



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA – PPGQ

**ESTUDO FITOQUÍMICO DOS BULBOS DE *Eleutherine bulbosa*
(Miller) Urban (IRIDACEAE)**

IGOR RAMÓN DE SOUSA GRAÇA

Manaus/AM

2025

IGOR RAMÓN DE SOUSA GRAÇA

**ESTUDO FITOQUÍMICO DOS BULBOS DE *Eleutherine bulbosa*
(Miller) Urban (IRIDACEAE)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal do
Amazonas, exigida para o título de
mestre em Química com ênfase na Linha
de Pesquisa de Produtos Naturais e
Biomoléculas.

Profa. Dra. Waldireny Rocha Gomes

Orientadora

Prof. Dr. Hector Henrique Ferreira Koolen

Coorientador

Manaus/AM

2025

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

G729e Graça, Igor Ramón de Sousa
Estudo fitoquímico dos bulbos de *Eleutherine bulbosa* (Miller)
Urban (IRIDACEAE) / Igor Ramón de Sousa Graça. - 2025.
132 f. : il., color. ; 31 cm.

Orientador(a): Waldireny Rocha Gomes.
Coorientador(a): Hector Henrique Ferreira Koolen.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Amazonas,
Programa de Pós-Graduação em Química de Prod. Naturais,
Manaus, 2025.

1. Marupazinho. 2. Quinonas. 3. Derivados do naftaleno. 4.
Quimiotaxonomia. I. Gomes, Waldireny Rocha. II. Koolen, Hector
Henrique Ferreira. III. Universidade Federal do Amazonas.
Programa de Pós-Graduação em Química de Prod. Naturais. IV.
Título

**Dedico à minha família como
forma de agradecimento por todo
incentivo, apoio e amor.**

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela força, saúde, persistência e sabedoria concedidas ao longo dessa caminhada.

À minha orientadora, Professora Dra. Waldireny Rocha Gomes, pelo direcionamento, incentivo constante e pela confiança depositada em mim durante todo o desenvolvimento deste trabalho. Meu sincero agradecimento por todas as contribuições.

Ao meu coorientador, Professor Dr. Hector Henrique Ferreira Koolen, pela paciência e pelo conhecimento adquirido nas técnicas clássicas de cromatografia e RMN, bem como a grande experiência no manuseio e práticas de laboratório da fitoquímica de bancada.

Ao Professor Dr. Felipe Moura de Araújo da Silva, pela disposição e ensinamentos na elucidação estrutural.

Às equipes dos laboratórios da Central Analítica da UFAM, em especial aos integrantes Felipe Silva e Kidney Neves, pelo apoio e pela realização das análises de espectrometria de massas e RMN.

Ao meu querido professor da graduação, Dr. Pedro Campelo de Assis Junior, pelas oportunidades e apoio, mesmo de longe. Como sempre digo, serei eternamente grato!

À minha enorme e amada família, pelo apoio incondicional, compreensão e incentivo em todos os momentos, especialmente nos dias mais difíceis. À minha mãe, Rozinele de Sousa Graça, por todos os sacrifícios feitos por mim e por meus irmãos; sem ela, eu não estaria aqui. Aos meus irmãos, Nataliana, John, Ítalo, Sancha, Kenysson, Lenyane. Aos meus sobrinhos, Ana Clara, Lohan, Diego e Hasavna. À minha tia Rosângela, aos meus queridos avós Enedina e Corinto (*In memoriam*) e a minha prima, Lueny.

Agradeço aos amigos Matheus e Keise, que vieram de Parintins para também cursar o mestrado, pela parceria e pelo companheirismo ao longo dessa caminhada. Manifesto, igualmente, minha gratidão aos colegas e amigos de Manaus, que, de diversas formas, contribuíram em etapas importantes dessa trajetória. Em especial, agradeço a Weider, Eldrinei, Kiandro, Moysés, Antonio

Geilson, Brenna e Ana Paula pela amizade, ajuda e contribuição em alguns processos do mestrado.

Aos meus amigos e colegas do Grupo de Pesquisa em Metabolômica e Espectrometria de Massas (MMSRG) da UEA e Grupo de Pesquisa em Química de Produtos Naturais e Biotecnologia da Amazônia (QPNBA) da UFAM, por compartilharem conhecimento, experiências e pelo espírito colaborativo durante os desafios da pesquisa.

À banca examinadora.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), pelo apoio financeiro.

À Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ) pela oportunidade e suporte.

À Escola Superior de Ciências da Saúde da Universidade do Estado do Amazonas (ESA/UEA), onde passei a maior parte do mestrado e desenvolvi meu trabalho.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, minha sincera gratidão.

**“Conheça todas as teorias, domine
todas as técnicas, mas ao tocar
uma alma humana, seja apenas
outra alma humana.”**

Carl Jung

RESUMO

A espécie *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. é uma planta herbácea pertencente à família Iridaceae, conhecida popularmente como “marupazinho”. É uma espécie nativa de países tropicais da América do Sul, presente também na África e na Ásia. No Brasil, está distribuída na Amazônia, Cerrado, Mata Atlântica, Pantanal e Caatinga. Em sua composição já foram relatadas diversas subclasses de substâncias, destacando-se o isolamento e identificação de naftoquinonas, antraquinonas e derivados do naftaleno em *E. bulbosa*. Esta descoberta motivou-nos a continuar a isolar substâncias desta espécie. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi investigar a composição química do bulbo utilizando abordagens fitoquímicas clássicas e modernas. Foram produzidos dois extratos (diclorometano e etanol) por maceração à temperatura ambiente, após secagem e cálculo dos rendimentos, foi submetido à análise de perfil químico e o extrato diclorometano (40,0 g) foi submetido à análise por cromatografia em coluna aberta (CC). Dentre as frações obtidas, foram submetidas para análise de cromatografia preparativa em camada delgada (CCDP) e por precipitação e purificação seguida de sucessivas lavagens com acetonitrila ou hexano, levando ao isolamento de cinco substâncias principais: a antraquinona éster metílico do ácido 4,8-di-hidróxi-3-metóxi-1-metilantraquinona-2-carboxílico, a antraquinona éster metílico do ácido 8-hidróxi-3,4-dimetóxi-1-metilantraquinona-2-carboxílico, o naftaleno eleuterol, a naftoquinona 3-[2-(acetilóxi)propil]-2-hidróxi-8-metóxi-1,4-naftoquinona e a naftoquinona eleutoquinona, proposta como inédita. A elucidação estrutural das substâncias isoladas foi realizada utilizando a técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C - 1D/2D) e espectrometria de massas (EM). Os resultados obtidos são relevantes para a quimiotaxonomia do gênero *Eleutherine*, e em particular para a espécie em estudo. Além disso, o isolamento de substâncias com potencial inédito ressalta a importância da pesquisa com espécies vegetais nativas, abrindo caminhos promissores para futuras investigações sobre suas propriedades biológicas.

Palavras-chave: Marupazinho, Quinonas e Quimiotaxonomia.

ABSTRACT

The species *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. is an herbaceous plant belonging to the Iridaceae family, popularly known as "marupazinho." It is native to tropical countries in South America and is also found in Africa and Asia. In Brazil, it is distributed across various biomes, including the Amazon, Cerrado, Atlantic Forest, Pantanal, and Caatinga. Several subclasses of compounds have already been reported in its composition, with special emphasis on the isolation and identification of naphthoquinones, anthraquinones, and naphthalene derivatives in *E. bulbosa*. This discovery motivated us to continue isolating compounds from this species. In this context, the objective of the present study was to investigate the chemical composition of the bulb using both classical and modern phytochemical approaches. Two extracts (dichloromethane and ethanol) were obtained by maceration at room temperature. After drying and yield calculation, the extracts were subjected to chemical profiling, and the dichloromethane extract (40.0 g) was fractionated by open column chromatography (CC). Among the fractions obtained, some were further purified using preparative thin-layer chromatography (PTLC), precipitation, and successive washings with acetonitrile or hexane, leading to the isolation of five main compounds: the anthraquinone methyl ester of 4,8-dihydroxy-3-methoxy-1-methylanthraquinone-2-carboxylic acid; the anthraquinone methyl ester of 8-hydroxy-3,4-dimethoxy-1-methylanthraquinone-2-carboxylic acid; the naphthalene eleutherol; the naphthoquinone 3-[2-(acetoxy)propyl]-2-hydroxy-8-methoxy-1,4-naphthoquinone; and the naphthoquinone eleutoquinone, proposed as a novel compound. The structural elucidation of the isolated compounds was carried out using nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H and ^{13}C NMR – 1D/2D) and mass spectrometry (MS). The results obtained are relevant to the chemotaxonomy of the genus *Eleutherine*, particularly for the species under study. Furthermore, the isolation of potentially novel compounds highlights the importance of research involving native plant species, opening promising avenues for future investigations into their biological properties.

Keywords: Marupazinho, Quinones and Chemotaxonomy.

LISTA DE ABREVIações E SÍMBOLOS

µg	<i>Micrograma</i>
µL	<i>Microlitro</i>
APCI	Ionização química à pressão atmosférica (do inglês, <i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>)
AcOEt	Acetato de Etila
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCDP	Cromatografia em camada delgada preparativa
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
CHCl₃	Clorofórmio
CI₅₀	Concentração inibitória em 50% (do inglês, <i>Inhibition Concentration</i>)
CIM	Concentração inibitória mínima (do inglês, <i>Minimum Inhibitory Concentration</i>)
COSY	Espectroscopia de correlação (do inglês, <i>Correlation Spectrometry</i>)
Da	Dalton
DCM	Diclorometano
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Duplo dupleto
<i>ddd</i>	Duplo duplo dupleto
DEPT-135	Aprimoramento sem distorção por transferência de polarização (do inglês, <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>)
<i>dqd</i>	Duplo quarteto dupleto
<i>dt</i>	Duplo tripleto
EM	Espectrometria de massas (do inglês, <i>Mass Spectrometry</i>)
EtOH	Etanol
g	Grama
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (do inglês, <i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i>)
Hex	Hexano
Hz	Hertz

HMBC	Correlação de ligações múltiplas heteronucleares (do inglês, <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>)
HSQC	Correlação quântica única heteronuclear (do inglês, <i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>)
J	Constante de acoplamento
MeOH	Metanol
mg	Miligrama
mL	Milímetro
MS/MS	Espectrometria de massas sequencial (do inglês, <i>Tandem Mass Spectrometry</i>)
m/z	Razão massa/carga
NOESY	Espectroscopia de efeito overhauser nuclear (do inglês, <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
ppm	Parte por milhão
q	quarteto
qdd	Quarteto duplo duplete
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN ¹H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono
s	Simpleto
sxt	Sexteto
t	Tripleto
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico
1D	Uma dimensão
2D	Duas dimensões

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição geográfica da família Iridaceae. Fonte: GBIF (2024).	23
Figura 2. Família Iridaceae. A) flor de <i>Iris planifolia</i> ; B) flor de <i>Gladiolus illyricus</i> ; C) flor de <i>Belamcanda chinensis</i> ; D) flor de <i>Freesia leichtlinii</i> . Fonte: GBIF (2024). 24	
Figura 3. Estigmas (cor vermelha) e flores (cor roxa) de <i>Crocus sativus</i> . Fonte: GBIF (2024).....	25
Figura 4. Flavonoides isolados em espécies da família Iridaceae.....	29
Figura 5. Outros flavonoides isolados da família Iridaceae. Fonte: Singab <i>et al.</i> (2016).....	30
Figura 6. Substâncias isoladas da família Iridaceae.....	31
Figura 7. Estrutura básica das quinonas. Fonte: Dewick (2008).....	33
Figura 8. Estrutura química dos derivados das quinonas. Fonte: Dulo <i>et al.</i> (2021).	33
Figura 9. Estrutura químicas das benzoquinonas.....	35
Figura 10. Estrutura química das naftoquinonas isoladas.	37
Figura 11. Estrutura das antraquinonas isoladas.	39
Figura 12. Distribuição geográfica de espécies nativas do gênero <i>Eleutherine</i> . Fonte: GBIF (2024).....	40
Figura 13. Distribuição geográfica do gênero no Brasil. Fonte: CRIA (2024).	41
Figura 14. Distribuição do gênero no Amazonas. Fonte: CRIA (2024).	41
Figura 15. Partes da <i>Eleutherine bulbosa</i> : A) bulbos; B) bulbos cortados; C) Folhas; D) flor. Fonte: GBIF (2024).	43
Figura 16. Naftoquinonas isoladas de <i>Eleutherine bulbosa</i>	46
Figura 17. Antraquinonas isoladas de <i>Eleutherine bulbosa</i>	47
Figura 18. Estrutura básica do naftaleno. Fonte: Ibrahim e Mohamed (2016), Makar, Saha e Singh (2019).....	48
Figura 19. Derivados do naftaleno isolados de <i>Eleutherine bulbosa</i>	48
Figura 20. Esquema do procedimento para obtenção dos extratos dos bulbos de <i>Eleutherine bulbosa</i>	54
Figura 21. A) precipitado, B e C líquidos sobrenadantes. Fonte: Arquivo pessoal (2024).....	56

Figura 22. Análise em CCDP. Reveladores: A) Visível, B) UV-365 nm, C) UV-254 nm. Fonte: Arquivo pessoal (2024).....	57
Figura 23. Análise em CCDP. Reveladores: A) Visível, B) UV-365 nm, C) UV-254 nm. Fonte: Arquivo pessoal (2023).....	60
Figura 24. A) precipitado, B e C líquidos sobrenadantes. Fonte: Arquivo pessoal (2023).....	60
Figura 25. Precipitado após lavagem com hexano. Fonte: Arquivo pessoal (2024).	62
Figura 26. Análise em CCDP. Reveladores: A) Visível, B) UV-365 nm, C) UV-254 nm. Fonte: Arquivo pessoal (2024).....	65
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de IG-1/IG-3	67
Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de IG-1/IG-3	68
Figura 29. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) de IG-1/IG-3	68
Figura 30. Mapa de correlação HSQC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) de IG-1/IG-3	69
Figura 31. Mapa de correlação COSY ^1H - ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ampliação dos sinais aromáticos de IG-1/IG-3	70
Figura 32. Mapa de correlação HMBC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) e os grupos de A-E de IG-1/IG-3	70
Figura 33. Esqueleto de antraquinona a esquerda e divisão da estrutura a direita.	71
Figura 34. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura I – Parte I.....	71
Figura 35. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura II – Parte I.....	72
Figura 36. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura III – Parte I.	73
Figura 37. Ampliações de RMN ^1H e correlações HMBC da semi-estrutura IV – Parte I.	73
Figura 38. Ampliações de RMN ^1H e correlações HSQC e HMBC da semi-estrutura V – Parte II.....	74

Figura 39. Ampliações de RMN ^1H e correlações HSQC e HMBC da semi-estrutura VI – Parte II.	74
Figura 40. Ampliações de RMN ^1H e correlações HMBC da semi-estrutura VII – Parte II.	75
Figura 41. Espectro de massas (EM) e estrutura química da substância IG-1/IG-3	77
Figura 42. Espectro EM/EM e proposta de mecanismo de fragmentação da substância IG-1/IG-3	78
Figura 43. Comparação dos espectros de RMN de ^1H da IG-1/IG-3 e IG-4	79
Figura 44. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C da IG-1/IG-3 e IG-4	79
Figura 45. Mapa de correlação HSQC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) de IG-4	80
Figura 46. Mapa de correlação HMBC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) de IG-4	80
Figura 47. Espectro de massas (EM) e estrutura química da substância IG-4	82
Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de IG-2	83
Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de IG-2	84
Figura 50. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) de IG-2	84
Figura 51. Mapa de correlação HSQC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) de IG-2	85
Figura 52. Mapa de correlação COSY ^1H - ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ampliação dos sinais aromáticos de IG-2	86
Figura 53. Mapa de correlação HMBC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) e os grupos de A-F de IG-2	86
Figura 54. Esqueleto do derivado de naftaleno a esquerda e divisão da estrutura a direita.	87
Figura 55. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura I – Parte I.	87
Figura 56. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura II – Parte I.	88

Figura 57. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura III – Parte I.	88
Figura 58. Ampliações de RMN ^1H e correlações HSQC e HMBC da semi-estrutura IV – Parte I.	89
Figura 59. Ampliações de RMN ^1H e correlações, COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura V – Parte II.	90
Figura 60. Ampliações de RMN ^1H e correlações, HSQC e HMBC da semi-estrutura VI – Parte II.	90
Figura 61. Espectro de massas (EM) e estrutura química da substância IG-2	92
Figura 62. Espectro “EM/EM” da substância IG-2	93
Figura 63. Proposta de mecanismo de fragmentação da substância IG-2	93
Figura 64. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de IG-5	95
Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de IG-5	96
Figura 66. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) de IG-5	96
Figura 67. Mapa de correlação HSQC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) de IG-5	97
Figura 68. Mapa de correlação COSY ^1H - ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ampliação dos sinais aromáticos de IG-5	98
Figura 69. Mapa de correlação HMBC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) e os grupos de A-F de IG-5	98
Figura 70. Esqueleto de naftoquinona.	99
Figura 71. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura I	99
Figura 72. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura II	100
Figura 73. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura III	100
Figura 74. Ampliações de RMN ^1H e correlações HSQC e HMBC da semi-estrutura IV	101
Figura 75. Ampliações de RMN ^1H e correlações HSQC e HMBC da semi-estrutura V	101

Figura 76. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura VI .	102
Figura 77. Espectro de massas (EM) e estrutura química da substância IG-5 .	104
Figura 78. Espectro EM/EM e proposta de mecanismo de fragmentação da substância IG-5 .	105
Figura 79. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de IG-6 .	106
Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de IG-6 .	107
Figura 81. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) de IG-6 .	107
Figura 82. Mapa de correlação HSQC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) de IG-6 .	108
Figura 83. Mapa de correlação COSY ^1H - ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ampliação dos sinais aromáticos de IG-6 .	109
Figura 84. Mapa de correlação HMBC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) e os grupos de A-C de IG-6 .	109
Figura 85. Esqueleto de naftoquinona a esquerda e divisão da estrutura a direita.	110
Figura 86. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura I – Parte I.	111
Figura 87. Ampliações de RMN ^1H e correlações HSQC e HMBC da semi-estrutura II – Parte I.	111
Figura 88. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura III – Parte II.	112
Figura 89. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura IV – Parte II.	113
Figura 90. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura V – Parte II.	114
Figura 91. Mapa de correlação NOESY 2D ^1H - ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ampliação da região 4,85-1,36 ppm.	114
Figura 92. Estereoquímica relativa e conformação tridimensional do anel C com interações NOESY.	115
Figura 93. Espectro de massas (EM) e estrutura química da substância IG-6 .	116

Figura 94. Espectro “EM/EM” e proposta de mecanismo de fragmentação da substância IG-6	117
--	-----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Panorama das atividades biológicas reportadas para as substâncias isoladas de <i>Eleutherine bulbosa</i>	51
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reunião das frações obtidas do primeiro fracionamento.	55
Tabela 2. Reunião das frações obtidas do segundo fracionamento.	58
Tabela 3. Reunião das frações obtidas do terceiro fracionamento.	61
Tabela 4. Reunião das frações obtidas do quarto fracionamento.	63
Tabela 5. Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C da substância IG-1/IG-3 e com a literatura.	76
Tabela 6. Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C da substância IG-4 e com a literatura.	81
Tabela 7. Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C da substância IG-2 e com a literatura.	91
Tabela 8. Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C da substância IG-5 e com a literatura.	103
Tabela 9. Dados de RMN de ^1H , ^{13}C e HMBC em CDCl_3 da substância IG-6	116

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. OBJETIVOS	22
2.1 Objetivo Geral.....	22
2.2 Objetivos Específicos	22
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
3.1 Família Iridaceae Juss. (1789), nom. cons.: considerações gerais	23
3.1.1 Importância econômica e usos populares.....	24
3.1.2 Fitoquímica da família Iridaceae e atividades biológicas	27
3.1.2.1 Quinonas e suas atividades biológicas.....	32
3.1.2.1.1 Benzoquinonas.....	34
3.1.2.1.2 Naftoquinonas	35
3.1.2.1.3 Antraquinonas	38
3.2 Gênero <i>Eleutherine</i> Herbert	40
3.2.1 <i>Eleutherine bulbosa</i> (Miller) Urban: considerações gerais.....	42
3.2.1.1 Importância econômica e usos populares	44
3.2.1.2 <i>E. bulbosa</i> : fitoquímica	45
3.2.1.2.1 Naftoquinonas isoladas na <i>E. bulbosa</i>	45
3.2.1.2.2 Antraquinonas isoladas na <i>E. bulbosa</i>	46
3.2.1.2.3 Derivados do naftaleno isolados na <i>E. bulbosa</i>	47
3.2.1.3 <i>E. bulbosa</i> : atividades biológicas e químicas	49
4. METODOLOGIA	53
4.1 Coleta do material	53
4.2 Obtenção dos extratos dos bulbos de <i>E. bulbosa</i>	53
4.3 Fracionamento cromatográfico do extrato EBD.....	54
4.3.1 Análise do grupo VII.....	56
4.3.2 Fracionamento cromatográfico do grupo VIII.....	58
4.3.2.1 Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (CCDP) do grupo IV.....	59
4.3.2.2 Purificação por precipitação do grupo V	60
4.3.2.3 Fracionamento cromatográfico do grupo VI.....	61
4.3.1.3.1 Purificação por precipitação do grupo VII.....	62
4.3.1.3.2 Fracionamento cromatográfico do grupo VII-VIII-IX	63
4.3.1.3.2.1 Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (CCDP) do grupo VII-VIII-IX-X-XI	64
4.4 Análise por Espectrometria de Massas (EM).....	65
4.5 Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	66

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	67
5.1 Antraquinonas	67
5.1.1 Elucidação estrutural da substância IG-1 e IG-3	67
5.1.2 Elucidação estrutural da substância IG-4	79
5.2 Derivado do naftaleno	83
5.2.1 Elucidação estrutural da substância IG-2	83
5.3 Naftoquinonas	95
5.3.1 Elucidação estrutural da substância IG-5	95
5.3.2 Elucidação estrutural da substância IG-6	106
6. CONCLUSÃO	118
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	119

1. INTRODUÇÃO

O Brasil ocupa a terceira posição mundial na produção de conhecimento científico, em termos de número de publicações sobre plantas medicinais, de maneira constante ao longo dos anos, ficando apenas atrás da China e da Índia (Salmerón-Manzano, Garrido-Cardenas e Manzano-Agugliaro, 2020). Além disso, o país é reconhecido como o mais biodiverso do planeta. Assim, é fundamental preservar essa diversidade para garantir a conservação das espécies produtoras de metabólitos baseados em produtos naturais.

Os produtos naturais têm desempenhado um papel fundamental no desenvolvimento de medicamentos ao longo da história. A diversidade de substâncias bioativos encontrados em plantas e microrganismos é uma importante área de investigação científica, especialmente devido às suas propriedades terapêuticas únicas (Maitra, Stephen e Ciesla, 2022). Nas décadas de 1981 a 2019, aproximadamente 25% de todos os novos medicamentos tiveram suas origens a partir de produtos naturais, produtos naturais de origem vegetal e derivados de produtos naturais (Newman e Cragg, 2020). A utilização de produtos naturais como fonte de novos fármacos oferece uma alternativa promissora para o tratamento de diversas doenças, incluindo câncer, infecções virais, parasitárias, bacterianas e fúngicas.

Na busca por substâncias de interesse biológico, a separação, o isolamento e a identificação de metabólitos secundários presente em misturas complexas, como extratos vegetais, são comumente realizadas por abordagens clássicas, como métodos cromatográficos de bancada, incluindo cromatografia em coluna (CC), cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP) (Beniddir *et al.*, 2014; Collins, 2010). Entre as técnicas modernas de análise para caracterização química aplicadas na metabolômica, destacam-se a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e a espectrometria de massas (EM) (Yi *et al.*, 2016; Belinato *et al.*, 2019; Segers *et al.*, 2019). Diante dessa relevância, ao longo dos anos, estudos sobre plantas utilizaram diversas abordagens experimentais e acompanharam a evolução instrumental e do processamento de dados, com o objetivo de descobrir novos metabólitos bioativos. A metabolômica, que se dedica ao estudo do metaboloma,

que compreende o conjunto de pequenas substâncias presentes em um organismo, utilizando técnicas analíticas variadas para entender sua composição química e abordar questões biológicas, é uma delas (Peres, 2022).

Nesse contexto, a escolha da espécie *Eleutherine bulbosa* para o estudo fundamenta-se em seu potencial fitoquímico, evidenciado pela ampla diversidade de naftoquinonas, antraquinonas e derivados do naftaleno com reconhecido potencial terapêutico, incluindo atividades antifúngica, antibacteriana, antiparasitária, anticancerígena e antioxidante. Esse potencial pode oferecer contribuições relevantes para a identificação de novas substâncias bioativas. Assim, estudos voltados ao isolamento e à elucidação estrutural desses compostos não apenas enriquecem a quimiotaxonomia da espécie, como também ressaltam a importância da região amazônica como um centro de biodiversidade e fonte de inovação científica.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a composição química dos bulbos de *Eleutherine bulbosa* por meio de técnicas cromatográficas.

2.2 Objetivos Específicos

Fazer uma revisão bibliográfica sobre a composição química da família Iridaceae e da espécie *E. bulbosa*, com ênfase nas substâncias já identificadas e suas respectivas atividades biológicas;

Analisar o perfil químico dos extratos diclorometano e etanólico produzidos de *E. bulbosa* e fracionar o extrato de interesse;

Realizar o isolamento das substâncias presentes por meio de técnicas cromatográficas clássicas;

Determinar as estruturas químicas das substâncias isoladas utilizando técnicas de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e bidimensionais (DEPT 135, COSY, HSQC e HMBC) e espectrometria de massas (EM).

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Família Iridaceae Juss. (1789), nom. cons.: considerações gerais

A família Iridaceae foi descrita por Antoine Laurent de Jussieu, em 1789, e classificada taxonomicamente pelo Angiosperm Phylogeny Group – APG (APG II, 2003). É uma das maiores famílias de monocotiledôneas petaloides, dentro da ordem Asparagales (APG IV, 2016). A família apresenta 7 subfamílias, sendo elas: Sophysidoideae, Iridoideae, Patersonioideae, Geosiridoideae, Aristeoideae, Nivenioideae e Crocoideae (Goldblatt *et al.*, 2008; Kamra, Jung e Kim, 2023).

Segundo Goldblatt *et al.* (2008), referência em estudos com Iridaceae, existem mais de 2.030 espécies divididas entre 65-75 gêneros, distribuídas principalmente pela África do Sul e regiões neotropicais, especialmente América do Sul. Além dessas áreas, algumas espécies da família se adaptaram em diferentes climas e habitats, podem ser encontradas em regiões do hemisfério norte, como Europa, Ásia, América do Norte, bem como regiões mediterrâneas e na Austrália (Figura 1).

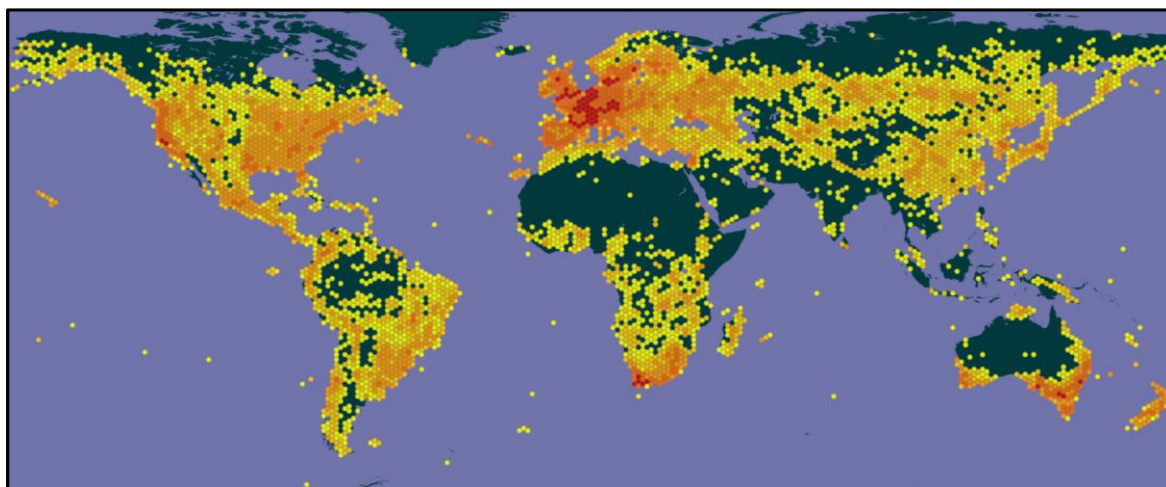


Figura 1. Distribuição geográfica da família Iridaceae. **Fonte:** GBIF (2024).

No Brasil, a família apresenta 26 gêneros, 221 espécies, distribuídas desde a região Amazônica até a região do Pampa. No estado do Amazonas foram identificados 3 gêneros, com apenas 3 espécies descritas para a região, sendo elas: *Cipura paludosa* Aubl., *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. e *Trimezia martinicensis* (Jacq.) Herb. (Eggers *et al.*, 2024).

3.1.1 Importância econômica e usos populares

A família Iridaceae é amplamente reconhecida como uma das mais relevantes no campo da horticultura devido à sua considerável diversidade taxonômica e importância ecológica. Dentre as importâncias econômicas, as espécies desta família se destacam em sua utilização ornamental, em decorrência da produção de flores com múltiplas colorações (Figura 2), especialmente as do gênero *Iris*, *Gladiolus*, *Belamcanda* e *Freesia* (Singab *et al.*, 2016; Yadav *et al.*, 2024).



Figura 2. Família Iridaceae. A) flor de *Iris planifolia*; B) flor de *Gladiolus illyricus*; C) flor de *Belamcanda chinensis*; D) flor de *Freesia leichtlinii*. **Fonte:** GBIF (2024).

Preparações cosméticas, como os óleos essenciais de espécies do gênero *Iris* são amplamente utilizados como um dos ingredientes valiosos na indústria da perfumaria devido à sua complexidade e riqueza aromática (Schütz *et al.*, 2011). A singularidade da sua fragrância resulta da formação de substâncias ironas que ocorrem durante o envelhecimento do rizoma, como consequência da degradação oxidativa dos iridais presentes na planta (Krick, Marner e Jaenicke, 1983; Maurer, Hauser e Froidevaux, 1989; Bicchi e Rubiolo, 1993). Este processo químico é fundamental para o desenvolvimento das notas olfativas características do óleo de *Iris*, contribuindo para sua alta estima e demanda no mercado de perfumes de luxo. As espécies, *I. florentina*, *I. pallida* e *I. germanica*, são usadas na fabricação de perfumes de luxo, como Chanel N°19 e So Pretty Cartier (Brenna, Fuganti e Serra, 2003; Amin *et al.*, 2021).

Na Ásia e Europa, principalmente no Irã, é produzido um tempero através do estigma de *Crocus sativus* (Figura 3), conhecido como açafrão, muito usado na culinária. Este tempero é considerado o mais caro do mundo e às vezes é chamado de “Ouro Vermelho” (Cardone *et al.*, 2020; Keller *et al.*, 2021; Yadav *et al.*, 2024).

A produção mundial anual de açafrão é estimada em cerca de 178 toneladas e para obter 1 kg de açafrão, são necessários aproximadamente 500.000 estigmas (Marrone *et al.*, 2024).



Figura 3. Estigmas (cor vermelha) e flores (cor roxa) de *Crocus sativus*. **Fonte:** GBIF (2024).

Em 2023, o preço de mercado para 1 kg de açafrão de alta qualidade variou entre US\$ 15,30 e US\$ 37,50. Essa variação significativa reflete a alta demanda e a limitada oferta deste tempero raro. Além disso, o mercado global de açafrão alcança quase US\$ 1 bilhão, destacando a importância econômica e o valor considerável deste produto no cenário internacional (Eghbali, Farhadi e Askari, 2023).

As principais substâncias ativas do açafrão são a crocina, a picrocrocina e o safranal. A crocina, um carotenoide da família dos tetraterpenos, é responsável pela coloração que varia do amarelo ao vermelho alaranjado do açafrão. A picrocrocina, um monoterpenoide glicosilado e incolor, confere o sabor amargo característico do tempero. Por sua vez, o safranal, também um monoterpenoide, é uma substância volátil que proporciona o aroma e o odor distintivos do açafrão (Guijarro-Díez *et al.*, 2015; Hashemzaei *et al.*, 2020; Keller *et al.*, 2021).

A família destaca-se não apenas pela sua diversidade econômica, mas também pelo amplo número de espécies utilizadas na medicina tradicional. O açafrão, por exemplo, tem seus estigmas aplicados no tratamento de várias condições e em diferentes locais. No Irã, o açafrão é conhecido como “kal mas” ou “zaferan” e é utilizado para fortalecer o coração (Ghasemi, Momeni e Bahmani, 2013). Na medicina tradicional islâmica, o açafrão é chamado de “za'farān” e é

amplamente recomendado como um tônico nervoso, emenagogo e afrodisíaco, além de ser usado para tratar dismenorrea, úlceras gástricas e disfunção sexual (Keller *et al.*, 2021; Eghbali, Farhadi e Askari, 2023).

Na medicina tradicional indiana, o açafrão é conhecido como “Kesar” e é reconhecido como sedativo nervoso, aperitivo e estimulante (Eghbali, Farhadi e Askari, 2023). Na medicina tradicional chinesa, os estigmas de açafrão são utilizados em inalações para tratar coqueluche e aliviar a asma (Keller *et al.*, 2021; Eghbali, Farhadi e Askari, 2023). Além dos estigmas de açafrão, outras partes de plantas da família também desempenham papéis importantes no tratamento de doenças.

Na medicina tradicional africana, o gênero *Gladiolus* se destaca por suas propriedades terapêuticas. Os bulbos de *G. psittacinus* têm sido utilizados na medicina popular para tratar uma variedade de condições, incluindo diarreia aguda, resfriados, asma, infecções parasitárias intestinais, diabetes e gonorreia. Além disso, são empregados para regularizar o fluxo sanguíneo durante o ciclo menstrual em mulheres e atuam como sedativo (Munyemana, Mondego e Cumbane, 2013). Por outro lado, as raízes de *G. candidus* são tradicionalmente usadas no tratamento de diversas doenças, como infecções cutâneas e respiratórias, gonorreia, disenteria, meningite, malária, dores reumáticas, cefaleias e hemorroidas (Tesfaye *et al.*, 2022).

Na medicina tradicional chinesa, os rizomas de *I. confusa* são utilizados no tratamento de bronquite aguda e amigdalite, sendo administrados na forma de chá ou pó (Chen *et al.*, 2018a). Em contraste, na Irlanda e na Grã-Bretanha, os rizomas de *I. pseudacorus* são utilizados para tratar inflamações da garganta, resfriados e dor de dente, geralmente preparados como chá ou aplicados na forma de cataplasmas (Allen e Hatfield, 2004). Além disso, o suco extraído das raízes de *I. germanica* é utilizado topicamente em feridas e para a remoção de sardas da pele. O chá das raízes desta planta tem uma ampla gama de aplicações terapêuticas, incluindo tratamento de hidropisia, ação antiespasmódica, alívio de febre, efeitos emenagogos, propriedades estimulantes e catárticas, além de ser utilizado para doenças da vesícula biliar e no tratamento de doenças catarrais em crianças (Rahman *et al.*, 2003; Ghasemi *et al.*, 2023). Essas diversas aplicações evidenciam

a relevância das espécies do gênero *Iris* nas várias práticas medicinais e ressaltam a ampla gama de benefícios terapêuticos que essas plantas oferecem.

Dentro desse contexto, a espécie *B. chinensis* também se destaca na medicina tradicional chinesa, onde os rizomas são empregados principalmente no tratamento de doenças da garganta, incluindo feridas, bronquite, traqueíte crônica, asma e amigdalite (Ahn *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2019). Além de seu uso na medicina tradicional chinesa, os rizomas de *B. chinensis* também têm aplicação significativa na medicina popular tailandesa, sendo utilizados para a regulação de distúrbios menstruais (Monthakantirat *et al.*, 2005). A utilização desta planta em diferentes tradições medicinais ilustra sua versatilidade e importância terapêutica, evidenciando seu papel crucial no tratamento de condições inflamatórias e regulatórias.

Na América do Sul, especificamente no norte do Brasil, uma planta de destaque, nativa da floresta amazônica, é *Cipura paludosa*. Conhecida popularmente como 'batata roxa', 'alho-do-mato' e 'cebolinha-do-campo', essa planta possui diversas aplicações na medicina tradicional (Tessele *et al.*, 2011). Os bulbos de *C. paludosa* são amplamente utilizados devido às suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. Além disso, são empregados no tratamento de tuberculose e gonorreia, bem como na regulação do fluxo menstrual (Lucena *et al.*, 2007). Normalmente, o preparo consiste em infusões ou chás dos bulbos. As capacidades medicinais de *C. paludosa* demonstram seu papel essencial na manutenção da saúde e bem-estar das comunidades amazônicas.

3.1.2 Fitoquímica da família Iridaceae e atividades biológicas

A família Iridaceae é conhecida por produzir uma rica diversidade de metabólitos secundários. Entre as classes químicas identificadas e estudadas estão os flavonoides, cumarinas, xantonas, estilbenos, fenóis simples, terpenoides, as quinonas e seus derivados, além de derivados do naftaleno. Embora menos comuns na família, a presença de alcaloides também é relatada. Essas descobertas ressaltam a importância da família Iridaceae como uma fonte valiosa e promissora de substâncias bioativas com potencial terapêutico a ser explorado (Ayoub *et al.*, 2015; Munyemana, Mondego e Cumbane, 2013; Singab *et al.*, 2016).

Na família Iridaceae, é encontrado a presença de diversas flavonas, cujo isolamento visa não apenas à obtenção dessas substâncias, mas também à realização de testes biológicos. A partir de uma fração de acetato de etila (AcOEt) dos rizomas de *B. chinensis* (Iridaceae), foram isolados 16 compostos, incluindo duas flavonas glicosiladas: hispidulosídeo (**1**) e jaceosídeo (**2**) (Figura 4). No entanto, para esse trabalho não foram realizados testes biológicos com essas duas substâncias (Monthakantirat *et al.*, 2005).

As folhas de *Dietes bicolor* (Iridaceae) foram utilizadas para produzir o extrato clorofórmico (CH₂Cl₂), a partir do qual foram isoladas três biflavonas: lanaroflavona (**3**), robustaflavona (**4**) e amentoflavona (**5**) (Figura 4). A robustaflavona e amentoflavona exibiram atividade antialérgica, inibindo a liberação de β -Hexosaminidase induzida por A23187 e induzida por antígeno em células RBL-2H3. Além disso, as duas substâncias demonstraram atividade anti-inflamatória (Ayoub *et al.*, 2018).

O trabalho desenvolvido por Ahn *et al.* (2006), isolaram seis flavonoides dos rizomas de *B. chinensis* (Iridaceae), dentre eles, apenas um apresentou efeitos anti-inflamatórios significativos. O composto foi um isoflavonoide, a irigenina (**6**) (Figura 4), que reduziu a produção de óxido nítrico (NO) induzido por lipopolissacarídeo (LPS) em macrófagos RAW 264.7. A irigenina diminuiu a expressão de óxido nítrico sintase induzível (iNOS), uma enzima responsável pela produção de NO. A irigenina reduziu a expressão da ciclooxygenase-2 (COX-2), uma enzima envolvida na síntese de prostaglandinas. Essas atividades demonstram o potencial da irigenina como um agente anti-inflamatório, interferindo em vários aspectos da resposta inflamatória e da sinalização celular.

Em outro estudo, realizado com os rizomas de *B. chinensis* (Iridaceae), foram isolados a tectorigenina (**7**) e a tectoridina (**8**) (Figura 4), dois isoflavonoides. Ambos os compostos demonstraram não apenas propriedades antioxidantes, mas também atividades hepatoprotetoras em ratos submetidos à intoxicação com tetracloreto de carbono (CCl₄) (Jung *et al.*, 2004). Além disso, a tectorigenina e a tectoridina, isoladas dos rizomas de *B. chinensis*, mostraram atividade estimuladora da proliferação celular em linhas celulares de câncer de mama humano MCF-7 e T-47D (Monthakantirat *et al.*, 2005).

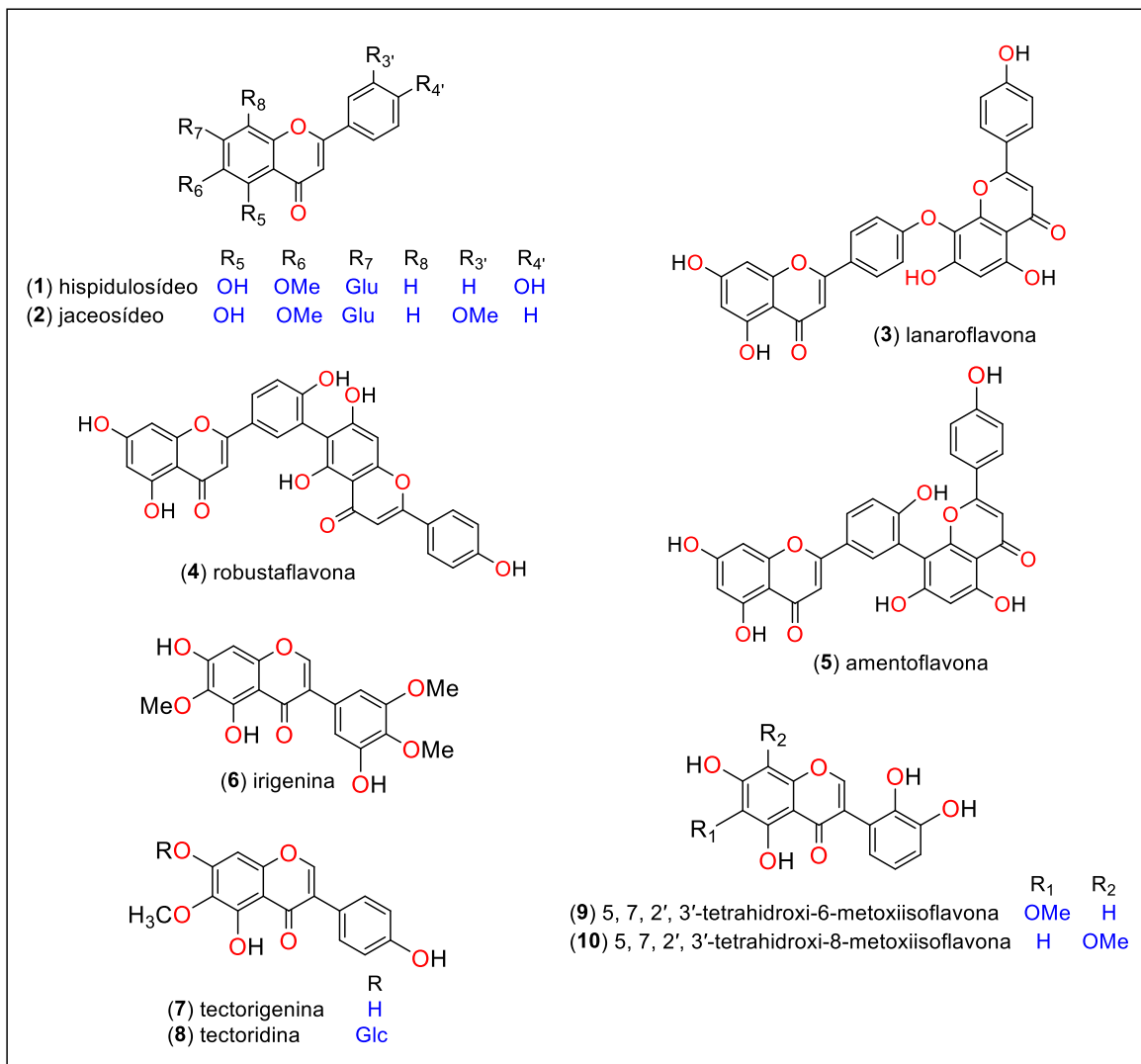


Figura 4. Flavonoides isolados em espécies da família Iridaceae.

No estudo conduzido por Yan *et al.* (2024), foram isolados dois isoflavonoides, a 5, 7, 2', 3'-tetrahidróxi-6-metóxiisoflavona (9) e a 5, 7, 2', 3'-tetrahidróxi-8-metóxiisoflavona (10) (Figura 4), a partir das partes subterrâneas de *I. tenuifolia* (Iridaceae). Esses compostos foram submetidos a uma série de ensaios biológicos que revelaram propriedades antioxidantes. A análise detalhada sugeriu que essas substâncias poderiam desempenhar um papel significativo na neutralização de radicais livres, o que as torna potenciais agentes antioxidantes em contextos biológicos.

Além dos flavonoides mencionados, diversos outros têm sido amplamente estudados devido às suas propriedades biológicas promissoras (Singab *et al.*, 2016). Das partes subterrâneas de *Iris bungei*, foram isoladas irisflavonas A (11), B

(12), C (13) e D (14); dos rizomas de *Iris tectorum*, isolou-se hesperitina (15); dos rizomas de *Iris unguicularis*, 8-metóxi-eriodictiol (16) e 4',5,7-tri-hidróxi-3,8'-dimetóxi-flavanona (17). De espécies cultivadas do gênero *Gladiolus*, foram isolados pelargonidina-3-O-rutinosídeo-5-glicosídeo-hispídulósídeo (18), pelargonidina-3-O-rutinosídeo jaceosídeo (19) e petunidina (20). Das flores de *Iris ensata*, foi isolada delfinidina (21), e das folhas de *Isophysis tasmanica*, isolou-se amentoflavona (22), conforme ilustrado na Figura 5.

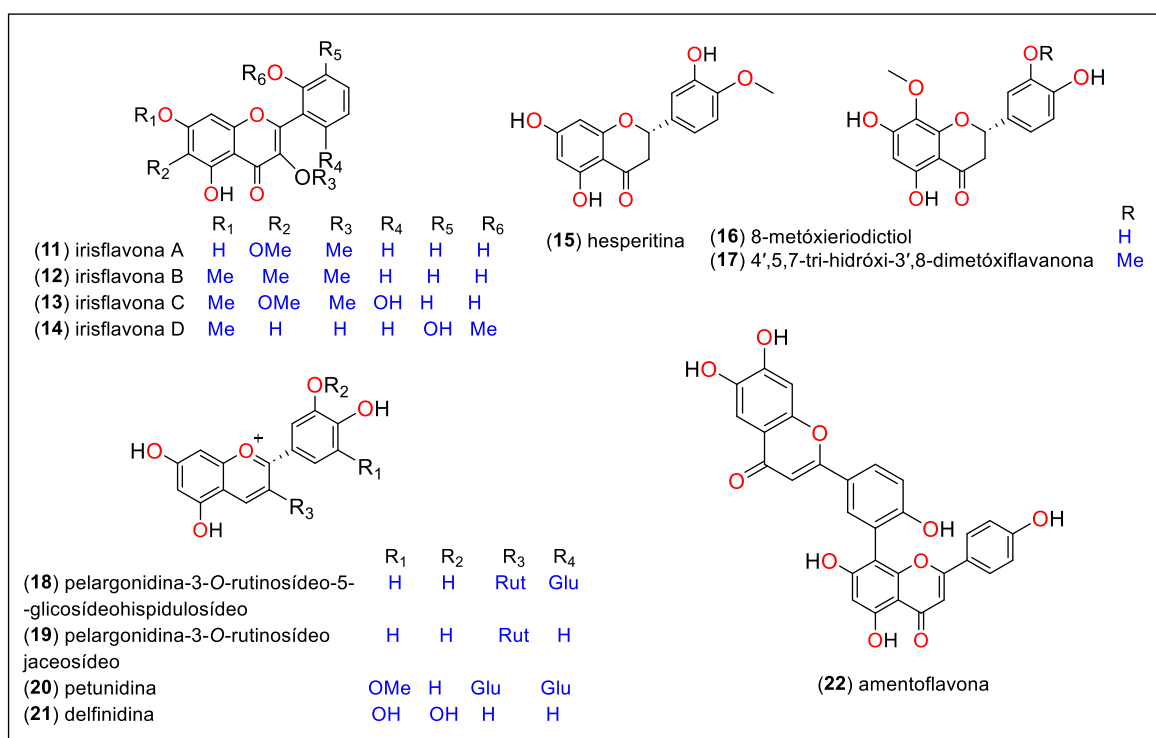


Figura 5. Outros flavonoides isolados da família Iridaceae. **Fonte:** Singab *et al.* (2016).

Como importantes metabólitos secundários, os flavonoides desempenham papéis cruciais na regulação do transporte de auxina, na polinização, no desenvolvimento de sementes, na coloração das flores e na alelopatia (Vicente e Boscaiu, 2018). Além disso, os flavonoides atuam como agentes protetores contra estresses abióticos, como radiação ultravioleta, frio, salinidade, seca e metais pesados, bem como contra estresses bióticos, incluindo herbivoria, infecções bacterianas e fúngicas (Zhuang *et al.*, 2023).

