

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO

**ISOLAMENTO E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE METABÓLITOS ESPECIAIS
DE FOLHAS DE *Ouratea polygyna* Engl. E AVALIAÇÃO DE ATIVIDADES
BIOLÓGICAS**

AYLLA LOPES HAICK

Sob orientação do professor

Dr. Mário Geraldo de Carvalho

E coorientação do professor

Dr. Raimundo Braz Filho

Seropédica, RJ

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ISOLAMENTO E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE METABÓLITOS ESPECIAIS
DE FOLHAS De *Ouratea polygyna* Engl. E AVALIAÇÃO DE ATIVIDADES
BIOLÓGICAS**

AYLLA LOPES HAICK

Dissertação submetida como requisito
parcial para a obtenção do grau de Mestra
em Química no Programa de Pós-
Graduação em Química, Área de
concentração em Química

Seropédica, RJ

2025

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

H149i Haick, Aylla Lopes , 2000-
ISOLAMENTO E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE METABÓLITOS
ESPECIAIS DE FOLHAS DE *Ouratea polygyna* Engl. E
AVALIAÇÃO DE ATIVIDADES BIOLÓGICAS / Aylla Lopes
Haick. - Rio de Janeiro, 2025.
111 f.

Orientador: Mário Geraldo de Carvalho.
Coorientador: Raimundo Braz Filho.
Dissertação(Mestrado). -- Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em
Química, 2025.

1. Química de Produtos Naturais. 2. Ressonância
Magnética Nuclear. 3. Elucidação Estrutural. 4.
Modelagem Molecular. 5. Covid-19. I. de Carvalho,
Mário Geraldo, 1952-, orient. II. Braz Filho,
Raimundo, 1934-, coorient. III Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro. Programa de Pós-Graduação em
Química. IV. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

AYLLA LOPES HAICH

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestra em Química, no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de concentração Química.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 30/04/2025

Mario Geraldo de Carvalho Dr. UFRRJ (Orientador)

Thiago Wolff Dr. UFRRJ

Lucas Silva Abreu Dr. UFF



TERMO N° 291/2025 - PPGQ (12.28.01.00.00.00.60)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 01/05/2025 12:21)

MARIO GERALDO DE CARVALHO
PROFESSOR TITULAR LIVRE MAG SUPERIOR
DQO (11.39.00.23)
Matrícula: ###864#1

(Assinado digitalmente em 30/04/2025 15:33)

THIAGO WOLFF
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DQO (11.39.00.23)
Matrícula: ###464#1

(Assinado digitalmente em 04/07/2025 09:08)

LUCAS SILVA ABREU
ASSINANTE EXTERNO
CPF: ###.###.405-##

Visualize o documento original em <https://sipac.ufrrj.br/documentos/> informando seu número: 291, ano: 2025, tipo:
TERMO, data de emissão: 30/04/2025 e o código de verificação: 173161c29a

Aos que trazem sentido à minha jornada

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela minha vida e vida dos meus. Pela natureza que nos cerca, nos fascina e ensina.

Aos meus pais, pela criação e incentivo, desde sempre, à educação. Pelo exemplo de perseverança, dedicação e honestidade. Ao meu irmão, pela companhia e alegria imensurável em minha vida.

Ao Gabriel, que em momento algum desacreditou de mim. Pelo contrário, me apoiou e me acompanhou em todos os projetos, dificuldades e alegrias desde que começamos a caminhar juntos. Por tornar minha vida leve.

Ao professor Dr. Mário Geraldo de Carvalho, que me apresentou o caminho da Química de Produtos Naturais e da Ciência; que sempre agiu com ética, bondade e honradez. Com muita gratidão levarei os atributos que aprendi nesses anos de orientação.

À Dra. Mariele Rondon, um presente que recebi durante meu trajeto na UFRRJ. Uma amiga companheira, caridosa e excelente no que se propõe. Muitos de meus projetos também são seus, pois sua colaboração foi essencial para que ocorressem.

À Sarah Hessing, minha amiga de anos e companheira em sonhos desde o Ensino Médio. Com muita luta os fizemos acontecer. Obrigada pela confiança, sempre, e por sempre acreditar que eu seria capaz. Pela parceria também nas análises de Modelagem Molecular, que muito contribuíram para este trabalho.

À Central Analítica da UFRRJ: Professora Rosane Nora e técnicos Vinícius Oliveira, Cristiane Cardoso e Edivaldo Amaral, pela contribuição sem igual nas análises realizadas. Pelos esforços, disponibilidade e amizade. Os levarei sempre com muito carinho e gratidão.

A todos os professores da UFRRJ que muito me ensinaram durante a graduação e pós-graduação. Pelo nível de excelência de ensino nesta Universidade.

Aos professores Dr. Ana Paula, Dr. Emerson Pontes e Dr. Bruno Guimarães. Também aos colegas Dr. Igor Rezende, Dr. Luan Valim e Ms. Maurício de Souza, por todas as parcerias e tentativas em atividades biológicas.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS.....	12
LISTA DE ESQUEMAS	13
LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS	13
RESUMO	16
ABSTRACT	17
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	2
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
3.1. Família Ochnaceae	3
3.2. Gênero <i>Ouratea</i> e seus constituintes	3
3.3. Atividades biológicas de espécies de <i>Ouratea</i>	19
4. METODOLOGIA	20
4.1. Fracionamentos e Processamento cromatográfico.....	20
4.2. Equipamentos	20
4.3. Material vegetal e preparação de extratos	20
4.3.1. Coleta do material vegetal	20
4.3.2. Preparação dos extratos	21
4.4. Fracionamento cromatográfico da partição OPFM-PH	21
4.5. Fracionamento cromatográfico da partição OPFM-PD	22
4.6. Fracionamento cromatográfico da partição OPFM-PAC	23
4.7. Procedimentos utilizados no isolamento e identificação de substâncias	23
4.7.1. Da partição OPFM-PH	23
4.7.2. Da partição OPFM-PD	24
4.7.3. Da partição OPFM-PAC.....	24
4.8. Atividade larvicida frente à <i>Aedes aegypti</i>	25
4.9. Atividade citotóxica frente a células de hepatocarcinoma (Huh-7).....	26
4.10. Investigação da atividade antiviral de glicosídeos <i>in silico</i>	26
4.10.1. Escolha das substâncias	26
4.10.2. Docking molecular utilizando software GOLD	27
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5.1. Substâncias isoladas das folhas de <i>Ouratea polygyna</i> Engl.....	27
5.1.1. Substância (I).....	28
5.1.2. Substância (II)	30
5.1.3. Substância (III)	33
5.1.4. Substância (IV).....	40
5.1.5. Substância (V)	43
5.1.6. Substância (VI).....	48

5.1.7.	Substância (VII)	53
5.1.8.	Substância (VIII) em mistura com (VII)	58
5.1.9.	Substância (IX).....	62
5.2.	Atividade larvicida frente à <i>Aedes aegypti</i>	67
5.3.	Atividade citotóxica frente a células de hepatocarcinoma (Huh-7).....	67
5.4.	Investigação da atividade antiviral de glicosídeos <i>in silico</i>	67
5.4.1.	Redocagem utilizando as funções do GOLD.....	69
5.4.2.	Resultados das docagens utilizando GOLD.....	70
6.	PROPOSTAS BIOSSINTÉTICAS	74
6.1.	Biossíntese de Triterpenos.....	74
6.2.	Biossíntese de Esteroides	75
6.3.	Biossíntese de Flavonoides.....	77
6.3.1.	Biossíntese de Biflavonoides.....	78
6.3.2.	Síntese de Isoflavonas	79
6.4.	Biossíntese de Derivados Glicosilados.....	82
7.	CONCLUSÃO	83
8.	BIBLIOGRAFIA	84

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição de espécies de <i>Ouratea</i> no globo.....	4
Figura 2. Estruturas dos biflavonoides isolados de <i>Ouratea</i> (1-35).....	13
Figura 3. Estruturas dos biflavonoides isolados de <i>Ouratea</i> (36-46).....	14
Figura 4. Estruturas das isoflavonas isoladas de <i>Ouratea</i> (47-59).....	14
Figura 5. Estruturas das flavonas isoladas de <i>Ouratea</i> (60-72).....	15
Figura 6. Estruturas dos flavonois isolados de <i>Ouratea</i> (73-80).....	15
Figura 7. Estruturas dos flavan-3-ois isolados de <i>Ouratea</i> (81-84).....	16
Figura 8. Estrutura do flavanonol isolado de <i>Ouratea</i> (85).....	16
Figura 9. Estruturas dos terpenoides isolados de <i>Ouratea</i> (86-104).....	17
Figura 10. Estruturas dos esteroídes isolados de <i>Ouratea</i> (105-111).....	17
Figura 11. Estruturas de outros metabólitos isolados de <i>Ouratea</i> – parte 1 (112-130).....	18
Figura 12. Estruturas de outros metabólitos isolados de <i>Ouratea</i> – parte 2 (131-154).....	18
Figura 13. Folhas de <i>O. polygyna</i> Engl.....	21
Figura 14. Substâncias isoladas das folhas de <i>O. polygyna</i> Engl.....	27
Figura 15. Estrutura da Friedelina (3-oxo-friedelano).....	28
Figura 16. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da substância I	29
Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da substância I	30
Figura 18. Estrutura do β -sitosterol.....	31
Figura 19. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da substância II como componente majoritário na fração analisada.....	32
Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da fração contendo a substância II como componente majoritário.....	33
Figura 21. Estrutura da 7,7'',4'''-tri- <i>O</i> -metillanaraflavona.....	34
Figura 22. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da substância III	36
Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da substância III	36
Figura 24. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H COSY (500 MHz, CDCl_3) da substância III com recorte na região de hidrogênios em sistemas aromáticos.....	37
Figura 25. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -NOESY (500 MHz, CDCl_3) da substância III	37
Figura 26. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HSQC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância III	38
Figura 27. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância III	38
Figura 28. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância III com expansão na região de 6,8 a 7,9 ppm.....	39
Figura 29. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância III com expansão na região de 6,3 a 6,7 ppm.....	39
Figura 30. Estrutura do β -sitosterol glicosilado (3- β - <i>O</i> - β -D-glicopiranosil sitosterol).....	40
Figura 31. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) da substância IV	42

Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) da substância IV	42
Figura 33. Estrutura da amentoflavona (3'-8'' - biapigenina).....	43
Figura 34. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) da substância V	45
Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) da substância V	45
Figura 36. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -COSY (500 MHz, CD_3OD) da substância V com recorte na região de hidrogênios em sistemas aromáticos.....	46
Figura 37. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -NOESY (500 MHz, CD_3OD) da substância V com recorte na região de hidrogênios em sistemas aromáticos.....	46
Figura 38. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HSQC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância V	47
Figura 39. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância V com expansão na região de 6,9 a 8,2 ppm.....	47
Figura 40. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância V com expansão na região de 6,1 a 6,8 ppm.....	48
Figura 41. Estrutura da 5,4'-diidroxi-6,7,3',6'-tetrametóxiisoflavona.....	49
Figura 42. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da substância VI	50
Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da substância VI	50
Figura 44. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -NOESY (500 MHz, CDCl_3) da substância VI com recorte na região de hidrogênios em sistemas aromáticos.....	51
Figura 45. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HSQC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância VI	51
Figura 46. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância VI	52
Figura 47. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância VI com expansão na região de 3,6 a 8,2 ppm.....	52
Figura 48. Estrutura do Lanceolosídeo A, 2D e 3D.....	53
Figura 49. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) da substância VII	54
Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) da substância VII	55
Figura 51. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -COSY (500 MHz, CD_3OD) da substância VII	55
Figura 52. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -NOESY (500 MHz, CD_3OD) da substância VII	56
Figura 53. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HSQC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância VII	56
Figura 54. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância VII com expansão na região de 2,9 a 5,2 ppm.....	57
Figura 55. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância VII com expansão na região de 5,9 a 8,4 ppm.....	57
Figura 56. Estrutura do derivado glicosilado do ácido benzoico.....	57
Figura 57. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) das substâncias VII+VIII	59
Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) das substâncias VII+VIII	60
Figura 59. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -COSY (500 MHz, CD_3OD) das substâncias VII+VIII	60
Figura 60. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HSQC (500/125 MHz, CD_3OD) das substâncias VII e VIII	61
Figura 61. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) das substâncias VII e VIII com expansão na região de 5,4 a 8,4 ppm.....	61
Figura 62. Estrutura da 3'- O - β -D-glicopiranosil-5-hidróxi-6,7,4',5'-tetrametóxi-isoflavona.....	62

Figura 63. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) da substância IX	63
Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) da substância IX	64
Figura 65. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -COSY (500 MHz, CD_3OD) da substância IX com recorte na região de 2,8 a 5,8 ppm.....	64
Figura 66. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -NOESY (500 MHz, CD_3OD) da substância IX	65
Figura 67. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HSQC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância IX	65
Figura 68. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância IX com expansão na região de 6,5 a 8,4 ppm.....	66
Figura 69. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância IX com expansão na região de 3,1 a 5,5 ppm.....	66
Figura 70. Gráfico de viabilidade celular (em %) considerando a amentoflavona a 100 μM	67
Figura 71. Enzyme Code (EC, Código da Enzima) da 3CL^{PRO}	68
Figura 72. Mecanismo de ação catalítica da 3CL^{PRO}	68
Figura 73. Sítio ativo da enzima 3CL^{PRO}	69
Figura 74. Sobreposição do ligante redocado com ligante cocristalizado (RMSD=0,41).....	69
Figura 75. Resultado da docagem para o derivado acetilado da substância VIII	72
Figura 76. Resultado da docagem para a substância IX	73
Figura 77. Resultado da docagem para a substância VII	73
Figura 78. Resultado da docagem para o derivado acetilado da substância VII	74
Figura 79. Esqueleto-base de flavonoides.....	77
Figura 80. Enzimas responsáveis pela dimerização de flavonoides.....	78
Figura 81. Deslocamento NIH (<i>NIH shift</i>) para formação de hidroxilas fenólicas.....	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Substâncias isoladas de espécies de <i>Ouratea</i>	5
Tabela 2. Agrupamentos de frações da partição OPFM-PH.....	22
Tabela 3. Agrupamentos de frações da partição OPFM-PD.....	22
Tabela 4. Agrupamentos de frações da partição OPFM-PAC.....	23
Tabela 5. Dados espectrométricos de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da substância (I) , e comparação com valores da friedelina (DE CARVALHO JUNIOR, 2013).....	28
Tabela 6. Dados espectrométricos de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da substância (II) , em comparação valores do β -sitosterol (GONÇALVES, 2015).....	31
Tabela 7. Dados espectrométricos de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), 1D e 2D, da substância (III)	34

Tabela 8. Dados espectrométricos de RMN ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) e ^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) da substância (IV) em comparação com a literatura (BACKHOUSE <i>et al.</i> , 1997).....	41
Tabela 9. Dados espectrométricos de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) e ^{13}C (125 MHz, CD_3OD), 1D e 2D, da substância (V)	44
Tabela 10. Dados de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) e ^{13}C (DEPTQ, 125 MHz, CDCl_3) da substância (VI)	49
Tabela 11. Dados de ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) e ^{13}C (DEPTQ, 125 MHz, CD_3OD) da substância (VII)	54
Tabela 12. Dados de ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) e ^{13}C (DEPTQ, 125 MHz, CD_3OD) das substâncias (VII+VIII)	59
Tabela 13. Dados de ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) e ^{13}C (DEPTQ, 125 MHz, CD_3OD) da substância (IX)	63
Tabela 14. Resultados obtidos para a redocagem utilizando GOLD.....	70
Tabela 15. Substâncias utilizadas na docagem utilizando GOLD.....	70
Tabela 16. Pontuações obtidas para as substâncias docadas utilizando GOLD.....	72

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Marcha de isolamento de substâncias de OPFM-PH.....	24
Esquema 2. Marcha de isolamento de substâncias de OPFM-PD.....	24
Esquema 3. Marcha de isolamento de substâncias de OPFM-PD.....	25
Esquema 4. Formação do triterpeno friedelina a partir do esqualeno.....	75
Esquema 5. Formação do esteroide β -sitosterol a partir do 3-oxoesqualeno.....	76
Esquema 6. Formação da flavona apigenina como demonstração da formação de flavonoides.....	77
Esquema 7. Formação da amentoflavona a partir de monômeros de apigenina.....	78
Esquema 8. Formação da 7,7'',4'''-tri- <i>O</i> -metillanaraflavona. a partir de monômeros de apigenina.....	79
Esquema 9. Formação da isoflavona genisteína como demonstração da formação de isoflavonas.....	80
Esquema 10. Mecanismo de metilação de hidroxilas fenólicas pela enzima S-adenosilmetionina (SAM).....	81
Esquema 11. Formação de isoflavonas hidroxiladas e <i>O</i> -metiladas em outras posições que não 4', 5 e 7.....	82
Esquema 12. Mecanismo geral de glicosilação a partir da UDP-glicosiltransferase.....	83
Esquema 13. SNAC para formação de fenólicos glicosilados utilizando a substância VIII como exemplo.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

δ	deslocamento químico
δ_{C}	deslocamento químico de carbono
δ_{H}	deslocamento de hidrogênio

1D	unidimensional
2D	bidimensional
3CL ^{Pro}	3C-like protease
<i>J</i>	constante de acoplamento em Hertz
C ₅ D ₅ N	piridina deuterada
CC	cromatografia em coluna
CCDA	cromatografia em camada delgada analítica
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre
CCDP	cromatografia em camada delgada preparativa
CD ₃ OD	metanol deuterado
CDCl ₃	clorofórmio deuterado
COSY	Correlation Spectroscopy
<i>d</i>	dupleto
<i>dd</i>	duplo dupleto
DEPTQ	melhoria sem distorção por transferência de polarização
DMEM	Meio Eagle Modificado de Dulbecco
DMSO	dimetilsulfóxido
DPBA	difenil aminoborinato
F254	indicador fluorescente
HEPES	tampão de ácido sulfônico
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Coherence
Huh-7	linhagem de hepatocarcinoma
Hz	Hertz
LC50	letalidade para 50% da população
<i>m</i>	multipleto
m/v	massa/volume
m/z	relação massa/carga
MHz	MegaHertz
MMFF	Merck Molecular Force Field
MTT	corante tetrazólio utilizado em testes de viabilidade celular
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy
OPFM-PAC	<i>Ouratea polygyna</i> , folhas, metanol – partição em acetato de etila
OPFM-PB	<i>Ouratea polygyna</i> , folhas, metanol – partição em butanol

OPFM-PD	<i>Ouratea polygyna</i> , folhas, metanol – partição em diclorometano
OPFM-PH	<i>Ouratea polygyna</i> , folhas, metanol – partição hexânica
PBS	tampão fosfato salino
PDB	protein data bank
PDBid	protein data bank id
Ppm	partes por milhão
RMN ^{13}C	ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN ^1H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1
RMSD	raiz do desvio quadrático médio
<i>s</i>	simpleto
<i>sl</i>	simpleto largo
SISGEN	Sistema Nac. de Gestão do Patr. Gen. e do Conhec. Trad. Associado
TBA	ácido tiobarbitúrico
TMS	tetrametilsilano
UV	ultravioleta

As abreviaturas e símbolos utilizados neste trabalho e que não constam nesta relação encontram-se descritas no texto ou são convenções adotadas universalmente.

RESUMO

HAICK, Aylla Lopes. Isolamento e elucidação estrutural de metabólitos especiais de folhas de *Ouratea polygyna* Engl. e avaliação de atividades biológicas: Seropédica, RJ. 2025. 111p Dissertação (Mestrado em Química). Instituto de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2025.

Este trabalho descreve o estudo fitoquímico de folhas de *Ouratea polygyna* Engl., pertencente à família Ochnaceae. O material vegetal foi coletado na Reserva Natural da Vale do Rio Doce (RNV), em Linhares-ES, e registrado no herbário da RNV. O extrato bruto das folhas foi preparado por maceração em temperatura ambiente com metanol P.A e concentrado em rotaevaporador. O extrato bruto foi particionado em diferentes solventes orgânicos: hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, gerando suas respectivas partições. Da partição em hexano, foram isoladas as substâncias friedelina (**I**) e β -sitosterol (**II**). Da partição em diclorometano foram isoladas as substâncias 7,7'',4'''-tri-*O*-metil-lanaraflavona (**III**) e 3- β -*O*- β -D-glicopiranosil sitosterol (**IV**). Da partição em acetato de etila foram isoladas amentoflavona (**V**), 5,4'-dihidroxi-6,7,3',6'-tetrametóxi-isoflavona (**VI**), lanceolosídeo A (**VII**), uma mistura de (**VII+VIII**), sendo (**VIII**) o derivado glicosilado do ácido benzoico e 3'-*O*- β -D-glicopiranosil-5-hidróxi-6,7,4',5'-tetrametóxi-isoflavona (**IX**). Todas as substâncias foram elucidadas através de análise de experimentos unidimensionais e bidimensionais de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C e comparação com dados da literatura. As substâncias 7,7'',4'''-tri-*O*-metillanaraflavona (**III**), 5,4'-dihidroxi-6,7,3',6'-tetrametóxi-isoflavona (**VI**) e 3'-*O*- β -D-glicopiranosil-5-hidróxi-6,7,4',5'-tetrametóxiisoflavona (**IX**) não foram encontradas na literatura até o momento. Amentoflavona (**V**) foi testada em célula de linhagem Huh-7 para hepatocarcinoma e atividade larvicida contra *Aedes aegypti*, porém não apresentou atividade nas concentrações testadas. As substâncias glicosiladas foram investigadas *in silico* para ação na proteína 3CL^{PRO} de SARS-CoV-2, onde apresentaram interações com importantes resíduos de aminoácidos responsáveis pela ação catalítica, indicando possíveis novos inibidores.

Palavras-chave: *Ouratea polygyna* Engl. Biflavonoides. Amentoflavona. Isoflavonas. SARS-CoV-2.

ABSTRACT

HAICK, Aylla Lopes. Isolation and structural elucidation of special metabolites from the leaves of *Ouratea polygyna* Engl. and evaluation of biological activities: Seropédica, RJ. 2025. 111p. Dissertation (Master's in Chemistry). Instituto de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2025.

This work describes the phytochemical study of leaves of *Ouratea polygyna* Engl., that belong to Ochnaceae family. The plant material was collected at the Vale do Rio Doce Natural Reserve (RNV), in Linhares-ES, and registered in the RNV herbarium. The crude extract of the leaves was prepared by maceration at room temperature with P.A methanol and concentrated in a rotary evaporator. The crude extract was partitioned with different organic solvents: hexane, dichloromethane, ethyl acetate and methanol, generating their respective partitions. From the hexane partition, were isolated the substances friedelin (**I**) and β -sitosterol (**II**). From the dichloromethane partition, were isolated the substances 7,7'',4'''-tri-*O*-methyl-lanaraflavone (**III**) and 3- β -*O*- β -Dglucopyranosyl sitosterol (**IV**). From the ethyl acetate partition, amentoflavone (**V**), 5,4'-dihydroxy-6,7,3',6'-tetramethoxyisoflavone (**VI**), lanceoloside A (**VII**), a mixture of (**VII+VIII**), being (**VIII**) the glycosylated derivative of benzoic acid and 3'-*O*- β -D-glucopyranosyl-5-hydroxy-6,7,4',5'-tetramethoxyisoflavone (**IX**). All substances were elucidated through analysis of one-dimensional and two-dimensional ^1H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance experiments and comparison with literature data. The substances 7,7'',4'''-tri-*O*-methyl-lanaraflavone (**III**), 5,4'-dihydroxy-6,7,3',6'-tetramethoxy-isoflavone (**VI**) and 3'-*O*- β -D-glucopyranosyl-5-hydroxy-6,7,4',5'-tetramethoxyisoflavone (**IX**) have not been found in the literature to date. Amentoflavone (**V**) was tested in Huh-7 cell line for hepatocarcinoma and larvicidal activity against *Aedes aegypti*, but showed no activity in the used concentrations. The glycosylated substances were investigated *in silico* for action on the 3CL^{PRO} protein of SARS-CoV-2, where they showed interactions with important aminoacid residues responsible for the catalytic action, indicating possible new inhibitors.

Keywords: *Ouratea polygyna* Engl. Biflavonoids. Amentoflavone. Isoflavones. SARS-CoV-2.

1. INTRODUÇÃO

A Química de Produtos Naturais é uma ciência de muitas interfaces: ao mesmo tempo que contemporânea, é considerada a sub-área mais antiga da química orgânica (BORGES *et al.*, 2017) e, ao mesmo tempo que utiliza das mais avançadas técnicas de separação e purificação, já estava presente no começo da cromatografia, quando Twsett desenvolveu a cromatografia em coluna enquanto estudava pigmentos de plantas e algas (ROBBINSON, 1960). O uso de plantas em medicina popular possui diversos registros históricos: DIAS *et al.* (2012) destacam escritos em tábua de argila, datados de 2600 a.C, onde óleos de *Cupressus sempervirens* e espécies de *Commiphora*, eram – e são até hoje – usados no tratamento de tosses, resfriados e inflamações, além do Papiro Ebers, registro egípcio (2900 a.C) com mais de 700 medicamentos à base de plantas, com diversas formulações. A valorização do conhecimento humano foi e é um dos mais fortes impulsionadores para o desenvolvimento da Química de Produtos Naturais, motivando, principalmente, a fitoquímica.

Exemplos de medicamentos extraídos ou baseados em metabólitos especiais são muitos, mas destacam-se: a aspirina (ácido acetilsalicílico), derivado acetilado da salicina, isolado de *Salix alba* L. com propriedades analgésicas e antipiréticas (DERMARDEROSIAN, 2005); morfina, isolada de *Papaver somniferum* L. (DUARTE, 2005) um importante opioide e anestésico na história da humanidade; e quinina, um antimalárico isolado de *Cinchona succirubra* Pav. ex Klotsch (SEMEDO *et al.*, 2024), revisitado em estudos durante a pandemia de COVID-19. Quanto aos motivos de moléculas provenientes do metabolismo especial serem tão ativas em sistemas biológicos, pode-se ressaltar a diversidade em termos estruturais e a complexidade destas estruturas. ATANASOV *et al.* (2021) destacam também o grande número de doadores e receptores de ligações de hidrogênio, a hidrofilicidade e a rigidez molecular presente nos metabólitos. Este último fator, por exemplo, pode contribuir para interações fixas com proteínas, favorecendo possíveis atividades biológicas (LAWSON *et al.* 2017).

Para além do metabolismo das plantas, a Química de Produtos Naturais engloba hoje, diversas áreas. O estudo de microorganismos revelou grande importância para o avanço em medicina humana e agricultura (PHAM *et al.*, 2019), e os Produtos Naturais marinhos demonstraram uma riqueza estrutural surpreendente, com candidatos a novos fármacos (KHALIFA *et al.*, 2019). O estudo de todas essas áreas demonstra o quanto a natureza se impõe e inova quimicamente, sendo estas ações ainda mais favorecidas quanto mais incidente a biodiversidade.

O Brasil é um grande centro de biodiversidade vegetal e animal. Apresenta cerca de cinquenta e cinco mil espécies de plantas, o que representa 22% das espécies de todo o mundo (Convention on Biological Diversity, 2014). A presença da diversidade de espécies está ligada ao posicionamento do país no globo, ou seja, em uma zona tropical. A proximidade da linha do Equador favorece o surgimento, propagação e interação entre espécies por um conjunto de fatores, mas dentre eles, a combinação ótima entre temperatura e umidade (BARLOW *et al.*, 2018). Estes fatores parecem ainda influenciar na composição química das espécies tropicais, de modo a aumentar a quimiodiversidade (MASSAD *et al.*, 2022).

Dentre famílias com destacada quimiodiversidade, tem-se a Ochnaceae, distribuída nas regiões tropicais do globo. Espécies de seus gêneros apresentam riqueza de metabólitos, em especial os flavonoides, apresentando-se enquanto vários tipos, com diferentes graus de oxidação e glicosilação, na forma de monoflavonoides ou ainda dímeros, os biflavonoides. Além dos flavonoides, é rica em diferentes tipos de fenólicos e terpenos. Um de seus principais, gêneros, *Ouratea*, tem cerca de 290 espécies catalogadas no mundo (POWO, 2025) sendo 126 no Brasil - e 80 endêmicas - (Flora e Funga do Brasil, 2025). Apesar deste número, em relação a estudos químicos, apenas cerca de 33 espécies foram estudadas em todo o mundo.

O Laboratório de Química de Produtos Naturais (LQPN) da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – UFRRJ tem realizado estudos de espécies de *Ouratea*, *Sauvagesia* e *Ochna* há décadas, contribuindo com o conhecimento sobre a família Ochnaceae, identificando marcadores taxonômicos destas espécies e utilizando os extratos e/ou metabólitos isolados para avaliação de atividades biológicas. Apesar dos esforços, muitas espécies ainda são passíveis de serem estudadas, o que justifica o interesse deste trabalho.

2. OBJETIVOS

- Realizar o isolamento, purificação e determinação estrutural de constituintes de folhas de *Ouratea polygyna* Engl por técnicas cromatográficas e métodos físicos de análise orgânica;
- Contribuir para o conhecimento da Química do gênero *Ouratea* e família Ochnaceae;
- Utilizar o material analisado e constituintes isolados em avaliações de atividades biológicas

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1.Família Ochnaceae

Ochnaceae é uma família de distribuição pantropical (AMARAL, 2013) pertencente à ordem Malpighiales (WFO, 2023) com cerca de 33 gêneros e 550 espécies (CHRISTENHUSZ & BYNG, 2016). Segundo AMARAL (2013), 14 gêneros são restritos ao Novo Mundo, 7 ocorrem na região Indo-Malásica e 9 na África tropical. Apenas *Sauvagesia* ocorre em todas as regiões, provavelmente devido ao transporte humano. Quanto à biodiversidade, é maior na região neotropical (américa central e sul), com um segundo centro de biodiversidade na região afro-tropical (SCHNEIDER *et al.*, 2014). No Brasil, ocorre nos domínios fitogeográficos da Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica com cerca de 209 espécies e 13 gêneros, sendo 126 endêmicas (Flora e funga do Brasil, 2025). *Ouratea* é o gênero com maior número de espécies em Ochnaceae, com 126 espécies apenas em território brasileiro (Flora e funga do Brasil, 2025), seguido de *Ochna*, *Campylospermum*, *Sauvagesia* e *Quiina*.

No geral, plantas da família Ochnaceae são árvores e arbustos, poucas vezes herbáceas, muito presentes em vegetações abertas, principalmente em savanas, mas com presença também em florestas úmidas, como no caso da América do Sul (AMARAL, 2013). Diante da presença nessas vegetações, têm sido utilizadas para avaliar o efeito das mudanças climáticas em determinados biomas (HIROTA *et al.*, 2011) e suas reconstruções (SCHNEIDER *et al.*, 2014). Além do interesse climático, apresentam outras aplicações, como é o caso de *Lophira alata*, utilizada na construção devido à sua madeira resistente e de alta durabilidade. Espécies de *Ochna* também são cultivadas como plantas ornamentais (BIANCHI, 2023). Entretanto, um dos principais usos para as espécies desta família é a medicina popular, representada neste sentido, principalmente, pelos gêneros *Ouratea* (FIDELIS, 2014) *Ochna* (BANDI *et al.*, 2012), *Lophira* (AZIZI *et al.*, 2023), *Cespedesia* (DEFILIPPS, 2004) e *Campylospermum* (NDONGO *et al.*, 2010).

3.2.Gênero *Ouratea* e seus constituintes

Sendo um dos principais representantes da família Ochnaceae, *Ouratea* apresenta 290 espécies, distribuídas em diversos países da América do Sul, América Central e África (POWO, 2025) (**Figura 1**). Espécies do gênero têm histórico de uso popular para tratamento de paralisias, erisipela e feridas uterinas (BARROSO, 1986), infecções, disenteria, diarreia,

dor de dente (BOUQUET, 1969; PEGNYEMB *et al.*, 2005) e doenças inflamatórias, como reumatismo e artrite (CARBONARI *et al.*, 2006). No Brasil, tem como alguns representantes de medicina popular o “Batiputá” (*Ouratea fieldingiana*) utilizado pela comunidade indígena dos Tremembé, no estado do Ceará (PINTO *et al.*, 2019) e o “Barbatimão” (*Ouratea hexasperma*) pela Vila Ressaca da Pedreira, no Amapá (SILVA *et al.*, 2017). Metabólitos presentes nessas espécies são, principalmente, biflavonoides, flavonoides de diferentes tipos, diterpenos, triterpenos e derivados glicosilados (FIDELIS, 2014). Um destaque nas espécies de *Ouratea* é a presença notável de biflavonoides, sendo considerados marcação química do gênero (FIDELIS, 2014).

Figura 1. Distribuição de espécies de *Ouratea* no globo.



Fonte: Royal Botanic Gardens, 2025.

Biflavonoides deste gênero podem ser dímeros de flavonoides iguais, sendo assim chamados de bisflavonoides (SUZART *et al.*, 2007), ou ainda de flavonoides diferentes. Se unem, em sua maioria, por ligações carbono-carbono, mas também apresentam estruturas carbono-oxigênio-carbono (VELANDIA *et al.*, 2002). A maioria dos biflavonoides apresenta ligações entre os carbonos C-3'→C-8'', como a amentoflavona, sendo o biflavonoide mais isolado do gênero, mas também são possíveis ligações C-6→C-8'', C-3'→C-6'', C-2→C-2'', C-2→C-8'', C-6→C-6'', C-3→C-3'', C-4→C-5'', C-4'-O→C-8'' e C-4'-O→C-3', conforme demonstrado na **tabela 1** (p.5).

Flavonoides isolados do gênero compreendem, em sua maioria, isoflavonas e flavonas, mas também flavonois, flavan-3-ois e flavanonois, este último com apenas uma substância isolada de *O. hexasperma*, um derivado prenilado e glicosilado da aromadendrina (CARVALHO *et al.*, 2008). É possível observar um alto grau de oxidação em alguns destes flavonoides, seja na forma de metoxilas ou *O*-glicosídeos.

Quanto aos terpenos, há uma variedade de triterpenos, sendo lupeol e friedelina os mais isolados em espécies de *Ouratea*. Diterpenos com esqueleto kaurano foram isolados em apenas dois estudos, das folhas de *O. parviflora* e *O. semiserrata* (FELÍCIO *et al.*, 2004; VELANDIA *et al.*, 1998). Também foram isolados dois norisoprenoides de raízes de *O. reticulata* (MANGA *et al.*, 2001), sendo o único registro desta classe no gênero.

Ouratea também fornece uma variedade de outras classes, principalmente fenólicos como estilbenos, derivados do ácido chiquímico e ácidos cinâmicos. FIDELIS *et al.* (2019) isolaram o litospermósideo, primeiro cianoglicosídeo no gênero. Além deste, há registro de outra substância nitrogenada no gênero, a serotobenina, isolada de folhas e raízes de *O. turnarea* e *O. gilgiana* (NJOCK *et al.*, 2012; ZINTCHEM *et al.*, 2008). Também são isolados monômeros de carboidratos, como glicose (VELANDIA *et al.*, 1998) e derivados do inusitol (MOREIRA *et al.*, 1999). Além disso, hidrocarbonetos e uma série de ésteres de ácidos graxos também são encontrados no gênero (ESTEVAM *et al.*, 2006).

A espécie *Ouratea polygyna* Engl., é endêmica do Brasil e apresenta somente um estudo na literatura até o momento (JULIÃO *et al.*, 2022), onde foram isolados os biflavonoides robustaflavona (19) e 2'-8''-biapigenina (24), bem como os glicosídeos lanceolosídeo A (114) e 1-β-O-(4-hidroxibenzoil)-β-D-glicopiranosídeo (129) das folhas da planta. Mais estudos químicos carecem de realização, de modo a identificar outras classes de metabólitos presentes na espécie e contribuir como conhecimento químico do gênero e da família.

Tabela 1. Substâncias isoladas de espécies de *Ouratea*.

Número	Substância	Parte da planta	Espécie	Referência
Biflavonoides				
1	Amentoflavona (C-3'-C-8'')	Folhas Folhas Folhas Folhas Folhas Folhas Raízes Folhas Folhas Folhas	<i>O. multiflora</i> <i>O. semiserrata</i> <i>O. sulcata</i> <i>O. aquatica</i> <i>O. staudtii</i> <i>O. cuspidata</i> <i>O. microdonta</i> <i>O. turnarea</i> <i>O. zenkeri</i> <i>O. casteneifolia</i> <i>O. elongata</i>	Felício <i>et al.</i> , 2001 Velandia <i>et al.</i> , 2002 Pegnyemb <i>et al.</i> , 2005 Lima <i>et al.</i> , 2006 Zintchem <i>et al.</i> , 2007 Suzart <i>et al.</i> , 2007 Carvalho <i>et al.</i> , 2008 Zintchem <i>et al.</i> , 2008 Mbing <i>et al.</i> , 2009 Nascimento <i>et al.</i> , 2009 Bikobo <i>et al.</i> , 2009

		Folhas	<i>O. parviflora</i>	Araújo <i>et al.</i> , 2011
		Folhas	<i>O. gilgiana</i>	Njock <i>et al.</i> , 2012
		Folhas	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
		Folhas	<i>O. semisserrata</i>	Campana <i>et al.</i> , 2015
		Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Oliveira <i>et al.</i> , 2019
		Folhas	<i>O. ferruginea</i>	Oliveira <i>et al.</i> , 2019
		Folhas	<i>O. fieldingiana</i>	Frota <i>et al.</i> , 2021
		Folhas	<i>O. cuspidata</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2016
2	7,7''-di- <i>O</i> -metilamentoflavona (C-3'-C-8'')	Folhas	<i>O. castaneifolia</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009
3	7'',4'''-di- <i>O</i> -metilamentoflavona (C-3'-C-8'')	Folhas	<i>O. multiflora</i>	Carbonezi <i>et al.</i> , 2007
4	7,4'-di- <i>O</i> -metilamentoflavona (C-3'-C-8'')	Folhas	<i>O. semisserrata</i>	Bosso, 2003
5	4'',4''',7,7''-tetra- <i>O</i> -metilamentoflavona (C-3'-C-8'')	Folhas	<i>O. castaneifolia</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009
6	Bilobentina (C-3'-C-8'')	Folhas	<i>O. elongata</i>	Bikobo <i>et al.</i> , 2009
		Folhas	<i>O. staudtii</i>	Zintchem <i>et al.</i> , 2007
7	Sequoiaflavona (C-3'-C-8'')	Folhas	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
		Folhas	<i>O. elongata</i>	Bikobo <i>et al.</i> , 2009
		Folhas	<i>O. ferruginea</i>	Oliveira <i>et al.</i> , 2019
8	Podocarpusflavone A (C-3'-C-8'')	Folhas	<i>O. elongata</i>	Bikobo <i>et al.</i> , 2009
		Folhas	<i>O. multiflora</i>	Carbonezi <i>et al.</i> , 2007
		Folhas	<i>O. semisserrata</i>	Velandia <i>et al.</i> , 2002
		Folhas	<i>O. staudtii</i>	Zintchem <i>et al.</i> , 2007
9	Putraflavona (C-3'-C-8'')	Folhas	<i>O. cuspidata</i>	Suzart, 2007
		Folhas	<i>O. cuspidata</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2016
10	Heveaflavona (C-3'-C-8'')	Folhas	<i>O. castaneifolia</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009
		Folhas	<i>O. multiflora</i>	Carbonezi <i>et al.</i> , 2007
11	Agatisflavona (C-6-C-8'')	Folhas	<i>O. gilgiana</i>	Njock <i>et al.</i> , 2012
		Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Daniel <i>et al.</i> , 2005
		Folhas	<i>O. microdonta</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2008
		Folhas	<i>O. microdonta</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2008
		Folhas	<i>O. nigrovilacea</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2006
		Folhas	<i>O. parviflora</i>	Araújo <i>et al.</i> , 2011
		Folhas	<i>O. staudtii</i>	Zintchem <i>et al.</i> , 2007
		Folhas	<i>O. sulcata</i>	Pegnyemb <i>et al.</i> , 2005
		Folhas	<i>O. semisserrata</i>	Campana <i>et al.</i> , 2015

			Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Oliveira <i>et al.</i> , 2019
12	7''- <i>O</i> -metilagatisflavona (C-6-C-8'')		Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Daniel <i>et al.</i> , 2005
			Folhas	<i>O. microdonta</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2008
			Folhas	<i>O. parviflora</i>	Araújo <i>et al.</i> , 2011
13	7,7''-di- <i>O</i> -metilagatisflavona (C-6-C-8'')		Folhas	<i>O. spectabilis</i>	Felício <i>et al.</i> , 1995
			Folhas	<i>O. parviflora</i>	Felício <i>et al.</i> , 2004
14	Ouratina A (C-6-C-8'')		Folhas	<i>O. nigroviolacea</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2006
15	Ouratina B (C-6-C-8'')		Folhas	<i>O. nigroviolacea</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2006
16	Zenkeriana A (C-6-C-8'')		Folhas	<i>O. zenkeri</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2009
17	Rhusflavona (C-6-C-8'')		Folhas	<i>O. zenkeri</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2009
18	Zenkeriana B (C-6-C-8'')		Folhas	<i>O. zenkeri</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2009
19	Robustaflavona (C-3'-C-6'')		Folhas	<i>O. polygyna</i>	Julião <i>et al.</i> , 2022
20	4'''- <i>O</i> -metilrobustaflavona (C-3'-C-6'')		Folhas	<i>O. semisserrata</i>	Bosso, 2003
21	Hexaspermona A (C-2-C-2'')		Raízes	<i>O. hexasperma</i>	Moreira <i>et al.</i> , 1994
22	Hexaspermona B (C-2-C-2'')		Raízes	<i>O. hexasperma</i>	Moreira <i>et al.</i> , 1994
23	Hexaspermona C (C-2-C-2'')		Raízes	<i>O. hexasperma</i>	Moreira <i>et al.</i> , 1994
24	Biapigenina (C-2'-C-8'')		Folhas	<i>O. polygyna</i>	Julião <i>et al.</i> , 2021
25	Bigenkwaniña (C-6-C-6'')		Folhas	<i>O. spectabilis</i>	Felício <i>et al.</i> , 1995
26	Ourateina A (C-3-C-3'')		Casca do caule	<i>O. spectabilis</i>	Rocha <i>et al.</i> , 2020
27	Ourateina B		Casca do caule	<i>O. spectabilis</i>	Rocha <i>et al.</i> , 2020
28	Ourateina C		Casca do caule	<i>O. spectabilis</i>	Rocha <i>et al.</i> , 2020
29	Ourateina D		Casca do caule	<i>O. spectabilis</i>	Rocha <i>et al.</i> , 2020
30	Lanaraflavona (C-4'-O-C-8'')		Folhas	<i>O. semisserrata</i>	Velandaia <i>et al.</i> , 2002
31	7- <i>O</i> -metillanaraflavona (C-4'-O-C-8'')		Folhas	<i>O. semisserrata</i>	Velandaia <i>et al.</i> , 2002
32	7,4'''-di- <i>O</i> - metillanaraflavona (C-4'-O-C-8'')		Folhas	<i>O. semisserrata</i>	Velandaia <i>et al.</i> , 2002
33	7,7''-di- <i>O</i> -metillanaraflavona (C-4'-O-C-8'')		Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Daniel <i>et al.</i> , 2005
34	3-hidroxi-2,3- dihidroapigenil- dihidrokaempferol (C-4'-O-C-3'')		Folhas	<i>O. sulcata</i>	Pegnyemb <i>et al.</i> , 2005
35	Sulcatona A (C-4'-C-5'')		Folhas	<i>O. sulcata</i>	Pegnyemb <i>et al.</i> , 2005
36	Lophirona A		Folhas	<i>O. elongata</i>	Bikobo <i>et al.</i> , 2009
37	Lophirona G		Folhas	<i>O. flava</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2003
38	Lophirona C		Raízes	<i>O. turnarea</i>	Zintchem <i>et al.</i> , 2008
39	Isolophirona C		Raízes	<i>O. turnarea</i>	Zintchem <i>et al.</i> , 2008

