

**Universidade de São Paulo**  
**Instituto de Química**

Análise Química e Biológica dos Alcalóides de  
*Aspidosperma ramiflorum* Muell. Arg. e  
*Aspidosperma tomentosum* Mart.

Aluno: Elvis Medeiros de Aquino

**Dissertação para Obtenção do Título de Mestre**

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Hrihorowitsch Moreno

**São Paulo, 19/07/2006**

**(São Paulo, dezenove de julho de dois mil e seis)**

Elvis Medeiros de Aquino

Análise Química e Biológica dos Alcalóides de  
*Aspidosperma ramiflorum* Muell. Arg. e  
*Aspidosperma tomentosum* Mart.

Dissertação para obtenção do grau de  
Mestre

Universidade de São Paulo

Instituto de Química

Orientador: Paulo Roberto Hrihorowitsch Moreno

São Paulo

2006

Elvis Medeiros de Aquino

Análise Química e Biológica dos Alcalóides de  
*Aspidosperma ramiflorum* Muell. Arg. e  
*Aspidosperma tomentosum* Mart.

Comissão Julgadora  
da  
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

---

Prof. Dr. Paulo Roberto Hrihorowitsch Moreno  
(Orientador / Presidente)

---

(1º examinador)

---

(2º examinador)

Esse projeto contou com o auxílio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que também concedeu a bolsa de Pós-Graduação.

*Aos meus pais,  
Pelo incansável apoio durante toda essa jornada.*

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Paulo Roberto H. Moreno pela amizade, paciência extrema e orientação durante todas em todas as etapas do trabalho.

À Professora Doutora Maria Cláudia Young, sem a qual não teríamos feito os experimentos de CG-EM.

À Professora Dourora Ivana Suffredini e sua equipe (Sérgio e Dani) pela realização dos ensaios antibacteriano e antitumorais.

Ao Professor Doutor Ivan Pérsio Arruda Campos pela sua paciente colaboração com os experimentos de RMN.

Ao Professor Doutor Massayoshi Yoshida, cujas sugestões fizeram importantes acréscimos para esse trabalho.

À Professora Doutora Daysi de Brito Rezende pelo incentivo e sugestões feitas para a melhora desse trabalho.

À Professora Doutora Márcia Melhem e à Doutora Walderez Szeszs pela realização dos ensaios antifúngicos.

À Magda pelo seu apoio durante todo o trabalho.

À grande amiga Ingrit pelo seu companheirismo e sua ajuda imprescindível nos experimentos de RMN.

Ao amigo Marcos Enoque pela sua ajuda, companheirismo, ensinamentos de botânica e realização de ensaios antifúngicos e antibacterianos.

Ao amigo Sérgio Galdino pela ajuda e amizade.

À amiga Ana Paula pela sua amizade e herança.

À Sabrina por sua amizade paciência e ajuda em experimentos em RMN.

À Valéria por sua amizade e presteza.

Ao amigo e conterrâneo Adjaci por suas sugestões.

À amiga Rosana pela suas sugestões na parte escrita do trabalho.

À equipe da biblioteca do Conjunto das Químicas

À bibliotecária Leila Aparecida Bonadio por sua ajuda valiosa na correção das referências bibliográficas deste trabalho

À Amiga Ana Frazão.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a elaboração desse trabalho.

## Sinótese

Mesmo antes do advento da escrita, o homem já buscava na natureza a cura para suas doenças. Dentre as diferentes classes de produtos naturais usados para esse fim, destaca-se a dos alcalóides, por exibir relevante diversidade estrutural e farmacológica, e que tem como fonte importante o gênero *Aspidosperma*, do qual foram isolados alcalóides que têm sido usados nas terapias atuais.

Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo investigar os alcalóides obtidos a partir de diferentes partes de duas espécies ainda pouco exploradas: *Aspidosperma ramiflorum* e *Aspidosperma tomentosum* quanto à sua composição e atividades antifúngica, antimicrobiana e antitumoral.

