



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



MARIA DO CARMO COSTA SILVA

Benzofenonas polipreniladas de *Clusia burle-marxii*: um estudo químico e biológico

SALVADOR - BA

2024

MARIA DO CARMO COSTA SILVA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para obtenção do grau de doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Ribeiro

Co-orientador (a): Prof^a Dra. Caline Gomes Ferraz

SALVADOR - BA

2024

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI - UFBA.

S586 Silva, Maria do Carmo Costa

Benzofenonas polipreniladas de *Clusia burle-marxii*: um estudo químico e biológico/ Maria do Carmo Costa Silva. – Salvador, 2024.

182 f.

Orientadora: Prof. Dr. Paulo Roberto Ribeiro

Coorientador (a): Prof^a Dr^a. Caline Gomes Ferraz

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Química, 2024.

1. Produtos Naturais. 2. Clusia (gênero). 3. Fitoquímica. I. Ribeiro, Paulo Roberto. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 547.9



**TERMO DE APROVAÇÃO
MARIA DO CARMO COSTA SILVA**

**“BENZOFENONAS POLIPRENILADAS DE *Clusia burle-marxii*: UM ESTUDO
QUÍMICO E BIOLÓGICO.”**

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química,
Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Paulo Roberto Ribeiro de Jesus *Paulo R. J.*
Doutorado em Plant Biochemistry and Molecular Biology, Wageningen University (WUR)
Universidade Federal da Bahia

Prof.^a. Dr.^a. Eliane de Oliveira Silva *Eliane de Oliveira Silva*
Doutorado em Ciências, Faculdade de Ciências Farmacêuticas Ribeirão Preto (USP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Marcelo José Pena Ferreira *marcelo j. p. f.*
Doutorado em Química Orgânica, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Antonio Gilberto Ferreira *Antonio Gilberto Ferreira*
Doutorado em Química Orgânica, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal de São Carlos

Profa. Dra. Lourdes Cardoso de Souza Neta *Lourdes Cardoso de Souza Neta*
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade do Estado da Bahia

Salvador, 12 de julho de 2024.

AGRADECIMENTOS

Agradeço muito a Deus e a mim mesma por nunca ter desistido. Agradeço a todas as pessoas que passaram pela minha vida, me direcionando a estar onde estou hoje.

Agradeço especialmente a minha mãe, Izabel Ferreira da Costa, pelo apoio, compreensão e por cuidar de mim quando estou cansada. É a pessoa que mais amo e que sei que sempre estará comigo.

Agradeço à minha avó, Maria de Lurdes (Vóvó), uma mulher incrível, cheia de conhecimento, amor e sabedoria, e às minhas irmãs Lucivânia, Maria da Paz, e meu irmão Marcos.

Agradeço aos meus tios: Damião, Alcides, Agemiro, Ananias e Maurício, por terem contribuído tanto na minha criação e por sempre me olharem com admiração e orgulho. Agradeço também a Andreia Sousa, por ser a irmã que a vida me deu, e a Steffany, minha filha de criação. Ela e meus sobrinhos, Gabriel e Nicolás, são as crianças que mais amo no mundo.

Sou muito grata aos meus orientadores queridos e amados: Prof. Dr. Paulo Ribeiro e Profa. Dra. Caline Gomes Ferraz, que me acolheram, me mostraram o mundo e me orientaram não só como pesquisadora, mas também como pessoa. Graças a eles, conheci outras pessoas importantes, inclusive do nosso grupo de pesquisa Metabolomics Research Group e do Instituto de Química da UFBA.

Agradeço a todos os novos amigos que fiz no Departamento de Química da UFSCar e em São Carlos-SP. Minha gratidão também vai ao professor Giba, que admiro imensamente, e à equipe do laboratório de RMN da UFSCar. Sou grata à equipe do PN da mesma instituição, que muito acrescentou aos meus conhecimentos.

Ao PPGQ-UFBA e à CAPES, pelo apoio financeiro para a realização da pesquisa.

Desejo a todos os meus mais profundos e sinceros agradecimentos, pois a gratidão é a memória do coração!

“Confie no SENHOR de todo o coração e não se apoie no seu próprio entendimento. Lembre-se de Deus em tudo o que fizer, e ele lhe mostrará o caminho certo.”

Provérbios 3:5:6

RESUMO

A família Clusiaceae juntamente com Bonnetiaceae, Calophyllaceae, Hypericaceae e Podostemaceae, formam o clado clusióide, da ordem das Malpighiales. O gênero de *Clusia* que faz parte da tribo Clusiae é amplamente reconhecido como uma importante fonte de vários metabólitos secundários como triterpenos, flavonoides, bifenilas, xantonas, benzofenonas simples e polipreniladas que são as mais relatadas no gênero. Neste trabalho, o capítulo 1 aborda um levantamento e revisão crítica das benzofenonas simples e polipreniladas naturais identificadas no gênero *Clusia*. O capítulo 2 descreve o isolamento de quatro novas benzofenonas polipreniladas, chamadas burlemarxionas G-J, assim como outros dez compostos previamente conhecidos chamados plukenethiona F e G, nemorosonol, isonemorosonol, burlemarxionas A, B, D e F, propolona A e hypersampsona T. Todas isoladas a partir dos extratos hexânicos das folhas e do caule da espécie *Clusia burle-marxii*. Os compostos isolados foram submetidos a testes de atividade antiglioma em células C6, demonstrando resultados promissores na redução da viabilidade celular. Esses achados reforçam o potencial das benzofenonas polipreniladas, que, além de apresentarem estruturas complexas, mostram-se promissoras em atividades biológicas.

Palavras-chave: Atividade antiglioma, Benzofenonas Polipreniladas, Clusiaceae, Produtos Naturais.

ABSTRACT

The Clusiaceae family, together with Bonnetiaceae, Calophyllaceae, Hypericaceae and Podostemaceae, form the clusioid clade of the order Malpighiales. The genus *Clusia*, which is part of the tribe Clusiaceae, is exclusively recognized as an important source of several secondary metabolites such as triterpenes, flavonoids, biphenyls, xanthenes, simple and polyprenylated benzophenones, which are the most related in the genus. In this work, chapter 1 addresses a survey and critical review of the natural simple and polyprenylated benzophenones identified in the genus *Clusia*. Chapter 2 describes the isolation of four new polyprenylated benzophenones, called burlemarxiones G-J, as well as ten other previously known compounds called plukenethione F and G, nemorosonol, isonemorosonol, burlemarxiones A, B, D and F, propolone A and hypersampsonone T. All of them were isolated from hexane extracts of the leaves and stem of the species *Clusia burle-marxii*. The isolated compounds were subjected to antiglioma activity tests in C6 cells, demonstrating promising results in the reduction of cellular viability. These findings reinforce the potential of polyprenylated benzophenones, which, in addition to presenting complex structures, show promise in biological activities.

Keywords: Antiglioma activity, Polyprenylated Benzophenones, Clusiaceae, Natural Products.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Distribuição geográfica da família <i>Clusiaceae</i>	1
Figura 2- Flores de espécies pertencentes ao gênero <i>Clusia</i> : a- <i>C. nemorosa</i> ; b- <i>C. panapanari</i> ; c- <i>C. hilariana</i> ; d- <i>C. rósea</i> ; e- <i>C. grandiflora</i> masculina; f- <i>C. burle-marxii</i>	5
Figura 3- Exsudato das folhas e do caule presentes nas espécies de <i>Clusia</i>	5
Figura 4- Metabolitos com atividades citotóxicas de <i>Clusia latipes</i>	7
Figura 5- Compostos com atividade antimicrobiana isoladas de <i>C. burle-marxii</i>	7
Figura 6- Benzofenonas polipreniladas isoladas da espécie <i>Clusia burle-marxii</i>	8
Figura 7- Formação da 2,4,6-tri-hidroxibenzofenona.....	16
Figura 8- Via de biossíntese para a formação da benzofenona 3'-hidroxilaxe	17
Figura 9- Reação de prenilação no esqueleto básico de benzofenona	18
Figura 10- Formação dos FMP's pós reação de prenilação e/ou geranilação	18
Figura 11- Tipos de esqueletos biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona	19
Figura 12- Numeração do anel A.....	20
Figura 13- Classificação por grupos I, II e III estabelecida por Yang <i>et al.</i> ,(2018) para os diversos esqueletos de benzofenonas polipreniladas	23
Figura 14- Formação dos diferentes tipos de benzofenonas polipreniladas o esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona.....	24
Figura 15- Diferentes ciclizações das benzofenonas polipreniladas com o esqueleto biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona tipo A, hiperibona A e hipersampson T	26
Figura 16- Benzofenonas polipreniladas do tipo A, isoladas das espécies de <i>Clusia</i>	27
Figura 17- Possível biogênese para a nemorosona	30
Figura 18- Diferença entre os deslocamentos químicos de RMN ¹³ C em CDCl ₃ para a nemorosona em equilíbrio tautomérico, de acordo com os dados de (Cuesta-Rubio <i>et al.</i> , 2001)	31
Figura 19- Possível biogênese para obdeltifoliona H	32
Figura 20- burlemarxione E isolada de <i>C. burle-marxii</i>	34
Figura 21- benzofenonas polipreniladas do tipo B encontradas no gênero <i>Clusia</i>	34
Figura 22- Proposta de biogênese para a spiritona.....	38
Figura 23- proposta de biogênese para a dihidroxiclusianona	39

Figura 24- Deslocamentos químicos RMN ¹³ C, em CDCl ₃ para a dihidroxiclusianona em equilíbrio ceto-enólico	40
Figura 25- Possível biogênese para o xantochimol	40
Figura 26- Benzofenonas polipreniladas nemorosona e hidroxinemorosona	41
Figura 27- Comparação entre as estruturas, revisadas do tipo C para tipo A	42
Figura 28- Formação dos derivados de adamantano e homoadamantano	43
Figura 29- Benzofenonas polipreniladas adamantano encontrada em <i>Clusia</i>	44
Figura 30- Benzofenonas polipreniladas homoadamantano encontrada em <i>Clusia</i>	45
Figura 31- Possível biogênese para a formação das plukenetiones A e B.....	47
Figura 32- Diferença nos deslocamentos químicos de RMN ¹³ C para as plukenetiones A e B	48
Figura 33- Benzofenonas classificadas como tipo D.	49
Figura 34- Cicloadições intramoleculares [4 + 2] de MPAPs.....	50
Figura 35- Isonemorosonol, nemorosonol, burlexarxione A e B em equilíbrio tautomérico.....	51
Figura 36- Outros derivados do tipo Complicado Via Cicloadição [4+2] Intramolecular:TIPO E.....	52
Figura 37- Biogênese para nemorosol via cicloadição intramolecular de Diels Alder [4 + 2]	54
Figura 38- Segunda possibilidade de biogênese para a nemorosonol	55
Figura 39- Diferença estrutural entre burlemarxiona F e nemorosonol	55
Figura 40- Nemorosona exo e a 7-epinemorosona endo	57
Figura 41- Benzofenonas polipreniladas isoladas recente de <i>Clusia</i>	65
Figura 42- <i>Clusia burle-marxii</i>	67
Figura 43- Espectro de RMN ¹ H, obtido em CDCl ₃ para a fração cbf57_9-11	71
Figura 44- Espectros de RMN ¹ H para as amostras F10s-f6, F10s-f7 e F10s-f8, antes e pós reação metilação.....	73
Figura 45- Cromatograma da purificação das frações F10s-f6 e F10s-f7 em λ 215 nm	74
Figura 46- Cromatograma da purificação das frações F10s-f6 e F10s-f7 para obtenção de P5 em λ 366	74
Figura 47- Cromatograma da purificação da fração F10s-f8 de λ 215 a 366 nm.....	75
Figura 48- Espectro de RMN ¹ H, obtido em CDCl ₃ para a fração CBC-6.....	76

Figura 49- Cromatograma da fração C8-5-6 em 250 nm.....	79
Figura 50- Espectro obtido em CDCl_3 , sem metilação da fração CBC6-9.....	79
Figura 51- Cromatograma do fracionamento por HPLC da fração CBC6-9 de λ 190 a 254 nm	80
Figura 52- Espectro obtido em CDCl_3 , sem metilação para as frações C9-T2, C9-T3 e C9-T4	80
Figura 53- Cromatograma de purificação da fração C9-T2 em 254 nm	81
Figura 54- Fluxograma e cromatograma de purificação da fração C9-T3 em λ 215 nm	82
Figura 55- Cromatograma de purificação da fração F-9-T4 em λ 230 nm.....	82
Figura 56- Cromatograma do fracionamento de CBC6-10-11 de λ 190 a 254 nm	83
Figura 57- Cromatograma de separação da fração 10-11_P7	84
Figura 58- Cromatograma de separação da fração P8 em λ 254 nm.....	85
Figura 59- Cromatograma de separação da fração 10-11_9-10 em λ 215 nm.....	85
Figura 60- Cromatograma de separação da fração CBC6-15 em λ 254 nm	86
Figura 61- Cromatograma de separação da fração CBC6-16 em λ 254 nm	87
Figura 62- Benzofenonas polipreniladas isoladas das folhas e do caule	89
Figura 63- Estrutura química do composto (1)	90
Figura 64- Espectro HR-ESI-MS para o composto 1	90
Figura 65- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 1 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região entre δ_{H} 8,0 – 6,90; b- Região entre δ_{H} 6,0- 4,70	91
Figura 66- Espectro de RMN ^1H do composto 1 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: Expansão da região δ_{H} 2,20-0,80	91
Figura 67- a- Espectro de RMN de ^{13}C ; b- DEPT 135 $^\circ$ do composto [150 MHz, C_6D_6 , ppm]	92
Figura 68- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 1: a- Posição dos grupos prenilas e isopentenil; b- Formação do esqueleto central	93
Figura 69- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 1	94
Figura 70- Principais correlações NOESY ($^1\text{H} \rightarrow ^1\text{H}$) do composto 1.....	94
Figura 71- Estrutura química do composto (2)	96
Figura 72- Espectro HR-ESI-MS para o composto 2.....	96

Figura 73- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 2 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região de hidroxila quelada; b- Região entre δ_{H} 9,0– 6,00; c- Região entre δ_{H} 5,66– 5,58	97
Figura 74- Expansões espectro RMN ^1H do composto 2 [600 MHz, C_6D_6 , ppm] região de δ_{H} 3,0-0,4	98
Figura 75- Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135° do composto 2 [150 MHz, C_6D_6 , ppm]	98
Figura 76- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H}\rightarrow^{13}\text{C}$) para o composto 2.....	99
Figura 77- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H}\rightarrow^{13}\text{C}$) para o composto 2.....	100
Figura 78- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H}\rightarrow^{13}\text{C}$) para o composto 2.....	100
Figura 79- Estruturas químicas dos derivados metilados bullemarxiones G (3) e F (4).....	102
Figura 80- Espectro HR-ESI-MS para o composto 3.....	102
Figura 81- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 3 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região entre δ_{H} 9,0 – 6,90 e 5,7-4,8; b- Região entre δ_{H} 3,0-1,8; c- Região entre δ_{H} 1,74-1,20.....	103
Figura 82- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H}\rightarrow^{13}\text{C}$) para o composto 3: a- Posição dos grupos prenilas e isopentenil; b- Formação do esqueleto central	104
Figura 83- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 4 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região entre δ_{H} 9,5 – 6,5 b- Região entre δ_{H} 6,0-4,70; c- Região entre δ_{H} 3,0-1,10	105
Figura 84- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H}\rightarrow^{13}\text{C}$) para o composto 4: a- Posição dos grupos prenilas e isopentenil; b- Formação do esqueleto central	106
Figura 85- Diferenças estrutural em ppm e correlações HMBC ($^1\text{H}\rightarrow^{13}\text{C}$) para os derivados metilados 3 e 4 em equilíbrio ceto-enólico.....	107
Figura 86- Estruturas químicas dos derivados metilados nemorosonol (5) e bullemarxiona (C).....	109

Figura 87- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 5 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região entre δ_{H} 7,3-5,0; b- Região entre δ_{H} 3,10-1,90; c- Região entre δ_{H} 1,75-1,25	110
Figura 88- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H}\rightarrow^{13}\text{C}$) para o composto 5:a- Posição dos grupos prenilas ; b-Formação do esqueleto central	111
Figura 89- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 6 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região entre δ_{Hb} 9,0-6,0; b- Região entre δ_{H} 5,56-5,05; c- Região entre δ_{H} 3,0-1,1	111
Figura 90- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H}\rightarrow^{13}\text{C}$) para o composto 6: a- Posição dos grupos prenilas ; b- Formação do esqueleto central ..	112
Figura 91- Estruturas químicas dos derivados metilados burlemarxione A (7) e burlemarxione B (8).....	114
Figura 92- Espectro de RMN ^1H do composto 6 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: expansões δ_{H} 7,20-5,30	114
Figura 93- Espectro de RMN ^1H do composto 6 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: expansão δ_{H} 3,0-0,0	115
Figura 94- Espectro de RMN ^1H do composto 8 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: expansões δ_{H} 9,0-5,40	115
Figura 95- Expansão do espectro de RMN ^1H de 8 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: região δ_{H} 3,0-0,0	116
Figura 96- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 7	116
Figura 97- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC($^1\text{H}\rightarrow^{13}\text{C}$) para o composto 7	117
Figura 98- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H}\rightarrow^{13}\text{C}$) para o composto 7	118
Figura 99- Diferenças estrutural, ppm e correlações HMBC ($^1\text{H}\rightarrow^{13}\text{C}$) para os derivados metilados 7 e 8 em equilíbrio ceto-enólico.....	118
Figura 100- Estrutura química da benzofenona poliprenilada burlemarxiona D (9)	120
Figura 101- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 9	120
Figura 102- Expansões espectro RMN ^1H do composto 9 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: Região de sinais aromáticos δ_{H} 9,0 – 6,9; região de prótons metínicos e prótons metilênicos e metílicos	121
Figura 103- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC para o composto 9	122

Figura 104- Estrutura química da benzofenona poliprenilada burlemarxiona J (10)	124
.....	124
Figura 105- Espectro HR-ESI-MS do composto 10.....	124
Figura 106- Expansões do espectro RMN ¹ H do composto 10 [600 MHz, C ₆ D ₆ , ppm]:	
a- Região entre δ _H 9,0– 6,00; b- Região entre δ _H 5,60– 4,90	125
Figura 107- Expansões do espectro RMN ¹ H do composto 10 [600 MHz, C ₆ D ₆ , ppm]:	
a- Região entre δ _H 3,95– 3,55; b- Região entre δ _H 3,12– 3,0	125
Figura 108- Expansões do espectro RMN ¹ H do composto 10 [600 MHz, C ₆ D ₆ , ppm]:	
a- Região entre δ _H 3,00-1,95; b- Região entre δ _H 1,95-1,30	126
Figura 109- Espectro de RMN de ¹³ C e DEPT 135° do composto 10 [150 MHz, C ₆ D ₆ , ppm]	126
.....	126
Figura 110- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC (¹ H→ ¹³ C) para o composto 10.....	127
Figura 111- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC (¹ H→ ¹³ C) para o composto 10.....	128
Figura 112- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC (¹ H→ ¹³ C) para a formação do ciclo 3-(2-metilprop-1-en-1-il) -2,3- furano	128
Figura 113- a-Correlações observadas no mapa de contorno COSY; b- Interações espaciais (¹ H→ ¹ H) observadas no NOESY-2D.....	129
Figura 114- Estruturas químicas das benzofenonas polipreniladas plukenetionas F (11) e G (12).....	131
Figura 115- Expansões do espectro RMN ¹ H do composto 11 [600 MHz, C ₆ D ₆ , ppm]:	
a-Região entre δ _H 8,6 – 4,50; b- Região entre δ _H 3,0- 0,30.....	132
Figura 116- Espectro de RMN de ¹³ C do composto 11 [150 MHz, C ₆ D ₆ , ppm]	133
Figura 117- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC (¹ H→ ¹³ C) para o composto 11.....	133
Figura 118- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC (¹ H→ ¹³ C) para o composto 11.....	134
Figura 119- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC (¹ H→ ¹³ C) mostrando a formação do ciclo 2,2-dimetil-2H-pirano para 11	134
Figura 120- Diferença espectral dos RMN ¹ H: a- plukenetiona F (11); b- plukenetiona G (12)	135
Figura 121- Espectro de RMN de ¹³ C [150 MHz, C ₆ D ₆ , ppm] do composto 12	135

Figura 122- Mudança do ciclo 2,2-dimetil-2H-pirano para as plukenetionas F (11) e G (12)	136
Figura 123- Estrutura química da benzofenona poliprenilada Hipersampsona T (13)	138
Figura 124- Expansão do espectro RMN ¹ H do composto 13 [600 MHz, C ₆ D ₆ , ppm]: a-Região entre δ _H 7,98-6,90.....	138
Figura 125- Espectro de RMN ¹ H do composto 13 [600 MHz, C ₆ D ₆ , ppm].....	139
Figura 126- Espectro de RMN de ¹³ C do composto 13 [150 MHz, C ₆ D ₆ , ppm]	139
Figura 127- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC (¹ H→ ¹³ C) para o composto 13.....	140
Figura 128- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC (¹ H→ ¹³ C) para o composto 13.....	140
Figura 129- Estrutura química da benzofenona poliprenilada propolona A	142
Figura 130- Espectro de RMN ¹ H do composto 14 [600 MHz, C ₆ D ₆ , ppm]: a- região de aromático; b- região de prótons metílicos; c- região de metilênios e metílicos...	142
Figura 131- Espectro de RMN ¹³ C do composto 14 [150 MHz, C ₆ D ₆ , ppm]	143
Figura 132- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC (¹ H→ ¹³ C) para o composto 14.....	144
Figura 133- Análise da viabilidade celular avaliada pelo ensaio MTT na concentração de 20 μM por 24 horas.....	147
Figura 134- Benzofenonas polipreniladas com suas porcentagens da análise da viabilidade celular.....	148

LISTA DE FIGURAS SUPLEMENTARES

Figura Suplementar 1- Estrutura química da burlemarxiona H (1)	163
Figura Suplementar 2- Espectro de RMN ^1H para burlemarxiona H (1) [600 MHz, C_6D_6 , ppm]	163
Figura Suplementar 3- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático para burlemarxione H (1)	164
Figura Suplementar 4- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de prótons metínicos e metilênicos terminais para burlemarxione H (1).....	164
Figura Suplementar 5- Espectro de RMN ^1H : expansões 3 e 4 da região de prótons metilênicos e metílicos para burlemarxione H (1).....	165
Figura Suplementar 6- espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1).....	165
Figura Suplementar 7- Espectro de RMN de ^{13}C : expansão 1 da região de carbono sp^2 hidrogenado e não hidrogenado para burlemarxione H (1).....	166
Figura Suplementar 8- Espectro de RMN de ^{13}C : expansão 2 da região de carbono quartenário, metilênicos, metínicos e metílicos para burlemarxione H (1)	166
Figura Suplementar 9- DEPT 135 $^\circ$ do composto [150 MHz, C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1).....	167
Figura Suplementar 10- Mapa de contorno COSY ^1H - ^1H [600MHz, C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1).....	167
Figura Suplementar 11- Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H para burlemarxione H (1).....	168
Figura Suplementar 12- Expansão 2 das correlações COSY ^1H - ^1H para burlemarxione H (1).....	168
Figura Suplementar 13- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1).....	169
Figura Suplementar 14- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)	169
Figura Suplementar 15- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)	170
Figura Suplementar 16- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1).....	170

Figura Suplementar 17S- Expansão 1 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)	171
Figura Suplementar 18S- Expansão 2 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)	171
Figura Suplementar 19- Expansão 3 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)	172
Figura Suplementar 20- Expansão 4 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)	172
Figura Suplementar 21- NOESY (^1H - ^1H) [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 1 ..	173
Figura Suplementar 22- Espectro infravermelho (filme com CHCl_3) para burlemarxione H (1).....	173
Figura Suplementar 23- Estrutura química da burlemarxione I (2).....	174
Figura Suplementar 24- Espectro de RMN ^1H para burlemarxione I (2) [600 MHz, C_6D_6 , ppm]	174
Figura Suplementar 25- Espectros de RMN ^1H : expansões 1 da região de hidroxila quelada, aromáticos e próton metínico para burlemarxione I (2)	175
Figura Suplementar 26- Espectros de RMN ^1H : expansão 2 da região de prótons metilênicos e metílicos para burlemarxione I (2)	175
Figura Suplementar 27- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] para burlemarxione I (2)	175
Figura Suplementar 28- Expansão 1 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 2.....	176
Figura Suplementar 29- Expansão 2 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 2.....	176
Figura Suplementar 30- DEPT 135° [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 2	176
Figura Suplementar 31- Expansão 1 DEPT 135° [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 2.....	177
Figura Suplementar 32- Correlações COSY ^1H - ^1H [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 2.....	177
Figura Suplementar 33- Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 2	178
Figura Suplementar 34- Expansão 2 das correlações COSY ^1H - ^1H para burlemarxione I (2)	178

Figura Suplementar 35- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione I (2)	179
Figura Suplementar 36- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione I (2)	179
Figura Suplementar 37- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione I (2)	180
Figura Suplementar 38- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 2.....	180
Figura Suplementar 39- Expansão 1 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 2.....	181
Figura Suplementar 40- Expansão 2 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 2.....	181
Figura Suplementar 41- Expansão 3 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 2.....	182
Figura Suplementar 42 - Expansão 4 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione I (2)	182
Figura Suplementar 43- Expansão 4 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 2.....	183
Figura Suplementar 44- Estrutura química do derivado metilado burlemarxiona G (3).....	184
Figura Suplementar 45- Espectro de RMN ^1H do composto 3 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]	184
Figura Suplementar 46- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático e prótons metínicos do composto 3.....	185
Figura Suplementar 47- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de metilênicos, metoxila e metílicos do composto 3	185
Figura Suplementar 48- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de metilênicos do composto 3.....	185
Figura Suplementar 49- Correlações COSY ^1H - ^1H [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 3.....	186
Figura Suplementar 50- Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 3	186

Figura Suplementar 51- Expansão 2 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 3	187
Figura Suplementar 52- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3.....	187
Figura Suplementar 53- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3.....	188
Figura Suplementar 54- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3.....	188
Figura Suplementar 55- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3.....	189
Figura Suplementar 56- Expansão 1 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3	189
Figura Suplementar 57- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3	190
Figura Suplementar 58- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3	190
Figura Suplementar 59- Expansão 3 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3	191
Figura Suplementar 60- Expansão 4 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3	191
Figura Suplementar 61- Expansão 5 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3	192
Figura Suplementar 62- NOESY (^1H - ^1H) [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 3 ...	192
Figura Suplementar 63- Estrutura química do derivado metilado burlemarxione F (4)	193
Figura Suplementar 64- Espectro de RMN ^1H do composto 4 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]	193
Figura Suplementar 65- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático e prótons metínicos do composto 4.....	194
Figura Suplementar 66- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de metilênicos, e metoxila do composto 4	194
Figura Suplementar 67- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de prótons metílicos do composto 4.....	195

Figura Suplementar 68- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 4.....	195
Figura Suplementar 69- Correlações COSY ^1H - ^1H [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 4.....	196
Figura Suplementar 70- Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 4	196
Figura Suplementar 71- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 4.....	197
Figura Suplementar 72- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 4.....	197
Figura Suplementar 73- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 4.....	198
Figura Suplementar 74- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 4.....	198
Figura Suplementar 75- Expansão 1 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 4	199
Figura Suplementar 76- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 4	199
Figura Suplementar 77- NOESY (^1H - ^1H) [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 4 ...	200
Figura Suplementar 78- Estrutura química do derivado metilado nemorosonol (5)	200
Figura Suplementar 79- Espectro de RMN ^1H do composto 5 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]	201
Figura Suplementar 80- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático e prótons metínicos do composto 5.....	201
Figura Suplementar 81- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de metilênicos e metoxila do composto 5	201
Figura Suplementar 82- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de prótons metílicos do composto 5.....	202
Figura Suplementar 83- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 5.....	202
Figura Suplementar 84- Correlações COSY ^1H - ^1H [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 5.....	203

Figura Suplementar 85- Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 5	203
Figura Suplementar 86- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5.....	204
Figura Suplementar 87- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5.....	204
Figura Suplementar 88- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5.....	205
Figura Suplementar 89- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5.....	205
Figura Suplementar 90- Expansão 1 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5.....	206
Figura Suplementar 91- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5.....	206
Figura Suplementar 92- Expansão 3 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5.....	207
Figura Suplementar 93- Estrutura química do derivado metilado burlemarxione C (6)	207
Figura Suplementar 94- Espectro de RMN ^1H do composto 6 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]	208
Figura Suplementar 95- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático e prótons metínicos do composto 6.....	208
Figura Suplementar 96- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de metilênicos e metoxila do composto 6.....	208
Figura Suplementar 97- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de prótons metílicos do composto 6.....	209
Figura Suplementar 98- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 6.....	209
Figura Suplementar 99- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 6.....	210
Figura Suplementar 100- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 6.....	210

Figura Suplementar 101- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 6	211
Figura Suplementar 102- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 6	211
Figura Suplementar 103- Expansão 3 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 6	212
Figura Suplementar 104- Estrutura química do derivado metilado burlemarxione A	212
Figura Suplementar 105- Espectro de RMN ^1H do composto 7 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]	213
Figura Suplementar 106- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático e prótons metínicos do composto 7	213
Figura Suplementar 107- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de metilênicos e metoxila do composto 7	214
Figura Suplementar 108- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de prótons metílicos do composto 7	214
Figura Suplementar 109- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 7	215
Figura Suplementar 110- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7	215
Figura Suplementar 111- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7	216
Figura Suplementar 112- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7	216
Figura Suplementar 113- Expansão 1 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7	217
Figura Suplementar 114- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7	217
Figura Suplementar 115- Expansão 3 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7	218
Figura Suplementar 116- Expansão 4 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7	218

Figura Suplementar 117- Estrutura química do derivado metilado burlemarxione B	219
Figura Suplementar 118- Espectro de RMN ¹ H do composto 8 [600 MHz, C ₆ D ₆ , ppm]	219
Figura Suplementar 119- Espectro de RMN ¹ H: expansão 1 da região de aromático e prótons metínicos do composto 8.....	219
Figura Suplementar 120- Espectro de RMN ¹ H: expansão 2 da região de metilênicos e metoxila do composto 8.....	220
Figura Suplementar 121- Espectro de RMN de ¹³ C [150 MHz, C ₆ D ₆ , ppm] do composto 8.....	220
Figura Suplementar 122- Mapa de contorno HSQC [¹ H 600MHz, ¹³ C 150 MHz; C ₆ D ₆ , ppm] do composto 8	221
Figura Suplementar 123- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [¹ H 600MHz, ¹³ C 150 MHz; C ₆ D ₆ , ppm] do composto 8.....	221
Figura Suplementar 124- Mapa de contorno HMBC [¹ H 600MHz, ¹³ C 150 MHz; C ₆ D ₆ , ppm] do composto 8	222
Figura Suplementar 125- Expansão 1 para o HMBC [¹ H 600MHz, ¹³ C 150 MHz; C ₆ D ₆ , ppm] do composto 8	222
Figura Suplementar 126- Estrutura química do derivado metilado burlemarxiona D (6).....	223
Figura Suplementar 127- Espectro de RMN ¹ H do composto 9 [600 MHz, C ₆ D ₆ , ppm]	223
Figura Suplementar 128- Espectro de RMN ¹ H do composto 8 [600 MHz, C ₆ D ₆ , ppm]: expansões de todas as regiões.....	224
Figura Suplementar 129- Correlações COSY ¹ H- ¹ H [600MHz, C ₆ D ₆ , ppm] do composto 9.....	224
Figura Suplementar 130- Expansão 1 das correlações COSY ¹ H- ¹ H do composto 9	225
Figura Suplementar 131- Mapa de contorno HSQC [¹ H 600MHz, ¹³ C 150 MHz; C ₆ D ₆ , ppm] do composto 9	225
Figura Suplementar 132- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [¹ H 600MHz, ¹³ C 150 MHz; C ₆ D ₆ , ppm] do composto 9.....	226

Figura Suplementar 133- Expansão 3 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 9.....	226
Figura Suplementar 134- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 9	227
Figura Suplementar 135- Expansão 1 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 9	227
Figura Suplementar 136- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 9	228
Figura Suplementar 137- Estrutura química da benzofenona poliprenilada burlemarxiona J (10)	228
Figura Suplementar 138- Espectro de RMN ^1H do composto 10 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]	229
Figura Suplementar 139- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático do composto 10.....	229
Figura Suplementar 140- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de prótons metínicos do composto 10	229
Figura Suplementar 141- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de próton metínico e prótons metilênicos do composto 10.....	230
Figura Suplementar 142- Espectro de RMN ^1H : expansão 4 da região de próton metínico e prótons metilênicos do composto 10.....	230
Figura Suplementar 143- Espectro de RMN ^1H : expansão 5 da região de prótons metilênicos do composto 10	230
Figura Suplementar 144- Espectro de RMN ^1H : expansão 6 da região de prótons metílicos do composto 10.....	231
Figura Suplementar 145- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	231
Figura Suplementar 146- Expansão 1 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	231
Figura Suplementar 147- Expansão 2 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	232
Figura Suplementar 148- DEPT 135° [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10	232
Figura Suplementar 149- Expansão 1 DEPT 135° [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	232

Figura Suplementar 150- Correlações COSY ^1H - ^1H [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	233
Figura Suplementar 151- Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 10	233
Figura Suplementar 152- Expansão 2 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 10	234
Figura Suplementar 153- Expansão 3 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 10	234
Figura Suplementar 154- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10	235
Figura Suplementar 155- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	235
Figura Suplementar 156- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	236
Figura Suplementar 157- Expansão 3 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	236
Figura Suplementar 158- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 2	237
Figura Suplementar 159- Expansão 1 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	237
Figura Suplementar 160- Expansão 2 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	238
Figura Suplementar 161- Expansão 3 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	238
Figura Suplementar 162- Expansão 4 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	239
Figura Suplementar 163- NOESY (^1H - ^1H) [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	239
Figura Suplementar 164- Expansão 2 NOESY (^1H - ^1H) [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10.....	240
Figura Suplementar 165- Estrutura química da benzofenona poliprenilada plukenetiona F (11)	240
Figura Suplementar 166- Espectro de RMN ^1H do composto 11 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]	241

Figura Suplementar 167- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático do composto 11	241
Figura Suplementar 168- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de prótons metínicos do composto 11	241
Figura Suplementar 169- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de prótons metilênicos do composto 11	242
Figura Suplementar 170- Espectro de RMN ^1H : expansão 4 da região de prótons metílicos do composto 11	242
Figura Suplementar 171- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 11	242
Figura Suplementar 172- Expansão 1 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 11	243
Figura Suplementar 173- Expansão 2 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 11	243
Figura Suplementar 174- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11	244
Figura Suplementar 175- Expansão 1 do Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11	244
Figura Suplementar 176- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11	245
Figura Suplementar 177- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11	245
Figura Suplementar 178- Expansão 1 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11	246
Figura Suplementar 179- Expansão 2 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11	246
Figura Suplementar 180- Expansão 3 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11	247
Figura Suplementar 181- Estrutura química da benzofenona poliprenilada plukenetiona G (12).....	247
Figura Suplementar 182- Espectro de RMN ^1H do composto 12 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]	248

Figura Suplementar 183- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático do composto 12.....	248
Figura Suplementar 184- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de prótons metínicos do composto 12	248
Figura Suplementar 185- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de prótons metilênicos do composto 12.....	249
Figura Suplementar 186- Espectro de RMN ^1H : expansão 4 da região de prótons metílicos do composto 12.....	249
Figura Suplementar 187- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 12.....	249
Figura Suplementar 188- Expansão 2 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 12.....	250
Figura Suplementar 189- Expansão 3 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 12.....	250
Figura Suplementar 190-	251
Figura Suplementar 191- Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 12	251
Figura Suplementar 192- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12	252
Figura Suplementar 193- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12.....	252
Figura Suplementar 194- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12.....	253
Figura Suplementar 195- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12	253
Figura Suplementar 196- Expansão 2 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12.....	254
Figura Suplementar 197- Expansão 2 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12.....	254
Figura Suplementar 198- Expansão 3 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12.....	255
Figura Suplementar 199- Estrutura química da benzofenona poliprenilada Hipersampsona T (13).....	255

Figura Suplementar 200- Espectro de RMN ¹ H do composto 13 [600 MHz, C ₆ D ₆ , ppm] do composto 13.....	256
Figura Suplementar 201- Espectro de RMN ¹ H: expansão 1 da região de prótons metínicos do composto 13	256
Figura Suplementar 202- Espectro de RMN ¹ H: expansão 2 da região de prótons metilênicos do composto 13.....	256
Figura Suplementar 203- Espectro de RMN ¹ H: expansão 3 da região de prótons metílicos do composto 13.....	257
Figura Suplementar 204- Correlações COSY 1H-1H [600MHz, C ₆ D ₆ , ppm] do composto 13.....	257
Figura Suplementar 205- Mapa de contorno HSQC [¹ H 600MHz, ¹³ C 150 MHz; C ₆ D ₆ , ppm] do composto 13	258
Figura Suplementar 206- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [¹ H 600MHz, ¹³ C 150 MHz; C ₆ D ₆ , ppm] do composto 13.....	258
Figura Suplementar 207- Expansão 3 do mapa de contorno HSQC [¹ H 600MHz, ¹³ C 150 MHz; C ₆ D ₆ , ppm] do composto 13.....	259
Figura Suplementar 208- Mapa de contorno HMBC [¹ H 600MHz, ¹³ C 150 MHz; C ₆ D ₆ , ppm] do composto 13	259
Figura Suplementar 209- Expansão 1 do mapa de contornoHMBC [¹ H 600MHz, ¹³ C 150 MHz; C ₆ D ₆ , ppm] do composto 13.....	260
Figura Suplementar 210- Expansão 3 do mapa de contorno HMBC [¹ H 600MHz, ¹³ C 150 MHz; C ₆ D ₆ , ppm] do composto 13.....	260
Figura Suplementar 211- Estrutura química da benzofenona poliprenilada propolona A (14).....	261
Figura Suplementar 212- Espectro de RMN ¹ H do composto 13 [600 MHz, CDCl ₃ , ppm] do composto 14.....	261
Figura Suplementar 213- Espectro de RMN ¹ H: expansão 1 da região de prótons metínicos do composto 14	262
Figura Suplementar 214- Espectro de RMN ¹ H: expansão 1 da região de prótons metilênicos do composto 14.....	262
Figura Suplementar 215- Espectro de RMN ¹ H: expansão 3 da região de prótons metílicos do composto 14.....	263

Figura Suplementar 216- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; CDCl_3 , ppm] do composto 14.....	263
Figura Suplementar 217- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; CDCl_3 , ppm] do composto 14.....	264
Figura Suplementar 218- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; CDCl_3 , ppm] do composto 14.....	264
Figura Suplementar 219- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; CDCl_3 , ppm] do composto 14.....	265
Figura Suplementar 220- Expansão 1 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; CDCl_3 ppm] do composto 14.....	265
Figura Suplementar 221- Expansão 2 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; CDCl_3 ppm] do composto 14.....	266

LISTA DE FLUXOGRAMA

Fluxograma 1- Fracionamento do extrato hexânico das folhas de <i>C. burle-marxii</i> ..	71
Fluxograma 2- Fracionamento da fração cbf57_9-11 obtida a partir do extrato hexânico do caule	72
Fluxograma 3- Fracionamento por Sephadex da sub. F-10.....	72
Fluxograma 4- Fracionamento do extrato hexânico do caule de <i>C. burle-marxii</i>	77
Fluxograma 5- a- Espectro obtido em CDCl ₃ , sem metilação de CBC6-8; b- Fracionamento de CBC6-8; c- Espectro obtido após metilação das frações C8-5 e C8-6 provenientes de CBC6-8	78
Fluxograma 6- Obtenção dos compostos 4,5 e 8 a partir da fração C8-5-6	78
Fluxograma 7- Obtenção dos compostos 4,5,6,7,8 a partir da fração C9-T4	83
Fluxograma 8- Obtenção dos compostos 3,4,5,6,7 e 8 a partir da fração 10-11_9-10	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Algumas das Benzofenonas polipreniladas isoladas da família Clusiaceae.	3
Tabela 2- Classificação dos tipos de esqueletos estabelecido por Anholeti <i>et al.</i> (2015).....	21
Tabela 3- Ocorrência e referência de isolamento das benzofenonas polipreniladas do tipo A.....	29
Tabela 4- Ocorrência e isolamento das benzofenonas polipreniladas do tipo B do gênero <i>Clusia</i>	36
Tabela 5- Ocorrência e referência de isolamento das benzofenonas polipreniladas com esqueletos adamantanos do tipo A.	44
Tabela 6- Ocorrência e referência de isolamento das benzofenonas polipreniladas com esqueletos homoadamantano do tipo A.	45
Tabela 7- Ocorrência e referência de isolamento das benzofenonas classificadas como tipo D.	50
Tabela 8- Ocorrência e referência de isolamento das benzofenonas classificadas como tipo D	53
Tabela 9- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de burlemarxione H (1)	95
Tabela 10- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de burlemarxione I (2)	101
Tabela 11- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de burlemarxiona G (3) e F (4)..	108
Tabela 12- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) para os derivados metilados 5 e 6	113
Tabela 13- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) para burlemarxiona A (7) e burlemarxiona B (8).....	119
Tabela 14- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de Burlemarxione D	123
Tabela 15- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) para burlemarxiona J	130
Tabela 16- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) para 11 e 12.....	137
Tabela 17- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de Hypersampsona T	141
Tabela 18- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de Propolona A (14)	145

LISTA DE ABREVIATURAS DE SÍMBOLOS

AcOEt – Acetato de etila

MPAPs- Acilfloroglucinol monocíclicos poliprenilados

BPGC- Benzofenonas polipreniladas isoladas no gênero *Clusia*

PPBS- benzofenonas polipreniladas

PPAPs- Acilfloroglucinóis policíclicos poliprenilados

CCDC – Cromatografia em camada delgada comparativa

CCDP – Cromatografia em camada delgada preparativa

CC – Cromatografia em coluna

CCDC- cromatografia em camada delgada comparativa

CCDP- cromatografia em camada delgada preparativa

CLAE - Cromatografia líquida de alta eficiência

EC₅₀ - dose necessária para produzir metade da resposta máxima.

EM- espectrometria de massa

Hex.- hexano

HMBC- Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HPLC High Performance Liquid Chromatography

High Performance Liquid Chromatography

HSQC -Heteronuclear Single Quantum Correlation

IV- Infravermelho

NOESY Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy

COSY- espectro de correlação homonuclear (hidrogênio-hidrogenio)

RMN de ¹H - ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ¹³C- ressonância magnética nuclear de carbono 13

CDCl₃ –clorofórmio deuterado

d- dubleto

dd- duplo dubleto

J- Constante de acoplamento

m- multiplete

m/z- Relação massa/ carga do íon

ppm- parte por milhão

s- Singleto

sl- singleto largo

t- tripleto

δ - deslocamento químico

CoA- Coenzima A

PAL- Fenilalanina Amônia Liase

DMSO-d₆ – Dimetilsufóxido deuterado

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	=-0P
CAPÍTULO 1	11
Benzofenonas polipreniladas do gênero <i>clusia</i> (<i>clusiaceae</i>).....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	13
1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 COMPILADO DOS DADOS	15
2 BIOSÍNTESE DOS ESQUELETOS BÁSICOS DE BENZOFENONAS.....	16
3 CLASSIFICAÇÕES DAS BENZOFENONAS POLIPRENILADAS ENCONTRADAS NA FAMÍLIA E NO GÊNERO <i>Clusia</i>	19
3.1 Formação das benzofenonas polipreniladas com o esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona dos tipos A, B e C	24
3.2 OCORRÊNCIA DAS BENZOFENONAS POLIPRENILADAS COM O ESQUELETO BICICLO[3.3.1]NONANO-2,4,9-TRIONA DO TIPO A.....	26
3.2.1 Possível biogênese para a nemorosona e obdeltifoliona H	30
3.2.2 Atividades biológicas de benzofenonas polipreniladas do tipo A.....	32
3.3 OCORRÊNCIA DAS BENZOFENONAS POLIPRENILADAS DO TIPO B	34
3.3.1 Atividades biológicas das benzofenonas polipreniladas do tipo B.....	36
3.3.2 Biogênese das substâncias spiritona, dihidroxiclusianona e xantochimol 37	
3.4 BENZOFENONAS POLIPRENILADAS COM O ESQUELETO BICICLO [3.3.1] NONANO-2,4,9-TRIONA DO TIPO C	41
3.5 BENZOFENONAS POLIPRENILADAS COM ESQUELETOS ADAMANTANO E HOMOADAMANTANO DO TIPO A.....	42
3.5.1 Atividades biológicas dos adamantanos e homoadamantanos encontrados em <i>Clusia</i>	46
3.5.2 Biogênese da plukenetiona A e B: benzofenonas polipreniladas com os esqueletos adamantano e homoadamantano.....	46

3.6	DEMAIS DERIVADOS DE BENZOFENONAS CLASSIFICADAS COMO TIPO D	48
3.7	OUTROS DERIVADOS DO TIPO COMPLICADO VIA CICLOADIÇÃO [4+2]	
	INTRAMOLECULAR:TIPO E.....	50
3.7.1	Atividades biológicas derivados do tipo Complicado Via Cicloadição [4+2]	
	Intramolecular: TIPO E.....	53
3.7.2	Biogênese da nemorosonol	53
3.8	CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE OS DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DOS DERIVADOS DE BENZOFENONA COM O ESQUELETO BICICLO[3.3.1]NONANO-2,4,9-TRIONA.....	56
4	CONCLUSÃO	58
	CAPÍTULO 2.....	61
	Benzofenonas polipreniladas isoladas das folhas e do caule de <i>clusia burle-marxii</i>.....	61
	RESUMO.....	62
	ABSTRACT.....	63
1	INTRODUÇÃO.....	64
2	OBJETIVOS.....	66
2.1	OBJETIVO GERAL.....	66
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	66
3	MATERIAIS E MÉTODOS	67
3.1	COLETA E IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA DA ESPÉCIE VEGETAL.....	67
3.2	OBTENÇÃO DOS EXTRATOS ORGÂNICOS	67
3.3	CROMATOGRAFIA	68
3.4	REAÇÃO DE METILAÇÃO COM DIAZOMETANO.....	68
3.5	ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	69
3.6	ANÁLISE INFRAVERMELHO E ROTAÇÃO ÓPTICA.....	69
3.7	ANÁLISE POR UHPLC-QTOF-MS/MS.....	69
3.8	ESTUDO FITOQUÍMICO DE <i>C. burle-marxii</i>	70
3.8.1	Fracionamento do extrato hexânico folhas	70

3.8.1.1	Purificação por HPLC das frações F10s-f6, F10s-f7	74
3.8.1.2	Purificação por HPLC da fração F10s-f8	75
3.8.2	Fracionamento do extrato hexânico caule	76
3.8.2.1	Estudo da fração CBC6-8.....	77
□	Purificação por HPLC da fração C8-5 e C8-6 provenientes de CBC6-8.....	78
3.8.2.2	Estudo da fração CBC6-9.....	79
□	Separação por HPLC das frações C9-T2 a C9-T4.....	81
3.8.2.3	Estudo da fração CBC6-10-11	83
□	Separação por HPLC da 10-11_P7	84
□	Isolamento por HPLC da fração 10-11_P8	84
□	Separação por HPLC das frações 10-11_P9 e 10-11_P10.....	85
3.8.2.4	Estudo da fração CBC6-15 e CBC6-16.....	86
3.9	ATIVIDADE ANTIGLIOMA	87
3.9.1	Cultura Celular e Tratamentos	87
3.9.2	Avaliação de viabilidade celular.....	88
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	89
4.1	ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DAS BENZOFENONAS POLIPRENILADAS OBTIDAS DAS FOLHAS	90
4.1.1	Elucidação estrutural do composto 1	90
4.1.2	Elucidação estrutural do composto 2.....	96
4.2	IDENTIFICAÇÃO E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS OBTIDOS A PARTIR DO EXTRATO HEXÂNICO DO CAULE	102
4.2.1	Identificação estrutural dos derivados metilados burlemarxionas G e F 102	
4.2.2	Identificação estrutural de nemorosonol e burlemarxiona C	109
4.2.3	Identificação estrutural das burlemarxiona A e B.....	114
4.2.4	Identificação estrutural da burlemarxione D (9).....	120
4.2.5	Elucidação estrutural da burlemarxione J (10)	124
4.2.6	Identificação estrutural das plukenetionas F (11) e G (12).....	131
4.2.7	Identificação estrutural de hipersampsona T (13)	138
4.2.8	Identificação estrutural de Propolone A (14).....	142

4.3	PROPOSTA DE BIOGÊNESE PARA A BURLEMARXIONA G E H	146
4.4	ATIVIDADE ANTI-GLIOMA EM CÉLULAS C-6	147
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	150
6	REFERÊNCIAS	151
	APÊNDICE.....	162
1	MATERIAL SUPLEMENTAR DO CAPÍTULO 2.....	163
1.1	DADOS ESPECTRAIS ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DAS BENZOFENONAS POLIPRENILADAS OBTIDAS DAS FOLHAS	163
1.1.1	Composto 1	163
1.1.2	Composto 2.....	174
1.2	DADOS ESPECTRAIS DA IDENTIFICAÇÃO E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS OBTIDOS A PARTIR DO EXTRATO HEXÂNICO DO CAULE 184	
1.2.1	Composto 3.....	184
1.2.2	Composto 4.....	193
1.2.3	Composto 5.....	200
1.2.4	Composto 6.....	207
1.2.5	Composto 7.....	212
1.2.6	Composto 8.....	219
1.2.7	Composto 9.....	223
1.2.8	Composto 10.....	228
1.2.9	Composto 11.....	240
1.2.10	Composto 12.....	247
1.2.11	Composto 13.....	255
1.2.12	Composto 14.....	261
	ANEXOS.....	270
	ANEXO 1- ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO	270
	ANEXO 2- COLABORAÇÕES.....	272
	ANEXO 3- APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM EVENTOS CIENTÍFICOS	273

INTRODUÇÃO GERAL

A família Clusiaceae em conjunto com Bonnetiaceae, Calophyllaceae, Hypericaceae e Podostemaceae, formam o clado clusióide, da ordem das Malpighiales (Alencar; Tölke; Mayer, 2020). As espécies neste clado são morfológicamente heterogêneas e ecologicamente diversas, as formas de crescimento incluem grandes árvores da floresta tropical, ervas e arbustos tropicais temperados e de alta altitude e plantas aquáticas de rios e riachos de fluxo rápido (Ruhfel *et al.*, 2011).

A família Clusiaceae possui seus gêneros repartidos em três tribos: A tribo Clusieae, inclui os gêneros *Chrysochlamys*, *Clusia*, *Dystovomita*, *Tovomita*, *Tovomitopsis*; a Tribo Symphonieae, inclui os gêneros *Lorostemon*, *Montrouziera*, *Moronobea*, *Pentadesma*, *Platonia*, *Symphonia*, *Thysanostemon* e a tribo *Garcinieae*, inclui o gênero *Garcinia* (Ayala-Usma; Lozano-Gutiérrez; González Arango, 2019).

Figura 1- Distribuição geográfica da família Clusiaceae



Fonte: <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb>

A distribuição geográfica da família é Pantropical (Figura 1), abrangendo cerca de 800 espécies, distribuídas em 15 gêneros com estimativas de mais gêneros e espécies a serem descobertas. São em sua maioria, árvores e arbustos, além de hemiepífitas, com ampla ocorrência nos ambientes de florestas úmidas e ocorrências próximas a cursos d'água e regiões frequentemente alagáveis (Marinho; Engels, 2019). A família possui relevância significativa no panorama econômico, pois suas espécies produzem frutos que são comestíveis, como exemplo, tem-se a planta *Garcinia brasiliensis* Mart. que é nativa da região Amazônica e cultivada em todo o

território brasileiro, conhecida popularmente como bacuri, bacupari, porocó e bacuripari (Melo *et al.*, 2021).

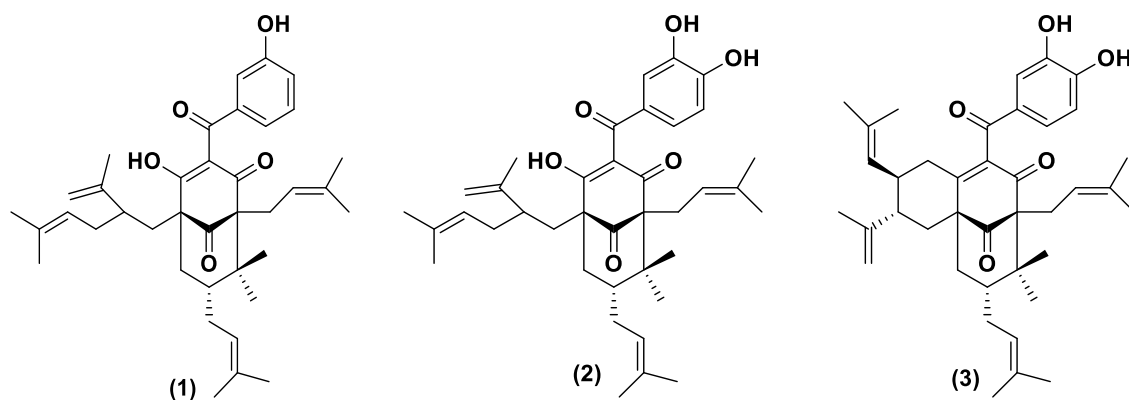
Na terapia popular, tanto as espécies do clado como da família *Clusiaceae* se destacam em diferentes usos. *Garcinia cambogia*, como exemplo, se destaca no uso como um remédio digestivo tradicional para tratar problemas intestinais, parasitas intestinais e reumatismo (Semwal *et al.*, 2015).

Allanblackia gabonenses (Clusiaceae), conhecida popularmente como “agnoume”, amplamente distribuída na República Democrática do Congo, é usada tradicionalmente como planta medicinal para melhorar impotência sexual e para tratar infecções como disenteria, resfriados e dores de dente (Fankam *et al.*, 2017). E nesse sentido, o gênero *Clusia* também é bastante representativo, pois algumas de suas espécies como *C. purpurea*, conhecida no Brasil por cebola-brava, é utilizada como antisséptico e cicatrizante de feridas e as folhas de *C. nigrilineatta* (apuí-de-santo-antônio) são usadas no tratamento de dores no peito (Fenner *et al.*, 2006; Vásquez; de Mendonça; Noda, 2014).

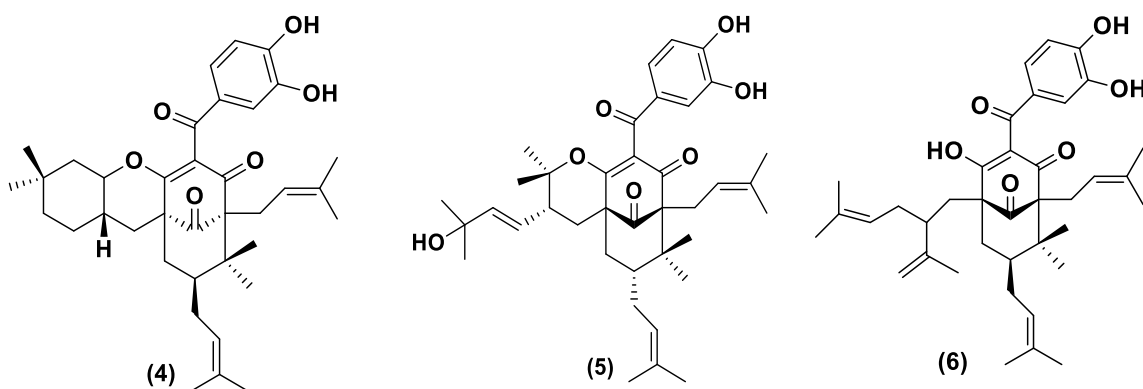
Os pesquisadores têm direcionado sua atenção para as espécies da família devido à presença de diversos metabólitos secundários, como triterpenos, esteroides, flavonoides, bifenilas e xantonas. No entanto, as benzofenonas polipreniladas se destacam, sendo consideradas notáveis devido às suas complexidades estruturais (Tabela 1, página 3). Essas substâncias representam a classe mais prevalente de metabólitos secundários na família Clusiaceae, sendo consideradas marcadores químicos dos gêneros. Aproximadamente 77% desses compostos têm origem nessa família (Wu; Long; Kennelly, 2014), destacando-se especialmente nos gêneros *Garcinia* e *Clusia*. No entanto, também foram isoladas em outros gêneros, como *Vismia*, *Allanblackia*, *Moronobea*, *Symphonia*, *Tovomita*, *Tovomiptosis* e *Ochrocarpus* (Cuesta-Rubio; Piccinelli; Rastrelli, 2005; Kumar; Sharma; Chattopadhyay, 2013).

Tabela 1- Algumas das Benzofenonas polipreniladas isoladas da família Clusiaceae.

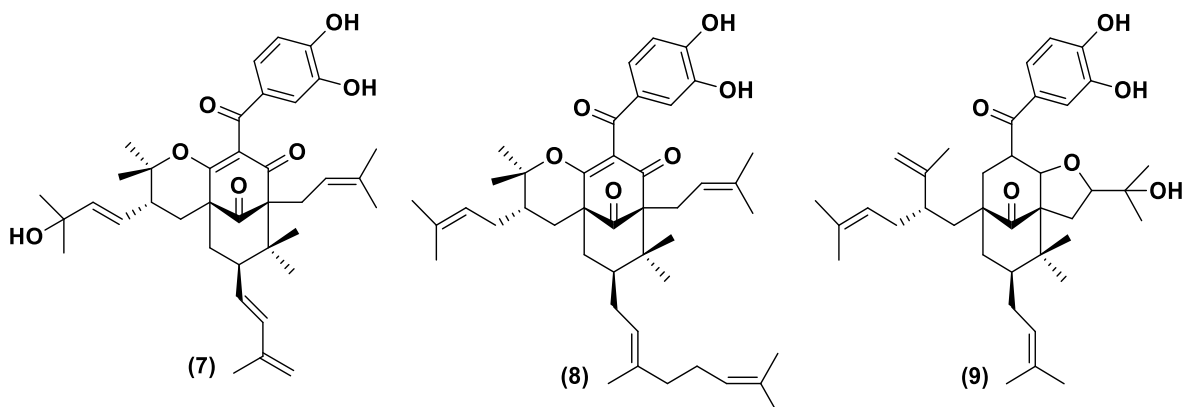
Garcinia xanthochymus (frutos) (Youn *et al.*, 2017)



Moronobea coccínea (caule) (Marti *et al.*, 2009)



Symphonia globulifera (casca da raiz) (Marti *et al.*, 2010)



As benzofenonas polipreniladas isoladas da espécie *Garcinia xanthochymus* tiveram bons efeitos inibitórios frente a duas linhas de células cancerígenas

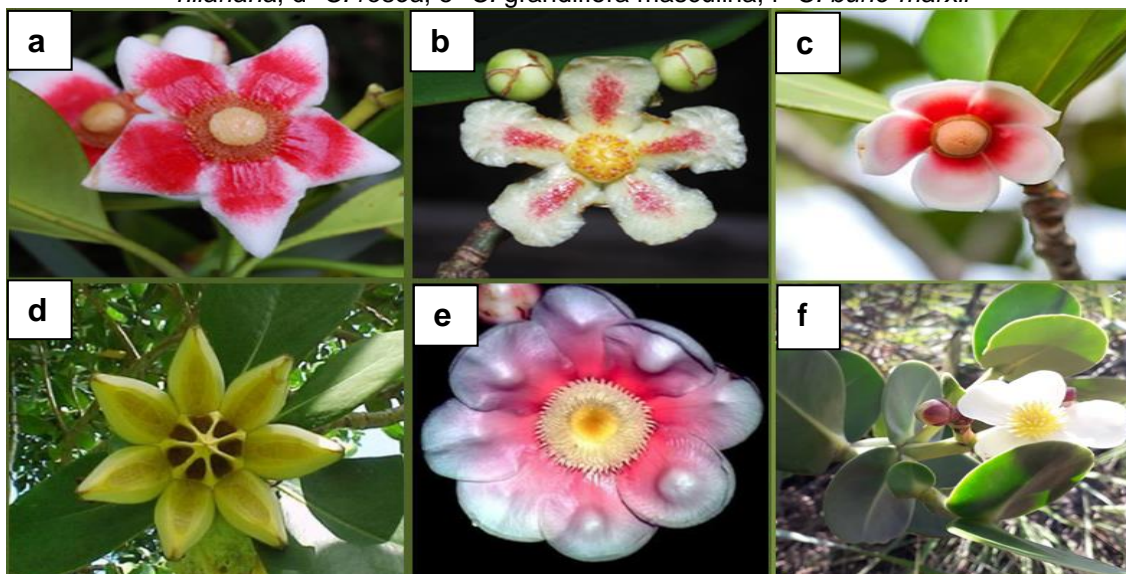
(glioblastoma U251MG e câncer de mama MDA-MB-231). O composto 1, denominado como 14-deoxygarcinol apresentou a inibição da viabilidade das células U251MG, com um valor de IC₅₀ de 1,3 µM, e os compostos 2 e 3 (xantochimol e garcicowin C) também exibiram atividade notável na faixa de IC₅₀ 1,8-6,0 µM, além disso, possuem o potencial inibidor de tumores por meio da modulação da atividade nessas células tumorais (Youn *et al.*, 2017).

Já as benzofenonas polipreniladas 4,5 e 6 (coccionone A, B e 7-epi-gracinol) isoladas do gênero *Moronobea coccínea* (Clusiaceae), demonstraram ótima atividade antiplasmodial contra a cepa *P. falciparum* FcB1, bastante resistente à cloroquina com os IC₅₀ entre 3,3 e 9,0 µM, (Marti *et al.*, 2009). Enquanto que as benzofenonas polipreniladas 7,8 e 9 isoladas da espécie *Symphonia globulifera* exibiram citotoxicidade moderada na linha celular MRC-5 com IC₅₀ variando entre 3,7 e 19,5 µM e exibiram atividades antiplasmódicas significativas na cepa FcB1 com IC₅₀ variando de 2,1 a 10,1 µM (Marti *et al.*, 2010).

O gênero *Clusia* é amplamente representado na família Clusiaceae, abrangendo aproximadamente 300-400 espécies. Sua distribuição ocorre principalmente do sul da América do Norte ao sul do Brasil (Alencar; Tölke; Mayer, 2020). No território brasileiro, são identificadas 68 espécies, das quais 23 são endêmicas (Bittrich *et al.*, 2013). É importante ressaltar que é provável a existência de mais espécies ainda não descobertas, como evidenciado pela recente descoberta de duas novas espécies hemiepífitas, denominadas *C. ucamira* e *C. lutea*, na Floresta Amazônica por Do Nascimento; Bittrich; Do Amaral, (2016)

As espécies pertencentes a esse gênero podem assumir formas de árvores, arbustos, hemiepífitas ou lianas, sendo predominantemente dioicas. Adicionalmente, suas flores, geralmente diclamídeas, apresentam de quatro a 17 sépalas e de quatro a nove pétalas, podendo secretar resina ou não (Alencar; Marinho, 2017). A morfologia das flores é notavelmente variada, com pétalas de cores que variam entre branco, amarelo, rosa, vermelho ou violeta (Figura 2). Apesar da maioria das espécies de *Clusia* serem dioicas, algumas são hermafroditas (Alencar; Marinho, 2017; Carmo; Franceschinelli, 2002)

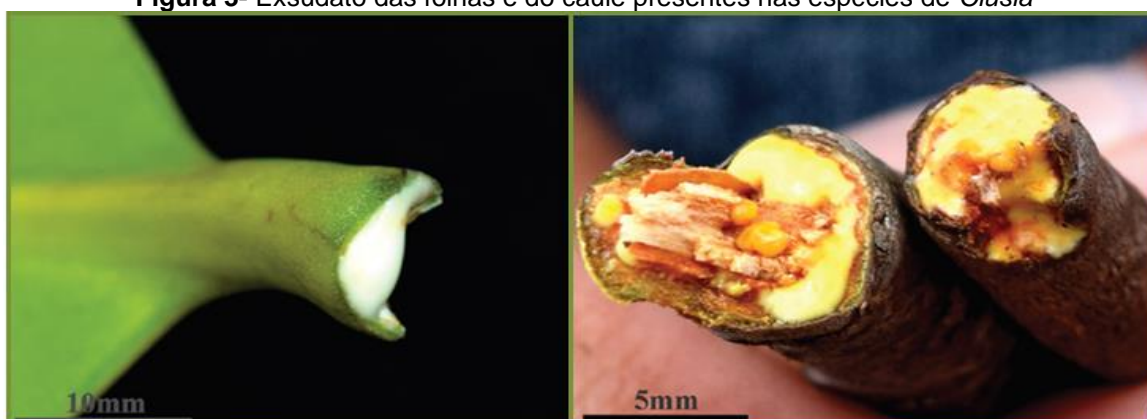
Figura 2- Flores de espécies pertencentes ao gênero *Clusia*: a- *C. nemorosa*; b- *C. panapanari*; c- *C. hilariana*; d- *C. rósea*; e- *C. grandiflora* masculina; f- *C. burle-marxii*



FONTE: Alencar; Marinho (2017); Adaptado pela autora.

Pesquisas recentes indicam que as variedades pertencentes ao gênero não produzem látex; em vez disso, exibem um exsudato leitoso que se manifesta em caso de lesões na planta (Figura 3). Esse exsudato desempenha um papel crucial na identificação de espécies e, por vezes, até de gêneros, sendo comumente caracterizado por uma coloração branca nas espécies do gênero *Clusia* (Alencar; Tölke; Mayer, 2020).

Figura 3- Exsudato das folhas e do caule presentes nas espécies de *Clusia*



Fonte: Alencar; Tölke; Mayer, (2020)

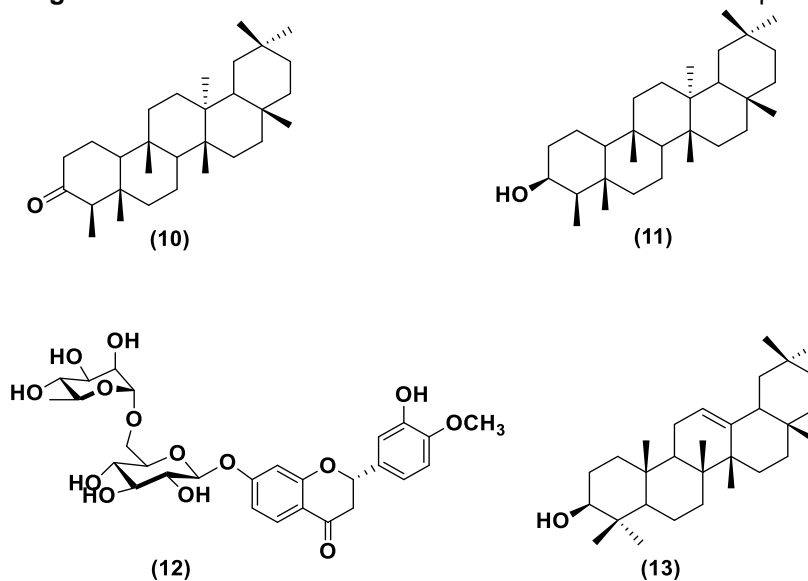
O gênero é reconhecido por abrigar uma notável concentração de metabólitos secundários, previamente identificados em resinas de flores e exsudados de diversas partes das plantas. Entre esses compostos, destacam-se biflavonoides derivados de ácido tocotrienólico, bifenilas, triterpenos diversos e xantonas (Da Silva

Lins *et al.*, 2016; Ferraz *et al.*, 2019; Marques *et al.*, 2021a; Ribeiro *et al.*, 2011; Santa-Cecília *et al.*, 2013; Teixeira *et al.*, 2006). Uma investigação recente focada na espécie *C. minor* buscou avaliar a diversidade e as alterações dos metabólitos em diferentes órgãos ao longo do seu desenvolvimento, resultando na identificação de 46 metabólitos, abrangendo ácidos orgânicos, açúcares, ácidos fenólicos, flavonoides, xantonas preniladas, benzofenonas e tocotrienóis (Noletto-Dias *et al.*, 2023). Dos Santos *et al.*, (2024) sugeriram que a presença e distribuição específica de flavonoides, biflavonoides e xantonas poderiam servir como marcadores quimiofenéticos significativos para fortalecer a classificação dos gêneros dentro da família Clusiaceae, além de distinguir o gênero *Clusia* de outros gêneros pertencentes à mesma família.

Os metabólitos secundários variados encontrados no gênero *Clusia* estão ligados às atividades biológicas como: antioxidante, antiviral, antibacteriana, citotóxica (Díaz-Carballo *et al.*, 2010; Duprat *et al.*, 2017; Ribeiro *et al.*, 2011). Nesse sentido, a espécie *C. paralicola*, endêmica do Nordeste do Brasil, foi testada frente atividade antioxidante ($37,9 \pm 0,35$ a $129,4 \pm 2,12 \mu\text{g mL}^{-1}$) sugerindo que os compostos fenólicos presentes são responsáveis pela inibição dos radicais livres (Da Silva Lins *et al.*, 2016).

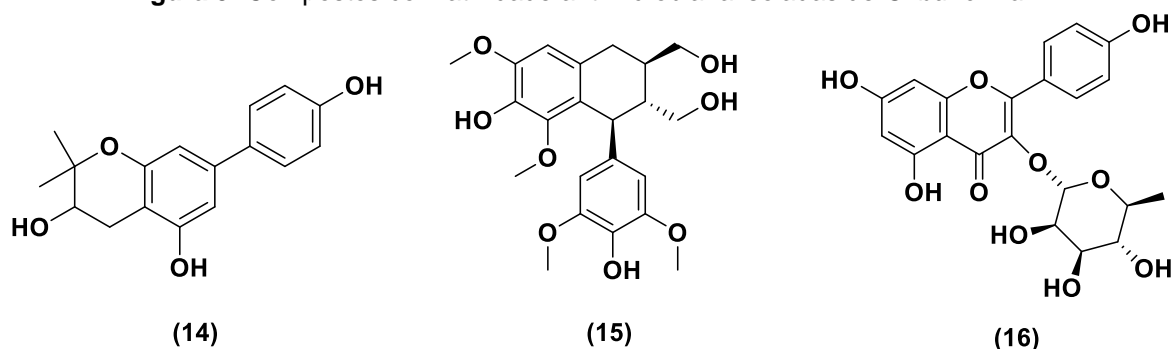
Bailón-Moscoso *et al.*, (2016) realizou análise da composição química dos compostos ativos de outra espécie denominada *Clusia latipes* bem como avaliou atividades citotóxica e genotóxica dos extratos hexano, acetato de etila e metanol em linhagens de células cancerígenas humanas e linfócitos humanos PC-3 (câncer de próstata), RKO (câncer de cólon), D-384 (astrocitoma) e MCF-7 (câncer de mama) e quase todos os extratos testados inibiram a viabilidade das linhas de células cancerosas em até 25%, constatando a atividade de quatro substâncias isoladas: friedelina, friedolan-3-ol, hesperidina e β -amirina (10,11,12 e 13), presentes nos extratos (Figura 4).

Figura 4- Metabolitos com atividades citotóxicas de *Clusia latipes*



Ribeiro *et al.*, (2011) demonstrou a atividade antimicrobiana dos compostos presentes na figura 5, isolados do caule da espécie *C. burle-marxii*, e dentre os compostos, uma bifênica (14) teve atividade significativa contra todas as bactérias Gram positivas: *M. luteus* ($25 \mu\text{g mL}^{-1}$), *S. aureus* ($50 \mu\text{g mL}^{-1}$), *B. subtilis* ($100 \mu\text{g mL}^{-1}$) e *S. mutans* ($100 \mu\text{g mL}^{-1}$). E os demais, Lyoniresinol (15) e 3-O- α -L-ramnopiranosilkaempferol (16) também demonstraram forte atividade contra *S. aureus* ($25 \mu\text{g mL}^{-1}$).

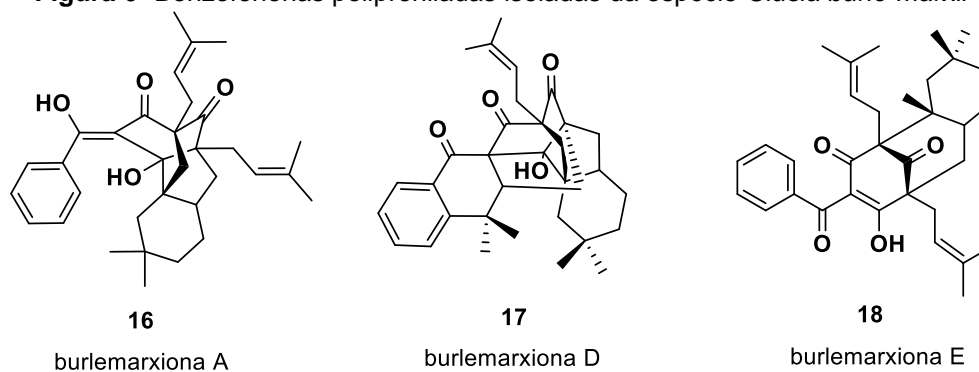
Figura 5- Compostos com atividade antimicrobiana isoladas de *C. burle-marxii*



Deve-se ressaltar que a espécie *C. burle-marxii* é endêmica do Estado da Bahia, tem um merecido destaque nesses isolamentos de metabólitos secundários diversificados, pois tem sido uma das espécies mais reportadas, uma vez que uma boa parte como triterpenos variados, bifênicas, xantonas, derivados de ácidos toucotrienólicos e entre outros já foram relatados (Ribeiro *et al.*, 2011; Ribeiro; Ferraz; Cruz, 2019). Esta espécie vem sendo pioneira nos estudos de isolamentos e

identificação de novas benzofenonas polipreniladas com variados tipos de esqueletos (figura 6), com alguns deles possuindo atividade biológica comprovada (Ferraz *et al.*, 2019, 2020, 2021). Essas substâncias são as mais encontradas nas espécies de *Clusia*, presumivelmente originadas a partir dos esqueletos básicos benzofenonas (Cuesta-Rubio; Piccinelli; Rastrelli, 2005).

Figura 6- Benzofenonas polipreniladas isoladas da espécie *Clusia burle-marxii*



Em suma, a espécie *Clusia burle-marxii*, destaca-se como uma fonte rica e significativa de metabólitos secundários, principalmente benzofenonas polipreniladas. Os estudos enfatizam a diversidade desses compostos e sua relevância tanto do ponto de vista químico quanto biológico. Essas substâncias têm sido reconhecidas como marcadores químicos próprios para a família Clusiaceae, destacando-se nos gêneros *Clusia* e *Garcinia* (Anholeti *et al.*, 2015; Kumar; Sharma; Chattopadhyay, 2013).

Os metabólitos isolados de *C. burle-marxii* têm apresentado uma variedade de atividades biológicas, como antimicrobiana, citotóxica e antiplasmodial, demonstrando o potencial farmacológico desses compostos (Ribeiro; Ferraz; Cruz, 2019; Ribeiro, 2011). Além disso, a espécie tem sido pioneira nos estudos de isolamento e identificação de novas benzofenonas polipreniladas, ampliando o conhecimento sobre a diversidade estrutural desses compostos. A presença desses metabólitos secundários na espécie reforça não apenas a importância da espécie na biodiversidade, mas também sua relevância para possíveis aplicações farmacológicas. Sua contribuição para a pesquisa de substâncias bioativas destaca a necessidade contínua de investigações científicas, visando à descoberta de novos compostos com potencial terapêutico.

Dessa forma, a *C. burle-marxii* não apenas enriquece a compreensão da diversidade química na família Clusiaceae, mas também se destaca como uma valiosa candidata para estudos mais aprofundados dos pesquisadores visando aplicações na indústria farmacêutica e na medicina tradicional.

Neste trabalho, o capítulo 1 faz uma abordagem necessária para diferenciar e catalogar todas as benzofenonas básicas e polipreniladas naturais identificadas no gênero *Clusia*. O capítulo 2 aborda sobre quatro novos derivados de benzofenonas polipreniladas, denominadas como burlemarxione G-J, que foram isolados das folhas (composto 1 e 2) e caule (compostos 3 e 10), juntamente com outros 10 compostos previamente conhecidos isolados do gênero e espécie. Suas atividades citotóxicas frente a células C-6 também foram testadas.

CAPÍTULO 1

Benzofenonas polipreniladas do gênero *Clusia* (*Clusiaceae*)

RESUMO

Este capítulo aborda uma nova revisão bibliográfica sobre os derivados de benzofenonas polipreniladas isoladas no gênero *Clusia* (BPGC). Estas substâncias são provenientes de uma biossíntese mista, derivada da via do chiquimato e da via do acetato-malonato. Uma unidade benzoil-CoA e três malonil-CoA são utilizados como substratos da enzima benzofenona sintase para produzir a 2,4,6-trihidroxibenzofenona. A prenilação do esqueleto básico de benzofenona leva a formação de floroglucinol monocíclicos poliprenilados, os quais após diferentes reações de ciclização formam as benzofenonas polipreniladas que foram classificadas de acordo com seus tipos de esqueletos com base em revisões anteriores. Dentre esses esqueletos, os derivados biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona podem ser classificados de acordo com a posição do grupo benzoíla no biciclo em A, B, com as do tipo A sendo as mais relatadas. Como resultado, 61 benzofenonas polipreniladas naturais foram encontradas e sugeriu-se uma mudança na classificação de "Outros derivados do tipo complicado via cicloadição [4+2] intramolecular" para "Benzofenonas Polipreniladas do tipo E" devido à sua relevância no gênero. Suas atividades biológicas também são relatadas, especialmente citotóxicas, anti-inflamatórias, antivirais, antibacterianas e inseticidas. Seus aspectos da biossíntese e de RMN cruciais para a identificação desta importante classe de produtos naturais também foram discutidos.

Palavras chaves: biossíntese; Clado clusióide; Derivados biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona

ABSTRACT

This chapter presents a new literature review on polyprenylated benzophenone derivatives isolated from the genus *Clusia* (BPGC). These substances originate from a mixed biosynthesis, derived from the shikimate pathway and the acetate-malonate pathway. One benzoyl-CoA unit and three malonyl-CoA are used as substrates for the enzyme benzophenone synthase to produce 2,4,6-trihydroxybenzophenone. Prenylation of the basic benzophenone skeleton leads to the formation of polyprenylated monocyclic phloroglucinols, which after different cyclization reactions form polyprenylated benzophenones that have been classified according to their skeleton types based on previous reviews. Among these skeletons, bicyclo[3.3.1]nonane-2,4,9-trione derivatives can be classified according to the position of the benzoyl group in the bicycle in A, B, with type A being the most reported. As a result, 61 natural polyprenylated benzophenones were found and a change in classification from "Other complicated type derivatives via intramolecular [4+2] cycloaddition" to "E-type polyprenylated benzophenones" was suggested due to their relevance in the genus. Their biological activities are also reported, especially cytotoxic, anti-inflammatory, antiviral, antibacterial and insecticidal. Their biosynthesis and NMR aspects crucial for the identification of this important class of natural products were also discussed.

Keywords: biosynthesis; Clusioid clade; Bicyclo[3.3.1]nonane-2,4,9-trione derivatives

1 INTRODUÇÃO

A pesquisa contínua por novos metabólitos secundários desempenha um papel fundamental na evolução da Química de Produtos Naturais, especialmente quando consideramos a crescente demanda por novos compostos bioativos. A identificação desses metabólitos, muitas vezes derivados de plantas inicialmente indicadas pelo conhecimento empírico popular, é crucial para o desenvolvimento de medicamentos inovadores. O campo é de extrema relevância, uma vez que muitos medicamentos amplamente utilizados na atualidade têm sua origem em produtos naturais (Newman; Cragg, 2020).

Além disso, a busca por novos metabólitos apresentando diversidade estrutural e propriedades biológicas distintas é essencial para abrir caminho a descobertas científicas com potencial aplicação em diversas áreas no futuro, contribuindo significativamente para avanços na medicina, agricultura e outras disciplinas. Os produtos naturais ainda oferecem as melhores opções para encontrar novos agentes/modelos ativos, que quando trabalhados em conjunto com químicos sintéticos e biólogos, oferecem o potencial para descobrir novas estruturas que podem levar a agentes eficazes em uma variedade de doenças humanas (Newman; Cragg, 2020).

Dentre as classes de metabólitos secundários, as benzofenonas polipreniladas (PPBS) destacam-se no gênero *Clusia* (Clusiaceae), atraindo a atenção dos pesquisadores devido às suas estruturas peculiares e diversas propriedades biológicas. Estas substâncias têm demonstrado atividade citotóxica, antioxidante, antiviral, inseticida e antibacteriana (Duprat *et al.*, 2017; Nagalingam; Wai-Ling; Teng-Jin, 2016a).

A importância das PPBS é ainda mais evidente quando consideramos sua distribuição em diferentes famílias de plantas, ressaltando a necessidade de uma abordagem abrangente para a identificação e caracterização desses compostos no gênero *Clusia*. Apesar de já terem sido mencionadas em outros gêneros da família Clusiaceae, como *Garcínia*, uma nova abordagem se faz necessária para diferenciar e catalogar todas as benzofenonas básicas e polipreniladas naturais identificadas no gênero *Clusia* (BPGC) com base em revisões anteriores. Isso contribuirá para

destacar o papel significativo do gênero como portador desses compostos e fortalecerá a compreensão de sua importância na pesquisa de produtos naturais.

1.1 COMPILADO DOS DADOS

Para a busca das benzofenonas polipreniladas isoladas de *Clusia* foram utilizadas as bases de dados Science SciFinder, Direct, Scopus, Google scholar e Web of Science.

Nas bases de dados SciFinder, Direct, Scopus, Google scholar usou-se as seguintes palavras chaves em inglês:

- Benzophenones
- Polyprenylated Benzophenones isolated from *Clusia*
- Polyprenylated Benzophenones

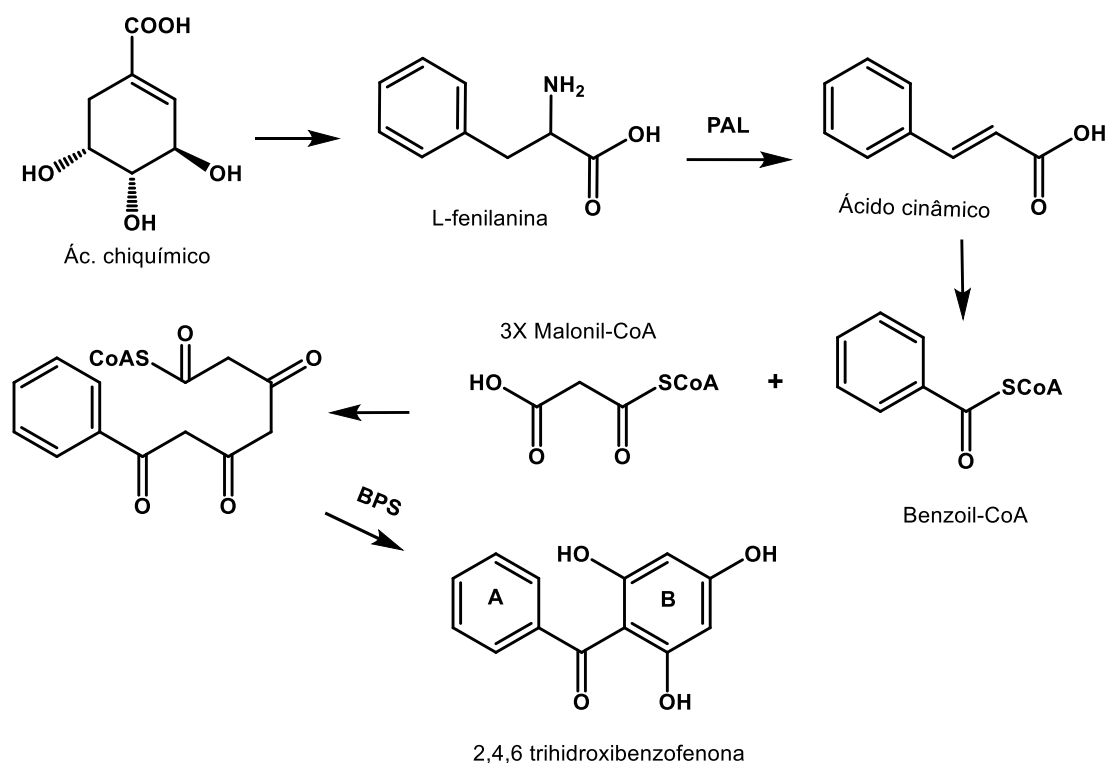
Na base de dados Web Of Science foram utilizadas palavras compostas para pesquisa avançada

- Acylphloroglucinol + *Clusia*
- Phloroglucinol + *Clusia*
- Benzophenones + *Clusia*

2 BIOSÍNTESE DOS ESQUELETOS BÁSICOS DE BENZOFENONAS

A origem biossintética para a formação do esqueleto das benzofenonas começa via rota do ácido chiquímico em conjunto com a via do acetato, onde uma unidade benzoil-CoA e três malonil-CoA são utilizados como substratos da enzima benzofenona sintase, numa reação de condensação de Dieckmann, para produzir a 2,4,6-tri-hidroxibenzofenona (Figura 7). O anel B tem origem policetídica e é produzido por uma reação catalisada por uma benzofenona sintase (BPS), uma enzima da família policetídeo sintase tipo III (Beerhues; Liu, 2009; Morita; Wong; Abe, 2019).

Figura 7- Formação da 2,4,6-tri-hidroxibenzofenona

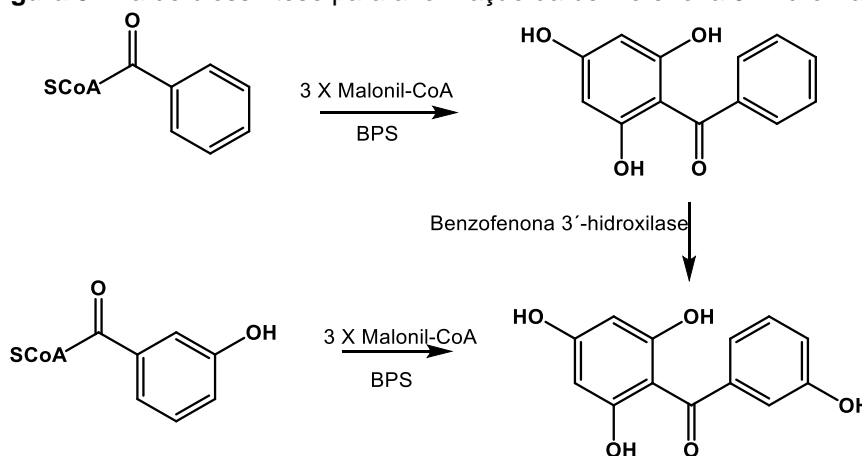


Fonte: Beerhues e Liu 2009, adaptado

A L-fenilalanina é derivada do ácido chiquímico e precursora inicial para a formação da 2,4,6-tri-hidroxibenzofenona, onde por ação da enzima fenilalanina amônia liase (PAL) promove a perda de amônia (NH₃) convertendo a fenilalanina em ácido cinâmico, este por sua vez pode seguir duas vias diferentes, para gerar xantonas ou benzofenonas (Fromentin *et al.*, 2015).

A benzofenona básica 2,3',4,6-tetrahidroxibenzofenona, teve sua formação e foi discutida por Beerhues (1996) a partir da identificação da enzima benzofenona sintase usando células em cultura de *Centaurium erythraea* (Gentianaceae). Os resultados mostraram a preferência da enzima BPS pelo substrato 3-hidroxibenzoil-CoA, que reage com 3 unidades de malonil-CoA levando a formação de 2,3',4,6-tetrahidroxibenzofenona como intermediário. Posteriormente foi demonstrado em outro estudo com culturas de células da espécie *Hypericum androsaemum* L. (Hypericaceae) que a enzima BPS, tem preferência pelo substrato benzoil-CoA para formar 2,4,6-trihidroxibenzofenona do que em 3-hidroxibenzoil-CoA, esta é convertida em menor extensão ao ser incorporada com as três unidades de malonil-CoA para a formação da 2,3',4,6 tetrahidroxibenzofenona, conforme ilustrado na Figura 8 (Barillas; Beerhues, 1997).

Figura 8- Via de biossíntese para a formação da benzofenona 3'-hidroxilaxe



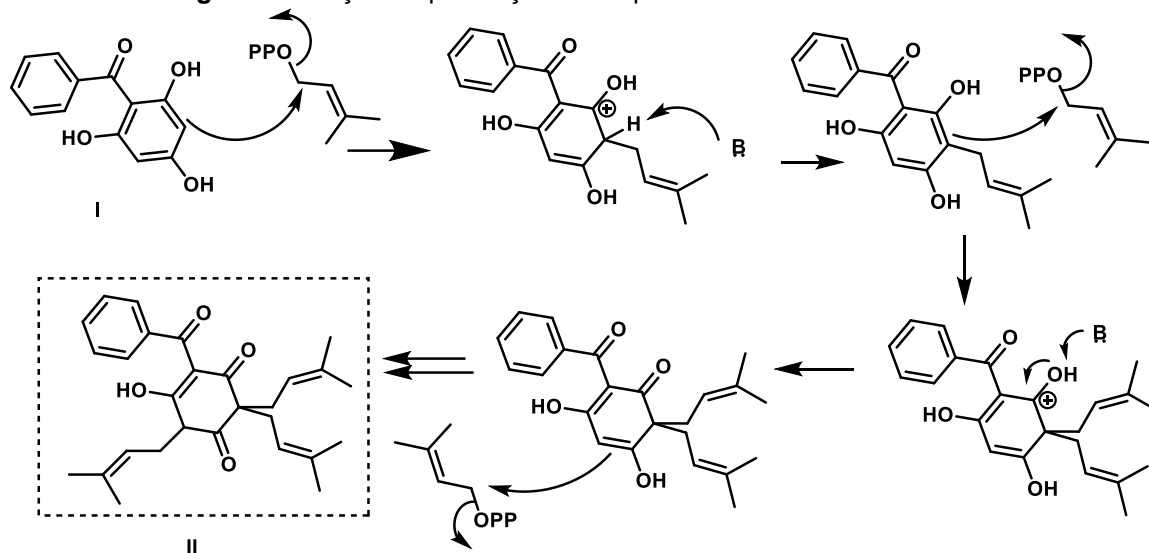
Fonte: Barillas; Beerhues, (1997); adaptado

A benzofenona básica 2,3',4,6 tetrahidroxibenzofenona pode ainda sofrer mais uma reação de 4'-hidroxilação para dar origem a maclulina um esqueleto de benzofenona básica bastante encontrada nas benzofenonas polipreniladas do tipo B, encontradas no gênero *Garcínia*, mas também presentes em *Clusia*.

De uma maneira geral, tanto as benzofenonas 2,4,6-trihidroxibenzofenona como as 2,3',4,6 tetrahidroxibenzofenona utilizam a enzima benzofenona sintase (BPS) para serem formadas, e sua biossíntese é considerada mista porque vem da via do chiquimato com acetato malonato.

Os esqueletos básicos podem ser prenilados ou geranilados através da adição catalisada de prenil ou geranil pirofosfato à porção floroglucinol, via reação de alquilação (Figura 9).

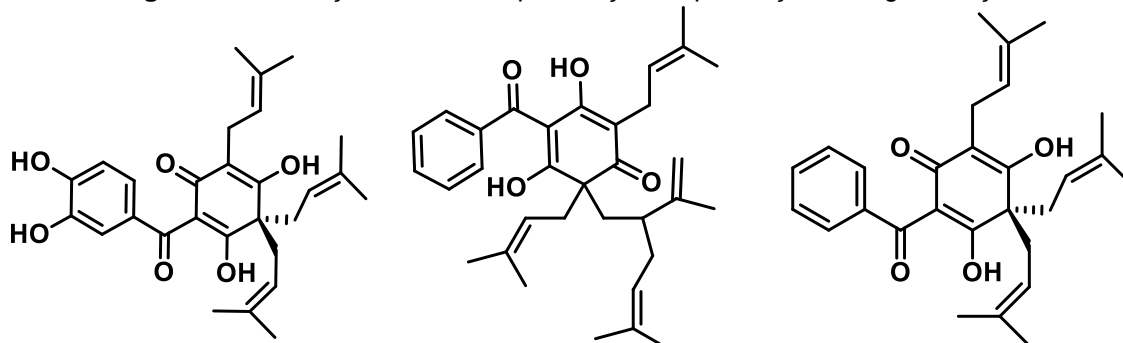
Figura 9- Reação de prenilação no esqueleto básico de benzofenona



Fonte: autora

Os diversos floroglucinóis monocíclicos poliprenilados (Figura 10), por sua vez, podem passar por uma ou mais ciclizações para formar vários esqueletos de benzofenonas polipreniladas e seus análogos (Ciochina; Grossman, 2006a; Phang *et al.*, 2020). A porção floroglucinol exibe um padrão de substituição simétrico, ativando os carbonos do anel nas posições orto e para por meio de três grupos fenol, tornando C-3 e C-5 igualmente suscetíveis à alquilação (Cuesta-Rubio *et al.*, 2023).

Figura 10- Formação dos FMP's pós reação de prenilação e/ou geranilação



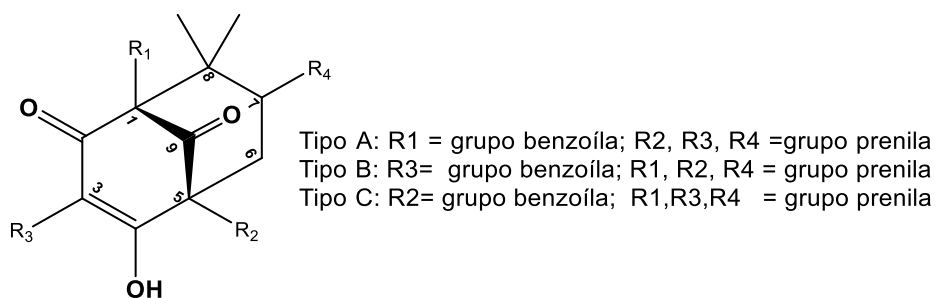
Fonte: autora

3 CLASSIFICAÇÕES DAS BENZOFENONAS POLIPRENILADAS ENCONTRADAS NA FAMÍLIA E NO GÊNERO *Clusia*

A notável diversidade de esqueletos de benzofenonas polipreniladas possibilitou que ao longo do tempo os pesquisadores as categorizassem de acordo com cada tipo. Entre esses, as benzofenonas polipreniladas com o núcleo biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona destacam-se como o esqueleto mais prevalente nas espécies de *Clusia*. Estes derivados com o núcleo biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona podem sofrer ciclizações secundárias que envolvem β -dicetonas e grupos olefínicos, dando origem a estruturas ainda mais diferenciadas, com dihidrofurano ou pirano fundidos, além de que podem formar também derivados com esqueletos adamantanos e homo-adamantanos (Grossman; Jacobs, 2000). São compostos insolúveis em água, mas solúvel em diferentes solventes orgânicos, como metanol, etanol, clorofórmio e n-hexano. Na natureza, o composto é uma mistura de dois tautômeros, na forma de pó branco ou cristais (Cuesta-Rubio, 2023; Cuesta-Rubio *et al.*, 2001).

Cuesta-Rubio *et al.*(2001)estabeleceu que de acordo com a posição do grupo benzoíla, esses derivados podem ser separados em três tipos: A, quando o grupo benzoíla está ligado ao carbono C1; B, quando está ligado ao C3 e tipo C, quando ele está ligado a C5 (Figura 11). Deve-se ressaltar que este mesmo sistema de classificação foi mantido por Ciochina; Grossman (2006a); e Wu; Long; Kennelly, (2014). Importante notar também que compostos anteriormente classificados como PPAPs do tipo C foram posteriormente reavaliados como estruturas correspondentes ao tipo A (Yang; Yang; Xu, 2017).

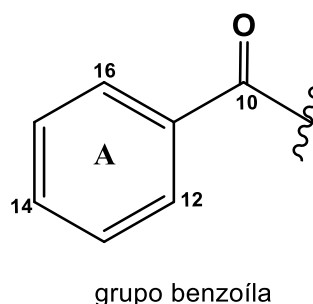
Figura 11- Tipos de esqueletos biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona



Fonte: Cuesta-Rubio *et al.* (2001), adaptado

A maneira mais comum de numerar essas estruturas, sugerido por Wu *et al.* (2014) é fazendo com que o carbono adjacente as metilas geminais em C-8 seja o C-1 e o anel de oito membros seja numerado de C-1 a C-8, então o último carbono no anel de benzeno original é C-9 e a cetona é C-10, e o benzeno completo (anel A) é organizado de C-11 a C-16 (Figura 12), Além disso, uma nova classificação foi estabelecida, colocando como tipo D os derivados de benzofenonas polipreniladas que não se encaixam nos tipos A, B ou C.

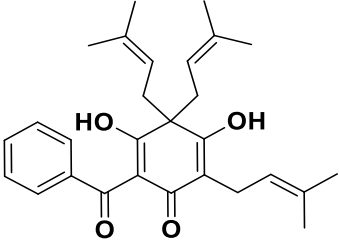
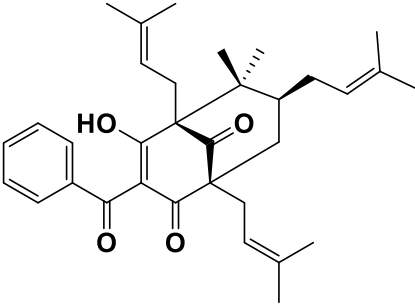
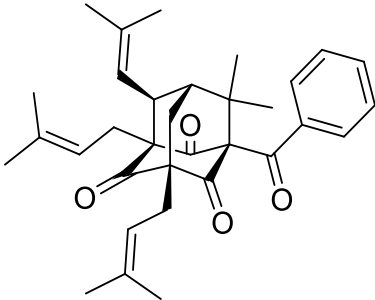
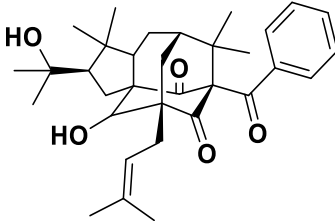
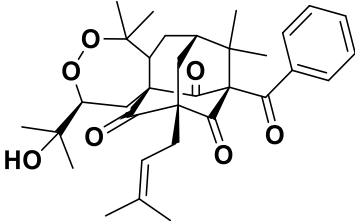
Figura 12- Numeração do anel A



Conforme o aumento significativo da descoberta de novas benzofenonas polipreniladas com o núcleo biciclo[3.3.1]-nonano-2,4,9-triona, isoladas na família Clusiaceae e no gênero *Clusia*, outros derivados de benzofenonas polipreniladas com os esqueletos enjaulados, também foram sendo destaques nos isolamentos. Com isso, Anholeti *et al.* (2015) às classificou de acordo os tipos de esqueletos, separando-os em cinco tipos: tipo I = derivados simples de 2,4,6-trihidroxibenzofenona; tipo II = derivados biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona; tipo III = derivados com esqueleto adamantilo; tipo IV = derivados com esqueleto triciclo [4.3.1.1^{3,8}]undecano; tipo V = derivados com esqueleto tetraciclo [7.3.1.17,11.0^{1,5}]tetradecano-10,12,13-triona; tipo VI = derivados com esqueleto 11-oxatriciclo [4.3.1.1^{4,10}]undecano-7,9-diona. Exemplo estão ilustrados na Tabela 2, pág. 21.

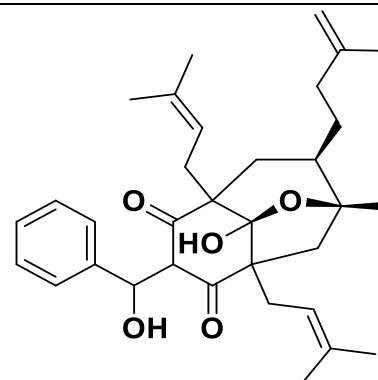
Essa classificação é bastante condizente pois as benzofenonas polipreniladas identificadas nas espécies *Clusia* se adequam aos mencionados, no entanto é necessário se atentar ao tipo de sistema biciclo, triciclo ou tetraciclo de cada esqueleto, para que a atribuição seja realizada corretamente.

Tabela 2- Classificação dos tipos de esqueletos estabelecido por Anholeti *et al.*(2015)

TIPO	ESQUELETO	NOME	ESTRUTURA
Tipo I	Derivados simples de 2,4,6-tri-hidroxibenzofenona	Grandona	
Tipo II	Derivados biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona	Clusianona	
Tipo III	Derivados com esqueleto adamantilo	Plukenetiona	
Tipo IV	Derivados com esqueleto triciclo [4.3.1.1 ^{3,8}] undecano	Sampsoniona G	
Tipo V	tetraciclo [7.3.1.17,11.0 ^{1,5}] tetradecano-10,12,13-triona	Plukenetiona C	

Tipo VI Derivados com esqueleto 11-oxatriciclo [4.3.1.1^{4,10}] undecano-7,9-diona.

Xerofenona A



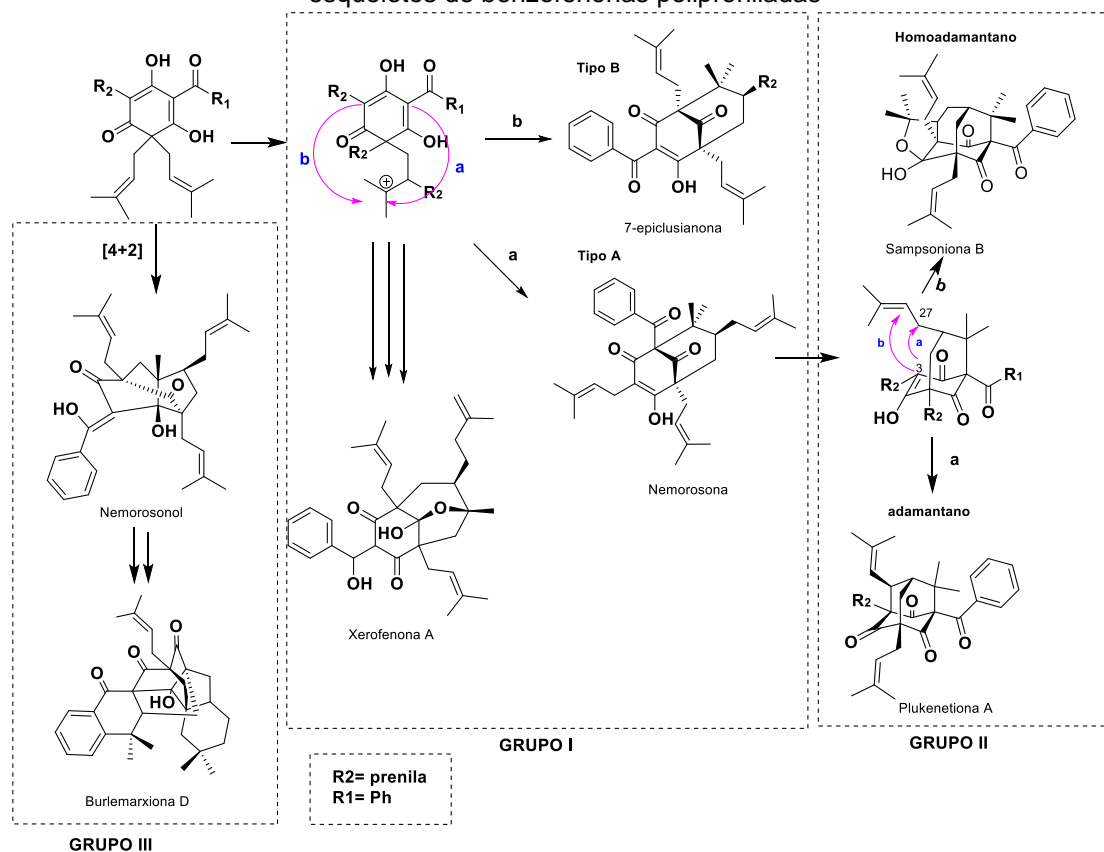
Fonte: Anholeti *et al.*(2015); adaptado pela autora

Em uma revisão recente, Yang *et al.* (2018) denomina as benzofenonas polipreniladas como acilfloroglucinois policíclicos poliprenilados (PPAPs) e infere que todos os perfis PPAPs são gerados por meio de três principais vias biossintéticas e podem ser divididos em grupos (I – III) de acordo com seus diferentes esqueletos (Figura 13, pág. 23).

Os acilfloroglucinois poliprenilados bicíclicos (BPAPs) com principal núcleo biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona e segundos-BPAPs relacionados são classificados como grupo I e compreendem aproximadamente 60% dos PPAPs. Os PPAPs enjaulados com esqueleto adamantano (triciclo [3.3.1.1] decano) e homoadamantano (triciclo [4.3.1.1] undecano), derivados do C-3 enólico ciclizado em C-27 e C-28 de endo-BPAPs normais, estão ambos incluídos no grupo II.

Outros metabólitos biossinteticamente relacionados, derivados de ciclizações diretas dos floroglucinois monociclos prenilados, em vez da formação dos BPAPs, também são trazidos para a família PPAP e atribuídos ao grupo III. Este grupo contém duas subclasses: PPAPs espirocíclicos com um núcleo octa-hidroespiro [ciclohexan-1,5' indeno] -2,4,6-triona (que não há relatos no gênero *Clusia*), e PPAPs complicados via cicloadições [4+2] intramolecular. Na Figura 13, página 23, estão ilustrados alguns dos esqueletos de benzofenonas polipreniladas isoladas do gênero *Clusia* que se enquadram nesse tipo de classificação por grupos.

Figura 13-Classificação por grupos I, II e III estabelecida por Yang *et al.*(2018) para os diversos esqueletos de benzofenonas polipreniladas



Fonte: (Yang; Grossman; Xu, 2018); adaptado pela autora

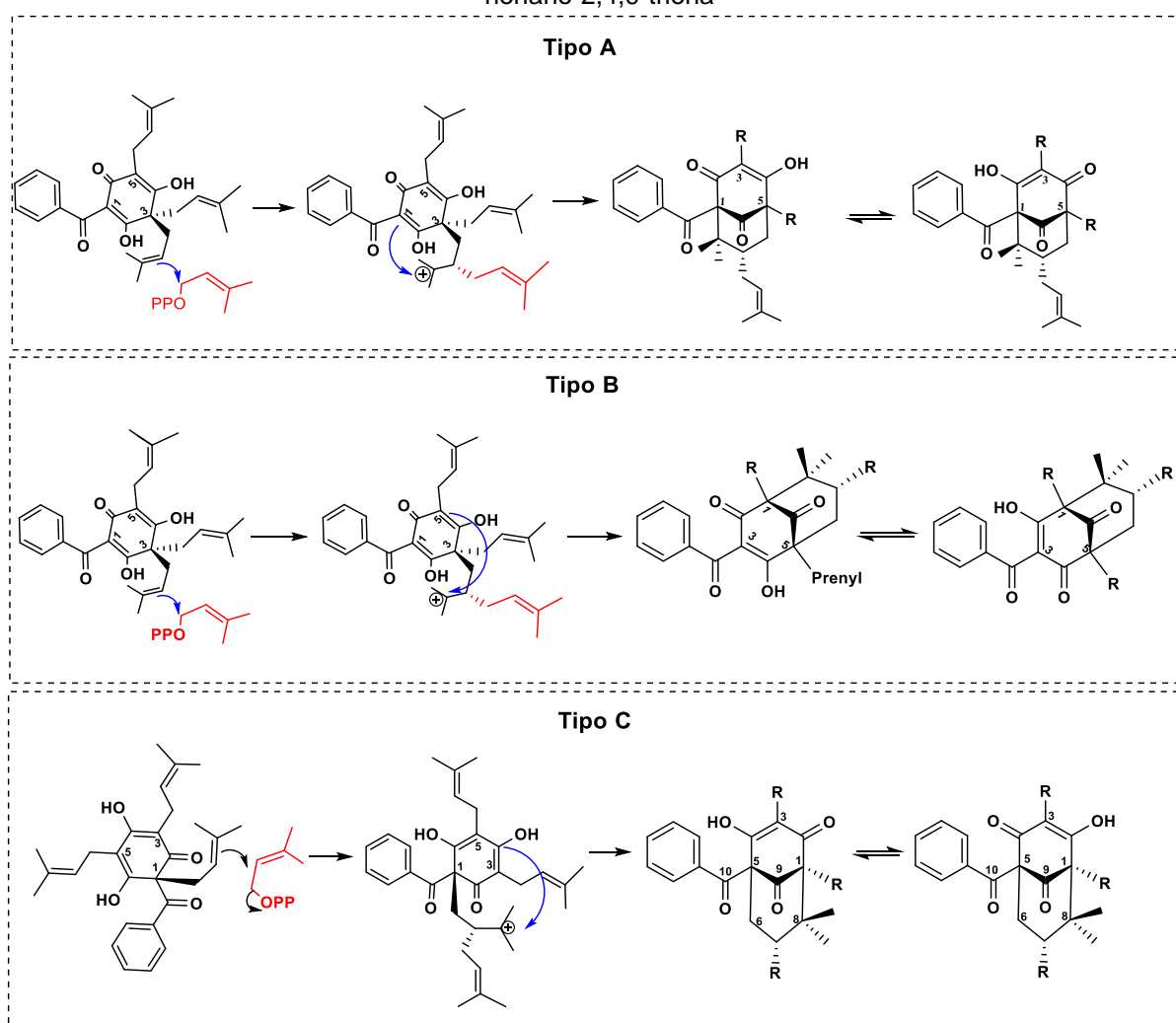
Apesar de as benzofenonas polipreniladas isoladas em *Clusia* se enquadrarem nesses três grupos, a classificação por grupo incluiu diversos acilfloroglucínóis policíclicos poliprenilados (PPAPs) de Hypericaceae, atualmente considerada uma família independente. O autor não distingue entre as benzofenonas polipreniladas e os acilfloroglucínóis policíclicos poliprenilados, classificando todos como PPAPs, sem mencionar o gênero *Clusia* como portador de benzofenonas polipreniladas, referindo-se exclusivamente as famílias *Hypericum* e *Garcinia*.

Nesta revisão serão mantidos a classificação para as benzofenonas polipreniladas com o tipo de esqueleto biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona dos tipos A (e seus derivados adamantanos e homoadamantanos) B e C de acordo com os as revisões Cuesta-rubio *et al.* (2001) e Ciochina; Grossman, (2006). O tipo D, será mantido conforme Wu; Long; Kennelly, (2014) e o tipo Complicado via cicloadições [4+2] intramolecular de Yang; Grossman; Xu, (2018) também será usado; todos adaptados para as benzofenonas polipreniladas isoladas do gênero *Clusia*.

3.1 FORMAÇÃO DAS BENZOFENONAS POLIPRENILADAS COM O ESQUELETO BICICLO [3.3.1] NONANO-2,4,9-TRIONA DOS TIPOS A, B E C

As benzofenonas polipreniladas que possuem o esqueleto biciclo[3.3.1] nonano-2,4,9-triona, são formadas a partir de diferentes ciclizações em carbonos nucleofílicos de diferentes posições do núcleo básico dos floroglucínóis monocíclicos poliprenilados (FMP), formando esqueletos com ou sem equilíbrio ceto enólico causado pelo sistema β -dicetona (Figura 14).

Figura 14- Formação dos diferentes tipos de benzofenonas polipreniladas o esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona



R= prenila

A formação das benzofenonas polipreniladas do tipo A acontece via formação de um carbocátion terciário após uma unidade de prenil pirofosfato ser atacado pelo grupo prenil geminal do precursor FMP. O ataque de C-1 no intermediário correspondente forma os derivados da benzofenona poliprenilada do tipo A (Cuesta-

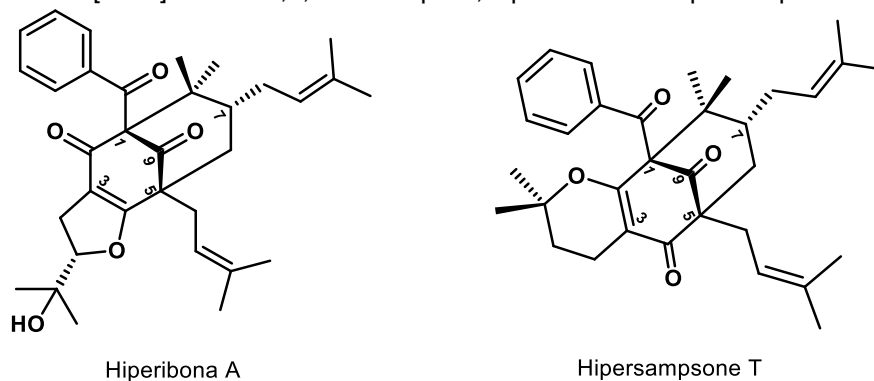
Rubio *et al.*, 2001). Nas benzofenonas polipreniladas do tipo B a via é similar à formação dos derivados do tipo A e usa o mesmo precursor FMP, no entanto, após a formação do carbocátion, o C-5 age como nucleófilo no processo de ciclização formando a benzofenona poliprenilada com o grupo benzoílo ligado ao C-3 do anel (Cuesta-Rubio *et al.*, 2001).

Para o processo de formação das benzofenonas polipreniladas do tipo C, foi sugerido que é necessário outra porção de FMP, diferente do que é utilizado para a formação das benzofenonas polipreniladas dos tipos A e B. Este precursor possui o grupo prenil ou geranil em C-1 (o mesmo carbono quaternário que contém o grupo acila), e o intermediário com o carbocátion formado seria então atacado pelo C-3, na reação de ciclização intramolecular, formando os derivados de benzofenonas do Tipo C, que possui o grupo benzoil ligado ao C-5 do anel bicíclico (Ciochina; Grossman, 2006). No entanto após revisão de Yang; Xu, (2017) esse tipo de esqueleto passou a ser inexistente.

No caso da formação dos tipos B e C há a mudança da numeração do núcleo básico FMP para benzofenona poliprenilada. No tipo B, por exemplo, o grupo benzoil que estava posicionado no C-1, passa a ficar posicionado no C-3 pós ciclização do derivado FMP.

As estruturas se distinguem através das diferentes ciclizações que as cadeias laterais prenil ou geranil em C-3 e C-5 podem sofrer para formar anéis furano ou pirano, com os oxigênios 2 ou 4. Como exemplo tem-se as substâncias hiperibona A e hipersampson T (Figura 15), duas benzofenonas polipreniladas com o esqueleto biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona do tipo A isoladas a partir do caule da espécie *C. burle-marxii*, onde na primeira percebe-se que o grupo prenila, anteriormente ligado ao C-3 sofreu ciclização com o grupo hidroxila em C-4, para formar o anel 5-(2-propanol) dihidrofurano e na segunda estrutura, há um anel gem-dimetilpirano formado a partir da prenila que estaria em C-3 com o grupo hidroxila em C-2 (Ferraz *et al.*, 2021).

Figura 15- Diferentes ciclizações das benzofenonas polipreniladas com o esqueleto biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona tipo A, hiperibona A e hipersampsona T



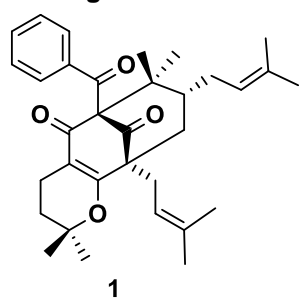
Essas distintas formas de ciclização são comuns tanto nos tipos A, quanto B, e desempenham um papel crucial ao impedir o equilíbrio tautomérico nessas estruturas, conferindo uma maior variabilidade nos esqueletos das benzofenonas polipreniladas.

3.2 OCORRÊNCIA DAS BENZOFENONAS POLIPRENILADAS COM O ESQUELETO BICICLO[3.3.1]NONANO-2,4,9-TRIONA DO TIPO A

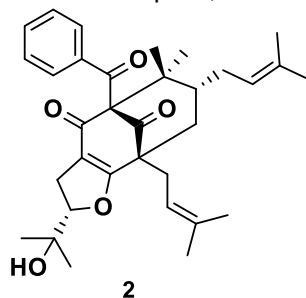
As benzofenonas polipreniladas com o esqueleto biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona do Tipo A, são as mais representativas no gênero *Clusia*. Diversas novas estruturas foram identificadas recentemente, como as propolonas A (1), B(4), C(5) e D (6); presentes nas espécies *C. burle-marxii* e *C. criuva* (Ferraz *et al.*, 2021; Marques *et al.*, 2021a), além das hiperibonas A, B e G, junto com a hipersampsona T (8) e sampsonina N (9), todas identificadas a partir do caule de *C. burle-marxii* (Ferraz *et al.*, 2019b, 2021) (Figura 16).

Mais exemplos de benzofenonas polipreniladas com o tipo de esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona do Tipo A estão presentes na (Figura 16, pág.27). Vinte e uma substâncias desse tipo foram identificadas a partir de onze espécies de *Clusia*. As referências de isolamento estão ilustradas na tabela 3, pág. 29.

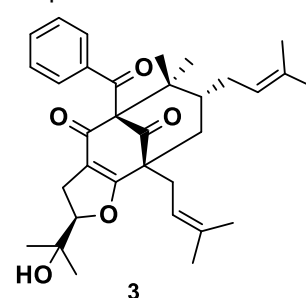
Figura 16- Benzofenonas polipreniladas do tipo A, isoladas das espécies de *Clusia*



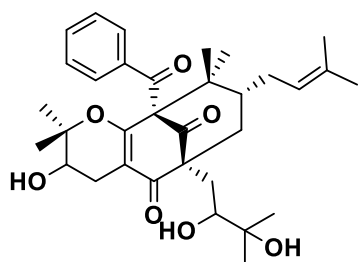
propolona A



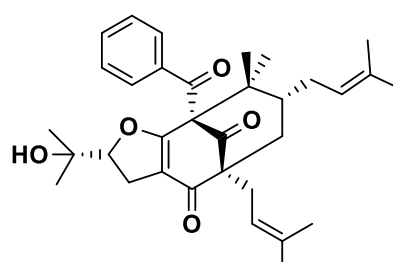
hiperibona A



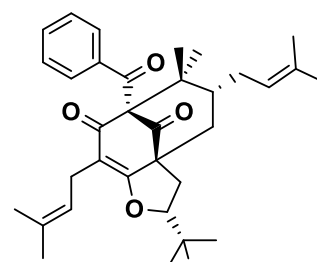
hiperibona B



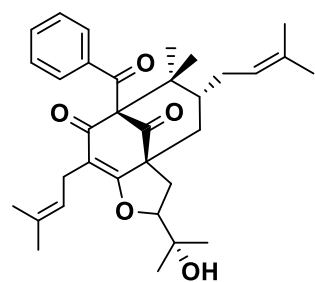
propolona B



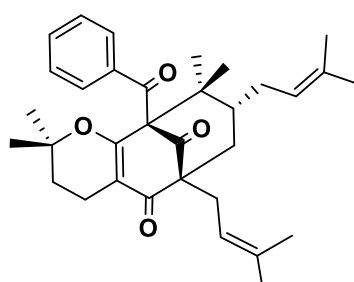
propolona C



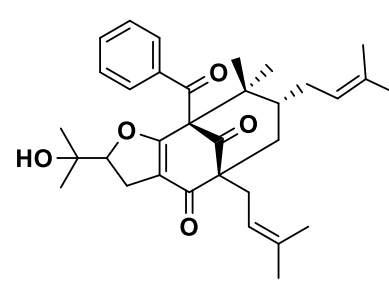
propolona D



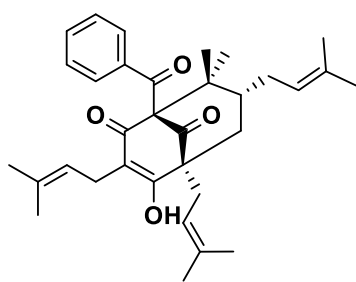
hiperibona G/
sampsone L



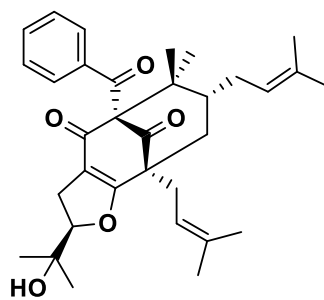
hipersampsona T



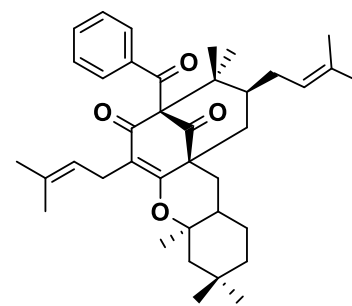
sampsonina N



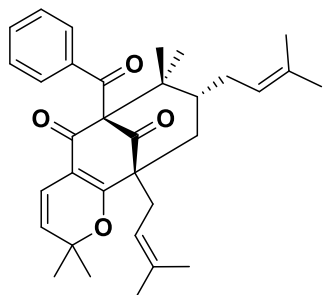
nemorosona



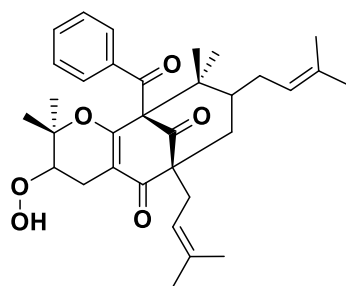
garcinielliptone I



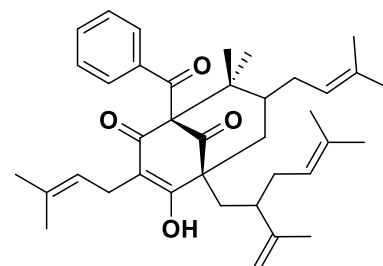
obdeltifoliona H



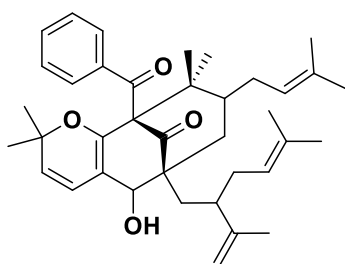
13
plukenetiona G



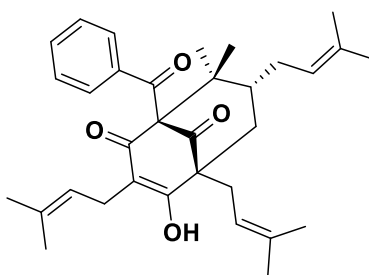
14
15,16-di-hidro-16-hidroperoxi-
plukenetiona F



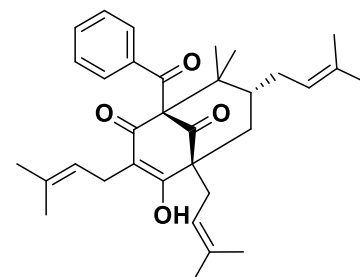
15
chamona I



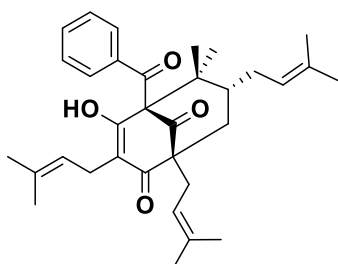
16
chamona II



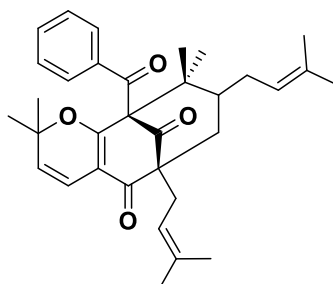
17
7-epinemorosona



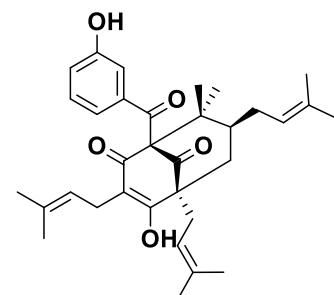
18
plukenetiona D



19
plukenetiona E



20
plukenetiona F



21
hidroxinemorosona

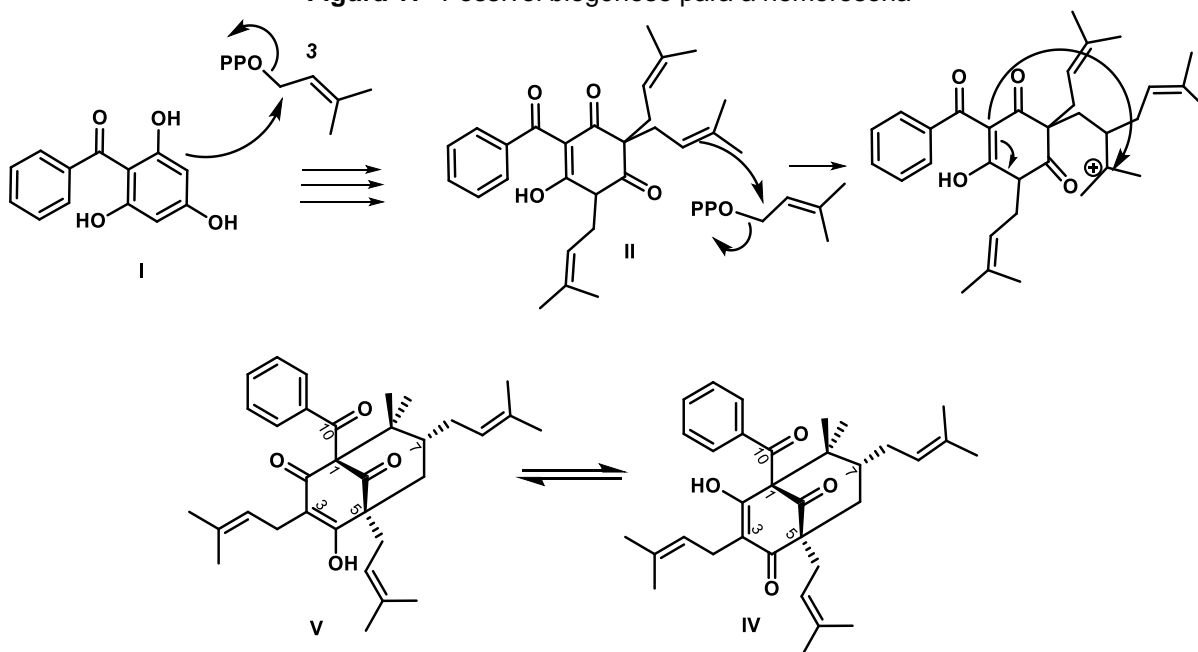
Tabela 3- Ocorrência e referência de isolamento das benzofenonas polipreniladas do tipo A

ESTRUTURA	OCORRÊNCIA NAS ESPÉCIES	REFERÊNCIA
1	<i>C. burle-marxii</i> (caule) <i>C. rosea</i> (resina florais) <i>C. criuva</i> <i>C. torresii</i> (frutos)	(Ferraz <i>et al.</i> , 2021) (Novais <i>et al.</i> , 2017) (Marques <i>et al.</i> , 2021) (Piccinelli <i>et al.</i> , 2005)
2, 3	<i>C. burle-marxii</i> (caule) <i>C. minor</i> (frutos)	(Ferraz <i>et al.</i> , 2021) (Mangas Marín <i>et al.</i> , 2008)
4, 5	<i>C. criuva</i>	(Marques <i>et al.</i> , 2021)
6	<i>C. criuva</i> <i>C. minor</i> (frutos)	(Marques <i>et al.</i> , 2021) (Mangas Marín <i>et al.</i> , 2008)
7, 8	<i>C. burle-marxii</i> (caule)	(Ferraz <i>et al.</i> , 2021)
9	<i>C. burlemarxii</i> (caule)	(Ferraz <i>et al.</i> , 2019)
10	<i>C. grandiflora</i> (flores) <i>C. nemorosa</i> (flores) Própolis cubana <i>C. rosea</i> Resinas florais (<i>C. rosea</i> , <i>C. grandiflora</i> , <i>C. insignis</i> , <i>C. nemorosa</i>)	(Simpkins <i>et al.</i> , 2012) (Piccinelli <i>et al.</i> , 2005) (Cuesta-Rubio <i>et al.</i> , 2002) (Cuesta-Rubio <i>et al.</i> , 2001a) (De Oliveira <i>et al.</i> , 1996)
11	<i>C. minor</i> (frutos)	(Mangas Marín <i>et al.</i> , 2008)
12	<i>C. obdeltifolia</i> (caule)	(Teixeira; Cruz, 2005)
13	<i>C. havetiodes</i> <i>C. plukenetii</i> (frutos)	(Christian <i>et al.</i> , 2001)(Henry <i>et al.</i> , 1996)
14	<i>C. havetiodes</i>	(Christian <i>et al.</i> , 2001)
15, 16	<i>C. grandiflora</i> (caule)	(Lokvam <i>et al.</i> , 2000b)
17	Resinas florais de <i>C. rosea</i> , <i>C. nemorosa</i> e <i>C. grandiflora</i>	(De Oliveira <i>et al.</i> , 1999)
18,18,20	<i>C. plukenetii</i> (frutos)	(Henry <i>et al.</i> , 1999)
21	<i>C. nemorosa</i> (resinas florais)	(De Oliveira <i>et al.</i> , 1996)

3.2.1 Possível biogênese para a nemorosona e obdeltifoliona H

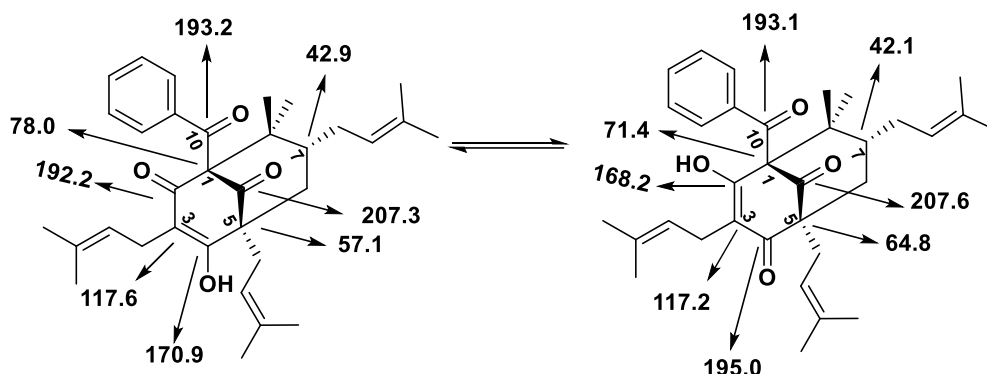
A nemorosona é um dos principais constituintes das resinas florais *Clusia rósea*, *Clusia nemorosa* e *própoles cubana* (Cuesta-Rubio, Osmany *et al.*, 2001b; Frión-Herrera *et al.*, 2019a). É uma das benzofenonas que mais representa o esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona do tipo A. Sua possível formação se dá por reações de alquilações consecutivas de prenilações (dimetilalil pirofosfato) na benzofenona básica 2,4,6-trihidroxibenzofenona (I), formando o intermediário II, que ao sofrer uma quarta prenilação forma o intermediário carbocátion que irá ciclicizar com a dupla nucleofílica do carbono 1 (III), gerando a nemorosona geralmente presente nas espécies em equilíbrio ceto-enólico (Figura 17) (Cuesta-Rubio, 2023; Cuesta-Rubio, Osmany *et al.*, 2001).