40	Proantocianidina A	Raízes	<i>O. sp.</i>	Oliveira <i>et al.</i> , 1972
41	Proantocianidina B	Raízes	<i>O. sp.</i>	Oliveira <i>et al.</i> , 1972
42	Flavumona A	Casca do caule	<i>O. flava</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2003
43	Flavumona B	Casca do caule	<i>O. flava</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2003
44	Calodenina B	Casca do caule	<i>O. flava</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2003
45	Calodenina C	Casca do caule	<i>O. flava</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2003
Isoflavonas				
46	5,4'-diidroxi-7,5',3'-trimetoxi-isoflavona	Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
47	5-hidroxi-7,3'4'5'-tetrametoxi-isoflavona	Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
48	4',5,7-trimetoxiisoflavona	Raiz	<i>O. hexasperma</i>	Moreira <i>et al.</i> , 1994
49	7,3'-di- <i>O</i> -metillorobol	Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
50	Piscigenina	Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
51	4',5-dimetoxi-6,7-metilenodioxiisoflavona	Folhas Casca do caule	<i>O. turnarea</i> <i>O. flava</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2009 Mbing <i>et al.</i> , 2006
52	Lanceolina	Folhas	<i>O. turnarea</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2009
53	3'-metoxiirilona	Casca do caule	<i>O. flava</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2006
54	3',6,8-tricloro-4',5-diidroxi-7-metoxiisoflavona	Madeira	<i>O. semisserrata</i>	Velandia <i>et al.</i> , 1998
55	3',5',6,8-tetracloro-4',5-diidroxi-7-metoxiisoflavona	Madeira	<i>O. semisserrata</i>	Velandia <i>et al.</i> , 1998
56	7,5-diidroxi-3',4',5'-trimetoxiisoflavona	Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis, 2011
57	7,5,4'-triidroxi-3',5'-dimetoxiisoflavona	Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis, 2011
58	7- <i>O</i> -metillgenisteína	Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2018
Flavonas				
59	Apigenina	Folhas Folhas	<i>O. parviflora</i> <i>O. hexasperma</i>	Araújo <i>et al.</i> , 2011 Fidelis <i>et al.</i> , 2018
60	Luteolina	Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2018
61	5,4'-diidroxi-3',5',7'-trimetoxiflavona	Caule	<i>O. castaneifolia</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009
62	5,7,4'-triidroxi-3',5'-Dimetoxiflavona	Folhas	<i>O. cuspidata</i>	Suzart, 2007
63	Luteolina-6- <i>C</i> -glicopiranósideo	Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Daniel <i>et al.</i> , 2005
64	Swertisina	Flores	<i>O. hexasperma</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2012
65	Swertiajaponina	Flores	<i>O. hexasperma</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2012
66	Vitexina	Flores	<i>O. hexasperma</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2012
67	Orientina	Flores	<i>O. hexasperma</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2012
68	6"- <i>O</i> -acetilvitexina	Folhas	<i>O. gilgiana</i>	Njock <i>et al.</i> , 2012
69	2"- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -metillvitexina	Folhas	<i>O. turnarea</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2009
70	5,7,4'-trihidroxi-3',5'-dimetoxiflavona	Folhas	<i>O. cuspidata</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2016
71	5,7,4'-trihidroxi-3'-metoxi-3- <i>O</i> -β-D-galactopiranósilo-flavona	Galhos	<i>O. cuspidata</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2016
Flavonois				
72	3'- <i>O</i> -metil-quercetina	Caule	<i>O. cuspidata</i>	Suzart, 2007
73	5,7,4'-trihidroxi-3'-metoxi-3-β- <i>O</i> -D-galactopiranósilo-flavona	Caule	<i>O. cuspidata</i>	Suzart, 2007

74	Gossypetin-3- <i>O</i> - β -galactopiranosídeo	Folhas	<i>O. parviflora</i>	Felicio <i>et al.</i> , 2004
75	Rutina	Flores Folhas	<i>O. hexasperma</i> <i>O. semisserrata</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2012 Campana <i>et al.</i> , 2015
76	Quercetina-3- <i>O</i> -glicosídeo	Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Daniel <i>et al.</i> , 2005
77	Kaempferol-3- <i>O</i> -rutinosídeo	Sementes	<i>O. fieldingiana</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2018
78	6- β - β -dimetilalilkempferol-7- <i>O</i> - β -glicopiranosídeo	Galhos	<i>O. hexasperma</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2008
79	3,5,7,4'-tetrahidroxi-3'-metoxi-flavona	Folhas	<i>O. cuspidata</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2016
Flavan-3-ois				
80	Epicatequina	Folhas Folhas Folhas	<i>O. ferruginea</i> <i>O. hexasperma</i> <i>O. semisserrata</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012 Daniel <i>et al.</i> , 2005 Campana <i>et al.</i> , 2015
81	(-)-3,3',5,5',7-pentahidroxi-4'-metoxiepicatecol	Raízes	<i>O. sp.</i>	Monache <i>et al.</i> , 1967
82	Catequina	Raízes	<i>O. sp.</i>	Monache <i>et al.</i> , 1967
83	Cianidina	Raízes	<i>O. affins</i>	Gartlan <i>et al.</i> , 1980
Flavanonois				
84	6- β - β -dimetililliaromadendrina-7- <i>O</i> - β -glicosídeo	Galhos	<i>O. hexasperma</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2008
Terpenos				
85	α -amirina	Folhas Folhas Folhas Folhas	<i>O. castaneifolia</i> <i>O. cuspidata</i> <i>O. microdonta</i> <i>O. cuspidata</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009 Suzart, 2007 Carvalho <i>et al.</i> , 2008 Suzart <i>et al.</i> , 2016
86	β -amirina	Folhas Folhas Folhas Folhas Folhas	<i>O. castaneifolia</i> <i>O. cuspidata</i> <i>O. microdonta</i> <i>O. nitida</i> <i>O. cuspidata</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009 Suzart, 2007 Carvalho <i>et al.</i> , 2008 Estevam <i>et al.</i> , 2006 Suzart <i>et al.</i> , 2016
87	Lupeol	Folhas Folhas Folhas Madeira Galhos Folhas Folhas Folhas	<i>O. castaneifolia</i> <i>O. cuspidata</i> <i>O. flava</i> <i>O. floribunda</i> <i>O. hexasperma</i> <i>O. microdonta</i> <i>O. semiserrata</i> <i>O. cuspidata</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009 Suzart <i>et al.</i> , 2007 Mbing <i>et al.</i> , 2003 Carvalho <i>et al.</i> , 2000 Carvalho <i>et al.</i> , 2008 Carvalho <i>et al.</i> , 2008 Velandia <i>et al.</i> , 2002 Suzart <i>et al.</i> , 2016
88	Taraxerol	Folhas	<i>O. castaneifolia</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009

		Tronco	<i>O. castaneifolia</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009
89	Germanicol	Folhas	<i>O. castaneifolia</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009
90	Friedelina	Tronco	<i>O. castaneifolia</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009
		Folhas	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
		Madeira	<i>O. floribunda</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2000
		Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
		Folhas	<i>O. parviflora</i>	Araújo <i>et al.</i> , 2011
		Folhas	<i>O. semiserrata</i>	Velandia <i>et al.</i> , 2002
		Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis, 2011
91	3-β-friedelinol	Tronco	<i>O. castaneifolia</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009
		Folhas	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
		Madeira	<i>O. floribunda</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2000
		Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis, 2011
92	Lupeona	Folhas	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
		Folhas	<i>O. flava</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2003
93	Ácido 3-β- <i>O</i> -acil-olean-12-en-28-oico	Flores	<i>O. hexasperma</i>	Suzart, 2007
94	Ácido 3,4-seco-friedelan-3-oico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
95	lup-15,20(29)-dien-3β,28-diol	Folhas	<i>O. multiflora</i>	Felício <i>et al.</i> , 2001
96	Betulina	Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2018
97	Ácido maslínico	Folhas	<i>O. cuspidata</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2016
98	Ácido 3-β-ostearyl/palmitoil-maslinico	Folhas	<i>O. cuspidata</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2016
99	Ácido 2-α- <i>O</i> -ostearyl/palmitoil-maslinico	Folhas	<i>O. cuspidata</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2016
100	16α-hidroxikaurano	Folhas	<i>O. parviflora</i>	Felício <i>et al.</i> , 2004
101	Ácido 16α-hidroxikaurano-19-oico	Folhas	<i>O. parviflora</i>	Felício <i>et al.</i> , 2004
102	Ácido 16α,17-dihidroxikauran-19-oico	Folhas	<i>O. semiserrata</i>	Velandia <i>et al.</i> , 1998
103	6,9-diidroximegastigma-4,7-dien-3-one	Folhas	<i>O. parviflora</i>	Araújo <i>et al.</i> , 2011
Esteroides				
104	Sitosterol	Folhas	<i>O. castaneifolia</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009
		Folhas	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
		Galhos	<i>O. hexasperma</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2008
		Flores	<i>O. hexasperma</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2012
		Folhas	<i>O. microdonta</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2008
		Folhas	<i>O. parviflora</i>	Araújo <i>et al.</i> , 2011
		Folhas	<i>O. semiserrata</i>	Velandia <i>et al.</i> , 2002
		Galhos	<i>O. semiserrata</i>	Velandia <i>et al.</i> , 2002
105	3- <i>O</i> -β-glicopiranosilsitosterol	Folhas	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
		Folhas	<i>O. gilgiana</i>	Njock <i>et al.</i> , 2012

		Galhos	<i>O. hexasperma</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2008
		Flores	<i>O. hexasperma</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2012
106	Estigmasterol	Folhas	<i>O. castaneifolia</i>	Nascimento <i>et al.</i> , 2009
		Folhas	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
		Galhos	<i>O. hexasperma</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2008
		Flores	<i>O. hexasperma</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2012
		Folhas	<i>O. microdonta</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2008
		Folhas	<i>O. nigrovilacea</i>	Mbing <i>et al.</i> , 2006
		Folhas	<i>O. parviflora</i>	Felício <i>et al.</i> , 2004
		Folhas	<i>O. semiserrata</i>	Velandia <i>et al.</i> , 2002
		Galhos	<i>O. semiserrata</i>	Velandia <i>et al.</i> , 2002
		Folhas	<i>O. sulcata</i>	Pegnyemb <i>et al.</i> , 2005
107	3-β-O-D-glicopiranosil-estigmasterol	Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
		Folhas	<i>O. sulcata</i>	Pegnyemb <i>et al.</i> , 2005
108	Campesterol	Folhas	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2012
		Galhos	<i>O. hexasperma</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2008
		Folhas	<i>O. parviflora</i>	Araújo <i>et al.</i> , 2011
109	7-oxoestigmat-5-en-3β-ol	Galhos	<i>O. semiserrata</i>	Velandia <i>et al.</i> , 2002
110	7-oxoestigmata-5,22-dien-3β-ol	Galhos	<i>O. semiserrata</i>	Velandia <i>et al.</i> , 2002
Outras classes de metabólitos especiais				
111	Trans-3-O-metil-resveratrol-2-C-β-glicosídeo	Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2019
112	Litospermósideo	Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2019
113	2,6-dimetoxi-p-benzoquinona	Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Fidelis <i>et al.</i> , 2011
114	Lanceolosídeo A	Folhas	<i>O. semisserrata</i>	Campana <i>et al.</i> , 2015
		Folhas	<i>O. semisserrata</i>	Velandia, 1997
		Folhas	<i>O. parviflora</i>	Felício <i>et al.</i> , 2004
		Folhas	<i>O. polygyna</i>	Julião <i>et al.</i> , 2022
115	Metil-β-D-glicopiranosil	Galhos	<i>O. cuspidata</i>	Suzart <i>et al.</i> , 2016
		Caule	<i>O. cuspidata</i>	Suzart, 2007
116	2,6-dimetoxi hidroquinona	Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis, 2011
117	Aldeído siríngico	Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis, 2012
118	Ácido siríngico	Folhas	<i>O. gilgiana</i>	Fidelis, 2012
		Folhas	<i>O. ferruginea</i>	
119	Aldeído ferúlico	Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis, 2011
120	Ácido vanílico	Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis, 2011
121	4((1E)-3-hidroxi-1-propenil)-2-metoxifenol	Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis, 2011
122	3,5-dimetoxi-4-hidroxi-diidrocinamaldeído	Caule	<i>O. ferruginea</i>	Fidelis, 2011
123	Eudesmina	Galhos	<i>O. semisserrata</i>	Velandia <i>et al.</i> , 2002
124	Epieudesmina	Galhos	<i>O. semisserrata</i>	Velandia <i>et al.</i> , 2002

125	Ácido 4-metoxi-2,5-dihidroxibenzoico	Folhas	<i>O. microdonta</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2008
126	Etil éster do ácido p-hidroxibenzoico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
127	Tricosano	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
128	Tocoferol	Folhas Folhas	<i>O. parviflora</i> <i>O. semisserrata</i>	Araújo <i>et al.</i> , 2011 Velanda <i>et al.</i> , 2002
129	1-β- <i>O</i> -(4-hidroxibenzoil)-β-D-glicopiranosideo	Folhas Folhas	<i>O. semisserrata</i> <i>O. polygyna</i>	Velanda <i>et al.</i> , 2002 Julião <i>et al.</i> , 2022
130	1-β- <i>O</i> -(4-hidroxifenil)-6- <i>O</i> -(4-metoxi-cinamoil)-D-glicopiranosideo	Folhas	<i>O. semisserrata</i>	Velanda <i>et al.</i> , 2002
131	α-D-glicopiranose	Folhas	<i>O. semisserrata</i>	Velanda <i>et al.</i> , 2002
132	β-D-glicopiranose	Folhas	<i>O. semisserrata</i>	Velanda <i>et al.</i> , 2002
133	metil mioinositol	Folhas	<i>O. hexasperma</i>	Moreira <i>et al.</i> , 1999
134	aquilegiolide	Raiz	<i>O. reticulata</i>	Manga <i>et al.</i> , 2001
135	menisdaurilida	Raiz	<i>O. reticulata</i>	Manga <i>et al.</i> , 2001
136	atranorina	Madeira	<i>O. floribunda</i>	Carvalho <i>et al.</i> , 2000
137	serotobenina	Folhas Raiz	<i>O. gilgiana</i> <i>O. turnarea</i>	Njock <i>et al.</i> , 2012 Zintchem <i>et al.</i> , 2008
138	6,10,14-trimetil-2-pentadecanona	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
139	Metil éster do ácido lâurico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
140	Etil éster do ácido lâurico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
141	Metil éster do ácido mirístico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
142	Etil éster do ácido mirístico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
143	Metil éster do ácido palmítico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
144	Etil éster do ácido palmítico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
145	Metil éster do ácido esteárico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
146	Etil éster do ácido esteárico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
147	Metil éster do ácido pentanoico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
148	Metil éster do ácido heptanoico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
149	Metil éster do ácido beenico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
150	Metil éster do ácido lignocerico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
151	Estereato de n-butila	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
152	Metil éster do ácido oleico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006

153	Etil éster do ácido oleico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
154	Metil éster do ácido araquidônico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006
155	Etil éster do ácido linoleico	Folhas	<i>O. nitida</i>	Estevam <i>et al.</i> , 2006

Estruturas dos Biflavonoides

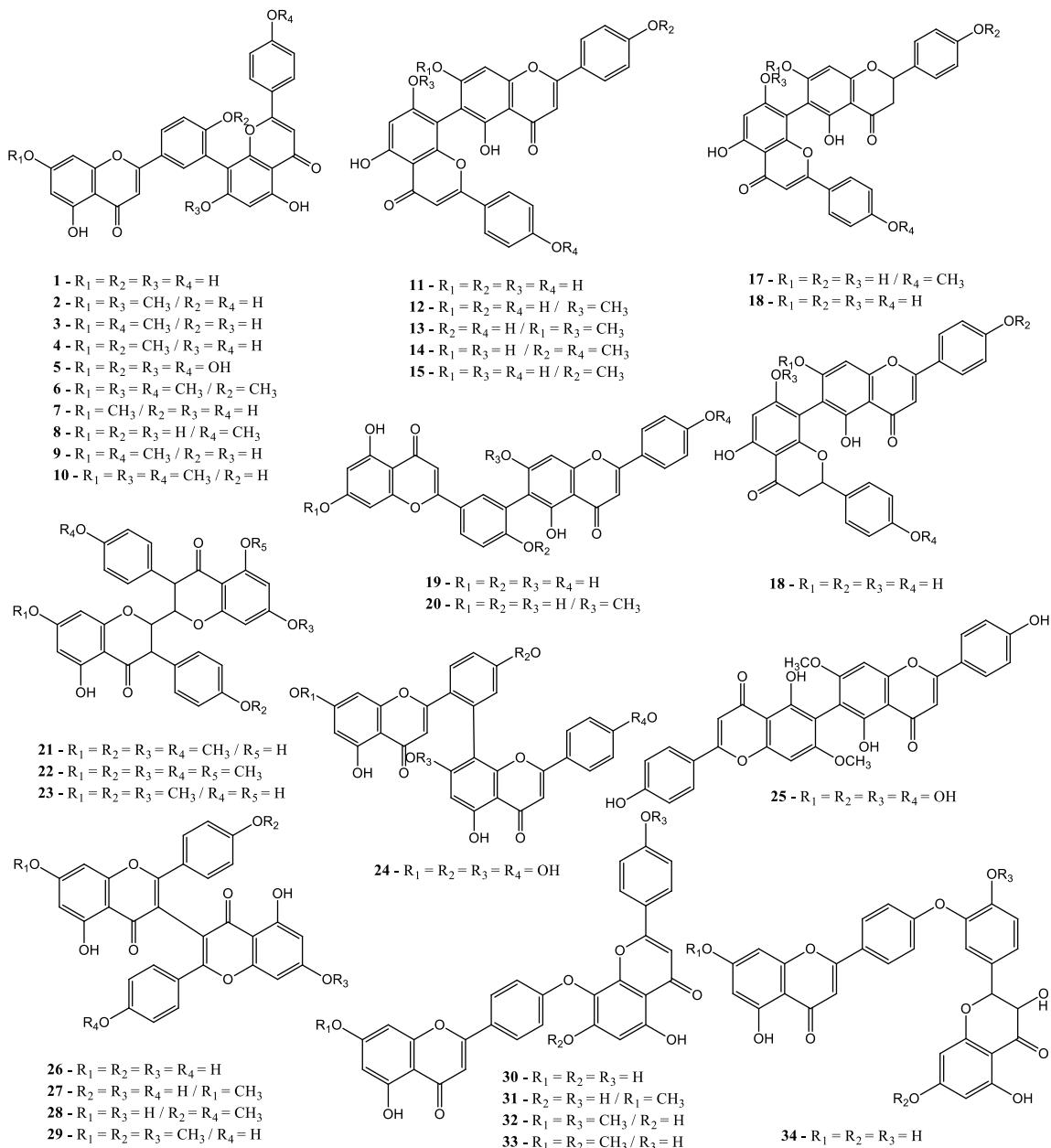


Figura 2. Estruturas dos biflavonoides isolados de *Ouratea* (1-34).

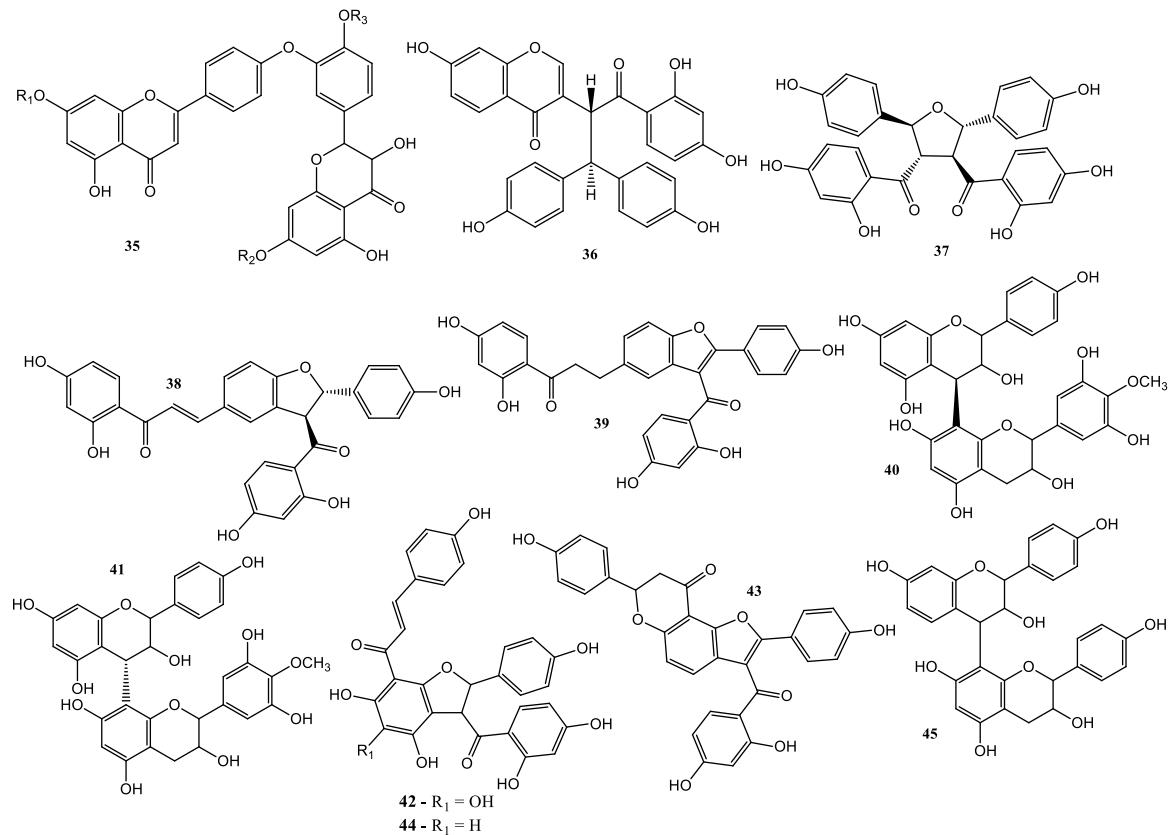


Figura 3. Estruturas dos biflavonoides isolados de *Ouratea* (35-45).

Estruturas das Isoflavonas

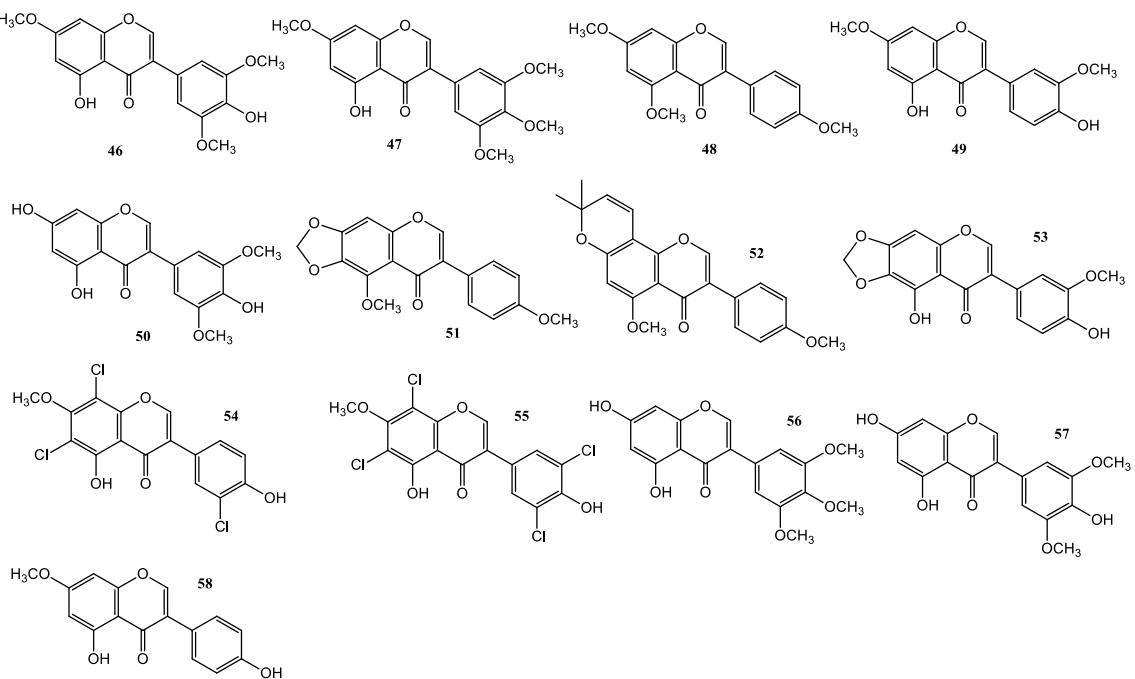


Figura 4. Estruturas das isoflavonas isoladas de *Ouratea* (46-58).

Estruturas das Flavonas

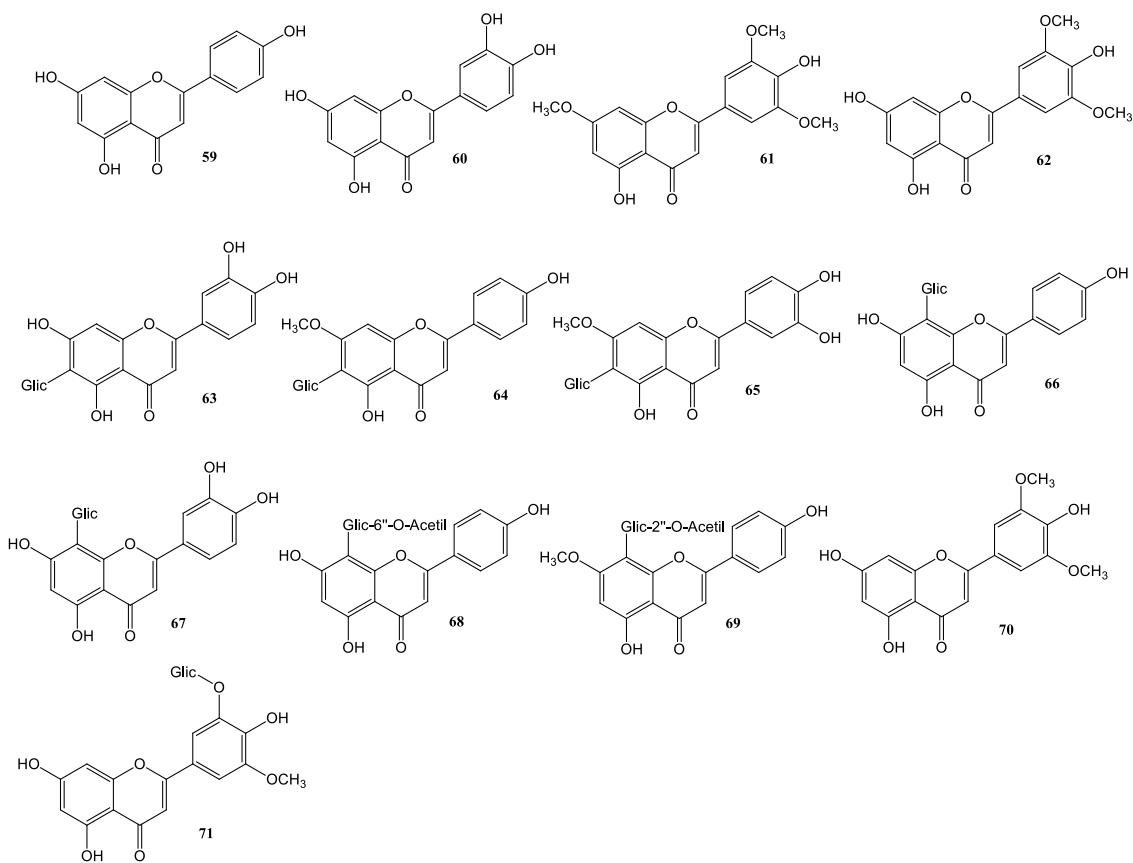


Figura 5. Estruturas das flavonas isoladas de *Ouratea* (59-71).

Estruturas dos Flavonois

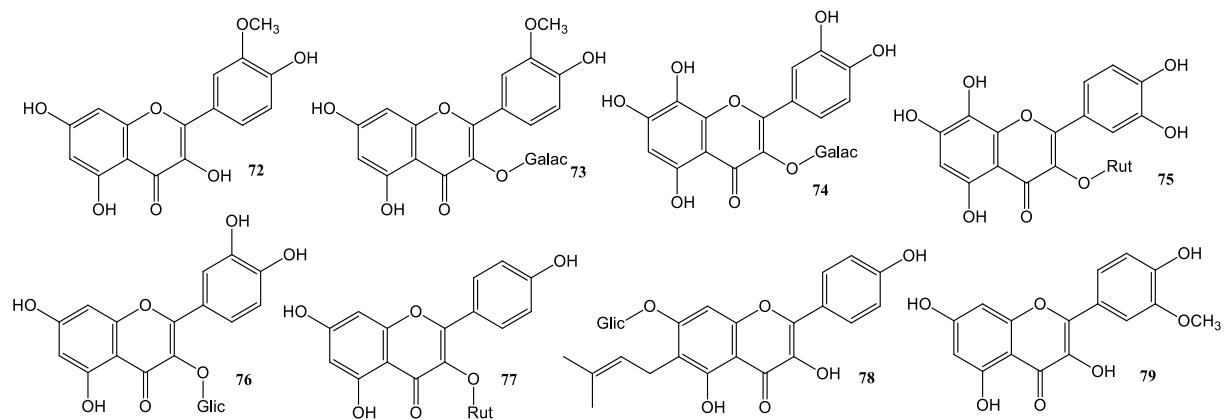


Figura 6. Estruturas dos flavonois isolados de *Ouratea* (72-79).

Estruturas dos Flavan-3-ois

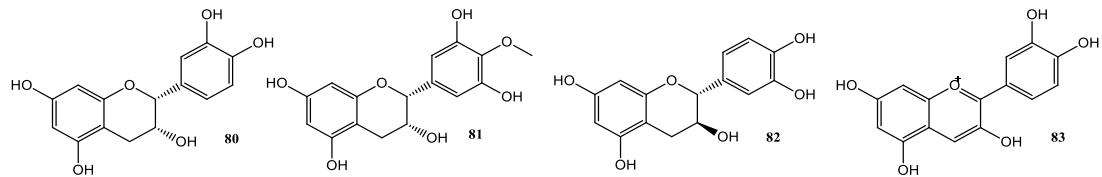


Figura 7. Estruturas dos flavan-3-ois isolados de *Ouratea* (80-83).

Estrutura do Flavanonol

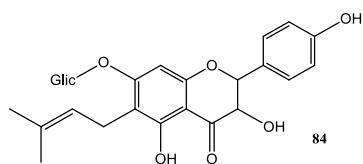
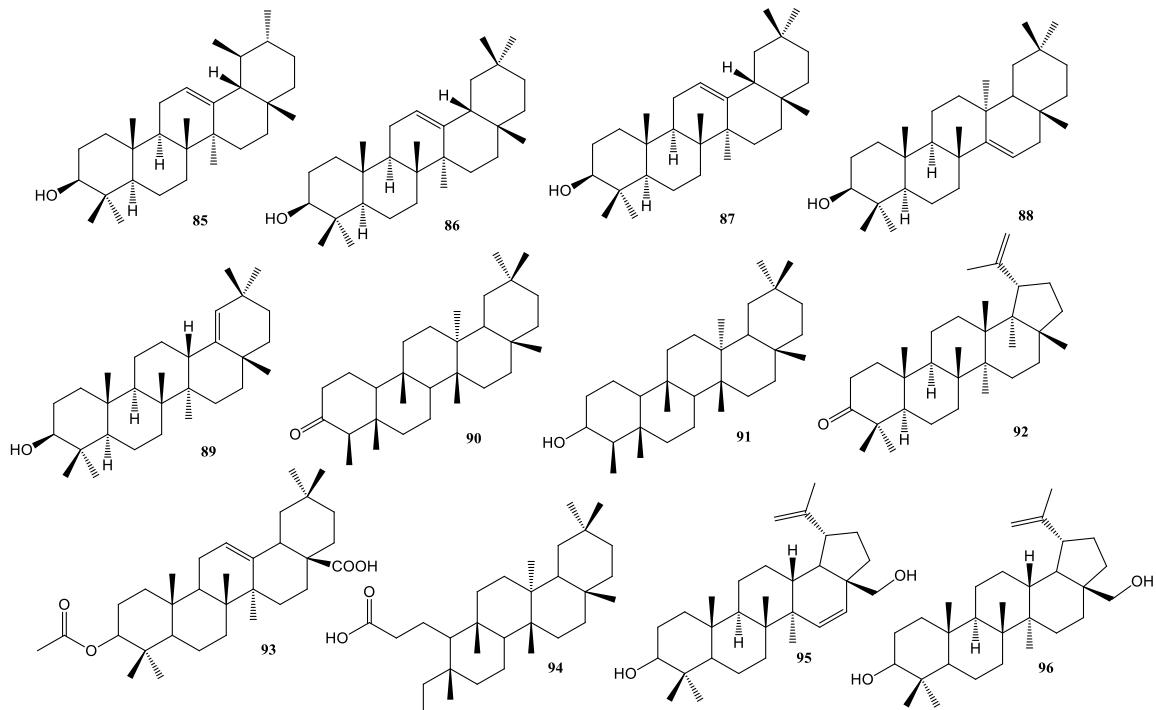


Figura 8. Estrutura do flavanonol isolado de *Ouratea* (84).

Estruturas dos Terpenoides



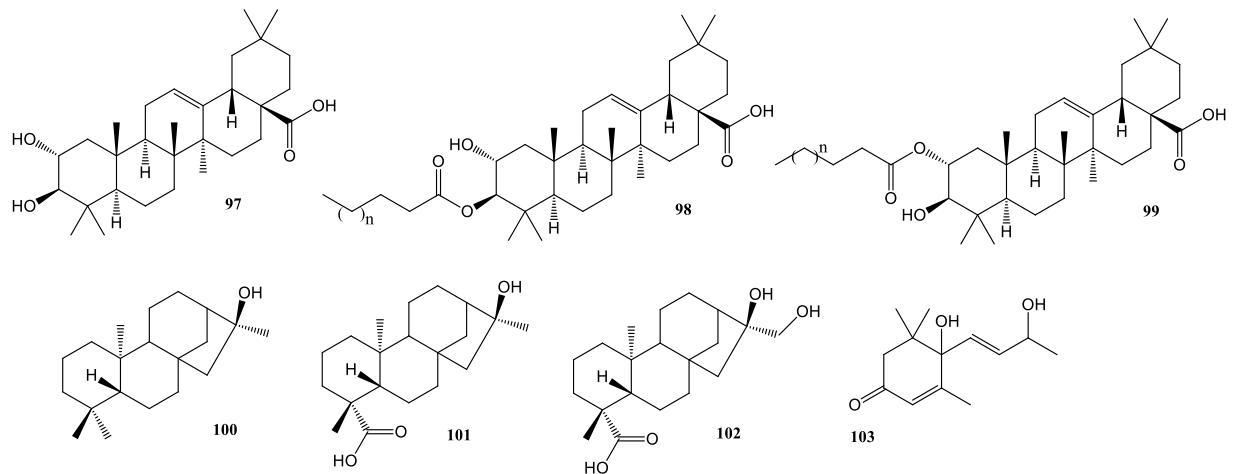


Figura 9. Estruturas dos terpenoides isolados de *Ouratea* (85-103).

Estruturas dos Esteroides

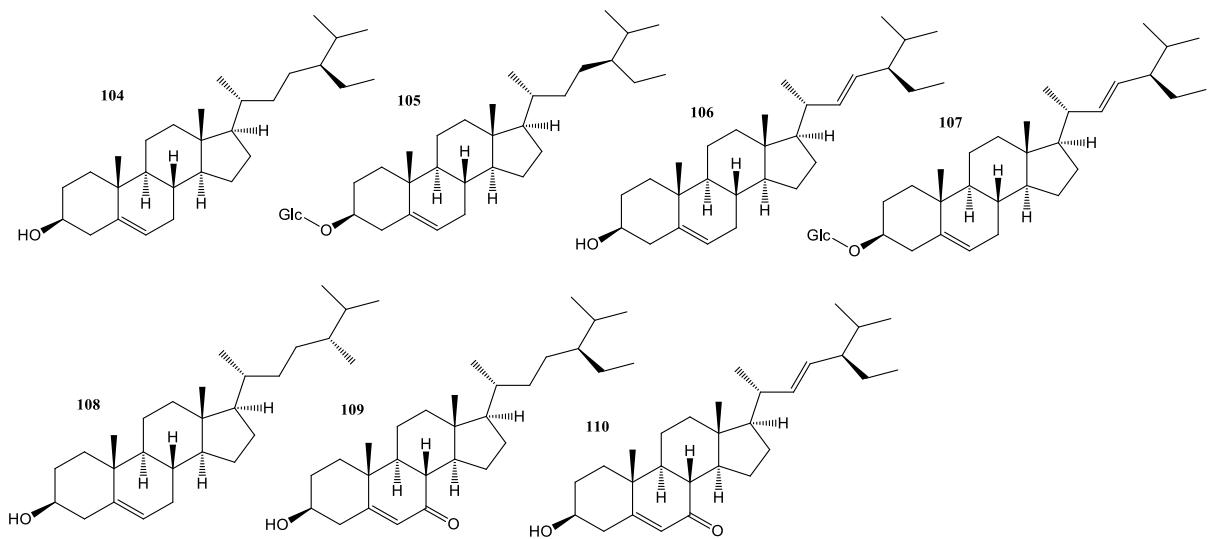


Figura 10. Estruturas dos esteroides isolados de *Ouratea* (104-110).

Estruturas de outras classes de metabólitos

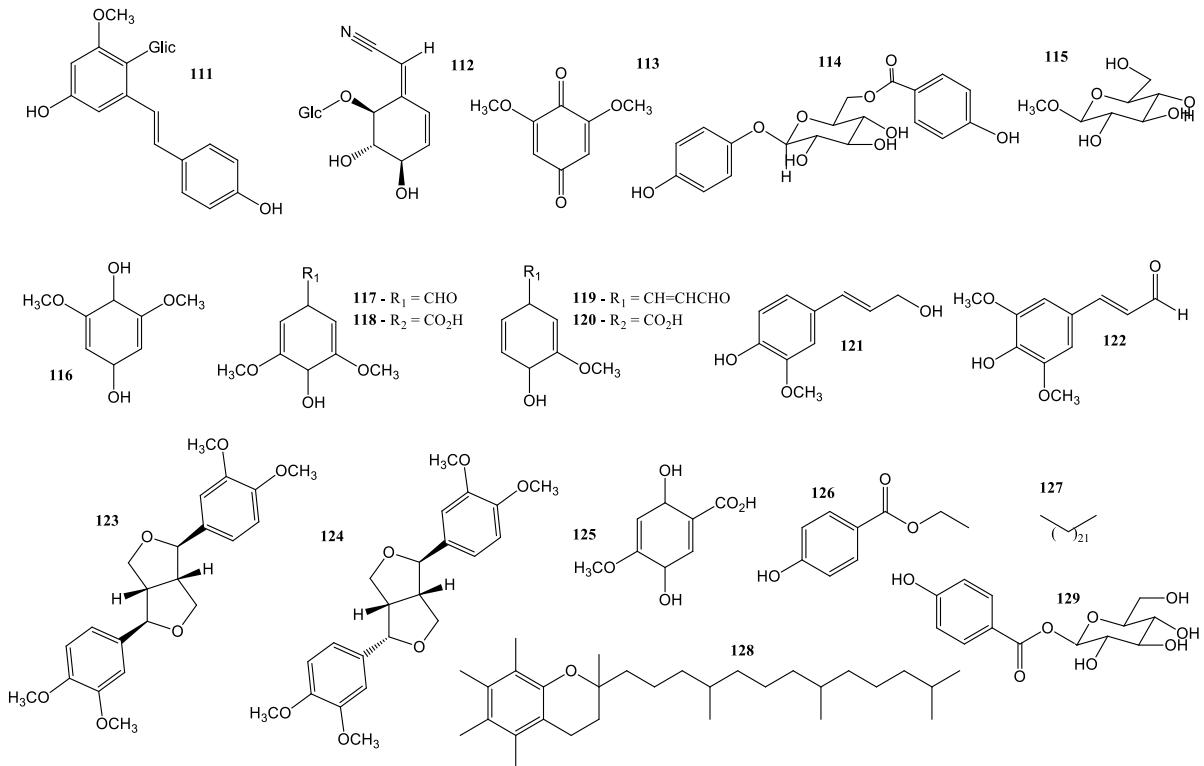


Figura 11. Estruturas de outros metabólitos isolados de *Ouratea* – parte 1 (111-129).

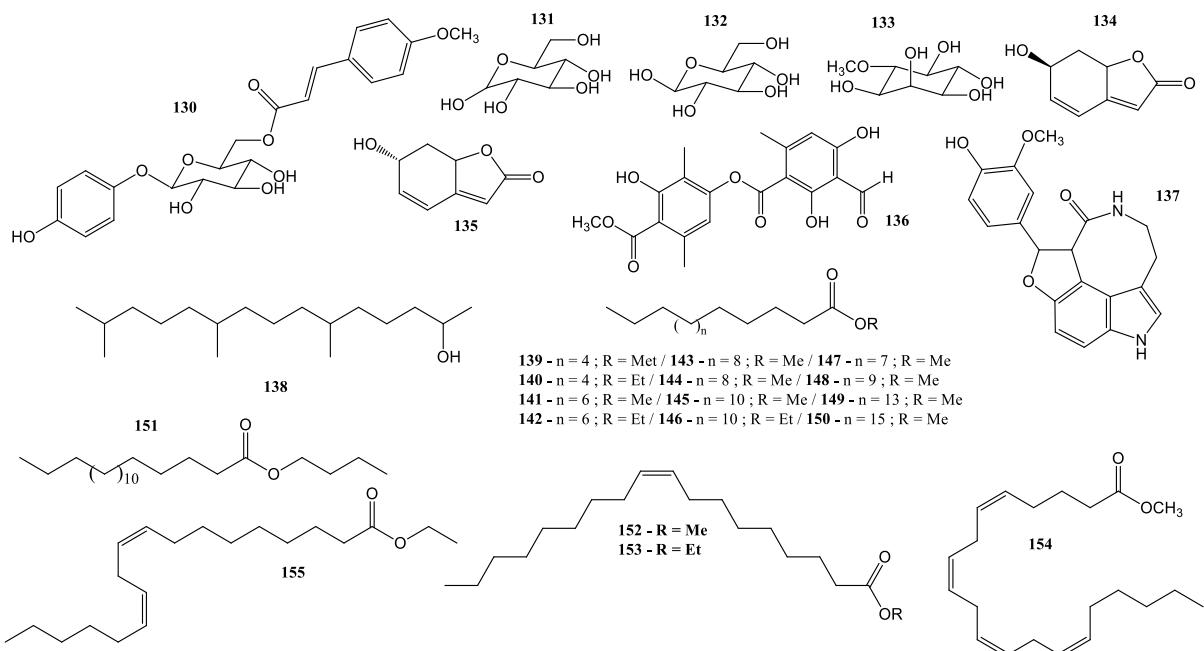


Figura 12. Estruturas de outros metabólitos isolados de *Ouratea* – parte 2 (130-155).

