



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS

E SINTÉTICOS BIOATIVOS

JOCIANO DA SILVA LINS

Investigação fitoquímica de *Cordia trichotoma* (Vell.) Arráb. ex Steud. (Boraginaceae)

João Pessoa-PB

2021

JOCIANO DA SILVA LINS

Investigação fitoquímica de *Cordia trichotoma* (Vell.) Arráb. ex Steud. (Boraginaceae)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título em MESTRE EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS.

Área de concentração: FARMACOQUÍMICA.

Orientador: Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho

Coorientador: Prof. Dr. Vicente Carlos de Oliveira Costa

João Pessoa-PB

2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

L759i Lins, Jociano da Silva.

Investigação fitoquímica de *Cordia trichotoma* (Vell.)

Arráb. ex Steud. (Boraginaceae) / Jociano da Silva

Lins. - João Pessoa, 2021.

116 f. : il.

Orientação: José Maria Barbosa Filho.

Coorientação: Vicente Carlos de Oliveira Costa.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Plantas medicinais - Louro-pardo. 2. *Cordia trichotoma*. 3. Boraginaceae. 4. E-coclauril. 5. 2-hidroxibenzenoacetoneitrila. I. Barbosa Filho, José Maria. II. Costa, Vicente Carlos de Oliveira. III. Título.

UFPB/BC

CDU 633.88(043)

JOCIANO DA SILVA LINS

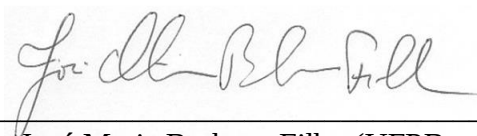
Investigação fitoquímica de *Cordia trichotoma* (Vell.) Arráb. ex Steud. (Boraginaceae)

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba.

Área de Concentração: Farmacoquímica.

Aprovado em: 15 / Julho / 2021

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho (UFPB - Orientador)



Prof. Dr. Vicente Carlos de Oliveira Costa (UFPB – Coorientador)



Prof. Dr. Marcus Tullius Scotti (UFPB – Avaliador interno)



Prof. Dr. Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida (UNIVASF – Avaliador externo)

AGRADECIMENTOS

A **Deus** pelo dom da vida, por sempre me dar as forças necessárias para enfrentar todos os desafios e me guiar no caminho certo, obrigado por todas as bênçãos que recebo e pelo seu amor incondicional.

Ao meu pai, **João Teotônio Lins** (*in memoriam*), pelo amor, amizade, carinho e companheirismo, por ter sido o melhor pai que eu podia ter, sempre me ensinando a seguir o caminho correto. Muito da pessoa que sou hoje devo ao senhor e sei que junto de Deus sente orgulho de mim, saudades de ti.

À minha mãe, **Luciene Angelo da Silva**, pelo amor incondicional, colocando seus filhos sempre em primeiro lugar. Por toda dedicação em buscar o melhor para nós, ÉS uma guerreira.

Aos meus irmãos, **Jociene, Jocieno, Jocileno e Jocilano**, pelo companheirismo e amizade, por todos os momentos bons e ruins que passamos juntos sempre um pensando no outro. A vida com vocês se torna mais leve e agradável.

À minha namorada **Camila**, uma pessoa incrível, que entrou em minha vida trazendo muitas alegrias, obrigado por todo amor, carinho, apoio, paciência e contribuição para que eu pudesse concluir este trabalho.

Ao meu orientador **Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho**, pela orientação, confiança e por todo o ensinamento.

Ao meu coorientador **Prof. Dr. Vicente Carlos de Oliveira Costa**, por toda orientação e ensinamentos desde da minha iniciação científica. Por todo o convívio e conselhos que me passou durante esse tempo, me fazendo crescer como pessoa e profissional. Por ser como um pai e grande amigo que a vida me deu, sendo um dos melhores exemplos de pessoa e profissional para mim. Que Deus abençoe sua nova etapa de vida e que traga muitas alegrias. E obrigado por toda orientação para que este trabalho fosse possível.

Ao **Prof. Dr. Josean Fachine Tavares** e **Prof. Dr. Marcelo Sobral da Silva**, por todo ensinamento, contribuição e disponibilidade para a realização deste trabalho.

Aos técnicos e funcionários do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM), **Marcelo, Evandro, Sócrates, Yuri, Nonato, Gloria, Madalena, Carol e Júnior**, por toda a amizade, ajuda e disponibilidade para a realização deste trabalho.

A todos os **pós-graduandos e estudantes de iniciação científica** que fazem parte do Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (Equipe SFCB), **Andreza, Ana Rita, Pedro, Lourdes, Arthur, Rose, Anderson, Kaio, Edileuza, Juliana, Márcio, Diego**,

Gabriela, Natan, Anauara, Emille, Laiane, Ranna, George, Rodrigo, Sabrina, Laisla, César, Joanda, Lucas, Thallison, pela ótima convivência e por toda a ajuda.

A **Thiago e Nikole**, pela amizade, pelos momentos de descontração e por sempre estarem dispostos a me ajudarem em tudo, muito obrigado!

À minha turma de mestrado, pelas amizades, ótima convivência e ajuda. Especialmente a **Camyla, Catarina, Ana Luiza, Júnior, Grasiela, Bárbara, Danielle, Fernando e Francielly**. E ao pessoal da farmacoquímica, **Carlos, Severino, Kimberly, Thiago, Joyce, Neves Neta, Erika e Natanael** por todos os momentos de descontração e ajuda nas disciplinas, vocês são muito especiais para mim!

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

À Universidade Federal da Paraíba.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado!

Jociano da Silva Lins

RESUMO

LINS, J. S. **Investigação fitoquímica de *Cordia trichotoma* (Vell.) Arráb. ex Steud. (Boraginaceae).** João Pessoa, 2021. 116p. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, 2021.

A família Boraginaceae é composta por cerca de 130 gêneros e 2.300 espécies, possuindo distribuição cosmopolita. No Brasil, a família é representada por 9 gêneros e aproximadamente, 129 espécies, tendo os gêneros *Cordia*, *Heliotropium* e *Tournefortia* como os mais numerosos. A espécie *Cordia trichotoma* (Vell.) Arráb. ex Steud. possui uma ampla distribuição nas regiões tropicais e subtropicais. No Brasil, é conhecida popularmente como louro-pardo, estando amplamente distribuída no território brasileiro, desde o Nordeste até o Sul do país. O chá das folhas de louro-pardo é utilizado na medicina popular para o tratamento de reumatismo, artrite, raquitismo, doenças renais, gripe, resfriado e febre. Diante disto, este trabalho tem como objetivo contribuir com o conhecimento fitoquímico da família Boraginaceae por meio do isolamento de metabólitos secundários das partes aéreas de *C. trichotoma*. Para a realização deste trabalho, as folhas e ramos de *C. trichotoma* foram coletadas no município de Maturéia-PB, e foram submetidas a processos de secagem, pulverização, extração e técnicas cromatográficas para o isolamento dos seus constituintes químicos. As estruturas químicas das substâncias isoladas foram identificadas através das análises dos dados de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais, infravermelho e por comparações com a literatura. Neste estudo, foram isoladas nove substâncias: 2-hidroxibenzenoacetonitrila, relatado pela primeira vez como um produto natural de origem vegetal; uma mistura de 4-hidroxibenzenoacetonitrila e ácido *p*-hidroxibenzoico, isolados pela primeira vez na família e na espécie, respectivamente; o *E*-coclauril e o cafeato de etila, relatados pela primeira vez na família e no gênero, respectivamente; o etil-3,4-dihidroxifenilacetato, relatado pela primeira vez na espécie. Além destes, foram reisolados os compostos ácido cafeico, ácido rosmarínico e ácido *p*-hidroxibenzoico. Esses resultados contribuíram para o conhecimento químico da família Boraginaceae, por meio do estudo fitoquímico de *C. trichotoma* que resultou no isolamento de novos compostos nesta espécie.

Palavras-chave: *Cordia trichotoma*; Boraginaceae; 2-hidroxibenzenoacetonitrila; *E*-coclauril.

ABSTRACT

LINS, J. S. **Phytochemical investigation of *Cordia trichotoma* (Vell.) Arrab. ex Steud. (Boraginaceae).** João Pessoa, 2021. 116p. Master's Dissertation - Postgraduate Program in Natural and Bioactive Synthetic Products. Health Sciences Center, Federal University of Paraíba, 2021.

The Boraginaceae family comprises about 130 genera and 2,300 species, with a cosmopolitan distribution. In Brazil, the family is represented by 9 genera and approximately 129 species, with the genera *Cordia*, *Heliotropium* and *Tournefortia* being the most numerous. The species *Cordia trichotoma* (Vell.) Arráb. ex Steud has a wide distribution in tropical and subtropical regions. In Brazil, it is popularly known as the laurel-brown, being widely distributed in the Brazilian territory, from the northeast to the south of the country. Brown laurel leaf tea is used in folk medicine to treat rheumatism, arthritis, rickets, kidney disease, flu, cold and fever. Therefore, this work aims to contribute to the phytochemical knowledge of the Boraginaceae family through the isolation of secondary metabolites from the aerial parts of *C. trichotoma*. To carry out this work, the leaves and branches of *C. trichotoma* were collected in the municipality of Matureia-PB, and were subjected to processes of drying, spraying, extraction and chromatographic techniques for the isolation of its chemical constituents. The chemical structures of the isolated substances were identified through the analysis of ^1H and ^{13}C one- and two-dimensional nuclear magnetic resonance data, infrared and by comparisons with the literature. In this study, nine substances were isolated: 2-hydroxybenzeneacetonitrile, reported for the first time as a natural plant product; a mixture of 4-hydroxybenzeneacetonitrile and *p*-hydroxybenzoic acid, isolated for the first time in the family and species, respectively; *E*-coclauryl and ethyl caffeate, reported for the first time in family and genus, respectively; ethyl-3,4-dihydroxyphenylacetate, reported for the first time in the species. In addition to these, the compounds caffeic acid, rosmarinic acid and *p*-hydroxybenzoic acid were re-isolated. These results contributed to the chemical knowledge of the Boraginaceae family, through the phytochemical study of *C. trichotoma* that resulted in the isolation of new compounds in this species.

Keywords: *Cordia trichotoma*; Boraginaceae; 2-hydroxybenzeneacetonitrile; *E*-coclauryl.

LISTA DE ABREVIATURAS, FÓRMULAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AcOEt	Acetato de etila
AHB	Ácido hidroxibenzoico
AHC	Ácido hidroxicinâmico
APT	“Attached Proton Test”
CC	Cromatografia em coluna
CCDA	Cromatografia em camada delgada analítica
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
CD₃OD	Metanol deuterado
CHCl₃	Clorofórmio
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CLMP	Cromatografia líquida de média pressão
CN	Nitrila
COSY	“Correlation Spectroscopy”
C₅D₅N	Piridina deuterada
d	Dupleto
DAD	Detector de arranjo de diodos
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
ddl	Duplo dupleto largo
dl	Dupleto largo
DMSO-d₆	Dimetilsulfóxido deuterado
dq	Duplo quarteto
dtd	Duplo triplo dupleto
EEB	Extrato etanólico bruto
EtOH	Etanol
FAL	Fenilalanina amônia liase
HCN	Cianeto de hidrogênio
Hex	Hexano
HMBC	“Heteronuclear Multiple Bond Correlation”
HSQC	“Heteronuclear Single Quantum Correlation”

Hz	Hertz
H₂O	Água
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
KBr	Brometo de potássio
m	Multiplete
MeOH	Metanol
mg	Miligrama
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido
NADP⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidado
O₂	Oxigênio
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
R_f	Fatores de retenção
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN ¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono treze
RMN ¹H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RPM	Rotação por minuto
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
t	Triplete
tl	Triplete largo
UDP-glicose	Difosfato de uridina glicose
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
UV	Ultravioleta
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
δ	Deslocamento químico
μm	Micrômetro
μL	Micro litro

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Substâncias isoladas da madeira da espécie <i>C. trichotoma</i>	28
Esquema 2 - Substâncias isoladas do caule da espécie <i>C. trichotoma</i>	29
Esquema 3 - Obtenção e fracionamento do extrato etanólico bruto das partes aéreas de <i>C. trichotoma</i>	42
Esquema 4 - Fracionamento da fase clorofórmica das partes aéreas de <i>C. trichotoma</i>	45
Esquema 5 - Fracionamento da fração 3 a 5 da fase clorofórmica das partes aéreas de <i>C. trichotoma</i>	45
Esquema 6 - Fracionamento da fase acetato de etila das partes aéreas de <i>C. trichotoma</i>	47
Esquema 7 - Fracionamento da fase acetato de etila das partes aéreas de <i>C. trichotoma</i>	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Algumas substâncias isoladas de espécies do gênero <i>Cordia</i>	24
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mapa da distribuição geográfica da família Boraginaceae no mundo, representada pelas áreas em verde	22
Figura 2 - Espécie <i>Cordia trichotoma</i> (Vell.) Arráb. ex Steud	27
Figura 3 - Biossíntese dos ácidos fenólicos a partir da <i>L</i> -fenilalanina	33
Figura 4 - Estrutura geral dos glicosídeos cianogênicos	34
Figura 5 - Rota biossintética dos glicosídeos cianogênicos	37
Figura 6 - Rota biossintética dos glicosídeos α , β e γ -hidroxinitrila	38
Figura 7 - Cromatograma da fração 3 a 5 da fase clorofórmica de <i>C. trichotoma</i>	49
Figura 8 - Cromatograma da fase acetato de etila de <i>C. trichotoma</i>	50
Figura 9 - Cromatograma da fase acetato de etila de <i>C. trichotoma</i>	51
Figura 10 - Estruturas químicas do 4-hidroxibenzenoacetonitrila (Ct-1) e ácido- <i>p</i> -hidroxibenzoico (Ct-2)	53
Figura 11 - Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de Ct-1 e Ct-2	56
Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-1 e Ct-2	56
Figura 13 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-1 e Ct-2 na região de 6,6-8,0 ppm	57
Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-1 e Ct-2	57
Figura 15 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-1 e Ct-2 na região de 110-168 ppm	58
Figura 16 - Mapa de contorno HSQC da substância Ct-1 e Ct-2 (CD_3OD , 400 x 100 MHz)	58
Figura 17 - Expansão do mapa de contorno HSQC da substância Ct-1 e Ct-2 (CD_3OD , 400 x 100 MHz) na região de 5,9-8,5 ppm x 80-160 ppm	59
Figura 18 - Mapa de contorno COSY da substância Ct-1 e Ct-2 (CD_3OD , 100 x 100 MHz)	59
Figura 19 - Expansão do mapa de contorno COSY da substância Ct-1 e Ct-2 (CD_3OD , 100 x 100 MHz) na região de 6,0-8,6 ppm x 5,0-9,5 ppm	60
Figura 20 - Mapa de contorno HMBC da substância Ct-1 e Ct-2 (CD_3OD , 400 x 100 MHz)	60
Figura 21 - Expansão do mapa de contorno HMBC da substância Ct-1 e Ct-2 (CD_3OD , 400 x 100 MHz) na região de 6,1-8,5 ppm x 10-190 ppm	61
Figura 22 - Expansão do mapa de contorno HMBC da substância Ct-1 e Ct-2 (CD_3OD , 400 x 100 MHz) na região de 2,7-4,8 ppm x 80-190 ppm	61

Figura 23 - Estrutura química do <i>p</i> -hidroxibenzaldeído	62
Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-3.....	64
Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-3	64
Figura 26 - Estrutura química do etil-3,4-dihidroxifenilacetato.....	66
Figura 27 - Espectro de infravermelho (KBr , cm^{-1}) de Ct-4	68
Figura 28 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 100 MHz) de Ct-4	68
Figura 29 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C -APT ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 100 MHz) de Ct-4 na região de 114-174 ppm	69
Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 400 MHz) de Ct-4.....	69
Figura 31 - Expansão do espectro de RMN de ^1H ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 400 MHz) de Ct-4 na região de 6,7-7,8 ppm.....	70
Figura 32 - Expansão do espectro de RMN de ^1H ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 400 MHz) de Ct-4 na região de 0,9-4,3 ppm.....	70
Figura 33 - Mapa de contorno HMBC da substância Ct-4 ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 400 x 100 MHz)	71
Figura 34 - Expansão do mapa de contorno HMBC da substância Ct-4 ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 400 x 100 MHz) na região de 2,6-4,7 ppm x 10-190 ppm	71
Figura 35 - Mapa de contorno HSQC da substância Ct-4 ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 400 x 100 MHz)	72
Figura 36 - Expansão do mapa de contorno HSQC da substância Ct-4 ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 400 x 100 MHz) na região de 5,8-9,4 ppm x 90-170 ppm	72
Figura 37 - Estrutura química do 2-hidroxibenzenoacetonitrila.....	73
Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-5	75
Figura 39 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-5 na região de 6,7-7,3 ppm.....	75
Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-5.....	76
Figura 41 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-5 na região de 106-162 ppm	76
Figura 42 - Mapa de contorno HSQC da substância Ct-5 (CD_3OD , 400 x 100 MHz).....	77
Figura 43 - Expansão do mapa de contorno HSQC da substância Ct-5 (CD_3OD , 400 x 100 MHz) na região de 6,4-7,6 ppm x 110-136 ppm	77
Figura 44 - Mapa de contorno COSY da substância Ct-5 (CD_3OD , 100 x 100 MHz).....	78
Figura 45 - Expansão do mapa de contorno COSY da substância Ct-5 (CD_3OD , 100 x 100 MHz) na região de 6,0-8,2 ppm x 4,5-10,5 ppm	78
Figura 46 - Mapa de contorno HMBC da substância Ct-5 (CD_3OD , 400 x 100 MHz).....	79
Figura 47 - Expansão do mapa de contorno HMBC da substância Ct-5 (CD_3OD , 400 x 100	

MHz) na região de 3,2-4,0 ppm x 110-180 ppm	79
Figura 48 - Estrutura química do cafeato de etila.....	81
Figura 49 - Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de Ct-6	82
Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-6.....	82
Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-6	83
Figura 52 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-6 na região de 6,2-7,6 ppm.....	83
Figura 53 - Estrutura química do ácido rosmarínico	85
Figura 54 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (DMSO-d_6 , 100 MHz) de Ct-7	86
Figura 55 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C -APT (DMSO-d_6 , 100 MHz) de Ct-7 na região de 110-175 ppm.....	87
Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) de Ct-7.....	87
Figura 57 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) de Ct-7 na região de 6,1-7,6 ppm.....	88
Figura 58 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) de Ct-7 na região de 2,6-5,4 ppm.....	88
Figura 59 - Estrutura química do <i>E</i> -coclautil.....	90
Figura 60 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-8.....	92
Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-8	92
Figura 62 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-8 na região de 5,4-6,8 ppm.....	93
Figura 63 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-8 na região de 4,2-4,5 ppm.....	93
Figura 64 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-8 na região de 1,5-2,5 ppm.....	94
Figura 65 - Mapa de contorno HSQC da substância Ct-8 (CD_3OD , 400 x 100 MHz).....	94
Figura 66 - Expansão do mapa de contorno HSQC da substância Ct-8 (CD_3OD , 400 x 100 MHz) na região de 5,2-7,0 ppm x 50-170 ppm	95
Figura 67 - Expansão do mapa de contorno HSQC da substância Ct-8 (CD_3OD , 400 x 100 MHz) na região de 4,1-4,7 ppm x 50-120 ppm	95
Figura 68 - Expansão do mapa de contorno HSQC da substância Ct-8 (CD_3OD , 400 x 100 MHz) na região de 1,2-2,8 ppm x 5-75 ppm.....	96
Figura 69 - Mapa de contorno HMBC da substância Ct-8 (CD_3OD , 400 x 100 MHz).....	96
Figura 70 - Expansão do mapa de contorno HMBC da substância Ct-8 (CD_3OD , 400 x 100	

MHz) na região de 5,0-7,3 ppm x 20-180 ppm	97
Figura 71 - Mapa de contorno COSY da substância Ct-8 (CD ₃ OD, 100 x 100 MHz)	97
Figura 72 - Expansão do mapa de contorno COSY da substância Ct-8 (CD ₃ OD, 100 x 100 MHz) na região de 5,3-6,8 ppm x 1,0-9,0 ppm	98
Figura 73 - Expansão do mapa de contorno COSY da substância Ct-8 (CD ₃ OD, 100 x 100 MHz) na região de 3,7-5,1 ppm x 1,0-8,0 ppm	98
Figura 74 - Expansão do mapa de contorno COSY da substância Ct-8 (CD ₃ OD, 100 x 100 MHz) na região de 0,6-2,8 ppm x 1,0-7,0 ppm	99
Figura 75 - Mapa de contorno NOESY da substância Ct-8 (CD ₃ OD, 100 x 100 MHz)	99
Figura 76 - Expansão do mapa de contorno NOESY da substância Ct-8 (CD ₃ OD, 100 x 100 MHz) na região de 5,2-7,2 ppm x 3,0-9,5 ppm	100
Figura 77 - Estrutura química do ácido cafeico.....	101
Figura 78 - Espectro de RMN de ¹³ C-BB (CD ₃ OD, 100 MHz) de Ct-9.....	102
Figura 79 - Espectro de RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) de Ct-9	102
Figura 80 - Expansão do espectro de RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) de Ct-9 na região de 6,1-7,7 ppm.....	103
Figura 81 - Mapa de contorno HMBC da substância Ct-9 (CD ₃ OD, 400 x 100 MHz).....	103
Figura 82 - Expansão do mapa de contorno HMBC da substância Ct-9 (CD ₃ OD, 400 x 100 MHz) na região de 7,2-7,5 ppm x 169-174 ppm.....	104

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classes de compostos fenólicos.....	31
Tabela 2 - Fracionamento cromatográfico da fase clorofórmica de <i>C. trichotoma</i> em CLMP	44
Tabela 3 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C -APT de Ct-1 em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD)	54
Tabela 4 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C -APT de Ct-2 em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD)	55
Tabela 5 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C -APT de Ct-3 em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD)	63
Tabela 6 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C -APT de Ct-4 em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).....	67
Tabela 7 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C -APT de Ct-5 em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD)	74
Tabela 8 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C -APT de Ct-6 em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD)	81
Tabela 9 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C -APT de Ct-7 em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em $\text{DMSO}-d_6$).....	85
Tabela 10 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C -APT de Ct-8 em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD)	91
Tabela 11 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C -BB de Ct-9 em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD)	101

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo geral	20
2.2 Objetivos específicos	21
3 REFERENCIAL TEÓRICO	22
3.1 Considerações sobre a família Boraginaceae	22
3.2 Considerações sobre o gênero <i>Cordia</i>	23
3.3 Considerações sobre a espécie <i>Cordia trichotoma</i>	27
3.4 Compostos fenólicos	29
3.5 Ácidos fenólicos	32
3.6 Glicosídeos cianogênicos	34
4 MATERIAIS E MÉTODOS	40
4.1 Materiais e equipamentos utilizados	40
4.2 Coleta e identificação botânica	41
4.3 Obtenção e fracionamento do extrato etanólico bruto das partes aéreas de <i>C. trichotoma</i>	41
4.4 Isolamento dos constituintes químicos de <i>Cordia trichotoma</i>	42
4.4.1 Processamento cromatográfico da fase clorofórmica de <i>C. trichotoma</i> por CLMP	42
4.4.2 Caracterização do perfil cromatográfico das frações da fase clorofórmica de <i>C. trichotoma</i> por CLAE-DAD analítico	43
4.4.3 Processamento cromatográfico da fração 3 a 5 da fase clorofórmica de <i>C. trichotoma</i> por CLAE-DAD preparativo	44
4.4.4 Caracterização do perfil cromatográfico da fase acetato de etila de <i>C. trichotoma</i> por CLAE-DAD analítico	46
4.4.5 Processamento cromatográfico da fase acetato de etila de <i>C. trichotoma</i> por CLAE-DAD preparativo	46
4.4.6 Processamento cromatográfico da fase acetato de etila de <i>C. trichotoma</i> por CLAE-DAD analítico e preparativo	46
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5.1 Separação e isolamento dos compostos da fração 3 a 5 da fase clorofórmica das partes aéreas de <i>C. trichotoma</i>	49
5.2 Separação e isolamento dos compostos da fase acetato de etila das partes aéreas de <i>C. trichotoma</i>	49
5.3 Separação e isolamento dos compostos da fase acetato de etila das partes aéreas de <i>C. trichotoma</i>	50
5.4 Identificação estrutural de Ct-1 e Ct-2	51

5.5 Identificação estrutural de Ct-3.....	62
5.6 Identificação estrutural de Ct-4.....	65
5.7 Identificação estrutural de Ct-5.....	73
5.8 Identificação estrutural de Ct-6.....	80
5.9 Identificação estrutural de Ct-7.....	84
5.10 Identificação estrutural de Ct-8.....	89
5.11 Identificação estrutural de Ct-9.....	100
6 CONCLUSÕES.....	105
REFERÊNCIAS.....	106

1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais para prevenção de doenças e recuperação da saúde é tida como uma prática que percorre milênios, tendo sua origem na China e Egito, e posteriormente, sendo propagado para o resto do mundo. O conhecimento empírico sobre as plantas medicinais esteve presente na história da humanidade, desde as mais simples até as mais elaboradas formas de uso terapêutico (MARTINS e GARLET, 2016; RODRIGUES *et al.*, 2020; VIEIRA-FILHO *et al.*, 2018).

Atualmente, as plantas medicinais são muito comercializadas em feiras livres, mercados e cultivadas nas residências, especialmente em localidades pobres do Brasil e em municípios do interior (MACIEL *et al.*, 2002; GODINHO *et al.*, 2016; SOUZA *et al.*, 2017). De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), 80% da população de países emergentes, fazem uso de práticas tradicionais na atenção primária à saúde e, desse total, 85% utilizam plantas medicinais (ROSA; CÂMARA; BÉRIA, 2011; MACEDO, 2016).

Dentre os países que compõem a região tropical, tendo como exemplo o Brasil, apresentam plantas que produzem de três a quatro vezes mais metabólitos ativos que as espécies vegetais de regiões onde o clima predominante é o temperado. Desta forma, as espécies vegetais brasileiras exibem uma grande relevância na obtenção de compostos, com potencial atividade biológica, sendo um recurso importante para o tratamento de doenças (CAVALCANTI *et al.*, 2012).

O Brasil se destaca no cenário mundial, devido ter a maior biodiversidade do planeta, com uma grande variedade de biomas, e apresentando uma flora e fauna de riquezas imensuráveis (BRASIL, 2019). Inúmeras plantas produzem diversas substâncias bioativas durante o metabolismo secundário, esses compostos apresentam uma diversidade de atividades biológicas no organismo, como, anti-inflamatória, antioxidante, hipoglicemiante entre outras. (SOUSA *et al.*, 2011; RODRIGUES; DA SILVA; MACÊDO, 2017).

As plantas medicinais desempenham um papel expressivo nos sistemas tradicionais de medicina, formando sua base. Apesar de alguns de seus benefícios de cura não possuírem evidências científicas, os extratos vegetais são procurados por conter fontes de substâncias bioativas. Porém, a sua utilização contínua como recurso terapêutico para enfermidades, requer uma abordagem científica (NKANTCHOUA *et al.*, 2018).

A capacidade que as plantas possuem de biossintetizar compostos está relacionado ao tipo de atividade biológica que são capazes de promover, visto que essa apresenta uma associação direta com o metabolismo secundário das espécies vegetais. Estes compostos produzidos pelas espécies vegetais possuem as funções de proteção contra herbívoros e microrganismos, proteção contra raios ultravioleta, atração de polinizadores e produção de substâncias alelopáticas, sendo armazenados, em diferentes proporções, nas partes mais vulneráveis da planta (SIMÕES *et al.*, 2010). As concentrações desses compostos podem ser influenciadas por fatores externos, tais como: índice pluviométrico, componentes do solo, a intensidade da luz solar e a estação do ano. (BARCELOS *et al.*, 2017).

As utilizações dos metabólitos secundários vão desde o tratamento de inflamações simples, até a cura de enfermidades como o câncer, sendo que de 1940 a 2014, das 175 moléculas descobertas, correspondendo a 49%, são de fontes vegetais, estas aplicações resultam diretamente dos metabólitos isolados de plantas, ou de derivações desses metabólitos (CRAGG; NEWMAN, 2016).

O crescimento considerável de registros científicos, bem como os relatórios etnofarmacológicos sobre as plantas brasileiras são um indicador de que esta imensa riqueza vegetal está longe de ser totalmente elucidada, possuindo um grande potencial na produção de fármacos inovadores (GIULIETTI *et al.*, 2005; RICARDO *et al.*, 2018).

Desta forma, o estudo a ser realizado pretende obter um maior conhecimento químico sobre os metabólitos secundários da espécie *Cordia trichotoma* (família Boraginaceae). Sendo observado na literatura a utilização desta espécie na medicina popular e os poucos estudos descritos em relação à investigação fitoquímica. Portanto, com a utilização de métodos cromatográficos clássicos e pelo desenvolvimento de metodologias analíticas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), busca-se isolar e determinar novos produtos naturais, contribuindo assim com a quimiotaxonomia da espécie.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Contribuir com o conhecimento fitoquímico do gênero *Cordia* através da extração, isolamento, purificação e identificação/determinação estrutural de metabólitos secundários das partes aéreas de *Cordia trichotoma*.

2.2 Objetivos específicos

- Obter extratos e fases orgânicas das partes aéreas de *Cordia trichotoma* para o estudo da sua composição química;
- Extrair, isolar e purificar os metabólitos secundários encontrados na espécie *C. trichotoma*, utilizando técnicas extrativas com solventes orgânicos e métodos cromatográficos;
- Elucidar/identificar a estrutura química dos constituintes de *C. trichotoma* através dos métodos espectroscópicos, utilizando espectroscopia de ultravioleta, infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , HMQC, HMBC, COSY e NOESY;
- Desenvolver métodos analíticos por CLAE-DAD para as frações da espécie *C. trichotoma*;
- Disponibilizar os constituintes químicos para estudos farmacológicos futuros.

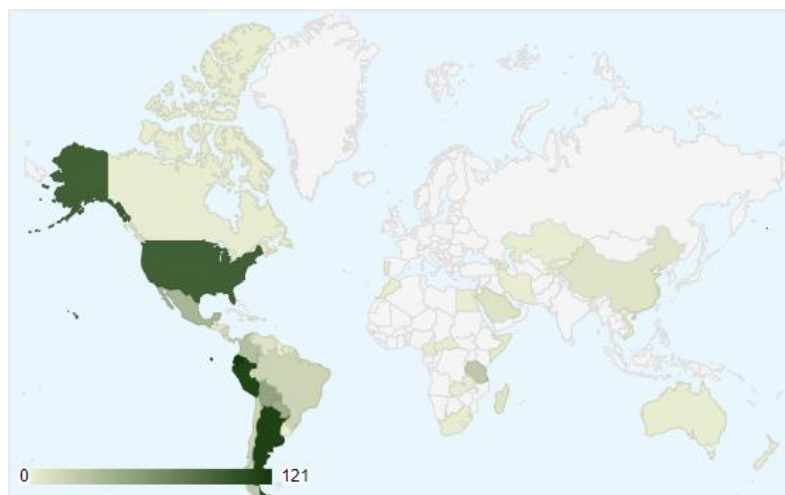
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Considerações sobre a família Boraginaceae

A família Boraginaceae é composta por cerca de 130 gêneros e 2.300 espécies, possuindo distribuição cosmopolita (TUFA *et al.*, 2019) (Figura 1). Os centros de maior diversidade nos trópicos, são a América Central e a América do Norte e Central do Sul e na Zona Temperada do Norte são as regiões Mediterrânea e Irano-Turaniana (AL-SHEHBAZ, 1991; APG IV, 2016).

No Brasil, a família é representada por 9 gêneros e aproximadamente, 129 espécies, (MELO *et al.*, 2014), tendo os gêneros *Cordia*, *Heliotropium* e *Tournefortia* como os mais numerosos (VIEIRA *et al.*, 2013). Estas espécies se apresentam como subarbustos, arbustos, árvores, ervas e lianas. Na região Nordeste agrupam-se aproximadamente 70 espécies distribuídas em seis gêneros: *Cordia* L., *Heliotropium* L., *Tournefortia* L., *Patagonula* L., *Auxemma* Miers e *Rotula* Lour., entretanto, estudos taxonômicos de Boraginaceae, no Brasil, principalmente na região Nordeste ainda são escassos, mesmo com a representatividade das espécies associada à ampla distribuição nos ambientes (MELO; ANDRADE, 2007).

Figura 1 - Mapa da distribuição geográfica da família Boraginaceae no mundo, representada pelas áreas em verde.



Fonte: <http://tropicos.org/Name/42000289>. Acesso em 27 jun. 2021

As plantas da família Boraginaceae são utilizadas na medicina popular para o tratamento da asma, febre, pedras nos rins, artrite, cura de feridas, entorses e fraturas ósseas (AL-SNAFI, 2015).

Os principais metabólitos secundários desta família são polifenóis, naftoquinonas, terpenoides, fitoesteróis, alcaloides e ácidos graxos, sendo que alguns destes apresentaram atividades antibiótica e antioxidante. Propriedade curativa de feridas desta família são atribuídas às atividades antibacteriana, antioxidante, antiviral e anti-inflamatória dos componentes fenólicos, incluindo flavonoides, naftoquinonas e ácidos fenólicos (LI *et al.*, 2010; SOUSA *et al.*, 2015).

3.2 Considerações sobre o gênero *Cordia*

O gênero *Cordia* L. (Boraginaceae), é composto por mais de 300 espécies de árvores ou arbustos decíduos (OZA; KULKARNI, 2017), possuindo ampla distribuição, principalmente em regiões tropicais, e se estendendo da região leste da Índia até o leste do Mediterrâneo (KENDIR *et al.*, 2020; THIRUPATHI *et al.*, 2008).

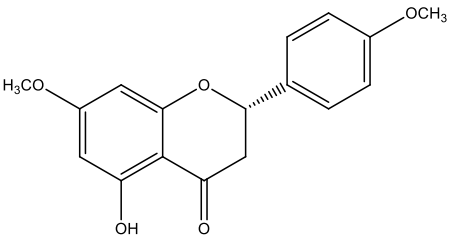
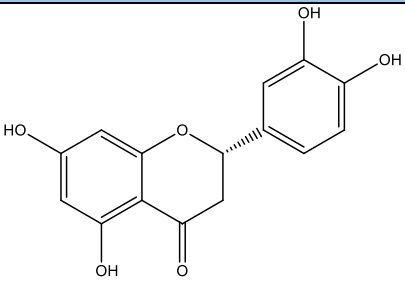
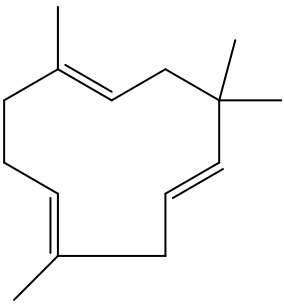
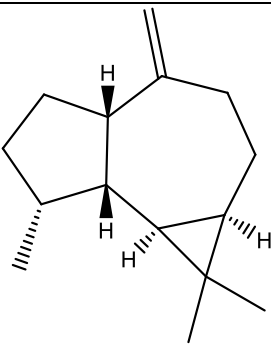
Várias espécies do gênero possuem alto valor, em especial como fontes de madeiras, entretanto, muitas delas também são utilizadas para usos medicinais, como aromáticas e em programas de restauração (MATIAS *et al.*, 2015).

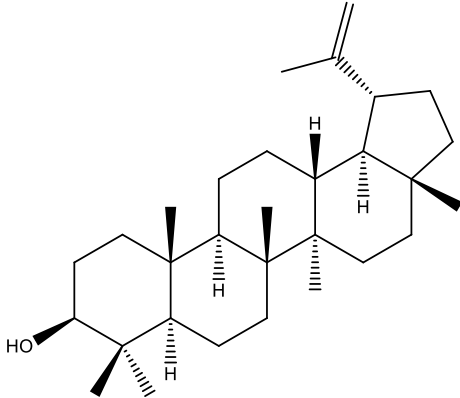
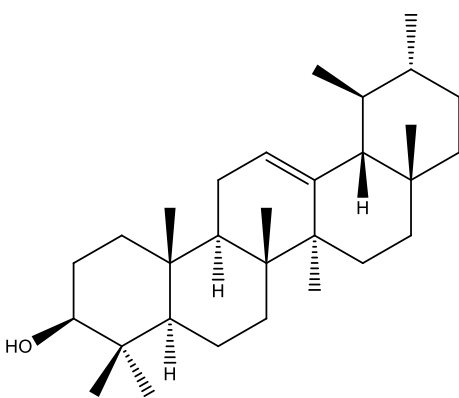
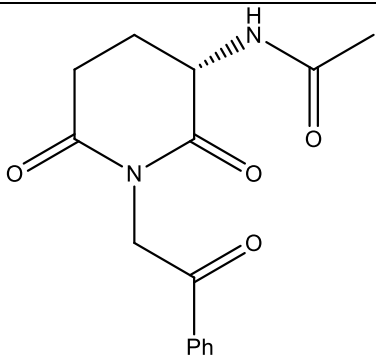
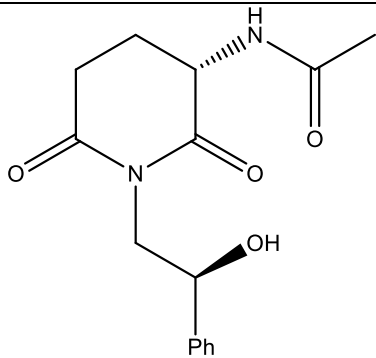
A maior parte das espécies do gênero *Cordia* tem sido utilizadas para o tratamento de tumores, feridas, úlcera, furúnculos e gota. De acordo com a medicina tradicional, a decocção de folhas de diversas espécies é usada para tratar gripes, tosse, febre, asma, diarreia, cólicas menstruais, dor de cabeça, picada de cobra e como tônico. A casca é utilizada como estimulante do fígado e adstringente. A decocção da raiz é usada para tratar bronquite, tuberculose e malária. Os frutos das espécies do mesmo gênero são usados como purificadores do sangue e demulcentes (OZA; KULKARNI, 2017; CHAUDHARY *et al.*, 2019).

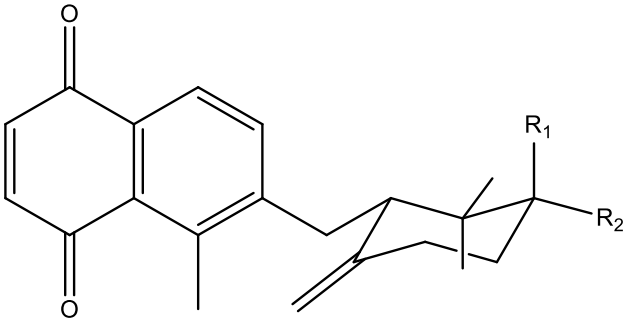
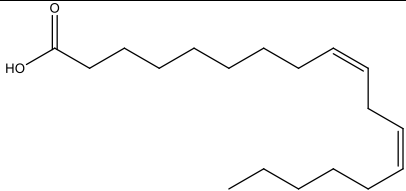
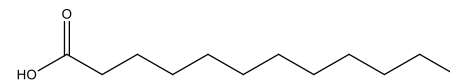
Inúmeros metabólitos secundários, como flavonoides, sesquiterpenos, triterpenos, alcaloides, naftoquinonas e ácidos graxos foram isolados de diferentes partes de espécies de *Cordia* (JASIEM *et al.*, 2016; MATIAS *et al.*, 2015; OZA; KULKARNI, 2017) (Quadro 1, pág. 24). Também foi relatado que os extratos de *Cordia* contêm compostos fenólicos, como rutina, hesperidina, robinina, datiscoside, dihidrorobinetina, ácido cafeico e ácido clorogênico (AL-ATI, 2011; AL-SNAFI, 2015; AL-AWADI, 2001).

Várias espécies de *Cordia* possuem diversas atividades farmacológicas como anti-inflamatório, antitumoral, antibacteriano, analgésico, antioxidante, antidiabético e como cicatrizante (OZA; KULKARNI, 2017).

Quadro 1 - Algumas substâncias isoladas de espécies do gênero *Cordia*.

Espécie	Parte da planta	Substâncias isoladas	Referência
<i>C. globosa</i>	Folhas	 (5-hidroxi-7, 4'-dimetoxiflavanona)  (Eriodictiol)	SILVA <i>et al.</i> , 2010
<i>C. verbenacea</i>	Folhas	 (α-Humuleno)  (Aloaromadendrano)	DOUGLAS <i>et al.</i> , 2004 TICLI <i>et al.</i> , 2005

<i>C. dichotoma</i>	Folhas	 (Lupeol)  (α-Amirina)	BHATTACHARYA AND SAHA, 2013 HUSSAIN AND KAKOTI, 2013 JAMKHANDE <i>et al.</i> , 2013
<i>C. globifera</i>	Raiz	 (Cordiarimida A)  (Cordiarimida B)	PARKS <i>et al.</i> , 2010.

<i>C. leucocephala</i>	Raiz	 6-[10-(12,12-Dimetil-13α-hidroxi-16-metenil-clicloexil)etil]-1,4-naftalenodiona R1=OH; R2=H 5-Metil-6-[10-(12,12-dimetil-13β-hidroxi-16-cicloexil)metil]-1,4-naftalenodiona R1=H; R2=OH	OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2012 RODRIGUES <i>et al.</i> , 2012
<i>C. macleodii</i>	Madeira	  (Ácido linoleico) (Ácido láurico)	PANDEY <i>et al.</i> , 2011

Fonte: Adaptado de MATIAS (2015).

3.3 Considerações sobre a espécie *Cordia trichotoma*

A espécie *Cordia trichotoma* (Vell.) Arráb. ex Steud. (Figura 2) pertence à família Boraginaceae, com ampla distribuição nas regiões tropicais e subtropicais. No Brasil, é conhecida popularmente como louro-pardo, estando amplamente distribuída no território brasileiro, desde o Nordeste até o Sul do país. É uma árvore de crescimento rápido, podendo atingir uma altura de aproximadamente 35 metros e 100 centímetros de diâmetro com caule reto e madeira densa. (CARVALHO, 2003; BERGHETTI *et al.*, 2015, ARAUJO *et al.*, 2016; CADORIN *et al.*, 2015; MACHADO *et al.*, 2015). Possui ocorrência em vegetação secundária (CARVALHO, 2002), e apresenta-se como uma das únicas espécies arbóreas que floresce no outono na América do Sul (GRINGS; BRACK, 2011).

O chá das folhas de louro-pardo é utilizado na medicina popular para o tratamento de reumatismo, artrite, raquitismo, doenças renais (AGRA *et al.*, 2007), gripe, resfriado e febre (SENS, 2002). Em relação às atividades biológicas, o óleo essencial de *C. trichotoma* exibiu atividade larvicida frente as larvas do mosquito *Aedes aegypti* (MENEZES; LEMOS; LOIOLA, 2001).

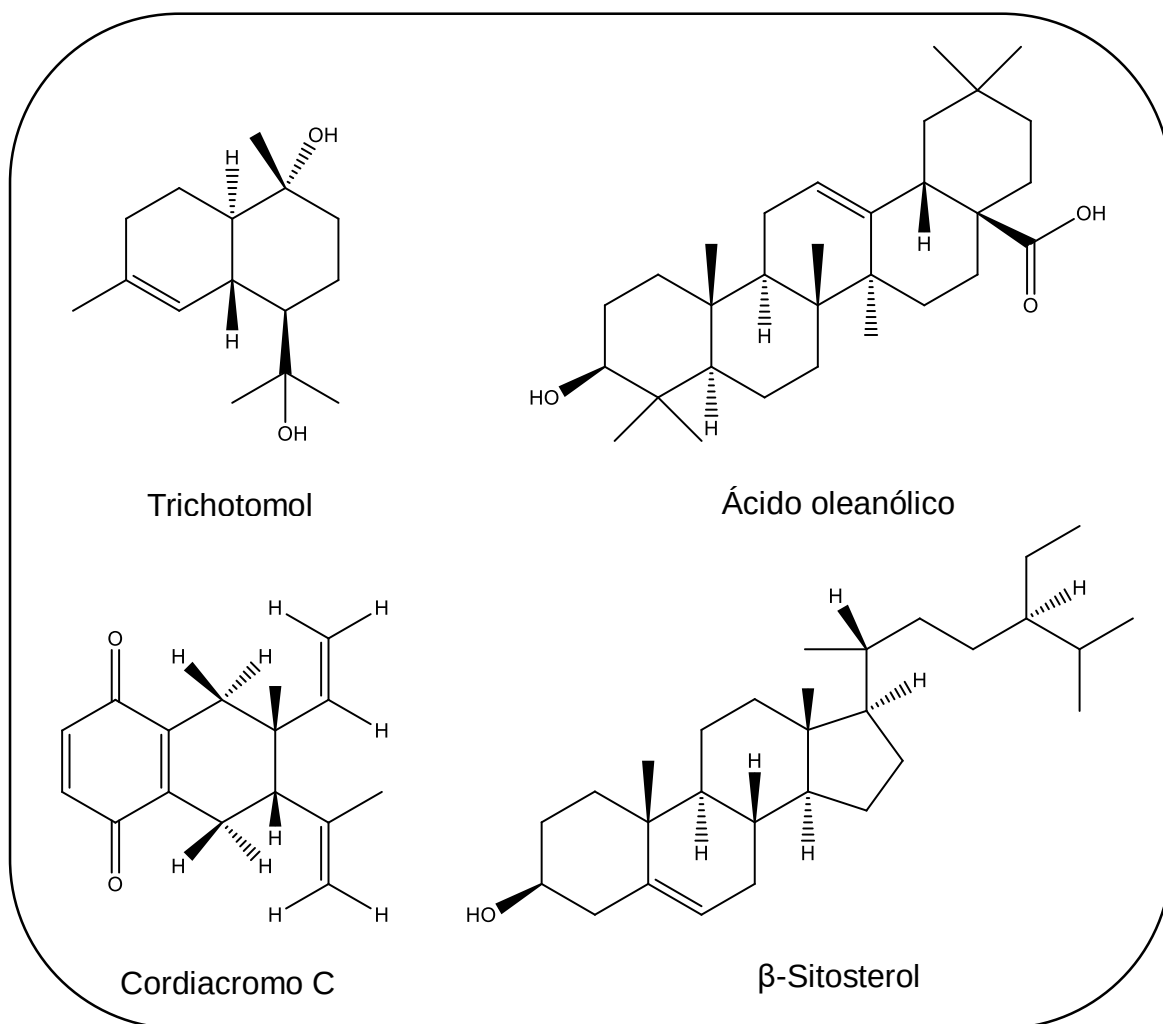
Em estudos fitoquímicos descritos na literatura, foram relatados o isolamento, identificação e caracterização de sesquiterpenos, triterpenos, esteroides e quinonas terpenoides da madeira de *C. trichotoma* (MENEZES *et al.*, 2001) (Esquema 1, pág. 28) e ácidos fenólicos, triterpenos e quinonas do caule desta espécie (SILVA, 2004) (Esquema 2, pág. 29).