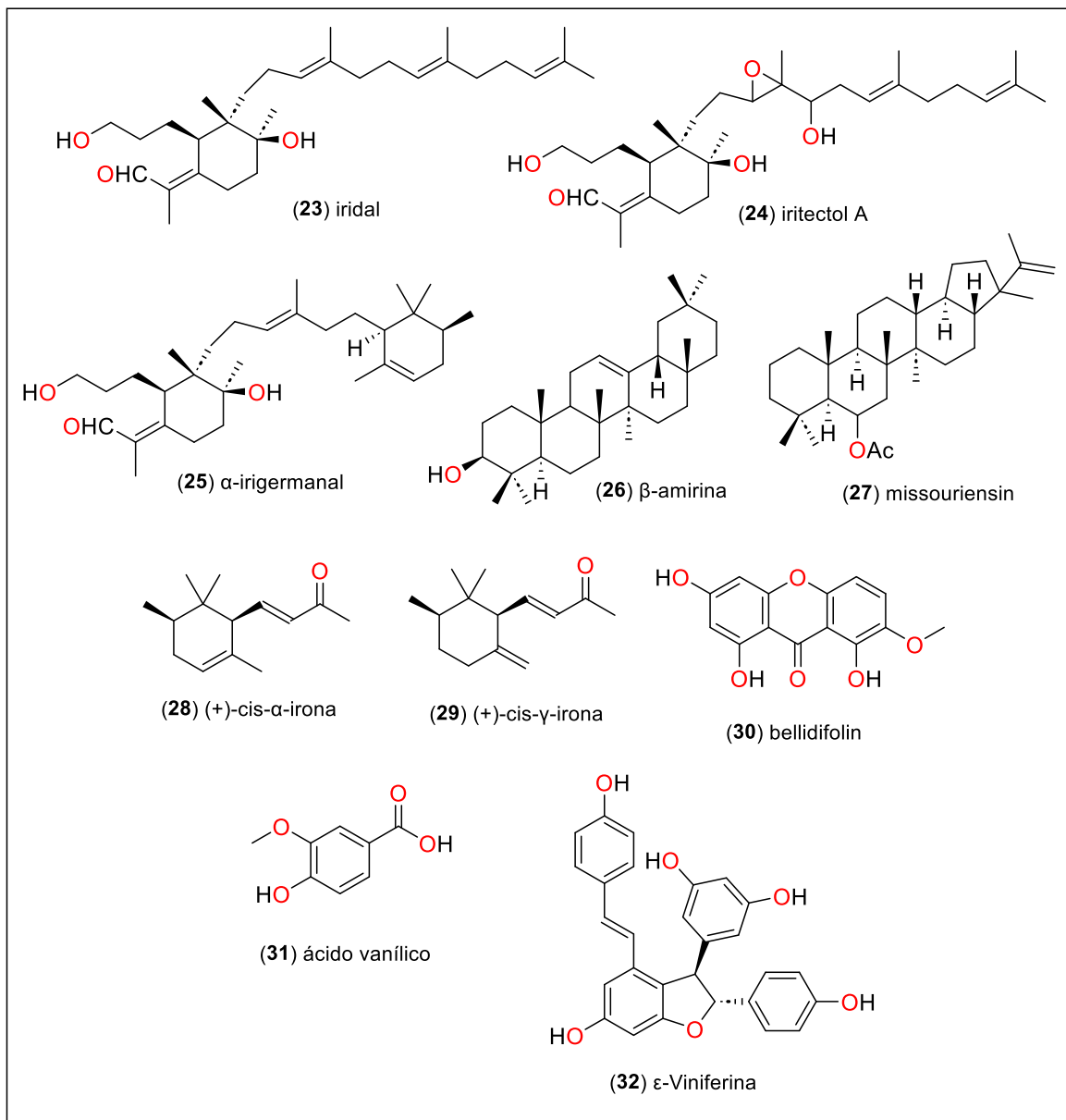


Figura 6. Substâncias isoladas da família Iridaceae.

Outras substâncias pertencentes a diferentes classes químicas também foram isoladas em espécies da família Iridaceae (Figura 6). Dentre elas, destacam-se sete terpenoides: o iridal (23), isolado dos rizomas de *Iris germanica* (Miyake, Ito e Yoshida, 1997); o iritectol A (24), obtido dos rizomas de *Iris tectorum* (Fang *et al.*, 2007); e o α -irigermanal (25), também isolado dos rizomas de *Iris germanica* (Miyake, Ito e Yoshida, 1997). Além disso, foram identificados a β -amirina (26), extraída dos rizomas de *Iris germanica* (Ali *et al.*, 1983), o missouriensin (27), isolado das raízes de *Iris missouriensis* (Wong *et al.*, 1986), e os compostos (+)-cis- α -irona (28) e (+)-cis- γ -irona (29), ambos obtidos dos rizomas de *Iris germanica*.

(Galfré, Martin e Petrzilka, 1993). Também foram identificadas substâncias de outras classes, como a xantona bellidifolina (**30**), isolada dos rizomas de *Iris nigricans* (Al-Khalil, Tosa e Inuma, 1995); o fenol simples ácido vanílico (**31**), obtido das folhas de *Iris bungei* (Shu *et al.*, 2009); e o estilbeno ϵ -viniferina (**32**), isolado das sementes de *Iris halophila* (Wang *et al.*, 2003).

Essas substâncias, pertencentes a diferentes classes químicas, como terpenoides, xantonas, fenóis simples e estilbenos, contribuem significativamente para a diversidade química da família Iridaceae e estão associadas a diversas atividades biológicas que podem justificar usos etnobotânicos registrados para várias espécies. Além desses compostos, outra classe de grande relevância encontrada em espécies da família Iridaceae é a das quinonas, cujos representantes apresentam ampla distribuição e destacada atividade biológica, como será abordado a seguir.

3.1.2.1 Quinonas e suas atividades biológicas

As quinonas constituem uma importante classe de pequenas substâncias orgânicas, caracterizados por um sistema cíclico aromático, geralmente derivado da oxidação de substâncias fenólicas adequados. Nessa estrutura, dois grupos carbonila (C=O) estão inseridos em posições específicas, sendo as configurações mais comuns as *orto* (1,2) e *para* (1,4) (Figura 7) (Dewick, 2008), com preferência pela configuração *para*, devido à sua maior estabilidade (Faizan *et al.*, 2024). Essa estrutura única confere às quinonas propriedades redox que são essenciais para uma variedade de funções biológicas e industriais, permitindo que participem em transferências de elétrons e induzam estresse oxidativo nas células, resultando na formação de espécies reativas de oxigênio (ERO). Além disso, as quinonas apresentam a capacidade de adicionar nucleófilos em reações de adição do tipo Michael (Sousa, Lopes e Andrade, 2016; Skrzyńska *et al.*, 2018; Cores *et al.*, 2023; Aghaei e Thiemann, 2024).

Nos sistemas biológicos, as quinonas atuam como intermediários críticos no transporte de elétrons, sendo componentes chave em processos como a respiração celular e a fotossíntese (John *et al.*, 2024; Faizan *et al.*, 2024). Industrialmente, elas são amplamente empregadas na síntese de corantes e como precursores de

medicamentos, refletindo sua relevância em diferentes contextos científicos e tecnológicos (Christiansen *et al.*, 2021; Dulo *et al.*, 2021; Patel, Beteck, e Legoabe, 2021; Chan-Zapata, Borges-Argáez e Ayora-Talavera, 2023; Cores *et al.*, 2023). As quinonas podem ser divididas em subclasses principais, incluindo as benzoquinonas, naftoquinonas e antraquinonas (Figura 8).

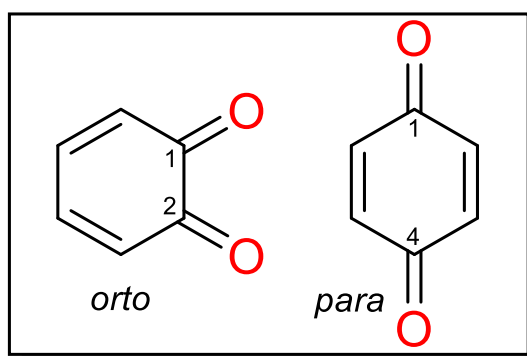


Figura 7. Estrutura básica das quinonas. **Fonte:** Dewick (2008).

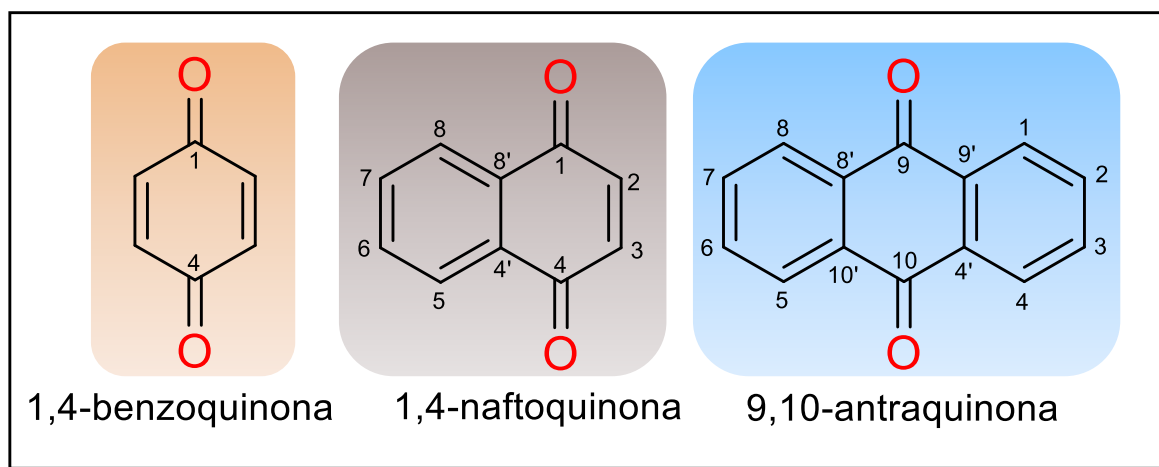


Figura 8. Estrutura química dos derivados das quinonas. **Fonte:** Dulo *et al.* (2021).

As quinonas têm despertado um crescente interesse na comunidade científica, especialmente no campo dos produtos naturais, devido às suas notáveis propriedades redox em sistemas biológicos. Presentes em diversas fontes naturais, como plantas, fungos e bactérias, essas substâncias desempenham papéis cruciais em processos celulares fundamentais. Além disso, as quinonas e seus derivados têm sido explorados na indústria de produtos naturais para a síntese de corantes naturais, antioxidantes, e substâncias bioativos com potencial terapêutico.

3.1.2.1.1 Benzoquinonas

A estrutura mais básica das quinonas é a 1,4-benzoquinona (Figura 8). Na natureza, as benzoquinonas são encontradas em plantas com flores, fungos, líquens e insetos (Dulo *et al.*, 2021). Um exemplo relevante de um derivado da 1,4-benzoquinona para processos fisiológicos é a ubiquinona-10 (**33**) (Figura 9), que apresenta propriedades antioxidantes (Rodick *et al.*, 2018), efeitos anti-inflamatórios (Chokchaiwong *et al.*, 2018; Al-Megrin *et al.*, 2020), além de exercer efeito neuroprotetor na doença de Alzheimer (Choi *et al.*, 2012) e na doença de Parkinson (Attia e Maklad, 2018). Por outro lado, a embelina (**34**) (Figura 9), uma benzoquinona isolada dos frutos de *Embelia ribes* (Myrsinaceae), demonstrou atividade contra o vírus influenza A (H₁N₁) com um CI₅₀ = 0,3 µM. Além disso, a embelina mostrou-se eficaz contra o vírus da influenza aviária A (H₅N₂) com um CI₅₀ = 0,1 µM, enquanto o vírus A (H₃N₂) foi o mais resistente, com CI₅₀ = 0,6 µM (Hossan *et al.*, 2018).

No estudo de Tomar *et al.* (2024), foi isolado uma substância das folhas de *Flacourtia jangomas* (Flacourtiaceae), identificado como 2,6-dimetóxi benzoquinona (**35**) (Figura 9). Essa substância demonstrou uma significativa atividade antioxidante, além de apresentar propriedades antibacterianas contra *Staphylococcus aureus*. Os resultados sugerem que a 2,6-dimetóxi benzoquinona possui um potencial promissor tanto na neutralização de radicais livres, o que contribui para a proteção celular, quanto na inibição de bactérias patogênicas, destacando sua relevância na busca por novos agentes terapêuticos naturais.

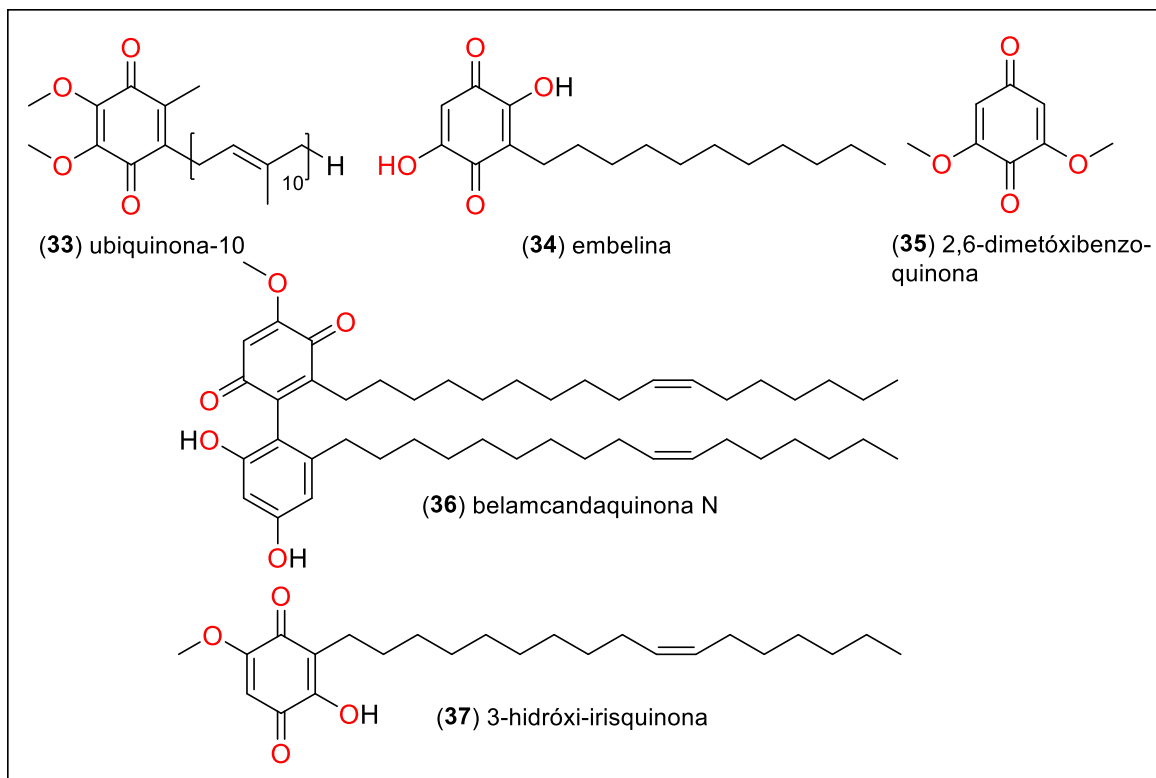


Figura 9. Estrutura químicas das benzoquinonas.

O estudo realizado por Lin *et al.* (2011) resultou no isolamento de duas benzoquinonas a partir das sementes de *Iris bungei* (Iridaceae): a belamcandaquinona N **(36)** e a 3-hidróxi-irisquinona **(37)** (Figura 9). Essas substâncias foram submetidas a testes de atividade citotóxica e demonstraram efeitos inibitórios modestos contra a linha celular de tumor de próstata de camundongo RM-1, com valores de $CI_{50} = 5,82$ e $13,43 \mu M$, respectivamente. Embora a citotoxicidade observada tenha sido relativamente fraca, esses resultados indicam o potencial dessas benzoquinonas como substâncias de interesse na pesquisa de novos agentes anticancerígenos. A exploração de tais substâncias derivadas de plantas podem contribuir para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e menos tóxicas para o tratamento do câncer.

3.1.2.1.2 Naftoquinonas

As substâncias com a configuração de 1,4-benzoquinonas ligadas a mais um anel benzênico na posição 2,3-C (carbono) são denominados 1,4-naftoquinonas (Figura 8, página 33). A deslocalização estendida de elétrons através das ligações duplas e dos grupos carbonila resulta em uma coloração intensa na região visível

do espectro (López *et al.*, 2014). As 1,4-naftoquinonas constituem o segundo grupo mais comum de quinonas encontradas na natureza (Dulo *et al.*, 2021). Foi relatado que as quinonas possuem a capacidade de adicionar nucleófilos em reações de adição do tipo Michael, especialmente as com a configuração 1,4-naftoquinonas, podendo assim formar naftoquinonas diméricas naturais (Kamo, Kuramochi e Tsubaki, 2018; Skrzyńska *et al.*, 2018).

A naftoquinona lawsona (**38**) (Figura 10), isolada das folhas de *Lawsonia inermis* (Lythraceae), apresentou atividades antioxidantes, especificamente contra espécies reativas de oxigênio (ERO), como radicais livres. Além disso, demonstrou atividade anti-inflamatória em ensaios com células polimorfonucleares (PMNCs) e células mononucleares (MNCs), com valores de $CI_{50} = 11 \pm 2,7 \mu\text{g/mL}$ e $10 \pm 4,2 \mu\text{g/mL}$, respectivamente (Saeed *et al.*, 2013).

A substância plumbagina (**39**) (Figura 10), outra substância natural com um núcleo de 1,4-naftoquinona, foi isolada de plantas de vários gêneros, como *Plumbago* (Juglandaceae), *Drosera* (Droseraceae) e *Nepenthes* (Nepenthaceae) (Cores *et al.*, 2023). A plumbagina isolada das folhas de *N. gracilis* desempenhou um papel significativo na atividade antifúngica e demonstrou potencial citotóxico (Gwee *et al.*, 2014). Além disso, a plumbagina isolada das raízes de *P. zeilanica* apresentou atividade antibacteriana (Periasamy *et al.*, 2019). A naftoquinona monomérica 2-metóxi-6-acetil-7-metiljuglona (**40**) (Figura 10) obtida das raízes de *Polygonum cuspidatum* (Polygonaceae) apresentou atividade antibacteriana com $IC_{50} = 8,9 \mu\text{M}$ (Uddin *et al.*, 2016).

Entre as naftoquinonas naturais, o lapachol (**41**) (Figura 10) destaca-se por apresentar atividades biológicas significativas, como antiparasitária (Araújo *et al.*, 2019), anticancerígena (Marques *et al.*, 2020) e atividades antivirais, antioxidantes, antibacterianas, anti-inflamatórias e antifúngicas (Hussain e Green, 2017), o que tem despertado interesse na comunidade científica e na indústria farmacêutica. O lapachol foi isolado pela primeira vez da casca da árvore *Tabebuia avellanedae* (Bignoniaceae) em 1882 pelo pesquisador italiano Emanuele Paternó. Sua substância ativa é em forma de pó, com característica amarelo-alaranjada, sendo pouco solúvel em água, mas dissolvendo-se bem em solventes orgânicos (Lopes, 2020).

Ainda na família Bignoniaceae, duas novas naftoquinonas, denominadas pleonotoquinonas A (42) e B (43) (Figura 10), foram isoladas das raízes de *Pleonotoma jasminifolia*. As substâncias isoladas foram avaliadas quanto à sua atividade antiproliferativa contra linhagens de células cancerígenas humanas, e as pleonotoquinonas A e B apresentaram citotoxicidade contra células de câncer de cólon humano HCT116 (CI_{50} = 2,6 μ M e CI_{50} = 4,3 μ M, respectivamente) e células de câncer de fígado humano HepG2 (CI_{50} = 1,9 μ M e CI_{50} = 6,4 μ M, respectivamente) (Anselmo *et al.*, 2024).

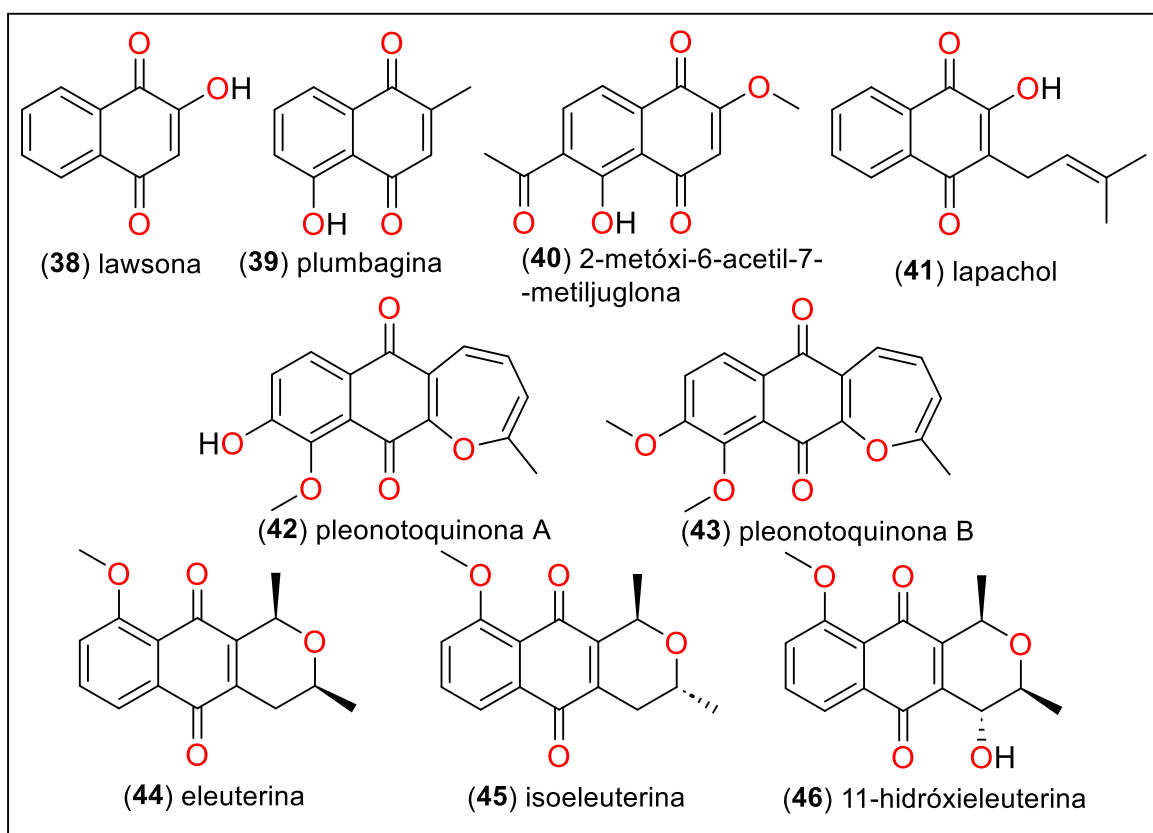


Figura 10. Estrutura química das naftoquinonas isoladas.

Na família Iridaceae, três naftoquinonas: eleuterina (44), isoeleuterina (45) e 11-hidróxieleuterina (46) (Figura 10), foram isoladas dos bulbos de *Cipura paludosa*. Destas substâncias, apenas eleuterina e isoeleuterina demonstraram atividades antinociceptiva e anti-inflamatória, conforme relatado por Tessele *et al.* (2011). A atividade antinociceptiva dessas substâncias indica um potencial para o desenvolvimento de novos agentes analgésicos, que atuam na modulação da percepção da dor. Além disso, a atividade anti-inflamatória observada sugere um possível uso terapêutico no controle de processos inflamatórios, destacando a

relevância dessas naftoquinonas no estudo de produtos naturais com potencial farmacológico.

3.1.2.1.3 Antraquinonas

Entre as subclasses de quinonas, as antraquinonas formam o maior grupo e ocorrem principalmente nas famílias de plantas Rubiaceae, Fabaceae, Polygonaceae, Bignoniaceae, Verbenaceae, Scrophulariaceae e Liliaceae (Dulo *et al.*, 2021). Essas substâncias orgânicas aromáticas tricíclicas contêm dois grupos carbonila, normalmente posicionados no anel B, e têm como estrutura básica a 9,10-antraquinona (Figura 8, página 33).

Duas antraquinonas, aloe-emodina (**47**) e acetato de aloe-emodina (**48**) (Figura 11), foram isoladas das folhas de *Cassia roxburghii* (Fabaceae), e os resultados evidenciaram atividades anticancerígena e antiviral (Mohammed *et al.*, 2013). Em outra espécie do mesmo gênero, *Cassia tora*, foram isoladas três antraquinonas: emodina (**49**), fision (**50**) e reína (**51**) (Figura 11), que apresentaram atividade antifúngica contra *Botrytis cineria*, *Erysiphe graminis*, *Phytophthora infestans* e *Rhizoctonia solani* (Kim *et al.*, 2004). Em um estudo distinto, a antraquinona emodina e fision foram isoladas das raízes de *Polygonatum odoratum* (Liliaceae) e demonstraram atividade inibitória contra o vírus influenza A, com um valor de $CI_{50} = 11,0$ e $2,4 \mu M$, respectivamente (Pang *et al.*, 2021).

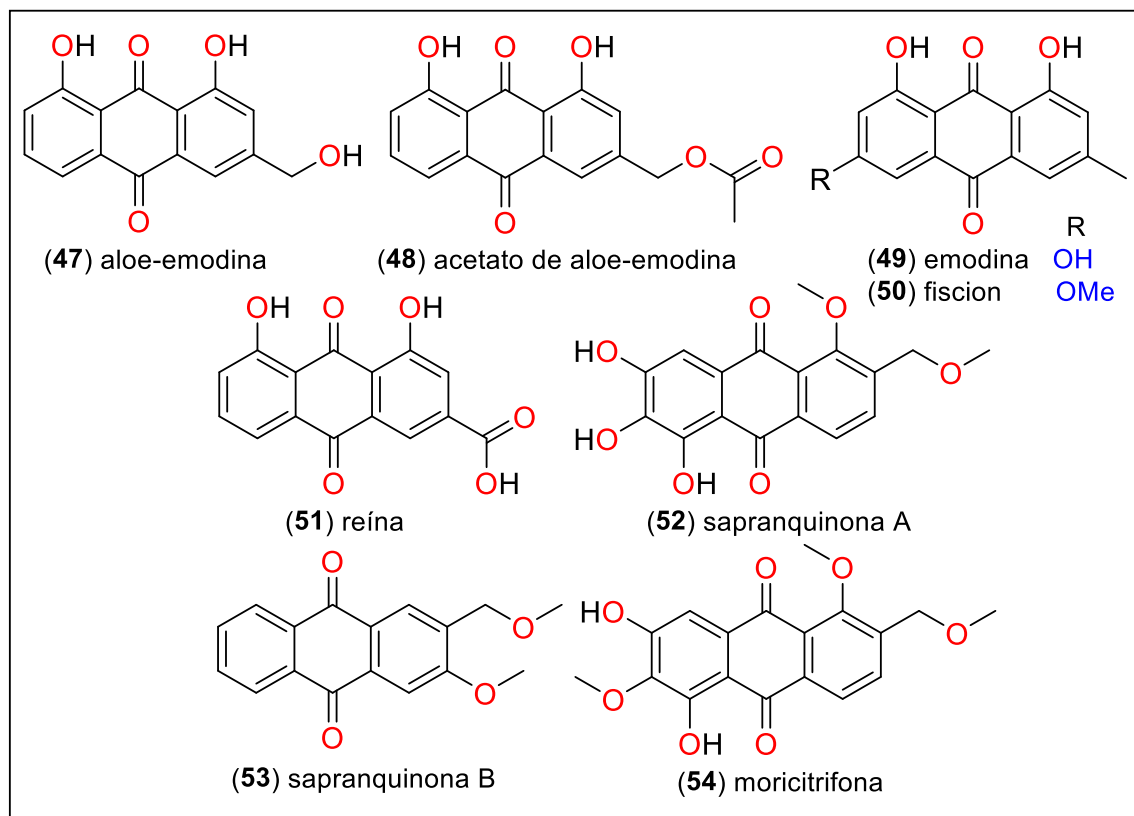


Figura 11. Estrutura das antraquinonas isoladas.

Dois novos derivados de antraquinona, sapranquinonas A (**52**) e B (**53**) (Figura 11), foram isolados dos caules de *Saprosma crassipes* (Rubiaceae). Entre esses derivados, a sapranquinona A destacou-se por sua significativa atividade antibacteriana de amplo espectro contra *Staphylococcus albus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus tetragenus* e *Micrococcus luteus* com CIM entre 1,25 e 5 µg/mL, indicando um forte potencial para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos (Ji *et al.*, 2024). Além disso, a investigação fitoquímica dos frutos de *Morinda citrifolia* (Rubiaceae) resultou no isolamento e caracterização de uma nova antraquinona, denominada moricitrifona (**54**) (Figura 11). Esta substância mostrou atividade anticancerígena promissora, sugerindo seu potencial como agente terapêutico no combate ao câncer (Shen *et al.*, 2023). Esses dois estudos contribuem para o crescente interesse na exploração de produtos naturais como fonte de novos fármacos, reforçando a importância de estudos fitoquímicos na identificação de substâncias bioativos.

Na família Iridaceae, as quinonas e seus derivados destacam-se especialmente no gênero *Eleutherine*, o qual apresenta uma rica diversidade de

substâncias bioativas. Além desses compostos, também são encontrados diversos derivados do naftaleno, frequentemente associados a propriedades biológicas relevantes (Insanu, Kusmardiyan e Hartati, 2014; Arbain *et al.*, 2022).

3.2 Gênero *Eleutherine* Herbert

O gênero *Eleutherine* pertence à família Iridaceae, subfamília Iridoideae, e tem sua origem nas regiões tropicais da América, conhecidas coletivamente como América Tropical. Essa área abrange partes da Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Cuba, República Dominicana, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Haiti, Honduras, Jamaica, Ilhas de Sotavento, México, Paraguai, Peru, Porto Rico, Suriname, Venezuela e Ilhas de Barlavento. O gênero também ocorre em outras regiões tropicais do globo, como na Angola, Camboja, Índia, Nova Caledônia, Indonésia, Vietnã e Zaire (Figura 12) (POWO, 2024).

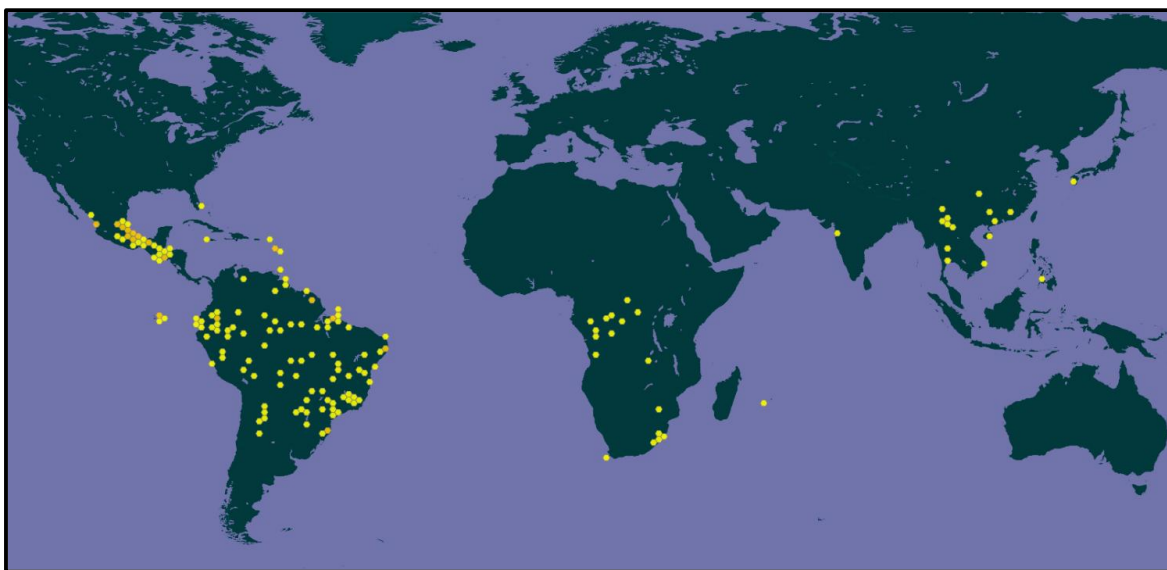


Figura 12. Distribuição geográfica de espécies nativas do gênero *Eleutherine*. **Fonte:** GBIF (2024).

No Brasil, há registros da presença do gênero em diversas regiões e estão distribuídos nas seguintes áreas geográficas: Norte (Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Roraima e Tocantins), Nordeste (Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí e Rio Grande do Norte), Centro-Oeste (Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul), Sudeste (Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo) e Sul (Paraná e Rio Grande do Sul) (Figura 13) (CRIA, 2024).



Figura 13. Distribuição geográfica do gênero no Brasil. **Fonte:** CRIA (2024).

No estado do Amazonas, o gênero *Eleutherine* apresenta uma ampla distribuição, com registros confirmados nas seguintes cidades: Coari, Lábrea, Manacapuru, Manaus, Novo Airão, Rio Preto da Eva, Santa Isabel do Rio Negro, Silves e a unidade de conservação Parque Nacional de Jáu (Figura 14) (CRIA, 2024). Essa extensa distribuição ao longo do estado evidencia a capacidade do gênero de se adaptar a diferentes condições ambientais dentro da região amazônica, que é caracterizada por sua diversidade ecológica e variação de habitats.

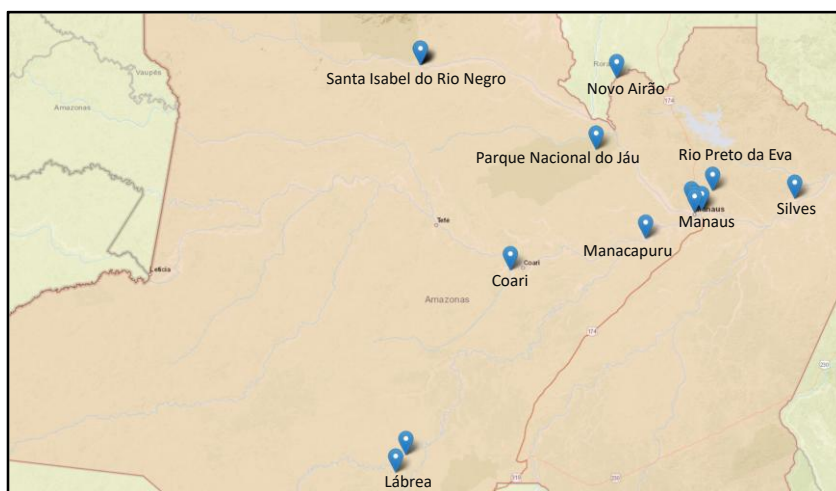


Figura 14. Distribuição do gênero no Amazonas. **Fonte:** CRIA (2024).

O gênero *Eleutherine* é caracterizado por plantas herbáceas e bulbosas, composto por três espécies: *E. latifolia*, *E. bulbosa* e *E. angusta*. No entanto, apenas as duas últimas espécies são encontradas no Brasil e estão distribuídas nas regiões Amazônica, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica, Pantanal e Pampa. Ressalta-se que, na região Norte, somente a *E. bulbosa* é registrada (CRIA, 2024).

3.2.1 *Eleutherine bulbosa* (Miller) Urban: considerações gerais

A espécie *E. bulbosa* (Mill.) Urb. é uma planta de pequeno porte (Figura 15) e apresenta várias sinonímias botânicas, dentre elas, na comunidade científica destacam-se a *E. americana* (Aubl.) Merr. ex K.Heyne, *E. plicata* (Sw.) Herb. e *E. palmifolia* (L.) Merr. (Insanu, Kusmardiyani e Hartati, 2014; Arbain *et al.*, 2022). Em regiões da Ásia, *E. bulbosa* é conhecida como “cebola dayak” (Kamarudin *et al.*, 2021; Arbain *et al.*, 2022). Na América Latina, é chamada de “wá-ro” ou “lágrimas de la virgen” (Rios e Júnior, 2011; Santos *et al.*, 2020). No Brasil, essa espécie é popularmente conhecida como “marupazinho”, “marupá”, “marupari”, “palmeirinha”, “coquinho”, “marupáí”, “marupá-piranga”, ou “lírio-folha-de-palmeira” (Lorenzi e Matos, 2008; Rios e Júnior, 2011; Malheiros, Mello e Barbosa, 2015).

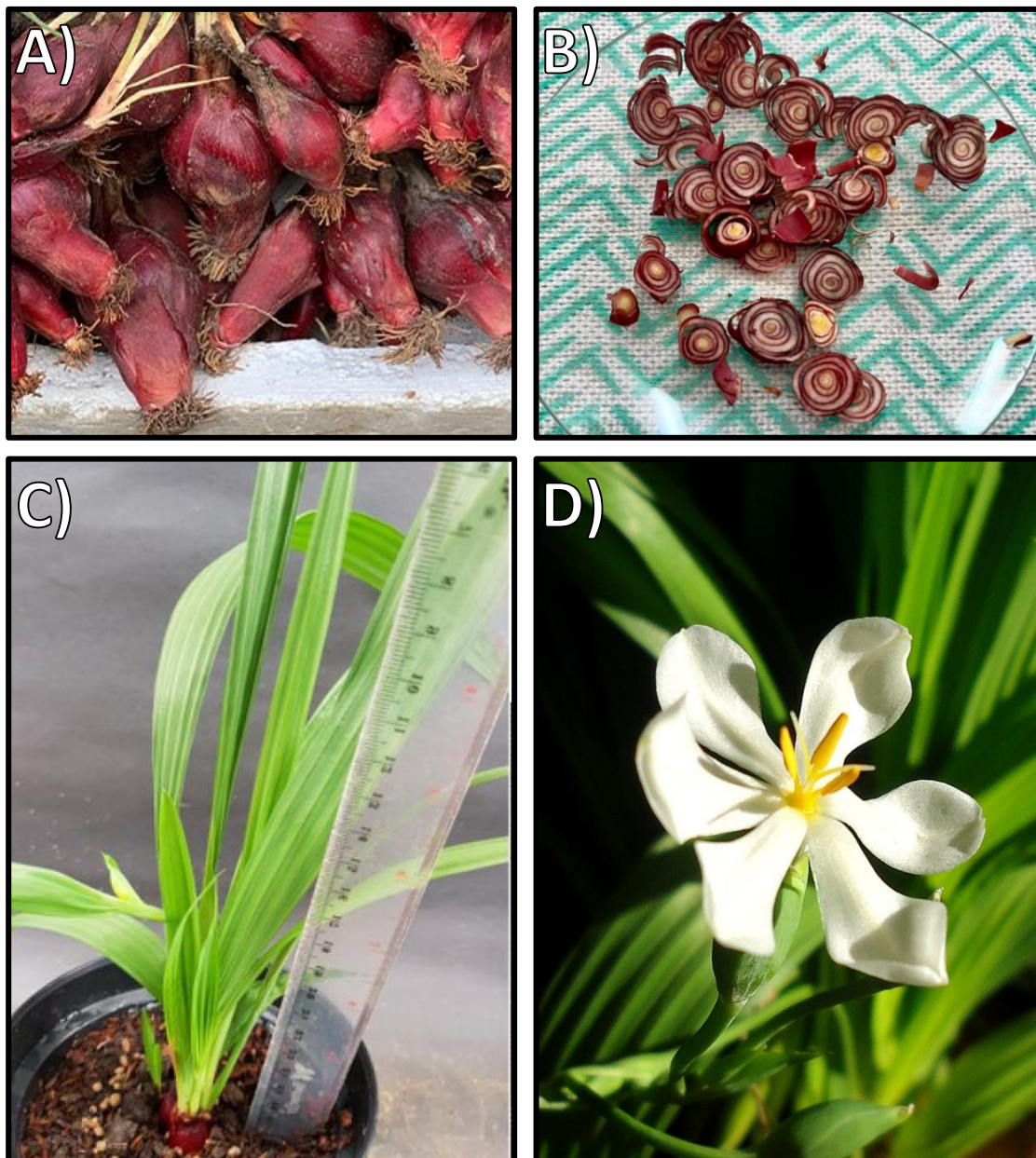


Figura 15. Partes da *Eleutherine bulbosa*: A) bulbos; B) bulbos cortados; C) Folhas; D) flor. **Fonte:** GBIF (2024).

É uma planta herbácea com bulbos e rizomas, sem caule e em forma de touceiras, medindo entre 20 e 30 cm de altura (Figura 15). Os bulbos possuem escamas que lembram cebolas, com coloração vinho por fora e liberam látex branco ao serem cortados. Suas folhas são simples, inteiras, plissadas com veias proeminentes e têm aproximadamente 25 cm de comprimento. As flores, brancas ou rosas, brotam a partir de hastes bifurcadas, que se abrem ao pôr do sol (Lorenzi e Matos, 2008; Rios e Júnior, 2011; Padhi e Panda, 2015; Shi *et al.*, 2019; Kamarudin *et al.*, 2021). A planta se propaga facilmente por meio de bulbos

(também conhecidos como bulbos de cebola), tornando-se persistente em várias áreas, ao ponto de ser considerada uma "planta daninha" (Rios e Júnior, 2011).

3.2.1.1 Importância econômica e usos populares

A espécie *E. bulbosa*, além de ser utilizada para ornamentação, também tem seus bulbos empregados em fins alimentícios, como substituto da cebola roxa em receitas culinárias (Silva *et al.*, 2024). Além disso, sua pigmentação é usada como corante natural para tingir tecidos (Kizhakkinayil e Nair, 2022) e é utilizada na composição de cosméticos, como batons, devido à sua tonalidade vermelha.

Esta espécie possui diversos usos medicinais populares. Na China, os bulbos de *E. bulbosa* são utilizados no tratamento de doenças cardíacas, especialmente distúrbios coronarianos (Komura *et al.*, 1983; Zhengxiong *et al.*, 1986). Na Indonésia, além de serem empregados para tratar distúrbios coronarianos (Hara *et al.*, 1997), os bulbos também são utilizados para aumentar a produção de leite materno e no tratamento de diabetes, câncer de mama, acidente vascular cerebral, hipertensão e problemas sexuais (Ieyama, Gunawan-Puteri e Kawabata, 2011).

Na comunidade de Ponta do Urumajó, no Pará, *E. bulbosa* é conhecida como “nambu tutano”, sendo seus bulbos utilizados na forma de chá para tratar diarreia provocada por amebíase (Santos *et al.*, 2020). Ainda no Pará, na comunidade de Marudá, a planta é conhecida como “anajaí” e “nambu tutano”, e o chá do bulbo é utilizado para tratar diarreia. Quando indicada para o tratamento de hemorroidas, o bulbo é empregado por meio de maceração ou preparado em chá por decocção (Coelho-Ferreira, 2009). Além disso, nas comunidades do município de Igarapé-Miri, no Pará, os bulbos da planta são preparados na forma de chá para tratar diarreia, amebíase, infecção intestinal, anemia e dor de barriga (Pinto, 2008).

No estado do Amazonas, em comunidades tradicionais da cidade de Manacapuru, *E. bulbosa* é popularmente conhecida como “pajurá” ou “marupá”. Nesses locais, os bulbos da planta são preparados na forma de chá ou sumo, e é tradicionalmente empregado no tratamento de problemas gastrointestinais, como diarreia e dores de estômago. Essa prática faz parte do conhecimento empírico

dessas comunidades, que valorizam as propriedades medicinais de plantas nativas para o cuidado da saúde (Vásquez, Mendonça e Noda, 2014).

3.2.1.2 *E. bulbosa*: fitoquímica

Diversas classes de metabólitos secundários foram identificadas e isoladas na espécie *Eleutherine bulbosa*. Entre os principais metabólitos destacados está a classe das quinonas e seus derivados, como as naftoquinonas e antraquinonas, que incluem substâncias com propriedades antioxidantes, atividades anti-inflamatórias, anticancerígenas e antibacterianas. Além disso, foram encontrados derivados do naftaleno, conhecidos por suas propriedades químicas únicas e potencial terapêutico (Insanu, Kusmardiyani e Hartati, 2014; Couto *et al.*, 2016; Kamarudin *et al.*, 2021; Arbain *et al.*, 2022). Esses metabólitos secundários não apenas evidenciam a diversidade química da planta, mas também ressaltam seu potencial para aplicações terapêuticas e farmacológicas.

3.2.1.2.1 Naftoquinonas isoladas na *E. bulbosa*

Como mencionado em seções anteriores, as substâncias com a estrutura de 1,4-benzoquinonas ligadas a mais um anel benzênico na posição 2,3-C (carbono) são denominados 1,4-naftoquinonas (Figura 8, página 33) e constituem o segundo grupo mais comum de quinonas encontradas na natureza (Dulo *et al.*, 2021).

A partir dos bulbos de *E. bulbosa*, foram isoladas as seguintes naftoquinonas: eleuterina (**44**) e isoeleuterina (**45**) (Figura 10, página 37) (Komura *et al.*, 1983; Zhengxiong *et al.*, 1986; Hara *et al.*, 1997; Mahabusarakam *et al.*, 2009; Vale *et al.*, 2020), 3,4-di-hidro-9-hidróxi-1,3-dimetil-1*H*-nafto[2,3-*c*]piran-5,10-diona (**55**) (Mahabusarakam *et al.*, 2009), elecanacina (**56**) (Hara *et al.*, 1997; Mahabusarakam *et al.*, 2009), 3-[2-(acetilóxi)propil]-2-hidróxi-8-metóxi-1,4-naftoquinona (**57**) e eleutinona A (**58**) (Mahabusarakam *et al.*, 2009), eleutinona B (**59**) e C (**60**) (Chen *et al.*, 2018b), eleuterinona (**61**) (Alves, Kloos e Zani, 2003), eleucanainona A (**62**) e B (**63**) (Chen *et al.*, 2020), representadas na Figura 16.

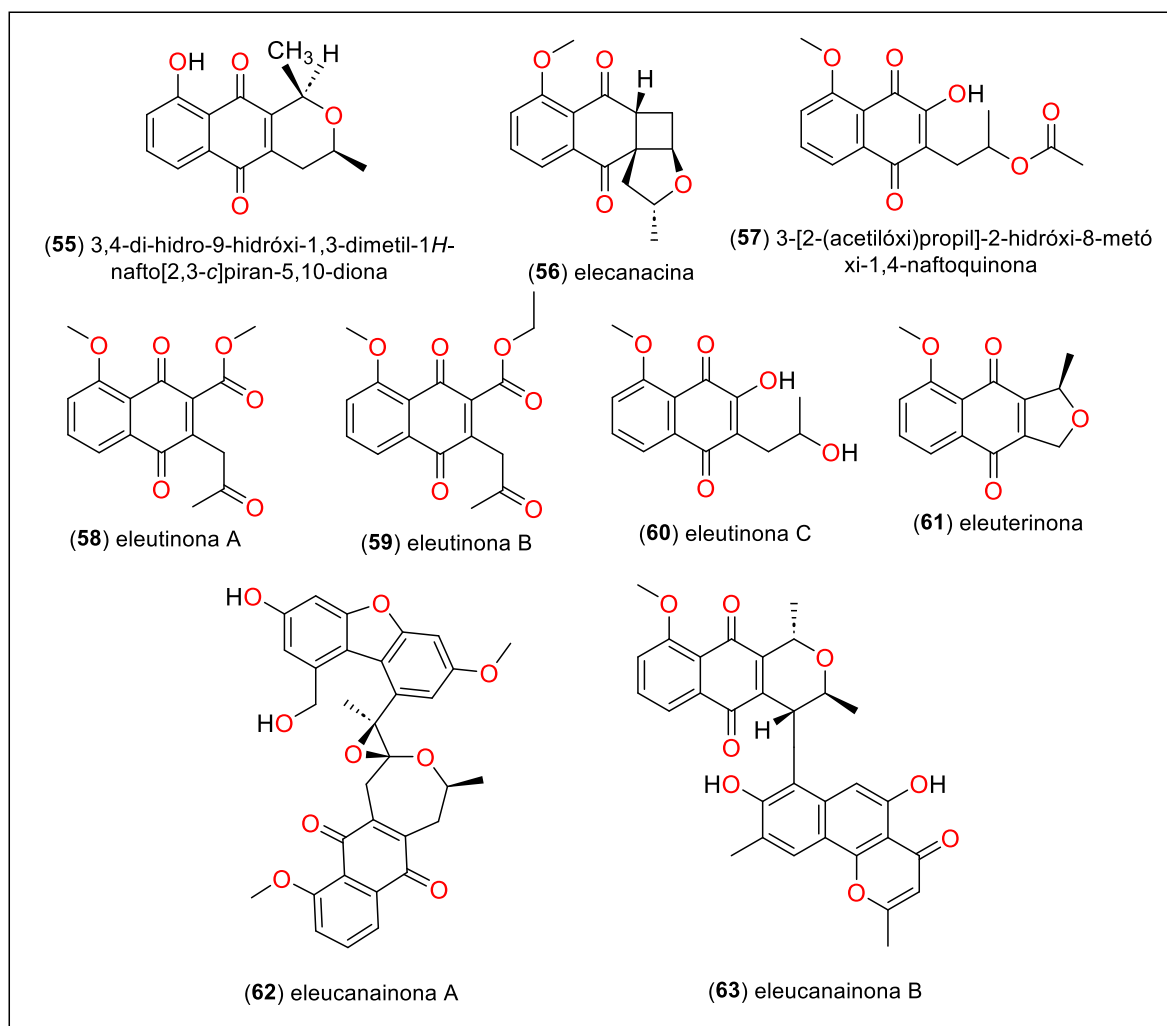


Figura 16. Naftoquinonas isoladas de *Eleutherine bulbosa*.

3.2.1.2.2 Antraquinonas isoladas na *E. bulbosa*

Conforme mencionado em seções anteriores, as antraquinonas formam o maior grupo entre as subclasses de quinonas (Dulo *et al.*, 2021). Essas substâncias orgânicas aromáticas tricíclicas contêm dois grupos carbonila, normalmente posicionados no anel B, e têm como estrutura básica a 9,10-antraquinona (Figura 8, página 33).

As antraquinonas isoladas dos bulbos de *E. bulbosa* são: éster metílico do ácido 4,8-di-hidróxi-3-metóxi-1-metilantraquinona-2-carboxílico (**64**) (Komura *et al.*, 1983; Hara *et al.*, 1997; Hemtasin, 2008; Ifesan *et al.*, 2009; Mahabusarakam *et al.*, 2009), éster metílico do ácido 8-hidróxi-3,4-dimetóxi-1-metilantraquinona-2-carboxílico (**65**) (Komura *et al.*, 1983; Hara *et al.*, 1997; Mahabusarakam *et al.*, 2009), éster metílico do ácido 6,8-di-hidróxi-3,4-dimetóxi-1-metilantraquinona-2-

carboxílico (**66**) e eleutraquinona B (**67**) (Mahabusarakam *et al.*, 2009), éster metílico do ácido 3,8-di-hidróxi-4-metóxi-1-metilantraquinona-2-carboxílico (**68**) e éster metílico do ácido 3,4,8-trimetóxi-1-metilantraquinona-2-carboxílico (**69**) (Komura *et al.*, 1983; Hara *et al.*, 1997), eleutraquinona A (**70**), eritrolacina (**71**) e 1,2-di-hidróxi-8-metóxi-3-metilantraquinona (**72**) (Mahabusarakam *et al.*, 2009), representadas na Figura 17.

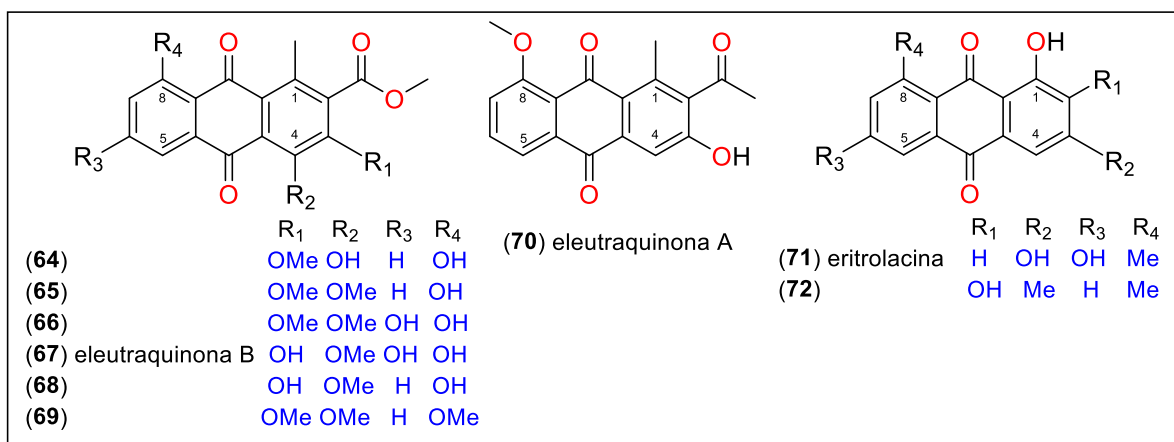


Figura 17. Antraquinonas isoladas de *Eleutherine bulbosa*.