Figura 17- Possível biogênese para a nemorosona



Um exemplo de equilíbrio tautomérico em nemorosona foi evidenciado a partir da resina floral de *C. rósea* nos estudos de Cuesta-Rubio *et al.*, (2001). Nesse estudo, os dados de RMN ^{13}C das formas tautoméricas (Figura 18, pag. 31), ilustra os deslocamentos químicos referentes ao sistema biciclo [3.3.1]nonano-2,4,9-triona, que foi reconhecido pelos desvios químicos de C-1 (δ_{C} 78,0 e δ_{C} 71,4), C-5 (δ_{C} 57,1 e δ_{C} 64,8), C-8 (δ_{C} 48,2 e δ_{C} 47,3), carbonilas cetônicas conjugadas C-2, C-4 (δ_{C} 192,2 e δ_{C} 195,0) e C-10 (δ_{C} 193,2 e δ_{C} 193,1), dois carbonos enólicos C-2 e C-4 (δ_{C} 168,2 e δ_{C} 170,9) e um grupo carbonil em C-9 (δ 207,3 e 207,6).

Figura 18- Diferença entre os deslocamentos químicos de RMN ^{13}C em CDCl_3 para a nemorosona em equilíbrio tautomérico, de acordo com os dados de (Cuesta-Rubio *et al.*, 2001)



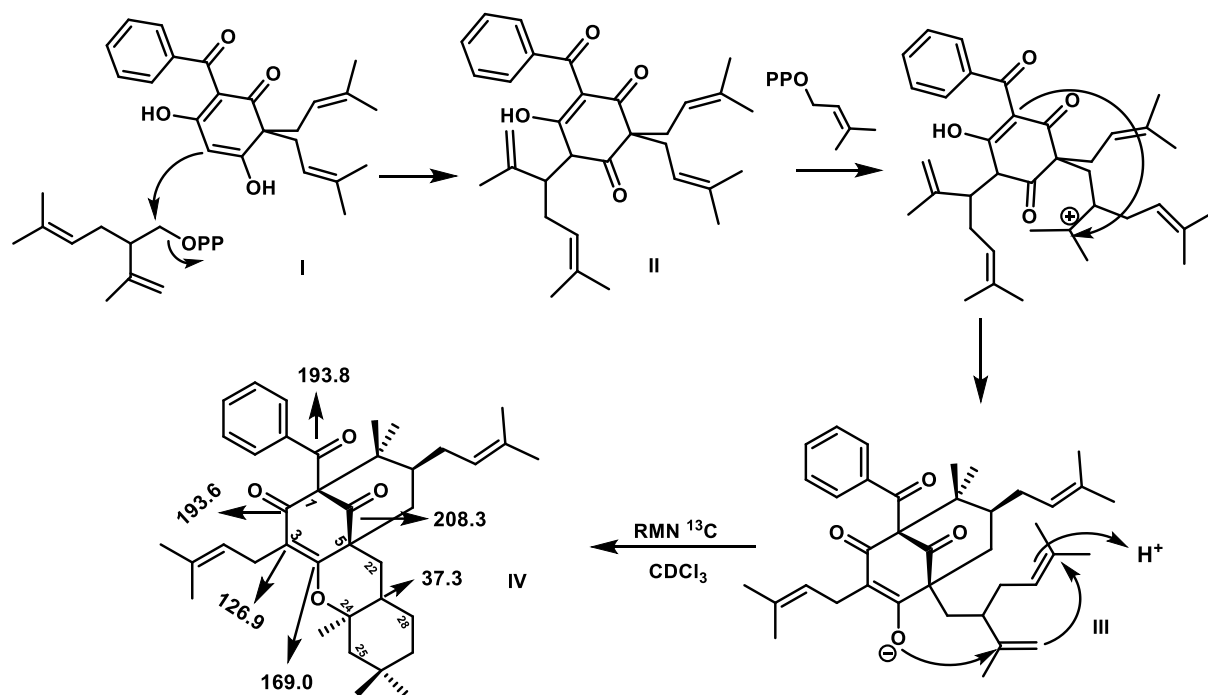
As diferenças nos deslocamentos químicos mais baixos para carbonilas conjugadas em comparação com as não conjugadas acontecem devido as alterações na densidade eletrônica e nos estados de ressonância possíveis no sistema conjugado para ambos tautômeros.

A obdeltifoliona H, é uma benzofenona poliprenilada com o esqueleto biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona do tipo A, isolado a primeira da vez a partir da espécie *Clusia obdeltifolia* (Teixeira; Cruz, 2005). Para a sua formação (esquema 6, pág. 40), possivelmente ocorrem duas reações de prenilações seguida da mesma reação de alquilação com uma porção lavandulil pirofosfato no carbono 5 da benzofenona básica 2,4,6-trihidroxibenzofenona formando o intermediário II, que cicliza pós formação do carbocátion para formar um outro derivado de benzofenona poliprenilada já isolada da espécie *C. grandiflora* denominada chamone I (III) (Lokvam *et al.*, 2000). Por fim a porção lavandulil cicliza formando o sistema cromeno (ligados ao C-4 e C-5) obtendo a obdeltifoliona H em IV (Teixeira; Cruz, 2005).

Sinais de deslocamentos químicos de RMN ^{13}C , característicos ao tipo de esqueleto biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona do tipo foram demonstrados nos dados. Segundo Teixeira; Cruz. (2005) os dados de RMN ^{13}C ilustram a presença de dois grupos isopentenil e confirmaram a existência do grupo benzoílo. Três sinais em δ_c 208,3, δ_c 193,8 e δ_c 193,6 indicaram a presença de um carbonil não conjugado e dois conjugados. Além dos sinais de duas ligações duplas de grupos isopentenil, dois outros sinais em δ_c 126,9 e δ_c 169,0 indicaram a presença de uma ligação

dupla endocíclica enol conjugada com um carbonil, conforme ilustrado em v, na Figura 19, pág. 32.

Figura 19- Possível biogênese para obdeltifoliona H



3.2.2 Atividades biológicas de benzofenonas polipreniladas do tipo A

As benzofenonas polipreniladas são conhecidas por possuírem uma gama de atividades biológicas bastante significativas e nesse sentido a nemorosone (10), principal constituinte das espécies *C. nemorosa*; *C. grandiflora*; *C. rósea* (Camargo *et al.*, 2015; Cuesta-Rubio; Piccinelli; Rastrelli, 2005; Simpkins *et al.*, 2012). Já foi comprovado que ela possui atividade inibitória de HIV em células T linfoblásticas humanas C8166, com EC₅₀ *in vitro* de 0,8 e 2,0 μM (Cuesta-Rubio; Piccinelli; Rastrelli, 2005); atividade antiestrogênica reduzindo a produção de β-galactosidase agindo pela inibição da ação do 17-β-estradiol (E2) sem propriedade genotóxica em 42% na concentração de 40μg em 10-8M de estradiol (Camargo *et al.*, 2013).

Com relação a atividade anticâncer a nemorosona, em comparação com células de câncer de mama sem tratamento, interrompe o ciclo celular na fase G1 e depleção significativa na fase G2. Além disso, o composto alterou a expressão de 19 genes, dentre eles ERK1/2 (quinase regulada por sinal extracelular) e AKT

relacionados a diferentes vias, principalmente do ciclo celular, apoptose e receptores hormonais (Camargo *et al.*, 2015).

Recentemente foi investigado a relação simbiótica entre células de leucemia monocítica THP-1 e células de carcinoma hepatocelular HepG2, e o papel da nemorosona na prevenção do crescimento de tumor induzido por TAM (monócitos em macrófagos associados a tumores). Concluíram que a nemorosona bloqueia a proliferação e migração do carcinoma hepatocelular (HepG2), levando uma alta porcentagem de células (80%) para a fase G0/G1 por meio da inibição da formação de colônias e da capacidade migratória (Frión-Herrera *et al.*, 2019).

Uma revisão recente destaca que a nemorosona não apenas exibe seletividade em relação às células cancerígenas, mas também sugere que sua administração controlada não representa um risco para a vida dos animais tratados. Além disso, há evidências de que pode ser eficaz na supressão de tumores. A atividade antimutagênica, sem efeitos genotóxicos, juntamente com a capacidade de contornar a resistência múltipla a medicamentos, levou à conclusão de que a nemorosona pode ser uma opção tanto como tratamento único quanto em combinação com outras terapias. Essa abordagem pode potencializar a eficácia dos medicamentos convencionais, enquanto reduz os efeitos colaterais adversos (Cuesta-Rubio, 2023).

Enquanto a 7-epi-nemorosona (17), tautômero da nemorosona, demonstrou citotoxicidade em linhas de células de câncer de próstata (PCa) dependentes de androgênio e independentes com valores de IC₅₀ entre 4 e 7,5 µM. Como na leucemia e no neuroblastoma, nenhuma resistência cruzada foi detectada em linhas de células resistentes à quimioterapia (Díaz-Carballo *et al.*, 2012). Antes disso, já foi demonstrado que 7-epinemorosona foi considerada como potente agente antirretroviral, inibindo a infecção viral em concentrações abaixo de 1 µM (Díaz-Carballo *et al.*, 2010).

Outras benzofenonas como propopolonas A (1), B (4) e C (5) isoladas da espécie *C. criuva*, demonstraram atividade citotóxica, frente às células do glioblastoma humano GL-15, nas contrações 82,4 µM; 84,5 µM; 19,3 µM respectivamente (Marques *et al.*, 2021b).

Essas descobertas ressaltam a promissora capacidade das benzofenonas polipreniladas do tipo A, como candidatas robustas para o avanço de terapias

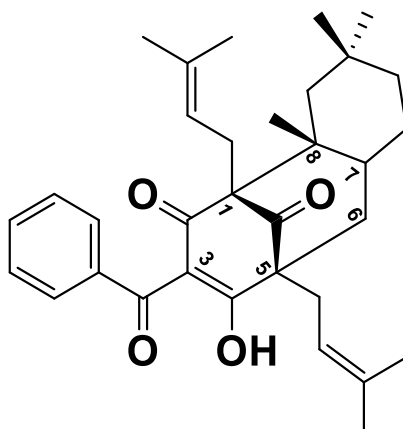
anticâncer, visando à obtenção de tratamentos mais eficazes e com perfil de efeitos adversos reduzido.

3.3 OCORRÊNCIA DAS BENZOFENONAS POLIPRENILADAS DO TIPO B

Dentro do gênero *Clusia*, os derivados benzofenonas polipreniladas do tipo B são menos frequentes em comparação com o tipo A. Algumas dessas substâncias apresentam dois grupos hidroxilas nas posições C-13 e C-14 no anel fenil, como é o caso da guttiferona E (29) e do xantochimol (30). Adicionalmente, dois compostos mencionados aqui, xerofenonas A (27) e B (28), foram isolados das folhas e galhos da espécie *C. portlandiana* e constituem um par tautomérico. Essas benzofenonas possuem um esqueleto do tipo biciclo[4.3.1]-decano-2,4,9 triona, diferenciando-se do tipo biciclo [3.3.1]-nonano-2,4,9-triona (Henry *et al.*, 1995).

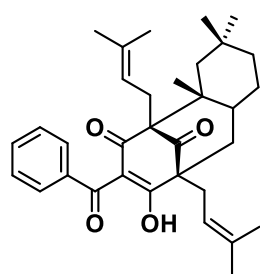
Nas espécies do gênero *Clusia*, foram identificados nove benzofenonas polipreniladas desse tipo B, presentes em diferentes partes das plantas. Destas substâncias isoladas no gênero a burlemarxiona E (Figura 20), é a mais recente identificada na espécie *C. burlemarxii*. (Ferraz *et al.*, 2020).

Figura 20- burlemarxione E isolada de *C. burlemarxii*



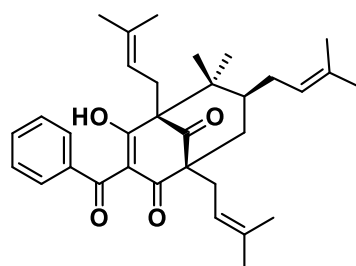
As demais benzofenonas polipreniladas do tipo B estão presentes na Figura 21 e sua ocorrência nas espécies e fonte de isolamento estão demonstrados na Tabela 4, pág. 36.

Figura 21- benzofenonas polipreniladas do tipo B encontradas no gênero *Clusia*



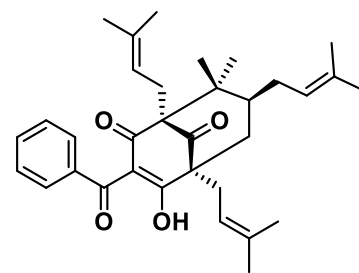
22

burlemarxiona E



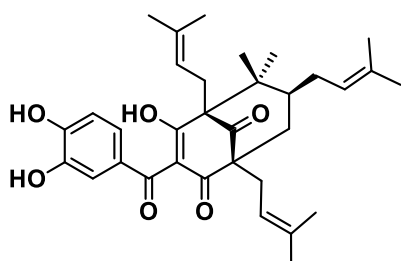
23

clusianona



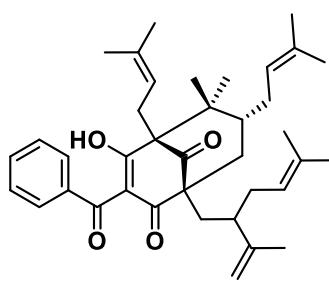
24

7-epiclusianona



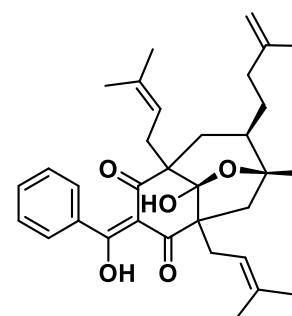
25

18-19-dihydroxiclusianona



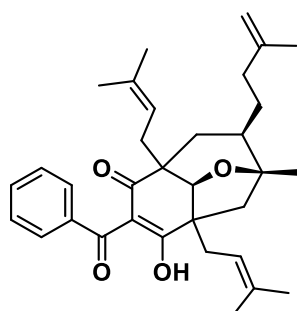
26

spiritona



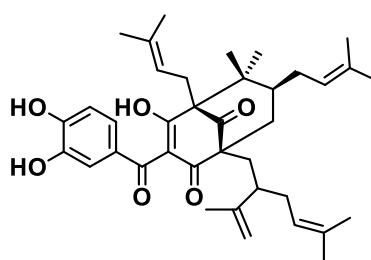
27

Xerofenona A



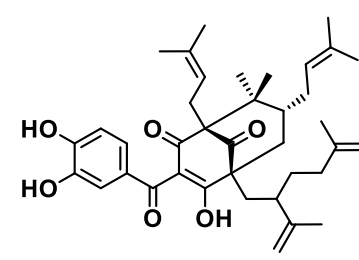
28

xerofenona B



29

guttiferona E



30

xanthochymol

Tabela 4- Ocorrência e isolamento das benzofenonas polipreniladas do tipo B do gênero *Clusia*

ESTRUTURA	OCORRÊNCIA NAS ESPÉCIES	REFERÊNCIA
22	<i>C. burlemarxii</i> (caule)	(Ferraz <i>et al.</i> , 2020)
	<i>C. torresii</i> (frutos)	(Piccinelli <i>et al.</i> , 2005)
	<i>C. fluminensis</i> (resinas florais)	(De Oliveira <i>et al.</i> , 1996)
23	<i>C. nemorosa</i> (frutos)	(Delle Monache; GAcs-BAITZ., 1991)
	<i>C. congestiflora</i> (caule)	(McCandlish; Hanson; Stout, 1976)
24	<i>C. torresii</i> (frutos); <i>C. nemorosa</i> (frutos)	(Piccinelli <i>et al.</i> , 2005) (Delle Monache; GAcs-BAITZ., 1991)
25	<i>C. torresii</i> (frutos)	(Piccinelli <i>et al.</i> , 2005)
26	<i>C. spiritu-sanctensis</i> (flores)	(Porto <i>et al.</i> , 2000)
27,28	<i>C. portlandiana</i> (folhas e galhos)	(Henry <i>et al.</i> , 1995)
29, 30	<i>C. rosea</i> (folhas)	(Gustafson <i>et al.</i> , 1992)

3.3.1 Atividades biológicas das benzofenonas polipreniladas do tipo B

As benzofenonas polipreniladas do tipo B também são bastante conhecidas por possuírem atividades biológicas promissoras, como atividade inseticida, antiviral e principalmente citotóxica (Cuesta-Rubio; Piccinelli; Rastrelli, 2005; Duprat *et al.*, 2017; Eyong; Kuete; Efferth, 2013). Aqui se destacam a Clusianona e 7-*epi*-clusianona que são pares tautoméricos e isômeros constitucionais da nemorosona, benzofenona poliprenilada do tipo A.

A clusianona (23) possui atividade citotóxica contra células de carcinoma A549 com um valor de IC₅₀ de 3,06 µM e ao mesmo tempo afetando menos células normais do fibroblasto pulmonar (MRC5) (Nagalingam; Wai-Ling; Teng-Jin, 2016b). Mais recentemente este mesmo composto e seu derivado sintético de metilamina tornaram a demonstrar atividade citotóxica contra A549 e HK1 (carcinoma escamoso da nasofaringe), resultando em alterações morfológicas significativas relacionadas com a apoptose, tais como encolhimento celular, formação de bolhas na

membrana, condensação da cromatina e formação de corpos apoptóticos indicando a indução de apoptose nas células cancerígenas (Break *et al.*, 2024).

Além disso, estudos mostraram que a incubação de células HepG2 com clusianona (2,5–25 μM) por 24 horas levou a uma diminuição da viabilidade celular (Reis *et al.*, 2014). Também há relatos de que a clusianona (23) possui atividade inseticida contra *D. peruvianus* e *O. fasciatus* (Duprat *et al.*, 2017).

Estudos recentes demonstraram que a 7-epiclusianona (24) interferiu na progressão do ciclo celular e induziu a morte celular nas linhagens MCF-7 e Hs 578T (células de câncer de mama). Especificadamente, culturas de MCF-7 tratadas por 24 e 48 h com 7-Epi, nas concentrações de 5 ou 10 μM apresentaram aumento da população de células em G0/G1 com redução da população de células na fase S. Além disso, houve aumento da população sub-G1 em culturas MCF-7 tratadas com 7-Epiclusianona a 10 e 20 μM , indicando que a concentração acima de 10 μM induziu morte celular (Lamartine-Hanemann *et al.*, 2020). Ainda mais recente, inibiu seletivamente o crescimento de células KB (carcinoma epidermóide oral humano) em 7,12 μM além de que foi observado citotoxicidade não seletiva em relação as células não cancerosas (Kaennakam *et al.*, 2023).

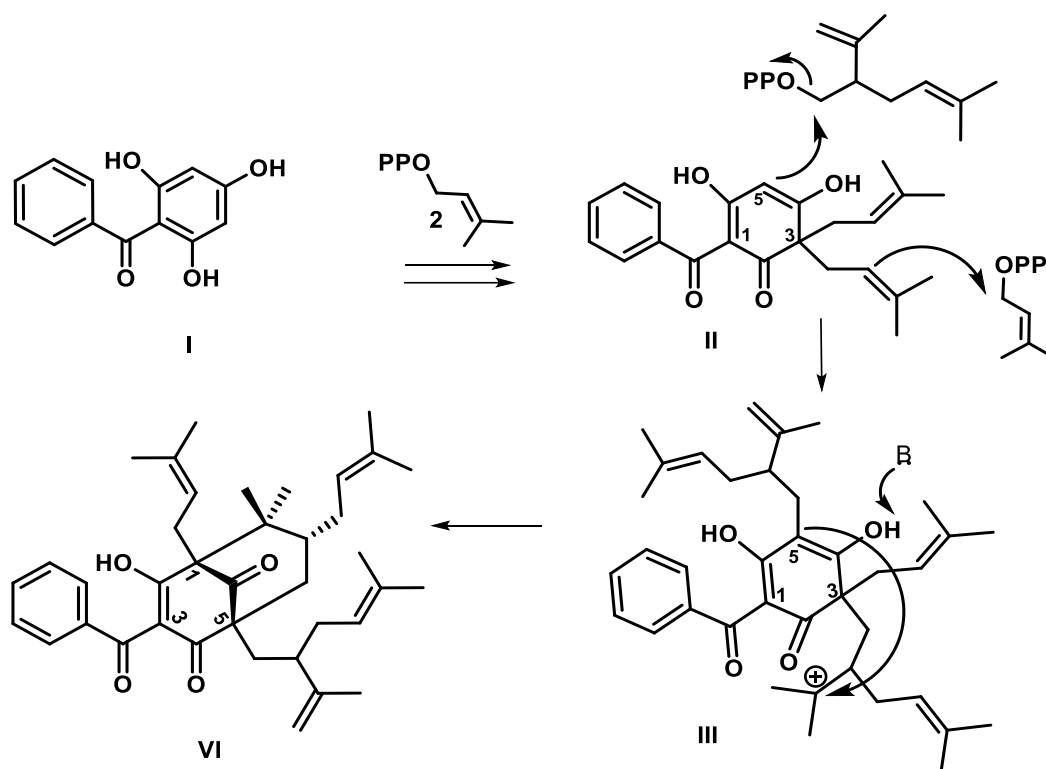
A mesma substância (24) também apresentou um bom efeito antiinflamatório “*in vivo*”, demonstrado pela redução do edema da pata em camundongos, induzido por carregenina nas doses testes de 5, 10 e 15 mg / kg/ po. Além disso, nas mesmas doses, a 7-epiclusianona inibiu a nocicepção induzida por uma injeção intraperitoneal de ácido acético, observada pela diminuição do número de episódios de contorção (Santa-Cecília *et al.*, 2011).

Em outro estudo “*in vivo*” adicionalmente notável, avaliou-se a atividade esquistossomicida do composto (24) em camundongos experimentalmente infectados por *S. mansoni*, o parasita causador da esquistossomose. Administrando doses de 100 mg/kg e 300 mg/kg de peso corporal por dia, observou-se uma redução significativa na carga parasitária com a dose de 300 mg/kg durante um período de 5 dias. Este resultado sugere um potencial terapêutico promissor do composto (24) no tratamento da esquistossomose (Castro *et al.*, 2018).

3.3.2 Biogênese das substâncias spiritona, dihidroxiclusianona e xantochimol

A spiritona (26) é uma benzofenona poliprenilada do esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona tipo B. Foi isolada a partir das flores da espécie *C. spiritusanctensis* (Porto *et al.*, 2000). A possível formação da spiritona se dá através de duas reações de alquilação usando três prenilas (dimetilalil pirofosfato), e uma porção de lavandulil pifosfato, que após ciclização forma spiritona com o grupo benzoil posicionado no C-3 (III, Figura 22). Sua estrutura está diretamente relacionada com a 7-epinemorosona (tipo A), uma vez que suas estereoquímicas são semelhantes em relação à porção biciclo e posição do grupo prenila C-7 endo (Cuesta-Rubio; Piccinelli; Rastrelli, 2005). No entanto, há de se esperar que no RMN ^{13}C haja 38 carbonos, além um sinal característico a metileno terminal, referente ao grupo lavandulil presente no C-5 (VI, Figura 22).

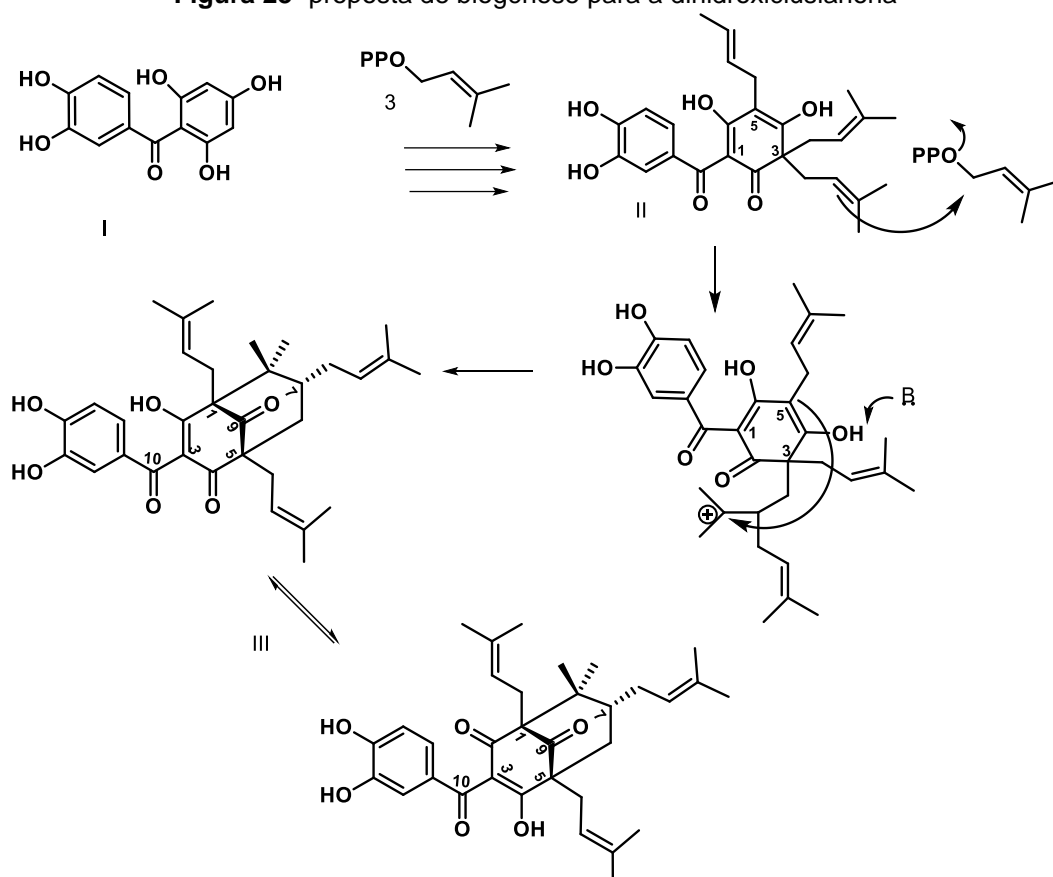
Figura 22- Proposta de biogênese para a spiritona



A benzofenona poliprenilada dihidroxiclusianona, foi identificada a partir dos frutos da espécie *C. torresi* (Piccinelli *et al.*, 2005). A biogênese da dihidroxiclusianona possui uma benzofenona básica precursora de xantona denominada como maclurin com o esqueleto 2,4,6,3',4'-pentahidroxiacetofenona, como precursora (I) (Mi Moon *et al.*, 2019). Esta sofre reações de prenilação na

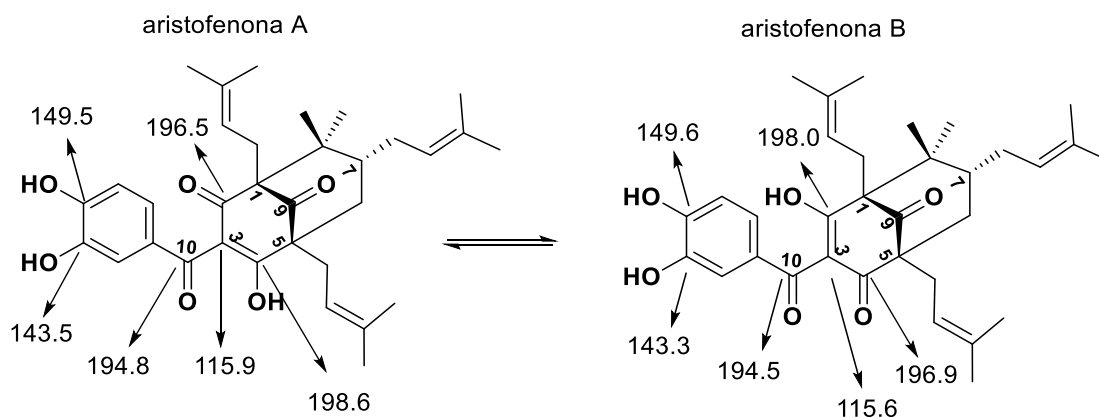
posição 3 e 5 do anel B (II), que posteriormente cicliza com a dupla nucleofílica na posição 5 do intermediário para formar a dihidroxiclusianona, em equilíbrio ceto-enólico (III), com o grupo dihidroxfenona posicionado nas posições 3 e 4 (Figura 23). Estes mesmos compostos foram encontrados nos frutos de *Garcinia aristata* e identificados como aristophenonas A e B (Cuesta-Rubio, O. *et al.*, 2001). A maioria das benzofenonas relatadas do gênero *Garcinia* são benzofenonas polisopreniladas, derivadas da maclurina (I) (Aravind; Menon; Rameshkumar, 2016).

Figura 23- proposta de biogênese para a dihidroxiclusianona



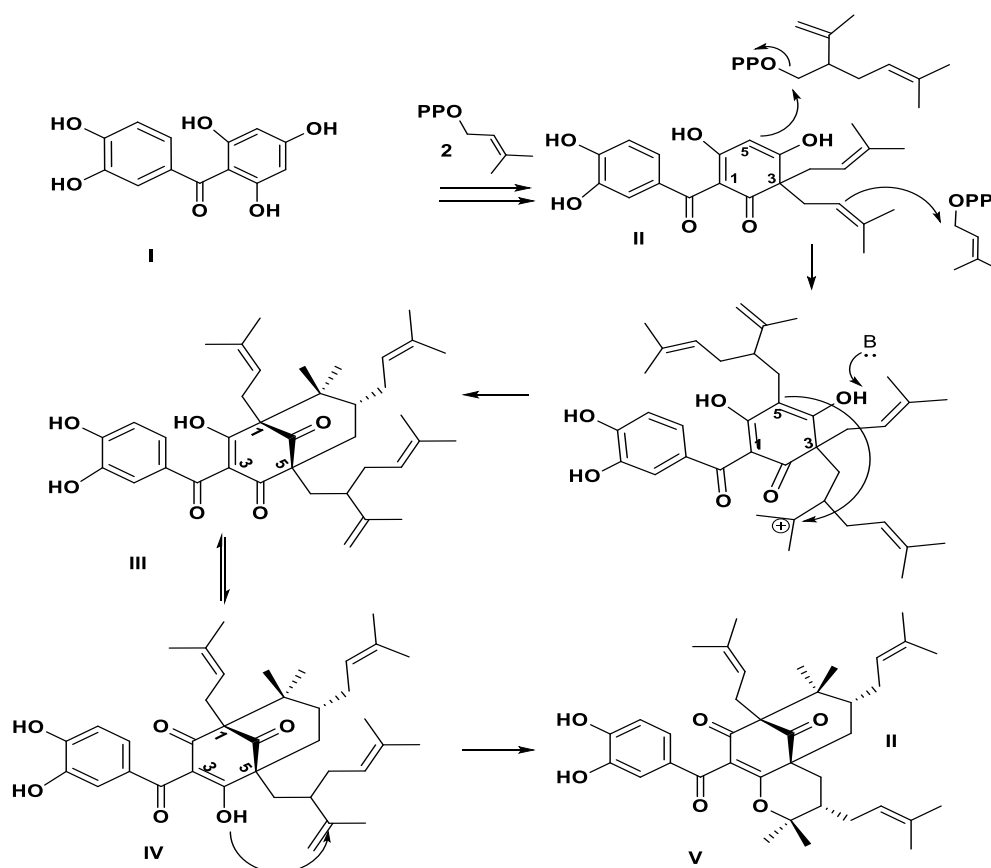
Os sinais característicos de RMN ^{13}C em δ_{C} 194,8 e δ_{C} 194,5, em conjunto com os sinais δ_{C} 149,5; δ_{C} 143,5 e δ_{C} 149,6; δ_{C} 143,3, são indicativos da presença de um grupo 3,4-di-hidroxi-benzoílo presentes no par tautomérico aristofenona A e B (Figura 24). Este esqueleto é o mais frequentemente encontrado entre os derivados de benzofenona bicíclico-prenilados de outros gêneros na família Clusiaceae (Cuesta-Rubio, O. *et al.*, 2001).

Figura 24- Deslocamentos químicos RMN ^{13}C , em CDCl_3 para a dihidroxiclusianona em equilíbrio ceto-enólico



A biogênese do xantochimol também usa macrulina como precursor inicial (I), na qual sofre duas reações de prenilação e uma geranilação, seguida pela ciclização da dupla enólica nucleofílica C-5 formando xantochimol, uma benzofenona poliprenilada, isolada da espécie *Clusia rósea* (Gustafson *et al.*, 1992). A ciclização na porção geranil, do xantochimol (IV), forma a isoxantochimol (V), que ainda não foi isolada nas espécies do gênero *Clusia* (Figura 25).

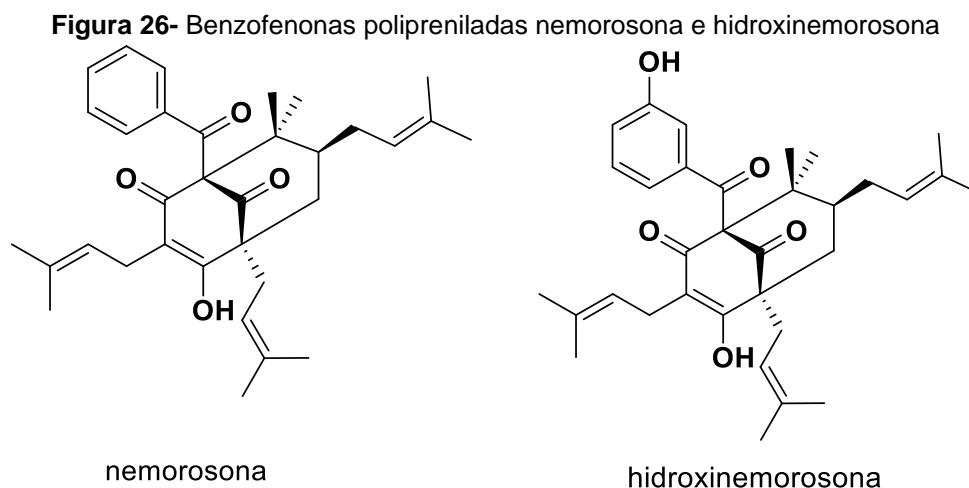
Figura 25- Possível biogênese para o xantochimol



3.4 BENZOFENONAS POLIPRENILADAS COM O ESQUELETO BICICLO [3.3.1]NONANO-2,4,9-TRIONA DO TIPO C

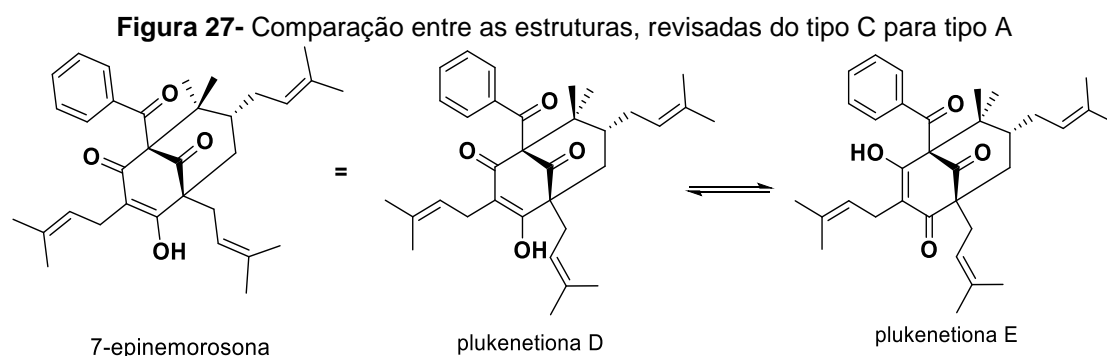
Anteriormente dizia-se que esse tipo de benzofenona poliprenilada com o esqueleto biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona do Tipo C não era comum nas espécies do gênero *Clusia*, e isto acontece devido à mudança do precursor inicial MPAPs, que não é o mesmo utilizado para formar os tipos A e B (Ciochina; Grossman, 2006). Hoje se sabe que provavelmente apenas as benzofenonas polipreniladas dos tipos A e B estão presentes em plantas da família *Clusiaceae*, uma vez que os intermediários MPAPs com grupos isoprenil e acil localizados no mesmo átomo de carbono ainda não foram encontrados em nenhuma espécie de planta (Yang, Yang e Xu, 2017).

As benzofenonas polipreniladas nemorosona e hidroxinemorosona (Figura 26), já foram consideradas como sendo do tipo C. Após revisão, a nemorosona e hidroxinemorosona foram classificadas como sendo ambas benzofenonas polipreniladas do tipo A (Cuesta-Rubio, Osmany *et al.*, 2001).



Similarmente, a 7-epinemorosona também já foi considerada como sendo do tipo C, no entanto Yang; Yang; Xu, (2017), por meio de análise espectroscópica de RMN de ^{13}C e usando um método de química quântica computacional, fez a reestruturação e percebeu que a 7-epinemorosona possui a mesma estrutura das plukenetiona D ou E (outro par tautomérico ceto-enol isolados da espécie *Clusia plekenette*). Ou seja, a 7-epinemorosona e a plukenetiona D, possuem a mesma estrutura, conforme ilustrado na Figura 27.

Essas descobertas destacam a importância da análise detalhada e contínua na classificação e compreensão das benzofenonas polipreniladas, contribuindo para uma visão mais precisa de sua diversidade estrutural.

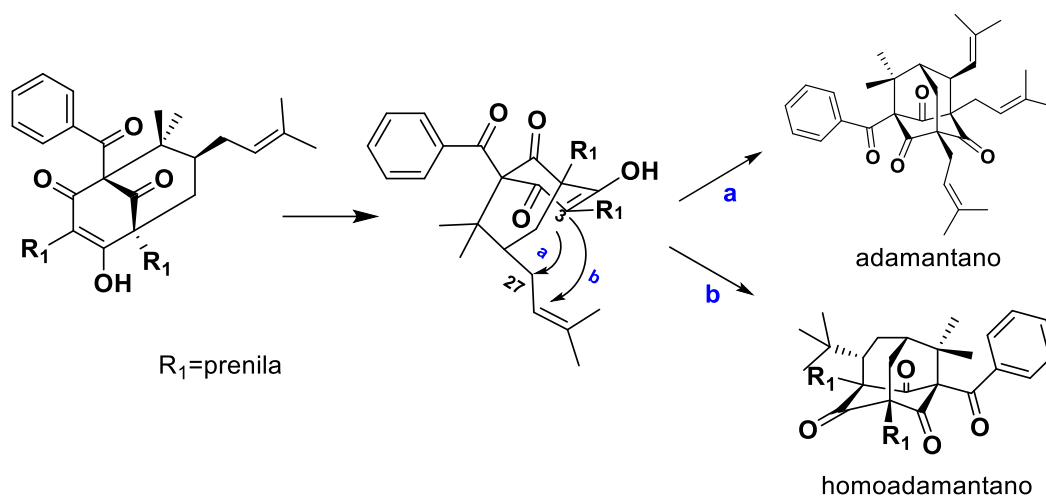


3.5 BENZOFENONAS POLIPRENILADAS COM ESQUELETOS ADAMANTANO E HOMOADAMANTANO DO TIPO A

O grupo adamantano e homoadamantano são uma categoria que atrai muito a atenção dos pesquisadores, pois anteriormente se considerava que sua síntese era puramente abiótica. Esta visão foi revertida quando a primeira benzofenona com o esqueleto tipo adamantano foi isolada de *Clusia plukenetii* por Henry *et al.*, (1996). Depois disso, vários derivados com esses tipos de esqueletos foram isolados, principalmente nos gêneros de *Hypericum* e *Garcinia* (Chen *et al.*, 2019).

Estes metabólitos podem ser biossinteticamente derivados de benzofenonas polipreniladas com um núcleo biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona via ciclização secundária do C-3 enólico fortemente nucleofílico com o carbono C-27 ou C-28 (Figura 28, pag. 43), formando o adamantano com um núcleo triciclo [3.3.1.1] decano ou homoadamantano com um núcleo triciclo [4.3.1.1] undecano, respectivamente (Yang; Yang; Xu, 2017).

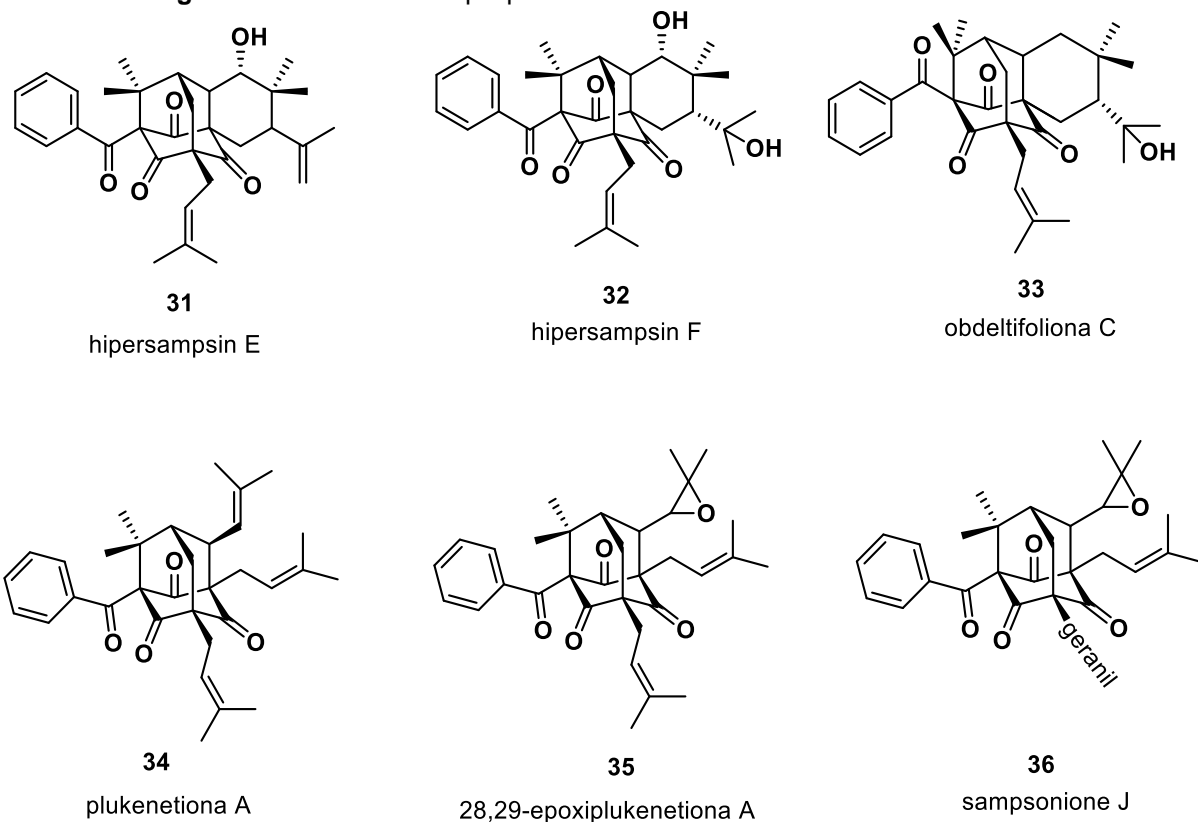
Figura 28- Formação dos derivados de adamantano e homoadamantano



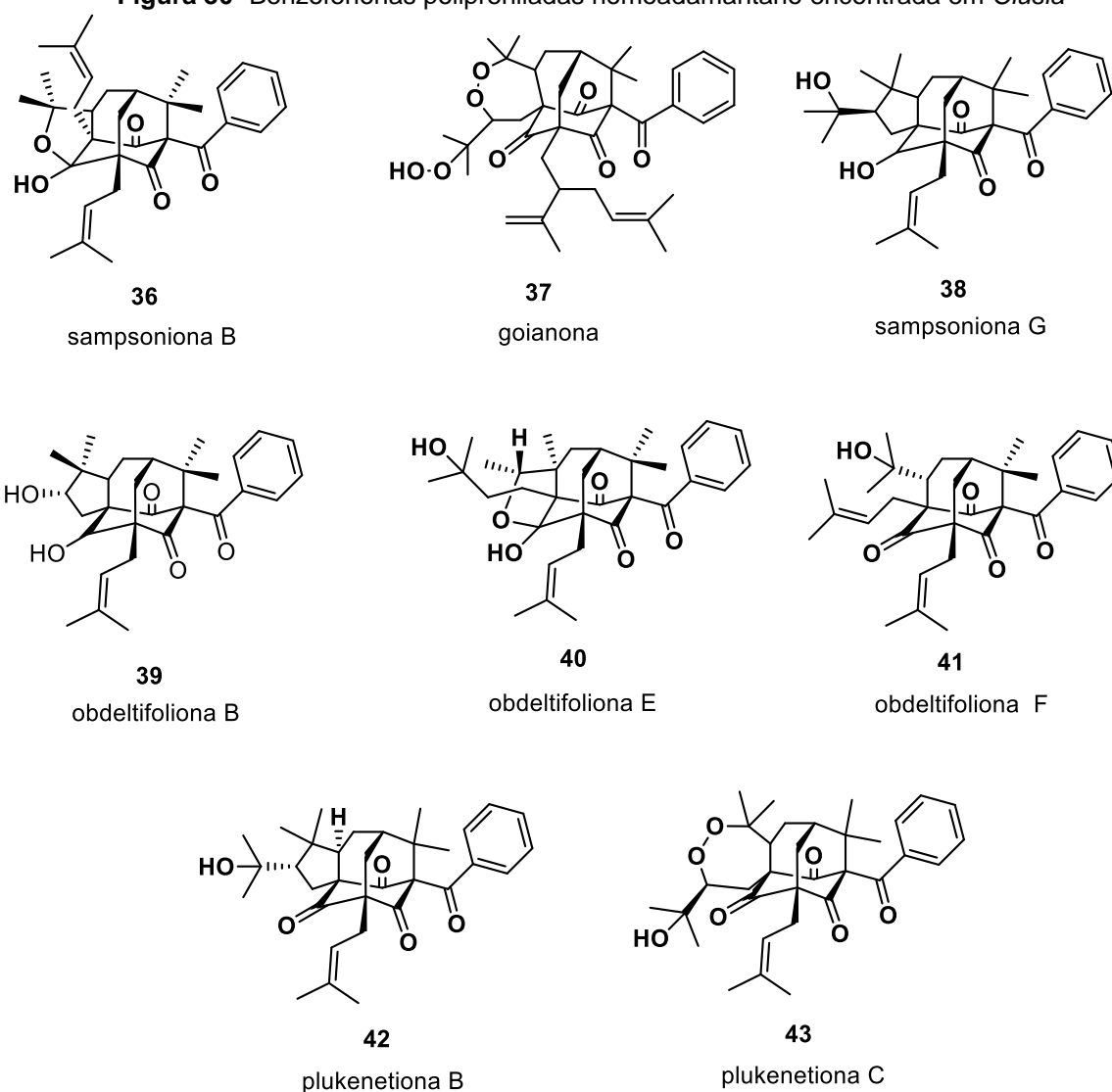
Fonte: YANG *et al.*, (2017); adaptado

No gênero *Clusia*, ainda não há relatos de benzofenonas polipreniladas com esqueletos adamantanos e homoadamantanos formados a partir do núcleo biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona do tipo B. Isso pode acontecer devido ao fato de que as benzofenonas [3.3.1] nonano-2,4,9-triona do tipo B, são mais presentes no gênero *Garcinia* e menos comum no gênero *Clusia*, que o tipo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona do tipo A.

Até então foram identificadas seis benzofenonas polipreniladas do tipo adamantano (Figura 29, pág. 44), e oito benzofenonas polipreniladas do tipo homoadamantano (figura 30, pág. 45), todos isolados de diferentes espécies do gênero *Clusia*. Suas ocorrências e referências de isolamento estão presentes nas tabelas 5 e 6.

Figura 29- Benzofenonas polipreniladas adamantano encontrada em *Clusia***Tabela 5-** Ocorrência e referência de isolamento das benzofenonas polipreniladas com esqueletos adamantanos do tipo A.

ESTRUTURA	OCORRÊNCIA NAS ESPÉCIES	REFERÊNCIA
31,32	<i>C. criuva</i> (caule)	(Marques <i>et al.</i> , 2021)
33	<i>C. obdeltifolia</i> (caule) <i>C. burle-marxii</i> (caule)	(Teixeira; Cruz, 2005) (Ferraz <i>et al.</i> , 2019b)
34,35	<i>C. havetiodes</i> (frutos) <i>C. plukenetii</i> (frutos)	(Christian <i>et al.</i> , 2001) (Henry <i>et al.</i> , 1996)
36	<i>C. havetiodes</i> (frutos)	(Christian <i>et al.</i> , 2001)

Figura 30- Benzofenonas polipreniladas homoadamantano encontrada em *Clusia***Tabela 6-** Ocorrência e referência de isolamento das benzofenonas polipreniladas com esqueletos homoadamantano do tipo A.

ESTRUTURA	OCORRÊNCIA NAS ESPÉCIES	REFERÊNCIA
36	<i>C. burlemarxii</i> (caule)	(Ferraz <i>et al.</i> , 2021)
	<i>C. obdeltifolia</i> (caule)	(Cruz; Teixeira, 2004)
	<i>C. criuva</i>	(Marques <i>et al.</i> , 2021)
37	<i>C. rósea</i> (frutas)	(Novais <i>et al.</i> , 2017a)
38	<i>C. obdeltifolia</i> (caule)	(Cruz; Teixeira, 2004)
39,40,41	<i>C. obdeltifolia</i> (caule)	(Cruz; Teixeira, 2004)
42	<i>C. plukenetii</i> (frutos)	(Henry <i>et al.</i> , 1999)
43	<i>C. plukenetii</i> (frutos) <i>C. havetiodes</i> (frutos)	(Henry <i>et al.</i> , 1999; Christian <i>et al.</i> , 2001)

3.5.1 Atividades biológicas dos adamantanos e homoadamantanos encontrados em *Clusia*

Dos derivados de benzofenonas do tipo adamantano, a hipersampsin E, recentemente isolada da espécie *C. criuva*, citotoxicidade *in vitro* frente linhas de células humanas derivadas de glioblastoma GL-15, com o EC₅₀ de 18,2 µM, frente a temozolomida usada como controle positivo (Marques *et al.*, 2021).

A plukenetione A (33), isolado da espécie *C. plukenetii* apresentou citotoxicidade considerável (valores de IC₅₀ entre 1,7 e 16,3 µg / ml) em um painel de linhagens de células tumorais humanas (sólidas e hematológicas entidades). Além de que inibe tanto o M-MuLV (Moloney Murine Leukemia Virus) quanto a transcriptase reversa do HIV *in vitro*, que estão envolvidos na polimerização de nucleotídeos (inibição enzimática IC₅₀ = 1,5 µg/mL). Uma vez que está bem estabelecido que algumas leucemias de células T são causadas pelos retrovírus HTLV I / II (vírus linfotrópicos de células T humanas) (DÍAZ-CARBALLO, David *et al.*, 2008).

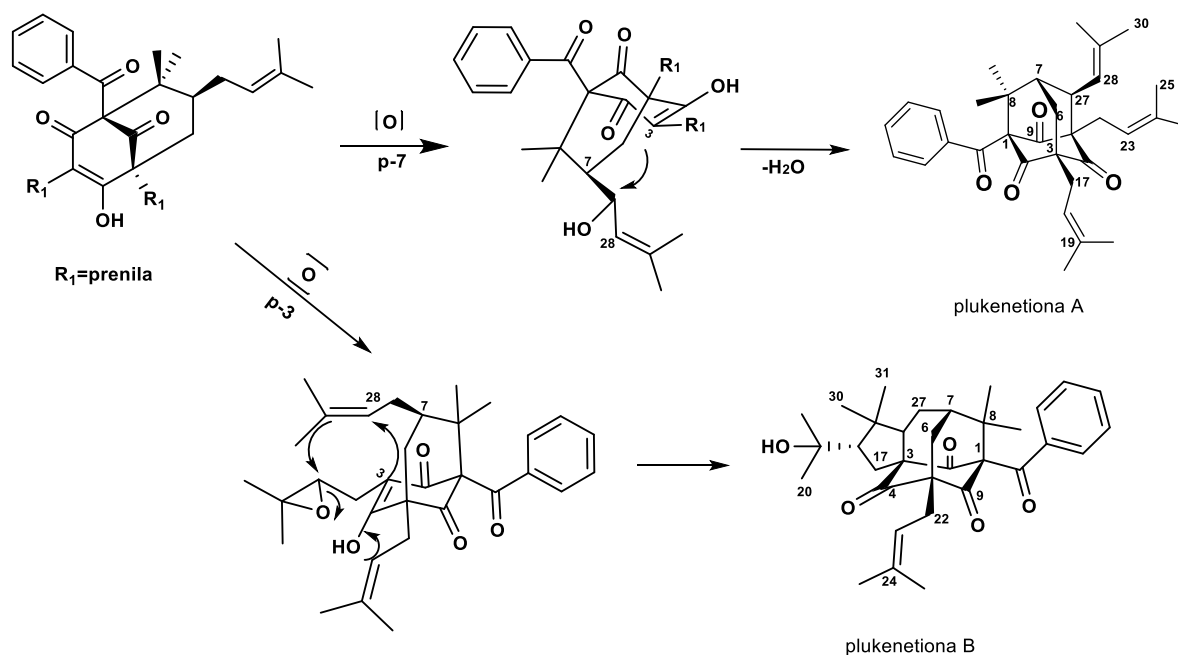
3.5.2 Biogênese da plukenetiona A e B: benzofenonas polipreniladas com os esqueletos adamantano e homoadamantano

A plukenetiona A é uma benzofenona poliprenilada do tipo incomum, inicialmente isolada de *Clusia plukenetii*, possui o tipo de esqueleto triciclo [3.3.1.1^{3,7}] decano-2,4,9-triona (Henry *et al.*, 1996). Pode-se partir do princípio de que sua biogênese começa a partir de uma benzofenona poliprenilada com esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona do tipo A sofrendo reação de ciclização do carbono C-3 enólico com o C-27 da prenila em C-7, formando a plukenetiona A (esquema 10, pág. 56). Uma proposta similar foi realizada para a formação da hipersubonas C, isolada da espécie *Hypericum subsessile* (Liao *et al.*, 2015).

A mesma benzofenona poliprenilada com esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona do tipo A, como precursora, sofre reação de epoxidação na ligação dupla da prenila posicionada em C-3. Após isso, acontece uma reação de cicloadição intermolecular do carbono C-3 enolizável com o C-28 do intermediário, formando a plukenetione B, do tipo homoadamantano com o esqueleto tetraciclo

[5.3.3.1.^{9,120 1,5}] tetradecano (Figura 31). Este derivado foi isolado a primeira vez por Henry., (1999) a partir da espécie *Clusia plukenetii* e recentemente foi relatada na espécie *Hypericum hookerianum* (Ye *et al.*, 2019), no entanto sua formação foi proposta com base na biogênese dos homoadamantanos encontrados na espécie *Garcinia multiflora* (Chen *et al.*, 2019).

Figura 31- Possível biogênese para a formação das plukenetionas A e B



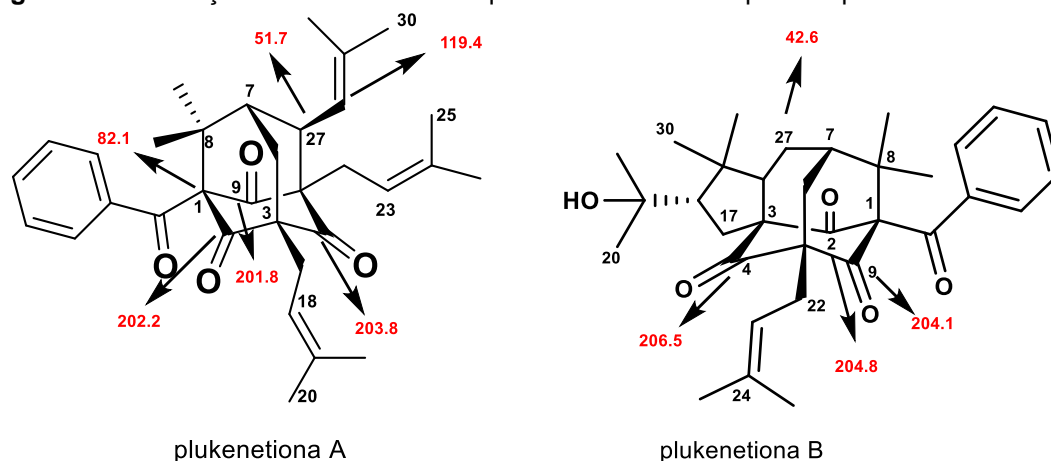
A fim de facilitar a comparação entre os sinais dos esqueletos entre as duas estruturas, fez-se necessário a renumeração, uma vez que estas substâncias foram elucidadas antes das revisões realizadas por Ciochina; Grossman, (2006); Yang *et al.*, (2017); Yang; grossman; Xu (2018). Ambas as estruturas possuem o grupo fenil cetona na posição 1 do anel B. Esta posição foi mantida devido a formação inicial do percussor biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona.

É perceptível que os esqueletos se distinguem devido a presença de duas prenilas posicionadas nos carbonos quaternários C-3 e C-5 e há a presença do grupo 2-metil propenila, posicionado no carbono 27, com sinal para carbono sp³ metínico em δ_c 51,7 (C-27) adjacente ao sp² metínico em δ_c 119,4 (C-28). O autor usou da correlação HMBC do próton H-27, com o carbono adjacente C-28, para confirmar a existência desse grupo na plukenetiona A (Figura 32).

No esqueleto da plukenetiona B, só há uma unidade prenila ligada ao C-5, também a presença do grupo ciclopentano substituído com isopropanol e metilas

geminais, formado a partir da ciclização da prenila C-3 com C-7 do precursor inicial (Figura 32). A diferença nos deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para as plukenetionas A e B, estão presentes na figura 16.

Figura 32- Diferença nos deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para as plukenetionas A e B

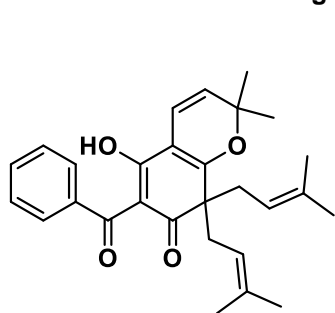


3.6 DEMAIS DERIVADOS DE BENZOFENONAS CLASSIFICADAS COMO TIPO D

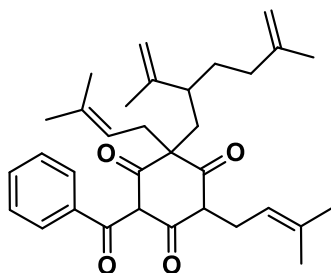
De acordo com a revisão de (Wu; Long; Kennelly, 2014), os derivados de benzofenonas que não possuem o anel bicíclico característico dos tipos A, B e C seriam categorizados como tipo D. Nessa classificação, incluem-se substâncias como nemorosonol e as xerofenonas A e B. Entretanto, uma mudança de classificação ocorreu conforme Yang; Grossman; Xu., (2018), que reclassificou a nemorosonol como derivado complicado via cicloadição [4+2] intramolecular, e as xerofenonas A e B como pertencentes à classe de benzofenonas polipreniladas do tipo B.

Nesta revisão, os derivados simples de 2,4,6-tri-hidroxibenzofenona, analisados por Anholetl *et al.* (2015), são considerados pertencentes a essa classe (Figura 33). Assim como os compostos do tipo A, eles têm uma presença significativa no gênero *Clusia*. No entanto, não há relatos recentes de isolamento desses compostos.

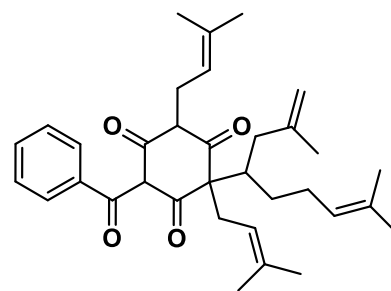
Figura 33- Benzofenonas classificadas como tipo D.



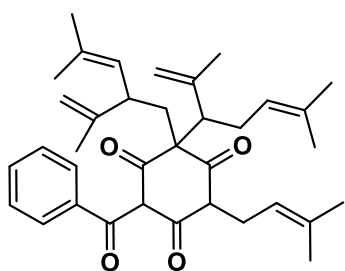
45
machuona



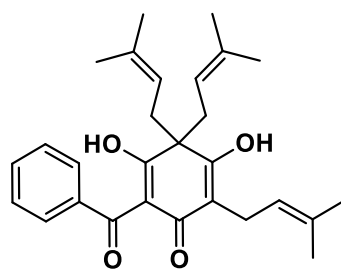
46
lanceolatona



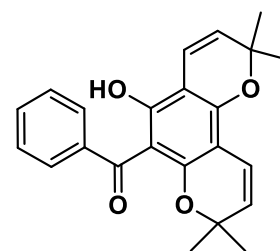
47
wedelianona A



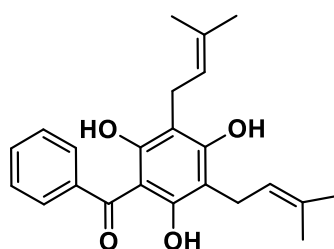
48
wedelianona B



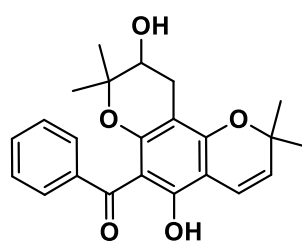
49
grandona



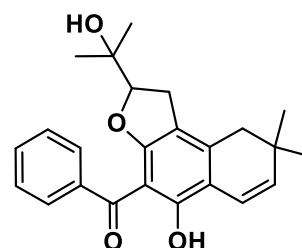
50
clusiafenona A



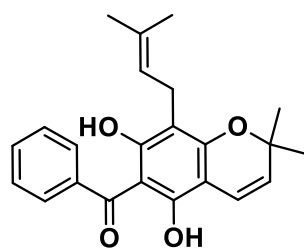
51
clusiafenona B



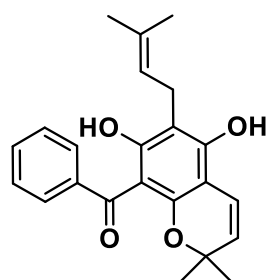
52
clusiafenona C



53
clusiafenona D



54
vismiafenona B



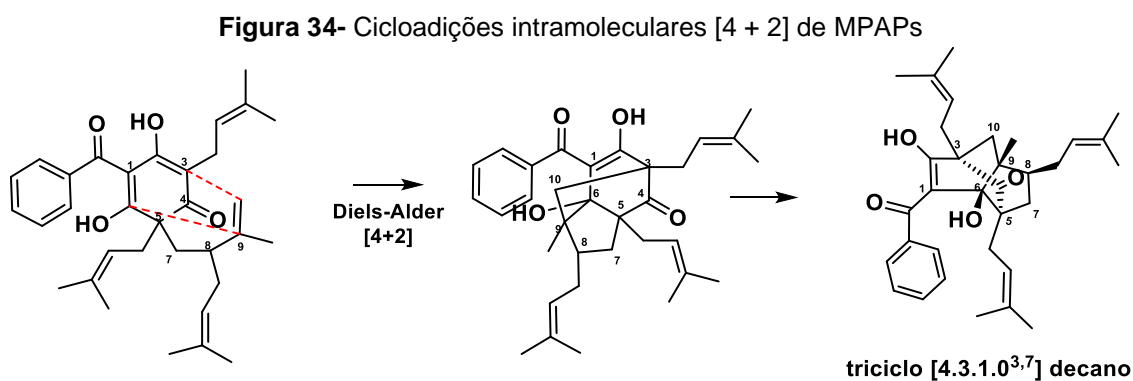
55
Iovismiafenona B

Tabela 7- Ocorrência e referência de isolamento das benzofenonas classificadas como tipo D.

ESTRUTURA	OCORRÊNCIA NAS ESPÉCIES	REFERÊNCIA
45	<i>C. columnaris</i>	(Compagnone <i>et al.</i> , 2008)
	<i>C. sandiensis</i> (frutos)	(Monache, Franco Delle; Monanche, 1988)
46	<i>C. lanceolata</i> (flores)	(Porto <i>et al.</i> , 2000)
47	<i>C. weddelliana</i> (flores)	(Porto <i>et al.</i> , 2000)
48	<i>C. weddelliana</i> (flores)	(Porto <i>et al.</i> , 2000)
49	<i>C. nemorosa</i> (flores)	(De oliveira <i>et al.</i> , 1996)
50; 51	<i>C. sandiensis</i> (frutos)	(Monache; Monache; Gács-Baitz, 1991)
52	<i>C. ellipticifolia</i> (frutos)	(Olivares; Gonzalez; Monache, 1994)
53	<i>C. ellipticifolia</i> (frutos)	(Olivares; Gonzalez; Monache, 1994) (Delle Monache; Delle Monache; Gacs-BAITZ, 1991)
54,55	<i>C. ellipticifolia</i> (frutos)	(Gonzalez, J. Gonzales, 1983)

3.7 OUTROS DERIVADOS DO TIPO COMPLICADO VIA CICLOADIÇÃO [4+2] INTRAMOLECULAR: TIPO E.

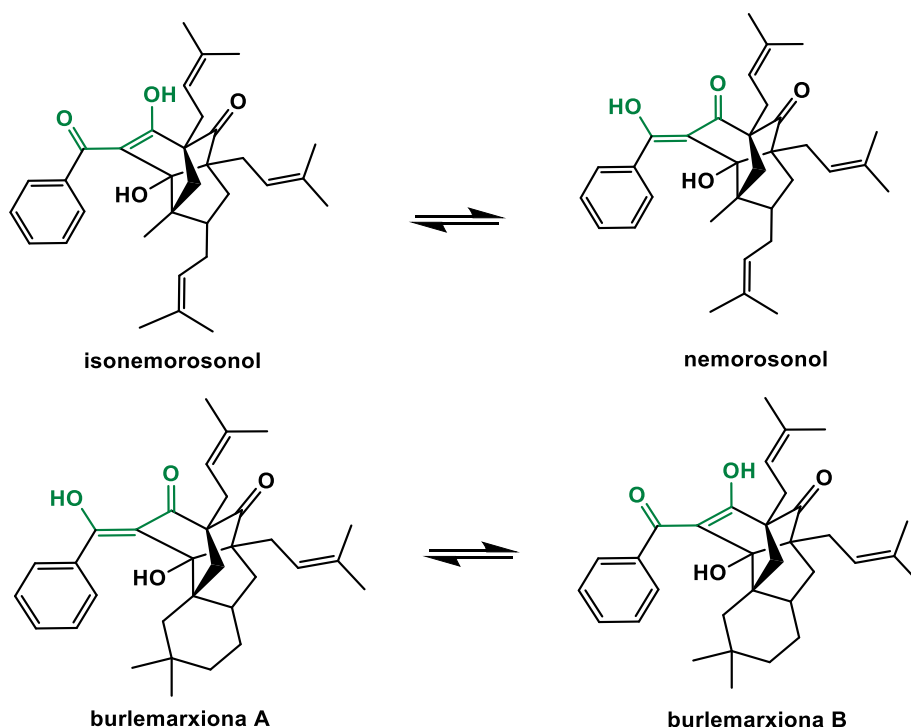
Além das classes de derivados de benzofenonas polipreniladas A, B, C e D existem mais uma subclasse que não se adequa a nenhum tipo mencionado que são os derivados de cicloadições intramoleculares [4 + 2] de MPAPs (Figura 34). Alguns desses derivados compartilham o tipo de esqueleto triciclo [4.3.1.0^{3,7}] decano, como no caso do nemorosonol que foi a primeira substância identificada dessa classe (Monache, Franco Delle; Monanche, 1988).



É sugerido na literatura que existem enzimas que medeiam as reações de Diels-Alder nas vias biossintéticas de metabólitos secundários, e a natureza é, de fato, capaz de utilizar a construção de Diels-Alder para gerar uma matriz complexa de produtos (Hess; Smentek, 2012; Liao *et al.*, 2015).

O isonemorosonol, é o respectivo par de β -dicetona em equilíbrio tautomérico com nemorosonol, e possui o mesmo tipo de esqueleto triciclo [4.3.1.0^{3,7}] decano-2,9-diona. As burlemarxiones A e B, são um par de β -dicetonas em equilíbrio tautomérico com um novo tipo de esqueleto com núcleo tetradecano [8.3.1.0^{3,11}.0^{5,10}] e possuem bastante semelhança com a nemorosonol (Ferraz *et al.*, 2019). É importante ressaltar que estes tipos de derivados são os mais recentes isolados em *Clusia* (Figura 35). Algumas dessas substâncias inéditas foram recentemente identificados na espécie *C.burle-marxii*.

Figura 35- Isonemorosonol, nemorosonol, burlexarxione A e B em equilíbrio tautomérico



Os autores sugerem que as burlemarxiones A e B são resultantes de uma ciclização intramolecular (Ferraz *et al.*, 2019). Mais tarde, foi descoberto na mesma espécie uma outra benzofenona poliprenilada, cujo esqueleto é derivado da burlemarxione A. Esta substância, após passar por reações adicionais de ciclização radicalar e/ou reação Diels-Alder, forma a burlemarxione D (59, figura 36) (Ferraz *et al.*, 2020).

A importância dos avanços nos métodos de separação e identificação dos compostos também não pode ser subestimada, pois técnicas aprimoradas permitem a detecção e caracterização de novos compostos com maior precisão e eficiência, contribuindo significativamente para a descoberta desses novos esqueletos de benzofenonas polipreniladas.

À medida que esses compostos se tornam cada vez mais prevalentes em *C. burle-marxii*, é razoável esperar que mais exemplos desse tipo de esqueleto sejam descobertos em outros gêneros de *Clusia*. Observa-se, portanto, uma justificativa para a revisão da classificação atualmente designada como "Outros derivados do tipo complicado via cicloadição [4+2] intramolecular para "Benzofenonas Polipreniladas do tipo E". Essa nova nomenclatura abarcaria não apenas os derivados de benzofenonas formados por meio de cicloadição [4+2] intramolecular, mas também outras reações existentes como as radicalares, que possam contribuir para a formação dessas versáteis estruturas.

Figura 36- Outros derivados do tipo Complicado Via Cicloadição [4+2] Intramolecular: TIPO E

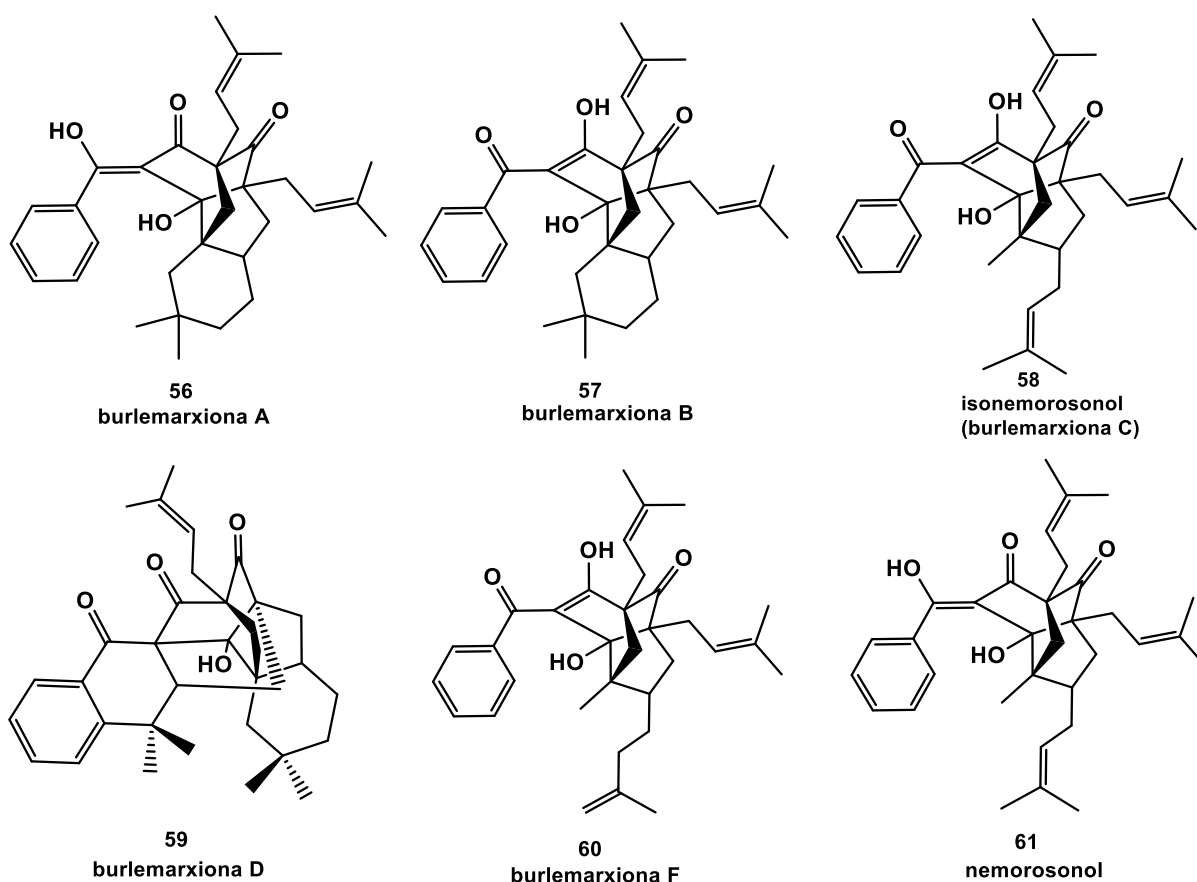


Tabela 8- Ocorrência e referência de isolamento das benzofenonas classificadas como tipo D

ESTRUTURA	OCORRÊNCIA NAS ESPÉCIES	REFERÊNCIA
56,57,58	<i>C. burle-marxii</i> (caule)	(Ferraz <i>et.al.</i> , 2019)
59,60	<i>C. burle-marxii</i> (caule)	(Ferraz <i>et al.</i> , 2020)
61		(Monache, Franco Delle; Monanche, 1988)
	<i>C. nemorosa</i> (frutos)	(Monache; Monache; Gács-Baitz, 1991)
		(Cerrini <i>et al.</i> , 1993)

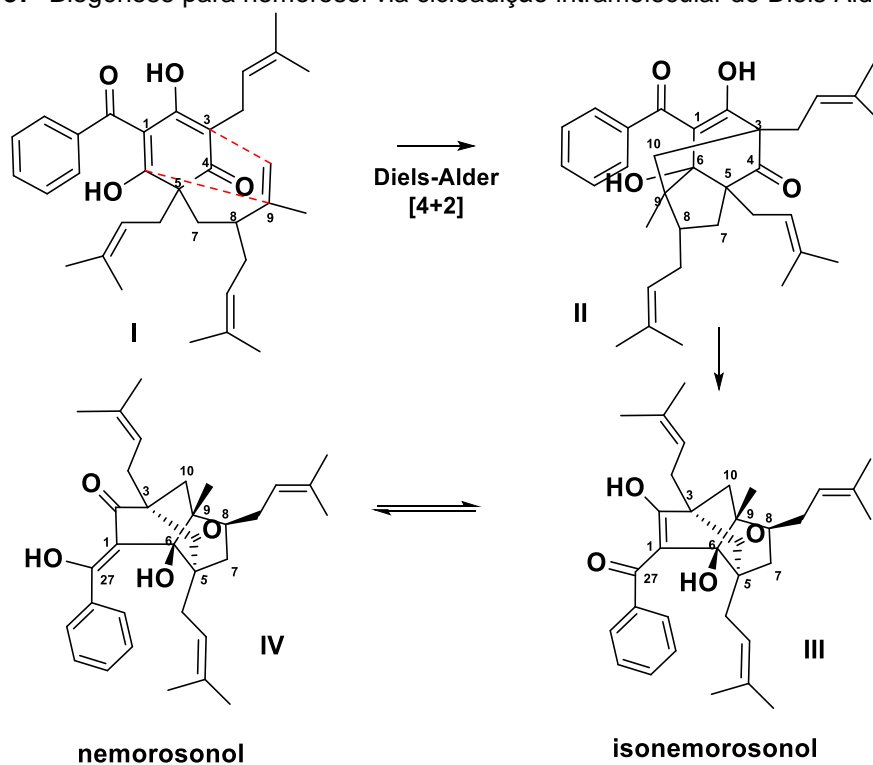
3.7.1 Atividades biológicas derivados do tipo Complicado Via Cicloadição [4+2] Intramolecular: TIPO E

Entre os compostos derivados que apresentam o esqueleto molecular caracterizado pela Cicloadição [4+2] Intramolecular, destaca-se o derivado metilado da burlemarxiona A (56), obtido a partir do caule da espécie vegetal *C. burlemarxii*. Este composto demonstra significativa atividade citotóxica em relação às células de glioblastoma humano (GL-15), exibindo uma EC₅₀ de 31,96 µM (Ferraz *et al.*, 2019). Além disso, destaca-se o nemorosonol, que se constitui como a primeira substância a apresentar esse tipo de esqueleto. Ele também demonstrou atividade frente às células KB, com um IC₅₀ de 0,9 µg/mL (Thoisson., 2005).

3.7.2 Biogênese da nemorosonol

A benzofenona poliprenilada com o núcleo enjaulado nemorosonol, foi isolado a primeira vez a partir da espécie *Clusia nemorosa* e é considerada como o principal constituinte da espécie (Monache 1988, 1991), e mais tarde foi encontrada também na espécie *Clusia burle-marxii* (Ferraz, 2005). Sua formação pode se dar a partir da reação de cicloadição intramolecular de Diels Alder [4 + 2] (esquema 13), usando a porção lavandulil do precursor I, conhecido como weddellianona A, já isolada e identificada por PORTO *et. al.*, (2000) a partir das flores de *C. weddelliana*. Uma via similar foi proposta para a biogênese dos compostos garmultinas A e B, isoladas e outros análogos semelhantes da espécie *Garcinia multiflora* (Tian *et al.*, 2016).

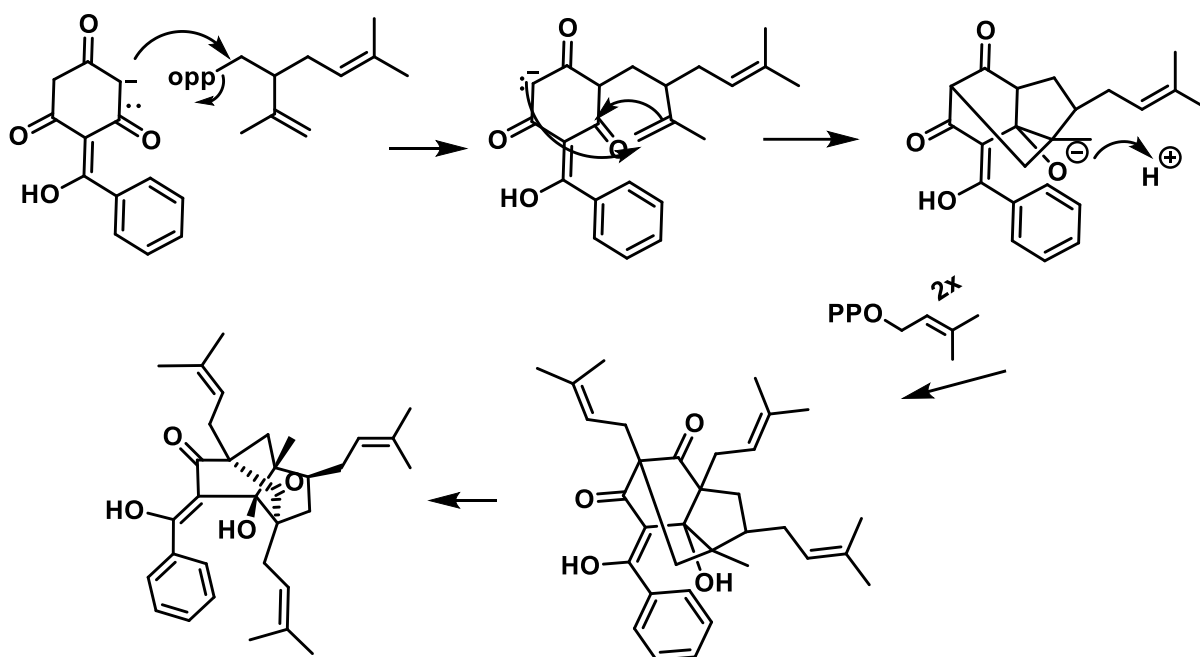
Figura 37- Biogênese para nemorosonol via cicloadição intramolecular de Diels Alder [4 + 2]



O isonemorosonol, isolado também na espécie *C. burle-marxii* é o respectivo par de β -dicetona em equilíbrio tautomérico com nemorosonol, e possui o mesmo tipo de esqueleto triciclo [4.3.1.0^{3,7}] decano-2,9-diona com um padrão de sinais no espectro de RMN ¹³C muito semelhante, exceto para os sinais de RMN ¹³C nas posições 1, 2 e 27 (Ferraz *et al.*, 2019b).

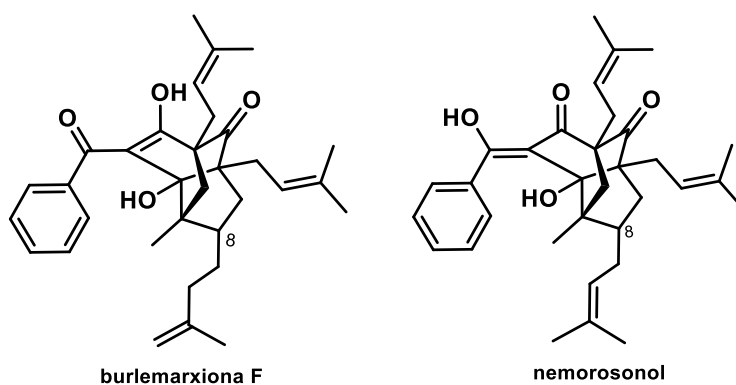
A segunda possibilidade de biogênese é uma reação de alquilação com lavandulil pirofosfato na benzofenona básica I, no qual essa reage através da reação de ciclização intramolecular, no intermediário II para formar nemorosonol (Figura 38)

Figura 38- Segunda possibilidade de biogênese para a nemorosonol



A formação do nemorosonol usando lavandulil pirofosfato é bastante plausível, já que as burlemarxione E (Ferraz *et al.*, 2020) e burlemarxione A (Ferraz *et al.*, 2019a), também se formam usando esse mesmo precursor. É válido mencionar que nesse mesmo trabalho uma via similar foi proposta para a formação da burlemarxione F, no entanto para esta usa-se o 2-(1-metilvinil)-hexa-5-enil pirofosfato, enquanto que para a nemorosonol usa-se a porção de lavandulil pirofosfato. Ou seja, percebe-se que a burlemarxione F possui na sua formação final a porção isopentenil e a nemorosonol possui a porção dimetilalil, ambas posicionadas no carbono C-8 de cada estrutura (Figura 39).

Figura 39- Diferença estrutural entre burlemarxione F e nemorosonol



3.8 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE OS DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DOS DERIVADOS DE BENZOFENONA COM O ESQUELETO BICICLO[3.3.1]NONANO-2,4,9-TRIONA.

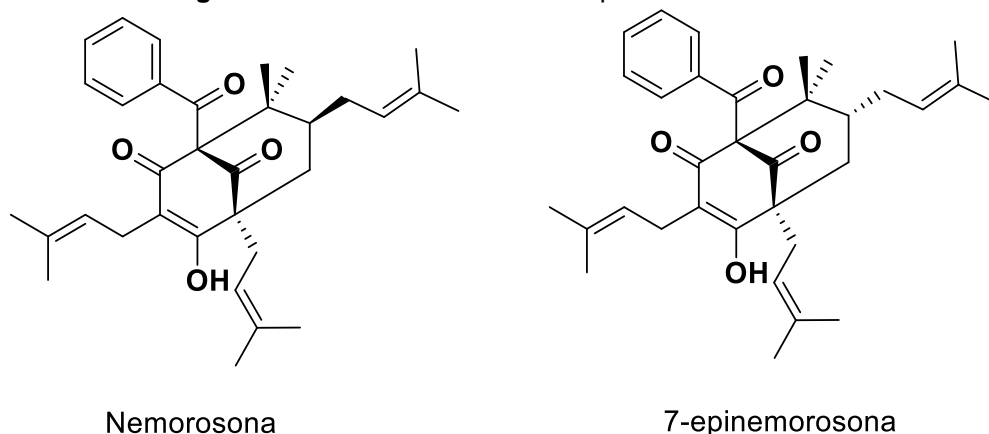
As benzofenonas polipreniladas com o tipo de esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona possuem algumas características comuns identificadas a partir das diferenças de deslocamentos químicos de RMN ^{13}C e ^1H , e isso é de grande importância para auxiliar na identificação desses compostos, uma vez que eles podem possuir diferentes conformações e estereoquímica nos seus substituintes. Como características comuns, PICCINELLI e colaboradores (2005), estabeleceram que:

- Todos os derivados de benzofenona biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona apresentam sinais de RMN ^{13}C , nas regiões de δ_{C} 207 a δ_{C} 210 ppm, pertencentes à carbonila não conjugada em C-9 da porção biciclo.
- Todos os compostos possuem um ou dois singletos de metil alifático em δ 1,0 a 1,6 ppm que se correlacionam em HMBC com um carbono quaternário alifático em C-8 (δ_{C} 47 a 51).
- Todos os derivados apresentam um único grupo metileno alifático (CH_2 -6) no biciclo e um de seus prótons é geralmente observado como duplo duplete (δ 1,9-2,2) no espectro RMN ^1H .

Outro ponto importante para identificação desses compostos é que a prenila posicionada em C-7, pode assumir a posição equatorial (exo), quando o ciclohexanona (anel B) adota a conformação cadeira, e quando o substituinte C-7 assumir a posição axial (endo), a conformação do anel B será em bote (De Oliveira *et al.*, 1999; Lokvam *et al.*, 2000b).

Tem-se como exemplo a nemorosona, que possui a prenila C-7 em exo, com o valor de deslocamento químico em δ_{C} 42.5 ppm e a 7-epinemorosona que possui em endo, com o deslocamento químico em C-7 δ_{C} 48.6 ppm de acordo com os dados de De Oliveira (1999; 1996), (Figura 40).

Figura 40- Nemorosona exo e a 7-epinemorosona endo



Essas diferenças na conformação e posição da prenila C-7, são perceptíveis a partir dos deslocamentos químicos ^{13}C e ^1H , como exemplo tem-se que quando o substituinte C-7 é exo, a diferença nos deslocamentos químicos dos dois átomos H-6 é 0,3-1,2 ppm, e o deslocamento químico de C-7 é δ_{C} 41-44 ppm, no entanto, quando o C-7 substituinte é endo, ou a diferença nos deslocamentos químicos dos H-6 é 0,0-0,2 ppm ou o deslocamento químico de C (7) é δ_{C} 45-49 ppm (Ciochina; Grossman, 2006c)

Alguns desses derivados podem existir em equilíbrio ceto-enólico, apresentando espectros de RMN ^{13}C e ^1H com mais de um conjunto de sinais, do contrário, significa que não há equilíbrio, podendo a hidroxila no equilíbrio ser quelada, ciclizada ou oxidada. Uma opção de tornar o núcleo biciclo [3.3.1] -nonano-2,4,9-triona mais estável para a separação e identificação, é realizando a metilação com CH_2N_2 para obter derivados metílicos, facilitando a separação destes compostos (Wu; Long; Kennelly, 2014).

4 CONCLUSÃO

O presente trabalho ilustrou uma nova revisão bibliográfica sobre os derivados de benzofenonas polipreniladas isoladas no gênero *Clusia* (BPGC). Estas substâncias possuem estruturas bastante complexas e a maioria das revisões generalizam todas as benzofenonas polipreniladas como acilfloroglucinois policíclicos poliprenilados (PPAPs), como em YANG; GROSSMAN; XU, (2018) que relata a ocorrência de 866 PPAPs, com benzofenonas inclusas. Aqui foram mencionadas apenas as benzofenonas polipreniladas isoladas do gênero *Clusia* (BPGC). No total foram encontradas 61 benzofenonas polipreniladas naturais, ou seja, nenhum derivado semissintético como metilado ou acetilado foi incluído. As benzofenonas polipreniladas foram classificadas de acordo com seus tipos de esqueletos com base em revisões anteriores, sendo as do tipo A, as mais relatadas. Também foi sugerido a mudança da classificação atualmente designada como "Outros derivados do tipo complicado via cicloadição [4+2] intramolecular" para "Benzofenonas Polipreniladas do tipo E" uma vez que estas vem sendo bastante visadas no gênero.

Com base nas pesquisas várias benzofenonas polipreniladas encontradas no gênero possuem boas atividades biológicas, especialmente citotóxica, mas também antiinflamatória, antiviral, antibacteriana e inseticida, sendo que a nemorosona (10), do tipo A é a que mais se destaca, mas também outras novas benzofenonas polipreniladas do mesmo tipo A como as propopolonas A (1), B (4) e C (5) também possuem atividade citotóxica frente a células do GL-15.

Das espécies de *Clusia* relatadas, a *Clusia burle-marxii*, vem se destacando como portadora dessas substâncias bastante sofisticadas, onde compostos com diferentes esqueletos inéditos foram descobertos. Deve-se ressaltar que todas as espécies do gênero foram importantes para o levantamento, no entanto a *C. burle-marxii* é a que mais instiga o quanto o gênero é importante como fonte de novos derivados de benzofenonas polipreniladas.

CAPÍTULO 2

Benzofenonas polipreniladas isoladas das folhas e do caule de *Clusia burle-marxii*

RESUMO

Neste capítulo descreve-se o isolamento de quatorze benzofenonas polipreniladas a partir dos extratos hexânicos das folhas e do caule de *C. burle-marxii*, sendo quatro sem precedentes na literatura, denominadas burlemarxionas G, H, I e J e outros dez compostos previamente conhecidos: nemorosonol, burlemarxionas A, B, C, D e F, as plukenetionas F e G (novas na espécie), hipersampsona T e propolona A. A burlemarxiona G é o par tautômero ceto-enol da burlemarxiona F, bem como as burlemarxionas A e B, nemorosonol e burlemarxiona C. A burlemarxiona H deriva das burlemarxionas F e G, mas possui um anel adicional devido à ciclização do grupo prenila ligado ao C-5, semelhante a burlemarxiona D; a burlemarxiona J, possui o tipo de esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona do tipo A, igualmente as plukenetionas F-G, hipersampsona T e propolona A. A determinação estrutural das substâncias isoladas foi realizada através de técnicas espectroscópica (Ressonância Magnética Nuclear e Infravermelho) e espectrométrica (EM). Os compostos apresentaram atividade antiglioma frente a células C6 moderada: burlemarxionas H e I, provenientes das folhas, demonstraram redução na viabilidade celular de 35,5% e 27,6%. Os compostos isolados do caule: burlemarxionas G, A e D reduziram em 23,7%, 18,7% e 30%, respectivamente. As benzofenonas com o esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona: plukenetionas G e propolona A, alcançaram reduções de 29,44% e 15%, respectivamente. Esses resultados destacam a espécie como uma fonte significativa de benzofenonas polipreniladas, além de serem muito promissoras em atividades biológicas.

Palavras chaves: Anti-glioma, benzofenonas, Clusiaceae, derivados metilados

ABSTRACT

This chapter describes the isolation of fourteen polyprenylated benzophenones from hexane extracts of the leaves and stem of *C. burle-marxii*, four of which are unprecedented in the literature, named burlemarxiones G, H, I and J, and ten other previously known compounds: nemorosonol, burlemarxiones A, B, C, D and F, plukenethione F and G (new in the species), hipersampsona T and propolone A. Burlemarxione G is the keto-enol tautomeric pair of burlemarxione F, as well as burlemarxiones A and B, nemorosonol and burlemarxione C. Burlemarxione H derives from burlemarxiones F and G, but has an additional ring due to cyclization of the prenyl group attached to C-5, similar to burlemarxione D; burlemarxione J has the bicyclo [3.3.1] nonane-2,4,9-trione type A skeleton, as do plukenethiones F-G, hipersampsona T and propolone A. The structural determination of the isolated compounds was performed using spectroscopic (Nuclear Magnetic Resonance and Infrared) and spectrometric (MS) techniques. The compounds showed moderate antiglioma activity against C6 cells: burlemarxiones H and I, from the leaves, demonstrated a reduction in cell viability of 35.5% and 27.6%. The compounds isolated from the stem: burlemarxiones G, A and D reduced by 23.7%, 18.7% and 30%, respectively. Benzophenones with the bicyclo[3.3.1]nonane-2,4,9-trione skeleton: plukenethione G and propolone A, achieved reductions of 29.44% and 15%, respectively. These results highlight the species as a significant source of polyprenylated benzophenones, in addition to being very promising in biological activities.

Key words: Anti-glioma, benzophenones, Clusiaceae, methylated derivatives

1 INTRODUÇÃO

O gênero *Clusia* é um conhecido produtor de derivados de benzofenona poliprenilados com grande complexidade estrutural e diversidade (Anholeti, *et al.*, 2015; Ferraz, Caline *et al.*, 2019a, 2019b, 2020; Marques, *et al.*, 2021). Os derivados de benzofenona poliprenilados do gênero *Clusia* (BPGC) abrange uma classe complexa de floroglucinóis policíclicos poliprenilados, originados pelas vias do chiquimato e do acetato-malonato (Kumar; Sharma; Chattopadhyay, 2013). A porção derivada de floroglucinol sofre a adição de múltiplos grupos prenil ou geranyl, resultando na formação de um intermediário benzilfloroglucinol poliprenilado monocíclico. Este intermediário, por sua vez, pode sofrer uma ou mais reações de ciclização e rearranjos para produzir uma rica variedade de esqueletos de benzofenona poliprenilada (Phang *et al.*, 2020; Yang; Yang; Xu, 2017).

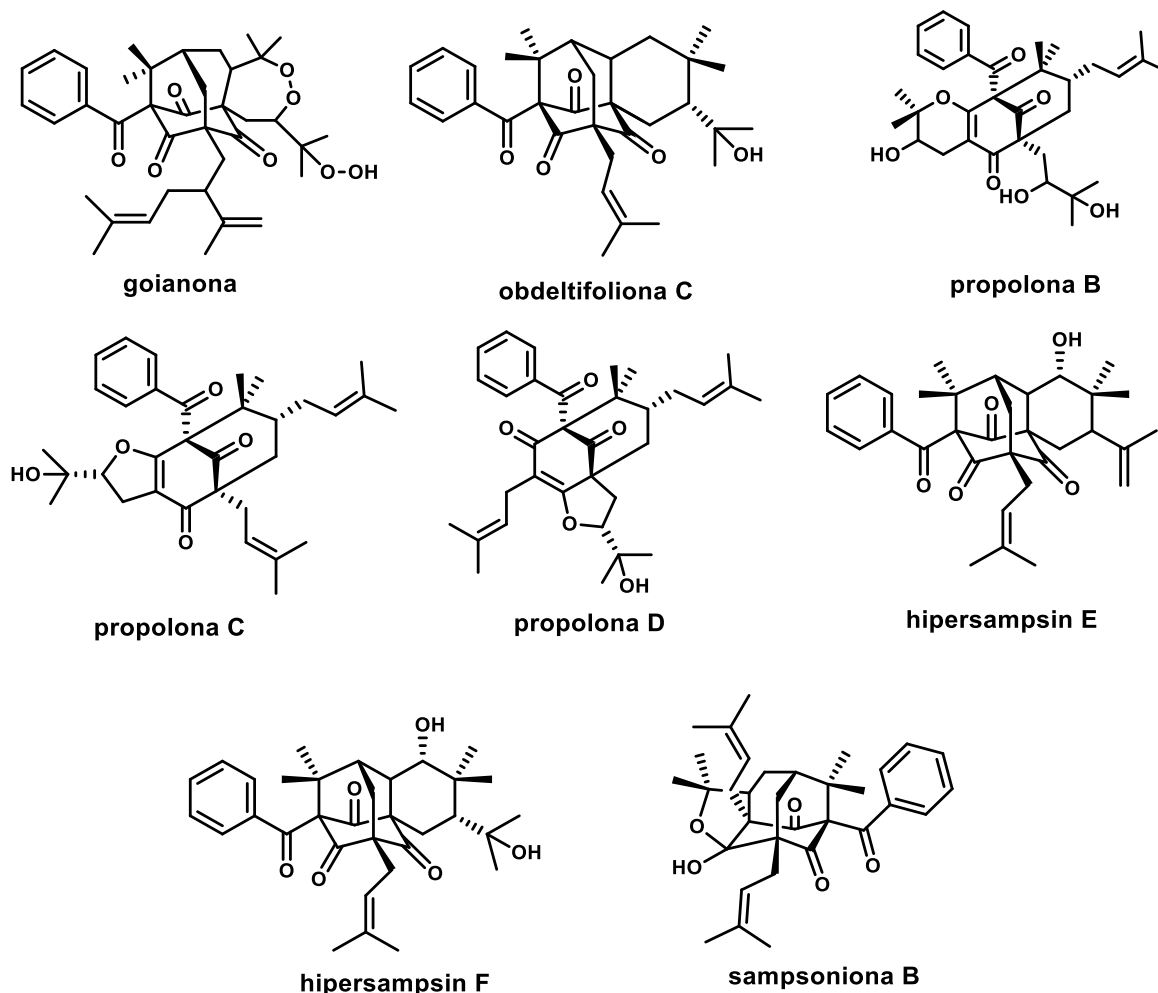
Vários derivados de benzofenona poliprenilados, como por exemplo a goianona, isolada das raízes de *Clusia rosea* (Novais *et al.*, 2017); obdeltifoliona C, isolada de *Clusia obdeltifolia* (Teixeira; Cruz, 2005); propolona B-D, sampsonina B, hiperisampicina E e hiperisampicina F foram isolados do caule de *Clusia criuva* (Marques *et al.*, 2021) (Figura 41).

Esses derivados de benzofenona poliprenilados exibem uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo atividade citotóxica *in vitro* contra células GL-15 de glioblastoma humano, um tipo agressivo de câncer cerebral (Ferraz *et al.*, 2019b; Marques *et al.*, 2021). Possuem a capacidade de atuar como estrogênios ou antiestrogênios, influenciando processos hormonais (Camargo 2013); mostraram eficácia contra retrovírus, incluindo o HIV, algo importante no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de infecções retrovirais (Díaz-Carballo *et al.*, 2010). E se mostram eficazes contra o parasita *Schistosoma*, além de possuírem inibição do crescimento de várias bactérias, incluindo patógenos humanos (Castro *et al.*, 2018; Trusheva *et al.*, 2004). Portanto, estudos contínuos e aprofundados são essenciais para explorar todo o potencial terapêutico desses compostos e garantir a sua eficácia frente a novos testes.

A espécie *Clusia burle-marxii* é endêmica do Estado da Bahia, região Nordeste do Brasil. Até agora, burlemarxiones A, B, C, D, E e F, sampsonina N, hyperibona A e B, hyperibona G, obdeltifoliona C, nemorosonol e hypersampsona T

foram isolados a partir dessa espécie. Esses compostos demonstram atividades biológicas relevantes, incluindo atividade citotóxica contra células GL-15 e KB (Ferraz *et al.*, 2019; Marques *et al.*, 2021).

Figura 41- Benzofenonas polipreniladas isoladas recente de *Clusia*



Neste capítulo, será relatado o estudo fitoquímico do extrato hexânico do caule e das folhas da espécie *C. burle-marxii*, que resultou no isolamento de 14 benzofenonas polipreniladas, com o ineditismo de quatro desses compostos na literatura. A atividade citotóxica contra uma linhagem celular de glioma de rato (C6) também foi testada para avaliar o possível potencial terapêutico das benzofenonas frente a esta linhagem e instigar estudos futurísticos com esses compostos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Isolar novas benzofenonas polipreniladas a partir do extrato hexânico do caule e das folhas da espécie *C. burle-marxii* e avaliar o potencial citotóxico em células C-6.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar a obtenção do extrato hexânico do caule e das folhas da espécie *C. burle-marxii*.
- Isolar e purificar as benzofenonas polipreniladas presentes no extrato hexânico.
- Determinar as benzofenonas polipreniladas isoladas através de métodos espectroscópicos, como RMN (Ressonância Magnética Nuclear), EM (Espectrometria de Massas) e infravermelho (IV).
- Avaliar a atividade citotóxica das benzofenonas polipreniladas isoladas frente a células C-6 utilizando ensaios de viabilidade celular.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 COLETA E IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA DA ESPÉCIE VEGETAL

O caule e as folhas da espécie *C. burle-marxii* (Figura 42) foi coletado no município de Mucugê (Bahia, Brasil). Os espécimes foram identificados pela Prof^a. Maria Lenise da Silva Guedes do Instituto de Biologia da Universidade Federal da Bahia, Brasil. Um exemplar de voucher ALCB-61584 foi depositado no Herbário Alexandre Leal Costa da Universidade Federal da Bahia.

Figura 42- *Clusia burle-marxii*



Fonte: autora

3.2 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS ORGÂNICOS

O caule e as folhas de *C. burlem-marxii* foram secos ao ar livre, em temperatura ambiente, e submetidos a moagem. O processo resultou em 9,2 kg de caule e 10 kg de folhas. Ambos os materiais passaram por macerações sucessivas em hexano por 72 horas. Em cada processo, o sobrenadante foi filtrado e, posteriormente, destilado em evaporador rotativo, sob pressão reduzida e à temperatura de aproximadamente 35 °C. O sedimento restante foi submetido novamente a maceração em hexano, repetindo-se o procedimento por mais duas vezes, obtendo-se 150 g de extrato hexânico bruto do caule e 203,34 g de extrato hexânico bruto das folhas.

Os extratos brutos foram analisados por RMN ^1H para identificar sinais característicos de benzofenonas polipreniladas. No espectro, esses sinais geralmente aparecem entre 15-19 ppm, indicando hidrogênios hidroxílicos desprotegidos envolvidos em ligações de hidrogênio com grupos carbonílicos. Além disso, foram observados sinais específicos de hidrogênios aromáticos, olefínicos e metílicos.

3.3 CROMATOGRAFIA

O fracionamento por cromatografia líquida filtrante foi feito utilizando gel de sílica 60 (35-70 Mesh), quanto que para o fracionamento por cromatografia líquida em coluna, usou-se Gel de sílica F60 (70-230 mesh) mesh, Merck). As sílicas gel 60 HF254+366 e 60 PF254+366 foram usadas na cromatografia em camada delgada comparativa (CCDC) e cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP), respectivamente. O fracionamento por cromatografia em permeação em gel foi feito em coluna de vidro de 80 x 2,0 cm (d.i), empacotada com Sephadex LH-20 (Pharmacia) a um fluxo de 0,3 mL.min⁻¹.

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foi realizada em aparelho SHIMADZU® Prominence, com três unidades de bombeamento de solvente LC-20AR, auto-injetor SIL-10AF, controlador de sistema CBM-20A, detector UV/VIS SPD-M20A, degaifificador DGU-20A (software LabSolutions™, versão 5.90).

3.4 REAÇÃO DE METILAÇÃO COM DIAZOMETANO

A metilação das amostras foi feita em solução de diazometano preparada a partir do reagente Diazald®. Inicialmente o reagente (4,28 g) foi dissolvido em éter (60 mL), seguido por adição de KOH (0,8 g) em etanol (20 mL). A solução foi destilada em um sistema sem junta esmerilhada, imergido no banho de gelo. Após a preparação, a solução foi colocada sob refluxo até a formação do precipitado branco e o destilado (diazometano) foi coletado em Erlenmeyer em banho de gelo.

Para a metilação das amostras adicionou-se aos poucos a solução de diazometano gelado, até não se perceber mais desprendimento de gás (excesso de CH_2N_2). O solvente da mistura foi evaporado à temperatura ambiente e após isso

examinou-se o produto através RMN ^1H para assegurar que houve metilação, observando-se a ausência de sinais acima de 15 ppm.

3.5 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C (desacoplado) e os experimentos de RMN bidimensionais HMBC, HSQC, COSY e NOESY-2D das substâncias foram obtidos em um espectrômetro Bruker AVANCE III de 14,1 Tesla equipado com uma sonda criogênica TCI de 5 mm, operando na frequência de 600 MHz para o hidrogênio e 150 MHz para carbono-13. Localizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química Orgânica da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

- A primeira aquisição dos espectros de RMN ^1H foi realizada em uma janela espectral (sw) de 20 ppm.

-Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados conforme descrito abaixo:

- Para os espectros de RMN ^1H , os deslocamentos químicos foram referenciados aos picos dos hidrogênios das moléculas residuais não-deuteradas dos solventes: benzeno- d_6 (δ_{H} 7,16) e clorofórmio- d (δ_{H} 7,24).

- Nos espectros de RMN ^{13}C , os deslocamentos químicos foram referenciados aos picos centrais dos carbonos-13 dos solventes: benzeno- d_6 (δ_{C} 128,39) e clorofórmio- d (δ_{C} 77,24).

3.6 ANÁLISE INFRAVERMELHO E ROTAÇÃO ÓPTICA

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos na faixa de 4000 – 500 cm^{-1} usando espectrofotômetro Shimadzu IR Affinity-1. As amostras foram preparadas na forma de filme com clorofórmio e os experimentos de rotação óptica foram realizados em um polarímetro Perkin-Elmer modelo 343.

3.7 ANÁLISE POR UHPLC-QTOF-MS/MS

As amostras foram preparadas solubilizando 1mg do composto em ACN (grau LC-MS), posteriormente diluída para 5 ppm. A fase móvel foi composta de ACN grau LC-MS (solvente C com 0,1 % de ácido fórmico) e H₂O grau LC-MS (solvente A, 0,1 % de ácido fórmico) no modo gradiente de eluição 90:10 (ACN:H₂O), com vazão de 0.300 mL min⁻¹ e o volume de injeção foi de 3 µL. A coluna utilizada foi uma Zorbax Eclipse XDB-C18 (2,1 x 100mm de 1,8µ).

A análise qualitativa foi realizada usando um sistema Agilent 6545 qTOF MS (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA) equipado com uma interface eletrospray (ESI) de Jet no modo positivo.

O erro (em ppm) foi calculado a partir da massa teórica e do respectivo espectro de MS adquirido monitorando primeiramente uma faixa entre 150 a 1500 Da, com uma taxa de varredura 3 espectros s⁻¹ e processados pelo software Mass Hunter Workstation Software versão B.08.00.

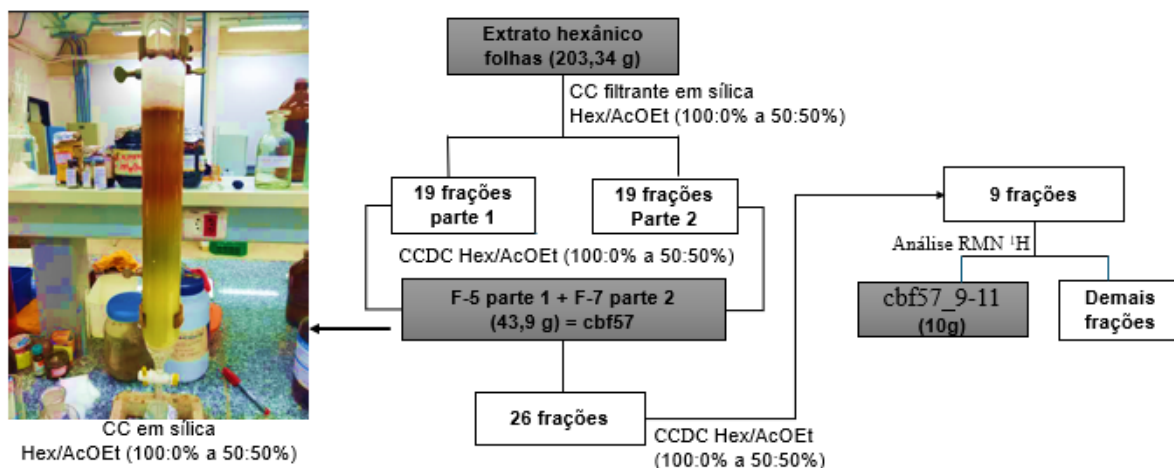
3.8 ESTUDO FITOQUÍMICO DE *C. burle-marxii*

3.8.1 Fracionamento do extrato hexânico folhas

O extrato hexânico das folhas (203,34 g) foi dividido em duas partes que foram fracionadas por coluna cromatográfica filtrante em sílica gel 60 (malha 70-230 Mesh), utilizando-se diferentes proporções de hexano e acetato de etila em gradiente crescente de polaridade (100:0% a 50:50% v/v). Em ambas as partes, foram obtidas 19 frações, as quais passaram por análise de cromatografia em camada delgada comparativa (CCDC) para agrupar as frações semelhantes.

De acordo com as análises de CCDC a fração 5 da primeira parte era semelhante com a fração 7 da segunda parte, além de que ambas foram eluídas no sistema 90:10% v/v hex/AcOEt. Elas foram, portanto, reunidas, formando a fração cbf57 (43,9 g) que foi fracionada por coluna em sílica gel (malha 70-230; hex/AcOEt, 100:0% a 50:50%, v/v), resultando em 26 frações reduzidas para 9 após CCDC. Todas as frações deste processo foram submetidas à análise por RMN ¹H e com base nas verificações dos espectros escolheu-se as com sinais acima de 15 ppm e sinais na região de aromáticos e prótons metínicos (Fluxograma 1), pois estas são características fortes de benzofenonas polipreniladas na fração.

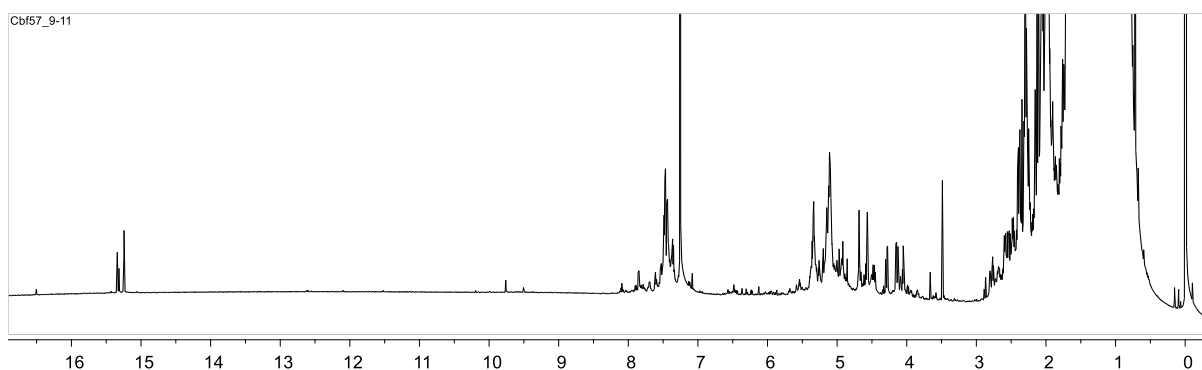
Fluxograma 1- Fracionamento do extrato hexânico das folhas de *C. burle-marxii*



Fonte: autora

Após a análise RMN ^1H (Figura 43) a fração cbf57_9-11 (10g), foi escolhida para fracionamento em coluna de sílica gel (malha 70-230; hex/AcOEt, 100:0% a 50:50%, v/v).

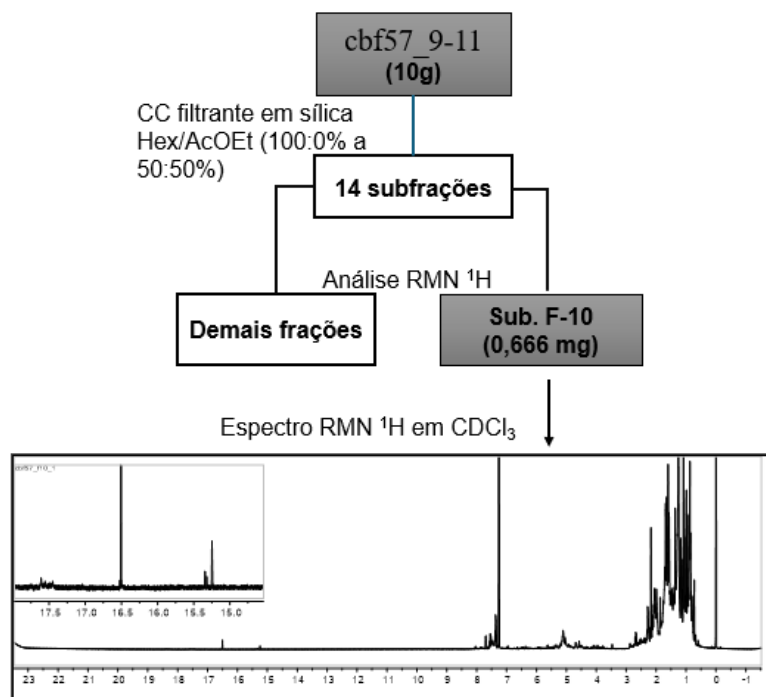
Figura 43- Espectro de RMN ^1H , obtido em CDCl_3 para a fração cbf57_9-11



Dados obtidos pela autora

Quatorze subfrações foram obtidas e analisadas por RMN ^1H , percebendo-se que a subfração F-10 eluída no sistema 70:30% v/v hex/AcOEt, seria a mais promissora para os contínuos processos de isolamento (Fluxograma 2).

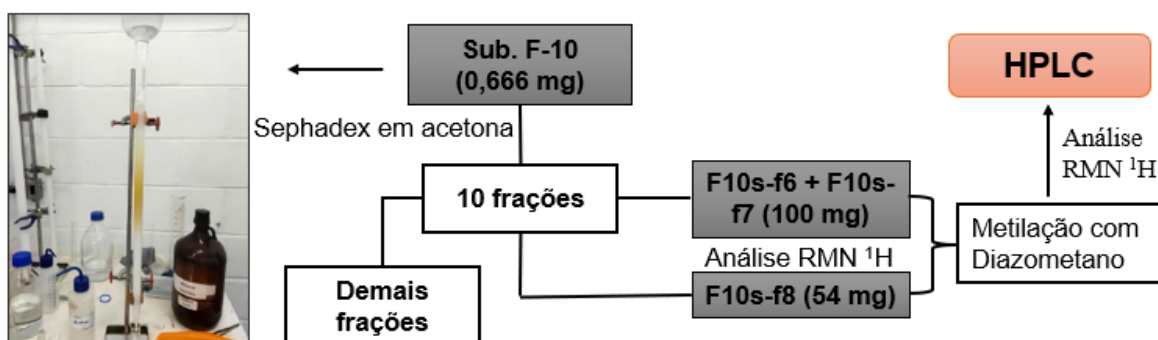
Fluxograma 2- Fracionamento da fração cbf57_9-11 obtida a partir do extrato hexânico do caule



Fonte: autora

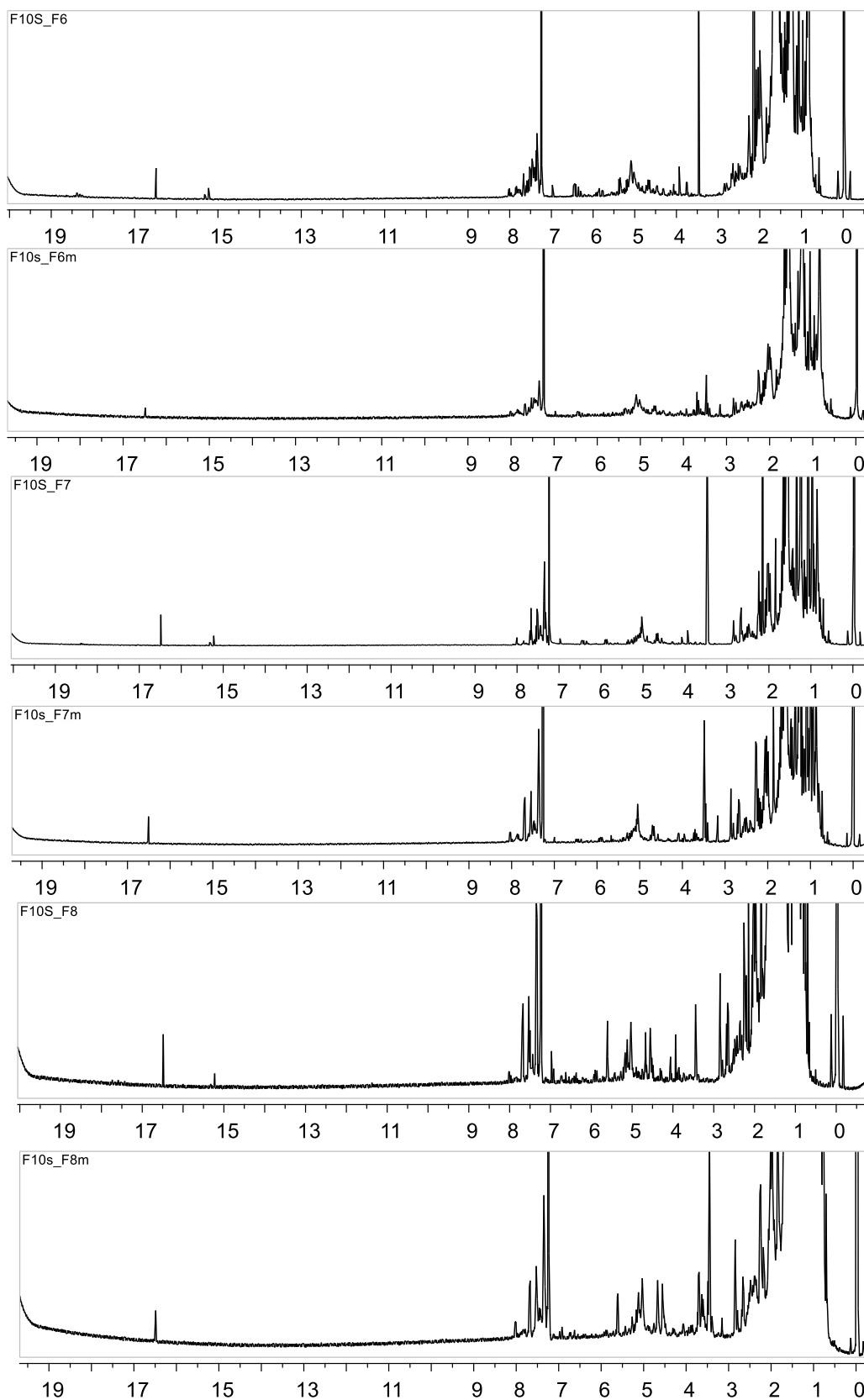
A subfração F-10 foi fracionada por cromatografia em permeação em gel, utilizando acetona como fase móvel. Nesse processo, foram obtidas 10 frações, das quais após minuciosa comparação dos espectros RMN ^1H , percebeu-se que as frações F10s-f6, F10s-f7 e F10s-f8 eram as mais promissoras para metilação e separação por HPLC, devido aos sinais presentes acima de 15 ppm no espectro (Fluxograma 3). No entanto, estas amostras demonstraram resistência a reação de metilação conforme ilustrado na Figura 44, página 73.

Fluxograma 3- Fracionamento por Sephadex da sub. F-10



Fonte: autora

Figura 44- Espectros de RMN ^1H para as amostras F10s-f6, F10s-f7 e F10s-f8, antes e pós reação metilação

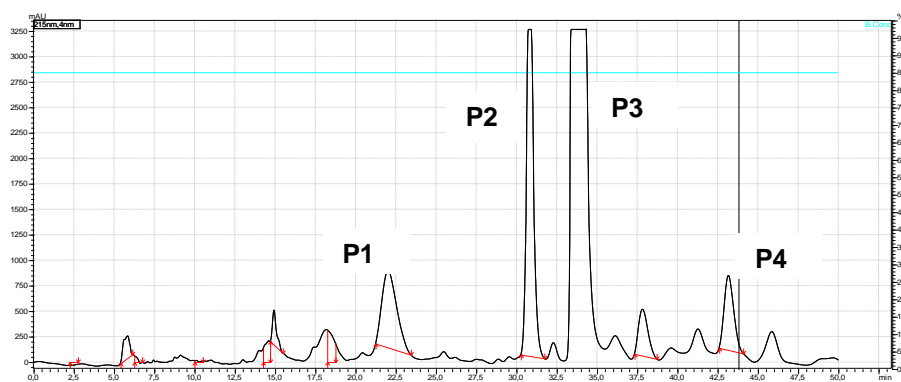


Dados obtidos pela autora

3.8.1.1 Purificação por HPLC das frações F10s-f6, F10s-f7

As frações F10s-f6, F10s-f7 foram reunidas por semelhança (Figura 44, pág. 70) totalizando 100 mg, solubilizadas em 4,0 mL de acetonitrila e submetida a separação por HPLC em coluna semipreparativa. No procedimento foram injetadas alíquotas de 50 μ L por vez, utilizado os solventes de alta pureza (85:15 ACN/H₂O-acidificado 0,1% ácido fórmico) como fase móvel, em um fluxo de 2,0 mL/min. Foram observados quatro picos de P1 a P4 (Figura 45).

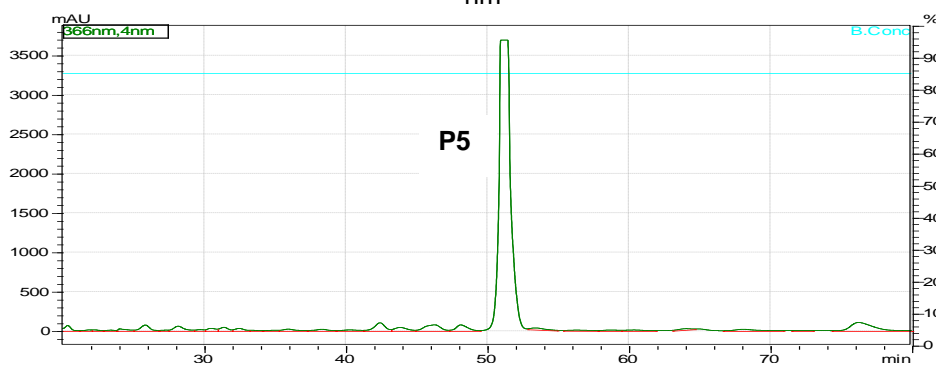
Figura 45- Cromatograma da purificação das frações F10s-f6 e F10s-f7 em λ 215 nm



Dados obtidos pela autora

Nesta mesma análise um último pico foi percebido em tempo de retenção maior. Para esta coleta, foi necessário separar 1000 μ L da solução e otimizar o método para 90:10% ACN/H₂O-acidificado 0,1% ácido fórmico com a finalidade de diminuir o tempo de retenção do pico 5 e enfim coletá-lo (Figura 46).

Figura 46- Cromatograma da purificação das frações F10s-f6 e F10s-f7 para obtenção de P5 em λ 366 nm

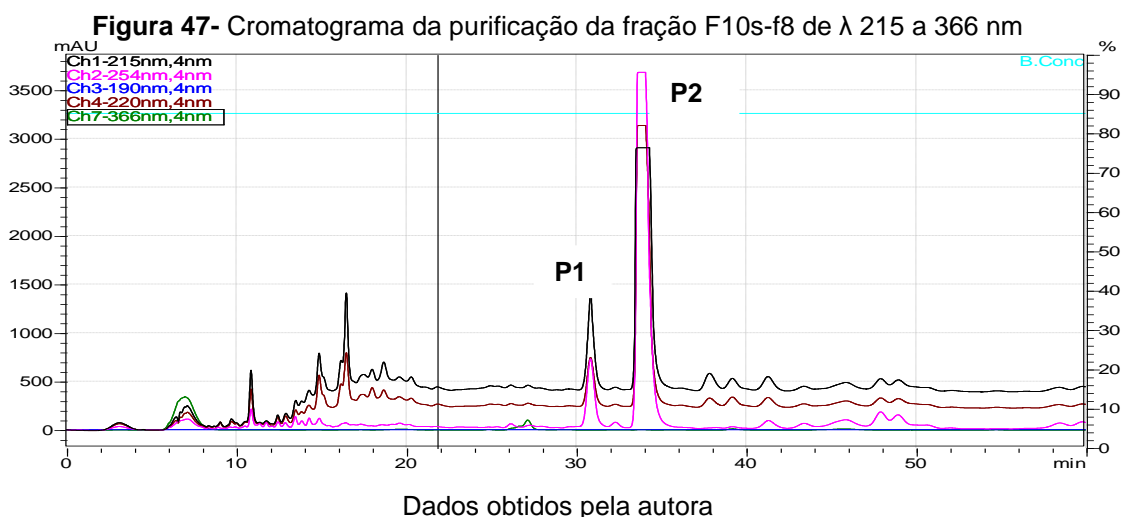


Dados obtidos pela autora

Os picos foram adequadamente coletados, as soluções resultantes foram concentradas por evaporação rotativa sob pressão reduzida para remoção do solvente. Os analitos obtidos nesse processo foram solubilizados em solvente deuterado e analisados por RMN ^1H . Apenas P1 (3,6 mg), P3 (10,9 mg) e P5 (1,1 mg) estavam em condições adequadas para investigações estruturais futuras. Esses picos corresponderam aos compostos: burlemarxiona H (1), burlemarxiona D (9) e burlemarxiona I (2).

3.8.1.2 Purificação por HPLC da fração F10s-f8

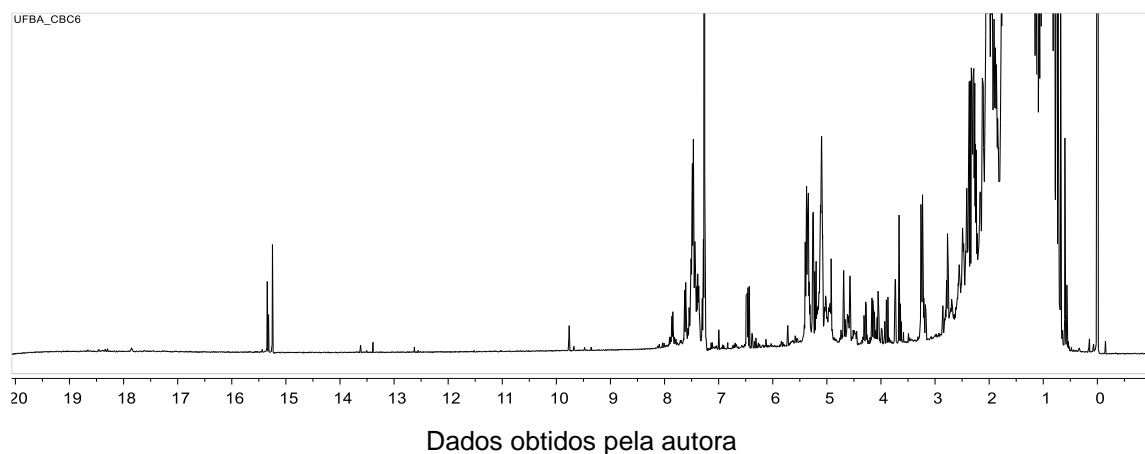
A fração F10s-f8 (54 mg) foi solubilizada em 2,0 mL de acetonitrila e submetida nas condições (85:15% ACN/H₂O-acidificado 0,1% ácido fórmico), em fluxo de 2,0 mL/min. Os picos foram coletados, as soluções obtidas foram concentradas para remoção do solvente. Os analitos obtidos foram solubilizados em solvente deuterado e analisados por RMN ^1H , onde observou-se a pureza de P2 (Figura 47). Após observar os dados de RMN, percebe-se que se tratava do mesmo pico 3 (composto 9), obtido na fração anterior no rendimento de 15 mg.



3.8.2 Fracionamento do extrato hexânico caule

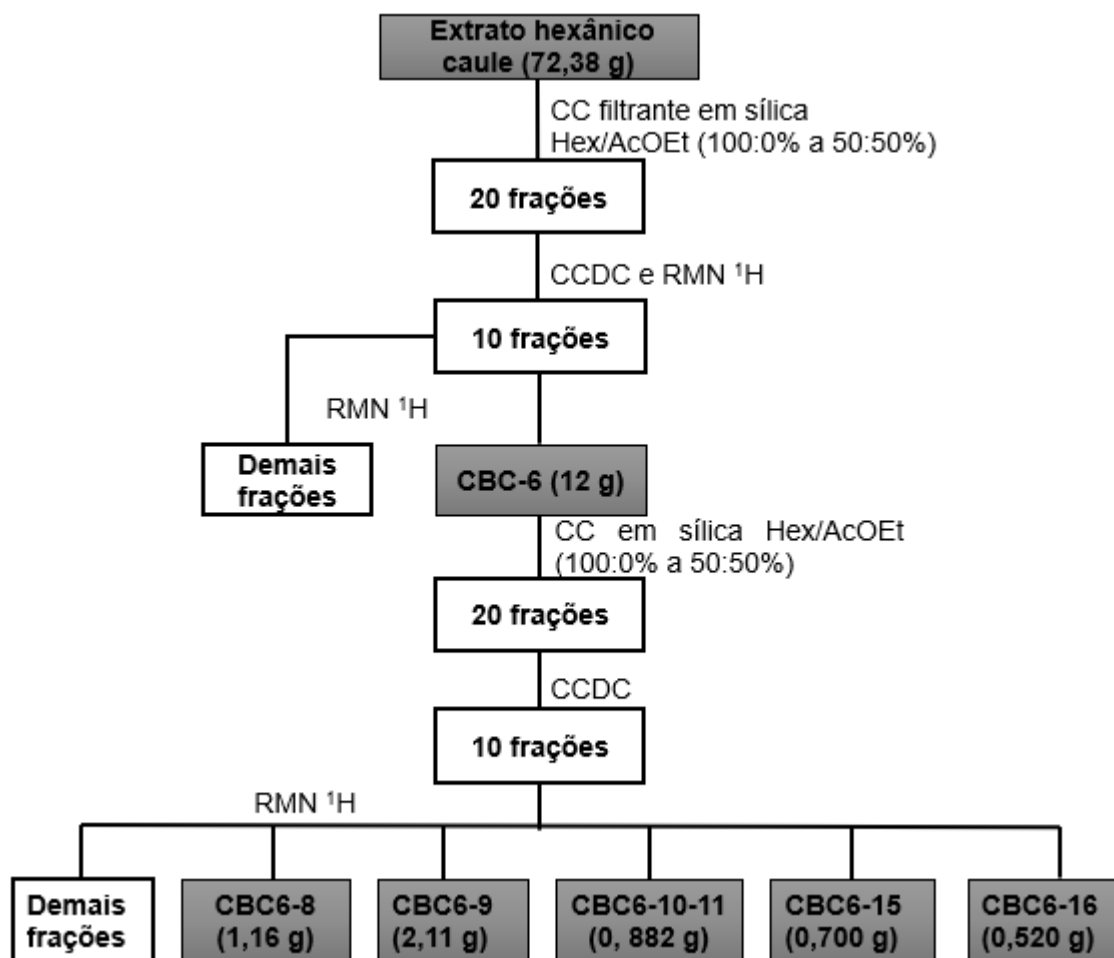
O extrato hexânico do caule (72,38 g) foi submetido a coluna cromatográfica filtrante em sílica gel 60 (malha 35-70 Mesh), utilizando-se diferentes proporções de hexano e acetato de etila em gradiente crescente de polaridade, resultando em 20 frações, que foram concentradas e analisadas por Cromatografia em camada delgada comparativa (CDCC), reduzindo-as para 10 frações. Após isso, usou-se a técnica de RMN ^1H para identificar frações com sinais acima de 15 ppm (Figura 48).