Figura 2 - Espécie *Cordia trichotoma* (Vell.) Arráb. ex Steud.



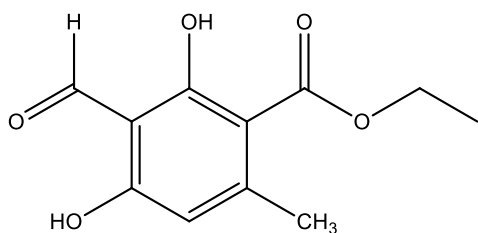
Fonte: Josean Fachine Tavares (2019).

Esquema 1 - Substâncias isoladas da madeira da espécie *C. trichotoma*.

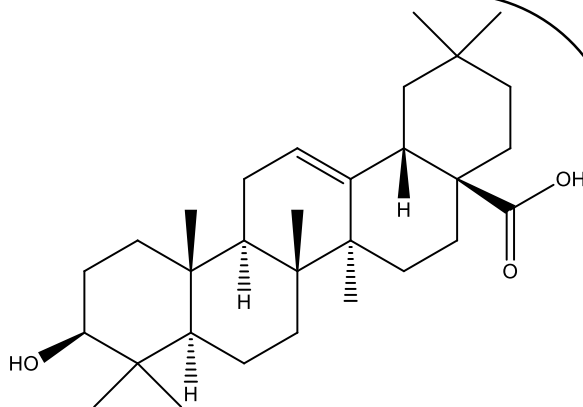


Fonte: Autoria própria

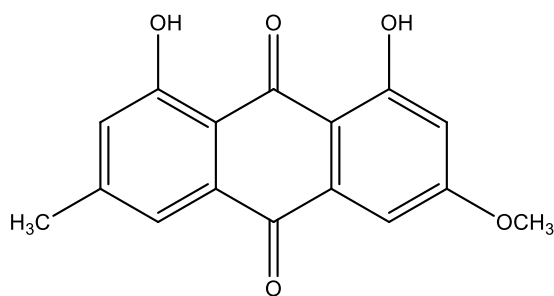
Esquema 2 - Substâncias isoladas do caule da espécie *C. trichotoma*.



3-formil-2,4-dihidroxi-
6-metil-benzoato de etila



Ácido oleanólico



1,8-diidroxi-4-metoxi-6-metilantraquinona

Fonte: Adaptado de SILVA (2004).

3.4 Compostos fenólicos

Os compostos fenólicos são produzidos por espécies vegetais como metabólitos secundários, apresentando uma estrutura química em comum, um anel aromático ligado a um ou mais grupamentos hidroxílicos (BECKMAN, 2000; PARR; BOLWELL, 2000; VALCARCEL *et al.*, 2015), estes metabólitos diferem dos primários (aminoácidos, clorofila e carboidratos simples) pois, apesar de possuírem importantes utilidades ecológicas, não participam dos processos de assimilação, respiração, transporte e diferenciação das plantas (KENNEDY; WIGHTMAN, 2011).

Os compostos fenólicos das plantas são classificados como fenóis ou polifenóis, de acordo com a quantidade de unidades de fenol na molécula (SOTO-VACA *et al.*, 2012). Os fenóis abrangem os compostos que possuem apenas um anel aromático com um ou mais substituintes hidroxila. Os polifenóis consistem em compostos que possuem múltiplos anéis fenólicos em sua estrutura e podem ser distribuídos em classes de acordo com o número de anéis fenólicos e os elementos estruturais que ligam a estes (WATERHOUSE, 2002). Estes, ainda podem associar-se entre si, ampliando a diversidade e complexidade desta classe de compostos. De acordo com a proposta de Quideau *et al.* (2011) o termo "fenólicos vegetais" deve ser usado para se atribuir a metabólitos secundários produzidos por plantas que surgem biogeneticamente da via do chiquimato e/ou "policetídeo" via acetato, e que apresentam uma ampla gama de funções biológicas nas plantas (HARBORNE *et al.*, 1989, QUIDEAU *et al.*, 2011). Sendo assim, os principais fenólicos vegetais encontrados em plantas são os fenóis simples, ácidos fenólicos (ácidos hidroxibenzoico, hidroxicinâmico e seus derivados), fenilpropanoides, cumarinas, ligninas, lignanas, taninos condensados e hidrolisáveis, e flavonoides (Tabela 1, pág. 31) (SOTO-VACA *et al.*, 2012). Estes compostos podem ainda estar ligados a glicosídeos, como glicose, ramnose, galactose, arabinose, xilose e rutinose (JUSTESEN; KNUTHSEN; LETH, 1998; MUCHUWETI *et al.*, 2007).

Em comparação com os álcoois, os compostos fenólicos possuem um caráter mais ácido, devido à presença do anel benzênico que confere uma maior estabilidade aos produtos de oxidação dos fenóis (SOARES *et al.*, 2008), essa reatividade química é responsável pela ação antioxidante dos fenóis, sendo este caráter, dependente do número de grupos hidroxila, possibilitando assim a captura de radicais livres (VÁZQUEZ *et al.*, 2008; KIM *et al.*, 2019; ZAITER *et al.*, 2016; SUBRAMANIAN *et al.*, 2015).

Mais de 8.000 compostos fenólicos já foram identificados, com ampla distribuição dentro do reino vegetal (ELNOUR *et al.*, 2018). Esses compostos podem ser encontrados em quase todas as partes das plantas e dependendo da sua estrutura, podem promover diferentes funções que vão desde a constituição esquelética dos diferentes tecidos até a pigmentação de vários órgãos da planta (IGNAT, 2011). Além destas funções, os compostos fenólicos são produzidos pelas plantas com o intuito de promover uma resposta a problemas ecológicos, como, defesa contra patógenos, radiação ultravioleta (UV) e ataques de insetos (DIAZ NAPAL *et al.*, 2010; KENNEDY; WIGHTMAN, 2011; ZULAK *et al.*, 2006; CHUNG *et al.*, 2003).

Vários estudos ainda são direcionados para se determinar as estruturas químicas, atividades biológicas e rotas biossintéticas dos compostos fenólicos (BOUDET, 2007; COHEN; KENNEDY, 2010).

Além da propriedade antioxidante que garante a sobrevivência das plantas, os compostos fenólicos vêm chamando atenção por sua importância na manutenção da saúde humana (BETTAIEB *et al.*, 2011). Estes compostos exercem um papel significativo na proteção celular, devido à capacidade de sequestrar ou inibir as diversas espécies reativas do oxigênio (EROs), transferir elétrons para os radicais livres, inibir enzimas oxidases e ativar enzimas antioxidantes (DUMITRIU *et al.*, 2015), exercendo efetiva ação na prevenção do estresse oxidativo, sendo este, apontado como uma das principais causas de algumas doenças, como arteriosclerose, doenças neurodegenerativas e diabetes (ASADI *et al.*, 2010). As atividades biológicas de diferentes compostos fenólicos foram largamente estudadas. As propriedades antimicrobianas, antitumorais, anti-inflamatórias, gastrointestinais e cardíacas foram atribuídas aos mais variados tipos de substâncias fenólicas (ALINIAN *et al.*, 2016 ; NÉMETH-ZÁMBORI *et al.*, 2016).

Tabela 1 - Classes de compostos fenólicos.

Esqueleto básico	Classes
C ₆	Fenóis simples e benzoquinonas
C ₆ -C	Ácidos fenólicos
C ₆ -C ₂	Acetofenonas e ácidos fenilacéticos
C ₆ -C ₃	Fenilpropanoides, cumarinas e cromonas
C ₆ -C ₄	Naftoquinonas
C ₆ -C-C ₆	Xantonas
C ₆ -C ₂ -C ₆	Estilbenos e antraquinonas
C ₆ -C ₃ -C ₆	Flavonoides
(C ₆ -C ₃) ₂	Lignoides
(C ₆ -C) _n	Taninos hidrolisáveis
(C ₆ -C ₃) _n	Ligninas
(C ₆ -C ₃ -C ₆) _n	Taninos condensados

Fonte: Adaptado de GARCIA-SALAS *et al.* (2010).

3.5 Ácidos fenólicos

Os ácidos fenólicos são uma das principais classes de compostos fenólicos presente nas espécies vegetais. O termo "ácidos fenólicos" representa os compostos fenólicos com um grupo funcional ácido carboxílico (PEREIRA *et al.*, 2009). Estes compostos podem ser divididos em dois subgrupos: derivados do ácido hidroxibenzoico (AHB) e do ácido hidroxicinâmico (AHC). Os AHBs são formados por um esqueleto carbônico básico C6-C1, tendo como exemplos, os ácidos protocatecuico, vanílico, gálico e siríngico. Os AHCs são formados por um anel fenólico ligado a uma cadeia lateral de três carbonos (C6-C3), tendo como exemplos, os ácidos cumárico, ferúlico e sinápico (KAUR *et al.*, 2012). Apesar de sua estrutura básica permanecer a mesma, a quantidade de grupos hidroxilas e suas posições no anel aromático podem variar bastante, resultando em diferentes ácidos fenólicos (STALIKAS, 2007; QUIDEAU *et al.*, 2011; RAMAWAT; MÉRILLON, 2013).

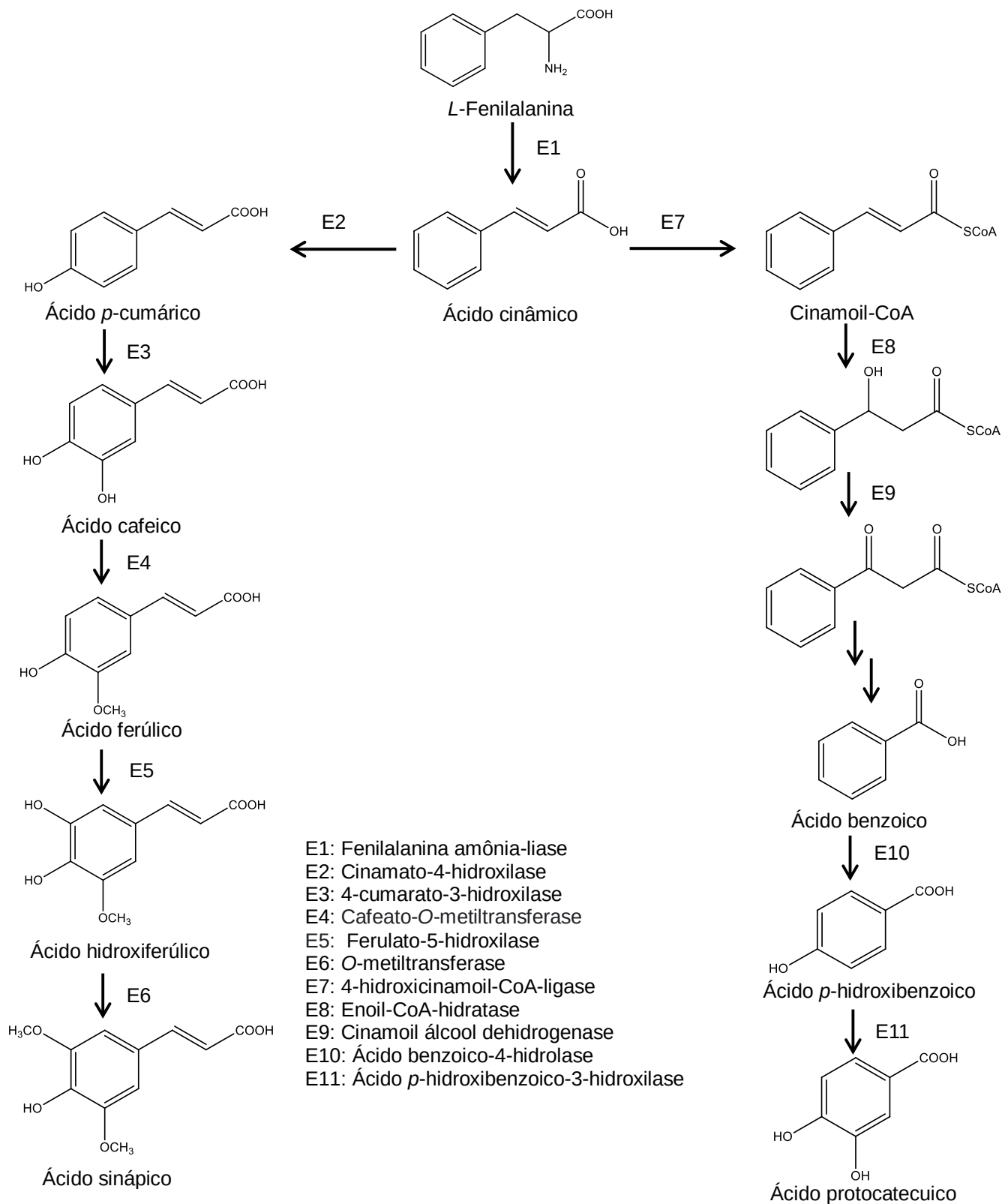
Os ácidos fenólicos podem ser encontrados nos tecidos das espécies vegetais na forma livre ou, mais constantemente, na forma ligada. A porção ligada é comumente encontrada como ésteres, glicosídeos ou em polímeros. (ANDJELKOVIC *et al.*, 2005; EL-SEEDI *et al.*, 2012). Além disso, foram identificados em tecidos de plantas, ácidos fenólicos ligados a outros constituintes naturais como por exemplo, flavonoides, ácidos graxos e esteróis (LI *et al.*, 2010; ROBBINS, 2003; CARLSEN *et al.*, 2009).

A biossíntese dos ácidos fenólicos ocorre através da via do ácido chiquímico, a partir dos aminoácidos *L*-fenilalanina ou, em menor grau, da *L*-tirosina (HELENO *et al.*, 2015). A principal via metabólica para a biossíntese dos ácidos fenólicos envolve a síntese do ácido cinâmico a partir da *L*-fenilalanina, catalisada pela enzima fenilalanina amônia-liase (FAL) (SHAHIDI; NACZK, 2003). Em seguida, o ácido cinâmico é transformado, através da ação catalítica de diferentes enzimas (por exemplo, hidroxilases, metiltransferases), em inúmeras variedades de ácidos fenólicos. O ácido benzoico é biossintetizado a partir do ácido cinâmico através da via β -oxidativa (QUALLEY *et al.*, 2012). Em relação aos derivados do ácido benzoico, as reações de hidroxilação e metilação são similares às que ocorrem para os derivados do ácido cinâmico (Figura 3, pág. 33) (HELENO *et al.*, 2015; GROSS, 1985).

O grupo dos ácidos fenólicos apresentam um amplo espectro de atividades farmacológicas, sendo responsáveis pela eliminação de radicais livres, quelação de íons metálicos, e alterações de atividades enzimáticas. Além disto, esses compostos exibem atividades antiviral, anti-inflamatória, antialérgica, diurética, bem como atividade colagoga e colerética (ATOUI, 2005; ROBBINS, 2004; ZHENG, 2001). Foi comprovado que eles

previnem doenças coronárias, inflamação, diabetes tipo 2 e auxiliam no tratamento do câncer (HUANG *et al.*, 2010).

Figura 3 - Biossíntese dos ácidos fenólicos a partir da *L*-fenilalanina.



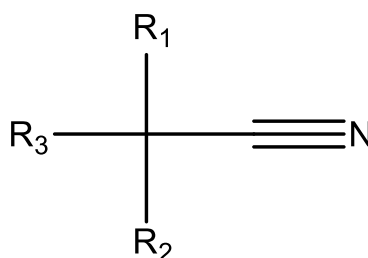
Fonte: Adaptado de KAUSHIK (2015)

3.6 Glicosídeos cianogênicos

Glicosídeos cianogênicos ou glicosídeos α -hidroxinitrila são compostos que pertencem à classe dos produtos naturais que apresentam uma porção nitrila e que após sucessivas reações enzimáticas, liberaram cianeto de hidrogênio (HCN) (GLEADOW; MOLLER, 2014).

Quimicamente, consistem em duas partes principais, uma aglicona composta por um carbono central ligado a uma fração CN e dois grupos substituintes (R1 e R2) e um açúcar (R3), um monossacarídeo (glicose) ou um dissacarídeo (gentiobiose) por uma ligação glicosídica. R1 pode ser uma porção alifática, cíclica, aromática ou heterocíclica e R2 é mais comumente hidrogênio, mas também pode ser um grupo metil ou etil. As agliconas de glicosídeos cianogênicos são biossintetizadas a partir de um dos seguintes aminoácidos: fenilalanina, tirosina, valina, isoleucina, leucina, 2-(2'-ciclopentenil)-glicina e 2-(2'-hidroxi-3'-ciclopentenil)-glicina (GLEADOW; MOLLER, 2014) (Figura 4).

Figura 4 - Estrutura geral dos glicosídeos cianogênicos.



Ao todo, existem 112 glicosídeos cianogênicos relatados, sendo 68 relatados antes do ano 2000 e 44 após os anos de 2000 até hoje. (GLEADOW; MOLLER, 2014). Estes compostos são amplamente distribuídos no reino vegetal, sendo encontradas em mais de 2600 espécies de plantas e representando mais de 130 famílias (BOLARINWA; ORFILA; MORGAN, 2014; BUHRMESTER; EBINGER; SEIGLER, 2000; GANJEWALA, 2010; VETTER, 2000), incluindo samambaias, gimnospermas e angiospermas. Gimnospermas e pteridófitas possuem glicosídeos cianogênicos derivados de aminoácidos aromáticos, enquanto que as angiospermas podem apresentar glicosídeos cianogênicos derivados de aminoácidos alifáticos ou aromáticos (ZAGROBELNY; BAK; MOLLER, 2008).

Compostos referentes a esta classe de metabólitos secundários já foram isolados em espécies de plantas da família Boraginaceae. Litospermosídeo isolado das espécies,

Lithospermum officinale, *Lithospermum purpúreo-caeruleum* (SOSA *et al.*, 1977), *Ehretia philippinensis* (SIMPOL *et al.*, 1994) e *Coldenia procumbens* (KUMAR *et al.*, 2013), e menisdaurina das espécies *Ehretia longiflora* (HOANG *et al.*, 2009), *Tiquilia plicata*, *Tiquilia canescens* (SEIGLER *et al.*, 2005).

Nas espécies vegetais, a via biossintética destes compostos pode ser descrita em três etapas, tendo como exemplo a biossíntese do dhurrin (Figura 5, pág. 37). Etapa-I: Ocorre a conversão de um aminoácido precursor em *E*-aldoxima por meio de duas reações de *N*-hidroxilação no grupo amino e uma descarboxilação-eliminação, sendo todas essas reações catalisadas por uma enzima da família do citocromo-P450. Etapa II: a *E*-aldoxima sofre uma reação de isomerização não enzimática, sendo convertida em *Z*-aldoxima, em seguida ocorre uma desidratação da oxima para nitrila e uma reação de hidroxilação para formar uma cianoidrina, estas reações são catalisadas por outra enzima da família do citocromo-P450. Etapa III: uma enzima solúvel UDP- glucosiltransferase promove uma reação de glicosilação na cianoidrina, biossintetizando os glicosídeos cianogênicos (NIELSEN *et al.*, 2008, DEWICK, 2009).

A ligação glicosídica em glicosídeos cianogênicos pode ser hidrolisada em duas etapas, utilizando β -glucosidases e hidroxitrila-liases. As enzimas hidrolisantes são sintetizadas pela mesma planta e armazenado em um local diferente. Os glicosídeos cianogênicos são armazenados nos vacúolos, em maior quantidade nos tecidos foliares, ao mesmo tempo em que as enzimas β -glucosidases estão no espaço apoplástico, no citoplasma e cloroplasto e as enzimas hidroxitrila-liases são acumuladas no citoplasma. Quando ocorre o rompimento do tecido da planta, as enzimas e os glicosídeos cianogênicos entram em contato, produzindo as cianoidrinas, cianeto de hidrogênio (HCN) e cetonas (VETTER, 2017). Foi comprovado que a quantidade total de HCN liberada pela hidrólise do glicosídeo cianogênico é frequentemente mais alto em mudas e mais baixa em plantas envelhecidas (GLEADOW; WOODROW, 2000; LAMONT, 1993; TILL, 1987; WEBBER; WOODROW, 2009; DAHLER; MCCONCHIE; TURNBULL, 1995). Há uma forte correlação entre o aumento de HCN e a diminuição da herbivoria. Além disso, os glicosídeos cianogênicos atuam como um eliminador de espécies reativas do oxigênio (EROs) e osmoprotetor relacionado à tolerância a estresses abióticos, incluindo temperatura, sal e estresses oxidativos, nutricionais e hídricos (HAYES *et al.*, 2016; PICMANOVÁ *et al.*, 2015; BALLHORN *et al.*, 2008 a, b; BURKE *et al.*, 2013). Há pouco tempo, foi considerado que estes compostos armazenam e transportam nitrogênio e glicose durante as fases de desenvolvimento da planta relacionado as vias de renovação endógena (MOLLER, 2010). Entretanto, sua função principal é a defesa da planta contra ataques de herbívoros e patógenos (FLEMATTI *et al.*, 2013). Também foi demonstrado que estas

substâncias estão envolvidas na germinação, formações do broto, aclimação ao frio e desenvolvimento das flores (GLEADOW; MOLLER, 2014).

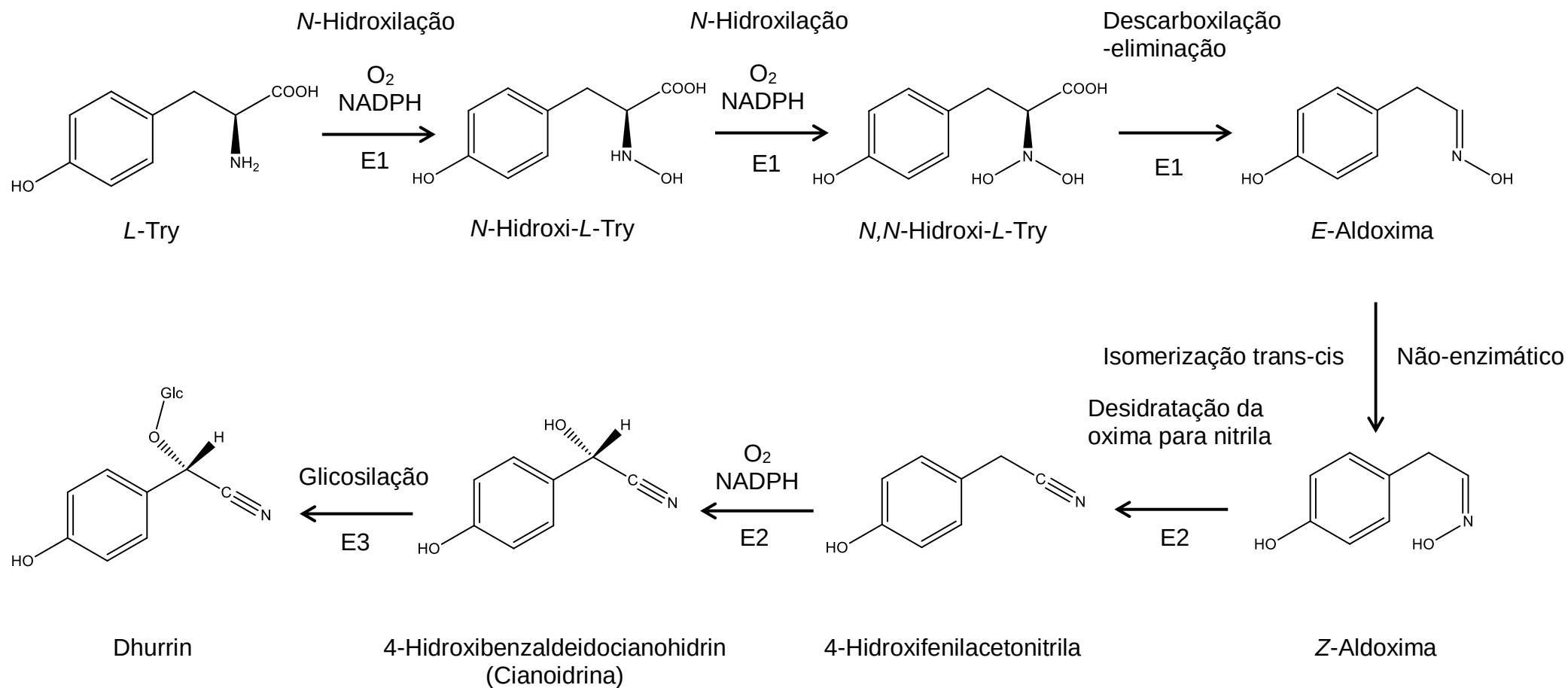
Estudos têm demonstrado que compostos cianogênicos apresentam efeitos terapêuticos para combater várias doenças, como hipertensão, asma e câncer (LEE; MOOM, 2016).

Entre as plantas que produzem glicosídeos cianogênicos, muitas também produzem glicosídeos β e/ou γ -hidroxinitrila. Não se sabe muito sobre como e por que as plantas produzem glicosídeos β e/ou γ -hidroxinitrila. Devido as semelhanças estruturais entre os α , β e γ -glicosídeos de hidroxinitrila e uma alta frequência de coocorrência, foi proposto que estes compostos possuem uma relação biossintética (LECHTENBERG; NAHRSTEDT, 1999). Algumas relações biossintéticas entre α , β e γ glicosídeos hidroxinitrila acíclicos foram elaboradas (BJARNHOLT; MOLLER, 2008; BJARNHOLT, 2008).

Nielsen *et al.* (2002) propuseram que a biossíntese dos glicosídeos β e γ -hidroxinitrila retrata a diversidade evolutiva da segunda enzima P450 na via biossintética dos glicosídeos cianogênicos gerais, tendo como exemplos de variações desta enzima a CYP71E1 em *Sorghum bicolor* e CYP71E7 em *Manihot esculenta*. Estas enzimas P450 catalisam uma reação de desidratação das oximas, produzindo as nitrilas correspondentes e posteriormente uma C-hidroxilação para produzir as α , β e γ -hidroxinitrilas (BAK *et al.*, 1998, HALKIER; MOLLER, 1990, KAHN *et al.*, 1997, SHIMADA; CONN, 1977). As α , β e γ -hidroxinitrilas formadas são em seguida glicosiladas para formar os glicosídeos de hidroxinitrila saturados ou podem passar por uma reação de desidratação C–C seguida por outra C-hidroxilação para gerar os γ -hidroxinitrilas insaturados que podem posteriormente ser glicosilados (NIELSEN *et al.*, 2002) (Figura 6, pág. 38).

A origem biossintética dos glicosídeos γ -hidroxinitrila cíclicos ainda não foi explorada até o momento, entretanto parece mais aceitável que eles tenham evoluído da tirosina como a dhurrin (SEIGLER *et al.*, 2005; WILLEMS, 1988). Assim, é provável que sua existência em algumas espécies vegetais deva trazer funções biológicas importantes, especialmente no que se refere a herbivoria. Um estudo da ocorrência de menisdaurina e dhurrin em espécies de *Tiquilia plicata* e *T. canescens* (Boraginaceae) propôs a relação entre os glicosídeos α e γ -hidroxinitrila derivados da tirosina (SEIGLER *et al.*, 2005). Este resultado reforça as sugestões anteriores realizadas por Lechtenberg e Nahrstedt (1999) e Seigler *et al.* (2005) sobre a origem biossintética dos glicosídeos γ -hidroxinitrila derivados da tirosina.

Figura 5 - Rota biossintética dos glicosídeos cianogênicos.



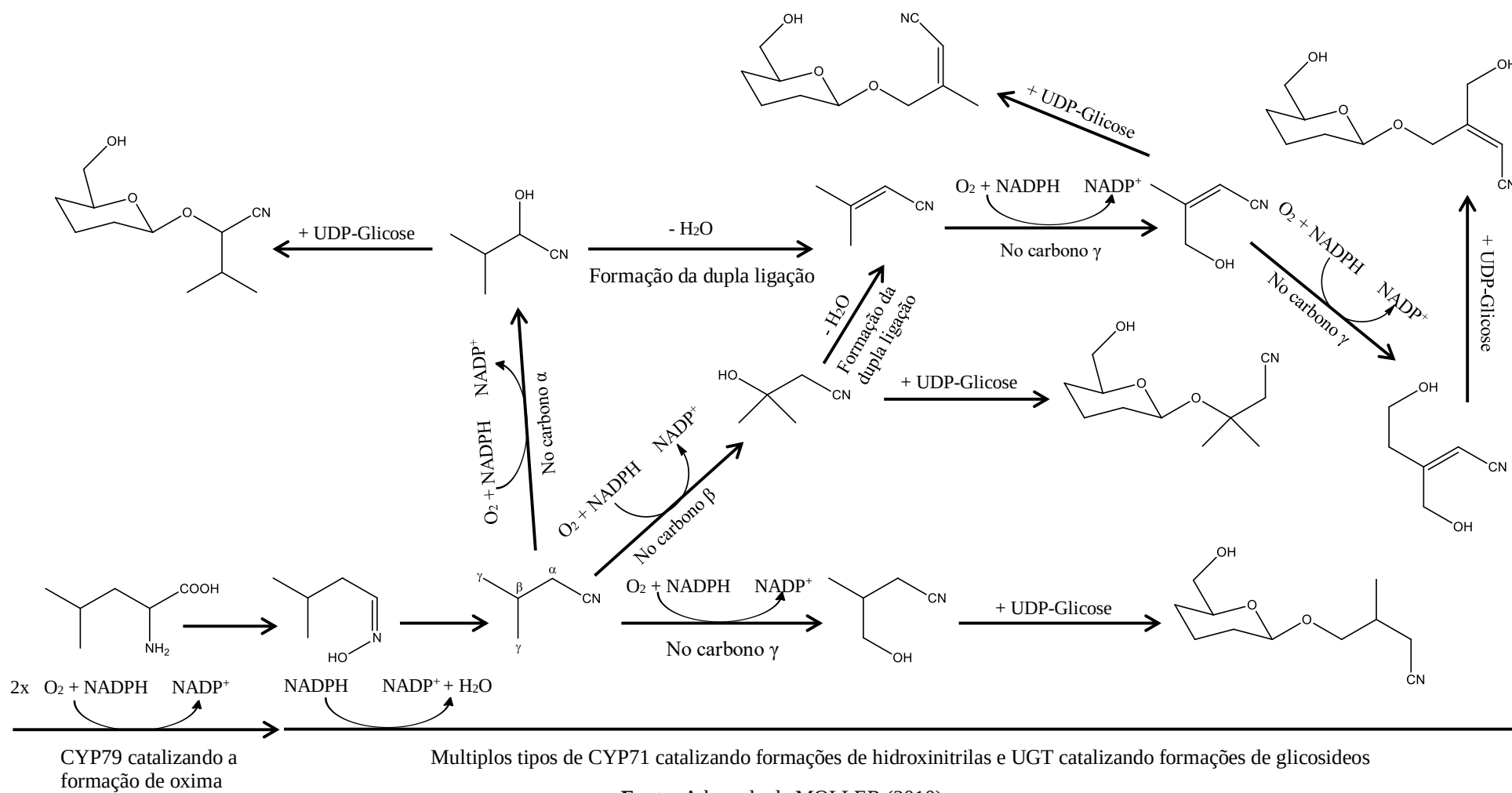
E1: Enzima do citocromo P-450 (CYP79A1)

E2: Enzima do citocromo P-450 (CYP71E1)

E3: 4-hidroximandelonitrila-O-glucosiltransferase

Fonte: Adaptado de DEWICK (2009)

Figura 6 - Rota biossintética dos glicosídeos α , β e γ -hidroxinitrila.



Fonte: Adaptado de MOLLER (2010)

O *p*-hidroxifenilacetonitrila parece ser o intermediário comum na biossíntese de todos os glicosídeos α e γ -hidroxinitrila derivados da tirosina. Em seguida, pode ocorrer hidroxilação (ões) adicional (is) na posição α ou γ do grupo nitrila para formar, os glicosídeos α ou γ -hidroxinitrila correspondentes, de acordo com o que foi teorizado para glicosídeos nitrílicos acíclicos (MANGA; MESSANGA; SONDENGAM, 2001; BAK *et al.*, 2006; SAITO *et al.*, 2012). Presumisse que a γ -hidroxinitrila formada pode ser posteriormente glicosilada para formar o ehretiosídeo B (SIMPOL *et al.*, 1994) ou ser submetido a uma gama de reações, compostas por rearranjo alílico, cetonações, hidroxilações, hidrogenações e glicosilações (ABOUEM *et al.*, 2014; SEIGLER *et al.*, 2005; GIURLEO, 2017).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais e equipamentos utilizados.

A cromatografia líquida de média pressão (CLMP) foi realizada utilizando um cromatógrafo BUCHI® com um sistema de bomba e injetor de solventes e como fase estacionária utilizou-se sílica gel (Siliaflash® F60 SiliCycle®, 40-63 µm, 230-400 mesh) e como eluentes foram utilizados os solventes orgânicos, hexano (Hex), acetato de etila (AcOEt) e metanol (MeOH), puros ou em misturas binárias em ordem crescente de polaridade. O fluxo utilizado em todas as análises foi de 13 mL/min.

As cromatografias em camada delgada analítica (CCDA) foram realizadas utilizando placas cromatográficas da Merck® contendo sílica gel 70 com indicador de fluorescência F₂₅₄, diâmetro de 20 x 20 cm e espessura de 0,25 mm e como eluentes foram utilizados os solventes orgânicos, Hex, clorofórmio (CHCl₃), AcOEt e MeOH, puros ou em misturas binárias em ordem crescente de polaridade. As substâncias foram reveladas através da exposição à luz ultravioleta (UV) nos comprimentos de onda de 254 e 366 nm e em câmara saturada com vapores de iodo.

Para as análises em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em escala analítica foi utilizado um equipamento da Shimadzu (Prominence®), equipado com módulo de bombeamento de solvente binário LC-20AT, autoinjeter SIL-20A, um sistema de desgaseificação DGU-20A5 e detector de arranjo de diodo (DAD) SPD-M20A. A coluna utilizada foi da Kromasil® C-18 (250 mm x 4.6 mm d. i. preenchido com partículas 5 µm) conectada a uma pré-coluna Security GuardGemini® C-18 (4 mm x 4.6 mm d. i. preenchido com partículas 5 µm). A fase móvel utilizada foi composta por água ultra-pura obtida por sistema de purificação Milli-Q Millipore® com ácido fórmico (0,1 %) e metanol grau CLAE (Tédia®, Brasil). O fluxo empregado para a fase móvel foi de 0,6 mL/min com um volume de injeção de 20 µL.

Para as análises em CLAE em escala preparativa foi utilizado um equipamento da Shimadzu (Prominence®), composto por controlador de sistema SLC 10A vp, duas bombas LC-6AD, injetor manual e detector DAD SPD-M10A. Foi utilizado uma coluna de fase reversa C-18 da marca ACE® (250 mm x 21.2 mm d. i. preenchido com partículas 5 µm). A fase móvel utilizada foi composta por água Milli-Q Millipore® com ácido fórmico (0,1 %) e metanol grau CLAE (Tédia®, Brasil). O fluxo empregado para a fase móvel foi de 8,0 mL/min com um volume de injeção de 100 e 200 µL.

Os espectros de RMN foram registrados em um espectrômetro da BRUKER, operando a 400 MHz para hidrogênio (RMN ^1H) e 100 MHz para carbono-13 (RMN ^{13}C). As amostras a serem analisadas foram preparadas dissolvendo-as em solventes deuterados. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz. As multiplicidades da RMN ^1H foram indicadas segundo a convenção: *s* (simpleto), *sl* (simpleto largo), *d* (duplete), *dl* (duplete largo), *dd* (duplo duplete), *ddd* (duplo duplo duplete), *t* (triplete), *tl* (triplete largo), *q* (quarteto) e *m* (multiplete).

Os espectros na região do infravermelho (4000 a 400 cm^{-1}), foram obtidos utilizando um espectrômetro da marca Shimadzu (modelo IR Prestige-21), com frequência medida em cm^{-1} , obtidos em pastilha de brometo de potássio (KBr), utilizando-se 1 mg de cada amostra.

4.2 Coleta e identificação botânica.

Partes áreas de *Cordia trichotoma* foram coletadas no município de Maturéia, estado da Paraíba. Em seguida, foi identificada pela Profa. Dra. Maria de Fátima Agra, do Setor de Botânica do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPgPNSB) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). A exsicata da planta foi depositada no Herbário Professor Lauro Pires Xavier do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da UFPB sob identificação JPB 30956.

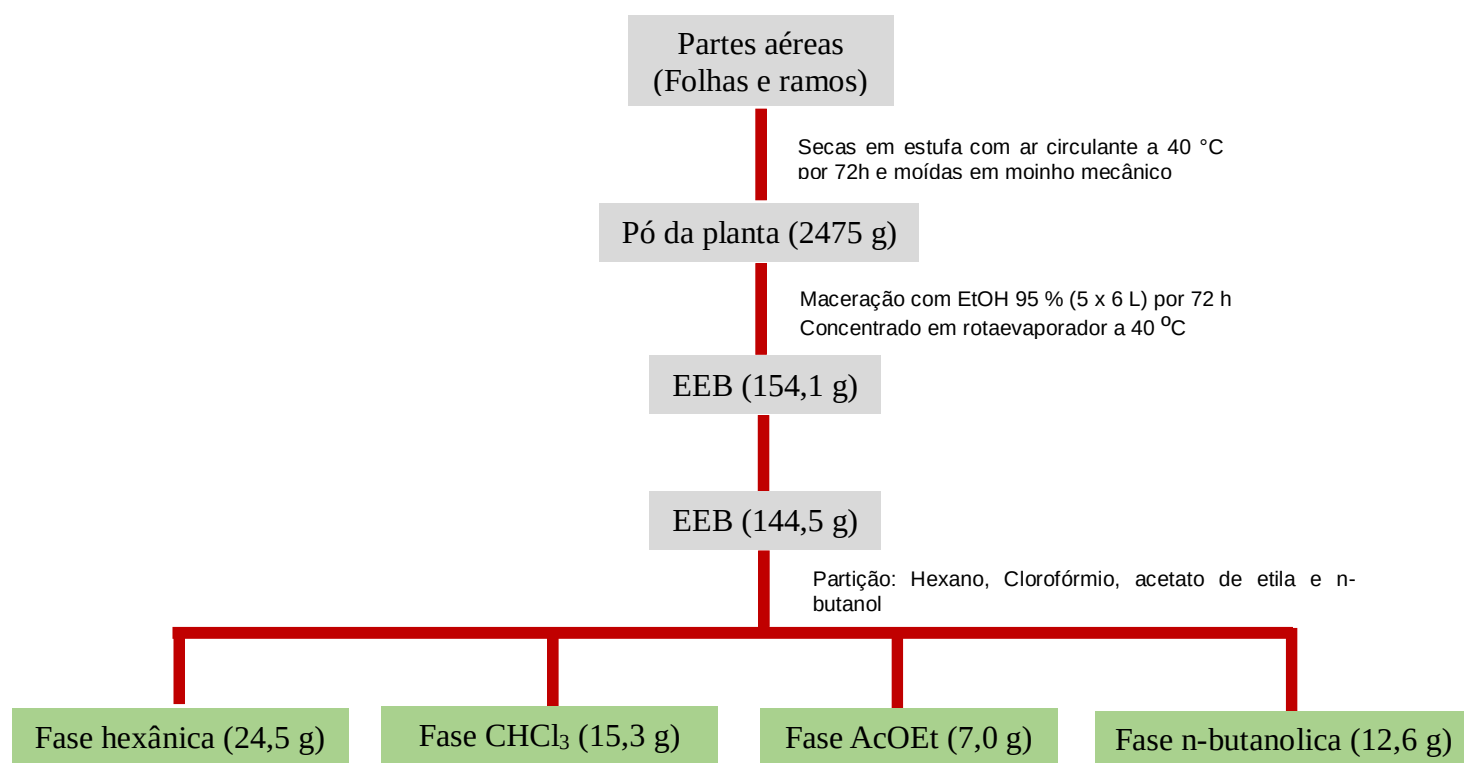
O estudo está registrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN) sob o número A84F5C9.

4.3 Obtenção e fracionamento do extrato etanólico bruto das partes aéreas de *C. trichotoma*.

O material vegetal (partes aéreas) coletado foi desidratado em estufa com ar circulante à temperatura de 40 °C durante 72 horas, e em seguida triturado em moinho mecânico, obtendo-se 2475 g de pó seco. O pó obtido foi submetido à maceração com etanol a 95 % em um recipiente de aço inoxidável. Foram feitos cinco processos de extração num intervalo de 72 horas entre eles, para garantir uma máxima extração dos constituintes químicos. A solução extrativa obtida foi filtrada, fazendo-se, em seguida, a evaporação do solvente com o auxílio de um rotaevaporador a uma temperatura média de 40 °C. Após esse processo de evaporação do solvente, obteve-se o extrato etanólico bruto (EEB), que pesou 154,1 g (Esquema 3, pág. 43).

Para obtenção das fases, foram utilizadas 144,5 g do extrato etanólico bruto. Este foi dissolvido numa mistura de etanol:água (7:3 v/v) e homogeneizado, obtendo-se uma solução hidroalcoólica. Esta solução foi submetida a um processo de partição líquido-líquido em ampola de separação, utilizando os solventes hexano, clorofórmio, acetato de etila e n-butanol. As respectivas fases foram tratadas com sulfato de sódio anidro para secagem, posteriormente foram concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida a uma temperatura média de 40 °C, fornecendo as fases hexânica (24,5 g), clorofórmica (15,33 g), acetato de etila (7,0 g) e n-butanólica (12,6 g) (Esquema 3).

Esquema 3 - Obtenção e fracionamento do extrato etanólico bruto das partes aéreas de *C. trichotoma*.



Fonte: Autoria Própria

4.4 Isolamento dos constituintes químicos de *Cordia trichotoma*.

4.4.1 Processamento cromatográfico da fase clorofórmica de *C. trichotoma* por CLMP.

A fase clorofórmica (3,0 g) foi submetida a uma cromatografia líquida de média pressão (CLMP), utilizando como fase estacionária sílica gel, e como fase móvel hexano, acetato de etila e metanol, puros ou em misturas binárias, em ordem crescente de polaridade, obtendo-se assim um total de 22 frações (Tabela 2, pág. 45). Essas frações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada analítica (CCDA), utilizando o sistema de eluição composta por Hex:AcOEt nas proporções de 80:20, 70:30, 50:50, 40:60 e 20:80 % e reunidas de acordo com seus fatores de retenção (R_fs), após visualização na luz ultravioleta e revelação em câmara saturada com vapores de iodo. As frações 3, 4, 5, 6, reunião de 7 a 11, reunião de 12 a 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22 foram injetadas separadamente em um equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência acoplado a detector de arranjo de diodos (CLAE-DAD) para obtenção dos perfis cromatográficos (Esquema 4 pág. 45).

4.4.2 Caracterização do perfil cromatográfico das frações da fase clorofórmica de *C. trichotoma* por CLAE-DAD analítico.

Para a preparação das amostras (frações 3, 4, 5, 6, reunião de 7 a 11, reunião de 12 a 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22), pesou-se em tubos de eppendorf 1 mg de cada fração separadamente, em seguida foi adicionado em cada eppendorf, 1 mL de metanol e sonificado por 20 minutos para a completa dissolução, em seguida foram filtrados em filtros de seringa com porosidade de 0,45 µm, obtendo amostras nas concentrações de 1 mg/mL. A fase móvel foi composta por 1000 mL de água Milli-QMillipore® acidificada com 1000 µL de ácido fórmico com concentração de 0,1 % (fase aquosa) e metanol grau CLAE (fase orgânica). Em seguida foi utilizado um método analítico em modo de eluição gradiente, sendo o método composto por MeOH:H₂O acidificada (0,1% de ácido fórmico) na proporção de 5 a 100 % MeOH em 60 min. Foram realizadas corridas cromatográficas de todas as amostras com o objetivo de obter os perfis cromatográficos.

Após as análises dos cromatogramas, as frações 3, 4 e 5 obtiveram os melhores perfis cromatográficos e estes se apresentaram bastante semelhantes. Sendo assim, estas frações foram reunidas. Posteriormente, o método foi modificado para se obter um melhor perfil cromatográfico, com o intuito de promover uma boa separação dos compostos no

CLAE-preparativo. O método modificado consiste em eluição no modo gradiente, em MeOH:H₂O acidificada (0,1% de ácido fórmico) na proporção de 5 a 75 % MeOH em 90 min, 75 a 100 % em 5 min, 100 % em 20 min, 100 a 5 % em 5 min, permanecendo em 5 % por 20 min. O fluxo da fase móvel foi de 0,6 mL/min. Em seguida foi realizado a transposição do método analítico para a CLAE preparativa com o objetivo de separar e coletar os compostos da fração 3 a 5.