Foram identificados através de Cromatografia à Gás acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM) e Ressonância Magnética Nuclear os alcalóides  $\beta$ -ioimbina, nos pericarpos e arilos de *A. ramiflorum*, uleína, nas folhas, ramos e sementes de *A. tomentosum*, além de quebrachamina e razinilama, nos arilos e sementes dessa espécie. Adicionalmente, com base na literatura e nos resultados das análises por CG-EM verificou-se em *A. tomentosum* a presença de desmetileno-oxa-uleína, nas folhas, de eburnamonin-19-ona nos ramos e de di-hidro-razinilama, de aspidospermidina e também de di-hidro-razinilama e de 1-acetil-17-metóxi-aspidospermidina nas sementes e arilos dessa mesma espécie.

Nenhum dos extratos de alcalóides totais ou alcalóides isolados apresentou atividade antibacteriana relevante. Verificou-se atividade antitumoral em extratos de alcalóides dos pericarpos de *A. ramiflorum* e dos ramos, folhas e arilos de *A. tomentosum*. Observou-se ainda atividade antifúngica em todos os extratos de alcalóides ensaiados, além de atividade específica contra isolados de *Criptococcus*



*neoformans* resistentes ao fluconazol para os alcalóides quebrachamina e  $\beta$ -ioimbina. O extrato de alcalóides totais das folhas de *A. tomentosum*, além da atividade frente a essas leveduras, também se mostrou ativo frente a duas espécies de *Candida* (*C. krusei* e *C. parapsilosis*).

Concluiu-se a partir dos resultados obtidos que as duas espécies estudadas podem ser consideradas fontes promissoras de alcalóides que poderão ser utilizados como modelos para novos fármacos antifúngicos e antitumorais.

Palavras chave: *Aspidosperma*, alcalóide, atividade biológica

## Abstract

Even before the advent of writing, man already searched the nature for the cure of his illnesses. Among the different classes of natural products used for this purpose, monoterpenoid indole alkaloids exhibit large structural and pharmacological diversities and these compounds are commonly found in the *Aspidosperma* genus. In this context, the present work had as main goals to investigate the alkaloids from different parts of two poorly studied species, *Aspidosperma ramiflorum* and *Aspidosperma tomentosum*, regarding their composition and antibacterial, antifungal, and antitumoral activities.

Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS) and Nuclear Magnetic Resonance analysis allowed the identification of the following alkaloids:  $\beta$ -yohimbine, in the pericarp and arils of *A. ramiflorum*; uleine, in leaves, branches and seeds of *A. tomentosum*; quebrachamine and rhazinilam, in the arils and seeds of the same species. Moreover, based on literature data and the results of the GC-MS analysis was characterized in *A. tomentosum* the presence of oxo-uleine, in the leaves and stems, eburnamonine, in the stems, and rhazinilam, aspidospermidine, dihydrorhazinilam and 1-acetyl-17-methoxy-aspidospermidine like alkaloids in the seeds and arils.

Neither crude alkaloid extracts nor isolated alkaloids presented a relevant antibacterial activity. An antitumoral activity could be detected in crude alkaloids extracts from pericarps of *A. ramiflorum* and from stems, leaves and arils of *A. tomentosum*. On the other hand, antifungal activity was observed in all crude alkaloid extracts assayed, besides a specific activity of the alkaloids quebrachamine and  $\beta$ -yohimbine against fluconazol resistant *Cryptococcus neoformans*. Additionally, it was

observed that crude alkaloid extract from leaves of *A. tomentosum* was also active against two *Candida* species (*C. krusei* e *C. parapsilosis*), as well as to the *C. neoformans* isolate.

From these results we can conclude that the two studied species has to be considered as promising sources for antifungal and antitumor alkaloids to be used as models to design new drugs.