3.2.1.2.3 Derivados do naftaleno isolados na *E. bulbosa*.

Naftalenos são uma classe de arenos nos quais dois anéis de benzeno estão fusionados (Figura 18). Trata-se de um material sólido branco com odor pungente característico. O naftaleno foi descoberto pela primeira vez pelo químico escocês Alexander Garden em 1819, e Michael Faraday foi o primeiro a relatar sua fórmula molecular (C₁₀H₈) em 1826. Além disso, seus derivados ocorrem em diversas famílias de plantas, como Anacardiaceae, Droseraceae, Fabaceae, Juglandaceae, Lamiaceae e Verbenaceae (Ibrahim e Mohamed, 2016; Makar, Saha e Singh, 2019), assim como em espécies da família Iridaceae, particularmente em *E. bulbosa*.

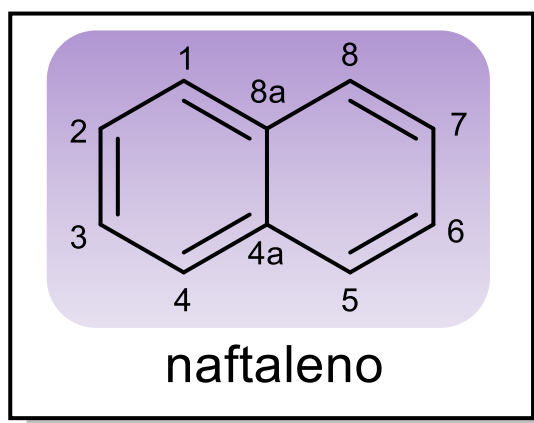


Figura 18. Estrutura básica do naftaleno. **Fonte:** Ibrahim e Mohamed (2016), Makar, Saha e Singh (2019).

A partir dos bulbos de *E. bulbosa*, foram isolados os seguintes derivados do naftaleno: eleuterol (**73**) (Komura *et al.*, 1983; Zhengxiong *et al.*, 1986; Hara *et al.*, 1997; Alves, Kloos e Zani, 2003; Mahabusarakam *et al.*, 2009), isoeleuterol (**74**) (Hara *et al.*, 1997; Mahabusarakam *et al.*, 2009; Sun *et al.*, 2024), eleucanarol (**75**) (Mahabusarakam *et al.*, 2009), hongconin (**76**) (Zhengxiong *et al.*, 1986; Mahabusarakam *et al.*, 2009), eleuterol A (**77**), B (**78**) e C (**79**), karwinaftol A (**80**), di-hidroisoeleuterina (**81**) (Chen *et al.*, 2018b), eleuterinol A (**82**), B (**83**) e C (**84**), eleuterinosídeo C (**85**) (Sun *et al.*, 2024), eleubosa A (**86**) e B (**87**) (Jiang *et al.*, 2020), representadas na Figura 19.

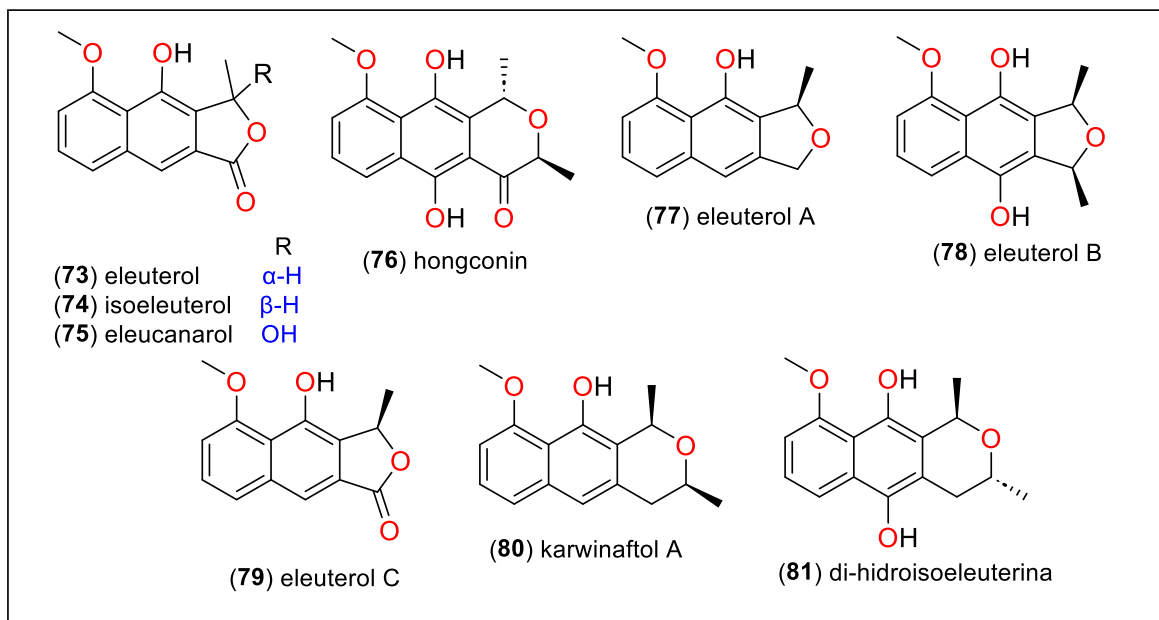
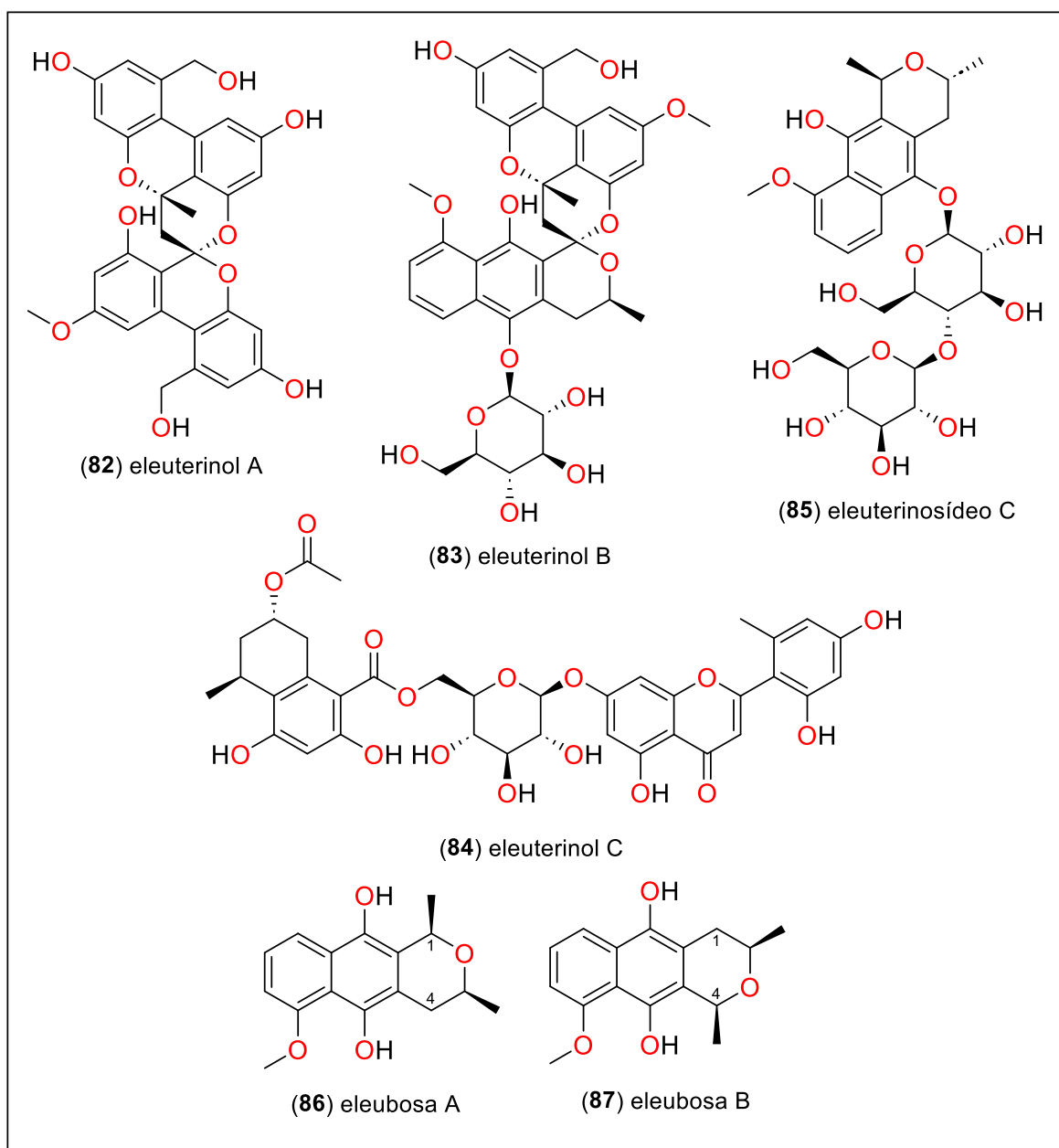


Figura 19. Derivados do naftaleno isolados de *Eleutherine bulbosa*.



Continuação da Figura 19.

As naftoquinonas, antraquinonas e derivados do naftaleno são amplamente reconhecidos por sua diversidade estrutural e pela variedade de atividades biológicas que apresentam.

3.2.1.3 *E. bulbosa*: atividades biológicas e químicas

Para a espécie *E. bulbosa*, diversas atividades biológicas têm sido descritas, principalmente associadas a extratos, frações ou substâncias provenientes do bulbo da planta. Essas atividades estão relacionadas à presença de derivados do

naftaleno, antraquinonas e naftoquinonas, entre outras classes químicas (Kamarudin *et al.*, 2021). Essas substâncias não apenas demonstram potencial terapêutico, mas também ampliam o valor medicinal da espécie, consolidando *E. bulbosa* como um importante objeto de estudo na química de produtos naturais.

Desta forma, as atividades biológicas aqui apresentadas compreendem dois grupos: atividades *in vitro* e *in vivo*. Entre as atividades *in vitro* e *in vivo* destacam-se as atividades antifúngica, antibacteriana, antiparasitária, anticancerígena e antioxidante. Primeiramente, são relatadas as atividades biológicas de extratos e frações, e destacadas no Quadro 1 (página 46) são apresentadas as atividades biológicas de substâncias isoladas. Vale ressaltar que, seja nos extratos, frações ou substâncias isoladas, todas foram obtidas a partir dos bulbos de *E. bulbosa*.

No estudo de Lestari, Kartika e Marliana (2019), a fração clorofórmica apresentou atividade antioxidante com 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) (CI_{50} = 19,694 ppm) e atividade anticancerígena em células de leucemia L1210 (CI_{50} = 9,56 ppm). Além disso, o potencial anticancerígeno do extrato hexânico foi avaliado em linhagens celulares (Almeida *et al.*, 2022), do extrato etanólico foi analisado em células de mama (Milliana *et al.*, 2023) e de cólon (Mutiah *et al.*, 2020).

A atividade antifúngica foi avaliada para o extrato *n*-hexânico contra *Candida albicans* e *Trichophyton mentagrophytes* (CIM = 6,0 e 2,0 mg/mL, respectivamente) (Masfria e Tampubolon, 2019), e para o extrato acetato de etila contra *Trichophyton rubrum* (zonas de inibição = $35,00 \pm 0,00$ mm) (Raksamat e Kimkong, 2024). A atividade antibacteriana foi testada para o extrato butanólico contra bactérias multirresistentes (CIM = 46,0-187,0 μ g/mL) (Padhi e Panda, 2015), o extrato etanólico contra *Vibrio parahaemolyticus* (CIM = 0,156 mg/mL) (Munaeni *et al.*, 2019), e o extrato acetato de etila contra *Streptococcus pyogenes* (CIM = 19,53 μ g/mL) e *Staphylococcus epidermidis* (CIM = 39,06 μ g/mL) (Raksamat e Kimkong, 2024).

Na pesquisa de Nascimento *et al.* (2012), o extrato aquoso apresentou atividade antiparasitária contra *Entamoeba histolytica* e *Entamoeba dispar*. Segundo o trabalho de Nunes (2021), o extrato etanólico (EE) e a fração clorofórmica (FC) demonstraram atividade antiparasitária contra *Leishmania infantum* (EE - CI_{50} = 51,6 μ g/mL; FC - CI_{50} = 21,85 μ g/mL) e a fração clorofórmica

(FC) contra *L. amazonensis* (FC - CI_{50} = 50,1 $\mu\text{g/mL}$). Além disso, o extrato acetato de etila apresentou atividade citotóxica em fibroblastos em concentrações de 50 a 100 $\mu\text{g/mL}$, indicando uma potente toxicidade (Raksamat e Kimkong, 2024).

Quadro 1. Panorama das atividades biológicas reportadas para as substâncias isoladas de *Eleutherine bulbosa*.

Substâncias isoladas	Atividades biológicas
eleuterina (44)	• Antifúngica contra <i>Trichophyton mentagrophytes</i> [ativa com 80 μg] (Kusuma <i>et al.</i>, 2010), contra <i>Cladosporium sphaerospermum</i> [ativa com 100 μg] (Alves, Kloos e Zani, 2003); • Atividade anticancerígena em células de glioma (Shinkai <i>et al.</i>, 2022), em topoisomerase II humana [CI_{100} = 50,0 $\mu\text{g/mL}$] (Hara <i>et al.</i>, 1997); • Atividade antiparasitária contra <i>Plasmodium falciparum</i> [CI_{50} = 10,45 $\mu\text{g/mL}$] (Vale <i>et al.</i>, 2020), contra <i>P. berghei</i> (Gomes <i>et al.</i>, 2023).
isoeleuterina (45)	• Atividade antiparasitária contra <i>Leishmania amazonensis</i> [CI_{50} = 25,0 $\mu\text{g/mL}$] (Albuquerque <i>et al.</i>, 2024), contra <i>Plasmodium falciparum</i> [CI_{50} = 8,70 $\mu\text{g/mL}$] (Vale <i>et al.</i>, 2020) e contra <i>P. berghei</i> (Gomes <i>et al.</i>, 2023); • Atividade antioxidante - DPPH [CI_{50} = 84,63 $\mu\text{g/mL}$] (Malheiros, 2008); • Atividade antiviral contra replicação do HIV [CI_{50} = 8,55-100,0 $\mu\text{g/mL}$] (Hara <i>et al.</i>, 1997); • Atividade antifúngica contra <i>Cladosporium sphaerospermum</i> [ativa com 100 μg] (Alves, Kloos e Zani, 2003).
eleuterol (73)	• Atividade antiparasitária contra <i>P. berghei</i> (Gomes <i>et al.</i>, 2023).
isoeleuterol (74)	• Atividade antiviral contra replicação do HIV [CI_{50} = 8,55-100,0 $\mu\text{g/mL}$] (Hara <i>et al.</i>, 1997).
hongconin (76), eleuterol A (77), eleuterol B (78), eleuterol C (79), karwinaftol A (80), di-hidroisoeleuterina (81), eleutinona B (59) e eleutinona C (60)	• Atividade citoprotetora em células endoteliais da veia umbilical humana (Chen <i>et al.</i>, 2018b).

eleuterinona (61)	Atividade antifúngica contra <i>C. sphaerospermum</i> [ativa com 100 µg] (Alves, Kloss e Zani, 2003).
eleuterinol A (82), B (83) e C (84) e eleuterinosídeo C (85)	Atividade antibacteriana contra <i>Bacillus subtilis</i> [CIM = 82 - 125,0; 83 - 62,5; 84 - 250,0; 85 - 250,0; µg/mL], contra <i>Staphylococcus aureus</i> [CIM = 82 - 15,0; 83 - 31,2; 84 - 125,0; 85 - 62,5 µg/mL] e contra <i>Escherichia coli</i> [CIM = 82 - 62,5; 83 - 62,5; 84 - 250,0; 85 - 31,2 µg/mL] (Sun <i>et al.</i>, 2024).
eleubosa A (86) eleubosa B (87)	Atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> [CIM = 86 - 25,0; 87 - 25,0 µg/mL], contra <i>E. coli</i> [CIM = 86 - 12,5; 87 - 12,5 µg/mL] e contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [CIM = 86 - 25,0; 87 - 25,0 µg/mL] (Jiang <i>et al.</i>, 2020).
eleucanainona A (62)	Atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> resistente à metilicina [CIM = 0,78 µg/mL] (Chen <i>et al.</i>, 2020).

Com base nas atividades biológicas de *E. bulbosa*, é possível destacar sua relevância para a comunidade científica. A continuidade dos estudos fitoquímicos é essencial para identificar novas substâncias bioativas, que podem levar ao desenvolvimento de novas terapias e para ampliar o conhecimento sobre a biodiversidade do bioma amazônico. Além disso, a pesquisa contribui para a quimiotaxonomia do gênero *Eleutherine*, aprimorando a compreensão das características químicas e taxonômicas da espécie. Assim, o estudo não só enriquece o conhecimento científico, mas também contribui para a busca e desenvolvimento de novos produtos naturais.

4. METODOLOGIA

4.1 Coleta do material

Os bulbos de *E. bulbosa* foram coletados em 05 de abril de 2023 na área experimental da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), nas coordenadas 3°06'07.1"S 59°58'33.9"W, cedidas pelo professor Dr. Ari de Freitas Higalco (Faculdade de Ciências Agrárias – FCA/UFAM).

O acesso ao patrimônio genético está regularizado por meio do cadastro A15125B na plataforma SISGEN do Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN) do Ministério do Meio Ambiente (MMA). Uma exsicata foi depositada no herbário do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas no Campus Manaus Zona Leste (EAFM-CMZL) EAFM, com o código de registro 19271.

4.2 Obtenção dos extratos dos bulbos de *E. bulbosa*

Inicialmente, o material vegetal foi lavado com água, reduzido a tamanhos menores com o auxílio de uma faca e submetido ao processo de secagem na sombra, embaixo de uma bancada do laboratório, em temperatura ambiente por 12 dias. Após a secagem, foi pesada 1,42 kg de massa do material seco e submetido a pulverização em um liquidificador (Osterizer®).

O material foi distribuído em 4 frascos de Erlenmeyer (1000 mL) e submetido ao processo de maceração estática (extração a frio) com dois solventes orgânicos, auxiliado pelo banho de ultrassom por um período de 15 minutos (Mylabor®) e mantidos por 72 horas sob proteção da luz.

Para a obtenção dos extratos, inicialmente utilizou-se 4L de solvente diclorometano (DCM) com três extrações sucessivas. Após a filtragem, o material foi concentrado sob pressão reduzida a aproximadamente 40 °C, utilizando um evaporador rotativo a vácuo (Fisatom®), obtendo-se 40,0 g de extrato DCM, codificado como EBD.

Ao material remanescente (torta) após a extração com DCM, foi adicionado etanol (EtOH) e repetiu-se o procedimento anteriormente descrito sob as mesmas condições. Foram obtidos 40,0 g de extrato EtOH codificado como EBE. O material

vegetal final (resíduo) foi descartado e os solventes utilizados recuperados. O esquema na Figura 20 resume o processo de obtenção dos extratos.

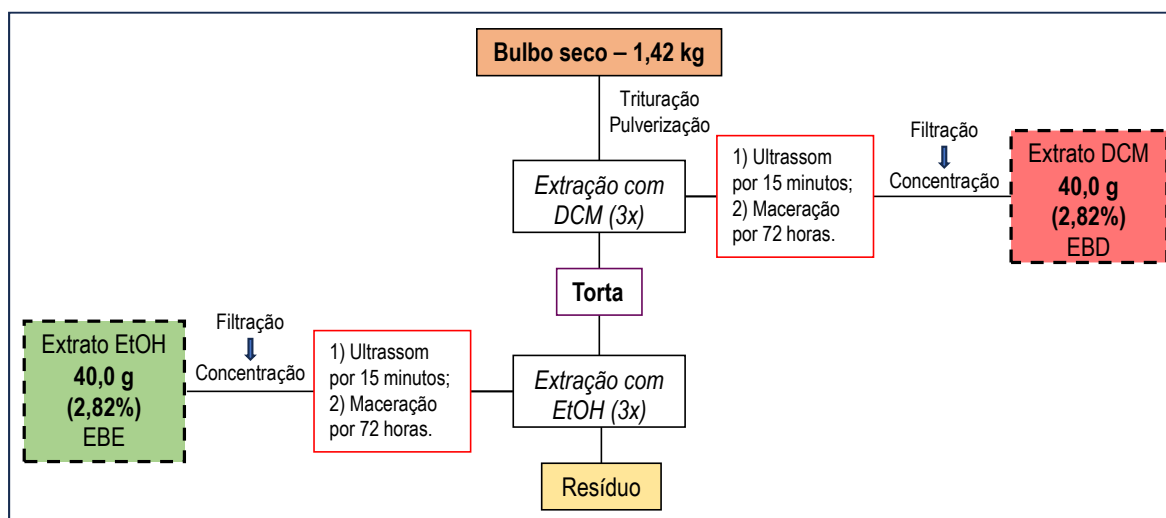


Figura 20. Esquema do procedimento para obtenção dos extratos dos bulbos de *Eleutherine bulbosa*.

O extrato EBD foi selecionado para fracionamento cromatográfico com base no seu perfil químico observado nas análises de Cromatografia em Camada Delgada (CCD). A escolha também foi fundamentada em relatos da literatura científica que destacam o uso de diclorometano como solvente eficaz para a extração de metabólitos dos bulbos.

4.3 Fracionamento cromatográfico do extrato EBD

Para o fracionamento, foi utilizada uma coluna cromatográfica aberta (CC; h x Ø de 40 x 3,5 cm), com sílica gel 60 de 70-230 *mesh* da marca Neon®, como fase estacionária. A eluição realizada com gradientes de sistemas hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol: Hex 100%, Hex/DCM (9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9), DCM 100%, DCM/AcOEt (95:5, 9:1, 85:15, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9), AcOEt 100%, AcOEt/MeOH (95:5, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, 3:7) e MeOH 100%, em fase normal. A relação de massa de amostra/sílica foi de 40 g para 800 g de sílica gel, em uma proporção 1 g de amostra para 20 g de sílica (1:20) (Matos, 1997). Para a preparação da pastilha, foram utilizados 80 g de sílica gel 60, em uma proporção 1 g de amostra para 2 g de sílica (1:2).

Foram obtidas 387 frações de volumes variados que, após secas, foram analisadas por CCD em cromatofolhas da marca Macherey-Nagel®, pré-fabricadas

de sílica gel 60 TLC, com indicador de fluorescência UV 254, com suporte em alumínio 20 x 20 cm e 0,2 mm de espessura. Os eluentes utilizados para as cromatoplas foram: frações 01-98 (Hex 7,5 / DCM 2,0 / AcOEt 0,5), frações 99-171 (Hex 6,5 / DCM 2,5 / AcOEt 1,0), frações 172-207 (Hex 4,5 / DCM 3,0 / AcOEt 2,5), frações 208-242 (Hex 4,0 / DCM 3,0 / AcOEt 3,0), frações 243-318 (Hex 3,5 / Dcm 3,0 / AcOEt 3,5), frações 319-355 (Hex 1,0 / DCM 5,0 / AcOEt 4,0), frações 356-375 (Hex 6,0 / AcOEt 2,5 / MeOH 1,5) e 376-387 (Hex 7,5 / AcOEt 2,0 / MeOH 1,0). Para as revelações das cromatoplas foi utilizado solução de anisaldeído sulfúrico sob aquecimento, solução de hidróxido de potássio, além de visualização com luz ultravioleta nos comprimentos de ondas 254 e 365 nm (Reich e Schibli, 2006). A aplicação das amostras nas cromatoplas foi realizada com o uso de tubos capilares de vidro. A reunião das frações em grupos foi baseada pela similaridade do perfil químico, resultando em 13 grupos, conforme é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Reunião das frações obtidas do primeiro fracionamento.

Grupos	Frações	Massa
I	01-45	17,0 mg
II	46-71	165,8 mg
III	72-81	88,1 mg
IV	82-98	206,7 mg
V	99-118	185,7 mg
VI	119-142	836,9 mg
VII	143-154	4,4 g
VIII	155-160	1,9 g
IX	161-205	9,9 g
X	206-249	1,7 g
XI	250-290	1,0 g
XII	291-354	2,3 g
XIII	355-387	1,7 g

Os 13 grupos foram analisados por CCD. Os eluentes utilizados para as cromatoplas foram: grupo I ao grupo IV (Hex 7,5 / DCM 2,0 / AcOEt 0,5), grupo V ao grupo VIII (Hex 6,5 / DCM 2,5 / AcOEt 1,0), grupo IX e grupo X (Hex 4,0 / DCM 3,0 / AcOEt 3,0) e grupo XI ao grupo XIII (Hex 3,5 / DCM 3,0 / AcOEt 3,5). Na

análise por CCD, o grupo VIII foi selecionado devido ao seu perfil químico para um segundo fracionamento, visando a melhor separação dos componentes em mistura. Posteriormente, foi observada uma similaridade entre os perfis químicos do grupo VII e VIII. Dessa forma, 50,0 mg do grupo VII foram tirados, solubilizados em acetonitrila, e o precipitado resultante foi analisado por cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP). A análise do grupo VII foi conduzida após a obtenção dos dados do terceiro fracionamento.

4.3.1 Análise do grupo VII

Para a purificação do grupo VII (50,0 mg), a amostra foi solubilizada com acetonitrila, sendo realizadas duas lavagens que resultaram na separação do precipitado e dos líquidos sobrenadantes (Figura 21). O precipitado e os sobrenadantes foram analisados por CCD, utilizando o sistema de eluente Hex 6,0 / CHCl_3 2,5 / AcOEt 1,5. Para a revelação da cromatoplaça, foi empregada uma solução de hidróxido de potássio e luz ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm) (Reich e Schibli, 2006).

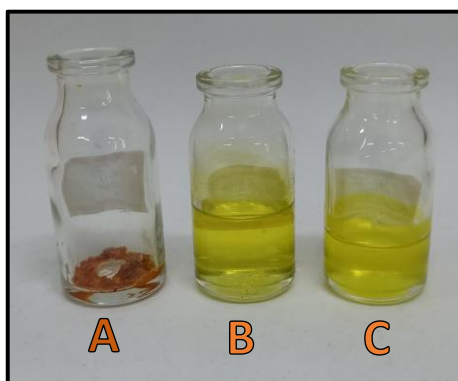


Figura 21. A) precipitado, B e C líquidos sobrenadantes. **Fonte:** Arquivo pessoal (2024).

O precipitado, com massa de 36,3 mg, foi analisado por cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP), desenvolvida em uma cromatoplaça de vidro de tamanho 20 x 20 cm com espessura de 1 mm. A cromatoplaça foi preparada usando 60 mL de água destilada com 22 g de sílica gel 60 da Macherey-Nagel®. Após evaporação da água à temperatura ambiente por 3 dias, a placa foi ativada em estufa a 150°C por 60-120 minutos. Em seguida, foram feitas marcações na placa: 2 cm da borda inferior, 1 cm da borda superior e 0,5 cm nas laterais. Cuidadosamente, a amostra contendo 36,3 mg foi aplicada na placa e eluída.

A eluição da amostra para CCDP foi efetuada em uma cuba de vidro (25 x 25 cm), respectivamente, utilizando os solventes (fase móvel): hexano, clorofórmio e acetato de etila em proporções adotadas (65:25:10 mL, v/v) conforme o comportamento das substâncias presentes na amostra. Após a eluição da placa, a mesma foi removida da cuba e deixada secar a temperatura ambiente, para posterior visualização.

A visualização das faixas de CCDP foi efetuada com auxílio do equipamento câmara escura equipado com lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm) (Figura 22). O processo de eluição, secagem da placa e visualização, foi repetido 2 vezes. Posteriormente, foram separadas três faixas por CCDP, codificadas de F_1 a F_5 (Figura 22), retiradas da placa de sílica e solubilizadas com 10 mL de clorofórmio, filtradas com sistema de filtração à vácuo e posteriormente rotaevaporadas e transferidas para frascos de penicilina.

As amostras foram analisadas por CCD, com o sistema de eluente utilizado para a cromatoplaça de Hex 6,0 / CHCl_3 2,5 / AcOEt 1,5 com a cromatoplaça eluída uma vez. Para a revelação da cromatoplaça foi utilizada solução de hidróxido de potássio e luz ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm) (Reich e Schibli, 2006). Entre as amostras na cromatoplaça, a amostra F_2 contendo 5,1 mg e a amostra F_3 contendo 9,4 mg foram selecionadas com base no seu perfil químico, codificadas de **IG-3** e **IG-4**, respectivamente, foram analisadas por espectrometria de massas (EM) e ressonância magnética nuclear (RMN), com o objetivo de averiguar a pureza e a estrutura da substância.

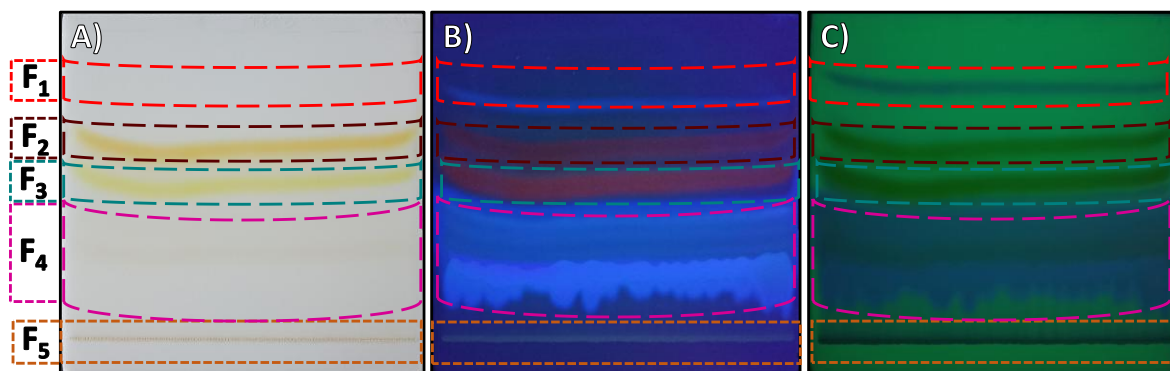


Figura 22. Análise em CCDP. Reveladores: A) Visível, B) UV-365 nm, C) UV-254 nm. **Fonte:** Arquivo pessoal (2024).

4.3.2 Fracionamento cromatográfico do grupo VIII

Para este fracionamento, utilizou-se uma coluna cromatográfica aberta (CC; h x Φ de 40 cm x 3,5 cm), com sílica gel como fase estacionária. A eluição foi realizada com gradientes de sistemas: Hex 100%, Hex/DCM (9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9), DCM 100%, DCM/AcOEt (95:5, 9:1, 85:15, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9), AcOEt 100%, AcOEt/MeOH (95:5, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1) e MeOH 100%, em fase normal. A massa de amostra utilizada foi de 1,9 g para 95 g de sílica gel, em uma proporção 1 g de amostra para 50 g de sílica (1:50) (Matos, 1997). Para a preparação da pastilha, foram utilizados 3,8 g de sílica gel, em uma proporção 1 g de amostra para 2 g de sílica (1:2).

Foram obtidas 205 frações de volumes variados que, após secas, foram analisadas por CCD. Os eluentes utilizados para as cromatoplasas foram: frações 01-89 (Hex 7,5 / DCM 2,0 / AcOEt 0,5), frações 90-116 (Hex 6,5 / DCM 2,5 / AcOEt 1,0), frações 117-144 (Hex 4,5 / DCM 3,0 / AcOEt 2,5), frações 145-170 (Hex 4,0 / DCM 3,0 / AcOEt 3,0) e frações 171-205 (Hex 6,5 / AcOEt 2,5 / MeOH 1,0). As frações semelhantes entre si foram reunidas em 10 grupos, conforme é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Reunião das frações obtidas do segundo fracionamento.

Grupos	Frações	Massa
I	01-45	6,4 mg
II	46-71	10,4 mg
III	72-81	0,6 mg
IV	82-98	12,8 mg
V	99-118	328,9 mg
VI	119-142	877,0 mg
VII	143-154	183, 6 mg
VIII	155-160	146,5 mg
IX	161-205	145,8 mg
X	206-249	198,4 mg

Os 10 grupos foram analisados por CCD utilizando o seguinte eluente: grupo I ao grupo X (Hex 6,5 / DCM 2,5 / AcOEt 1,0. Por meio da análise de CCD, o grupo IV foi selecionado para a análise em cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP) devido ao seu perfil químico. O grupo V foi selecionado, pois apresentou

um sólido amarelo-alaranjado que foi solubilizado com acetonitrila e o sobrenadante foi retirado. Da mesma forma, o grupo VI foi selecionado para um terceiro fracionamento. Ambos procedimentos visaram o isolamento de substâncias.

4.3.2.1 Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (CCDP) do grupo IV

O fracionamento por cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP) foi desenvolvida em uma cromatoplaça de vidro de tamanho 20 x 20 cm com espessura de 1 mm. A cromatoplaça foi preparada usando 60 mL de água destilada com 22 g de sílica gel 60 da Macherey-Nagel®. Após evaporação da água à temperatura ambiente por 3 dias, a placa foi ativada em estufa a 150°C por 60-120 minutos. Em seguida, foram feitas marcações na placa: 2 cm da borda inferior, 1 cm da borda superior e 0,5 cm nas laterais. Cuidadosamente, a amostra contendo 12,8 mg foi aplicada na placa e eluída.

A eluição da amostra para CCDP foi efetuada em uma cuba de vidro (25 x 25 cm), respectivamente, utilizando os solventes (fase móvel): hexano, diclorometano e acetato de etila em proporções adotadas (75:20:5 mL, v/v) conforme o comportamento das substâncias presentes na amostra. Após a eluição da placa, a mesma foi removida da cuba e deixada secar a temperatura ambiente, para posterior visualização.

A visualização das faixas de CCDP foi efetuada com auxílio do equipamento câmara escura equipado com lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm) (Figura 23). O processo de eluição, secagem da placa e visualização, foi repetido 3 vezes. Posteriormente, foram separadas três faixas por CCDP, codificadas de F₁ a F₃ (Figura 23), retiradas da placa de sílica e solubilizadas com 10 mL de diclorometano, filtradas com sistema de filtração à vácuo e posteriormente rotaevaporadas e transferidas para frascos de penicilina.

As amostras foram analisadas por CCD, com o sistema de eluente utilizado para a cromatoplaça de Hex 7,5 / DCM 2,0 / AcOEt 0,5 com a cromatoplaça eluída 4 vezes. Para a revelação da cromatoplaça foi utilizada solução de hidróxido de potássio e luz ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm) (Reich e Schibli, 2006). Entre as amostras na cromatoplaça, a amostra F₂ contendo 4,2 mg foi selecionada com base no seu perfil químico, codificada como **IG-1** e foi analisada por espectrometria de

massas (EM) e ressonância magnética nuclear (RMN), com o objetivo de averiguar a pureza e a estrutura da substância.

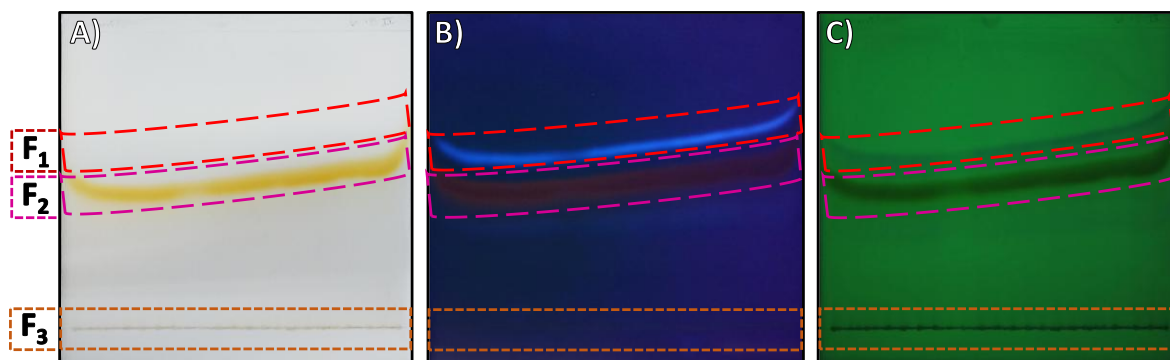


Figura 23. Análise em CCDP. Reveladores: A) Visível, B) UV-365 nm, C) UV-254 nm. **Fonte:** Arquivo pessoal (2023).

4.3.2.2 Purificação por precipitação do grupo V

Para a purificação do grupo V (328,9 mg), a amostra foi solubilizada com acetonitrila, sendo realizadas duas lavagens que resultaram na separação do precipitado e dos líquidos sobrenadantes (Figura 24). O precipitado e os sobrenadantes foram analisados por CCD, utilizando o sistema de eluente Hex 6,0 / DCM 2,5 / AcOEt 1,5. Para a revelação da cromatoplaça, foi empregada uma solução de hidróxido de potássio e luz ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm) (Reich e Schibli, 2006).

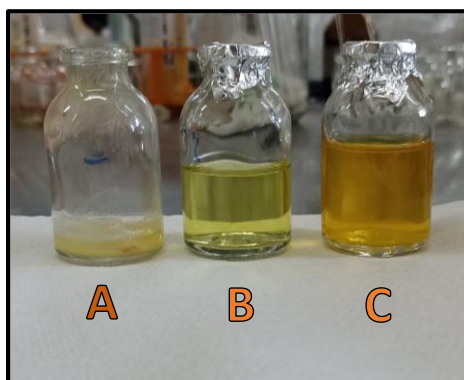


Figura 24. A) precipitado, B e C líquidos sobrenadantes. **Fonte:** Arquivo pessoal (2023).

O precipitado, com massa de 136,3 mg, foi codificado como **IG-2**, e foi analisado por espectrometria de massas (EM) e ressonância magnética nuclear (RMN), com o objetivo de averiguar a pureza e a estrutura da substância.

4.3.2.3 Fracionamento cromatográfico do grupo VI

Para este fracionamento, utilizou-se uma coluna cromatográfica aberta (CC; h x Φ de 40 cm x 3,5 cm), com sílica gel como fase estacionária. A eluição foi realizada com gradientes de sistemas: Hex 100%, Hex/CHCl₃ (8:2, 7:3, 1:1, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9), CHCl₃ 100%, CHCl₃/AcOEt (95:5, 9:1, 85:15, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9), AcOEt 100%, AcOEt/MeOH (9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, 3:7) e MeOH 100%, em fase normal. A massa de amostra utilizada foi de 877,0 mg para 78,9 g de sílica gel, em uma proporção 1 g de amostra para 90 g de sílica (1:90) (Matos, 1997). Para a preparação da pastilha, foram utilizados 1,7 g de sílica gel, em uma proporção 1 g de amostra para 2 g de sílica (1:2).

Foram obtidas 195 frações de volumes variados que, após secas, foram analisadas por CCD. Os eluentes utilizados para as cromatoplasas foram: frações 01-50 (Hex 7,5 / CHCl₃ 2,0 / AcOEt 0,5), frações 51-69 (Hex 6,5 / CHCl₃ 2,5 / AcOEt 1,0), frações 70-76 (Hex 6,0 / CHCl₃ 2,5 / AcOEt 1,5), frações 77-85 (Hex 5,0 / CHCl₃ 3,0 / AcOEt 2,0) e frações 86-195 (Hex 1,0 / CHCl₃ 5,0 / AcOEt 3,0 / Ác. Acético 1,0). As frações semelhantes entre si foram reunidas em 16 grupos, conforme é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Reunião das frações obtidas do terceiro fracionamento.

Grupos	Frações	Massa
I	01-21	11,4 mg
II	22-57	11,2 mg
III	58-65	4,8 mg
IV	66-67	2,8 mg
V	68	25,4 mg
VI	69	74,0 g
VII	70-71	250,1 mg
VIII	72-76	356,3 mg
IX	77-82	121,8 mg
X	83-105	21,3 mg
XI	108-128	27,4 mg
XII	129-167	22,8 mg
XIII	168-171	13,4 mg
XIV	172-185	24,7 mg
XV	186-189	4,1 mg

XVI	190-195	2,9 mg
-----	---------	--------

Após a análise por CCD dos 16 grupos, observou-se que os grupos VII, VIII e IX apresentaram semelhanças entre si dos perfis químicos. Dessa forma, esses grupos foram selecionados e reunidos para um quarto fracionamento. No entanto, antes da reunião, 10,0 mg do grupo VII foram tirados, solubilizados com hexano e essa análise foi conduzida após a obtenção dos dados do quarto fracionamento.

4.3.1.3.1 Purificação por precipitação do grupo VII

Para a purificação do grupo VII (10,0 mg), a amostra foi solubilizada com hexano, sendo realizadas duas lavagens que resultaram na separação do precipitado (Figura 25) e dos líquidos sobrenadantes. O precipitado e os sobrenadantes foram analisados por CCD, utilizando o sistema de eluente Hex 6,0 / CHCl₃ 2,5 / AcOEt 1,5. Para a revelação da cromatoplaça, foi empregada uma solução de hidróxido de potássio e luz ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm) (Reich e Schibli, 2006).

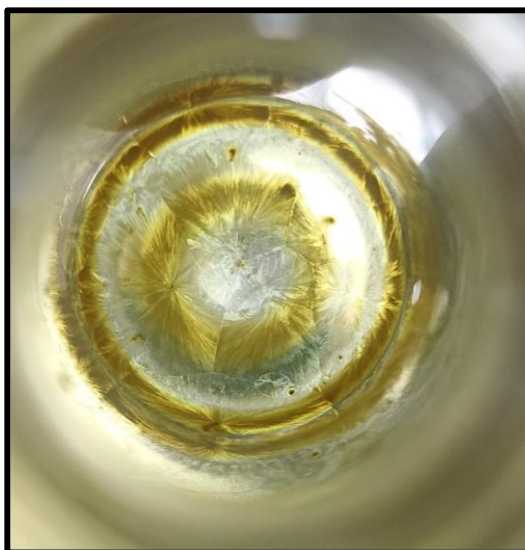


Figura 25. Precipitado após lavagem com hexano. **Fonte:** Arquivo pessoal (2024).

O precipitado, com massa de 6,5 mg, foi codificado como **IG-6**, e foi analisado por espectrometria de massas (EM) e ressonância magnética nuclear (RMN), com o objetivo de averiguar a pureza e a estrutura da substância.

4.3.1.3.2 Fracionamento cromatográfico do grupo VII-VIII-IX

Para este fracionamento, utilizou-se uma coluna cromatográfica aberta (CC; h x Φ de 40 cm x 3,5 cm), com sílica gel como fase estacionária. A eluição foi realizada com gradientes de sistemas: Hex 100%, Hex/ CHCl_3 (9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9), CHCl_3 100%, CHCl_3 /AcOEt (9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9), AcOEt 100%, AcOEt/MeOH (9:1, 8:2, 7:3, 1:1, 2:8) e MeOH 100%, em fase normal. A massa de amostra utilizada foi de 715,2 mg para 28,6 g de sílica gel, em uma proporção 1 g de amostra para 40 g de sílica (1:40) (Matos, 1997). Para a preparação da pastilha, foram utilizados 1,4 g de sílica gel, em uma proporção 1 g de amostra para 2 g de sílica (1:2).

Foram obtidas 108 frações de volumes variados que, após secas, foram analisadas por CCD. Os eluentes utilizados para as cromatoplasas foram: frações 01-47 (Hex 6,0 / CHCl_3 2,5 / AcOEt 0,5), frações 48-81 (Hex 5,0 / CHCl_3 3,0 / AcOEt 2,0), frações 82-92 (Hex 3,0 / CHCl_3 3,0 / AcOEt 4,0), frações 93-102 (Hex 6,5 / AcOEt 2,5 / MeOH 1,0) e frações 103-108 (Hex 6,0 / CHCl_3 2,5 / MeOH 1,5). As frações semelhantes entre si foram reunidas em 15 grupos, conforme é apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Reunião das frações obtidas do quarto fracionamento.

Grupos	Frações	Massa
I	01-20	8,4 mg
II	21	17,4 mg
III	22	29,6 mg
IV	23-24	71,6 mg
V	25-43	324,9 mg
VI	44-47	7,7 mg
VII	48-51	3,7 mg
VIII	52	4,1 mg
IX	53-59	3,7 mg
X	60	2,5 mg
XI	61-66	13,4 mg
XII	67-75	14,0 mg
XIII	76-92	12,6 mg
XIV	93-107	29,3 mg
XV	108	2,7 mg

Após a análise por CCD dos 15 grupos, observou-se que os grupos VII, VIII, IX, X e XI apresentaram semelhanças entre si dos perfis químicos. Dessa forma, esses grupos foram selecionados e reunidos para as análises em cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP), visando o isolamento de substâncias.

4.3.1.3.2.1 Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (CCDP) do grupo VII-VIII-IX-X-XI

O fracionamento por cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP) foi desenvolvida em uma cromatoplaça de vidro de tamanho 20 x 20 cm com espessura de 1 mm. A cromatoplaça foi preparada usando 60 mL de água destilada com 22 g de sílica gel 60 da Macherey-Nagel®. Após evaporação da água à temperatura ambiente por 3 dias, a placa foi ativada em estufa a 150°C por 60-120 minutos. Em seguida, foram feitas marcações na placa: 2 cm da borda inferior, 1 cm da borda superior e 0,5 cm nas laterais. Cuidadosamente, a amostra contendo 27,4 mg foi aplicada na placa e eluída.

A eluição da amostra para CCDP foi efetuada em uma cuba de vidro (25 x 25 cm), respectivamente, utilizando os solventes (fase móvel): hexano, clorofórmio e acetato de etila em proporções adotadas (50:30:20 mL, v/v) conforme o comportamento das substâncias presentes na amostra. Após a eluição da placa, a mesma foi removida da cuba e deixada secar a temperatura ambiente, para posterior visualização.

A visualização das faixas de CCDP foi efetuada com auxílio do equipamento câmara escura equipado com lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm) (Figura 26). O processo de eluição, secagem da placa e visualização, foi repetido 5 vezes. Posteriormente, foram separadas duas faixas por CCDP, codificadas de F₁ e F₂ (Figura 26), retiradas da placa de sílica e solubilizadas com 10 mL de clorofórmio, filtradas com sistema de filtração à vácuo e posteriormente rotaevaporadas e transferidas para frascos de penicilina.

As amostras foram analisadas por CCD, com o sistema de eluente utilizado para a cromatoplaça de Hex 5,0 / CHCl₃ 3,0 / AcOEt 3,0 com a cromatoplaça eluída 3 vezes. Para a revelação da cromatoplaça foi utilizada solução de hidróxido de potássio e luz ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm) (Reich e Schibli, 2006). Entre as

amostras na cromatoplaca, a amostra F₁ contendo 5,6 mg foi selecionada com base no seu perfil químico, codificada como **IG-5** e foi analisada por espectrometria de massas (EM) e ressonância magnética nuclear (RMN), com o objetivo de averiguar a pureza e a estrutura da substância.

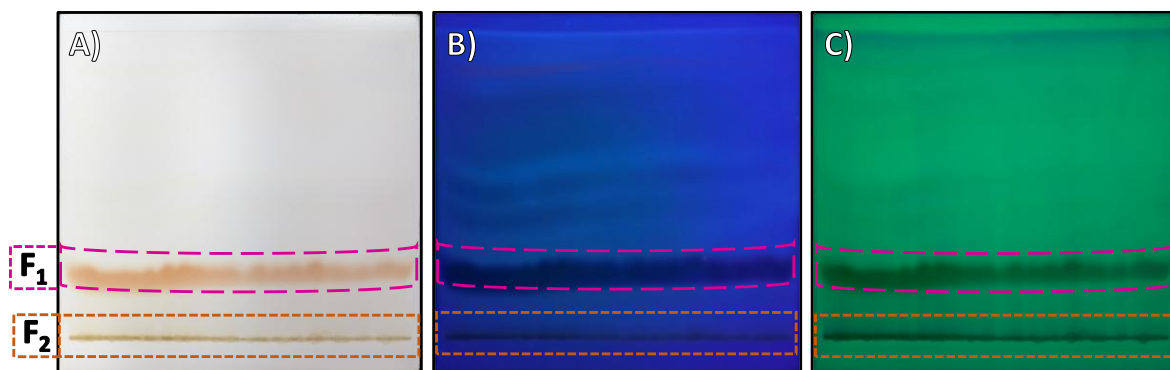


Figura 26. Análise em CCDP. Reveladores: A) Visível, B) UV-365 nm, C) UV-254 nm. **Fonte:** Arquivo pessoal (2024).

4.4 Análise por Espectrometria de Massas (EM)

Para análise por MS as amostras **IG-1**, **IG-3**, **IG-4** e **IG-5** foram solubilizadas em metanol HPLC, gerando solução estoque de 1000 ppm. Alíquota (10 µL) dessa solução foi transferida para um vial contendo 1 mL de MeOH. Em seguida, 5 µL da solução diluída foi analisada por inserção direta no espectrômetro de massas do tipo íon trap, modelo LCQ Fleet (Thermo Scientific®), equipado com fonte APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization) operando nos modos positivo e negativo. Os parâmetros analíticos utilizados foram os seguintes: corrente de carga: 5 µA; temperatura do vaporizador: 320 °C; temperatura do capilar: 220 °C; *sheath* gas: 30 psi; gas auxiliar: 10 arb, faixa de massa, *m/z* 100-1000. Os espectros de MS/MS foram adquiridos utilizando hélio como gás de colisão e energia variando entre 20-30%.

A análise das amostras **IG-2** e **IG-6** foram realizadas em um equipamento GC-MS (Gas Chromatography-Mass Spectrometry) modelo TRACE GC ULTRA/ISQ (Thermo Scientific®) usando detector seletivo e coluna capilar DB-WAX (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm) (Agilent Technologies). Hélio foi utilizado como gás de arraste com fluxo de 1,0 mL.min⁻¹. A solução de injeção foi preparada dissolvendo-se aproximadamente 1 mg da amostra em 1 mL de acetato de etila grau HPLC, sendo injetado 1 µL de solução em modo Split, na razão 1:30. Programação de

temperatura do forno foi a seguinte: temperatura inicial de 180 °C, com gradiente de 4 °C/min até 230 °C. Em seguida, 230 °C por 4 min. Temperatura do injetor, linha de transferência e fonte de 250, 250 e 220 °C, respectivamente.

