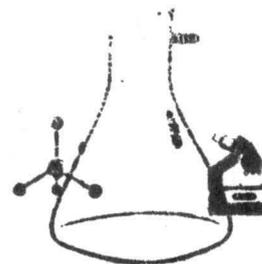


GILDECI ALVES DE LIRA



**NOVOS ALCALÓIDES DE *Cissampelos*  
*sympodialis* Eichl.  
(MENISPERMACEAE)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
LABORATÓRIO DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS**

JOÃO PESSOA

2001

**GILDECI ALVES DE LIRA**

**NOVOS ALCALÓIDES DE *Cissampelos*  
*sympodialis* Eichl.  
(MENISPERMACEAE)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba, para obtenção ao Grau de MESTRE EM PRODUTOS NATURAIS. Área de Concentração: FARMACOQUÍMICA.

**Orientador: Prof. Dr. Emídio V. L. da Cunha**

**João Pessoa**

**2001**

L 768n

Lira, Gildeci Alves de.

Novos alcalóides de *Cissampelos sympodialis* Eichl.  
(Menispermaceae). / Gildeci Alves de Lira. – João  
Pessoa, 2001.

114p.: cl.

Orientador: Emídio V. L. da Cunha.

Dissertação (mestrado) – UFPB/CCS/LTF

1. Produtos naturais. 2. alcalóides isoquinolínicos.
2. *Cissampelos sympodialis*.

UFPB/BC

CDU 547 9

**À DEUS**

**Aos meus pais**

**E meus irmãos, minha fortaleza.**

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Emidio Vasconcelos Leitão da Cunha pela orientação neste trabalho;

Ao Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho pela colaboração no desenrolar do trabalho;

Ao Prof. Dr. Edilberto Rocha Silveira, do Centro Nordestino de Aplicação e Uso da RMN - Universidade Federal do Ceará, pelo fornecimento dos espectros de RMN;

A Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Célia de Oliveira Chaves pela amizade e ensinamentos tão necessários para realização deste trabalho;

Aos técnicos dos laboratórios em especial a Ataíde Oliveira, Raimundo Nonato e Vicente Carlos, que nunca mediram esforços para proporcionar o bom andamento dos trabalhos experimentais;

Aos professores da Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos em especial a Prof<sup>a</sup> Bagnólia Araújo da Silva pelas sugestões e pela valiosa contribuição para minha formação acadêmica;

A todos alunos do mestrado e doutorado pelo espírito de companheirismo;

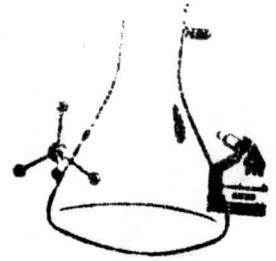
A todos do grupo de fitoquímica, em especial a Karina Chagas, Lucimara Mariano, Raquel Lacerda e Xirley Pereira, pela colaboração, incentivo e agradável convívio;

Ao Centro de Ciências de Roraima pelo início na pesquisa;

Aos colegas da Escola de Aplicação da Universidade Federal de Roraima, que não mediram esforços para que eu obtivesse o afastamento para realização deste trabalho;

Ao PICDT/CAPES da Universidade Federal de Roraima, pelo apoio financeiro;

A todos que de maneira direta ou indireta contribuíram, os meus sinceros agradecimentos.



**“Ter a consciência de que tudo que fizemos nunca ficou aquém de nossa capacidade e ter a certeza de que tudo que foi feito ainda pode ser melhorado, talvez seja uma das maneiras de dizer: Obrigado Senhor, pelo dom da vida”.**

**Sérgio Rosseto**

**SUMÁRIO**

	Lista de Quadros	III
	Lista de Figuras	IV
	Lista de Esquemas	VIII
	Lista de Tabelas	IX
	Lista de Abreviaturas e Símbolos	X
	Resumo	XII
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	Objetivos gerais .....	13
<b>2.2</b>	Objetivos específicos .....	13
<b>3</b>	<b>ASPECTOS BOTÂNICOS DE <i>Cissampelos sympodialis</i> Eichl.....</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES BIOGENÉTICAS DOS CONSTITUINTES . ISOLADOS DE <i>Cissampelos. sympodialis</i> .....</b>	<b>20</b>
<b>4.1</b>	Possíveis caminhos biogenéticos para os alcalóides Bis-BIQ (WAR, MWAR e DMWAR) .....	23
<b>4.2</b>	Possível caminho biogenético para o alcalóide morfinandienônico (milonina) .....	25
<b>4.3</b>	Possível caminho biogenético para os alcalóides aporfinicos .....	26
<b>5</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>27</b>
<b>5.1</b>	Material botânico .....	28
<b>5.2</b>	Triagem fitoquímica .....	28

5.3	Especificação dos materiais e equipamentos utilizados .....	29
5.4	Métodos espectrométricos .....	30
5.5	Processamento das folhas e raízes de <i>C. sympodialis</i> .....	31
5.6	Obtenção da fração de alcalóides terciários totais de <i>C. sympodialis</i> (FATT) .....	31
5.6.1	Fracionamento cromatográfico da fração de alcalóides terciários totais das folhas de <i>C. sympodialis</i> (FATT) .....	33
5.6.2	Fracionamento cromatográfico da fração de alcalóides terciários totais das raízes de <i>C. sympodialis</i> (FATT) .....	34
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	35
6.1	Análise fitoquímica .....	36
6.2	Determinação estrutural de CsFM .....	37
6.3	Determinação estrutural de CsFMW e CsRMW .....	37
6.4	Determinação estrutural de CsFW e CsRW .....	38
6.5	Determinação estrutural de CsF <sub>2</sub> .....	42
6.6	Determinação estrutural de CsR <sub>1</sub> .....	55
6.7	Determinação estrutural de CsR <sub>2</sub> .....	67
6.8	Dados físicos e espectroscópicos das substâncias isoladas de <i>C. sympodialis</i> .....	99
6.8.1	Composto C <sub>S</sub> FM.....	99
6.8.2	Composto C <sub>S</sub> FMW/C <sub>S</sub> RMW.....	99
6.8.3	Composto C <sub>S</sub> FW/C <sub>S</sub> FRW.....	100
6.8.4	Composto C <sub>S</sub> F <sub>2</sub> .....	100
6.8.5	Composto C <sub>S</sub> R <sub>1</sub> .....	100
6.8.6	Composto C <sub>S</sub> R <sub>2</sub> .....	101
7	CONCLUSÕES .....	102
8	ABSTRACT .....	104
9	REFERÊNCIAS .....	106

LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Alcalóides do gênero <i>Cissampelos</i> .....	5
<b>Quadro 2</b>	Alcalóides isolados de <i>Cissampelos sympodialis</i> .....	9
<b>Quadro 3</b>	Atividades farmacológicas exibidas por extratos e compostos de <i>Cissampelos sympodialis</i> .....	11
<b>Quadro 4</b>	Classificação taxonômica de <i>Cissampelos sympodialis</i> Eichl..	15
<b>Quadro 5</b>	Características morfológicas das espécies <i>C. sympodialis</i> , <i>C. glaberrima</i> e <i>C. ovalifolia</i> .....	16
<b>Quadro 6</b>	Triagem fitoquímica preliminar das folhas de <i>C. sympodialis</i> ...	28
<b>Quadro 7</b>	Triagem fitoquímica preliminar das raízes de <i>C. sympodialis</i> ...	29

LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Distribuição geográfica de algumas espécies de <i>Cissampelos</i> encontradas no Brasil – reproduzida de BARBOSA-FILHO, 1996.....	4
<b>Figura 2</b>	Ramo de <i>Cissampelos sympodialis</i> Eichl. No destaque B, folhas não mucronada e em C, flor com corola pateliforme – reproduzida de BARBOSA-FILHO, 1996.....	17
<b>Figura 3</b>	Ramo de <i>Cissampelos glaberrima</i> St. Hil. No destaque B, folhas mucronada e em C, flor com corola cupuliforme – reproduzida de BARBOSA-FILHO, 1996.....	18
<b>Figura 4</b>	Exemplar de <i>Cissampelos sympodialis</i> Eichl – preparado pela autora.....	19
<b>Figura 5</b>	Compostos isolados das folhas e raízes de <i>C. sympodialis</i> ...	36
<b>Figura 6</b>	Espectro de IV de CsF <sub>2</sub> em KBr.....	45
<b>Figura 7</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H de CsF <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 200 MHz).....	46
<b>Figura 8</b>	Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de CsF <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 200 MHz) – região de 2,0 a 4,4 ppm.....	47
<b>Figura 9</b>	Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de CsF <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 200 MHz) – região de 6,6 a 8,8 ppm.....	48
<b>Figura 10</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT de CsF <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 50 MHz).....	49
<b>Figura 11</b>	Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT de CsF <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 50 MHz) – região de 22 a 65 ppm.....	50
<b>Figura 12</b>	Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT de CsF <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 50 MHz) – região de 108 a 160 ppm.....	51
<b>Figura 13</b>	Espectro de HETCOR de CsF <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 200 MHz).....	52
<b>Figura 14</b>	Expansão do espectro de HETCOR de CsF <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 200 MHz) – região de 2,6 a 4,5 ppm.....	53

<b>Figura 15</b>	Expansão do espectro de HETCOR de CsF <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 200 MHz) – região de 6,6 a 7,6 ppm.....	54
<b>Figura 16</b>	Espectro de IV de CsR <sub>1</sub> em KBr.....	58
<b>Figura 17</b>	Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de CsR <sub>1</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz) – região de 6,2 a 9,0 ppm.....	59
<b>Figura 18</b>	Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT de CsR <sub>1</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 125 MHz) – região de 105 a 160 ppm.....	60
<b>Figura 19</b>	Espectro de COSY de CsR <sub>1</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz).....	61
<b>Figura 20</b>	Espectro de HMQC de CsR <sub>1</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz).....	62
<b>Figura 21</b>	Espectro de HMBC de CsR <sub>1</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz).....	63
<b>Figura 22</b>	Expansão do espectro de HMBC de CsR <sub>1</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz) – região de 6,0 a 8,7 ppm.....	64
<b>Figura 23</b>	Expansão do espectro de HMBC de CsR <sub>1</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz) – região de 6,0 a 9,0 ppm.....	65
<b>Figura 24</b>	Expansão do espectro de HMBC de CsR <sub>1</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz) – região de 7,0 a 9,0 ppm.....	66
<b>Figura 25</b>	Espectro de IV do composto CsR <sub>2</sub> em KBr.....	72
<b>Figura 26</b>	Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de CsR <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz) – região de 2,2 a 3,2 ppm.....	73
<b>Figura 27</b>	Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de CsR <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz) – região de 3,0 a 5,5 ppm.....	74
<b>Figura 28</b>	Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de CsR <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz) – região de 6,4 a 8,4 ppm.....	75
<b>Figura 29</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT de CsR <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 125 MHz).....	76
<b>Figura 30</b>	Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT de CsR <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 125 MHz) – região de 20 a 76 ppm.....	77
<b>Figura 31</b>	Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT de CsR <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 125 MHz) – região de 122 a 137 ppm.....	78

<b>Figura 32</b>	Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 125 MHz) – região de 140 a 167 ppm.....	79
<b>Figura 33</b>	Espectro de COSY de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz).....	80
<b>Figura 34</b>	Expansão do espectro de COSY de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz) – região de 2,0 a 5,0 ppm.....	81
<b>Figura 35</b>	Expansão do espectro de COSY de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz) – região de 6,5 a 8,5 ppm.....	82
<b>Figura 36</b>	Espectro de NOESY de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz).....	83
<b>Figura 37</b>	Expansão do espectro de NOESY de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz) – região de 2,8 a 3,4 ppm.....	84
<b>Figura 38</b>	Expansão do espectro de NOESY de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz) – região de 6,5 a 7,6 ppm.....	85
<b>Figura 39</b>	Espectro de HMQC de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz) .....	86
<b>Figura 40</b>	Expansão do espectro de HMQC de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz) – região de 2,1 a 4,3 ppm.....	87
<b>Figura 41</b>	Expansão do espectro de HMQC de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz) – região de 3,3 a 5,5 ppm.....	88
<b>Figura 42</b>	Expansão do espectro de HMQC de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz) – região de 6,5 a 8,5 ppm.....	89
<b>Figura 43</b>	Expansão do espectro de HMQC de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz) – região de 2,3 a 3,1 ppm.....	90
<b>Figura 44</b>	Espectro de HMBC de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz) .....	91
<b>Figura 45</b>	Expansão do espectro de HMBC de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz) – região de 2,0 a 3,6 ppm.....	92
<b>Figura 46</b>	Expansão do espectro de HMBC de $\text{CsR}_2$ ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz) – região de 2,0 a 3,7 ppm.....	93

<b>Figura 47</b>	Expansão do espectro de HMBC de CsR <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz) - região de 2,7 a 4,0 ppm.....	94
<b>Figura 48</b>	Expansão do espectro de HMBC de CsR <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz) – região de 3,1 a 4,5 ppm.....	95
<b>Figura 49</b>	Expansão do espectro de HMBC de CsR <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz) – região de 4,6 a 5,5 ppm.....	96
<b>Figura 50</b>	Expansão do espectro de HMBC de CsR <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz) – região de 6,4 a 7,4 ppm.....	97
<b>Figura 51</b>	Expansão do espectro de HMBC de CsR <sub>2</sub> (C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N, 500 MHz) – região de 6,4 a 7,8 ppm.....	98

LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b>	Via biossintética de formação da (S) – norcoclaurina.....	21
<b>Esquema 2</b>	Via biossintética da reticulina.....	22
<b>Esquema 3</b>	Via biossintética dos alcalóides Bis-BIQ.....	23
<b>Esquema 4</b>	Provável via biossintética da milonina.....	25
<b>Esquema 5</b>	Via biossintética para os alcalóides aporfínicos.....	26
<b>Esquema 6</b>	Marcha sistemática para extração e isolamento de alcalóides de <i>C. sympodialis</i> .....	32
<b>Esquema 7</b>	Fracionamento cromatográficos da FATT das folhas de <i>C. sympodialis</i> .....	33
<b>Esquema 8</b>	Fracionamento cromatográficos da FATT das raízes de <i>C. sympodialis</i> .....	34

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz) e $^{13}\text{C}$ (50 MHz) de $\text{C}_5\text{FM}$ registrados em $\text{CDCl}_3$ comparados com dados descritos na literatura para milonina (FREITAS, 1994).....	39
<b>Tabela 2.</b>	Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz) de $\text{C}_5\text{FMW}/\text{C}_5\text{RMW}$ registrados em $\text{CDCl}_3$ comparados com dados descritos na literatura para metiwarifteína e warifteína(ALENCAR, 1994)..	40
<b>Tabela 3.</b>	Dados espectrais de RMN $^{13}\text{C}$ (50 MHz) de $\text{C}_5\text{FMW}/\text{C}_5\text{RMW}$ registrados em $\text{CHCl}_3$ comparados com dados descritos na literatura para metiwarifteína e warifteína ALENCAR, 1994)..	41
<b>Tabela 4.</b>	Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz) e $^{13}\text{C}$ (50 MHz) de $\text{C}_5\text{F}_2$ registrados em $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ comparados com dados descritos na literatura para coclaurina (SILVA, 2001).....	44
<b>Tabela 5.</b>	Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz) da liriodenina registrados em $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ .....	57
<b>Tabela 6.</b>	Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz) da roraimina em $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ .....	71

**LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

APORFIN	Aporfínico
APT	Attached Proton Test
AZAFLU	Azafluoranteno
BIQ	Benziltetrahydroisoquinolínico
Bis-BIQ	Bisbenzilisquinolínico
CC	Cromatografia em coluna
CCDA	Cromatografia de camada delgada analítica
CCDP	Cromatografia de camada delgada preparativa
COSY	Correlation Spectroscopy (espectroscopia de correlação)
CsF <sub>2</sub>	Fração das folhas utilizada para identificação de coclaurina
CsFM	Fração das folhas utilizada para identificação de milonina
CsFMW	Fração das folhas utilizada para identificação de metilwarifteína
CsFW	Fração das folhas utilizada para identificação de warifteína
CsR <sub>1</sub>	Fração das raízes utilizada para identificação de liriodenina
CsR <sub>2</sub>	Fração das raízes utilizada para elucidação de roraimina
CsRMW	Fração das raízes utilizada para identificação de metilwarifteína
CsRW	Fração das raízes utilizada para identificação de warifteína
<i>d</i>	Dubleto
$\delta$	Deslocamento químico
<i>dd</i>	Duplo dubleto
<i>dl</i>	Dubleto largo
<i>dt</i>	Duplo tripleto
DWAR	Dimetilwarifteína
EtOH	Etanol
FATT	Fração de alcalóides terciários totais
Fr	Fração
HETCOR	Espectro de Correlação Heteronuclear

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

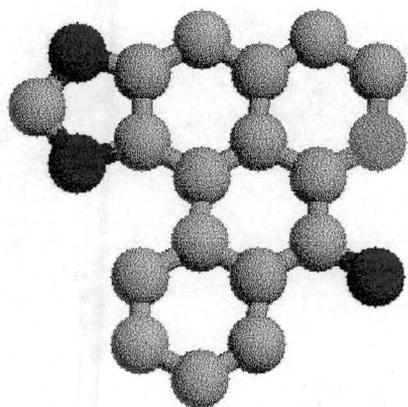
---

---

HMBC	Espectro de Correlação Heteronuclear a duas e três ligações
HMQC	Espectro de Correlação Heteronuclear a uma ligação
IV	Infravermelho
ISOQUIN	Isoquinolínico
$J$	Constante de acoplamento
$^1J$	Acoplamento entre ligações vizinhas
$^2J$	Acoplamento a duas ligações
$^3J$	Acoplamento a três ligações
$m$	Multiplete
Me	Metila
MeO	Metoxila
MeOH	Metanol
MORFIN	Morfinânico
MWAR	Metilwarifteína
NOESY	Nucleat Overhauser spectroscopy
OXOCAN	Estefaoxocano
PROTOB	Protoberberínico
Ref.	Referência
RMN $^1H$	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
RMN $^{13}C$	Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
$s$	Singleto
SAM	S – Adenosina metionina
$t$	Triplete
TROPOL	Tropolonoisoquinolínico
WAR	Warifteína
2D	Bidimensional

## RESUMO

O gênero *Cissampelos* pertence à família Menispermaceae e tem como principal característica fitoquímica, a presença de diversos tipos de alcalóides. Dada a importância desta classe de substâncias e sua ocorrência em três espécies distintas (*C. glaberrima*, *C. ovalifolia* e *C. sympodialis*) no estado da Paraíba; objetivou-se com este trabalho, o estudo desta última com a finalidade de isolar e identificar novos alcalóides. *Cissampelos sympodialis* Eichl. é uma planta popularmente conhecida como milona, abuteira ou orelha de onça e usada na medicina popular no tratamento da asma, bronquite, gripe, reumatismo e afecções genito-urinárias. Através de métodos cromatográficos foram isolados do extrato etanólico das folhas e raízes desta espécie seis alcalóides: um do tipo benzilisoquinolínico, a coclaurina; um do tipo aporfínico, a liriodenina, ambos inédito no gênero *Cissampelos*; um do tipo morfinandienônico, a milonina, já isolada anteriormente das folhas desta espécie; e três alcalóides do tipo bisbenzilisoquinolínico, dos quais dois já foram isolados anteriormente nesta espécie, a warifteína e a metilwarifteína, e um inédito na literatura, a roraimina. As estruturas foram determinadas com base em análises espectrais de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13 incluindo técnicas bidimensionais, tais como HMQC, HMBC, HETCOR, COSY e NOESY. O isolamento destas substâncias contribui para o avanço do estudo quimiotaxonômico da família Menispermaceae.



1

# *Introdução*

## 1. INTRODUÇÃO

A família Menispermaceae é constituída por aproximadamente 72 gêneros e 400 espécies, entre os quais, os gêneros mais predominantes em número de espécies são: *Stephania* formado por 43 espécies, *Tinospora* 35, *Abuta* 33, *Tiliacora* 22, *Cissampelos* e *Cyclea* ambos com 19 espécies (BARBOSA-FILHO; DA-CUNHA; GRAY, 2000). No Brasil, a família está representada por um total de 12 gêneros com 106 espécies (BARROSO, 1978).

As Menispermaceae são caracterizadas pela presença de alcalóides derivados da fenilalanina ou tirosina e são de natureza muito diversa, indo desde os mais simples isoquinolínicos até os mais complexos do tipo acutumínico (ROCHA *et al.*, 1984). Revisão recente, cobrindo o período de 1970 a 1997, relata o estudo de 159 plantas, destacando a presença de 22 tipos de alcalóides diferentes totalizando 1525 compostos alcaloidais nesta família (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2000).

As espécies do gênero *Cissampelos* na sua maioria são encontradas nas Américas, na forma de arbustos sub-erectos ou plantas trepadeiras (ROCHA ; LUZ; SILVA, 1984), distribuídas predominantemente nas regiões tropicais e subtropicais do globo (BOSSIER *et al.*, 1965). Foram encontradas 8 espécies no Brasil, nas regiões Nordeste e Sudeste dentre estas, 3 foram encontradas no estado da Paraíba (*Cissampelos sympodialis*, *Cissampelos glaberrima* e *Cissampelos ovalifolia*). A figura 1 (página 4) mostra como as oito espécies de *Cissampelos* estão distribuídas no Brasil.

O gênero *Cissampelos* caracteriza-se pela presença de substâncias alcaloidais, biossinteticamente derivadas da tirosina, do tipo aporfínico (APORFIN), azafluoranteno (AZAFLU), protoberberínico (PROTOB), estefaoxocano (OXOCAN), tropolonoisoquinolínico (TROPOL), bisbenzilisoquinolínico (Bis-BIQ), sendo este último tipo o mais numeroso (Quadro 1, página 5).

da asma, bronquite, gripe, reumatismo e afecções genito-urinárias e é conhecida, vulgarmente, como "milona", "orelha de onça" e "abuteira" (CORRÊA, 1984; FIGUEIRÊDO *et al.*, 1999). Estudo fitoquímico realizado anteriormente no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) permitiu o isolamento de 5 alcalóides: milonina, um novo alcalóide do tipo morfinadienônico (FREITAS *et al.*, 1995), warifteína, metilwarifteína e simpodialina, alcalóides do tipo bisbenzilisquinolínico, e laurifolina, alcalóide do tipo aporfínico (Quadro 2, página 9). Diante dos resultados dos testes farmacológicos *in vivo* e *in vitro* obtidos dos extratos e de alguns dos compostos isolados das folhas e raízes que confirmaram a eficácia do seu uso na medicina popular (Quadro 3, página 11), resolveu-se dar continuidade ao estudo fitoquímico das folhas e raízes de *C. sympodialis* com ênfase no isolamento de novos compostos alcaloidais.

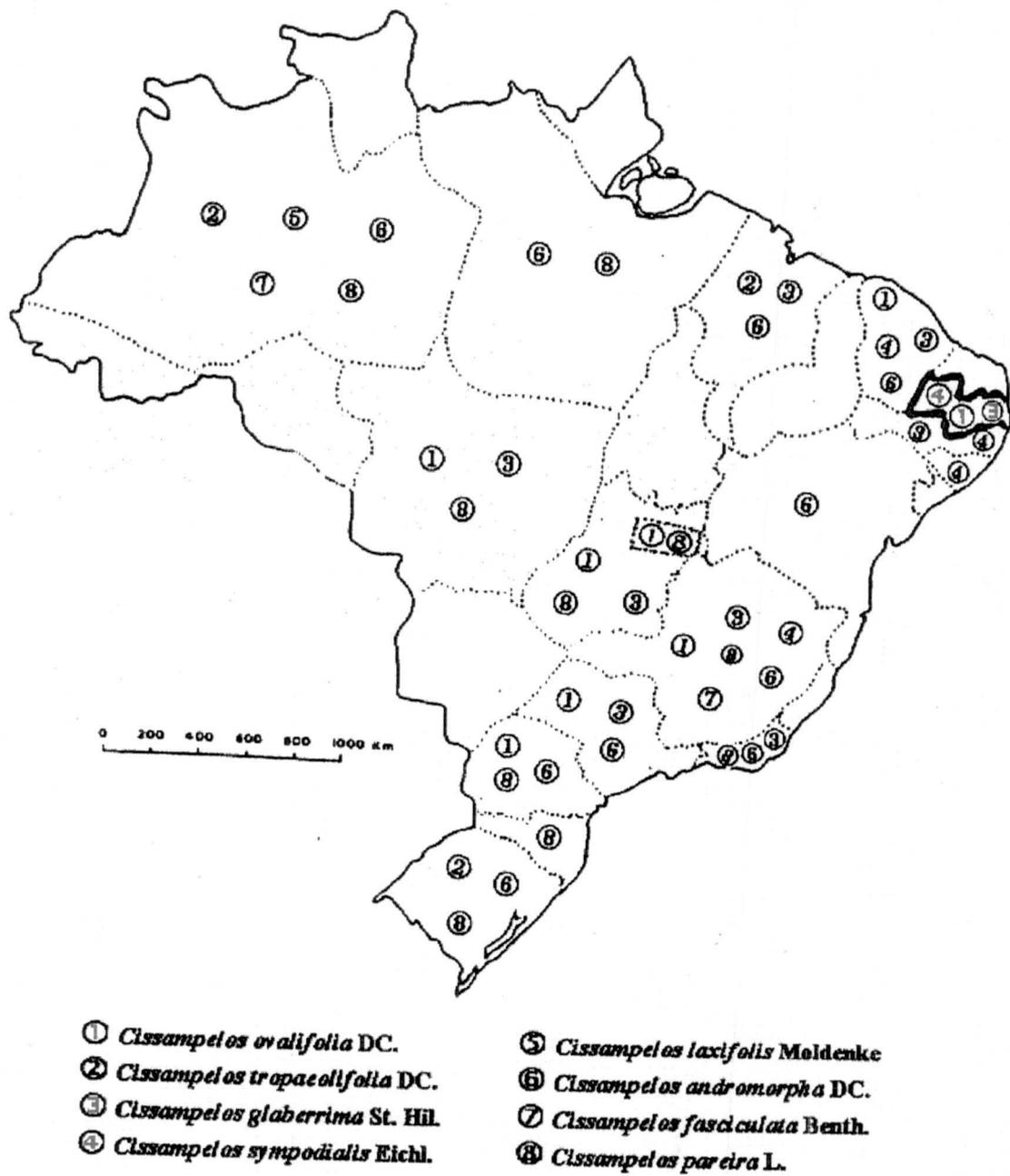


Figura 1. Distribuição geográfica de algumas espécies de *Cissampelos* encontradas no Brasil – reproduzida de BARBOSA - FILHO, 1996.

**Quadro 1.** Alcalóides do gênero *Cissampelos*

ESPÉCIE	ALCALÓIDES	TIPOS	REFERÊNCIAS
<i>Cissampelos fasciculata</i> Benth.	cissampetina	Bis-BIQ	GALINIS; WIEMER; CAZIN-JUNIOR, 1993
	coridina	APORFIN	GALINIS; WIEMER; CAZIN-JUNIOR, 1993
<i>Cissampelos glaberrima</i> St. Hill	cissaglaberrimina	APORFIN	BARBOSA-FILHO <i>et al.</i> , 1997
	eletefina	OXOCAN	BARBOSA-FILHO <i>et al.</i> , 1997
	magnoflorina	APORFIN	BARBOSA-FILHO <i>et al.</i> , 1997
	oxobuxifolina	APORFIN	BARBOSA-FILHO <i>et al.</i> , 1997
<i>Cissampelos insularis</i> Makino	ciclanolina	PROTOB	THORNBUR, 1970
	cicleanina	Bis-BIQ	THORNBUR, 1970
	insulanolina	Bis-BIQ	THORNBUR, 1970
	insularina	Bis-BIQ	THORNBUR, 1970
	isochondodendrina	Bis-BIQ	THORNBUR, 1970
	magnoflorina	APORFIN	THORNBUR, 1970
	norcicleanina	Bis-BIQ	THORNBUR, 1970

continua

**Quadro 1.** Continuação

ESPÉCIE	ALCALÓIDES	TIPOS	REFERÊNCIAS
<i>Cissampelos mucronata</i> A. Rich	d-isochondodendrina	Bis-BIQ	THORNER, 1970
	curina	Bis-BIQ	THORNER, 1970
<i>Cissampelos ochiaiana</i>	cicleanina	Bis-BIQ	THORNER, 1970
Yamamoto	insularina	Bis-BIQ	THORNER, 1970
	isochondodendrina	Bis-BIQ	SNEDDEN; PARKER; GORNINSKY, 1970
	dihidrowarifteína	Bis-BIQ	SNEDDEN; PARKER; GORNINSKY, 1970
	dimetildihidrowarifteína	Bis-BIQ	SNEDDEN; PARKER; GORNINSKY, 1970
<i>Cissampelos ovalifolia</i> D. C.	dimetilwarifteína	Bis-BIQ	SNEDDEN; PARKER; GORNINSKY, 1970
	metildihidrowarifteína	Bis-BIQ	SNEDDEN; PARKER; GORNINSKY, 1970
	metilwarifteína	Bis-BIQ	SNEDDEN; PARKER; GORNINSKY, 1970
	warifteína	Bis-BIQ	SNEDDEN; PARKER; GORNINSKY, 1970
	bulbocapnina	APORFIN	AHMAD; MALIK; ZIA-UI, 1992
<i>Cissampelos pareira</i> L.	cissamina	PROTOB	SRIVASTAVA; KHARE, 1964
	cissampareína	Bis-BIQ	THORNER, 1970
	corituberina	APORFIN	AHMAD; MALIK; ZIA-UI, 1992

continua

**Quadro 1.** Continuação

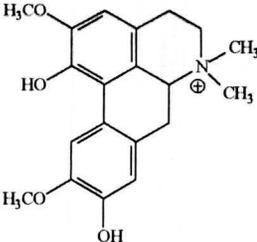
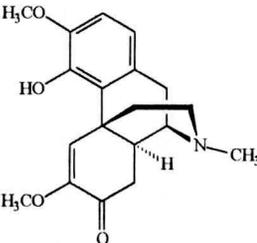
ESPÉCIE	ALCALÓIDES	TIPOS	REFERÊNCIAS
<i>Cissampelos pareira</i> L.	curina	Bis-BIQ	THORNER, 1970; SRIVASTAVA; KHARE, 1964; CHOWDHURY, 1972; BOSSIER <i>et al.</i> , 1965 ; BROWN- JUNIOR; KUPCHAN, 1962
	ciclanolina	PROTOB	THORNER, 1970
	cicleanina	Bis-BIQ	CHOWDHURY, 1972; DWUMA-BADU <i>et al.</i> , 1975; BHATNAGAR; BHATTACHARJI; POPLI, 1968
	daijisong	Bis-BIQ	CHEN, 1980
	dehidrodicentrina	APORFIN	DWUMA-BADU <i>et al.</i> , 1975
	dicentrina	APORFIN	DWUMA-BADU <i>et al.</i> , 1975
	grandirubrina	TROPOL	MORITA <i>et al.</i> , 1993a
	haiatidina	Bis-BIQ	THORNER, 1970
	haiantina	Bis-BIQ	THORNER, 1970; CHOWDHURY, 1972; BOSSIER <i>et al.</i> , 1965 ; BROWN-JUNIOR; KUPCHAN, 1962; MUKERJI; BHANDARI, 1959
haiantinina	Bis-BIQ	THORNER, 1970; CHOWDHURY, 1972; MUKERJI; BHANDARI, 1959	

continua

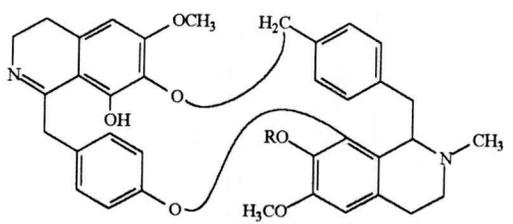
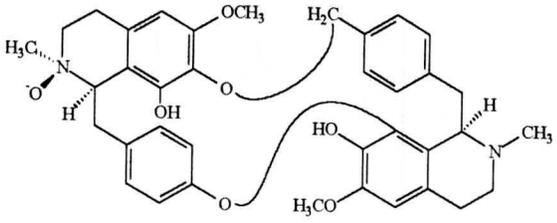
**Quadro 1.** Continuação

ESPÉCIE	ALCALÓIDES	TIPOS	REFERÊNCIAS
<i>Cissampelos pareira</i> L.	isochondodendrina	Bis-BIQ	THORNBUR, 1970; BROWN-JUNIOR; KUPCHAN, 1962; DWUMA-BADU et al, 1975
	insularina	Bis-BIQ	DWUMA-BADU et al., 1975
	isoimerubrina	TROPOL	MORITA et al., 1993a
	laudanosina	BIQ	AHMAD et al., 1992
	magnoflorina	APORFIN	AHMAD et al., 1992
	monometiltetrandrinium	Bis-BIQ	HOFFSTADT et al., 1974
	norimeluteina	AZAFLU	MORITA et al., 1993b
	norrufescina	AZAFLU	MORITA et al., 1993b
	nuciferina	APORFIN	AHMAD; MALIK; ZIA-UI, 1992
	(++)-4-O--metilcurina	Bis-BIQ	THORNBUR, 1970
	pareirubrina	TROPOL	MORITA et al., 1993c
	pareirubrina A	TROPOL	MORITA et al., 1993a
	pareirubrina B	TROPOL	MORITA et al., 1993a
pareitropona	TROPOL	MORITA; TAKEYA; ITOKAWA, 1995	
tetrandina	Bis-BIQ	HOFFSTADT et al., 1974; GOEPEL et al., 1972	

**Quadro 2.** Alcalóides isolados de *Cissampelos sympodialis*

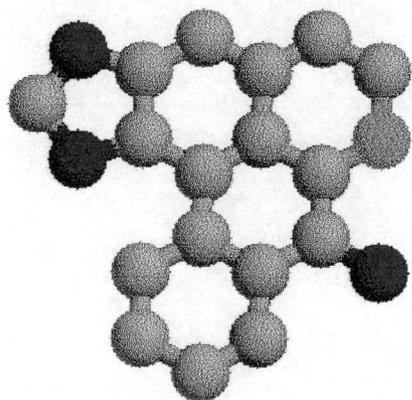
ESTRUTURA	ALCALÓIDES	PARTE DA PLANTA	TIPOS	REFERÊNCIAS
	laurifolina	raízes	APORFIN	ALENCAR, 1994
	milonina	folhas	MORFIN	FREITAS, 1994

Quadro 2. Continuação

ESTRUTURA	ALCALÓIDES	PARTE DA PLANTA	TIPOS	REFERÊNCIAS
 <p>1. R = H</p> <p>2. R = CH<sub>3</sub></p>	<p>warifteína (1)</p> <p>metilwarfteína (2)</p>	<p>raízes e folhas</p>	<p>Bis-BIQ</p>	<p>CÔRTEZ, 1992; FREITAS, 1994; ALENCAR, 1994</p>
	<p>simpodialina</p> <p>β N-óxido</p>	<p>raízes</p>	<p>Bis-BIQ</p>	<p>ALENCAR, 1994</p>

**Quadro 3.** Atividades farmacológicas exibidas por extratos e compostos isolados de *Cissampelos sympodialis*

SUBSTÂNCIA OU EXTRATO	ATIVIDADE FARMACOLÓGICA	PARTE UTILIZADA	REFERÊNCIAS	
Fração aquosa do extrato etanólico	Contracturante em aorta isolada de rato via $\alpha$ -adrenoceptores Relaxante em traquéia isolada de cobaia Antagonismo inespecífico de mediadores da asma em traquéia de cobaia	folhas	THOMAS <i>et al.</i> , 1997b	
	Antidepressiva em camundongos	folhas	ALMEIDA <i>et al.</i> , 1998	
	Aumento da pressão sanguínea em ratos Aumento da frequência e da contratilidade cardíaca, em átrio isolado	folhas	MEDEIROS <i>et al.</i> , 1998	
	Inibidora da degranulação de neutrófilos Ativadora da proteína cinase A Estimuladora da produção de monofosfato de adenosina cíclica	folhas	THOMAS <i>et al.</i> , 1999	
	Inibidora da proliferação celular Estimuladora da produção de interleucina-10 em células de baço de camundongos BALBc	folhas	PIUVEZAM <i>et al.</i> , 1999	
	Fração aquosa do extrato hidroalcoólico	Relaxante em traquéia isolada de cobaia	raízes	THOMAS <i>et al.</i> , 1995
			folhas	THOMAS <i>et al.</i> , 1997a
Praticamente atóxica em ratos e cães até a dose de 225 mg/Kg via oral e 45 mg/Kg via intraperitoneal		folhas	DINIZ, 2000	
Extrato hidroalcoólico	Antiedematogênico em ratos e camundongos Inibidor da migração de neutrófilos para cavidade peritoneal de ratos	folhas	LIMA, 1999	
Metilwarifteína	Relaxante em traquéia isolada de cobaia	raízes	ALENCAR, 1994	
Warifteína	Relaxante em traquéia isolada de cobaia	raízes	CÔRTEZ <i>et al.</i> , 1995	
	Vasorelaxante em aorta isolada de coelho por inibir canais de $Ca^{2+}$ e modificar os estoques intracelulares de $Ca^{2+}$	folhas	FREITAS <i>et al.</i> , 1996	



2

---

*Objetivos*

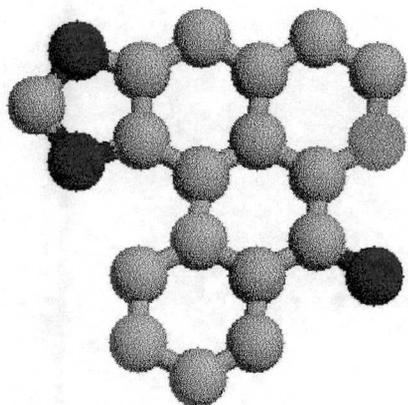
## 2 . OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO GERAL

- Contribuir para o estudo quimiotaxonômico da família Menispermaceae e em especial da espécie *Cissampelos sympodialis* Eichl.

### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Isolar novos alcalóides dos extratos etanólicos brutos das folhas e raízes de *C. sympodialis*.
- Caracterizar os compostos isolados das folhas e raízes de *C. sympodialis*, através de métodos espectrométricos convencionais, além de técnicas de RMN bidimensionais tais como: COSY, HMQC, HMBC e NOESY.
- Dar continuidade ao estudo fitoquímico e quimiotaxonômico da espécie *C. sympodialis*.



3

---

*Aspectos  
Botânicos*

### 3. ASPECTOS BOTÂNICOS DE *Cissampelos sympodialis*

A espécie *C. sympodialis* (Figura 4, página 19) é uma trepadeira encontrada nas regiões Nordeste e Sudeste do país, do Ceará a Minas Gerais. Frequentemente ocorrendo em áreas abertas como subarbusto escandente em solo argiloso; constitui-se de ramos volúveis, pubérulos, acinzentados. Possui folhas alternas, notadamente peltadas, glabras; pecíolo com cerca de 2 cm de comprimento, espessado no ápice e na base; lâmina cartácea oval, triangular-lanceolada ou sub-ovada, com base truncada, ápice e margem levemente revoluta. Com inflorescências dióicas, axilares em panículas fasciculadas, com 8-10 cm de comprimento. Flor masculina com quatro pétalas e dois estames concrecidos em sinândrio. Flor feminina com duas pétalas, alvacentas; ovário unicarpelar. Fruto drupáceo, obovado, vermelho alaranjado quando maduro, cerca de 1,0 – 1,5 cm de diâmetro (EICHLER, 1987). O quadro 4 mostra a classificação taxonômica de *C. sympodialis* segundo CRONQUIST (1881).

