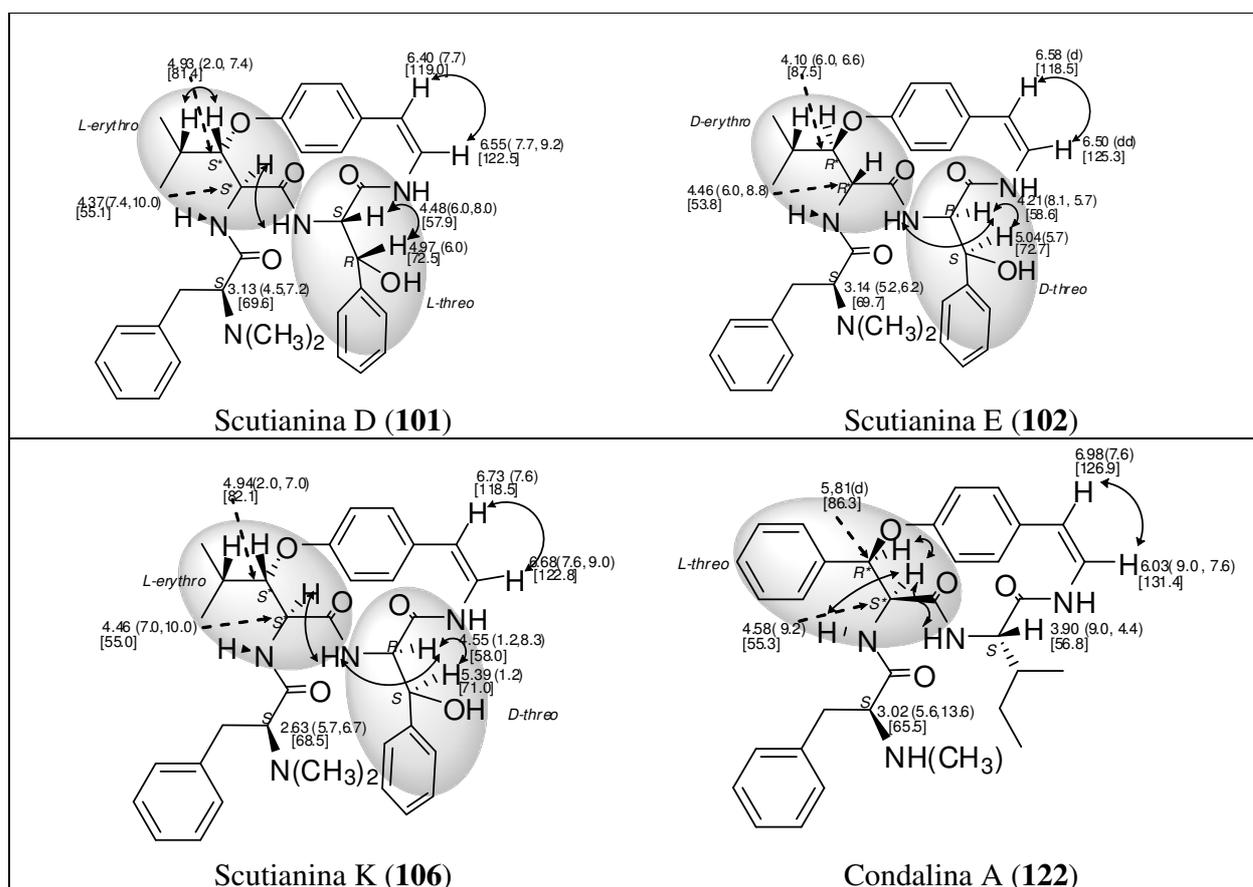
¹⁵⁷ KÖNIG, W. A.; KREBBER, R.; WENZ, W. J. **J. High Resolut. Chromatogr.** 12, 641 (1989).

¹⁵⁸ KÖNIG, W. A.; ICHELN, D.; RUNGE, T.; PFORR, I.; KREBS, A. **J. High Resolut. Chromatogr.** 13, 702 (1990).

¹⁵⁹ KÖNIG, W. A.; GEHRCKE, B.; ICHELN, D.; EVERS, P.; DÖNNECKE, J.; WANG, W. **J. High Resolut. Chromatogr.** 15, 367 (1992).

hidroxiaminoácido (β -hidroxileucina e β -fenilserina), através da hidrólise dos alcalóides. Desta forma esta estereoquímica é deduzida através da análise do espectro de NOESY. Desde que a estereoquímica do carbono 7 (C-7) seja absoluta por GC enantiosseletiva, a posição espacial de H-7 passa a ser o ponto de partida para a atribuição da configuração do C-3 e C-4 dos alcalóides em questão. Na Figura 2 temos algumas correlações de NOESY, deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C , bem como a estereoquímica de alguns alcalóides ciclopeptídicos. Além das análises de RMN e CPGC, a síntese total^{32,49,160,161} e o dicroísmo circular^{49,114,162} também foram ferramentas importantes para a elucidação da estereoquímica desta classe de alcalóides.

Figura 2 - Estereoquímica e alguns dados de RMN de ^1H e ^{13}C , e correlações H/H obtidas do experimento de NOESY de alguns compostos ciclopeptídicos.

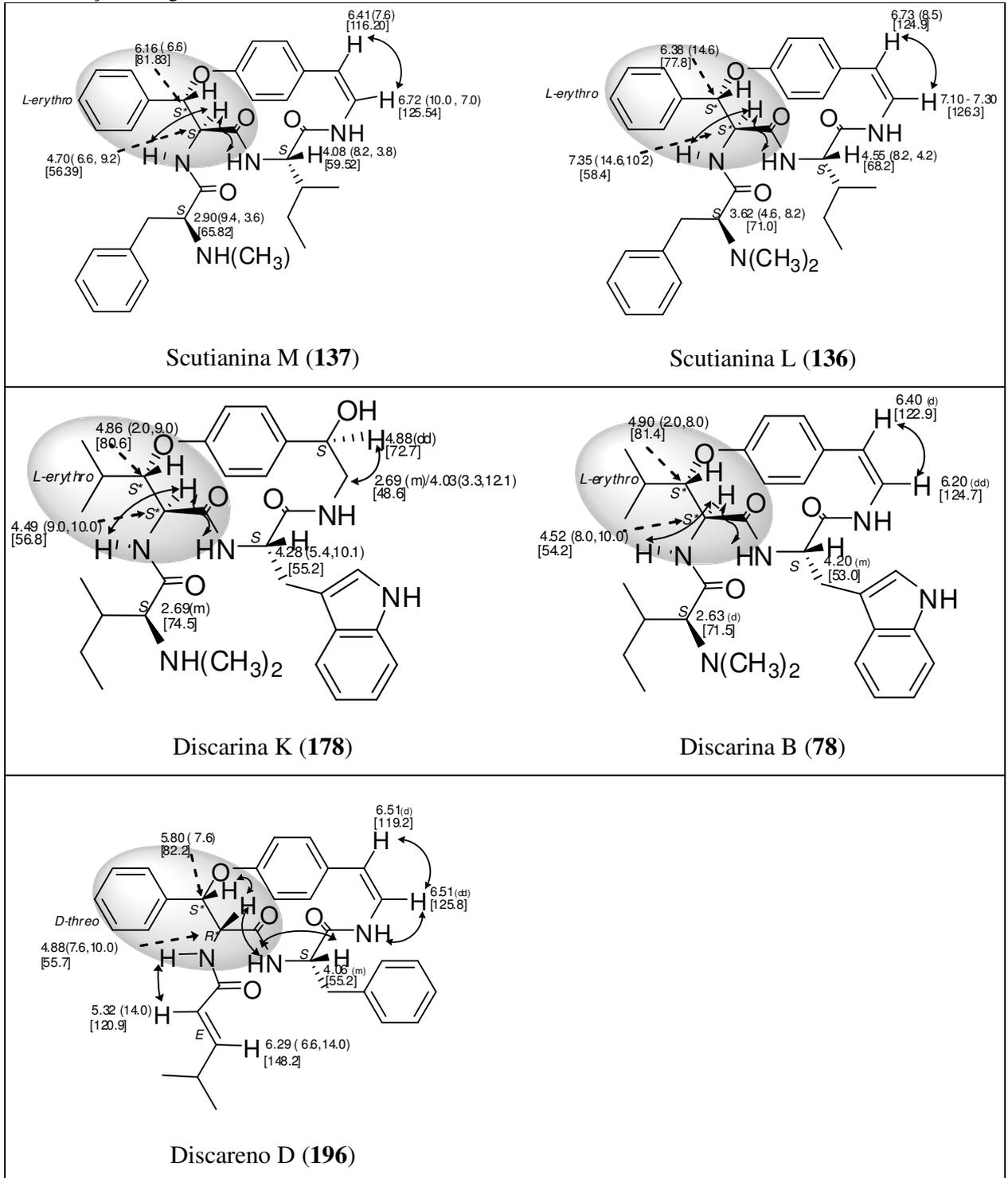


¹⁶⁰ TOUMI, M.; COUTY, F.; EVANO, G. *Synlett* 29 (2008).

¹⁶¹ BAIG, M. A.; BANTHORPE, D. V.; COLEMAN, A. A.; TAMPION, M. D.; TAMPION, J.; WHITE, J. J. *Phytochemistry* 34, 171 (1993).

¹⁶² SCHMIDT, U.; LIEBERKNECHT, A.; BÖKENS, H.; GRIESSER, H.; *J. Org. Chem.* 48, 2680 (1983).

Continuação da Figura 2



3.4. Atividades Biológicas

Tradicionalmente na medicina popular, algumas partes das plantas são usadas para combater ou prevenir certas doenças. Muitas plantas usadas na medicina popular são espécies que possuem alcalóides ciclopeptídicos. Por exemplo, algumas espécies do gênero *Zizyphus* têm sido utilizados tradicionalmente por apresentarem atividades sedativas,¹⁶³ antimicrobianas,^{143,164} hipoglicêmicas,^{121,165} antiplasmódicas,⁷⁷ anti-infecciosa, anti-diabético, diurético,¹⁶⁶ anticonvulsivantes, analgésicos,¹⁶⁷ e como antiinflamatório.¹⁶⁸ Esta classe de alcalóides desperta grande atenção devido às diferentes atividades biológicas apresentadas por muitos deles, como podemos citar as atividades inseticidas,¹⁴⁴ sedativos,^{169,170} antimicrobianos,^{16,17,135} antiplasmódica⁷⁷ e como imunoestimulante.⁴⁹

A atividade antibacteriana dos alcalóides adoutina Y' (**66**), scutianinas B (**99**), C (**100**), D (**101**), E (**102**), F (**113**), e M (**140**), condalina A (**121**) e scutianeno D (**122**) foram avaliadas por meio de bioautografia através de bioensaio em TLC^{111,118} em cepas padrão de bactérias de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Micrococcus luteus* (gram-positivo), *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella setubal* e *Escherichia coli* (gram-negativas), e duas leveduras, *Saccharomyces cerevisiae* e *Candida albicans*. A partir destas análises, o alcalóide que apresentou um amplo espectro de atividade foi o alcalóide **122**, seguido pelo **102**. O alcalóide **101**, que é um diastereoisômero do **102**, apresentou uma modesta atividade frente *M. luteus* (25,0 µg), *S. epidermidis* (50,0 µg) e *E. coli* (50,0 µg), enquanto que o **140**, diastereoisômero do **122**, foi inativo frente a todas as cepas testadas. O alcalóide **96** só foi ativo frente a *E. coli* (12,5 µg), enquanto que **100**, **113** e **201** foram inativos frente a todas as cepas testadas. Esta constatação sugere que a estereoquímica e a presença do resíduo de β-fenilserina na estrutura do alcalóide tem influência na bioatividade. Ainda podemos observar que os compostos que possuem o grupamento N,N-dimetil (ou N-metil) nas estruturas apresentam atividade frente a alguns

¹⁶³ HAN, B. H.; PARK, M. H. *Arch. Pharm. Res.* 10, 208 (1987).

¹⁶⁴ PANDEY, V. B.; DEVI, S. *Planta Med.* 56, 649 (1990).

¹⁶⁵ ERENMEMISOGLU, A.; KELESTIMUR, F.; KOKER, A. H.; USTUN, H.; TEKOL, Y.; USTDAL, M. J. *Pharm. Pharmacol.* 47, 72 (1995).

¹⁶⁶ ANAND, K. K.; CHAND, D.; CAHNDAN, B. K.; GUPTA, V. N. J. *J. Ethnopharmacol.* 27, 121 (1989).

¹⁶⁷ MA, Y.; HAN, H.; NAM, S.-Y.; KIM, Y.-B.; HONG, J.-T.; YUN, Y.-P.; OH, K.-W. *J. Ethnopharmacol.* 117, 318 (2008).

¹⁶⁸ ADZU, B.; HARUNA, A. K.; *J. Afr. Biotechnol.* 6, 1317 (2007).

¹⁶⁹ SUH, D.-Y.; KIM, Y. C.; KANG, Y.-H.; HAN, B. H. *J. Nat. Prod.* 60, 265 (1997).

¹⁷⁰ HAN, Y. N.; HWANG, K. H.; HAN, B. H. *Arch. Pharm. Res.* 28, 159 (2005).

microorganismos, já os compostos que não apresentam este grupamento não apresentam atividade, como por exemplo o composto **201**, que não possui este grupamento, quando comparado com o alcalóide relacionado **101**, que apresenta este grupamento. Nenhum dos alcalóides testados apresentaram atividade antifúngica frente às cepas *S. cerevisiae* e *C. albicans*. O alcalóide Frangulanina (**85**), isoladas de *Melochia odorata*, apresentou uma atividade moderada frente aos microorganismos *C. albicans* (25,0 µg), *C. neoformans* (> 50,0 µg), e *S. cerevisiae* (50,0 µg), pelo método da bioautografia.¹⁷¹ O alcalóide ciclopeptídico mauritina K (**174**), isolado de *Z. mauritiana*, apresentou uma significativa atividade antifúngica frente aos microorganismos *Botrytis cinérea*.¹³⁰ Zizifina N (**62**) e P (**63**), isoladas de *Zizyphus oenoplia* var. *brunoniana*,⁷⁷ apresentaram atividade antituberculose relativamente baixa frente ao microorganismo *Mycobacterium tuberculosis*, com os mesmos valores de CIM de 200 µg /mL.

Em 2005, Suksamrarn e colaboradores⁷⁷ constataram que o extrato da raiz da planta tailandesa *Z. oenoplia* (L.) Mill. var. *brunoniana* apresentaram uma significativa atividade antiplasmódica frente ao parasita *Plasmodium falciparum*. A partir deste extrato, o mesmo grupo⁷⁷ isolou quatro novos alcalóides ciclopeptídicos de 13 membros, zizifinas N (**61**), O (**62**), P (**63**), e Q (**64**). Todos os alcalóides isolados foram testados *in vitro* frente *P. falciparum*. Apenas **61** e **64** demonstraram uma significativa atividade antiplasmódica com os valores de IC de 3,92 a 3,5 µg/ml, respectivamente.

¹⁷¹ EMILE, A.; WAIKEDRE, J.; HERRENKNECHT, C.; FOURNEAU, C.; GANTIER, J.-C.; HNAWIA, E.; CABALION, P.; HOCQUEMILLER, R.; FOURNET, A. *Phytother. Res.* 21, 398 (2007).

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Procedimentos experimentais

4.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram realizados em um espectrômetro Bruker DPX 400, no Departamento de Química, na Universidade Federal de Santa Maria, operando a 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C . Para a preparação das amostras, utilizou-se quantidade entre 5-15 mg de amostra em 0,5 mL de solvente deuterado em tubos de 5 mm. Os solventes utilizados para a análise das amostras foram: clorofórmio (CDCl_3) e dimetilsulfóxido (DMSO-d_6) deuterados. Os deslocamentos químicos foram registrados em “ppm” (partes por milhão) e as constantes de acoplamento (J) foram calculadas em Hertz (Hz). Para a calibração dos espectros utilizou-se como referência interna o TMS (δ 0,00) para os espectros de hidrogênio, e para a calibração dos espectros de ^{13}C utilizou-se CDCl_3 (δ 77,00) e DMSO-d_6 (δ 39,50). Os espectros de 1D e 2D foram processados com o software TOPSPIN-NMR 1.0.

4.1.2. Materiais e métodos cromatográficos

Foram realizadas separações cromatográficas em coluna (CC), utilizando sílica gel tipo 60 (Sorbent), 70-230 e 230-400 mesh, como adsorvente.

Para a purificação dos compostos utilizou-se a cromatografia em placa preparativa, usando-se sílica gel 60 GF 254 (Sorbent).

A cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada em cromatofolhas de alumínio como suporte e sílica gel 60 F₂₅₄ como adsorvente. As cromatoplasmas foram reveladas através de lâmpadas ultravioleta ($\lambda = 254$ e 366 nm, Spectroline), reativo de Dragendorff, modificado

segundo Munier e Machebouf (para alcalóides),¹⁷² solução de ácido sulfúrico e álcool etílico (10/90, V/V) seguido de aquecimento.

Os solventes e reagentes utilizados foram produtos analiticamente puros Vetec, Nuclear e Tedia. Em certos casos, aplicaram-se técnicas específicas de purificação de solventes, obtendo-se assim, produtos com maior grau de pureza.¹⁷³ Os principais sistemas de solvente utilizados neste trabalho foram os seguintes: clorofórmio, metanol (clorofórmio:metanol 98:02; 95:05; 93:07; 90:10), hexano, acetato de etila (hexano:acetato de etila 98:02; 95:05; 90:10).

4.2. Atividade antimicrobiana in-vitro

4.2.1. Microrganismos empregados nos ensaios

Utilizaram-se cepas padrão da American Type Culture Collection (ATCC), constituídas de microrganismos Gram-positivos, Gram-negativos e fungos conforme Tabela 16.

Tabela 16 - Microrganismos indicadores

Microrganismos		
Gram-negativos	Gram-positivos	Fungos
<i>Escherichia coli</i> 25922	<i>Staphylococcus aureus</i> 6538	<i>Candida albicans</i> 10231
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 13883	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 12228	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 2601
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i> 19615	28952

4.2.2. Padrões utilizados nos ensaios microbiológicos

¹⁷² MUNIER, R.; MACHEBOUEF, A. A. **Bull. Soc. Chim. Biol.** 33, 846 (1951)

¹⁷³ PERRIN, D. D.; AMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R.; Purification of Laboratory Chemicals, 2ª Ed. **Pergamon Press**, (1980).

As substâncias utilizadas como padrões foram as seguintes: Cloranfenicol para bactérias, potência (978.9 UI/mg); Nistatina para fungos, potência (2464.38 UI /mg), padrões primários da USP, que foram preparados conforme FDA.¹⁷⁴

4.2.3. Meios de cultura

Os respectivos meios foram pesados, dissolvidos em água destilada, fervidos e esterilizados em autoclave a 121°C por vinte minutos. Após a esterilização, os tubos foram mantidos inclinados até a sua solidificação.

As cepas dos microrganismos foram repicadas a cada 15 dias, em tubos de ensaios contendo de 5-8,0 mL de Ágar Simples para bactérias e Ágar Sabouraud para fungos, sendo os mesmos incubados a 37 °C de 24-48 horas (Tabela 17).

Tabela 17 - Meios de cultura

Meios de Cultura			
Ágar Simples		Ágar Sabouraud	
Caldo Nutriente	8,0 g	Peptona	10,0 g
Ágar-ágar	15,0 g	Dextrose	40,0 g
Água destilada	1.000,0 mL	Ágar-ágar	15,0 g
		Água destilada	1.000,0 mL

Para as análises de atividade nas amostras em estudo foi utilizado o meio de cultura Ágar Mueller-Hinton. De acordo com instruções do fabricante, reidratou-se 38,0 g em água destilada, esterilizando em seguida em autoclave a 120°C por quinze minutos.

4.2.4. Preparo das suspensões dos microrganismos (inóculo)

Os microrganismos utilizados foram mantidos em tubos de ensaios inclinados contendo de 5-8,0 mL de meio ágar nutriente inclinado. Para o desenvolvimento dos ensaios foram

¹⁷⁴ Food and Drugs Administration: Code of Federal Regulations, Cap. 21, 300 (1991)

efetivadas novas culturas, em tubos com os mesmos meios por 24 horas à temperatura de 32-35 °C.

4.2.5. Determinação da atividade antimicrobiana pelo método de bioautografia

O ensaio de determinação da atividade antimicrobiana pelo método de bioautografia foi realizado de acordo com Rahalison e colaboradores.¹⁷⁵ Para a realização deste, foram utilizadas placas de Petri, onde foram depositadas as cromatoplasmas com as amostras a serem analisadas. Em seguida, foram adicionadas 10,0 mL de meio de cultura inoculado com o microrganismo indicador sobre as cromatoplasmas. Após a solidificação do meio, as placas foram incubadas por uma noite a 37 °C. Decorrido o período de incubação, as cromatoplasmas foram reveladas com uma solução aquosa de sal de tetrazóleo (20,0 mg/mL), e incubadas por um período entre 2 a 4 horas a 37 °C.

Foram testadas as atividades antimicrobianas das frações e das substâncias isoladas, contra bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*; bactérias Gram-negativas *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella setubal*, *Escherichia coli*; fungos *Cândida albicans* e *Sacaromices cerevisae* foram determinados pelo método de bioautografia.¹⁷⁶ Os microrganismos usados para os ensaios antimicrobianos foram conservados no Laboratório de Microbiologia do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais (NPPN) do Departamento de Química da UFSM. Para os ensaios das substâncias isoladas foram testadas as seguintes quantidades: 50,0; 25,0; 12,5; 6,25 e 3,12 µg, enquanto que para as frações as quantidades foram de 250,0; 125,0; 62,5, 31,2, 15,6 7,8 µg, aplicados em cromatoplasmas.

4.3. Ensaio de inibição da AChE pelo Método da bioautografia

Este ensaio de inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) em CCD foi adaptado do método descrito por Marston e Hostettmann,¹⁷⁷ a partir de uma solução estoque a 4°C de AChE

¹⁷⁵ RAHALISON, L.; HAMBURGER, M.; HOSTETTMANN, K.; MONOD, M.; FRENK, E. **Phytochemical Analysis** 2, 199, (1991)

¹⁷⁶ SAXENA, G.; FARMER, S.; TOWERS, G. H. N.; HANCOCK, R.E.W. **Phytochemical Analysis** 6, 125, (1995)

¹⁷⁷ MARSTON, A.; HOSTETTMANN, K. **Phytochemical Analysis** 13, 51 (2002)

(250 U) e 37,5 mg de albumina de soro bovino dissolvida em 37,5 mL de tampão de Tris-ácido hidrocloreídrico a pH 7,8. As placas cromatográficas foram eluídas com acetona sendo então este solvente evaporado antes de serem usadas. As amostras foram previamente dissolvidas em *n*-hexano, MeOH ou MeOH:H₂O (1:1), segundo a solubilidade de cada amostra. O extrato bruto e as frações foram eluídos num sistema de solvente apropriado [butanona:butanol:água (7:2:2)]. Após a eluição, cada placa de CCD foi seca a uma temperatura inferior a 40°C até completa remoção do solvente. Já os compostos puros foram aplicados pontualmente em placas de CCD nas quantidades de 10; 5,0; 1,0; 0,5; 0,10; 0,05; 0,01 µg. Após a aplicação das amostras, as placas cromatográficas foram borrifadas com a solução estoque de enzima e secas novamente, sendo então incubadas em atmosfera úmida por 20 min. a 37 °C e reveladas com uma solução preparada imediatamente antes do uso de 12,5 mg de acetato de 1-naftila em 5 mL de etanol e 50 mg de sal Fast Blue B em 20 ml de água. Após 1-2 minutos da revelação, uma cor púrpura começa a aparecer nas placas de CCD, sendo os pontos onde houve inibição da enzima visualizada pelo aparecimento de manchas brancas.

4.4. *Scutia buxifolia*

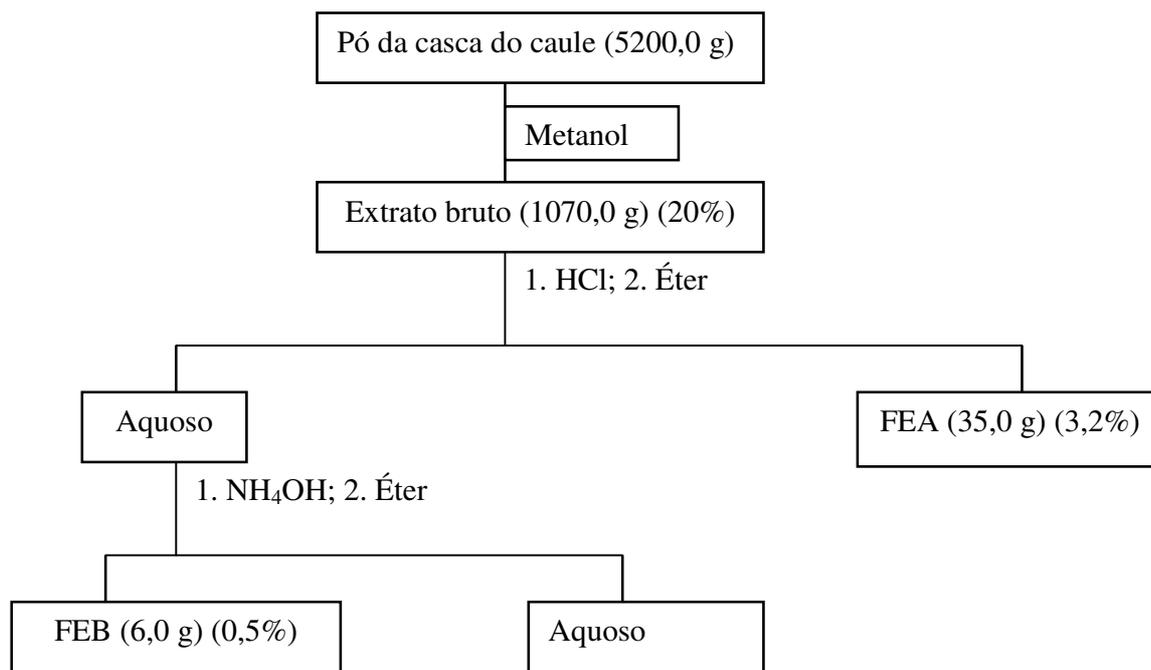
A casca do caule (5,2 Kg) de *Scutia buxifolia* foi coletada no mês de maio de 2007, no interior do município de Santana do Livramento no Rio Grande do Sul. A identificação do material botânico foi realizada através de comparação com amostra já existente no Herbário do Departamento de Botânica – UFSM, sob número SMDB 3296.

4.4.1. Extração, fracionamento e cromatografia

O material coletado foi seco em estufa a uma temperatura de 50°C, moído a fino grão em moinho Wiley. Posteriormente o pó obtido foi submetido à extração, em Soxhlet, com metanol, durante 12 horas. O solvente foi evaporado a pressão reduzida, resultando um resíduo escuro, que denominamos de extrato bruto (EB). Este extrato bruto foi suspenso em uma mistura de água e éter etílico (1:1, V/V) em ampola de decantação, acidificado com HCl 2N a pH próximo de 1,5 e depois extraído exaustivamente com éter etílico, resultando um sólido escuro, denominado de fração etérea ácida (FEA). A solução aquosa remanescente foi alcalinizada com NH₄OH a pH 9,0

e extraída exhaustivamente com éter etílico resultando desta forma a fração etérea básica (FEB), conforme podemos visualizar no Esquema 1. Estas frações foram secas com sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida.

Esquema 1 – Esquema de fracionamento do pó da casca do caule de *Scutia buxifolia*.



As frações obtidas foram submetidas à análise em CCD, utilizando-se vários sistemas de solvente, e reveladas com lâmpada UV_{254nm} e UV_{365nm}, reagente de Dragendorff e ácido sulfúrico/etanol (10:90 V/V). Deste modo observou-se que a fração etérea básica apresentou manchas alaranjadas frente ao reagente Dragendorff. Já a fração etérea ácida apresentou manchas escuras quando reveladas em ácido sulfúrico, seguido de aquecimento.

A fração etérea ácida (12 g) foi cromatografada em coluna, utilizando-se como adsorvente sílica gel 60 H (70-230 mesh) e Hexano-AcOEt-MeOH como sistema eluente. As frações obtidas foram reunidas, de acordo com análise em CCD e reveladas com ácido sulfúrico/etanol, seguido de aquecimento. As principais frações obtidas encontram-se abordados na Tabela 18.

Tabela 18 - Cromatografia da fração etérea ácida

Fração	Sistema de solvente	Substância	Peso (mg)
I	Hexano	Material graxo	631,6 (5,2%)
II	Hexano-AcOEt (97:03)	Material graxo	252,5 (2,1%)
IV	Hexano-AcOEt (93:07)	β -sitosterol (214)	116,1 (0,9%)
V	Hexano-AcOEt (85:15)	β -sitosterol (214) + Ácido ursólico (215)	244,2 (2,0%)
VI	AcOEt	Ácido ursólico (215)	130,0 (1,0%)
VII	AcOEt-MeOH (95:05)	Ácido betulínico (216)	320,2 (2,6%)
VIII	AcOEt-MeOH (90:10)	Acido betulínico (216) + β -sitosterol glicosilado (217)	387,5 (3,2%)

A fração etérea básica (5,5 g) foi submetida à cromatografia em coluna, utilizando sílica gel 60H (70-230 mesh) como adsorvente e CHCl_3 -MeOH como sistema eluente, em várias concentrações, com aumento gradativo da polaridade. Frações de 100 mL foram coletadas e analisadas individualmente em CCD, resultando em novas frações. As principais frações estão relatadas na Tabela 19. As frações parecidas foram reunidas e submetidas a novos processos de purificação, através de recristalização, cromatografia em coluna, utilizando-se sílica gel 60H (230-400 mesh), ou placas preparativas.

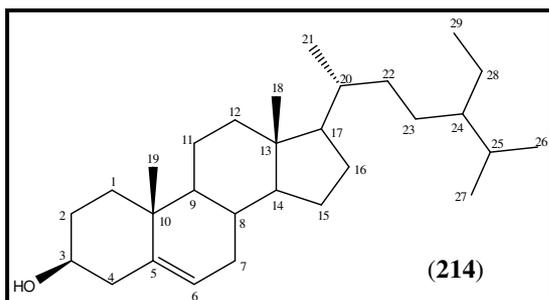
Tabela 19 - Cromatografia da fração etérea básica

Fração	Sistema de solvente	Substância	Peso (mg)
I	CHCl_3	Material graxo + SCB (99)	231,6 (4,2%)
II	CHCl_3 :MeOH (99:01)	SCB (99) + SBC (100)	322,5 (5,8%)
IV	CHCl_3 :MeOH (97:03)	SBC (100) + ALC (101)	316,1 (5,7%)
V	CHCl_3 :MeOH (95:05)	ALC (101) + AL2 (102)	244,2 (4,4%)
VI	CHCl_3 :MeOH (90:10)	AL2 (102) + NE1 (210)	87,0 (0,2%)
VII	CHCl_3 :MeOH (85:15)	NE1 (210) + NE3 (212) + NE4 (213)	187,0 (3,4%)
VIII	CHCl_3 :MeOH (70:30)	NE3 (212) + NE2 (211)	130,0 (2,3%)

4.5. Dados sobre os metabólitos isolados de *Scutia buxifolia*

4.5.1. Metabólitos isolados da fração etérea ácida

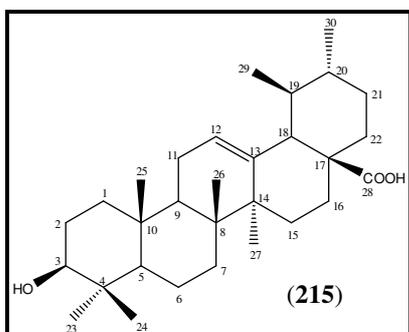
4.5.1.1. β -sitosterol (214): sólido branco; Pf: 138-140 °C (Lit. 136-138°C);¹⁷⁸ Rf: 0,65 em



CHCl₃-MeOH (95:05); RMN ¹H a 400,13 MHz, CDCl₃: δ 3,51 (1H, m, H-3), 0,68, 0,80, 0,84, 0,86, 0,96, 1,0 (3H, CH₃-18, -19, -21, -27, -29), 5,34 (1H, d, H-6), 0,91-2,31 (m, demais hidrogênios); RMN de ¹³C a 100,62 MHz, CDCl₃: δ 37,3 (C-1), 31,5 (C-2), 71,7 (C-3), 42,3 (C-4), 140,8 (C-5), 121,7 (C-6),

31,9 (C-7), 31,7 (C-8), 50,1 (C-9), 36,5 (C-10), 21,1 (C-11), 39,8 (C-12), 42,3 (C-13), 56,8 (C-14), 24,3 (C-15), 28,2 (C-16), 56,1 (C-17), 11,8 (C-18), 18,8 (C-19), 36,1 (C-20), 19,0 (C-21), 34,0 (C-22), 26,1 (C-23), 45,9 (C-24), 29,2 (C-25), 19,8 (C-26), 19,4 (C-27), 23,1 (C-28), 12,0 (C-29).

4.5.1.2. Ácido Ursólico (215): sólido branco; PF: 294-295°C (Lit. 294-296°C);¹⁷⁹ Rf: 0,22 em



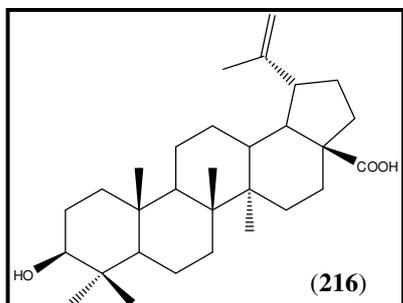
Hex-AcOEt (75:25); RMN ¹H a 400,13 MHz, CDCl₃: δ 3,14 (1H, dd, J = 6,0, 10,6, H-3), 5,17 (1H, t, H-12), 2,16 (1H, d, J = 11,5, H-18), 1,81 (1H, dd, J = 6,0, 6,4, H-19), 0,67, 0,78, 0,85, 0,88, 0,91, 0,95, 1,0, (3H, CH₃-23, -24, -25, -26, -27, -29, -30), 1,06-1,85 (m, demais hidrogênios); RMN de ¹³C a 100,62 MHz, CDCl₃: δ 38,6 (C-1), 27,2 (C-2), 78,9 (C-3), 38,7 (C-4), 55,2 (C-5), 18,2 (C-6), 32,9 (C-7), 39,4 (C-8), 47,1 (C-9), 36,9

(C-10), 23,2 (C-11), 125,5 (C-12), 138,1 (C-13), 41,9 (C-14), 28,0 (C-15), 24,2 (C-16), 47,0 (C-17), 52,8 (C-18), 38,8 (C-19), 39,0 (C-20), 30,6 (C-21), 36,6 (C-22), 28,1 (C-23), 15,5 (C-24), 15,4 (C-25), 16,8 (C-26), 23,5 (C-27), 180,0 (C-28), 16,9 (C-29), 21,1 (C-30).

¹⁷⁸ AKIHISA, T.; THAKUR, K.; ROSENSTEIN, F. U.; MATSUMOTO, T. **T. Lipids** 21, 39 (1986)

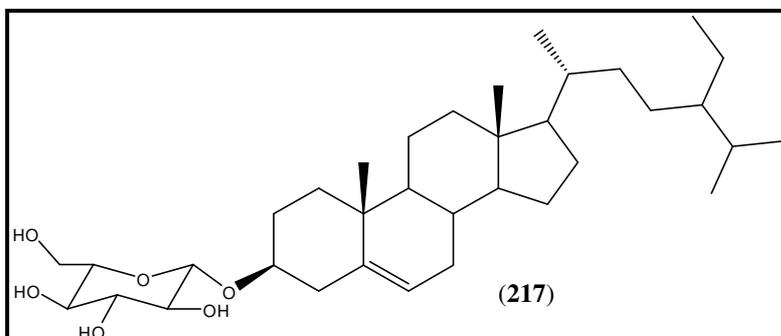
¹⁷⁹ PORTER, R.; REESE, P. B.; WILLIAMS, L.; WILLIAMS, D. **Phytochemistry**, 40, 735 (1995)

4.5.1.3. Ácido betulínico (216): sólido branco; PF: 289-290°C; (Lit. 290-291°C);¹⁸⁰ Rf: 0,60 em



CHCl₃-MeOH (95:05); comparação por CCD com amostra autêntica.

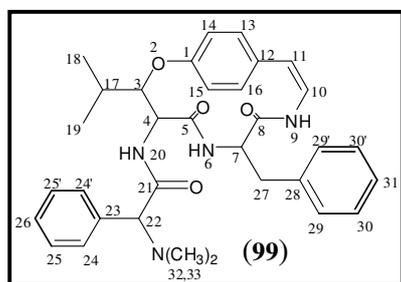
4.5.1.4. β-sitosterol glicosilado (217): sólido branco; Pf: 293-295°C (Lit. 295-298°C);¹⁸¹ Rf:



0,15 em CHCl₃-MeOH (90:10); comparação por CCD com amostra autêntica.

4.5.2. Alcalóides ciclopeptídicos e ciclopeptídeos neutros isolados da fração etérea básica

4.5.2.1. Scutianina B, SCB (99): sólido branco; PF.: 249-250°C (Lit. 248-250°C)⁹⁸; Rf.: 0,69,



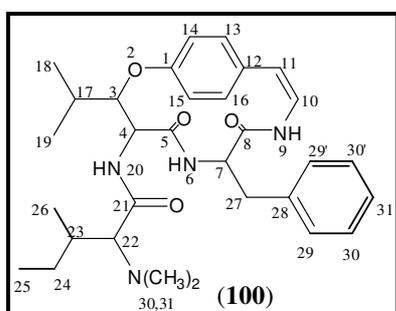
em CHCl₃-MeOH (95:05); RMN de ¹H a 400,13 MHz, CDCl₃: δ 4,96 (1H, *dd* *J*= 4,0; 7,6 Hz, H-3), 4,39 (1H, *dd* *J*= 7,6; 10,0 Hz, H-4), 5,98 (1H, *d* *J*= 8,0 Hz, NH-6), 4,48 (1H, *m*, H-7), 6,38 (1H, *d* *J*= 7,6 Hz, NH-9), 6,67 (1H, *dd* *J*= 7,8; 10,0 Hz, H-10), 6,38 (1H, *d* *J*= 7,8 Hz, H-11), 6,91-7,31 (4H, H-13, H-14, H-15, H-16), 1,85 (1H, *m*, H-17), 1,21 (3H, *d* *J*= 6,7 Hz, H-18), 0,95 (3H, *d* *J*= 6,7 Hz, H-19), 7,62 (1H, *d* *J*= 10,0 Hz, NH-20), 2,78 (1H, *dd* *J*=

¹⁸⁰ Ogura, M.; CORDELL, G. A.; FARNSWORTH, N. R. *Lloydia* 40, 157 (1977)

¹⁸¹ ITOH, T.; YOHIDA, K.; TAMURA, K.; MATSUMOTO, T. *Phytochemistry*, 21, 727 (1982)

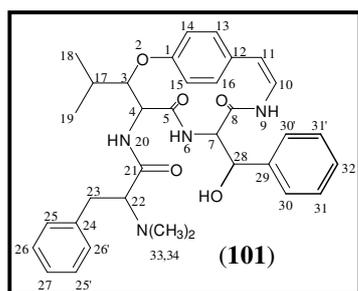
6,7; 5,7 Hz, H-22), 2,74/3,11 (2H, *dd* $J = 4,5; 7,2; 13,2$ Hz, H-23), 6,91-7,31 (5H, H-25, H-25', H-26, H-26', H-27); 2,75/3,08 (2H, *dd* $J = 4,8; 7,8$ Hz, H-28), 6,91-7,31 (5H, H-30, H-30', H-31, H-31', H-32), 2,15 (6H, s, Me-33, Me-34); RMN de ^{13}C a 100,62 MHz, CDCl_3 : δ 155,97 (C-1), 81,77 (C-3), 54,91 (C-4), 171,59 (C-5), 54,02 (C-7), 155,97 (C-8), 126,23 (C-10), 116,33 (C-11), 131,76 (C-12), 122,78-140,23 (C-13, C-14, C-15, C-16), 29,22 (C-17), 20,40 (C-18), 15,22 (C-19), 172,69 (C-21), 69,14 (C-22), 36,36 (C-23), 122,78-140,23 (C-24, C-25, C-25', C-26, C-26', C-27), 30,86 (C-28), 122,78-140,23 (C-29, C-30, C-30', C-31, C-31', C-32), 41,76 (Me-33, Me-34).

4.5.2.2. Scutianina C, SBC (100): sólido branco; Pf.: 267-268°C (Lit. 267°C)¹⁰¹; Rf.: 0,42, em



CHCl_3 -MeOH (95:05); RMN de ^1H a 400,13 MHz, CDCl_3 : δ 4,42 (1H, *d* $J = 8,0$ Hz, H-3), 4,43 (1H, *d* $J = 8,0$ Hz, H-4), 6,95-7,27 (NH-6), 4,19 (1H, *t*, H-7), 6,95-7,27 (NH-9), 6,58 (1H, H-10), 6,28 (1H, H-11), 6,95-7,27 (4H, H-13, H-14, H-15, H-16), 2,05 (1H, *m*, H-17), 1,21 (3H, *d* $J = 7,2$ Hz, H-18), 0,98 (3H, *d* $J = 7,2$ Hz, H-19), 6,95-7,27 (NH-20), 2,49 (1H, *d* $J = 5,7$ Hz, H-22), 1,78 (1H, *m*), 1,53 (1H, *m*, H-24), 0,93 (3H, *t*, H-25), 0,84 (3H, *d* $J = 6,7$ Hz, H-26), 2,79 (2H, *m*, H-27) 6,95-7,27 (5H, H-29, H-30, H-31, H-29', H-30'), 2,11 (6H, s, Me-32, Me-33).

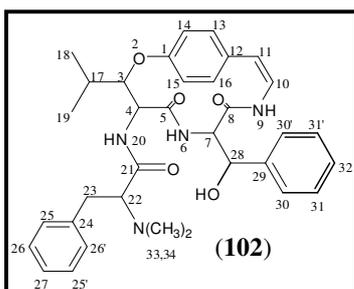
4.5.2.3. Scutianina D, ALC (101): sólido branco; PF.: 219-220°C (Lit. 219-220°C)¹⁰¹; Rf.: 0,44,



em CHCl_3 -MeOH (93:07); RMN de ^1H a 400,13 MHz, CDCl_3 : δ 4,91 (1H, *dd* $J = 2,0; 7,6$ Hz, H-3), 4,37 (1H, *dd* $J = 7,6; 10,0$ Hz, H-4), 6,02 (1H, *d* $J = 8,0$ Hz, NH-6), 4,48 (1H, *dd* $J = 8,0; 6,0$ Hz, H-7), 6,40 (1H, *d* $J = 9,2$ Hz, NH-9), 6,50 (1H, *d* $J = 7,6$ Hz, H-10), 6,44 (1H, *d* $J = 7,6$ Hz, H-11), 6,90-7,31 (4H, H-13, H-14, H-15, H-16), 1,90 (1H, *m*, H-17), 1,23 (3H, *d* $J = 6,4$ Hz, H-18), 0,96 (3H, *d* $J = 6,4$ Hz, H-19), 7,52 (1H, *d* $J = 10,0$ Hz, NH-20), 3,09 (1H, *dd* $J = 4,4; 7,2$ Hz, H-22), 2,81/3,14 (2H, *dd* $J = 4,4; 7,2; 12,8$ Hz, H-23), 6,90-7,31 (5H, H-25, H-25', H-26, H-26', H-27); 4,95 (1H, *d* $J = 6,0$ Hz, H-28), 6,90-7,31 (5H, H-30, H-30', H-31, H-31', H-32), 2,22 (6H, s, Me-33, Me-34); RMN de ^{13}C a 100,62 MHz, CDCl_3 : δ 156,04 (C-1), 81,63 (C-3), 55,16 (C-4), 171,55 (C-5), 57,98 (C-7), 166,80 (C-8), 125,12 (C-10), 119,55 (C-11), 121,82-140,41 (C-12, C-

13, C-14, C-15, C-16), 29,14 (C-17), 20,28 (C-18), 14,99 (C-19), 172,66 (C-21), 69,78 (C-22), 30,48 (C-23), 138,48 (C-24), 121,82-140,41 (C-25, C-25', C-26, C-26', C-27), 72,57 (C-28), 121,82-140,41 (C-29, C-30, C-30', C-31, C-31', C-32), 41,74 (Me-33, Me-34).

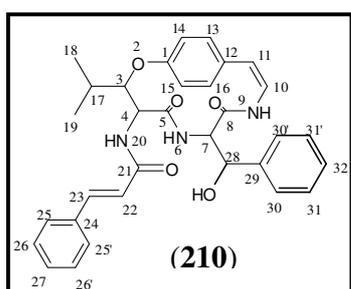
4.5.2.4. Scutianina E, AL2 (102): sólido branco; PF.: 122°C (Lit. 121°C)⁹⁹; Rf.: 0,36, em



CHCl₃-MeOH (93:07); RMN de ¹H a 400,13 MHz, CDCl₃: δ 4,08 (1H, *dd* *J*= 6,0; 6,4 Hz, H-3), 4,46 (1H, *dd* *J*= 6,0; 8,8 Hz, H-4), 6,30 (1H, *d* *J*= 8,4 Hz, NH-6), 4,22 (1H, *dd* *J*= 8,7; 5,6 Hz, H-7), 6,45 (1H, *d* *J*= 8,0 Hz, NH-9), 6,50 (1H, *d* *J*= 7,6 Hz, H-10), 6,51 (1H, *d* *J*= 7,6 Hz, H-11), 6,97-7,34 (4H, H-13, H-14, H-15, H-16), 2,54 (1H, m, H-17), 1,13 (3H, *d* *J*= 6,8 Hz, H-18), 1,13 (3H, *d* *J*=

6,8 Hz, H-19), 7,74 (1H, *d* *J*= 8,8 Hz, NH-20), 3,14 (1H, *dd* *J*= 5,2; 6,8 Hz, H-22), 2,83/3,19 (2H, *dd* *J*= 5,2; 6,8; 13,6 Hz, H-23), 6,97-7,34 (5H, H-25, H-25', H-26, H-26', H-27); 5,04 (1H, *d* *J*= 5,6 Hz, H-28), 6,97-7,34 (5H, H-30, H-30', H-31, H-31', H-32), 2,33 (6H, s, Me-33, Me-34); RMN de ¹³C a 100,62 MHz, CDCl₃: δ 155,72 (C-1), 87,48 (C-3), 53,76 (C-4), 170,16 (C-5), 58,96 (C-7), 167,40 (C-8), 125,37 (C-10), 120,85 (C-11), 121,98-139,97 (C-12, C-13, C-14, C-15, C-16), 29,79 (C-17), 20,24 (C-18), 18,13 (C-19), 173,42 (C-21), 69,84 (C-22), 30,28 (C-23), 139,21 (C-24), 121,98-139,97 (C-25, C-25', C-26, C-26', C-27), 72,82 (C-28), 121,98-139,97 (C-29, C-30, C-30', C-31, C-31', C-32), 41,92 (Me-33, Me-34).

4.5.2.5. Scutianeno W (210): pó branco; PF.: 202-205°C; Rf.: 0,51, em CHCl₃-MeOH (93:07);

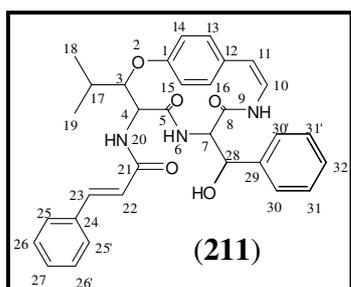


(Tabela 18); RMN de ¹H a 400,13 MHz, DMSO: δ 4,81 (1H, *dd* *J*= 7,1; 1,8 Hz, H-3), 4,67 (1H, *dd* *J*= 7,1; 9,8 Hz, H-4), 7,17 (1H, NH-6), 4,03 (1H, *dd* *J*= 9,8; 1,8 Hz, H-7), 6,90 (1H, *d* *J*= 6,8 Hz, NH-9), 6,45 (1H, *d* *J*= 6,8 Hz, H-10), 6,63 (H-11), 6,88-7,19 (4H, H-13, H-14, H-15, H-16), 2,05 (1H, m, H-17), 1,12 (3H, *d* *J*= 6,4 Hz, H-18), 0,82 (3H, *d* *J*= 6,4 Hz, H-19), 8,33 (1H, *d* *J*= 9,8 Hz, NH-20), 6,42

(1H, *d* *J*= 16,3 Hz, H-22), 7,48 (1H, *d* *J*= 16,3 Hz, H-23), 6,88-7,19 (5H, H-25, H-25', H-26, H-26', H-27); 5,15 (1H, *dd*, *J*= 1,8; 9,8 H-28), 5,63 (1H, s, HO-28) 6,88-7,19 (5H, H-30, H-30', H-31, H-31', H-32); RMN de ¹³C a 100,62 MHz, DMSO: δ 155,78 (C-1), 82,58 (C-3), 54,13 (C-4), 171,47 (C-5), 59,85 (C-7), 165,95 (C-8), 116,45 (C-10), 125,59 (C-11), 121,74-141,88 (C-12, C-

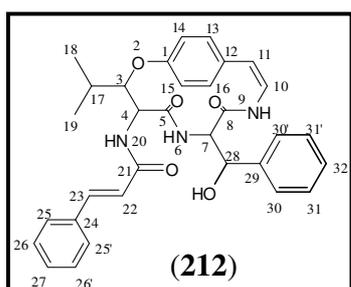
13, C-14, C-15, C-16), 28,10 (C-17), 20,50 (C-18), 14,50 (C-19), 164,05 (C-21), 121,78 (C-22), 139,13 (C-23), 134,77 (C-24), 121,74-141,88 (C-25, C-25', C-26, C-26', C-27), 69,84 (C-28), 121,74-141,88 (C-29, C-30, C-30', C-31, C-31', C-32).