3.3. Atividades biológicas de espécies de *Ouratea*

Extratos e partições de espécies de *Ouratea* têm sido avaliadas em diversas atividades biológicas. Extratos das folhas *O. parviflora* demonstraram atividade antioxidante nos testes de DPPH, 2-desoxirribose, ânion superóxido e TBA (CARBONEZI *et al.*, 2007); extratos das folhas de *O. semiserrata* demonstraram inibição da 5-lipoxigenase, responsável pela produção de substâncias mediadoras de inflamação (BRAGA *et al.* 2000), indicando atividade anti-inflamatória; extratos das folhas de *O. parviflora* demonstraram efeito hepatoprotetor em modelo induzido de dano por CCl₄ (CARBONARI *et al.*, 2006); extratos das folhas de *O. lucens* apresentaram atividade antiviral para HSV-1 e HSV-2, poliovírus, vírus de estomatite vesicular (VSV) e parainfluenza-3 e o extrato das folhas de *O. semiserrata* para Zika-Vírus (FERREIRA *et al.*, 2021), indicando uma possível ampla atividade antiviral (ROMING *et al.*, 1992). Extratos das folhas *O. nitida* apresentaram atividade contra malária (ESTEVAM *et al.*, 2006) e extratos das folhas de *O. cuspidata*, para atividade contra *Leishmania braziliensis* (RIBEIRO, 2007), indicando atividade para doenças negligenciadas. Extratos das folhas de *O. sulcata* apresentaram atividade contra *Sthaphylococcus* spp. e extratos das folhas de *O. flava* e *O. elongata* mostraram atividade para *Candida albicans*, indicando atividade antimicrobiana (GANGOUÉ-PIÉBOJI *et al.*, 2006).

Dos isolados, os biflavonoides são a classe mais explorada, sendo avaliados, principalmente, para atividade antitumoral. O biflavonoide 7''-O-metilagatisflavona, por exemplo, apresentou inibição de crescimento para sarcoma 180 (GRYNBERG *et al.*, 1994), com IC₅₀ de 3 e 6.8 µM, respectivamente, para DNA e síntese de proteínas. 7,7''-dimetillanaraflavona, agatisflavona e 7''-O-metillanaraflavona foram testadas para adenocarcinoma de cólon, câncer de pulmão, câncer de mama, ovário e renal (DANIEL *et al.*, 2007). Neste estudo, 7,7''-dimetillanaraflavona apresentou inibição para câncer de pulmão, mama e ovário (entre 3-5 µg/ml), enquanto 7''-O-metillanaraflavona apresentou inibição (cerca de 4 µg/ml) para todas as linhagens testadas. Mas além dos biflavonoides, outras classes também são exploradas. Recentemente, Julião *et al.* (2022) demonstraram atividade antiviral do lanceolósideo A, um fenólico glicosilado, para SARS-CoV-2. Este resultado pode corroborar com as atividades antivirais exibidas pelos extratos de *Ouratea*, visto a presença rotineira de glicosídeos nas espécies. Todas as atividades demonstram ser promissoras, bem como as apresentadas pelos extratos, o que justifica o interesse na continuação dos estudos.

4. METODOLOGIA

4.1. Fracionamentos e Processamento cromatográfico

As análises de perfis cromatográficos foram realizadas por Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA) em cromatofolhas de alumínio de 20x20cm, com fase estacionária do tipo gel sílica 60 F254, da marca Vetec. As placas foram padronizadas em tamanho 5x5 cm, com plotagem das amostras a 0,5 cm da base. Os eluentes utilizados nos procedimentos cromatográficos foram solventes das marcas Vetec, ACMA labs, Anidrol e Neon. A visualização das placas foi feita, principalmente, via irradiação com luz ultravioleta nos comprimentos de onda de 254 nm e 365 nm. Para visualização de substâncias das frações em hexano e diclorometano foram também utilizadas soluções de vanilina sulfúrica e anisaldeído sulfúrico 1% (FRIED & SHERMA, 1999) e para visualização específica de flavonoides, solução metanólica de 2-aminoetil difenilborinato (2-APB, 0,1% m/v) (FERRARA & THOMPSON, 2019).

As fases estacionárias utilizadas foram, para colunas de adsorção, sílica gel 60 (70-230 mesh) e, para colunas de exclusão por tamanho de partícula, Sephadex-LH 20, da Sigma Aldrich. Todos os fracionamentos iniciais das partições foram realizados em colunas de vidro abertas e o modo de inserção das amostras como pastilha de sílica.

4.2. Equipamentos

Os experimentos de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , unidimensionais e bidimensionais, foram obtidos em espectrômetro 500 MHz Avance III - Bruker (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C) pela Central Analítica Multusuário (CAM) da UFRRJ. Os solventes utilizados nesta análise foram todos deuterados (CDCl_3 , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, CD_3OD), tendo como padrão interno o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ) foram obtidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) foram medidas em Hertz (Hz).

4.3. Material vegetal e preparação de extratos

4.3.1. Coleta do material vegetal

Folhas de *Ouratea polygyna* Engl. foram coletadas no parque na Reserva Natural da Vale do Rio Doce, no município de Linhares-ES, pelo biólogo Geovane de Souza Siqueira, responsável pelo herbário da RNV-Linhares-ES, em 2018. A espécie foi coletada

novamente em 2024, e uma exsicata foi depositada no Herbário da Reserva (CVRD) sob número 17759. A espécie também foi registrada no SISGEN sob código A00B531. Folhas (2018) foram separadas, limpas e secas em temperatura ambiente e moídas em moinho de facas.

Figura 13. Folha de *O. polygyna* Engl..



Fonte: Do Autor (2024).

4.3.2. Preparação dos extratos

O extrato bruto metanólico (OPFM - *Ouratea polygyna*, folhas, metanol; 200g) foi preparado por maceração em temperatura ambiente com metanol P.A até saturação do solvente e concentrado em rotaevaporador. OPFM foi dissolvida em mistura metanol:água (8:2) e submetida à partição líquido-líquido com fases móveis em ordem crescente de polaridade, gerando as respectivas partições: hexano (OPFM-PH; 34,46g), diclorometano (OPFM-PD; 15,32g), acetato de etila (OPFM-PAc; 16,86g) e butanol (OPFM-PB, 31,2g). Mais extratos foram preparados posteriormente de modo a acumular massa destas partições. As folhas e galhos (2024) também tiveram o extrato bruto metanólico preparado e serão utilizados em trabalhos futuros.

4.4. Fracionamento cromatográfico da partição OPFM-PH

4 g da OPFM-PH (*O. polygyna*, folhas, metanol – partição hexano) foram fracionados em coluna de sílica gel 60 (dimensões: 56 x 4 cm, fase estacionária: 24 cm). O fracionamento foi feito utilizando fases móveis em ordem crescente de polaridade, hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol. Foram coletadas 44 frações de cerca de 125 mL cada. As frações foram analisadas por Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA), e foram agrupadas segundo similaridade, conforme a **tabela 2** (p.22).

Tabela 2. Agrupamentos de frações da partição OPFM-PH.

Grupo de frações	Massa
1-3	358 mg
6-12	1,2 g
13	76 mg
14-18	418 mg
19-26	537 mg
27-36	354 mg
37-44	201 mg

4.5.Fracionamento cromatográfico da partição OPFM-PD

8 g da OPFM-PD (*O. polygyna*, folhas, metanol – partição diclorometano) foram incorporadas em pastilha de sílica e fracionada em coluna aberta de sílica gel 60 (dimensões: 4 cm x 77 cm; fase estacionária: 35 cm). O fracionamento foi realizado utilizando eluição por gradiente com as fases móveis hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol. Foram coletadas 32 frações de 250 mL cada e concentradas em rotaevaporador. As frações foram agrupadas segundo similaridade, resultando nos grupamentos abaixo:

Tabela 3. Agrupamentos de frações da partição OPFM-PD.

Grupo de frações	Massa
1-8	265 mg
9-10	111 mg
11-12	88 mg
13-14	187 mg
15-16	437 mg
17-18	229 mg
19-21	59 mg
22-23	32 mg
24-27	658 mg
28-30	2,7 g
31-32	1,1 g

4.6.Fracionamento cromatográfico da partição OPFM-PAC

8 g da OPFM-PAC (*O. polygyna*, folhas, metanol – partição acetato de etila) foi incorporada em sílica e fracionada em coluna aberta de sílica gel 60 (dimensões: 56 x 4 cm, fase estacionária: 27 cm). O fracionamento foi realizado utilizando eluição por gradiente com as fases móveis hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol. Foram coletadas 54 frações de 250 mL cada e concentradas em rotaevaporador. As frações foram agrupadas segundo similaridade em CCDA, gerando os grupamentos abaixo:

Tabela 4. Agrupamentos de frações da partição OPFM-PAC.

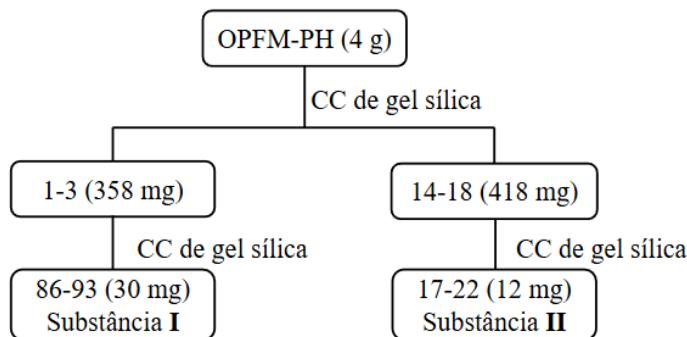
Grupo de frações	Massa
1-13	485 mg
14-18	408 mg
19	18 mg
21-22	35 mg
20 – 23-25	480 mg
26-27	346 mg
28	252 mg
29	143 mg
30-32	481 mg
33	178 mg
34 a 54	2,4 g

4.7.Procedimentos utilizados no isolamento e identificação de substâncias

4.7.1. Da partição OPFM-PH

O grupo de frações 1-3 (358,3 mg) foi purificado em coluna de sílica gel 60 em modo gradiente (dimensões: 30 cm x 1,5 cm; fase estacionária: 20 cm), gerando 102 subfrações; de 86-93 foi isolada a substância (I) (30 mg). O grupamento 14-18 (418,4 mg) também foi purificado coluna de sílica gel 60 de mesmas dimensões e modo gradiente, utilizando as fases móveis hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, gerando 63 subfrações; em 17-22 foi identificada a substância (II) em mistura (12 mg).

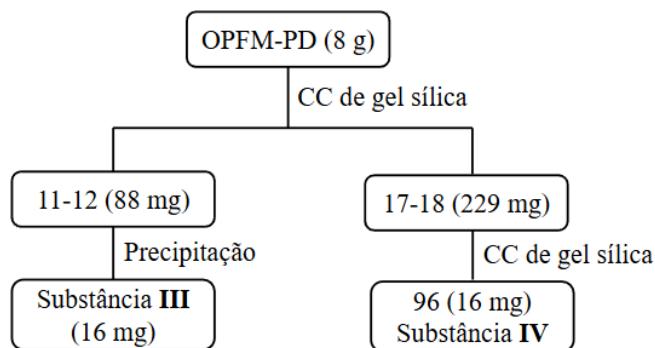
Esquema 1. Marcha de isolamento de substâncias de OPFM-PH.



4.7.2. Da partição OPFM-PD

O grupo de frações 11-12 (88 mg) foi submetido a sucessivas cristalizações com metanol em temperatura ambiente, com retirada do sobrenadante. O sólido restante no frasco foi seco em temperatura ambiente, levando ao isolamento da substância (**III**) (16,0 mg). As frações 17-18 (229,0 mg) foram fracionadas em coluna de sílica gel 60 (dimensões: 35 cm x 2,5 cm; fase estacionária: 20 cm) eluída em modo gradiente de polaridade, utilizando as fases móveis hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, gerando 102 frações. Da fração 96 foi isolada a substância (**IV**) (27,0 mg).

Esquema 2. Marcha de isolamento de substâncias de OPFM-PD.

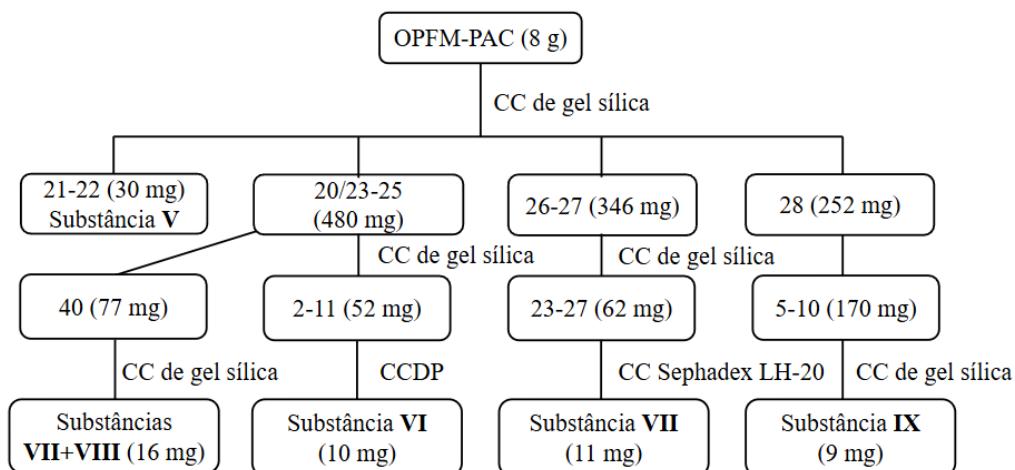


4.7.3. Da partição OPFM-PAC

As frações 21-22 demonstraram alta pureza, contendo a substância **V** (30 mg). O grupo 20/23-25 (480 mg) foi fracionado em coluna de sílica gel (dimensões: 35 cm x 2,5 cm; fase estacionária: 18 cm) em sistema isocrático diclorometano/metanol (1:1), gerando 40

frações. As frações 20/23-25-2-11 (52 mg) foram agrupadas e submetidas à cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP), resultando no isolamento da substância **VI**, (10 mg). A fração 20/23-25-40 (77 mg) foi submetida à coluna de sílica gel (dimensões: 30 cm x 1,5 cm; fase estacionária: 20 cm) resultando na mistura das substâncias **VII+VIII** (16 mg). As frações 26-27 foram submetidas a coluna de sílica gel 60 (dimensões: 30 cm x 2 cm, fase estacionária: 20 cm) gerando 45 frações; 26-27-23-27 (62 mg) foram purificadas em coluna Sephadex LH-20, cuja análise conduziu a identificação da substância **VII**, (11 mg). A fração 28 foi fracionada em coluna de sílica gel 60 (dimensões: dimensões: 30 cm x 2 cm, fase estacionária: 15 cm) gerando 12 frações; 28-5-10 (170 mg) foi também purificada em coluna de sílica gel 60, e a fração 28-5-10-3 contém em maior quantidade a substância **IX**, (9 mg).

Esquema 3. Marcha de isolamento de substâncias de OPFM-PAC.



4.8. Atividade larvicida frente a *Aedes aegypti*

A população de *Aedes aegypti* cepa Rockefeller foi mantida no Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular de Artrópodes do Departamento de Bioquímica, Instituto de Química – UFRRJ, a 27 ± 1 °C e umidade relativa de 70 ± 10 %. Os ovos foram eclosos em potes plásticos com 1 L de água descolorada. Após a eclosão, as larvas foram alimentadas diariamente com ração para peixes (Nutriflakes, Nutriconpet). A atividade larvicida foi realizada em quadruplicata em copos plásticos de 50 mL onde 10 larvas de terceiro ínstar foram adicionadas a 10 mL de água descolorada, conforme metodologia recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2005). A amentoflavona (**V**) foi diluída em solução aquosa de DMSO 2% e distribuída nos copos. As concentrações de amentoflavona variaram

de 10 a 400 µM. A mortalidade larval foi determinada após 24 e 48 horas de exposição. Experimentos controle com água e 2% de DMSO foram realizados em paralelo.

4.9. Atividade citotóxica frente a células de hepatocarcinoma (Huh-7)

A atividade citotóxica foi investigada em células de Hepatocarcinoma Huh-7 no Laboratório de Metabolismo Energético –UFRRJ. As células foram cultivadas em meio de cultura DMEM contendo 5 mM de glicose, 10% de soro fetal bovino (SFB), 0,22% de bicarbonato de sódio e 0,2% de HEPES (pH 7,4). Para os ensaios de viabilidade, as células foram colhidas por tripsinização e semeadas em placas de cultura de 24 poços contendo 500µL de meio DMEM e aproximadamente 4×10^4 células por poço. As células foram então incubadas por 24 h a 37 °C em atmosfera úmida contendo 5% de CO₂. Depois desse período, uma solução estoque da substância em DMSO foi adicionada aos poços atingindo a concentração de 100 µM ($\leq 0,2\%$ DMSO). Após incubação adicional de 48 horas a 37 °C e 5% de CO₂, o meio de cultura foi retirado, as células foram lavadas uma vez com solução de tampão fosfato (PBS), e o ensaio de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazólio) foi empregado para avaliar a viabilidade celular. O MTT é metabolizado pelas células viáveis, resultando em um produto de coloração violeta que, após ser solubilizado em 500 µL de uma solução de isopropanol ácida, pode ser quantificado por colorimetria (absorvância a 595 nm). Os resultados foram reportados como a média de pelo menos dois experimentos independentes ± Erro Padrão.

4.10. Investigação da atividade antiviral de glicosídeos *in silico*

4.10.1. Escolha das substâncias

A escolha das substâncias se baseou, principalmente, nos estudos de Julião *et al.* (2022), onde amentoflavona (1), robustaflavona (19), lanceolosídeo A (114) e 1- β -O-(4-hidroxibenzoil)- β -D-glicopiranósideo (129) foram testadas para inibição da proteína 3CL^{PRO} do vírus SARS-CoV-2. Os glicosídeos apresentaram melhor inibição para a enzima em relação aos biflavonoides, especialmente lanceolosídeo A. Além disso, na literatura, outros derivados glicosilados exibiram perfis de boa inibição da 3CL^{PRO}, como feniletanoides glicosilados (CHEOHEN *et al.*, 2023) e flavonoides glicosilados (CHERRAK *et al.*, 2020), sugerindo atividade antiviral para estas substâncias e a importância da glicosilação para esta atividade. Desta forma, foram testadas *in silico* as

substâncias (4), (7), (8) e (9). Também foram avaliados os derivados acetilados destas para investigação de possível aumento da inibição.

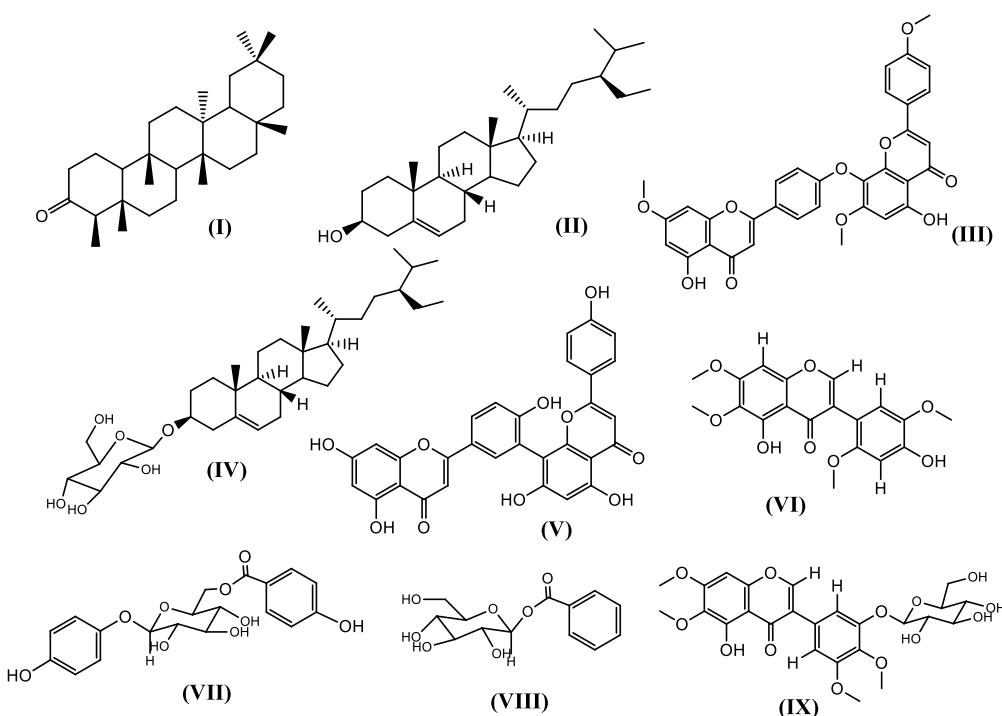
4.10.2. Docking molecular utilizando software GOLD

O *software* foi obtido a partir da base CCDC, com acesso disponibilizado pela plataforma periódicos CAPES. A proteína escolhida é a principal protease do SARS-CoV-2, a 3CL^{PRO}. A redocagem foi realizada com as principais funções disponíveis no programa: CHEMPLP, GoldScore, ChemScore e ASP e quatro estruturas foram escolhidas com base na resolução e tamanho do ligante cocristalizado (PDBid: 7LMD, 7WOH, 7WOF, 7END). As águas foram mantidas, pois são descritas na literatura como parte do mecanismo da enzima (CHEOHEN *et al.*, 2023) e o raio de análise compreendeu a região de 15 Å a partir do átomo de enxofre do resíduo de cisteína 145, que apresenta maior interação com o ligante. As substâncias foram desenhadas no programa SPARTAN 14 e calculadas as distribuições de seus confôrmeros por mecânica molecular (MMFF), com o método Montecarlo. Os confôrmeros de menor energia para cada substância foram selecionados e docados para avaliação da série de pontuação.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Substâncias isoladas das folhas de *Ouratea polygyna* Engl.

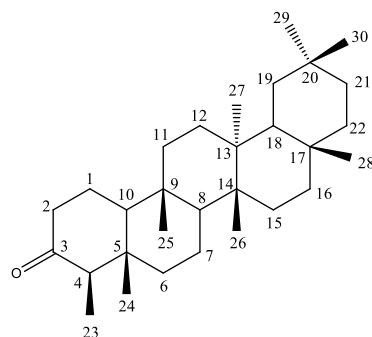
Figura 14. Substâncias isoladas das folhas de *O. polygyna* Engl.



5.1.1. Substância (I)

A substância (I) precipitou como um sólido branco cintilante e pontiagudo, solúvel em diclorometano e clorofórmio. A análise do espectro de RMN ^1H (fig. 16, p. 29) permitiu identificar sete simpletos e um duplo sobreposto na região de δ_{H} 0,89 a 1,19 referentes a oito metilas, perfil comumente encontrado em triterpenos. O experimento DEPTQ (fig. 17, p. 30) permitiu a observação de 30 sinais de carbono, sendo 8 metílicos, 11 metilênicos, 4 metínicos, 6 quaternários e a carbonila em δ_{C} 213, o que corrobora com um esqueleto do tipo friedelano de triterpenos pentacíclicos. O valor de δ_{C} 6,9 para o carbono 23 é bastante específico devido ao efeito gama de proteção da carbonila. A **tabela 5** (p. 28) compara os valores de deslocamento químico da friedelina com a literatura (DE CARVALHO JUNIOR, 2013).

Figura 15. Estrutura da Friedelina (3-oxo-friedelano).



Fonte: Do Autor (2025).

Tabela 5. Dados espectrométricos de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da substância (I), e comparação com valores da friedelina (DE CARVALHO JUNIOR, 2013).

C	δ_{C}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{H}
	(literatura)	Substância 1	(literatura)	Substância 1
1	22,2	22,2	-	-
2	41,5	41,5	-	-
3	213,2	213,3		
4	58,2	58,2	2,26 (1H, qd)	2,27
5	42,7	42,7	-	-
6	41,3	41,2	-	-
7	18,2	18,2	-	-
8	53,0	53,0	1,38 (1H, m)	1,41
9	-	37,4	-	-

10	59,4	59,4	1,53 (1H, m)	1,56
11	35,3	35,3	-	-
12	30,4	30,5	-	-
13	-	39,6	-	-
14	-	38,2	-	-
15	32,4	32,4	-	-
16	36,0	36,0	-	-
17	-	29,9	-	-
18	-	42,1	-	-
19	35,6	35,6	-	-
20	-	28,1	-	-
21	32,7	32,7	-	-
22	39,2	39,2	-	-
23	6,8	<u>6,8</u>	0,87 (3H, d)	0,90
24	14,6	14,6	0,71 (3H, s)	0,74
25	18,0	17,9	0,86 (3H, s)	0,89
26	20,2	20,2	0,99 (3H, s)	1,03
27	18,6	18,6	1,03 (3H, s)	1,06
28	32,0	32,0	1,17 (3H, s)	1,19
29	35,0	35,0	0,99 (3H, s)	1,02
30	31,7	31,7	0,94 (3H, s)	0,97

Figura 16. Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) da substância (**I**).

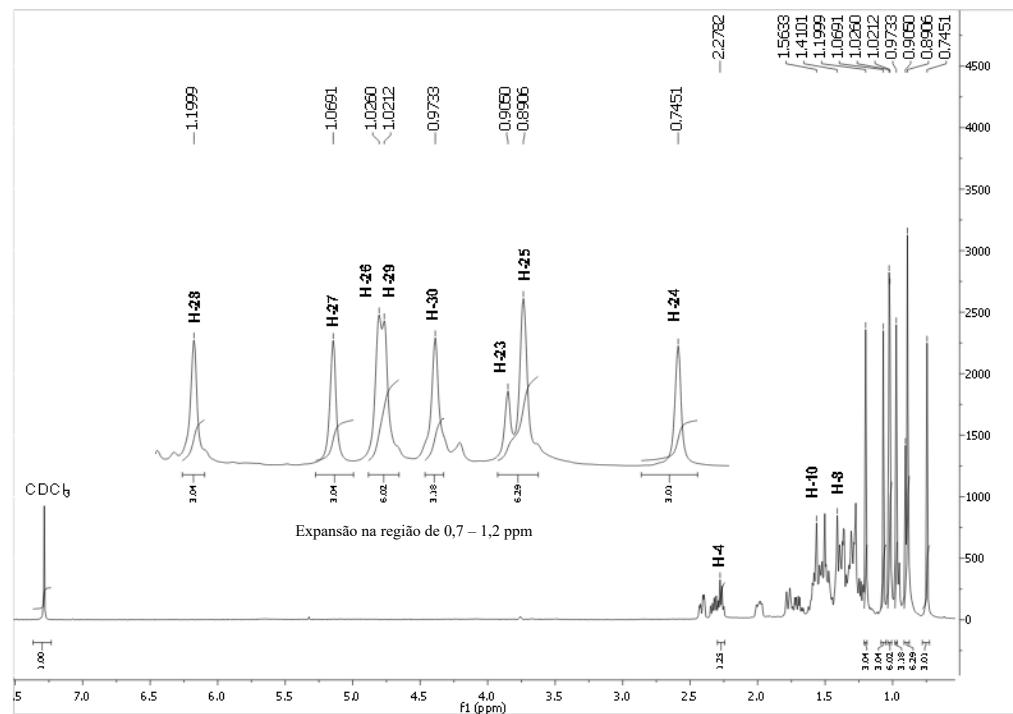
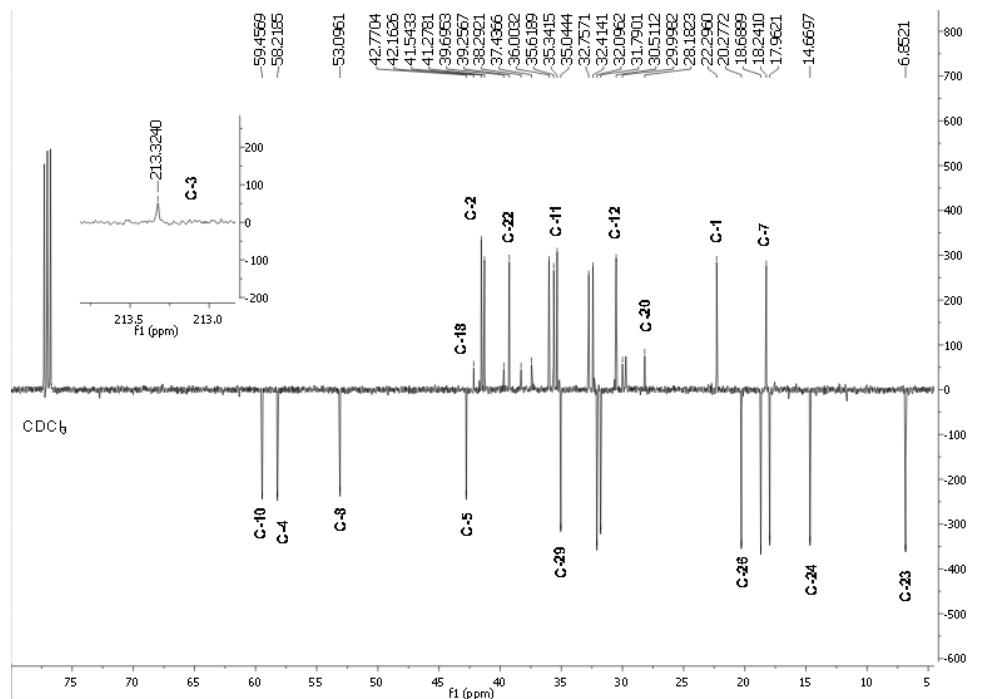


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da substância (I).



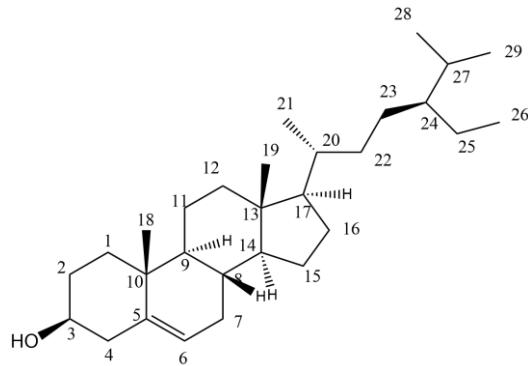
5.1.2. Substância (II)

A análise do grupo de frações 14-18 levou à identificação da substância (II), β -sitosterol (**fig 18**, p. 31), um dos principais esteroides encontrados em plantas, como componente majoritário da fração. O precipitado teve aparência de cristais amorfos de coloração bege, solúveis em diclorometano. Foram realizados experimentos de RMN ^1H 500Hz (**fig. 19**, p. 32) e ^{13}C (125 Hz, DEPTQ) (**fig. 20**, p. 33), e a **tabela 6** (p. 31) compara os valores de deslocamento químico da substância (II) com a literatura (GONÇALVES, 2015).

No espectro de RMN de ^1H é possível observar uma série de sinais entre δ_{H} 0,69 e 2,30, perfil comumente encontrado em esteroides e terpenos (HUMACAYO & MAGALHÃES, 2018). Um multiplet em δ_{H} 5,37 é característico dos esteroides sitosterol e estigmasterol, e corresponde ao hidrogênio oleofílico H-6 (KOJIMA *et al.*, 1990). Já no espectro de RMN de ^{13}C , são observados sinais de carbonos metílicos entre δ_{C} 11,86 e 19,84, indicativos da isopropila (BREITMAIER & VOELTER, 1990), além dos sinais em δ_{C} 140,77 e 121,73, correspondentes aos carbonos 5 e 6 de esteróides (DA SILVA, 2017). A presença majoritária do sitosterol ao invés do estigmasterol na mistura é confirmada pela ausência de sinais típicos de outros esteroides, como por exemplo em

δ_C 138 e 129, dos carbonos 22 e 23 do estigmasterol (BORGES, 2006).

Figura 18: Estrutura do β -sitosterol.



Fonte: Do Autor (2025).

Tabela 6. Dados espectrométricos de RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) e ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) da substância II, em comparação valores do β -sitosterol (GONÇALVES, 2015).

Carbono	δ_C	δ_H		
	(literatura)	Substância 2	(literatura)	Substância 2
1	37,2	37,2	-	-
2	31,6	31,6	-	-
3	71,8	71,8	3,54 (m)	3,54
4	42,3	42,2	-	-
5	140,7	140,7	-	-
6	121,7	121,7	5,37 (dd)	5,37
7	31,9	31,9	-	-
8	31,8	31,9	-	-
9	50,1	50,1	-	-
10	36,5	36,1	-	-
11	21,0	21,0	-	-
12	39,7	39,7	-	-
13	42,2	42,2	-	-
14	56,7	56,7	-	-
15	24,3	-	-	-
16	28,2	28,2	-	-
17	56,0	56,0	-	-
18	11,9	11,9	0,69 (s)	0,70
19	19,4	19,4	0,97 (dd)	

20	36,1	36,1	-	
21	18,7	-	1,02	1,03
22	33,9	33,9	-	-
23	26,0	26,0	-	-
24	45,8	45,8	-	-
25	29,1	29,1	-	-
26	19,0	-	0,85 (m)	0,83
27	19,8	-	0,85 (m)	0,84
28	23,0	23,0	-	-
29	11,8	11,8	0,85 (m)	0,85

Figura 19. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da substância **II** como componente majoritário na fração analisada.

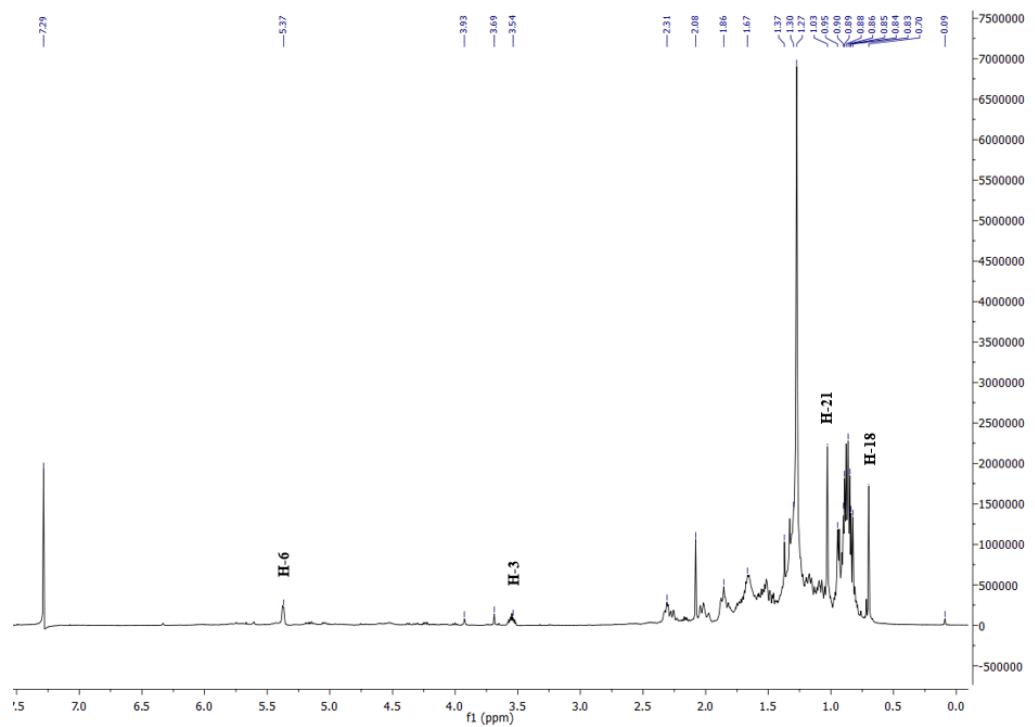
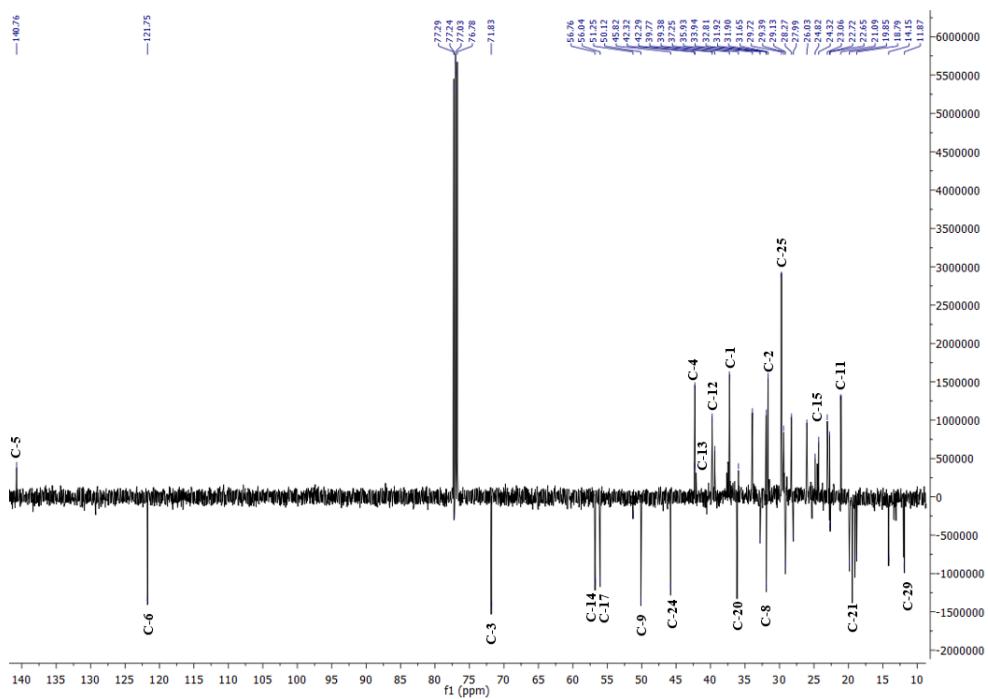


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da fração contendo a substância **II** como componente majoritário na fração analisada.

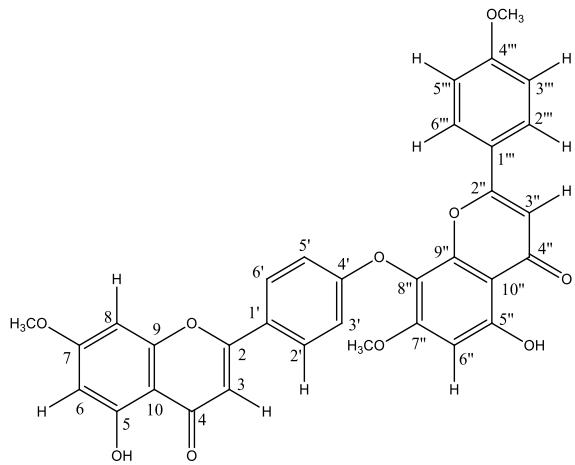


5.1.3. Substância (III)

A substância (**III**) se apresentou com aspecto de cristal amorfó e branco, solúvel em diclorometano e parcialmente solúvel em acetona e metanol. O espectro de RMN de ^1H (fig. 22, p. 36) apresentou dois pares de dupletos, com integração para 2H cada (8,8 Hz), e a análise do experimento ^1H - ^1H -COSY (fig. 24, p. 37) permitiu observá-los acoplando entre si, indicando dois sistemas *p*-substituídos do tipo AA'XX' de anéis B (δ_{H} 7,88 e 7,13; δ_{H} 7,55 e 6,90). Simpletos próximos a δ_{H} 6,4 e 6,5 indicam a presença de flavonoides, uma vez que costumam ser sinais referentes aos hidrogênios 6 e 8 de flavonoides substituídos nas posições 5 e 7. Além disso, a presença de dois simpletos em δ_{H} 12,8 e 12,7, região de hidroxilas quelatogênicas, permitiu sugerir um esqueleto do tipo biflavonoide. Quanto ao RMN de ^{13}C (fig. 23, p. 36), sinais característicos de flavonoides também corroboraram com as informações acima, como para os carbonos C-4 (δ_{C} 182), C-6 (δ_{C} 98), C-8 (δ_{C} 92), C-10 (δ_{C} 105). O sinal em δ_{H} 6,61 (2H) se assemelha a um duploto, mas a análise do experimento ^1H - ^{13}C -HSQC (fig. 26, p. 38) permite defini-los como simpletos referentes aos hidrogênios 3 e 3'', sendo mais um indicativo da presença de dois monômeros de flavonoides. Além

disso, H-3 e H-3'' apresentam NOE com os respectivos H-2'/6' e H-2'''/6''' dos anéis B, confirmando os esqueletos flavonoídos e o alto valor de deslocamento químico de C-4' e C-8'' é justificado pela ligação destes carbonos com oxigênio, caracterizando um biflavonoide do tipo lanaraflavona ($4' \rightarrow O \rightarrow 8''$). Foram observados 3 simpletos (3H) próximos a δ_H 3,8~3,9, deslocamento característico de metoxilas, e a posição de 7-OCH₃ foi definida por apresentar NOE com H-6 e H-8, além de 3J com C-7, cujo valor é bastante desblindado por estar em posição *para* a carbonila. As observações foram similares para 7''-OCH₃, definidas também por 1H - ^{13}C -HMBC (fig. 27, p. 38) e 1H - 1H -NOESY (fig. 25, p. 37). Já em relação a 4'''-OCH₃, foi observado NOE com H-3'''/5''', permitindo definir sua posição e assim definir a estrutura de (III) como 7,7'',4'''-tri-*O*-metil-lanaraflavona (fig. 21, p. 34). Com base em buscas na literatura, incluindo artigo de revisão sobre o gênero *Ouratea* (FIDELIS *et al.*, 2014) e recente artigo de revisão sobre biflavonoides reportados até o momento (HE *et al.*, 2021), este parece ser o primeiro registro deste biflavonoide na literatura. Vale ressaltar que 7,7''-di-*O*-metil-lanaraflavona e 7,4'''-di-*O*-metil-lanaraflavona já estão registradas na literatura, o que torna esperada a existência da molécula trimetoxilada. A **tabela 7** (p. 34) reúne os dados espectrais, com atenção especial aos obtidos pelo experimento 1H - ^{13}C -HMBC, essenciais para a determinação estrutural.

Figura 21. Estrutura da 7,7'',4'''-tri-*O*-metillanaraflavona.



Fonte: Do Autor (2025).

Tabela 7. Dados espectrométricos de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), 1D e 2D, da substância **III**.

C	δ_C	δ_H (mult, n° de H, J em Hz)	${}^nJ_{H-C}$	${}^1H\text{-}{}^1H$ -COSY	NOE
---	------------	---------------------------------------	---------------	----------------------------	-----

2	163,6	-	-	-	-
3	104,8	6,61 (s, 1H)	C-10, C-1', C-2, C-4	-	H-2'/6'
4	182,4	-	-	-	-
5	162,2	-	-	-	-
6	98,0	6,39 (d, 1H, 2,1Hz)	C-8, C-5, C-7	-	7-OCH ₃
7	165,5	-	-	-	-
8	92,7	6,48 (d, 1H, 2,15Hz)	C-6, C-10, C-9	-	7-OCH ₃
9	157,6	-	-	-	-
10	105,4	-	-	-	-
1'	125,3	-	-	-	-
2'/6'	128,2	7,88 (d, 2H, 8,8Hz)	C-2, C-4'	H-3'/5'	-
3'/5'	115,5	7,13 (d, 2H, 8,8Hz)	C-1', C-4'	H-2'/6'	-
4'	161,3	-	-	-	-
2''	164,0	-	-	-	-
3''	103,9	6,60 (s, 1H)	C-1''', C-4'''	-	H-2''/6''
4''	182,3	-	-	-	-
5''	159,2	-	-	-	-
6''	95,9	6,56 (s, 1H)	C-10'', C-8'', C- 1'', C-7'', C-4''	-	7''-OCH ₃
7''	158,1	-	-	-	-
8''	122,2	-	-	-	-
9''	148,9	-	-	-	-
10''	105	-	-	-	-
1'''	122,9	-	-	-	-
2'''/6'''	127,9	7,55 (d, 2H, 8,9Hz)	C-4'''	H-3'''/5'''	-
3'''/5'''	114,5	6,90 (d, 2H, 8,9Hz)	C-1''', C-4'''	H-2''/6''	4'''-OCH ₃
4'''	162,7	-	-	-	-
5-OH	-	12,8 (s, 1H)	C-10	-	-
5''-OH	-	12,7 (s, 1H)	C-6''	-	-
7-OCH ₃	55,8	3,89 (s, 3H)	C-7	-	H-8/H-6
7''-OCH ₃	56,6	3,94 (s, 3H)	C-7''	-	H-6''
4'''-OCH ₃	55,5	3,83 (s, 3H)	C-4'''	-	H-3'''/5'''

Figura 22. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da substância III.