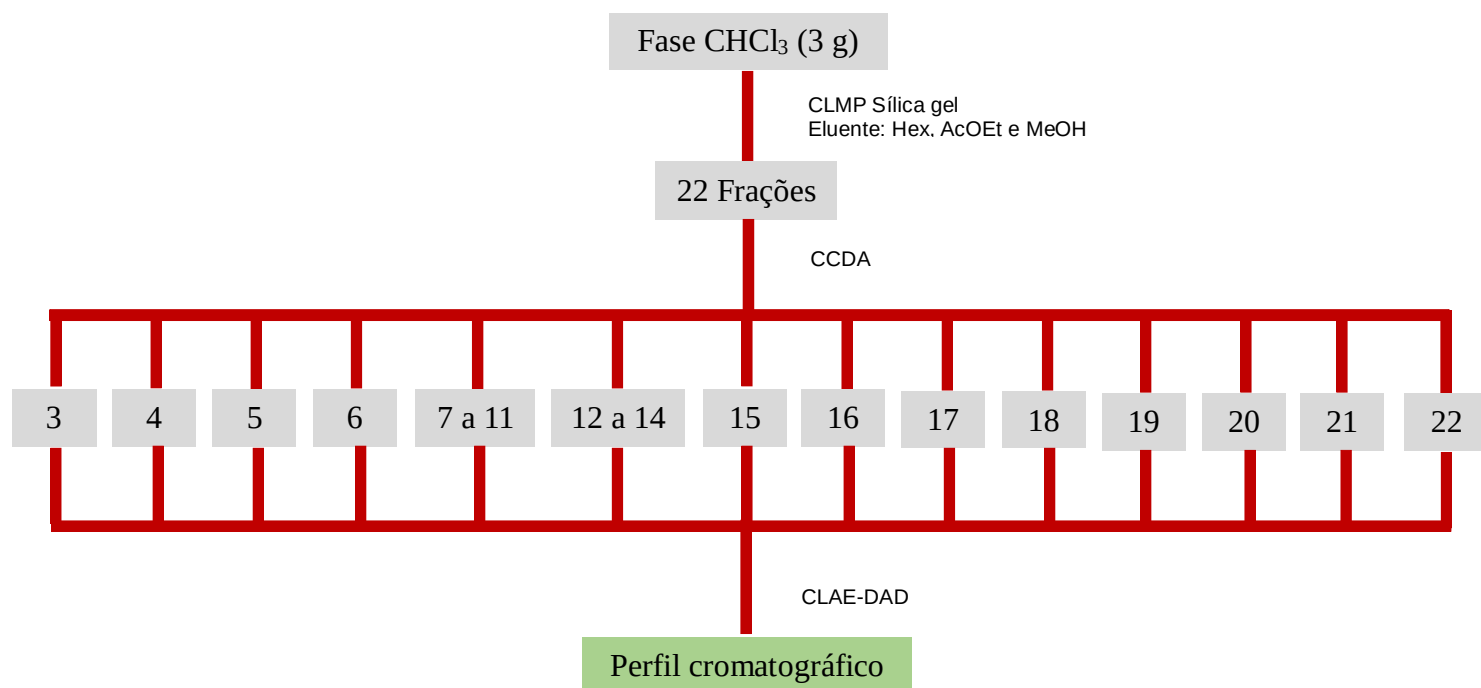
4.4.3 Processamento cromatográfico da fração 3 a 5 da fase clorofórmica de *C. trichotoma* por CLAE-DAD preparativo.

Preparação da amostra para a separação na CLAE preparativa: a fração 3 a 5 com 180 mg foi transferida para um tubo de eppendorf e sem seguida foi adicionado 2 mL de metanol, sonificado por 30 min e centrifugado por 5 min em 15000 RPM a 25 °C. Após a centrifugação foi retirado o sobrenadante (1,6 mL) e realizadas as injeções. O fluxo utilizado na CLAE preparativa foi de 8,0 mL/min, sendo realizado ao todo 15 injeções de 100 µL cada, utilizando um comprimento de onda de 280 nm. Ao final da décima quinta corrida cromatográfica foram coletadas 16 frações, que foram concentrados em rotaevaporador e submetidos à análise de RMN ¹H, ¹³C-APT e bidimensionais resultando nas substâncias codificadas como **Ct-1**, **Ct-2**, **Ct-3**, **Ct-4**, **Ct-5** e **Ct-6** (Esquema 5, pág. 45).

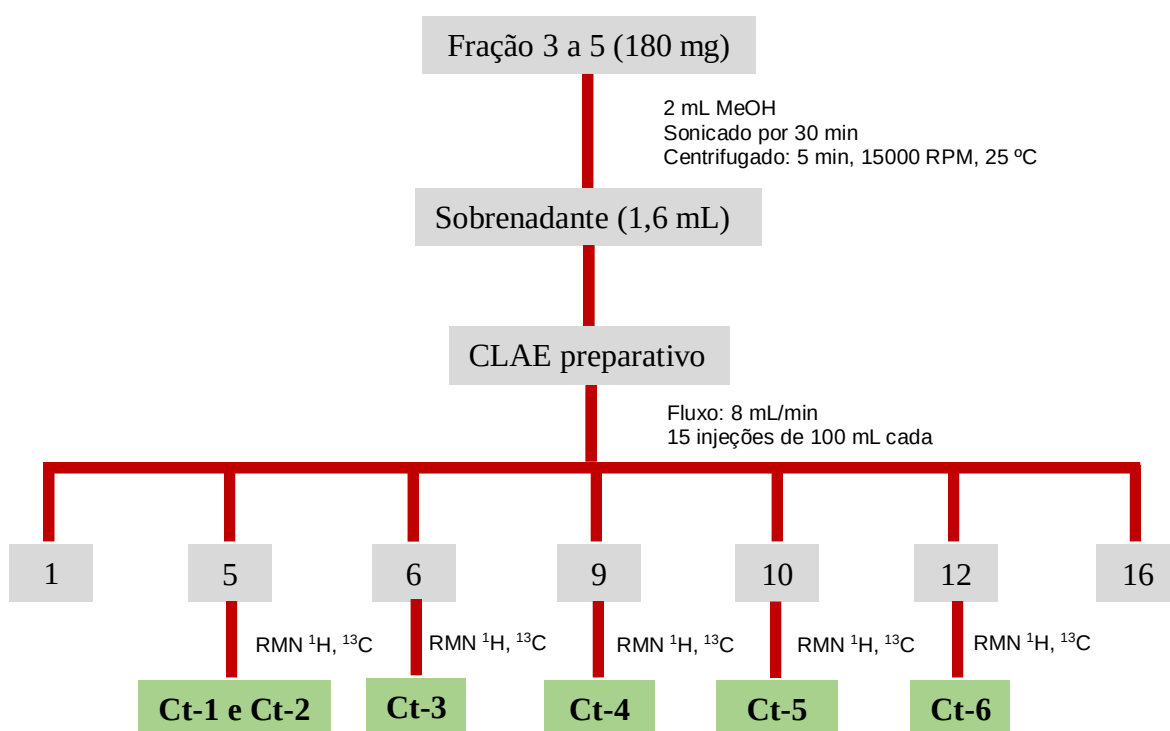
Tabela 2 - Fracionamento cromatográfico da fase clorofórmica de *C. trichotoma* em CLMP.

Frações	Solventes	Proporção (%)
1	Hexano	100
2-3	Hexano:AcOEt	70:30
4	Hexano:AcOEt	60:40
5	Hexano:AcOEt	40:60
6	Hexano:AcOEt	30:70
7	Hexano:AcOEt	20:80
8-9	AcOEt	100
10	AcOEt:MeOH	95:05
11-12	AcOEt:MeOH	90:10
13	AcOEt:MeOH	80:20
14-16	AcOEt:MeOH	70:30
17	AcOEt:MeOH	60:40
18	AcOEt:MeOH	50:50
19-20	AcOEt:MeOH	20:80
21-22	MeOH	100

Esquema 4 - Fracionamento da fase clorofórmica das partes aéreas de *C. trichotoma*.



Esquema 5 - Fracionamento da fração 3 a 5 da fase clorofórmica das partes aéreas de *C. trichotoma*.



4.4.4 Caracterização do perfil cromatográfico da fase acetato de etila de *C. trichotoma* por CLAE-DAD analítico.

A fase acetato de etila (2 mg) foi submetida a CLAE analítico, utilizando como fase estacionária C-18, e como fase móvel, metanol grau CLAE, água ultrapura e ácido fórmico. Para a preparação da amostra, pesou-se no tubo de eppendorf, 2 mg da fase acetato, em seguida foi adicionado 2 mL de metanol e sonificado por 20 minutos para a completa dissolução, em seguida foi filtrado em filtro de seringa com porosidade de 0,45 µm, obtendo a amostra na concentração de 1 mg/mL. A fase móvel foi composta por 1000 mL de água Milli-QMillipore® acidificada com 1000 µL de ácido fórmico com concentração de 0,1 % (fase aquosa) e metanol grau CLAE (fase orgânica). Em seguida foi utilizado um método analítico em modo de eluição gradiente, sendo o método composto por MeOH:H₂O acidificada (0,1% de ácido fórmico) na proporção de 5 a 100 % MeOH em 60 min. Foi realizada a corrida cromatográfica, com o objetivo de obter o perfil cromatográfico da fase acetato de etila. Em seguida foi desenvolvido o método analítico em modo de eluição gradiente, sendo o método composto por MeOH:H₂O acidificada (0,1% de ácido fórmico) na proporção de 5 a 60 % MeOH em 120 min, 60 a 95 % em 10 min, 95 % por 20 min, 95 a 5 % em 5 min, permanecendo em 5 % por 10 min. O fluxo da fase móvel foi de 0,6 mL/min e o volume de injeção foi de 20 µL. Em seguida foi realizado a transposição do método analítico para a CLAE preparativa com o objetivo de separar e coletar os compostos da fase acetato.

4.4.5 Processamento cromatográfico da fase acetato de etila de *C. trichotoma* por CLAE-DAD preparativo.

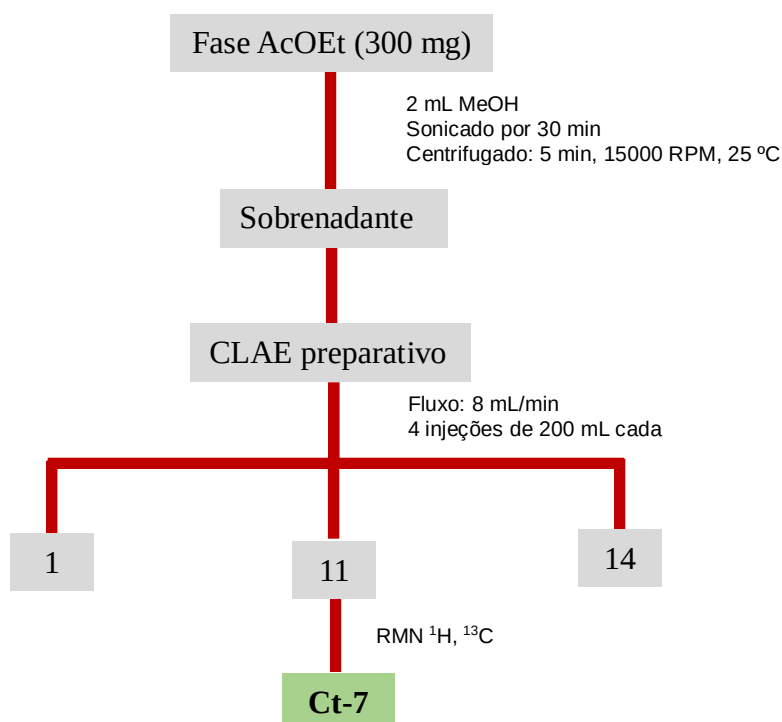
Preparação da amostra para a separação na CLAE preparativo: a fase acetato com 300 mg foi transferida para um tubo de eppendorf e em seguida foi adicionado 2 mL de metanol, sonificado por 30 min e centrifugado por 5 min em 15000 RPM a 25 °C. Após a centrifugação foi retirado o sobrenadante e realizadas as injeções. O fluxo utilizado na CLAE preparativa foi de 8,0 mL/min, sendo realizado ao todo 4 injeções de 200 µL cada, utilizando um comprimento de onda de 254 nm. Ao final da quarta corrida cromatográfica foram coletadas 14 frações, que foram concentrados em rotaevaporador e submetidos a análise de RMN ¹H, ¹³C-APT resultando na substância codificada como **Ct-7** (Esquema 6, pág. 47).

4.4.6 Processamento cromatográfico da fase acetato de etila de *C. trichotoma* por CLAE-DAD analítico e preparativo.

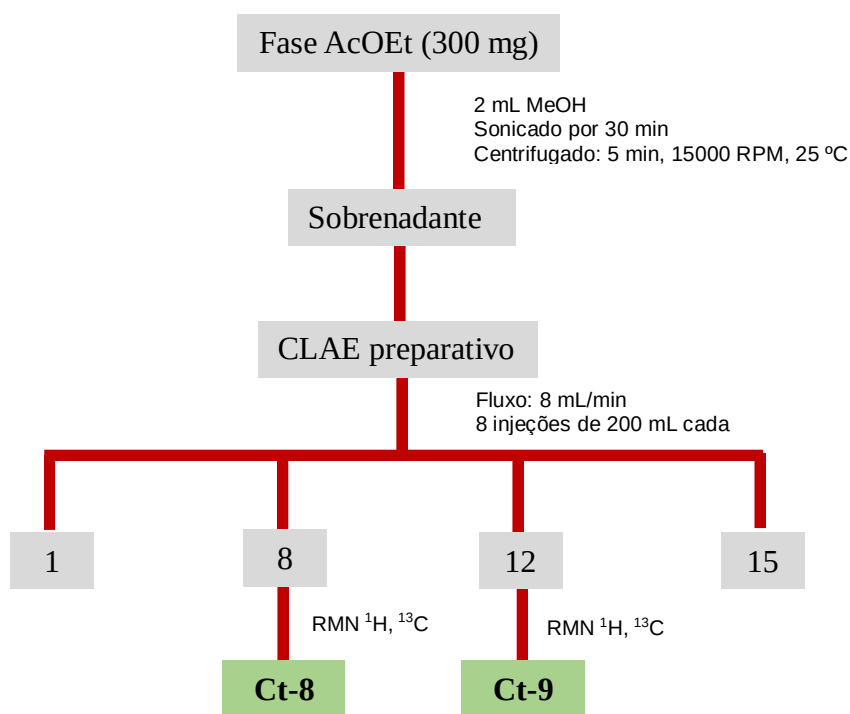
A fase acetato de etila foi novamente submetida à análise em CLAE analítica com a mesma amostra preparada e fase móvel utilizada, anteriormente. Foi desenvolvido o método analítico em modo de eluição gradiente, sendo o método composto por MeOH:H₂O acidificada (0,1% de ácido fórmico) na proporção de 5 a 28 % MeOH em 10 min, 28 % em 30 min, 28 a 30 % em 5 min, 30 % em 25 min, 30 a 70 % em 10 min, 70 % em 30 min, 70 a 95 % por 10 min, 95 % em 20 min, 95 a 5 % em 5 min permanecendo em 5 % por 10 min. O fluxo da fase móvel foi de 0,6 mL/min e o volume de injeção foi de 20 µL. Em seguida foi realizado a transposição do método analítico para a CLAE preparativa com o objetivo de separar e coletar os compostos da fase acetato.

A fase acetato foi preparada da mesma forma como descrita anteriormente para a separação na CLAE preparativa. Foi realizado ao todo 8 injeções de 200 µL cada, utilizando o comprimento de onda de 280 nm. Ao final da oitava corrida cromatográfica foram coletadas 15 frações, que foram concentrados em rotaevaporador e submetidos a análise de RMN ¹H, ¹³C-APT resultando nas substâncias codificadas como **Ct-8 e Ct-9** (Esquema 7, pág. 48).

Esquema 6 - Fracionamento da fase acetato de etila das partes aéreas de *C. trichotoma*.



Esquema 7 - Fracionamento da fase acetato de etila das partes aéreas de *C. trichotoma*.

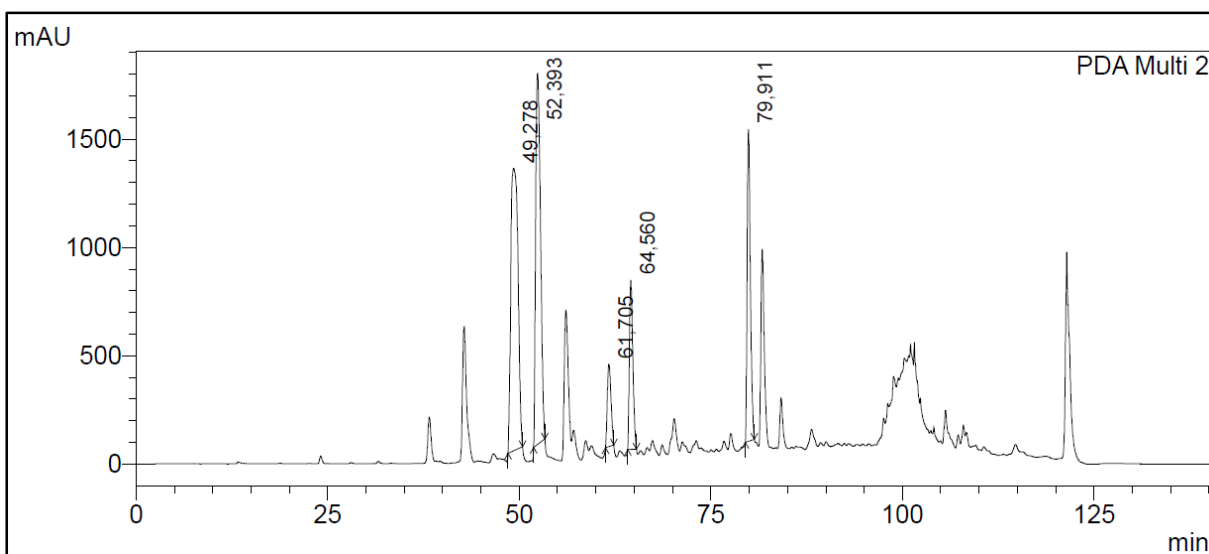


5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Separação e isolamento dos compostos da fração 3 a 5 da fase clorofórmica das partes aéreas de *C. trichotoma*.

O método analítico desenvolvido em CLAE-DAD foi transposto para a CLAE preparativa, sendo injetado 180 mg da fração 3 a 5, dividido em 15 injeções de 100 µL cada. As 16 frações coletadas utilizando o comprimento de onda de 280 nm foram concentrados em rotaevaporador e analisados por RMN de ^1H e ^{13}C , sendo possível identificar os picos com tempos de retenção de 49,2 min como sendo a mistura das substâncias codificadas como **Ct-1** e **Ct-2** e 52,3 min, 61,7 min, 64,5 min e 79,9 min, referentes às substâncias codificadas como **Ct-3**, **Ct-4**, **Ct-5** e **Ct-6**, respectivamente. Os dez picos restantes estão em fase de elucidação estrutural (Figura 7).

Figura 7 - Cromatograma da fração 3 a 5 da fase clorofórmica de *C. trichotoma*.

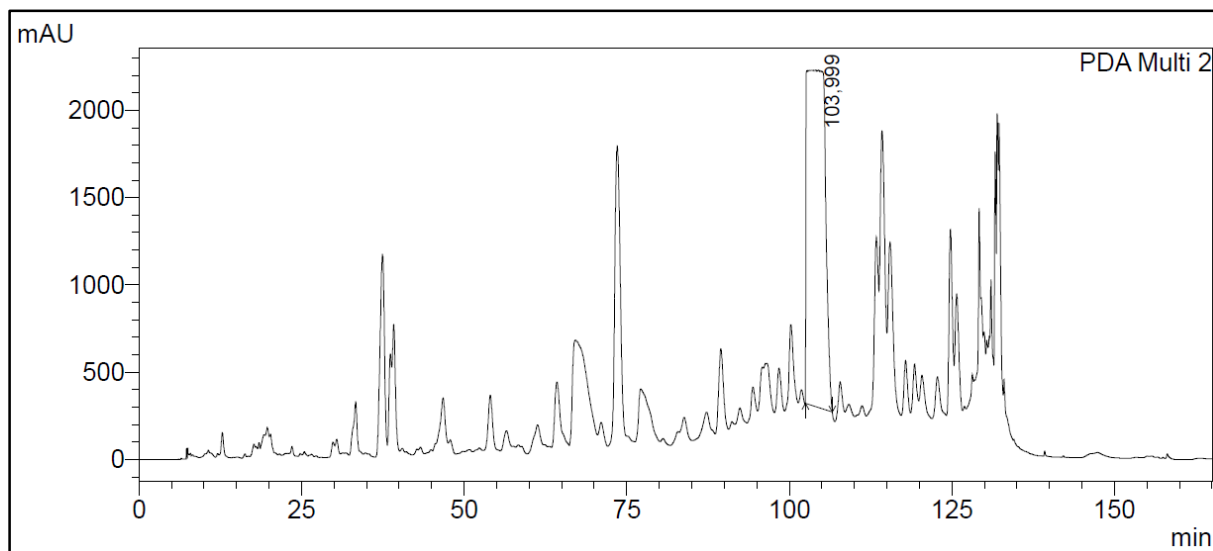


5.2 Separação e isolamento dos compostos da fase acetato de etila das partes aéreas de *C. trichotoma*.

O método analítico desenvolvido em CLAE-DAD foi transposto para a CLAE preparativa, sendo injetado 300 mg da fase acetato, dividido em 4 injeções de 200 µL cada. As 14 frações coletadas, utilizando o comprimento de onda de 254 nm foram concentrados em rotaevaporador e analisados por RMN de ^1H e ^{13}C , sendo possível identificar o pico com tempo de retenção de 103,9 min como sendo a substância codificada como **Ct-7**. Os treze picos

restantes estão em fase de elucidação estrutural (Figura 8).

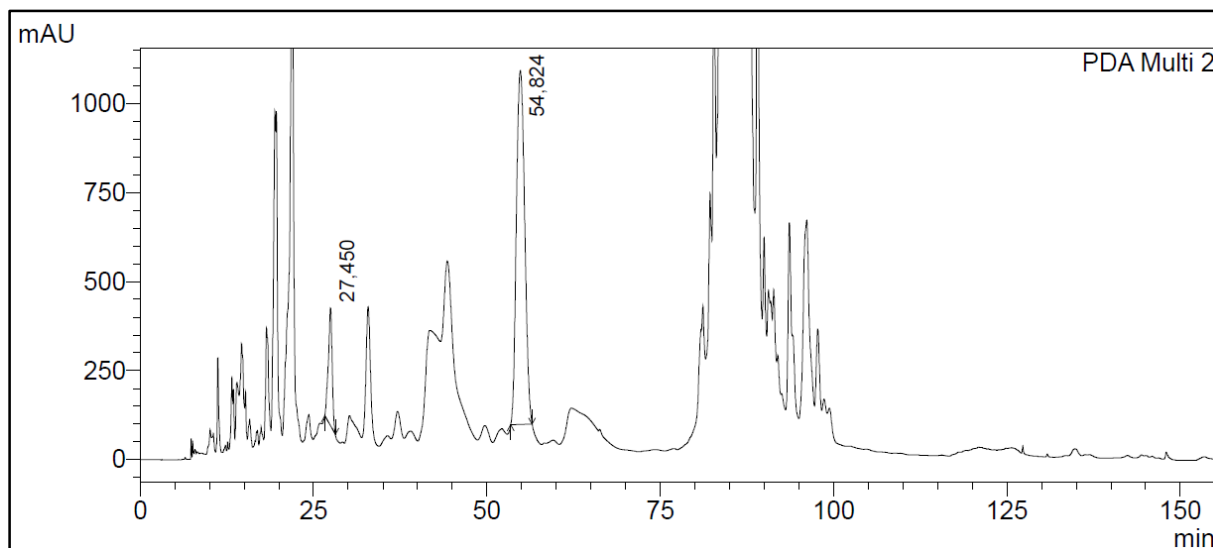
Figura 8 - Cromatograma da fase acetato de etila de *C. trichotoma*.



5.3 Separação e isolamento dos compostos da fase acetato de etila das partes aéreas de *C. trichotoma*.

O método analítico desenvolvido em CLAE-DAD foi transposto para a CLAE preparativa, sendo injetado 300 mg da fase acetato, dividido em 8 injeções de 200 μ L cada. As 15 frações coletadas, utilizando o comprimento de onda de 280 nm, foram concentrados em rotaevaporador e analisados por RMN de ^1H e ^{13}C , sendo possível identificar os picos com tempo de retenção de 27,4 min e 54,8 min como sendo às substâncias codificadas como **Ct-8** e **Ct-9**, respectivamente. Os treze picos restantes estão em fase de elucidação estrutural (Figura 9).

Figura 9 - Cromatograma da fase acetato de etila de *C. trichotoma*.



5.4 Identificação estrutural de Ct-1 e Ct-2.

As substâncias codificadas como **Ct-1** e **Ct-2** foram isoladas na forma de um sólido amorfo branco com 17 mg e coletadas no tempo de retenção de 49,2 min (Figura 7, pág. 49). Por meio dos dados espectrais foi possível identificar que as substâncias estavam em mistura.

No espectro de infravermelho obtido em pastilhas de KBr (Figura 11, pág. 56) foram observadas bandas de absorção em 3365 cm^{-1} características de estiramento largo de O-H de ácido carboxílico (valor de referência: entre 3400 e 2400 cm^{-1}) em 2968 cm^{-1} referente ao estiramento C-H alifático (valor de referência: entre 3000 e 2850 cm^{-1}), em 1676 cm^{-1} referente ao estiramento de carbonila (C=O) de ácido carboxílico conjugada com anel aromático (valor de referência: entre 1730 e 1700 cm^{-1} , conjugação move a absorção para uma frequência mais baixa), em 1608 , 1514 e 1446 cm^{-1} foi característico de C=C de anel aromático (valor de referência: entre 1600 e 1475 cm^{-1}), em 1290 e 1246 cm^{-1} referente ao estiramento de C-O (valor de referência: entre 1300 e 1100 cm^{-1}) e a banda de absorção em 2233 cm^{-1} que foi característico do estiramento de nitrila (C≡N) (valor de referência: entre 2260 e 2240 cm^{-1}) (PAVIA *et al.*, 2015).

No espectro de RMN de ^1H obtido a 400 MHz em CD_3OD (Figura 12, pág. 56) foram observados os sinais em δ_{H} 7,11 (2H, *d*, $J = 8,0\text{ Hz}$) atribuído aos prótons aromáticos H-2 e H-6 e δ_{H} 6,78 (2H, *d*, $J = 8,8\text{ Hz}$) atribuído aos prótons aromáticos H-3 e H-5, sugerindo a presença de um sistema AA'BB'. O sinal de um duplete em δ_{H} 3,70 integrando para dois prótons foi atribuído aos hidrogênios geminados H-7a e H-7b com J de 4,4 Hz, sugerindo-se tratar de

um carbono metilênico ligado ao anel aromático, sendo estes sinais atribuídos a **Ct-1** (Tabela 3, pág. 54). Os sinais em δ_H 7,85 (2H, *d*, *J* = 8,4 Hz) atribuído aos prótons aromáticos H-2 e H-6, e δ_H 6,82 (2H, *d*, *J* = 8,4 Hz) atribuído aos prótons aromáticos H-3 e H-5, foi sugestivo de um sistema AA'BB' para **Ct-2** (Tabela 4, pág. 55).

No espectro de RMN de ^{13}C -APT obtido a 100 MHz em CD_3OD (Figura 14, pág. 57) foi observada a presença de 9 sinais referentes a 13 carbonos. Destes quatro foram atribuídos a carbonos não hydrogenados (C), oito a carbonos metínicos (CH) e um a carbono metilênico (CH_2). Os sinais em δ_C 122,6; 130,1; 116,7; 157,7 foram atribuídos aos carbonos aromáticos C-1; C-2 e C-6; C-3 e C-5; C-4 de **Ct-1** (Tabela 3, pág. 54) e os sinais em δ_C 122,8; 132,9; 116,0; 162,8 foram atribuídos aos carbonos aromáticos C-1; C-2 e C-6; C-3 e C-5; C-4 de **Ct-2** (Tabela 4, pág. 55), sugerindo que o C-4 dos dois compostos sejam carbonos oxigenados devido à desproteção destes em relação aos outros carbonos aromáticos. Os dados de RMN de ^{13}C juntamente com as correlações do mapa de contorno de HSQC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) (Figura 16, pág. 58) de H-2/C-2, H-3/C-3, H-5/C-5 e H-6/C-6 em **Ct-1** (Tabela 3, pág. 54) e **Ct-2** (Tabela 4, pág. 55) e correlações de COSY ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$) (Figura 18, pág. 59) de H-2 $\leftrightarrow$ H-3 e H-5 $\leftrightarrow$ H-6 de ambas as substâncias confirmam que os anéis aromáticos são 1,4-dissubstituídos (Tabela 3, pág. 54) e (Tabela 4, pág. 55).

No mapa de contorno de HMBC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) (Figura 20, pág. 60) foi observada a correlação do próton em δ_H 3,70 (H-7) com um carbono em δ_C 120,2 (CN), sendo este atribuído a um carbono de grupo nitrila devido à banda de absorção no infravermelho em 2233 cm^{-1} . A partir dessa correlação foi possível confirmar que o grupo nitrila está ligado ao carbono metilênico em **Ct-1** (Tabela 3, pág. 54). Foi possível observar também as correlações dos prótons em δ_H 7,85 (H-2 e H-6) com o carbono 7 (δ_C 170,6), juntamente com as bandas de absorções no IV em 3365 cm^{-1} (O-H) e 1676 cm^{-1} confirmaram a presença e posição do grupo ácido carboxílico em **Ct-2** (Tabela 4, pág. 55).

A proporção de cada substância na mistura foi calculada de acordo com os valores das integrais dos picos. A integral dos hidrogênios equivalentes 3 e 5 do 4-hidroxibenzenoacetonitrila mais a integral dos hidrogênios equivalentes 3 e 5 do ácido *p*-hidroxibenzoico equivalem a 100 % da área relativa a dois hidrogênios na mistura, sendo assim, foi possível descobrir a proporção de cada uma das substâncias na mistura, calculando quanto cada integral dos hidrogênios equivalentes contribui para o 100% da área relativa a dois hidrogênios na mistura.

3,22..... 100% da área de 2 ¹H da mistura
2,29 (integral de H-3 e H-5 do 4-hidroxibenzenoacetonitrila).....X

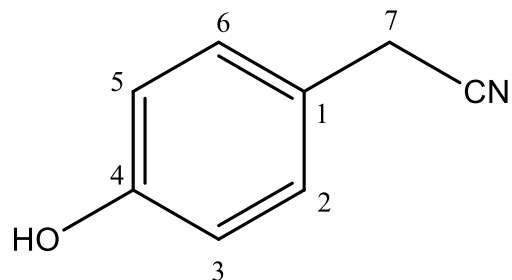
3,22.....	100%
0,93 (integral de H-3 e H-5 do ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico).....	X

Desta forma, a mistura é composta por aproximadamente 2/3 de 4-hidroxibenzenoacetonitrila e 1/3 de ácido *p*-hidroxibenzoico.

Figura 10 - Estruturas químicas do 4-hidroxibenzenoacetonitrila (Ct-1) e ácido *p*-hidroxibenzoico (Ct-2).



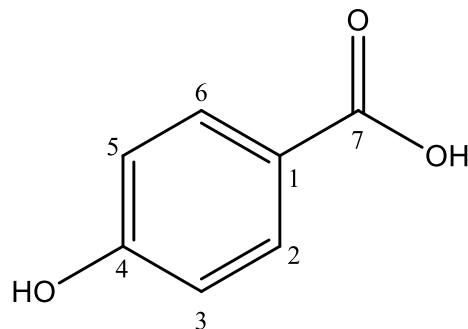
Tabela 3 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C -APT de **Ct-1** em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD).



Ct-1				TER WIEL <i>et al.</i> , 2007 ^a		
HSQC		HMBC		COSY		
Nº	^1H , mult. (J em Hz)	^{13}C	^1H x ^{13}C	^1H x ^1H	^1H , mult. (J em Hz)	^{13}C
1	-	122,6	-		-	120,9
2 e 6	7,11 (d , $J = 8,0$ Hz)	130,1	C-3/C-4/C-5/C-7	H-5; H-3	7,17-7,20 (m)	129,0
3 e 5	6,78 (d , $J = 8,8$ Hz)	116,7	C-1/C-2/C-4/C-6/C-7	H-6	6,81-6,86 (m)	115,9
4	-	157,7	-		-	155,6
7	3,70 (d , $J = 4,4$ Hz)	22,6	C-2/C-6/C-1/CN	H-7	3,68 (s)	22,3
CN	-	120,2	-		-	118,5

^a Obtido em equipamento de RMN de 300 e 75 MHz para ^1H e ^{13}C , respectivamente, em CDCl_3 .

Tabela 4 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C -APT de **Ct-2** em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD).



Ct-2					MIRANDA <i>et al.</i> , 2014 ^a	
HSQC			HMBC		COSY	
Nº	^1H , mult. (J em Hz)	^{13}C	^1H x ^{13}C	^1H x ^1H	^1H , mult. (J em Hz)	^{13}C
1	-	122,8	-		-	122,5
2 e 6	7,85 (d , $J = 8,4$ Hz)	132,9	C-1//C-4/C- 7	H-3	7,87 (d , $J = 9,0$ Hz)	132,9
3 e 5	6,82 (d , $J = 8,4$ Hz)	116,0	C-1//C-4	H-6	6,81 (d , $J = 8,7$ Hz)	116,0
4	-	162,8	-		-	163,2
7	-	170,6	-		-	170,2

^a Obtido em equipamento de RMN de 300 e 75 MHz para ^1H e ^{13}C , respectivamente, em CD_3OD .

Figura 11 - Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de Ct-1 e Ct-2.

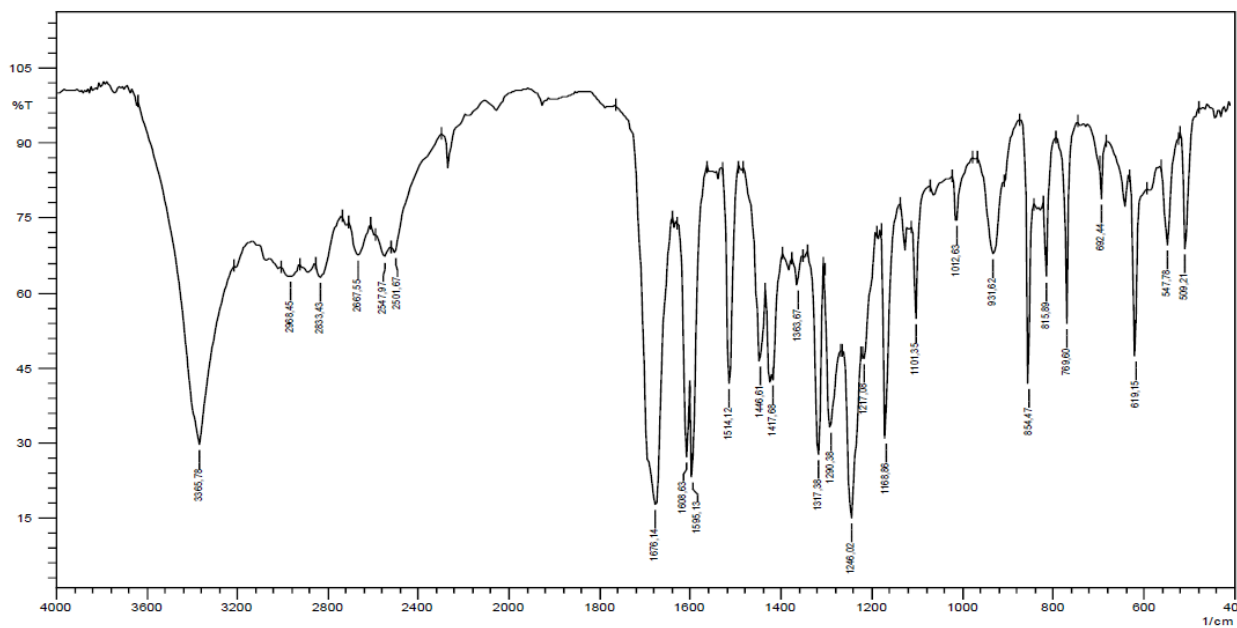


Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-1 e Ct-2.

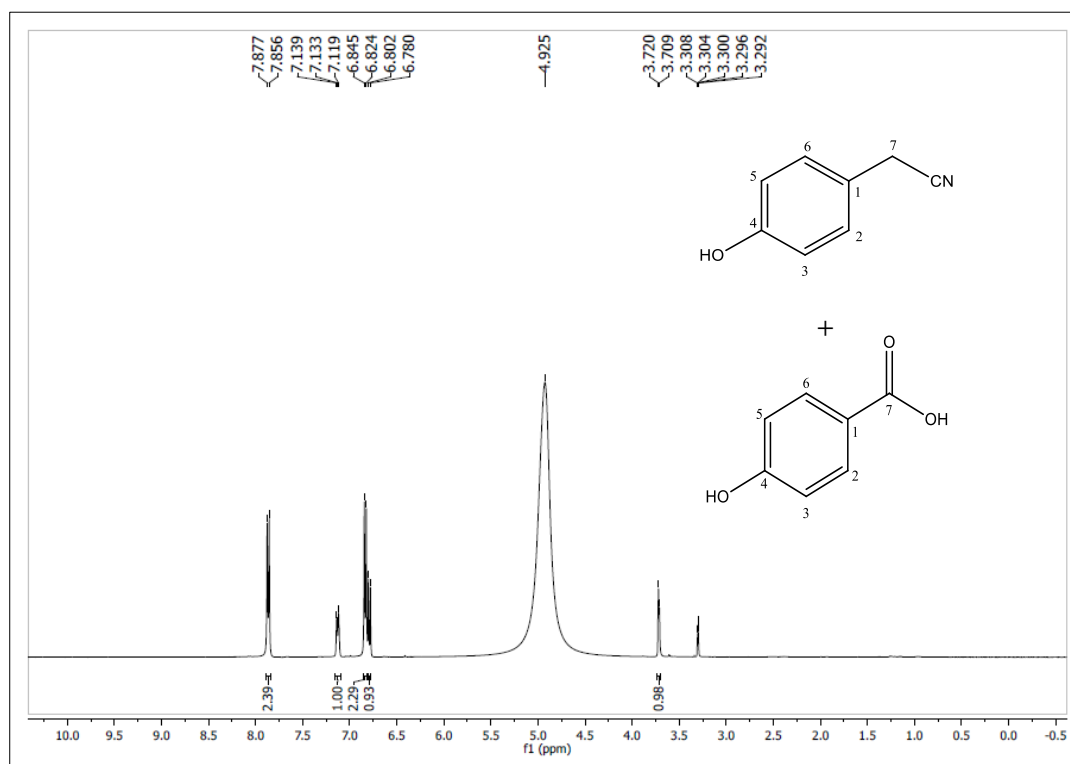


Figura 13 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-1 e Ct-2 na região de 6,6-8,0 ppm.

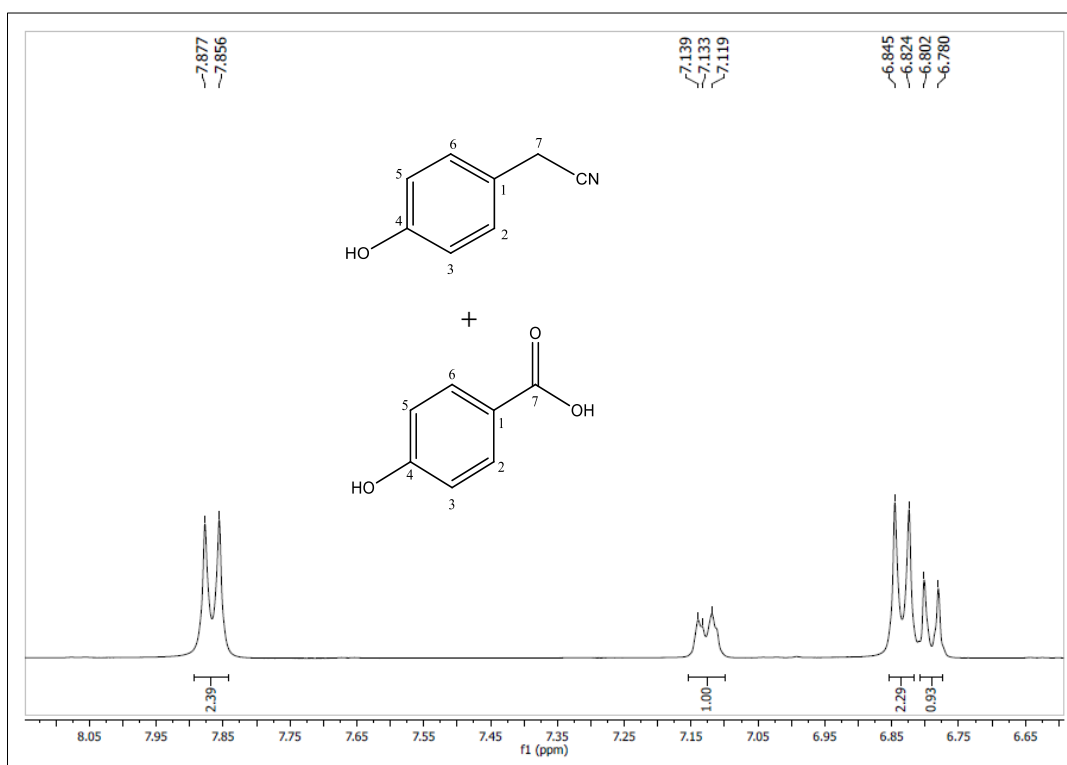


Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-1 e Ct-2.

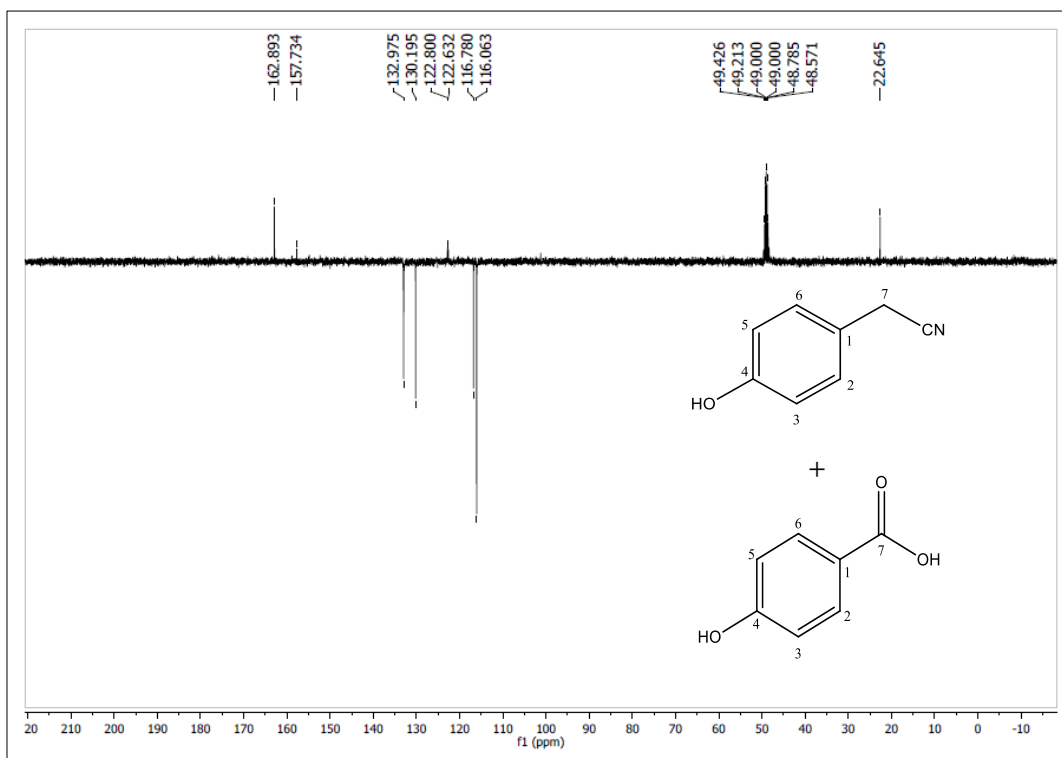


Figura 15 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-1 e Ct-2 na região de 110-168 ppm.

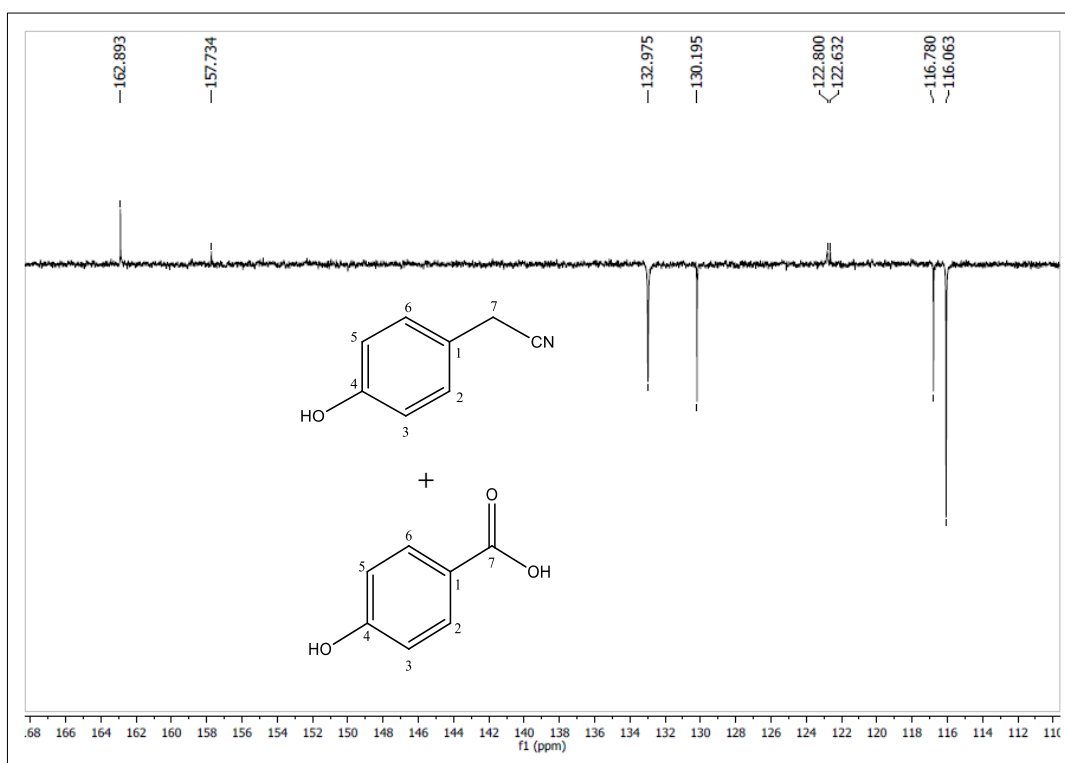


Figura 16 - Mapa de contorno HSQC da substância Ct-1 e Ct-2 (CD_3OD , 400 x 100 MHz).