Os espectros foram processados no programa Xcalibur 2.0.7 para observação dos perfis das substâncias e das fragmentações dos íons. As análises das duas substâncias isoladas foram realizadas no Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas (LABCEM) na Central Analítica-UFAM.

4.5 Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A análise das substâncias isoladas **IG-1**, **IG-3**, **IG-4**, **IG-5** e **IG-6** foram realizadas no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (NMRLAB) na Central Analítica, Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Os espectros de ressonância magnética nuclear uni e bidimensionais (RMN 1D/2D) das substâncias isoladas foram registradas pelo aparelho Bruker Avance III HD, operando a 11,75 teslas (500 MHz para RMN de ^1H e 125 MHz para RMN de ^{13}C). As amostras foram solubilizadas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e foi utilizado como referência interna tetrametilsilano (TMS).

A análise da substância isolada **IG-2** foi realizada no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises (LCMA), Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPgPNSB), Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Os espectros de ressonância magnética nuclear uni e bidimensionais (RMN 1D/2D) da substância isolada foi registrada pelo aparelho Bruker Avance NEO, operando a 11,75 teslas (500 MHz para RMN de ^1H e 125 MHz para RMN de ^{13}C), sendo solubilizada em clorofórmio deuterado (CDCl_3), assim os deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C foram referenciados ao solvente, nos sinais para CDCl_3 em δ_{H} 7,24 e δ_{C} 77,00.

Todos os espectros uni e bidimensionais foram processados pelo software Mestre Nova versão 14.2.0. Além disso, todas as estruturas foram desenhadas no software ChemDraw versão 22.0.0.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Será apresentado o processo de elucidação estrutural das substâncias isoladas neste estudo, as quais consistem em duas antraquinonas, um derivado do naftaleno e duas naftoquinonas, sendo uma destas reportada pela primeira vez.

5.1 Antraquinonas

5.1.1 Elucidação estrutural da substância **IG-1** e **IG-3**

A comparação dos dados de fator de retenção (R_f), espectros de RMN e espectrometria de massas das substâncias **IG-1** e **IG-3** confirmou que ambas correspondem à mesma substância. Esta se apresentou como um sólido amorfo de coloração vermelha, com massa total de 9,3 mg. A revelação com solução de hidróxido de potássio evidenciou a forte presença de quinonas, representadas por manchas de cor vermelha e violeta (Reich e Schibli, 2006).

Os dados do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figura 27) constituem-se em oito sinais de hidrogênios principais referentes à substância, sendo os sinais: δ_{H} 2,64 (s), δ_{H} 3,99 (s), δ_{H} 4,10 (s), três sinais típicos de hidrogênios aromáticos *orto/meta*-acoplados em δ_{H} 7,34 (dd, $J = 8,4$ e $1,2$ Hz), δ_{H} 7,66 (dd, $J = 8,4$ e $7,5$ Hz), δ_{H} 7,83 (dd, $J = 7,5$ e $1,2$ Hz), e os sinais δ_{H} 12,91 (s), δ_{H} 13,71 (s).

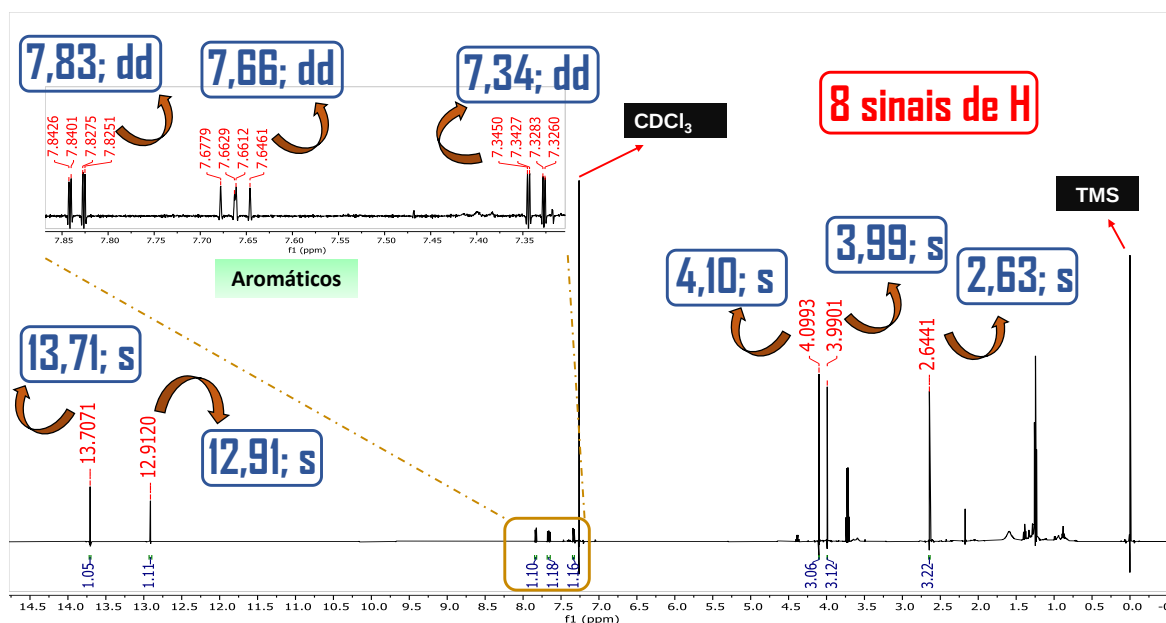


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **IG-1/IG-3**.

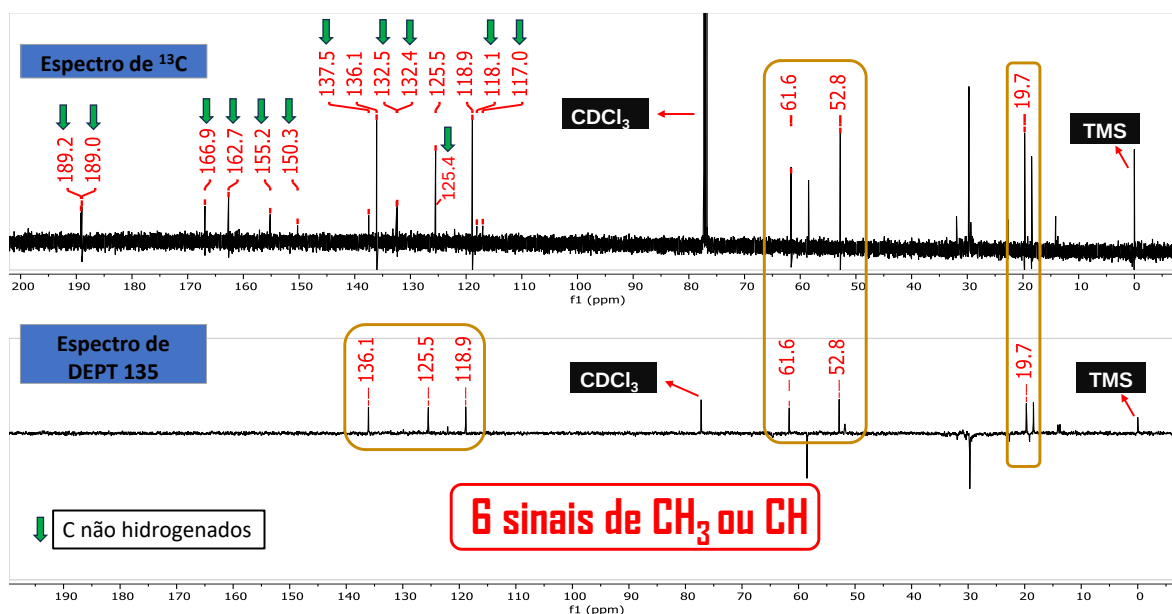
18 sinais de C

CDCl₃

TMS

Chemical shift (ppm): 189.2, 189.0, 166.9, 162.7, 155.2, 150.3, 137.5, 136.1, 132.5, 132.4, 125.5, 125.4, 118.9, 118.1, 117.0, 61.6, 52.8, 19.7.

Por meio da comparação dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135, foram identificados seis sinais de carbonos hidrogenados, sendo metílicos (CH_3) ou metínicos (CH) e doze sinais de carbonos não hidrogenados (C) (Figura 29).



Pela análise do mapa de correlação HSQC, foi possível identificar as correlações entre os hidrogênios e carbonos diretamente ligados (Figura 30), assim

confirmando o padrão de hidrogenação relativo em cada carbono. Desta forma, foram identificados três sinais de carbonos metílicos, um sinal de metila (δ_c 19,7) e dois sinais de metoxilas (δ_c 52,8 e 61,6), três sinais metínicos de carbonos aromáticos (δ_c 118,9, 125,5 e 136,1). Além disso, a presença de doze carbonos não hidrogenados, incluindo três sinais característicos de carbonilas (δ_c 166,8, 189,0 e 189,2), sendo que os dois últimos valores de deslocamento químico, quando comparados com os dados da literatura, sugerem a presença de um anel do tipo antraquinona (Silva, 2017).

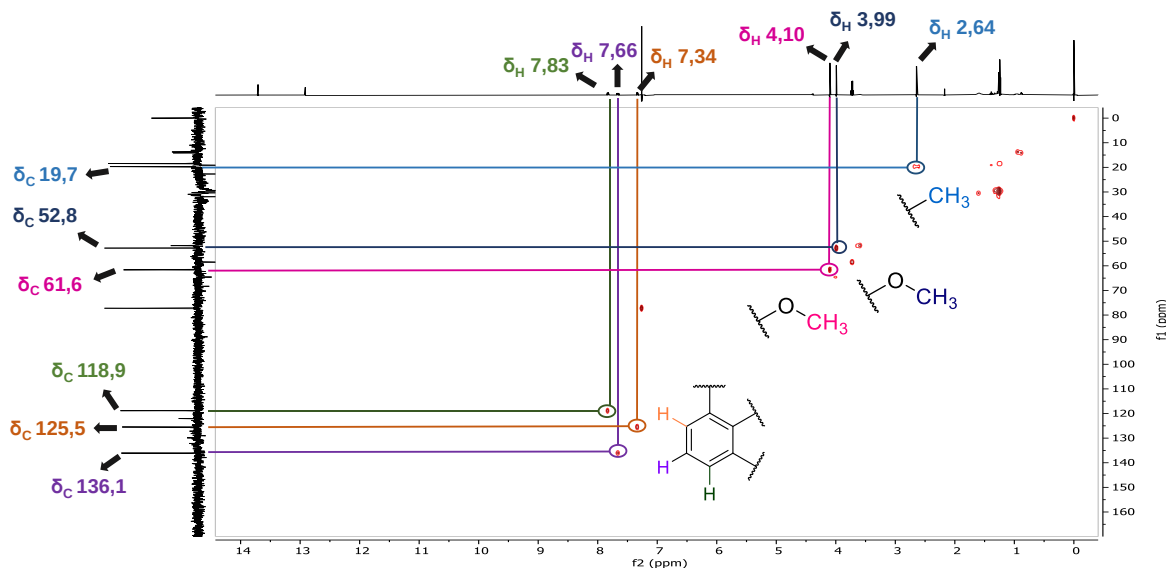


Figura 30. Mapa de correlação HSQC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) de **IG-1/IG-3**.

A partir do mapa de correlação COSY, foi possível estabelecer os acoplamentos entre os hidrogênios aromáticos próximos do tipo *orto/meta*-acoplados, sendo os sinais em δ_H 7,34 (dd, J = 8,4 e 1,2 Hz), δ_H 7,66 (dd, J = 8,4 e 7,5 Hz) e δ_H 7,83 (dd, J = 7,5 e 1,2 Hz) (Figura 31), principalmente com as constantes de acoplamentos (J), que serão discutidas mais adiante. Da mesma forma, por meio do mapa de correlação HMBC, foram identificadas as correlações entre os hidrogênios e carbonos que estão conectados a três ligações (J^3), além disso, essas correlações principais referentes à substância, foram agrupadas de A-E (Figura 32), para serem detalhadas posteriormente.

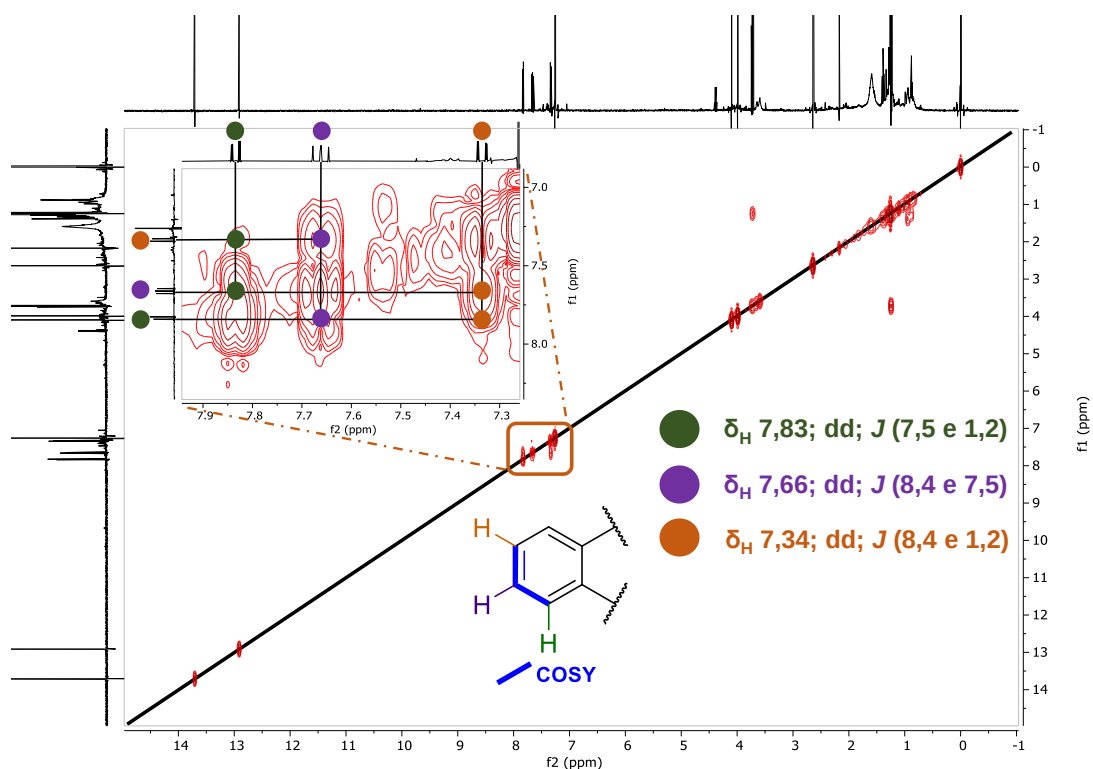


Figura 31. Mapa de correlação COSY ^1H - ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ampliação dos sinais aromáticos de **IG-1/IG-3**.

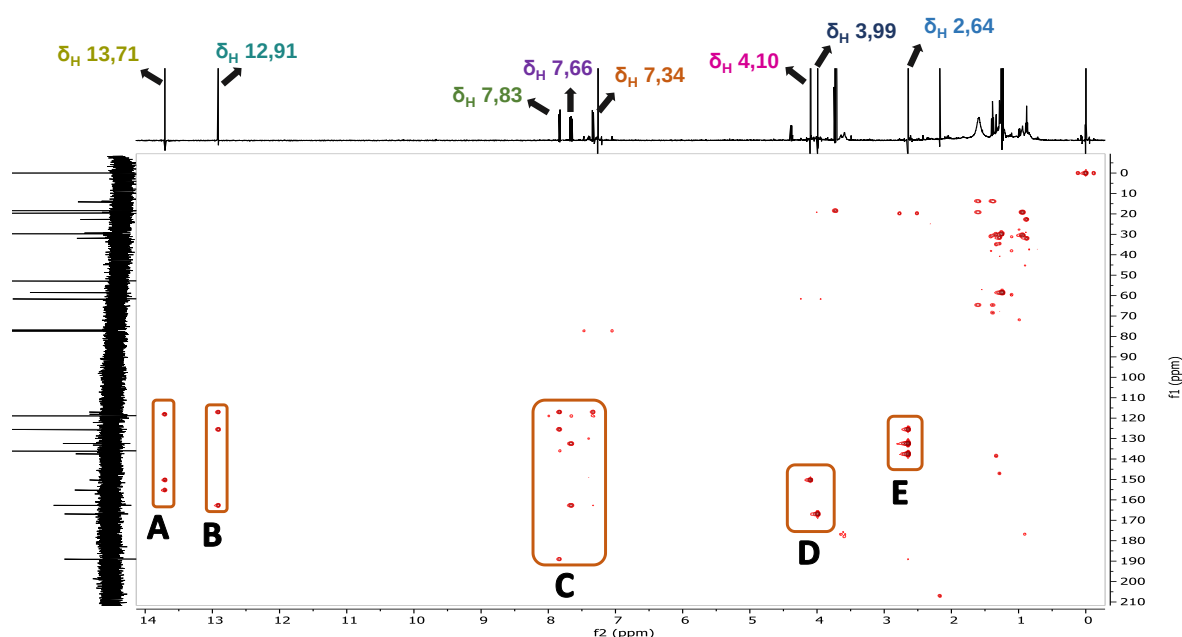


Figura 32. Mapa de correlação HMBC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) e os grupos de A-E de **IG-1/IG-3**.

Os dados espectroscópicos apresentados indicam que a substância **IG-1/IG-3** possui um esqueleto carbônico do tipo antraquinona (Figura 33), conforme

evidenciado por seus sinais característicos (Komura *et al.*, 1983). Assim, o esqueleto da antraquinona foi dividido em duas partes (I e II) (Figura 33), para uma interpretação detalhada dos sinais da estrutura e das posições correspondentes.

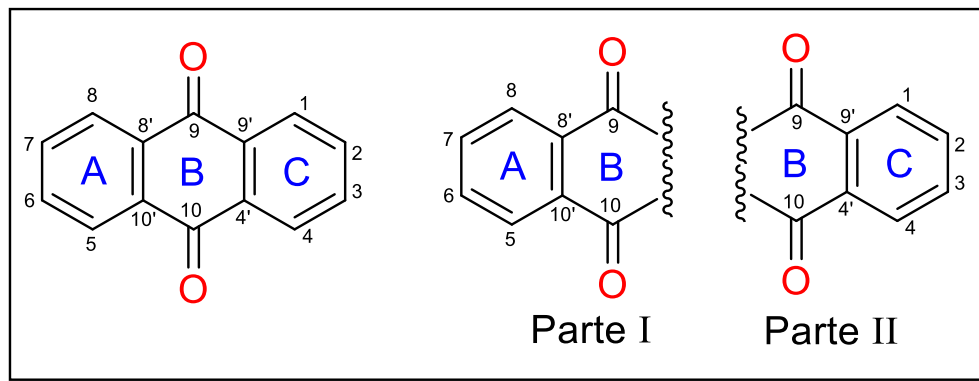
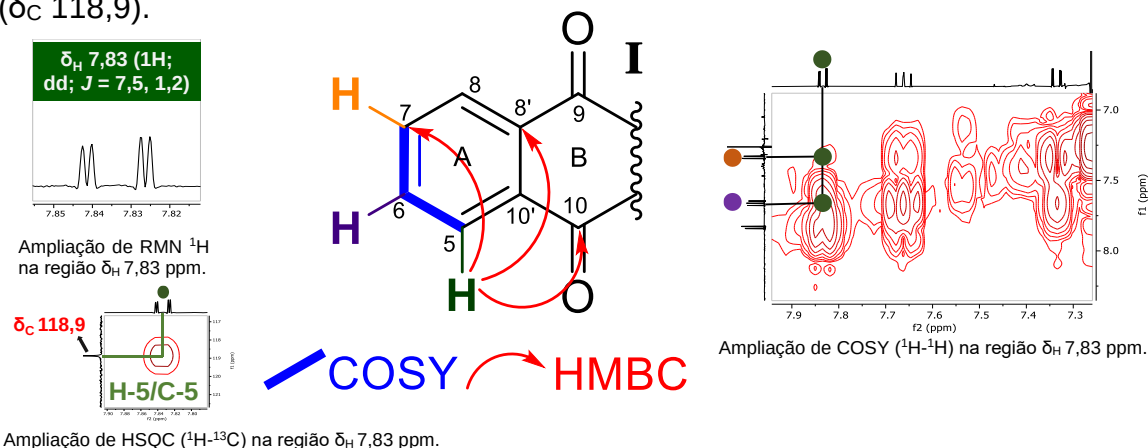


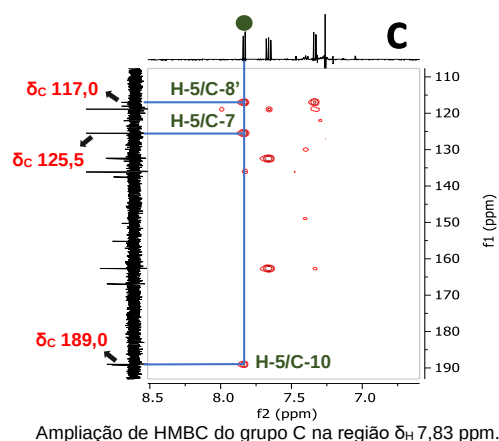
Figura 33. Esqueleto de antraquinona a esquerda e divisão da estrutura a direita.

Na estrutura da parte I, para a semi-estrutura I (Figura 34) a análise do espectro de RMN ^1H revela que o sinal de hidrogênio δ_{H} 7,83 apresenta-se como um duplo duplete (dd) com $J = 7,5$ Hz (*orto*) e $1,2$ Hz (*meta*), sugerindo que este hidrogênio está ligado ao C-5 ou C-8. A partir das correlações observadas nos mapas de COSY e HMBC (grupo C), este sinal foi atribuído ao hidrogênio aromático do anel A, na posição H-5, próximo a um grupo carbonila (C-10). No mapa COSY, H-5 acopla com H-6 (δ_{H} 7,66; dd; $J = 7,5$ Hz) na posição *orto* e com H-7 (δ_{H} 7,34; dd; $J = 1,2$ Hz) na posição *meta*. No HMBC (grupo C), H-5 apresenta três correlações a longa distância (J^3): C-8' (δ_{C} 117,0), pertencente à junção dos anéis A e B, C-7 (δ_{C} 125,5) do anel A, e com C-10 (δ_{C} 189,0), que corresponde à carbonila do anel B. No mapa HSQC, H-5 correlaciona-se com seu respectivo carbonô, C-5 (δ_{C} 118,9).



Ampliação de HSQC (^1H - ^{13}C) na região δ_{H} 7,83 ppm.

Figura 34. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura I – Parte I.



Continuação da Figura 33.

Na semi-estrutura **II** (Figura 35), para o sinal de H-6 (δ_H 7,66; dd; $J = 8,4$ e $7,5$ Hz), também atribuído a um hidrogênio aromático do anel A, no COSY, acopla com H-5 (δ_H 7,83; dd; $J = 7,5$ Hz) e com H-7 (δ_H 7,34; dd; $J = 8,4$ Hz), ambos na posição *orto*. No HMBC (grupo C), H-6 apresenta uma correlação J^2 com C-5 (δ_C 118,9) e duas correlações J^3 : C-10' (δ_C 132,5), na junção dos anéis A e B, e com C-8 (δ_C 162,7) do anel A. No HSQC, H-6 correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-6 (δ_C 136,1).

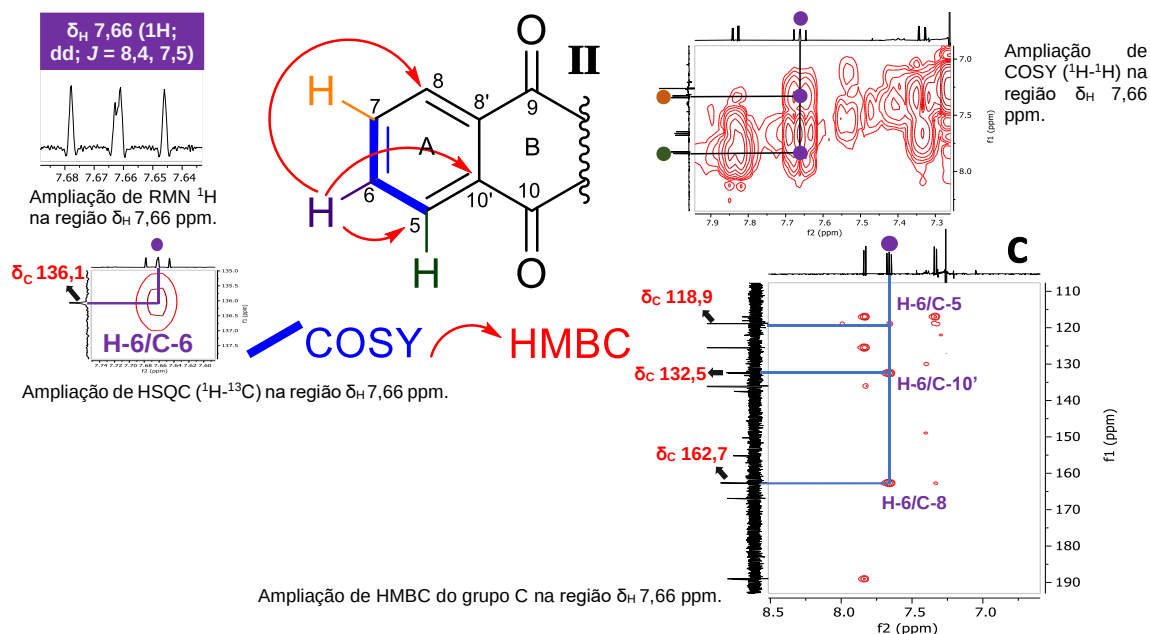


Figura 35. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura **II** – Parte I.

Para a semi-estrutura **III** (Figura 36), o sinal de H-7 (δ_H 7,34; dd; $J = 8,4$ e $1,2$ Hz), outro hidrogênio aromático do anel A, no COSY, acopla com H-5 (δ_H 7,83; dd; $J = 1,2$ Hz) na posição *meta* e com H-6 (δ_H 7,66; dd; $J = 8,4$ Hz) na posição *orto*.

No HMBC (grupo C), H-7 apresenta duas correlações a J^3 : C-8' (δ_c 117,0), e com C-5 (δ_c 118,9) do anel A. No HSQC, H-7 correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-7 (δ_c 125,5).

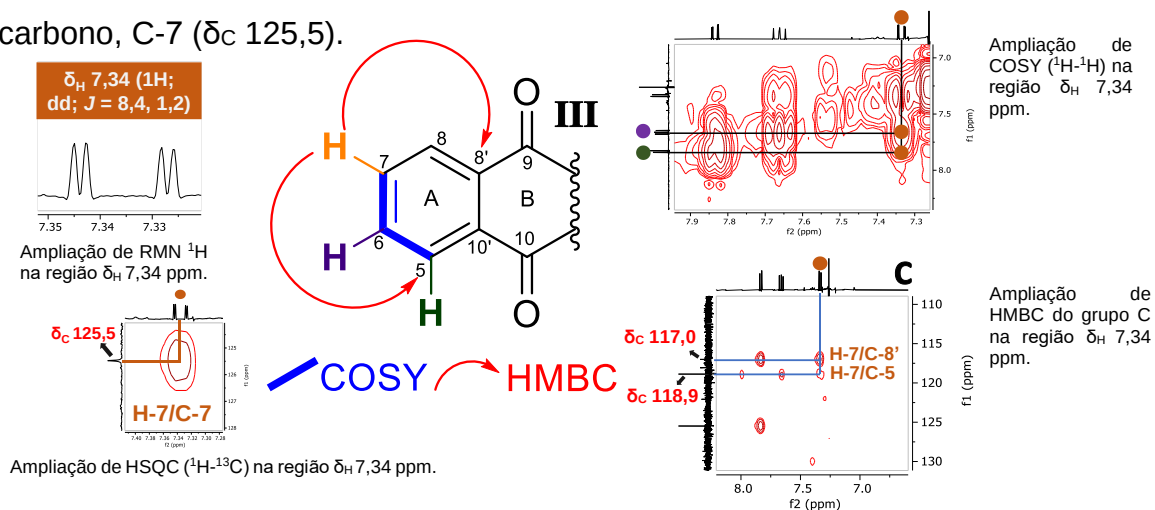


Figura 36. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura **III** – Parte I.

Para a semi-estrutura **IV** (Figura 37), o sinal de simpleto observado em δ_H 12,91 foi atribuído a uma hidroxila quelada, que está conectada ao carbono não hydrogenado na posição C-8 do anel A, e foi atribuído à posição 8-OH. Este sinal, conforme observado no HMBC (grupo B), apresenta uma correlação J^2 com C-8 (δ_c 162,7) e duas correlações a J^3 : C-8' (δ_c 117,0) e C-7 (δ_c 125,5).

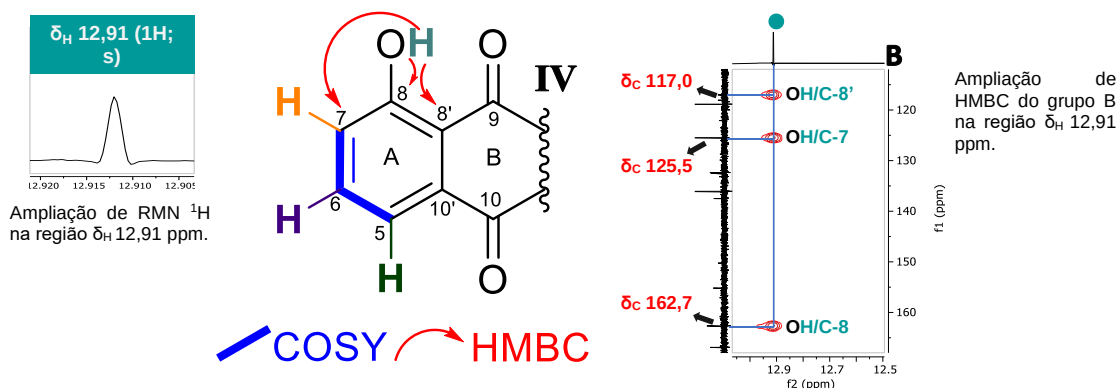


Figura 37. Ampliações de RMN ^1H e correlações HMBC da semi-estrutura **IV** – Parte I.

Na estrutura da parte II, para a semi-estrutura **V** (Figura 38) pela análise do espectro de RMN ^1H , o sinal de hidrogênio metila (δ_H 2,64, s), com base no mapa HMBC (grupo E), foi atribuído na posição 1-CH₃, que apresenta uma correlação a J^2 com C-1 (δ_c 137,5), carbono não hydrogenado do anel C, além de duas correlações a J^3 : C-9' (δ_c 125,4), na junção dos anéis B e C, e C-2 (δ_c 132,4) do

anel C, ambos carbonos não hidrogenados. No mapa HSQC, esse hidrogênio correlaciona-se com seu carbono correspondente em δ_C 19,7.

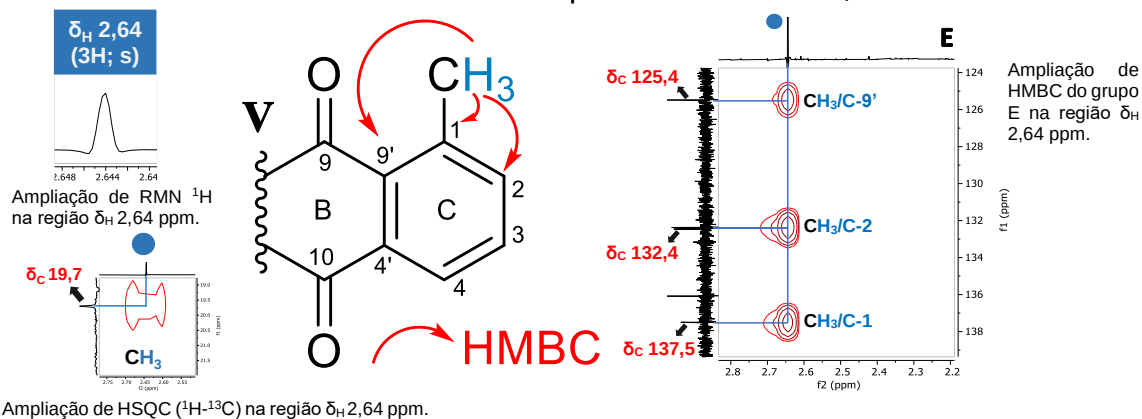


Figura 38. Ampliações de RMN ^1H e correlações HSQC e HMBC da semi-estrutura V – Parte II.

Para a semi-estrutura VI (Figura 39), o sinal de metoxila em δ_H 4,10 (s), está conectado ao carbono não hidrogenado na posição C-3 do anel C, sendo atribuído à posição 3-OCH₃. No HMBC (grupo D), esse sinal mostra correlação a J^3 com C-3 (δ_C 150,3) e, no HSQC, correlaciona-se com seu carbono em δ_C 61,6. O segundo sinal de metoxila em δ_H 3,99 (s) refere-se a uma metoxila de grupo éster, conectada ao carbono não hidrogenado na posição C-11, sendo atribuída à posição 11-OCH₃. No HMBC (grupo D), apresenta correlação a J^3 com C-11 (δ_C 166,9), correspondente à carbonila de grupo éster, que está ligada ao carbono não hidrogenado na posição C-2 do anel C. No HSQC, correlaciona-se com seu carbono em δ_C 52,8.

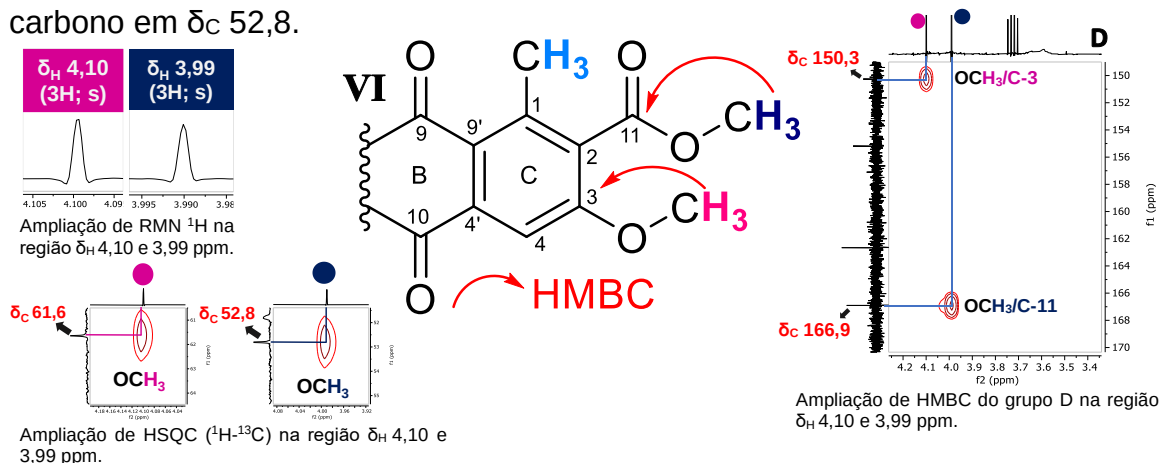


Figura 39. Ampliações de RMN ^1H e correlações HSQC e HMBC da semi-estrutura VI – Parte II.

Na semi-estrutura **VII** (Figura 40), o sinal de simpleto observado em δ_H 13,71 foi atribuído a outra hidroxila quelada, que está conectada ao carbono não hydrogenado na posição C-4 do anel C, e foi atribuído à posição 4-OH. Conforme observado no espectro HMBC (grupo A), este sinal correlaciona-se com C-4 (δ_C 155,2) a J^2 e apresenta duas correlações a J^3 : C-4' (δ_C 118,1), na junção dos anéis B e C, e C-3 (δ_C 150,3).

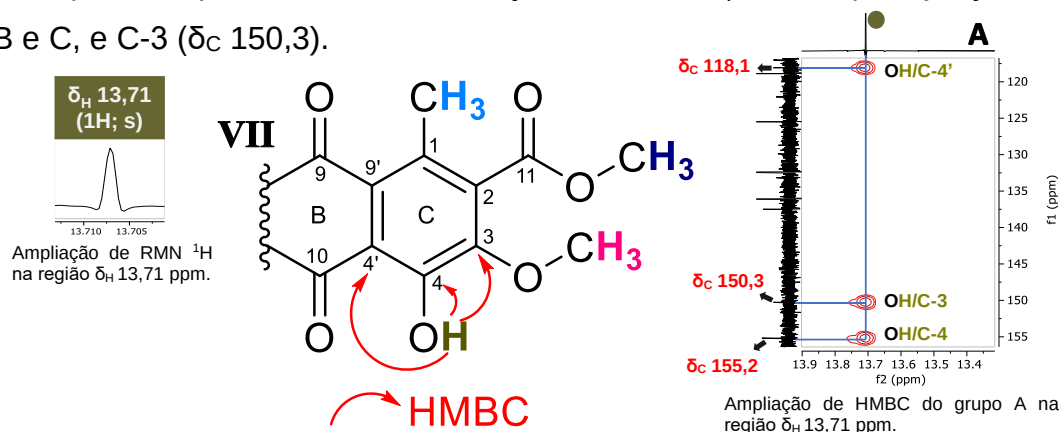


Figura 40. Ampliações de RMN ^1H e correlações HMBC da semi-estrutura **VII** – Parte II.

As corretas atribuições dos sinais de hidrogênio e carbono foram determinadas por meio das análises dos mapas de correlações COSY, HSQC e HMBC, bem como os espectros de ^1H , ^{13}C e DEPT 135. A análise do espectro de EM da substância **IG-1/IG-3**, utilizando a ionização química à pressão atmosférica operando no modo negativo ($APCI^-$), resultou em um íon desprotonado com m/z 341 Da $[M-H]^-$ (Figura 41, página 77), compatível com os dados de RMN de ^1H , ^{13}C (1D/2D) que indicam fórmula molecular $C_{18}H_{14}O_7$ (calc. 342.07 Da). Dessa forma, foi possível concluir que a substância isolada (**IG-1/IG-3**) é a éster metílico do ácido 4,8-di-hidróxi-3-metóxi-1-metilantraquinona-2-carboxílico (Figura 41, página 77), em concordância com os dados da literatura (Komura *et al.*, 1983). Os dados da literatura e da substância isolada estão comparados na Tabela 5.

Tabela 5. Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C da substância **IG-1/IG-3** e com a literatura.

N ^o "C"	Literatura em CDCl_3 ^[1]		IG-1/IG-3 em CDCl_3	
	δ_{H} (mult., J Hz)	δ_{C}	δ_{H} (mult., J Hz)	δ_{C}
1	-	137,4	-	137,5
1-CH ₃	2,57 (s)	19,6	2,64 (s)	19,7
2		132,3		132,4
3	-	150,2	-	150,3
3-OCH ₃	4,08 (s)	61,5	4,10 (s)	61,6
4	-	155,1	-	155,2
4'		117,9		118,1
5	7,70 (dd, 7,6, 1,7)	118,7	7,83 (dd, 7,5, 1,2)	118,9
6	7,56 (dd, 7,6, 7,6)	135,9	7,66 (dd, 8,4, 7,5)	136,1
7	7,24 (dd, 7,6, 1,7)	125,4	7,34 (dd, 8,4, 1,2)	125,5
8	-	162,5	-	162,7
8'	-	116,8	-	117,0
9	-	188,9	-	189,2
9'	-	125,2	-	125,4
10	-	188,7	-	189,0
10'		132,3		132,5
11		166,9		166,9
11-OCH ₃	3,97 (s)	52,7	3,99 (s)	52,8
4-OH	13,60 (s)	-	13,71 (s)	-
8-OH	12,80 (s)	-	12,91 (s)	-

[1] Komura *et al.* (1983).

IO4_Igor_APCI#211 RT: 3.09 AV: 1 NL: 2.11E3
T: ITMS - c APCI corona Full ms [150.00-1000.00]

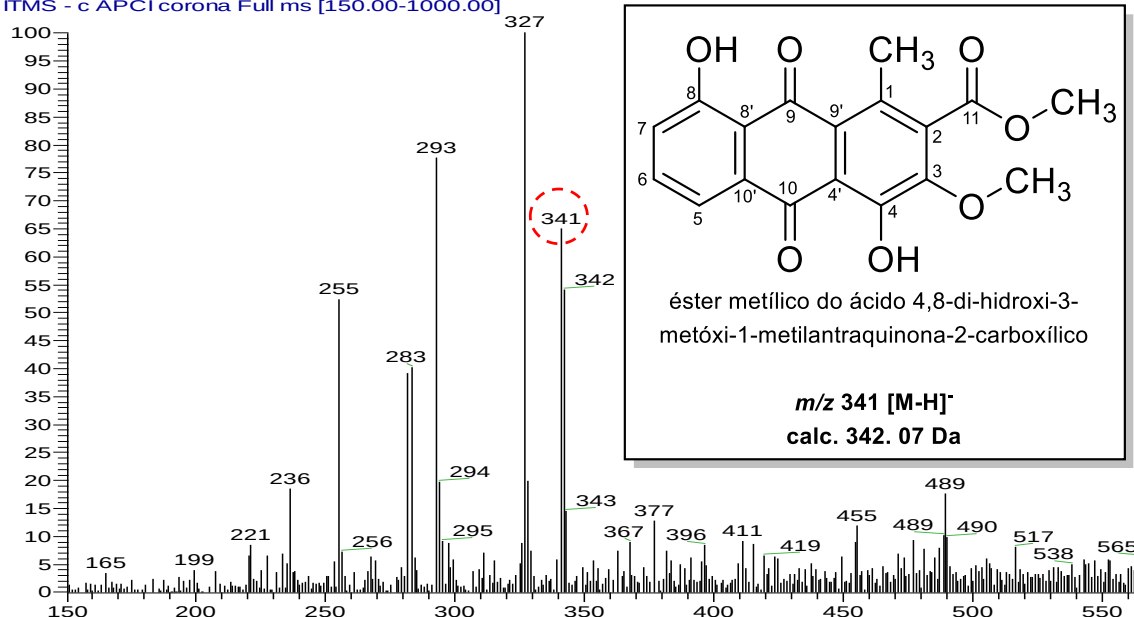


Figura 41. Espectro de massas (EM) e estrutura química da substância **IG-1/IG-3**.

Em seu espectro de varredura de íons produtos, observam-se quatro íons fragmentos principais (Figura 42), resultantes de perdas características, como perdas de metila (CH_3 , - 15 Da) e monóxido de carbono (CO , - 28 Da). A rota de fragmentação da substância **IG-1/IG-3** inicia-se com duas possíveis fragmentações, na qual a primeira (favorecida) é a perda radicalar de metila (CH_3 , - 15 Da, m/z 341 $\rightarrow$ m/z 326) e a segunda é a perda neutra de monóxido de carbono (CO , - 28 Da, m/z 341 $\rightarrow$ m/z 313).

O íon fragmento de m/z 326 pode sofrer perda neutra monóxido de carbono (CO , - 28 Da), levando a formação dos íons fragmentos de m/z 298. Adicionalmente, o íon de m/z 298 também pode ser formado pela perda radicalar de metila (CH_3 , - 15 Da), a partir do fragmento de m/z 313. Ainda pelo íon fragmento de m/z 313 ao sofrer perda radicalar de metoxila (OCH_3 , - 31 Da), leva a formação do íon fragmento de m/z 282. A rota da proposta de fragmentação é apresentada na Figura 42, essas perdas são baseadas no estudo de Demarque *et al.* (2016).

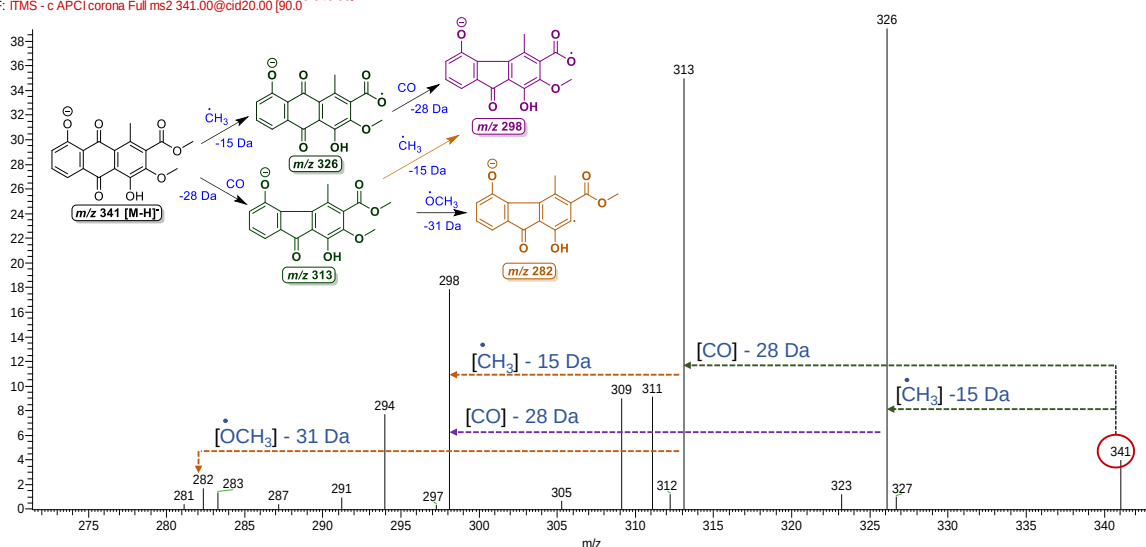


Figura 42. Espectro EM/EM e proposta de mecanismo de fragmentação da substância IG-1/IG-3.

Até o momento, essa substância foi isolada na espécie em estudo da família Iridaceae, conforme reportado nos estudos de Hara *et al.* (1997), Ifesan *et al.* (2009), Mahabusarakam *et al.* (2009) e Hemtasin (2008), bem como na espécie *Araliorhamnus vaginata*, da família Rhamnaceae (Mammo, Dagne e Steglich, 1992), tendo sido inicialmente descrito por Komura *et al.* (1983). Além disso, foi reportada somente, até o momento, atividade antibacteriana fraca contra *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (CIM = 250,0 µg/mL) e ATCC 27664 (CIM = 125,5 µg/mL) (Ifesan *et al.*, 2009).

5.1.2 Elucidação estrutural da substância **IG-4**

A substância **IG-4**, isolada por meio da técnica de CCDP, apresentou-se como um sólido amorfo de coloração amarelo-laranja, com massa total de 9,4 mg. Ao analisar os dados de RMN de ^1H e ^{13}C da substância **IG-4**, notou-se uma semelhança com os dados obtidos da substância **IG-1/IG-3**. Assim os espectros foram comparados (Figura 43 e 44) e uma diferença fundamental surgiu: a presença de um grupo metoxila adicional (δ_{H} 3,98, s) na posição C-4, substituindo o grupo hidroxila presente na substância **IG-1/IG-3**.

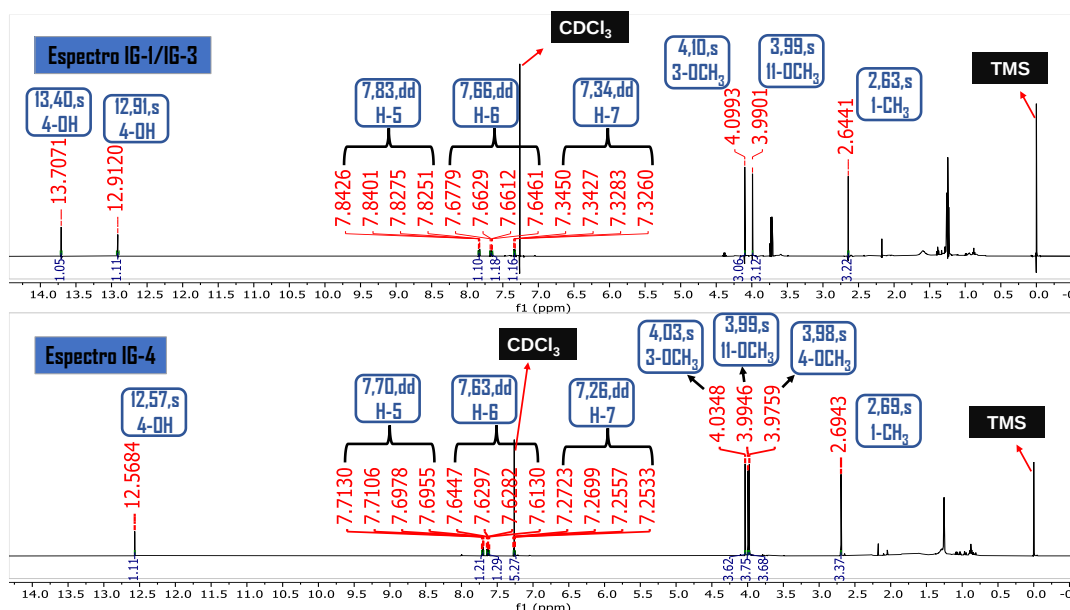


Figura 43. Comparação dos espectros de RMN de ^1H da **IG-1/IG-3** e **IG-4**.

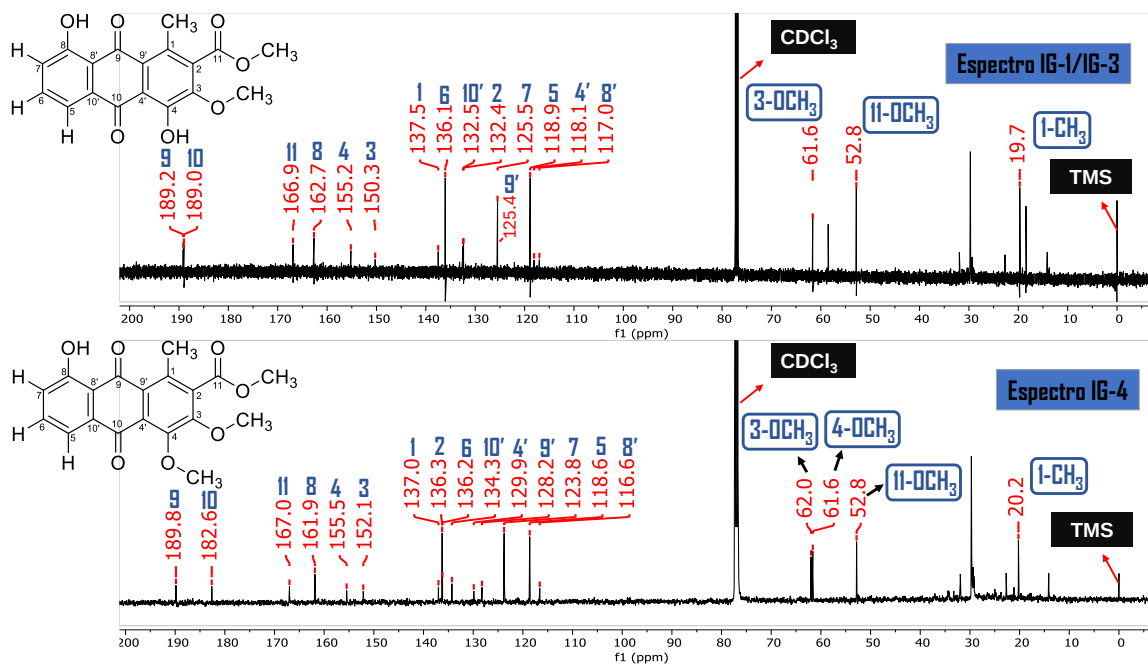


Figura 44. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C da **IG-1/IG-3** e **IG-4**.