Figura 48- Espectro de RMN ^1H , obtido em CDCl_3 para a fração CBC-6



A Fração CBC-6 (12,0 g), foi selecionada para ser fracionada por coluna cromatográfica em sílica gel 60 (70-230 mesh), utilizando hex/AcOEt, 100:0% a 50:50% v/v, resultando em 20 frações, reduzidas para 10 após análises por CCDC. As frações obtidas foram posteriormente analisadas por RMN ^1H e nesta etapa CBC6-8; CBC6-9; CBC6-10-11; CBC6-12-14; CBC6-15 e CBC6-16 foram selecionadas para processos cromatográficos adicionais (Fluxograma 4).

Fluxograma 4- Fracionamento do extrato hexânico do caule de *C. burle-marxii*

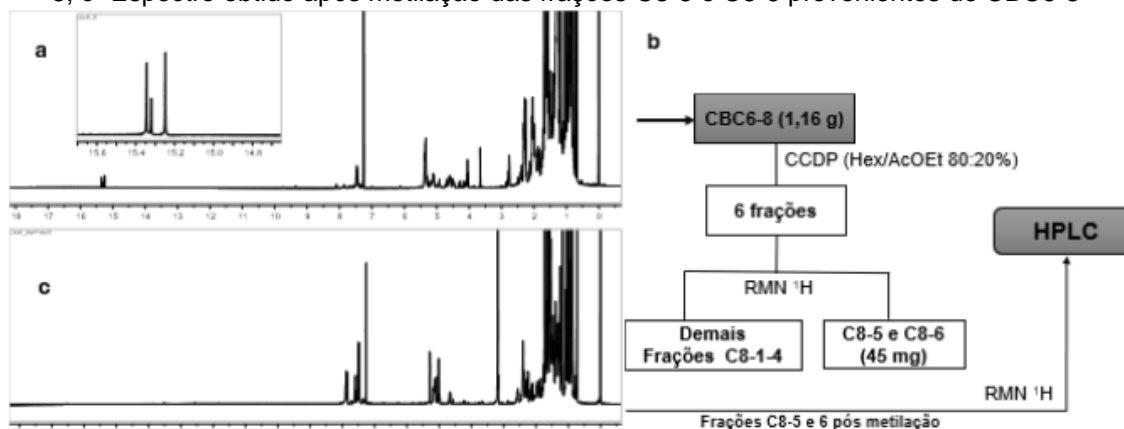


Fonte: autora

3.8.2.1 Estudo da fração CBC6-8

A fração CBC6-8 (1,16 g) foi submetida a cromatografia em camada delgada preparativa CCDP realizada em hex/ACOEt 80:20% v/v, resultando em 6 manchas que foram removidas e lavadas com diclorometano para remoção da sílica, obtendo-se as frações C8-1 a 6. Após evaporação do solvente, as frações foram solubilizadas em solvente deuterado CDCl_3 e analisadas por RMN ^1H , onde percebeu-se que as frações C8-5 e C8-6 possuíam sinais característicos de benzofenonas polipreniladas e eram promissoras para metilação e separação por HPLC (Fluxograma 5). As demais frações (C8-1 a C8-4) eram compostas por mistura de triterpenos e graxa.

Fluxograma 5- a- Espectro obtido em CDCl_3 , sem metilação de CBC6-8; b- Fracionamento de CBC6-8; c- Espectro obtido após metilação das frações C8-5 e C8-6 provenientes de CBC6-8

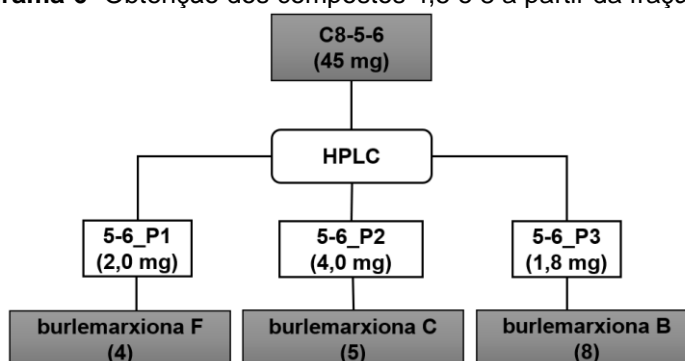


Fonte: autora

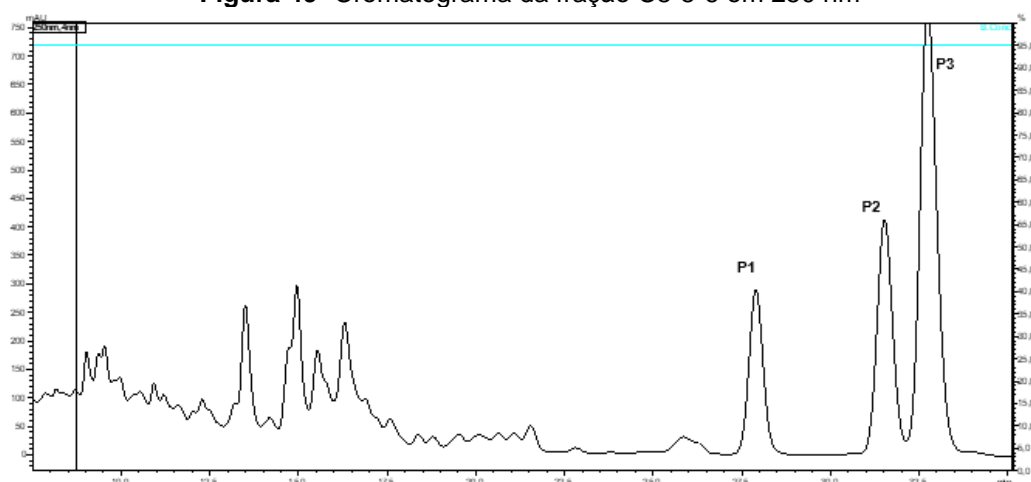
- Purificação por HPLC da fração C8-5 e C8-6 provenientes de CBC6-8

As frações C8-5 e C8-6 foram reunidas, após metilação totalizando 45 mg. A fração resultante C8-5-6 foi solubilizada em 500 μ de ACN grau HPLC e injetada utilizando o método ACN/ H_2O -acidificado 0,1% ácido fórmico, 95:5 %; a 2,0 mL/min, injetando 50 μ por vez no modo semipreparativo. No cromatograma observou-se três picos (Figura 9) que foram coletados e as soluções provenientes foram concentradas por rotaevaporação à pressão reduzida. Após total retirada do solvente, as substâncias foram solubilizadas em CDCl_3 e analisados por RMN ^1H , onde foi constatado a pureza relativa de 5-6_P1 (2,0 mg), 5-6_P2 (4,0 mg), 5-6_P3 (1,8 mg) atribuídos após demais análises de RMN aos compostos burlemarxione F (4), burlemarxione C (5) e burlemarxione B (8) (Fluxograma 6 e Figura 49).

Fluxograma 6- Obtenção dos compostos 4,5 e 8 a partir da fração C8-5-6



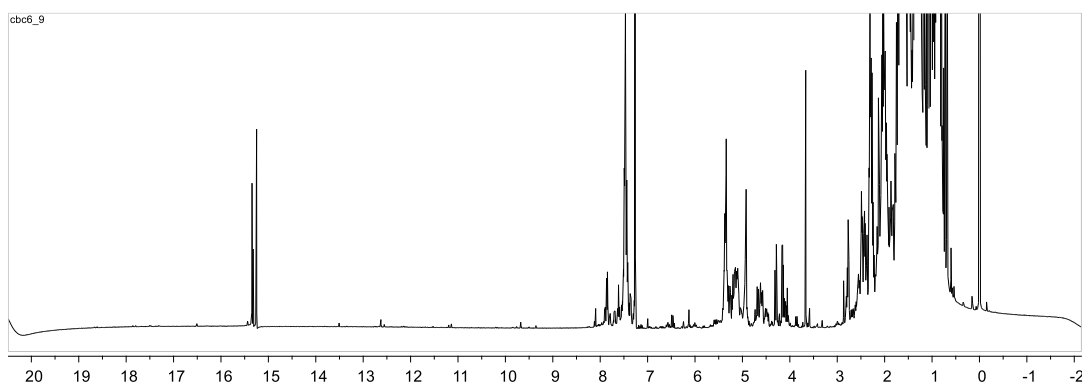
Fonte: autora

Figura 49- Cromatograma da fração C8-5-6 em 250 nm

Dados obtidos pela autora

3.8.2.2 Estudo da fração CBC6-9

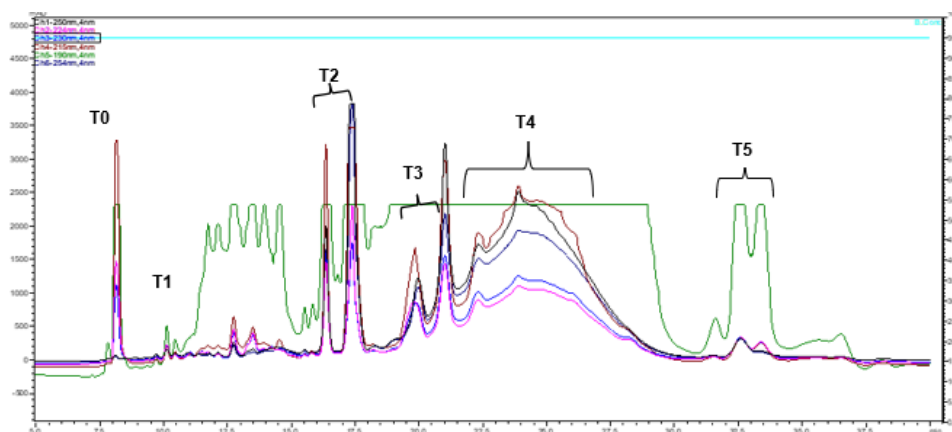
A fração CBC6-9 com 2,11 g (Figura 50) foi solubilizada em solvente grau HPLC na concentração 100 mg/mL e submetida análise por HPLC semipreparativo usando as condições ACN/H₂O-acidificado 0,01 ácido fórmico, 95:5 % a 2,0 mL/min, no modo de coleta "time slice", injetando 50 µ por vez.

Figura 50- Espectro obtido em CDCl₃, sem metilação da fração CBC6-9

Dados obtidos pela autora

Seis novas frações de C9-T0 a C9-T5 foram coletadas e tiveram suas soluções concentradas por rotaevaporação a pressão reduzida para remoção do solvente (Figura 51). As frações foram solubilizados em solvente deuterado e analisados por RMN ¹H.

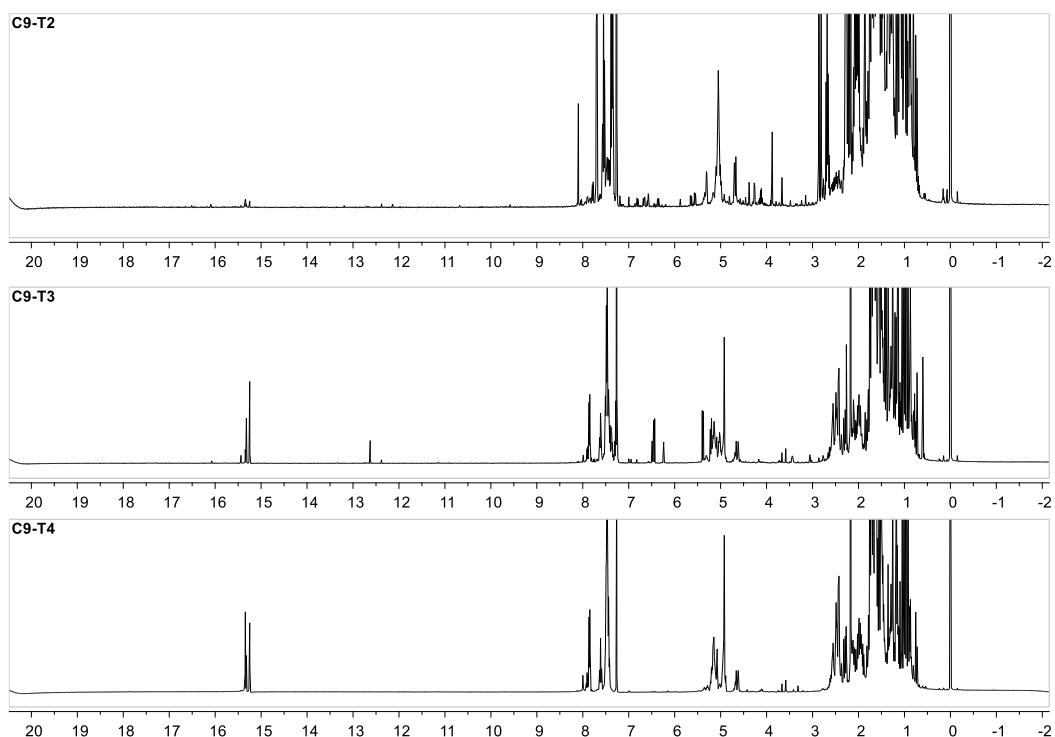
Figura 51- Cromatograma do fracionamento por HPLC da fração CBC6-9 de λ 190 a 254 nm



Dados obtidos pela autora

Após obtenção dos espectros RMN ^1H (Figura 52) percebeu-se que C9-T2 (30 mg), C9-T3 (33 mg) e C9-T4 (156 mg) seriam as mais adequadas para serem metiladas e purificadas por HPLC.

Figura 52- Espectro obtido em CDCl_3 , sem metilação para as frações C9-T2, C9-T3 e C9-T4



Dados obtidos pela autora

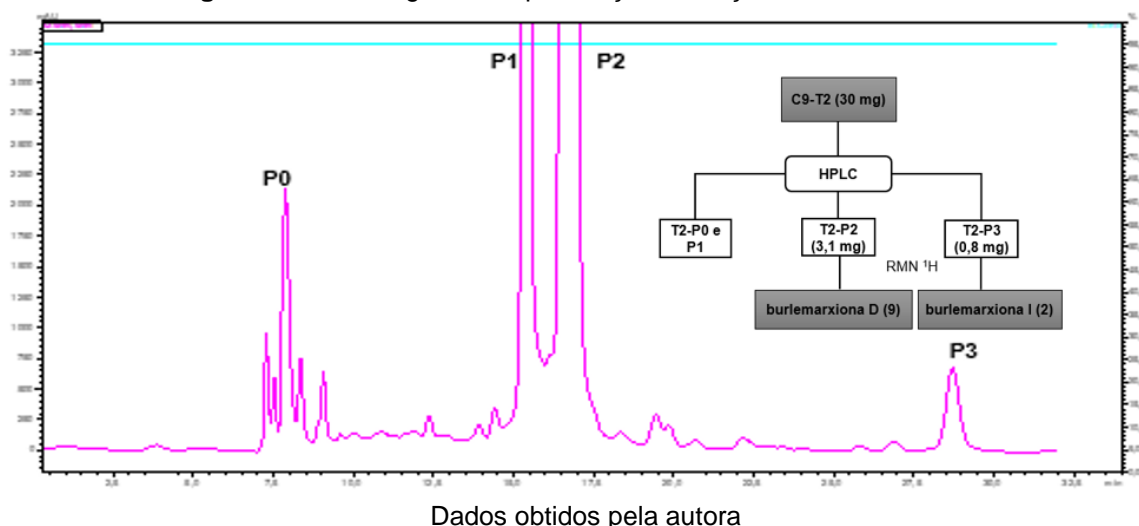
Todas as frações obtidas no processo seguinte foram solubilizadas em ACN grau HPLC e submetidas nas condições cromatográficas ACN/ H_2O -acidificado 0,01 ácido

fórmico, 95:5 % em coluna semi-preparativa a 2,0 mL/min no modo de coleta por pico.

- Separação por HPLC das frações C9-T2 a C9-T4

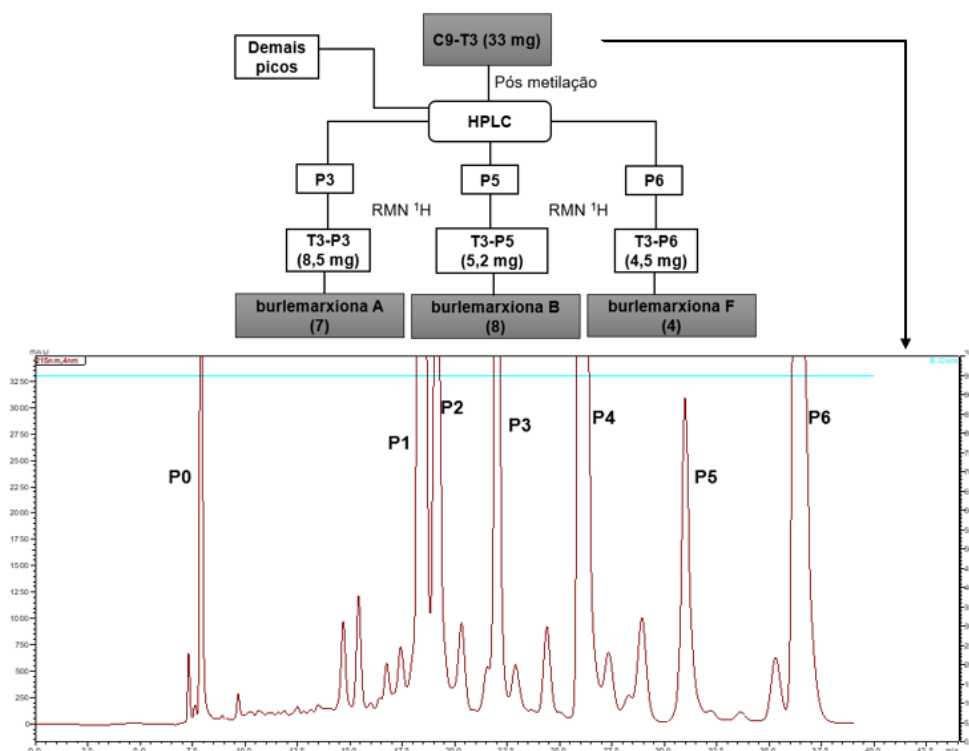
No cromatograma obtido a partir da análise da fração C9-T2, foram selecionados quatro picos de 0-3 para coleta (Figura 53). Após a coleta, o solvente foi removido das soluções por rotaevaporação à pressão reduzida. As amostras resultantes foram solubilizadas em CDCl_3 e analisadas por RMN ^1H . Constatou-se que os picos P2 e P3 denominados T2-P2 (3,1 mg) e T2-P3 (0,8 mg), correspondem aos compostos burlemarxiona D (9) e burlemarxiona I (2), isolados nas frações das folhas.

Figura 53-Cromatograma de purificação da fração C9-T2 em 254 nm



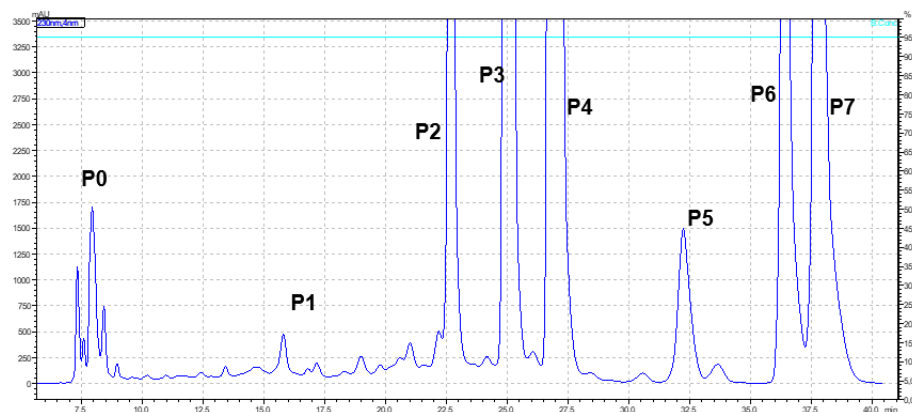
O cromatograma da análise da fração C9-T3 (33 mg) apresentou vários picos (Figura 54). Apenas os majoritários de P0 a P6 foram coletados. As soluções provenientes foram concentradas por rotaevaporação para remoção do solvente, resultando nas amostras T3-P0 a T3-P6, que após secagem foram solubilizadas em CDCl_3 e analisadas por RMN ^1H , onde percebeu-se a partir dos espectros que T3-P3 (8,5 mg), T3-P5 (5,2 mg) e T3-P6 (4,5 mg) se tratava de três substâncias identificadas como burlemarxiona A (7), burlemarxiona B (8) e burlemarxiona F (4).

Figura 54- Fluxograma e cromatograma de purificação da fração C9-T3 em λ 215 nm



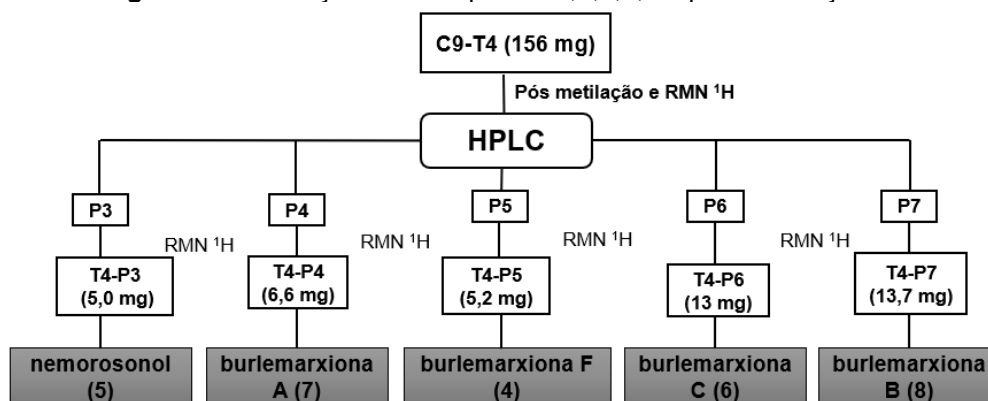
A partir do cromatograma resultante da análise da fração C9-T4 (156 mg), oito de picos de P0 a P7 foram selecionados para serem coletados (Figura 55). Suas soluções foram concentradas conforme os procedimentos anteriores, e após retirada total do solvente foram analisados por RMN ¹H. Percebeu-se que T4-P3 (5,0 mg), T4-P4 (6,6 mg), T4-P5 (5,2 mg), T4-P6 (13 mg) e T4-P7 (13,6 mg) eram substâncias identificadas como nemorosonol (5), burlemarxione A (7), burlemarxiona F (4), burlemarxiona C (6) e burlemarxiona B (8), respectivamente (Fluxograma 7).

Figura 55- Cromatograma de purificação da fração F-9-T4 em λ 230 nm



Dados obtidos pela autora

Fluxograma 7- Obtenção dos compostos 4,5,6,7,8 a partir da fração C9-T4

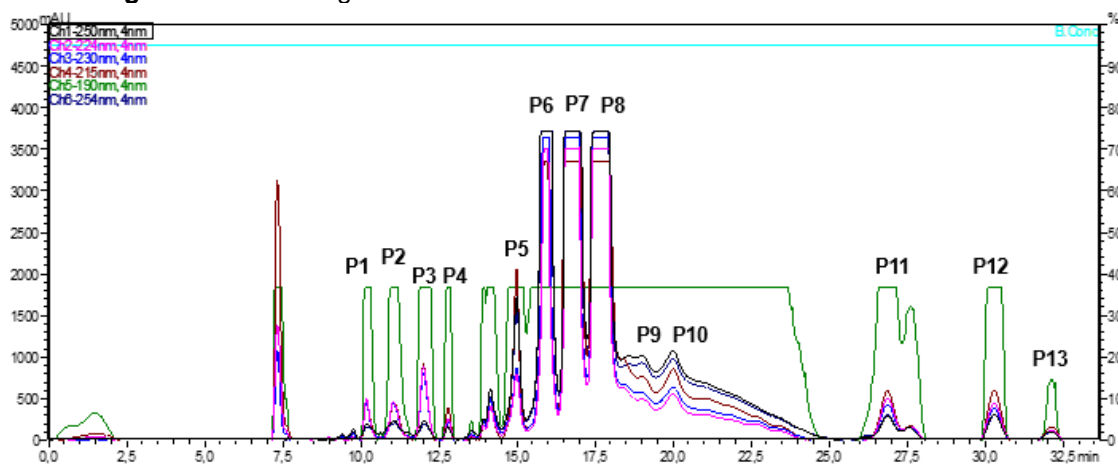


Fonte: autora

3.8.2.3 Estudo da fração CBC6-10-11

A fração CBC6_10-11 (0, 882 g) foi solubilizada em acetonitrila grau HPLC (100 mg/mL) e submetida a análise semipreparativa (ACN/H₂O-acidificado 0,1% ácido fórmico, 95:5%) a 2,0 mL/min, no modo de coleta por pico injetando 50 µ por vez no modo de coleta por pico. Treze picos foram coletados de P1 a P13 (Figura 56).

Figura 56- Cromatograma do fracionamento de CBC6-10-11 de λ190 a 254 nm



Dados obtidos pela autora

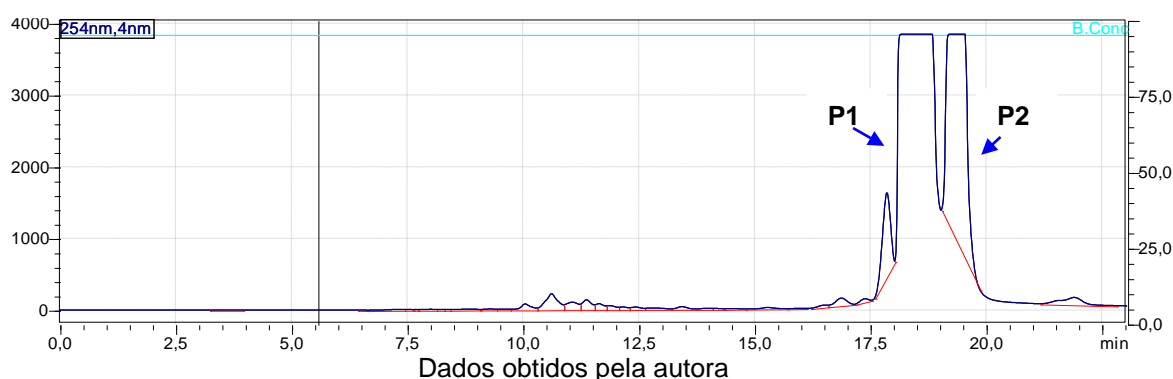
Após coleta, as soluções obtidas a partir dos picos foram concentradas por rotaevaporação, dando origem as frações 10-11_P1 a 10-11_P13. Após a retirada do solvente, as treze frações foram solubilizadas em solvente deuterado CDCl₃ e analisadas por RMN ¹H. Com base nas análises dos espectros onde se escolhe as

frações com sinais acima de 15 ppm e sinais na região de aromáticos e prótons metínicos, três frações de 10-11_P7 a 10-11_P10 foram as mais promissoras para serem metiladas e refractionadas por HPLC, onde precisou-se fazer a otimização do método para ACN/H₂O-acidificado 0,1% ácido fórmico, 90:10% a 2,0 mL/min injetando 50u por vez.

- Separação por HPLC da 10-11_P7

A partir do cromatograma proveniente da análise da fração 10-11_P7 (33,0 mg) observou-se dois picos bem próximos (Figura 57), que foram coletados separadamente. Suas soluções foram concentradas e após análises de RMN ¹H em CDCl₃, verificou-se que as amostras oriundas de P1 (13,0 mg) e P2 (2,0 mg) se tratava de duas substâncias relativamente puras, mais tarde identificadas como plukenetiona G (12) e F (11), respectivamente.

Figura 57- Cromatograma de separação da fração 10-11_P7

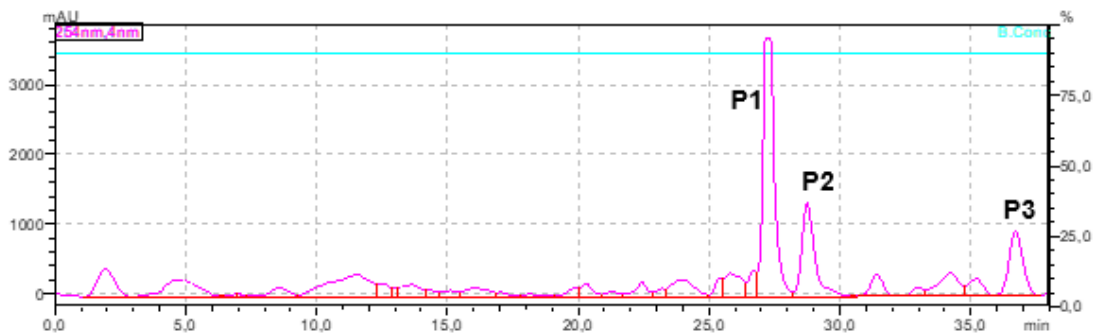


- Isolamento por HPLC da fração 10-11_P8

No cromatograma proveniente da análise da fração 10-11_P8 (35 mg), observou-se a presença de três picos (Figura 18). Após coleta que foi realizada separadamente, suas soluções foram concentradas por rotaevaporação a pressão reduzida. Após certificação da secagem, as amostras obtidas dos picos, agora nomeadas de P8a-P1 a P8a-P3, foram solubilizadas em solvente deuterado e submetidas a análise RMN ¹H onde constatou-se a pureza relativa de duas das

amostras (P8a-P1 e P8a-P3) identificadas, sequencialmente como plukenetione G (12) e burlemarxiona J (10).

Figura 58- Cromatograma de separação da fração P8 em λ 254 nm



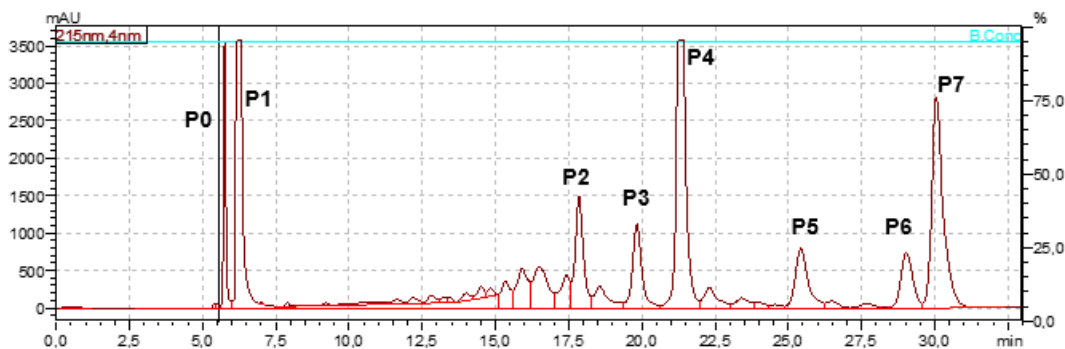
Dados obtidos pela autora

- Separação por HPLC das frações 10-11_P9 e 10-11_P10

As frações 10-11_P9 e 10-11_P10, provenientes do fracionamento de CBC6-10-11, foram reunidas devido as suas similaridades espectrais vistas no RMN ^1H . A nova fração renomeada 10-11_9-10 totalizou 40,0 mg e foi injetada utilizando os mesmos métodos anteriores, onde foi visto no cromatograma 7 picos de P0 a P7 que foram coletados (Figura 59).

As soluções foram concentradas da mesma forma que anteriormente. Após certificar-se a secagem das amostras (nomeadas de P9-10a-P0 a P9-10a-P7) estas foram solubilizadas em CDCl_3 e analisados por RMN ^1H , constatando-se a predominância de P2 (1,2 mg), P3 (0,7 mg), P4 (1,6 mg), P5 (1,1 mg), P6 (1,0 mg) e P7 (1,4 mg).

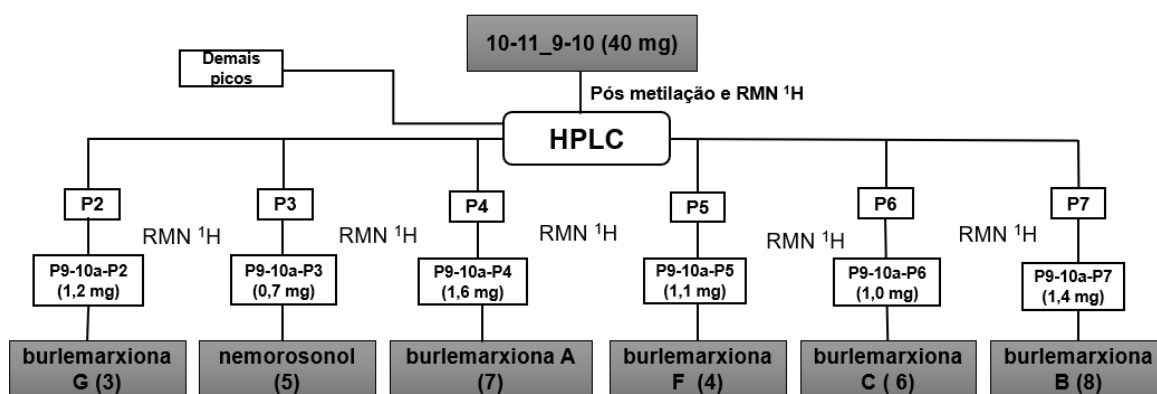
Figura 59- Cromatograma de separação da fração 10-11_9-10 em λ 215 nm



Dados obtidos pela autora

Estas substâncias foram atribuídas aos compostos burlemarxiona G (3), nemorosonol (5), burlemarxiona A (7), burlemarxione F (4), isonemorosonol (6) e burlemarxione B (8), conforme ilustrado no Fluxograma 8, após realização dos experimentos de RMN de acordo com suas ordens de eluição no HPLC.

Fluxograma 8-Obtenção dos compostos 3,4,5,6,7 e 8 a partir da fração 10-11_9-10

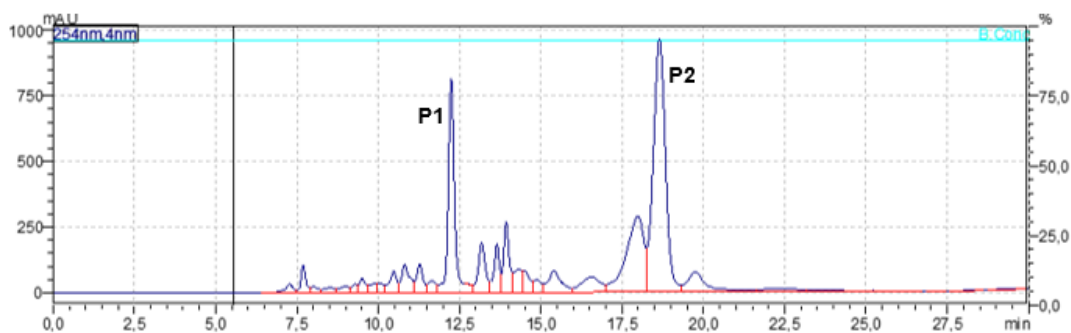


Fonte: autora

3.8.2.4 Estudo da fração CBC6-15 e CBC6-16

A fração CBC6-15 e CBC6-16 foram metiladas e injetada separadamente nas mesmas condições semipreparativa ACN/H₂O-acidificado 0,1% ácido fórmico, 90:10% a 2,0 mL/min. No cromatograma visto da análise da fração CBC6-15 observou-se dois picos (Figura 20). Enquanto no cromatograma de CBC6-16 ver-se apenas um pico (Figura 60).

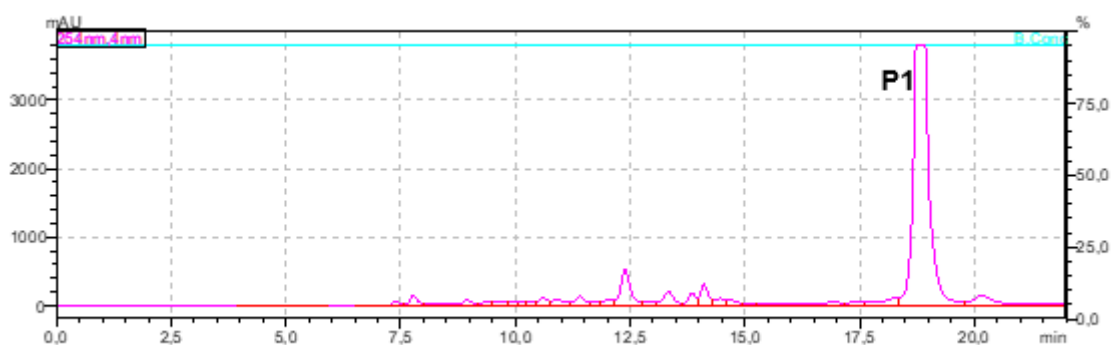
Figura 60- Cromatograma de separação da fração CBC6-15 em λ 254 nm



Dados obtidos pela autora

Os picos de cada análise foram coletados e, após a remoção do solvente de cada solução, foram identificados como 15-P1, 15-P2 e 16-P1 (Figura 61). Já isentas de solvente, essas amostras provenientes dos picos foram solubilizadas em CDCl_3 e analisadas por RMN ^1H . Após obtenção dos espectros constatou-se a pureza relativa dos compostos propolona A (13) e hipersampsona T (14) em 15-P1, 15-P2, respectivamente e hipersampsona T (14) para 16-P1.

Figura 61- Cromatograma de separação da fração CBC6-16 em λ 254 nm



Dados obtidos pela autora

3.9 ATIVIDADE ANTIGLIOMA

A atividade antiglioma utilizando linhas celulares tumoral C6 foi realizada no laboratório de neuroquímica e biologia celular- Labnq. Localizado na Av. Reitor Miguel Calmon, Vale do Canela, UFBA, Instituto de Ciências da Saúde, Salvador, Bahia Brasil.

3.9.1 Cultura Celular e Tratamentos

A linha celular tumoral C6, originada de tumores gliais de ratos induzidos por N-nitrosometilureia, juntamente com culturas primárias de astrócitos de cérebros de ratos Wistar, foi usada para avaliar a atividade antiglioma dos compostos (Carvalho et al., 2021). Para cultura, culturas primárias de astrócitos foram preparadas a partir do córtex cerebral de ratos Wistar recém-nascidos (De Oliveira et al., 2016; Mecha,

2011). Todos os procedimentos animais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal local, sob número de protocolo (6731220818, ICS/UFBA).

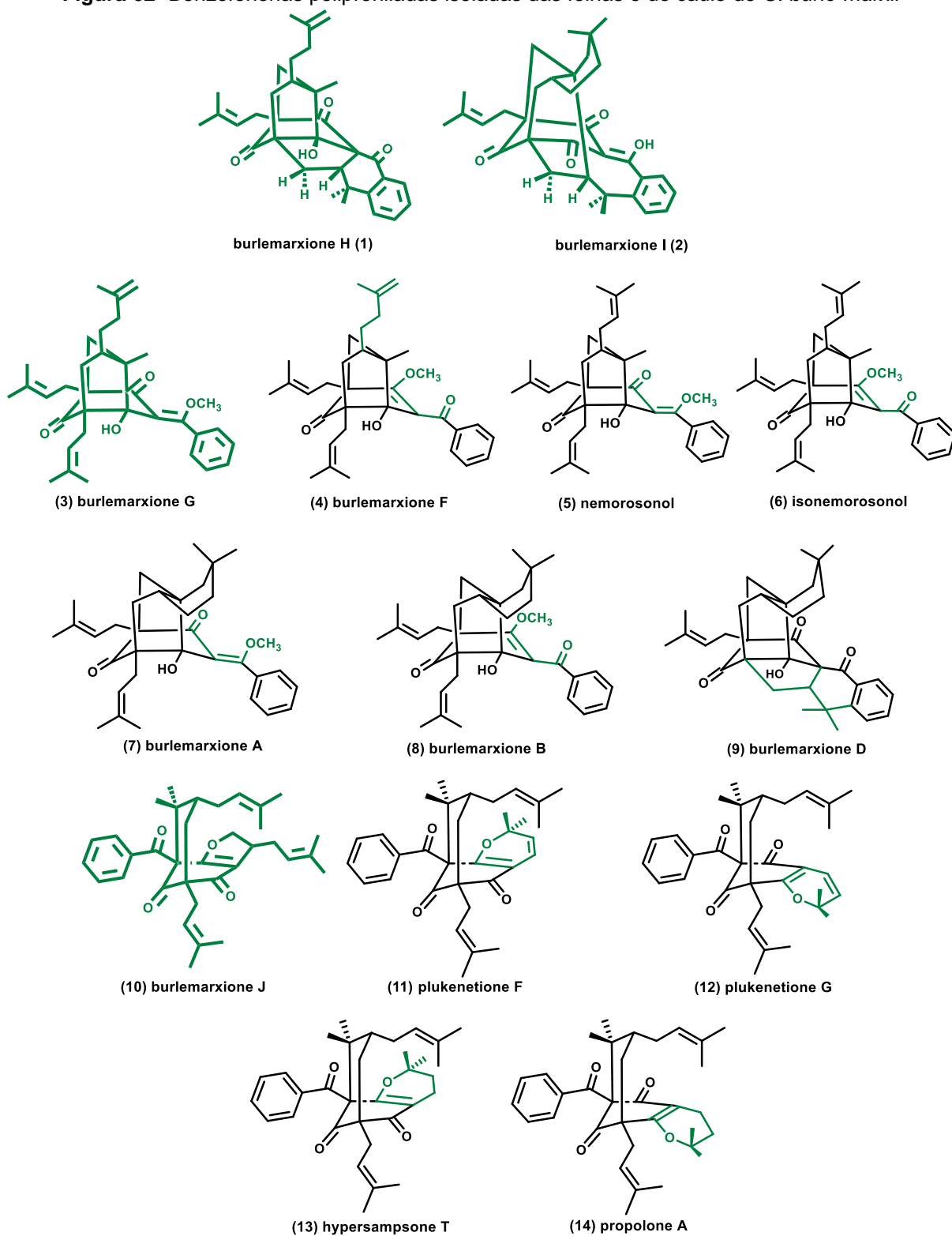
As células foram cultivadas em placas de cultura celular contendo meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), suplementado com 100 UI mL⁻¹ de penicilina, 100 µg mL⁻¹ de estreptomicina, glicose 7 mM, L-glutamina 2 mM, piruvato 1 mM e 10% de soro bovino. A cultura ocorreu a 37°C em incubadora com 5% de CO₂, e o meio de cultura foi renovado a cada 2 dias. Vinte e quatro horas antes dos tratamentos, as linhas celulares foram semeadas em placas de Petri de 96 poços a uma densidade de 3,5 x 10⁴ células/poço. As células foram expostas a doze das benzofenonas isoladas na concentração de 20 µM por 24 horas. O grupo controle recebeu tratamento com DMSO diluído no meio de cultura, correspondente ao volume máximo utilizado nos grupos tratados (0,1%), não apresentando efeitos nos parâmetros analisados em comparação às células sem diluentes.

3.9.2 Avaliação de viabilidade celular

A viabilidade celular foi determinada utilizando o ensaio MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il), 2,5-difeniltetrazólio) (Hansen; Nielsen; Berg, 1989). Após 24 horas de tratamento das células com os extratos, 100 µL de solução de MTT (1 mg·mL⁻¹) foram adicionados a cada poço. As placas foram mantidas por 2 horas na incubadora a 37°C e 5% de CO₂. Depois disso, as células foram lisadas com 20% (p/v) de dodecilsulfato de sódio (SDS) e 50% (v/v) de dimetilformamida (DMF) (pH 4,7). As placas foram incubadas durante a noite a 37°C para dissolver os cristais de formazan. Posteriormente, a absorbância foi medida a 570 nm com leitor de espectrofotômetro de microplacas (Thermo Scientific® Flash Varioskan). A viabilidade celular foi expressa como porcentagem de absorbância, onde o controle foi definido como 100%. Foram realizados três experimentos independentes, com oito repetições para cada concentração.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 62- Benzofenonas polipreniladas isoladas das folhas e do caule de *C. burle-marxii*

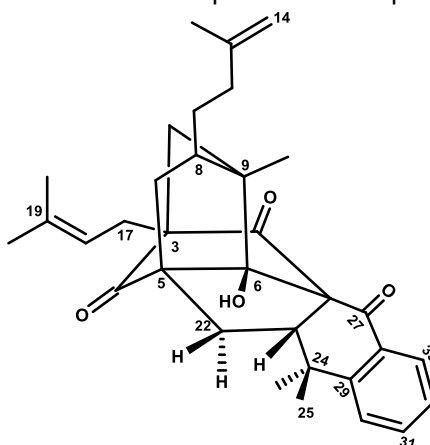


4.1 ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DAS BENZOFENONAS POLIPRENILADAS OBTIDAS DAS FOLHAS

4.1.1 Elucidação estrutural do composto 1

O composto 1 (Figura 63) proveniente do isolamento por HPLC da fração cbf57 do extrato hexânico das folhas, foi obtido como goma branca (3,6 mg) e teve a sua estrutura determinada a partir das análises dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e mapas de contornos HSQC, HMBC, COSY e NOESY obtidos em benzeno deuterado (C_6D_6). Todos os dados estão presentes nas Figuras Suplementares 1-22.

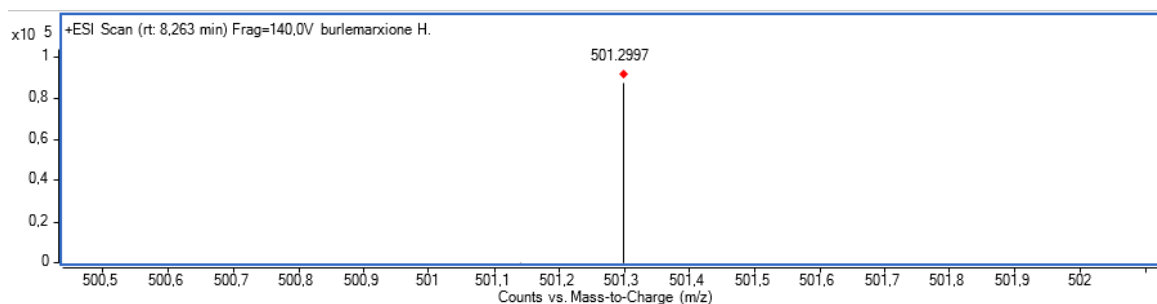
Figura 63- Estrutura química do composto (1)



Fonte-autora

Os dados espectrais obtidos por RMN e espectrometria de massas sugerem que o composto possui a fórmula molecular $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_4$. Os dados de HRESIMS do composto 1 foi obtido no modo positivo com base no pico do íon em m/z 501,2997 $[\text{M}+\text{H}]^+$ com a massa esperada de 501,2999 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Figura 64).

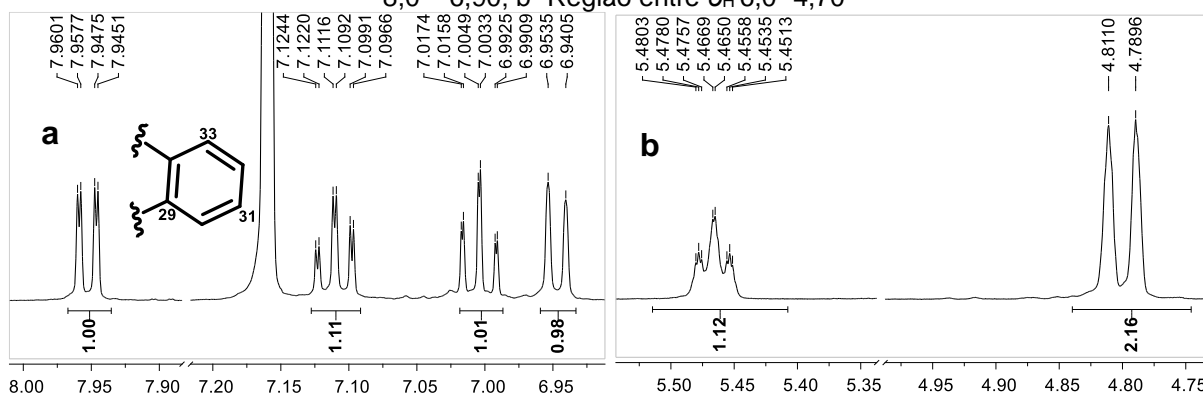
Figura 64- Espectro HR-ESI-MS para o composto 1



Dados obtidos pela autora

O espectro de RMN ^1H exibe sinais de hidrogênio aromáticos em δ_{H} 7,95 (1H, dd, $J = 1,4$ e $7,5$; H-33), δ_{H} 7,11 (1 H, td, $J = 1,4$ e $7,7$ Hz; H-31), δ_{H} 7,0 (1H, td, $J = 0,9$ e $7,7$ Hz; H-32) e δ_{H} 6,95 (1 H, dl, $J = 7,8$ Hz; H-30) sugerindo a presença de um anel aromático 1,2-dissubstituído (Figura 65a e Tabela 9).

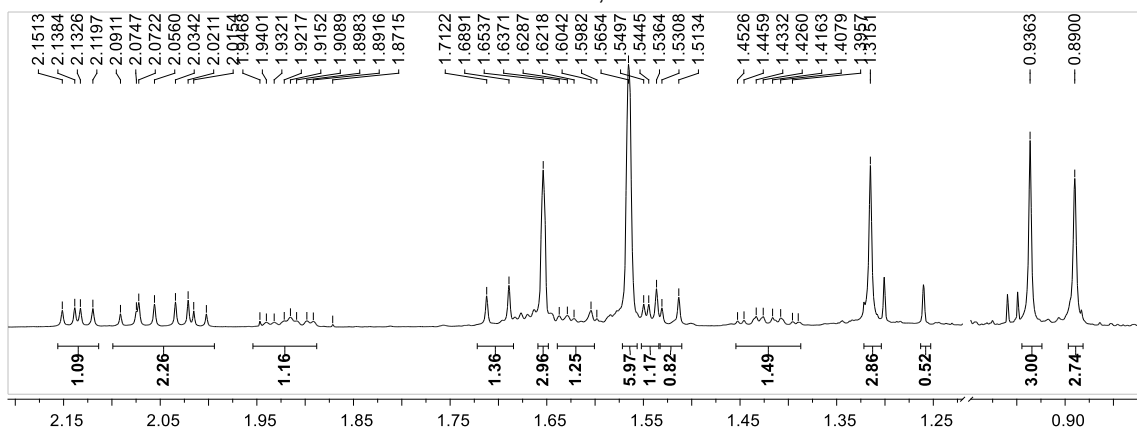
Figura 65- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 1 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a-Região entre δ_{H} 8,0 – 6,90; b- Região entre δ_{H} 6,0- 4,70



Dados obtidos pela autora

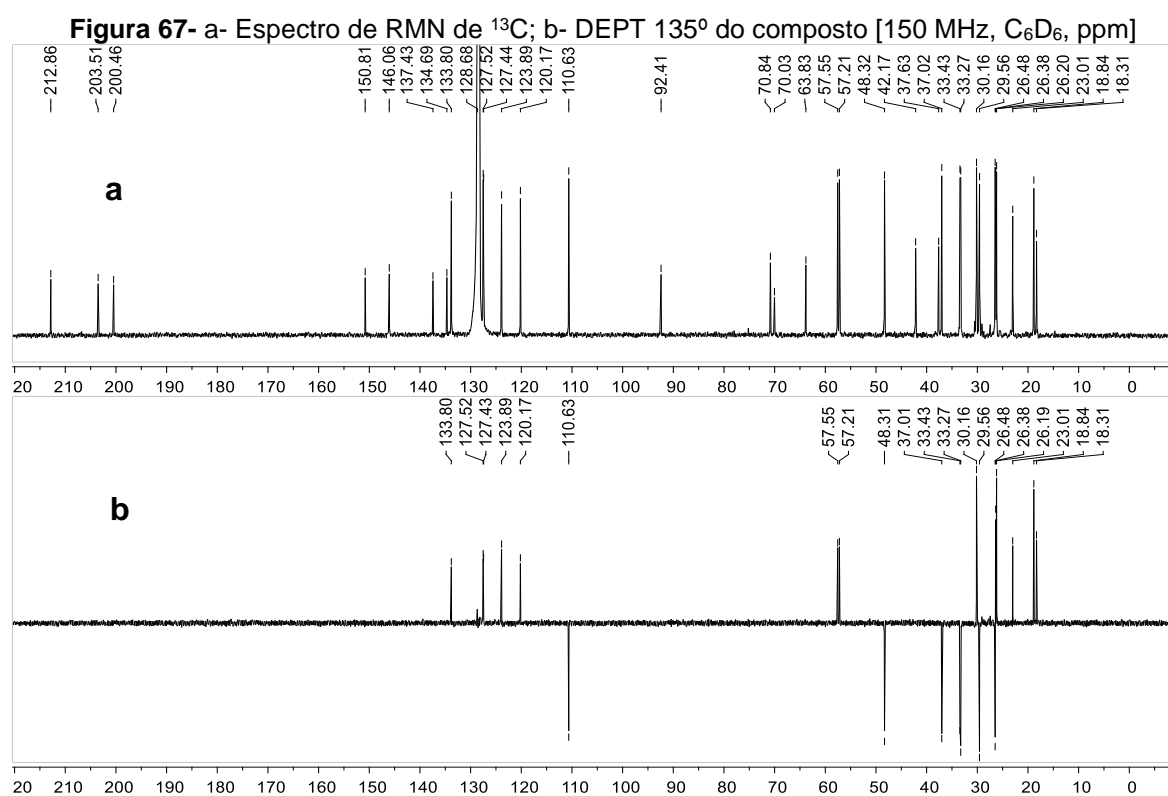
A presença de um hidrogênio olefínico em δ_{H} 5,47 (1H, m, H-18) em conjunto com grupos metílicos vinílicos em δ_{H} 1,56 (6H, sl, H-20 e H-21) indicou a presença de apenas um grupo prenila. Além disso, a presença de prótons geminais em δ_{H} 4,81 (2H, sl, H-14) juntamente com o sinal de um grupo metila em δ_{H} 1,65 (3H, s, H-15), sugere a presença de uma ligação dupla terminal de uma porção isopentenil (Figura 65b). Grupos metila adicionais foram observados δ_{H} 1,32 (3H, s, H-16), δ_{H} 0,93 (3 H, s, H-26), δ_{H} 0,89 (3 H, s, H-25) (Figura 66).

Figura 66- Espectro de RMN ^1H do composto 1 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: Expansão da região δ_{H} 2,20-0,80



Dados obtidos pela autora

A análise dos espectros de RMN ^{13}C e DEPT 135° confirmou a presença de seis grupos metílicos, sete metilênicos, sete metínicos e treze carbonos não hidrogenados, incluindo três carbonilas (Figura 67). A presença de um grupo prenila foi ainda inferida pelos sinais observados em δ_c 120,1 (C-18) e em δ_c 134,6 (C-19) e o grupo isopentenil também foi confirmado pelos sinais de dupla terminal em δ_c 146,0 (C-13) e δ_c 110,6 (C-14), (Figura 67b). O espectro de RMN de ^{13}C mostrou sinais de duas carbonilas não conjugadas em δ_c 203,5 (C-2), δ_c 212,8 (C-4) e uma conjugada em δ_c 200,4 (C-27) (Tabela 9 e Figura 67a). O espectro infravermelho também sugeriu a presença de um grupo hidroxila (ν 3522,0 cm^{-1}), o que foi confirmado pelo sinal em δ_c 92,4 (C-6) atribuído a um álcool terciário (Tabela 9 e, Figura S 22)

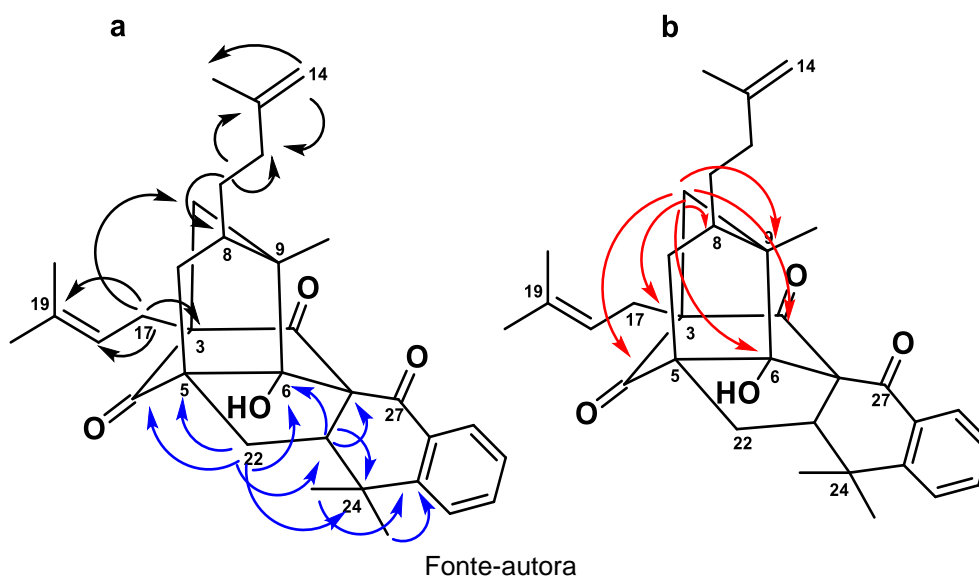


Dados obtidos pela autora

Os dados espectrais junto com os mapas de contorno HMBC obtidos sugerem a confirmação do grupo isopentenila e a sua posição no carbono C-8, salientada por meio das correlações do próton metilênico H-12a (δ_H 1,95-1,87, m) com δ_c 146,0 (C-13), δ_c 110,6 (C-14), δ_c 57,2 (C-8), δ_c 33,4 (C-11) e δ_c 23,0 (C-15). Sugere-se que a unidade prenila está posicionado ao carbono C-3, confirmado através das correlações de H-17 (δ_H 2,56) com carbonos δ_c 134,6 (C-19), δ_c 120,1 (C-18) δ_c

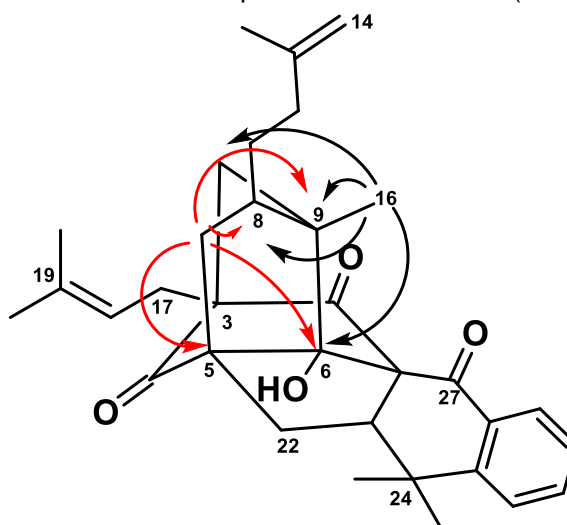
63,8 (C-3) e δ_c 48,8 (C-10) (Tabela 9, Figura 19S). A formação de um anel adicional resultante da ciclização do grupo prenil C-5 com C-1 e C-33 foi apoiado pelas correlações de HMBC do próton em δ_H 2,07 (H-22a) com δ_c 212,8 (C-4), δ_c 92,4 (C-6), δ_c 70,8 (C-5), e δ_c 57,5 (C-23); H-23 (δ_H 2,71) com δ_c 92,4 (C-6) e δ_c 70,0 (C-1), permitem estabelecer as ligações entre C-1 e C-23 (Tabela 9, Figura S 19). Por fim, as correlações de H-25/H-26 com C-29 permitem estabelecer a ligação química entre C-24 e C-29 (Figura 68a, Tabela 9, Figura S 20).

Figura 68- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 1: a- Posição dos grupos prenils e isopentenil; b- Formação do esqueleto central



As correlações dos prótons metilénicos em δ_H 1,70 (H-10a) e δ_H 1,52 (H-10b) com δ_c 212,8 (C-4), δ_c 203,8 (C-2), δ_c 64,8 (C-3), δ_c 57,2 (C-8), juntamente com as correlações de δ_H 1,32 (H-16) com os carbonos C-8 (δ_c 48,3), C-9 (δ_c 42,1), C-10 (δ_c 48,3) e C-6 (δ_c 92,4) confirmam a ligação de C-10 com C-3 e de C-9 com C-6 permitindo-nos deduzir a presença de um anel de sete membros formado entre C-3, C-4, C-5, C-7, C-8, C-9 e C-10 (Figura 68b, Tabela 9, Figura S 20). A presença do núcleo enjaulado foi estabelecida com base na correlação de δ_H 2,13 (H-7a) com C-5 (δ_c 70,8), C-6 (δ_c 92,4) e C-8 (δ_c 57,2), δ_H 1,32 (H-16) com C-6, C-8, C-9 e C-10, e de H-17 com C-10 (Figura 69, Tabela 9, Figuras S 19-20) semelhantes ao esqueleto da burlemarxione D, já isolados na espécie (Ferraz *et al.*, 2020).

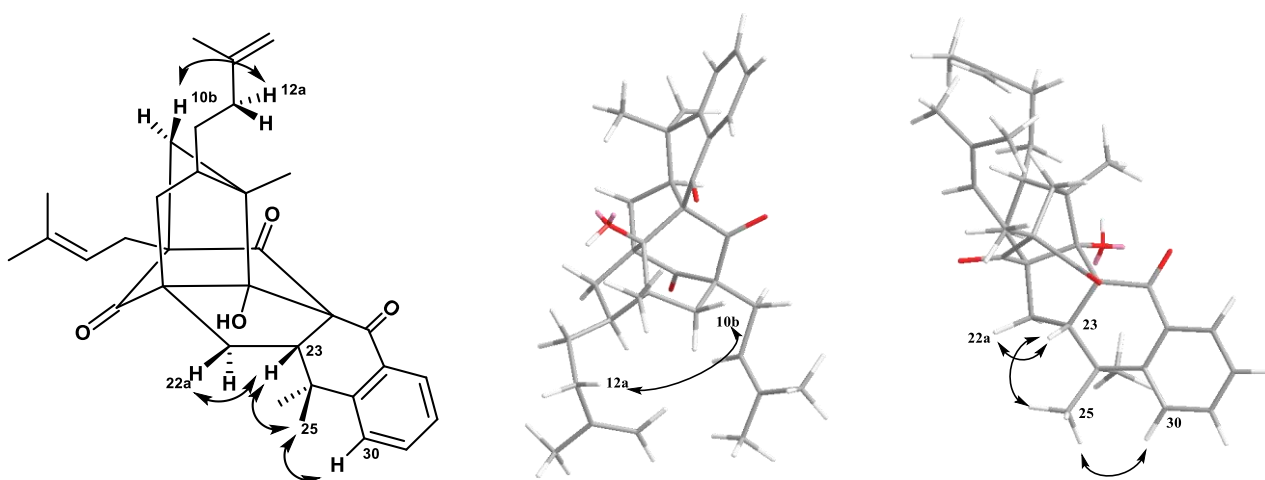
Figura 69- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 1



Fonte-autora

Uma análise cuidadosa dos dados NOESY foi necessária para estabelecer a estereoquímica relativa e a posição espacial dos hidrogênios H-10, H-12, H-22, H-23, H-25 e H-26: a correlação entre H-10b e H-12a determina a estereoquímica relativa de H-10a e H-10b. Então, a correlação entre H-23 e H-22a determina a estereoquímica relativa de H-22a e H-22b. Além disso, a correlação entre H-23 e H-25 determina a estereoquímica relativa de H-25 e H-26 (Figura 70, tabela 9, Figura S 21). O composto 1 não foi descrito anteriormente e por esse motivo foi denominado burlemarxione H.

Figura 70- Principais correlações NOESY ($^1\text{H} \rightarrow ^1\text{H}$) do composto 1



Fonte-autora

Tabela 9- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de burlemaixione H (1)

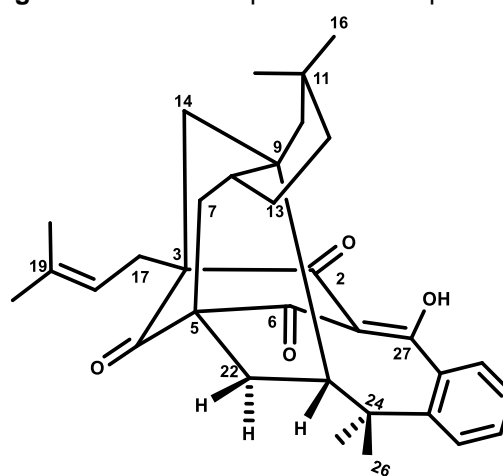
Posição	δ_H (J in Hz)	δ_C	HMBC	COSY	NOESY
1		70,0 (C)			
2		203,5 (C=O)			
3		63,8 (C)			
4		212,8 (C=O)			
5		70,8 (C)			
6		92,4 (C-OH)			
7a	2,13 (1H, dd, $J = 7,7, 11.2$)	33,2 (CH ₂)	1,4,5,6,8,9,11	H-7b, H-8	
7b	1,54 (1H, dd, $J = 3,2; 8,0$)	33,2 (CH ₂)	3,4,5,6,8,9,17	H-7a	
8	1,66 (1H, dd, $J = 3,8; 8,1$)	57,2 (CH)			
9		42,1 (C)			
10a	1,70 (1H, d, $J = 13,8$)	48,3 (CH ₂)	2,3,4,8,9,16	H-10b	H-7b
10b	1,52 (1 H, d, $J = 13,8$)	48,3 (CH ₂)	2,3,4,6,8,9,17	H-10a	
11	1,45-1,38 (2 H, m)	33,4 (CH ₂)	8,12,13	H-12a	
12a	1,95-1,87 (1H, m)	36,9 (CH ₂)	8,11,13,14,15	H-12b	
12b	1,60 (1H, m)	36,9 (CH ₂)	11	H-12a	
13		146,0 (C)			
14a	4,81 (1H,sl)	110,6 (CH ₂)	12,15	H-15	H-15
14b	4,79 (1H, sl)	110,6 (CH ₂)	12,15		H-12b
15	1,65 (3H, s)	23,0 (CH ₃)	12,13,14	H-14a, H-14b	
16	1,32 (3H, s)	18,8 (CH ₃)	6,8,9,10		
17a	2,56 (2H, hept $J = 7,5$)	26,4 (CH ₂)	2,3,4,10,18,19	H-20	
17b	2,56 (2H, hept $J = 7,5$)	26,4 (CH ₂)	2,3,4,10,18,19	H-20	
18	5,47 (1H, m)	120,1 (CH)		H-20, 21, H-17a,b	H-17a, H-20
19		134,6 (C)			
20	1,56 (6H, sl)	18,3 (CH ₃)	17,18, 19	H-17, H-18	
21	1,56 (6H, sl)	26,3 (CH ₃)	18,19,20	H-17	
22a	2,07 (1H, dd, $J = 9,8; 11,3$)	29,5 (CH ₂)	4,5,6,7,23,24		
22b	2,01 (1H, dd, $J = 7,8; 11,3$)	29,5 (CH ₂)	4,5,6,23	H-23	
23	2,71 (1H, dd, $J = 7,8; 9,6$)	57,5 (CH)	1,6,24,25,26	H-22	H-22a, H-25
24		37,6 (C)			
25	0,89 (3 H, s)	26,2 (CH ₃)	24,23,26,29,30		H-22a
26	0,93 (3 H, s)	30,1 (CH ₃)	23,24,25,29		
27		200,4 (C=O)			
28		137,4 (C)			
29		150,8 (C)			
30	6,95 (1H, dl, $J = 7,8$)	123,9 (CH)	24,28,29,30,31	H-31	H-25
31	7,11 (1H, td, $J = 1,4; 7,7$)	133,7 (CH)	28,29,30,32	H-32	
32	7,0 (1H, td, $J = 0,9; 7,7$)	127,4 (CH)	29,31,32	H-29	
33	7,95 (1H, dd, $J = 1,4; 7,5$)	127,5 (CH)	31,33	H-30	

Gravado a 600 MHz para RMN de ¹H e 150 MHz para RMN de ¹³C em C₆D₆; sl= singlete largo, dl= dubleto largo

4.1.2 Elucidação estrutural do composto 2

O composto 2 (Figura 71), proveniente do isolamento por HPLC da fração cbf57 do extrato hexânico das folhas, foi obtido como goma branca (1,1 mg) e teve a sua estrutura determinada a partir das análises dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e mapas de contornos HSQC, HMBC e COSY obtidos em benzeno deuterado (C_6D_6). Todos os dados obtidos estão presentes nas Figuras Suplementares 23-43.

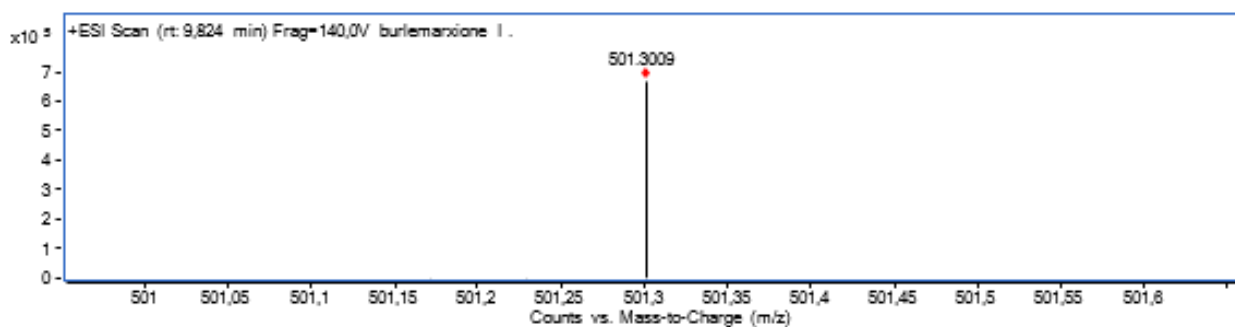
Figura 71- Estrutura química do composto (2)



Fonte-autora

Os dados espectrais obtidos por RMN e espectrometria de massas sugerem que o composto possui a fórmula molecular $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_4$. Os dados de HRESIMS do foi obtido no modo positivo (Figura 72) com base no pico do íon em m/z 501,3009 $[\text{M}+\text{H}]^+$ com a massa esperada de 501,2999 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

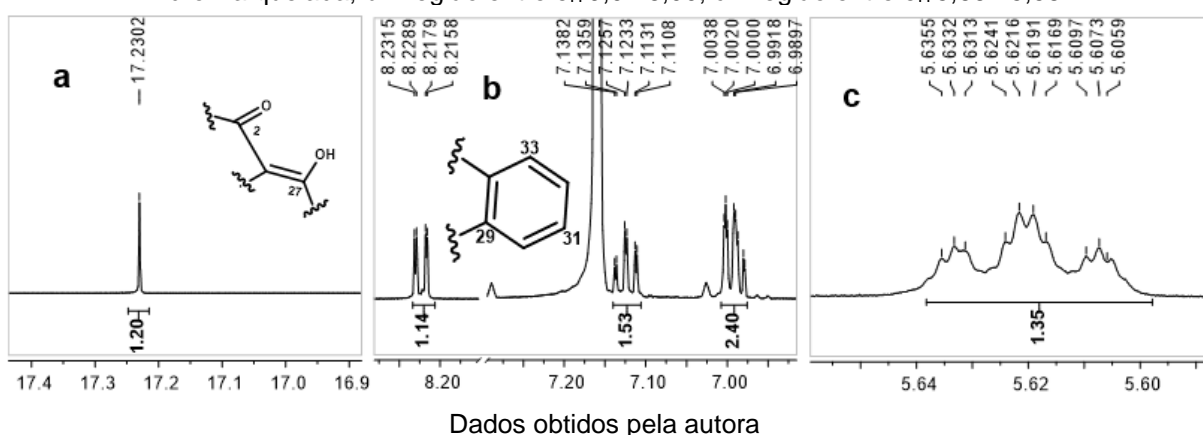
Figura 72- Espectro HR-ESI-MS para o composto 2



Dados obtidos pela autora

O espectro de RMN ^1H exibe um sinal peculiar em δ_{H} 17,22 (1 H, s) que indica a presença de um grupo hidroxila quelado em uma preferência por sua forma enólica (Henry et al., 1999). Da mesma forma que o composto 1, o espectro de RMN ^1H para o composto 2 exibe sinais de prótons aromáticos em δ_{H} 8,22 (1 H, dd, $J = 1,6; 8,1$; H-33), δ_{H} 7,12 (1 H, td, $J = 1,4; 7,5; 8,9$ Hz; H-31), δ_{H} 7,0 (1 H, t, $J = 1,3$ Hz, H-32) e δ_{H} 6,99 (1 H, dd, $J = 1,4; 5,4$ Hz; H-30) sugerindo a presença de um aromático 1,2 dissustituído (Figura 73b e Tabela 10).

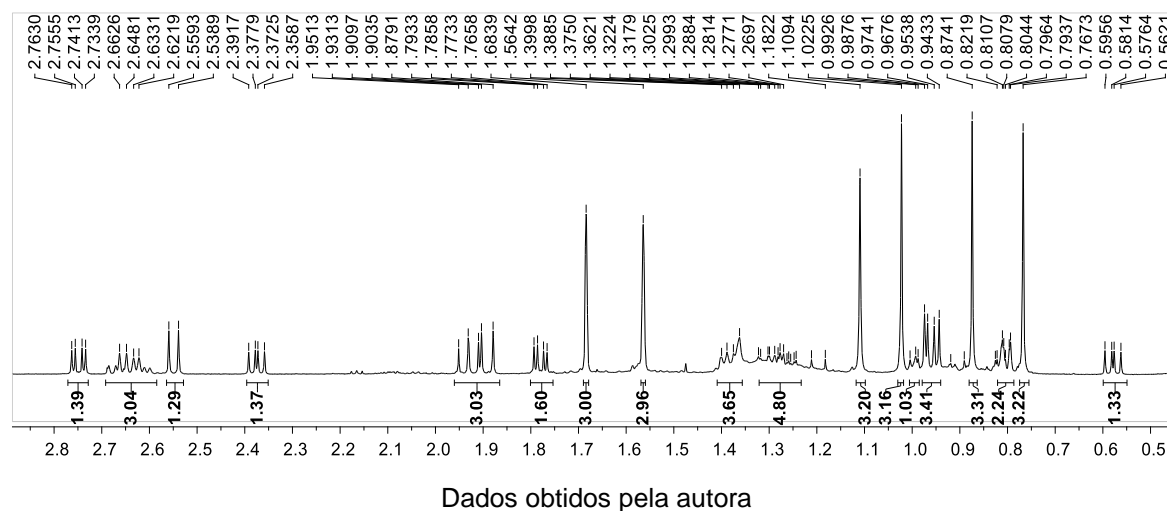
Figura 73- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 2 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região de hidroxila quelada; b- Região entre δ_{H} 9,0– 6,00; c- Região entre δ_{H} 5,66– 5,58



A presença de apenas um grupo prenila foi inferida pela ocorrência de um próton metínico em δ_{H} 5,61 (1H, t.quint, $J=1,5; 6,85$ Hz, H-18) em conjunto com dois sinais de metilas vinílicas em δ_{H} 1,68 (3H, s; H-20) e δ_{H} 1,56 (3H, s; H-21) indicando a ligação dupla trissustituída da porção (Figura 73c e Tabela 10).

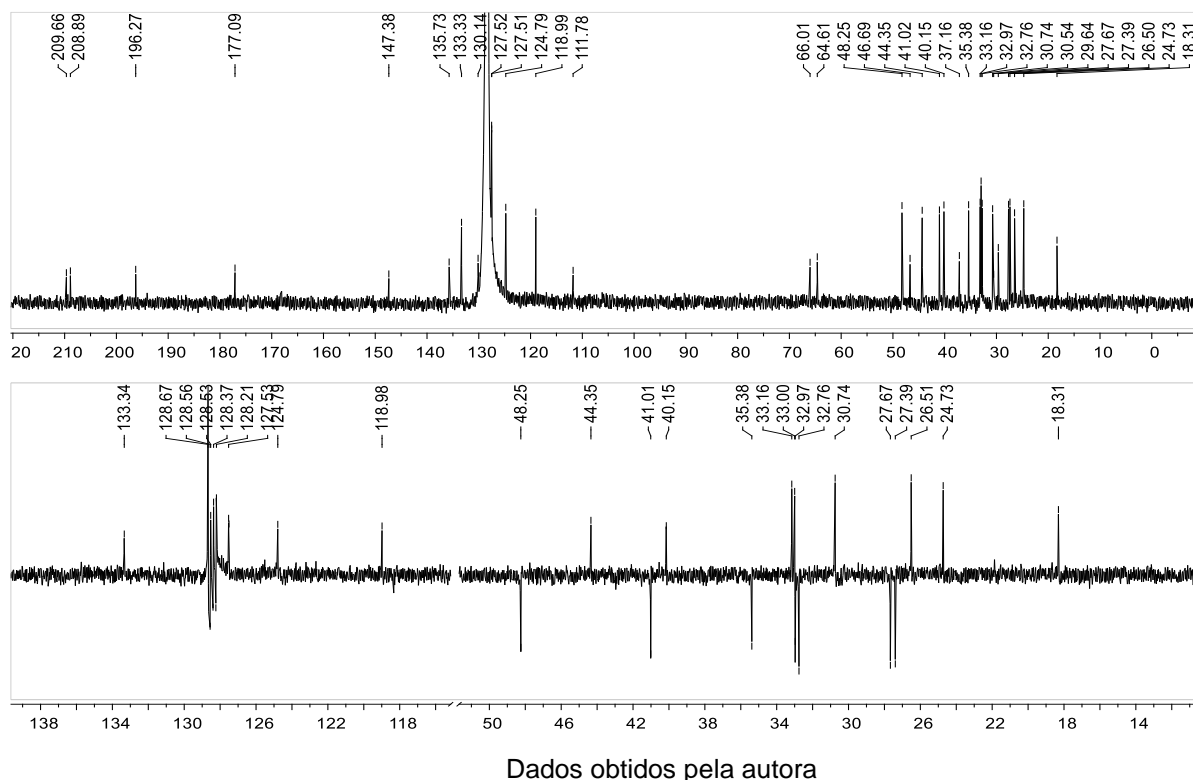
Outros quatro singletos referentes a metilas estão presentes em δ_{H} 1,11 (3H, s; H-26), δ_{H} 1,02 (3H, s; H-25), δ_{H} 0,87 (3H, s; H-16) δ_{H} 0,77 (3H, s; H-15). Além de sinais de hidrogênios metilênicos diastereotópicos vistos em diferentes regiões do espectro (Figura 74).

Figura 74- Expansões espectro RMN ^1H do composto 2 [600 MHz, C_6D_6 , ppm] região de δ_{H} 3,0-0,4



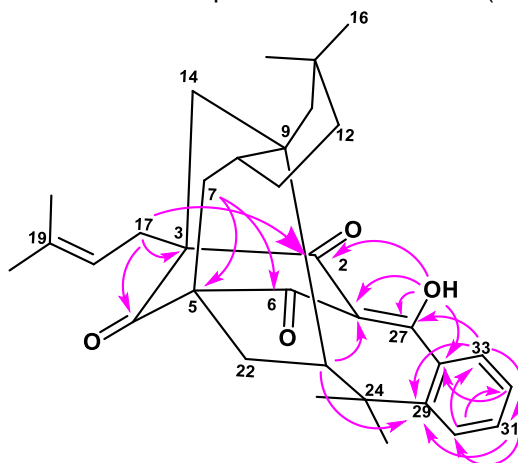
Uma análise dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135° para 2 (Figura 75), confirmou a presença de seis grupos metilas, sete metilenos, sete metínicos e treze carbonos não hidrogenados, incluindo três grupos carbonila. A presença do grupo prenila já mencionado foi salientada pelos sinais observados em δ_{C} 118,9 (C-18) e em δ_{C} 135,7 (C-19); também ver-se sinais de carbonilas em δ_{C} 209,6 (C-4), δ_{C} 196,2 (C-2) e δ_{C} 208,9 (C-6).

Figura 75- Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135° do composto 2 [150 MHz, C_6D_6 , ppm]



As informações vistas no mapa de contorno HMBC, nos permitiu estabelecer a ligação do grupo hidroxila quelado ao C-27, com base nas correlações entre o sinal em δ_H 17,22 com δ_C 111,7(C-1), δ_C 196,2 (C-2), δ_C 177,0 (C-27) e δ_C 130,4 (C-28) (Figura 76, Tabela 10). Estas correlações, em conjunto com as correlações vistas a partir dos prótons aromáticos em δ_H 8,22 (H-33) com δ_C 177,0 (C-27), δ_C 147,3 (C-29) e δ_C 133,3 (C-31); δ_H 6,99 (H-30) com 124,8 (C-32) e δ_C 127,5 (C-33) e δ_H 7,0 (H-32) com δ_C 130,4 (C-28) permitem a formação do anel B, originado da rota do chiquimato. E para complementar, o próton metilênico em δ_H 2,66 (H-17a) possui correlações com δ_C 66,0 (C-3), e δ_C 208,8 (C-4); e o próton metilênico em δ_H 2,37 (H-7a) com δ_C 64,6 (C-5) e δ_C 209,6 (C-6) permitindo estabelecer a porção A da via acetato (Figura 76, Tabela10, Figuras S 38-43).

Figura 76- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1H \rightarrow ^{13}C$) para o composto 2

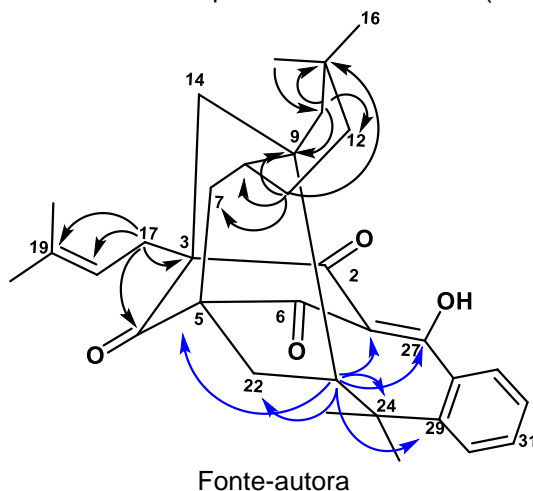


Fonte-autora

Propõe-se a ciclização adicional dos formadores de grupo prenil em C-5, semelhante ao que é observado na burlemarxiona H, e do grupo isopentenil em C-8. O primeiro caso, é deduzido pelas correlações de δ_H 2,75 (H-23) com δ_C 64,6 (C-5), δ_C 27,6 (C-22), δ_C 37,1 (C-24) e δ_C 147,3 (C-29). Essas correlações permitiram estabelecer a ligação da porção prenila com C-5 e sua ciclização com C-29 (Figura 77, tabela 10, Figura 41S). No segundo caso, a ciclização do anel 11,11-dimetil de seis membros pode ser deduzida pelas correlações de H-10b com C-12 (δ_C 35,4), C-11(δ_C 29,6), bem como pelas correlações de H-15 (δ_H 0,77) e H-16 (δ_H 0,87) com C-10 (δ_C 41,0). A presença de prenila na posição 3 foi estabelecida pelas correlações de H-17a (δ_H 2,66) com C-3 (δ_C 66,0) e C-4 (δ_C 209,6), bem como pela correlação de

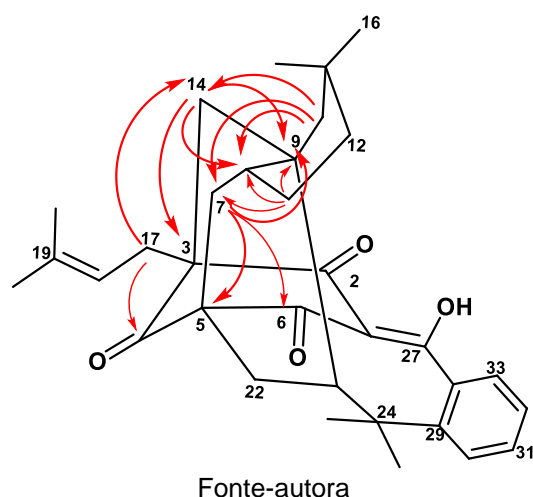
H-14a e H-14b com C-3 (δ_c 66,0) e C-17 (δ_c 32,9), (Figura 77, tabela 10, Figura 41S).

Figura 77- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 2



As variadas correlações vistas a partir de H-14a (δ_H 2,55) com C-3 (δ_c 66,0), C-9 (δ_c 46,7) e C-8 (δ_c 40,1); H-7a (δ_H 2,37) com C-5 (δ_c 64,6) e C-9 (δ_c 46,7); e H-17a (δ_H 2,66) com C-4 (δ_c 208,9) e C-14 (δ_c 48,2) estabelecem a formação do anel de sete membros formado entre C-3, C-4, C-5, C-7, C-8, C-9 e C-14 (Figura 78, Tabela 10, Figura 39S).

Figura 78- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 2



As correlações entre os hidrogênios acoplados observados através do COSY revelam o acoplamento entre H-7a (δ_H 2,37, dd, $J = 1\text{H}$, dd, $J = 8,3; 11,5$) com H-8 (δ_H 1,40-1,36) e H-23 (δ_H 2,75) com H-22b (δ_H 1,93) (Tabela 10, Figuras S 31-32). Estas informações espectrais sugerem a formação de um novo tipo de esqueleto policíclico

sem precedentes na literatura e por isso é denominado burlemarxiona I. O composto 2 não foi descrito anteriormente e por esse motivo foi denominado burlemarxione I.

Tabela 10- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de burlemarxione I (2)

Posição	δ_H (J in Hz)	δ_C	HMBC	COSY
1		111,7 (C)		
2		196,2 (C=O)		
3		66,0 (C)		
4		208,9 (C=O)		
5		64,6 (C)		
6		209,6 (C=O)		
7a	2,37 (1H, dd, $J=8,3$; 11,5)	32,7 (CH ₂)	5,6,8,9	H-7b, H-8
7b	0,58 (1H, dd, $J=8,5$; 11,5)	32,7 (CH ₂)	5,6,8,13	H-7a, H-8
8	1,40-1,36 (2H, m)	40,1 (CH)	8,14	H-7a, H-7b, H-11b
9		46,7 (C)		
10a	1,88 (1H, d, $J=14,6$)	41,0 (CH ₂)	8,9,11,12	H-10b
10b	0,95 (1H, d, $J=14,7$)	41,0 (CH ₂)	8,9,11,12	H-10a
11		29,6 (C)		
12a	0,99 (1H, m)	35,4 (CH ₂)		
12b	0,79 (1H, m)	35,4 (CH ₂)		
13a	1,29-1,24 (4H, m)	27,4 (CH ₂)	7,8,9,11	H-13b
13b	0,81 (1H, m)	27,4 (CH ₂)		H-13a
14a	2,55 (1H, d, $J=12,5$)	48,2 (CH ₂)	2,3,4,8,9	H-14b
14b	0,96 (1H, d, $J=12,2$)	48,2 (CH ₂)	2,4,8,9	H-14a
15	0,77 (3H, s)	33,1 (CH ₃)	10,11,12,16	
16	0,87 (3H, s)	30,7 (CH ₃)	10,11,12,15	
17a	2,66 (1H, dd, $J=13,7$; 8,8)	32,9 (CH ₂)	2,3,4,18,19	H-18
17b	0,79 (1H, m)	32,9 (CH ₂)		
18	5,61 (1H, tq, $J=1,5$; 6,85)	118,9 (CH)	17,20,21	H-17a
19		135,7 (C)		
20	1,68 (3H, sl)	18,3 (CH ₃)	18,19,21	
21	1,56 (3H, sl)	26,5 (CH ₃)	18,19,20	
22a	1,78 (1H, dd, $J=4,4$, 12,0)	27,6 (CH ₂)	1,5,6,23,25	
22b	1,93 (1H, t, ov, $J=12,0$)	27,6 (CH ₂)	4,5,23	
23	2,75 (1H, dd, $J=4,4$, 12,9)	44,3 (CH)	1,5,22,24,27,29	H-22b
24		37,1 (C)		
25	1,02 (3H, s)	33,0 (CH ₃)	23,24,26,29	
26	1,11 (3H, s)	24,7 (CH ₃)	23,24,25,29	
27		177,0 (C=O)*		
28		130,4 (C)		
29		147,3 (C)		
30	6,99 (1H, m)	127,5 (CH)*	32,33	H-33
31	7,12 (1H, td, $J=1,4$; 7,5)	133,3 (CH)	29,30	
32	7,0 (1H, m)	124,8 (CH)*	28	
33	8,22 (1H, dd, $J=1,6$; 8,1)	127,5 (CH)	27,29,31	H-30
OH	17,22 (1H, s)		1, 2,27, 28	

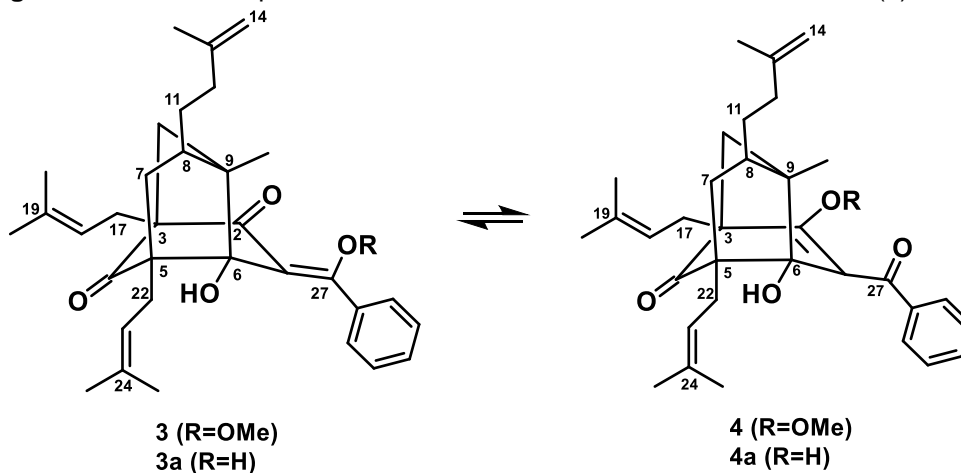
Gravado a 600 MHz para RMN de ¹H e 150 MHz para RMN de ¹³C em C₆D₆; sl= singleto largo

4.2 IDENTIFICAÇÃO E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS OBTIDOS A PARTIR DO EXTRATO HEXÂNICO DO CAULE

4.2.1 Identificação estrutural dos derivados metilados burlemarxionas G e F

Os derivados metilados das burlemarxionas G (3) e F (4) (Figura 79) foram isolados separadamente da mesma fração do caule como resultado do fracionamento por HPLC de CBC6-10-11. As estruturas foram determinadas a partir das análises dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e mapas de contornos HSQC, HMBC e COSY obtidos em benzeno deuterado (C_6D_6) presentes nas Figuras Suplementares 44-77.

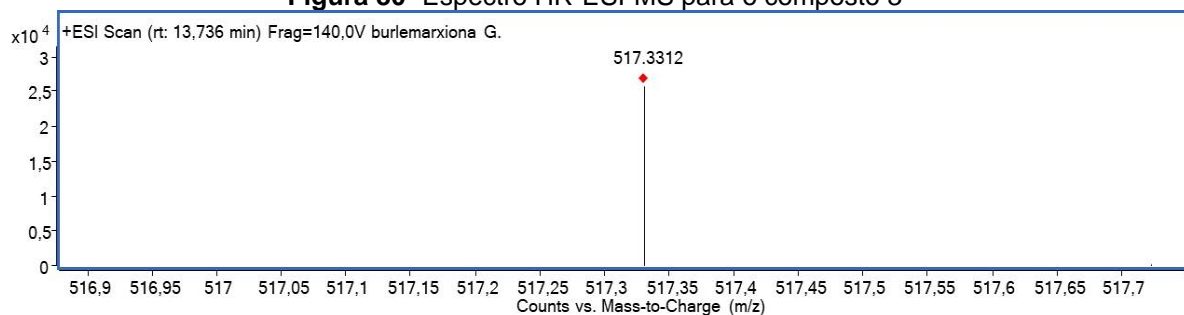
Figura 79- Estruturas químicas dos derivados metilados burlemarxionas G (3) e F (4)



Fonte-autora

Os dados espectrais obtidos por RMN e espectrometria de massas sugerem que os compostos possuem a fórmula molecular $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{O}_4$. Os dados de HRESIMS do composto 3 (Figura 80) foi obtido no modo positivo com base no pico do íon em m/z 517,3312 $[\text{M}+\text{H}]^+$ com a massa correspondente a m/z 517,3312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

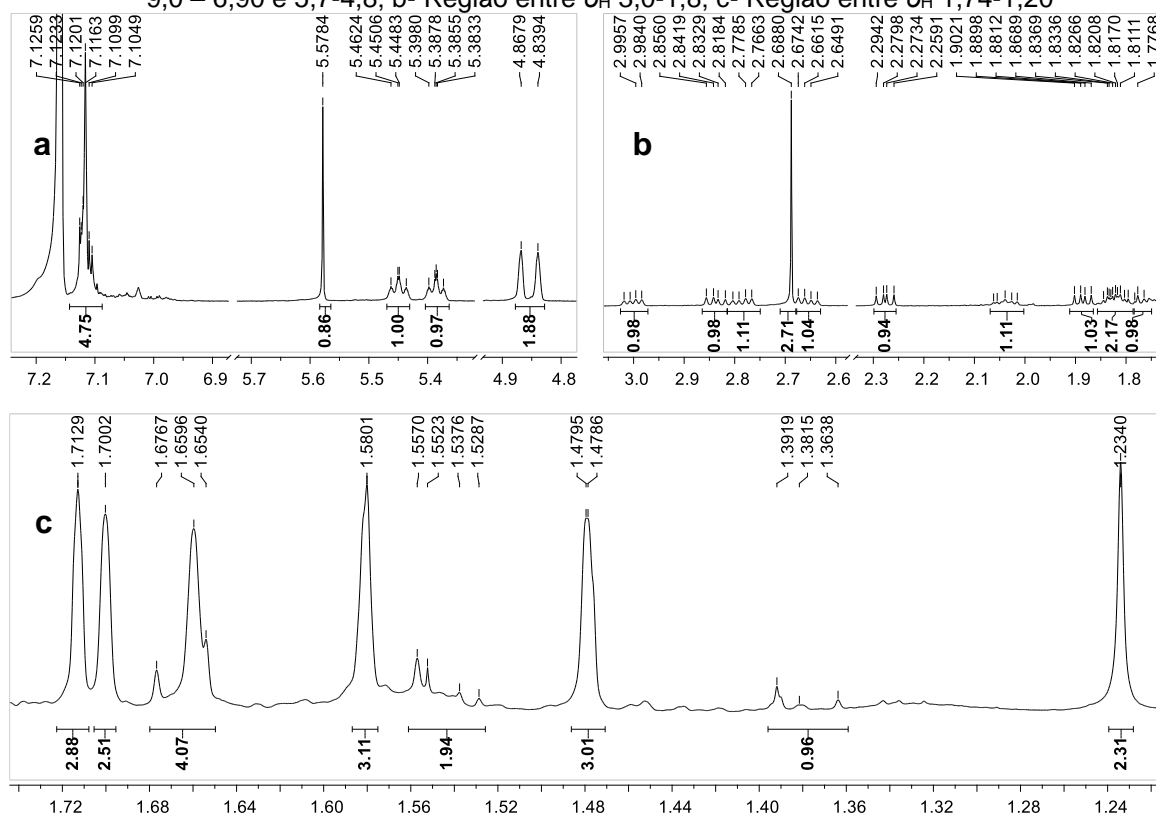
Figura 80- Espectro HR-ESI-MS para o composto 3



Dados obtidos pela autora

O espectro de RMN de ^1H do derivado de 3, indica a presença de anel benzeno monossustituído com sinais sobrepostos entre δ_{H} 7,13 a δ_{H} 7,11 integrando 5 hidrogênios (Figura 81). A presença do conjunto sinais em δ_{H} 5,38 (1 H, m, H-18) e em δ_{H} 5,45 (1 H, m, H-23) junto com seus respectivos grupos de metilas vinílicas em δ_{H} 1,48 (3 H, s, H-20), δ_{H} 1,58 (3 H, s, H-21), δ_{H} 1,70 (3 H, s, H-25) e δ_{H} 1,66 (3 H, s, H-26), indicam duas duplas olefínica trissubstituída pertencente a dois grupos prenila na estrutura (Figura 81c). Além disso, existem dois grupos metilas adicionais em δ_{H} 1,23 (3 H, s, H-16) e δ_{H} 1,71 (3 H, s, H-15), sendo este último pertencente ao grupo isopentenil, indicado pela presença da dupla terminal, inferida pelos prótons em δ_{H} 4,86 (1 H, ws, H-14a) e δ_{H} 4,84 (1 H, sl, H-14b) (Figura 40, Tabela 3, Figuras S 46-50).

Figura 81- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 3 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região entre δ_{H} 9,0 – 6,90 e 5,7-4,8; b- Região entre δ_{H} 3,0-1,8; c- Região entre δ_{H} 1,74-1,20



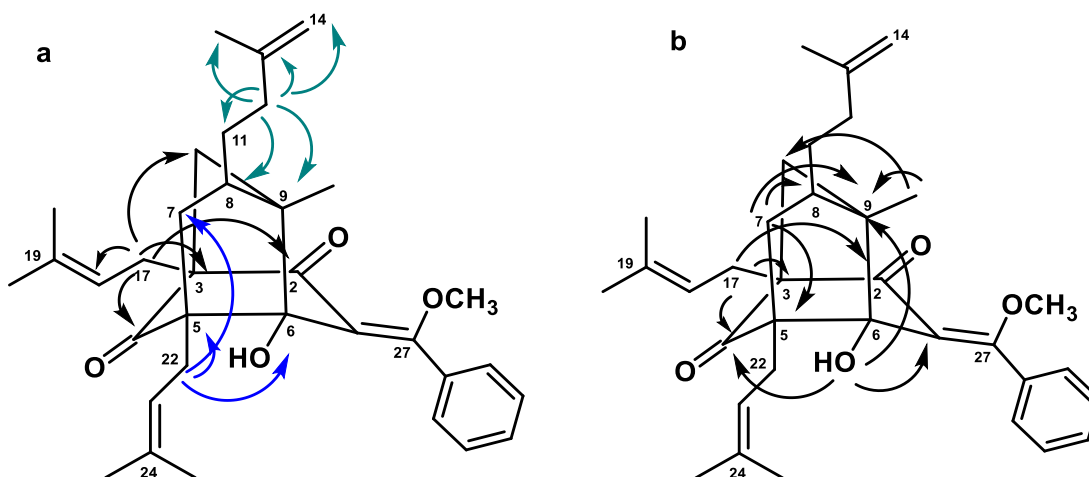
Dados obtidos pela autora

A confirmação do esqueleto central da estrutura e a atribuição das duas posições dos grupos prenilas e isopentenil foi possibilitada pela análise dos dados do HMBC: correlações dos hidrogênios metilênicos H-17a (δ_{H} 2,77) e H-17b (δ_{H} 2,67)

com δ_c 192,7 (C-2), δ_c 56,9 (C-3), δ_c 210,9 (C-4), δ_c 46,0 (C-10) e δ_c 121,3 (C-18) permitiram estabelecer a conexão entre C-17 com C-3, C-2, C-4 e C-10 (Figura 82a, Tabela 11, Figura S 58).

As correlações dos prótons metilênicos H-22a (δ_H 2,99) e H-22b (δ_H 2,85) com os carbonos C-4 (δ_c 210,9), C-5 (δ_c 64,8), C-6 (δ_c 86,4) e C-7 (δ_c 43,0) confirmam a posição da prenila em C-5. Enquanto o grupo isopentenil em C-8 foi confirmado pelas correlações dos prótons metilênicos H-12b (δ_H 1,77) com δ_c C-7 (δ_c 43,0), C-8 (δ_c 49,2), C-9 (δ_c 49,3) e C-11 (δ_c 34,0) e H-12a (δ_H 2,04) com C-13 (δ_c 146,4), C-14 (δ_c 110,2) e C-15 (δ_c 23,1) (Figura 82a, Tabela 11, Figura S 55-59).

Figura 82- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 3: a- Posição dos grupos prenilas e isopentenil; b- Formação do esqueleto central



Fonte- autora

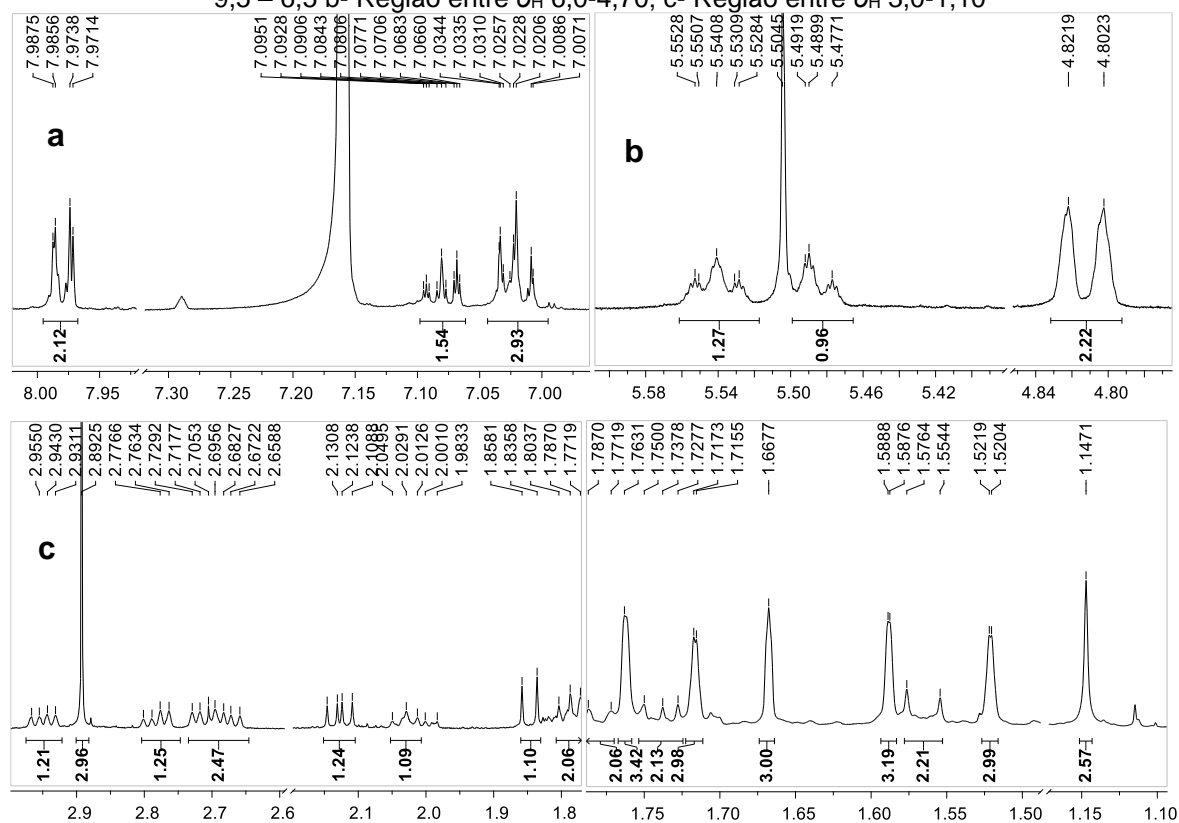
O esqueleto central foi formado por diferentes correlações existentes: H-17a,b com C-2 (δ_c 192,7) C-3 (δ_c 56,9) C-4 (δ_c 210,9) e junto com as correlações H-7b (δ_H 1,88) com C-5 (δ_c 64,8), C-8 (δ_c 49,2) e C-9 (δ_c 49,3); H-16 (δ_H 1,23) com C-9 (δ_c 49,3), C-10 (δ_c 46,0) mostram a presença do anel de sete membros comum nesse tipo de esqueleto formado por C-3, C-4, C-5, C-7, C-8, C-9 e C-10. As correlações do grupo hidroxila OH-6 em δ_H 5,58 com C-1 (δ_c 118,7), C-4 (δ_c 210,9), C-5 (δ_c 58,9), C-6 (δ_c 86,4) e C-9 (δ_c 49,3), requer a posição do grupo em C-6 e estabelece sua ligação a C-1, C-5 e C-9 (Figura 82b, Tabela 11, Figura S 55).

O derivado metilado da burlemarxione F (4) apresentou um padrão de espectros com bastante semelhança ao composto 3 (Figura 83), porém com algumas diferenças no deslocamento dos sinais. O espectro RMN ^1H (Figura 83a)

mostra a presença de anel benzeno monossustituído em δ_H 7,98 (H-29,33), 7,07 (H-31) e 7,02 (H-30,32) e a presença do conjunto sinais em δ_H 5,54 (1 H, m, H-18) e δ_H 5,49 (1 H, m, H-23) e seus respectivos grupos de metilas vinílicas em δ_H 1,76 (3 H, s, H 20), δ_H 1,52 (3 H, s, H-21), δ_H 1,59 (3 H, s, H-25) e δ_H 1,72 (3 H, s, H-26), indicam duas duplas trissubstituída pertencente a dois grupos prenila na estrutura (Tabela 11, Figuras S 64-65).

O grupo isopentenil, foi indicado pela presença da dupla terminal, inferida pelos prótons em δ_H 4,82 (1 H, sl, H-14a) e δ_H 4,80 (1 H, sl, H-14b). Para (4) o singlete referente a metoxila aparece em δ_H 2,89 enquanto para 3, este mesmo aparece em δ_H 2,69 (Figura 83 b-c).

Figura 83- Expansões do espectro RMN 1H do composto 4 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região entre δ_H 9,5 – 6,5 b- Região entre δ_H 6,0-4,70; c- Região entre δ_H 3,0-1,10



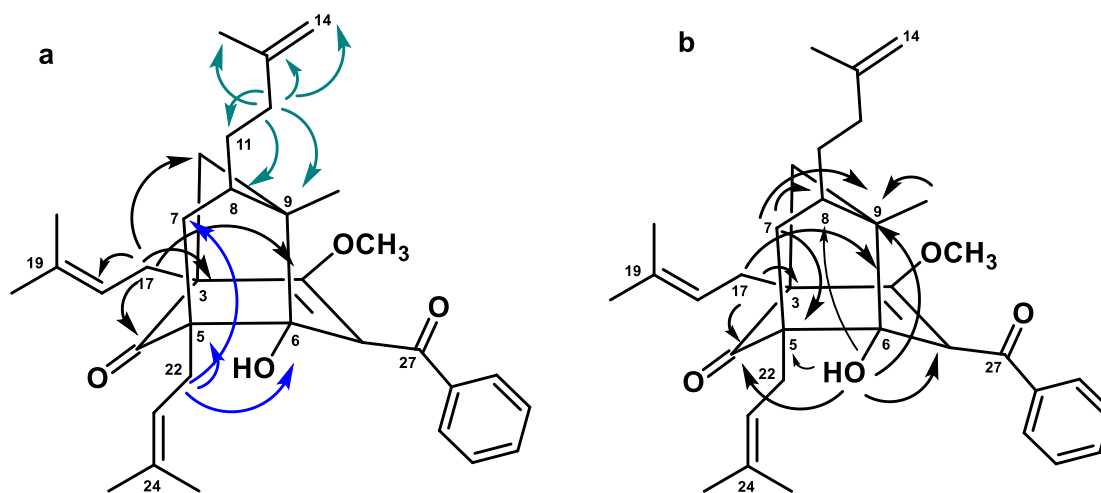
Dados obtidos pela autora

As correlações dos hidrogênios metilênicos H-17a (δ_H 2,78) e H-17b (δ_H 2,72) com δ_C 164,7 (C-2), δ_C 57,7(C-3), δ_C 211,1 (C-4), δ_C 50,6 (C-10) e δ_C 121,4 (C-18) permitiram estabelecer a conexão entre C-17 com C-3, C-2, C-4 e C-10 (Tabela 11, Figura S 76).

Similarmente ao composto 3, as correlações dos prótons H-22a (δ_H 2,99) e H-22b (δ_H 2,85) com os carbonos C-4 (δ_C 211,1), C-5 (δ_C 59,6), C-6 (δ_C 86,1) e C-7 (δ_C 41,2) indicam que o grupo prenila está posicionado em C-5. Enquanto o grupo isopentenil em C-8 foi confirmado pelas correlações dos prótons metilênicos H-12a (δ_H 2,02-1,96) com C-9 (δ_C 49,1), C-11 (δ_C 33,3), C-13 (δ_C 110,7) C-14 (δ_C 146,3) e C-15 (δ_C 23,0) (Figura 84a, Tabela 11).

O esqueleto central foi formado pelas correlações de H-17a,b (δ_H 2,78-2,72) com C-2 (δ_C 164,7) C-3 (δ_C 57,7) C-4 (δ_C 211,1) junto as correlações H-7b (δ_H 2,13) com C-5 (δ_C 64,8), C-8 (δ_C 48,9) e C-9 (δ_C 49,1) mostram a presença do anel de sete membros formado por C-3, C-4, C-5, C-7, C-8, C-9 e C-10. Adicionalmente a correlação do próton H-16 (δ_H 1,14) com C-9 (δ_C 49,3), reforça a formação. Além disso, as correlações do grupo hidroxila OH-6 em δ_H 5,50 com C-1, C-5, C-6, C-8 e C-9, faz jus a posição do grupo em C-6 e estabelece que o grupo está ligado a C-1, C-5 e C-9 (Figura 84b, Tabela 11, Figura S 76).

Figura 84- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1H \rightarrow ^{13}C$) para o composto 4: a- Posição dos grupos prenilas e isopentenil; b- Formação do esqueleto central



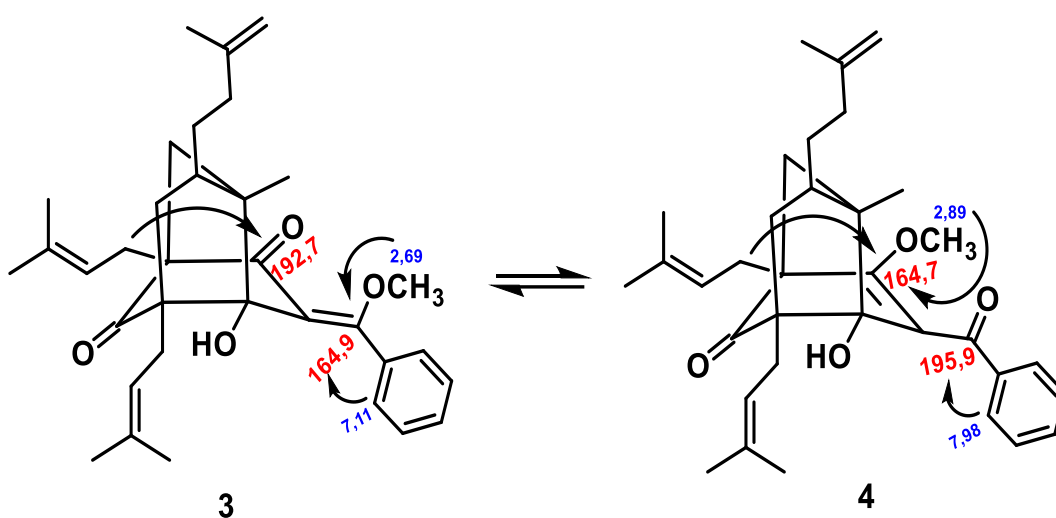
Fonte-autora

Portanto, os espectros de RMN ^{13}C , junto com o HMBC, para ambos compostos (tabela 3), demonstraram desvios e correlações heteronucleares claramente estabelecendo que o composto 3a representa o par ceto-enólico da burlemarxiona F (4a), identificado pela presença do equilíbrio nas posições de carbono 1, 2 e 27 e isto é enfatizado através das correlações dos hidrogênios da metoxila em δ_H 2,69 e dos hidrogênios aromáticos em δ_H 7,11 (H-29,33) com C-27

(δ_c 164,9) levando a designação intuitiva do composto 3a como burlemarxiona G (3) inédito na espécie.

A burlemarxiona F (4), por sua vez, distingue-se pelas mesmas correlações dos hidrogênios H-29,33 com δ_c 195,9 (C-27), e hidrogênios da metoxila em δ_H 2,89 que se correlaciona com δ_c 192,7 conforme ilustrado na Figura 85. O composto 4 já foi isolado em *C. burle-marxii* e teve seus dados comparados de acordo com Ferraz *et al.*, (2021).

Figura 85- Diferenças estrutural em ppm e correlações HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para os derivados metilados 3 e 4 em equilíbrio ceto-enólico



Fonte-autora

Tabela 11- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de burlemarxiona G (3) e F (4)

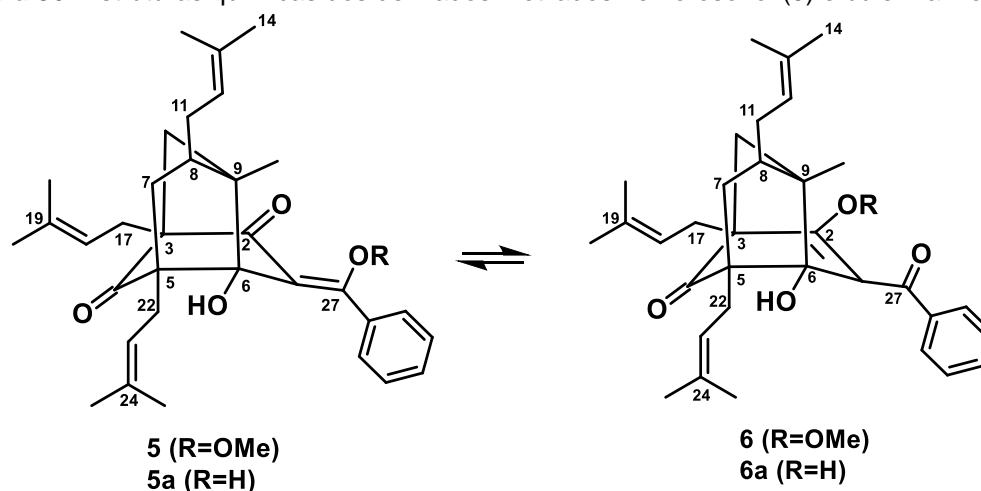
Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de burlemarxiona G				Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de burlemarxiona F			
Position	δ_H (J in Hz)	δ_C	HMBC	δ_H (J in Hz)	δ_C	HMBC	$^{13}C^*$
1		118,7 (C)			116,7 (C)		116,7
2		192,7 (C=O)			164,7 (C)		164,6
3		56,9 (C)			57,7 (C)		57,1
4		210,9 (C=O)			211,1 (C=O)		210,6
5		64,8 (C)			59,6 (C)		59,0
6		86,4 (C-OH)			86,1 (C-O)		85,5
7a	2,27 (1H, dd, J = 8,6; 12,5)	43,0 (CH ₂)	5,6,9,11	2,13 (1H, dd, J = 9,0;13,2)	41,2 (CH ₂)	4,5,6,9,11	40,7
7b	1,88 (1H dd, J = 7,4;12,5)	43,0 (CH ₂)	5,8,9,11,22	1,73 (2 H, t, J = 7,3)	41,2 (CH ₂)	5,8,11	40,7
8	1,52-1,56 (2 H, ov)	49,2 (CH)		1,56 (2 H, d, J = 13,2)	48,9 (CH)		48,5
9		49,3 (C)			49,1 (C)		48,3
10a	1,67 (1H, d, J = 13,6)	46,0 (CH ₂)	4,2,8,9	1,85 (1 H, d, J = 13,4)	50,6 (CH ₂)	2,3,8,9,16	50,0
10b	1,56 (2H, ov)	46,0 (CH ₂)	6,8,9	1,56 (2 H, d, J = 13,2)	50,6 (CH ₂)	2,6,8,9	50,0
11	1,82 (2H, m)	34,0 (CH ₂)	7,8,9,12,13	1,78 (2H, m)	33,3 (CH ₂)		33,8
12a	2,04 (1H, m)	37,2 (CH ₂)	8,11,13,14,15	2,02-1,96 (1H, m)	37,2 (CH ₂)	9,11,13,14,15	36,6
12b	1,77 (1H, m)	37,2 (CH ₂)	7,8,9,11	1,77-1,75, ov	37,2 (CH ₂)	8	36,6
13		146,4 (C)			146,3 (C)		145,7
14a	4,86 (1H, ws)	110,2 (CH ₂)	15,16	4,82 (2 H, m)	110,7 (CH ₂)	12,15	110,1
14b	4,84 (1H, ws)	110,2 (CH ₂)	15,16	4,80 (2 H, m)	110,7 (CH ₂)	12,15	110,1
15	1,71 (3H, s)	23,1 (CH ₃)	12,13,14	1,66 (3 H, s)	23,0 (CH ₃)	12, 13,14	22,5
16	1,23 (3H, s)	19,3 (CH ₃)	6,8,9,10,11	1,14 (3H, s)	20,8 (CH ₃)	6,8,9	20,3
17a	2,77 (1H, dd, J = 7,2;15,0)	25,9 (CH ₂)	2,3,10,18,19	2,78 (1 H, dd, J = 7,5,14,7)	27,1 (CH ₂)	2,3,4,10,18,19	26,6
17b	2,65 (1H, dd, J = 7,6;15,0)	25,9 (CH ₂)	2,3,4,10, 16,18,19	2,72 (1H, dd, J = 7,2, 14,3)	27,1 (CH ₂)	2,3,4,10,18,19	26,6
18	5, 38 (1 H, m)	121,3 (CH)	20,21	5,54 (1H, m)	121,4 (CH)		120,9
19		134,3 (C)			133,9 (C)		133,4
20	1,48 (3H, s)	18,40 (CH ₃)		1,76 (3H, s)	18,3 (CH ₃)	18,19,21	17,8
21	1,58 (3H, s)	26,42 (CH ₃)		1,52 (3H, s)	26,5 (CH ₃)	18,19,20	26,0
22a	2,99 (1H, dd, J = 7,2; 13,9)	31,01 (CH ₂)	4,5,6,7, 23,24	2,95 (1 H, dd, J = 6,8,14,0)	31,8 (CH ₂)	4,5, 6,23,24	31,3
22b	2,85 (1H, dd, J = 8,4; 13,9)	31,01 (CH ₂)	4,5,6,7,23,24	2,67 (1 H, dd, J = 7,7; 14,0)	31,8 (CH ₂)	4,5,6,7, 23, 24	31,3
23	5,45 (1H, m)	121,8 (CH)	20,21	5,49 (1H, m)	121,4 (CH)	25,26	120,9
24		133,3 (C)			133,3 (C)		132,8
25	1,70 (3H, s)	18,2 (CH ₃)	23,24,26	1,59 (1H, m)	18,3 (CH ₃)	23,24,26	17,8
26	1,66 (3H, s)	26,5 (CH ₃)	23,24,25	1,72 (1H, m)	26,5 (CH ₃)	23,24,25	26,0
27		164,9 (C)			195,9 (C=O)		195,4
28		137,2 (C)			139,3 (C)		138,8
29,33	7,11 (2H, ov)	130,0 (CH)	27	7,98 (2H, dd, J = 1,5; 8,2)	129,9 (CH)	27,30,31	129,4
30,32	7,13 (2H, ov)	128,9 (CH)	31	7,02 (2 H, tt)	129,1 (CH)	28,30	128,9
31	7,12 (1H, ov)	133,6 (CH)		7,07 (1 H, tt)	133,6 (CH)	30	133,1
OCH ₃	2,69 (3H, s)	56,6 (CH ₃)	27	2,89 (3 H, s)	63,0 (CH ₃)	2	62,5
OH	5,58 (1H, ov)	C-6	1,4,5,6,9,23	5,50 (1H, ov)	C-6	5,6,8,9	C-6

Gravado a 600 MHz para RMN de ¹H e 150 MHz para RMN de ¹³C em C₆D₆ ov=sobreposto; sl= singletto largo ¹³C* = Ferraz *et al.*, (2019)

4.2.2 Identificação estrutural de nemorosonol e burlemarxiona C

Os derivados metilados nemorosonol (5) e burlemarxiona C (6) (Figura 86) foram isolados separadamente da mesma fração do caule como resultado do fracionamento por HPLC de CBC6-10-11. As estruturas foram determinadas a partir das análises dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e mapas de contornos HSQC, HMBC e COSY obtidos em benzeno deuterado (C_6D_6). Os dados estão presentes nas Figuras Suplementares 78-103.

Figura 86- Estruturas químicas dos derivados metilados nemorosonol (5) e burlemarxiona (C)

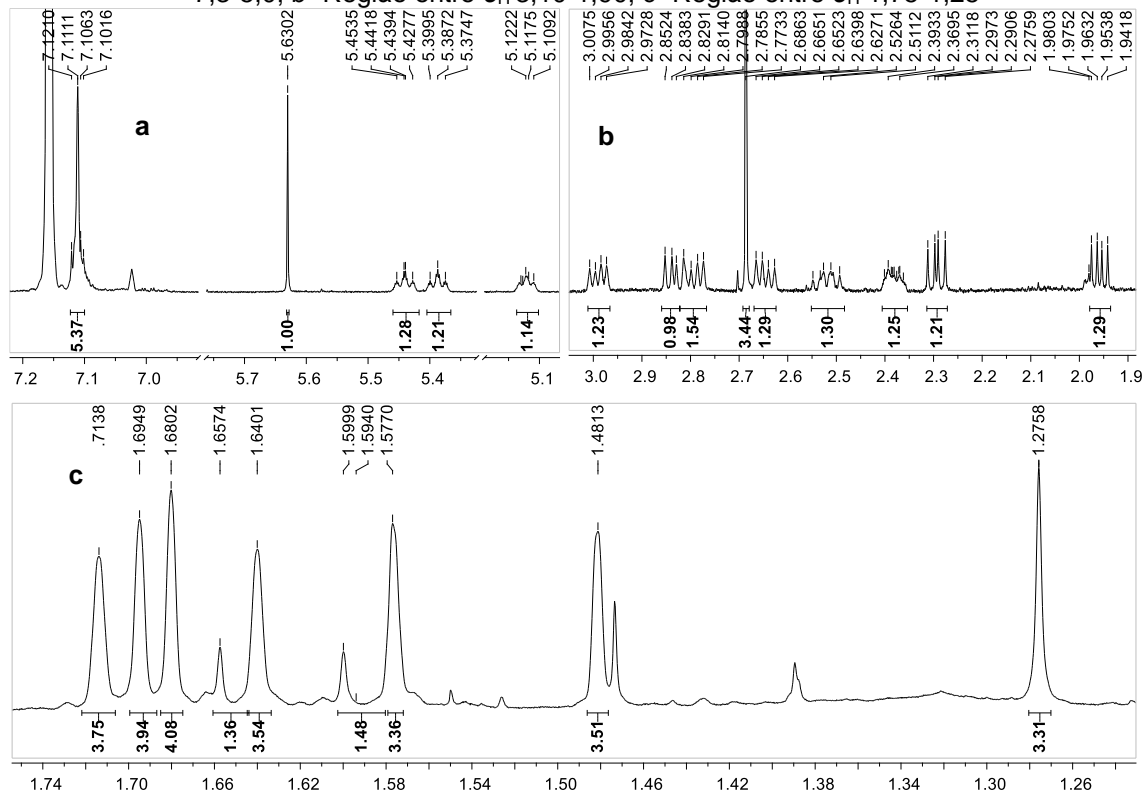


Fonte-autora

Os dados espectrais para estes compostos mostram que eles têm a fórmula molecular $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{O}_4$ e possuem bastante similaridade com os compostos 3 e 4. O espectro de RMN de ^1H do derivado de 5, indica a presença de anel benzeno monossustituído com sinais sobrepostos entre δ_{H} 7,10 a δ_{H} 7,12 integrando 5 hidrogênios (Figura 87a, Tabela 12).

O conjunto de sinais em 5,12 (1 H, m, H-12), δ_{H} 5,39 (1 H, m, H-18), δ_{H} 5,45 (1 H, m, H-23) e seus respectivos grupos de metilas vinílicas em δ_{H} 1,70 (3 H, s, H-14), δ_{H} 1,72 (3 H, s, H-15), δ_{H} 1,48 (3 H, s, H-20), δ_{H} 1,58 (3 H, s, H-21), δ_{H} 1,68 (3 H, s, H-25) e δ_{H} 1,64 (3 H, s, H-26), indicam três duplas trissubstituída pertencente a três grupos prenilas na estrutura (Figura 87a, Tabela 12).

Figura 87- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 5 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região entre δ_{H} 7,3-5,0; b- Região entre δ_{H} 3,10-1,90; c- Região entre δ_{H} 1,75-1,25

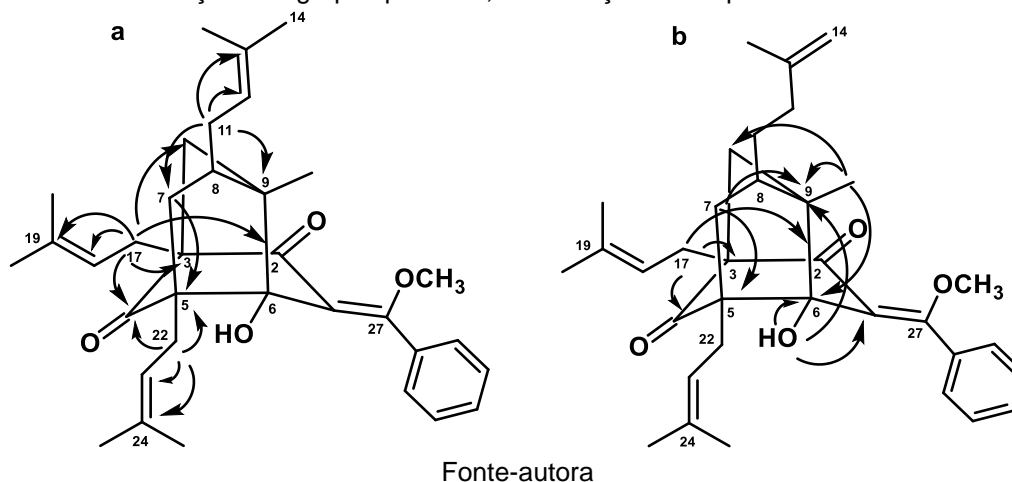


Dados obtidos pela autora

A atribuição da posição dos grupos prenils foi feita com base nas correlações HMBC dos prótons metilênicos H-22a (δ_{H} 2,99) e H-22b (δ_{H} 2,85) com os carbonos C-4 (δ_{C} 210,9), C-5 (δ_{C} 64,8) e C-6 (δ_{C} 86,6) para a posição da prenila em C-5 (Figura 88a). As correlações dos hidrogênios metilênicos H-17a (δ_{H} 2,77) e H-17b (δ_{H} 2,67) com δ_{C} 192,5 (C-2), δ_{C} 64,8 (C-3), δ_{C} 210,9 (C-4), δ_{C} 45,9 (C-10) e δ_{C} 121,4 (C-18) permitiram estabelecer a conexão entre C-17 com C-3, C-2, C-4 e C-10 e o terceiro grupo prenila em C-8, onde antes era um grupo isopentenil, foi confirmado pelas correlações dos prótons metilênicos H-11 (δ_{H} 2,50-2,55) com δ_{C} C-7 (δ_{C} 42,9), C-9 (δ_{C} 49,1), e C-12 (δ_{C} 124,8) C-13 (δ_{C} 132,1) (Tabela 12, Figura S 91).

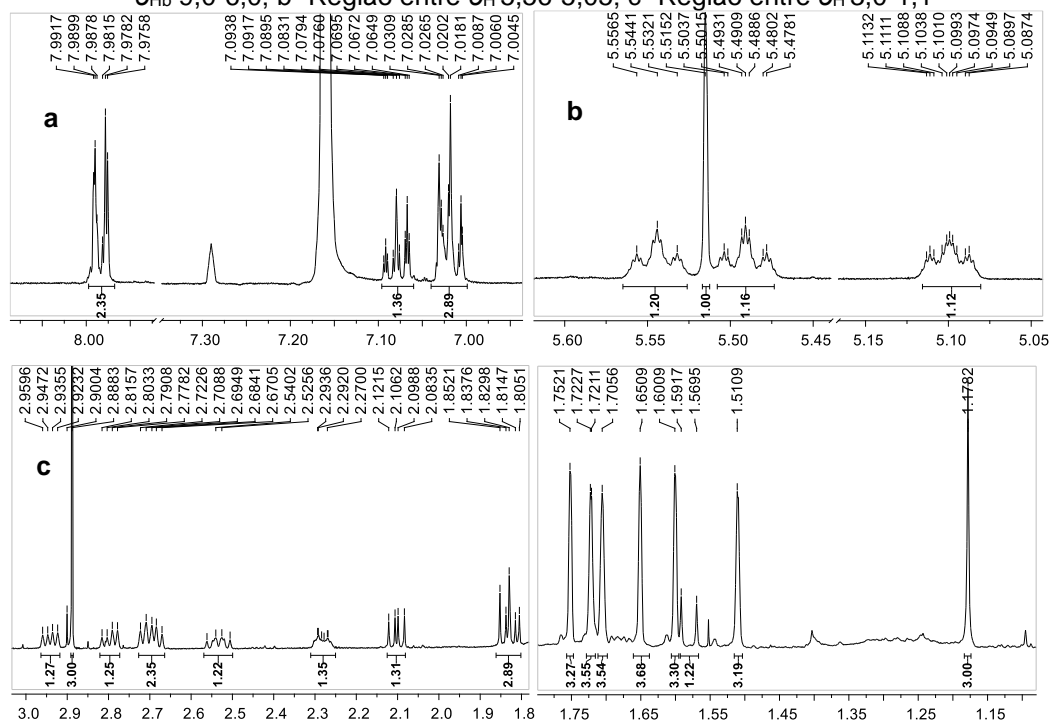
As correlações já vistas de H-17a com C-2 (δ_{C} 192,5) C-3 (δ_{C} 56,9) C-4 (δ_{C} 210,9), junto com as correlações H-7b (δ_{H} 1,96) com C-5 (δ_{C} 64,8), C-9 (δ_{C} 49,1); H-16 (δ_{H} 1,28) com C-9 (δ_{C} 49,1), C-10 (δ_{C} 45,9) mostram a presença do anel de sete membros formado por C-3, C-4, C-5, C-7, C-8, C-9 e C-10 (Figura 88b). As correlações do grupo hidroxila OH-6 em δ_{H} 5,63 com C-1 (δ_{C} 118,6), C-4 (δ_{C} 210,9), C-5 (δ_{C} 64,8), C-6 (δ_{C} 86,6) e C-9 (δ_{C} 49,1), requer a posição do grupo em C-6 e estabelece sua ligação a C-1, C-5 e C-9 (Figura 88a, Figura S 90).

