

CONSTITUINTES QUÍMICOS DA *Homalolepis cedron* (Simaroubaceae)

GEORGE MATHEUS TERRA BORGES

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS NATURAIS CAMPOS DOS
GOYTACAZES-RJ**

CONSTITUINTES QUÍMICOS DA *Homalolepis cedron* (Simaroubaceae)

GEORGE MATHEUS TERRA BORGES

Projeto de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais, do Centro de Ciências e Tecnologias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como parte das exigências para obtenção do título de mestre em Ciências Naturais, na área de Bio-orgânica e Bio-inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Ivo José Curcino Vieira

Co-orientador: Prof. Dr. Raimundo Braz Filho

Campos dos Goytacazes/RJ

Constituintes Químicos da *Homalolepis cedron* (Simaroubaceae)

GEORGE MATHEUS TERRA BORGES

Projeto de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais, do Centro de Ciências e Tecnologias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como parte das exigências para obtenção do título de mestre em Ciências Naturais, na área de Bio-orgânica e Bio-inorgânica.

Aprovado em: ____/____/____

Comissão examinadora:

Prof. Dr. Antônio Sérgio Nascimento Moreira (IFF)

Prof^a. Dra. Lara Fonseca Barbosa Siqueira (IFF)

Prof^a. Dra. Milena Gonçalves Curcino (IFF)

Prof. Dr. Ivo José Curcino Vieira (LCQUI-CCT-UENF)
(Orientador)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
3 REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1 Família Simaroubaceae	15
3.2 Gênero <i>Homalolepis</i> Turcz.	16
3.3 Espécie <i>Homalolepis cedron</i> .	26
3.4 Quassinoides	27
4 METODOLOGIA	31
4.1 Materiais e equipamentos	31
4.2 Escolha da planta	31
4.3 Coleta da planta	32
4.4 Preparo dos extratos brutos com metanol	32
4.5 Partição do extrato bruto nas cascas do caule <i>Homalolepis cedron</i>	32
4.6 Isolamento e purificação das substâncias	33
4.7 Análises cromatográficas	33
4.7.1 Fracionamento Cromatográfico da partição do diclorometano (H.C.D.Dc)	33
4.8 Identificação e elucidação das substâncias isoladas	39
5 RESULTADOS PRÉLIMINARES	39
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	39

RESUMO

O uso das plantas para a humanidade, cada vez mais se reafirma como um ótimo recurso para a sua sobrevivência, pois os recursos vegetais são empregados em diversos segmentos, como por exemplo, na alimentação e fins medicinais. A Família Simaroubaceae encontram-se diversas classes de metabólitos secundários, tais como, cumarinas, esteroides, alcaloides, triterpenos e quassinoides, sendo o último a grande referência taxonômica dessa família, onde são demonstradas por estudos anteriores ação antimalárica, antiulcerogênica, antiinflamatória e entre outras. Um de seus gêneros que merece destaque é a *Homalolepis* Turcz., que por meio de um levantamento bibliográfico, verificou cerca de 58 substâncias isoladas e identificadas. O presente trabalho tem como objetivo isolar e identificar os metabólitos secundários presentes no extrato metanólico das cascas do caule da espécie *Homalolepis cedron*. Já a separação e purificação, quanto identificação dos compostos químicos, se dará respectivamente por técnicas cromatográficas clássicas (Cromatografia em Coluna e Cromatografia em Camada Delgada Preparativa) e técnicas espectroscópicas (Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais e Espectrometria de Massas) em comparação dos resultados com os dados já existentes na literatura.

1 INTRODUÇÃO

A utilização das plantas para a humanidade, se tornou algo bastante útil ao longo dos anos, visto que essa utilização foi empregada em vários setores, tais como, alimentício ou medicinal. A utilização das plantas medicinais para a manutenção e recuperação da saúde tem ocorrido por um longo tempo, desde formas mais simples de tratamento, como formas mais sofisticadas na fabricação industrial de medicamentos (LORENZI e MATOS, 2008; TOSCANO RICO, 2011).

A planta medicinal é um meio medicinal alternativo para o tratamento de diversas doenças, pois para muitas comunidades a acessibilidade na utilização desse meio se torna mais viável do que a utilização de medicamentos alopáticos (BEVILACQUA, 2010). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, as plantas medicinais é toda planta ou parte dela que contenham substâncias ou classes de substâncias responsáveis pela ação terapêutica (BRASIL, 2010).

Quanto a utilização das substâncias contidas nas plantas como medicamentos, os medicamentos fitoterápicos, por exemplo, de acordo com a vigilância sanitária, são medicamentos exclusivos da matéria prima de vegetais e que representam uma parcela significativa no mercado de medicamentos (VIEIRA *et al.*, 2010/ ANVISA RDC ; CARVALHO *et al.*, 2008).

A ANVISA regulamentou os fitoterápicos no Brasil como medicamentos convencionais e que deveriam ser realizados testes de segurança, qualidade e eficácia por meio de levantamentos etnofarmacológicos, toxicológicos pré clínicos e clínicos e entre outros, para a verificação de seus efeitos no organismo (BRASIL, 2009).

O Brasil é local que representa a maior diversidade genética de plantas, com cerca de 55 mil espécies catalogadas e que conta com a tradição do uso plantas para fins medicinais, no qual esse conhecimento popular adquirido foi sendo compilado por diversas gerações (FONSECA, 2012).

Um aspecto que se torna relevante quanto ao valor medicinal da planta, é a forma que se é usada corretamente, visto que há riscos de intoxicação e surgimento de vários efeitos adversos indesejáveis. A Graviola (*Annona muricata*), por exemplo, apresenta propriedade medicinal, mas devido ao alto teor de metabólitos alcaloides, apresenta um elevado grau de toxicidade e que pode levar a disfunções pancreáticas e diabetes (BRASIL, 2007).

Uma das famílias correspondente das plantas que merece destaque é a Família da Simaroubaceae, visto que se encontram diversos metabólitos de via: alcaloides, cumarinas, flavonoides, esteroides, triterpenos, quassinoides e entre outros, nos quais podem apresentar ações biológicas, tais como, antitumoral, antimalárica, antiviral, antiinflamatória e entre outras. Dessa forma, muitos gêneros da Simaroubaceae conseguem apresentar um amplo potencial químico e farmacológico (ALVES, 2014).

A *Simaba* Aubl. sensu lato, por exemplo, correspondeu o gênero mais diversificado dessa família, entretanto apresentou mudanças na sua circunscrição devido a dados moleculares em cinco regiões (nucleares e plastidiais) e que acarretou numa formação de dois clados: *Simaba strito sensu* e *Homalolepis* Turcz., (CAVALCANTE, 1983; DEVECCHI, 2017).

As espécies do gênero *Homalolepis* Turcz. são geoxílicas com folhas no nível do solo que promove principalmente um sistema subterrâneo bem desenvolvido. São cerca de 28 espécies distribuídas na América do Sul tropical, e poucas se estendendo pelo norte da América Central (DEVECCHI *et al.*, 2018a).

A espécie *Homalolepis cedron*, por exemplo, tem suas sementes introduzidas no mercado na utilização para o tratamento de problemas estomacais e infecções hepáticas; já os seus frutos, são usados no combate a cólicas e tratamento da malária (MORETTI *et al.*, 1994; NOLDIN, 2005).

Desde 1930 foram isoladas mais de 100 substâncias em espécies de *Simaba s.s* e *Homalolepis* Turcz., no qual correspondiam metabólitos de via: cumarina, triterpenos, flavonoides, esteroides, alcaloides, quassinoides e entre outros. Contudo os quassinoides é a principal classe de substâncias que são encontradas na *Homalolepis* Turcz. (BARBOSA *et al.*, 2011; ALVES, 2015).

Os quassinoides, é uma classe de metabólitos que apresentam um sabor amargo, no qual é caracterizado por serem triterpenos biodegradados com um alto padrão de oxigenação, como também, apresentam uma gama de utilidades quanto à atividades biológicas (POLONSKY, 1985).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Isolar e identificar os metabólitos secundários presentes na espécie *Homalolepis cedron*.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar levantamento bibliográfico das substâncias isoladas e identificadas do gênero *Homalolepis* Turcz. até o presente momento;
- Isolar os compostos químicos presentes no extrato obtido pelas cascas do caule da *Homalolepis cedron* por meio de técnicas cromatográficas clássicas;
- Realizar a elucidação estrutural dos compostos químicos isolados nas cascas do caule da *Homalolepis cedron* por meio de técnicas espectroscópicas.
- Avaliar, quando possível, atividade antimalárica dos extratos e/ou substâncias isoladas da espécie.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Família Simaroubaceae

A Família Simaroubaceae é um grupo dentro da ordem de Sapindales que apresenta cerca de 23 gêneros e 117 espécies distribuídas em regiões pantropicais, como principal centro de diversidade na América Tropical e secundário na África Oriental. A Simaroubaceae apresenta características de terem representantes lenhosos, arbustos ou árvores com folhas alternas compostas (GADEK et al., 1996; DEVECCHI *et al.*, 2018a).

No Brasil, a família apresenta como gêneros a *Castela Turpin*, *Homalolepis* Turcz., *Picrasma* Blume, *Picrolemma* Hook.f., *Quassia* L., *Simaba* Aubl. e *Simarouba* Aubl., já quanto ao número de espécies, são contabilizadas

36, no qual distribuídas geograficamente (**Tabela 1**) em quase todas as regiões da Amazônia, Caaatinga, Cerrado e Mata Atlântica (DEVECCHI *et al.*, 2021).