Essa alteração estrutural foi prontamente confirmada pelas correlações HMBC observadas entre o grupo metoxila e o carbono na posição C-4 (δ_C 155,5) (Figura 46). Todas as posições dos hidrogênios e dos grupos metoxilas da **IG-4** foram confirmadas por meio do mapa de correlação HMBC (Figura 46), bem como as correlações dos hidrogênios com os seus respectivos carbonos, confirmados pelo experimento HSQC (Figura 45).

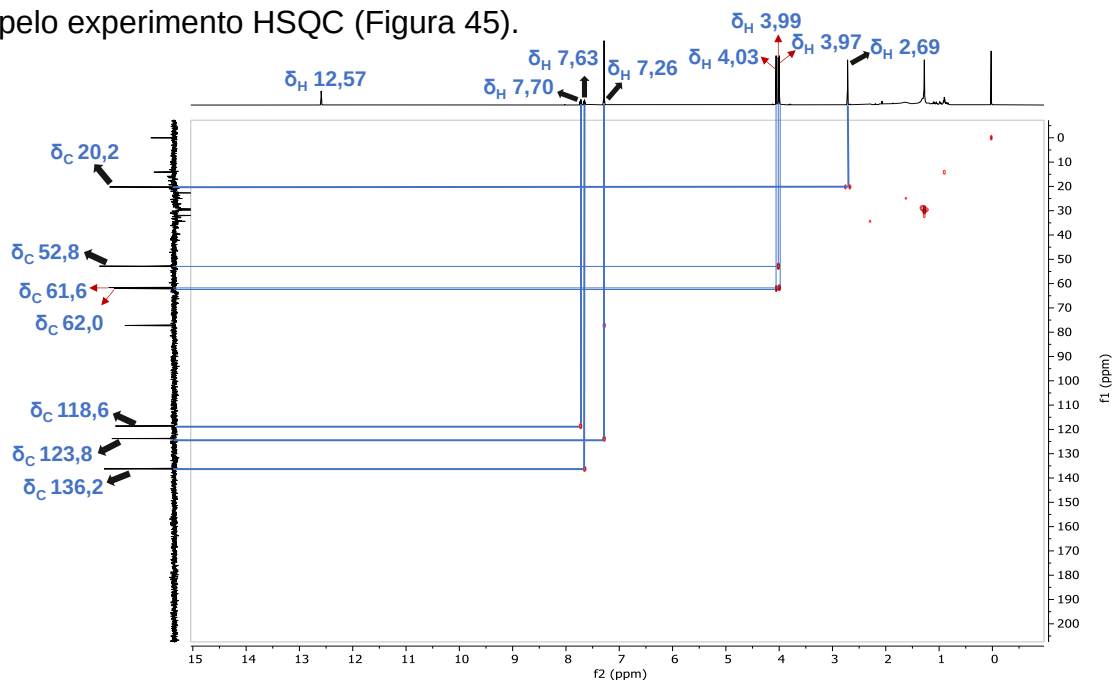


Figura 45. Mapa de correlação HSQC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) de **IG-4**.

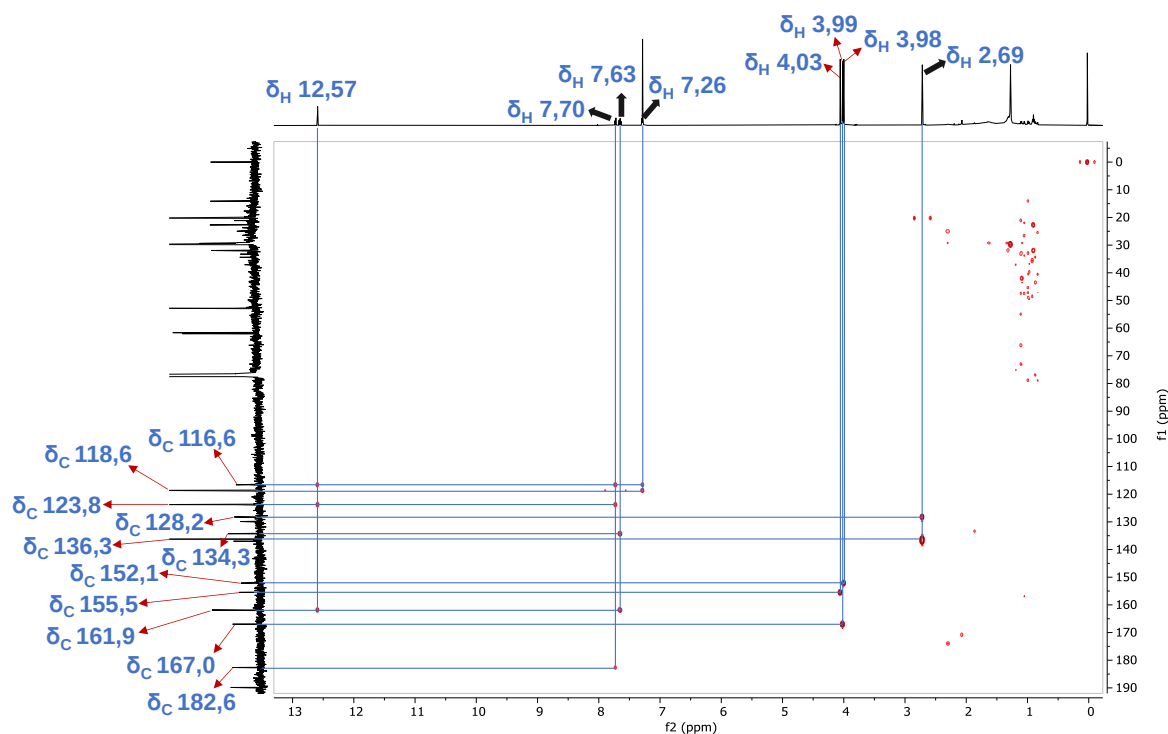


Figura 46. Mapa de correlação HMBC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) de **IG-4**.

Com base nessas análises foi possível identificar com segurança a estrutura completa da substância. A análise do espectro de EM da substância **IG-4**, utilizando a ionização química à pressão atmosférica operando no modo positivo (APCI⁺), resultou em um íon protonado com m/z 357 Da [M-H]⁺ (Figura 47), compatível com os dados de RMN de ¹H, ¹³C (1D/2D) que indicam fórmula molecular C₁₉H₁₆O₇ (calc. 356.09 Da). Dessa forma, foi possível concluir que a substância isolada (**IG-4**) é a éster metílico do ácido 8-hidróxi-3,4-dimetóxi-1-metilantraquinona-2-carboxílico (Figura 47), em concordância com os dados da literatura (Komura *et al.*, 1983). Os dados da literatura e da substância isolada estão comparados na Tabela 6.

Tabela 6. Comparação dos dados de RMN de ¹H e ¹³C da substância **IG-4** e com a literatura.

N ^o "C"	Literatura em CDCl ₃ ^[1]		IG-4 em CDCl ₃	
	δ _H (mult., J Hz)	δ _C	δ _H (mult., J Hz)	δ _C
1	-	137,0	-	137,0
1-CH ₃	2,68 (s)	20,1	2,69 (s)	20,2
2		136,1		136,3
3	-	152,1	-	152,1
3-OCH ₃	4,03 (s)	61,9	4,03 (s)	62,0
4	-	155,4	-	155,5
4-OCH ₃	3,97 (s)	61,5	3,98 (s)	61,6
4'		129,8		129,9
5	7,66 (dd, 7,1, 2,7)	118,5	7,70 (dd, 7,6, 1,2)	118,6
6	7,57 (t, 7,1)	136,1	7,63 (dd, 8,3, 7,5)	136,2
7	7,22 (dd, 7,1, 2,7)	123,6	7,26 (dd, 8,3, 1,2)	123,8
8	-	161,8	-	161,9
8'	-	116,5	-	116,6
9	-	189,7	-	189,8
9'	-	128,1	-	128,2
10	-	182,4	-	182,6
10'		134,2		134,3
11		166,8		166,9
11-OCH ₃	3,99 (s)	52,9	3,99 (s)	52,8
8-OH	12,53 (s)	-	12,57 (s)	-

[1] Komura *et al.* (1983).

ig2_igor #34 RT: 0.46 AV: 1 NL: 9.55E2
F: ITMS + c APCI corona Full ms [65.00-1000.00]

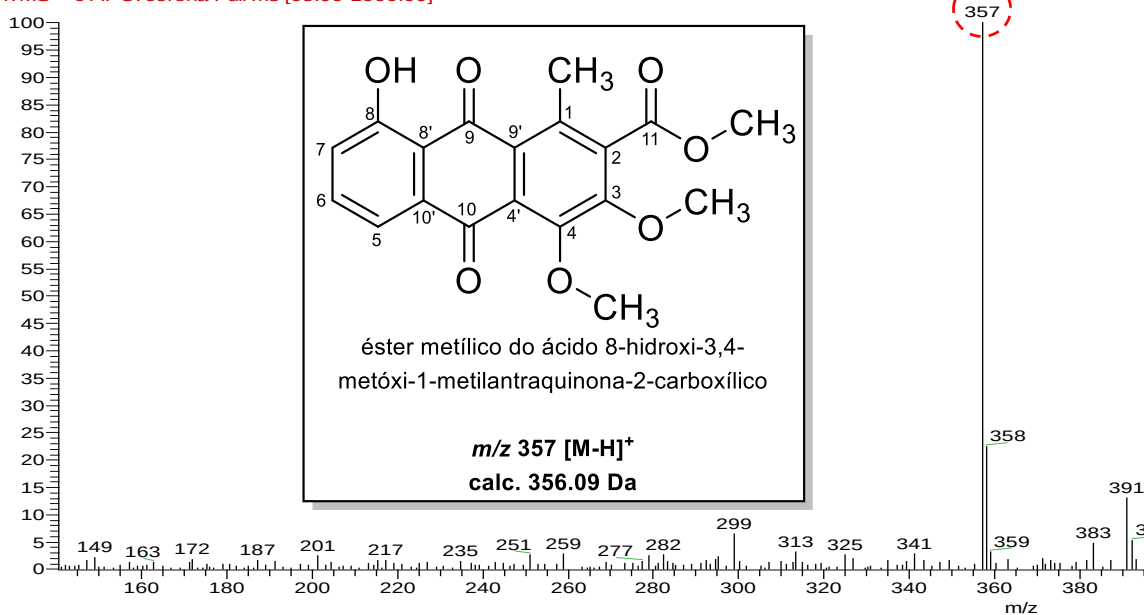


Figura 47. Espectro de massas (EM) e estrutura química da substância **IG-4**.

A rota de fragmentação não foi apresentada por ser semelhante à da substância anterior, com uma perda radicalar a mais de metila (CH_3 , - 15 Da) ou metoxila (OCH_3 , - 31 Da). Essa substância foi isolada exclusivamente na espécie em estudo da família Iridaceae, conforme reportado nos estudos de Hara *et al.* (1997), Ifesan *et al.* (2009), Mahabusarakam *et al.* (2009) e Hemtasin (2008), tendo sido inicialmente descrito por Komura *et al.* (1983). Além disso, foi reportada somente, até o momento, atividade antibacteriana fraca contra *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (CIM = 125,0 $\mu\text{g/mL}$) e ATCC 27664 (CIM = 125,5 $\mu\text{g/mL}$) (Ifesan *et al.*, 2009).

5.2 Derivado do naftaleno

5.2.1 Elucidação estrutural da substância IG-2

A substância **IG-2**, isolada por meio do processo de precipitação e purificação, seguida de sucessivas lavagens com acetonitrila, apresentou-se como um sólido amorfo de coloração amarela, com massa total de 136,3 mg. A revelação com solução de hidróxido de potássio não evidenciou a presença de quinonas, representadas por manchas de cor vermelha e violeta (Reich e Schibli, 2006).

Os dados do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figura 48) constituem-se em oito sinais de hidrogênios principais referentes à substância, sendo os sinais: δ_{H} 1,64 (d, $J = 6,6$ Hz), δ_{H} 4,11 (s), δ_{H} 5,72 (q, $J = 6,6$ Hz), quatro sinais típicos de hidrogênios aromáticos, três do tipo *orto/meta*-acoplados em δ_{H} 6,93 (dd, $J = 7,8$ e $1,0$ Hz), δ_{H} 7,41 (t, $J = 8,0$ Hz), δ_{H} 7,58 (dd, $J = 8,4$ e $1,0$ Hz), δ_{H} 7,88 (s) e o sinal δ_{H} 9,65 (s).

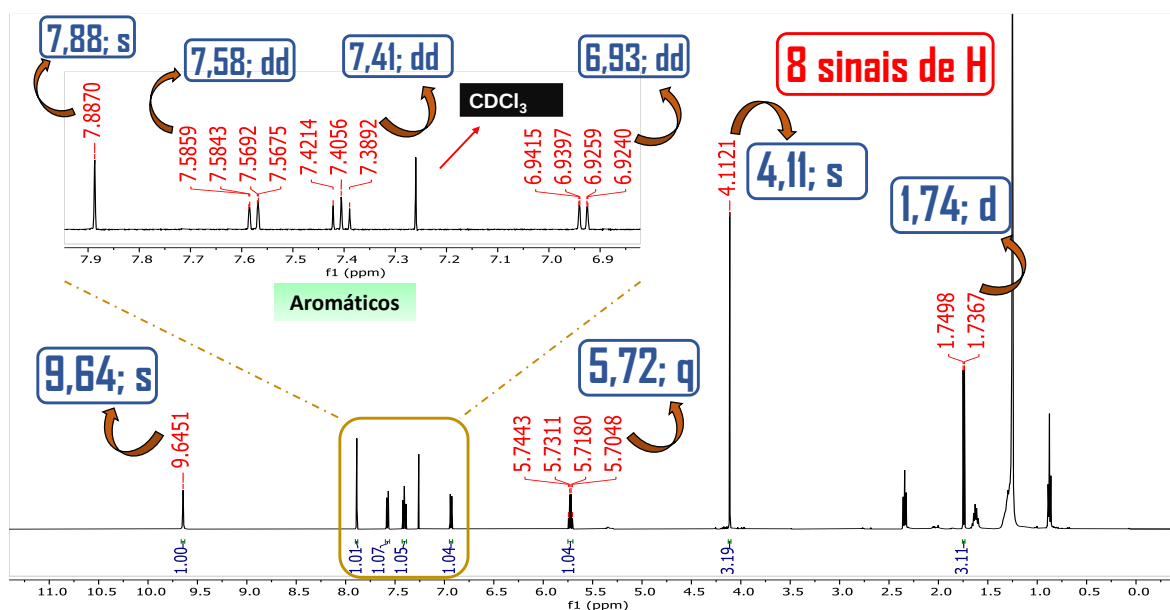


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de IG-2.

Através da análise do espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (Figura 49) constituem-se em quatorze sinais de carbonos principais referentes à substância.

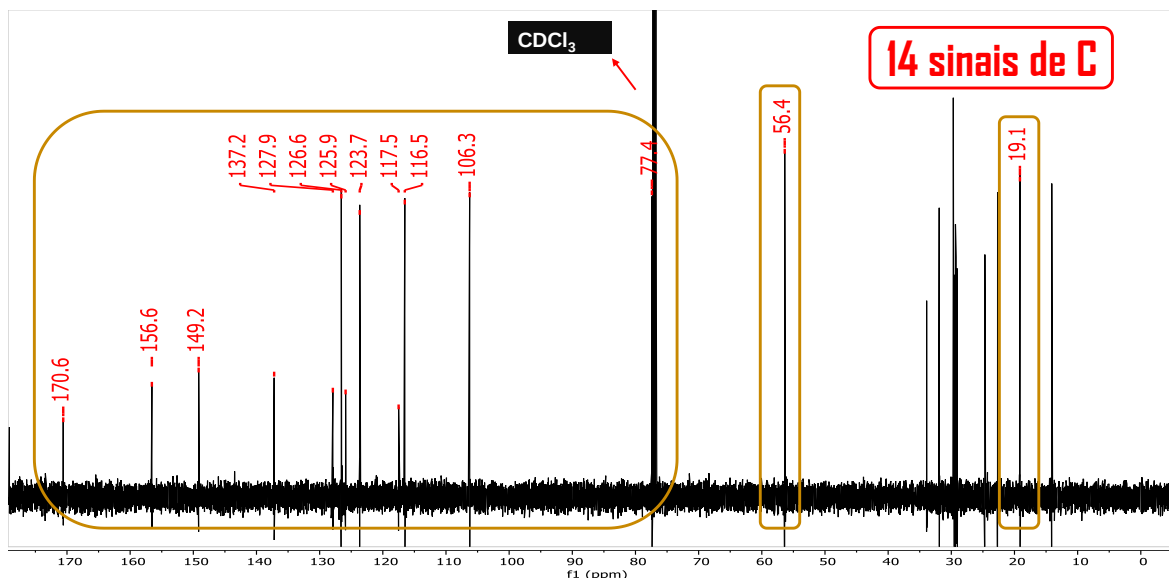


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de IG-2.

Por meio da comparação dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135, foram identificados sete sinais de carbonos hidrogenados, sendo metílicos (CH_3) ou metínicos (CH) e sete sinais de carbonos não hidrogenados (C) (Figura 50).

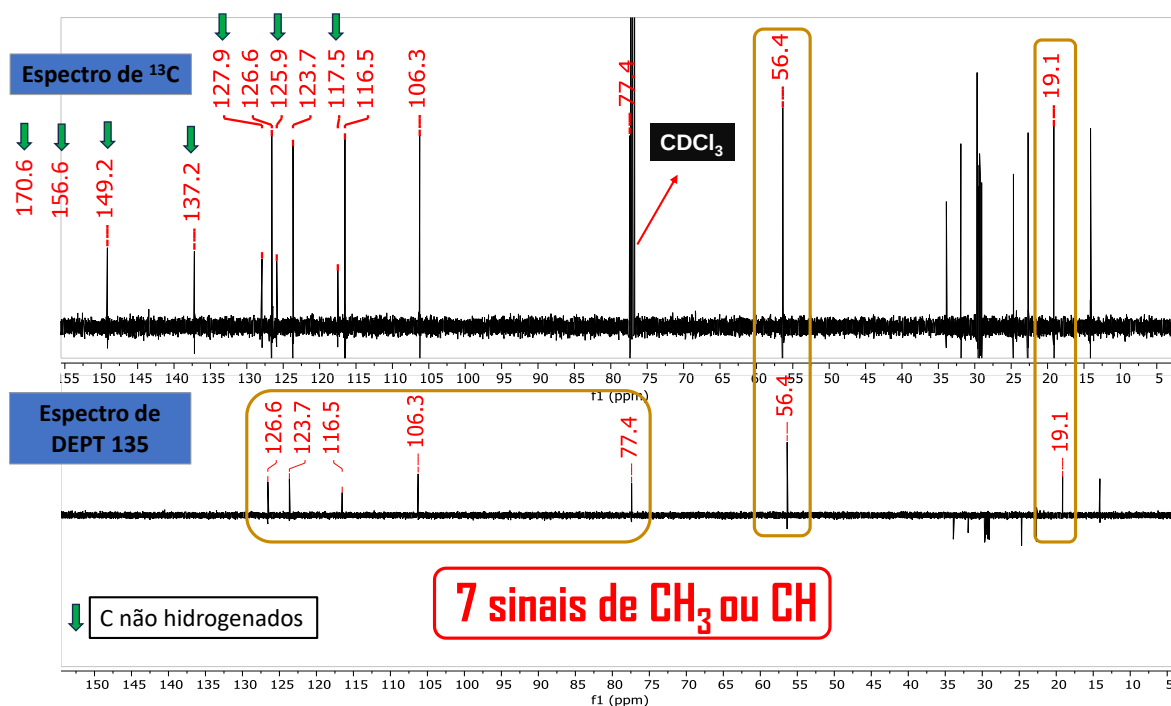


Figura 50. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) de IG-2.

Pela análise do mapa de correlação HSQC, foi possível identificar as correlações entre os hidrogênios e carbonos diretamente ligados (Figura 51), assim confirmando o padrão de hidrogenação relativo em cada carbono. Desta forma,

foram identificados dois sinais de carbonos metílicos, um sinal de metila (δ_c 19,3) e um sinal de metoxila (δ_c 56,4). Foram observados cinco sinais de metínicos, sendo um carbono alifático (δ_c 77,4) e quatro de carbonos aromáticos (δ_c 106,3, 116,5, 123,7 e 126,6). Além disso, a presença de sete carbonos não hydrogenados característicos, incluindo um sinal característico de carbonila (δ_c 170,6), este deslocamento químico comparado com os dados da literatura, sugere a presença de uma carbonila do grupo éster (Likhitwitayawuid, Ruangrunsi e Kaewamatawong, 1995).

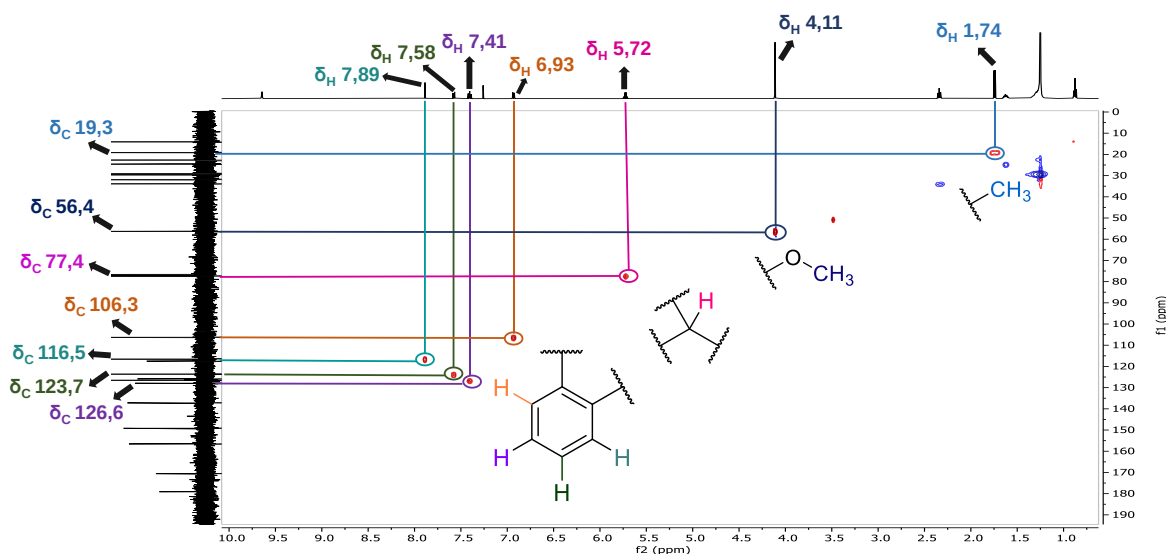


Figura 51. Mapa de correlação HSQC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) de **IG-2**.

A partir do mapa de correlação COSY, foi possível identificar os acoplamentos entre os hidrogênios aromáticos próximos do tipo *orto/meta*-acoplados, sendo os sinais em δ_H 6,93 (dd, $J = 7,8$ e $1,0$ Hz), δ_H 7,41 (t, $J = 8,0$ Hz) e δ_H 7,58 (dd, $J = 8,4$ e $1,0$ Hz). Também foram observados entre os hidrogênios dos grupos metila δ_H 1,64 (d, $J = 6,6$ Hz) e metínico δ_H 5,72 (q, $J = 6,6$ Hz) (Figura 52). Esses acoplamentos foram determinados principalmente pelas constantes de acoplamento (J), que serão discutidas mais adiante. Da mesma forma, por meio do mapa de correlação HMBC, foram identificadas as correlações entre os hidrogênios e carbonos que estão conectados por três ligações (J^3). Essas correlações foram agrupadas de A-F (Figura 53), para serem detalhadas posteriormente.

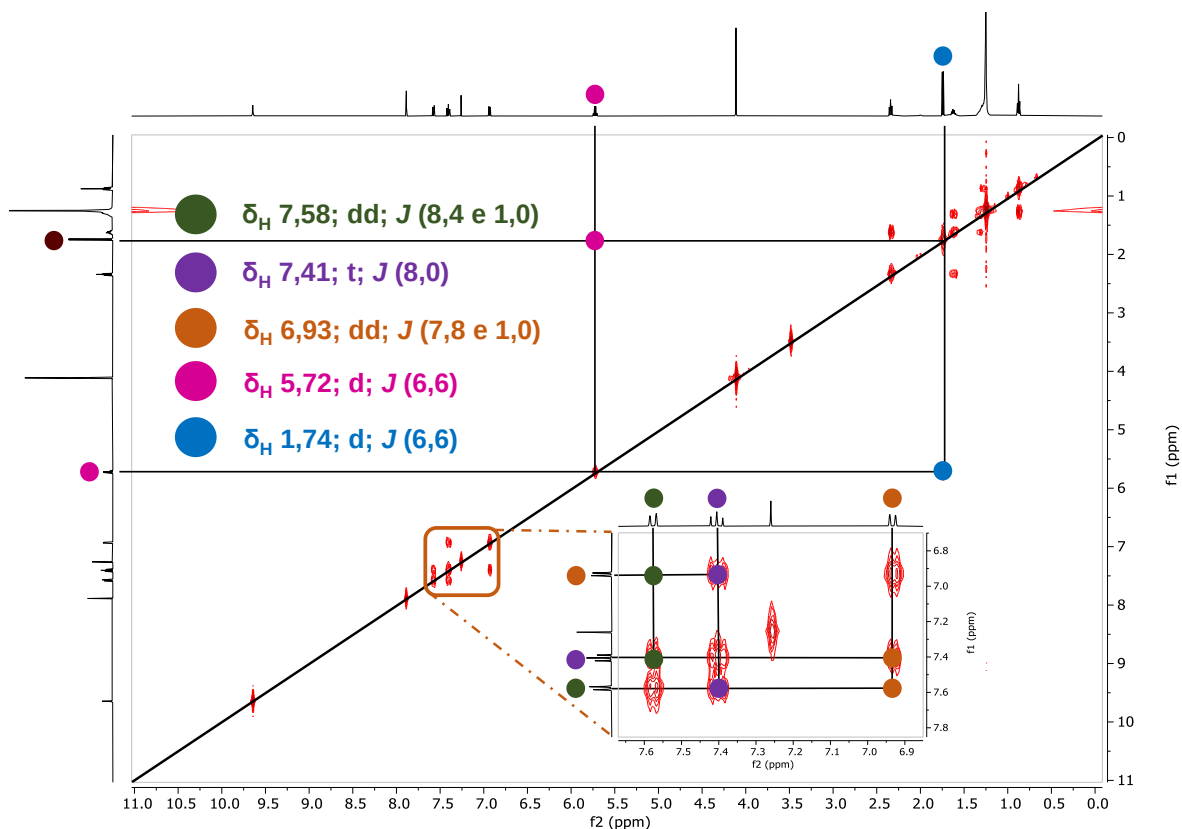


Figura 52. Mapa de correlação COSY ^1H - ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ampliação dos sinais aromáticos de **IG-2**.

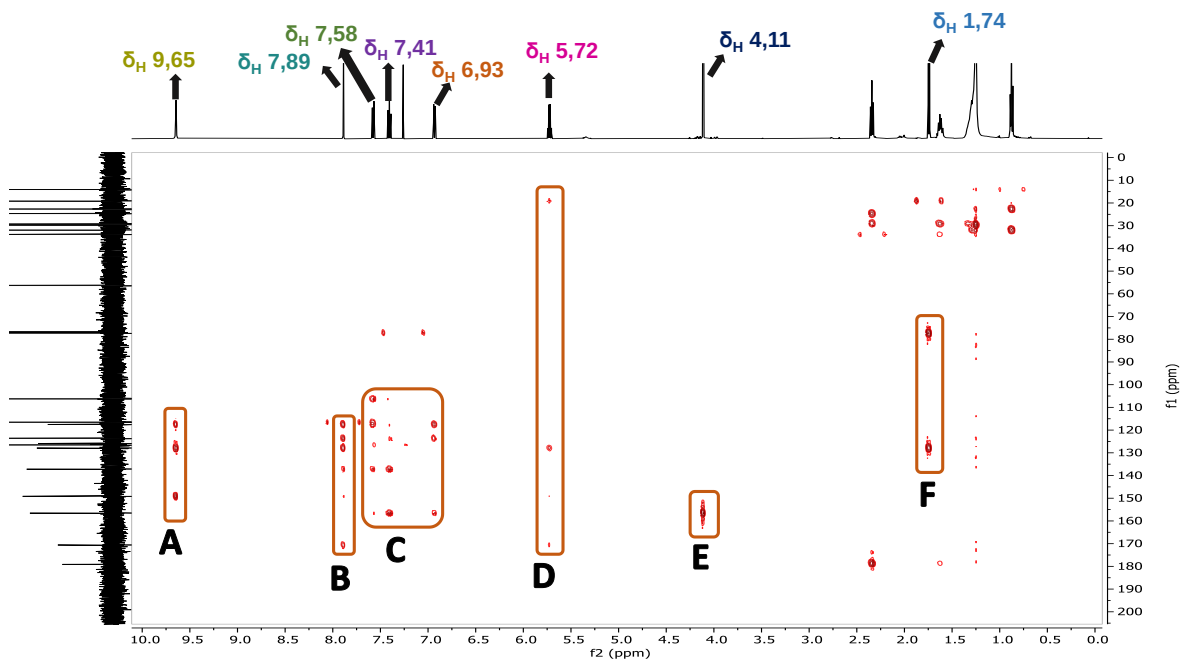


Figura 53. Mapa de correlação HMBC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) e os grupos de A-F de **IG-2**.

Os dados espectroscópicos apresentados indicam que a substância **IG-2** possui um esqueleto carbônico derivado de um naftaleno conectado a um anel de

cinco membros com um heteroátomo do grupo éster na posição C-2 e C-3 (Figura 54), conforme evidenciado por seus sinais característicos (Likhitwitayawuid, Ruangrungsi e Kaewamatawong, 1995). Para uma interpretação mais detalhada dos sinais e suas correspondentes posições, o esqueleto do derivado de naftaleno foi dividido em duas partes (I e II) (Figura 54).

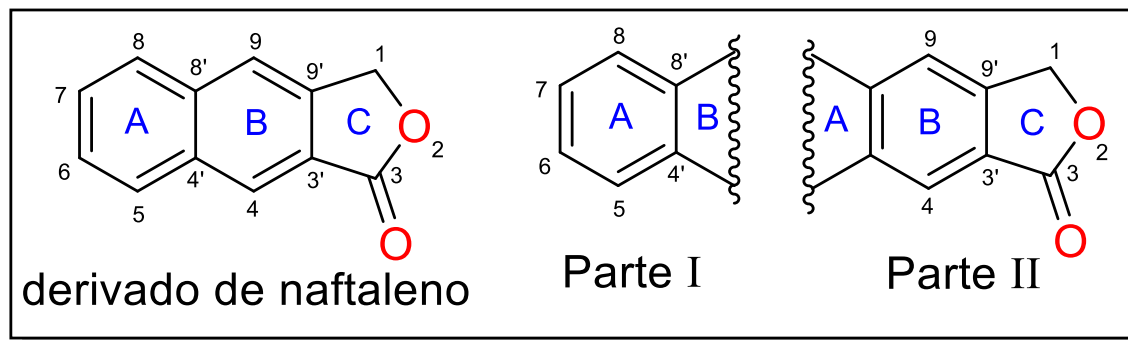


Figura 54. Esqueleto do derivado de naftaleno a esquerda e divisão da estrutura a direita.

Na estrutura da parte I, para a semi-estrutura I (Figura 55) a análise do espectro de RMN ^1H revela que o sinal de hidrogênio δ_{H} 7,58 apresenta-se como um duplo duplete (dd) com $J = 8,4$ Hz (*orto*) e $1,0$ Hz (*meta*), sugerindo que este hidrogênio está ligado ao C-5 ou C-8. A partir das correlações observadas nos mapas de COSY e HMBC, este sinal foi atribuído ao hidrogênio aromático do anel A, na posição H-5. No mapa COSY, H-5 acopla com H-6 (δ_{H} 7,41; t; $J = 8,0$ Hz) na posição *orto* e com H-7 (δ_{H} 6,93; dd; $J = 1,0$ Hz) na posição *meta*. No HMBC (grupo C), H-5 apresenta duas correlações a longa distância (J^3): com o C-7 (δ_{C} 106,3) do anel A e com o C-8' (δ_{C} 117,5) pertencente à junção dos anéis A e B. No mapa HSQC, H-5 correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-5 (δ_{C} 123,7).

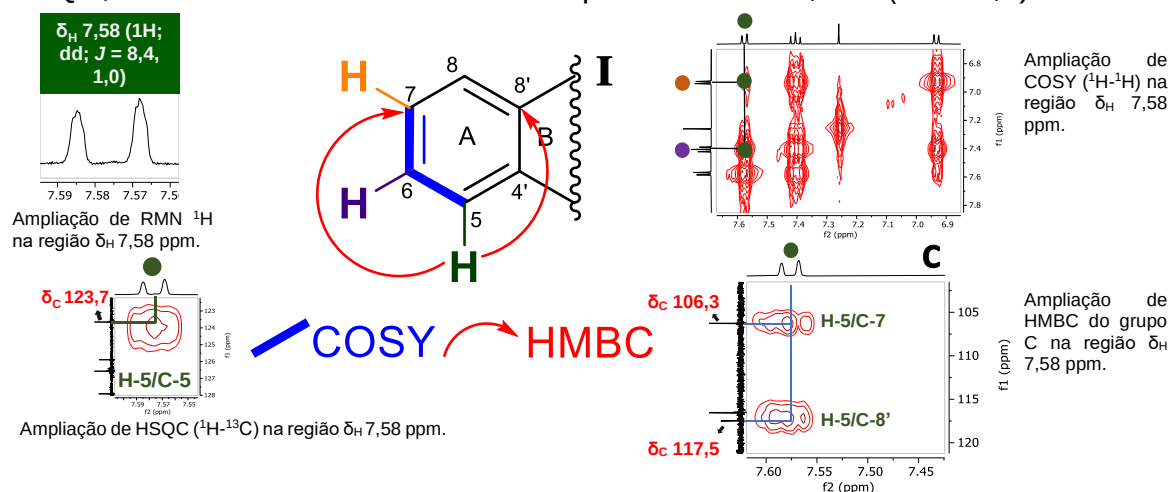


Figura 55. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura I – Parte I.

Na semi-estrutura **II** (Figura 56) o sinal de H-6 (δ_{H} 7,41; t; $J = 8,0$ Hz), também atribuído a um hidrogênio aromático do anel A, no COSY, acopla com H-5 (δ_{H} 7,83; dd; $J = 8,4$ Hz) com H-7 (δ_{H} 6,93; dd; $J = 7,8$ Hz), ambos na posição *orto*. O padrão de tripleto observado para H-6 no espectro pode ser interpretado como um desdobramento dos acoplamentos *orto*. Nesse caso, as diferenças entre os J s são suficientemente pequenas para não serem resolvidas individualmente, resultando em um padrão mais simples do que o esperado para um duplo duplete. No HMBC (grupo C), H-6 apresenta duas correlações de J^3 : com o C-4' (δ_{C} 137,2), na junção dos anéis A e B, e com o C-8 (δ_{C} 156,6) do anel A. No HSQC, H-6 correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-6 (δ_{C} 126,6).

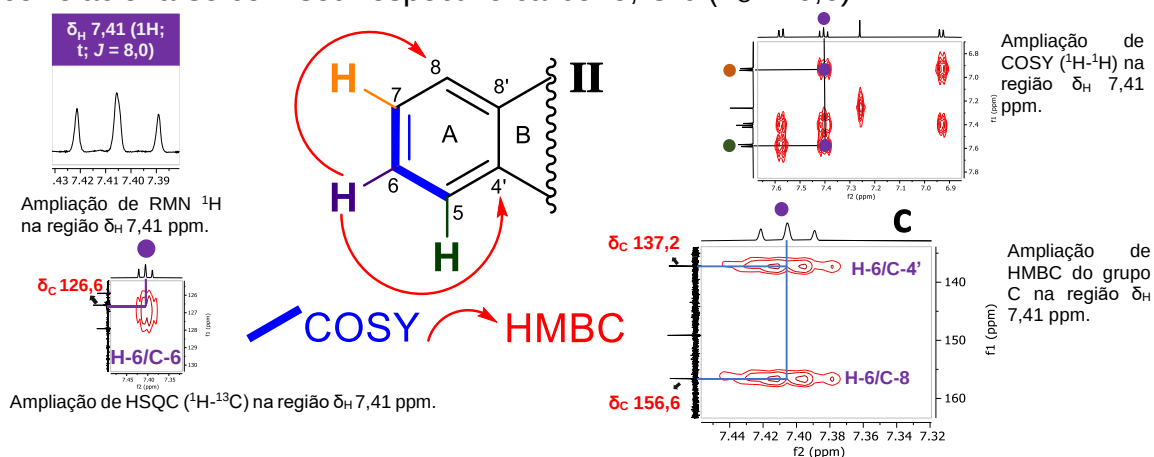


Figura 56. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura **II** – Parte I.

Para a semi-estrutura **III** (Figura 57), o sinal de H-7 (δ_{H} 6,93; dd; $J = 7,8$ e $1,0$ Hz), outro hidrogênio aromático do anel A, no COSY, acopla com H-5 (δ_{H} 7,58; dd; $J = 1,0$ Hz) na posição *meta* e com H-6 (δ_{H} 7,41; t; $J = 8,0$ Hz) na posição *orto*. No HMBC (grupo C), H-7 apresenta uma correlação de J^2 com o C-8 (δ_{C} 156,6) do anel A e duas correlações de J^3 : com o C-8' (δ_{C} 117,5), na junção dos anéis A e B, e com o C-5 (δ_{C} 123,7). No HSQC, H-7 correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-7 (δ_{C} 106,3).

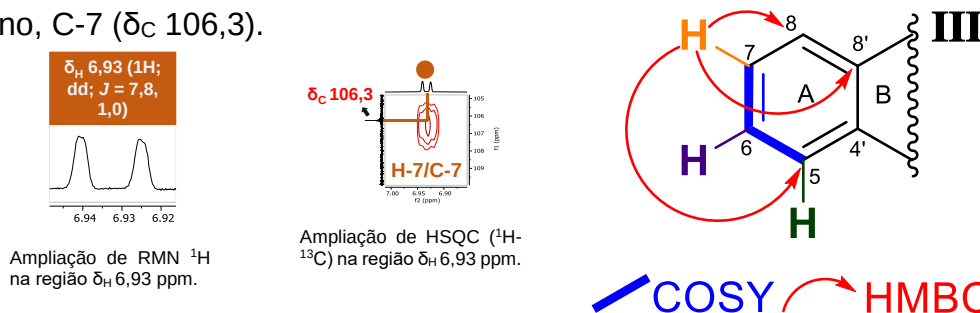
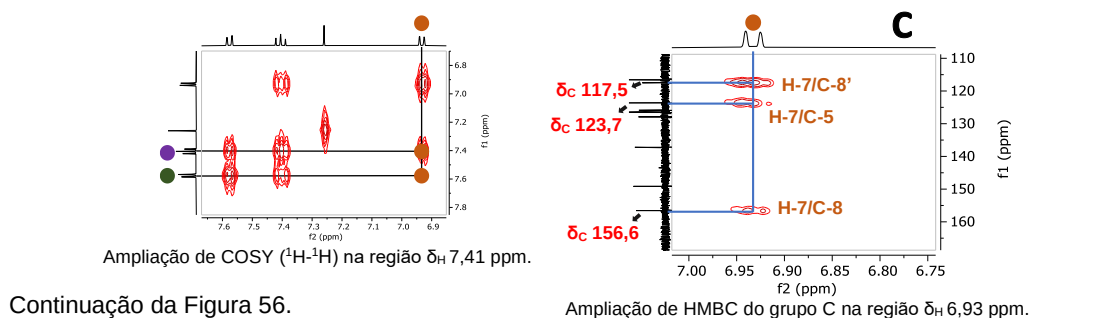


Figura 57. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura **III** – Parte I.



Para a semi-estrutura **IV** (Figura 58), o sinal de simpleto observado em δ_{H} 4,11 foi atribuído a um grupo metoxila. Este sinal está conectado com o carbono não hydrogenado na posição C-8 do anel A, e foi atribuído à posição 8-OCH₃. Este sinal, conforme observado no HMBC (grupo E), mostra correlação de J^3 com o C-8 (δ_{C} 156,6) e, no HSQC, correlaciona-se com seu carbono em δ_{C} 56,4.

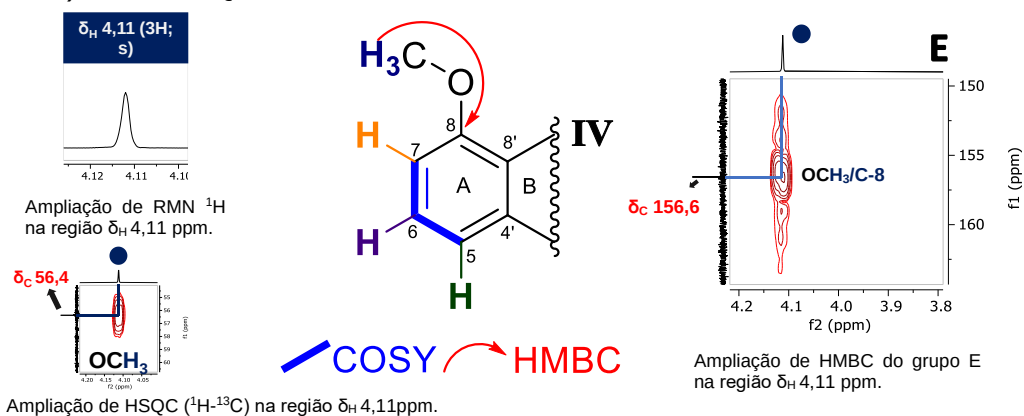


Figura 58. Ampliações de RMN ^1H e correlações HSQC e HMBC da semi-estrutura **IV** – Parte I.

Na estrutura da parte II, para a semi-estrutura **V** (Figura 59) pela análise do espectro de RMN de ^1H , o sinal correspondente ao hidrogênio do grupo metila (δ_{H} 1,74, d, $J = 6,6$ Hz) foi atribuído ao anel de cinco membros, na posição 1-CH₃ do anel C, com base nas correlações observadas nos mapas de COSY e HMBC. No COSY, o grupo 1-CH₃ acopla com o H-1 (δ_{H} 5,72, q, $J = 6,6$ Hz). No HMBC, o grupo 1-CH₃ (grupo F) apresenta uma correlação de J^2 com o C-1 (δ_{C} 77,4), um carbono hydrogenado do anel C, além de uma correlação de J^3 com o C-9' (δ_{C} 127,9), localizado na junção dos anéis B e C. No mapa HSQC, esse hidrogênio correlaciona-se com o seu respectivo carbono em δ_{C} 19,1. O sinal de H-1 (δ_{H} 5,72; q; $J = 6,6$ Hz), localizado próximo ao heteroátomo do grupo éster e correspondente a um hidrogênio metínico do anel C, conforme observado no COSY, apresenta acoplamento com 1-CH₃ (δ_{H} 1,74; d; $J = 6,6$ Hz). No HMBC (grupo D), H-1 exibe

duas correlações de J^3 : com o C-3' (δ_c 125,9), na junção de anéis B e C, e com o C-3 (δ_c 170,6), indicando a presença de um carbono de carbonila no anel C. No HSQC, H-1 correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-1 (δ_c 77,4).

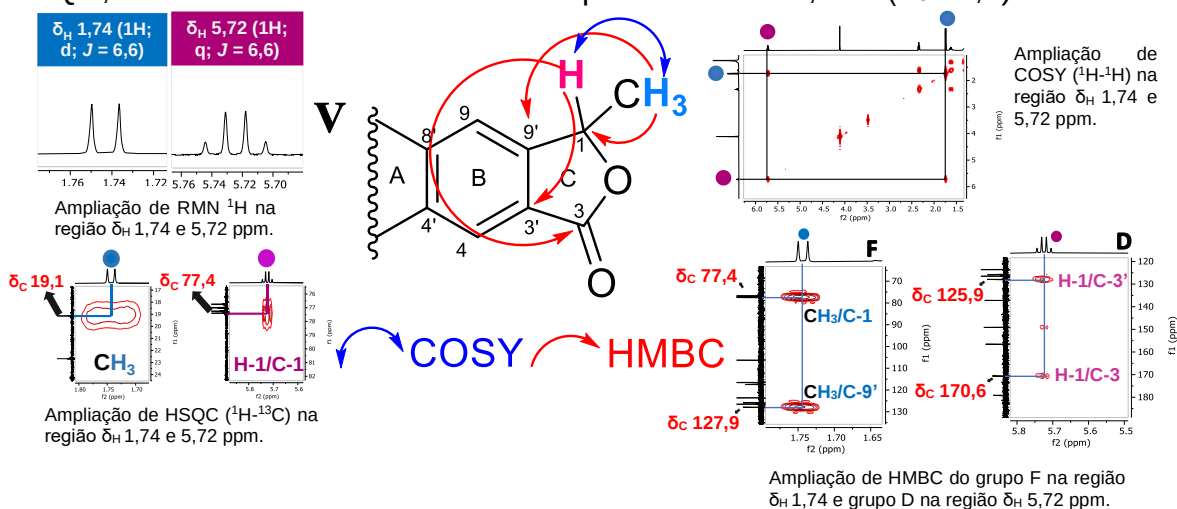


Figura 59. Ampliações de RMN ^1H e correlações, COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura **V** – Parte II.

Para semi-estrutura **VI** (Figura 60), no anel B um sinal de simpleto foi atribuído a um hidrogênio aromático (δ_H 7,89, s) na posição H-4. Com base no mapa HMBC (grupo B), esse hidrogênio apresenta quatro correlações de J^3 : com o C-8' (δ_c 117,5), carbono não hydrogenado, com o C-5 (δ_c 123,7), carbono metínico aromático do anel A, com o C-9' (δ_c 127,9) e com o C-3 (δ_c 170,6). No mapa HSQC, o sinal de H-4 correlaciona-se com seu carbono correspondente, C-4 (δ_c 116,5). O outro sinal de simpleto no anel B refere-se a um hidrogênio de hidroxila (δ_H 9,65, s), que está conectado ao carbono não hydrogenado na posição C-9, sendo atribuído à posição 9-OH. Conforme observado no HMBC (grupo A), este sinal apresenta uma correlação de J^2 com o C-9 (δ_c 149,2) e apresenta duas correlações de J^3 : com o C-8' (δ_c 117,5) e com o C-9' (δ_c 127,9).

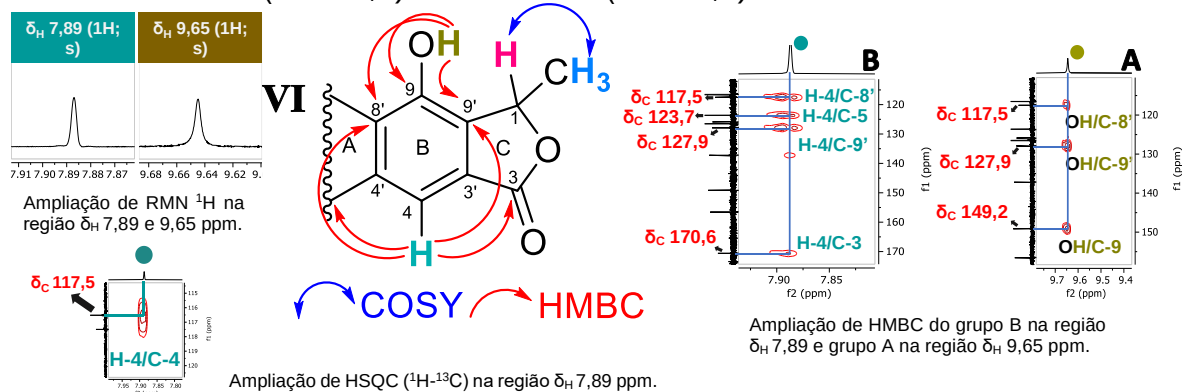


Figura 60. Ampliações de RMN ^1H e correlações, HSQC e HMBC da semi-estrutura **VI** – Parte II.

As corretas atribuições dos sinais de hidrogênio e carbono foram determinadas por meio das análises dos mapas de correlações COSY, HSQC e HMBC, bem como os espectros de ^1H , ^{13}C e DEPT 135. A análise do espectro de EM da substância **IG-2**, utilizando a ionização por elétrons (EI) com cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC/MS), resultou em um íon com m/z 244 Da [M^+] (Figura 61), compatível com os dados de RMN de ^1H , ^{13}C (1D/2D) que indicam fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (calc. 244.07 Da). Dessa forma, foi possível concluir que a substância isolada (**IG-2**) é o naftaleno eleuterol (Figura 61), em concordância com os dados da literatura (Likhitwitayawuid, Ruangrunsi e Kaewamatawong, 1995). Os dados da literatura e da substância isolada estão comparados na Tabela 7.

Tabela 7. Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C da substância **IG-2** e com a literatura.

N ^o "C"	Literatura em CDCl_3 ^[1]		IG-2 em CDCl_3	
	δ_{H} (mult., J Hz)	δ_{C}	δ_{H} (mult., J Hz)	δ_{C}
1	5,71 (ddd, 6,4, 6,4, 6,4)	77,3	5,72 (q, 6,6)	77,4
1-CH ₃	1,74 (d, 6,4)	19,1	1,74 (d, 6,6)	19,1
2	-	-	-	-
3	-	170,5	-	170,6
3'	-	125,8	-	125,9
4	7,86 (s)	116,4	7,89 (s)	116,5
4'	-	137,1	-	137,2
5	7,55 (d, 8,2)	123,5	7,58 (dd, 8,4, 1,0)	123,7
6	7,40 (dd, 7,9, 8,2)	126,5	7,41 (t, 8,0)	126,6
7	6,93 (d, 7,9)	106,2	6,93 (dd, 7,8, 1,0)	106,3
8	-	156,5	-	156,6
8'	-	117,4	-	117,5
8-OCH ₃	4,04 (s)	56,3	4,11 (s)	56,4
9	-	149,1	-	149,2
9'	-	127,8	-	127,9
9-OH	9,65 (s)	-	9,65 (s)	-

[1] Likhitwitayawuid, Ruangrunsi e Kaewamatawong (1995).