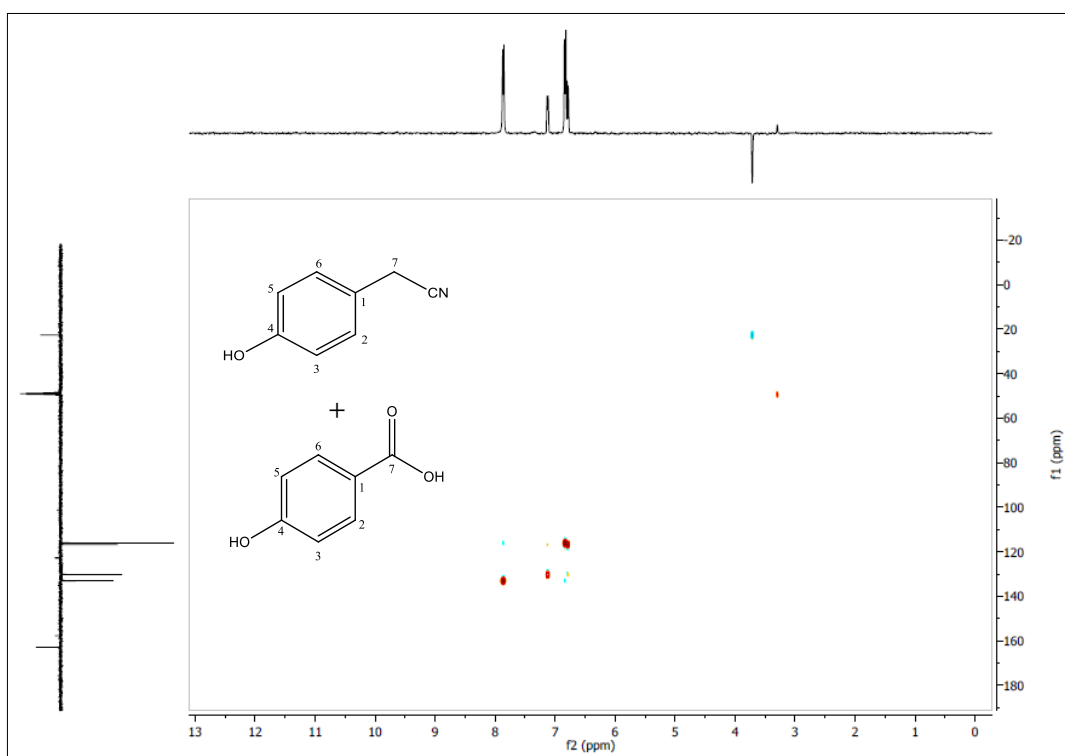


Figura 17 - Expansão do mapa de contorno HSQC da substância Ct-1 e Ct-2 (CD₃OD, 400 x 100 MHz) na região de 5,9-8,5 ppm x 80-160 ppm.

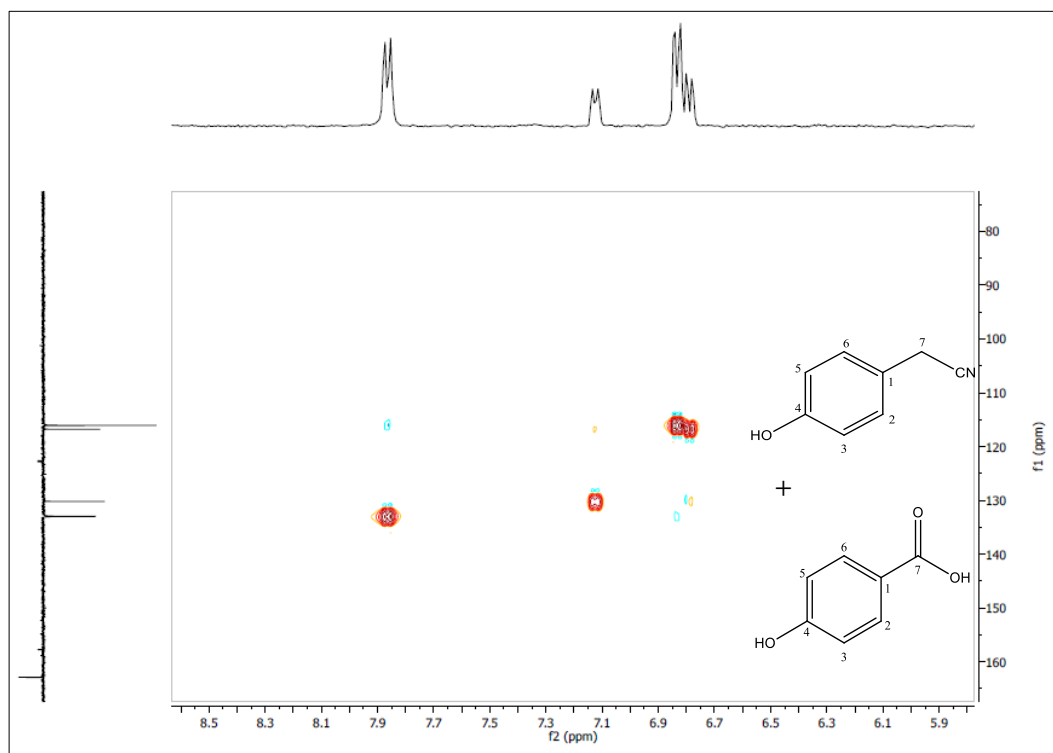


Figura 18 - Mapa de contorno COSY da substância Ct-1 e Ct-2 (CD₃OD, 100 x 100 MHz).

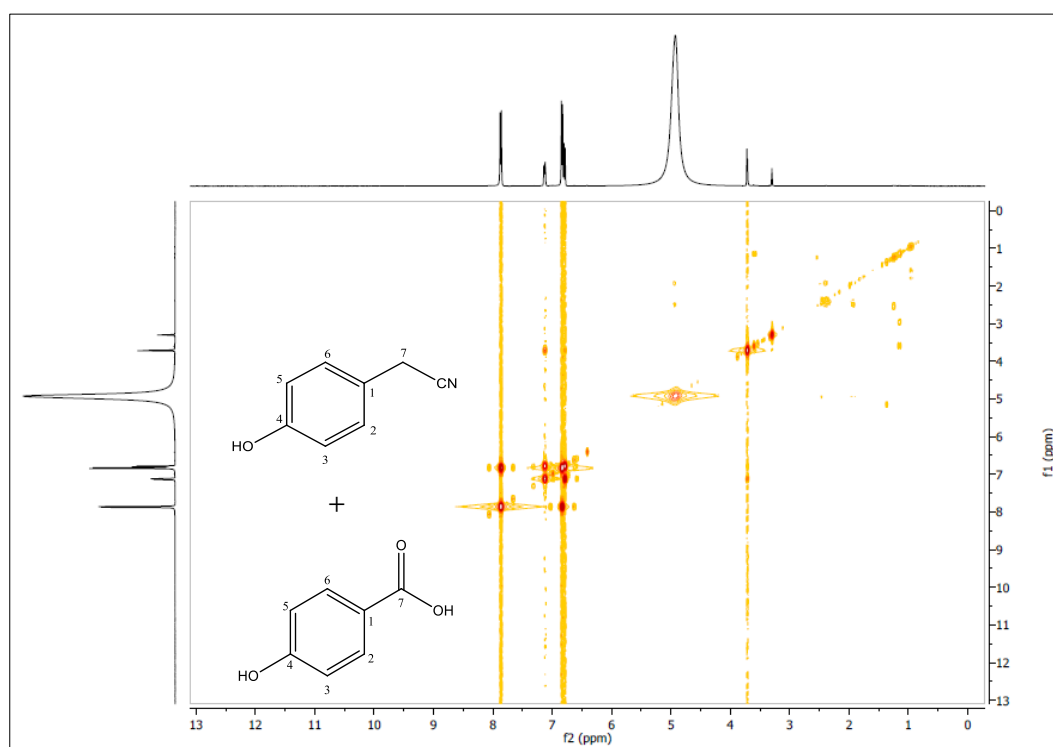


Figura 19 - Expansão do mapa de contorno COSY da substância Ct-1 e Ct-2 (CD₃OD, 100 x 100 MHz) na região de 6,0-8,6 ppm x 5,0-9,5 ppm.

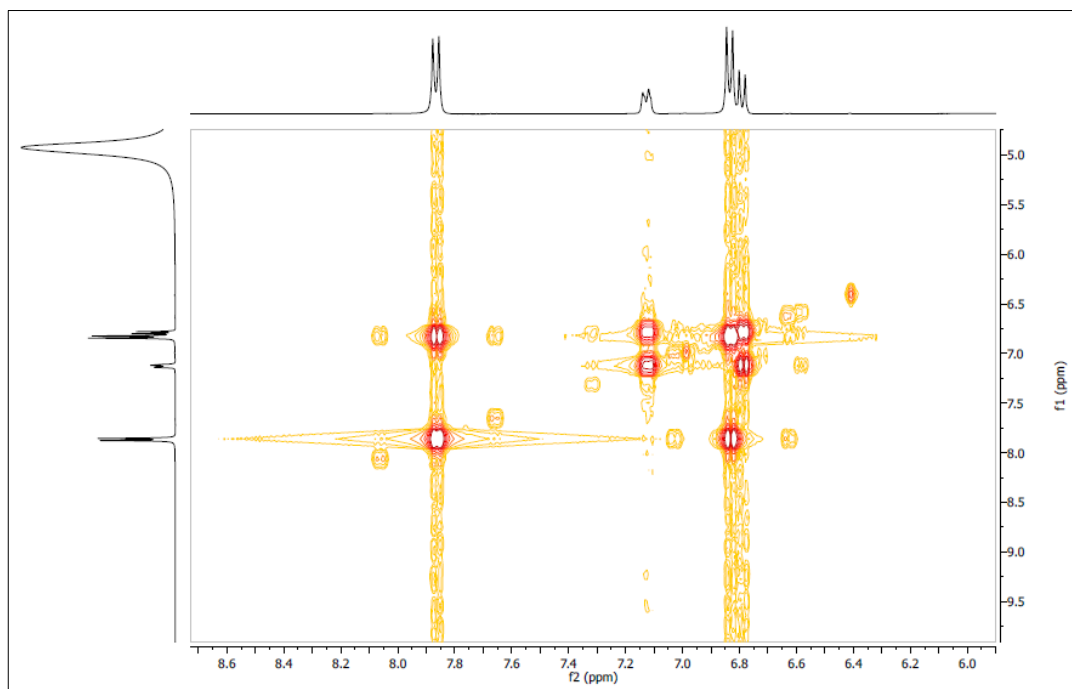


Figura 20 - Mapa de contorno HMBC da substância Ct-1 e Ct-2 (CD₃OD, 400 x 100 MHz).

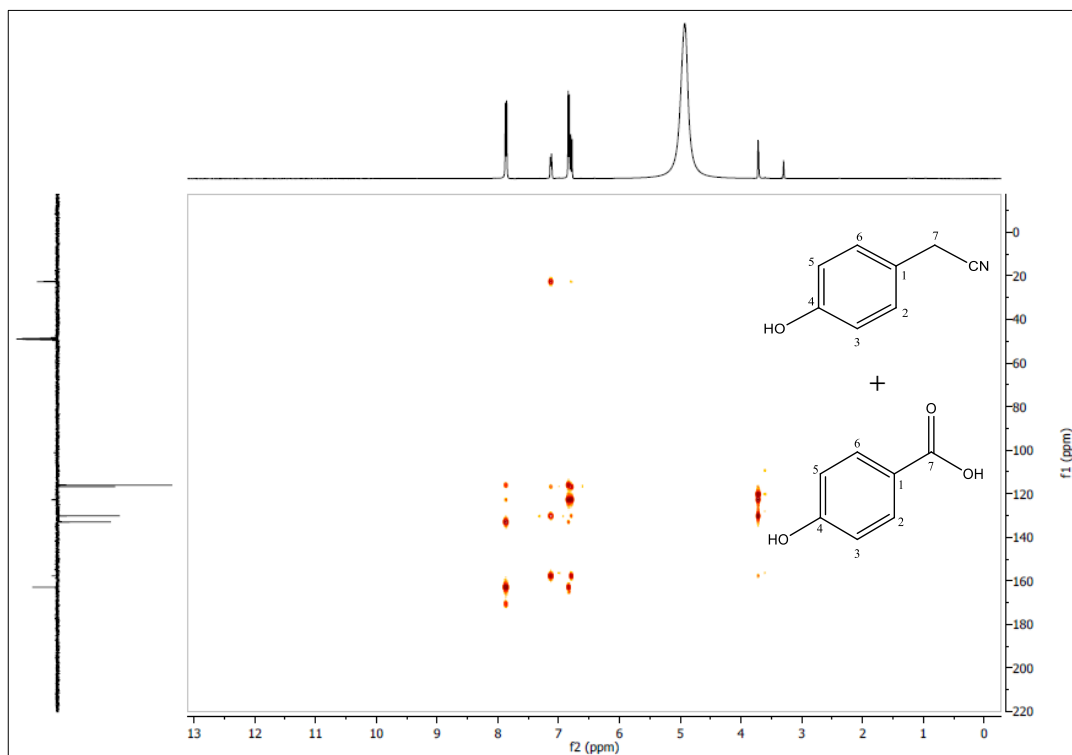


Figura 21 - Expansão do mapa de contorno HMBC da substância Ct-1 e Ct-2 (CD₃OD, 400 x 100 MHz) na região de 6,1-8,5 ppm x 10-190 ppm.

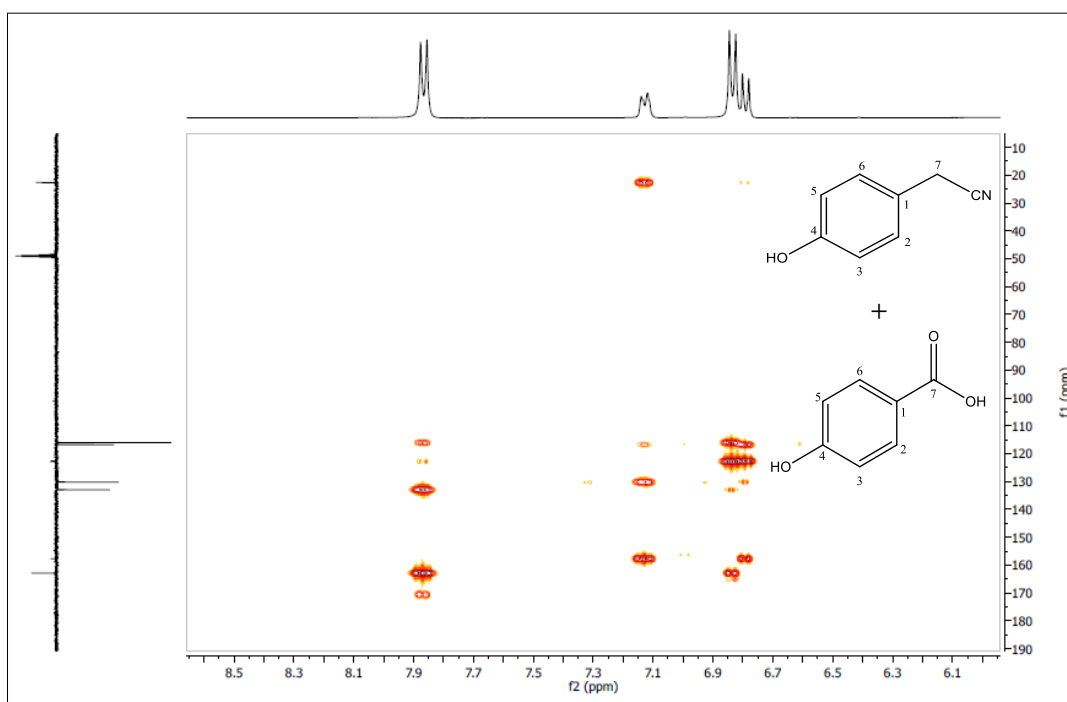
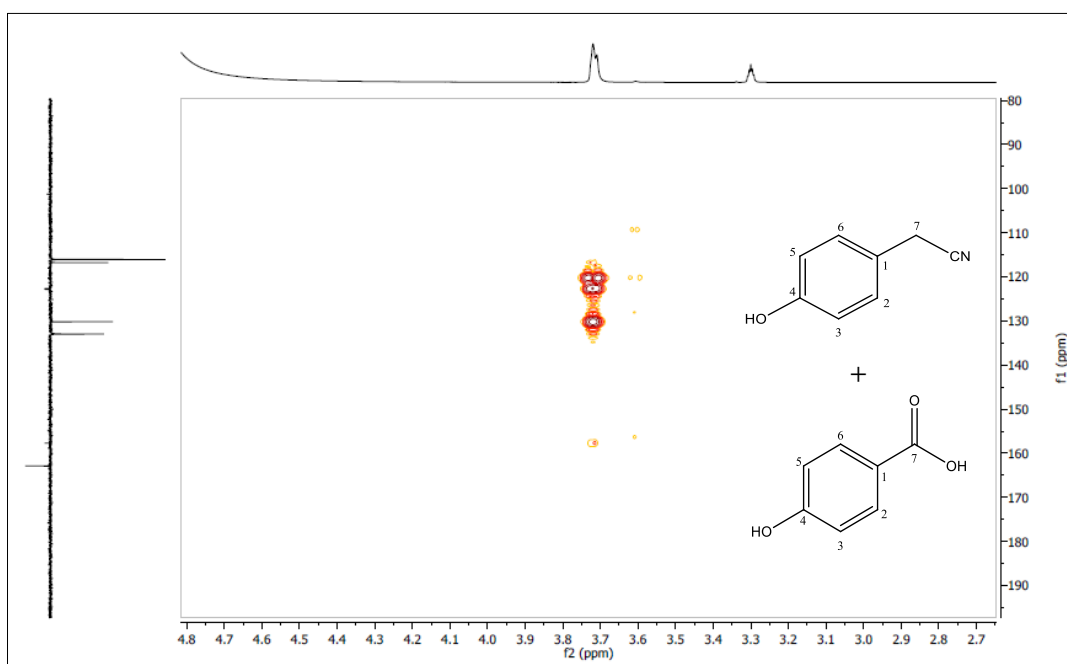


Figura 22 - Expansão do mapa de contorno HMBC da substância Ct-1 e Ct-2 (CD₃OD, 400 x 100 MHz) na região de 2,7-4,8 ppm x 80-190 ppm.



5.5 Identificação estrutural de Ct-3

A substância codificada como **Ct-3** foi isolada como um sólido marrom com 3,3 mg, coletada no tempo de retenção de 52,3 min (Figura 7, pág. 49).

O espectro de RMN de ^{13}C -APT obtido a 100 MHz em CD_3OD (Figura 24, pág. 64) mostrou a presença de 5 sinais referentes a 7 carbonos. Destes 3 foram atribuídos a carbonos não hidrogenados e 4 a carbonos metínicos. Os sinais em δ_c 130,0; 133,5; 117,0; 165,6 foram atribuídos aos carbonos C-1; C-2 e C-6; C-3 e C-5; C-4 do anel aromático 1,4-disubstituído, sendo o carbono aromático 4 mais desprotegido, devido a um grupo oxigenado presente neste carbono. O sinal em δ_c 192,9 foi atribuído ao carbono carbonílico de aldeído (Tabela 5, pág. 63).

No espectro de RMN de ^1H obtido a 400 MHz em CD_3OD (Figura 25, pág. 64) foi observado o sinal em δ_H 7,75 (*d*, $J = 8,0$ Hz), que foi atribuído aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-2 e H-6. O sinal em δ_H 6,89 (*d*, $J = 8,0$ Hz), que foi atribuído aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-3 e H-5, sendo estes mais protegidos do que os hidrogênios 2 e 6 devido estar sofrendo efeito de proteção de grupo doador em *orto*, enquanto que os hidrogênios 2 e 6 estão sofrendo efeito de desproteção de grupo retirador em *orto*. O sinal em δ_H 9,74 foi atribuído ao hidrogênio de aldeído (Tabela 5, pág. 63).

Após as análises de RMN de ^1H , ^{13}C e comparações com os dados encontrados na literatura, foi possível concluir que **Ct-3** é o composto *p*-hidroxibenzaldeído (Figura 23), um ácido fenólico que está sendo relatado pela primeira vez na espécie em estudo.

Figura 23 - Estrutura química do *p*-hidroxibenzaldeído.

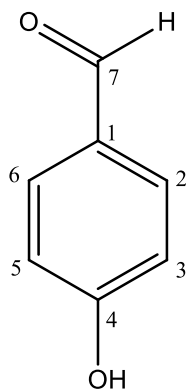
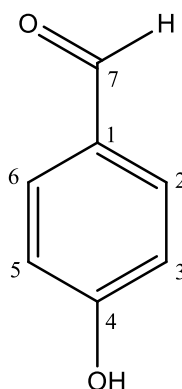


Tabela 5 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C -APT de **Ct-3** em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD).



Ct-3			HUYENA <i>et al.</i>, 2020^a	
Nº	^1H , mult. (<i>J</i> em Hz)	^{13}C	^1H , mult. (<i>J</i> em Hz)	^{13}C
1	-	130,0	-	129,6
2 e 6	7,75 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,0 Hz)	133,5	7,77 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,8 Hz)	133,5
3 e 5	6,89 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,0 Hz)	117,0	6,90 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,8 Hz)	117,2
4	-	165,6	-	166,5
7	9,74 (<i>s</i>)	192,9	9,74 (<i>s</i>)	192,7

^a Obtido em equipamento de RMN de 500 e 125 MHz para ^1H e ^{13}C , respectivamente, em CD_3OD .

Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-3.

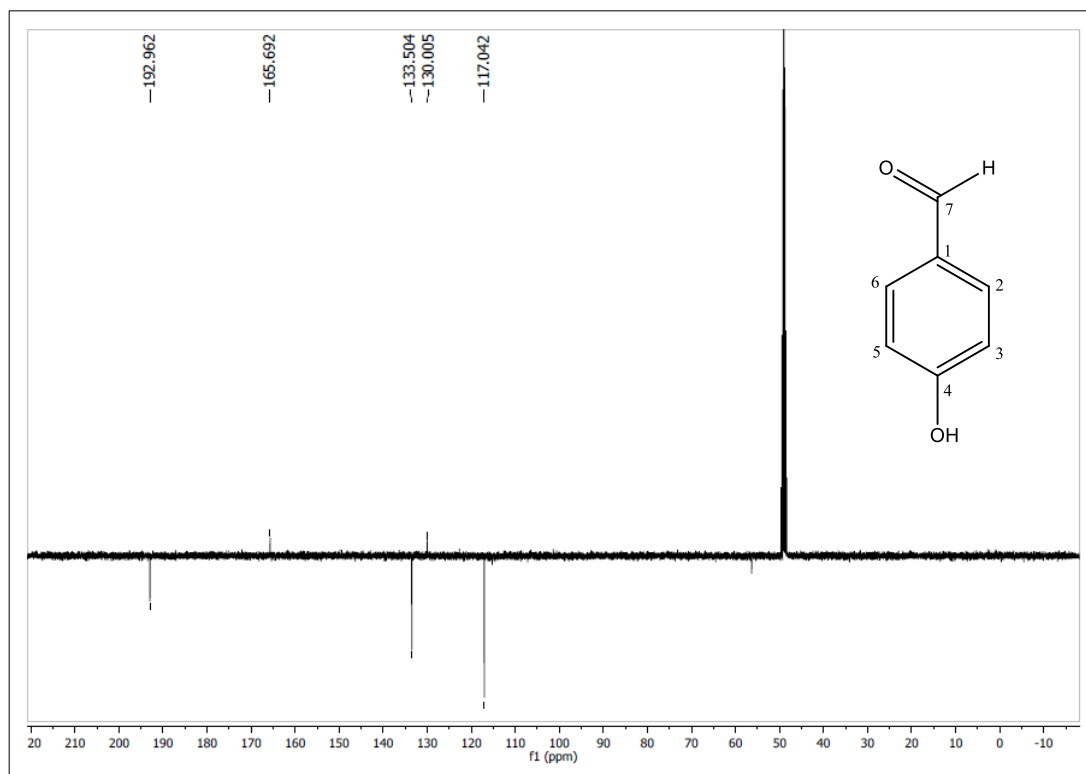
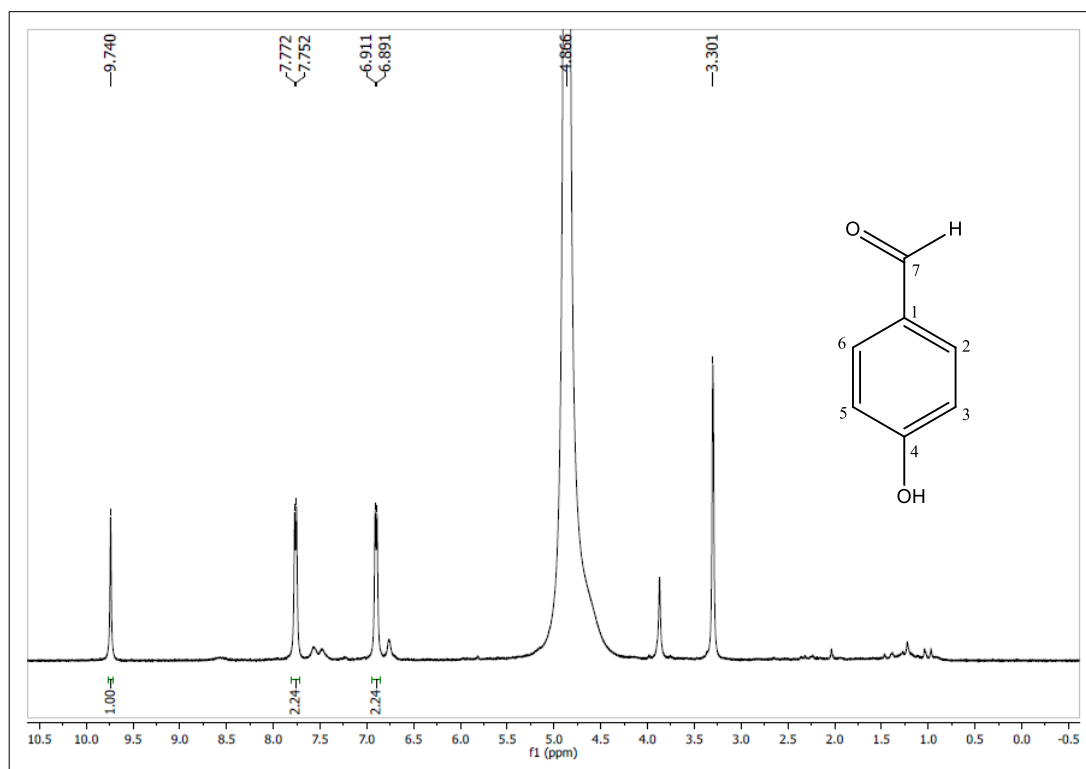


Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-3.



5.6 Identificação estrutural de Ct-4

A substância codificada como **Ct-4** foi isolada como um sólido marrom com 4,5 mg, coletada no tempo de retenção de 61,7 min (Figura 7, pág. 49).

No espectro de infravermelho obtido em pastilhas de KBr (Figura 27, pág. 68) foi observado bandas de absorção em 3419 cm^{-1} característico de estiramento de O-H fazendo ligação de hidrogênio (valor de referência: entre 3400 e 2400 cm^{-1}), em 2983 cm^{-1} referente ao estiramento C-H alifático (valor de referência: entre 3000 e 2850 cm^{-1}), em 1720 cm^{-1} referente ao estiramento de carbonila (C=O) de éster (valor de referência: entre 1750 e 1730 cm^{-1}), em 1608 , 1521 e 1446 cm^{-1} foi característico de C=C de anel aromático (valor de referência: entre 1600 e 1475 cm^{-1}) e as bandas de absorção em 1288 e 1195 cm^{-1} foi referente a C-O (valor de referência: entre 1300 e 1100 cm^{-1}) (PAVIA *et al.*, 2015).

O espectro de RMN de ^{13}C -APT obtido a 100 MHz em $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ (Figura 28, pág. 68), mostrou a presença de 10 sinais. Destes quatro foram atribuídos a carbonos não hidrogenados (C), três a carbonos metínicos (CH), dois a carbonos metilênicos (CH_2) e um a carbono metílico (CH_3). Os sinais em δ_c 126,1; 117,6; 147,2; 146,2; 116,4; 120,8 foram atribuídos ao carbonos sp^2 C-1; C-2; C-3; C-4; C-5 e C-6, respectivamente. Devido às desproteções dos carbonos sp^2 C-4 e C-5 em relação aos outros carbonos sp^2 , sugeriu-se que essas posições estejam oxigenadas. O sinal em δ_c 40,9 foi atribuído ao carbono metilênico C-7 e o sinal em δ_c 172,1, juntamente com a absorção no IV em 1720 cm^{-1} foram atribuídos à carbonila de éster (C-8). Os sinais em δ_c 60,5 e 14,1 foram atribuídos respectivamente aos carbonos oximetilênico e metila terminal do grupo etoxila (Tabela 6, pág. 67).

No espectro de RMN de ^1H obtido a 400 MHz em $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ (Figura 30, pág. 69), foi observado os sinais em δ_H 7,23 (*d*, $J = 8,0\text{ Hz}$), 7,36 (*d*, $J = 2,0\text{ Hz}$) e 6,88 (*dd*, $J = 8,0; 2,0\text{ Hz}$) foram atribuídos ao hidrogênios 5, 2 e 6, respectivamente, onde o sinal do solvente sobrepôs uma parte do sinal de H-5, assim foi sugerido a presença de um anel aromático em um sistema ABX. O sinal em 3,65 foi atribuído aos hidrogênios metilênicos, devido à grande desproteção destes, sugeriu que estes hidrogênios estão sofrendo influência do anel aromático e da carbonila de éster. Os sinais em δ_H 4,10 (2H, *q*, $J = 7,2\text{ Hz}$, OCH_2) e 1,06 (3H, *t*, $J = 7,2\text{ Hz}$, CH_3) foram atribuídos ao grupo etoxila (OCH_2CH_3) (Tabela 6, pág. 67).

No mapa de contorno de HMBC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) (Figura 33, pág. 71) foi observado as correlações do próton em δ_H 4,10 (H-9) com os carbonos em δ_c 14,1 (C-10) e 172,0 (C-8), confirmando que o grupo etoxila está ligado ao carbono carbonílico, corroborando os dados de

IV como sendo uma carbonila de éster. A correlação do próton em δ_H 3,65 (H-7) com os carbonos em δ_C 126,1 (C-1), 172,1 (C-8), confirmam que o carbono em C-7 está ligado entre os carbonos C-1 e C-8 (Tabela 6, pág. 67).

No mapa de contorno de HSQC ($^1H \times ^{13}C$) (Figura 35, pág. 72) foi possível observar as correlações de H-2/C-2, H-5/C-5 e H-6/C-6, confirmando que o anel aromático é 1,3,4-trissubstituído (Tabela 6, pág. 67).

Após as análises de RMN 1H , ^{13}C , HMBC, HSQC, IV e comparações com os dados encontrados na literatura, foi possível concluir que **Ct-4** trata-se do etil-3,4-dihidroxifenilacetato (Figura 26), um ácido fenilacético que está sendo relatado pela primeira vez na espécie.

Figura 26 - Estrutura química do etil-3,4-dihidroxifenilacetato.

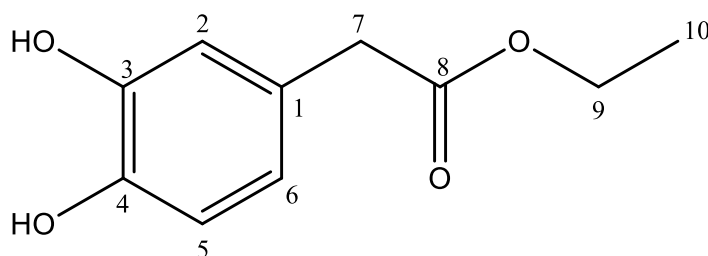
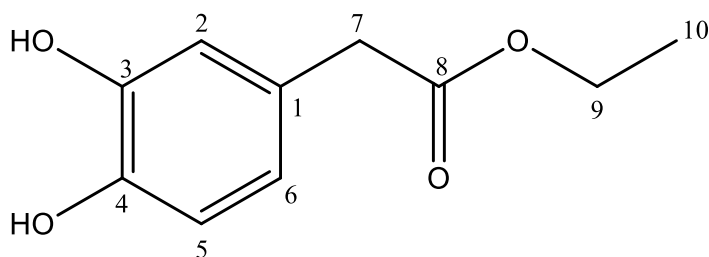


Tabela 6 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C -APT de **Ct-4** em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).



Ct-4			KANIE <i>et al.</i> , 2001 ^a		
HSQC		HMBC			
Nº	^1H , mult. (J em Hz)	^{13}C	^1H x ^{13}C	^1H , mult. (J em Hz)	^{13}C
1	-	126,1	-	-	125,9
2	7,36 (d , $J = 2,0$ Hz)	117,6	C-4/C-6/C-7	6,79 (s)	116,2
3	-	147,2	-	-	143,8
4	-	146,2	-	-	143,1
5	7,23 (d , $J = 8,0$ Hz)	116,4	C-1/C-3	6,78 (d , $J = 8,0$ Hz)	115,3
6	6,88 (dd , $J = 8,0$; 2,0 Hz)	120,8	C-2/C-4/C-7	6,69 (d , $J = 8,0$ Hz)	121,5
7	3,65 (s)	40,9	C-1/C-2/C-6/C-8	3,50 (s)	40,6
8	-	172,1	-	-	173,4
9	4,10 (q , $J = 7,2$ Hz)	60,5	C-8/C-10	4,16 (q , $J = 7,0$ Hz)	61,3
10	1,06 (t , $J = 7,2$ Hz)	14,1	C-9	1,29 (t , $J = 7,0$ Hz)	14,0

^a Obtido em equipamento de RMN de 400 e 100 MHz para ^1H e ^{13}C , respectivamente, em CDCl_3 .

Figura 27 - Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de Ct-4.

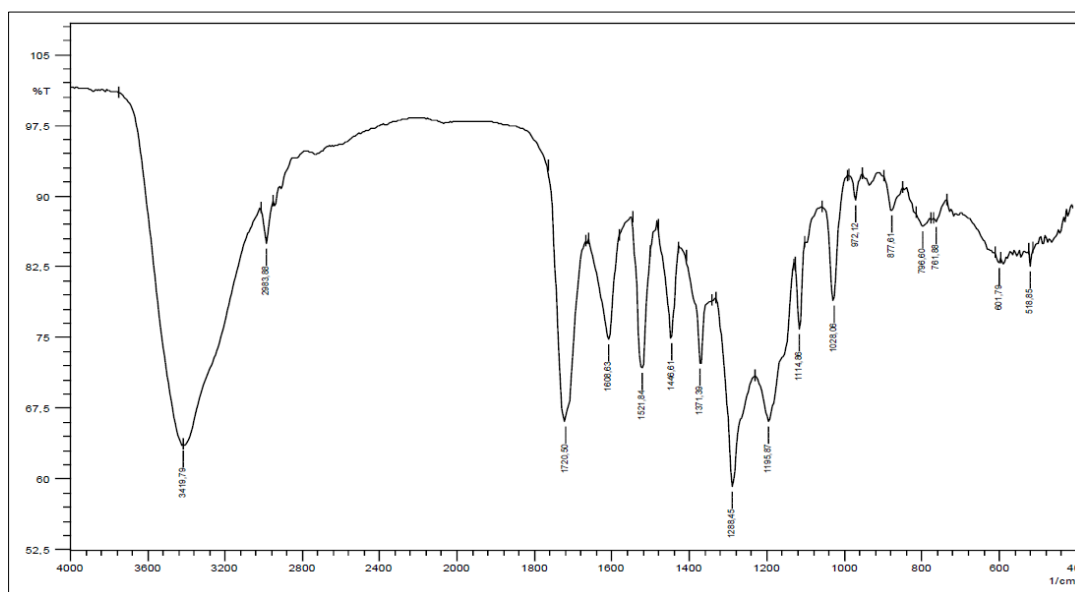


Figura 28 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 100 MHz) de Ct-4.

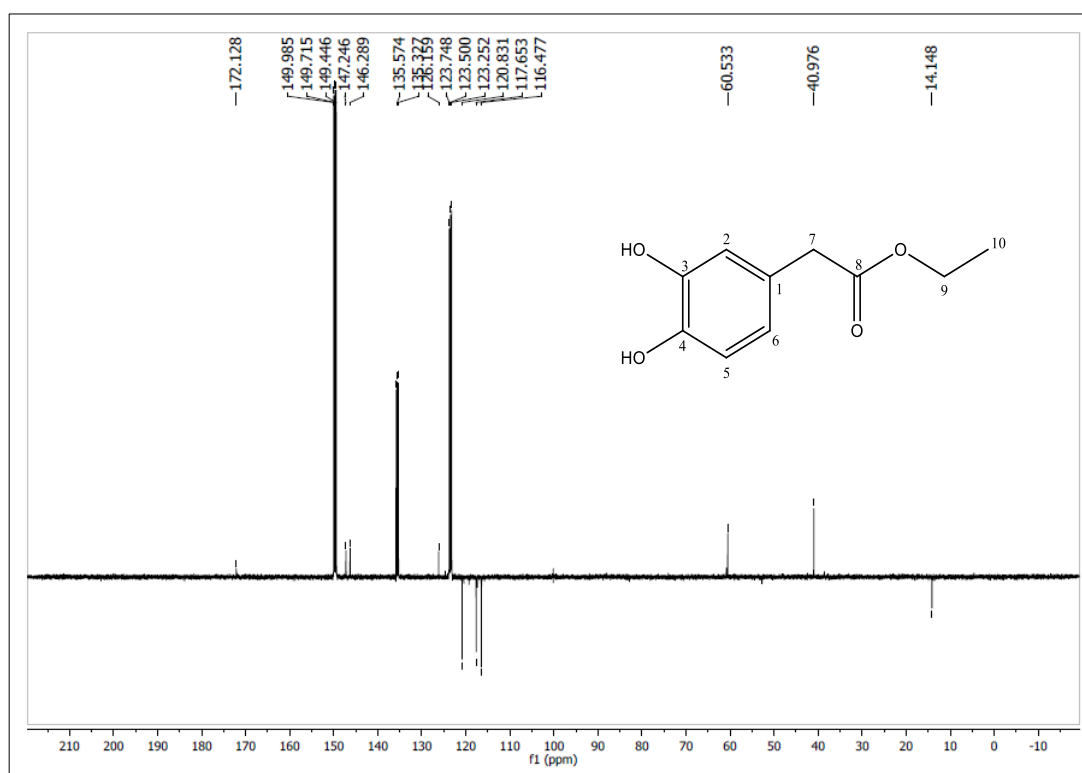


Figura 29 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C -APT ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 100 MHz) de Ct-4 na região de 114-174 ppm.

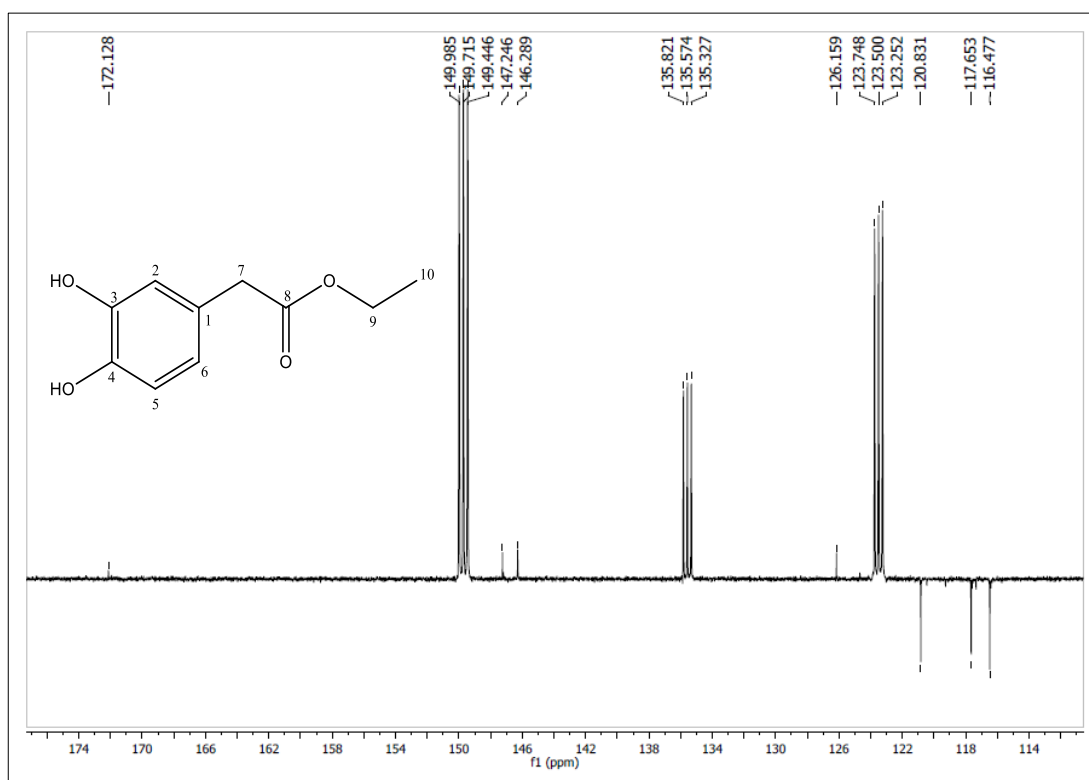


Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 400 MHz) de Ct-4.

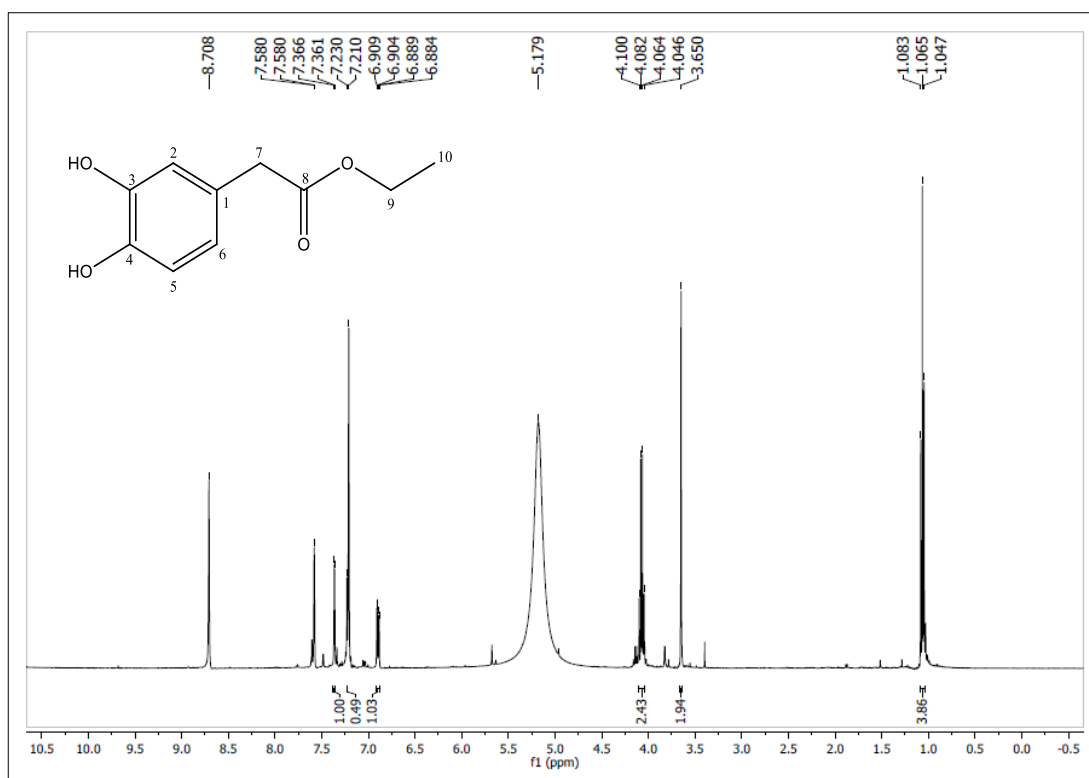


Figura 31 - Expansão do espectro de RMN de ^1H ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 400 MHz) de Ct-4 na região de 6,7-7,8 ppm.

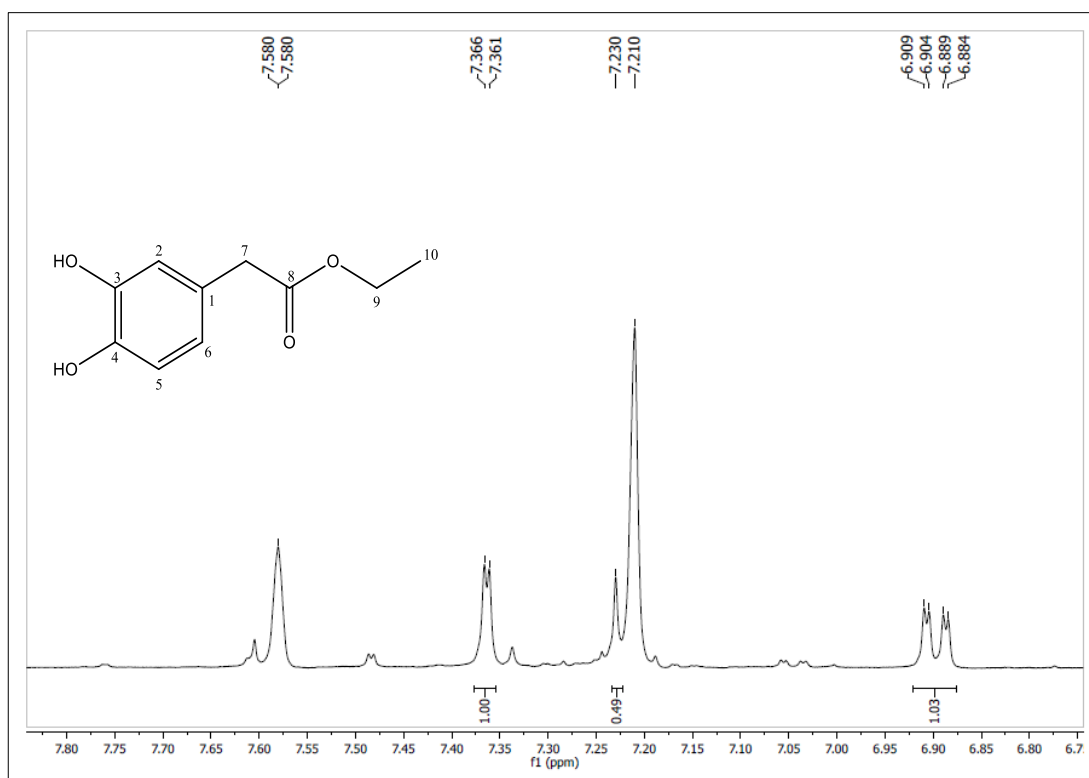


Figura 32 - Expansão do espectro de RMN de ^1H ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 400 MHz) de Ct-4 na região de 0,9-4,3 ppm.