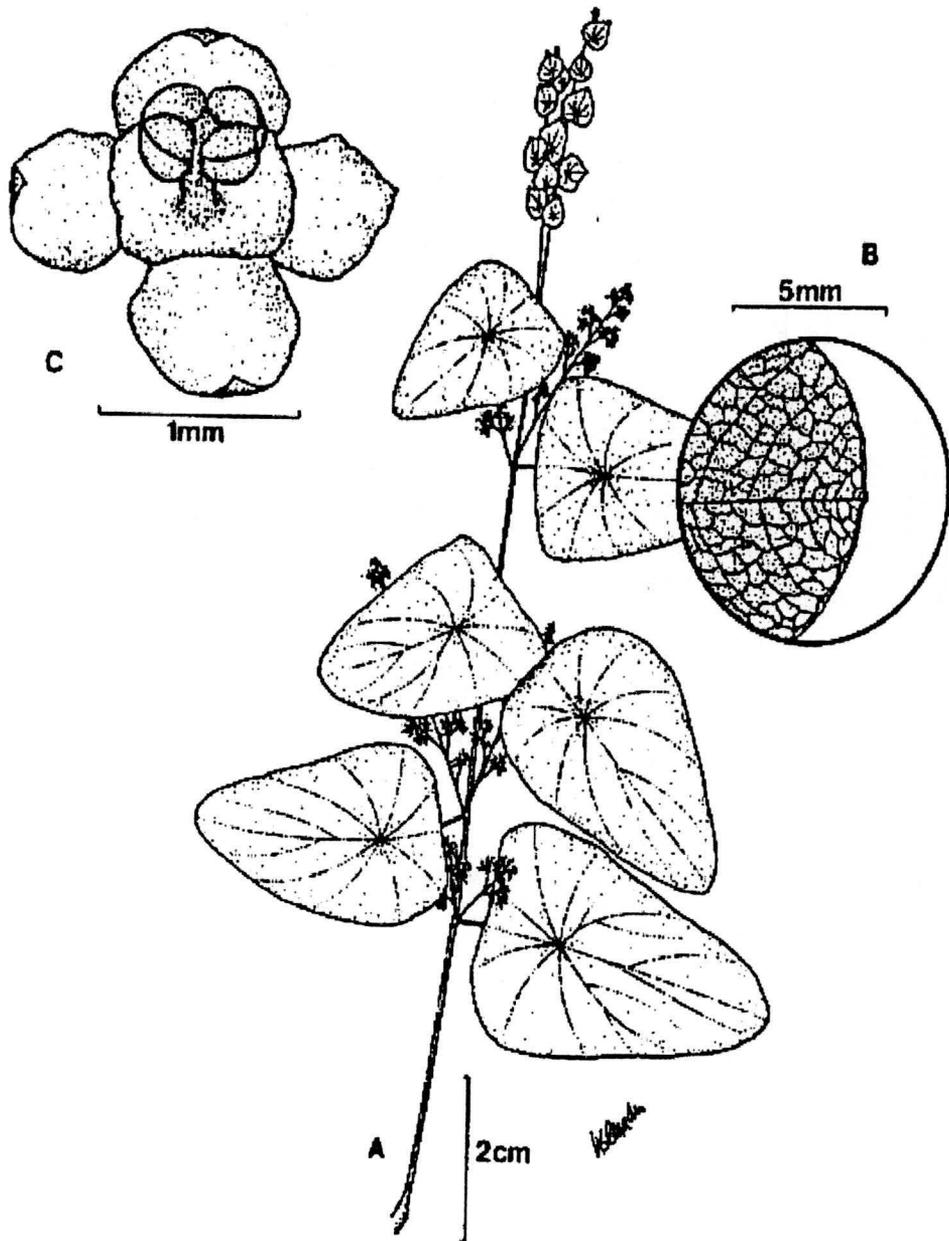
**Quadro 4.** Classificação taxonômica de *Cissampelos sympodialis* Eichl. segundo CRONQUIST

REINO	Plantae
DIVISÃO	Magnoliophyta
CLASSE	Magnoliopsida
SUB-CLASSE	Magnoliidae
ORDEM	Ranunculales
FAMÍLIA	Menispermaceae
GÊNERO	<i>Cissampelos</i>
ESPÉCIE	<i>Cissampelos sympodialis</i> Eichl.

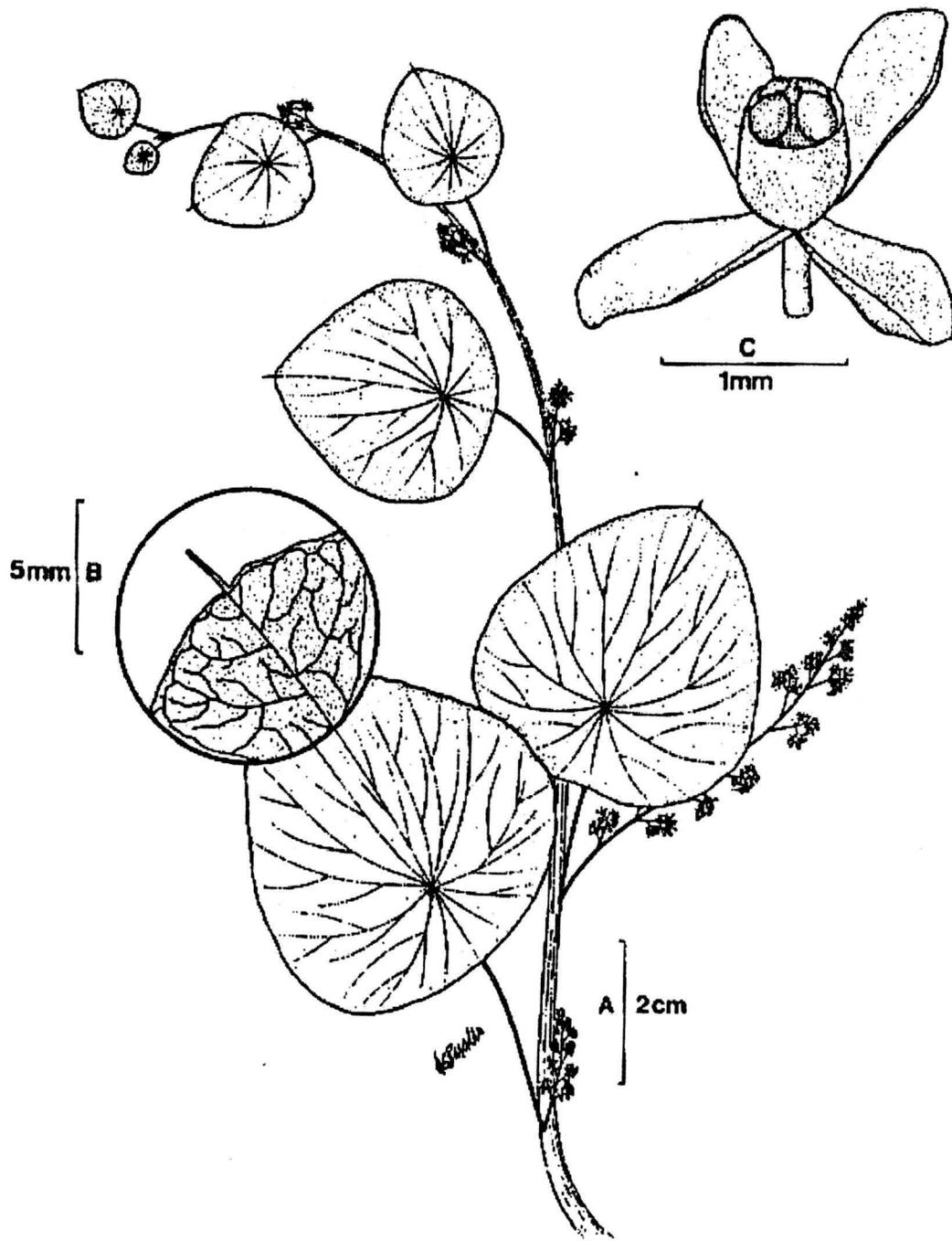
A espécie *C. sympodialis* pode ser diferenciada de uma das espécies encontradas no estado da Paraíba, *C. glaberrima*, pelos aspectos morfológicos, observados no quadro 5 (página 16) e nas figuras 2 e 3 (páginas 17 e 18, respectivamente).

**Quadro 5.** Características morfológicas das espécies *C. sympodialis* e *C. glaberrima*

Caracteres morfológicos	<i>C. sympodialis</i>	<i>C. glaberrima</i>
Folha	Lâmina oval ou deltóide, com ápice agudo a obtuso e raramente mucronado	Lâmina oval ou suborbicular com ápice mais para arredondado, em geral mucronado
Caule e Pecíolo	Na maioria das vezes apresentam excesso de pilosidade	Apresenta-se glabro ou glabrescente
Corola	Pateliforme	Cupuliforme



**Figura 2.** Ramo de *Cissampelos sympodialis* Eichl. No destaque B, folha não mucronada e em C, flor com corola pateliforme – reproduzida de BARBOSA-FILHO, 1996.



**Figura 3.** Ramo de *Cissampelos glaberrima* St. HIL. . No destaque B, folha mucronada e em C, flor com corola cupuliforme - reproduzida de BARBOSA-FILHO, 1996.

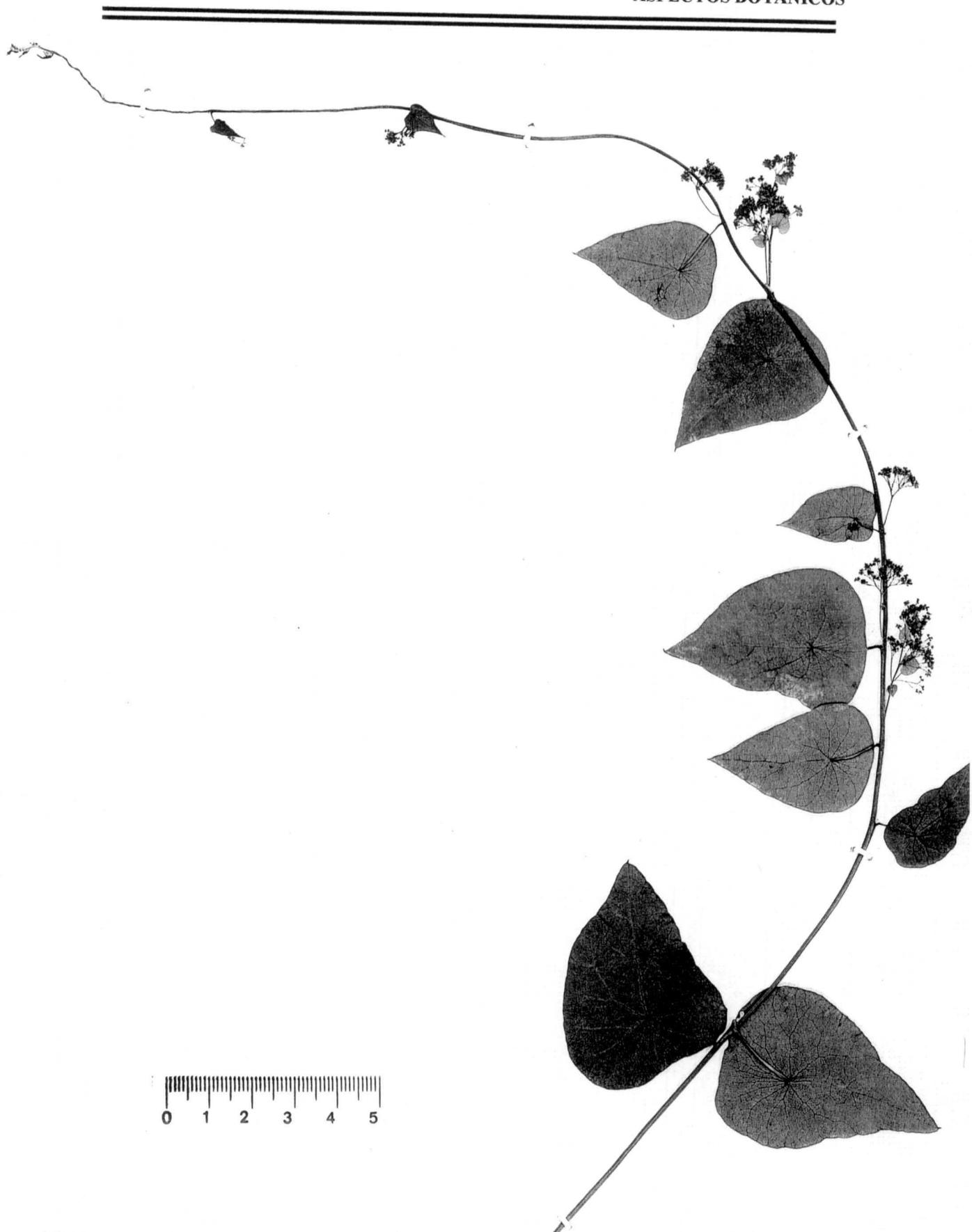
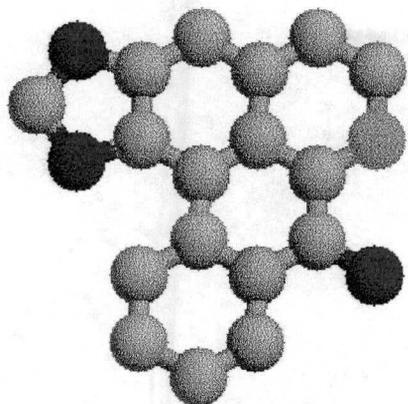


Figura 4. Exemplar de *Cissampelos sympodialis* EICHL. - preparado pela autora



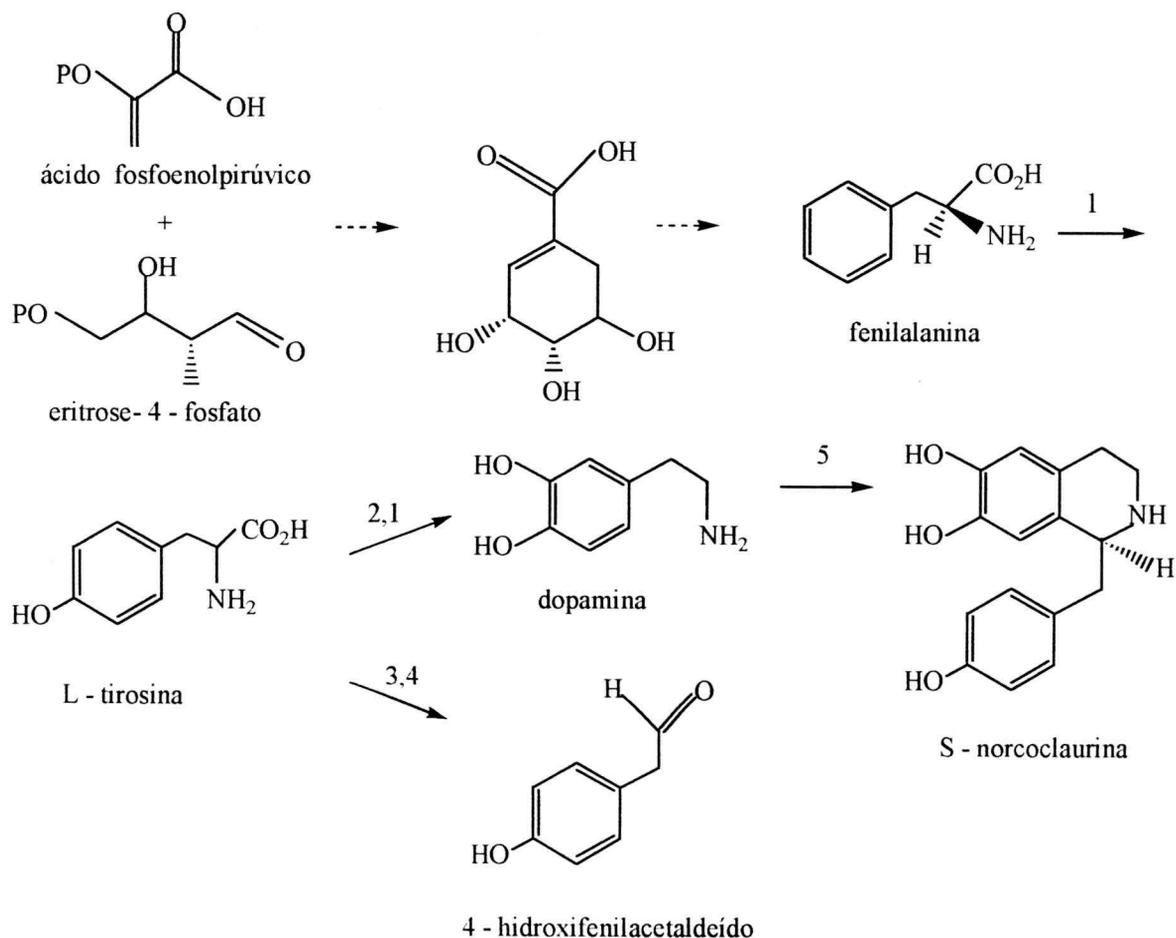
4

*Considerações  
Biogenéticas*

#### 4. CONSIDERAÇÕES BIOGENÉTICAS DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS ISOLADOS DE *C. sympodialis*

Os alcalóides do gênero *Cissampelos* apresentam como principal via biossintética a do chiquimato. Acredita-se que aminoácidos como a fenilalanina e tirosina são precursores responsáveis pela formação dos núcleos proaporfínicos, aporfínicos e bisbenzilisoquinolínico; a dopamina contribui com a porção fenetil da coclaurina (PRAKASH; BHAKUNI; KAPIL, 1979). A norcoclaurina e a reticulina são importantes intermediários na formação do núcleo bisbenzilisoquinolínico. O esquema 1 mostra a via biogenética da norcoclaurina com suas respectivas enzimas envolvidas na formação do núcleo.

**Esquema 1.** Via biossintética de formação da (S) – norcoclaurina.



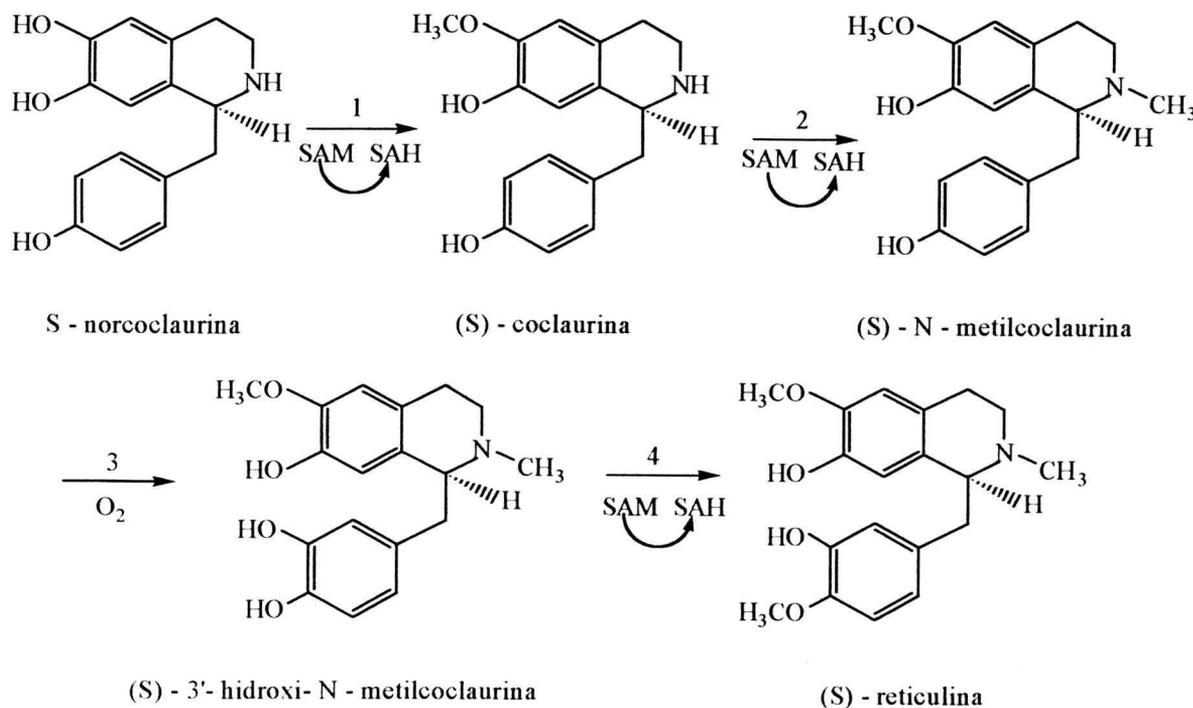
As enzimas envolvidas no processo de formação da norcoclaurina são: 1) fenolase; 2) L-tirosinase descarboxilase; 3) L-tirosinase transaminase; 4) p-hidroxifenilpiruvato descarboxilase; 5) (S)-nococlaurina sintetase.

A reticulina, precursor estabelecido de grande número de alcalóides derivados de 1-benzilisoquinolínico, pode ser formada na natureza a partir de norlaudanosolina, que é considerada derivada de fragmentos do ácido 3,4-dihidroxifenilpirúvico ou 3,4-dihidroxifenilacetaldeído e dopamina (BHAKUNI; JAIN; CHATURVEDI, 1977). Os resultados de TEWARI; BHAKUNI; KAPIL (1975) sugeriram que a O-metilação da reticulina precede a N-metilação na sua biossíntese.

A reticulina também apresenta uma grande importância para a biossíntese do gênero, pois apesar de apresentar o mesmo núcleo que a norcoclaurina tem uma maior semelhança com os Bis-BIQ devido à entrada de grupamentos hidroxílicos presentes nas posições *meta* e *para* do anel benzênico. Acredita-se que este grupamento irá estabilizar o núcleo Bis-BIQ.

A reticulina apresenta outra importância para o gênero *Cissampelos* por ser precursor de outros núcleos importantes como os Bis-BIQ, aporfínicos, 1-benziltetrahydroisoquinolínicos e morfinandienônicos (TEWARI; BHAKUNI; KAPIL, 1975). O esquema 2 representa a biossíntese da reticulina.

### Esquema 2. Via biossintética da reticulina.

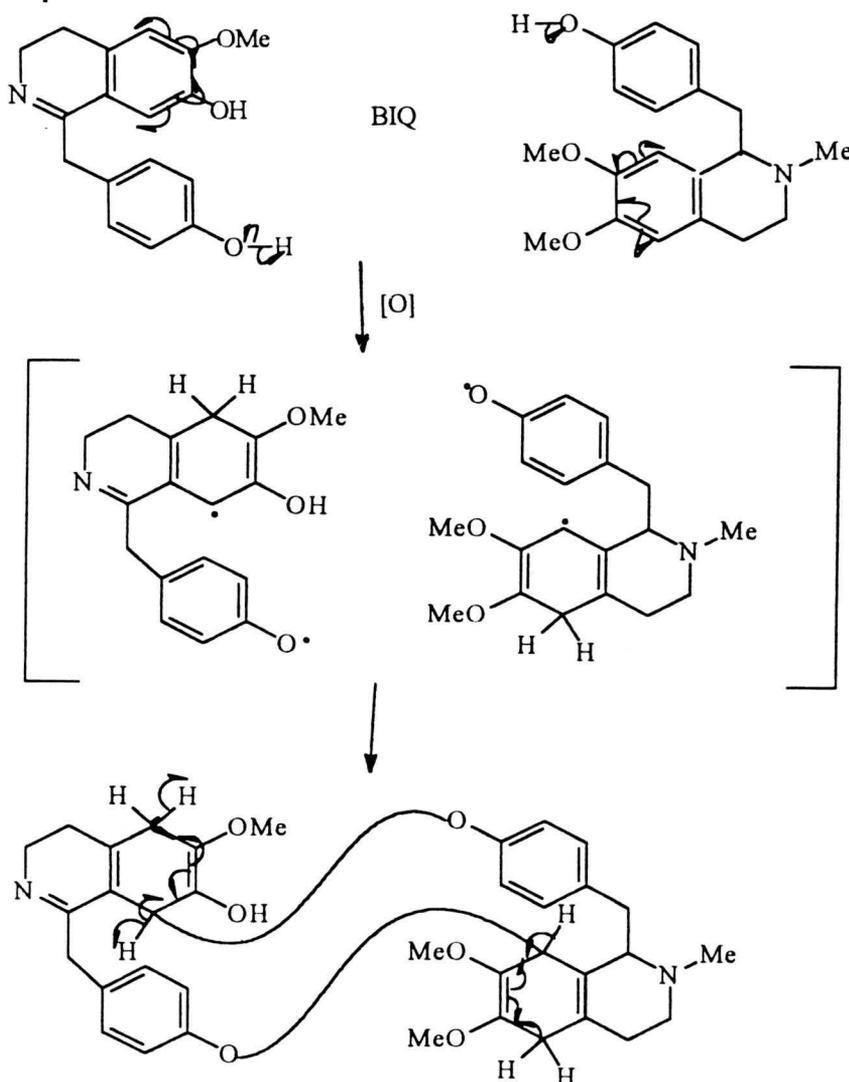


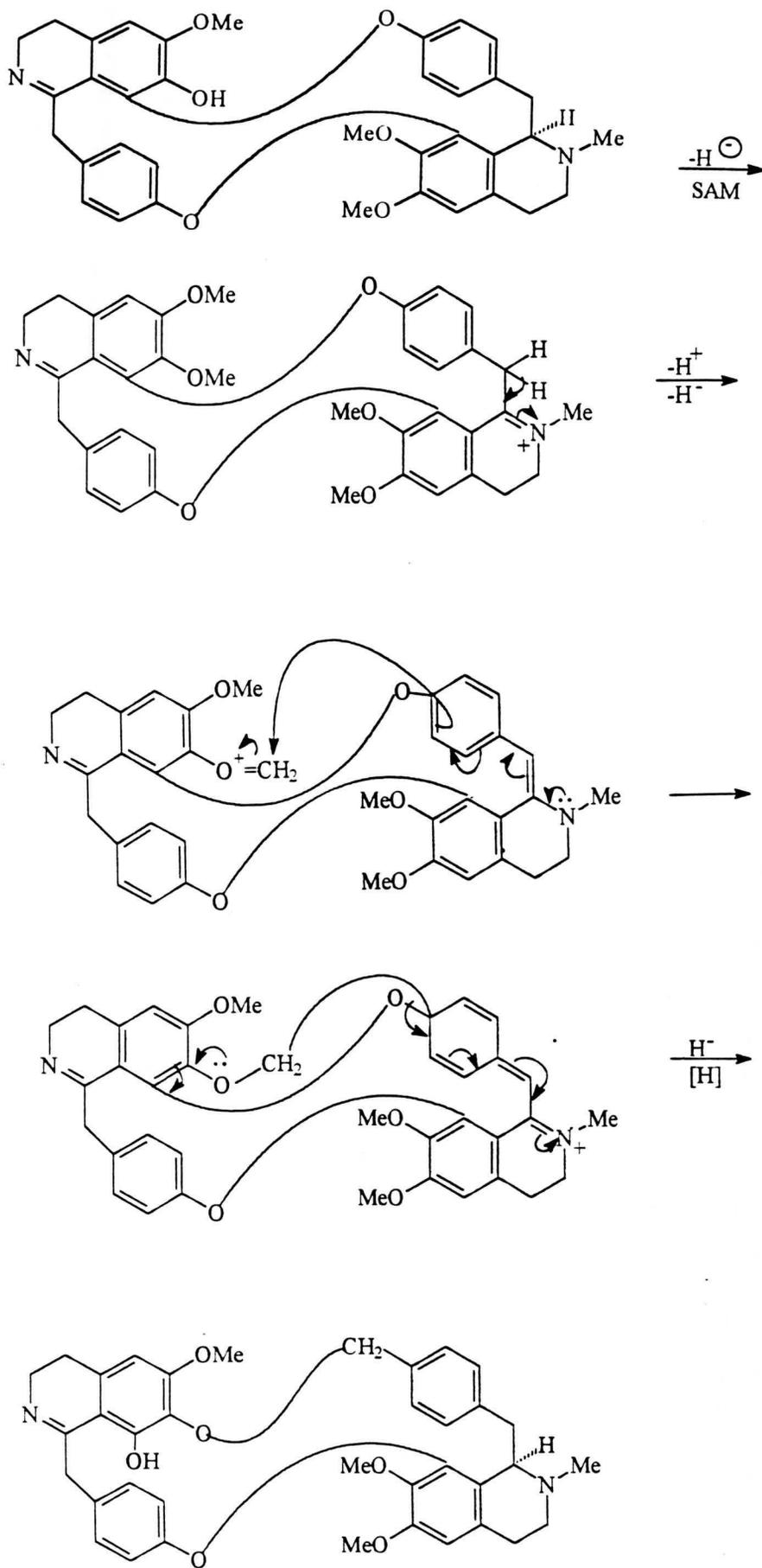
As enzimas envolvidas no processo da biossíntese da reticulina São: 1) norcoclaurina 6-O-metiltransferase; 2) coclaurina-N-metiltransferase; 3) fenolase; 4) (S) -3-hydroxi-N-metilcoclaurina-4'-O-metiltransferase.

#### 4.1. POSSÍVEIS CAMINHOS BIOGENÉTICOS PARA OS ALCALÓIDES BIS-BIQ (WAR, MWAR E DMWAR).

Os alcalóides Bis-BIQ representam o maior grupo de bases de ocorrência natural com núcleo isoquinolínico. Estudos mostraram que os alcalóides Bis-BIQ, tais como (R, R)-isochondrodendrina e (R, R)-cicleanina poderiam ser formados por dimerização oxidativa de (R)-N-metilcoclaurina (BICK *et al.*, 1981). A proposição biogenética para esses alcalóides está representada no esquema a seguir.

**Esquema 3.** Via biossintética dos alcalóides Bis-BIQ.



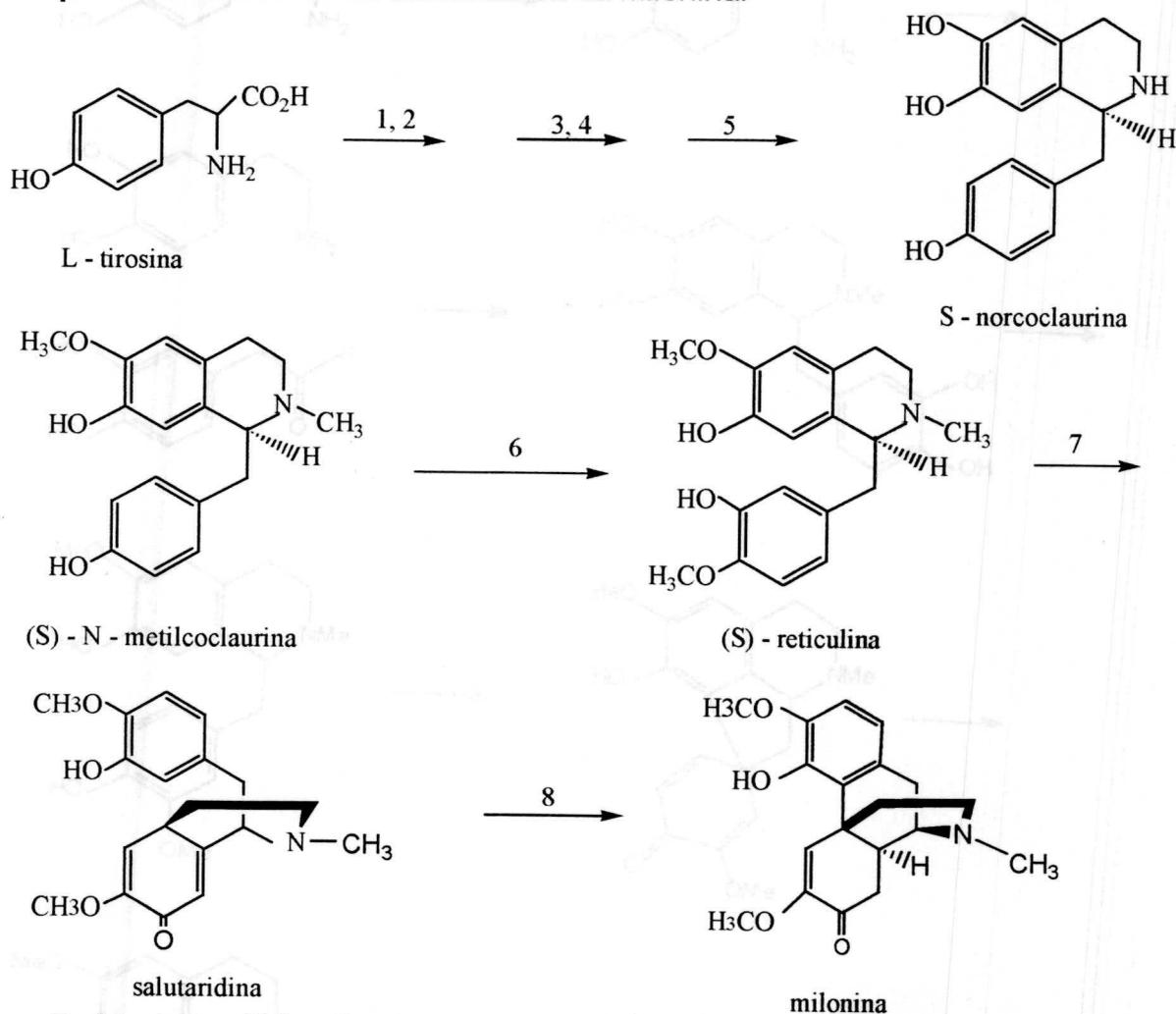


Cissampareina (= metilwarifteina)  
(Bis-BIQ)

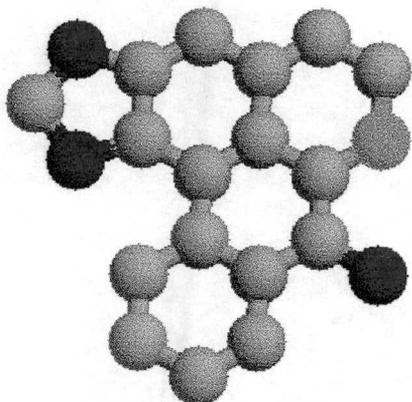
## 4.2. POSSÍVEL CAMINHO BIOGENÉTICO PARA O ALCALÓIDE MORFINANDIENÔNICO (MILONINA).

Experimentos mostram claramente que reticulina e precursores tipo reticulina são importantes intermediários no mecanismo biossintético dos alcalóides morfinandienônicos e ainda mostram que aminoácidos aromáticos simples como fenilalanina e a tirosina são prévios precursores neste esquema biossintético (HAYNES; HUSBANDS; STUART, 1968), (Esquema 4).

**Esquema 4.** Provável via biossintética da milonina.



- 1) fenolase; 2) L-tirosinase descarboxilase; 3) L-tirosinase transaminase; 4) p-hidroxifenilpiruvato descarboxilase; 5) (S)-norcoclaurina sintetase; 6) (S)-3-hydroxi-N-metilcoclaurina-4'-O-metiltransferase; 7)  $\text{NADP}^+ \rightarrow \text{NADPH}$ ; 8)  $\text{FADH}_2 \rightarrow \text{FAD}^+$ .



5

---

*Experimental*

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1. MATERIAL BOTÂNICO

As folhas e raízes foram coletadas no Horto de Plantas Mediciniais do LTF, no mês de abril de 2000. A espécie foi identificada pela Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria de Fátima Agra do Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais do LTF. A exsiccata encontra-se depositada no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier, cuja amostra representativa é Agra 1456.

### 5.2. TRIAGEM FITOQUÍMICA

Os testes fitoquímicos preliminares foram realizados com as folhas e com as raízes de *C. sympodialis* seguindo as reações descritas, respectivamente, nos quadros 6 e 7 (DOMINGUEZ, 1973; ODEBIYI; SOFOWORA, 1978).

**Quadro 6.** Triagem fitoquímica preliminar das folhas de *C. Sympodialis*

Grupo Químico Pesquisado	Teste	Resultados
Alcalóides	Bouchardat	+++
	Mayer	+++
	Dragendorf	+++
	Ac. Sílico Tungstico	++
Esteróides	Liebermam-Bouchardat	++
Taninos	Cloreto Férrico	++
	Gelatina	+
Flavonóides	Fita de magnésio	+
	Fluorescência	++
Saponinas	Hemolítico	-
	Espuma	-

**Quadro 7.** Triagem fitoquímica preliminar das raízes de *C. sympodialis*

Grupo Químico Pesquisado	Teste	Resultados
Alcalóides	Bouchardat	+++
	Mayer	+++
	Dragendorf	+++
	Ac. Sílico Tungstico	+++
Esteróides	Liebermam-Bouchardat	++
Taninos	Cloreto Férrico	-
	Gelatina	-
Flavonóides	Fita de magnésio	+
	Fluorescência	++
Saponinas	Hemolítico	-
	Espuma	-

Convenções:            - = reação negativa            + = reação fracamente positiva  
                              ++ = reação positiva            +++ = reação fortemente positiva

### 5.3. ESPECIFICAÇÃO DOS MATERIAIS E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

a) Para cromatografia em coluna (CC) foi utilizado como adsorvente óxido de alumínio ( $Al_2O_3$ ) (alumina 90 neutra, da Merck);

b) As cromatografias em camada delgada analítica (CCDA) e preparativa (CCDP) foram realizadas utilizando-se sílica gel 60, da Merck (PF<sub>254</sub>), na espessura 0,25 e 1,0 mm respectivamente, preparadas através de uma suspensão em água destilada e distribuída sobre placas de vidro, por meio de um espalhador do tipo "Quick fit", secas ao ar e ativadas em estufa a 110 °C por 2h;

c) Como eluentes foram utilizados os solventes hexano, clorofórmio e metanol puros ou em misturas binárias, seguindo uma ordem de polaridade crescente. Os solventes empregados foram das marcas Merck e Vetec, destilados quando necessário;

d) A evaporação dos solventes procedeu-se sob pressão reduzida, utilizando-se o rotaevaporador;

e) As revelações das substâncias nas cromatoplasmas analíticas foram executadas pela exposição das mesmas à lâmpada de irradiação ultravioleta com comprimentos de onda 254 e 366 nm e/ou pela nebulização com o reagente de Dragendorff (tetraiodobismutato de potássio).

#### 5.4. MÉTODOS ESPECTROMÉTRICOS

Os espectros de absorção na região de infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro modelo BOMEM MICHELSON, na faixa de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  utilizando-se pastilhas de KBr;

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram registrados em espectrômetros VARIAN-MERCURY, operando a 200 e BRUKER a 500 MHz para hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e, 50 e 125 MHz para carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ). Os solventes utilizados na dissolução das amostras foram piridina e clorofórmio deuterados. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento em Hz. As multiplicidades das bandas em RMN  $^1\text{H}$  foram indicadas segundo a convenção: *s* (singleto), *d* (dubleto), *dd* (duplo dubleto), *dl* (dubleto largo), *t* (tripleto), *dt* (duplo tripleto) e *m* (multiplete).

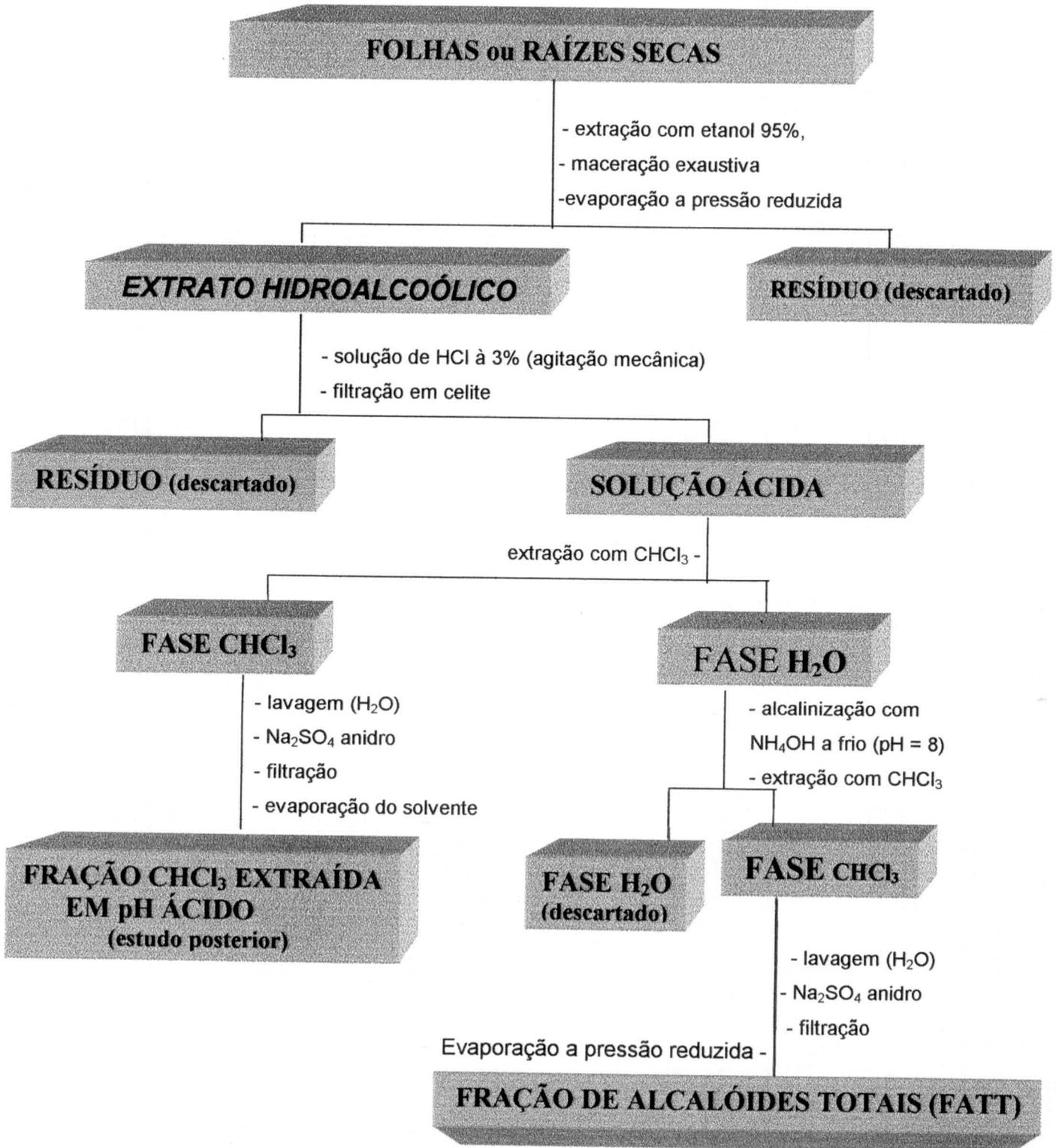
### **5.5. PROCESSAMENTO DAS FOLHAS E RAÍZES DE *C. sympodialis***

As folhas e raízes de *C. sympodialis* foram desidratadas em estufa com ar circulante à temperatura média de 40 °C durante 3 a 4 dias, posteriormente submetidas a processos de pulverização em moinho obtendo-se 3000 g e 1270 g de pó seco, respectivamente.