Tabela 1 – Distribuição geográfica da Simaroubaceae no Brasil

Região	Distribuição geográfica
Norte	Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia*, Roraima e Tocantins.
Nordeste	Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe.
Centro-Oeste	Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso
Sudeste	Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo
Sul	Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina

* há possibilidade de ocorrência

Fonte: Elaboração Própria

A Simaroubaceae é caracterizada pela presença de diversos metabólitos como alcaloides, cumarinas, antraquinonas, flavonoides, triterpenos, esteroides, quassinoides e entre outros, entretanto os quassinoides são a grande referência dessa família e apresentando como uma das características, substâncias amargas e que quimicamente serem triterpenos biodegradados com alto padrão de oxigenação (POLONSKY, 1985; ALVES, 2014).

A família apresenta uma grande relevância na pesquisa etnofarmacológica, pois apresentam ações biológicas como: antitumoral, antimalárica, antiviral, inseticida, doenças estomacais, antiinflamatória e entre outras (ALVES, 2015).

A *Simarouba amara*, por exemplo, por meio das cascas do seu caule, parte mais utilizada, há o emprego no tratamento da malária e leucemia (KAUR *et al.*, 2009). Já o extrato do lenho da *Simaba multiflora* apresentou uma

atividade antineoplásica contra várias linhagens de células em camundongos (WANLET *et al.*, 1978).

3.2 Gênero *Homalolepis* Turcz.

O gênero *Homalolepis* Turcz. foi circunscrito por estudos que contestavam a monofilia do gênero *Simaba* Aubl. *sensu lato*, visto que desde 1874 estudos vêm sendo realizados para entendê-lo melhor (ENGLER, 1874; DEVECCHI *et al.*, 2018a).

Os primeiros estudos realizados, baseavam-se na morfologia e no tamanho das flores, o qual dividia *Simaba* em três seções: *Simaba sect. Floribundae*, *Simaba sect. Grandiflorae* e *Simaba sect. Tenuiflorae* (ENGLER, 1874). Contudo, por meio de dados moleculares, a filogenia do grupo obteve um baixo suporte a monofilia de *Simaba*, o que proporcionou a emergência de dois subclados, primeiramente um subclado monofilético que correspondia a *Simaba sect. Tenuiflorae*, que tinha como características as espécies exibirem flores pequenas (pétalas de 4 a 7 mm de comprimento) de distribuição principalmente Amazônica, quanto ao outro subclado, sendo parafilético, o qual compreendia a *S. sect. Floribundae* e *S. sect. Grandiflorae* que exibem flores maiores (pétalas de 7,5 a 35 mm de comprimento) distribuídas principalmente na região extra-Amazônica brasileira e em outros países, como o Paraguai e Bolívia (CLAYTON *et al.*, 2007).

Estudos mais recentes publicados sobre uma nova filogenia do gênero, nos quais se basearam em atuais descobertas morfológicas e dados moleculares, propuseram a seção *Tenuiflorae* compondo a *Simaba sensu stricto* (*Simaba s.s.*), quanto as seções pertencentes a *Floribundae* e *Grandiflora* sendo transferidas para o gênero reestabelecido *Homalolepis* Turcz., visto que ele já tinha sido antes descrito por Turczaninow (1848) para inserir uma única espécie, *Homalolepis blanchetii* Turcz. (atualmente reconhecido como sinônimo de *Homalolepis ferruginea*), mas após alguns anos o próprio autor retornou a espécie a seção para *Simaba sect. Floribundae* devido a evidências morfológicas da época. (DEVECCHI, 2017; DEVECCHI *et al.*, 2018a).

A *Homalolepis* Turcz. é representada desde pequenos subarbustos, arbustos ou árvores de 40 m de altura, nas quais são distribuídas cerca de 28 espécies na América do Sul tropical, e poucas espécies se estendendo pelo norte da América Central. (DEVECCHI, 2017; DEVECCHI *et al.*, 2018b).

No Brasil são distribuídas cerca de 25 espécies pelo seu território que vão desde da Floresta Amazônica, Floresta Atlântica e em áreas abertas, especialmente no Cerrado, entretanto apresenta-se a *Homalolepis praecox*, como uma das espécies encontrada apenas em outros países como Paraguai e Bolívia (DEVECCHI, 2017; DEVECCHI *et al.*, 2021).

Tabela 2 – Espécies de *Homalolepis*

<i>Homalolepis</i>		
<i>Homalolepis arenaria</i>	<i>Homalolepis insignis</i>	<i>Homalolepis rotundata</i>
<i>Homalolepis bahiensis</i>	<i>Homalolepis intermedia</i>	<i>Homalolepis salubris</i>
<i>Homalolepis cavalcantei</i>	<i>Homalolepis maiana</i>	<i>Homalolepis suaveolens</i>
<i>Homalolepis cedron</i>	<i>Homalolepis moretti</i>	<i>Homalolepis subcymosa</i>
<i>Homalolepis cuneata</i>	<i>Homalolepis paraensis</i>	<i>Homalolepis suffruticosa</i>
<i>Homalolepis docensis</i>	<i>Homalolepis planaltina</i>	<i>Homalolepis tocantina</i>
<i>Homalolepis ferruginea</i>	<i>Homalolepis pohliana</i>	<i>Homalolepis trichilioides</i>
<i>Homalolepis floribunda</i>	<i>Homalolepis praecox</i> *	<i>Homalolepis warmingiana</i>
<i>Homalolepis glabra</i>	<i>Homalolepis pumila</i>	
<i>Homalolepis guajirensis</i>	<i>Homalolepis rigida</i>	

* encontrada no Paraguai e Bolívia

Fonte: Elaboração Própria

Muitas das espécies de plantas desse gênero, servem para tratamento de de mal estar, como por exemplo, a *Homalolepis ferruginea*, comum no Brasil, onde é conhecida como calunga e tem como distribuição a região de Mato Grosso, cuja sua utilização pela população local se dá para o tratamento de distúrbios gastrointestinais (NOLDIN, 2005).

De acordo com o levantamento bibliográfico de Barbosa e colaboradores (2011) até Setembro 2010, foram identificados 58 componentes químicos do gênero que tiveram substâncias químicas isoladas e que são consideradas biologicamente ativas.

Constituintes químicos das espécies que tiveram substâncias isoladas do gênero *Homalolepis* Turcz.

Diante da revisão química, as espécies desse gênero em questão que tiveram compostos químicos isolados foram a *H.cedron*, *H.cuneata*, *H.ferruginea*, *H.maiana* e *H.subcymosa*., nos quais foram identificadas 1 cumarina, 8 esteroides, 7 triterpenos, 8 alcaloides, 22 quassinoides e 12 de outros metabólitos (**Tabela 3**) e (**Figura 1**), contudo os constituintes químicos comuns encontrados são os alcaloides do tipo cantinona e quassinoides, no qual o último é o mais abundante desse gênero (SARAIVA *et al.*, 2006; BARBOSA *et al.*, 2011).

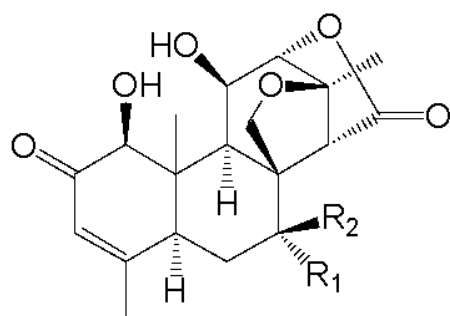
Tabela 3 – Classes de metabólitos e substâncias isoladas das espécies do gênero

No.	Classe de metabólitos e nomes	Espécie
<u>Quassinoides</u>		
1	Cedrina	<i>H. cedron</i> <i>H. subcymosa</i>
2	Cedronilina	<i>H. cedron</i>
3	7- epi-cedronina	<i>H. cedron</i>
4	Cedronolactona A	<i>H. cedron</i>
5	Cedronolactona B	<i>H. cedron</i>
6	Cedronolactona C	<i>H. cedron</i>
7	Cedronolactona D	<i>H. cedron</i>
8	Cedronolactona E	<i>H. cedron</i>
9	Glaucarubolol	<i>H. cedron</i>
10	Glaucarubolona	<i>H. cedron</i>
11	Simalikalactona D	<i>H. cedron</i>
12	Chaparrinona	<i>H. cedron</i> <i>H. cuneata</i> <i>H. subcymosa</i>
13	Chaparrina	<i>H. cedron</i>
14	Glaucarubol	<i>H. cedron</i>
15	Samaderina Z	<i>H. cedron</i>
16	Guanepolida	<i>H. cedron</i>
17	Ailanguassina A	<i>H. cedron</i>
18	Poliandrol	<i>H. cedron</i>
19	1,4 dehidrocedronolactona A	<i>H. cedron</i>
20	20(R) – Simarolido	<i>H. cuneata</i> <i>H. subcymosa</i>
21	20(S) – Simarolido	<i>H. cuneata</i>
22	Cimosanina	<i>H. subcymosa</i>
<u>Alcaloides</u>		
23	Cantin-2,6-diona	<i>H. cedron</i>