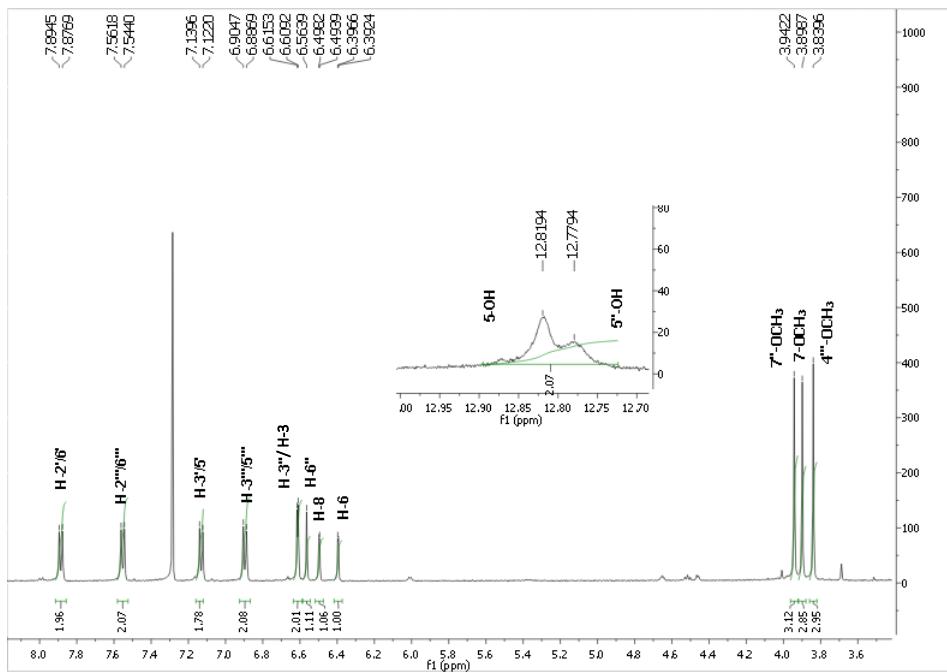


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da substância III.

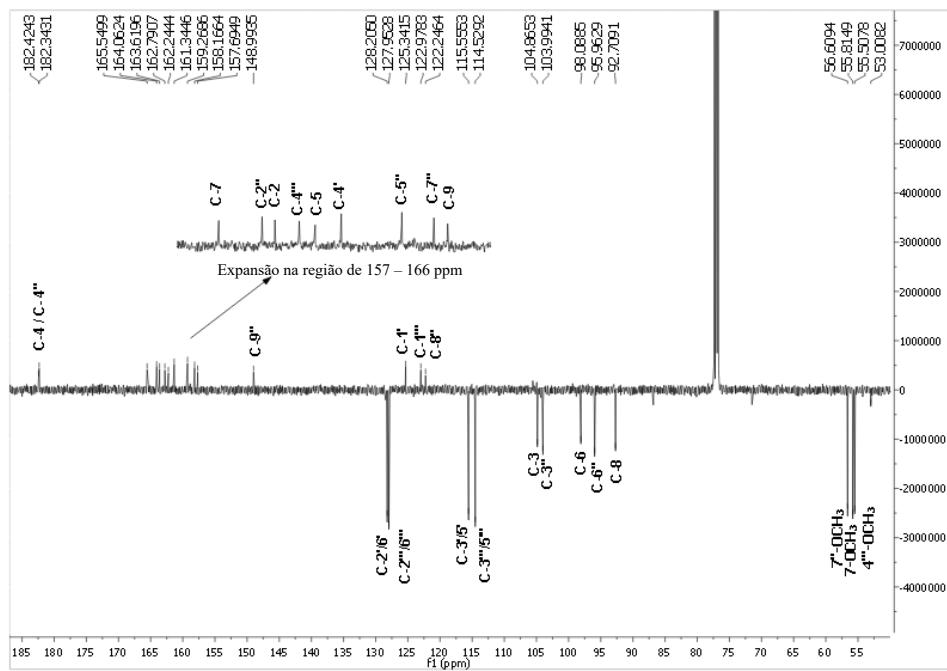


Figura 24. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -COSY (500 MHz, CDCl_3) da substância **III** com recorte na região de hidrogênios em sistemas aromáticos.

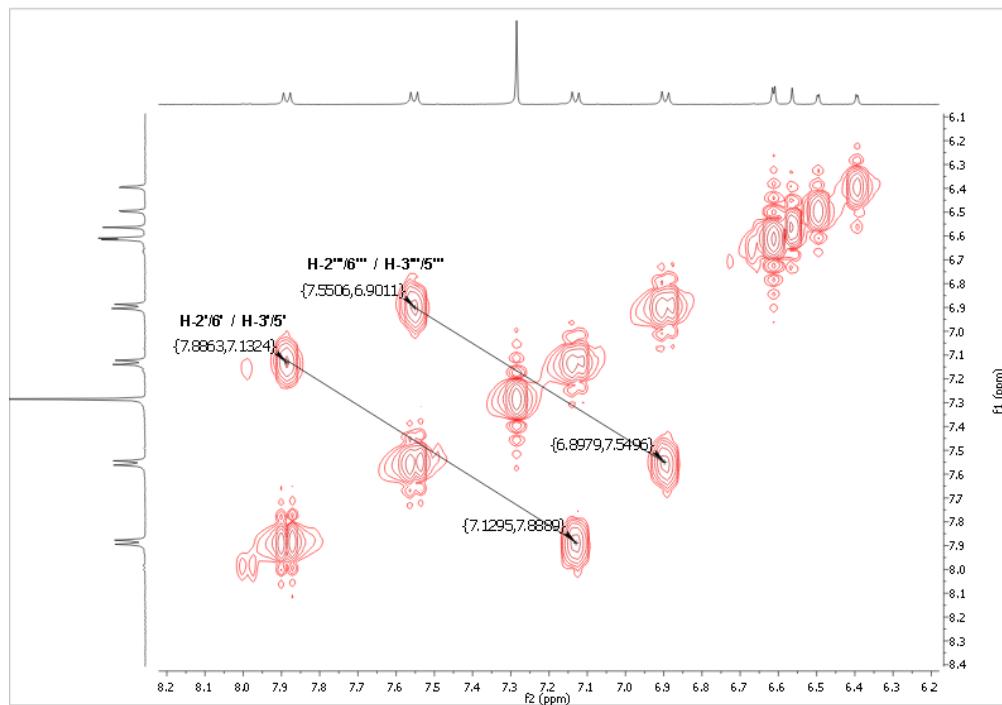


Figura 25. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -NOESY (500 MHz, CDCl_3) da substância **III**.

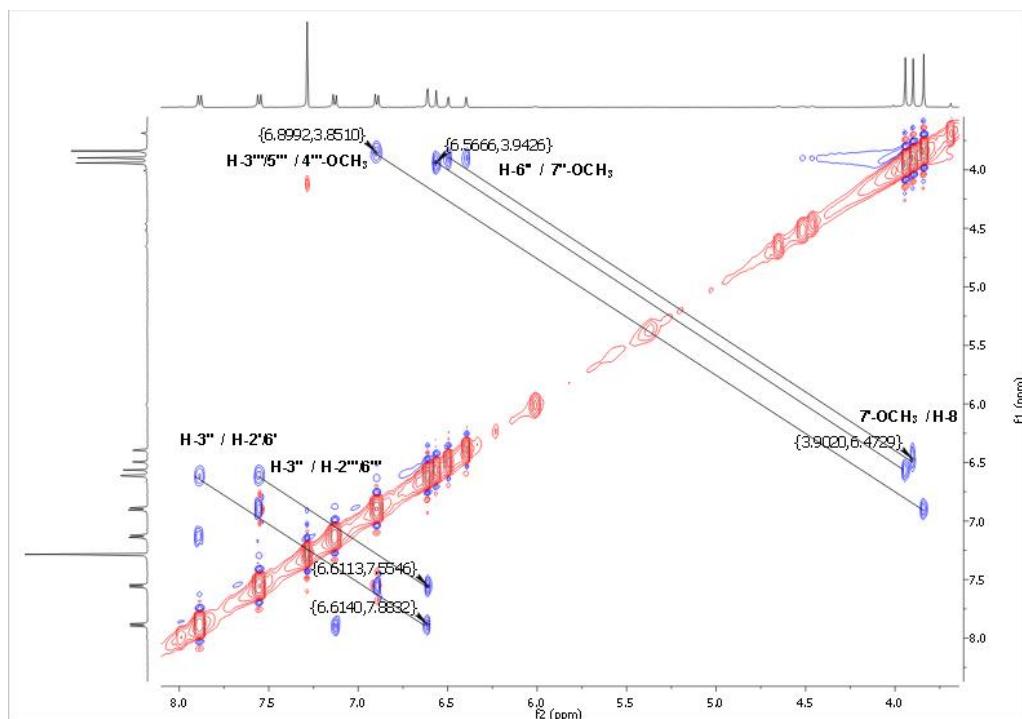


Figura 26. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HSQC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância III.

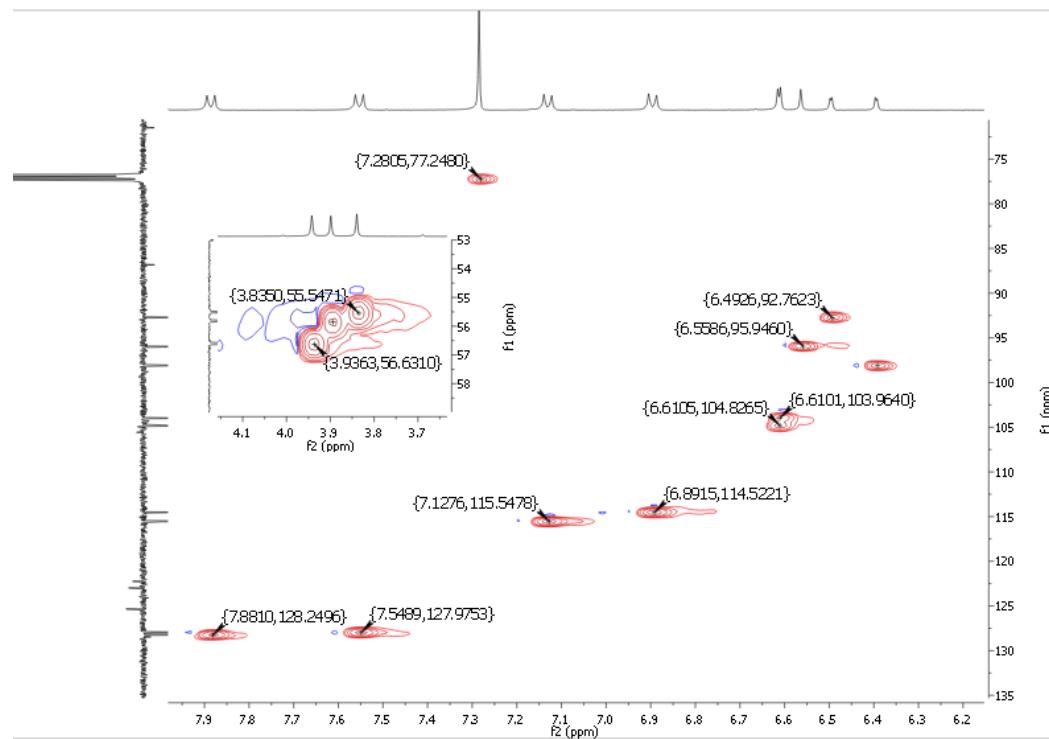


Figura 27. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância III.

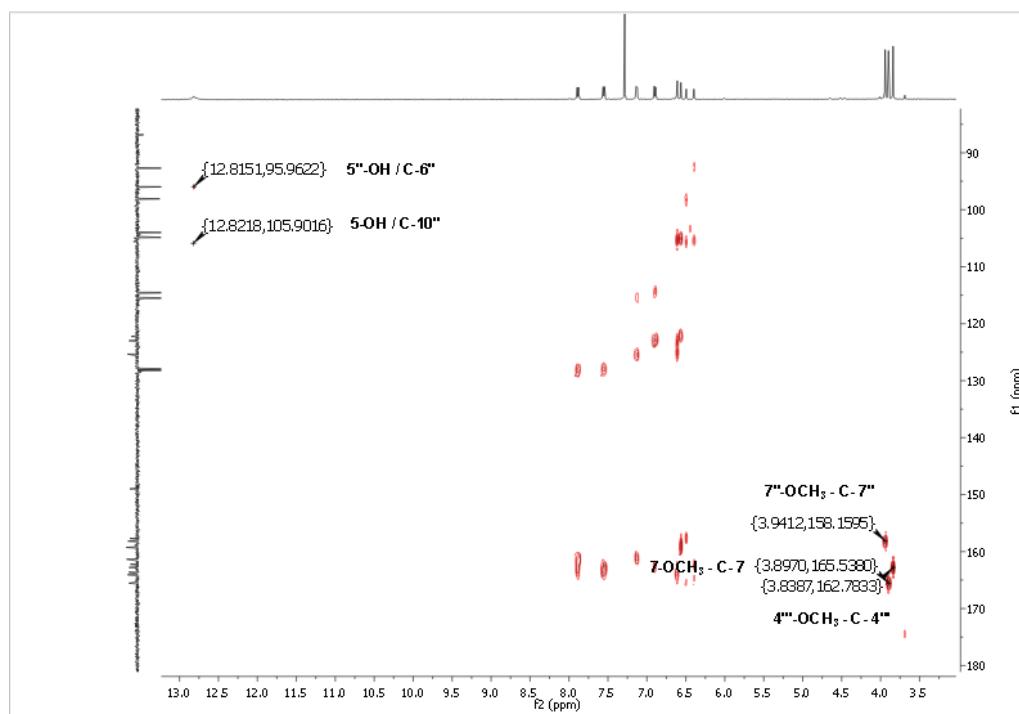


Figura 28. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância III com expansão na região de 6,8 a 7,9 ppm.

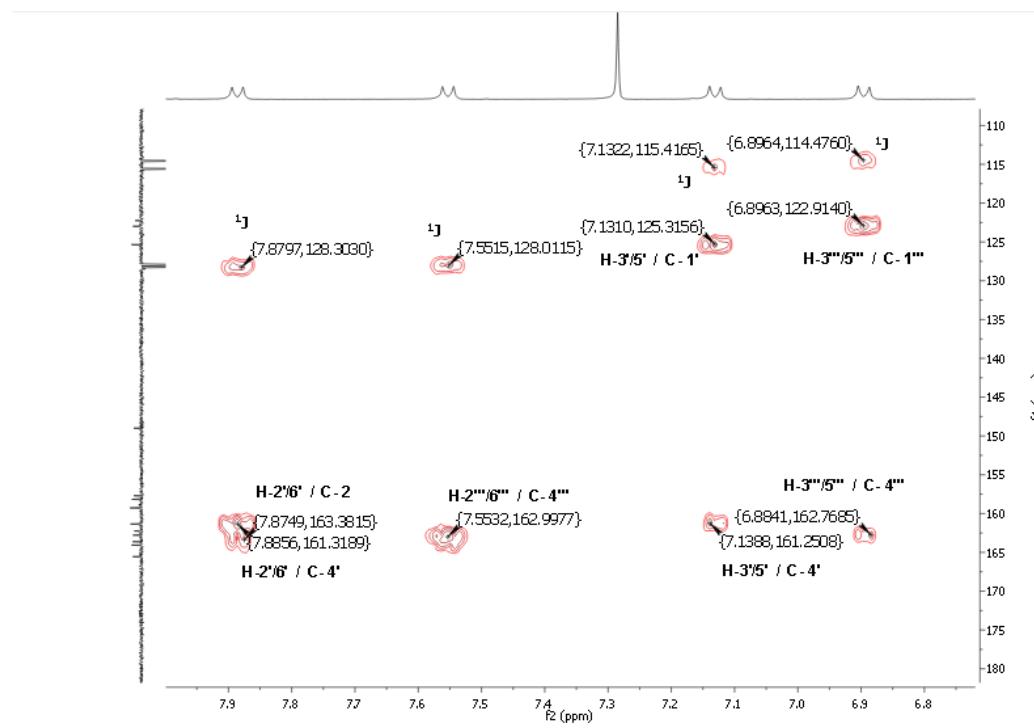
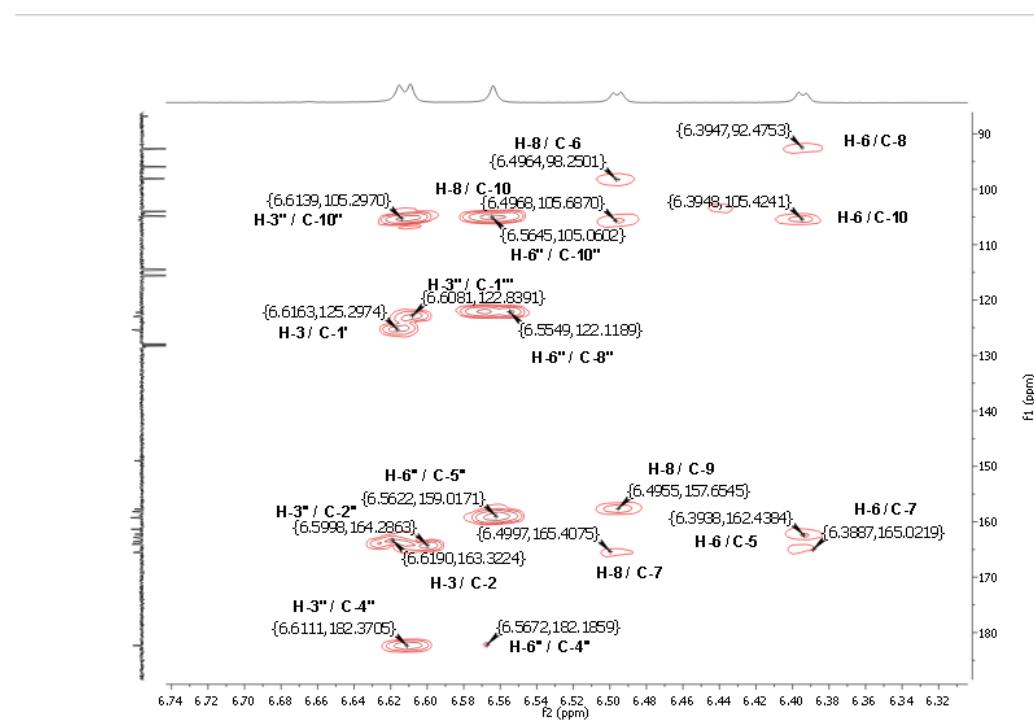


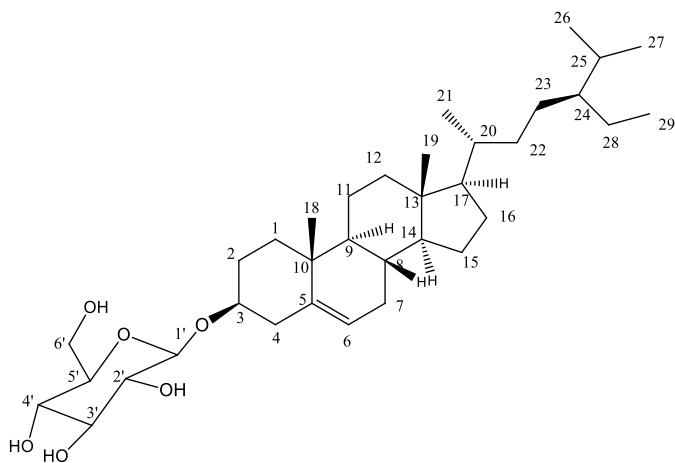
Figura 29. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância III com expansão na região de 6,3 a 6,7 ppm.



5.1.4. Substância (IV)

A substância IV (fig. 30, p. 40) é um sólido branco e amorfo, solúvel em mistura de solventes como diclorometano e metanol. O espectro de RMN de ^1H da substância (IV) (fig. 31, p. 42) demonstrou sinais na região de fitoesteróides, em região de campo alto. A presença de dois simpletos com integração para 3 hidrogênios, sendo um deles em δ_{H} 0,64, indicou a presença das metilas 18 e 19 do esqueleto esteroidal do β -sitosterol. O sinal em δ_{H} 5,33 é característico do H-6 olefinico e o sinal em δ_{H} 3,98 pode ser atribuído ao H-3 do esteroide, carbono metínico oxigenado. Além disso, o conjunto de sinais entre δ_{H} 3,8-4,60 sugere a presença de hidrogênios oximetínicos, indicando um substituinte glicopiranósideo. Um sinal esperado seria um duplo em torno de 5,02 ppm, referente ao hidrogênio anomérico de glicose com configuração β , mas que foi sobreposto pelo sinal de água do solvente em δ_{H} 5,0. No experimento DEPTQ (fig. 32, p. 42) foram observados 35 sinais de carbono, sendo 29 referentes à estrutura do esteroide e 6 à unidade osídica, que pôde ser ainda confirmada pelo sinal em δ_{C} 102,35, correspondente ao carbono anomérico C-1'. Os sinais na faixa de δ_{C} 62-79 também confirmam os outros cinco carbonos da glicose, principalmente o sinal referente ao C-6' em δ_{C} 62. Os sinais em δ_{C} 141(C) e 122(CH) são correspondentes aos carbonos C-5 e C-6 do β -sitosterol. A tabela 8 (p. 41) relaciona os valores atribuídos para (IV) e faz comparação com valores da literatura.

Figura 30. Estrutura do β -sitosterol glicosilado (3- β -O- β -D-glicopiranósil sitosterol).



Fonte: Do Autor (2025).

Tabela 8. Dados espectrométricos de RMN ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) e ^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) da substância (**IV**) em comparação com a literatura (BACKHOUSE *et al.*, 1997).

Carbono	δ_{C} (literatura)	δ_{C} Substância 4	δ_{H} (literatura)	δ_{H} Substância 4
1	37,1	37,2	1,81	-
2	29,7	30,0	2,12	-
3	78,6	77,8	3,79	3,98 (m)
4	38,7	39,1	2,69	-
5	140,5	140,6	-	-
6	121,4	121,7	5,40	5,33 (sl)
7	31,7	31,9	-	-
8	31,6	31,8	1,44	-
9	50,0	50,1	0,96	-
10	36,4	36,7	-	-
11	20,8	21,0	-	-
12	39,6	39,7	-	-
13	42,0	42,2	-	-
14	55,4	56,6	-	-
15	24,1	24,2	-	-
16	28,1	28,3	-	-
17	55,8	56,0	-	-
18	11,7	11,7	0,73	0,64 (s, 3H)
19	19,0	18,9	1,00	0,96 (s, 3H)
20	35,9	36,1	-	-
21	18,5	19,7	1,04	-
22	33,7	33,9	1,44	-
23	26,0	26,1	-	-
24	45,7	45,8	-	-
25	29,0	29,2	1,74	-
26	18,8	19,2	0,93	0,87 (d)
27	19,5	19,7	0,92	0,85 (d)
28	22,8	23,1	1,29	-
29	11,5	11,9	0,96	0,91
1'	102,5	102,3	4,90	-
2'	74,5	75,1	4,06	-
3'	78,5	78,4	4,08	-
4'	71,0	71,4	4,08	4,29
5'	78,1	78,3	3,97	4,06
6'	62,0	62,6	4,40	4,58

Figura 31. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) da substância IV.

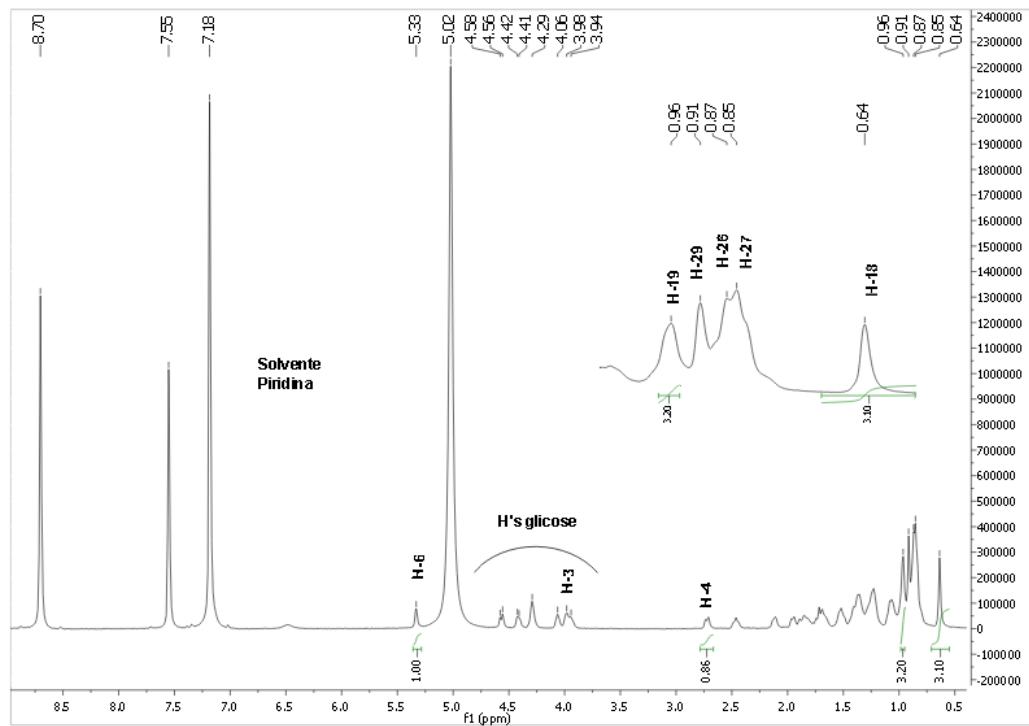
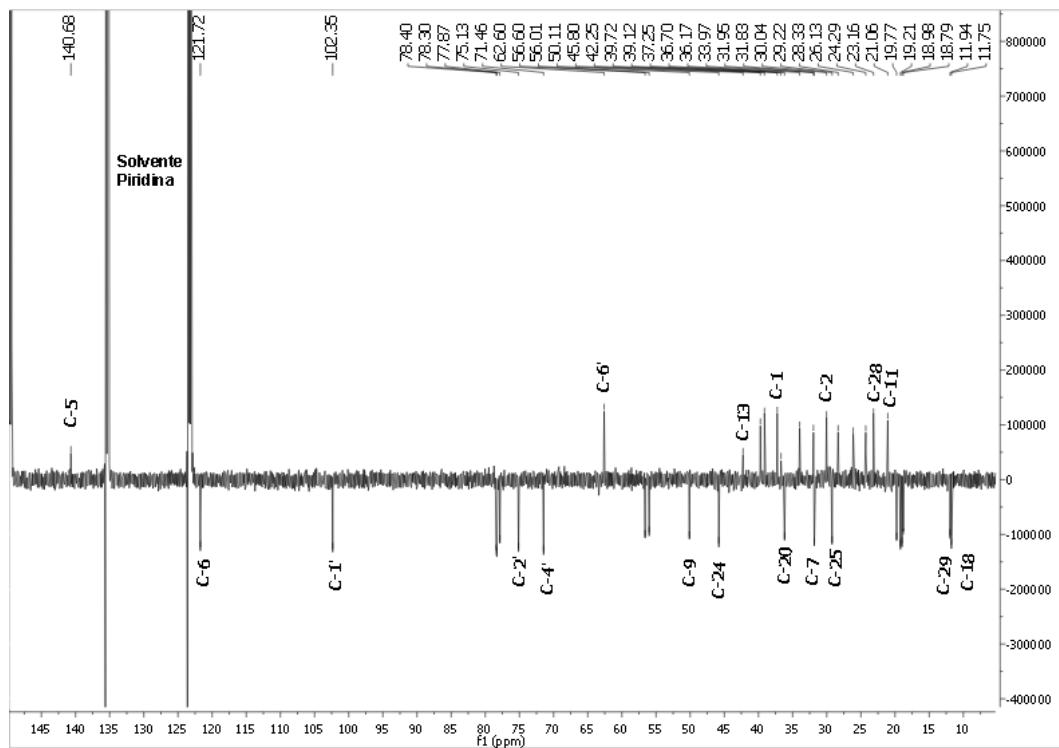


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) da substância IV.



5.1.5. Substância (V)

A substância (V) (fig. 33, p. 43) precipitou como um sólido amarelado, solúvel em metanol e acetona. A partir do espectro de RMN de hidrogênio (fig. 34, p. 45), foi possível observar os simpletos em δ_H 12,93 e 12,81, correspondentes à duas hidroxilas queladas nas posições 5 e 5'', indicando um possível esqueleto de biflavonoide. Possui também um duploto largo correspondente ao H-6' em δ_H 7,92 (1H), um duploto correspondente ao H-2' em δ_H 7,95 (1H), além do duploto em 7,14 (1H) correspondente ao H-5', o que indica um anel B 3',4'-trissubstituído de um dos monômeros de flavonoide, em um sistema ABX. Outros dois dupletos em δ_H 7,57 (2H) e δ_H 6,62 (2H) referentes aos H-2'''/H-6''' e H-3'''/H-5''' com acoplamento entre si, segundo sinais observados no 1H - 1H -COSY (fig. 36, p. 46), representam outro anel *p*-substituído em sistema AA'XX', sendo este o anel B do segundo monômero. Além disso, os simpletos em δ_H 6,62 (H-3) e 6,61 (H-3'') apresentam NOE com os respectivos H-2 e H-2'''/6''' (fig. 37, p. 46), confirmando o esqueleto flavonoídico assim como para a substância 3. O espectro de RMN de ^{13}C (fig. 35, p. 45) corrobora com o de hidrogênio, como por exemplo os sinais para as duas carbonilas queladas C-4 (182,87 ppm) e C-4'' (182,43 ppm) e sinais típicos para carbonos metínicos do anel A como C-8 e C-6 quando substituído o C-7. Neste caso, uma das informações mais importantes para determinação do esqueleto é observada no mapa de contorno 1H - ^{13}C -HMBC (fig. 39, p. 47), onde H-2' (δ_H 7,95) apresenta 3J com o carbono 8'' (δ_C 103,8), indicando a conexão C-C 3'-8''. O espectro de hidrogênio não apresentou sinais para outros substituintes como grupos prenila e metoxilas e os dados são apresentados na tabela 9 (p. 44).

Figura 33. Estrutura da amentoflavona (3'-8''- biapigenina).

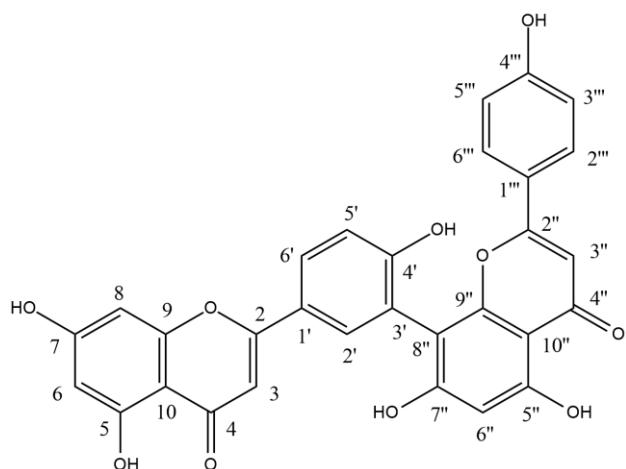


Tabela 9. Dados espectrométricos de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) e ^{13}C (125 MHz, CD_3OD), 1D e 2D, da substância **V**.

C	δ_{C}	δ_{H} (mult, nº de H, J em Hz)	${}^n\text{J}_{\text{H-C}}$	$^1\text{H} - ^1\text{H-COSY}$	NOE
2	164,7	-	-	-	-
3	101,9	6,62 (s, 1H)	C-10, C-1', C-2, C-4	-	H-2'
4	182,4	-	-	-	-
5	161,7	-	-	-	-
6	98,7	6,20 (d, 1H, 1,5Hz)	C-8, C-10, C-5, C-7	-	-
7	164,6	-	-	-	-
8	93,7	6,43 (d, 1H, 1,5Hz)	C-6, C-10, C-7, C-9	-	-
9	158,0	-	-	-	-
10	104,0	-	-	-	-
1'	121,8	-	-	-	-
2'	131,4	7,94 (d, 1H, 1,9Hz)	C-8'', C-6', C- 4', C-2	-	H-3
3'	120,1	-	-	-	-
4'	159,5	-	-	-	-
5'	115,8	7,13 (d, 1H, 8,6Hz)	C-1', C-3', C-4'	H-6'	-
6'	127,5	7,91 (dl, 1H, 8,6Hz)	C-2', C-4', C-2	H-5'	-
2''	164,5	-	-	-	-
3''	102,6	6,61 (s, 1H)	C-10'', C-4''	-	H-2'''/6'''
4''	182,8	-	-	-	-
5''	161,1	-	-	-	-
6''	98,4	6,39 (s, 1H)	C-10'', C-5''	-	-
7''	161,9	-	-	-	-
8''	103,8	-	-	-	-
9''	155,0	-	-	-	-
10''	103,9	-	-	-	-
1'''	121,8	-	-	-	-
2'''/6'''	127,9	7,53 (d, 2H, 8,6Hz)	C-4''', C-2'''	H-3'''/5'''	H-3'''
3'''/5'''	115,4	6,74 (d, 2H, 8,6Hz)	C-1''', C-4'''	H-2'''/6'''	-
4'''	161,1	-	-	-	-
5-OH	-	12,63 (s, 1H)	-	-	-
5''-OH	-	12,81 (s, 1H)	-	-	-

Figura 34. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) da substância V.

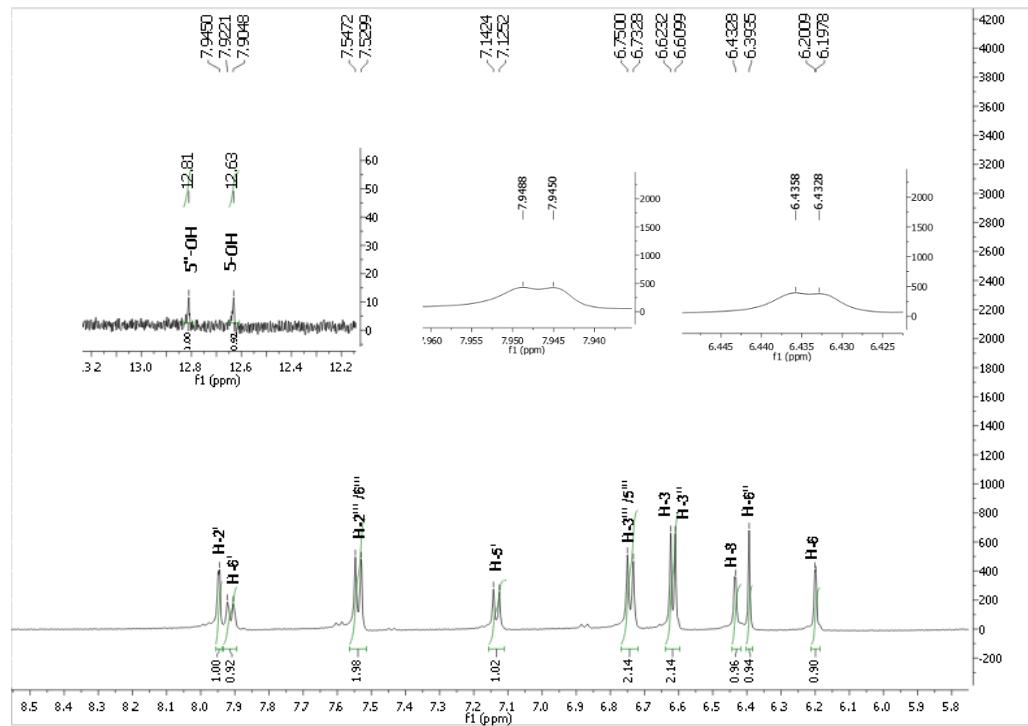


Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) da substância V.

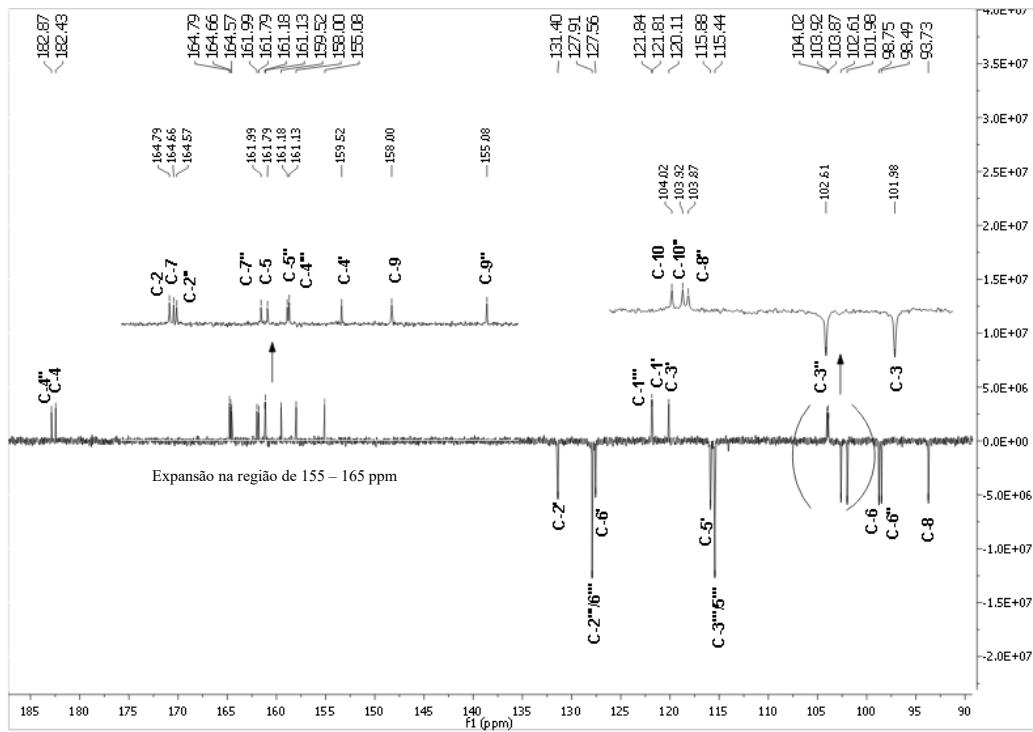


Figura 36. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -COSY (500 MHz, CD_3OD) da substância V com recorte na região de hidrogênios em sistemas aromáticos.

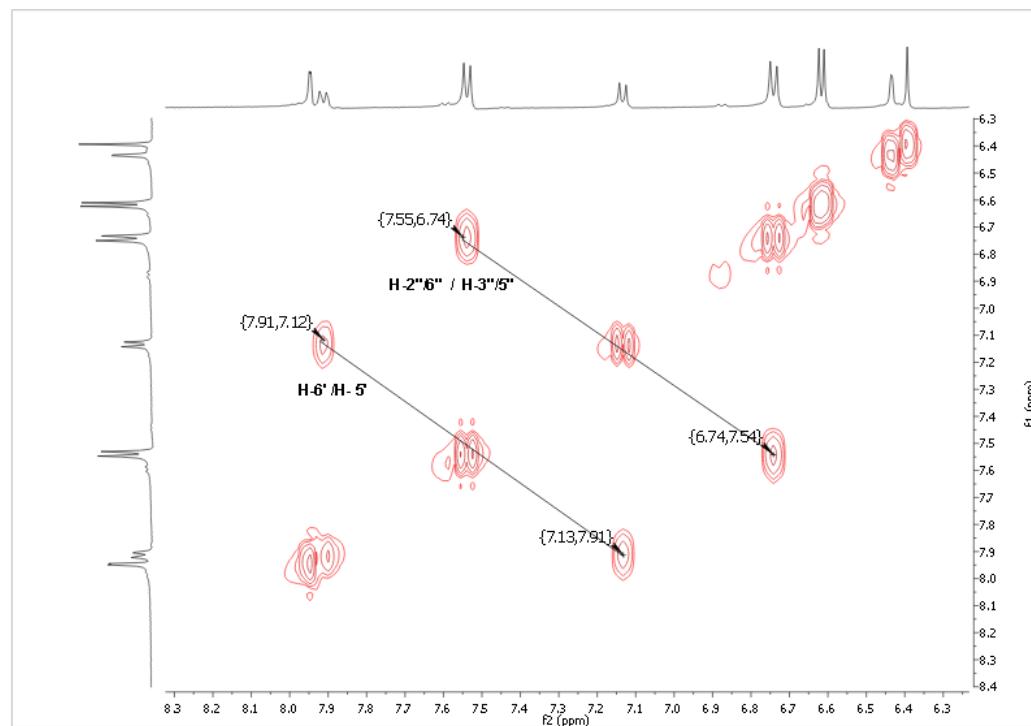


Figura 37. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -NOESY (500 MHz, CD_3OD) da substância V com recorte na região de hidrogênios em sistemas aromáticos.

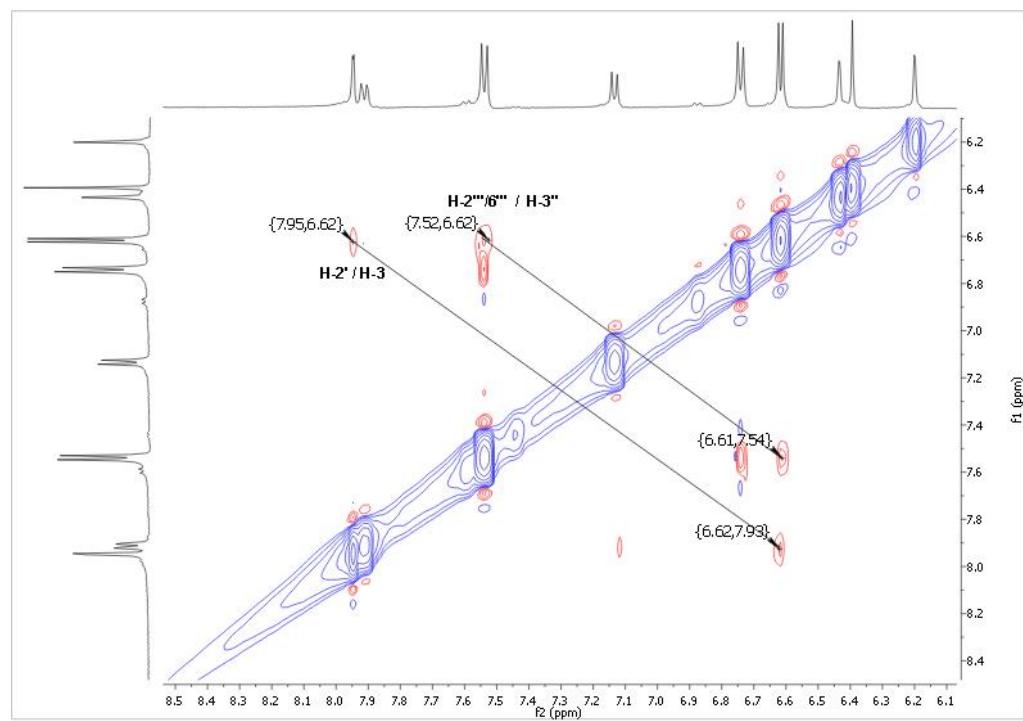


Figura 38. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HSQC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância V.

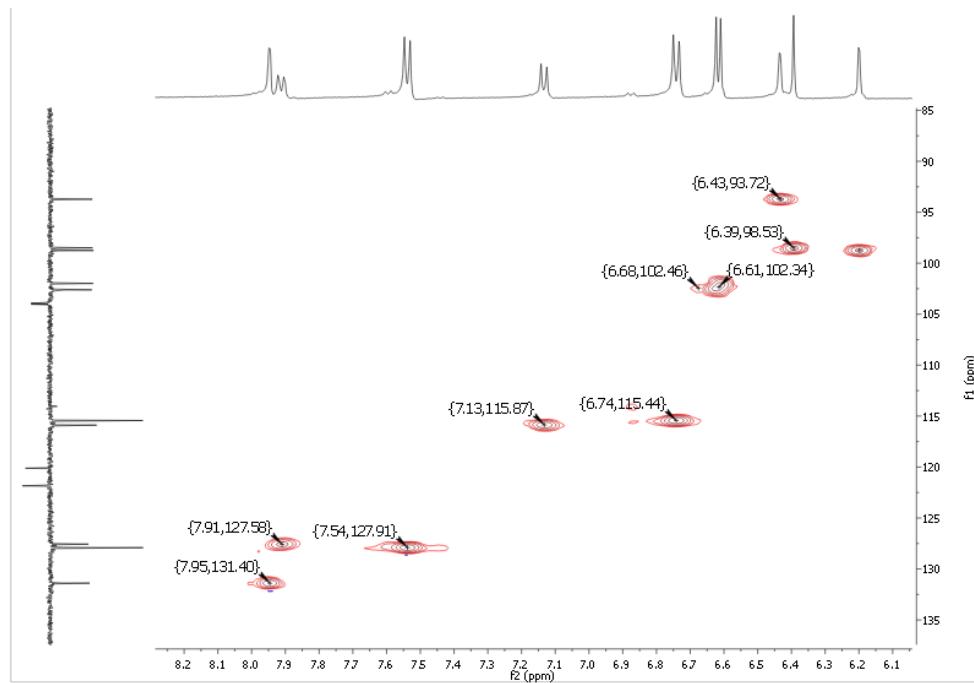


Figura 39. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância V com expansão na região de 6,9 a 8,2 ppm.