4.5.2.6. Scutianeno X (211): pó branco; PF.: 228-230°C; Rf.: 0,50, em CHCl₃-MeOH (93:07);



RMN de ¹H a 400,13 MHz, DMSO: δ 4,16 (1H, *d J*= 7,2, Hz, H-3), 4,19 (1H, *dd J*= 7,2; 9,0 Hz, H-4), 7,08 (1H, *d J*=9,9 Hz, NH-6), 4,06 (1H, *dd J*=9,9; 7,2 Hz, H-7), 8,30 (1H, *d J*=1,1 Hz, NH-9), 5,96 (1H, *dd J*= 7,2; 1,1 Hz, H-10), 6,75 (1H, *d J*=7,2 Hz, H-11), 6,66-7,64 (4H, H-13, H-14, H-15, H-16), 1,86 (1H, m, H-17), 1,15 (3H, *d J*= 6,8 Hz, H-18), 0,89 (3H, *d J*= 6,8 Hz, H-19), 7,96 (1H, *d J*= 9,0 Hz, NH-20), 6,42 (1H, *d J*= 15,7 Hz, H-22), 7,40 (1H, *d J*= 15,7 Hz, H-23), 6,66-7,64 (5H, H-25, H-25', H-26, H-26', H-27); 4,26 (1H, *dd J*= 7,2; 4,6 Hz, H-28), 5,30 (1H, *d J*= 4,6 Hz, HO-28) 6,66-7,64 (5H, H-30, H-30', H-31, H-31', H-32); RMN de ¹³C a 100,62 MHz, DMSO: δ 158,42 (C-1), 86,12 (C-3), 56,13 (C-4), 166,86 (C-5), 57,30 (C-7), 168,44 (C-8), 127,35 (C-10), 117,36-141,98 (C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16), 27,92 (C-17), 20,10 (C-18), 14,72 (C-19), 163,33 (C-21), 121,72 (C-22), 139,04 (C-23), 134,60 (C-24), 117,36-141,98 (C-25, C-25', C-26, C-26', C-27), 73,26 (C-28), 117,36-141,98 (C-29, C-30, C-30', C-31, C-31', C-32).

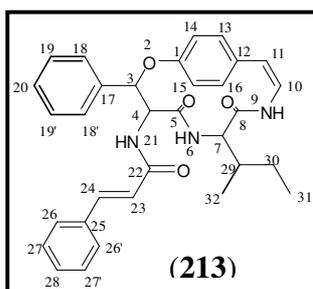
4.5.2.7. Scutianeno Y (212): pó branco; PF.: 248-250°C; Rf.: 0,36, em CHCl₃-MeOH (93:07);



RMN de ¹H a 400,13 MHz, DMSO: δ 4,76 (1H, *d J*= 8,1 Hz, H-3), 4,34 (1H, *dd J*= 8,1; 10,0 Hz, H-4), 6,66 (1H, *s*, NH-6), 4,05 (1H, *d J*= 8,8 Hz, H-7), 8,06 (1H, *d J*=2,5 Hz, NH-9), 6,09 (1H, *dd J*= 7,4; 2,5 Hz, H-10), 6,65 (1H, *d J*=7,4 Hz, H-11), 7,56 (1H, *d J*=7,2 Hz, H-13), 7,47 (1H, *d J*=7,2 Hz, H-14), 7,13 (1H, *d J*=7,4 Hz, H-15), 6,99 (1H, *d J*=7,4 Hz, H-16), 2,04 (1H, m, H-17), 1,06 (3H, *d J*= 6,6 Hz, H-18), 0,84 (3H, *d J*= 6,6 Hz, H-19), 7,99 (1H, *d J*= 10,0 Hz, NH-20), 6,50 (1H, *d J*= 15,8 Hz, H-22), 7,46 (1H, *d J*= 15,8 Hz, H-23), 6,83-7,47 (5H, H-25, H-25', H-26, H-26', H-27); 4,41 (1H, *dd J*= 8,8; 4,4 Hz, H-28), 5,33 (1H, *d J*= 4,4 Hz, HO-28) 6,83-7,47 (5H, H-30, H-30', H-31, H-31', H-32); RMN de ¹³C a 100,62 MHz, DMSO: δ 155,08 (C-1), 80,88 (C-3), 54,58 (C-4), 168,74 (C-5), 58,00 (C-7), 169,39 (C-8), 127,21 (C-10), 128,84 (C-11), 134,89 (C-12), 127,14

(C-13), 128,74 (C-14), 126,27 (C-15), 126,34 (C-16), 27,84 (C-17), 20,14 (C-18), 14,29 (C-19), 163,50 (C-21), 122,05 (C-22), 138,74 (C-23), 134,90 (C-24), 118,10-141,58 (C-25, C-25', C-26, C-26', C-27), 72,02 (C-28), 118,10-141,58 (C-29, C-30, C-30', C-31, C-31', C-32).

4.5.2.8. Scutianeno Z (213): pó branco; PF.: 158-160°C; Rf.: 0,38, em CHCl₃-MeOH (93:07);



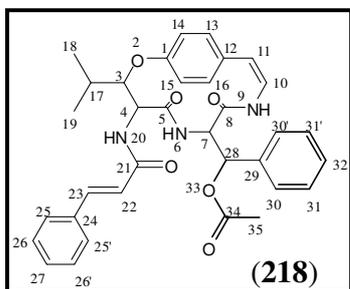
RMN de ¹H a 400,13 MHz, DMSO: δ 5,70 (1H, s, H-3), 4,78 (1H, *d* *J*= 9,8 Hz, H-4), 7,92 (1H, *d*, *J*= 9,0 Hz, NH-6), 3,91 (1H, *m*, H-7), 8,36 (1H, s, NH-9), 6,72 (1H, *d* *J*= 7,1, Hz, H-10), 5,97 (1H, *d* *J*=7,1 Hz, H-11), 6,90-7,60 (4H, H-13, H-14, H-15, H-16, H-18/18', H-19/19', H-20), 8,09 (1H, *d* *J*= 9,8 Hz, NH-21), 7,23 (1H, *d* *J*= 16,1 Hz, H-23), 6,96 (1H, *d* *J*= 16,1 Hz, H-24), 6,90-7,60 (5H, H-26/26', H-27/27', H-28), 1,43 (1H, *m*, H-29), 1,31/0,88 (2H, *m*, H-30); 0,72 (3H, *m*, H-31), 0,73 (3H, *m*, H-32); RMN de ¹³C a 100,62 MHz, DMSO: δ 158,86 (C-1), 86,51 (C-3), 56,96 (C-4), 167,21 (C-5), 55,93 (C-7), 169,04 (C-8), 130,75 (C-10), 126,78 (C-11), 111,98-139,79 (C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, C-19, C-20), 164,81 (C-22), 138,67 (C-23), 129,96 (C-24), 111,98-139,75 (C-26, C-27, C-28), 36,66 (C-29), 24,38 (C-30), 10,81 (C-31), 15,15 (C-32).

4.5.3. Acetilação dos Ciclopeptídeos neutros 211 e 212

Para cada 0,01 mmol de compostos **211** e **212**, foram utilizados 0,5 mL de piridina e 1 mL de anidrido acético conforme metodologia já descrita na literatura.¹⁸² A reação foi realizada sob agitação por 3 horas, e após a reação foi extraída com clorofórmio e lavada com HCl 2 N. O produto obtido foi purificado em placa preparativa e posteriormente analisado pelos experimentos de RMN de ¹H e ¹³C, obtendo-se rendimentos de 88% para o composto **218**, e 87% para o composto **219**.

¹⁸² HENNIG, P. Tese de Doutorado, Universidade de Tübingen (1985)

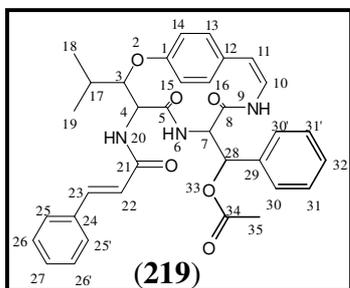
4.5.3.1. NE2 Acetilado (218): RMN de ^1H a 400,13 MHz, DMSO: δ 4,26 (1H, H-3), 4,17 (1H,



H-4), 7,27 (1H, $d J= 9,7$ Hz, NH-6), 4,41 (1H, m , H-7), 8,59 (1H, s , NH-9), 5,99 (1H, $d J= 7,2$ Hz, H-10), 6,79 (1H, $d J=7,2$ Hz, H-11), 6,68-7,66 (4H, H-13, H-14, H-15, H-16), 1,88 (1H, m , H-17), 1,15 (3H, $d J= 6,8$ Hz, H-18), 0,90 (3H, $d J= 6,8$ Hz, H-19), 7,95 (1H, $d J= 9,5$ Hz, NH-20), 7,43 (1H, $d J= 15,8$ Hz, H-22), 6,43 (1H, $d J= 15,8$ Hz, H-23), 6,68-7,66 (5H, H-25, H-25', H-26, H-26', H-27);

5,41 (1H, $d J= 9,6$ Hz, H-28), 6,68-7,66 (5H, H-30, H-30', H-31, H-31', H-32), 1,92 (1H, s , H-35); RMN de ^{13}C a 100,62 MHz, DMSO: δ 158,45 (C-1), 86,01 (C-3), 56,00 (C-4), 166,96 (C-5), 54,78 (C-7), 168,51 (C-8), 121,56 (C-10), 117,44 (C-11), 126,85-139,23 (C-12, C-13, C-14, C-15, C-16), 27,97 (C-17), 20,10 (C-18), 14,75 (C-19), 163,37 (C-21), 126,85-139,23 (C-22), 121,01 (C-23), 126,85-139,23 (C-24, C-25, C-25', C-26, C-26', C-27), 74,18 (C-28), 126,85-139,23 (C-29, C-30, C-30', C-31, C-31', C-32), 167,27 (C-34), 20,41 (C-35).

4.5.3.2. NE3 Acetilado (219): RMN de ^1H a 400,13 MHz, DMSO: δ 4,71 (1H, $d J= 8,0$, Hz, H-



3), 4,10 (1H, $d J= 8,0$ Hz, H-4), 6,85-7,47 (1H, NH-6), 4,39 (1H, m , H-7), 8,09 (1H, s , NH-9), 6,13 (1H, $d J= 7,2$ Hz, H-10), 6,66 (1H, $d J=7,2$ Hz, H-11), 6,85-7,55 (4H, H-13, H-14, H-15, H-16), 2,04 (1H, m , H-17), 1,07 (3H, $d J= 6,8$ Hz, H-18), 0,85 (3H, $d J= 6,8$ Hz, H-19), 7,99 (1H, $d J= 10,0$ Hz, NH-20), 7,45 (1H, $d J= 15,8$ Hz, H-22), 6,50 (1H, $d J= 15,8$ Hz, H-23), 6,85-7,55 (5H, H-25, H-25', H-

26, H-26', H-27); 5,55 (1H, $d J= 9,1$ Hz, H-28), 6,85-7,55 (5H, H-30, H-30', H-31, H-31', H-32), 1,90 (1H, s , H-35); RMN de ^{13}C a 100,62 MHz, DMSO: δ 155,23 (C-1), 81,02 (C-3), 54,45 (C-4), 168,47 (C-5), 55,42 (C-7), 169,98 (C-8), 127,23 (C-10), 128,94 (C-11), 118,04-136,53 (C-12, C-13, C-14, C-15, C-16), 27,88 (C-17), 20,16 (C-18), 14,34 (C-19), 163,37 (C-21), 121,99 (C-22), 138,84 (C-23), 118,04-136,53 (C-24, C-25, C-25', C-26, C-26', C-27), 73,31 (C-28), 118,04-136,53 (C-29, C-30, C-30', C-31, C-31', C-32), 166,99 (C-34), 20,38 (C-35).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo serão apresentados os resultados e a discussão do estudo fitoquímico realizado com extratos, frações e metabólitos isolados da casca do caule da espécie *Scutia buxifolia*. Foi realizado o estudo dos constituintes da casca do caule da espécie *Scutia buxifolia*. Juntamente com a análise da composição química, foi realizada a avaliação de atividades biológicas, tanto do extrato bruto, das frações e dos metabólitos isolados. Ainda neste capítulo serão discutidas as configurações relativas e absolutas dos centros quirais de vários dos compostos isolados.

A determinação estrutural dos metabólitos isolados da casca do caule de *S. buxifolia* foi estabelecida com base na interpretação de dados espectrais, principalmente de RMN de ^1H e ^{13}C uni- e bidimensionais, dados de Raio-X dos compostos acetilados e juntamente com comparação com os dados da literatura e pela comparação com amostra padrão existente em nosso laboratório.

5.1. Análise Fitoquímica de *Scutia buxifolia*

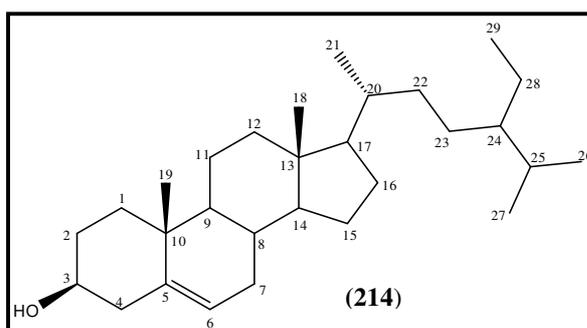
5.1.1. Fração etérea ácida

Conforme vários estudos anteriores, esta planta é caracterizada pela presença de alcalóides ciclopeptídicos de 14-membros. Portanto, a maioria destes estudos foram direcionados para o isolamento desta classe de compostos, estudando sempre a fração básica. Não sendo encontrados relatos de estudos sobre componentes da fração ácida, neste trabalho, optou-se por realizar também a análise fitoquímica desta fração. Para a separação dos correspondentes metabólitos secundários utilizou-se cromatografia em coluna e/ou CCD preparativa e purificação por recristalização conforme descrito na parte experimental. Desta forma foi possível o isolamento e identificação dos seguintes metabólitos: β -sitosterol (**214**), ácido ursólico (**215**), ácido betulínico (**216**) e β -sitosterol glicosilado (**217**). Estes metabólitos são descritos pela primeira vez na espécie *S. buxifolia*.

As estruturas destas substâncias foram elucidadas a partir dos dados obtidos por análises espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C , experimentos de DEPT 135° e comparação em CCD com amostra padrão e com dados da literatura, os quais foram de fundamental importância para a confirmação das estruturas propostas. Apesar das substâncias terem sido isoladas pela primeira vez na espécie *Scutia buxifolia*, estas substâncias são muito conhecidas e serão discutidas brevemente neste trabalho.

5.1.1.1. β -sitosterol¹⁷⁸ (**214**)

O metabólito **214** foi obtido como um sólido branco após cromatografia em placa preparativa, utilizando-se CHCl_3 -MeOH (95:05), como sistema de solvente.



Sua estrutura foi determinada com base nos dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C (Figuras 3 e 4), comparação destes dados com os já descritos na literatura¹⁷⁸ e através de CCD, com amostra autêntica. Deste modo, foi possível identificar o metabólito isolado como sendo β -sitosterol (**214**).

A Tabela 20 apresenta a comparação dos dados de RMN de ^{13}C da literatura com os obtidos após a realização do espectro de RMN de ^{13}C para este composto.

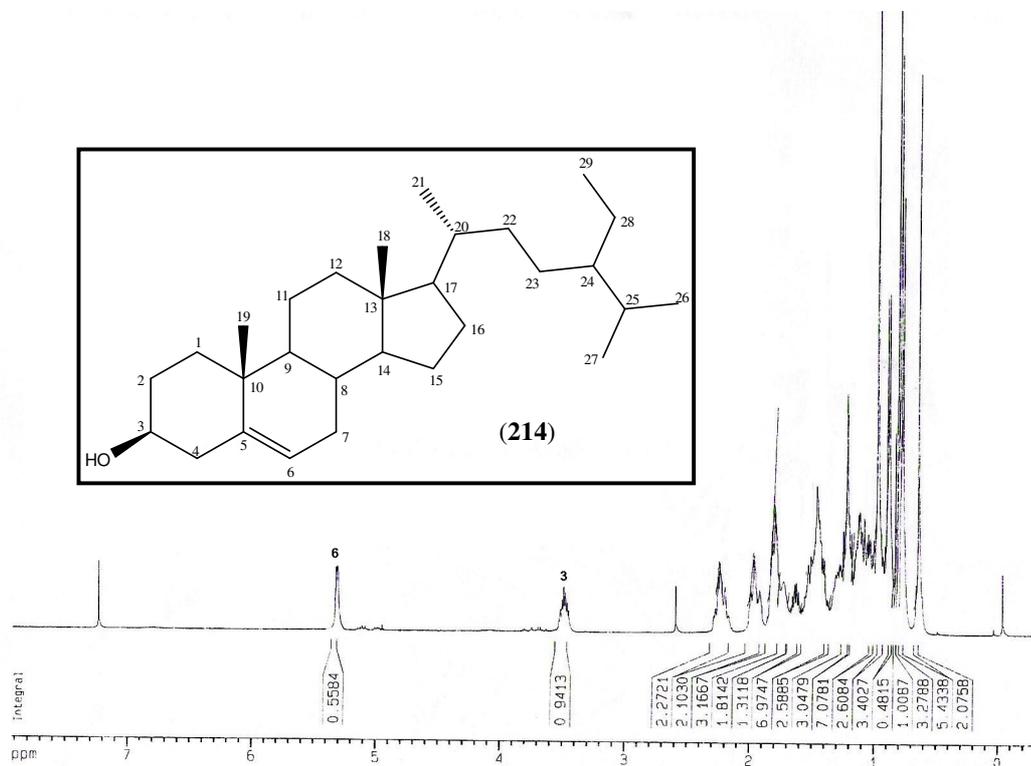


Figura 3 - Espectro de ^1H de β -sitosterol (214) em CDCl_3 a 400,13 MHz.

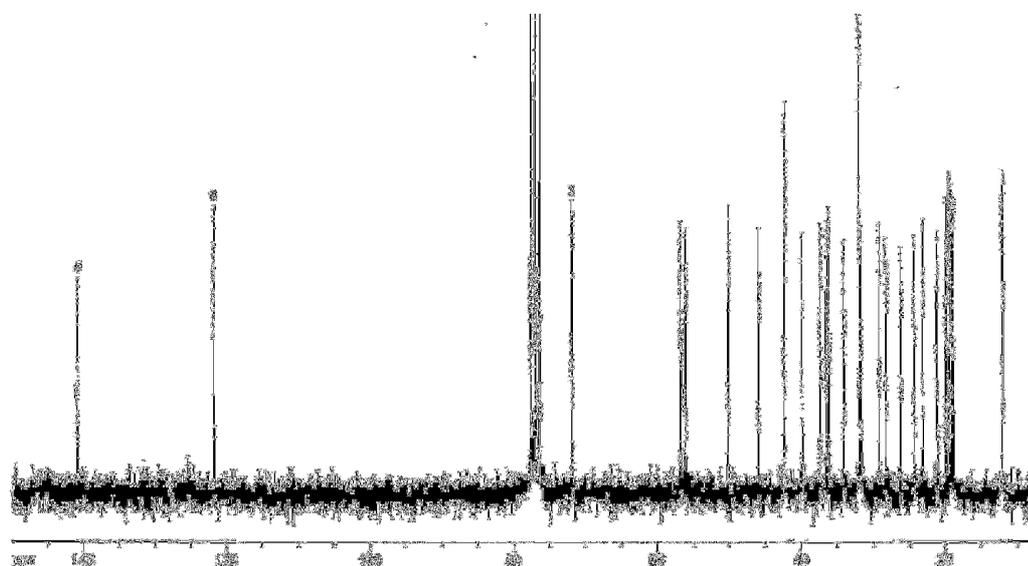


Figura 4 - Espectro de RMN ^{13}C do β -sitosterol (214), em CDCl_3 a 100,62 MHz.

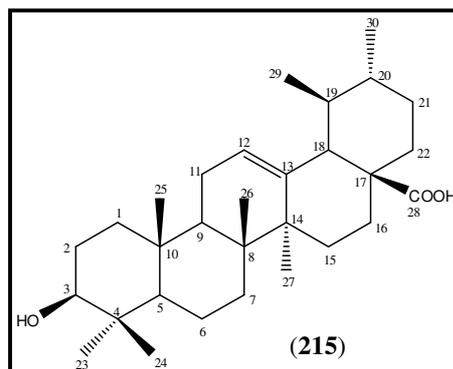
Tabela 20 – Comparação dos dados de RMN de ^{13}C obtidos pelo composto isolado com os dados da literatura¹⁷⁸ do β -sitosterol (**214**)

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) ^a de 214	$\delta^{13}\text{C}^{178}$ (ppm) ^a
1	37,3	37,3
2	31,5	31,7
3	71,8	71,8
4	42,3	42,3
5	140,8	140,8
6	121,7	121,7
7	31,9	32,0
8	31,7	32,0
9	50,1	50,1
10	36,5	36,5
11	21,1	21,1
12	39,8	39,8
13	42,3	42,3
14	56,8	56,8
15	24,3	24,3
16	28,2	28,3
17	56,1	56,1
18	11,8	11,9
19	18,8	18,8
20	36,1	36,2
21	19,0	19,1
22	34,0	34,0
23	26,1	26,1
24	45,9	45,9
25	29,2	29,2
26	19,8	19,8
27	19,4	19,4
28	23,1	23,1
29	12,0	12,0

^aCDCl₃ como solvente deuterado

5.1.1.2. Ácido ursólico¹⁷⁹ (**215**)

O metabólito **215** foi isolado na forma de um sólido branco, purificado através de coluna cromatográfica com sílica gel e eluído com hexano-acetato de etila. Sua estrutura foi elucidada através dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C e comparação com dados já publicados na literatura.¹⁷⁹



No espectro de RMN de ^1H (Figura 5), de **215**, detectou-se a presença de cinco grupos metílicos ligados a carbonos terciários, com deslocamento químico de 0,67, 0,78, 0,88, 0,91, 1,01 ppm (3H, Me-23, -24, -25, -26 e -27) e duas metilas ligadas a carbonos secundários que absorvem em 0,85 e δ 0,95 ppm (3H, Me-29 e -30). O hidrogênio carbinólico H-3 foi atribuído ao duplo dubleto em 3,14 ppm (1H, *dd*). O triplete em 5,17 ppm (1H, *t*, H-12) é conferido ao hidrogênio olefínico H-12. Os sinais que absorvem em 2,16 ppm (1H, *d*), 1,81 ppm (1H, *dd*) são atribuídos aos hidrogênios metínicos H-18 e H-19, respectivamente. Os dados acima descritos juntamente com o deslocamento químico dos carbonos olefínicos com deslocamento químico de 125,5 ppm (C-12) e 138,1 ppm (C-13), permitem sugerir um esqueleto tipo ursano a este composto.

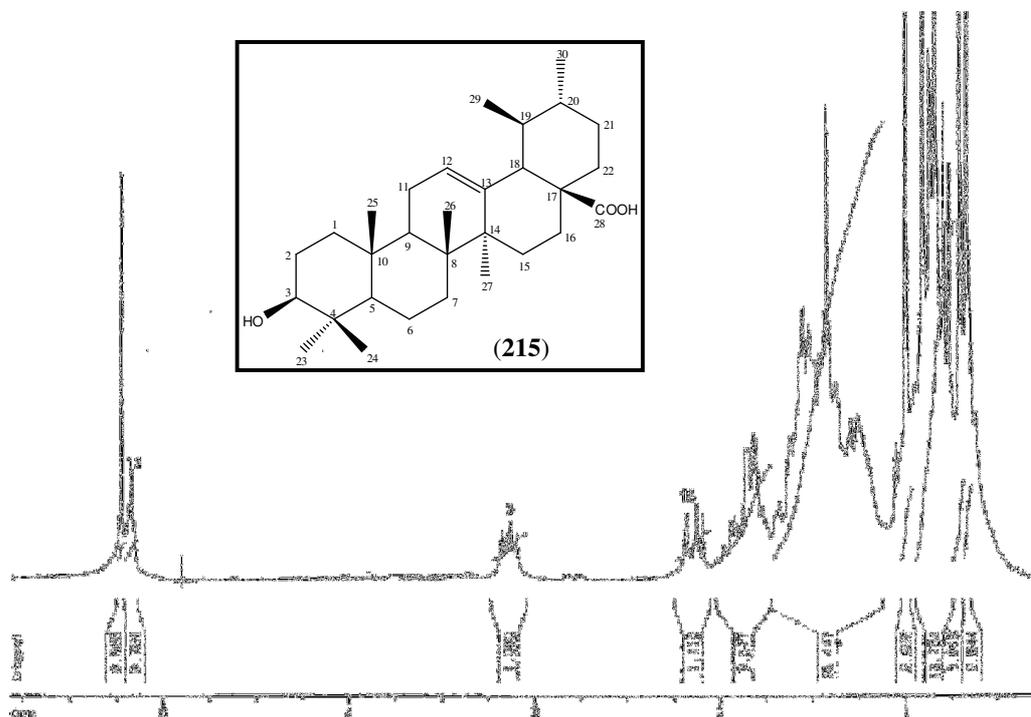


Figura 5 - Espectro de RMN de ¹H de ácido ursólico (215), em CDCl₃, a 400,13 MHz.

Os espectros de RMN de ¹³C (Figura 6) e DEPT 135° (Figura 7) permitem confirmar a estrutura **215**, através da atribuição dos sinais aos respectivos carbonos.

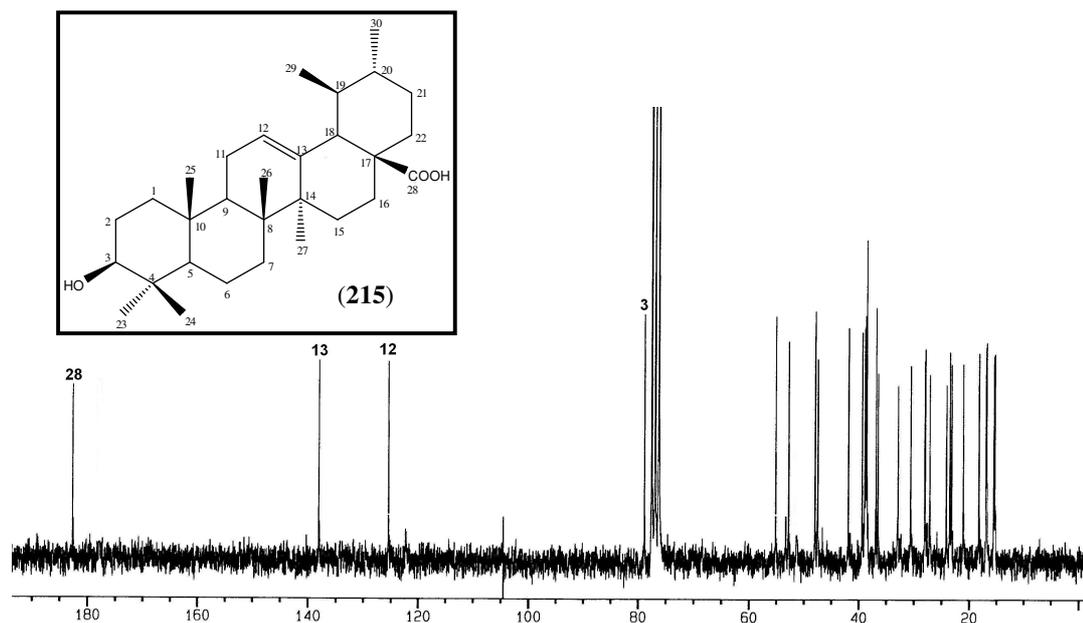


Figura 6 - Espectro de RMN de ^{13}C de ácido ursólico (**215**), em CDCl_3 , a 100,62 MHz.

O espectro DEPT 135° (Figura 7) mostrou 14 sinais com a amplitude positiva (carbonos metílicos e metínicos) e 9 sinais com amplitude negativa (carbonos metilênicos), ficando evidente que 7 carbonos desidrogenados também fazem parte da estrutura, pois não aparecem no espectro de DEPT 135° . A identificação desses sinais, em RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT 135° , e comparação em CCD com amostra autêntica, permitiram confirmar a estrutura **215**, que corresponde ao ácido 3 β -hidróxi-urs-12-eno-28-óico (ácido ursólico).¹⁷⁹

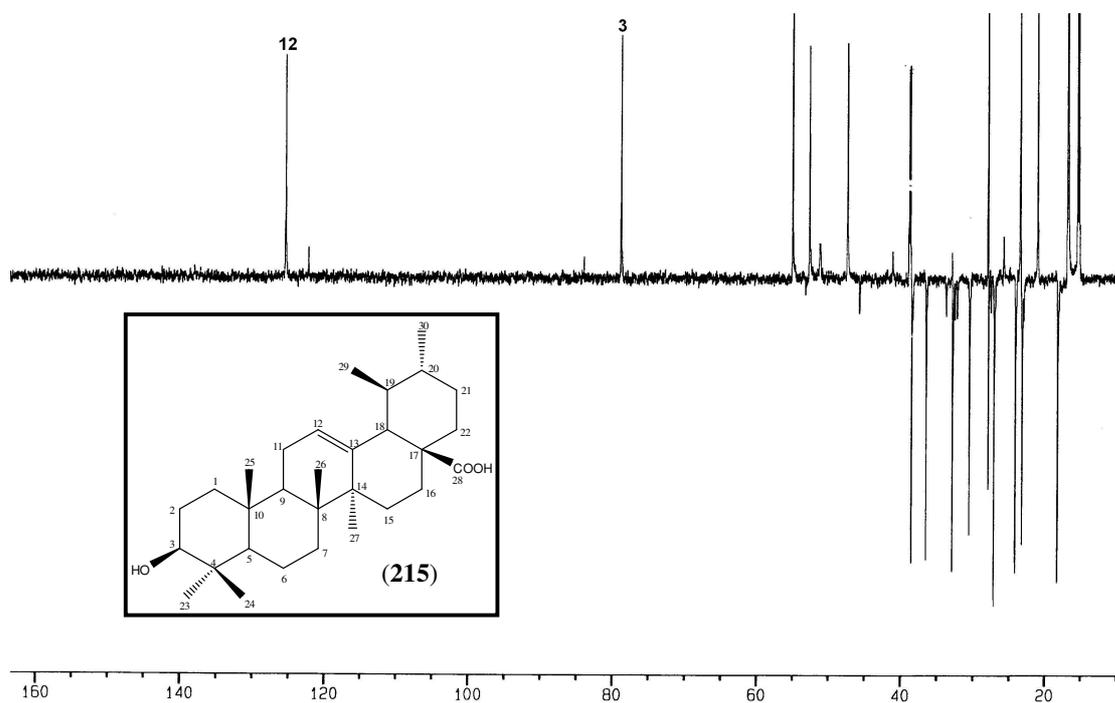


Figura 7 - Espectro DEPT 135° de ácido ursólico (215), em CDCl₃, a 100,62 MHz.

Na Tabela 21 temos a comparação dos dados de RMN ¹³C obtidos experimentalmente com os da literatura.

Tabela 21 - Comparação dos dados de RMN de ^{13}C obtidos pelo composto isolado com os dados da literatura¹⁷⁹ para o ácido ursólico (**215**)

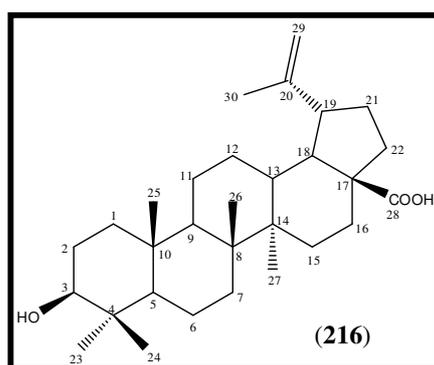
Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) ^a de 215	$\delta^{13}\text{C}^{179}$ (ppm) ^a
1	38,6	38,4
2	27,2	27,0
3	78,9	77,0
4	38,7	38,4
5	55,2	54,9
6	18,2	18,1
7	32,9	32,8
8	39,4	39,2
9	47,1	47,1
10	36,9	36,6
11	23,2	22,9
12	125,5	124,7
13	138,1	138,1
14	41,9	41,7
15	28,0	27,7
16	24,2	23,9
17	47,0	46,9
18	52,8	52,5
19	38,8	38,6
20	39,0	38,6
21	30,6	30,4
22	36,6	36,4
23	28,1	28,2
24	15,5	16,0
25	15,4	15,3
26	16,8	16,9
27	23,5	23,3
28	180,0	179,1
29	16,9	17,0
30	21,1	21,1

^a CDCl_3 como solvente deuterado

5.1.1.3. Ácido betulínico¹⁸⁰ (**216**)

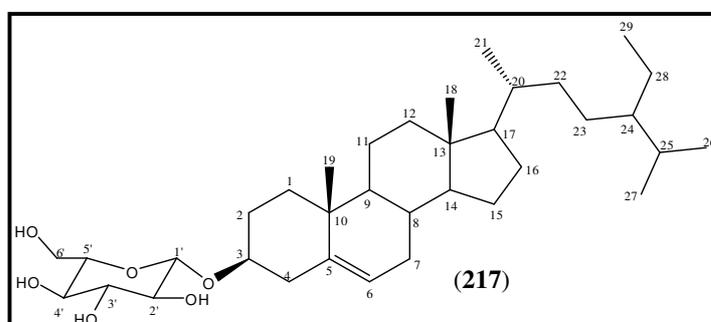
O metabólito **216** foi isolado na forma de um sólido branco extremamente insolúvel. Este composto foi comparado com amostra padrão existente em nosso laboratório, onde tanto o padrão como o composto isolados foram aplicados em CCD, eluídos em diferentes sistemas de solvente

e por comparação do ponto de fusão, pode-se caracterizar este composto como sendo o triterpeno ácido betulínico, frequentemente encontrado em plantas pertencentes à família Rhamnaceae. Este composto também foi isolado anteriormente em nosso laboratório,⁶ sendo isolados de outra planta pertencente a família Rhamnaceae. Sendo que este composto já é bem caracterizado na literatura, optou-se por não realizar os experimentos de RMN.



5.1.1.4. β -sitosterol Glicosilado¹⁸¹ (217)

Este composto foi isolado da fração etérea ácida conforme descrito na parte experimental. Foi identificado como sendo o metabólito β -sitosterol glicosilado através de comparação em CCD com uma amostra autêntica, obtida anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa, da espécie *Discaria americana*, pertencente a mesma família.⁶ Os experimentos de RMN não foram realizados devido ao composto ser extremamente insolúvel em clorofórmio deuterado, sendo somente solúvel em piridina deuterada, e como este composto já é conhecido, e muito comum em plantas como as da família Rhamnaceae optou-se por não realizar estes experimentos.



5.1.1.5. A importância dos compostos isolados da fração etérea ácida

Os compostos isolados da fração etérea ácida são compostos usualmente encontrados em plantas da família Rhamnaceae, sendo compostos muito interessantes, principalmente pelas atividades biológicas que apresentam.

Apenas há alguns anos se descobriu atividades farmacológicas do triterpeno ácido ursólico (**215**), tendo sido durante muitos anos negligenciado e usado apenas para cosméticos e como agente emulsionante na indústria alimentar. Com o aumento da investigação científica e após alguns anos de estudo descobriu-se e atribuiu-se ao ácido ursólico propriedades antiinflamatórias, antitumorais e antimicrobianas.^{183,184} A capacidade anticancerígena do ácido ursólico (**215**) foi muito estudada primeiramente “in vitro”, e após foram utilizadas condições “in vivo” quando foram então obtidas respostas positivas. Dentre as análises realizadas, o ácido ursólico apresentou capacidade inibitória contra o desenvolvimento de tumores e ainda provocou um grande atraso na formação de papilomas sendo esta inibição a mais importante em câncer de pele.¹⁸³ O ácido ursólico demonstra assim um grande potencial para o tratamento de câncer de pele, tendo sido já iniciados estudos com vista à comercialização de medicamentos baseados na sua ação.

Outro composto importante isolado neste trabalho é o ácido betulínico (**216**), principalmente pelas suas conhecidas propriedades antiinflamatórias e anticancerígenas. Através de estudos já desenvolvidos,^{185,186,187,188} foi descoberto o potencial citotóxico do ácido betulínico para as células de melanoma cancerígenas, não só em ratos como também em células humanas. O triterpenóide não só inibe o crescimento das células malignas, como provoca a autodestruição, a sua morte “programada”. Devido a sua grande especificidade para as células tumorais observa-se uma grande vantagem, pois não ataca as células saudáveis. Tendo em conta que os atuais medicamentos existentes no mercado funcionam com ações tóxicas, matando e impedindo de se replicar qualquer tipo de células quer sejam malignas ou não, o ácido betulínico adquire certa vantagem sobre estes medicamentos.^{187,188} É também muito mais específico que medicamentos

¹⁸³ <http://www.ursolicacid.com/introduction.htm>

¹⁸⁴ SPORN, M.; SPORN, B.; SUH, N. *Carcinogenesis* 21, 525-530, (2000).

¹⁸⁵ PATOCKA, J. *Journal of Applied Biomedicine* 1, 7, (2003)

¹⁸⁶ <http://biotech.icmb.utexas.edu/botany/betul.html>, Pisha, et al. *Nature medicine* 1(10), 1046-1051, (1995).

¹⁸⁷ PEZZUTO, et al, United States Patent nº 5,869,535; 9, (1999).

¹⁸⁸ PEZZUTO, et al, United States Patent nº 5,962,527; 5, (1999).

usados em quimioterapia, tais como a camptotecina, a ellipticina, a vinblastina, entre outros. Contudo, a sua ação restringe-se apenas a células de melanoma e neuroblastomas, não sendo ativo contra outro tipo de células cancerígenas.^{185,186,187,188} O seu baixo custo, a sua baixa toxicidade e as suas características únicas como anti-tumoral tornam assim o ácido betulínico o mais promissor triterpenóide e um dos compostos a ser usado na luta contra este tipo de câncer, sendo já realizados estudos pré-clínicos com vista à sua utilização,¹⁸⁶ duas patentes já foram elaboradas nos Estados Unidos visando a sua utilização quer para tratamento de melanomas, quer para o tratamento de câncer de mama, do colo, sarcomas, câncer da próstata, do pulmão, e neuroblastomas.^{187,188} Além disso, o ácido betulínico tornou-se um dos metabólitos de interesse na atualidade pela suas atividades antivirais, principalmente sua ação anti-HIV, sendo um potente inibidor da replicação viral.¹⁸⁹

O esteróide β -sitosterol (**214**) apresenta propriedades bactericidas, antivirais, fungicidas, antiinflamatória e contra o câncer da próstata.¹⁹⁰ Um composto que já foi isolado várias vezes em plantas, e que muitas vezes não é dada a devida importância.

5.1.2. Fração etérea básica

Através da análise fitoquímica da fração etérea básica de *Scutia buxifolia*, foi possível o isolamento de oito metabólitos secundários, sendo que destes, quatro foram identificados como alcalóides ciclopeptídicos de 14-membros e quatro como ciclopeptídeos neutros de 14-membros. Os quatro alcalóides ciclopeptídicos isolados são conhecidos como scutianina B (**99**), scutianina C (**100**), scutianina D (**101**) e scutianina E (**102**). Já os quatro ciclopeptídeos neutros isolados são compostos inéditos, portanto isolados e identificados pela primeira vez, e que foram codificados neste trabalho como NE1 (**210**), NE2 (**211**), NE3 (**212**) e NE4 (**213**).

As estruturas destes metabólitos foram determinadas com base em dados obtidos por análises espectroscópicas de RMN de ¹H e ¹³C, DEPT 135° e experimento do tipo COSY, HMQC, HMBC, análise em CCD frente a amostras autênticas e comparação com dados da literatura.

¹⁸⁹ EVERS, M.; POUJADE, C.; SOLER, F.; RIBEILL, Y.; JAMES, C.; LELIÈVRE, Y.; GUEGUEN, J. C.; REISDORF, D.; MORIZE, I.; PAUWELS, R.; CLERCQ, E.; HENIN, Y.; BOUSSEAU, A.; MAYAUX, J. F.; LE PECQ, J. B.; DEREU, N. *Journal of Medicinal Chemistry* 39, 1056 (1996).

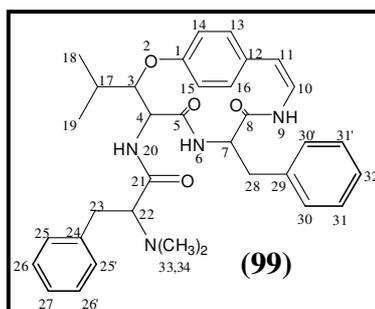
¹⁹⁰ LÁSZLÓ, F. *Óleo de abacate* 2, (2005)

5.1.2.1. Alcalóides ciclopeptídicos

Apesar de serem estruturas conhecidas, os dados espectroscópios destes alcalóides serão brevemente discutidos, já que um dos objetivos futuros do grupo é a realização de uma revisão atualizada de RMN de ^1H e de ^{13}C desta classe de compostos.

5.1.2.1.1. Scutianina B (99)

O alcalóide Scutianina B, cuja estrutura foi determinada como sendo **99**, foi obtido da fração etérea básica de *S. buxifolia*, conforme descrito na parte experimental.



Pela análise do espectro de RMN de ^1H de Scutianina B (**99**) (Figura 8) revela a presença de dois sinais de hidrogênios metílicos na forma de dubletos com deslocamentos químicos de δ 1,24 ppm e 0,95 ppm. Estes sinais se referem às metilas Me-18 e Me-19, devido ao acoplamento com o hidrogênio H-17. Estas metilas aparecem na forma de dubletos com constantes de acoplamento de $J_{18-17} = J_{19-17} = 6,7$ Hz, sendo que o H-17 se apresenta na forma de multipletto em δ 1,85 ppm. Estes sinais são referentes à unidade β -hidroxileucina.

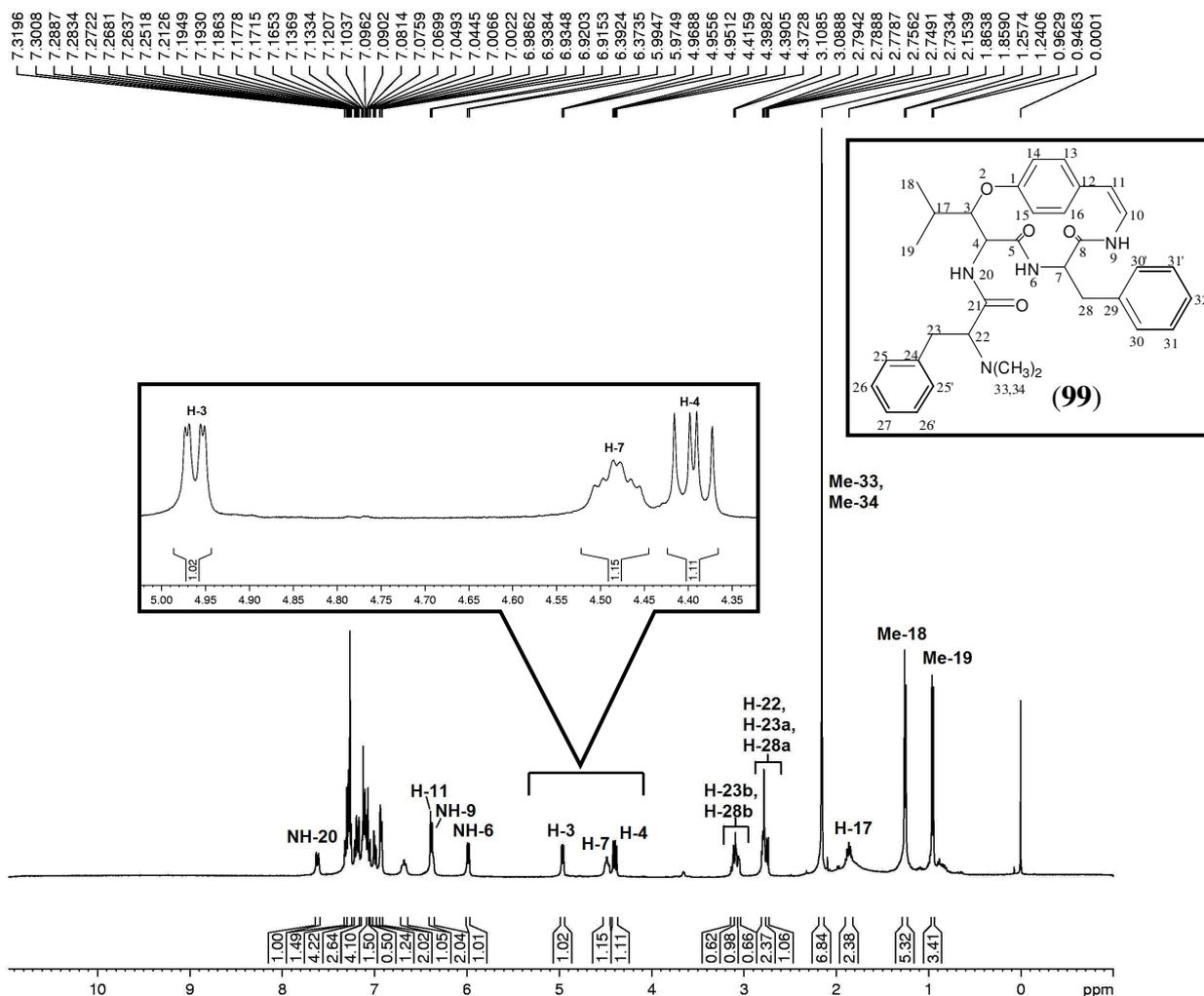


Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H , Scutianina B (**99**), em CDCl_3 , a 400,13 MHz.

O hidrogênio metínico H-3 (β -carbonílico) da unidade β -hidroxileucina absorve em δ 4,96 ppm, na forma de duplo dubleto ($J_{3-17} = 1,76$ Hz; $J_{3-4} = 7,04$ Hz), devido ao acoplamento com o hidrogênio metínico H-17 (δ 1,85 ppm) e H-4 (δ 4,39 ppm) que aparece na forma de duplo dubleto devido ao acoplamento com o hidrogênio H-3 com constante de acoplamento de $J_{4-3} = 7,6$ Hz, e também pelo acoplamento com o hidrogênio amídico NH-20, mostrando uma constante de acoplamento de $J_{4-\text{NH-20}} = 10,0$ Hz. O hidrogênio amídico absorve em 7,6 ppm na forma de dubleto devido ao acoplamento com o hidrogênio metínico H-4.

O singlete em 2,7 ppm, com integração para seis hidrogênios, refere-se aos hidrogênios das metilas Me-33 e Me-34, do resíduo básico terminal *N,N*-dimetilado.

No mesmo espectro, observam-se os sinais correspondentes aos hidrogênios olefínicos H-10 e H-11 e ao hidrogênio amídico NH-9, os quais apresentam deslocamentos químicos em 6,69, 6,39 e 6,37 ppm, respectivamente.

Os hidrogênios aromáticos pertencentes ao composto Scutianina B (**99**) apresentam os sinais distribuídos na região compreendida entre 6,68-7,32 ppm, com sobreposição de sinais. Uma melhor caracterização foi realizada com o auxílio do espectro de COSY.

Além destes sinais apresentados, ainda podemos observar os sinais referentes ao hidrogênio metínico H-22 (α -carbonílico) que absorve em 2,78 ppm, e os hidrogênios metilênicos diasterotópicos H-23a (δ 2,74, dd, $J = 4,5, 7,2$ Hz) e H-23b (δ 3,11 ppm, dd, $J = 4,5, 7,2$), do resíduo terminal básico.

A outra unidade fenilalanina foi caracterizada através dos sinais dos hidrogênios metilênicos diasterotópicos H-28a (δ 2,74 ppm) e H-28b (δ 3,05 ppm), os quais podem ser confirmados pelo espectro de COSY (Figuras 9 e 10), pela correlação destes hidrogênios com o hidrogênio H-7 que aparece na forma de multipletto devido ao acoplamento com os hidrogênios diasterotópicos H-28a e 28b e com o acoplamento com o hidrogênio amídico NH-6, que absorve a 5,98 ppm na forma de dubleto com constante de acoplamento de $J_{\text{NH-6-H-7}} = 8$ Hz.

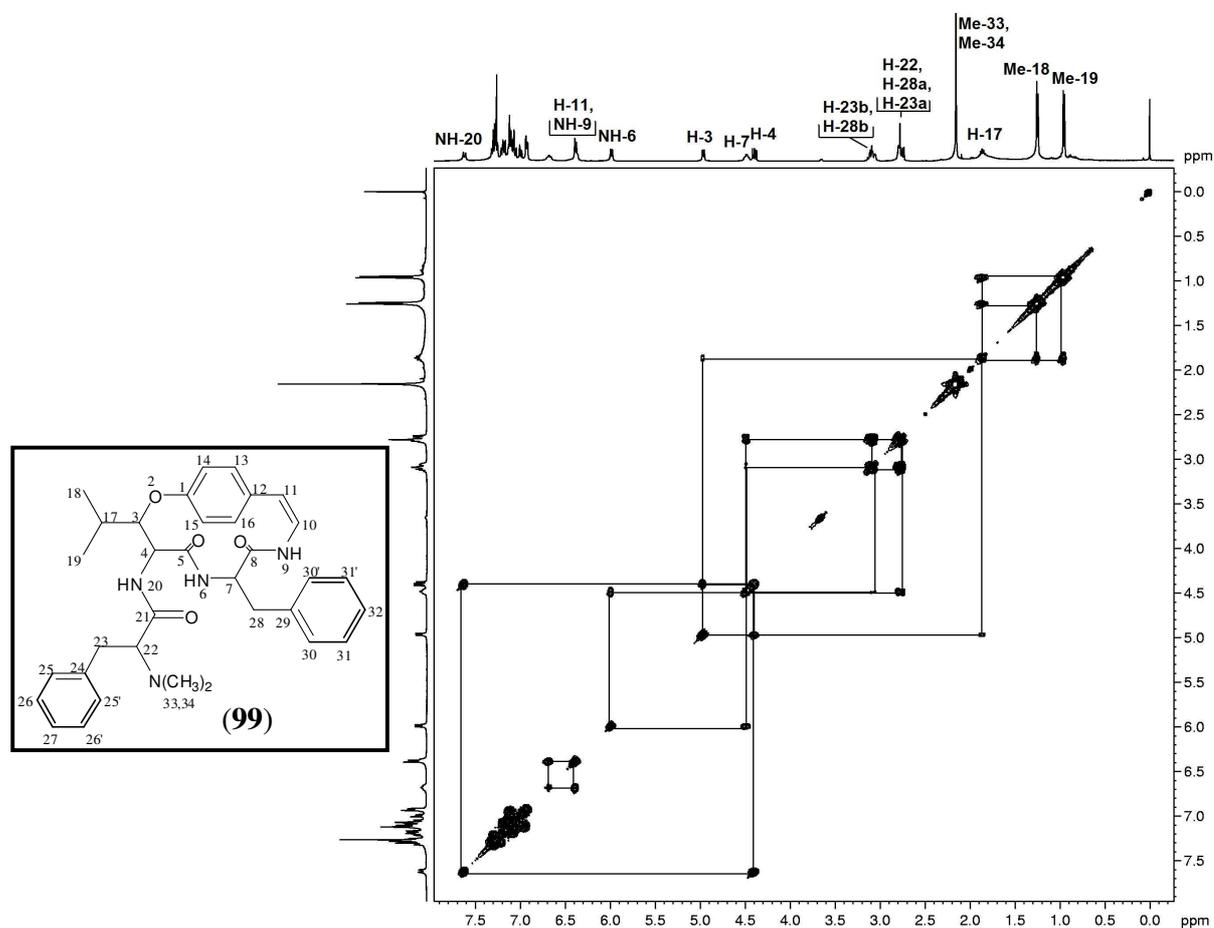


Figura 9 - Espectro de RMN 2D, COSY de Scutianina B (**99**), em CDCl_3 , a 400 MHz.