IG_1 130111071555 #568 RT: 8.76 AV: 1 NL: 1.88E8
T: {0,0} + c EI Full ms [40.00-600.00]

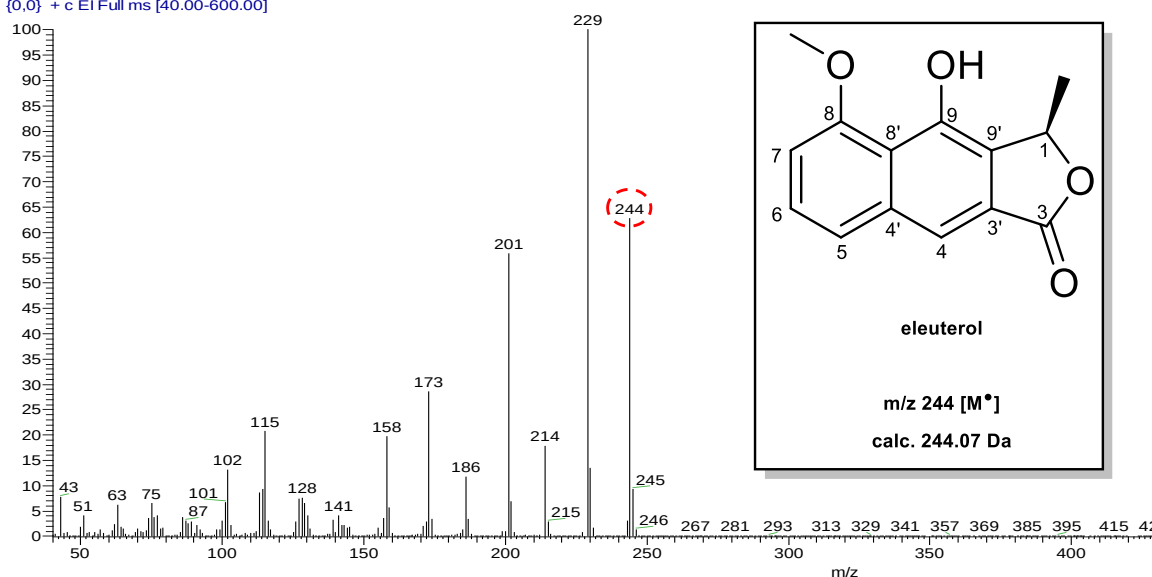


Figura 61. Espectro de massas (EM) e estrutura química da substância **IG-2**.

No espectro de íons produtos, observam-se diversos íons fragmentos (Figura 62) resultantes de perdas características, como a perda de metila (CH_3 , - 15 Da) e de monóxido de carbono (CO , - 28 Da). A rota de fragmentação da substância **IG-2** inicia-se com a perda radicalar de metila (CH_3 , - 15 Da, m/z 244 $\rightarrow$ m/z 229), o que leva à formação do íon fragmento de m/z 229. Esse íon fragmento pode sofrer duas possíveis perdas: uma perda radicalar de metila (CH_3 , - 15 Da), formando o íon de m/z 214, ou uma perda neutra de monóxido de carbono (CO , - 28 Da), que resulta na formação do íon de m/z 201.

Adicionalmente, o íon de m/z 201 pode sofrer duas possíveis perdas: uma perda neutra de monóxido de carbono (CO , - 28 Da), levando à formação do íon de m/z 173, ou uma perda radicalar de metila (CH_3 , - 15 Da), que forma o íon de m/z 186. O íon de m/z 186 também pode ser formado a partir da perda de monóxido de carbono (CO , - 28 Da) do íon de m/z 214. Quando o íon de m/z 186 sofre uma perda neutra de monóxido de carbono (CO , - 28 Da), ocorre a formação do íon de m/z 158, o qual também pode ser formado a partir da perda radicalar de metila (CH_3 , - 15 Da) do íon de m/z 173. A rota da proposta de fragmentação está ilustrada na Figura 63, essas perdas são baseadas no estudo de Demarque *et al.* (2016).

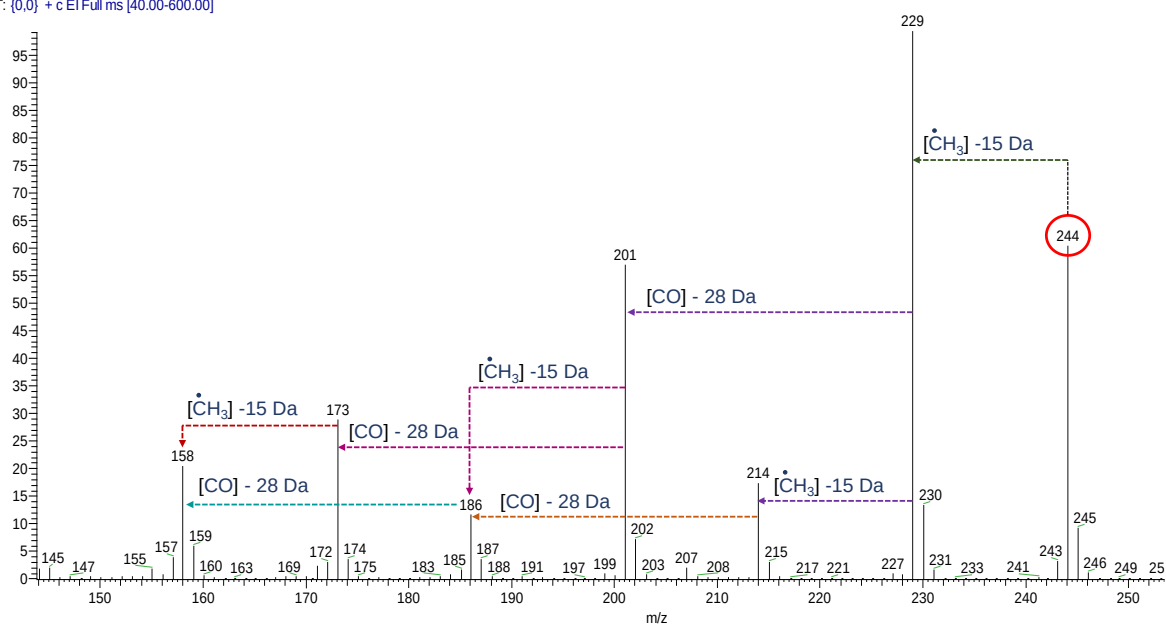


Figura 62. Espectro “EM/EM” da substância IG-2.

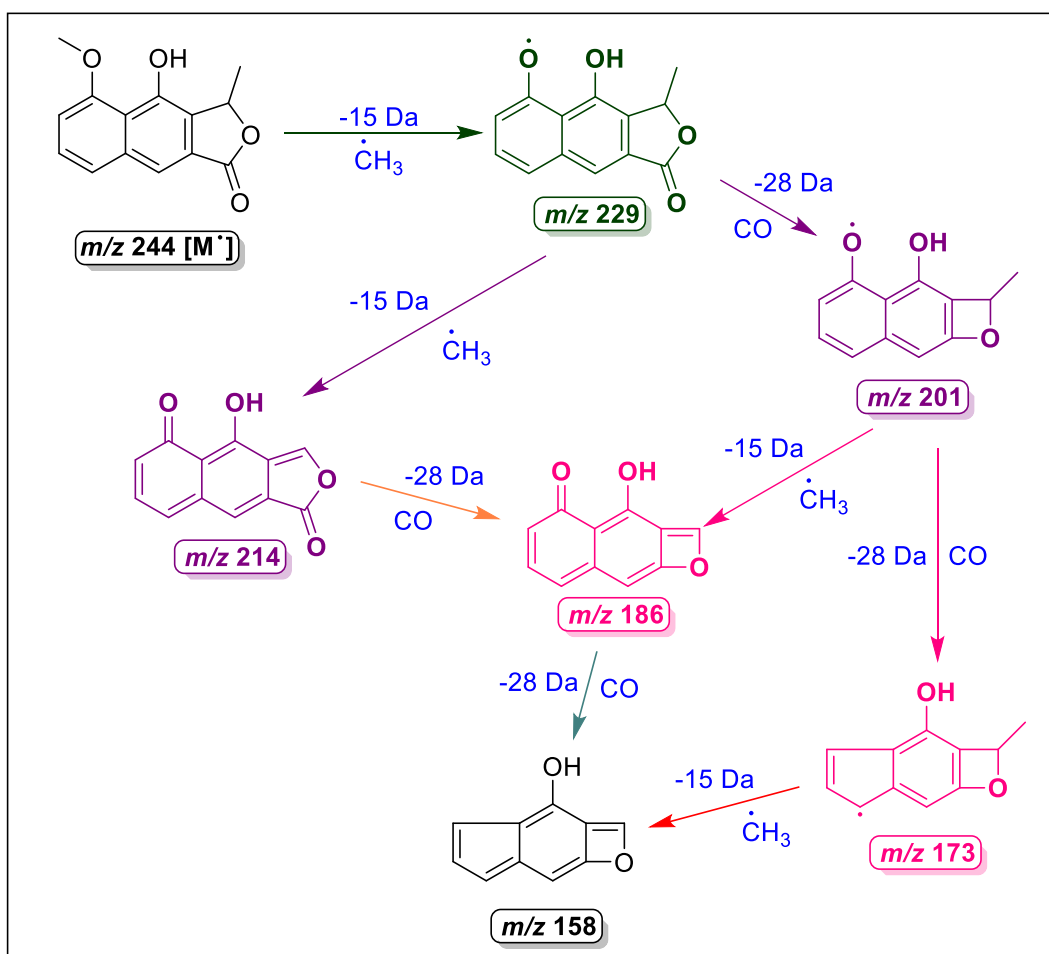


Figura 63. Proposta de mecanismo de fragmentação da substância IG-2.

Essa substância foi isolada da espécie em estudo, pertencente à família Iridaceae, conforme relatado nos estudos de Bianchi e Ceriotti (1975), Komura *et al.* (1983), Zhengxiong *et al.* (1986), Likhitwitayawuid, Ruangrunsi e Kaewamatawong (1995), Hara *et al.* (1997), Shibuya *et al.* (1997), Alves, Kloos e Zani (2003), Paramapojn *et al.* (2008), Ganzera *et al.* (2009) e Mahabusarakam *et al.* (2009). O eleuterol, isolado dos bulbos de *E. bulbosa*, apresentou fraca atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (CIM $\geq$ 1000,0 μ g/mL) e ATCC 27664 (CIM $\geq$ 1000,0 μ g/mL) (Ifesan *et al.*, 2009). Além disso, observou-se uma inibição de 51,59% na concentração de 500 μ g/mL contra *Staphylococcus aureus aureus* e de 65,43% na concentração de 500 μ g/mL contra *Pseudomonas fluorescens* (Almeida *et al.*, 2022). O eleuterol também apresentou uma fraca atividade anti-enzimática contra α -glicosidase (CI₅₀ > 1,00 μ M) (Ieyama *et al.*, 2011) e atividade antiparasitária contra *Plasmodium berghei* (Gomes *et al.*, 2023). O eleuterol isolado das folhas de *Kleinhovia hospita* (Malvaceae) também exibiu fraca atividade antioxidante, com CI₅₀ = 491,8 μ M, utilizando o método de DPPH (Arung *et al.*, 2012). Adicionalmente, o eleuterol isolado dos bulbos de *Cipura paludosa* (Iridaceae) apresentou atividade antiproliferativa contra linhagens celulares de câncer humano (Campos *et al.*, 2016).

5.3 Naftoquinonas

5.3.1 Elucidação estrutural da substância IG-5

A substância **IG-5**, isolada por meio da técnica de CCDP, apresentou-se como um sólido amorfo de coloração amarela, com massa total de 5,6 mg. A análise por CCD, com solução de hidróxido de potássio evidenciou a forte presença de quinonas, representadas por manchas de cor vermelha e violeta (Reich e Schibli, 2006).

Os dados do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figura 64) constituem-se em oito sinais de hidrogênios principais referentes à substância, sendo os sinais: δ_{H} 1,28 (d, $J = 6,4$ Hz), δ_{H} 1,96 (s), δ_{H} 2,86 (d, $J = 6,4$ Hz), δ_{H} 4,04 (s), δ_{H} 5,22 (sxt, $J = 6,4$ Hz), três sinais típicos de hidrogênios aromáticos, do tipo *orto/meta*-acoplados em δ_{H} 7,25 (dd, $J = 8,5$ e $1,2$ Hz), δ_{H} 7,71 (dd, $J = 8,5$ e $7,6$ Hz) e δ_{H} 7,81 (dd, $J = 7,6$ e $1,1$ Hz).

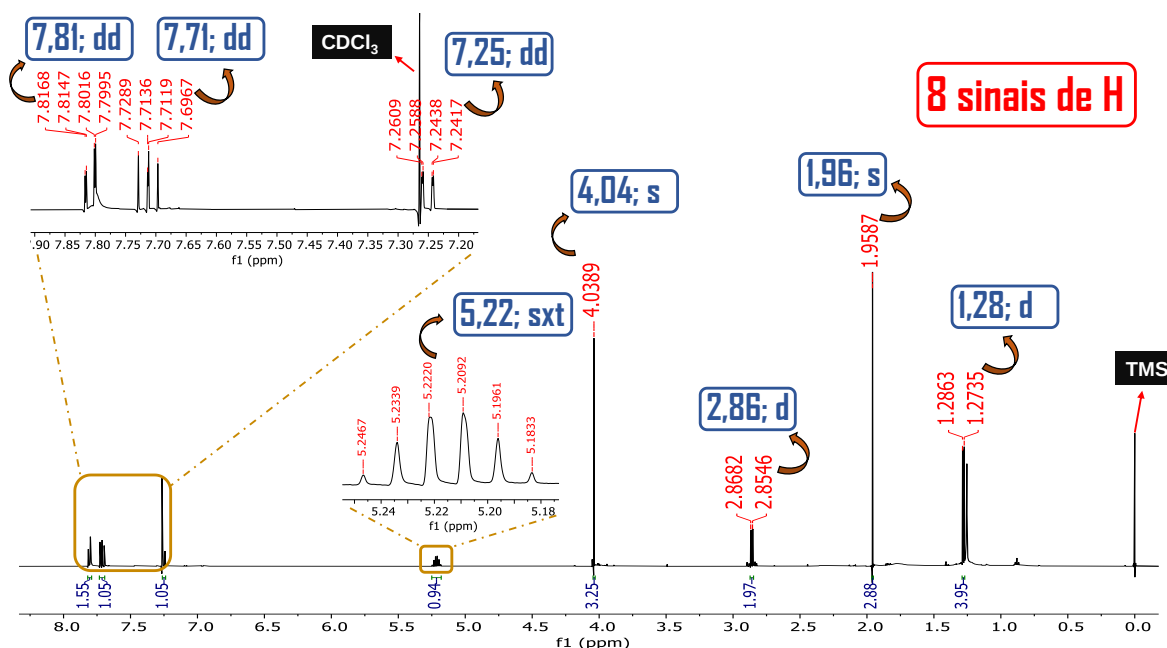


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **IG-5**.

Através da análise do espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (Figura 65) constituem-se em dezesseis sinais de carbonos principais referentes à substância.

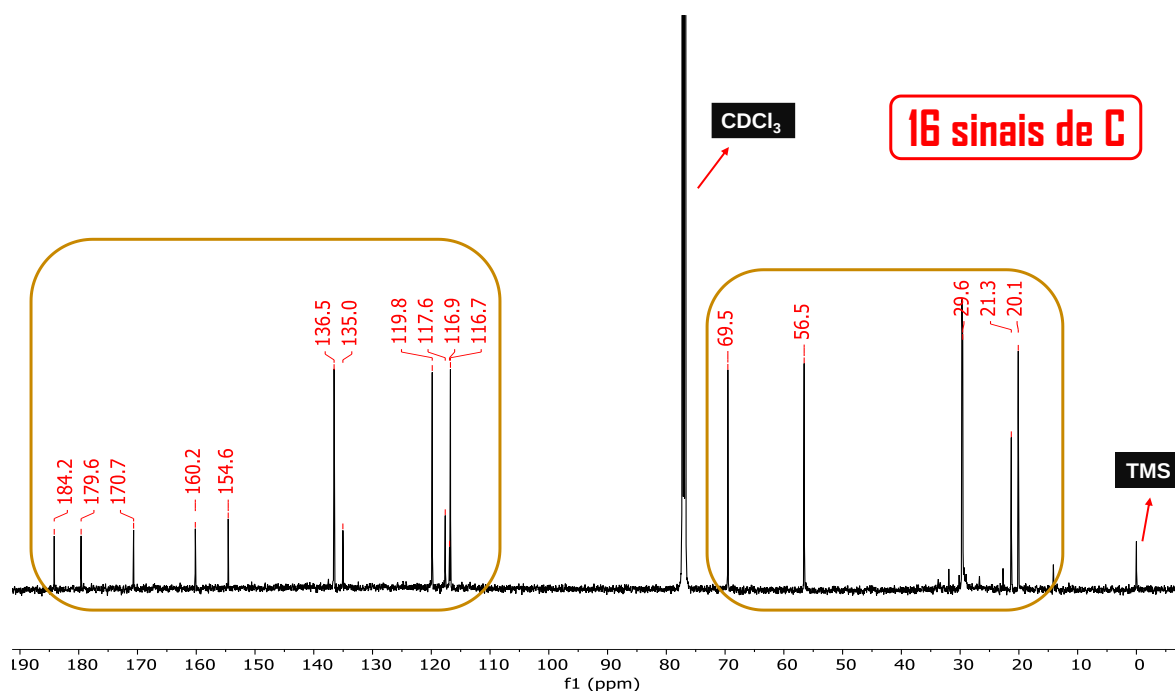


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de IG-5.

Por meio da comparação dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135, foram identificados oito sinais de carbonos hidrogenados, sendo sete sinais metílicos (CH_3) ou metínicos (CH), um sinal metilênico (CH_2) e oito sinais de carbonos não hidrogenados (C) (Figura 66).

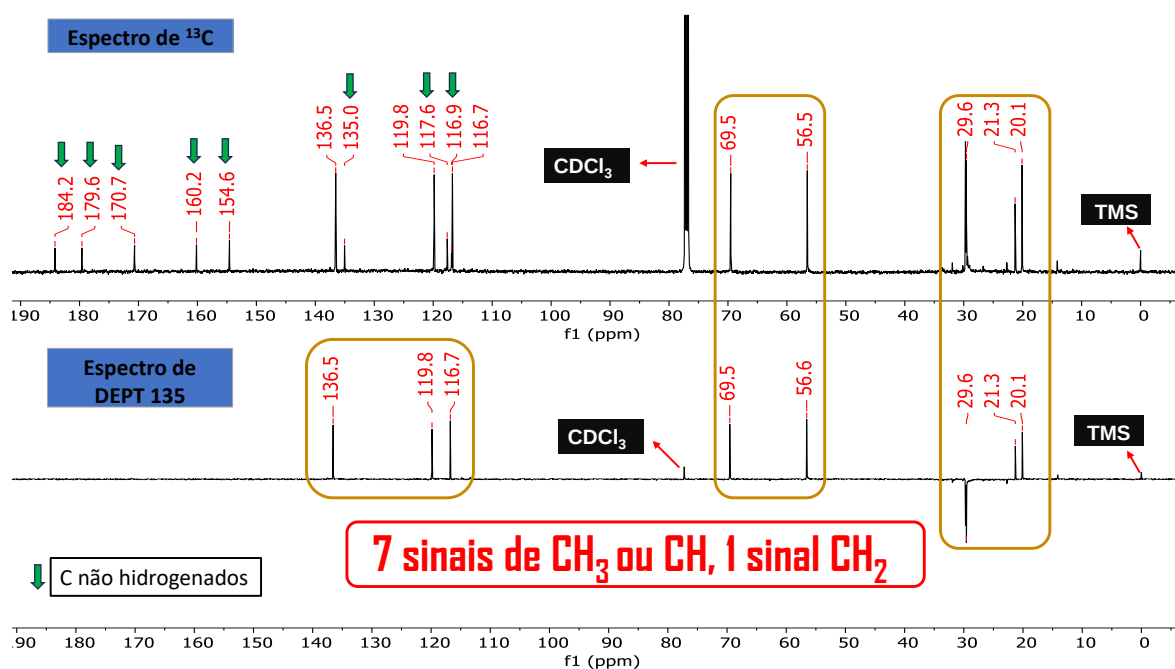


Figura 66. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) de IG-5.

Pela análise do mapa de correlação HSQC, foi possível identificar as correlações entre os hidrogênios e carbonos diretamente ligados (Figura 67), assim confirmando o padrão de hidrogenação relativo em cada carbono. Desta forma, foram identificados três sinais de carbonos metílicos, sendo dois sinais de metila (δ_C 20,1 e 21,3) e um sinal de metoxila (δ_C 56,5). Foram observados quatro sinais de metínicos, sendo um carbono alifático (δ_C 69,5) e três de carbonos aromáticos (δ_C 116,7, 119,8 e 134,5), e um sinal de carbono metileno (δ_C 29,6). Além disso, a presença de oito carbonos não hidrogenados, incluindo três sinais característicos de carbonilas (δ_C 170,7, 179,6 e 184,2), sendo os dois últimos valores de deslocamento químico, quando comparados com os dados da literatura, sugerem a presença de um anel do tipo naftoquinona (Cai *et al.*, 2005).

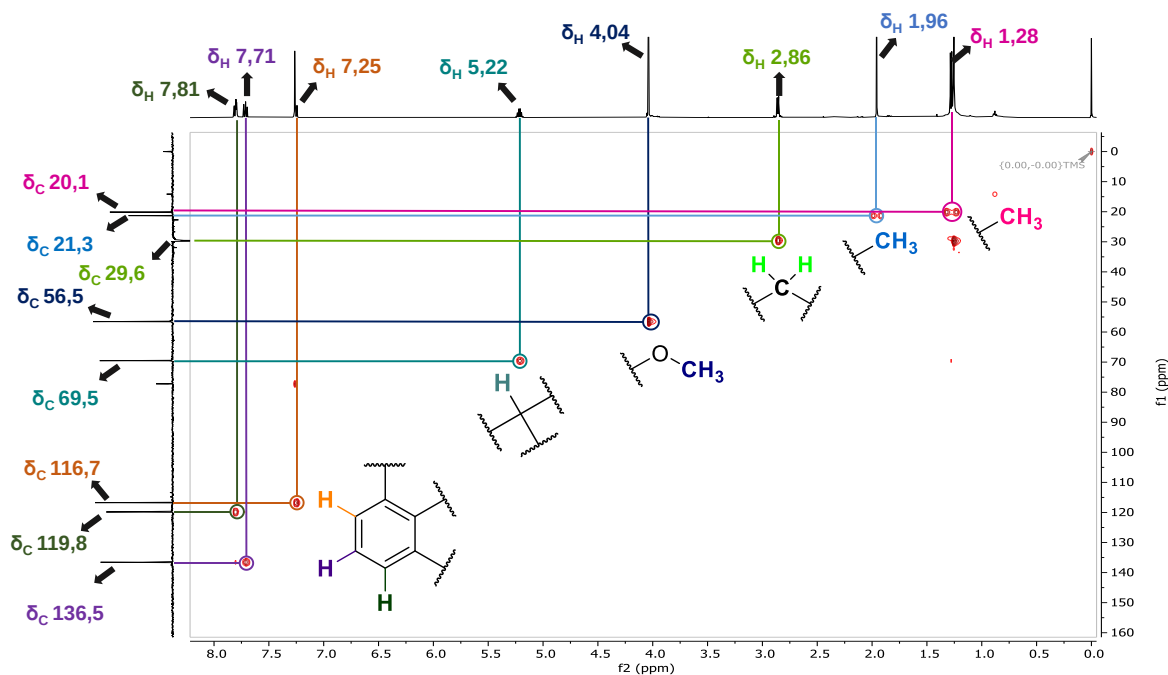


Figura 67. Mapa de correlação HSQC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) de **IG-5**.

A partir do mapa de correlação COSY, foi possível identificar os acoplamentos entre os hidrogênios aromáticos próximos do tipo *orto/meta*-acoplados, sendo os sinais em δ_H 7,25 (dd, J = 8,5 e 1,2 Hz), δ_H 7,71 (dd, J = 8,5 e 7,6 Hz), δ_H 7,81 (dd, J = 7,6 e 1,1 Hz). Também foram observados entre os hidrogênios dos grupos metila δ_H 1,28 (d, J = 6,4 Hz), metileno δ_H 2,86 (d, J = 6,4 Hz) e o metínico δ_H 5,22 (sxt, J = 6,4 Hz) (Figura 68). Esses acoplamentos foram determinados principalmente pelas constantes de acoplamento (J), que serão discutidas mais adiante. Da mesma forma, por meio do mapa de correlação HMBC,

foram identificadas as correlações entre os hidrogênios e carbonos que estão conectados por três ligações (J^3). Essas correlações foram agrupadas de A-F (Figura 69), para serem detalhadas posteriormente.

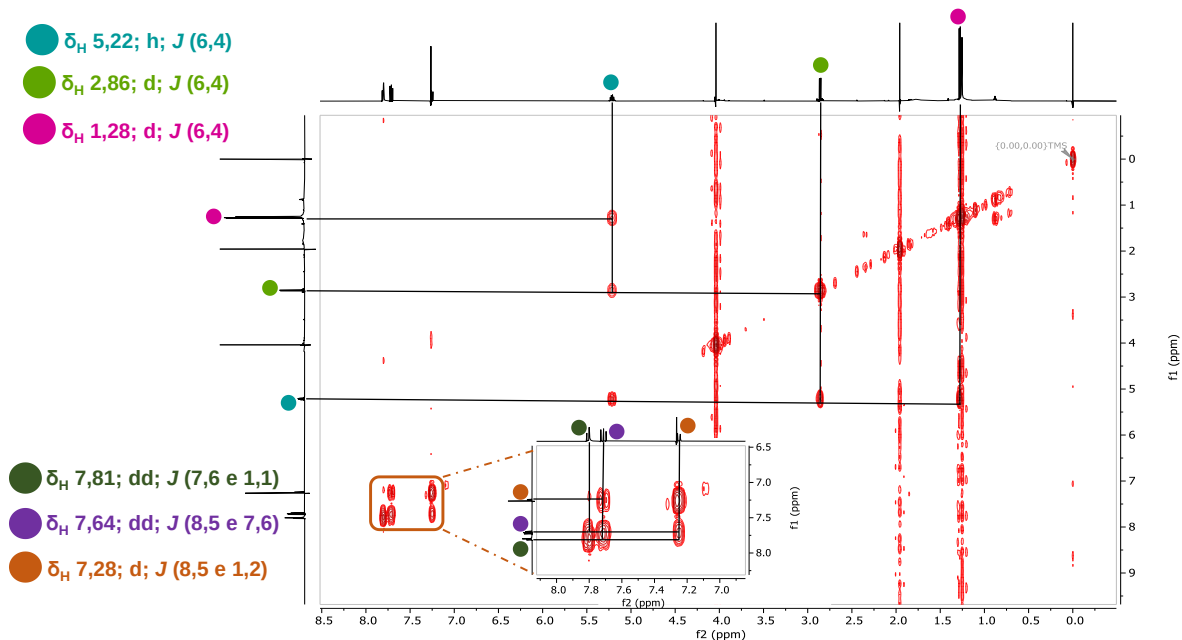


Figura 68. Mapa de correlação COSY ^1H - ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ampliação dos sinais aromáticos de IG-5.

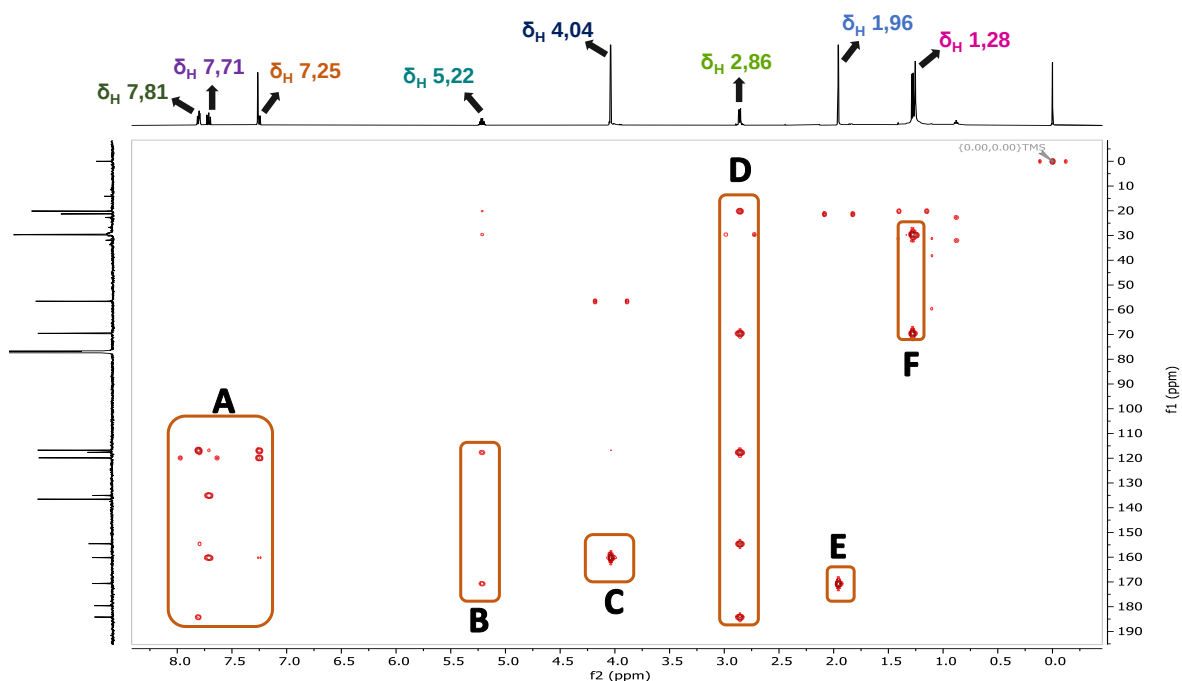


Figura 69. Mapa de correlação HMBC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) e os grupos de A-F de IG-5.

Os dados espectroscópicos apresentados indicam que a substância IG-5 possui um esqueleto carbônico do tipo naftoquinona (Figura 70), conforme

evidenciado por seus sinais característicos (Han *et al.*, 2008). Com isso, é possível fazer interpretação detalhada dos sinais da estrutura e das posições correspondentes.

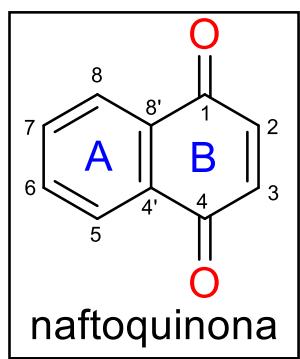


Figura 70. Esqueleto de naftoquinona.

Na semi-estrutura **I** (Figura 71) a análise do espectro de RMN ^1H revela que o sinal de hidrogênio δ_{H} 7,81 apresenta-se como um duplo duplete (dd) com $J = 7,6$ Hz (*orto*) e $1,1$ Hz (*meta*), sugerindo que este hidrogênio está ligado ao C-5 ou C-8. A partir das correlações observadas nos mapas de COSY e HMBC (grupo A), este sinal foi atribuído ao hidrogênio aromático do anel A, na posição H-8, próximo a um grupo carbonila (C-1). No mapa COSY, H-8 acopla com H-7 (δ_{H} 7,71; dd; $J = 7,5$ Hz) na posição *orto* e com H-6 (δ_{H} 7,25; dd; $J = 1,2$ Hz) na posição *meta*. No HMBC (grupo C), H-8 apresenta duas correlações a longa distância (J^3): C-4' (δ_{C} 116,9), pertencente à junção dos anéis A e B, e com C-1 (δ_{C} 184,2), que corresponde à carbonila do anel B. No mapa HSQC, H-8 correlaciona-se com seu respectivo carbonilo, C-8 (δ_{C} 119,8).

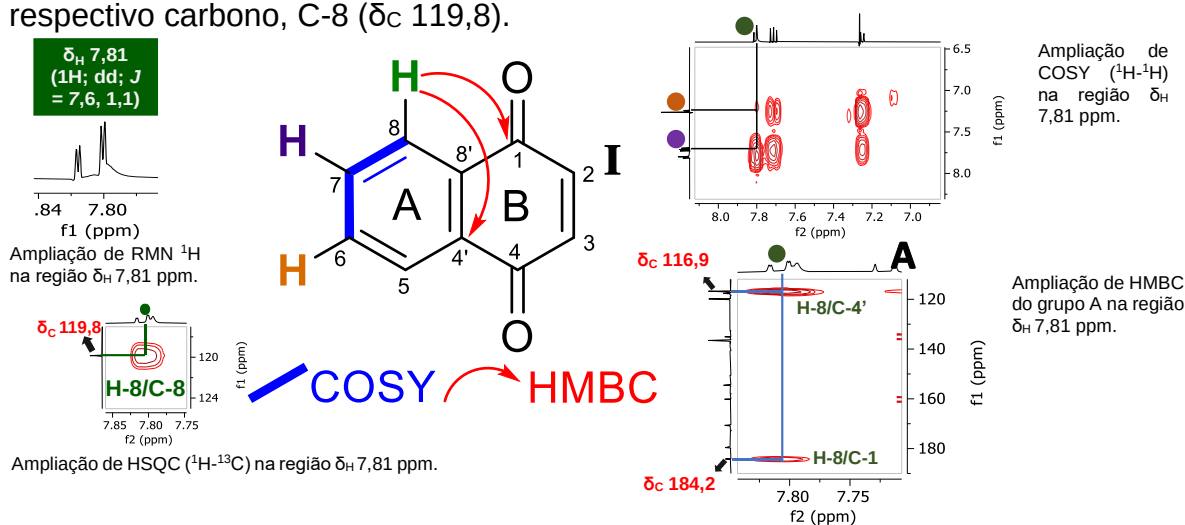


Figura 71. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura **I**.

Na semi-estrutura **II** (Figura 72), para o sinal de H-7 (δ_H 7,71; dd; $J = 8,5$ e $7,6$ Hz), também atribuído a um hidrogênio aromático do anel A, no COSY, acopla com H-8 (δ_H 7,81; dd; $J = 7,6$ Hz) e com H-6 (δ_H 7,34; dd; $J = 8,5$ Hz), ambos na posição *orto*. No HMBC (grupo A), H-7 apresenta duas correlações J^3 : C-8' (δ_C 135,0), na junção dos anéis A e B, e com C-5 (δ_C 160,2) do anel A. No HSQC, H-7 correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-7 (δ_C 136,5).

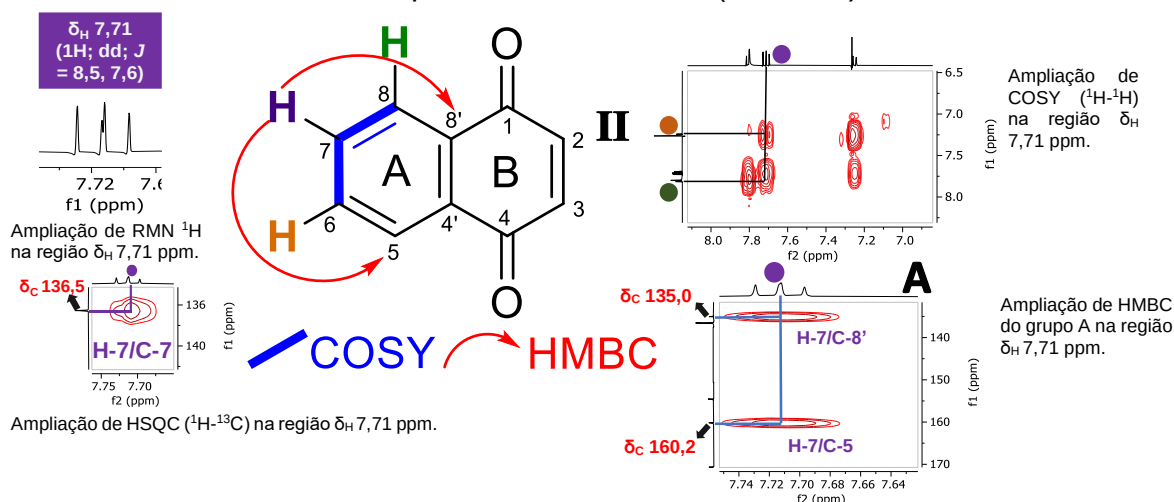


Figura 72. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura **II**.

Para a semi-estrutura **III** (Figura 73), o sinal de H-6 (δ_H 7,25; dd; $J = 8,5$ e $1,2$ Hz), outro hidrogênio aromático do anel A, no COSY, acopla com H-8 (δ_H 7,81; dd; $J = 1,1$ Hz) na posição *meta* e com H-7 (δ_H 7,71; dd; $J = 8,5$ Hz) na posição *orto*. No HMBC (grupo A), H-6 apresenta duas correlações J^3 : C-4' (δ_C 116,9), na junção dos anéis A e B, e com C-8 (δ_C 119,8) do anel A. No HSQC, H-6 correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-6 (δ_C 116,7).

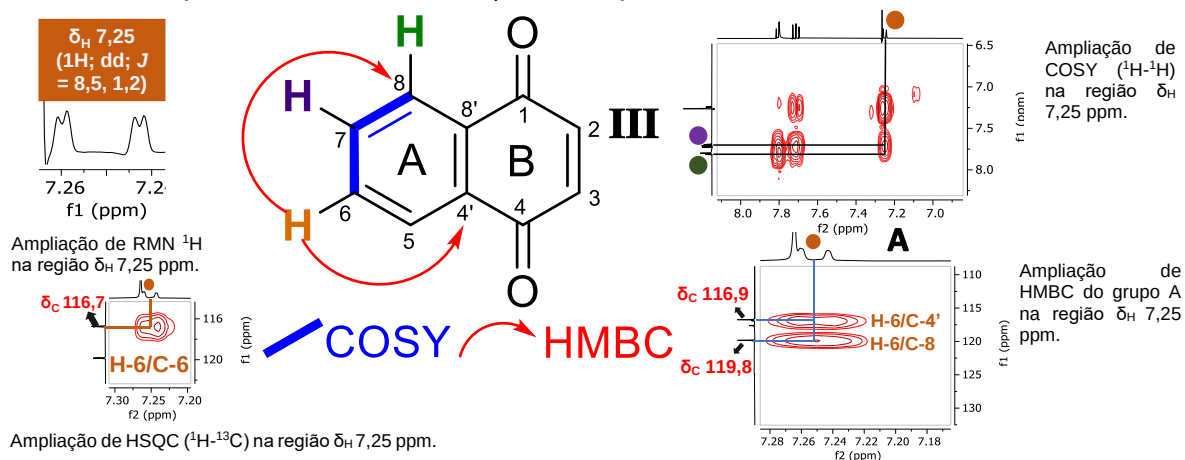


Figura 73. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura **III**.

Na semi-estrutura **IV** (Figura 74), o sinal de simpleto observado em δ_H 4,04 foi atribuído a um grupo metoxila. Este sinal está conectado com o carbono não hydrogenado na posição C-5 do anel A, e foi atribuído à posição 5-OCH₃. Este sinal, conforme observado no HMBC (grupo C), mostra correlação de J^3 com o C-5 (δ_C 160,2) e, no HSQC, correlaciona-se com seu carbono em δ_C 56,5.

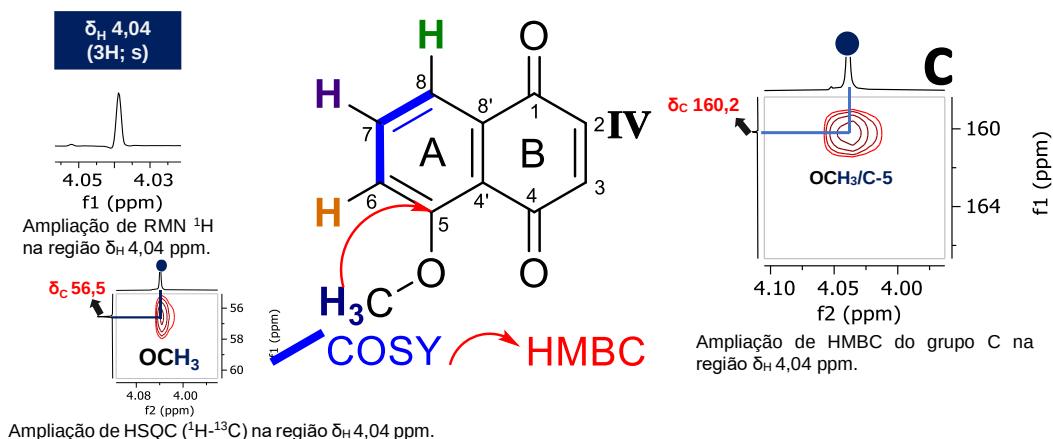


Figura 74. Ampliações de RMN ¹H e correlações HSQC e HMBC da semi-estrutura **IV**.

Para a semi-estrutura **V** (Figura 75), a análise dos espectros de RMN revelou a presença de quatro sinais que sugerem a existência de uma cadeia lateral aberta, descartando, assim, a possibilidade de um sistema cíclico nessa porção da substância. Dentre os sinais identificados, destaca-se o sinal de simpleto observado em δ_H 1,96 referente a um grupo metila ligado a uma funcionalidade acetila. Este sinal, conforme observado no HMBC (grupo E), mostra correlação de J^2 com o carbono da carbonila em δ_C 170,7, e no HSQC, correlaciona-se com seu carbono em δ_C 21,3.

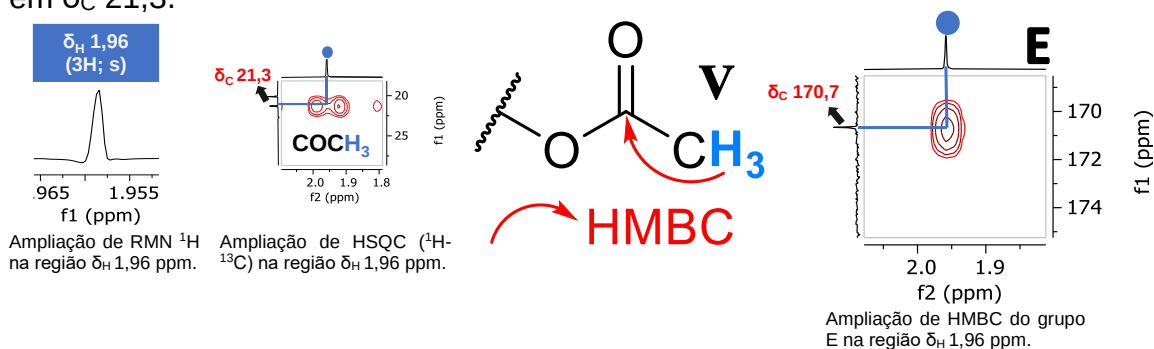


Figura 75. Ampliações de RMN ¹H e correlações HSQC e HMBC da semi-estrutura **V**.

A posição do grupo acetila foi atribuída ao carbono C-2' de uma unidade propil, cuja caracterização se deu por meio dos seguintes deslocamentos químicos e constantes de acoplamento: o sinal em δ_H 1,28 (d; J = 6,4 Hz) correspondente ao

hidrogênio do grupo metila que foi atribuído na posição 3'-CH₃. No COSY, esse sinal 3'-CH₃ acopla com o H-2' (δ_H 5,22, sxt, $J = 6,4$ Hz). No HMBC (grupo F), o sinal 3'-CH₃ apresenta uma correlação de J^2 com o C-2' (δ_C 69,5), além de uma correlação de J^3 com o C-1' (δ_C 29,6). No mapa HSQC, esse hidrogênio correlaciona-se com o seu respectivo carbono em δ_C 20,1. O sinal de H-2' (δ_H 5,22; sxt; $J = 6,4$ Hz), localizado próximo ao heteroátomo do grupo éster e correspondente a um hidrogênio metínico, conforme observado no COSY, apresenta acoplamento com 3'-CH₃ (δ_H 1,28; d; $J = 6,4$ Hz) e com H-1' (δ_H 2,86; d; $J = 6,4$ Hz). No HMBC (grupo B), H-2' exibe duas correlações de J^3 : com o C-2 (δ_C 117,6) do anel B, e com o carbono da carbonila do grupo acetila em δ_C 170,7. No HSQC, H-2' correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-2' (δ_C 69,5). O sinal em δ_H 2,86 (d; $J = 6,4$ Hz) foi atribuído aos hidrogênios do grupo metileno na posição H-1', que, no mapa HSQC, correlacionou-se com o carbono correspondente, C-1' (δ_C 29,6). No COSY acopla H-2' (δ_H 5,22; sxt; $J = 6,4$ Hz) e no mapa HMBC (grupo D), H-1' exibe uma correlação J^2 com C-2 (δ_C 117,6) do anel B e três correlações de J^3 : com o C-3' (δ_C 20,1), com C-3 (δ_C 154,6) atribuída a um carbono oxigenado portador de um grupo hidroxila, e com C-1 (δ_C 184,2) da carbonila do anel B. Assim, a unidade propil foi conectada à estrutura principal por meio da ligação entre C-1' e C-2, conforme indicado pelas correlações observadas no espectro HMBC na semiestrutura VI (Figura 76).

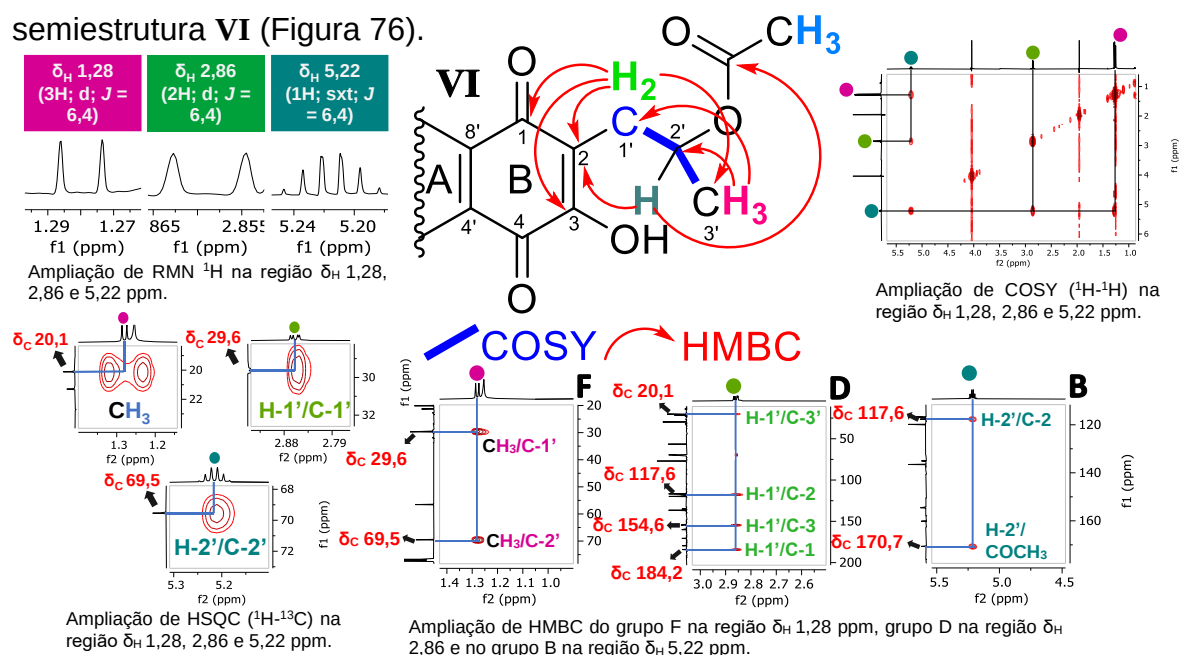


Figura 76. Ampliações de RMN ¹H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura VI.

As corretas atribuições dos sinais de hidrogênio e carbono foram determinadas por meio das análises dos mapas de correlações COSY, HSQC e HMBC, bem como os espectros de ^1H , ^{13}C e DEPT 135. A análise do espectro de EM da substância **IG-5**, utilizando a ionização química à pressão atmosférica operando no modo positivo (APCI^+), resultou em um íon protonado com m/z 305 Da $[\text{M-H}]^+$ (Figura 77), compatível com os dados de RMN de ^1H , ^{13}C (1D/2D) que indicam fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (calc. 304.09 Da). Dessa forma, foi possível concluir que a substância isolada (**IG-5**) é 3-[2-(acetilóxi)propil]-2-hidróxi-8-metóxi-1,4-naftoquinona (Figura 77), em concordância com os dados da literatura (Han *et al.*, 2008). Os dados da literatura e da substância isolada estão comparados na Tabela 8.

Tabela 8. Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C da substância **IG-5** e com a literatura.