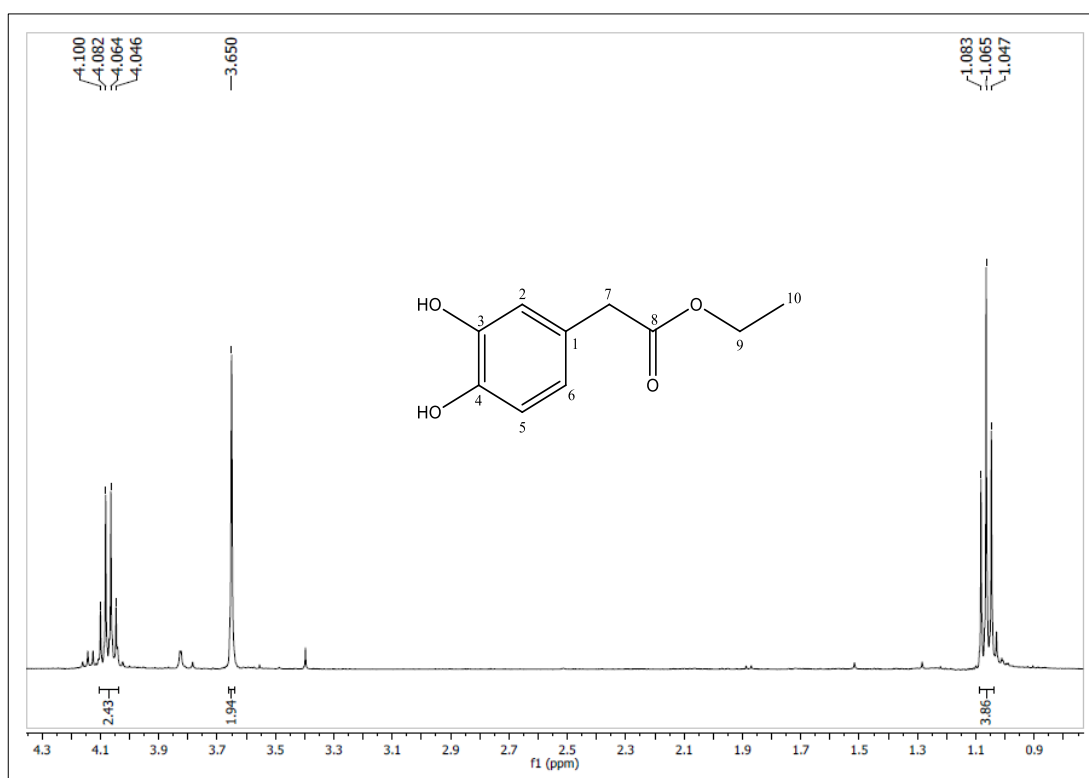


Figura 33 - Mapa de contorno HMBC da substância Ct-4 (C_5D_5N , 400 x 100 MHz).

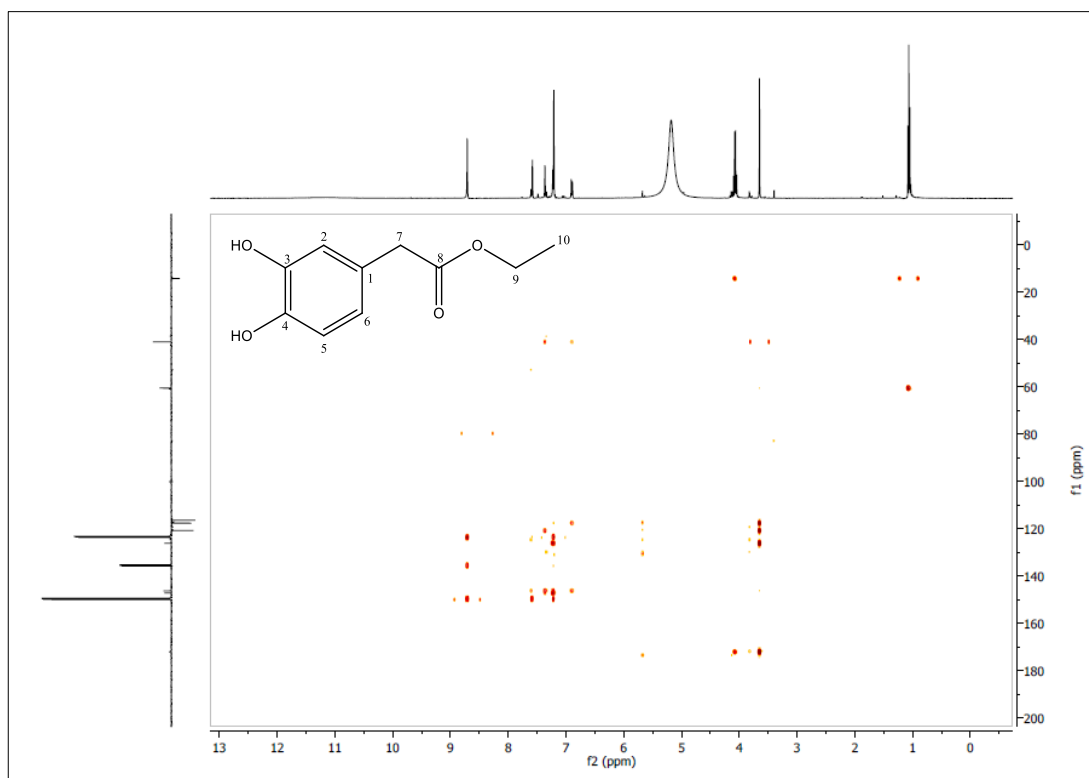


Figura 34 - Expansão do mapa de contorno HMBC da substância Ct-4 (C_5D_5N , 400 x 100 MHz) na região de 2,6-4,7 ppm x 10-190 ppm.

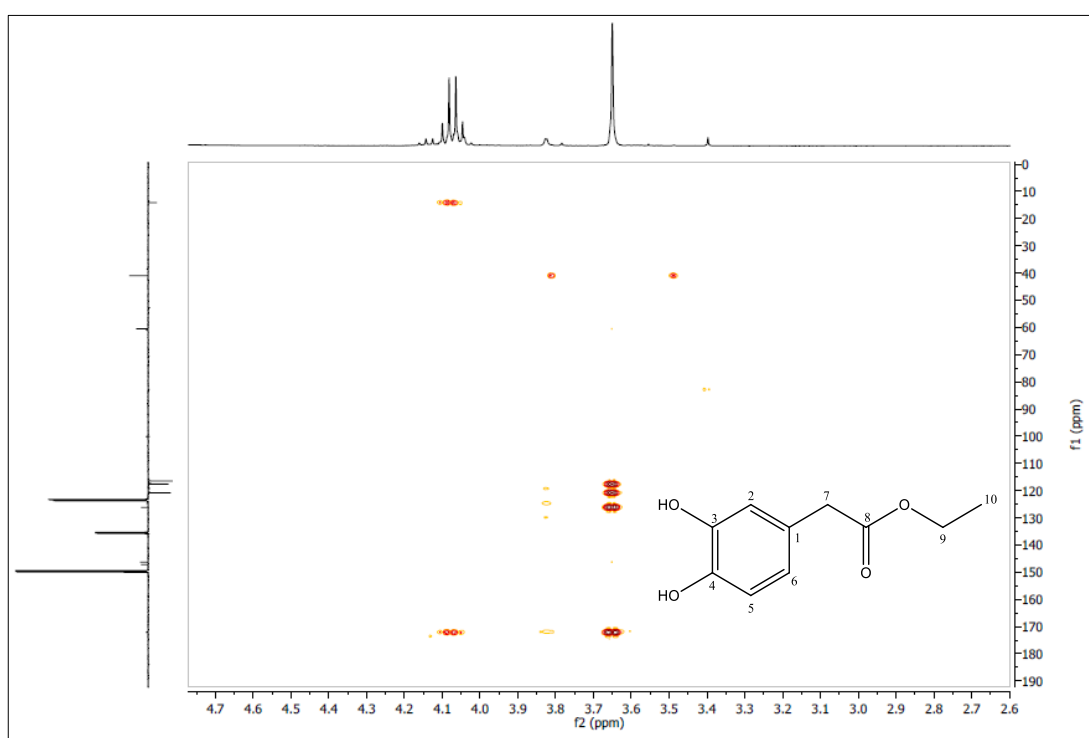


Figura 35 - Mapa de contorno HSQC da substância Ct-4 (C_5D_5N , 400 x 100 MHz).

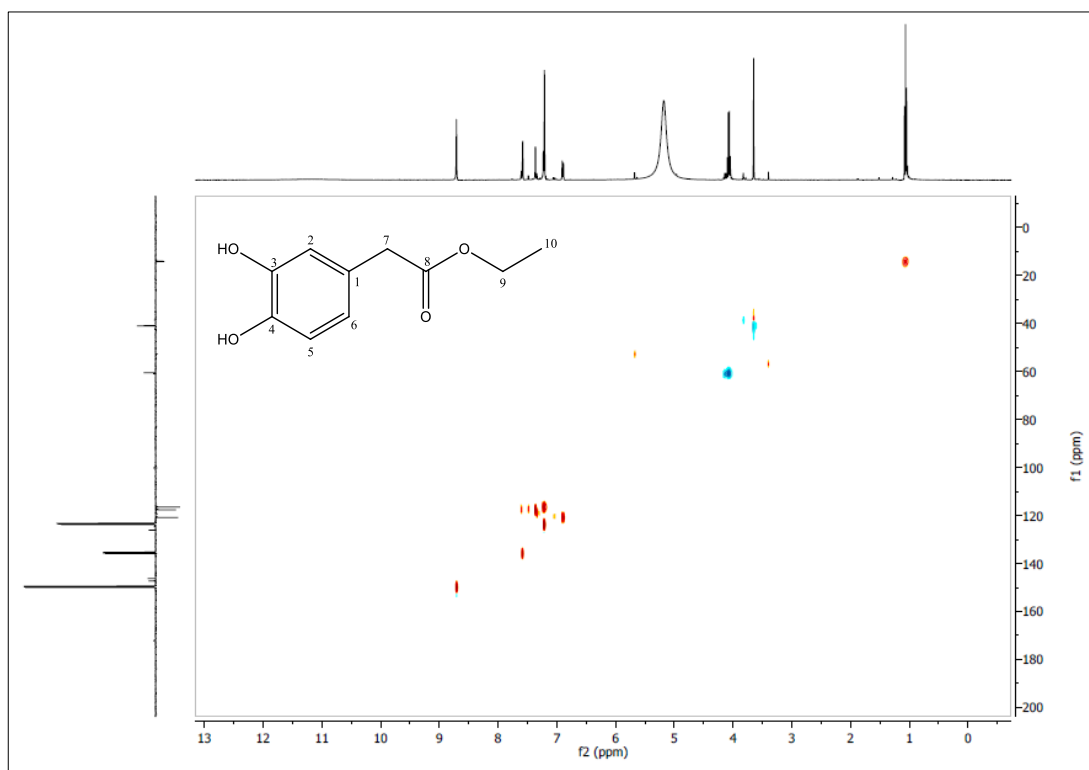
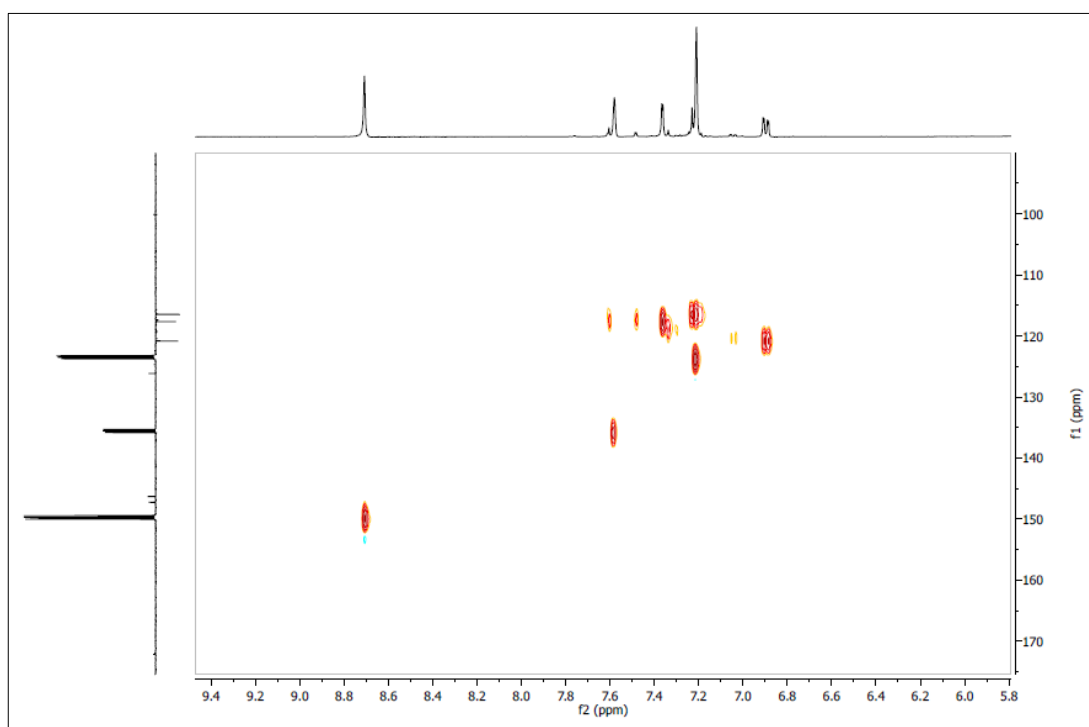


Figura 36 - Expansão do mapa de contorno HSQC da substância Ct-4 (C_5D_5N , 400 x 100 MHz) na região de 5,8-9,4 ppm x 90-170 ppm.



5.7 Identificação estrutural de Ct-5

A substância codificada como **Ct-5**, foi isolada como um sólido amorfo branco com 3,8 mg, coletada no tempo de retenção de 64,5 min (Figura 7, pág. 49).

No espectro de RMN de ^1H obtido a 400 MHz em CD_3OD (Figura 38, pág. 75) foram observados os sinais em δ_{H} 6,82 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,14 (1H, t, $J = 7,6$ Hz) e 7,25 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), foram atribuídos aos prótons aromáticos H-3 e 5, H-4 e H-6, respectivamente, sugerindo a presença de um anel aromático 1,2-dissubstituído. O sinal de um simpleto em δ_{H} 3,72 integrando para dois prótons foi atribuído aos hidrogênios geminados H-7a e H-7b, sugerindo-se tratar de um carbono metilênico ligado ao anel aromático (Tabela 7, pág. 74).

No espectro de RMN de ^{13}C -APT obtido a 100 MHz em CD_3OD (Figura 40, pág. 76) foi observada a presença de 7 sinais referentes a 8 carbonos. Destes três foram atribuídos a carbonos não hidrogenados (C), quatro a carbonos metínicos (CH) e um a carbono metilênico (CH_2). Os sinais em δ_{C} 118,5; 156,3; 116,0; 130,3 e 120,7 foram atribuídos aos carbonos aromáticos C-1; C-2; C-3; C-4 e C-6, C-5, respectivamente. Devido à desproteção do carbono sp^2 C-2 em relação aos outros carbonos sp^2 , sugeriu-se que essa posição esteja oxigenada. Os sinais em δ_{C} 18,6 e 119,7 foram atribuídos a C-7 e CN, respectivamente.

Os dados de RMN de ^{13}C juntamente com as correlações do mapa de contorno de HSQC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) (Figura 42, pág. 77) de H-3/C-3, H-4/C-4, H-5/C-5 e H-6/C-6 e correlações de COSY ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$) (Figura 44, pág. 78) de H-6 $\leftrightarrow$ H-5; H-3 e 5 $\leftrightarrow$ H-4, confirmam que o anel aromático é 1,2-dissubstituído (Tabela 7, pág. 74).

No mapa de contorno de HMBC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) (Figura 46, pág. 79) foi observada a correlação do próton em δ_{H} 3,72 (H-7) com um carbono em δ_{C} 119,7 (CN), confirmando que o grupo nitrila está ligado ao carbono metilênico (Tabela 7, pág. 74).

Após as análises de RMN de ^1H , ^{13}C , HMBC, HSQC, COSY e comparações com os dados descritos na literatura (WILDING, 2013), foi possível concluir que **Ct-5** é o composto 2-hidroxibenzenoacetonitrila (Figura 37), uma aglicona de glicosídeo cianogênico que está sendo relatado pela primeira vez como produto natural isolado de planta.

Figura 37 - Estrutura química do 2-hidroxibenzenoacetonitrila.

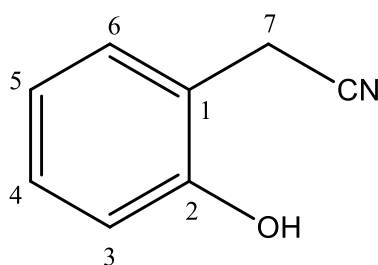
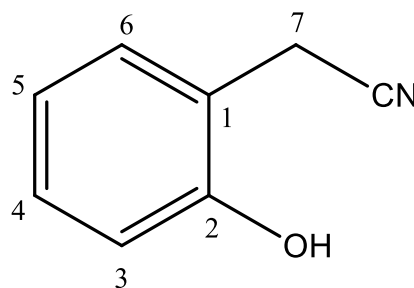


Tabela 7 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C -APT de **Ct-5** em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD).



Ct-5			WILDING, 2013 ^a		
HSQC		HMBC	COSY		
Nº	^1H , mult. (J em Hz)	^{13}C	^1H x ^{13}C	^1H x ^1H	^1H , mult. (J em Hz) ^{13}C
1	-	118,5	-	-	- 118,9
2	-	156,3	-	-	- 159,9
3	6,82 (t, J = 6,8 Hz)	116,0	C-1/C-2/C-4	H-4	6,88 (d, J = 7,6 Hz) 115,0
4	7,14 (t, J = 7,6 Hz)	130,3	C-2/C-6	H-3/ H-5	6,83 (m) 129,4
5	6,82 (t, J = 6,8 Hz)	120,7	C-1/C-3/C-4/C-6	H-4	7,18 (m) 119,2
6	7,25 (d, J = 7,6 Hz)	130,3	C-2/C-4/C-7	H-5	7,26 (d, J = 7,6 Hz) 129,0
7	3,72 (s)	18,6	C-1/C-2/C-6/CN	-	3,79 (s) 17,7
CN	-	119,7	-	-	- 117,3

^a Obtido em equipamento de RMN, em DMSO-d_6 .

Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-5.

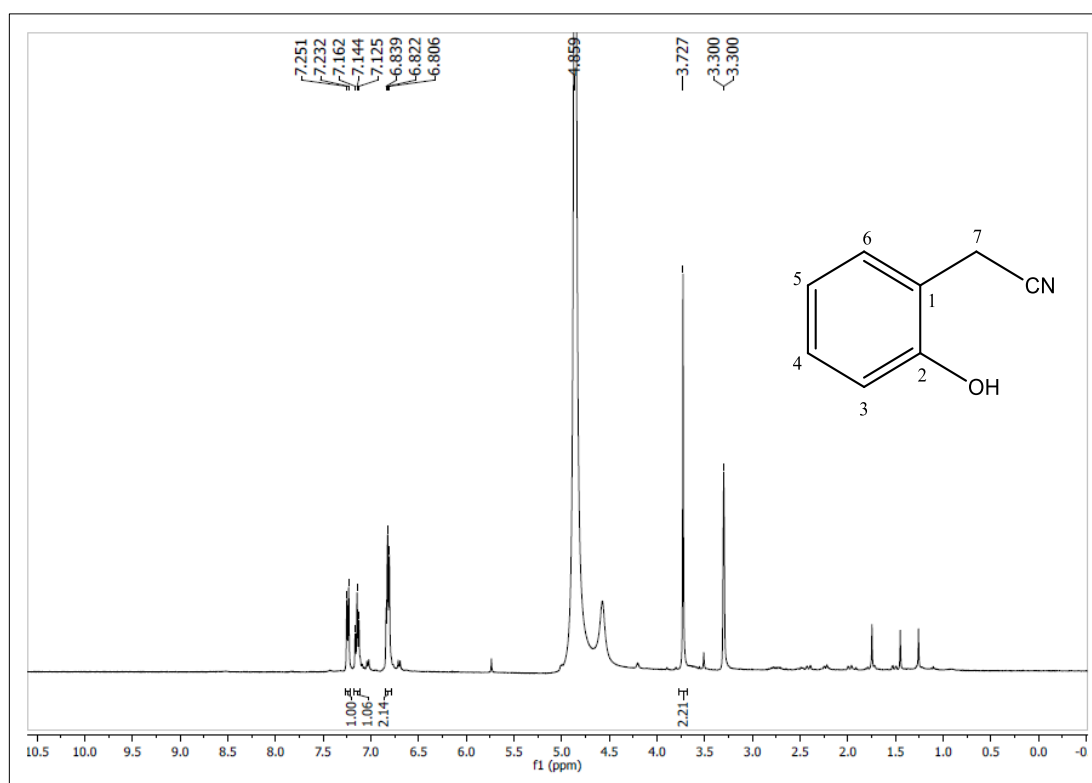


Figura 39 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-5 na região de 6,7-7,3 ppm.

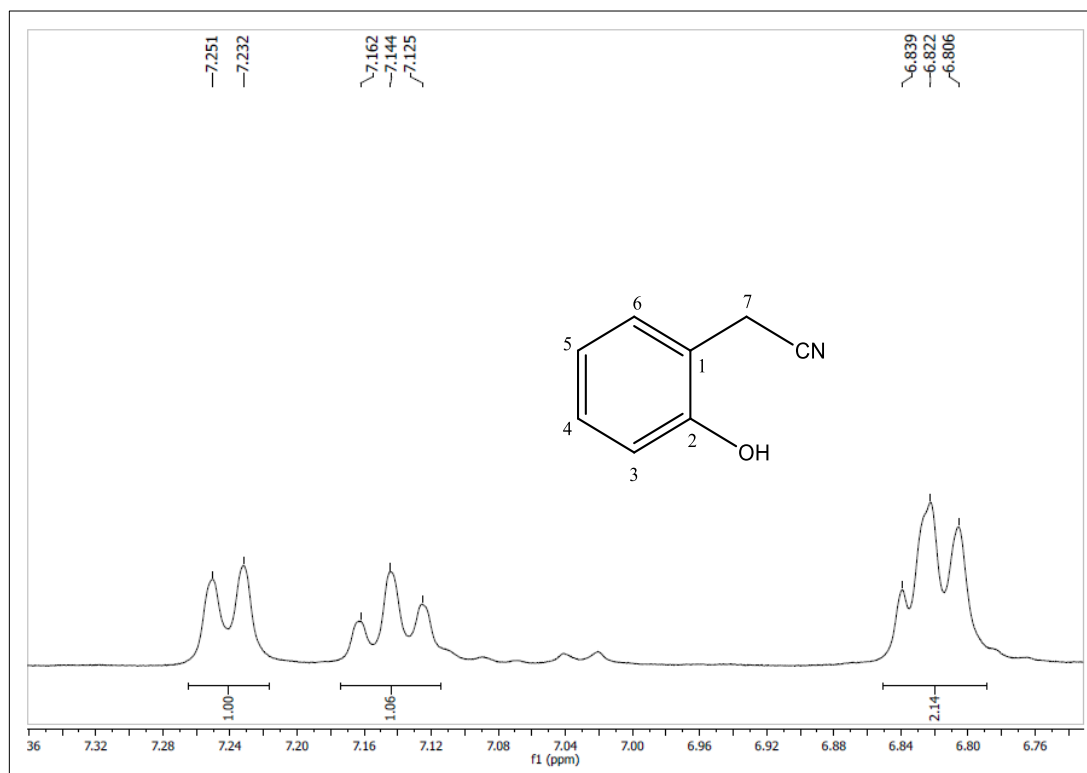


Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-5.

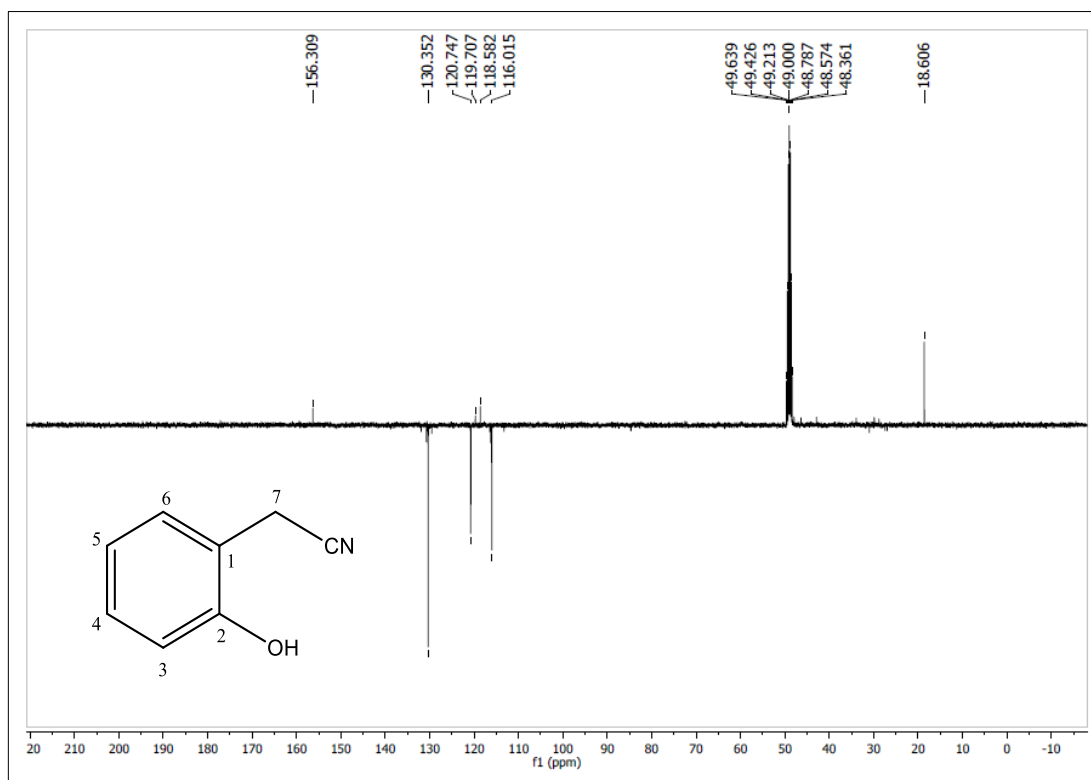


Figura 41 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-5 na região de 106-162 ppm.

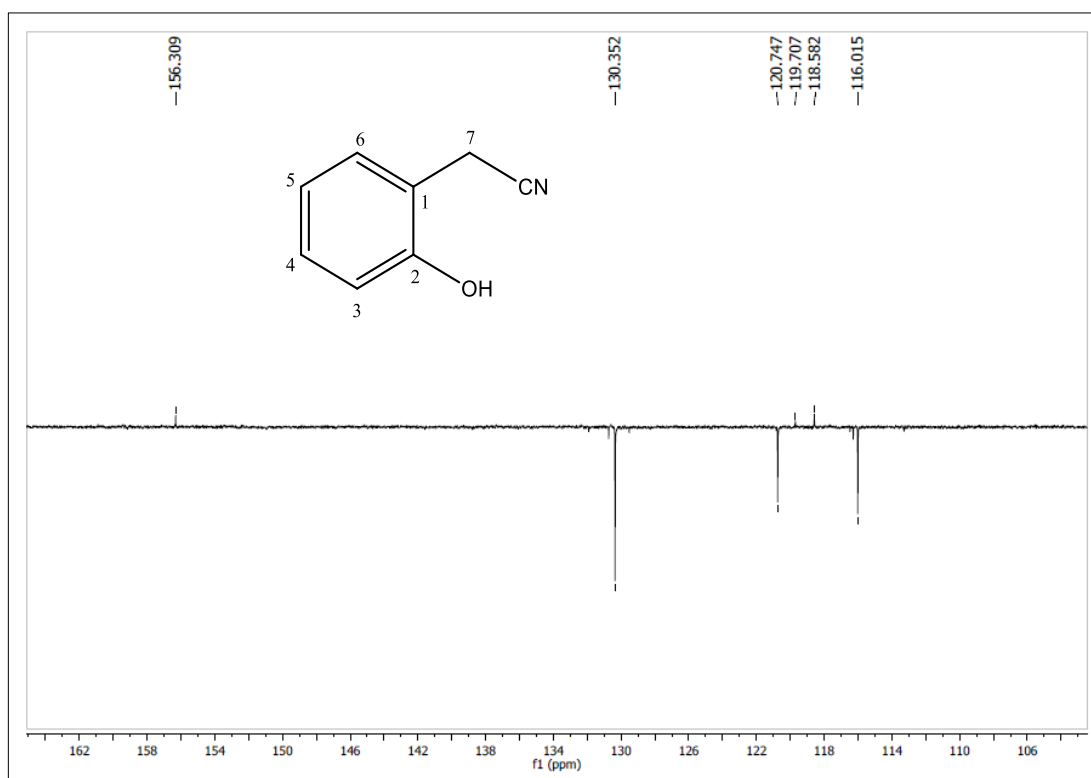


Figura 42 - Mapa de contorno HSQC da substância Ct-5 (CD₃OD, 400 x 100 MHz).

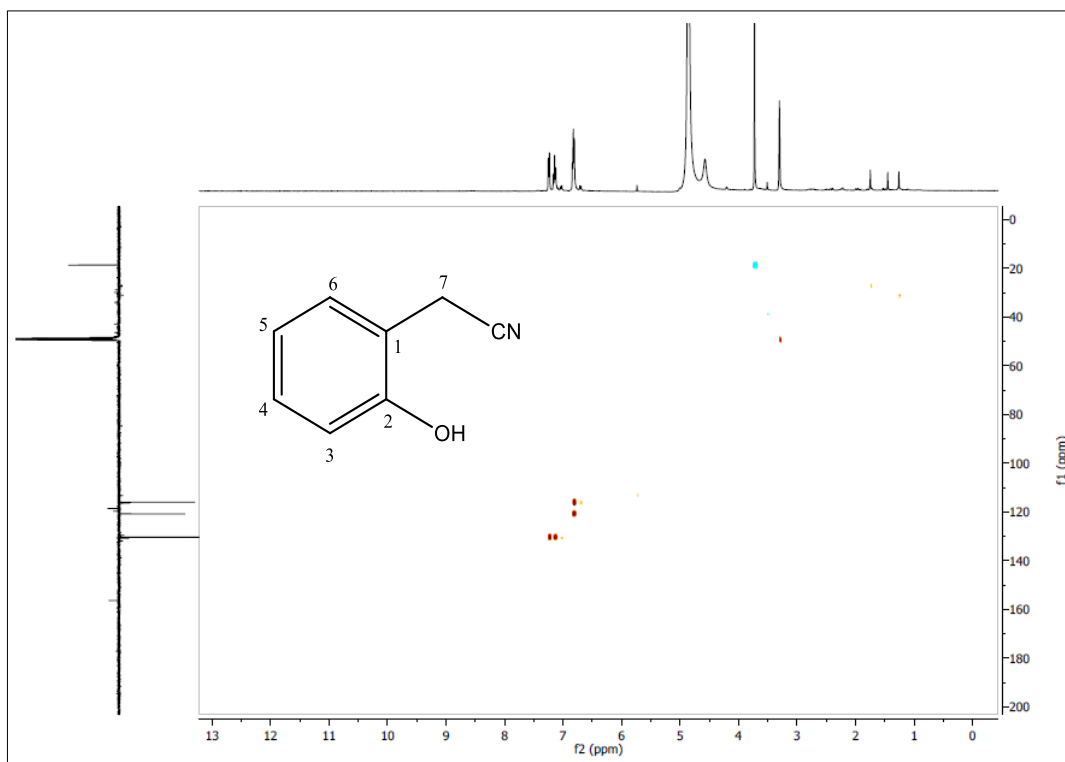


Figura 43 - Expansão do mapa de contorno HSQC da substância Ct-5 (CD₃OD, 400 x 100 MHz) na região de 6,4-7,6 ppm x 110-136 ppm.

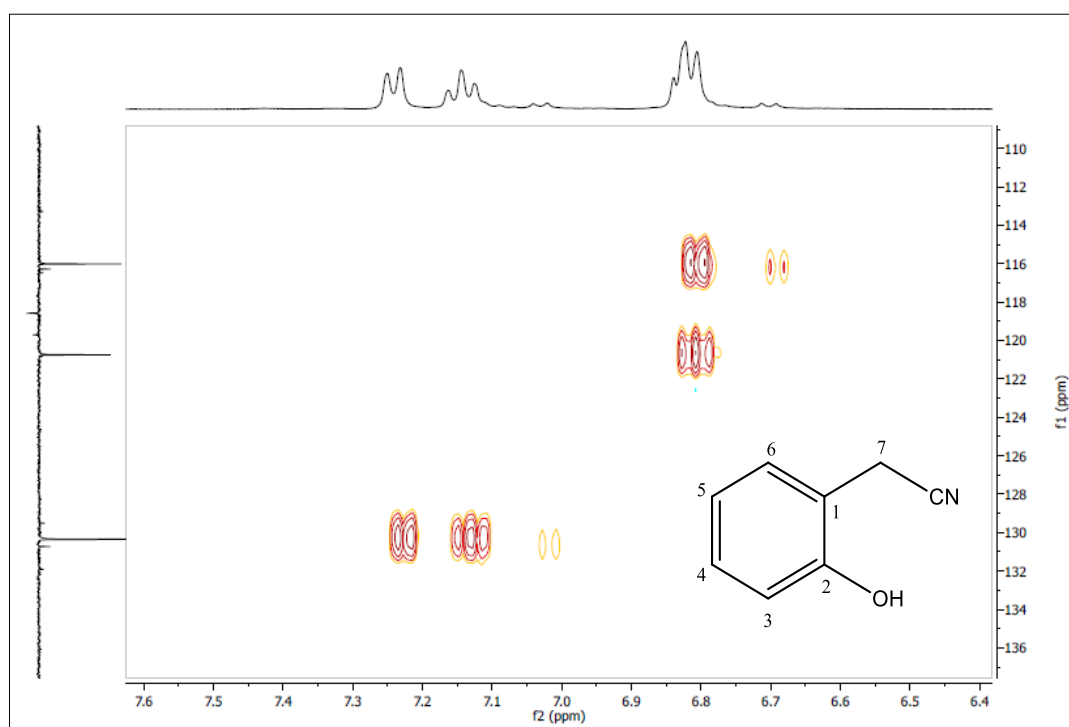


Figura 44 - Mapa de contorno COSY da substância Ct-5 (CD_3OD , 100 x 100 MHz).

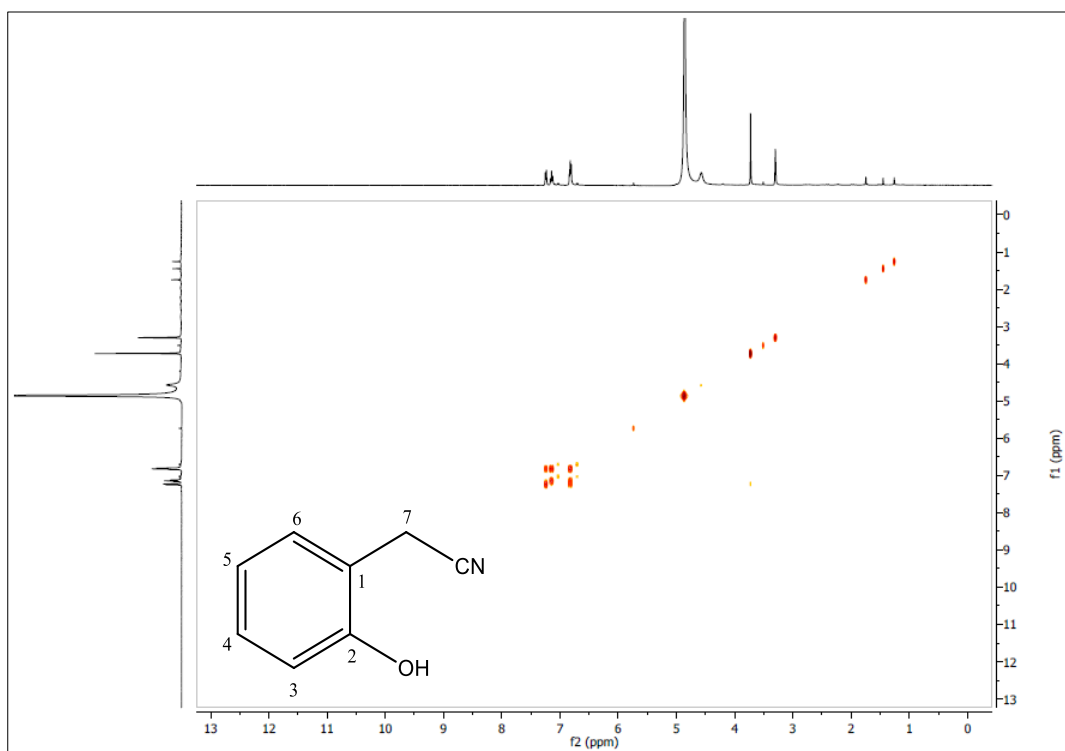


Figura 45 - Expansão do mapa de contorno COSY da substância Ct-5 (CD_3OD , 100 x 100 MHz) na região de 6,0-8,2 ppm x 4,5-10,5 ppm.

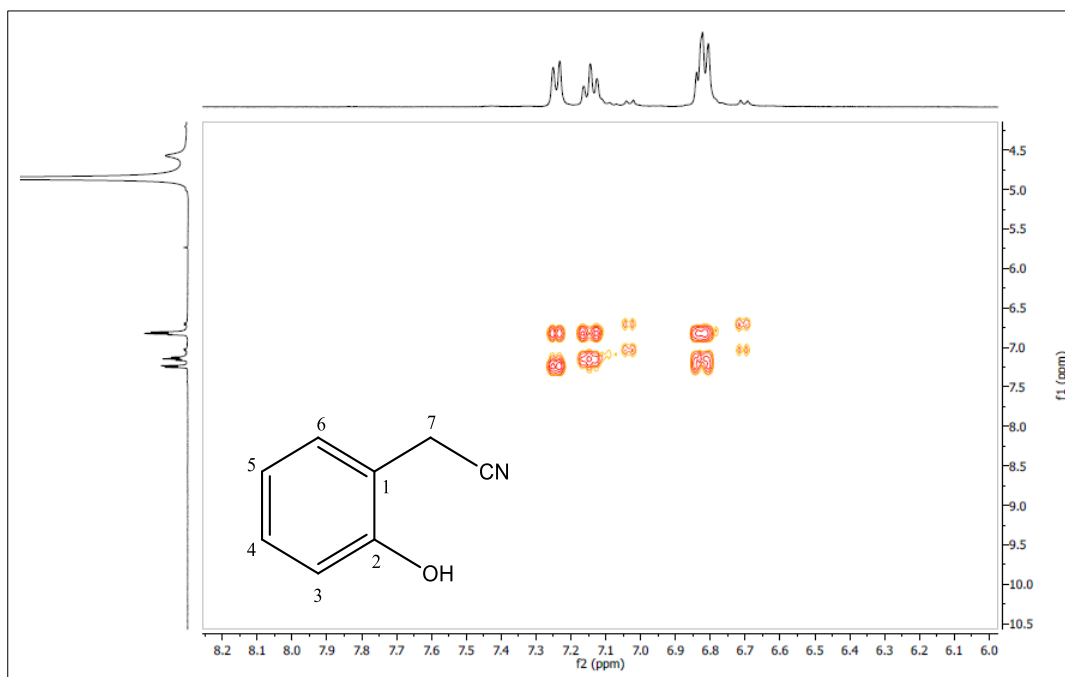


Figura 46 - Mapa de contorno HMBC da substância Ct-5 (CD_3OD , 400 x 100 MHz).

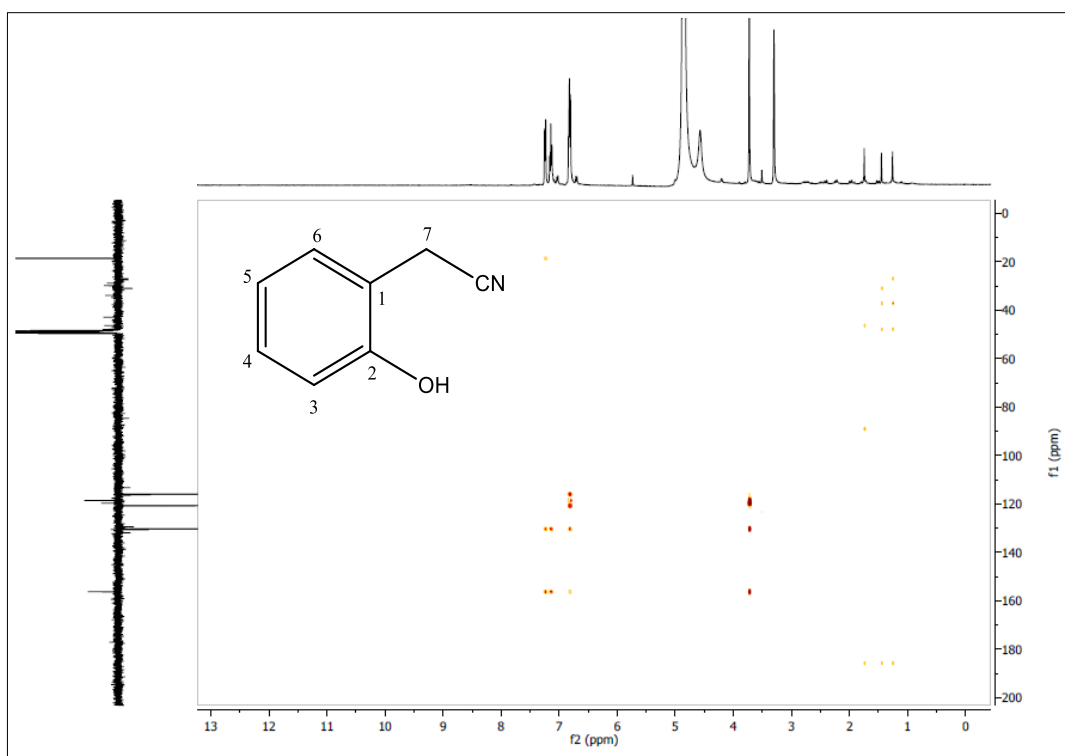
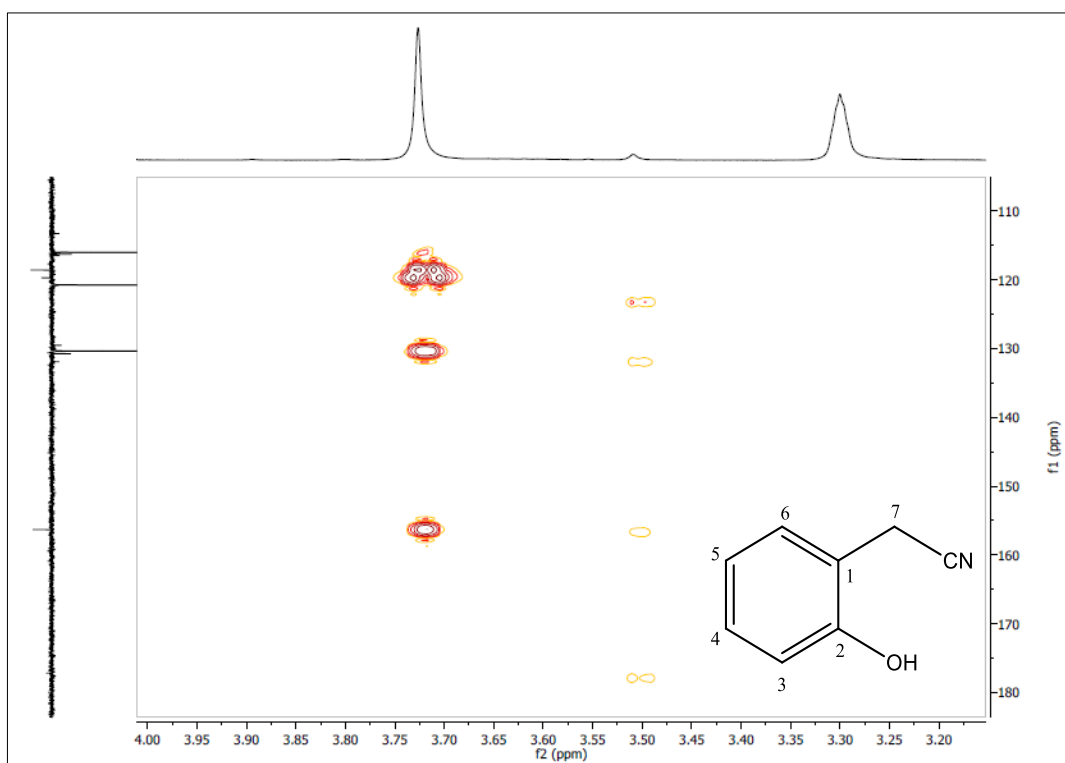


Figura 47 - Expansão do mapa de contorno HMBC da substância Ct-5 (CD_3OD , 400 x 100 MHz) na região de 3,2-4,0 ppm x 110-180 ppm.



5.8 Identificação estrutural de Ct-6

A substância codificada como **Ct-6** foi isolada como um sólido marrom com 3,9 mg, colatada no tempo de retenção de 79,9 min (Figura 7, pág. 49).

No espectro de infravermelho obtido em pastilhas de KBr (Figura 49, pág. 82) foram observadas bandas de absorção em 3419 cm^{-1} característica de estiramento de O-H fazendo ligação de hidrogênio (valor de referência: entre 3400 e 2400 cm^{-1}), em 2990 cm^{-1} referente ao estiramento C-H alifático (valor de referência: entre 3000 e 2850 cm^{-1}), em 1691 cm^{-1} referente ao estiramento de carbonila (C=O) de éster α , β insaturado (valor de referência: entre 1750 e 1730 cm^{-1} , conjugação move a absorção para uma frequência mais baixa), em 1629 cm^{-1} característico de C=C (valor de referência: entre 1680 e 1600 cm^{-1}) e uma banda de dobramento fora do plano próximo a 970 cm^{-1} de C-H sp^2 foi característico de dupla em *trans* (valor de referência: próximo de 970 cm^{-1}), em 1600 , 1514 e 1444 cm^{-1} foi característico de C=C de anel aromático (valor de referência: entre 1600 e 1475 cm^{-1}) e as bandas de absorção em 1265 e 1184 cm^{-1} foi referente a C-O (valor de referência: entre 1300 e 1100 cm^{-1}) (PAVIA *et al.*, 2015).