Word keys: *Aspidosperma*, alkaloid, biological activity

## Lista de Figuras

Figura	Página
<b>Figura 1</b> - Representação do uso de plantas para o tratamento de enfermidades pelos homens pré-históricos (WASHINGTON STATE UNIVERSITY, 2005)	<b>27</b>
<b>Figura 2</b> - Representação do contato de Dioscórides com novas drogas durante as suas viagens com o exército romano (WASHINGTON STATE UNIVERSITY, 2005)	<b>30</b>
<b>Figura 3</b> - Representação de um jardim utilizado para o cultivo de plantas medicinais em um mosteiro do período medieval (WASHINGTON STATE UNIVERSITY, 2005)	<b>31</b>
<b>Figura 4</b> - A: Página de uma tradução árabe da <i>Materia Medica</i> de Dioscórides de 1224 mostrando a preparação de um vinho aromático para o tratamento de tosse (ISLAMIC ORGANIZATION FOR MEDICAL SCIENCES, 2005). B: Tradução para o árabe da <i>Materia Medica</i> feita em 1334 descrevendo as propriedades medicinais do cominho e do endro (ANSWERS.COM, 2006)	<b>33</b>
<b>Figura 5</b> - Duas bruxas em torno de um caldeirão, preparando uma tempestade (CORNELL UNIVERSITY, 2005)	<b>34</b>
<b>Figura 6</b> - Pintura representando Paracelso (UNIVERSITÄT ZÜRICH, 2006)	<b>35</b>
<b>Figura 7</b> - Shen Nung (A) e tradução japonesa do <i>Shen-Nung Pen ts'ao</i> (B) de 1697 (UNITED STATES, 2005)	<b>38</b>
<b>Figura 8</b> - Representação de Charaka (HINDU WISDON, 2005)	<b>39</b>
<b>Figura 9</b> - Valores “em cacau” de algumas mercadorias e serviços no império maia	<b>41</b>
<b>Figura 10</b> - Exemplos de classes de produtos naturais	<b>43</b>
<b>Figura 11</b> - Exemplos de alcalóides	<b>44</b>
<b>Figura 12</b> - Papel do caráter anfifílico dos alcalóides no processo de extração	<b>48</b>
<b>Figura 13</b> - Exemplos de alcalóides encontrados nos reinos dos seres vivos	<b>50</b>
<b>Figura 14</b> - O Grupo indol	<b>51</b>
<b>Figura 15</b> - Exemplos da formação de alcalóides indólicos monoterpênicos a partir do triptofano (GABETTA <i>et alii</i> , 1975; MANN <i>et alii</i> , 1993)	<b>52</b>

<b>Figura 16</b> - Exemplos de alcalóides indólicos de <i>Aspidosperma</i>	<b>53</b>
<b>Figura 17</b> - Prefloração contorta (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA, 2005)	<b>54</b>
<b>Figura 18</b> - Classificação taxonômica do gênero <i>Aspidosperma</i> (ENDRESS <i>et alii</i> , 2000; REDE DE SEMENTES DO CERRADO, 2005)	<b>55</b>
<b>Figura 19</b> - <i>Aspidosperma ramiflorum</i> Müell. Arg. (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2005)	<b>57</b>
<b>Figura 20</b> - <i>Aspidosperma tomentosum</i> Mart. (REDE DE SEMENTES DO CERRADO, 2005)	<b>58</b>
<b>Figura 21</b> - Esquema da metodologia empregada na obtenção dos alcalóides dos ramos e folhas de <i>A. tomentosum</i>	<b>63</b>
<b>Figura 22</b> - Esquema da metodologia empregada na obtenção dos alcalóides das sementes de <i>A. ramiflorum</i> e dos arilos das de <i>A. ramiflorum</i> e de <i>A. tomentosum</i>	<b>64</b>
<b>Figura 23</b> - Esquema da metodologia empregada na obtenção dos alcalóides das sementes de <i>A. tomentosum</i>	<b>65</b>
<b>Figura 24</b> - Esquema das rampas de aquecimento utilizadas nas análises por CG-EM	<b>68</b>
<b>Figura 25</b> - Esquema de separação dos alcalóides das sementes de <i>A. ramiflorum</i>	<b>69</b>
<b>Figura 26</b> - Esquema de separação dos alcalóides dos ramos de <i>A. tomentosum</i>	<b>71</b>
<b>Figura 27</b> - Esquema de fracionamento do extrato de alcalóides das folhas de <i>A. tomentosum</i>	<b>73</b>
<b>Figura 28</b> - Esquema de separação dos alcalóides das sementes de <i>A. tomentosum</i>	<b>74</b>
<b>Figura 29</b> - Cromatograma do extrato de alcalóides totais das sementes de <i>A. ramiflorum</i> feito segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>79</b>
<b>Figura 30</b> - Espectro de massas do composto com TR = 30,4 min, obtido dos alcalóides das sementes de <i>A. ramiflorum</i> (rampa de aquecimento 2, Figura 24)	<b>80</b>
<b>Figura 31</b> - Representação da molécula de ioimbina	<b>80</b>
<b>Figura 32</b> - Mecanismo de fragmentação da ioimbina (Budzikiewicz <i>et alii</i> , 1964)	<b>81</b>