N ^o "C"	Literatura em CDCl_3 ^[1]		IG-5 em CDCl_3	
	δ_{H} (mult., J Hz)	δ_{C}	δ_{H} (mult., J Hz)	δ_{C}
1	-	184,4	-	184,2
1'	2,86 (d, 6,5)	29,7	2,86 (d, 6,4)	29,6
2	-	117,9	-	117,6
2'	5,21 (sxt, 6,5)	69,8	5,22 (sxt, 6,4)	69,5
3	-	154,8	-	154,6
3'	1,28 (d, 6,5)	20,3	1,28 (d, 6,4)	20,1
4	-	179,8	-	179,6
4'	-	135,3	-	135,3
5		160,4		160,2
5-OCH ₃	4,03 (s)	56,7	4,03 (s)	56,5
6	7,24 (dd, 8,0, 0,8)	136,7	7,28 (dd, 8,5, 1,2)	136,5
7	7,71 (t, 8,0)	116,9	7,64 (t, 8,5, 7,6)	116,7
8	7,80 (dd, 8,0, 0,8)	120,0	7,81 (dd, 7,6, 1,1)	119,8
8'	-	117,1	-	116,9
COCH ₃	1,96 (s)	21,5	1,96 (s)	21,3
COCH ₃	-	170,9	-	170,7
3-OH	-	-	-	-

[1] Han *et al.* (2008).

ig1_igor #31 RT: 0.42 AV: 1 NL: 1.77E3
T: ITMS + c APCI corona Full ms [120.00-1000.00]

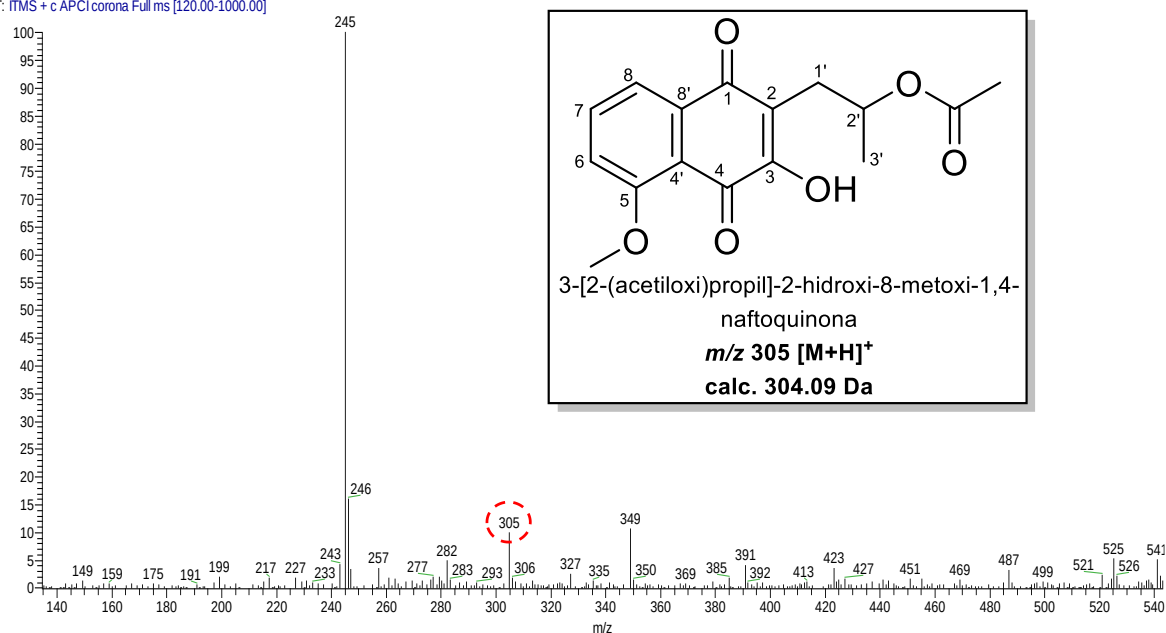
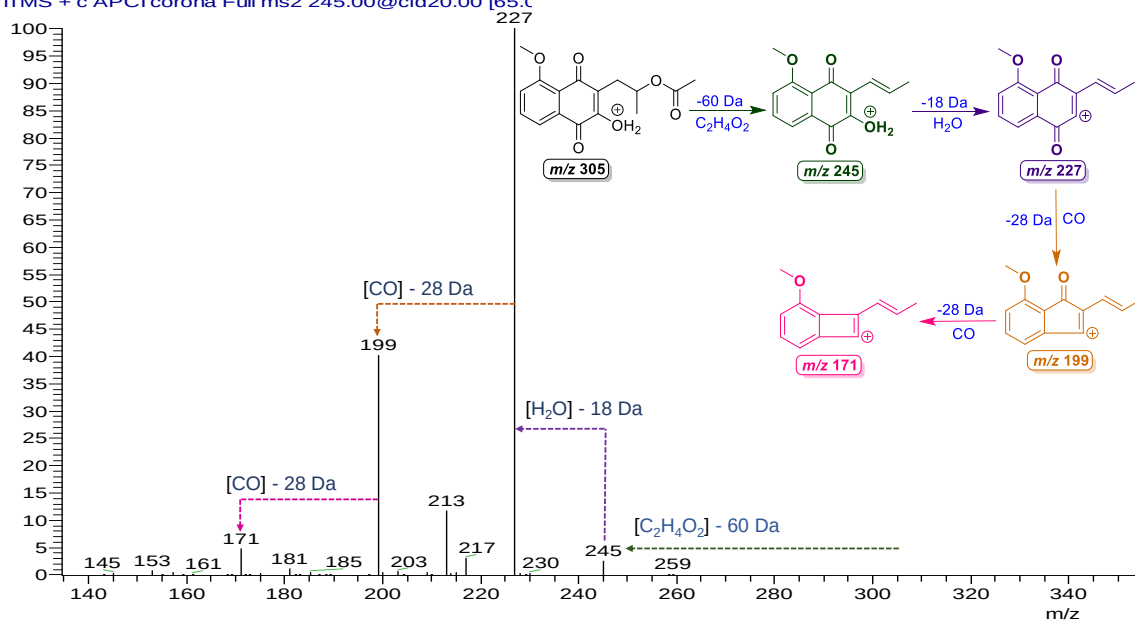


Figura 77. Espectro de massas (EM) e estrutura química da substância **IG-5**.

Em seu espectro de varredura de íons produtos, observam-se quatro íons fragmentos (Figura 78), resultantes de perdas características, como a perda de água (H_2O , - 18 Da), monóxido de carbono (CO , - 28 Da) e de ácido acético ($C_2H_4O_2$, - 60 Da). A rota de fragmentação da substância **IG-5** inicia-se com a protonação da hidroxila, uma vez que isso favorece a formação de íons produtos mais estáveis. Em seguida, pode ocorrer uma perda neutra de ácido acético ($C_2H_4O_2$, - 60 Da), o que leva à formação do íon fragmento de m/z 245. Esse íon, por sua vez, ao sofrer uma perda de água (H_2O , - 18 Da), guiada por carga, leva à formação do íon fragmento m/z 227. O íon m/z 227 ao sofrer uma perda neutra de monóxido de carbono (CO , - 28 Da), forma o íon fragmento m/z 199. Este último íon m/z 199 pode sofrer mais uma perda neutra de monóxido de carbono (CO , - 28 Da) e formar o íon fragmento m/z 171. A rota da proposta de fragmentação está ilustrada na Figura 78, essas perdas são baseadas no estudo de Demarque *et al.* (2016).

ig1_igor #211-227 RT: 3.08-3.39 AV: 17 NL: 7.89E2
T: ITMS + c APCI corona Full ms2 245.00@cid20.00 [65.0]



5.3.2 Elucidação estrutural da substância **IG-6**

A substância **IG-6**, isolada por meio do processo de precipitação e purificação, seguida de sucessivas lavagens com hexano, apresentou-se como um sólido amorfo de coloração amarelo dourado, com massa total de 6,5 mg. Na análise por CCD, com solução de hidróxido de potássio evidenciou a forte presença de quinonas, representadas por manchas de cor vermelha e violeta (Reich e Schibli, 2006).

Os dados do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figura 79) constituem-se em dez sinais de hidrogênios principais referentes à substância, sendo os sinais: δ_{H} 1,36 (d, $J = 6,2$ Hz), δ_{H} 1,54 (d, $J = 6,6$ Hz), δ_{H} 2,20 (ddd, $J = 18,3, 10,3$ e $3,8$ Hz), δ_{H} 2,75 (dt, $J = 18,3$ e $2,7$ Hz), δ_{H} 3,58 (dq, $J = 10,3, 6,2$ e $2,5$ Hz), δ_{H} 4,00 (s), δ_{H} 4,85 (qdd, $J = 6,6, 3,8$ e $2,7$ Hz), três sinais típicos de hidrogênios aromáticos, do tipo *orto/meta*-acoplados em δ_{H} 7,28 (d, $J = 1,1$ Hz), δ_{H} 7,64 (dd, $J = 8,5$ e $7,6$ Hz), δ_{H} 7,73 (dd, $J = 7,7$ e $1,1$ Hz).

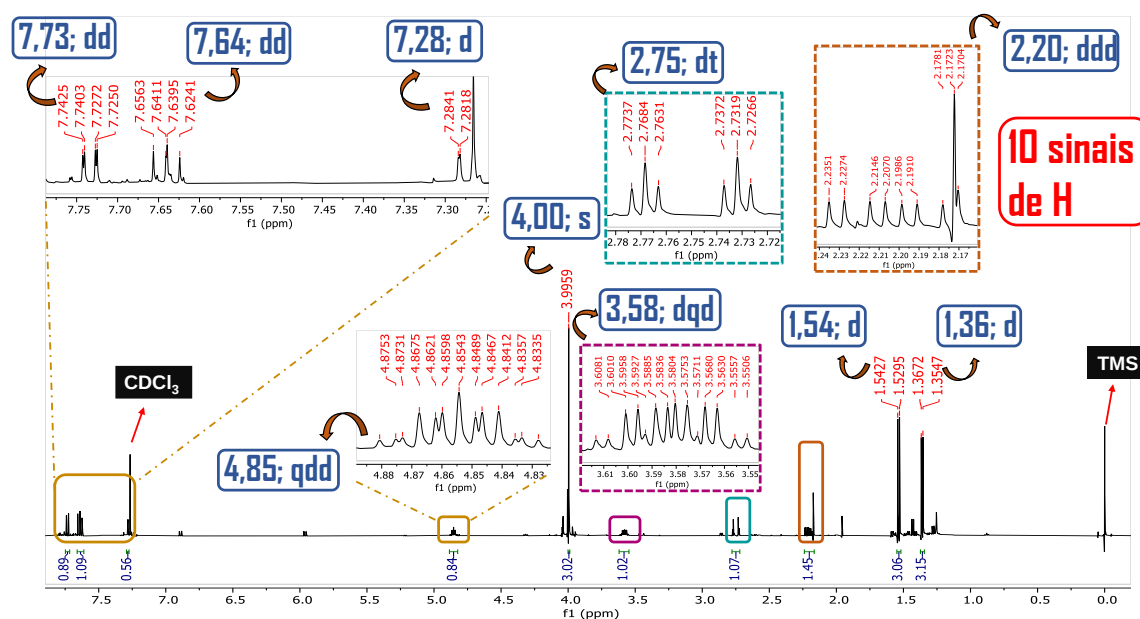


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **IG-6**.

Através da análise do espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (Figura 80) constituem-se em dezesseis sinais de carbonos principais referentes à substância.

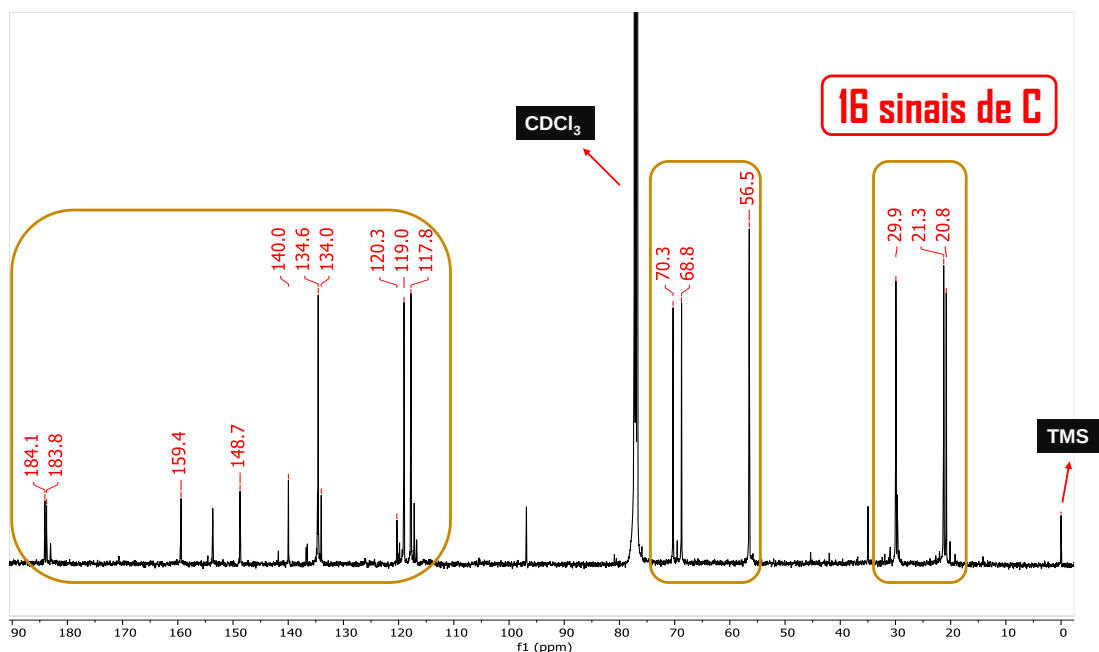


Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **IG-6**.

Por meio da comparação dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135, foram identificados nove sinais de carbonos hidrogenados, sendo oito sinais metílicos (CH_3) ou metínicos (CH), um sinal metilênicos (CH_2) e sete sinais de carbonos não hidrogenados (C) (Figura 81).

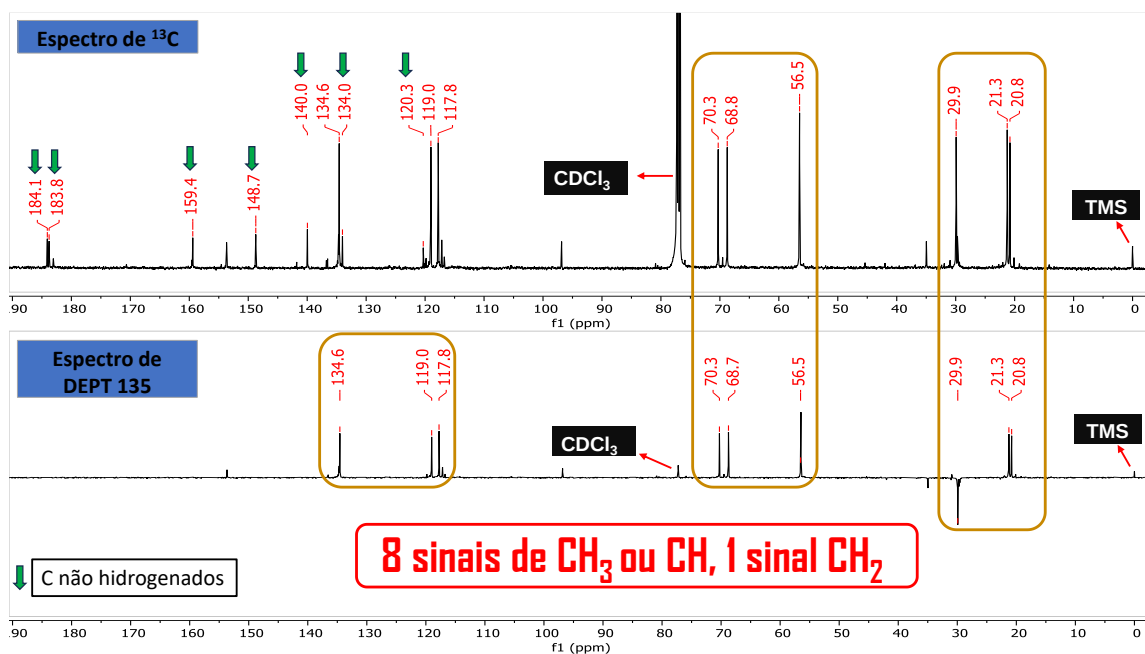


Figura 81. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) de **IG-6**.

Pela análise do mapa de correlação HSQC, foi possível identificar as correlações entre os hidrogênios e carbonos diretamente ligados (Figura 82), assim confirmando o padrão de hidrogenação relativo em cada carbono. Desta forma, foram identificados três sinais de carbonos metílicos, sendo dois sinais de metila (δ_C 20,8 e 21,2) e um sinal de metoxila (δ_C 56,5). Foram observados cinco sinais de metínicos, sendo dois de carbonos alifáticos (δ_C 68,8 e 70,3) e três de carbonos aromáticos (δ_C 117,8, 119,0 e 134,6), e um sinal de carbono metileno (δ_C 29,9). Além disso, a presença de sete carbonos não hidrogenados, incluindo dois sinais característicos de carbonilas (δ_C 183,8 e 184,1), estes valores de deslocamento químico, quando comparados com os dados da literatura, sugerem a presença de um anel do tipo naftoquinona (Cai et al., 2005).

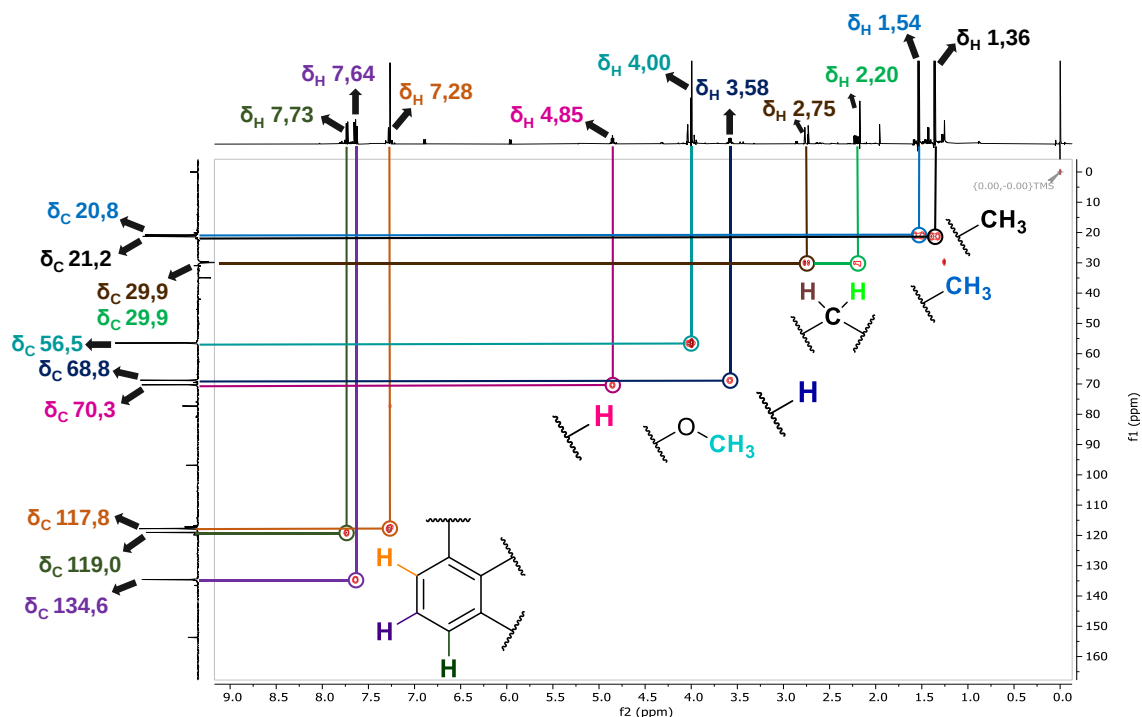


Figura 82. Mapa de correlação HSQC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) de IG-6.

A partir do mapa de correlação COSY, foi possível identificar os acoplamentos entre os hidrogênios aromáticos próximos do tipo *orto/meta*-acoplados, sendo os sinais em δ_H 7,28 (d, J = 1,1 Hz), δ_H 7,64 (dd, J = 8,5 e 7,6 Hz) e δ_H 7,73 (dd, J = 7,7 e 1,1 Hz). Também entre os hidrogênios dos grupos metilas δ_H 1,36 (d, J = 6,2 Hz) e δ_H 1,54 (d, J = 6,6 Hz), metileno δ_H 2,20 (ddd, J = 18,3, 10,3 e 3,8 Hz) e δ_H 2,75 (dt, J = 18,3 e 2,7 Hz) e metínicos δ_H 3,58 (dq, J = 10,3, 6,2 e 2,5 Hz) e δ_H 4,85 (qdd, J = 6,6, 3,8 e 2,7 Hz) (Figura 83). Esses

acoplamentos foram determinados principalmente pelas constantes de acoplamento (J), que serão discutidas mais adiante. Da mesma forma, por meio do mapa de correlação HMBC, foram identificadas as correlações entre os hidrogênios e carbonos que estão conectados por três ligações (J^3). Essas correlações foram agrupadas de A-F (Figura 84), para serem detalhadas posteriormente.

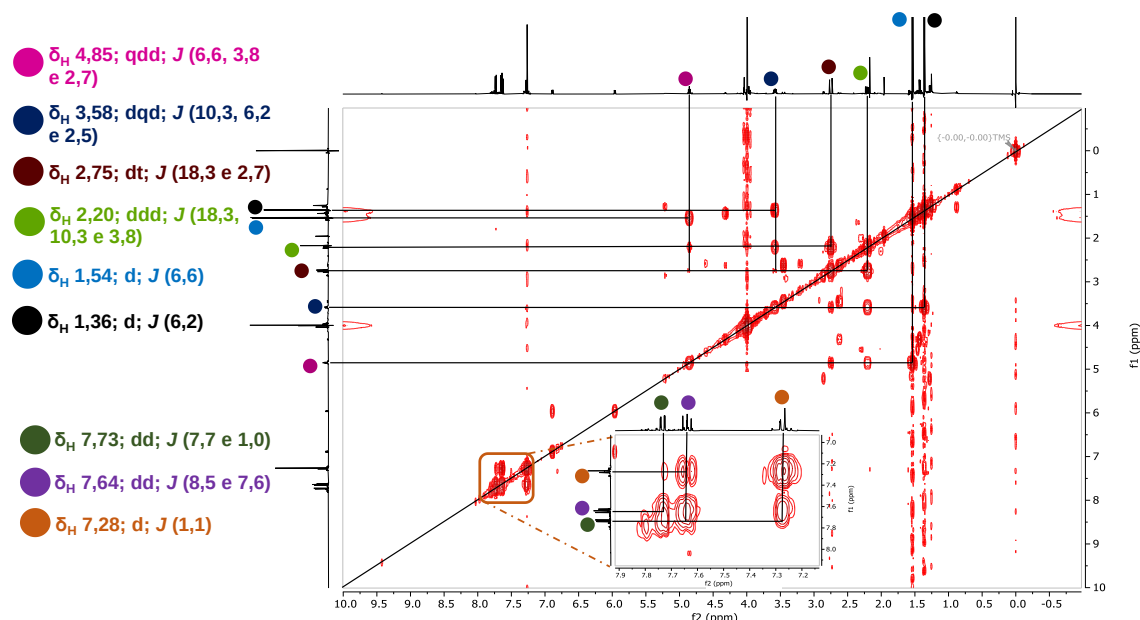


Figura 83. Mapa de correlação COSY ^1H - ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ampliação dos sinais aromáticos de IG-6.

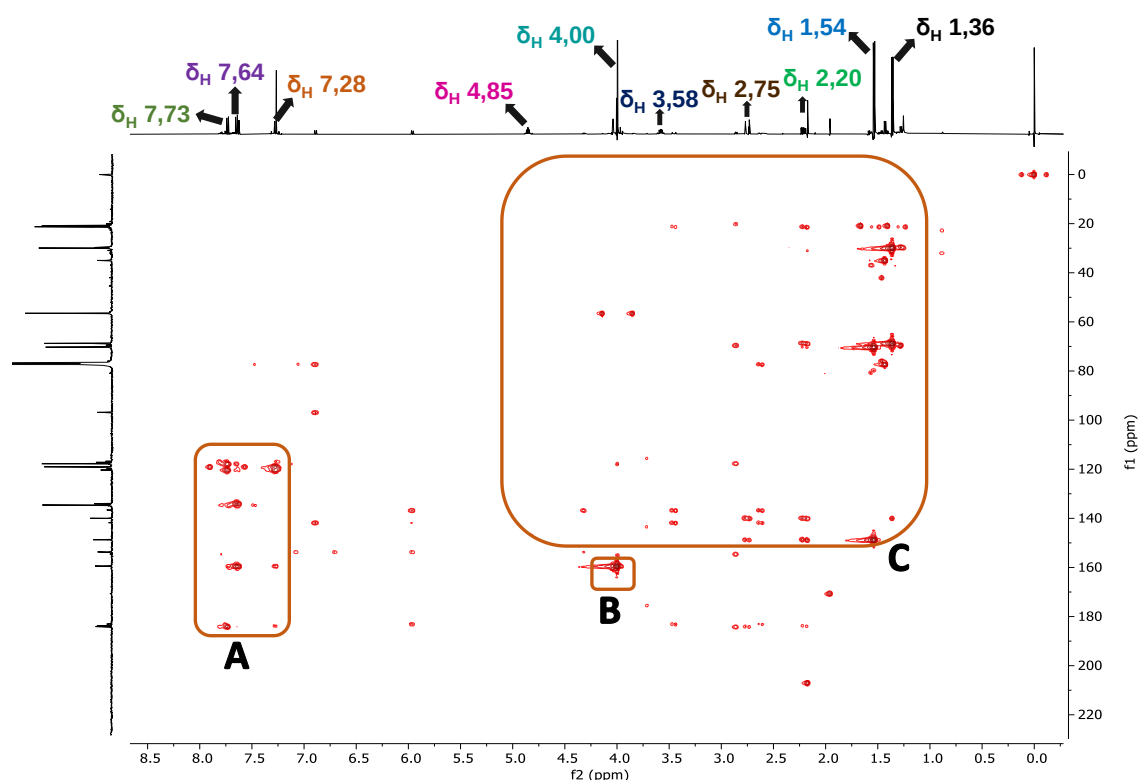


Figura 84. Mapa de correlação HMBC (^1H - 500 MHz; ^{13}C - 125 MHz, CDCl_3) e os grupos de A-C de IG-6.

Os dados espectroscópicos apresentados indicam que a substância **IG-4** possui um esqueleto carbônico do tipo naftoquinona conectado a um anel de seis membros (Figura 85), conforme evidenciado por seus sinais característicos (Zhengxiong *et al.*, 1986). Assim, o esqueleto da naftoquinona foi dividido em duas partes (I e II) (Figura 85), para uma interpretação detalhada dos sinais da estrutura e das posições correspondentes.

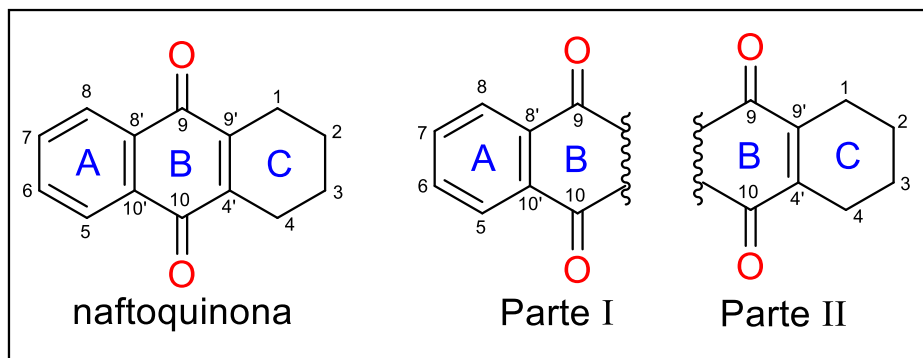


Figura 85. Esqueleto de naftoquinona a esquerda e divisão da estrutura a direita.

Na estrutura da parte I, para a semi-estrutura **I** (Figura 86) a análise do espectro de RMN ^1H revela três sinais de hidrogênios aromáticos. O sinal de hidrogênio δ_{H} 7,73 apresenta-se como um duplo duplete (dd) com $J = 7,7$ Hz (*orto*) e $1,1$ Hz (*meta*), sugerindo que este hidrogênio está ligado ao C-5 ou C-8. A partir das correlações observadas nos mapas de COSY e HMBC (grupo A), este sinal foi atribuído ao hidrogênio aromático do anel A, na posição H-5, próximo a um grupo carbonila (C-10). No mapa COSY, H-5 acopla com H-6 (δ_{H} 7,64; dd; $J = 7,7$ Hz) na posição *orto* e com H-7 (δ_{H} 7,28; dd; $J = 1,1$ Hz) na posição *meta*. No HMBC (grupo A), H-5 apresenta três correlações a longa distância (J^3): C-7 (δ_{C} 117,8) do anel A, C-8' (δ_{C} 120,3), pertencente à junção dos anéis A e B, e com C-10 (δ_{C} 183,8), que corresponde à carbonila do anel B. No mapa HSQC, H-5 correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-5 (δ_{C} 119,0).

Para o sinal de H-6 (δ_{H} 7,64; dd; $J = 8,5$ e $7,6$ Hz), também atribuído a um hidrogênio aromático do anel A, no COSY, acopla com H-5 (δ_{H} 7,73; dd; $J = 7,6$ Hz) e com H-7 (δ_{H} 7,28; dd; $J = 8,5$ Hz), ambos na posição *orto*. No HMBC (grupo A), H-6 apresenta duas correlações J^3 : C-10' (δ_{C} 134,0), na junção dos anéis A e B, e com C-8 (δ_{C} 159,4) do anel A. No HSQC, H-6 correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-6 (δ_{C} 134,6). O sinal de H-7 (δ_{H} 7,28; d; $J = 1,1$ Hz), outro hidrogênio

aromático do anel A, no COSY, acopla com H-5 (δ_H 7,73; dd; $J = 1,1$ Hz) na posição *meta*. No HMBC (grupo A), H-7 apresenta duas correlações J^3 : com o C-5 (δ_C 119,0) e com o C-8' (δ_C 120,3), na junção dos anéis A e B. No HSQC, H-7 correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-7 (δ_C 117,8).

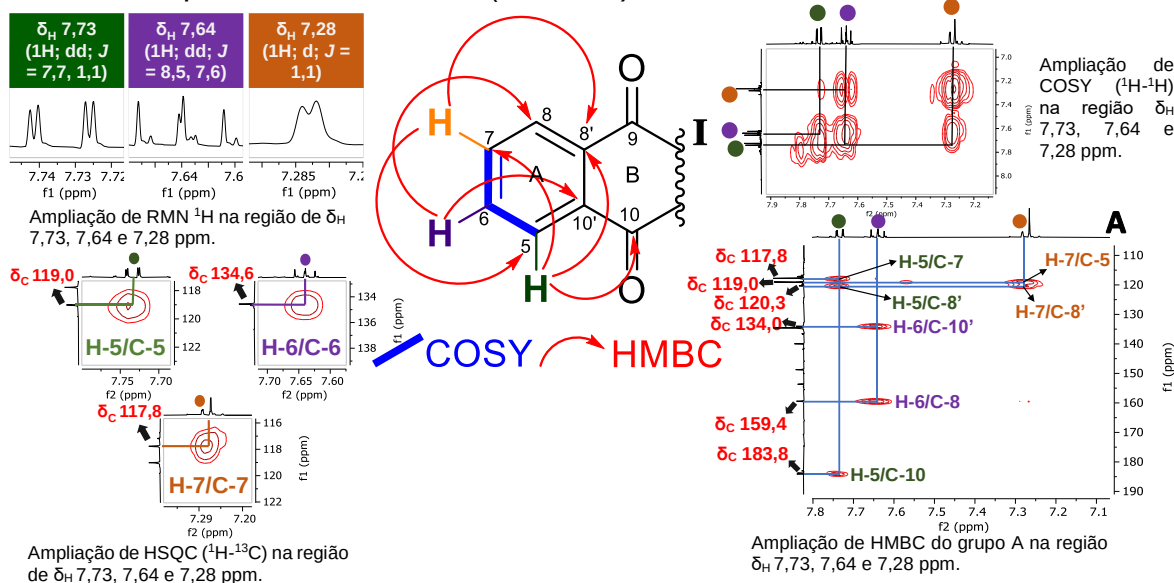


Figura 86. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura I – Parte I.

Na semi-estrutura II (Figura 87), o sinal de simpleto observado em δ_H 4,00 foi atribuído a um grupo metoxila. Este sinal está conectado com o carbono não hydrogenado na posição C-8 do anel A, e foi atribuído à posição 8-OCH₃. Este sinal, conforme observado no HMBC (grupo B), mostra correlação de J^3 com o C-8 (δ_C 159,4) e, no HSQC, correlaciona-se com seu carbono em δ_C 56,5.

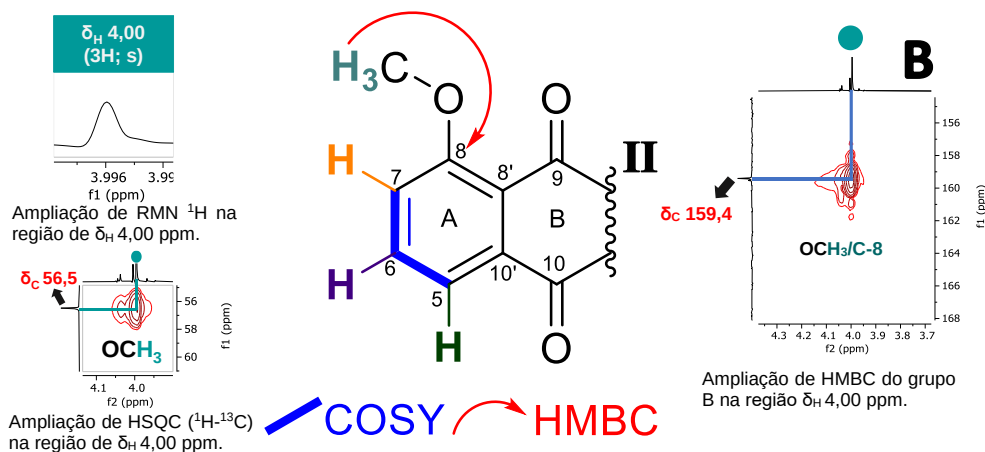


Figura 87. Ampliações de RMN ^1H e correlações HSQC e HMBC da semi-estrutura II – Parte I.

Na estrutura da parte II, para a semi-estrutura **III** (Figura 88), a análise do espectro de RMN de ^1H revela que o sinal correspondente ao hidrogênio δ_{H} 4,85 (qdd, $J = 6,6, 3,8$ e $2,7$ Hz) foi atribuído ao anel de seis membros na posição H-2 do anel C. A localização química desse sinal sugere a presença de um heteroátomo do tipo éter na posição C-1, com base nas correlações observadas nos mapas de COSY e HMBC. No mapa COSY, H-2 acopla com o grupo metila 2- CH_3 (δ_{H} 1,54; d; $J = 6,6$ Hz) e com dois hidrogênios diferentes do grupo metileno na posição H-3: um em δ_{H} 2,20 (ddd; $J = 3,8$ Hz), atribuído à orientação axial, e outro em δ_{H} 2,75 (dt; $J = 2,7$ Hz), correspondente à orientação equatorial. No HMBC (grupo C), H-2 apresenta uma correlação J^2 com 2- CH_3 (δ_{C} 20,8). No mapa HSQC, H-5 correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-2 (δ_{C} 70,3). O sinal correspondente ao grupo metila 2- CH_3 (δ_{H} 1,54; d; $J = 6,6$ Hz), localizado próximo ao heteroátomo no anel C, apresentou acoplamento com H-2 no COSY. No HMBC, 2- CH_3 mostrou uma correlação J^2 com C-2 (δ_{C} 70,3) do anel C, e, no HSQC, correlacionou-se com o carbono em δ_{C} 20,8.

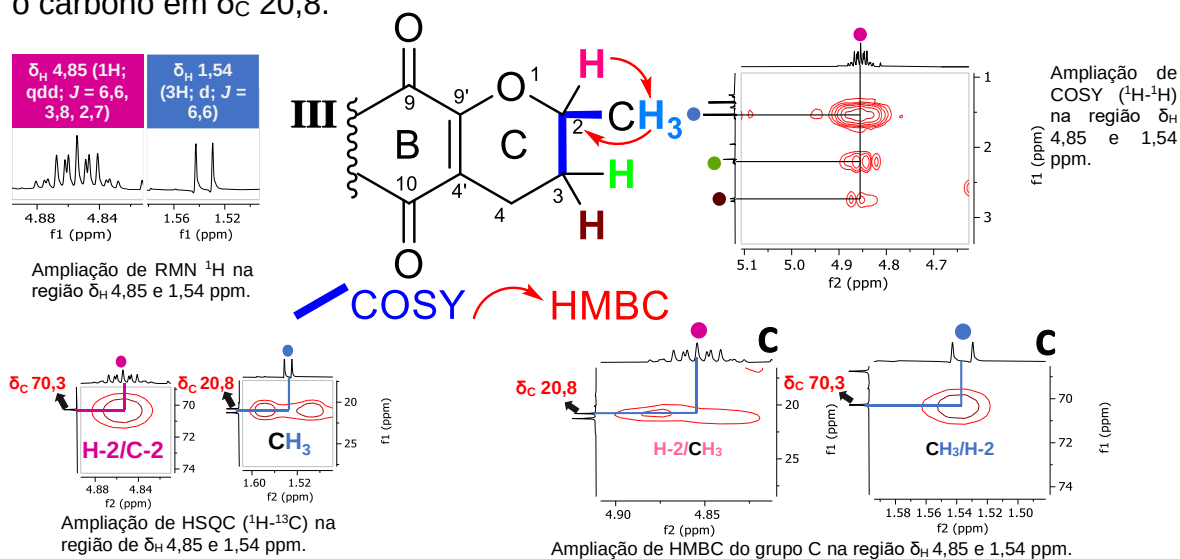


Figura 88. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura **III** – Parte II.

Para semi-estrutura **IV** (Figura 89), no anel, C são observados dois sinais correspondentes aos hidrogênios do grupo metileno na posição H-3, que, no mapa HSQC, correlacionam-se com o carbono correspondente, C-3 (δ_{C} 29,9). Um dos sinais foi atribuído à orientação axial δ_{H} 2,20 (ddd; $J = 18,3, 10,3$ e $3,8$ Hz), no COSY, acopla com o outro hidrogênio metilênico δ_{H} 2,75 (dt; $J = 18,3$) correspondente à orientação equatorial, além de acoplar com H-4 (δ_{H} 3,58; dqd; J

= 10,3) e com H-2 (δ_H 4,85; qdd; J = 3,8 Hz). Com base no mapa HMBC (grupo C), esse hidrogênio axial apresenta três correlações J^3 : com o 2-CH₃ (δ_C 20,8), com o 4-CH₃ (δ_C 21,2) e com o C-4' (δ_C 140,0), na junção dos anéis B e C. O outro sinal em δ_H 2,75 (dt; J = 18,3 e 2,7 Hz), atribuído na orientação equatorial, no mapa COSY, acopla com o hidrogênio axial (δ_H 2,20; ddd; J = 18,3), com H-2 (δ_H 4,85; qdd; J = 2,7 Hz) e com H-4 (δ_H 3,58; dqd; J = 2,5). No mapa HMBC (grupo C), esse hidrogênio apresenta uma correlação J^3 com C-4' (δ_C 140,0), na junção dos anéis B e C, e uma correlação J^4 com C-9' (δ_C 148,7).

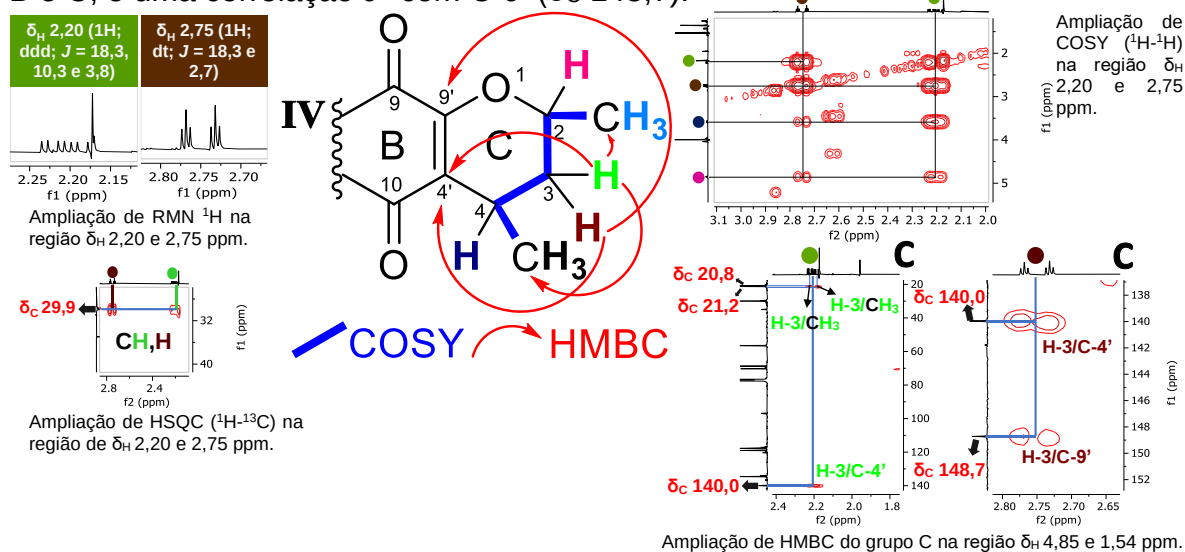


Figura 89. Ampliações de RMN ¹H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura IV – Parte II.

Para a semi-estrutura V (Figura 90), a análise do espectro de RMN de ¹H, o sinal correspondente ao hidrogênio δ_H 3,58 (dq, J = 10,3, 6,2 e 2,5 Hz) foi atribuído na posição H-4 do anel C, com base nas correlações observadas nos mapas de COSY e HMBC. No mapa COSY, H-4 acopla com o sinal correspondente ao hidrogênio do grupo metileno na posição H-3 na orientação axial (δ_H 2,20; ddd; J = 18,3), com o grupo metila 4-CH₃ (δ_H 1,36; d; J = 6,2 Hz) e com o outro hidrogênio do grupo metileno em δ_H 2,75 (dt; J = 2,7 Hz), correspondente à orientação equatorial. No HMBC (grupo C), H-4 apresenta uma correlação J^2 com 4-CH₃ (δ_C 21,2) e uma J^3 com o C-2 (δ_C 70,3). No mapa HSQC, H-4 correlaciona-se com seu respectivo carbono, C-4 (δ_C 68,8). O sinal correspondente ao grupo metila 4-CH₃ (δ_H 1,36; d; J = 6,2 Hz), apresentou acoplamento com H-4 no COSY. No HMBC, 4-CH₃ mostrou uma correlação J^3 com C-3 (δ_C 29,9) e uma correlação J^2 com C-4 (δ_C 68,8), e, no HSQC, correlacionou-se com seu respectivo carbono em δ_C 21,2.

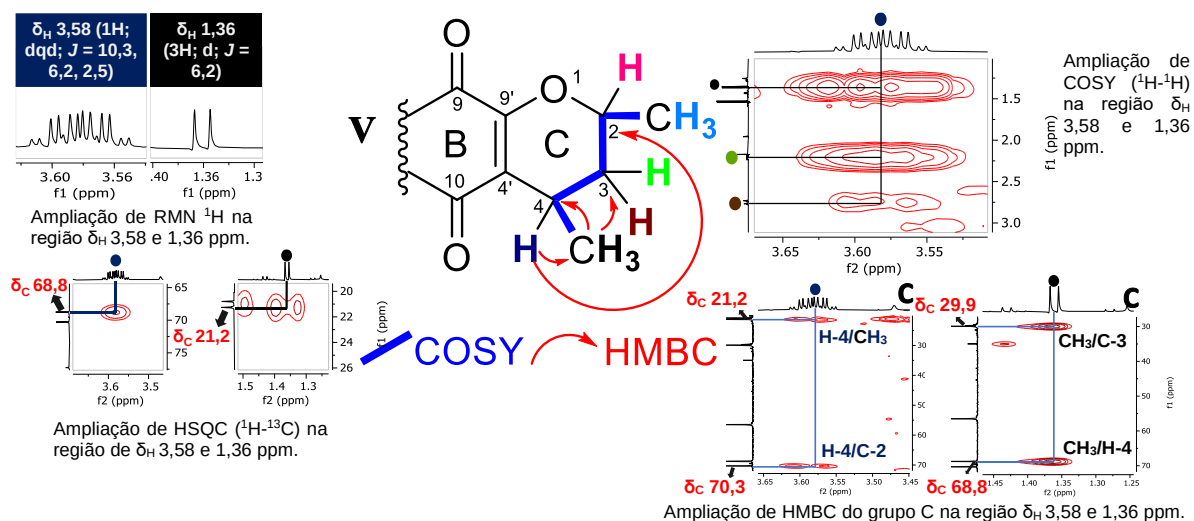


Figura 90. Ampliações de RMN ^1H e correlações COSY, HSQC e HMBC da semi-estrutura V – Parte II.

Através do mapa de correlação NOESY 2D (Figura 91), foi possível determinar a estereoquímica relativa da estrutura do anel C.

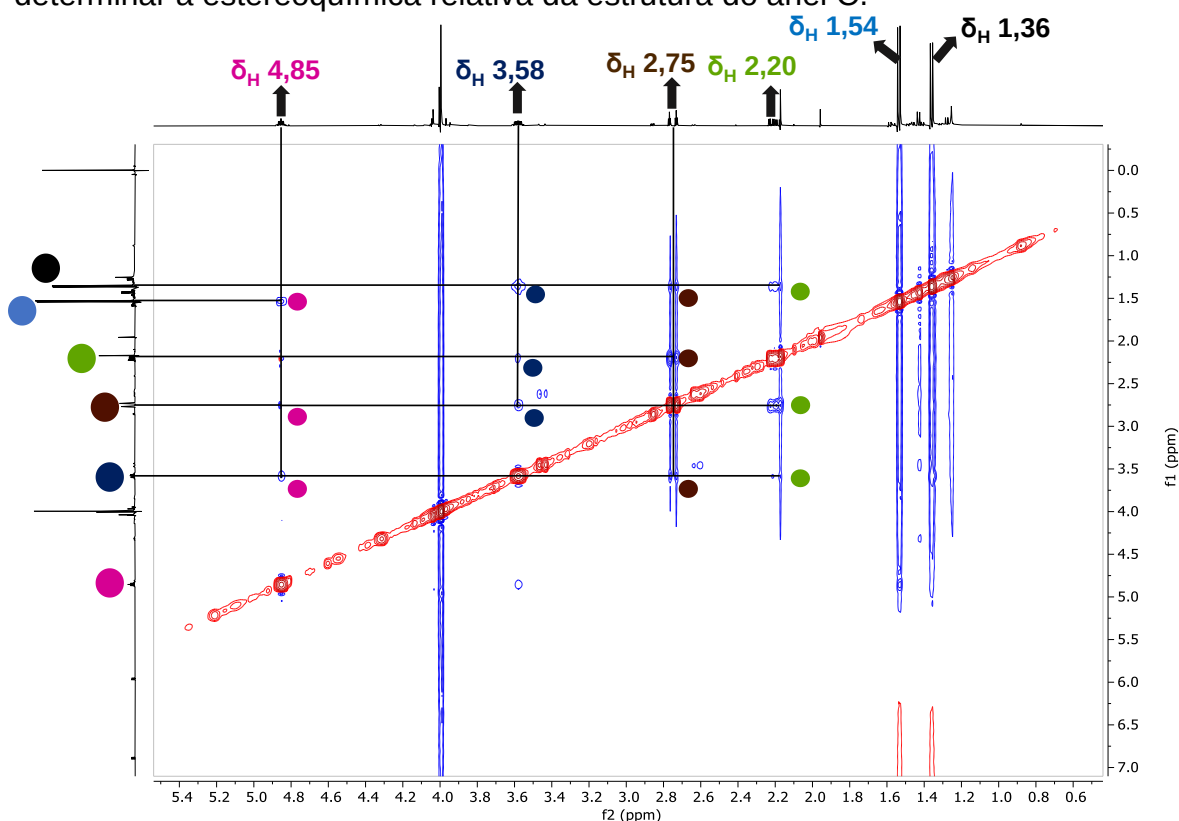


Figura 91. Mapa de correlação NOESY 2D ^1H - ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ampliação da região 4,85-1,36 ppm.

Dessa forma, o sinal de hidrogênio em δ_{H} 4,85 (H-2) apresenta projeções espaciais com os sinais em δ_{H} 1,56 (2- CH_3), δ_{H} 2,75 (Heq-3) e δ_{H} 3,58 (H-4). o sinal de hidrogênio δ_{H} 3,58 (H-4) interage com os sinais δ_{H} 1,36 (4- CH_3), δ_{H} 2,20 (Hax-3) e δ_{H} 2,75 (Heq-3). Os sinais do grupo metileno (Hax-Heq), interagem entre si, além

de interagirem com o sinal δ_H 1,36 (4-CH₃) e com o hidrogênio em δ_H 3,58 (H-4). Assim a estereoquímica relativa e conformação tridimensional do anel C da substância estão representadas na Figura 92.

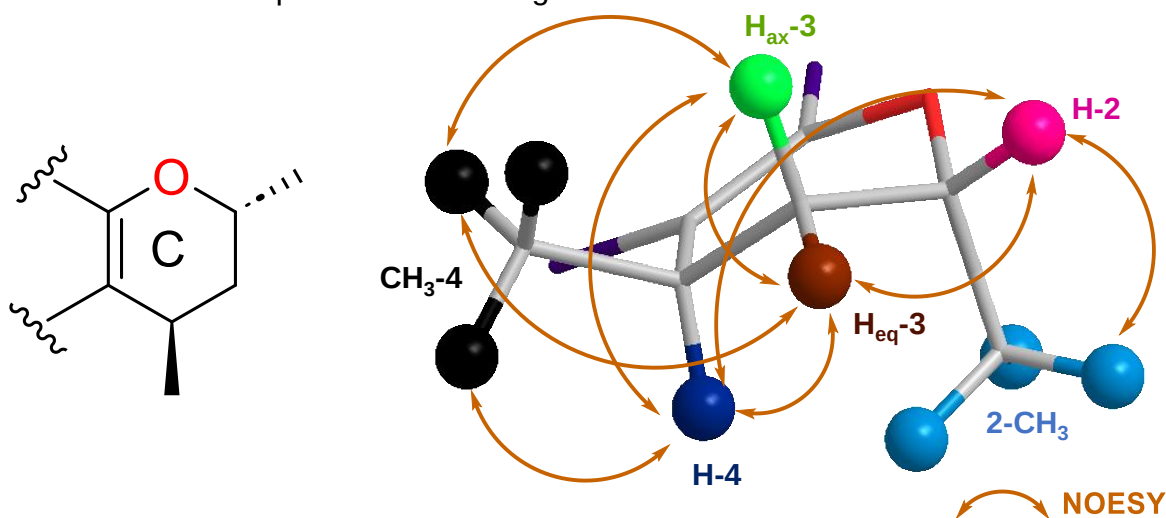


Figura 92. Estereoquímica relativa e conformação tridimensional do anel C com interações NOESY.

As corretas atribuições dos sinais de hidrogênio e carbono foram determinadas por meio das análises dos mapas de correlações COSY, HSQC, HMBC e NOESY 2D, bem como os espectros de ¹H, ¹³C e DEPT 135. A análise do espectro de EM da substância **IG-6**, utilizando a ionização por elétrons (EI) com cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC/MS), resultou em um íon com m/z 272 Da [M⁺] (Figura 93), compatível com os dados de RMN de ¹H, ¹³C (1D/2D) que indicam fórmula molecular C₁₆H₁₆O₄ (calc. 272.10 Da). Dessa forma, a análise inicial dos dados espectroscópicos, em comparação com a literatura, indicava compatibilidade com a eleuterina (**44**) (Figura 10, página 37) (Zhengxiong *et al.*, 1986). No entanto, a avaliação das multiplicidades e das constantes de acoplamento da **IG-6** revelou que as posições dos grupos metila e do heteroátomo no anel C diferiam daquelas relatadas para a eleuterina. Esse fato permitiu a identificação inequívoca de uma substância com estrutura nova ainda não descrita na literatura, à qual foi atribuído provisoriamente o nome eleutoquinona, representando uma contribuição inédita para a espécie em estudo. Ressalta-se que experimentos adicionais, como espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas de alta resolução e dicroísmo circular, são necessários

para a confirmação definitiva da estrutura proposta. Os dados da substância isolada estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Dados de RMN de ^1H , ^{13}C e HMBC em CDCl_3 da substância **IG-6**.