No espectro de RMN de ^{13}C -APT obtido a 100 MHz em CD_3OD (Figura 50, pág. 82) mostrou a presença de 11 sinais. Destes quatro foram atribuídos a carbonos não hidrogenados (C), cinco a carbonos metínicos (CH), um a carbono metilênico (CH_2) e um a carbono metílico (CH_3). Os sinais em δ_c 127,6; 115,0; 146,7; 149,6; 115,1; 122,9 foram atribuídos aos carbonos sp^2 C-1; C-2; C-3; C-4; C-5 e C-6, respectivamente. Devido às desproteções dos carbonos sp^2 C-3 e C-4 em relação aos outros carbonos sp^2 , sugeriu-se que essas posições estejam oxigenadas. O sinal em δ_c 169,4, juntamente com a absorção no IV em 1691 cm^{-1} , foi atribuído a uma carbonila de éster (C-9). Os sinais em δ_c 146,8 e 116,5 foram atribuídos aos carbonos olefínicos C-7 e C-8, respectivamente. Os sinais em δ_c 61,4 e 14,6 foram atribuídos respectivamente aos carbonos oximetilênico e metila terminal do grupo etoxila (Tabela 8, pág. 81).

No espectro de RMN de ^1H obtido a 400 MHz em CD_3OD (Figura 51, pág. 83) foram observados os sinais em δ_H 7,50 (*d*, $J = 16,0\text{ Hz}$) e 6,21 (*d*, $J = 16,0\text{ Hz}$), que foram atribuídos aos dois prótons olefínicos H-7 e H-8, respectivamente, tendo a configuração *trans* confirmada pelo valor da constante de acoplamento em $J = 16,0\text{ Hz}$. Os sinais em δ_H 7,03 (*s*), 6,76 (*d*, $J = 8,0\text{ Hz}$) e 6,91 (*d*, $J = 8,0\text{ Hz}$), sugeriram a presença de um anel aromático com um sistema ABX. Os sinais em δ_H 4,17 (2H, *q*, $J = 6,8\text{ Hz}$, OCH_2) e 1,28 (3H, *t*, $J = 7,2\text{ Hz}$, CH_3) foram atribuídos ao grupo etoxila (OCH_2CH_3) (Tabela 8, pág. 81).

Após as análises de RMN de ^1H , ^{13}C , IV e comparações com os dados encontrados na literatura, foi possível concluir que **Ct-6** trata-se do cafeato de etila (Figura 48) um ácido fenólico que está sendo relatado pela primeira vez no gênero *Cordia*.

Figura 48 - Estrutura química do cafeato de etila.

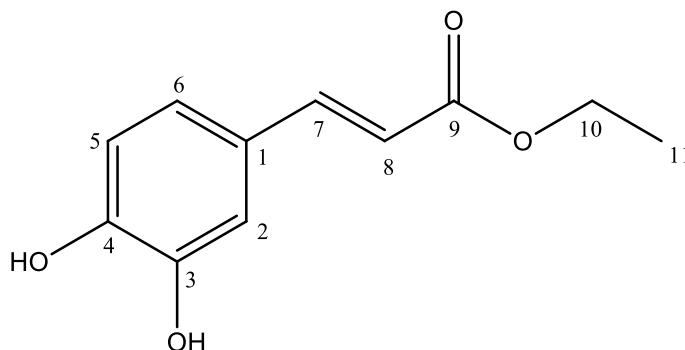


Tabela 8 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C -APT de **Ct-6** em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD).

Ct-6			ÁRAUJO, 2012^a	
Nº	^1H , mult. (<i>J</i> em Hz)	^{13}C	^1H , mult. (<i>J</i> em Hz)	^{13}C
1	-	127,6	-	126,6
2	7,03 (s)	115,0	7,08 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1,8 Hz)	114,0
3	-	146,7	-	145,6
4	-	149,6	-	148,4
5	6,76 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,0 Hz)	115,1	6,82 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,4 Hz)	114,1
6	6,91 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,0 Hz)	122,9	6,96 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,1; 1,8 Hz)	121,8
7	7,50 (<i>d</i> , <i>J</i> = 16,0 Hz)	146,8	7,56 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,6 Hz)	145,6
8	6,21 (<i>d</i> , <i>J</i> = 16,0 Hz)	116,5	6,28 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,6 Hz)	115,4
9	-	169,4	-	168,3
10	4,17 (<i>q</i> , <i>J</i> = 6,8 Hz)	61,4	4,23 (<i>q</i> , <i>J</i> = 6,9 Hz)	60,4
11	1,28 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7,2 Hz)	14,6	1,33 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7,2 Hz)	13,5

^aObtido em equipamento de RMN de 300 e 75 MHz para ^1H e ^{13}C , respectivamente, em CD_3OD .

Figura 49 - Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de Ct-6.

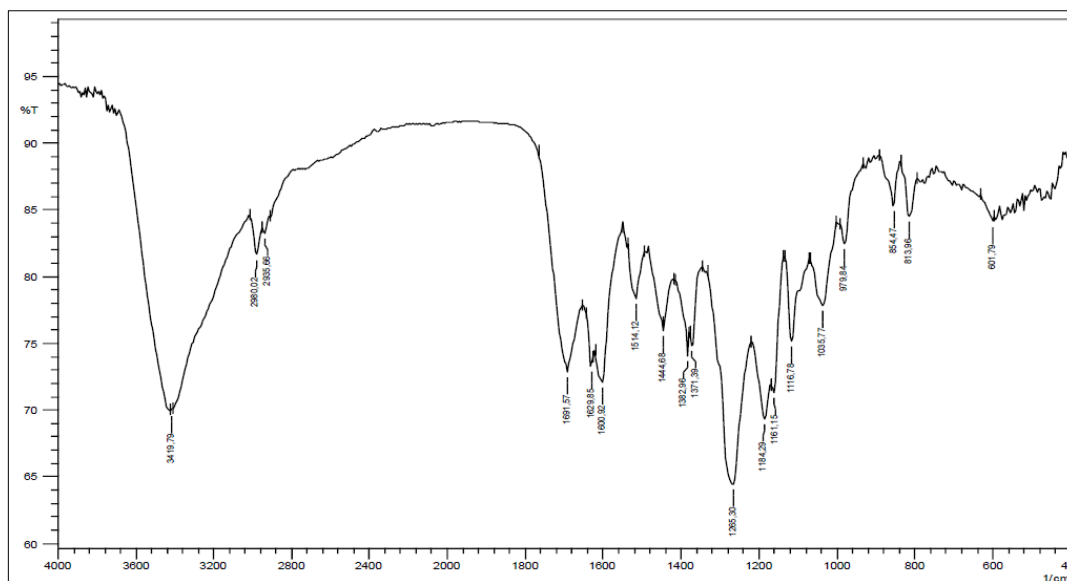


Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-6.

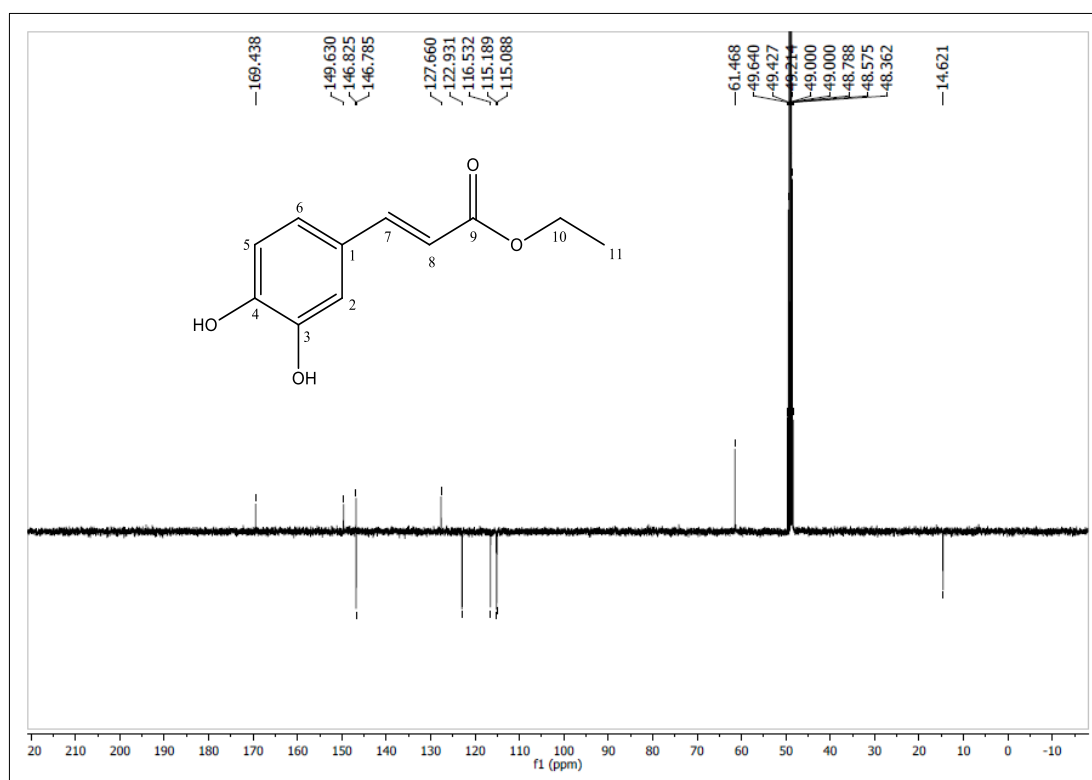


Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-6.

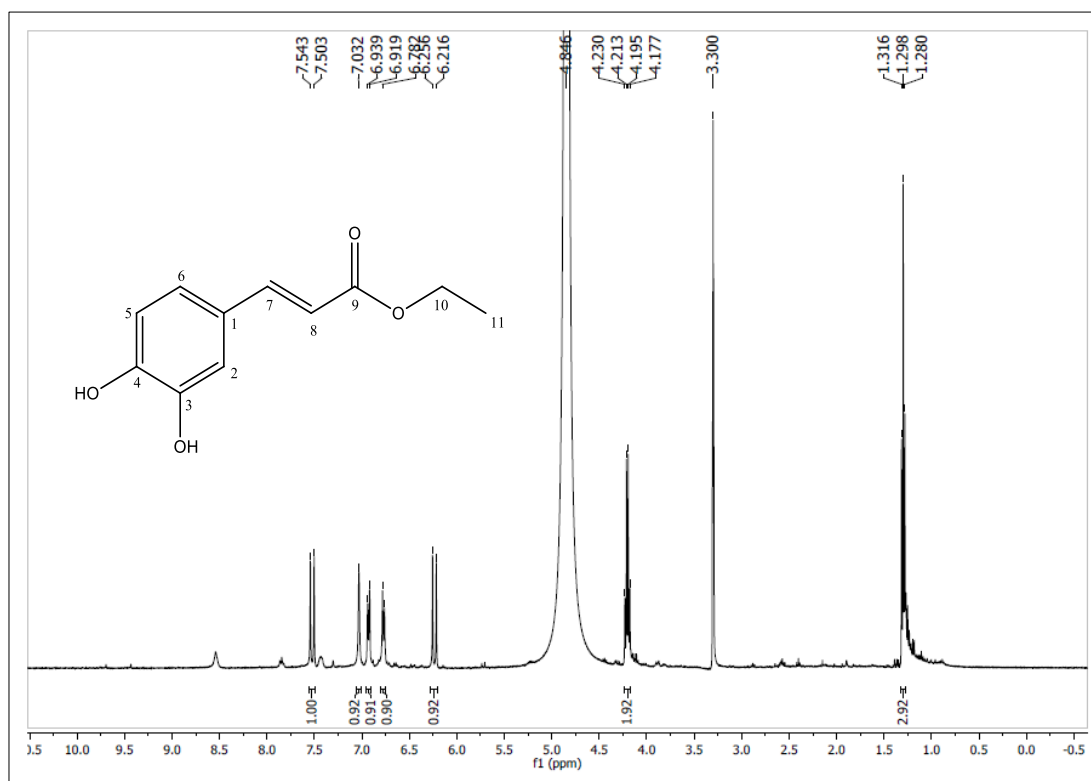
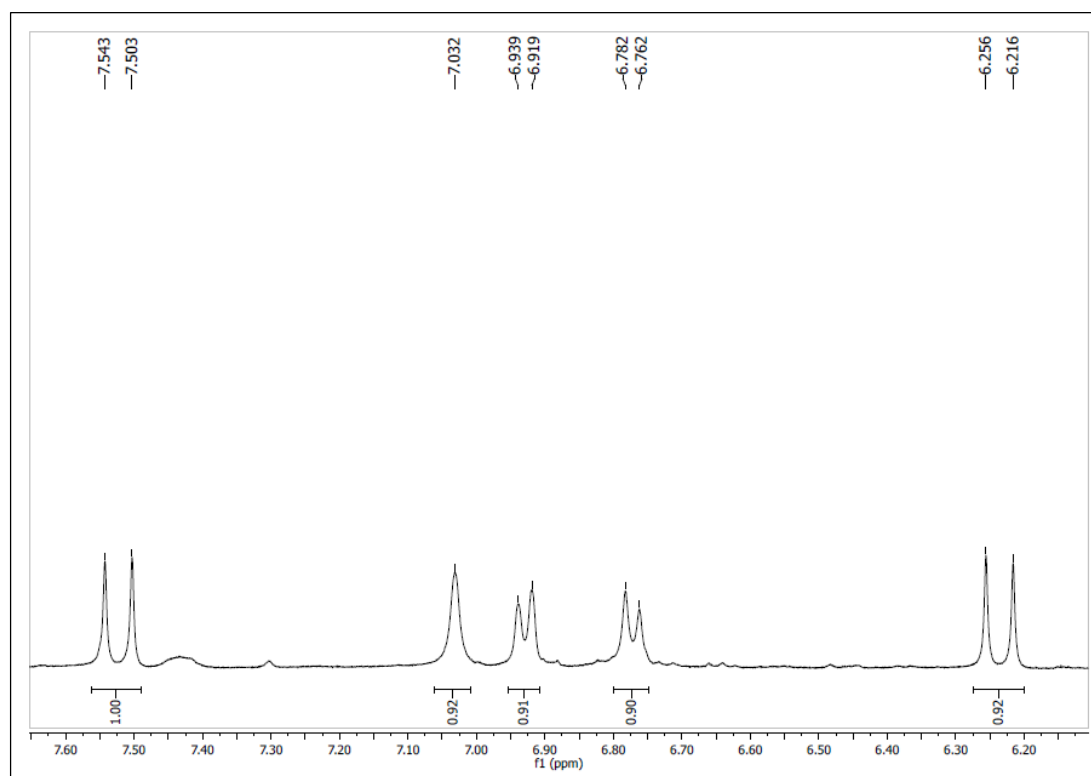


Figura 52 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-6 na região de 6,2-7,6 ppm.



5.9 Identificação estrutural de Ct-7

A substância codificada como **Ct-7** foi isolada como um sólido marrom com 2,6 mg, coletada no tempo de retenção de 103,9 min (Figura 8, pág. 50).

No espectro de RMN de ^{13}C -APT obtido a 100 MHz em DMSO- d_6 (Figura 54, pág. 86) mostrou a presença de 18 sinais. Destes oito foram atribuídos a carbonos não hydrogenados (C), nove a carbonos metínicos (CH) e um a carbono metilênico (CH_2). Os sinais em δ_{C} 113,5; 115,6; 121,9; 116,9; 116,0; 120,3 foram atribuídos aos carbonos aromáticos não-substituídos C-2; C-5; C-6; C-2'; C-5' e C-6', respectivamente. Os sinais em δ_{C} 145,8; 148,8; 145,1 e 144,1 foram atribuídos, respectivamente, aos carbonos 3, 4, 3' e 4' ligados às hidroxilas fenólicas. Os sinais em δ_{C} 125,6 e 127,6 foram atribuídos respectivamente aos carbonos aromáticos 1 e 1'. Os sinais em δ_{C} 166,2 e 171,8 foram atribuídos aos carbonos carbonílicos 9 (carbonila de éster) e 9' (carbonila de ácido) respectivamente. Em δ_{C} 73,1 aparece o sinal do carbono oximetínico 8' e em 36,3 o sinal do carbono metilênico 7'. Os sinais em δ_{C} 146,1 e 114,9 corresponderam aos carbonos olefínicos 8 e 7, respectivamente (Tabela 9, pág. 85).

No espectro de RMN de ^1H obtido a 400 MHz em DMSO- d_6 (Figura 56, pág. 87) foram observados os sinais em δ_{H} 7,48 (*d*, $J = 15,6$ Hz) e 6,22 (*d*, $J = 15,6$ Hz), que foram atribuídos aos dois prótons olefínicos H-7 e H-8, respectivamente, tendo a configuração *trans* confirmada pelo valor da constante de acoplamento, com valor de $J = 15,6$ Hz. Em δ_{H} 3,01 (2H *dd*, $J = 14,0$; 8,0 Hz) foi observado o sinal dos hidrogênios ligados ao carbono metilênico 7' e em δ_{H} 5,06 (*dd*, $J = 8,4$; 4,4 Hz) foi observado o sinal do hidrogênio ligado ao carbono oximetínico 8'. Os sinais em δ_{H} 7,05 (*s*), 6,78 (*d*, $J = 8,0$ Hz), 6,98 (*dd*, $J = 8,0$; 1,6 Hz), 6,68 (*d*, $J = 1,2$ Hz), 6,65 (*q*, $J = 8,0$ Hz) e 6,54 (*dd*, $J = 8,0$; 1,6 Hz) foram atribuídos aos hidrogênios 2, 5, 6, 2', 5' e 6' de dois anéis aromáticos em um sistema ABX (Tabela 9, pág. 85).

Após as análises de RMN de ^1H , ^{13}C e comparações com os dados encontrados na literatura, foi possível concluir que **Ct-7** trata-se do ácido rosmarínico (Figura 53) um ácido fenólico que já foi relatado na espécie em estudo.

Figura 53 - Estrutura química do ácido rosmarínico.

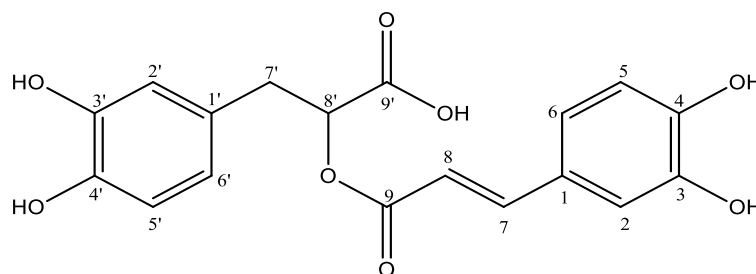
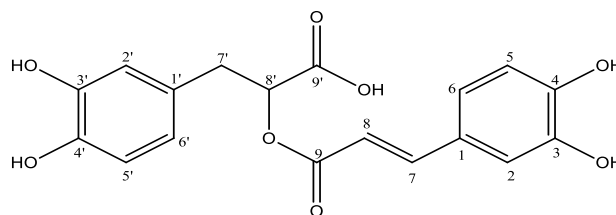


Tabela 9 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C -APT de **Ct-7** em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em DMSO- d_6).



Ct-7			MEHRABANI <i>et al.</i>, 2005^a	
Nº	^1H , mult. (<i>J</i> em Hz)	^{13}C	^1H , mult. (<i>J</i> em Hz)	^{13}C
1	-	125,6	-	126,2
1'	-	127,6	-	128,2
2	7,05 (s)	113,5	7,06 (<i>sl</i>)	115,7
2'	6,68 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1,2 Hz)	116,9	6,69 (<i>sl</i>)	117,5
3	-	145,8	-	144,8
3'	-	145,1	-	146,4
4	-	148,8	-	145,7
4'	-	144,1	-	149,4
5	6,78 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,0 Hz)	115,6	6,77 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,0 Hz)	116,6
5'	6,65 (<i>q</i> , <i>J</i> = 8,0 Hz)	116,0	6,64 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,6 Hz)	116,2
6	6,98 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,0; 1,6 Hz)	121,9	7,01 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,0 Hz)	122,4
6'	6,54 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,0; 1,6 Hz)	120,3	6,53 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,6 Hz)	120,9
7	7,48 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,6 Hz)	146,1	7,47 (<i>d</i> , <i>J</i> = 16,0 Hz)	146,7
7' (2H)	3,01 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 14,0; 8,0 Hz)	36,3	2,91 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 14,0; 8,6 Hz)	37,1
8	6,22 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,6 Hz)	114,9	6,24 (<i>d</i> , <i>J</i> = 16,0 Hz)	114,1
8'	5,06 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,4; 4,4 Hz)	73,1	5,03 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,6; 4,0 Hz)	73,8
9	-	166,2	-	166,8
9'	-	171,8	-	171,8

^a Obtido em equipamento de RMN de 500 e 125 MHz para ^1H e ^{13}C , respectivamente, em DMSO- d_6 .

Figura 54 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) de Ct-7.

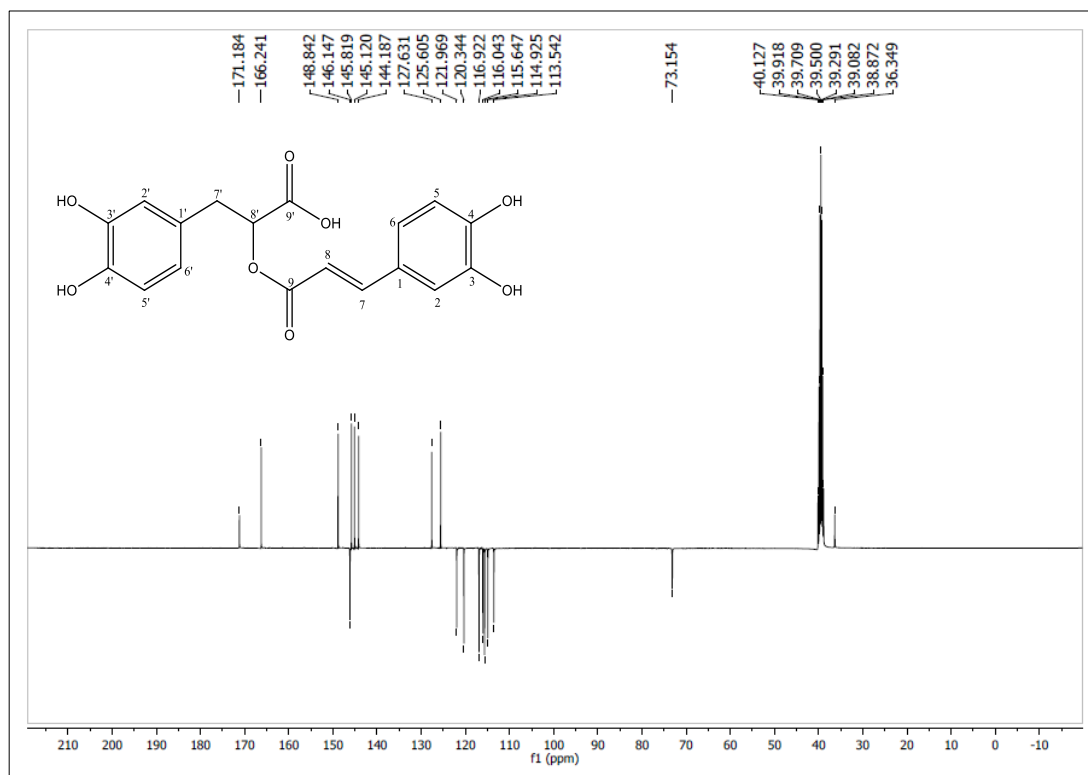


Figura 55 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C -APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) de Ct-7 na região de 110-175 ppm.

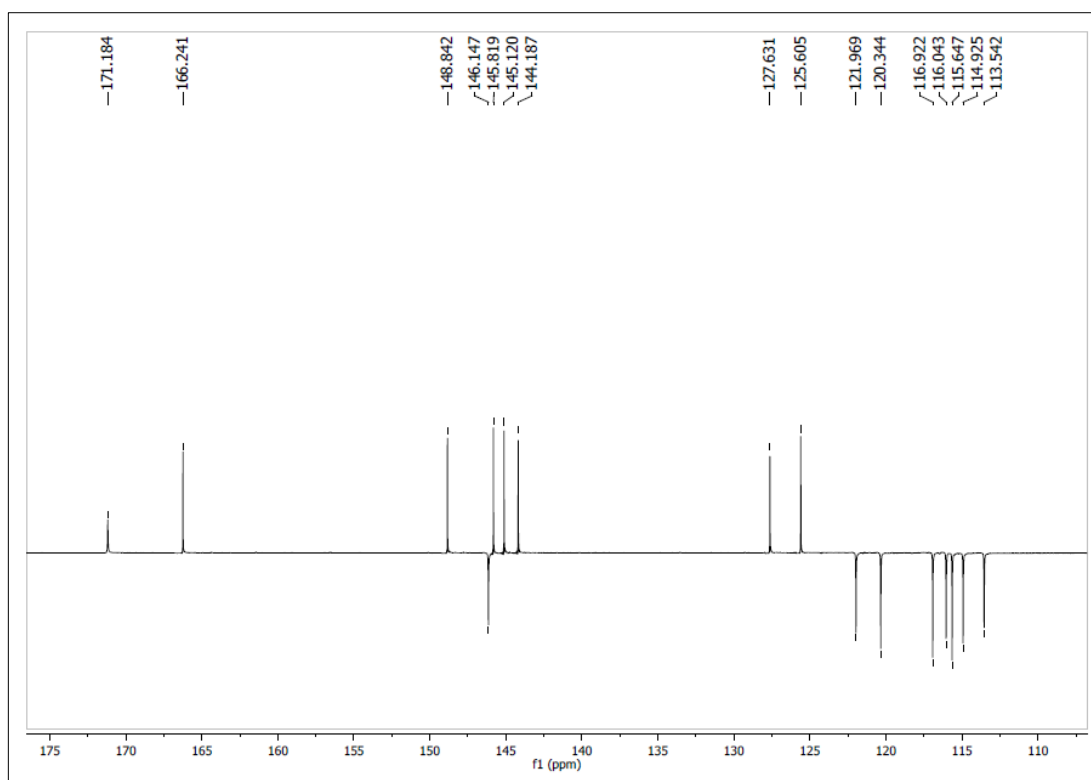


Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) de Ct-7.

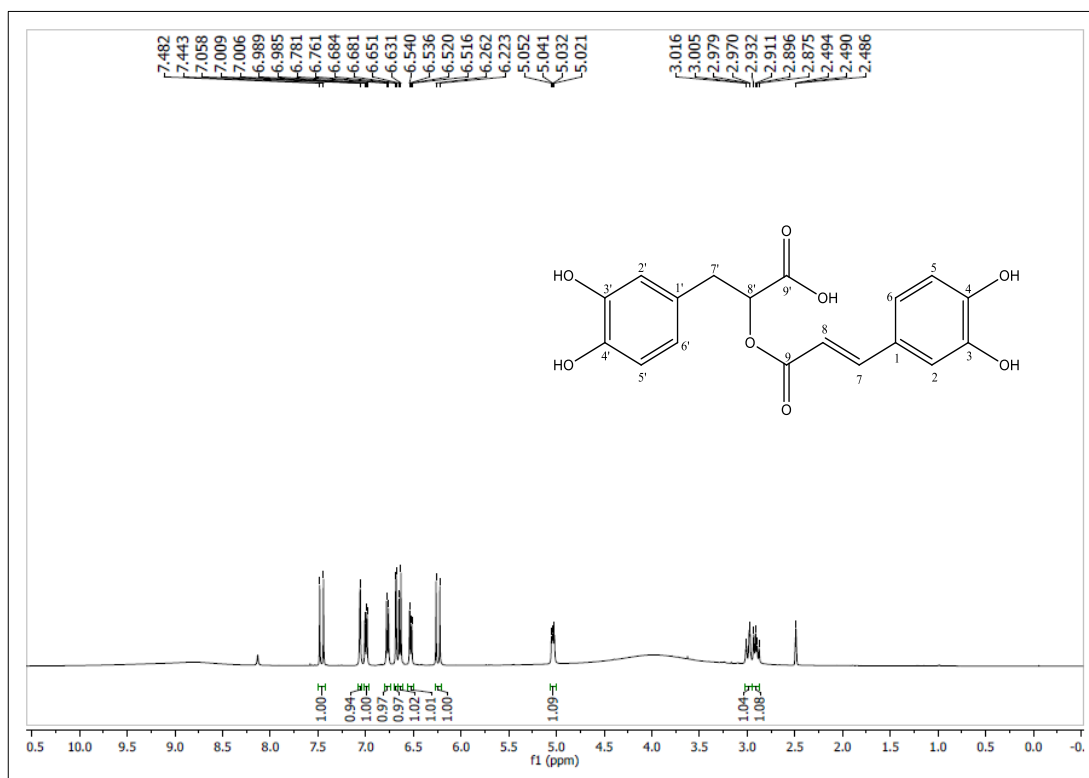


Figura 57 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) de Ct-7 na região de 6,1-7,6 ppm.

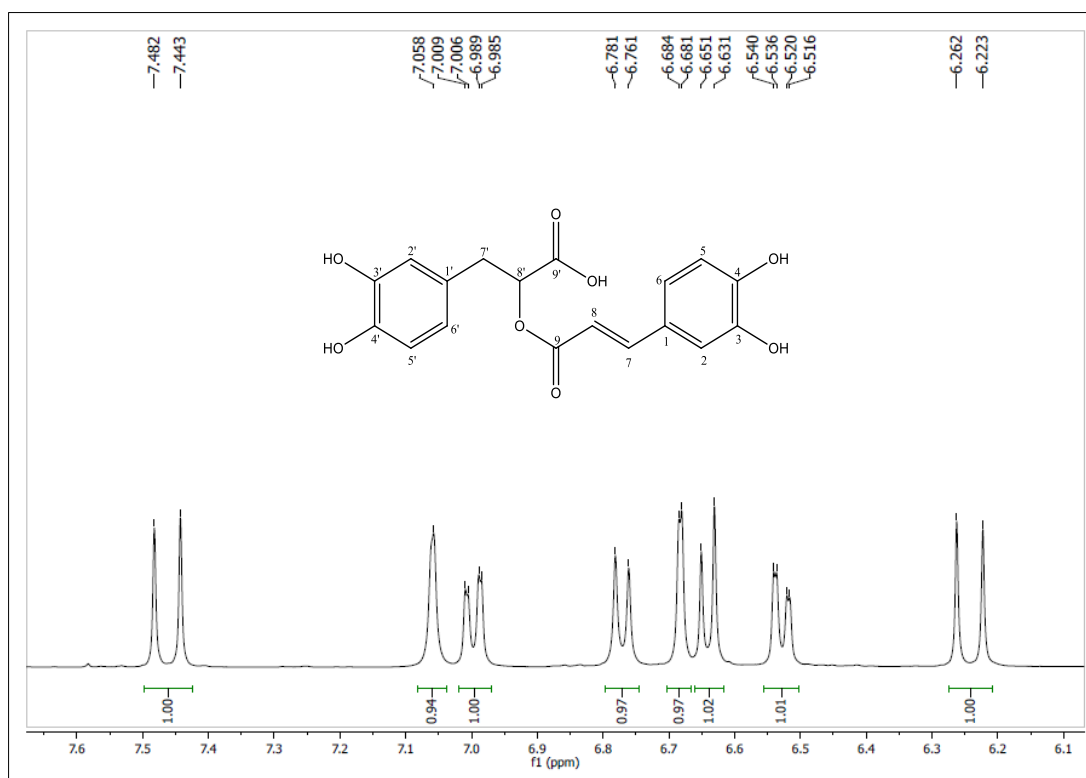
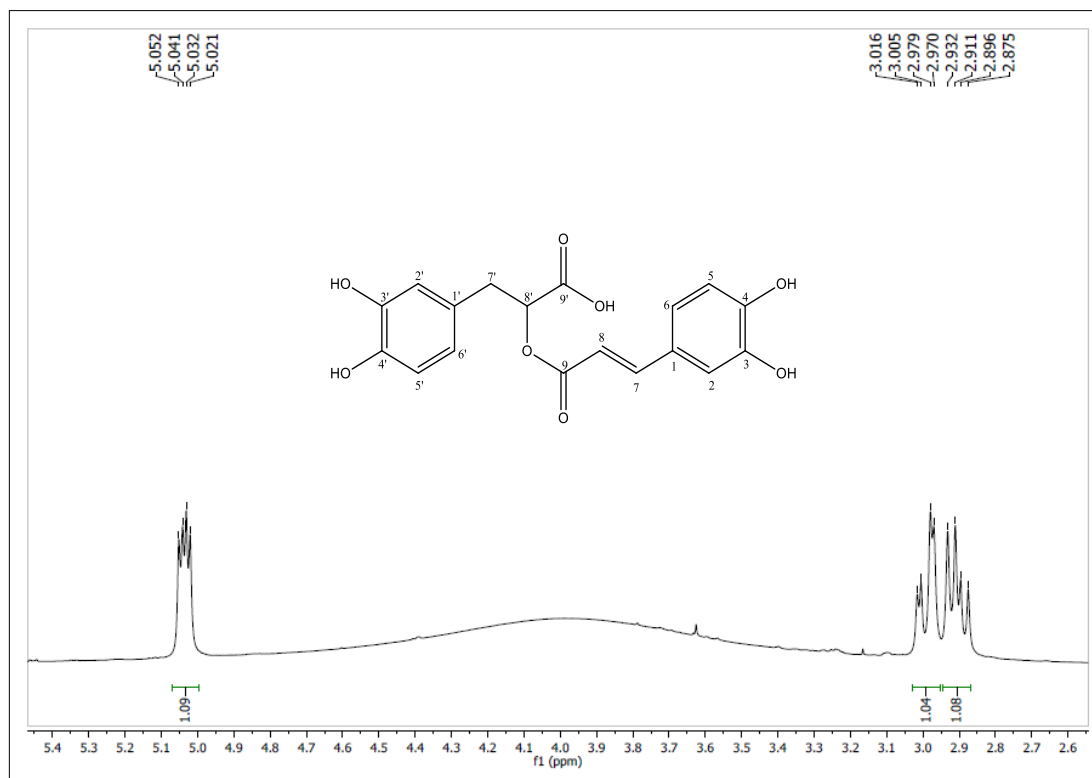


Figura 58 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) de Ct-7 na região de 2,6-5,4 ppm.



5.10 Identificação estrutural de Ct-8

A substância codificada como **Ct-8** foi isolada como um sólido marrom com 4 mg, coletada no tempo de retenção de 27,4 min (Figura 9, pág. 51).

No espectro de RMN de ^{13}C -APT obtido a 100 MHz em CD_3OD (Figura 60, pág. 92), foi observada a presença de 8 sinais. Destes, dois foram atribuídos a carbonos não hidrogenados (C), cinco a carbonos metínicos (CH) e um a carbono metilênico (CH_2). Os sinais em δ_{C} 91,8; 124,3 e 143,5 foram atribuídos, respectivamente, aos carbonos sp^2 monossustituídos α , 2 e 3, sendo o carbono 3 mais desprotegido em relação ao carbono 2 devido ao efeito de ressonância da dupla ligação dos carbonos 2 e 3 com a dupla adjacente que promove o aparecimento de uma carga parcial positiva no carbono 3. Os sinais em δ_{C} 67,8 e 68,3 foram referentes aos carbonos metínicos oxigenados 4 e 6, respectivamente. Neste mesmo espectro também foram observados os sinais em δ_{C} 162,3 atribuído a um carbono sp^2 dissustituído, δ_{C} 43,0 atribuído a um carbono metilênico (C-5) e δ_{C} 117,8 referente ao carbono da nitrila (Tabela 10, pág. 91).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 61, pág. 92) foram observados sinais em δ_{H} 5,57 (s); 6,57 (*dd*, $J = 10,0$; 2,0 Hz) e 6,25 (*dd*, $J = 10,0$; 2,1 Hz) referentes aos prótons olefínicos α , 2 e 3, respectivamente. Os sinais em δ_{H} 4,48 (*m*) e 4,33 (*dq*, $J = 2,4$; 2,0 Hz) foram atribuídos a dois prótons oximetínicos H-4 e H-6, respectivamente, os sinais em δ_{H} 2,40 (*dtd*, $J = 1,2$; 5,6; 0,8 Hz) e 1,57 (*q*, $J = 10,8$ Hz) referentes aos prótons metilênicos diastereotópicos H-5a e H-5b, respectivamente (Tabela 10, pág. 91).

Os assinalamentos de todos os carbonos hidrogenados foram confirmados pelas correlações no mapa de contorno de HSQC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) (Figura 65, pág. 94) e podem ser observados na tabela 10, pág. 91.

A partir das correlações observadas no mapa de contorno de HMBC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) (Figura 69, pág. 96) entre o próton em δ_{H} 5,57 (H- α) com os carbonos em 117,8 (CN), 162,3 (C-1), 124,3 (C-2) e 68,3 (C-6) juntamente com as correlações observadas no espectro homonuclear de COSY ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$) (Figura 71, pág. 97) entre H-2 $\leftrightarrow$ H-3, H-3 $\leftrightarrow$ H-4, H-4 $\leftrightarrow$ H-5a e H-5b, H-5a $\leftrightarrow$ H-5b e H-6, H-5b $\leftrightarrow$ H-5a e H-6, foi possível confirmar a posição do grupo nitrila α , β insaturado (Tabela 10, pág. 91).

A configuração *E* da porção nitrila α , β insaturada foi sugerida pela comparação do deslocamento químico de H-2 em 6,57 de **Ct-8** com alguns compostos cianoglicosídeos como a menisdaurina (TAKAHASHI, K., MATSUZAWA, S. e TAKANI, M., 1978) litospermosida, dasicarponina (WU *et al.*, 1979) e bauinina (CHEN *et al.*, 1985) que possuem a porção *Z*-nitrila α , β insaturada com deslocamento químico de H-2 entre 6,20 a 6,30, e confirmada pela ausência

da correlação entre H- α e H-2 no mapa de contorno de NOESY ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$) (Figura 75, pág. 99) (SHIRAKAWA *et al.*, 2019). A correlação de H-4 com H-6 confirmou a estereoquímica relativa dos grupos hidroxilas como *Cis*.

Após as análises de RMN de ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC, COSY, NOESY e comparações com os dados descritos na literatura, foi possível concluir que **Ct-8** trata-se do *E*-coclauril (Figura 59), uma aglicona de glicosídeo cianogênico que está sendo relatada pela primeira vez na família Boraginaceae.

Figura 59 - Estrutura química do *E*-coclauril.

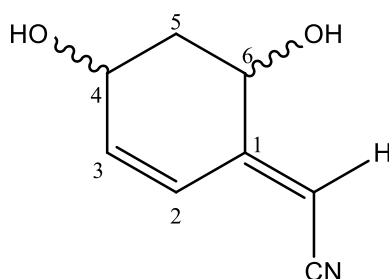
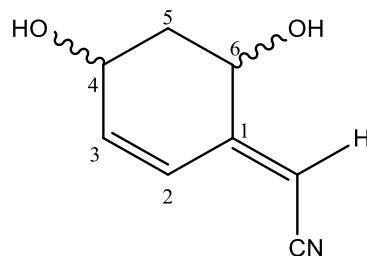


Tabela 10 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C -APT de **Ct-8** em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD).



Ct-8				YOGO et al., 1990^{a/b}		
HSQC			HMBC		COSY	
Nº	^1H , mult. (<i>J</i> em Hz)	^{13}C	^1H x ^{13}C	^1H x ^1H	^1H , mult. (<i>J</i> em Hz)	^{13}C
1	-	162,3	-		-	161,6
2	6,57 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 10,0; 2,0 Hz)	124,3	C-1/C-4	H-3	6,57 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 10,1; 2,4 Hz)	123,6
3	6,25 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 10,0; 2,1 Hz)	143,5	C-1/C-5	H-4	6,23 (<i>ddl</i> , <i>J</i> = 10,1; 1,7 Hz)	143,7
4	4,48 (<i>m</i>)	67,8	C-3/C-5	H-5eq/H-5ax	4,48 (<i>m</i>)	67,3
5eq	2,40 (<i>dtd</i> , <i>J</i> = 1,2; 5,6; 0,8 Hz)	43,0	C-1/C-3/C-6/C- α	H-5ax/H-6	2,39 (<i>dtd</i> , <i>J</i> = 11,4; 4,9; 1,7 Hz)	43,2
5ax	1,57 (<i>q</i> , <i>J</i> = 10,8 Hz)	43,0	C-1/C-3/C-6	H-6	1,59 (<i>ddd</i> , <i>J</i> = 12,8; 11,4; 10,4 Hz)	43,2
6	4,33 (<i>dq</i> , <i>J</i> = 2,4; 2,0 Hz)	68,3	C-1/C-4/C-5/CN		4,32 (<i>ddd</i> , <i>J</i> = 12,8; 4,9; 2,0 Hz)	68,0
α	5,57 (<i>s</i>)	91,8	C-1/C-2/C-6/CN		5,57 (<i>sl</i>)	91,7
CN	-	117,8	-		-	117,5

^a Obtido em equipamento de RMN de 270 MHz para ^1H , em CD_3OD .

^b Obtido em equipamento de RMN de 25 MHz para ^{13}C , em CD_3COCD .

Figura 60 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-8.

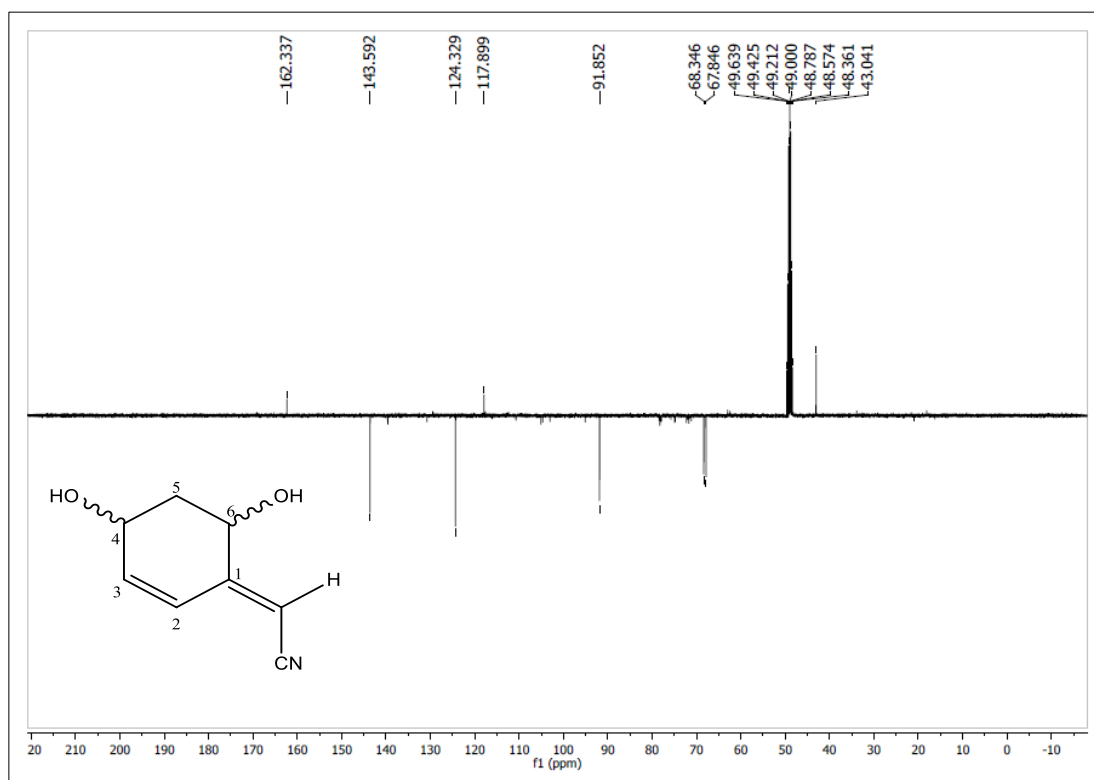


Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-8.

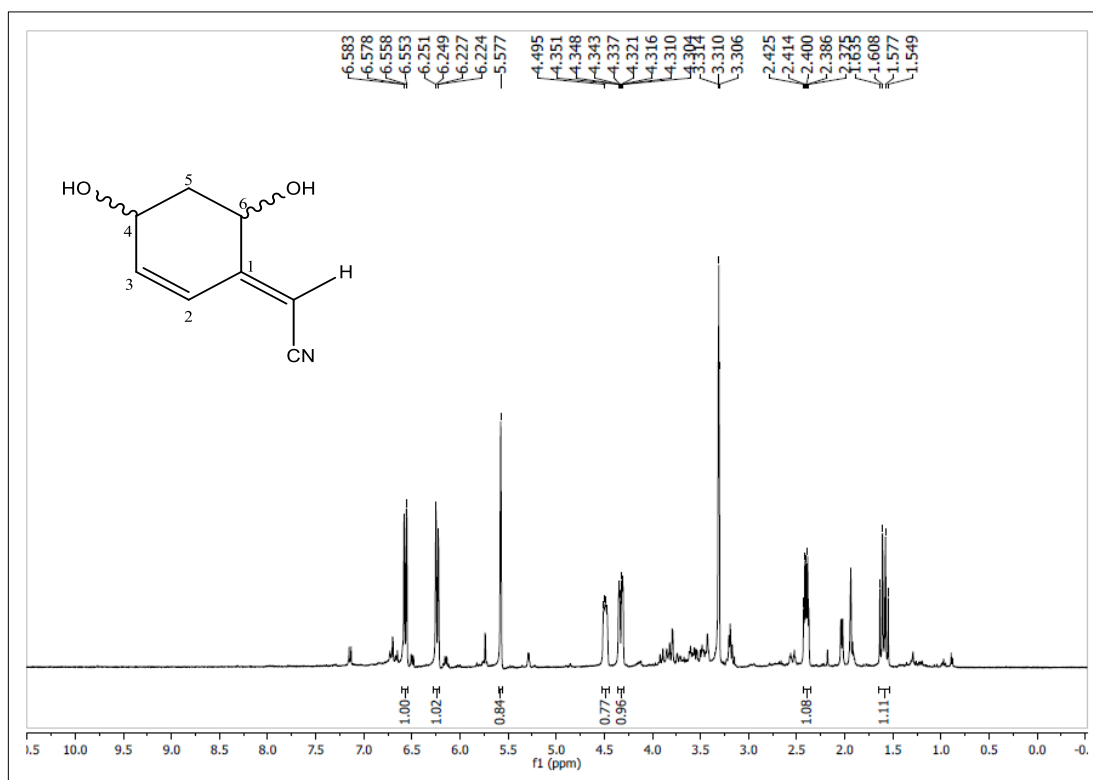


Figura 62 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-8 na região de 5,4-6,8 ppm.

