

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO

ESTUDO QUÍMICO DE *Vernonia diffusa*

PATRÍCIA MIRANDA DA COSTA

Novembro de 1996

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

ESTUDO QUÍMICO DE *Vernonia diffusa*

PATRÍCIA MIRANDA DA COSTA


Sob orientação do Prof.Dr. MÁRIO GERALDO DE CARVALHO

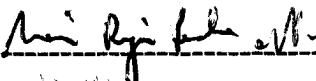
Tese submetida como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre em
Química Orgânica Área de
Concentração em Fitoquímica.
Itaguaí, Rio de Janeiro


ESTUDO QUÍMICO DE *Vernonia diffusa***PATRÍCIA MIRANDA DA COSTA**

APROVADA EM: / /

Dr. Mário Geraldo de Carvalho**Dr. Ney Regis Seabra de Brito****Dr. Marco Edilson Freire de Lima****Dr. Heber dos Santos Abreu (suplente)**







*Aos meus filhos
Tiago Miranda Da Costa e
Diana Costa Dos Santos Teixeira*

MEUS SINCEROS AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Mário Geraldo De Carvalho pelos ensinamentos, orientação, apoio na organização e concretização deste trabalho.

A Professora Dra Mária Iracema Lacerda Machado, Departamento de Química-UFCE pela colaboração no levantamento bibliográfico.

Ao Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho, LTF-UFPB pelo uso do NAPRALERT para o levantamento bibliográfico.

Ao Prof. Dr. Heber Dos Santos Abreu, DAF-IF-UFRRJ, pela coleta do material vegetal e colaboração para o levantamento bibliográfico.

Ao Prof. Dr. Raimundo Braz Filho, pelas valiosas colaborações nos trabalhos durante o curso e em especial na minha formação profissional.

Aos funcionários do Departamento de Química durante o desenvolvimento do trabalho de laboratório.

A Rogéria pela dedicação, ajuda e amizade na realização dos trabalhos no laboratório.

À CAPES pela bolsa concedida.

Aos órgãos de financiamento a pesquisa: CNPQ, CAPES-PADCT, FAPERJ.

Aos professores do curso de pós-graduação em QUÍMICA ORGÂNICA-UFRRJ, pelas contribuições na minha formação durante o curso.

Ao professor Marcos Edilson Freire de Lima pelas sugestões.

SUMARIO

	Pág
ÍNDICE DE TABELAS	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE ESQUEMA	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
OBJETIVOS	xiii
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Constituintes Isolados de Espécie Vernonia	05
1.2. Flavonóides Isolados de Espécie do Gênero Vernonia	16
1.3. Hesperidina, Constituintes em Maior Abundância Isolado de <i>Vernonia diffusa</i>	20
1.3.1. Ocorrência e atividade farmacológica	20
2. PARTE EXPERIMENTAL.-	31
2.1. Material e Métodos.-	31
2.2. Material Botânico	33
2.3. Isolamento dos Constituintes Químicos da Planta	34
2.4. Reações de Obtenção de Derivados	37
2.4.1. Acetilação da VDM-1 e VDM-4	37

	Pág
2.4.2. Hidrólise de VDM-1	37
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
3.1. Substâncias Isoladas de <i>Vernonia diffusa</i>	38
3.2. Biossíntese de Flavonóides	40
3.2.1. Mecanismos de glicosilação de flavonóides	41
3.3. Determinação Estrutural das Substâncias Isoladas de <i>Vernonia diffusa</i>	42
3.3.1. Identificação da substância (I)	42
3.3.2. Identificação da substância (111)	48
3.3.3. Identificação da aglicona III	50
3.3.4. Identificação da substância (IV)	52
3.3.5. Identificação da substância V e VI	55
4. CONCLUSÃO	57
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

ÍNDICE DE TABELAS

	Pág
Tabela 1: Constituintes isolados de espécies de <i>Vernonia</i>	05
Tabela 2: Estrutura dos flavonóides isolados de <i>Vernonia</i>	16
Tabela 3: Ocorrência e atividade farmacológica	20
Tabela 4: Atividades biológicas da hesperidina	28
Tabela 5: Quantidades (mg) das substâncias isoladas da madeira de <i>V. diffusa</i>	34
Tabela 6: Análise das frações da coluna em sílica gel do extrato de diclorometano.....	36
Tabela 7: Interpretação dos espectros de I.V. da substância VDM-1 e do derivado acetilado VDM1-Ac.....	42
Tabela 8: Dados de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) em DMSO- d_6 de I obtidos com experimentos 1D e 2D comparados com os δ_c da literatura	45
Tabela 9: Dados de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) em DMSO- d_6 do derivado acetilado la incluindo experimento 2D ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY) comparado com valores da literatura	47
Tabela 10: Dados espectrométricos de aglicona (II) comparados com os dados de RMN ^{13}C da aglicona	49
Tabela 11: Deslocamento químico de ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) da aglicona III e do derivado acetilado III-a	51
Tabela 12: Sinais correspondentes aos C, CH, CH_2 e CH_3 presentes do espectro de RMN ^{13}C de IV	52
Tabela 13: Comparação dos deslocamentos químicos da IV-Ac com valores registrados na literatura para a sacarose-octoacetato	54

Tabela 14: Deslocamentos químicos dos carbonos de V e VI comparados com os padrões da literatura	56
--	----

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA 1: Flavonóides isolados de espécies de <i>Vernonia</i>	19
FIGURA 2: Constituintes isolados de <i>Vernonia diffusa</i>	39
FIGURA 3: Biossíntese de flavonóides.	41
FIGURA 4: Mecanismo de glicosilação	41
FIGURA 5: Espectro de I.V de I	79
FIGURA 6: Espectro de RMN ^1H de I	80
FIGURA 7: Espectro de RMN ^{13}C de I	81
FIGURA 8: Espectro de RMN ^{13}C (DEPT)de I	82
FIGURA 9: Espectro de 2D - ^1H x ^{13}C - COSY ($^1\text{J}_{\text{CH}}$)de I	83
FIGURA 10: Espectro de 2D - ^1H x ^{13}C - COSY (^2j e $^3\text{J}_{\text{CH}}$) de I	84
FIGURA 11: Espectro de NOE de I	85
FIGURA 12: Espectro de I.V. de la	86
FIGURA 13: Espectro de 2D ^1H x ^1H - COSY de la	87
FIGURA 14: Espectro de RMN ^1H de la	88
FIGURA 15: Espectro de RMN ^{13}C (DEPT) de la	89
FIGURA 16: Espectro de 2D - ^1H x ^{13}C - COSY ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) de la	90
FIGURA 17: Espectro de RMN ^1H de II	91

FIGURA 18: Espectro de RMN ^{13}C (PND) de II	92
FIGURA 19: Espectro de RMN ^1H de III	93
FIGURA 20: Espectro de RMN de ^1H de IIIa.....	94
FIGURA 21: Espectro de RMN de ^{13}C (PND) de IIIa	95
FIGURA 22: Espectro de I.V. de IVa	96
FIGURA 23: Espectro de RMN ^1H de IVa	97
FIGURA 24: Espectro de RMN de ^{13}C (PND) de IVa	98
FIGURA 25: Espectro de RMN ^{13}C (DEPT) de IVa	99
FIGURA 26: Espectro de 2D ^1H x ^1H - COSY de IVa	100
FIGURA 27: Espectro de RMN ^1H de V	101
FIGURA 28: Espectro de RMN ^{13}C de V	102

ÍNDICE DE ESQUEMA

ESQUEMA 1: Fracionamento do extrato de diclorometano e metanólico da madeira de <i>Vernonia diffusa</i> .less.....	35
--	----

RESUMO

Este trabalho relata o estudo fitoquímico de madeira de um espécime de *Vernonia diffusa* Less. O exemplar foi coletado na Mata Atlântica em Barra do Piraí - R.J. e identificado pelo Prof. Dr. Heber dos Santos Abreu (I.F., UFRRJ).

O pó da madeira foi submetido a extração com solventes orgânicos e os resíduos do extrato foram fracionados através de partição com solventes, técnicas cromatográficas e cristalização.

Análise das frações usando técnicas cromatográficas e espectrométricas de I.V., RMN ¹H e RMN ¹³C das substâncias naturais e derivados permitiu a identificação das substâncias: 5,3'-dihidroxi-4'-metoxi-7-O-β-glucosil(6"-1'") rhaminosil-flavanona (hesperidina); 5-hidroxi-3',4'-dimetoxi-7-O-β-D-glucopiranosil(6"-1'")rhaminosil-flavanona (3'-metil-hesperina); α-D-glucopiranosil(1-2')-frutofuranosil(sacarose), além de mistura de β-sitosterol e estigmasterol.

Estes flavonóides diglicosilados e a sacarose estão sendo registrados pela primeira vez neste gênero.

A revisão bibliográfica sobre os constituintes químicos encontrados neste gênero permitiu identificar os sesquiterpenos e os flavonoídes, como sendo os metabólitos representativos deste gênero.

A espécie *Vernonia diffusa* tem a hesperidina como o principal constituinte e neste trabalho são reveladas as avaliações farmacológicas já realizadas com o constituinte majoritário da planta.

ABSTRACT

In this work we reveal the phytochemical study of the wood's extract of *Vernonia diffusa* Less., which was collected in the Atlantic forest in Barra do Piraí - R.J.- Brasil and identified by Dr. Heber dos Santos Abreu (I.F.-UFRRJ).

The fractionation by solvent partition, crystallization and chromatographic techniques of the organic extract yielded flavonoid derivatives which have not been found previously in *Vernonia* genus.

The analysis of IR and ^{13}C NMR spectra data of the natural constituents, of the acetyl derivatives and of the hydrolysis products let us to identify 5,3'-dihydroxy-4'-methoxy flavanone-7-O- β -D-glucopyranosyl (6"-1"-)- β -D-rhamnopyranoside (hesperidin), 5-hydroxy-3'-4'-dimethoxy-flavanone-7-O- β -D-glucopyranosyl (6"-1"-) β -D-rhamnopyranoside (3-methoxyHesperidin) and α -D-glucopyranosyl (1-2')- β -D-fructopyranoside (sucrose). A review of the chemical constituents of *Vernonia* genus with special attention to the flavonoids and also occurrence beside pharmacological study of hesperidin, an abundant constituent in this specie was included.

OBJETIVOS

1. Identificar os principais metabólitos da espécie de *Vernonia diffusa* Less.
2. Contribuir para o conhecimento da composição química do gênero *Vernonia*.
3. Usar técnicas modernas de RMN na determinação estrutural de substâncias orgânicas.
4. Contribuir para o conhecimento de novos princípios ativos (atividade biológica).

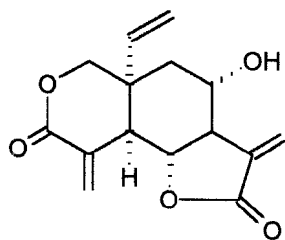
Capítulo 1 - INTRODUÇÃO

A família compositae Asteraceae possui grande incidência de gêneros e espécies no Brasil e são essas espécies distribuídas em quase todas as suas tribos. Particularmente a tribo vernoneae, possui vários gêneros endêmicos do Brasil e muitas delas com importância, seja pelo, aspecto ornamental, seja como planta medicinal e apícola. Como exemplo, pode-se citar a *V. condensata*. *V. polyanthes* e *V. diffusa* que são arbustos e árvores comuns representantes nas matas da Serra do Mar.

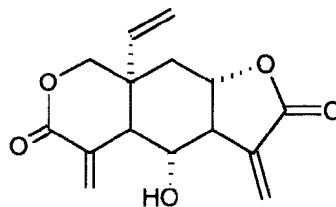
Quanto a atividade farmacológica pode-se destacar a *V. amygdalina* que possui significativa atividade antitérmica, problemas gastrointestinais e estomacais. Há citação sobre o uso popular por mulheres africanas que se alimentam das folhas desta planta, acreditando se tornarem mais atrativas sexualmente [2].

A literatura revela vários dados sobre estudo fitoquímico de espécies de vernonia. Além de triterpenos, esteróides, lignóides e flavonóides são encontrados mais freqüentemente neste gênero **lactonas sesquiterpênicas** e **flavonóides** (1.1, Tabela 1) que são utilizados como indicadores quanto a sistemática do gênero. Uma das principais razões para o desenvolvimento de trabalhos sobre o estudo da tribo vernoneae é a procura de lactonas sesquiterpênicas. [1] [3] [4] [5] [6]

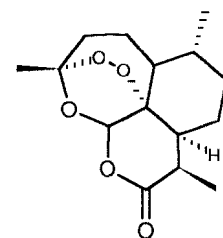
Em conseqüência disto tem sido encontrados, com freqüência trabalhos sobre avaliações farmacológicas de lactonas sesquiterpênicas de vernonia a saber: molucicida, antimicrobial, analgésico, etc. [7]. Como exemplo pode-se citar **vernolepina** com atividades antitumoral e citotóxica e a **vernomenina** [8] e, também a atividade vermífuga com ação sobre *Ascaris* e sobre *Oxiurus* provavelmente atribuída ao princípios amargos das sementes de *V. anthelmintica*. [9]



vernolepina



vernomenina



artemisinina

A literatura também cita vários exemplos de aplicação farmacológica de lactonas sesquiterpênicas presentes em outros gêneros de Asteraceae. Uma

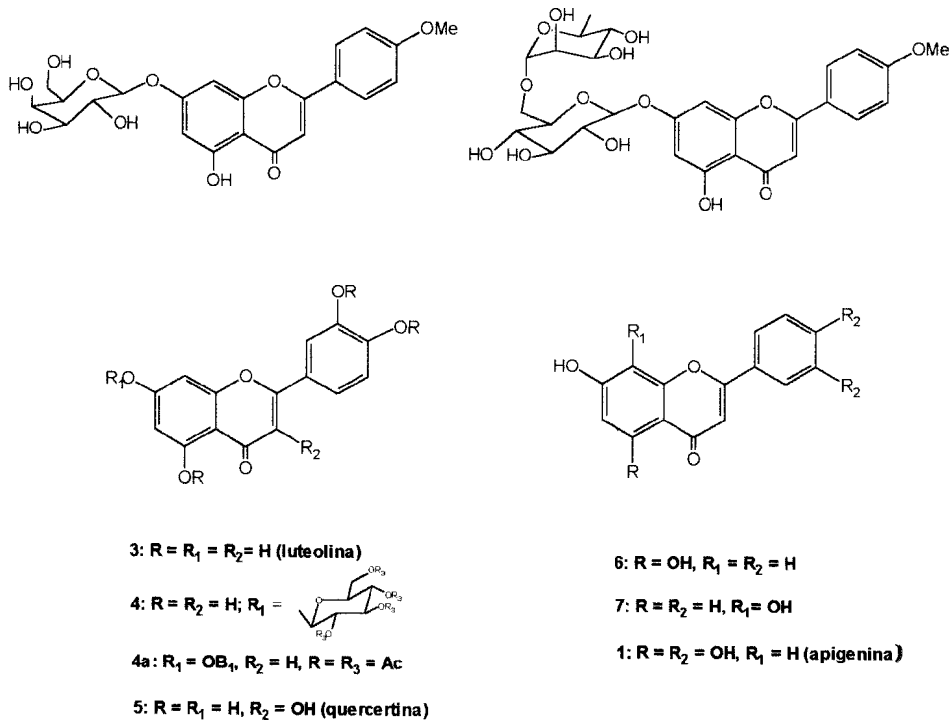
entre as mais conhecidas é a **artemisinina** (ginghaosu), usada como antimalarial, cuja concentração na parte aérea da planta (*Artemisia annua*) varia de 0,01 a 1% de acordo com a origem, condições climáticas e idade da planta. [9]

Outra classe de substâncias que tem recebido freqüente atenção quanto suas atividades farmacológicas são os flavonóides e este gênero tem se revelado uma fonte destes constituintes químicos. (**Tabela 2**)

Em relação aos flavonóides pode-se citar trabalhos revelando suas atividades contra os agentes causadores da AIDS. O flavonóide **1** isolado da espécie *Chrysanthemum morifolium* (família Asteraceae), revelou atividade anti-HIV (Human Immunodeficiency Virus). Os autores do artigo verificaram que o glicosídeo, uma flavona contendo no anel A uma unidade galactopiranosídica em C-7, um grupo hidroxílico em C-5 e, no anel B, um grupo metoxílico em C-4. Ele tem potente atividade ($EC_{50} = 8\mu\text{M}$) anti-HIV, com toxicidade ($IC_{50} = 37\mu\text{M}$) relativamente baixa e índice terapêutico $IT_{50} = 5$ (definido como toxicidade, IC_{50} , dividida pela atividade anti-HIV, EC_{50}).

Os testes de atividade utilizando outros flavonóides permitiram concluir que: a) substituição do grupo metoxílico do C-4' por hidroxílico reduz significativamente a ação anti-HIV; b) a presença da unidade diglicosídica ramnose (1→6) glicose no C-7 (**2**) elimina o efeito anti-HIV; c) os flavonóides luteolíticos **3**, **4**, **4a** e **5** revelam atividade semelhante à **1** (porém mais tóxicas) e acetilação de **4**, **4a** aumentou a toxicidade; d) a comparação dos resultados da luteolina (**3**, uma flavona) e da quercetina (**5**, um flavonol) mostrou que a adição

de um grupo hidroxílico no C-3 reduz drasticamente a atividade. Entre outros flavonóides a flavona crisina **6** revelou-se mais eficiente do que **7** devido a maior atividade e menor toxicidade, o mesmo ocorrendo com a 7,8-dihidroxiavone **7**, **8** e a epigenina [10] [11].



Este é o primeiro trabalho sobre estudo fitoquímico de *V. diffusa* com o objetivo de isolar metabólitos especiais e dar uma contribuição adicional sobre a química de espécies deste gênero e, por outro lado usar técnicas modernas dos métodos físicos de análise orgânica, principalmente de **RMN** uni e bi-dimensionais. As lactonas sesquiterpênicas e os flavonóides são os metabólitos representativos do gênero *vernonia* e a espécie utilizada neste trabalho flavonóides como principais metabólitos especiais e por isso incluiu-se os itens

1.2 e 1.3. A importância atribuída aos flavonóides como nos exemplos citados acima [10] [11] permitiram considerar esta espécie merecedora de estudos adicionais quanto suas atividades farmacológicas.

Tabela 1: Constituintes isolados de espécies de *vernonia*.

Espécies	Procedência Material Estudado	Constituintes	Ref.
<i>V. aucasalis</i>	USA / folha	afzenina, apigenina, astragalina, cosmosiina, glaucolideo, 3'-7, dimetil-luteolina, 3'-metil luteolina, 7-metil-luteolina, 7-O- α -1-galactosil-glicopiranosil-luteolina, 7-O- β -D-glicosil-gli-luteolina, -3-O- α -1-ramnosil-gli- quercetina, isoquercetrina	[68]
<i>V. acuminata</i>	Jamaica / aérea	glaucolídeo A,	[69]
<i>V. acunae</i>	Cuba / inteira aérea	glaucolídeo A, guaianolideos, acetato de lupeol, palmitato de lupeol, piptocarfina, tulipenolídeo	[70] [71] [72] [73]
<i>V. adoensis</i>	USA / raiz e aérea	glaucolídeo, vernotaloídeo; trideca-12-en-2,4,6,8,10-pentaino	[21] [62]
<i>V. amygdalina</i>	Nigéria / folha África / flores Etiópia / inteira Tanzânia / fruto	cinerosídeo, luteolina, luteolina-7-O-glucosídeo-luteolina, vernodalina, vernodalina-11-diidro, vernodalol, vernolídeo, vernolídeo-terahidro, vernomigdina, vernoniosídeo A1, vernoniosídeo A2, vernoniosídeo A3, vernoniosídeo A4, vernoniosídeo A4-aglicona, vernoniosídeo B1, vernoniosídeo B2, vernoniosídeo B3, vernoniosídeo C, vernoniosídeo D1, vernoniosídeo D2, vernoniosídeo E, Cloroquinona,, 3-metil-quercetina-, rutina, '4' 5-7-trihidroxi-3-3-dimetil éter flavona, vernolepina, quercetina, estigmadien-3- β -ol,	[14] [82] [76] [78] [79] [80] [81] [82] [83] [84] [85] [77] [12]
<i>V. angulifolia</i>	África / aérea África / raiz	germacrene D,hirsutinolídeos Lup - 12 - en - 3 β - 01 Lup - 12 - en - 3 β - 01 acetato	[86]
<i>V. angusticeps</i>	Cuba / aérea e folha Cuba / inteira	grandolídeos, articolídeo, acetato de lupeol, reinosina, escopoletiona cumarina	[89] [92] [87] [88]

<i>V. angustifolia</i>	Cuba / folha	astragalina, apigenina, glaucolideo A, nicotiflorina, isoquercetina	[68]
<i>V. anisochatoides</i>	África / raiz e aérea	aplotaxeno alqueno, zaluzaninaC, 3-β(H) tiofeno, acetato delup-12-en-β-ol	[86]
<i>V. anthelmintica</i>	China / folha / óleo	amino canfora, benzaldeido, etil benzeno, bornileno, buteno-2etoxi, sabineno, canfeno, 2-careno, carabrono, cariofileno, isocariofileno, acetato de etila, salineno, etil butil eter, α terpineol, isolimoneno, 4-metil difenil eter, 8,14(Z)-24(28)-estigmastatrienol, fenilacetoamida, isoquinolina, β pireno, ác. 2 metil propanóico, ác. giberelico, vernodalol, 7(8)-24(28)-estigmastadienol	[53] [54] [55] [88]
<i>V. apendiculata</i>	Madagascar / folha	deca -4-6-8-trieno-1-2 diol alqueno	[90]
<i>V. arbore</i>	USA / raiz	trideca -12-en-2-4-6-8-10 pentaina	[62]
<i>V. arctioides</i>	México / aérea	glaucolideo A	[69]
<i>V. arkansana</i>	Alemanha / aérea	Lactones, bourbonolideo, cariofileno, acetato delup-12-en-β-ol, acetato de lupeol	[35] [45] [75]
<i>V. arkansana</i>	Alemanha / raiz folha	germagreno A, β-sitosterol, trideca-1-en-3-5-7-9-11-pentaine, zaluzanina-C-senscioato, desidro-zaluzanina-C, costunolídeos, dehidro-costulactona, marginatina	[68]
<i>V. aurea</i>	Brasil / aérea	glaucolideo A, hirsutonolideo	[69]
<i>V. auriculifera</i>	Kenya / folha	8-diacil-vernodalol	[91]
<i>V. baccharoides</i>	Peru / folha	β- caroteno, lupeol, acetato de lupeol,	[93]
<i>V. baldwinii</i>	USA / folha	glaucolideo B	[93]
<i>V. blodgettii</i>	USA / folha e raiz	glaucolideo A, trideca-12-en-2-4-6-8-10-pentaina	[62] [68]
<i>V. brachiata</i>	Costa Rica / aérea	glaucolideo A	[69]
<i>V. brevifolia</i>	Argentina / folha	glaucolideo B	[68]
<i>V. cahescens</i>	A. Central / folha	glaucolideo B	[68]
<i>V. capensis</i>	Africa / aérea	lupeol	[86]
<i>V. caprecefolia</i>	México / folha	glaucolideo A	[68]
<i>V. chinensis</i>	Alemanha / aérea	lup-12-en-3-β-ol, acetato de lup-12-en-3-β-ol, acetoxi de lup-9-en-3-β-ol, lupeol, acetato de lupeol, β sitosterol, senecioato de zaluzanina C, 8-O-diacetil glaucolideo E	[73]

<i>V. cinerascens</i>	Etiopia / aérea raiz	hirsutonolídeos, huteolina, lup-12 (13) en 3 β -ol, lupeol, lup - 12 (13) en 3 β - ol acetato, α - humuleno, acetato de lupeol, pretulia cumarina, tridecapentaineno	[95] [94]
<i>V. cinerea</i>	Índia / raiz aérea / Costa Rica, Índia inteira / Indonésia	α amirina, acetato de α amirina, beta amyrina, urs-19-ene,3 beta acetoxi, urs-13(18)ene, 3 beta acetoxi, acetato de δ amirina, kampesterol, α espinasterol, taraxas-14-ene 24 hidroxí, ác. 2 metil heptacosenóico, esterol, β sitosterol, estigmasterol, acetato de lupeol, vernocinarolídeo, estilpnomentolídeo, glaucolídeo E, 19-hidroxí glaucolídeo E, hirsutonolídeo, lupeol, acetato de β amirina, benzoato de β amirina, cinarósídeo, diasmentina, luteolina, luteolina-7-O- β -D-glicopiranosil	[97] [96] [53] [51] [52] [48] [49] [98] [100] [99] [23]
<i>V. cognata</i>	Argentina / aérea folha	α amirina, β amirina, colesterol, iso fucosterol, germacradieno, lupeol, diacetil 7-piptcarfol, β sitosterol, estigmasterol, taraxasterol, pseudo taraxasterol, glaucolídeo B, germacrenoD, hirsutonolídeo	[101] [102]
<i>V. clorata</i>	França / folha inteira	alanina, fenilalanina, ác. aspártico, ác. glutâmico, glicina, leucina, isoleucina, prolina, serina, treonina, tirosina, valina, vernolídeo, tetrahidroxí vernolídeo	[103] [104]
<i>V. clorata ssp. grandis</i>	Madagascar / aérea	cariofileno, germacreno D, 19-hidroxí glaucolídeo A, acetato de lupeol, vernodalina, 19-hidroxí vernodalina, iso butirato, 19 hidroxí vernodalina	[105]
<i>V. condensata</i>	Brasil / aérea	Lup-12 (13)en-3 β -ol, lupeol	[63]
<i>V. conferta</i>	África / folha	confertolídeo, germacranolídeo	[40, 41] [42, 43] [69]
<i>V. cordata</i>	México / folha	glaucolídeo F	[68]
<i>V. corizcea</i>	Brasil / aérea raiz	germacreno D, linoleato de metila, lup-12 (13)-en-3 β -ol,	[63]
<i>V. cotoneaster</i>	Brasil / aérea raiz	friedelenol, fridelina, lupeol, acetato de lupeol, germacratrieno, vernoallenolídeos, acetato de lup(12)en3 β -ol	[60] [69]

<i>V. desertorum</i>	Brasil / folha	apigenina, astragalina, cosmosina, cinarosídeo, luteolina, quercetrina, luteolina-8-c-glicosídeo, quercetina	[106]
<i>V. divaricata</i>	Brasil / folha	glaucolídeo B	[68]
<i>V. dregeana</i>	África / raiz aérea	acetato de lup (12)-en-3- β -ol, lupeol acetato, lupenona, lupeol	[86]
<i>V. duncanii</i>	México / folha	glaucolídeo B	[68]
<i>V. echitifolia</i>	Brasil / aérea raiz	β amirina, acetato de β amirina, lup-12-en-3- β -ol, acetoxi de lup-12-en-3- β , lupeol, eudesmina, esqualeno, bisaboleno, sesamina, yangambina, triterpenos, dihidroxi zaluzanina, zaluzanina C, acetato de lupeol	[63]
<i>V. elceaghiifolia</i>	India / aérea raiz inflorescência	glaucolídeo A, glaucolídeo B, lupeol, acetato de lupeol, β sitosterol, estigmasterol, taraxasterol, acetato de taraxasterol, piptocarфина C, estigma-4-22-dieno-3-ona, kaempterol, trifolina	[107] [108]
<i>V. erdvendbergii</i>	México / aérea	glaucolídeo A, glaucolídeo A tiglato, hirsutonolídeos, lupeol, lup-9-en-3- β -ol, acetato de lupeol, piptocarфина C	[61] [46]
<i>V. eremophila</i>	Brasil / aérea	flavona, 3' - 4' - 5' trihidroxi- 3 - 7 dimetoxi, glaucolídeo B, vernomergolídeo	[109]
<i>V. erinacea</i>	Zâmbia / inteira	glaucolídeo 1, hirsutonolídeo	[43] [58]
<i>V. extensa</i>	Tailândia / caule	vernonia esteroide VE - Z	[110]
<i>V. tagifolia</i>	Brasil / aérea raiz	δ cadineno, α cadineno, germacreno D, acetato de lup-12-en-3 β -ol, lupeol, acetato de lupeol, estigmasterol, vernopoli antifurano	[73] [39]
<i>V. farinosa</i>	Brasil / raiz	lup-12-en 3 β acetoxi, lupeol, acetato de lupeol, taraxasterol, acetato de taraxasterol, ác.oleanolico, esqualeno, estigmasterol	[63]
<i>V. fasciculata</i>	USA / folha	fasciculídeo B, genkwanina, genkwanina-4'-O-(2-O-ramnoglicosil), marginatina, fasciculatol, fasciculatina, fasciculídeo A	[30] [31] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39] [111]
<i>V. filigera</i>	Etiópia / folha	apigenina, escoparol, vernodalina	[95]
<i>V. flexipappa</i>	Equador / aérea	glaucolídeo B	[23]

<i>V. flexuosa</i>	Argentina, Brasil, Uruguai e Paraguai / folha aérea	apigerina, astragalina, cosmosina, cinarosídeo, genkwanina, quercetina, luteolina, quercetrina, verlutina, vernoflexina, vernoflexuosídeo	[6] [7] [255] [106]
<i>V. fruticosa</i>	R.Dominicana / folha	glaucolídeo B	[68]
<i>V. fulva</i>	Argentina / aérea	germacraolídeo, glaucolídeo B, vernofultanina, isovernofultanina	[57] [4]
<i>V. galamensis</i>	Zimbabwe / semente	colesterol, ác. vernólico, trivenolina, estigmasterol, latosterol	[112] [113]
<i>V. galamensis ssp. afromontana</i>	Zimbabwe / aérea e raiz	α -humuleno, β -amirina, α -amirina, estigmasterol, β sitosterol, vernocistifolídeo, acetato de lupeol, ác. vernólico, acetato de taraxasterol	[83] [80]
<i>V. galamensis ssp galamensis var. petiti</i>	Zimbabwe / aérea	α -amirina, acetato de α -amirina, β -amirina, acetato de β amirina, senicioato de benzila, lupeol, vernocistifolídeo, ác. vernólico, acetato de lupeol, cipereno, cariflano	[83]
<i>V. galamensis ssp. gibbosa</i>	Zimbabwe / aérea e raiz	α -amirina, acetato de α -amirina, β -amirina, acetato de β -amirina, lupeol, ác. vernólico, acetato de lupeol, acetato de taraxasterol, vernocistifolídeo, β - sitosterol, estigmasterol	[83]
<i>V. galamensis subsp. Nairobiensis</i>	Kenia / aérea	glaucogalamensolídeos, glaucolídeos	[56]
<i>V. galpini</i>	África / aérea e raiz	α -bergamoteno, β -bergamoteno, trideca pentaino, bisaboleno, dodeca-2-11(13)-diene cromanona, cumarina gerbera, trideca-3-5-7-9 tetraína-1-11-diene	[94]
<i>V. gigantea</i>	Brasil / aérea	glaucolídeo A, acetato de lupeol, lup-12-en-3- β -ol, lup-12-en-3- β -acetoxi	[63]
<i>V. glabra</i>	Malawi / aérea	artemorina, vernomenina, vernolepina, pectorolídeo, vernodalina, vernodalol	[114]
<i>V. glabra var. glabra</i>	África / aérea	α -costal, esqualeno, germacatrieno, β -costal, β -silineno, germacreno, costuslactone, α -silineno, eudesmeno, β -elemeno, selinadieno linalogeraniol	[115]
<i>V. glauca</i>	Filipinas / folha e inteira	glaucolídeo A, glaucolídeo B, meso-inositol, seylo, inositol	[116] [77]
<i>V. glutinosa</i>	Madagascar / aérea	cinaropierina, escoparol	[117]