N_0 "C"	δ_{H} (mult., J Hz)	δ_{C}	HMBC
1	-	-	-
2	4,85 (qdd, 6,6, 3,8, 2,7)	70,3	2-CH ₃
2-CH ₃	1,54 (d, 6,6)	20,8	H-2
3	2,20 (ddd, 18,3, 10,3, 3,8) ax	29,9	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , C-4'
3	2,75 (dt, 18,3, 2,7) eq	29,9	C-4', C-9'
4	3,58 (dq, 10,3, 6,2, 2,5)	125,8	4-CH ₃ , C-2
4-CH ₃	1,36 (d, 6,2)	21,2	C-3, C-4
4'	-	140,0	
5	7,73 (dd, 7,7, 1,1)	119,0	C-7, C-8', C-10
6	7,64 (dd, 8,5, 7,6)	134,6	C-8, C-10'
7	7,28 (d, 1,1)	117,8	C-5, C-8'
8	-	159,4	-
8'	-	120,3	-
8-OCH ₃	4,00 (s)	56,5	C-8
9	-	184,1	-
9'	-	148,7	-
10	-	183,8	
10'	-	134,0	-

257 24 igor_120905220930 #5355-5429 RT: 48.98-49.60 AV: 75 NL: 1.69E6
T: {0,0} + c EI Full ms [40.00-400.00]

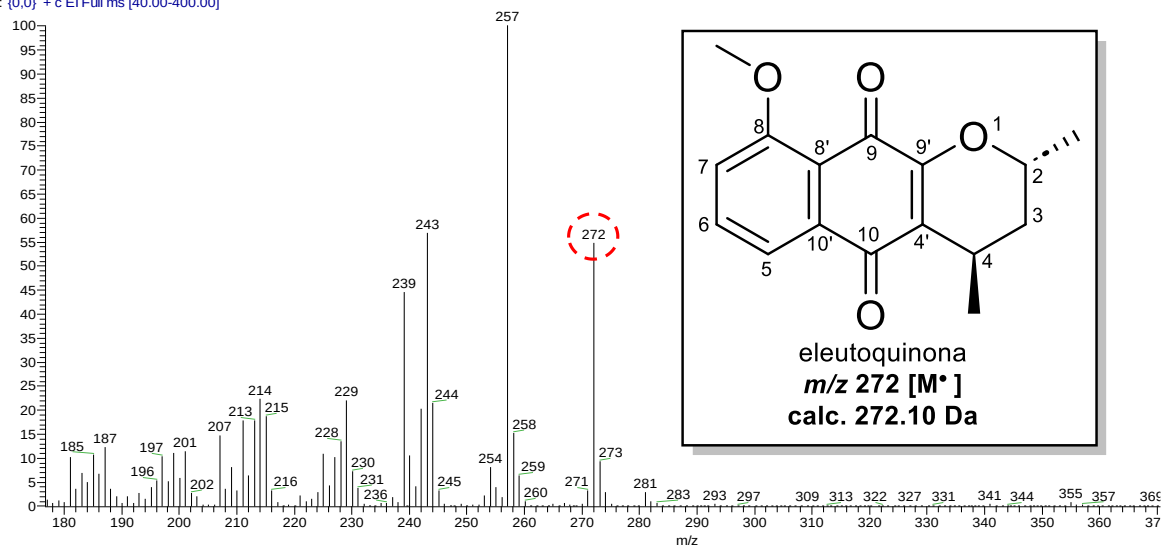
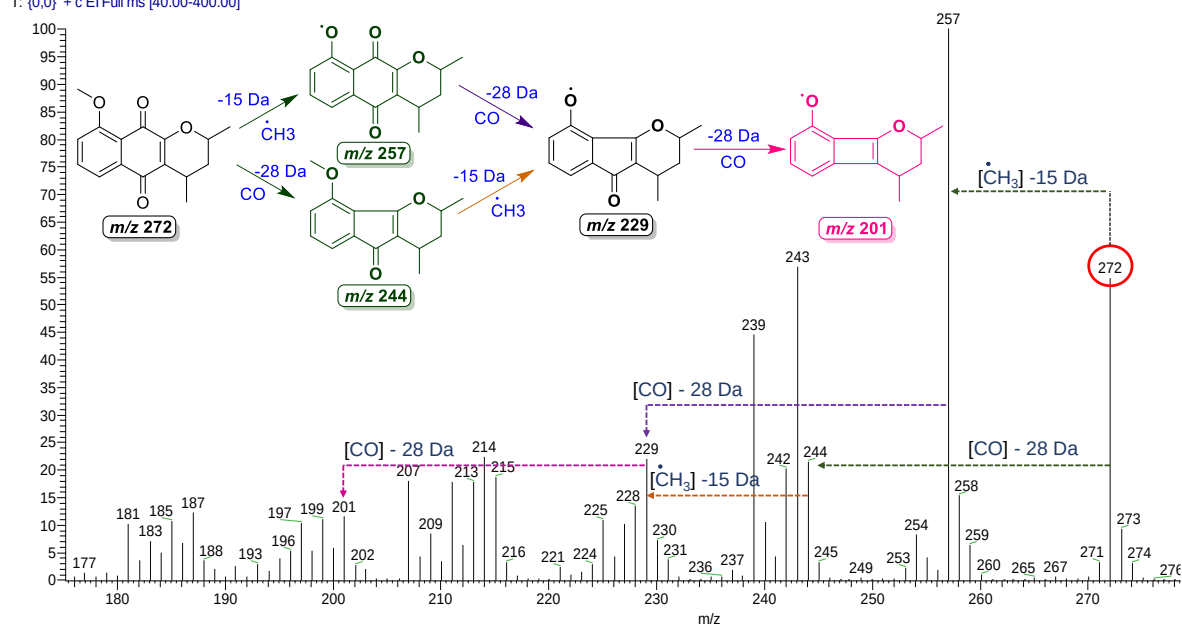


Figura 93. Espectro de massas (EM) e estrutura química da substância **IG-6**.

257_24_igor_120905220930 #5355-5446 RT: 48.98-49.74 AV: 92 NL: 1.38E6
T: {0,0} + c EI Full ms [40.00-400.00]



117

6. CONCLUSÃO

O estudo fitoquímico do extrato diclorometano dos bulbos de *Eleutherine bulbosa* resultou no isolamento de cinco substâncias principais: a antraquinona éster metílico do ácido 4,8-di-hidróxi-3-metóxi-1-metilantraquinona-2-carboxílico, a antraquinona éster metílico do ácido 8-hidróxi-3,4-dimetóxi-1-metilantraquinona-2-carboxílico (reportada exclusivamente na espécie em estudo), o naftaleno eleuterol, a naftoquinona 3-[2-(acetilóxi)propil]-2-hidróxi-8-metóxi-1,4-naftoquinona (reportada apenas na espécie em estudo e pela terceira vez na literatura) e a naftoquinona eleutoquinona, proposta como inédita.

As substâncias isoladas neste estudo são integrantes de uma classe de metabólitos secundários amplamente reconhecida por suas diversas atividades biológicas. A elucidação estrutural e a identificação dessas moléculas não apenas ampliam o conhecimento sobre a composição química de *E. bulbosa*, como também podem destacar o potencial dessas substâncias como alvos promissores para futuras investigações voltadas à avaliação de suas propriedades biológicas. Assim, essas substâncias isoladas, bem como os dois extratos produzidos (diclorometano e etanólico), serão submetidos a ensaios citotóxicos com o objetivo de averiguar seu potencial bioativo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGHAEI, M.; THIEMANN, T. Steroids, tri- and meroterpenoids with a quinone structure — a review. **International Journal of Organic Chemistry**, v. 14, n. 1, p. 32–68, 27 fev. 2024.
- AHN, K.; NON, E.; CHA, K-H.; KIM, Y.; LIM, S.; SHIN, K.; JUNG, S. Inhibitory effects of irigenin from the rhizomes of *Belamcanda chinensis* on nitric oxide and prostaglandin E2 production in murine macrophage RAW 264.7 cells. **Life Sciences**, v. 78, n. 20, p. 2336–2342, 11 abr. 2006.
- ALBUQUERQUE, K.; VEIGA, A.; SILVEIRA, F.; CAMPOS, M.; COSTA, A.; BRITO, A.; MELO, P.; PERCARIO, S.; MOLFETTA, F.; DOLABELA, M. Anti-leishmanial activity of *Eleutherine plicata* Herb. and predictions of isoeleutherin and its analogues. **Frontiers in Chemistry**, v. 12, 6 mar. 2024.
- ALI, A.; EL-EMARY, N.; EL-MOGHAZI, M.; DARWISH, F.; FRAHM, A. Three isoflavonoids from *Iris germanica*. **Phytochemistry**, v. 22, n. 9, p. 2061-2063, 1983.
- AL-KHALIL, S.; TOSA, H.; IINUMA, M. A xanthone C-glycoside from *Iris nigricans*. **Phytochemistry**, v. 38, n. 3, p. 729-731, 1995.
- ALLEN, D. E.; HATFIELD, G. **Medicinal plants in folk tradition: an ethnobotany of Britain & Ireland**. Portland [OR]: Timber Press, 2004.
- AL-MEGRIN, W.; SOLIMAN, D.; KASSAB, R.; METWALLY, D.; MONEIM, A.; EL-KHADRAGY, M. Coenzyme Q₁₀ activates the antioxidant machinery and inhibits the inflammatory and apoptotic cascades against lead acetate-induced renal injury in rats. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 7 fev. 2020.
- ALMEIDA, Y.; ESPINAR, M.; ARANHA, E.; VASCONCELLOS, M.; NUNEZ, C. Estudo fitoquímico e bioatividade de *Eleutherine bulbosa* (MILLER) Urb. **Research, Society and Development**, v. 11, id. e369111436460, 30 out. 2022.
- ALVES, T.; KLOOS, H.; ZANI, C. Eleutherinone, a novel fungitoxic naphthoquinone from *Eleutherine bulbosa* (Iridaceae). **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 5, p. 709–712, jul. 2003.
- AMIN, H.; HUSSAIN, F.; NAJMALDIN, S.; THU, Z.; IBRAHIM, M.; GILARDONI, G.; VIDARI, G. Phytochemistry and biological activities of *Iris* species growing in Iraqi Kurdistan and phenolic constituents of the traditional plant *Iris postii*. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 2, p. 264, 7 jan. 2021.
- ANSELMO, L.; SOUZA, T.; BRITO, T.; PERES, E.; SILVA, F.; SILVA, V.; SANTOS, L.; SOARES, M.; BEZERRA, D.; COSTA, E.; SIPOLONI, V.; MEDEIROS, L.; SILVA, M.; TAVARES, J.; GOMES, W.; KOOLEN, H. Pleonotoquinones, Cytotoxic Oxepinenaphthoquinones from *Pleonotoma jasminifolia*. **Journal of Natural Products**, v. 87, n. 4, p. 1217–1221, 26 abr. 2024.

APG II. The Angiosperm Phylogeny Group. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG II. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 141, n. 4, p. 399–436, 1 abr. 2003.

APG IV. The Angiosperm Phylogeny Group. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 181, n. 1, p. 1–20, maio 2016.

ARAÚJO, I.; PAULA, R.; ALVES, C.; FARIA, K.; OLIVEIRA, M.; MENDES, G.; DIAS, E.; RIBEIRO, R.; OLIVEIRA, A.; SILVA, S. Efficacy of lapachol on treatment of cutaneous and visceral leishmaniasis. **Experimental Parasitology**, v. 199, p. 67–73, 1 abr. 2019.

ARBAIN, D.; SRIWAHYUNIA, K.; SUSANTIB, D.; TAHERC, M. Genus *Eleutherine*: A review of its distribution, traditional uses, phytochemistry, biological activities and its interchangeable common names. **South African Journal of Botany**, v. 150, p. 731–743, 1 nov. 2022.

ARUNG, E.; KUSUMA, I.; KIM, Y-U.; SHIMIZU, K.; KONDO, R. Antioxidative compounds from leaves of Tahongai (*Klienhowia hospita*). **Journal of Wood Science**, v. 58, n. 1, p. 77–80, fev. 2012.

ATTIA, H.; MAKLAD, Y. Neuroprotective effects of coenzyme Q₁₀ on paraquat-induced Parkinson's disease in experimental animals. **Behavioural Pharmacology**, v. 29, n. 1, p. 79, fev. 2018.

AYOUB, I.; KORINEK, M.; HWANG, T-L.; CHEN, B-H.; CHANG, F-R.; EL-SHAZLY, M.; SINGAB, A. Probing the antiallergic and anti-inflammatory activity of biflavonoids and dihydroflavonols from *Dietes bicolor*. **Journal of Natural Products**, v. 81, n. 2, p. 243–253, 23 fev. 2018.

AYOUB, I.; YOUSSEFA, F.; EL-SHAZLY, M.; ASHOUR, M.; SINGAB, A.; WINK, M. Volatile constituents of *Dietes bicolor* (Iridaceae) and their antimicrobial activity. **Zeitschrift Fur Naturforschung. C, Journal of Biosciences**, v. 70, n. 7–8, p. 217–225, 1 jul. 2015.

BELINATO, J. R.; BAZIOLI, J. M.; SUSSULINE, A.; AUGUSTO, F.; FILL, T. P. Metabolômica microbiana: inovações e aplicações. **Química Nova**, v. 42, n. 5, p. 546-559, 2019.

BENIDDIR, M.; BORGNE, E.; IORGA, B.; LOAEC, N.; LOZACH, O.; MEIJER, L.; AWANG, K.; LITAUDON, M. Acridone Alkaloids from *Glycosmis chlorosperma* as DYRK1A Inhibitors, **Journal of Natural Products**, v. 77, p. 1117-1122, 2014.

BIANCHI, C.; CERIOTTI, G. Chemical and pharmacological investigations of constituents of *Eleutherine bulbosa* (Miller) Urb. (Iridaceae). **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 64, n. 8, p. 1305–1308, ago. 1975.

BICCHI, C.; RUBIOLO, P. Analysis of constituents of *Iris* rhizomes. Part I: High performance liquid chromatographic-particle beam-mass spectral analysis of iridals from *Iris pallida* rhizomes. **Phytochemical Analysis**, v. 4, n. 4, p. 171–177, 1993.

BRENNA, E.; FUGANTI, C.; SERRA, S. From commercial racemic fragrances to odour active enantiopure compounds: the ten isomers of irone. **Comptes Rendus Chimie**, v. 6, n. 5, p. 529–546, 1 maio 2003.

CAI, X.; LUO, X.; ZHOU, J.; HAO, X.; Quinones from *Chirita e burnea*. **Journal of natural products**, v. 68, n. 5, p. 797-799, 2005.

CAMPOS, A.; VENDRAMINI-COSTA, D.; FIORITO, G.; RUIZ, A.; CARVALHO, J.; SOUZA, G.; DELLE-MONACHE, F.; FILHO, V. Antiproliferative effect of extracts and pyranonaphthoquinones obtained from *Cipura paludosa* bulbs. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 6, p. 1022–1026, 2016.

CARDONE, L.; CASTRONUOVO, D.; PERNIOLA, M.; CICCIO, N.; CÂNDILO, V. Saffron (*Crocus sativus* L.), the king of spices: An overview. **Scientia Horticulturae**, v. 272, p. 109560, 15 out. 2020.

CHAN-ZAPATA, I.; BORGES-ARGÁEZ, R.; AYORA-TALAVERA, G. Quinones as promising compounds against respiratory viruses: A review. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1981, jan. 2023.

CHEN, D.; SUN, Z.; LIU, Y.; LI, Z.; LIANG, H.; CHEN, L.; XU, X.; YANG, J.; MA, G.; HUO, X. Eleucanainones A and B: Two dimeric structures from the bulbs of *Eleutherine americana* with anti-MRSA activity. **Organic Letters**, v. 22, n. 9, p. 3449–3453, 1 mai. 2020.

CHEN, D-L.; HU, M-G.; LIU, Y-Y.; LI, R-T.; YU, M.; XU, X-D.; MA, X-M. New naphthalene derivatives from the bulbs of *Eleutherine americana* with their protective effect on the injury of HUVECs. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2111, set. 2018b.

CHEN, X; ZHANG, X.; MA, Y.; DENG, Z.; CHENG, C.; CHEN, J. Iridal-type triterpenoids with anti-HBV activity from *Iris confusa*. **Fitoterapia**, v. 129, p. 126–132, 1 set. 2018a.

CHOI, H.; HEE-HYUN, P.; KOH, S-H.; CHOI, N-Y.; YU, H-J.; JINSE, P.; LEE, J.; LEE, K-Y. Coenzyme Q₁₀ protects against amyloid beta-induced neuronal cell death by inhibiting oxidative stress and activating the P13K pathway. **NeuroToxicology**, v. 33, n. 1, p. 85–90, 1 jan. 2012.

CHOKCHAIWONG, S.; KUO, Y-T.; LIN, S-H.; HSU, Y-C.; HSU, S-P.; LIU, Y-T.; CHOU, A-J.; KAO, S-H. Coenzyme Q₁₀ serves to couple mitochondrial oxidative phosphorylation and fatty acid β -oxidation, and attenuates NLRP3 inflammasome activation. **Free Radical Research**, v. 52, n. 11–12, p. 1445–1455, 2 dez. 2018.

CHRISTIANSEN, J.; ISBRANDT, T.; PETERSEN, C.; SONDERGAARD, T.; NIELSEN, M.; PEDERSEN, T.; SØRENSEN, J.; LARSEN, T.; FRISVAD, J. Fungal

quinones: diversity, producers, and applications of quinones from *Aspergillus*, *Penicillium*, *Talaromyces*, *Fusarium*, and *Arthrinium*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 105, n. 21, p. 8157–8193, 1 nov. 2021.

COELHO-FERREIRA, M. Medicinal knowledge and plant utilization in an Amazonian coastal community of Marudá, Pará State (Brazil). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 126, n. 1, p. 159–175, 29 out. 2009.

COLLINS, C. O Desenvolvimento da Cromatografia em Camada Delgada. **Scientia Chromatographica**, v. 2, n. 1, p. 5-12, 2010.

CORES, Á.; CARMONA-ZAFRA, N.; CLERIGUÉ, J.; VILLACAMPA, M.; MENÉNDEZ, C. Quinones as neuroprotective agents. **Antioxidants**, v. 12, n. 7, p. 1464, jul. 2023.

COUTO, C.; MORAES, D.; CARTÁGENES, M.; AMARAL, F.; GUERRA, R. *Eleutherine bulbous* (Mill.) Urb.: A review study. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 10, n. 21, p. 286–297, 3 jun. 2016.

CRIA. Centro de Referência em Informação Ambiental. SpeciesLink: rede de bancos de dados de coleções biológicas. Disponível em: <http://www.splink.org.br>. Acesso em: 26 ago. 2024.

DERMAQUE, D.; CROTTI, A.; VESSECCHI, R.; LOPES, J.; LOPES, N. Fragmentation reactions using electrospray ionization mass spectrometry: an important tool for the structural elucidation and characterization of synthetic and natural products. **Natural Product Reports**, v. 33, n. 3, p. 432-455, 2016.

DEWICK, P. **Medicinal natural products: A biosynthetic approach**. 3. ed. Reino Unido: Wiley, 2008.

DULO, B.; PHAN, K.; GITHAIGA, J.; RAES, K.; MEESTER, S. Natural quinone dyes: a review on structure, extraction techniques, analysis and application potential. **Waste and Biomass Valorization**, v. 12, n. 12, p. 6339–6374, 1 dez. 2021.

EGGERS, L.; GIL, A.; INÁCIO, C.; LOVO, J.; PASTORI, T.; HALL, C.; DAMASCENO, R.; CHAUVEAU, O. Iridaceae in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB136>>. Acesso em: 10 jun. 2024.

EGHBALI, S.; FARHADI, F.; ASKARI, V. An overview of analytical methods employed for quality assessment of *Crocus sativus* (saffron). **Food Chemistry: X**, v. 20, p. 100992, 30 dez. 2023.

FAIZAN, S.; MOHSEN, M.; AMARAKANTHUS, C.; JUSTINO, A.; RAHANGDALE, R.; CHANDRASHEKAR, H.; KUMAR, B. Quinone scaffolds as potential therapeutic anticancer agents: Chemistry, mechanism of actions, structure-activity relationships and future perspectives. **Results in Chemistry**, v. 7, p. 101432, 1 jan. 2024.

FANG, R.; HOUGHTON, P.; LUO, C.; HYLANDS, P. Isolation and structure determination of triterpenes from *Iris tectorum*. **Phytochemistry**, v. 68, n. 9, p. 1242-1247, 2007.

GALFRÉ, A.; MARTIN, P.; PETRZILKA, M. Direct enantioselective separation and olfactory evaluation of all irone isomers. **Journal of Essential Oil Research**, v. 5, n. 3, p. 265-277, 1993.

GANZERA, M.; NISCHANG, I.; SIEGL, C.; SENZENBERGER, B.; SVEC, F.; STUPPNER, H. Application of MEKC and monolithic CEC for the analysis of bioactive naphthoquinones in *Eleutherine americana*. **Electrophoresis**, v. 30, n. 21, p. 3757–3763, nov. 2009.

GBIF. Sistema Global de Informação sobre Biodiversidade. **Iridaceae**. Disponível em: <https://www.gbif.org/pt/species/7698>. Acesso em: 19 set. 2024.

GHASEMI, G.; AYYARI, M.; AZIMI, M-H.; EBADI, M-T. Orris root diversity and quality assessment: Multivariate analysis of phytochemicals and antioxidant properties. **Industrial Crops and Products**, v. 202, p. 116935, 15 out. 2023.

GHASEMI, P.; MOMENI, M.; BAHMANI, M. Ethnobotanical study of medicinal plants used by Kurd tribe in Dehloran and Abadan districts, Ilam province, Iran. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 10, n. 2, p. 368–385, 18 jan. 2013.

GOLDBLATT, P.; RODRIGUEZ, A.; POWELL, M.; DAVIES, T.; MANNING, J.; VAN DER BANK, M.; SAVOLAINEN, V. Iridaceae “Out of Australasia”? Phylogeny, Biogeography, and Divergence Time Based on Plastid DNA Sequences. **Systematic Botany**, v. 33, n. 3, p. 495–508, 1 jul. 2008.

GOMES, A.; CRUZ, J.; CASTRO, A.; BRIGIDO, H.; VARELA, E.; VALE, V.; CARNEIRO, L.; FERREIRA, G.; PERCARIO, S.; DOLABELA, M. Participation of oxidative stress in the activity of compounds isolated from *Eleutherine plicata* Herb. **Molecules**, v. 28, n. 14, p. 5557, jan. 2023.

GUIJARRO-DÍEZ, M.; NOZAL, L.; MARINA, M.; CREGO, A. Metabolomic fingerprinting of saffron by LC/MS: novel authenticity markers. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 407, n. 23, p. 7197–7213, 1 set. 2015.

GWEE, P.; KHOO, K.; ONG, H.; SIT, N. Bioactivity-guided isolation and structural characterization of the antifungal compound, plumbagin, from *Nepenthes gracilis*. **Pharmaceutical Biology**, v. 52, n. 12, p. 1526–1531, 1 dez. 2014.

HAN, A.-R.; MIN, H.-Y.; NAM, J.-W.; LEE, N.-Y.; WIRYAWAN, A.; SUPRAPTO, W.; LEE, S.; LEE, K.; SEO, E.-K. Identification of a new naphthalene and its derivatives from the bulb of *Eleutherine americana* with inhibitory activity on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 56, n. 9, p. 1314-1316, 2008.

HARA, H; MARUYAMA, N.; YAMASHITA, S.; HAYASHI, Y.; LEE, K-H.; BASTOW, K.; CHAIRUL; MARUMOTO, R.; IMAKURA, Yidemitsu et al. Elecanacin, a novel new naphthoquinone from the bulb of *Eleutherine americana*. **Chemical and pharmaceutical bulletin**, v. 45, n. 10, p. 1714-1716, 1997.

HASHEMZAEI, M.; MAMOULAKIS, C.; TSAROUHAS, K.; GEORGIADIS, G.; LAZOPOULOS, G.; TSATSAKIS, A.; ASRAMI, E.; REZAEI, R. Crocin: A fighter against inflammation and pain. **Food and Chemical Toxicology**, v. 143, p. 111521, 1 set. 2020.

HEMTASIN, C. **Chemical Constituents from the Bulb of *Eleutherine americana* (Aubl.) Merr.** Thesis (Degree of Master Science in Chemical Studies) – Prince of Songkla University, 2008.

HOSSAN, M.; FATIMA, A.; RAHMATULLAH, M.; KHOO, T.; NISSAPATORN, V.; GALOCHKINA, A.; SLITA, A.; SHTRO, A.; NIKOLAEVA, Y.; ZARUBAEV, V.; WIART, C. Antiviral activity of *Embelia ribes* Burm. f. against influenza virus *in vitro*. **Archives of Virology**, v. 163, n. 8, p. 2121–2131, 1 ago. 2018.

HUSSAIN, H.; GREEN, I. Lapachol and lapachone analogs: A journey of two decades of patent research (research (1997-2016)). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 27, n. 10, p. 1111–1121, 3 out. 2017.

IBRAHIM, S.; MOHAMED, G. Naturally occurring naphthalenes: chemistry, biosynthesis, structural elucidation, and biological activities. **Phytochemistry Reviews**, v. 15, n. 2, p. 279–295, 1 abr. 2016.

IEYAMA, T.; GUNAWAN-PUTERI, M. D. P. T.; KAWABATA, J. α -Glucosidase inhibitors from the bulb of *Eleutherine americana*. **Food Chemistry**, v. 128, n. 2, p. 308–311, set. 2011.

IFESAN, B; HEMTASIN, C.; MAHABUSARAKAM, A.; VORAVUTHIKUNCHAI, S. Assessment of antistaphylococcal activity of partially purified fractions and pure compounds from *Eleutherine americana*. **Journal of Food Protection**, v. 72, n. 2, p. 354–359, 1 fev. 2009.

INSANU, M.; KUSMARDIYANI, S.; HARTATI, R. Recent studies on phytochemicals and pharmacological effects of *Eleutherine Americana* Merr. **Procedia Chemistry**, International Seminar on Natural Product Medicines, ISNPM 2012. v. 13, p. 221–228, 1 jan. 2014.

JI, X-S.; DAIB, D-C.; WANG, Y-T.; CUI, J-Y.; LIA, H-X.; SONG, X-M.; YIA, J-L.; ZHOU, X-M. Two new anthraquinone derivatives from *Saprosma crassipes*. **Natural Product Research**, v. 38, n. 1, p. 91–96, 2 jan. 2024.

JIANG, H.; MAN, W-J.; HOU, A-J.; YANG, L.; XING, X-D.; YAN, M-L.; GUO, X-Y.; YANG, L. The chemical constituents from the active fractions of *Eleutherine bulbosa* with their antimicrobial activity. **Natural Product Research**, v. 34, n. 12, p. 1743–1749, 17 jun. 2020.

JOHN, C.; REDDY, Y.; CHANDRA, R.; SELVARAJAN, S.; KAVIYARASU, K.; THERESE, K. Studies on the synthesis of compounds with high pharmacological activity using acenaphthoquinone. **Results in Chemistry**, v. 7, p. 101530, 1 jan. 2024.

JUNG, S.; LEE, Y.; LIM, S.; LEE, S.; SHIN, K.; KIM, Y. Antioxidant activities of isoflavones from the rhizomes of *Belamcanda chinensis* on carbon tetrachloride-induced hepatic injury in rats. **Archives of Pharmacal Research**, v. 27, n. 2, p. 184–188, 1 fev. 2004.

KAMARUDIN, A.; SAYUTI, N.; SAAD, N.; RAZAK, N.; ESA, N. *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. Bulb: Review of the pharmacological activities and its prospects for application. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 6747, 23 jun. 2021.

KAMO, S.; KURAMOCHI, K.; TSUBAKI, K. Recent topics in total syntheses of natural dimeric naphthoquinone derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 3, p. 224–230, 17 jan. 2018.

KAMRA, K.; JUNG, J.; KIM, J-H. A phylogenomic study of Iridaceae Juss. based on complete plastid genome sequences. **Frontiers in Plant Science**, v. 14, 31 jan. 2023.

KELLER, M.; FANKHAUSER, S.; GIEZENDANNER, N.; KÖNIG, M.; KERESZTES, F.; DANTON, O.; FERTIG, O.; MARCOURT, L.; HAMBURGER, M.; BUTTERWECK, V.; POTTERAT, O. Saponins from saffron corms inhibit the gene expression and secretion of pro-inflammatory cytokines. **Journal of Natural Products**, v. 84, n. 3, p. 630–645, 26 mar. 2021.

KIM, H.; WANG, M.; LEBER, C.; NOTHIAS, L-F.; REHER, R.; KANG, K.; VAN DER HOOFT, J.; DORRESTEIN, P.; GERWICK, W.; COTTRELL, G. Anthraquinones isolated from *Cassia tora* (Leguminosae) seed show an antifungal property against phytopathogenic fungi. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 20, p. 6096–6100, 1 out. 2004.

KIZHAKKINAYIL, M.; NAIR, B. Extraction of an eco-friendly natural dye from *Eleutherine bulbosa* (Miller) Urban bulbs, its application as a cotton fabric colorant and chemical characterization. **Journal of Natural Fibers**, v. 19, n. 14, p. 9039–9051, 28 out. 2022.

KOMURA, H.; MIZUKAWA, K.; MINAKATA, H.; HUANG, H.; QIN, G.; XU, Rajime et al. Novas antraquinonas de *Eleutherine americana* *New anthraquinones from Eleutherine americana*. **Chemical and pharmaceutical bulletin**, v. 31, n. 11, p. 4206-4208, 1983.

KRICK, W.; MARNER, F-J.; JAENICKE, L. Isolation and structure determination of the precursors of a- and y-irone and homologous compounds from *Iris pallida* and *Iris florentina*. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 38, n. 3–4, p. 179–184, 1 abr. 1983.

KUSUMA, I.; ARUNG, E.; ROSAMAH, E.; PURWATININGSIH, S.; KUSPRADINI, H.; SIAFRIZAL, ASTUTI, J.; KIM, Y-U.; SHIMIZU, K. Antidermatophyte and antimelanogenesis compound from *Eleutherine americana* grown in Indonesia. **Journal of Natural Medicines**, v. 64, n. 2, p. 223–226, abr. 2010.

LESTARI, D.; KARTIKA, R.; MARLIANA, E. Antioxidant and anticancer activity of *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb on leukemia cells L₁₂₁₀. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 1277, n. 1, p. 012022, 1 jul. 2019.

LI, J; NI, G.; LIU, Y.; MAI, Z.; WANG, R.; YU, D. Iridal-type triterpenoids with a cyclopentane unit from the rhizomes of *Belamcanda chinensis*. **Journal of Natural Products**, v. 82, n. 7, p. 1759–1767, 26 jul. 2019.

LIK HITWITAYAWUID, K.; RUANGRUNGSI, N.; KAEWAMATAWONG, R. ¹H and ¹³C NMR assignments of eleutherol. **The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 19, n. 4, p. 217–224, 1 jan. 1995.

LIN, B.; WANG, G.; WANG, Q.; GE, C.; QIN, M. A new belamcandaquinone from the seeds of *Iris bungei* Maxim. **Fitoterapia**, v. 82, n. 7, p. 1137–1139, 1 out. 2011.

LOPES, K. Solubilidade do estudo citotóxico do lapachol em soluções micelares de sistema binárias (F127/E₆₅S₉E₆₅). **Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Química) – Universidade Federal do Ceará**, 2020.

LÓPEZ, L.; FLORES, S.; BELMARES, S.; GALINDO, A. Naphthoquinones: Biological properties and synthesis of lawsone and derivatives - A structured review. **Vitae**, v. 21, n. 3, p. 248–258, 3 dez. 2014.

LORENZI, H.; MATOS, F. **Plantas medicinais no Brasil: Nativas e exóticas**. 2. ed. Nova Odessa, São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora LTDA, 2008.

LUCENA, G.; FRANCO, J.; RIBAS, C.; AZEVEDO, M.; MEOTTI, F.; GADOTTI, V.; DAFRE, A.; SANTOS, A.; FARINA, M. *Cipura paludosa* extract prevents methyl mercury-induced neurotoxicity in mice. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 101, n. 2, p. 127–131, ago. 2007.

MAHABUSARAKAM, W.; HEMTASIN, C.; CHAKTHONG, S.; VORAVUTHIKUNCHAI, S.; OLAWUMI, I. Naphthoquinones, anthraquinones and naphthalene derivatives from the bulbs of *Eleutherine americana*. **Planta Medica**, v. 76, p. 345–349, 23 set. 2009.

MAITRA, U.; STEPHEN, C.; CIESLA, L. M. Drug discovery from natural products – Old problems and novel solutions for the treatment of neurodegenerative diseases. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 210, p. 1-14, 2022.

MAKAR, S.; SAHA, T.; SINGH, K. Naphthalene, a versatile platform in medicinal chemistry: Sky-high perspective. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 161, p. 252–276, 1 jan. 2019.

MALHEIROS, L. Isoeleuterol e isoeleuterina: potenciais marcadores químicos da tintura de *Eleutherine plicata* Herb (Iridaceae) e atividades microbiológica e antioxidante. **Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Pará**, 2008.

MALHEIROS, L.; MELLO, J.; BARBOSA, W. *Eleutherine plicata*–quinones and antioxidant activity. In: **Phytochemicals-Isolation, Characterisation and Role in Human Health**. IntechOpen, 2015.

MAMMO, W.; DAGNE, E.; STEGLICH, W. Quinone pigments from *Araliorhamnus vaginata*. **Phytochemistry**, The International Journal of Plant Biochemistry. v. 31, n. 10, p. 3577–3581, 1 out. 1992.

MARQUES, L.; OTTONI, F.; PINTO, M.; RIBEIRO, J.; SOUSA, F.; WEINLICH, R.; VICTO, N.; KISITU, J.; HOLZER, A-K.; LEIST, M.; ALVES, R.; SOUZA-FAGUNDES, E. Lapachol acetylglycosylation enhances its cytotoxic and pro-apoptotic activities in HL60 cells. **Toxicology in Vitro**, v. 65, p. 104772, 1 jun. 2020.

MARRONE, G.; URCIUOLI, S.; DI LAURO, M.; CORNALI, K.; MONTALTO, G.; MASCI, C.; VANNI, G.; TESAURO, M.; VIGNOLINI, P.; NOCE, A. Saffron (*Crocus sativus* L.) and its by-products: healthy effects in internal medicine. **Nutrients**, v. 16, n. 14, p. 2319, jan. 2024.

MASFRIA, M.; TAMPUBOLON, M. The antifungal activity of n-hexane extract of *Eleutherine palmifolia* (L). Merr bulbs against *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes*. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 7, n. 22, p. 3777–3780, 14 nov. 2019.

MATOS, F. **Introdução à fitoquímica experimental**. 2. ed. Fortaleza: Edições UFC, 1997.

MAURER, B.; HAUSER, A.; FROIDEVAUX, J-C. New irone-related constituents from the essential oil of *Iris germanica* L. **Helvetica Chimica Acta**, v. 72, n. 6, p. 1400–1415, 1989.

MILLIANA, A.; LISTIYANA, A.; MUTIAH, R.; ANNISA, R.; FIRDAUSI, A.; FARADILA, V.; FEBRIANI A.; AININA, E.; KIRANA, N.; YUENIWATI, Y. The potential of *Eleutherine bulbosa* in inducing apoptosis and inhibiting cell cycle in breast cancer: A network pharmacology approach and *in vitro* experiments. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 24, n. 11, p. 3783–3794, 1 nov. 2023.

MIYAKE, Y.; ITO, H.; YOSHIDA, T. Identification of iridals as piscicidal components of iridaceous plants and their conformations associated with CD spectra. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 75, n. 6, p. 734-741, 1997.

MOHAMMED, M.; KOBAYASHI, N.; EL-HALLOUTY, S.; EL-SOUDA, S. Antiviral and cytotoxic activities of anthraquinones isolated from *Cassia roxburghii* Linn. leaves. **Herba Polonica**, v. 59, n. 4, p. 33-44, 2013.

MONTHAKANTIRAT, O.; DE-EKNAMKUL, W.; UMEHARA, K.; YOSHINAGA, Y.; MIVASE, T.; WARASHINA, T.; NOGUCHI, H. Phenolic constituents of the rhizomes of the thai medicinal plant *Belamcanda chinensis* with proliferative activity for two breast cancer cell lines. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 3, p. 361–364, 1 mar. 2005.

MUNAENI, W.; WIDANARNI, YUHANA, M.; SETIAWATI, M.; WAHYUDI, A. Phytochemical analysis and antibacterial activities of *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. extract against *Vibrio parahaemolyticus*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 9, n. 9, p. 397, set. 2019.

MUNYEMANA, F.; MONDEGO, A.; CUMBANE, P. Qualitative phytochemical screening and antimicrobial activity evaluation of the bulb extracts of *Gladiolus psittacinus* Hook (Iridaceae). **Int Net Env Manag Conflicts**, v. 2, p. 14-31, 2013.

MUTIAH, R.; AMBAR, R.; FIRSYARADHA, W.; LISTIYANA, A.; INDRAWIJAYA, Y.; WAFI, A.; SURYADINATA, A.; SUSILOWATI, R.; RAHMAWATI, A. Activity and toxicity of *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr. extract on BALB/c mice colitis-associated colon cancer model. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 21, n. 12, p. 3579–3586, 1 dez. 2020.

NASCIMENTO, M.; VIEIRA, J.; MALHEIROS, L.; JÚNIOR, J.; RODRIGUES, L.; BARSOSA, W. Characterisation of isoeleutherine in aqueous extract of *Eleutherine plicata* Herb, Iridaceae, active against *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar* *in vitro*. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 3, n. 4, p. 1096, 2012.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770–803, 27 mar. 2020.

NUNES, B. Avaliação da atividade leishmanicida *in vitro* de extrato etanólico e fração clorofórmica obtidos dos bulbos de *Eleutherine bulbosa* (mill.) Urb. **Tese (Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento Regional e Meio Ambiente) – Fundação Universidade Federal de Rondônia**, 2021.

PADHI, L.; PANDA, S. K. Antibacterial activity of *Eleutherine bulbosa* against multidrug-resistant bacteria. **Journal of Acute Medicine**, v. 5, n. 3, p. 53–61, 1 set. 2015.

PANG, X.; ZHAO, J-Y.; LIU, N.; CHEN, M-H.; ZHENG, W.; ZHANG, J.; CHEN, X-J.; CHEN, S.; YU, L-Y.; MA, B-P. Anthraquinone analogues with inhibitory activities against influenza A virus from *Polygonatum odoratum*. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 23, n. 8, p. 717–723, 15 jul. 2021.

PARAMAPOJN, S.; GANZERA, M.; GRITSANAPAN, W.; STUPPNER, H. Analysis of naphthoquinone derivatives in the Asian medicinal plant *Eleutherine americana* by RP-HPLC and LC–MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 47, n. 4, p. 990–993, 5 ago. 2008.

PATEL, O.; BETECK, R.; LEGOABE, L. Antimalarial application of quinones: A recent update. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 210, p. 113084, 15 jan. 2021.

PERES, E. Estudo metabolômico de *Penicillium* sp. por meio de espectrometria de massas de alta resolução e redes moleculares. **Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Química) – Universidade Federal do Amazonas**, 2022.

PERIASAMY, H.; ISWARYA, S.; PAVITHRA, N.; SENTHILNATHAN, S.; GNANAMANI, A. *In vitro* antibacterial activity of plumbagin isolated from *Plumbago zeylanica* L. against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Letters in Applied Microbiology**, v. 69, n. 1, p. 41–49, 1 jul. 2019.

PINTO, L. Plantas medicinais utilizadas em comunidades do município de Igarapé-Miri, Pará: etnofarmácia do município de Igarapé-Miri-Pará. **Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Pará**, 2008.

POWO. Plants of the World Online. **Facilitado pelo Royal Botanic Gardens, Kew**. Disponível em: <https://powo.science.kew.org/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

RAHMAN, A.; NASIM, S.; BAIG, I.; JALIL, S.; ORHAN, I.; SENER, B.; CHOUDHARY, M. Anti-inflammatory isoflavonoids from the rhizomes of *Iris germanica*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 86, n. 2, p. 177–180, 1 jun. 2003.

RAKSAMAT, W.; KIMKONG, I. Phytochemical constituents and potential of different extracts from *Eleutherine bulbosa* on skin infectious treatment: anti-fungal, anti-bacterial, anti-inflammatory and cytotoxic activities. **Chiang Mai Journal of Science**, v. 51, n. 1, id. e2024002, jan. 2024.

REICH, E.; SCHIBLI, A. **High-Performance Thin-Layer Chromatography for the Analysis of Medicinal Plants**. 1. ed. New York: Thieme, 2006.

RIOS, M.; JÚNIOR, F (orgs.). **Plantas da Amazônia: 450 espécies de uso geral**. 1. ed. Universidade de Brasília: Biblioteca Central, 2011.

RODICK, T.; SEIBELS, D.; BABU, J.; HUGGINS, K.; REN, G.; MATHEWS, S. Potential role of coenzyme Q₁₀ in health and disease conditions. **Nutrition and Dietary Supplements**, v. 10, p. 1–11, 14 fev. 2018.

SAEED, S.; SAYEED, S.; ASHRAF, S.; NAZ, S.; SIDDIQI, R.; ALI, R.; MESAİK, M. A new method for the isolation and purification of Lawsone from *Lawsonia Inermis* and its ROS inhibitory activity. **Pakistan Journal of Botany**, 1 ago. 2013.

SALMERÓN-MANZANO, E.; GARRIDO-CARDENAS, J. A.; MANZANO-AGUGLIARO, F. Worldwide research trends on medicinal plants. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 10, p. 3376, 2020.

SANTOS, D.; SILVA, G.; MORAES, J.; SOUZA, K.; RODRIGUES, E. Fitoterapia tradicional em uma comunidade do nordeste do Pará: o uso de *Eleutherine plicata*

Herb. no tratamento da Amebíase. **Research, Society and Development**, v. 9, p. 620974539, 28 maio 2020.

SCHÜTZ, C.; QUITSCHAU, M.; MATIAS, H.; POTTERAT, O. Profiling of isoflavonoids in *Iris germanica* rhizome extracts by microprobe NMR and HPLC–PDA–MS analysis. **Fitoterapia**, v. 82, n. 7, p. 1021–1026, out. 2011.

SEGRS, K.; DECLERCK, S.; MANGELINGS, D.; HEYDEN, Y.; EECKHAUT, A. Analytical techniques for metabolomic studies: A review. **Bioanalysis**, v. 11, n. 24, p. 2297-2318, 2019.

SHEN, Z-Y; ZHAOA, Y-Y.; QIAOA, Z-H.; XIEA, Z.; GUANA, R-Q.; LIUA, Z-Y.; LIUA, Y-P.; CHENA, G-Y.; FUA, Y-H. Anthraquinones with potential antiproliferative activities from the fruits of *Morinda citrifolia*. **Natural Product Research**, v. 37, n. 9, p. 1456–1462, 3 maio 2023.

SHI, P.; DU, W.; WANG, Y.; TENG, X.; CHEN, X.; YE, L. Total phenolic, flavonoid content, and antioxidant activity of bulbs, leaves, and flowers made from *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. **Food Science & Nutrition**, v. 7, n. 1, p. 148–154, 2019.

SHIBUYA, H.; FUKUSHIMA, T.; OHASHI, K.; NAKAMURA, A.; RISWAN, S.; KITAGAWA, I. Chemical structures of eleuthosides A, B, and C, three new aromatic glucosides from the bulbs of *Eleutherine palmifolia* (Iridaceae). **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 45, n. 7, 1997.

SHINKAI, V.; SAMPAIO, I.; SANTOS, E.; GALUÉ-PARRA, A.; FERREIRA, D.; BALIZA, D.; RAMOS, N.; PIMENTA, R.; BURBANO, R.; SENA, C.; MACCHI, B.; FERREIRA, I.; SILVA, E.; NASCIMENTO, J. *In vitro* cytotoxic effects and mechanisms of action of eleutherine isolated from *Eleutherine plicata* bulb in rat glioma C6 cells. **Molecules**, v. 27, n. 24, p. 8850, jan. 2022.

SHU, P.; QUIN, M.; SHEN, W.; WU, G. A new coumaronochromone and phenolic constituents from the leaves of *Iris bungei* Maxim. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 37, n. 1, p. 20-23, 2009.

SILVA, R.; AVLES, C.; BARBOSA, F.; SANTOS, H.; ADÃO, K.; GRANERO, F.; FIGUEIREDO, C.; FIGUEIREDO, C.; NICOLAU-JÚNIOR, N.; SILVA, L. Antioxidant, antitumoral, antimetastatic effect and inhibition of collagenase enzyme activity of *Eleutherine bulbosa* (Dayak onion) extract: *In vitro*, *in vivo* and *in silico* approaches. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 318, p. 117005, 10 jan. 2024.

SILVA, T. Estudo químico, atividade antioxidante e fotoprotetora de *Chamaecrista* sp. e *Senna splendida*. **Tese (Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde) – Universidade Federal da Paraíba**, 2017.

SINGAB, A.; AYOUB, I.; EL-SHAZLY, M.; KORINEK, M.; WU, T-Y.; CHENG, Y-B.; CHANG, R.; WU, Y-C. Shedding the light on Iridaceae: Ethnobotany, phytochemistry

and biological activity. **Industrial Crops and Products**, v. 92, p. 308–335, 15 dez. 2016.

SKRZYŃSKA, A.; ROMANISZYN, M.; POMIKTO, D.; ALBRECHT, L. The application of 2-benzyl-1,4-naphthoquinones as pronucleophiles in aminocatalytic synthesis of tricyclic derivatives. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 9, p. 5019–5026, 4 maio 2018.

SOUSA, E.; LOPES, W.; ANDRADE, J. Fontes, formação, reatividade e determinação de quinonas na atmosfera. **Química Nova**, v. 39, p. 486–495, maio 2016.

SUN, Z.; LI, Q.; ZHANG, J.; SUN, Z.; WU, H.; LIANG, H.; MA, M.; HUANG, L.; XU, X.; MA, G. Phenolic constituents with antibacterial activity from *Eleutherine bulbosa*. **Fitoterapia**, v. 172, p. 105787, 1 jan. 2024.

TESFAYE, D.; ENDALE, M.; GETANEH, E.; ABDISA, E.; GUTA, L.; MELAKU, Y. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from various parts of *Gladiolus candidus*, *Ranunculus multifidus*, *Artemisia abyssinica* and *Crinum abyscinicum*. **Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia**, v. 36, n. 4, p. 865–878, 30 ago. 2022.

TESSELE, P.; MONACHE, F.; QUINTÃO, N.; SILVA, G.; ROCHA, L.; LUCENA, G.; FERREIRA, V.; PREDIGER, R.; FILHO, V. A new naphthoquinone isolated from the bulbs of *Cipura paludosa* and pharmacological activity of two main constituents. **Planta Medica**, v. 77, p. 1035–1043, 31 jan. 2011.

TOMAR, R.; MISHRA, S.; SAHOO, J.; RATH, S. Isolation, chemical characterization, antimicrobial activity, and molecular docking studies of 2,6-dimethoxy benzoquinone isolated from medicinal plant *Flacourtia jangomas*. **3 Biotech**, v. 14, n. 6, p. 156, 15 maio 2024.

UDDIN, Z.; HUN, C.; CURTIS-LONG, M.; KIM, J.; YUK, H.; HUN, P. Potent bacterial neuraminidase inhibitors, anthraquinone glucosides from *Polygonum cuspidatum* and their inhibitory mechanism. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 193, p. 283–292, 4 dez. 2016.

VALE, V. V. *et al.* Naphthoquinones isolated from *Eleutherine plicata* herb: *in vitro* antimalarial activity and molecular modeling to investigate their binding modes. **Medicinal Chemistry Research**, v. 29, n. 3, p. 487–494, 1 mar. 2020.

VÁSQUEZ, S.; MENDONÇA, M.; NODA, S. Etnobotânica de plantas medicinais em comunidades ribeirinhas do Município de Manacapuru, Amazonas, Brasil. **Acta Amazonica**, v. 44, n. 4, p. 457–472, dez. 2014.

VICENTE, O.; BOSCAIU, M. Flavonoids: Antioxidant compounds for plant defence... and for a healthy human diet. **Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca**, v. 46, n. 1, p. 14–21, 1 jan. 2018.

WANG, Y.-Q.; TAN, J.-J.; TAN, G.-H.; JIAN, S.-H.; ZHU, D.-Y. Halophilols A and B, two new stilbenes from *Iris halophila*. **Planta medica**, v. 69, n. 08, p. 779-781, 2003.

WONG, S.-M.; OSHIMA, Y.; PEZZUTO, J.; FONG, H.; FARNSWORTH, N. Plant anticancer agents XXXIX: Triterpenes from *Iris missouriensis* (Iridaceae). **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 75, n. 3, p. 317-320, 1986.

YADAV, P.; YADAV, K.; MISHRA, A.; SINGH, K. An assessment and analysis of diseases of economically important plant members of family Iridaceae. **Journal of Plant Diseases and Protection**, v. 131, n. 2, p. 329–346, 1 abr. 2024.

YAN, H.; LYU, H.; OTGON, O.; LU, J.; PENG, D.; ZHU, Y.; JIANG, J. Five new flavonoids and their pharmacological activities from *Iris tenuifolia* Pall. **Fitoterapia**, v. 176, p. 106022, 1 jul. 2024.

YI, L.; DONG, N.; YUN, Y.; DENG, B.; REN, D.; LIU, S.; LIANG, Y. Chemometric methods in data processing of mass spectrometry-based metabolomics: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 914, p. 17-34, 2016.

ZHENGXIONG, C.; HUIZHU, H.; CHENGRUI, W.; YUHUI, L.; JIANMI, D.; SANKAWA, U.; NOGUCHI, H.; IITAKA, YHEN et al. Hongconin, a new naphthalene derivative from Hong-Cong, the rhizome of *Eleutherine ameicana* Merr. et Heyne (Iridaceae). **Chemical and pharmaceutical bulletin**, v. 34, n. 7, p. 2743-2746, 1986.

ZHUANG, W.-B.; LI, Y.-H.; SHU, X.-C.; PU, Y.-T.; WANG, X.-J.; WANG, T.; WANG, Z. The classification, molecular structure and biological biosynthesis of flavonoids, and their roles in biotic and abiotic stresses. **Molecules**, v. 28, n. 8, p. 3599, jan. 2023.