Outros sistemas de spins podem ser observados no espectro de COSY na Figura 9, como o sistema que mostra a correlação entre o H-17 com as metila Me-18 e Me-19, onde, na sequência o H-17 mostra uma correlação entre o H-3 que se correlaciona com o H-4 e finalizando esta sequência podemos observar a correlação deste com o hidrogênio amídico NH-20.

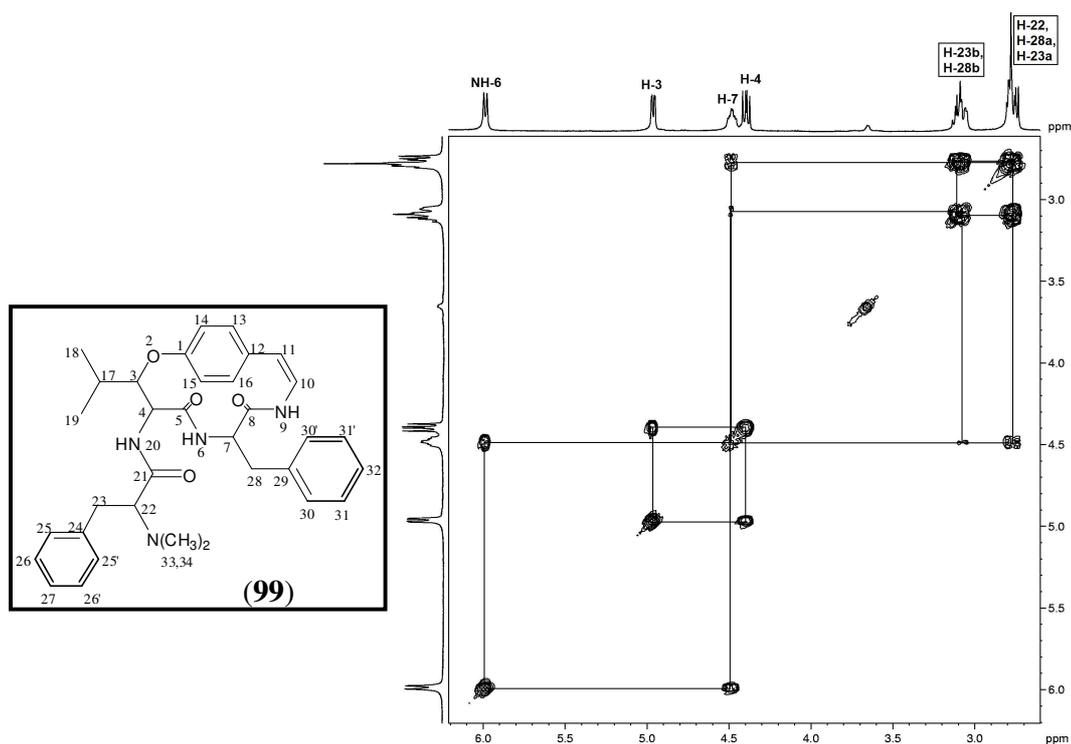


Figura 10 - Espectro expandido de RMN de 2D, COSY, região δ 2,5-6,2 ppm de Scutianina B (**99**), em CDCl_3 , a 400 MHz.

O espectro de carbono totalmente desacoplado (Figura 11) permitiu identificar 29 sinais de carbonos, sendo que cinco sinais continham dois núcleos de carbono, podendo ser identificado pela intensidade destes sinais no espectro de ^{13}C , sendo que os sinais sobrepostos são os carbonos C-25 e C-25', C-26 e C-26', C-30 e C-30', C-31 e C-31', C-33 e C-34, o que resulta num total de 33 carbonos, definindo a estrutura do alcalóide ciclopeptídico Scutianina B (**99**).

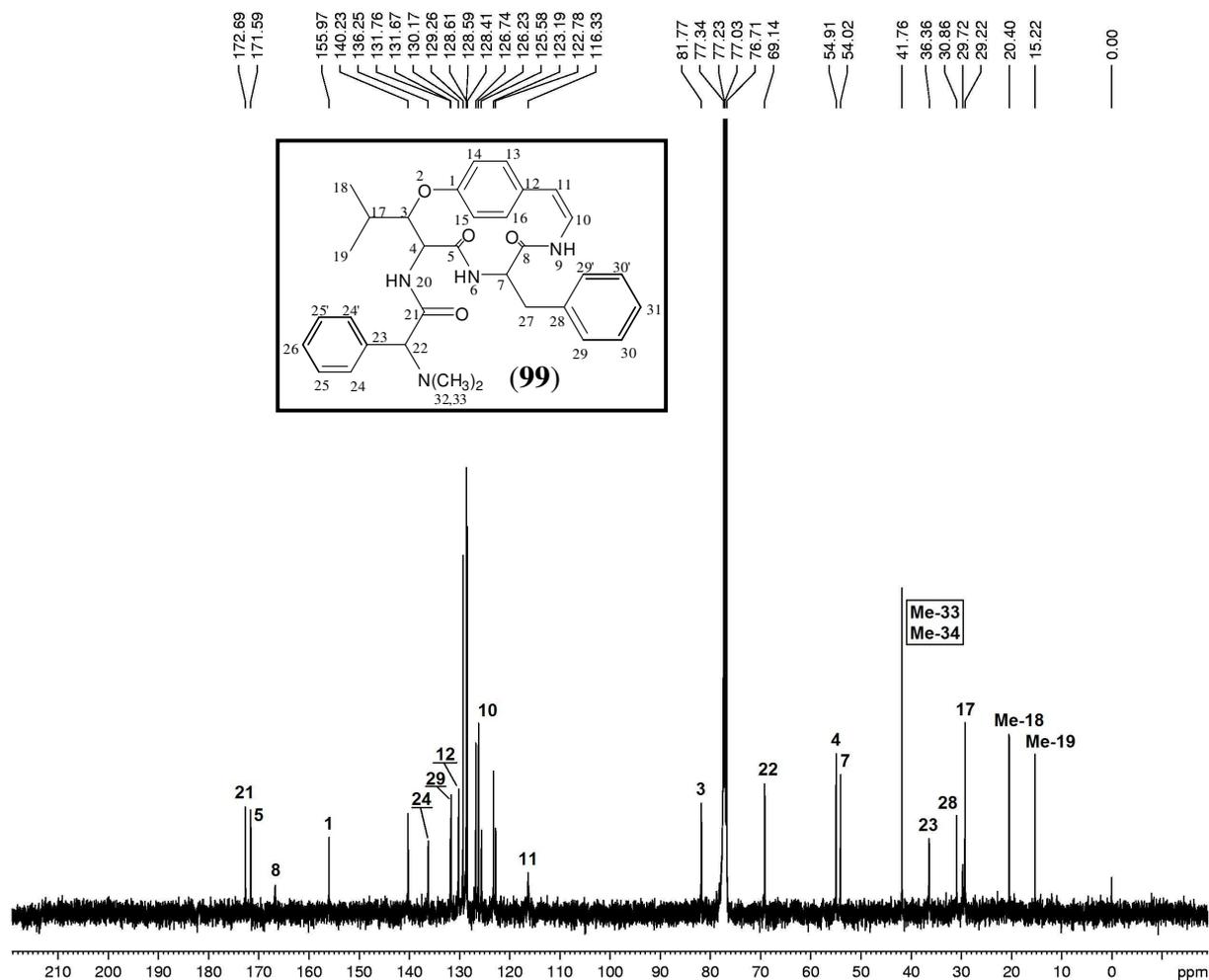


Figura 11 - Espectro de RMN de ¹³C de Scutianina B (**99**), em CDCl₃, a 100,62 MHz.

Através da comparação em CCD com amostra autêntica, ponto de fusão, dados obtidos dos espectros de RMN de ¹H, e ¹³C e COSY acima discutidos, juntamente com os dados da literatura, foi possível propor a estrutura **99**, que corresponde ao alcalóide ciclopeptídico scutianina B (**99**), já isolada nesta mesma planta em estudos anteriores.⁷

Os dados físicos e espectrais de RMN de ¹H e ¹³C de **99** encontram-se descritos na parte experimental dispostos na Tabela 22.

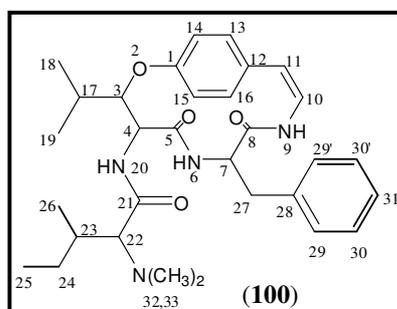
Tabela 22 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN de ^1H e ^{13}C para Scutianina B (**99**), em CDCl_3 , 400,13 MHz.

H/C	δ ^1H (ppm); J (Hz)	δ ^{13}C (ppm)
1	-	155,90
2	-	-
3	4,95 (dd; $J_{3,17} = 4,0$; $J_{3,4} = 7,6$)	81,70
4	4,47 (dd; $J_{4,3} = 7,6$; $J_{4,\text{NH}20} = 10,0$)	54,90
5	-	171,50
6	6,0 (d; $J_{\text{NH}6,7} = 7,6$)	-
7	4,4 (d; $J_{7,\text{NH}6} = 7,6$)	54,00
8	-	166,70
9	6,4 (d; $J_{\text{NH}9,10} = 9,9$)	-
10	6,7 (dd; $J_{10,11} = 7,8$; $J_{10,\text{NH}9} = 9,9$)	125,50
11	6,40 (d; $J_{11,10} = 7,8$)	116,40
12	-	} 122,78-140,23
13	} 6,91-7,31	
14		
15		
16		
17	1,90 (ddd; $J_{17,3} = 4,0$; $J_{17,18} = J_{17,19} = 6,7$)	29,10
18	0,9 (d; $J_{18,17} = 6,7$)	15,10
19	1,2 (d; $J_{19,17} = 6,7$)	20,40
20	7,6 (d; $J_{\text{NH}20,4} = 10,0$)	-
21	-	172,50
22	2,8 (dd; $J_{22,23a} = 5,7$; $J_{22,23b} = 7,2$)	69,00
23	2,7/3,1 (dd; $J_{23a,22} = 5,7$; $J_{23b,22} = 7,2$; $J_{23a,23b} = 13,2$)	36,30
24	-	140,20
25	} 6,91-7,31	} 122,78-140,23
26		
27		
28	2,7/3,1 (dd; $J_{28a,28b} = 13,2$; $J_{28a,7} = J_{28b,7} = 7,8$)	30,80
29	-	136,20
30	} 6,91-7,31	} 122,78-140,23
31		
32		
33/34	2,6 (s)	41,70

5.1.2.1.2. Alcalóide Scutianina C (**100**)

O composto Scutianina C (**100**) foi obtido conforme descrito na parte experimental e apresentou-se na forma de um sólido branco, cuja pureza foi confirmada por CCD, utilizando-se

vários sistemas de solventes e reagindo positivamente frente ao reagente de Dragendorff, indicando ser um alcalóide.



Esse composto foi isolado e comparado através de CCD com padrões de alcalóides isolados anteriormente, e mostrou ter um R_f muito semelhante ao padrão do alcalóide conhecido como scutianina C. Com a nova amostra, além da obtenção do ponto de fusão, realizou-se os experimentos de RMN de ¹H e COSY para a confirmação estrutural. O espectro de RMN de ¹H de Scutianina C (**100**) (Figura 12) foi analisado, e através deste experimento pode-se observar a presença das unidades β-hidroxiileucina, fenilalanina e *N,N*-dimetil isoleucina.

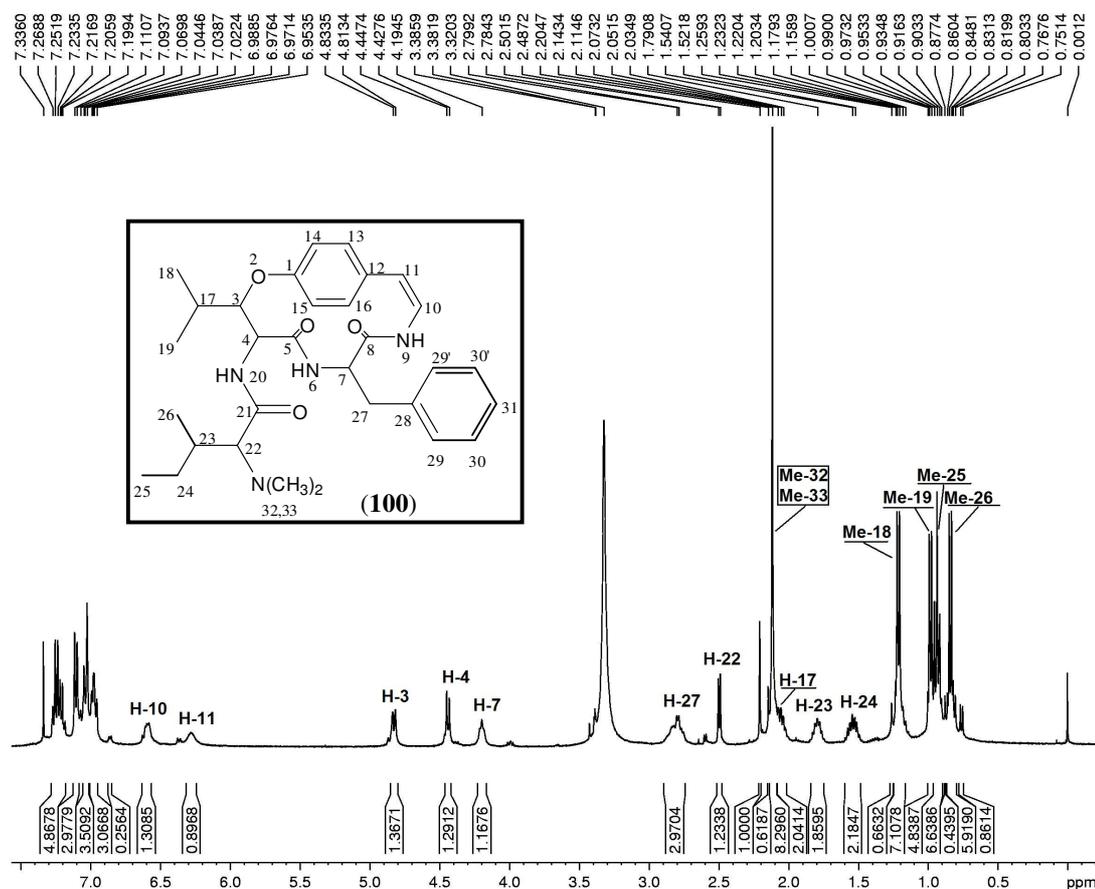


Figura 12 - Espectro de RMN de ¹H de Scutianina C (**100**), em CDCl₃, a 400,13 MHz.

Na região espectral entre 6,95-7,27 ppm, são encontrados os sinais amídicos NH-6, NH-9 e NH-20, juntamente com os sinais aromáticos das unidades estirilamina e fenilalanina, devido a sobreposição dos sinais, ficou difícil a atribuição de cada pico.

Quatro sinais referente a metilas são observadas na região espectral entre 0,83-1,22, que correspondem aos sinais das unidades isoleucina e da β-hidroxi-leucina. Os dois dubletos com deslocamentos químicos em 0,98 ppm e 1,21 ppm correspondem as metilas diastereotópicas Me-18 e Me-19 do grupo isopropil, da unidade β-hidroxi-leucina. Esses dubletos resultam do acoplamento com o hidrogênio metínico H-17 que absorve em δ 2,05 ppm, aparecendo na forma de multipletto. Os hidrogênios metínicos H-3 e H-4 da mesma unidade absorvem na forma de dubletos com deslocamentos químicos em 4,82 ppm e 4,43 ppm, respectivamente.

A unidade fenilalanina foi caracterizada pelos sinais em δ 4,19 ppm pertencente ao hidrogênio metínico H-7, o qual possui uma correlação com os hidrogênios metilênicos H-27 que

absorvem em 2,79 ppm. Para completar os sinais desta unidade, teríamos ainda para caracterizar o hidrogênio amídico NH-6 e os hidrogênios aromáticos, porém devido a sobreposição dos sinais na região espectral compreendida entre 6,95-7,27 ppm não foi possível realizar a caracterização de cada sinal.

O mesmo espectro permitiu confirmar a presença do aminoácido isoleucina, como resíduo terminal básico de Scutianina C (**100**). Essa unidade foi identificada através dos sinais com deslocamento químico de 0,93 ppm, na forma de tripleto, correspondente à metila Me-25, e 0,84 ppm, na forma de dubleto, relativo à metila Me-26, e os sinais que absorvem em 1,78 e 1,53 ppm, na forma de multipletos, correspondentes aos hidrogênios metilênicos H-23 e ao hidrogênio metínico H-24, respectivamente. Observa-se em campo mais baixo a presença do hidrogênio metínico H-22, na forma de dubleto, que absorve em 2,49 ppm. Já os sinais metílicos Me-32 e Me-33, do grupo *N,N*-dimetil dessa unidade, apresentam-se na forma de um singlete com deslocamento químico em 2,11 ppm.

Os hidrogênios olefínicos H-10 e H-11, da unidade estirilamina, foram atribuídos aos sinais em 6,57 e 6,27 ppm, respectivamente.

O espectro de RMN de 2D, COSY correlação ^1H - ^1H deste alcalóide (Figura 13), contribuiu para a confirmação da estrutura. Os principais sistemas de spins foram analisados, confirmando desta forma a presença das unidades isoleucina *N,N*-dimetilada, β -hidroxileucina e fenilalanina.

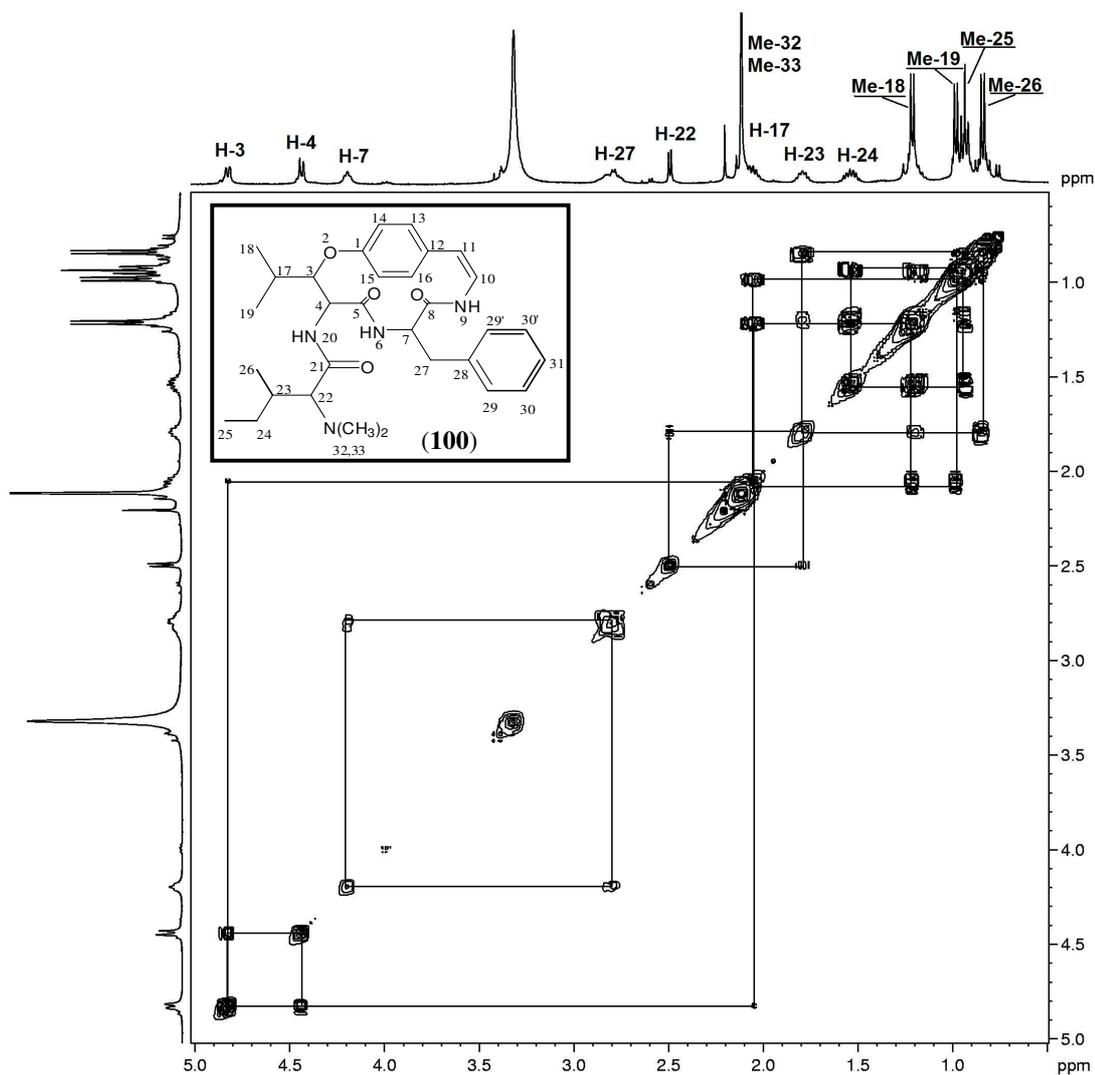
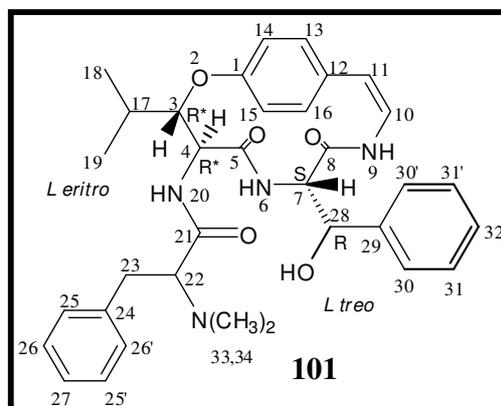


Figura 13 - Espectro expandido de RMN de 2D, COSY, região δ 0,5-5,0 ppm de Scutianina C (**100**), em CDCl_3 a 400 MHz.

5.1.2.1.3. Alcalóide Scutianina D (**101**)

Este alcalóide apresentou-se na forma de um pó branco, após purificação em placa preparativa e reagiu positivamente frente ao reagente de Dragendorff (coloração alaranjada).

A análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (uni- e bidimensional) desse alcalóide permitiu atribuir a estrutura **101** para este alcalóide.



O espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 (Figura 14) permitiu identificar os sinais dos grupos metílicos diastereotópicos do β -hidroxiaminoácido como dois dubletos que absorvem em 0,96 ppm (Me-19) e δ 1,23 ppm (Me-18), com constantes de acoplamento de $J_{17-19} = J_{18-17} = 6,4$ Hz.

O grupo N,N-dimetil foi identificado através do sinal em 2,22 ppm referente as metilas (Me-33 e 34).

O hidrogênio H-3 (β -carbonílico) da unidade β -hidroxileucina apresentou um deslocamento químico em 4,91 ppm, constituindo-se na forma de duplo dubleto, devido ao acoplamento com H-17 ($J = 2,0$ Hz) e com o H-4 ($J = 7,6$ Hz). Esta constante de acoplamento de aproximadamente 8 Hz, sugere uma configuração *eritro* para β -hidroxiaminoácido (hidroxileucina), pois para compostos com configuração *treo* teremos uma constante de acoplamento entorno de 2 Hz. O próton metínico H-4 (α -carbonílico) da mesma unidade apresenta um deslocamento químico em 4,37 ppm, na forma de duplo dubleto, devido ao acoplamento com o próton metínico H-3 ($J = 7,6$ Hz) e com o próton amídico NH-20 ($J = 10,0$ Hz), o qual absorve em 7,52 ppm. Estes sinais foram comprovados pela análise do espectro de COSY que será discutido posteriormente, de forma mais detalhada.

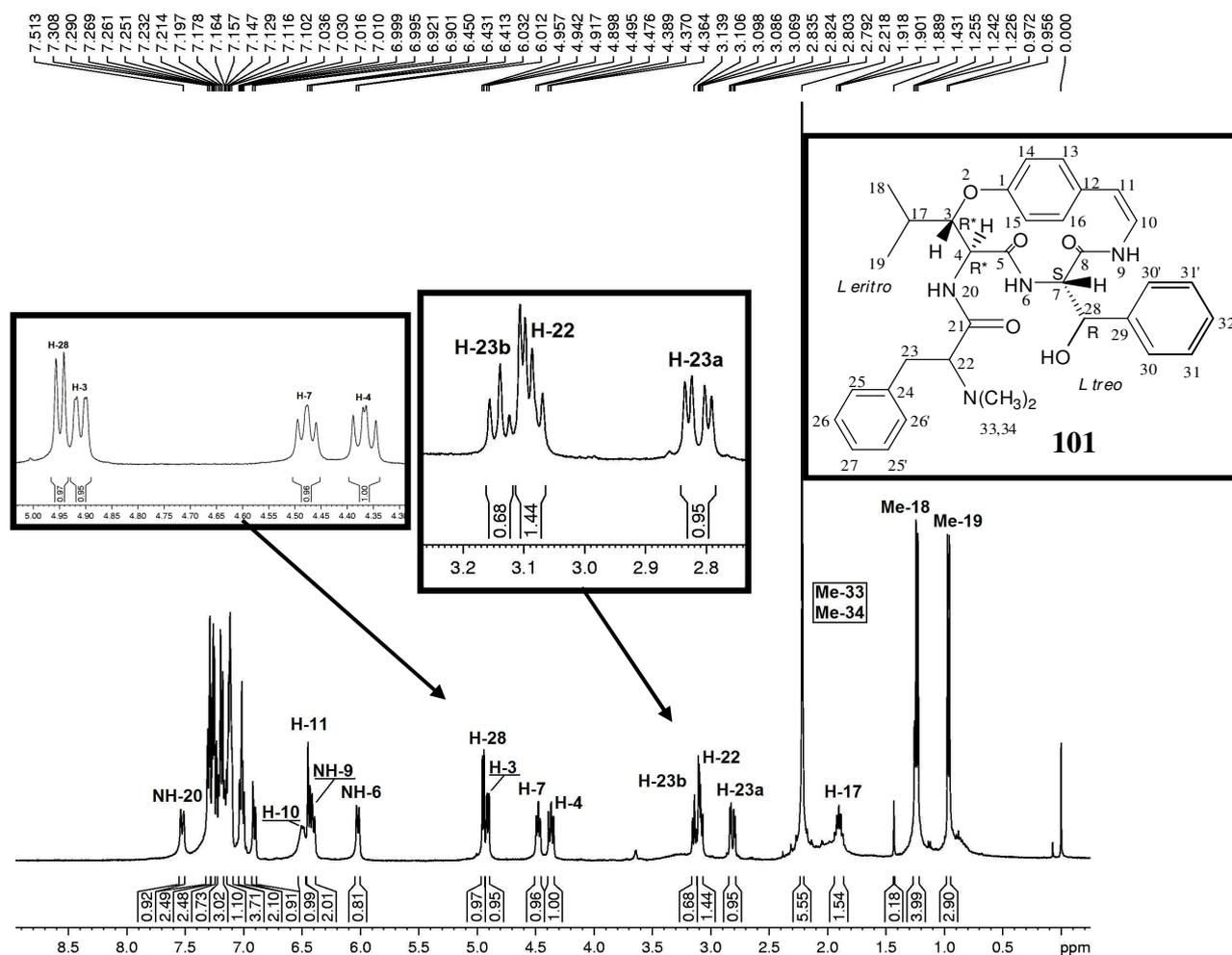


Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H de Scuianina D (**101**), em CDCl_3 , a 400,13 MHz.

Os hidrogênios pertencentes à unidade β -fenilserina, exceto os aromáticos, são caracterizados pelos sinais localizados em 4,48 ppm referente ao H-7 (dd, $J_{7-\text{NH-6}} = 8,0$ Hz; $J_{7-28} = 6,0$ Hz), e o sinal em 4,97 ppm atribuído ao hidrogênio H-28 (d, $J_{28-7} = 6,0$ Hz) e ainda o sinal que absorve em 5,87 ppm referente ao sinal do hidrogênio amídico NH-6 (d, $J_{\text{NH-6-7}} = 8$ Hz).

Na região espectral compreendida entre 2,7-3,3 ppm do espectro de RMN de ^1H , observam-se os sinais referentes ao hidrogênio metínico H-22 (α -carbonílico) em 3,13 ppm, na forma de duplo dubleto devido ao acoplamento com os hidrogênios diastereotópicos H-23a (δ 2,81 ppm, dd, $J_{23a-22} = 4,5$ Hz, $J_{23a-23b} = 13,2$ Hz) e H-23b (δ 3,08 ppm, dd, $J_{23b-22} = 7,2$ Hz, $J_{23b-23a} = 13,2$ Hz), do resíduo terminal básico.

Para confirmar estes sinais atribuídos e ainda fazer a atribuição de outros sinais referentes

à estrutura proposta, utilizou-se os sinais do espectro de COSY, uma ferramenta muito útil para verificar a sequência em que os hidrogênios estão conectados. Para confirmar a presença da unidade β -hidroxileucina foi utilizado, como ponto de partida, o sinal do próton metínico H-3, o qual mostra uma correlação com o hidrogênio H-4. Seguindo a sequência de spin, podemos observar que o H-4 possui uma correlação com o hidrogênio amídico NH-20, completando assim o sistema de spins da unidade β -hidroxileucina.

Seguindo nesta mesma forma de atribuição, os prótons não aromáticos da unidade do aminoácido β -fenilserina foram atribuídos partindo-se do H-7, que mostra uma correlação com o hidrogênio amídico NH-6, mas também apresenta uma correlação com o hidrogênio H-28, possibilitando assim a identificação deste sinal, completando, desta forma, o sistema de spins.

Já o próton metínico H-10 da unidade estirilamina, com deslocamento químico em 6,55 ppm é identificado por apresentar uma correlação com o hidrogênio amídico NH-9, que absorve à 6,33 ppm, e também uma correlação com o sinal pertencente ao próton metínico H-11, que se encontra com um deslocamento químico de 6,40 ppm, definindo assim a enamina da unidade estirilamina.

A atribuição para a unidade fenilalanina do resíduo terminal básico iniciou-se pelo sinal correspondente ao próton metínico H-22 que absorve à 3,13 ppm, o qual se correlaciona com os prótons metilênicos diastereotópicos H-23a e H-23b, completando-se assim o sistema de spins dos prótons não aromáticos da unidade fenilalanina.

Os prótons aromáticos das unidades β -fenilserina e fenilalanina são difíceis de serem atribuídos devido à sobreposição dos sinais.

As Figuras 15, 16 e 17 a seguir, mostram as correlações ^1H - ^1H que permitiram identificar os sistemas de spins do alcalóide proposto.

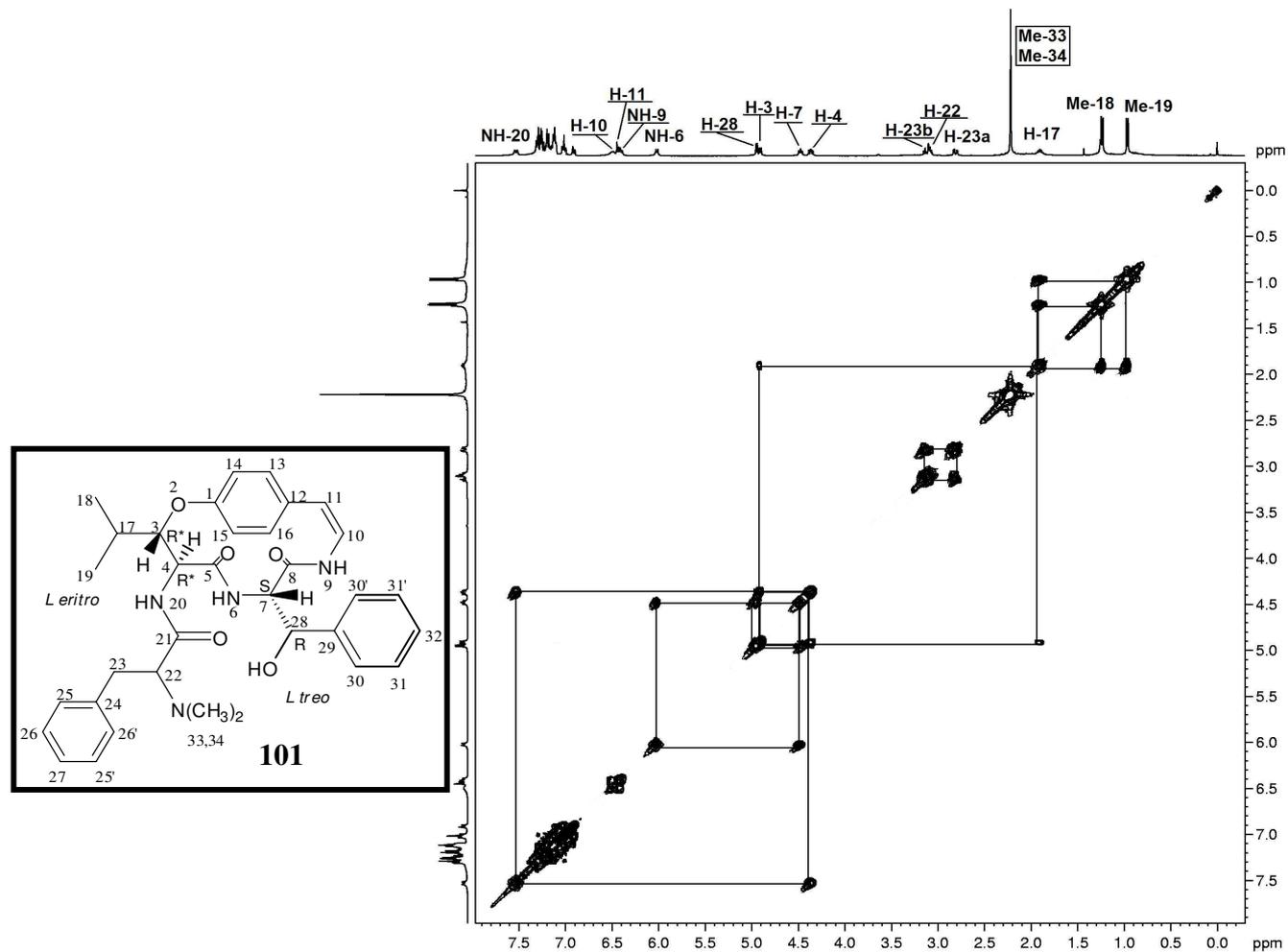


Figura 15 - Espectro de RMN 2D, COSY de Scutianina D (**101**), em CDCl_3 , a 400 MHz.

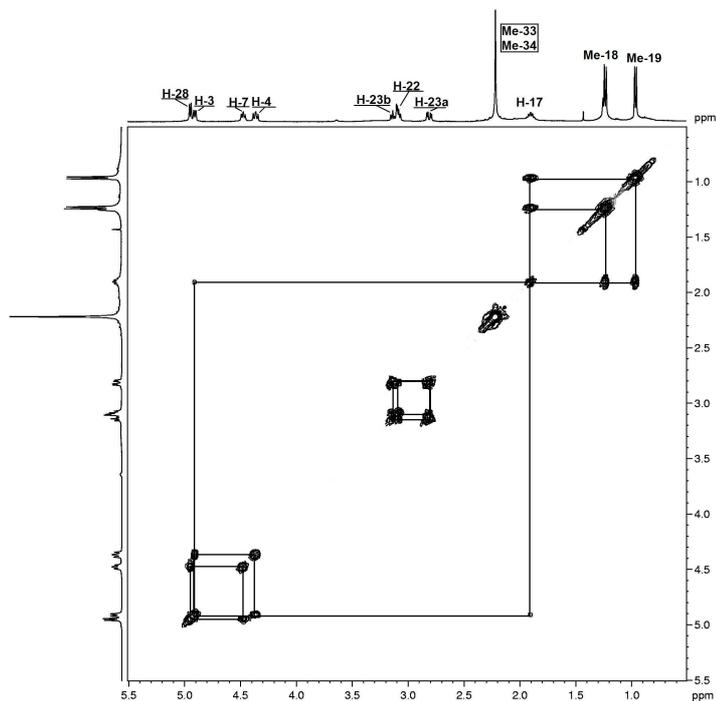


Figura 16 - Espectro expandido de RMN de 2D, COSY, região δ 0,5-5,5 ppm de Scutianina D (**101**), em CDCl_3 , a 400 MHz.

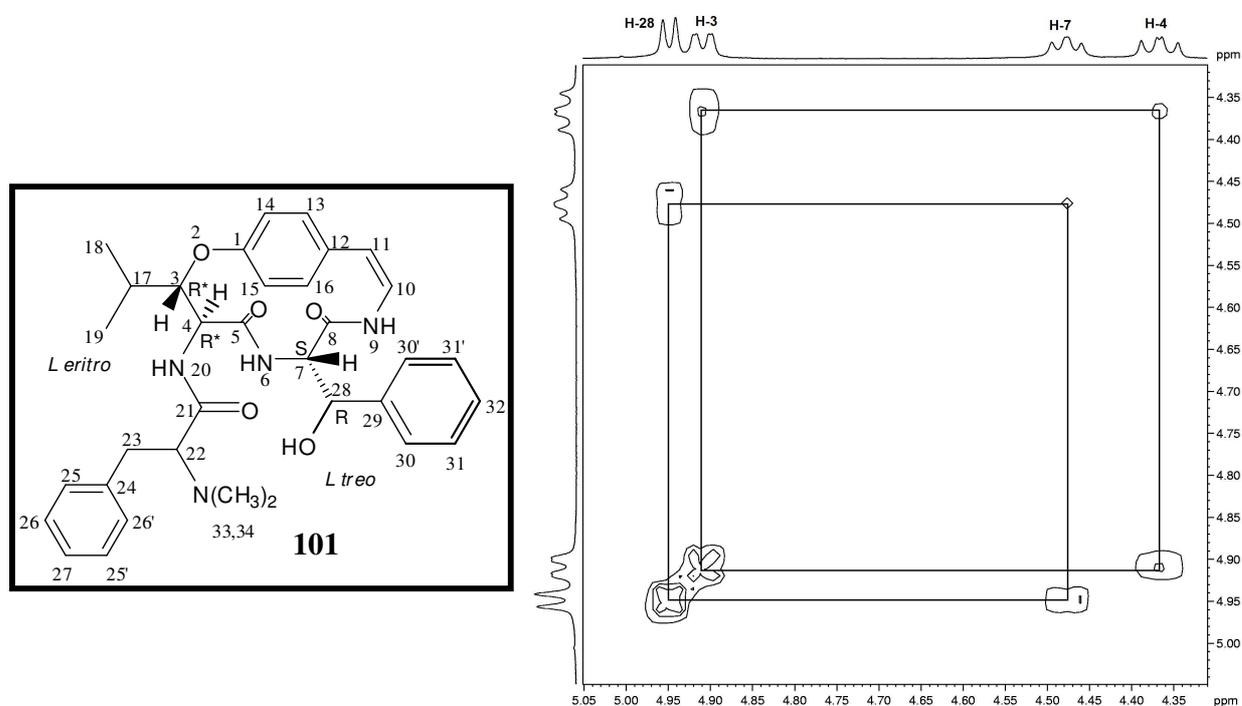


Figura 17 - Espectro expandido de RMN de 2D, COSY, região δ 4,3-5,0 ppm de Scutianina D (**101**), em CDCl_3 , a 400 MHz.

A atribuição dos sinais de carbono se deu através das análises dos espectros de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado (Figura 18) e pelo experimento de DEPT 135° (Figura 19).

Portanto, o espectro de carbono totalmente desacoplado permitiu identificar 29 sinais de carbono, sendo que cinco sinais, que aparecem com sinal em maior intensidade, continham dois núcleos de carbono (C-25 e C-25', C-26 e C-26', C-30 e C-30', C-31 e C-31'), o que resulta num total de 34 carbonos, confirmando assim a estrutura proposta para o composto **101**.

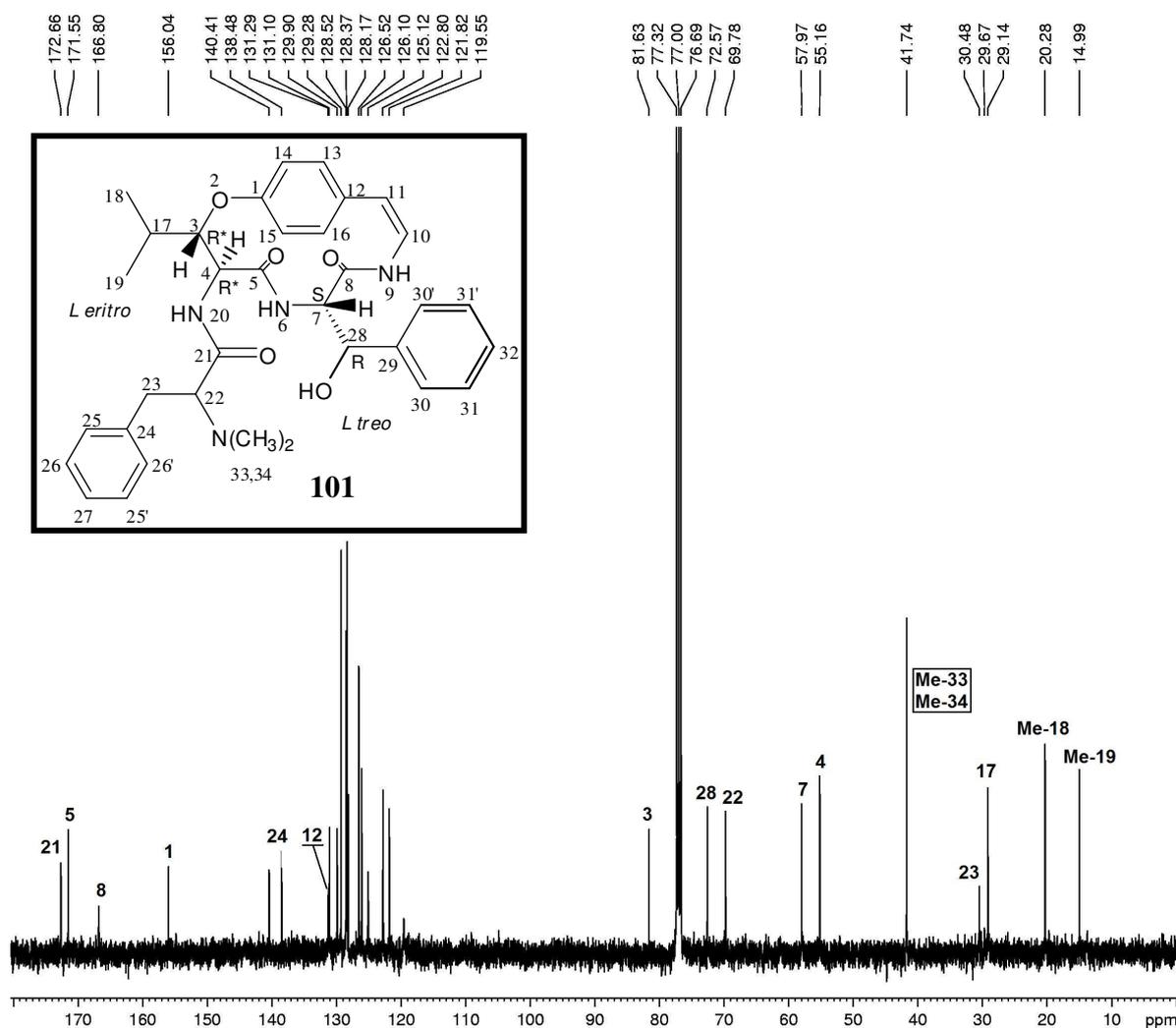


Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C de Scutianina D (**101**), em CDCl_3 , a 100,62 MHz.

Os dados de deslocamento dos carbonos C-3, C-4, C-7 e C-28, podem ser utilizados para prever a estereoquímica destes quatro centros quirais. Desta forma, um deslocamento químico de

81 ppm para o C-3 e 55 ppm para C-4, nos sugerem uma estereoquímica *L-eritro* para a unidade β -hidroxileucina. Esta estereoquímica sugerida confere com a encontrada na literatura.⁷

O espectro de DEPT 135° (Figura 19) confirmou a presença de um sinal com fase invertida, referente ao carbono 23, e também foi possível verificar a ausência de sete carbonos, os quais são referentes aos carbonos desidrogenados da estrutura proposta (C-1, C-5, C-8, C-12, C-21, C-24 e C-28).

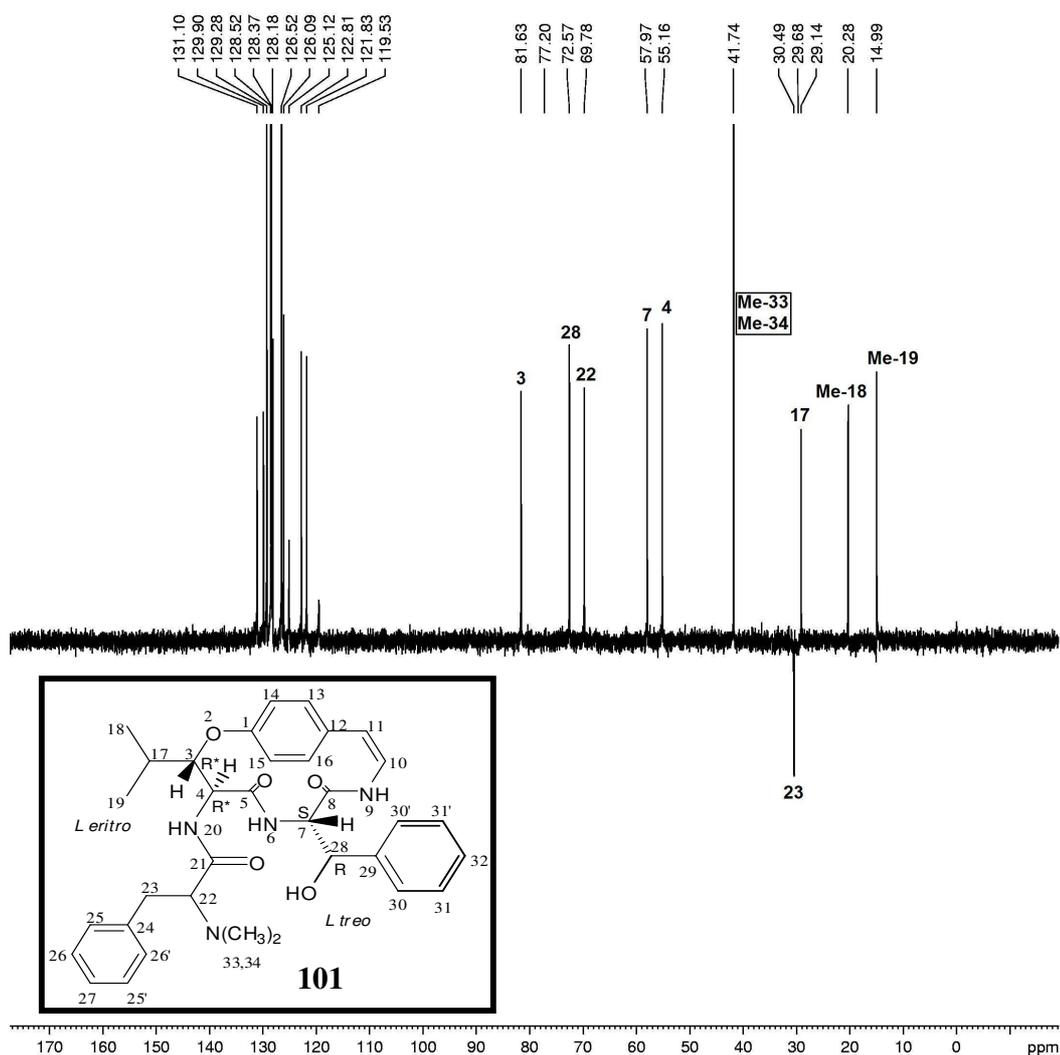


Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C de Scutianina D (**101**), em CDCl_3 , a 100,62 MHz.

Pelas análises dos experimentos anteriormente discutidos, pela comparação em CCD com amostra autêntica, pelo ponto de fusão, juntamente com os dados da literatura,¹⁰ foi possível propor a estrutura **101**, que corresponde ao alcalóide ciclopeptídico Scutianina D (**101**),

anteriormente isolado de *Scutia buxifolia*.

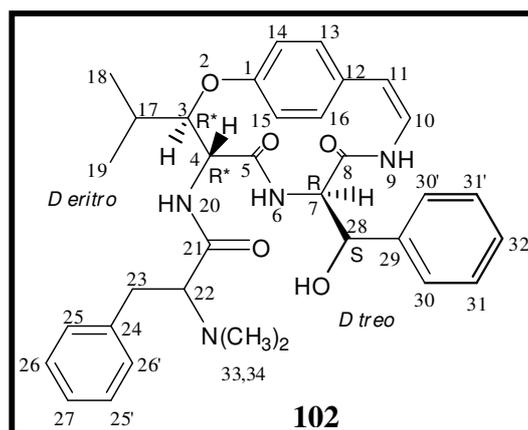
Na Tabela 23 estão relatados os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C , juntamente com as principais constantes de acoplamento de Scutianina D (**101**).

Tabela 23 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN de ^1H e ^{13}C para Scutianina D (**101**), em CDCl_3 , 400,13 MHz.

H/C	δ ^1H (ppm); J (Hz)	δ ^{13}C (ppm)
1	-	156,04
2	-	-
3	4,91 (dd; $J_{3,4}=7,6$; $J_{3,17}=2,0$)	81,63
4	4,37 (dd; $J_{4,3}=7,6$; $J_{4,20}=10,0$)	55,16
5	-	171,55
6	6,02 (d; $J_{6,7}=8,0$)	-
7	4,48 (dd, $J_{7,28}=6,0$; $J_{7,6}=8,0$)	57,98
8	-	166,80
9	6,40 (d; $J_{9,10}=9,2$)	-
10	6,50 (dd; $J_{10,11}=7,6$)	125,12
11	6,44 (d; $J_{11,10}=7,6$)	119,55
12	-	-
13	} 6,90-7,31	} 121,82-140,41
14		
15		
16	-	-
17	1,90 (ddd; $J_{17,3}=2,0$; $J_{17,18}=J_{17,19}=6,4$)	29,10
18	1,23 (d; $J_{18,17}=6,4$)	14,99
19	0,96 (d; $J_{19,17}=6,4$)	20,28
20	7,52 (d; $J_{20,4}=10,0$)	-
21	-	172,66
22	3,09 (d; $J_{22,23}=4,4$)	69,78
23	(23a) 2,81 (dd; $J_{23a,22}=4,4$; $J_{23a,23b}=12,8$) (23b) 3,14 (dd; $J_{23b,22}=7,2$; $J_{23b,23a}=12,8$)	30,48
24	-	138,48
25	} 6,90-7,31	} 121,82-140,41
26		
27	-	-
28	4,95 (d; $J_{28,7}=6,0$)	72,57
29	-	-
30	} 6,90-7,31	} 121,82-140,41
31		
32	-	-
33/34	2,22 (s)	41,74

5.1.2.1.4. Alcalóide Scutianina E (102)

Este composto apresentou-se na forma de um sólido branco, cuja pureza foi confirmada por CCD, utilizando-se diferentes sistemas de solvente, reagindo positivamente frente ao reagente de Dragendorff, formando uma mancha de coloração alaranjada.