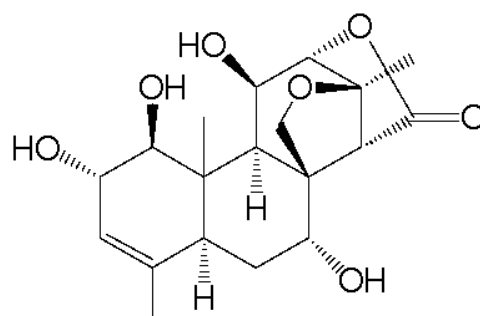
24	Cantin-6-ona	<i>H. cuneata</i> <i>H. cedron</i> <i>H. ferruginea</i>
25	5-metóxicantin-6-ona	<i>H. cedron</i>
26	4-metóxicantin-6-ona	<i>H. ferruginea</i>
27	3-N-metilcantin-5,6-diona	<i>H. cedron</i>
28	1-hidroxi-3-N-metilcantin-2,6-diona	<i>H. cuneata</i>
29	1-metoxi-3-N-metilcantin-2,6-diona	<i>H. cuneata</i>
30	3-N-metilcantin-2,6-diona	<i>H. cuneata</i>
<u>Cumarinas</u>		
31	Escopoletina	<i>H. cedron</i>
<u>Triterpenos</u>		
32	Niloticina	<i>H. cedron</i>
33	Dihidroniloticina	<i>H. cedron</i>
34	3-oxo-tiurcallen-7,24-dieno	<i>H. cuneata</i>
35	3,21-dioxotirucallen-7,24-dieno	<i>H. cuneata</i>
36	Piscidinol A	<i>H. cedron</i>
37	23,24,25-triidroxi-7-tirucallen-3-ona	<i>H. cedron</i>
38	Bourjutinolona	<i>H. cedron</i>
<u>Esteroides</u>		
39	Silosterol	<i>H. cedron</i> <i>H. cuneata</i> <i>H. ferruginea</i>
40	Estigmasterol	<i>H. cedron</i> <i>H. cuneata</i>
41	Campesterol	<i>H. cedron</i> <i>H. cuneata</i>
42	Sitostenona	<i>H. cuneata</i>
43	Estigmastenona	<i>H. cuneata</i>
44	Campestenona	<i>H. cuneata</i>
45	3-O- β -glicopiranosilsitosterol	<i>H. cuneata</i>
46	3-O- β -glicopiranosilstigmasterol	<i>H. cuneata</i>
<u>Outro metabólitos</u>		
47	Quercetina	<i>H. cuneata</i> <i>H. ferruginea</i>
48	Precoceno I	<i>H. maiana</i>
49	β -cariofileno	<i>H. maiana</i>
50	Geranial	<i>H. maiana</i>
51	Ácido 2,3-bis[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]-1, 4-butanediil ester dodecanóico	<i>H. cuneata</i>
52	Ácido 2,3-bis[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]-1, 4-butanediil ester tetradecanóico	<i>H. cuneata</i>
53	Ácido 2,3-bis[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]-1, 4-butanediil ester hexadecanóico	<i>H. cuneata</i>
54	Cedrin	<i>H. cedron</i>

55	Cedrol	<i>H. cedron</i>
56	Miricetina	<i>H. cuneata</i>
57	3',5 dimetoxiamericanina	<i>H. cedron</i>
58	2-(3',4'-dihidroxi-5'metóxifenil)-6-(3'',4''-dihidroxi-5'metóxifenil)-3,7-dioxobiciclo	<i>H. cedron</i>

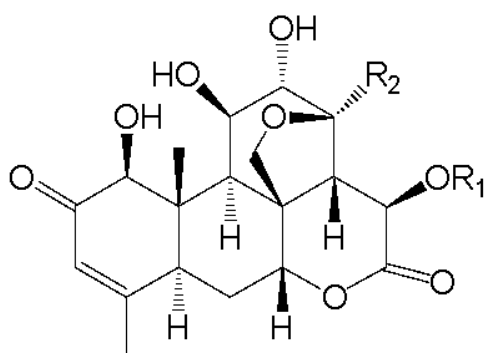
Fonte: Elaboração Própria



R₁ R₂
 (1) OH H
 (3) H OH



(2)



R₁ R₂

Me

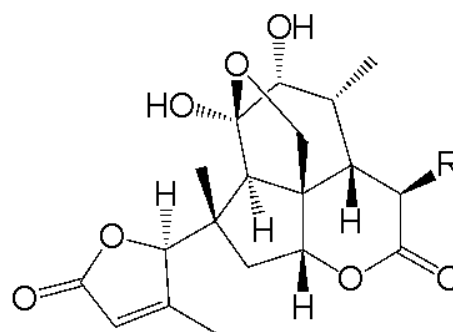
(4)

Me

(11)

(15) H

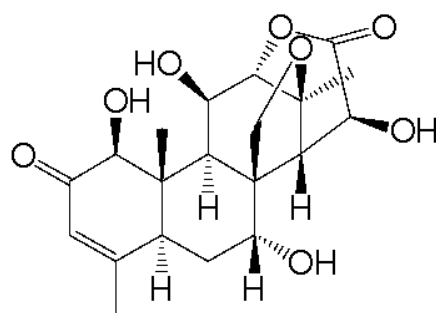
Me



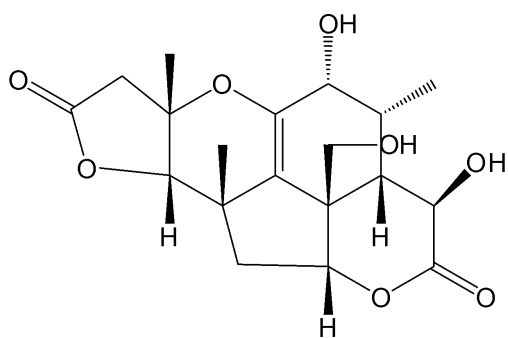
R

(5) H

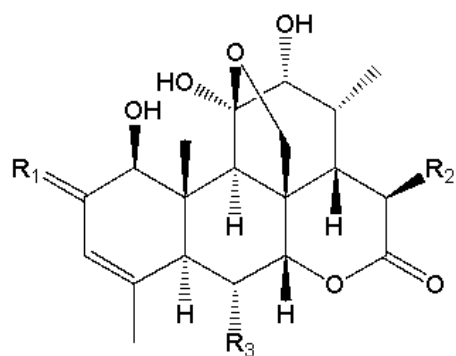
(6) OH



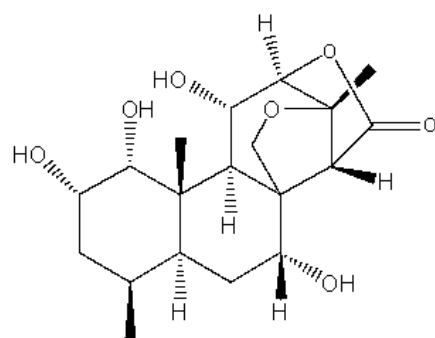
(7)



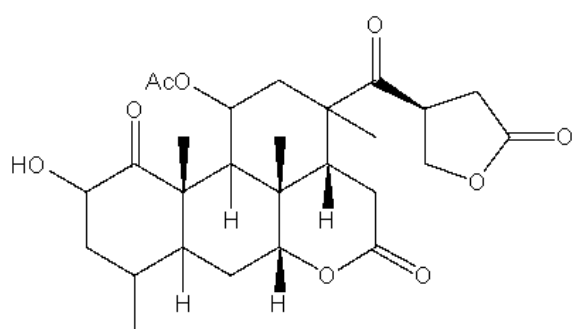
(8)



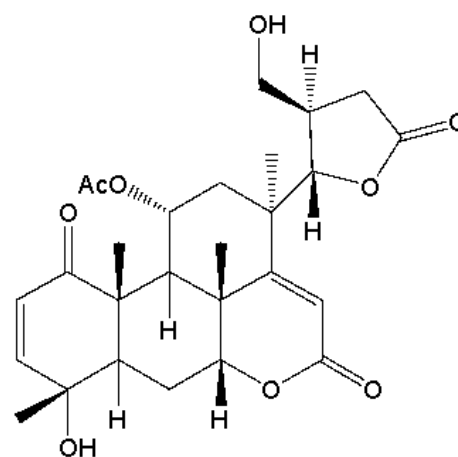
R_1	R_2, R_3	
(9) α -OH, H	OH	H(10) O
OH	H	
(12) O	H	H
(13) α -OH, β -H	H	H
(14) α -OH, β -H	OH	H



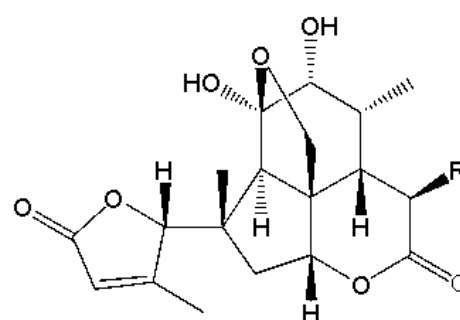
(19)



(21)

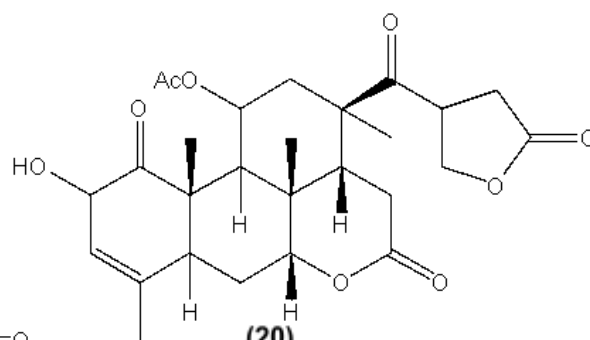


(16)

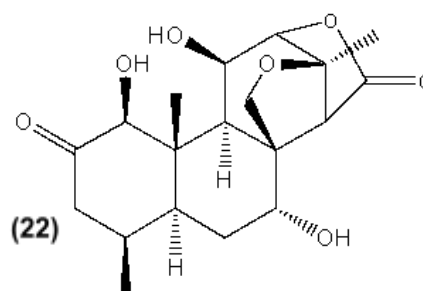


R
(17) H

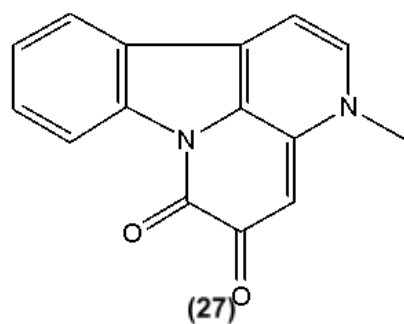
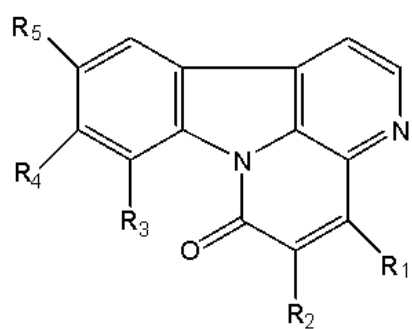
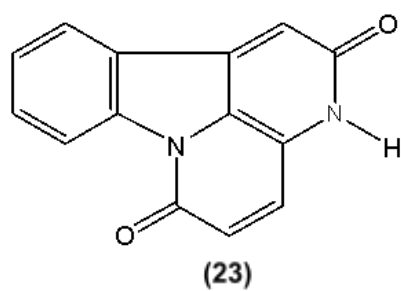
(18) OH