Figura 88- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 5: a- Posição dos grupos prenilas ; b- Formação do esqueleto central



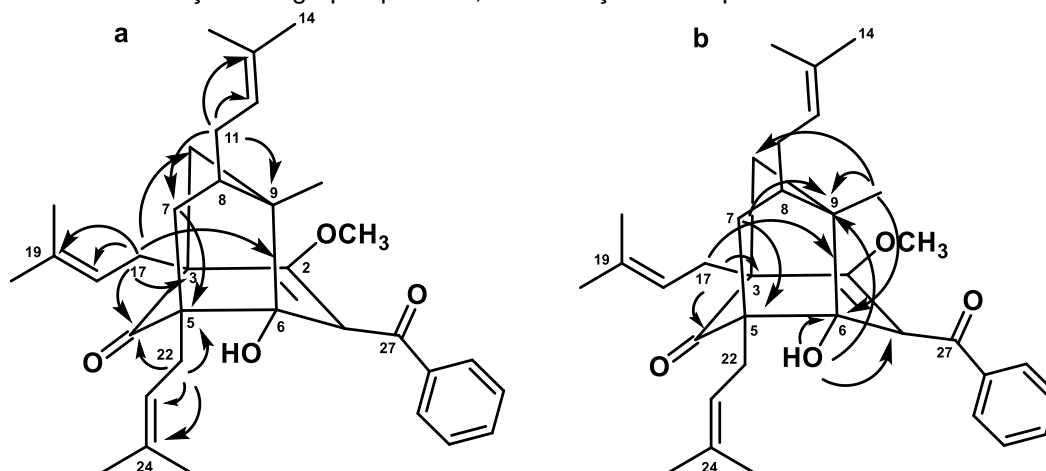
O espectro RMN ^1H mostra para o derivado metilado da burlemarxione C (6) mostra os sinais de anel benzeno monossustituído em δ_{H} 7,98 (H-29,33), δ_{H} 7,07 (H-31) e δ_{H} 7,02 (H-30,32). Os sinais indicativos das três prenilas aparecem em 5,10 (1 H, m, H-12), δ_{H} 5,49 (1 H, m, H-18), δ_{H} 5,54 (1 H, m, H-23) e seus respectivos grupos de metilas vinílicas em δ_{H} 1,70 (3 H, s, H-14), δ_{H} 1,65 (3 H, s, H-15), δ_{H} 1,76 (3 H, s, H-20), δ_{H} 1,52 (3 H, s, H-21), δ_{H} 1,72 (3 H, s, H-25) e δ_{H} 1,60 (3 H, s, H-26).

Figura 89- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 6 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região entre δ_{H} 9,0-6,0; b- Região entre δ_{H} 5,56-5,05; c- Região entre δ_{H} 3,0-1,1



Dados obtidos pela autora

Figura 90- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 6: a- Posição dos grupos prenilas; b- Formação do esqueleto central



Fonte-autora

A atribuição da posição dos grupos prenilas foi feita com base nas correlações HMBC, ficando posicionados em C-3, C-5 e C-8, conforme o composto 5 (Figura 90a) e o esqueleto central foi formado pelas correlações H-17a,b (δ_{H} 2,78-2,70) com C-2 (δ_{C} 164,6) C-3 (δ_{C} 57,7) C-4 (δ_{C} 211,0) junto as correlações H-7b (δ_{H} 2,13) com C-5 (δ_{C} 64,8), C-8 (δ_{C} 48,9) e C-9 (δ_{C} 49,1) mostram a presença do anel de sete membros formado por C-3, C-4, C-5, C-7, C-8, C-9 e C-10 (Figura 90b). As correlações do próton H-16 (δ_{H} 1,18) com C-8 (δ_{C} 49,0) e C-9 (δ_{C} 49,3) suplementam a formação. Para mais, as correlações do grupo hidroxila OH-6 em δ_{H} 5,50 com C-1, C-5, C-6, e C-9, faz jus a posição do grupo em C-6 e estabelece que o grupo está ligado a C-1, C-5 e C-9 (Figura 90b, Figura S 101-103).

Além disso os compostos também são um par de β -dicetonas em equilíbrio tautomérico, identificado pela presença de éteres enol nas posições de carbono 1, 2 e 27 previamente conhecidos na espécie, mas nunca isolados da mesma fração (Ferraz et al., 2019b; Ferraz, 2005).

Tabela 12- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) para os derivados metilados 5 e 6

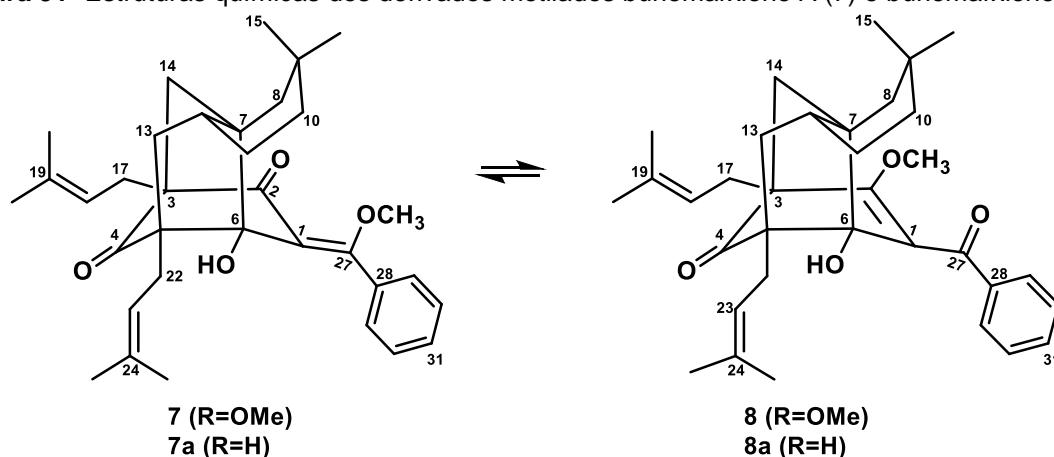
Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de nemorosonol (5)				Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de isonemorosonol (6)			
Position	δ_H (J in Hz)	δ_C	HMBC	δ_H (J in Hz)	δ_C	δ_C^*	HMBC
1		118,6 (C)			116,7 (C)	116.8	
2		192,5 (C=O)			164,6 (C)	164.6	
3		56,9 (C)			57,7 (C)	57.6	
4		210,9 (C=O)			211,1 (C=O)	211.1	
5		64,8 (C)			59,6 (C)	59.6	
6		86,6 (C-OH)			86,3 (C-O)	86.4	
7a	2,30 (1H, dd, J = 8,6; 12,5)	42,8 (CH ₂)	4,5,6,9	2,10(1H, dd, J = 9,0;13,6)	40,6 (CH ₂)	40,9	4,5,6,9,11
7b	1,96 (1H dd, J =7,4;12,5)	42,8 (CH ₂)	4,5,6,9,11,22	1,82 (2H, dd, J = 5,0;13,0)	40,6 (CH ₂)	40,9	5,8,11
8	1,68 (1 H, ov)	49,7 (CH)		1,68 (1H, m)	49,0 (CH)	49.4	
9		49,1 (C)			49,1 (C)	49.0	
10a	1,66 (1H, ov)	45,9 (CH ₂)		1,84 (1 H, d, J = 13,6)	50,1 (CH ₂)	50.2	2,3,8,9,16
10b	1,59 (1H, ov)	45,9 (CH ₂)		1,58 (2 H, d, J = 13,2)	50,1 (CH ₂)	50.2	2,6,8,9
11a	2,50-2,55 (1H, m)	34,3(CH ₂)	7,9,12,13	2,56-2,50 (1H, m)	33,5 (CH ₂)	33.9	
11b	2,40-2,36 (1H, m)	34,3(CH ₂)		2,30-2,26 (1H, m)	33,5 (CH ₂)	33.9	
12	5,12 (1H, m)	124,8 (CH)	14,15	5,10 (1H, m)	124,7 (CH)	125.0	8,11,13,14,15
13		132,1 (C)			132,0 (C)	132.2	
14	1,70 (3H, s)	18,3 (CH ₃)	12,13,15	1,70(3 H, s)	18,3 (CH ₃)	18.6	12,13,15
15	1,72 (3H, s)	26,3 (CH ₃)	12,13,14	1,65 (3 H, s)	26,2 (CH ₃)	26.4	12,13,14
16	1,28 (3H, s)	19,3 (CH ₃)	6,9,10	1,18 (3H, s)	20,6 (CH ₃)	20.8	6,8,9
17a	2,79 (1H, dd, J = 8,4;16,0)	26,6 (CH ₂)	2,3,4,10,18,19	2,78 (1 H, dd, J = 7,5,14,7)	26,9 (CH ₂)	27.1	2,3,10, 18,19
17b	2,65 (1H, dd, J = 7,6;15,0)	26,6 (CH ₂)	2,3,4,10,18,19	2,70 (1H, dd, J = 7,2, 14,3)	26,9 (CH ₂)	27.1	2,3,10, 18,19
18	5,39 (1 H, m)	121,4 (CH)	20,21	5,49 (H, t.quint)	121,4 (CH)	121.5	
19		133,3 (C)*			133,0 (C)	133.9	
20	1,48 (3H, s)	18,5 (CH ₃)		1,76 (3H, s)	18,1 (CH ₃)	18.4	18,19,21
21	1,58 (3H, s)	26,4 (CH ₃)		1,52 (3H, s)	26,4 (CH ₃)	26.6	18,19,20
22a	3,00 (1H,dd, J = 7,0;14,0)	31,0 (CH ₂)	4,5,6,23,24	2,94 (1 H, dd, J = 6,8,14,0)	31,5 (CH ₂)	31.8	4,5, 6,23,24
22b	2,85 (1H,dd, J = 8,6;13,0)	31,0 (CH ₂)	4,5,6,7,23,24	2,67 (1 H, dd, J =7,7; 14,0)	31,5 (CH ₂)	31.8	4,5,6,7, 23, 24
23	5,45 (1H, m)	121,9 (CH)	20,21	5,54 (1H, m)	121,5 (CH)	121.6	25,26
24		133,5 (C)*			133,8 (C)	133.3	
25	1,68(3H, s)	18,2 (CH ₃)	23,24,26	1,72 (1H, m)	18,3 (CH ₃)	18.3	23,24,26
26	1,64 (3H, s)	26,5 (CH ₃)	23,24,25	1,60 (1H, m)	26,5 (CH ₃)	26.6	23,24,25
27		164,9 (C)			195,9 (C=O)	196.0	
28		133,4 (C)			139,2 (C)	139.4	
29,33	7,10-7,12 (5H, ov)	129,9 (CH)	27	7,98 (2H, dd, J = 1,5; 8,2)	129,7 (CH)	129.9	27,30,31
30,32	7,10-7,12 (5H, ov)	128,7 (CH)	31	7,02 (2 H, tt)	129,1 (CH)	129.2	28,30
31	7,10-7,12 (5H, ov)	130,0 (CH)		7,07 (1 H, tt)	133,5 (CH)	133.7	30
OCH ₃	2,69 (3H, s)	56,9(CH ₃)	27	2,89 (3 H, s)	63,0 (CH ₃)	-	2
OH	5,63 (1H, ov)	C-6	1,4,5,9	5,50 (1H, ov)	C-6	-	1,6,9

Gravado a 600 MHz para RMN de ¹H e 150 MHz para RMN de ¹³C em C₆D₆ ov=sobreposto; sl= singletto largo δ_C^* = Ferraz et al., (2019)

4.2.3 Identificação estrutural das burlemarxiona A e B

Os derivados metilados burlemarxiona A (7) e B (8) (Figura 51), foram isolados separadamente da mesma fração do caule como resultado do fracionamento por HPLC de CBC6-10-11. As estruturas foram identificadas a partir das análises dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e mapas de contornos HSQC, HMBC e COSY obtidos em benzeno deuterado (C_6D_6), ambos com fórmula molecular $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{O}_4$. Seus dados estão presentes nas Figuras Suplementares 104-125.

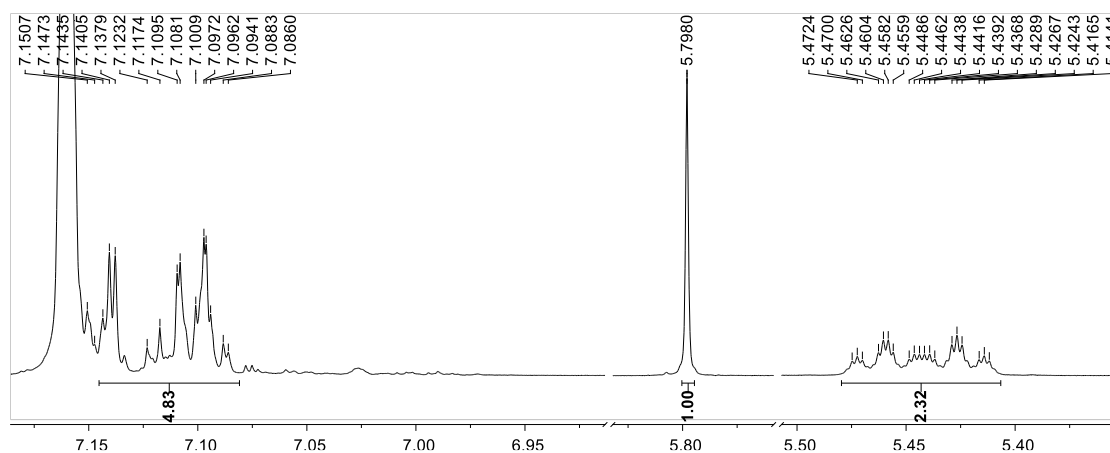
Figura 91- Estruturas químicas dos derivados metilados burlemarxione A (7) e burlemarxione B (8)



Fonte-autora

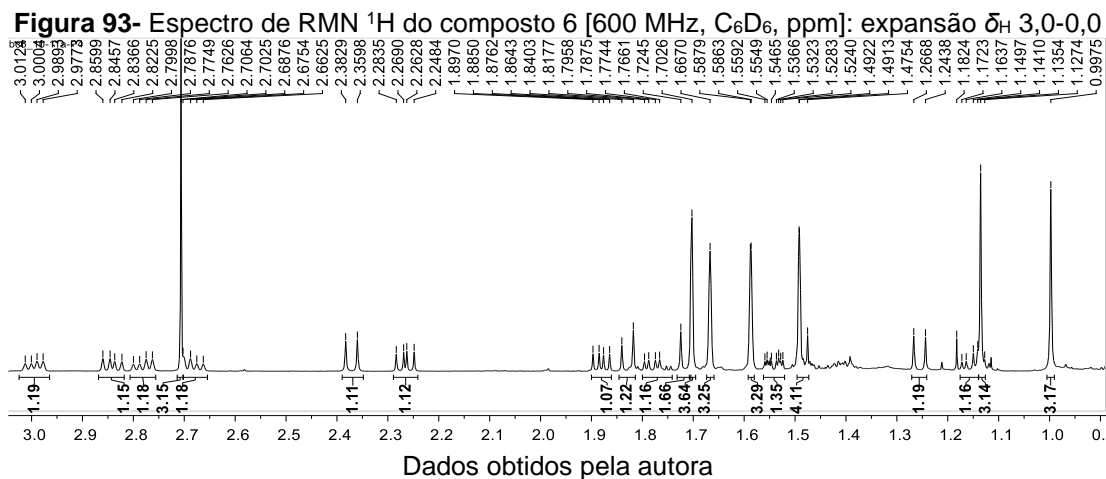
O espectro de RMN ^1H para o derivado metilado da burlemarxiona A (7) sugere aromático monossustituído com sinais sobrepostos de δ_{H} 7,15 a δ_{H} 7,08 integrandos para 5 hidrogênios, referentes a H-29 a H-33. Apresentou ainda dois multipletos com suas integrações de um hidrogênio em δ_{H} 5,45 (H-23) e δ_{H} 5,42 (H-18) (Figura 92).

Figura 92- Espectro de RMN ^1H do composto 6 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: expansões δ_{H} 7,20-5,30



Dados obtidos pela autora

Sinais de grupos metílicos vinílicos em δ_H 1,70 (3H, sl, H-25), δ_H 1,66 (3H, d, $J=$ 1,3, H-26) e δ_H 1,58 (3H, s, H-21) e δ_H 1,49 (3H, d, $J=$ 1,3 H-20), indicando dois grupos prenilas na estrutura. Também há a presença de dois grupos metílicos em 1,13 (3H, s, H-15) e 0,99 (3H, s, H-16), além da metoxila presente em δ_H 2,70 (Figura 93).



No espectro de RMN 1H do derivado metilado da burlemarxione B (8) os sinais de aromático monossustituídos aparecem na região de δ_H 7,98 (2H, dt, $J=$ 2,7;7,0 Hz; H-29,33), δ_H 7,01 (2H, tt, $J=$ 7,5; 1,2 Hz; H-30,32) e δ_H 7,05 (1H, tt, $J=$ 7,2; 1,3 Hz, H-31) (Figura 94). Multipletos com integração de um hidrogênio em δ_H 5,59 (H-23) e δ_H 5,50 (H-18), com seus respectivos sinais de grupos metílicos vinílicos em δ_H 1,54 (3H, s, H-25), 1,73 (3H,s, H-26) e δ_H 1,76 (3H,s, H-20), δ_H 1,61 (3H,s, H-20). Também há a presença de dois grupos metílicos em 0,94 (3H, s, H-15) e 0,96 (3H, s, H-16), além da metoxila presente em δ_H 2,90 (Figura 94).

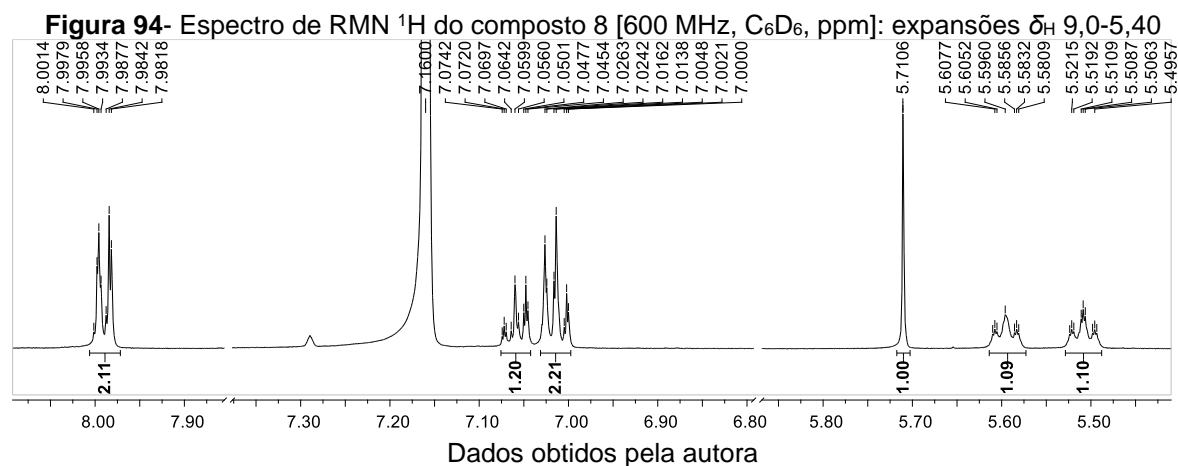
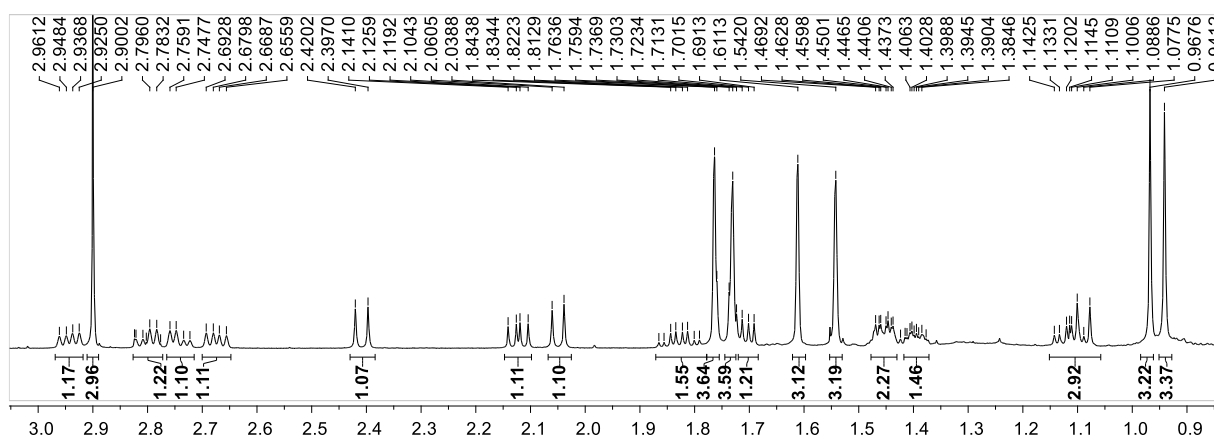
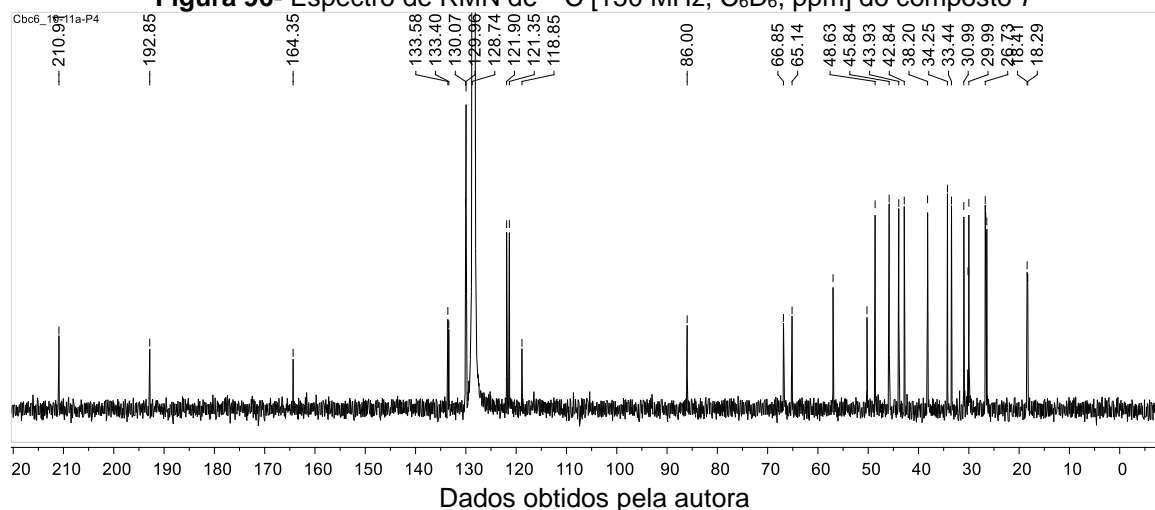


Figura 95- Expansão do espectro de RMN ^1H de 8 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: região δ_{H} 3,0-0,0



O espectro de RMN ^{13}C para o composto 7, indicou a presença de doze carbonos não hidrogenados, oito carbonos metínicos, sete carbonos metilênicos e sete grupos metílicos. Dentre os não hidrogenados há o sinal referente a carbonila não conjugada em δ_{C} 210,9 (C-4), sinais que sugerem a presença de um sistema α , β -insaturado em δ_{C} 192,8 (C-2) com δ_{C} 164,3 (C-27) e δ_{C} 118,8 (C-1) e a presença de carbono referente a álcool terciário em δ_{C} 86,0 (C-6) (Figura 96).

Figura 96- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 7

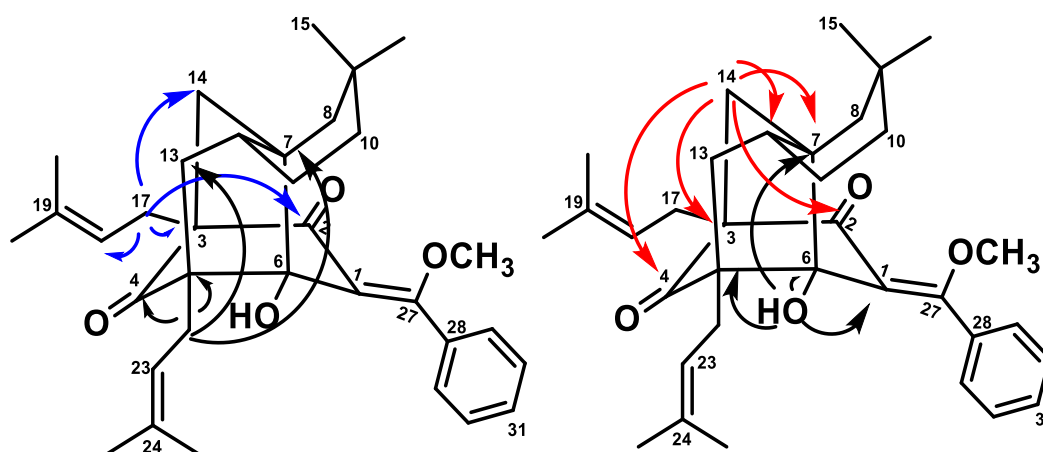


O HMBC possibilitou a atribuição dos grupos prenilas da estrutura a partir das correlações dos prótons metilênicos H-17a (δ_{H} 2,77) e H-17b (δ_{H} 2,67) com δ_{C} 192,8 (C-2), δ_{C} 66,8 (C-3), δ_{C} 210,9 (C-4), δ_{C} 48,6 (C-14) e δ_{C} 121,3 (C-18) permitiram estabelecer a conexão entre C-17, C-2, C-4 e C-14 a C-3 (Figura 97). Bem como, H-

22a (δ_H 3,00) e H-22b (δ_H 2,85) estabelece correlações com δ_C 210,9 (C-4), δ_C 65,1 (C-5), δ_C 85,5 (C-6) e δ_C 42,8 (C-13) permitindo a conexão desses carbonos com C-5 (Tabela 13, Figura S 114). Também foi possível ver correlações do hidrogênio hidroxila OH-6 em δ_H 5,70 com δ_C 118,8 (C-1), δ_C 65,1 (C-5), δ_C 50,2 (C-7) e o próprio δ_C 85,9 (C-6) a quem está ligado estabelece sua ligação aos carbonos C-1, C-5 e C-9 (Tabela 13, Figura S 113).

As correlações de H-14a,b (δ_H 1,82- 1,71) com δ_C 192,8 (C-2), δ_C 66,8 (C-3), δ_C 210,9 (C-4), δ_C 85,9 (C-6), δ_C 50,2 (C-7) e δ_C 45,8 (C-12), confirmam as conexão de C-14 com C-3, similarmemente, as correlações H-13a e H-13b (δ_H 2,26-1,88) com δ_C 210,9 (C-4), δ_C 65,1 (C-5), δ_C 85,9 (C-6), δ_C 50,2 (C-7) e δ_C 45,8 (C-12) confirmam a conexão C-13 com C-5 e de uma forma geral, essas correlações são as que salientam a presença do anel de sete membros formado por C-5, C-4, C-3, C-14, C-7, C-12 e C-13 (Figura 97; Figuras S 114-116).

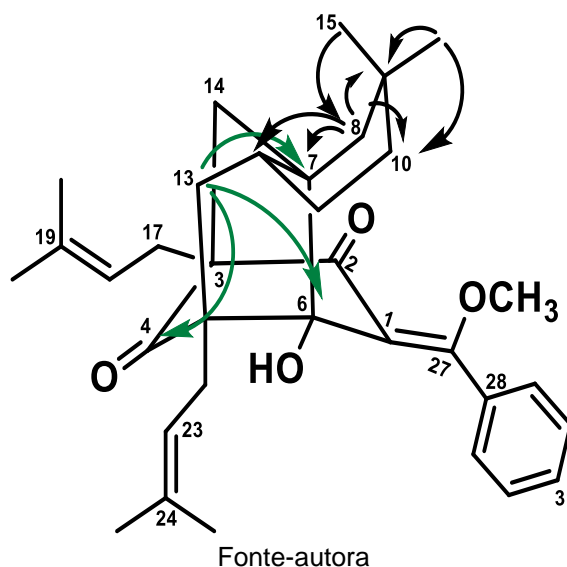
Figura 97- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC($^1H \rightarrow ^{13}C$) para o composto 7



Fonte-autora

Todos os dados espectrais de RMN mostram que o esqueleto central para esta substância é bastante similar aos compostos 3,4,5, e 6 até aqui identificados. No entanto há a formação de um ciclohexano adicional 9,9 dimetil formado de C-7 a C-12 (Figura 98) podendo ser deduzido a partir da correlação de δ_H 1,3 (C-15) e δ_H 0,99 (C-16) com δ_C 43,9 (C-8), δ_C 30,1 (C-9) e δ_C 38,2 (C-10), além das correlações entre si e δ_H 2,37 (H-8a,b) com δ_C 50,2 (C-7), δ_C 30,1(C-9), δ_C 38,2 (C-10), δ_C 45,8 (C12), δ_C 48,6 (C-14) e δ_C 34,2 (C-16) (Figura 98, Tabela 13, Figura S 115).

Figura 98- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 7



No RMN ^{13}C a carbonila não conjugada apareceu com pouca diferença em ppm em δ_{C} 211,4 (C-4) bem como os demais sinais incluindo o carbono de álcool terciário em δ_{C} 85,9 (C-6) (Tabela 13, Figura S 119). Os sinais insaturados em δ_{C} 196,2 (C-27), δ_{C} 116,2 (C-1) e δ_{C} 165,3 (C-2) sugerem a presença de um sistema de carbonila α , β - Algo confirmado através do HMBC pelas correlações da hidroxila em C-6 com C1, C2, e C-27. Além disso, as correlações de H-29 e H-33 com C-27 permitiram estabelecer a ligação dos grupos fenila e metoxila com C-27 em ambas as estruturas (Figura 99, e Tabela13).

Figura 99- Diferenças estrutural, ppm e correlações HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para os derivados metilados 7 e 8 em equilíbrio ceto-enólico

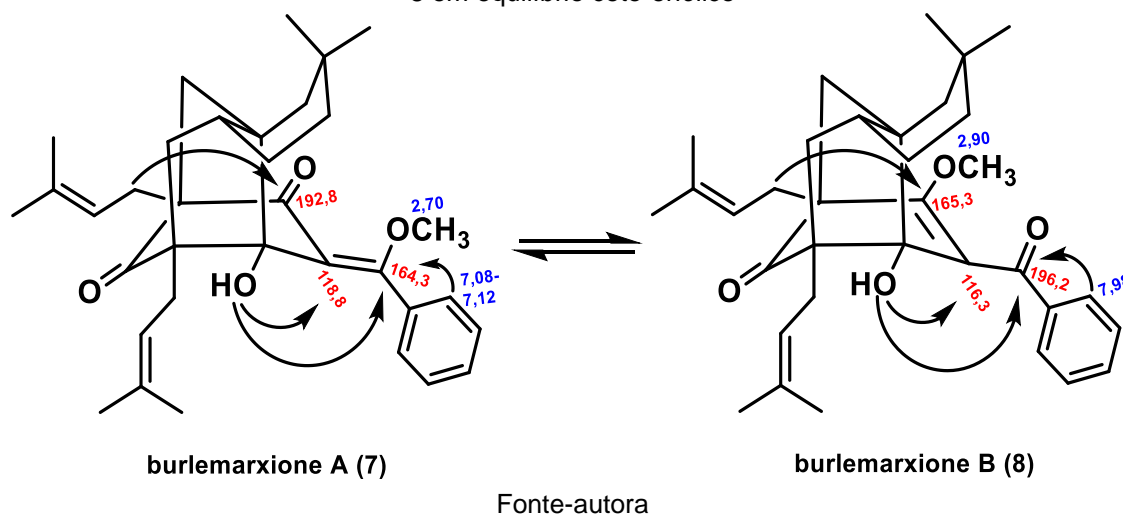


Tabela 13- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) para burlemarxiona A (7) e burlemarxiona B (8)

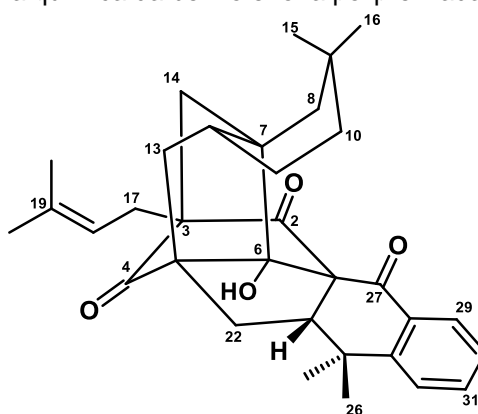
Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de burlemarxione A					Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de burlemarxione B				
Nº	¹ H	¹³ C	HMBC	¹³ C*	¹ H	¹³ C	HMBC	¹³ C*	
1		118,8		118,3 (C)		116,2		116,2 (C)	
2		192,8		194,4 (C=O)		165,3		165,3 (C=O)	
3		66,8		64,6 (C)		58,1		58,2 (C)	
4		210,9		210,4 (C=O)		211,4		211,4 (C=O)	
5		65,1		66,4 (C)		59,9		59,9 (C)	
6		85,9		85,5 (C)		85,9		85,9 (C)	
7		50,2		49,8 (C)		49,6		49,6 (C)	
8a	2,37 (1 H, d, J = 13,8)	43,9	6,7,9,10,12,14,16	43,4 (CH ₂)	2,41 (1H, dd, J =14,0)	44,9	6,7,9,12,14,16	44,9 (CH ₂)	
8b	1,25 (1 H, d, J = 13,8)	43,9	6,7,9,10,12,14,15,16	43,4 (CH ₂)	1,09 (1H, dd, J =14,0)	44,9	6,7,9,12,14,16	43,9 (CH ₂)	
9		30,1		29,7 (C)		30,2		30,2 (C)	
10a	1,54 (1 H, dq, J = 2,7;5,9)	38,2	9,12	37,7 (CH ₂)	1,44 (1 H, dd)	38,0	9,12,14,15,16	38,0 (CH ₂)	
10b	1,15 (1 H, dd, J = 13,5; 5,2)	38,2	9,8,16	37,7 (CH ₂)	1,11 (1H, dd, J = 5,6;13,3)	38,0	9,12,14,15,16	38,0 (CH ₂)	
11a	1,76 (1H, td J = 4,9; 12,8)	29,9	7,10,11,13,14	29,5 (CH ₂)	1,82 (1H, dd, J = 5,5;12,8)	29,8	7,10,12,13	29,8 (CH ₂)	
11b	1,47 (1H, dd, J = 2,7; 5,1)	29,9	9,12	29,5 (CH ₂)	1,39 (1H, m)	29,8	7,9,10,12	29,8 (CH ₂)	
12	1,39-1,42 (1H, m)	45,8	6,7,9,10,13,14	45,4 (CH)	1,46 (1H, dd)	45,2	6,8,9	45,2 (CH)	
13a	2,26 (1H, dd, J = 8,7; 12,4)	42,8	4,5,6,7,11,12	42,3 (CH ₂)	2,12 (1 H, dd, J = 8,9; 12,9)	40,9	4,6,5,7,11,12	40,9 (CH ₂)	
13b	1,88 (1H, dd, J = 7,2; 12,5)	42,8	5,6,7,11	42,3 (CH ₂)	1,70 (1 H, dd, J = 6,1; 13,0)	40,9	11,12,22	40,9 (CH ₂)	
14a	1,82 (1H, d, J = 13,5)	48,6	2,3,4,7,8,12	48,2 (CH ₂)	2,05 (1 H, d, J = 13,1)	54,1	2,3,4,8,7,17	54,2 (CH ₂)	
14b	1,71 (1H, d, J = 12,0)	48,6	2,3,4,7,12	48,2 (CH ₂)	1,75 (d, 13,0)	54,1	2,3,6,7,8	54,2 (CH ₂)	
15	1,13 (3 H, s)	33,4	9,8,10,16	32,9 (CH ₃)	0,94 (3H, s)	34,3	8,9,10,16	34,3 (CH ₃)	
16	0,99 (3H, s)	34,2	9,8,10,15	33,7 (CH ₃)	0,96 (3H, s)	33,2	8,9,10,16	33,3 (CH ₃)	
17a	2,77 (1 H, dd, J = 7,3;14,7)	26,6	2,3,4,14,18,19	26,2 (CH ₂)	2,79 (1H, dd, J = 7,8;15,3)	27,4	2,3,4,14,18,19	27,4 (CH ₂)	
17b	2,67 (1H, dd, J = 8,1;15,3)	26,6	2,3,4,14,18,19	26,2 (CH ₂)	2,75 (1H, dd, J = 6,8;14,9)	27,4	2,3,4,14,18,19	27,4 (CH ₂)	
18	5,42 (1H, m)	121,3	20,21	120,8(CH)	5,50 (1H, m)	121,6	19,20	121,6 (CH)	
19		133,6		133,0 (C)		133,2		133,2 (C)	
20	1,49 (3H, d, J = 1,1)	18,4	3,18,19,21	17,8 (CH ₃)	1,76 (3H, s)	18,3	18,19,21	18,3 (CH ₃)	
21	1,58 (3H, d, J = 1,3)	26,4	3,18,19,20	25,9 (CH ₃)	1,61(3H, s)	26,5	20,18,17	26,6 (CH ₃)	
22a	3,00 (1 H, dd, J = 7,4;14,0)	30,9	4,5,6,13,23,28	30,5 (CH ₂)	2,94 (1H, dd, J = 7,6;14,5)	31,7	2,3,4,14,18,19	31,7 (CH ₂)	
22b	2,85 (1 H, dd, J = 8,5;14,0)	30,9	4,5,6,23,28	30,5 (CH ₂)	2,67 (1H, dd, J = 7,7;14,6)	31,7	2,3,4,14,18,19	31,7 (CH ₂)	
23	5,45 (1H, m)	121,8	22,25,26	121,4 (CH)	5,59 (1H, m)	121,5	25,16	121,5 (CH)	
24		133,4		132,9 (C)		133,9		133,7 (C)	
25	1,70 (3H, sl)	18,2	26	17,9 (CH ₃)	1,54 (3H, s)	18,4	23,24,26	18,4 (CH ₃)	
26	1,66 (3H, d, J = 1,3)	26,7	25	26,1 (CH ₃)	1,73 (3H, s)	26,5	23,24,25	26,6 (CH ₃)	
27		164,3		163,9		166,2		196,3	
28		133,5		132,9 (C)		139,6		139,6 (C)	
29,33	7,08-7,12 (5H, m)	128,7	27,30,32,31	128,3 (CH)	7,98 (2H, dt, J = 2,7;7,0)	129,8	27, 31	129,8 (CH)	
30,32	7,08-7,12 (5H, m)	129,4	27,29,33	129,4 (CH)	7,01 (2H, tt, J = 7,5, 1,2)	129,2	28,29,33	129,2 (CH)	
31	7,08-7,12 (5H, m)	130,0	27	129,6 (CH)	7,05 (1H, tt, J = 7,2, 1,3)	133,6	28, 29,33	133,7 (CH)	
6-OH	5,79 (1H, s)		1,4,5,6,7,27		5,71 (1H, s)		1,5,6,7,27		
OCH3	2,70 (3 H, s)	57,0	27	56,6 (CH ₃)	2,90 (3H, s)	62,9	2	63,0 (CH ₃)	

Gravado a 600 MHz para RMN de ¹H e 150 MHz para RMN de ¹³C em C₆D₆. ¹³C* = Ferraz *et al.*, (2019)

4.2.4 Identificação estrutural da burlemarxione D (9)

O composto 9 (Figura 100) foi obtido como cristais pontiagudos brancos a partir da fração CBF57 e CBC6-9. A estrutura foi identificada a partir das análises dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e mapas de contornos HSQC, HMBC e COSY obtidos em benzeno deuterado (C_6D_6). Sua fórmula molécula $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_4$ foi definida a partir dos dados obtidos que estão presentes nas Figuras Suplementares 126-136.

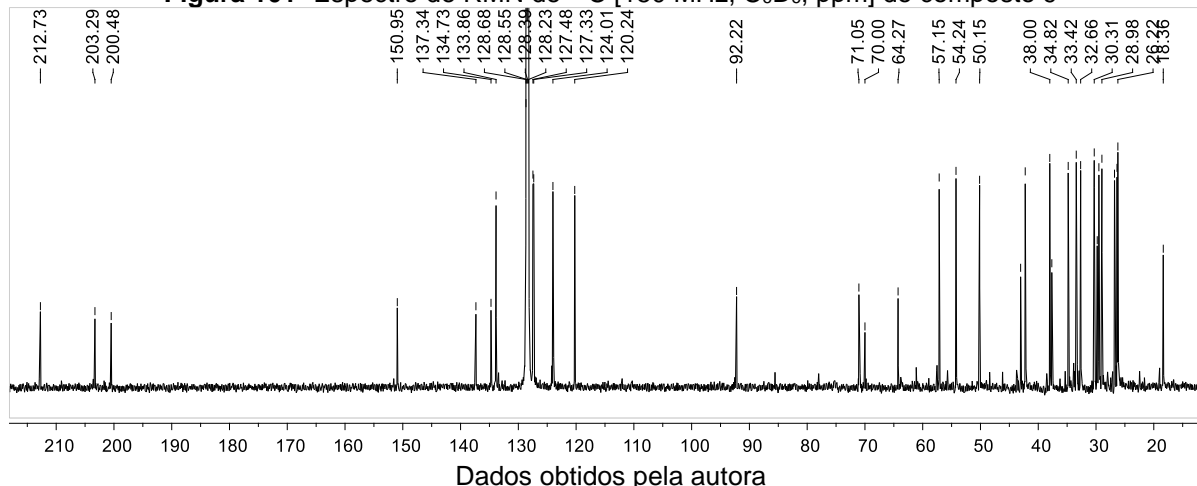
Figura 100- Estrutura química da benzofenona poliprenilada burlemarxiona D (9)



Fonte-autora

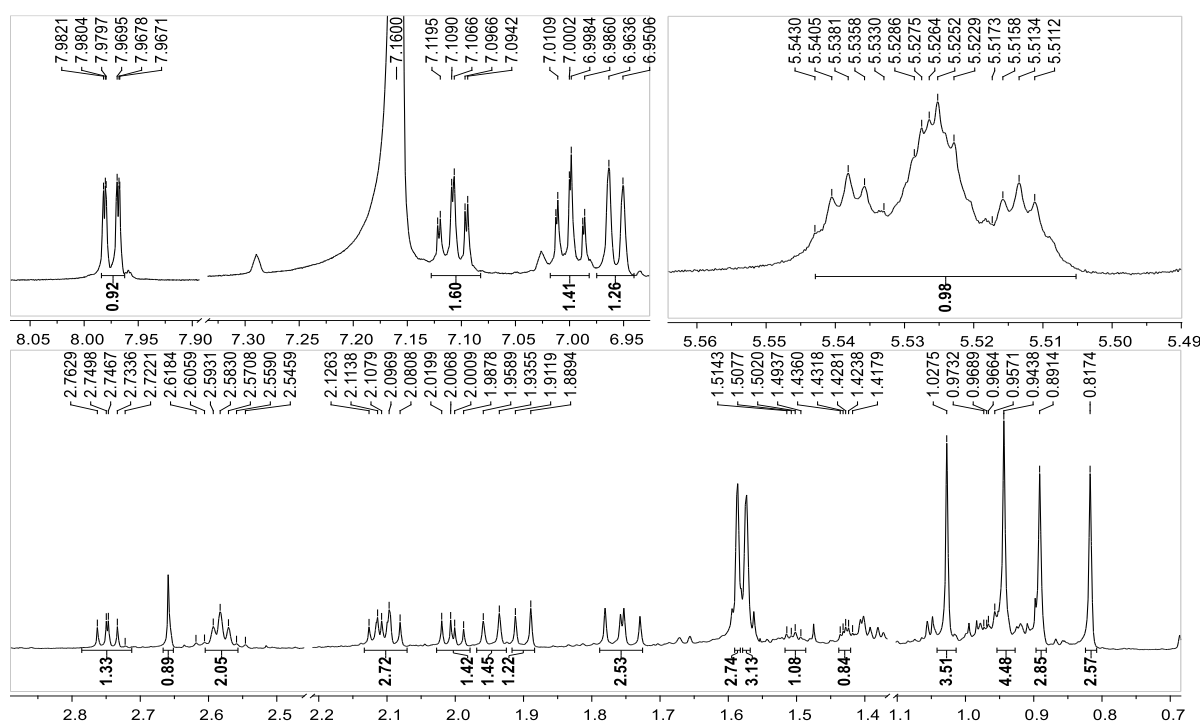
No espectro de RMN de ^{13}C , sinais de dois grupos carbonila não conjugados δ_c 212,7 (C-4) e δ_c 203,3 (C-2) e um conjugado δ_c 200,5 (C-27); carbono sp^2 não oxigenado em δ_c 151,0 (C-33), carbonos metínicos de aromático em 133,8 (C-31), 127,5 (C-30), 127,3 (C-29) e 123,4 (C-32) e um carbono de álcool terciário não hidrogenado em δ_c 92,2 (C-6) e entre outros (Figura 101, Tabela 14).

Figura 101- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 9



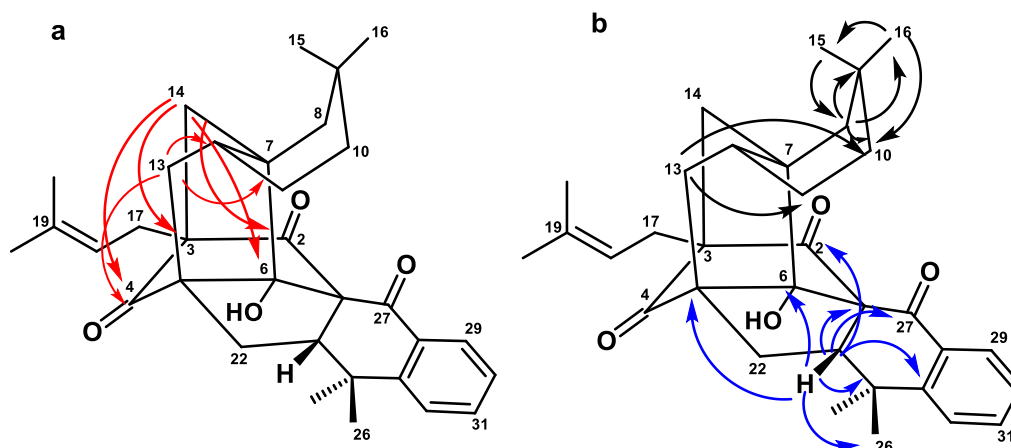
No espectro de RMN de ^1H , observam-se sinais de aromático dissustituído de δ_{H} 7,97 (1H, dd, $J= 1,30; 7,5$ Hz; H-20), 7,0 (1H, td, $J= 1,2; 7,5$ Hz; H-30), 7,0 (1H, t, $J= 7,5$ Hz; H-31). A presença de um próton metínico em δ_{H} 5,52 t.quint (H-18) com suas metilas vinílicas em δ_{H} 1,57 (3H, s; H-20) e δ_{H} 1,58 (3H, s; H21) indicam a presença de um grupo prenila na estrutura (Figura 102, Tabela 14).

Figura 102- Expansões espectro RMN ^1H do composto 9 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: Região de sinais aromáticos δ_{H} 9,0 – 6,9; região de prótons metínicos e prótons metilênicos e metílicos



As conexões entre os átomos e os anéis formados foram confirmados a partir das correlações do HMBC onde tem-se as correlações dos prótons metileno em δ_{H} 1,90 (H-14a) e δ_{H} 1,77 (H-14b) com os carbonos C-2 (δ_{C} 203,2), C-3 (δ_{C} 64,3), C-4 (δ_{C} 212,7) e C-7 (δ_{C} 43,0) e as correlações de H-14b com o carbono C-6 (δ_{C} 92,2), confirmam a conexão de C-14 com C-3 e C-7 (Figura 103). Estas correlações complementadas com a de δ_{H} 2,09 (H-13) com C-12 (δ_{C} 54,2), induz a formação do anel de sete membros entre C-3, C-4, C-5, C-7, C-12, C-13 e C-14, igualmente em Ferraz et al., (2020). E há também ciclização de C-7 a C-12, formando um anel 9,9-dimetil de seis membros igualmente visto nos compostos 7 e 8 (Figura 103, Tabela 14).

Figura 103- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC para o composto 9



Fonte-autora

A ciclização do grupo prenil em C-5 com C-1 e C-33 foi confirmado pelas seguintes correlações: δ_H 2,75 (H-23) com δ_C 203,2 (C-2), δ_C 70,0 (C-1), δ_C 69,7 (C-5), δ_C 92,2 (C-6), δ_C 37,6 (C-24), δ_C 26,2 (C-26), δ_C 200,4 (C-27) e δ_C 150,9 (C-33), salientada também pelas correlações δ_H 0,94 (H-25) e δ_H 0,81 (H-26) com δ_C 151,0 (C-33) (Figura 103). Todos os dados conferem com a burlemarxione D previamente isolado na espécie (Ferraz, 2020).

Tabela 14- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de Burlemarxione D

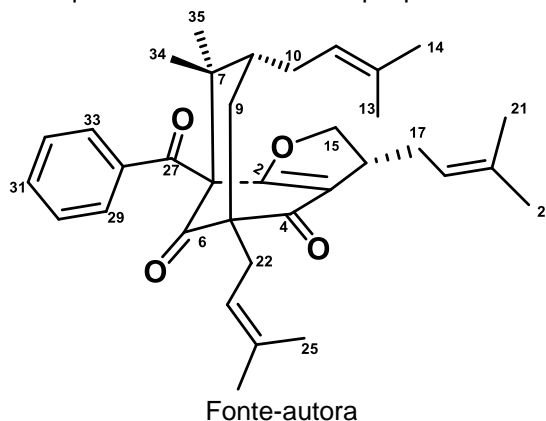
Posição	^1H	^{13}C	$^{13}\text{C}^*$	HMBC	COSY
1		71,0	71,0 (C)		
2		203,2	203,3 (C=O)		
3		64,2	64,3 (C)		
4		212,7	212,7 (C=O)		
5		69,9	70,8 (C)		
6		92,2	92,2 (C)		
7		43,0	43,0 (C)		
8a	1,94 (1 H, d, $J=13,9$)	42,2	42,2 (CH ₂)	7,9,14, 16	H-8b
8b	1,74 (1 H, d, $J=13,9$)	42,2	42,2 (CH ₂)	7,9,10,12,14,16	H-8a
9		29,7	29,8 (C)		
10a	1,43 (1 H, dd, $J=2,4, 4,7$)	37,9	38,0 (CH ₂)		H-10b
10b	0,95 ov	37,9	38,0 (CH ₂)		H-10a
11a	1,36 (1H, dd, $J=5,2, 12,5$)	28,9	29,0 (CH ₂)		
11b	1,28 m	28,9	29,0 (CH ₂)		
12	1,50 m	54,2	54,2 (CH)		
13a	2,09 m	32,6	32,7 (CH ₂)	1,3,4,6,7,10,12,23	H-13b
13b	1,56 m	32,6	32,7 (CH ₂)	11,12	H-13a
14a	1,90 (1 H, d, $J=13,6$)	50,2	50,2 (CH ₂)	2,3,4,8,12	
14b	1,77 (1 H, d, $J=13,6$)	50,2	50,2 (CH ₂)	2,3,6,7,8,9,12,17	
15	1,02 (3H, s)	34,7	34,8 (CH ₃)	8,10,13,16	
16	0,81 (3H, s)	33,4	33,4 (CH ₃)	8,10,13,15	
17a,b	2,58 m	26,8	26,8 (CH ₂)	2,3,4,14,18,19	
18	5,52 t.quint	120,2	120,2(CH)	20,21	H-18, H-20,21
19		134,7	134,8 (C)		
20	1,58 (3H, s)	18,4	18,3 (CH ₃)	1,3,4,19,18,21	
21	1,57 (3H, s)	26,3	26,4 (CH ₃)	1,3,4,19,18	
22a	2,01 (1H, dd, $J=7,8;11,4$)	29,5	29,5 (CH ₂)	1,4,6,13,23,24	
22b	1,97		29,5 (CH ₂)	1,6,12,14,23,24	
23	2,75 (1H, dd, $J=7,8;9,7$)	57,1	57,1 (CH)	1,2,6,22,24,26,27,33	H-22, H-13
24		37,6	37,7 (C)		
25	0,94 (3H, s)	30,3	30,3 (CH ₃)	23,25,33	
26	0,81 (3H, s)	26,2	26,2 (CH ₃)	23,26,33	
27		200,4	200,5 (C=O)		
28		137,7	137,3 (C)		
29	7,97 (1H, dd, $J=1,30, 7,5$)	127,3	127,3 (CH)	27,31,33	H-30
30	7,0 (1H, td, $J=1,2, 7,5$)	127,5	127,5 (CH)	32,33	H-29
31	7,10 (1H, t, $J=7,5$)	133,8	133,8 (CH)	29,32,33	H-32
32	6,96 (1H, dd, $J=1,0, 7,0$)	123,4	124,2 (CH)	33,30	H-31
33		150,9	151,0 (C)		

Gravado a 600 MHz para RMN de ^1H e 150 MHz para RMN de ^{13}C em C_6D_6 , $^{13}\text{C}^* = \text{Ferraz et al., (2020)}$

4.2.5 Elucidação estrutural da burlemarxione J (10)

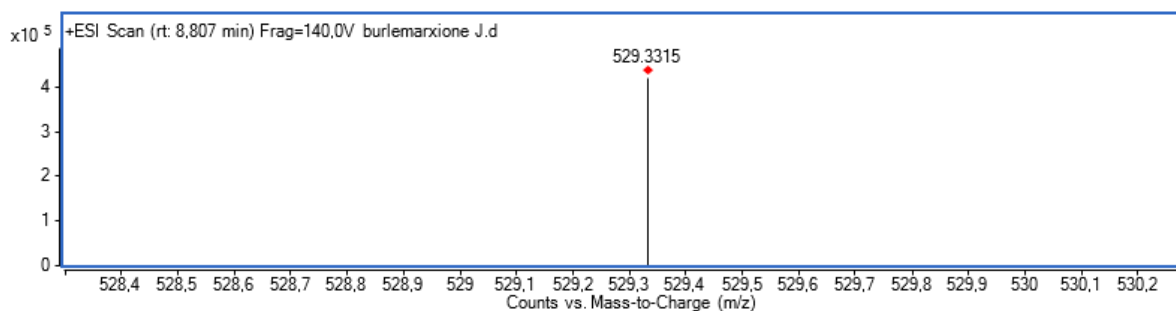
O composto 10 (Figura 104) foi isolado 10-11_P8, foi obtido como uma goma branca e teve a sua estrutura determinada a partir das análises dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , HMBC, HSQC, COSY e NOESY obtidos em benzeno deuterado (C_6D_6). Todos os dados estão presentes nas Figuras Suplementares 137-163.

Figura 104- Estrutura química da benzofenona poliprenilada burlemarxiona J (10)



Os dados espectrais obtidos por RMN e espectrometria de massas sugerem que o composto possui a fórmula molecular ($\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_4$). Os dados de HRESIMS do composto 10 foi obtido no modo positivo com base no pico do íon em m/z 529,3315 $[\text{M}+\text{H}]^+$ com a massa correspondente a m/z 529,3312 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Figura 105).

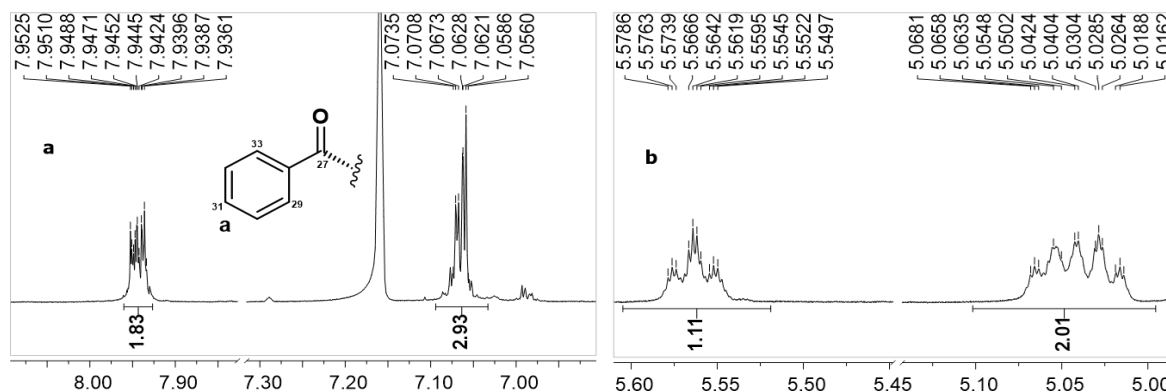
Figura 105- Espectro HR-ESI-MS do composto 10



Dados obtidos pela autora

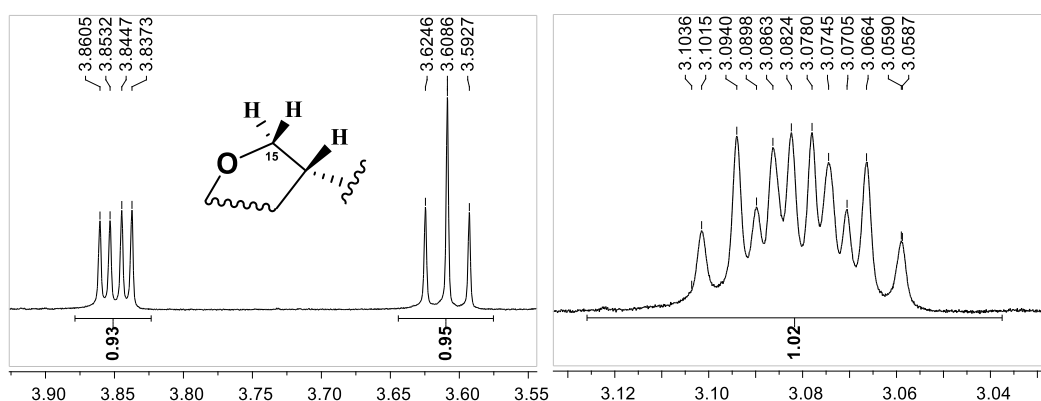
O espectro de RMN ^1H da substância mostra sinais sobrepostos característicos de anel benzênico monossustituído integrando para dois hidrogênios δ_{H} 7,95-7,93 (2 H, m) correspondentes as posições H-29,33 e δ_{H} 7,07-7,05, (3 H, m) integrando para três hidrogênios correspondentes as posições H-30,31 e 32 (Figura 106a).

Figura 106- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 10 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região entre δ_{H} 9,0– 6,00; b- Região entre δ_{H} 5,60– 4,90



Nota-se a presença de prótons olefínicos que se desdobram em triplo de quinteto em δ_{H} 5,56 (1H, t. quint $J = 7,1; 4,3; 1,4$ Hz; H-23), e multiplo de δ_{H} 5,00–5,06 integrando para um hidrogênio cada, referente a H-11 e H-18 (Figura 106b), indicativos de unidades prenilas; sinais associados metilênicos diastereotópicos que se desdobram em duplo dubleto δ_{H} 3,85 (1H, dd, $J = 4,4; 9,5$ Hz; H15a) e triplo δ_{H} 3,61 (1H, t, $J = 9,5$ Hz; H-15b); e um multiplo referente a próton metínico, com multiplicidade de difícil definição em δ_{H} 3,08 (H-16) (Figura 107).

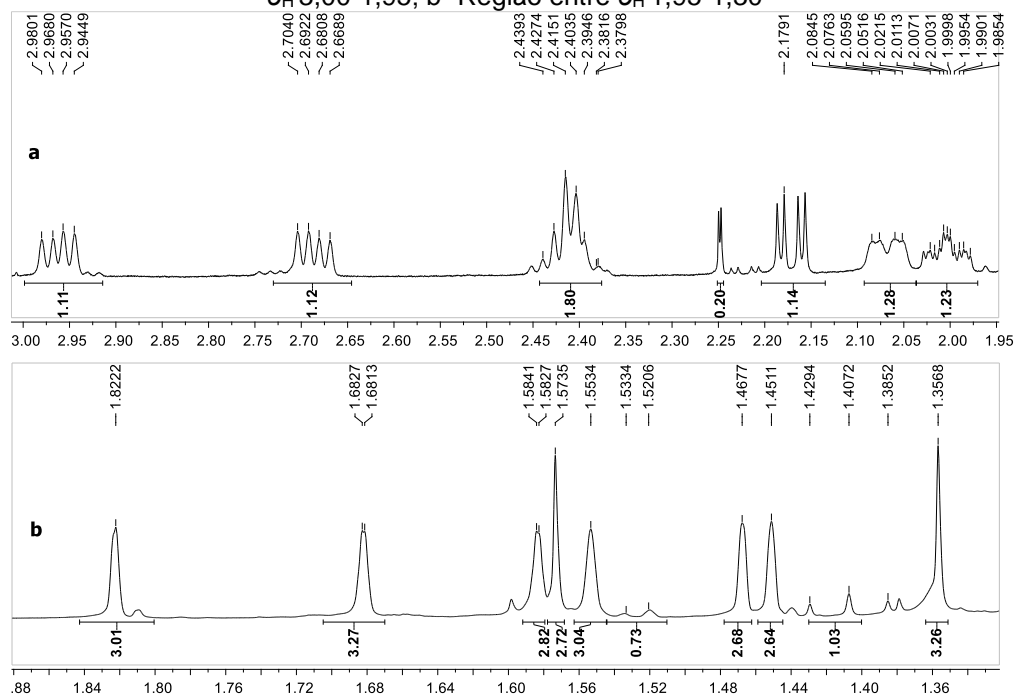
Figura 107- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 10 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região entre δ_{H} 3,95– 3,55; b- Região entre δ_{H} 3,12– 3,0



Dados obtidos pela autora

Também ver-se os demais sinais referentes a prótons metilênicos (Figura 108a) e prótons metílicos, integrando para três hidrogênios, sendo seis deles com característica de metila alílica evidenciando a existência de grupos prenilicos na estrutura (Figura 108b).

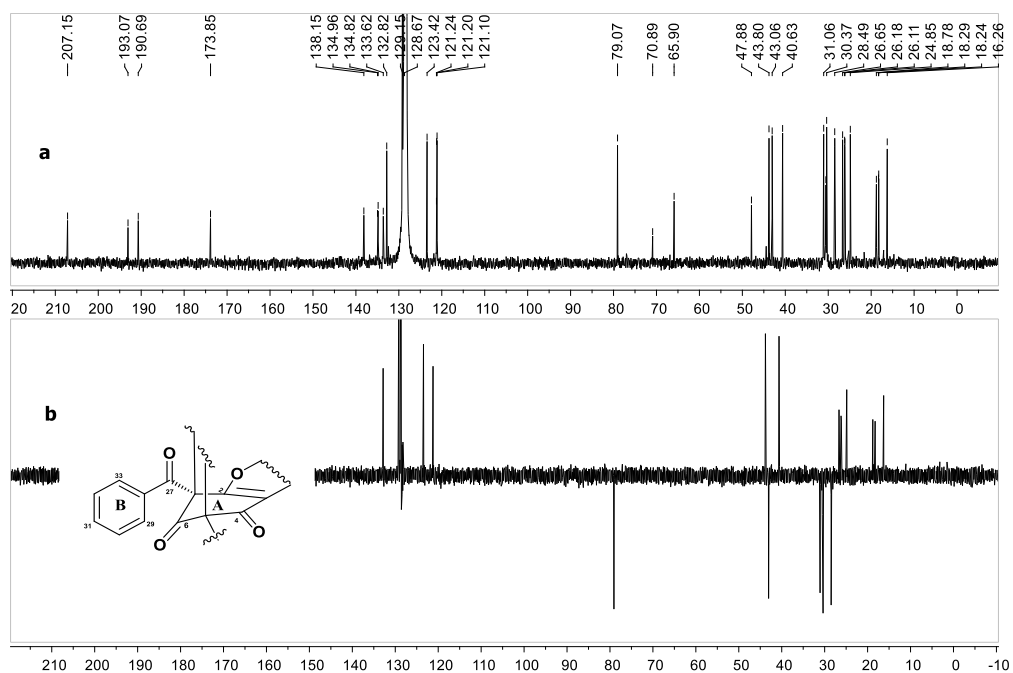
Figura 108- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 10 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- Região entre δ_{H} 3,00-1,95; b- Região entre δ_{H} 1,95-1,30



Dados obtidos pela autora

Os resultados dos espectros de RMN ^{13}C indicam que a estrutura em questão possui 35 carbonos. Utilizando os dados do DEPT 135 $^\circ$ e HSQC, diferenciou-se esses sinais como cinco carbonos metilênicos, oito metílicos, nove metínicos e treze carbonos não hidrogenados (Figura 109, Tabela 15 e Figuras S 146-147).

Figura 109- Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 $^\circ$ do composto 10 [150 MHz, C_6D_6 , ppm]

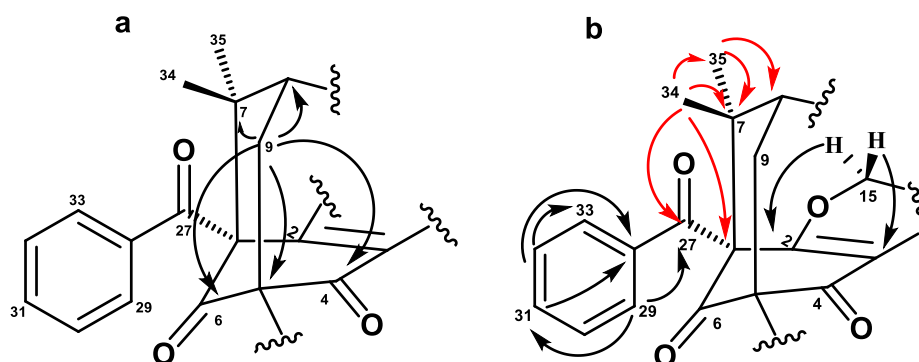


No espectro RMN ^{13}C , os sinais mais desprotegidos referem-se a três carbonilas, sendo uma em δ_{C} 207,1 atribuída ao carbono C-6 e as outras duas conjugadas em δ_{C} 193,0 (C-27) e δ_{C} 190,7 (C-4). A existência de um carbono sp^2 oxigenado em δ_{C} 173,8 (C-2) que junto com o sp^2 não oxigenado em δ_{C} 121,2 (C-3) sugere a existência de dupla endocíclica (Figura 109a). As benzofenonas de *Clusia* mostram um padrão específico de oxigenação, correlacionado com as vias biossintéticas que formam sua estrutura básica. O anel A, derivado da rota do acetato, apresenta três oxigenações em carbonos alternados, enquanto o anel B, originado da rota do chiquimato, possui uma carbonila conjugada ao anel (Cuesta-Rubio, 2023; Rubio et al., 1999).

No HMBC foi observado correlações dos prótons metilênicos em δ_{H} 2,17 (H-9a) e δ_{H} 1,41 (H9-b) com os carbonos δ_{C} 207,1 (C-6), δ_{C} 190,7 (C-4), δ_{C} 47,8 (C-7), δ_{C} 43,7 (C-8), δ_{C} 30,4(C-22) e δ_{C} 28,5 (C-10) mostrando a formação do esqueleto nonano formado entre os carbonos 1,2,3,4,5,6,7,8 e 9. As posições dos carbonos 2 e 3 foram corroboradas a partir das correlações em δ_{H} 3,85 (H-15a) com δ_{C} 172,8 (C-2) e δ_{C} 121,2 (C-3) (Figura 110a, Tabela 15 e Figura S 159).

O grupo benzoil foi confirmado pelas correlações dos hidrogênios aromáticos δ_{H} 7,95-7,93 com o carbono conjugado em δ_{C} 193,0 (C-27), δ_{C} 132,8 (C-31); e δ_{H} 7,07-7,05 com os δ_{C} 138,1 (C-28) e δ_{C} 129,1(C-29,33) e a sua posição no carbono C-1 foi confirmado pelas correlações existentes a partir dos hidrogênios das metilas geminais do carbono 7 (Figura 110b, Tabela 15). Com isto, parte-se do pressuposto que este esqueleto de benzofenona poliprenilada possui o núcleo biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona do tipo A (Figuras S 156-160).

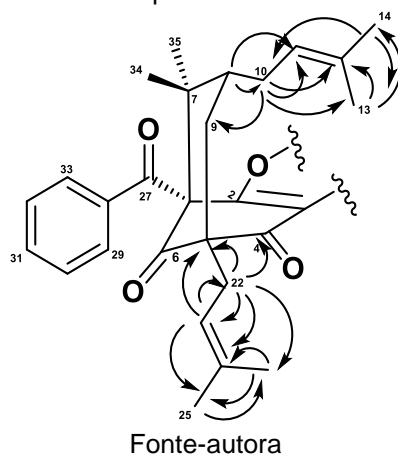
Figura 110- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 10



Fonte-autora

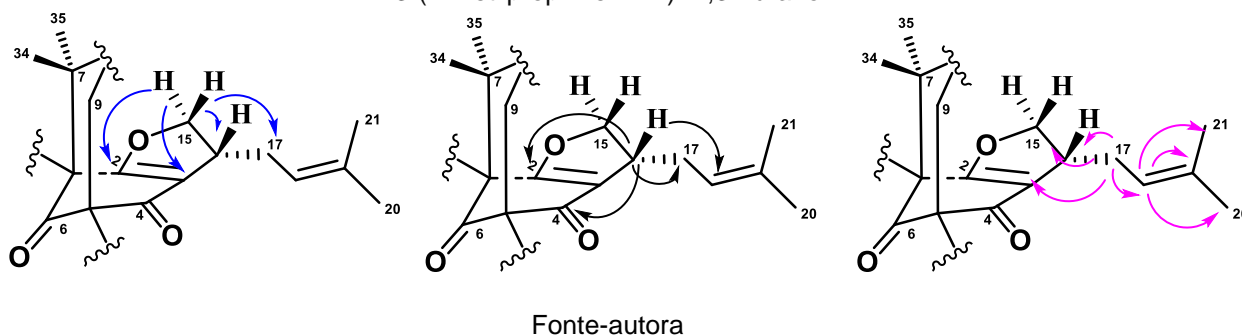
A existência dos grupos prenilas vistos através dos sinais de RMN ^{13}C e ^1H , foi confirmado pelas correlações do hidrogênios H-10a,b com os carbonos δ_{C} 133,6 (C-12), δ_{C} 123,4 (C-11), δ_{C} 43,0 (C-9) e δ_{C} 18,2 (C-13) (Tabela 15 e Figura S 159); δ_{H} 2,0 (H-8) com δ_{C} 123,4 (C-11) e δ_{C} 28,5 (C-10), mostram que este grupo está posicionado no carbono C-8 (Tabela 15 e Figura S 159). E as correlações entre o hidrogênio metínico em 5,56 (H-23) com δ_{C} 30,4 (C-22), δ_{C} 65,9 (C-5), δ_{C} 26,6 (C-26) e os contornos de H-22a,b (δ_{H} 2,95-2,68) com δ_{C} 134,8 (C-24), δ_{C} 121,0 (C-23), δ_{C} 65,9 (C-5) δ_{C} 43,0 (C-9) mostram que este segundo grupo está posicionado no carbono 5 (Figura 111, Tabela 15 e Figuras S 157-159).

Figura 111- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 10



As marcações existentes entre os hidrogênios metilênicos δ_{H} 3,85 (H-15a) e δ_{H} 3,61 (H-15b) com δ_{C} 172,8 (C-2), δ_{C} 121,2 (C-3), 40,6 (C-16) e 31,0 (C-17), juntamente com as do hidrogênio metínico δ_{H} 3,08 (H-16) com os sinais em δ_{C} 190,7 (C-4), δ_{C} 173,8 (C-2), δ_{C} 121,1 (C-18), δ_{C} 79,0 (C-15) (Figura 112, Tabela 15, Figura S 158).

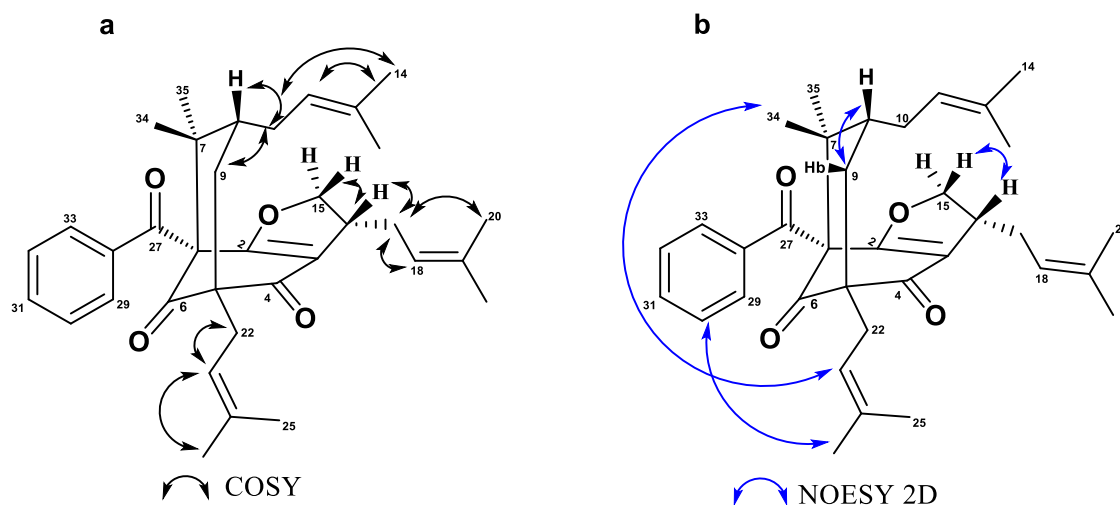
Figura 112- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para a formação do ciclo 3-(2-metilprop-1-en-1-il) -2,3- furano



Não menos importante, as correlações dos prótons metilênicos em δ_H 2,41 H-17 com δ_C 134,9 (C-19), δ_C 121,1 (C-18), δ_C 79,0 (C-15), δ_C 40,6 (C-16), δ_C 26,1 (C-21) e δ_C 18,3 (C-20) mostram a formação atípica de um ciclo 3-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3-furano situado entre os carbonos 2 e 3 (Figura 112, Tabela 15 e Figura S 159).

Essas informações são confirmadas nos dados obtidos do COSY onde tem-se o acoplamento entre os sinais de difícil definição de H-16 em δ_H 3,08 ($J= 9,5; 4,5; 2,4$) com os hidrogênios metilênicos H-17 (δ_H 2,41, 2 H, hep. $J= 7,1$) e acoplamento cis com H-15b em δ_H 3,61 (t, $J= 9.5$); também ver-se os hidrogênios metilênicos δ_H 2,41 (H-17) acoplado com o metínico em δ_H 5,03 (H-18) e o metílico adjacente δ_H 1,58 (H-20), além dos demais acoplamentos entre os hidrogênios existentes entre as prenilas em C-8 e C-5 (Figura 113a). E as interações espaciais entre os hidrogênios, vistos através dos dados do NOESY-2D, favorece a conformação da estrutura (Figura 113b).

Figura 113- a-Correlações observadas no mapa de contorno COSY; b- Interações espaciais ($^1H \rightarrow ^1H$) observadas no NOESY-2D.



Fonte-autora

Para esse composto o deslocamento δ_C 43,7 relacionado ao carbono 8 bem como os sinais das metilas geminais em C-7 δ_C 24,8 (C-34, eq) e δ_C 16,2 (C-35, ax) são compatíveis para uma posição exo equatorial da prenila em C-7 favorecendo a conformação em cadeira na estrutura, dados totalmente de acordo com as regras de Grossman e Jacobs (Ciochina e Grossman, 2006; Grossman e Jacobs, 2000, Custa-Rubio, 2023). Todas as informações espectrais sugerem a formação de uma nova benzofenona com o esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona do tipo A sem precedentes, ficando, portanto, denominada como burlemarxione J.

Tabela 15- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) para burle Marxion J

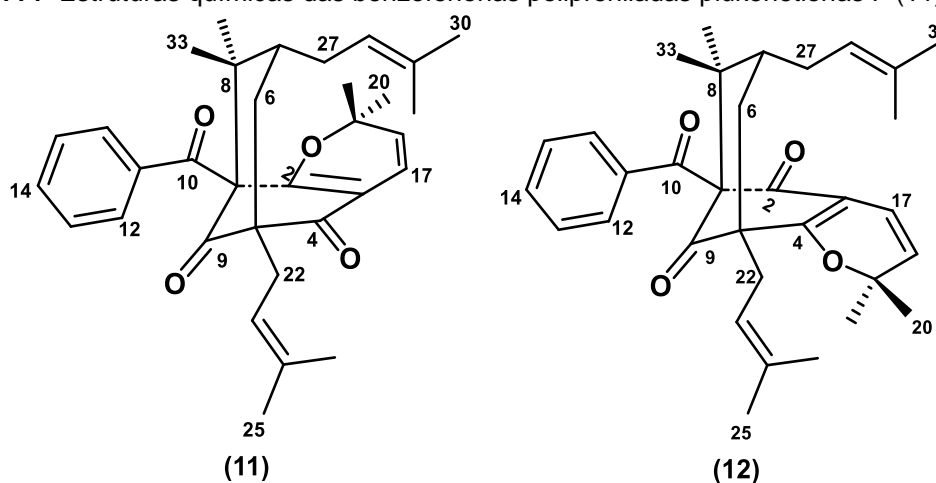
Posição	^1H	^{13}C	HMBC	COSY	NOESY 2D
1		70,9			
2		173,8			
3		121,24			
4		190,7			
5		65,9			
6		207,1			
7		47,8			
8	2,0 (1 H, m)	43,7	7,9,10,11,35		H-9b
9a	2,17 (dd, 1 H, $J=$ 13,5;4,4)	43,0	4,5,6,7,8,10,22	H-9b	
9b	1,41 (d, $J=$ 13,5)	43,0	4,5,6,7,8,10,22	H-9a, H-8	H-8
10a	2,08-2,05 (1 H, m)	28,5	9,11,12	H-11	
10b	1,53-1,52 (1 H, m)	28,5	9,11,12,13		
11	5,06-5,04 (1H, m)	123,4	13,14		
12		133,6			
13	1,45(3H, s)	18,2	11,12,14	H-11	
14	1,55 (3H, s)	26,2	11,12,13	H-10a, H-11	
15a	3,85 (1H, dd, $J=$ 4,4; 9,5)	79,0	2,3,17,16		
15b	3,61 (1H, t, $J=$ 9,5)	79,0	2,3,17,16		H-16
16	3,08 (quint. d. $J=$ 9,5; 4,5; 2,4)	40,6	4,2,17,18,27	H-15b, H-17	H-15b, H-17
17	2,41 (2H, m)	31,07	3,16,15,18,19,20,21	H-18, H-20	
18	5,04-5,00 (1H, m)	121,20	16,17,20,21		H-15a
19		134,9			
20	1,58 (3H, s)	18,3	18,19,21		H-18
21	1,47 (3H, s)	26,1	18,19,20		
22a	2,95 (1 H, dd, $J=$ 13,7; 7,0)	30,4	4,5,9,23,24,25,26	H-22b	
22b	2,68 (1 H, dd, $J=$ 13,7; 7,1)	30,4	4,5,9,23,24,25,26	H-23, H-22a	
23	5,56 1H,t. quint $J=$ 7,1; 4,3; 1,4)	121,1	5,22,25,26	H-22a,b, H- 25,26	H-29,33
24		134,8			
25	1,82 (3H,s)	18,7	23,24,26		
26	1,68 (3H,s)	26,6	23,24,25	H-23	H-30
27		193,0			
28		138,1			
29/33	7,95-7,93 (2H, m)	129,1	27,31	H-30,31,32	
30/32	7,07-7,05 (3H, m)	128,7	28,29		
31	7,07-7,05 (3H, m)	132,8	28		
34	1,57 (3H,s)	24,8	1,7,8,27,35		H-23
35	1,35 (3H,s)	16,2	1,7,8,34		

Gravado a 600 MHz para RMN de ^1H e 150 MHz para RMN de ^{13}C em C_6D_6

4.2.6 Identificação estrutural das plukenetionas F (11) e G (12)

As benzofenonas polipreniladas plukenetionas F (11) e G (12) (Figura 114), foram isoladas como resultado do isolamento por HPLC das frações 10-11_P7 e 10-11_P8. Ambas com fórmula molecular $C_{33}H_{40}O_4$ vistas a partir dos dados espectrais de RMN ^{13}C e 1H . As estruturas foram identificadas a partir das análises dos espectros de RMN de 1H , ^{13}C e mapas de contornos HSQC, HMBC e COSY (Dados presentes nas Figuras Suplementares 163-193).

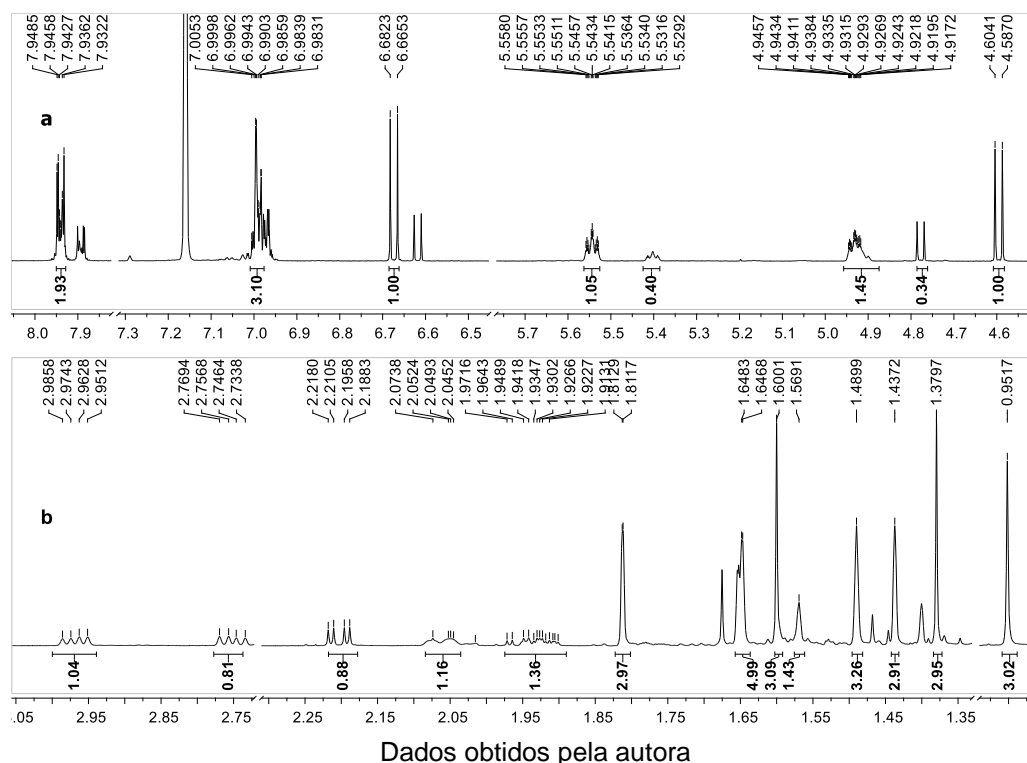
Figura 114- Estruturas químicas das benzofenonas polipreniladas plukenetionas F (11) e G (12)



Fonte-autora

Os dados espectrais de RMN para o composto 11 mostraram a presença de alguns sinais duplicados, na sua maioria, com variação de deslocamento, apresentando quase que a mesma intensidade. No entanto foi possível identificar a substância 11, como majoritária. No espectro de RMN 1H para o composto 11 existe sinais sobrepostos de hidrogênios aromáticos monossubstituídos integrando para 3 hidrogênios δ_H 6,98-7,0 (3 H, m) correspondentes as posições H-12,14,16 e δ_H 7,93-7,94 (2H, m) para as posições H-13 e 15 (Figura 115a, Tabela 16).

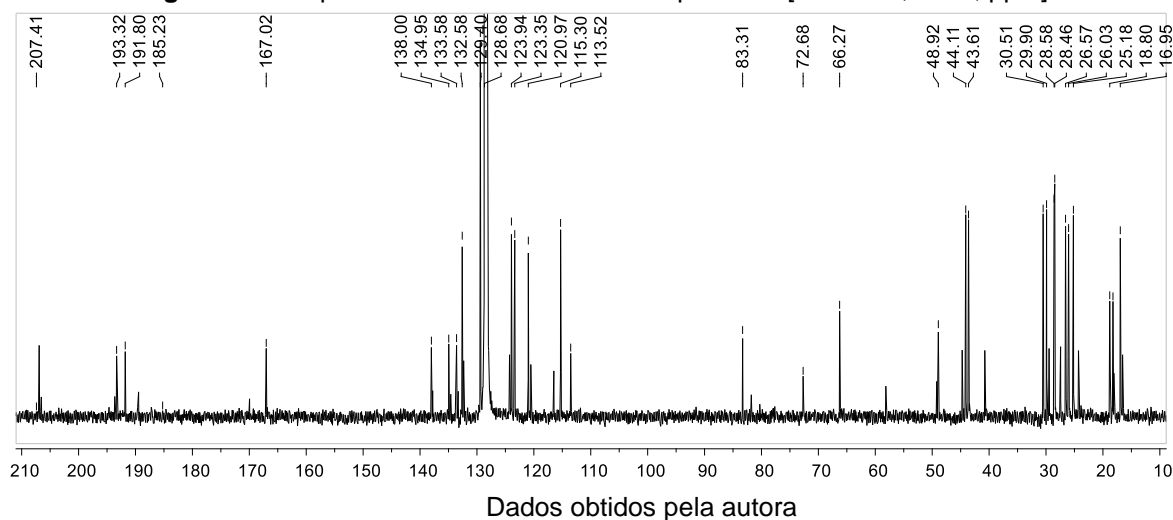
Figura 115- Expansões do espectro RMN ^1H do composto 11 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a-Região entre δ_{H} 8,6 – 4,50; b- Região entre δ_{H} 3,0- 0,30



É possível perceber na região de prótons metínicos dois dubletos acoplado entre si em δ_{H} 6,67 (1 H, d, $J = 10,2$ Hz) e δ_{H} 4,60 (1 H, d, $J = 10,2$ Hz) e multipletos na região δ_{H} 5,55 (1 H, m, H-23) e δ_{H} 4,94 (1H, m, H-28) (Figura 115a). Esses multipletos em conjunto com os sinais de metilas terminais δ_{H} 1,81 (3H,s,H-25), δ_{H} 1,64 (3 H, s, H-26), δ_{H} 1,49 (3 H, s, H-31) e δ_{H} 1,43 (3 H, s, H-30), instigam que existem dois grupos prenilas na estrutura. Sinais referentes a prótons metilênicos e outras metilas adicionais em δ_{H} 1,60 (3 H, s, H-32), δ_{H} 1,38 (3H, s, H-33), δ_{H} 0,95 (3 H, s, H-20) δ_{H} 0,38 (3 H, s, H-21) também são evidenciados (Figura 115b, Tabela 16).

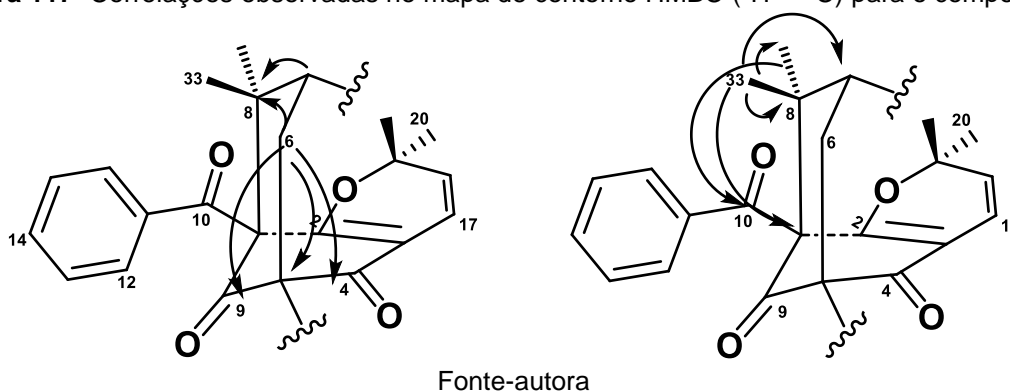
No espectro de RMN ^{13}C observa-se sinais referentes a carbonila não conjugada em δ_{C} 206,9 (C-9) e conjugadas δ_{C} 193,3 (C-10) e δ_{C} 191,8 (C-4). Há um sinal referente a carbono sp^2 oxigenado δ_{C} 167,0 (C-2) e sinais ao aromático em δ_{C} 132,6 (C-14), δ_{C} 129,4 (C-13,15) e δ_{C} 128,2 (C-12,16), característicos do esqueleto básico da benzofenona (Figura 116, tabela 16).

Figura 116- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 11 [150 MHz, C_6D_6 , ppm]



As correlações do mapa de contorno HMBC foram essenciais para a identificação do esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona. Como exemplo tem-se as correlações de δ_{H} 2,21 (H-6a) com δ_{C} 191,8 (C-4), δ_{C} 66,2 (C-5), δ_{C} 48,9 (C-8) e δ_{C} 206,9 (C-9), e as correlações dos hidrogênios gem-dimetil H-32 (δ_{H} 1,49) com δ_{C} 72,7 (C-1), δ_{C} 44,1 (C-7), δ_{C} 48,0 (C-8), e C-32 (δ_{C} 25,2) complementada pela correlação de H-33 em δ_{H} 1,60 com δ_{C} 193,3 (C-10), mostra a formação do esqueleto nonano e a posição do grupo benzoi em C-1 (Figura 117, Tabela 16, Figura S 179-177).

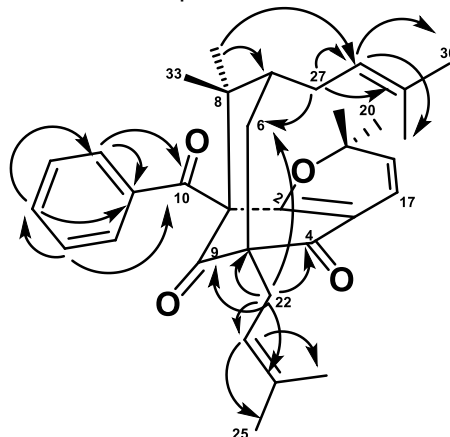
Figura 117- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 11



As posições das prenila foram atribuídas com base nas marcações do próton metilênico em δ_{H} 2,97 (H-22a) com δ_{C} 66,2 (C-5), δ_{C} 43,6 (C-6), δ_{C} 206,9 (C-9) e δ_{C} 191,8 (C-4) para o grupo posicionado no carbono C-5 e δ_{H} 2,08-2,04 (H-27a) com δ_{C} 43,6 (C-6), e δ_{H} 1,60 (C-32) com C-7 e C-28 para o grupo prenila em C-7. Além disso, as demais correlações existentes entre os prótons aromáticos, justificam as

posições atribuídas na porção do grupo benzóil (Figura 118, Tabela 16, Figura S 177-179).

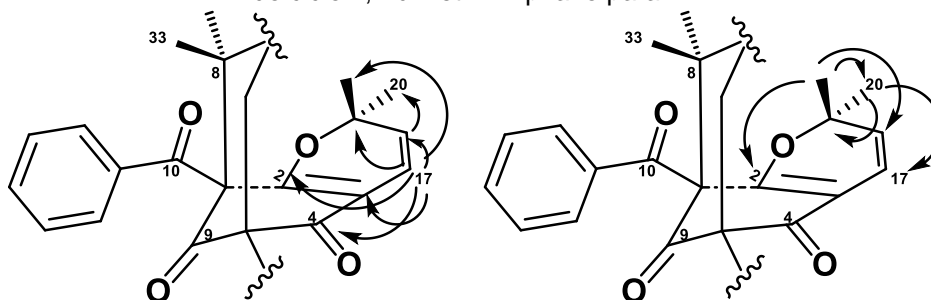
Figura 118- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 11



Fonte-autora

A formação do ciclo 2,2-dimetil-2H-pirano presente na estrutura foi constatada pelas correlações dos hidrogênios metínicos em δ_{H} 6,67 (H-18) e δ_{H} 4,60 (H-17), onde correlacionam-se com os carbonos sp^2 oxigenado em δ_{C} 167,0 (C-2), δ_{C} 113,6 (C-3), δ_{C} 83,3 (C-19) e com os carbonos metílicos geminais δ_{C} 28,4 (C-21) e δ_{C} 29,9 (C-20), sendo que os hidrogênios dessas mesmas metilas também possuem correlações com os carbonos do ciclo 2,2-dimetil-2H-pirano formado entre C-3 e C-2 (Figura 119, Tabela 16, Figura S 178 e S 180).

Figura 119- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) mostrando a formação do ciclo 2,2-dimetil-2H-pirano para 11

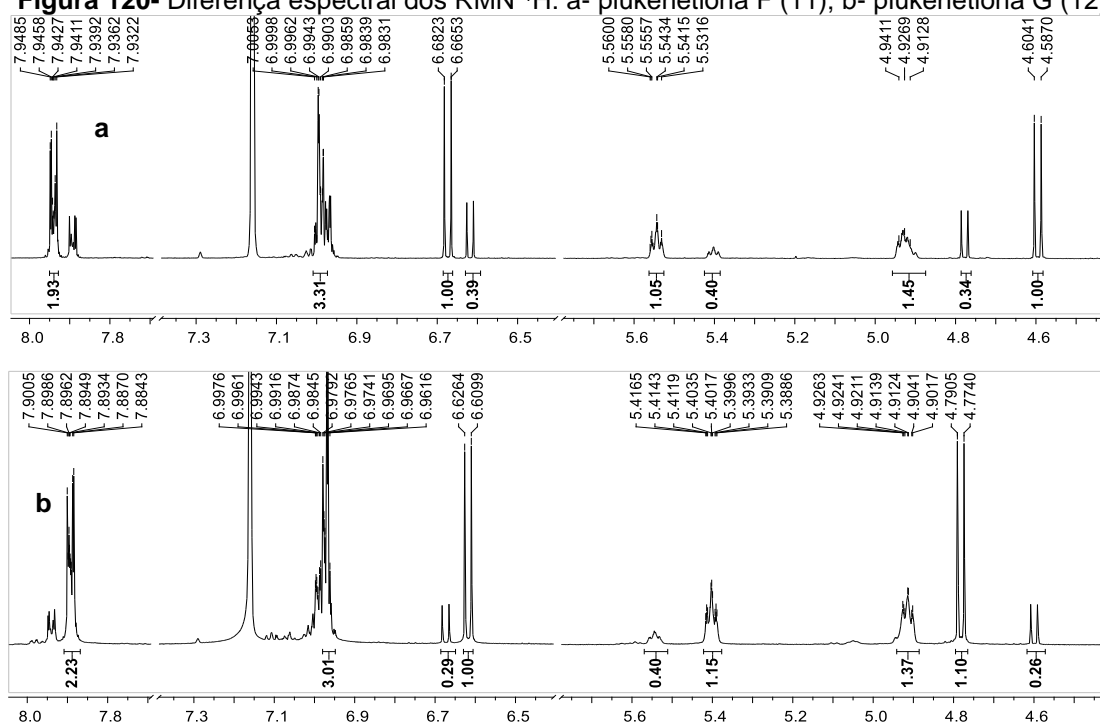


Fonte-autora

O composto 12, também foi identificado como majoritário a partir da fração 10-11_P7 e 10-11_P7. Os espectros de ^1H , ^{13}C , HSQC e HMBC sugerem uma

pequena mistura com o composto 11, percebidas principalmente a partir dos espectros de RMN ^1H (Figura 120).

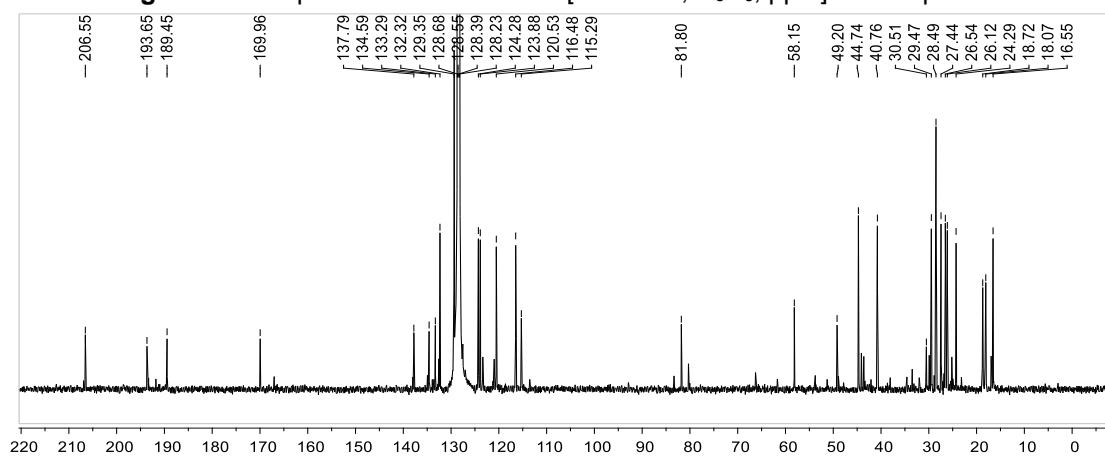
Figura 120- Diferença espectral dos RMN ^1H : a- plukenetiona F (11); b- plukenetiona G (12)



Dados obtidos pela autora

No espectro de RMN ^{13}C para o composto 12 (Figura 121), observa-se sinais referentes a carbonila não conjugada em δ_c 206,5 (C-9) e conjugadas δ_c 193,6 (C-10) e δ_c 189,4 (C-2). Há um sinal referente a carbono sp^2 oxigenado δ_c 169,9 (C-4) e sinais ao aromático em δ_c 132,3 (C-14), δ_c 128,2 (C-13,15) e δ_c 129,3 (C-12,16).

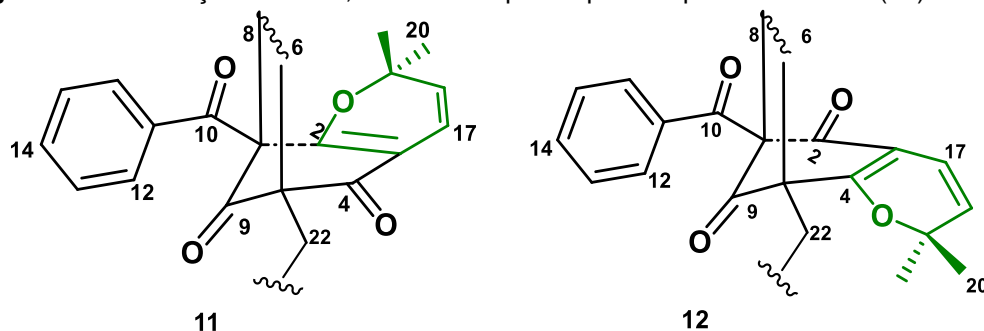
Figura 121- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 12



Dados obtidos pela autora

As correlações presentes no mapa de contorno HMBC foram essenciais para distinguir mudança da posição do ciclo 2,2-dimetil-2H-pirano. No composto 11, ele é formado pelos carbonos C-2 e C-3, enquanto no composto 12, a ciclização ocorre nos carbonos C-3 e C-4 (Figura 122). Para distinguir a posição da ciclização, pode-se observar as correlações do HMBC dos prótons metilênicos H-22 com o carbono C-4, que possuem deslocamentos diferentes nas estruturas (Tabela 16).

Figura 122- Mudança do ciclo 2,2-dimetil-2H-pirano para as plukenetonas F (11) e G (12)



Fonte-autora

Os compostos 11 e 12, são pares regioisoméricos identificados pela primeira vez na espécie *C. burle-marxii* e seus dados espectrométricos foram estabelecidos com base em comparação aos dados desses mesmos compostos isolados de *Clusia plukenetti* (Henry *et al.*, 1999).

Tabela 16- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) para 11 e 12

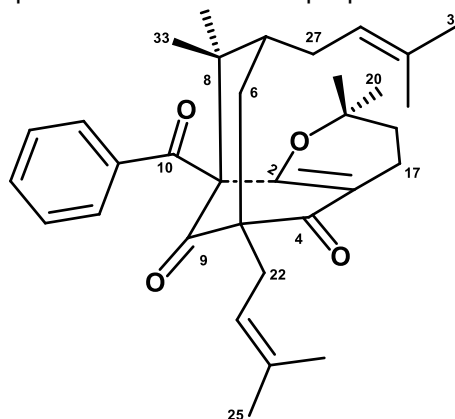
Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de plukenetione F (11)				Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de plukenetione G (12)				
N ^o	¹ H	¹³ C	HMBC	³ C*	¹ H	¹³ C	HMBC	¹³ C*
1		72,7		70,8		81,8		77,7
2		167,0		168,2		189,4		192,0
3		113,6		112,5		115,3		113,9
4		191,8		192,0		169,9		170,9
5		66,2		63,8		58,1		55,9
6a	2,21 (1H, dd, J = 4,4; 13,3)	43,6	4,5,6,8,9	40,9	1,95 (1H, dd, J = 13,4, 4,3)	40,7	4,5,6,8,9,22,27	39,6
6b	1,46 (dd, J = 13,3)	43,6	4,9	40,9	1,36 (1H, dd, J = 13,3, 7,5)	40,7		39,6
7	1,97-1,90, m	44,1	8,27, 28,32	48,5	1,77 (1H, m)	44,7	32	48,2
8		48,9		50,0		49,2		50,0
9		206,9		207,5		206,5		206,8
10		193,3		193,2		193,6		193,3
11		138,0		136,6		137,7		136,6
12,16	6,98-7,0 (3 H, m)	128,2	10,11	128,5	7,90-7,88 (2H, m)	129,3	10,14	128,2
13,15	7,93-7,94 (2H, m)	129,4	10,14	128,0	6,99-6,95 (3 H, ov)	128,2	11,12,16	127,9
14	6,98-7,0 (3 H, m)	132,6	11,12,16	132,2	6,99-6,95 (3 H, ov)	132,3	11,12,16	132,0
17	6,67 (1 H, d, J = 10,2)	115,3	2,3,4,17,19,21	114,8	6,61(1 H, d, J = 9,9)	116,8	2,3,4,5,19,20,21	115,7
18	4,60 (1 H, d, J = 10,2)	123,9	1, 2,3,4,17,19,20	124,0	4,78 (1 H, d, J = 9,9)	124,2	2,3,4,5,19,20,21	124,2
19		83,3		83,4		81,8		82,5
20	0,95 (3 H, s)	29,9	2,17,18,19,21	30,4	1,08 (3H, s)	28,5	3,17,18,19,21	29,2
21	0,38 (3 H, s)	28,4	2, 17,18,19,20	28,3	1,15 (3H, s)	28,5	3,17,18,19,20	28,4
22a	2,97 (1 H, dd, J =13,8; 6,9)	30,5	4,5,6,9,23,24	30,0	2,69 (1H, dd, J = 14,1; 6,4)	29,5	3,4,5,6,9,24	30,2
22b	2,76 (1 H, dd, J =13,8; 7,5)	30,5	4,5,6,9,23,24	30,0	2,49 (1H, dd, J = 14,3; 7,5)	29,5	3,4,5,6,9,24	30,2
23	5,55- 5,52 (1 H, m)	120,9	22,25,26	119,5	5,40 (1H, m)	120,5	5,22,25,26	119,7
24		135,0		134,5		134,7		133,9
25	1,81 (3 H, s)	18,8	5,23,24,26	18,2	1,65 (6 H, s, ov)	18,7	5,23,24,26	18,2
26	1,64 (3 H, s)	26,5	5,23,24,25	26,0	1,65 (6 H, s, ov)	26,5	5,23,24,25	26,1
27a	2,08-2,04 (1 H, m)	28,6	6,28,29	29,7	2,04 (1H, dd, J = 14,0; 6,0)	27,4	6,7,8,29	29,9
27b	1,57 ov	28,6		29,7	1,54-1,52 ov	27,4		29,9
28	4,94-4,91 (1H, m)	123,4	30,31	124,8	4,91 (1H, m)	123,8	28,29,30,31	125,1
29		133,5		132,8		133,3		132,2
30	1,43 (3 H, s)	18,2	28,29,31	18,0	1,40 (3H, s)	18,0	7,28,29,31,32	18,20
31	1,49 (3 H, s)	26,0	7,8,28,29,30,32	25,8	1,55 (3H, s)	26,1	7,28,29,30,32	26,0
32	1,60 (3 H, s)	25,2	1,7,9,10,28,33	27,3	1,67 (3H, s)	24,3	1,7,8,33	26,8
33	1,38 (3 H, s)	16,9	1,7,8,32	23,5	1,31 (3H, s)	16,5	1,7,8,32	22,5

Gravado a 600 MHz para RMN de ¹H e 150 MHz para RMN de ¹³C em C₆D₆, ¹³C* = henry *et al.*, 1999

4.2.7 Identificação estrutural de hipersampsona T (13)

A benzofenona poliprenilada hipersampsona T (13), foi obtida como resultado do isolamento por HPLC da fração CBC6-15. Possui a fórmula molecular $C_{33}H_{40}O_4$ vistos a partir dos dados espectrais de RMN ^{13}C e 1H . A estrutura (Figura 123) foi identificada a partir das análises dos espectros de RMN de 1H , ^{13}C e mapas de contornos HSQC, HMBC (Dados presentes nas Figuras Suplementares S 197-207).

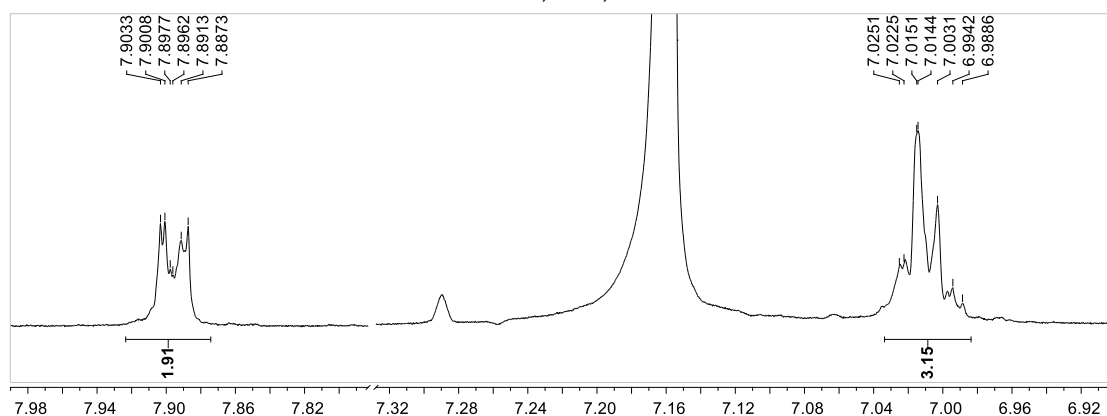
Figura 123- Estrutura química da benzofenona poliprenilada Hipersampsona T (13)



Fonte-autora

O espectro de RMN de 1H para o composto 13, apresentou dois multipletos em δ_H 7,00 (H-12,14,16) e δ_H 7,90 (H-13-15) com integração para três e dois hidrogênios respectivamente, sugerindo a presença de um anel aromático monosubstituído (Figura 124).

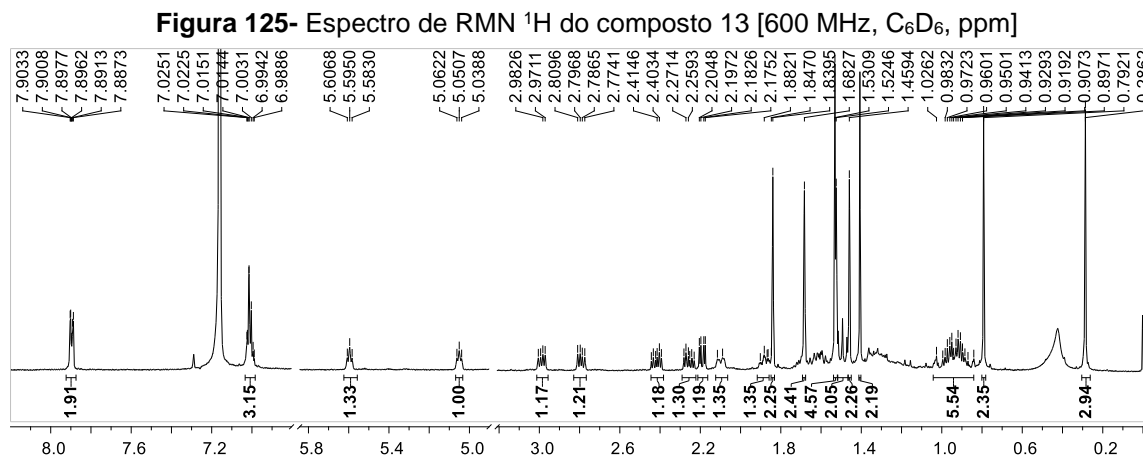
Figura 124- Expansão do espectro RMN 1H do composto 13 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a-Região entre δ_H 7,98-6,90



Dados obtidos pela autora

Foram observados dois multipletos referentes a prótons olefínicos em δ_H 5,05 (1H, t , $J = 7,5$ Hz; H-28) e δ_H 5,60 (1H, t , $J = 7,0$ Hz; H-23) que juntando com os demais sinais são característicos a metilas vinílicas em δ_H 1,84 (H-25), δ_H 1,68 (H-

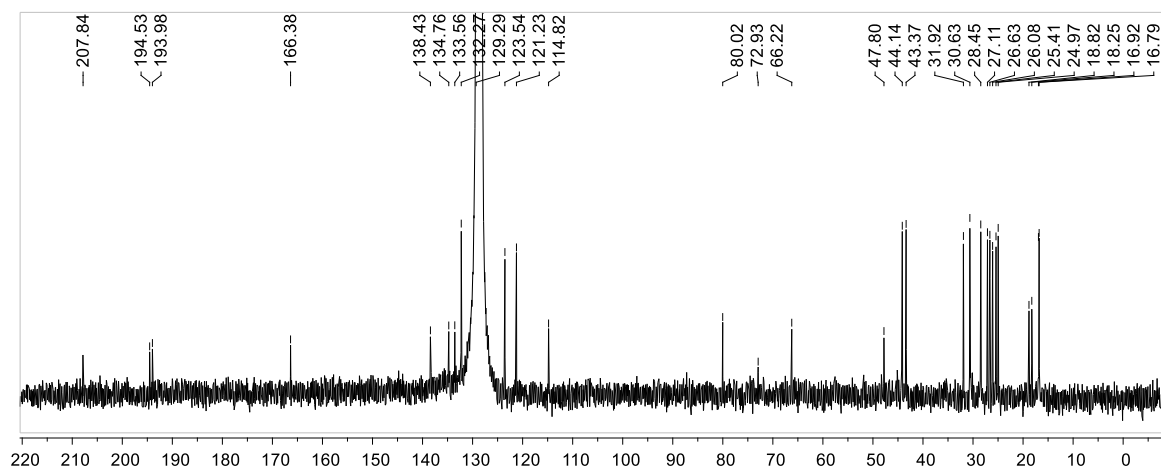
26), δ_H 1,49 (C-31) e δ_H 1,46 (C-30) indica a existência de dois grupos prenílicos na estrutura (Figura 125). A presença de sinais metilênicos nas regiões de δ_H 2,41 e 2,27 (H-17a,b) e numa região mais protegida em δ_H 0,94-0,81 (H-18), sugerem a ausência da ligação entre H-17 e H-18 presente nos compostos 11 e 12.



Dados obtidos pela autora

Assim como no composto 11, o espectro de RMN ^{13}C , apresentou dois sinais de carbonos carbonílicos conjugados em δ_C 194,5 (C-10) e δ_C 193,9 (C-4) e um carbono não conjugado em δ_C 207,8 (C-9) (Figura 126).

Figura 126- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13 [150 MHz, C_6D_6 , ppm]

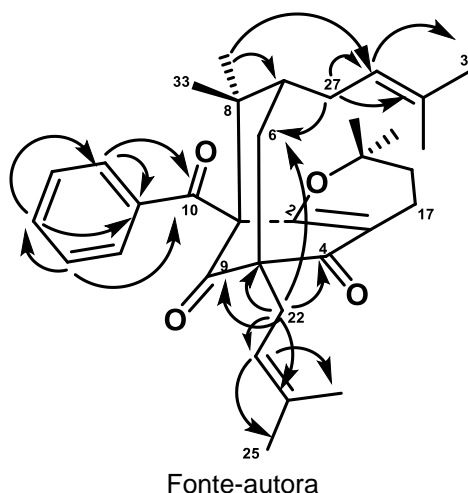


Dados obtidos pela autora

Através dos contornos existentes no HMBC foi possível atribuir os dois grupos prenílicos ligados a estrutura onde observou-se que as correlações dos sinais em δ_H 2,80 e δ_H 3,00 (H-22ab) com os carbonos δ_C 195,4 (C-4), δ_C 64,0 (C-5), δ_C 208,7 (C-

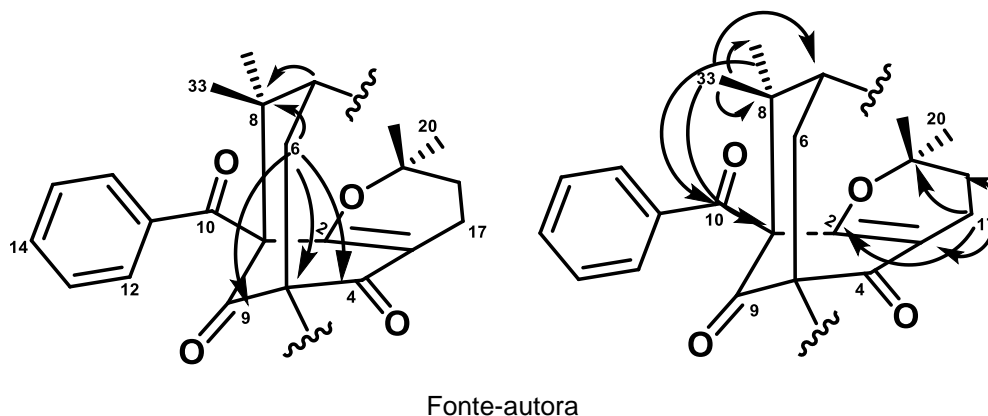
9), δ_c 121,2 (C-23) e δ_c 134,7 (C-24), certifica a posição do grupo prenila ligada ao C-5. O outro grupo prenila conectado ao C-7 foi confirmado pelos contornos de H-27a em δ_H 2,09 com δ_c 43,4 (C-6), δ_c 44,1 (C-7), δ_c 123,5 (C-28) e δ_c 133,6 (C-29) (Figura 127, Tabela 17, Figuras S 205-207).

Figura 127- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1H \rightarrow ^{13}C$) para o composto 13



Outras correlações importantes são as dos prótons metílicos H-32 e H-33 com os carbonos C-1 (δ_c 72,9); C-7 (δ_c 44,1) e C-8 (δ_c 47,8), em conjunto com as de H-6a,b (δ 2,15; 2,05) com os carbonos C-4 (δ_c 193,8); C-5 (66,2); C-7 (δ_c 44,1); C-8 (δ_c 47,8) e C-9 (δ_c 201,8), sugere, segundo CUESTA RUBIO *et al*, (2001) que o tipo de esqueleto também se trata do biciclo [3.3.1] nonano - 2,4,9-triona (Figura 128, Tabela 17, Figura S 209-210).

Figura 128- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1H \rightarrow ^{13}C$) para o composto 13



As correlações entre os hidrogênios metilênicos δ_H 2,27 e δ_H 2,40 (H-17a,b) com C-2 (δ_c 166,4), C-3 (δ_c 113,8), C-18 (δ_c 31,9) e C-19 (δ_c 80,0) e as correlações dos hidrogênios metílicos em δ_H 0,79 (H-20) e δ_H 0,28 (H-21) com os carbonos C-18

(δ_c 31,9) e C-19 (δ_c 80,0), mostram a formação de gem-dimetilpirano ligado aos carbonos C-2 e C-3. A formação é sustentada pelas correlações do hidrogênio metilênico em δ_H 2,80 (H-22) com o sp^2 oxigenado em δ_c 193,8 (C-4) (Figura 128, Tabela 17).

As comparações foram feitas com os dados de hipersampsona T, isolada a primeira vez das partes aéreas de *Hypericum sampsonii* (Tian *et al.*, 2016) e com os obtidos de *C. burle-marxii* isolados anteriormente por Ferraz, (2021) também isolada do extrato hexânico do caule.

Tabela 17- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de Hypersampsona T

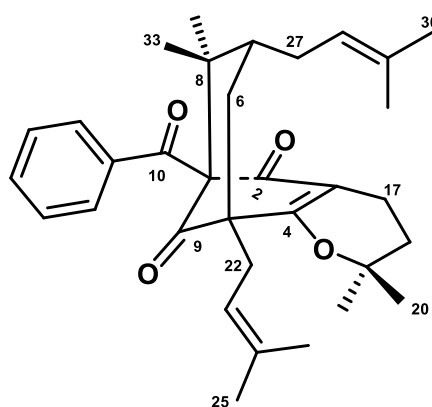
Posição	1H	^{13}C	HMBC	$^{13}C^*$
1		72,9		72,9
2		166,3		166,4
3		114,8		114,8
4		193,8		193,8
5		66,2		66,2
6b	2,19 (1H, dd $J= 4,5; 14,0$)	43,4	4, 5, 7, 8, 9	43,4
6a	1,49 (1H, t, $J= 14,0$)	43,4	4, 5, 7, 8, 9, 27	-
7	1,88 (1 H, m)	44,1		44,1
8		47,8		47,8
9		207,8		207,8
10		194,5		194,5
11		138,4		138,4
12/16	7,00 (3H, m)	128,3	11	128,3
13/15	7,90 (2H, m)	129,2	10, 14	129,2
14	7,00 (3H, m)	132,2	11	132,3
17a	2,41 (1H, dd, $J= 6,0; 7,0$)	16,8	2, 3,8,10,18, 19	16,8
17b	2,25 (1H,dd $J= 6,0; 7,0$)	16,8	2, 3,8,10,18, 19	-
18a,b	0,94 -0,81 m	31,9	19, 20, 21	31,9
19		80,0		80,0
20	0,79 (3H, s)	27,1	18, 19, 21	27,1
21	0,28 (3H, s)	25,5	18, 19, 20	25,5
22a	3,00 (dd, 7,0; 14,0)	30,6	4, 5, 9, 23, 24	30,6
22b	2,80 (dd, 7,5; 14,0)	30,6	4, 5, 9, 23, 24	
23	5,60 (1H, tl $J= 7,0$)	121,2	25	121,2
24		134,7		134,7
25	1,84 (3H, s)	18,8	23, 24, 26	18,8
26	1,68 (3H, s)	26,5	23, 24, 25	26,5
27a	2,11-2,07 (m, 1H)	28,5	6,7,28,29	28,5
27b	1,57 (m)			
28	5,05 (1H, tl $J= 7,5$)	123,5	30, 31	123,5
29		133,6		133,6
30	1,46 (3H, s)	18,3	28, 29, 31	18,3
31	1,49 (3H, s)	26,1	29, 30	26,1
32	1,41 (3H, s)	16,9	1, 6, 7, 8, 33	16,9
33	1,52 (3H, s)	24,9	1, 7, 8, 32	24,9

Gravado a 600 MHz para RMN de 1H e 150 MHz para RMN de ^{13}C em C_6D_6 $^{13}C^*=$ Ferraz, (2021)

4.2.8 Identificação estrutural de Propolone A (14)

A benzofenona poliprenilada propolone A (14) foi obtida como resultado do isolamento por HPLC das frações CBC6-15 e CBC6-16. A substância (Figura 129) teve sua estrutura identificada a partir das análises dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , HMBC, HSQC obtidos em clorofórmio deuterado (CDCl_3). Dados presentes nas Figuras Suplementares S 211-221.

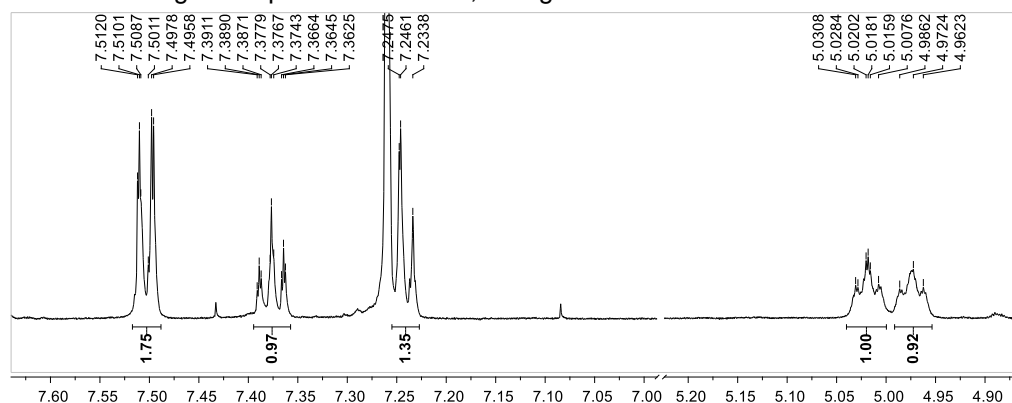
Figura 129- Estrutura química da benzofenona poliprenilada propolone A

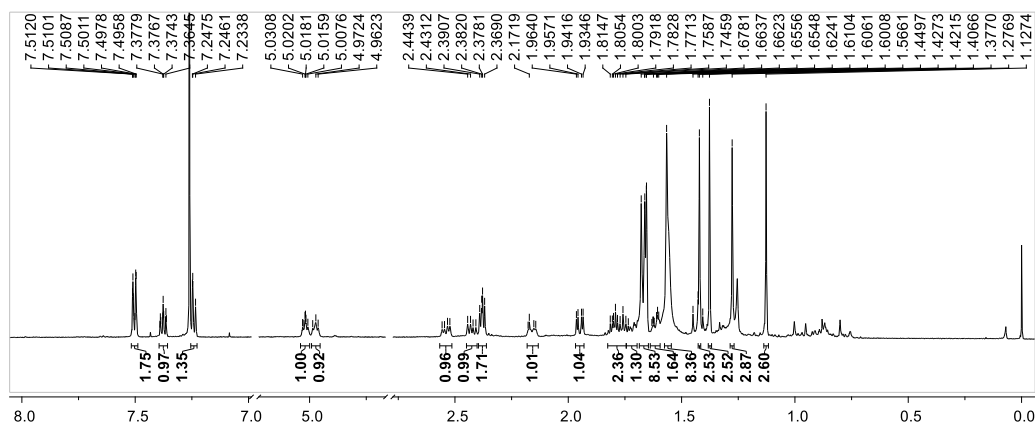


Fonte-autora

O espectro de RMN ^1H apresentou sinais característicos a anel aromático monossustituído em δ_{H} 7,50 (2H, dd, $J= 1,2; 7,3$ Hz; H-12,16); δ_{H} 7,23 (2H, m, H-13,15) e 7,37 (1H, tt, $J= 1,2; 5,2; 7,3$ Hz; H-14). Dois multipletos com integração para um hidrogênio cada em δ_{H} 5,02 (H-23) e δ_{H} 4,98 (H-28) de prótons olefínicos que junto com as metilas vinílicas em δ_{H} 1,68 (H-26); δ_{H} 1,66 (H-25); δ_{H} 1,67 (H-30); δ_{H} 1,56 (H-31), mostra a existência de dois grupos prenilicos na substância, assim como para os compostos anteriores.

Figura 130- Espectro de RMN ^1H do composto 14 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: a- região de aromático; b- região de prótons metílicos; c- região de metilênios e metílicos.

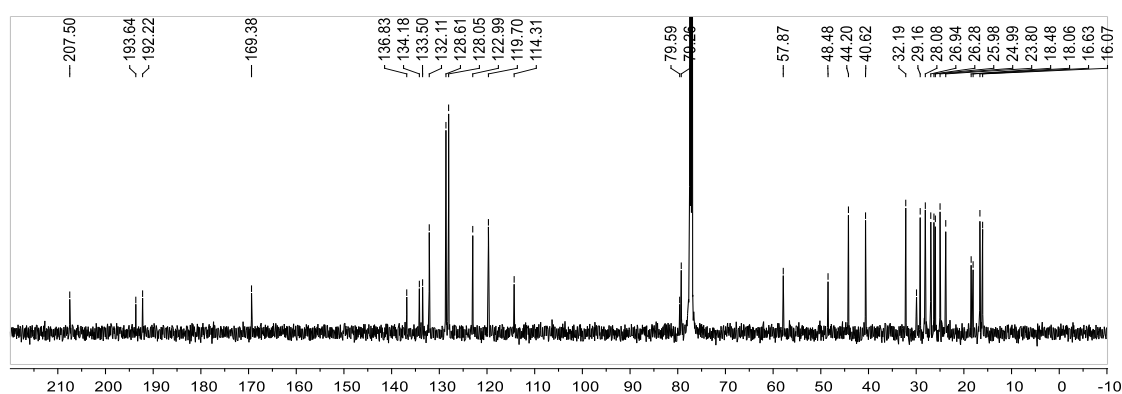




Dados obtidos pela autora

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 131) apresentou dois sinais de carbonos carbonílicos conjugados em δ_{C} 192,2 (C-2) e δ_{C} 193,4 (C-10) e um carbono não conjugado em δ_{C} 207,4 (C-9). Esses dados associados aos sinais de dupla endocíclica conjugada em δ_{C} 169,2 (C-4) e δ_{C} 114,3 (C-3) sugerem a presença do ciclo formado pelos carbonos C-1 (δ_{C} 79,3), C-2 (δ_{C} 192,2), C-3 (δ_{C} 114,3), C-4 (δ_{C} 169,4), C-5 (δ_{C} 57,8) e C-9 (δ_{C} 207,4). Os sinais referentes a carbono sp^2 em δ_{C} 122,7 (H-28) e δ_{C} 119,7 (C-23), enfatizam a presença de duas unidades prenilicas na substância. Além dos sinais referentes a um anel aromático monossustituído em δ_{C} 136,5 (C-11); δ_{C} 131,8 (C-14); δ_{C} 128,0 (C-13 e C -15) e δ_{C} 127,5 (C-12 e C-16) (Figura 131).

Figura 131- Espectro de RMN ^{13}C do composto 14 [150 MHz, C_6D_6 , ppm]



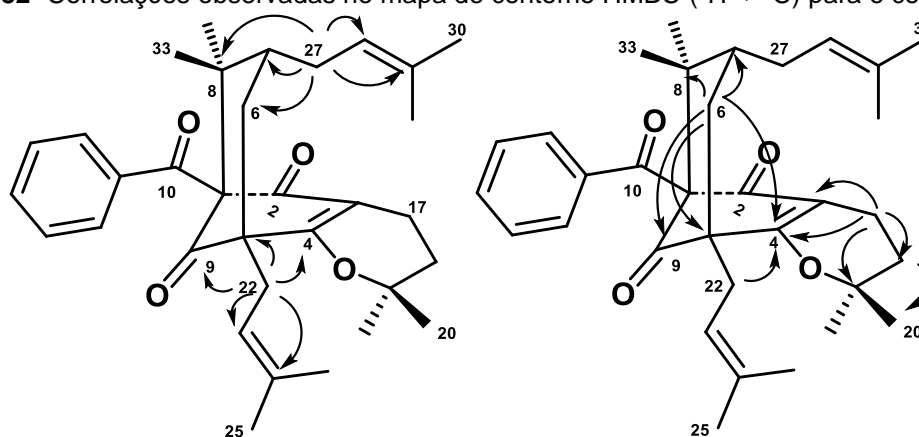
Dados obtidos pela autora

As correlações do HMBC, bem como os demais dados instigam que o composto 14 é similar ao 13: a posição dos grupos prenils foram confirmadas através das correlações dos hidrogênios H-22ab (δ_{H} 2,42; δ_{H} 2,54) com os carbonos

δ_c 207,4 (C-9), δ_c 169,4 (C-4), δ_c 134,2 (C-24), δ_c 119,7 (C-23) e δ_c 57,8 (C-5) e δ_c 40,6 (C-6) para a prenila ligada ao carbono C-5. Enquanto os sinais H-27ab (δ_H 2,16; δ_H 1,71) se correlacionam com δ_c 48,4 (C-8), 44,2 (C-7) e δ_c 40,6 (C-6) para a segunda prenila em C-7 (Figura 132, Tabela 18).

As correlações dos prótons metílicos H-32 (δ_H 1,13) e H-33 (δ_H 1,38) com os carbonos C-1 (δ_c 79,3); C-7 (δ_c 44,2) e C-8 (δ_c 48,4), junto com as correlações H-6a (δ_H 1,95) com δ_c 207,4 (C-9), δ_c 169,4 (C-4) δ_c 59,7 (C-5), δ_c 48,4 (C-8), δ_c 44,2 (C-7), δ_c 29,1 (C-22), mostram que a formação do esqueleto também se trata do biciclo [3.3.1] nonano- 2,4,9-triona, com o grupo benzoíla posicionado no carbono C-1 (Tabela 18).

Figura 132- Correlações observadas no mapa de contorno HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para o composto 14



Fonte-autora

A existência do anel gem-dimetilpirano para este composto é sugerida a partir da prenila que estaria em C-3, ciclizado com C-4, visto através das correlações de δ_H 2,38 (H-17a,b) com δ_c 169,4 (C-4), δ_c 114,3 (C-3), δ_c 79,2 (C-19), δ_c 32,2 (C-18) e dos prótons metilênicos δ_H 1,75-1,81 (H-18) com as metilas geminais δ_c 28,8 (C-20) e δ_c 24,9 (C-21). A formação é sustentada pelas correlações do hidrogênio metilênico em δ_H 2,42 (H-22) com o sp^2 oxigenado em δ_c 169,4 (C-4) (Figura 132, Tabela 18). A propolona A (14), é uma benzofenona poliprenilada bastante conhecida, já foi isolada das espécies *C. torresii* (frutos), *C. rosea* (resinas florais) e também *C. burlemarxii* seus dados anteriores foram usados para fim de comparação com os dados atuais (Ferraz *et al.*, 2021; Novais *et al.*, 2017).