<i>V. gregii</i>	México / aérea e folha	glaucolídeo A, hirsutonolídeo, glaucolídeo B	[68] [69]
<i>V. guineensis</i>	Ivory Coast / folha	vernodalina, vernolepina	[43] [47]
<i>V. hagei</i>	Brasil / aérea	germacreno D, acetato de lupeol, lupeol	[63]
<i>V. herbacea</i>	Bolívia / folha	apigenina, quercetrina, luteolina, astragalina, quercetina, cosmosina, cinarosídeo	[106]
<i>V. hindei</i>	Kenya / aérea	eriodictiol, vernodalina, isoramentina	[118]
<i>V. hirsuta var. flanaganii</i>	África / raiz	bisaboleno, zaluzanina C, germacrenoD, costunolídeos, acetato de lupeol, lupeol, trideca-11-en-2-4-6-8-10-pentaino	[86]
<i>V. hirsuta var. hirsuta</i>	África / raiz e aérea	costunolídeos, zaluzanina C, germacreno D, vanilosmina, hirsutonolídeos	[86]
<i>V. hindii</i>	África / aérea	glucosídeo esteroidal	[22]
<i>V. holosericea</i>	Brasi l/ raiz e aérea	lup-12-en-3-β-acetoxi, lupeol, acetato de lupeol, esqualeno	[63]
<i>V. holstil</i>	Kenya / aérea	germacraolídeos, acetato de lupeol, germacreno D	[105]
<i>v. hymenolepis</i>	Etiópia / folha	vernodalina, vernomenina, vernolepina	[16] [17] [18] [68]
<i>V. inaequiserrata</i>	Cuba / inteira	costunolídeo, palmitato de lupeol, glaucolídeo A, acetato de lupeol	[88]
<i>V. incana</i>	Argentina / aérea	α-amirina, vermaranolídeo, β-amirina, lupeol, β sitosterol, germacrolídeos, taraxasterol, glaucolídeos, estigmasterol, glaucolídeo A	[25] [68]
<i>V. intermedia</i>	Brasil / raiz	costumlídeos, lup-12-en-3-β-acetoxi, acetato de lupeol, trideca-1-ene-3-5-7-9-11, pentaino, zaluzaninaC	[63]
<i>V. falcana</i>	Peru / aérea	apeginina, vernofalcanolídeos, glaucolídeoB, marginatina, hirsutonolídeos, falcaguaianolídeos	[69]
<i>V. jonesii</i>	México / folha	costunolídeos, germacranolídeos	[49] [44]
<i>V. jugalis</i>	Kenya / aérea	benzilglucosídeos, ,julgalinona, hirsutonolídeos	[119]
<i>V. karaguensis</i>	Rwanda / folha	vernonia sesquiterpena vk-6001	[120]
<i>V. kuntza</i>	Brasil / aérea	carifileno, estigmasterol, esqualeno, germacrenoD, lup-12-en-3-β-acetoxilinoileato de metila, hisutonolídeos, α-humuleno, trideca-1-en-3-5-7-9-11-pentaina	[63]

<i>V. lanuginosa</i>	Brasil / aérea e raiz	cariofilleno, selinenona, lupeol, germacreno D, acetato de lupeol, glaucolídeo B, α -humuleno	[73]
<i>V. larsenii</i>	Brasil / folha	glaucolídeo A	[69]
<i>V. laxa</i>	Brasil / raiz e aérea	lup-12-en-3- β -ol, lupeol, acetato de lupeol	[63]
<i>V. leiocarpa</i>	México / folha	glaucolídeo F, glaucolídeo G, glaucolídeo H	[37] [51] [52] [69]
<i>V. leopoldi</i>	Etiópia / aérea	costunolídeos, zaluzanina D, cumarinao butirato de zaluzanina A, eremantina, estigmasterol, luteolina, quercetina	[95]
<i>V. lettermanii</i>	Etiópia / folha	glaucolídeo A, glaucolídeo E	[68]
<i>V. liatroídes</i>		glaucolídeo D	[68] [121]
<i>V. lilacina</i>	Brasil / aérea e raiz	carifllo, estigmasterol, germacreno D, acetato de lupeol, glaucolídeo E, 8-diacetil, α -humuleno, vernonalenolídeos	[73]
<i>V. lindheimeri</i>	Brasil / folha	glaucolídeo F	[68]
<i>V. lithospermifolia</i>	Brasil / folha	apigenina, quercetrina, luteolina, astragalina, quercetina-3-o- β -D rutinosídeo, cinarosídeo, cosmosiina	[106]
<i>V. marginata</i>	Brasil / aérea e raiz	β -amirina, acetato de β amirina, vernotaloídeo, estigmasterol, acetato de lupeol, lup-12-en-3- β -acetoxi, lup-12-en-3- β -ol, ác. kauroíco, eremantina, lupeol, compactiflorídeo	[63] [119] [122]
<i>V. menthaefolia</i>	Cuba / aérea	genkwanina, vernojalanolídeo, hirsutinolídeo, verlutina	[72] [73]
<i>V. mespilifolia</i>	Cuba / aérea	mespilifoliolídeo	[66]
<i>V. missionia</i>	Brasil / raiz e aérea	β -amirina, estigmasterol, acetato de β -amirina, lupeol, lup-12-en-3- β -ol, lup-12-en-3- β -acetoxi, acetato de lupeol	[63]
<i>V. missurica</i>	Brasil / folha	glaucolídeo A	[68]
<i>V. moaensis</i>	Cuba / inteira e aérea	costunolídeo, hirsutonolídeo, acetato de lupeol, grandolídeo, palmitato de lupeol, costulactona, estigmasterol,	[73]
<i>V. mollissima</i>	Argentina / folha e aérea	lilíolídeo, colesterol, α -amirina, acetato de α -amirina, β -amirina, acetato de β -amirina, espatulenol, acetato de lupeol, lupeol	[120] [123] [124]
<i>V. monosis</i>	Índia / casca e folha	β -amirina, β -sitosterol	[125]

<i>V. morelana</i>	México / folha	glaucolídeo A, vernofalcanolídeo	[24]
<i>V. mirientha</i>	Etiópia / aérea	α -amirina, acetato de β amirina, estigmasterol, costulactona; escoparol	[95]
<i>V. myrsinitis</i>		β -amirina, esqualeno, α -humuleno, cariofileno, biciclogermacreno, acetato de lupeol, lupeol, lup-12-en-3- β -ol, lup-12-en-3- β -acetoxi	[63]
<i>V. natalensis</i>	África, Kenya / aérea	β -amirina, vernonataloídeo, biciclogermacreno, estigmasterol, germacreno D, vernocinarosídeo, glaucolídeo A, 19 hidroxy glaucolídeo E, espatulenol, lup-12-en-3- β -ol, lup-12-en-3- β -acetoxi, lupenona, natalensolídeo, lupeol, acetato de lupeol	[94] [86] [118]
<i>V. neocorymbosa</i>	África / raiz	bisaboleno, vernolídeo, vernodalina, esqualeno	[115]
<i>V. nitidula</i>	Argentina / flores e folhas	α -amirina, β - amirina, zaluzanina D, taraxasterol, apigenina, estigmasterol, diacil cinaropicrina, β -sitosterol, guaianolídeos, isohamentina, vernodiflondeo, hidroquinona, lupeol, luteolina,	[67]
<i>V. noveboracensis</i>	Guatemala / aérea raiz e inteira	acetato de metila, glaucolídeo A, 4-metil catecol, zaluzaninaC, germacreno D, lup-12-en-3- β -acetoxi, olean-12-en-3- β -acetoxi, isohirsutinolídeo	[86]
<i>V. nudiflora</i>	Argentina / folhas e flores	β -amirina, vernodiflorídeo, apigenina, verlutina, estilpnomentaloídeo, trideca-12-en-2-4-6-8-10 pentaino, lupeol-3-O-acetoxi, cadinolídeos, hirsutonolídeo, colesterol, glaucolídeo A, crisoeriol, germacreolídeos, estigmasterol, genkwanina, β -sitosterol, costulactona	[61] [126]
<i>V. obtusa</i>	México / folha	glaucolídeo E	[68]
<i>V. obtusata</i>	Brasi l / raiz e aérea	β -amirina, acetato de lupeollinolato de metila, lup-12-en-3- β -ol, lup-12-en-3- β -acetoxi, lupeol, estigmasterol, ác. 3-4 dimetoxi cinâmico, cinamato de metila	[63]
<i>V. oligocephala</i>	África / aérea	hirsutinolídeos, zaluzaninaC, glaucolídeos, stilpnomentaloídeo, vanillosmina-8- α -senecioyloxy, vernonataloídeo,	[21] [86]
<i>V. patens</i>	Peru / aérea	compactiflorídeos, hirsutinolídeos, vernopatensolídeo, falcaguaianolídeos, vernonatuloídeo, estilpnomentaloídeo	[69]

<i>V. patula</i>	Filipinas / inteira	vernonia patula composto v-1, vernonia patula composto v-2	[77]
<i>V. pectoralis</i>	Madagascar / folha e tronco	ác. cafeico, vernodesmina, luteolina, pectorolídeo, quercetina, escoparol	[28] [127]
<i>V. pectoralis</i> var. <i>delphinensis</i>	Madagascar / folha	pectorolídeo, vernolídeo, vernopectolideo, vernopectoliídeo B	[26] [27] [28]
<i>V. platensis</i>	Argentina, Paraguai, Uruguai e Brasil / folha	apigenina, quercetrina, luteolina, astragalina, quercetin-3-O- β -rutinosídeo, cinarosídeo,	[29]
<i>V. pogosperma</i>	Rwanda / folha	pogosterol sapogenina, vernonia sapogenina vp-500L	[128] [120]
<i>V. polyanthes</i>	Brasil / aérea e raiz	trideca-1-en-3-5-7-9-11pentaino, estigmasterol, hirsutonolídeos, lup-12-en3- β -acetoxi, lupeol, biciclogermacreno, dehidro-vernopoliantofurano, α -humuleno vernopoliantona, , germacreno D,	[20] [73]
<i>V. poolece</i>	México/folha	glaucolídeo B, germacrenolídeos	[46]
<i>V. poskeana</i>	Malawi / aérea	hirsutonolídeo, estilpnomentaloídeo, poskeanolídeo,	[23]
<i>V. poskeana</i>	África / aérea e raiz	germacreno D, eremantolídeo, hirsutonolídeos	[115]
<i>V. poskeana</i> var. <i>chlomlepis</i>	África / aérea e raiz	germacreno D, β -sitosterol, hirsutonolídeos, esqualeno β -bergamoteno,	[115]
<i>V. pothamophila</i>	França / aérea	luteolina	[129]
<i>V. propinqua</i>	Argentina, Paraguai e Brasil / folhas e flores	α -amirina, quercetrina, β -amirina, luteolina, cinarosídeo, colesterol, quercetin-3-O- β -D rutinosídeo, cosmosina, germacraolídeo, astragalina, germanicol, estigmasterol, glaucolídeo B, β -sitosterol, hirsutonolídeo, lupeol	[106] [126]
<i>V. regis</i>	Brasil / raiz e aérea	isocomeno, β isocomeno, acetato de lupeol, lupeol, modefeno	[163]
<i>V. rematiflora</i>	Guyana / aérea	tricina	[129]
<i>V. salicifolia</i>	México / folha	glaucolídeo D, glaucolídeo E	[68]

<i>V. saltensis</i>		hidroxizaluzanina, hirsutonólídeo, lup-12-1n-3 β -acetoxi, acetato de lupeol, germacranólídeo, escorpiólídeo, glaucólídeo G, escorpioidina, hidrozaluzanina, vernonalenólídeo	[2]
<i>V. scorpioides</i> <i>var. cinata</i>	Itália / óleo	β -guaineno, eugenol, δ cedineno, α -humuleno, δ cedinol, D-cresol, hidrozaluzanina, p - creasol, β -pireno, α -cubeneno, α -pireno, β -elemeno, δ -elemeno, α -elemeno, erempofileno	[132]
<i>v. serratutoides</i>	USA-GA / raiz	trideca -21-en-2-4-6-8-10-pentaina	[62]
<i>V. simplex</i>	Brasil / folha	apigenina, quercetrina, luteolina, astragalina, quercetin-3-O- β -D-rutinosídeo, cinarosídeo, cosmosiina	[106]
<i>V. squamulosa</i>	Argentina / aérea	α -amirina, β -amirina, glaucólídeo A, estigmasterol, glaucólídeo G, β sitosterol, lupeol, piptocarpina A	[124]
<i>V. stahelinoides</i>	África / aérea	cariofileno, estigmasterol, germacreno D, β sitosterol, α humuleno, stilpnomentaloídeo	[50] [118]
<i>V. steetzii</i>	México / folha	glaucólídeo C	[68] [133]
<i>V. stipulacea</i>	África / raiz e aérea	cariofileno, 8-8 bis dihidro coniferil álcool, acetato de lupeol, lup-12-en-3- β -ol, Ác. linoleico, Ác. ferulico, modéfeno, vernostipulal B, α -humuleno, vernostipulal A, lupeol, silineno, β isocomeno, estigmasterol	[94]
<i>V. sublutea</i>	Madagascar / folha	subluteolídeo	[134] [19]
<i>V. sutherlandii</i>	África / raiz e aérea	α bergamoteno-12-acetoxi, α santaleno-12-acetoxi, vernonataloídeo, glaucólídeo, diacetoxi-2-glaucólídeo, D-2-oxo glaucólídeo D	[21]
<i>V. syringifolia</i>	Etiópia / folha	apocynina, acetato de lupeol, melampolídeo, hirsutonólídeo, vernocistifolídeo, glaucólídeo A, eriodictiol, germacreno D	[18] [95]
<i>V. teixeirae</i>	aérea	β -amirina, acetato de β -amirina, lupeol, acetato de lupeol, ác. 3-4 dimetoxi cinâmico, ác. 4 metoxi cinâmico, linoleato de metila, lup 12-en-3- β -acetoxi, lup 12 - en 3- β -ol	[63]
<i>V. texana</i>	folha	glaucólídeo A	[68]
<i>V. thomsoniana</i>	Rwanda / folha	vernonia vt-01	[120]
<i>V. tomentella</i>	Brasil / raiz	biciclogermacreno, trideca-3-5-7-9-11 pentaino, lupeol, germacreno D	[63]

<i>V. triflosculose</i>	USA - GA / raiz	trideca-12-en-2-4-6-8-10-pentaino, trifloculosídeo	[62]
<i>V. uniflora</i>	México / folha e inteira	glaucolide A, glaucolídeo D, glaucolide E, unidiflorídeo, glaucolídeo G	[65] [66] [68]
<i>V. venosissimo</i>	Brasil / raiz e aérea	β -amirina, estigmasterol, acetato de β -amirina, hirsutinolídeo, lupeol, lup-12-en 3- β -ol, lup-12-en 3- β acetoxi	[63]
<i>V. venosissima</i>	raiz	taraxasterol, lactona, ácido-16-en karóico, hirsutonolídeo	[106]
<i>V. verbascifolia</i>	Brasil, Paraguai / folha	apigenina, quercetrina, astragalina, luteolina, cosmosina, quercetin-3-O- β -D- rutinosídeo, cinarosídeo	[106]
<i>V. volkamericefolia</i>	China / inteira	acetato de α -amirina, friedelina, ác.vernólico, estigmasterol, ác. oleico, acetato de lupeol	[136] [137]
<i>V. westiniana</i>	Brasil / folha	N-dotriaconteno, N-itentriaconteno, N-iricintano, acetato de lupeol, N-nonecosano, palmitato de lupeol	[138]
<i>V. waldii</i>	USA - GA / raiz	trideca-1-trans-11-dien-3-5-7-9-tetraeno, trideca-12-en-2-4-6-8-10-pentaina	[62]
<i>V. zanzibarensis</i>	Kenya / aérea	iso, brachicalixolide, lupeol, trans-16-23-dioxi-brachicalixolídeo, germacrene D, acetato de lupeol, isovernozanzibarolídeo, vernozavzibarolídeo	[105]
<i>V. zeylanica</i>	Srilanka / inteira	β -amirina, acetato de taraxasterol, friedelina, acetato de lupeol	[139]
<i>V. saltensis</i>	aérea	hidroxizaluzanina, hirsutonolídeo	[2]
<i>V. clamantii</i>	México / folha	glaucolídeo A	[68]
<i>V. alameda</i>	Brasil / aérea raiz	biciclogermacreno, α -humuleno, germacrene D, acetato de lupeol, lup-12-en-3- β -acetoxi	[63]
<i>V. alvinil</i>	Brasil / raiz e aérea	germacreno D	[75]
<i>V. diffusa</i>	Brasil / tronco	β -sitosterol, estigmasterol, sucrose, ramino glicopiranosil-3'-4'-dimetoxi-flavanona, hisperidina	

1.2. Flavonóides Isolados de Espécie do Gênero Vernonia

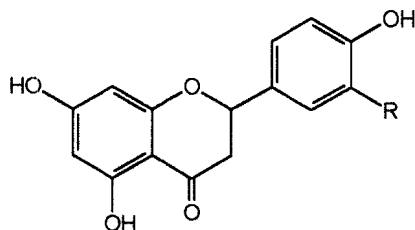
Como pode-se verificar na **Tabela 1** há, uma grande variedade de constituintes químicos isolados neste gênero, da espécie *Vernonia diffusa*, isolou-se principalmente flavonóides. A **Tabela 2** revela as espécies das quais foram isolados flavonóides, incluindo a procedência e material vegetal estudado. Os flavonóides isolados de *V. diffusa* até então não haviam sido detectados neste gênero. (**Tabela 2**)

Tabela 2: Estrutura dos flavonóides isolados de vernonia

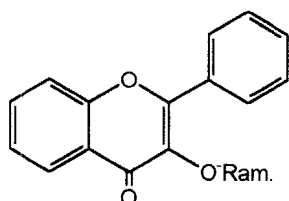
Espécies	Procedência /Material Estudado	Constituintes	Ref.
<i>V. aucaliis</i>	USA / folha	afzelina(14), apigenina(1), astragalina(4), luteolina-3-metil éter(15), luteolina-3'-7 dimetil éter (17), isoquercetina (12), 3-O- α -L-raminosil-glico-quercetina(23), 7-O - α -l-galactosil-glico luteolina(19), 7-O- β -D glucosil-glico luteolina(20)	[68]
<i>V. amygdalina</i>	Nigéria / folha África / flores	luteolina (16), rutina (13), quercetina (10), 7 - O - glucosil luteolina(21), 4-5-7 trihidroxi-3-3'-dimetil flavona(24)	[76]
<i>V. arkansana</i>	Alemanha / folha	marginatina	[32] [35] [68]
<i>V. cinerascens</i>	Ethiopia / aérea	luteolina (16)	[94] [95]
<i>V. cinerea</i>	Indonésia / inteira	diosmentina (7), luteolina (16), 7 - O- β - Dgluc luteolina(21)	[99]
<i>V. desertorum</i>	Brasil / folha	apigenina (1), quercetrina (11), astragalina (4), quercetina (10), luteolina (16), 8-C-glicosídeo luteolina(22)	[106]
<i>V. elaeaghiifolia</i>	Índia / inflorescência	kaempferol(2), trifolina (6)	[108]

<i>V. eremophila</i>	Brasil / aérea	3'- 4'- 5 trihidroxy-3-7-dimetoxi flavona,(15)	[109]
<i>V. fasciculata</i>	USA / folha	genkwanina (18) 9250,fasciculatina (27)	[30] [33] [34]
<i>V. filigera</i>	Etiópia / folha	apigenina (1)	[39]
<i>V. flexuosa</i>	Argentina, Uruguai, Paraguai e Brasil / folha	apigenina(1), quercetina (10), luteolina (16), astragalina (4), quercetina (11), genkwanina(18)	[255] [106]
<i>V. herbacea</i>	Bolívia / folha	apigenina (7), quercetrina(11), astragalina (4), luteolina(16) (17), quercetrina(10)	[106]
<i>V. herbacea;</i> <i>var. plantensis</i>	Brasil / folha	apigenina (1), quercetrina(11), astragalina (4), luteolina(16) e luteolinas derivadas (17), (19), (20), (22), quercetina (10)	[106]
<i>V. hindei</i>	Kenya / aérea	eriodictiol (9), isoramentina (5)	[118]
<i>V. falcano</i>	Peru / aérea	apigenina (1)	[69]
<i>V. leopoldi</i>	Ethiopia / aérea	luteolina (16), quercetina (10)	[95]
<i>V. lithospermifolia</i>	Brasil / folha	apigenina (1), quercetrina (11), luteolina (16), astragalina (4), 3-O-β-D-rutinosídeo quercetina(23)	[106]
<i>V. marginata</i>	USA - Tx / folha	marginatina	[64]
<i>V. menthifolia</i>	Cuba / aérea	genkwanina (18), velutina (26)	[72] [73]
<i>V. nitidula</i>	Argentina / flores e folha	apigenina (1),isorhamentina (5), luteolina (3)	[67]
<i>V. nudiflora</i>	Argentina / folha e flores	crisoeriol (3), genkwanina (18), apigenina (1)	[62][12 6]
<i>V. pectoralis</i>	Madagascar / folha e tronco	luteolina (16),quercetina (10)	[28]
<i>V. platensis</i>	Argentina, Brasil, Paraguai, Uruguai / folha	apigenina (1), quercetrina (11), astragalina (4), luteolina (16) (17), 3-O-β-D rutinosídeo quercetina(23)	[127]
<i>V. potamophila</i>	França / aérea	luteolina (16)	[129]
<i>V. propinqua</i>	Argentina, Brasil e Paraguai / folha	apigenina (1), quercetrina (11), astragalina (4), luteolina (16) (17), 3-O-beta-D-rutinosídeo quercetina(23)	[106]
<i>V. remotiflora</i>	Guiana / aérea	Tricina (8)	[129]

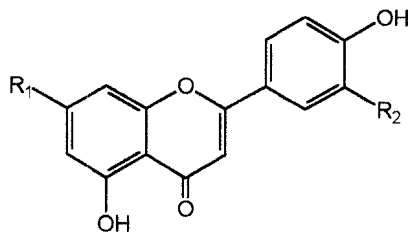
<i>V. simplex</i>	Brasil / folha	apigenina (1), quercetrina (11), astragalina (4), luteolina (16) (17), 3-O-beta-D rutinosídeo quercetina(23)	[106]
<i>V. syringifolia</i>	Etiópia / folha	eriodictiol (9)	[95] [118]
<i>V. verbasufolia</i>	Brasil e Paraguai / folha	apigenina (1), quercetrina (11), astragalina (4), luteolina (16) (17), 3-O-beta-D rutinosídeo quercetina (23)	[106]
<i>V. altissima</i>	USA / aérea	apigenina (1), luteolina (16) (17) (19) (20)	[75]
<i>V.. diffusa</i>	Brasi l/ tronco	hesperidina (I), 3'-O-metil-hesperidina (II), sacarose (IV)	[255]



9: R = OH (eriodictiol)



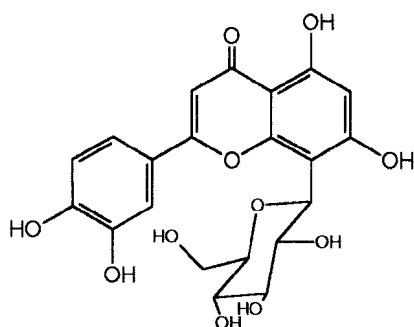
14 (afzelina)



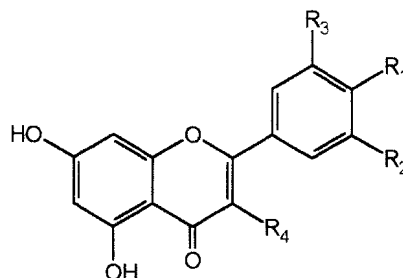
19: R₁ = O- α -D-galac-glic., R₂ = OH

20: R₁ = O- β -D-glic-glic., R₂ = OH

21: R₁ = O- β -D-glic., R₂ = OH



22



1: R₂ = R₃ = R₄ = H, R₁ = OH (apigenina)

2: R₂ = R₃ = H, R₁ = R₄ = OH (kempferol)

3: R₁ = OH, R₂ = R₄ = H, R₃ = OCH₃ (crisoeriol)

4: R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = O-gluc. (astragalina)

5: R₁ = R₄ = OH, R₂ = H, R₃ = OCH₃ (isoramentina)

6: R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = O-galact.

7: R₁ = OCH₃, R₂ = R₄ = H, R₃ = OH (diosmentina)

8: R₁ = OH, R₂ = R₃ = OCH₃, R₄ = O-galact. (tricina)

10 R₁ = R₃ = R₄ = OH, R₂ = H (quercetina)

11: R₁ = R₃ = OH,

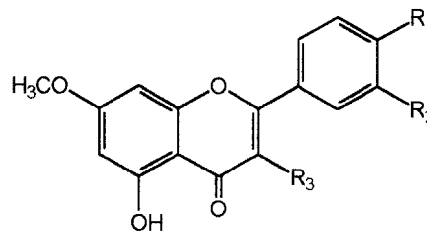
12: R₁ = R₃ = OH, R₂ = H, R₄ = O-guc (isoquercitrina)

13: R₁ = OH, R₂ = R₄ = H, R₃ = O-Ra-glic (rutina)

23: R₃ = R₁ = OH, R₂ = H, R₄ = O-Ra-glic

(3-O- β -L-Ra-glic-quercetina)

24: R₁ = H, R₂ = R₄ = OCH₃, R₃ = H



15: R₁ = R₂ = OH, R₃ = OCH₃

16: R₁ = R₂ = OH, R₃ = H (luteolina)

17: R₁ = OH, R₂ = OCH₃, R₃ = H

18: R₁ = OH, R₂ = R₃ = H (genkwarina)

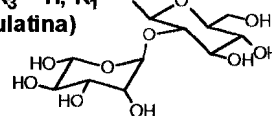
23: R₂ = R₃ = H, R₁ = O- β -D-glic.(2-1) ram.

25: R₂ = R₃ = H, R₁ = O-Ra.-O.2-glu.

26: R₁ = OH, R₂ = OCH₃, R₃ = H (veltina)

27: R₂ = R₃ = H, R₁ =

(fasciculatina)



1.3 - Hesperidina, Constituintes em Maior Abundância Isolado de *Vernonia diffusa*

1.3.1 - Ocorrência e atividade farmacológica

A hesperidina, foi isolada em grande quantidade da *Vernonia diffusa*. Com o objetivo de ter um conhecimento aprofundado, sobre esta substância, para com isso obter informações sobre a sua abundância em outras espécies vegetais, foi feito um levantamento sobre sua ocorrência, e a parte da planta estudada em outras espécies. Além do levantamento da sua atividade biológica, que forneceu importante informação sobre a importância dessa substância ativa (**Tabela 3 e 4**).