### **5.6. OBTENÇÃO DA FRAÇÃO DE ALCALÓIDES TERCIÁRIOS TOTAIS DE *C. sympodialis* (FATT)**

As folhas ou raízes pulverizadas (3000 e 1270 g, respectivamente) foram maceradas exaustivamente em etanol 95%. As soluções extrativas etanólicas foram concentradas em rotaevaporador com pressão reduzida à temperatura de aproximadamente 55 °C, obtendo-se os extratos etanólicos brutos das folhas (350 g) e raízes (229 g). Estes extratos foram submetidos a uma marcha sistemática para obtenção de alcalóides e o resultado foi a obtenção de 2,9 e 38,0 g da fração de alcalóides terciários totais (FATT) das folhas e raízes, respectivamente (Esquema 6, página 32).

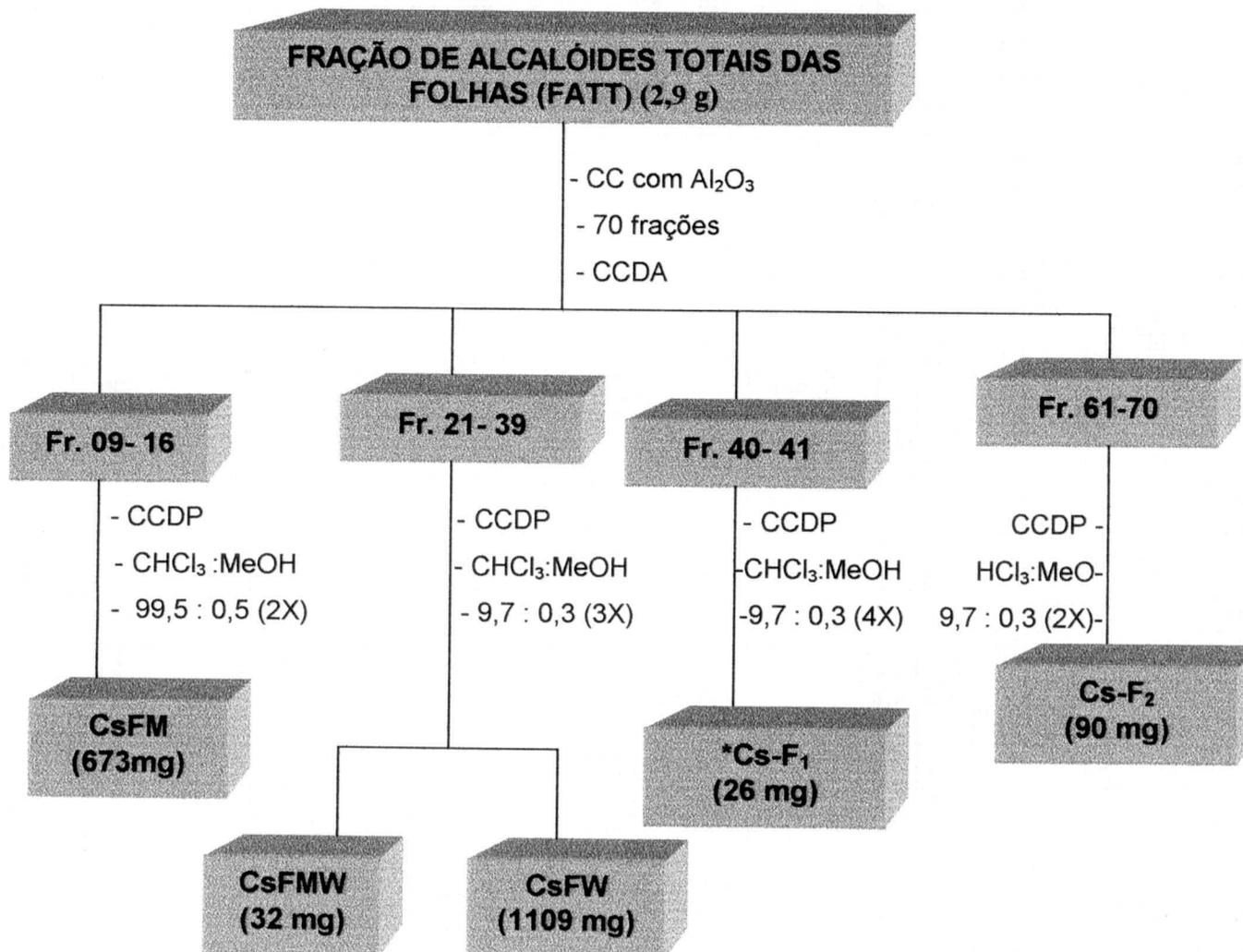
**Esquema 6.** Marcha sistemática para extração e isolamento de alcalóides de *C. Sympodialis*



### 5.6.1. FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DA FRAÇÃO DE ALCALÓIDES TERCIÁRIOS TOTAIS DAS FOLHAS DE *C. sympodialis* (FATT)

A FATT das folhas (2,9 g) foi submetida a CC usando como adsorvente o óxido de alumínio e como eluentes o hexano, o clorofórmio e o metanol em ordem de polaridade crescente. Foram coletadas 70 frações de 100 mL cada, reunidas em grupos com base na análise comparativa por CCDA. Após análise as frações 09 - 16, 21 - 39, 40 - 41 e 61 - 70 resultaram em 5 compostos codificados como CsFM, CsFMW, CsFW, Cs - F<sub>1</sub> e Cs - F<sub>2</sub> (Esquema 7).

**Esquema 7.** Fracionamento cromatográfico da FATT das folhas de *C. sympodialis*

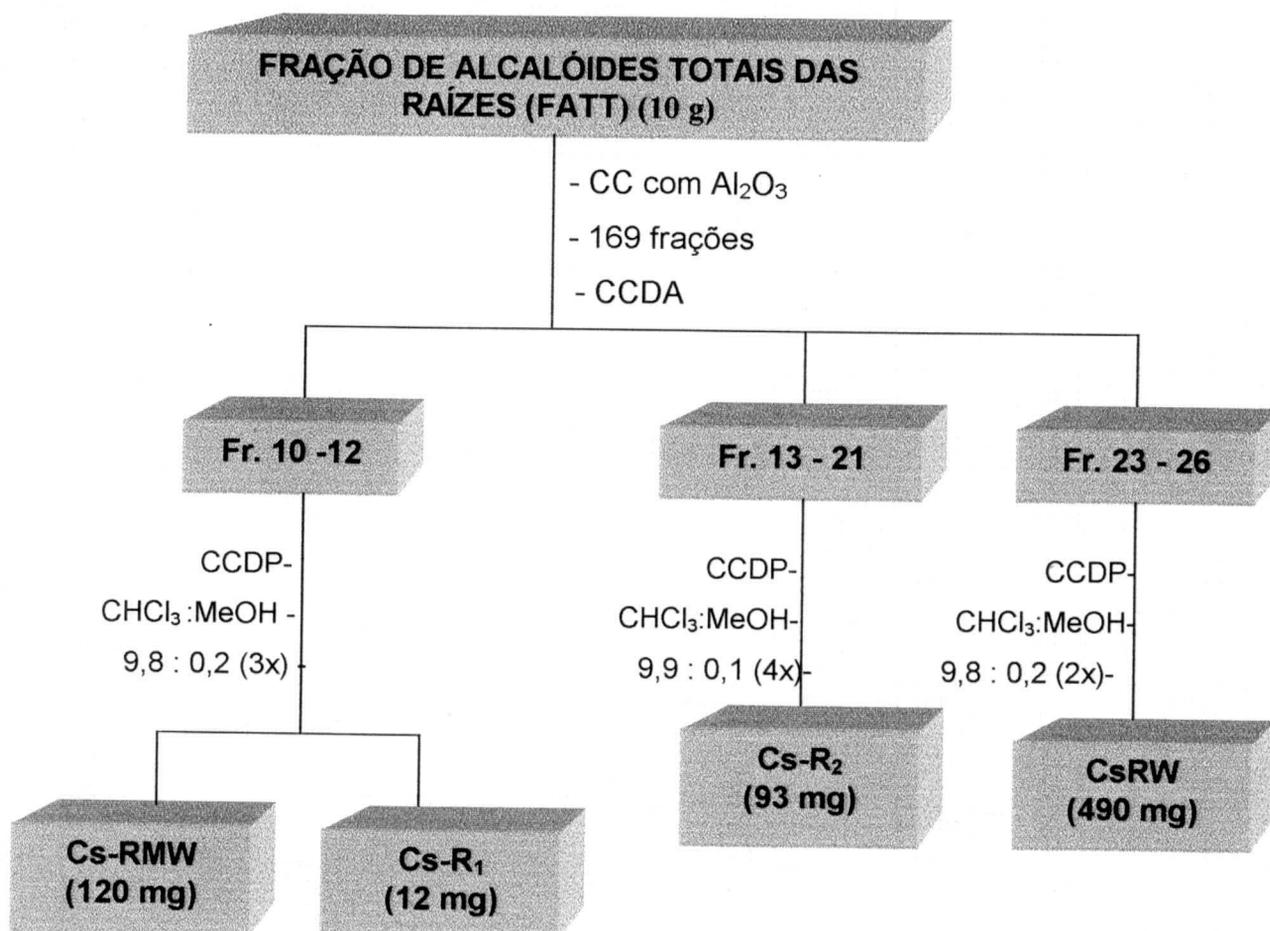


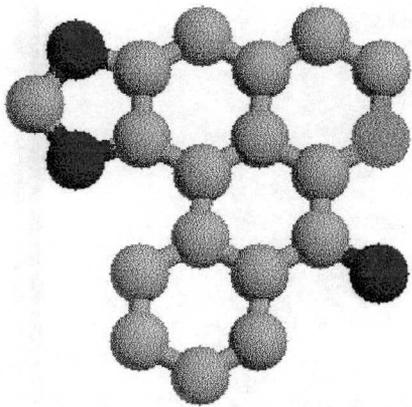
\* Esta fração foi arquivada para estudos posteriores

### 5.6.2. FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DA FRAÇÃO DE ALCALÓIDES TERCIÁRIOS TOTAIS DAS RAÍZES DE *C. sympodialis* (FATT)

A FATT das raízes (10 g) foi submetida a CC usando como adsorvente óxido de alumínio e como eluentes hexano, clorofórmio e metanol em ordem de polaridade crescente. Foram coletadas 169 frações de 100 mL cada, reunidas em grupos com base na análise comparativa por CCDA - cromatografia em camada delgada analítica. Após análise as frações 10 - 12, 13 - 21 e 23 - 26 resultaram em 4 compostos codificados como CsRMW, CsRW, Cs - R<sub>1</sub> e Cs - R<sub>2</sub> (Esquema 8).

**Esquema 8.** Fracionamento cromatográfico da FATT das raízes de *C. sympodialis*





6

*Resultados  
e discussões*

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 6.1. ANÁLISE FITOQUÍMICA

A análise fitoquímica das folhas e raízes de *C. sympodialis* conduziu ao isolamento de seis substâncias alcaloidais: três alcalóides do tipo bisbenzilisoquinolínicos, um tipo aporfínico, um tipo benzilisoquinolínico e um morfinandienônico (Figura 5).

Para a elucidação estrutural desses constituintes químicos foram utilizadas técnicas espectrométricas usuais, tais como: IV, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  uni e bidimensionais.

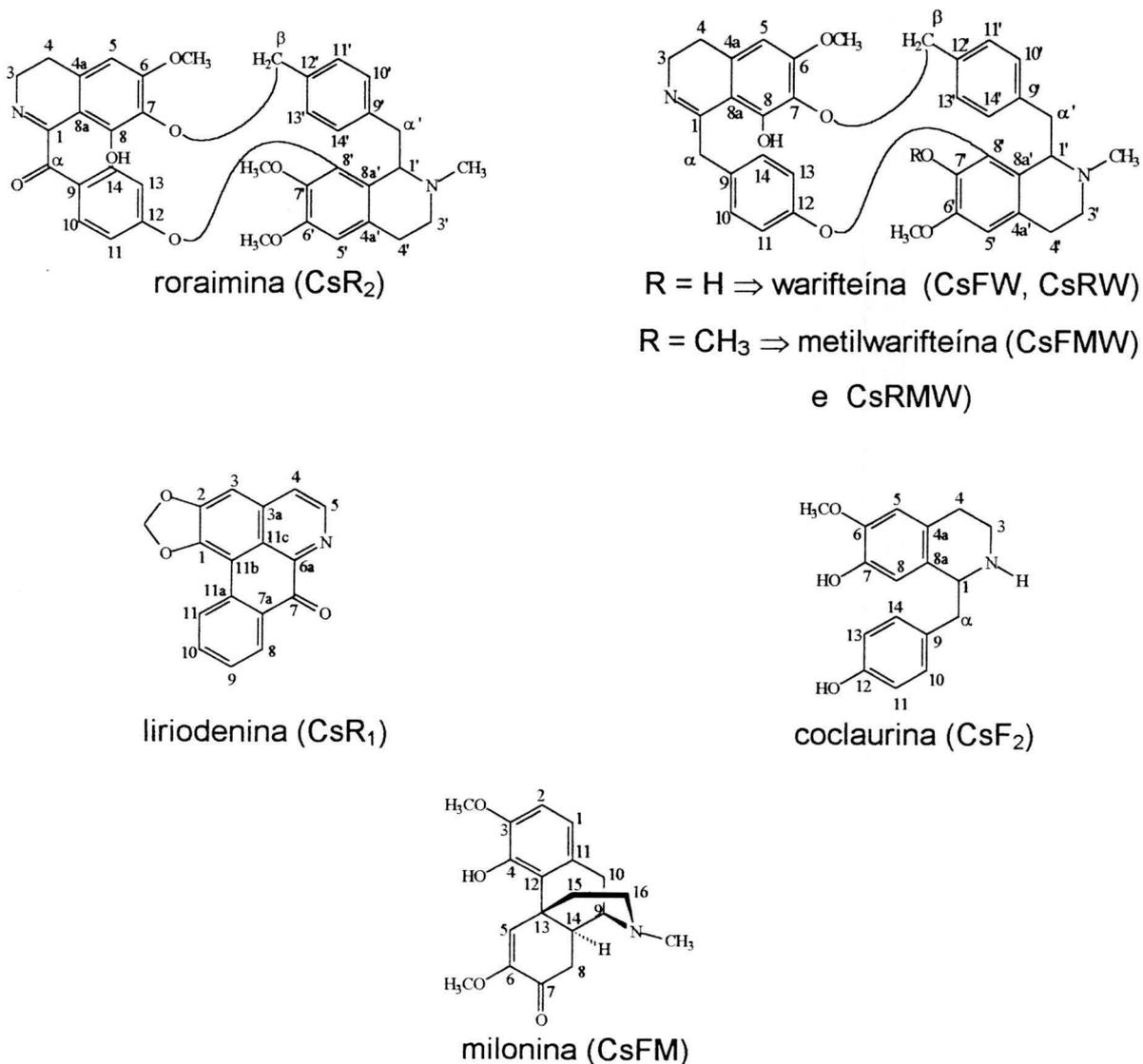
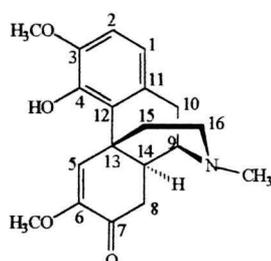


Figura 5. Compostos isolados das folhas e raízes de *C. sympodialis*

## 6.2. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE CsFM

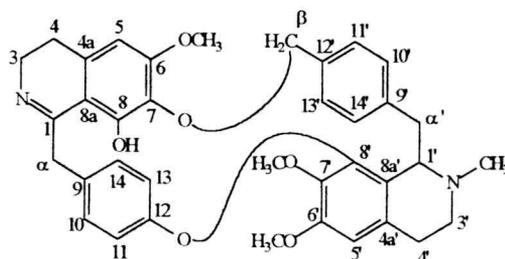
A análise comparativa entre os dados de RMN  $^{13}\text{C}$  obtidos para o composto CsFM e os valores citados na literatura (Tabela 1, página 39) além da CCDA, com o padrão da substância conhecida como milonina, permitiu afirmar que o composto CsFM é 8,14 - dihidromorfinadienona, milonina, um alcalóide anteriormente isolado na espécie *C. sympodialis* (FREITAS *et al.*, 1995).



Milonina

## 6.3. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE CsFMW e CsRMW

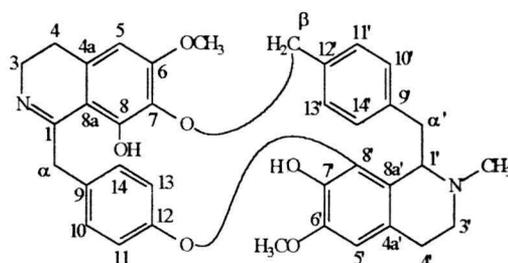
Os dados obtidos através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  comparados com os dados da literatura (Tabelas 2 e 3, páginas 40 e 41), juntamente com a análise dos Rfs (CCDA) dos compostos CsFMW e CsRMW com o padrão de metilwarifteína, indicam que ambos os compostos se referem à metilwarifteína, já isolada anteriormente de *C. sympodialis* e de *C. ovalifolia* (CÔRTEZ, 1992; ALENCAR, 1994; SNEDDEN; PARKER; GORNINSKY, 1970).



metilwarifteína

#### 6.4. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE CsFW e CsRW

A análise espectral juntamente com os dados da literatura (Tabelas 2 e 3, Páginas 40 e 41) além da comparação de valores de Rfs de CsFW e CsRW com substância padrão, permite afirmar que ambos tratam-se do mesmo composto denominado de warifteína, já registrado na literatura de menispermacea, em duas espécies do gênero *Cissampelos*, *C. sympodialis* e *C. ovalifolia* (CÔRTEZ, 1992; ALENCAR, 1994; SNEDDEN; PARKER; GORNINSKY, 1970).



warifteína

**Tabela 1.** Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de  $\text{C}_5\text{FM}$  registrados em  $\text{CDCl}_3$  comparados com dados descritos na literatura na literatura para milonina (FREITAS, 1994).

C	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$ milonina
1	6,68 ( <i>d</i> , 1H, $J = 8,0$ Hz)	119,2	119,6
2	6,76 ( <i>d</i> , 1H, $J = 8,0$ Hz)	109,0	109,3
3	-	144,6	144,9
4	-	143,0	143,3
5	7,72 ( <i>s</i> , 1H, $J = 8,0$ Hz)	123,3,	123,8
6	-	151,0	151,1
7	-	194,7	195,0
8	3,41 ( <i>dd</i> , 1H, $J = 17,7$ e 13,8 Hz) Hax 2,49 ( <i>dd</i> , 1H, $J = 17,7$ e 4,3 Hz) Heq	39,5	39,5
9	2,88 ( <i>d</i> , 1H, $J = 5,6$ Hz)	56,1	56,8
10	3,10 ( <i>d</i> , 1H, $J = 17,7$ Hz) Hax 2,76 ( <i>ddd</i> , 1H, $J = 17,7$ ; 5,6 e 1,0 Hz)Heq	27,7	27,9
11	-	131,2	131,6
12	-	126,3	126,5
13	-	38,1	38,0
14	2,44 ( <i>m</i> , 1H)	41,0	41,2
15	2,00 ( <i>m</i> , 2H)	32,1	32,3
16	2,04 e 2,42 ( <i>m</i> , 1H)	47,2	47,0
MeO-3	3,90 ( <i>s</i> , 3H)	56,3	56,5
MeO-6	3,65 ( <i>s</i> , 3H)	55,0	55,0
Me-N	2,35 ( <i>s</i> , 3H)	43,0	43,0

**Tabela 2.** Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) de CsFMW / CsRMW e CsFw / CsRW registrados em  $\text{CDCl}_3$  comparados com dados descritos na literatura para metilwarifteína e warifteína (ALENCAR 1994).

$\delta$ H	CsFMW e CsRMW	Metil warifteína	CsFW e CsRW	warifteína
H-1, 3, 4, $\alpha$ , $\alpha'$ , 3' e 4'	2,20-3,10(m)	2,20-2,80(m)	3,60 (d) 2,44-2,60 (m)	3,65 (d) 2,41-2,62 (m)
H-5	6,61 (s)	6,61 (s)	6,61 (s)	6,63 (s)
H-5'	6,18 (s)	6,00 (s)	6,23 (s)	6,22 (s)
H- $\beta$	5,05 (s)	5,05 (s)	5,06 (s)	5,03 (s)
H-11, 10, 13, 14, 10' e 14'	6,93-7,06 (m)	6,80-7,00(m)	6,90 (d) 6,46-6,68 (d)	6,87 (d) 6,45-6,51(d)
H-11' e 13'	7,01 (d)	6,90 (d)	7,06 (d)	7,05 (d)
OCH <sub>3</sub>	3,65 (s)	3,55 (s)	3,86 (s)	3,81 (s)
	3,77 (s)	3,70 (s)	3,93 (s)	3,90 (s)
	3,75 (s)	3,75 (s)		
NCH <sub>3</sub>	1,90 (s)	1,80 (s)	2,00 (s)	2,03 (s)

**Tabela 3.** Dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de CsFMW / CsRMW e CsFw / CsRW registrados em  $\text{CDCl}_3$  comparados com dados descritos na literatura para metilwarifteína e warifteína (ALENCAR, 1994).

$\delta^{13}\text{C}$	CsFMW e CsRMW	Metil warifteína	CsFW e CsRW	warifteína
1	166,3	166,5	166,7	166,4
3	44,2	43,6	44,5	44,1
4	28,0	27,8	27,7	27,9
4a	129,9	130,0	130,4	129,9
5	109,0	109,1	108,0	108,1
6	139,8	141,0	138,3	139,0
7	153,0	153,0	148,0	148,9
8	144,2	144,9	142,5	142,7
8a	127,4	127,5	124,3	124,2
$\alpha$	40,5	40,1	39,8	39,7
9	132,3	132,8	132,8	133,0
10	128,7	128,7	128,6	128,3
11	128,7	128,7	128,6	128,3
12	131,5	130,5	132,0	131,0
13	128,7	128,7	128,7	128,3
14	128,7	128,9	128,6	128,3
$\beta$	74,1	73,7	74,1	74,2
1'	61,4	61,2	59,2	59,0
3'	44,7	45,9	45,1	45,4
4'	23,1	23,0	23,1	23,3
4a'	129,8	131,3	138,0	138,5
5'	102,0	102,0	102,5	102,3
6'	152,2	153,5	154,4	154,1
7'	142,5	142,2	142,5	142,6
8'	147,4	149,2	147,1	147,7
8a'	118,0	120,6	124,4	124,7
$\alpha'$	42,3	43,9	42,0	43,3
9'	134,9	135,4	135,3	135,4
10'	128,5	128,9	128,7	128,6
11'	115,0	114,3	114,3	114,2
12'	153,0	152,1	154,3	153,3
13'	114,3	114,3	114,3	114,1
14'	129,7	128,9	130,5	130,6

## 6.5. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE CsF<sub>2</sub>

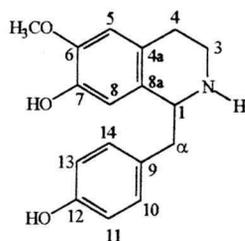
O espectro de infravermelho (IV) (Figura 6, página 45) da CsF<sub>2</sub> apresentou banda larga na região de 3388 cm<sup>-1</sup>, caracterizando presença de estiramento OH de grupo hidroxila fenólica. As absorções em 1613 e 1515 cm<sup>-1</sup> sugerem a presença de estiramento C=C do anel aromático.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figuras 7 a 9, páginas 57 a 59) observou-se na região dos aromáticos, dois singletos em  $\delta$  6,76 e 7,29 ambos integrados para 1 H atribuíveis a H-5 e H-8. Dois sinais duplos em  $\delta$  7,33 e 7,18, integrando entre si com constante de acoplamento de 8,4 Hz, são característicos de hidrogênios formando um sistema AA'BB' atribuídos aos hidrogênios H-10, H-14 e H-11, H-13. O espectro de RMN <sup>1</sup>H de CsF<sub>2</sub> apresentou ainda um singlete em  $\delta$  3,74 com integração para 3 hidrogênios atribuídos para uma metoxila. Um sinal em  $\delta$  4,28 (*dd*,  $J = 3,5$  e  $9,7$  Hz) atribuído ao H-1. Sinais em  $\delta$  2,65 – 2,82 (*m*, 2H) e  $\delta$  2,96 (*m*, 2H) foram atribuídos aos hidrogênios H-4 e H-3, respectivamente. Dois duplo dubletos em  $\delta$  2,98 ( $J = 9,8$  e  $13,7$  Hz) e em  $\delta$  3,32 ( $J = 3,5$  e  $13,7$  Hz) foram atribuídos aos hidrogênios  $\alpha$ , devido suas constantes de acoplamento demonstrarem que os mesmos acoplam com o hidrogênio 1. A ausência de sinal em torno de  $\delta$  2,50 integrando para 3 hidrogênios sugere a inexistência de N-Me (Tabela 4, página 43).

O espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT (Figuras 10 a 12, páginas 60 a 62), permitiu identificar 17 átomos de carbono dos quais 6 são quaternários (ppm 126,4; 130,4; 132,4; 146,1; 147,1; 157,4), 1 carbono é metoxílico (ppm 55,8), 3 são metilênicos (ppm 30,0; 41,4; 42,4) e 7 são metínicos (ppm 57,6; 112,8; 114,5; 116,2; 131,0), a ausência de um sinal em  $\delta$  40,0 confirma a inexistência de N-Me.

O espectro 2D <sup>1</sup>H x <sup>13</sup>C-HETCOR (Figuras 13 a 15, página 63 a 65) mostra as seguintes correlações  $\delta$ H/ $\delta$ C: 2,65–2,82/30,0; 2,96/41,4; 2,98–3,32/42,4; 3,74/55,8; 4,28/57,6; 6,76/112,8; 7,16/116,3; 7,29/114,5; 7,33/131,0 ppm. O que permite atribuí-los respectivamente aos carbonos: 4, 3,  $\alpha$ , OMe, 1, 5, 10 e 14, 8, 11 e 13. Os demais carbonos, ou seja, os não hidrogenados foram atribuídos por comparação com dados da literatura.

A análise espectral juntamente com os dados da literatura (SILVA, 2001; CHAVES, 1996) permite sugerir que o composto CsF<sub>2</sub> é coclaurina, sendo esta a primeira referência ao isolamento desse alcalóide de uma planta do gênero *Cissampelos*.



coclaurina

**Tabela 4.** Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) de  $\text{C}_5\text{F}_2$  registrados em  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$  comparados com dados descritos na literatura para coclaurina (SILVA, 2001).

C	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$ coclaurina
1	4,28 ( <i>dd</i> , 1H, $J = 3,3$ e $9,8$ Hz)	57,6	57,7
2	-	-	-
3	2,96 ( <i>m</i> , 2H)	41,4	41,5
4	2,65 – 2,82 ( <i>m</i> , 2H)	30,0	31,1
4a	-	126,4	126,4
5	6,76 ( <i>s</i> , 1H)	112,8	112,9
6	-	147,1	147,2
7	-	146,1	146,2
8	7,29 ( <i>s</i> , 1H)	114,5	114,7
8a	-	132,4	132,4
9	-	130,4	130,4
10	7,33 ( <i>d</i> , 1H, $J = 8,4$ Hz)	131,0	131,2
11	7,18 ( <i>d</i> , 1H, $J = 8,4$ Hz)	116,2	116,4
12	-	157,4	155,4
13	7,18 ( <i>d</i> , 1H, $J = 8,4$ Hz)	116,2	114,9
14	7,33 ( <i>d</i> , 1H, $J = 8,4$ Hz)	131,0	130,0
$\alpha$	3,26 ( <i>dd</i> , 1H, $J = 3,5$ e $13,7$ Hz)	42,4	42,4
	2,98 ( <i>dd</i> , 1H, $J = 9,8$ e $13,7$ Hz)		
$\text{OCH}_3$	3,74 ( <i>s</i> , 3H)	55,8	56,0

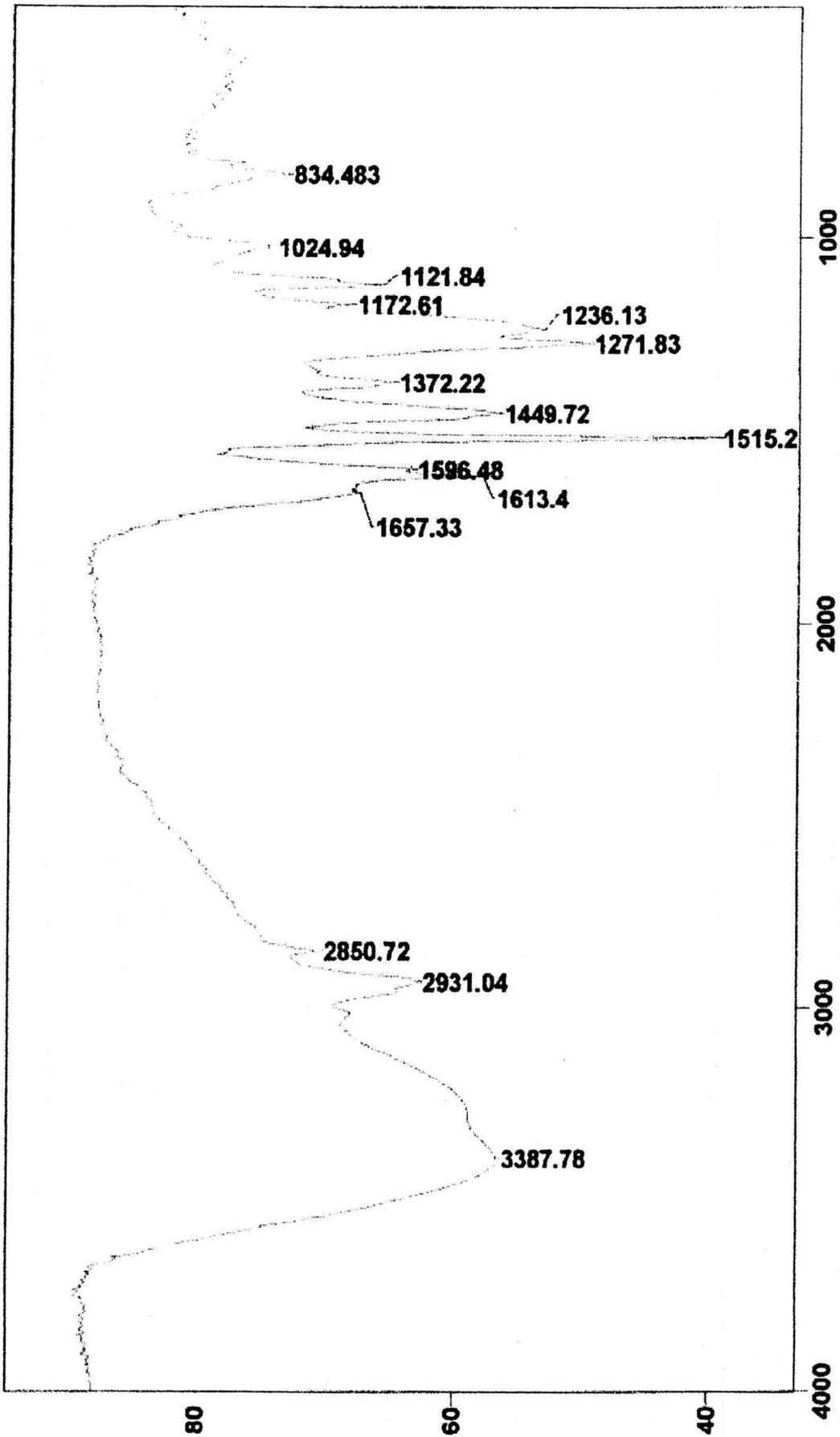


Figura 6. Espectro de IV de CsF<sub>2</sub> em KBr

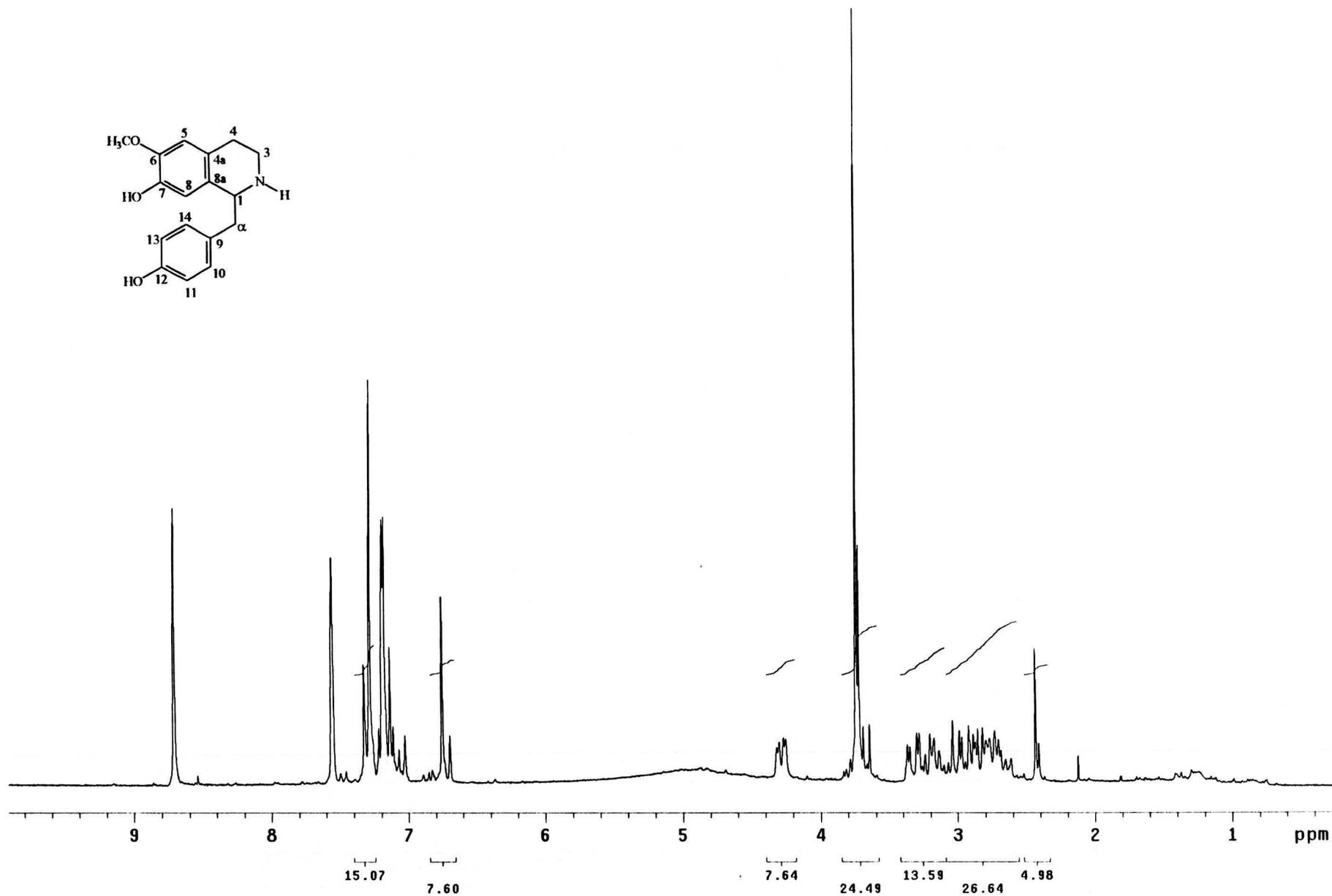
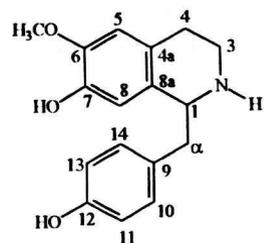


Figura 7. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de  $\text{CsF}_2$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 200 MHz)

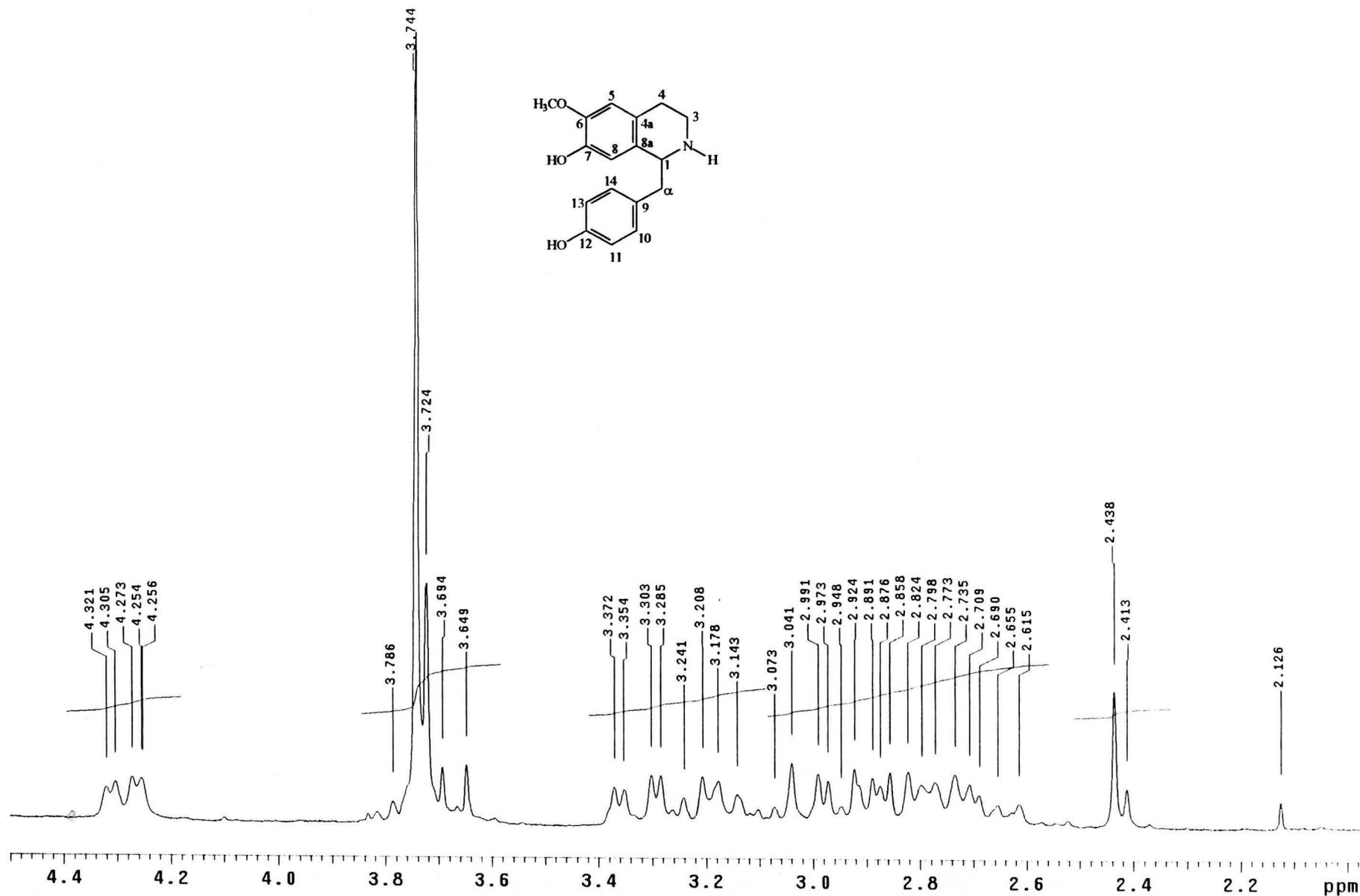


Figura 8. Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup>H de CsF<sub>2</sub> (C<sub>5</sub> D<sub>5</sub> N, 200 MHz) – região de 2,0 a 4,4 ppm