O espectro de RMN de ¹H de Scutianina E (102) (Figura 20) foi analisado por comparação com os espectros de Scutianina D (101), o que indicou a presença dos aminoácidos β-hidroxileucina, β-fenilserina como participantes do sistema macrocíclico de 14 membros. A unidade β-hidroxileucina foi identificada através dos sinais observados em 1,13 ppm (3H, *d*, $J_{19-17} = 6,8$ Hz, Me-19) e 1,11 ppm (3H, *d*, $J_{18-17} = 6,8$ Hz, Me-18), estes dois sinais na forma de dubletos devido ao acoplamento com o hidrogênio H-17 (δ 2,54 ppm) que aparece na forma de multipletto.

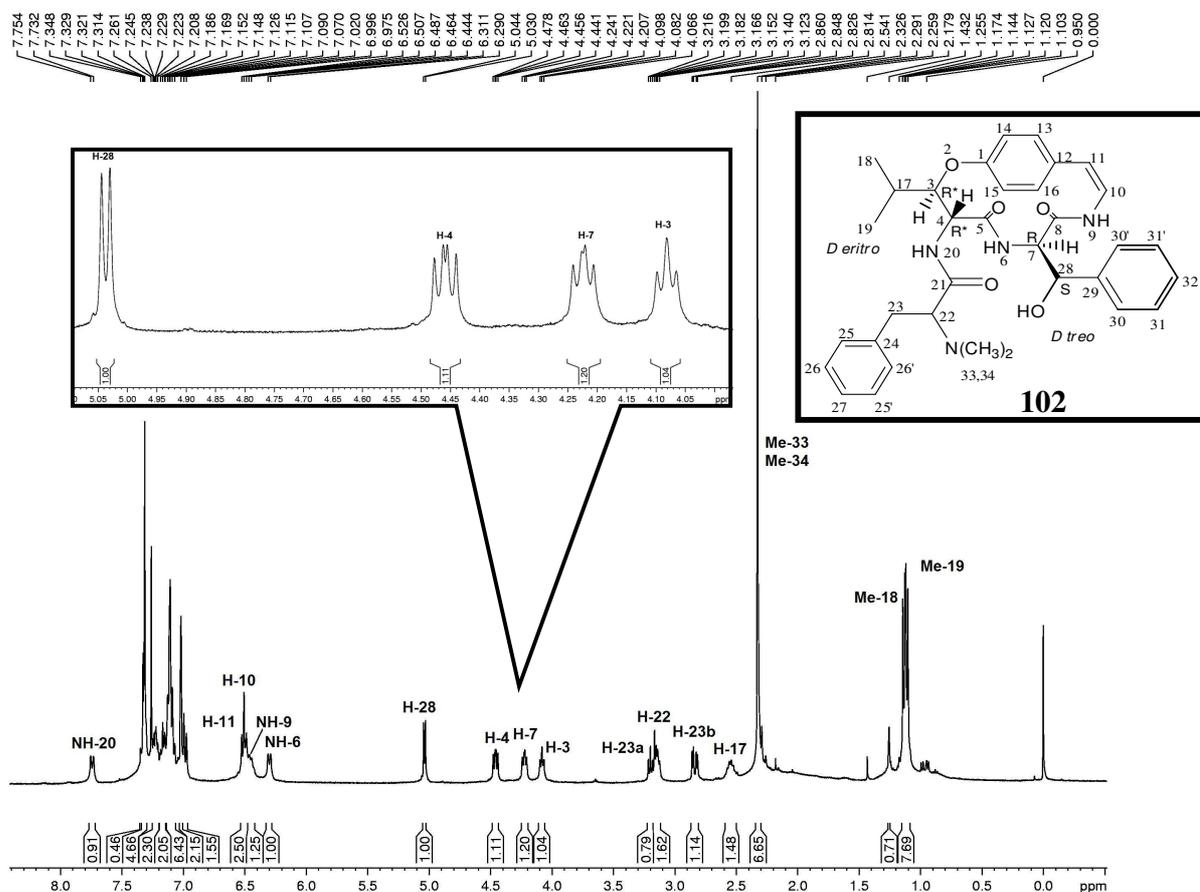


Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H , Scutianina E (**102**), em CDCl_3 , a 400,13 MHz.

O hidrogênio metínico H-3 (β -carbonílico) da unidade β -hidroxileucina absorve em δ 4,08 ppm, na forma de duplo dubleto, devido ao acoplamento com os hidrogênios metínicos H-17 com a constante de acoplamento de $J_{3,17} = 6,4$ Hz, e pelo acoplamento com o H-4 (δ 4,46 ppm) apresentando uma constante de acoplamento de $J_{3,4} = 6,0$ Hz. O hidrogênio amídico NH-20 dessa mesma unidade absorve como um dubleto que absorve em 7,74 ppm, devido ao acoplamento com o H-4 ($J_{\text{NH-20-4}} = 8,8$ Hz). A constante de acoplamento entre o H-3 e H-4 de 6 Hz, indica uma configuração *eritro* para a unidade β -hidroxiaminoácido (hidroxileucina).

A unidade β -fenilserina foi identificada, com exceção dos sinais dos hidrogênios aromáticos, pelos sinais em 4,22 ppm como sendo o H-7 na forma de duplo dubleto devido ao acoplamento com o hidrogênio amídico NH-6 (δ 6,30 ppm) e com o H-28 (δ 5,04 ppm) apresentando as seguintes constantes de acoplamento: $J_{7-\text{NH-6}} = 8,7$ Hz e $J_{7-28} = 5,6$ Hz.

Analisando-se ainda o espectro de ^1H (Figura 21), podemos observar o sinal do hidrogênio metínico H-22 (α -carbonílico) em δ 3,14 ppm, na forma de duplo dubleto devido ao acoplamento com os hidrogênios metilênicos diastereotópicos H-23a (δ 3,19 ppm) e H-23b (δ 2,83 ppm), do resíduo terminal básico, sendo que estes hidrogênios diastereotópicos aparecem na forma de duplos dubletos, devido ao acoplamento entre si e com o H-22. As constantes de acoplamento observadas entre este sistema são as seguintes: $J_{22-23a} = 5,2$ Hz; $J_{22-23b} = 6,8$ Hz; $J_{23a-23b} = 13,6$ Hz. Ainda podemos observar um singlete em δ 2,33 ppm referente aos seis hidrogênios pertencentes as duas metilas, Me-33 e Me-34, do resíduo básico terminal *N,N*-dimetilado.

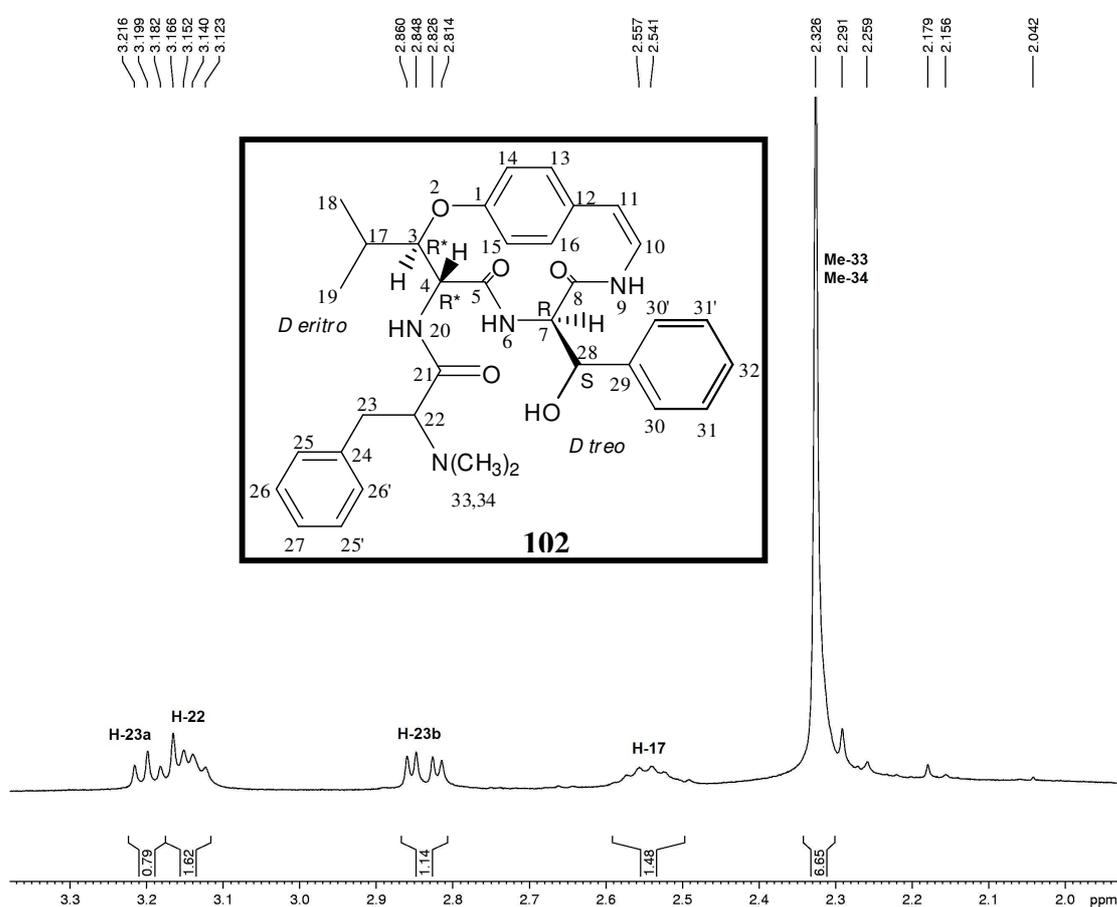


Figura 21 - Espectro expandido de RMN de ^1H região δ 2,0-3,3 ppm de Scutianina E (**102**), em CDCl_3 , a 400,13 MHz.

Os hidrogênios pertencentes ao grupo enamina da unidade *p*-hidroxiestirilamina foram atribuídos a partir das observações de espectros da literatura.⁷ Assim, o hidrogênio amídico NH-9

é representado por um dubleto em δ 6,45 ppm ($J_{\text{NH-9-10}} = 8,0$ Hz;) resultante do acoplamento com H-10. Este último, que absorve a δ 6,50 ppm acopla com NH-9 e com o hidrogênio H-11 (δ 6,51 ppm). Como estes aparecem muito próximos não foi possível calcular as constantes de acoplamento.

Os hidrogênios aromáticos pertencentes às unidades *p*-hidroxiestirilamina, fenilalanina e do resíduo terminal básico, apresentam deslocamentos entre δ 6,97-7,34 ppm, gerando sinais sobrepostos de difícil atribuição.

O espectro de COSY apresenta as correlações via ^1H - ^1H entre os hidrogênios presentes em AL2 (**102**), através dos sistemas de spins (Figura 22).

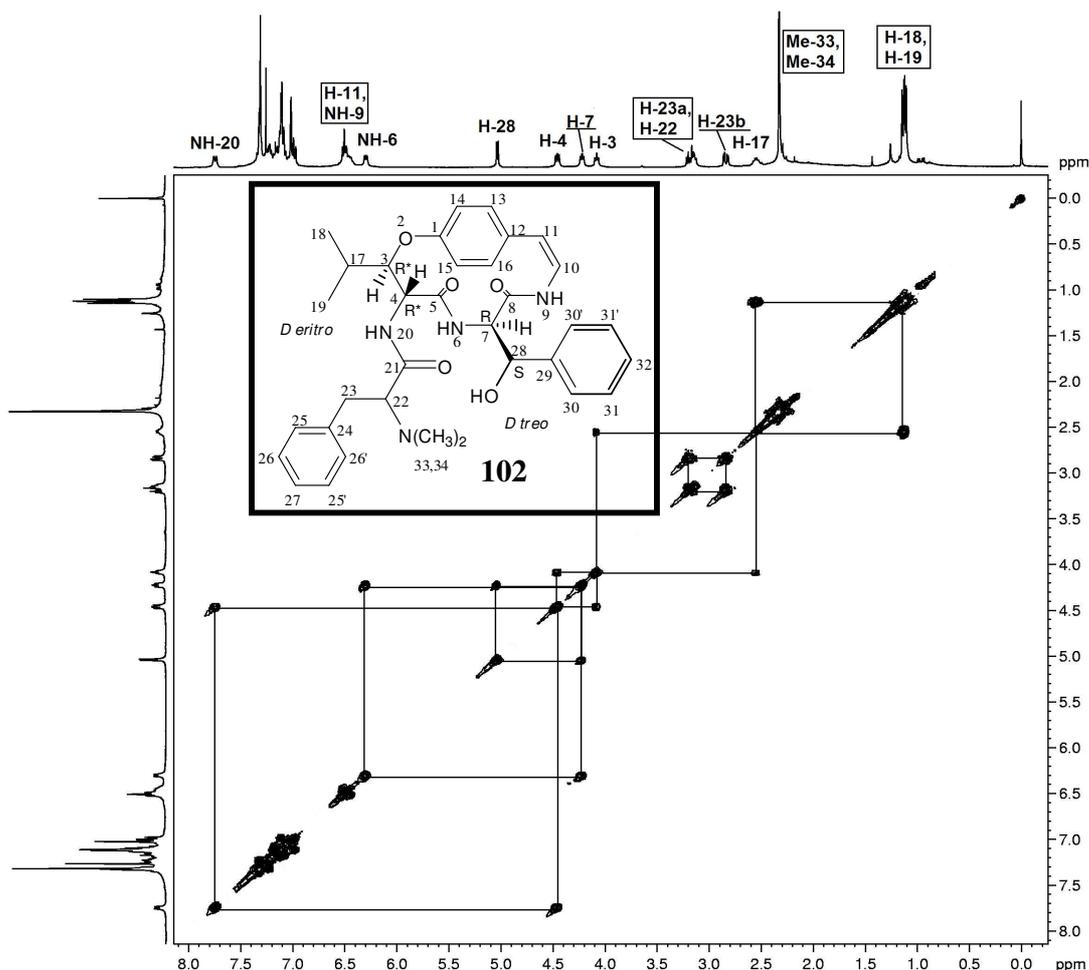


Figura 22 - Espectro de RMN 2D, COSY de AL2 (**102**), em CDCl_3 a 400 MHz.

As unidades *N,N*-dimetil fenilalanina no espectro de COSY (Figura 23) foi caracterizada a partir da correlação observada entre hidrogênio metínico H-22 com os hidrogênios metilênicos diastereotópicos H-23a e H-23b, e estes hidrogênios diastereotópicos possuem uma correlação entre si, completando assim um sistema isolado de spins.

A presença da unidade β -fenilserina participante do sistema macrocíclico, foi identificada no espectro de COSY, através do sistema de spins, onde o hidrogênio amídico NH-6 tem uma correlação com o hidrogênio metínico H-7, e este por sua vez se correlaciona com o hidrogênio H-28.

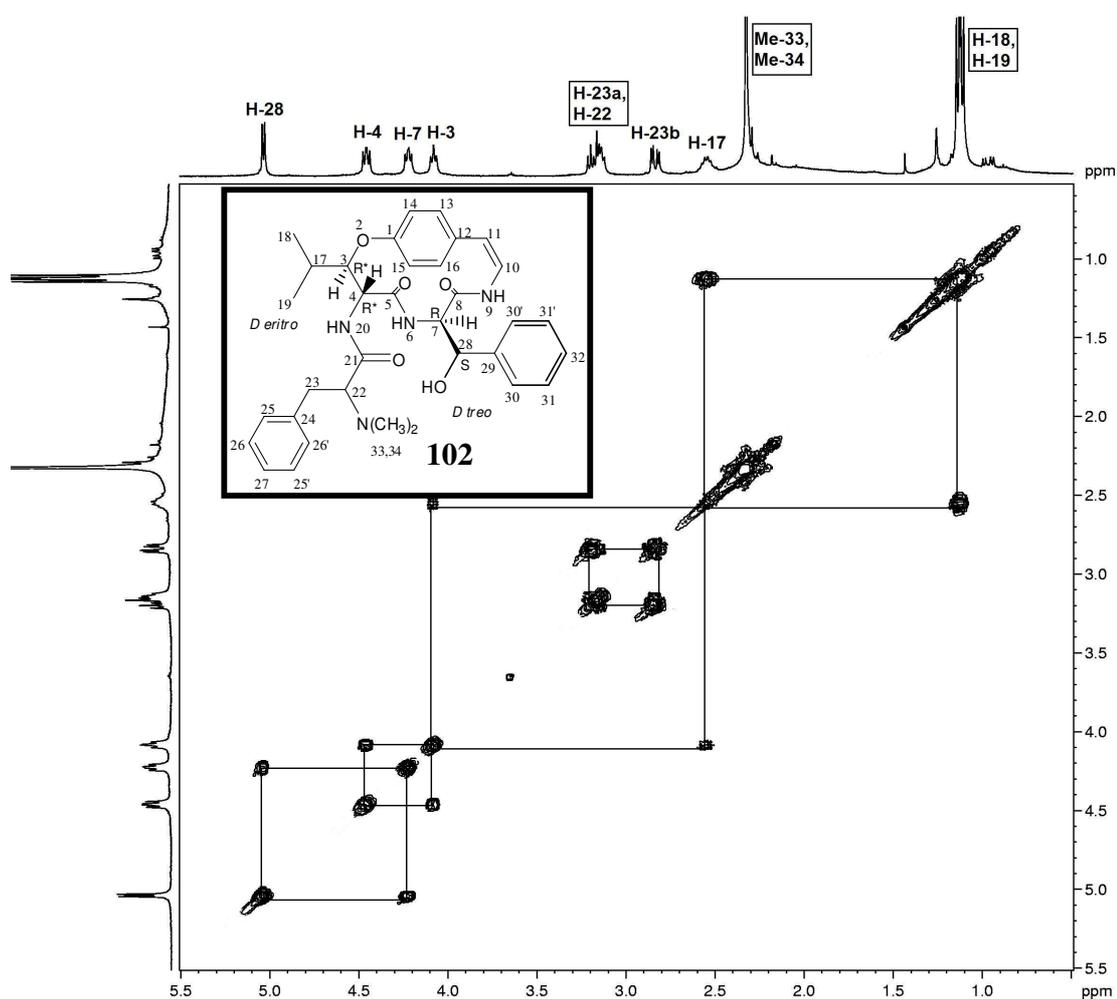


Figura 23 - Espectro expandido de RMN de 2D, COSY, região δ 0,5-5,5 ppm de AL2 (**102**), em CDCl_3 a 400 MHz.

Outro sistema de spins que aparece no espectro de COSY é o sistema em que aparece a correlação entre o hidrogênio metínico H-3 com o hidrogênio metínico α -carbonílico H-4, que por sua vez se correlaciona com o hidrogênio amídico NH-20, confirmando assim a presença da unidade β -hidroxileucina no alcalóide AL2 (**102**).

Podemos visualizar na Figura 24 o espectro de RMN de ^{13}C do alcalóide AL2 (**102**), na qual temos a presença de trinta carbonos. Destes sinais, quatro indicam sobreposição de dois núcleos de carbono (C-25 e C-25', C-26 e C-26', C-30 e C-30', C-31 e C-31'), perfazendo um total de trinta e quatro carbonos presentes no alcalóide AL2.

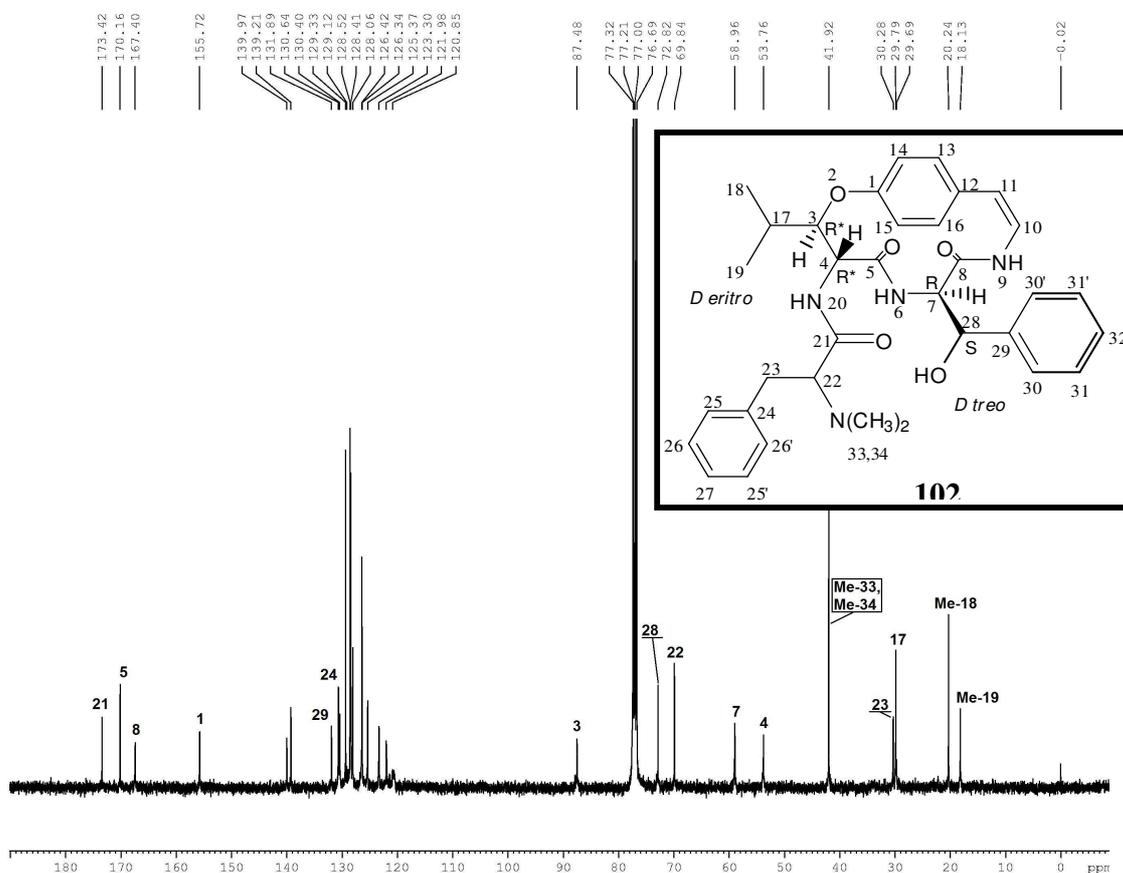


Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C de AL2 (**102**), em CDCl_3 , a 100,62 MHz.

No espectro de carbono, o deslocamento químico do C-3 em 87,4 ppm e de 53,7 ppm nos indicam uma configuração D-eritro para a unidade β -hidroxiaminoácido (hidroxileucina).

Ainda foi realizado o experimento de HMQC (Figura 25) onde temos a correlação do hidrogênio ligado diretamente ao seu carbono. Este experimento é de grande importância principalmente quando temos os hidrogênios diastereotópicos, podendo assim fazer as atribuições destes hidrogênios.

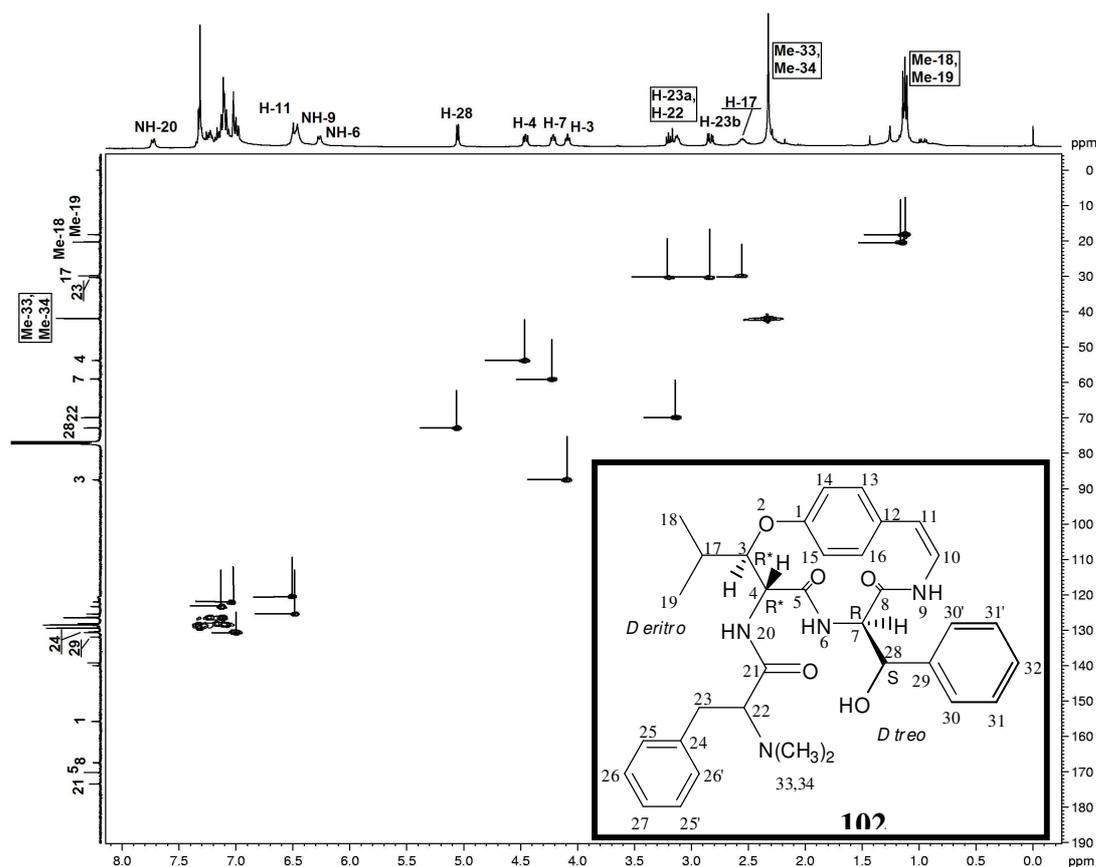


Figura 25 - Espectro 2D, heteronuclear $^1J_{H-C}$ de AL2 (**102**), em $CDCl_3$, a 400 MHz

Após a análise destes experimentos e comparando estes dados com registros da literatura, foi proposta a estrutura **102** para AL2, a qual corresponde ao alcalóide ciclopeptídico scutianina E, já descrito anteriormente na literatura,⁹⁹ e já isolado anteriormente na espécie *S. buxifolia*.

Na Tabela 24 podemos observar a relação dos principais deslocamentos químicos de 1H e ^{13}C e as constantes de deslocamento de AL2 (**102**).

Tabela 24 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN de ^1H e ^{13}C para AL2 (**102**), em CDCl_3 , 400 MHz.

H/C	δ ^1H (ppm); J (Hz)	δ ^{13}C (ppm)
1	-	155,72
2	-	-
3	4,08 (dd; $J_{3,4} = 6,0$; $J_{3,17} = 6,4$)	87,48
4	4,46 (dd; $J_{4,3} = 6,0$; $J_{4,20} = 8,8$)	53,76
5	-	170,16
6	6,30 (d; $J_{6,7} = 8,7$)	-
7	4,22 (dd; $J_{7,28} = 5,6$; $J_{7,6} = 8,7$)	58,96
8	-	167,40
9	6,45 (d; $J_{9,10} = 8,0$)	-
10	6,50 (dd; $J_{10,11} = 7,6$; $J_{10,9} = 8,0$)	125,37
11	6,51 (d; $J_{11,10} = 7,6$)	120,85
12	-	-
13	-	-
14	} 6,97-7,34	} 121,98-139,97
15		
16		
17	2,54 (ddd; $J_{17,3} = 6,4$; $J_{17,18} = J_{17,19} = 6,8$)	29,79
18	1,11 (d; $J_{18,17} = 6,8$)	18,13
19	1,13 (d; $J_{19,17} = 6,8$)	20,24
20	7,74 (d; $J_{20,4} = 8,8$)	-
21	-	173,42
22	3,14 (dd; $J_{22,23a} = 5,2$; $J_{22,23b} = 6,8$)	69,78
23	(23a) 3,19 (dd; $J_{23a,22} = 5,2$; $J_{23a,23b} = 13,6$)	30,28
	(23b) 2,83 (dd; $J_{23b,22} = 6,8$; $J_{23b,23a} = 13,6$)	
24	-	139,21
25	-	-
26	} 6,97-7,34	} 121,98-139,97
27		
28	5,04 (d; $J_{28,7} = 5,6$)	72,82
29	-	-
30	-	-
31	} 6,97-7,34	} 121,98-139,97
32		
33/34	2,33 (s)	41,90

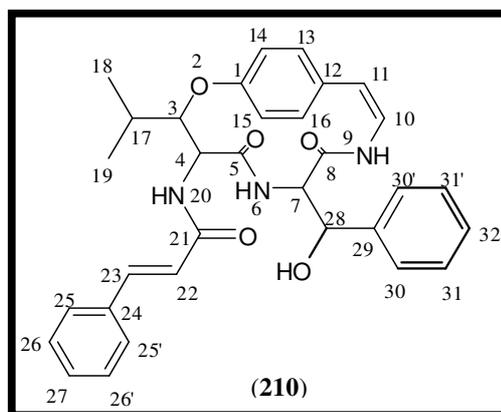
5.1.2.2. Ciclopeptídeos Neutros

Este tipo de metabólito vem sendo isolado de plantas, principalmente da família Rhamnaceae, e se diferenciam dos alcalóides ciclopeptídicos pela ausência do grupamento básico N,N-dimetila ou N-metila, sendo por isso considerados como compostos peptídicos cíclicos neutros. Para diferenciar esta classe de metabólitos dos alcalóides ciclopeptídicos, utiliza-se a terminação *eno* para denominá-los, devido à presença de uma insaturação entre os carbonos C-22 e C-23, enquanto a terminação *ina* é utilizada para denominar os alcalóides.

Apesar da literatura especializada apresentar esta classe de compostos as vezes como alcalóides,¹³⁸ e outras como substâncias neutras, neste trabalho vamos considerá-los como não sendo alcalóides, e denominá-los como compostos ciclopeptídicos neutros. Neste trabalho foram isolados quatro compostos com estas características, os quais foram codificados da seguinte forma: Scutianeno W (**210**), Scutianeno X (**211**), Scutianeno Y (**212**) e Scutianeno Z (**213**).

5.1.2.2.1. Identificação do ciclopeptídeo Scutianeno W (**210**)

O composto codificado como NE1 (**210**), foi nomeado como sendo Scutianeno W. Este composto foi isolado da fração etérea básica conforme descrito na parte experimental, na forma de um pó branco, que quando testado frente ao reagente de Dragendorff formou uma mancha esbranquiçada, característica deste tipo de composto. Este composto foi submetido a análise de RMN de ¹H e ¹³C (uni- e bidimensionais), podendo-se sugerir que neste composto temos a presença da unidade hidroxileucina como β-hidroxiaminoácido e a β-fenilserina como unidades participantes do macrociclo de 14 membros.



O espectro de RMN de ^1H (Figura 26), realizado em DMSO a 400,13 MHz de NE1 (**210**), permitiu identificar os sinais das metilas da unidade β -hidroxileucina, como dois dubletos, Me-19 com deslocamento químico de 0,82 ppm ($J_{19-17} = 6,4$ Hz) e Me-18 de 1,12 ppm ($J_{18-17} = 6,4$ Hz). Esses dubletos resultam do acoplamento com o hidrogênio metínico H-17, e este por sua vez aparece no espectro de ^1H na forma de multipletto em 2,05 ppm. Já os hidrogênios metínicos H-3 que apresenta um deslocamento químico em 4,81 ppm e o H-4 que corresponde ao sinal espectral em 4,67 ppm, aparecem na forma de duplo dubletos, como podemos observar na Figura 38. O H-3 acopla com o H-17 e com o H-4, com as seguintes constantes de acoplamento: $J_{3-17} = 1,84$ Hz e $J_{3-4} = 7,1$ Hz. Esta constante de acoplamento indica uma configuração *eritro* para o β -hidroxiaminoácido (hidroxileucina). O duplo dubleto do hidrogênio metínico H-4 resulta do acoplamento com H-3 e com NH-20 ($J_{4-\text{NH-20}} = 9,8$ Hz). NH-20, por sua vez, absorve em 8,33 ppm na forma de dubleto devido ao acoplamento com H-4.

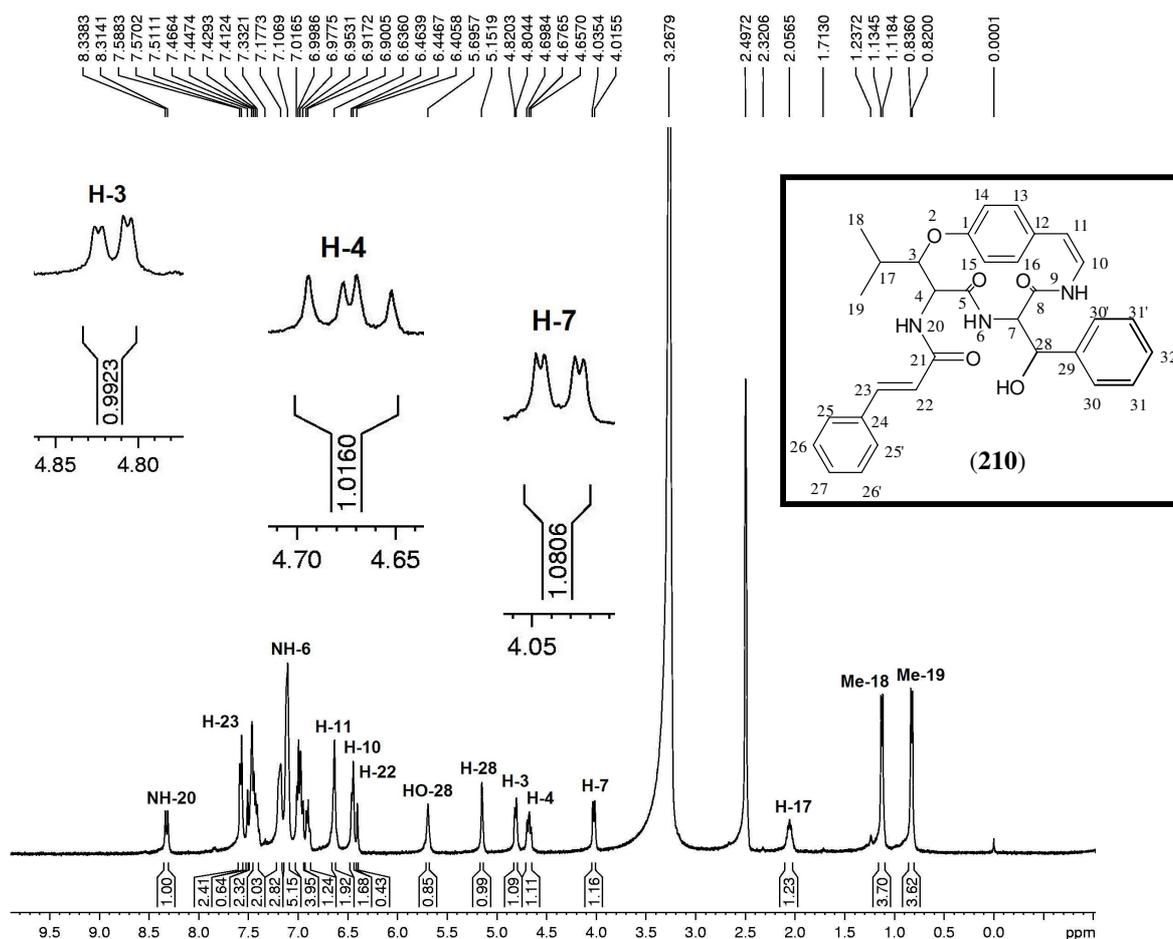


Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H , Scutianeno W (**210**), em DMSO, a 50°C, a 400,13 MHz.

Outros sinais que aparecem no espectro de RMN de ^1H são referentes a unidade β -fenilserina, os quais foram identificados, com exceção dos aromáticos que são de difícil caracterização devido a sobreposição de sinais. O sinal espectral em 4,03 ppm se refere ao H-7, que aparece na forma de duplo dubleto devido ao acoplamento com o hidrogênio H-28, que acopla com o sinal em 5,15 ppm ($J_{7-28} = 1,84 \text{ Hz}$) e com o hidrogênio amídico NH-6, que acopla com o sinal em 7,10 ppm ($J_{7-\text{NH-6}} = 9,9 \text{ Hz}$). A constante de acoplamento entre os hidrogênios H-7 e H-28 de aproximadamente 2,0 Hz, indica uma unidade β -fenilserina com configuração relativa *treo*. Outro sinal pertencente a esta unidade é o sinal da hidroxila que pode ser observada com deslocamento químico de 5,63 ppm na forma de singlete. Os sinais dos hidrogênios aromáticos não foram caracterizados separadamente, sendo que se encontram na região espectral compreendida entre 6,88-7,46 ppm.

Além disso, observa-se outros dois sinais referentes aos hidrogênios olefínicos do substituinte que não fazem parte do sistema macrocíclico H-22 e H-23, estão localizados em 6,42 ppm e a 7,48 ppm respectivamente, com sinais na forma de dubleto devido ao acoplamentos entre estes dois hidrogênios ($J_{22,23} = J_{23,22} = 16,3 \text{ Hz}$), indicando uma geometria *trans*.

Os sinais dos hidrogênios aromáticos das unidades *p*-hidroxiestirilamina, fenilalanina e do grupamento que não faz parte do sistema macrocíclico se encontram na região compreendida entre 6,68-7,64 ppm.

A correta identificação dos sinais de hidrogênio que constituem as unidades β -hidroxileucina e os hidrogênios não aromáticos da fenilserina foram possíveis pela análise do espectro de COSY (Figuras 27 e 28), e ainda possibilitou analisar os demais sistemas de spins presentes no composto NE1.

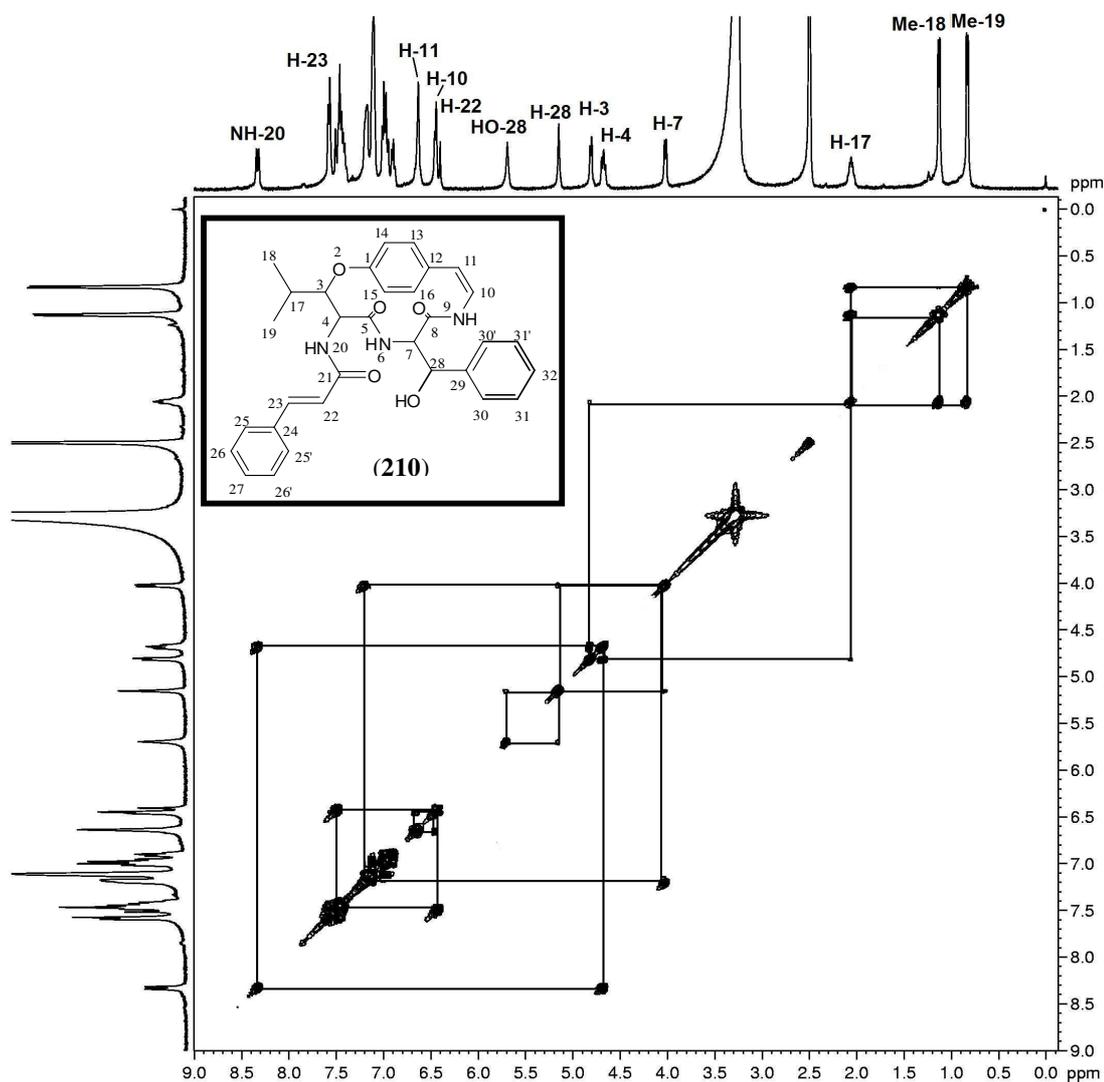


Figura 27 - Espectro de RMN 2D, COSY de Scutianeno W (**210**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

O hidrogênio amídico NH-20 possui um deslocamento químico bem característico, e neste composto aparece com deslocamento químico de 8,33 ppm. Partindo-se deste sinal, podemos observar o sistema de spin, onde o hidrogênio amídico possui uma correlação com o hidrogênio H-4, que por sua vez se correlaciona com o hidrogênio H-3. Na sequência o hidrogênio H-3 apresenta uma correlação com o hidrogênio H-17 e este possui correlação com as metilas Me-18 e Me-19, conforme podemos visualizar na Figura 27.

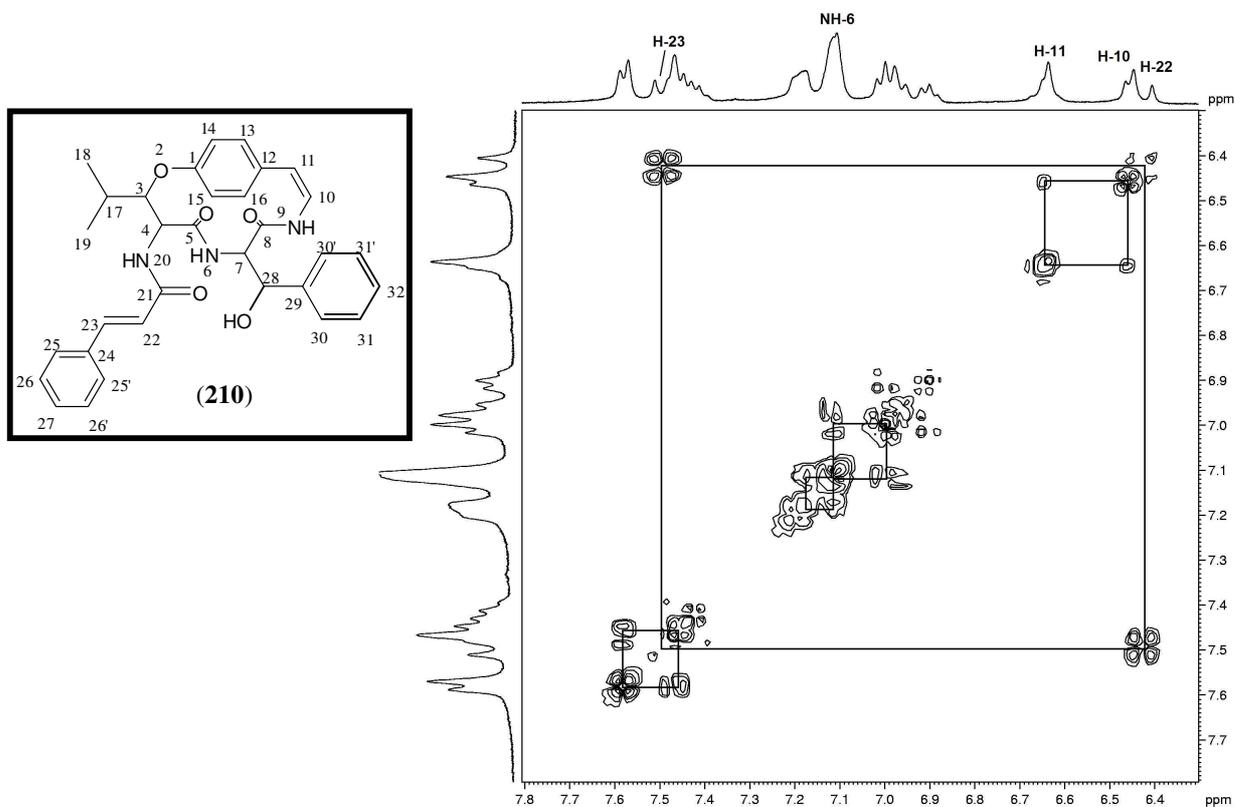


Figura 28 - Espectro expandido de RMN de 2D, COSY, região δ 6,30-7,80 ppm de Scutianeno W (**210**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

Nesse mesmo experimento, foi possível identificar o sistema de spins referente à unidade fenilserina, participante do sistema macrocíclico. Para a atribuição desta unidade partiu-se do sinal localizado em 7,10 ppm, relativo ao hidrogênio amídico NH-6, que apresenta uma correlação com o hidrogênio metínico H-7, que absorve em 4,03 ppm. Este por sua vez, mostra uma correlação com o hidrogênio H-28 que absorve em 5,15 ppm, que possui uma correlação com a hidroxila HO-28, terminando, desta forma, o sistema de spins.

Na Figura 28, que compreende a região espectral de 6,30-7,80 ppm, podemos observar outros dois sistemas de spins isolados, referentes a correlação entre os hidrogênios H-22 e H-23, os quais não fazem parte do sistema macrocíclico e, ainda, visualizamos a correlação entre os hidrogênios metínicos H-10 e H-11, que fazem parte do sistema macrocíclico, sendo que neste espectro não foi possível verificar a presença da correlação entre o hidrogênio metínico H-10 com o hidrogênio amídico NH-9.

O espectro de carbono totalmente desacoplado (Figuras 29 e 30) permitiu identificar 28 sinais, entre os quais, quatro indicam a presença de dois núcleos de carbono, através de suas intensidades, perfazendo um total de 32 átomos de carbono, que correspondem ao número de carbonos observados na estrutura. Esses sinais foram posteriormente confirmados pelos espectros de HMQC e HMBC.

Os deslocamentos químicos dos carbonos C-3 e C-4 são importantes para indicar a provável configuração da unidade β -hidroxiaminoácido. Neste caso o deslocamento químico de 82,58 ppm para C-3 e de 54,13 ppm para C-4, indicam uma configuração *L-eritro* para a unidade hidroxileucina.

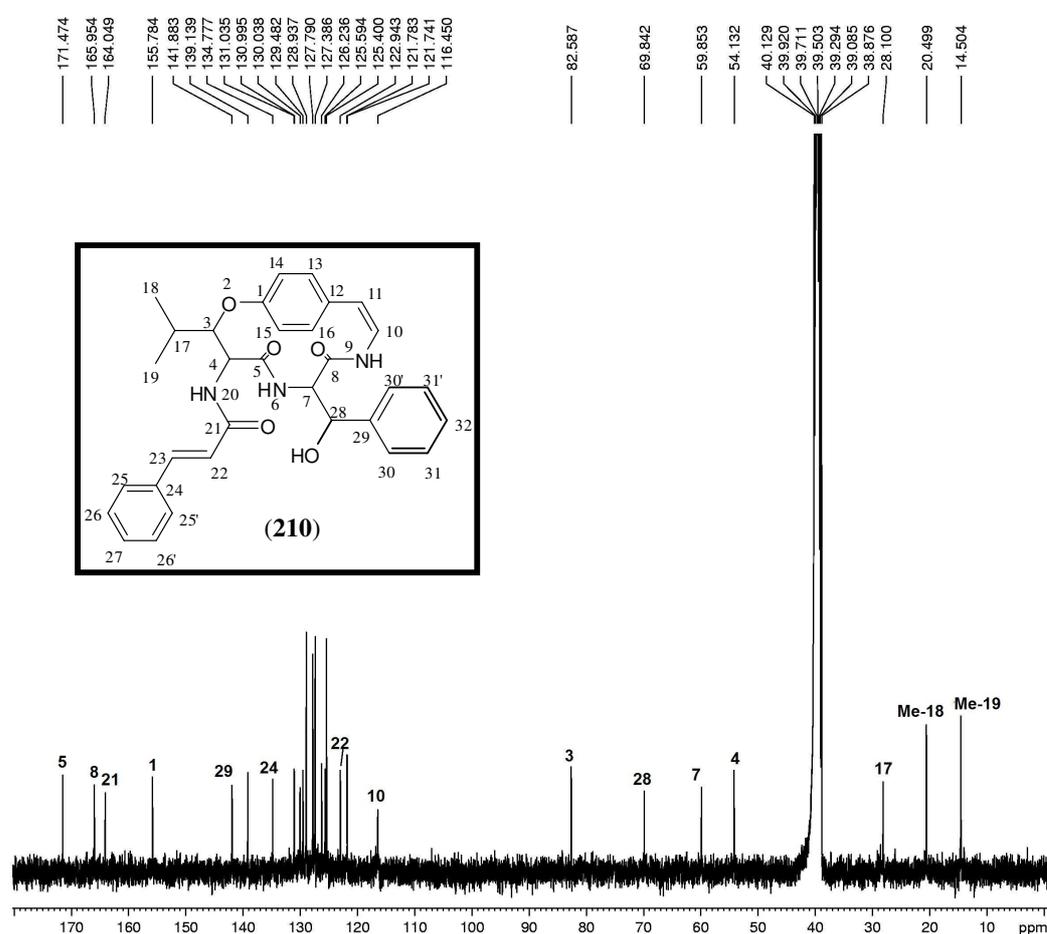


Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C de Scutianeno W (210), em DMSO, a 50°C , a 100,62 MHz.