Tabela 3: Ocorrência da hesperidina em outras espécies vegetais

Espécies	Parte da planta estudada	Ocorrência	Ref.
<i>Acinos suaveolens</i> (<i>Labiatae</i>)	parte aérea	Grécia	[150]
<i>Betula obscura</i> (<i>Betulaceae</i>)	folha	Polônia	[140]
<i>B. pendula</i> (<i>Betulaceae</i>)	folha	Polônia	[140]
<i>B. species</i> <i>Betulaceae</i>	folha	Polônia	[137]
<i>Boronia inconspicua</i> (<i>Rutaceae</i>)	parte aérea	Austrália	[187]
<i>Buddleja japoniae</i> (<i>Buddlejaceae</i>)	folha	não especificada	[187]
<i>B. nivea</i> (<i>Buddlejaceae</i>)	folha	não especificada	[220]

<i>Calycanthus floridus</i> (<i>calycanthaceae</i>)	casca folha	França	[174]
<i>C. occidentalis</i> (<i>calycanthaceae</i>)	casca folha	França	[174]
<i>Capsella Bursapastoris</i> (<i>cruciferae</i>)	planta inteira flores, folha	URSS	[159] [176]
<i>Choisia ternata</i> (<i>Rutaceae</i>)	folha	França	[174]
<i>C. naruto</i> (<i>Rutaceae</i>)	casca do fruto	Japão	[144]
<i>C. natsudaikai</i> (<i>Rutaceae</i>)	fruto verde casca do fruto	Japão	[147] [144] [143]
<i>C. mobilis</i> (<i>Rutaceae</i>)	fruto verde casca do fruto parte externa do fruto	Japão Egito	[171] [168]
<i>C. paradisi</i> (<i>Rutaceae</i>)	albedo, flavedo sumo da fruta, folha casca do fruto	Canadá, França USA-FL, Japão	[228] [232] [142] [144]
<i>C. reticulata</i> (<i>Rutaceae</i>)	albedo, flavedo fruto, fruto verde sumo do fruto, folha casca do fruto, semente	USA China Japão	[229] [172] [142] [132] [163] [144] [162] [148] [167] [219]
<i>C. shunkokan</i> (<i>Rutaceae</i>)	albedo folha	USA - CA	[246]
<i>C. sinensis</i>	albedo, flavedo flores, fruto verde sumo do fruto, folha casca do fruto, córtex	USA - CA, China Bélgica, USA - FL USA - MD, Egito Japão, Índia Espanha	[218] [224] [160] [142] [165] [167] [168] [143] [148] [179] [164] [161]

<i>C. species</i> (<i>Rutaceae</i>)	fruto	China, Hong Kong Japão, Coreia do Sul	[133] [139]
<i>C. sudashi</i> (<i>Rutaceae</i>)	casca do fruto	Japão	[135] [144]
<i>C. sulcata</i> (<i>Rutaceae</i>)	fruto verde folha	Japão USA - CA	[228]
<i>C. tachibana</i> (<i>Rutaceae</i>)	casca do fruto	Japão	[144] [147]
<i>C. tamurana</i> (<i>Rutaceae</i>)	folha	USA - CA	[228]
<i>C. tangegina</i> (<i>Rutaceae</i>)	casca do fruto	China	[167] [165]
<i>C. tankan</i> (<i>Rutaceae</i>)	casca do fruto	Taiwan	[141]
<i>C. ujukitsu</i> (<i>Rutaceae</i>)	folha	USA - CA	[228]
<i>C. unchiu</i> (<i>Rutaceae</i>)	tecido do endocárpio planta inteira, epicárpio fruto, fruto verde sumo do fruto casca do fruto mesocarpo, folha	Japão URSS China	[234] [130] [151] [169] [143] [149] [165] [167] [144] [148] [138]
<i>C. webberri</i> (<i>Rutaceae</i>)	folha fruto verde	USA - CA	[228]
<i>C. yuko</i> (<i>Rutaceae</i>)	casca do fruto	Japão	[129] [144]
<i>C. aurantiifolia</i> (<i>Rutaceae</i>)	albedo, flavedo fruto verde, folha	USA - CA	[228]
<i>C. auruntium</i> (<i>Rutaceae</i>)	fruto verde, sumo do fruto casca do fruto, folha	USA - CA, China Japão, Taiwan Egito, Índia Coreia do Sul	[224] [143] [229] [142] [168] [173] [230] [231]

<i>C. chachinensis</i> (Rutaceae)	casca do fruto	China	[165] [167]
<i>C. daidai</i> (Rutaceae)	casca do fruto	Japão	[144]
<i>C. excelsa</i> (Rutaceae)	albedo, flavedo fruto verde, folha		[228]
<i>C. grandis</i>	albedo, flavedo tecido do endocarpo sumo do fruto folha, mesocarpo casca do fruto	Japão USA - CA USA - FL	[228] [234] [142] [144]
<i>C. hassaku</i> (Rutaceae)	casca do fruto	Japão	[235] [144]
<i>C. hystrix</i> (Rutaceae)	albedo folha	USA - CA	[228]
<i>C. iyo</i> (Rutaceae)	casca do fruto	Japão	[148] [144]
<i>C. jambhiri</i> (Rutaceae)	albedo, flavedo fruto verde, folha	USA - CA	[228]
<i>C. Junos</i> (Rutaceae)	casca do fruto	Japão	[144]
<i>C. Limon</i> (Rutaceae)	albedo, flavedo flores, fruto fruto verde, casca do fruto	USA - CA Espanha Egito, Japão	[228] [166] [145] [168] [144]
<i>C. limon</i>	folha	URSS	[148] [170] [237] [134]
<i>C. longispina</i> (Rutaceae)	fruto verde, folha	USA - CA	[228]
<i>C. macrophylla</i> (Rutaceae)	fruto verde, folha	USA - CA	[228]
<i>C. medica</i> (Rutaceae)	albedo, flavedo folha	USA - CA	[228]

<i>C. microcarpa</i> (Rutaceae)	albedo, flavedo, fruto verde	USA - CA	[228]
<i>Clinopodium chinense</i> (Labiatae)	planta inteira	China	[158] [131]
<i>Cnidium silaifolium</i> (umbelliferae)	folha + caule	França	[181]
<i>Cynara seolymus</i> (compositae)	folha	Grécia	[146]
<i>Drummondita calida</i> (Rutaceae)	parte aérea	Austrália	[185]
<i>Eramocitrus glauca</i> (Rutaceae)	albedo, flavedo, fruto verde, folha	USA - CA USA - FL	[228] [153]
<i>Eriostemon cyrobiformis</i> (Rutaceae)	parte aérea	Austrália	[214]
<i>Eriostemon gerdneri</i> (Rutaceae)	parte aérea	Austrália	[230]
<i>Eriostemon tomentellus</i> (Rutaceae)		Austrália	[281]
<i>Euodia danielli</i> (Rutaceae)	casca	França	W 03835
<i>Euodia officinalis</i> (Rutaceae)	casca	França	[174]
<i>Euodia rutaecarpa</i> (Rutaceae)	casca	França	[174]
<i>Fagara chalybea</i> (Rutaceae)	casca da raiz	Kenya	[152]
<i>Flindersia laevis</i> (Rutaceae)	casca folha	Austrália	[223]
<i>Gelium aristatum</i> (Rubiaceae)	planta inteira		[180]
<i>G. cinereum</i> (Rubiaceae)	planta inteira		[180]

<i>G. lucidum</i> (Rubiaceae)	planta inteira		[180]
<i>G. meliodorum</i> (Rubiaceae)	planta inteira		[180]
<i>G. mollugo</i> (Rubiaceae)	planta inteira		[180]
<i>G. rubrum</i> (Rubiaceae)	planta inteira		[180]
<i>G. shultesii</i> (Rubiaceae)	planta inteira		[180]
<i>Hyssopus ferganensis</i> (Labiatae)	parte aérea	USSR	[154]
<i>H. seravschanicus</i> (Labiatae)	parte aérea	USSR	[154]
<i>Indigofera cordifolia</i> (Leguminosae)	folha	Índia	[156]
<i>I. glandulose</i> (Lecuminosae)	folha	Índia	[156]
<i>I. hirsuta</i> (Leguminosae)	folha	Índia	[156]
<i>I. tinctoric</i> (leguminosae)	folha	Índia	[156]
<i>I. trifoliata</i> (Leguminosae)	folha	Índia	[156]
<i>I. trita</i> (Leguminosae)	folha	Índia	[156]
<i>Laggera pterodonta</i> (compositae)	parte não especificada	China	[239]
<i>Lonicera chrysantha</i> (caprifoliaceae)	folha	não especificado	[220]
<i>Lonicera notha</i> (caprifoliaceae)	folha	não especificado	[220]

<i>Mentha Longifolia</i> (Labiatae)	parte aérea	não especificado	[218]
<i>Mentha piperita</i> (Labiatae)	folha	França	[236] [226]
<i>Microcitrus inodora</i> (Rutaceae)	folha	USA - CA	[228]
<i>Nuxil floribunda</i> (Buddle jaceae)	folha	não especificado	[220]
<i>Perovskia scrophulariaefolia</i> (Labiatae)	flores folhas	não especificado	[220]
<i>Peucedanum ostruthium</i> (umbellifere)	fruto, rizoma raiz	Hungria Alemanha Itália	[221] [240] [214] [182]
<i>P. rubricaula</i> (umbelliferae)	raiz	China	[183]
<i>Phellodendron amurense</i> (Rutaceae)	folha	França	[174]
<i>P. japonicum</i> (Rutaceae)	folha	França	[174]
<i>P. sachalinense</i> (Rutaceae)	folha	França	[174]
<i>Poncirus trifoliata</i> (Rutaceae)	casca do fruto, folha	Japão Coreia do Sul USA - CA	[144] [230] [171] [174] [227] [228]
<i>Prunus domestica</i> (Rosaceae)	folha	Alemanha	[155]
<i>Rosmarinus officinalis</i> (Labiatae)	folha	Japão	[211]
<i>Schizonepata tenuifolia</i> (Labiatae)	flores inflorescência	Japão	[231] [236]
<i>Seseli libanotis</i> (Umbellifere)	folha	não especificado	[220] [222]

<i>S. montanum</i> (<i>umbelliferae</i>)	folha	não especificado	[220]
<i>Skimmia Japonica</i> (<i>Rutaceae</i>)	folha	França	[174]
<i>S. Laureola</i> (<i>Rutaceae</i>)	folha	França	[174]
<i>Tilia europea</i> (<i>Tiliaceae</i>)	flores	USA	[128]
<i>Werneria dactylophylla</i> (<i>compositae</i>)	parte aérea	Peru	[225]
<i>Zanthoxylum armantum</i> (<i>Rutaceae</i>)	folha	França	[174]
<i>Z. avicennae</i> (<i>Rutaceae</i>)	casca do tronco	Hong Kong	[216] [217]
<i>Z. conspersipunctatum</i> (<i>Rutaceae</i>)	casca	Austrália Nova Guiné	[175] [177]
<i>Z. dipetalum</i> (<i>Rutaceae</i>)	casca da raiz, madeira da raiz	Hawai	[215]
<i>A. piperitum</i> (<i>Rutaceae</i>)	folha	Japão	[157]
<i>Z. pluviatile</i> (<i>Rutaceae</i>)	casca, madeira	Nova Guiné	[178]
<i>Z. rhoifolium</i> (<i>Rutaceae</i>)	tronco	Brasil	[186]

Tabela 4: Atividades biológicas da hesperidina

Atividade	Dosagem	Ref.
inibição da acrosina	in vitro - humano masculino adulto (sem concentração)	[210]
inibição da redutase aldólica	in vitro - rato I D 50 0,1 m mols	[195]
inibição da fosfatase alcalina - soro inativa no fígado	in vivo - rato (sem concentração) in vivo - rato (sem conc.)	[243]
inibição da α - glucosidase	in vitro - 0,01 m mols	[245]
analgésico	camundongo - in vivo 100 mg / kg	[191]
antialérgica	rato - in vivo 0,1 m mols / kg	[152]
contraceptivo	in vitro - rato fêmea (sem conc.) in vivo - camundongos Dose oral em humanos adultos fêmeas (sem conc.)	[212]
antihistamínico	in vivo - 100 mcg / kg	[211]
antitrombótica	in vivo - rato 20 mg / kg	[170]
ativa contra vírus vesicular stomatitis vírus-vesicular stomatitis (ativa influenza, vírus A2 ativa)	in vitro - 10 mc g / ml in vitro 0,2 mg / ml	[241] [196]
fungicida ativa <i>Botrytis cinerea</i>	in vitro - 1-10 mcg/kg	[203]
<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Trichoderma</i> <i>glaucum</i>	in vitro - 1-10mg / ml	[167]

antiinflamatória	in vivo - 500 mcg / kg ovo fecundado in vivo humano adulto (sem conc.) in vivo rato fêmea 50 mg / kg in vivo camundongo fêmea (sem conc.) in vivo intubação gástrica em rato 100 mg / kg	[242] [244] [208] [190] [189]
efeito anti-isquêmico	in vivo intragástrico em porco na Índia 30 mg / kg	[191]
inibição aspartato amino transferase e ativo em célula do fígado de rato	in vitro 10 m mol/ml	[206]
bloqueio do canal de cálcio ativo no músculo	in vitro coelho lesão 1,2 mcmol	[231]
anti-hemorragica capilar	in vivo camundongo (sem conc.)	[176]
anticarcinogênico	in vivo - rato 500 pp m / kg	[246]
inibição da proliferação celular ativa em célula - OM - 10,1	in vitro cultura celular 20 mcmol / ml	[194]
citotóxica fraca atividade contra Leuk-ALL (human, Leuk-AML)	in vitro 10 mcmol/ml	[197]
Inibição da glucosil transferase atividade fraca contra <i>Streptococcus mutans</i> contra placa bacteriana dental de humano adulto	in vitro agar place - 12,5 mcg / ml	[247]
inibição do glutamato-piruvato transaminase ativo do soro	in vivo - rato (sem conc.)	[249]
inibição da liberação de histamina em mastócitos	in vitro rato 1 mmol/ml	[151]
inibição da histamina release fraca atividade em basófilo (humano)	in vitro - 20 mc/mol	[200]
inibição da hialuronidade	in vitro - 1 mg .ml	[217 [248]]
inibição da formação de lipídio peróxido	in vitro - IC 50 25 mcmol/ml	[250]

aumento da resistência multidroga CA -HCT - 15	in vitro - cultura de célula 100 mcmol/ml	[192]
atividade depressiva do miocárdio	in vivo humano adulto (sem conc.) 0,1 m mol/ml	[244]
inibição da germinação em plantas analisada na mostarda testado em tomates		[193]
inibição da agregação plaquetária ativa (induzida por ADP)	in vitro - adulto humano 0,08 mg/ml	[170] [205]
atividade inibitória do leucócito polimorfonuclear estimulado por N tmetlepe fracamente	in vitro - 10 mcmol/ml	[188]
estimulação autofágica inativa em hepatócitos	in vitro - 100 mc mols/ml	[185]
inibição da prostaglandina	in vivo - intubação gástrica em rato 100 mg/kg 1,2 mcmols	[208]
relaxante do músculo liso no fígado - fraca atividade	in vitro - coelho 500 mg/ml	[209]
inibição síntese da tromboxina B-2 (mistura 90% diosmina e 10% hesperidina)	in vivo -intubação gástrica em rato 100mg/kg	[208]
estimulante da contração uterina no útero fracamente ativo	in vitro - cultura celular 20 mcmols/ml	[191]
inibição quimotaxis inativa em leucócitos	in vitro -(sem conc. in situ-iv coelho fêmea 100 mg/kg	[209] [210]

CAPÍTULO 2 - PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Material e Métodos

Para determinação de pureza foram utilizados ponto de fusão e desenvolvimento cromatográfico em camada delgada comparativa, variando-se o sistema de fase móvel e revelando com vapores de iodo e espectro de RMN ^1H . Para identificação dos açúcares foi utilizada, desenvolvimento cromatográfico em camada delgada impregnada com 5% de acetato de sódio; eluente (AcoEt-isopropanol-água) (35:39:26) e o revelador uma solução de difenilamina (45ml em EtOH) + anilina (45ml em EtOH) + ácido fosfórico concentrado (5:4:1)

Os pontos de fusão foram determinados no aparelho Koffer e não foram corrigidos, nas separações por cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel (0,063 - 0,200 mm) da Merck ou Aldrich e Florizil (silicato de magnésio ativado) da Sigma.

A cromatografia em camada delgada foi realizada utilizando-se sílica gel (DGF-254) da Aldrich, como suspensão em água destilada e distribuída sobre placas de vidro. A espessura para as placas comparativas foi de 0,25 mm.

Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, usando-se evaporador rotativo.

Os espectros na região do infravermelho (I.V.) foram feitas em pastilhas de KBr com 1% da amostra ou em filmes ou em pastilhas de NaCl, utilizando-se o espectrômetro da Perkin Elmer 1420 da UFRRJ.

Os espectros de RMN foram registrados em espectrômetro Bucker AC-200 (^1H : 200 MHz; ^{13}C ; 50,3 MHz) da UFRRJ.

Usou-se DMSO- d_6 e CDCl_3 como solventes e os deslocamentos químicos estão descritos em δ (ppm), usando TMS como referência interna.

As experiências bidimensionais de correlação homonuclear ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$) e heteronuclear ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) foram executadas pelos programas de Bruker COSY-AU e XHCORR-AU [MODULADO COM $^1J_{\text{CH}} = 140 \text{ HZ}$ $\text{CD}_3 = 0,5 / J_{\text{CH}}$ e $\text{D}_4 = 0,5 / 2J_{\text{CH}}$, acoplamento através de uma ligação ($^1J_{\text{CH}}$) e $^nJ_{\text{CH}} = 7 \text{ Hz}$ ($n=2$ e 3 ; COLOC = Correlation Vic Long-Range Coupling)] respectivamente. Nas experiências de NOE por subtração de espectros, usou-se o programa Bruker NOEDIFF.AU (potência aplicada : $S_3=48\text{L}$; tempo de irradiação : $D_2 = 5 \text{ ms}$; tempo de espera: ($D_1 + \text{AQ} = 2,005 \text{ seg}$) após borbulhar N_2 na solução para eliminação do oxigênio. Nas experiências de DEPT usou-se o programa DEPTVAR.AU ($\theta = 90^\circ$: somente sinais de CH; $\theta = 135^\circ$: sinais de CH_2 em fase oposta de CH e CH_3).

Os solventes e reagentes empregados foram produtos analiticamente puros das marcas: segundo os fornecedores Carlos Erba, Sigma, Riedes e Aldrich Chemical e foram destilados para uso.

2.2. Material Botânico

O material foi coletado em agosto de 1990 em Barra do Piraí-RJ, pela professora Marilena de Menezes Silva Conde e fornecida pelo professor Heber dos Santos Abreu (IF - UFRRJ).

Uma exicata faz parte da coleção do herbário do Departamento de Botânica da UFRRJ sob o número (4127).

Vernonia diffusa: árvore com 7-20 metros de altura densamente ramificadas ferruginosas e brancacentas. Folhas, precioladas, membranáceas ou levemente subcoriáceas, com 15-25 centímetros de comprimento por 6-12 centímetros de largura; na face superior, verdes, rugosas, glabras, na inferior nitidamente ferrugíneo-pilosas, concentrando-se a pilosidade ao longo das nervuras, oval-lanceoladas, com ápice obtuso e base curtamente atenuada. Bordo foliar íntegro, pecíolo com 1-4 centímetros de comprimento, lanuginoso.

Planta de ocorrência comum no planalto e matas da Serra do Mar, com florescimento em setembro, quando é muito ornamental.

Distribuição geográfica no Brasil: São Paulo, Rio de Janeiro, Paraná e Santa Catarina.

2.3. Isolamento dos Constituintes Químicos da Planta

A madeira (4 Kg), após seca e moída foi extraída por maceração com solventes orgânicos e concentrados em evaporador rotativo sob vácuo. O resíduo dos extratos foram processados de acordo com o **Esquema 1**.

Os fracionamentos dos extratos envolvem processos cromatográficos como coluna de sílica ou Florizil, de camada fina preparativa e cristalização das frações. O grau de pureza das frações foi certificado por cromatografia em camada fina ou com espectro de RMN de ^1H .

A complexidade das frações foi acompanhada por cromatografia em camada fina utilizando diversos sistemas de eluentes, espectros de RMN de ^1H , e ^{13}C e infravermelho. A substância denominada VDM-1 foi isolada por cristalização do extrato bruto com AcOEt:MeOH (1:1) e posterior filtração em Florisil, que também forneceu VDM-2

A substância VDM-2 foi identificada através da análise dos dados espectrométricos, de RMN de ^{13}C e de ^1H da aglicona obtida da hidrólise de uma porções de que inicialmente suspeitava-se ser VDM-1 (**Tabela 5**).

Tabela 5: Quantidades (mg) das substâncias isoladas da madeira de *Vernonia diffusa*

		Substâncias	
VDM-1	VDM-2	VDM	VDD-1
400	20	30	100

Esquema 1: Fracionamento do extrato diclorometano e metanólico da madeira de *Vernonia diffusa*

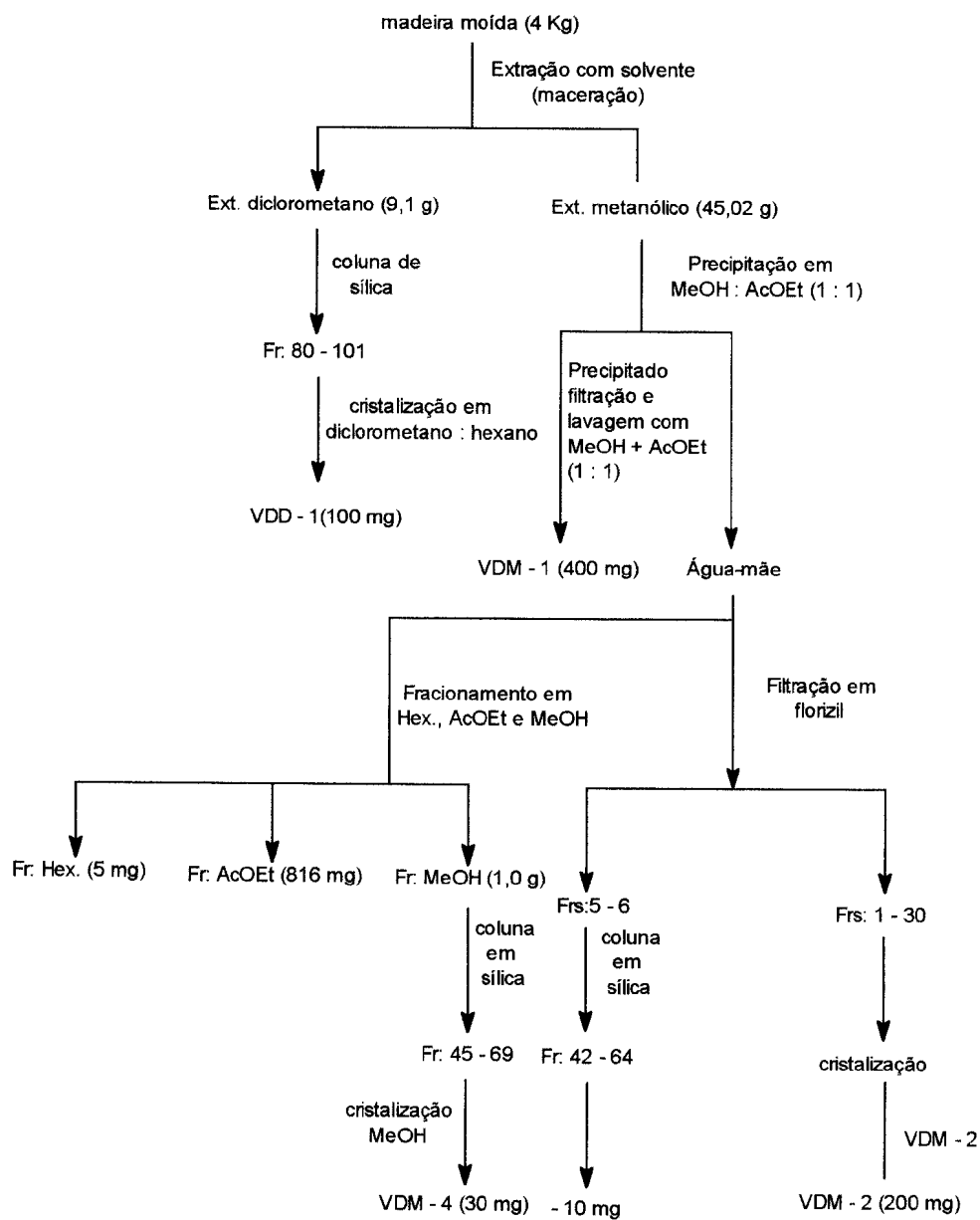


Tabela 6: Análise das frações de coluna em sílica gel do extrato de diclorometano

Fração	Técnica de purificação	Material isolado mg	P.F. °C	Espectros para verificar grau de pureza
80-101	Crist. CH ₂ Cl ₂ :Hex	100 mg		RMN ¹ H, I.V.
102-104	idem	21,2 mg		idem
105-120	idem	75,2 mg		

Frações reunidas da filtração com Florisil

Hexano	AcOEt	MeOH	MeOH + Ác. acético
1-45	1-52	1-68	1

Foi feita uma filtração com Florisil da água-mãe. Dando 45 frações com hexano, 52 frações com acetato de etila, 68 frações com metanol e 1 fração com metanol + 10% de ácido acético.

A fração AcOEt (81 mg), foi submetida a uma coluna com sílica da CCDP sob pressão. Análise cromatográfica e cristalização, deu sólido branco, identificado como um sal (KCl).

A fração metanólica (10,8 g) foi submetida a uma coluna de sílica e as frações reunidas. A fração 49-62 por cristalização em MeOH forneceu um precipitado branco com ponto de fusão (255° - 260°) e pouco solúvel em metanol. Foi feito, então uma reação de acetilação e produto VDM-4C (3,0 mg). Os dos espectrométricos de RMN ¹H, RMN ¹³C, DEPT, I.V. e E.M., revelaram uma mistura de glicosídeos tendo como principais componentes VDM-1 e um derivado

sacarose (VDM-4C). Foram feitas placas em camada delgada comparativa para VDM-1-AC e outros carboidratos (Tabela 5).

2.4. Reações de Obtenção de Derivados

2.4.1. Acetilação da VDM-1 e VDM-4

As substâncias VDM-1 (100 mg) e VDM-4 (42 mg) foram dissolvidas, em reações separadas, em anidrido acético (1,0 ml) e piridina (1,0 ml) e mantida em repouso durante 24 horas. Adicionou-se água destilada gelada a cada solução e extraiu-se com clorofórmio, três vezes (10,0 ml) e três vezes com 5 ml de HCl (10%). Após secagem do material, separadamente obteve-se respectivamente 80mg (80%) de material sólido correspondente ao produto acetilado VDM1-Ac e 30 mg (75%) de material pastoso correspondente ao produto acetilado VDM4-Ac.

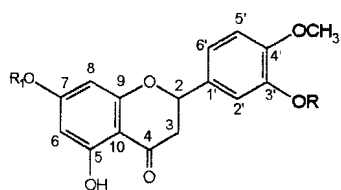
2.4.2. Hidrólise de VDM1

A substância VDM1 (100 mg) foi dissolvida em material (10 ml) e ácido clorídrico (10 ml) e mantido sob refluxo durante 3 horas. Após resfriamento da solução adicionou-se água destilada gelada e 10 ml de clorofórmio, a solução clorofórmica foi submetida a uma coluna filtrante, obtendo-se 30 mg do produto hidrolisado VDM1-Hid. A solução aquosa foi submetida à secagem e

posteriormente foi feito um cromatograma com cromatografia de camada fina com 5% de acetato de sódio e revelado em uma solução de difenilamina (45ml em EtOH) + anilina (45ml em EtOH) + ácido fosfórico concentrado (5:4:1) tendo como eluente o AcOEt-isopropanol-água (35:39:26).

CAPÍTULO 3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Substâncias Isoladas de *Vernonia diffusa*



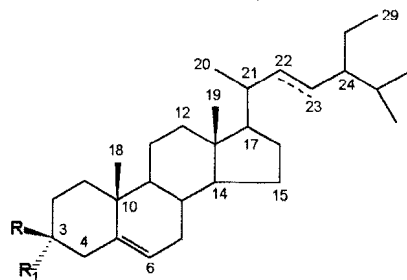
(VDM-1) Ia: R₂ = H, R₁ = Rut

(VDM-1-Ac) Ia: R₂ = Ac, R₁ = Rut

(VDM-2) II: R = CH₃, R₁ = Rut, R₂ = H

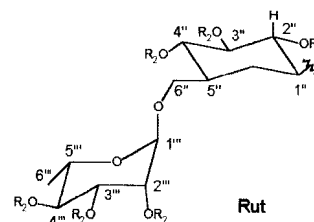
(VDM-1) (Hid.) III: R = R₁ = H

(VDM-1) (Hid) IIIa: R = R₁ = Ac

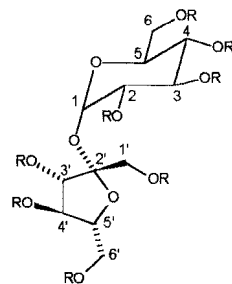


(VDD-1) V: R₁ = H, R = OH

VI: R₁ = H, R = OH, Δ^{22,23}



Rut



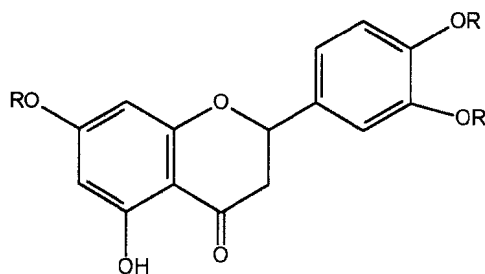
VDM-4 IV: R = H

(Sacarose)

IVa: R = Ac

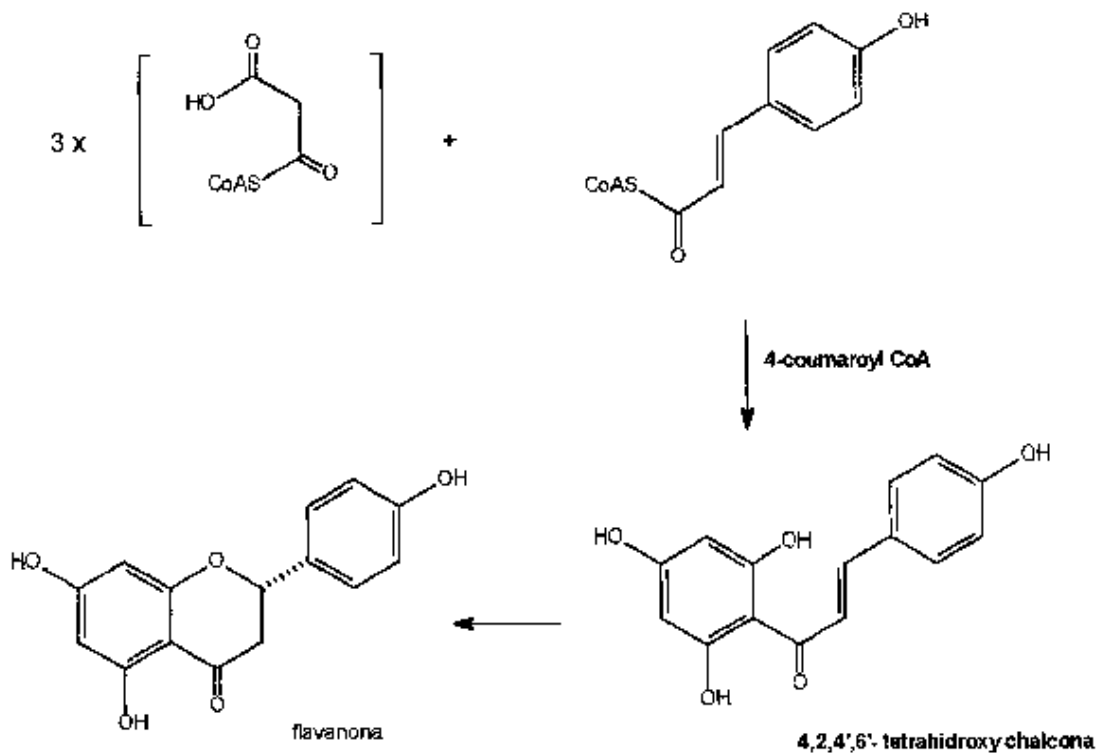
3.2. Biossíntese de flavonóides

Na classe dos flavonóides encontram-se as flavanonas, as flavononas e as antocianinas entre outras. Estes compostos possuem uma estrutura básica comum C₆-C₃-C₆. A literatura sugere que o esqueleto é derivado de uma unidade C₆ -C₃ e uma unidade C₆ como é mostrado no exemplo da flavanona abaixo:

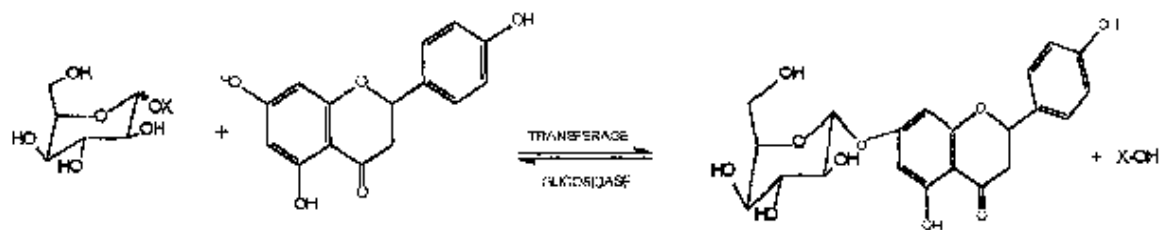


C₆ - C₃ - C₆

Segundo Brah e Denvan (1953) a biossíntese do resorcinol e derivados do floroglucinol incluindo flavonóides, inicia-se com um poliacetato onde um intermediário policetoácido é formado, através da adição de três unidades de acetato, que com uma unidade de ácido hidroxicinâmico produz o triacetato-ácido formando uma chalcona, que é um intermediário central para a formação dos flavonóides.