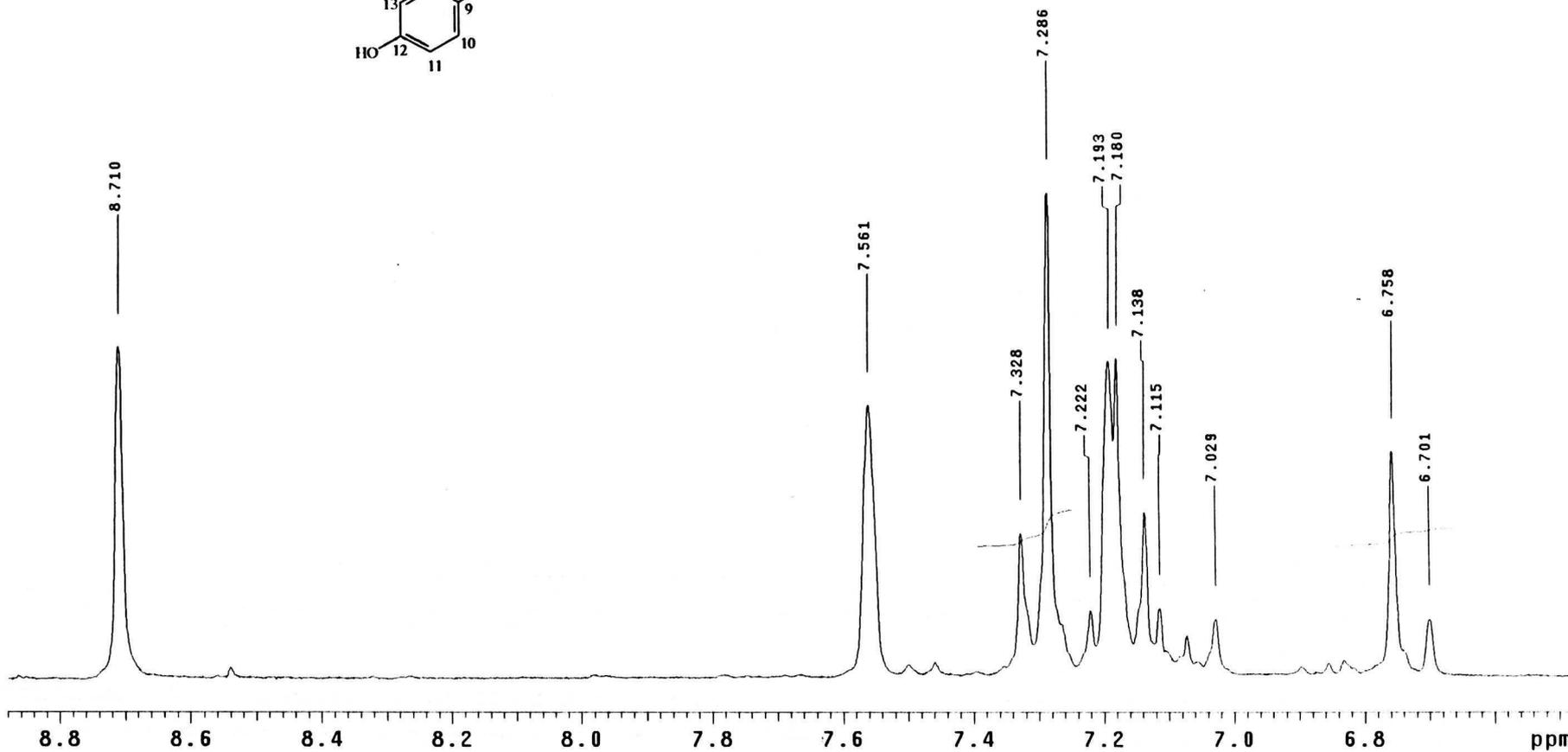
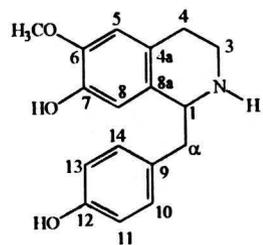


Figura 9. Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de  $\text{CsF}_2$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 200 MHz) – região de 6,6 a 8,8 ppm

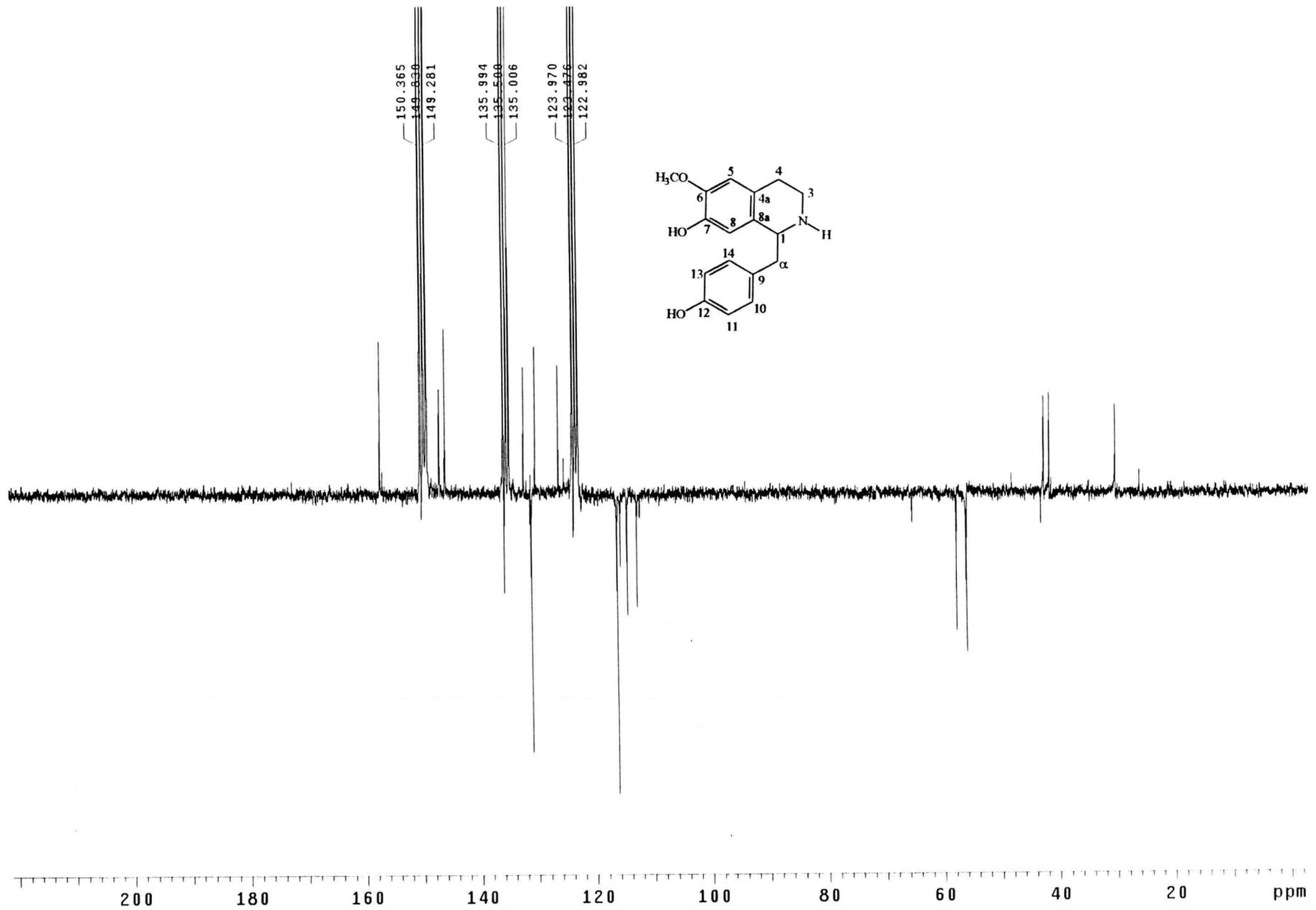


Figura 10. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT de  $\text{CsF}_2$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 50 MHz)

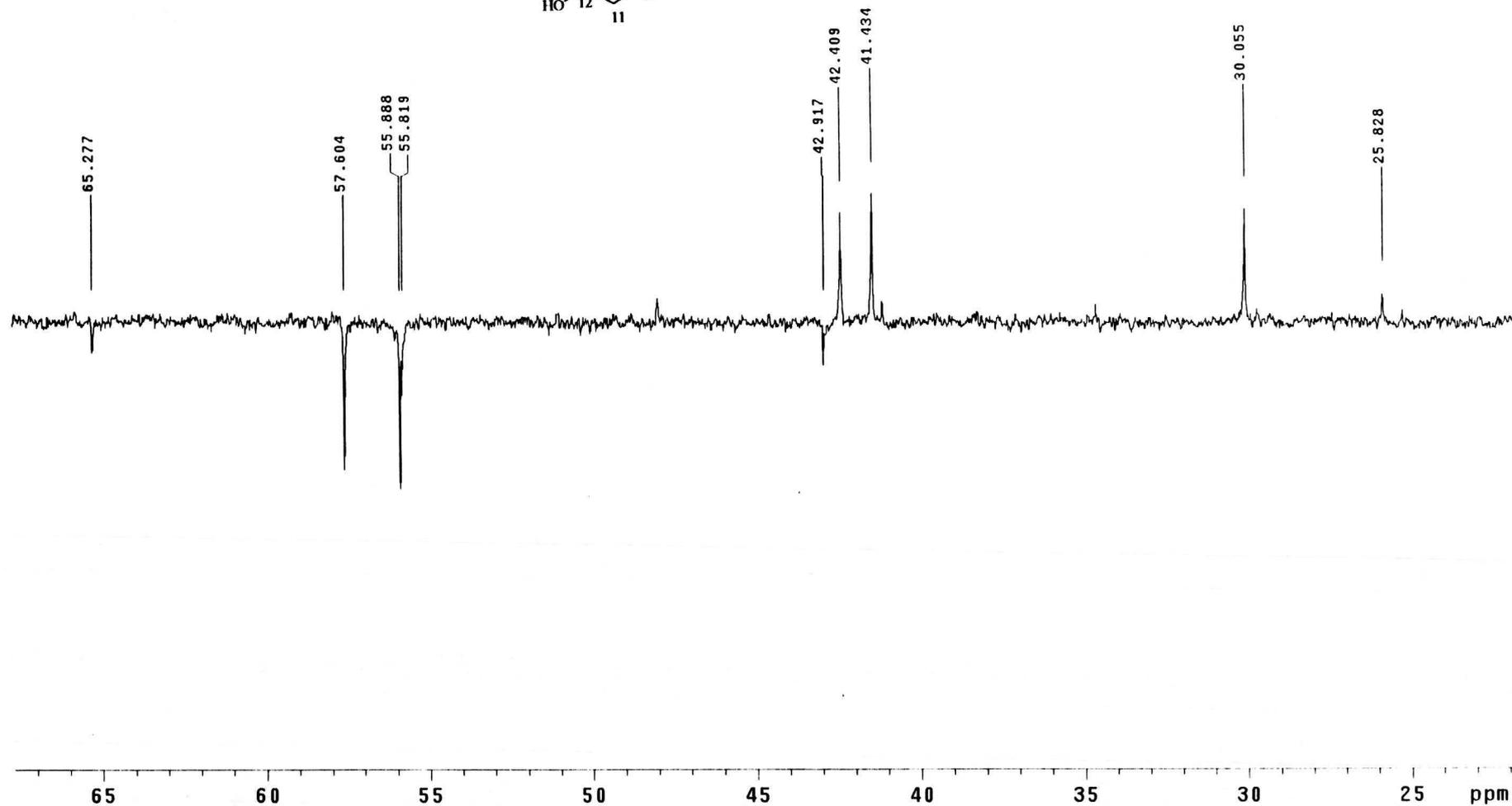
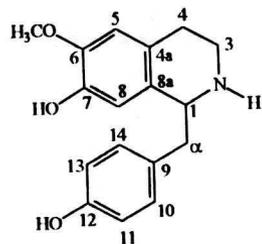


Figura 11. Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT de CsF<sub>2</sub> (C<sub>5</sub> D<sub>5</sub> N, 50 MHz) – região de 22 a 65 ppm

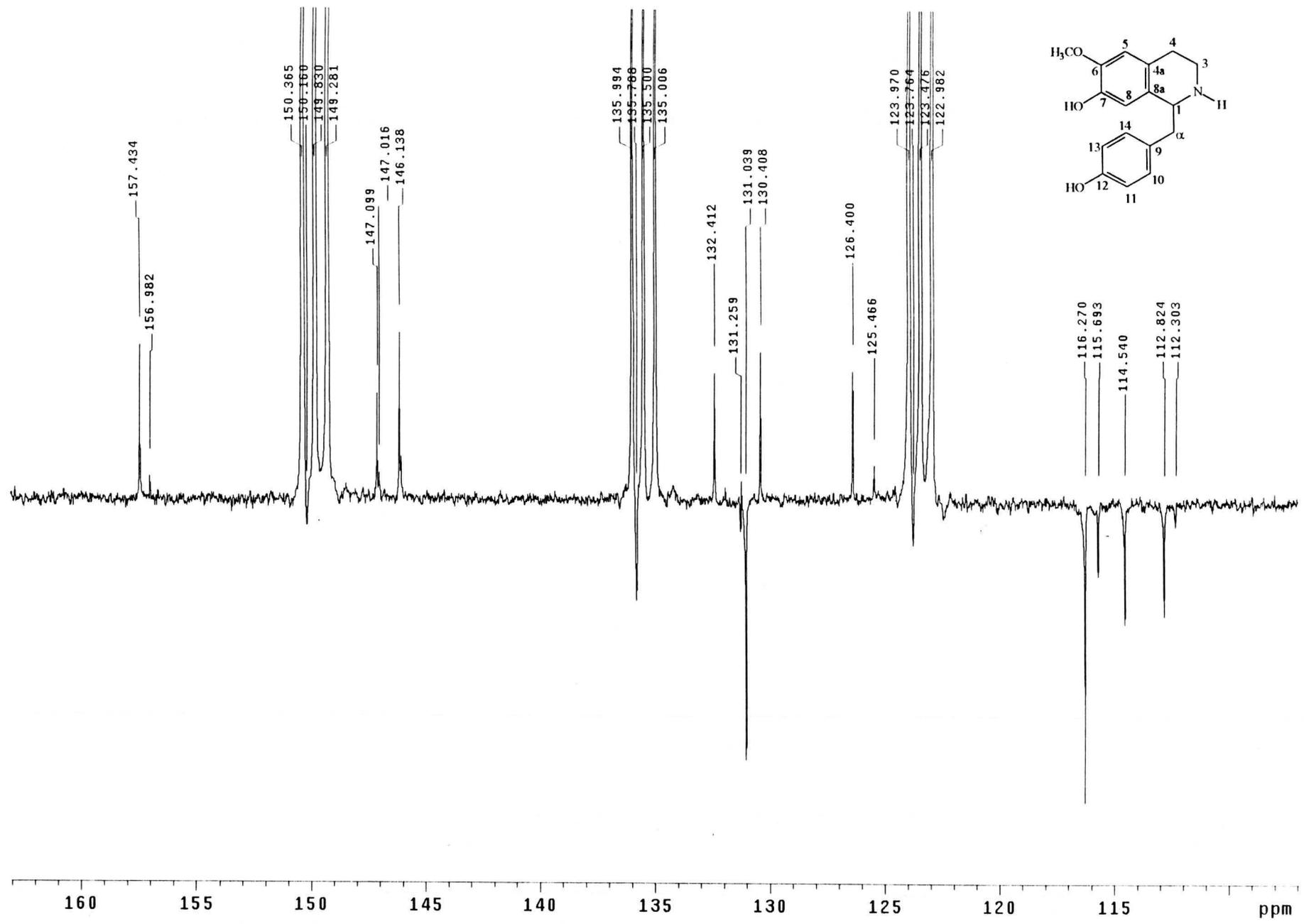


Figura 12. Expansão de espectro RMN  $^{13}\text{C}$ -APT de  $\text{CsF}_2$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 50 MHz) – região de 108 a 160 ppm

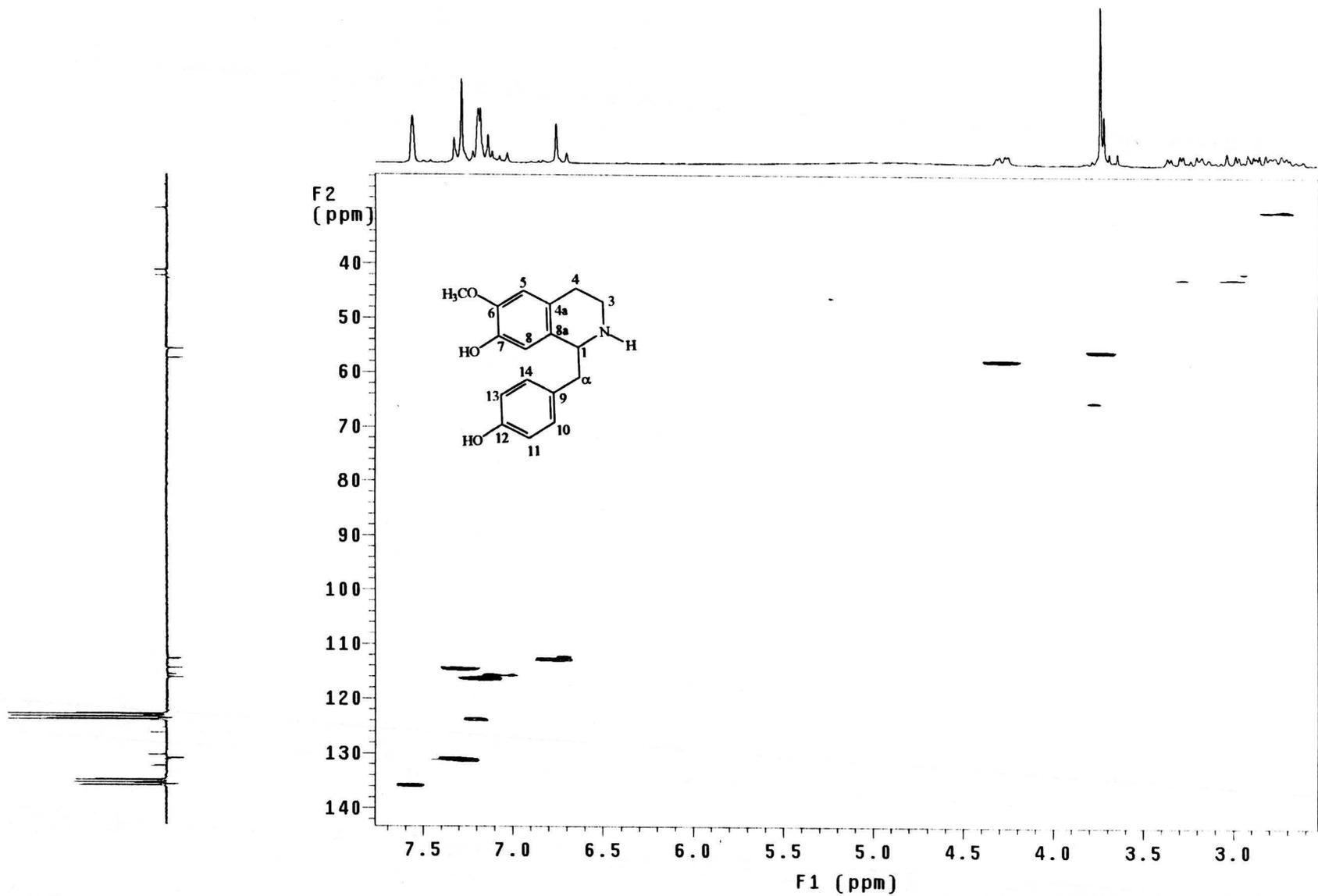


Figura 13. Espectro de HETCOR de  $\text{CsF}_2$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 200 MHz)

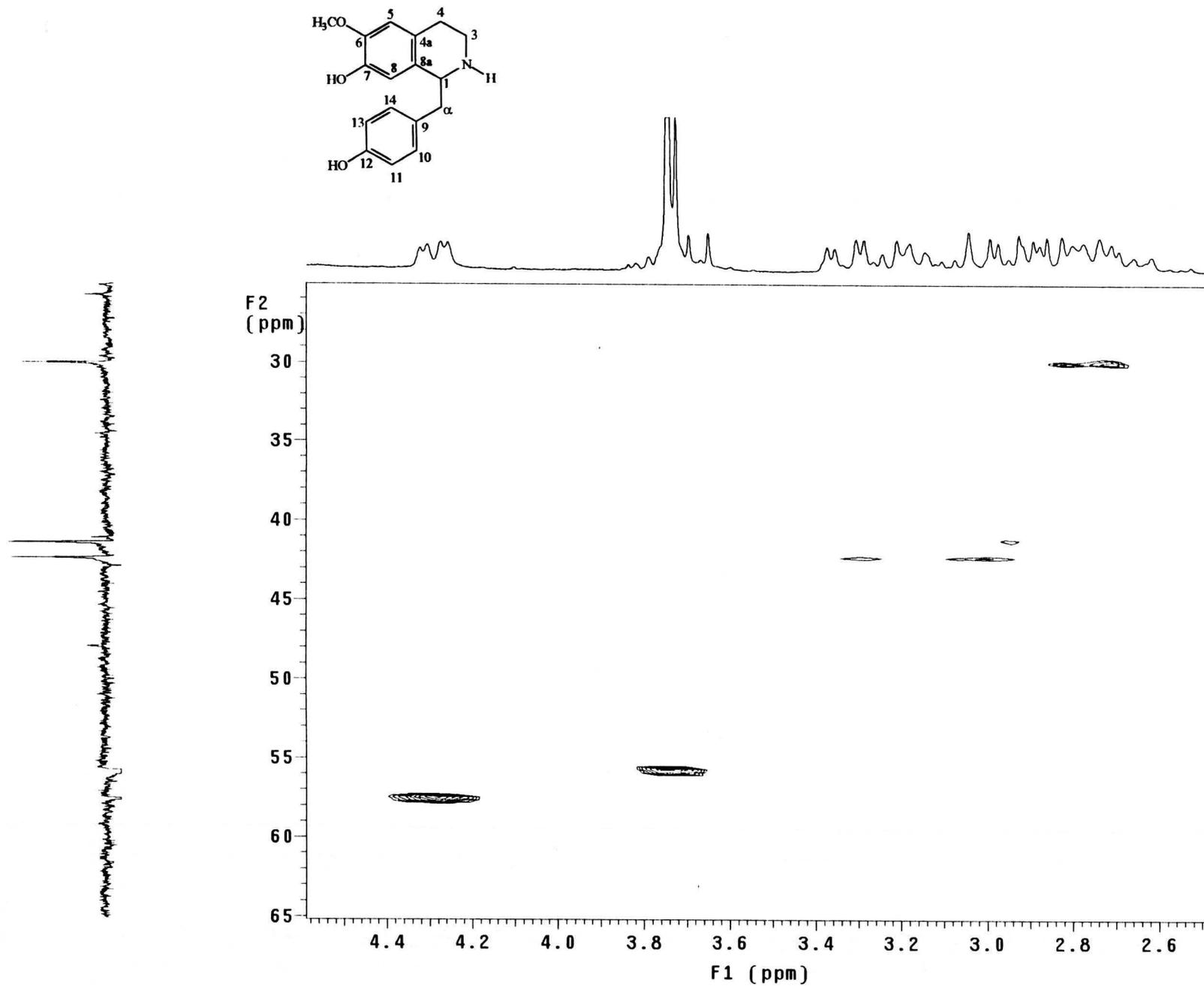


Figura 14. Expansão do espectro de HETCOR de CsF<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 200 MHz) – região de 2,6 a 4,5 ppm

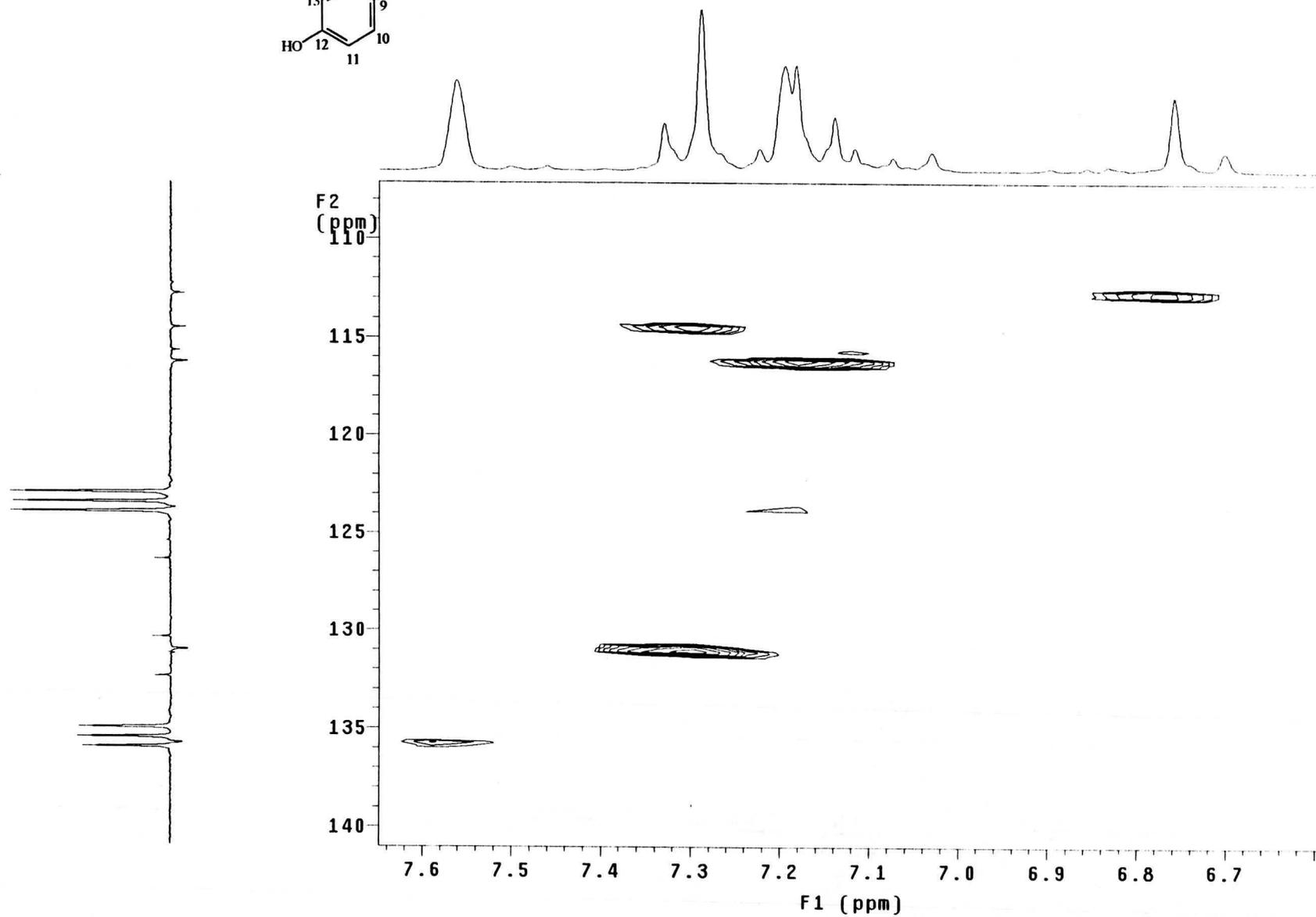
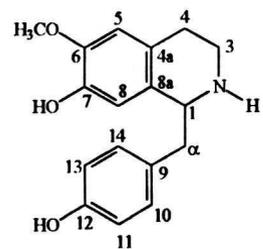


Figura 15. Expansão do espectro de HETCOR de CsF<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 200 MHz) – região de 6,6 a 7,6 ppm

## 6.6. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE CsR<sub>1</sub>

O espectro de infravermelho (IV) (Figura 16, página 58) apresentou absorção em 1710 cm<sup>-1</sup>, característico de C=O e absorções em 1656 e 1503 cm<sup>-1</sup>, caracterizando a presença de estiramento C=C do anel aromático.

A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 17, página 59), permitiu sugerir CsR<sub>1</sub> como um alcalóide do tipo aporfínico (Tabela 5, página 57). Os alcalóides com esqueleto aporfínico não substituídos na posição 11 apresentam o hidrogênio nesta posição mais desprotegido que os demais hidrogênios aromáticos (LEBOUF & CAVE, 1994). Esse critério serve para diferenciá-los de esqueletos benzilisoquinolínicos.

O espectro de RMN <sup>1</sup>H de CsR<sub>1</sub> apresentou na região de hidrogênios aromáticos um singlete em  $\delta$  7,27 atribuído ao H-3 e dois dubletos em  $\delta$  7,80 (*d*, 1H, *J* = 5,1 Hz) e  $\delta$  8,96 (*d*, 1H, *J* = 5,1 Hz) referentes aos hidrogênios H-4 e H-5, respectivamente. Apresentou ainda na região de hidrogênios aromáticos um dubleto  $\delta$  8,62 (*d*, 1H, *J* = 8,1 Hz) atribuído ao H-8, um tripleto em  $\delta$  7,76 (*t*, 1H, *J* = 7,7 Hz) atribuído ao H-9, um sinal sobreposto pelo sinal da piridina deuterada em  $\delta$  7,55 atribuído ao H-10 e um outro sinal em  $\delta$  8,74 (*d*, 1H, *J* = 7,8 Hz) atribuído ao H-11 sendo este o mais desprotegido do anel D, dados que corroboram o esqueleto aporfínico. A análise destes dados revelou que o anel D não está substituído. Além disso, a presença de um singlete centrado em  $\delta$  6,38 (2H) sugere hidrogênios metilenodioxílicos.

O espectro de RMN <sup>13</sup>C–APT (Figura 18, página 60) permitiu identificar 17 átomos de carbono dos quais 9 são quaternários: (ppm 107,9; 124,1; 132,0; 133,6; 136,3; 147,3; 149,4 ; 152,4 e 182,0), 7 carbonos são metínicos: (ppm 103,8; 124,8; 128,0; 128,7; 128,9; 134,2; 145,2) e um metilênico em 103,6 ppm que confirma a presença do grupo metilenodioxílico na molécula.

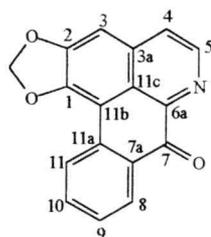
Na análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear <sup>1</sup>H x <sup>1</sup>H COSY (Figura 19, página 61) observou-se o acoplamento entre os hidrogênios H-4 e H-5 e também H-8 com H-9, H-9 com H-8 e H-10, H-10 com H-11 e H-9 e finalmente o H-11 com H-10. Estas correlações confirmam anel D não substituído e as atribuições feitas.

A análise do espectro de correlação heteronuclear  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$  HMQC (Figura 20, página 62) permitiu atribuir os deslocamentos químicos dos carbonos hidrogenados, através das correlações  $\delta\text{H}/\delta\text{C}$ : 7,27/103,8; 7,55/128,9; 7,76/134,2; 7,80/124,8; 8,62/128,0; 8,74/128,7 e 8,96/145,2, além de  $\delta$  6,38/103,6 (Tabela 5, página 57). A análise do espectro de correlação heteronuclear  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$  com acoplamento a duas e três ligações (HMBC) (Figura 21 a 24, páginas 63 a 66) permitiu atribuir os deslocamentos químicos para os carbonos não hidrogenados através das seguintes correlações:

- 1) do sinal  $\delta$  7,27 (H-3) com  $\delta$  124,8,  $\delta$  124,1,  $\delta$  149,4,  $\delta$  152,4 o que permite confirmar o primeiro para o C-4 e propor os demais para as posições C-3a, C-11c, C-1 e C-2.
- 2) do sinal  $\delta$  7,80 (H-4) com  $\delta$  103,8,  $\delta$  145,2 e  $\delta$  124,1 o que permite corroborar as atribuições feitas para o C-3 e C-5 e sugerir o último deslocamento para o C-3a ou C-11c.
- 3) do sinal  $\delta$  8,96 (H-5) com  $\delta$  124,8,  $\delta$  136,3 o que permite confirmar a atribuição feita para C-4 e sugerir o último para C-3a, uma vez que C-6a está ligado a nitrogênio e carbonila, o que sugere deslocamento em campo mais baixo e portanto  $\delta$  124,1 para C-11c.
- 4) do sinal  $\delta$  6,38 (2H-metilenodioxílico) com  $\delta$  149,4  $\delta$  152,4 que sugere tratar-se dos deslocamentos químicos dos carbonos C-1 e C-2.
- 5) do sinal  $\delta$  8,62 (H-8) com  $\delta$  128,9  $\delta$  107,9  $\delta$  132,0 dados que permite corroborar atribuição feita para o C-10, e sugerir os dois últimos para C-7a e C-11a.
- 6) do sinal  $\delta$  7,76 (H-9) com  $\delta$  128,9 o que permite confirmar a atribuição do C-10.
- 7) do sinal  $\delta$  7,55 (H-10) com  $\delta$  128,0  $\delta$  132,0 o que confirma o  $\delta$  128,0 para o C-8 e o  $\delta$  132,0 para o C-11a e em consequência sugerir  $\delta$  107,9 para o C-7a.

Os demais sinais encontrados no espectro de  $^{13}\text{C}$  em  $\delta$  182,0  $\delta$  133,6 podem ser atribuídos aos carbonos da carbonila e o carbono 11b.

Os dados anteriores, comparados com os da literatura permitem sugerir que o composto  $\text{CsR}_1$ , trata-se da liriodenina, sendo esta a primeira vez que se reporta o seu isolamento no gênero *Cissampelos* (CHAVES, 1996; GUINAUDEAU; LEBOEUF; CAVÉ, 1983, 1994).



**Tabela 5.** Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) da liriodenina registrada em  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$

C	$\delta_{\text{C}}$	HMQC		HMBC		$^1\text{H} \times ^1\text{H}$
		$\delta_{\text{H}}$	$^2\text{J}_{(\text{CH})}$	$^3\text{J}_{(\text{CH})}$	COSY	
1	149,4	-	-	-	-	-
2	152,4	-	-	-	-	-
3	103,8	7,27 1H s	149,4	124,1; 124,8; 152,4	-	-
3a	136,3	-	-	-	-	-
4	124,8	7,80 1H <i>dJ</i> = 5,1	145,2	103,8; 124,1	8,96	8,96
5	145,2	8,96 1H <i>dJ</i> = 5,1	124,8	136,3	7,80	7,80
6a	147,3	-	-	-	-	-
7	182,0	-	-	-	-	-
7a	107,9	-	-	-	-	-
8	128,0	8,62 1H <i>dJ</i> = 8,1	-	128,9; 107,9; 132,0	7,76	7,76
9	134,2	7,76 1H <i>tJ</i> = 7,7	128,9	-	7,55; 8,62	7,55; 8,62
10	128,7	7,55 1H *	-	128,0; 132,0	7,76; 8,74	7,76; 8,74
11	128,9	8,74 1H <i>dJ</i> = 7,8	-	-	7,55	7,55
11a	132,0	-	-	-	-	-
11b	133,6	-	-	-	-	-
11c	124,1	-	-	-	-	-
OCH <sub>2</sub> O	103,6	6,38 2H s	-	149,4; 152,4	-	-

\* Sinal sobreposto pelo sinal da piridina deuturada. Os valores para deslocamentos químicos dos carbonos 1 e 2 podem estar invertidos

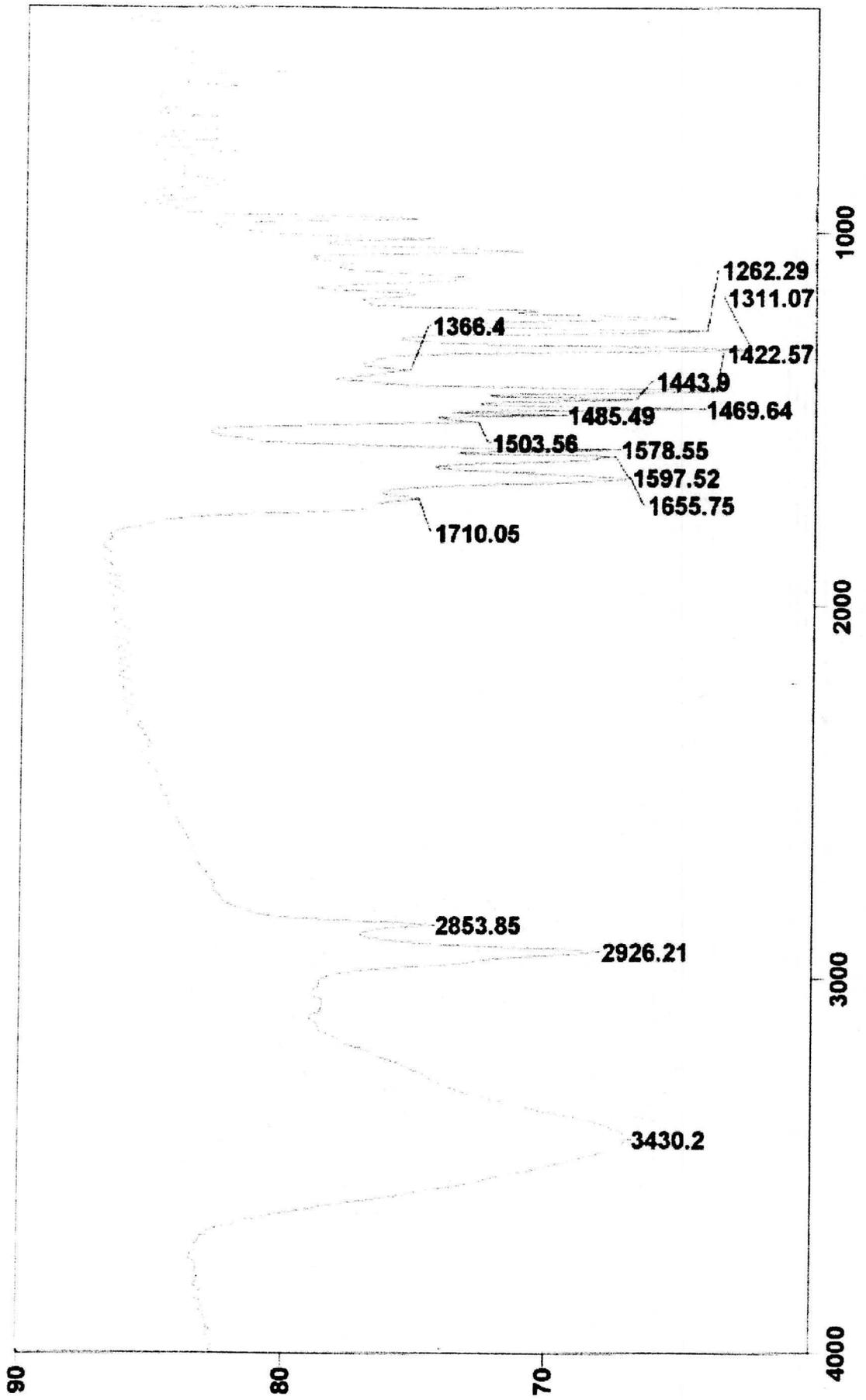


Figura 16. Espectro de IV de CsR<sub>1</sub> em KBr

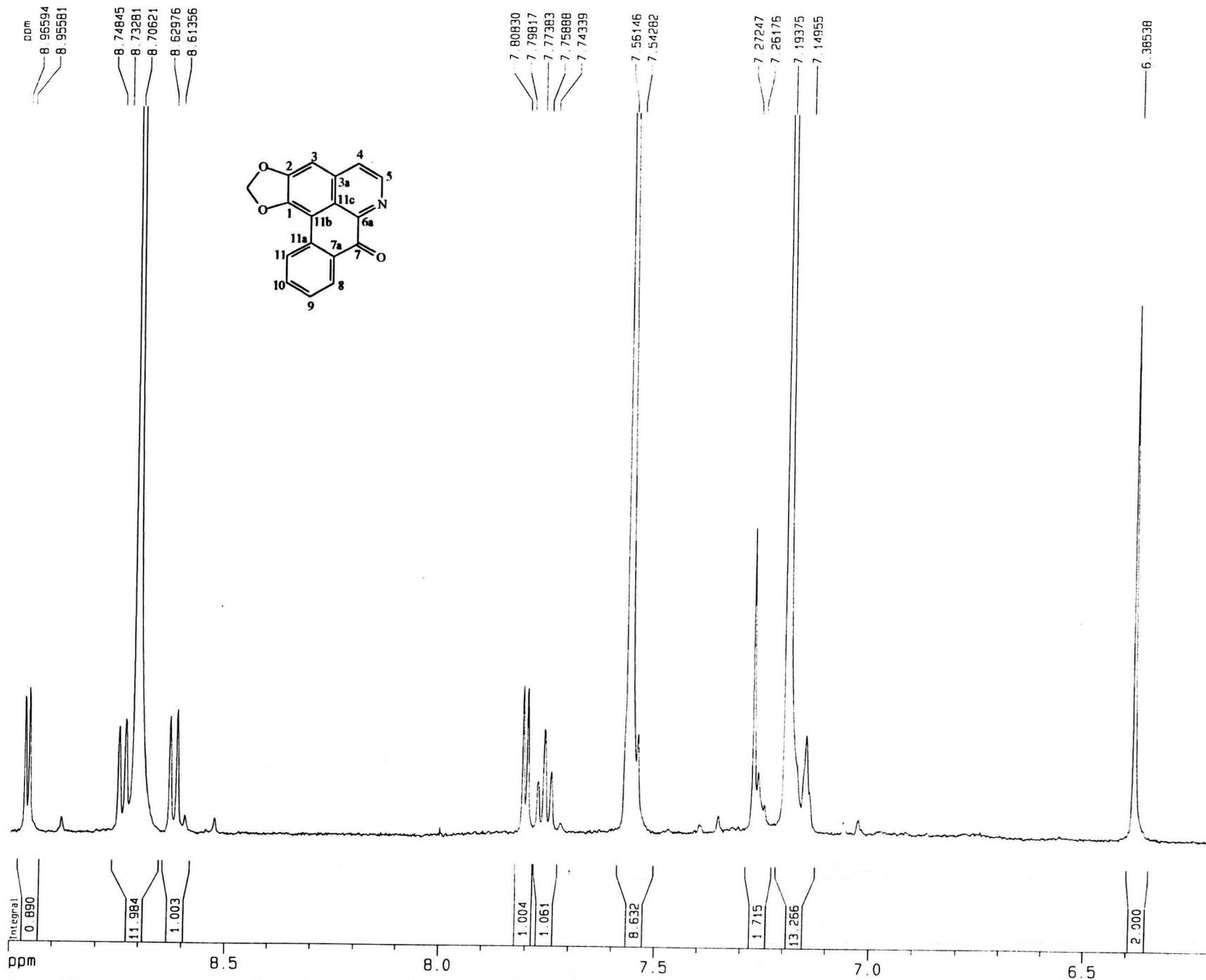


Figura 17. Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de  $\text{CsR}_1$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz) - região de 6,2 a 9,0 ppm