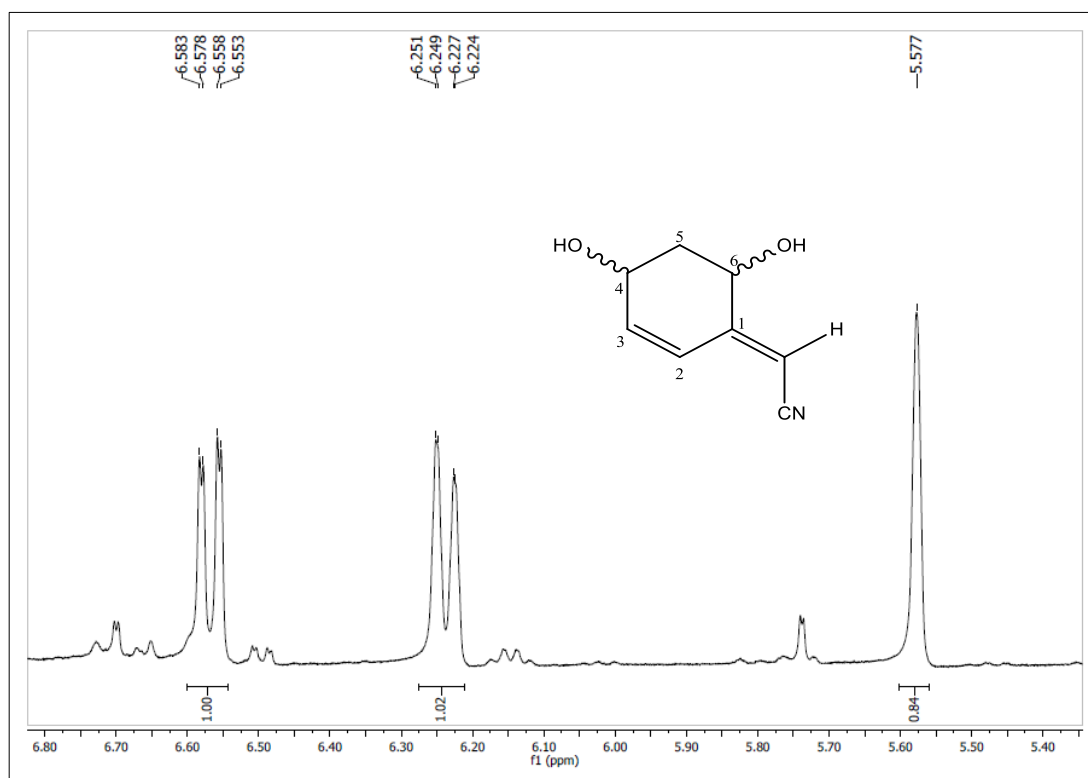


Figura 63 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-8 na região de 4,2-4,5 ppm.

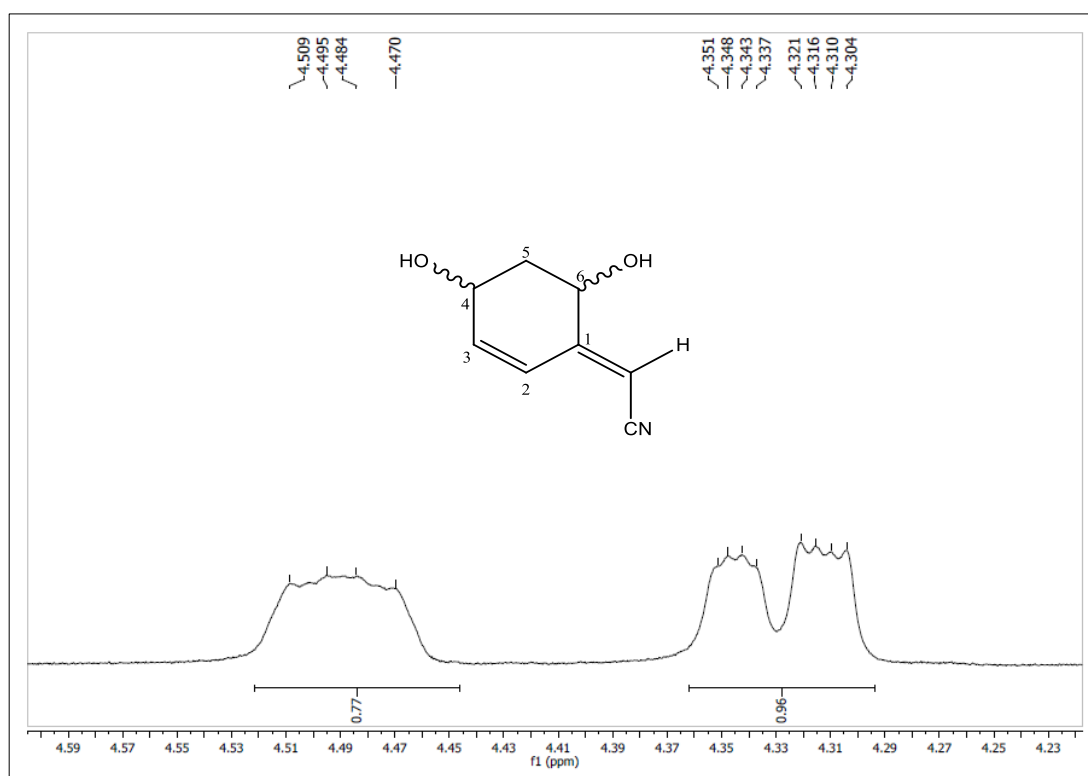


Figura 64 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-8 na região de 1,5-2,5 ppm.

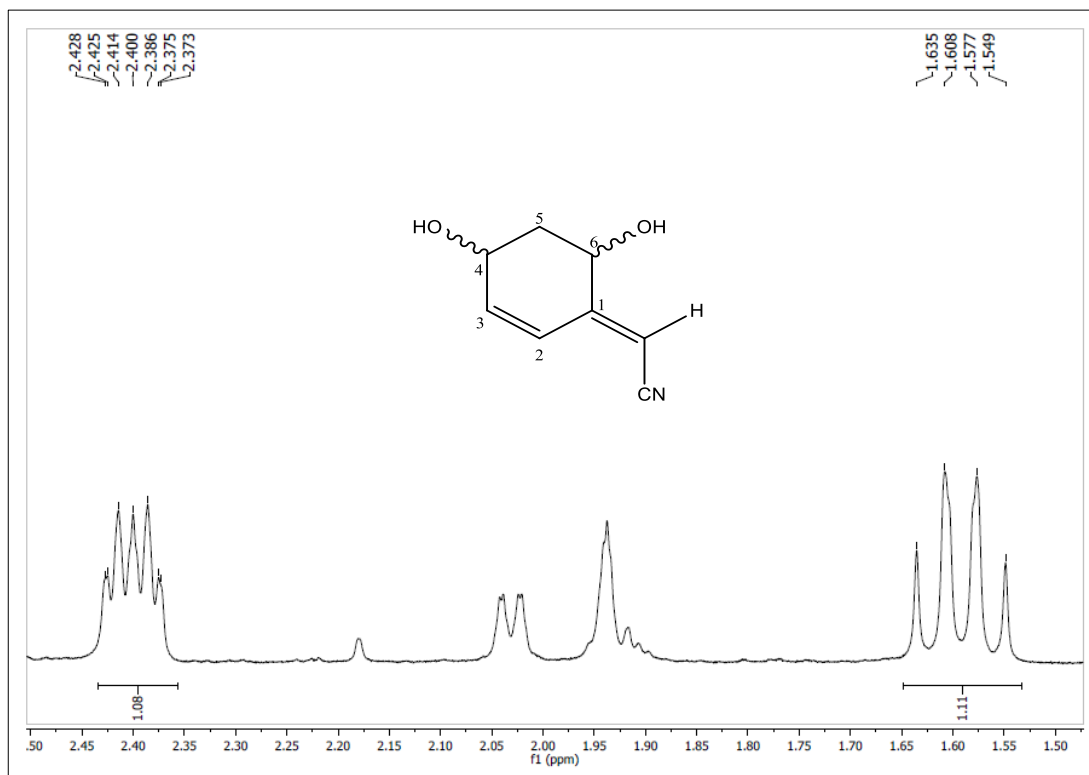


Figura 65 - Mapa de contorno HSQC da substância Ct-8 (CD_3OD , 400 x 100 MHz).

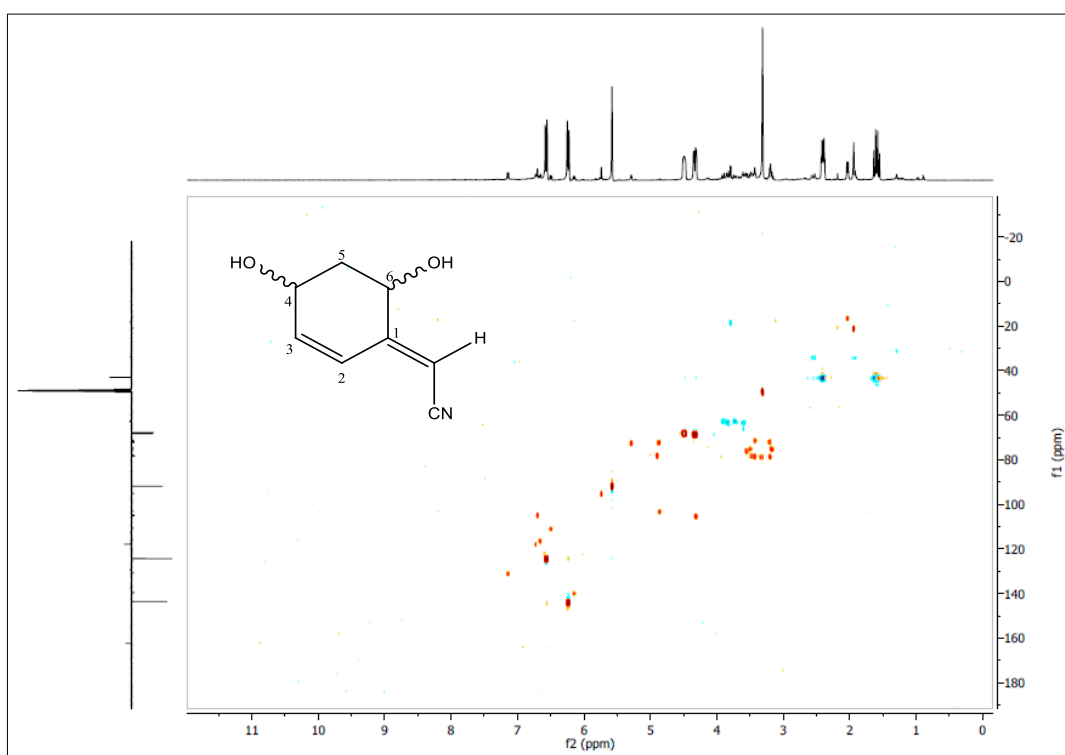


Figura 66 - Expansão do mapa de contorno HSQC da substância Ct-8 (CD₃OD, 400 x 100 MHz) na região de 5,2-7,0 ppm x 50-170 ppm.

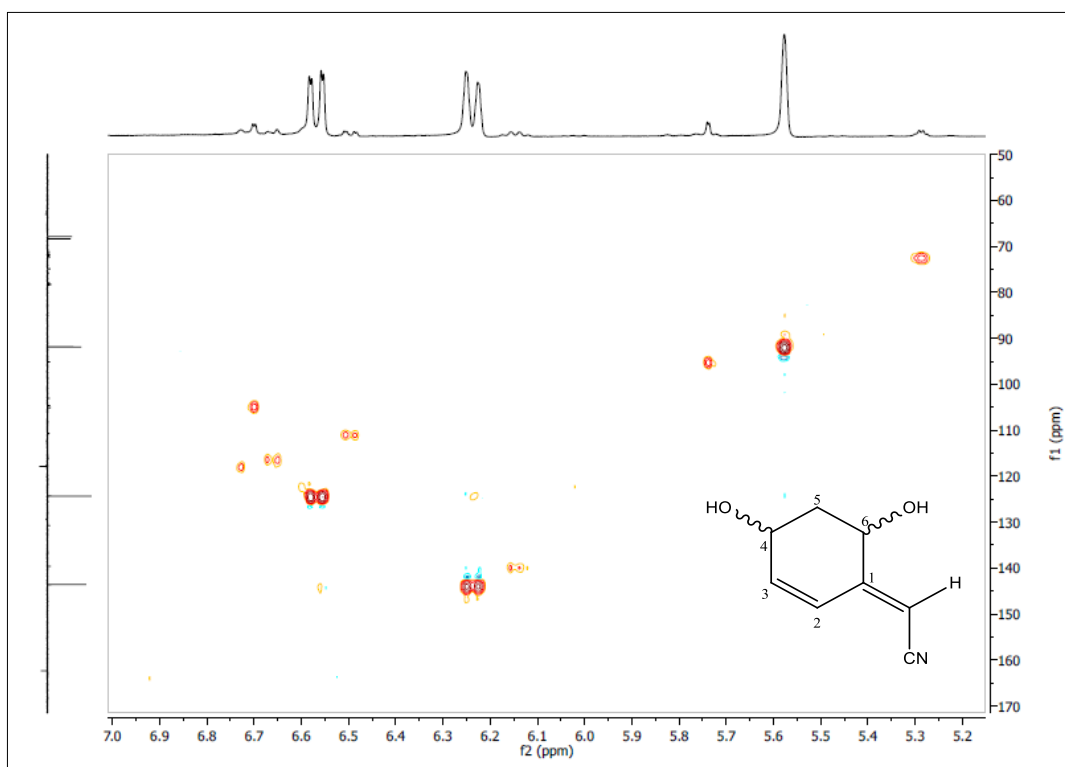


Figura 67 - Expansão do mapa de contorno HSQC da substância Ct-8 (CD₃OD, 400 x 100 MHz) na região de 4,1-4,7 ppm x 50-120 ppm.

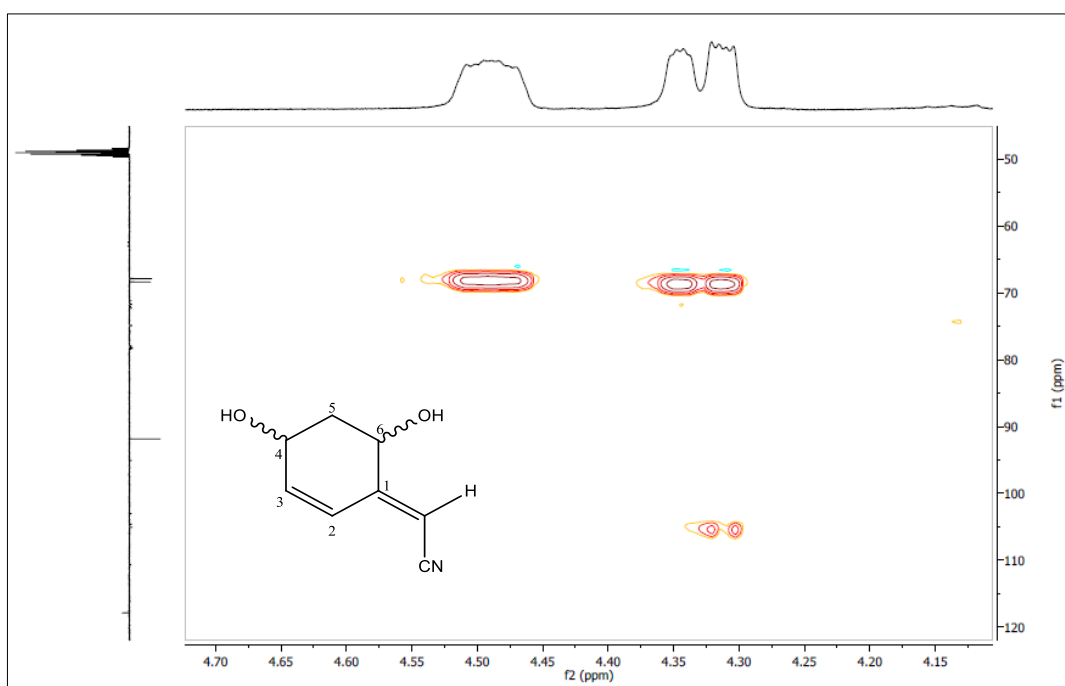


Figura 68 - Expansão do mapa de contorno HSQC da substância Ct-8 (CD₃OD, 400 x 100 MHz) na região de 1,2-2,8 ppm x 5-75 ppm.

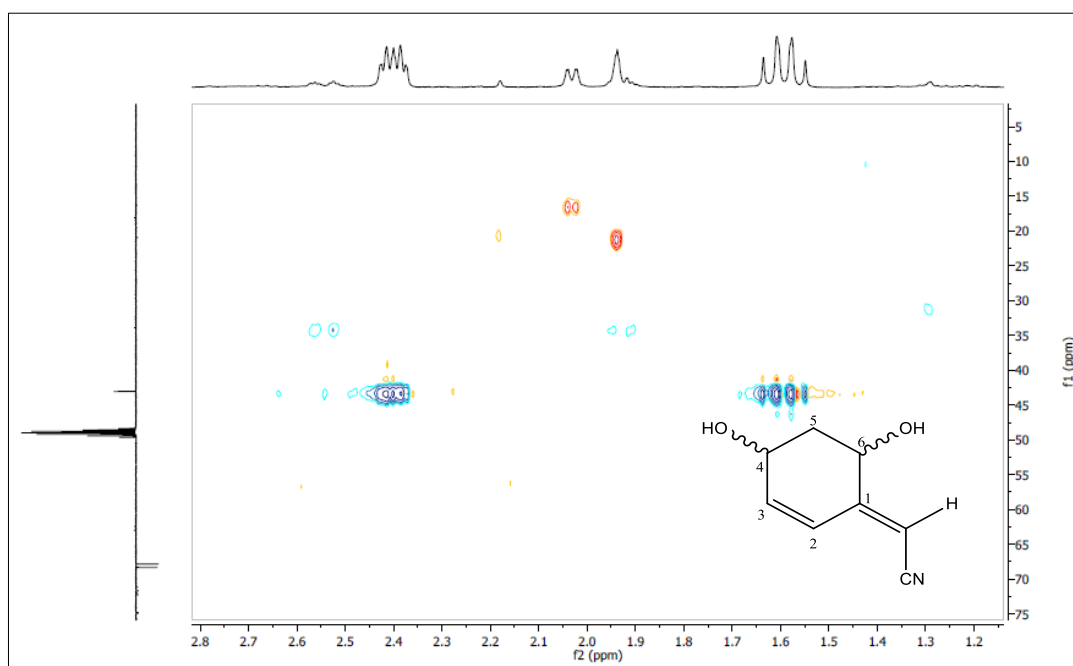


Figura 69 - Mapa de contorno HMBC da substância Ct-8 (CD₃OD, 400 x 100 MHz).

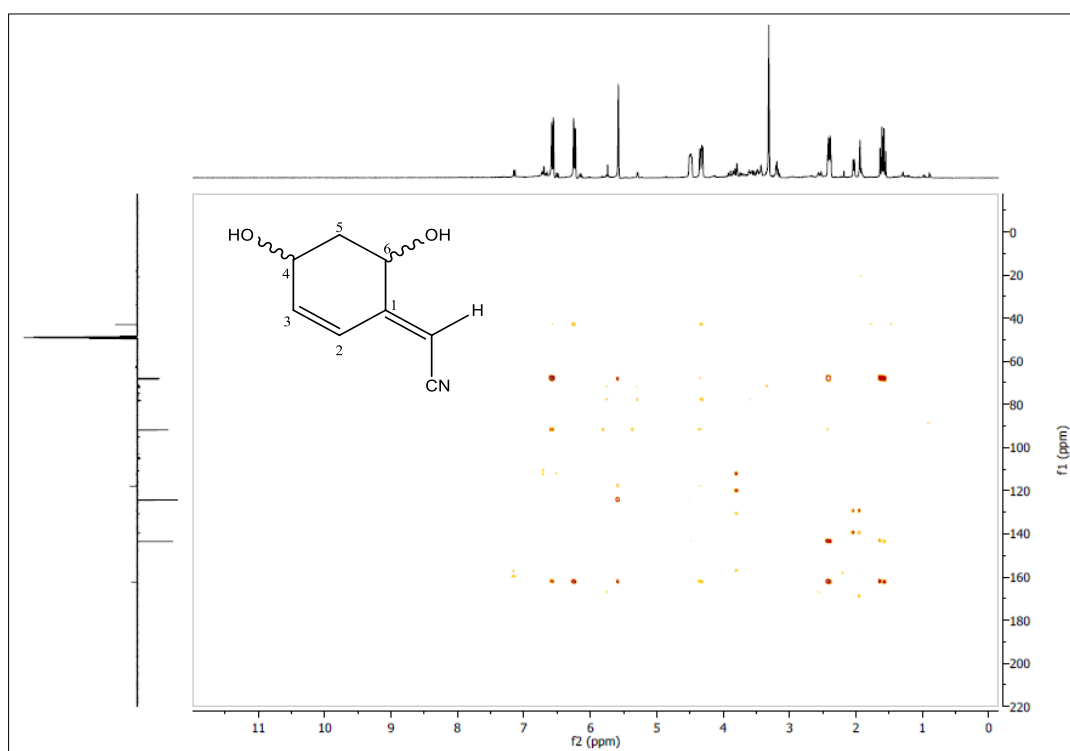


Figura 70 - Expansão do mapa de contorno HMBC da substância Ct-8 (CD₃OD, 400 x 100 MHz) na região de 5,0-7,3 ppm x 20-180 ppm.

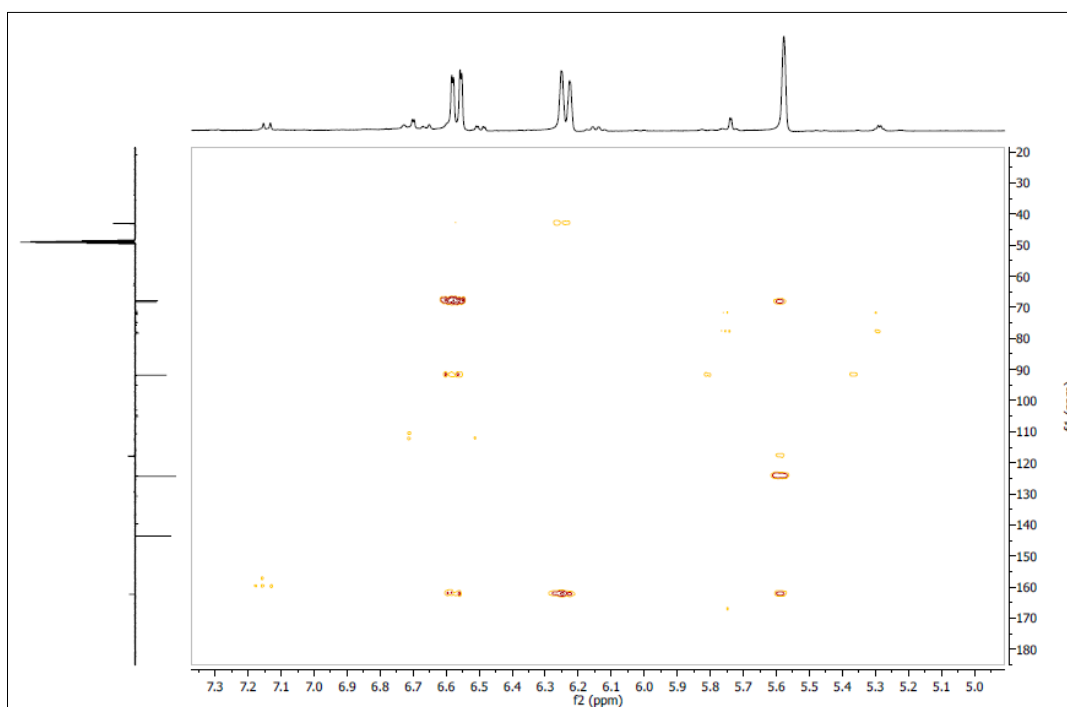


Figura 71 - Mapa de contorno COSY da substância Ct-8 (CD₃OD, 100 x 100 MHz).

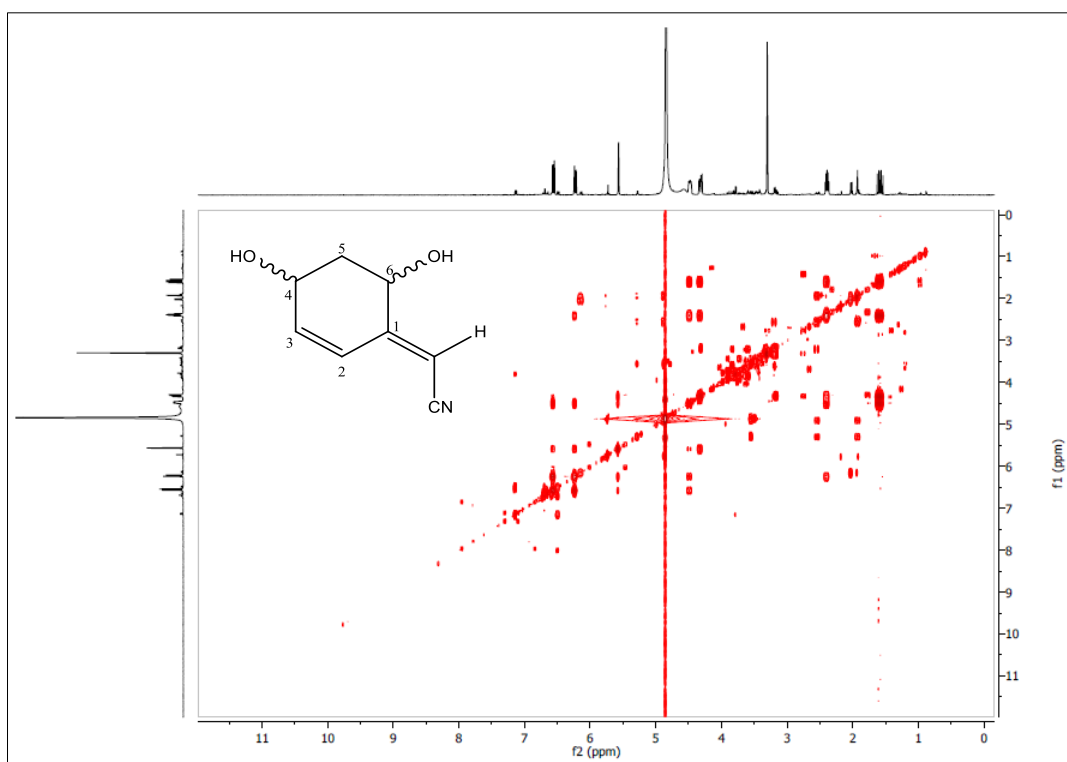


Figura 72 - Expansão do mapa de contorno COSY da substância Ct-8 (CD_3OD , 100 x 100 MHz) na região de 5,3-6,8 ppm x 1,0-9,0 ppm.

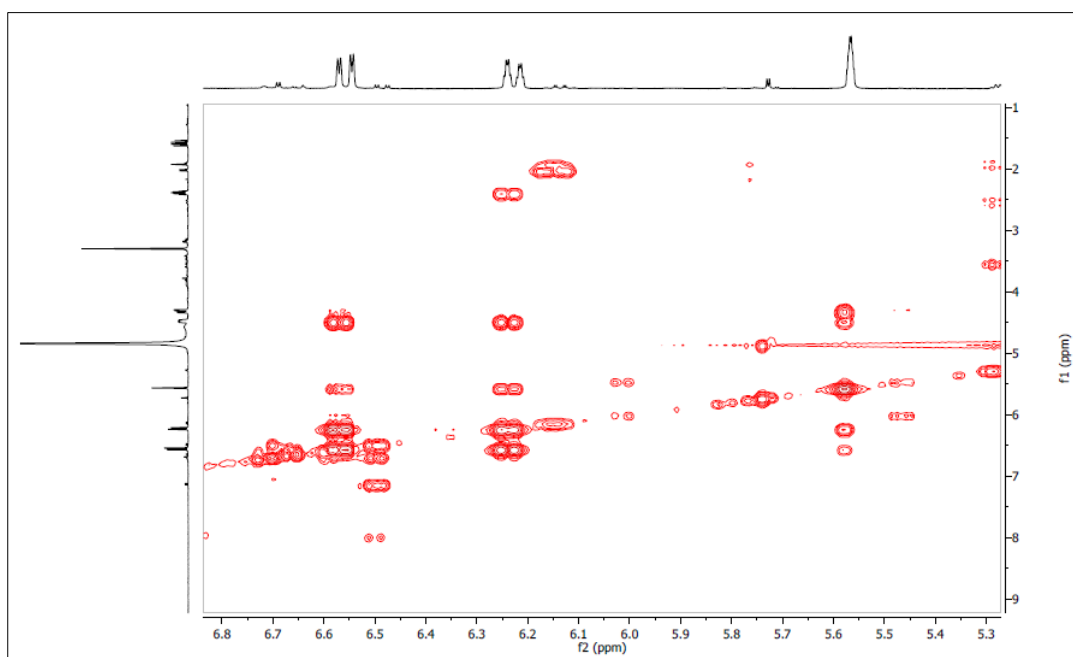


Figura 73 - Expansão do mapa de contorno COSY da substância Ct-8 (CD_3OD , 100 x 100 MHz) na região de 3,7-5,1 ppm x 1,0-8,0 ppm.

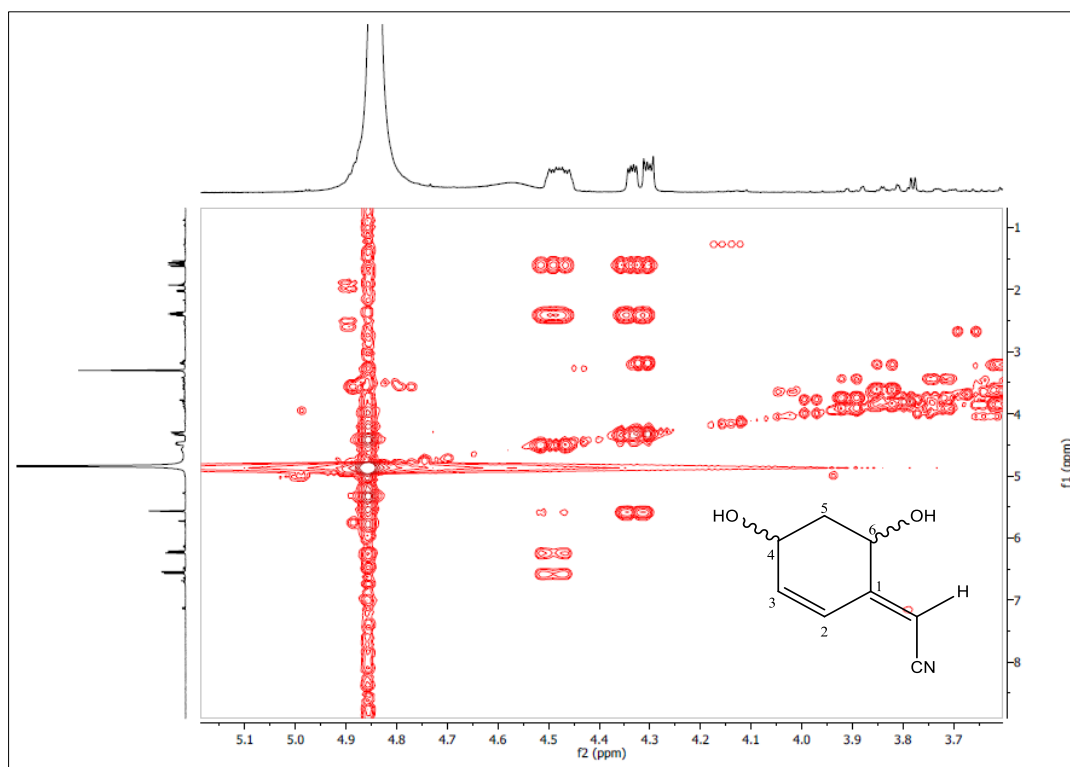


Figura 74 - Expansão do mapa de contorno COSY da substância Ct-8 (CD₃OD, 100 x 100 MHz) na região de 0,6-2,8 ppm x 1,0-7,0 ppm.

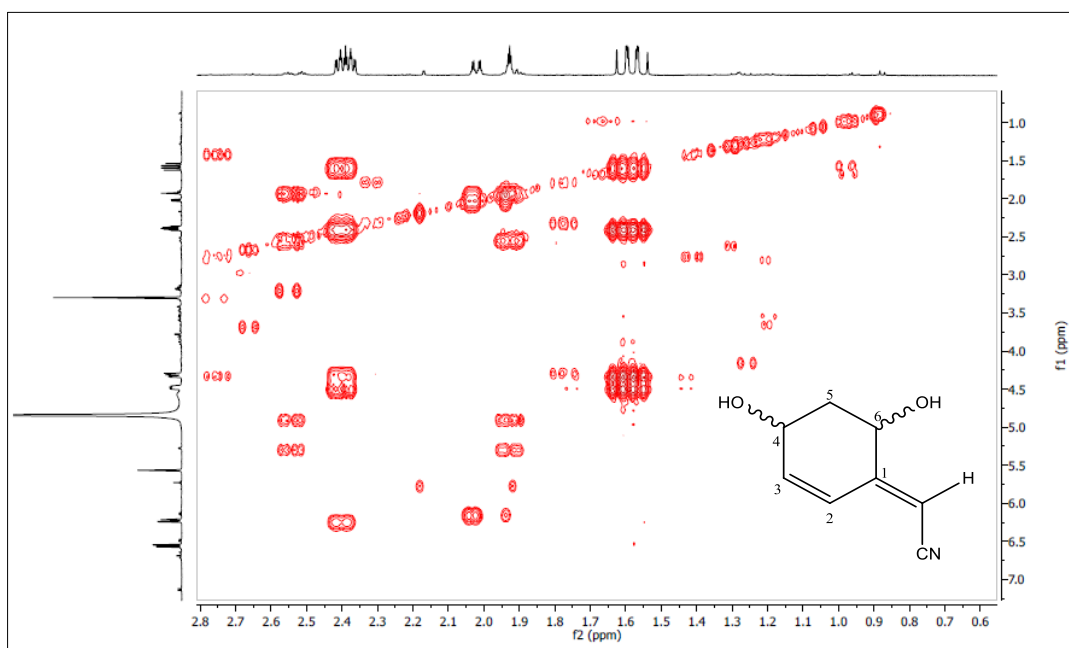


Figura 75 - Mapa de contorno NOESY da substância Ct-8 (CD₃OD, 100 x 100 MHz).

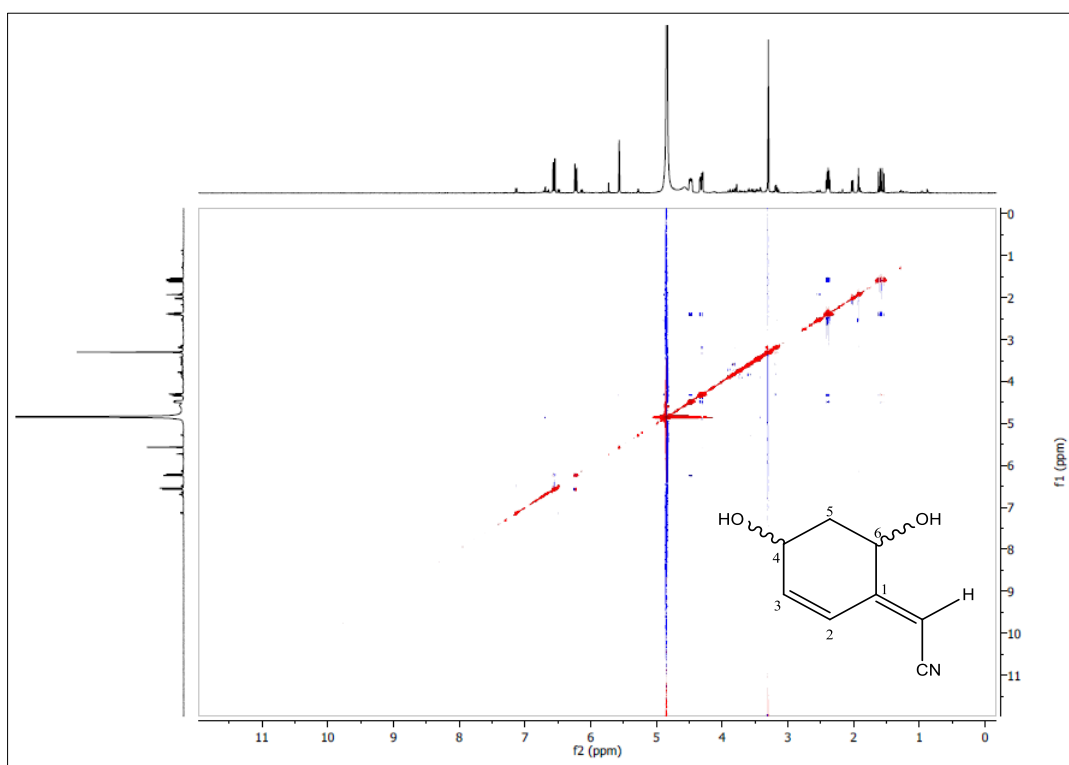
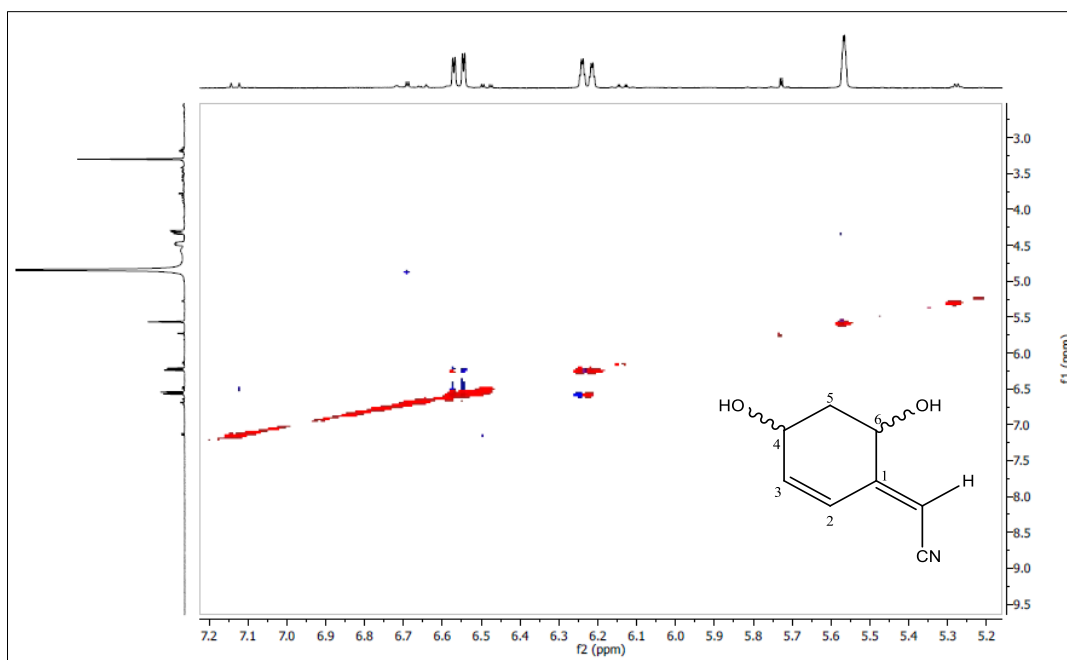


Figura 76 - Expansão do mapa de contorno NOESY da substância Ct-8 (CD₃OD, 100 x 100 MHz) na região de 5,2-7,2 ppm x 3,0-9,5 ppm.



5.11 Identificação estrutural de Ct-9

A substância codificada como **Ct-9** foi isolada como um sólido marrom com 3,9 mg, coletada no tempo de retenção de 54,8 min (Figura 9, pág. 51).

No espectro de RMN de ¹³C-BB obtido a 100 MHz em CD₃OD (Figura 78, pág. 102) mostrou a presença de 9 sinais. Destes quatro foram atribuídos a carbonos não hidrogenados (C) e cinco a carbonos metínicos (CH). Os sinais em δ_c 128,0; 115,0; 146,1; 149,1; 116,7; 122,6 foram atribuídos aos carbonos sp² C-1; C-2; C-3; C-4; C-5 e C-6, respectivamente. Devido às desproteções dos carbonos sp² C-3 e C-4 em relação aos outros carbonos sp², sugeriu-se que essas posições estejam oxigenadas. Os sinais em δ_c 146,7 e 116,5 foram atribuídos aos carbonos olefínicos C-7 e C-8, respectivamente (Tabela 11, pág. 101).

No espectro de RMN de ¹H obtido a 400 MHz em CD₃OD (Figura 79, pág. 102) foram observados os sinais em δ_H 7,49 (*d*, *J* = 16,0 Hz) e δ_H 6,24 (*d*, *J* = 16,0 Hz), que foram atribuídos aos dois prótons olefínicos H-7 e H-8, respectivamente, tendo a configuração *trans* confirmada pelo valor da constante de acoplamento, com valor de *J* = 16,0 Hz. Os sinais em δ_H 7,03 (*d*, *J* = 2,0 Hz), δ_H 6,92 (*dd*, *J* = 8,0; 2,0 Hz) e δ_H 6,78 (*d*, *J* = 8,4 Hz), sugeriram a presença de um anel aromático com um sistema ABX (Tabela 11).

No mapa de contorno de HMBC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) (Figura 81, pág. 103) foi observada a correlação do próton em δ_{H} 7,49 (H-7) com um carbono em δ_{C} 172,2 (COOH), confirmando a presença da carbonila de ácido em um sistema α , β -insaturado.

Após as análises de RMN de ^1H , ^{13}C , HMBC e comparações com os dados encontrados na literatura, foi possível concluir que **Ct-9** trata-se do ácido cafeico (Figura 77), um ácido fenólico que já foi relatado na espécie em estudo.

Figura 77 - Estrutura química do ácido cafeico.

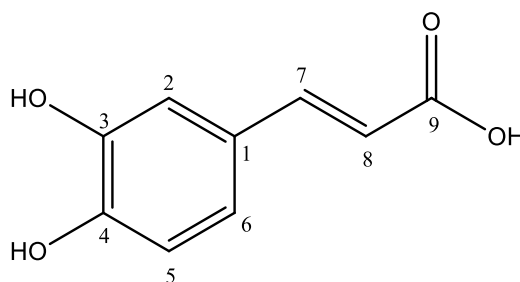
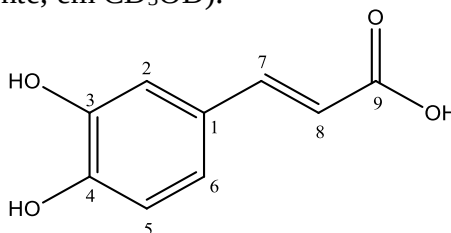


Tabela 11 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C -BB de **Ct-9** em comparação com os dados na literatura (400 e 100 MHz, respectivamente, em CD_3OD).



Ct-9			HONG <i>et al.</i>, 2016^a	
Nº	^1H , mult. (<i>J</i> em Hz)	^{13}C	^1H , mult. (<i>J</i> em Hz)	^{13}C
1	-	128,0	-	127,9
2	7,03 (<i>d</i> , <i>J</i> = 2,0 Hz)	115,0	7,03 (<i>d</i> , <i>J</i> = 2,1 Hz)	115,0
3	-	146,1	-	146,7
4	-	149,1	-	149,4
5	6,78 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,4 Hz)	116,7	6,77 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,4 Hz)	116,5
6	6,92 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,0; 2,0 Hz)	122,6	6,92 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,4; 2,1 Hz)	122,8
7	7,49 (<i>d</i> , <i>J</i> = 16,0 Hz)	146,7	7,51 (<i>d</i> , <i>J</i> = 16,1 Hz)	146,8
8	6,24 (<i>d</i> , <i>J</i> = 16,0 Hz)	116,5	6,22 (<i>d</i> , <i>J</i> = 16,1 Hz)	115,9
9	-	172,2	-	171,6

^a Obtido em equipamento de RMN de 700 e 175 MHz para ^1H e ^{13}C , respectivamente, em CD_3OD .

Figura 78 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (CD_3OD , 100 MHz) de Ct-9.

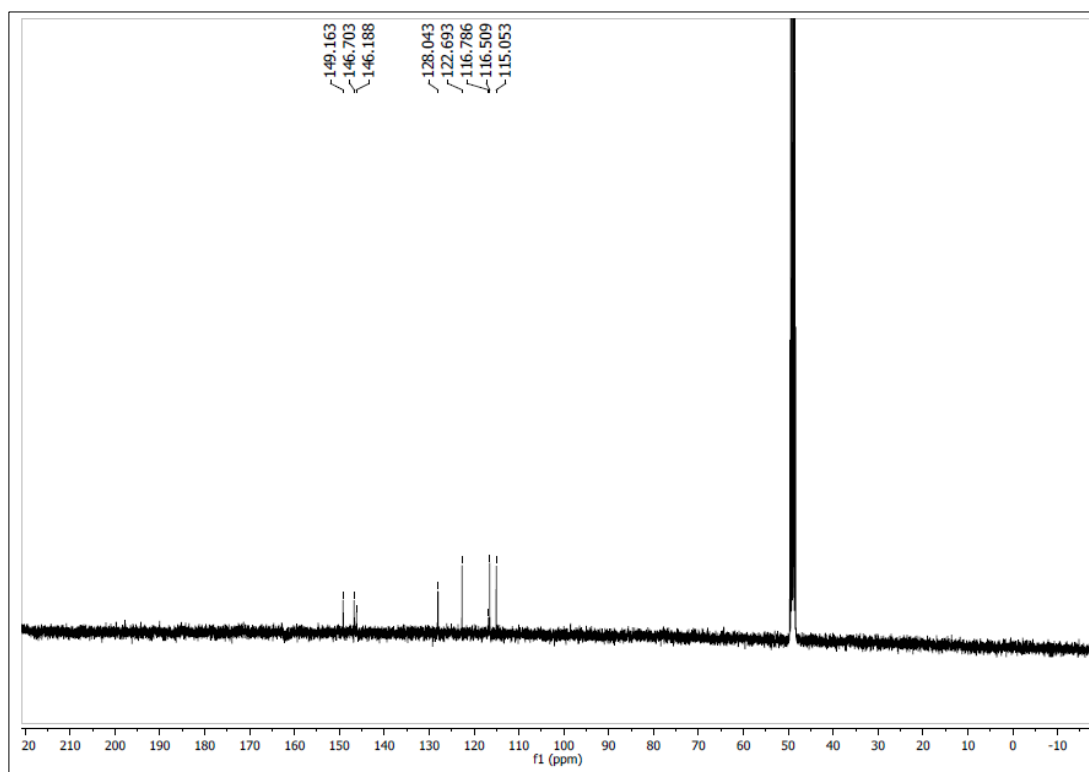


Figura 79 - Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-9.