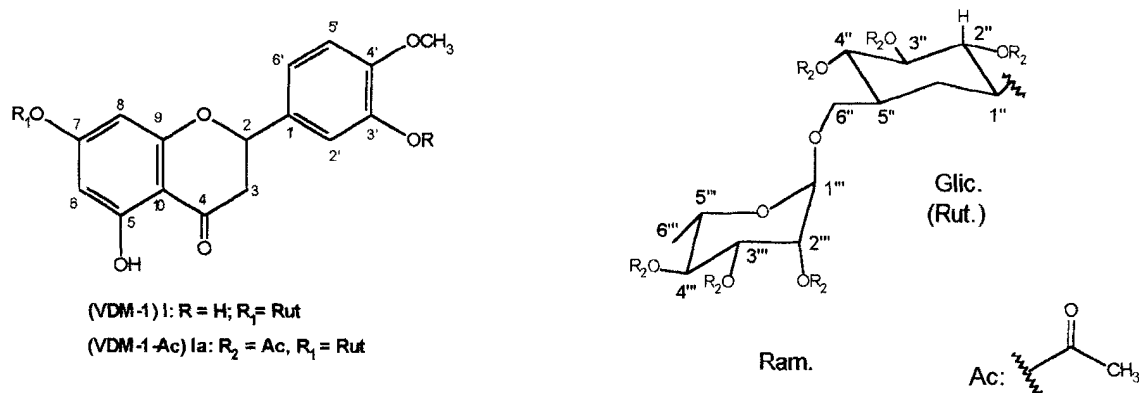
3.2.1. Mecanismos de glicosilação de flavonóides



Quimicamente os metabólitos especiais glicosilados diferem das agliconas livres em dois fatores: a) são mais hidrolisados, b) possuem reatividade química.

3.3. Determinação Estrutural das Substâncias Isoladas de *Vernonia diffusa*

3.3.1. Identificação da substância (I)



Análise dos espectros no IV (**Figura 5**) da substância VDM-1 e do derivado acetilado (**Figura 7**) permitiu as atribuições descritas na **Tabela 7**.

Tabela 7: Interpretação dos espectros no I.V. da substância VDM-1 e do derivado acetilado VDM1-Ac (**Figura 5**)

ν_{max} VKBr (cm ⁻¹)		Grupos funcionais
VDM1	VDM1-Ac	
3476	3450	ν -OH
2917	2950	ν C-H
	1740	ν C=O (acetato)
1648		ν C=O (conjugada)
1607, 1521	1600, 1500, 1450	ν C=C (aromática)
1277, 1205	1250	ν C-O (éter)

Os dados dos espectros de RMN ^{13}C de **I** obtidos com PND e DEPT Figura 12 e 13 ($\theta = 90^\circ$ e $\theta = 135^\circ$) foram comparados e por diferença identificaram-se oito sinais de carbono sp^2 quaternários [δ_{C} : 197,14 (s), 165,16(s), 162,58 (s), 146,49 (s), 148,02 (s), 103,38 (s), 130,12 (s)]; dezesseis metínicos [cinco sp^2 ; δ_{C} : 96,44, 95,69, 114,20, 112,01 e 118,06, onze CH sp^2 ; δ_{C} : 78,51, 99,47, 72,13, 75,58, 69,64, 76,32, 100,56, 70,36, 70,76, 73,04, 68,40], dois sp^3 metilênicos [δ_{CH_2} : 42,11, 66,15] e dois metílicos [δ_{CH_3} : 17,92 e 55,72].

O espectro 2D de interação a uma ligação ($^1J_{\text{CH}}$) de **I** revelou interação entre os sinais dos carbonos 96,44 e 95,69 com os prótons aromáticos protegidos que absorvem 6,13 (sl). Estes dados e o sinal em 197,14 no espectro PND, corresponde a carbonila conjugada, e em ponte com o hidrogênio representado pelo sinal em 12,3 ppm presente no espectro de RMN ^1H (**Figura 11**) permitiram sugerir o anel A de flavonóide.

O espectro de RMN 2D ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY, $^1J_{\text{CH}}$) (**Figura 6**) mostrou sinais de interação entre o CH_2 (42,11) com os prótons δ_{H} 2,75 (dl; J 17,6) e 3,4 (m). Estes dados e os sinais de carbono quaternários oxigenados aliados aos dados citados acima estão de acordo com a estrutura de uma flavanona. O anel B (dioxigenado) da flavanona foi identificado através de sinais em δ 6,92 (dl) e 6,90 (m) no espectro de RMN ^1H que corresponde a três prótons aromáticos. Os sinais δ_{C} : 114,2; 112,01 e 118,0; 146,49 e 140,02 presentes no espectro de RMN ^{13}C (**Figura 10, 11 e 13**) (**Tabela 8**) estão de acordo com o anel hidroximetoxibenzeno. A posição da metoxila no carbono 4' foi definida através do NOE

(**Figura 16**) observado sobre o dubleto em 6,92 (7%) do H-5' do derivado **la** com irradiação na frequência dos prótons metoxílicos e uma análise de espectro 2D- $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY (**Figura 10, 16**) (**Tabela 8**).

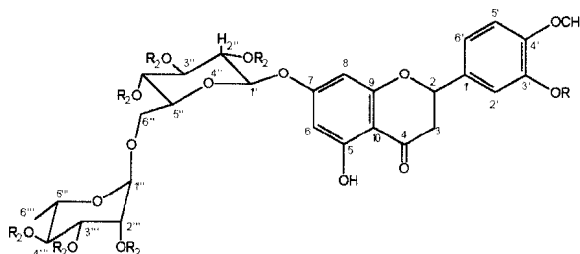
Os sinais de CH carbinólicos restantes e os sinais de δ_{CH_2} 66,15 ppm e 17,92 ppm estão de acordo com duas unidades de carboidratos ligados entre si: ramnose-1-0-6 glicose. O sinal 97,47 (que está ligada ao próton 4,97 (dl-J 5,8 Hz, H-1''', acoplamento ax/eq) corresponde ao C-1 da ramnose. O espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ C-COSY (**Figura 6**) com interação a uma ligação mostraram sinais. E o espectro 2D $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (**Figura 15**) permitiram definir as frequências dos prótons dos carboidratos (**Tabela 8**).

O espectro no IV (**Figura 7**) (**Tabela 7**) de **la** apresentaram sinais compatíveis com a presença da função álcool na substância original. O deslocamento paramagnético dos H-2' e 6' no derivado acetilado **la** (**Figura 8**) justificam a localização do grupo HO em 3'. O valor dos deslocamentos químicos do C-6 e C-8 (**Tabela 9**) estão de acordo com a atenuação do efeito de proteção do HO em 5' pelo grupo acetato (**Tabela 6**). Com a localização dos grupos HO em 5 e 3' resta a posição 7 para sustentar o carboidrato.

O espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY) (**Figura 15**) revelou as interações assinaladas na **Tabela 9** confirmando as atribuições deduzidas do espectro 2D ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY) (**Figura 14**).

Os espectros de RMN ^1H (**Figura 8**) e ^{13}C (PND e DEPT), (**Figura 9**) de **1a** apresentam sinais de outros carbonos quaternários sp^2 [δ_{C} : 169,90, 169,20 169,10, 168,0 ppm] e sinais de carbonos metílicos [δ_{CH} : 22,3, 22,7, 20,7, 20,5 e 20,4) adicionais que correspondem aos grupos acetil incorporados. A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos e hidrogênios usando o espectro 2D ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY, J_{CH}) (**Figura 14**) confirmam as atribuições da **Tabela 9**.

Tabela 8: Dados de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) em DMSO- d_6 de **I** obtidos com experimentos 1D e 2D comparados com os δ_{C} da Literatura [256]

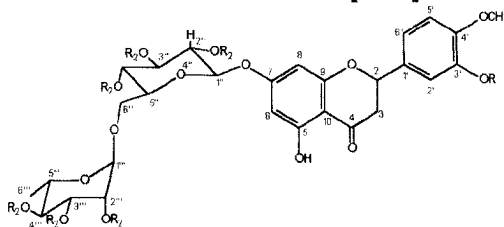


C	δ_{C}	δ_{H} [multi, J(Hz)] $^1J_{\text{CH}}$ ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY)	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY		
			$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$	[8]
2	78,5	5,50 (dd,)			78,4
3	42,1	2,75 (dl; 15,6; 3,22 (m)			42,0
4	197,1				197,7
5	162,6		H-6; HO-5		163,0
6	96,4	6,13 (s)			96,7
7	165,2				165,2
8	95,7	6,13 (s)	H-6/8		95,8
9	163,1				162,2
10	103,4			H-6/9	103,5
1'	130,1		H-2', 6'	H-5'	131,2
2'	114,2	6,92 (sl)			114,3

Continua Tabela 8

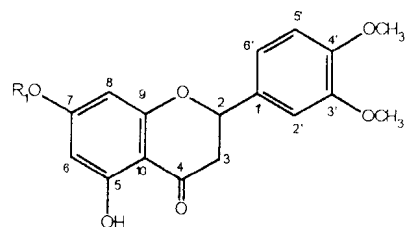
3'	146,5		H-2'	H-5'	146,7
4'	148,0			OCH ₃	148,7
5'	112,0	6,92 (sl)			112,7
6'	118,0	6,92 (sl)			117,8
OCH ₃	55,7	3,76 (s)			
H-O-3	-	9,13 (s)			
H-O-5	-	12,02 (s)			
1"	99,5	4,9 (s; 5.8)			99,8
2"	72,13	3,2			73,3
3"	78,6	3,5 ^a			76,6
4"	69,6	3,4 ^a			69,9
5"	76,3	3,3 ^a			75,8
6"	66,2	3,7 e 3,4 (m)			66,4
1'''	100,7	4,5 (sl)			100,7
2'''	70,4	3,5 ^a			70,6
3'''	70,3	3,6 ^a			71,0
4'''	73,0	3,2 ^a			72,4
5'''	68,4	3,1 ^a			68,6
6'''	17,9	1,07 (d; 5,6)			18,2

Tabela 9: Dados de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) em DMSO- d_6 do derivado acetilado **1a** incluindo experimento 2D ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY) comparado com valores da literatura [256]

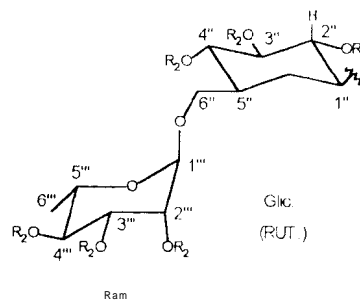


C	δ_{C}	δ_{H} (mult., J, (Hz), $^1J_{\text{CH}}$)	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY	[8]
2	78,8	5,34 (10,3; 3,1 Hz)	H-3ax	74,6
3	44,4	2,92 (dd; 18,6 e 10,0); 2,2 (dd; 18,6; 3,1 Hz)	H-3eq H-3ax	44,7
4	188,5	-		187,8
5	161,8	-		160,5
6	105,8	6,24 (d; 2,2 Hz)	H-8	98,1
7	163,5	-		169,7
8	102,1	6,40 (d; 2,2 Hz)	H-6	98,0
9	151,8	-		162,5
10	109,5	-		106,2
1'	130,7	-		137,8
2'	121,0	7,1 (sl)		125,9
3'	161,2	-		128,8
4'	140,0	-		128,7
5'	112,4	6,92 (s; 8,0 Hz)	H-6'	128,8
6'	124,7	7,22(m)	H-5'	125,9
1''	97,5	5,18		105,7
2''	69,2	4,95 (dd; 9,8; 9,8 Hz)		73,9
3''	72,3	5,22		76,4
4''	68,6	5,12	H-5''	68,2
5''	73,2	3,8	H-4''	75,6
6''	66,4	3,6		61,7
1'''	97,9	4,59 (sl)	H-2'''	102,2
2'''	70,8	5,10	H-1'''	69,8
3'''	68,9	5,18		70,7
4'''	70,8	5,18	H-5'''	72,1
5'''	66,5	3,9	H-6'''; H-4'''	66,1
6'''	17,5	1,1 (d; 6,0 Hz)	H-5'''	17,4
OCH ₃	55,8	3,9 (s)		
-O-C=O	179-169,0	-		
CH ₃	20,1-20,4	1,9-2,1; 2,3 (ACO-5'); 2,26 (ACO-3')	H-5'''	

3.3.2. Identificação da substância (II)

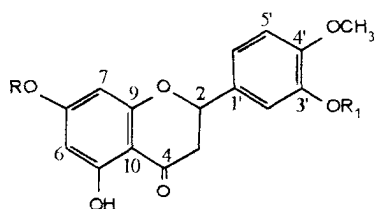


(VDM-2) II: $R_1 = \text{Rut}$, $R_2 = \text{H}$



Uma fração obtida do fracionamento do extrato metanólico e cristalizado em metanol + acetato de etila foi submetida a hidrólise ácida e obteve-se a aglicona e uma mistura de carboidratos. Os componentes da mistura de carboidratos foram identificados como glicose e raminose através de comparação com amostra autêntica usando cromatografia em camada fina em fase reversa.

Tabela 10: Dados espectrométricos da aglicona de **II** comparados com os dados de RMN ^{13}C da aglicona **III** [256]



(VDM-2) **II**: R=Rut; R₁=CH₃

Aglicona **II**: R=H, R₁=CH₃
(homoesperetina)

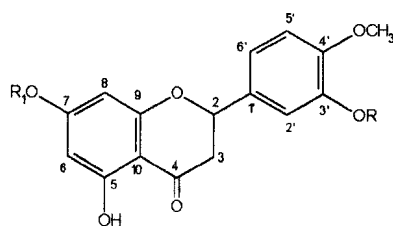
III: R=R₁=H (esperetina)

C	(II) δ_c	δ_H	(I) δ_c
2	78,8	5,4 (dl; 12,0)	78,6
3	42,9	3,06 (dd; J 14,0 e 12,0 Hz) 2,76 (dd; J 14 e 3,0 Hz)	42,5
4	195,9	-	197,1
5	163,0	-	163,1
6	95,6	5,9 (sl)	96,4
7	165,6	-	165,2
8	96,7	5,9 (sl)	95,6
9	163,5	-	162,6
10		-	103,4
1'	130,0	-	130,9
2'	110,6	6,96 (s)	114,2
3'	146,9	-	148,0
4'	145,7	-	146,1
5'	112,7	6,989 (d; 8,0 Hz)	112,0
6'	118,2	6,989 (d; 8,0 Hz)	118,0
OCH ₃	55,9	3,84	55,7
OCH ₃	55,9	3,81	
H-O-7	-	7,9 (sl)	
H-O-5	-	-	

A aglicona foi identificada como a 3',4'-dimetil eriodictiolo (5,7-dihidroxi 3', 4'-dimetoxi-flavanona). Esta identificação foi realizada através da

análise dos dados espectrométricos de RMN ^1H (200 MHz) (**Figura 21**) e RMN ^{13}C (PND) (**Figura 18**) (**Tabela 10**) e o modelo da literatura [256].

3.3.3. Identificação da aglicona III



(VDM-1) (H) III: R = R₁ = H

(VDM-1(H) IIIa): R = R₁ = Ac

A substância **I** foi submetida a hidrólise e forneceu uma mistura de carboidratos cujos componentes foram confirmados através de comparação com padrões usando cromatografia em camada fina (vide parte experimental).

Tabela 11: Deslocamento químico de ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) da aglicona **III** e do derivado acetilado **III-a**

C	III	IIIa	
	δ_{H} (D_3CCOCD_3)	δ_{C}	δ_{H}
2	5,4 (dd; 12,4; 2,2 Hz)	78,6	5,28 (dd)
3	2,73 (dd; 18,0; 2,2)	44,7	2,60 (dd)
			2,91 (dd)
4		189,0	-
5		162,3	-
6	5,94 (sl)	101,8	6,16 (sl)
7		163,0	-
8	5,95 (sl)	105,5	6,19 (sl)
9	-	161,0	-
10	-	-	-
1'	-	130,9	-
2'	6,97 (s)	121,0	7,24 (sl)
3'	-	144,9	-
4'	-	144,1	-
5'	6,97	112,4	6,92 (d)
6'	7,03	125,0	7,16 (dd)
OCH ₃	3,85	56,0	3,82 (s)
O-H	7,8; 12,2 (s)	-	-
OC=O	-	173,7	-
CH ₃	-	21,2; 20,6	2,35; 2,33

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 17**), possui sinais que estão de acordo com a estrutura da flavanona proposta (**III**) (**Tabela 11**).

Os espectros de RMN de ^1H (**Figura 20**) e ^{13}C (PND) (**Figura 19**) do derivado acetilado da aglicona (**IIIa**) permitiu confirmar a estrutura da aglicona de **I** (**Tabela 10**) e fazer as atribuições dos deslocamentos químicos de prótons e carbono-13 da 5,7,3'(OAc)₃-4'-OCH₃-eridictiol não encontrado na literatura.

3.3.4. Identificação da substância (IV)

A substância **IV** foi identificada como componente de uma mistura com **I**. A presença de dois compostos foi revelada por cromatografia em camada delgada analítica. O espectro de RMN ^1H (**Fig. 22 e 25**) permitiu identificar o número de carbonos quaternários, metilênicos, metínicos e metílicos da mistura **IV-a** (**Tabela 12**).

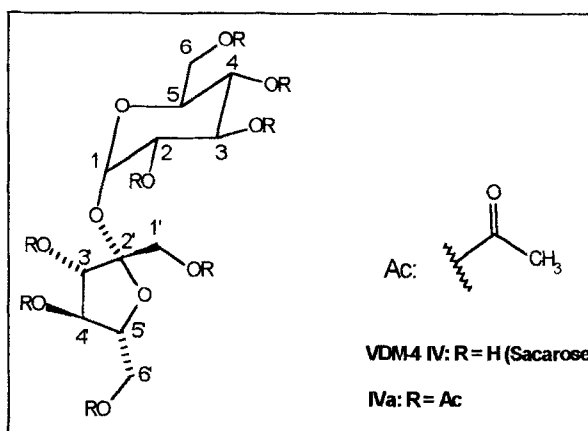
T

de RMN ^{13}C de IV [252] [253]

C	CH	CH ₂		CH ₃	
[188,5]	[124,9]	[80,5]	[69,2]	[66,4]	[56,0]
[161,7]	[121,1]	[79,5]	[68,9]	[62,8]	[21,6]
[138,0]	[115,0]	[78,4]	[68,6]	[61,8]	[21,0]
[130,0]	[112,4]	[76,1]	[68,5]	[61,5]	[20,7]
[140,0]	105,8]	[74,9]	[68,3]	[44,5]	[20,6]
[170,0]	[102,1]	[74,2]	[68,2]		[20,5]
[169,8]	[98,0]	[73,2]	[68,1]		[20,4]
[169,3]	[97,5]	[73,1]	[67,9]		[17,2]
[169,1]		[72,4]			
[109,5]		[70,85]			
[107,9]		[70,80]			

A substância **IV** trata-se de uma mistura à qual foi possível detectar, a hesperidina pelos sinais que estão no [] presente no espectro. Os dados restantes possibilitaram identificar a sacarose, como o outro componente da mistura.

Com a análise por cromatografia em camada fina verificou-se que nesta mistura havia a hesperidina acetilada e um outro componente. A identificação dos sinais δ_C , δ_{CH} , δ_{CH_2} e δ_{CH_3} da hesperidina-Ac (**1a**) permitiu relacionar os sinais restantes e comparar com modelos da literatura. A diferença de intensidade entre os sinais de **1a** e o restante permitiu propor para o componente adicional a estrutura de um carboidrato livre contendo três carbonos

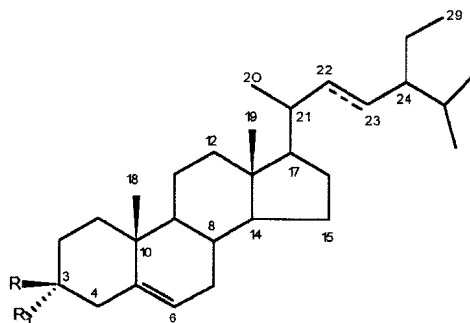


metilênicos e um quaternário. Levando em consideração que os deslocamentos químicos dos CH_2 (δ_C 62,8; 61,8; 61,5) são de álcool primário e um C (δ_C : 107,9 ppm) anomérico, fez-se comparação com os deslocamentos químicos dos prótons e carbonos (**Figura 23 e 24**) do octa-o-acetil sacarose registrados na literatura [252] [253] (**Tabela 13**). Esta comparação permitiu identificar a presença deste carboidrato na mistura (**Figura 25**). O sinal de estiramento da carbonila no IV max. 1.740 (F); 1220, 1100 cm^{-1} (**Figura 26**) estão de acordo com estes dados da sacarose [255]. (**Tabela 13**)

Tabela 13: Comparação dos deslocamentos químicos da IV - Ac com valores registrados na literatura para a sacarose-octoacetato [252] [253]

	IV - Ac		Sacarose	
	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
1"	92	5,85 (d, 5Hz)	9,8	5,5 (d, 5,0)
2"	72	5,0 (dd, 10,0; 5,0)	72,4	4,96 (m)
3"	71	5,75 (t; 10,0)	68,3	4,8 (m)
4"	68	5,25 (t; 10,0)	68,1	5,22 (t; 10,0)
5"	69	4,4 (m)	68,2	4,2 (m)
6"	63	4,3	68,8	4,2 (m)
1'''	61	4,3	61,5	4,5 (m)
2'''	105	-	107,9	-
3'''	76	5,65 (d; 5,0)	76,1	5,3 (m)
4'''	75	5,5 (t; 5,0)	74,9	5,0 (m)
5'''	80	4,2 (m)	80,5	4,2 (m)
6'''	62	4,3 (m)	61,8	4,2 (m)
O-C=O			170-169	-
CH ₃			21,0-20,4	1,89-1,78 (s)

3.3.5. Identificação da substância V e VI



(VDD-1) V: R₁ = H, R = OH
 VI: R₁ = H, R = OH, Δ^{22,23}

A mistura de esteróides **V** + **VI** foi identificada através dos sinais presentes no espectro de RMN ¹H (**Figura 27**) em δ_H: 0,67 (s), 0,69 (s), 1,0 (s) e 0,76 -0,93 ppm (m) correspondentes a absorção de grupos metílicos de esteróides, de um multipeto em δ_H: 3,49 (H-3), além de sinais em δ_H: 5,10 (H-22 e H-23, **V**) e δ_H: 5,3 [(d; 5,2 Hz, H-6 (**V** e **VI**)), correspondentes aos prótons olefínicos. Estes dados, aliados a análise do espectro de RMN ¹³C (**Figura 28**) da mistura e comparação com os dados da literatura [254] permitiu propor as estruturas do sitosterol (**V**) e do estigmasterol (**VI**). As percentagens aproximadas dos dois componentes na mistura foram calculados com base na integração dos sinais correspondentes ao H-22-23 (intensidade relativa: 1.10, **VI**). A metade de 1,10 (0,55) representa um próton da molécula do estigmasterol (**VI**). Subtraindo-se este valor 0,55 de 1,00 (H-6 de **V** + **VI**) obteve-se a intensidade 0,45 correspondente a um próton da molécula de **V**, permitiu deduzir que a mistura contém 45% de sitosterol (**V**) e 55% de estigmasterol (**VI**) (**Tabela 14**).

Tabela 14: Deslocamentos químicos dos carbonos de V e VI comparados com os padrões da literatura [254]

C	δ_c		δ_c	
	<u>sitost.</u>	+ <u>estigm.</u>	<u>V.</u>	+ <u>VI</u>
1		37,25		37,2
2		31,64		33,8
3		71,81		71,8
4		42,24		42,1
5		140,73		140,6
6		121,72		121,7
7		31,84		31,4
8		31,04		31,8
9		50,12	50,05	50,2
10		36,40		36,4
11		21,08		21,0
12	39,78	39,68		39,6
13		42,24		42,1
14	56,75	56,87	56,7	55,9
15	24,30	24,38	24,3	24,4
16		28,24		28,2
17	56,05	55,93	56,7	55,9
18		11,87		11,8
19		19,38		19,4
20	36,16	40,50	36,1	40,5
21	19,03	21,20	19,0	21,0
22	33,94	138,40	33,8	138,3
23	34,12	129,27	39,6	129,2
24	45,83	51,23	45,7	51,2
25	26,03	31,84	25,9	31,8
26	18,76	19,0	18,8	19,3
27	19,81	19,0	19,8	18,9
28	23,06	25,42	22,9	25,4
29	11,99	12,77	11,9	12,2

4- CONCLUSÃO

- 1) A espécie *Vernonia diffusa* possui glicosil-flavonóides como seus metabólitos especiais majoritários.
- 2) A madeira desta espécie é rica em hesperidina.
- 3) A hesperidina e a sacarose estão sendo identificadas pela primeira vez no gênero *Vernonia*. A 3'-metil-hesperidina está sendo citada pela primeira vez na literatura.
- 4) As atividades farmacológicas da hesperidina citadas na literatura revelam a importância de *V. diffusa* como mais uma fonte natural desta substância.
- 5) A hesperidina serviu como exemplo de aplicação de técnicas modernas de RMN para determinação estrutural.
- 6) Apesar da grande maioria das *Vernonias* produzirem substâncias da classe das lactonas sesquiterpênicas a *V. diffusa* foge a regra.

5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Michael, G. B.; Hitchman, S. P.; Mann, John; Lopes, J. L.C.; *J. Chem. Commun*; **1980**, (17), 802-3
02. Bohlmann, F.; Mahanta, P.; Dutra, L. N.; *Phytochemistry*, **1979**, 18(2), 289-91
03. Gomes, C. D.; Rivera, A. V.; Eldrys, R. de G.; Brigita, V. V.; Triana, J. *Acta Crystallogr. ,Sect C: Cryst. Struct. Commun.* **1987**, C43 (11), 2216-18
04. Warning ,U.; Jakupovik, J.; Bohlmann, F.; Jones, S.B.; *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, (5), 467-8
05. Kiesel, Wanda; *Pol. 99*, 398(CL. CD7 D307/77), 15 Nov. **1978**, *Appl.* 183, 811, 06 Oct. **1975**; 2pp
06. Kiesel, Wanda; *Pol J. Pharmacol. Pharm.* **1975**, 27(3), 339-43
07. Kiesel, Wanda; *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1975**, 27(4), 461-7
08. Cio, H.; Isobe, M.; Kawai, T. and Goto, T.; *J. of the Amer. Chem. Soc.*, **1979**, 101|20|, 607-81.