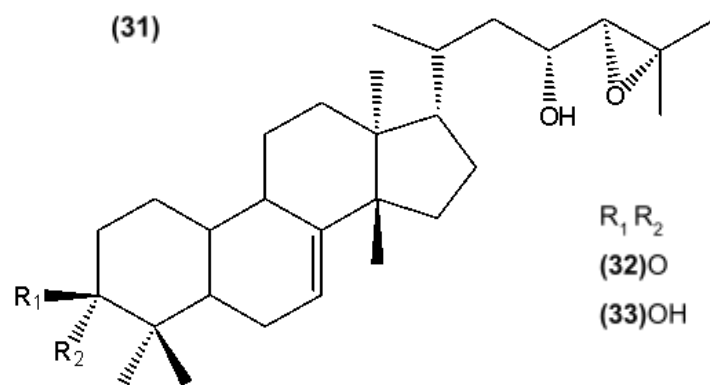
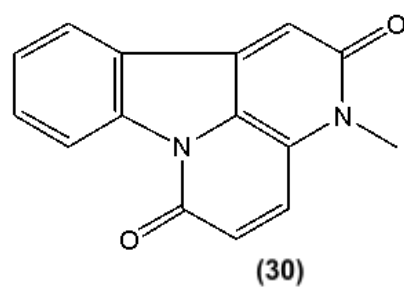
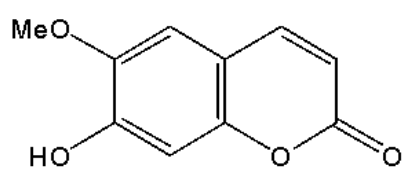
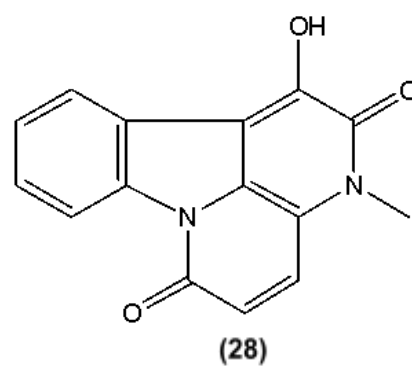
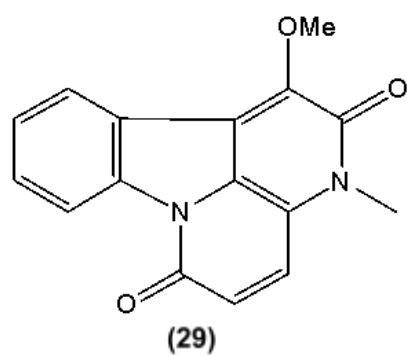
(20)



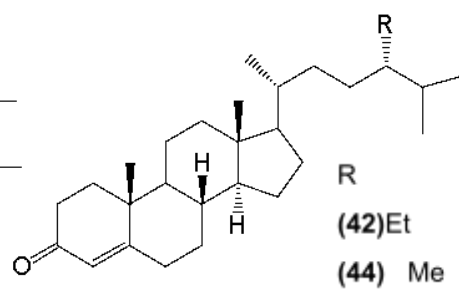
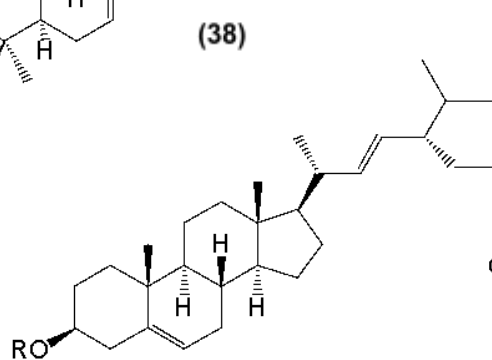
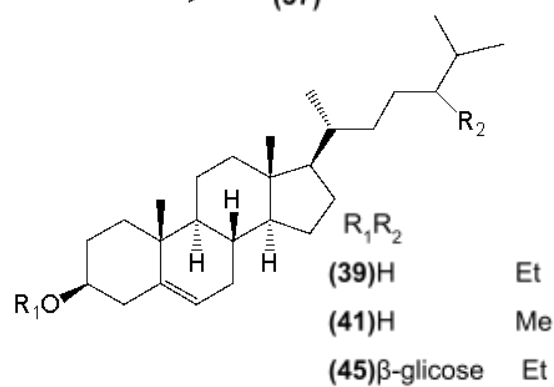
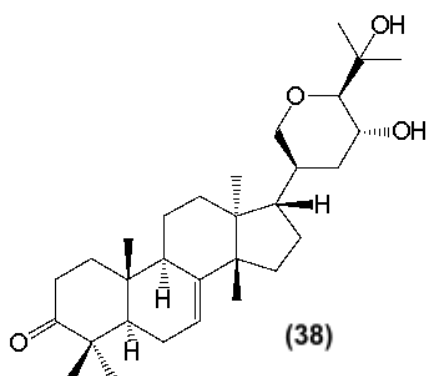
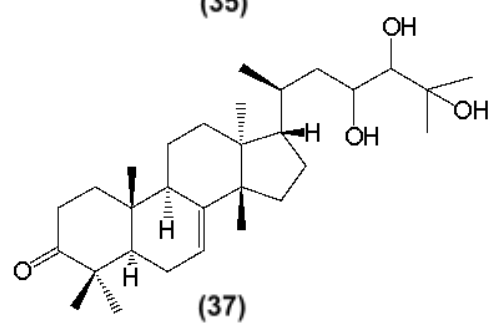
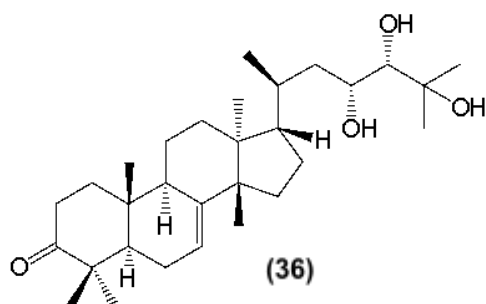
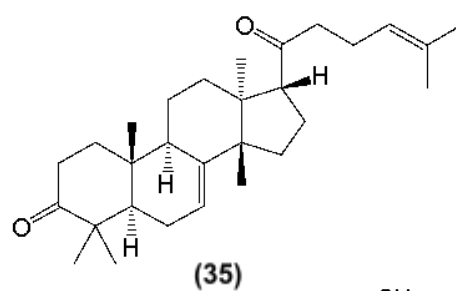
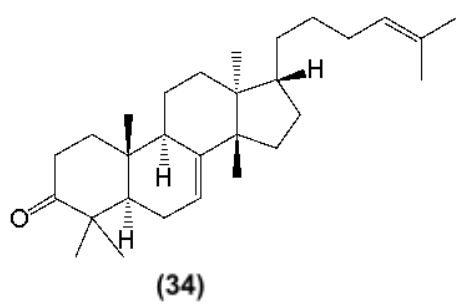
(22)



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
(24)	H	H	H	H
(25)	H	OMe	H	H
(26)	OMe	H	H	H