<b>Figura 33</b> - Alguns isômeros da ioimbina (Staerk et alii,2000; Wenkert et alii, 1976)	<b>82</b>
<b>Figura 34</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C 75MHz (em CDCl <sub>3</sub> ) da amostra Sar 6-7	<b>84</b>
<b>Figura 35</b> - Cromatograma do extrato de alcalóides totais obtido dos arilos de <i>A. ramiflorum</i> , feito segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>87</b>
<b>Figura 36</b> - Espectro de massas do composto com TR = 30,3 min presente nos arilos de <i>A. ramiflorum</i> (rampa de aquecimento 2, Figura 24)	<b>87</b>
<b>Figura 37</b> - Cromatograma do extrato de alcalóides totais obtido dos ramos de <i>A. tomentosum</i> , feito segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>88</b>
<b>Figura 38</b> - Espectro de massas do composto com TR = 17,7 min obtido do extrato de alcalóides totais dos ramos de <i>A. tomentosum</i> (rampa de aquecimento 2, Figura 24)	<b>88</b>
<b>Figura 39</b> - Representação estrutural da uleína	<b>89</b>
<b>Figura 40</b> - Mecanismo de fragmentação da uleína (JOULE et alii, 1964)	<b>90</b>
<b>Figura 41</b> - Cromatograma da fração F10P dos alcalóides dos ramos de <i>A. tomentosum</i> , feito segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>91</b>
<b>Figura 42</b> - Padrão de fragmentação do composto com TR = 17,7 min da fração F10P dos alcalóides dos ramos de <i>A. tomentosum</i>	<b>92</b>
<b>Figura 43</b> - Representação da uleína e de seu epi isômero	<b>93</b>
<b>Figura 44</b> - RMN <sup>13</sup> C (75MHz em CDCl <sub>3</sub> ) da fração F10P dos ramos de <i>A. tomentosum</i>	<b>94</b>
<b>Figura 45</b> - Padrão de fragmentação do composto com TR = 17,90 min obtido do extrato de alcalóides totais dos ramos de <i>A. tomentosum</i>	<b>96</b>
<b>Figura 46</b> - Representação da nor-uleína	<b>97</b>
<b>Figura 47</b> - Espectro de massas do composto TR = 18,3 min obtido do extrato de alcalóides totais dos ramos de <i>A. tomentosum</i> , feito segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>97</b>
<b>Figura 48</b> - Estrutura da desmetileno-oxo-uleína	<b>98</b>

<b>Figura 49</b> - Espectro de massas do composto TR = 18,5 min obtido do extrato de alcalóides totais dos ramos de <i>A. tomentosum</i> , feito segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>98</b>
<b>Figura 50</b> - Hipótese sobre a influência da configuração dos isômeros da uleína no tempo de retenção observado nos Cromatogramas 4 e 5	<b>100</b>
<b>Figura 51</b> - Espectro de massas do composto TR = 25,0 min obtido do extrato de alcalóides totais dos ramos de <i>A. tomentosum</i> , feito segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>101</b>
<b>Figura 52</b> - Representação da eburnamin-19-ona	<b>101</b>
<b>Figura 53</b> - Esquema de fragmentação da eburnamonin-19-ona baseado na proposta de Budzikiewicz <i>et alii</i> (1964) para a fragmentação da eburnamonina	<b>102</b>
<b>Figura 54</b> - Cromatograma do extrato de alcalóides obtido das folhas de <i>A. tomentosum</i> , feito segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>103</b>
<b>Figura 55</b> - Espectro de massas do composto TR = 17,6 min obtido do extrato de alcalóides totais das folhas de <i>A. tomentosum</i> , feito segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>104</b>
<b>Figura 56</b> - Cromatograma da Fração F10-2 obtida do extrato de alcalóides totais das folhas de <i>A. tomentosum</i> (rampa de aquecimento 1, Figura 24)	<b>105</b>
<b>Figura 57</b> - Espectro de massas do composto TR = 19,2 min obtido da fração F10 do extrato de alcalóides totais das folhas de <i>A. tomentosum</i> , feito segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>106</b>
<b>Figura 58</b> - Cromatograma do extrato de alcalóides totais das sementes de <i>A. tomentosum</i> , feito de acordo com a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>107</b>
<b>Figura 59</b> - Padrão de fragmentação do composto com TR = 17,6 min, obtido das sementes de <i>A. tomentosum</i> , de acordo com a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>107</b>
<b>Figura 60</b> - Espectros de massas do composto com TR = 20,6 min presente extrato de alcalóides totais das sementes de <i>A. tomentosum</i> , feito segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>108</b>
<b>Figura 61</b> - Estrutura da quebrachamina	<b>108</b>
<b>Figura 62</b> - Mecanismo de fragmentação da quebrachamina (Budzikiewicz <i>et alii</i> , 1964)	<b>109</b>