Tabela 18- Dados de RMN (δ em ppm, J em Hz) de Propolona A (14)

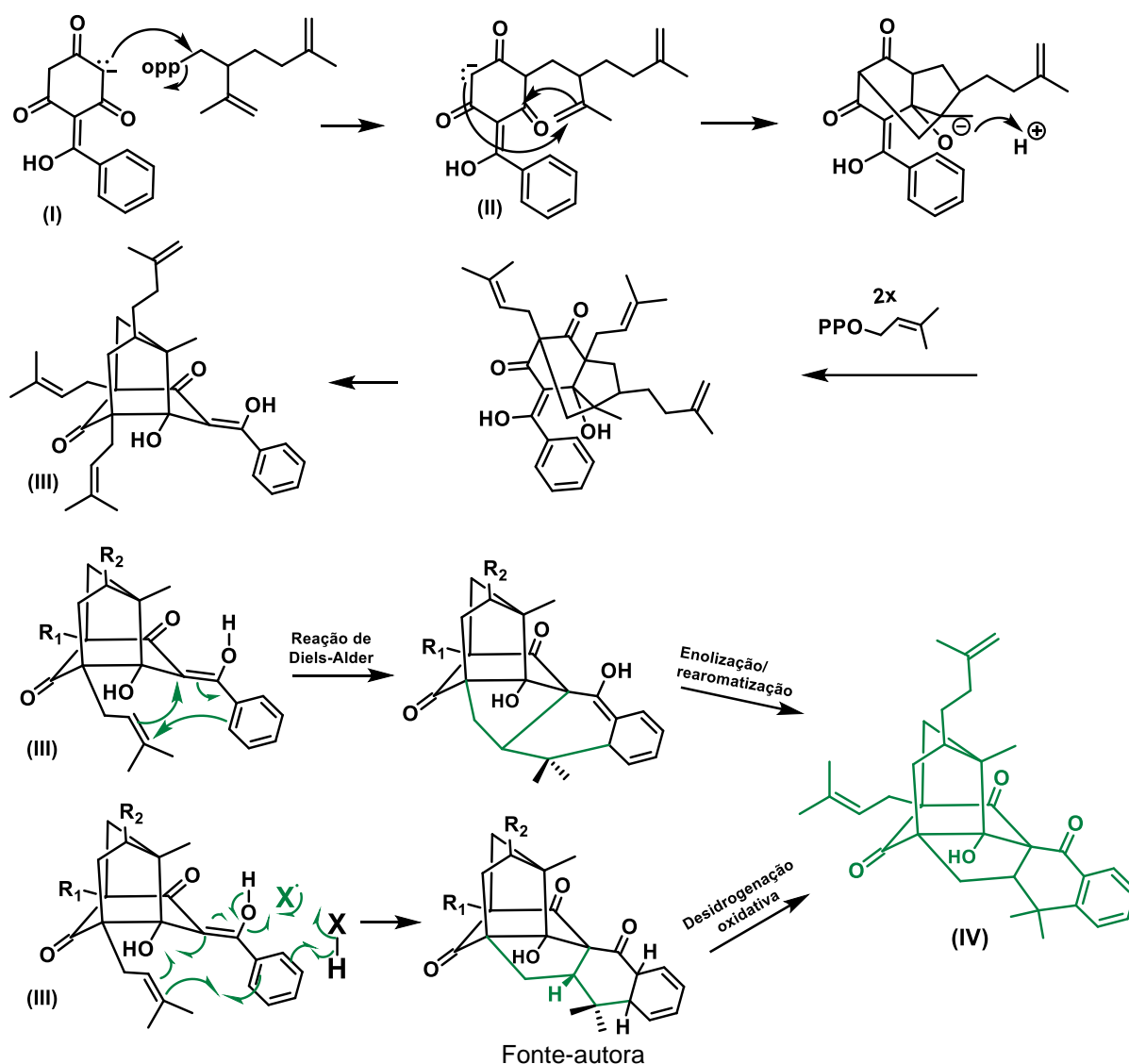
posição	^1H	^{13}C	HMBC	$^{13}\text{C}^*$
1		79,3		79,0
2		192,2		191,9
3		114,3		114,0
4		169,4		169,2
5		57,8		57,3
6a	1,95 (1H, dd $J= 3,5; 11,0$)	40,6	4, 5, 7,8, 9, 22	40,5
6b	1,42-1,45 (m)		4,9	-
7	1,60-1,62 (m)	44,2	1,8,27	43,9
8		48,4		48,2
9		207,4		207,2
10		193,4		193,4
11		136,8		136,5
12/16	7,50 (2H, dd, $J= 1,2; 7,3$)	128,5	13/15, 14	127,8
13/15	7,23-7,24 (2H, m)	128,0	11, 12/16	128,3
14	7,37 (1H, tt, $J= 1,2; 5,2; 7,3$)	132,1	11,13/15	131,8
17a,b	2,38 (2H, dd, $J= 5,0; 7,5$)	16,0	2,3,4,18, 19	16,4
18a,b	1,75-1,81 (2H, m)	32,2	3,17,19,20,21	31,9
19		79,2		79,3
20	1,42 (3H, s)	28,0	4,18,19	27,8
21	1,27 (3H, s)	24,9	18, 19,20	24,7
22a	2,42 (1H,dd, $J= 6,5; 14,4$)	29,1	4, 5, 6, 9, 23, 24	28,8
22b	2,54 (1H, dd, $J= 5,8; 12,0$)	29,1	4, 5, 9, 23, 24	-
23	5,02 (1H, tl $J= 5,0$)	119,7	25, 26	119,4
24		134,2		133,9
25	1,66 (s)	25,9	23, 24	26,0
26	1,68 (s)	18,4	23, 24	18,2
27a	2,16 (1H, m)	26,9	6, 7, 8, 28	26,7
27b	1,71 (1H,m)		6, 7, 28	
28	4,98 (1H, tl, $J= 5,0$)	122,9	31	122,7
29		133,5		133,3
30	1,67 (3H, s)	26,3	27, 28, 29	25,7
31	1,56 (3H, s)	18,0	27, 28, 29	18,0
32	1,13 (3H, s)	16,6	1, 7, 8, 33	15,8
33	1,38 (3H, s)	23,8	1, 7, 8, 32	23,5

Gravado a 600 MHz para RMN de ^1H e 150 MHz para RMN de ^{13}C em CDCl_3 $^{13}\text{C}^* = \text{Ferraz, (2021)}$

4.3 PROPOSTA DE BIOGÊNESE PARA A BURLEMARXIONA G E H

A possibilidade de biogênese para a burlemarxiona G, é similar a proposta para formação da burlemarxione F, onde uma reação de alquilação com lavandulil pirofosfato na benzofenona básica I, reage através da reação de ciclização intramolecular, no intermediário II para se formar a burlemarxione G (III) (esquema 1) (Ferraz *et al.*, 2020).

Esquema 1- Suposta via de biossíntese da burlemarxiona G e H



A burlemarxione H (IV) parece ser formado a partir da burlemarxione G através de reação intramolecular de cicloadição [4+2], seguida de uma reação de enolização (rearomatização), ou uma por reação de ciclização radicalar do grupo

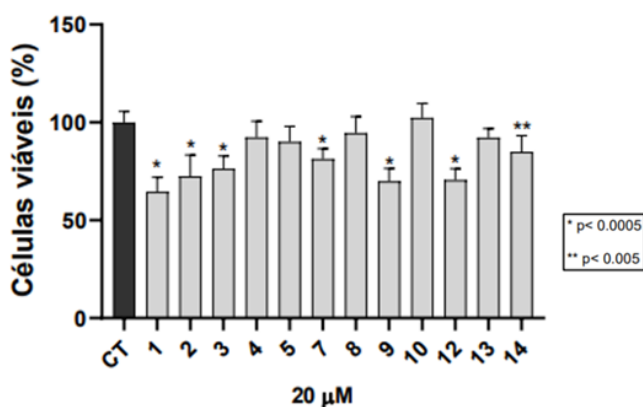
prenil em C-5 com C-1 e C-29, seguida de desidrogenação oxidativa (rearomatização). Reações biossintéticas semelhantes já foram sugeridas para benzofenonas polipreniladas enjauladas com esqueletos do tipo BPAP isoladas na espécie *C. burle-marxii* e no gênero *Garcinia* (Chen *et al.*, 2020; Ferraz *et al.*, 2020).

4.4 ATIVIDADE ANTI-GLIOMA EM CÉLULAS C-6

A atividade anti-glioma em células C-6 refere-se ao estudo e à avaliação do potencial terapêutico de substâncias ou tratamentos contra o glioma, um tipo de tumor cerebral maligno, utilizando a linha celular C-6 como modelo experimental. As são derivadas de gliomas de rato e amplamente utilizadas em pesquisas pré-clínicas devido à sua capacidade de simular aspectos relevantes dos gliomas humanos, como a rápida proliferação e a agressividade.

As benzofenonas polipreniladas isoladas foram testadas essa linha celular, onde após 24 horas de tratamento com esses compostos, às bulermaxionas H (1) e I (2), provenientes das folhas, demonstraram redução na viabilidade celular ao se comparar com o grupo controle, atingindo 35,5% e 27,6%, respectivamente. Não apenas isso, os compostos derivados do caule também exibiram notáveis efeitos. As burlemarxionas G (3), A (7) e D (9) reduziram a viabilidade celular em 23,7%, 18,7% e 30%, respectivamente. Destacam-se ainda as benzofenonas com o esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona: a plukenetiona G (12) alcançou uma redução de 29,44%, enquanto a propolona A (14) ainda contribuiu com uma redução significativa de 15% (Figura 133).

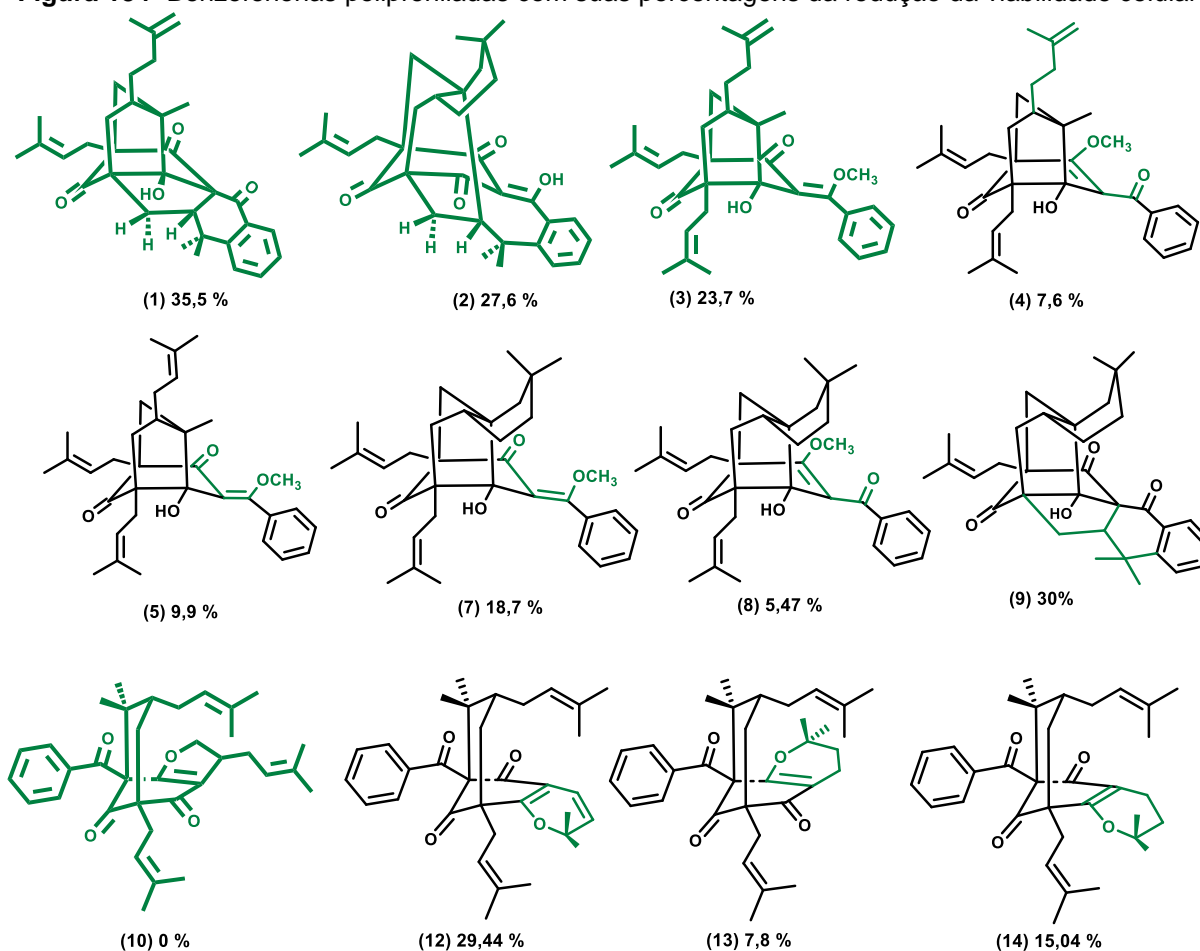
Figura 133- Análise da viabilidade celular avaliada pelo ensaio MTT na concentração de 20 μM por 24 horas



* Diferença estatística em relação ao grupo controle (CT)

Um fato curioso é que a burlemarxione G (3) e F (4) são um par tautomérico ceto-enol e a posição da porção enol influencia a atividade anti-glioma. Parece que para a burlemarxione G a porção enol colocada em C-27 aumenta a atividade antiglioma em comparação com a burlemarxione F, na qual a porção enol é colocada em C-2. Algo que é enfatizado quando se compara as burlemarxiones A (7) e B (8).

Figura 134- Benzofenonas polipreniladas com suas porcentagens da redução da viabilidade celular



Fonte-autora

Além disso, o nemorosonol (5), quando comparado com a burlemarxione G (3), não demonstrou atividade anti-glioma, sugerindo que a substituição da porção prenila por isopentenila na burlemarxione G influencia a atividade. Adicionalmente, ciclizações extras parecem aumentar a eficácia antiglioma, como evidenciado pela

burlemarxiona H (1), I (2) e D (9), que apresentam algumas das melhores atividades de inibição.

Para as benzofenonas com esqueleto biciclo [3.3.1] nonano-2,4,9-triona, a presença de uma dupla endocíclica na plukenetiona G (12), ausente na propolona A (14), resulta em uma diferença significativa na atividade. Estudos indicam que a ciclização do grupo hidroxilo com as cadeias laterais prenila ou geranila adjacentes aumenta a atividade contra linhas celulares tumorais, além de que a presença de insaturações também contribuem (Phang *et al.*, 2020).

Da mesma forma, a alteração da ciclização, observada na hipersampsona T (13), pode ter contribuído para a falta de atividade desta substância. Portanto, tanto a posição da porção enólica quanto a natureza e posição de substituintes específicos e ciclizações adicionais podem ser determinantes essenciais da atividade biológica dessas substâncias, destacando a importância da estrutura química na eficácia terapêutica (Phang *et al.*, 2020).

Estudos têm demonstrado que as benzofenonas polipreniladas possuem propriedades anticancerígenas promissoras. Alguns desses compostos já isoladas no gênero mostraram atividades citotóxicas significativas contra diversas linhagens celulares, incluindo GL-15 e KB (Ferraz *et al.*, 2019; Ferraz *et al.*, 2021a; Marques *et al.*, 2021; Ribeiro *et al.*, 2019). Por fim, esses achados reforçam o potencial dessas benzofenonas como agentes terapêuticos eficazes contra o glioma, sublinhando a necessidade de continuar a investigação visando o desenvolvimento de novos compostos anticancerígenos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, foi relatado o estudo fitoquímico do extrato hexânico do caule e das folhas da espécie *Clusia burle-marxii*, endêmica da Bahia, resultando no isolamento de 14 benzofenonas polipreniladas, com o ineditismo de quatro desses compostos na literatura: as burlemarxionas H (1) e I (2), isoladas das folhas, e as burlemarxionas G (3) e J (10) isoladas do caule.

Outros dez compostos foram isolados do caule: plukenetione F (11) e G (12) são regioisômeros, isolados separadamente são considerados novos na espécie. Os demais compostos: nemorosonol (5); isonemorosonol (6); burlemarxionas A, B, D e F (7, 8, 9); hipersampsona T (13) e propolona A (14) já foram identificados em estudos anteriores da espécie. Todos os compostos foram avaliados frente a células C-6. Notavelmente, todos os novos compostos demonstraram atividade antiglioma moderada, com reduções significativas na viabilidade celular. Dentre os compostos conhecidos, as burlemarxiones B (8), D (9) e propolona A (14) também se destacaram frente à atividade.

A descoberta de novas benzofenonas polipreniladas e a confirmação da presença de outras já conhecidas na espécie *Clusia burle-marxii* consolidam esses derivados de benzofenonas polipreniladas como compostos frequentemente presentes no gênero *Clusia*, além de sublinharem a necessidade contínua de investigar a biodiversidade para encontrar novas estruturas moleculares com propriedades farmacológicas relevantes. O estudo da espécie não apenas amplia nosso conhecimento sobre a diversidade de compostos naturais, mas também oferece perspectivas promissoras para o desenvolvimento de terapias contra o glioma e outras doenças.

6 REFERÊNCIAS

ALENCAR, Ana Cláudia; MARINHO, Lucas Cardoso. Flora das cangas da Serra dos Carajás, Pará, Brasil: Clusiaceae. **Rodriguesia**, [s. l.], v. 68, n. 3, p. 935–944, 2017.

ALENCAR, Ana Cláudia; TÖLKE, Elisabeth Dantas; MAYER, Juliana Lischka Sampaio. New perspectives on secretory structures in *Clusia* (Clusiaceae – Clusiod clade): Production of latex or resins? **Botany**, [s. l.], v. 98, n. 3, p. 161–172, 2020.

ANHOLETI, Maria Carolina *et al.* Chemosystematic aspects of polyisoprenylated benzophenones from the genus *Clusia*. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s. l.], v. 87, n. 1, p. 289–301, 2015.

ARAVIND, A. P. Anu; MENON, Lekshmi N.; RAMESHKUMAR, K. B. Structural diversity of secondary metabolites in *Garcinia* species. **Diversity of Garcinia species in the Western Ghats : Pythochemical Perspective**, [s. l.], n. November, p. 19–75, 2016.

AYALA-USMA, David A.; LOZANO-GUTIÉRREZ, Rafael E.; GONZÁLEZ ARANGO, Catalina. Wood anatomy of two species of the genus *Chrysochlamys* (Clusiaceae: Clusioideae: Clusieae) from the northern Andes of Colombia. **Heliyon**, [s. l.], v. 5, n. 7, 2019.

BAILÓN-MOSCOSO, Natalia *et al.* Phytochemical study and evaluation of cytotoxic and genotoxic properties of extracts from *Clusia latipes* leaves. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 44–49, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2015.08.014>.

BARILLAS, Wagner; BEERHUES, Ludger. 3-Hydroxybenzoate:coenzyme A ligase and 4-coumarate: Coenzyme A ligase from cultured cells of *Centaurium erythraea*. **Planta**, [s. l.], v. 202, n. 1, p. 112–116, 1997.

BEERHUES, Ludger. Benzophenone synthase from cultured cells of *Centaurium erythraea*. **FEBS Letters**, [s. l.], v. 383, n. 3, p. 264–266, 1996.

BEERHUES, Ludger; LIU, Benye. Biosynthesis of biphenyls and benzophenones - Evolution of benzoic acid-specific type III polyketide synthases in plants. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 70, n. 15–16, p. 1719–1727, 2009.

BITTRICH, Volker *et al.* *Clusia nitida*, a new species of *Clusia* (Clusiaceae) from the Brazilian Amazon. [s. l.], v. 100, n. May, p. 36–40, 2013.

BREAK, Mohammed Khaled Bin *et al.* Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis and DFT calculations of novel clusianone analogues as anticancer agents that downregulate β -tubulin and Cdk1/Cyclin B1. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1300, 2024.

CAMARGO, M. S. *et al.* Effects of nemorosone, isolated from the plant *Clusia rosea*, on the cell cycle and gene expression in MCF-7 BUS breast cancer cell lines. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 153–157, 2015.

CARMO, ROSELAINI M.; FRANCESCHINELLI, EDIVANI V. Polinização e biologia floral de *Clusia arrudae* Planchon & Triana (Clusiaceae) na Serra da Calçada, município de Brumadinho, MG. **Revista Brasileira de Botânica**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 351–360, 2002.

CARVALHO, Fernanda V. *et al.* Combination of a multiplatform metabolite profiling approach and chemometrics as a powerful strategy to identify bioactive metabolites in *Lepidium meyenii* (Peruvian maca). **Food Chemistry**, [s. l.], v. 364, 2021.

CASTRO, Aline Pereira *et al.* In vivo schistosomicidal activity of 7-epiclusianone and its quantification in the plasma of healthy and *Schistosoma mansoni* infected mice using UPLC-MS/MS. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 38, n. June 2017, p. 66–73, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.11.001>.

CHEN, Yu *et al.* Acylphloroglucinol Derivatives with a Tricyclo-[4.4.1.11,4] Dodecane Skeleton from *Garcinia bracteata* Fruits. **Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 85, n. 10, p. 6620–6625, 2020.

CHEN, Yu *et al.* Adamantyl and homoadamantyl derivatives from: *Garcinia multiflora* fruits. **RSC Advances**, [s. l.], v. 9, n. 22, p. 12291–12299, 2019.

CHRISTIAN, Omar E. *et al.* Prenylated benzophenone derivatives from *Clusia havetiodes* var. *stenocarpa*. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 23–25, 2001.

CIOCHINA, Roxana; GROSSMAN, Robert B. Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 106, n. 9, p. 3963–3986, 2006.

CRUZ, Frederico G.; TEIXEIRA, Josanaide S.R. Polyprenylated benzophenones with a tricyclo [4.3.1.13,8] undecane skeleton from *Clusia obdeltifolia*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 504–508, 2004.

CUESTA-RUBIO, Osmany *et al.* A review of nemorosone: Chemistry and biological properties. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 210, 2023.

CUESTA-RUBIO, O. *et al.* Aristophenones A and B. A new tautomeric pair of polyisoprenylated benzophenones from *Garcinia aristata*. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 64, n. 7, p. 973–975, 2001.

CUESTA-RUBIO, Osmany *et al.* Nemorosone, the major constituent of floral resins of *Clusia rosea*. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 279–283, 2001a.

CUESTA-RUBIO, Osmany; PICCINELLI, Anna Lisa; RASTRELLI, Luca. Chemistry and biological activity of polyisoprenylated benzophenone derivatives. **Studies in Natural Products Chemistry**, [s. l.], v. 32, n. PART L, p. 671–720, 2005. Disponível em: Acesso em: 6 jan. 2021.

DA SILVA LINS, Antônio C. *et al.* Chemical constituents and antioxidant activity from aerial parts of *Clusia paralicola* and *Vismia guianensis*. **Revista Virtual de Química**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 157–168, 2016.

DE OLIVEIRA, Cecilia M.A. *et al.* Floral resins of *Clusia* spp.: Chemical composition and biological function. **Tetrahedron Letters**, [s. l.], v. 37, n. 36, p. 6427–6430, 1996.

DE OLIVEIRA, Diêgo Madureira *et al.* The classical photoactivated drug 8-methoxypsoralen and related compounds are effective without UV light irradiation against glioma cells. **Neurochemistry International**, [s. l.], v. 99, p. 33–41, 2016.

DE OLIVEIRA, Cecilia M.A. *et al.* Two polyisoprenylated benzophenones from the floral resins of three *Clusia* species. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 50, n. 6, p. 1073–1079, 1999.

DELLE MONACHE, Franco; DELLE MONACHE, Giuliano; GACS-BAITZ, Eszter. Two polyisoprenylated ketones from *Clusia nemorosa*. **Phytochemistry**, [S.l.: s.n.], [s.d.].

DÍAZ-CARBALLO, David *et al.* 7-epi-nemorosone from *Clusia rosea* induces apoptosis, androgen receptor down-regulation and dysregulation of PSA levels in LNCaP prostate carcinoma cells. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 19, n. 14, p. 1298–1306, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2012.08.004>.

DÍAZ-CARBALLO, D. *et al.* Antiretroviral activity of two polyisoprenylated acylphloroglucinols, 7-epi-nemorosone and plukenetione A, isolated from Caribbean propolis. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 48, n. 10, p. 670–677, 2010.

DÍAZ-CARBALLO, David *et al.* The contribution of plukenetione A to the anti-tumoral activity of *Cuban propolis*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 16, n. 22, p. 9635–9643, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.019>.

DO NASCIMENTO, José E.; BITTRICH, Volker; DO AMARAL, Maria Do Carmo E. Two new species, new combinations, and synonymy of *clusia* from the Amazon. **Systematic Botany**, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 996–1003, 2016.

DOS SANTOS, Ismirna I.P. *et al.* Flavonoids, biphenyls and xanthenes from the genus *Clusia*: chemistry, biological activities and chemophenetics relevance. [S. l.]: **Taylor and Francis Ltd.**, 2024.

DUPRAT, Rodrigo C. *et al.* Laboratory evaluation of *Clusia fluminensis* extracts and their isolated compounds against *Dysdercus peruvianus* and *Oncopeltus fasciatus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 59–66, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2016.08.004>.

EYONG, Kenneth O.; KUETE, Victor; EFFERTH, Thomas. Quinones and Benzophenones from the Medicinal Plants of Africa. [S. l.]: **Elsevier** Inc., 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-405927-6.00010-2>.

FANKAM, A. G. *et al.* Cytotoxicity of the extracts and fractions from *Allanblackia gabonensis* (Clusiaceae) towards a panel of cancer cell lines. **South African Journal of Botany**, [s. l.], v. 111, p. 29–36, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sajb.2017.03.029>.

FENNER, Raquel *et al.* Plantas utilizadas na medicina popular brasileira com potencial atividade antifúngica. **Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 369–394, 2006.

FERRAZ, Caline Gomes. Benzofenonas, triterpenos e esteróides de *Clusia burle-marxii*. 2005. 139 f. Tese Doutorado PPGQ-UFBA, Salvador-Ba, 2005..

FERRAZ, Caline G. *et al.* Novel polyprenylated benzophenone derivatives from *Clusia burle-marxii*. **Fitoterapia**, [s. l.], n. August, p. 104760, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104760>.

FERRAZ, Caline G *et al.* Polyprenylated benzophenone derivatives from *Clusia burle-marxii* and their chemotaxonomic significance. **Biochemical Systematics and Ecology**, [s. l.], v. 94, n. October 2020, p. 104218, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bse.2020.104218>.

FERRAZ, Caline G. *et al.* Polyprenylated benzophenone derivatives with a novel tetracyclo[8.3.1.03,11.05,10]tetradecane core skeleton from *Clusia burle-marxii* exhibited cytotoxicity against GL-15 glioblastoma-derived human cell line. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 138, n. August, p. 104346, 2019a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104346>.

FERRAZ, Caline G. *et al.* Polyprenylated benzophenone derivatives with a novel tetracyclo[8.3.1.03,11.05,10]tetradecane core skeleton from *Clusia burle-marxii* exhibited cytotoxicity against GL-15 glioblastoma-derived human cell line. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 138, p. 104346, 2019b. Disponível em: Acesso em: 8 nov. 2020.

FRIÓN-HERRERA, Yahima *et al.* Chemosensitizing activity of Cuban propolis and nemorosone in doxorubicin resistant human colon carcinoma cells. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 136, n. May, p. 104173, 2019a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104173>.

FRIÓN-HERRERA, Yahima *et al.* Nemorosone inhibits the proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells. **Life Sciences**, [s. l.], v. 235, n. August, p. 116817, 2019b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116817>.

FROMENTIN, Yann *et al.* *Symphonia globulifera*, a widespread source of complex metabolites with potent biological activities. **Planta Medica**, [s. l.], v. 81, n. 2, p. 95–107, 2015.

GONZALEZ, J. GONZALES, Cuellar V. A benzophenone from the fruits of *Clusia ellipticifolia*. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 2088–2090, 1983.

GROSSMAN, Robert B.; JACOBS, Helen. On the structures of plukenetiones B, D, and E and their relationships to other polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols. **Tetrahedron Letters**, [s. l.], v. 41, n. 27, p. 5165–5169, 2000.

GUSTAFSON, Kirk R *et al.* THE GUTTIFERONES, HIY-inhibitory benzophenones from *Svmuhonia alobulifera*, w *livinastonei*, *Garcinia ovalifolia* and *Clusia rosea* Kirk. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 48, n. 10093–10102, p. 10, 1992.

HANSEN, Morten Bagge; NIELSEN, Erik; BERG, Kurt. Re-examination and further development of a precise and rapid dye method for measuring cell growth/cell kill *Journal of Immunological Methods*. [S. l.: s. n.], 1989.

HENRY, Geneive E. *et al.* Plukenetione A. An unusual adamantyl ketone from *Clusia plukenetii* (Guttiferae). **Tetrahedron Letters**, [s. l.], v. 37, n. 48, p. 8663–8666, 1996.

HENRY, Geneive E. *et al.* Prenylated benzophenone derivatives from caribbean *Clusia* species (Guttiferae). Plukenetiones B-G and xerophenone A. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 55, n. 6, p. 1581–1596, 1999.

HENRY, Geneive E *et al.* Xerophenones A and B . New Isoprenylated Derivatives of from *Clrsiuporflundiuna* (Guttiferae). [s. l.], v. 36, n. 26, p. 5–8, 1995.

HESS, B. Andes; SMENTEK, Lidia. Concerted, highly asynchronous, enzyme-catalyzed [4 + 2] cycloaddition in the biosynthesis of spinosyn A; Computational evidence. **Organic and Biomolecular Chemistry**, [s. l.], v. 10, n. 37, p. 7503–7509, 2012.

KAENNAKAM, Sutin *et al.* Garcowacinols A-J, cytotoxic polyprenylated benzoylphloroglucinol derivatives from the twigs of *Garcinia cowa*. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 209, 2023.

KUMAR, Satyanshu; SHARMA, Shelly; CHATTOPADHYAY, Sunil Kumar. The potential health benefit of polyisoprenylated benzophenones from *Garcinia* and related genera: Ethnobotanical and therapeutic importance. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 89, n. 1, p. 86–125, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2013.05.010>.

LAMARTINE-HANEMANN, Simone da Silva *et al.* A tetraprenylated benzophenone 7-epiclusianone induces cell cycle arrest at G1/S transition by modulating critical regulators of cell cycle in breast cancer cell lines. **Toxicology in Vitro**, [s. l.], v. 68, n. July, p. 104927, 2020.

LIAO, Yang *et al.* Hypersubones A and B, new polycyclic acylphloroglucinols with intriguing adamantane type cores from *Hypericum subsessile*. **Organic Letters**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 1172–1175, 2015.

LOKVAM, John *et al.* Two polyisoprenylated benzophenones from the trunk latex of *Clusia grandiflora* (Clusiaceae). **Phytochemistry**, [s. l.], v. 55, n. 1, p. 29–34, 2000.

MANGAS MARÍN, Raisa *et al.* Caracterización por cromatografía de gases/espectrometría de masas del extracto apolar de las hojas de *Clusia minor* L. **Latin American Journal of Pharmacy**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 747–751, 2008.

MARINHO, Lucas Cardoso; ENGELS, Mathias Erich. Considerações sobre a distribuição e morfologia de *Tovomita calophyllophylla* García-Villacorta & Hammel (Clusiaceae) no Brasil. **Hoehnea**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 1–7, 2019.

MARQUES, Edson de J. *et al.* Chemical constituents isolated from *Clusia criuva* subsp. *Criuva* and their chemophenetics significance. **Biochemical Systematics and Ecology**, [s. l.], v. 97, n. May, 2021.

MARTI, Guillaume *et al.* Antiplasmodial benzophenone derivatives from the root barks of *Symphonia globulifera* (Clusiaceae). **Phytochemistry**, [s. l.], v. 71, n. 8–9, p. 964–974, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.03.008>.

MARTI, Guillaume *et al.* Antiplasmodial benzophenones from the trunk latex of *Moronobea coccinea* (Clusiaceae). **Phytochemistry**, [s. l.], v. 70, n. 1, p. 75–85, 2009.

MCCANDLISH, L. E.; HANSON, J. C.; STOUT, G. H. The structures of two derivatives of bicyclo[3,3,1]nonane-2,4,9-trione. A natural product: clusianone, C₃₃H₄₂O₄, and trimethylated catechinic acid, C₁₈H₂₀O₆. **Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, [s. l.], v. 32, n. 6, p. 1793–1801, 1976.

MECHA, Miriam. An easy and fast way to obtain a high number of glial cells from rat cerebral tissue: A beginners approach. **Protocol Exchange**, [s. l.], 2011.

MELO, Anely Maciel de *et al.* *Garcinia brasiliensis* fruits and its by-products: Antioxidant activity, health effects and future food industry trends – A bibliometric review. **Trends in Food Science and Technology**, [s. l.], v. 112, n. March, p. 325–335, 2021.

MI MOON, Kyoung *et al.* Xanthone-related compounds as an anti-browning and antioxidant food additive. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 274, n. May 2018, p. 345–350, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.08.144>.

MONACHE, FRANCO DELLE; MONANCHE, Giuliano Delle; Pinheiro Moura Rogerio. Nemorosonol, a derivative of tricyclo-[4.3.1.0^{3,7}]-decane-7-hydroxy-2,9-dione *clusia nemorosa*. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 27, n. 7, p. 2305–2308, 1988.

MORITA, Hiroyuki; WONG, Chin Piow; ABE, Ikuro. How structural subtleties lead to molecular diversity for the type III polyketide synthases. **Journal of Biological**

Chemistry, [s. l.], v. 294, n. 41, p. 15121–15136, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.REV119.006129>.

NAGALINGAM, Sree; WAI-LING, Kok; TENG-JIN, Khoo. Structural Derivatization of Clusianone and *In Vitro* Cytotoxicity Evaluation Targeting Respiratory Carcinoma Cells. **Planta Medica Letters**, [s. l.], v. 3, n. 01, p. e10–e13, 2016a.

NAGALINGAM, Sree; WAI-LING, Kok; TENG-JIN, Khoo. Structural Derivatization of Clusianone and In Vitro Cytotoxicity Evaluation Targeting Respiratory Carcinoma Cells. **Planta Medica Letters**, [s. l.], v. 3, n. 01, p. e10–e13, 2016b.

NEWMAN, David J.; CRAGG, Gordon M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 79, n. 3, p. 629–661, 2016.

NEWMAN, David J.; CRAGG, Gordon M. **Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019**. [S. l.]: American Chemical Society, 2020.

NOLETO-DIAS, Clarice *et al.* A multiplex approach of MS, 1D-, and 2D-NMR metabolomics in plant ontogeny: A case study on *Clusia minor* L. organs (leaf, flower, fruit, and seed). **Phytochemical Analysis**, [s. l.], 2023.

NOVAIS, Celice *et al.* Crystal structure of two natural polyprenylated benzophenones from the Brazilian Cerrado, including a new natural product. **Chemical Data Collections**, [s. l.], v. 9–10, p. 24–34, 2017a.

NOVAIS, Celice *et al.* Crystal structure of two natural polyprenylated benzophenones from the Brazilian Cerrado, including a new natural product. **Chemical Data Collections**, [s. l.], v. 9–10, p. 24–34, 2017b.

ODILE THOISON, Dao Dinh Cuong, Anthony Gramain, Ange`le Chiaroni. Further rearranged prenylxanthenes and benzophenones from *Garcinia bracteata*. **Tetrahedron**, [s. l.], n. 8529–8535, 2005.

OLIVARES, Eduardo Martinez; GONZALEZ, Jaime Gonzalez; MONACHE, Franco Delle. Benzophenones from *Clusia ellipticifolia*. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 473–475, 1994.

PHANG, Yeelin *et al.* **Bicyclic polyprenylated acylphloroglucinols and their derivatives: structural modification, structure-activity relationship, biological activity and mechanism of action**. [S. l.]: Elsevier Masson s.r.l., 2020. Disponível em: Acesso em: 7 nov. 2020.

PICCINELLI, Anna Lisa *et al.* Structural revision of clusianone and 7-epi-clusianone and anti-HIV activity of polyisoprenylated benzophenones. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 61, n. 34, p. 8206–8211, 2005. Disponível em: Acesso em: 20 dez. 2020.

PORTO, André L.M. *et al.* Polyisoprenylated benzophenones from *Clusia* floral resins. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 55, n. 7, p. 755–768, 2000.

REIS, Felipe H.Z. *et al.* Clusianone, a naturally occurring nemorosone regioisomer, uncouples rat liver mitochondria and induces HepG2 cell death. **Chemico-Biological Interactions**, [s. l.], v. 212, n. 1, p. 20–29, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2014.01.015>.

RIBEIRO, Paulo R. *et al.* A new biphenyl and antimicrobial activity of extracts and compounds from *Clusia burlemarxii*. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 82, n. 8, p. 1237–1240, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2011.08.012>.

RIBEIRO, Paulo Roberto. Estudo fitoquímico e avaliação da atividade antimicrobiana das substâncias isoladas de *Clusia burlemarxii*. 2011. 145 f. Dissertação–UFBA, Salvador, 2011.

RIBEIRO, Paulo R.; FERRAZ, Caline G.; CRUZ, Frederico G. New steroid and other compounds from non-polar extracts of *Clusia burle-marxii* and their chemotaxonomic significance. **Biochemical Systematics and Ecology**, [s. l.], v. 82, n. November 2018, p. 31–34, 2019.

RUBIO, O. Cuesta *et al.* A polyisoprenylated benzophenone from *Cuban propolis*. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 62, n. 7, p. 1013–1015, 1999.

RUHFEL, Brad R. *et al.* Phylogeny of the *clusioid* clade (*Malpighiales*): Evidence from the plastid and mitochondrial genomes. **American Journal of Botany**, [s. l.], v. 98, n. 2, p. 306–325, 2011.

SANTA-CECÍLIA, Flávia V. *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory properties of 7-epiclusianone, a prenylated benzophenone from *Garcinia brasiliensis*. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 670, n. 1, p. 280–285, 2011.

SANTA-CECÍLIA, F. V. *et al.* Estudo farmacobotânico das folhas de *Garcinia brasiliensis* Mart. (Clusiaceae). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 397–404, 2013.

SEMWAL, Ruchi Badoni *et al.* A comprehensive scientific overview of *Garcinia cambogia*. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 102, p. 134–148, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2015.02.012>.

SIMPKINS, Nigel S. *et al.* Comparison of the cytotoxic effects of enantiopure PPAPs, including nemorosone and clusianone. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 22, n. 19, p. 6144–6147, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.08.023>.

TEIXEIRA, Josanaide S R *et al.* A New Biphenyl from. [s. l.], v. 17, n. 4, p. 812–815, 2006.

TEIXEIRA, Josanaide Sant Ana Ribeiro; CRUZ, Frederico Guaré. Polyisoprenylated benzophenone derivatives from *Clusia obdeltifolia*. **Tetrahedron Letters**, [s. l.], v. 46, n. 16, p. 2813–2816, 2005.

TRUSHEVA, Boryana *et al.* New polyisoprenylated benzophenones from Venezuelan propolis. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 75, n. 7–8, p. 683–689, 2004.

VÁSQUEZ, Silvia Patricia Flores; DE MENDONÇA, Maria Silvia; NODA, Sandra do Nascimento. Etnobotânica de plantas medicinais em comunidades ribeirinhas do município de Manacapuru, Amazonas, Brasil. **Acta Amazonica**, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 457–472, 2014.

WU, Shi Biao; LONG, Chunlin; KENNELLY, Edward J. Structural diversity and bioactivities of natural benzophenones. **Natural Product Reports**, [s. l.], v. 31, n. 9, p. 1158–1174, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/C4NP00027G>.

YANG, Xing Wei; GROSSMAN, Robert B.; XU, Gang. Research Progress of Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 118, n. 7, p. 3508–3558, 2018.

YANG, Xing Wei; YANG, Jing; XU, Gang. Skeleton reassignment of type c polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 80, n. 1, p. 108–113, 2017.

YOUN, Ui Joung *et al.* Bioactive polyprenylated benzophenone derivatives from the fruits extracts of *Garcinia xanthochymus*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 27, n. 16, p. 3760–3765, 2017.

APÊNDICE

1 MATERIAL SUPLEMENTAR DO CAPÍTULO 2

1.1 DADOS ESPECTRAIS ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DAS BENZOFENONAS POLIPRENILADAS OBTIDAS DAS FOLHAS

1.1.1 Composto 1

Figura Suplementar 1- Estrutura química da burlemarxiona H (1)

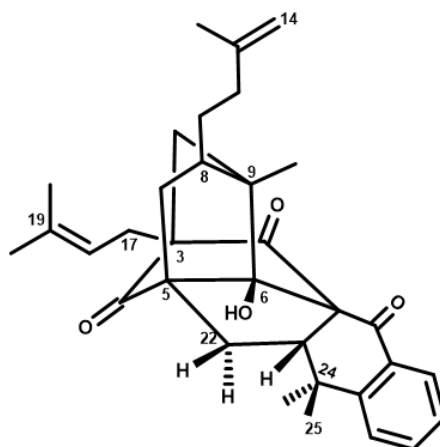


Figura Suplementar 2- Espectro de RMN ^1H para burlemarxiona H (1) [600 MHz, C_6D_6 , ppm]

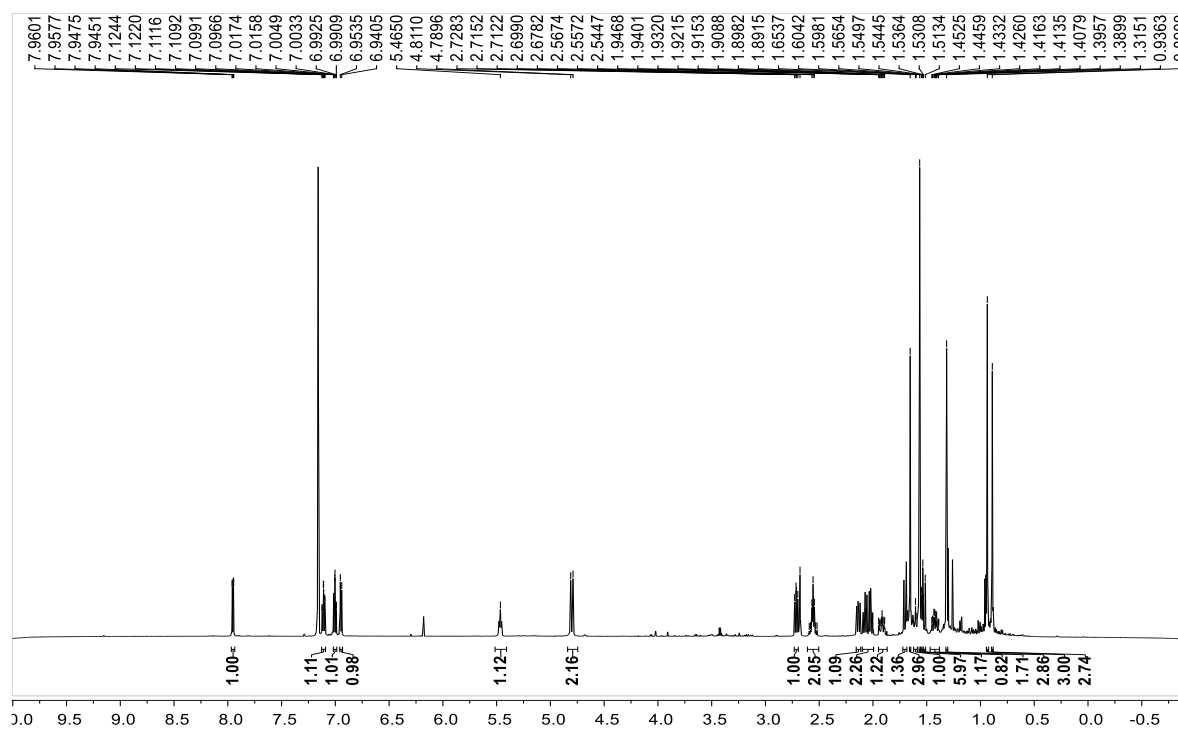


Figura Suplementar 3- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático para burlemarxione H (1)

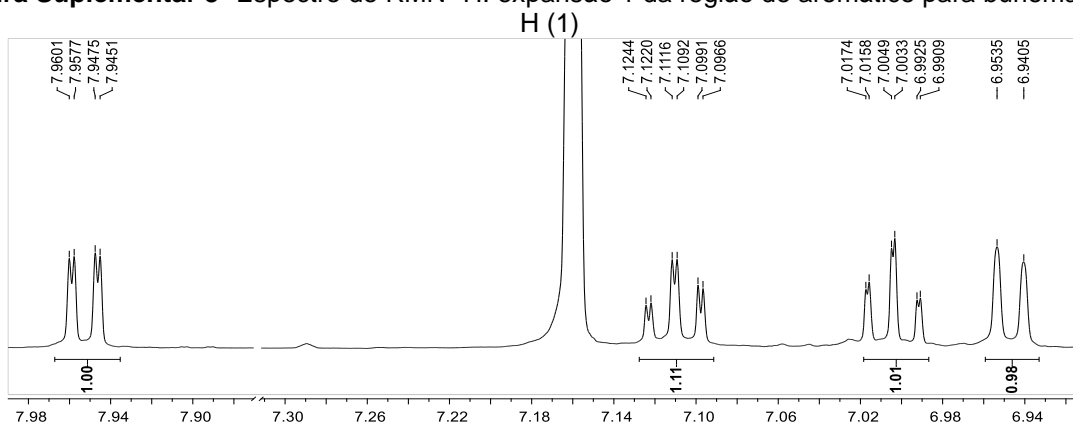


Figura Suplementar 4- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de prótons metínicos e metilênicos terminais para burlemarxione H (1)

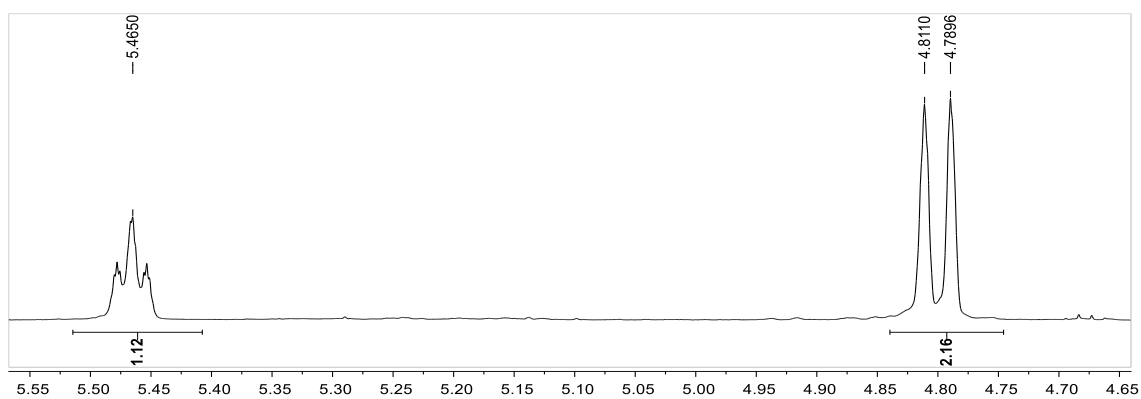


Figura Suplementar 5- Espectro de RMN ^1H : expansões 3 e 4 da região de prótons metilênicos e metílicos para burlemarxione H (1)

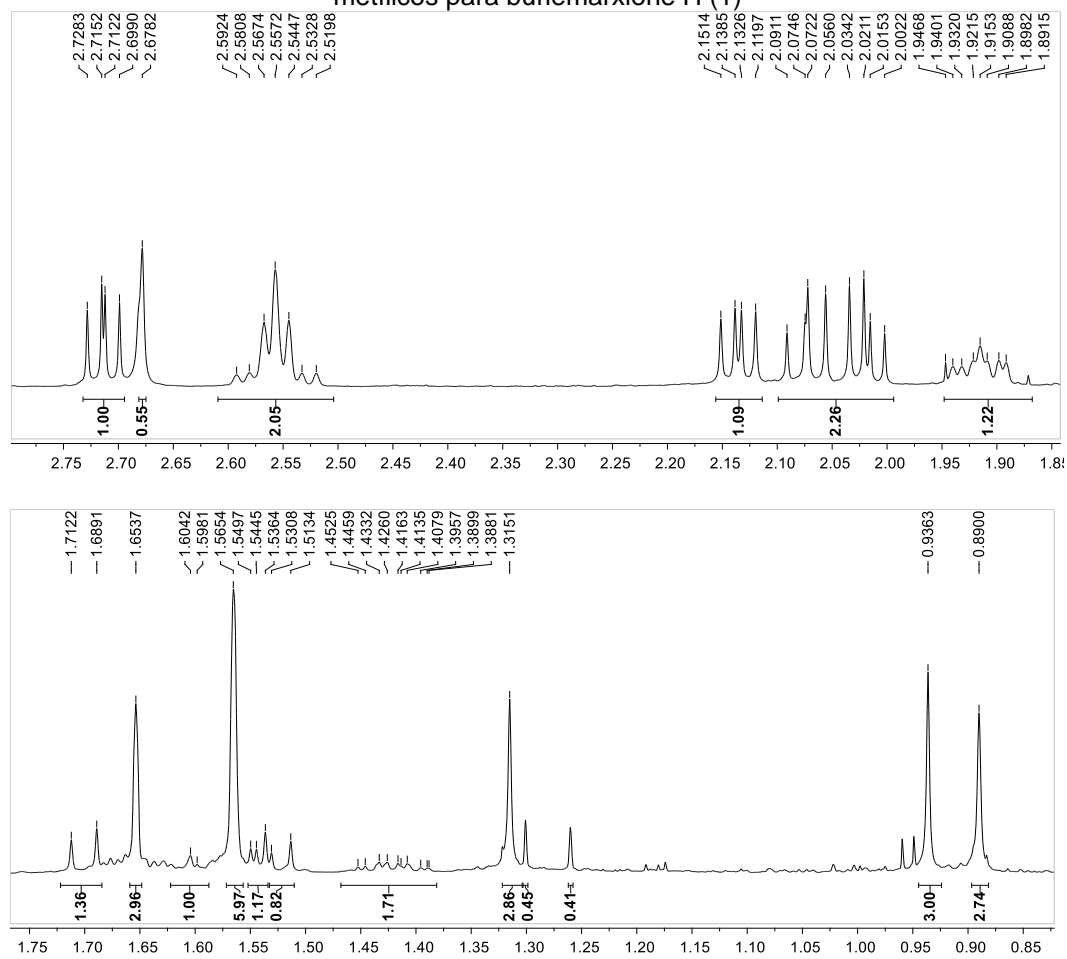


Figura Suplementar 6- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)

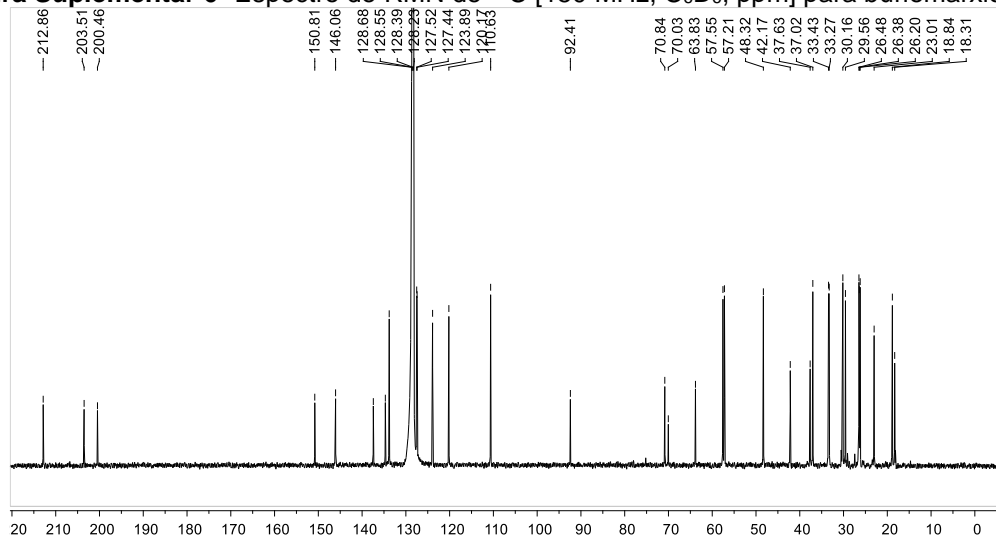


Figura Suplementar 7- Espectro de RMN de ^{13}C : expansão 1 da região de carbono sp^2 hidrogenado e não hidrogenado para burlemarxione H (1)

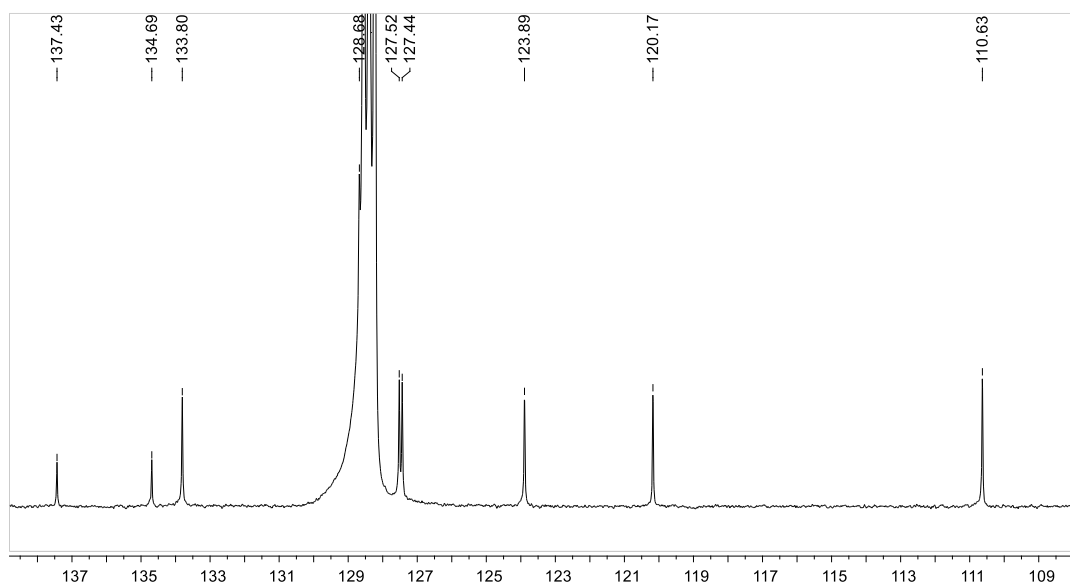


Figura Suplementar 8- Espectro de RMN de ^{13}C : expansão 2 da região de carbono quartenário, metilênicos, metínicos e metílicos para burlemarxione H (1)



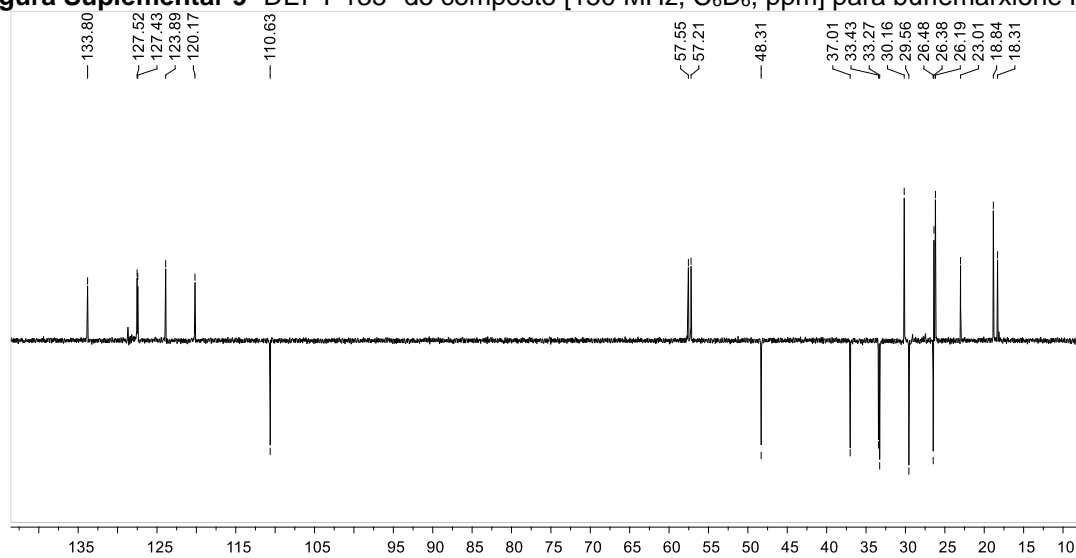
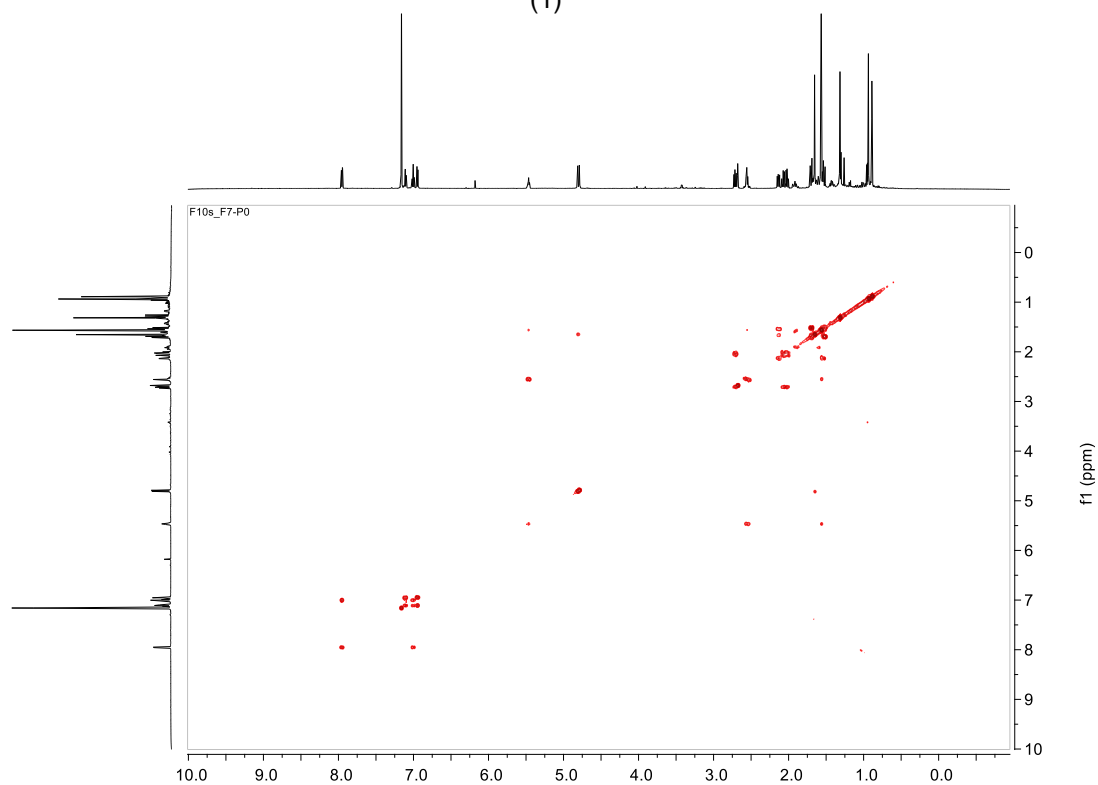
Figura Suplementar 9- DEPT 135° do composto [150 MHz, C₆D₆, ppm] para burlemarxione H (1)**Figura Suplementar 10-** Mapa de contorno COSY ¹H-¹H [600MHz, C₆D₆, ppm] para burlemarxione H (1)

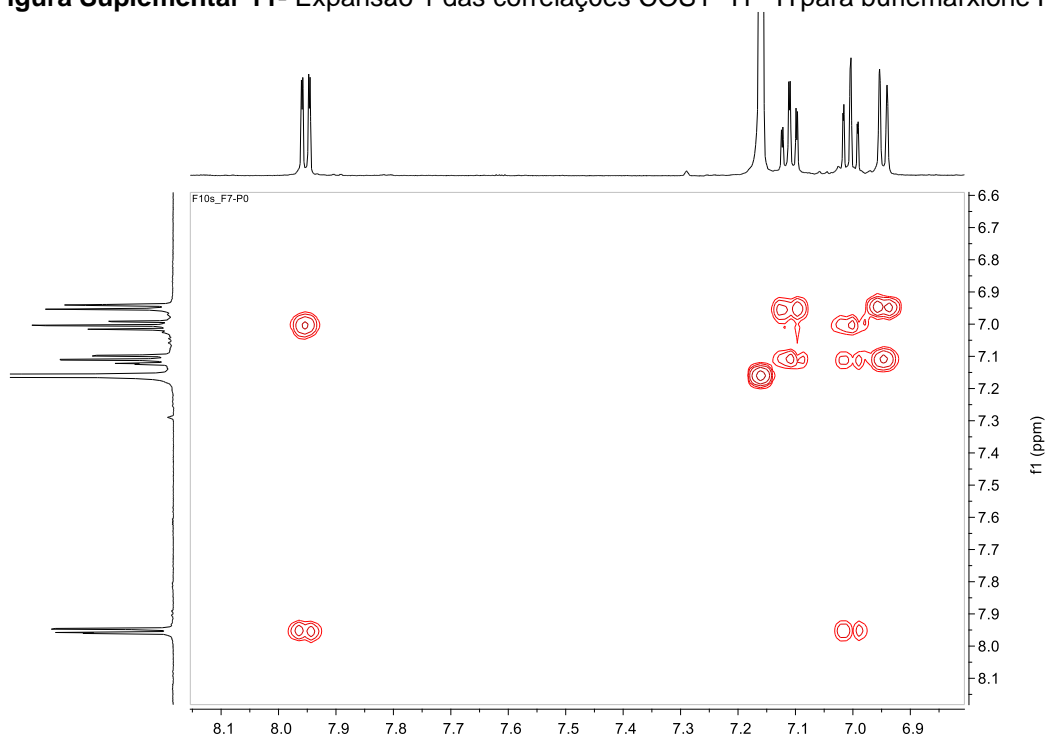
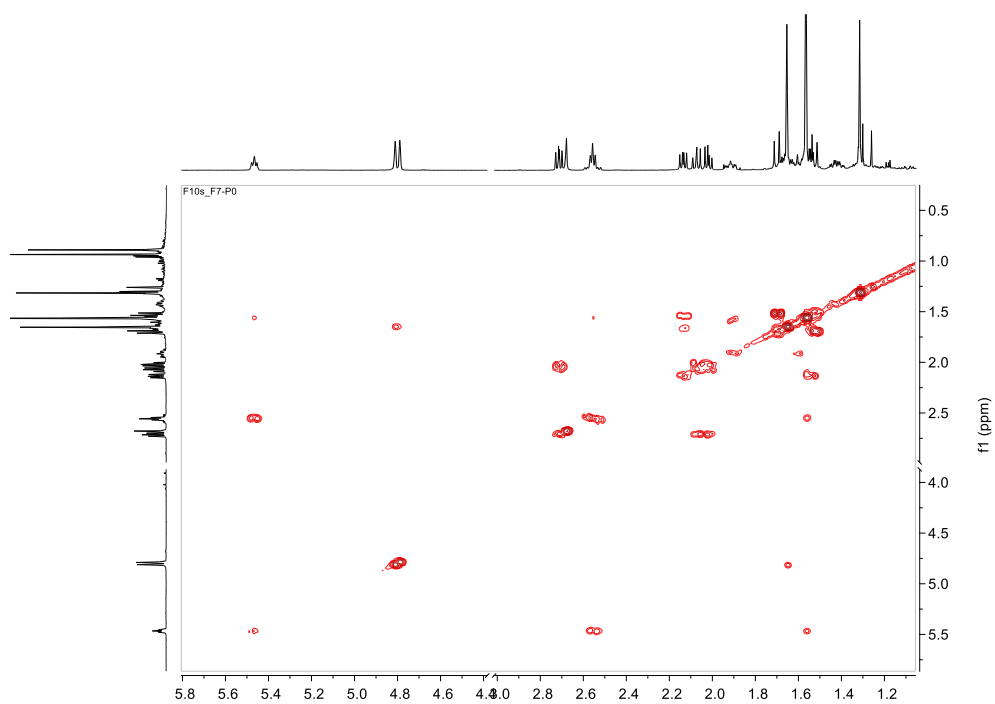
Figura Suplementar 11- Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H para burlemarxione H (1)**Figura Suplementar 12-** Expansão 2 das correlações COSY ^1H - ^1H para burlemarxione H (1)

Figura Suplementar 13- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)

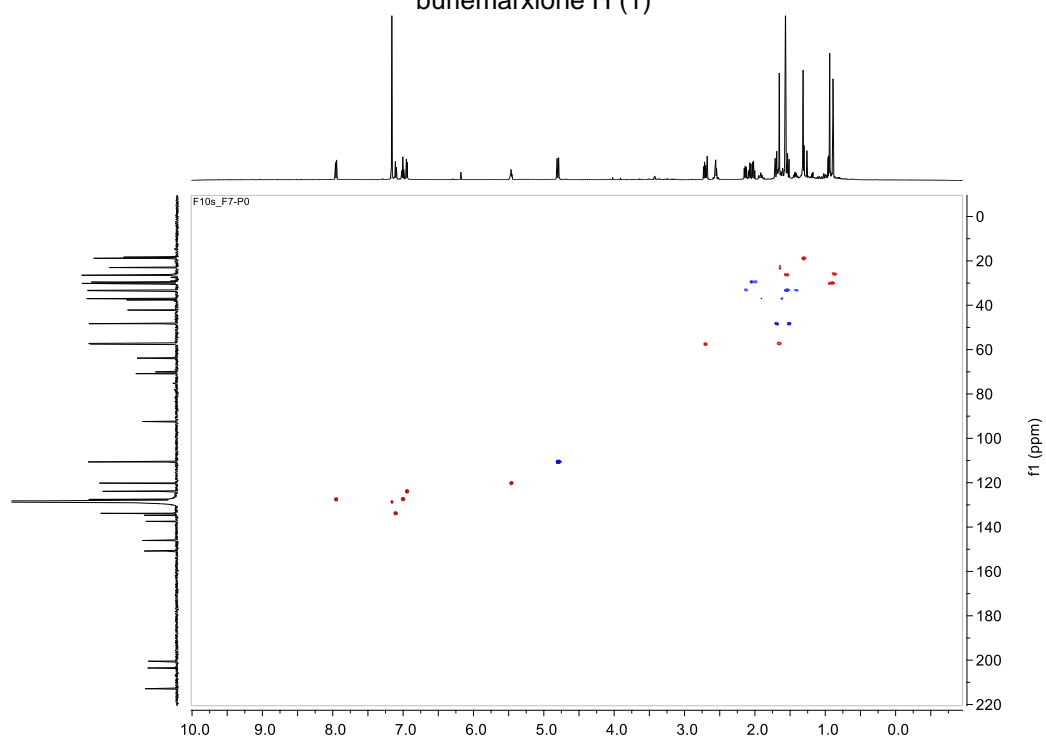


Figura Suplementar 14- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)

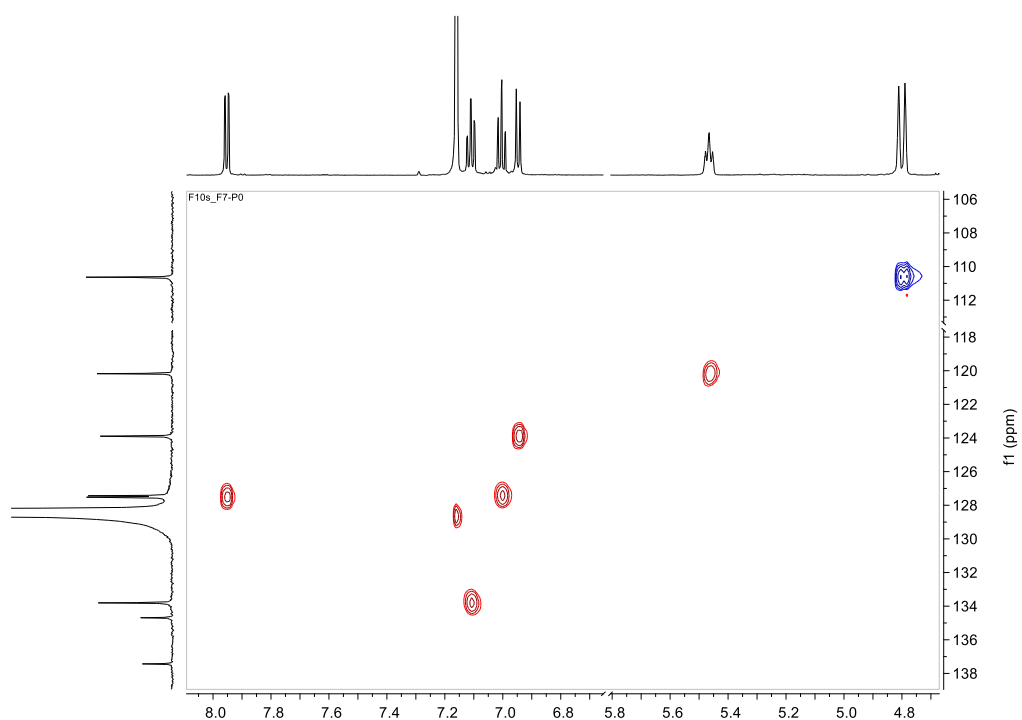


Figura Suplementar 15- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)

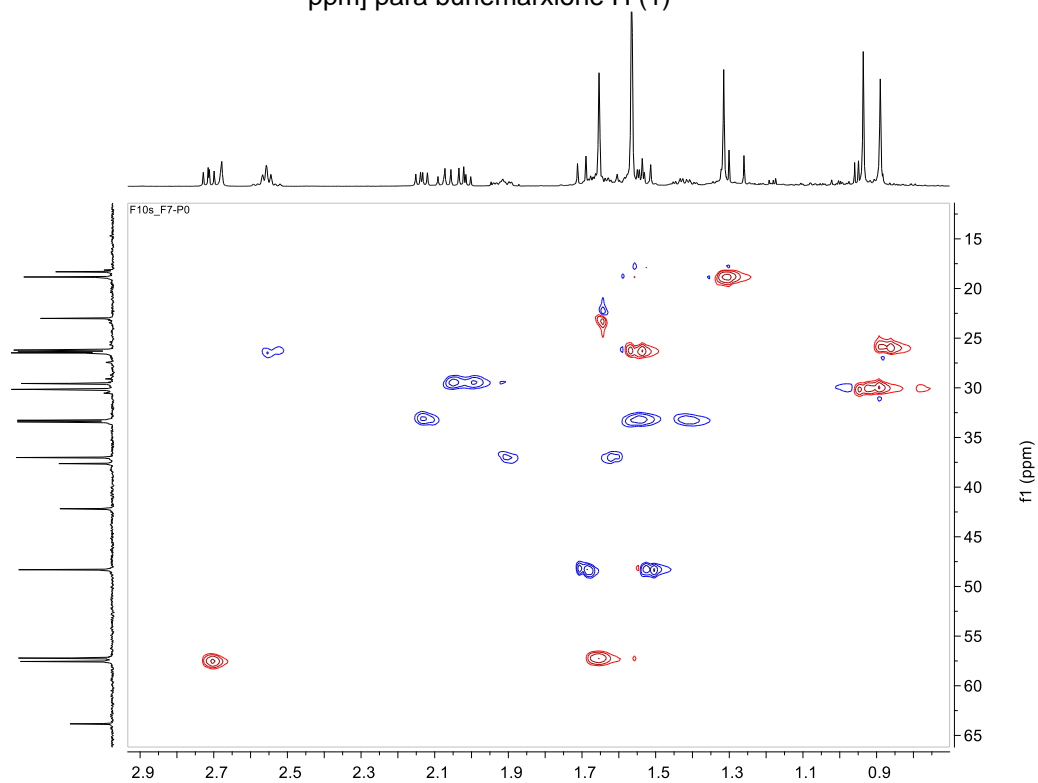


Figura Suplementar 16- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)

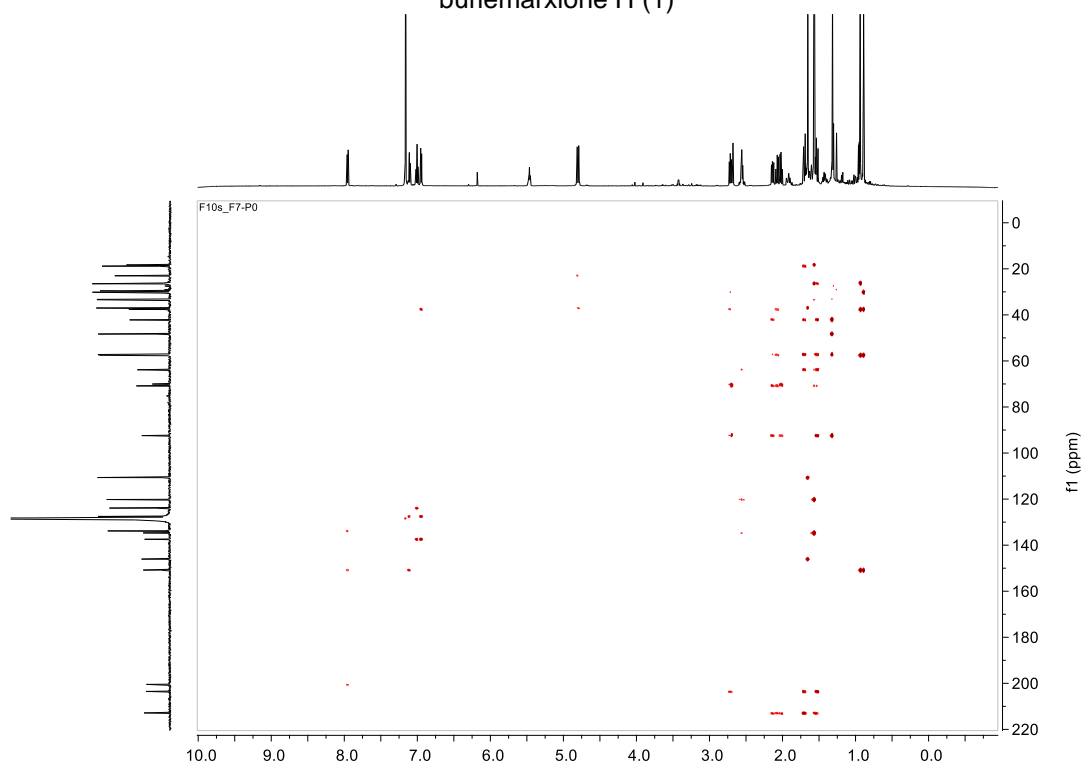


Figura Suplementar 17S- Expansão 1 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)

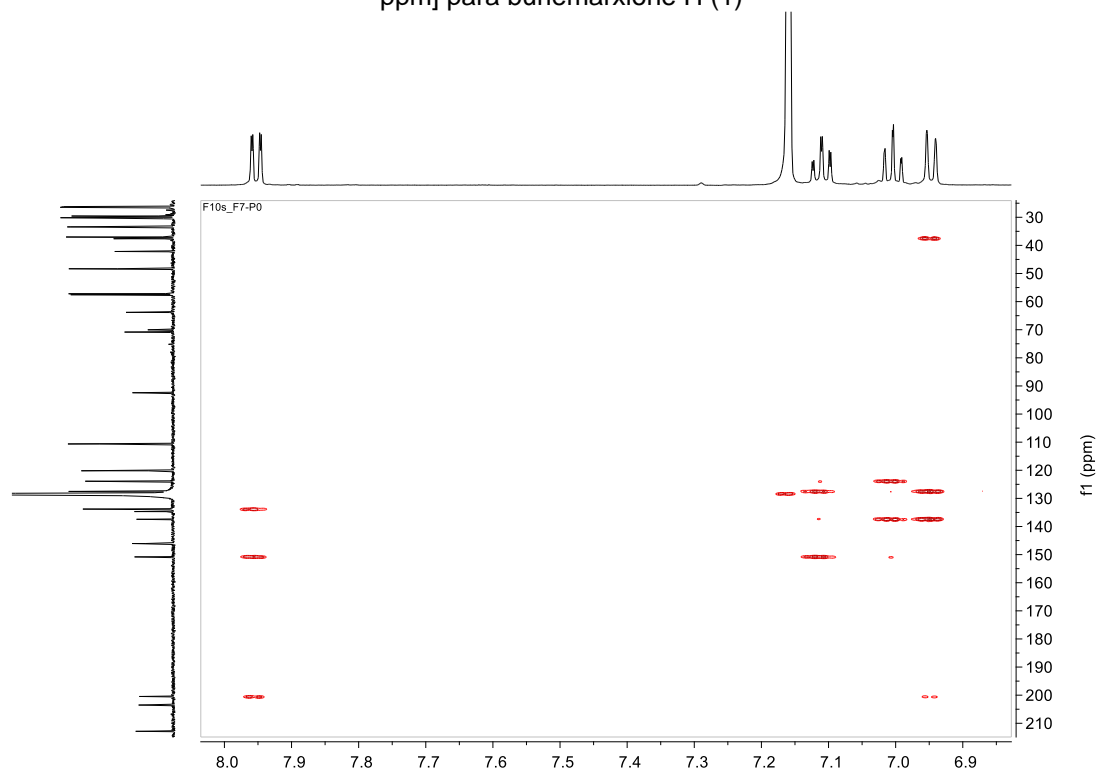


Figura Suplementar 18S- Expansão 2 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)

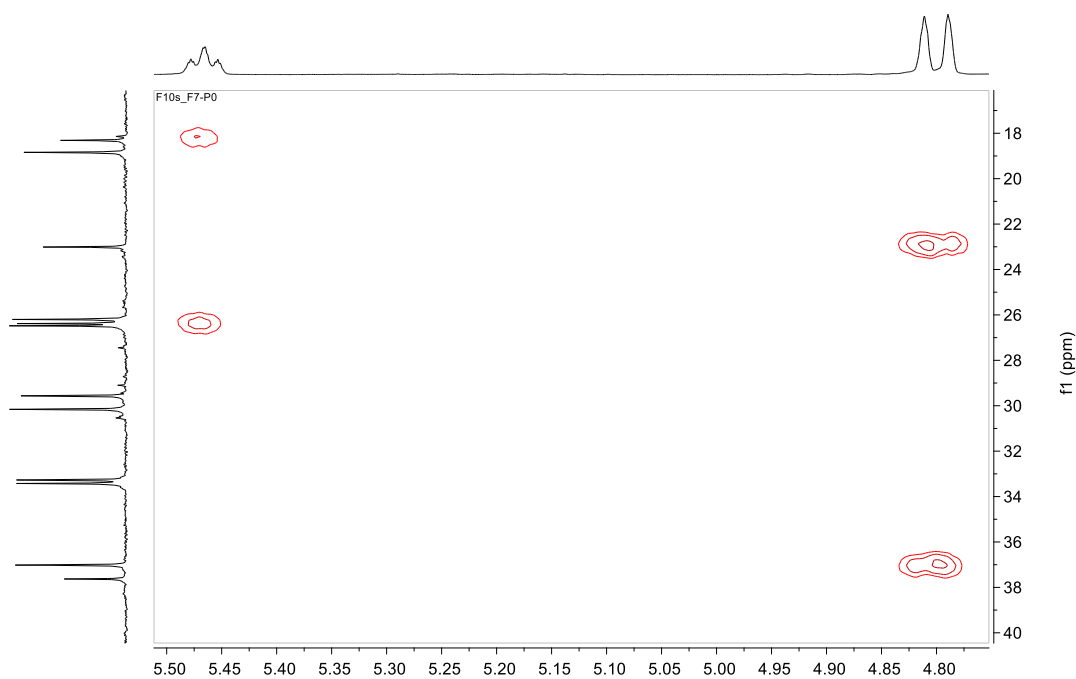


Figura Suplementar 19- Expansão 3 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)

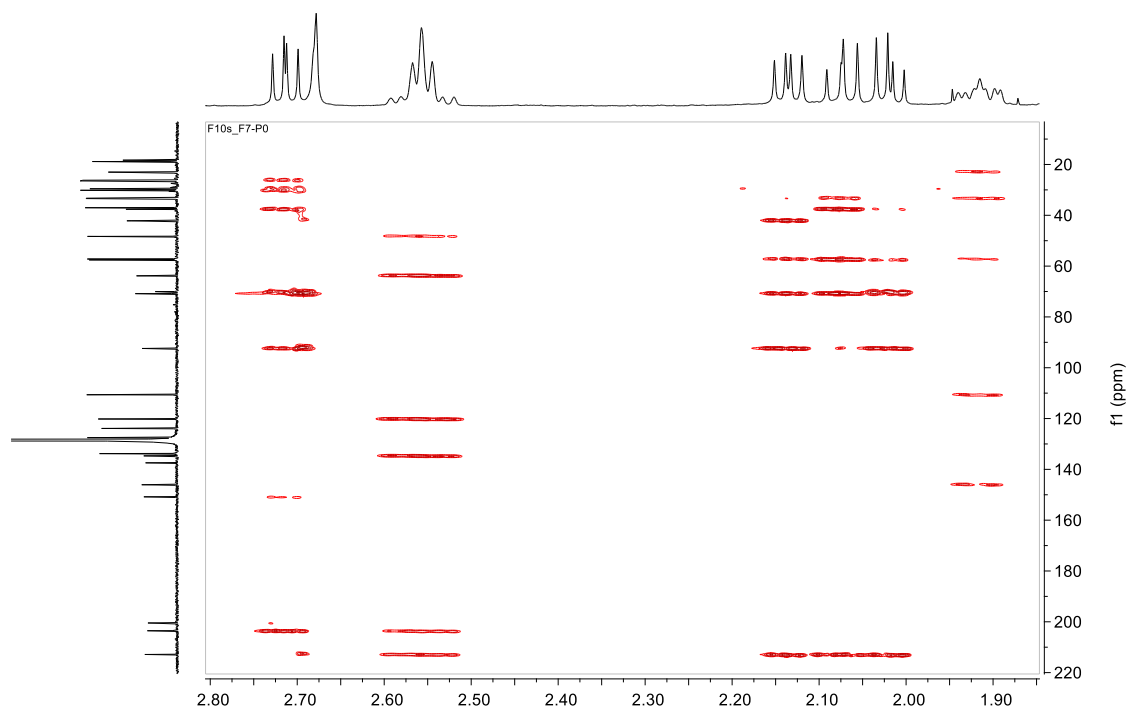


Figura Suplementar 20- Expansão 4 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione H (1)

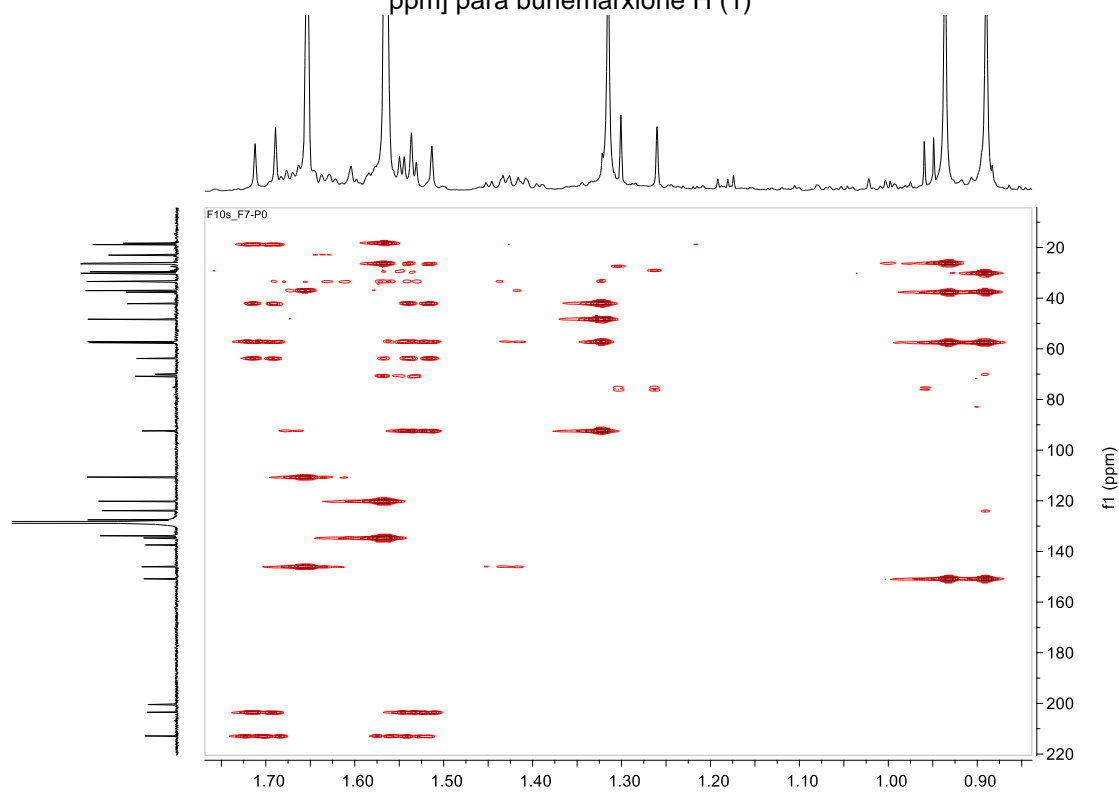
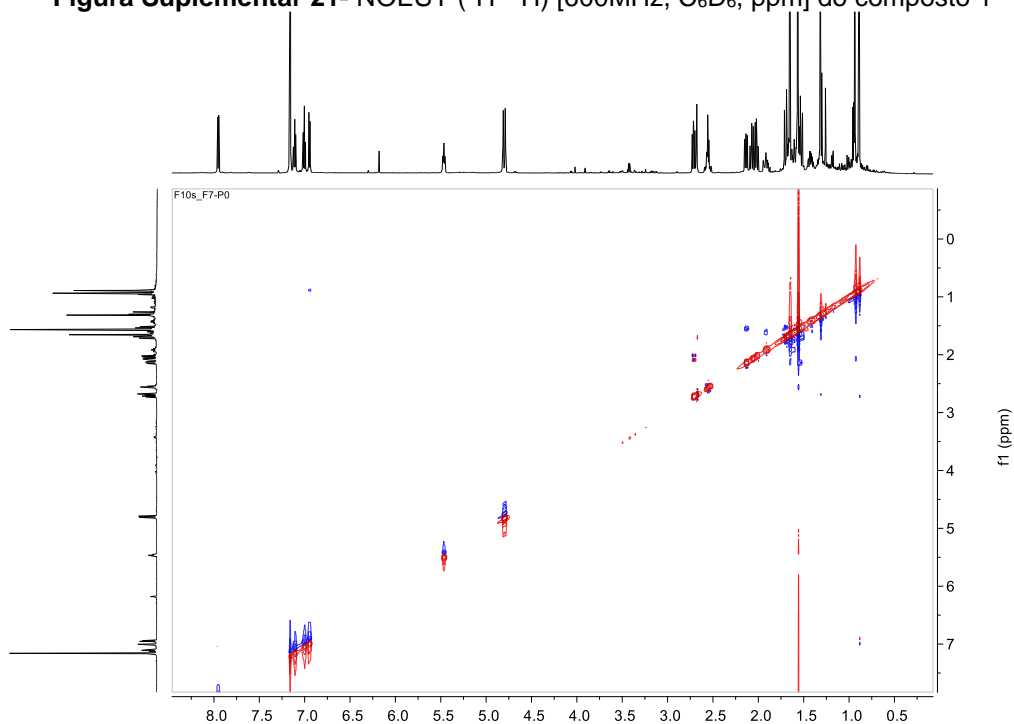
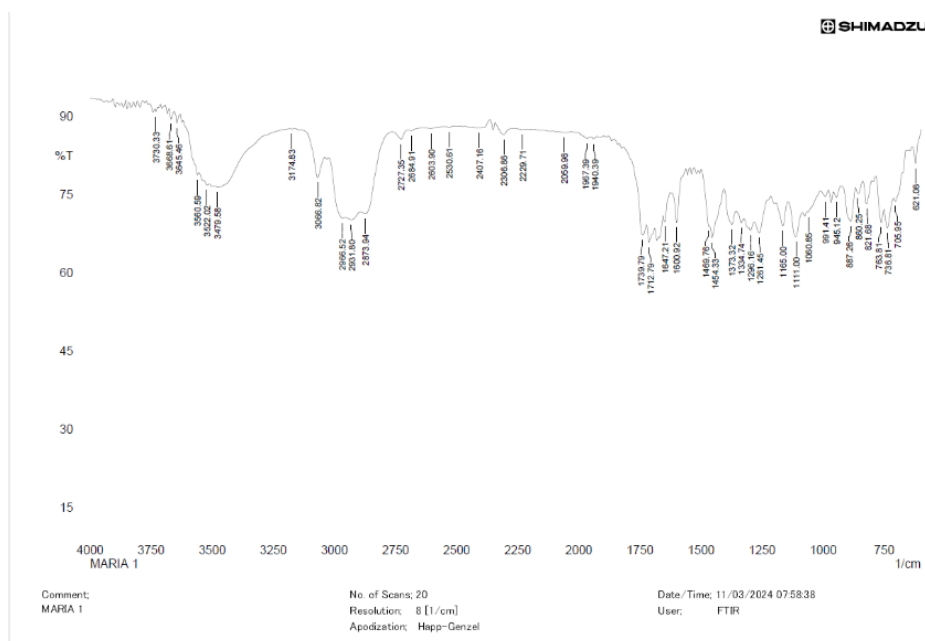


Figura Suplementar 21- NOESY (^1H - ^1H) [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 1Figura Suplementar 22- Espectro infravermelho (filme com CHCl_3) para burlemarxione H (1)

1.1.2 Composto 2

Figura Suplementar 23- Estrutura química da burlemarxione I (2)

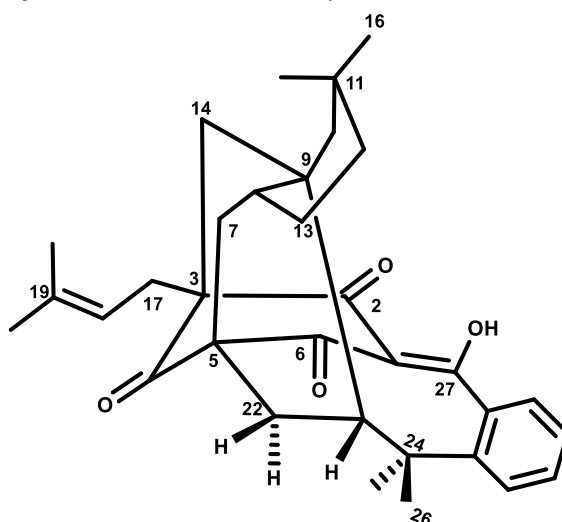
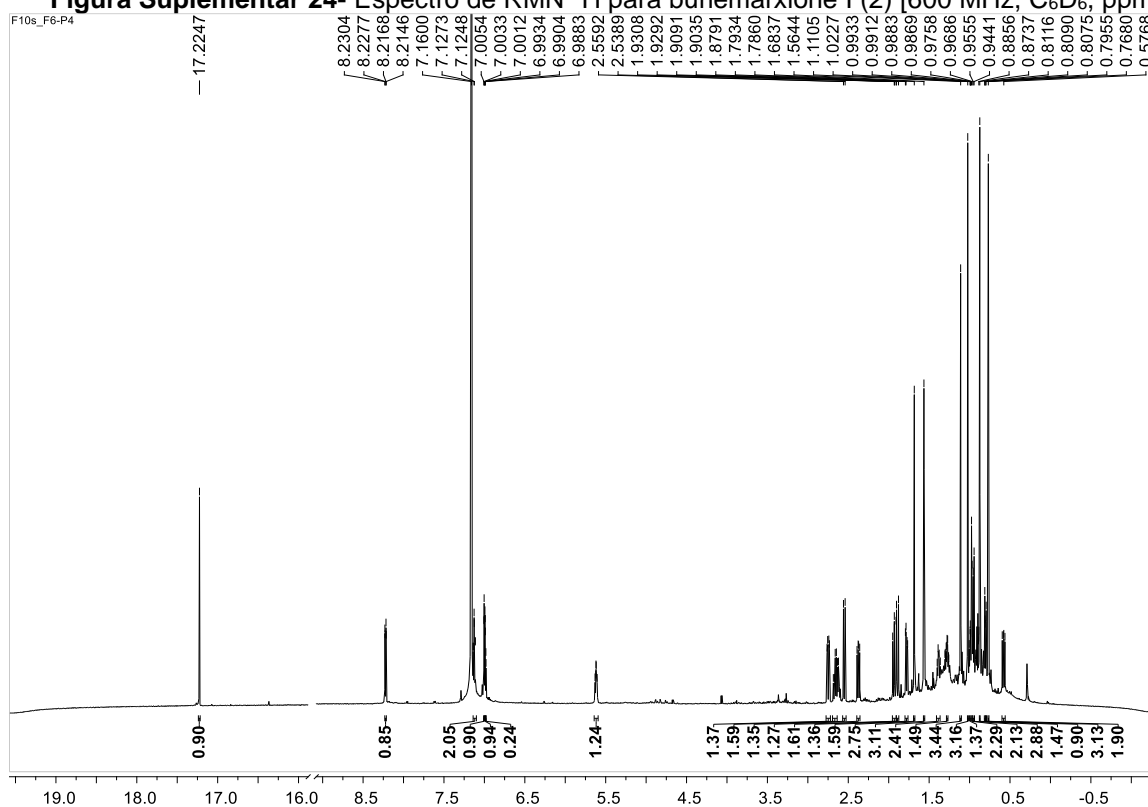
Figura Suplementar 24- Espectro de RMN ^1H para burlemarxione I (2) [600 MHz, C_6D_6 , ppm]

Figura Suplementar 25- Espectros de RMN ^1H : expansões 1 da região de hidroxila quelada, aromáticos e próton metínico para burlemarxione I (2)

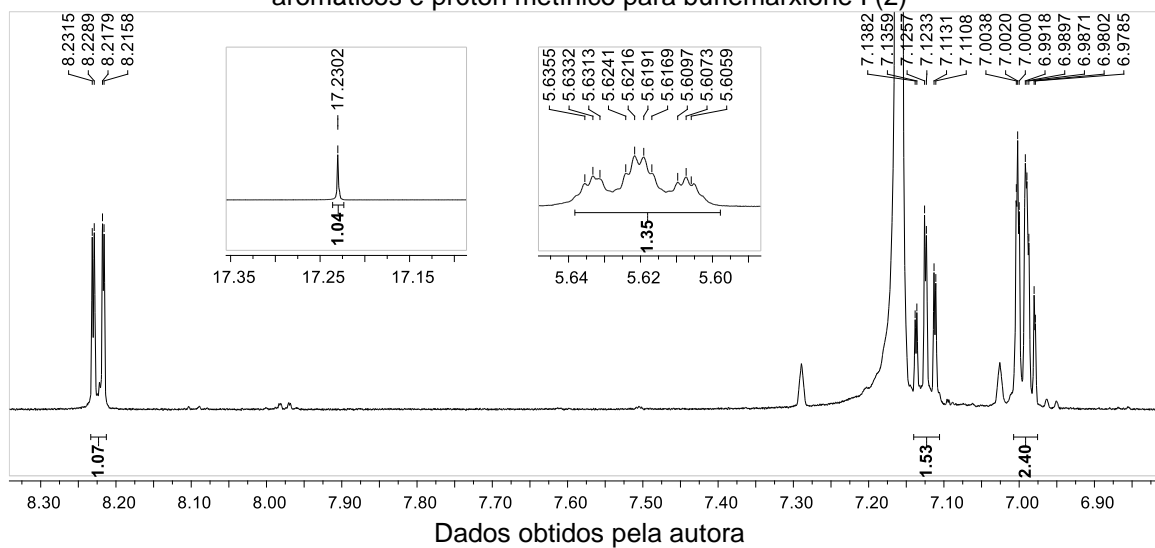


Figura Suplementar 26- Espectros de RMN ^1H : expansão 2 da região de prótons metilênicos e metílicos para burlemarxione I (2)

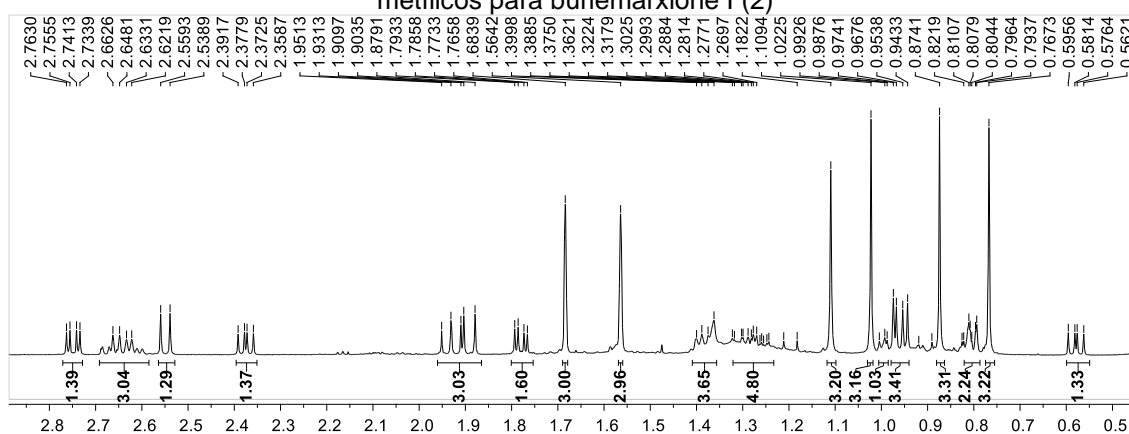


Figura Suplementar 27- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] para burlemarxione I (2)

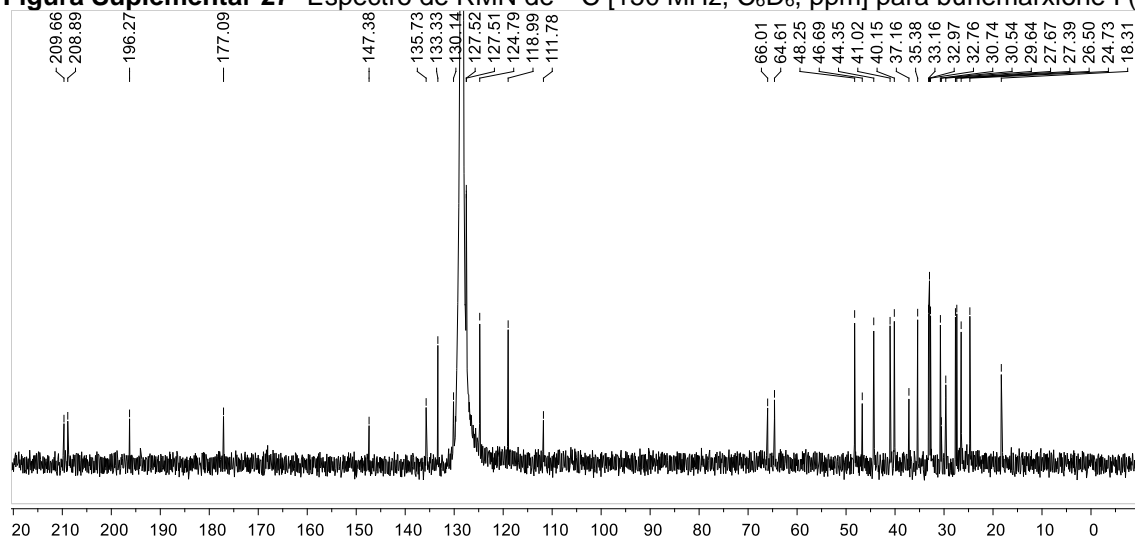


Figura Suplementar 28- Expansão 1 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 2

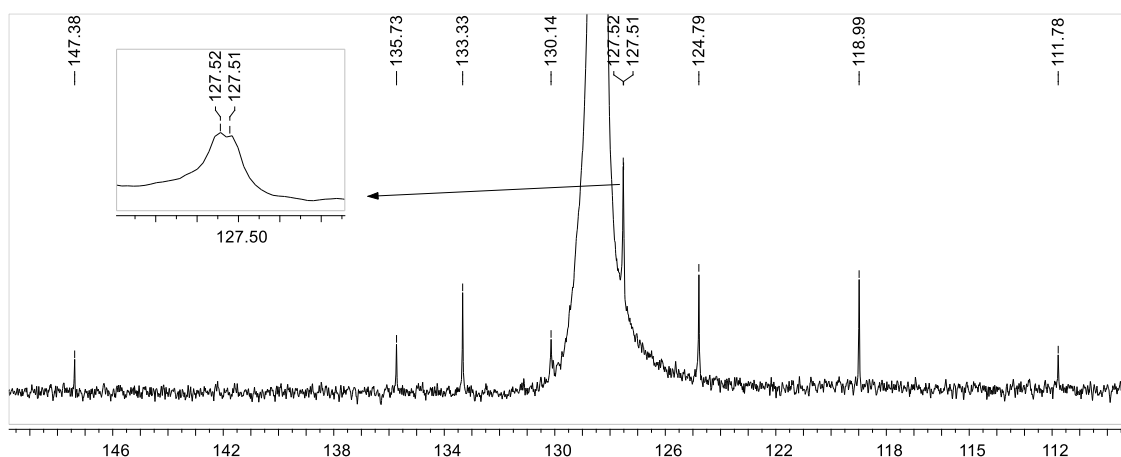


Figura Suplementar 29- Expansão 2 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 2

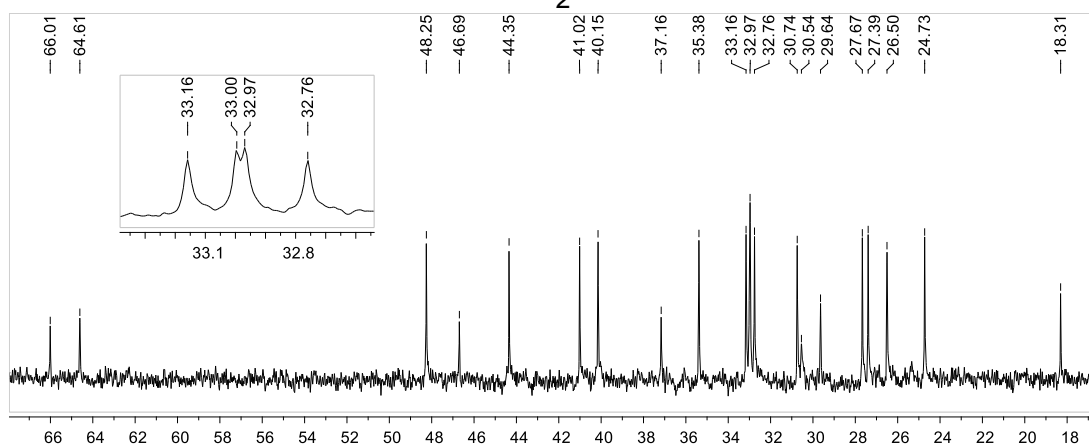


Figura Suplementar 30- DEPT 135° [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 2

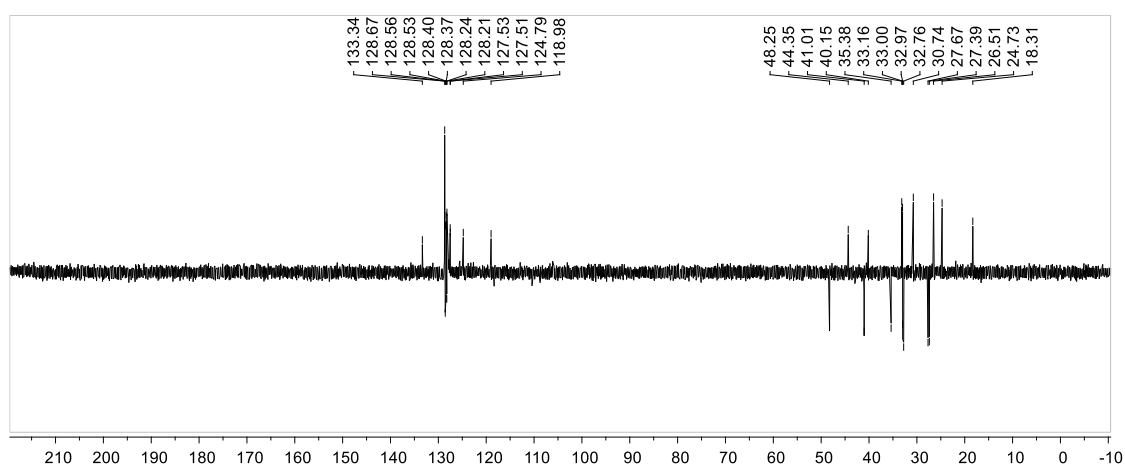


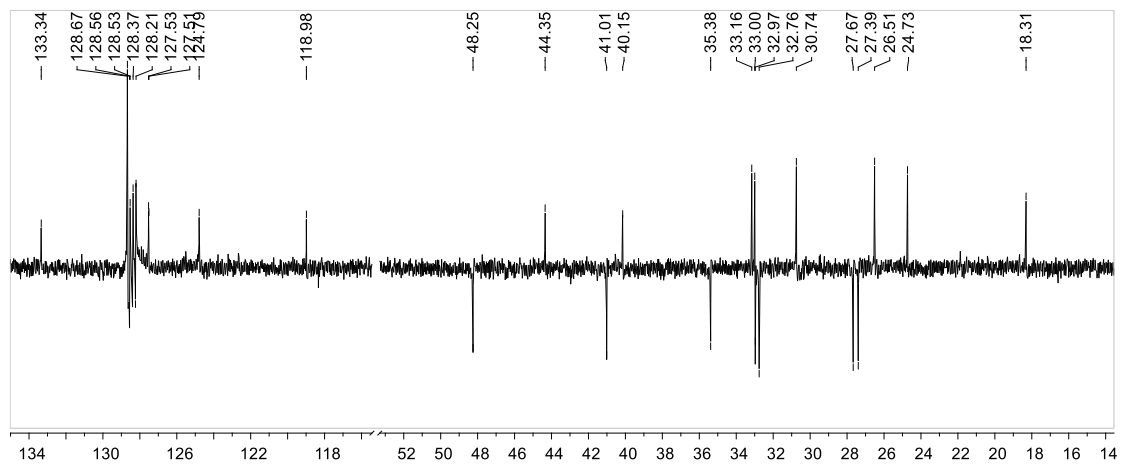
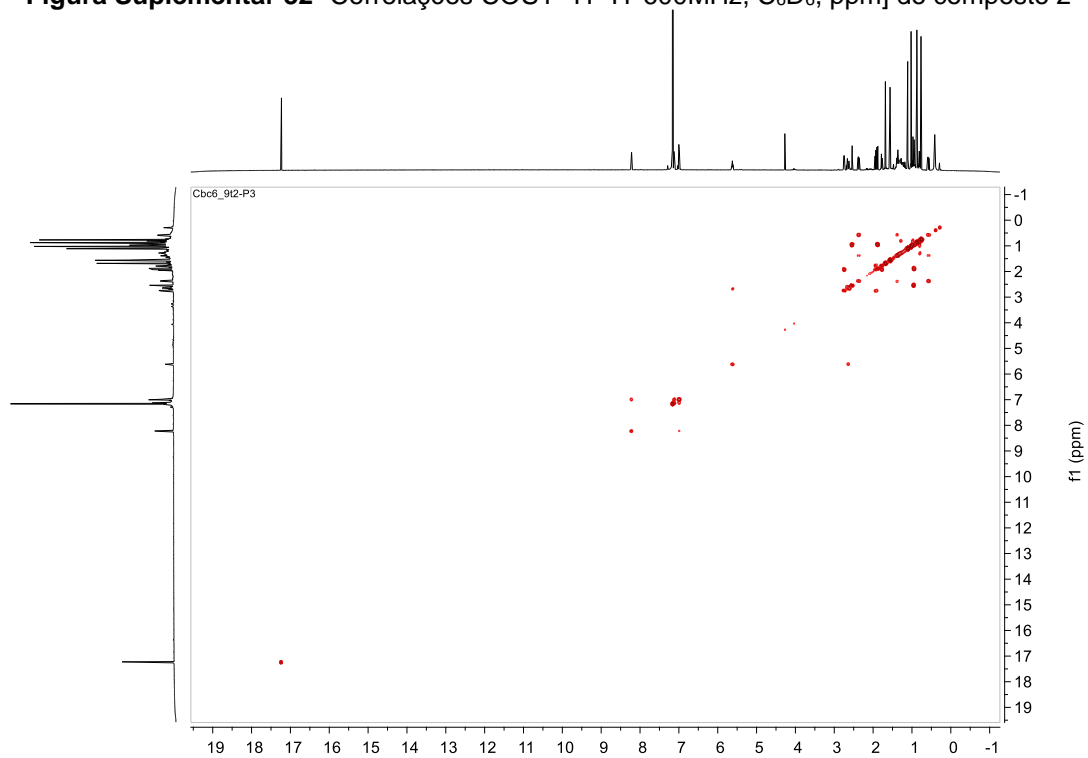
Figura Suplementar 31- Expansão 1 DEPT 135° [150 MHz, C₆D₆, ppm] do composto 2**Figura Suplementar 32-** Correlações COSY ¹H-¹H [600MHz, C₆D₆, ppm] do composto 2

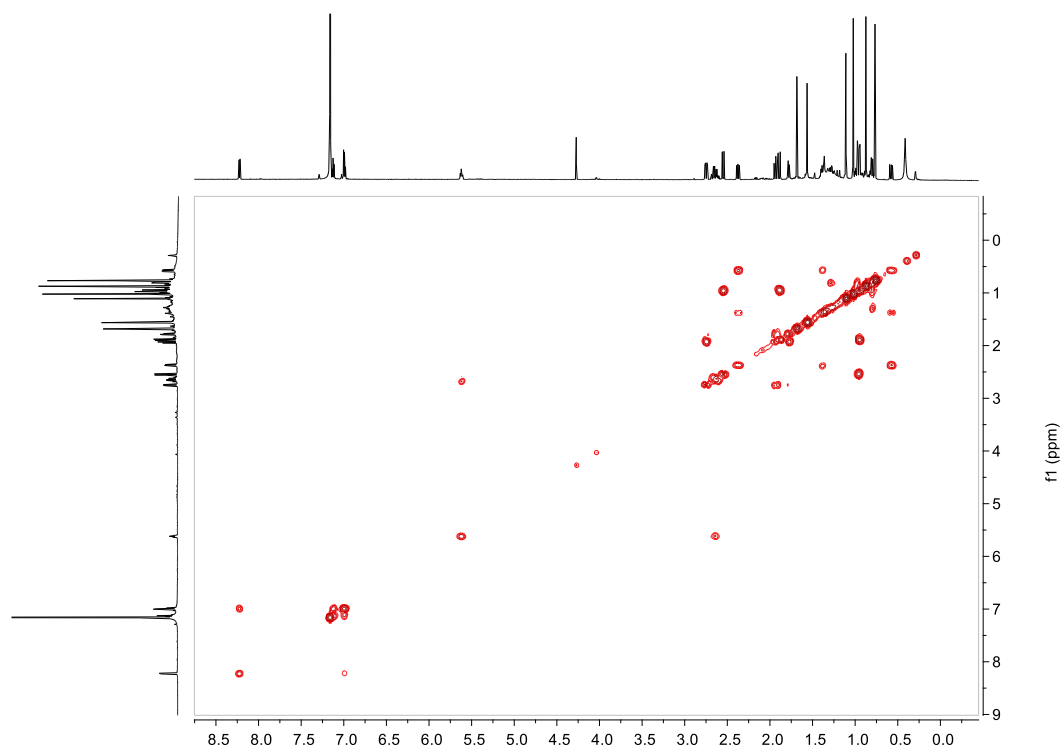
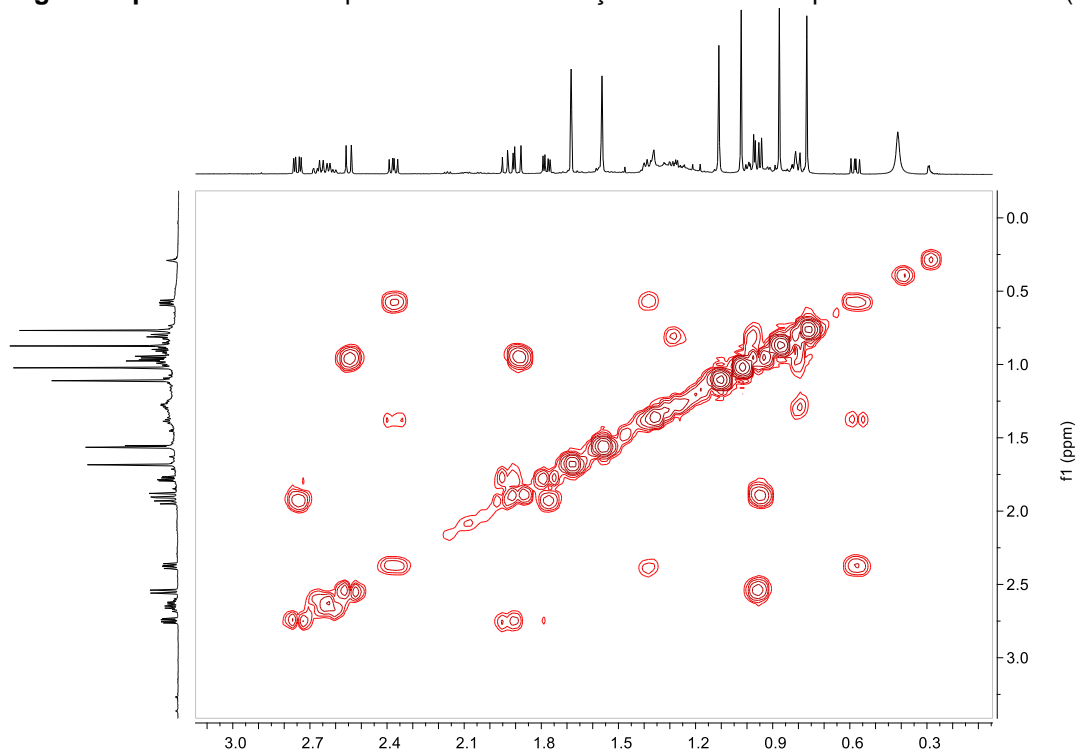
Figura Suplementar 33- Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 2**Figura Suplementar 34-** Expansão 2 das correlações COSY ^1H - ^1H para burlemarxione I (2)

Figura Suplementar 35- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione I (2)

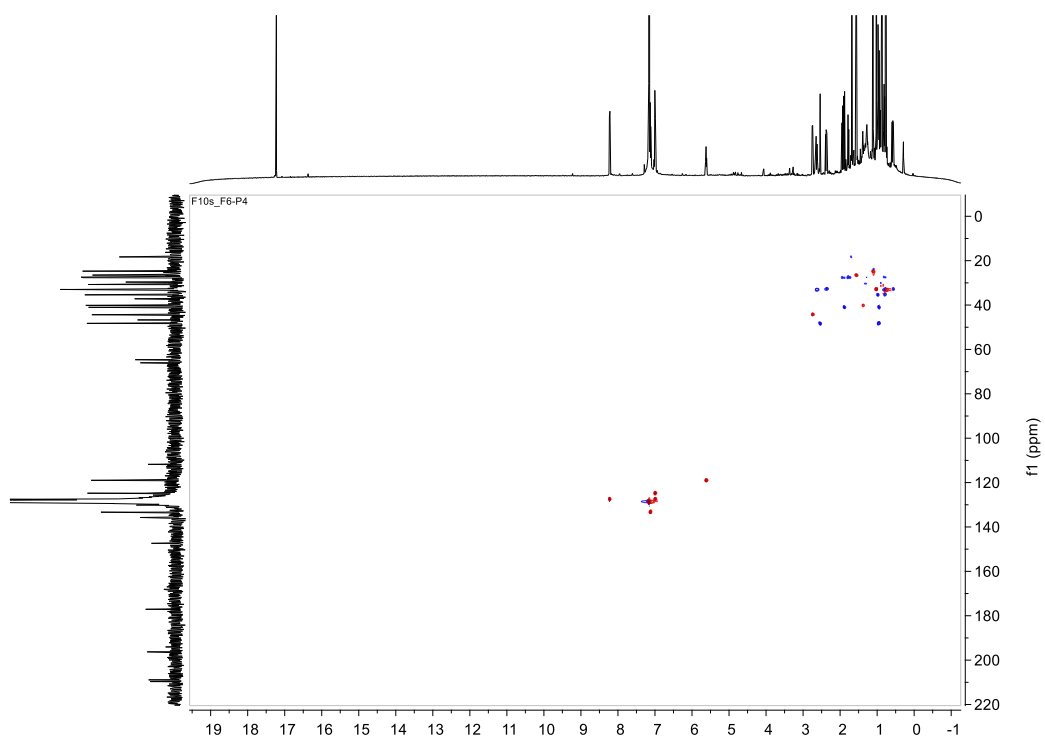


Figura Suplementar 36- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione I (2)

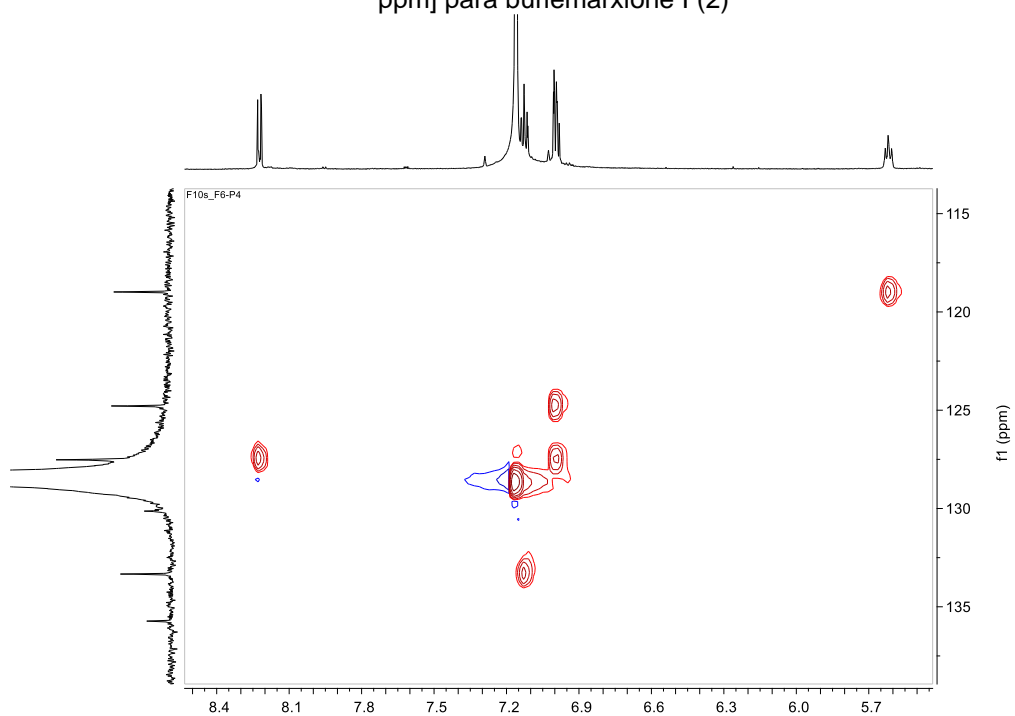


Figura Suplementar 37- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemarxione I (2)

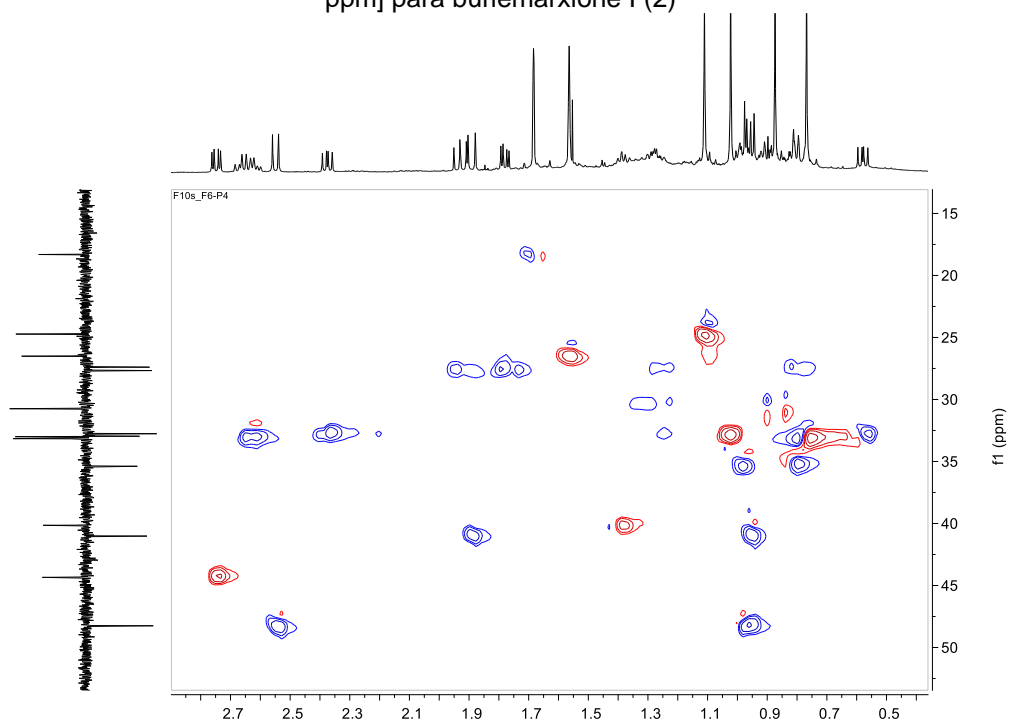


Figura Suplementar 38- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 2

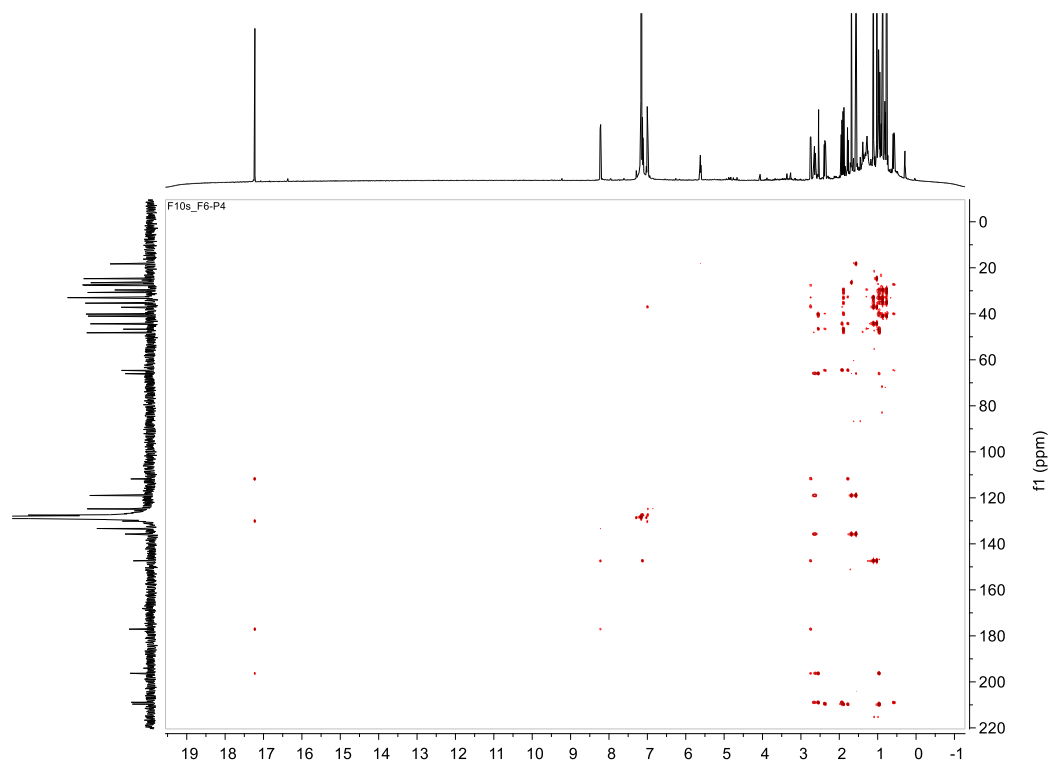


Figura Suplementar 39- Expansão 1 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 2

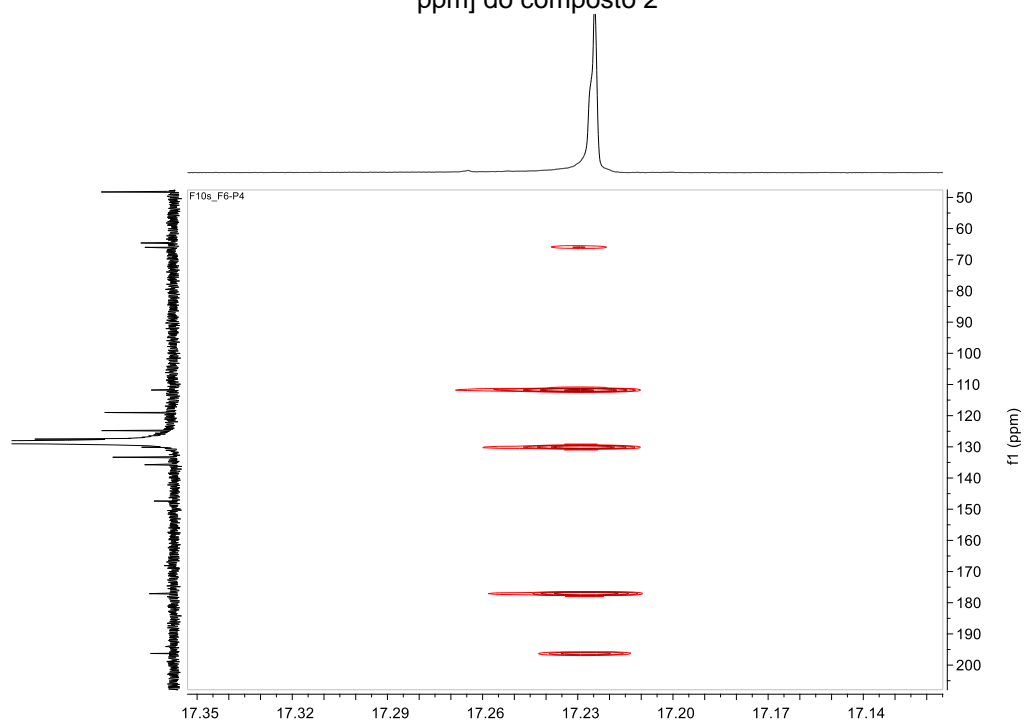


Figura Suplementar 40- Expansão 2 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 2

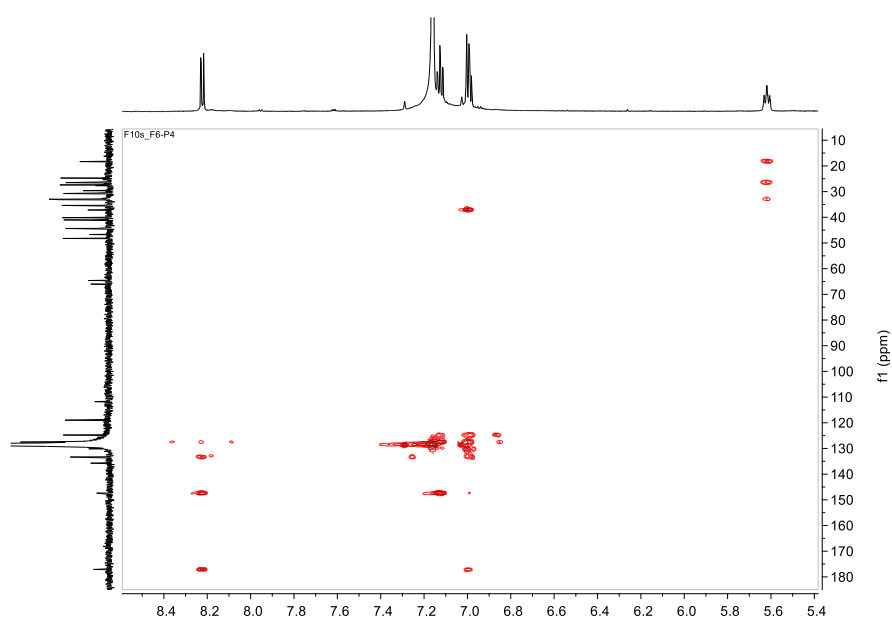


Figura Suplementar 41- Expansão 3 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 2

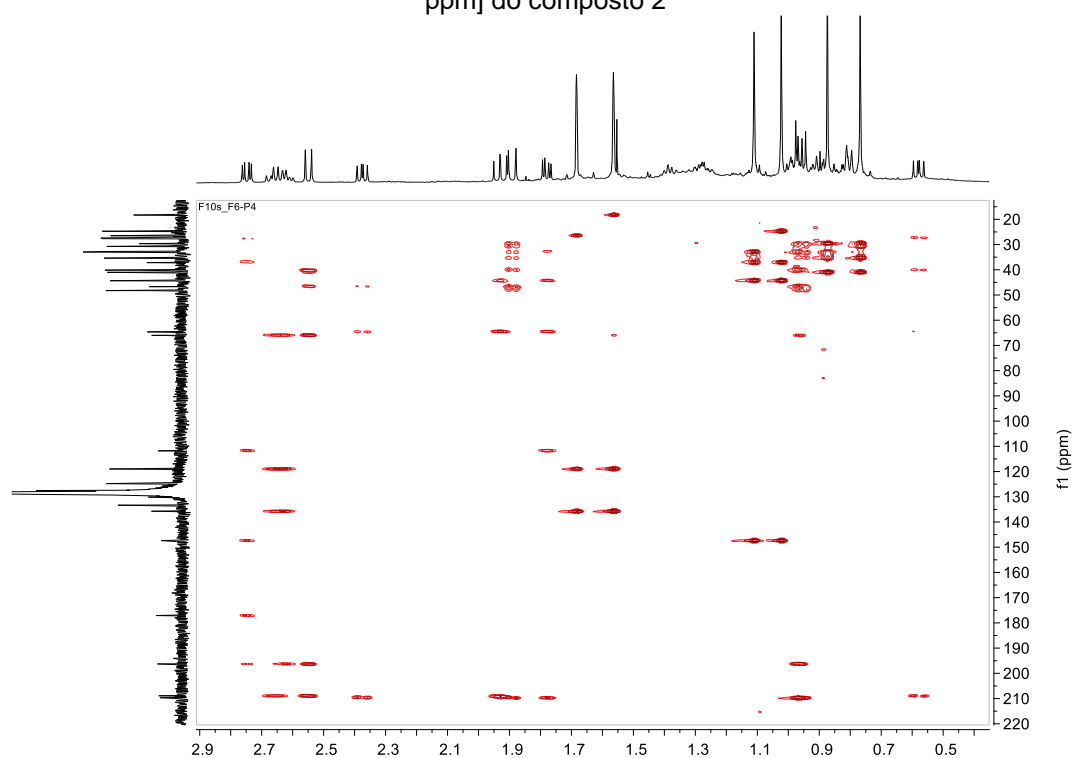


Figura Suplementar 42 -Expansão 4 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] para burlemaixione I (2)