R ₁	R ₂
(32)	O
(33)	H



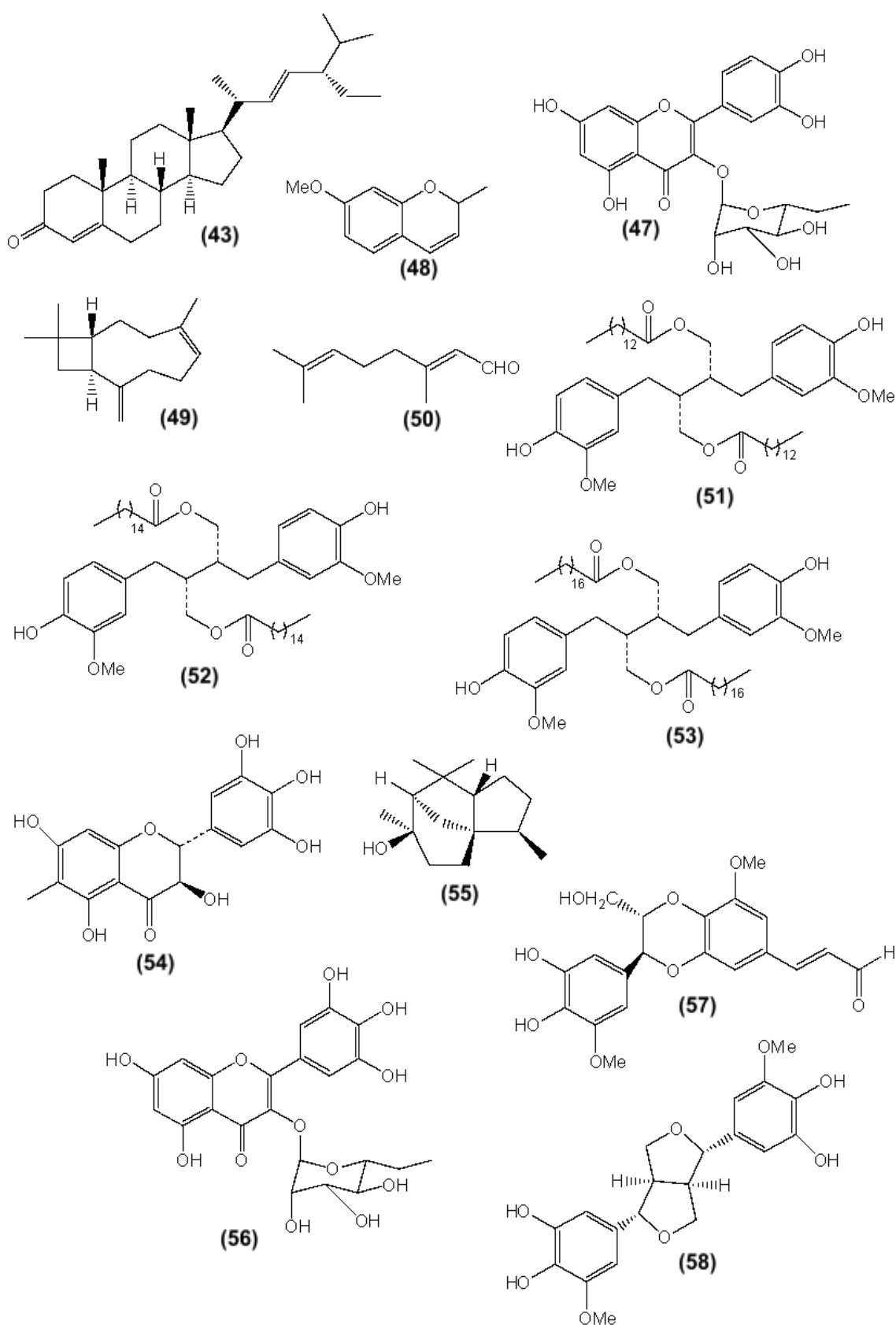


Figura 1 – Estrutura das substâncias do gênero *Homalolepis*

3.3 Espécie *Homalolepis cedron*

A espécie *Homalolepis cedron* é conhecida popularmente como “Pau para tudo” e é amplamente distribuída na região Amazônica, estendendo-se nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e até o sudeste do Brasil (Espírito Santo), como também, alcançando a parte Norte da América Central (até a Costa Rica). É uma espécie que habita principalmente áreas florestadas, porém, também ocorre em áreas não florestadas dentro do cerrado. (GUPTA, 1995; PIRANI e THOMAS, 2015; DEVECCHI e PIRANI, 2016).

Quanto à morfologia dessa espécie, apresenta-se características que difere das demais espécies do gênero, cujas características são um tronco esguio e sem ramificações laterais com folhas compostas longas e reunidas no ápice. Em relação aos seus frutos, são os maiores, alcançando até 10 cm de comprimento e de 3-5 cm de diâmetro (DEVECCHI e PIRANI, 2016).



Figura 2 – a-b. *Homalolepis cedron* – a. hábito; b. flor (superior esquerdo) e frutos.

Foto: Marcelo Devecchi

Constituintes químicos da *Homalolepis cedron*

Diante da revisão química realizada por Barbosa e colaboradores (2011), a *Homalolepis cedron* apresentou exclusivamente o isolamento de 22 substâncias diante do gênero *Simaba* s.s e *Homalolepis* Turcz., nas quais foram 14 da classe de quassinoides, 1 alcaloide, 3 triterpenos e 4 de outros metabólitos, que podem ser vistas na **Tabela 4** e **Figura 1** (ps.15-19).

Tabela 4 – Substâncias exclusivas identificadas na espécie *Homalolepis cedron*

No	Classe de metabólitos e substâncias identificadas
.	.
	<u>Quassinoides</u>
2	Cedronilina
3	7-epi-cedronina
4	Cedronolactona A
5	Cedronolactona B
6	Cedronolactona C
7	Cedronolactona D
8	Cedronolactona E
9	Glaucarubolol
10	Glaucarubolona
14	Glaucarubol
15	Samaderina Z
17	Ailanquassina A
18	Poliandrol
19	1,4 dehidrocedronolactona A
	<u>Alcaloides</u>
27	3-N-metilcantin-5,6-diona
	Triterpenos
36	Piscidinol A
37	23,24,25-triidroxi-7-tirucallen-3-ona
38	Bourjutinolona A
	<u>Outros metabólitos</u>
54	Cedrin
55	Cedrol
57	3',5 dimetoxiamericanina
58	2-(3',4'-dihidroxi-5'metóxfenil)-6-(3'',4''-dihidroxi-5'metóxfenil)-3,7-dioxobi ciclo

Fonte: Elaboração Própria

A *Homalolepis cedron* é utilizada em diversas ações biológicas, tais como, problemas estomacais, tratamento de febre, picada de cobras, infecções hepáticas, cólica, antiinflamatória e antimalárica, sendo a última dessas ações o

mais atuante em estudos sobre a espécie (GUPTA, 1995). A espécie é rica em quassinoides, em que muitas das vezes são as substâncias responsáveis dessa classe que atua no tratamento à alguma doença ou mal estar, como por exemplo, a cedrin **(54)** que é isolada de sementes e serve para o tratamento malárico *in vitro* e *in vivo* (MORETTI *et al.*, 1994).

3.4 Quassinoides

Os metabólitos da classe dos quassinoides são comuns em espécies da Família Simaroubaceae e apresentam um sabor amargo, como também, é de grande interesse à comunidade científica devido sua complexidade e variedade de suas estruturas, no qual envolve mais de 150 compostos orgânicos em que alguns deles se destacam pela grande faixa de atividade biológica, como por exemplo, antimaláricos, antiviral, anticancerígeno, antiinflamatório, inseticidas, herbicidas e antiulcerogênico (VIEIRA e BRAZ-FILHO, 2006).

A existência de substâncias amargas na madeira da espécie *Quassia amara* foi registrada primeiramente na literatura em 1835, entretanto a maioria das substâncias isoladas não havia elucidação de suas estruturas devido a falta de técnicas experimentais desenvolvidas na época de análise estrutural. No ano de 1937, foi isolado o primeiro quassinoide, quassina (**Figura 3**), entretanto só foi caracterizada em 1950 e desde então foram sendo isolados e caracterizados inúmeros quassinoides (GRIECO *et al.*, 1980; POLONSKY, 1985).

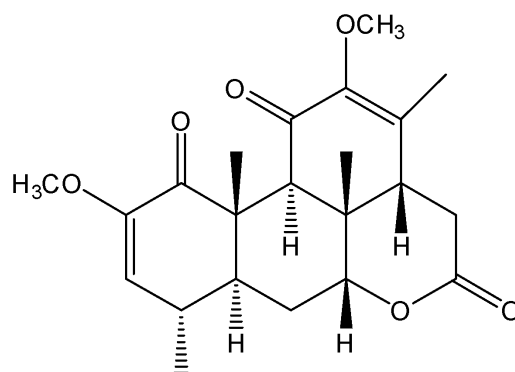


Figura 3 – Primeiro quassinóide descoberto

Os quassinóides, estruturalmente, podem ser classificados quanto aos diferentes grupos devido aos seus esqueletos básicos (**Figura 4**), em que apresentam geralmente lactonas em suas estruturas, e que na maioria das vezes exibem apenas uma ligação dupla. Vale destacar que para muitos desses compostos prevalece a classificação do tipo C₂₀ (ALMEIDA *et al.*, 2007).