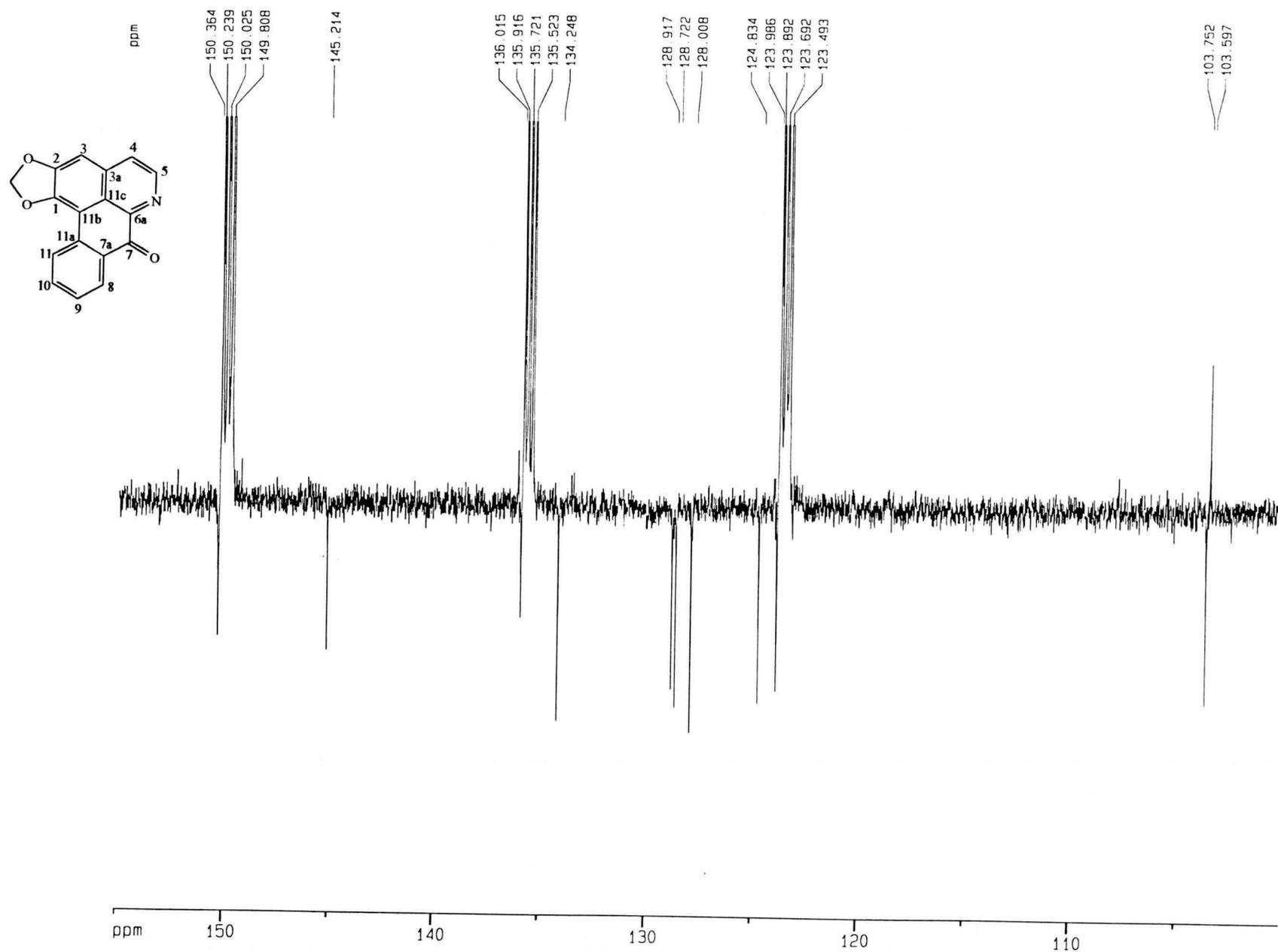


Figura 18. Expansão de espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT de CsR<sub>1</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 125 MHz) – região de 105 a 155 ppm

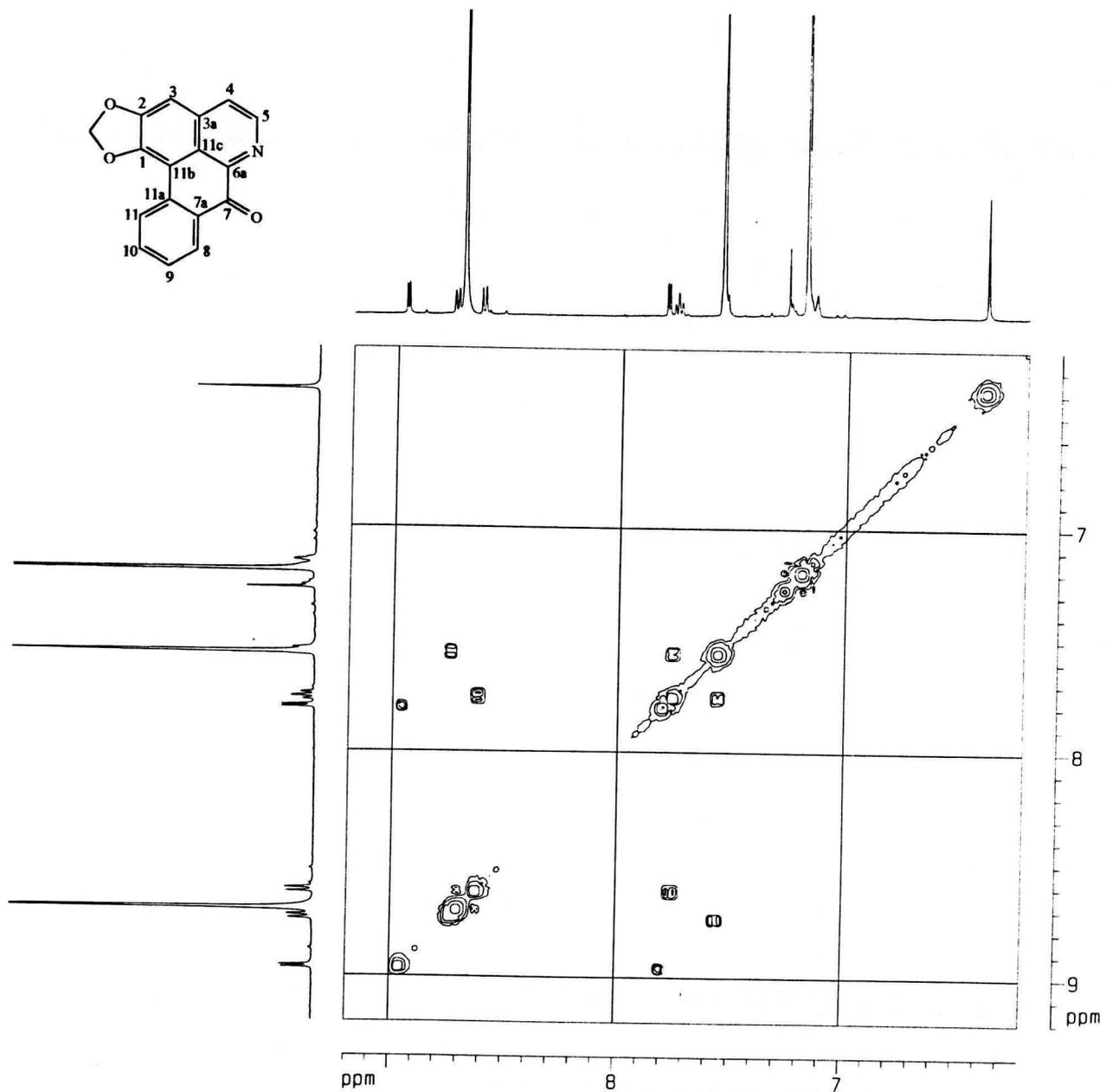


Figura 19. Espectro de COSY de CsR<sub>1</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz)

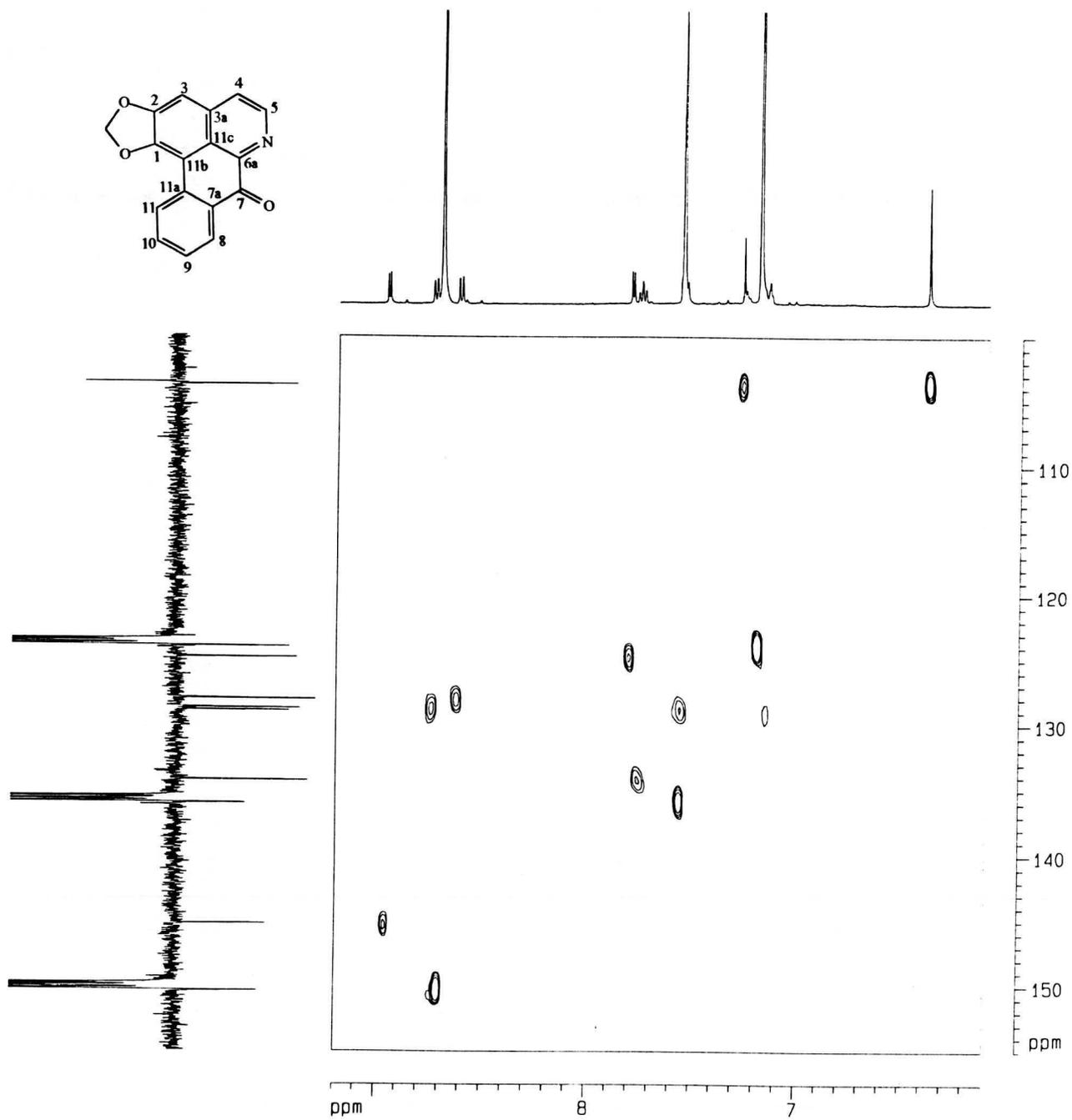


Figura 20. Espectro de HMQC de CsR<sub>1</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz)

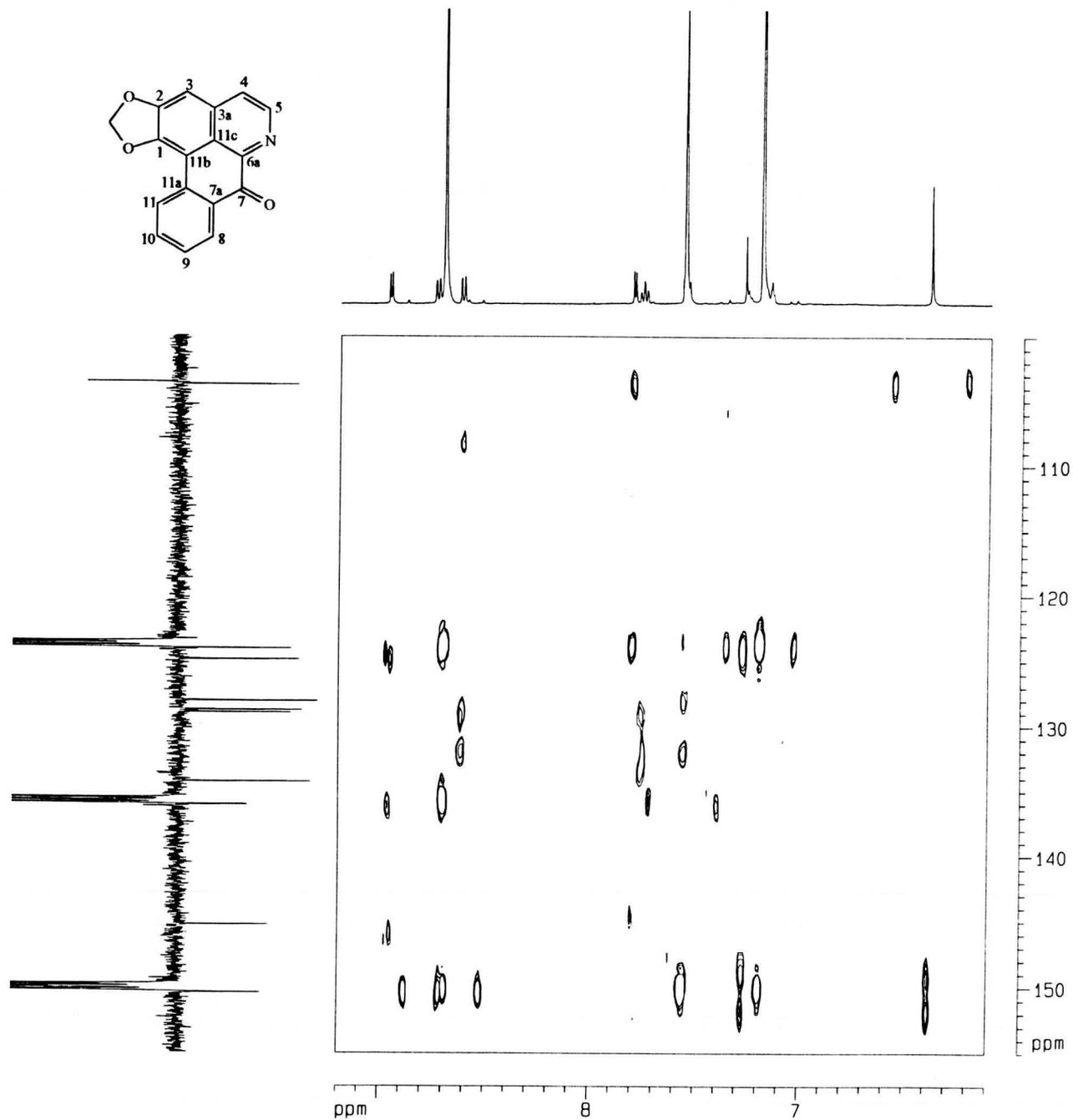


Figura 21. Espectro de HMBC de CsR<sub>1</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz)

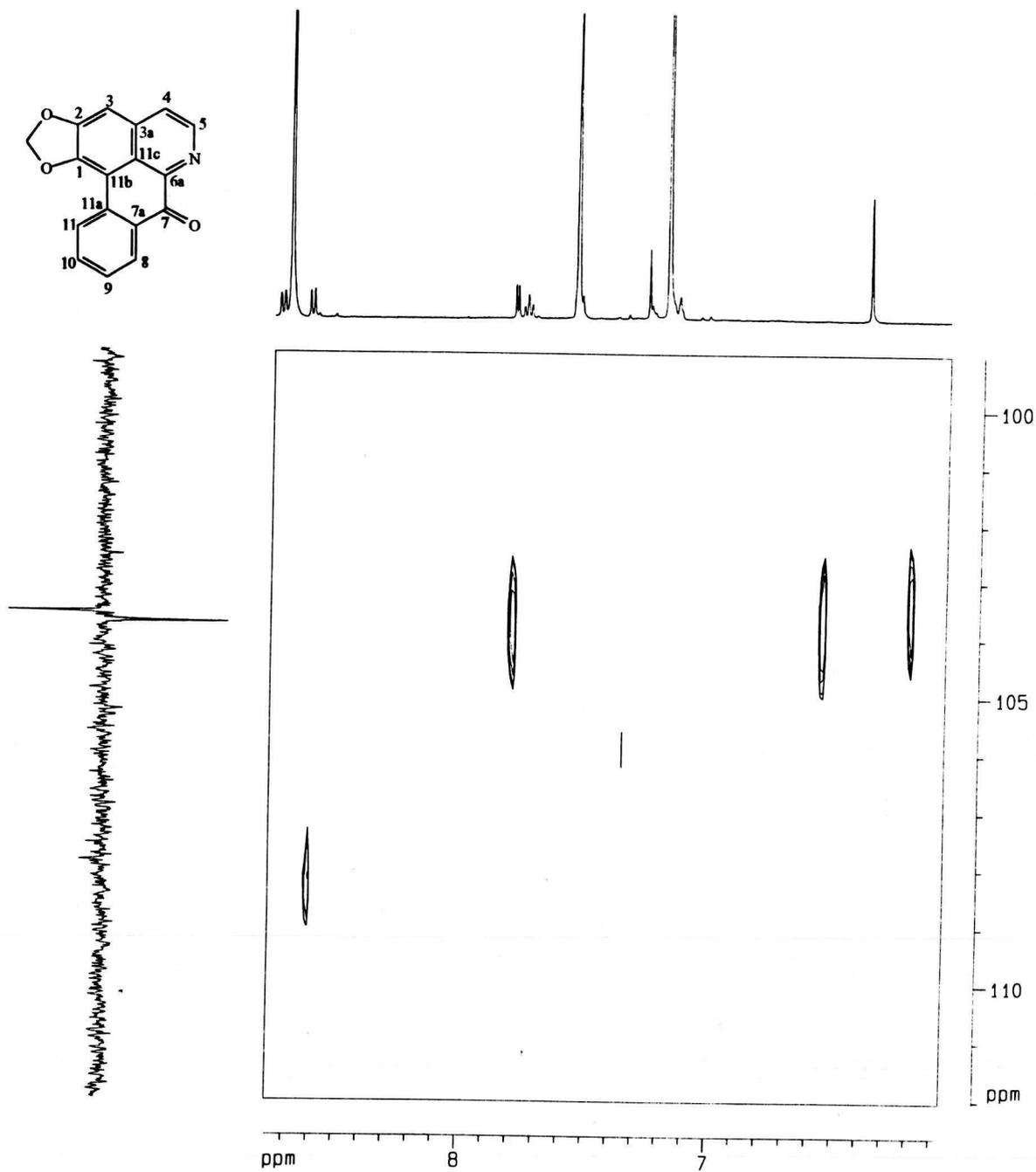
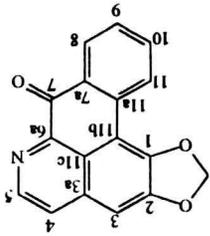
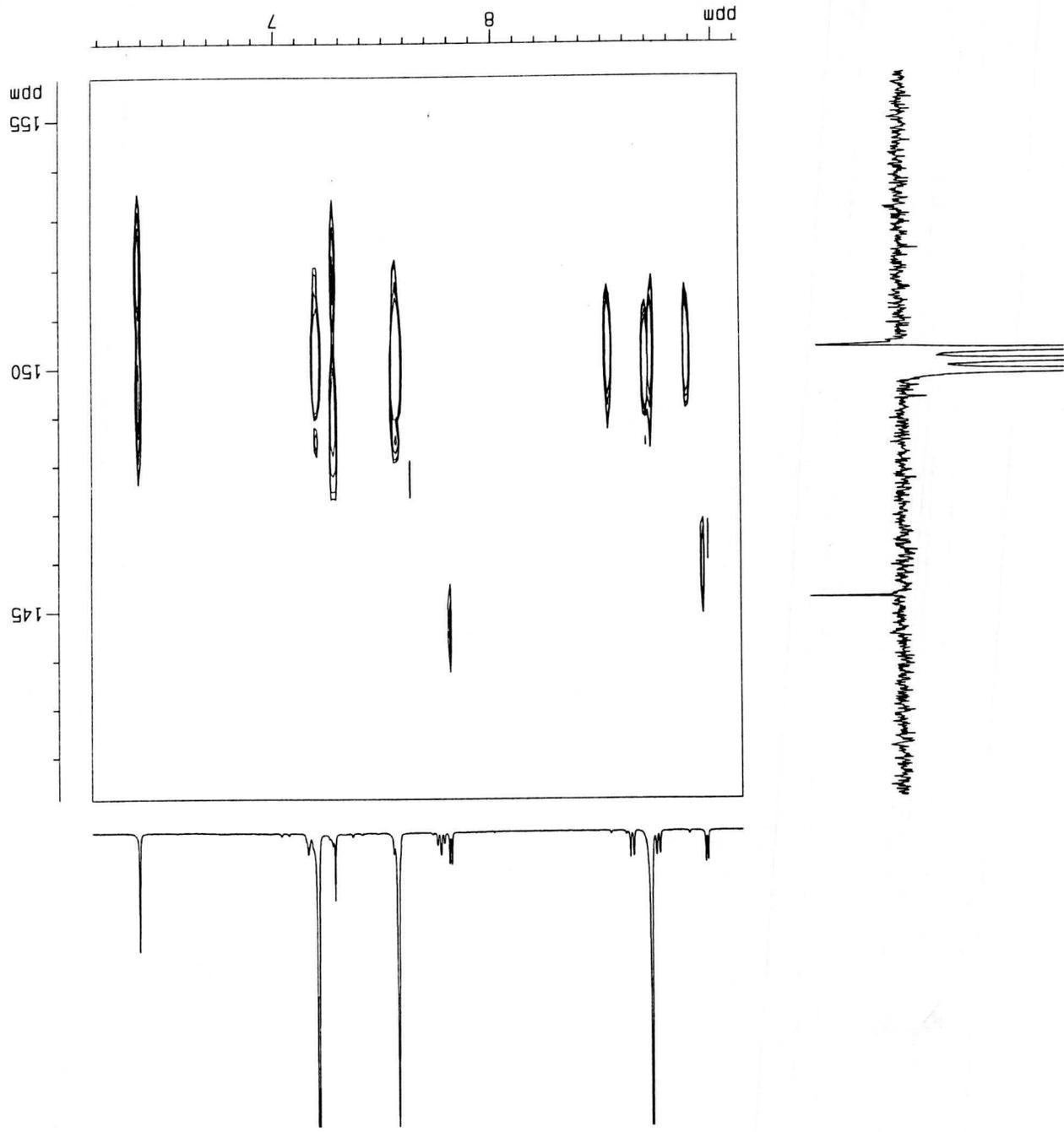


Figura 22. Expansão do espectro de HMBC de CsR<sub>1</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz) – região de 6,0 a 8,7

Figura 23. Expansão do espectro de HMBC de CsR<sub>1</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz) – região de 6,0 a 9,0



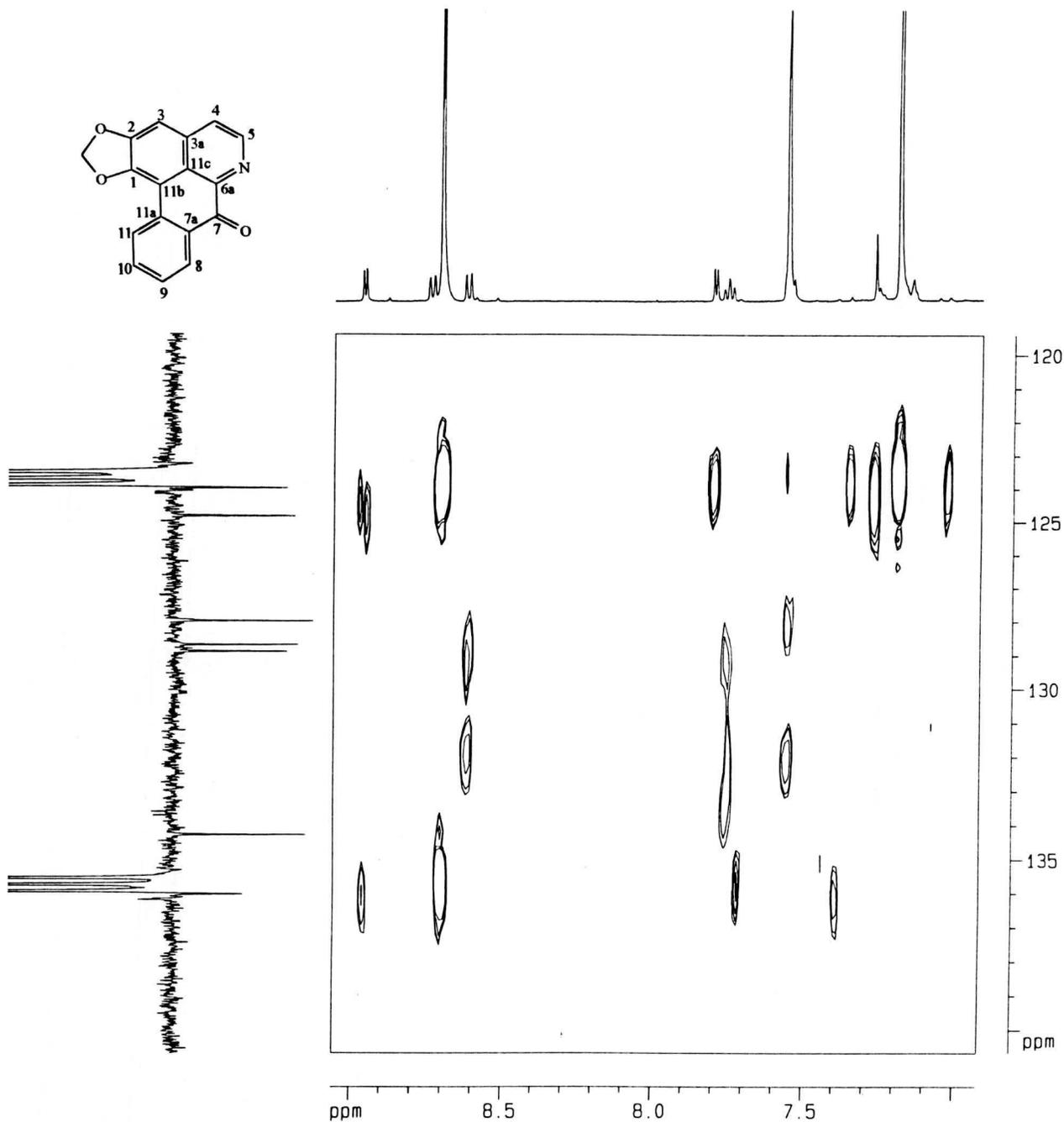


Figura 24. Expansão do espectro de HMBC de CsR<sub>1</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 200 MHz) – região de 7,0 a 9,0

## 6.7. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DO COMPOSTO CsR<sub>2</sub>

O espectro de infravermelho (IV) (Figura 25, página 72) apresentou banda larga na região de  $3.489\text{ cm}^{-1}$ , caracterizando presença de estiramento OH de grupo hidroxila fenólica. Uma absorção em  $1679\text{ cm}^{-1}$  de cetona conjugada bem como uma imina em  $1600\text{ cm}^{-1}$ .

A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  permitiu sugerir em esqueleto bisbenzilisoquinolínico, tipo cabeça-cauda, unidos por duas ligações (7 –  $\text{CH}_2\text{-Ar}$  e 12-8'). Observa-se, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figuras 26 a 28, página 73 a 75) um par de dubletos em  $\delta 6,90$  (2H,  $J = 7,8\text{ Hz}$ ) e  $\delta 7,34$  (2H,  $J = 7,8\text{ Hz}$ ) característicos de sistema AA'BB' de anel aromático que foram atribuídos respectivamente aos hidrogênios H-11', 13' e H-10', H-14', dado confirmado pela presença de pico de correlação entre os sinais citados, no espectro bidimensional  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  COSY (Figura 33, página 80). Observação cuidadosa da feição e integração do sinal em  $\delta 7,34$  mostra um outro sinal, como ombro do anterior, em  $\delta 7,36$  que por mostrar correlação com  $\delta 7,80$  (d,  $J = 8,3\text{ Hz}$ ) no espectro  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  COSY, permitiu sugeri-los para as posições 13 e 14 ou 10 e 11, respectivamente (Figura 35, página 82). Um outro par de dubletos em  $\delta 5,04$  (1H,  $J = 12,3\text{ Hz}$ ) e  $\delta 5,35$  (1H,  $J = 12,3\text{ Hz}$ ) característicos de hidrogênios metilênicos ligados a anel aromático, teve sua atribuição reforçada pela presença de picos de correlação entre eles, no espectro  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  COSY, e pelo fato de que o espectro NOESY (Figura 38, página 85) mostra proximidade espacial entre ambos ( $\delta 5,04$  e  $\delta 5,35$ ) com o dubleto  $\delta 6,90$  atribuído aos hidrogênios H-11' e H-13' dados que permitem atribuí-los para hidrogênios  $\beta$  e que reforça também a atribuição de H-11' e H-13'. Um dubleto em  $\delta 2,80$  (1H,  $J = 13,9\text{ Hz}$ ) e um multipletto  $\delta 3,01$  (1H) foram atribuídos aos hidrogênios  $\alpha$ , porque ambos correlacionam-se no espectro COSY (Figura 34, página 81) e  $\delta 2,80$  mostra proximidade espacial no espectro NOESY (Figura 37, página 84) com o sinal em  $\delta 7,34$  (H-10' e H-14') o que também reforça a atribuição deste para as posições H-10' e H-14'.

A presença de um pico de correlação entre os sinais em  $\delta 2,21$  (s, 3H) e  $\delta 3,34$  (m) e ainda deste com  $\delta 7,34$  (H-10' e H-14') no espectro NOESY

(Figura 38, página 85), permite atribuir o primeiro aos hidrogênios da metila ligada ao nitrogênio e o segundo ao H-1'. Os dois singletos em  $\delta$  6,77 (1H) e  $\delta$  6,57 (1H) foram atribuídos as posições 5' e 5 respectivamente uma vez que:

- 1)  $\delta$  6,57 mostra correlação com  $\delta$  3,94 (s, 3H) e com  $\delta$  2,66 (*m*) no espectro NOESY (Figura 34, página 91), o que permite sugerir-los respectivamente para a metoxila da posição 6 e para um dos hidrogênios metilênicos da posição 4;
- 2) o sinal em  $\delta$  6,77 mostra no espectro NOESY (Figura 34, página 91), correlações com os sinais em  $\delta$  3,88 (s, 3H) e  $\delta$  3,86 (s, 3H) atribuídos às metoxilas das posições 6' e 7'.

A análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - COSY ainda sugere as atribuições para os hidrogênios 3a' e 4a', através dos picos de correlação entre os sinais  $\delta$  3,34 (*m*, H-3'a) e  $\delta$  2,40 (*dd*,  $J = 4,4$  e  $16,9$  Hz, H-4a') e também os deslocamentos químicos em  $\delta$  3,01 (*m*) e  $\delta$  2,95 (*m*) para os hidrogênios H-4b' e H-3b' através da correlação  $\delta$  2,40 (H-4'b) com  $\delta$  3,01 e  $\delta$  2,95. Além disso, outra correlação entre os picos  $\delta$  2,66 (*m*)  $\delta$  3,50 (*dt*,  $J = 5,3$  e  $15,4$  Hz) permite confirmar o primeiro para H-4a e sugerir  $\delta$  3,50 para H-3a. Também, a existência de pico de correlação entre o sinal em  $\delta$  4,20 (*m*) com  $\delta$  3,50 (H-3a) e  $\delta$  2,90 (1H, *m*) confirma  $\delta$  3,50 para H-3a e sugere o primeiro e o último para H-3b e H-4b. Os demais sinais do espectro de RMN  $^1\text{H}$ , ou seja,  $\delta$  8,39 (*d*,  $J = 8,4$  Hz)  $\delta$  6,80 (ombro), mostram as correlações no espectro bidimensional COSY e foram atribuídos, respectivamente, aos hidrogênios 10 e 11.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  utilizando a técnica APT (Figuras 27 e 28, páginas 84 e 85) mostrou 6 sinais para carbonos metilênicos ( $\delta$  22,1; 27,2; 40,8; 43,6; 48,1 e 75,0), 9 para carbonos metínicos ( $\delta$  61,7; 103,6; 110,7; 113,3; 117,9; 129,3; 129,8; 129,9 e 132,4), 4 metílicos ( $\delta$  41,6; 56,3; 56,4 e 61,9), além de 15 carbonos não hidrogenados ( $\delta$  111,9; 124,2; 127,1; 131,0; 133,6; 134,5; 145,4; 150,8; 152,8; 153,2; 155,9; 160,8; 166,1 e 193,4).

O espectro de correlação a uma ligação  $1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC (Figura 35, página 92) permitiu confirmar as atribuições sugeridas para os hidrogênios e atribuir os deslocamentos químicos dos carbonos hidrogenados, através das

10) do sinal em  $\delta$  2,66 com  $\delta$  111,9 (C) o que pode ser atribuído a C-8a uma vez que C-4a teve seu deslocamento químico definido pela correlação entre os sinais  $\delta$  3,50 com  $\delta$  134,5.

11) do sinal em  $\delta$  6,57 (H-5) com  $\delta$  111,9; 133,6 e 155,9 o que confirma esses sinais para os carbonos 8a, 7 e 6, respectivamente.

12) do sinal em  $\delta$  6,77 com  $\delta$  124,2 e  $\delta$  153,2 o que confirma os dois deslocamentos para os carbonos C-8a' e C-7'.

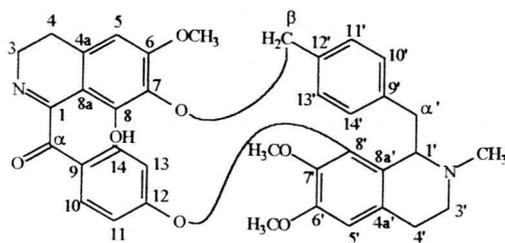
13) do sinal em  $\delta$  7,36 (H-13) com 127,1 (C) o que sugere tratar-se do carbono 9;

14) do sinal  $\delta$  6,90 (H-11', H-13') com  $\delta$  129,3 e  $\delta$  143,3 o que confirma as atribuições feitas para C-10', C-14' e C-9' e também com  $\delta$  75,0 que confirma o C- $\beta$ .

15) do sinal em  $\delta$  8,39 e  $\delta$  7,80 com  $\delta$  160,8 o que confirma os deslocamentos para H-10 e H-14 e o sinal em  $\delta$  160,8 para o C-12.

O sinal em  $\delta$  193,4 pode ser atribuído ao carbono carbonílico restando apenas, os carbonos 8 e 8' para os quais foram atribuídos os sinais em  $\delta$  150,8 e  $\delta$  145,4, respectivamente, este último por mostrar correlação com  $\delta$  3,34 no HMBC.

Os dados obtidos através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  uni e bidimensionais, permitem sugerir a estrutura CsR<sub>2</sub> como sendo roraimina, um produto natural inédito na literatura.



roraimina

seguintes correlações ( $\delta H/\delta C$ ) 1) 2,40 e 3,01/22,1 ( $CH_2-4'$ ), 2) 2,66 e 2,90/27,2 ( $CH_2-4$ ), 3) 2,80 e 3,01/40,8 ( $CH_2\alpha$ ), 4) 3,50 e 4,20/48,1 ( $CH_2-3$ ), 5) 2,95 e 3,34/43,6 ( $CH_23'$ ), 6) 5,04 e 5,35/75,0 ( $CH_2\beta$ ), 7) 3,34/61,7 ( $CH-1'$ ), 8) 6,57/103,6 ( $CH-5$ ), 9) 6,77/110,7 ( $CH-5'$ ) e 6,80/113,3 ( $CH-11$  ou 13), 10) 6,90/129,8 ( $CH-11'$ , 13'), 11) 7,34/129,3 ( $CH-10'$ , 14'), 12) 7,80/132,4 ( $CH-14$  ou 10), 13) 8,39/129,9 ( $CH-10$  ou 14), 14) 7,36/ 117,9 ( $CH-13$  ou 11), 15) 3,88/61,9 o que permite atribuí-los aos hidrogênios e carbonos de metoxila-7', 16) 2,21/41,6 (N-Me) e 17) 3,94 e 3,86 com 56,3 e 56,4 (Tabela 6, página 71).