09. Bruneton, J.; *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*, Laoisier Tec & Doc., N.Y., 3nd Ed, **1995**, 501.
10. Braz-Filho, R.; *Química de Produtos Naturais: Importância, Interdisciplinaridade, Dificuldades e Perspectivas. A Peregrinação de um Pacatubano*, *Química Nova*, **1994**, 17[5], 405.
11. Hu, C-Q; Chen, K.; Shi, Q.; Kilkuskie, R. E.; Cheng, Y.-C.; Lee, K.-H.; *J. Nat. Prod.*, **1994**, 57, 42.
12. Laekeman, G. M.; Mertens, J.; Totte, J.; Bult, H.; Vlietinck, A.J.; Herman, A.G.; *J.Nat. Prod.* **1983**, 46(2), 161-9
13. EL-Emary, N. A.; Attic, A. A.; *Barr. Pharm. Sci. Assuit. Univ.* **1990**, 13(1), 73
14. Oligashi, H.; Jisaka, M.; Takagaki, T.; Nozaki, H.; Tada, T.; Huffman, M. A.; Nishida, T.; Kaji, M.; Koshimisu, K.; *Agric. Biol. Chem.* **1991**, 55(4), 1201-3
15. Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Karin, A.; Werner, D.; *J. Org. Chem.* **1969**, 34(12), 3908-11
16. Kupchan, S. M.; Hemingway, Richard, J.; Werner, D.; Karim, A. M. C.; Phail, A. T.; Sim, G. A.; *J. Ame.r Soc.* **1968**, 90(13), 3596-7
17. Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Werner, D.; Karim, A.; *J. Org. Chem.* **1969**, 34(12), 3903-8
18. Mompom, C. R.; Bernard, P.; Massiot, G.; Toubiana, R.; *Hebd. Acad. Sci, Ser C* **1971**, 279(22), 907-9

19. Bohlmann, F.; Zdero, C.; King, R. M.; Robson, H.; *Phytochemistry* **1983**, 22(12), 2863-4
20. Bohlmann, F.; Schedges, C. L.; Mishra, L. N.; Jakupovic, J.; *Phytochemistry* **1984**, 23(8), 1795-8
21. Kenji, G. M.; Nakajima, S.; Baba, N.; Iwasa, J.; *Chem. Express* **1991**, 6(3), 233-6
22. Jakupovic, J.; Bernerjek, S.; Castro, V.; Bohlmann, F.; Schuster, A.; Hsontshi, J. D.; Keeley, S.; *Phytochemistry*, **1986**, 25(6), 1359-64.
23. Martinez, V.M.; Senchez, F. A.; Lopez, B. G.; Joseph-Nathan, P.; *Naturforsch C. Biosc.* **1986**, 41(11-12), 1119-20
24. Bardon, A.; Catalan, C. A. N.; Gutierrez, A. B.; Herz, W.; *Phytochemistry* **1990**, 20(1), 313-15
25. Mompom, B.; Ho, Chi-Man; Toubiana, R.; *C. R. Acad Sci, Ser.C* **1973**, 276(26), 1799-801
26. Mompon, B.; Toubiana, R.; *Tetrahedron* **1976**, 32(21), 2545-8
27. McPhail, .M.T.; Meller, R. W.; Mompon, B.; Toubiana, R.; *Tetrahedron Lett* **1975**(43), 3675-6
28. Michx, N.; Nand, K.; *Spectrosc. Lett* **1977**, 10(12), 991-1000
29. Michx, N., Nand, K. ; *Spectrosc. Lett* **1978**, 11(4), 267-73
30. Michx, N., Nand, K.; *Can. J. Pharm. Sci* **1979**, 14(2), 33-5
31. Narain, N.; Nand, K.; *Spectrsc Lett* **1976**, 9(12), 865-75

32. Narain, N.; Nand, K.; *J. Chem. Soc Perkin Trans 1* **1977**, (9), 1018-20
33. Padolina, W. G.; Natkani, N., Yoshioka, H.; Mabry, T. J.; Monti, S. A.;
Phytochemistry **1974**, 13(10), 2225-9
34. Toubiana, Raoul; Toubiana, Marie J.; Das, B.; *C.R. Acad. Sci Ser C* **1970**,
270(11), 1033-5
35. Toubiana, M. R.; Toubiana, M. J.; Das, B.; *Tetrahedron Lett* **1972**, (3), 207-10
36. Gershnzon, J.; Pfeil, R. M.; Lui, Y. L.; Mabry, T. J.; Turner, B.L.;
Phytochemistry **1984**/23(4), 777-80
37. Bohlmann, F.; Singh, P.; Borthakur, N.; Jakupovic, J.; *Phytochemistry* **1981**,
20(10), 2379-82
38. Toubiana, R.; Mompon, B.; Ho, Chi-Man; Toubiana, M. J.; *Phytochemistry*
1975, 47(5), 865-7
39. Toubiana, R.; Mompon, B.; Ho, Chi-Man; Toubiana, M. J.; *Phytochemistry*
1975, 14(5), 775-8
40. Mishra, T. N.; Singh, R. S.; Upadhyay, J.; Srivastava, R.; *J. Nat. Prod.* **1984**,
47(5), 865-7
41. Mishra, T. N.; Singh, R. S.; Upadhyay, J.; Srivastava, R.; *Phytochemistry* **1984**,
23(2), 415-7
42. Bohlmann, F.; Wallmeyer, M.; Jakupovic, J.; *Phytochemistry*, **1982**, 21(6),
1445-7

43. Betkouski, M.; Mabry, T. J.; Adams, T. W.; Watson, W. H.; Jones, S. B. Jr.
Rev.Latinoam.Quim. **1976**, 763(4), 111-13
44. Tiwari, K. C.; Yadava, B. B. L.; *Acta Phytother.* **1972**, 19(4), 103-9
45. Asaka, Y.; Kubota, T.; Kulkarmi, A. B.; *Phytochemistry* **1977**, 16(11), 1838-9
46. Frost, D. J.; Ward, John. P.; *Reel Trav.Chim. Pays-bas* **1970**, 89(2), 286-92
47. Zdero, C.; Bohlmann, F.; Mungai, G. M.; *Phytochemistry* **1990**, 29(11), 3668-9
48. Catalan, C. A. N.; Legname, P. R.; Crist, B. V.; De Iglesias, D. I. A.;
Phytochemistry **1985**, 24(9), 2113-15
49. Tully, L. E; Carson, M. S; McMurry, J. B.; *Tetrahedron Lett* **1987**, 28(47); 5925
50. Bohlmann, F.; Singh, P.; Borthakur, W.; Jakupovic, J.; *Phytochemistry* **1981**,
20(10), 2379-82
51. Bohlmann, F.; Gupta, R.; Jakupovic, J.; King, R. M.; Robinson, H.; *Liebigs Ann
Chem.* **1980**, (11), 1904-6
52. Dominguez, X. A.; Cano, G.; Sanchez, H.; Elazquez, G.; Ellmanuerer, E.
Jakupovic, J.; *J. Nat. Prod.* **1986**, 49(4), 704-5
53. Bohlmann, F. ;Zdero, C.; *Phytochemistry* **1977**, 16(6), 778-9
54. Bohlmann, F.; Mueler, L.; Gupta, R.; King, R. M.; Robinson, H.; *Phytochemistry*
1981, 20(9), 2233-7
55. Betkouski, M.; Mabry, T. J.; Taylor, I. F. Jr; Watson, W. H.; *Rev.
Latinoam.Quim.* **1975**, 6(4), 191-5
56. Bohlmann, F.; Zdero, C.; *Rev.Latino Am. Quim.* **1988**, 19(2), 63-5

57. Bardon, A.; Catalan, C. A. N.; Gutierrez, A. B.; Herz, W.; *Phytochemistry*, **1988**, 27(8), 2691-4
58. Mabry, T. J.; Abdel-Baset, Z.; Padolina, W. G.; Jones, J. R. S. B. S.; *Biochemyst. Ecol.*, **1975**, (2), 185
59. Jakupovic, J.; Schmeda, H. G.; Schuster, A.; Zdero, C.; Bohlmann, F.; King, R. M.; Robinson, H.; Pickard, J.; *Phytochemistry* **1986**, 25(1), 145-58
60. Nestor, P. S.; *Rev Cubana Farm* **1984**, 18(3), 336-40
61. Budesinsk, M.; Souto, P.; Holub, M.; *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1994**, 59(4), 913-28
62. Perez, S.N.; Holub, M.; Budesinsky, M.; *Rev. Cubana Farm.* **1985**, 19(2), 319-22
63. Wollenweber, E.; Mann, K.; Hochwart, S.; Yatskievych, G.; *Phytochem. Bull* **1989**, 21(2), 19-231
64. Bohlmann, F.; Jakupovic, J.; Gupta, R. K.; King, R. M.; Robinson, H.; *Phytochemistry* **1981**, 20, 473-80
65. Rwangabo, P. C.; Laekeman, G.; Claves, M.; Totte, J.; Pieters, L.; Vande, B. D.; Vilietinck, A. J.; *Planta Med.* **1986**, 1986(6), 547-8
66. Chanco, G.; Herrera, C. L.; Balgos, N. S.; *Philippine J. Sci* **1976**, 105(1/2), 1-7
67. Igile, G. O.; Oleszeck, W.; Jurzysta, M.; Burd, S.; Fanfuso, M.; Fasanmade, A. A.; *J. Agr. Food. Chem.* **1994**, 42(11), 2445-8
68. Ganjian, I.; Kubo, I.; Fludzinski, P.; *Phytochemistry* **1983**, 22(11), 2525-29

69. Koshimizu, K.; Ohigashi, H.; Huffman, M. A.; *Physiol. Behavior* **1994**, *56*(6), 1209-16
70. Sayed, M. D.; Zaki, A. Y.; E. L. Merzabani, M. M.; Doss, S. L.; *J. Pharm. Sci.* **1982**, *20*, 229-39
71. Jiskam, M. Ohigashi, H.; Takagaki, T.; Nazaki, H.; Tada, T.; Hirota, M.; Irier, R.; Huffman, M. A.; Nishida, T.; Kajie, M.; Koshimizu, K.; *Tetrahedron* **1992**, *48*(4), 625
72. Jisaka, M.; Ohigashi, H.; Takegawa, K.; Hirota, M.; Irier, R.; Huffman, A.; Koshimizu, K.; *Phytochemistry* **1993**, *34*(2), 409-13
73. Kamperdick, C.; Beitmaier, E.; Von Radolff, M. A.; *J. Prakt. Chem/Chem-ZTG.*, **1992**, *334*(5), 425-8
74. Schmittmann, T.; Rotscheidt, K.; Breitmaier, E.; *J. Prakt Chem* **1992**, *336*(3), 225-32
75. Bohlmann, F.; Brindopke, G.; Rastogi, R. C.; *Phytochemistry* **1978**, *17*, 475-82
76. Budsinsky, M.; Le Viet, N. P.; Souto, N. P.; Daniewisky, W. M.; Warwzun, A.; Gumulka, M.; Vasickova, S.; Saman, D.; Drozd, B.; Grabarczyk, H.; Rychlewska, U.; Holub, M. *Collect Czech. Chem. Commun* **1989**, *54*(2), 473-86
77. Perez, S. N.; Holub, M.; Budesinsky, M.; *Rev. Cubana Farm.* **1984**, *18*(3), 332-5.
78. Fu, G. X.; Xu, Y. Z.; Rui, H. K.; Xin, X. J.; *Youfi Huaxue* **1986**, *1986*(5), 379-82

79. Toubiana, R.; Ho, C. M.; Mompom, B.; Toubiana, M. J.; Burlingame, A. L.; Wilson, D. M.; *Experientia* **1975**, *31*, 20
80. Keriko, J. M.; Nakajima, S.; Baba, N.; Isozaki, Y.; Ikeda, K.; Iwasa, J.; Karanja, P. N.; *Z. Naturforsch. Ser C* **1995**, *50(5/6)*, 455-8
81. De Ugaz, O. L.; Fort Aste, D.; *Biol. Soc. Quim. Peru* **1984**, *50(3)*, 258-61
82. Padolina, W. G.; Yoshioka, H.; Nakatani, N.; Mabry, T. J.; Monti, S. A.; Davis, R. E.; Cox, P.J.; Sim, G.A.; Watson, W.H.; Wu, I.B. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1161-70
83. Bohlmann, F.; Zdero, C.; *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2263-67
84. Agegaz, B. M.; Keige, A. W.; Diaz, J. D.; Herz, W.; *Phytochemistry* **1994**, *37(1)*, 191-6
85. Mistra, T. N.; Singh, R. S.; Upadhyay, J.; Srivastav, R. J. *Nat. Prod.*, **1984**, *47(2)*, 368-72
86. Wara, K. V.; Rao, K. V.; *J. Indian Chem. Soc.* **1962**, *39*, 749-52
87. Nair, A. G. R.; Gunasegaran, R.; Joshi, B. S.; *India J. Chem. SerB* **1982**, *21*, 979-80
88. Mistra, T. N.; Singh, R. S.; Srivastava, R.; Pandey, H. S.; Prasad, C. ;Singh, S.; *Planta Med* **1994**, *59(5)*, 458-60
89. Bardon, A.; Catalan, C. A. N.; Gutierrez, A. B.; Herz, W.; *Phytochemistry* **1988**, *27(9)*, 2989-90
90. Rustaiyan, A.; Nazarians, L.; *Fitoterapia* **1979**, *50*, 243-5

91. Bamda, D.; Balansard, G.; Maillard, C.; Gaytesorbier, A.; Bordon, G.; Dani, M.
Planta Med. Phytother. **1984**, *18*(3), 154-9
92. Gasquet, M.; Bamda, D.; Badadimian, A.; Balansard, G.; Timon David, P.; Mitzger, J.; *J. Med. Chem.* **1985**, *20*(2), 111-15
93. Zdero, C.; Bohlman, F.; Wasshausen, D. C.; Mungai, M.G.; *Phytochemistry*,
1991, *30*(12), 4025-8
94. King, B. L.; Jones, S. B. ; *Bull Torrey Club* **1982**, *109*, 279-86
95. Singh, R. K.; Singh, P.; Joshi, K. C.; *Fitoterapia* **1987**, *58*(2), 127-8
96. Subramanian, N. S.; Nagarjan, S.; *Curr Sci* **1981**, *50*, 811
97. MC Alarcon, B.V.; Lopes, J. L. C.; Herz, W.; *Planta Med.* **1990**, *56*(3), 271-73
98. Ponglux, D. C.; Wongseripatan, S.; Aimi, N.; Oya, N.; Hosokawa, H.;
Haginiwa, J.; Sakai, S. I.; *Chem. Pharm. Bull* **1992**, *40*(20), 553-5
99. Swanson, C. L.; Buchanan, R. A.; Otey, F. H.; *J. Appl. Polym. Sci* **1979**, *23*(3),
743-48
100. Artaud, J.; Latrides, M. C.; *Fitoterapia* **1990**, *61*(4), 378
101. Perdue JR, R. E.; Carlson, K. D.; Gilbert, M. G.; *Econ.Bot.* **1986**, *40*(1), 54-68
102. Jakupovic, J.; Baruch, R. N.; Chau Thi, T. V.; Bohlman, F.; Msonthi, J.
D.; Schmeda- Hirschmann, G.; *Planta Med.* **1985**, *1985*(5), 378-80
- 103.- Bohlman, F.; Ates, N.; Jakupovic, J.; *Phytochemistry* **1983**, *22*(5), 1159-62
104. Lleander, G. C.; *Diss. Abstr. Int B* **1969**, *29*, 2822

105. Rakotoarimanga, J. V.; Krebs, H. C.; Habermenhl, G.; Rasonaivo, P.; Ratsima-mang-Urverg, S; Rakoto-Ratsimamanga, A.; *Fitoterapia*, **1992**, 63(3), 271-72
106. Zdero, C.; Bohlman, F ; Mungai, G. M. *Phytochemistry*. **1991**, 30(8), 2653-54
107. Tschritzi, F.; Siems, K.; Jakupovic, J.; Bohlman, F.; Mungai, G. M.; *Phytochemistry*, **1991**, 30(11), 3808-9
108. Mungarulire, J.; *Herba Hunga*, **1991**, 29(3), 73-8
109. Maldonado, J. E.; Martinez, R.; Martinez, V. M.; *Rev.Latinoam. Quim* **1980**, 11, 58-9
110. Jakupovic, J.; Gage, D. A.; Bohlman, F.; Mabry, T. J.; *Phytochemistry* **1986**, 25(5), 1179-83
111. Krebs, H. C.; Rakotoraimanga, J. V.; Habermehl, C. G.; *Magn. Reson. Chem.*, **1990**, 28(2), 124-8
112. Catalan, C. N.; De Iglesias, D. A.; Kavka, J.; Sosa, V. E.; Herz, W.; *J. Nat Prod.* **1986**, 49(2), 351-3
113. Desai, H. K.; Gawad, D. H.; Joshi, B. S.; Parthasarathy, P .C.; Ravindranath, K. R.; Saindana, M. T.; Sidhaye, A. R.; Viswanathani, N.; *India J. Chem. Ser B* **1977**, 15(3), 291-3
114. Bardon, A.; Kamiya, N. I.; De Ponce de Leon, C. A.; Catalan, C. A.; Diaz, J.I.G.; Herz, W.; *Phytochemistry* **1992**, 31(2), 609-13

115. Bezanger-Beauqueshe, L.; Debray, M.; Pinkas, M.; Trotin, F.; *CR. Acad. Sci Ser D* **1975**, *281*, 2025
116. Mungaruline, J.; Munabu, R. M.; Murasaki, C.; Eguchi, T.; Fujimoto, Y.; Kakinuma, K.; Kobaiashi, K.; Uramoto, M.; Ikekawa, N.; *Chem. Pharm. Bull*, **1993**, *41(2)*, 411-13
117. Kamanzi, K.; Raynaud, J.; Netien, G.; *Bull Trav. Soc. Pharm.*, **1976**, *20(1)*, 1
5
118. Jacobs, H.; Bunbury, M.; Mc Lean, S.; *J. Nat. Prod.*, **1986**, *49(6)*, 1164
119. Jakupovic, J.; Baruch, R. N.; Chau Thi, T. V.; Bohlman, F.; Msonthi, J. D.; Schmeda-Hirschmann, G.; *Planta Med.*, **1985**, *1985(5)*, 378-80
120. Bardon, A.; Torres, O. A.; *Essenze Deriv Agrum.*, **1986**, *56(3)*, 236-9
121. Zabel, V.; Watson, W. H.; Mabry, T. J.; Padolina, W. G.; *Acta Crystallogr Ser B*, **1980**, *36*, 3024-7
122. Mompom, B.; Toubiana, R.; *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2199
123. Tayler, I. F.; Watson, W. H.; Betkouski, M.; Padolina, W. G.; Mabry, T. J.; *Acta Cristaallogr. Ser B*, **1976**, *32*, 107
124. Bai, Y.; Lou, W.; Liu, Y. L.; *Chung TS Ao Yao*, **1985**, *16(12)*, 530-32
125. Siddiq, S. F.; Ahmad, F.; Siddiq, M. S.; Osman, S. M.; *J. Amer. Oil Chem. Soc.*, **1980**, *61(4)*, 798-800
126. Rustaiyan, A.; Niknejad, A.; Daniel, B.; Palmisano, G.; Jones, S.; *Fitoterapia* **1977**, *48*, 266

127. Amarasekara, A. S.; Weerasena, O. V. D. S. J.; Dchanayake, S. R.; Gottlib, H. E.; Cojocar, M.; *Fitoterapia*, 1994, 65(5), 477 B
128. Dert Marderosian, A. H.; *Drug Ther*, **1977**, 1977, 178-86
129. Tomimatsu, T.; Noriamtsu, M.; Yoneda, K.; *Shoyakugaku Zasshi* **1976**, 30, 190
130. Okuyama, T.; Sato, F.; Hiraga, Y.; Kobayashi, M.; *Meiji Yakka Daigaku Kenkyu Kiyo* **1976**, 6, 9
131. Dai, J. R.; Shi, D. W.; Zhang, H. C.; *Yao Hsueh Tung Pao*, **1983**, 187, 435
132. Xu, L.; Liu, A.; *Yaowu Fenxi Zazhi*, **1983**, 34, 203-6
133. Zhao, T.; Lu, M.; Yu, R.; *Nan-Ching Yao Hsueh Yuan Hsuen Pao* **1984**, 19843, 14-18
134. Shalashvili, A. G.; Targamadze, I. L.; Bochoradze, M. S.; *Chem Nat Comp* **1985**, 214, 532-33
135. Matsubara, Y.; Kumanoto, H.; Yonemoto, H.; Iizuka, Y.; Okamoto, K.; Yokoi, K.; *Nippon Nogei Kagaku Kaishi*, **1985**, 594, 405-10
136. Kubo, M.; Sasaki, H.; Endo, T.; Taguchi, H.; Yosioka, I.; *Chem Pharm Bull* **1986**, 348, 3097-3101
137. Pawlowska, L.; *Acta Soc Bol Pol*, **1980**, 49, 297-310
138. Namba, T.; Araki, I.; Mikage, M.; Hattori, M.; *Shoyakugaku Zasshi* **1985**, 391, 52-62

139. Saito, K. I.; Konoshima, M.; Kano, Y.; *Shoyakugaku Zasshi* , **1985**, 392, 126-30
140. Pawlowska, L.; *Acta Soc Bot Pol*, **1980**, 493, 281-96
141. Chen, Y. S.; Lee, C. S.; Chou, C. T.; Chang, C. F.; . *Chin Chem Soc* **1985**, 321, 85-88
142. Rouseff, R. L.; Martin, S. F.; Youtsey, C. O.; *J. Agr. Food. Chem.* **1987**, 356, 1027-30
143. Hosoda, K.; Noguchi, M. ; *Yakugaku Zasshi*, **1988**, 10810, 1008-11
144. Tosa, S.; Ishihara, S.; Toyota, M.; Yosida, S.; Nakazawa, H.; Tomimatsu, T.; *Shoyakugaku Zasshi*, **1988**, 421, 41-7
145. Vandercook, C. E.; Tisserat, B.; *Phytochemistry*, **1989**, 283, 799-803
146. Hinou, J.; Harvala, C.; Philianos, S.; *Ann. Pharm. FR* , **1989**, 472, 95-8
147. Hosoda, K.; Noguchi, M.; *Yakugaku Zasshi*, **1989**, 1098, 560-63
148. Ishahara, S.; Yoshida, S.; Tosa, S.; Nakazawa, H.; Tomimatsu, T.; *Shoyakugaku Zassh*, **1990**, 442, 127-30
149. Nizharadze, E. S.; Bandyukova, V. A.; *Chem. Nat. Comp*, **1990**, 263, 349-50
150. Kokkalou, E.; Kapetanidis, I.; *Pharm. Acta. Helv.*, **1988**, 636, 170-73
151. Matsuda, H.; Yano, M.; Kubo, M.; Ilinuma, M.; Oyama, M.; Mizuno, M.; *Yakugaku Zasshi*, **1991**, 1113, 193-8
152. Nakatani, M.; Asai, H.; Mochihara, K.; Hase, T.; *Kagoshima Daigaku Rigakubu Kiyō, Sugaku, Butsurigaku, Kagaku* **1990**, 199023, 153-7

153. Lastinger, J. R., J. C.; Barrett, H. C.; Tatum, J. H.; *Proc. Fla. State. Hort. Soc.*
1978, 91, 198-200
154. Zotov, E. P.; Litvinenko, V. I.; Khazanovich, R. L.; *Deposited. Doc. Viniti* **1976**,
1976(1/9), 252-76
155. Galensa, R.; Herrmann, K.; *Zlebensmittel Unters Forsch*, **1978**, 166, 355-58
156. Bhalla, N. P.; Dakwake, R. N.; *J. Indian Bot Soc* , **1978**, 57, 180-85
157. Aritomi, M.; *Kaseigaku Zasshi*, **1983**, 344, 233-36
158. Dai, J. R.; Shi. D. W.; Zhang, H. Q.; *Chung TS`Ao Yao*, **1983**, 145, 193-96
159. Casamada, R. S. M.; *Plant. Med. Phytother*, **1977**, 11s, 181
160. Fisher, J. F.; *J. Agr. food. Chem*, **1978**, 26, 1459
161. Tomas, F.; Serrano, F. A.; Carpena, O.; *Ann. Eafol Agrobiol*, **1978**, 37, 1-6
162. Iinuma, M.; Matsuura, S.; Kurogochi, K.; Tanaka, T.; *Chem. Pharm. Bull*
1980, 28, 717-22
163. Coloma Miro, E.; Mataix Beneyto, J. J.; *Patent-Span -501*, **1981**, 268, 18pp
164. Anis, M.; Aminuddin.; *Plant. Biochem*, **1981**, 18, 56-60
165. Huang, H. Y.; He, Z. Y.; *Chung TS`Ao Yao* , **1982**, 135, 21-24
166. Tomas, F.; Artes, O. C.; Pastor, R.; Beneyto, J.; Mataix, J.; *Proc. Int. Soc.*
Citric., **1978**, 1978, 74-6
167. Huang, H. Y.; He, Z. Y.; *Chung TS`Ao Yao* , **1982**, 135, 213-16
168. Moustafa, S. M. I.; Attia, I. A.; Hassan, N. A.; *Fitoterapia*, **1984**, 55, 295-96
169. Shalashvili, A. G.; Tsiklauri, G. C.; *Chem. Nat. Comp.*, **1984**, 205, 622

170. Zaragoza, F.; Iglesias, I.; Benedi, J.; Fdez Corbiera, P.; *Fitoterapia* **1985**, 566, 343-47
171. Yumioka, E.; Osamu, I.; *Pharm. Tech. Jap.*, **1986**, 212, 1235-40
172. Mori, D.; Iwamoto, Y.; *Kenkyu hokokusho-Toyo Shokuhin Kogyo Tanki Diagaku Toyo Shokuhin Kenkyusho* , **1983**, 15, 68-73
173. Manwaring, D. C.; Rickards, R. W.; *Phytochemistry* , **1968**,7,1881-82
174. Soueges, R.; *CR Acad. Sci Ser D*, **1966**, 263, 439-42
175. Krajiniak, E. R.; Ritchie, E.; Taylor, W. C.; *Aust. J. Chem.*, **1973**, 26, 687
176. Jurisson, S.; *Farmatsiya*, **1973**, 225, 34
177. Johns, S. R.; Lamberton, J. A.; Tweeddale, H. J.; Willing, R. I.; *Aust. J. Chem.*, **1969**, 22, 2233-36
178. Corrie, J. E. T.; Green, G.H.; Ritchie, E.; Taylor, W. C.; *Aust. J. Chem.* **1970**, 23, 133
179. Fong, H. H. S. ; *Experiments In The Pharmaceutical Biological Sciences M H Malone & JL Mc Laughlin (EOS).Univ. Pacific. Stockton California* **1973**, 1973, 32-33
180. Kleing, G.; *Sitzb Akad. Wiss Wein ABT I*, **1921**, 130, 295-306
181. Plouvier, V.; *CR Acad Sci Ser D*, **1969**, 268, 86-8
182. Horhammer, L.; Wagner, H.; Heydweiller, D; *Phytochemistry* , **1969**, 8, 1605
183. Rao, G. X.; Sun, H. D.; Kin, Z. W.; Hu, R. Y.; Yao *Hsueh Hsueh Pao* **1990**, 261, 30-6

184. Rashid, M. A.; Armstrong, J. A.; Gray, A. I.; Waterman, P. G.; *Z Naturforsch Ser B*, **1991**, 472, 284-7
185. Rashid, M. A.; Armstrong, J. A.; Gray, A. I.; Waterman, P. G.; *Phytochemistry*, **1992**, 314, 1265-69
186. Arruda, M. S. P.; Fernandes, J. B.; Vieira, P. C.; Da Silva, M. F. D. G. F.; Piraní, J. R.; *Biochem. Syst. Ecol.*, **1991**, 202, 173-78
187. Ahsan, M.; Armstrong, J. A.; Waterman, P. G.; *J. Amer. Oil Chem. Soc.* **1993**, 708, 773-78
188. Limasset, B.; Le Doucen, C.; Dore, J. C.; Ojaso, T.; Damon, M.; Crastes de Paulet, A.; *Probe*, **1993**, 467, 1257-467
189. Chiesi, M.; Schawaller, R.; *Biochem. Pharmacol.*, **1995**, 494, 495-501
190. Galati, E. M.; Monforte, M. T.; Kiriavainen, S.; Forestieri, A. M.; Trovata, A.; Tripodo, M. M.; *Farmaco*, **1994**, 4911, 709-12
191. Friesenecker, B.; Tsai, A. G.; Allegra, C.; Itaglietta, M.; *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*, **1994**, 141/2, 50-55
192. Critchfield, J. W.; Welsh, C. J.; Phang, J. M.; Yeh, G. C.; *Biochem. Pharmacol.*, **1994**, 487, 1437-45
193. Lanceolata (D.C) C.B. Clarke.; Inderj, L., D.K.M.N.; *J. Chem. Ecol.*, **1991**, 178, 1585-91
194. Varma, S. D.; Kinoshita, J. H.; *Biochem. Pharmacol.*, **1976**, 25, 2505
195. Wacker, V. A.; Eilmes, H. G.; *Arzeim-Forch*, **1978**, 28, 347

196. Iio, M.; Moriyama, A.; Matsumoto, Y.; Takaki, N.; Fukumoto, M.; *Agr. Biol.*
197. Larocca, L. M.; Piantelli, M.; Leone, G.; Sicas, S.; Teofili, L.; Benedetti Panic
G, P. Scambia, G.; Masncuso, S.; Capelli, A.; Ranelletti, F. O.; *J.
Haematol*, **1990** , 754, 489-95
198. Iio, M.; Ushijima, K.; Fujita, M.; Matsmura, M.; Miyatake, S.; *Nippon Nogei
Kagaku Kaishi*, **1980**, 545, 171-5
199. Sekiya, K.; Okuda, H.; *Biochem. Biophys Res Commun*, **1982**, 105, 1090-5
200. Middleton J R, E.; Drzewiecki, G.; *Biochem. Pharmacol*, **1982**, 31, 1449-53
201. Coloma Miro, E.; Mataix Beneyto, J. J.; *Patent-Span-501* **1981**, 268, 18PP
202. Iio, M.; U yeda, M.; Iwanami, T.; Nakagawa, Y.; *Agr. Biol. Chem.*; **1984**, 488,
2143-5
203. Krolicki, Z.; Lamer-Zarawska, E.; *Herba Pol* , **1984**, 301, 53-57
204. Zaragosa, F.; Iglesias, I.; Benedi, J.; Fdez Corbeira, P.; *Fitoterapia*, **1985**,
566, 343-7
205. Landolfi, R.; Mower, R. L.; Steiner, M.; *Biochem. Pharmacol.*, **1989**, 339,
1525-30
206. Perrissoud, D.; Testa, B.; *Arzneim-Forsch*, **1986**, 368, 1249-52
207. Kuppusamy, U. R.; Khoo, H. E.; Das, N. P.; *Biochem. Pharmacol* **1990**, 402,
397-401
208. Damon, M.; Flandre, O.; Michel, F.; Perdix, L.; Labrid, C.; Crastes De Paulet,
A.; *Arzneim -Forsch* , **1987**, 3710, 1149-53

209. Baraboi, V. A.; Moldavskaya, S. I.; *Vrach Delo*, **1966**, 19661, 71-73
210. Jackson, H.; *Pharmacol Rev*, **1959**, 11, 135-72229-
211. Okamura, N.; Haraguchi, H.; Hashimoto, K.; Yagi, A.; *Phytochemistry* **1994**, 375, 1463-66
212. Sarker, S. D.; Waterman, P. G.; Armstrong, J. A.; *J. Nat. Prod.*, **1995**, 584, 574-76
213. Sarker, S. D.; Waterman, P. G.; Armstrong, J. A.; *J. Nat. Prod.*, **1995**, 587, 1109-15
214. Khaled, S. A.; Szendrei, K.; Navak, I.; Reisch, J.; *Phytochemistr*, **1975**, 14, 1461A
215. Fish, F.; Gray, A. I.; Waterman, P. G.; *Phytochemistry*, **1975**, 14, 2073-76
216. Tomas, F.; Serrano, F. A.; *Rev. Agroquim. Tecnol. Aliment.*, **1974**, 14, 561
217. Fish, F.; Gray, A. I.; Waterman, P. G.; *Phytochemistry*, **1975**, 14, 841-42
218. Bourwieg, D.; Pohl, R.; *Planta Med*, **1973**, 24, 304
219. Haluk, J. P.; Metche, M.; *Bull. Liaison. Groupe Polyphenols*, **1974**, 529, 1
220. Plouvier, V.; *CR. Acad. Sci. Ser D*, **1975**, 281, 751
221. Picker, K.; Ritchie, E.; Taylor, W. C.; *J. Chem*, **1976**, 29, 2023
222. Varga, E.; Szendrei, K.; Novak, I.; Reisch, J.; *Herba Hung*, **1976**, 135, 17
223. Rouselff, R. L.; Dettweiler, G. R.; Swaine, R. M.; Naim, M.; Zehavi, U.; *J. Chromatogr Sci*, **1992**, 3010, 383-87
224. Chang, M.; Jiang, M.; Li, A. J.; *Yaowu Fenxi*, **1990**, 102, 94-97