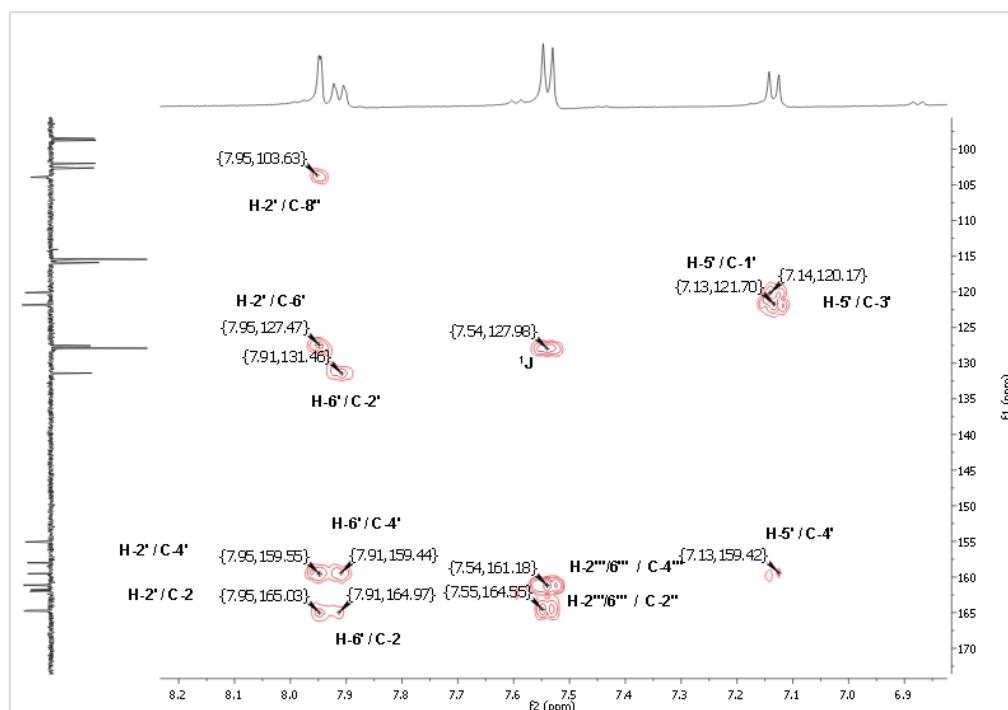
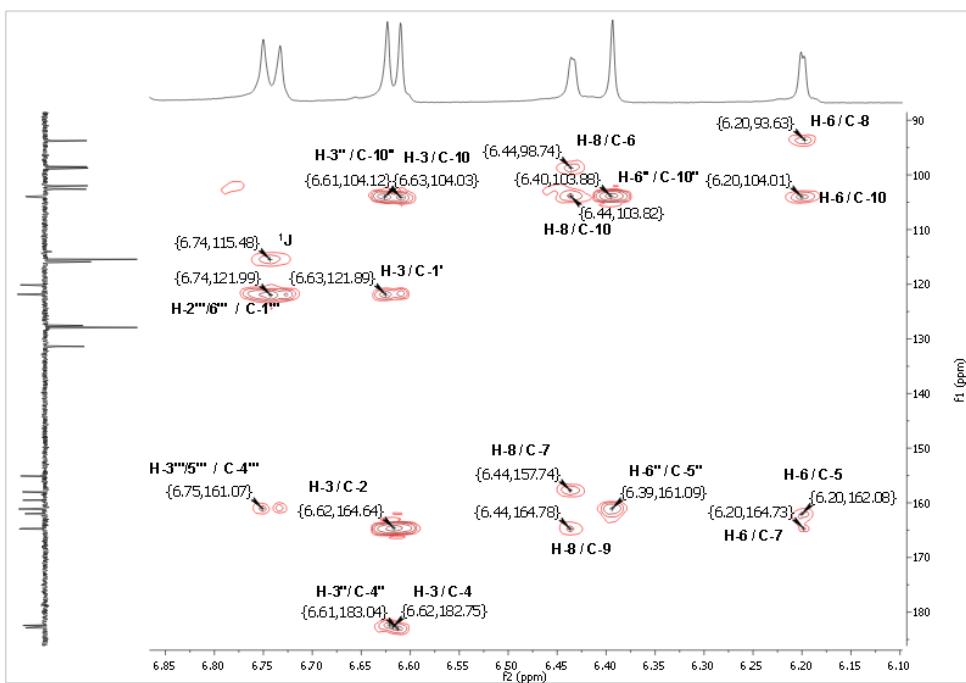


Figura 40. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância V com expansão na região de 6,1 a 6,8 ppm.

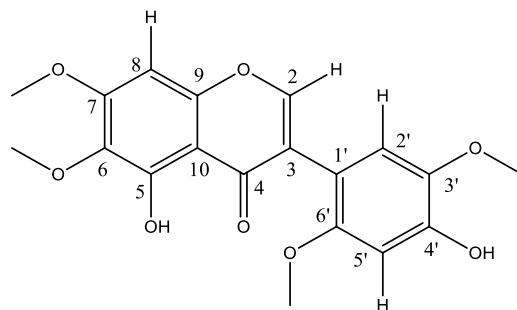


5.1.6. Substância (VI)

A substância (VI) precipitou como um cristal bege, solúvel em diclorometano. A identificação dessa substância foi feita via análise de espectros de RMN ^1H (fig. 42, p. 50) e ^{13}C (fig. 43, p. 50), que demonstrou sinais de hidrogênio característicos do esqueleto de flavonoide, como o simpleto correspondente ao H-8 em δ_{H} 6,49, e o sinal bastante desprotegido da hidroxila quelatogênica em δ_{H} 12,81. Um simpleto em δ_{H} 7,92 (1H), conectado ao carbono em δ_{C} 153,1 (fig. 45, p. 51), devido ao alto valor de deslocamento químico, foi atribuído ao H-2 diante da desproteção do carbono metínico pela ressonância da carbonila α,β -insaturada com o sistema aromático. H-2, por sua vez apresentou NOE (fig. 44, p. 51) com H-2' do anel C. Esses dados permitiram inferir que o esqueleto seria do tipo isoflavona. Na região de hidrogênios em sistemas aromáticos, ocorreram apenas simpletos. A presença de quatro simpletos próximos a δ_{H} 3,9, com integração para 3H cada, indicam quatro metoxilas, e a posição destas pôde ser definida via experimentos ^1H - ^1H -NOESY (fig. 44, p. 51) e ^1H - ^{13}C -HMBC (fig. 47, p. 52), além do efeito mesomérico apresentado por estas. O sinal em δ_{H} 3,98 foi atribuído a 7-OCH₃ devido ao 3J com o carbono em δ_{C} 158, atribuído ao C-7 diante do alto valor de deslocamento químico (*p*-carbonila) e pelo fato dessa metoxila apresentar NOE com H-8. 6'-OCH₃ também

apresentou NOE com H-5', permitindo definir sua posição. 6-OCH₃ e 3'-OCH₃ apresentaram, respectivamente, ³J com C-6 e C-3', sendo C-3' atribuído como δ_C 135,7 devido ao efeito *ortho* de proteção da hidroxila. Esta substância não foi encontrada na literatura até o momento e a **tabela 10** (p. 49) reúne os dados obtidos por RMN ¹H e ¹³C:

Figura 41. Estrutura da 5,4'-diidroxi-6,7,3',6'-tetrametóxiisoflavona.



Fonte: Do autor (2025).

Tabela 10. Dados de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) e ¹³C (DEPTQ, 125 MHz, CDCl₃) da substância VI.

C	δ _C	δ _H (m, J em Hz, nº de H)	ⁿ J _{H-C}	NOE
2	153,1	7,92 (s, 1H)	C-3, C-9, C-4, C-1'	H-2'
3	126,6	-	-	-
4	180,8	-	-	-
5	153,4	-	-	-
6	132,8	-	-	-
7	159	-	-	-
8	90,4	6,49 (s, 1H)	C-10, C-6, C-9, C-7, C-4	7-OCH ₃
9	153,5	-	-	-
10	106	-	-	-
1'	123,5	-	-	-
2'	108	6,72 (s, 1H)	C-1', C-3', C- 6'	H-2
3'	135,7	-	-	-
4'	149,4	-	-	-
5'	105,4	6,76 (s, 1H)	C-1', C-3', C- 4'	6'-OCH ₃
6'	152,5	-	-	-
7-OCH ₃	56,0	3,98 (s, 1H)	C-7 (158)	H-8
6-OCH ₃	61,0	3,94 (s, 1H)	C-6 (132)	-
3'-OCH ₃	56,3	3,95 (s, 1H)	C-3' (135)	-
6'-OCH ₃	60,8	3,93 (s, 1H)	C-6' (152)	H-5'
5-OH	-	12,81 (s, 1H)	C-10 (106), C-6 (132), C-5 (153)	-

Figura 42. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da substância VI.

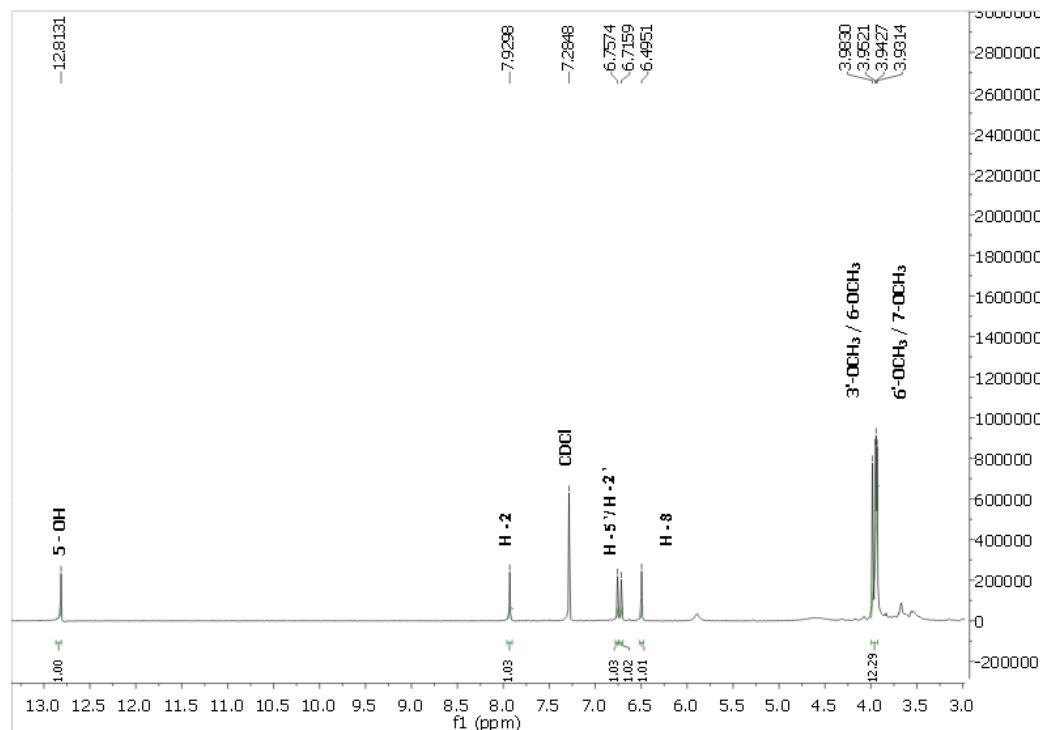


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da substância VI.

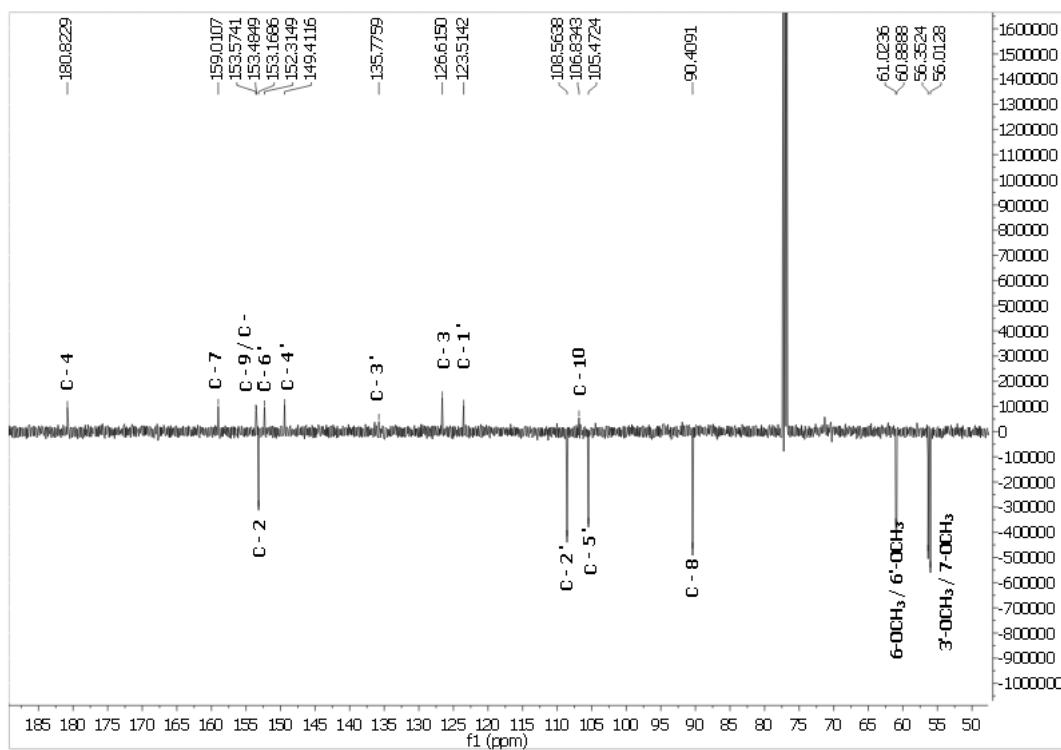


Figura 44. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -NOESY (500 MHz, CDCl_3) da substância VI com recorte na região de hidrogênios em sistemas aromáticos.

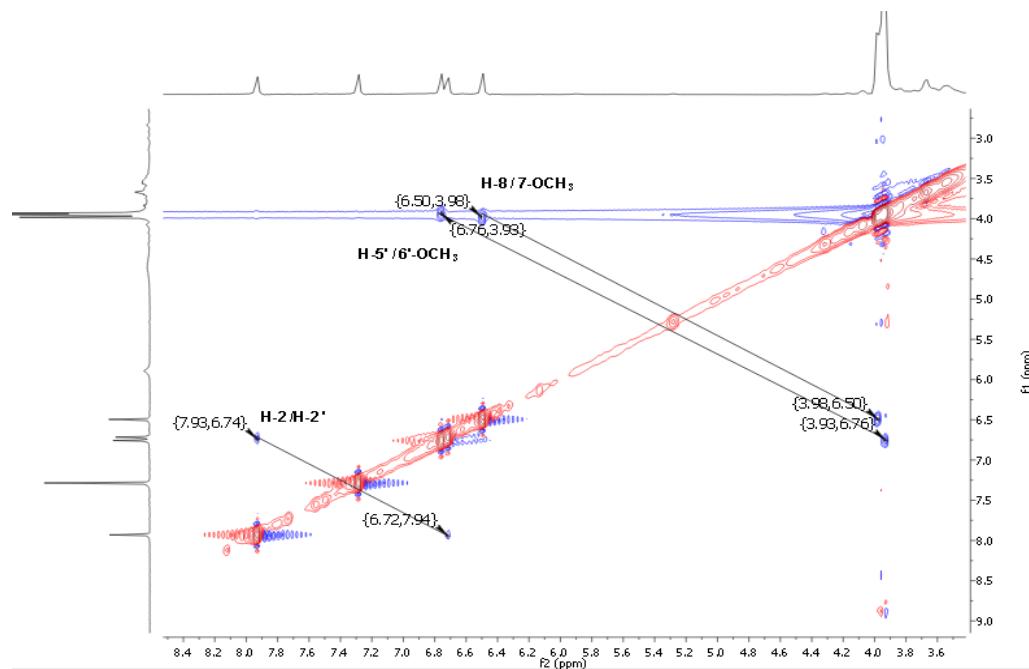


Figura 45. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HSQC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância VI.

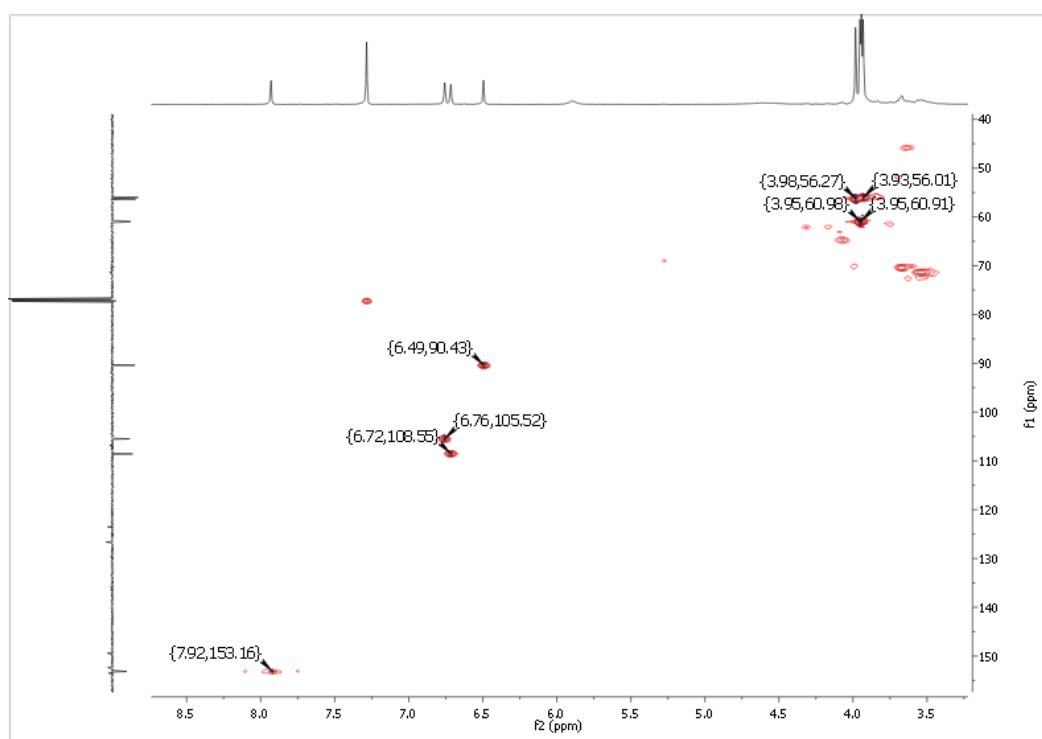


Figura 46. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância VI.

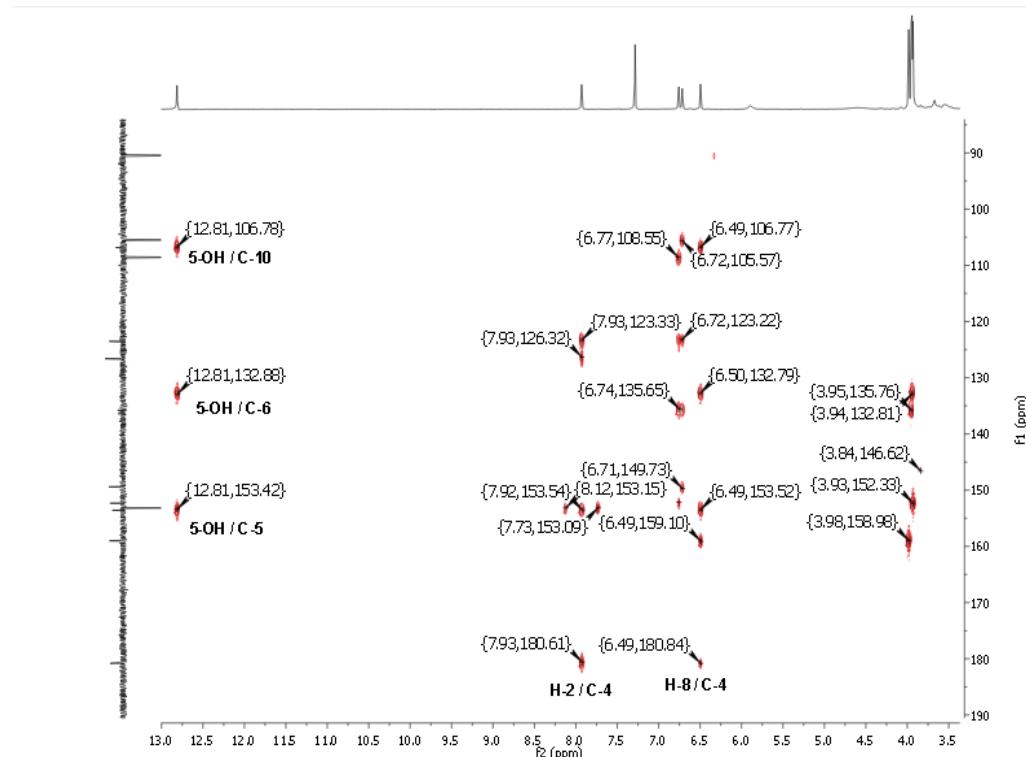
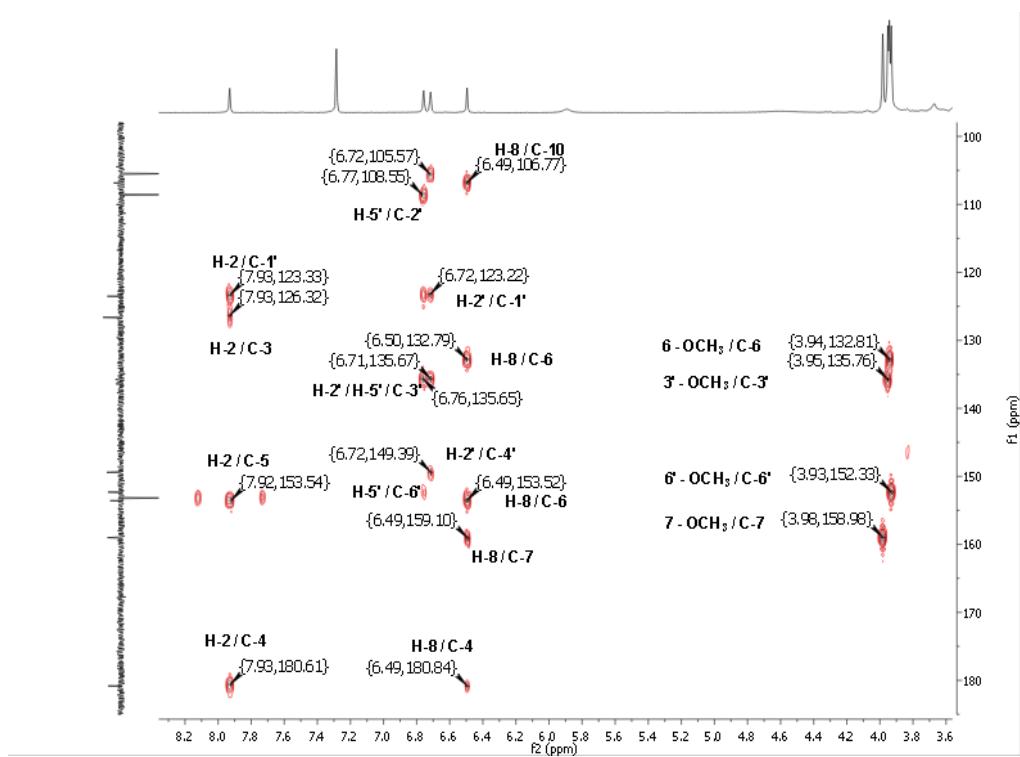


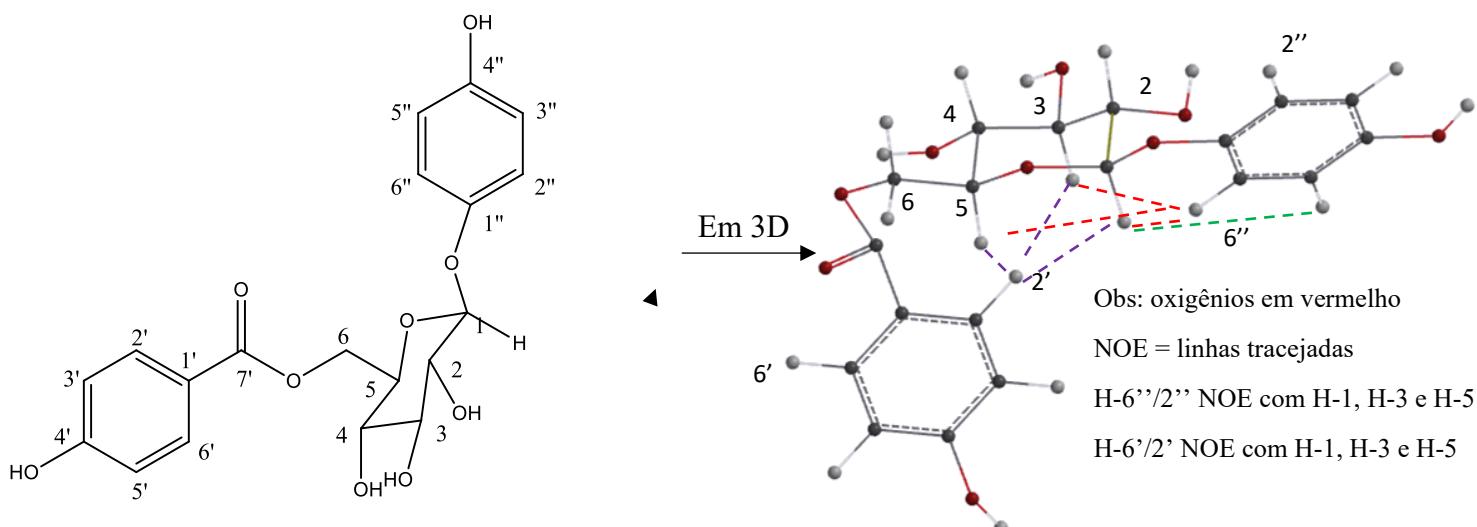
Figura 47. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CDCl_3) da substância VI com expansão na região de 3,6 a 8,2 ppm.



5.1.7. Substância (VII)

A substância (VII) precipitou como um sólido alaranjado amorfado, solúvel apenas em metanol. A partir do espectro de RMN ^1H (fig. 49, p. 54), foi possível observar a presença de dois pares de dupletos, cada um com integração para 2H, acoplando entre si (δ_{H} 6,96 e 6,61; δ_{H} 7,89 e 6,82) – confirmado via ^1H - ^1H -COSY (fig. 51, p. 55) – indicando dois sistemas *p*-substituídos. Sinais na região de δ_{H} 3,3 – 4,9 sugeriram a presença de hidrogênios oximetínicos, indicando uma unidade de glicopiranose. No RMN ^{13}C (fig. 50, p. 55) foi possível observar os 6 sinais da unidade osídica, incluindo o carbono anomérico C-1 em δ_{C} 102,2. O duploto em δ_{H} 4,75 foi atribuído ao H-1, com $J = 6,6$ Hz, compatível com $J_{\text{ax,ax}}$ de β -glicosídeos. Foram observados NOE (fig. 52, p. 56) entre hidrogênios da unidade osídica com hidrogênios das duas unidades aromáticas, que são demonstrados na representação em 3D abaixo. Uma das unidades é conectada por um éster (δ_{C} 166,8), e este foi atribuído como ligado ao C-6 da glicose devido ao 3J observado no mapa de contorno ^1H - ^{13}C -HMBC (fig. 54, p. 57). O alto valor de deslocamento de H-2'/6' também permitiu inferir a conexão com a carbonila devido ao efeito *ortho* de desproteção deste grupo. Outra forma de ratificar esta conectividade foi o 3J apresentado pelo H-1 com o C-1'' (δ_{C} 150,8), bastante desblindado pela ligação com o oxigênio. A tabela 11 (p. 54) contém os dados de RMN ^1H e ^{13}C da substância (VII), também conhecida como lanceolosídeo A (fig. 48, p. 53) (VELANDIA *et al.*, 2002).

Figura 48. Estrutura do Lanceolosídeo A, 2D e 3D



Fonte: Do Autor (2025).

Tabela 11. Dados de ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) e ^{13}C (DEPTQ, 125 MHz, CD_3OD) da substância (VII).

Carbono	δ_{C}	δ_{H} (mult, n° de H, J em Hz)	${}^n\text{J}_{\text{H-C}}$	^1H - ^1H -COSY	NOE
1	102,2	4,75 (d, 1H, 6,6 Hz)	C-1'', C-2	H-2	H-2''/6'', H-2'/6', H-3''/5'', H-3, H-5
2	76,5	3,48 (m)	C-3, C-1	H-1	
3	73,5	3,47 (m)	C-2		H-1, H-2'/6', H-3'5'
4	70,7	3,43 (m)	C-6, C-2	H-5	H-6
5	74,2	3,73 (m)	C-6, C-4, C-1	H-6, H-4	H-2'/6', H-3'5', H-1
6	63,5	4,68 (dd, 1H, 11,7Hz) / 4,35 (dd, 1H, 9,1Hz)	C-5, C-4, C-7'	H-5	H-4
1'	119,2	-	-	-	-
2'/6'	131,5	7,89 (d, 2H, 8,0Hz)	C-3'5', C-7', C-4'	H-3'5'	H-1, H-3, H-5
3'5'	115,5	6,82 (d, 2H, 7,7Hz)	C-4', C-1'	H-2'/6'	
4'	164,7	-	-	-	-
7'	166,8	-	-	-	-
1''	150,8	-	-	-	-
2''/6''	118,1	6,96 (d, 2H, 7,9Hz)	C-4'', C-1''	H-1, H-3''/5'	H-1, H-3, H-5
3''/5''	115,1	6,61 (d, 2H, 7,7Hz)	C-4'', C-1''	H-2''/6''	H-1
4''	152,5	-	-	-	-

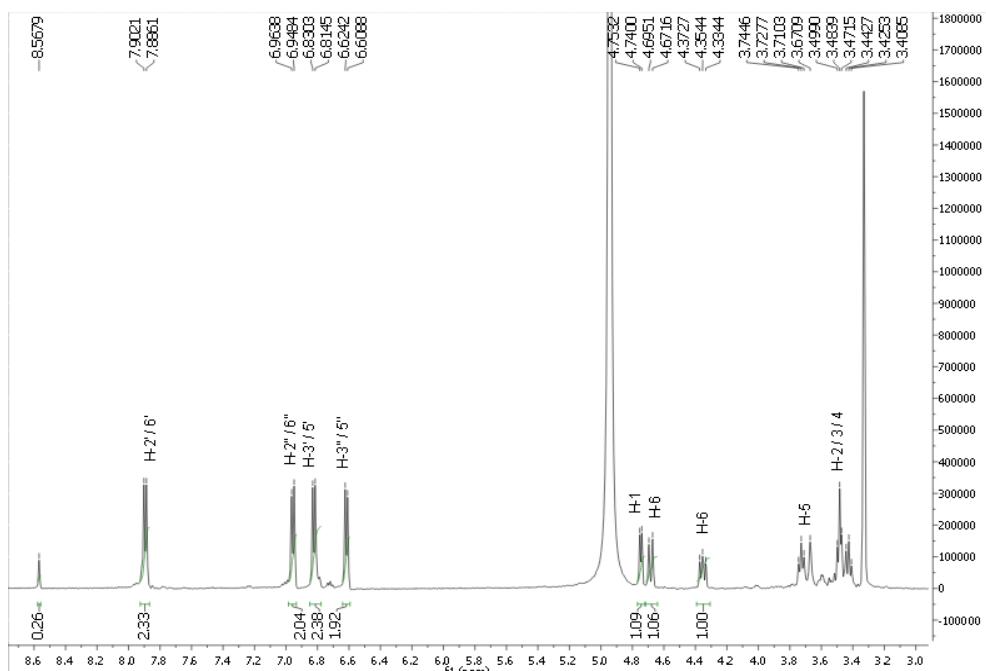
Figura 49. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) da substância VII.

Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) da substância VII.

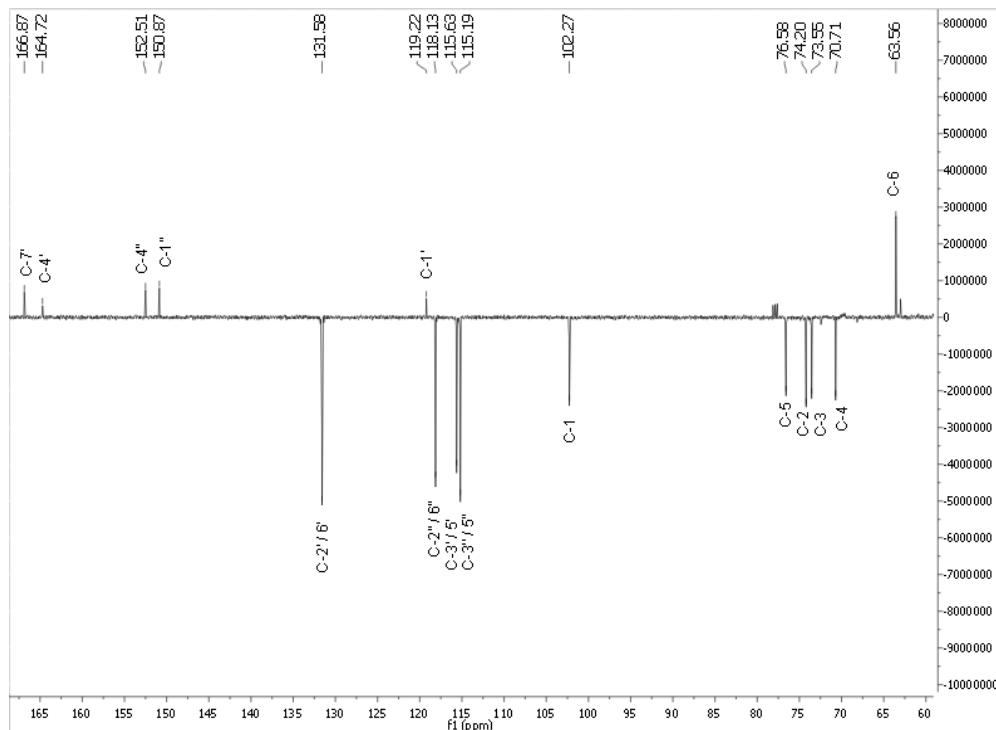


Figura 51. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -COSY (500 MHz, CD_3OD) da substância VII.

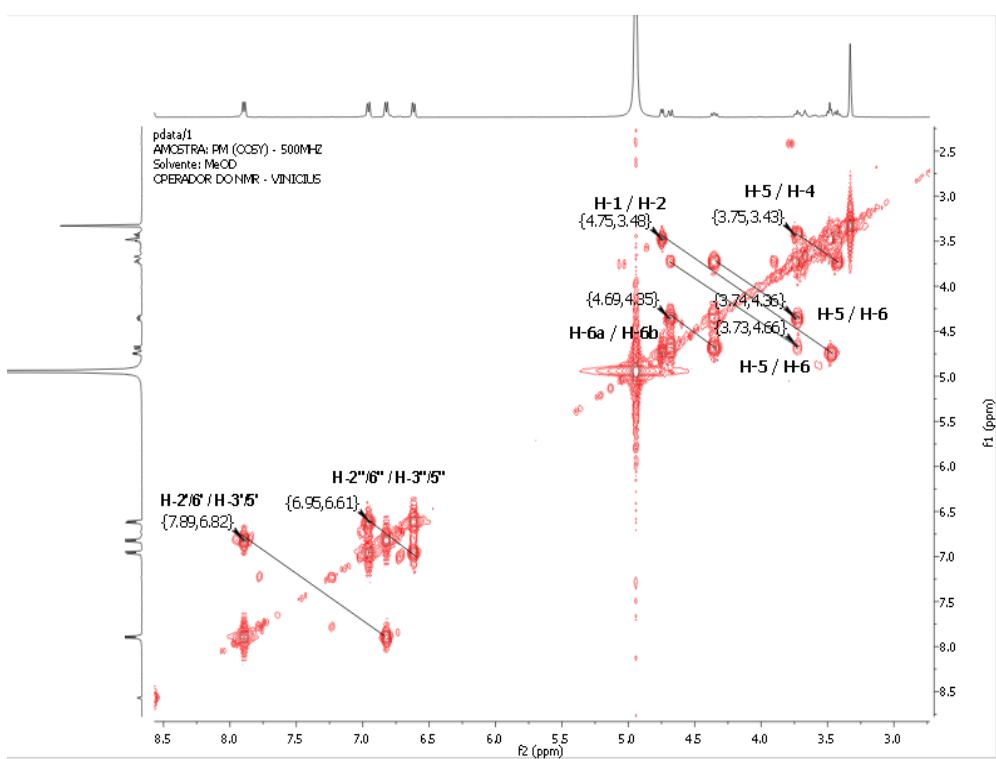


Figura 52. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -NOESY (500 MHz, CD_3OD) da substância VII.

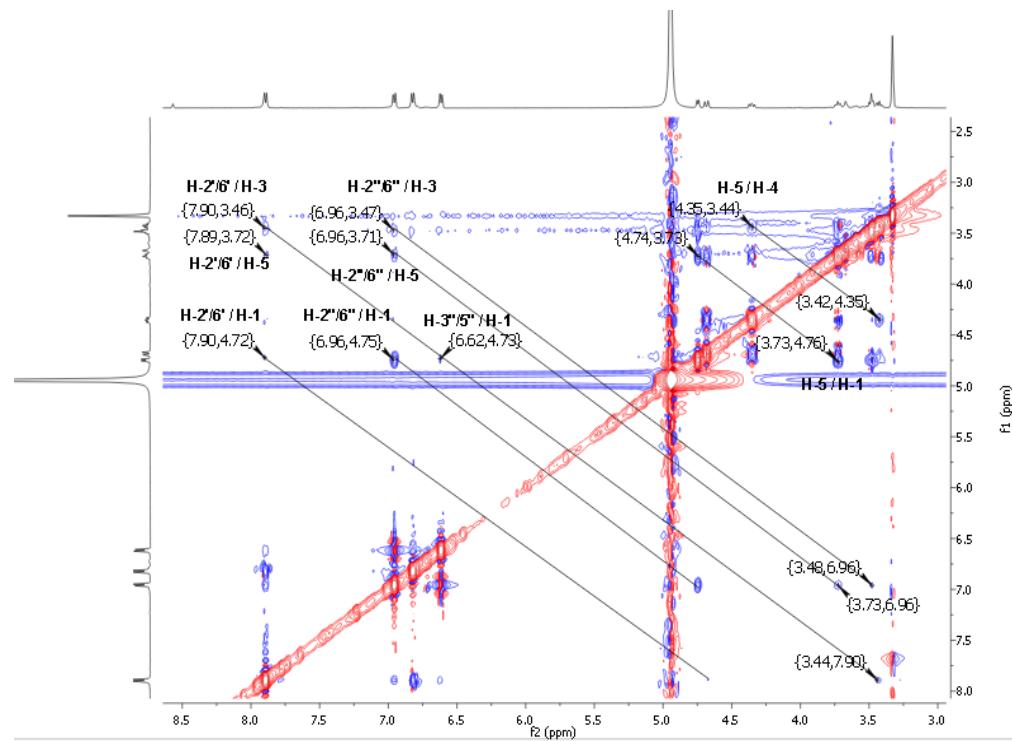


Figura 53. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HSQC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância VII.

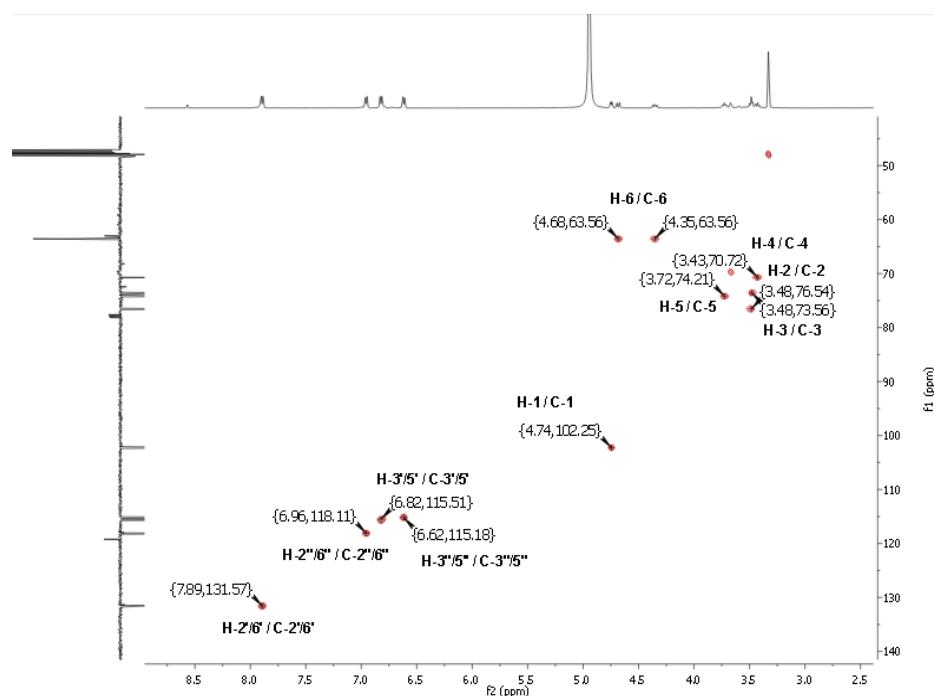


Figura 54. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância VII com expansão na região de 2,9 a 5,2 ppm.