<b>Figura 63</b> - Cromatograma da fração F2P obtida do extrato de alcalóides totais das sementes de <i>A. tomentosum</i> , feito segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>110</b>
<b>Figura 64</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300MHz) feito em CDCl <sub>3</sub> da fração F2P obtida do extrato de alcalóides totais das sementes de <i>A. tomentosum</i>	<b>111</b>
<b>Figura 65</b> - Detalhe do espectro de RMN <sup>1</sup> H da Figura 64	<b>112</b>
<b>Figura 66</b> - Espectro de massas do composto com TR = 16,8 presente na fração F2.P obtida do extrato de alcalóides totais da sementes de <i>A. tomentosum</i>	<b>113</b>
<b>Figura 67</b> - Representação da di-desidro-aspidospermidina	<b>114</b>
<b>Figura 68</b> - Análise por CG da quebrachamina exposta à luz UV	<b>115</b>
<b>Figura 69</b> - Espectro de massas do composto com TR = 16,8 min obtido da amostra de quebrachamina submetida à luz UV	<b>116</b>
<b>Figura 70</b> - Espectro de massas do composto majoritário, TR = 20,5 min da amostra de quebrachamina submetida à luz UV	<b>116</b>
<b>Figura 71</b> - Espectro de massas do composto com TR = 22,6 min obtido da amostra de quebrachamina submetida à luz UV	<b>117</b>
<b>Figura 72</b> - Representação da 1,2 di-desidro-aspidospermidina e da 1-acetil-aspidospermidina	<b>117</b>
<b>Figura 73</b> - Padrão de fragmentação do composto com tempo de retenção de 21,1 min, obtido das sementes de <i>A. tomentosum</i>	<b>118</b>
<b>Figura 74</b> - Representação da razinilama	<b>118</b>
<b>Figura 75</b> - Mecanismo de fragmentação da razinilama (BANERJI <i>et alii</i> , 1970)	<b>119</b>
<b>Figura 76</b> - Análise da fração 4.1 do extrato de alcalóides totais das sementes de <i>A. tomentosum</i>	<b>120</b>
<b>Figura 77</b> - Padrão de fragmentação do composto majoritário da fração 4.1 (TR = 21,20 min) do extrato de alcalóides totais das sementes de <i>A. tomentosum</i>	<b>120</b>
<b>Figura 78</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300MHz) feito em CDCl <sub>3</sub> da fração 4.1 das sementes de <i>A. tomentosum</i>	<b>122</b>
<b>Figura 79</b> - Detalhes do espectro de RMN <sup>1</sup> H da Figura 78	<b>123</b>