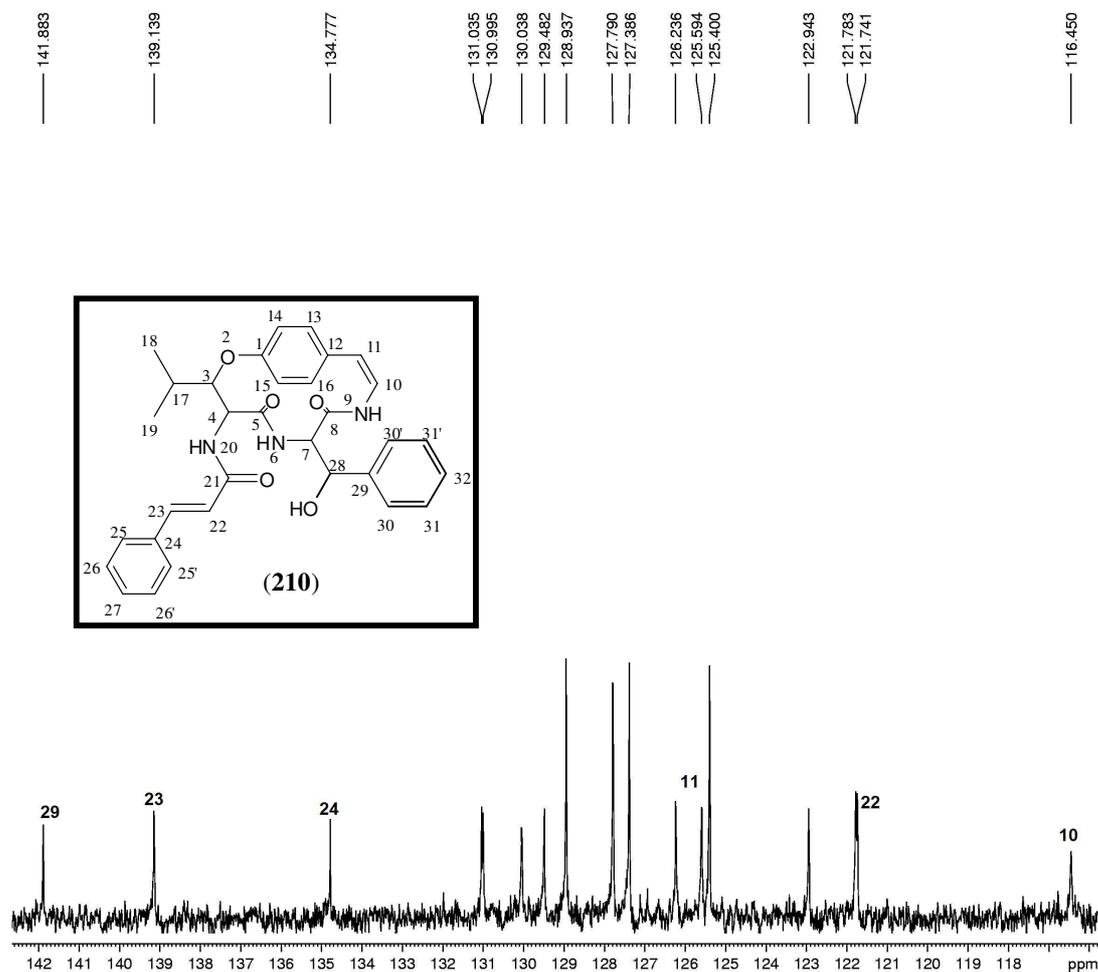


Figura 30 - Espectro expandido de RMN de ^{13}C de Scutianeno W (**210**), região δ 116,00-142,50 ppm, em DMSO, a 50°C , a 100,62 MHz.

O espectro de DEPT 135° (Figura 31), revela que dos 28 sinais encontrados no espectro de carbono totalmente desacoplado, sete sinais desaparecem, constatando-se, desse modo, a presença de sete carbonos desidrogenados, sendo três pertencentes as carbonilas C-5, C-8 e C-21, localizados na região espectral entre δ 155,0-172,0 ppm e, quatro sinais referentes aos carbonos aromáticos C-1, C-12, C-24 e C-29. Neste espectro não foi identificado nenhum sinal com amplitude negativa, confirmando assim a ausência de carbonos metilênicos, como o proposto pela estrutura.

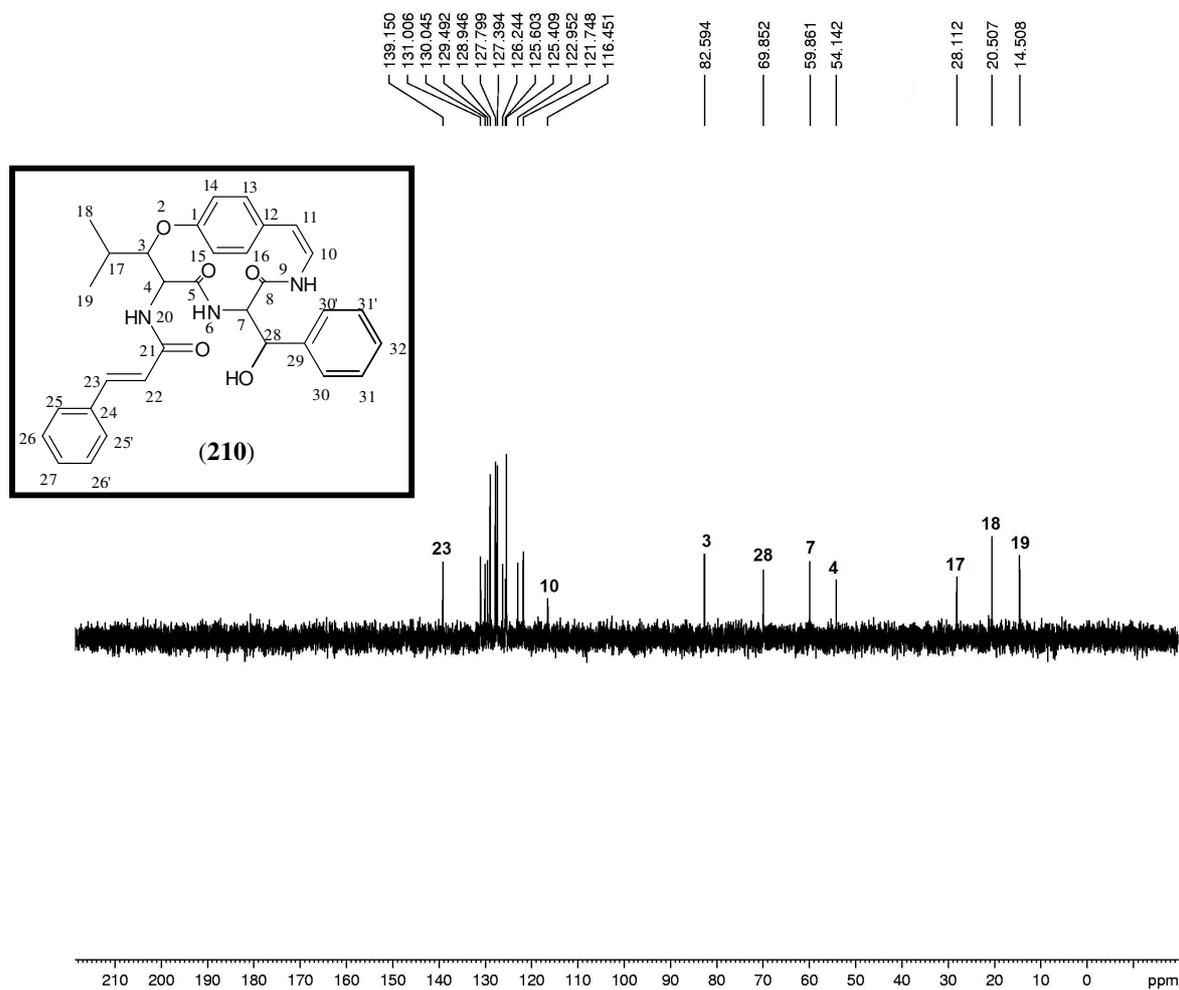


Figura 31 - Espectro de DEPT 135° de Scutianeno W (**210**), em DMSO, a 50°C, a 100,62 MHz.

A confirmação dos carbonos hidrogenados foi realizada com o auxílio do espectro de HMQC (Figuras 32). Além disso, o espectro facilita a distinção entre os carbonos hidrogenados dos não hidrogenados e a correlação de cada sinal de hidrogênio com o seu respectivo carbono.

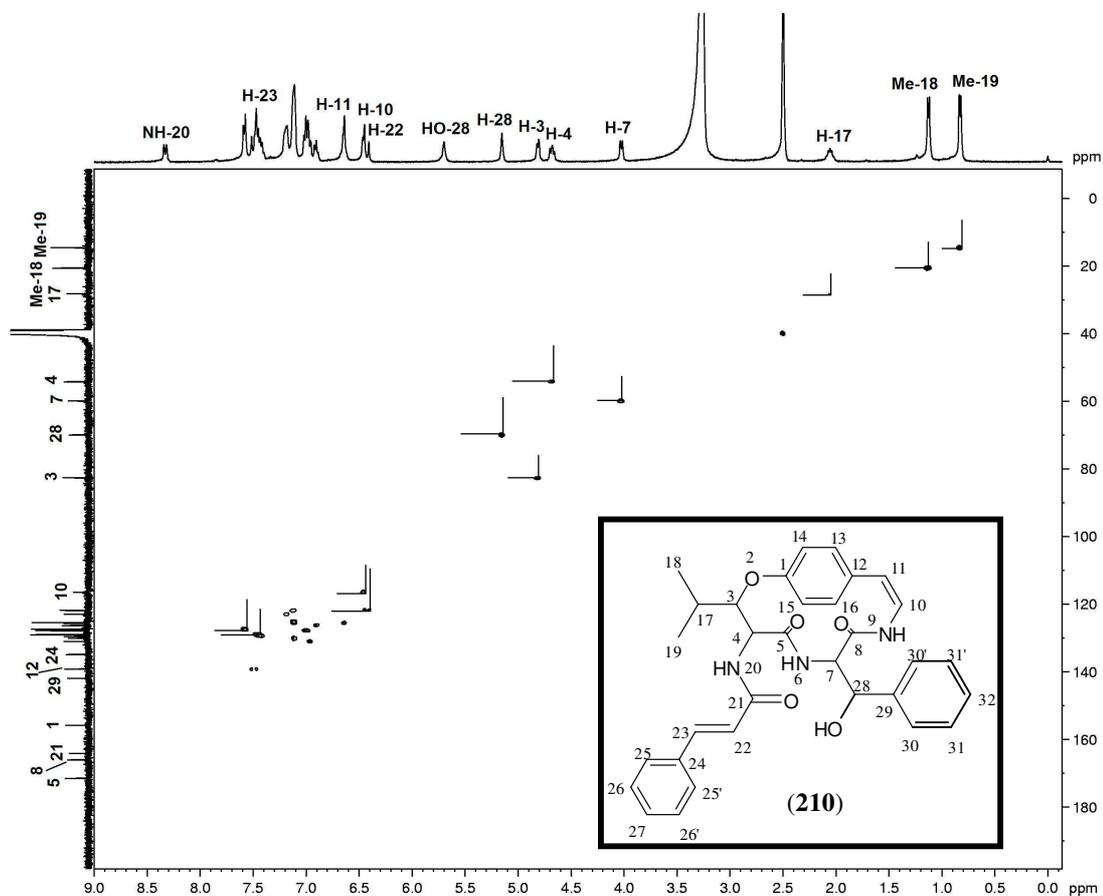


Figura 32 - Espectro 2D, heteronuclear $^1J_{H-C}$, HMQC de Scutianeno W (**210**), em DMSO, a 50°C , a 400 MHz.

A análise do espectro de HMBC (Figuras 33) revela correlações à longa distância via 2J e 3J que permitiram atribuir todas as carbonilas e a confirmação de outros sinais, podendo ser observadas as principais correlações neste espectro na Figuras 33, e ainda encontram-se na Tabela 25.

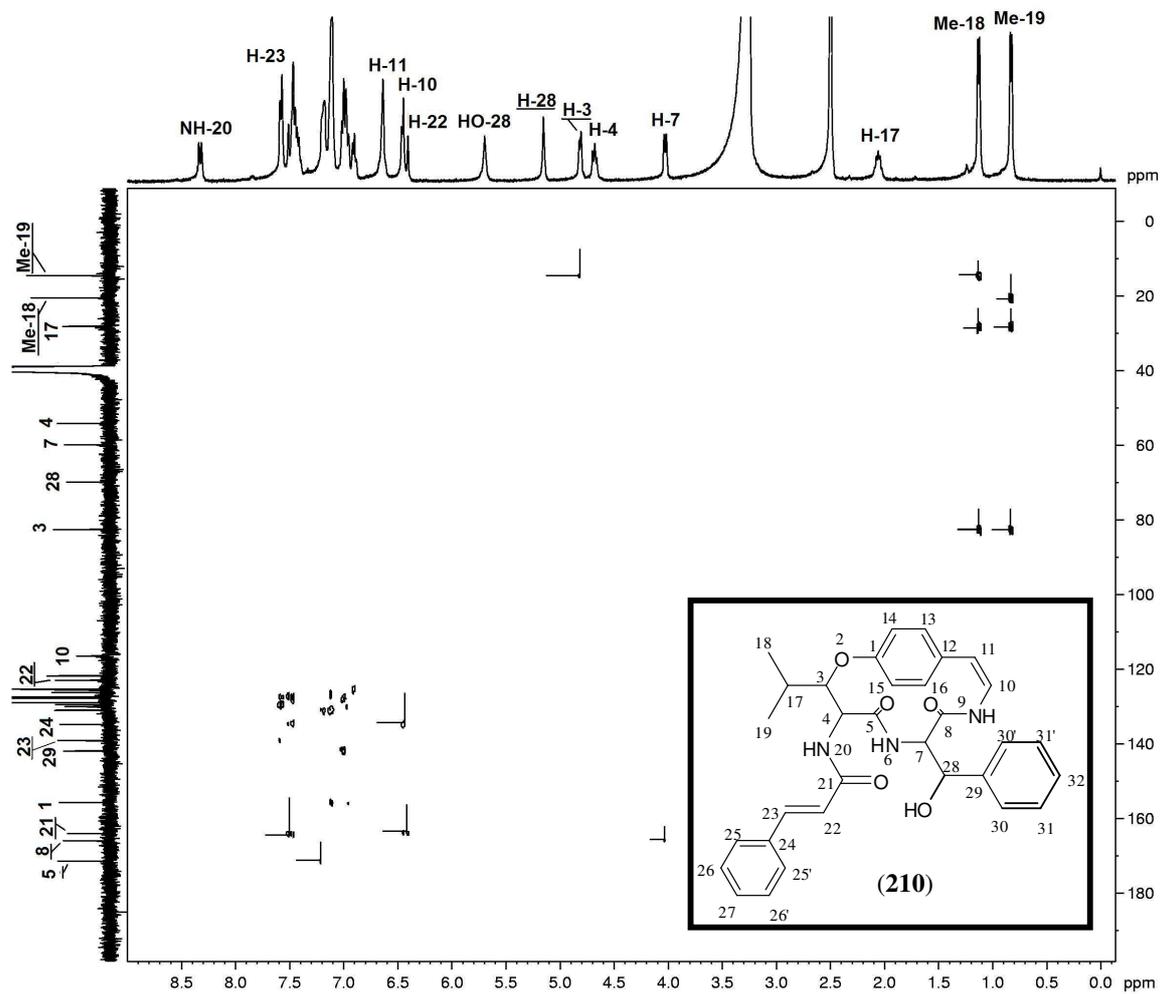


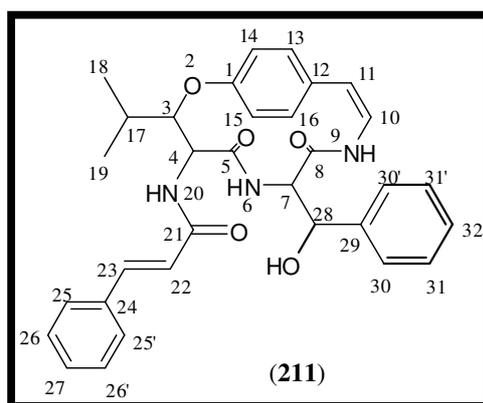
Figura 33 - Espectro 2D, heteronuclear $^2\text{-}^3J_{\text{H-C}}$, HMBC de Scutianeno W (**210**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

Tabela 25 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN de ^1H e ^{13}C para Scutianeno W (**210**), em DMSO, a 50°C , a 400 MHz.

H/C	δ ^1H (ppm); J (Hz)	δ ^{13}C (PPM)	HMBC
1	-	155,78	
2	-	-	
3	4,81 (dd; $J_{3,4} = 7,1$; $J_{3,17} = 1,8$)	82,58	C ₁₈
4	4,67 (dd; $J_{4,3} = 7,1$; $J_{4,\text{NH}20} = 9,8$)	54,13	
5	-	171,47	
6	7,10 (d; $J_{\text{NH}6,7} = 9,8$)	-	
7	4,03 (dd; $J_{7,\text{NH}-6} = 9,8$; $J_{7,28}=1,84$)	59,85	C ₈
8	-	165,95	
9	6,90 (d; $J_{9,10} = 6,8$)	-	
10	6,45 (d; $J_{10,9} = 6,8$)	116,45	
11	6,63	125,59	
12	} 6,88-7-19	} 121,74-141,88	
13			
14			
15	7,57 (d; $J_{15,16} = 7,24$)	127,38	
16	6,68-7-19		
17	2,05 (m)	28,10	
18	1,12 (d; $J_{18,17} = 6,4$)	20,50	C ₁₉ , C ₁₇ , C ₃
19	0,82 (d; $J_{19,17} = 6,4$)	14,50	C ₁₈ , C ₁₇ , C ₃
20	8,33 (d; $J_{\text{NH}20,4} = 9,8$)	-	
21	-	164,05	
22	6,42 (d; $J_{22,23} = 16,3$)	121,78	C ₂₁
23	7,48 (d; $J_{23,22} = 16,3$)	139,13	C ₂₁
24	-	134,77	
25	} 6,68-7-19	} 121,74-141,88	
26			
27			
28	5,15 (d; $J_{28,7}=1,84$)	69,84	
OH	5,63 (s)	-	
29	-	141,88	
30	} 6,68-7-19	} 121,74-141,88	
31			
32			

5.1.2.2.2. Identificação do ciclopeptídeo Scutianeno X (211)

A estrutura **211** foi proposta para esse metabólito a partir da análise dos dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C e principalmente pela utilização das técnicas bidimensionais homo- e heteronucleares e sua estereoquímica relativa determinada por difração de raios-X de seu derivado acetilado.



Pela análise do espectro de RMN de ^1H , observou-se um espectro com deslocamentos químicos muito próximos aos do alcalóide ciclopeptídico scutianina D (**98**), mas com a ausência das metilas do grupo N,N-dimetil. Também se pode observar pela análise dos espectros de RMN, uni- e bi-dimensionais, que estes são muito similares aos do composto Scutianeno W (**210**), indicando que este possui a mesma estrutura do composto **210** discutido anteriormente, tendo o mesmo número de átomos de carbono e de hidrogênio, porém com comportamento físico-químicos diferentes (ponto de fusão, Rf), podendo, desta forma, dizer que este composto é um diastereoisômero do ciclopeptídeo Scutianeno W (**210**). Observou-se a presença da unidade hidroxileucina como β -hidroxiaminoácido e a unidade β -fenilserina como participantes do sistema macrocíclico de 14-membros. Este composto, que possui o código NE2, foi nomeado como sendo Scutianeno X.

Analisando-se o espectro de RMN ^1H (Figuras 34 e 35), pode-se identificar a presença da unidade β -hidroxileucina pela presença de dois dubletos, com deslocamentos químicos em 0,89 e 1,15 ppm e com constante de acoplamento de 6,8 Hz, que correspondem às metilas Me-18 e Me-19. Esses dubletos resultam do acoplamento com o hidrogênio metínico H-17 que absorve em 1,86 ppm na forma de multipletto. Os hidrogênios metínicos H-3 e H-4 correspondem aos sinais

com deslocamentos químicos em 4,16 e 4,19 ppm, respectivamente, enquanto que o hidrogênio amídico NH-20 é atribuído ao sinal em 7,96 ppm, aparecendo na forma de duplete devido ao acoplamento com o hidrogênio metínico H-4 ($J_{20-4} = 8,8$ Hz). A constante de acoplamento entre os hidrogênios H-3 e H-4 é de 7,2 Hz, indicando uma configuração eritro para a β -hidroxiaminoácido (hidroxileucina), a mesma configuração proposta para o scutianeno W (**210**).

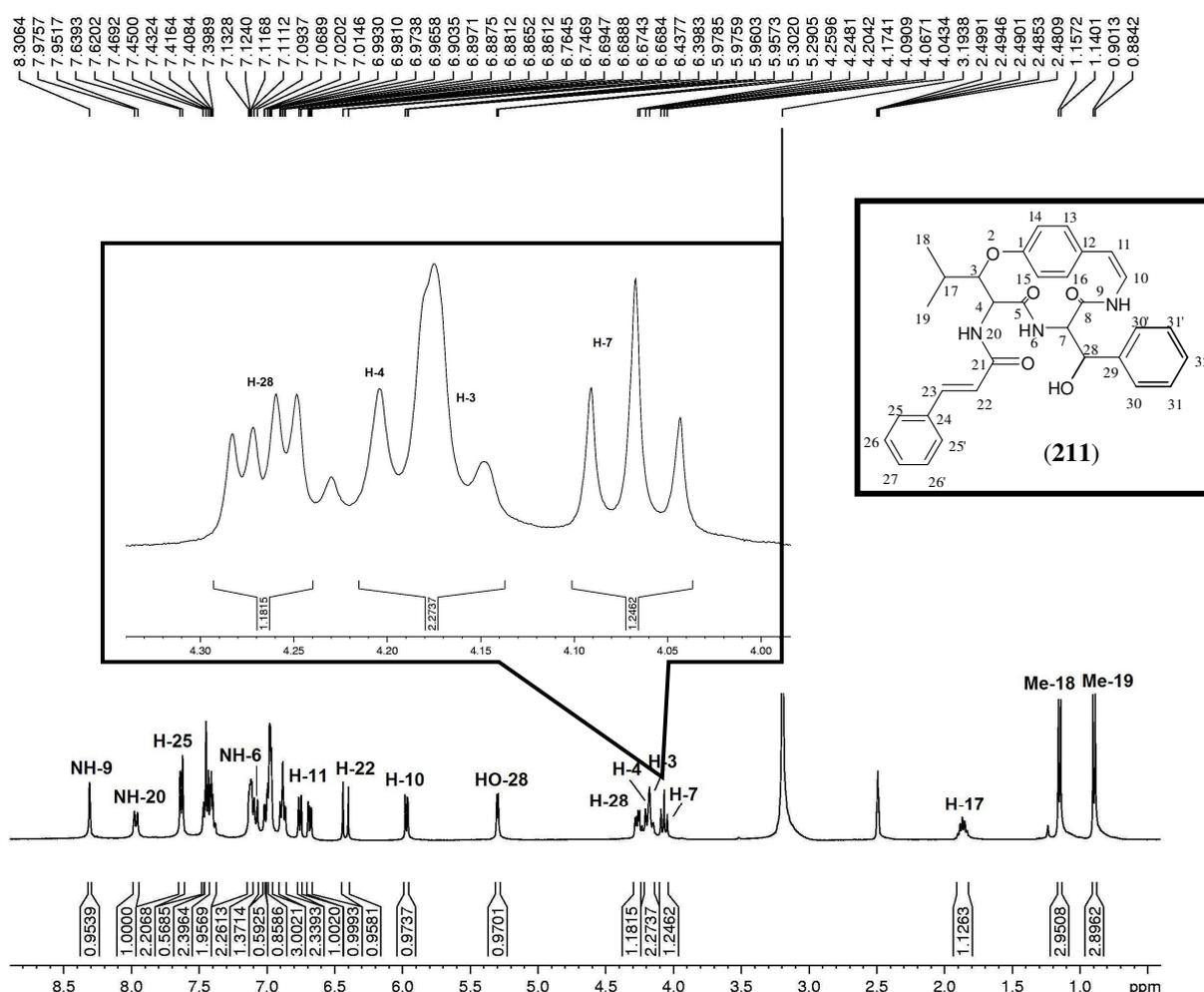


Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H , Scutianeno X (**211**), em DMSO, a 50°C, a 400,13 MHz.

Os hidrogênios pertencentes à unidade β -fenilserina, exceto os aromáticos, são caracterizados pelos deslocamentos químicos dos seguintes sinais: 4,06 ppm (*m*, H-7); 4,26 ppm (H-28) na forma de duplo dublete devido ao acoplamento com o H-7 ($J_{28-7} = 7,2$ Hz) e pelo acoplamento com OH-28 ($J_{28-\text{OH}-28} = 4,6$ Hz); 5,30 ppm (OH-28), aparecendo em forma de

dublete devido ao acoplamento com o H-28 ($J_{\text{OH-28-28}} = 4,6$ Hz) e o hidrogênio amídico NH-6 aparecendo em 7,08 ppm na forma de dublete devido ao acoplamento com H-7 ($J_{\text{NH-6-7}} = 9,9$ Hz). Este composto indica uma configuração *eritro* para a unidade β -fenilserina, o qual pode ser sugerido pela constante de acoplamento entre os hidrogênios H-7 e H-28, sendo diferente da sugerida para o diastereoisômero scutianeno W (**210**), para o qual foi proposta uma configuração *treo*.

Os hidrogênios olefínicos do grupamento que não fazem parte do sistema macrocíclico, podem ser localizados em 6,42 (H-22) e H-23 em 7,42 ppm, aparecendo na forma de dublete devido ao acoplamentos entre eles ($J_{22-23} = J_{23-22} = 15,7$ Hz), sugerindo uma relação *trans* entre eles.

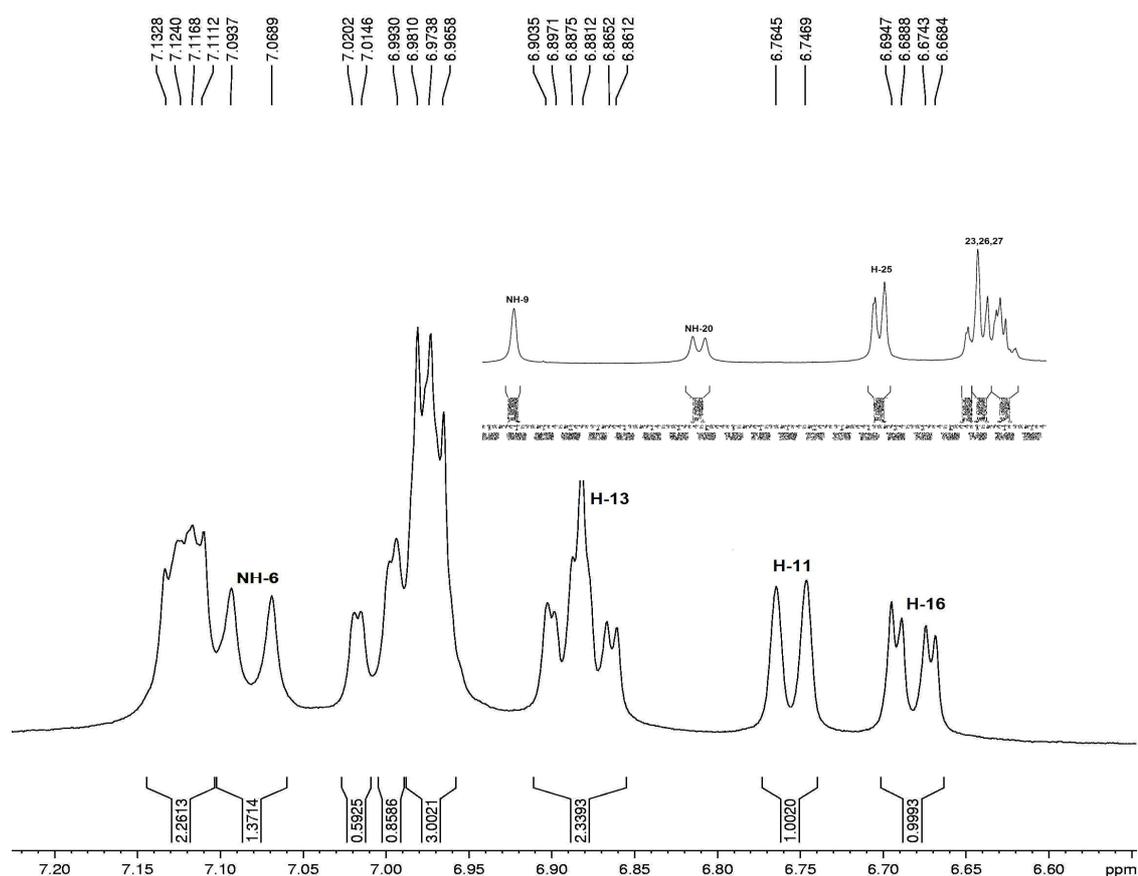


Figura 35 - Espectro expandido de RMN de ^1H região δ 6,60-7,20 ppm de Scutianeno X (**211**), em DMSO, a 50°C, a 400,13 MHz.

Os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos das unidades *p*-hidroxiestirilamina, fenilalanina e do grupamento que não faz parte do sistema macrocíclico, são de difícil atribuição devido a sobreposição de sinais e pela multiplicidade apresentada, e se encontram na região espectral compreendida entre 6,68-7,64 ppm. A localização desses sinais só foi possível através do experimento de COSY (Figura 36).

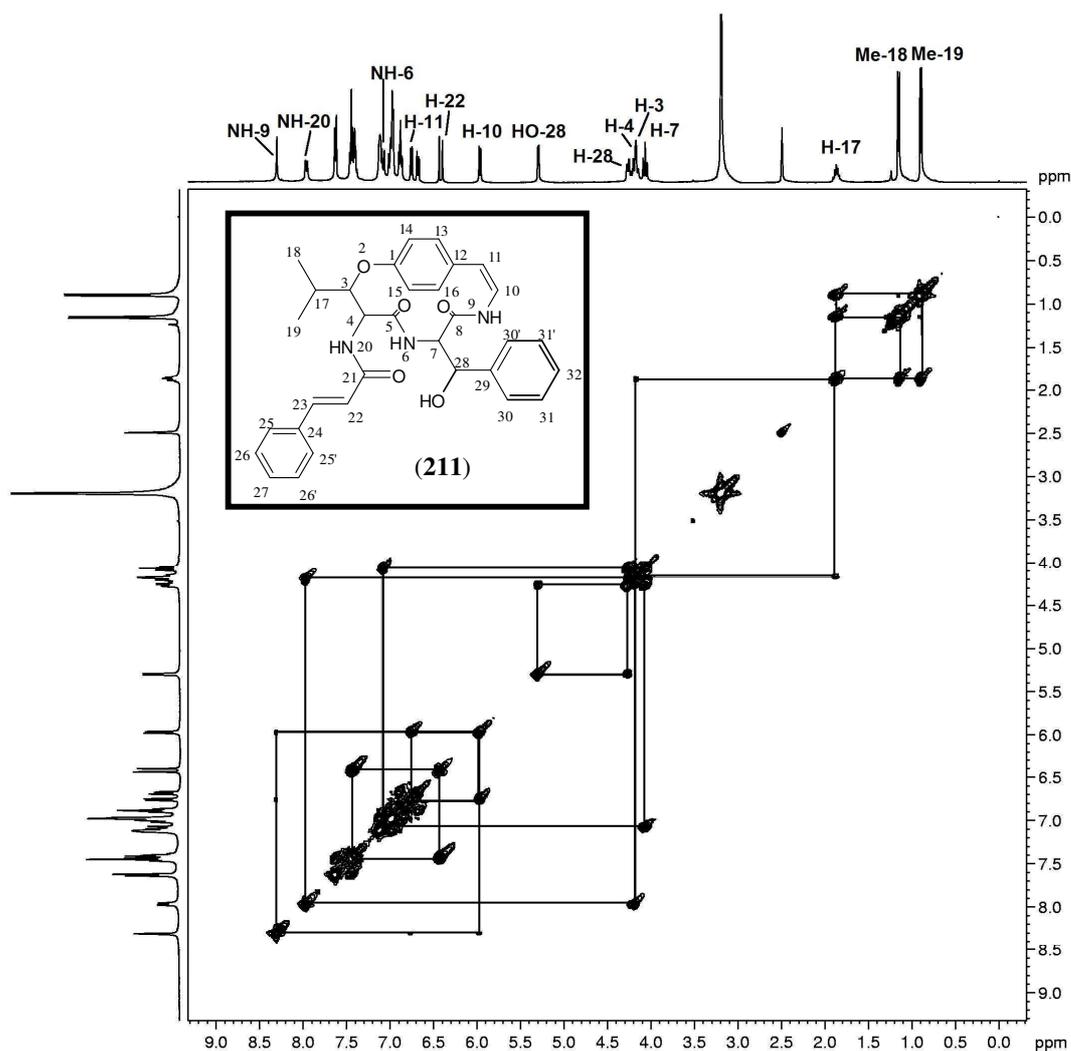


Figura 36 - Espectro de RMN 2D, COSY de Scutianeno X (**211**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

A identificação dos sinais de hidrogênio que constituem as unidades β -hidroxileucina e os hidrogênios não aromáticos da fenilserina foram possíveis pela análise do espectro de COSY (Figuras 36, 37 e 38).

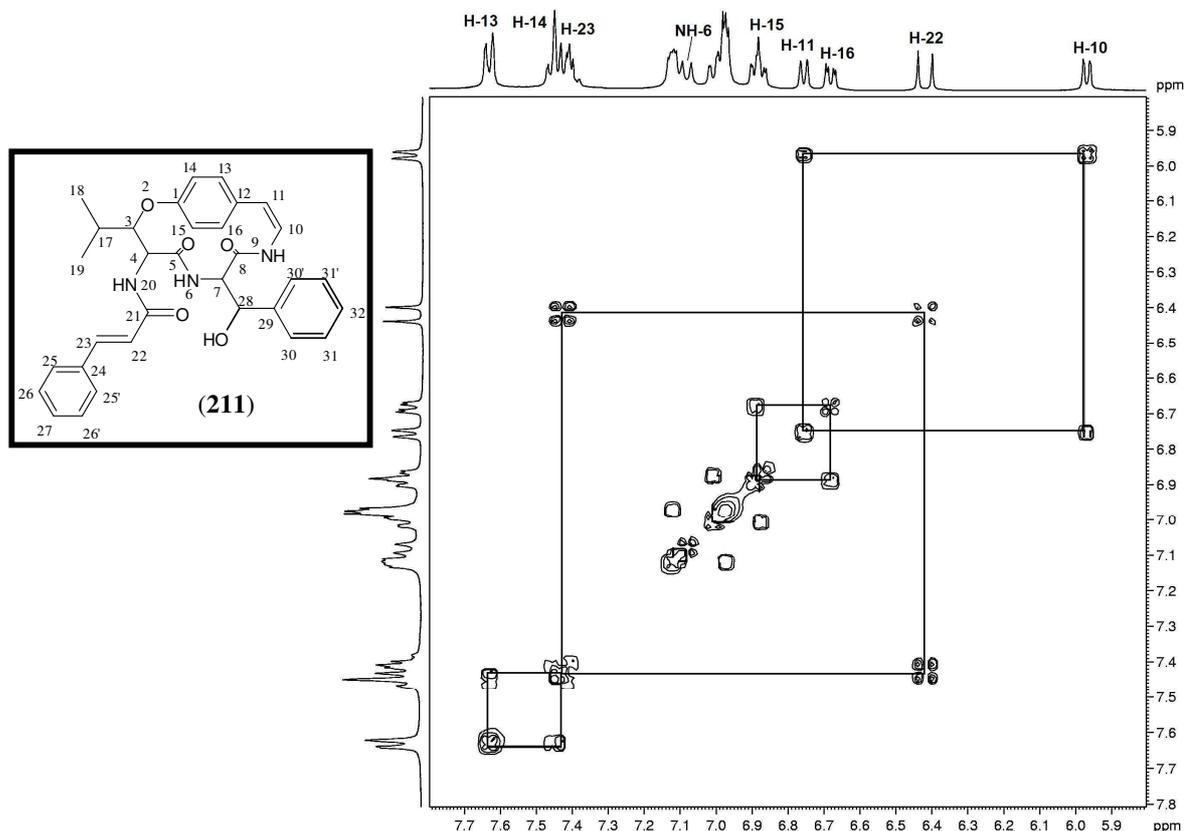


Figura 37 - Espectro expandido de RMN de 2D, COSY, região δ 5,8-7,8 ppm de Scutianeno X (211), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

Devido ao deslocamento químico característico do hidrogênio amídico NH-20 em δ 7,96 ppm, partiu-se deste sinal para a atribuição dos hidrogênios da unidade β -hidroxileucina. Pode-se observar que o hidrogênio amídico NH-20 possui uma correlação com o hidrogênio metínico H-4, que por sua vez apresenta uma correlação com o H-3, e este último mostra uma correlação com o H-17, que por sua vez, apresenta uma correlação com os hidrogênios das duas metilas diastereotópicas, 18 e 19, completando assim o sistema de spins desta unidade.

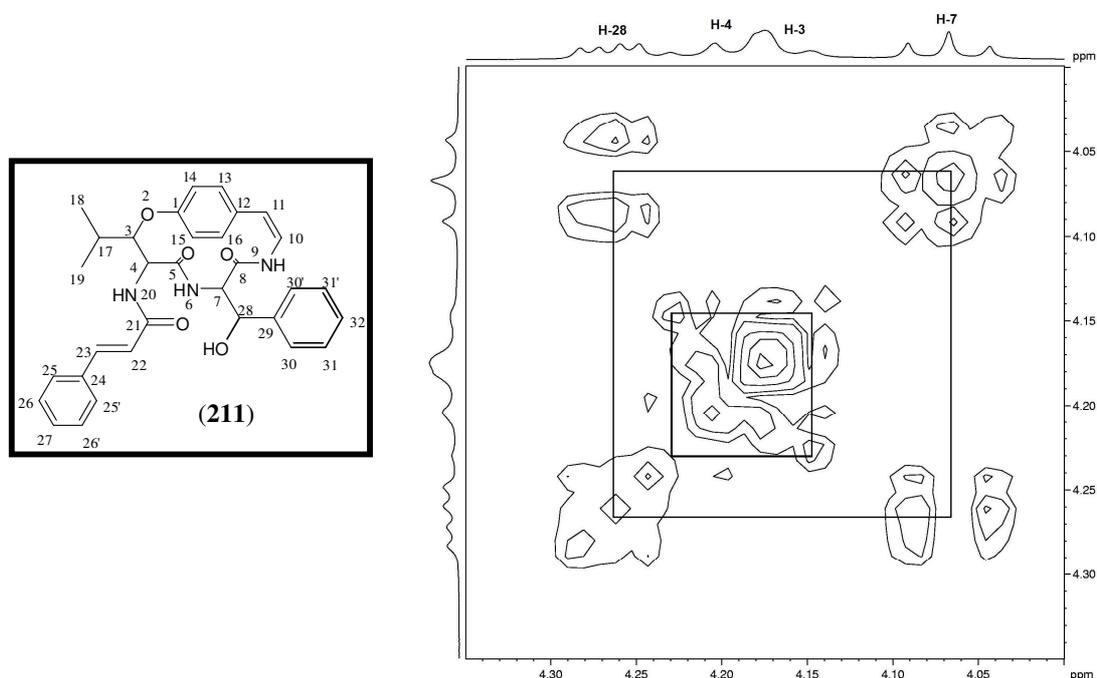


Figura 38 - Espectro expandido de RMN de 2D, COSY, região δ 4,00-4,35 ppm de Scutianeno X (**211**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

Para a atribuição dos sinais da unidade fenilserina, foi utilizado como ponto de partida o hidrogênio amídico NH-6, que corresponde ao sinal δ 7,08 ppm. Este se correlaciona com o hidrogênio metínico H-7, que por sua vez, se correlaciona com o H-28, e este último possui uma correlação com a hidroxila OH-28. Este sistema de spins corresponde à atribuição do aminoácido fenilserina como sendo o α -aminoácido participante do sistema macrocíclico.

Outro sistema de spins que aparece isolado no espectro de COSY, e que não faz parte do sistema macrocíclico é a correlação que aparece entre o H-22 e o H-23. Já o hidrogênio metínico H-11 que faz parte do sistema macrocíclico, se correlaciona com o H-10, e este por sua vez apresenta uma correlação com o hidrogênio amídico NH-9.

O espectro de carbono totalmente desacoplado (Figura 39), apresentou sinais distribuídos numa região espectral compreendida entre 20,10 e 168,44 ppm. Dentre estes sinais, podemos identificar 28 sinais, entre os quais, quatro sinais que aparecem em maior intensidade, indicam a presença de dois núcleos de carbonos (C-25 e C-25', C-26 e C-26', C-30 e C-30', C-31 e C-31'), através de suas intensidades, perfazendo um total de trinta e dois átomos de carbonos,

confirmando assim a estrutura proposta. Estes sinais foram confirmados pelos espectros de HMQC e HMBC.

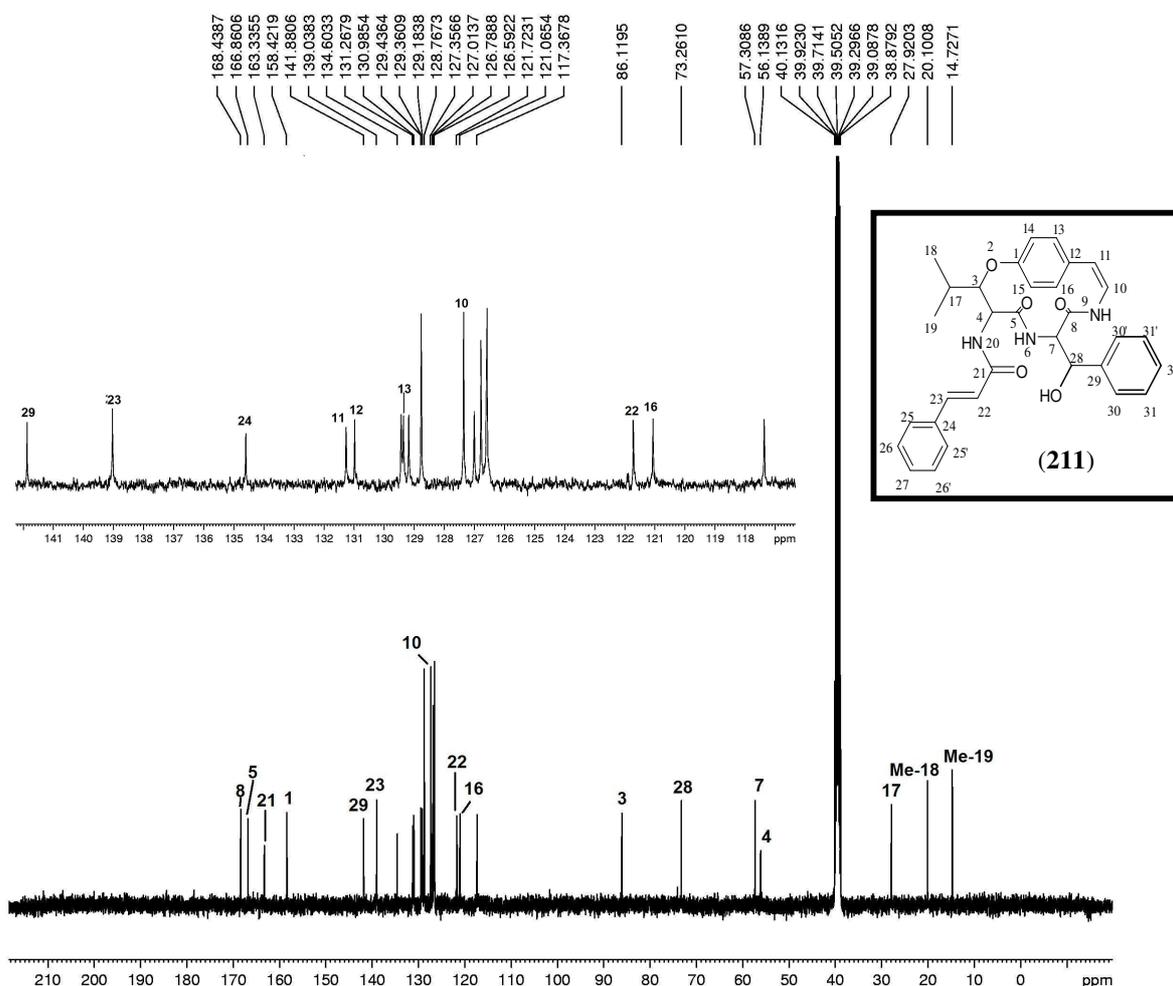


Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C de Scutianeno X (**211**), em DMSO, a 50°C , a 100,62 MHz.

No espectro de carbono totalmente desacoplado podemos observar um deslocamento químico de 86,12 ppm para o C-3 e 56,13 ppm para o C-4, sugerindo uma configuração *L-eritro* para a unidade hidroxileucina.

Pela análise do espectro de DEPT 135° (Figura 40), verificou-se a ausência de sete sinais de carbono, em relação ao espectro de carbono totalmente desacoplado, sugerindo assim sete carbonos desidrogenados presentes no composto Scutianeno X (**211**). Neste espectro não foi observado nenhum carbono metilênico, confirmando assim o proposto pela estrutura.

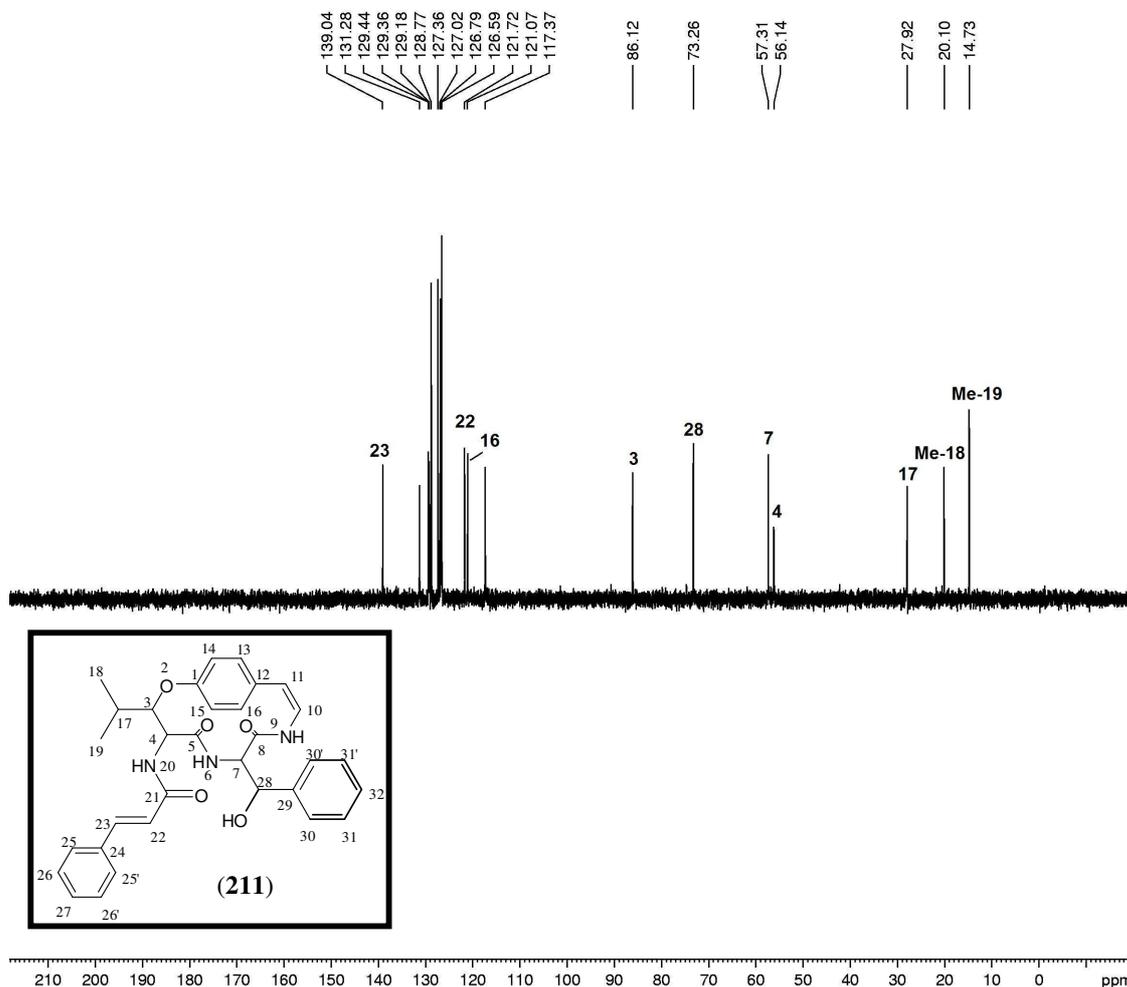


Figura 40 - Espectro DEPT 135°, de Scutianeno X (**211**), em DMSO, a 50°C, a 100,62 MHz.

A confirmação dos carbonos hidrogenados foi realizada com o auxílio do espectro de HMQC (Figuras 41 e 42). Além disso, o espectro facilita a distinção entre os carbonos hidrogenados dos não hidrogenados e a correlação de cada sinal de hidrogênio com o seu respectivo carbono.