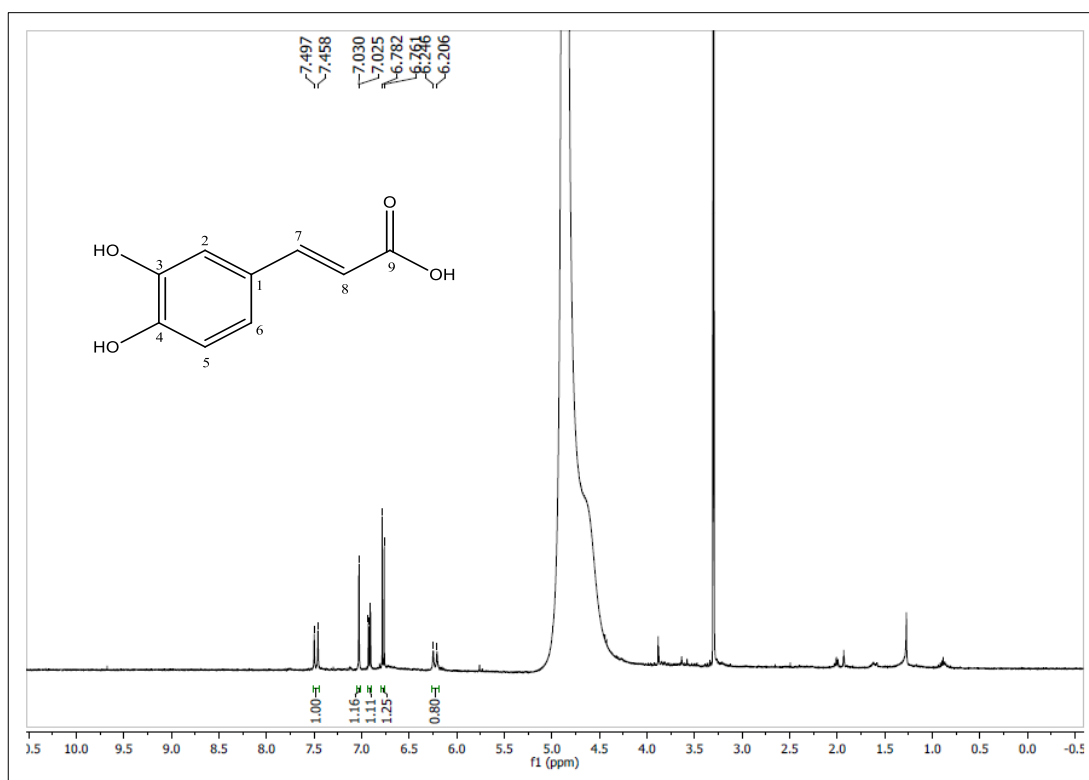


Figura 80 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de Ct-9 na região de 6,1-7,7 ppm.

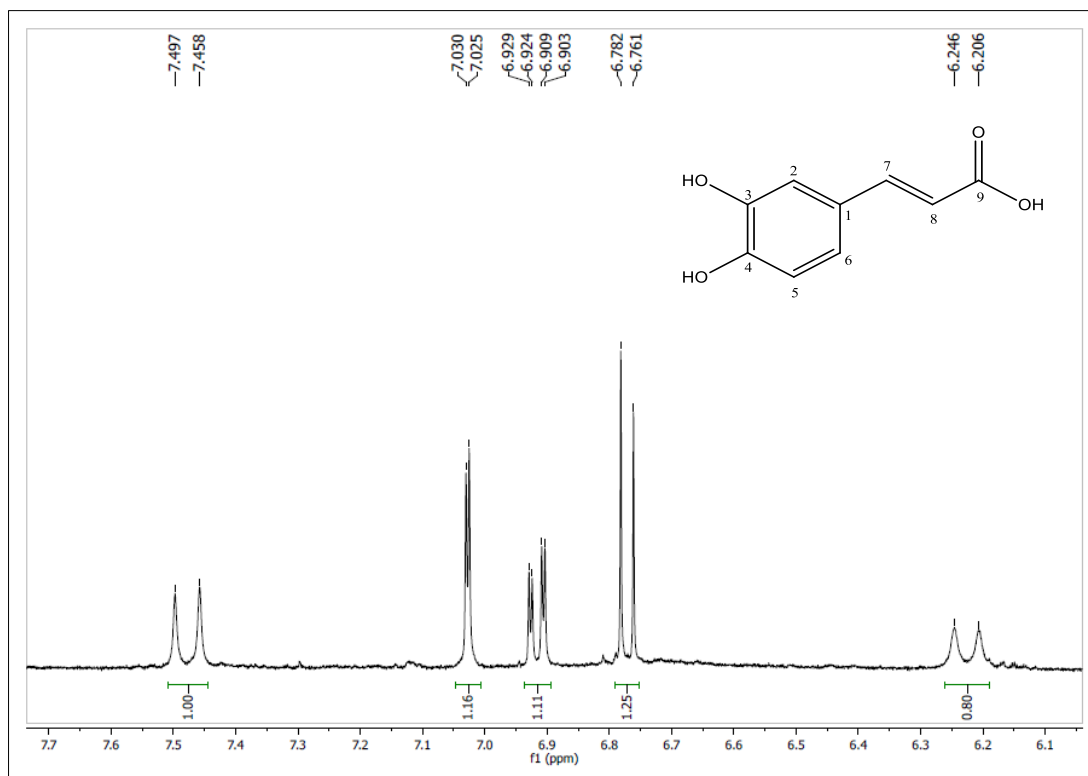


Figura 81 - Mapa de contorno HMBC da substância Ct-9 (CD_3OD , 400 x 100 MHz).

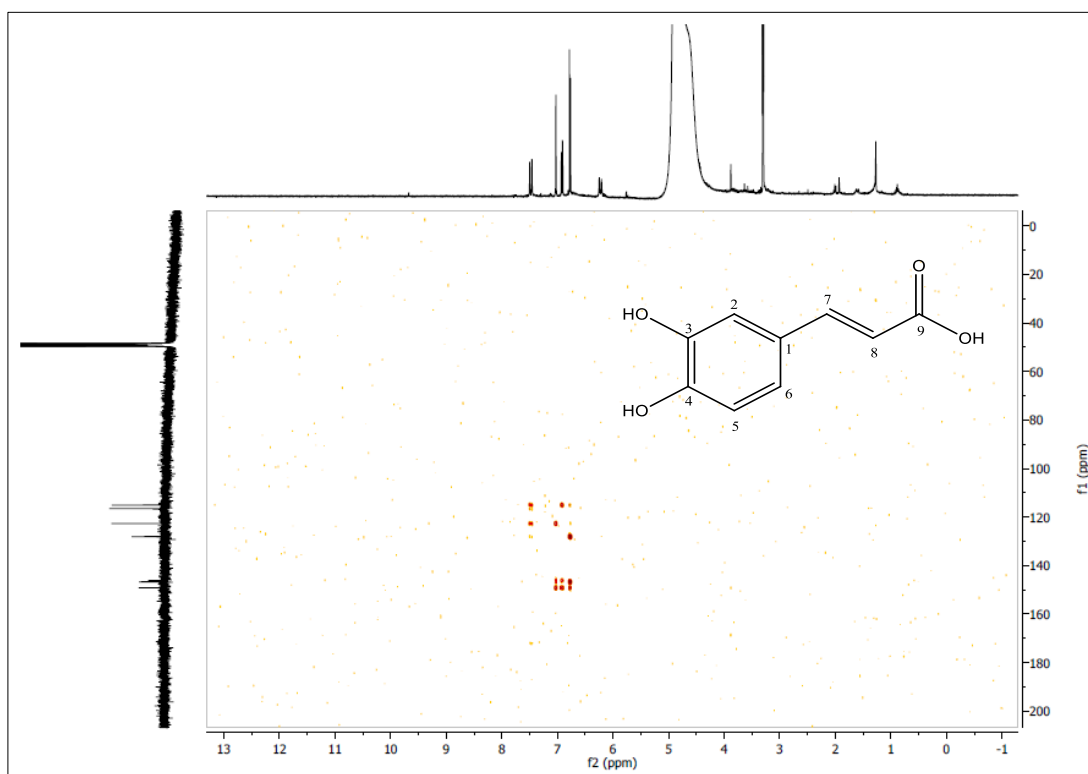
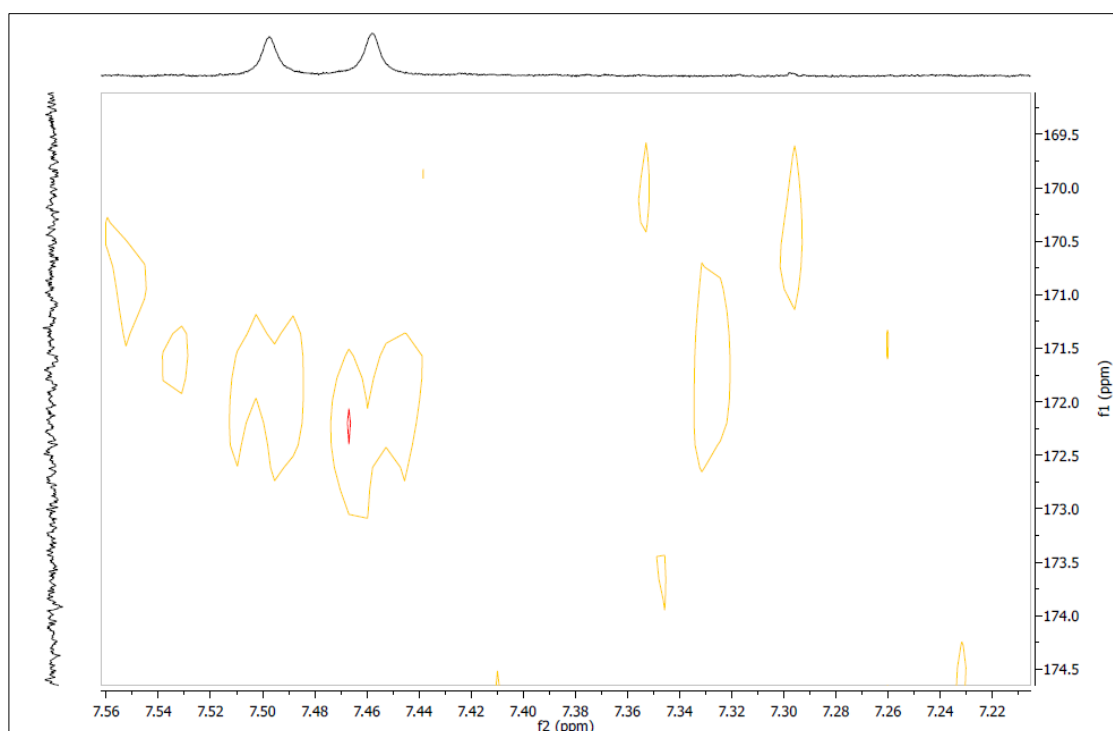


Figura 82 - Expansão do mapa de contorno HMBC da substância Ct-9 (CD₃OD, 400 x 100 MHz) na região de 7,2-7,5 ppm x 169-174 ppm.



6 CONCLUSÕES

A partir do estudo fitoquímico das folhas e ramos da espécie *Cordia trichotoma* foi possível isolar nove substâncias, sendo estas pertencentes a quatro classes de metabólitos secundários: um ácido fenilacético, cinco ácidos fenólicos, duas agliconas de glicosídeos cianogênicos e um derivado do ciclohexilidenoacetonitrila.

Através de métodos espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C unidimensionais como também de técnicas bidimensionais (HMBC, HSQC, COSY E NOESY), IV e comparações com os dados relatados na literatura, foi possível identificar as substâncias como sendo o etil-3,4-dihidroxifenilacetato, ácido rosmarínico, ácido cafeico, ácido *p*-hidroxibenzoico, *p*-hidroxibenzaldeído, cafeato de etila, 4-hidroxibenzenoacetonitrila, 2-hidroxibenzenoacetonitrila e *E*-coclauril.

O 2-hidroxibenzenoacetonitrila está sendo relatado pela primeira vez como um produto natural de origem vegetal, após levantamento bibliográfico nos principais bancos de dados. Os compostos *E*-coclauril e 4-hidroxibenzenoacetonitrila estão sendo relatados pela primeira vez na família Boraginaceae. O cafeato de etila está sendo relatado pela primeira vez no gênero *Cordia*. O *p*-hidroxibenzaldeído e etil-3,4-dihidroxifenilacetato estão sendo relatados pela primeira vez na espécie *C. trichotoma* e os demais compostos já isolados nesta espécie.

Diante disto, este trabalho contribuiu com a ampliação do conhecimento fitoquímico da família Boraginaceae, por meio do isolamento de novos compostos da espécie *C. trichotoma*. Desta forma, estimulando novos estudos, relacionados a avaliação das atividades biológicas dos constituintes isolados e estudos fitoquímicos com espécies desta família.

REFERÊNCIAS

- ABOUEM, Z. A. *et al.* Biological studies on nitrogen-containing compounds from *Campylospermum Oliveranum* and *Campylospermum sulcatum* (Ochnaceae). **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p. 252-256, 2014.
- AGRA, M. F.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 17, n. 1, p. 114-140, 2007.
- AL-ATI, T. Assyrian plum (*Cordia myxa* L.). **Postharvest Biology and Technology of Tropical and Subtropical Fruits**, p. 116-126e, 2011.
- AL-AWADI, F. M. *et al.* Anti-inflammatory effects of *Cordia myxa* fruit on experimentally induced colitis in rats. **Nutrition**, v. 17, n. 5, p. 391-396, 2001.
- AL-SHEHBAZ, I. A. The genera of Boraginaceae in the southeastern United States. **Journal of the Arnold Arboretum. Supplementary Series**, v. 1, p. 1-169, 1991.
- AL-SNAFI, A. E. The pharmacological and therapeutic importance of *Agrimonia eupatoria*-A review. **Asian Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 5, n. 2, p. 112-117, 2015.
- ALINIAN, S.; RAZMJOO, J.; ZEINALI, H. Flavonoids, anthocynins, phenolics and essential oil produced in cumin (*Cuminum cyminum* L.) accessions under different irrigation regimes. **Industrial Crops and Products**, v. 81, p. 49-55, 2016.
- ANDJELKOVIĆ, M. *et al.* Iron-chelation properties of phenolic acids bearing catechol and galloyl groups. **Food chemistry**, v. 98, n. 1, p. 23-31, 2006.
- ARAÚJO, E. M. P. Técnicas espectroscópicas e quimiométricas como ferramentas na confirmação da estrutura de substâncias isoladas de produtos naturais ou obtidas por síntese. **Tese**, 2012.
- ARAUJO, M. M. *et al.* Growth of *Cordia trichotoma* seedlings in different sizes of recipients and doses of fertilizer. **African Journal of Agricultural Research**, v. 11, n. 28, p. 2450-2455, 2016.
- ASADI, S. *et al.* In vitro antioxidant activities and an investigation of neuroprotection by six *Salvia* species from Iran: a comparative study. **Food and chemical toxicology**, v. 48, n. 5, p. 1341-1349, 2010.
- ATOUI, A. K. *et al.* Tea and herbal infusions: their antioxidant activity and phenolic profile. **Food chemistry**, v. 89, n. 1, p. 27-36, 2005.
- BAK, S. Clonagem de três citocromos do tipo A P450, CYP71E1, CYP98 e CYP99 de *Sorghum bicolor* (L.) Moench por uma abordagem de PCR e identificação por expressão em *Escherichia coli* de CYP71E1 como um citocromo multifuncional P450 na biossíntese do glicosídeo cianogênico dhurrin. **Plant Molecular Biology**, v. 36, n. 3, p. 393-405, 1998.

BAK, S. *et al.* Cyanogenic glycosides: a case study for evolution and application of cytochromes P450. **Phytochemistry Reviews**, v. 5, n. 2, p. 309-329, 2006.

BALLHORN, D. J. *et al.* Quantitative variability of direct chemical defense in primary and secondary leaves of lima bean (*Phaseolus lunatus*) and consequences for a natural herbivore. **Journal of chemical ecology**, v. 34, n. 10, p. 1298-1301, 2008a.

BALLHORN, D. J. *et al.* Trade-offs between direct and indirect defences of lima bean (*Phaseolus lunatus*). **Journal of Ecology**, v. 96, n. 5, p. 971-980, 2008b.

BARCELOS, I. B. *et al.* Análise fitoquímica e das atividades citotóxica, antioxidante, e antibacteriana das flores de *Tabebuia serratifolia* (Vahl) Nicholson. **Revista fitos**, v. 11, n. 1, p. 9-23, 2017.

BECKMAN, C. H. Phenolic-storing cells: keys to programmed cell death and periderm formation in wilt disease resistance and in general defence responses in plants. **Physiological and molecular plant pathology**, v. 57, n. 3, p. 101-110, 2000.

BERGHETTI, Á. *et al.* Seedling morphology and control of pathogens in seeds of *Cordia trichotoma*. **Floresta e Ambiente**, v. 22, n. 1, p. 99-106, 2015.

BETTAIEB, I. *et al.* Drought effects on polyphenol composition and antioxidant activities in aerial parts of *Salvia officinalis* L. **Acta Physiologiae Plantarum**, v. 33, n. 4, p. 1103-1111, 2011.

BHATTACHARYA, P.; SAHA, A. Evaluation of reversible contraceptive potential of *Cordia dichotoma* leaves extract. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 23, n. 2, p. 342-350, 2013.

BJARNHOLT, N. *et al.* Diversification of an ancient theme: hydroxynitrile glucosides. **Phytochemistry**, v. 69, n. 7, p. 1507-1516, 2008.

BJARNHOLT, N.; MOLLER, B. L. Hydroxynitrile glucosides. **Phytochemistry**, v. 69, n. 10, p. 1947-1961, 2008.

BOLARINWA, I. F.; ORFILA, C.; MORGAN, M. R. A. Amygdalin content of seeds, kernels and food products commercially-available in the UK. **Food chemistry**, v. 152, p. 133-139, 2014.

BOUDET, A. M. Evolution and current status of research in phenolic compounds. **Phytochemistry**, v. 68, n. 22-24, p. 2722-2735, 2007.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Biodiversidade Brasileira 2019**. 2019. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/biodiversidade/biodiversidade-brasileira>. Acesso em: 27 maio de 2021.

BUHRMESTER, R. A.; EBINGER, J. E.; SEIGLER, D. S. Sambunigrin and cyanogenic variability in populations of *Sambucus canadensis* L.(Caprifoliaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 28, n. 7, p. 689-695, 2000.

- BURKE, J. J. *et al.* Leaf dhurrin content is a quantitative measure of the level of pre-and postflowering drought tolerance in sorghum. **Crop Science**, v. 53, n. 3, p. 1056-1065, 2013.
- CADORIN, D. A. *et al.* Methyl jasmonate and stem bending hardening and initial growth of *Cordia trichotoma* SEEDLINGS. **Cerne**, v. 21, n. 4, p. 657-664, 2016.
- CARLSEN, S. C. K *et al.* Allelochemicals in rye (*Secale cereale* L.): cultivar and tissue differences in the production of benzoxazinoids and phenolic acids. **Natural product communications**, v. 4, n. 2, p. 1934578X0900400206, 2009.
- CARVALHO, P. E. R. **Espécies arbóreas brasileiras**. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica, 2003.
- CARVALHO, P. E. R. Louro pardo. **Embrapa Florestas-Circular Técnica (INFOTECA-E)**, 2002.
- CAVALCANTI, Y. W. *et al.* Atividade antifúngica de extratos vegetais brasileiros sobre Cepas de *Candida*. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v.16, n.1, p.43-48, 2012.
- CHASE, M. W. *et al.* An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 181, n. 1, p. 1-20, 2016.
- CHAUDHARY, S. *et al.* Antidiabetic aptitude of *Cordia sebestena* and its outcome on biochemical parameters, serum electrolytes, and hematological markers. **Pharmacognosy Journal**, v. 11, n. 2, 2019.
- CHEN, C. C. *et al.* Bauhinin, a new nitrile glucoside from *Bauhinia championii*. **Journal of Natural Products**, v. 48, n. 6, p. 933-937, 1985.
- CHUNG, I. M. *et al.* Resveratrol accumulation and resveratrol synthase gene expression in response to abiotic stresses and hormones in peanut plants. **Plant Science**, v. 164, n. 1, p. 103-109, 2003.
- COHEN, S. D.; KENNEDY, J. A. Plant metabolism and the environment: implications for managing phenolics. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 50, n. 7, p. 620-643, 2010.
- CRAGG, G. M; NEWMAN, D. J. Natural Products as Source of New Drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**. v. 79, p. 629-661, 2016.
- DAHLER, J. M.; MCCONCHIE, C.; TURNBULL, C. G. N. Quantification of cyanogenic glycosides in seedlings of three *Macadamia* (Proteaceae) species. **Australian Journal of Botany**, v. 43, n. 6, p. 619-628, 1995.
- DE ALMEIDA RODRIGUES, T. *et al.* A valorização das plantas medicinais como alternativa à saúde: um estudo etnobotânico. **Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais**, v. 11, n. 1, p. 411-428, 2020.
- DEWICK, P. M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. 3 ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2009.

- DOUGLAS, M. H. *et al.* Essential oils from New Zealand manuka: triketone and other chemotypes of *Leptospermum scoparium*. **Phytochemistry**, v. 65, n. 9, p. 1255-1264, 2004.
- DUMITRIU, D. *et al.* Grape pomace extract improves the in vitro and in vivo antioxidant properties of wines from sun light dried Pedro Ximénez grapes. **Journal of functional foods**, v. 17, p. 380-387, 2015.
- ELNOUR, A. A. M. *et al.* Challenges of extraction techniques of natural antioxidants and their potential application opportunities as anti-cancer agents. **Health Science Journal**, v. 12, n. 5, p. 596, 2018.
- ELO MANGA, S. S.; MESSANGA, B. B.; SONDEGAM, B. L. 7, 8 Dihydrobenzofuranones from *Ouratea reticulata*. **Fitoterapia (Milano)**, v. 72, n. 6, p. 706-708, 2001.
- EL-SEEDI, H. R. *et al.* Biosynthesis, natural sources, dietary intake, pharmacokinetic properties, and biological activities of hydroxycinnamic acids. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 60, n. 44, p. 10877-10895, 2012.
- FLEMATTI, G. R. *et al.* Karrikin and cyanohydrin smoke signals provide clues to new endogenous plant signaling compounds. **Molecular Plant**, v. 6, n. 1, p. 29-37, 2013.
- GANJEWALA, D. Advances in cyanogenic glycosides biosynthesis and analyses in plants: A review. **Acta Biologica Szegediensis**, v. 54, n. 1, p. 1-14, 2010.
- GARCIA-SALAS, P. *et al.* Phenolic-compound-extraction systems for fruit and vegetable samples. **Molecules**, v. 15, n. 12, p. 8813-8826, 2010.
- GIULIETTI, A. M. *et al.* Biodiversity and conservation of plants in Brazil. **Conserv. Biol.**, v.19, n.3, p.632-639, 2005.
- GIURLEO, D. **A phytochemical exploration of Griffonia simplicifolia seeds and leaves**. 2017. Tese de Doutorado. Rutgers University-Graduate School-New Brunswick.
- GLEADOW, R. M.; MOLLER, B. L. Cyanogenic glycosides: synthesis, physiology, and phenotypic plasticity. **Annual review of plant biology**, v. 65, p. 155-185, 2014.
- GLEADOW R. M.; WOODROW I. E. Temporal and spatial variation in cyanogenic glycosides in *Eucalyptus cladocalyx*. **Tree Physiol.** v. 20, n. 9, p. 591–598, 2000.
- GODINHO, C. S. *et al.* Estudo fitoquímico de espécies arbóreas do cerrado. **Revista Multi-texto**, v. 3, n. 2, p. 64-70, 2016.
- GRINGS, M., BRACK, P. *Cordia trichotoma*: louro-pardo. In: Coradin, L., Simiski, A., Reis, A. (Eds.), Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial: plantas para o futuro-região Sul. **MMA, Brasília**, p. 453-456, 2011.
- GROSS, G. G. **Biosynthesis and metabolism of phenolic acids and monolignols**. Academic Press: Orlando, FL, 1985.

- HALKIER, B. A.; MOLLER, B. L. The biosynthesis of cyanogenic glucosides in higher plants. Identification of three hydroxylation steps in the biosynthesis of dhurrin in *Sorghum bicolor* (L.) Moench and the involvement of 1-ACI-nitro-2-(p-hydroxyphenyl) ethane as an intermediate. **Journal of Biological Chemistry**, v. 265, n. 34, p. 21114-21121, 1990.
- HARBORNE, J. B. General procedures and measurement of total phenolics. **Methods in plant biochemistry**, v. 1, p. 1-28, 1989.
- HAYES, C. M. *et al.* Discovery of a Dhurrin QTL in Sorghum: Co-localization of Dhurrin Biosynthesis and a Novel Stay-green QTL. **Crop Science**, v. 56, n. 1, p. 104-112, 2016.
- HELENO, S. A. *et al.* Bioactivity of phenolic acids: Metabolites versus parent compounds: A review. **Food chemistry**, v. 173, p. 501-513, 2015.
- HOANG, Q. H. *et al.* Menisdaurin va axit rosmarinic phan lap tu cay cuom rung hoa dai (*Ehretia longiflora* champ Boraginaceae. **Tap chi hoa hoc T.** v. 47, n. 1, p. 90-94, 2009.
- HONG, S. S. *et al.* Coixlachryside A: A new lignan glycoside from the roots of *Coix lachryma-jobi* L. var. ma-yuen Stapf. **Phytochemistry Letters**, v. 17, p. 152-157, 2016.
- HUANG, L. *et al.* Pro-coagulant activity of phenolic acids isolated from *Blumea riparia*. **Natural product communications**, v. 5, n. 8, p. 1934578X1000500824, 2010.
- HUSSAIN, N.; KAKOTI, B. B. Review on ethnobotany and phytopharmacology of *Cordia dichotoma*. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 3, n. 1, p. 110-113, 2013.
- HUYEN, V. T. T. *et al.* Antimicrobial metabolites from *Streptomyces* sp. strain PDH23 derived from marine sponge *Rhabdastrella globostellata*. **Bangladesh Journal of Pharmacology**, v. 15, n. 2, p. 69-70, 2020.
- IGNAT, I.; VOLF, I.; POPA, V. I. A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. **Food chemistry**, v. 126, n. 4, p. 1821-1835, 2011.
- JAMKHANDI, P. G. *et al.* Plant profile, phytochemistry and pharmacology of *Cordia dichotoma* (Indian cherry): A review. **Asian Pacific journal of tropical biomedicine**, v. 3, n. 12, p. 1009-1012, 2013.
- JASIEM, T. M. *et al.* Phytochemical study and antibacterial activity of crude alkaloids and mucilage of *Cordia myxa* in Iraq. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 39, n. 1, p. 232-6, 2016.
- JUSTESEN, U.; KNUTHSEN, P.; LETH, T. Quantitative analysis of flavonols, flavones, and flavanones in fruits, vegetables and beverages by high-performance liquid chromatography with photo-diode array and mass spectrometric detection. **Journal of Chromatography A**, v. 799, n. 1-2, p. 101-110, 1998.
- KAHN, R. A. *et al.* Isolation and reconstitution of cytochrome P450ox and in vitro reconstitution of the entire biosynthetic pathway of the cyanogenic glucoside dhurrin from sorghum. **Plant physiology**, v. 115, n. 4, p. 1661-1670, 1997.

KANIE, K. *et al.* Self-assembly of thermotropic liquid-crystalline folic acid derivatives: hydrogen-bonded complexes forming layers and columns. Basis of a presentation given at Materials Discussion No. 4, 11–14 September 2001, Grasmere, UK. **Journal of Materials Chemistry**, v. 11, n. 11, p. 2875-2886, 2001.

KAUR, P. *et al.* An Efficient Microwave Assisted Extraction of Phenolic Compounds and Antioxidant Potential of *Ginkgo biloba*. **Natural product communications**, v. 7, n. 2, p. 1934578X1200700222, 2012.

KAUSHIK, P. *et al.* Breeding vegetables with increased content in bioactive phenolic acids. **Molecules**, v. 20, n. 10, p. 18464-18481, 2015.

KENDIR, G. *et al.* Leaf essential oil analysis and anatomical study of *Cordia myxa* from Turkey. **Plant Biosystems-An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology**, p. 1-7, 2020.

KENNEDY, D. O.; WIGHTMAN, E. L. Herbal extracts and phytochemicals: plant secondary metabolites and the enhancement of human brain function. **Advances in Nutrition**, v. 2, n. 1, p. 32-50, 2011.

KIM, Da-H. *et al.* Changes of phytochemical components (urushiols, polyphenols, gallotannins) and antioxidant capacity during *Fomitella fraxinea*-mediated fermentation of *Toxicodendron vernicifluum* bark. **Molecules**, v. 24, n. 4, p. 683, 2019.

KUMAR, N. *et al.* Rare cyano glucosides from *Coldenia procumbens* Linn. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 12, p. 1394-1397, 2013.

LAMONT, B. B. Injury-induced cyanogenesis in vegetative and reproductive parts of two *Grevillea* species and their F1 hybrid. **Annals of Botany**, v. 71, n. 6, p. 537-542, 1993.

LECHTENBERG, M.; NAHRSTEDT, A. Cyanogenic glycosides. In: Ikan R, editor. Naturally Occurring Glycosides. **Chichester: John Wiley and sons**. p. 147–91, 1999.

LEE, H. M.; MOON, A. Amygdalin regulates apoptosis and adhesion in Hs578T triple-negative breast cancer cells. **Biomolecules & therapeutics**, v. 24, n. 1, p. 62, 2016.

LI, L. *et al.* Distribution of seven polyphenols in several medicinal plants of Boraginaceae in China. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 4, n. 12, p. 1216-1221, 2010.

LI, Z. H. *et al.* Phenolics and plant allelopathy. **Molecules**, v. 15, n. 12, p. 8933-8952, 2010.

MACEDO, J. A. B. **Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária à saúde: contribuição para profissionais prescritores**. 2016. 49 f. Especialização (Monografia), Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão da Inovação de Medicamentos da Biodiversidade, 2016.

MACHADO, G. G. *et al.* Germinação de diásporos e crescimento inicial de *Cordia trichotoma* (Vell.) Arrab. ex Steud (Boraginaceae). **Iheringia. Série Botânica**. v. 70, n. 2, p. 279-286, 2015.

MACIEL, M. A. M. *et al.* Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química nova**, v. 25, n. 3, p. 429-438, 2002.

MARTINS, M. C.; GARLET, T. M. B. Developing and disseminating knowledge on medicinal plants. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, v. 20, n. 1, p. 438-448, 2016.

MATIAS, E. F. F. *et al.* The genus *Cordia*: botanists, ethno, chemical and pharmacological aspects. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, n. 5, p. 542-552, 2015.

MEHRABANI, M. *et al.* Main phenolic compound of petals of *Echium amoenum* Fisch. and CA Mey., a famous medicinal plant of Iran. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 2, p. 65-69, 2005.

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

MELO, J. I. M. *et al.* Boraginaceae. In: FORZZA, R. C. *et al.* (Ed.). Lista de espécies da lora do Brasil. 2014. Rio de Janeiro: **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. Disponível em: <<http://loradobrasil.jbrj.gov.br/2010/FB016555>>. Acesso em: 27 mayo 2021.

MENEZES, J. E. S. A. *et al.* Trichotomol, a new cadinenediol from *Cordia trichotoma*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, n. 6, p. 787-790, 2001.

MENEZES, J. E. S.; LEMOS, T. L. G.; LOIOLA, O, D. Chemical constituents from *Cordia trichotoma*: cytotoxicity and larvicidal activity. **Brazilian Pharmacy Magazine**, v. 82 (1/2), p. 3-4, 2001.

MIRANDA, M. L. D. *et al.* Sesquiterpenos e outros constituintes das folhas de *Pterodon pubescens* Benth (Leguminosae). **Química Nova**, v. 37, n. 3, p. 473-476, 2014.

MOLLER, B. L. Functional diversifications of cyanogenic glucosides. **Current opinion in plant biology**, v. 13, n. 3, p. 337-346, 2010.

MUCHUWETI, M. *et al.* Phenolic composition and antioxidant properties of some spices. **American Journal of Food Technology**, v. 2, n. 5, p. 414-420, 2007.

NAPAL, G. N. D. *et al.* Response of *Epilachna paenulata* to two flavonoids, pinocembrin and quercetin, in a comparative study. **Journal of chemical ecology**, v. 36, n. 8, p. 898-904, 2010.

NÉMETH-ZÁMBORI, É. *et al.* Effect of water supply on growth and polyphenols of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) and thyme (*Thymus vulgaris* L.). **Acta Biologica Hungarica**, v. 67, n. 1, p. 64-74, 2016.

NIELSEN, K. A. *et al.* Leucine-derived cyano glucosides in barley. **Plant physiology**, v. 129, n. 3, p. 1066-1075, 2002.

NIELSEN, K. A. *et al.* Metabolon formation in dhurrin biosynthesis. **Phytochemistry**, v. 69, n. 1, p. 88-98, 2008.

NKANTCHOUA, G. C. N. *et al.* Anticonvulsant effects of *Senna spectabilis* on seizures induced by chemicals and maximal electroshock. **Journal of ethnopharmacology**, v. 212, p. 18-28, 2018.

OLIVEIRA, F. M. *et al.* Quantificação por CLAE de naftoquinonas do extrato das raízes de *Cordia leucocephala* Moric. **Holos**, v. 1, p. 41-48, 2012.

OZA, M. J.; KULKARNI, Y. A. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of the medicinal species of the genus *Cordia* (Boraginaceae). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 7, p. 755-789, 2017.

PANDEY, M. *et al.* Chemical examination of the extract of the wood of *Cordia macleodii*. **Acta Ciencia Indica Chemistry**, V. 37, p. 63– 67, 2011.

PARKS, J. *et al.* Glutarimide alkaloids and a terpenoid benzoquinone from *Cordia globifera*. **Journal of natural products**, v. 73, n. 5, p. 992-994, 2010.

PARR, A. J.; BOLWELL, G. P. Phenols in the plant and in man. The potential for possible nutritional enhancement of the diet by modifying the phenols content or profile. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 80, n. 7, p. 985-1012, 2000.

PAVIA, D. L. **Introdução à espectroscopia**. 5. Ed. Cengage Learning, 2015.

PEREIRA, D. M. *et al.* **Phenolics: From chemistry to biology**. 2009.

PIČMANOVÁ, M. *et al.* A recycling pathway for cyanogenic glycosides evidenced by the comparative metabolic profiling in three cyanogenic plant species. **Biochemical Journal**, v. 469, n. 3, p. 375-389, 2015.

QUALLEY, A. V. *et al.* Completion of the core β -oxidative pathway of benzoic acid biosynthesis in plants. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 40, p. 16383-16388, 2012.

QUIDEAU, S. *et al.* Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 3, p. 586-621, 2011.

RAMAWAT, K. G.; MÉRILLON, J. M. (Ed.). **Natural products: phytochemistry, botany and metabolism of alkaloids, phenolics and terpenes**. Heidelberg, Germany: Springer, 2013.

RICARDO, L. M. *et al.* Evidence of traditionality of Brazilian medicinal plants: The case studies of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) barks and *Copaifera* spp (copaíba) oleoresin in wound healing. **Journal Ethnopharmacology**, v. 219, p. 319-336, 2018.

ROBBINS, R. J.; BEAN, S. R. Development of a quantitative High-Performance Liquid Chromatography–photodiode array detection measurement system for phenolic acids. **Journal of Chromatography A**, v. 1038, n. 1-2, p. 97-105, 2004.

- ROBBINS, R. J. Phenolic acids in foods: an overview of analytical methodology. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 51, n. 10, p. 2866-2887, 2003.
- RODRIGUES, F. F. G. *et al.* Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of essential oil from *Cordia verbenacea* DC leaves. **Pharmacognosy research**, v. 4, n. 3, p. 161, 2012.
- RODRIGUES, L. S.; DA SILVA, A. R. A.; MACÊDO, A. A. M.; Noni (*Morinda citrifolia* Linn.): Determinação Fitoquímica e Potencial Antioxidante pelo Método DPPH. **Conexões-Ciência e Tecnologia**, v. 11, n. 4, p. 47-54, 2017.
- ROSA, C. DA; CÂMARA, S. G.; BÉRIA, J. U. Representações e intenção de uso da Fitoterapia na atenção básica à saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.1, p.311-318, 2011.
- SAITO, S. *et al.* Biosynthesis of rhodiocyanosides in *Lotus japonicus*: Rhodiocyanoside A is synthesized from (Z)-2-methylbutanaloxime via 2-methyl-2-butenenitrile. **Phytochemistry**, v. 77, p. 260-267, 2012.
- SEIGLER, D. S. *et al.* Cyanogenic glycosides and menisdaurin from *Guazuma ulmifolia*, *Ostrya virginiana*, *Tiquilia plicata*, and *Tiquilia canescens*. **Phytochemistry**, v. 66, n. 13, p. 1567-1580, 2005.
- SENS, S. L. **Alternativas para a auto-sustentabilidade dos xokleng da terra indígena Ibirama**. Santa Catarina, 2002. Dissertação de mestrado – Universidade Federal de Santa Catarina.
- SHAHIDI, F.; NACZK, M. **Phenolics in food and nutraceuticals**. CRC press, 2003.
- SHIMADA, M.; CONN, E. E. The enzymatic conversion of *p*-hydroxyphenylacetaldoxime to *p*-hydroxymandelonitrile. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 180, n. 1, p. 199-207, 1977.
- SHIRAKAWA, R. *et al.* Preparation of menisdaurigenin and related compounds. **Journal of natural medicines**, v. 73, n. 1, p. 236-243, 2019.
- SILVA, S. A. S. *et al.* Flavanonas isoladas das partes aéreas de *Cordia globosa* (Jacq.) Kunth (Boraginaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 5, p. 682-685, 2010.
- SILVA S. A. S. **Investigação fitoquímica de espécies do gênero cordia L. da flora paraibana (Boraginaceae)**. Paraíba, 2004. Tese de doutorado - Universidade Federal da Paraíba.
- SIMOES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 6 ed, p. 1104, 2010.
- SIMPOL, L. R. *et al.* Nitrile glucosides and rosmarinic acid, the histamine inhibitor from *Ehretia philippinensis*. **Phytochemistry**, v. 36, n. 1, p. 91-95, 1994.
- SOARES, M. *et al.* Compostos fenólicos e atividade antioxidante da casca de uvas Niágara e Isabel. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 30, n. 1, p. 59-64, 2008.

- SOSA, A. *et al.* Structure of a cyanoglucoside of *Lithospermum purpureo-caeruleum*. **Phytochemistry**, v. 16, n. 6, p. 707-709, 1977.
- SOUSA, C. *et al.* Effects of colored and noncolored phenolics of *Echium plantagineum* L. bee pollen in Caco-2 cells under oxidative stress induced by tert-butyl hydroperoxide. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 63, n. 7, p. 2083-2091, 2015.
- SOTO-VACA, A. *et al.* Evolution of phenolic compounds from color and flavor problems to health benefits. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, n. 27, p. 6658-6677, 2012.
- SOUSA GOMES DE, R. V. R. *et al.* Análise fitoquímica de extratos botânicos utilizados no tratamento de helmintoses gastrintestinais de pequenos ruminantes. **Revista Caatinga**, v. 24, n. 4, p. 172-177, 2011.
- SOUZA, C. A. S. *et al.* Controle de qualidade físico-químico e caracterização fitoquímica das principais plantas medicinais comercializadas na feira-livre de Lagarto-SE. **Scientia Plena**, v. 13, n. 9, 2017.
- STALIKAS, C. D. Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. **Journal of separation science**, v. 30, n. 18, p. 3268-3295, 2007.
- SUBRAMANIAN, R. *et al.* Antioxidant activity of hopeaphenol isolated from *Shorea roxburghii* stem bark extract. **Journal of Taibah University for Science**, v. 9, n. 2, p. 237-244, 2015.
- TAKAHASHI, K.; MATSUZAWA, S.; TAKANI, M. Studies on the constituents of medicinal plants. XX. The constituent of the vines of *Menispermum dauricum* DC. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 26, n. 6, p. 1677-1681, 1978.
- TER WIEL, M. K. J. *et al.* 1, 3-Diethynylallenes: Stable Monomers, Length-Defined Oligomers, Asymmetric Synthesis, and Optical Resolution. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 3449-3462, 2007.
- THIRUPATHI, K. *et al.* A review of medicinal plants of the genus *Cordia*: Their chemistry and pharmacological uses. **Journal of Natural Remedies**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2008.
- TICLI, F. K. *et al.* Rosmarinic acid, a new snake venom phospholipase A2 inhibitor from *Cordia verbenacea* (Boraginaceae): antiserum action potentiation and molecular interaction. **Toxicicon**, v. 46, n. 3, p. 318-327, 2005.
- TILL, I. Variability of expression of cyanogenesis in white clover (*Trifolium repens* L.). **Heredity**, v. 59, n. 2, p. 265-271, 1987.
- TUFA, T. *et al.* Antioxidant and enzyme inhibitory activities of disodium radosiin isolated from *Alkanna sfikasiana* Tan, Vold and Strid. **South African Journal of Botany**, v. 120, p. 157-162, 2019.
- VALCARCEL, J. *et al.* Antioxidant activity, total phenolic and total flavonoid content in sixty varieties of potato (*Solanum tuberosum* L.) grown in Ireland. **Potato research**, v. 58, n. 3, p. 221-244, 2015.

- VÁZQUEZ, G. *et al.* Antioxidant activity and phenolic content of chestnut (*Castanea sativa*) shell and eucalyptus (*Eucalyptus globulus*) bark extracts. **Industrial crops and products**, v. 28, n. 3, p. 279-285, 2008.
- VETTER, J. Plant Cyanogenic Glycosides. In P. Gopalakrishnakone, C. R. Carlini, & R. Ligabue-Braun (Eds.), *Plant Toxins* (pp. 288-315). **Berlin, Germany: Springer Science+ Business Media**, 2017.
- VETTER, J. Plant cyanogenic glycosides. **Toxicon**, v. 38, n. 1, p. 11-36, 2000.
- VIEIRA, D. D. *et al.* A família Boraginaceae sensu lato na APA Serra Branca/Raso da Catarina, Bahia, Brasil. **Rodriguésia**, v. 64, n. 1, p.151-168, 2013.
- VIEIRA FILHO, M. A. M. *et al.* Diversidad biocultural asociada al uso actual de plantas medicinales en una comunidad rural en el litoral piauiense (Noreste de Brasil). **Ethnoscintia: Revista Brasileira de Etnobiologia e Etnoecologia**, v. 3, 2018.
- WATERHOUSE, A. L. Wine phenolics. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 957, n. 1, p. 21-36, 2002.
- WEBBER, B. L.; WOODROW, I. E. Chemical and physical plant defence across multiple ontogenetic stages in a tropical rain forest understorey tree. **Journal of Ecology**, v. 97, n. 4, p. 761-771, 2009.
- WILDING, B. Synthese von Strukturanaloga von 7-Cyano-7-deazaguanin zur Untersuchung der Substratbindung im aktiven Zentrum nd des Substratspektrums von Nitrilreduktase que F. **Dissertação**. 2013.
- WILLEMS, M. A cyanogenic glucoside from *Ilex aquifolium*. **Phytochemistry**, v. 27, n. 6, p. 1852-1853, 1988.
- WU, J. *et al.* Lithospermoside and dasycarponin, cyanoglucosides from *Thalictrum*. **Journal of Natural products**, v. 42, n. 5, p. 500-511, 1979.
- YOGO, M. *et al.* Coclauril, a nonglucosidic 2-cyclohexen-1-ylideneacetone nitrile, from *Cocculus laurifolius* DC. **Chemical and pharmaceutical bulletin**, v. 38, n. 1, p. 225-226, 1990.
- ZAGROBELNY, M.; BAK, S.; MOLLER, B. L. Cyanogenesis in plants and arthropods. **Phytochemistry**, v. 69, n. 7, p. 1457-1468, 2008.
- ZAITER, A. *et al.* Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of different granulometric classes of *Salix alba* (L.) bark powders. **Powder Technology**, v. 301, p. 649-656, 2016.
- ZHENG, W.; WANG, S. Y. Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. **Journal of Agricultural and Food chemistry**, v. 49, n. 11, p. 5165-5170, 2001.
- ZULAK, K. G. *et al.* Alkaloids. **Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet**, p. 102-136, 2006.



Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Comprovante de Cadastro de Acesso

Cadastro nº A84F5C9

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético/CTA, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: **A84F5C9**
Usuário: **Universidade Federal da Paraíba**
CPF/CNPJ: **24.098.477/0001-10**
Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético/CTA**
Finalidade do Acesso: **Pesquisa**

Espécie

Cordia trichotoma
Cordia trichotoma (Vell.) Arráb. ex Steud.

Fonte do CTA

CTA de origem não identificável

Título da Atividade: **Estudo químico da espécie Cordia trichotoma**

Equipe

Josean Fachine Tavares	Universidade Federal da Paraíba
Jociano da Silva Lins	UFPB
JOSÉ MARIA BARBOSA FILHO	UFPB
MARCELO SOBRAL DA SILVA	UFPB
VICENTE CARLOS DE OLIVEIRA COSTA	UFPB
MARIA DE FÁTIMA AGRA	UFPB

Data do Cadastro: **20/08/2021 15:04:02**

Situação do Cadastro: **Concluído**

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **15:04** de **20/08/2021**.



**SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO
DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL
ASSOCIADO - SISGEN**