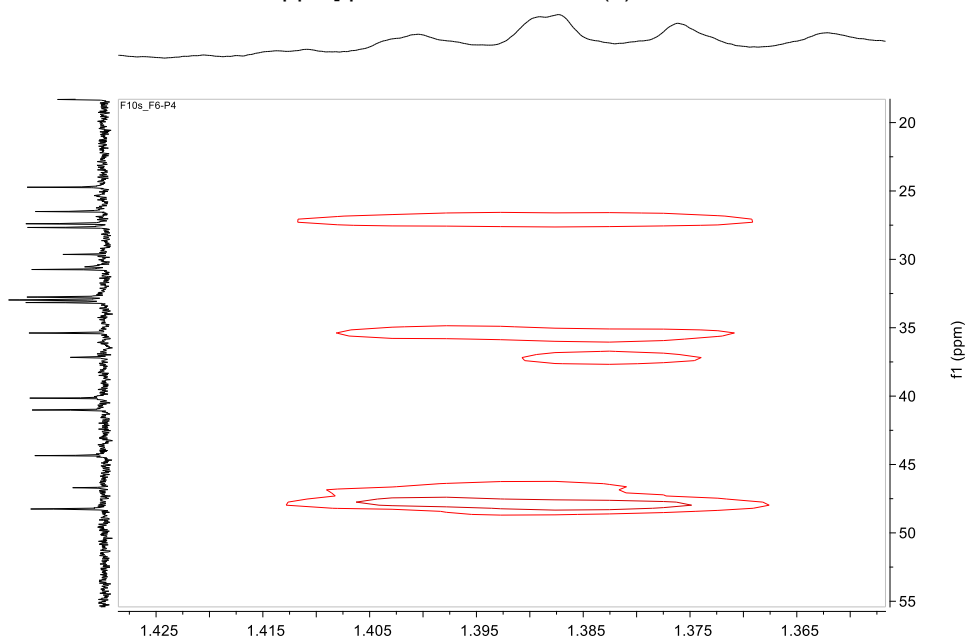
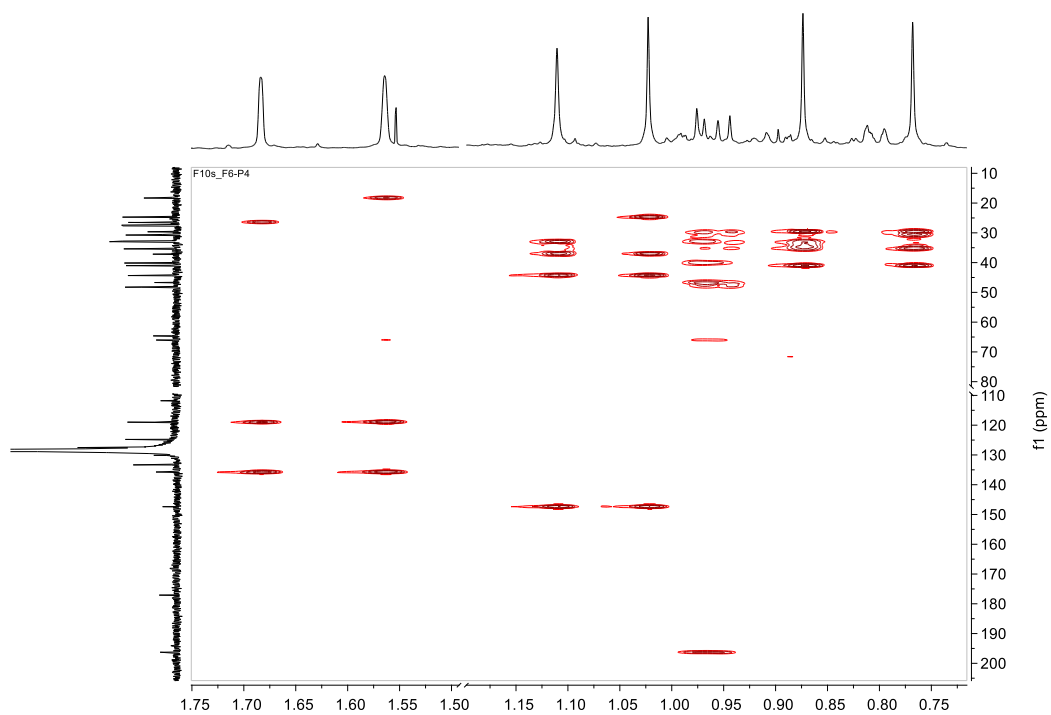


Figura Suplementar 43- Expansão 4 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 2



1.2 DADOS ESPECTRAIS DA IDENTIFICAÇÃO E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS OBTIDOS A PARTIR DO EXTRATO HEXÂNICO DO CAULE

1.2.1 Composto 3

Figura Suplementar 44- Estrutura química do derivado metilado burlemarxiona G (3)

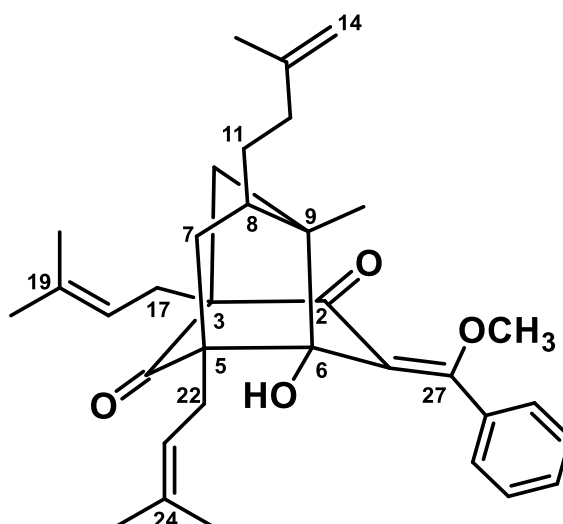


Figura Suplementar 45- Espectro de RMN ^1H do composto 3 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]

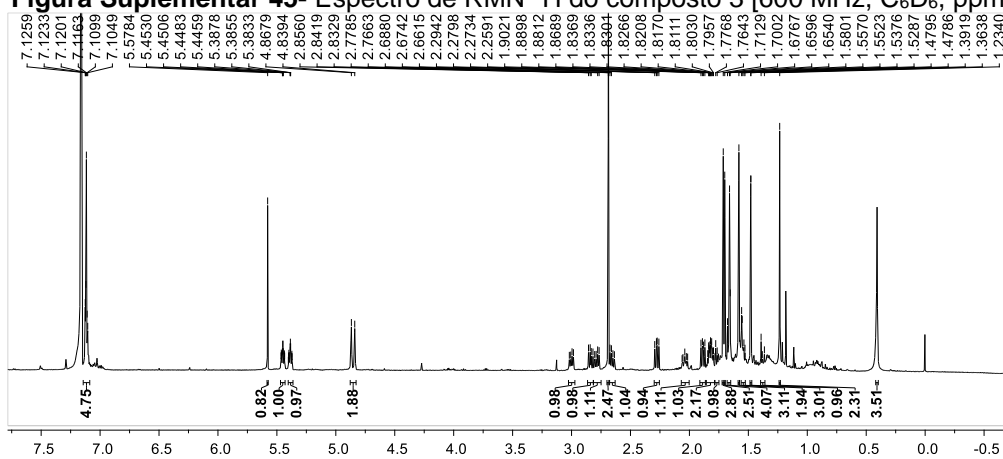


Figura Suplementar 46- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático e prótons metínicos do composto 3

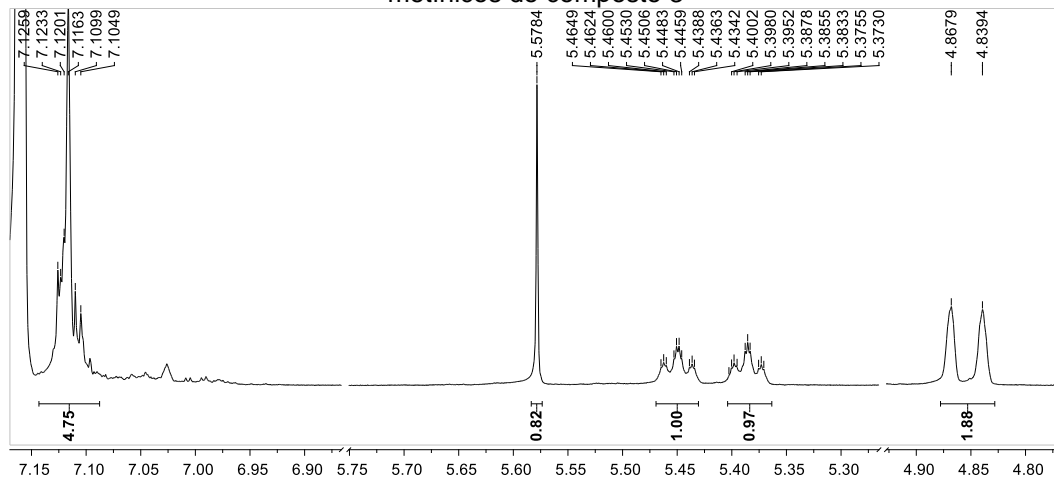


Figura Suplementar 47- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de metilênicos, metoxila e metílicos do composto 3

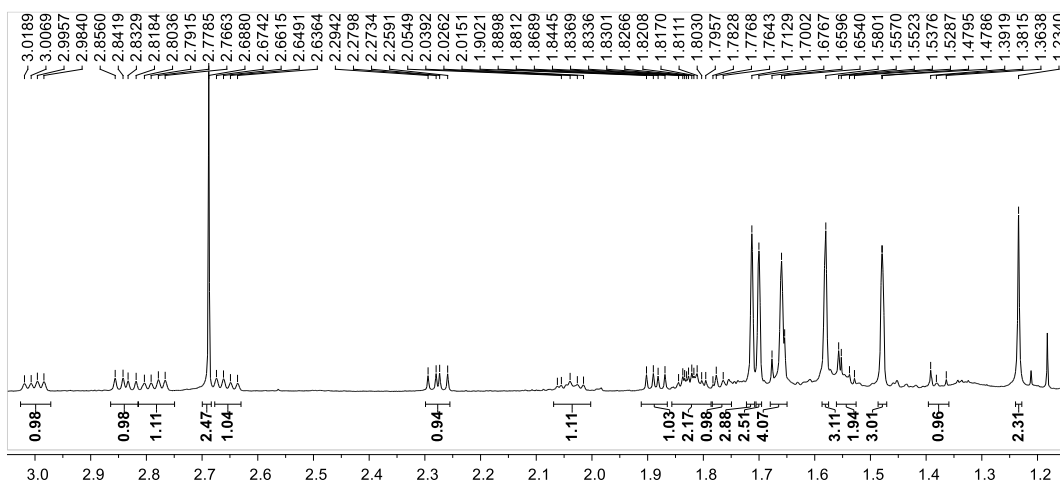


Figura Suplementar 48- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de metilênicos do composto 3

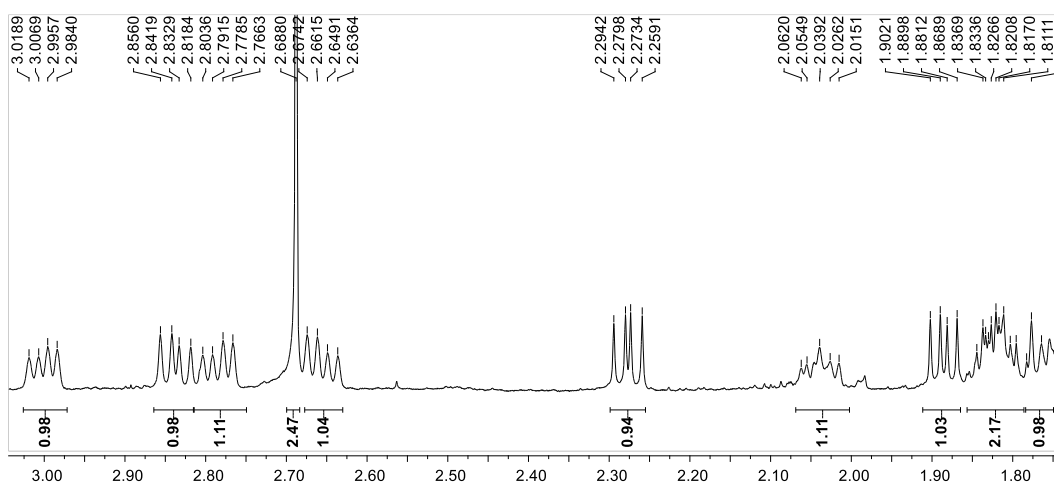


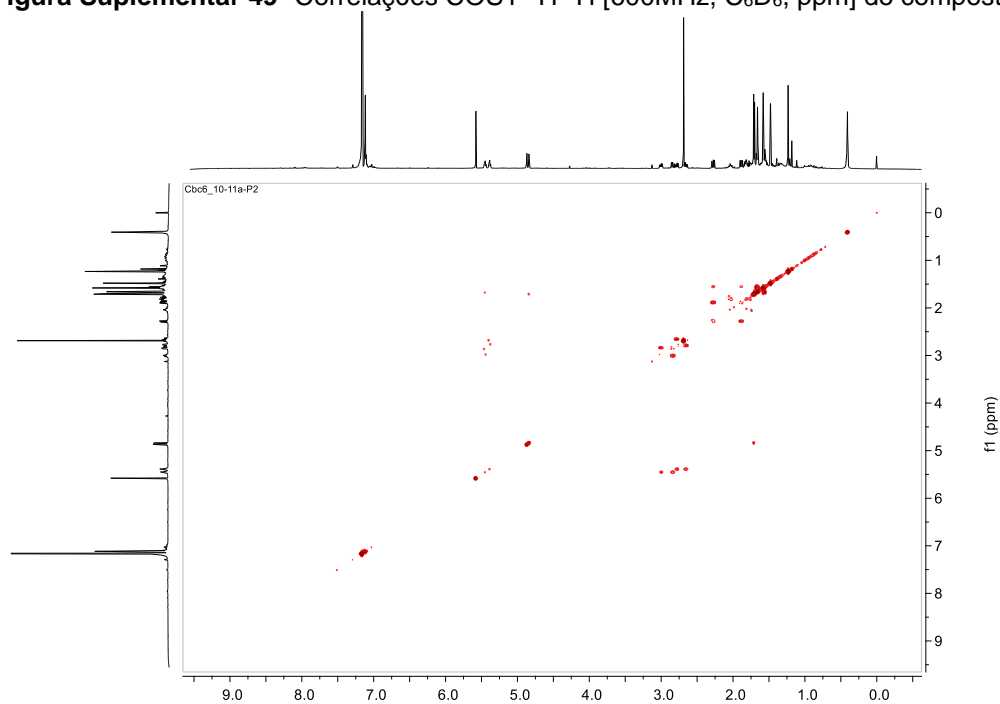
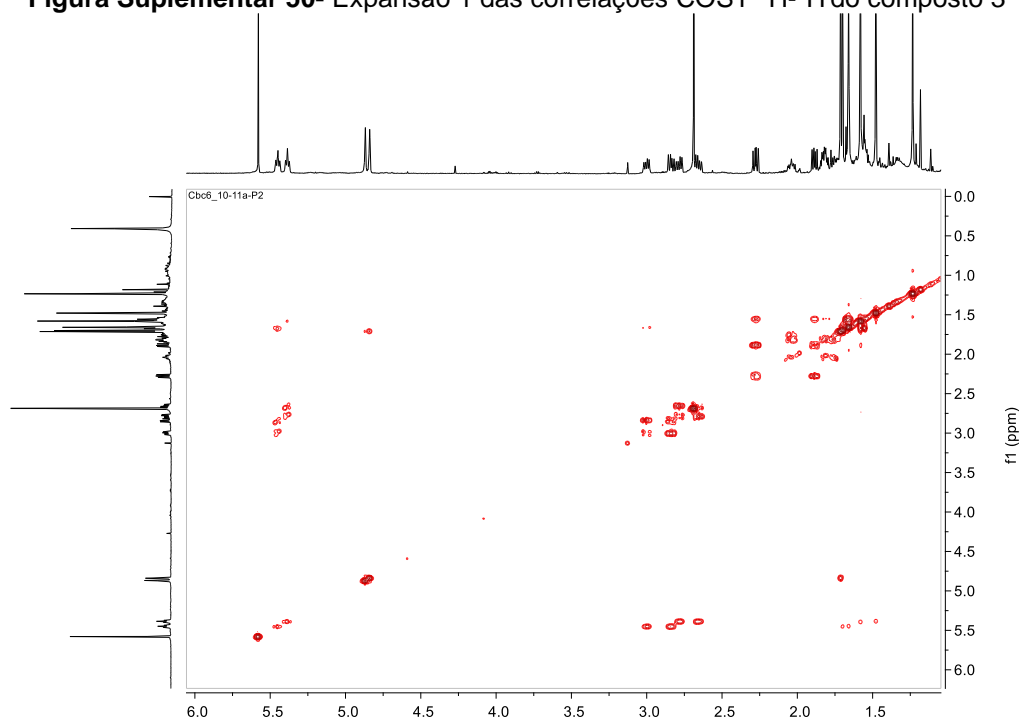
Figura Suplementar 49- Correlações COSY ^1H - ^1H [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 3**Figura Suplementar 50- Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 3**

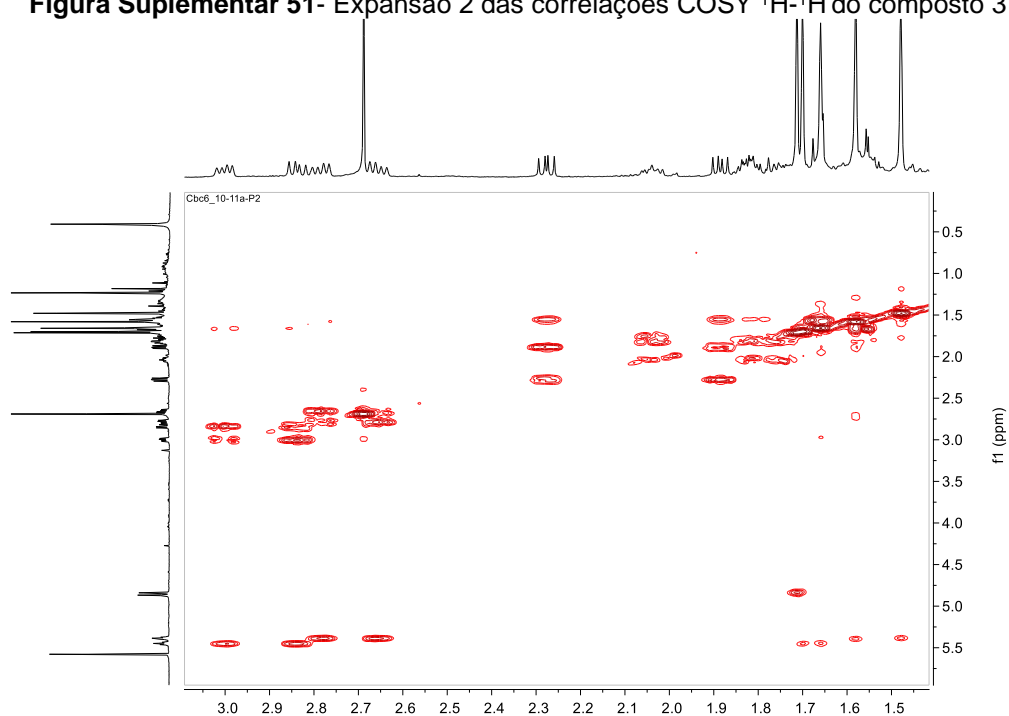
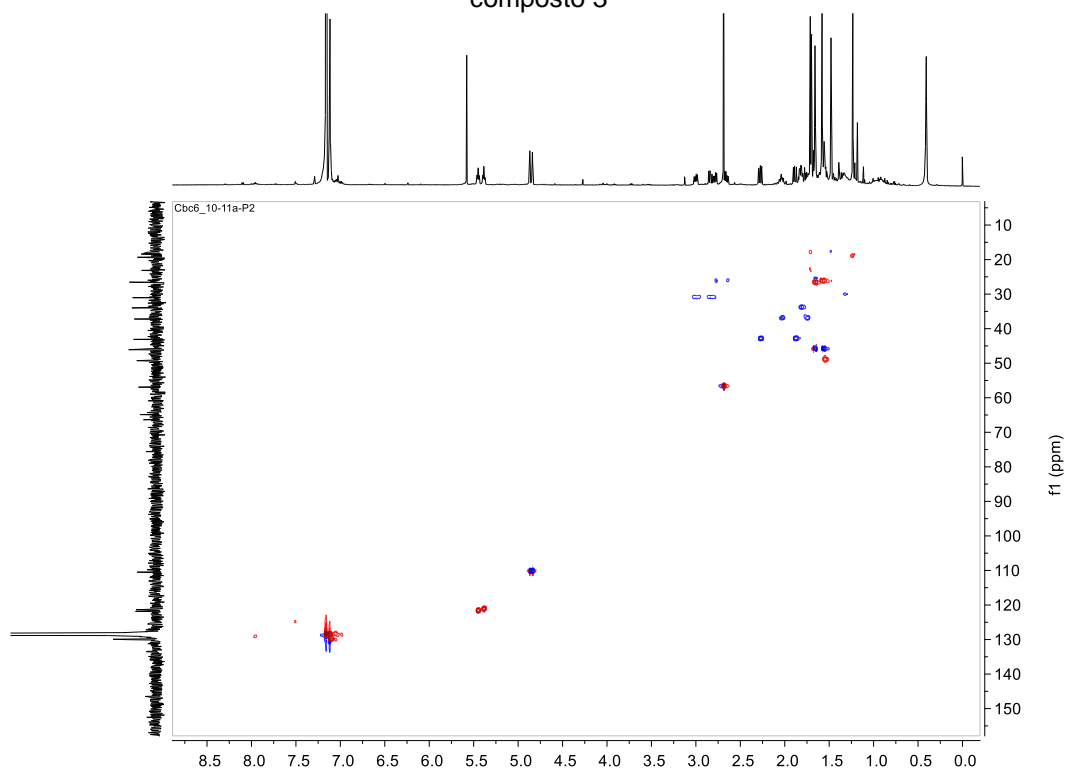
Figura Suplementar 51- Expansão 2 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 3**Figura Suplementar 52- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3**

Figura Suplementar 53- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3

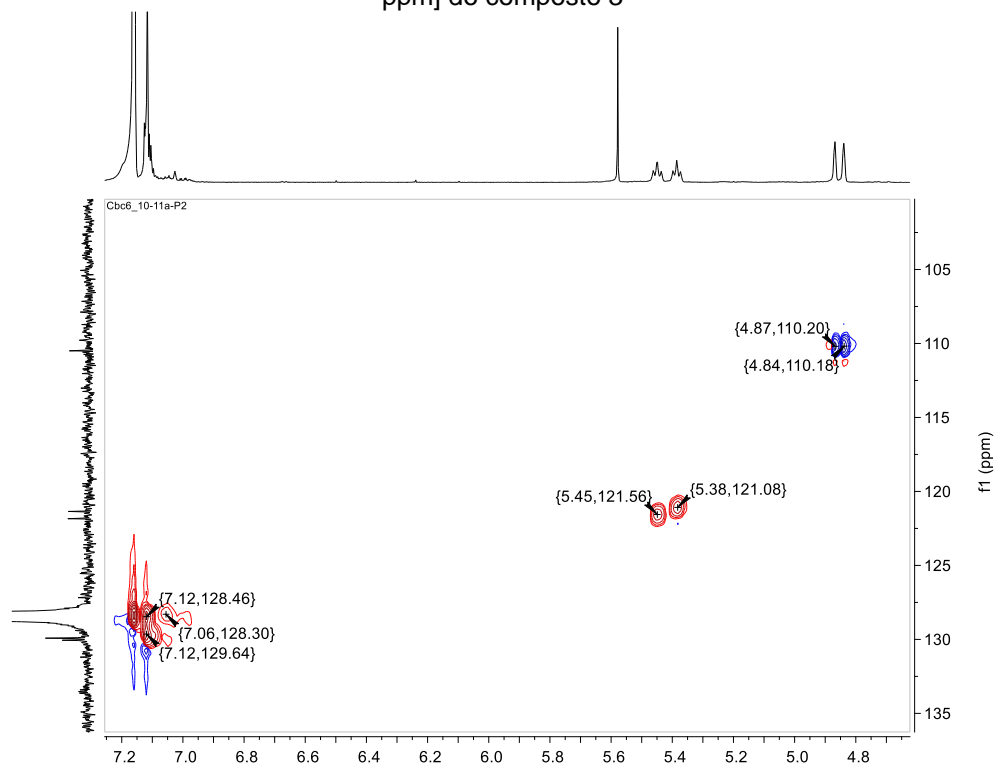


Figura Suplementar 54- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3

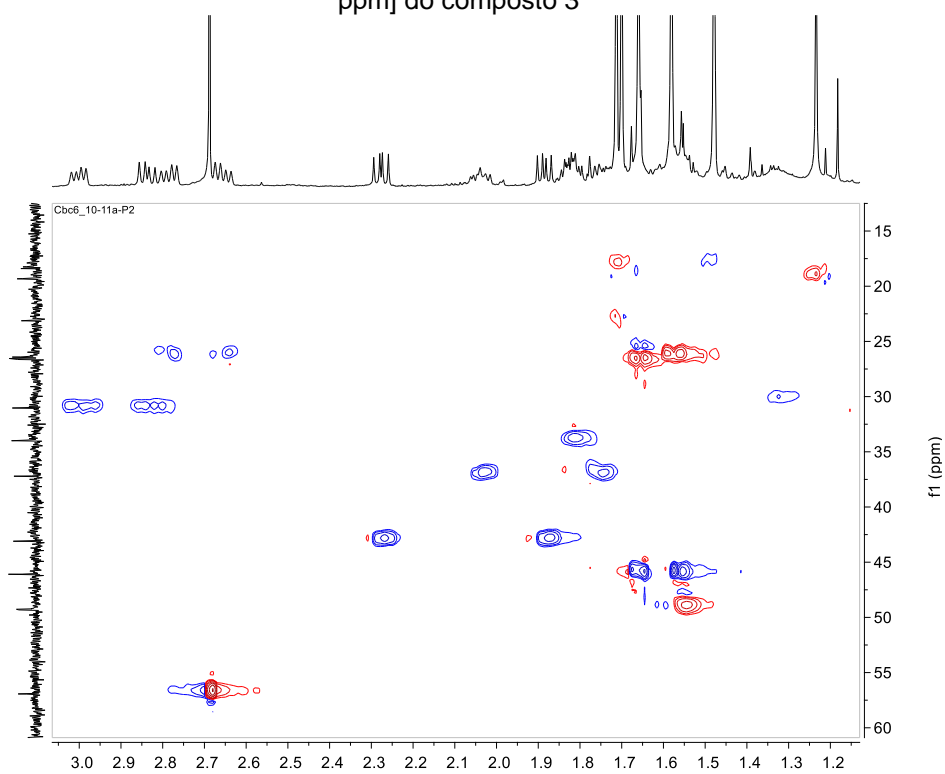


Figura Suplementar 55- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3

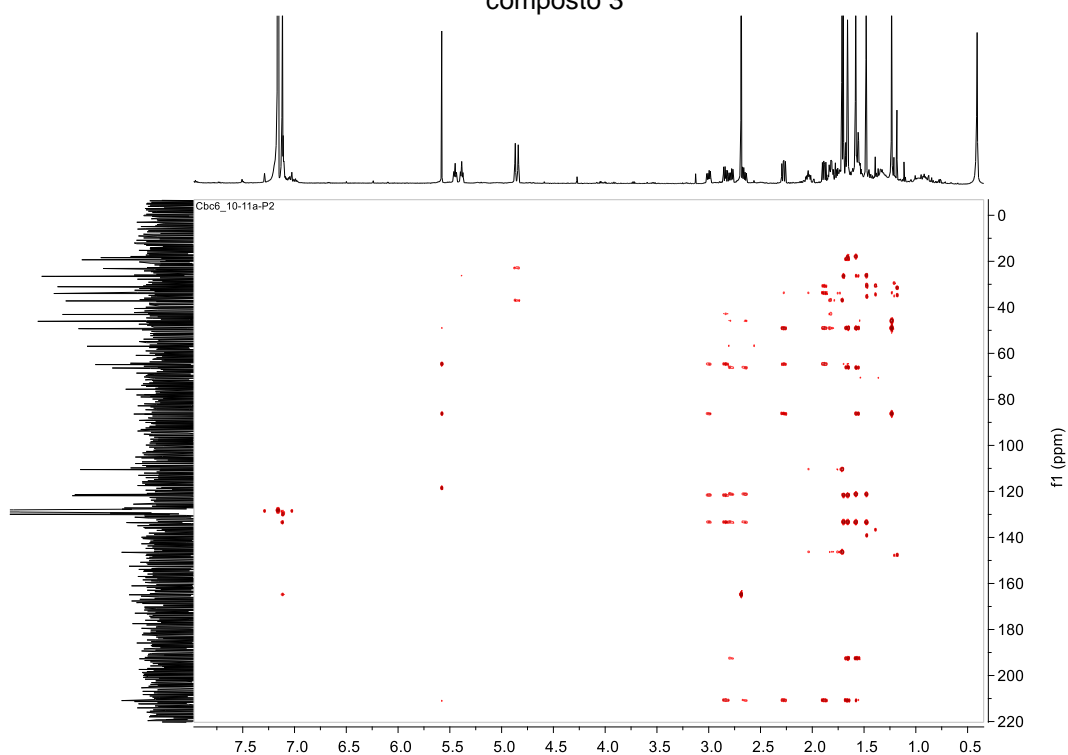


Figura Suplementar 56- Expansão 1 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3

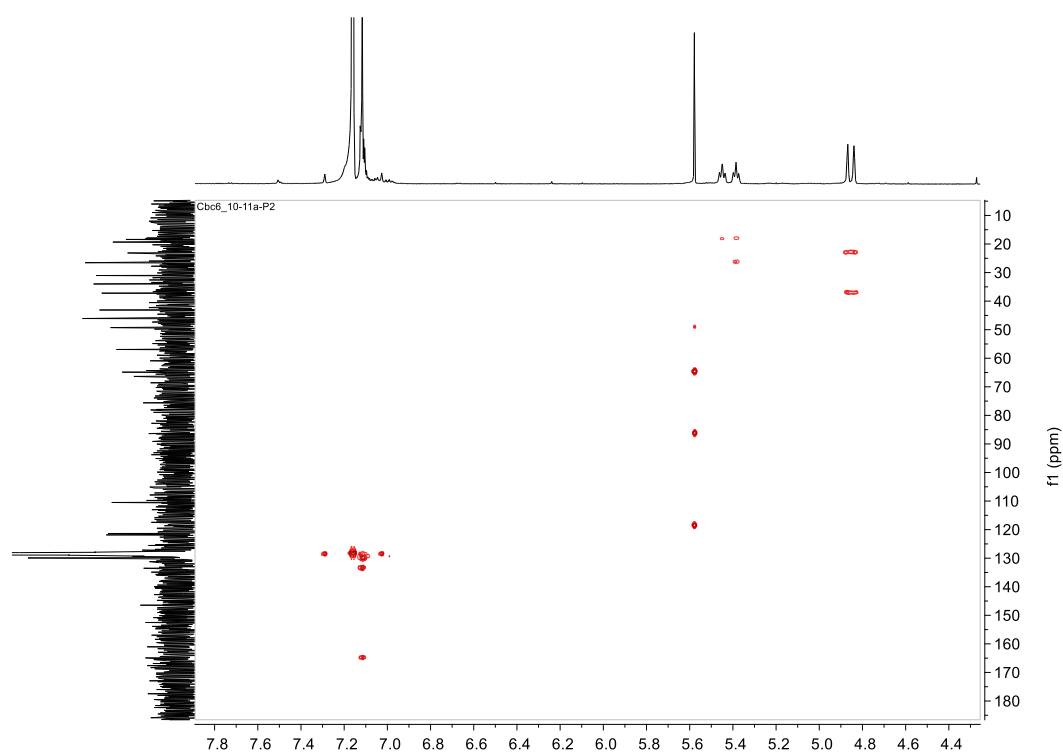


Figura Suplementar 57- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3

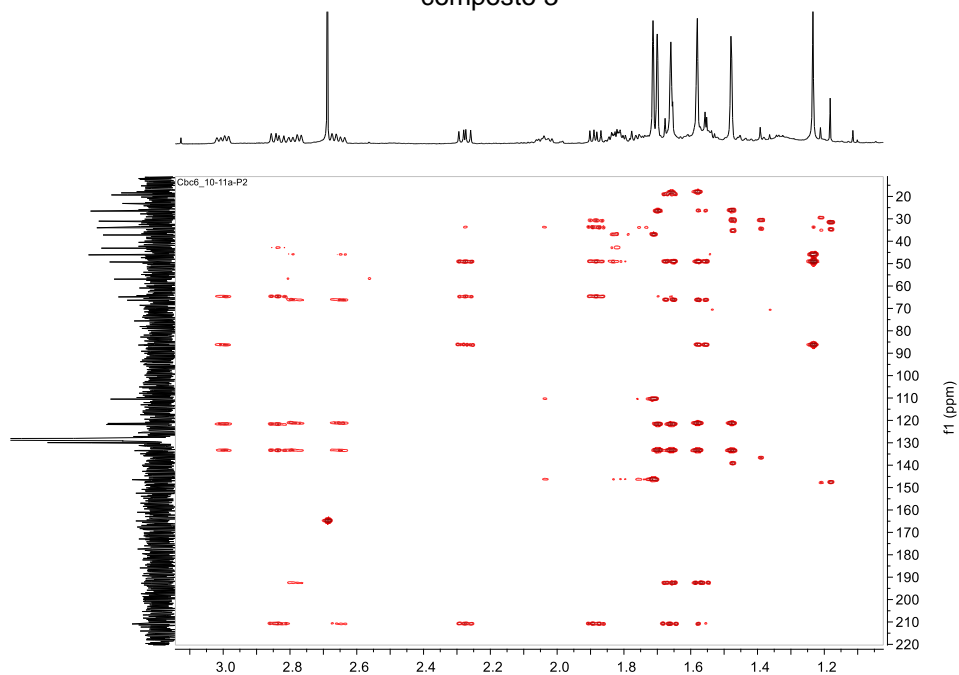


Figura Suplementar 58- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3

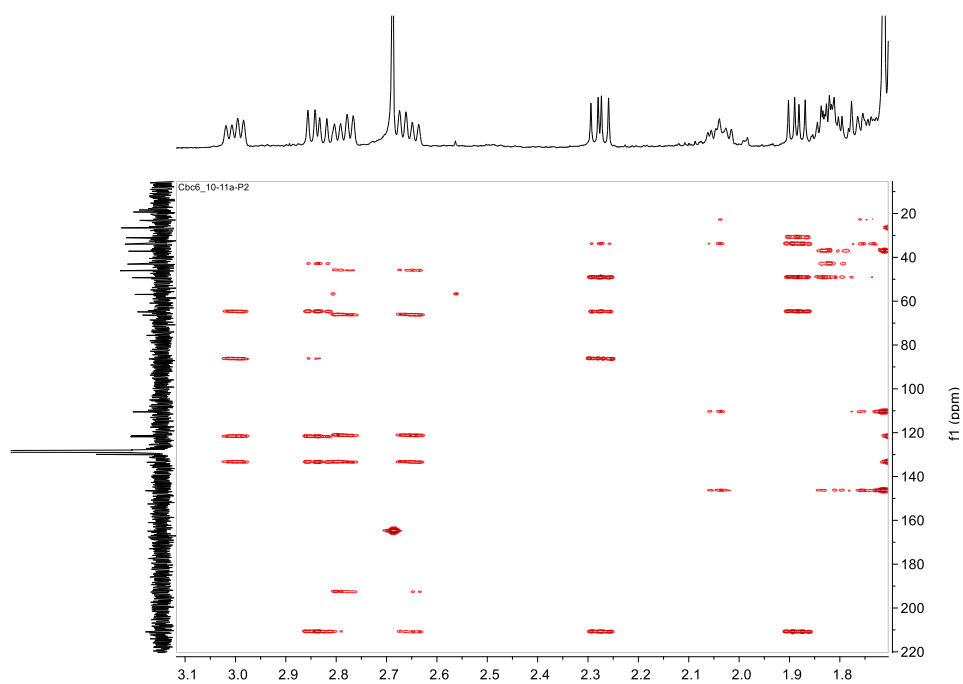


Figura Suplementar 59- Expansão 3 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3

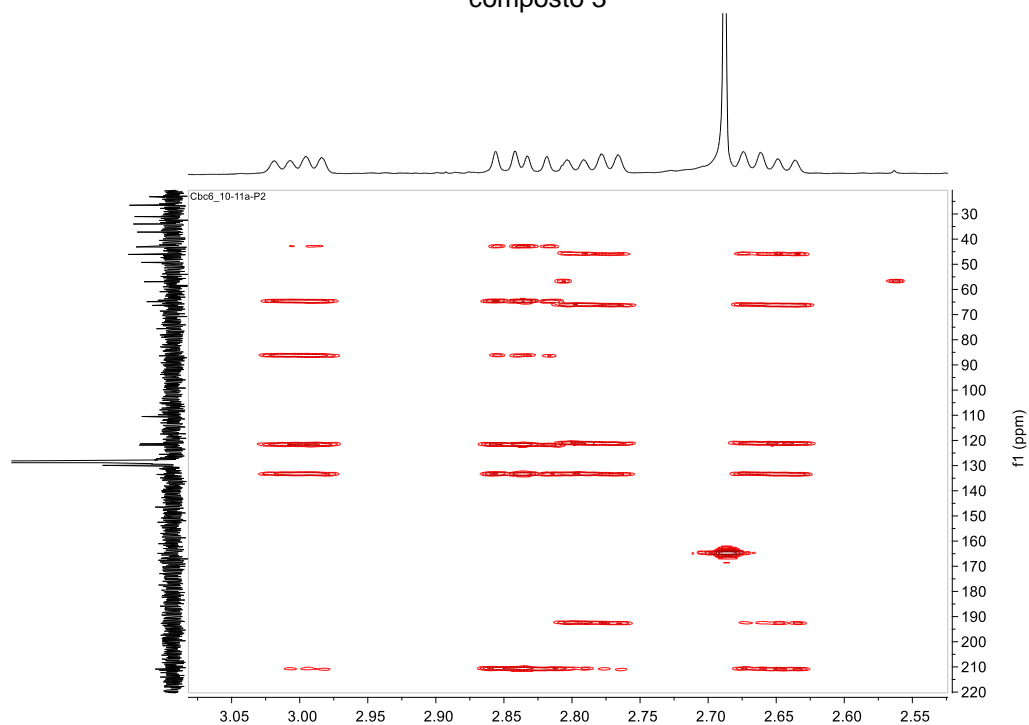


Figura Suplementar 60- Expansão 4 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3

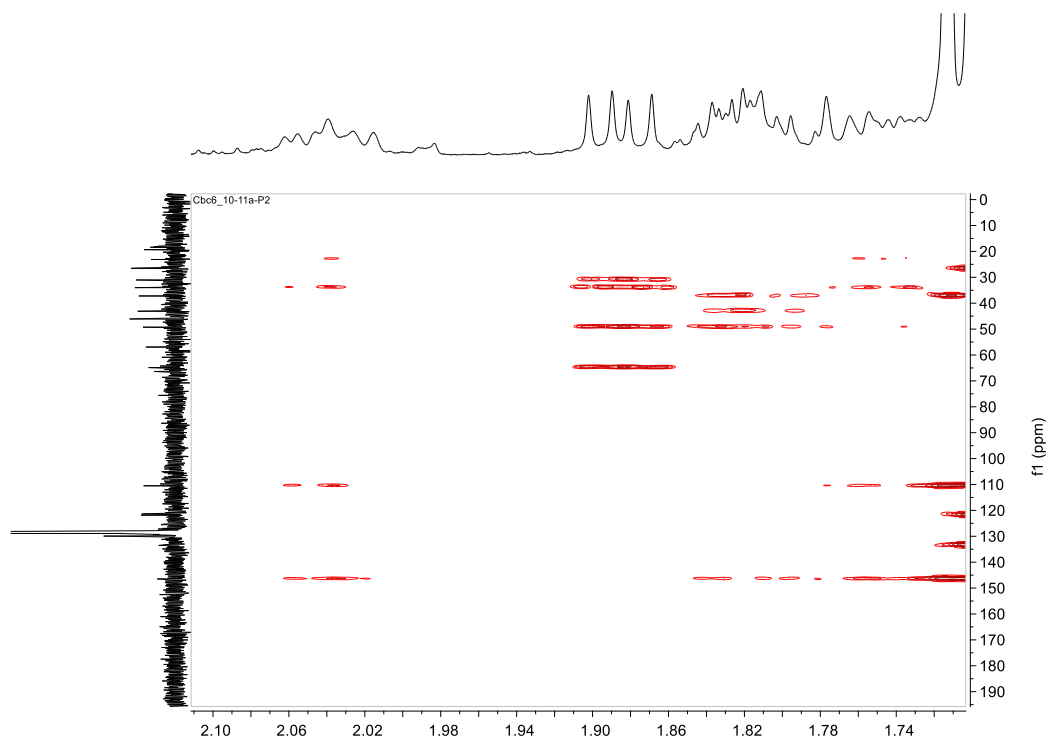


Figura Suplementar 61- Expansão 5 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 3

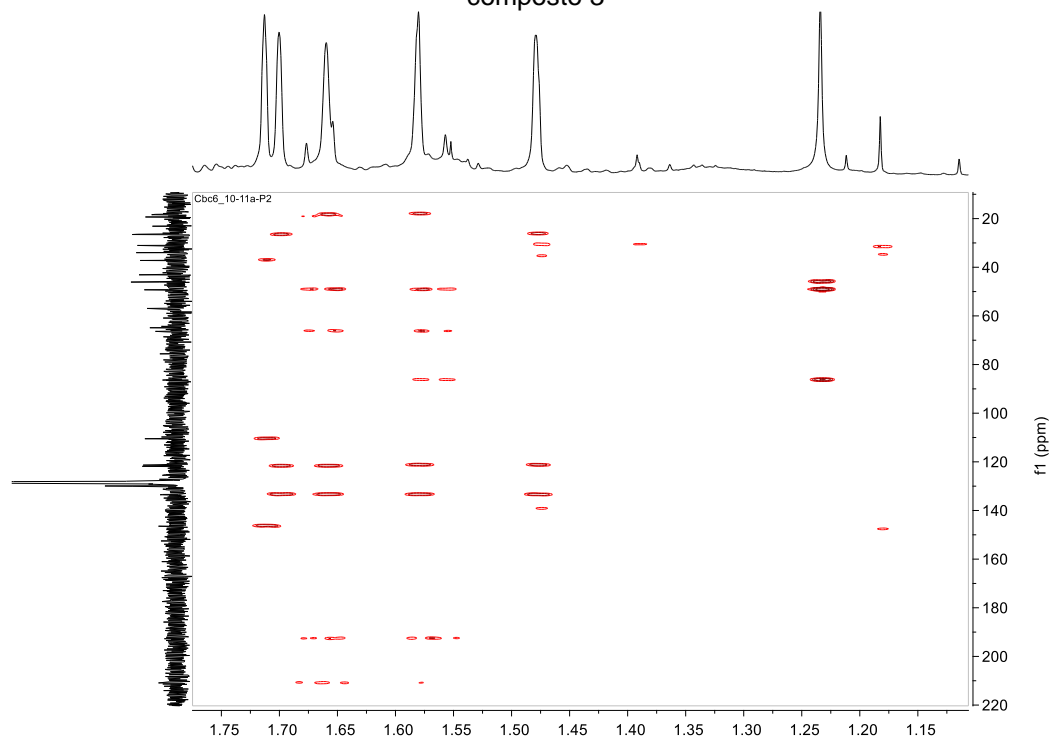
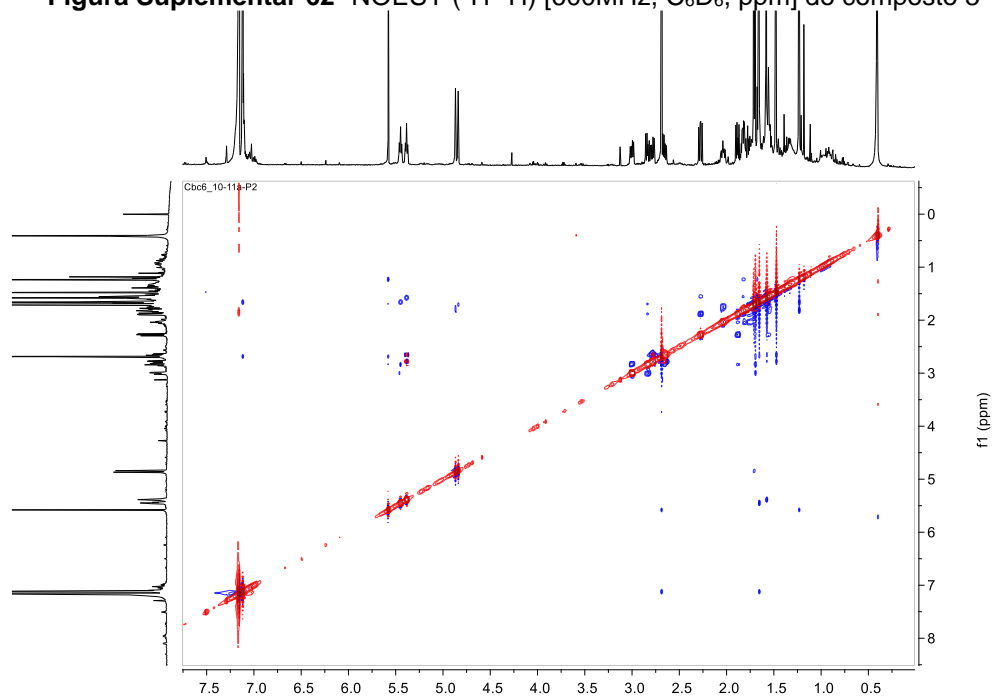


Figura Suplementar 62- NOESY (^1H - ^1H) [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 3



1.2.2 Composto 4

Figura Suplementar 63- Estrutura química do derivado metilado burlemarxione F (4)

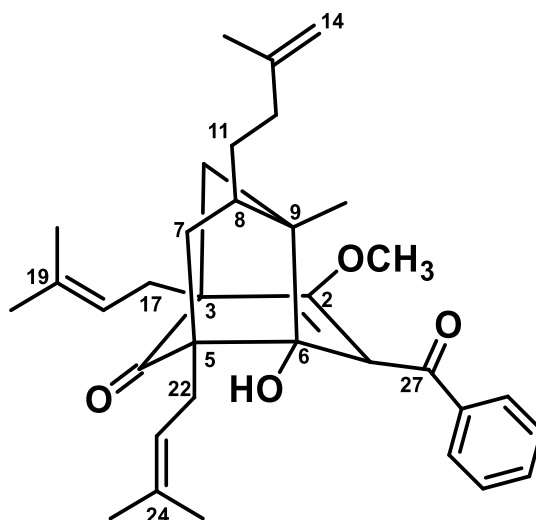
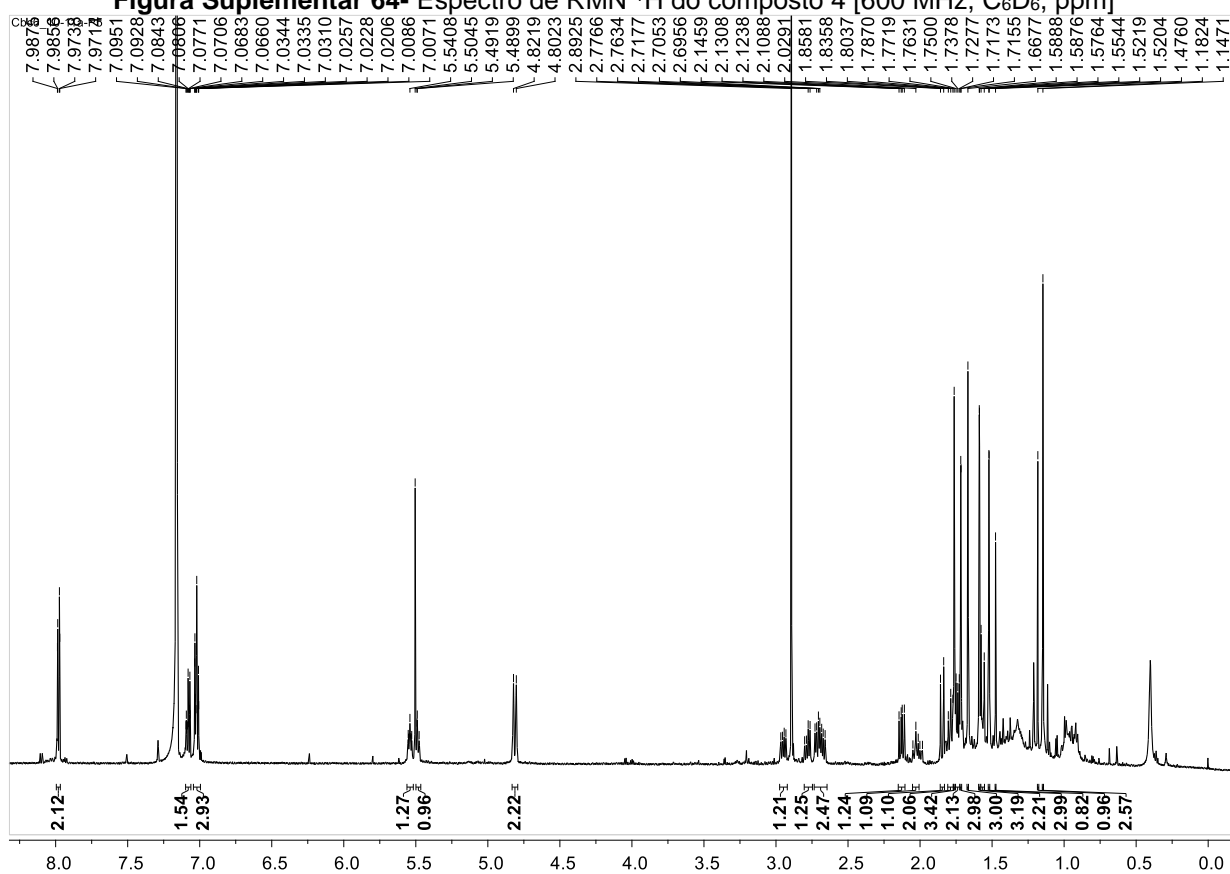
Figura Suplementar 64- Espectro de RMN 1H do composto 4 [600 MHz, C₆D₆, ppm]

Figura Suplementar 65- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático e prótons metínicos do composto 4

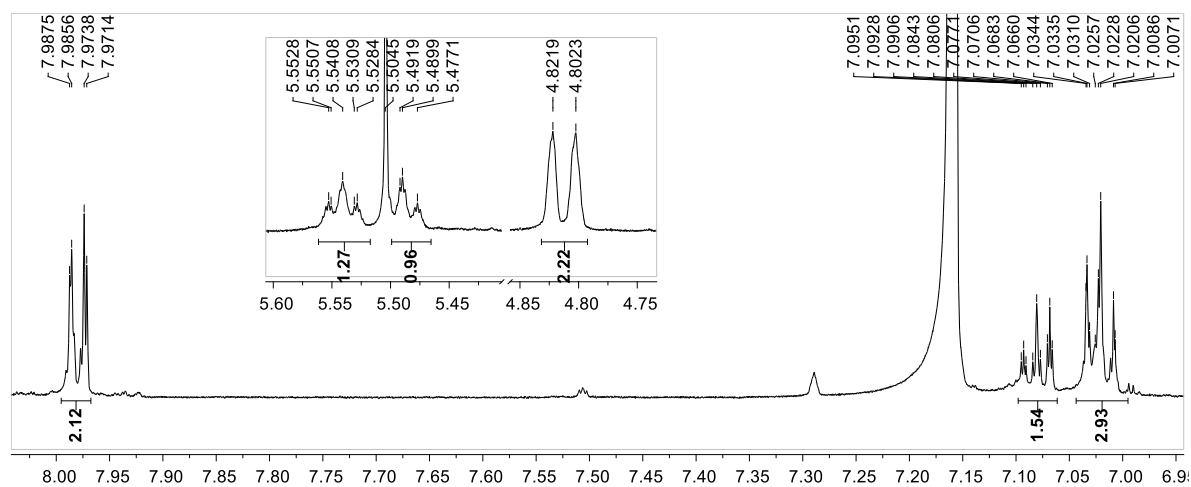


Figura Suplementar 66- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de metilênicos, e metoxila do composto 4

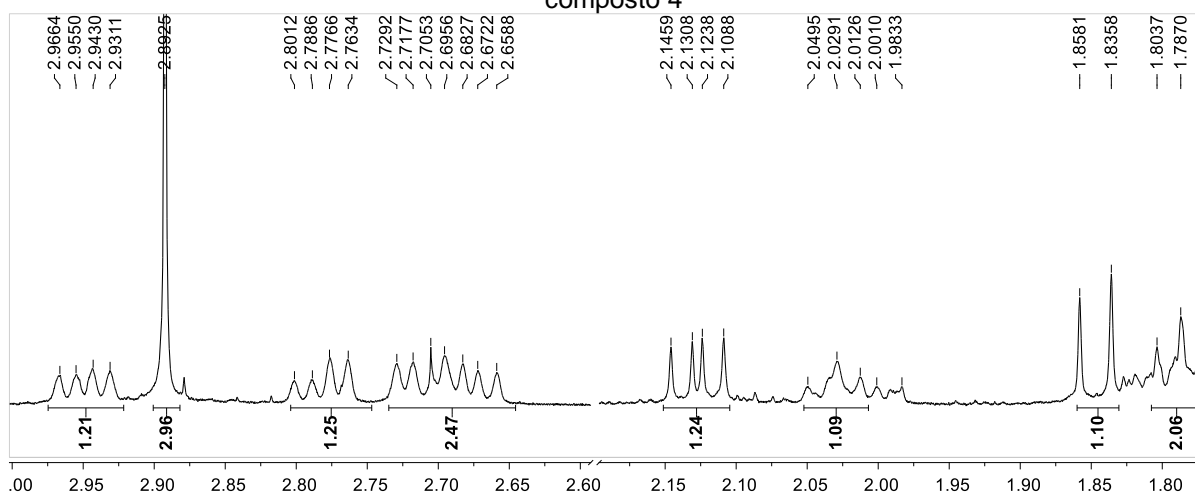


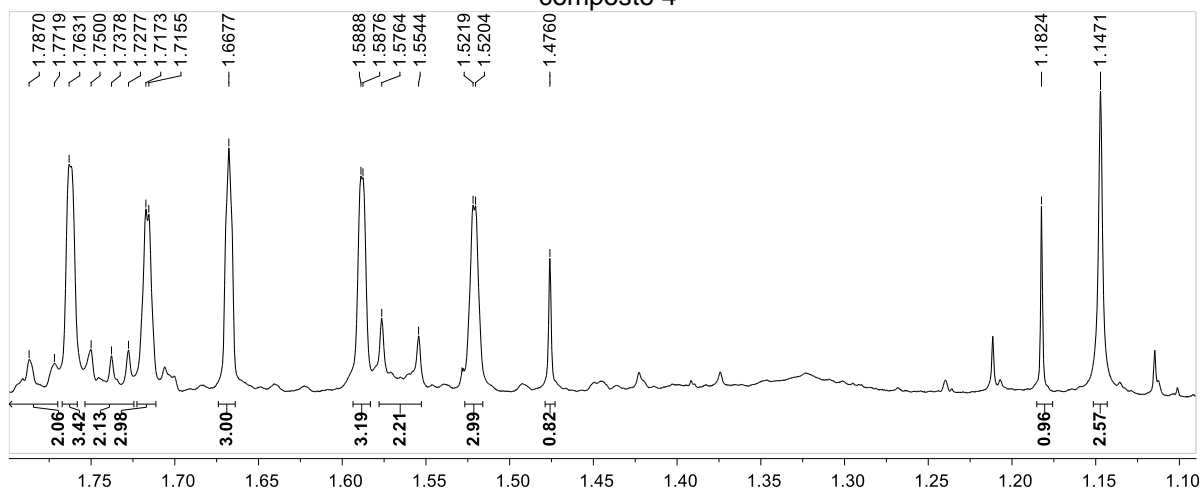
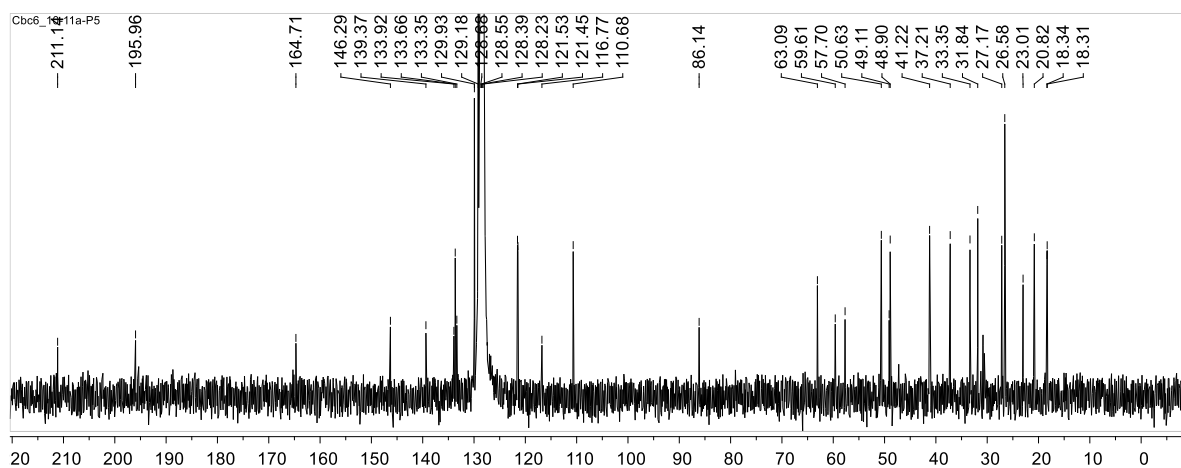
Figura Suplementar 67- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de prótons metílicos do composto 4**Figura Suplementar 68-** Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 4

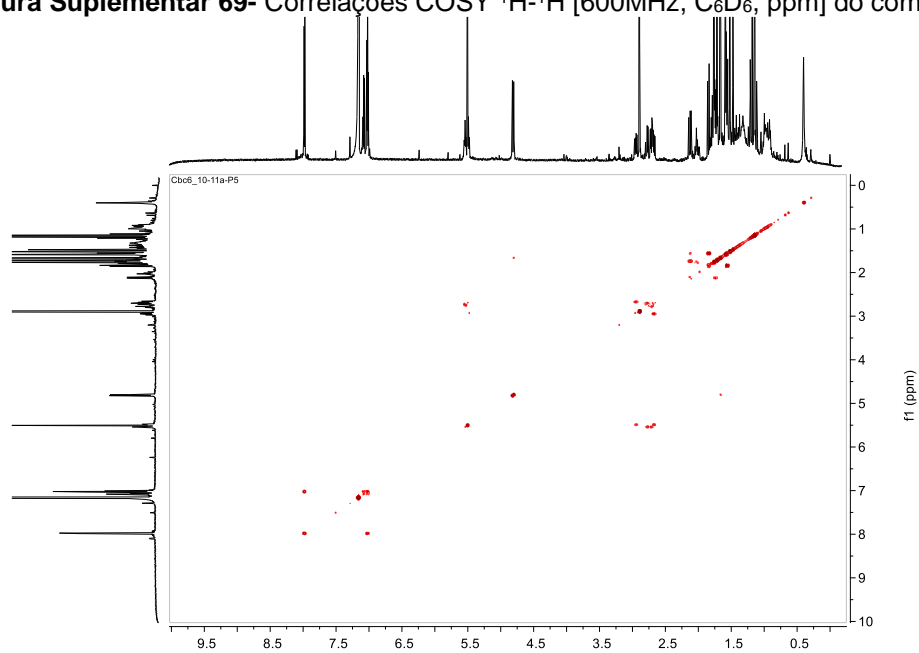
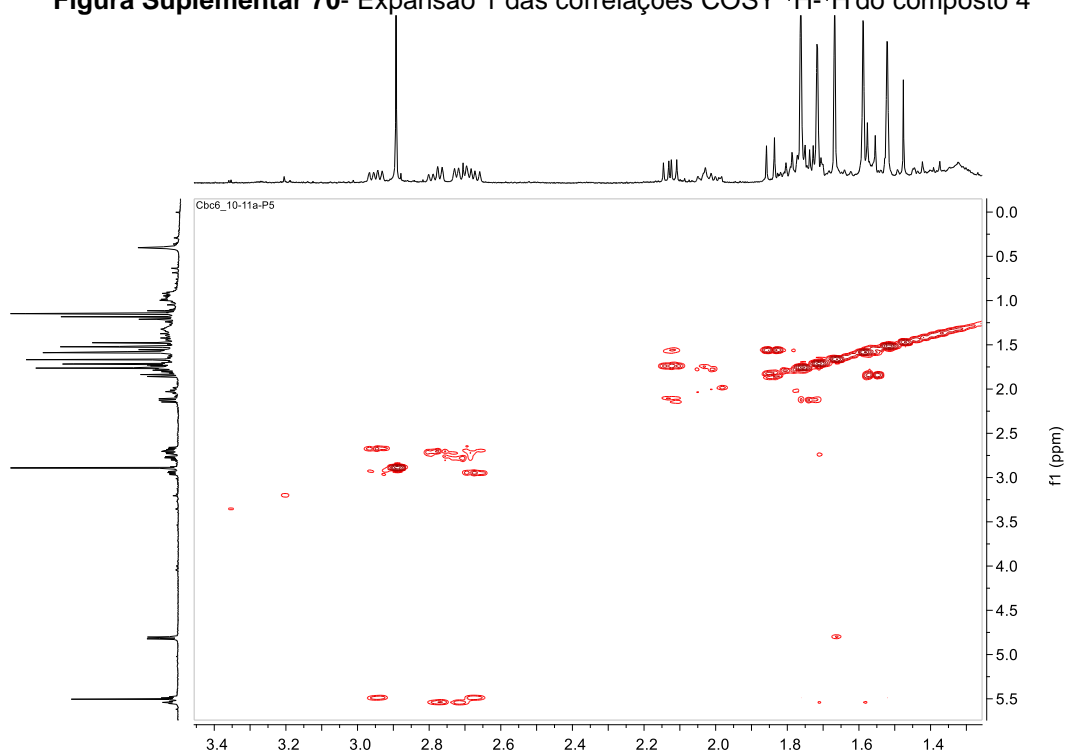
Figura Suplementar 69- Correlações COSY ^1H - ^1H [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 4**Figura Suplementar 70-** Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 4

Figura Suplementar 71- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 4

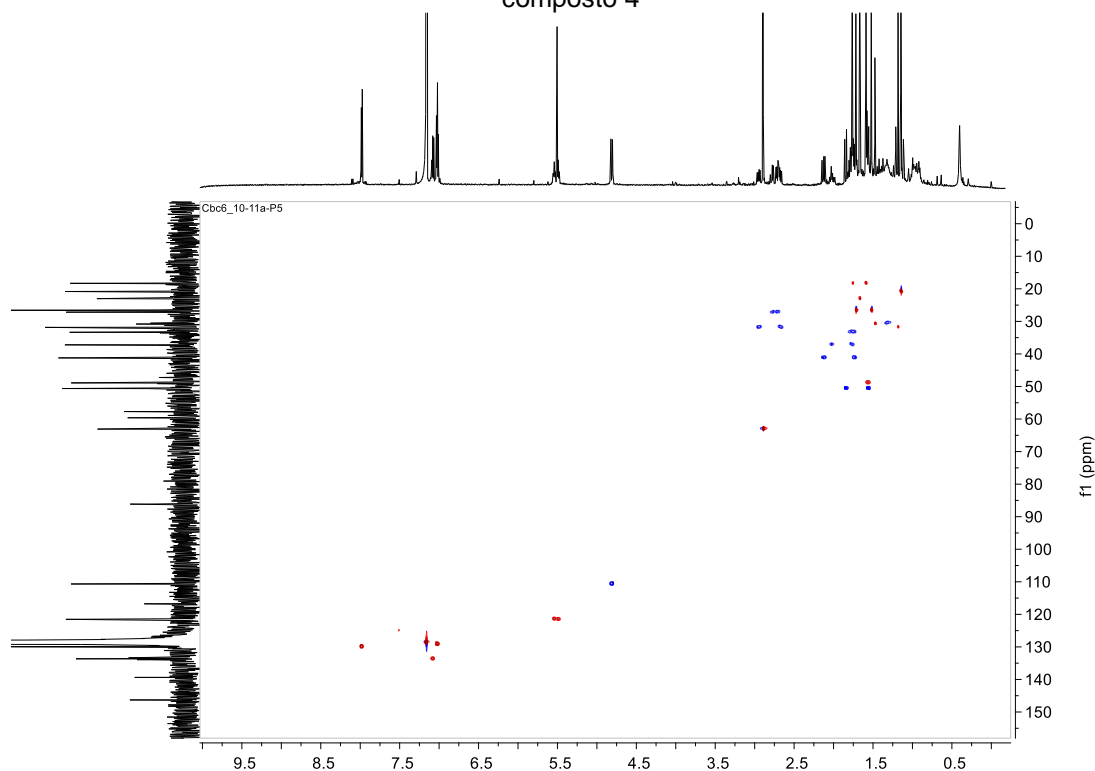


Figura Suplementar 72- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 4

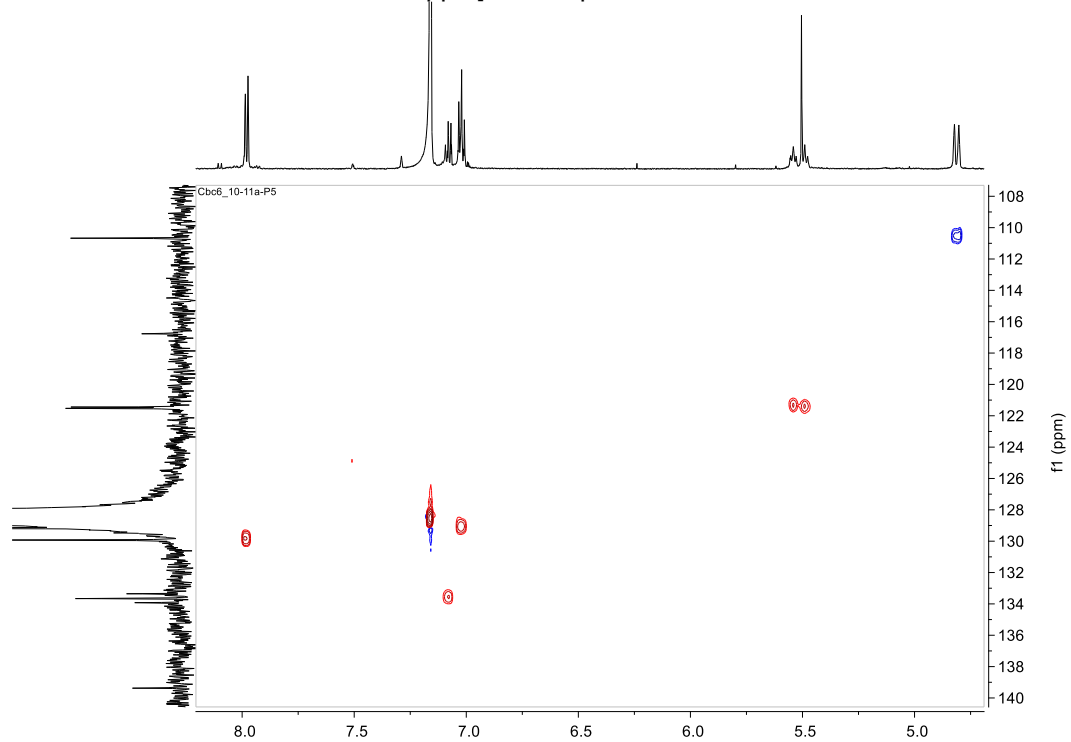


Figura Suplementar 73- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 4

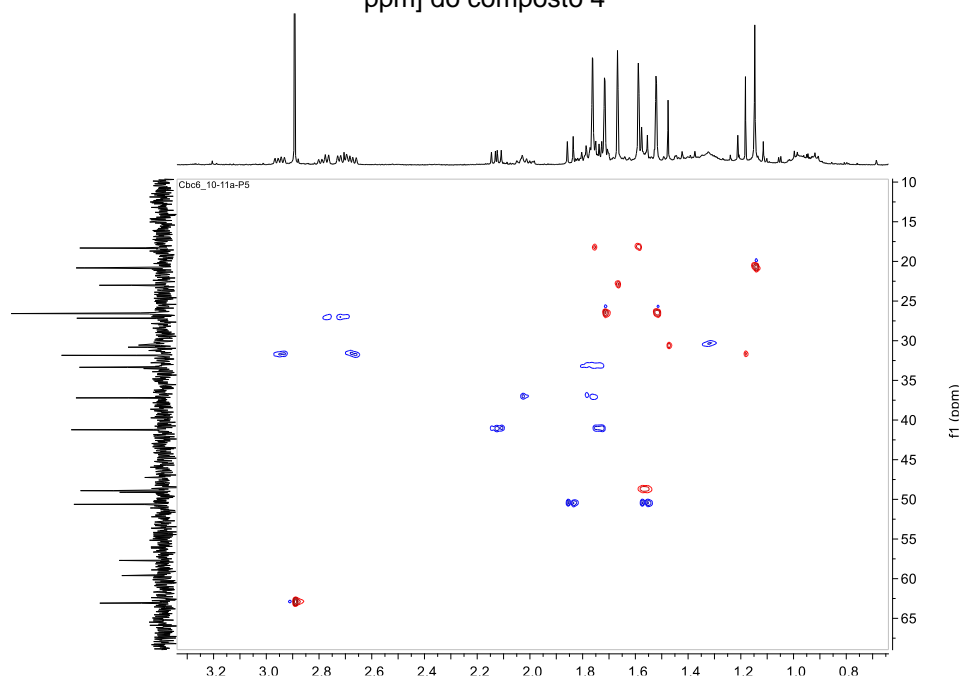


Figura Suplementar 74- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 4

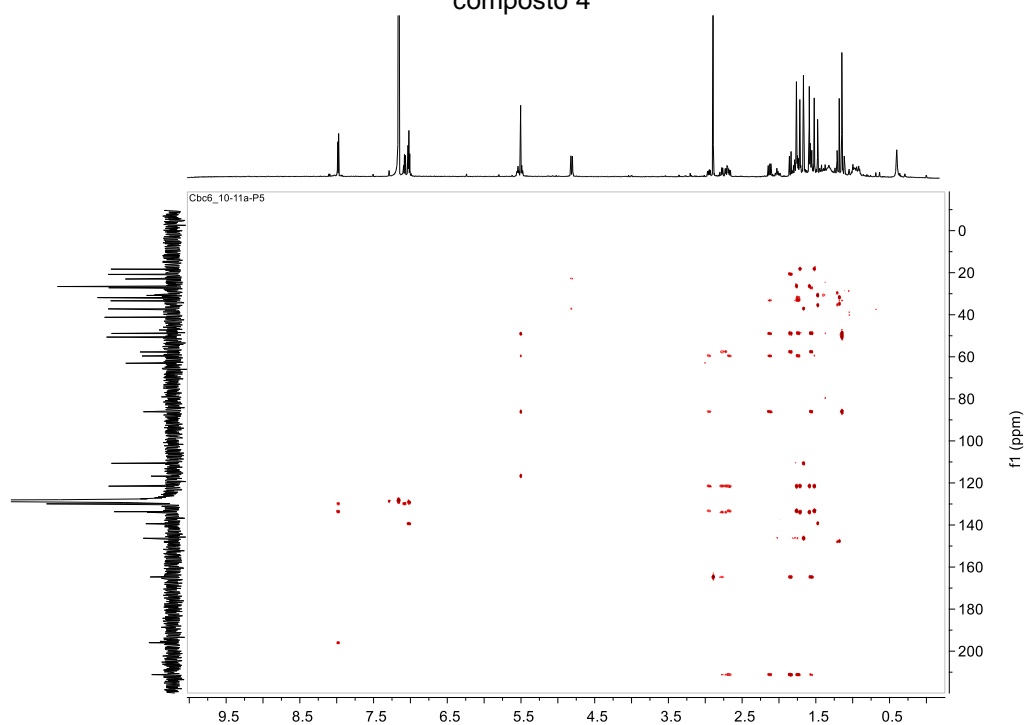


Figura Suplementar 75- Expansão 1 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 4

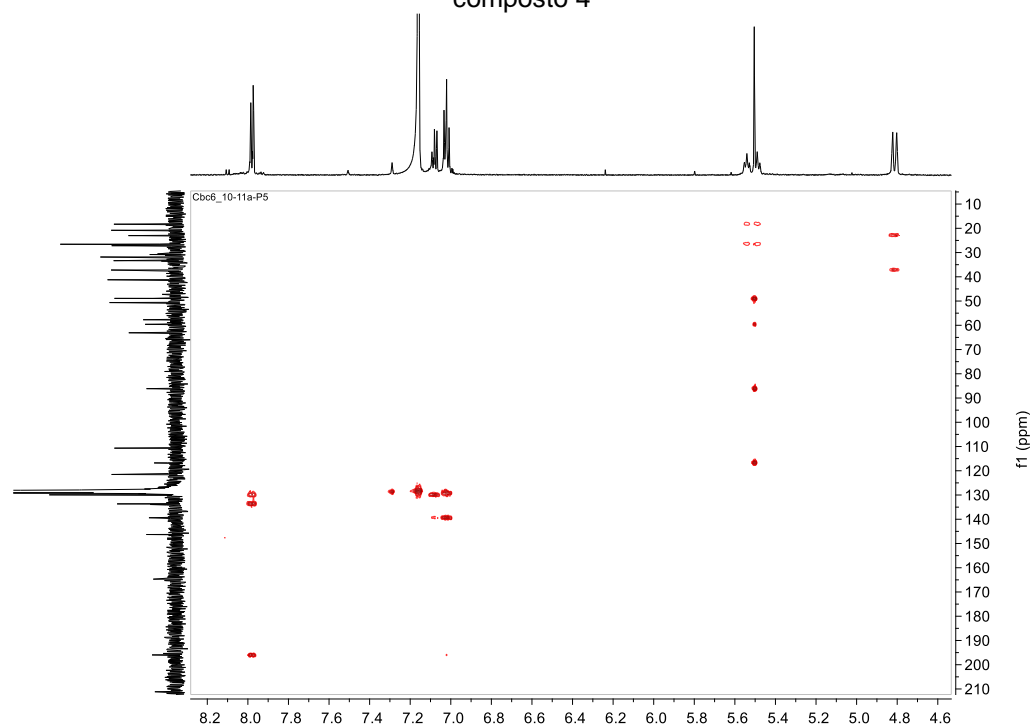


Figura Suplementar 76- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 4

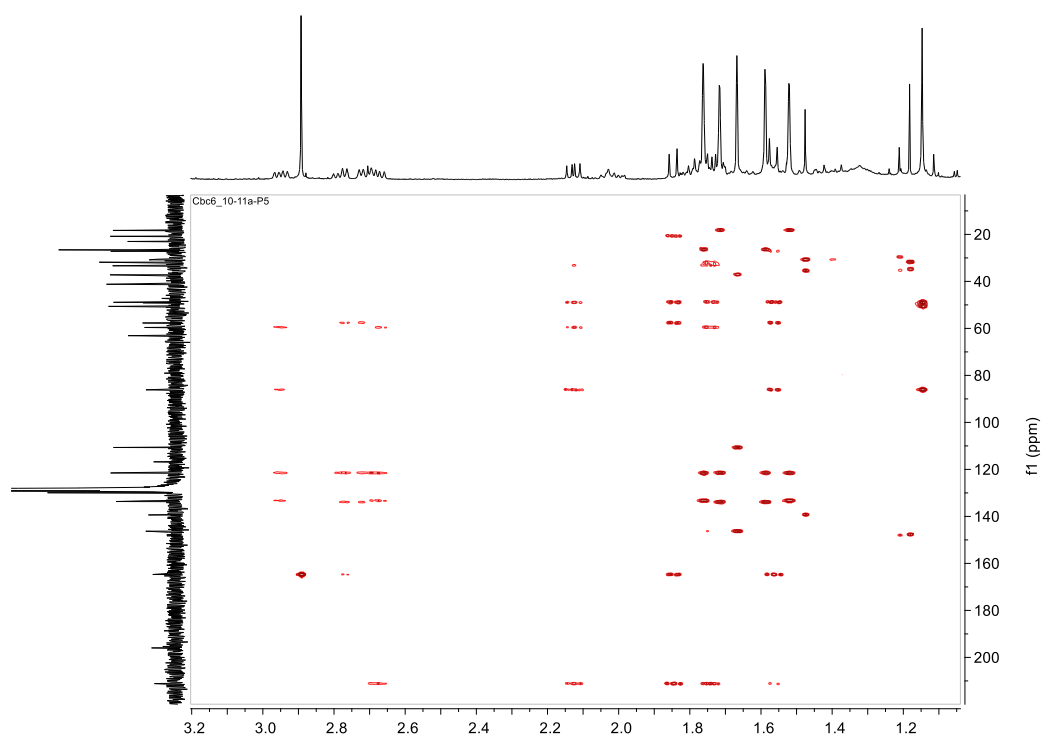
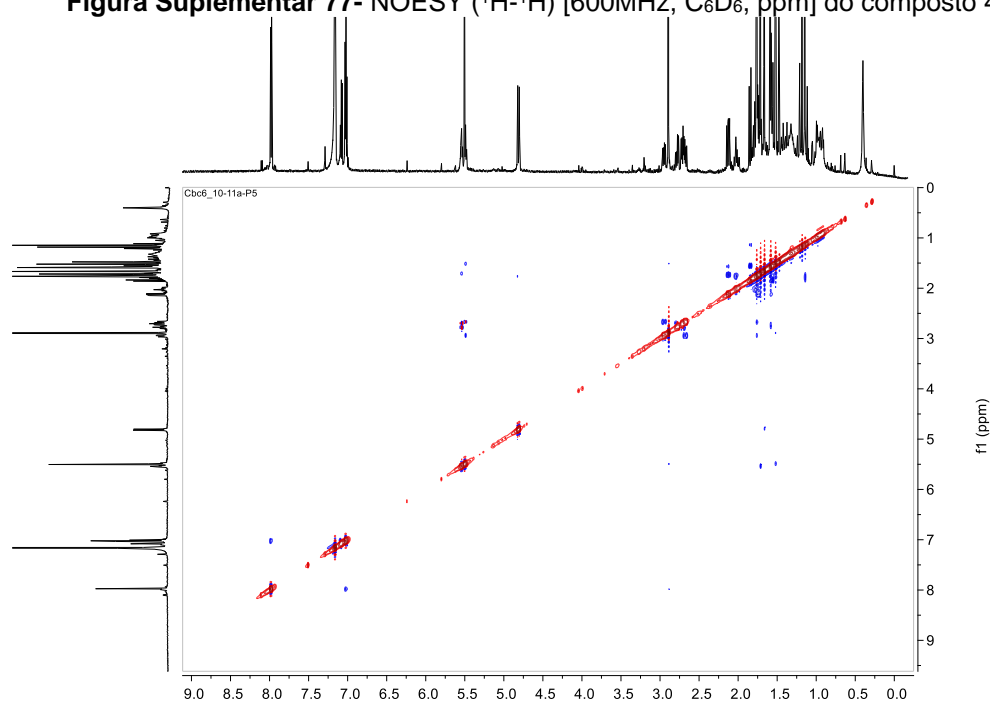


Figura Suplementar 77- NOESY (^1H - ^1H) [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 4

1.2.3 Composto 5

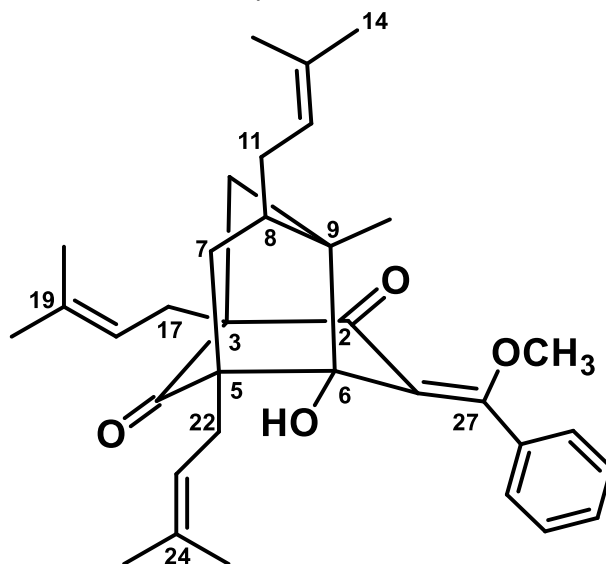
Figura Suplementar 78- Estrutura química do derivado metilado nemorosonol (5)

Figura Suplementar 79- Espectro de RMN ^1H do composto 5 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]

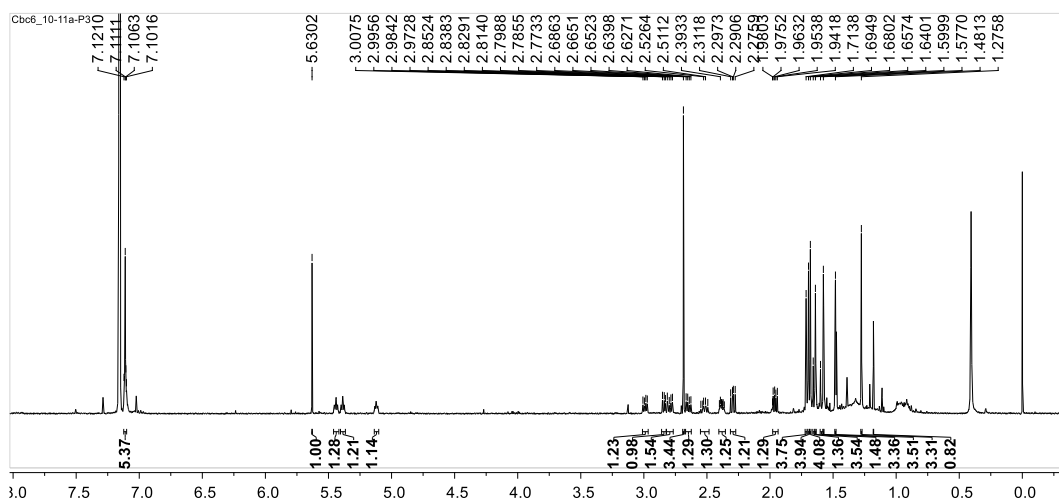


Figura Suplementar 80- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático e prótons metínicos do composto 5

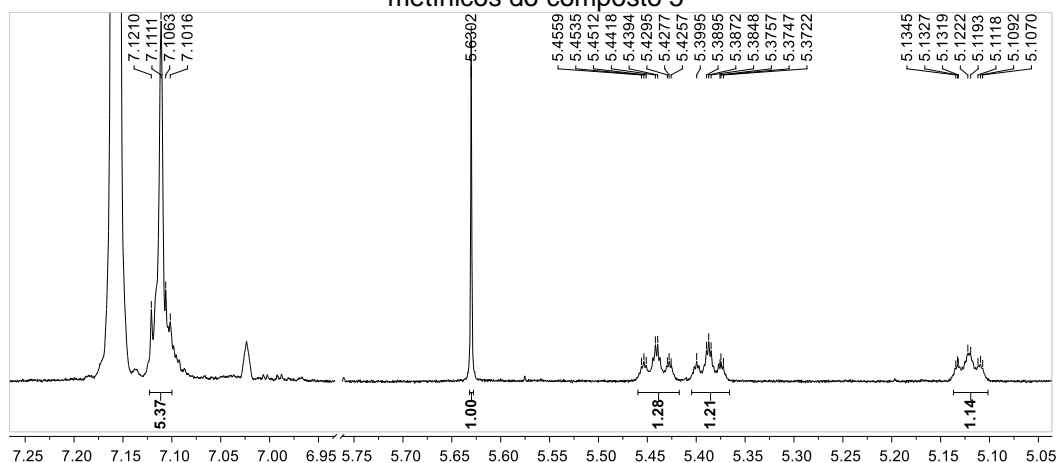


Figura Suplementar 81- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de metilênicos e metoxila do composto 5

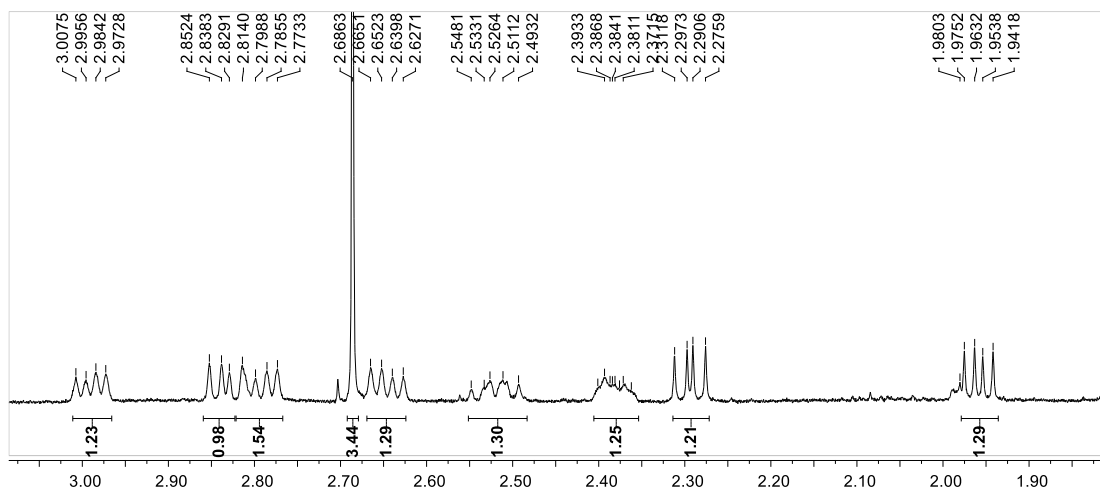


Figura Suplementar 82- Espectro de RMN 1H: expansão 3 da região de prótons metílicos do composto 5

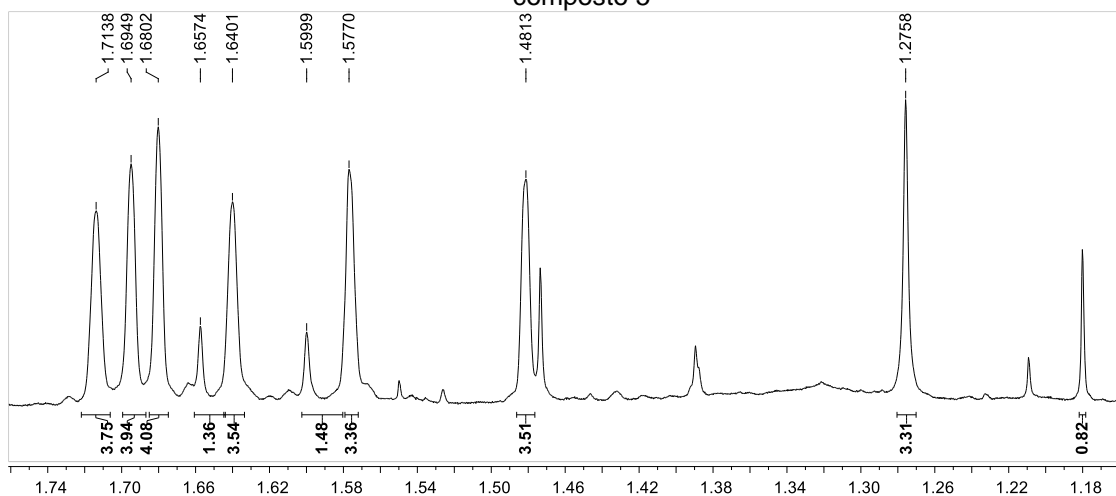


Figura Suplementar 83- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 5

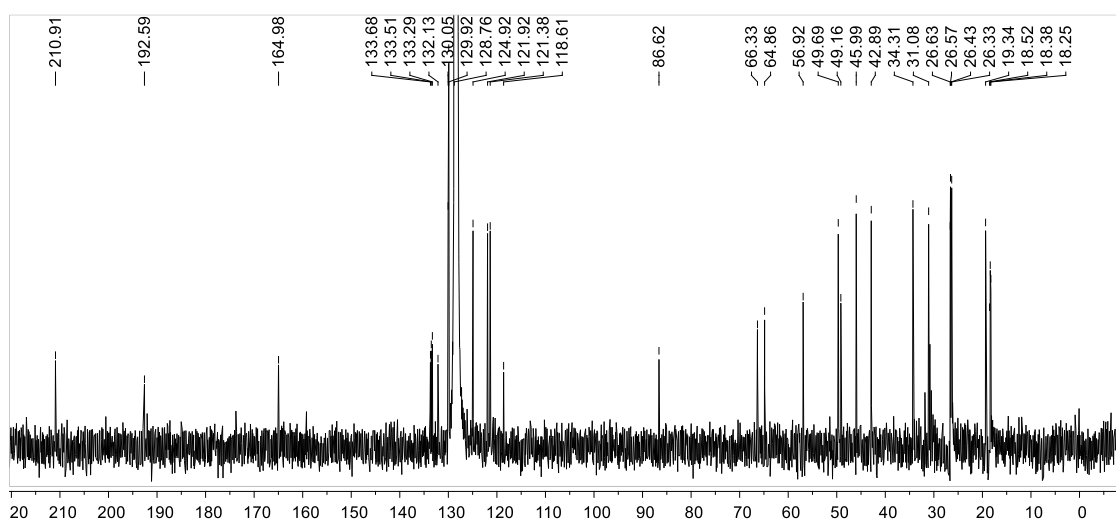


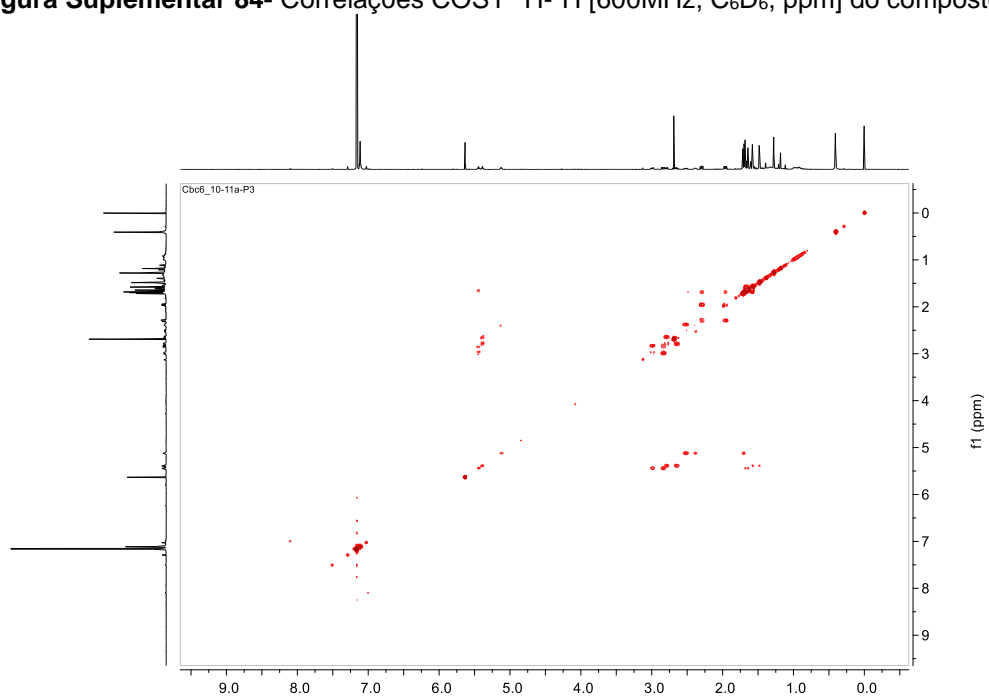
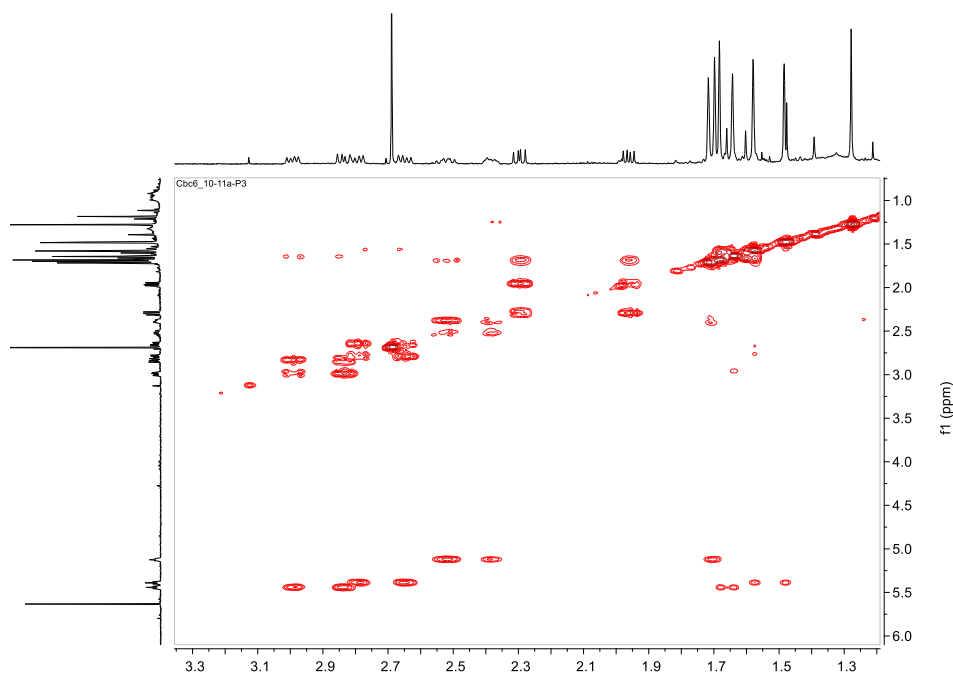
Figura Suplementar 84- Correlações COSY ^1H - ^1H [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 5**Figura Suplementar 85-** Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 5

Figura Suplementar 86- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5

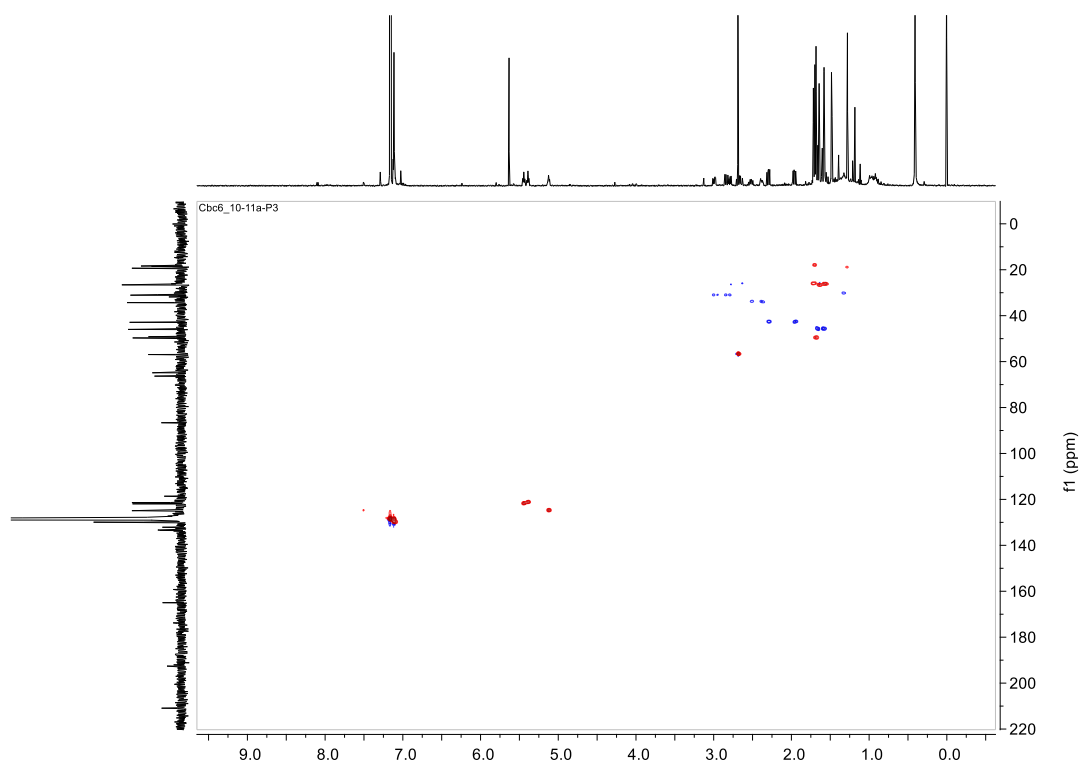


Figura Suplementar 87- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5

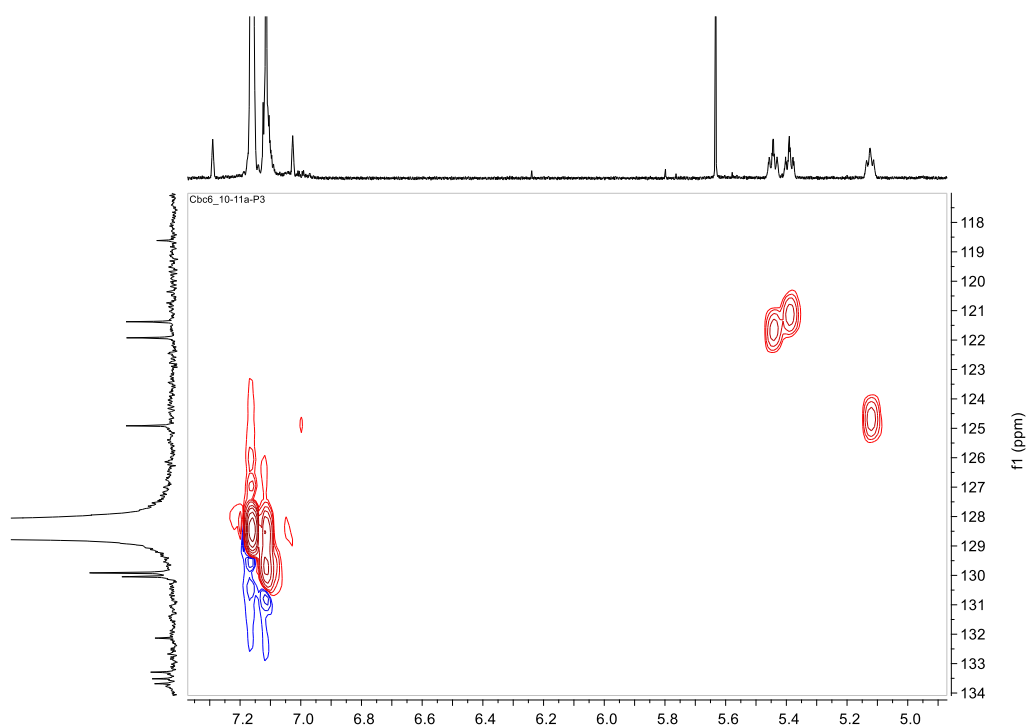


Figura Suplementar 88- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5

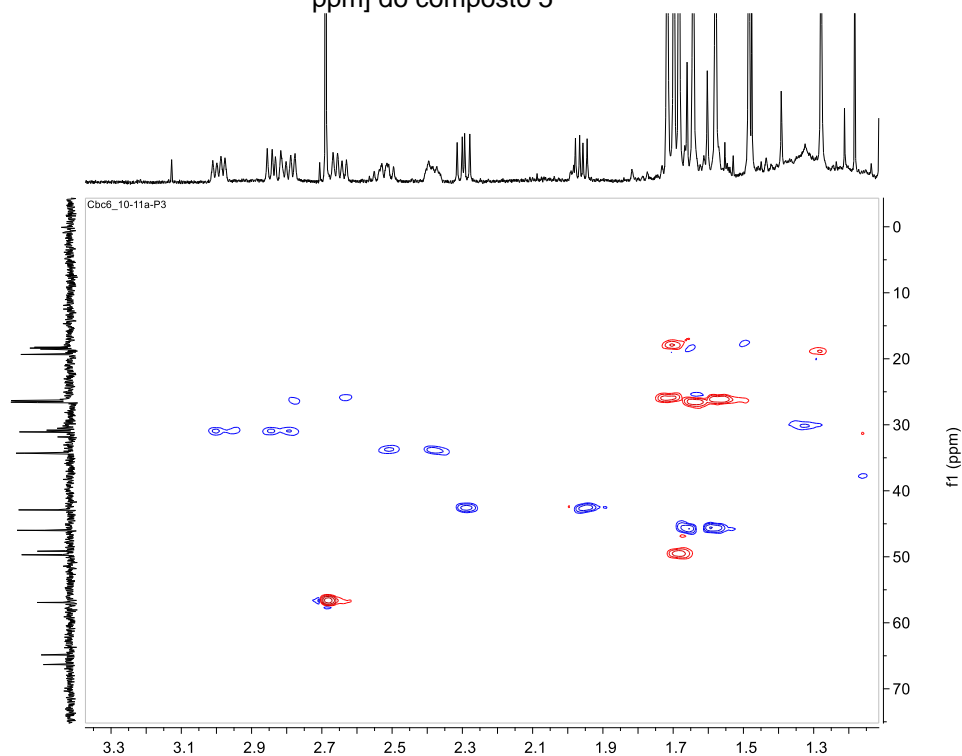


Figura Suplementar 89- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5

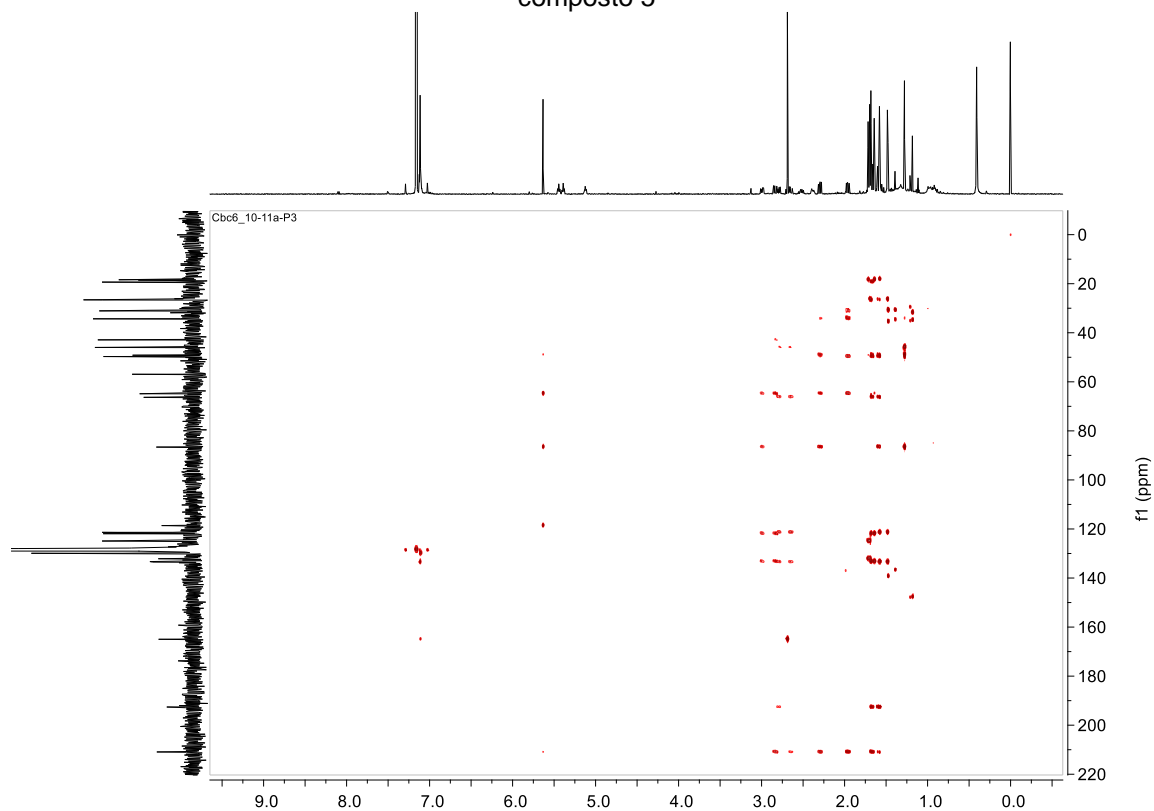


Figura Suplementar 90- Expansão 1 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5

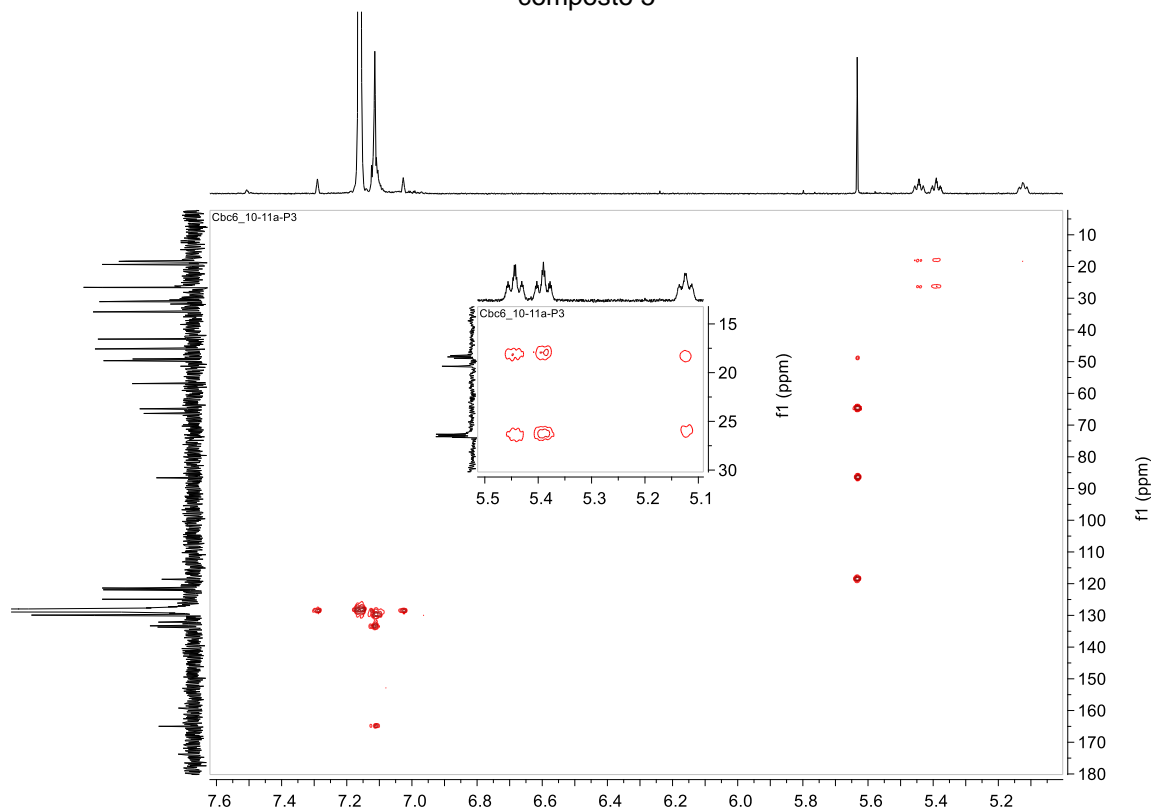


Figura Suplementar 91- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5

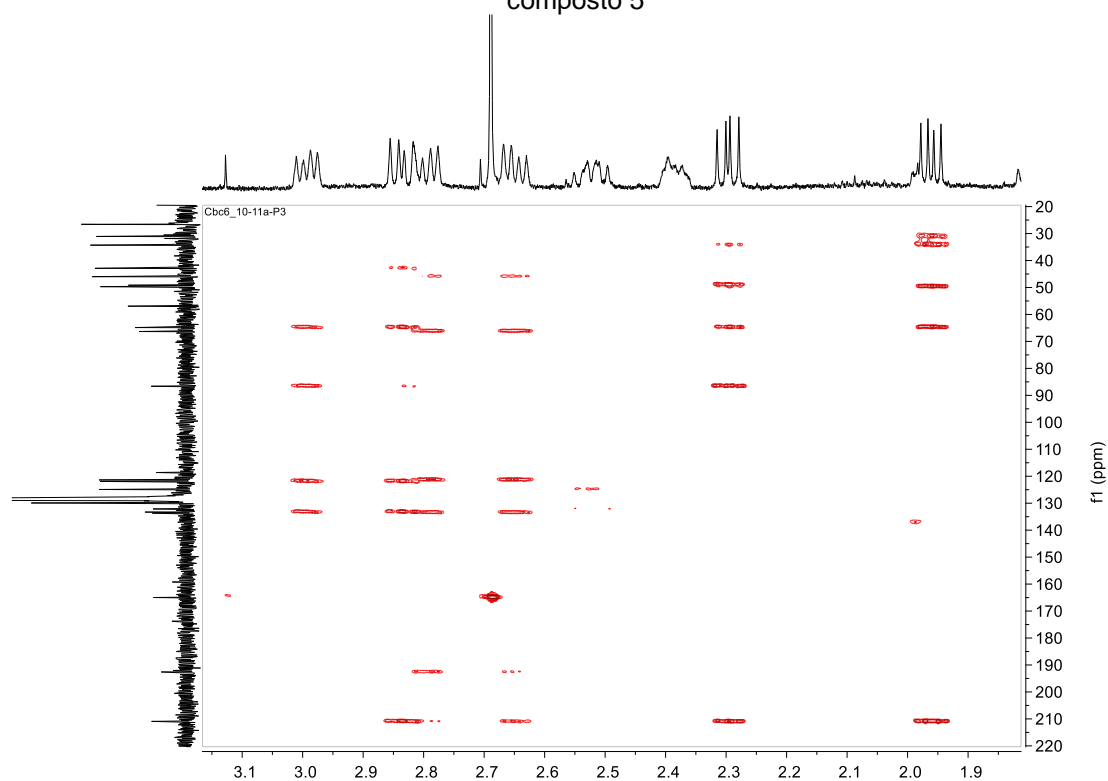
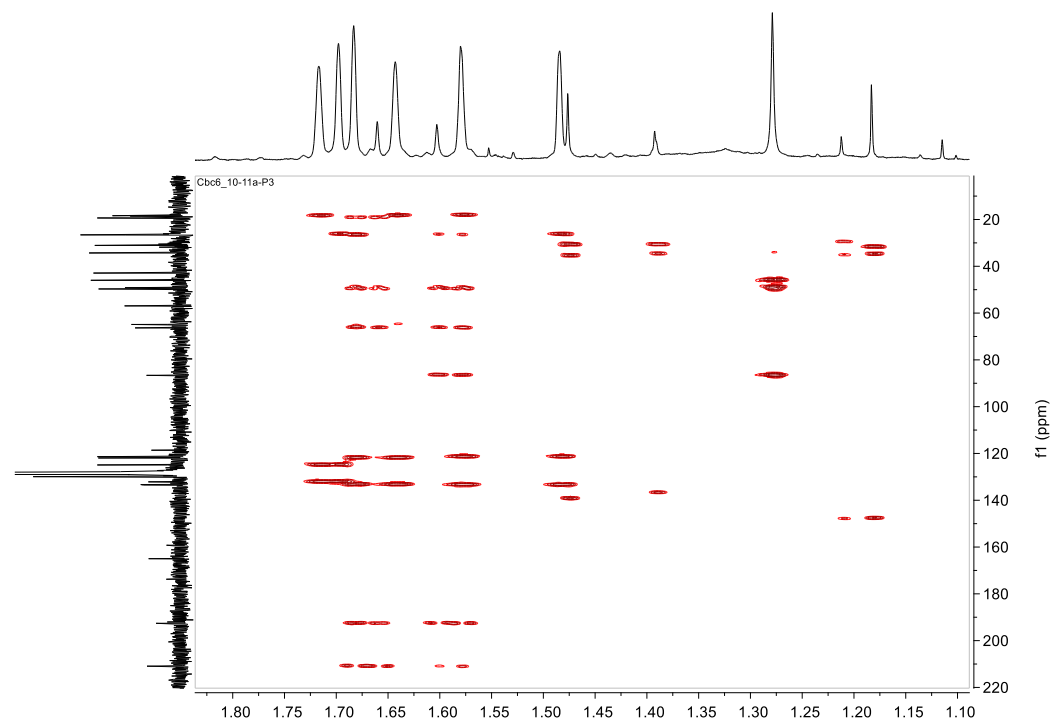


Figura Suplementar 92- Expansão 3 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 5



1.2.4 Composto 6

Figura Suplementar 93-Estrutura química do derivado metilado burlemarxione C (6)

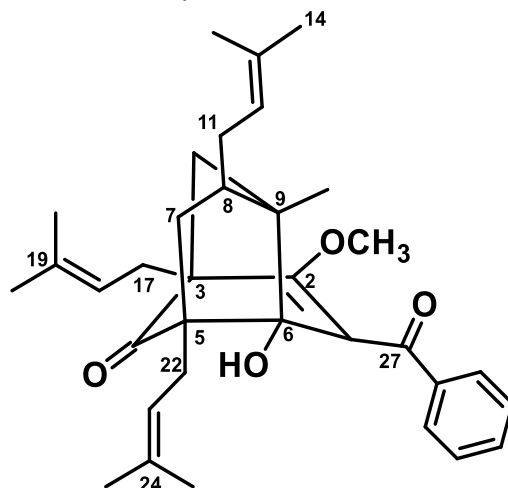


Figura Suplementar 94- Espectro de RMN ^1H do composto 6 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]

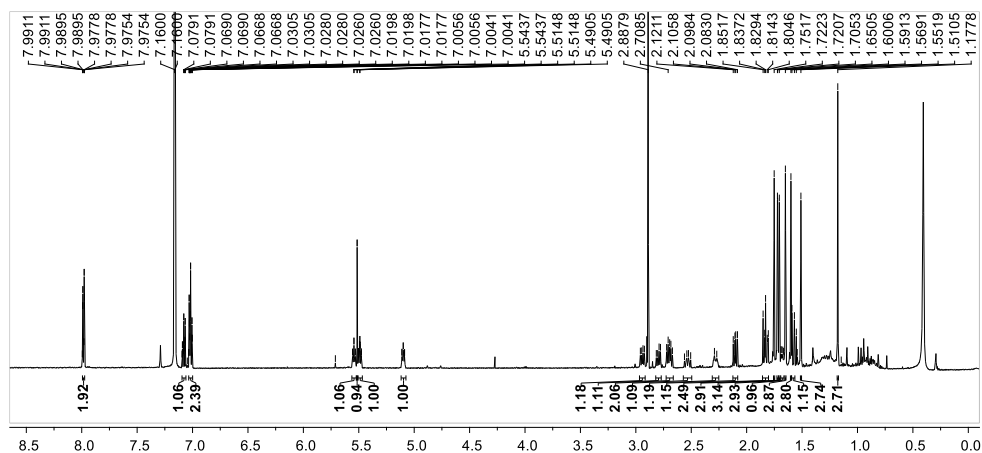


Figura Suplementar 95- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático e prótons metínicos do composto 6

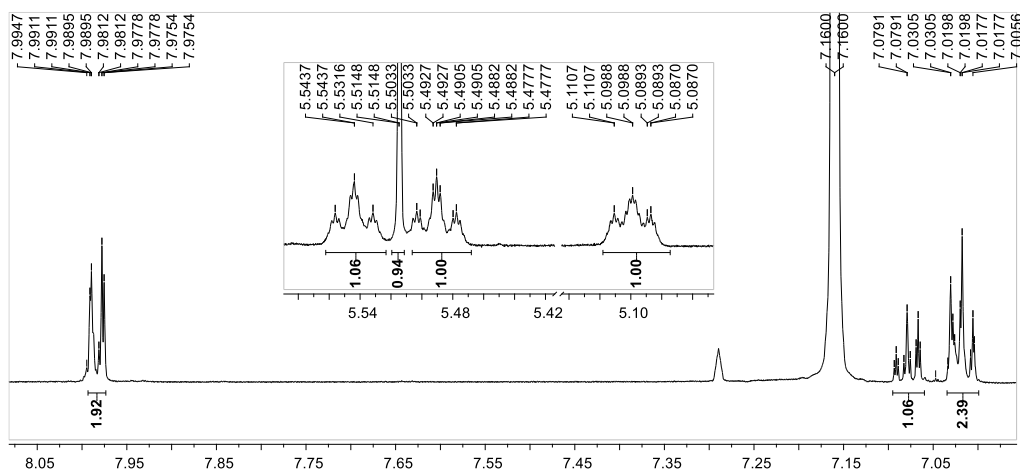


Figura Suplementar 96- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de metilênicos e metoxila do composto 6

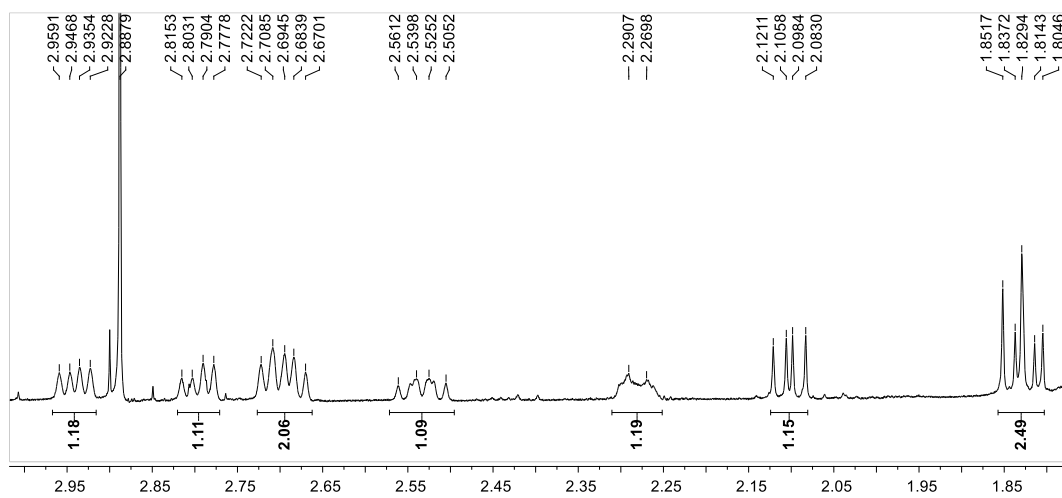


Figura Suplementar 97- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de prótons metílicos do composto 6

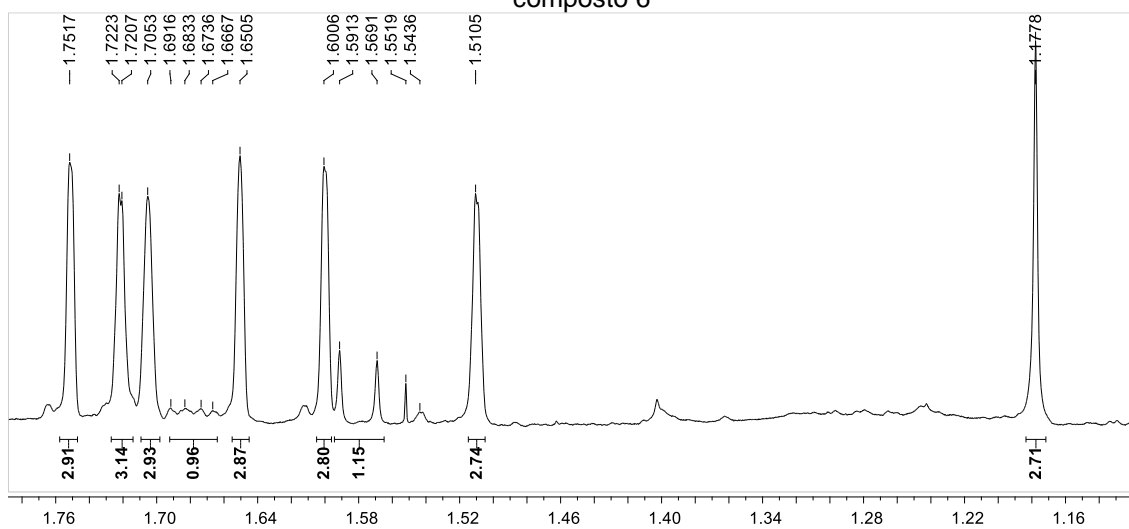


Figura Suplementar 98- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 6

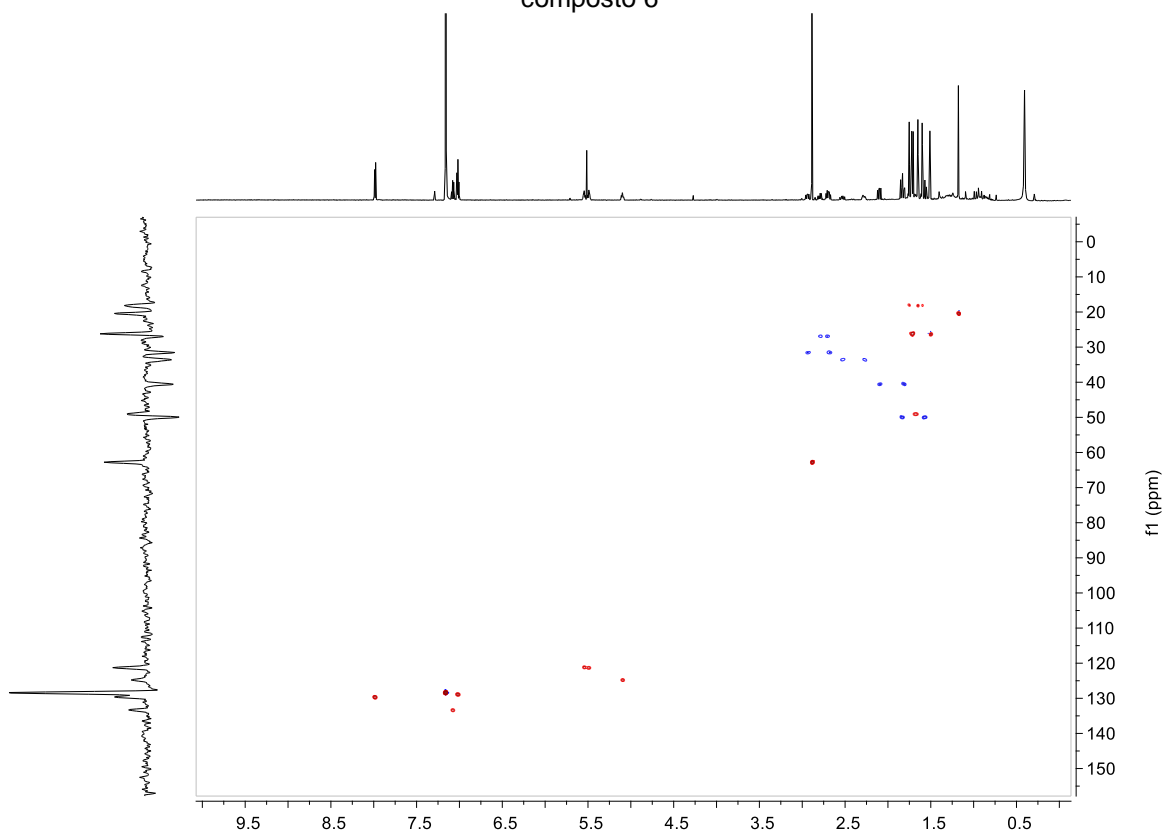


Figura Suplementar 99- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 6

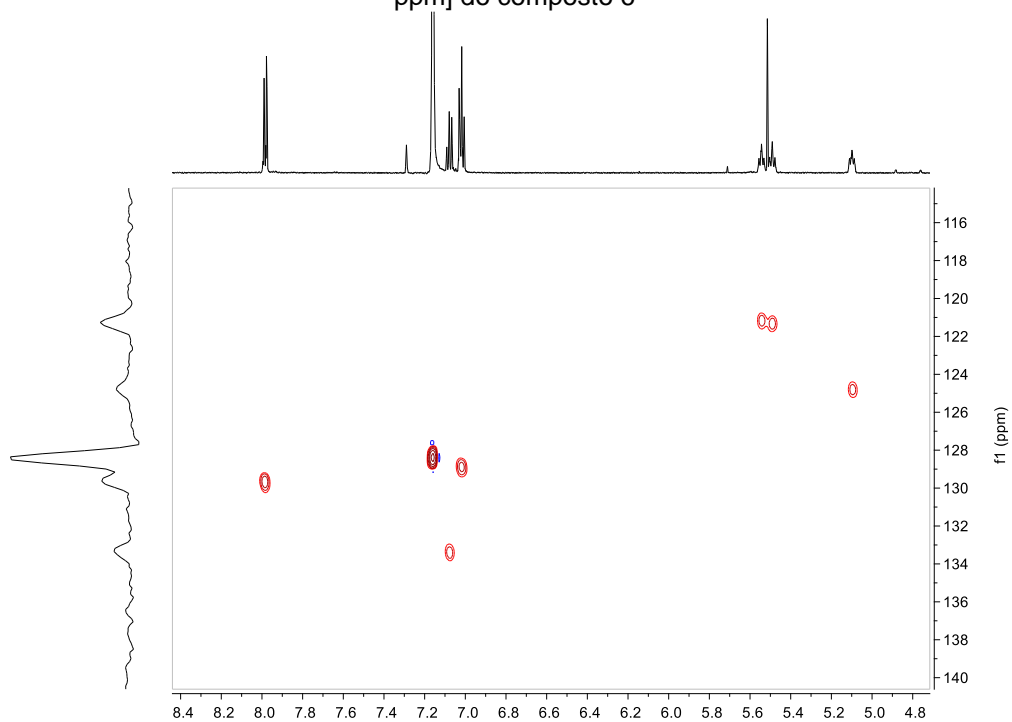


Figura Suplementar 100- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 6

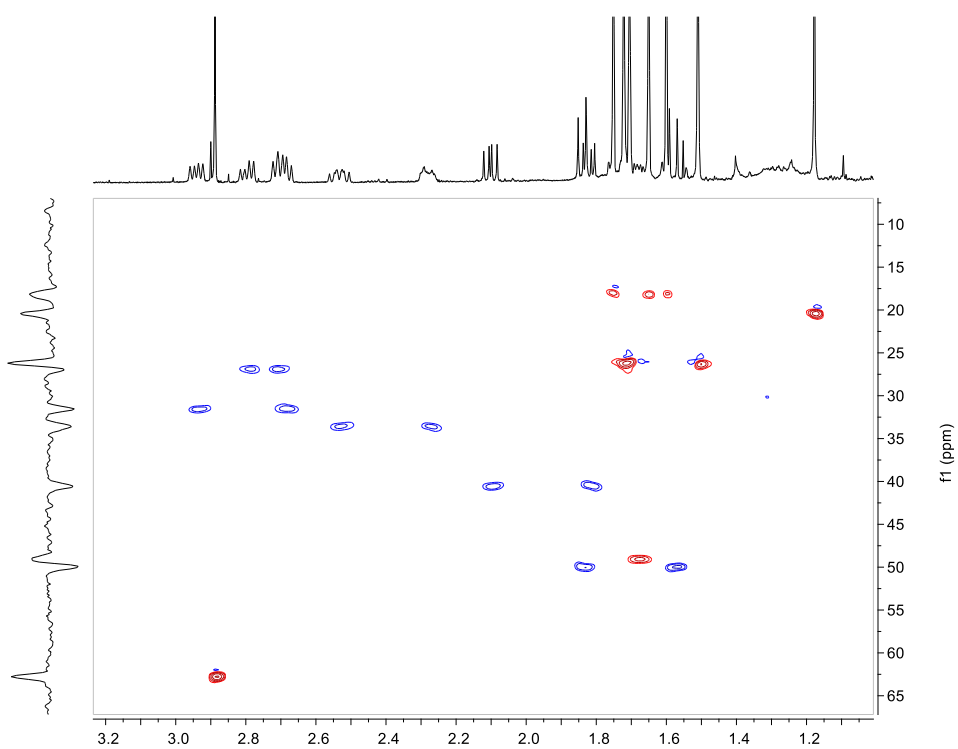


Figura Suplementar 101- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 6

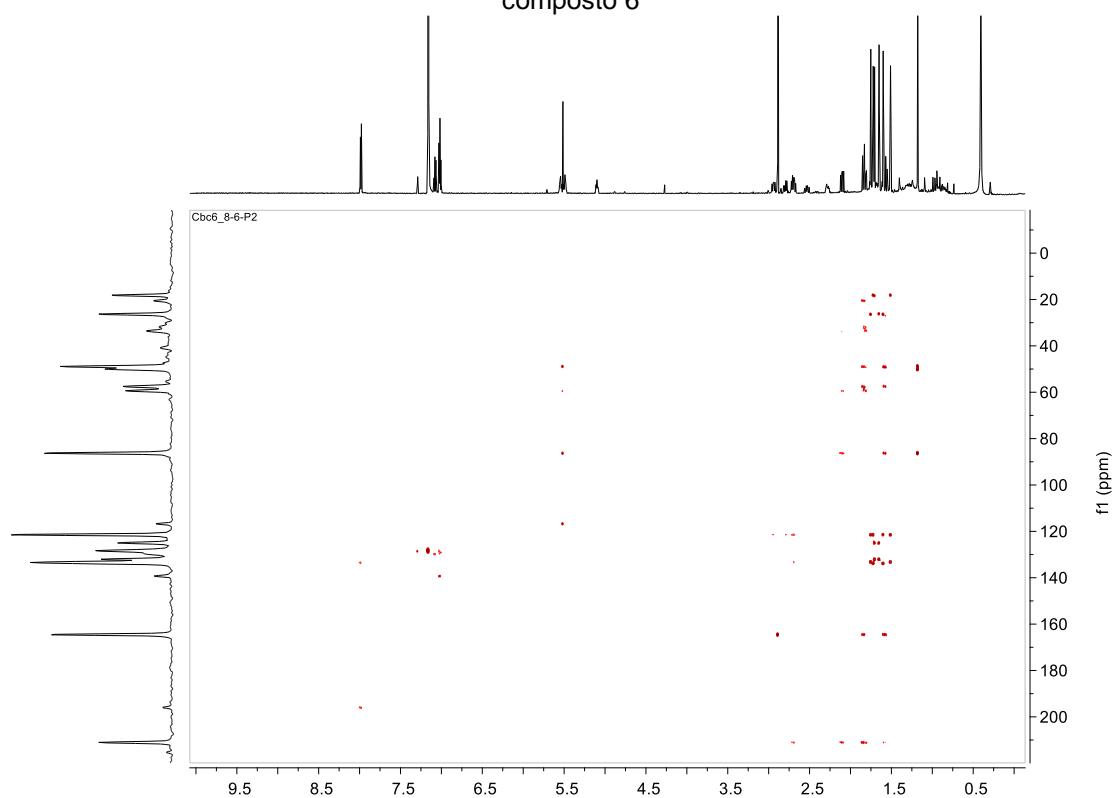


Figura Suplementar 102- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 6

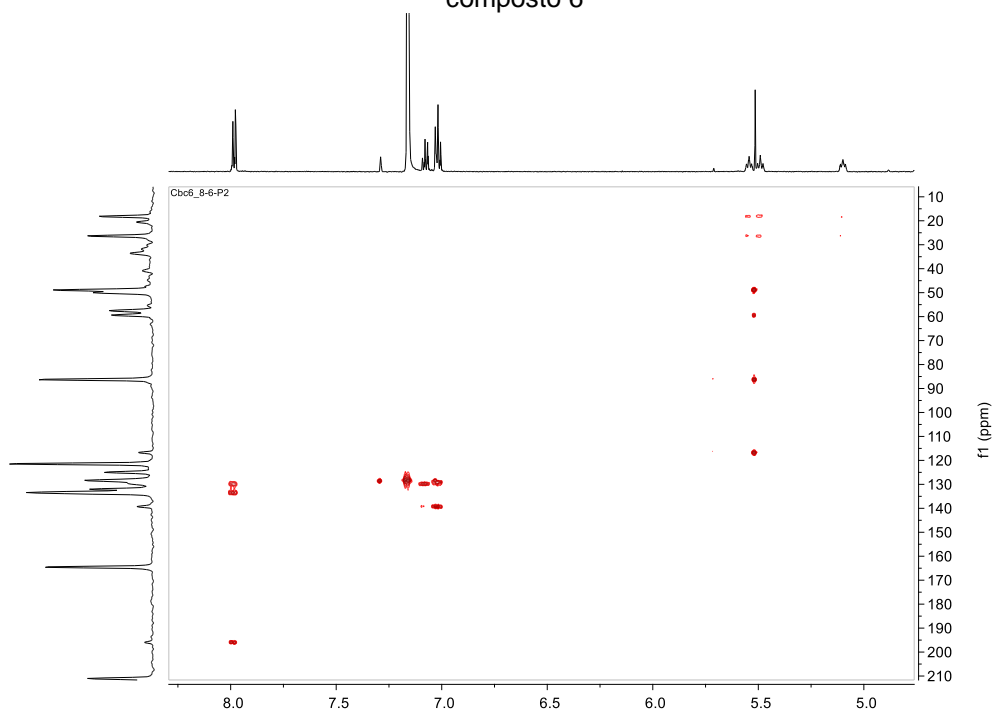
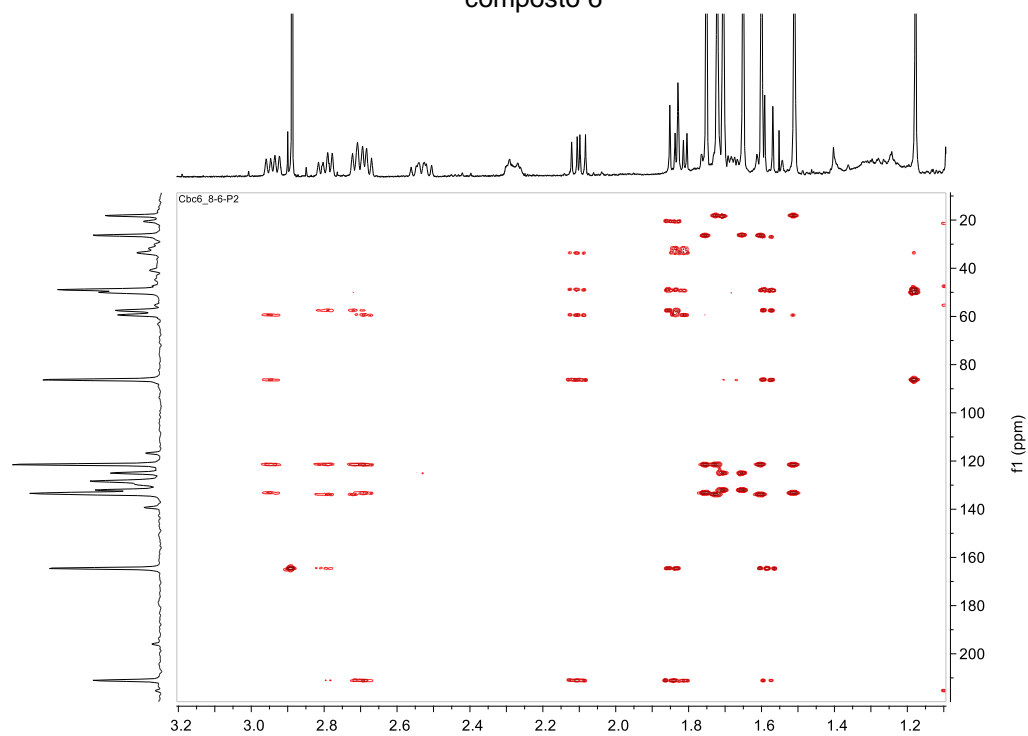