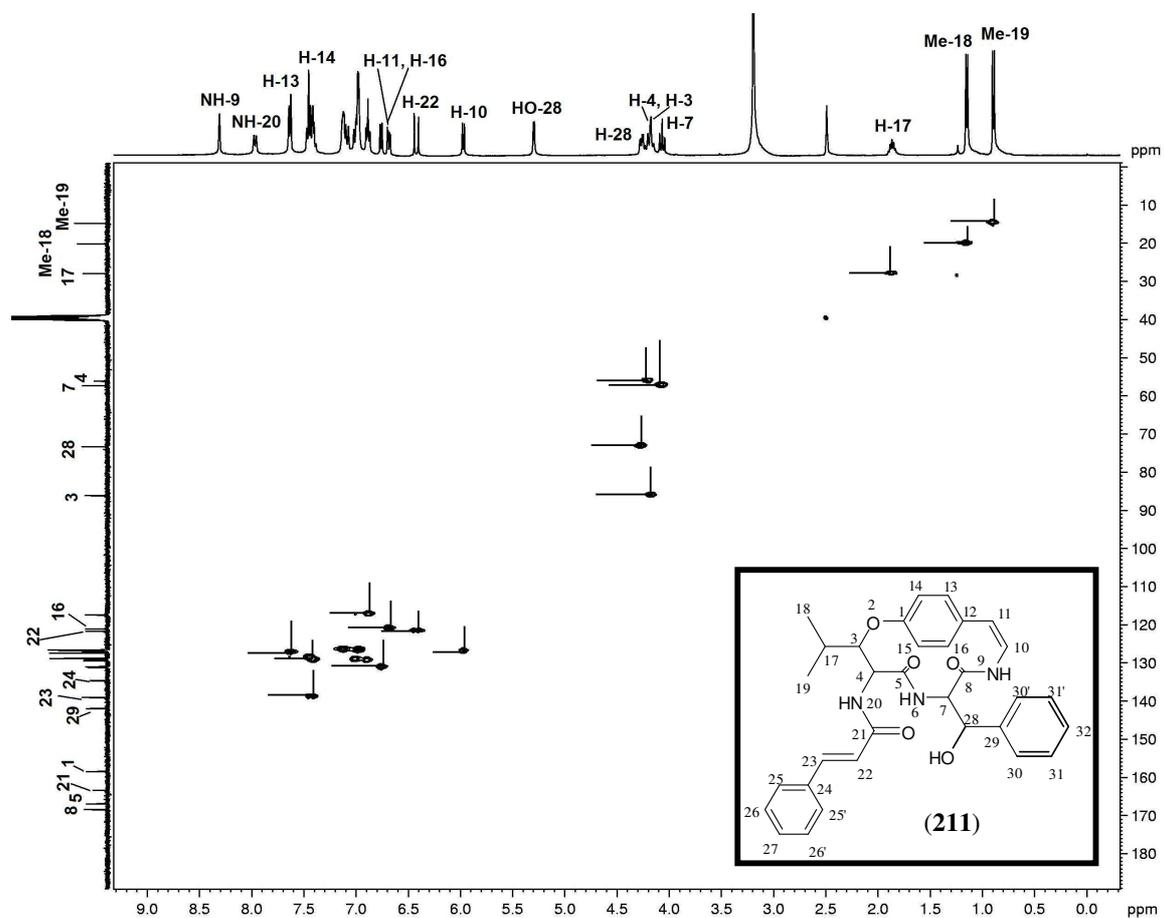


Figura 41 - Espectro 2D, HMQC heteronuclear $^1\text{J}_{\text{H-C}}$ de Scutianeno X (211), em DMSO, a 50°C , a 400 MHz.

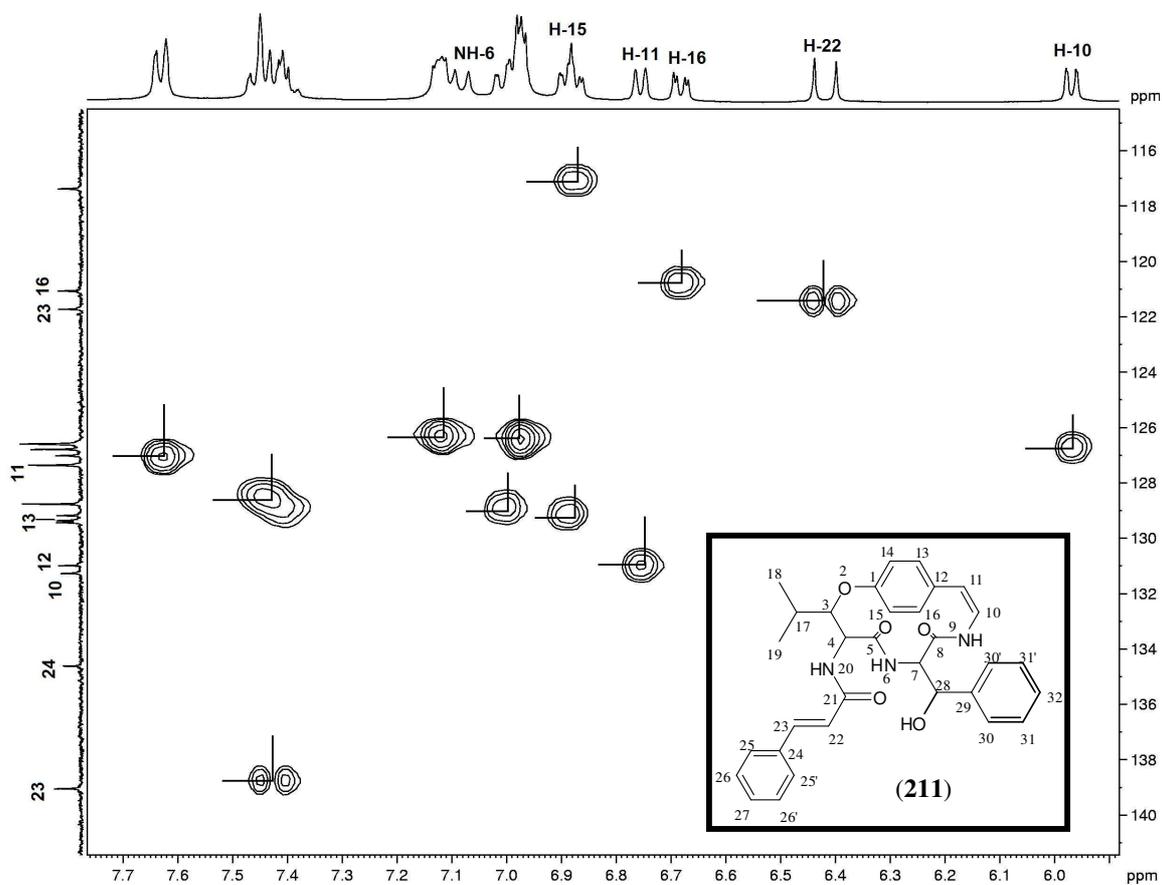


Figura 42 - Espectro expandido de RMN de 2D, HMQC, região δ 7,77-5,50 ppm de Scutianeno X (**211**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

O espectro de HMBC (Figuras 43) permitiu a atribuição dos carbonos quaternários do Scutianeno X (**211**) e, principalmente, os pertencentes aos sistemas aromáticos de difícil atribuição devido à sobreposição de sinais. As principais correlações podem ser observadas na Figura 43 e na Tabela 26, juntamente com os principais deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C .

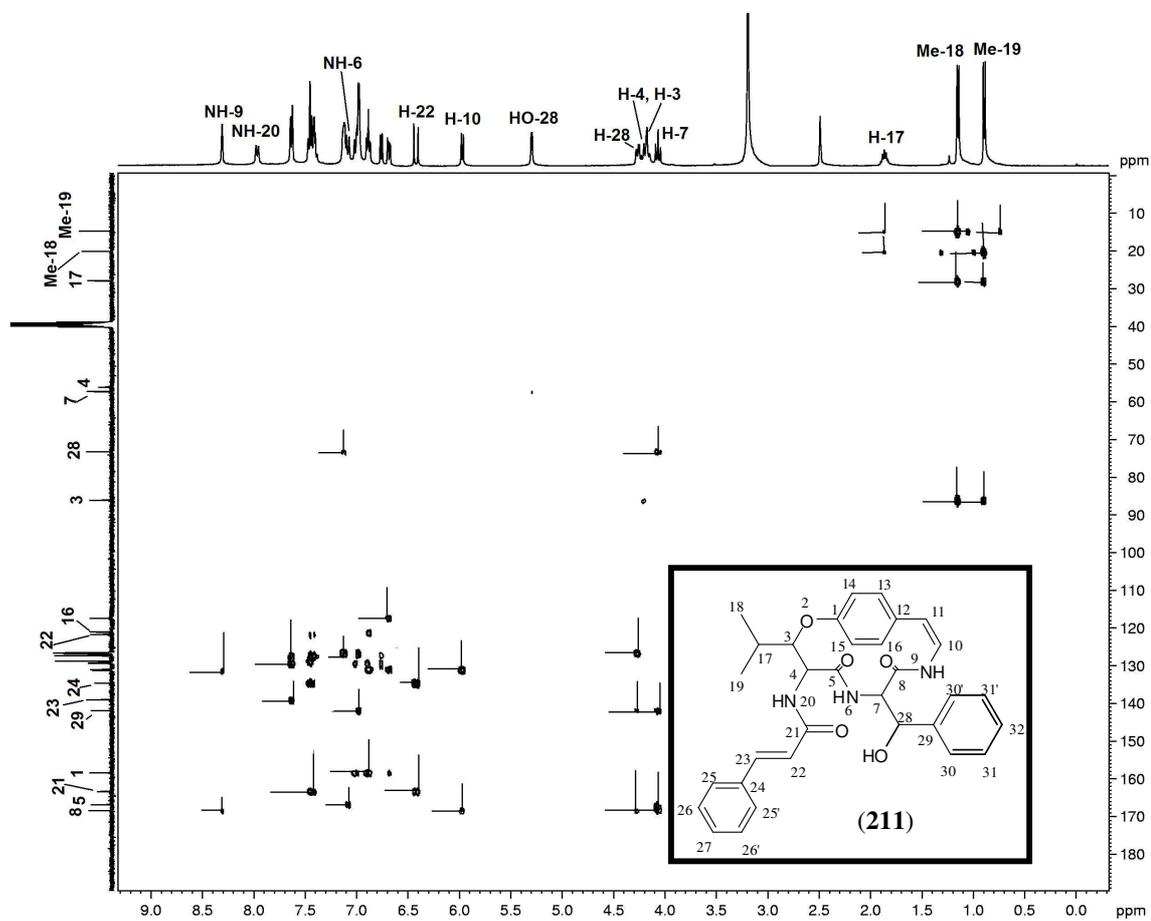


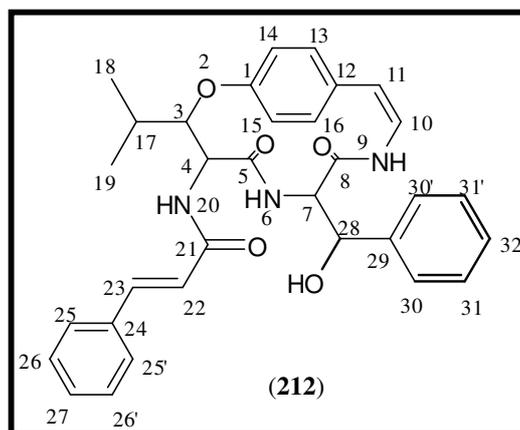
Figura 43 - Espectro 2D, heteronuclear $^2\text{-}^3J_{\text{H-C}}$, HMBC de Scutianeno X (**211**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

Tabela 26 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN de ^1H e ^{13}C para Scutianeno X (**211**), em DMSO, a 50°C , a 400 MHz.

H/C	δ ^1H (ppm); J (Hz)	δ ^{13}C (ppm)	HMBC	
1	-	158,42		
2	-	-		
3	4,16 (d; $J_{3,4} = 7,2$)	86,12	C ₅	
4	4,19 (dd; $J_{4,3} = 7,2$; $J_{4,\text{NH}20} = 9,0$)	56,13	C ₈ , C ₂₉ , C ₂₈	
5	-	166,86		
6	7,08 (d; $J_{\text{NH}6,7} = 9,9$)	-		
7	4,06 (dd; $J_{7,\text{NH}6} = 9,9$; $J_{7,28} = 7,2$)	57,30	C ₂₈ , C ₂₉ , C ₈	
8	-	168,44		
9	8,30 (d; $J_{\text{NH}9,10} = 1,1$)	-	C ₈ , C ₁₀	
10	5,96 (dd; $J_{10,11} = 7,2$; $J_{10,\text{NH}9} = 1,1$)	127,35	C ₈ , C ₁₂	
11	6,75 (d; $J_{11,10} = 7,2$)	131,26		
12	-	130,98		
13	} 6,66-7,64	129,36		
14		121,06		
15		} 117,36-141,98	117,36-141,98	
16				
17	1,86 (m)	27,92	C ₁₈ , C ₁₉	
18	1,15 (d; $J_{18,17} = 6,8$)	20,10	C ₁₉ , C ₁₇ , C ₃	
19	0,89 (d; $J_{19,17} = 6,8$)	14,72	C ₁₈ , C ₁₇ , C ₃	
20	7,96 (d; $J_{\text{NH}20,4} = 9,0$)	-		
21	-	163,33		
22	6,42 (d; $J_{22,23} = 15,7$)	121,72	C ₂₁	
23	7,49-7,38	139,04	C ₂₄ , C ₂₁	
24	-	134,60		
25	7,63 (d; $J_{25,26} = 7,6$)	} 117,36-141,98		
26	7,49-7,38			
27	7,49-7,38			
28	4,26 (dd; $J_{28,7} = 7,2$; $J_{28,\text{OH}} = 4,6$)	73,26	C ₂₉ , C ₈	
OH	5,30 (d; $J_{\text{OH},28} = 4,6$)	-		
29	-	141,88		
30		120,79		
31	} 6,66-7,34	} 117,36-141,98		
32				

5.1.2.2.3. Identificação do ciclopeptídeo Scutianeno Y (212)

O composto Scutianeno Y (**212**) apresentou-se como uma única mancha em CCD em diferentes sistemas de solventes. Pouco solúvel nos solventes usuais, só foi possível de ser analisado em RMN utilizando-se DMSO, com aquecimento, como solvente. Pela análise dos espectros realizados, constatou-se que estes espectros são muito similares aos analisados anteriormente (**210** e **211**), tendo o mesmo número de átomos de carbono e de hidrogênio, porém tendo o ponto de fusão e R_f diferentes dos discutidos anteriormente, podendo assim, dizer que este composto é outro diastereoisômero de Scutianeno W (**210**) e Scutianeno X (**211**). O ciclopeptídeo neutro codificado como NE3 foi nomeado como sendo o Scutianeno Y (**212**).



A estrutura do composto **212** foi proposta a partir da análise dos dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C e pela utilização de técnicas bidimensionais homo- e heteronucleares e pela análise da difração de raios-X de seu derivado acetilado.

Pela análise do espectro de RMN ^1H (Figura 44) observou-se a presença de dois sinais com deslocamento químico de 1,06 ppm e 0,84 ppm na forma de doubletos e pela integração, cada sinal possui três hidrogênios. Estes sinais foram atribuídos como sendo os hidrogênios referentes às metilas Me-18 e Me-19 que acoplam com o hidrogênio H-17, que aparece na forma de um multiplete que absorve em 2,04 ppm. Estes sinais referem-se à unidade β -hidroxileucina. Os hidrogênios metínicos H-3 e H-4 absorvem em 4,76 ppm e 4,34 ppm respectivamente, com as seguintes constantes de acoplamento: $J_{4-3} = 8,1$ Hz e $J_{4-\text{NH}20} = 10,0$ Hz. O hidrogênio amídico NH-20 absorve em 7,99 ppm, com um $J_{4-\text{NH}20} = 10,0$ Hz. Esta constante de acoplamento entre os

hidrogênios H-3 e H-4 de 8,1 Hz, indica que o β -hidroxiaminoácido (hidroxileucina), possui uma configuração *treo*. Pelas análises das constantes de acoplamento entre os hidrogênios H-3 e H-4 dos três diastereoisômeros, pode-se observar que estes possuem estas constantes praticamente iguais, entorno de 8 Hz, portanto a configuração que podemos sugerir para esta unidade é a *treo*.

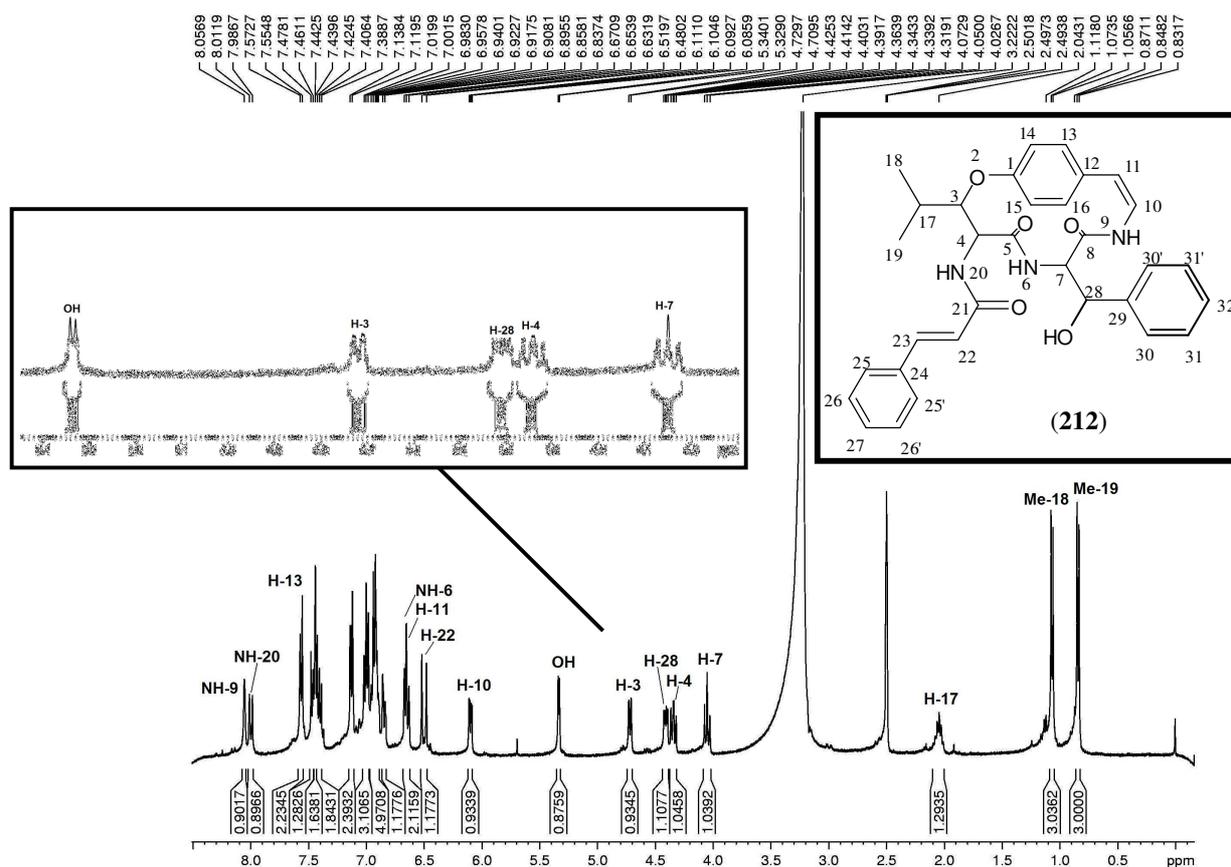


Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H , Scutianeno Y (**212**), em DMSO, a 50°C , a 400,13 MHz

Outra unidade identificada foi a unidade β -fenilserina, pelos seguintes sinais: o sinal em 4,05 ppm caracteriza o sinal do hidrogênio H-7, na forma de triplete, não desdobrando como deveria, na forma de um duplo dublete. O H-7 possui um acoplamento com o H-28 ($J_{7-28} = 8,8$ Hz) e com o hidrogênio amídico NH-6. A constante de acoplamento observada entre os hidrogênios H-7 e H-28 sugere uma configuração *eritro* para a unidade β -fenilserina. Pelas análises dos compostos diastereoisoméricos discutidos anteriormente, **210** e **211**, podemos sugerir que os compostos **211** e **212** possuem uma configuração *eritro* e o **210** uma configuração

treo para a unidade β -fenilserina. Outro sinal pertencente a esta unidade é o hidrogênio amídico NH-6 que absorve em 6,66 ppm na forma de duplete devido ao acoplamento com o H-7. Juntamente com estes sinais, ainda podemos citar outros dois sinais que fazem parte desta unidade, o sinal que aparece em 4,41 ppm, que é o sinal referente ao hidrogênio H-28 que está na forma de duplo duplete devido ao acoplamento com o hidrogênio H-7, resultando numa constante de acoplamento de $J_{28-7} = 8,8$ Hz, e a hidroxila OH-28, com a constante de acoplamento de $J_{28-OH} = 4,4$ Hz, este último sinal absorve em 5,33 ppm na forma de duplete.

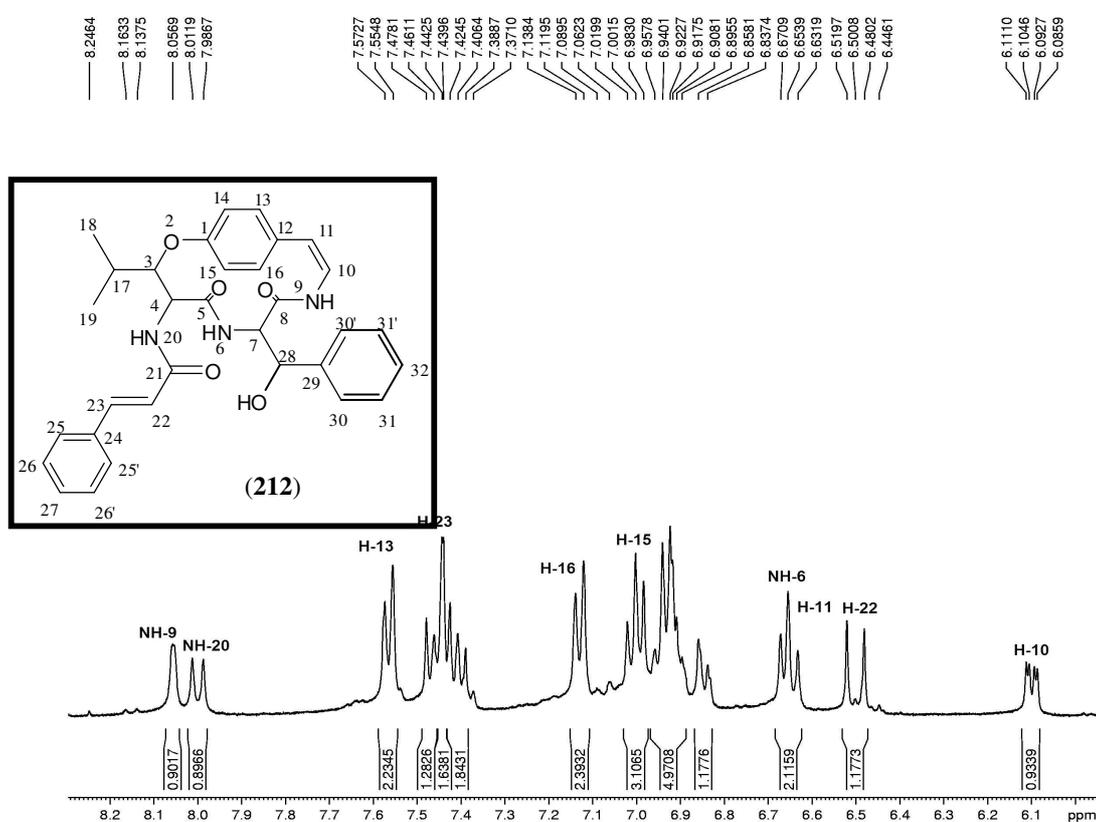


Figura 45 - Espectro expandido de RMN de ^1H , região δ 6,0-8,3 ppm de Scutianeno Y (**212**) em DMSO, a 50°C , a 400,13 MHz.

Os hidrogênios olefínicos, do grupamento que não faz parte do sistema macrocíclico, podem ser identificados por dois sinais na forma de dupletos que absorvem em 6,50 ppm e 7,46 ppm, sendo estes sinais referentes aos hidrogênios H-22 e H-23, respectivamente (Figura 45). Estes sinais estão na forma de dupletos devido ao acoplamento entre si, resultando uma constante

de acoplamento de $J_{22-23} = 15,8$ Hz, e o valor desta constante de acoplamento indica que os hidrogênios olefínicos H-22 e H-23 estão na posição *trans*.

Os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos das unidades *p*-hidroxiestirilamina, fenilalanina e do grupamento que não faz parte do sistema macrocíclico, estão localizados na região espectral compreendida entre 6,35–7,57 ppm, ficando difícil a atribuição de cada sinal em separado. A atribuição de alguns destes sinais só foi possível através do experimento de COSY.

Pelas análises dos espectros de COSY (Figuras 46 e 47), podemos observar vários sistemas de spins, e também, realizar a atribuição correta dos hidrogênios constituintes da unidade β -hidroxileucina, os hidrogênios não aromáticos da unidade fenilserina, e ainda realizar a atribuição correta dos demais sistemas de spins.

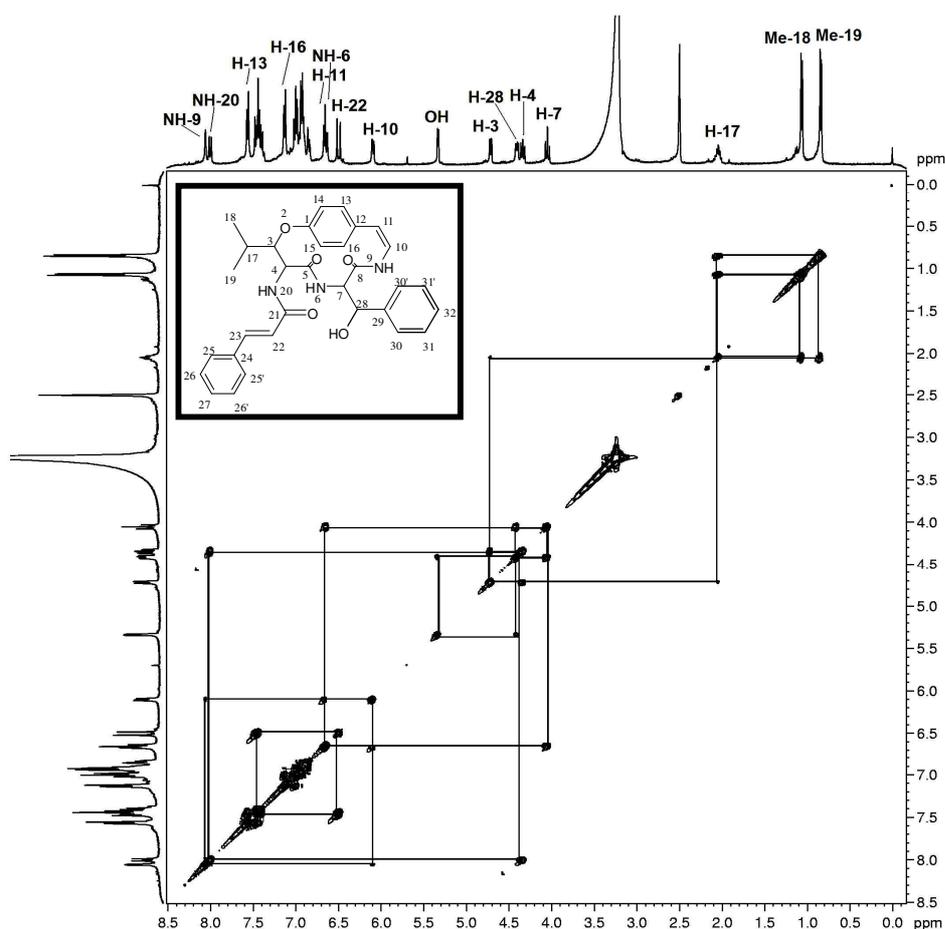


Figura 46 - Espectro de RMN de 2D, COSY de Scutianeno Y (**212**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

A atribuição dos hidrogênios da unidade β -hidroxileucina iniciou-se pelo sinal localizado a δ 7,99 ppm, atribuído ao sinal do hidrogênio amídico NH-20, o qual possui uma correlação com o hidrogênio metínico H-4, e este por sua vez mostra uma correlação com H-3, na sequência do sistema de spins ainda temos a correlação deste último com o hidrogênio H-17, que por sua vez se correlaciona com as metilas Me-18 e Me-19.

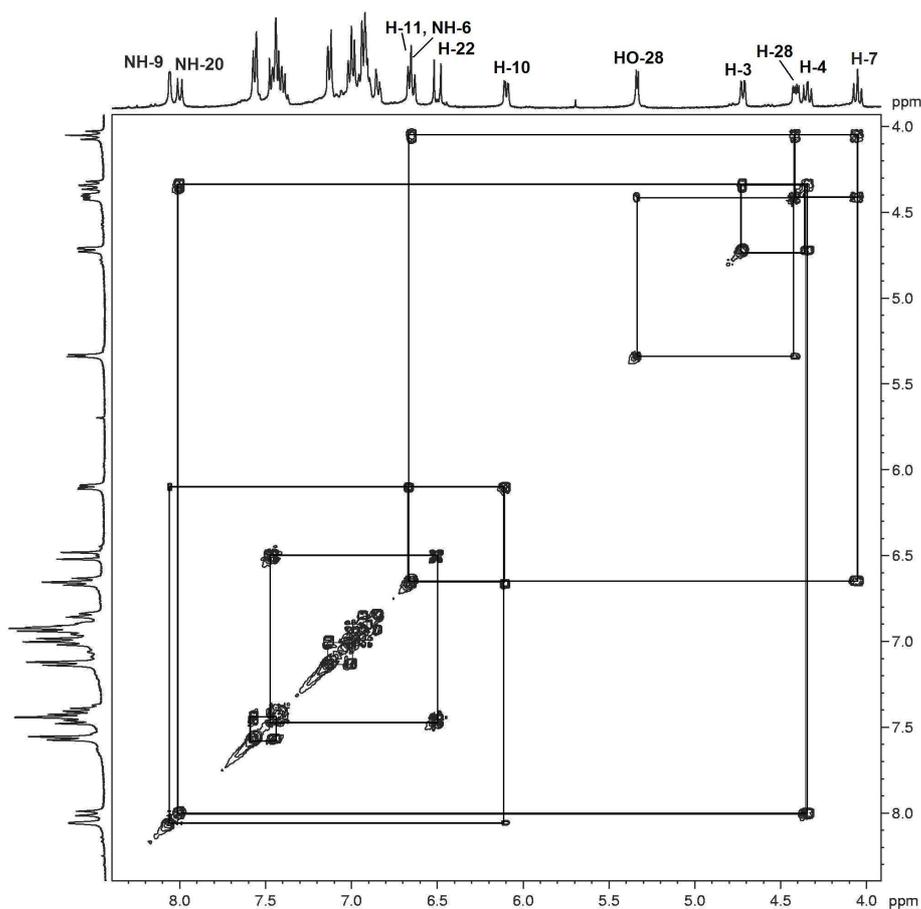


Figura 47 - Espectro expandido de RMN de 2D, COSY, região δ 4,00-8,50 ppm de Scutianeno Y (**212**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

Fazendo-se a atribuição dos sinais da unidade fenilserina, partiu-se do hidrogênio amídico NH-6, que corresponde ao sinal em 6,66 ppm. Este sinal se correlaciona com o hidrogênio metínico H-7, que por sua vez se correlaciona com o hidrogênio H-28. Este último se correlaciona com o hidrogênio da hidroxila HO-28, fechando assim o sistema de spins que se

refere ao aminoácido fenilserina como sendo o α -aminoácido participante do sistema macrocíclico.

Outro sistema de spin que se verifica no espectro de COSY (Figura 47) é entre os sinais do hidrogênio H-23 que absorve em 7,46 ppm que se apresenta uma correlação com o H-22 que absorve em 6,50 ppm. Este sistema de spin é referente ao grupamento que não faz parte do sistema macrocíclico. Ainda encontramos outro sistema de spin que se refere a correlação entre o hidrogênio metínico H-11 da unidade estirilamina, com o hidrogênio H-10, que por sua vez ainda se correlaciona com o hidrogênio amídico NH-9.

Outros experimentos de RMN foram feitos. O espectro de carbono totalmente desacoplado, (Figura 48) apresentou 28 sinais referentes aos átomos de carbono distribuídos numa região compreendida entre 14,29 e 169,38 ppm, sendo que destes sinais, quatro indicam a presença de dois núcleos de carbono devido a intensidade do sinal (C-25 e C-25', C-26 e C-26', C-30 e C-30', C-31 e C-31'), perfazendo desta forma um total de 32 átomos de carbono.

Os deslocamentos químicos dos carbonos C-3 e C-4 são de grande importância para a atribuição da estereoquímica para este tipo de composto. Um deslocamento químico de 80,88 para o C-3 e de 54,58 para o C-4, sugerem que o β -hidroxiaminoácido (hidroxileucina) possui uma configuração *L-eritro*. Desta forma podemos sugerir que o Scutianeno W (**210**) e Y (**212**) possuem a mesma configuração para esta unidade, já o composto Scutianeno X (**211**) possui uma configuração *D-treo*.

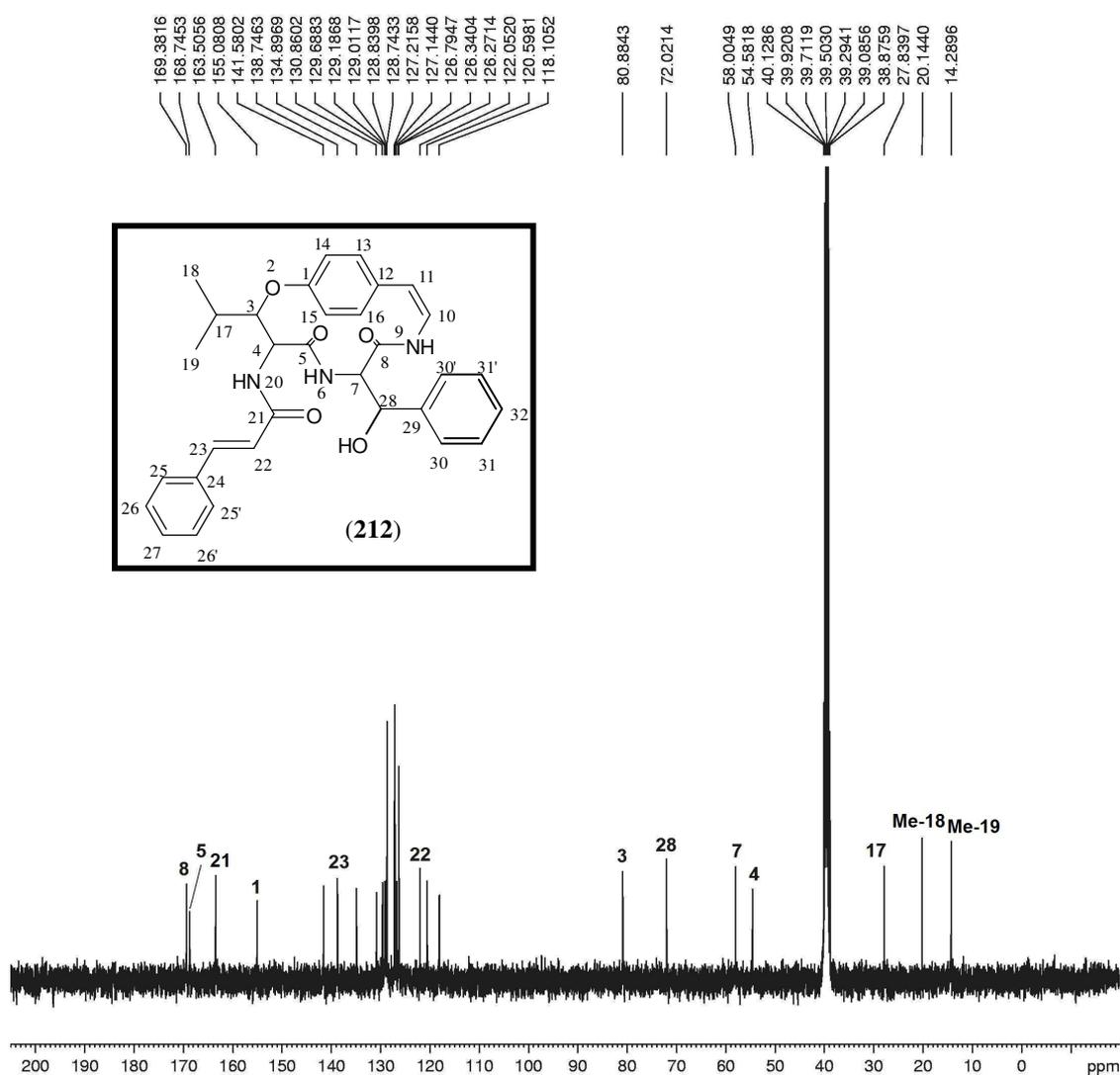


Figura 48 - Espectro de RMN de ^{13}C de Scutianeno Y (**212**), em DMSO, a 50°C , a 100,62 MHz.

Também foi realizada a análise do espectro de DEPT 135° (Figura 49), onde se verificou a ausência de sete sinais de carbono, em relação ao espectro de RMN de ^{13}C , sugerindo assim sete carbonos desidrogenados presentes no Scutianeno Y (**212**). Não foi observado nenhum carbono metilênico neste espectro, em concordância com a estrutura proposta.

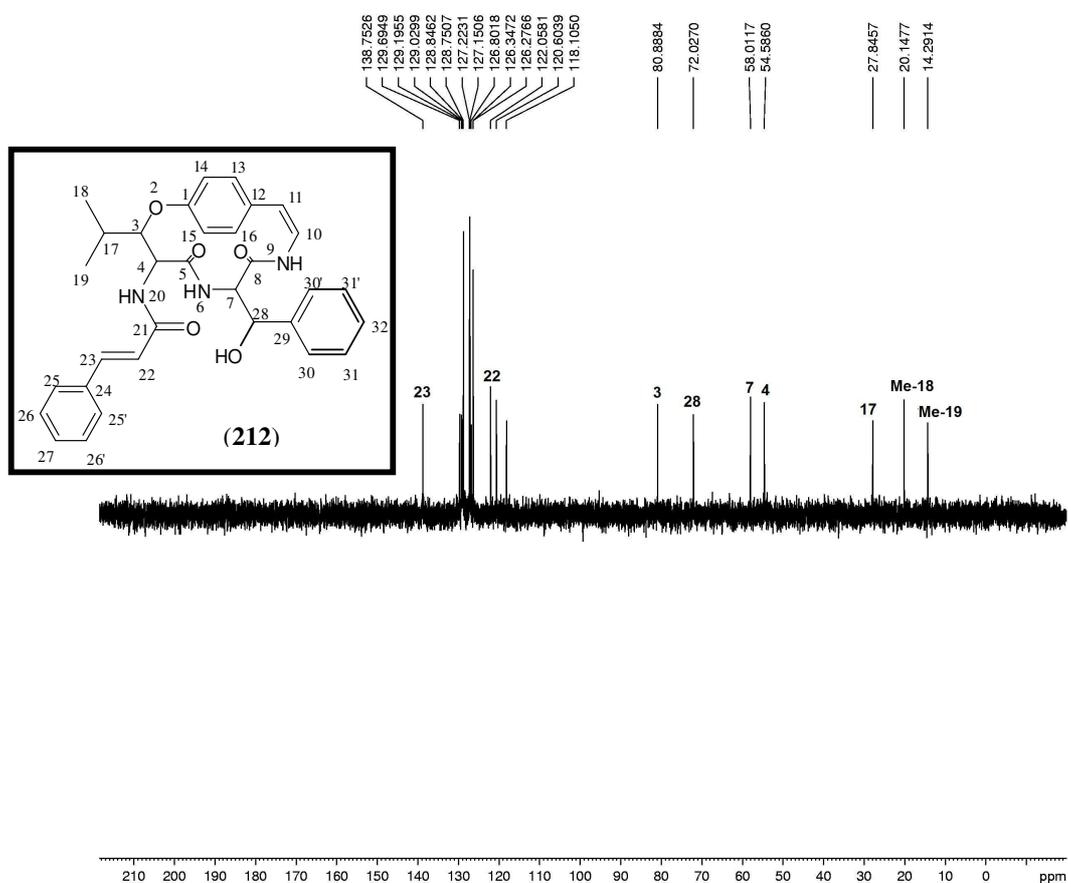


Figura 49 - Espectro DEPT 135°, de Scutianeno Y (212), em DMSO, a 50°C, a 100,62 MHz.

Outro espectro de RMN realizado de grande importância foi o espectro de HMQC (Figuras 50 e 51), o qual apresenta a correlação do hidrogênio com seu respectivo carbono, ficando assim mais fácil a atribuição de cada carbono.

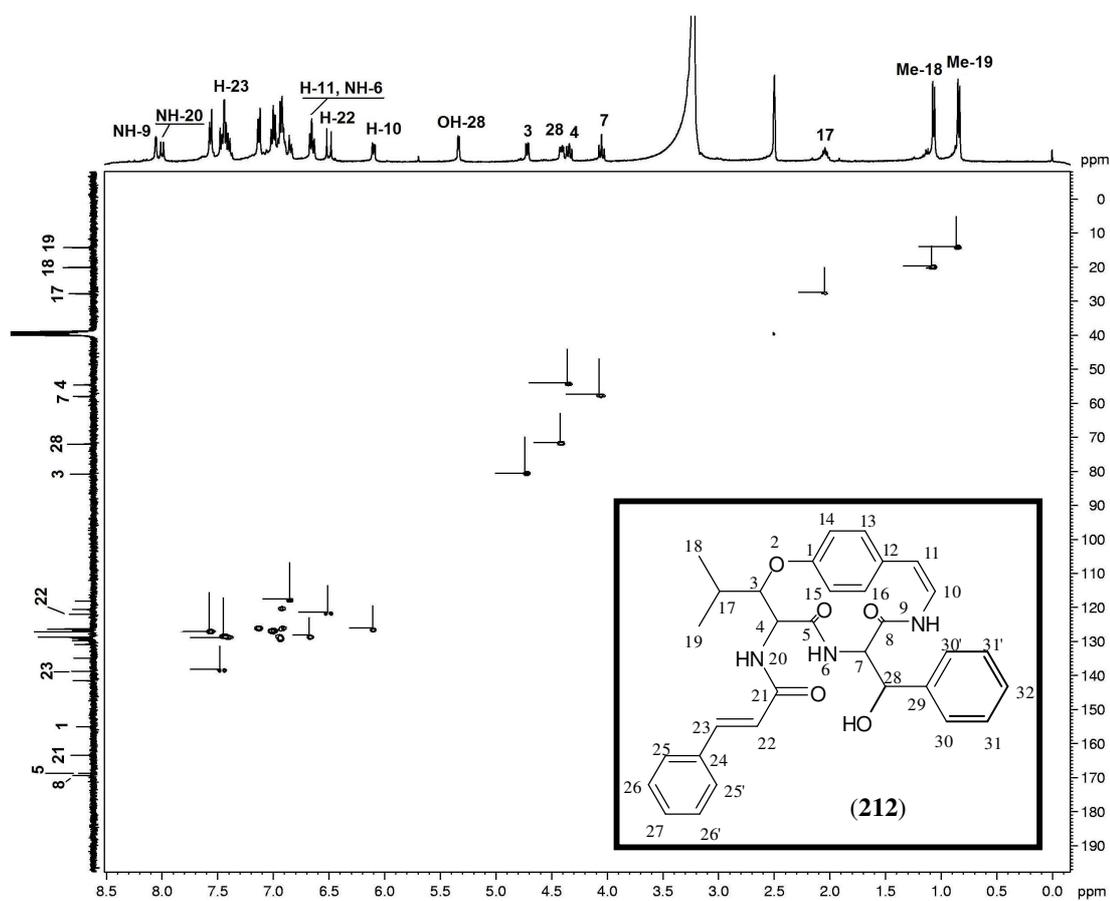


Figura 50 - Espectro 2D, heteronuclear $^1J_{H-C}$, HMQC de Scutianeno Y (**212**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

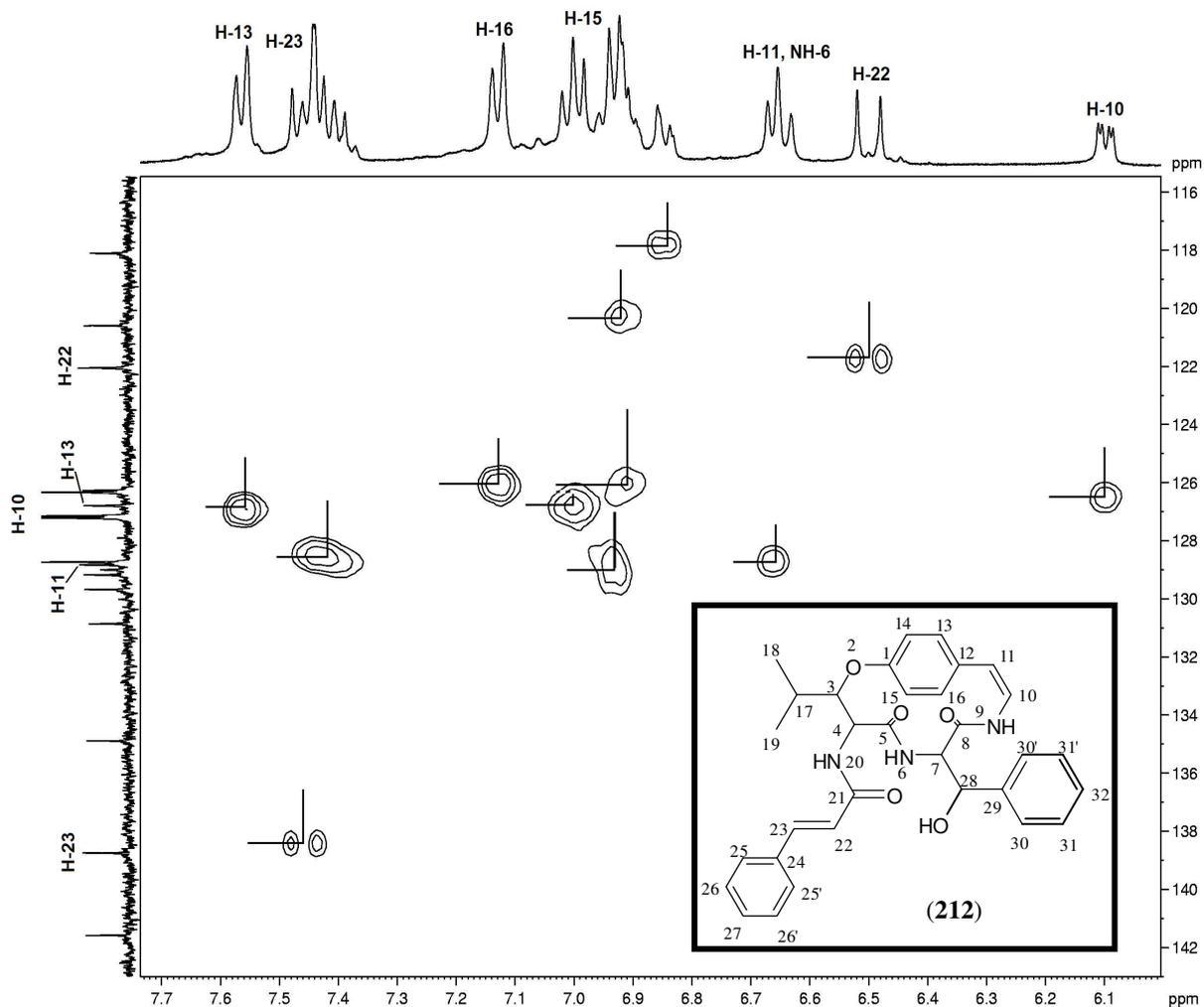


Figura 51 - Espectro expandido 2D, heteronuclear $^1J_{H-C}$, HMQC região δ 6,10-7,73 ppm de Scutianeno Y (**212**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz

O espectro de HMBC permitiu atribuir os carbonos quaternários de Scutianeno Y e, principalmente, os pertencentes aos sistemas aromáticos, de difícil atribuição devido à sobreposição de sinais. As principais correlações observadas podem ser observadas nas Figuras 52 e 53 e estão listadas na Tabela 27.