A análise do espectro de correlação  $^1H \times ^{13}C$  – HMBC (Figuras 44 a 51, páginas 91 a 98) mostra:

1) correlação dos sinais em  $\delta$  3,50 e 4,20 (H-3) com  $\delta$  166,1 o que permite atribuí-lo ao carbono da posição 1;

2) do sinal em  $\delta$  2,21 (Me) com  $\delta$  43,6 e com  $\delta$  61,7 o que corrobora as atribuições feitas para os C-3' e C-1';

3) do sinal  $\delta$  2,40 (H-4') com  $\delta$  110,7 o que confirma este último para C-5';

4) do sinal  $\delta$  2,90 com  $\delta$  48,1 e com  $\delta$  103,6 o que confirma a atribuição do C-3 e C-5, respectivamente;

5) dos sinais em  $\delta$  2,40 com  $\delta$  131,01 e  $\delta$  124,21 sugeridos para C-4a' e C-8a', respectivamente;

6) do sinal em  $\delta$  2,80 (H- $\alpha$ ) com  $\delta$  143,3 e também com  $\delta$  124,2 (C-8a')  $\delta$  129,3 o que permite atribuir  $\delta$  143,3 a C-9' e confirmar as atribuições de C-8a' e C-14';

7) do sinal  $\delta$  3,34 com  $\delta$  143,3;  $\delta$  131,0;  $\delta$  124,2 o que confirma as atribuições de C-9', C-4a' e C-8a';

8) do sinal  $\delta$  3,94 (O-Me-6) com  $\delta$  155,9 este atribuído a C-6 e também de 3,88 com  $\delta$  153,2 este último atribuído inequivocamente a C-7', uma vez que o espectro HMQC mostra correlação entre  $\delta$  3,88 e 61,9, e finalmente, do sinal  $\delta$  3,86 com  $\delta$  152,8 atribuído a C-6';

9) dos sinais em  $\delta$  5,04 e  $\delta$  5,35 (hidrogênios benzílicos) com os sinais em  $\delta$  129,8 (atribuídos a C-11', C-13') com  $\delta$  134,5 e  $\delta$  133,6 atribuídos a C-12' e C-7';

Tabela 6. Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) da roraimina em  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ 

C	$\delta_{\text{C}}$	HMBC		
		$\delta_{\text{H}}$	$^2\text{J}_{(\text{CH})}$	$^3\text{J}_{(\text{CH})}$
1	166,7	-	-	-
3	48,7	3,50 1H <i>dt</i> $J= 5,3; 15,4$ 4,20 1H <i>m</i>	27,2	133,6; 166,1
4	27,2	2,66 1H <i>m</i> 2,90 1H <i>m</i>	133,6	103,6; 111,9
4a	134,5	-	-	-
5	103,6	6,57 1H <i>s</i>	155,9	27,2; 111,9; 134,5
6	155,9	-	-	-
7	133,6	-	-	-
8	150,8	-	-	-
8a	111,9	-	-	-
9	127,1	-	-	-
10	129,9	8,39 1H <i>dl</i> $J= 8,4^1$	-	-
11	113,3	6,80 1H <i>df</i> <sup>2, 1'</sup>	-	-
12	160,8	-	-	-
13	117,9	7,36 1H <i>df</i> <sup>2, 1'</sup>	-	-
14	132,4	7,80 1H <i>dl</i> $J= 8,2^1$	-	-
$\alpha$	193,4	-	-	-
1'	61,7	3,34 1H <i>m</i>	131,0	124,2; 143,3
3'	43,6	2,95 1H <i>m</i> 3,34 1H <i>m</i>	22,1	61,9
4'	22,1	2,40 1H <i>dd</i> $J= 4,4; 16,9$ 3,01 1H <i>m</i>	124,2	110,7; 131,0
4a'	131,0	-	-	-
5'	110,7	6,77 1H <i>s</i>	-	22,1; 131,0; 141,7
6'	152,8	-	-	-
7'	153,2	-	-	-
8'	145,4	-	-	-
8a'	124,2	-	-	-
$\alpha'$	40,8	2,80 1H <i>d</i> $J=13,9$ 3,01 1H <i>m</i>	61,9; 143,3	129,8
9'	143,3	-	-	-
10' + 14'	129,3	7,34 2H <i>d</i> $J= 7,8$	-	135,2
11' + 13'	129,8	6,90 2H <i>d</i> $J= 7,7$	129,3	75 e 143,3
12'	134,5	-	-	-
$\beta$	75,0	5,04 1H <i>d</i> $J= 12,3$ 5,35 1H <i>d</i> $J= 12,3$	134,5	129,3; 133,6
2'-N-Me	41,6	2,21 3H <i>s</i>	-	43,6; 61,9
OMe-6	56,3	3,94 3H <i>s</i>	-	155,9
OMe-6'	56,4	3,86 3H <i>s</i>	-	153,2
OMe-7'	61,9	3,88 3H <i>s</i>	-	141,7

<sup>1</sup>e <sup>2</sup> Assinalamentos podem estar invertidos, <sup>2</sup>Sinais sobrepostos por outro sinal de maior intensidade

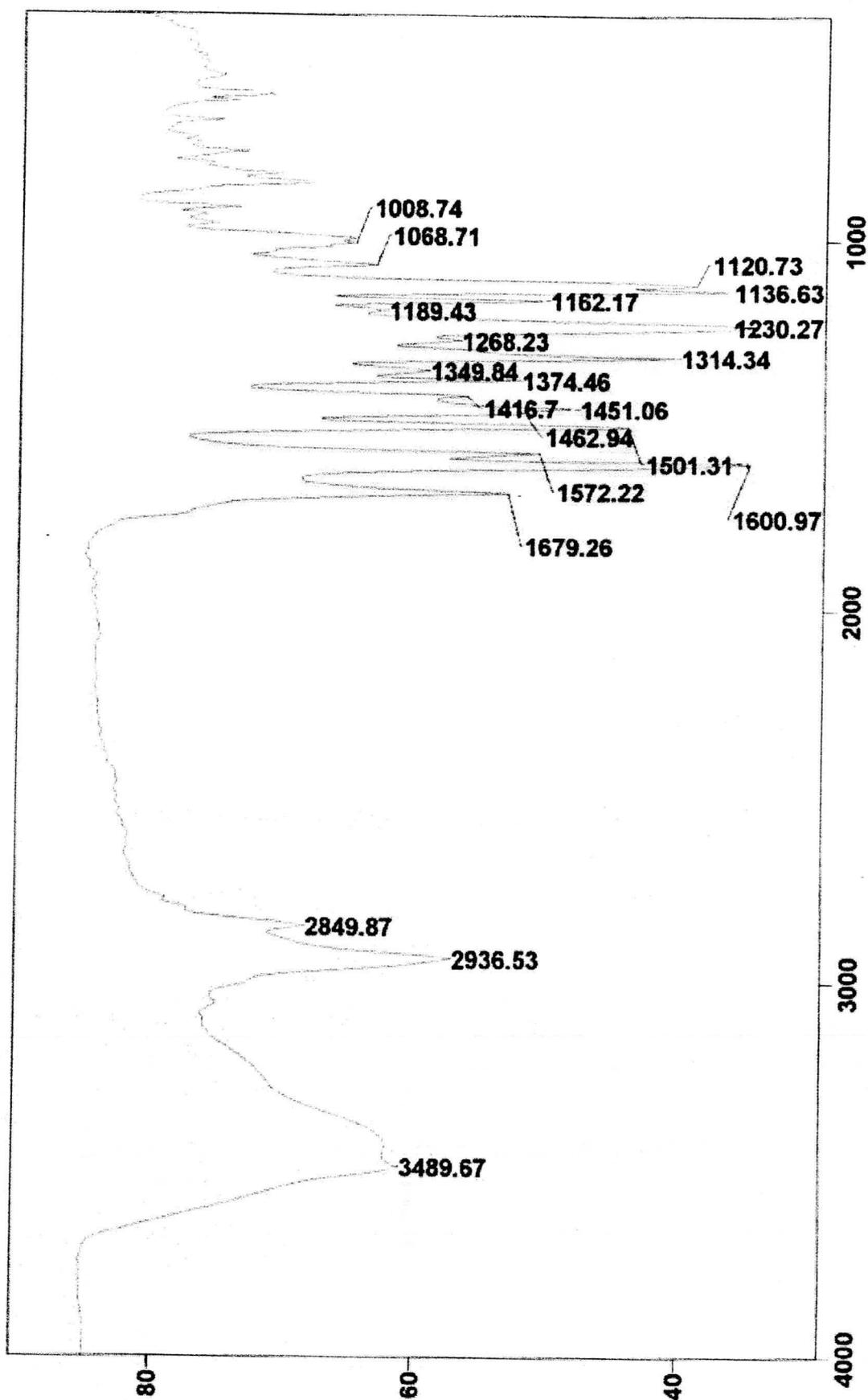


Figura 25. Espectro de IV do composto CsR<sub>2</sub> em KBr



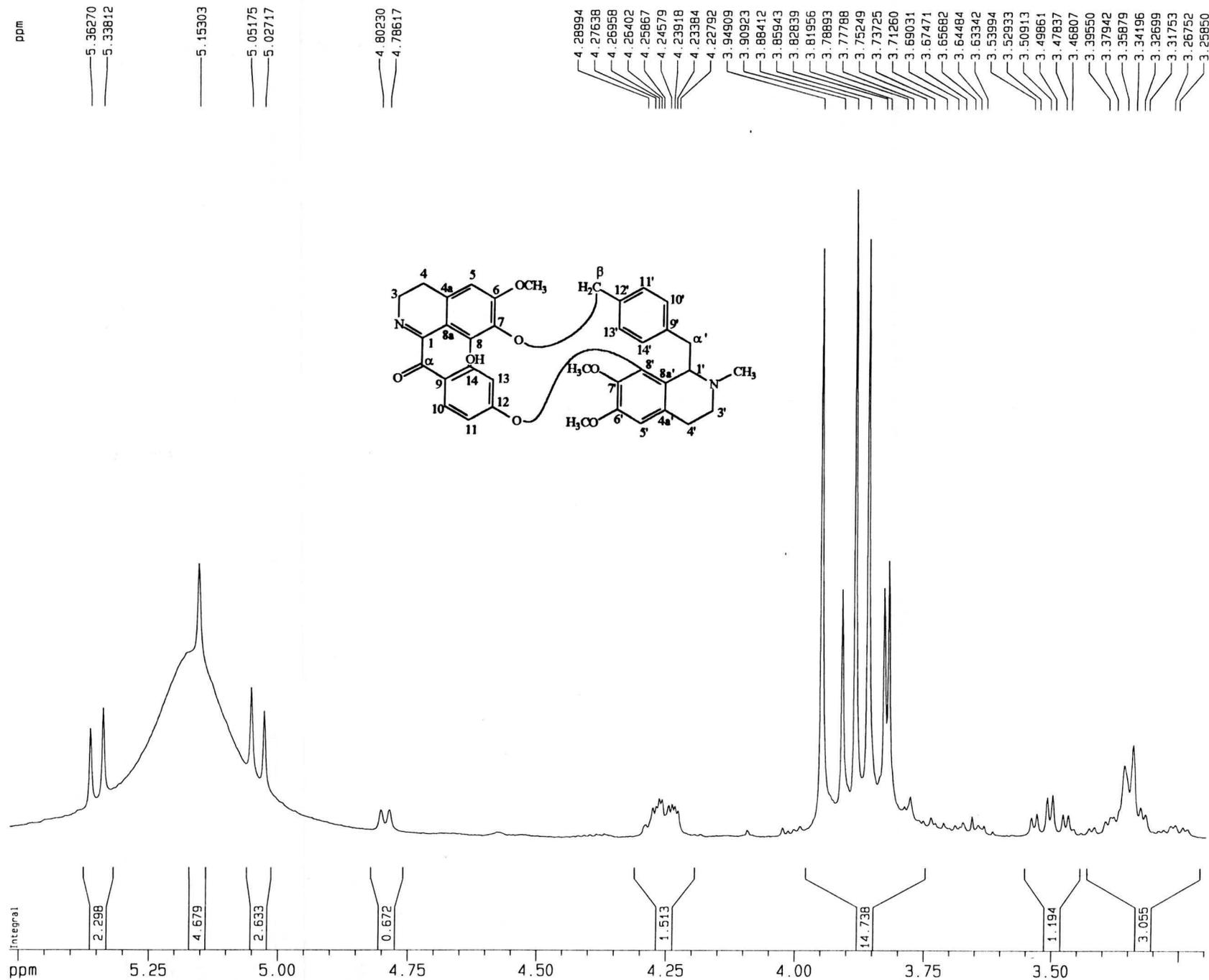


Figura 27. Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup>H de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz) - região de 3,0 a 5,5 ppm

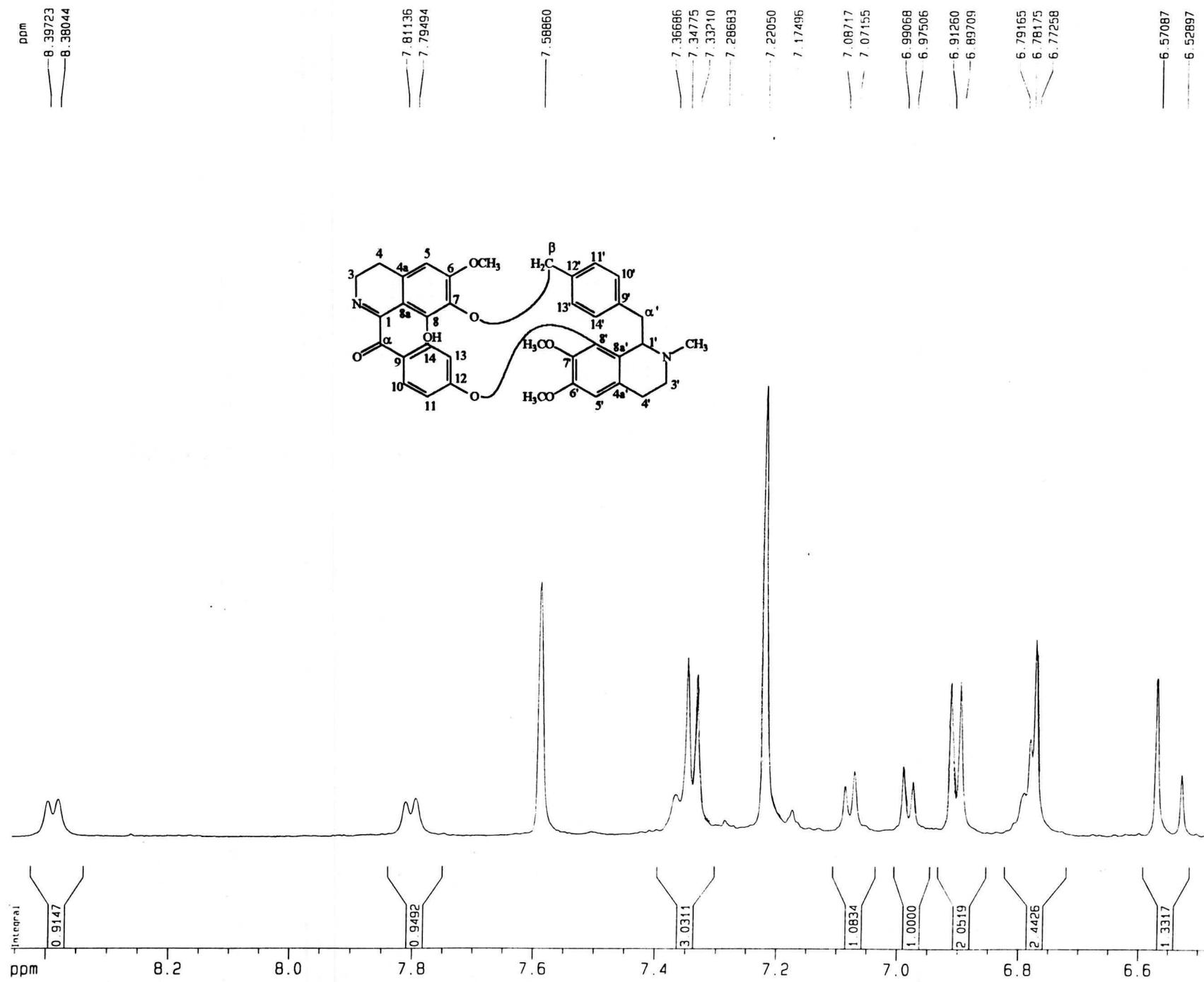


Figura 28. Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz) - região de 6,4 a 8,4 ppm

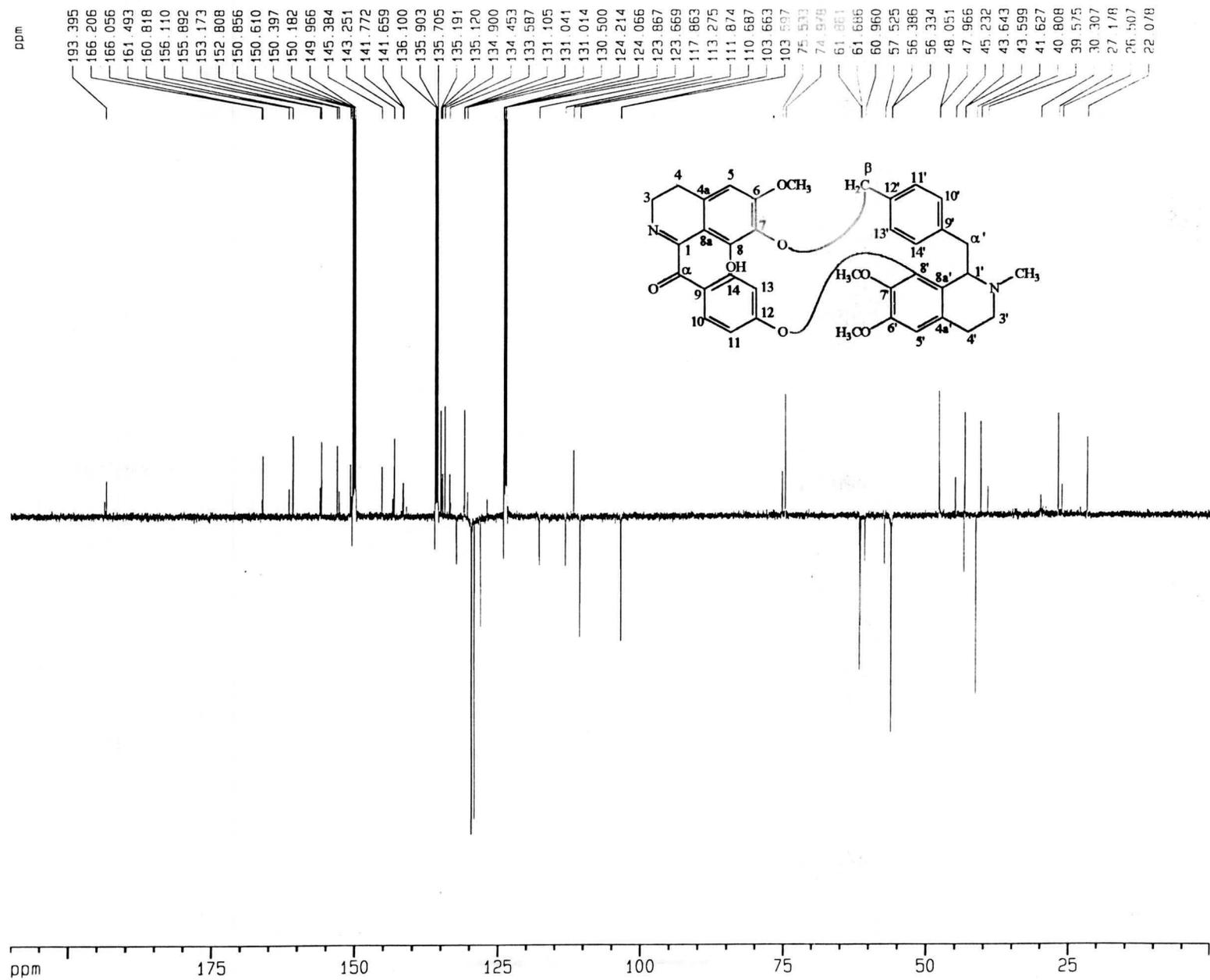


Figura 29. Espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 125 MHz)

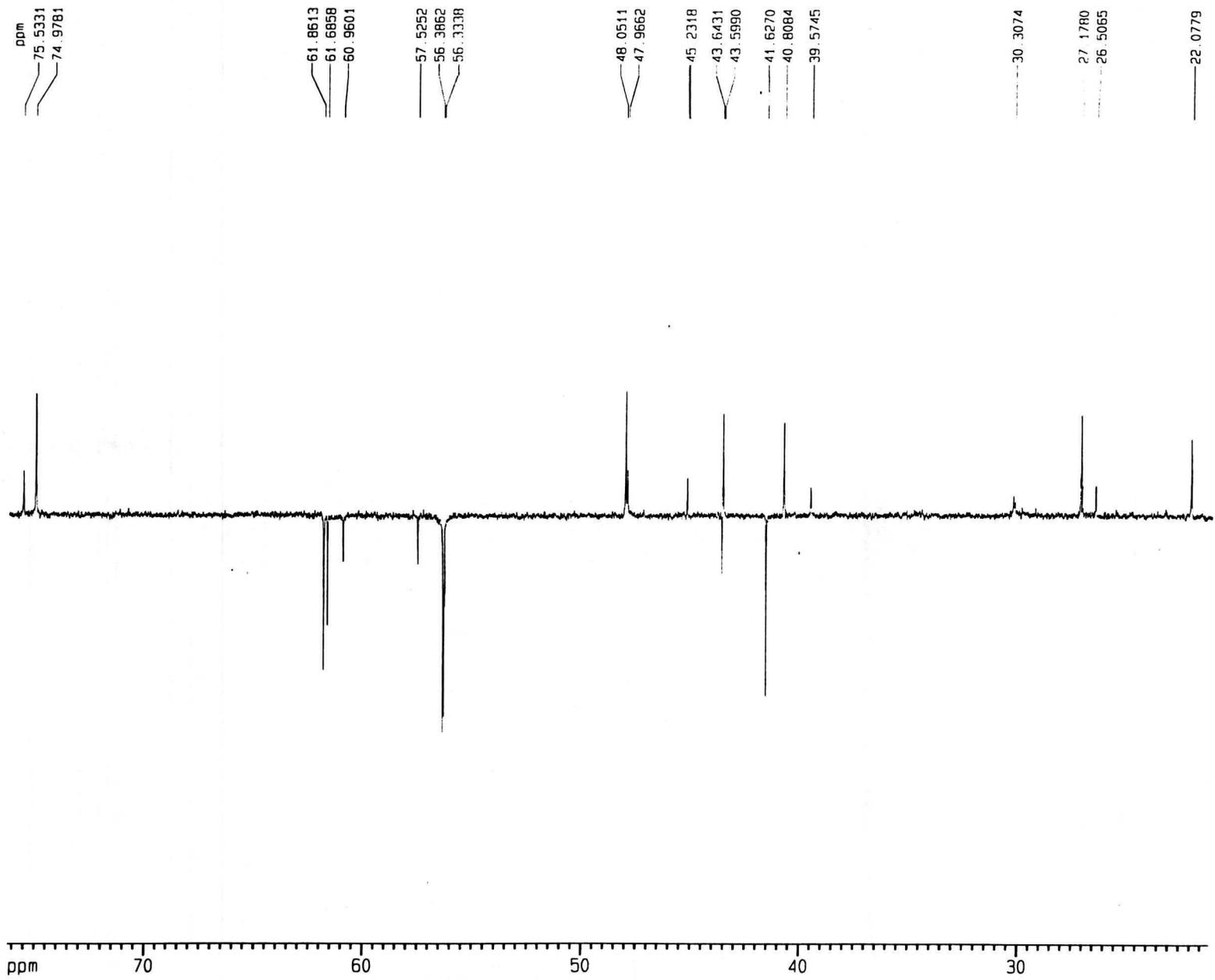


Figura 30. Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT de  $\text{CsR}_2$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 125 MHz) - região de 20 a 76 ppm

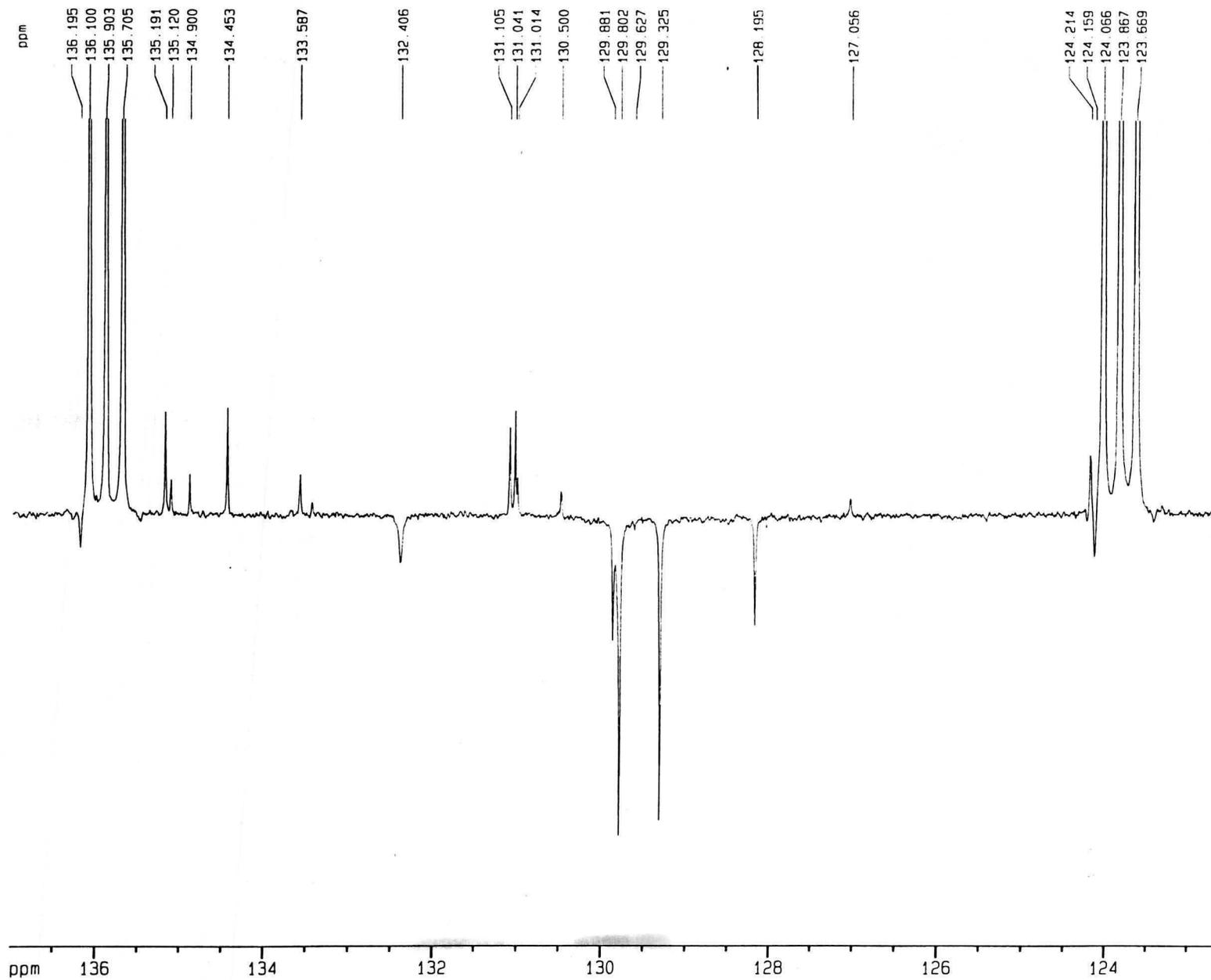


Figura 31. Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT de  $\text{CsR}_2$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 125 MHz) - região de 122 a 137 ppm

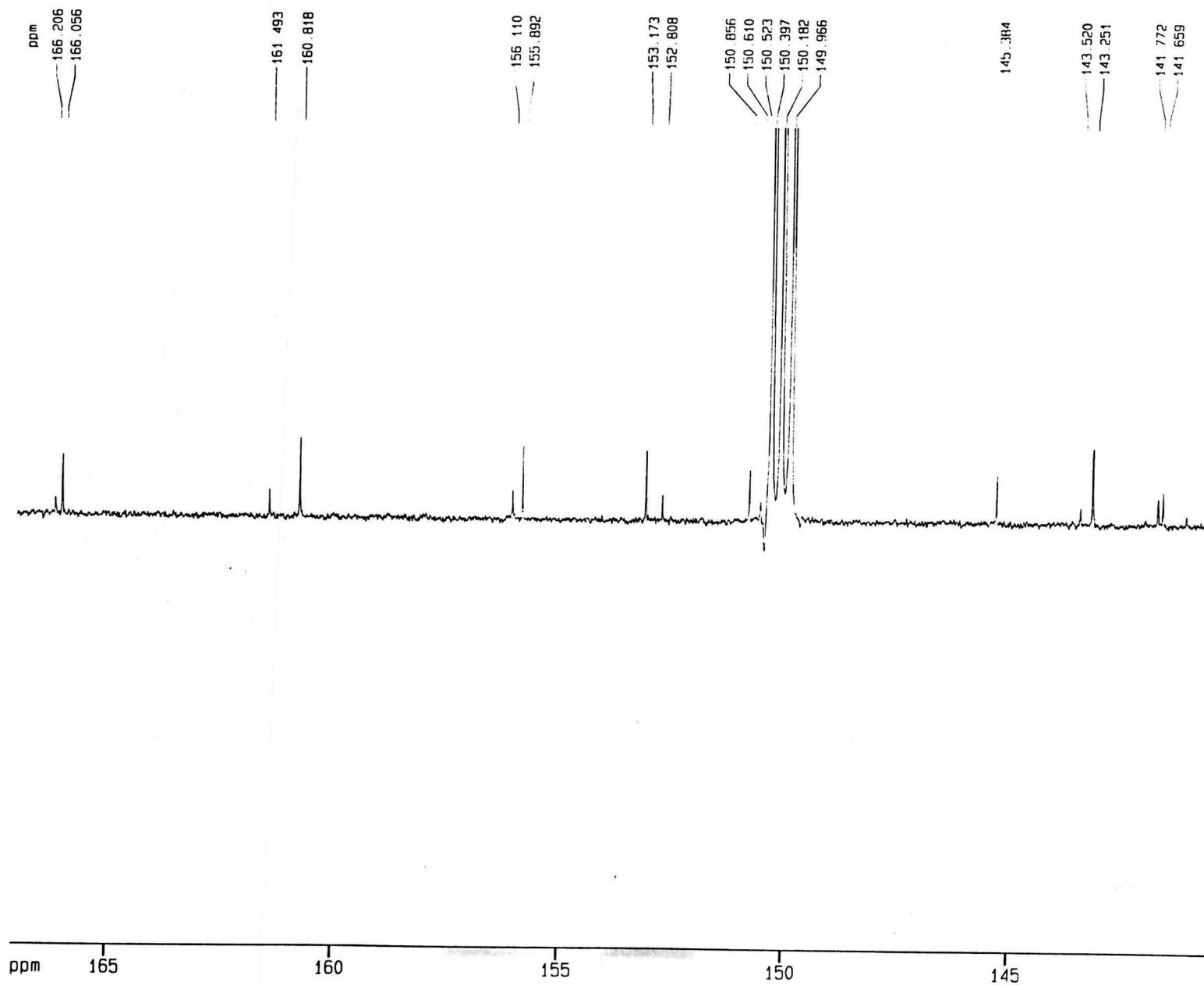


Figura 32. Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT de  $\text{CsR}_2$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 125 MHz) - região de 140 a 167 ppm

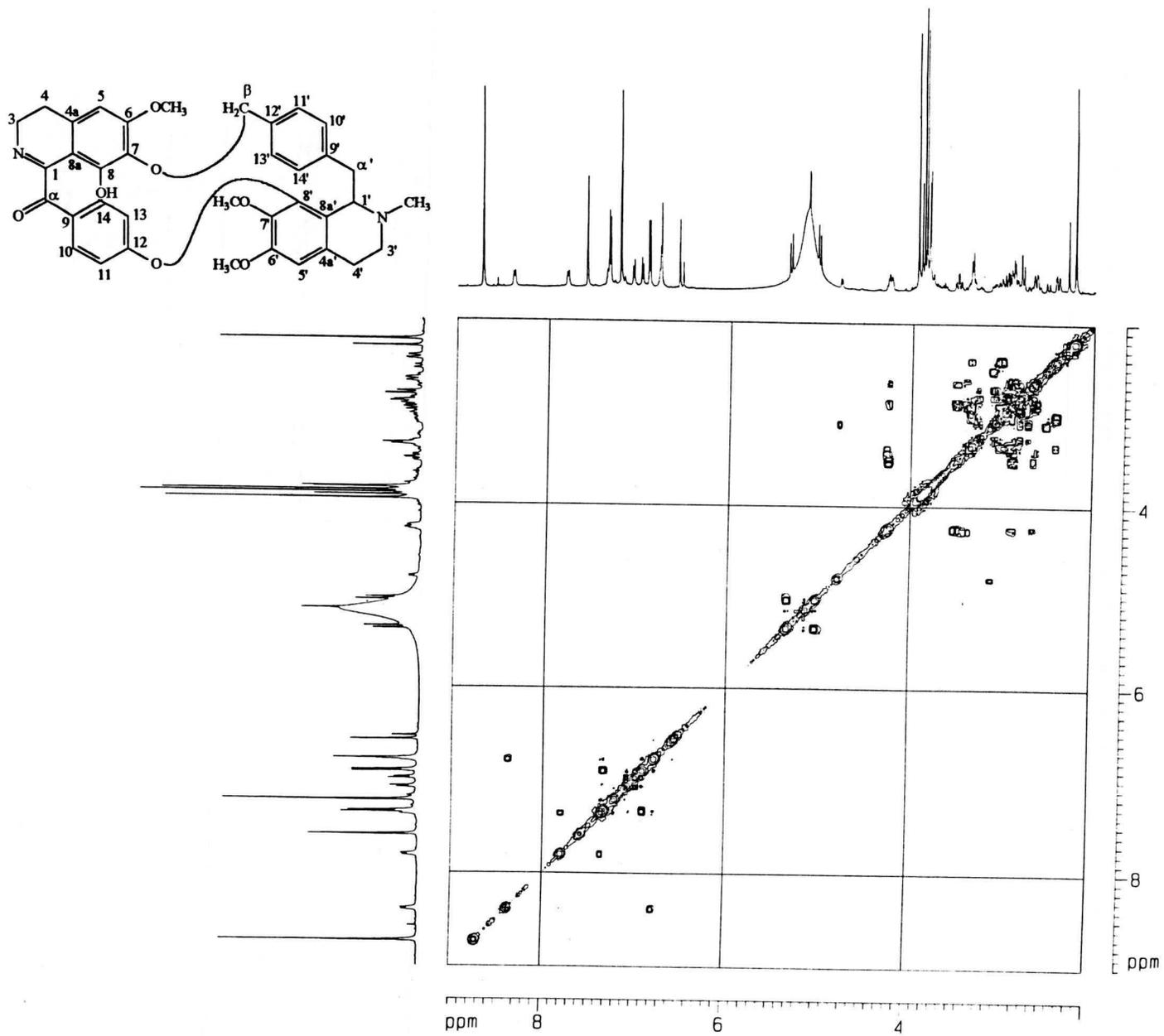


Figura 33. Espectro de COSY de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz)

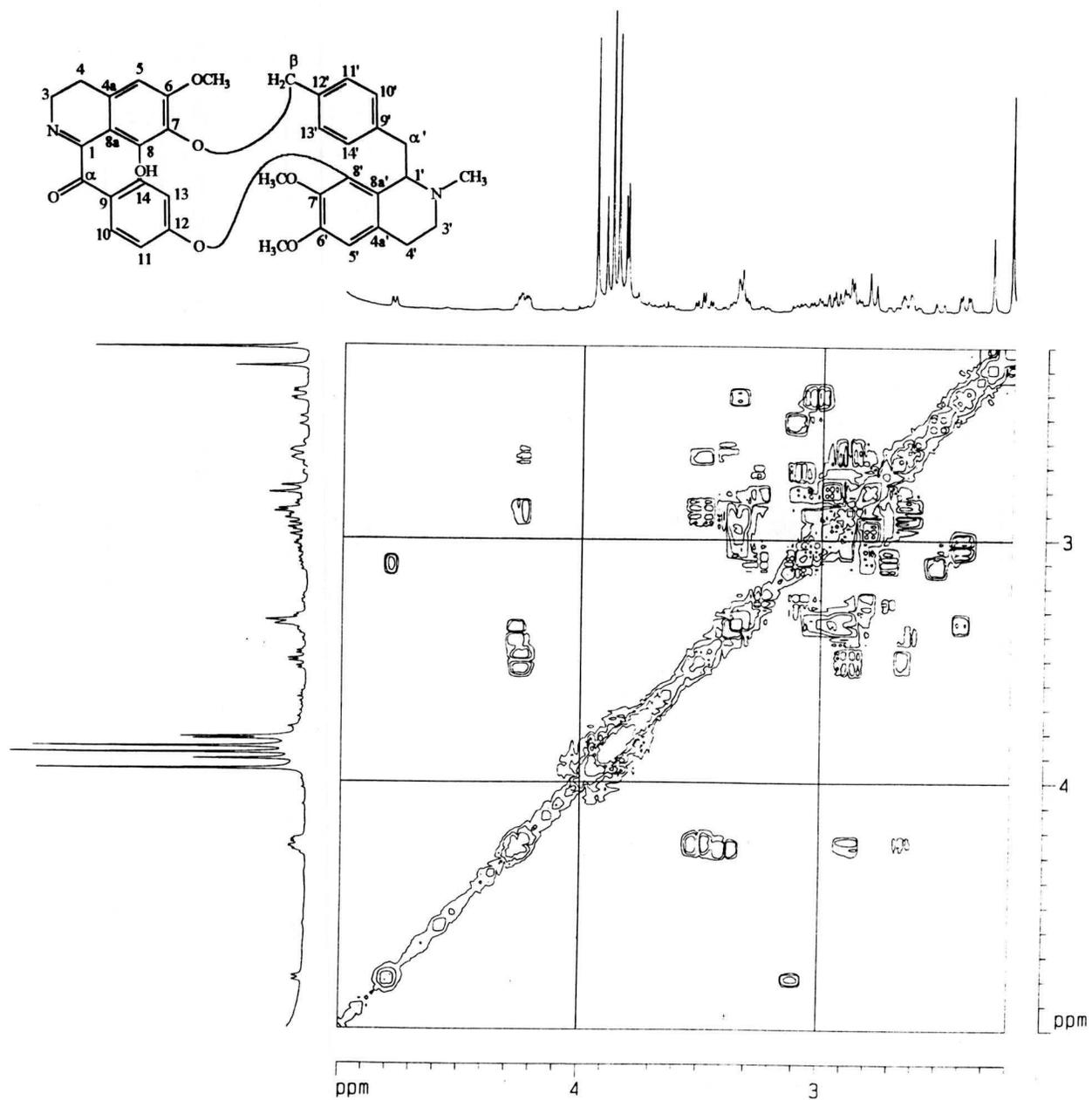


Figura 34. Expansão do espectro de COSY de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz) - região de 2,0 a 5,0 ppm

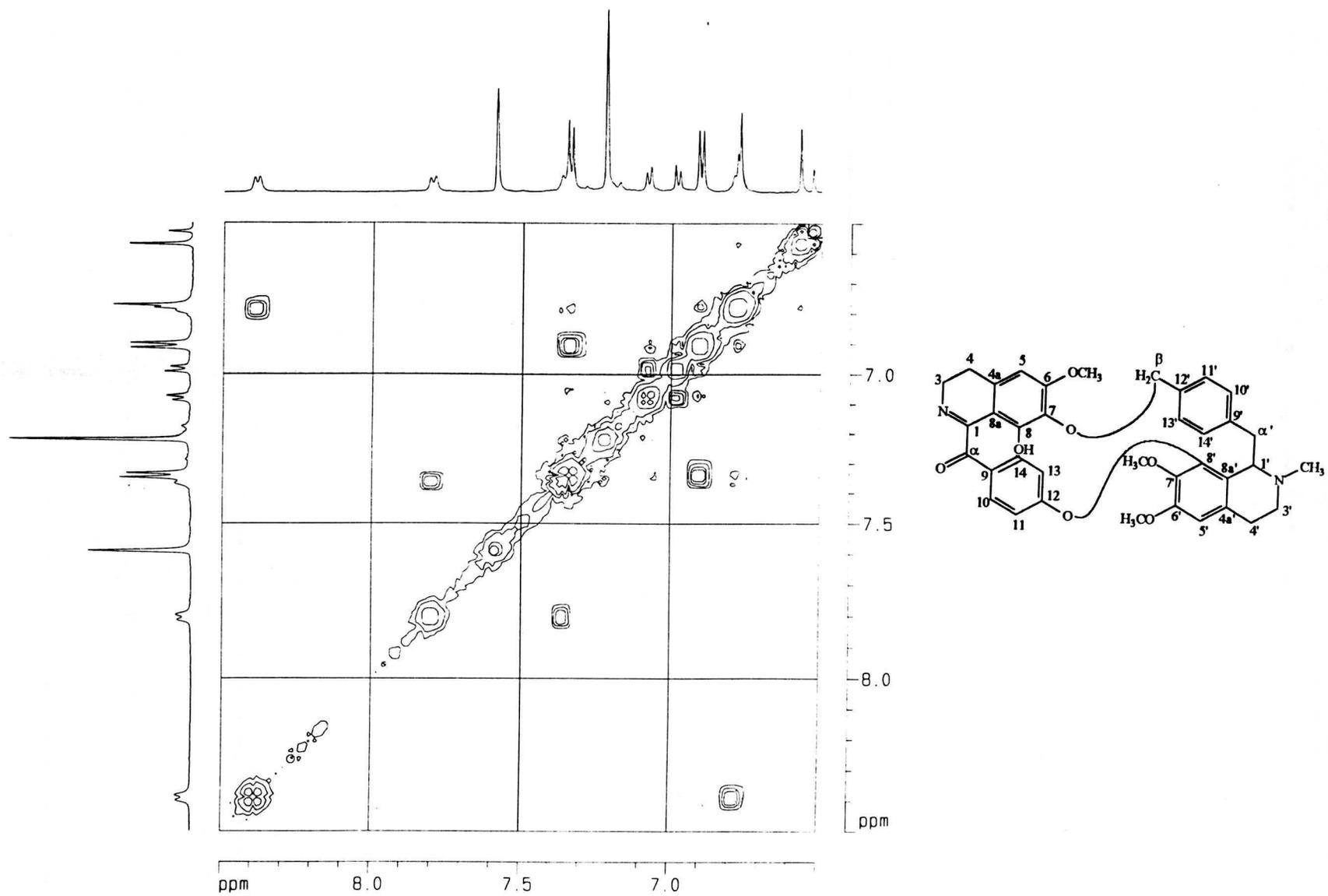


Figura 35. Expansão do espectro de COSY de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz) - região de 6,5 a 8,5 ppm