225. Bonilla Riviera, P. E.; Lock De Ugaz, O.; Jurupe, C. H.; *Biol. Soc. Quim. Peru*, **1991**, 573, 182-88
226. Duband, F.; Carnat, A. P.; Carnat, A.; Petit Jean-Freytet, C.; Clair, G.; Lamaison, J. I.; *Ann Pharm Fr*, **1992**, 503, 146-55
227. Kubo, M.; Matsuda, H.; *Patent-Japan Kokai Tokkyo Koho-04*; **1992**, 295 I2PP, 428
228. Kanes, K.; Tisserat, B.; Berhow, M.; Vandercook, C.; *Phytochemistry*, **1993**, 324, 967
229. Wu, F. J.; Sheu, S. J.; *Zhonghua Yaoxue Zazhi*, **1992**, 443, 257-63
230. Kim, T. J.; No, J. Y.; Ko, J. S.; Rhee, J. S.; *Punsok Kwahak*, **1989**, 22, 301
231. Morita, O.; Sasaki, H.; Sato, S.; *Patent-Japan Kokai Tokkyo Koho-04*, **1992**, 243, 822-1992.7PP
232. Ooghe, W. C.; Ooghe, S. J.; Detavernier, C. M.; Huyghebaert, A.; *J. Agr. Food. Chem*, **1994**, 4210, 2183-90
233. Mouly, P.; Gaydou, E. M.; Estienne, J.; *J. Chromatogr*, **1993**, 6341, 129-34
- 234- Nogata, Y.; Ohta, H.; Yoza, K. I.; Berhow, M.; Hasegawa, S.; *J. Chromatogr A*, **1994**, 6671/2, 59-66
234. Nogata, Y.; Ohta, H.; Yoza, K. I.; Berhow, M.; Hasegawa, S.; *J. Chromatogr A*, **1994**, 6671/2, 59-66.
235. Machida, K.; Ueda, J.; Sato, T.; Osawa, K.; Andoh, R.; Hisamichi, S.; *Annu Rep Tohoku Coll*, **1985**, 198532, 135-42

236. Guedon, D. J.; Pasquier, B. P.; *J. Agr. Food Chem*, **1994**, *423*, 679-84
237. Baldi, A.; Rosen, R. T.; Fukuda, E. K.; Ho, C. T.; *J. Chromatogr. A*, **1995**, *7181*, 89-90
238. Bronner, W. E.; Beecher, G. R.; *J. Chromatogr. A*, **1995**, *7052*, 247-56
239. Zhao, A. H.; Zhu, Y.; Wei, J. X.; *Zhonghua Yaoxue Zashi*, **1995**, *2305*, 264-65
240. Targa, Ezendrei, K.; Novak, I.; Reisch, J. *Herba Hung* **1976**, *153*, 17
241. Walker, A.; Eilmer, H. ; *Neurwissenschaften* , **1975**, 301
- 242- Otsuka, H.; Tsukui, M.; Mtsuoka, T.; Goto, M.; Fujimura, H.; Hiramatsu, Y.; Sawada, T.; *Yakugaku Zasshi*, **1974**, *94*, 796
243. Son, H. S.; Kim, H. S.; J U J. S.; *Han`guk Nonghwa Hakhoechi* , **1991**, *344*, 318-20
244. Kubo, M.; Yanagisawa, T.; Sasaki, H.; Kaizu, R.; *Patent-Japan Kokai Tokkyo Koho- 04*, **1992**, *208*, 221;9PP
245. Iio, M.; Yoshioka, A.; Imayoshi, Y.; Koriyama, C.; Moriyama, A. ; *Agr Biol Chem*, **1984**, *486*, 1559-63
246. Tanaka, T.; Makita, H.; Ohnishi, M.; Hirose, Y.; Wang, A.; Mori, H.; Satoh, K.; Hara, A; Ogawa, H.; *Cancer Res*, **1994**, *5417*, 4653
247. Pretorius, P. J.; Pietersc, P. J. S.; Hamersma, P. J. S.; *Afr. J. Lab. Clin. Med.*, **1958**, *4*, 289
248. Beiler, J. M.; Martins, G. J.; *J. Biol. Chem*, **1947**, *171*, 507
249. Nguyen, T. D.; Canada, A. T.; *J. Nutr.*, **1993**, *1232*, 259-68

250. Kubo, M.; Yanagisawa, T.; Sasaki, H.; Sato, S.; *Patent-Japan Kokai Tokkyo Koho- 04*, **1992**, 187, 631, 10PP
251. Fransworth, N.; R.; Bingel, A. S.; Cordell, G. A.; Crane, F. A.; Fong, H. H. S.; *J. Pharm. Sci*, **1975**, 644, 53
252. Vanderlei, M. de F.; Silva, M. S. da; Gottlieb, H. E; Braz- Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **1991**, 29(21), 51-55
253. Sanderz, J. K. M.; Hunter, B. K.; Modern .NMR. Spectroscopy, Oxford, Univ. Press, **(1987)**, 282
254. Goubert, M. O. F.; Sant`Ana, A. E. G.; De Lima, R. A.; De Carvalho, M. G.; Braz- Filho, R.; *Química Nova*, **1993**, 16(2), 95
255. Harbone, J. B. and Mabry, T. J.; The Flavonoids. Advances In Research, **(1982)**, Ed., Chapman.
256. Agrawal, P. K. and Bansel, M.C.; **Flavonoid Glycosides In Carbon-13 NMR of Flavonoids**, 316**(1989)**

250. Kubo, M.; Yanagisawa, T.; Sasaki, H.; Sato, S.; *Patent-Japan Kokai Tokkyo Koho- 04*, **1992**, 187, 631, 10PP
251. Fransworth, N.; R.; Bingel, A. S.; Cordell, G. A.; Crane, F. A.; Fong, H. H. S.; *J. Pharm. Sci.*, **1975**, 644, 53
252. Vanderlei, M. de F.; Silva, M. S. da; Gottlieb, H. E.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **1991**, 29(21), 51-55
253. Sanderz, J. K. M.; Hunter, B. K.; Modern. NMR. Spectroscopy. Oxford, Univ. Press, **(1987)**, 282
254. Goubert, M. O. F.; Sant'Ana, A. E. G.; De Lima, R. A.; De Carvalho, M. G.; Braz-Filho, R.; *Química Nova*, **1993**, 16(2), 95
255. Harbone, J. B. and Mabry, T. J.; The Flavonoids. Advances In Research, **(1982)**, Ed., Chapman.
256. Agrawal, P. K. and Bansel, M.C.; **Flavonoid Glycosides In Carbon-13 NMR of Flavonoids**, 316**(1989)**

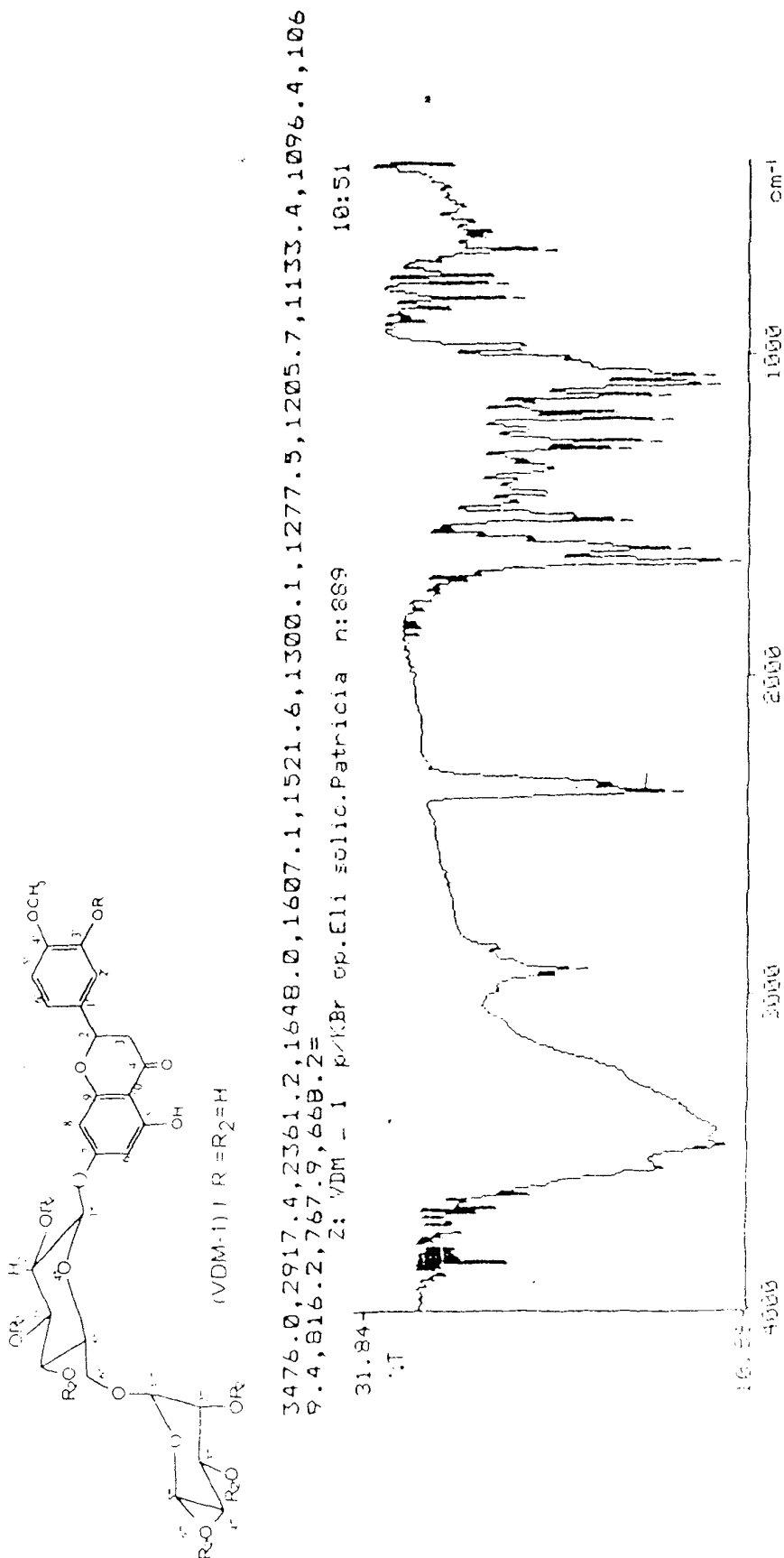


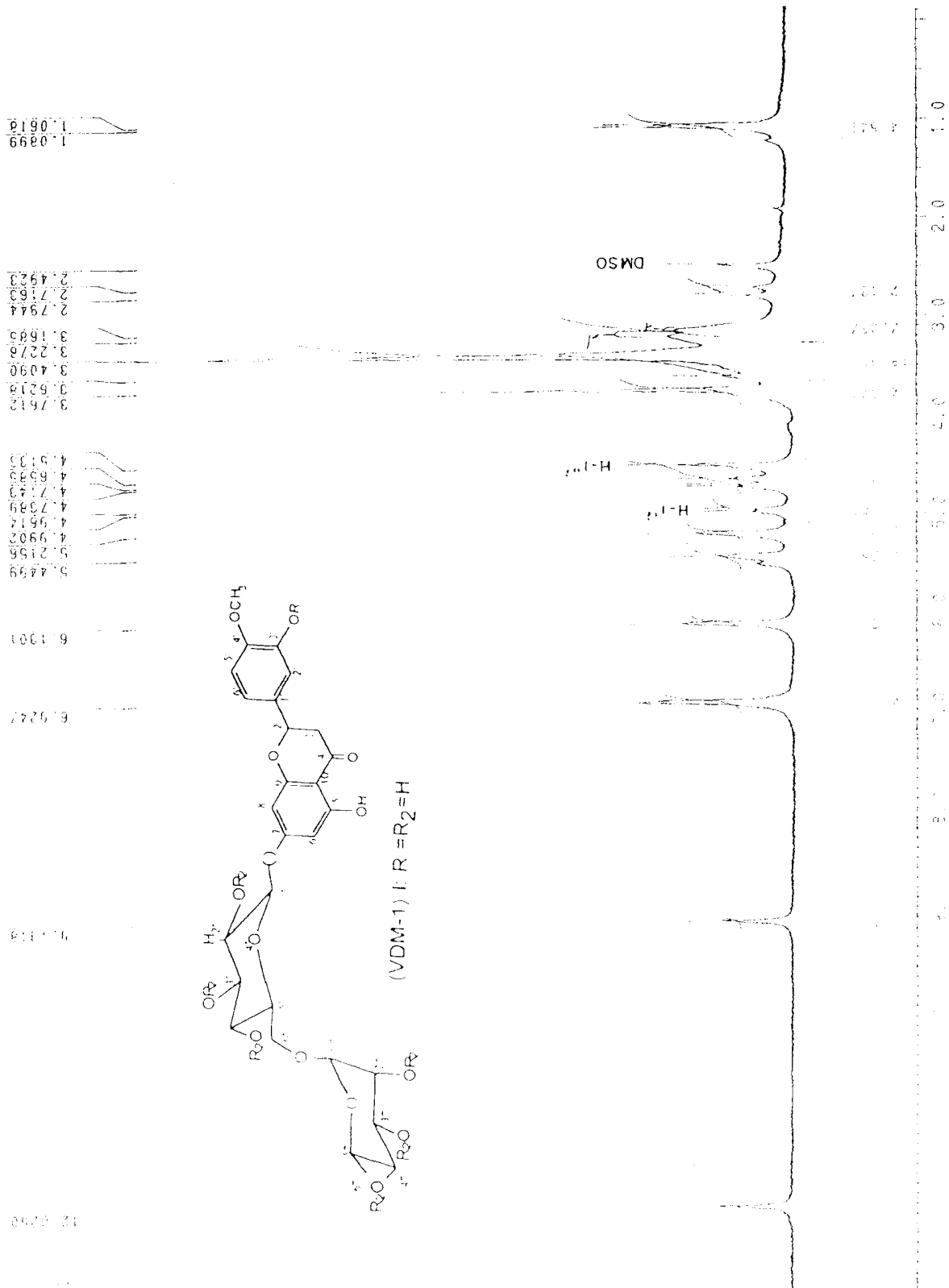
FIGURA 6 - Espectro de RMN¹H de I

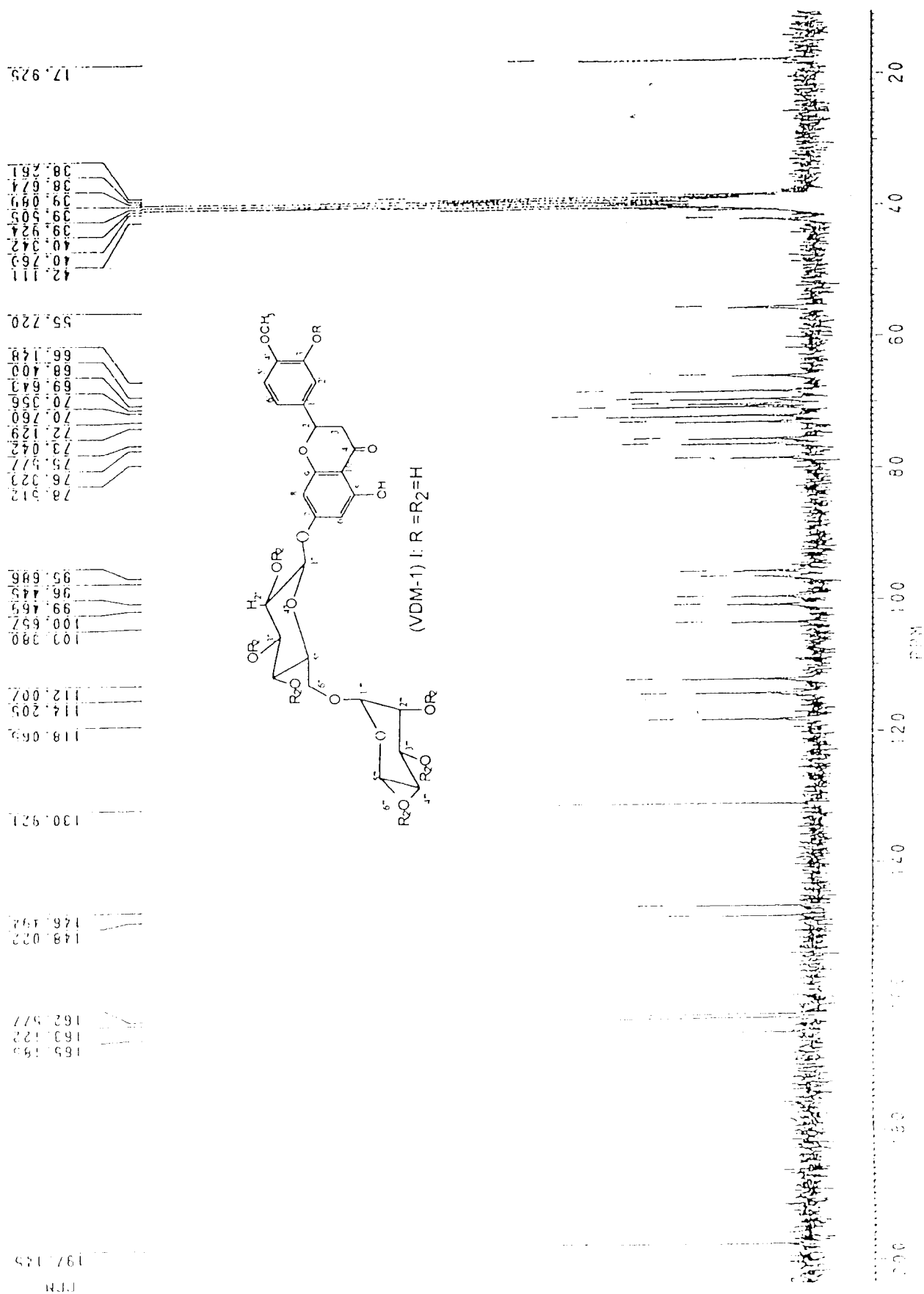
FIGURA 7 - Espectro de RMN ^{13}C de I

FIGURA 8 - Espectro de RMN ¹³C (DEPT) de I

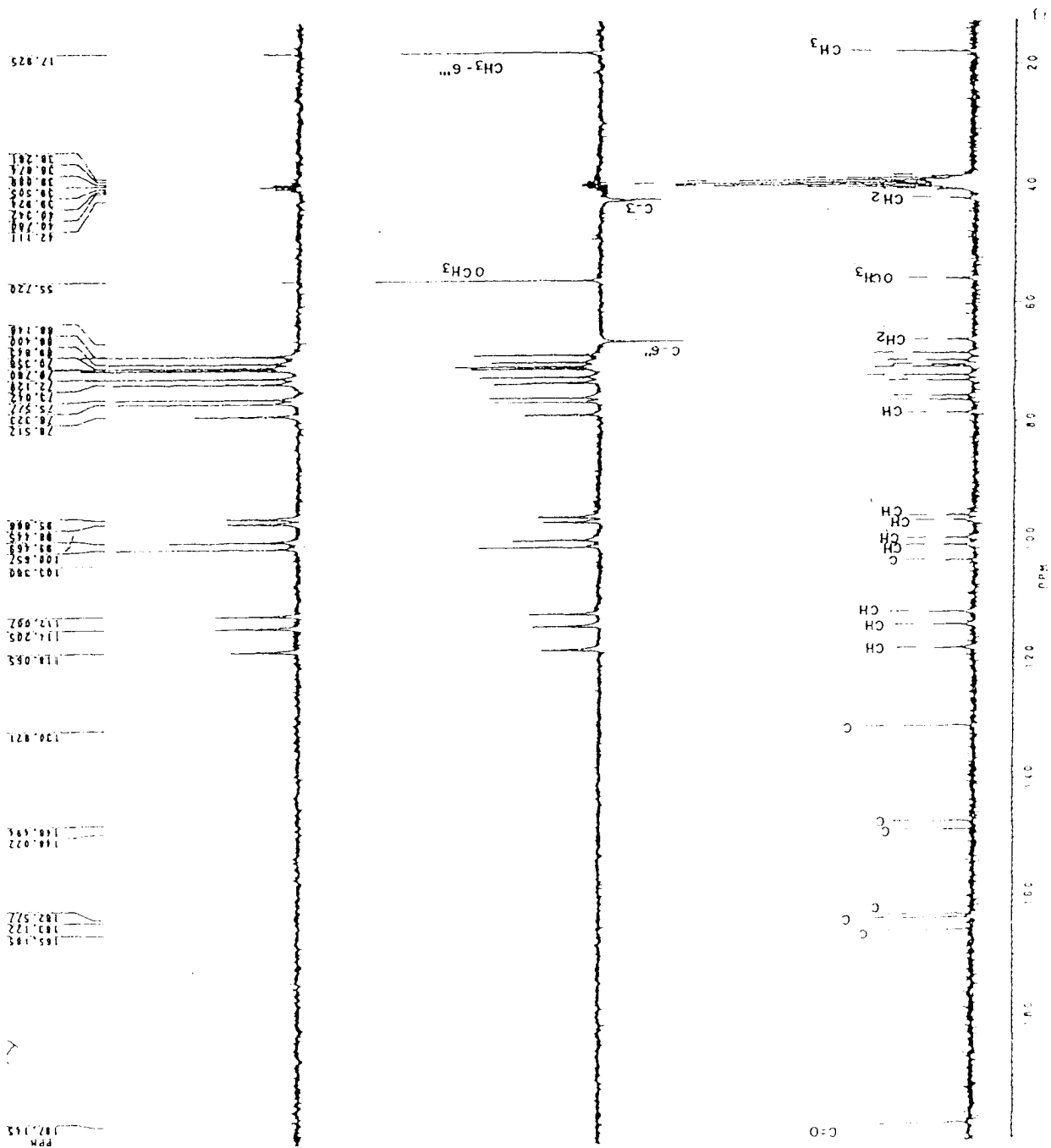
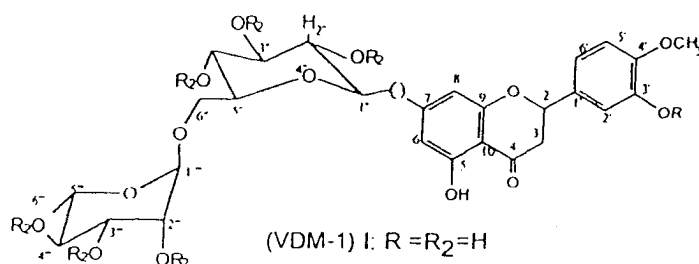


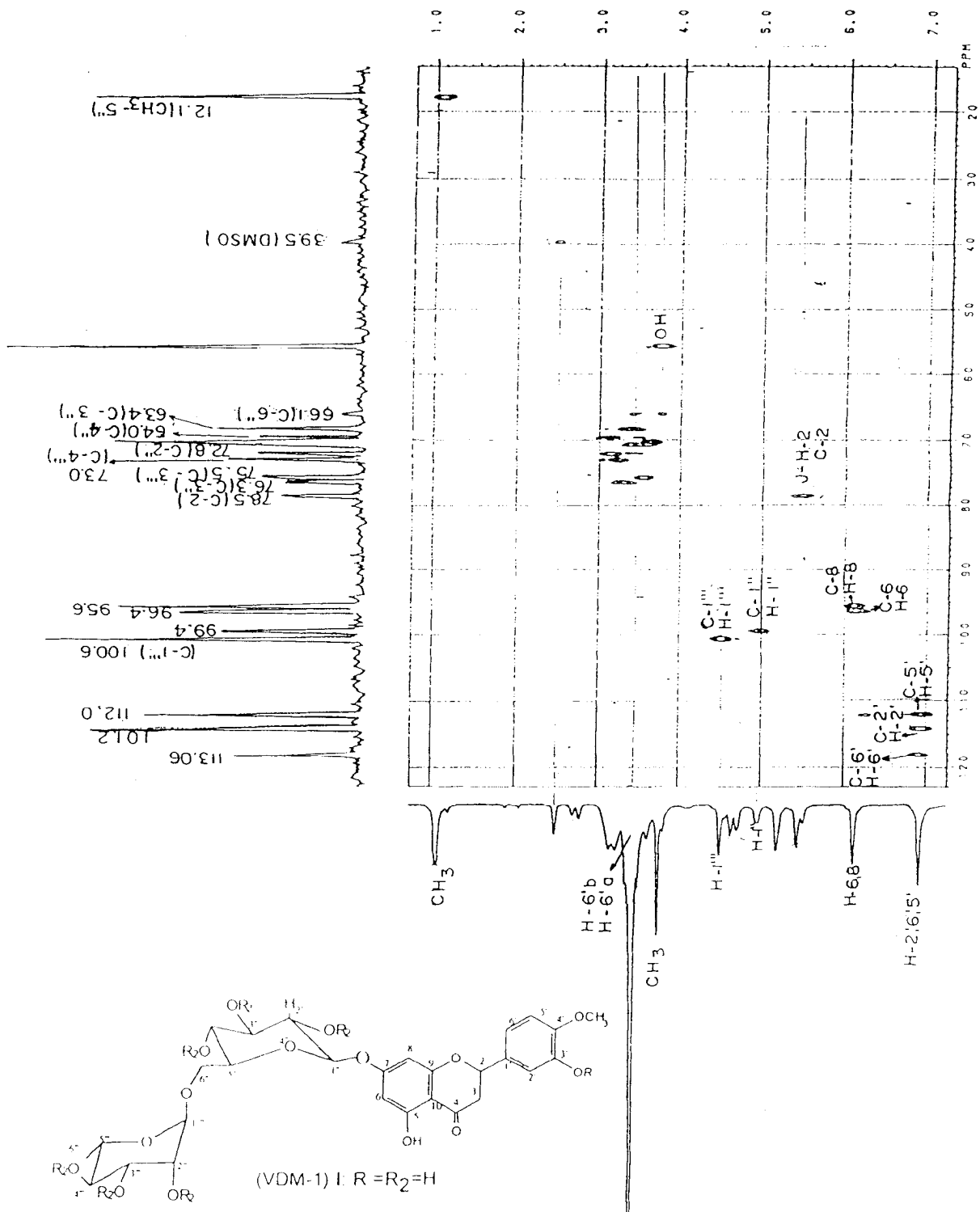
FIGURA 9 -Espectro de 2D - $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY ($^1J_{\text{CH}}$) de I

FIGURA 10 - Espectro de 2D - $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY (2J e $^3J_{\text{CH}}$) de I

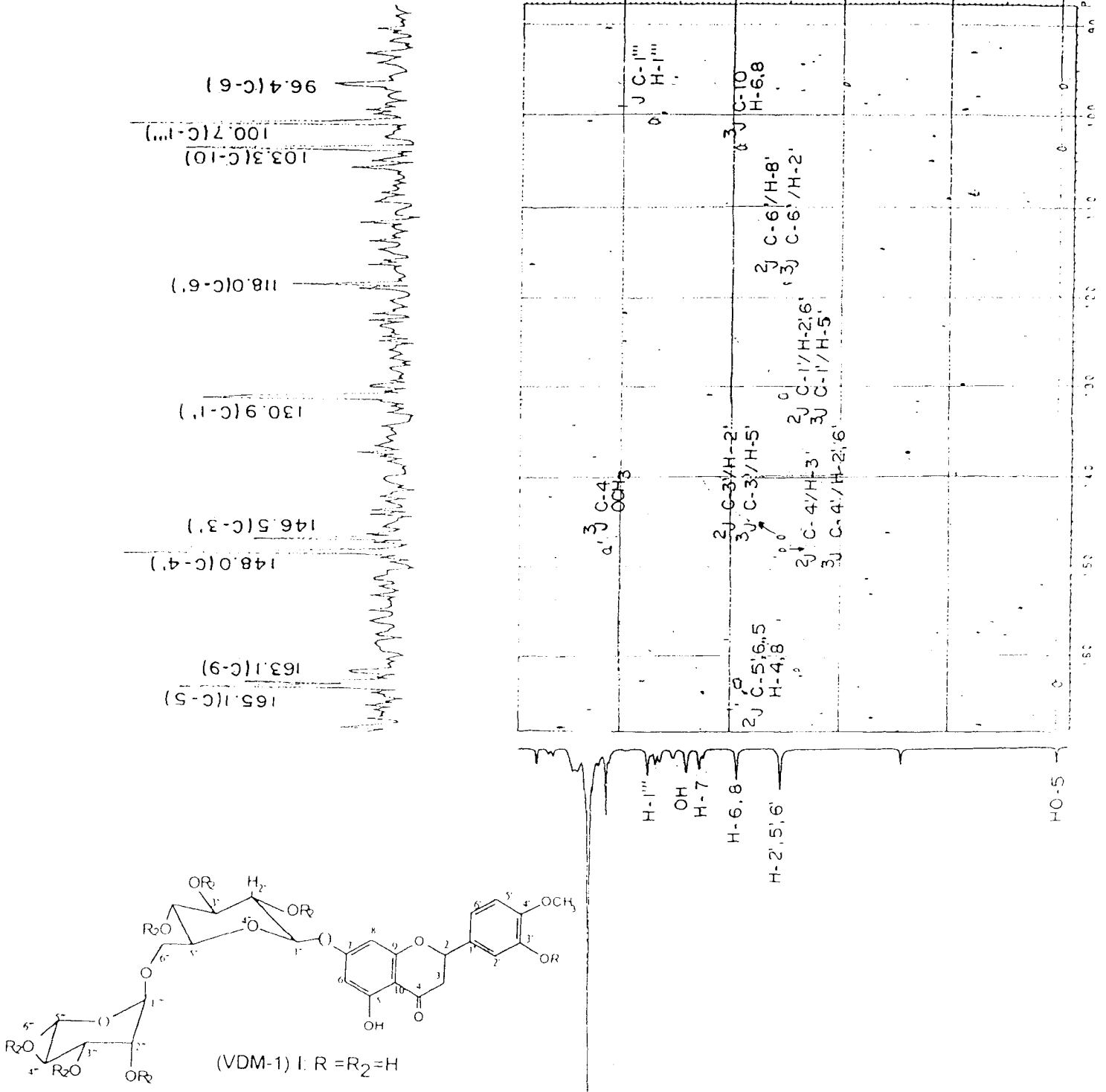
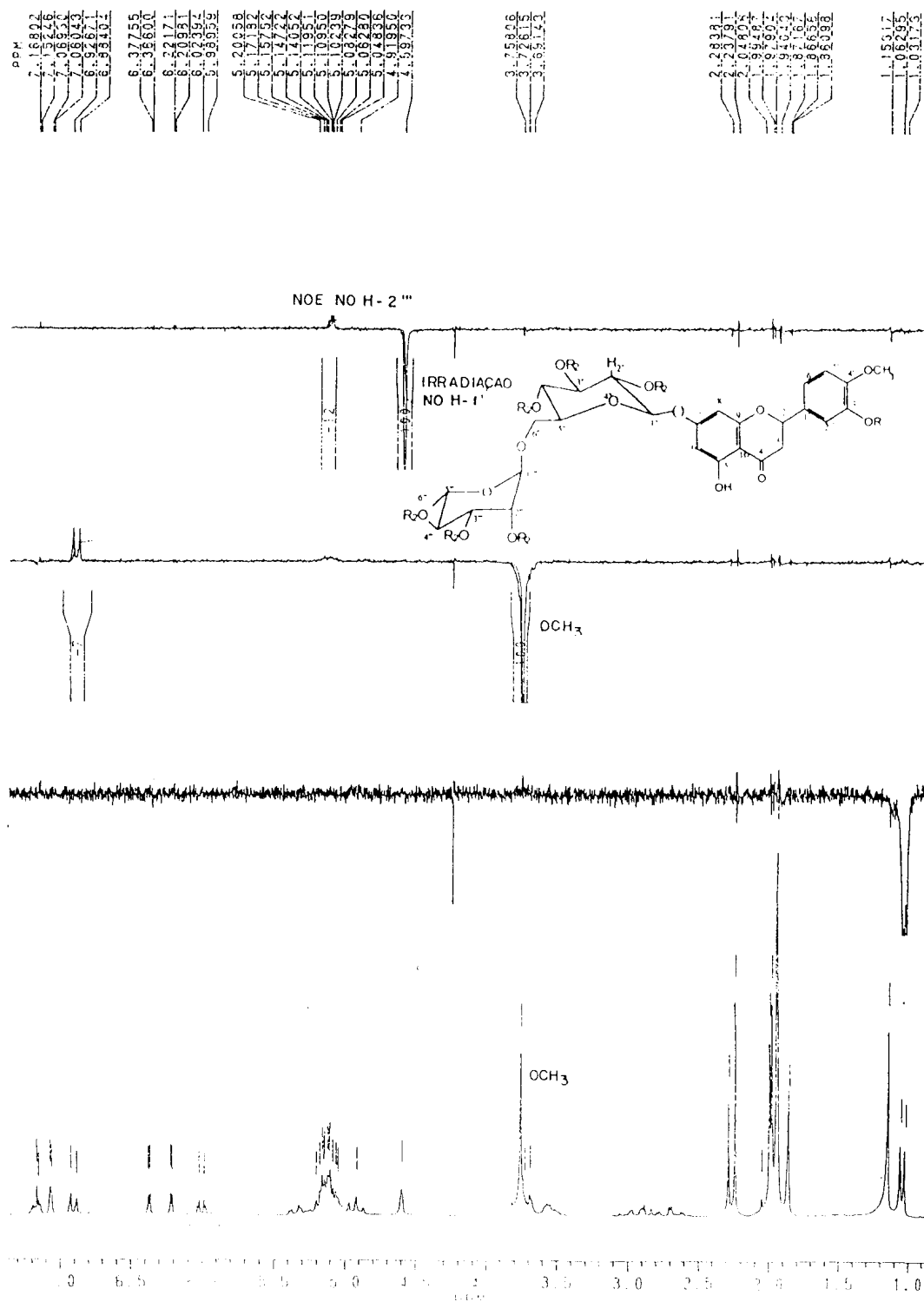