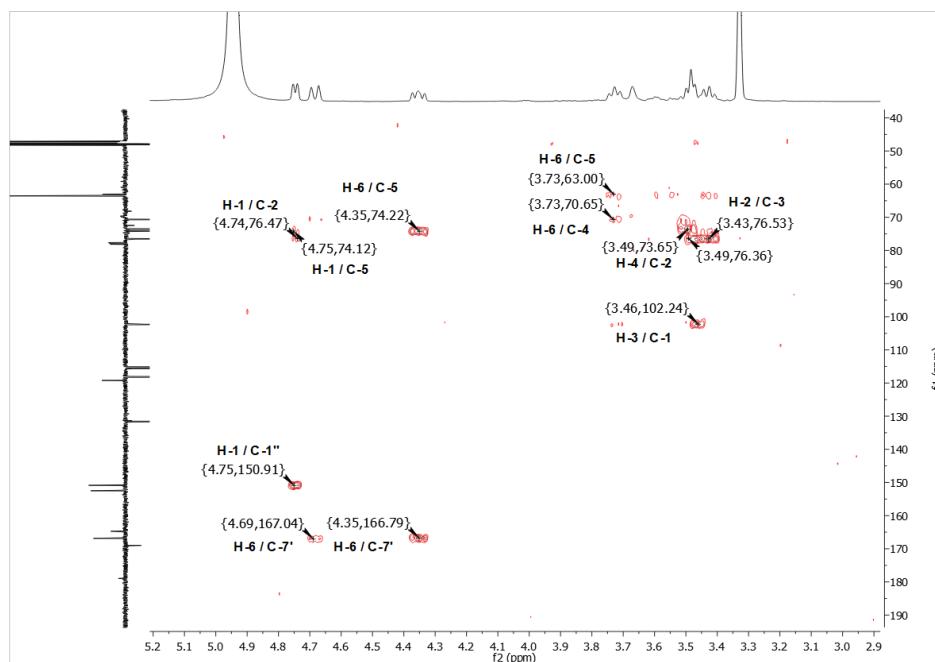
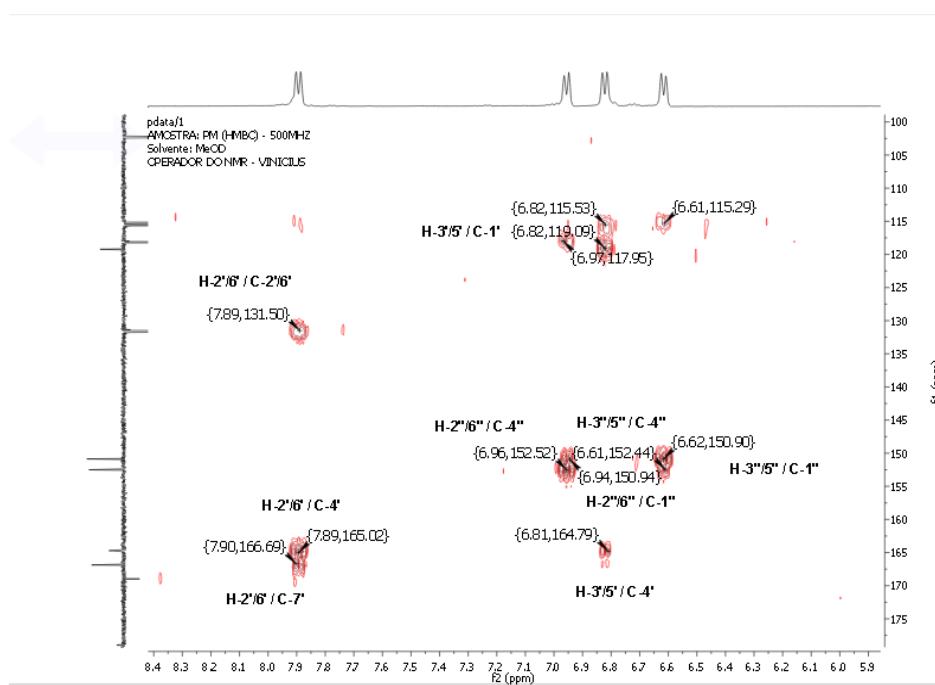


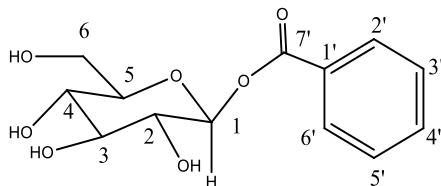
Figura 55. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância VII com expansão na região de 5,9 a 8,4 ppm.



5.1.8. Substância (VIII) em mistura com (VII)

A mistura de substâncias se apresentou como um óleo de coloração alaranjada, solúvel em metanol. Na análise de espectros de RMN ^1H e ^{13}C unidimensionais, notou-se a presença dos sinais referentes à substância (VII), destacadas em vermelho nas **figuras 57 e 58**. Por exclusão, os outros sinais foram analisados, ocorrendo um duplo referente a um segundo hidrogênio anomérico em δ_{H} 5,7 ($J=7,7$ Hz), indicando um segundo β -glicosídeo. É notado um tripleto em δ_{H} 7,9, referente ao H-4', junto ao duplo referente aos H-2'/6', ambos em deslocamentos químicos próximos devido ao efeito de desproteção da carbonila. Também ocorre um tripleto em δ_{H} 6,8, referente aos H-3'/5'. No espectro ^1H - ^1H -COSY é observado acoplamento de H-2'/6' e H-3'/5' (**figura 59**, p. 60), confirmando o sistema aromático. No experimento de ^1H - ^{13}C -HSQC, é observado o valor de δ_{c} 94 para o carbono anomérico, bem como δ_{c} 131,5 para o C-4'. No experimento de ^1H - ^{13}C -HMBC (**fig. 61**, p. 61) são notados $^nJ_{\text{H-C}}$ entre todos os sinais dos hidrogênios no sistema aromático de (VIII) indicando que não há substituição no anel aromático da substância (VIII). Confirmado a ligação entre a carbonila do ácido benzóico com a unidade osídica, no experimento de ^1H - ^{13}C -HMBC há $^3J_{\text{H-C}}$ entre o H-1 e a carbonila em δ_{c} 165,1. Os sinais entre δ_{c} 63-75 indicam a unidade osídica como sendo uma glicose. Estes dados permitem inferir a presença do derivado glicosilado do ácido benzoico. A **tabela 12** (p. 59) compara os valores para a substância (VII) e (VIII). É possível que alguns valores de deslocamentos químicos, como os de H-2/6' da substância (VII) estejam levemente alterados em comparação com a substância pura devido a interações entre as moléculas.

Figura 56. Estrutura do derivado glicosilado do ácido benzoico.



Fonte: Do autor (2025).

Tabela 12. Dados de ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) e ^{13}C (DEPTQ, 125 MHz, CD_3OD) das substâncias (VII+VIII).

	Substância (7)					Substância (8)				
	HSQC		HMBC	COSY		HSQC		HMBC	$^{13}\text{J}_{\text{H-C}}$	COSY
	δ_{H}	δ_{C}	$^{13}\text{J}_{\text{H-C}}$		δ_{H}	δ_{C}	$^{13}\text{J}_{\text{H-C}}$			
C										
1	102,2	4,75 (d, 7,3 hz, 1H)	C-1'', C-2	-	94,5	5,72 (d, 7,7 hz, 1H)	C-7'	-	H-2	
2	76	3,49 (m, 1H)	-	-	76	3,49 (m, 1H)	-	-	H-1	
3	73,5	3,4-3,6 (m, 1H)	C-2	-	73,5	3,4-3,6 (m, 1H)	C-2	-	-	
4	72	3,4-3,6 (m, 1H)	-	-	72	3,4-3,6 (m, 1H)	-	-	-	
5	74	3,73 (m, 1H)	-	-	70	3,43 (m, 1H)	-	-	-	
6	63,1	4,36 (m, 2H)	C-7', C-5	-	63,6	4,36 (ddd, hz, 2H)	C-5	-	-	
1'	120,7	-	-	-	120,7	-	-	-	-	
2''/6'	131,5	7,98 (d, 7 hz, 2H)	C-3'IC-5', C-7'	H-3''S'	131,9	7,92 (d, 8,7 hz, 2H)	C-7', C-4'	H-3''S'		
3''/5'	114,8	6,88 (d, 8,7 hz, 2H)	C-1', C-4', C-7', C-1'	H-2''/6'	114,7	6,85 (t, 8,7 hz, 2H)	C-1', C-4', C-7', C-1'	H-2''/6'		
4'	162,2	-	-	-	131,5	7,91 (t, 7 hz, 1H)	C-3', C-5'			
7'	166,5	-	-	-	165,1	-	-	-	-	
1''	150,8	-	-	-	-	-	-	-	-	
2''/6''	118,1	6,95 (d, 8,9 hz, 2H)	C-1'', C-4''	H-3''/S''	-	-	-	-	-	
3''/5''	115,3	6,62 (d, 8,9 hz, 2H)	C-1'', C-4''	H-2''/6''	-	-	-	-	-	
4''	152,4	-	-	-	-	-	-	-	-	

Figura 57. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) das substâncias VII+VIII.

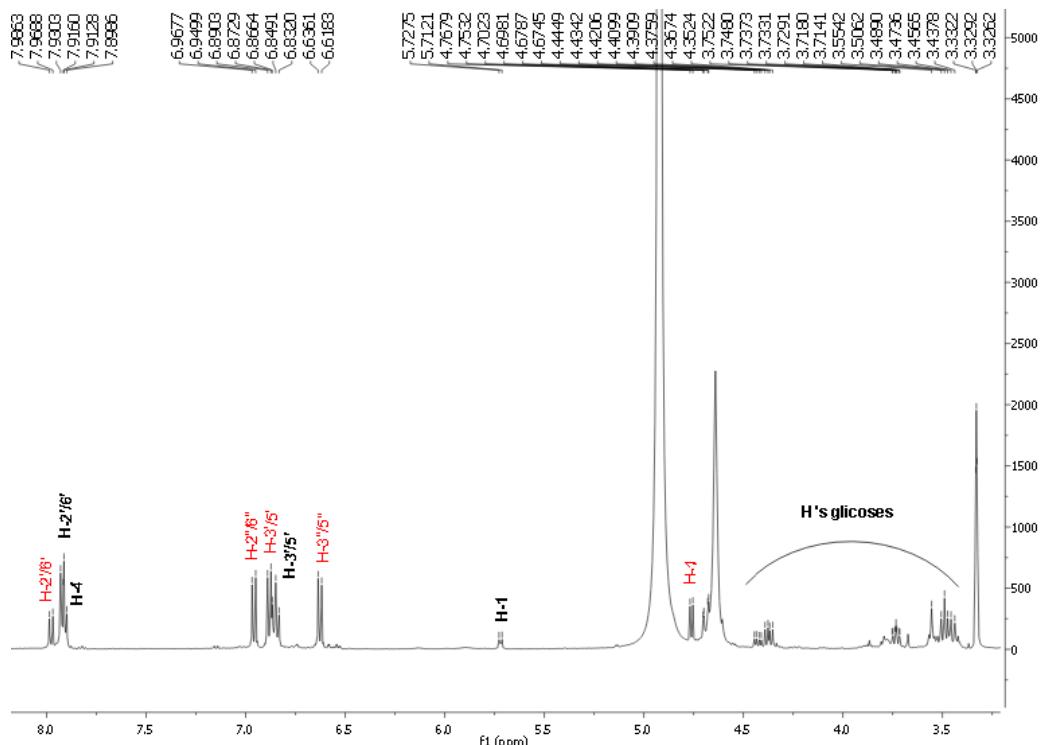


Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) das substâncias **VII+VIII**.

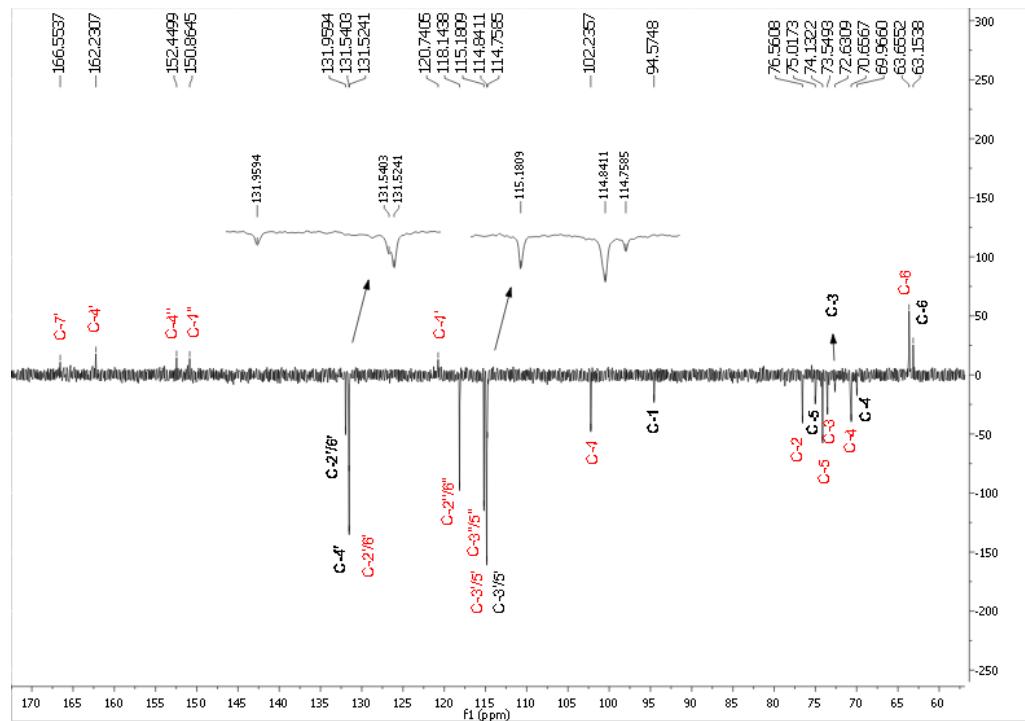


Figura 59. Mapa de contorno do experimento $^1\text{H} - ^1\text{H}$ -COSY (500 MHz, CD_3OD) das substâncias **VII+VIII**.

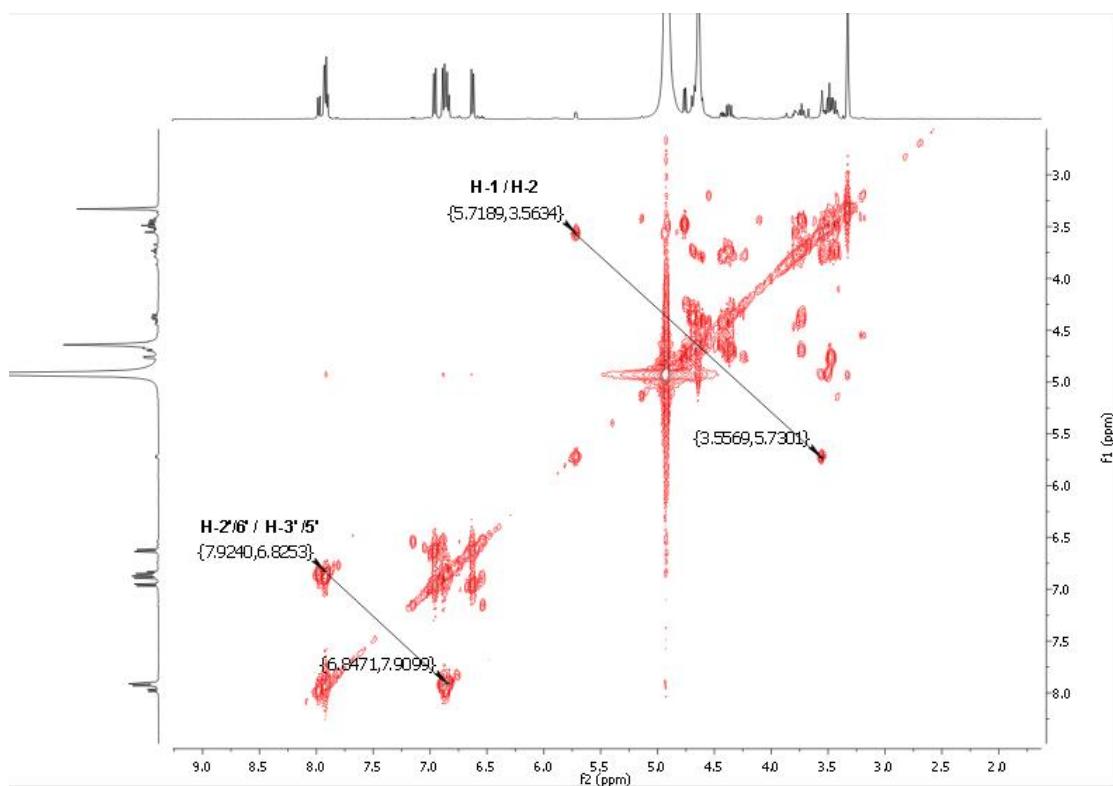


Figura 60. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HSQC (500/125 MHz, CD_3OD) das substâncias VII e VIII.

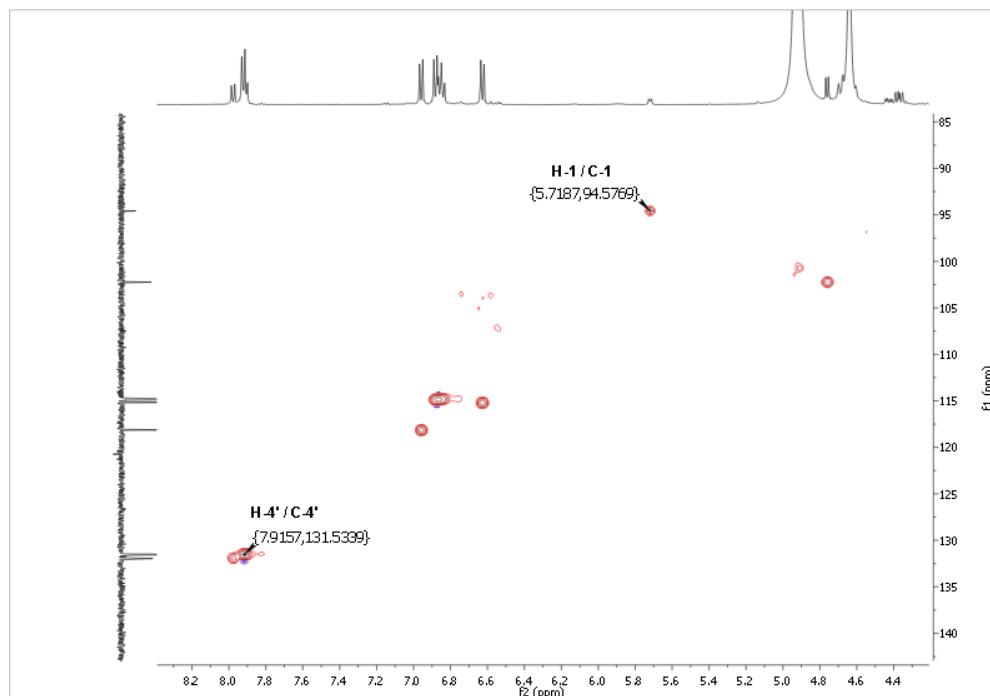
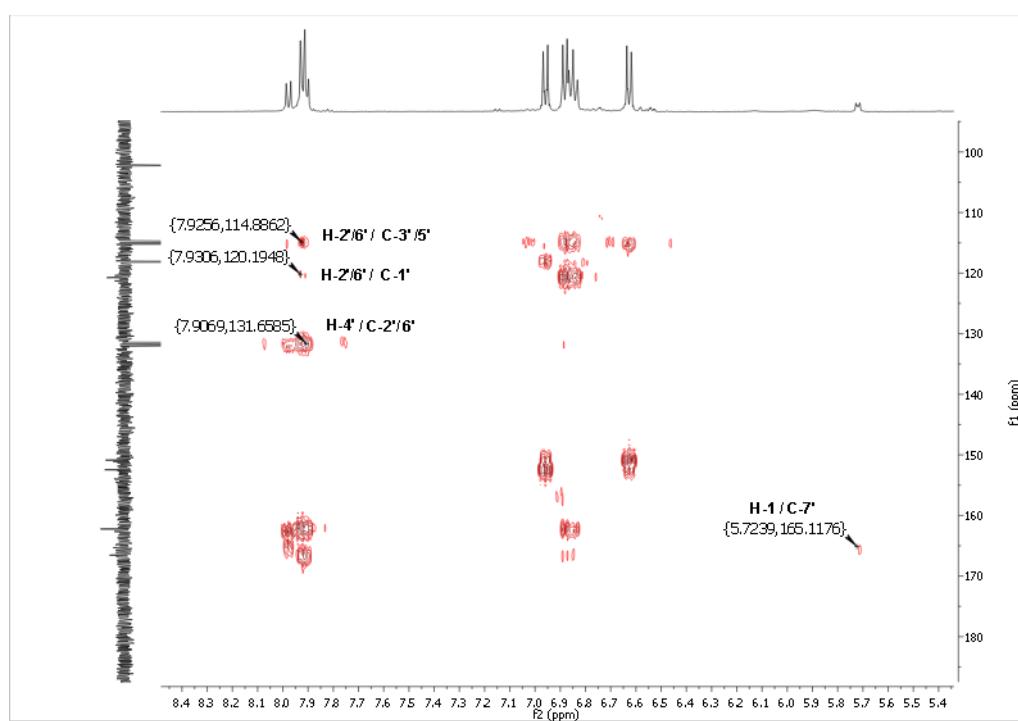


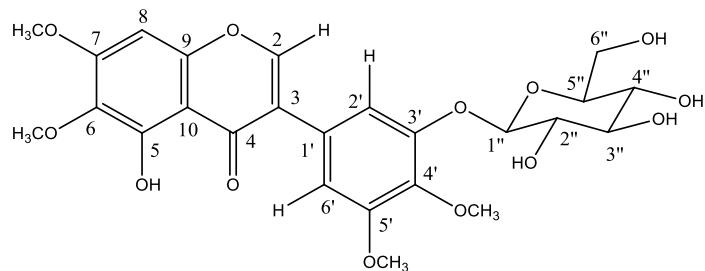
Figura 61. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) das substâncias VII e VIII com expansão na região de 5,4 a 8,4 ppm.



5.1.9. Substância (IX)

A substância (**IX**) é o componente majoritário da fração, um óleo alaranjado solúvel em metanol. A presença de sinais de ^{13}C com deslocamentos químicos (fig. 64, p. 64) característicos de flavonoides, como para C-8, C-4 e C-10, e um alto valor de deslocamento químico para H-2 (fig. 63, p. 63) permitiram inferir um esqueleto de isoflavona. A posição de H-2 (δ_{H} 8,3) foi definida diante do NOE (fig. 66, p. 65) apresentado com H-2' (δ_{H} 7,06). Foram observados 4 simpletos na região próxima a δ_{H} 3,9, referentes a 4 metoxilas. Suas posições foram definidas via ^1H - ^1H -NOESY (fig. 66, p. 65) e ^1H - ^{13}C -HMBC (fig. 69, p. 66), como por exemplo 7-OCH₃, que apresenta NOE com o sinal característico do H-8 (δ_{H} 6,72). H-6 não apresentou sinal de hidrogênio, e um deslocamento mais baixo do que o esperado para C-7 sugere um substituinte em C-6. 5'-OCH₃ também apresentou NOE com H-6', o que, atrelado ao 3J entre H-6' e C-2', permitem definir sua posição. 4'-OCH₃ também pode ser definida nesta posição devido ao baixo deslocamento de C-4', vicinal a dois carbonos substituídos com grupos de proteção *ortho*. Esta estrutura se assemelha à da substância **VI**, ambas trioxigenadas no anel B, e, por isso, os valores de deslocamento químico para as metilas e carbonos oxigenados do anel são semelhantes. A diferença entre as estruturas se dá na posição da metoxila 5', que em VI está na posição 6'. O espectro de RMN de hidrogênio foi crucial para esta diferenciação, sendo H-5', para **VI**, um singuleto e H-6', para **IX**, um duploto com $J=1,5$ Hz, confirmado o acoplamento em W. Também foram observados sinais característicos de uma unidade glicosídica, confirmados por RMN ^{13}C (fig. 64, p. 64), e a presença de NOE entre H-1'' e H-2' permitiu definir a posição do substituinte glicose em C-3'. H-1'' apresentou um duploto em δ_{H} 5,0, com $J = 7,5$ Hz, compatível com $J_{\text{ax},\text{ax}}$ de β -glicosídeos. Esta substância não foi encontrada na literatura até o momento e na **tabela 13** (p. 62) há relação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C .

Figura 62. Estrutura da 3'-*O*- β -D-glicopiranósil-5-hidróxi-6,7,4',5'-tetrametóxi-isoflavona.



Fonte: Do Autor (2025).

Tabela 13. Dados de ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) e ^{13}C (DEPTQ, 125 MHz, CD_3OD) da substância (**IX**).

Carbono	δ_{C}	δ_{H} (m, nº de H, J em Hz)	${}^n\text{J}_{\text{H-C}}$	$^1\text{H} - ^1\text{H}$ -COSY	NOE
2	154,7	8,3 (s, 1H)	C-4, C-3, C-1', C-6', C-9	-	C-2', C-6'
3	122,8	-	-	-	-
4	180,8	-	-	-	-
5	148,0	-	-	-	-
6	132,4	-	-	-	-
7	159,3	-	-	-	-
8	90,6	6,72 (s, 1H)	C-9, C-7, C-6, C-10, C-4	-	7-OCH ₃
9	153,7	-	-	-	-
10	106,2	-	-	-	-
1'	126,6	-	-	-	-
2'	110,3	7,06 (d, 1H, 1,5 Hz)	C-3', C-6', C-4', C-5'	-	3'-OCH ₃
3'	150,7	-	-	-	-
4'	138	-	-	-	-
5'	153,1	-	-	-	-
6'	107,7	7,02 (d, 1H, 1,5 Hz)	C-2', C-3, C-4', C-5', C-1'	-	H-1''
1''	101,3	5,00 (d, 7,5Hz)	C-2''	H-2''	H-6'
2''	73,5	3,53 (m)	C-1'', C-3''	H-1''	-
3''	76,6	3,39 (m)	C-2''	-	-
4''	70,1	3,0-3,6 (m)	-	-	-
5''	76,9	-	-	-	-
6''	61,28	3,0-3,6 (m)	-	-	-
6-OCH ₃	59,6	3,85 (s, 3H)	C-6, C-7	-	-
7-OCH ₃	55,6	3,97 (s, 3H)	C-7, C-6	-	H-8
5'-OCH ₃	55,3	3,91 (s, 3H)	C-5'	-	H-2'
4'-OCH ₃	60,2	3,88 (s, 3H)	C-4'	-	-

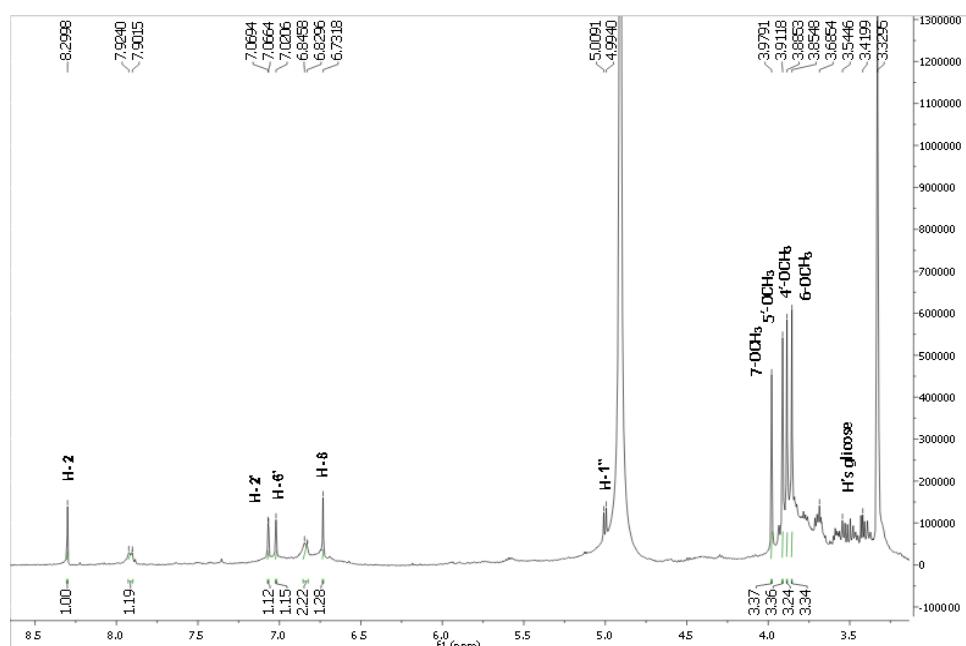
Figura 63. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) da substância **IX**.

Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) da substância **IX**.

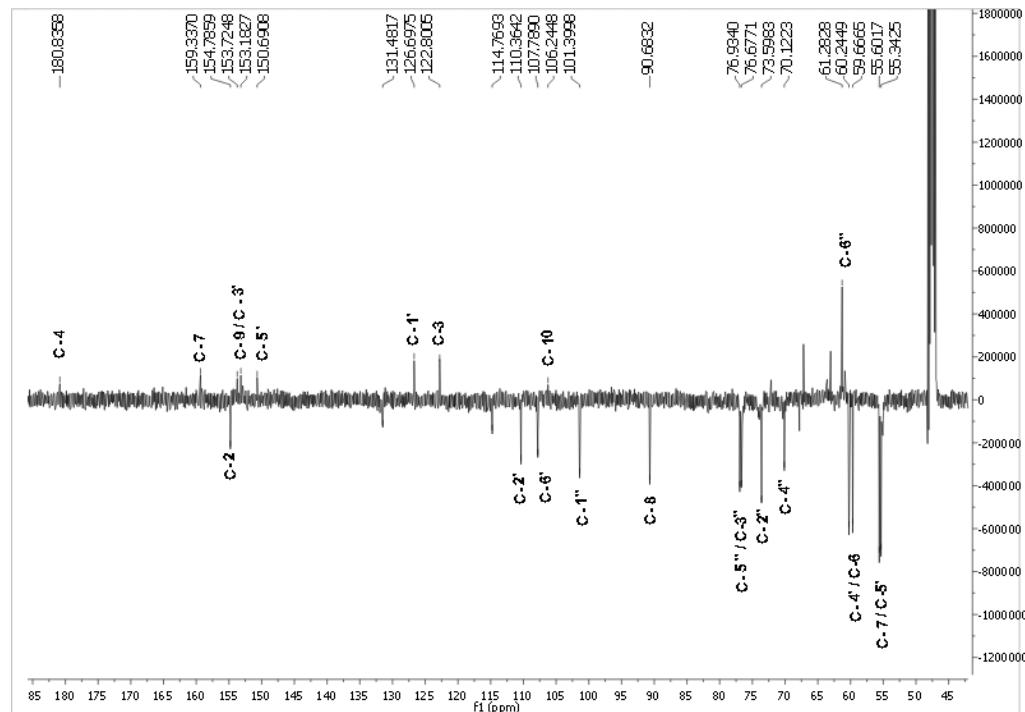


Figura 65. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -COSY (500 MHz, CD_3OD) da substância **IX** com recorte na região de 2,8 a 5,8 ppm.

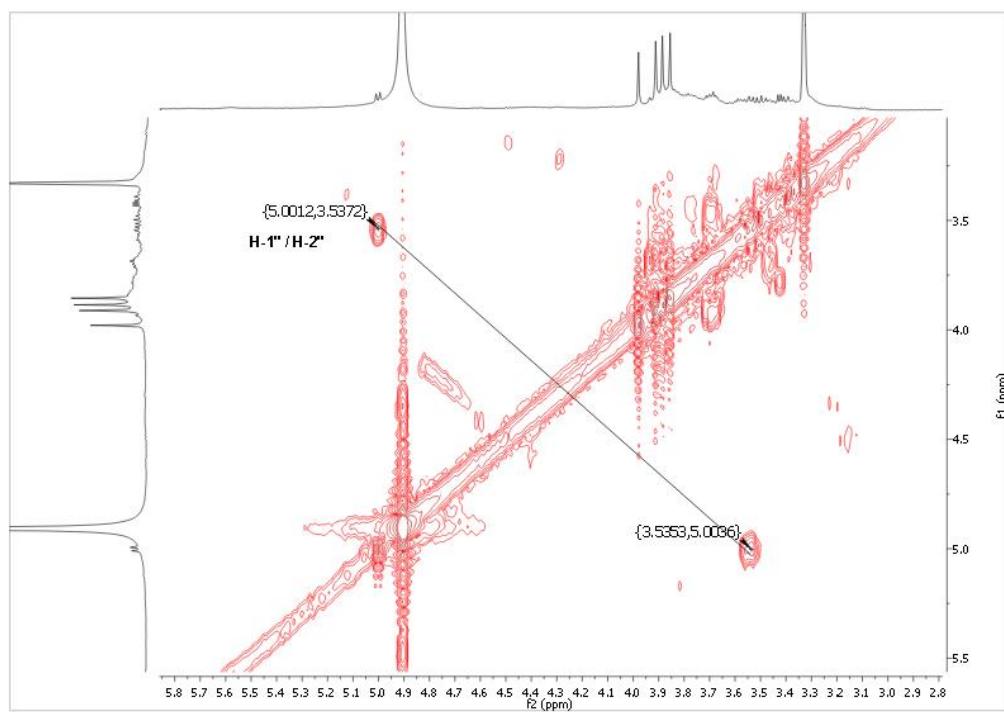


Figura 66. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^1H -NOESY (500 MHz, CD_3OD) da substância **IX**.

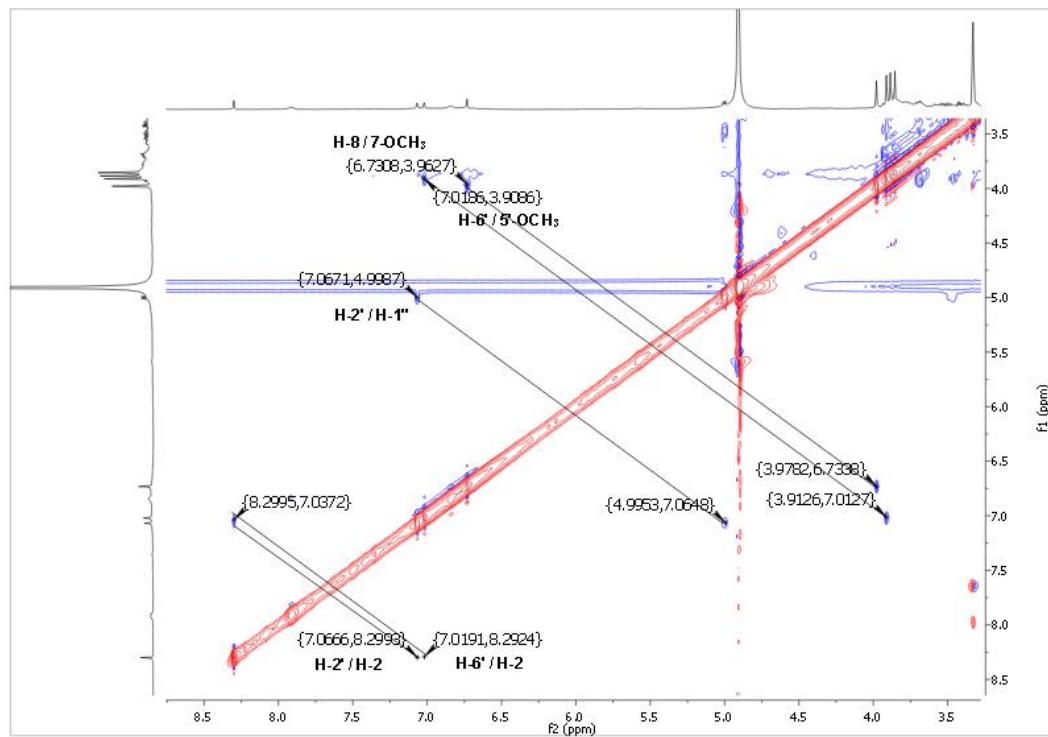


Figura 67. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HSQC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância **IX**.

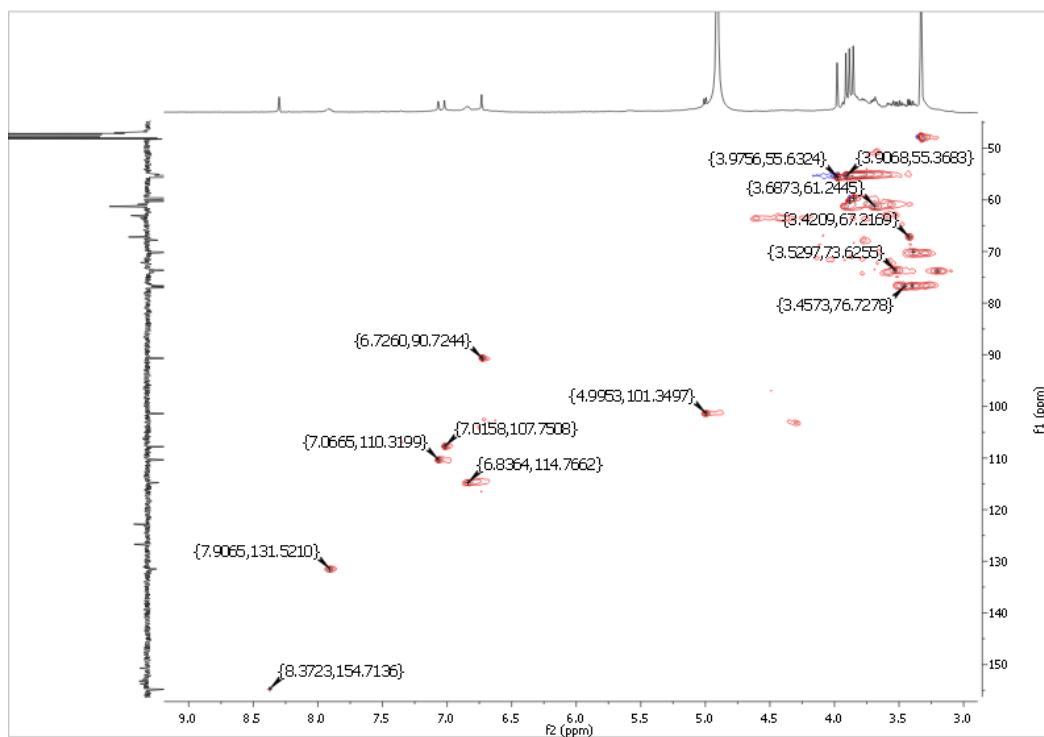


Figura 68. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância **IX** com expansão na região de 6,5 a 8,4 ppm.

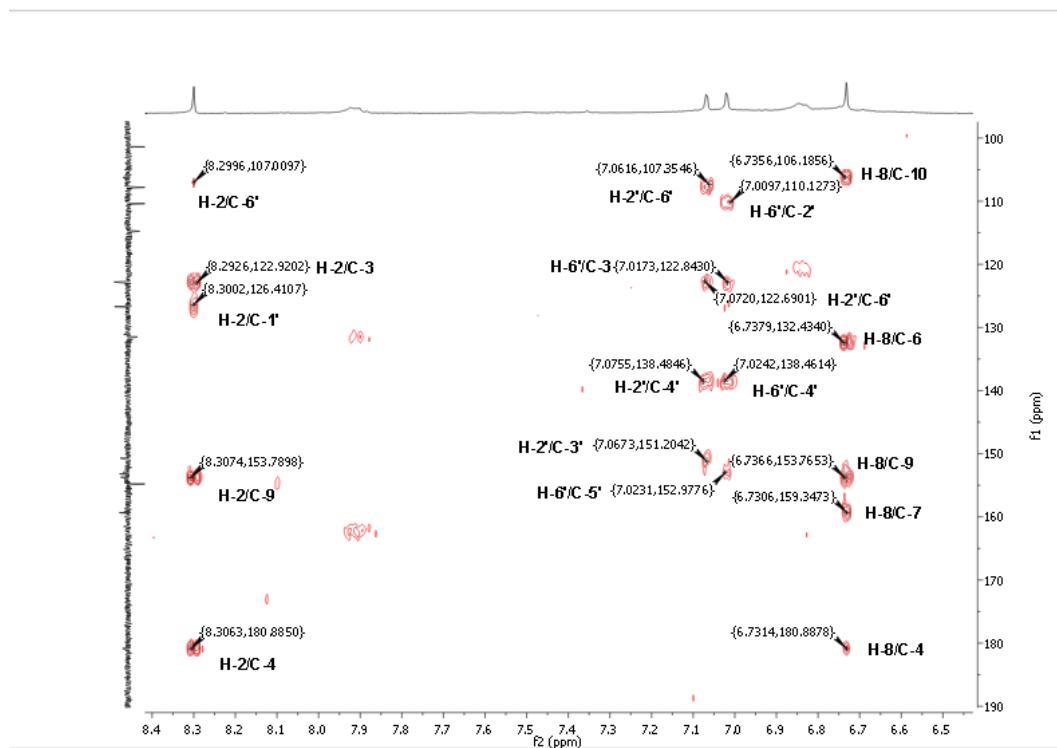
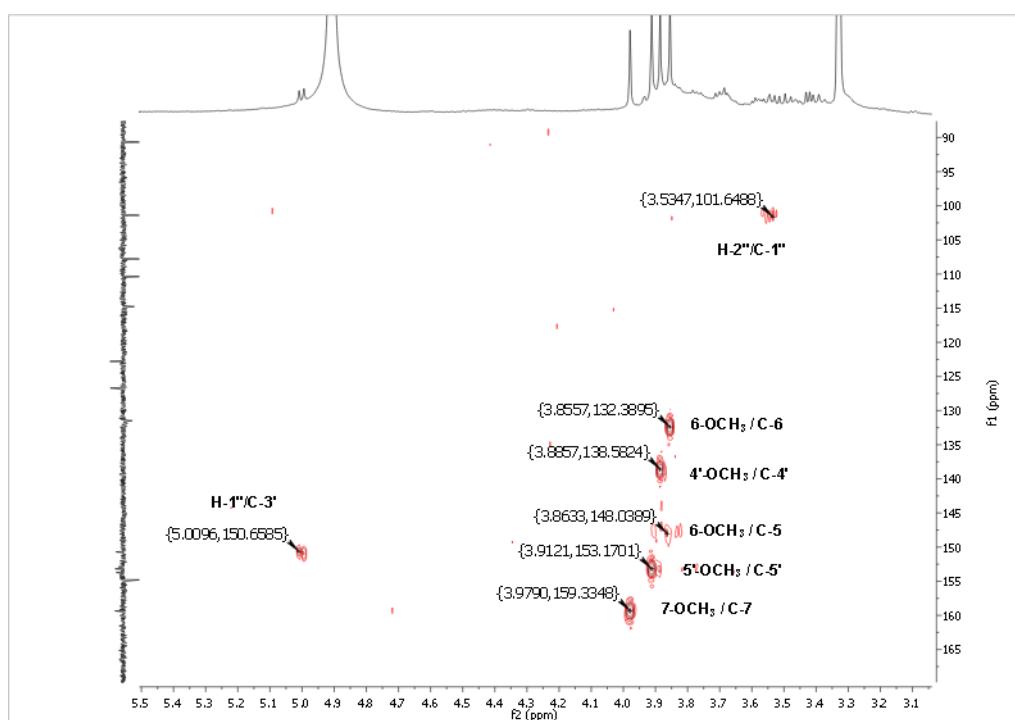


Figura 69. Mapa de contorno do experimento ^1H - ^{13}C -HMBC (500/125 MHz, CD_3OD) da substância **IX** com expansão na região de 3,1 a 5,5 ppm.



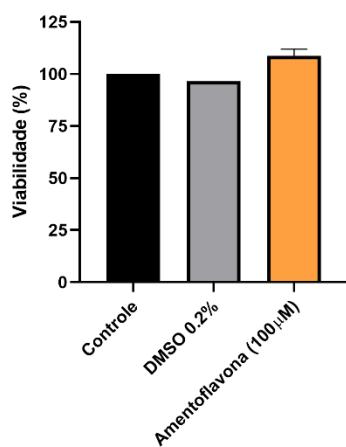
5.2. Atividade Larvicida frente à *Aedes aegypti*

As partícões OPFM-PH, OPFM-PD, OPFM-PAC e OPFM-PB foram testadas na faixa de concentração de 50 a 500 μM , porém não apresentaram mortalidade significativa das larvas de *Aedes Aegypti*. Dos isolados, amentoflavona (V) foi obtida em maior massa, o que, aliado a solubilidade, permitiu a testagem para atividade larvicida. Amentoflavona (V) foi testada nas concentrações de 20 a 400 μM , mas também não apresentou mortalidade significativa para as larvas.

5.3. Atividade citotóxica frente a células de hepatocarcinoma (Huh-7)

Cerca de 5 mg de cada substância isolada foram utilizados para os testes de citotoxicidade em células de hepatocarcinoma. Entretanto, apenas a amentoflavona se mostrou suficientemente solúvel para realização do experimento. A substância não apresentou atividade citotóxica quanto a esta linhagem de células na concentração testada (100 μM).