<b>Figura 80</b> - Cromatograma da fração F4.2 obtida do extrato de alcalóides totais das sementes de <i>A. tomentosum</i> , feito segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>125</b>
<b>Figura 81</b> - Espectro de massas do composto com TR = 21,0 min da fração F4.2 do extrato de alcalóides totais das sementes de <i>A. tomentosum</i> , obtido segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>126</b>
<b>Figura 82</b> - Espectro de massas do composto com TR = 21,4 min da fração F4.2 do extrato de alcalóides totais das sementes de <i>A. tomentosum</i> , obtido segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>125</b>
<b>Figura 83</b> - Estrutura da razinilama (a) e de seus supostos análogos: um hidroxilado (b) e outro com uma dupla ligação a menos (c)	<b>127</b>
<b>Figura 84</b> - Proposta de mecanismo de formação do fragmento de m/z= 294, a partir da di-hidro-razinilama (m/z=296) baseado nos trabalhos de JOULE <i>et alii</i> (1964), BIEMANN (1963) e na possibilidade de rearranjo sigmatrópico (Morisson <i>et alii</i> , 1996)	<b>128</b>
<b>Figura 85</b> - Espectro de massas do composto com TR = 28,9 min do extrato de alcalóides totais das sementes de <i>A. tomentosum</i> , obtido segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>129</b>
<b>Figura 86</b> - Representação da estrutura da 1-acetil-17-metóxi-aspidospermidina	<b>129</b>
<b>Figura 87</b> - Mecanismo de fragmentação da 1-acetil-17-metóxi-aspidospermidina (BUDZIKIEWICZ <i>et alii</i> ,1964)	<b>130</b>
<b>Figura 88</b> - Conversão da (+)-quebrachamina em (-)-aspidospermidina (CAMERMAN <i>et alii</i> , 1965)	<b>132</b>
<b>Figura 89</b> - Proposta do mecanismo de formação da razinilama e aspidospermidina a partir da quebrachamina (CAMERMAN <i>et alii</i> ,1965; SILVA <i>et alii</i> , 1972)	<b>132</b>
<b>Figura 90</b> - Cromatograma do extrato de alcalóides totais dos arilos de <i>A. tomentosum</i> , feito de acordo com a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>133</b>
<b>Figura 91</b> - Espectro de massas do composto com TR = 16,8 min do extrato de alcalóides totais dos arilos de <i>A. tomentosum</i> , obtido segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>133</b>
<b>Figura 92</b> - Espectro de massas do composto com TR = 20,5 min do extrato de alcalóides totais dos arilos de <i>A. tomentosum</i> , obtido segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>134</b>

<b>Figura 93</b> - Espectro de massas do composto com TR = 21,0 min do extrato de alcalóides totais dos arilos de <i>A. tomentosum</i> , obtido segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>134</b>
<b>Figura 94</b> - Espectro de massas do composto com TR = 22,6 min do extrato de alcalóides totais dos arilos de <i>A. tomentosum</i> , obtido segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>134</b>
<b>Figura 95</b> - Espectro de massas do composto com TR = 23,8 min do extrato de alcalóides totais dos arilos de <i>A. tomentosum</i> , obtido segundo a rampa de aquecimento 2 (Figura 24)	<b>134</b>
<b>Figura 96</b> - Estrutura dos alcalóides identificados por CG-EM no extrato obtido a partir de arilos de <i>A. tomentosum</i>	<b>135</b>
<b>Figura 97</b> - Alcalóides indólicos e suas propriedades farmacológicas	<b>141</b>
<b>Figura 98</b> - Representação do deslocamento da aranha em espaços bi e tridimensionais	<b>165</b>