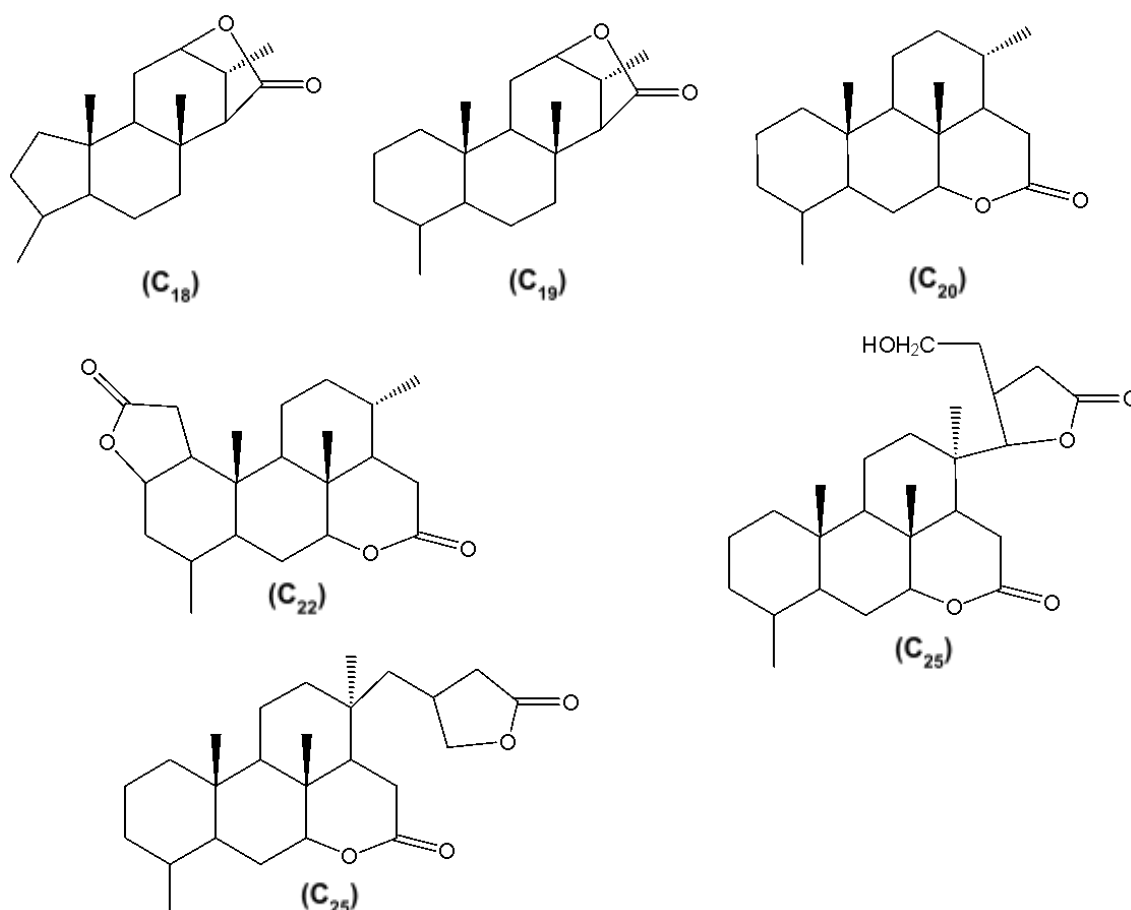


Figura 4 Esqueletos básicos dos quassinoides

A via de formação dos quassinoides se dá por triterpenos da série eufol/tirucalol, no qual apresentam um alto grau de oxigenação devido a diferentes grupos oxigenados que podem estar presentes nas estruturas, com exceção das posições C-5, C-9, e dos grupos metilas nas posições C-4 e C-10. (ALMEIDA *et.al.*, 2007). A conformação estrutural dessa classe possui uma relação direta quanto a sua atividade, tendo como exemplos, uma cetona α , β -insaturada no anel A, uma ligação epoximetileno no anel C e grupos funcionais em C-15, as quais são necessárias para atividade antimalária (KAUR *et al.*, 2009).

O apo-eufol e apo-tirucalol podem ser formados por duas rotas biossintéticas, os quais os seus mecanismos podem ser descritos na **Tabela 5** e mostrado em esquema na **Figura 5**.

Tabela 5 Possíveis rotas biossintéticas (VIEIRA, 1995)

Rota biossintética	Formação
1ª Rota	A partir do intermediário catiônico, onde resulta na ciclização do 3,4-époxydo esqualeno, sem a formação do eufol ou tirucalol
2ª Rota	A partir do tirucalol ou eufol, com uma posterior retromigração do grupo metila do C-14 para o C-8

Fonte: Elaboração Própria

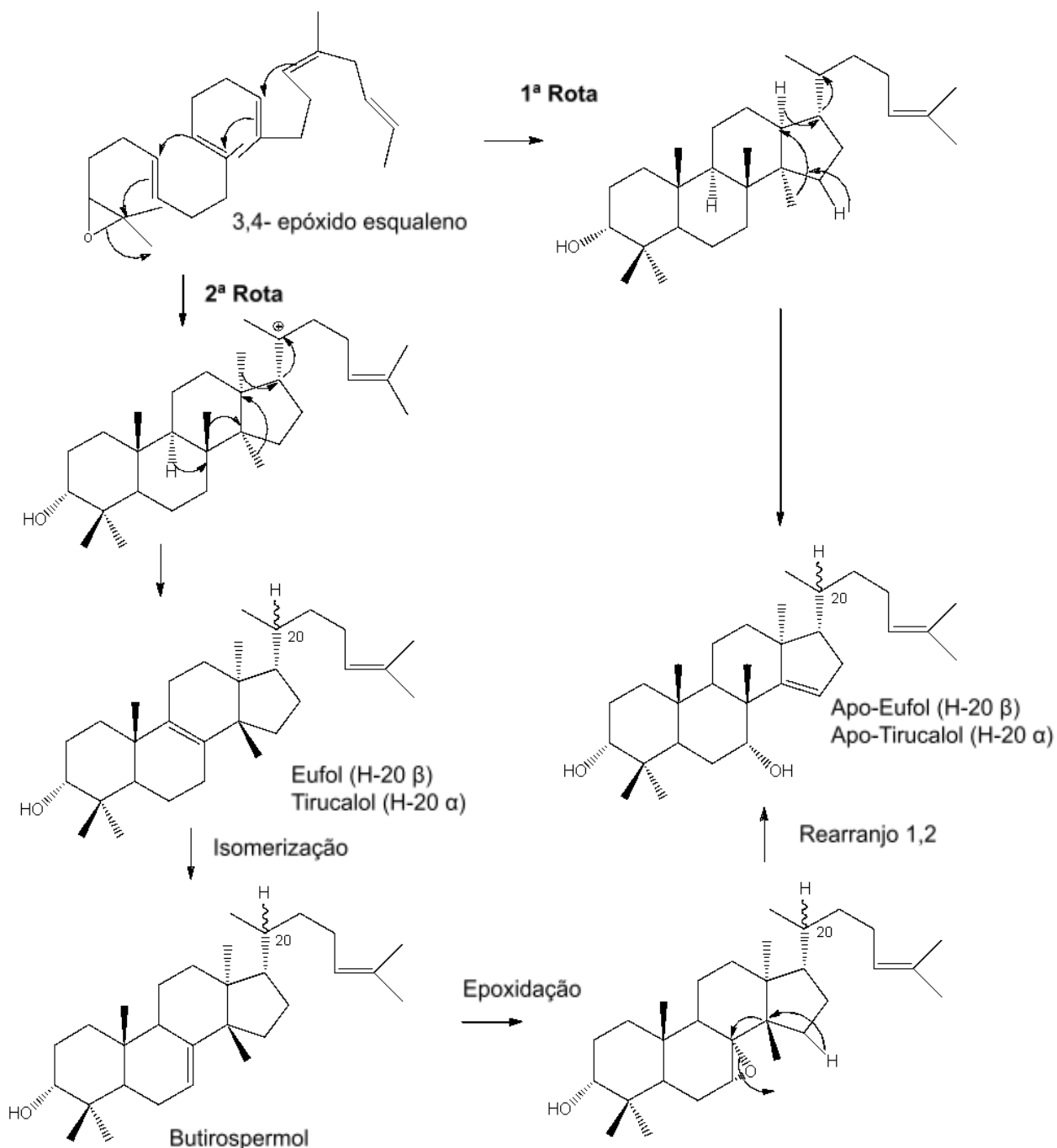


Figura 5 Esquema de formação do apo-eufol ou apo-tirucalol

4- METODOLOGIA

4.1 Materiais e equipamentos

- Aceto de etila (AcOEt); 99,5%; Synth;
- Acetona [(CH₃)₂CO]; 99,5%; Synth;
- Clorofórmio deuterado (CDCl₃), Aldrich Chemistry;
- Colunas cromatográficas de tamanhos variados;
- Cromatofolhas de alumínio com gel de sílica 60 F254, MERCK;
- Diclorometano (CH₂Cl₂); 99,5%; Synth;
- Espectrômetro Brücker, modelo Ascend500;
- Espectrômetro de massas micrOTOF-QII Bruker Daltonics;
- Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear, Bruker modelo DRX-500;
- Evaporador rotativo (MODELO)
- Gel de Sílica 60 PF254, MERCK;
- Gel de Sílica 60(0,063–0,200mm), MERCK;
- Lâmpadas ultravioleta com comprimento de onda de 254 e 365 nanômetros (nm);
- Metanol (MetOH); 99,8%; Synth; 37
- Metanol deuterado (MeOD); 99,8%; Cambridge Isotope Laboratories, Inc.;
- Moinho de martelo
- n-Hexano; 98,5%; Synth;
- n-Butanol; 99,4%; Synth;
- Piridina deuterada (Py-D₅); 99,5%; Cambridge Isotope Laboratories, Inc.;
- Solução de nitrato básico de bismuto II em ácido acético diluído com iodeto de potássio (Dragendorff)
- Solução de vanilina sulfúrica 2%;

4.2 Escolha da planta

A escolha da espécie *Homalolepis cedron* se deu por ser uma espécie da Família Simaroubaceae, que é rica em quassinoides com diversas atividades biológicas.

4.3 Coleta da planta

O material vegetal é constituído por cascas do caule da espécie, onde foi coletada na Reserva Florestal da Companhia Vale do Rio Doce em Linhares – ES.

4.4 Preparação do extrato bruto com metanol

As cascas do caule da *Homalolepis cedron* foi seco ao ar livre durante três dias e levado ao moinho de martelo. A extração foi realizada por maceração exaustiva utilizando metanol como solvente e, posteriormente a solução seguiu para evaporação, à pressão reduzida, no evaporador rotativo, onde obteve-se o extrato bruto. Na **Tabela 6** encontram-se as quantidades de material coletado e do extrato bruto obtido.

Tabela 6– Quantidades de material coletado e de extrato bruto obtido

Material vegetal	Massa de material coletada (Kg)	Massa do extrato bruto (g)
Caule	1,5	93,5602

Fonte: elaboração própria

4.5 Partição do extrato bruto das cascas do caule da *Homalolepis cedron*

Esse procedimento antecede a separação das substâncias (técnicas cromatográficas), no qual o extrato bruto é submetido a diversos solventes em ordem crescente de polaridade: diclorometano (CH_2Cl_2), acetato de etila (AcOEt), butanol (ButOH) e água (H_2O). Por meio da **Tabela 7** encontram-se a quantidade de material do extrato obtido pelas partições do extrato bruto.

Tabela 7 - Quantidade de extrato obtido após a partição

--

Solventes	CÓDIGO	Massa do extrato obtido após a partição (g)
Diclorometano (CH_2Cl_2)	H.C.D.Dc	10,9443
Acetato de etila (AcOEt)	H.C.D.Ac	6,0797
Butanol (ButOH)	H.C.D.Bu	7,4147
Água (H_2O)	H.C.D.A	64,666

Fonte: Elaboração Própria

4.6 Isolamento e purificação das substâncias

Serão efetuadas técnicas cromatográficas clássicas, tais como, Cromatografia em Coluna (CC) e Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (CCDP) para isolamento e purificação das substâncias, como também, a Cromatografia em Camada Delgada (CCD) para análise de pureza.