FIGURA 11 - Espectro de NOE de I



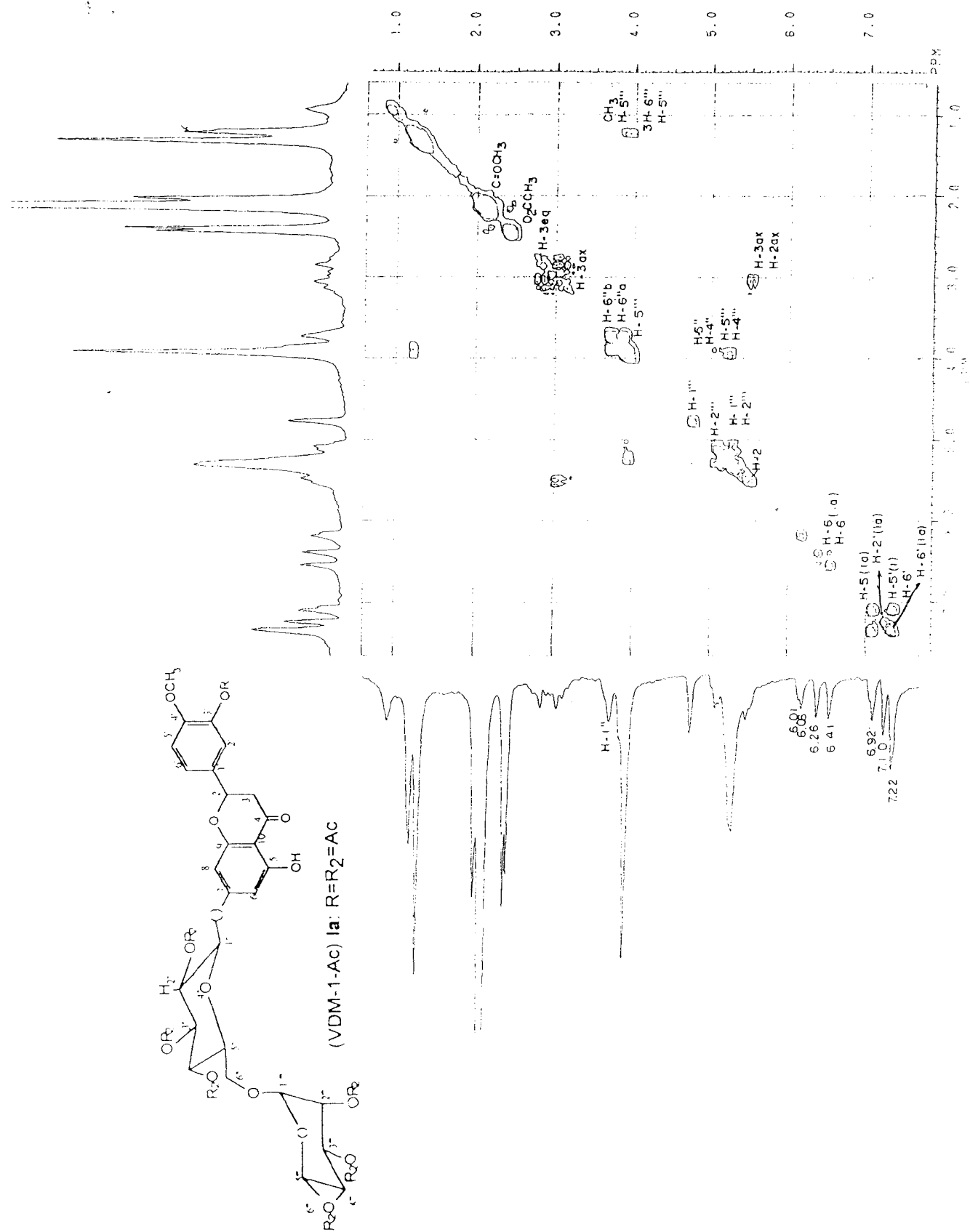


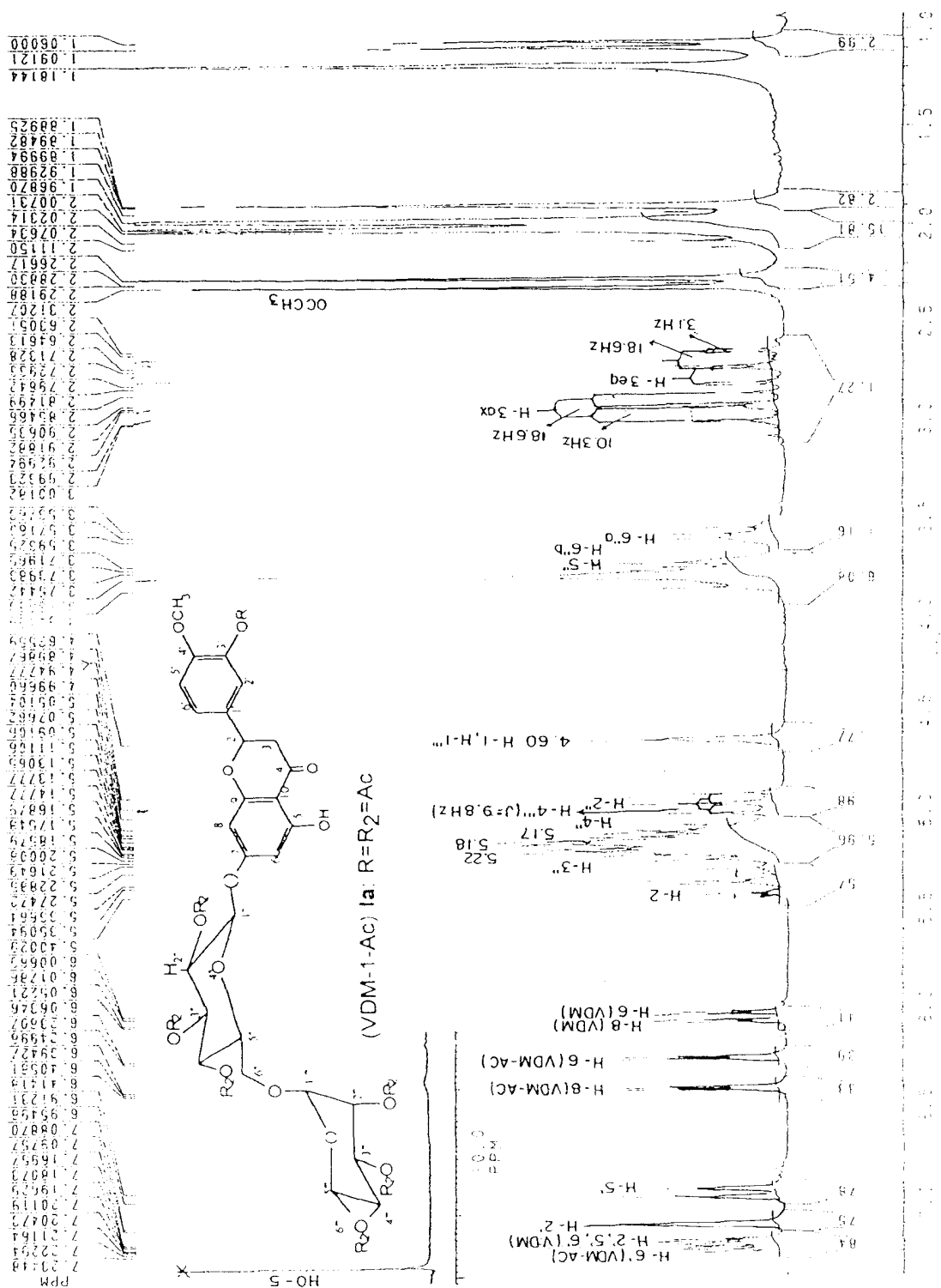
FIGURA 14 - Espectro de RMN ^1H de la

FIGURA 15 - Espectro de RMN ¹³C (DEPT) de la

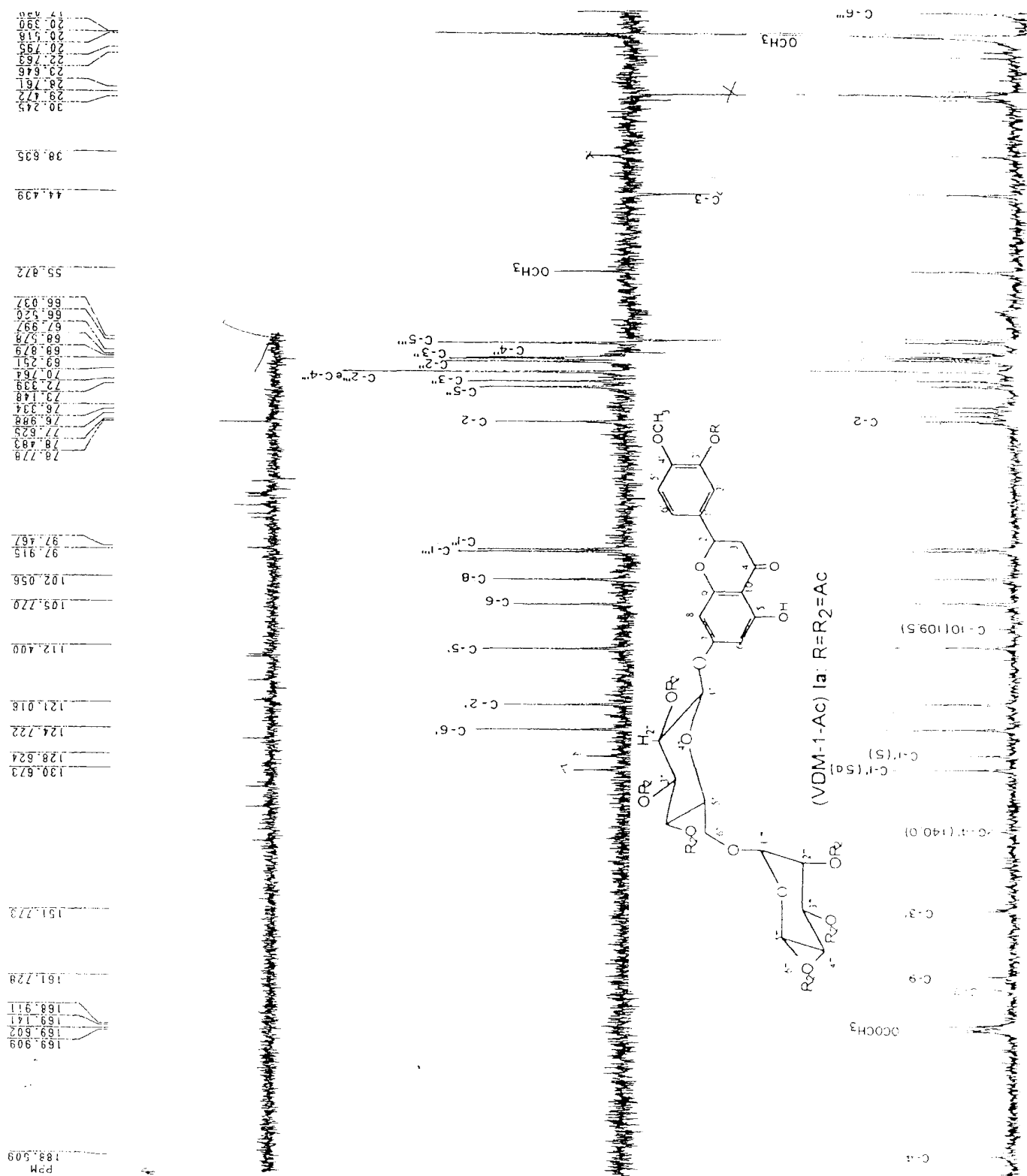


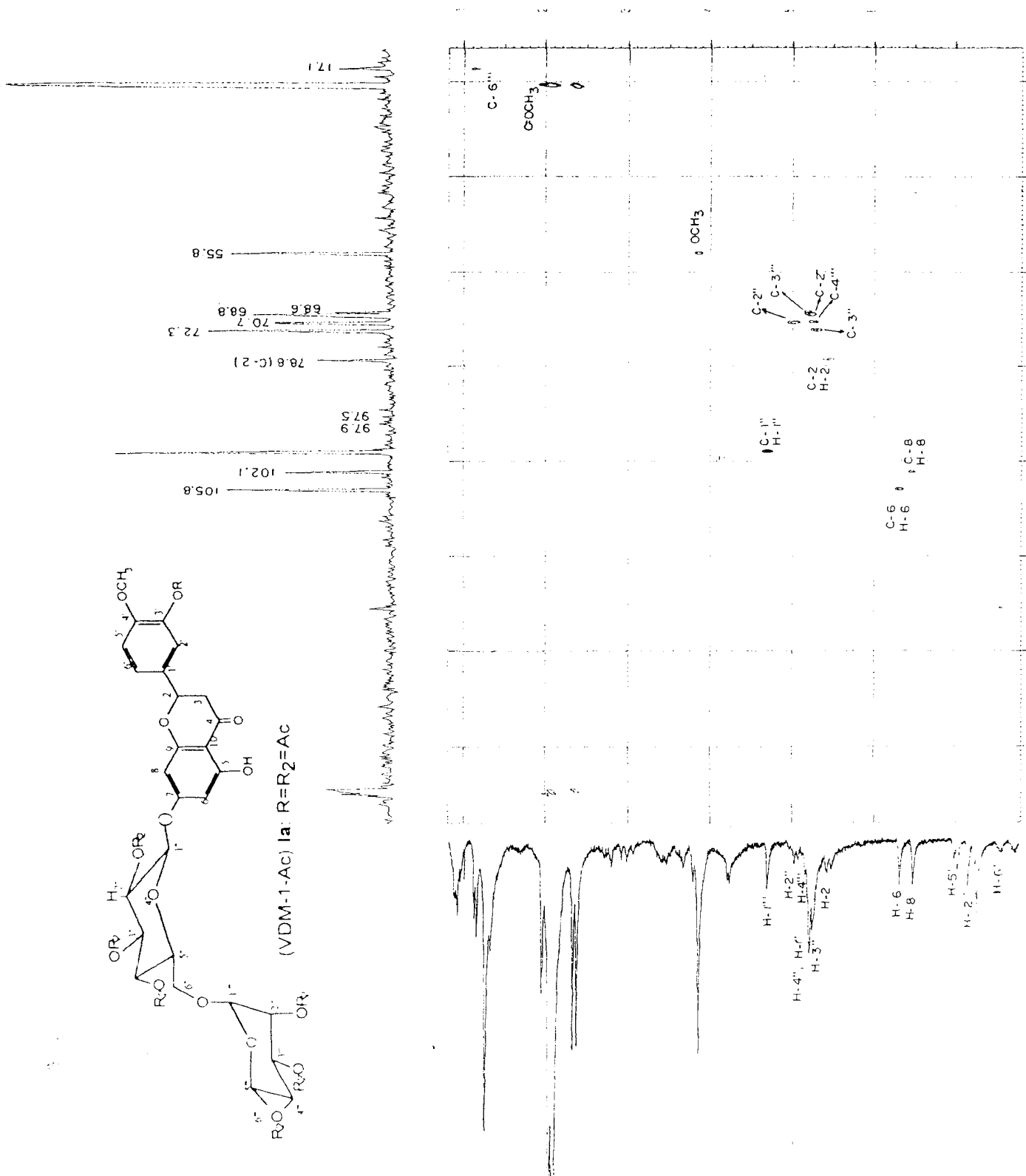
FIGURA 16 - Espectro de 2D - $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - COSY ($^1J_{\text{CH}}$) de la