Figura Suplementar 103- Expansão 3 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 6



1.2.5 Composto 7

Figura Suplementar 104- Estrutura química do derivado metilado burlemarxione A

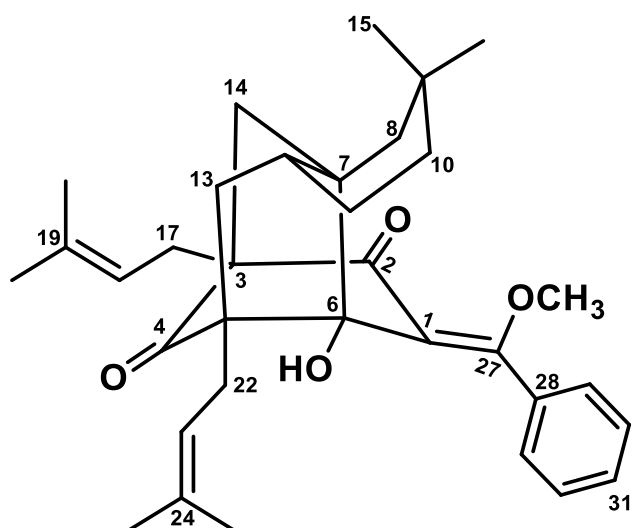


Figura Suplementar 105- Espectro de RMN ^1H do composto 7 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]

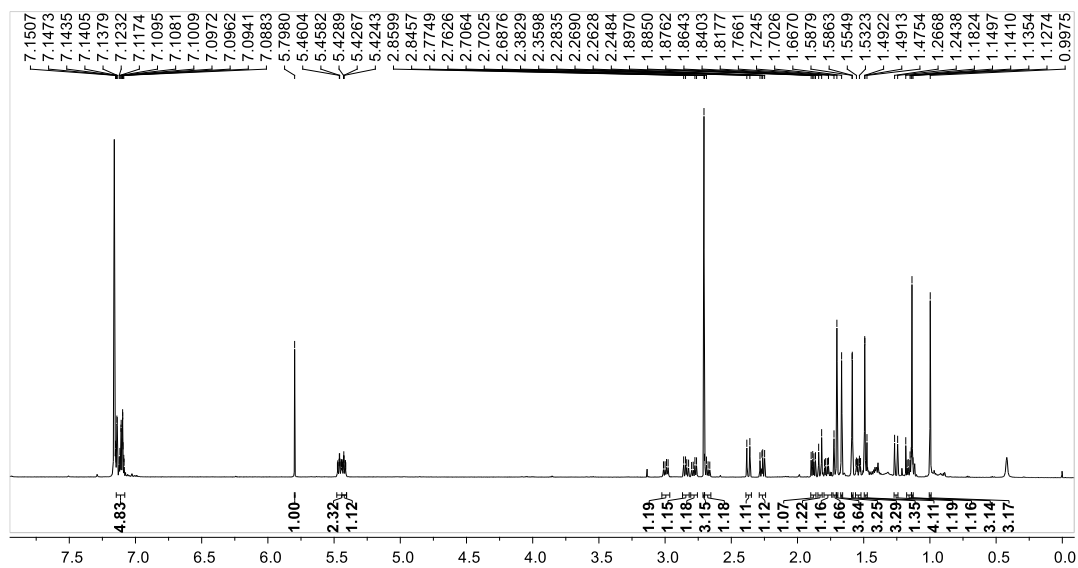


Figura Suplementar 106- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático e prótons metínicos do composto 7

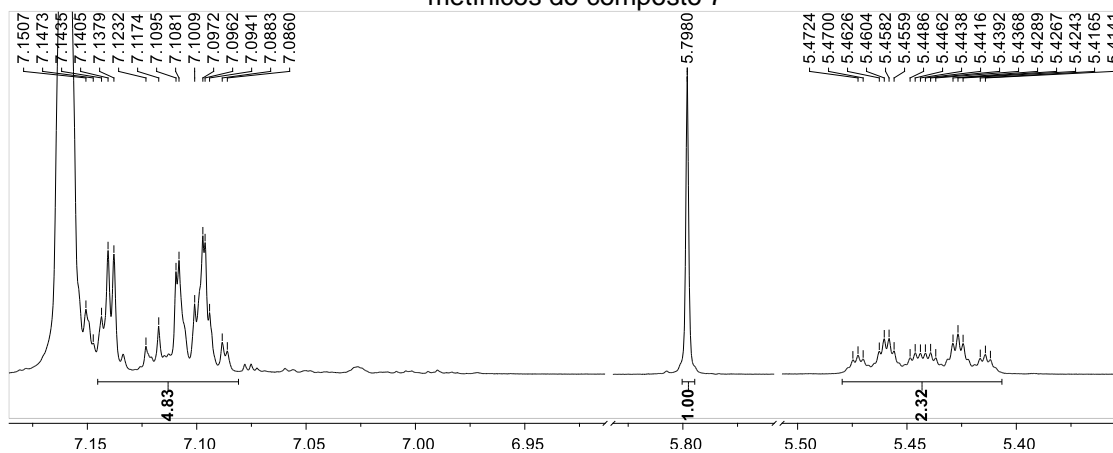


Figura Suplementar 107- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de metilênicos e metoxila do composto 7

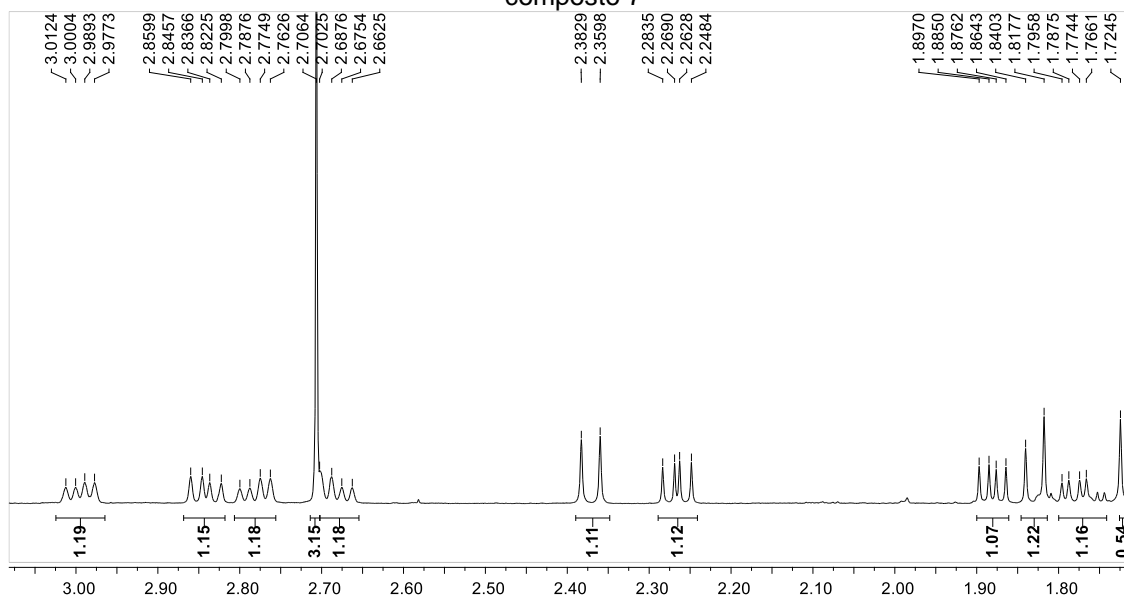


Figura Suplementar 108- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de prótons metílicos do composto 7

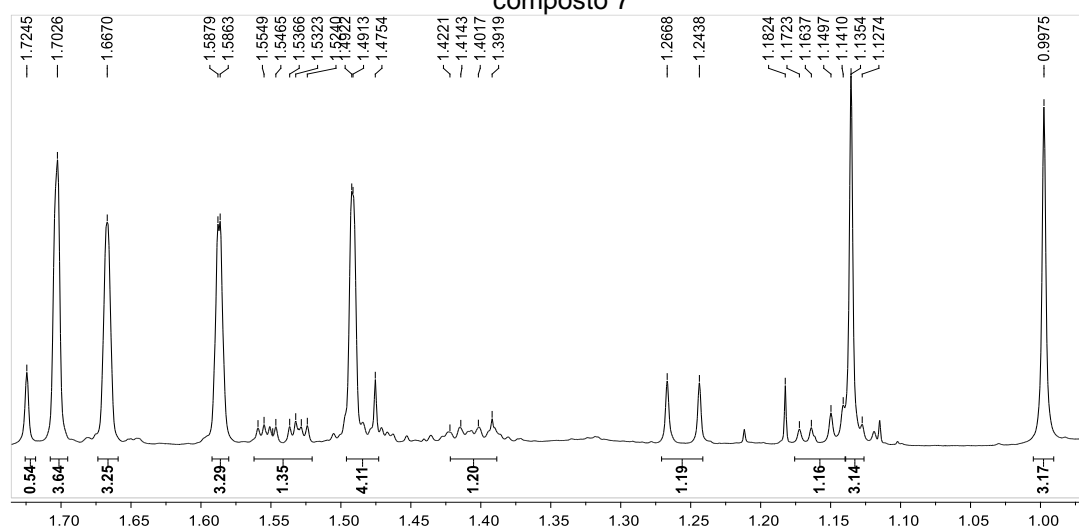


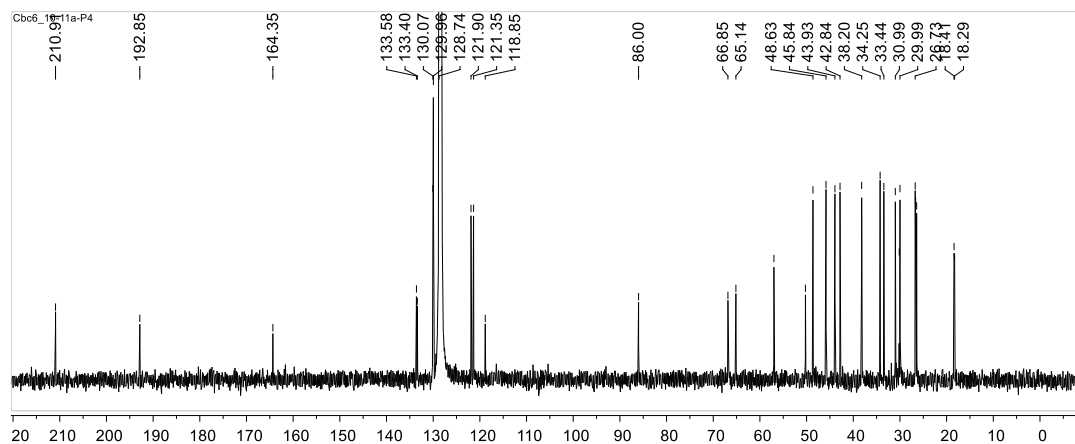
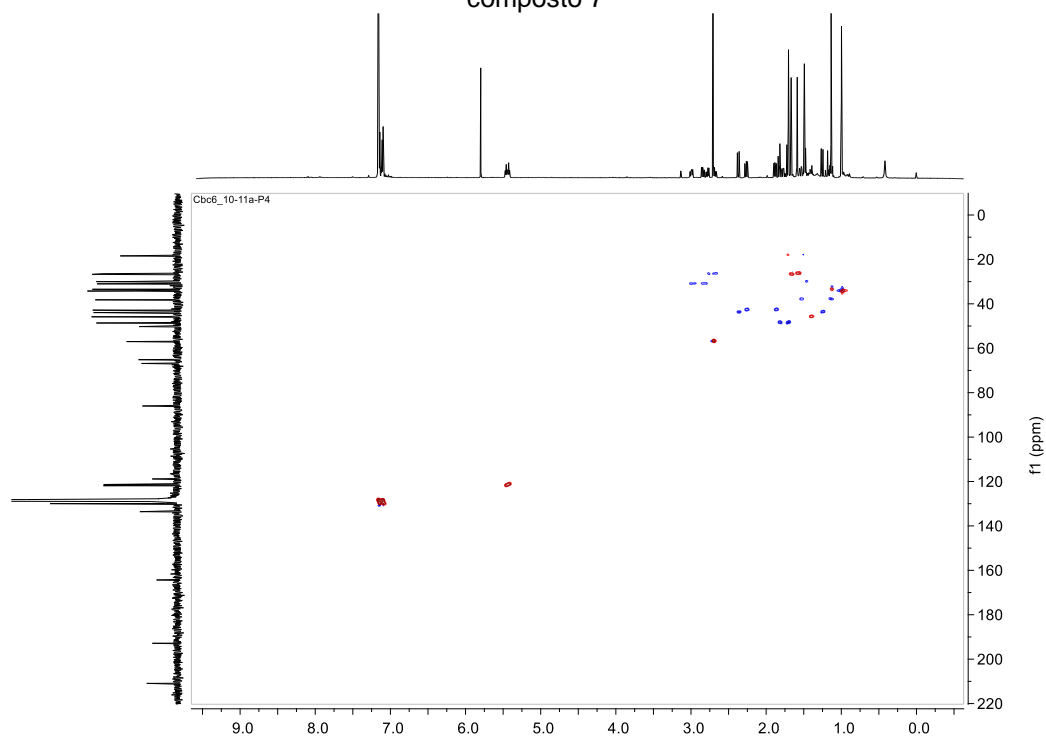
Figura Suplementar 109- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 7**Figura Suplementar 110-** Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7

Figura Suplementar 111- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7

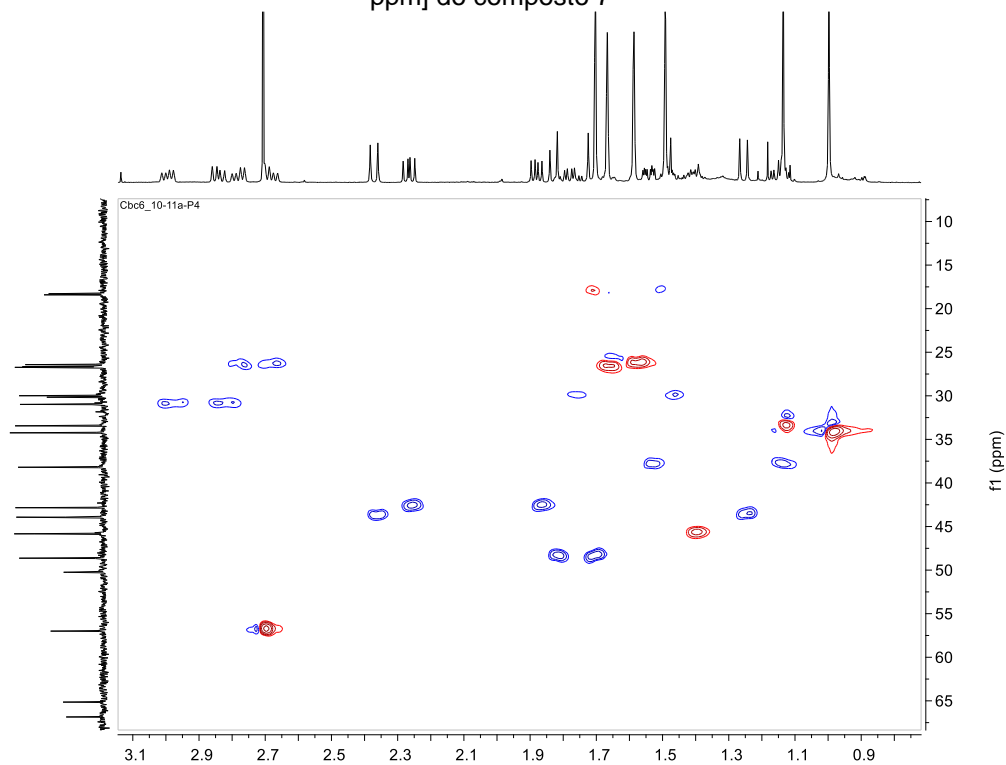


Figura Suplementar 112- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7

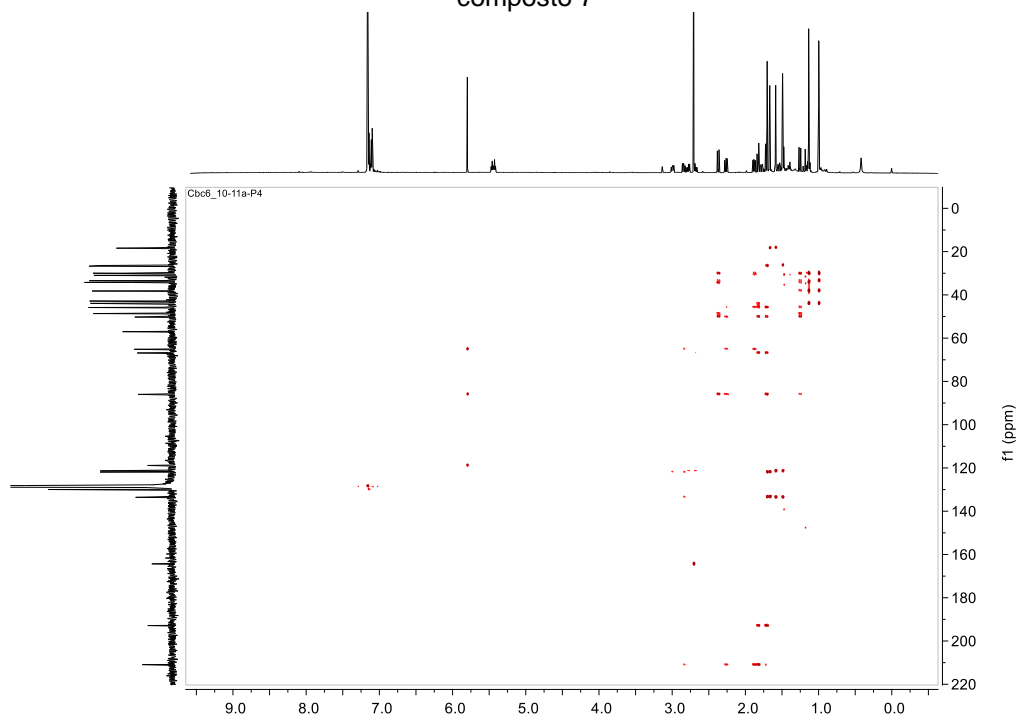


Figura Suplementar 113- Expansão 1 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7

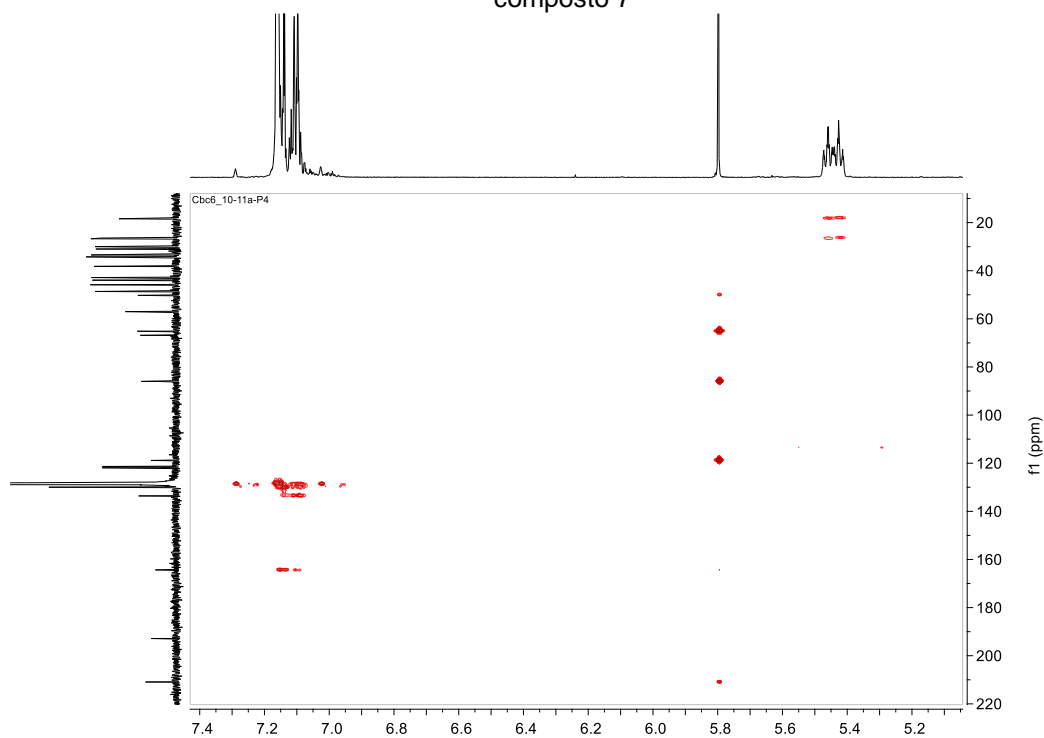


Figura Suplementar 114- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7

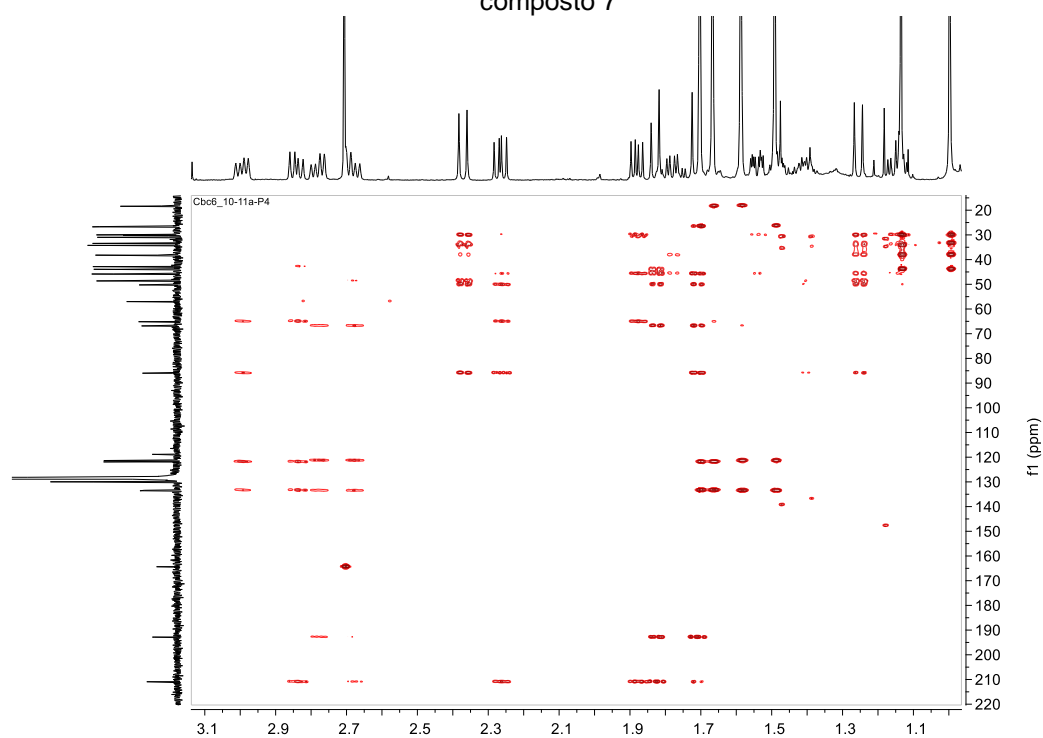


Figura Suplementar 115- Expansão 3 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7

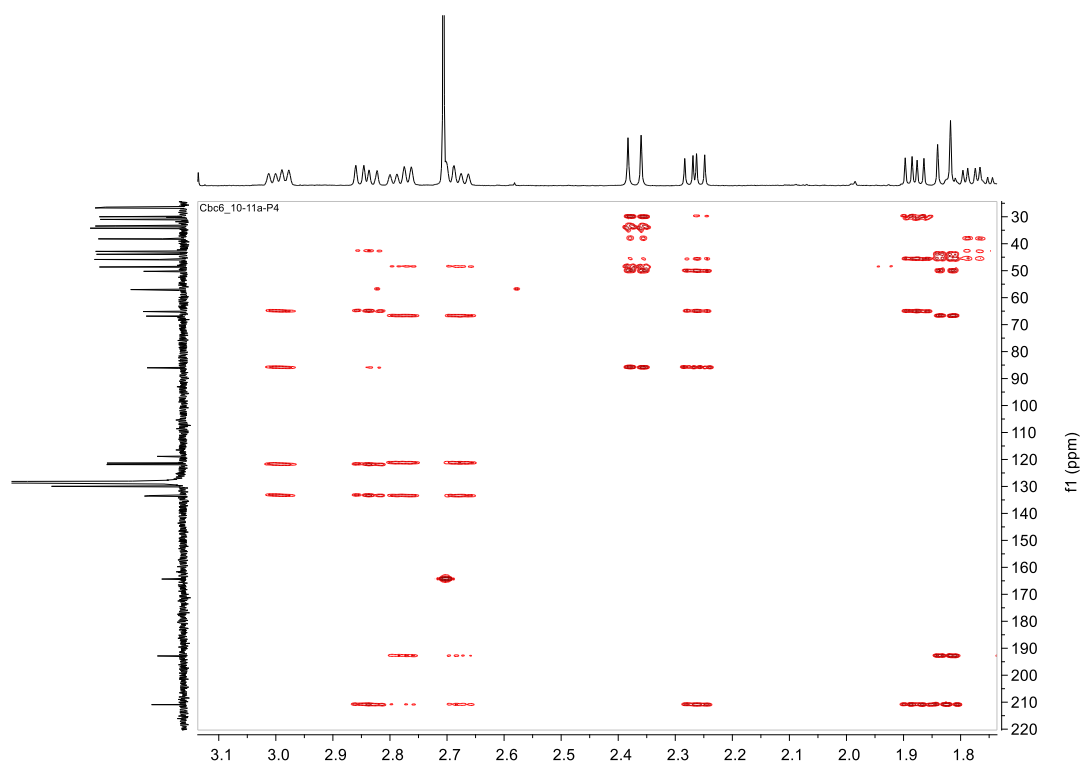
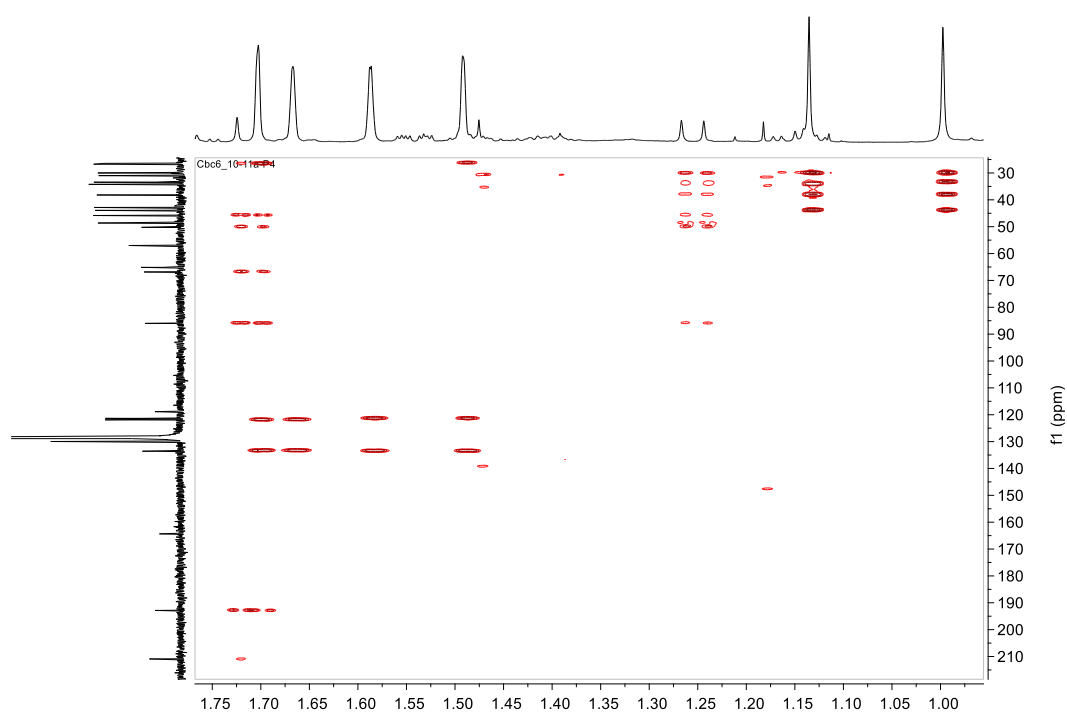


Figura Suplementar 116- Expansão 4 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 7



1.2.6 Composto 8

Figura Suplementar 117-Estrutura química do derivado metilado burlemarxione B

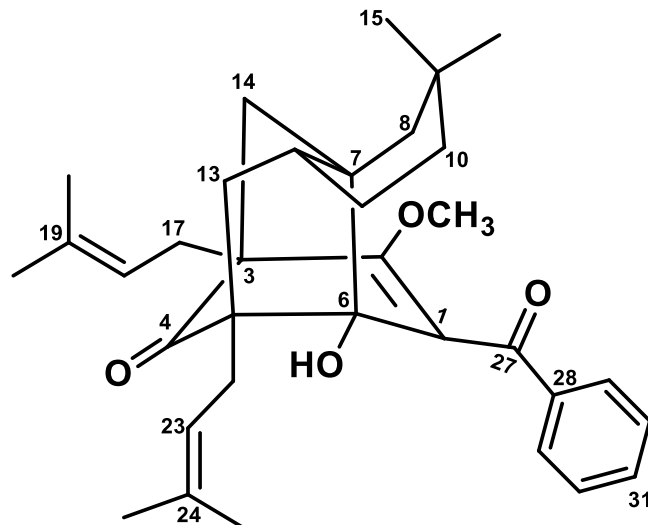
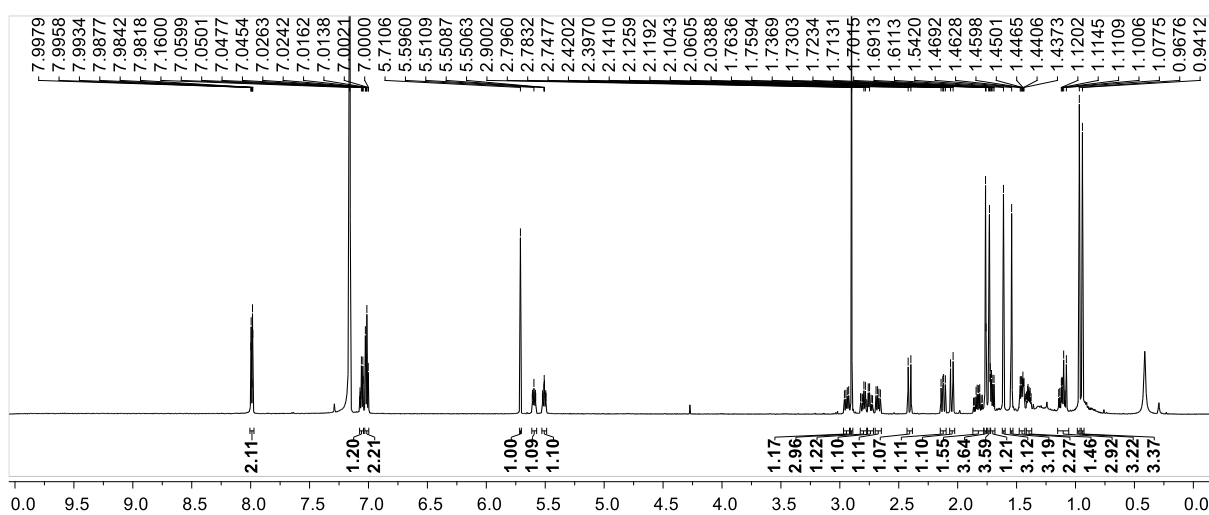
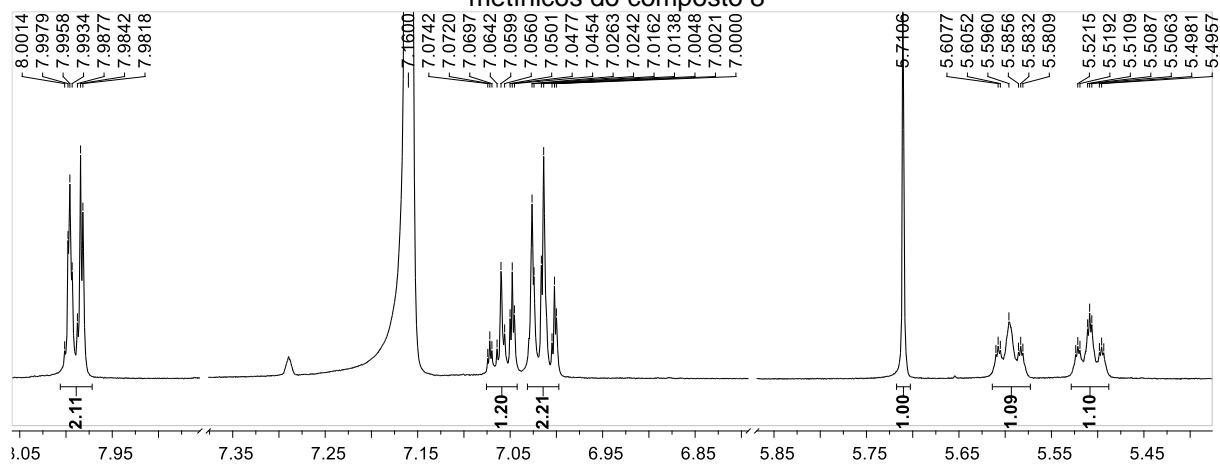
Figura Suplementar 118- Espectro de RMN ^1H do composto 8 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]Figura Suplementar 119- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático e prótons metínicos do composto 8

Figura Suplementar 120- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de metilênicos e metoxila do composto 8

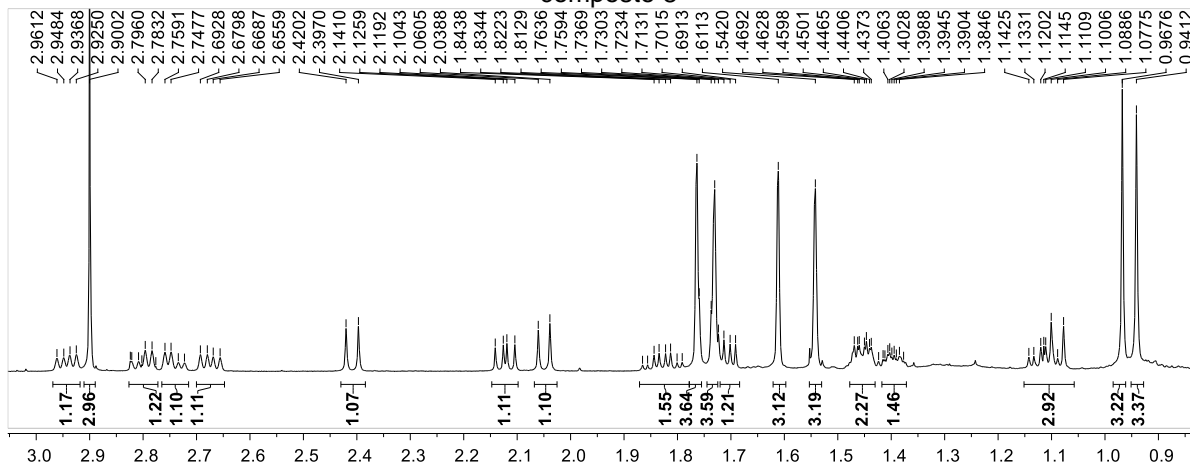


Figura Suplementar 121- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 8

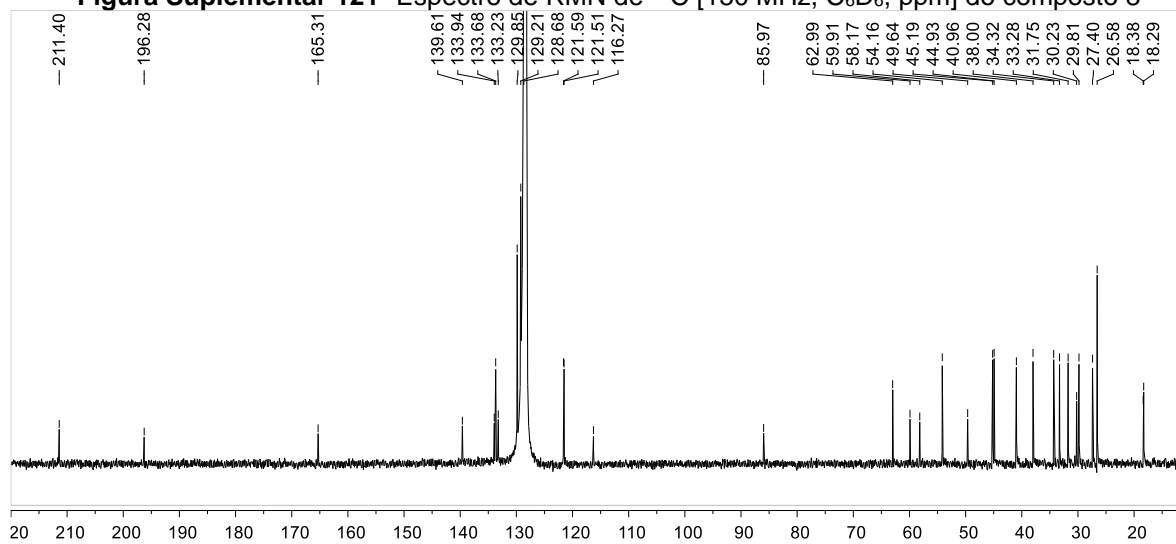


Figura Suplementar 122- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 8

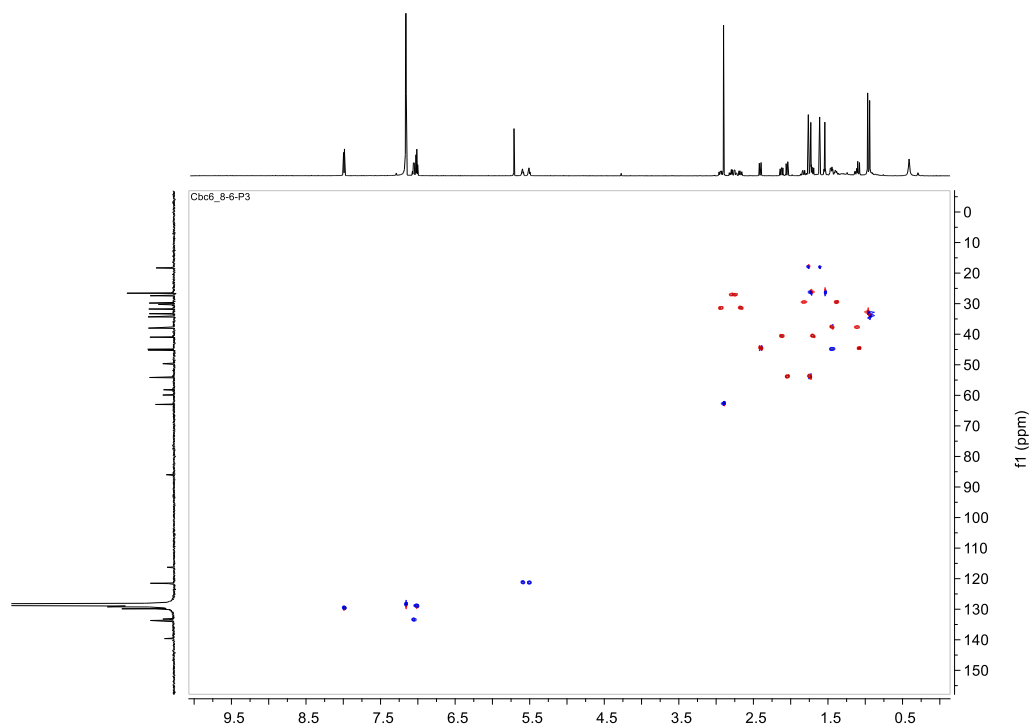


Figura Suplementar 123- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 8

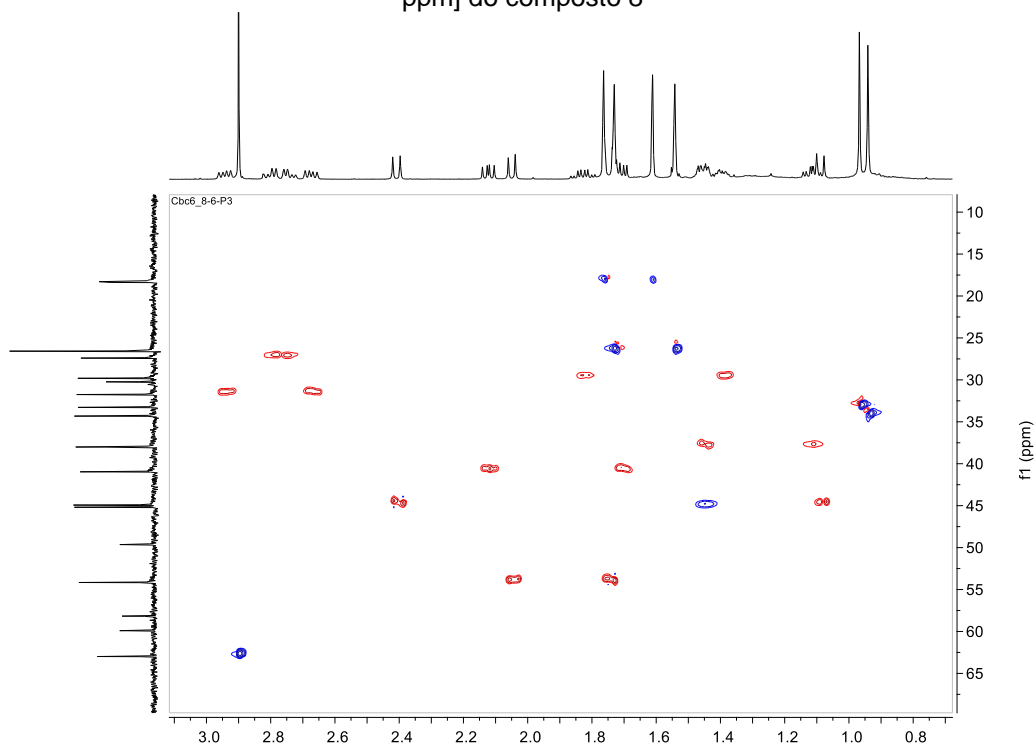


Figura Suplementar 124- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 8

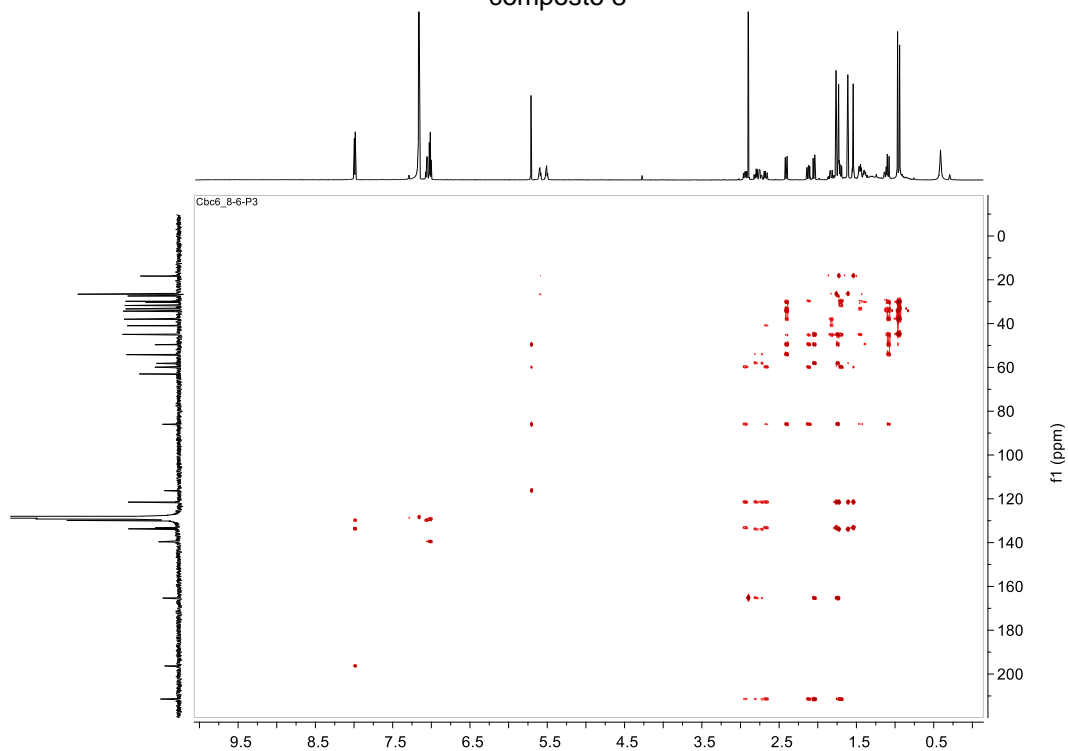
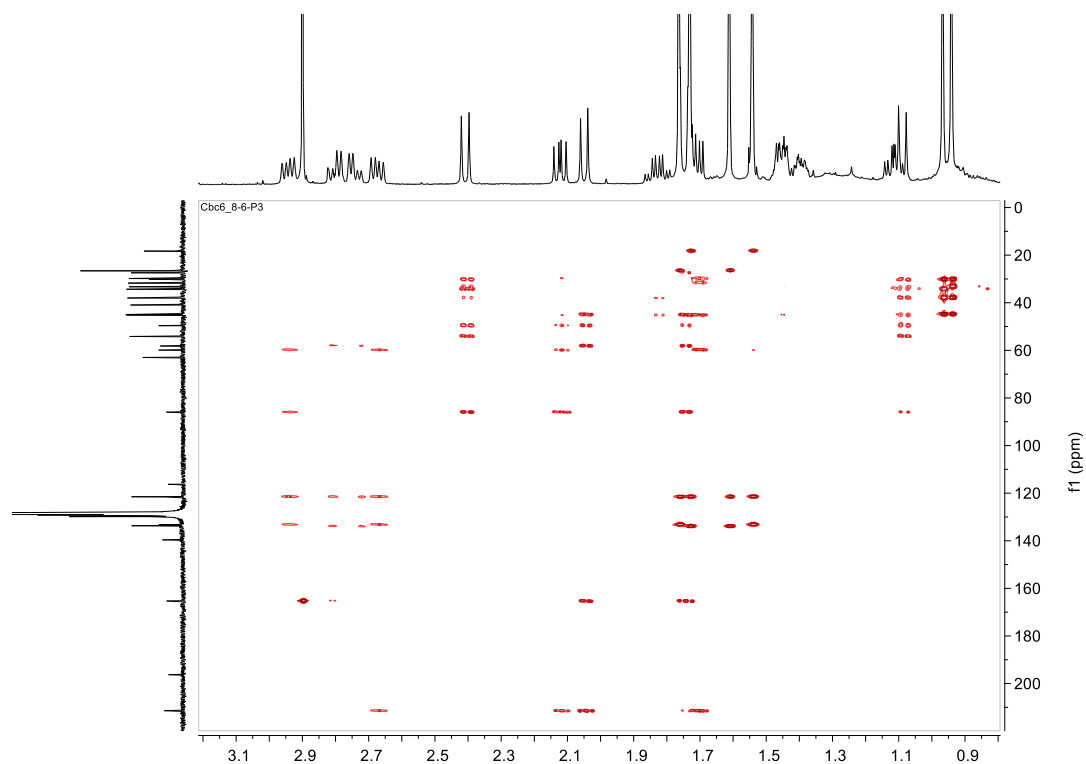


Figura Suplementar 125- Expansão 1 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 8



1.2.7 Composto 9

Figura Suplementar 126- Estrutura química do derivado metilado burlemarxiona D (6)

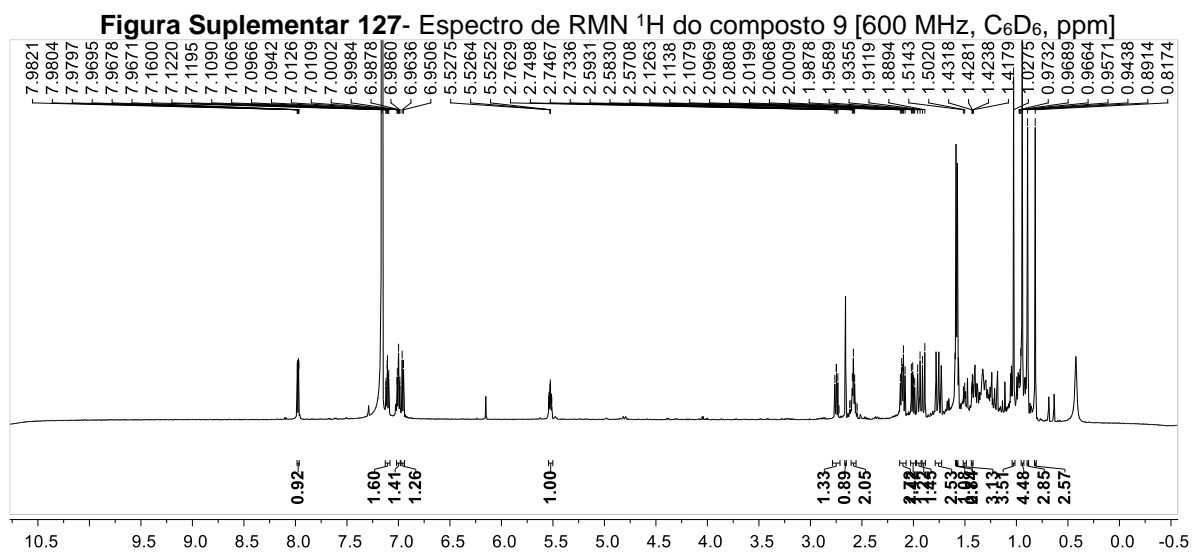
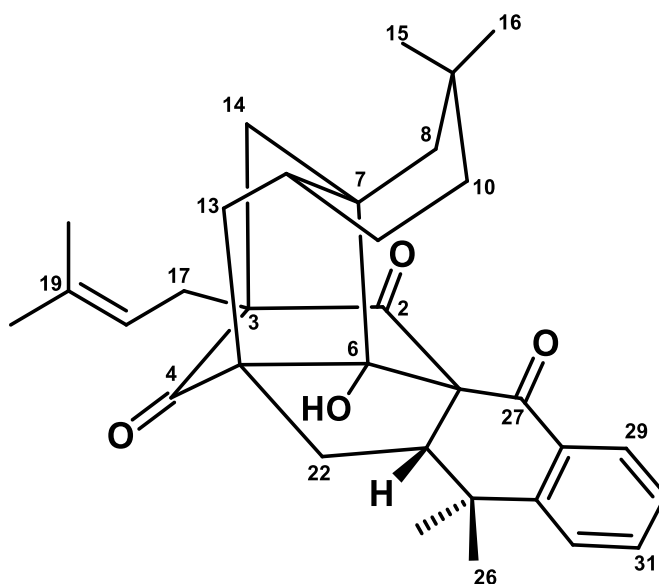


Figura Suplementar 128- Espectro de RMN ^1H do composto 8 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]: expansões de todas as regiões

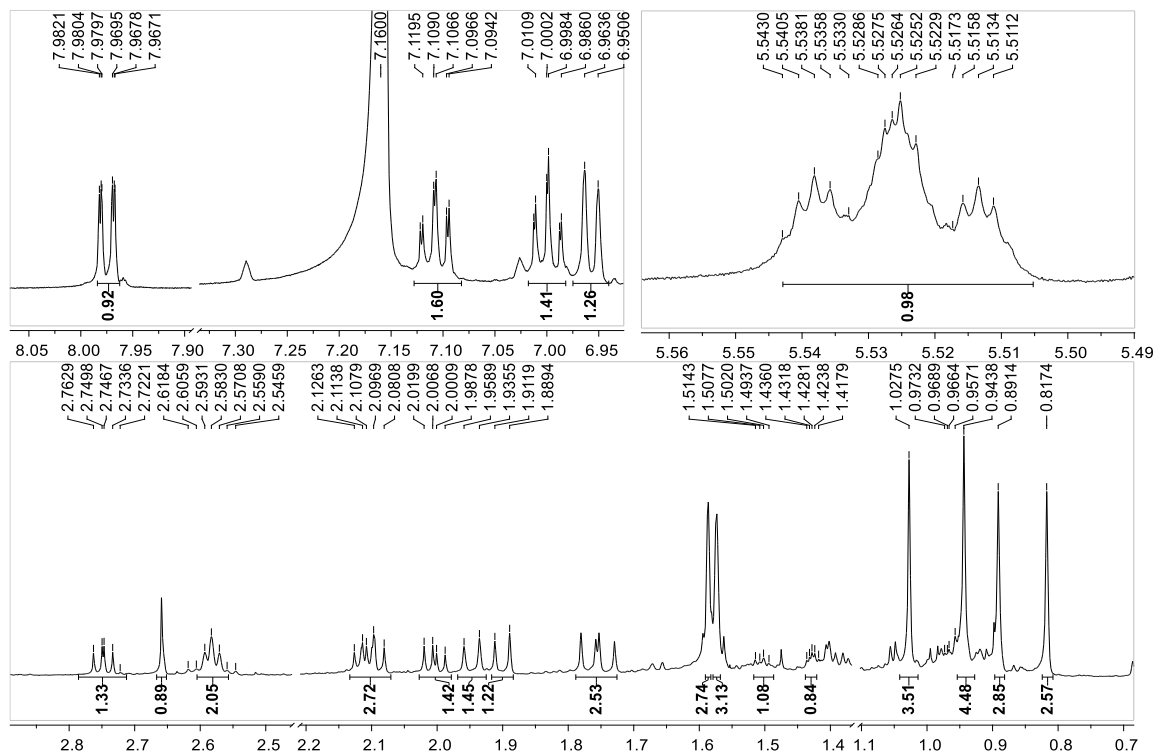


Figura Suplementar 129- Correlações COSY ^1H - ^1H [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 9

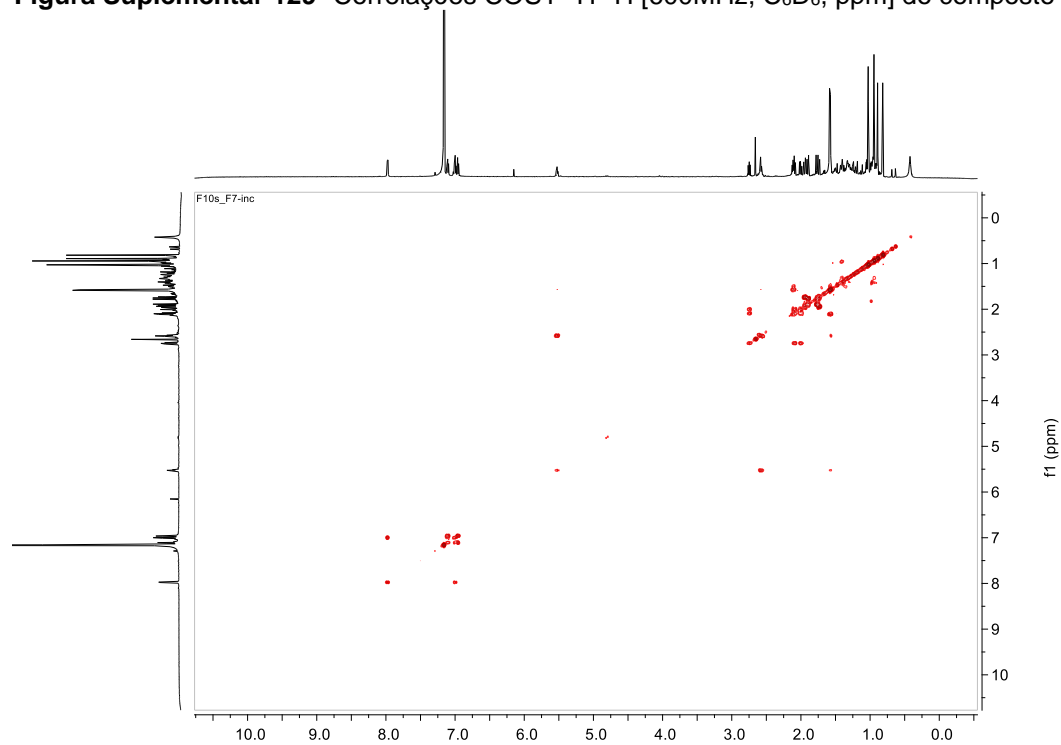


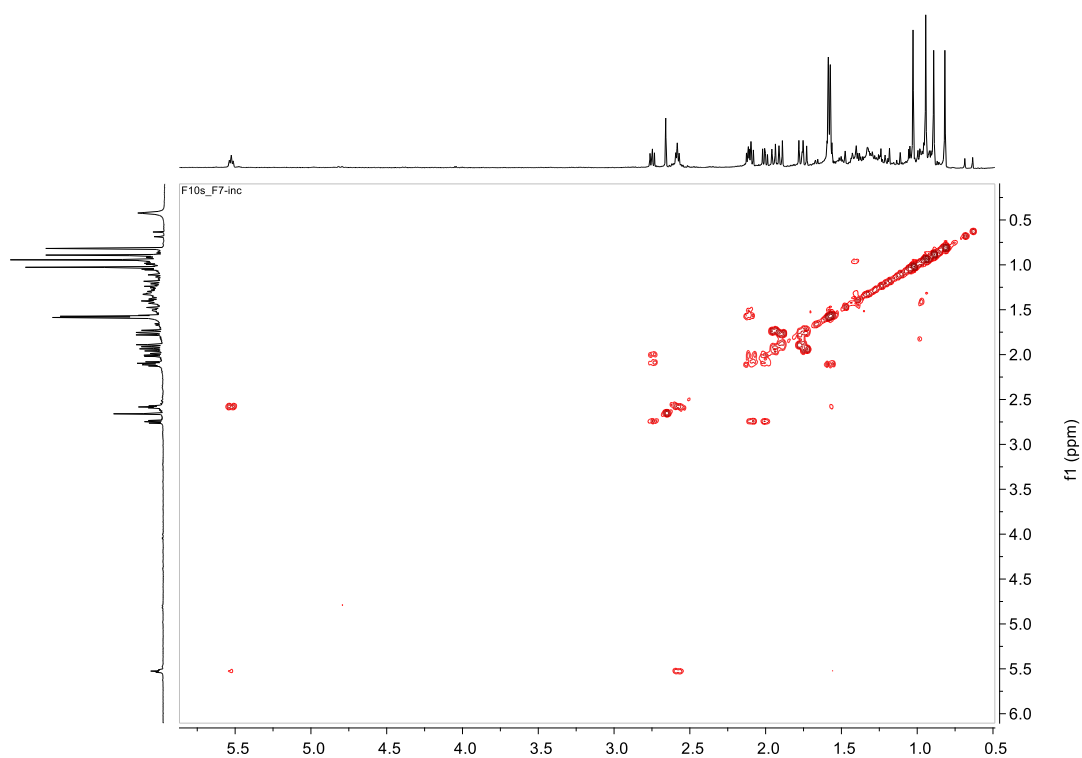
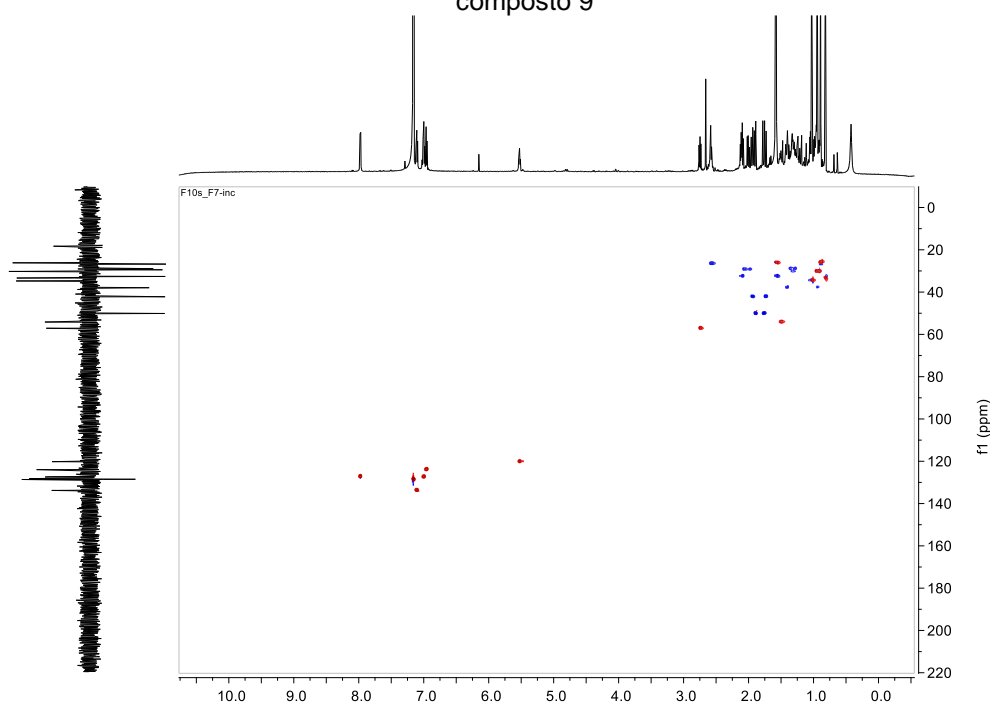
Figura Suplementar 130- Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 9**Figura Suplementar 131-** Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 9

Figura Suplementar 132- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 9

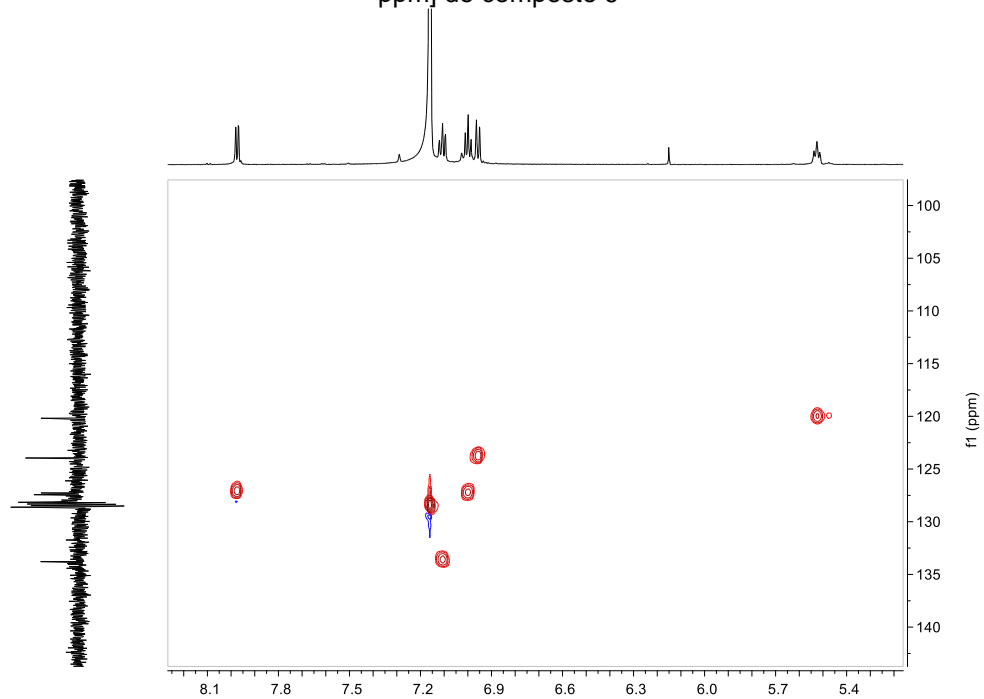


Figura Suplementar 133- Expansão 3 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 9

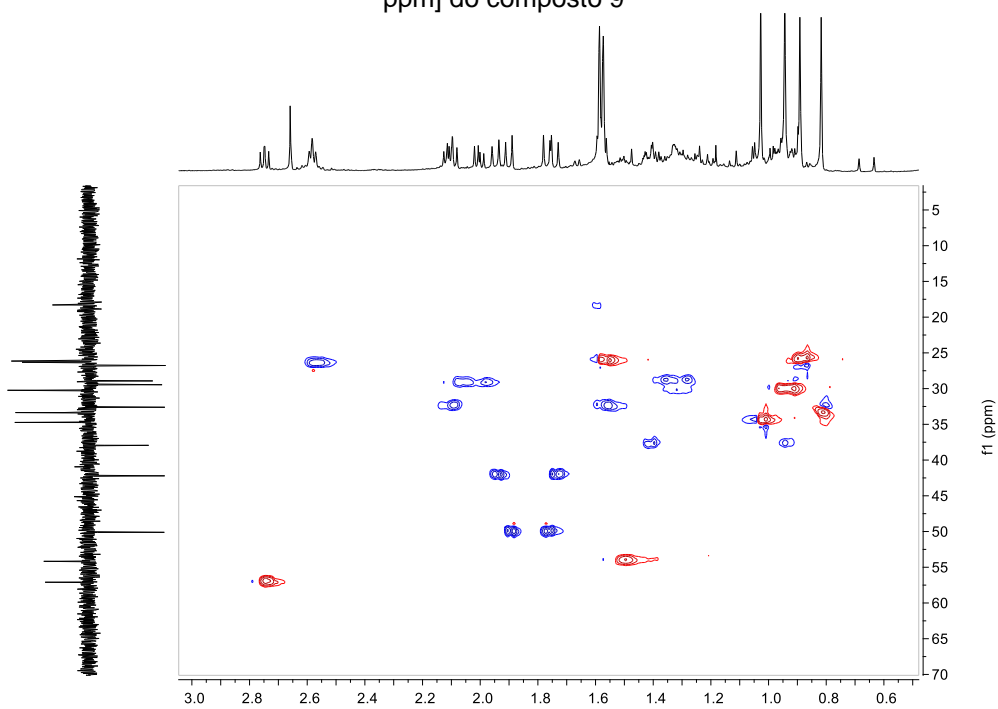


Figura Suplementar 134- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 9

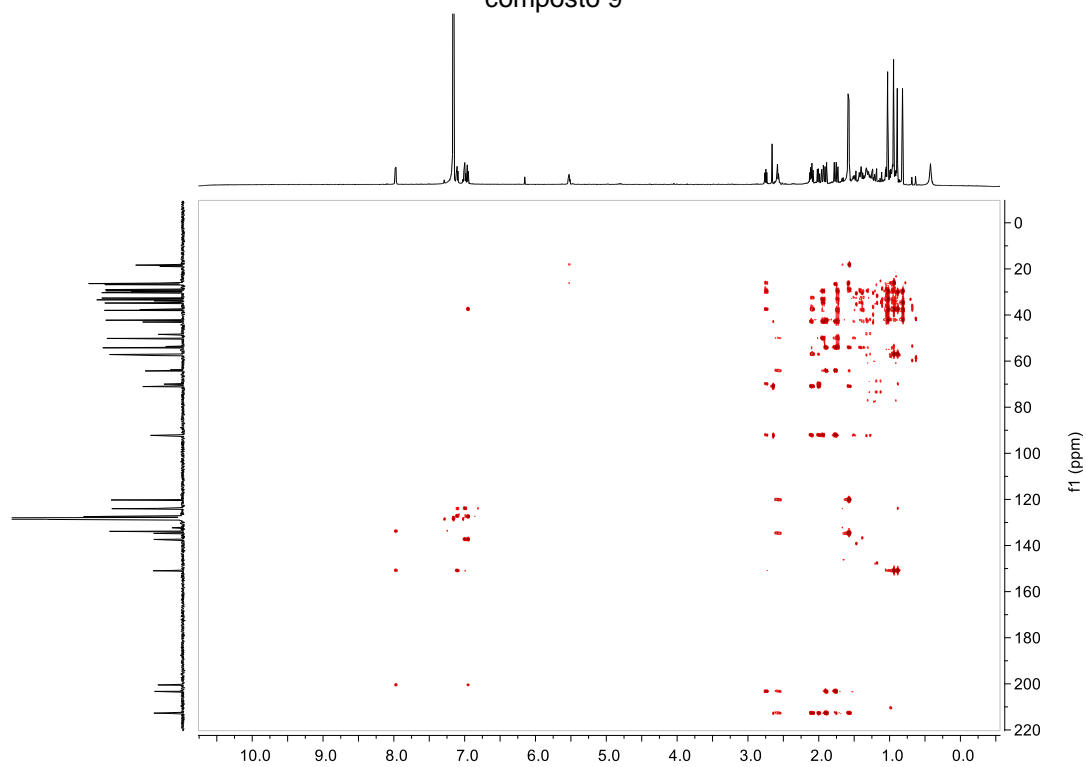


Figura Suplementar 135- Expansão 1 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 9

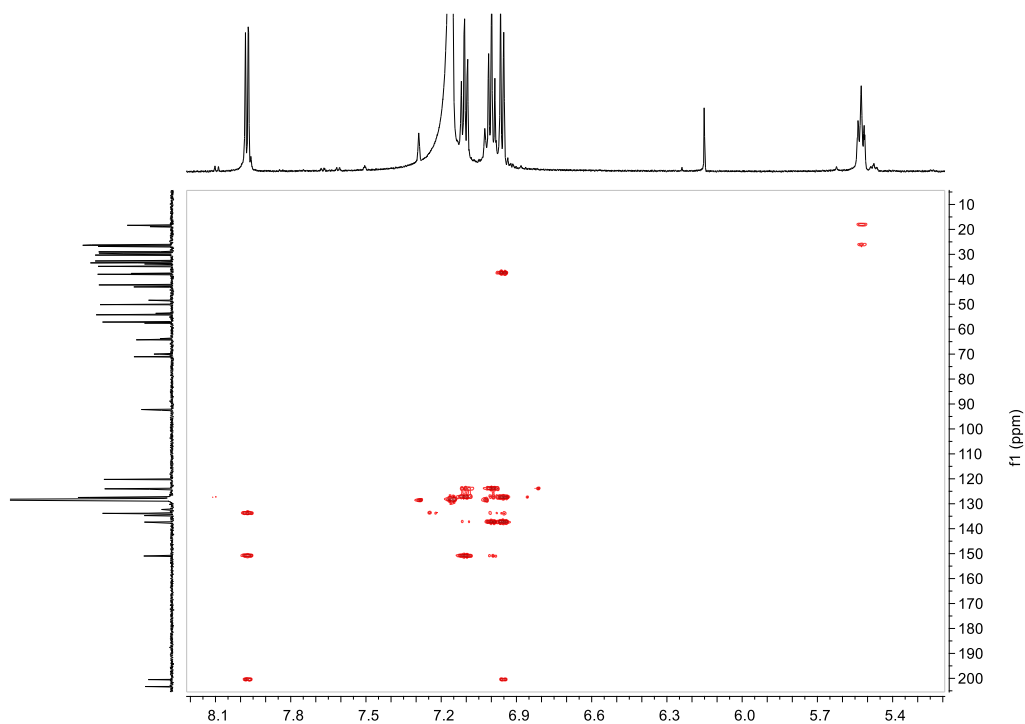
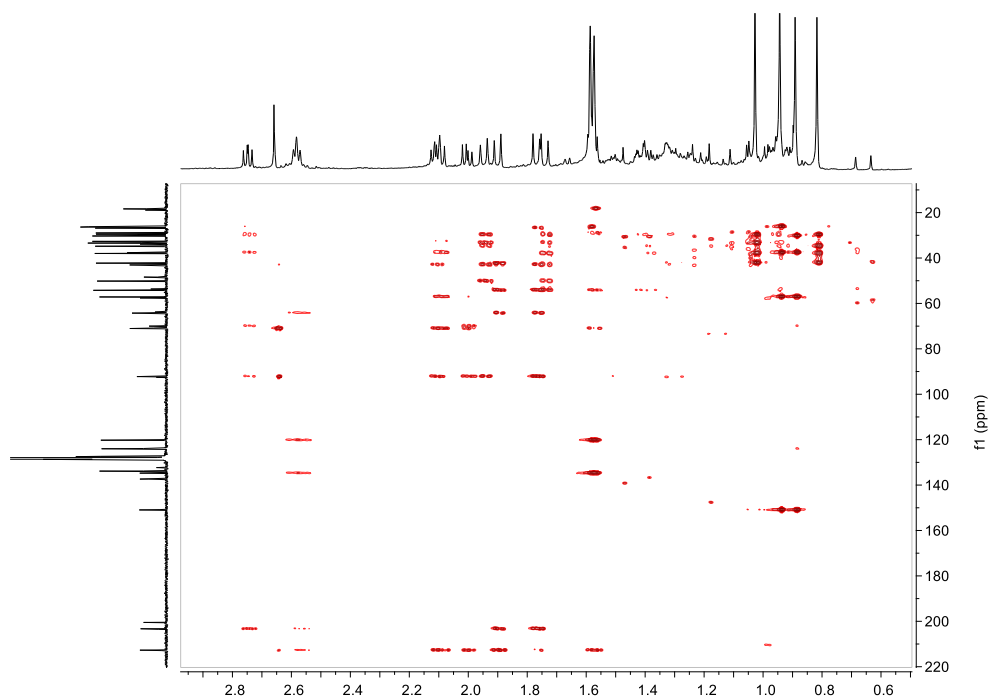
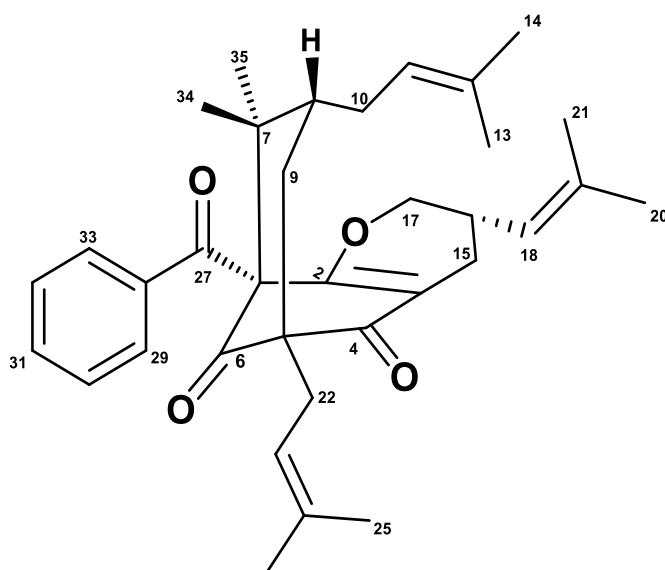


Figura Suplementar 136- Expansão 2 para o HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 9



1.2.8 Composto 10

Figura Suplementar 137- Estrutura química da benzofenona poliprenilada burlemarxiona J (10)



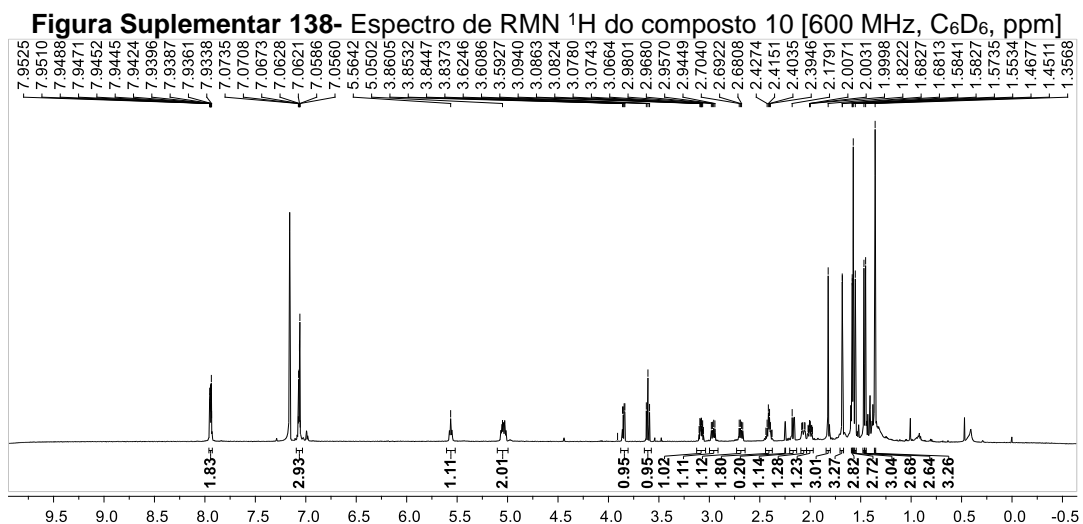


Figura Suplementar 139- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático do composto 10

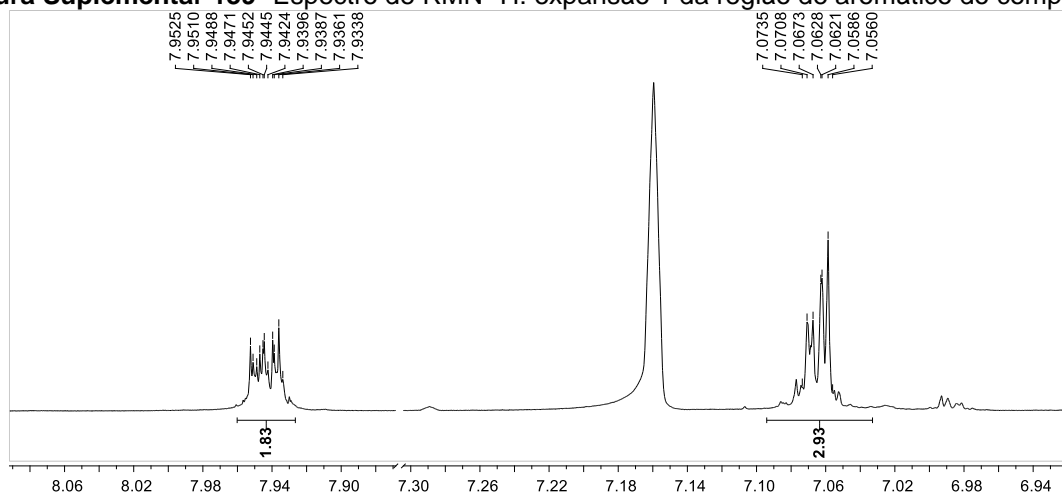


Figura Suplementar 140- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de prótons metínicos do composto 10

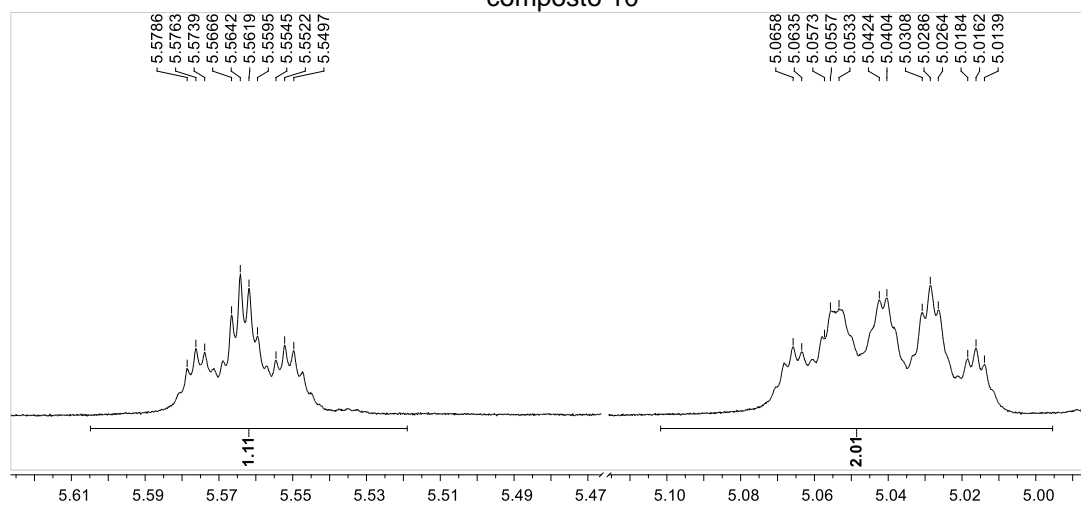


Figura Suplementar 141- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de próton metínico e prótons metilênicos do composto 10

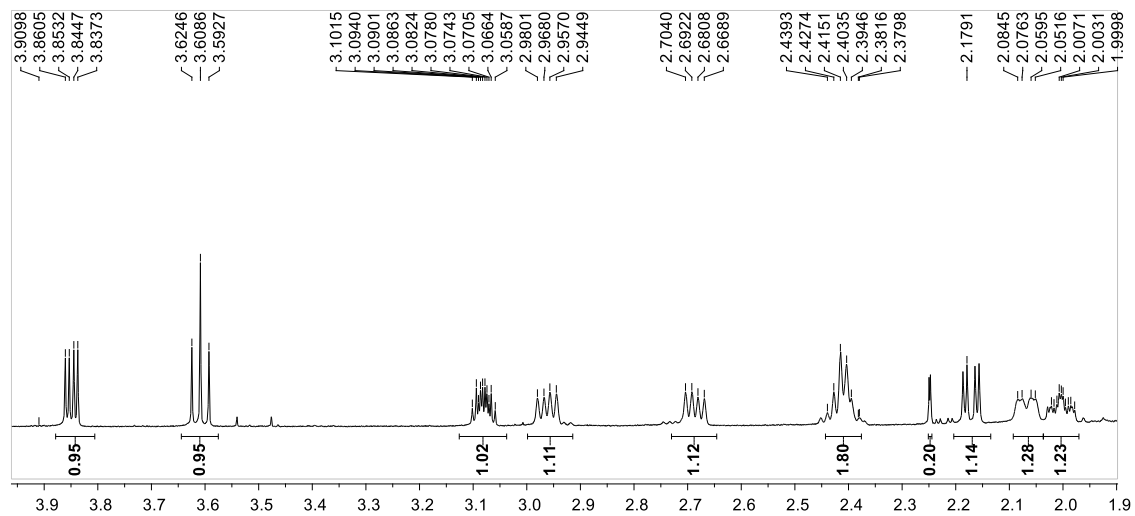


Figura Suplementar 142- Espectro de RMN ^1H : expansão 4 da região de próton metínico e prótons metilênicos do composto 10

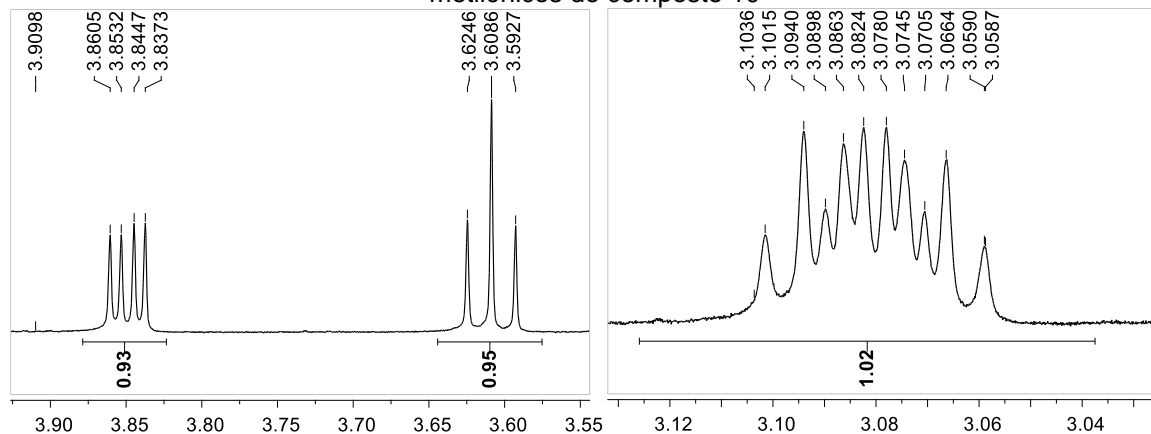


Figura Suplementar 143- Espectro de RMN ^1H : expansão 5 da região de prótons metilênicos do composto 10

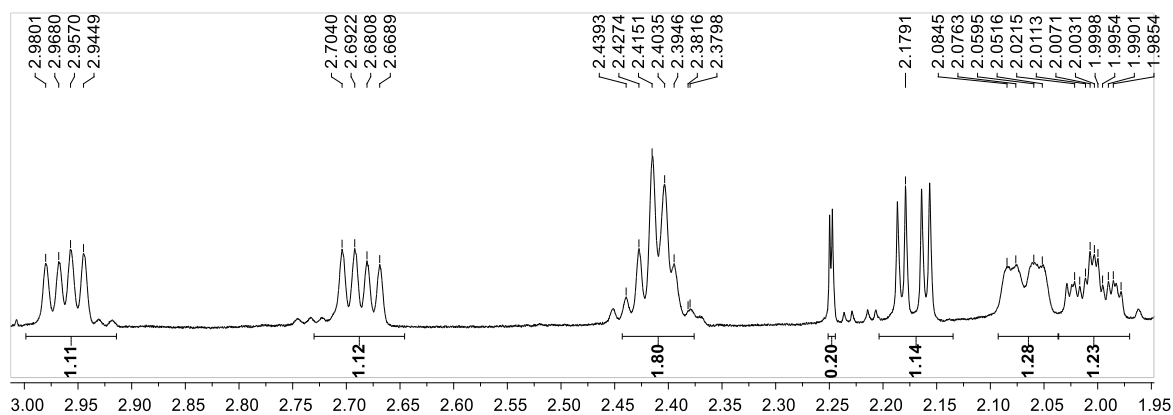


Figura Suplementar 144- Espectro de RMN ^1H : expansão 6 da região de prótons metílicos do composto 10

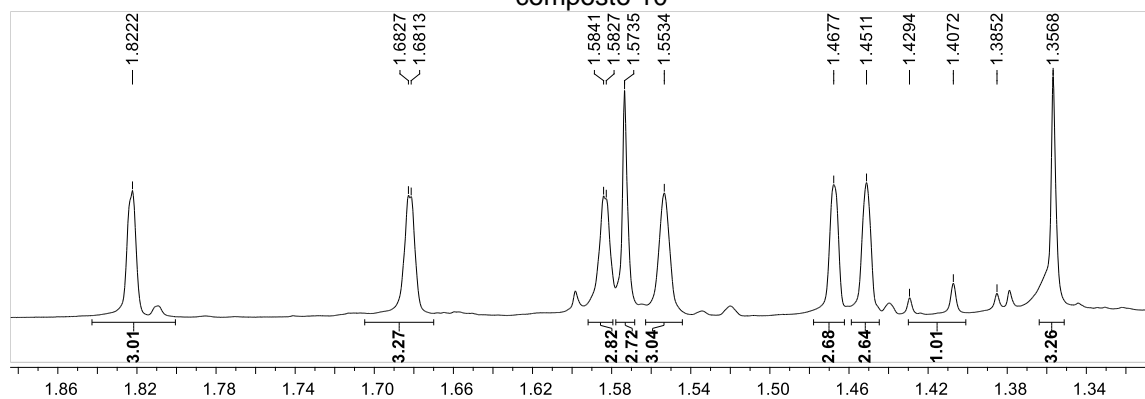


Figura Suplementar 145- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10

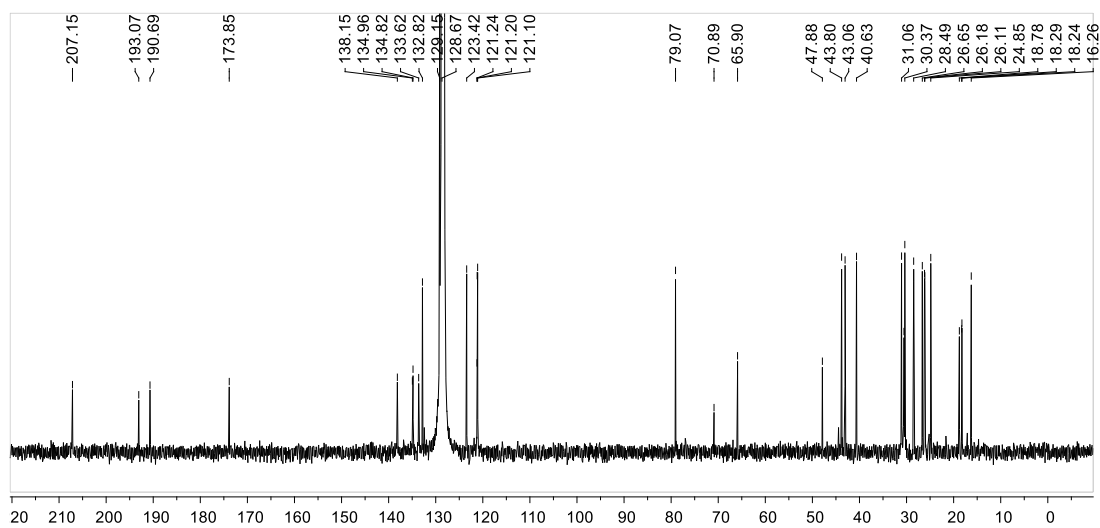


Figura Suplementar 146- Expansão 1 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10

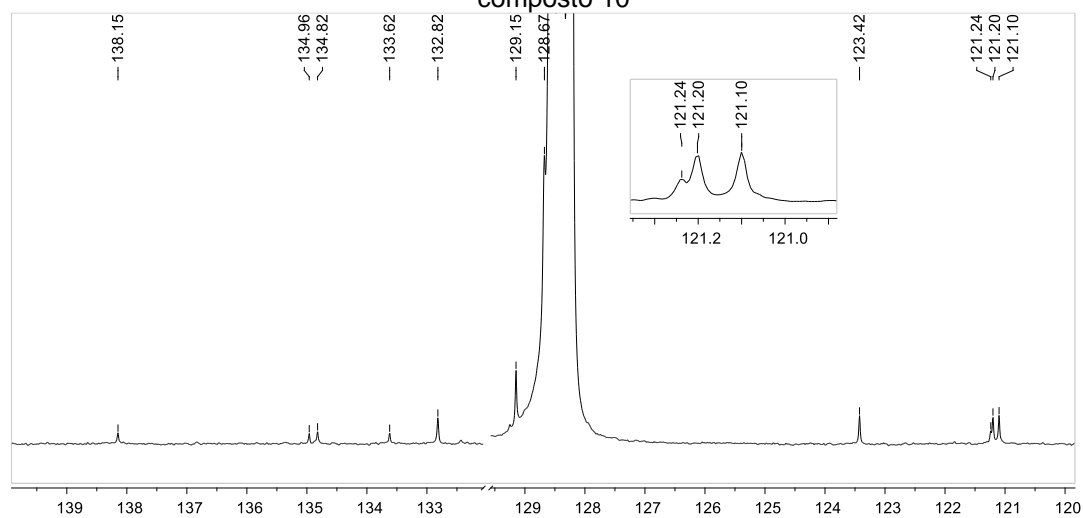


Figura Suplementar 147- Expansão 2 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10

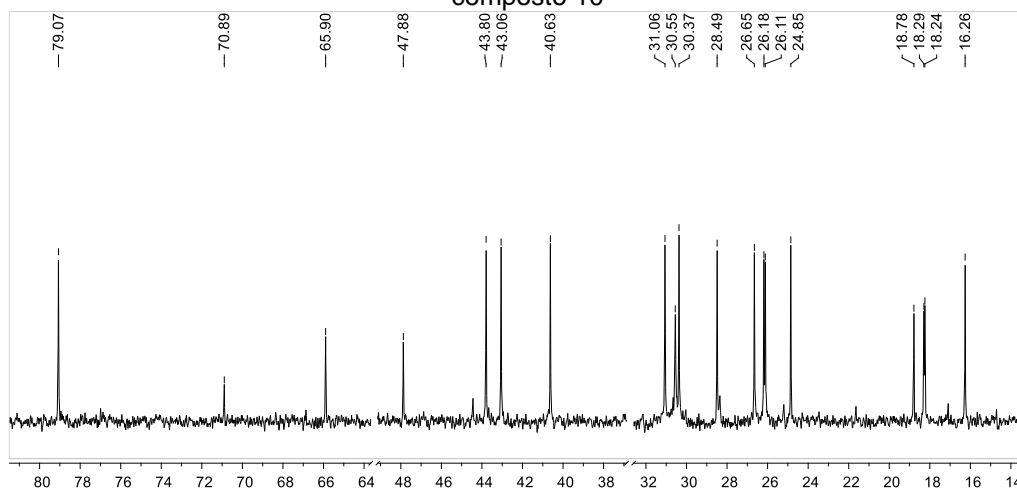


Figura Suplementar 148- DEPT 135° [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10

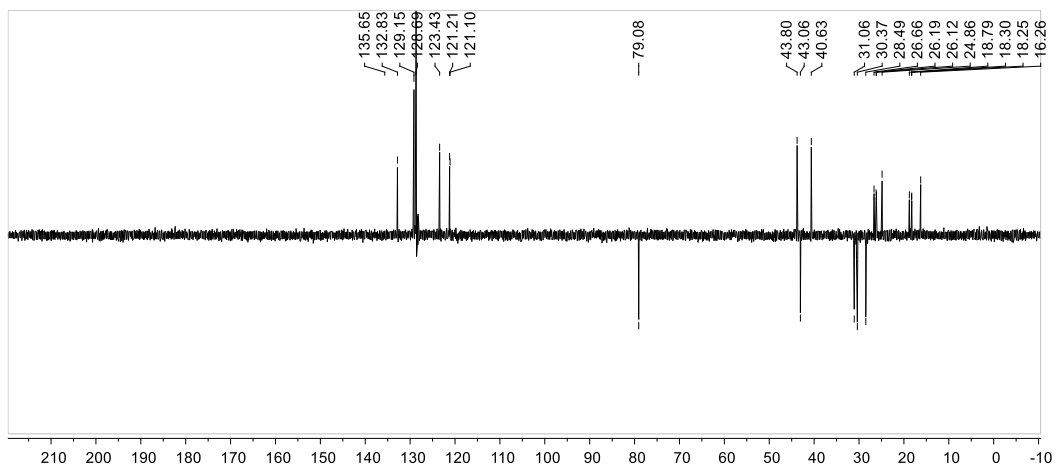


Figura Suplementar 149- Expansão 1 DEPT 135° [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10

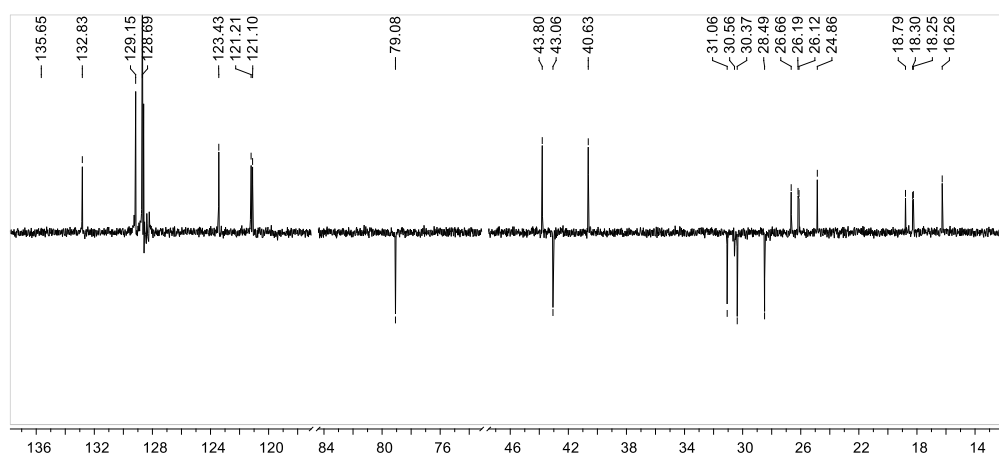


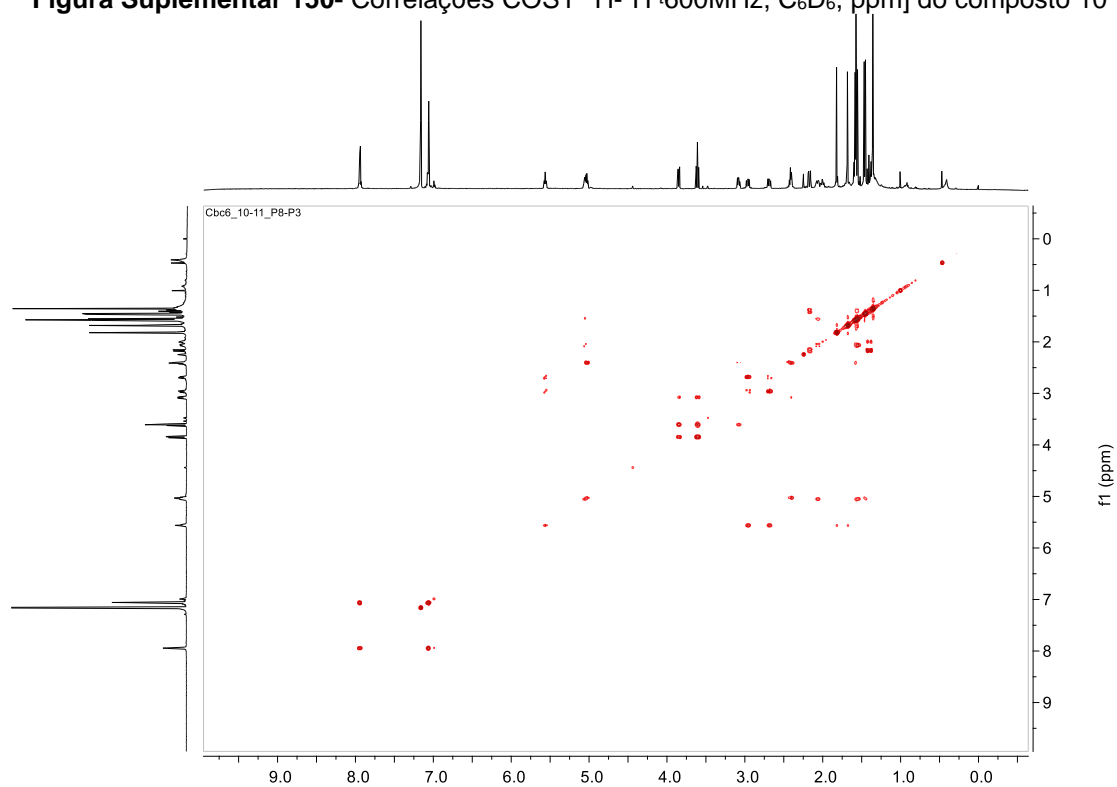
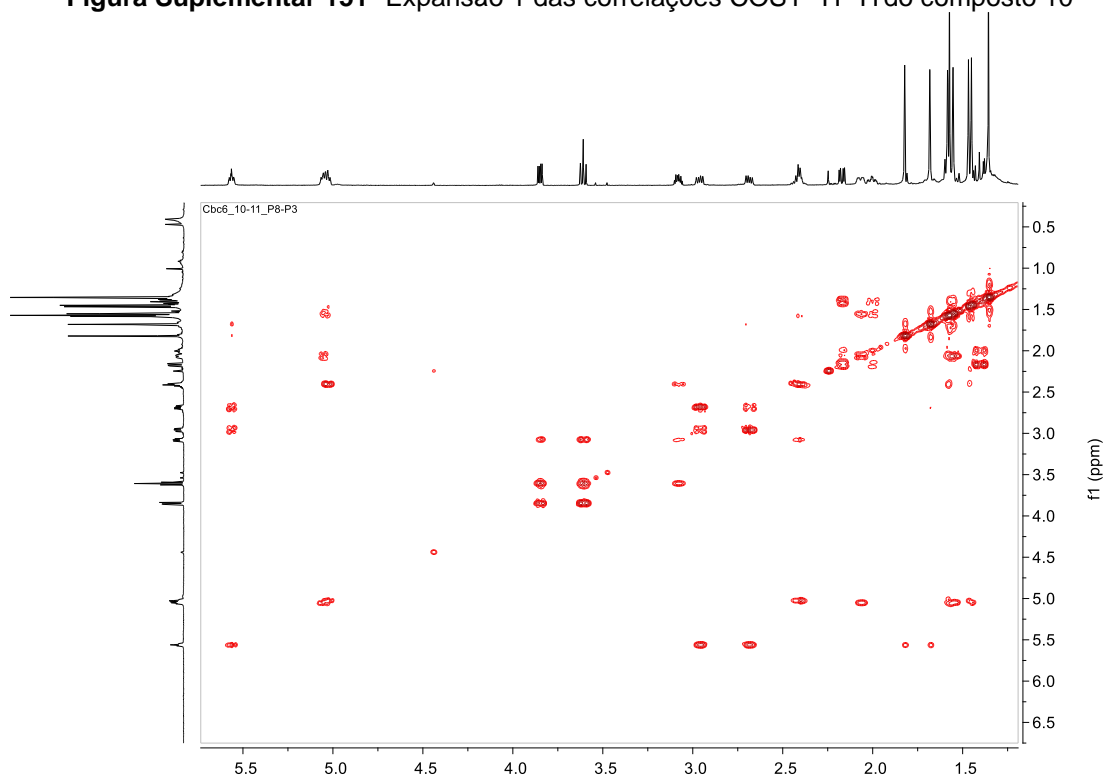
Figura Suplementar 150- Correlações COSY ^1H - ^1H [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10**Figura Suplementar 151-** Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 10

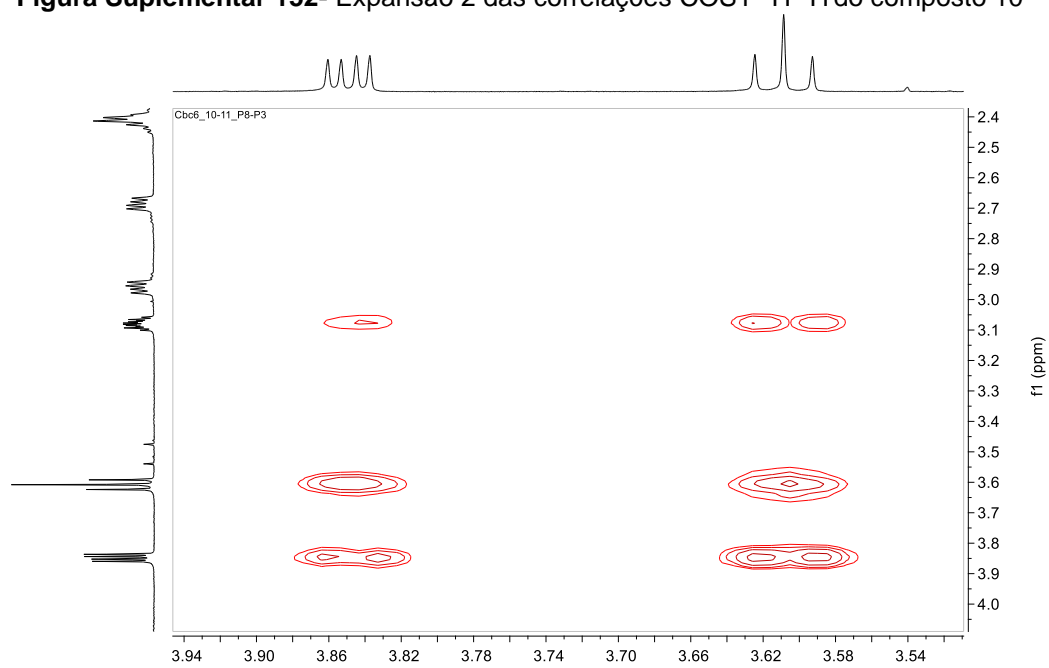
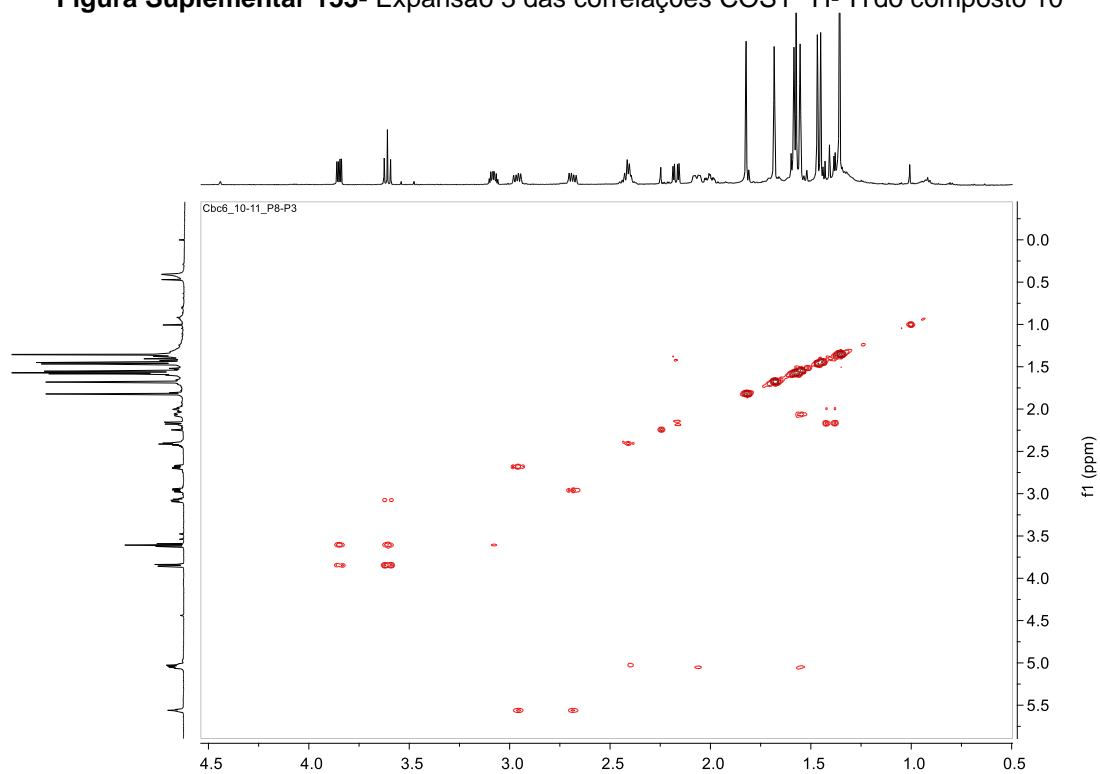
Figura Suplementar 152- Expansão 2 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 10**Figura Suplementar 153-** Expansão 3 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 10

Figura Suplementar 154- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10

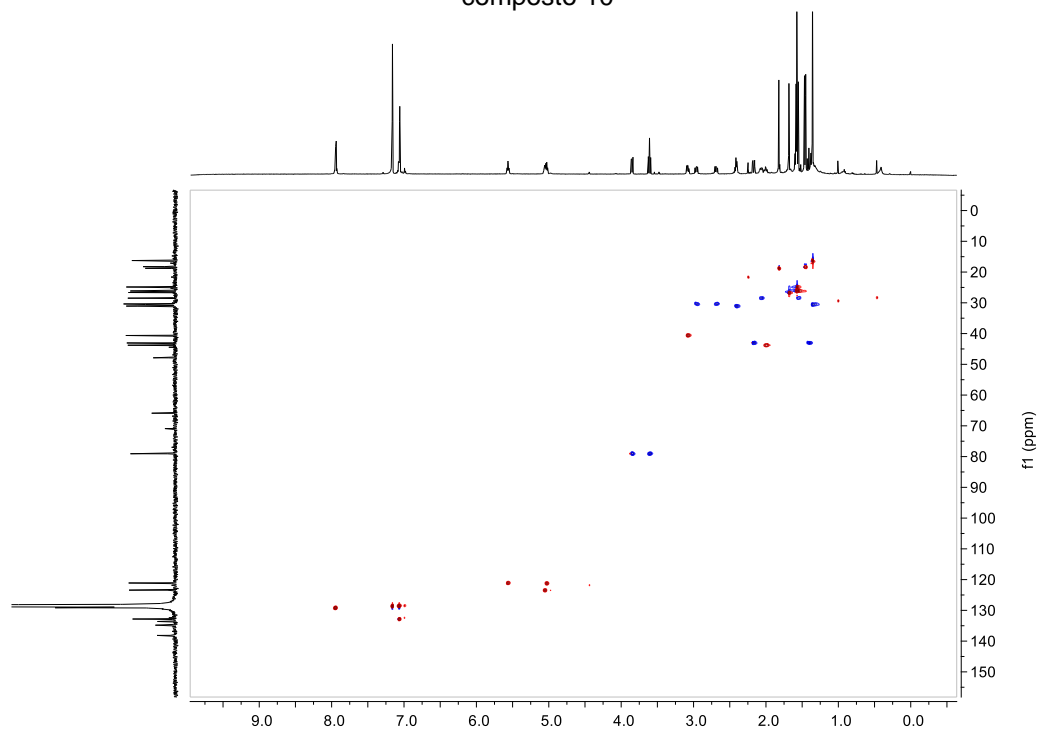


Figura Suplementar 155- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10

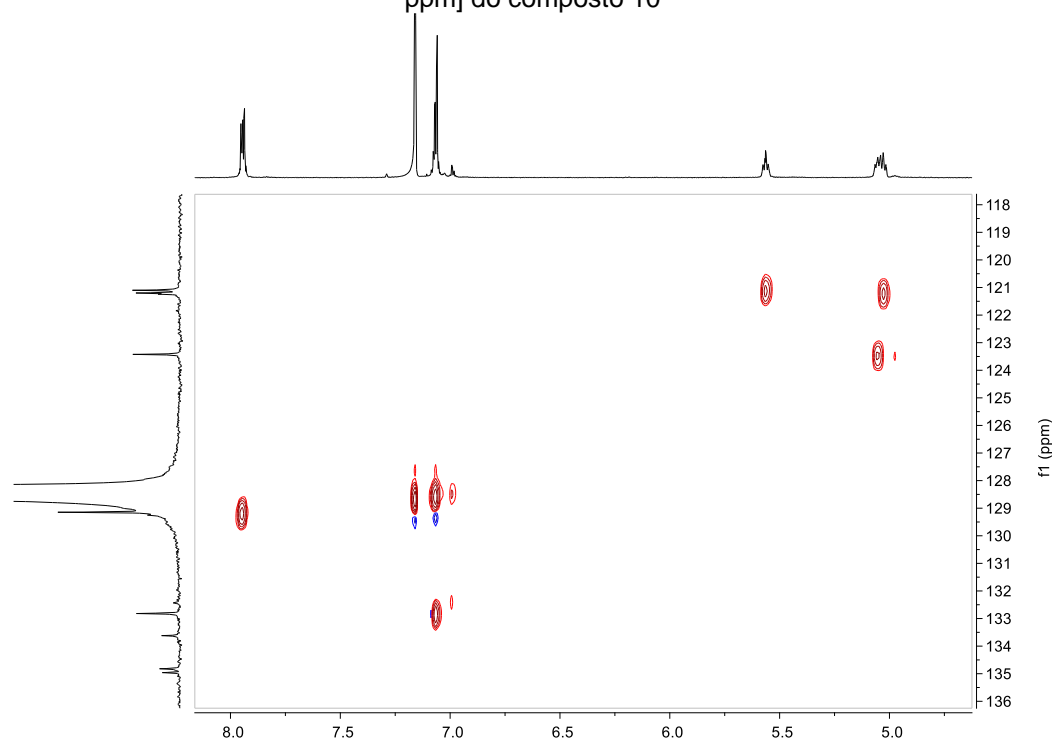


Figura Suplementar 156- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10

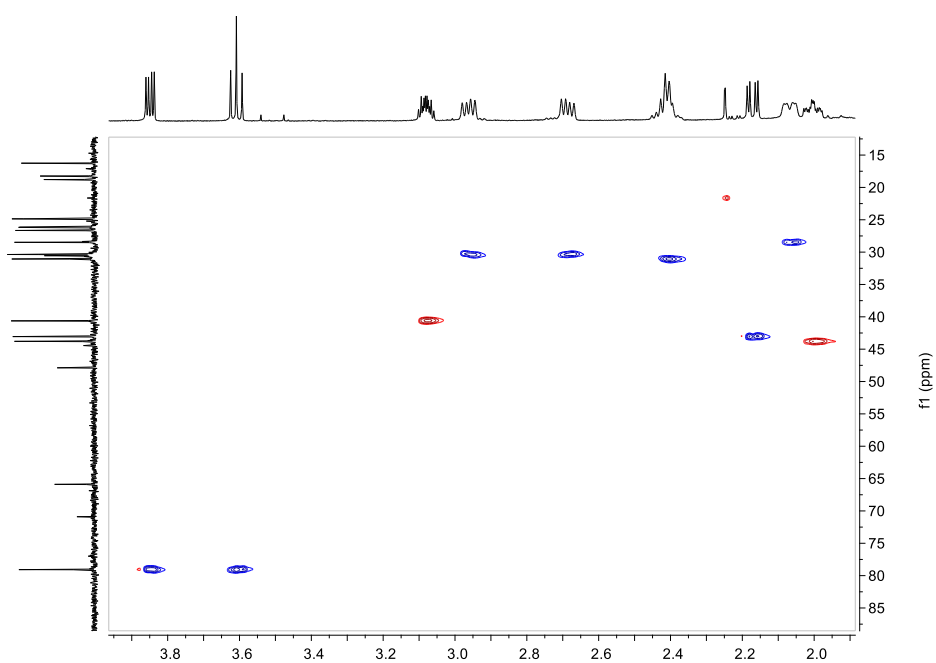


Figura Suplementar 157- Expansão 3 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10

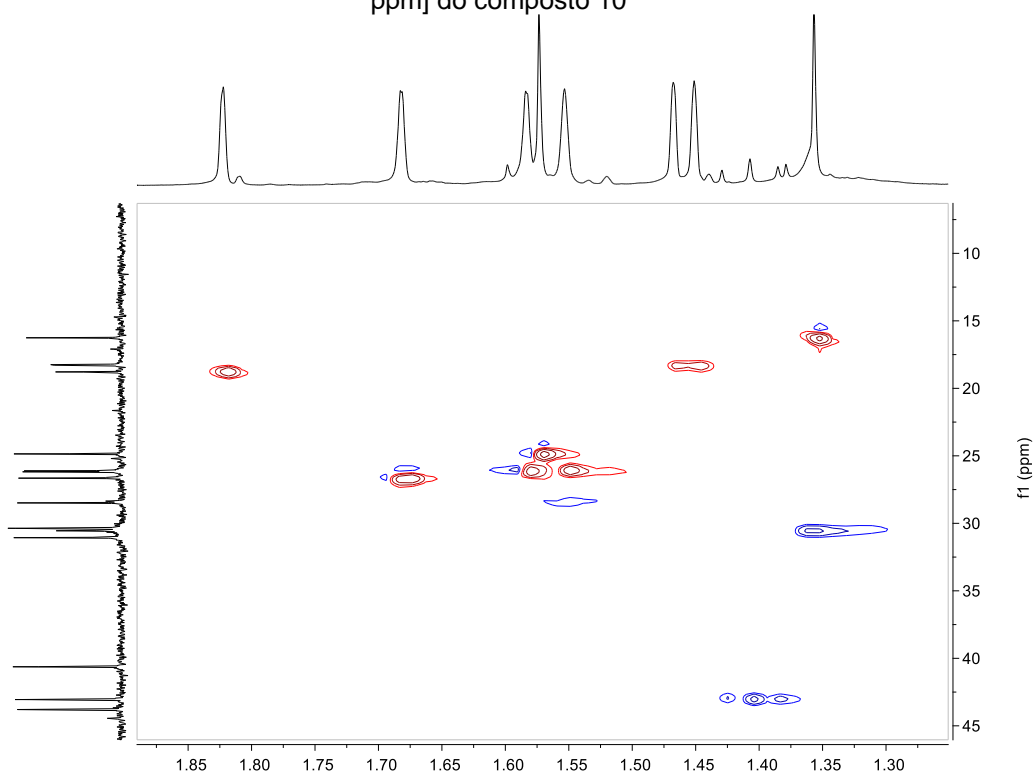


Figura Suplementar 158- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 2

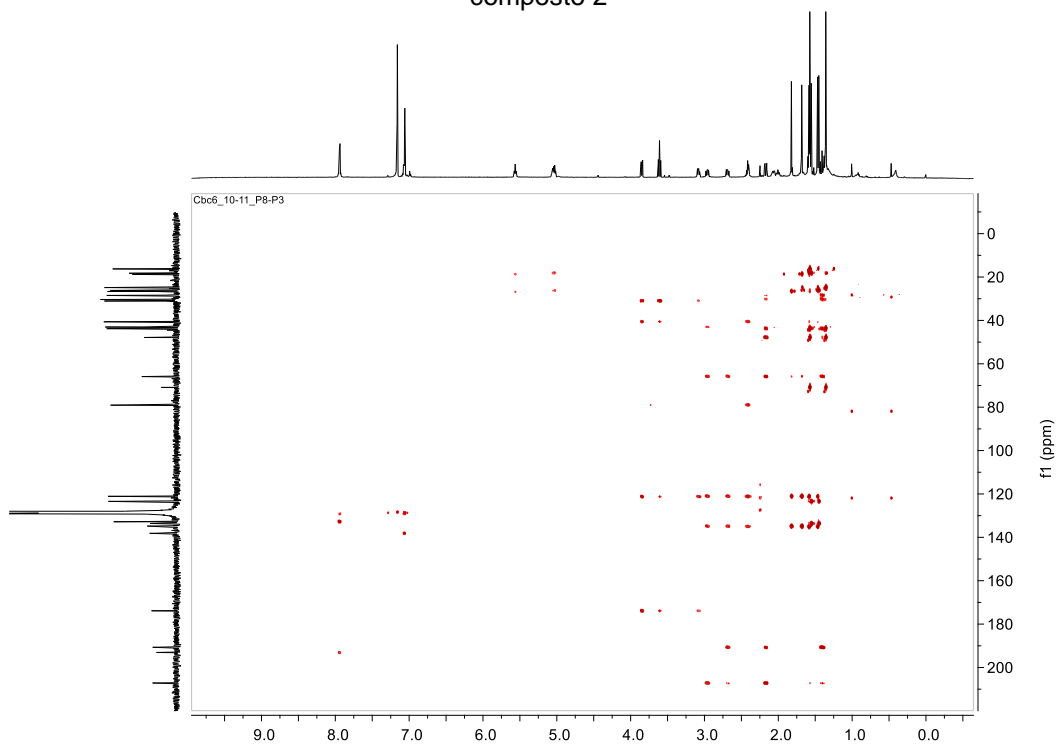


Figura Suplementar 159- Expansão 1 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10

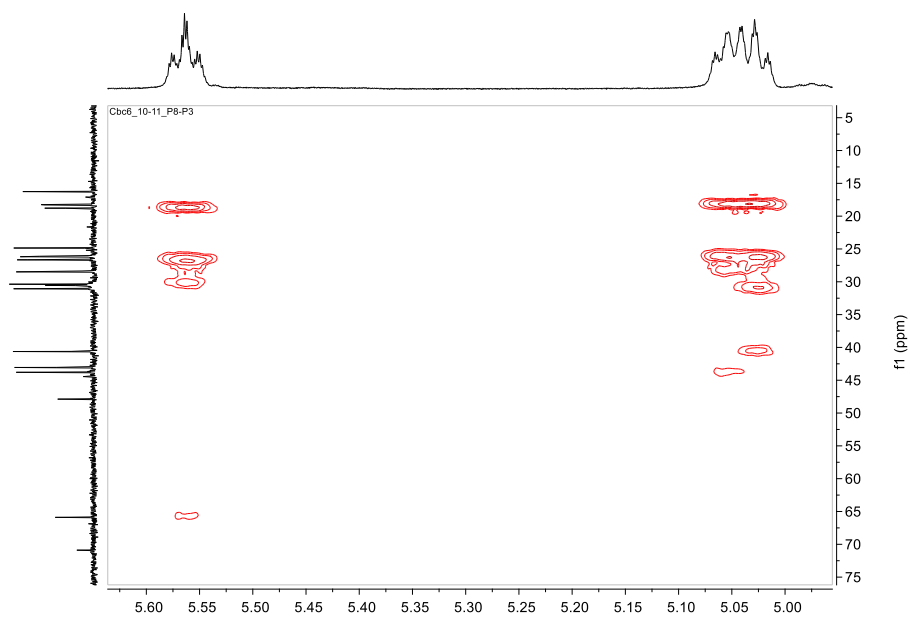


Figura Suplementar 160- Expansão 2 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10

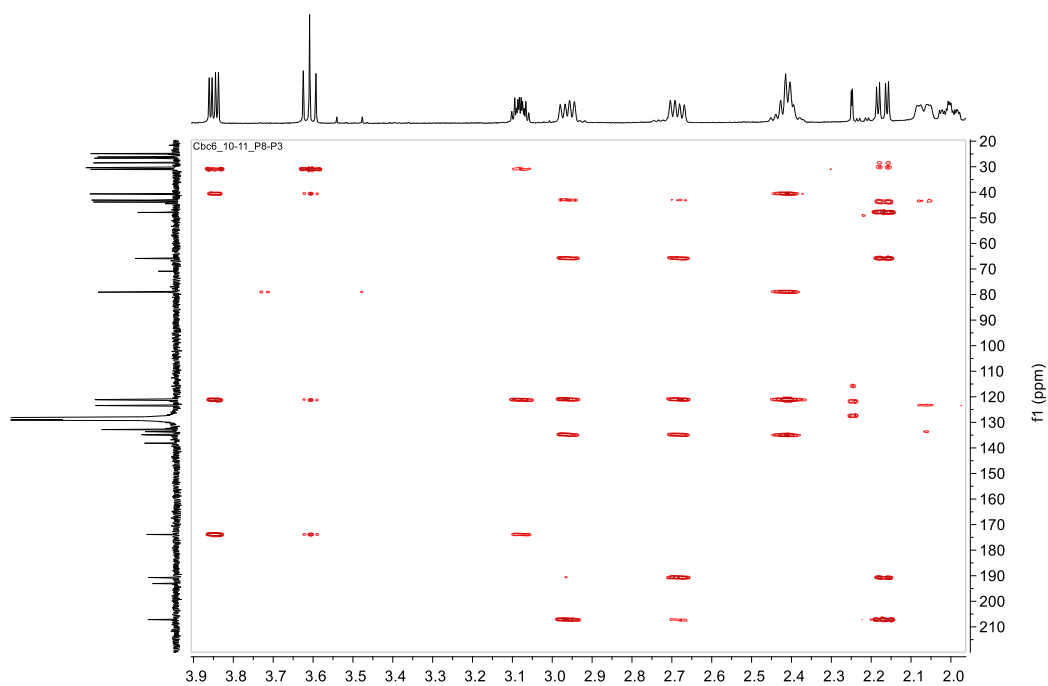


Figura Suplementar 161- Expansão 3 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10

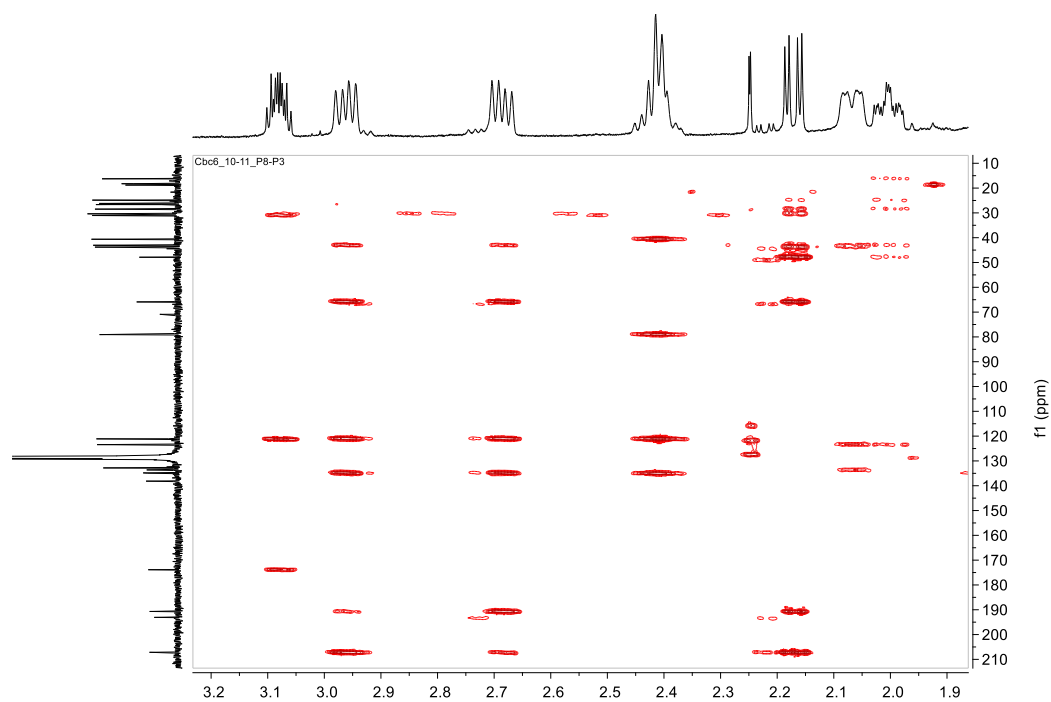


Figura Suplementar 162- Expansão 4 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 10