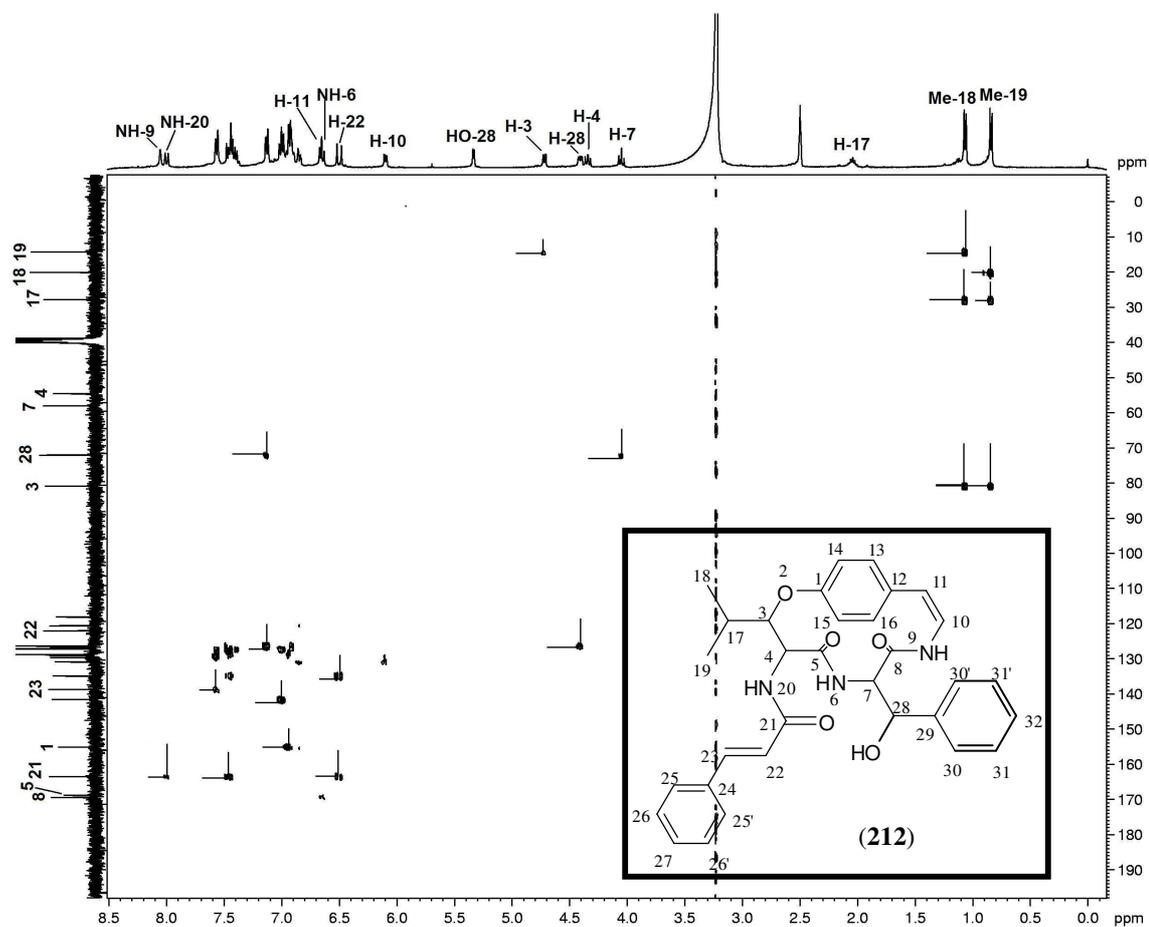


Figura 52 - Espectro 2D, heteronuclear ${}^2\text{-}^3\text{J}_{\text{H-C}}$, HMBC de Scutianeno Y (**212**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

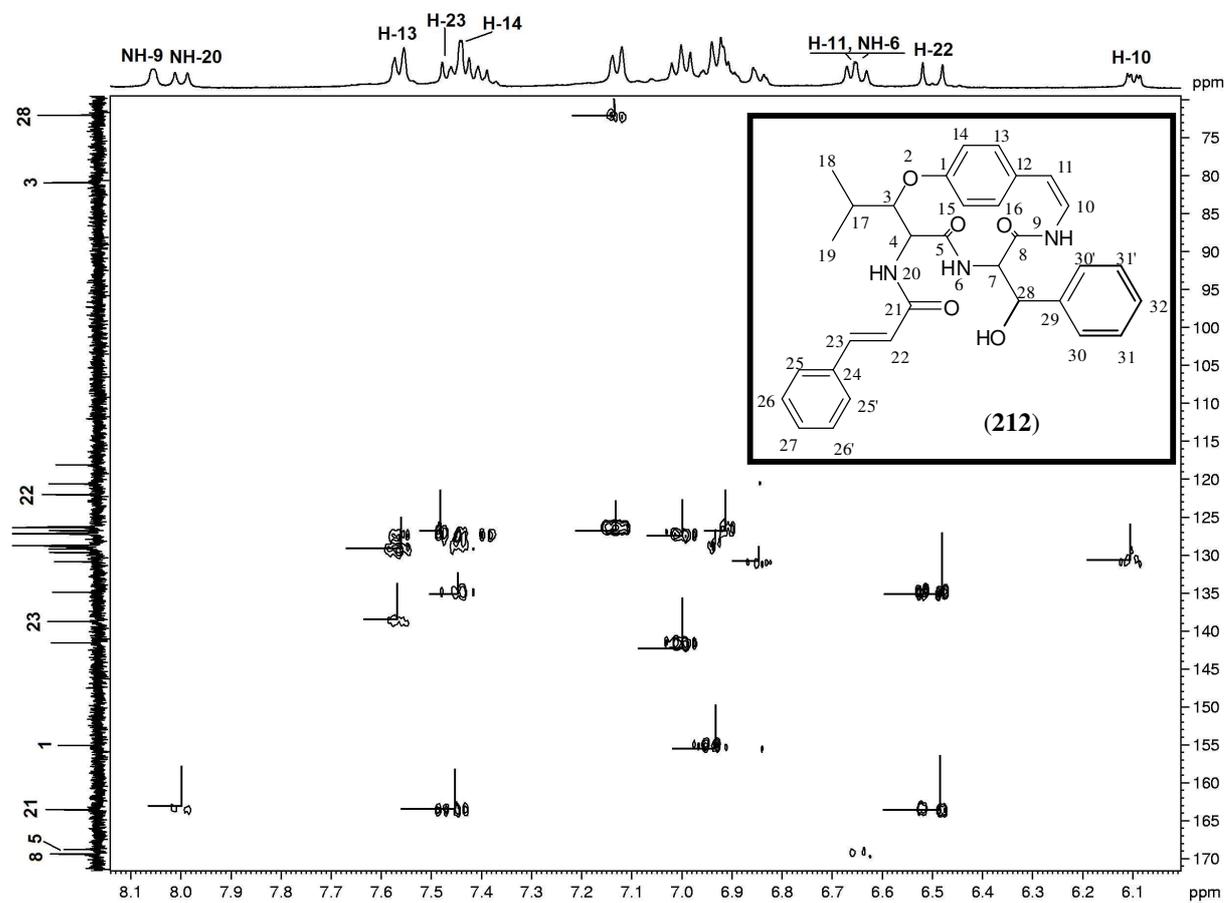


Figura 53 - Espectro expandido de RMN de 2D, heteronuclear $^2\text{-}^3J_{\text{H-C}}$, HMBC, região δ 6,10-8,10 ppm de Scutianeno Y (**212**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

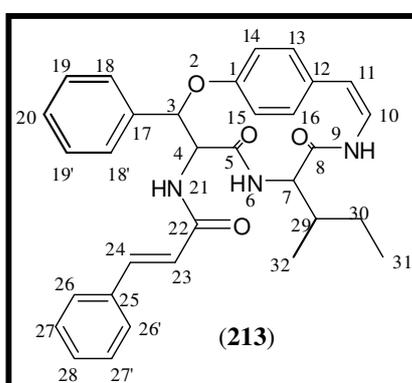
Tabela 27 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN de ^1H e ^{13}C para Scutianeno Y (**212**), em DMSO, a 50°C , a 400 MHz.

H/C	δ ^1H (ppm); J (Hz)	δ ^{13}C (ppm)	HMBC
1	-	155,08	
2	-	-	
3	4,76 (d; $J_{3,4} = 8,1$)	80,88	C ₁₉
4	4,34 (dd; $J_{4,3} = 8,1$; $J_{4,\text{NH}_2} = 10,0$)	54,58	
5	-	168,74	
6	6,66	-	C ₅
7	4,05(d, $J_{7,28} = 8,8$)	58,00	C ₂₈
8	-	169,39	
9	8,06 (d; $J_{9,10} = 2,5$)	-	
10	6,09 (dd; $J_{10,11} = 7,4$; $J_{10,9} = 2,5$)	127,21	
11	6,65 (d, $J_{11,10} = 7,4$)	128,84	
12	-	134,89	
13	7,56 (d, $J_{13,14} = 7,2$)	127,14	
14	7,47 (d, $J_{14,13} = 7,2$)	128,74	
15	7,13 (d; $J_{15,16} = 7,4$)	126,27	
16	6,99 (d, $J_{16,15} = 7,4$)	126,34	
17	2,04 (m)	27,84	
18	1,06 (d; $J_{18,17} = 6,6$)	20,14	C ₁₉ , C ₁₇ , C ₃
19	0,84 (d; $J_{19,17} = 6,6$)	14,29	C ₁₈ , C ₁₇ , C ₃
20	7,99 (d; $J_{20,4} = 10,0$)	-	C ₂₁
21	-	163,50	
22	6,50 (d; $J_{23,22} = 15,8$)	122,05	C ₂₁ , C ₂₄
23	7,46 (d; $J_{22,23} = 15,8$)	138,74	
24	-	134,90	
25	} 6,83-7,47	} 118,10-141,58	
26			
27			
28	4,41 (dd; $J_{28,\text{OH}} = 4,4$; $J_{28,7} = 8,8$)	72,02	
OH	5,33 (d; $J_{\text{OH},28} = 4,4$)	-	
29	-		
30	} 6,83-7,47	} 118,10-141,58	
31			
33			

5.1.2.2.4. Identificação do ciclopeptídeo Scutianeno Z (**213**)

Este composto também foi isolado fração etérea básica, após a fração que continha o composto ter sido submetida a purificação por cromatografia em placa preparativa. Foi

codificado como NE4 e nomeado como Scutianeno Z (**213**). Isolado na forma de um sólido branco, visível em luz ultravioleta. Quando foi revelado com o Reagente Dragendorff apresentou uma mancha esbranquiçada, igual às manchas observadas para os compostos Scutianeno W (**210**), X (**211**) e Y (**212**) quando submetidas ao mesmo reagente. Desta forma este poderia ser outro ciclopeptídeo neutro. Para tanto se verificou por meio de CCD comparativo com os compostos anteriormente isolados que este possuía um Rf diferente dos isolados anteriormente. Portanto, realizaram-se os experimentos de RMN de ^1H e ^{13}C uni- e bi-dimensionais.



Pela análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 54) deste metabólito, pode-se observar que não se tratava de um diastereoisômero dos ciclopeptídeos neutros isolados e discutidos anteriormente, principalmente pela região em campo alto. Desta forma, o espectro de ^1H revela sinais pertencentes às unidades β -fenilserina, isoleucina e fenilalanina.

Um dado importante ao se analisar os dados de RMN de ^1H de **213** e de outros alcalóides ciclopeptídicos análogos, é que o deslocamento químico de H-3, onde podemos observar um deslocamento químico de cerca de 6,0 ppm, sendo este valor uma forte indicação de que β -fenilserina é a unidade de β -hidroxiaminoácido neste tipo de estrutura.

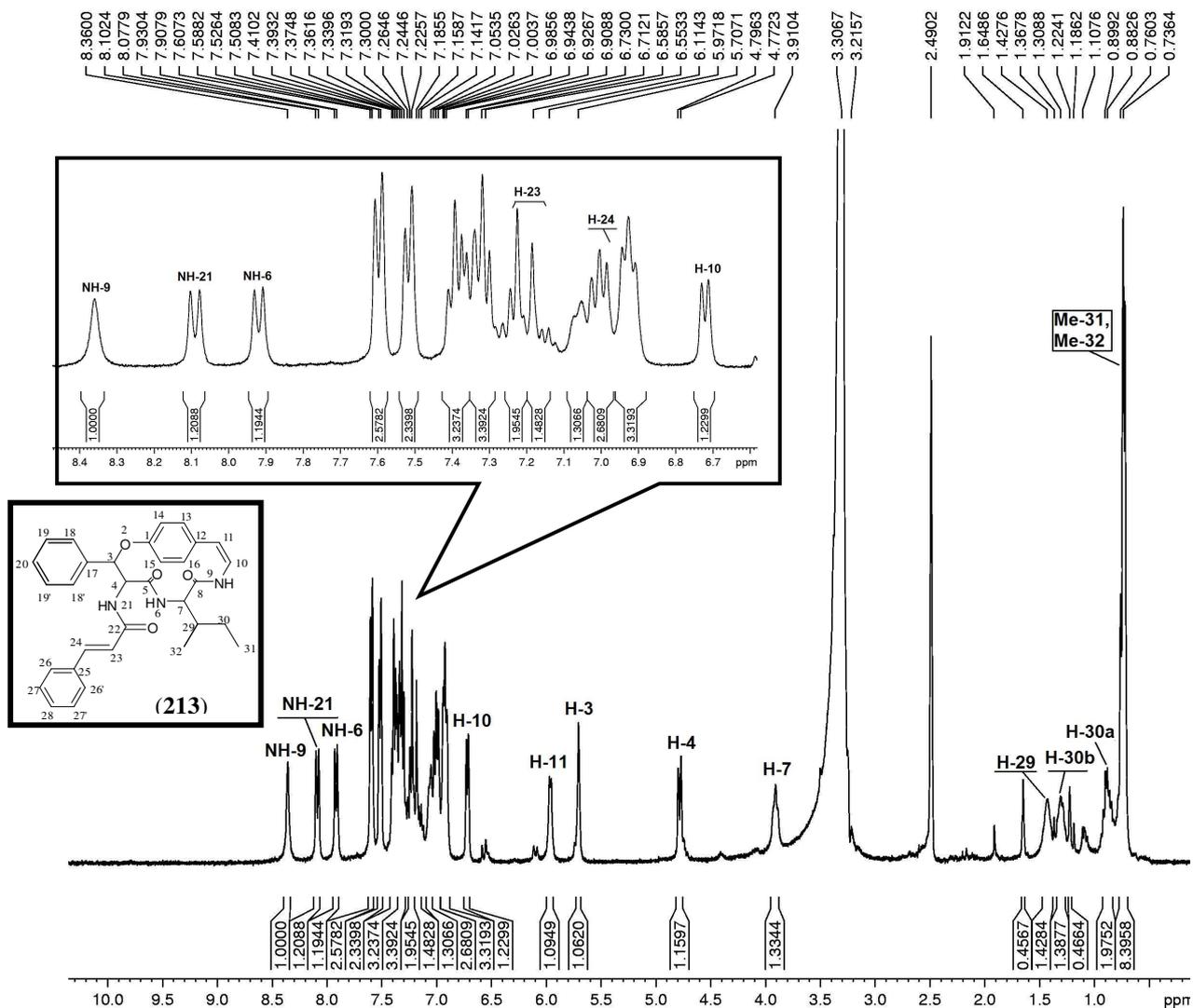


Figura 54 - Espectro de RMN de ^1H de Scutianeno Z (**213**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

No espectro de RMN de ^1H , os principais sinais observados são os hidrogênios referentes aos sinais H-7, H-3, H-4, e H-10 e H-11, juntamente com os três hidrogênios amídicos NH-6, NH-9 e NH-21. A discussão destes sinais se torna mais clara com a análise do espectro de 2D, COSY, que nos mostra os sistemas de spins. Desta forma, na Figura 55, podemos observar o sinal do hidrogênio metínico H-7 (α -carbonílico), na forma de multipeto, em 3,91 ppm, apresentando um acoplamento com o hidrogênio amídico NH-6 (δ 7,92 ppm, *d*, $J = 9,0$ Hz) e com o hidrogênio metínico H-29 (δ 1,43 ppm, *m*), seguindo a sequência de spins, encontra-se a correlação do H-29 com os hidrogênios metilênicos diastereotópicos H-30b (δ 1,31 ppm, *m*) e H-30a (δ 0,88 ppm, *m*).

Ainda no mesmo sistema de spins podemos observar a correlação do hidrogênio metínico H-29 com a metila Me-32 (δ 0,73 ppm), e os hidrogênios metilênicos apresentando uma correlação com a metila Me-31 (δ 0,73 ppm).

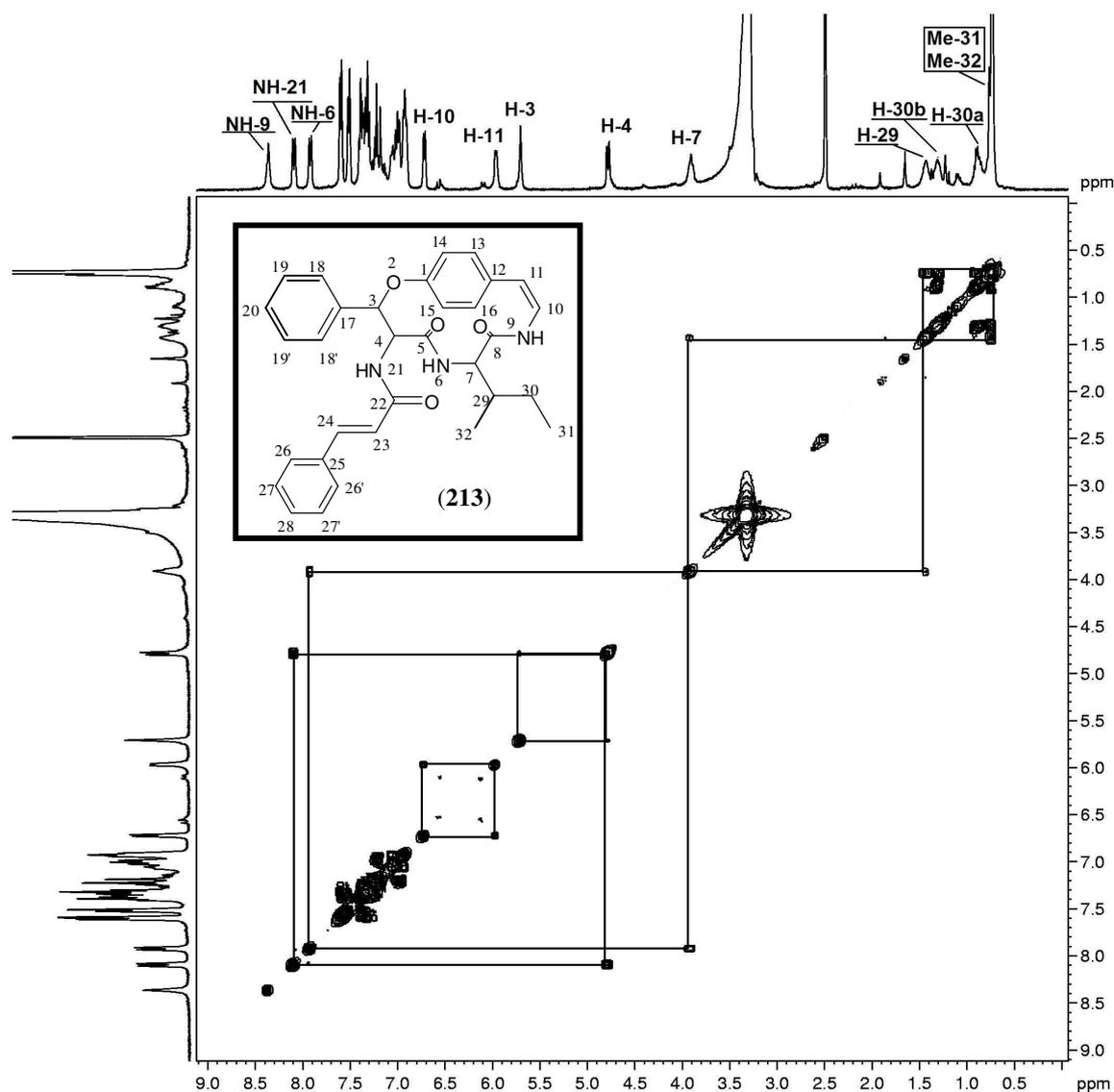


Figura 55 - Espectro de RMN de 2D, COSY de Scutianeno Z (**213**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

Outro sistema de spins que se observa (Figura 56) é referente ao sistema da unidade β -fenilserina, onde temos a correlação do hidrogênio metínico β -carbonílico H-3 (δ 5,70 ppm) com

o hidrogênio metínico α -carbonílico H-4 (δ 4,78 ppm, *d*, $J = 9,8$ Hz), e este mostra uma correlação com o hidrogênio amídico NH-21 (δ 8,09 ppm, *d*, $J = 9,8$ Hz), fechando o sistema de spins.

Os hidrogênios referentes à unidade *p*-hidroxiestirilamina foram atribuídos pela observação da correlação do hidrogênio H-11 (δ 5,97 ppm, *d*, $J = 7,1$ Hz) com o hidrogênio H-10 (δ 6,72 ppm, *d*, $J = 7,1$ Hz), sendo que este último possui uma correlação com o hidrogênio amídico NH-9 (δ 8,36 ppm, *s*), porém esta correlação não foi observada no espectro de COSY. Os hidrogênios aromático pertencentes ao anel aromático formador do macrociclo estão localizados na região compreendida entre 6,90-7,60 ppm, onde podemos encontrar também os outros sinais pertencentes aos hidrogênios aromáticos da unidade fenilalanina, não sendo possível a atribuição individual de cada sinal devido a sobreposição dos sinais.

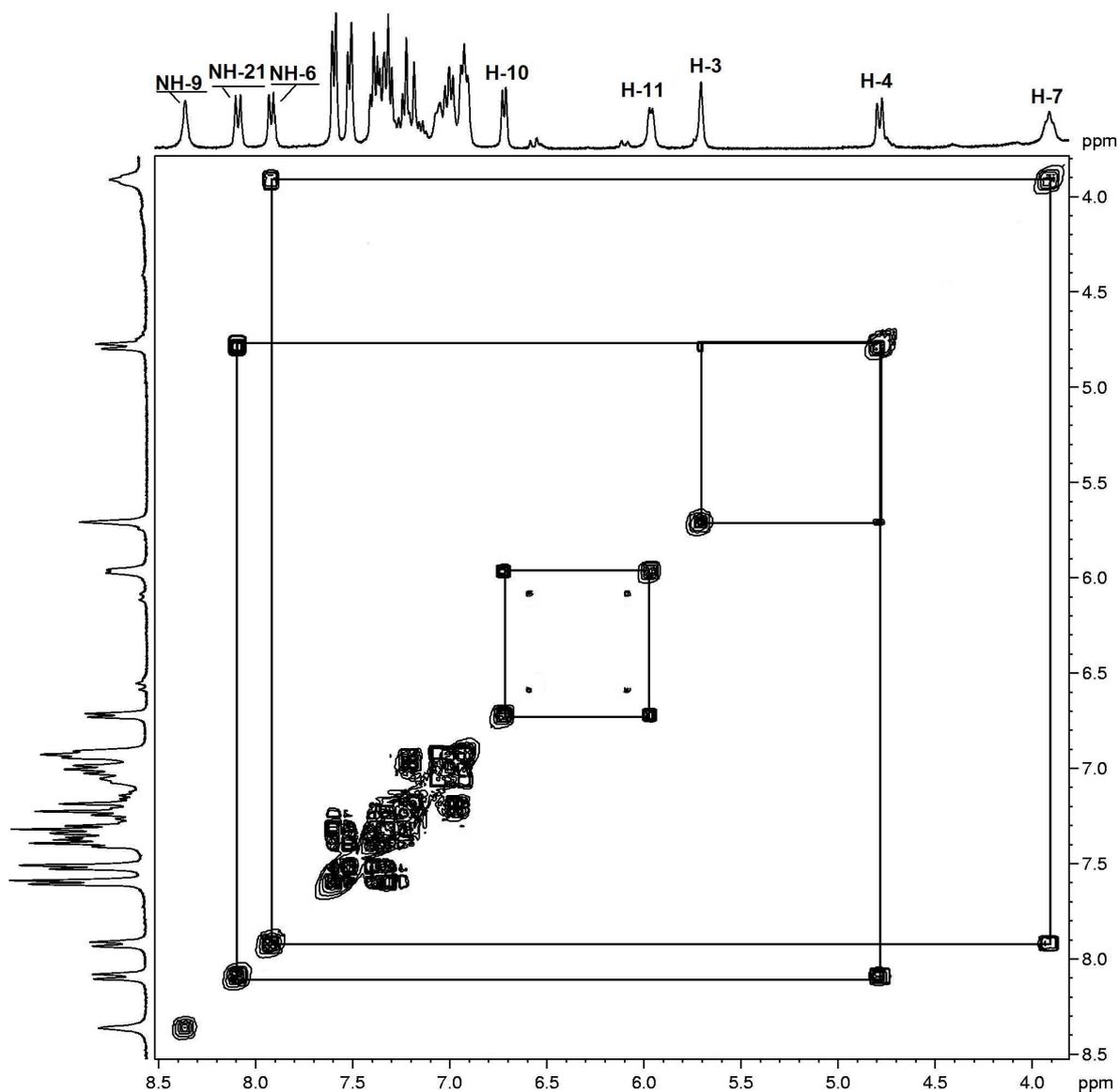


Figura 56 - Espectro expandido de RMN de 2D, COSY, região δ 3,9-8,5 ppm de Scutianeno Z (**213**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

O espectro de RMN de ^{13}C de **213** (Figura 57) apresenta vinte e oito sinais de carbono, sendo que destes, quatro indicam sobreposição de dois núcleos de carbono (C-18 e -18', C-19 e C-19', C-26 e C-26', C-27 e C-27'), perfazendo um total de trinta e dois átomos de carbono presentes na estrutura de Scutianeno Z (**213**).

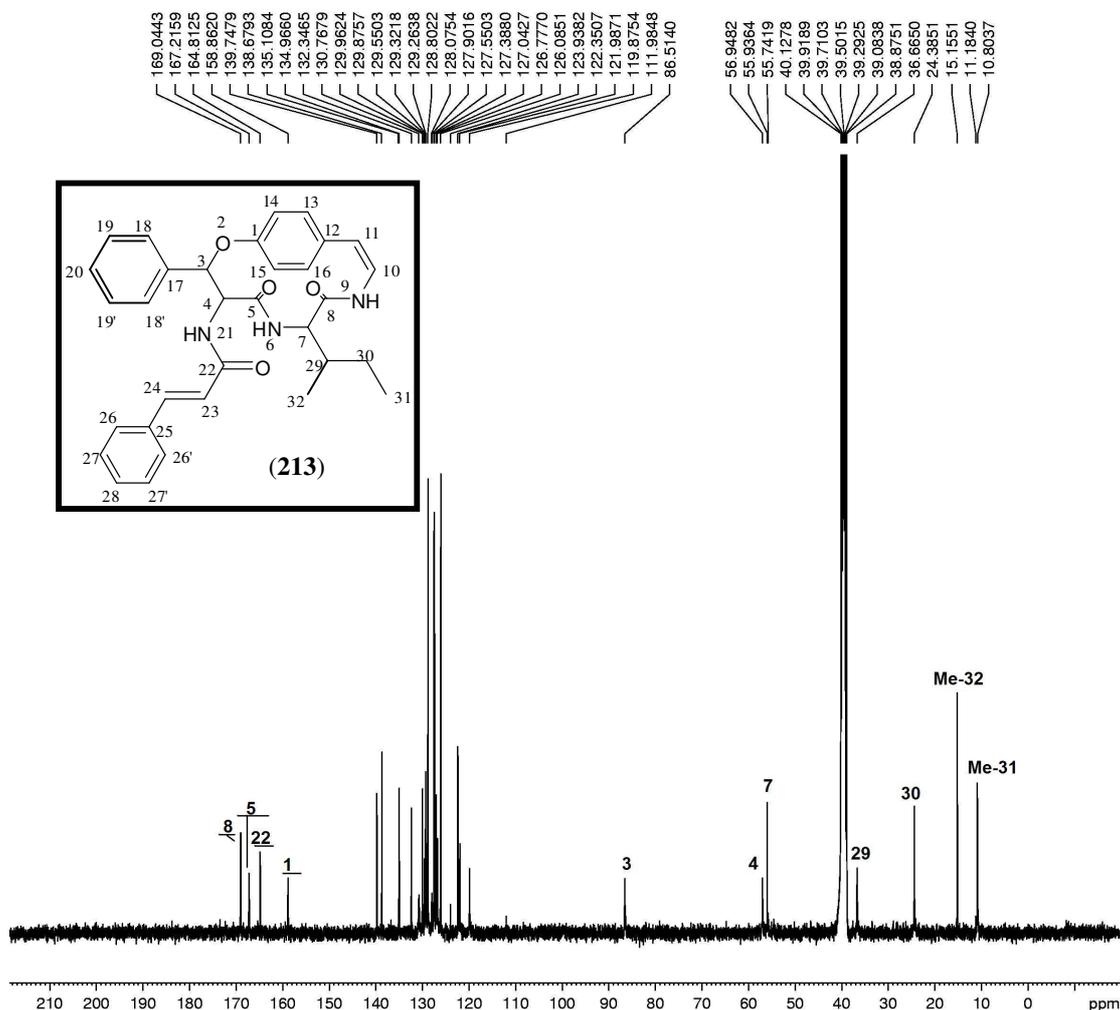


Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C de Scutianeno Z (**213**), em DMSO, a 50°C , a 100,13 MHz.

O espectro de DEPT 135° (Figura 58), revela que dos 28 sinais encontrados no espectro de carbono totalmente desacoplado, sete desapareceram, constando-se, deste modo, a presença de sete carbonos não hidrogenados, sendo três destes pertencentes as carbonilas C-5, C-8 e C-22, localizadas na região espectral entre 158,86-169,04 ppm e, quatro sinais referentes aos carbonos aromáticos C-1, C-12, C-17 e C-25. Neste espectro podemos observar um sinal com amplitude negativa, que se refere ao carbono metilênico C-30, com deslocamento químico de 24,38 ppm.

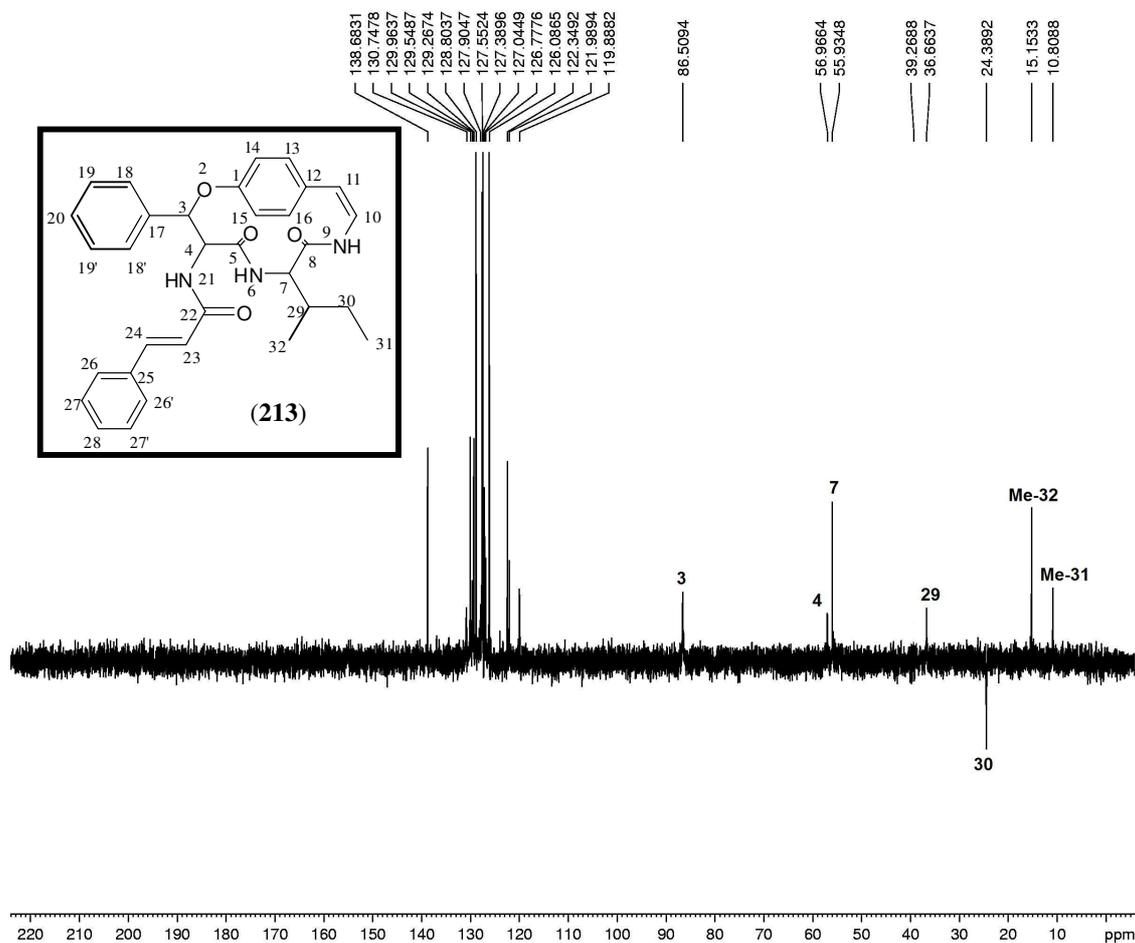


Figura 58 – Espectro de ^{13}C DEPT 135° de Scutianeno Z (**213**), em DMSO, a 50°C , a 100,13 MHz.

O espectro de Hetcor, além de ser uma ferramenta muito útil para a atribuição correta dos sinais de carbono, através do cruzamento com os respectivos hidrogênios (Figura 59), mostra também que o sinal com deslocamento químico de 24,38 ppm se refere ao carbono 30, que está correlacionado com os hidrogênios diastereotópicos H-30 e H-30'. Os sinais de ^1H e ^{13}C estão relacionados na Tabela 28.

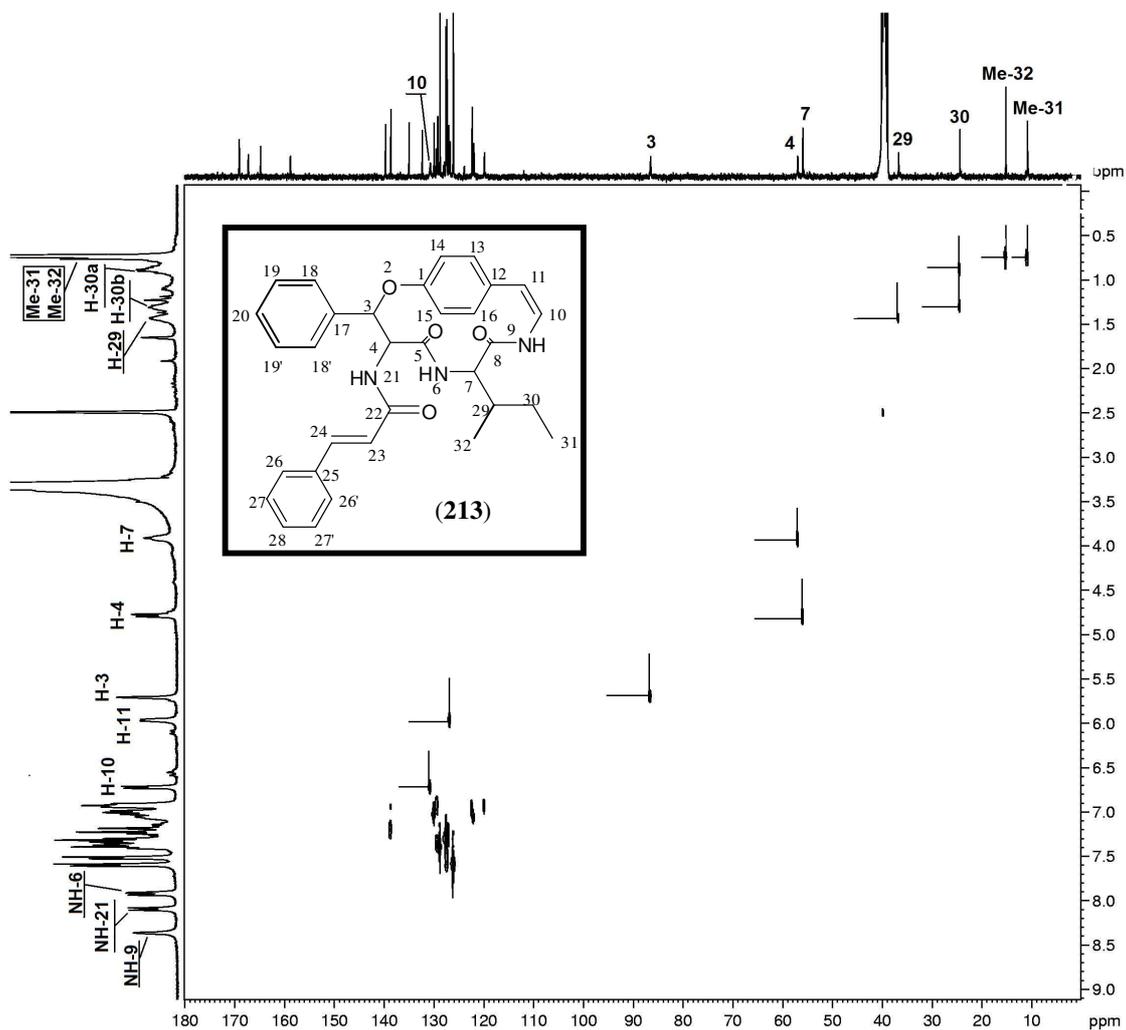


Figura 59 – Espectro de 2D, heteronuclear ^{13}C - ^1H , HeteroCor de Scutianeno Z (213), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz.

Tabela 28 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN de ^1H e ^{13}C para Scutianeno Z (**213**), em DMSO, a 50°C , a 400 MHz.

H/C	δ ^1H (ppm)	δ ^{13}C (ppm)
1	-	158,86
2	-	-
3	5,70 (singleto alargado)	86,51
4	4,78 (d; $J_{4,\text{NH}21} = 9,8$ Hz)	56,96
5	-	167,21
6	7,92 (d; $J_{\text{NH}6,7} = 9,0$ Hz)	-
7	3,91 (m)	55,93
8	-	169,04
9	8,36 (s)	-
10	6,72 (d; $J_{10,11} = 7,1$ Hz)	130,75
11	5,97 (d; $J_{11,10} = 7,1$ Hz)	126,78
12	} 6,90-7,60	} 111,98-139,75
13		
14		
15		
16		
17	-	
18/18'	} 6,90-7,60	
19/19'		
20		
21	8,09 (d; $J_{\text{NH}21,4} = 9,8$ Hz)	-
22	-	164,81
23	7,23 (d; $J_{23,24} = 16,08$ Hz)	129,96
24	6,96 (d; $J_{24,23} = 16,08$ Hz)	138,67
25	-	
26/26'	} 6,90-7,60	} 111,98-139,75
27/27'		
28		
29	1,43 (m)	36,66
30	1,31 (m)/0,88 (m)	24,38
31	0,72	10,81
32	0,73	15,15

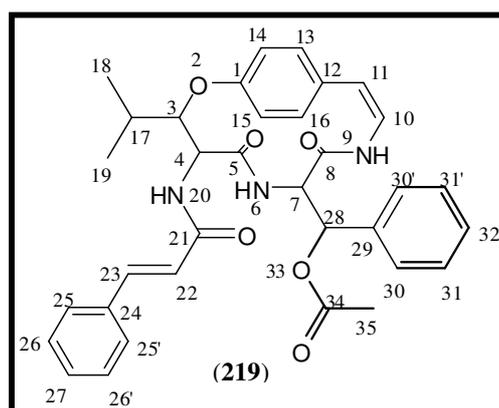
5.2. Obtenção de cristais para a realização da difração de Raio-X

Um dos objetivos deste trabalho foi a obtenção de cristais para a realização da difração de raio-X dos compostos isolados, para a confirmação da estrutura e determinação da

estereoquímica relativa e/ou absoluta. Em vários outros trabalhos realizados no grupo de pesquisa coordenado pelo professor Ademir Farias Morel foram realizadas tentativas de obtenção de cristais dos alcalóides ciclopeptídicos e dos ciclopeptídeos neutros, mas na maioria das vezes não se obteve cristais. Diante das dificuldades encontradas em trabalhos anteriores, e devido aos compostos isolados neste trabalho serem pouco solúveis nos solventes usuais, optou-se uma modificação estrutural com aqueles compostos obtidos em maiores quantidades. Portanto, os compostos que foram submetidos à modificação estrutural foram os ciclopeptídeos neutros Scutianeno X (**211**) e Scutianeno Y (**212**). Como estes compostos possuem em sua estrutura uma hidroxila, optou-se por realizar uma reação de acetilação, esperando-se desta forma obter compostos mais solúveis e cristalinos.

5.2.1. Obtenção do Scutianeno X acetilado (**218**)

O composto **211** foi submetido à reação de acetilação utilizando anidrido acético e piridina, conforme descrito na parte experimental. Após o isolamento do produto da reação, o derivado obtido foi purificado em placa preparativa, e para confirmação da estrutura, o produto foi submetido a uma análise por RMN de ^1H e ^{13}C , utilizando DMSO deuterado como solvente para uma melhor comparação.



Podemos observar na Figura 60 do espectro de hidrogênios, que temos o aparecimento de um singlete referente a metila de éster em δ 1,92 ppm e o desaparecimento do sinal da hidroxila, se compararmos com a Figura 34 (Pag 146) do espectro de ^1H do Scutianeno X (**211**).

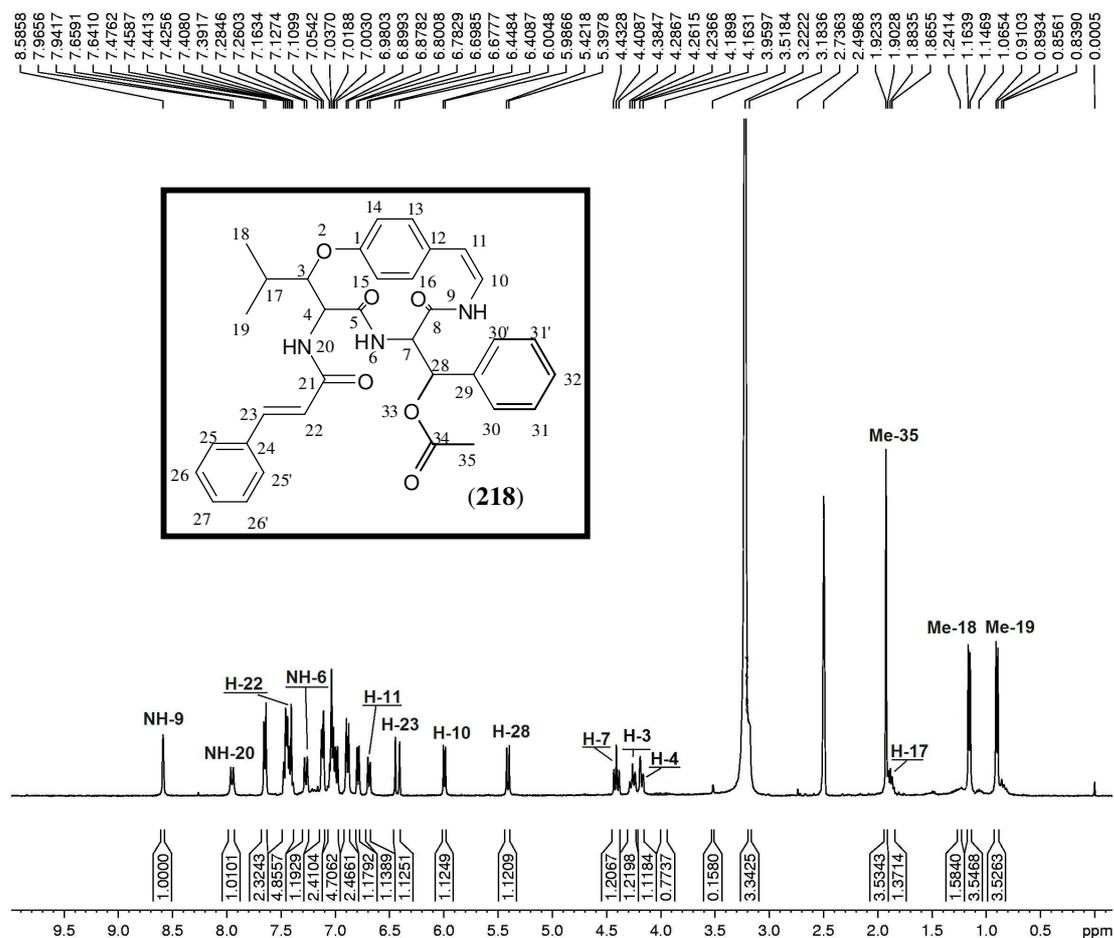


Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H , Scutianeno X acetilado (218), em DMSO, a 400,13 MHz.

Para a confirmação da estrutura do derivado, também foi realizado o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 61), pelo qual podemos observar o aparecimento de mais um sinal característico de carbonila em δ 167,51 ppm, perfazendo um total de cinco sinais em campo baixo, sendo que destes sinais, quatro são referentes as carbonilas C-5, C-8, C-21 e C-34, e o outro sinal é referente ao carbono aromático C-1. Além disso, observa-se a presença de uma metila adicional característica de ésteres com deslocamento químico de 20,41 ppm. Na Tabela 29 podemos visualizar os principais deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C deste derivado acetilado.

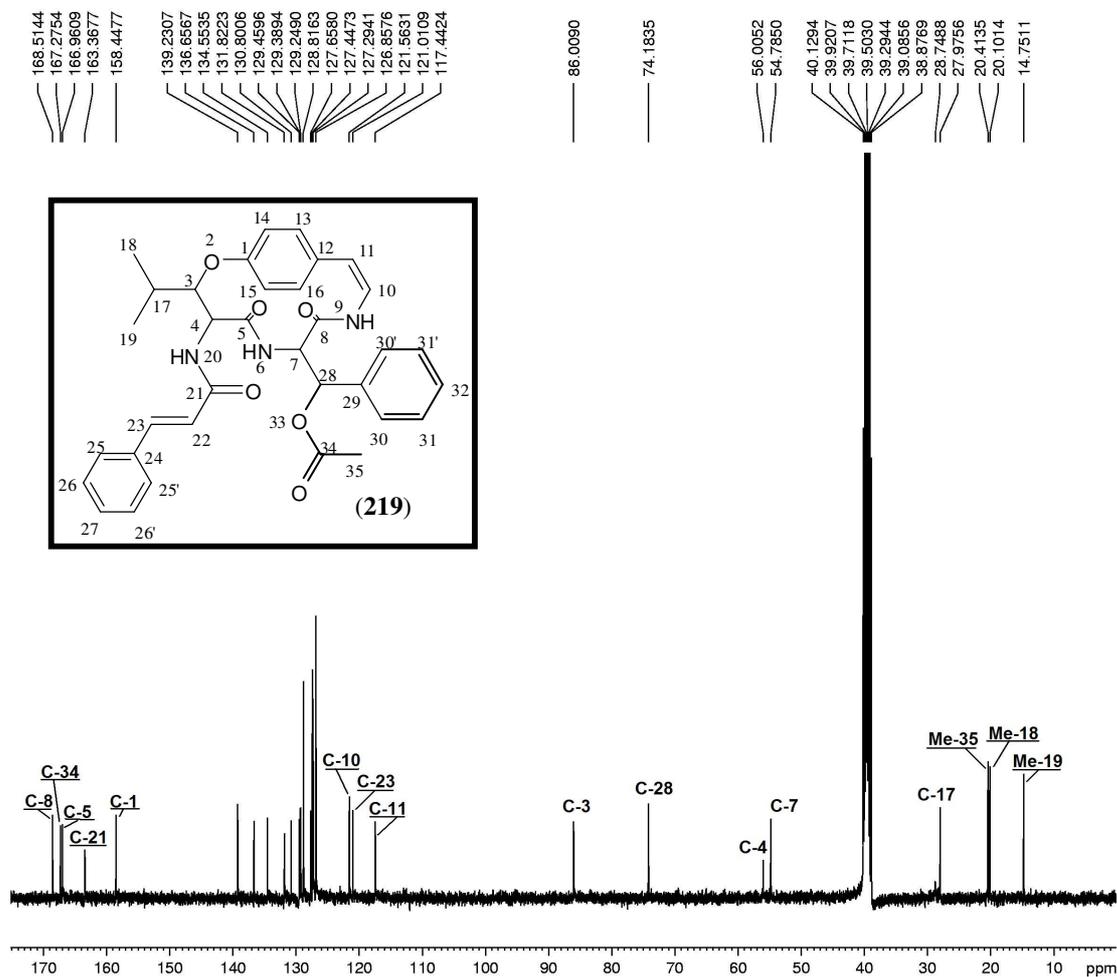


Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C de Scutianeno X acetilado (**218**), em DMSO a 100,62 MHz.

Tabela 29 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN de ^1H e ^{13}C para Scutianeno X acetilado (**218**), em DMSO, a 400 MHz.

H/C	δ ^1H (ppm); J (Hz)	δ ^{13}C (ppm)
1	-	158,45
2	-	-
3	4,26 (d; $J_{3,4} = 7,7$)	86,01
4	4,17 (dd; $J_{4,3} = 7,7$; $J_{4,\text{NH}20} = 9,6$)	56,00
5	-	166,96
6	7,27 (d; $J_{\text{NH}6,7} = 9,7$)	-
7	4,41 (m)	54,78
8	-	168,51
9	8,59 (s)	-
10	5,99 (d; $J_{10,11} = 7,2$)	121,56
11	6,79 (d; $J_{11,10} = 7,2$)	117,44
12	} 6,68-7,66	} 126,85-139,23
13		
14		
15		
16	} 1,88 (m)	} 27,97
17		
18	1,15 (d; $J_{18,17} = 6,8$)	20,10
19	0,90 (d; $J_{19,17} = 6,8$)	14,75
20	7,95 (d; $J_{\text{NH}20,4} = 9,6$)	-
21	-	163,37
22	7,43 (d; $J_{22,23} = 15,8$)	126,85-139,23
23	6,43 (d; $J_{23,22} = 15,8$)	121,01
24	-	} 126,85-139,23
25/25'	} 6,68-7,66	
26/26'		
27		
28	5,41 (d; $J_{28,7} = 9,6$)	74,18
29	-	} 126,85-139,23
30/30'	} 6,68-7,66	
31/31'		
32		
33	-	-
34	-	167,27
35	1,92 (s)	20,41

Após a confirmação da estrutura, colocou-se uma parte da amostra para recrystalizar, utilizando como solvente uma mistura de clorofórmio e metanol. Após alguns dias de repouso observou-se a formação de cristais muito pequenos, mas que foram possíveis de serem medidos.

A análise dos dados de difração de raios-X (Figura 62), confirmou a estrutura proposta podendo-se atribuir a estereoquímica relativa para Scutianina X.

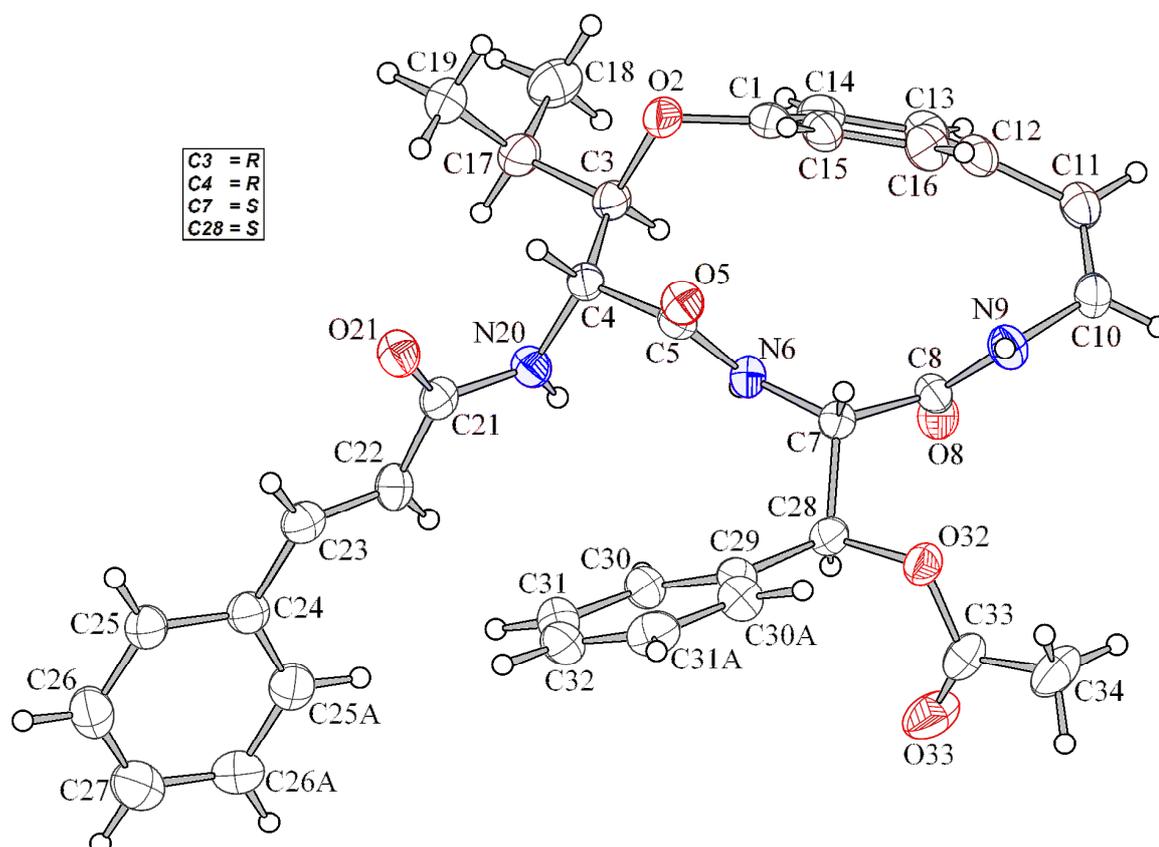


Figura 62 – Estrutura obtida através da difração de Raio-X do Scutianeno X acetilado (**218**) com a estereoquímica relativa.