## Lista de Tabelas

Título	Página
<b>Tabela 1</b> - Ação farmacológica de algumas plantas de Shanidar IV	<b>27</b>
<b>Tabela 2</b> - Drogas e minerais utilizados no Egito antigo como remédios	<b>28</b>
<b>Tabela 3</b> - Exemplos de plantas e suas indicações descritas por Dioscórides	<b>30</b>
<b>Tabela 4</b> - Alguns produtos naturais utilizados pelas bruxas medievais na terapêutica	<b>34</b>
<b>Tabela 5</b> - Exemplos de plantas utilizadas com base na Doutrina das Assinaturas	<b>36</b>
<b>Tabela 6</b> - Alcalóides oriundos de plantas superiores investigados farmacologicamente até o ano de 2000	<b>45</b>
<b>Tabela 7</b> - Exemplos de alcalóides encontrados nos grandes reinos dos seres vivos	<b>49</b>
<b>Tabela 8</b> - Sistemas de CCD utilizados na análise dos extratos de alcalóides totais e de suas frações	<b>66</b>
<b>Tabela 9</b> - Sistemas de CCD utilizados na separação e purificação dos extratos de e das frações de alcalóides de <i>A.tomentosum</i> e de <i>A. ramiflorum</i>	<b>67</b>
<b>Tabela 10</b> - Condições de eluição da Coluna 1 na separação dos alcalóides das sementes de <i>A. ramiflorum</i>	<b>70</b>
<b>Tabela 11</b> - Condições de eluição da Coluna 1 (Figura 14)	<b>72</b>
<b>Tabela 12</b> - Condições de eluição da etapa “Coluna 1” (Figura 26)	<b>74</b>
<b>Tabela 13</b> - Detalhes dos métodos de separação e de purificação do extrato de alcalóides das sementes de <i>A. tomentosum</i>	<b>75</b>
<b>Tabela 14</b> - Rendimento da extração dos alcalóides de <i>A.ramiflorum</i> e de <i>A. tomentosum</i>	<b>77</b>

<b>Tabela 15</b> - Comparação entre os deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup> C de compostos ioimbóides obtidos por WENKERT <i>et alli</i> (1976) e os dados obtidos para a amostra Sar 6-7	<b>85</b>
<b>Tabela 16</b> - Deslocamentos químicos da uleína, seu epi-isômero e da amostra F10P frente a RMN <sup>13</sup> C (75 MHz) feito em CDCl <sub>3</sub>	<b>95</b>
<b>Tabela 17</b> - Atividade farmacológica de alguns alcalóides indólicos (DEF 2002/03)	<b>141</b>
<b>Tabela 18</b> - Determinação de CIM e CBM dos extratos de alcalóides totais de <i>A. tomentosum</i> e de <i>A. ramiflorum</i>	<b>149</b>
<b>Tabela 19</b> - Atividade antifúngica dos extratos de alcalóides de <i>A. tomentosum</i> e <i>A. ramiflorum</i>	<b>150</b>
<b>Tabela 20</b> - Atividade antifúngica dos alcalóides de <i>A. tomentosum</i> e <i>A. ramiflorum</i>	<b>151</b>
<b>Tabela 21</b> - Atividade antitumoral dos extratos de alcalóides totais de <i>A. tomentosum</i> e de <i>A. ramiflorum</i>	<b>153</b>
<b>Tabela 22</b> - Atividade antitumoral dos alcalóides de <i>A. tomentosum</i> e de <i>A. ramiflorum</i>	<b>155</b>
<b>Tabela 23</b> - Comparação entre as condições de exposição <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> das sementes de <i>A. tomentosum</i>	<b>163</b>

## Lista de Abreviações

Abreviação	Significado
<b>A.</b>	<i>Aspidosperma</i>
<b>A.C.</b>	Antes de Cristo
<b>ATCC</b>	<i>American Type Culture Collection</i>
<b>CBM</b>	Concentração Bactericida Mínima
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada
<b>CFM</b>	Concentração Fungicida Mínima
<b>CG-EM</b>	Cromatografia à Gas Acoplada a Espectrometria de Massas
<b>CI<sub>50</sub></b>	Concentração Inibitória de 50% do Crescimento da População (Células ou Microrganismos)
<b>CIM</b>	Concentração Inibitória Mínima
<b>CLAE</b>	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
<b>CLAE-RMN</b>	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada a Ressonância Magnética Nuclear
<b>D.C.</b>	Depois de Cristo
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>F</b>	Fração
<b>HIV-1</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana do tipo 1 (do inglês <i>Human Immunodeficiense Virus</i> )
<b>IV</b>	Infravermelho
<b>J</b>	Constante de Acoplamento
<b>Mart.</b>	Carl Friedrich Philipp von Martius (botânico e explorador alemão; 1794-1868)
<b>MCF-7</b>	Linhagem Celular de Adenocarcinoma de Mama
<b>m/z</b>	Razão Massa/Carga
<b>Müell. Arg.</b>	Johannes Mueller Argoviensis (Botânico suíço; 1828-1896)
<b>NCCLS</b>	<i>National Committee for Clinical Laboratory Standards</i>
<b>PC-3</b>	Linhagem Celular de Câncer de Próstata