4.7 Análises cromatográficas

As separações cromatográficas em coluna serão realizadas utilizando sílica gel 60G (0,063-0,200 mm) e/ou alumina.

A análise comparativa, para determinar a composição de cada fração, será feita em Cromatografia de Camada Delgada (CCD), utilizando cromatofolha de sílica gel 60 F_{254} , e/ou alumina, que serão reveladas através da irradiação com luz na região do ultravioleta (UV) em comprimento de onda 254 e 365 nm e/ou com o revelador cromogênico H_2SO_4 conc./Vanilina, seguido de aquecimento, e/ou Drangendorff (solução de nitrato de bismuto básico II em ácido acético diluído com iodeto de potássio) (MERCK, 1972).

As análises em Cromatografia em Camada Delgada (CCD), em escala preparativa serão realizadas utilizando-se placas de vidros com sílica gel 60 GF_{254} . Para obtenção dessas placas, dilui-se 15 g de sílica em 50 mL de água destilada, essa solução é distribuída manualmente em placas de vidro 20 X 20 cm.

4.7.1 Fracionamento Cromatográfico da partição do diclorometano (H.C.D.Dc)

Inicialmente a partição H.C.D.Dc (10,9443g) foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) com sílica gel e eluída com diclorometano/metanol com gradiente de concentração de 0 a 100%. Foram obtidas 61 frascos que foram agrupados em 8 frações, após análise cromatográfica de camada delgada. Na **Tabela 8** é possível visualizar os dados obtidos a partir dessa análise da partição do diclorometano.

Tabela 8 – Análise da partição H.C.D.Dc

FRAÇÃO	MASSA DA FRAÇÃO (mg)
H.C.D.Dc 1	494,1
H.C.D.Dc 2	1.139,8
H.C.D.Dc 3	668,2
H.C.D.Dc 4	1.865,5
H.C.D.Dc 5	886,9
H.C.D.Dc 6	910,6
H.C.D.Dc 7	323,3
H.C.D.Dc 8	247,8

Fonte: Elaboração Própria

- Fracionamento Cromatográfico da fração H.C.D.Dc 2

Inicialmente a fração H.C.D.Dc 2 foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) com sílica gel e eluída com hexano/acetato de etila com gradiente de concentração de 0 a 100%. Foram obtidos 44 frascos que foram agrupados em 3 frações, Na **Tabela 9** é possível visualizar os dados obtidos a partir dessa análise.

Tabela 9 – análise da fração H.C.D.Dc 2

FRAÇÃO	MASSA OBTIDA (mg)
H.C.D.Dc 2.1	203,7
H.C.D.Dc 2.2	275,7
H.C.D.Dc 2.3	24,5

Fonte: Elaboração Própria

- Fracionamento Cromatográfico da fração H.C.D.Dc 4

Inicialmente a fração H.C.D.Dc 4 foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) com sílica gel e eluída com hexano/acetato de etila com gradiente de concentração de 0 a 100%. Foram obtidos 78 frascos que foram agrupados em 5 frações, Na **Tabela 10** é possível visualizar os dados obtidos a partir dessa análise.

Tabela 10 - análise da fração H.C.D.Dc 4

FRAÇÃO	MASSA OBTIDA (mg)
H.C.D.Dc 4.1	7,9
H.C.D.Dc 4.2	150
H.C.D.Dc 4.3	455,9
H.C.D.Dc 4.4	346,6
H.C.D.Dc 4.5	334,1

Fonte: Elaboração Própria

- Fracionamento Cromatográfico da fração H.C.D.Dc 4.2

Inicialmente a fração H.C.D.Dc 4.2 foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) com sílica gel e eluída com hexano/acetato de etila com gradiente de concentração de 0 a 100%. Foram obtidos 43 frascos que foram agrupados em 5 frações, Na **Tabela 11** é possível visualizar os dados obtidos a partir dessa análise.

Tabela 11 – análise da fração H.C.D.Dc 4.2

FRAÇÃO	MASSA OBTIDA (mg)
H.C.D.Dc 4.2.1	147
H.C.D.Dc 4.2.2	83,1
H.C.D.Dc 4.2.3	30,8
H.C.D.Dc 4.2.4	27

H.C.D.Dc 4.2.5

27,2

Fonte: Elaboração Própria

- Fracionamento Cromatográfico da fração H.C.D.Dc 4.2.1

Inicialmente a fração H.C.D.Dc 4.2.1 foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) com sílica gel e eluída com hexano/acetato de etila com gradiente de concentração de 0 a 100%. Foram obtidos 18 frascos que foram agrupados em 9 frações e que a fração H.C.D.Dc 4.2.1.3 apresentou a substância 1 isolada. Na **Tabela 12** é possível visualizar os dados obtidos a partir dessa análise.

Tabela 12 – análise da fração 4.2.1

FRAÇÃO	MASSA OBTIDA (mg)
H.C.D.Dc 4.2.1.1	2,4
H.C.D.Dc 4.2.1.2	0,3
H.C.D.Dc 4.2.1.3	40
H.C.D.Dc 4.2.1.4	30,3
H.C.D.Dc 4.2.1.5	9
H.C.D.Dc 4.2.1.6	7,5
H.C.D.Dc 4.2.1.7	10,2
H.C.D.Dc 4.2.1.8	17
H.C.D.Dc 4.2.1.9	6

Fonte: Elaboração Própria

- Fracionamento Cromatográfico da fração H.C.D.Dc 5

Inicialmente a fração H.C.D.Dc 5 foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) com sílica gel e eluída com diclorometano/metanol com gradiente de concentração de 0 a 100%. Foram obtidos 59 frascos que foram agrupados em 5 frações, Na **Tabela 13** é possível visualizar os dados obtidos a partir dessa análise.

Tabela 13 – análise da fração H.C.D.Dc 5

FRAÇÃO	MASSA OBTIDA (mg)
--------	-------------------

H.C.D.Dc 5.1	11,9
H.C.D.Dc 5.2	68,8
H.C.D.Dc 5.3	133,1
H.C.D.Dc 5.4	350,3
H.C.D.Dc 5.5	16,5

Fonte: Elaboração Própria

- Fracionamento Cromatográfico da fração H.C.D.Dc 6

Inicialmente a fração H.C.D.Dc 6 foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) com sílica gel e eluída com diclorometano/metanol com gradiente de concentração de 0 a 100%. Foram obtidos 67 frascos que foram agrupados em 11 frações e que a fração H.C.D.Dc 6.6 apresentou a substância 2 isolada.

Na **Tabela 14** é possível visualizar os dados obtidos a partir dessa análise.

Tabela 14 - análise da fração H.C.D.Dc 6

FRAÇÃO	MASSA OBTIDA (mg)
H.C.D.Dc 6.1	17,3
H.C.D.Dc 6.2	4,3
H.C.D.Dc 6.3	2,9
H.C.D.Dc 6.4	3,9
H.C.D.Dc 6.5	5,3
H.C.D.Dc 6.6	1,5
H.C.D.Dc 6.7	5,8
H.C.D.Dc 6.8	4
H.C.D.Dc 6.9	5,8
H.C.D.Dc 6.10	13,7
H.C.D.Dc 6.11	58,7

Fonte: Elaboração Própria

- Fracionamento Cromatográfico da fração H.C.D.Dc 7

Inicialmente a fração H.C.D.Dc 7 foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) com sílica gel e eluída com diclorometano/metanol com gradiente de concentração de 0 a 100%. Foram obtidos 89 frascos que foram agrupados em 3 frações, Na **Tabela 15** é possível visualizar os dados obtidos a partir dessa análise.

Tabela 15 - análise da fração H.C.D. Dc 7

FRAÇÃO	MASSA OBTIDA (mg)
H.C.D.Dc 7.1	4,9
H.C.D.Dc 7.2	17,5
H.C.D.Dc 7.3	667,7

Fonte: Elaboração Própria

- Fracionamento Cromatográfico da fração H.C.D.Dc 7.3

Inicialmente a fração H.C.D.Dc 7.3 foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) com sílica gel e eluída com diclorometano/metanol com gradiente de concentração de 0 a 100%. Foram obtidos 48 frascos que foram agrupados em 8 frações, Na **Tabela 15** é possível visualizar os dados obtidos a partir dessa análise.

Tabela 15 – análise da fração H.C.D.Dc 7.3

FRAÇÃO	MASSA OBTIDA (mg)
H.C.D.Dc 7.3.1	6,9
H.C.D.Dc 7.3.2	8,8
H.C.D.Dc 7.3.3	3,1
H.C.D.Dc 7.3.4	8,8
H.C.D.Dc 7.3.5	33,8
H.C.D.Dc 7.3.6	21,5
H.C.D.Dc 7.3.7	12,7
H.C.D.Dc 7.3.8	34,7

Fonte: Elaboração Própria

- Fracionamento Cromatográfico da fração H.C.D.Dc 7.3.8

Inicialmente a fração H.C.D.Dc 8 foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) com sílica gel e eluída com diclorometano/metanol com gradiente de concentração de 0 a 100%. Foram obtidos 49 frascos que foram agrupados em 3 frações, Na **Tabela 16** é possível visualizar os dados obtidos a partir dessa análise.