Figura 70. Gráfico de viabilidade celular (em %) considerando a amentoflavona a 100 μM



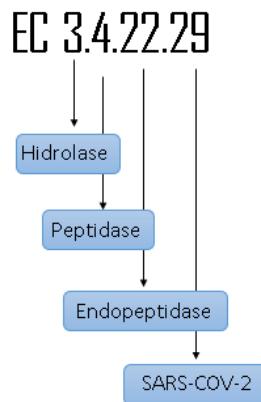
Fonte: Do Autor (2025)

5.4. Investigaçāo da atividade antiviral de glicosídeos *in silico*

A 3CL^{PRO} é a principal protease do vírus SARS-CoV-2, e possui EC 3.4.22.29 (**figura 71**, p. 68), e é responsável por clivar ligações peptídicas, fornecendo “Building blocks” para montagem de outras proteínas e replicação do RNA, sendo assim essencial para a replicação viral. Além disso, demonstra ser um alvo interessante por conta de sua especificidade,

clivando polipeptídeos apenas após um resíduo de glutamina nestas, o que parece não ocorrer em proteínas humanas (ULLRICH & NITSCHE, 2020).

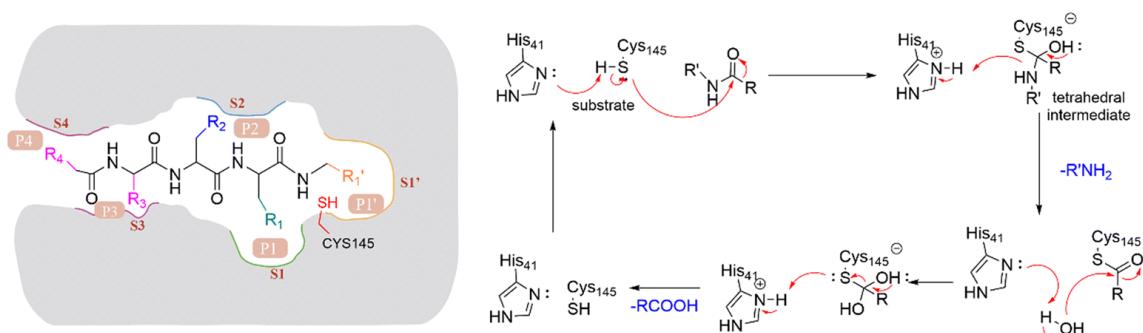
Figura 71. Enzyme Code (EC, Código da Enzima) da 3CL^{PRO}.



Fonte: Do Autor (2025)

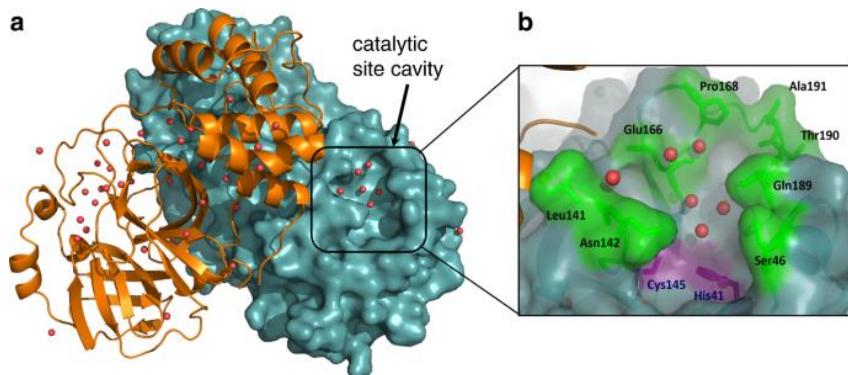
O mecanismo enzimático para quebra das ligações peptídicas começa com a abstração de um próton da CIS145 pela HIS41, resultando em um tiolato que ataca as ligações amídicas (**figura 72**, p. 68). Estes resíduos formam uma díade catalítica e se tornam interessantes alvos de inibição (ULLRICH & NITSCHE, 2020). Além disso, SOUZA *et al.* (2022) também ressaltam os resíduos GLU166, GLN189 e ASN142 para manutenção do complexo enzima-substrato, direcionando assim as buscas para inibidores com interações específicas nestes resíduos. A **figura 73** (p. 69) mostra a cavidade do sítio ativo da enzima, bem como os resíduos de aminoácido próximos à díade catalítica (KNELLER *et al.*, 2020)

Figura 72. Mecanismo de ação catalítica da 3CL^{PRO}.



Fonte: Do Autor (2025)

Figura 73. Sítio ativo da enzima 3CL^{PRO}.

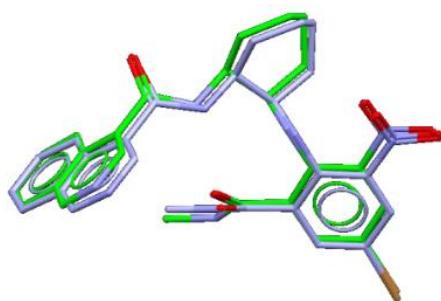


Fonte: Kneller *et al.* (2020)

5.4.1. Redocagem utilizando as funções do GOLD

No *Protein Data Bank* (PDB), foram selecionadas as enzimas de id 7LMD, 7WOH, 7WOF, 7END com base nos parâmetros de melhor resolução da difratometria de raio X, o tamanho do ligante, além de levar em consideração a validação demonstrada no próprio PDB. Utilizando as funções do GOLD, foi realizada a redocagem (**tabela 14**, p. 70), e dentre as enzimas analisadas, 7LMD e 7END apresentaram os melhores resultados. 7END foi escolhida para este trabalho devido às maiores pontuações para as funções mais usuais (CHEMPLP e GoldScore). Os resultados de RMSD foram selecionados a partir do maior *Score* dentre as soluções para cada função *fitness*, e a função que melhor descreve a redocagem do ligante é a GoldScore (menor valor de RMSD em 7END) e, diante disso, é selecionada como função para as docagens dos glicosídeos.

Figura 74. Sobreposição do ligante redocado com ligante cocristalizado (RMSD=0,41).



Fonte: Do Autor (2025).

Tabela 14. Resultados obtidos para a redocagem utilizando GOLD.

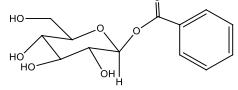
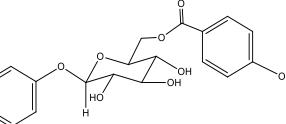
Enzima	Resolução	Função	RMSD	Score
7LMD	1,96	CHEMPLP	0,83	79,13
7LMD	1,96	GoldScore	0,89	75,89
7LMD	1,96	ChemScore	0,37	32,25
7LMD	1,96	ASP	0,52	39,24
7WOH	1,72	CHEMPLP	7,15	83,79
7WOH	1,72	GoldScore	9,34	72,61
7WOH	1,72	ChemScore	9,64	20,86
7WOH	1,72	ASP	9,84	36,92
7WOF	1,72	CHEMPLP	6,37	63,05
7WOF	1,72	GoldScore	5,54	56,82
7WOF	1,72	ChemScore	6,63	19,59
7WOF	1,72	ASP	5,72	25,93
7END	1,99	CHEMPLP	0,47	88,31
7END	1,99	GoldScore	0,41	90,07
7END	1,99	ChemScore	5,68	21,66
7END	1,99	ASP	0,61	42,28

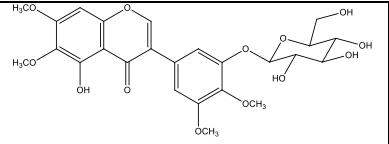
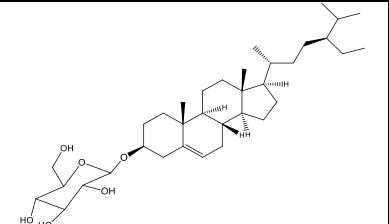
Fonte: Do Autor (2025).

5.4.2. Resultados das docagens utilizando GOLD

As substâncias testadas e suas estruturas estão descritas na **tabela 15** (p. 70). Os derivados glicosilados também foram investigados de modo a verificar se a presença de grupos acetil no lugar das hidroxilas afetariam as interações de maneira considerável. Os resultados são avaliados com base na pontuação, que demonstram, de modo geral, o quanto bem ancoradas estão as substâncias com base nas interações com os resíduos da cavidade, além da análise das posições, de modo a prever quais interações são possíveis e como elas tendem a interferir na atividade enzimática. Os resultados são descritos na **tabela 16** (p. 72) e são discutidas as quatro melhores pontuações.

Tabela 15. Substâncias utilizadas na docagem utilizando GOLD.

Estrutura	Nome	Numeração
	Benzoil-β-D-glicopiranósideo + Derivado acetilado (DA)	8 8DA
	Lanceolósideo A + Derivado acetilado (DA)	7 7DA

	3'- β -D-glicopyranosideo- 6,7,3',4'- tetrametoxiisoflava + Derivado acetilado (DA)	9 9DA
	3-O- β -D-glicopyranosil β -sitosterol + Derivado acetilado (DA)	4 4DA

O derivado acetilado da substância **8** demonstrou a melhor pontuação dentre as substâncias testadas, indicando uma boa ancoragem no sítio ativo e boa interação com os resíduos de aminoácidos (**figura 75**, p. 72). Apresentou forte interação com o resíduo de Histidina 41, em três pontos específicos, o que pode deixá-lo comprometido e menos disponível para interação com a Cisteína 145. As distâncias estão entre 2,7-3,3 Å, o que indica interações do tipo ligação de hidrogênio (BISSANTZ *et al.*, 2010). Além disso, demonstrou interação com o enxofre da Cisteína 145, o que, e mesmo em caso da formação do tiolato, pode interferir no ataque nucleofílico deste às carbonilas dos peptídeos.

O segundo melhor resultado ocorreu para a substância **9** (**figura 76**, p. 73), seguido da substância **7** e do derivado acetilado da substância **7**. No caso da substância **9**, apesar de bem ancorada por outros resíduos, não interage tão fortemente com o resíduo de Histidina 41, permitindo uma certa mobilidade deste e possibilidade de abstração do hidrogênio (S-H) da Cisteína 145. Entretanto, este referido hidrogênio possui interação com uma hidroxila da unidade osídica, o que pode deixá-lo menos disponível para abstração.

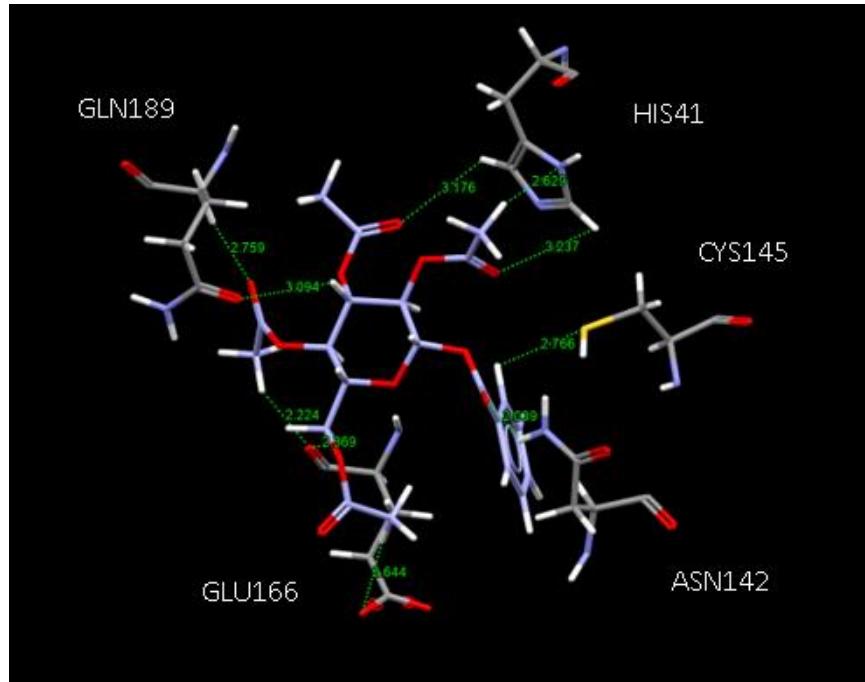
Para a substância **7** e seu derivado acetilado, são observadas posições similares para praticamente todos os resíduos, indicando ancoramento independente da acetilação (**figuras 77 e 78**, p. 73-74). Para **7** e **7DA**, assim como para **9**, há interação com o hidrogênio (S-H) da Cisteína, o que diminui a possibilidade de abstração. Mas para além disso, **7** exibe uma interação específica com o nitrogênio da Histidina 41, responsável pelo início da atividade enzimática. Estes fatores, principalmente o último, podem ajudar a explicar a atividade *in vitro*, como já demonstrada para o lanceolósídeo A (JULIÃO *et al.*, 2022).

Em relação à acetilação, esta não parece afetar diretamente a atividade quando em substituição às hidroxilas. O melhoramento da ancoragem ocorreu apenas para a substância 8, enquanto para as outras, na realidade, houve diminuição da pontuação.

Tabela 16. Pontuações obtidas para as substâncias docadas utilizando GOLD.

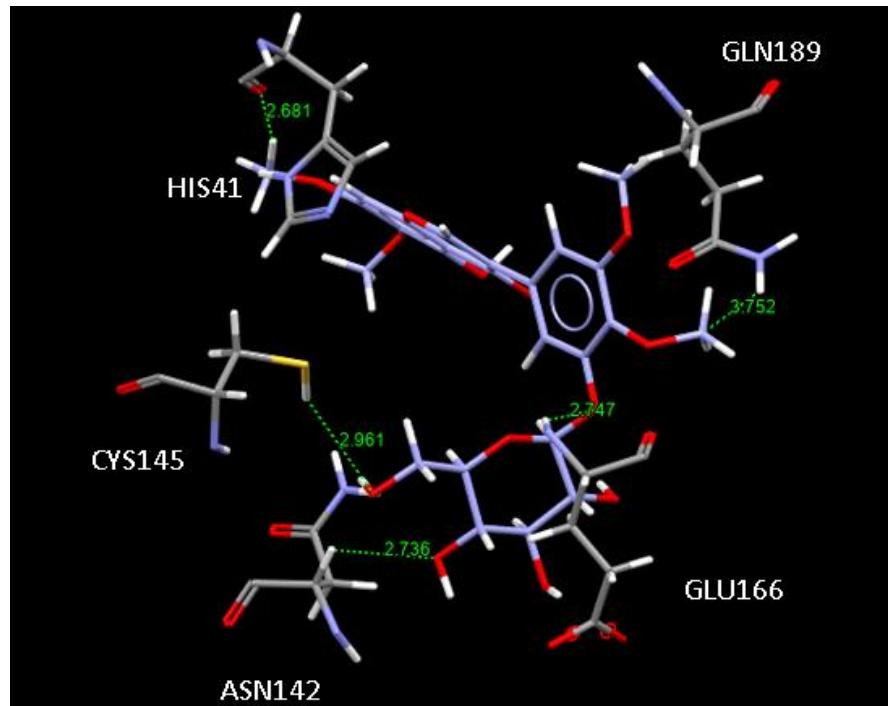
Substância	Pontuação (GoldScore)
8DA	67,35
9	59,70
7	58,62
7DA	54,07
9DA	52,59
4	45,23
8	40,41
4DA	23,49

Figura 75. Resultado da docagem para o derivado acetilado da substância 8.



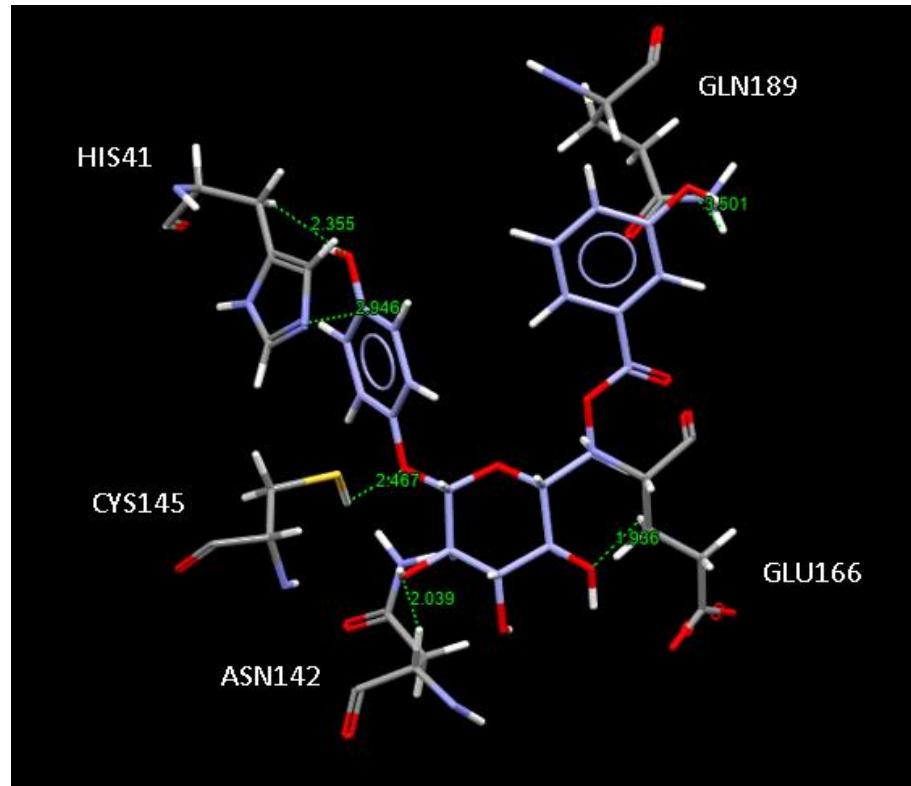
Fonte: Do Autor (2025).

Figura 76. Resultado da docagem para a substância 9.



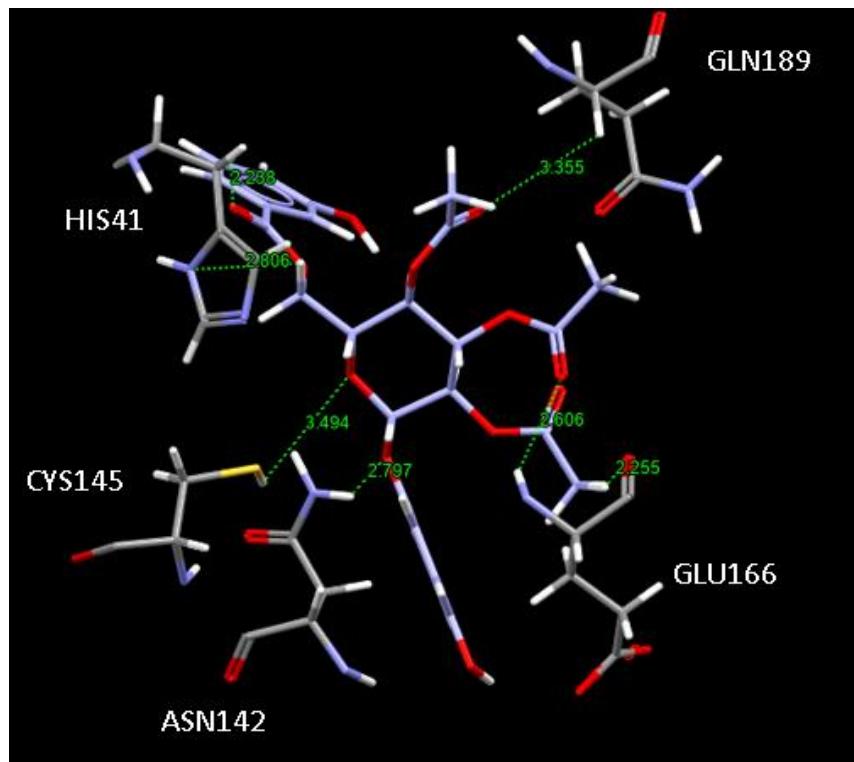
Fonte: Do Autor (2025).

Figura 77. Resultado da docagem para a substância 7.



Fonte: Do Autor (2025).

Figura 78. Resultado da docagem para o derivado acetilado da substância 7.



Fonte: Do Autor (2025).

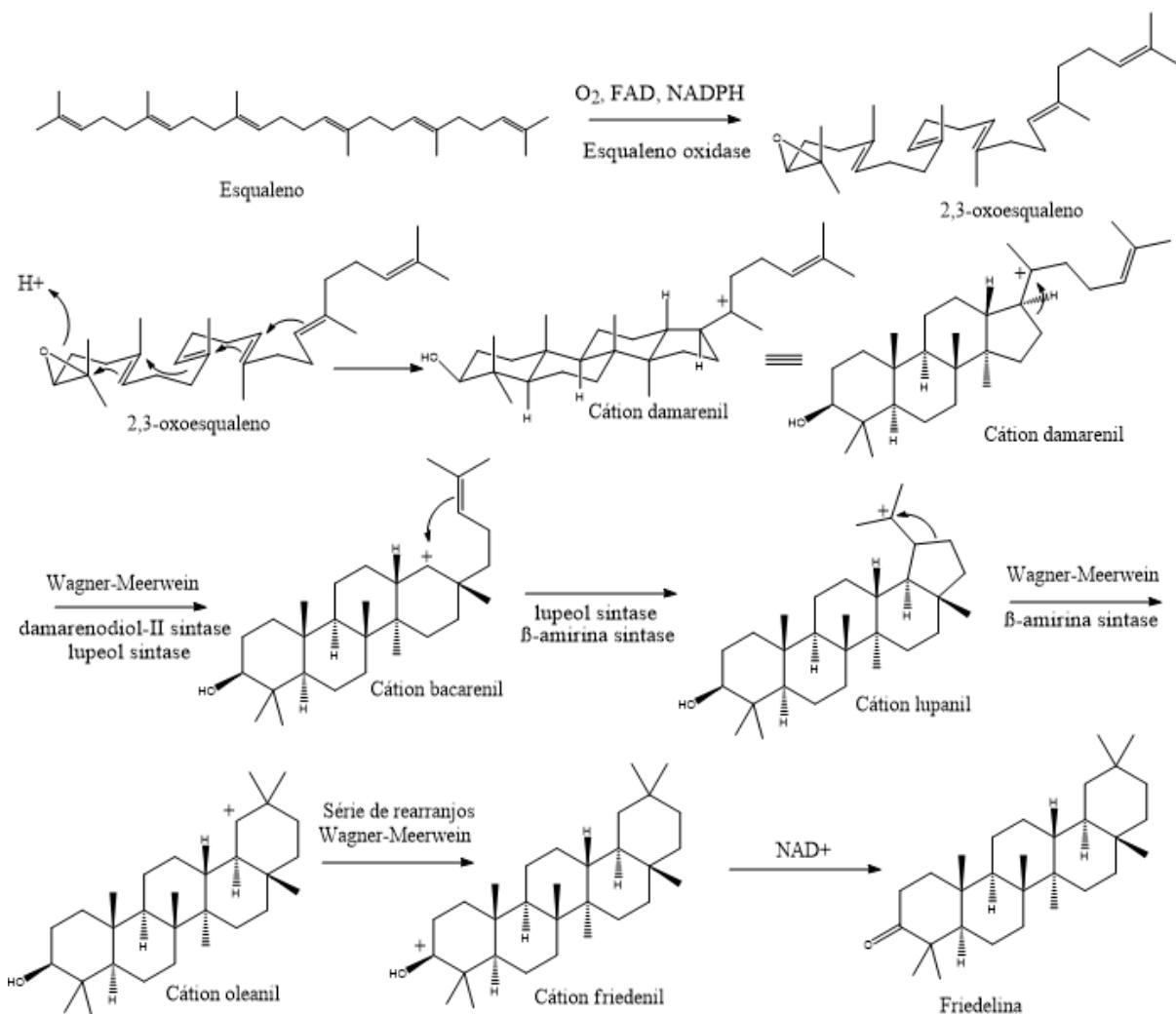
6. PROPOSTAS BIOSSINTÉTICAS

6.1. Biossíntese de Triterpenos

Os terpenos são classificados quanto ao número de unidades de isopreno (C_5), sendo hemiterpenos (C_{10}), monoterpenos (C_{10}), sesquiterpenos (C_{15}), diterpenos (C_{20}), sesterpenos (C_{25}), triterpenos (C_{30}) e tetraterpenos (C_{40}) (DEWICK, 2009). A união entre unidades de isopreno se dá por ligação cabeça-cauda entre dois intermediários ativos do isopreno, o dimetilalilpirofosfato (DMAPP) e o isopentenildifosfato (IPP), formando outros esqueletos como o geraniol (C_{10}) e farnesol (C_{15}), por exemplo. Estes podem se ligar a mais uma unidade de isopreno, gerando os consequentes esqueletos, ou entre si, como no caso do farsenol (C_{15}) – farnesilpirofosfato - gerando o esqualeno (C_{30}) (DEWICK, 2009). Para a formação de triterpenos, o esqualeno pode ciclizar a partir do intermediário 2,3-oxoesqualeno, formado pela ação da enzima esqualeno epoxidase. As ciclizações e posteriores modificações podem levar a uma gama de esqueletos diferentes, substituintes e posições das metilas. A substância (I) possui um esqueleto do tipo friedelano, e para sua formação são necessários 10 rearranjos de Wagner-Meerwein a partir do cátion luponil

(SINGH *et al.*, 2023). O **esquema 4** (p. 75) demonstra a formação do cátion lupanil, que depende da conformação cadeira-cadeira-cadeira-bote do 2,3-oxoesqualeno.

Esquema 4. Formação do triterpeno friedelina a partir do esqualeno.

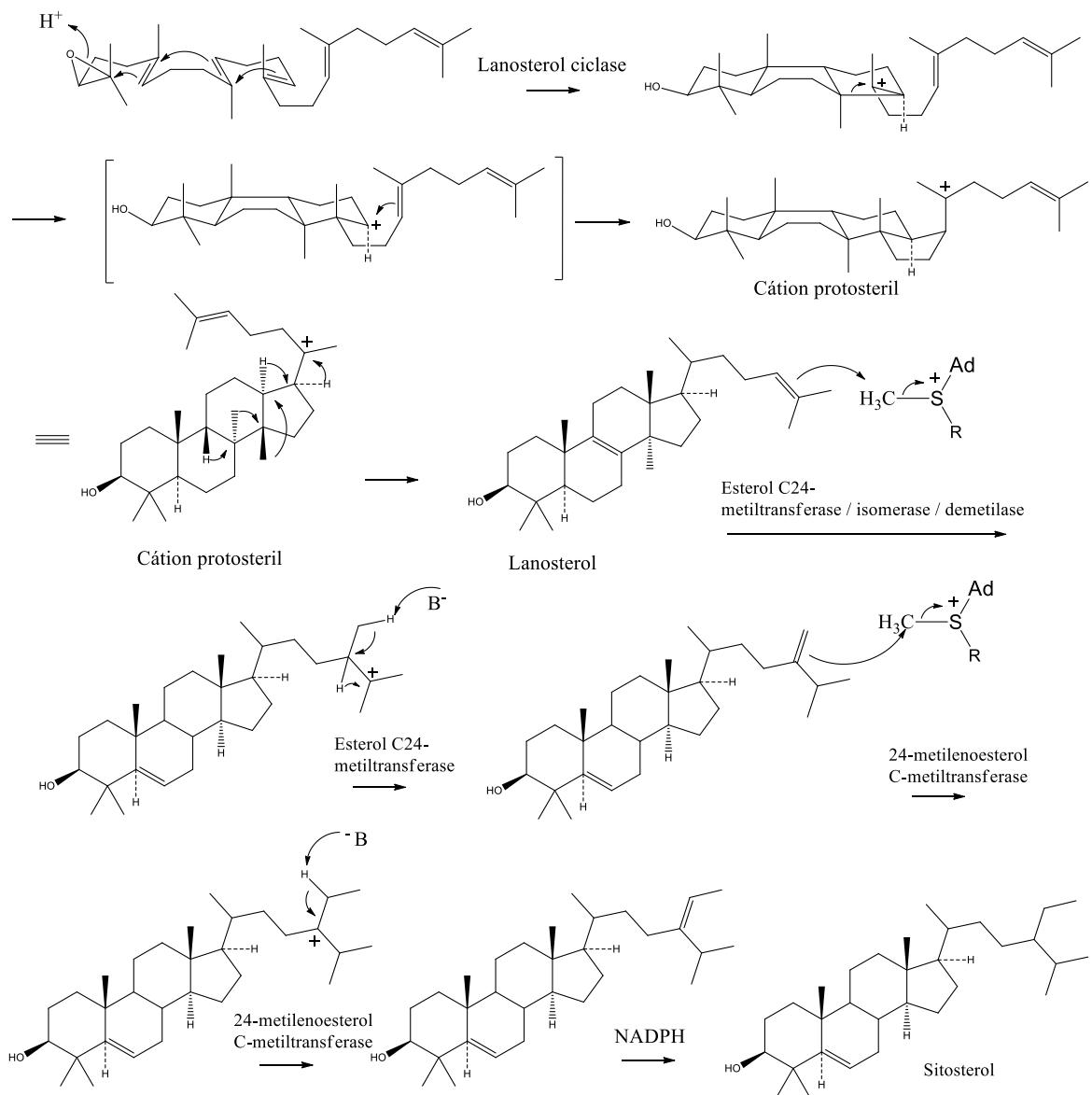


6.2. Biossíntese de Esteroides

Os esteroides compartilham da rota biossintética dos triterpenos até a formação do 2,3-oxoesqualeno: quando na conformação cadeira-cadeira-cadeira-bote, a ciclização do 2,3-oxoesqualeno forma o cátion damarenil, precursor de triterpenos em sua maioria, e quando na conformação cadeira-bote-cadeira-bote, forma o cátion protosteril, precursor de esteroides (STEPHENSON, 2019). A diferença entre os dois cátions está na posição das metilas e hidrogênio (DEWICK, 2009), sendo a estereoquímica extremamente importante no processo de diferenciação entre síntese de triterpenos e esteroides. A sequência de migrações de Wagner-Meerwein forma o lanosterol, gerando o esqueleto típico dos

esteroides, contendo três anéis de seis membros (A, B, C) e um de cinco membros (D) (CLAYTON & KLUGER, 2025). Em mamíferos, o lanosterol é convertido em colesterol, principal esteroide nestes seres. Já nas plantas, modificações como isomerização e demetilação do lanosterol geram os principais fitoesteroides sitosterol, campesterol e estigmasterol, todos análogos do colesterol com substituições no carbono 24 (etyl, metil e etil, respectivamente) e uma insaturação em C22-23 no caso do estigmasterol (DEWICK, 2009). A adição de substituintes alquil são feitas via metilação pela enzima S-adenosilmetionina (SAM). O **esquema 5** (p. 76) demonstra a formação do sitosterol, substância (**II**) a partir do esqualeno.

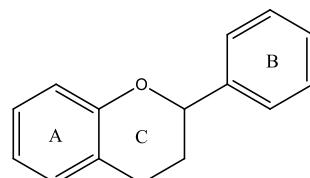
Esquema 5. Formação do esteroide β -sitosterol a partir do 3-oxoesqualeno.



6.3.Biossíntese de Flavonoides

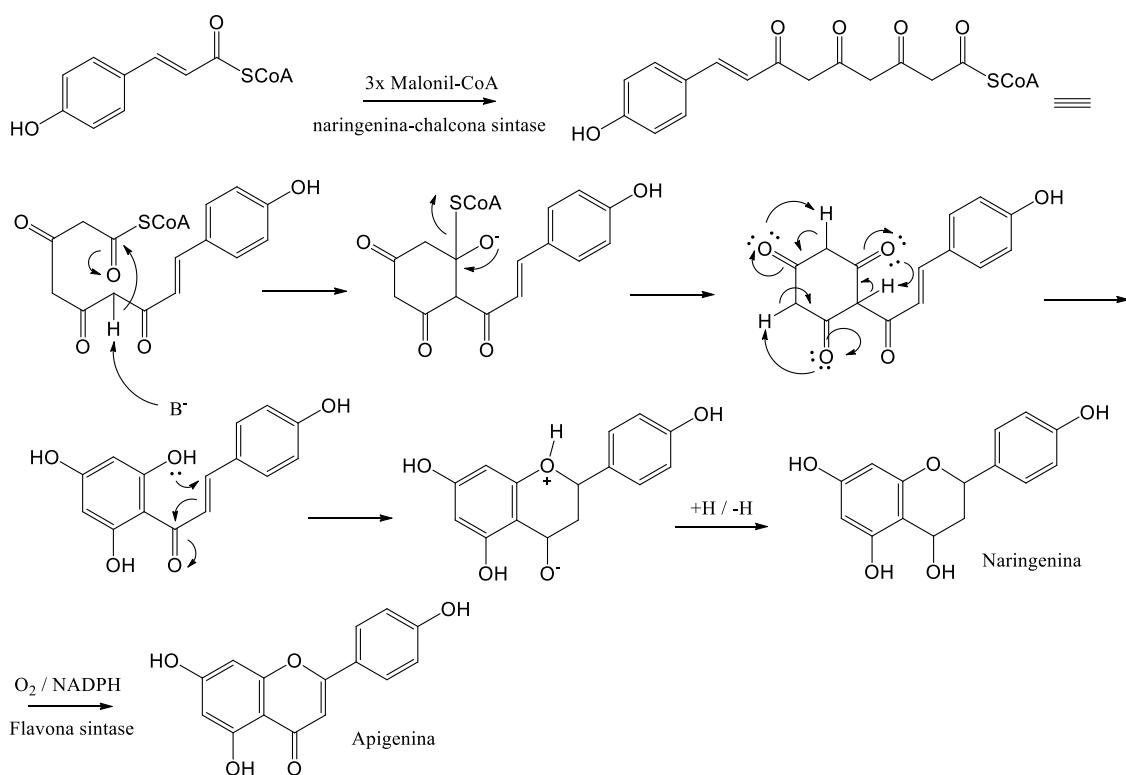
Flavonoides são uma classe de metabólitos bastante presente em todo o reino vegetal e que possuem uma gama de funções na sobrevivência das plantas (HASNAT et al., 2024). São compostos fenólicos que contêm 3 anéis: A, B e C (fig. 79, p. 77), que a depender do grau de insaturação e substituintes em seus carbonos, são classificados em diferentes subclasses (DEWICK, 2009). A biossíntese de flavonoides acontece com a extensão de cadeia do grupo precursor, o cinamoil-CoA, por três unidades de malonil-CoA, gerando um policetídeo que, a depender da ciclização, pode formar as diferentes subclasses de flavonoides (DEWICK, 2009). O esquema 6 (p. 77) demonstra a formação da flavona apigenina.

Figura 79. Esqueleto-base de flavonoides.



Fonte: Do Autor (2025).

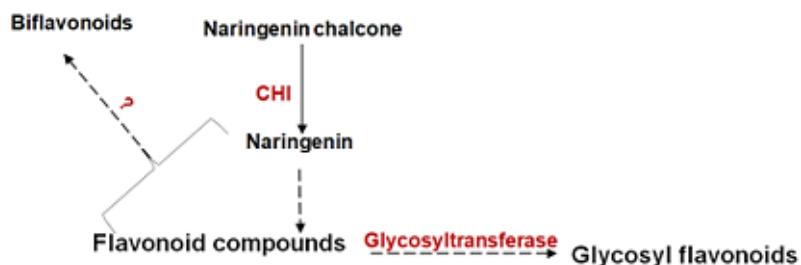
Esquema 6. Formação da flavona apigenina como demonstração da formação de flavonoides.



6.3.1. Biossíntese de Biflavonoides

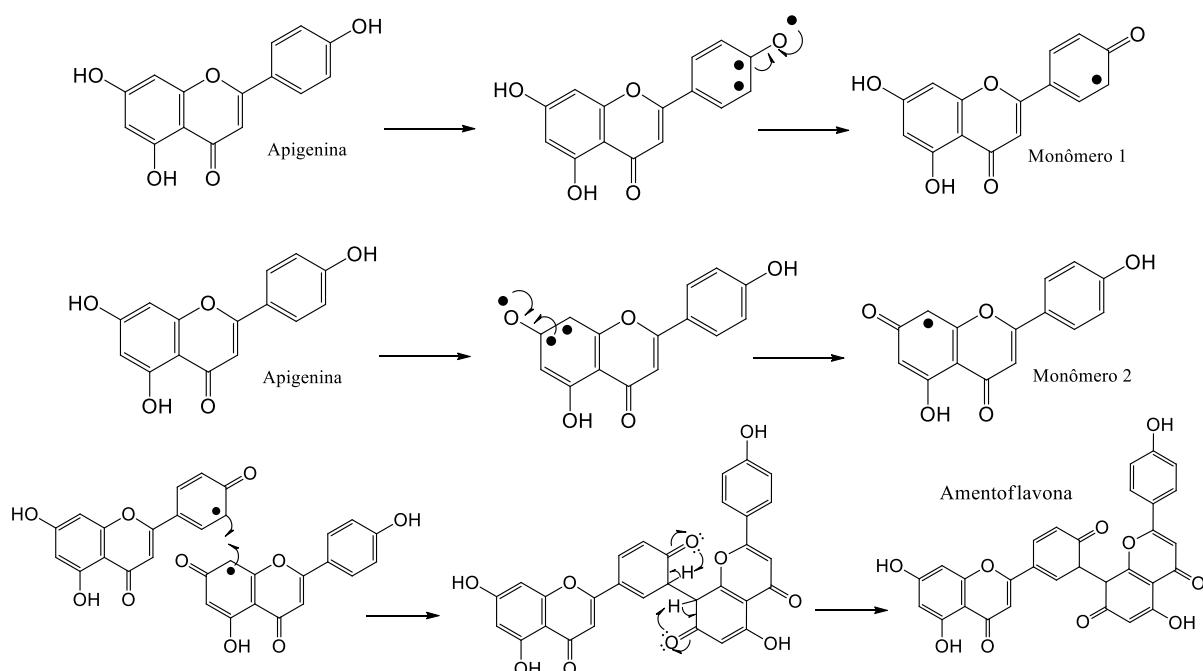
A biossíntese de biflavonoides é um tópico ainda a ser solucionado. Ainda não são conhecidas as enzimas responsáveis pelo processo de dimerização, nem a motivação para que esta dimerização ocorra (LIN *et al.*, 2024). HAN *et al.* (2023) destacam que é maior ainda a dúvida quanto ao mecanismo de dimerização resultante em ligações C-C entre os monômeros (**fig. 80**, p. 78). Entretanto, são propostos mecanismos radicalares para a ligação entre as unidades (FIDELIS *et al.*, 2011) conforme demonstrado para a formação da substância (**V**), amentoflavana, no **esquema 7** (p. 78). Há um rearranjo radicalar a partir das hidroxilas e posterior união entre as unidades, formando assim os biflavonoides.

Figura 80. Enzimas responsáveis pela dimerização de flavonoides



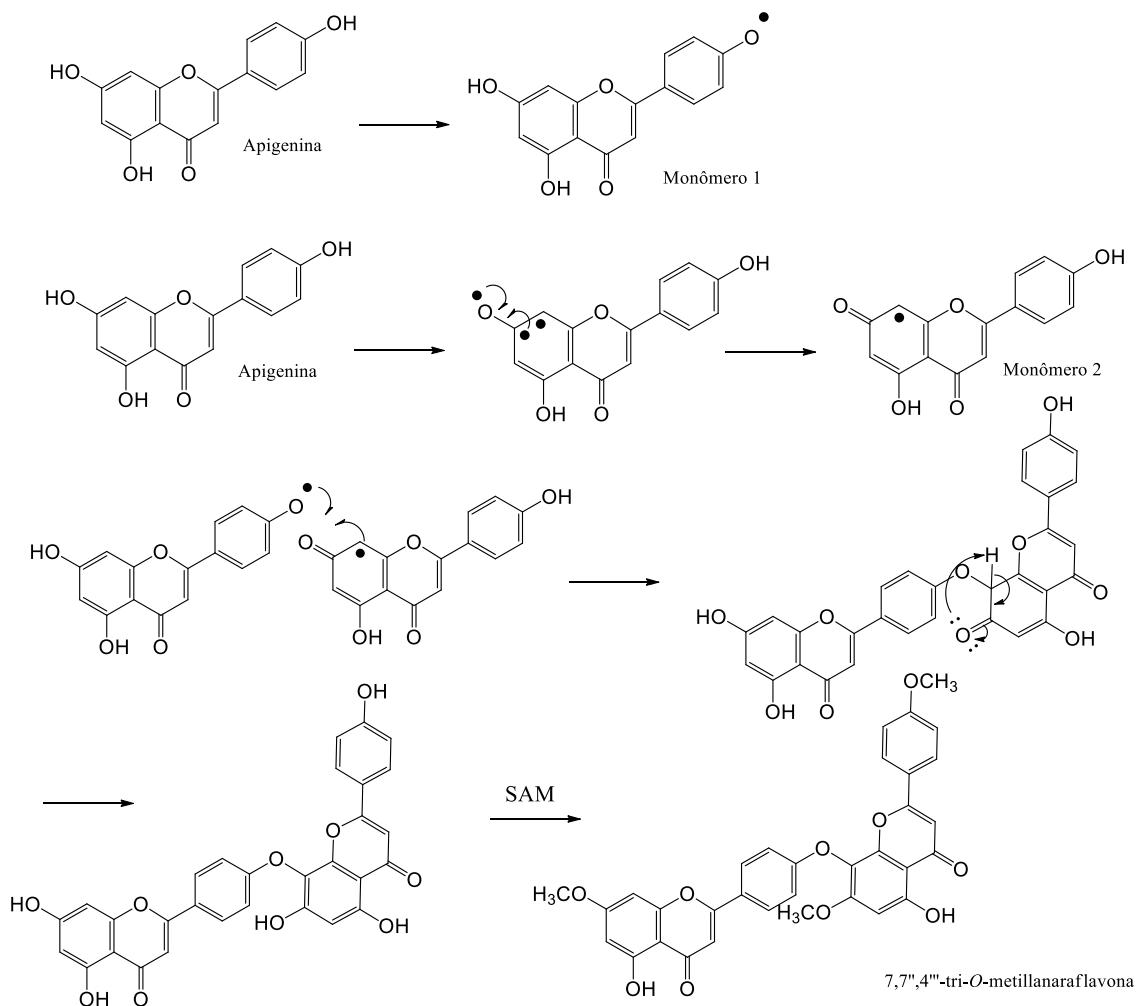
Fonte: adaptado Han *et al.* (2023)

Esquema 7. Formação da amentoflavana a partir de monômeros de apigenina.



Não foram encontradas na literatura propostas para a biossíntese do esqueleto lanaraflavona da substância (**III**), porém, seguindo mecanismo radicalar descrito para a amentoflavona, propõe-se a biossíntese do **esquema 8** (p. 79). Após a união das unidades, a metilação pode ocorrer pela enzima S-adenosilmetionina (SAM), que será discutido no tópico **6.3.3**.

Esquema 8. Formação da 7,7'',4'''-tri-*O*-metillanaraflavona. a partir de monômeros de apigenina.