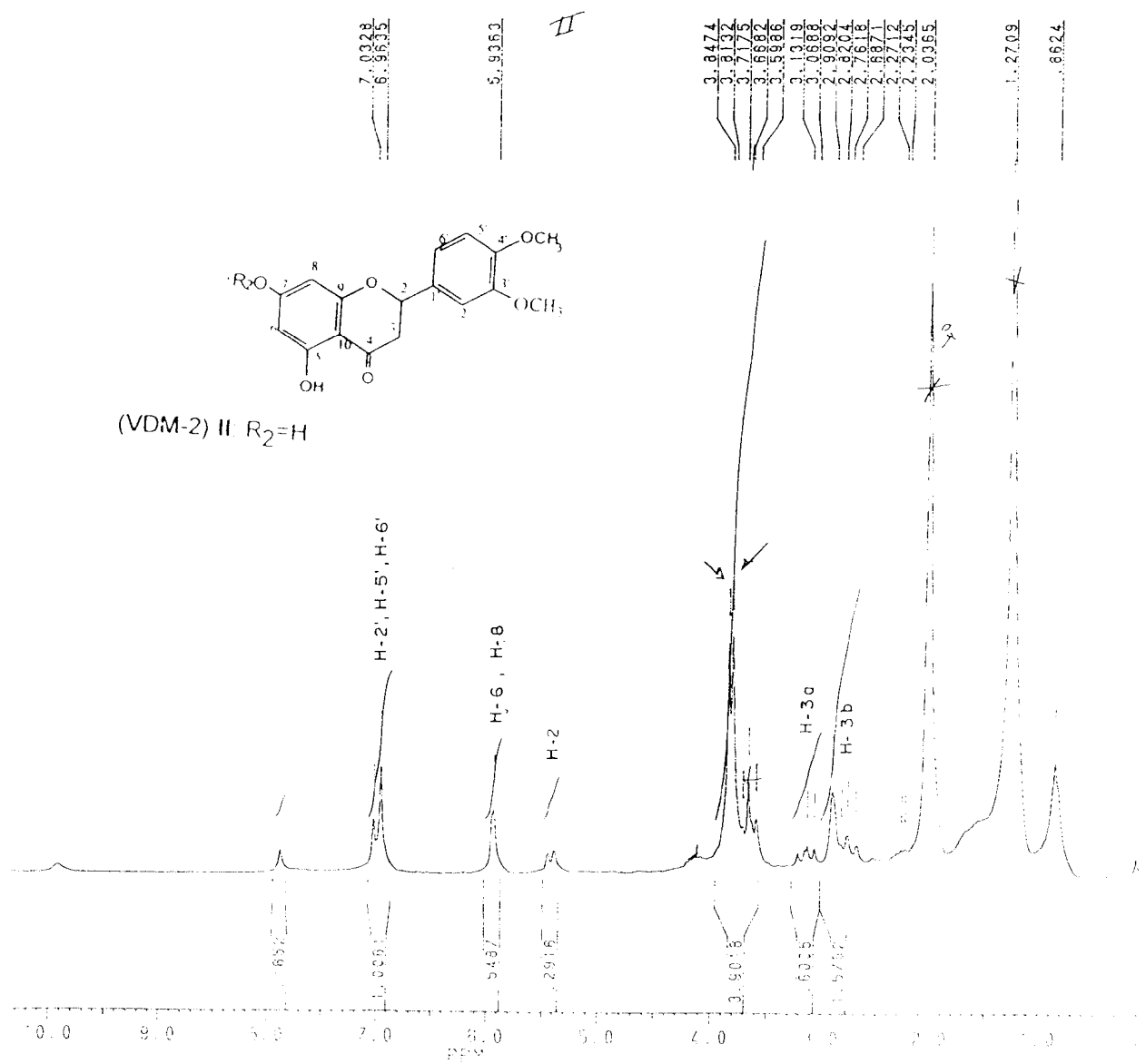
FIGURA 17 - Espectro de RMN ^1H de II

FIGURA 18 - Espectro de RMN ¹³C (PND) de II

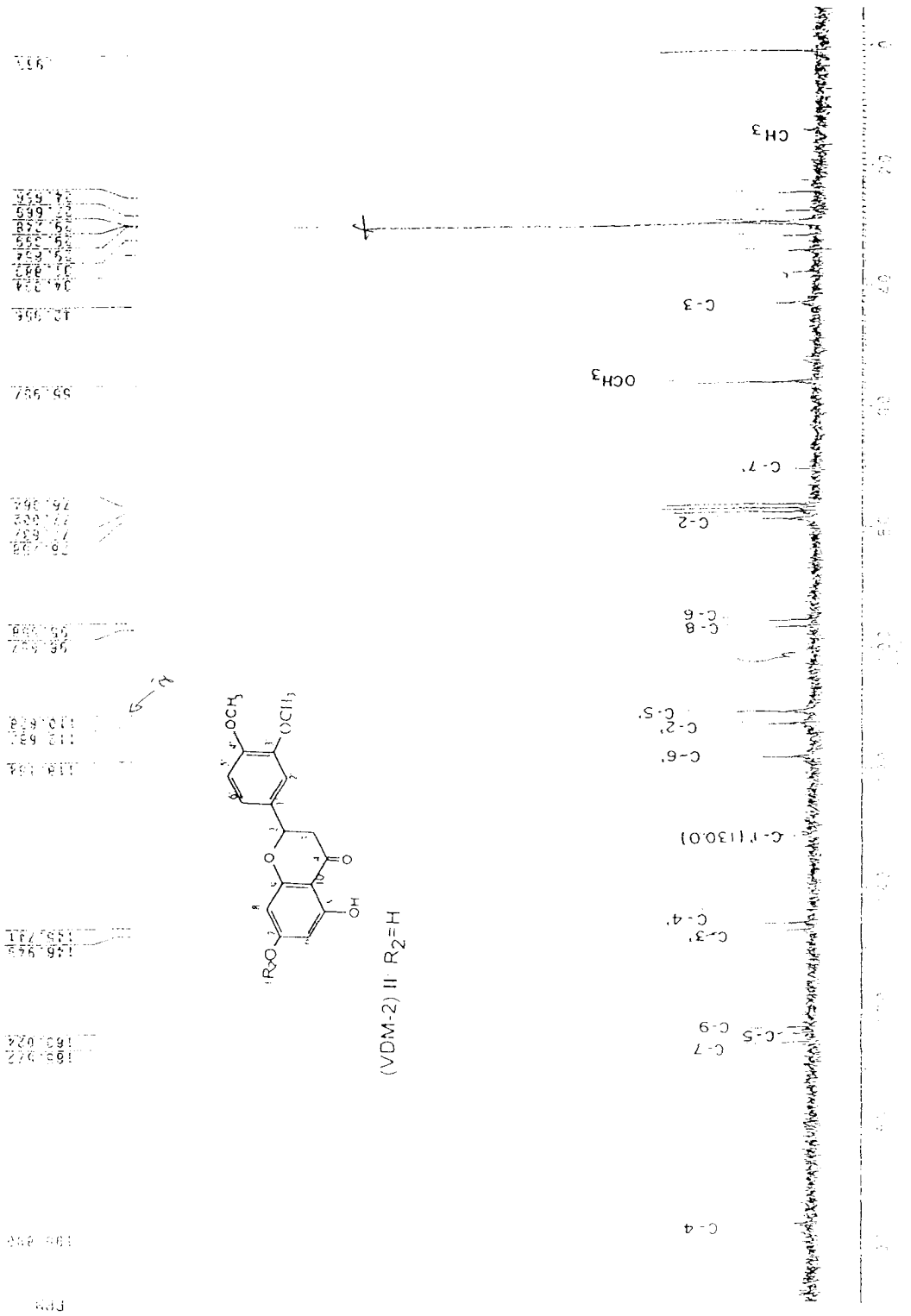


FIGURA 19 - Espectro de RMN ¹H de III

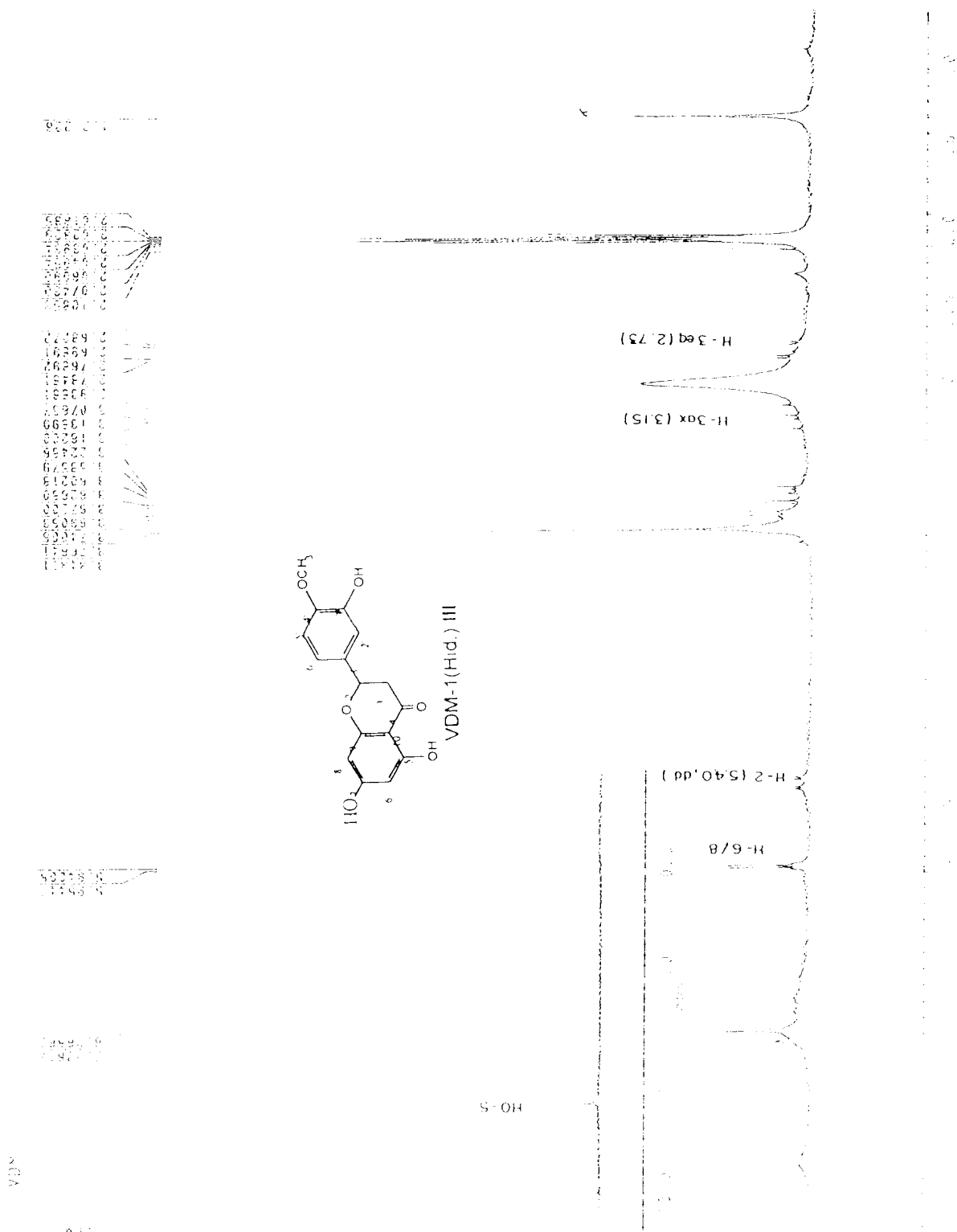


FIGURA 20 - Espectro de RMN ¹H de IIIa

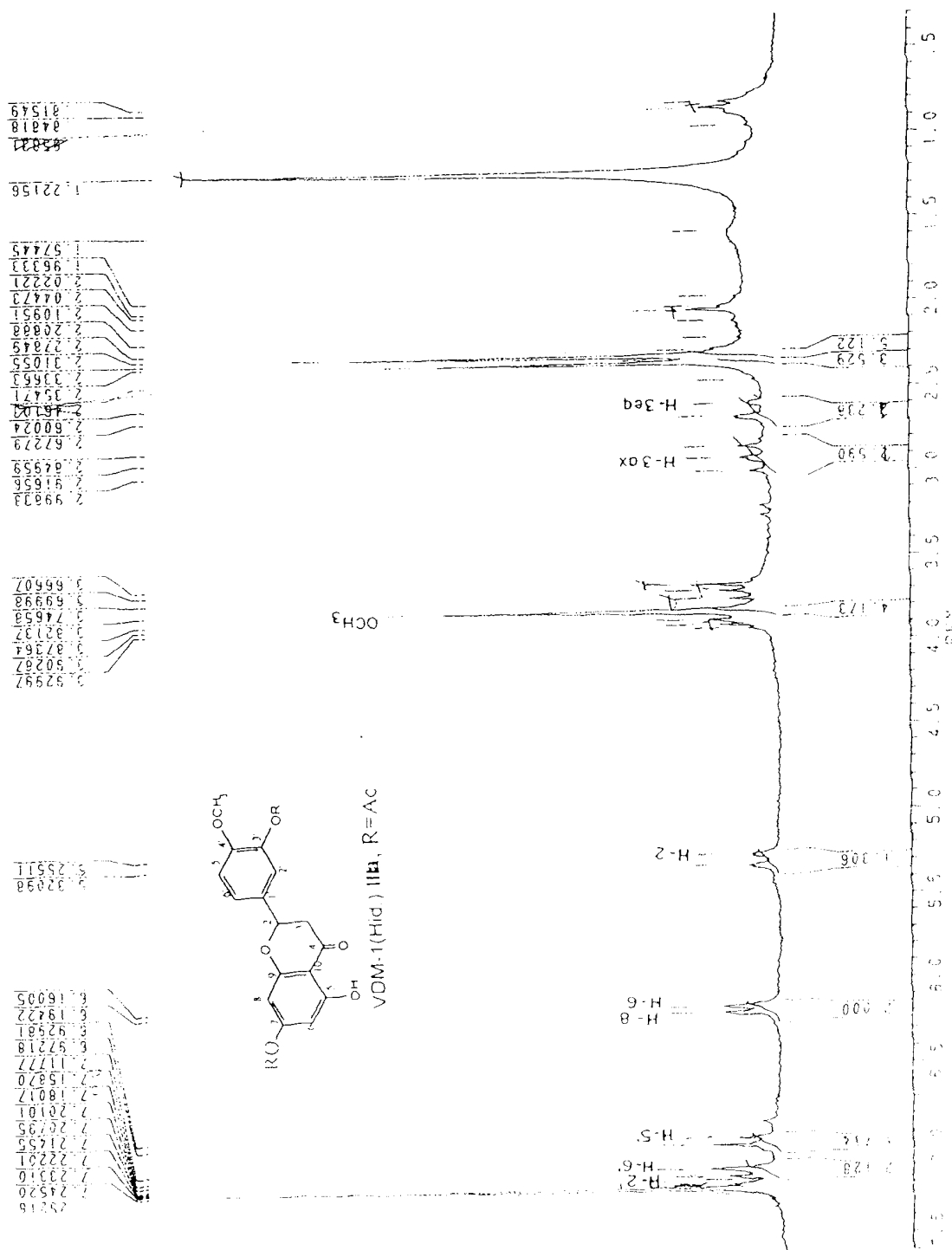
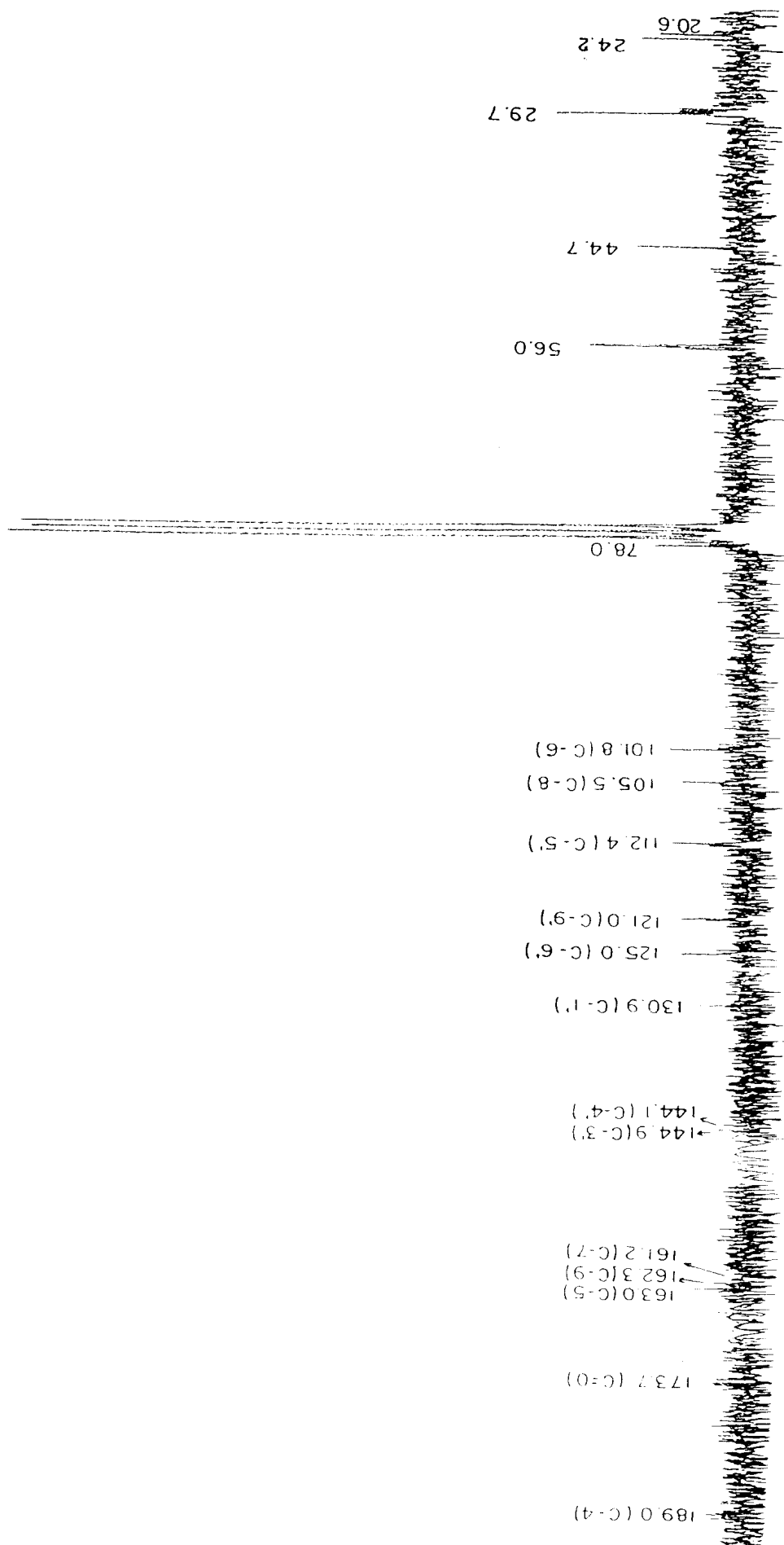
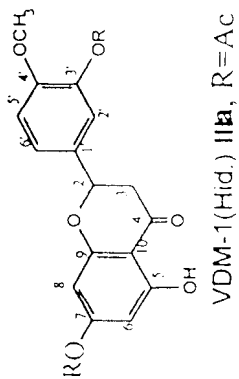


FIGURA 21 - Espectro de RMN ^{13}C (PND) de IIIa

95



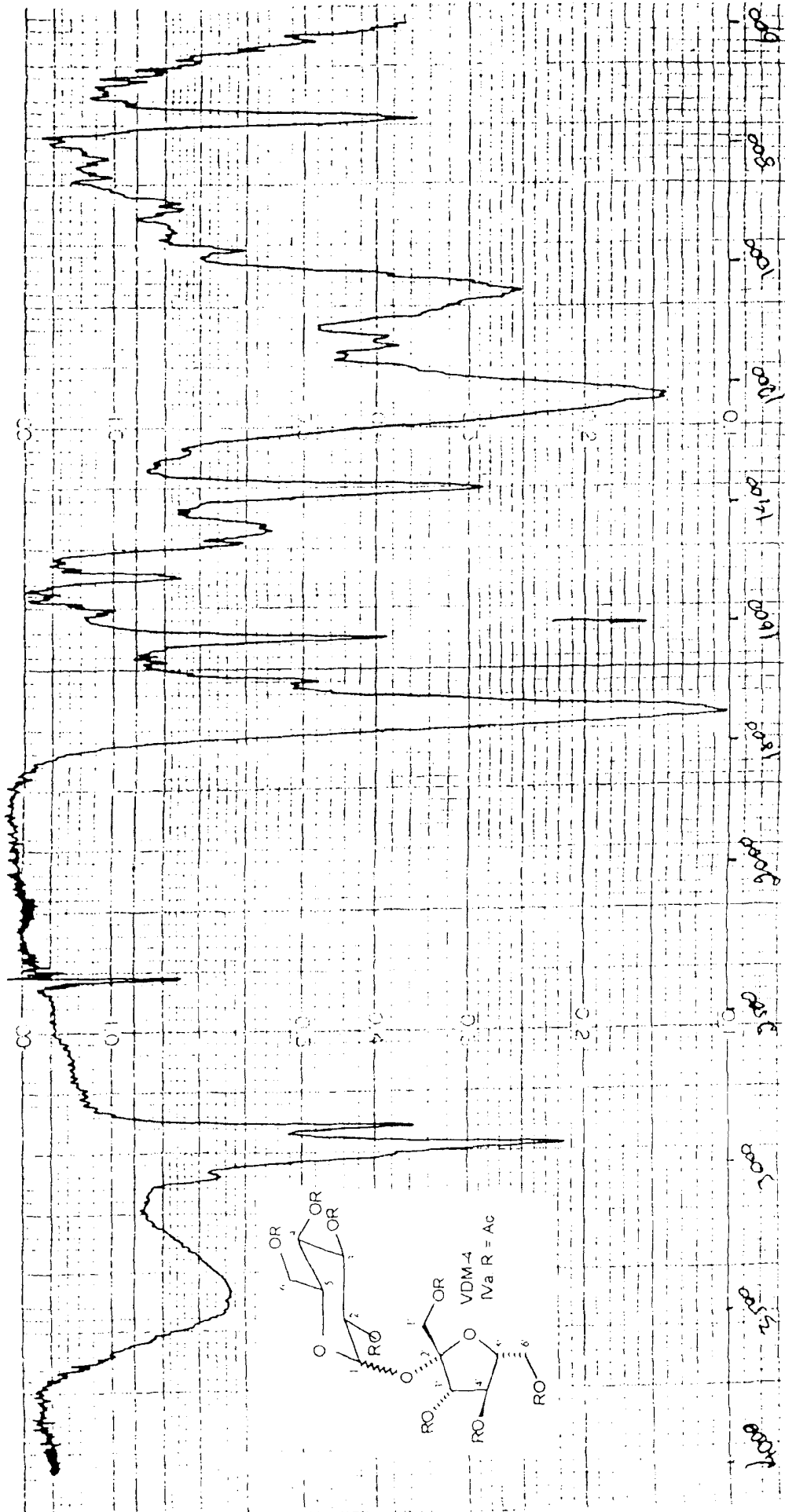


FIGURA 23 - Espectro de RMN ¹H de IVa

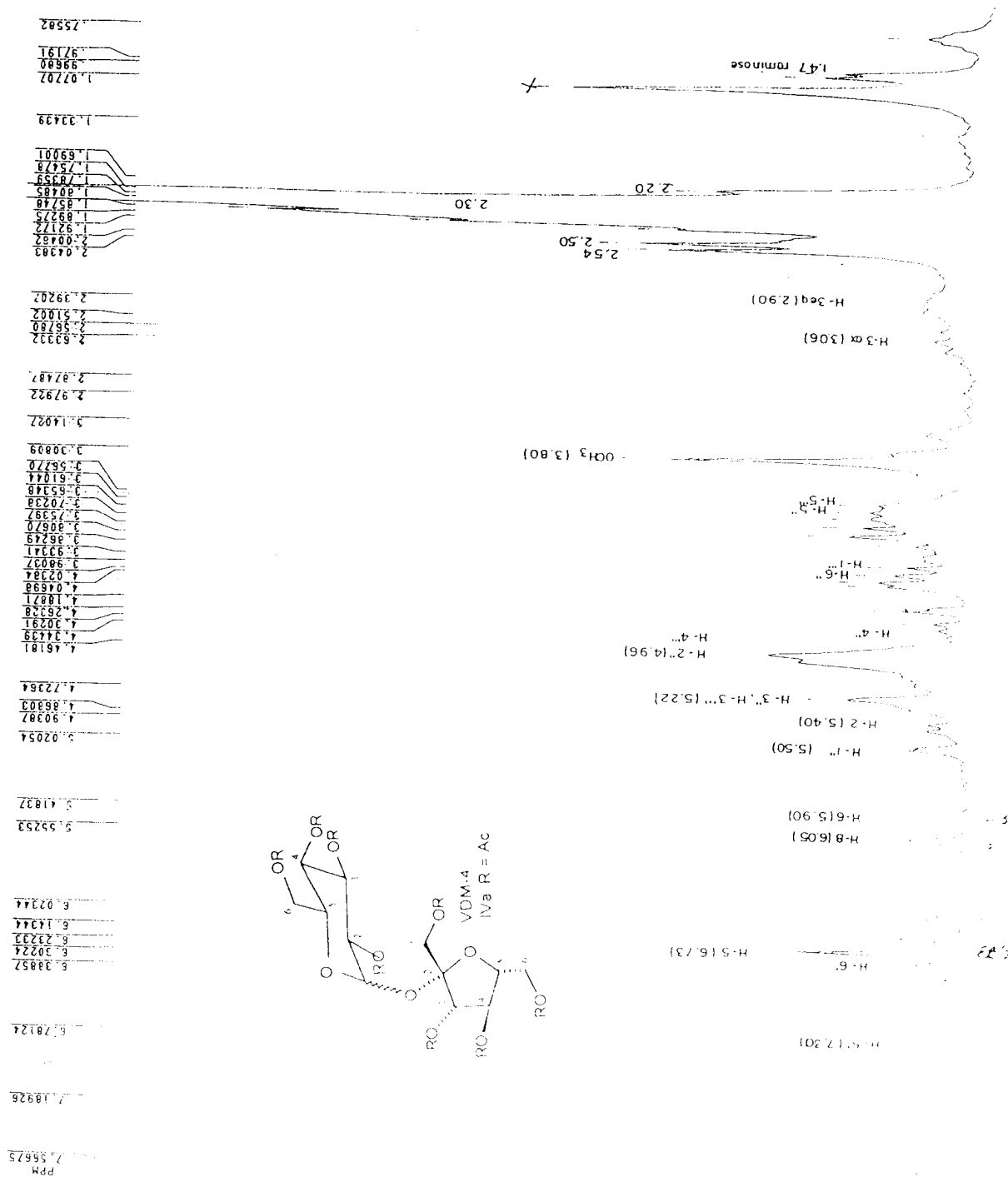


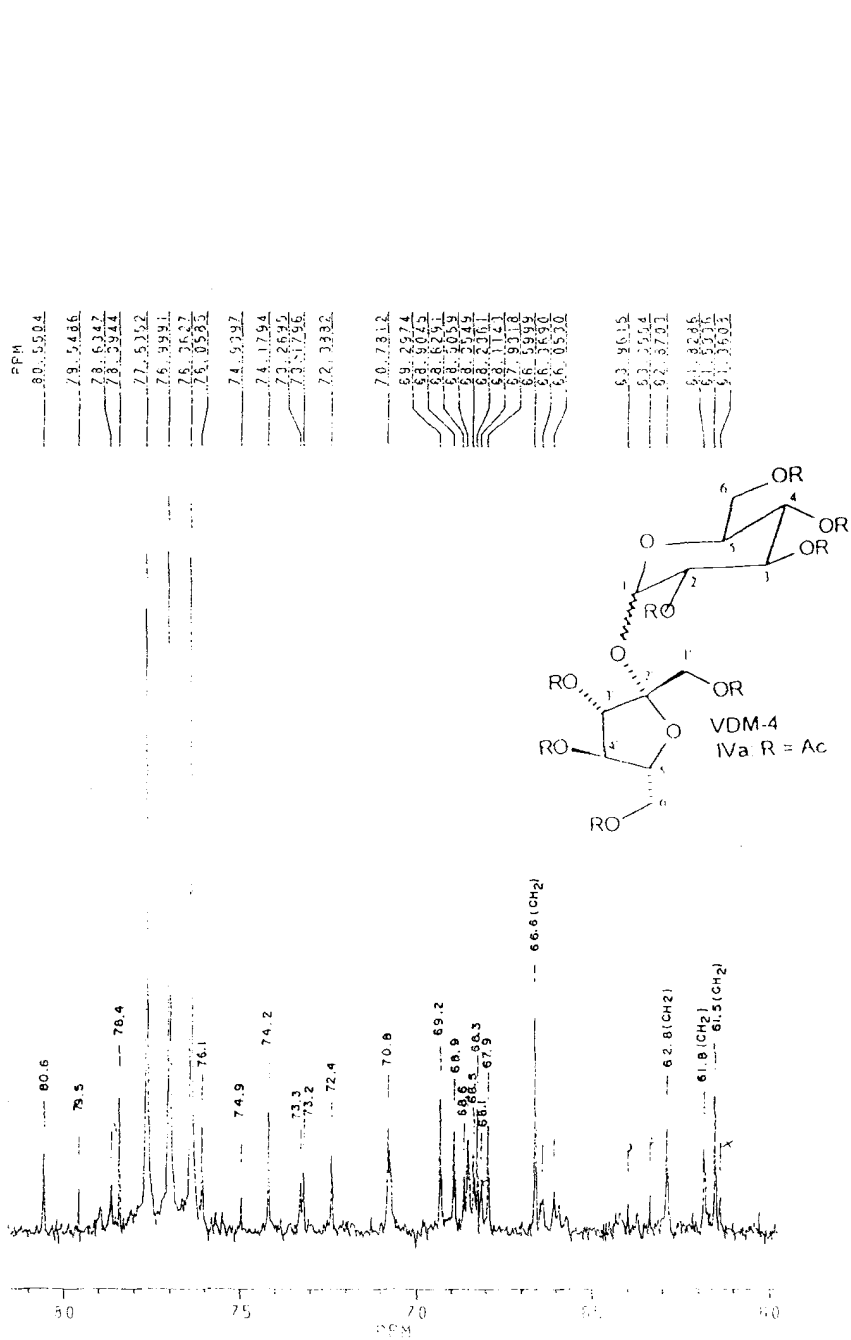
FIGURA 24 - Espectro de RMN ^{13}C (PND) de IVa

FIGURA 25 - Espectro de RMN ¹³C (DEPT) de IVa

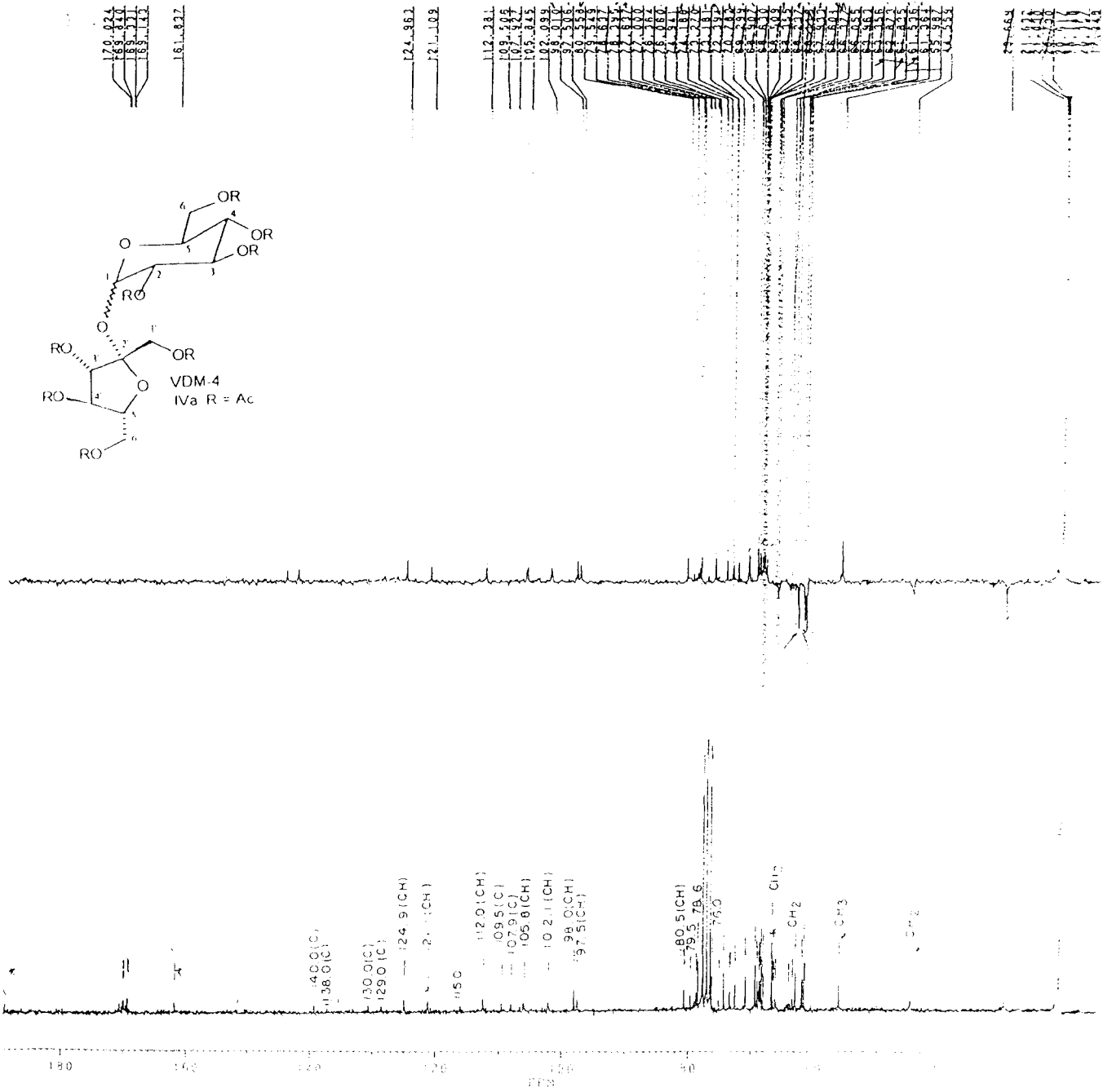


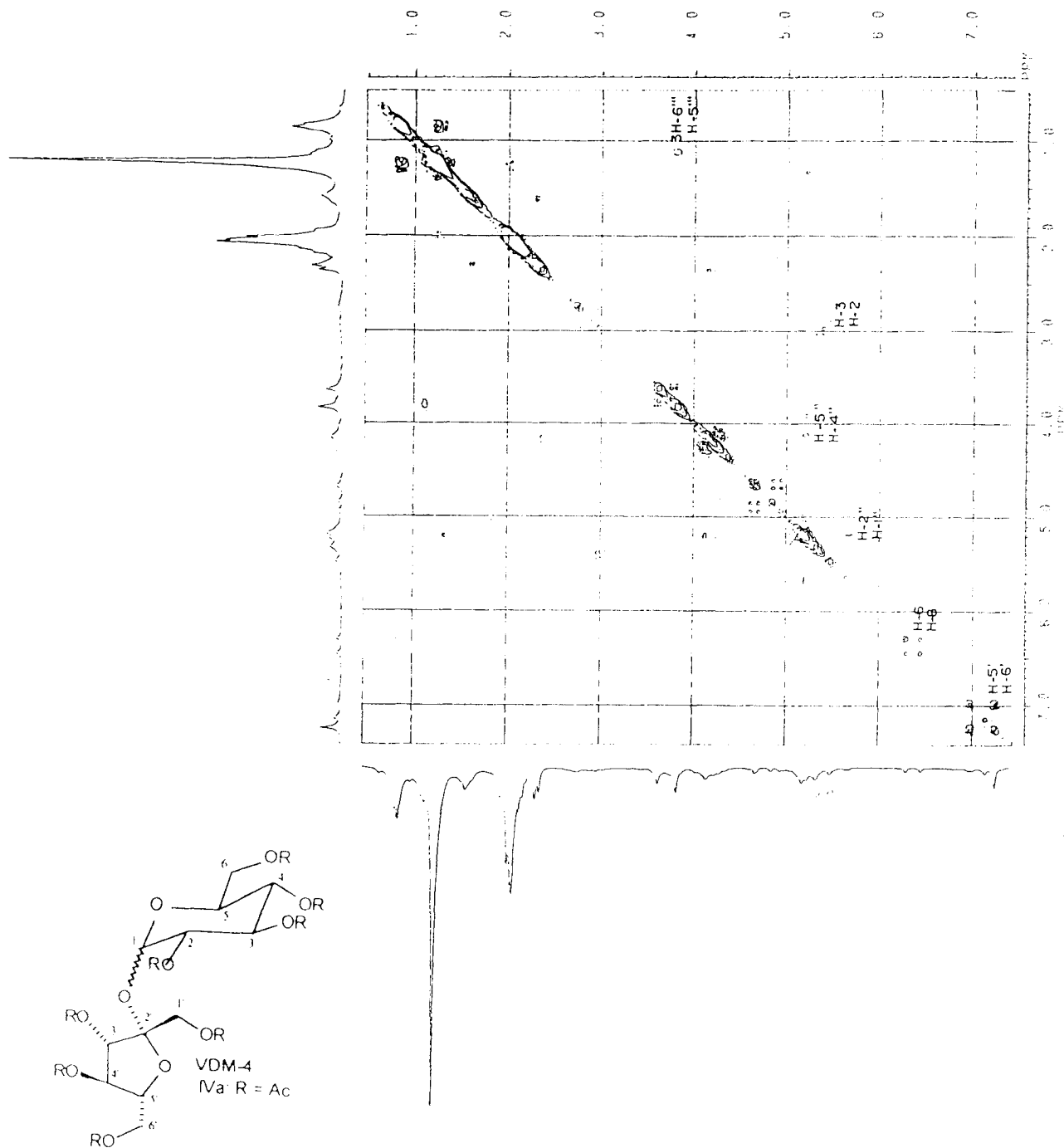
FIGURA 26 - Espectro de 2D $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de Iva

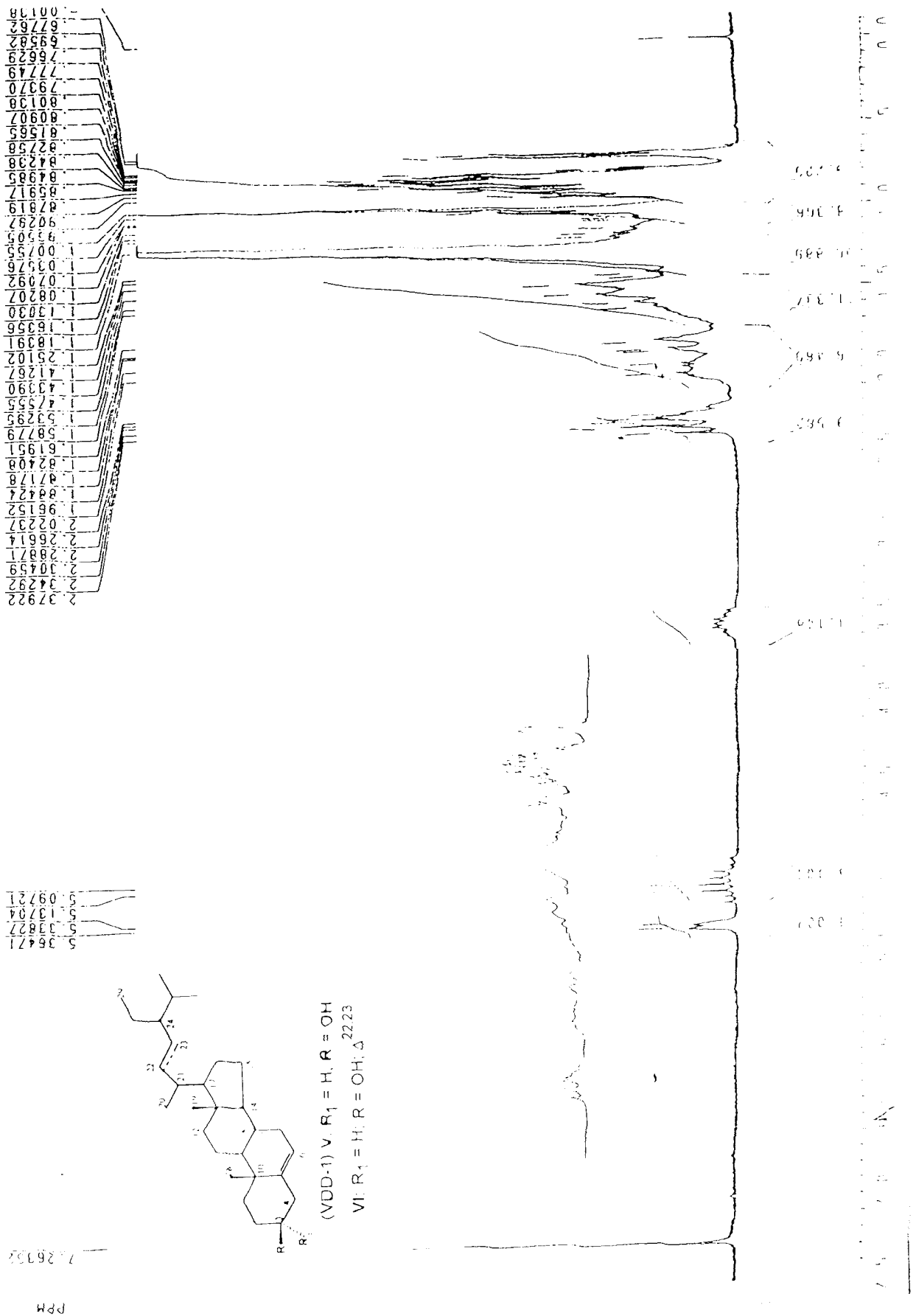
FIGURA 27 - Espectro de RMN ¹H de V

FIGURA 28 - Espectro de RMN ^{13}C de V