Tabela 16 – análise da fração H.C.D.Dc 7.3.8

FRAÇÃO	MASSA OBTIDA (mg)
H.C.D.Dc 7.3.8.1	3
H.C.D.Dc 7.3.8.2	2,4
H.C.D.Dc 7.3.8.3	23,4

Fonte: Elaboração Própria

- Fracionamento Cromatográfico do H.C.D.Dc 8

Inicialmente a fração H.C.D.Dc 8 foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) com sílica gel e eluída com diclorometano/metanol com gradiente de concentração de 0 a 100%. Foram obtidas 90 frascos que foram agrupados em 2 frações, e posteriormente, realizando a Cromatografia de Camada Delgada Preparativa (CCDP). Na **Tabela 17** é possível visualizar os dados obtidos a partir dessa análise.

Tabela 17 – análise da fração H.C.D.Dc 8

FRAÇÃO	MASSA OBTIDA (mg)
H.C.D. Dc 8.1	2
H.C.D.Dc 8.2	8,8

Fonte: Elaboração Própria

4.8 Identificação e elucidação das substâncias isoladas

Após a purificação dos compostos, serão feitas análises espectroscópicas na região do ultravioleta (UV), na região do infravermelho (IV), Espectro de Massas (EM), e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C com experimentos uni e bidimensional em comparação dos resultados com os dados existentes na literatura.

5 RESULTADOS PRÉLIMINARES

As substâncias isoladas (substância 1 e 2) aguardam dados das análises de RMN ^1H e ^{13}C , sendo que substância 2 foi analisada no Espectro de Massas, no qual pôde elucidar a estrutura por meio da comparação de dados existentes na literatura.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação a parte teórica da presente pesquisa, pode-se ter conhecimento acerca das Simaroubaceae. Essas informações obtidas no levantamento bibliográfico irão auxiliar na elucidação das estruturas que isoladas no extrato metanólico das cascas do caule da espécie *Homalolepis cedron*.

Quanto a parte experimental, destaca-se que os procedimentos foram iniciados com a partição de diclorometano obtida na partição do extrato bruto, onde foi possível isolar duas substâncias após sucessivos fracionamentos das amostras. Vale ressaltar, que outros fracionamentos cromatográficos seguem sendo realizados para que se obtenha o isolamento de outras substâncias.

7- REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. M. B.; ARRIAGA, A.M.C.; SANTOS, A.K.L.; LEMOS, T.L.G.; BRAZFILHO, R.; VIEIRA, I.J.C. (2007), Ocorrência e atividade biológica de quassinóides da última década, **Química Nova**, v.30, n.4, p.935-951.

ALVES, G.G.N (2015). **Estudos aparecem como subsídio à taxonomia de *Simaba* Aubl. (Simaroubaceae)** . MSc. dissertação, Universidade de São Paulo, São Paulo, 95 pp.

ALVES, I. A. B. S.; MIRANDA, H. M.; SOARES, L. A. L.; RANDAU, K. P. Simaroubaceae Family: botany, chemical composition and biological activities. **Rev. Bras. Farmacognosia**, v. 24, n. 3, p. 481-501, 2014.

ALVES, Iasmine Andreza Basilio dos Santos. **PADRONIZAÇÃO FARMACOGNÓSTICA, DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA DETERMINAÇÃO DE TANINOS EM *Simarouba amara* AUBL.** 2014. 160 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.

BARBOSA, L. F.; BRAZ-FILHO, R.; VIEIRA, I. J. C. **Chemical Constituents of Plants from the Genus *Simaba* (Simaroubaceae)**. Chem. Biodivers, v. 8. p. 2163-2178, 2011.

BEVILACQUA, H. G. C. R. **Planejamento de horta medicinal e comunitária.** Divisão Tec. Esc. Municipal de Jardinagem / Curso de Plantas medicinais – São Paulo, 2010. Disponível em <http://www.google.com.br/q=nuplan+plantas+medicinais>.

BRASIL, **Ministério da Saúde**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Programa Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápico – Guia para realização de estudos toxicológicos – Brasília, 2007.

_____**Ministério da Saúde**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamentos de Assistências Farmacêuticas e Insumos Estratégicos – Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos – Brasília: Ministério da Saúde, 2009, 136 p. II. (Série C. Projetos, Programas e Rel.)

_____**Ministério da Saúde**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 10, de 09 de março, Brasília, 2010.

CARVALHO, A. C. B.; BALBINO, E. E.; MACIEL, A.; PERFEITO, J. P. S. Situação do Registro de Medicamentos Fitoterápicos no Brasil. **Revista Bras. Farmacognosia**, vol. 18, nº 2, Apr./June, João Pessoa, 2008.

CAVALCANTE, P. B. **Revisão taxonômica do gênero *Simaba* Aubl. (Simaroubaceae) na América do Sul.** Publicações Avulsas, n. 37, Museu Paraense Emílio Goeldi, Belém-PA, 1983.

CLAYTON, J.W., Fernando, E.S., SOLTIS, P.S., SOLTIS, D.E. (2007). Molecular phylogeny of the tree-of-heaven family (Simaroubaceae) based on chloroplast and nuclear markers. **International Journal of Plants Sciences**, 168 (9), 1325-1339.

DEVECCHI, M.F. (2017). **Phylogeny and Systematics of Simaba Aubl. (Simaroubaceae)**. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo, Brasil, 294p.

DEVECCHI, M.F. THOMAS, W.W., PIRANI, J.R. (2018b). Two new dwarf species of *Homalolepis* (Simaroubaceae) from the Brazilian Cerrado (Neotropical savanna). **Phytotaxa**, 336(3), 252-262.

DEVECCHI M.F., THOMAS W.W., PIRANI J.R. **Simaroubaceae**. In: **Flora do Brasil 2020 em construção**. Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB222>> Acesso em: 05/02/2021

DEVECCHI, M.F., THOMAS, W.W., PLUNKETT, G.M., PIRANI, J. R (2018a). **Testing the monophyly of Simaba (Simaroubaceae Evidence from five molecular regions and morphology**. Molecular phylogenetics and evolution, 120, 63-82.

DEVECCHI, M. F., PIRANI, J. R. **Flora das cangas da Serra dos Carajás, Pará**. Brasil: Simaroubaceae. Rodriguésia. 2016, vol.67, n.5spe, pp.1471-1476.

ENGLER, A. (1874). Simaroubaceae. In: C.P.F.Martius e A.G. Eichler (Eds.) *Flora brasiliensis*, vol 12, pars 2, Frid. Fleischer, Leipzig, 197-248.

FONSECA, M.C.M. **Epamig pesquisa, produção de Plantas Medicinais para Aplicação no SUS**. Espaço para o produtor, Viçosa, 2012.

GADEK, P.A., FERNANDO, E.S, QUINN, C.J., HOOT, S.B., TERRAZAS, T., SHEAHAN, M.C., CHASE, M.W. (1996). Sapindales: Delimitação molecular e grupos infraordinais. **American Journal of Botany** 83 (6): 802–811.

GRIECO, P. A., FERRIÑO, S., VIDARI, G., **J. Am. Chem. Soc.** 1980, 102, 7586.

Instituto de Estudos Acadêmicos para Seniores, Lisboa, 2011.

KAUR, K.; JAIN, M.; KAUR, T., JAIN, R. Antimalarials from nature. **Bioorg Med Chem.** 17(9):3229-56, 2009.

LORENZI, H. MATOS, F.J.A. 2008. **Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 2ª ed. Nova Odessa, Instituto Plantarum.

MERCK, E. (1972). **Reactivos de coloración para cromatografia em capa fina y em papel**. Darmstadt Alemanha, p.130

MORETTI C., DEHARO E., SAUVAIN M., JARDEL C., DAVID P. T., GASQUET M., **Antimalarial activity of cedronin**. J Ethnopharmacol, v.43, n.1, Jun, p.57-61. 1994.

NOLDIN, V.F. (2005). **Estudos fitoquímico das folhas e rizomas de *Simaba ferruginea* ST. HIL. E avaliação da atividade antiúlcera e antinociceptiva dos extratos e compostos isolados.**, Dissertação de mestrado, Itajaí, Universidade do Vale do Itajaí, 91p.

PIRANI, J. R.; THOMAS, W. W. **Simaroubaceae in Lista de espécies da flora do Brasil.** Jardim Botânico do Rio de Janeiro. (2015). Disponível: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/listaBrasil/> Acessado em: 22/10/2020

POLONSKY, J. 1985 Fortschr.Chem. Org. Naturst., 47, 221-265.

SARAIVA, R. C. G.; PINTO, A. C.; NUNOMURA, S. M.; POHLIT, A. M. Triterpenos e alcalóide tipo cantinona dos galhos de *Simaba polyphylla* (Cavalcante) W.W. Thomas (Simaroubaceae). **Quim. Nova**, v. 29, n. 2, p. 264-268, 2006.

TOSCANO RICO, J. M. Plantas Medicinais. Academia das Ciências de Lisboa, Instituto de Estudos Acadêmicos para Seniores, Lisboa, 2011.

VIEIRA, I. J. C. 1995. **Uma Contribuição à Família Simaroubaceae**, Tese de Doutorado – UFSCar – SP-.

VIEIRA, I. J. C., BRAZ-FILHO, R. (2006). **Quassinoids: Structural diversity, biological activity and synthetic studies.** Studies in Natural Products Chemistry 33, 433-492.

VIEIRA, S. C. H.; SÓLON, S.; VIEIRA, M. do C.; ZÁRETE, N. A. H. Levantamento de fitoterápicos manipulados em farmácias magistrais de Dourados – MS. **Revista Bras. de Farmacognosia**, vol. 20, nº 1, Janeiro/Março, Curitiba, 2010.

WANI, M.C.; TALOR, H.L.; THOMPSON, J.B.; WALL, M.E. (1978), Plant antitumor agents, XVI. 6 α -seneciolyloxy-chaparrinone, a new antileukemic quassinoid from *Simaba multiflora*, Lloydia, v.41, n.6, p.578-583.