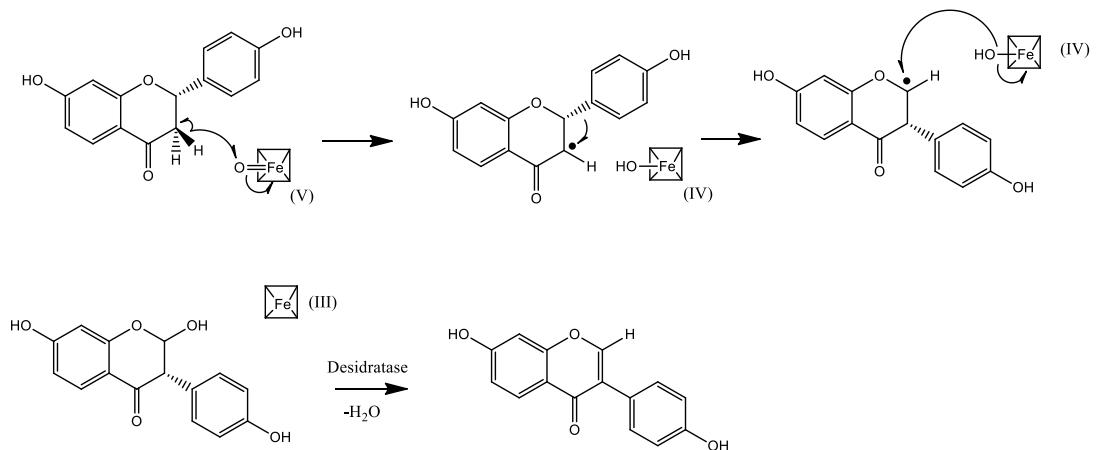


6.3.2. Síntese de Isoflavonas

Após a ciclização e formação de flavonoides como a naringenina, estes podem sofrer modificações e gerar outras classes como flavonas, flavonois e antocianinas (SOHN *et al*, 2021). Outra possibilidade é a formação de isoflavonas pela transferência da ligação entre os anéis C e B. Pela biossíntese, a ligação se dá entre o carbono 2 do anel C com o carbono 1 do anel B. Na formação de isoflavonas, a ligação passa a se dar entre o carbono 3 do anel

C e o carbono 1 do anel B. A migração do grupo arila é feita pela enzima 2-hidroxiisoflavanona sintase, uma enzima do citocromo P-450 que interage com o substrato pelo grupo prostético heme. O mecanismo é radicalar e começa com a abstração de um dos hidrogênios do carbono 3, seguido da migração do segundo para o C-2, simultaneamente à migração do grupo arila para o carbono 3 (DEWICK, 2009). O radical da posição 2 é então hidroxilado, gerando a 2-hidroxiisoflavanona (**esquema 9**, p. 80). Segundo SAWADA *et al* (2002), as isoflavonas são o produto de desidratação do intermediário 2-hidroxiisoflavanona, sendo assim, após sua formação, enzimas do tipo desidratase realizam a retirada do grupo hidroxila do carbono 2, restaurando a planaridade do anel C e gerando a isoflavona.

Esquema 9. Formação da isoflavona genisteína como demonstração da formação de isoflavonas.



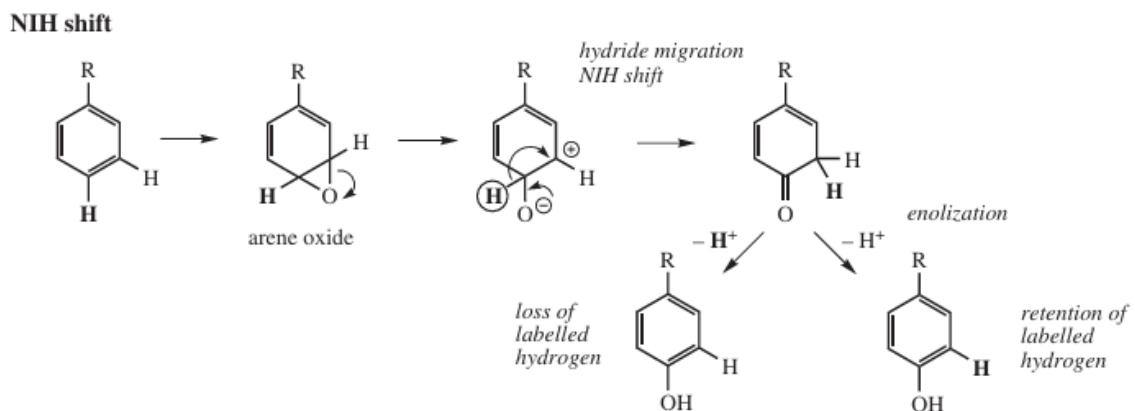
6.3.3. Hidroxilação e *O*-metilação de flavonoides

As hidroxilas das posições 7, 5 e 4' advém da própria biossíntese dos flavonoides, a partir do equilíbrio ceto-enólico pós ciclização do policetídeo, conforme descrito no tópico 6.3. Entretanto, são possíveis hidroxilas e seus derivados em diferentes posições dos esqueletos flavonoídicos, como no caso das isoflavonas (**IX**) e (**VI**) presentes neste trabalho. Após a formação dos esqueletos, enzimas do tipo flavonoide-hidroxilases podem inserir grupos hidroxila em diferentes posições (WANG *et al.*, 2014). Segundo DEWICK (2009), o mecanismo envolve a formação de um epóxido de areno, que após aberto tem o hidrogênio da posição hidroxilada migrado para o carbono adjacente. Com a enolização ou perda de algum dos hidrogênios, pode ser restaurada a aromaticidade e a hidroxila é formada. Este último passo foi observado pelo National Institute of Health e por isso recebe o nome de deslocamento NIH (**figura 81**, p. 81). A exemplo, a substância (**IX**), metoxilada nas

posições 3' e 5', pode ter sofrido ação da flavonoide-3',5'-hidroxilase (WANG *et al.*, 2014), de modo a oxigenar estas posições.

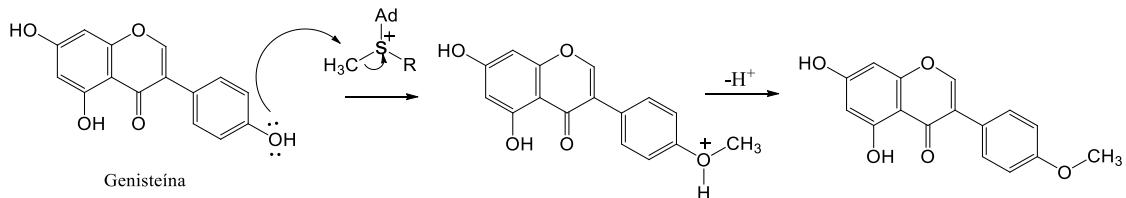
A posterior metilação dessas hidroxilas ocorre com a ação da enzima S-adenosilmetionina (SAM), uma metiltransferase. No caso dos flavonoides, ocorre uma *O*-alquilação, com ataque nucleofílico por parte do oxigênio da hidroxila à metila da enzima, em um mecanismo SN₂ (**esquema 10**, p. 81). O grupo de saída (SAH) é neutro, o que favorece a reação (DEWICK, 2009). O **esquema 11** (p. 82) traz uma proposta de biossíntese para as isoflavonas (**IX**) e (**VI**) com os respectivos processos de hidroxilação e metilação. A glicosilação, presente na substância (**IX**), é discutida no tópico **6.3.4**.

Figura 81. Deslocamento NIH (*NIH shift*) para formação de hidroxilas fenólicas.

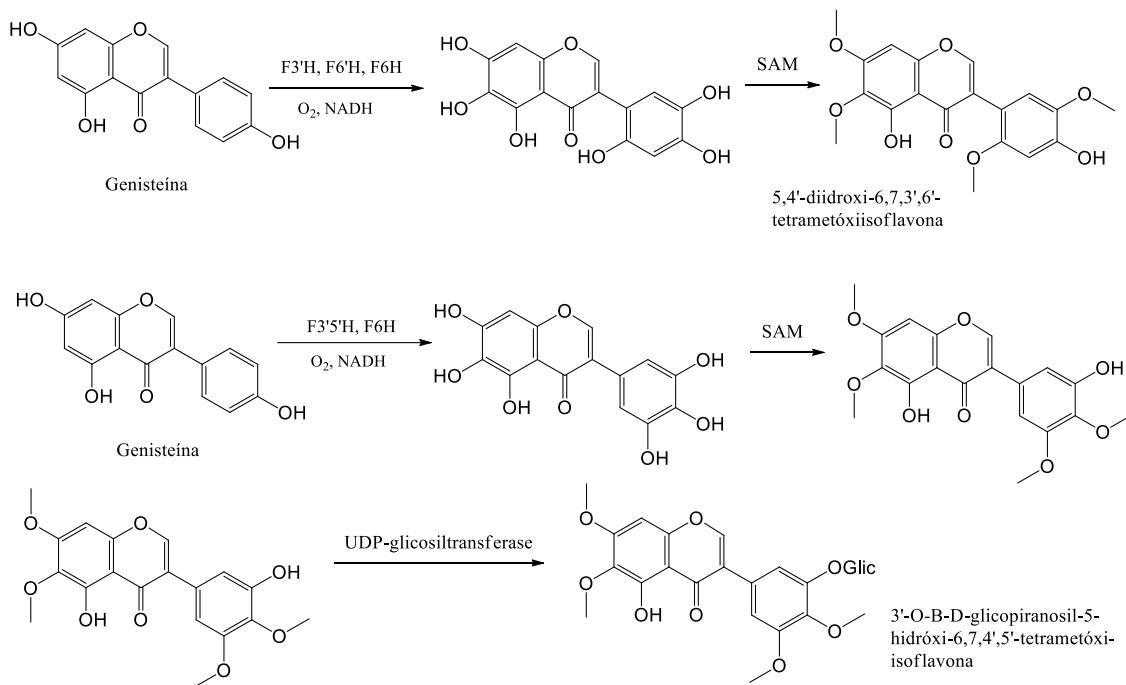


Fonte: DEWICK (2009)

Esquema 10. Mecanismo de metilação de hidroxilas fenólicas pela enzima S-adenosilmetionina (SAM).



Esquema 11. Formação de isoflavonas hidroxiladas e *O*-metiladas em outras posições que não 4', 5 e 7.



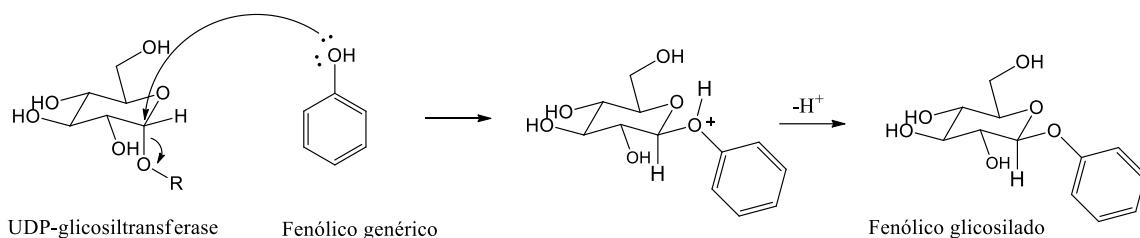
6.4. Biossíntese de Derivados *O*-Glicosilados

Já em relação à glicosilação, enzimas do tipo glicosiltransferases, como a UDP-glicosiltransferase, realizam a transferência do grupo osídico. São possíveis C, N, O glicosilações com a mesma enzima, mas *O*-glicosilações costumam ser mais frequentes, como por exemplo nas substâncias **(IV)**, **(VII)**, **(VIII)** e **(IX)** deste trabalho. A UDP-glicosiltransferase, constituída por um grupo difosfato, o nucleosídeo uridina e a glicose, atua via mecanismo SN₂ (DEWICK, 2009). A formação de α -glicosídeos e β -glicosídeos depende da face atacada na substituição nucleofílica, gerando inversão de configuração. Quando o hidrogênio do carbono anomérico situa-se em posição axial após o ataque nucleofílico, o glicosídeo é denominado β . Todos os glicosídeos deste trabalho possuem configuração β , sendo o mecanismo geral representado no **esquema 12** (p. 83).

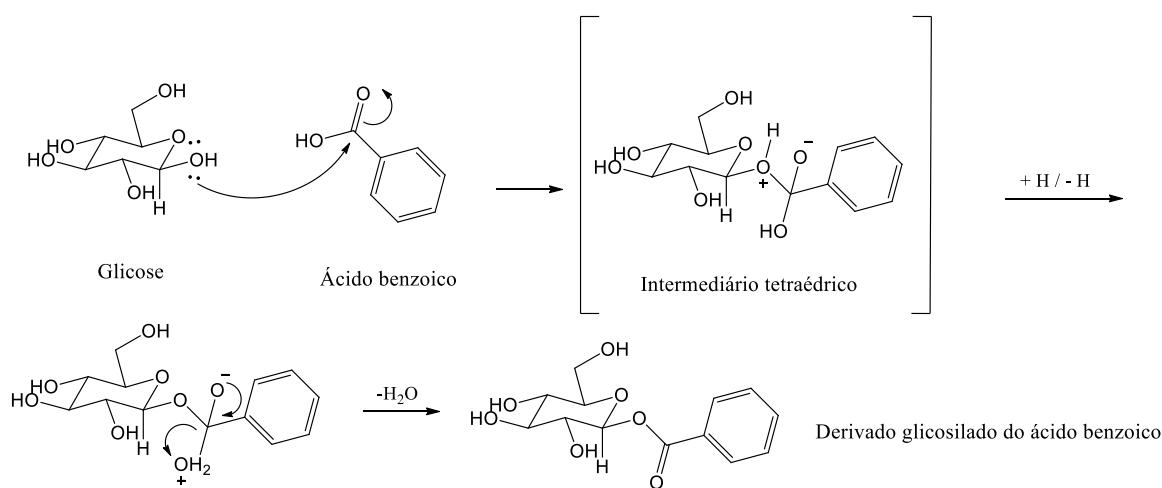
O **esquema 12** (p. 83) pode ser proposto para a biossíntese das substâncias **(4)** e **(9)**, entretanto, em relação às substâncias **(7)** e **(8)**, ambas possuem grupos carboxílicos, o que poderia tornar a biossíntese diferenciada devido à pouca nucleofilicidade da hidroxila causada pela ressonância. Não foi encontrado na literatura mecanismo específico para estes casos, mas são prováveis duas possibilidades: mecanismo geral, uma vez que os resíduos de aminoácidos podem auxiliar e forçar a reação, ainda que não viável termodinamicamente (SOUZA *et al.*, 2017); ou ainda, ataque nucleofílico por parte da hidroxila do carbono-6 da

glicose à carbonila do ácido (esquema 13, p. 83), em um mecanismo de reação do tipo Substituição Nucleofílica no Carbono Acílico (SNAC), gerando uma esterificação.

Esquema 12. Mecanismo geral de glicosilação a partir da UDP-glicosiltransferase.



Esquema 13. SNAC para formação de fenólicos glicosilados utilizando a substância VIII como exemplo.



7. CONCLUSÃO

O estudo químico das folhas de *O. polygyna*, ainda em andamento, permitiu o isolamento de nove substâncias, sendo um triterpeno, um esteroide, dois biflavonoides, uma saponina, uma isoflavona, uma isoflavona glicosilada e dois glicosídeos. São relatadas pela primeira vez na família Ochnaceae as substâncias 7,7'',4'''-tri-*O*-metillanaraflavona, 5,4'-diidroxi-6,7,3',6'-tetrametóxiisoflavona e 3'-*O*- β -D-glicopiranosil-5-hidróxi-6,7,4',5'-tetrametóxi-isoflavona. Também não foram encontrados registros na literatura sobre o isolamento destas substâncias. As substâncias estão compatíveis com as classes de metabólitos esperadas no gênero e na família, contribuindo para a ampliação do conhecimento sobre composição química dos mesmos. Além disso, amentoflavona foi testada para atividade citotóxica em hepatocarcinoma (Huh-7) e atividade larvicida em

Aedes aegypti, porém não apresentou atividade. Os glicosídeos deste trabalho também foram avaliados *in silico* para inibição da protease do SARS-CoV-2 e entendimento do mecanismo de interação, o que fez perceber que podem atuar como possíveis inibidores.

8. BIBLIOGRAFIA

- AMARAL, M. C. E.; BITTRICH, V. Ochnaceae in Flowering Plants, Eudicots, p. 253-268, 2013.
- ARAÚJO, M.F., SANTOS, C.B., CAVALCANTI, J.F. *et al.* Proposed active compounds from *Ouratea parviflora*. **J. Med. Plants Res.** v. 5, p. 2489-2493, 2011.
- ATANASOV, Atanas G.; ZOTCHEV, Sergey B.; DIRSCH, Verena M.; *et al.* Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 3, p. 200–216, 2021.
- AZIZI, M. A.; NADIA, N. A. C.; CEDRIC, Y.; *et al.* Antimalarial Efficacy and Antioxidant Activity of *Lophira lanceolata* Stem Bark Ethanol Extract Using *Plasmodium berghei* Induced-Malaria in Swiss Albino's Mice. **Journal of Parasitology Research**, v. 2023, p. 1–8, 2023.
- BACKHOUSE, N; DELPORTE, C; NEGRETE, R; *et al.* Antiinflammatory and Antipyretic Metabolites of *Acaena splendens*. **International Journal of Pharmacognosy**, v. 35, n. 1, p. 49–54, 1997.
- BANDI, A. K. R.; LEE, D.; TIH, R. G.; *et al.* Phytochemical and Biological Studies of Ochna Species. **Chemistry and Biodiversity**, v. 9, n. 2, p. 251–271, 2012.
- BARLOW, Jos; FRANÇA, Filipe; GARDNER, Toby A.; *et al.* The future of hyperdiverse tropical ecosystems. **Nature**, v. 559, n. 7715, p. 517–526, 2018.
- BARROSO, G.M., Peixoto, A.L. Ichaso, C.L.F., Costa, C.G.. Guimarães, E.F. & Lima, H.C. Sistemática de Angiospermos do Brasil. Vol. III. Ed. Univ. Fed. Viçosa, 326 p., 1986.
- BIANCHI, J. M.. **Ochnaceae no Estado de São Paulo, Brasil**. Dissertação (mestrado). Instituto de Pesquisas Ambientais da Secretaria de Meio Ambiente, Infraestrutura e Logística, São Paulo, 2023.
- BIKOBO, D.S.N., ATCHADE, A.T., TIH, R.G., PIEBOJI, J.G. *et al.*. Antimicrobial activities of some *Ouratea* species (Ochnaceae) and biflavonoids from *Ouratea elongate*. **Asian Chem. Lett.** v.13, p. 59-66, 2009.

- BISSANTZ, C.; KUHN, B.; STAHL, M.. A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 14, p. 5061–5084, 2010.
- BORGES, Warley de Sousa; BERLINCK, Roberto G. S.; SCOTTI, Marcus T.; *et al.* A Química de Produtos Naturais do Brasil no Século XXI. **Química Nova**, v. 40, n. 6, 2017.
- BOSSO, A. A. Identificação de bisflavonoides de *Luxemburgia nobilis* e *Ouratea semiserrata* (Ochnaceae) por cromatografia líquida de alta eficiência. Seropédica, 150p. Dissertação de mestrado, Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2003.
- BOUQUET, A. Féticheurs et médecines traditionnelles du Congo (Brazzaville). Mémoire ORSTOM, 282 p., 1969.
- BRAGA, F.C., WAGNER, H., LOMBARDI, J.A., OLIVEIRA, A.B.. Screening Brazilian plant species for in vitro inhibition of 5-lipoxygenase. **Phytomedicine** v. 6, p. 447-452, 2000.
- BREITMAIER, E.; VOELTER, W. Carbono-13 NMR Spectroscopy: High Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry. 3a Ed. Weinheim, New York: VHC, 1990.
- CAMPANA, P. R. V.; MANSUR, D. S.; GUSMAN, G. S. *et al.* Anti-TNF- α Activity of Brazilian Medicinal Plants and Compounds from *Ouratea semiserrata*. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 10, p. 1509–1515, 2015.
- CAMPANA, P. R. V.; MANSUR, D. S.; GUSMAN, G. S.; *et al.* Anti-TNF- α Activity of Brazilian Medicinal Plants and Compounds from *Ouratea semiserrata*. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 10, p. 1509–1515, 2015.
- CARBONARI, K.A., FERREIRA, E.A., REBELLO, J.M.. *et al.* Free-radical scavenging by *Ouratea parviflora* in experimentally-induced liver injuries. **Redox Report**, p. 124-130, 2006
- CARBONEZI, C.A., HAMERSKI, L., GUNATILAKA, A.A.L. *et al* Bioactive flavone dimers from *Ouratea multiflora* (Ochnaceae). **Rev. Bras. Farmacogn.** v.17, p. 319-324, 2007.
- CARVALHO, M.G., ALBUQUERQUE, L.R.M., MENDES, L.S., GUILHON, G.M.S.P., RODRIGUES, S.T.. Biflavonoids and terpenoids isolated from the leaves of *Ouratea microdonta* Engl. (Ochnaceae). **Rev. Latinoamer. Quim.** v. 36, p. 71-75, 2008.

- CARVALHO, M.G., CARVALHO, G.J.A., BRAZ-FILHO, R.. Chemical constituents from *Ouratea floribunda*: complete ^1H and ^{13}C NMR assignments of atranorin and its new acetyl derivative. **J. Braz. Chem. Soc.** v. 11, p. 143-147, 2000.
- CARVALHO, M.G., SUZART, L.R., CAVATTI, L.C., KAPLAN, M.A.C.. New flavonoids and other constituents from *Ouratea hexasperma* (Ochnaceae). **J. Braz. Chem. Soc.** v.19, p.1423-1428, 2008.
- CHEOHEN, C. F. A. R.; ESTEVES, M. E. A.; FONSECA, T. S. da; LEAL, C. M.; ASSIS, F. L. F.; CAMPOS, M. F.; REBELO, R. S.; ALLONSO, D.; LEITÃO, G. G.; SILVA, M. L. In silico screening of phenylethanoid glycosides, a class of pharmacologically active compounds as natural inhibitors of SARS-CoV-2 proteases. **Computational And Structural Biotechnology Journal**, v. 21, p. 1461-1472, 2023.
- CHERRAK, S. A; MERZOUK, H.; MOKHTARI-SOULIMANE, N. Potential bioactive glycosylated flavonoids as SARS-CoV-2 main protease inhibitors: A molecular docking and simulation studies. **PLoS ONE**, v. 15, n. 10, 2020.
- CHRISTENHUSZ, M. J. M.; BYNG, J. W. The number of known plants species in the world and its annual increase. **Phytotaxa**, v. 261, n. 3, 2016. doi:10.11646/phytotaxa.261.3.1
- CLAYTON, R. B.; KLUGER, R. H. Steroid. Encyclopedia Britannica. Disponível em: <<https://www.britannica.com/science/steroid>>. Acesso em: 20 mar. 2025.
- DA SILVA, J. F.; PEIXOTO, M. A.; SANTIN, S. M. O. Estudo fitoquímico da espécie *Psychotria cupularis mull. arg.* (rubiaceae). In: 26 Encontro Anual de Iniciação Científica. Maringá, 2017.
- DANIEL, J.F.S., ALVES, C.C.F., GRIVICICH, I., ROCHA, A.B., CARVALHO, M.G.. Anti-tumour activity of biflavonoids from *Ouratea* and *Luxemburgia* on human cancer cell lines. **Indian J. Pharmacol.** v. 39, p.184-186, 2007.
- DANIEL, J.F.S., CARVALHO, M.G., CARDOSO, R.S., AGRA, M.F., EBERLIN, M.N. Others flavonoids from *Ouratea hexasperma* (Ochnaceae). **J. Braz. Chem. Soc.** v.16, p. 634-638, 2005.
- DE CARVALHO JUNIOR, A. R.; Metabólitos Especiais isolados de *Eugenia copacabanensis* Kiaersk (Myrtaceae) e avaliação de atividades antioxidante e

- antimicrobiana. 126 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2013.
- DEFILIPPS, R.A.; MAINA, S.L.; CREPI, J. Medicinal plants of the Guianas (Guyana, Surinam, French Guiana). Washington (DC): Smithsonian Institute, 2004. 490p.
- DERMARDEROSIAN A.; LIBERTI, A.; BEUTLER J. The Review of Natural Products: facts and comparison. 4. ed., Seattle, WA, EUA, 2003.
- DEWICK, P. M. Medicinal Natural Products. **Wiley**, 2009.
- DIAS, Daniel A; URBAN, Sylvia; ROESSNER, Ute. A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery - PMC. **Metabolites**, v. 2, n. 2, 2012.
- DUARTE, Danilo Freire. Uma breve história do ópio e dos opióides. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 55, n. 1, 2005.
- ESTEVAM, C.S., OLIVEIRA, F.M., CONSERVA, L.M. *et al.*. Constituintes químicos e avaliação preliminar in-vivo da atividade antimalária de *Ouratea nítida* Aubl (Ochnaceae). **Rev. Bras. Farmacogn.** v.15, p. 195-198, 2006.
- FELÍCIO, J.D., GONÇALEZ, E., BRAGGIO, M.M., CONSTANTINO, L., ALBASINI, A., LINS, A.P.. Inhibition of lens aldose reductase by biflavones from *Ouratea spectabilis*. **Planta Med.** v.61, p. 217-220, 1995.
- FELÍCIO, J.D., ROSSI, M.H., BRAGGIO, M.M., GONÇALEZ, E., PAK, A., CORDEIRO, I., FELICIO, R.C. Chemical constituents from *Ouratea parviflora*. **Biochem. Syst. Ecol.** v.32, p. 79-81, 2004.
- FELÍCIO, J.D., ROSSI, M.H., PARK, H.R., GONÇALEZ, E., BRAGGIO, M.M., DAVID, J.M., CORDEIRO, I. Biflavonoids from *Ouratea multiflora*. **Fitoterapia** v. 72, p. 453-455, 2001.
- FERRARA, B. T.; THOMPSON, E. P. A method for visualizing fluorescence of flavonoid therapeutics in vivo in the model eukaryote *Dictyostelium discoideum*. **BioTechniques**, v. 66, n. 2, p. 65–71, 2019.
- FERREIRA, G. M.; SILVA, B. M.; DE SOUZA, G. H. B. *et al.* Anti-Zika Activity of *Ouratea semiserrata* and Dereplication of Its Constituents. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 31, n. 1, p. 121–125, 2021.

FIDELIS, Q. C. Metabólitos especiais isolados de folhas e galhos de *Ouratea ferruginea* Engl. (Ochnaceae). 2011. 140 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2011.

FIDELIS, Q. C.; FARAONE, I.; RUSSO, D. *et al.* Chemical and Biological insights of *Ouratea hexasperma* (A. St.-Hil.) Baill.: a source of bioactive compounds with multifunctional properties. **Natural Product Research**, v. 33, n. 10, p. 1500–1503, 2018.

FIDELIS, Q. C.; FARAONE, I.; RUSSO, D. *et al.* Chemical and Biological insights of *Ouratea hexasperma* (A. St.-Hil.) Baill.: a source of bioactive compounds with multifunctional properties. **Natural Product Research**, v. 33, n. 10, p. 1500–1503, 2018.

FIDELIS, Q. C.; RIBEIRO, T. A.N.; ARAÚJO, M. F.; *et al.* *Ouratea* genus: chemical and pharmacological aspects. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 24, n. 1, p. 1–19, 2014.

FIDELIS, Q.C., CASTRO, R.N., GUILHON, G.M.S.P., RODRIGUES, S.T., SALLES, C.M.C., SALLES, J.B., CARVALHO, M.G.. Flavonoids and other compounds from *Ouratea ferruginea* (Ochnaceae) as anticancer and chemopreventive agents. **Molecules** v.17, p. 7989-8000, 2012.

First national report for the Convention on Biological Diversity – BRAZIL. Brazil Ministry of Environment. Disponível em: <https://www.animallaw.info/article/first-national-report-convention-biological-diversity-brazil>. Acesso em: 22 mar. 2025.

FRIED, B.; SHERMA, J.. Thin-Layer Chromatography, Revised And Expanded. [s.l.]: CRC Press, 1999.

FROTA, L. S.; LOPES, F. F. S. ALVES, D. R. *et al.* Composição química e avaliação das atividades antioxidante e anticolinesterásica do óleo dos frutos de *Ouratea fieldingiana* (Gargner) Engl. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, 2021.

GANGOUÉ-PIÉBOJI, J., PEGNYEMB, D.E., NIYITEGEKA, D. *et al.* The in-vitro antimicrobial activities of some medicinal plants from Cameroon. **Ann. Trop. Med. Parasitol.** v. 100, p. 237-243, 2006.

GARTLAN, S., MCKEY, D.B., WATERMAN, P.G., MBI, C.N., STRUHSAKER, T.T.. A comparative study of the phytochemistry of two African rain forests. **Biochem. Syst. Ecol.** v. 8, p. 401-422, 1980.

GONÇALVES, M. R. S.; Constituintes químicos das raízes e cascas do caule de *Tabebuia aurea* (*silva manso*) *benth & hook* (bignoniaceae) e atividades antiparasitárias. 165 f.

Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal do Mato Grosso, Cuiabá, 2015.

GRYNBERG, N.F., MARTORELLI, R.A., CARVALHO, M.G. *et al.*. Inhibition of murine tumour growth by natural biflavone and mesoionic compounds. In Proceedings of the International Cancer Congress. New Delhi, India, 1994.

HAN, F.; ZHANG, Q.; DING, R. *et al.* Relative quantification of phenolic compounds in exocarp-mesocarp and endocarp of sumac (*Toxicodendron vernicifluum*) combined with transcriptome analysis provides insights into glycosylation of flavonoids and biflavonoid biosynthesis. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 195, p. 275–287, 2023.

HASNAT, H., SHOMPA, S. A., ISLAM, Md. M., ALAM, S., RICHI, F. T., EMON, N. U., ASHRAFI, S., AHMED, N. U., CHOWDHURY, Md. N. R., FATEMA, N., HOSSAIN, Md. S., GHOSH, A., & AHMED, F. Flavonoids: A treasure house of prospective pharmacological potentials. **Helijon**, v. 10, n. 6, 2024.

HE, Xinqian; YANG, Fan; HUANG, Xin'an. Proceedings of Chemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics and Synthesis of Biflavonoids. **Molecules**, v. 26, n. 19, p. 6088, 2021

HIROTA, M.; HOLMGREN, M.; NES, E. H. V.; *et al.* Global Resilience of Tropical Forest and Savanna to Critical Transitions. **Science**, v. 334, p.232-235, 2011.

HUMACAYO, F. S.; MAGALHÃES, C. G.; BOLIVAR, N. R.; NUNES, D. S.; PAULA, J. F. P. Obtenção de sitosterol para aplicação em sistemas nanoencapsulados. In: XXVII Encontro Anual de Iniciação Científica. Ponta Grossa, 2018.

JULIÃO, L. S.; CARVALHO, M. G.; RODRIGUES, M.S.; SAWAYA, A. C. H. F.; GRILLO, D. C. N.; RIGER, C. J. Biflavonoids and other Phenolics Compounds from *Ouratea Polygyna* and Their Activities Against 3CL^{pro} of SARS-CoV-2. in: 15th world congress on polyphenols applications, Valencia. Polyphenols Applications World Congress. International Society Of Microbiota, 2022. p. 89-89.

JULIÃO, L.S.; CARVALHO, M.G.; SILVA, M. R.; SALDANHA, T.; SAWAYA, A. C. H. F. Bisflavonoides de *Ouratea polygyna* (Ochnaceae). In: 44a REUNIÃO ANUAL VIRTUAL DA SBQ, 2021, Online. Anais eletrônicos. Campinas, Galoá, 2021. Disponível em: <<https://proceedings.science/rasbq-2021/trabalhos/bisflavonoides-de-ouratea-polygyna-ochnaceae?lang=pt-br>>. Acesso em: 18 jan. 2025.

- KHALIFA, Shaden A M; ELIAS, Nizar; FARAG, Mohamed A; *et al.* Marine Natural Products: A Source of Novel Anticancer Drugs - PMC. **Marine Drugs**, v. 17, n. 9, 2019.
- KNELLER, D.W.; PHILLIPS, G.; O'NEILL, H.M. *et al.* Structural plasticity of SARS-CoV-2 3CL Mpro active site cavity revealed by room temperature X-ray crystallography. **Nat Commun** v. 11, 2020.
- KOJIMA, H.; SATO, N.; HATANO, A. Sterol Glucosides from *Prunella Vulgaris*. **Phytochemistry**, v.29, p. 2351-2355, 1990.
- LAWSON, Alastair D. G.; MACCOSS, Malcolm; HEER, Jag P. Importance of Rigidity in Designing Small Molecule Drugs To Tackle Protein–Protein Interactions (PPIs) through Stabilization of Desired Conformers. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 10, p. 4283–4289, 2017.
- LIMA, J.D., FONSECA, M.S.R., NASCIMENTO, L.A.S., GUILHON, G.M.S.P., SANTOS, L.S., MÜLLER, A.H., ARRUDA, M.S.P., ARRUDA, A.C., RODRIGUES, S.T., CARVALHO, M.G. Estudo químico de duas espécies de *Ouratea* da Amazônia. 29º Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química. Águas de Lindoia, Brasil, 2006.
- LIN, S.; GANESAN, A. R.; VARGAS-DE-LA-CRUZ, C. *et al.* Advances in resources, biosynthesis pathway, bioavailability, bioactivity, and pharmacology of ochnaflavone. **Future Postharvest and Food**, v. 1, n. 1, p. 47–60, 2024.
- MANGA, S.S.E., MESSANGA, B.B., SONDENGAM, B.L. 7,8-dihydrobenzofuranones from *Ouratea reticulata*. **Fitoterapia**, v. 72, p. 706-708, 2001.
- MASSAD, Tara Joy; RICHARDS, Lora A.; PHILBIN, Casey; *et al.* The chemical ecology of tropical forest diversity: Environmental variation, chemical similarity, herbivory, and richness. **Ecology**, v. 103, n. 9, 2022.
- MBING, J.N., BASSOMO, M.Y., PEGNYEMB, D.E., TIH, R.G., SONDEMGAM, B.L., BLOND, A., BODO, B. Constituents of *Ouratea flava*. **Biochem. Syst. Ecol.** v.31, p. 215-217, 2003.
- MBING, J.N., ENGUEHARD-GUEIFFIER, C., ATCHADÉ, A.T., ALLOUCHI, H., GANGOUÉ-PIÉBOJI. *et al.* Two biflavonoids from *Ouratea nigroviolacea*. **Phytochemistry**, v. 67, p. 2666-2670, 2006.

- MBING, J.N., NDONGO, J.T., ENGUEHARD-GUEIFFIER, C., ATCHADE, A.T., PIEBOJI, J.G., TIH, R.G. et al. Flavonoids from the leaves of *Ouratea zenkeri* and *Ouratea turnerae*. **Asian Chem. Lett.** v.13, p. 81-88, 2009.
- MBING, J.N., PEGNYEMB, D.E., TIH, R.G., SONDENGAM, B.L., BLOND, A., BODO, B. Two biflavonoids from *Ouratea flava* stem bark. **Phytochemistry** v. 63, p. 427-431, 2003.
- MONACHE, F.D., D'ALBUQUERQUE, I.L., FERRARI, F., MARINI-BETTOLO, G.B.. New catechin and a dimeric proanthocyanidin from *Ouratea* species. **Tetrahedron Lett.** v. 43, p. 4211-4214, 1967.
- MONACHE, F.D., D'ALBUQUERQUE, I.L., FERRARI, F., MARINI-BETTOLO, G.B. New proanthocyanidin dimer from *Ouratea*. **Annali Chim.** v.57, p.1364-1371, 1967.
- MONACHE, F.D., D'ALBUQUERQUE, I.L., FERRARI, F., MARINI-BETTOLO. G,B.. New catechol, (-)-3,3',5,5',7-pentahydroxy4'-methoxyepicatechol. **Annali Chim.** v. 57, p. 964-971, 1967.
- MOREIRA, I.C., CARVALHO, M.G., BASTOS, A.B.F.O., BRAZ-FILHO, R..A flavones dimer from *Ouratea hexasperma*. **Phytochemistry** v. 51, p. 833-838, 1999.
- MOREIRA, I.C., SOBRINHO, D.C., CARVALHO, M.G., BRAZ-FILHO, R.. Isoflavanone dimers hexaspermone A, B and C from *Ouratea hexasperma*. **Phytochemistry** v. 35, p. 1567-1572, 1994.
- NASCIMENTO, J. E. T.; RODRIGUES, A. L. V.; LISBOA, D. S. et al. Chemical Composition and Antifungal In Vitro and In Silico, Antioxidant, and Anticholinesterase Activities of Extracts and Constituents of *Ouratea fieldingiana* (DC.) Baill. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, n. 1, 2018.
- NASCIMENTO, L.A.S., GUILHON, G.M.S.P., ARRUDA, M.S.P. et al. Biflavones and triterpenoids isolated from *Ouratea castaneifolia* (DC.) Engl., Ochnaceae. **Rev. Bras. Farmacogn.** v.19, p. 823-827, 2009.
- NDONGO, J. T.; SHAABAN, M.; MBING, J. N.; et al. Phenolic dimers and an indole alkaloid from *Campylospermum flavum* (Ochnaceae). **Phytochemistry**, v. 71, n. 16, p. 1872–1878, 2010.
- NJOCK, G.B.B., BARTHOLOMEUSZ, T.A., FOROOZANDEH, M., PEGNYEMB, D.E. et al. NASCA-HMBC, a new NMR methodology for the resolution of severely overlapping

signals: application to the study of agathisflavone. **Phytochem. Anal.** v.23, p. 126-130, 2012.

Ochnaceae in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB174>>. Acesso em: 13 mar. 2025

OLIVEIRA, M.M., SAMPAIO, M.P., SIMON, F., GILBERT, B., MORS, W.B.. Antitumour activity of condensed flavanols. **An. Acad. Bras. Ciênc.** v.44, p. 41-44, 1972.

OLIVEIRA, P. A. ; FIDELIS, Q. C.; FERNANDES, T. F. C. *et al.* Evaluation In Vivo and In Vitro of the Antioxidant, Antinociceptive, and Anti-Inflammatory Activities of Biflavonoids From *Ouratea hexasperma* and *O. ferruginea*. **Natural Product Communications**, v. 14, n. 6, 2019.

Ouratea Aubl. Plants of the World Online. Disponível em: <<https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:331820-2>>. Acesso em: 15 mar. 2025.

PEGNYEMB, D.E., MBING, J.N., ATCHADÉ, A.T., TIH, R.G., SONDENGAM, B.L., BLOND, A., BODO, B.. Antimicrobial biflavonoids from the aerial parts of *Ouratea sulcata*. **Phytochemistry** v. 66, p. 1922-1926, 2005.

PHAM, Janette V.; YILMA, Mariamawit A.; FELIZ, Adriana; *et al.* Frontiers. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 2019.

PINTO, A. L. A.; DE SOUSA, F. J. F.; RUFINO, M. S. M. Conhecimento etnobotânico dos RIBEIRO, R. S. Imunomodulação e ação anti-leishmania (Viannia) braziliensis por *Ouratea cuspidata* (Ochnaceae). 56 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica - RJ, 2007.

ROBINSON, Trevor. Michael Tswett. **Chymia**, v. 6, p. 146–161, 1960.

ROCHA, M. P.; CAMPANA, P. R. V.; PÁDUA, R. M. *et al.* (3,3")-Linked Biflavanones from *Ouratea spectabilis* and Their Effects on the Release of Proinflammatory Cytokines in THP-1 Cells. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 6, p. 1891–1898, 2020.

ROMING, T.L., WEBER, N.D., MURRAY, B.K., NORTH, J.A., WOOD, S.G., HUGHES, B.G., CATES, R.G. Antiviral activity of Panamanian plant extracts. **Phytother. Res.** v. 6, p. 38-43, 1992.

- SCHNEIDER, J. V.; BISSIENGOU, P.; AMARAL, M. E.; *et al.* Phylogenetics, ancestral state reconstruction, and a new infrafamilial classification of the pantropical Ochnaceae (Medusagynaceae, Ochnaceae s.str., Quiinaceae) based on five DNA regions. **Molecular Phylogenetics and Evolution**, v. 78, p. 199–214, 2014.
- SEMEDO, Maria Guilherme; PITA, João Rui; PEREIRA, Ana Leonor. Investigação científica em rede de Portugal para a Europa: o caso da descoberta da cinchonina (1810). **História da Ciência e Ensino: construindo interfaces**, v. 27, p. 407–420, 2024.
- SILVA, R. B. L.; FREITAS, J. L.; SILVA, S. K. A.; SILVA, R. S. P.; CANTUÁRIA, P. C. Uso e manejo de *Ouratea hexasperma* (A. St.-Hil.) Baill var. *Planchonii* Engl. (barbatimão) na comunidade Vila Ressaca da Pedreira, Macapá, Amapá, Brasil, p. 39-60. Conhecimento e Manejo Sustentável da Biodiversidade Amapaense. São Paulo, Blucher, 2017.
- SINGH, S. K.; SHRIVASTAVA, S.; MISHRA, A. K. *et al.* Friedelin: Structure, Biosynthesis, Extraction, and Its Potential Health Impact. **Molecules**, v. 28, n. 23, p. 7760, 2023.
- SOUZA, A. S. de; SOUZA, R. F. de; GUZZO, C. R. Quantitative structure-activity relationships, molecular docking and molecular dynamics simulations reveal drug repurposing candidates as potent SARS-CoV-2 main protease inhibitors. **Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics**, v. 40, n. 21, p. 11339-11356, 2021.
- SOUZA, B. S., MORA, J. R., WANDERLIND, E. H. *et al.* Transforming a stable amide into a highly reactive one: Capturing the essence of enzymatic catalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n.19, 2017.
- STEPHENSON, M. J.; FIELD, R. A.; OSBOURN, A. The protosteryl and dammarenyl cation dichotomy in polycyclic triterpene biosynthesis revisited: has this ‘rule’ finally been broken? **Natural Product Reports**, v. 36, n. 8, p. 1044–1052, 2019.
- SUZART, L. R.; FIDELIS, Q. C.; CARVALHO, M. G. *et al.* Special Metabolites Isolated from *Ouratea cuspidata* Engl. (Ochnaceae). **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 1, 2016.
- SUZART, L.R. Considerações sobre os gêneros *Ouratea* e *Luxemburgia*, estudo químico de duas espécies de Ochnaceae: *Ouratea hexasperma* St. Hil e *Ouratea cuspidata* St. Hil e atividade biológica. Seropédica, 163p. Tese de Doutorado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2007.

SUZART, L.R., CARVALHO, M.G., CAVATI, L.C., KAPLAN, M.A.C.. Chemical constituents from the inflorescences of *Ouratea hexasperma*. **Chem. Nat. Comp.** v. 48, p. 472-473, 2012.

SUZART, L.R., DANIEL, J.F.S., CARVALHO, M.G., KAPLAN, M.A.C.. Biodiversidade flavonoídea e aspectos farmacológicos em espécies dos gêneros *Ouratea* e *Luxemburgia* (Ochnaceae). **Quim. Nova**, v.30, n.4, p. 984-987, 2007.

Tremembé da Barra do Mundaú sobre as frutas da sociobiodiversidade. **Interações** (Campo ULLRICH, S.; NITSCHE, C. The SARS-CoV-2 main protease as drug target. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 17, 2020.

VELANDIA, J.R., CARVALHO, M.G., BRAZ-FILHO, R., WERLE, A.A.. Biflavonoids and a glucopyranoside derivative from *Ouratea semiserrata*. **Phytochem. Anal.** 13, p. 283-292, 2002.

VELANDIA, J.R., CARVALHO, M.G., BRAZ-FILHO, R.. Ácido ent-16 α ,17-diidroxicauran-19-óico isolado de *Ouratea semiserrata* e os desafios estereoquímicos dos carbonos quirais C-4 e C-16. **Quim. Nova** v. 21, p. 397-404, 1998.

VELANDIA, J.R., CARVALHO, M.G., BRAZ-FILHO, R.. Novel trichloro- and tetrachloroisoflavone isolated from *Ouratea semiserrata*. **Nat. Prod. Lett.** v.12, p. 191-198, 1998.

WANG, Y. S.; XU, Y. J.; GAO, L. P.; YU, O. *et al.* Functional analysis of Flavonoid 3',5'-hydroxylase from Tea plant (*Camellia sinensis*): Critical role in the accumulation of catechins. **BMC Plant Biology**, v. 14, n.1, 2014.

WHO. Guidelines for Laboratory and Field Testing of Mosquito Larvicides, 2005. Disponível em:<<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-WHOPES-GCDPP-2005.13>>. Acesso em 09 abr. 2025

ZINTCHEM, A.A., ATCHADÉ, A.T., TIH, R.G., MBAFOR, J.T., BLOND, A., PEGNYEMB, D.E., BODO, B. Flavonoids from *Ouratea staudtii Van Tiegh.* (ex Keay) (Ochnaceae). **Biochem. Syst. Ecol.** v.35, p. 255-256, 2007.

ZINTCHEM, A.A., BIKOBO, D.N., ATCHADÉ, A.T., MBING, J.N., GANGOUÉ-PIEBOJI, J. *et al.*. Nitrile glucosides and serotobenine from *Campylospermum glaucum* and *Ouratea turnarea*. **Phytochemistry** v. 69, p. 2209-2213, 2008.