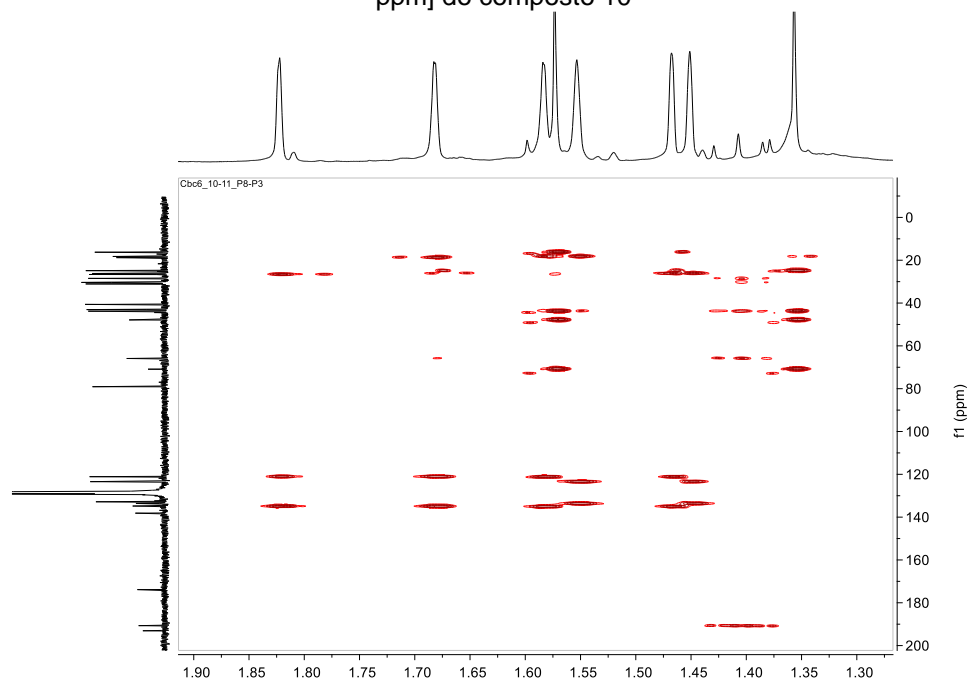


Figura Suplementar 163- NOESY (^1H - ^1H) [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10

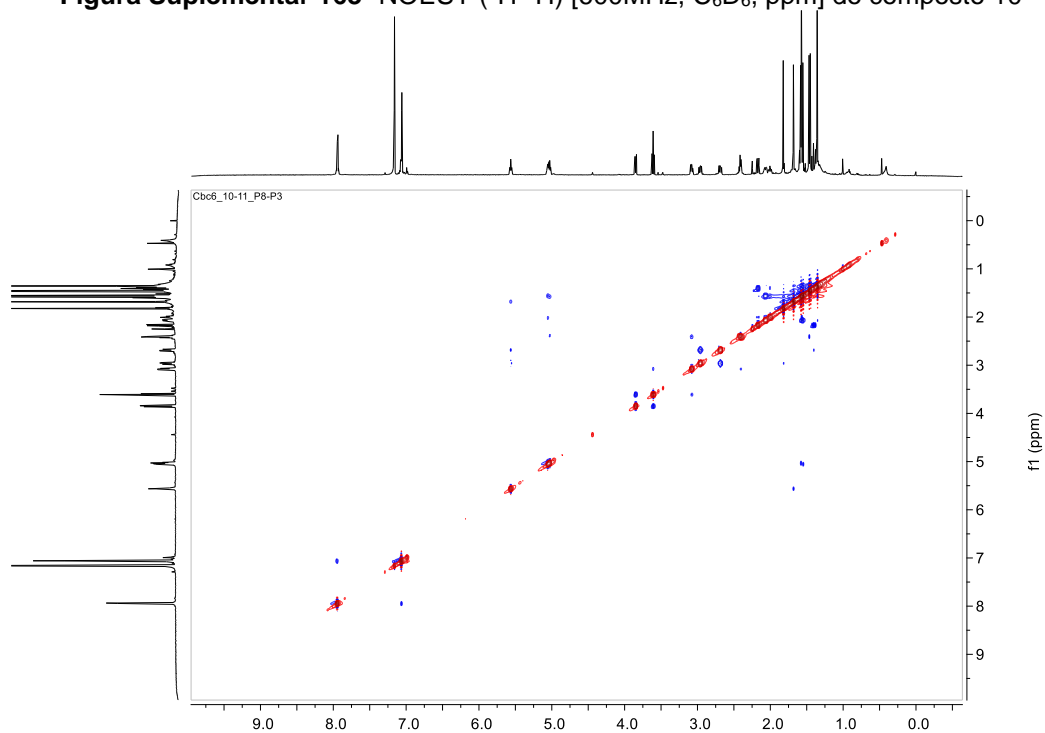
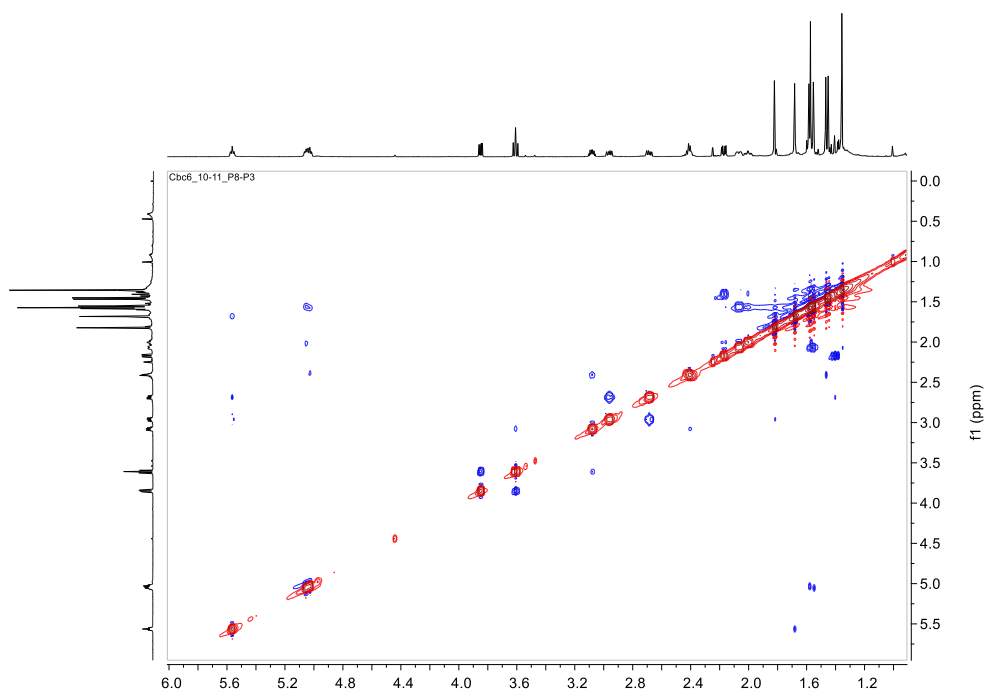


Figura Suplementar 164- Expansão 2 NOESY (^1H - ^1H) [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 10

1.2.9 Composto 11

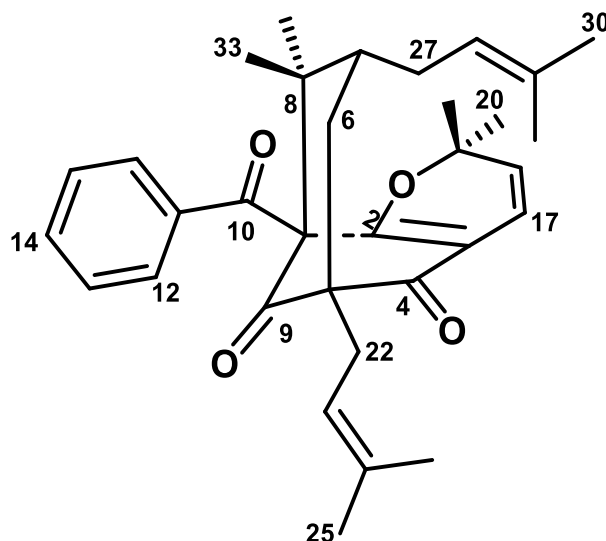
Figura Suplementar 165- Estrutura química da benzofenona poliprenilada plukenetiona F (11)

Figura Suplementar 166- Espectro de RMN ^1H do composto 11 [600 MHz, C_6D_6 , ppm]

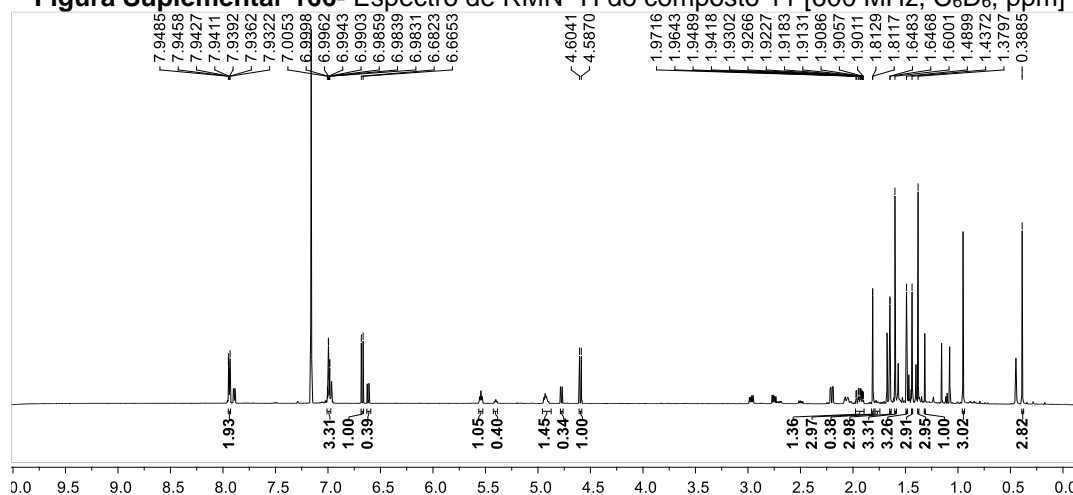


Figura Suplementar 167- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de aromático do composto 11

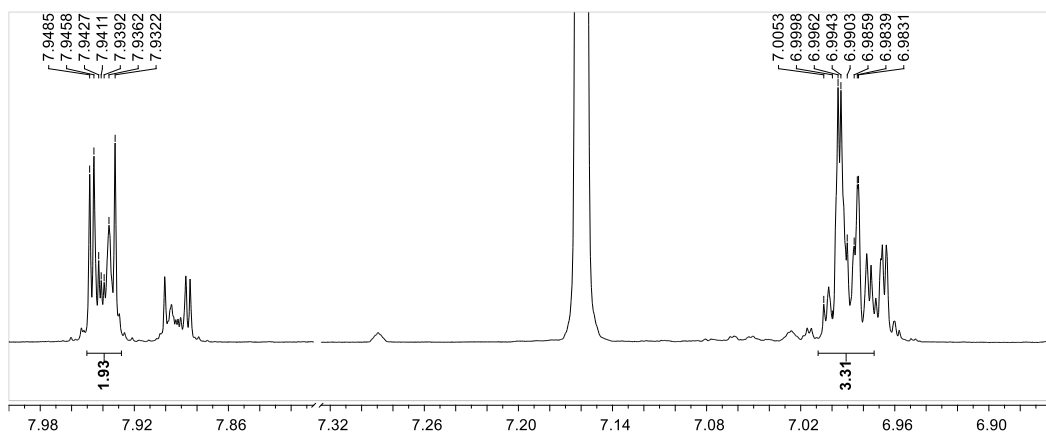


Figura Suplementar 168- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de prótons metínicos do composto 11

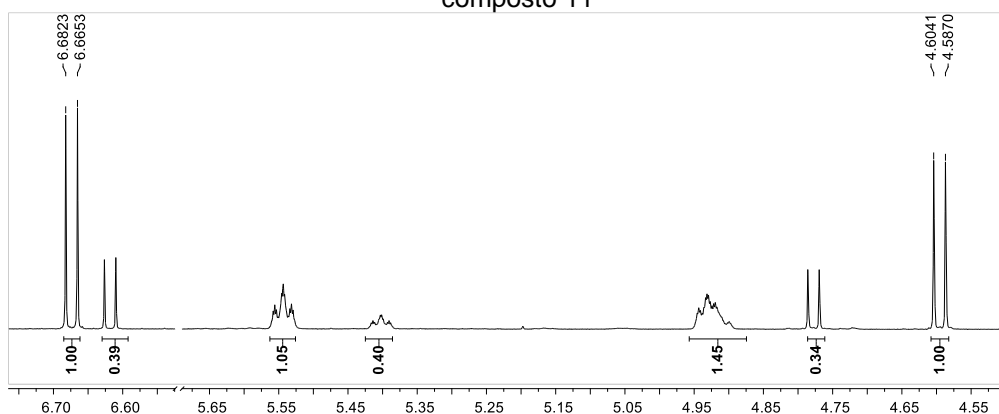


Figura Suplementar 169- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de prótons metilênicos do composto 11

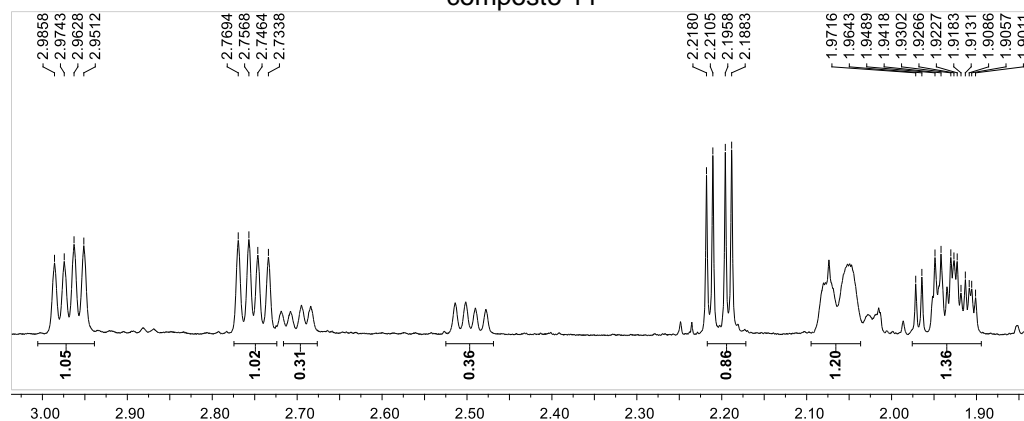


Figura Suplementar 170- Espectro de RMN ^1H : expansão 4 da região de prótons metílicos do composto 11

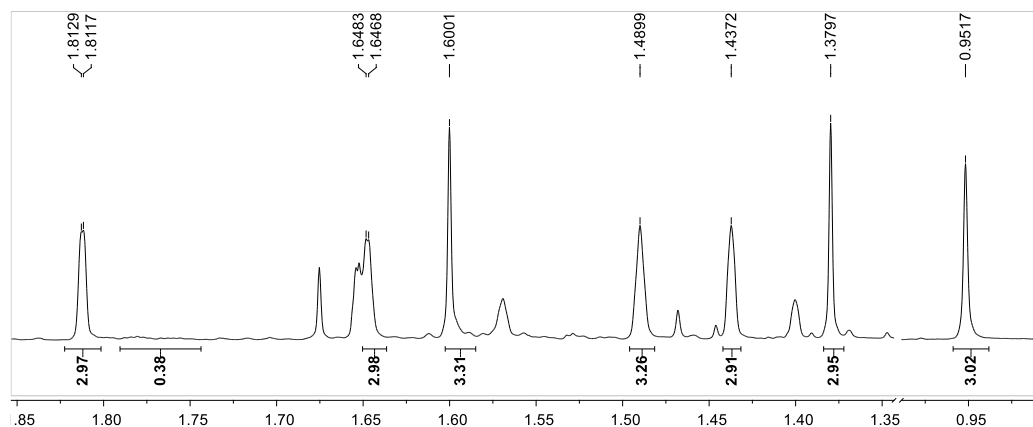


Figura Suplementar 171- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 11

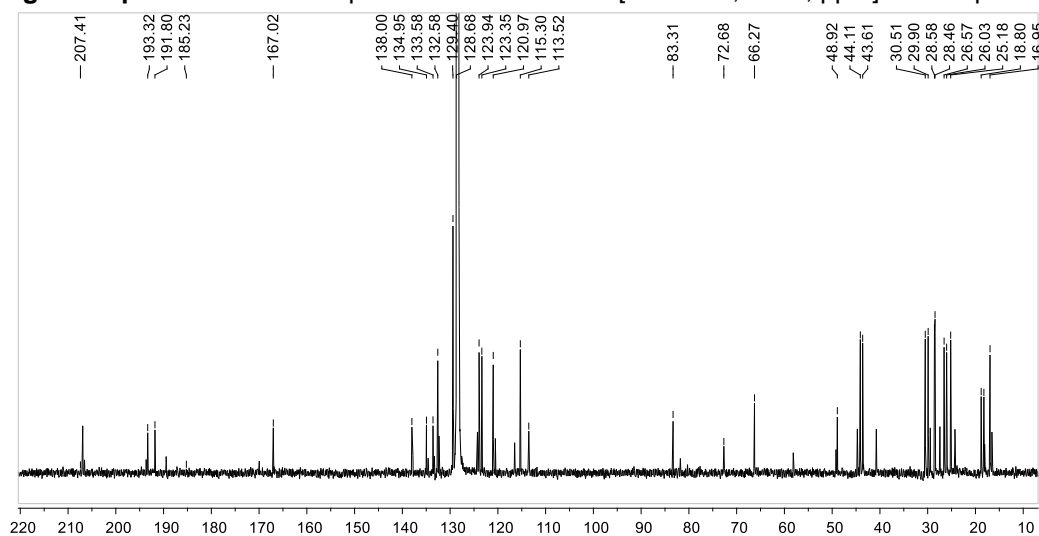


Figura Suplementar 172- Expansão 1 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 11

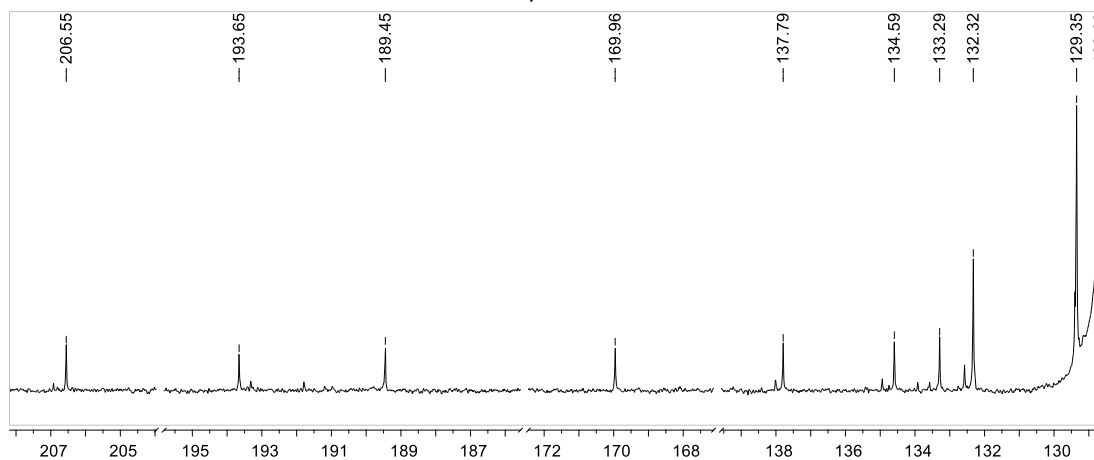


Figura Suplementar 173- Expansão 2 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 11

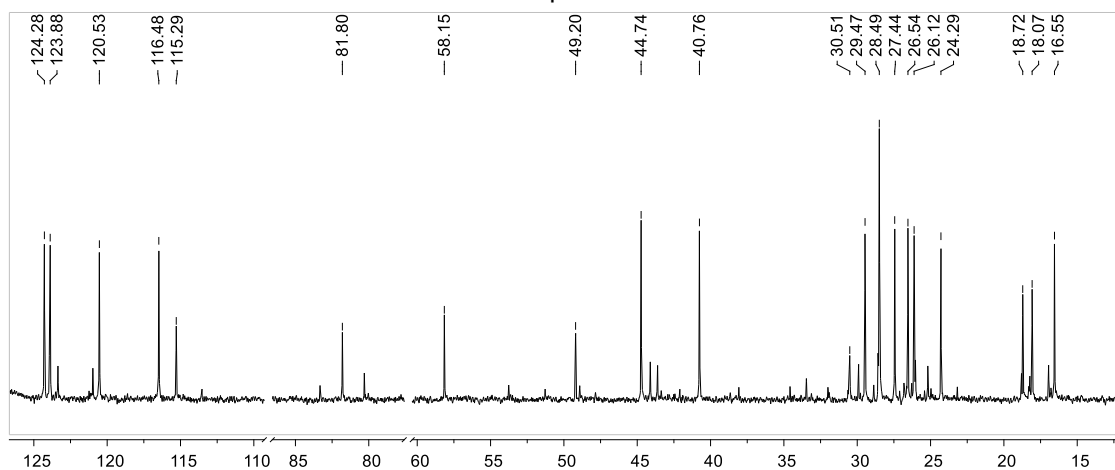


Figura Suplementar 174- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11

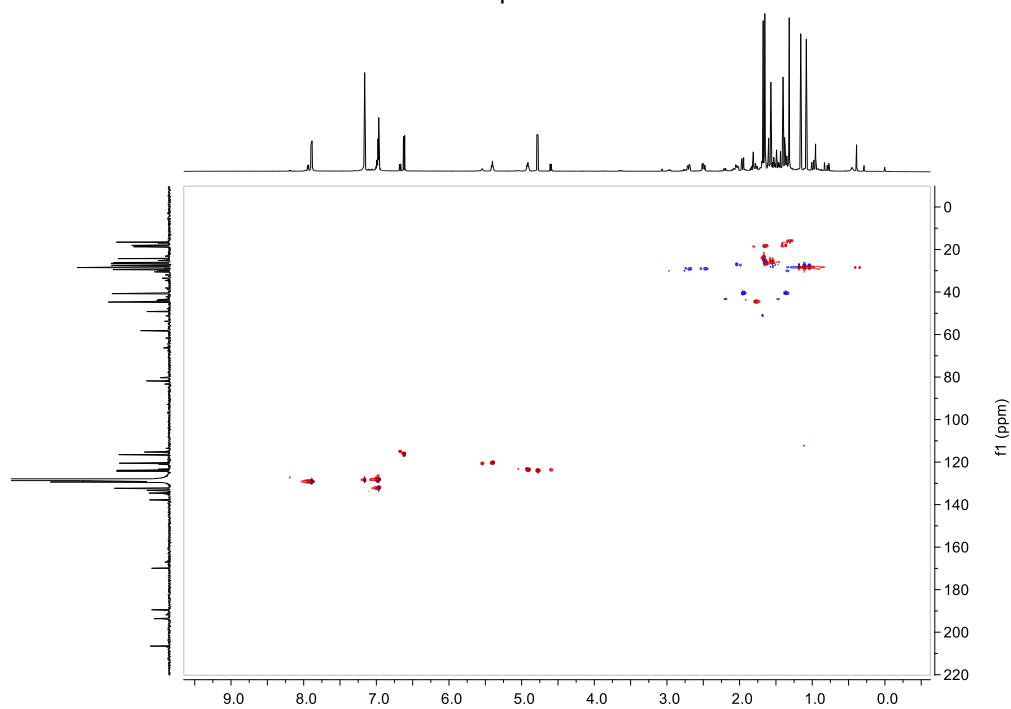


Figura Suplementar 175- Expansão 1 do Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11

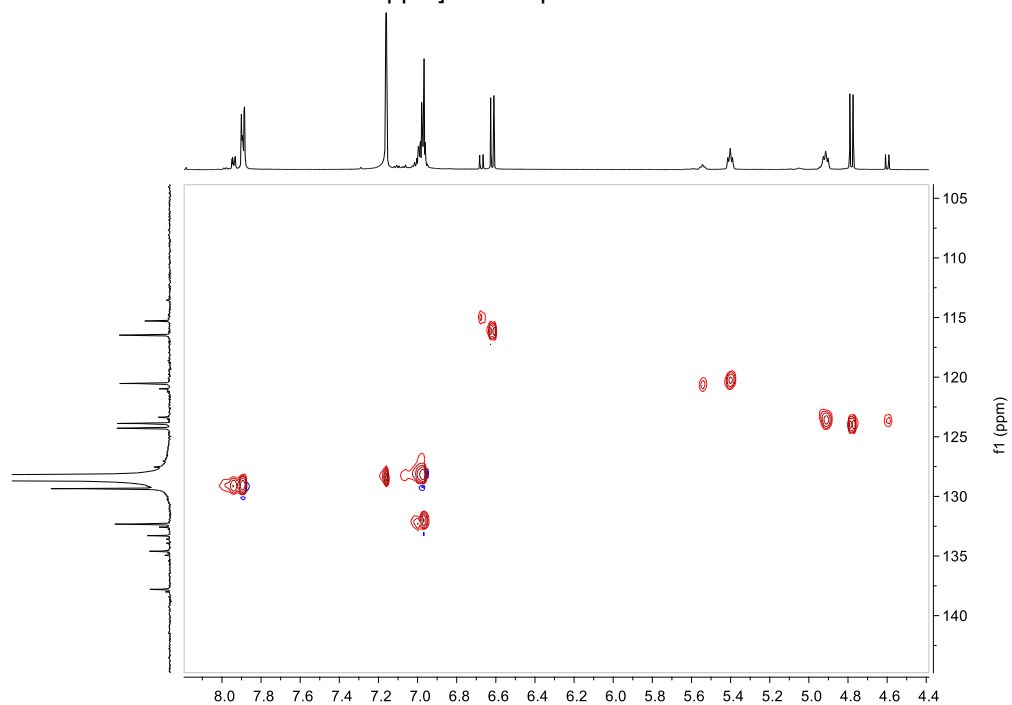


Figura Suplementar 176- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11

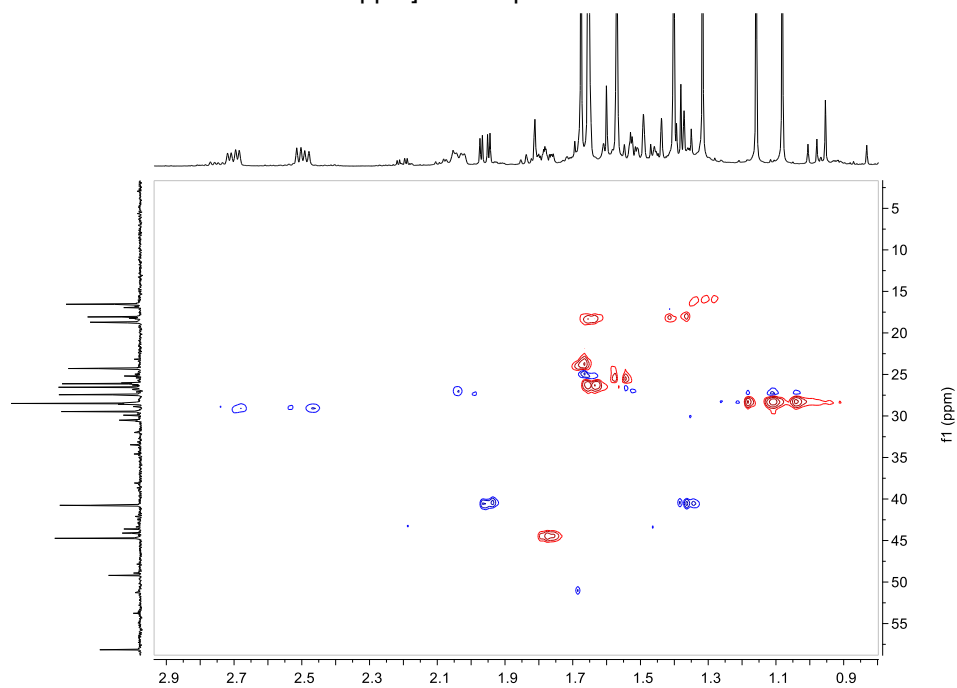


Figura Suplementar 177- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11

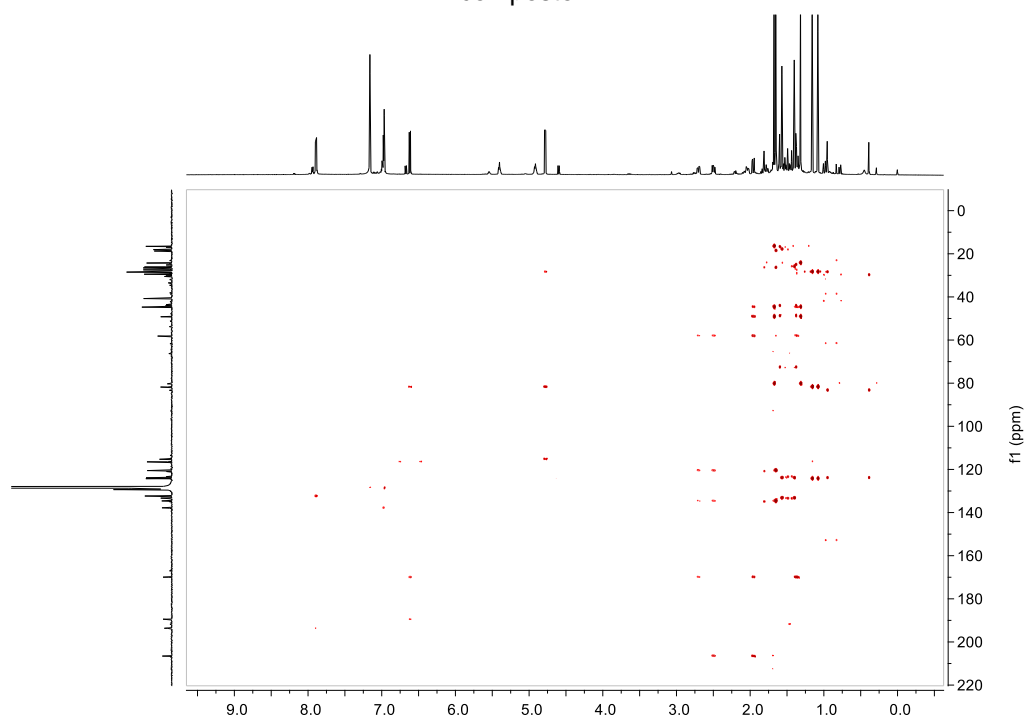


Figura Suplementar 178- Expansão 1 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11

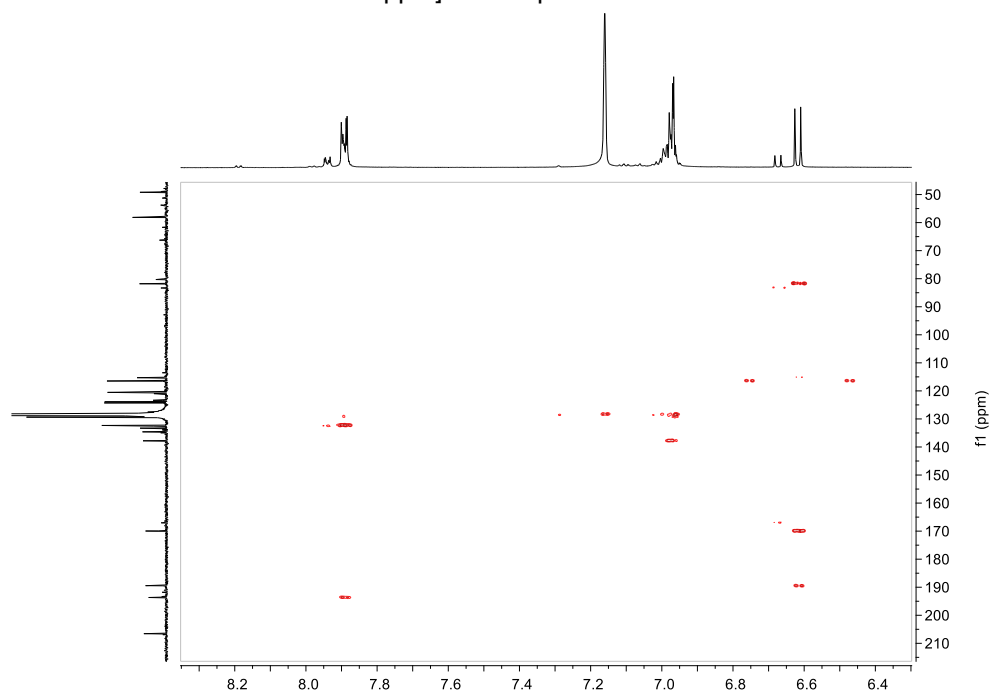


Figura Suplementar 179- Expansão 2 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11

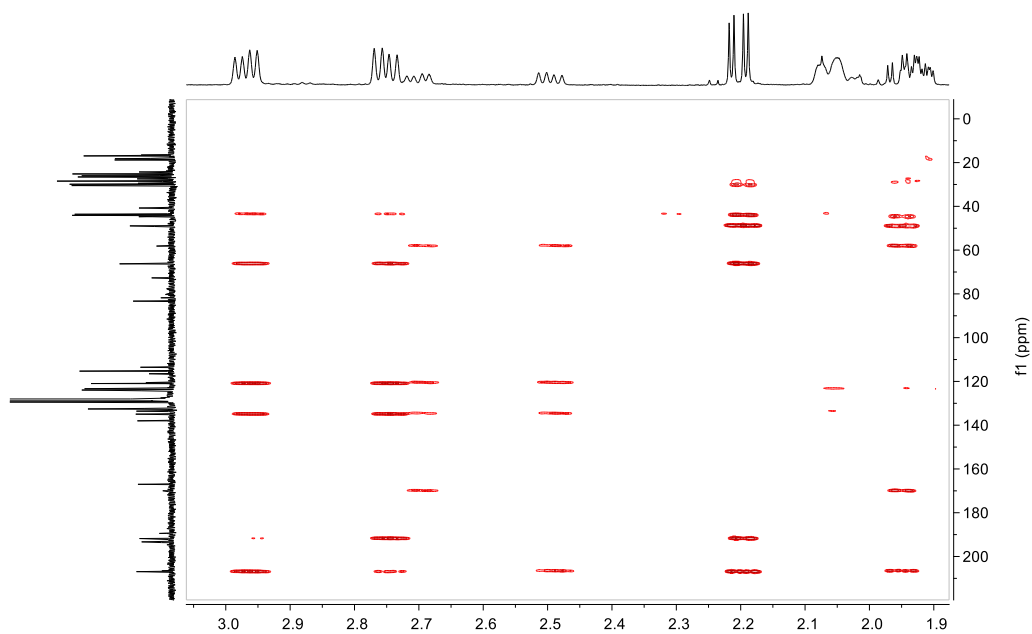
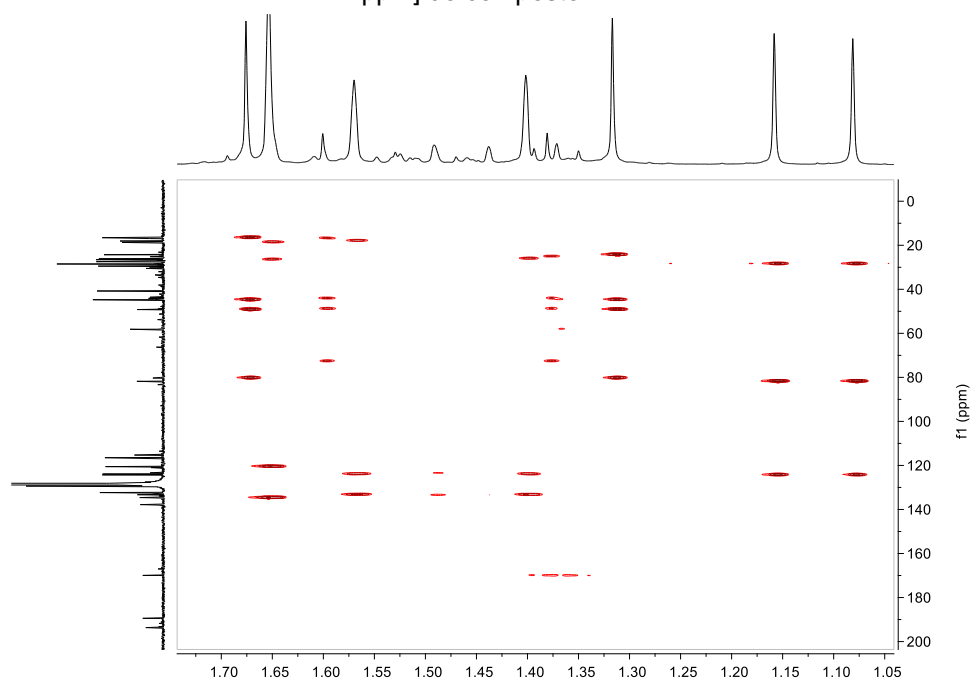


Figura Suplementar 180- Expansão 3 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 11



1.2.10 Composto 12

Figura Suplementar 181- Estrutura química da benzofenona poliprenilada plukenetiona G (12)

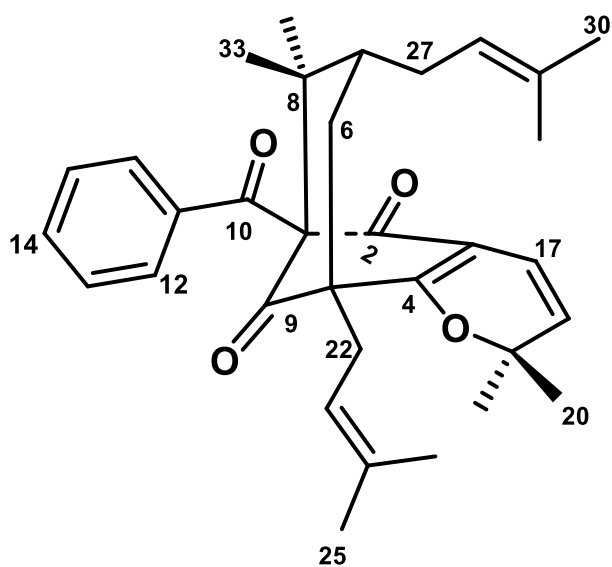


Figura Suplementar 182- Espectro de RMN ¹H do composto 12 [600 MHz, C₆D₆, ppm]

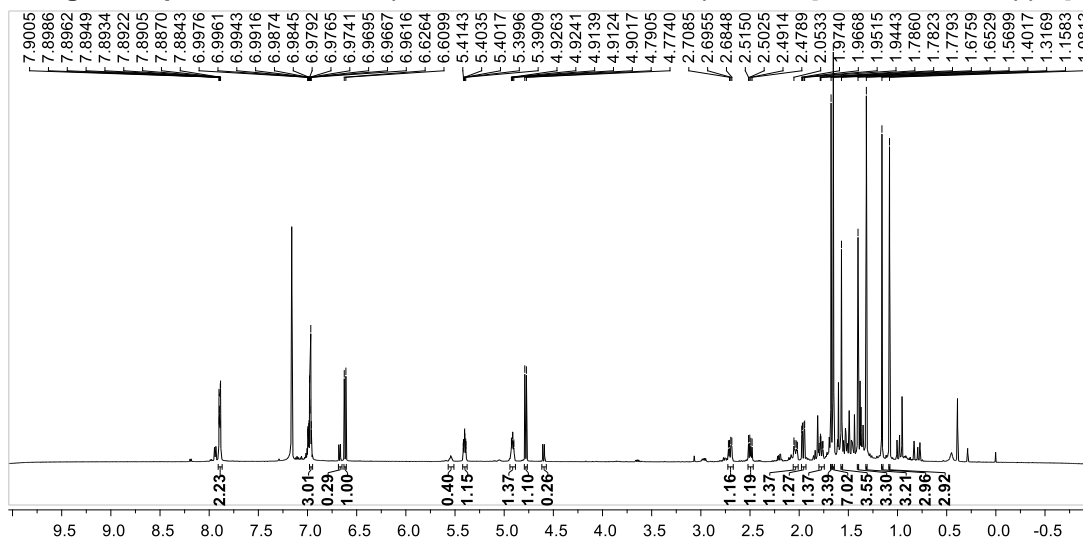


Figura Suplementar 183- Espectro de RMN ¹H: expansão 1 da região de aromático do composto 12

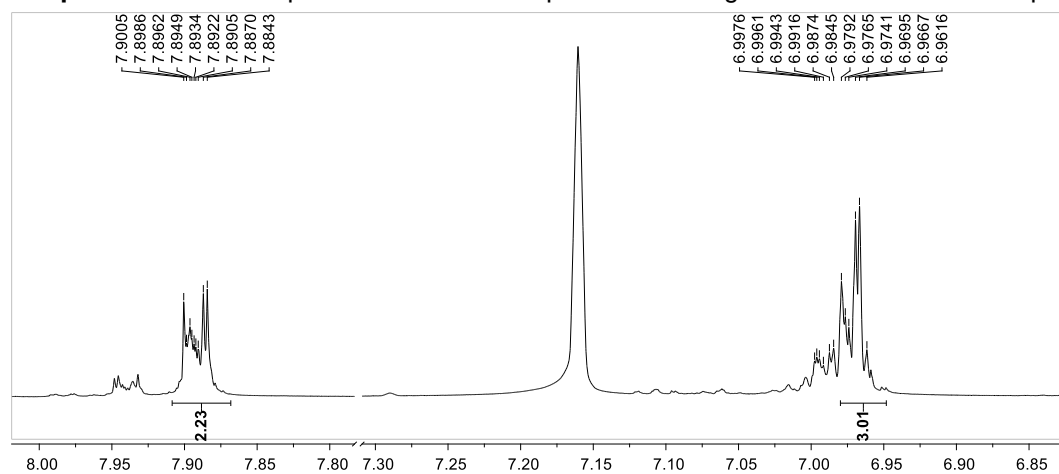


Figura Suplementar 184- Espectro de RMN ¹H: expansão 2 da região de prótons metínicos do composto 12

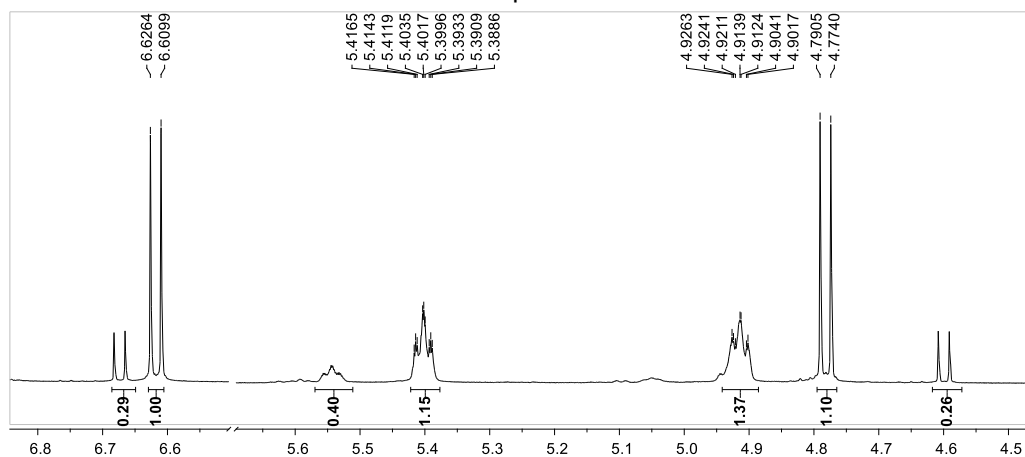


Figura Suplementar 185- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de prótons metilênicos do composto 12

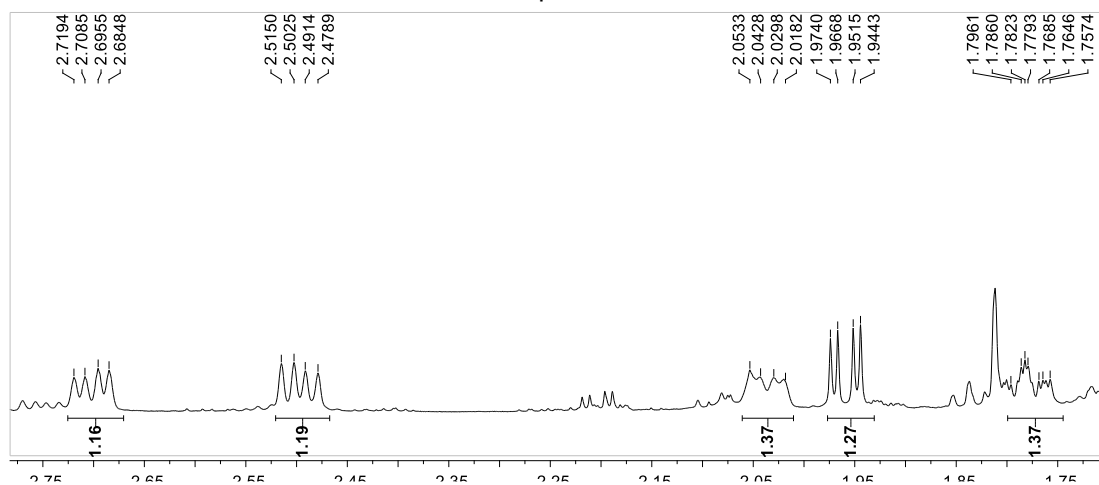


Figura Suplementar 186- Espectro de RMN ^1H : expansão 4 da região de prótons metilênicos do composto 12

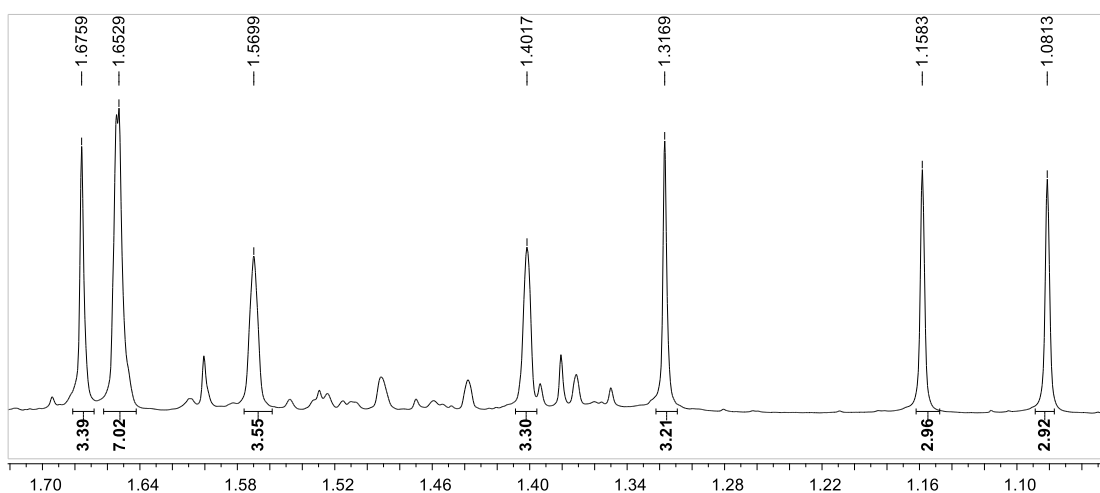


Figura Suplementar 187- Espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 12

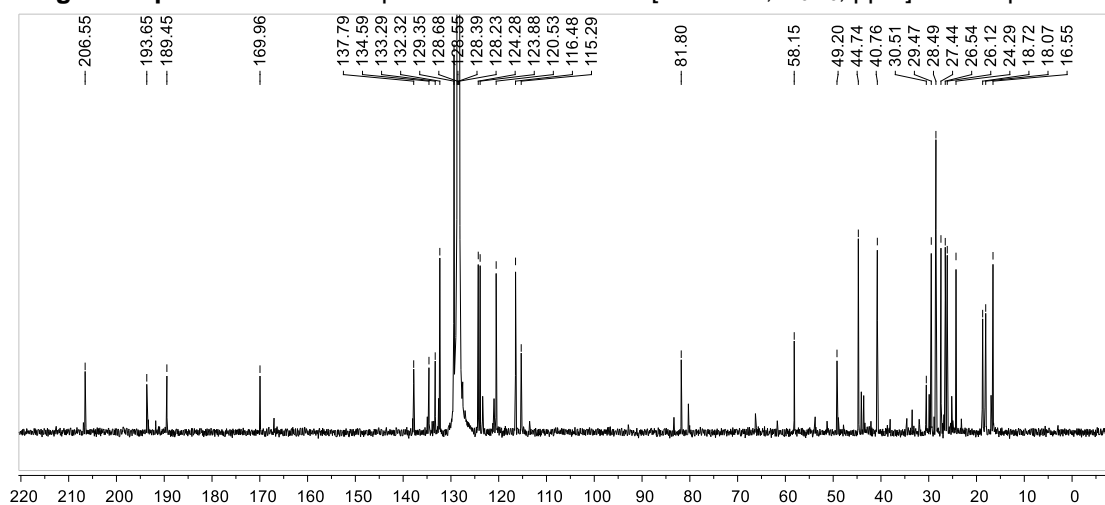


Figura Suplementar 188- Expansão 2 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 12

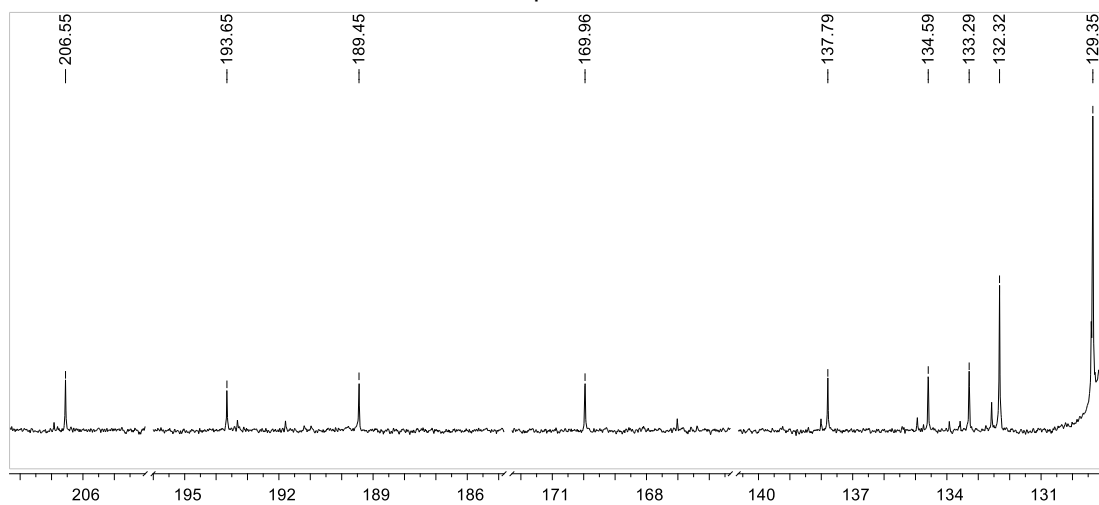


Figura Suplementar 189- Expansão 3 do espectro de RMN de ^{13}C [150 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 12

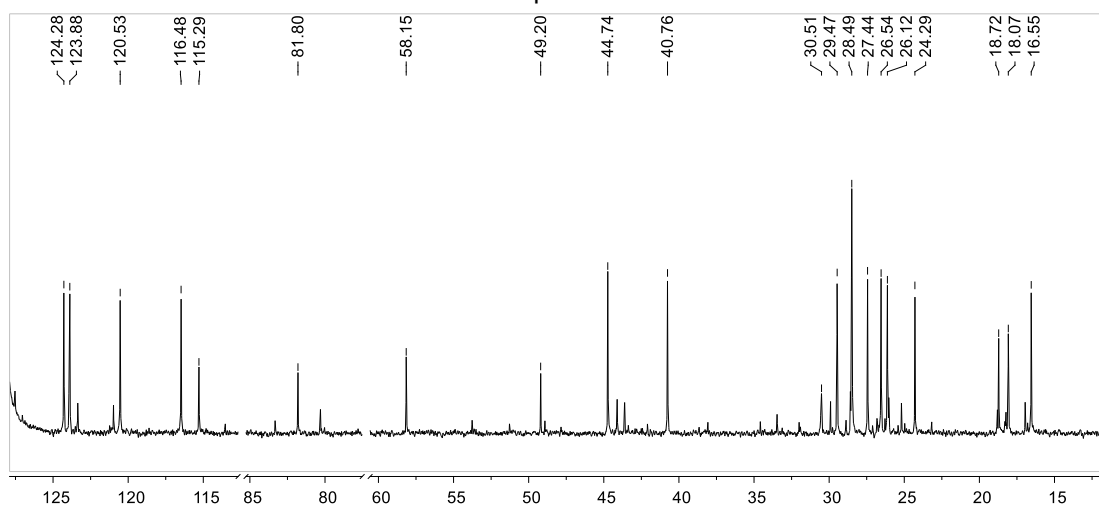


Figura Suplementar 190-
Correlações COSY ^1H - ^1H [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 12

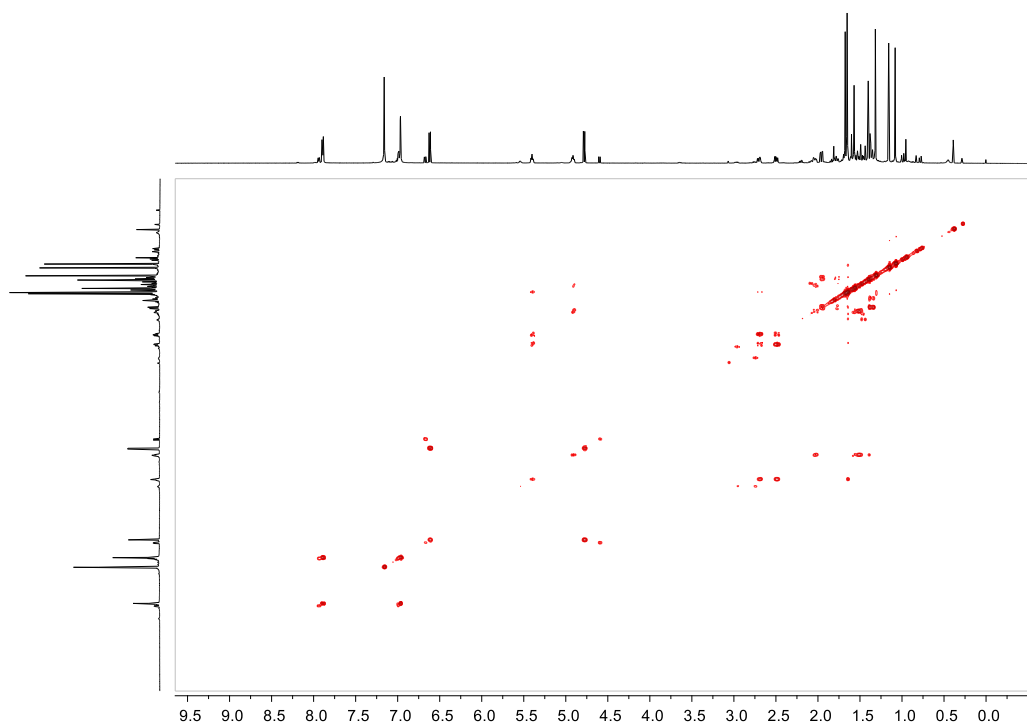


Figura Suplementar 191- Expansão 1 das correlações COSY ^1H - ^1H do composto 12

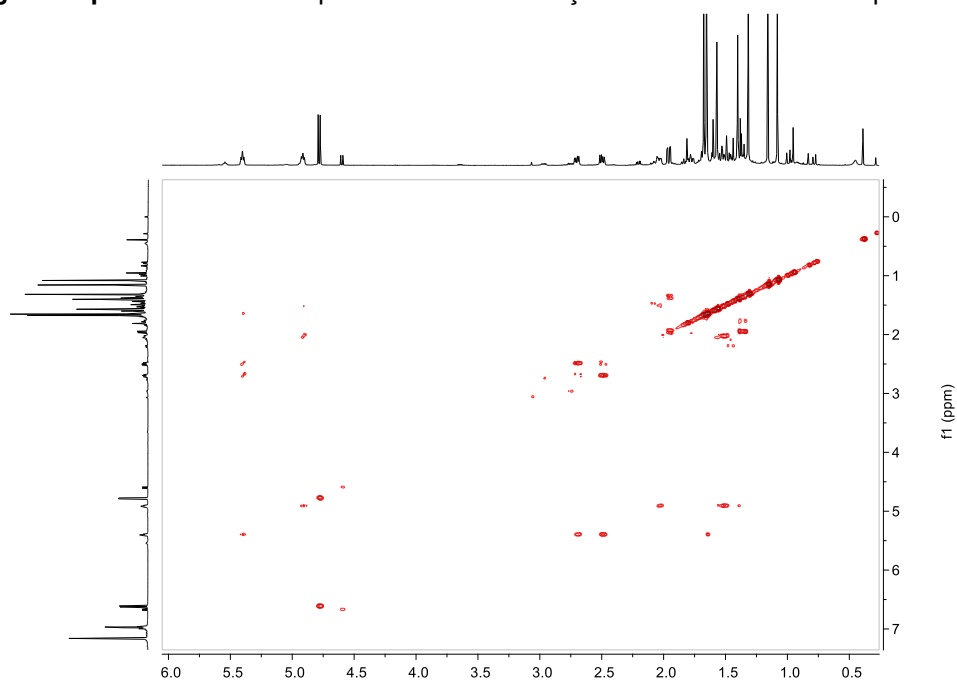


Figura Suplementar 192- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12

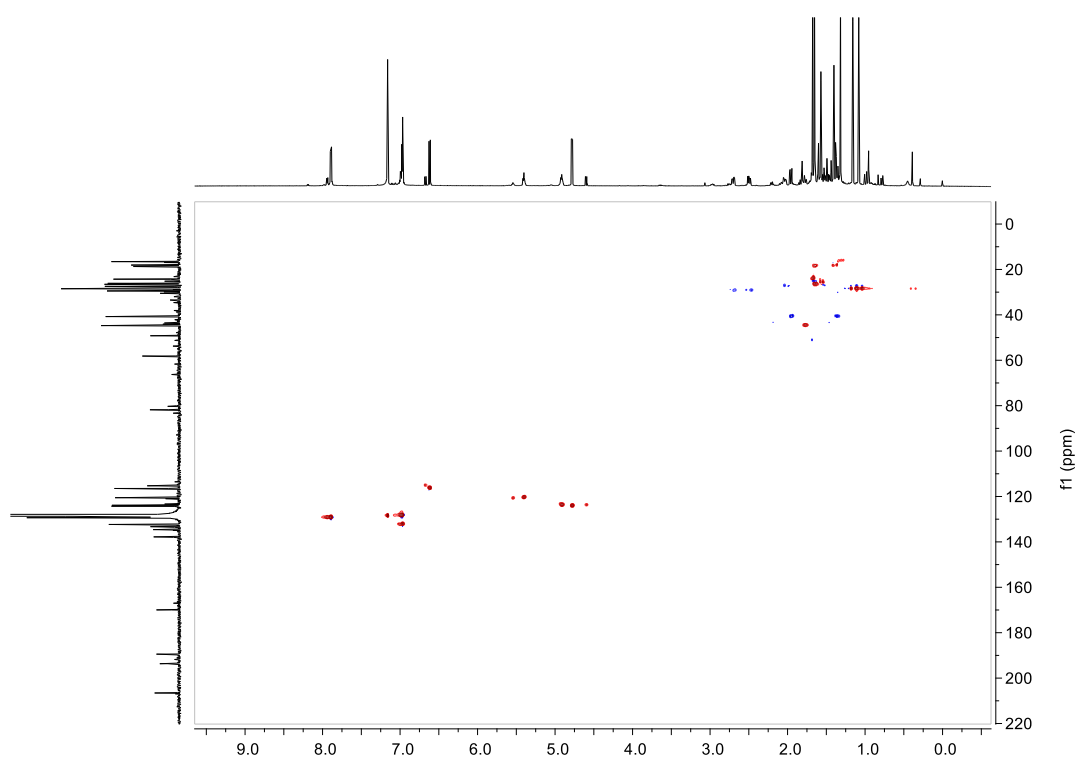


Figura Suplementar 193- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12

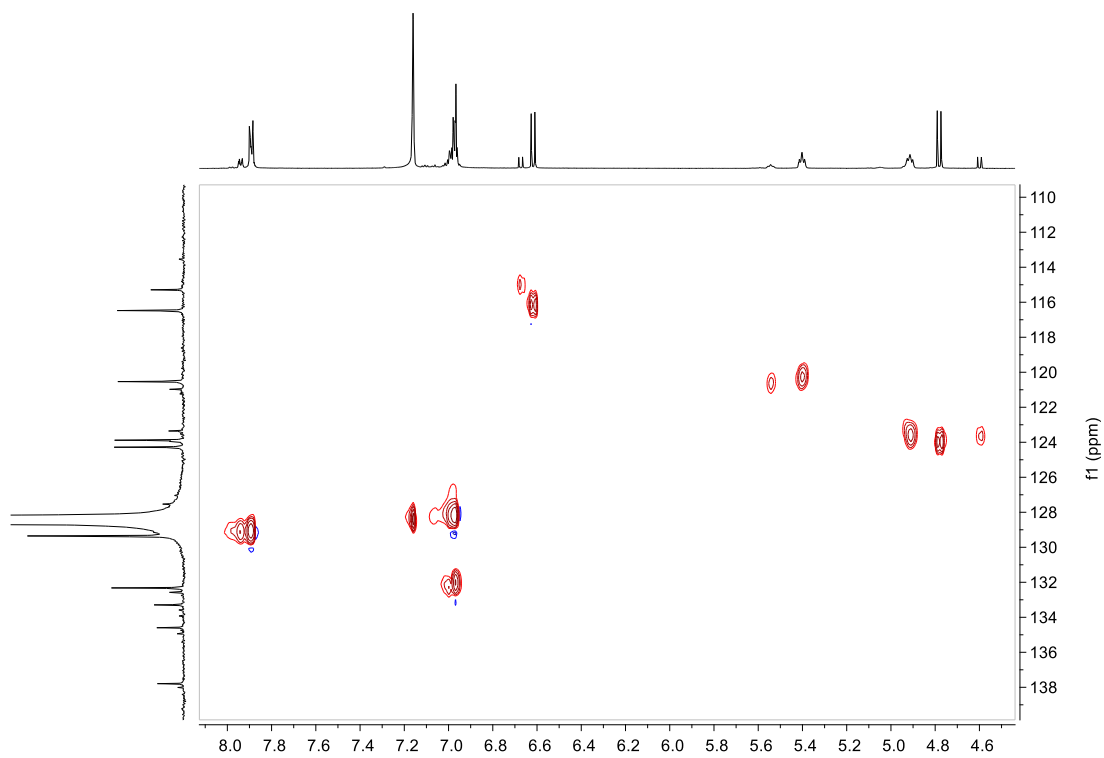


Figura Suplementar 194- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12

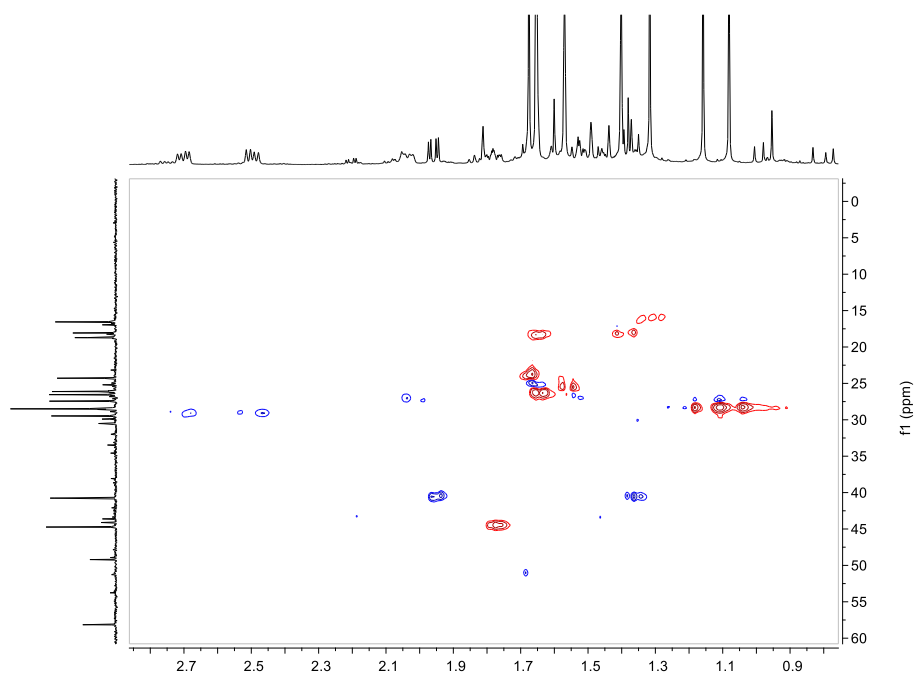


Figura Suplementar 195- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12

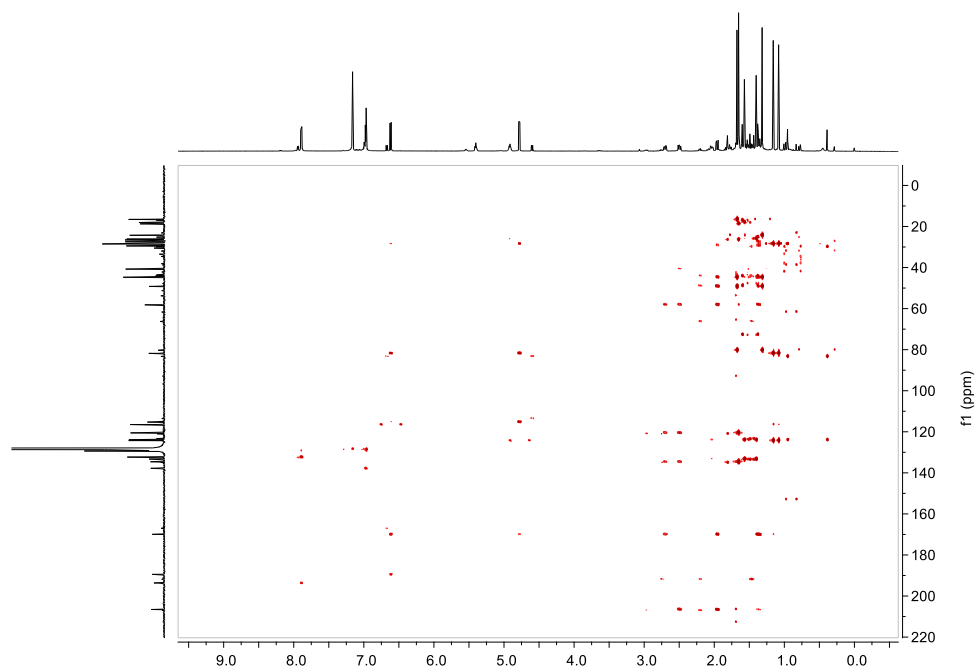


Figura Suplementar 196- Expansão 2 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12

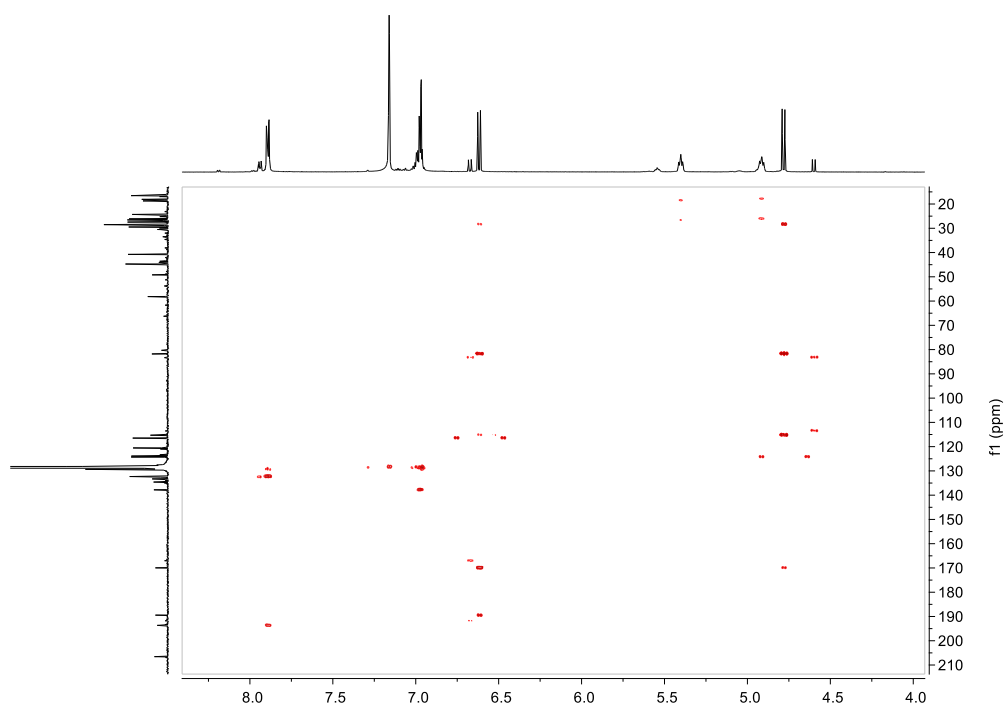


Figura Suplementar 197- Expansão 2 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12

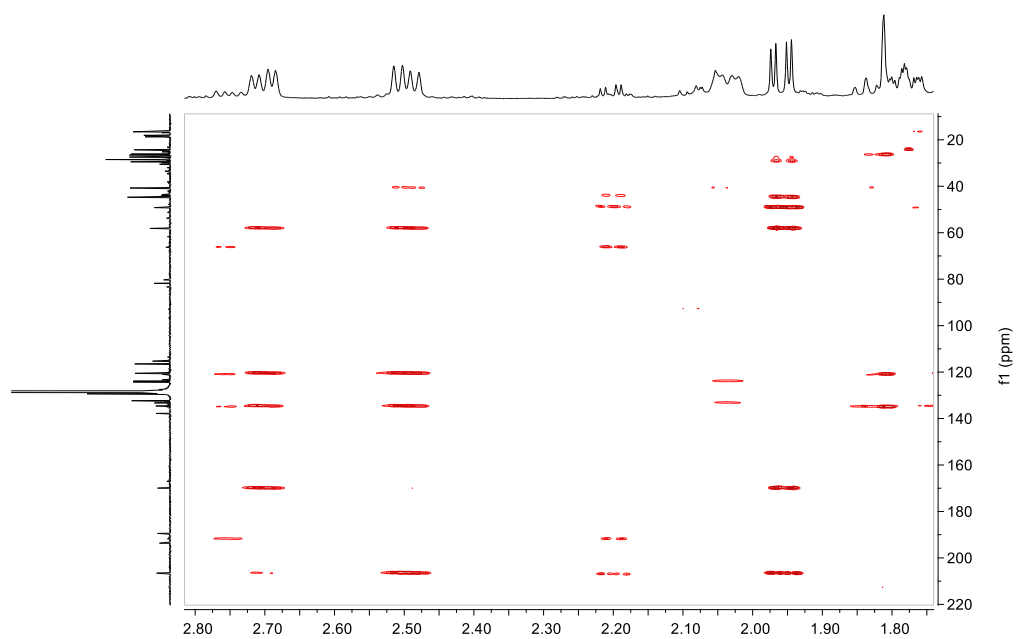
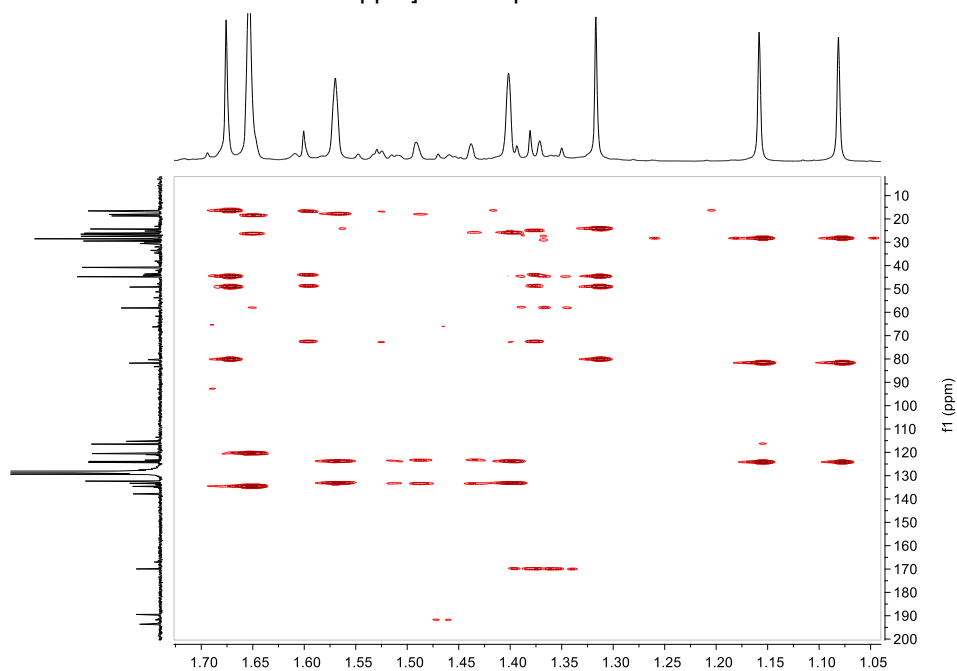


Figura Suplementar 198- Expansão 3 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 12



1.2.11 Composto 13

Figura Suplementar 199- Estrutura química da benzofenona poliprenilada Hipersampsona T (13)

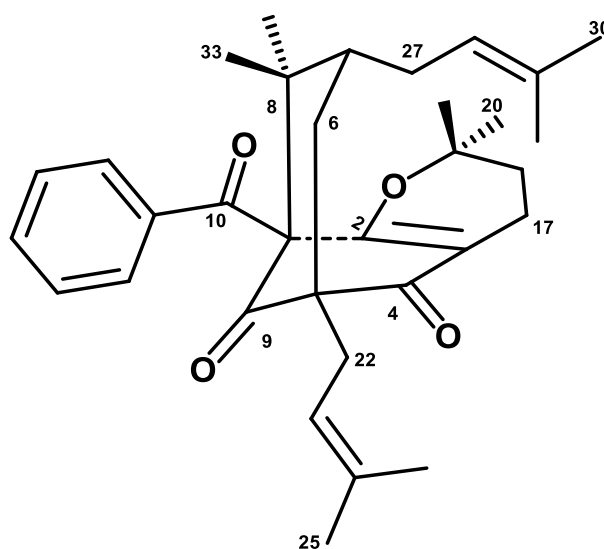


Figura Suplementar 200- Espectro de RMN ^1H do composto 13 [600 MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 13

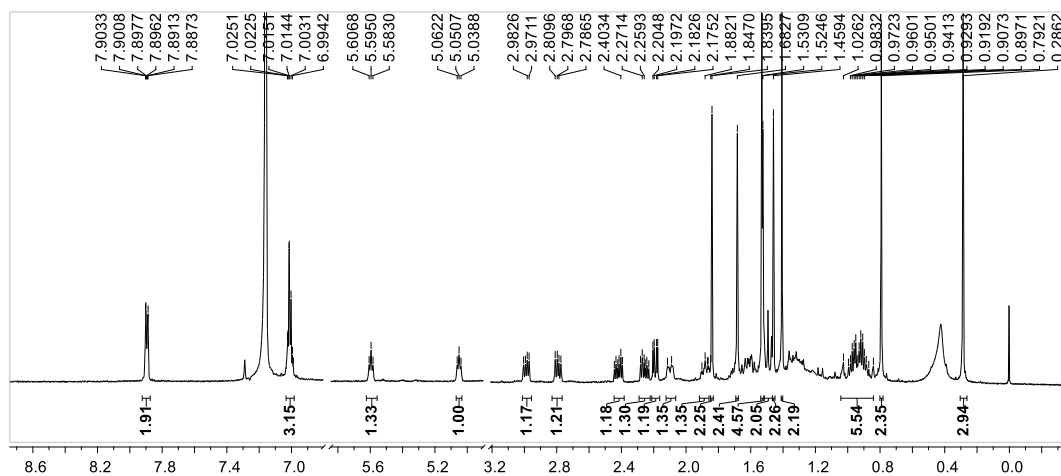


Figura Suplementar 201- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de prótons metínicos do composto 13

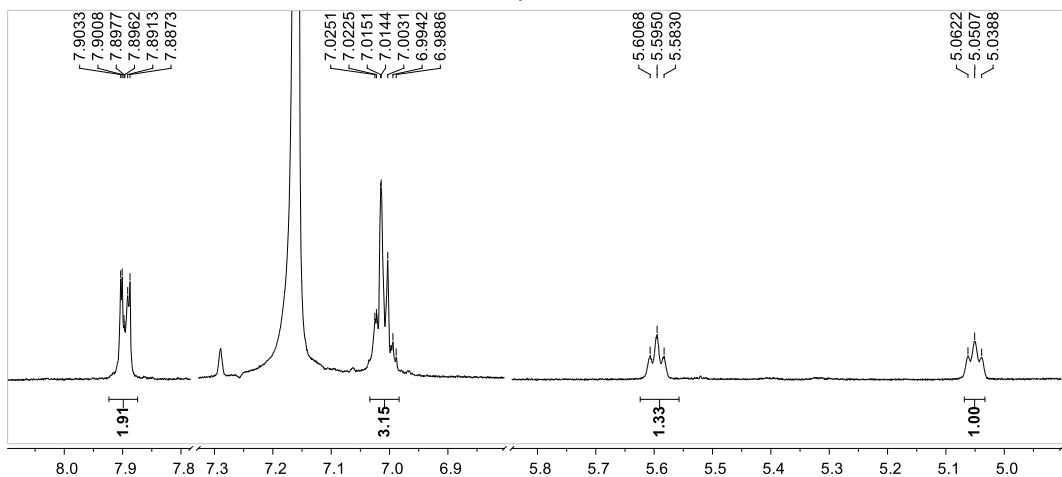


Figura Suplementar 202- Espectro de RMN ^1H : expansão 2 da região de prótons metilênicos do composto 13

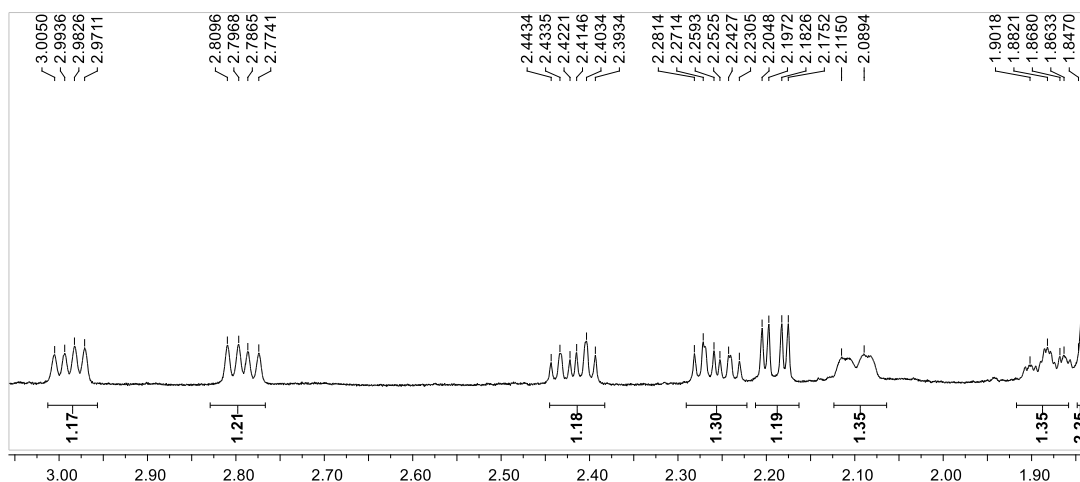


Figura Suplementar 203- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de prótons metílicos do composto 13

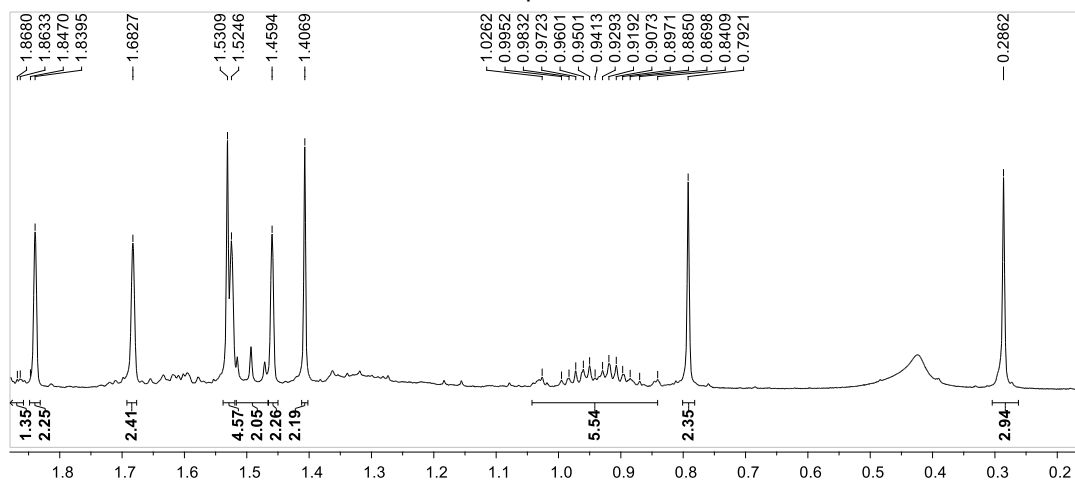


Figura Suplementar 204- Correlações COSY 1H - 1H [600MHz, C_6D_6 , ppm] do composto 13

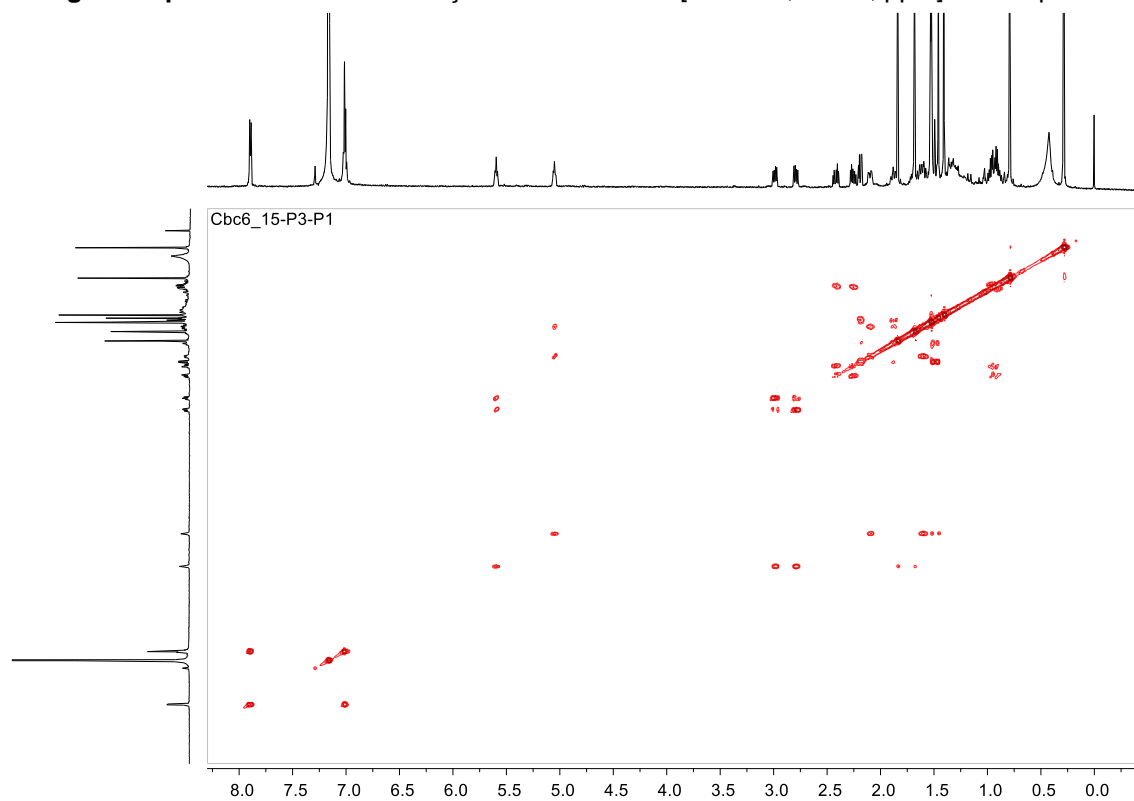


Figura Suplementar 205- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 13

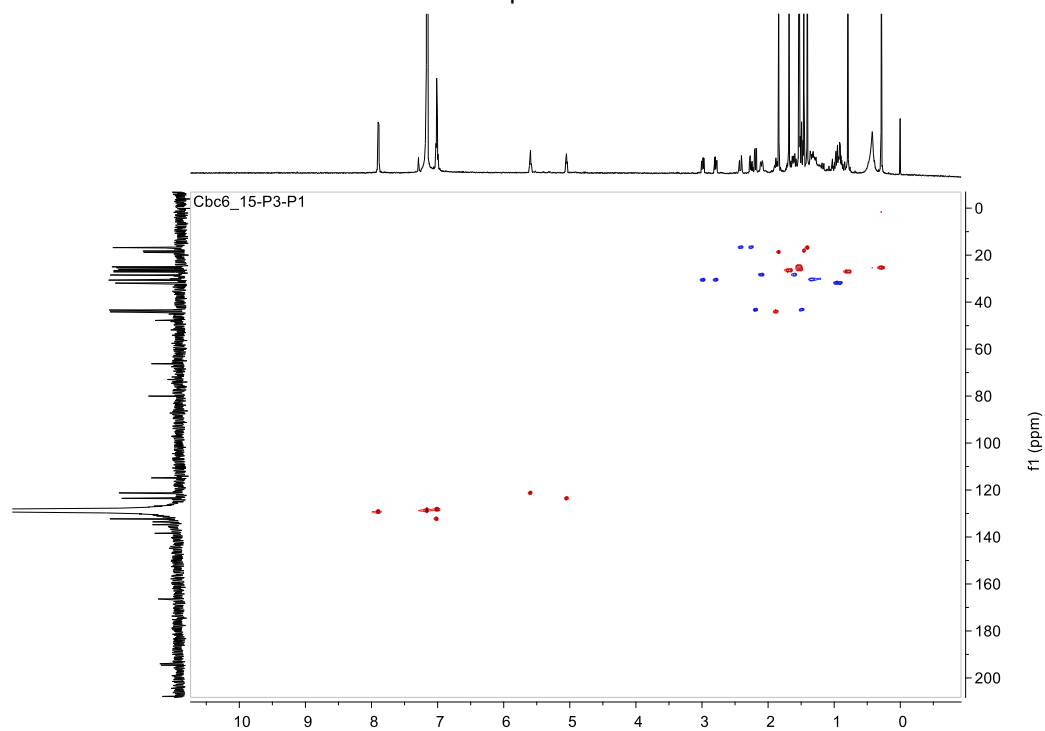


Figura Suplementar 206- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 13

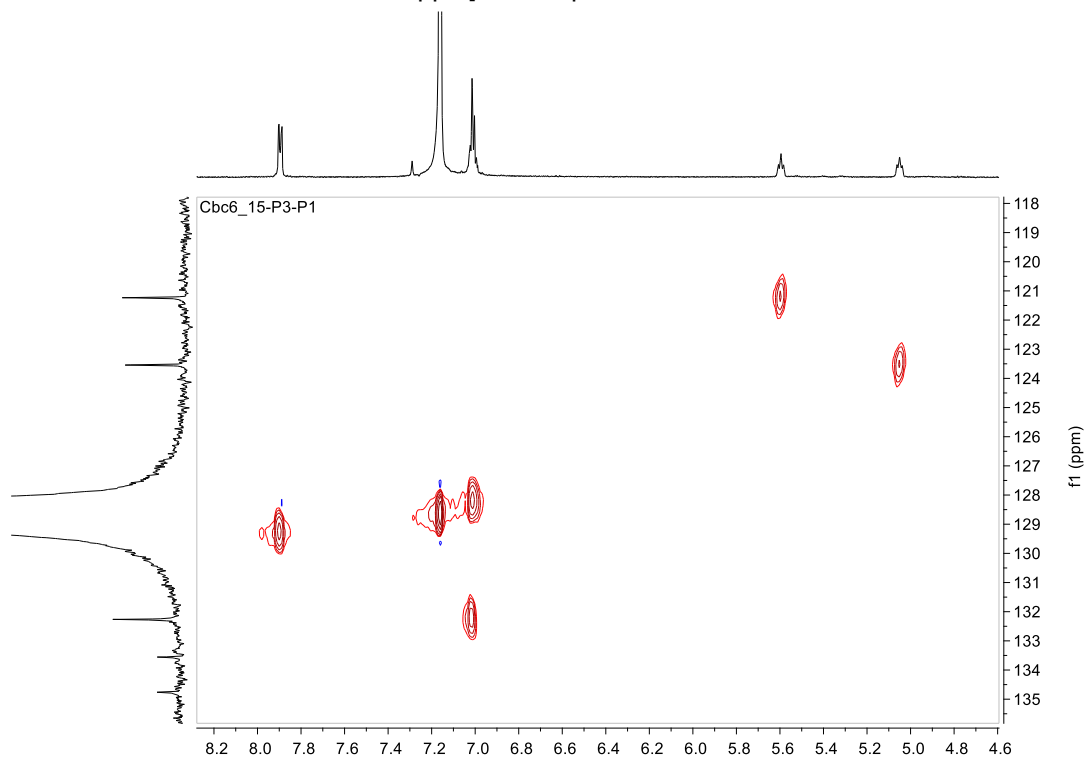


Figura Suplementar 207- Expansão 3 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 13

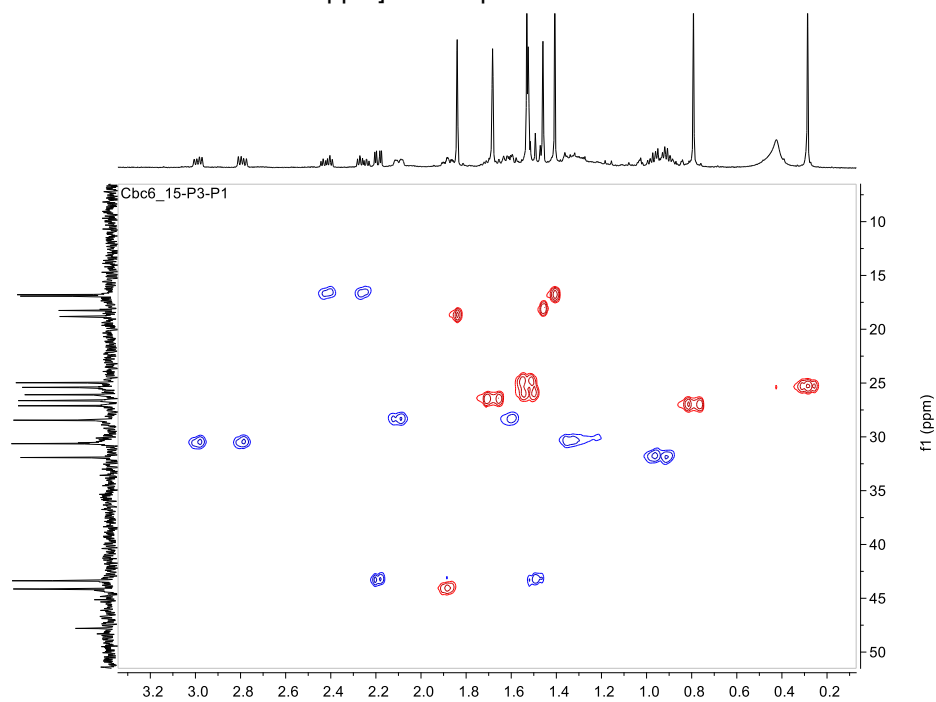


Figura Suplementar 208- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 13

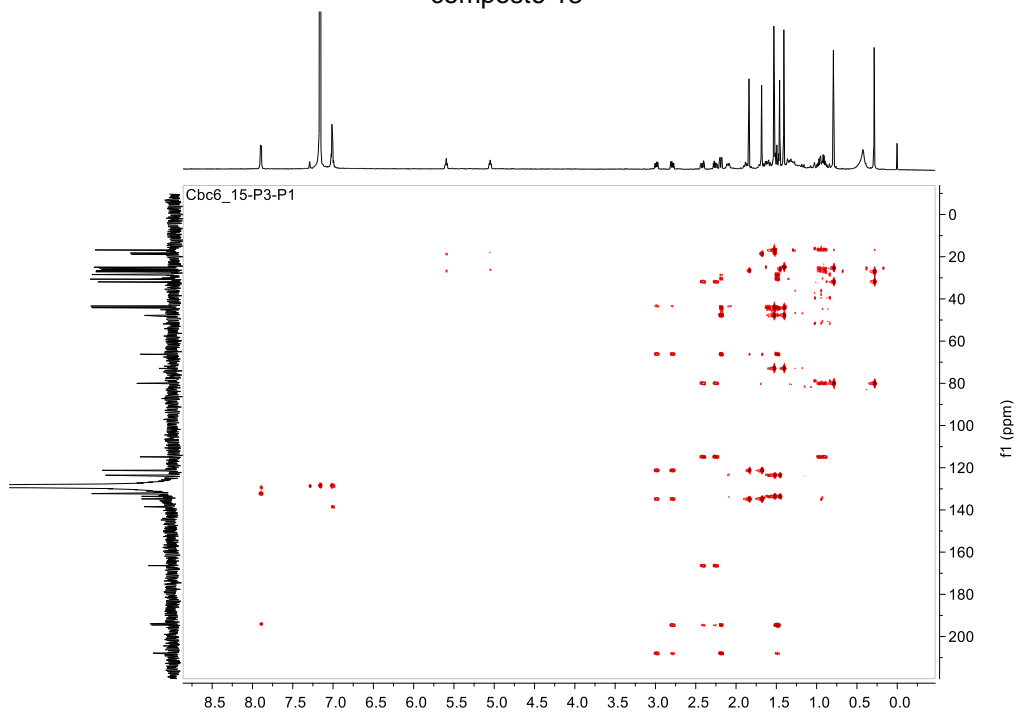


Figura Suplementar 209- Expansão 1 do mapa de contornoHMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 13

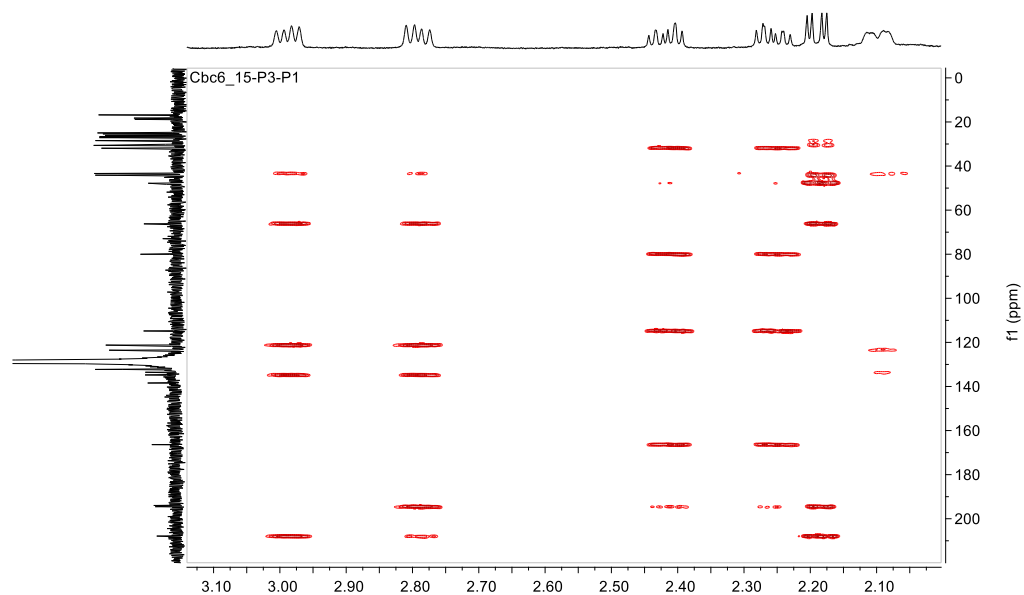
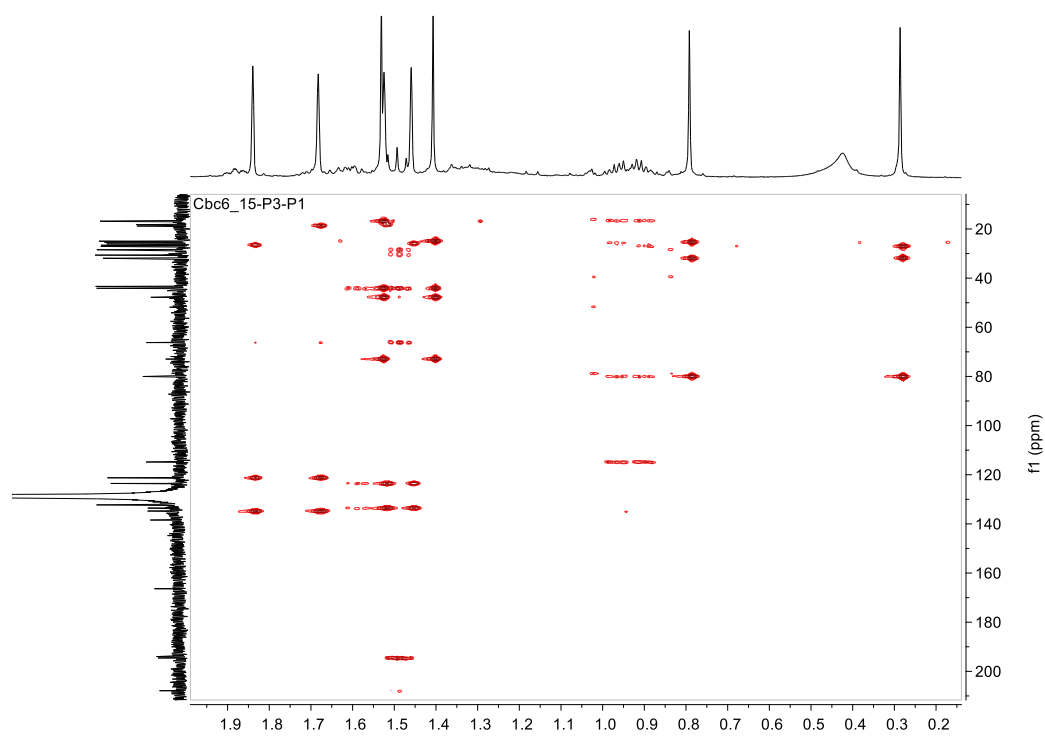


Figura Suplementar 210- Expansão 3 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; C_6D_6 , ppm] do composto 13



1.2.12 Composto 14

Figura Suplementar 211- Estrutura química da benzofenona poliprenilada propolona A (14)

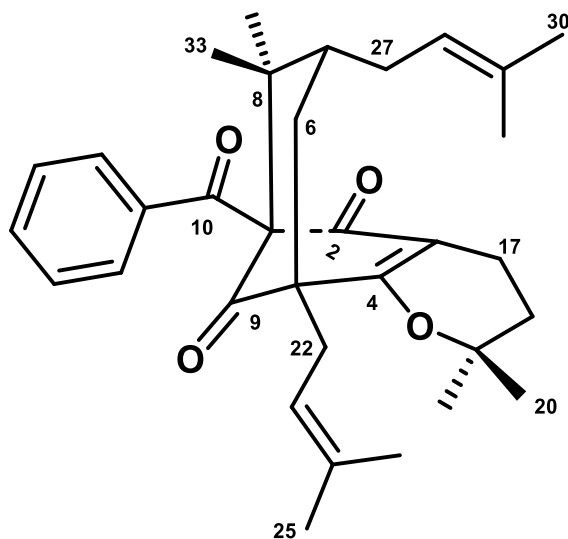
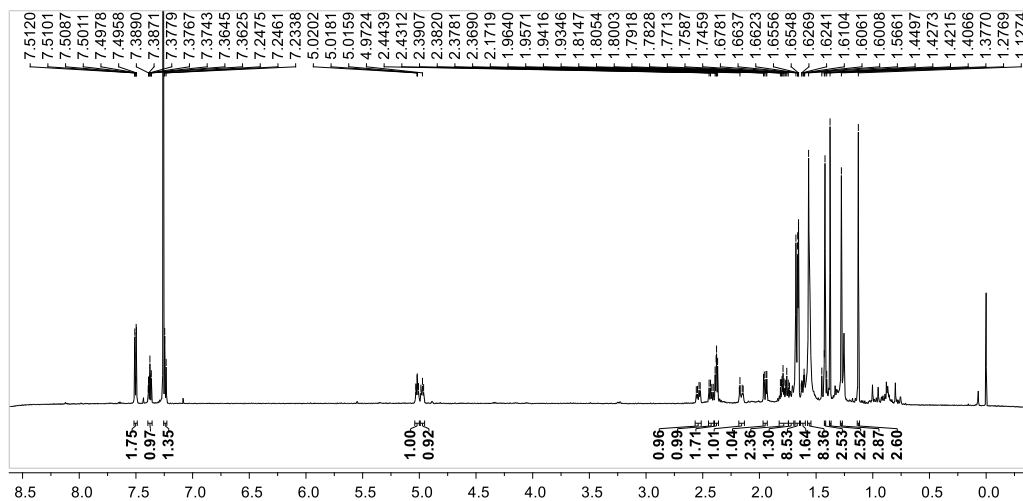
Figura Suplementar 212- Espectro de RMN ^1H do composto 13 [600 MHz, CDCl_3 , ppm] do composto 14

Figura Suplementar 213- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de prótons metínicos do composto 14

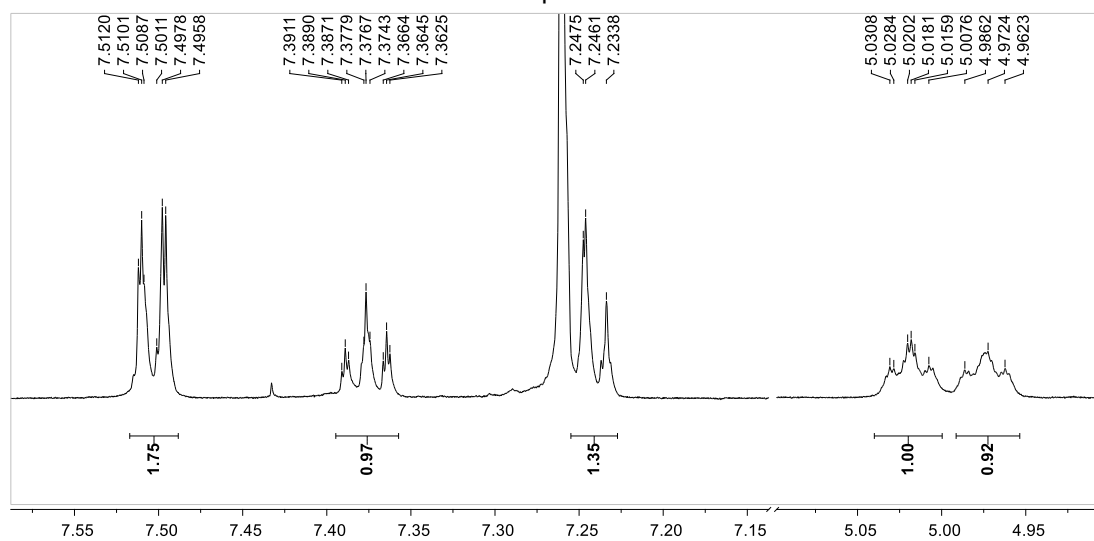


Figura Suplementar 214- Espectro de RMN ^1H : expansão 1 da região de prótons metilênicos do composto 14

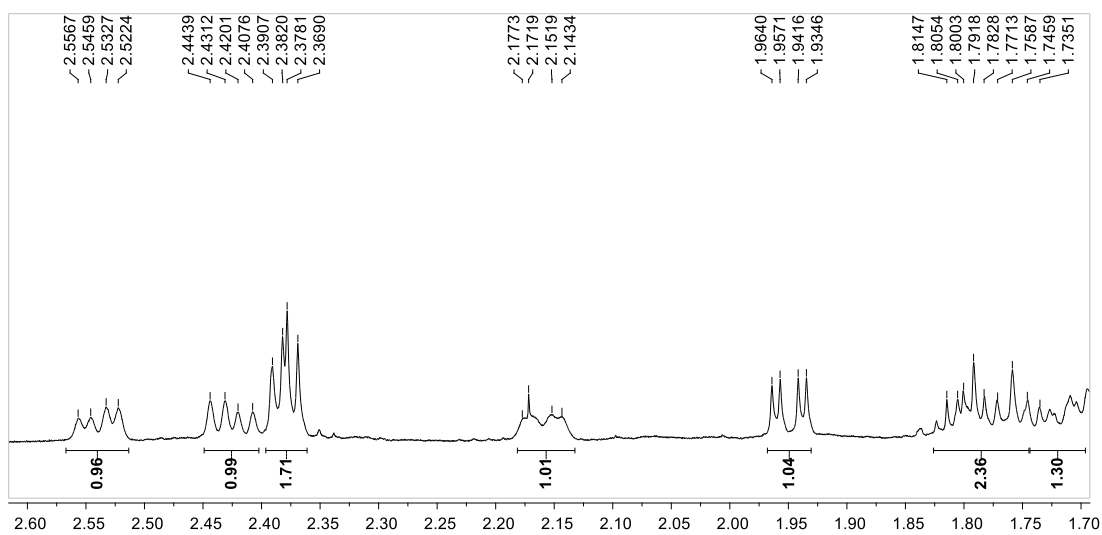


Figura Suplementar 215- Espectro de RMN ^1H : expansão 3 da região de prótons metílicos do composto 14

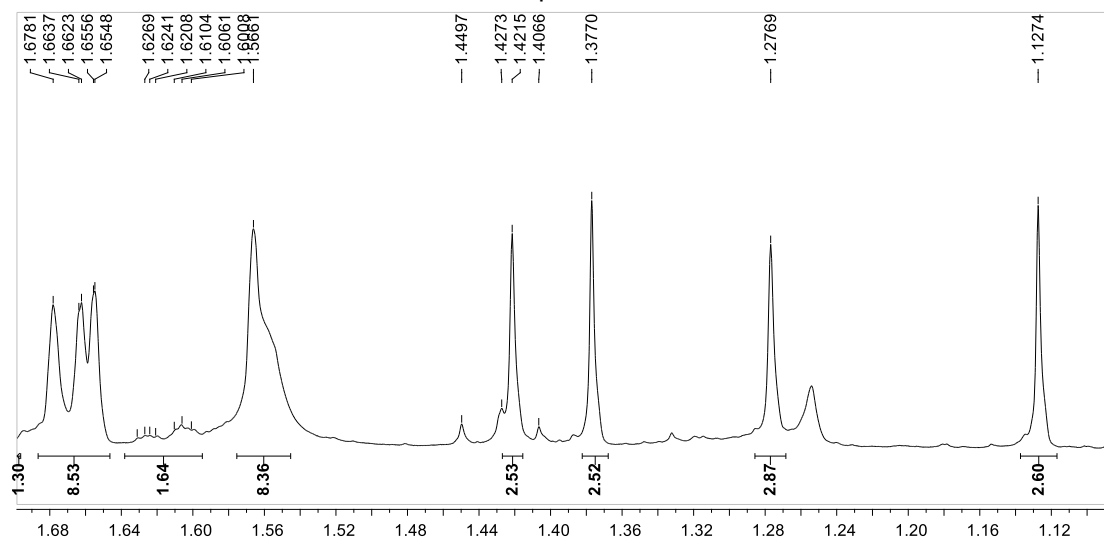


Figura Suplementar 216- Mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; CDCl_3 , ppm] do composto 14

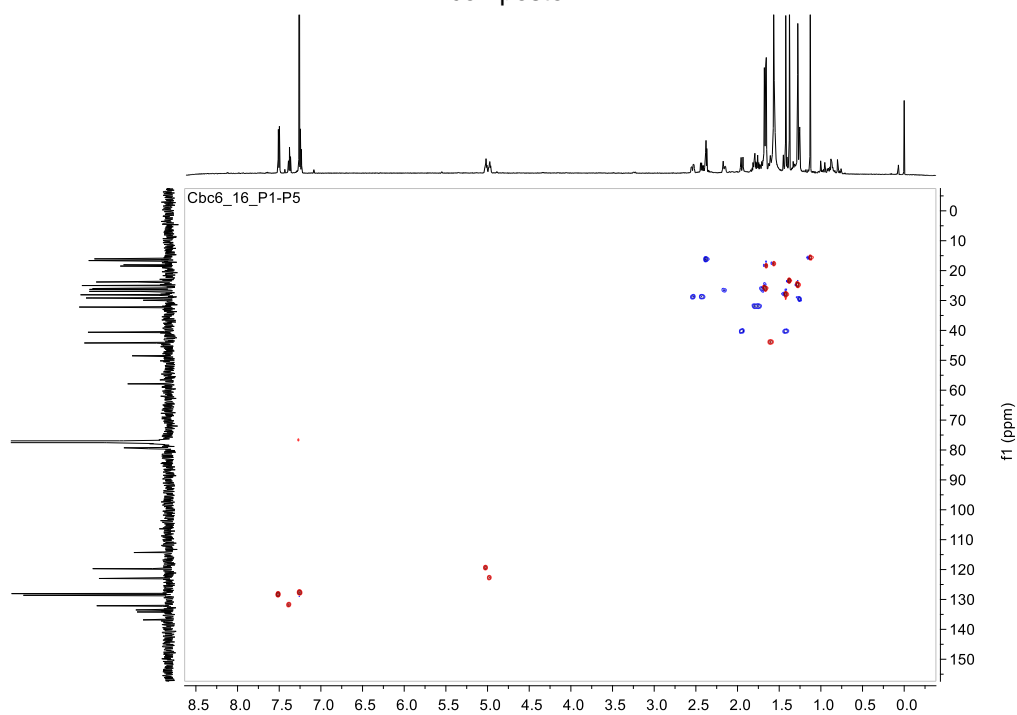


Figura Suplementar 217- Expansão 1 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; CDCl_3 , ppm] do composto 14

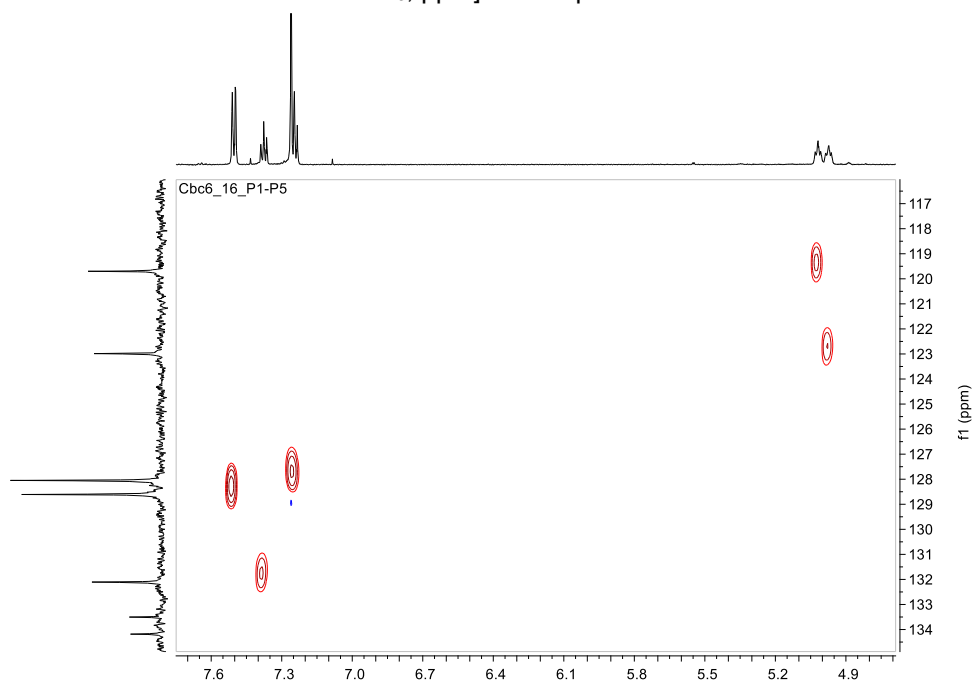


Figura Suplementar 218- Expansão 2 do mapa de contorno HSQC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; CDCl_3 , ppm] do composto 14

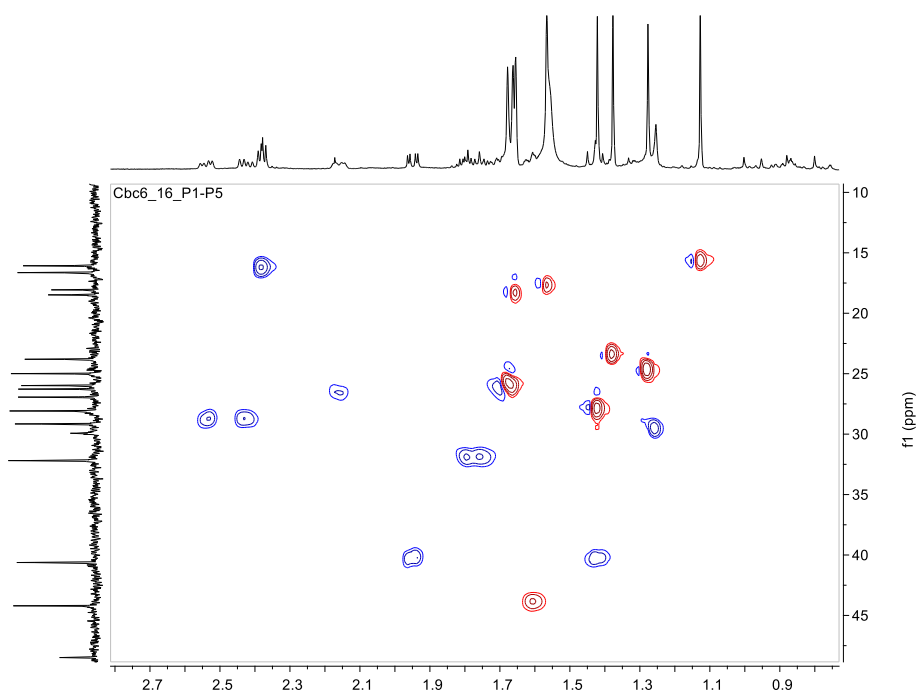


Figura Suplementar 219- Mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; CDCl_3 , ppm] do composto 14

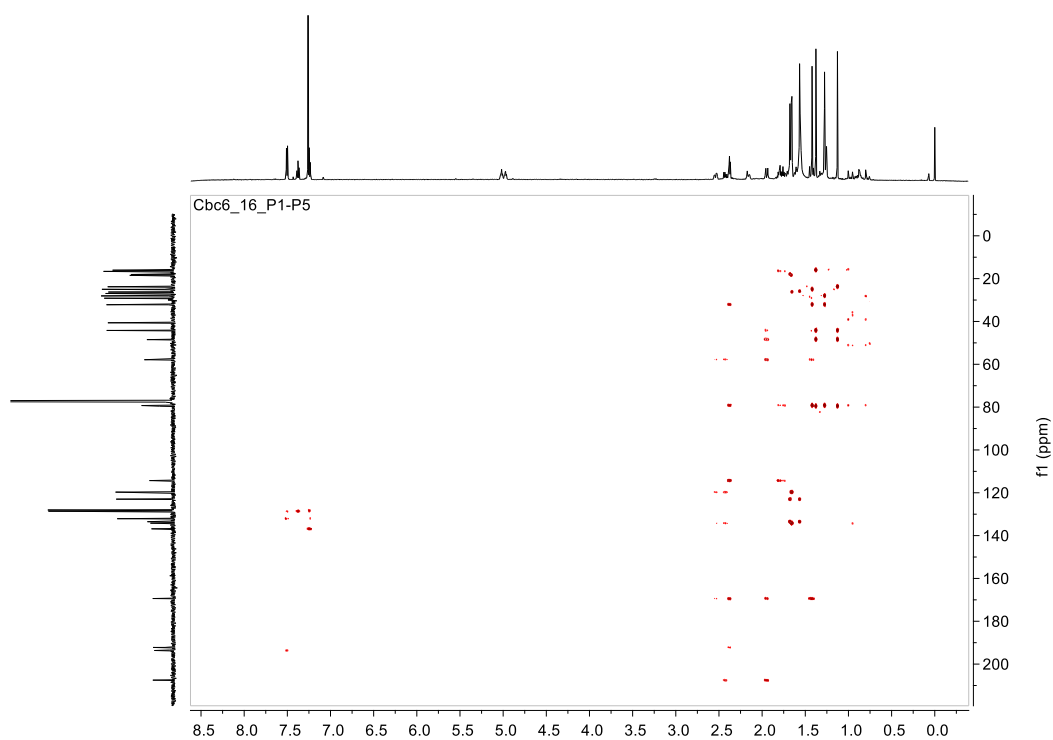


Figura Suplementar 220- Expansão 1 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; CDCl_3 ppm] do composto 14

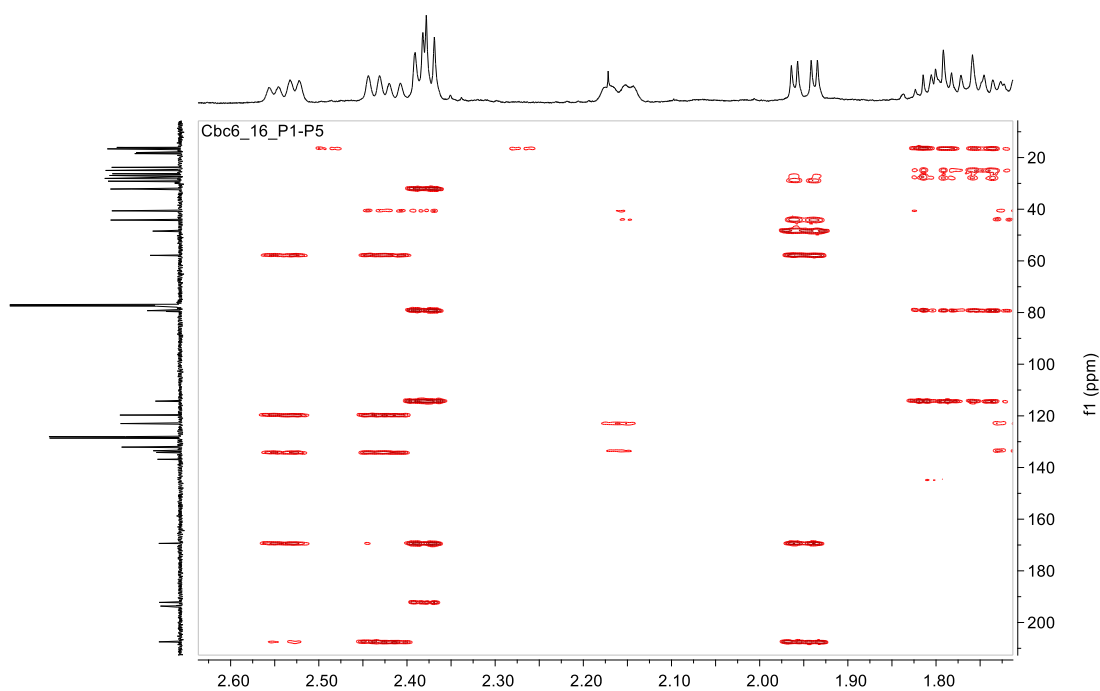
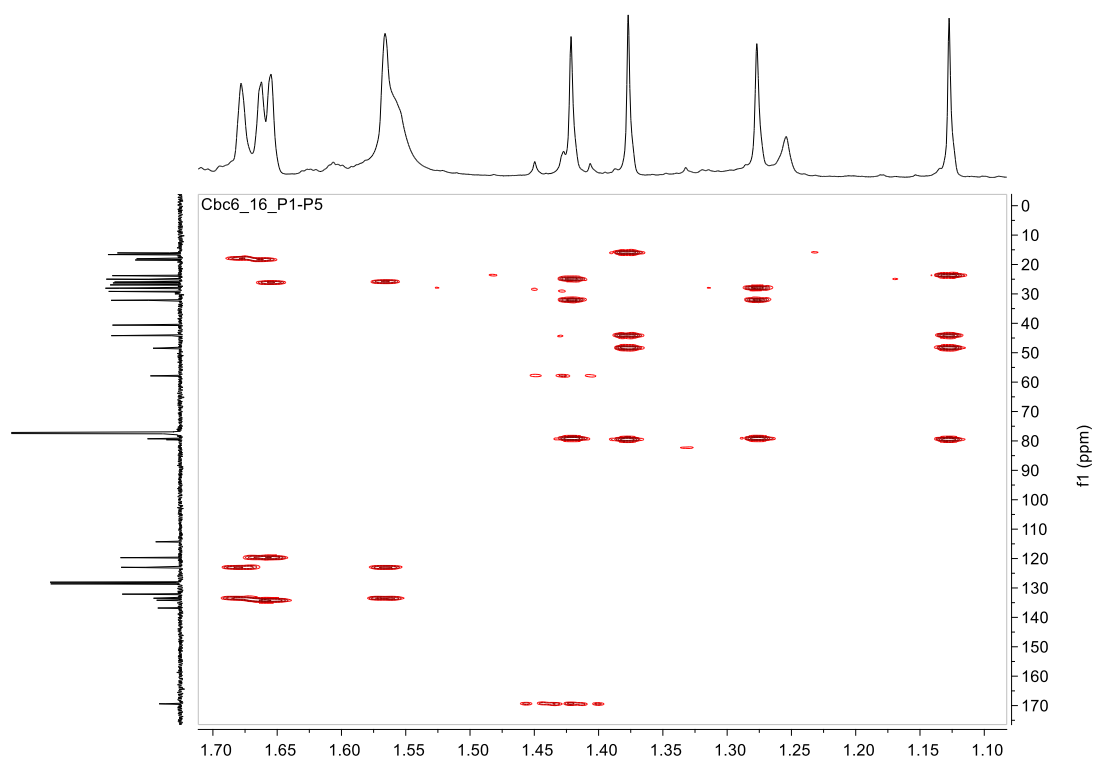


Figura Suplementar 221- Expansão 2 do mapa de contorno HMBC [^1H 600MHz, ^{13}C 150 MHz; CDCl_3 ppm] do composto 14



ANEXOS

ANEXO 1- ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO



Accepted Article

Title: Three New Polyprenylated Benzophenone Derivatives Isolated from *Clusia burle-marxii*

Authors: Maria do Carmo C. Silva, Fernanda V. Carvalho, Antonio G. Ferreira, Tiago Venâncio, Maria Fátima G. F. da Silva, Victor Diogenes A. Silva, Sílvia L. Costa, Caline G. G. Ferraz, and PAULO ROBERTO RIBEIRO

This manuscript has been accepted after peer review and appears as an Accepted Article online prior to editing, proofing, and formal publication of the final Version of Record (VoR). The VoR will be published online in Early View as soon as possible and may be different to this Accepted Article as a result of editing. Readers should obtain the VoR from the journal website shown below when it is published to ensure accuracy of information. The authors are responsible for the content of this Accepted Article.

To be cited as: *Chem. Biodiversity* **2024**, e202401450

Link to VoR: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202401450>

Three New Polyprenylated Benzophenone Derivatives Isolated from *Clusia burle-marxii*

Maria do Carmo C. Silva^{ab}, Fernanda V. Carvalho^a, Antonio G. Ferreira^b, Tiago Venâncio^b, Maria Fátima G. F. da Silva^c, Victor Diogenes A. Silva^d,
Sílvia L. Costa^d, Caline G. Ferraz^{a*}, and Paulo R. Ribeiro^{a*}

^aMetabolomics Research Group, UFBA, Salvador, Brazil; ^bLaboratório de Ressonância Magnética Nuclear, UFSCar, São Carlos, Brazil; ^cLaboratório de Produtos Naturais, UFSCar, São Carlos, Brazil; ^dDepartment of Biochemistry and Biophysics, UFBA, Salvador, Brazil

*correspondence: paulodc3@gmail.com

Abstract: Three new polyprenylated benzophenone derivatives named burlemarxiones G-I (1-3) were isolated from *C. burle-marxii* trunks (compound 1) and leaves (compounds 2 and 3), along with the known compound burlemarxione F. Burlemarxione G (1) was isolated after methylation with diazomethane and it is the keto-enol tautomeric pair of burlemarxione F. Burlemarxione H (2) derives from burlemarxiones F and G, but it has additional rings due to cyclization of the prenyl group attached to C-5 that establishes new single bonds between C-1 and C-23, as well as, between C-24 and C-29. Burlemarxione I (3) has two additional cyclizations: the first encompasses the cyclization of the former isopentenyl group into an 11,11-dimethyl-six-membered ring, whereas the second produces additional rings due to the cyclization of the prenyl group attached to C-5 that establishes new single bonds between C-1 and C-23, as well as, between C-24 and C-29. All three compounds showed moderate anti-glioma activity. These results show that *C. burle-marxii* is an important source of sophisticated polyprenylated benzophenone derivatives.

Keywords: Anti-glioma • Chemotaxonomic markers • Clusiaceae • Cytotoxic • Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols

<https://doi.org/10.1002/cbdv.202401450>

ANEXO 2- COLABORAÇÕES

Biochemical Systematics and Ecology 94 (2021) 104218



Contents lists available at ScienceDirect

Biochemical Systematics and Ecology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biochemsyseco

Polyprenylated benzophenone derivatives from *Clusia burle-marxii* and their chemotaxonomic significance

Caline G. Ferraz^{a,b,c,**}, Maria do C.C. Silva^b, David A.S.G. Pereira^c, Brenno V.V. Caldas^a, Rafael Mattos^a, Vivian V.G. Oliveira^a, Eberson M.J. Andrade^a, Ana C.F. Soares^d, Franceli da Silva^d, Frederico G. Cruz^a, Paulo R. Ribeiro^{b,*}

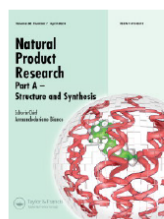
^a Centro de Ciências Exatas e Tecnológicas – CETEC, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Rua Rui Barbosa, no 710, 44.380-000, Cruz das Almas, Brazil

^b Metabolomics Research Group, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Rua Barão de Jeremoabo s/n, 40170-115, Salvador, Brazil

^c Grupo de Estudos de Substâncias Naturais Orgânicas, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Rua Barão de Jeremoabo s/n, 40170-115, Salvador, Brazil

^d Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, R. Rui Barbosa, 710, Cruz das Almas, BA, Brazil

<https://doi.org/10.1016/j.bse.2020.104218>



Natural Product Research
Formerly Natural Product Letters



ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: www.tandfonline.com/journals/gnpl20

Flavonoids, biphenyls and xanthenes from the genus *Clusia*: chemistry, biological activities and chemophenetics relevance

Ismirna I. P. dos Santos, Maria do Carmo C. Silva, Caline G. Ferraz & Paulo R. Ribeiro

To cite this article: Ismirna I. P. dos Santos, Maria do Carmo C. Silva, Caline G. Ferraz & Paulo R. Ribeiro (18 Mar 2024): Flavonoids, biphenyls and xanthenes from the genus *Clusia*: chemistry, biological activities and chemophenetics relevance, Natural Product Research, DOI: [10.1080/14786419.2024.2330515](https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2330515)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2330515>

<https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2330515>

ANEXO 3- APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM EVENTOS CIENTÍFICOS




9TH BCNP
 Brazilian Conference
 On Natural Products
 XXXV RESEM


 Federal University of Bahia
 October 24 - 27/2023



 Sociedade Brasileira de Química
 Universidade Federal da Bahia

CERTIFICATE

The Scientific Committee certifies that the paper entitled “**Clusia burle-marxii as an important source of polyprenylated benzophenone derivatives: isolation, characterization and molecular docking studies**” authored by Maria do Carmo Costa Silva, Caline Gomes Ferraz, Jainara Nascimento, Tiago Venâncio, Antonio Gilberto Ferreira, Maria Fatima das Gracas Fernandes Silva, Danielle Silva, Paulo Ribeiro was approved for presentation in the format Poster in the **9th Brazilian Conference on Natural Product/ XXXV RESEM** held in Federal University of Bahia from October 24th to 27th, 2023.


Documento assinado digitalmente
ELIANE DE OLIVEIRA SILVA
Data: 26/09/2023 11:46:13 -0300
Verifique em: https://validar.jbr.gov.br

Prof.ª. Dra. Eliane de Oliveira Silva
 President of the Organizing Committee


Documento assinado digitalmente
VANESSA GISELE PASQUALOTTO SEVERINO
Data: 26/09/2023 20:33:31 -0300
Verifique em: https://validar.jbr.gov.br

Prof.ª. Dra. Vanessa Gisele Pasqualotto Severino
 Director of the Natural Products Division
 of the Brazilian Chemical Society

Certification by Galoá





AUREMN
 Associação de Usuários de
 Ressonância Magnética Nuclear

ACCEPTANCE LETTER

19th NMR USERS MEETING

Dear **MARIA DO CARMO COSTA SILVA**

On behalf of the Scientific Committee, we are pleased to inform you that the abstract titled **USE OF NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE IN THE DIFFERENTIATION OF POLYPRENLATED BENZOPHENONE SKELETONS FROM Clusia burle-marxii**, authored by Maria do Carmo Costa Silva, Caline Gomes Ferraz, Antonio Gilberto Ferreira, Tiago Venâncio, Maria Fatima das Gracas Fernandes Silva, Paulo Roberto Ribeiro de Jesus has been accepted for Poster presentation(s) and publication in the Proceedings of the 19th NMR Users Meeting.


Professor Anderson de Sá Pinheiro
 AUREMN's President

Certification by Galoá


SIMBIFAR 2022
II SIMPÓSIO BRASILEIRO DE INOVAÇÃO (BIO) FARMACÊUTICA
IV SIMPÓSIO BAIANO DE INOVAÇÃO (BIO) FARMACÊUTICA

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho intitulado “Duas benzofenonas polipreniladas e um triterpeno pentacíclico da espécie *Clusia burle-marxii*”, de autoria de **Maria do Carmo C. Silva, Caline G. Ferraz, Paulo Roberto R. de Jesus** participou, na modalidade de PÔSTER, do II Simpósio Brasileiro de Inovação (Bio)farmacêutica / IV Simpósio Baiano de Inovação (Bio)farmacêutica (SIMBIFAR 2022), realizado na Universidade do Estado da Bahia (UNEB) - Campus I / Salvador - BA, no período de 19 a 21 de outubro de 2022.

Salvador, 21 de outubro de 2022.


Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior
Coordenador do SIMBIFAR 2022

REALIZAÇÃO



APOIO



SIMBIFAR 2022
II SIMPÓSIO BRASILEIRO DE INOVAÇÃO (BIO) FARMACÊUTICA
IV SIMPÓSIO BAIANO DE INOVAÇÃO (BIO) FARMACÊUTICA

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho intitulado “Duas benzofenonas polipreniladas e um triterpeno pentacíclico da espécie *Clusia burle-marxii*”, de autoria de **Maria do Carmo C. Silva, Caline G. Ferraz e Paulo Roberto R. de Jesus** foi premiado em 3º LUGAR, no II Simpósio Brasileiro de Inovação (Bio)farmacêutica / IV Simpósio Baiano de Inovação (Bio)farmacêutica (SIMBIFAR 2022), realizado na Universidade do Estado da Bahia (UNEB) - Campus I / Salvador - BA, no período de 19 a 21 de outubro de 2022.

Salvador, 21 de outubro de 2022.


Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior
Coordenador do SIMBIFAR 2022

REALIZAÇÃO



APOIO