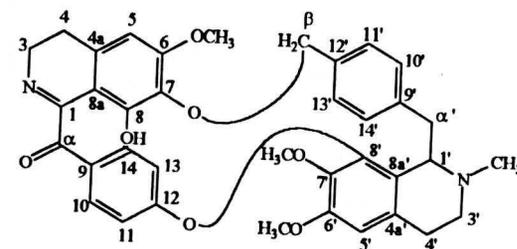
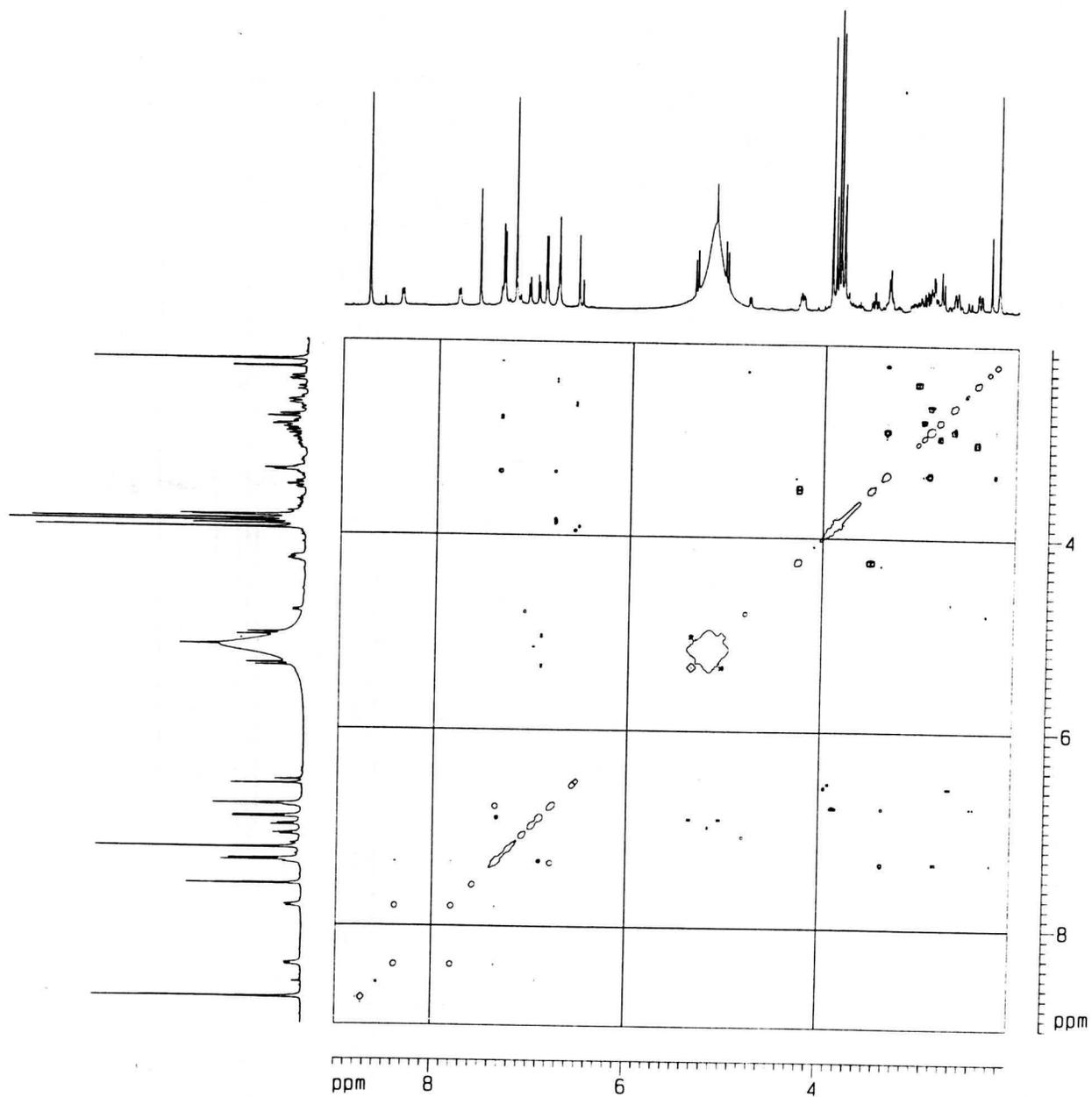


Figura 36. Espectro de NOESY de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500MHz)

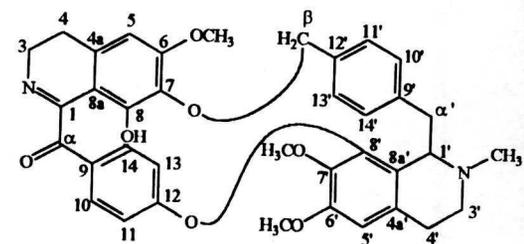
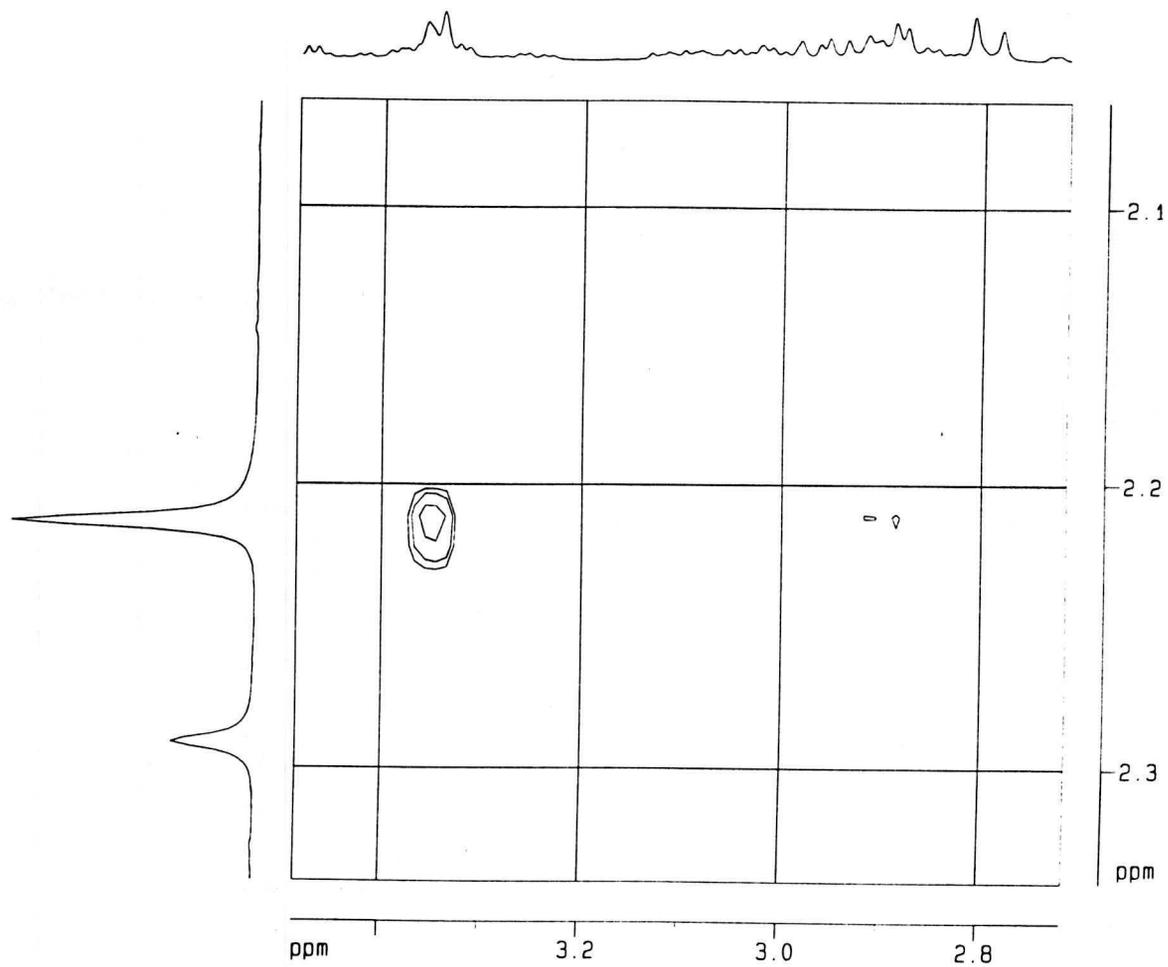


Figura 37. Expansão do espectro de NOESY de  $\text{CsR}_2$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500MHz) - região de 2,8 a 3,4 ppm

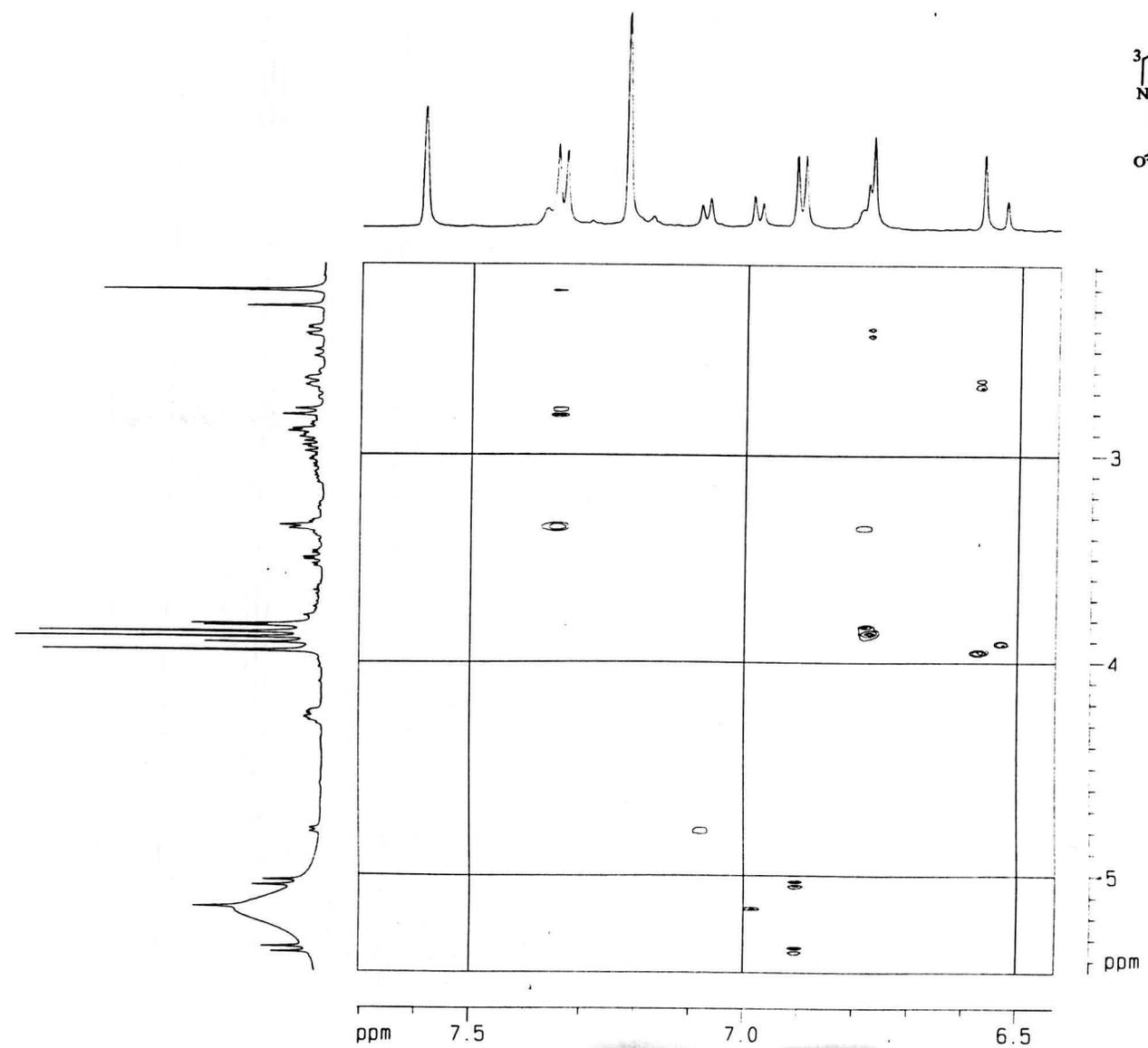


Figura 38. Expansão do espectro de NOESY de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500MHz) - região de 6,5 a 7,6 ppm

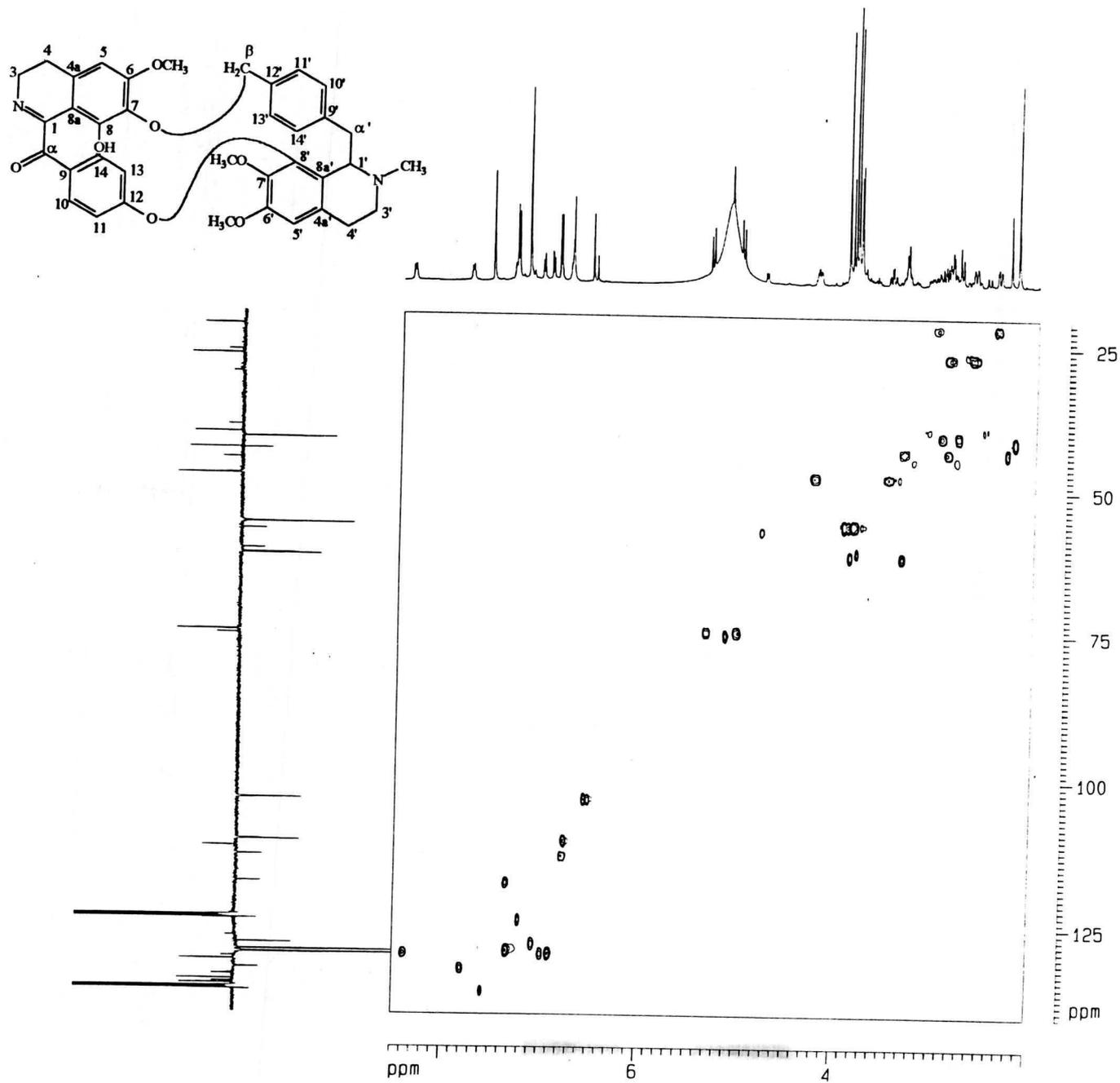


Figura 39. Espectro de HMQC de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500MHz)

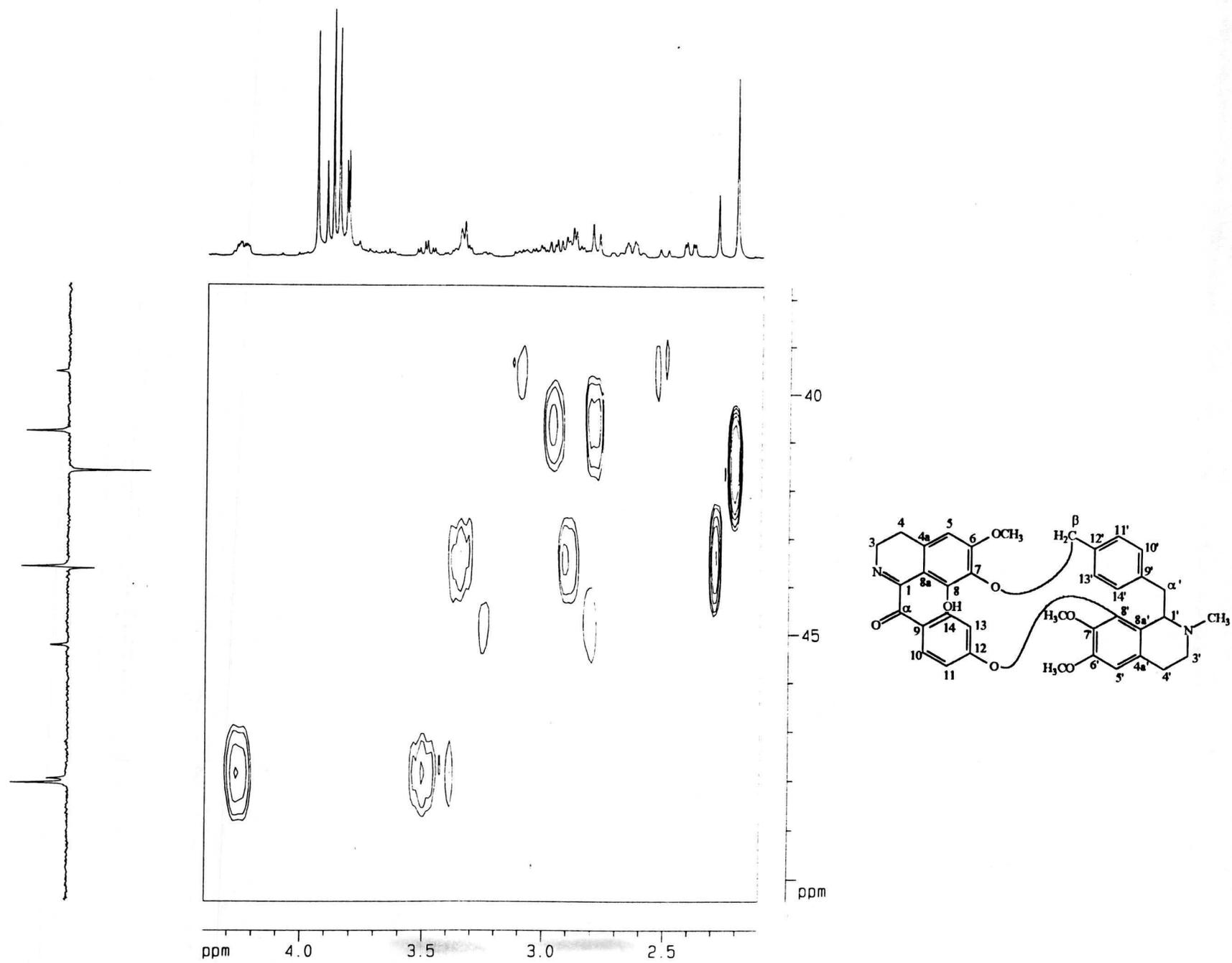


Figura 40. Expansão de espectro de HMQC de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500MHz) - região de 2,1 a 4,3 ppm

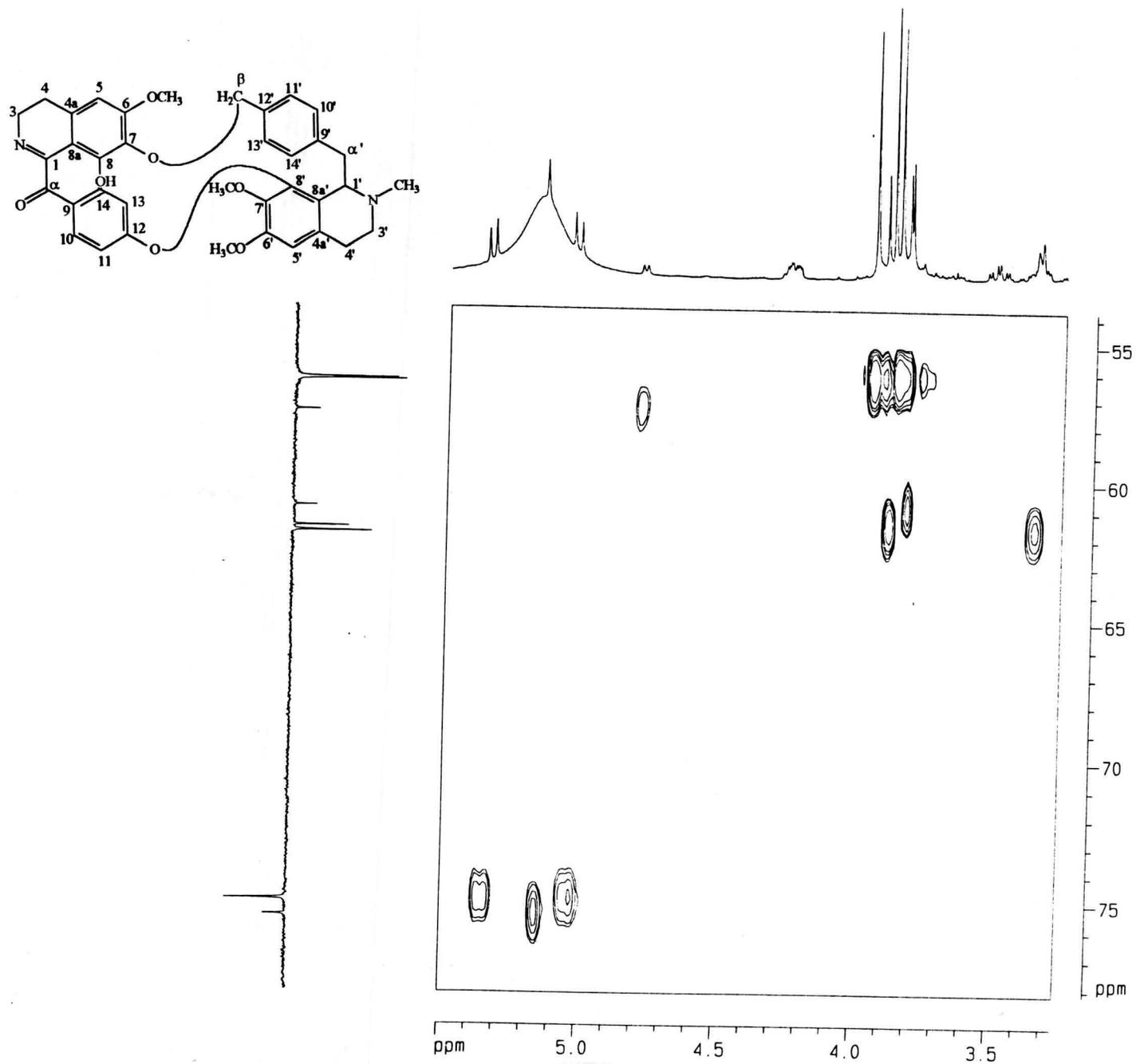


Figura 41. Expansão de espectro de HMQC de  $CsR_2$  ( $C_5D_5N$ , 500MHz) - região de 3,3 a 5,5 ppm

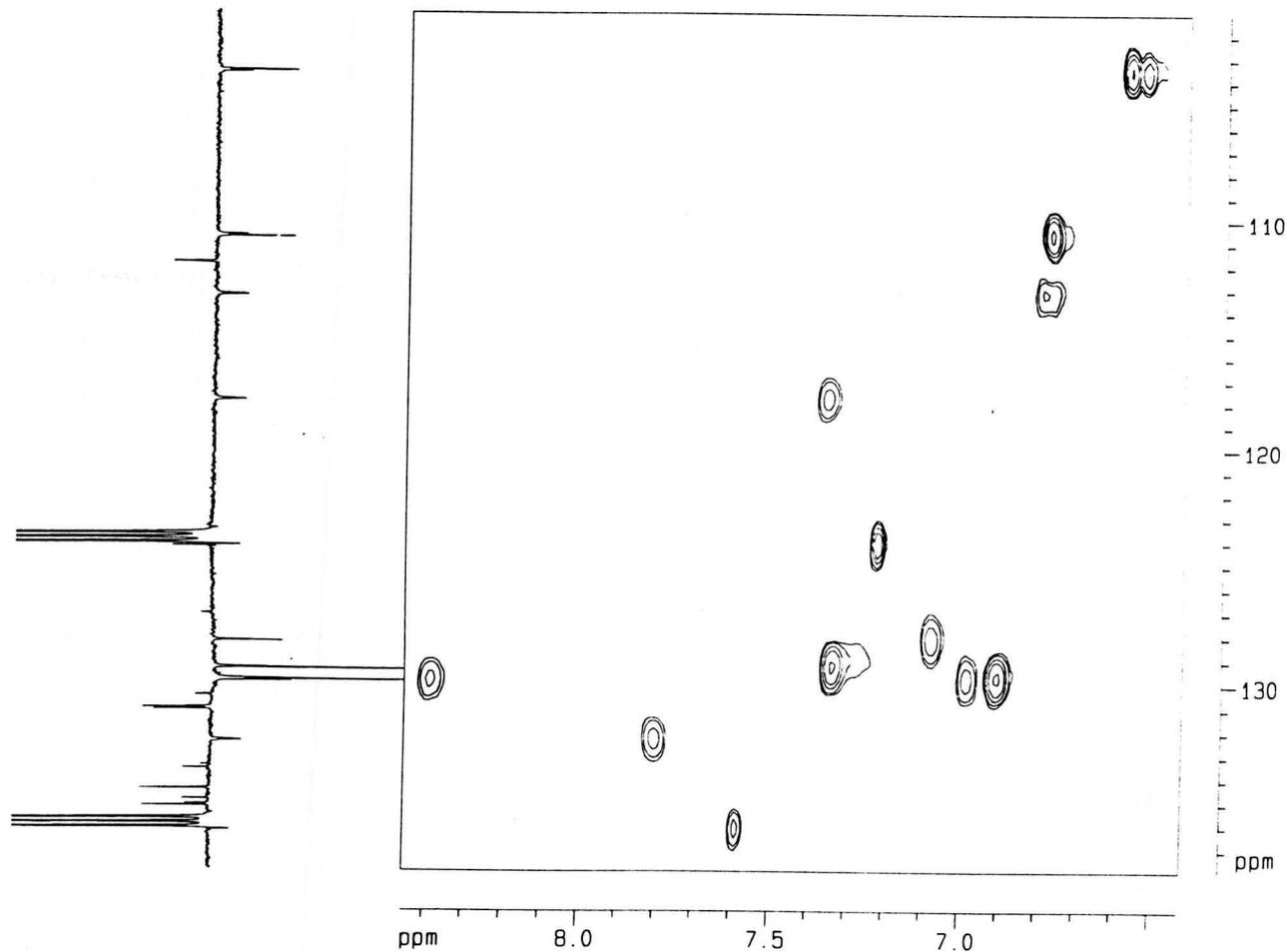
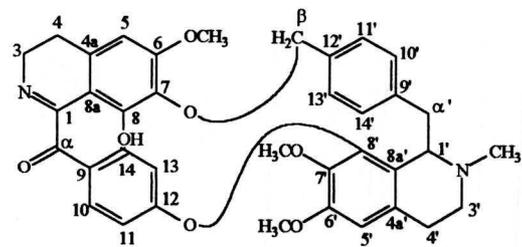


Figura 42. Expansão de espectro de HMQC de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500MHz) - região de 6,5 a 8,5 ppm

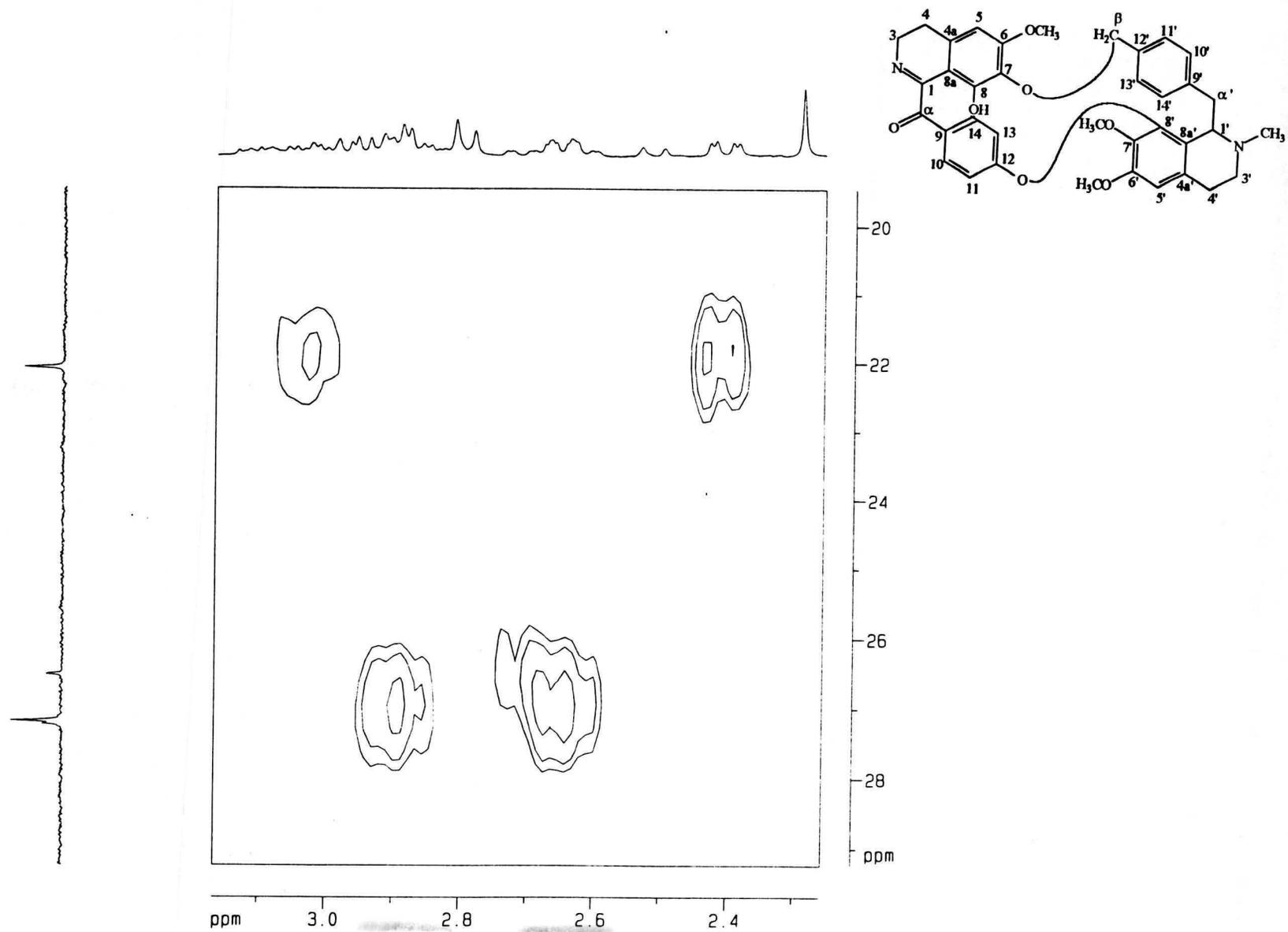


Figura 43. Expansão de espectro de HMQC de  $CsR_2$  ( $C_5D_5N$ , 500MHz) - região de 2,3 a 3,1 ppm

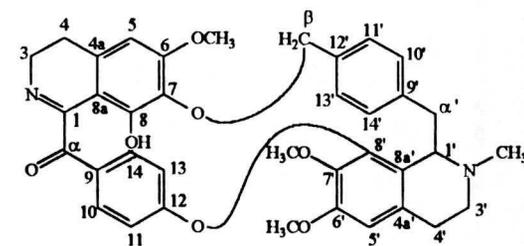
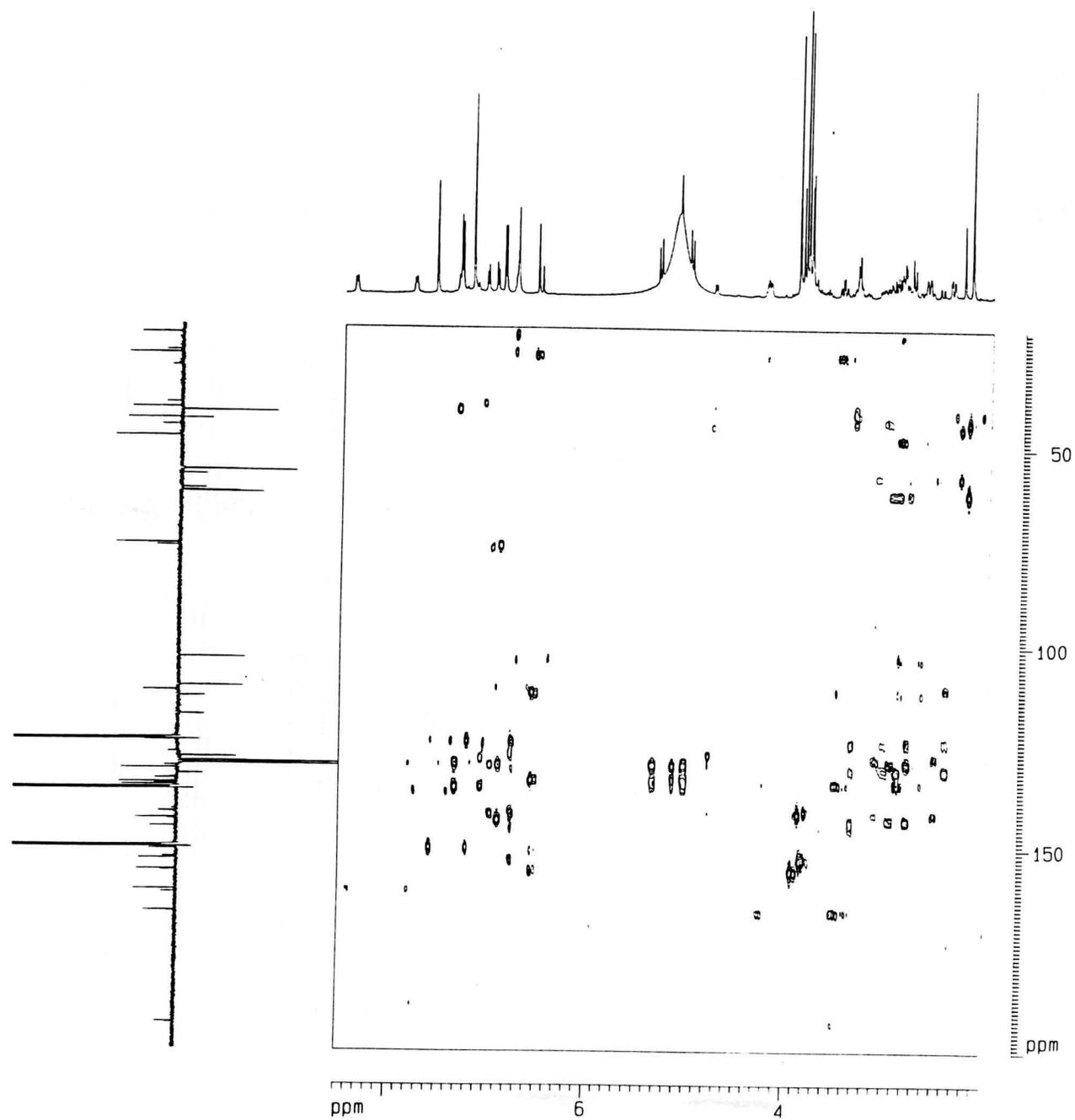


Figura 44. Espectro de HMBC de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz)

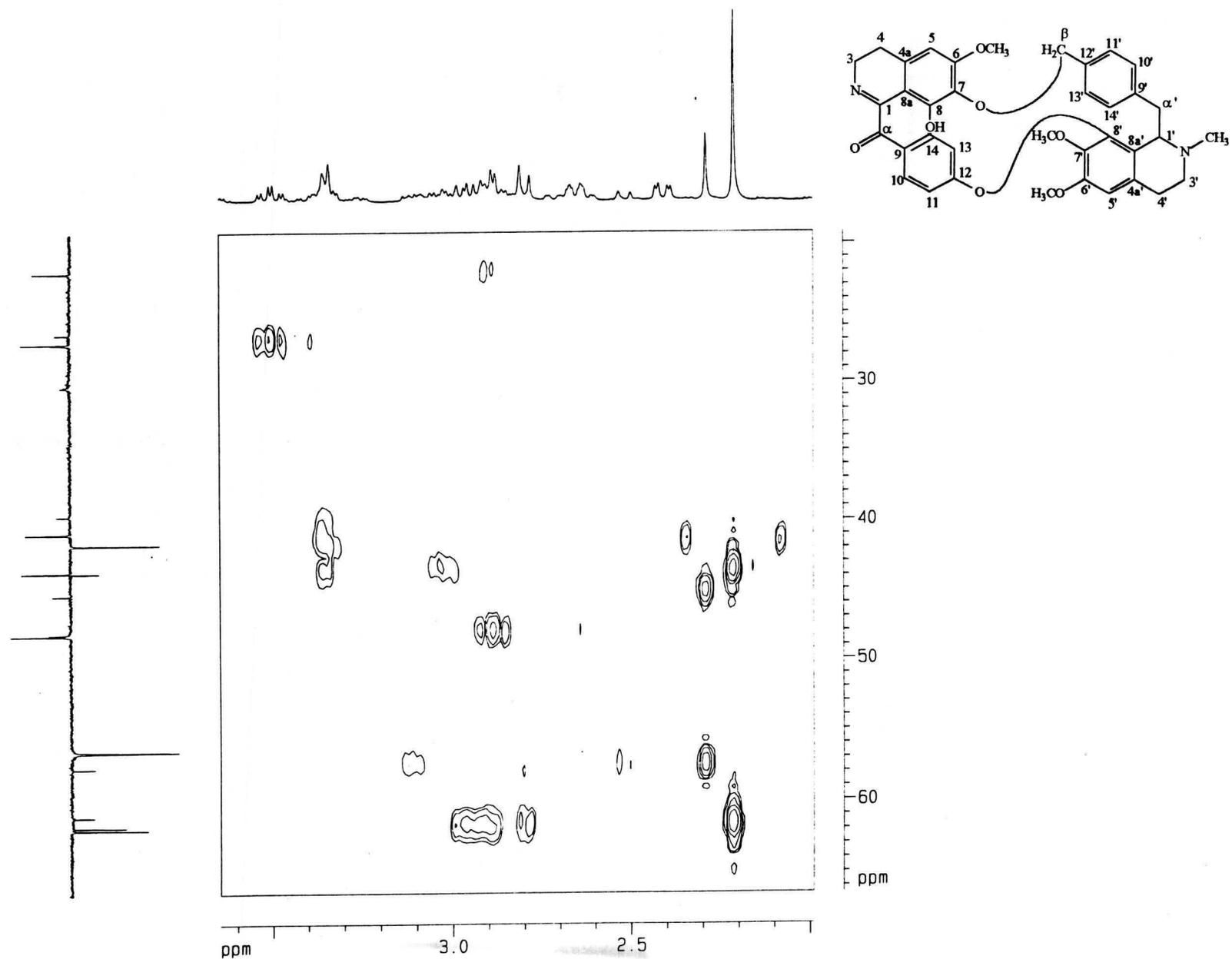


Figura 45. Expansão do espectro de HMBC de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz) - região de 2,0 a 3,6 ppm