5.2.2. Obtenção do Scutianeno Y acetilado (**219**)

Conforme descrito na parte experimental, Scutianeno Y (**212**) foi submetido à reação de acetilação como descrito para Scutianeno X (**211**). Apesar de o produto acetilado ser solúvel nos solventes usuais, a análise da estrutura por RMN foi realizada em DMSO para uma melhor comparação com os espectros de RMN de Scutianeno Y (**212**) não derivatizado.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 63) podemos observar a presença de um singlete com integração para três hidrogênios com um deslocamento químico em 1,89 ppm, característico de metila de éster, confirmando a reação de acetilação.

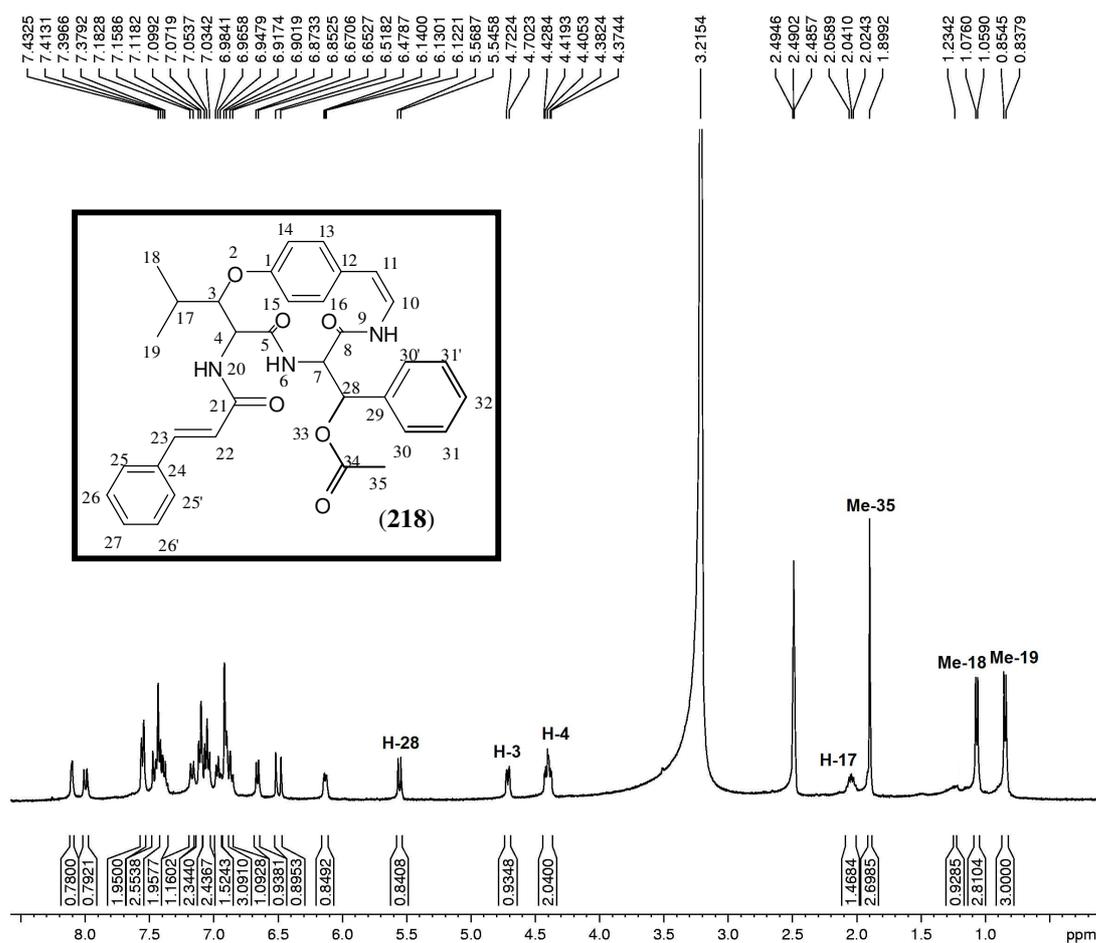


Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H , Scutianeno Y acetilado (219), em DMSO, a 400,13 MHz.

Na Figura 64 temos o espectro de RMN de ^{13}C , que confirma que a reação de acetilação ocorreu, através da presença do sinal em δ 20,34 ppm referente a metila do éster do deslocamento químico em δ 166,99 ppm, referente a carbonila de éster. Na Tabela 30 estão relacionados os principais sinais de ^1H e ^{13}C .

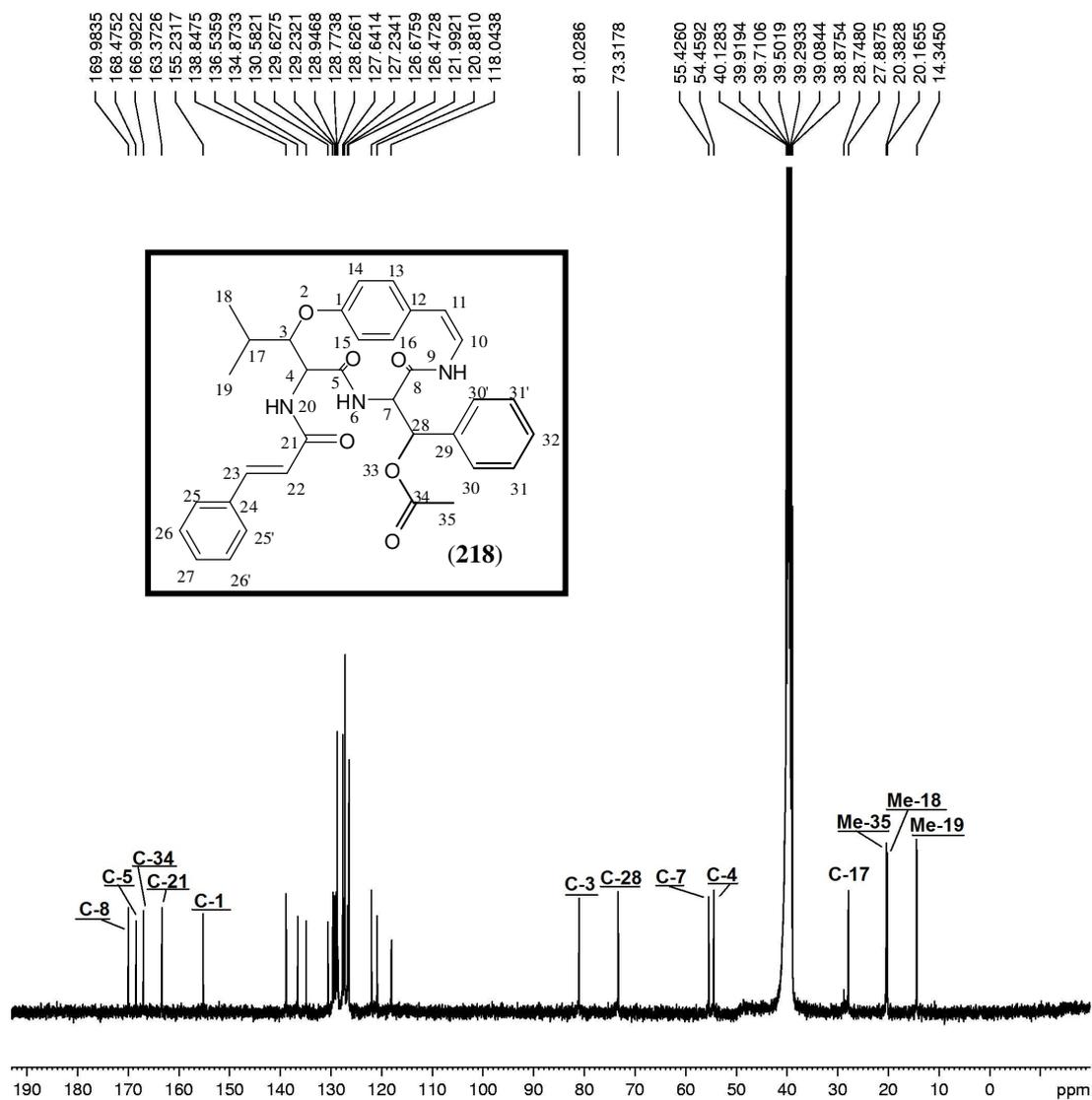


Figura 64 - Espectro de RMN de ^{13}C de Scutianeno Y acetilado (**219**), em DMSO a 100,62 MHz.

Tabela 30 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN de ^1H e ^{13}C para Scutianeno Y acetilado (219), em DMSO, a 400 MHz.

H/C	δ ^1H (ppm); J (Hz)	δ ^{13}C (ppm)
1	-	155,23
2	-	-
3	4,71 (d; $J_{3,4} = 8,0$ Hz)	81,02
4	4,10 (dd; $J_{4,3} = 8,0$ Hz, $J_{4,\text{NH}_2} = 10,0$ Hz)	54,45
5	-	168,47
6	6,85-7,55	-
7	4,39 (m)	55,42
8	-	169,98
9	8,09 (s)	-
10	6,13 (d; $J_{10,11} = 7,2$ Hz)	127,23
11	6,66 (d; $J_{11,10} = 7,2$ Hz)	128,94
12	} 6,85-7,55	} 118,04-136,53
13		
14		
15		
16	} 2,04 (m)	} 27,88
17		
18	1,07 (d; $J_{18,17} = 6,8$ Hz)	20,16
19	0,85 (d; $J_{19,17} = 6,8$ Hz)	14,34
20	7,99 (d; $J_{\text{NH}_2,4} = 10,0$ Hz)	-
21	-	163,37
22	7,45 (d; $J_{22,23} = 15,8$ Hz)	121,99
23	6,50 (d; $J_{23,22} = 15,8$ Hz)	138,84
24	-	} 118,04-136,53
25	} 6,85-7,55	
26		
27	} 5,55 (d; $J_{28,7} = 9,1$ Hz)	} 73,31
28		
29	-	} 118,04-136,53
30/30'	} 6,85-7,55	
31/31'		
32	-	-
33	-	-
34	-	166,99
35	1,90 (s)	20,38

Após a confirmação estrutural pelos dados de RMN de ^1H e ^{13}C submetemos uma alíquota deste composto acetilado para recristalização, utilizando como solvente uma mistura de clorofórmio e metanol. Depois de alguns dias de repouso, observou-se a formação de pequenos cristais em forma de agulha, os quais foram submetidos a análise de raio-X. Após a aquisição

destes dados (Figura 65) pode-se confirmar a estrutura e determinar a estereoquímica relativa deste composto.

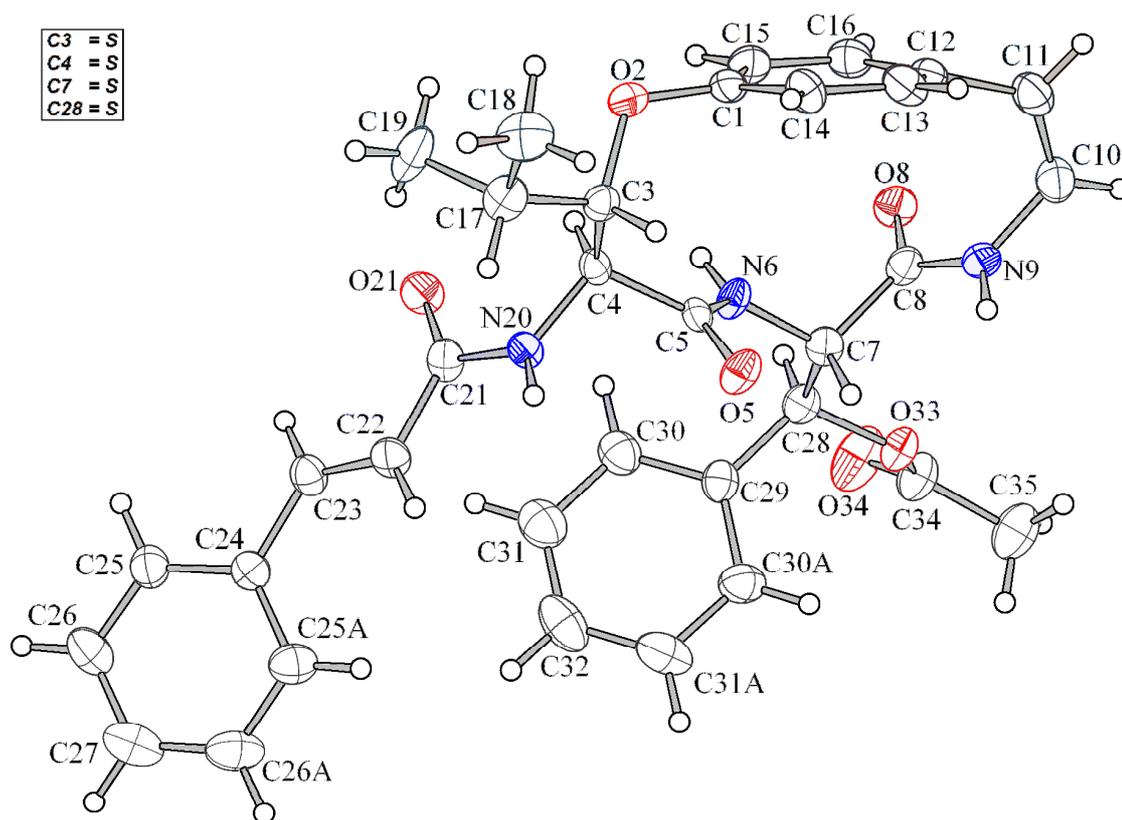


Figura 65 – Estrutura obtida através da difração de Raio-X do Scutianeno Y acetilado (**219**) com a estereoquímica relativa.

5.3. Determinação da estereoquímica relativa de Scutianeno W (**210**) e absoluta de Scutianeno X (**212**) e Y (**212**)

Os compostos **210**, **211** e **212** foram analisados e discutidos anteriormente, onde foi sugerido que estas estruturas possuem a mesma composição molecular $C_{32}H_{33}N_3O_5$, como sugerido pelas análises de RMN de 1H ^{13}C (COSY e HMQC) e confirmada pela análise de cristalografia de raios-X de NE2 e NE3-acetilados, podendo-se desta forma afirmar-se que estas estruturas são diastereoisoméricas, contendo em suas estruturas a unidade β -fenilserina como

sendo o α - aminoácido do macrociclo, a 3-hidroxi-leucina como a unidade de β -hidroxiaminoácido, que está ligado ao fragmento estirilamina através de uma ligação fenol-éter. Ligado ao grupo amino temos uma unidade da cadeia lateral [-CO-CH = CHPh]. Dados de RMN atribuídos aos 32 carbonos (Tabelas 29, 39 e 48) e 33 hidrogênios (Tabelas 26, 34 e 44) foram observados através de espectros 1D e 2D. Uma análise apurada destes espectros revelou uma semelhança estrutural muito acentuada entre os compostos Scutianenos W (**210**), X (**211**) e Y (**212**), o que possibilitou confirmar que, se a conectividade dos átomos nas estruturas de **210-213** são as mesmas, tratam-se na realidade, de três metabólitos diastereoméricos. Portanto, os principais dados que merecem ser destacados para a atribuição da estereoquímica destes três metabólitos, são os sinais de deslocamentos químicos (δ) e as constantes de acoplamento (J) nos espectros de hidrogênios e de Carbonos, principalmente dos centros estereogênicos C-3 e C-4, C-7 e C-28, responsáveis pela estereoquímica das estruturas. Estes principais dados estão relatados na Tabela 31.

Tabela 31: Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento dos centros quirais de Scutianeno W (**210**), X (**211**) e Y (**212**)

H/C	Scutianeno W (210)		Scutianeno X (211)		Scutianeno Y (212)	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
	δ (ppm), J (Hz)	δ (ppm)	δ (ppm), J (Hz)	δ (ppm)	δ (ppm), J (Hz)	δ (PPM)
3	4,81 (dd, $J_{3,4}=7,1$, $J_{3,17} = 1,8$)	82,58	4,16 (dd, $J_{3,4}=7,2$, $J_{3,17} = 2,0$)	86,12	4,76 (d, $J_{3,4}=8,1$)	80,88
4	4,67 (dd, $J_{4,3}=7,1$, $J_{4,NH-20}=8,8$)	54,13	4,19 (dd, $J_{4,3}=7,2$, $J_{4,NH-20}=9,8$)	56,13	4,34 (dd, $J_{4,3}=8,1$, $J_{4,NH-20}=8,0$)	54,58
7	4,03 (dd, $J_{7-28}=1,8$, $J_{7,NH-6}=9,9$)	59,85	4,06 (dd, $J_{7-28}=7,2$, $J_{7,NH-6}=9,9$)	57,30	4,06 (dd, $J_{7-28}=8,8$, $J_{7,NH-6}=10,0$)	58,00
28	5,15 (s)	69,84	4,26 (dd, $J_{28,7}=7,2$, $J_{28-OH}=4,6$)	73,26	4,41 (dd, $J_{28,7}=8,8$, $J_{28-OH}=4,4$)	72,02

Pela análise dos dados descritos na tabela acima, podemos observar algumas diferenças significativas que levam a confirmar que estes três compostos são diastereoisômeros. Podemos observar uma inversão das posições (δ) dos hidrogênios 3 e 4 para os compostos **210** e **211**. Comparado ao espectro de **210**, H3, H-4, H-28 em **211** foram protegidos em 0,5, 0,6 e 0,9 ppm,

respetivamente, enquanto a constante de acoplamento (J) entre H-7 e H-28 sofreu uma redução de 7,2 Hz em **211** para 1,8 Hz em **210**.

Pelas análises das constantes de acoplamento, podemos observar que os três compostos (**210**, **211** e **212**) possuem um $J_{3,4}$ de aproximadamente 8,0 Hz, sugerindo uma configuração *eritro* para o β -hidroxiaminoácido (hidroxileucina), enquanto que os compostos *treo* apresentariam uma constante de acoplamento de $J_{3,4}=2$ Hz.¹⁹¹ Por sua vez, a constante de acoplamento entre os hidrogênios H-7 e H-28 ($J_{7,28}=8$ Hz) sugeriu uma unidade β -fenilserina de configuração relativa *eritro* para os compostos **211** e **212**, enquanto que o valor da constante de acoplamento para os mesmos hidrogênios, encontrado para o composto **210**, foi de apenas 1,8 Hz, sugerindo uma unidade fenilserina com uma estereoquímica relativa *treo*.

Segundo dados da literatura, os deslocamentos químicos de C-13 foram de grande importância na atribuição da estereoquímica para estes compostos. Para a configuração *L-eritro* do β -hidroxiaminoácido, o sinal de C-4 aparece com um deslocamento químico em torno de 55,0 ppm, enquanto que para a configuração *D-eritro* aparece em torno de 53,0 ppm. Uma clara diferença no deslocamento químico também pode ser observada para o C-3. Na série *L-eritro* o sinal absorve em torno de 82,0 ppm, enquanto que para a série *D-eritro* este sinal absorve em campo mais baixo, em torno de 87,0 ppm.¹⁹¹ Pela análise destes dados, juntamente com os dados de NOESY destes metabólitos, nos permitiu propor uma estereoquímica relativa ou absoluta para este tipo de estrutura. Desta forma, pelas análises dos carbonos C-3 e C-4 pode-se sugerir que a unidade β -hidroxileucina tem uma configuração absoluta *D-eritro* para o composto **211** e *L-eritro* para os compostos **210** e **212**. No entanto, para os compostos **210** e **212**, os deslocamentos químicos do C-7 e C-28 da unidade fenilserina nos dão poucas informações sobre a estereoquímica desta unidade. O que se pode sugerir é que esta unidade nos compostos **211** e **212** apresenta a mesma estereoquímica, sendo diferente para **210**. Comparando os dados de RMN ^{13}C e ^1H , sugere-se uma unidade *eritro*- β -fenilserina para **211** e **212**, e *treo*- β -fenilserina para **210**. Isso é consistente com os dados do espectro de NOESY de **210**, que mostra, através do cruzamento entre os picos de H-7 e H-28, que estes estão na mesma face do plano da estrutura (Figura 66).

¹⁹¹ MOREL, A.F., MACHADO, E.C.S., BRAVO, R.V.F., REIS, F.A.M., RUVEDA, E.A., *Phytochemistry* 18, 473 (1979).

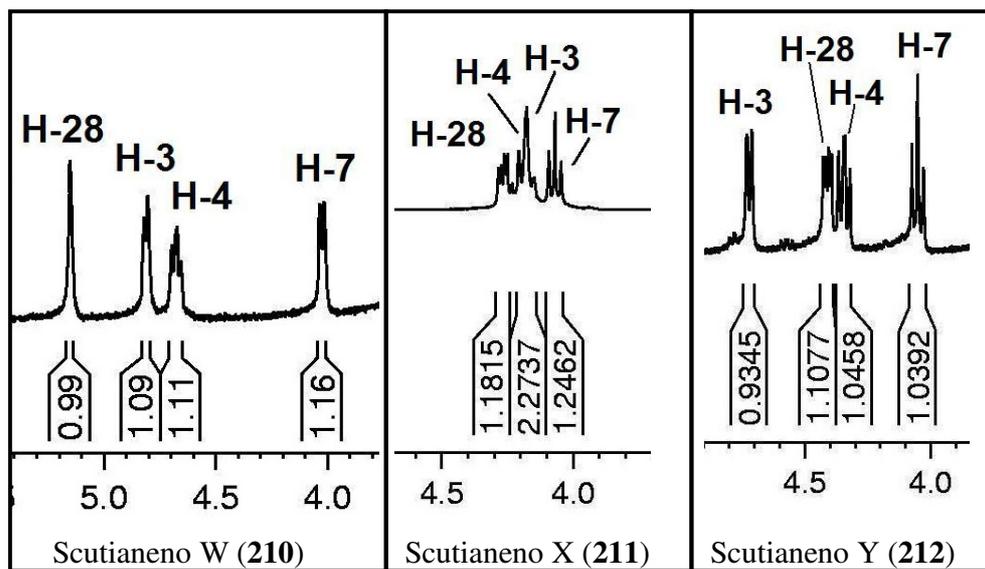


Figura 66: Comparação dos espectros expandidos de ^1H , DMSO a 400 MHz, de NE1 (210), NE2 (211) e NE3 (212)

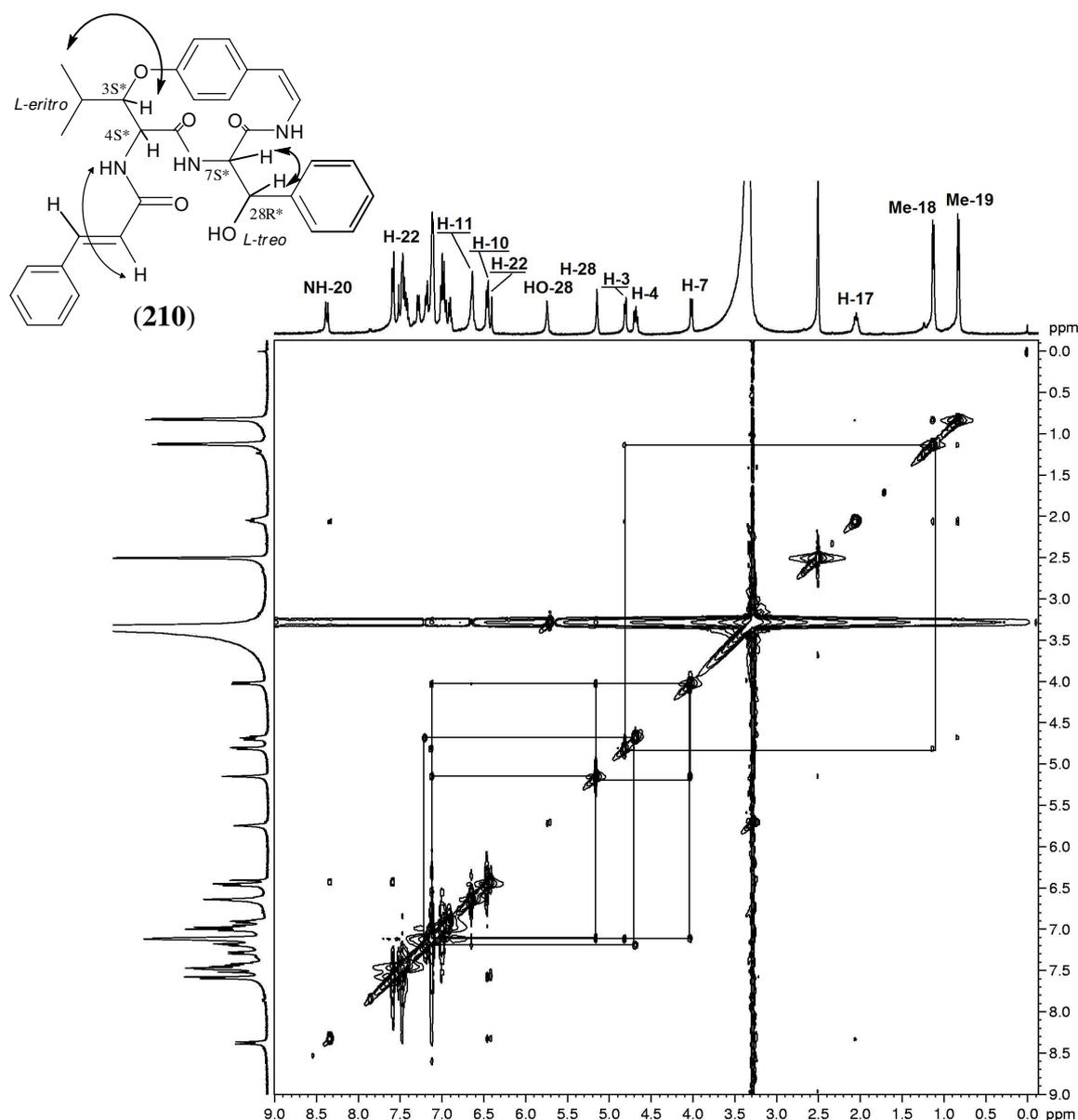


Figura 67: Espectro de RMN de 2D, NOESY de Scutianeno W (**210**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz

Já no espectro de NOESY de **211** e **212** (Figuras 68 e 69) não aparece a correlação do H-7 com o H-28.

A configuração absoluta dos centros quirais dos compostos **211** e **212** foram propostos pela análise do Raio-X dos respectivos compostos acetilados, juntamente com os dados de RMN discutidos anteriormente. As Figuras 62 e 65 mostram as análises da difração de Raio-X dos compostos Scutianenos X e Y acetilados, pela qual confirmamos que os novos compostos **211** e **212** possuem uma estereoquímica absoluta 3R, 4R (D-eritro-β-hidroxicileucina), 7S, 28S (L-eritro-

β -fenilserina), e 3S, 4S (*L-eritro*- β -hidroxileucina), 7S, 28S (*L-eritro*- β -fenilserina), respectivamente. A estereoquímica relativa do composto **210** foi proposta como 3S*, 4S* (*L-eritro*- β -hidroxileucina), 7S*, 28R* (*L-treo*- β -fenilserina) através das análises das constantes de acoplamento e seus deslocamentos químicos de ^{13}C , e comparação com os dados obtidos para **211** e **212**.

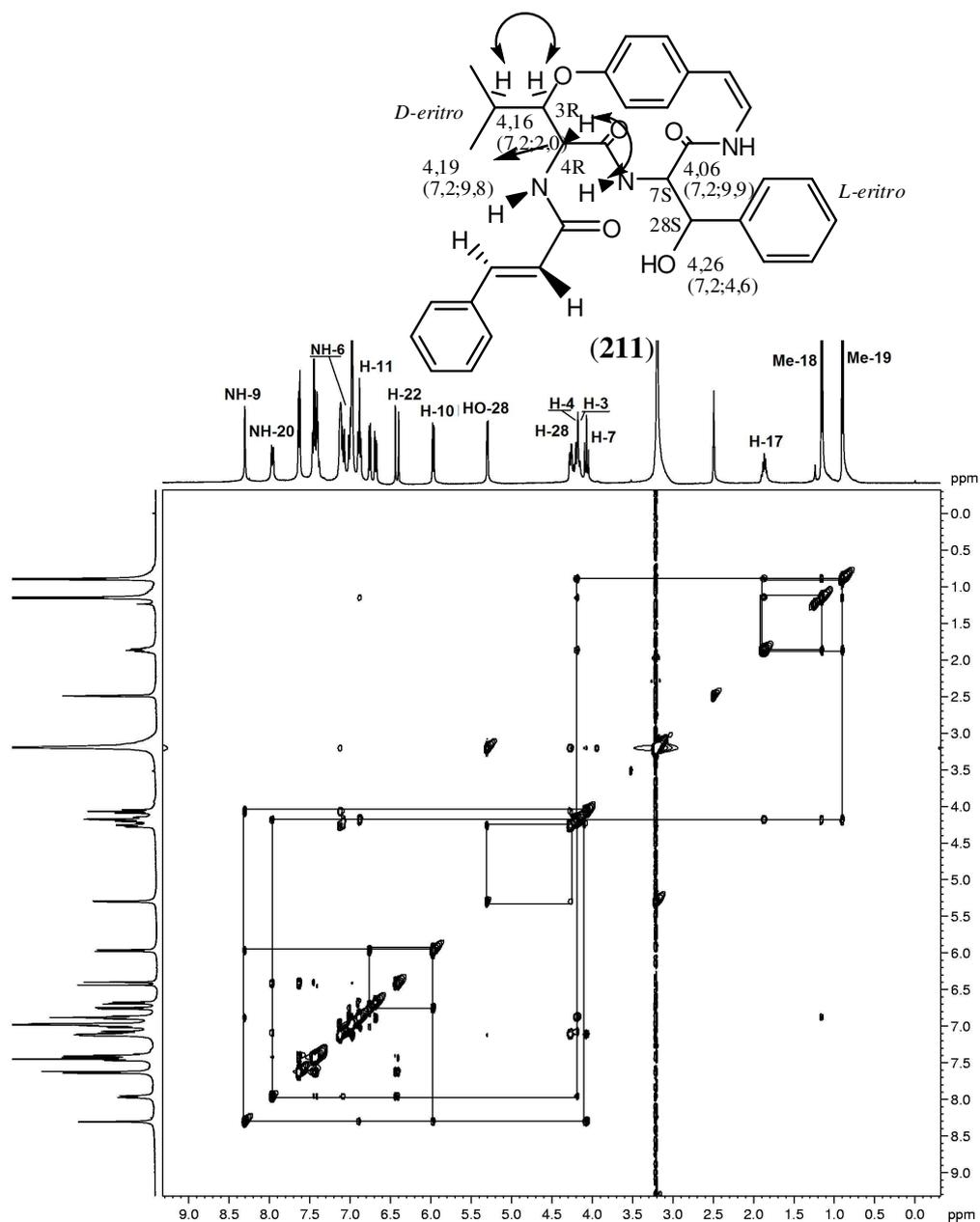


Figura 68: Espectro de RMN de 2D, NOESY de Scutianeno X (**211**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz

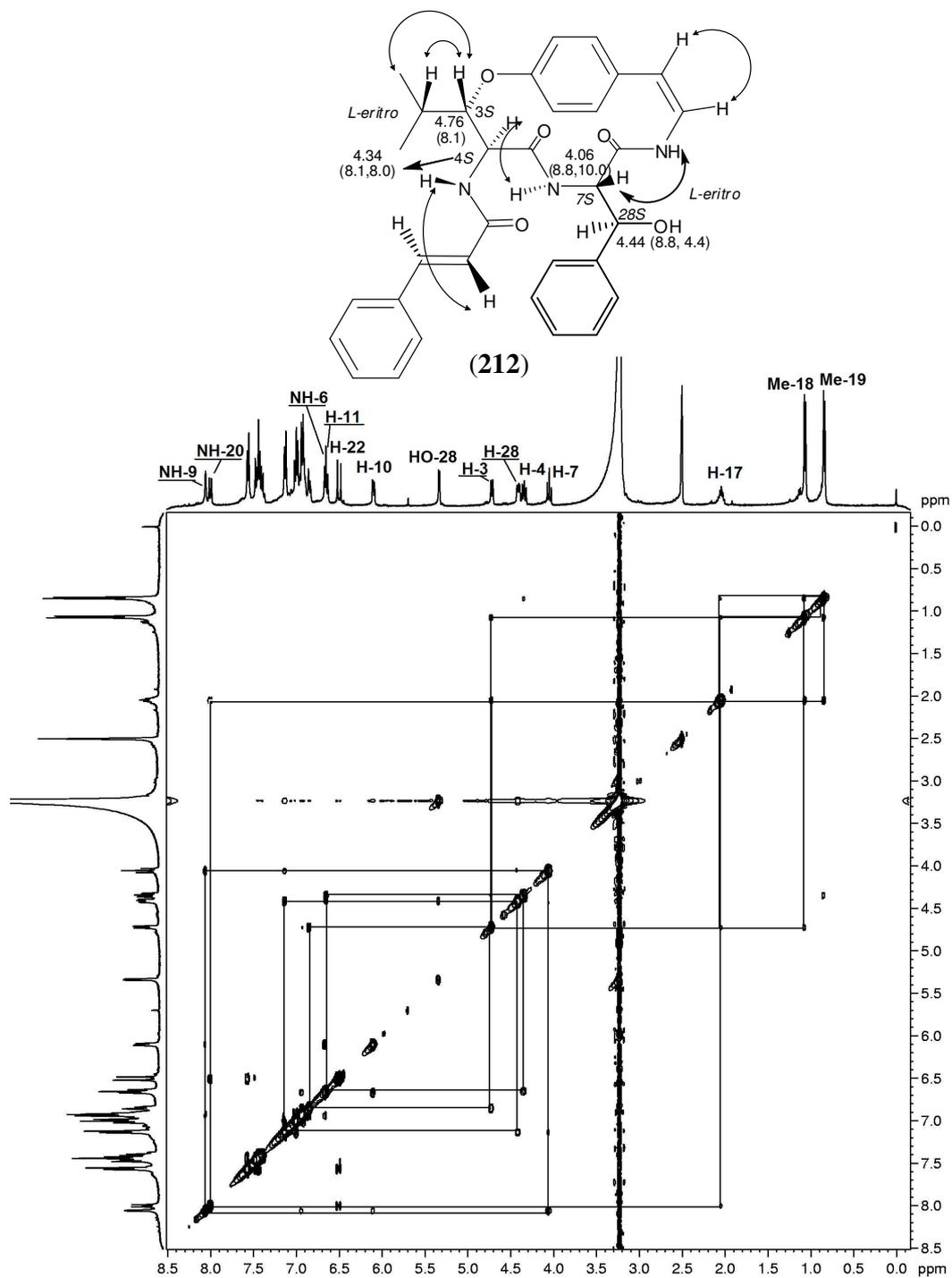
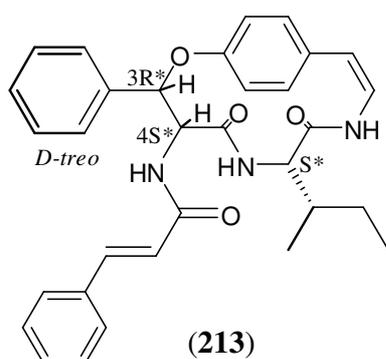


Figura 69: Espectro de RMN de 2D, NOESY de Scutianeno Y (**212**), em DMSO, a 50°C, a 400 MHz

Através das análises dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (uni- e bi-dimensionais) do ciclopeptídeo neutro Scutianeno Z (**213**), pode-se observar diferenças nos sinais dos centros quirais C-3, C-4, C-7 e C-29, se compararmos estes dados com análogos, como por exemplo o alcalóide ciclopeptídico Scutianina L. O hidrogênio H-3 absorve em 5,70 ppm e apresenta uma correlação com H-4, que aparece em 4,78 ppm. H-4 exibiu uma correlação com o NH-21 que absorve em 8,09 ppm (d, $J_{4,21}=10$ Hz). A ausência de uma constante de acoplamento entre H-3 e H-4, sugere que estes dois hidrogênios estão do mesmo lado no plano, com um ângulo de ligação diedro entre H-3 e H-4 que deve ser próximo de noventa graus. No espectro de RMN de ^{13}C , o carbono C-3 apresentou um deslocamentos químicos de 86,51 ppm e o C-4 de 57,0 ppm. Comparando estes dados com o alcalóide Scutianina L, previamente isolada de *S. buxifolia*,¹⁰² e que apresenta o mesmo anel macrocíclico que **213**, onde o H-3 absorve em 6,38 ppm (d, $J_{3,4}=14,6$ Hz, H-3) e H-4 absorveu em 7,35 ppm (dd, $J_{4,3}=14,6$; $J_{4,\text{NH-21}}=10,2$ Hz). C-3 e C-4 aparecem em 77,8 e 58,4 ppm, respectivamente, no espectro de C-13. A constante de acoplamento de 14 Hz (θ ca 180°) indica uma configuração *eritro* para este resíduo em scutianina L. A comparação desses dados com os obtidos para **213**, propusemos um configuração *D-treo* para β -fenilserina em **213**.



5.4. Atividade antimicrobiana

Um dos objetivos deste trabalho foi o estudo da atividade antimicrobiana dos compostos isolados da espécie *Scutia buxifolia*, assim como o estudo do respectivo extrato bruto e das frações que deram origem a estes metabólitos. Todos os metabólitos isolados foram submetidos a análise da atividade antimicrobiana. É interessante observar, que dois destes metabólitos são alcalóides ciclopeptídicos, as scutianinas D (**101**) e E (**102**), que também apresentam estruturas diastereoisoméricas. Outro ponto interessante é que os compostos neutros **210**, **211** e **212** apresentam um sistema macrocíclico análogo a estes alcalóides, sendo a diferença, a ausência do grupo básico $-N(CH_3)_2$.

Para este estudo, utilizaram-se bactérias que aparecem freqüentemente em pacientes imuno comprometidos, como: Bactérias Gram positivas [*Staphylococcus aureus* (*Sa*), ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* (*Se*), ATCC 12228, *Bacillus subtilis* (*Bs*) ATCC 6633, *Streptococcus pyogenes* (*Sp*) ATCC 19615] e Gram negativas [*Klebsiella pneumoniae* (*Kp*), ATCC 10031 e *Escherichia coli* (*Ec*), ATCC 11103] e os fungos *Saccharomyces cerevisiae* (*Sc*), ATCC 2601, *Cândida albicans* (*Ca*) ATCC 10231 e *Cryptococcus neoformans* (*Cn*) ATCC 28952].

O método selecionado foi o método da bioautografia segundo Rahalison e colaboradores,¹⁷⁵ por ser uma análise bem sucedido em nossos laboratórios, e por necessitar uma pequena quantidade do metabólito analisado. Além disso, o metabólito pode ser dissolvido em qualquer solvente em que seja solúvel, não apresentando problema de solubilidade que geralmente ocorre quando se utiliza a técnica para se determinar o MIC da substância. Como substâncias padrões foram utilizados os seguintes antibióticos: Cloranfenicol (978,9 UI/mg) para bactérias e Nistatina (2464,38 UI/mg) para fungos, padrões primários da USP, que foram preparados conforme o FDA.¹⁷⁴ Todos os ensaios foram realizados em triplicata, sendo que os resultados foram detectados através da visualização de halos de inibição em torno do ponto de aplicação da amostra. Os resultados obtidos destes ensaios estão descritos nas Tabelas 31 e 32.

5.3.1. Determinação da atividade antimicrobiana de *Scutia buxifolia*

Iniciou-se o estudo com a avaliação da atividade antimicrobiana dos extratos e das frações etéreas ácida e básica frente a sete diferentes microrganismos (seis bactérias e três fungos). Os resultados desta análise podem ser observados na Tabela 32. Podemos ver que o Extrato bruto e a Fração etérea básica foram ativas frente a todas as bactérias testadas, porém a Fração etérea ácida se mostrou inativa frente a bactérias *Streptococcus pyogenes*. Já para o fungos testados, nenhuma amostra se mostrou ativa.

Tabela 32 - Atividade antimicrobiana (em µg) do extrato bruto e das frações de *S. buxifolia*

Material	Microrganismos					
	<i>Sa</i>	<i>Se</i>	<i>Kp</i>	<i>Bs</i>	<i>Ec</i>	<i>Sp</i>
Extrato bruto	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
Fração etérea ácida	125	62,5	62,5	250	250	NA
Fração etérea básica	62,5	15,62	62,5	31,25	62,5	62,5

*NA: não ativo

5.3.2. Determinação da atividade antimicrobiana dos metabólitos isolados da fração etérea ácida de *Scutia buxifolia*

Os metabólitos isolados da fração etérea ácida, β -sitosterol (**214**), ácido ursólico (**215**), ácido betulínico (**216**) e β -sitosterol glicosilado (**217**), foram submetidos a análise da atividade antimicrobiana, frente as bactérias Gram positivas, Gram negativas e frente aos fungos, mencionados na parte experimental. Após a análise pelo método de bioautografia, nenhum destes compostos se mostrou ativo frente aos microorganismos testados. Mesmo estes não serem compostos não apresentarem atividade antimicrobiana, estes são de grande importância, pois possuem diferentes atividades biológicas como já apresentado anteriormente.

5.3.3. Determinação da atividade antimicrobiana dos metabólitos isolados da fração etérea básica de *Scutia buxifolia*

Na Tabela 33 podemos observar os resultados da atividade antimicrobiana dos alcalóides ciclopeptídicos e ciclopeptídeos neutros testados. Observa-se que dentre todos os compostos

analisados, o que se mostrou mais ativo foi o alcalóide Scutianina E (**102**). Scutianina D (**101**), que é um diastereoisômero de Scutianina E, apresentou uma modesta atividade antimicrobiana frente aos microrganismos *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Escherichia coli*. Scutianina B (**99**) apresentou atividade apenas frente ao microrganismo *E. coli* (6,25µg). Já os metabólitos Scutianina C (**100**), Scutianeno W (**210**), Scutianeno X (**211**), Scutianeno Y (**212**) e Scutianeno Z (**213**) foram inativos para todos os microrganismos testados.

Tabela 33 - Atividade antimicrobiana (em µg) dos compostos puros isolados de *S. buxifolia*

Material	Microrganismos						
	Sa	Se	Kp	Ss	Ec	Sc	Ca
Scutianina B (99)	NA	NA	NA	NA	6,25	NA	NA
Scutianina C (100)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Scutianina D (101)	NA	50,0	NA	NA	50,0	NA	NA
Scutianina E (102)	25,0	6,25	12,5	NA	6,25	NA	NA
Scutianeno W (210)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Scutianeno X (211)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Scutianeno Y (212)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Scutianeno Z (213)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

*NA: não ativo

5.4. Determinação da atividade de inibição da enzima Acetilcolinesterase

Tendo em vista o potencial de plantas para a descoberta de novos inibidores da acetilcolinesterase, o ensaio de bioautografia por cromatografia em camada delgada (CCD) foi utilizado para a avaliação dos extratos e metabólitos puros. O teste consiste na clivagem do 1-naftil acetato pela acetilcolinesterase em 1-naftol, o qual reage com o reagente *Fast Blue B salt*, formando um sal de diazônio de coloração púrpura. As regiões da placa que contêm os inibidores da acetilcolinesterase apresentam uma mancha branca contra o fundo púrpura.¹⁷⁷

Neste trabalho, foram submetidos a análise de atividade frente a da acetilcolinesterase o extrato bruto, as frações etérea ácida e básica e todos os metabólitos isolados. O extrato bruto e as frações foram aplicados em CCD na quantidade de 25 µg, eluídas em sistema de solvente apropriado. Já os compostos puros foram aplicados em CCD nas concentrações de 50,0, 25,0,

12,5, 6,25, 3,12, 1,56, 0,78 e 0,39 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$. A inibição da enzima foi avaliada por comparação ao controle galantamina.

Avaliou-se, primeiramente a inibição da acetilcolinesterase frente ao extrato bruto e as frações, e pela análise destes resultados, pode-se observar que o extrato bruto e a fração básica etérea não apresentaram nenhuma mancha esbranquiçada, portanto dando um resultado negativo, ou seja, não inibiram a enzima. Já a fração etérea ácida apresentou um resultado positivo, ou seja, apresentou inibição da enzima acetilcolinesterase. O resultado negativo pode ser devido a quantidade de compostos presente na mistura e desta forma a quantidade presente não foi o suficiente para apresentar uma inibição nesta concentração.

Os resultados de inibição da enzima acetilcolinesterase dos metabólitos isolados das frações etéreas ácida e básica podem ser observados nas Tabelas 34 e 35.

Tabela 34 – Resultados da inibição da acetilcolinesterase frente aos metabólitos isolados da fração etérea básica de *S. buxifolia*

Metabólitos	[$\mu\text{g}/\mu\text{L}$]							
	50,00	25,00	12,50	6,25	3,12	1,56	0,78	0,39
Scutianina B (99)	+	+	+	+	+	+	+	+
Scutianina C (100)	+	+	+	+	-	-	-	-
Scutianina D (101)	-	-	-	-	-	-	-	-
Scutianina E (102)	+	+	+	+	+	+	+	+
Scutianeno W (210)	+	+	+	+	+	+	+	+
Scutianeno X (211)	+	+	+	+	+	+	+	+
Scutianeno Y (212)	-	-	-	-	-	-	-	-
Scutianeno Z (213)	+	+	+	+	+	+	+	+

* Padrão utilizado: Galantamina 0,01 μg

Pela análise da Tabela 34 podemos observar que tanto os alcalóides ciclopeptídicos como os ciclopeptídicos neutros apresentam algum resultado de inibição da enzima acetilcolinesterase. Observa-se que o grupamento básico (N-metil ou N,N-dimetil) não são relevantes para a inibição como para a atividade antimicrobiana. Observa-se que a estereoquímica é muito importante para esta análise de inibição da acetilcolinesterase, pois, os compostos **210** e **211** inibiram a enzima, já o diastereoisômero **213** não inibiu em nenhuma quantidade testada. Do mesmo modo, o alcalóide

ciclopeptídico Scutianina E (**102**) inibiu a enzima em todas as quantidades testadas, já o seu diastereoisômero Scutianina D (**101**) inibiu apenas até a quantidade de 6,25 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$.

Tabela 35 - Resultados da inibição da acetilcolinesterase frente aos metabólitos isolados da fração estérea ácida de *S. buxifolia*

Metabólitos	[$\mu\text{g}/\mu\text{L}$]						
	10,00	5,00	1,00	0,50	0,10	0,05	0,01
β -Sitosterol (214)	+	+	+	+	+	+	+
Ácido Ursólico (215)	+	+	-	-	-	-	-
Ácido Betulínico (216)	+	+	+	+	+	+	+
β -Sitosterol Glicosilado (217)	+	+	-	-	-	-	-

* Padrão utilizado: Galantamina 0,01 μg

Dos compostos analisados, onde o resultado está na Tabela 35, os que melhores resultados obtidos foram para os compostos **214** e **216**. Sendo que os compostos **215** e **217** inibiram apenas até a quantidade de 5,00 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$.

6. CONCLUSÃO

Após a análise fitoquímica e biológica da espécie *Scutia buxifolia* (Rhamnaceae), pode-se concluir que:

- A espécie *Scutia buxifolia*, produz diferentes classes de metabólitos, como triterpenos e esteróides, muito comuns em plantas, além de alcalóides ciclopeptídicos e ciclopeptídeos neutros. Dentre os compostos isolados podemos citar: os triterpenos ácido ursólico (**215**) e ácido betulínico (**216**), os esteróides, β -sitosterol (**214**) e β -sitosterol glicosilado (**217**), isolados pela primeira vez na planta, os alcalóides ciclopeptídicos scutiania B (**99**), scutianina C (**100**), scutianina D (**101**) e scutianina E (**102**), e quatro compostos inéditos, identificados como ciclopeptídeos neutros e denominados de: scutianeno W (**210**), scutianeno X (**211**) e scutianeno Y (**212**) e scutianeno Z (**213**).
- Dos quatro ciclopeptídeos neutros, três apresentam estruturas diastereoisôméricas (Scutianenos W, X e Y), se diferenciando na configuração dos carbonos C-3 e C-4 da unidade de hidroxiaminoácido, e de C-7 e C-28 do α -aminoácido do ciclo. Estes compostos tiveram suas estruturas determinadas através das análises de RMN uni- e bi-dimensionais.
- Foram determinadas as estereoquímicas relativas do **210** e absolutas do **211** e **212**, através das análises de difração de raios-X do **211** acetilado e **212** acetilado, da análise da constante de acoplamento entre H-3 e H-4 e entre H-7 e H-28, da análise das correlações nos espectros de NOESY, e dos deslocamentos químicos dos carbonos C-3, C-4, C-7 e C-28. Portanto as estereoquímicas encontradas para estes três compostos foram as seguintes: para o scutianeno X (**211**) temos uma estereoquímica absoluta 3*R*, 4*S* (*D-eritro*- β -hidroxileucina), 7*S*, 28*S* (*L-eritro*- β -fenilserina), para o scutianeno Y (**212**) temos uma estereoquímica absoluta 3*S*, 4*S* (*L-eritro*- β -hidroxileucina), 7*S*, 28*S* (*L-eritro*- β -fenilserina), e para o scutianeno W (**210**) temos uma estereoquímica relativa 3*S**, 4*S** (*L-eritro*- β -hidroxileucina), 7*S**, 28*R** (*L-treo*- β -fenilserina).

- A presença destes compostos diastereoisoméricos mostra que os aminoácidos 3-hidroxileucina e β -fenilserina podem ser biossintetizados em suas diferentes configurações: D (L)- *eritro* e D (L)-*treo*, o que não acontece com os aminoácidos proteinogênicos, sempre biossintetizados apenas na forma L.
- Nos estudos de atividade antimicrobiana por bioautografia dos extratos, das frações e dos metabólitos isolados, mostraram zonas de inibição bem definidas frente a bactérias Gram positivas e Gram negativas, sendo que apenas os alcalóides ciclopeptídeos, scutianina D (**101**) e Scutianina E (**102**) mostraram se ativos frente a algumas bactérias testadas. A falta de atividade para os metabólitos neutros, sugere que a unidade N- metil ou N,N-dimetil encontrada nos alcalóides, é essencial para a atividade antimicrobiana neste tipo de composto.
- A análise da inibição da enzima acetilcolinesterase frente aos compostos foi muito promissora, mostrando que a maioria dos metabólitos isolados se mostraram ativos para a inibição da enzima, podendo estes ser considerados fortes candidatos a inibidores da acetilcolinesterase. Neste caso, parece que, a unidade básica não é fundamental para este tipo de atividade, já que os metabólitos neutros foram mais ativos que os análogos básicos.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)