---

<b>R<sub>f</sub></b>	Fator de Retenção (do Inglês <i>Retardation Factor</i> )
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear do Nuclídeo de Carbono 13
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear do Nuclídeo de Hidrogênio 1
<b>QSAR</b>	Relação Estrutura Atividade (do inglês <i>Quantitative Structure Activity Relationship</i> )
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>sp</b>	Espécie
<b>spp</b>	Algumas Espécies
<b>TR</b>	Tempo de Retenção
<b>UFC</b>	Unidade Formadora de Colônia
<b>UV</b>	Ultra-Violeta
<b>V:V</b>	Proporção Volume : Volume

## Índice

	Página
Capítulo 1- Generalidades sobre os Produtos Naturais e Objetivos	26
1.1- Os Produtos Naturais e o Homem	27
1.2- Objetivos	46
Capítulo 2- Análise Fitoquímica	47
2.1- Introdução	48
2.1.1- Considerações sobre os Alcalóides	48
2.1.2- Os Alcalóides Indólicos	51
2.1.3- O Gênero <i>Aspidosperma</i>	54
2.2- Materiais e Métodos	60
2.2.1- Material Vegetal	60
2.2.2- Extração dos Alcalóides	60
2.2.3- Metodologia de Separação e Análise Estrutural dos Extratos de Alcalóides Totais e de suas Frações	66
2.2.3.1- Alcalóides de <i>Aspidosperma ramiflorum</i>	69
2.2.3.1.1-Pericarpos	69
2.2.3.1.2-Arilos	70
2.2.3.2- Alcalóides de <i>Aspidosperma tomentosum</i>	71
2.2.3.2.1- Ramos	71
2.2.3.2.2- Folhas	73
2.2.3.2.3- Sementes	74
2.2.3.2.4- Arilos	76

2.2.4- Resultados e Discussão	77
2.2.4.1- Obtenção do Extrato de Alcalóides Totais	77
2.2.4.2- Fracionamento e Purificação e Análise Espectroscópica e Espectrométrica dos Extratos de Alcalóides Totais e de Suas Frações	79
2.2.4.2.1- <i>Aspidosperma ramiflorum</i>	79
2.2.4.2.1.1- Pericarpos	79
2.2.4.2.1.2- Arilos	86
2.2.4.2.2- <i>Aspidosperma tomentosum</i>	88
2.2.4.2.2.1- Ramos	88
2.2.4.2.2.2- Folhas	103
2.2.4.2.2.3- Sementes	107
2.2.4.2.2.4- Arilos	133
Capítulo 3- Análise Biológica	137
3.1- Introdução	138
3.1.1- Atividade Biológica e os Metabólitos Secundários	138
3.1.1.1- Atividade Farmacológica dos Alcalóides	139
3.1.1.1.1- Os alcalóides Indólicos	141
3.2 - Materiais e Métodos	143
3.2.1- Atividade Antibacteriana	143
3.2.1.1- Preparo das Amostras	143
3.2.1.2- Obtenção do Inóculo	143
3.2.1.3- Ensaio Antibacteriano	144
3.2.2- Atividade Antifúngica	145
3.2.2.1- Preparo das Amostras	145
3.2.2.2- Obtenção do Inóculo	145
3.2.2.3- Ensaio Antifúngico	146



3.2.3- Atividade Antitumoral	146
3.2.3.1- Preparo das Amostras	146
3.2.3.2- Cultura Celular	147
3.2.3.3- Determinação da Atividade Antitumoral	147
3.3- Resultados e Discussão	149
3.3.1- Atividade Antibacteriana	149
3.3.2- Atividade Antifúngica	150
3.3.3- Atividade Antitumoral	153
Capítulo 4- Aspectos Ecológicos	159
4.1- Introdução	160
4.2- Possíveis Papéis Ecológicos dos Alcalóides de <i>A. ramiflorum</i> e de <i>A. tomentosum</i> e a Gênese da Utilização de Produtos Naturais pelo Homem	161
Capítulo 5- Considerações Finais	169
Referências Bibliográficas	172
Anexos	189