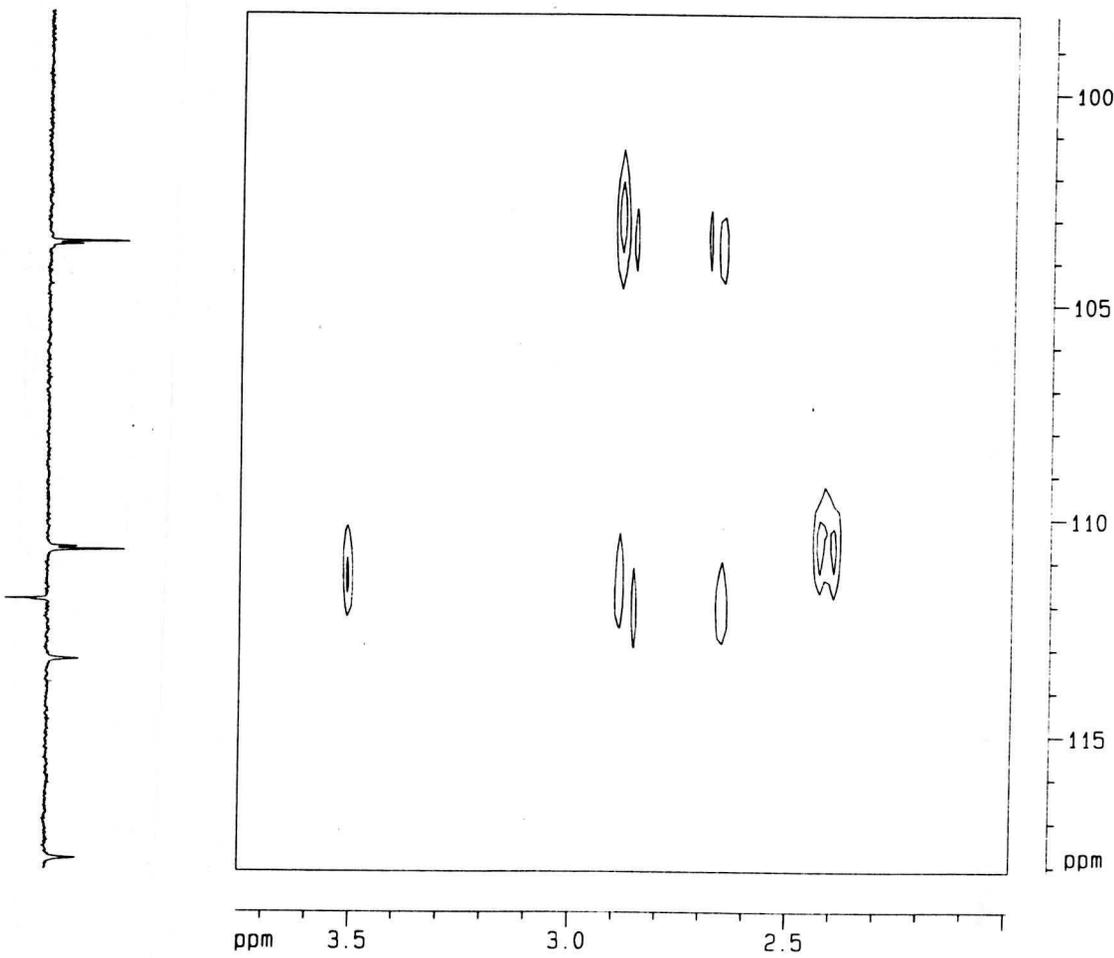
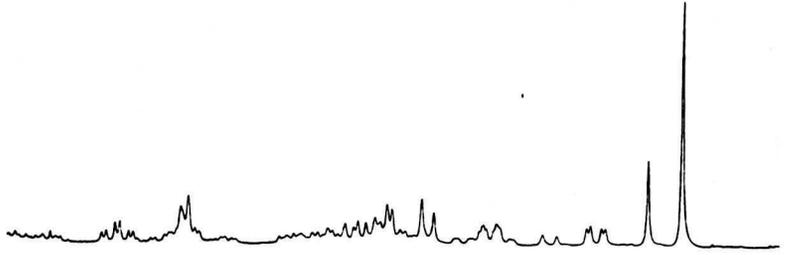
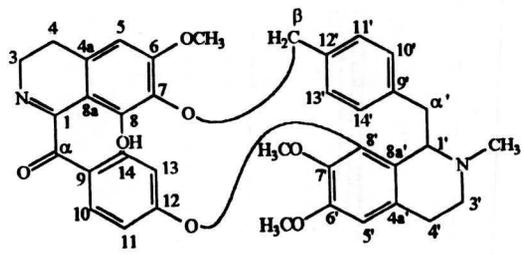


Figura 46. Expansão do espectro de HMBC de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz) - região de 2,0 a 3,7 ppm

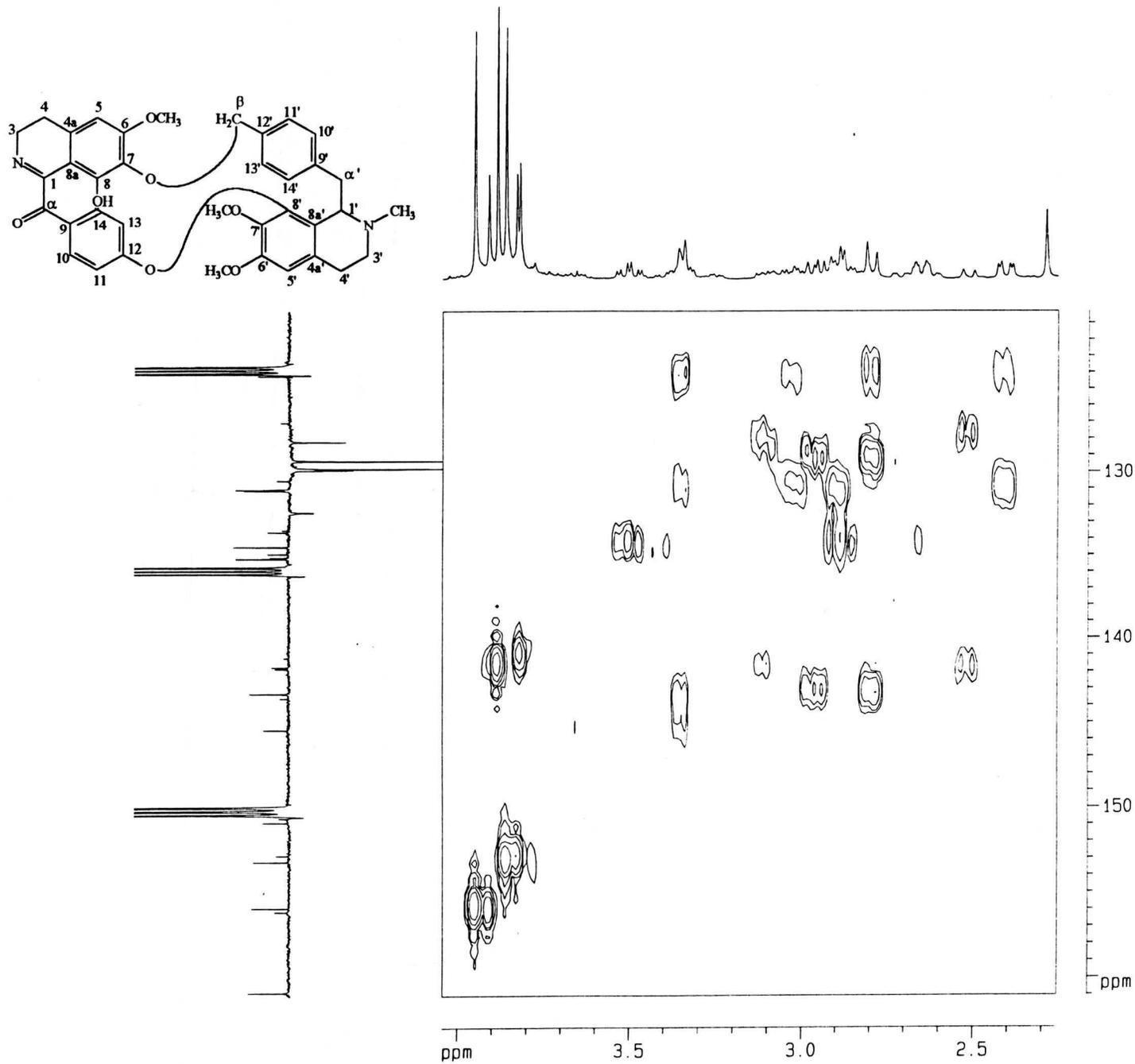


Figura 47. Expansão do espectro de HMBC de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz) - região de 2,3 a 4,0 ppm

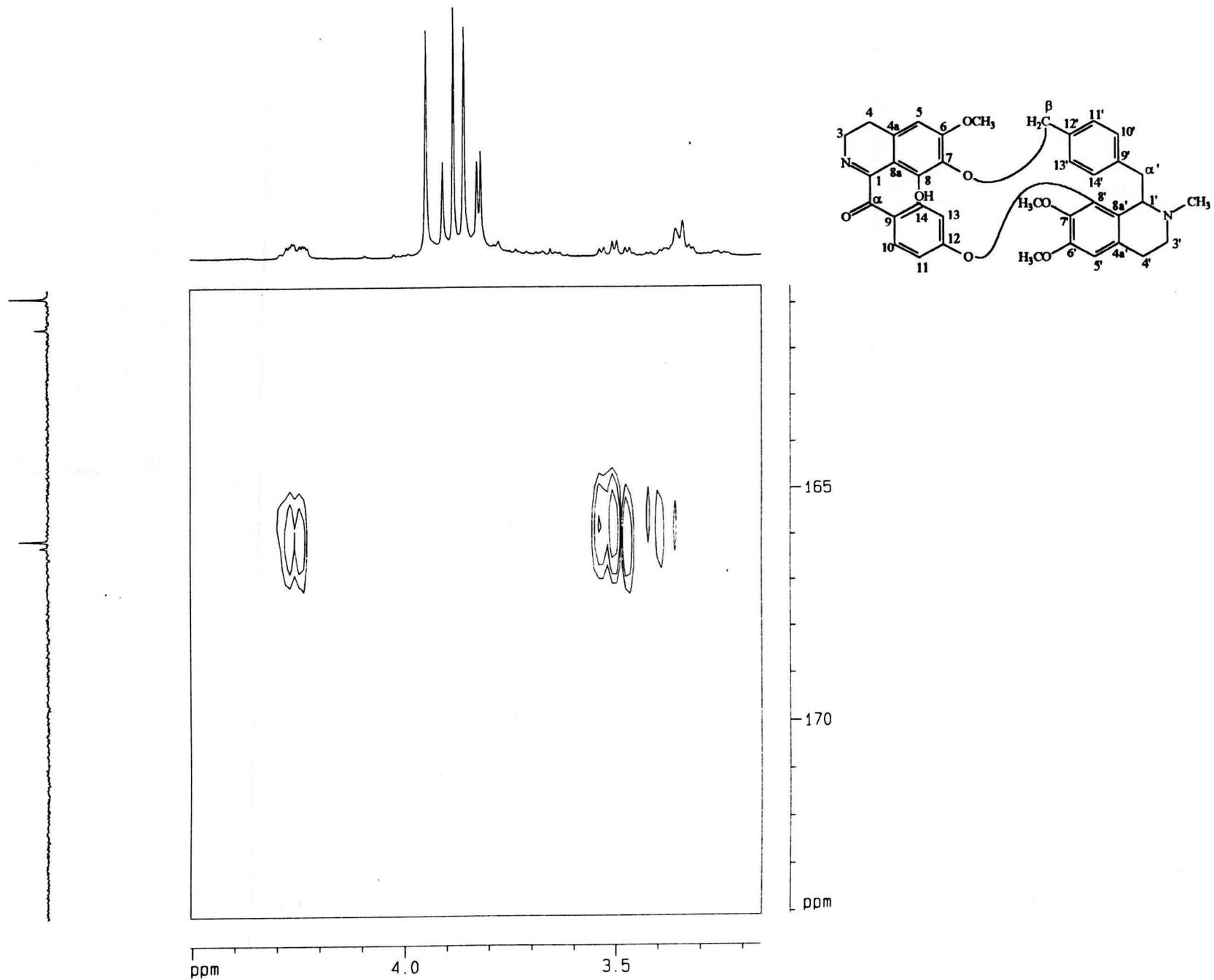


Figura 48. Expansão do espectro de HMBC de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz) - região de 3,2 a 4,5 ppm

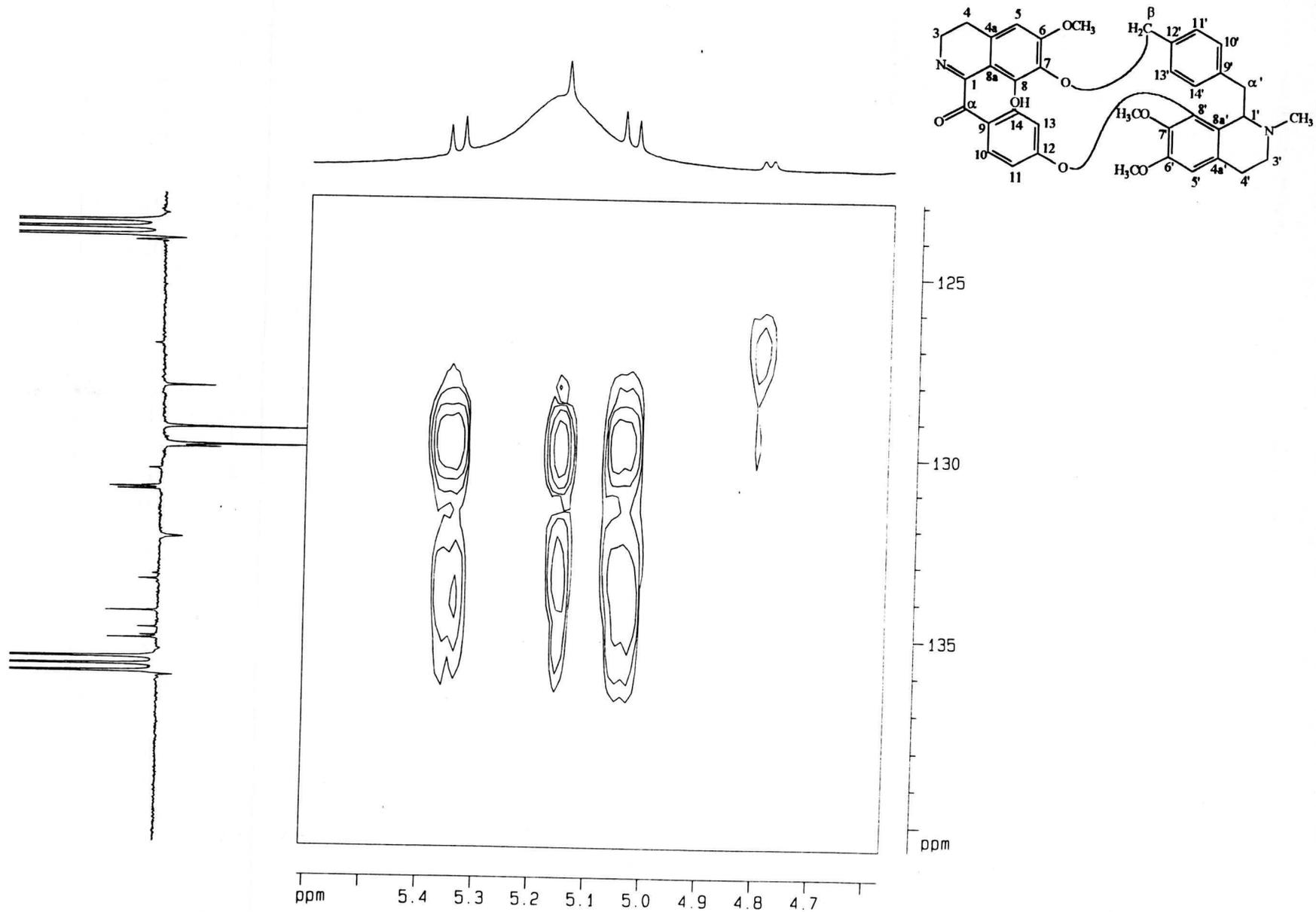


Figura 49. Expansão do espectro de HMBC de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz) - região de 4,6 a 5,5 ppm

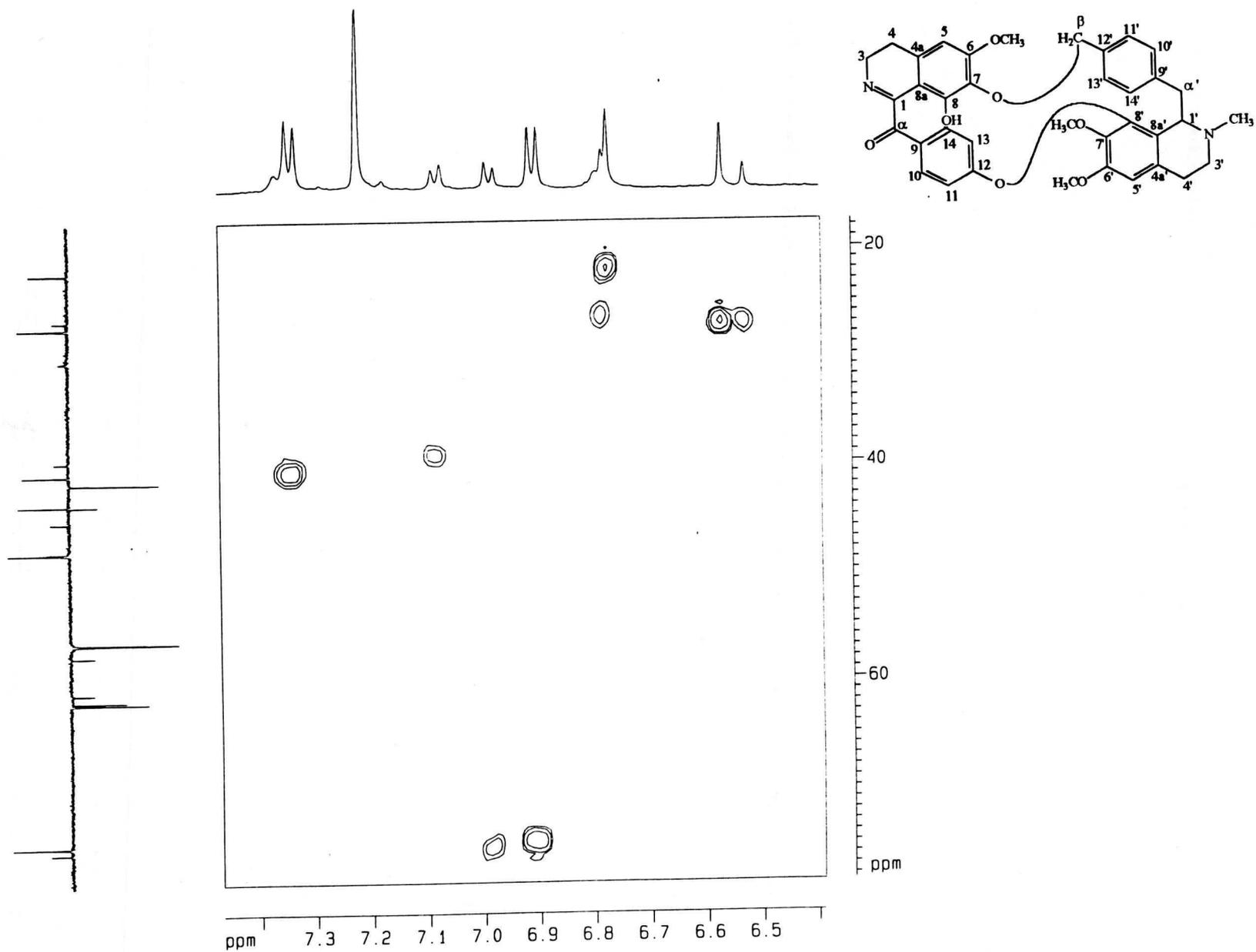


Figura 50. Expansão do espectro de HMBC de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz) - região de 6,4 a 7,4 ppm

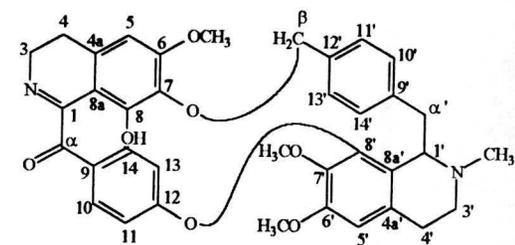
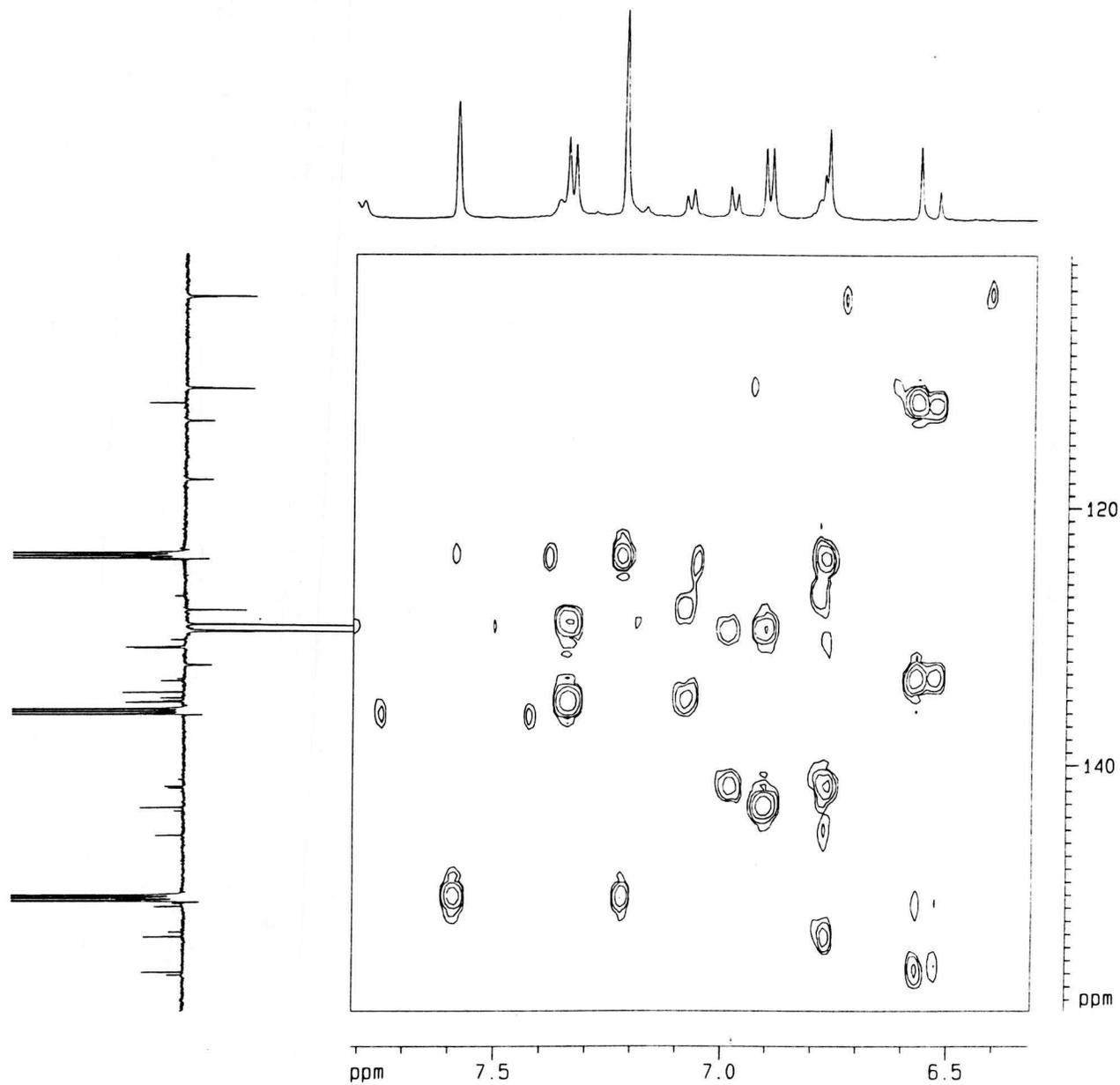


Figura 51. Expansão do espectro de HMBC de CsR<sub>2</sub> (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz) - região de 6,4 a 7,8 ppm

## 6.8. DADOS FÍSICOS E ESPECTROSCÓPICOS DAS SUBSTÂNCIAS ISOLADAS DE *C. sympodialis*

### 6.8.1. Composto C<sub>s</sub>FM - [+ (9 $\beta$ ,13 $\beta$ ,14 $\alpha$ ) 5,6 dideidro-4-hidroxi-3,6-dimetoxi-17-metil-morfinan-7-ona] - milonina

Características físicas:	pó avermelhado, amorfo
Fórmula molecular:	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>
RMN <sup>1</sup> H:	tabela 1 – página 39
RMN <sup>13</sup> C:	tabela 1 – página 39

### 6.8.2. Compostos C<sub>s</sub>FMW/C<sub>s</sub>RMW - O-metil (2,8,13,13a,14,15,16,25-octahidro-18,19,30-trimetoxi-14-metil-4,6:9,12:21,24-trieteno-3H-pirido [3`2`:14`15] [1,11] dioxaciclolicosino [2,3,4-ij] isoquinolin-5-ol) - metilwarifteína

Características físicas:	pó amarelado
Fórmula molecular:	C <sub>37</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
RMN <sup>1</sup> H:	tabela 2 – página 40
RMN <sup>13</sup> C:	tabela 3 – página 41

**6.8.3. Compostos C<sub>5</sub>FW/C<sub>5</sub>RW - 2,8,13,13a,14,15,16,25-octahidro-18,,30-dimetoxi-14-metil-4,6:9,12:21,24-trieteno-3H-pirido [1,11] dioxaciclolicosino [2,3,4-ij] isoquinolin-5,19-diol) - warifteína**

Características físicas:	pó amarelado
Fórmula molecular:	C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
RMN <sup>1</sup> H:	tabela 2 – página 40
RMN <sup>13</sup> C:	tabela 3 – página 41

**6.8.4. Composto C<sub>5</sub>F<sub>2</sub> - 1,2,3,4-tetrahidro-7-hidroxi-1-(4-hidroxibenzil)-6-metoxiisoquinolina - coclaurina**

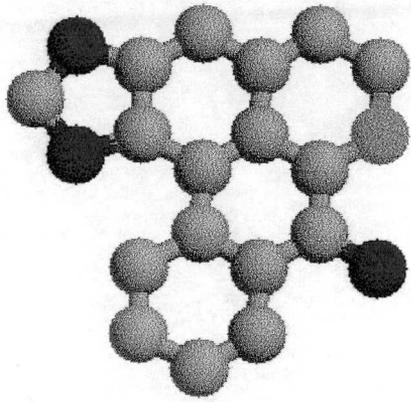
Características físicas:	sólido amorfo, branco e inodoro
Fórmula molecular:	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub>
RMN <sup>1</sup> H:	tabela 4 – página 44
RMN <sup>13</sup> C:	tabela 4 – página 44

**6.8.5. Composto C<sub>5</sub>R<sub>1</sub> - (1,2-metilenodioxi-7-oxodibenzoquinolina) - liriodenina**

Características físicas:	sólido amorfo, esverdeado
Fórmula molecular:	C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>
RMN <sup>1</sup> H:	tabela 5 – página 57
RMN <sup>13</sup> C:	tabela 5 – página 57

#### 6.8.6. Compostos $C_5R_2$ - roraimina

Características físicas:	sólido amarelo pardo
Fórmula molecular:	$C_{37}H_{36}N_2O_7$
RMN $^1H$ :	tabela 6 – página 71
RMN $^{13}C$ :	tabela 6 – página 71



7

---

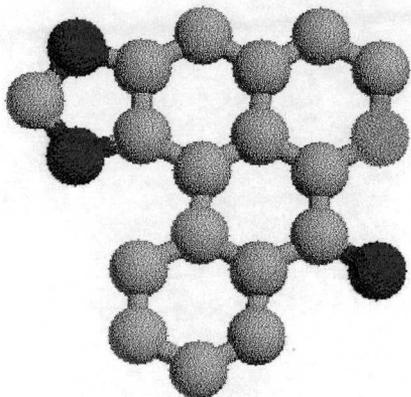
*Conclusões*

## 7. CONCLUSÕES

O estudo das folhas de *C. sympodialis* permitiu o isolamento e identificação de coclaurina, alcalóide do tipo benzilisoquinolínico, substância esta isolada pela primeira vez no gênero *Cissampelos*, como também o isolamento de milonina, alcalóide do tipo morfinandienônico, warifteína e metilwarifteína, alcalóides do tipo bisbenzilisoquinolínicos, ambos já isolados na espécie.

O estudo das raízes de *C. sympodialis* resultou no isolamento e identificação da liriodenina, alcalóide do tipo aporfínico, isolado pela primeira vez no gênero *Cissampelos*; o isolamento e elucidação estrutural de roraimina, alcalóide do tipo bisbenzilisoquinolínico, inédito na literatura, além do isolamento de warifteína e metilwarifteína, ambos já isolados anteriormente das folhas e raízes desta espécie.

O isolamento destas substâncias também contribuiu para o estudo quimiotaxonômico da família Menispermaceae.

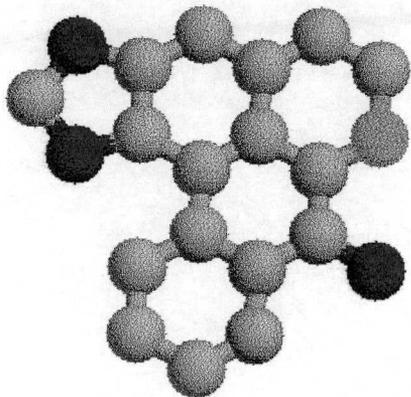


8

*Abstract*

## 8. ABSTRACT

The genus *Cissampelos* is part of the family Menispermaceae and it has as a main phytochemical characteristic, the presence of various types of alkaloids. Due to the importance of this class of compounds and its occurrence in three different species (*C. glaberrima*, *C. ovalifolia* and *C. sympodialis*) in the state of Paraíba; this work was aimed to study *C. sympodialis* EICHL. is a plant popularly known as "milona", "abuteira" or "orelha de onça" and is used to treat asthma, bronquitis, flue, reumathism and infections of the urinary treat. Using chromatographic methods, six alkaloids were isolated from the roots and leaves of this plant: one benzyloisoquinoline, coclaurine; one aporphine, liriodenine, both isolated for the first time in the genus; one morphinandienone, milonine, already isolated from this species; and three bisbenzyloisoquinoline, of which two were already isolated from this species, warifteine and methylwarifteine and one novel compound, roraimine. The structures were elucidated based on spectroscopic methods such as Infrared, Hydrogen and Carbon 13 Nuclear Magnetic Resonance, including bidimensional techniques such as HMQC, HMBC, HETCOR, COSY and NOESY. The isolation of this compounds contributes for advance of the chemotaxonomic study of the family Menispermaceae.



9

*Referências*

## 9. REFERÊNCIAS

- ALENCAR, J. L.- **Isolamento e estudos das atividades relaxantes em musculatura lisa e esquelética de novos alcalóides de *Cissampelos sympodialis* Eichl.** 1994. 108 f. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais) – Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa - PB.
- AHMAD, M. R; MALIK, M.; ZIA-UI, H. - Alkaloids of *Cissampelos pareira*. **Fitoterapia**, **63**: 282, 1992.
- ALMEIDA, R. N.; NAVARRO, D. S.; ASSIS, T. S.; MEDEIROS, I. A.; THOMAS, G.- Antidepressant effect of an ethanolic extract of the leaves of *Cissampelos sympodialis* in rats and mice. **Journal of Ethnopharmacology**, **63**: 247 - 252, 1998.
- BARBOSA-FILHO, J. M. - **Contribuição à farmacognosia de Menispermaceae Jussie.** 1996. 382 f. Tese (Concurso a professor titular) – Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa - PB.
- BARBOSA-FILHO, J. M.; DA-CUNHA, E. V. L.; CORNÉLIO, M. L.; DIAS, C. S.; GRAY, A. L. - Cissaglaberrimine, an aporphine alkaloid from *Cissampelos glaberrima*. **Phytochemistry**, **44**: 959 - 961, 1997.
- BARBOSA-FILHO, J. M.; DA-CUNHA, E. V. L.; GRAY, A. I.- Alkaloids of the Menispermaceae. **The Alkaloids**, **54**: 1 - 190, 2000.
- BARROSO, G. M. - **Sistemática de Angiosperma do Brasil.** São Paulo: LTC/EDUSP, p. 56 – 58, 1978.
- BHAKUNI, D. S; SINGH, A.N.; TEWARI, S.; KAPIL, R.S. - Biosynthesis of reticuline. **Journal of Chemical Society – Perkin I (14)**: 1662 - 1666, 1977.

- BHAKUNI, D. S.; JAIN, S.; CHATURVEDI, R. - The biosynthesis of alkaloids of *Cissampelos pareira* Linn. **Tetrahedron** . **43**: 17 - 3975, 1987.
- BHATNAGAR, A. K.; BHATTACHARJI, S.; POPLI, S. P. - Nuclear magnetic resonance spectrum of cycleanine. **Indian Journal of Chemistry** **6**: 125 - 128, 1968.
- BICK, I.R.C.; SEVENET, T.; SINCHAI, W.; SKELETON, B.W.; WHITE, A.H.- Alkaloids of *Cryptocarya longifolia*: X-ray crystal structure of thalifoline and logefolonine. **Aust. Journal Chemistry**, **34**: 195 - 207, 1981.
- BOSSIER, J. R.; COMBES, G.; PERNET, R.; DUMONT, C. - Contribution to the study of alkaloids of some Menispermaceae of Madagascar. **Lloydia**, **28**: 191 - 198, 1965.
- BROWN-JUNIOR, K. S.; KUPCHAN, S. M. - A convenient separation of alkaloid mixtures by partition chromatography using an indicator in stationary phase. **Journal of Chromatography**. **9**: 71 - 76, 1962.
- CHAVES, M.H. - **Estudo químico da *Porcelia macrocarpa* (WARM.) R.E. FRIES (ANNONACEAE), 178f.** (Doutorado em Ciências) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo - SP, 1996.
- CHEN, Z. L. - On they structure of daijjsong. **Hua Hsueh Hsueh Pao**, **38**: 567 - 572, 1980.
- CHOWDHURY, A. R. - Chemical investigations on *Cissampelos pareira*. **Sei Cult.** **38**: 358 - 359, 1972.
- CORRÊA, M. P. - **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas.** Ministério da Agricultura / Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal, Brasília I: 54 e 180, 1984.

FREITAS, M. R. - **Alcalóides isolados das folhas de *Cissampelos sympodialis* Eichl.** 92 f. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais) – Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB, 1994.

FREITAS, M. R.; ALENCAR, J. L.; DA-CUNHA, E. M. V.; BARBOSA-FILHO, J. M.; GRAY, A. I. - Milonine, an 8,14-Dihydromorphinandienone alkaloid from leaves of *Cissampelos sympodialis*. **Phytochemistry**, **44 (5)**: 1553 - 1555, 1995.

FREITAS, M. R.; CÔRTEZ, S. F.; THOMAS, G.; BARBOSA-FILHO, J. M. - Modification of  $Ca^{2+}$  metabolism in the rabbit aorta as a mechanism of spasmolytic action of warifteine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid isolated from the leaves of *Cissampelos sympodialis* Eichl. Menispermaceae. **Journal Pharmaceutical of Pharmacology**, **48**: 335 - 339, 1996.

FREITAS, M. R.; LEMOS, V. S.; QUEIROGA, C. E. G.; THOMAS, G.; MEDEIROS, I. A.; CÔRTEZ, S. F. - Mechanisms of the contractile effect of the hydroalcoholic extract of *Cissampelos sympodialis* Eichl. in the rat aorta. **Phytomedicine**, **6 (6)**: 63 - 67, 1999.

GALINIS, D. L.; WIEMER, D. F.; CAZIN-JUNIOR, J. - Cissampetin: a new bisbenzylisoquinoline alkaloid from *Cissampelos fasciculata*. **Tetrahedron**, **49**: 1337 - 1342, 1993.

GOEPEL, C.; KURTEN, S. V.; YUPRAPHAT, T.; PACHALY, P.; ZYMALKOWSKI, F. - Alkaloids of the Thai indigenous drug Krung Kha Mao. **Planta Medica**. **22**: 402 - 407, 1972.

GUINAUDEAU, H.; LEBOEUF, M.; CAVÈ, A. – Aporphinoid alkaloids III. **Journal of Natural Product**, **46 (6)**: 761 – 835, 1983.

GUINAUDEAU, H.; LEBOEUF, M.; CAVÈ, A. – Aporphinoid alkaloids III. **Journal of Natural Product**, **57 (8)**: 1033 – 1133, 1994.

HAYNES, L. J.; HUSBANDS, G. E. M.; STUART, K. L. - Alkaloids from *Croton* species. Part VIII. Morphinandienone derivatives from *Croton linearis* Jacq. **Journal of Chemical Society (C)**: 951, 1968.

HOFFSTADT, B.; MOECKE, D.; PACHALY, P.; ZYMALKOWSKI, P. - Alkaloids from Thai Menispermaceae drug Krung Kha Mao. **Tetrahedron**, **30** :307 – 309, 1974.

LEBOUF, M.; CAVE, A. – Aporphinoid alkaloids. **Journal of Natural Product**, **51**: 389 – 479, 1994.

LIMA, K. V. B. - **Estudo da atividade antiinflamatória do extrato hidroalcoólico de *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae)** em diferentes modelos experimentais. 73 f. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais) – Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB, 1999.

MEDEIROS, I. A.; PIRES, S. L. S.; ALMEIDA, R. N.; THOMAS, G. - Cardiovascular effects of an aqueous fraction of the ethanol extract of the leaves of *Cissampelos sympodialis* Eichl. in the rat. **Phytomedicine**, **5(2)**: 97 - 102, 1998.

MORITA, H.; MATSUMOTO, K.; TAKEYA, K.; ITOKAWA, H.; IITAKA, Y. - Structures and solid state tautomeric forms of two novel antileukemic tropolisoquinoline alkaloids, pareirubrines A and B, from *Cissampelos pareira*. **Chemical Pharmacological Bulevard**, **41**: 1418 - 1422, 1993a.

MORITA, H.; MATSUMOTO, K.; TAKEYA, K.; ITOKAWA, H. - Azafluoranthene alkaloids from *Cissampelos pareira*. **Chemical Pharmacological Bulevard**, **41**: 1307 - 1308, 1993b.

MORITA, H.; MATSUMOTO, K; TAKEYA,.; ITOKAWA, H.; IITAKA, Y. - A novel antileukemic tropoloisoquinoline alkaloid, pareirubrine, from *Cissampelos pareira*. **Chemical Letters**, **2**: 339 - 342, 1993c.

MORITA, H.; TAKEYA, K.; ITOKAWA, H. - A novel condensed troponeisoquinoline alkaloid, pareitropone, from *Cissampelos pareira*. **Bioorg Med Chem Lett**, **5**: 597 - 598, 1995.

MUKERJI, B.; BHANDARI, P. R. - *Cissampelos pareira* source of a new curariform drug. **Planta Medica**, **7**: 250 - 259, 1959.

ODEBIYI, O.; SOFOWORA, E. A. - Phytochemical screening of Nigerian medicinal plants II. **Lloyda** **41**: 234, 1978.

PIUVEZAM, M. R.; PEÇANHA, L. M. T.; ALEXANDER, J.; THOMAS, G. - *Cissampelos sympodialis* EICHL. leaf extract increases the production of IL-10 by concanavalin-A-treated BALB/c spleen cells. **Journal of Ethnopharmacology**, **67**: 93 - 101, 1999.

PRAKASH, O.; BHAKUNI, D.S.; KAPIL, R.S. - Biosynthesis of coclaurine. **Journal of Chemical Society – Perkin I (6)**: 1515 - 1518, 1979.

ROCHA, A. I.; LUZ, A. I. R.; SILVA, M. F. - A presença de alcalóides em espécies botânicas da Amazônia-Menispermaceae. **Acta Amazônica**, **14**: 245, 1984.

SETTE, I.M.F. – **Isolamento e elucidação estrutural dos constituintes químicos de *Rolinia leptopetala* R.E.Fries**, 109f. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais) – Laboratório de tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba – João Pessoa – PB, 1999.

SILVA, I.G. – Alcalóides benzilisoquinolínicos isolados da casca de *Ocotea duckei* VATTIMO, 74f. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais) – Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB, 2001.

SNEDDEN, W.; PARKER R. B.; GORNINSKY C. - Electron-impact studies in medicine and biochemistry II. The mass spectra of the alkaloids from *Cissampelos ovalifolia*. **Org Mass Spectrom.** **4**: 607 - 610, 1970.

SRIVASTAVA, R. M.; KHARE, M. P. Water soluble alkaloids from the root bark of *Cissampelos pareira*. **Chem Ber.** **97**: 2732 - 2741, 1964.

TEWARI, S.; BHAKUNI, D.S.; KAPIL, R.S. - The biosynthesis of reticuline. **Journal of Chemical Society**, (**14**): 544 - 555, 1975.

THOMAS, G.; ARAÚJO, C. C.; AGRA, M. F.; DINIZ, M. F. F.; BACHELET, M.; VARGAFTIG, B. B. - Preliminary studies on the hydroalcoholic extract of the root of *Cissampelos sympodialis* Eichl. in guinea-pig tracheal strips and bronchoalveolar leucocytes. **Phytotherapy Research**, **9**: 473 - 477, 1995.

THOMAS, G.; ARAÚJO, C. C.; DUARTE, J. C.; SOUZA, D. P. - Bronchodilator activity of an aqueous fraction of an ethanol extract of the leaves of *Cissampelos sympodialis* eichl. (Menispermaceae) in the guinea pig. **Phytomedicine**, **04 (3)**: 233 - 238, 1997b.

THOMAS, G.; BURNS, F.; PYNE, S.; PYNE, N. J. - Characterization of an extract from the leaves of *Cissampelos sympodialis* Eichl. on the spontaneous tone of isolated trachea. **Phytotherapy Research**, **11**: 496 - 499, 1997a.

THOMAS, G.; SELAK, M.; HENSON, P. M. - Effects of the aqueous fraction of the ethanol extract of the leaves of *Cissampelos sympodialis* Eichl. in neutrophils. **Phytotherapy Research**, **13**: 9 - 13, 1999.

THORNER, C. W. - Alkaloids of the Menispermaceae. **Phytochemistry**, 9:  
157 - 187, 1970.